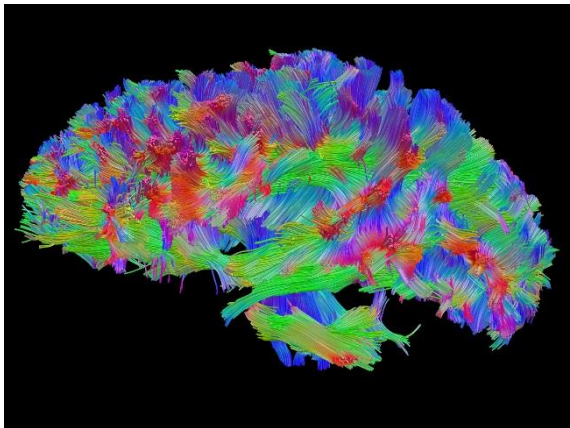


주간 뇌 연구 동향

2016-06-24



한국뇌연구원
뇌연구정책센터

01. 국내외 뇌 연구 학술 동향

1. 뇌 속 타우 단백질 확산을 증가시키는 신경 활성화

Neuronal activity enhances tau propagation and tau pathology *in vivo*

Jessica W Wu¹, Syed A Hussaini^{1,2}, Isle M Bastille¹, Gustavo A Rodriguez¹, Ana Mrejeru³, Kelly Rilett¹, David W Sanders⁴, Casey Cook⁵, Hongjun Fu¹, Rick A C M Boonen¹, Mathieu Herman¹, Eden Nahmani¹, Sheina Emrani¹, Y Helen Figueroa¹, Marc I Diamond⁴, Catherine L Clelland¹, Selina Wray⁶ & Karen E Duff^{1,2,7}

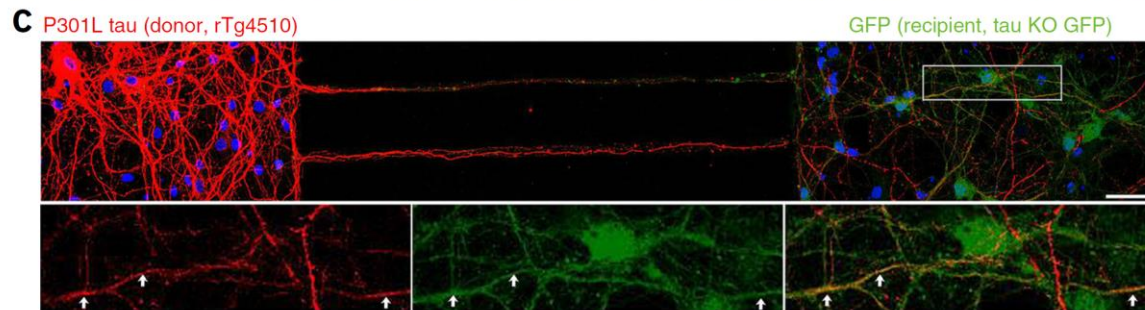
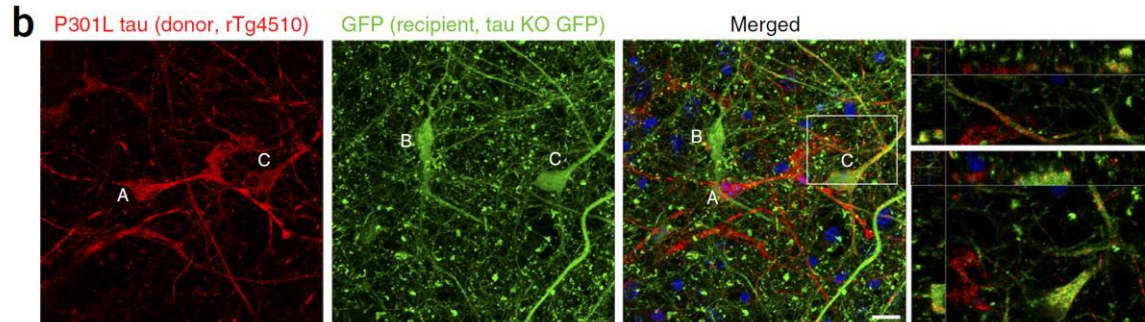
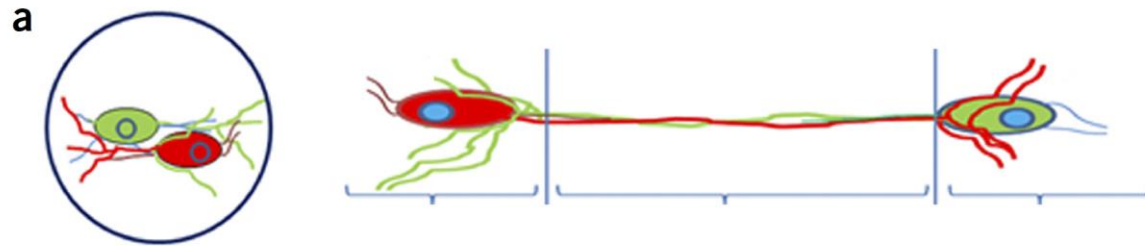
Nature Neuroscience
Published online 20 June 2016

- 타우 단백질은 뇌 속 신경세포간 전달이 될 수 있으며, 알츠하이머 병 환자 뇌에서 관찰되는 타우병증의 점진적 확산도 이러한 타우 단백질의 확산 예로 간주되어짐. 미국 콜럼비아대 Karen E Duff 박사 연구팀은 공여(donor) 세포로부터 방출된 타우 단백질이 수용(recipient) 세포로 매개물을 통해 전달될 수 있음을 보여줌으로써, 적어도 타우 단백질이 전달될 수 있는 하나의 메커니즘은 세포 외 공간을 통해 일어나는 것임을 제시해줌
- 게다가, 신경 활성화는 타우 단백질 분비를 조절하는 것으로 알려져 있지만, 신경 활성화가 타우 병리에 미치는 영향에 대해서는 알려져 있지 않음. 연구팀은 광유전학적 기법 및 화학유전체적(chemogenetic) 방법을 이용하여 증가된 신경 활성화가 생체 밖에서 타우 방출을 자극하여 생체 내에서 타우 병리를 악화시키는 것을 보여줌
- 이러한 연구결과는 알츠하이머 병과 다른 퇴행성 신경질환에 대한 발병기전과 치료 전략에 대한 함의(implication)를 가짐

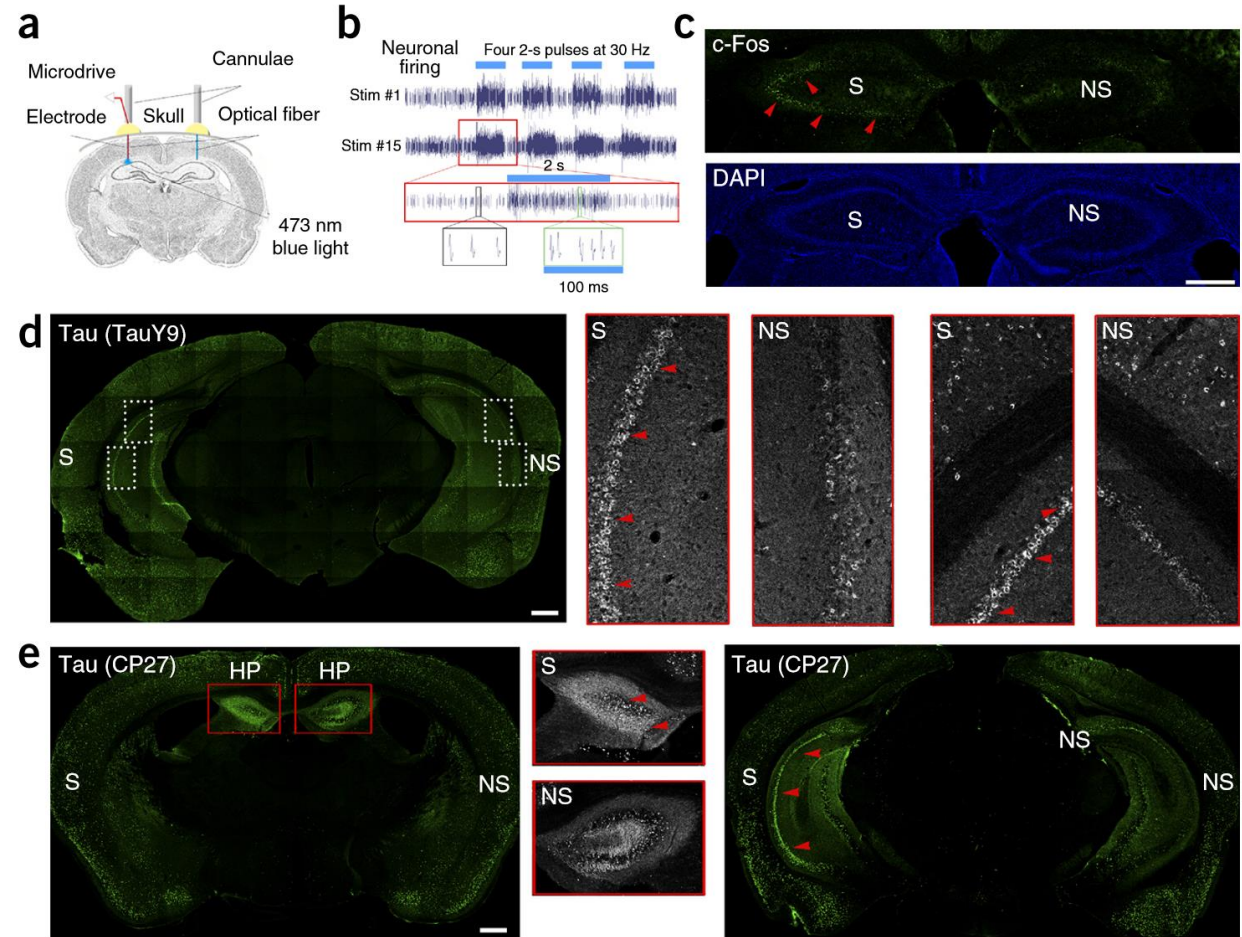
01. 국내외 뇌 연구 학술 동향

1. 뇌 속 타우 단백질 확산을 증가시키는 신경 활성화 (계속)

- Endogenously generated hTau can transfer from cell to cell.



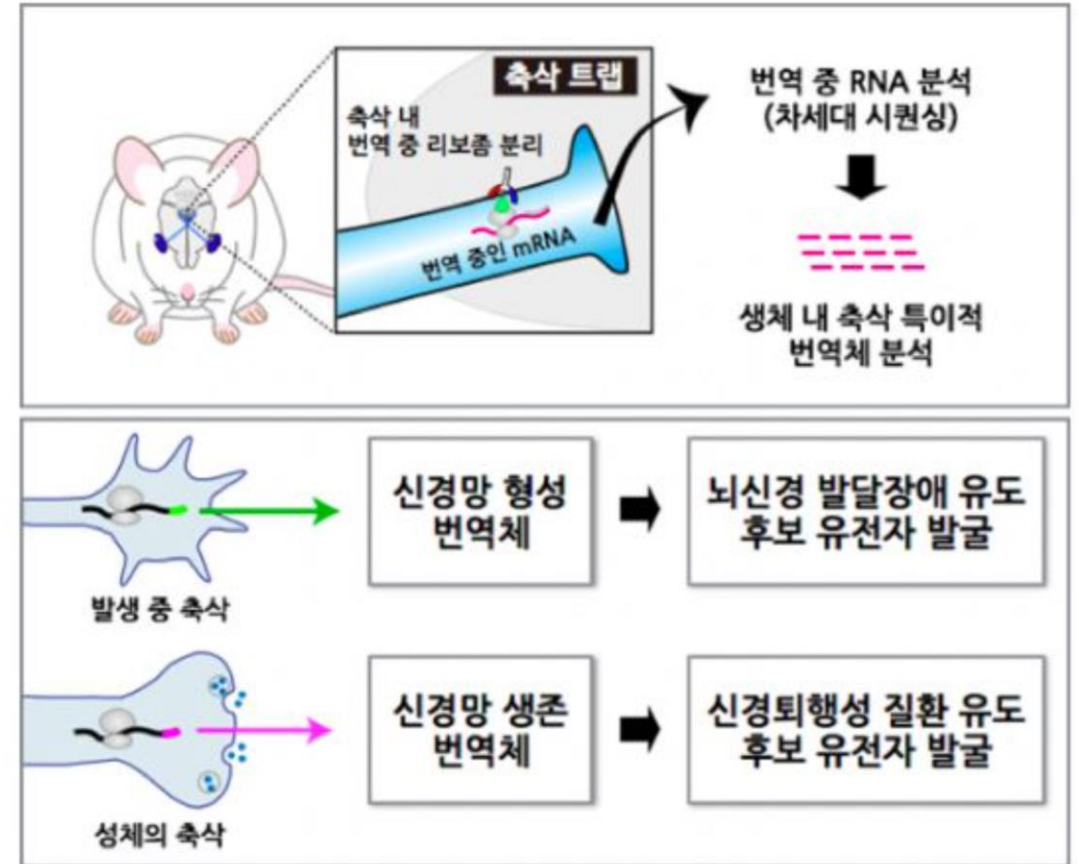
- Optogenetically induced increased neuronal activity exacerbates tau pathology in the hippocampus.



01. 국내외 뇌 연구 학술 동향

2. 뇌신경망 메커니즘 첫 규명..."자폐증·루게릭병 치료 전기" 정호성 연대의대 교수팀 발견, 출처 : ZDNet Korea

- 미래창조과학부는 국내 연구진이 뇌신경망을 형성하고 유지하는 새로운 기전을 세계 최초로 발견, 자폐증, 루게릭병과 같은 뇌질환 치료법 개발에 새로운 전기를 마련했다고 19일 밝혔다
- 전기회로에서 전선을 통해 정보가 전달되듯 신경세포는 긴 축삭을 통해 다른 세포에 정보를 전달하는데, 뇌가 정상적으로 기능을 수행하려면 뇌의 발생 과정에서 축삭의 말단이 정확하게 연결을 맺고 한 번 맺은 연결이 평생 유지되는 것이 중요하다
- 최근까지 뇌신경망의 형성 및 유지를 위해 필요한 단백질은 모두 세포체(세포의 몸통)에서 합성된 후 축삭으로 수송된다고 생각돼 왔다. 연구진은 이번 연구로 축삭이 자체적으로 말단에 저장된 RNA를 번역해 단백질을 합성할 수 있다는 사실을 밝혀냈다
- 정호성교수 연구팀(연세대 의대)과 영국 캠브리지대 크리스틴 홀트 교수 연구팀은 축삭말단에서 번역되는 RNA를 분리해 염기서열을 분석하는 기술인 축삭트랩(axon-TRAP) 기술을 개발해 국소적으로 합성되는 단백질의 정보를 분석했다. 분석 결과, 발생과정 중에는 시냅스(신경세포간의 연결)형성을 조절하는 단백질들이 합성되며, 발생이 끝난 성체의 축삭에서는 시냅스의 기능 유지와 축삭 생존에 필요한 단백질들이 합성된다는 사실을 밝혀냈다



축삭 트랩기술을 이용하여 얻어낸 축삭 특이적 번역체의 분석은 나아가서 뇌신경발달 장애나 신경퇴행성 질환을 이해하는데 도움을 줄 것으로 기대된다.

01. 국내외 뇌 연구 학술 동향

2. 뇌신경망 메커니즘 첫 규명..."자폐증·루게릭병 치료 전기" (계속)

- 연구를 주도한 정호성 교수는 "지금까지 사람의 RNA조절인자에 돌연변이가 생겼을 경우 자폐증과 같은 신경발달장애나 루게릭병같은 퇴행성 질환이 유도되는지 알 수 없었는데, 본 연구를 통해 그 원인을 새로운 각도에서 바라봄으로써 새로운 치료법을 개발하는데 기여할 수 있을 것으로 기대한다"고 연구개발 의의를 강조했다
- 이번 연구는 미래창조과학부의 바이오·의료기술개발사업, 뇌과학원천기술개발사업의 지원을 받아 수행됐다. 정호성교수 연구팀과 영국 캠브리지대 크리스틴 홀트교수 연구팀은 "마우스 모델에서 축삭 말단 내 국소적 번역을 통한 신경망 형성 및 유지 기전에 대한 연구결과"를 생명과학분야의 권위 있는 학술지인 셀지 6월 30일자에 게재할 예정이다

01. 국내외 뇌 연구 학술 동향

3. 대뇌 피질은 사람마다 다르다 美연구진 3200개 단일 뇌세포 비교 분석, 출처 : 사이언스타임즈

- 과학자들은 그동안 인체 뇌 속의 대뇌피질은 모든 사람이 거의 비슷할 것이라는 생각을 해 왔다. 그러나 사람마다 얼굴이 다르듯 사람 뇌 속의 대뇌피질도 모양과 밀도, 유전자에 따라 만들어지는 단백질 등이 저마다 특성이 다른 것으로 밝혀졌다
- 미국 스크립스 연구소(TSRI)와 캘리포니아 샌디에고 대학(UC San Diego), 유전자 분석회사인 일루미나(Illumina)사 연구원들은 처음으로 단일 뉴런(신경세포)의 전사체(轉寫體, transcriptomes)를 대규모로 분석 평가해내는 성과를 거뒀다. 이번 연구 결과 인체 뇌세포가 DNA로부터 유전정보를 RNA로 전사해 단백질을 만들어내는데 사용하는 분자들에 놀랄 만한 다양성이 존재한다는 것이 확인됐다
- 연구팀은 인체 뇌에서 분리한 단일 신경세포 핵들에 대한 분석을 통해 사고와 인지능력 등을 담당하는 대뇌 피질 회백질에서 16개의 뉴런 아형(亞型)을 분류했다
- 연구를 이끈 TSRI 신경과학자인 제럴드 춘(Jerold Chun) 교수는 “매우 성공적인 협동연구를 통해 정상적인 뇌는 물론 알츠하이머병이나 파킨슨병, 루게릭병과 우울증 같은 뇌질환 이해에 도움을 줄 수 있는 엄청난 양의 전사체 다양성을 발견했다”고 말했다. 이번 연구는 과학저널 ‘사이언스’(Science) 24일자에 소개됐다
- 대뇌피질 부분은 세포 모양과 밀도가 달라 현미경으로 볼 때 다르게 나타난다. 이들 세포들은 여러 피질층과, 피질의 여러 부위를 구성하며 기능적 역할을 하는 좀더 큰 부위인 ‘브로드만 영역(Brodmann Areas)’을 형성한다. 그러나 대부분의 연구자들은 뇌 연구에서 뉴런들을 일관된 하나의 그룹으로 취급해 왔다. 춘 교수는 “여러 연구자들이 작은 뇌 조각 하나에서 얻은 정보를 가지고 뇌 전체에 적용이 가능하다고 생각해 왔다”고 말했다
- 그러나 뇌는 인체의 다른 장기와는 다르다는 게 춘 교수의 설명이다. 각 개별 뇌세포는 고유의 특성을 가지고 있다는 생각이 학계에서 점차 늘어나고 있고, 대뇌 피질 영역 사이에서 현미경으로 나타나는 차이- 예를 들면 표현된 유전자나 혹은 DNA 코드를 핵 밖으로 복제해서 세포가 어떤 단백질을 만들 것인가를 결정하는 메신저 RNA에서의 차이는 고유의 전사체적 차별성을 반영할 것이라는 가능성이 제기돼 왔다
- 연구팀은 이 같은 다양성을 더 잘 이해하기 위해 인체 대뇌피질의 6개 브로드만 영역에서 이전에 발표된 것보다 10배가 더 많은 3200개 이상의 단일 인체 뉴런을 분석했다

01. 국내외 뇌 연구 학술 동향

3. 대뇌 피질은 사람마다 다르다 (계속)

개별 뉴런에 엄청나게 많은 분자적 이질성 존재

- 새로 개발된 도구를 이용해 유전물질이 모여있는 개별 신경세포 핵들을 분리하고 서열을 매긴 후 각 핵 안에 있는 미량의 mRNA를 판독한 결과 16개 뉴런 유형이 다양한 조합으로 피질층과 브로드만 영역에 무리지어 모여있는 것이 확인됐다. 이것은 이 영역들이 왜 다르게 보이고 기능도 다른가를 설명해 준다
- 뉴런들은 예상했던 대로 많은 유사성을 보여주었으나 각 뉴런의 전사체 정보에는 차이점도 많았다. 이것은 단일 뉴런들이 공유하는 점도 많지만 동시에 세포 기능에서 차이점을 나타내는 고유한 특성을 가지고 있다는 것을 나타내준다
- 논문 제1저자의 한 사람인 그웬돌린 케이저(Gwendolyn E. Kaeser) UC 샌디에고대 생의학과 대학원생은 “우리는 실제로 인체 뇌의 단일 뉴런에서 엄청나게 많은 분자적 이질성을 지적해 낼 수 있다”고 말했다

특정부위에서 생성되는 억제성 뉴런이 질병과 관련

- 흥미롭게도 유전자 발현에서 나타나는 이 같은 몇몇 차이점은 출생 전에 이루어지는 초기의 뇌 발달에서 뿌리를 찾아볼 수 있다. 연구팀은 몇몇 뉴런들에서 이 신경세포들이 신경절 돌기로 불리는 태아 뇌의 특정 부위에서 유래됐음을 보여주는 표지자를 발견했다. 이 특정부위는 대뇌피질을 형성하는 억제성 뉴런(inhibitory neurons)들을 생성하며, 이 신경세포들이 뇌 질환 발생과 특별한 연관이 있는 것으로 보고 있다
- 단일 뉴런의 전사체가 어마어마하게 다양하다는 사실은 춘 교수와 다른 연구자들이 이전 연구를 통해 개별 뇌세포의 유전체(DNA)는 세포마다 다를 수 있다는 사실을 밝혀냄으로써 미리 예견돼 왔다. 연구팀은 앞으로 단일 뉴런의 DNA와 mRNA가 다른 뉴런들과 뉴런 그룹, 인체 뇌들 사이에서 어떻게 다른가 그리고 이들이 스트레스나 약물 혹은 질병 같은 요인들에 의해 어떤 영향을 받는가를 조사할 계획이다

01. 국내외 뇌 연구 학술 동향

4. 우울증 환자 자살시도 뇌속 원인 규명 "전두엽·변연계 연결기능 약화 때문", 출처 : e-헬스통신

- 국내 연구진이 우울증 환자들이 자살을 시도하는 원인을 밝혀내 주목받고 있다
- 삼성서울병원은 최근 원내 정신건강의학과 전홍진 교수가 고려대학교, 하버드의대팀과 함께 자살할 생각을 하는 우울증 환자와 그렇지 않은 우울증 환자의 '뇌 영상 및 뇌 유래 신경영양인자'를 분석한 결과 우울증 환자의 자살에 영향을 미치는 뇌 속 주요 원인을 밝혀냈다고 21일 밝혔다
- 우울증은 전체적인 뇌 기능을 저하하는데 특히 전두엽과 변연계의 기능에 나쁜 영향을 미친다. 주로 전두엽은 판단, 사고, 계획, 억제 등의 기능을 한다. 뇌 깊은 안쪽에 있는 변연계는 인간의 기본적인 본능을 비롯해 충동, 수면, 섭식, 기억을 관장하는 역할을 한다. 따라서 우울증이 오면 전두엽 기능이 떨어져 기분이 우울해지면서 삶의 의욕과 집중력이 떨어지게 된다. 변연계 기능 저하 역시 불면증, 식욕저하, 감정 기복 등을 유발해 정상적인 사회생활을 방해한다
- 연구진은 우울증 환자에게 자살 생각이 발생하면 변연계가 흥분된다는 사실을 자기공명촬영(MRI)을 통해 밝혀냈다. 연구팀에 따르면 특히 변연계는 분노, 화, 불안 등 부정적인 증상이 있을 때 흥분되며 과거에 겪은 트라우마가 떠올라도 비슷한 증상을 보인다
- 문제는 변연계가 흥분했을 때 우울증 환자의 경우 이를 적절히 조절해야 하는 전두엽이 제 기능을 발휘하지 못하기 때문에 결국 자살과 같은 극단적인 선택까지 이어지는 경우가 발생한다는 점이다
- 특히 이번 연구에서는 전두엽과 변연계 간의 연결기능이 줄어들수록 자살 생각이 더 증가한다는 사실까지 확인됐다
- 전 교수는 "어린 시절의 트라우마, 알코올, 약물 오남용, 분노, 화병 등으로도 충분히 우울증이 발생하고, 자살 생각이 들 수 있는 만큼 평소 관리가 필요하다"고 말했다. 그는 이어 "우울증 환자의 자살률을 낮추기 위해서는 질환을 조기에 신속하고, 객관적으로 선별해 관리할 수 있는 시스템 구축이 필요한 시점"이라고 조언했다
- 한편 이번 연구는 최근 미국 정신의학회지 'Translational Psychiatry'에 게재됐다

01. 국내외 뇌 연구 학술 동향

5. "치매환자, 맞춤형 복합치료로 기억력 회복" 출처 : e-헬스통신

- 알츠하이머 치매는 환자 맞춤형 복합치료 프로그램으로 손상된 기억력을 회복시킬 수 있다는 연구결과가 나왔다
- 미국 버크 노화연구소(Buck Institute for Research on Aging)와 로스앤젤레스 캘리포니아 대학 이스턴 신경퇴행질환연구실(Easton Laboratories for Neurodegeneration Disease Research)의 공동연구팀은 치매 직전 단계인 경도인지장애(MCI) 또는 치매 진단을 받은 10명의 손상된 기억력을 식습관·생활방식 개선과 약물투여 등이 포함된 복합치료 프로그램으로 회복시키는 데 성공했다고 영국의 데일리 메일 인터넷판과 온라인 정신건강 전문지 사이키 센트럴(PsychCentral)이 18일 보도했다
- 이들은 모두 몇 달 안에 놀라울 정도로 기억력이 회복되고 일부는 2년 넘게 계속 기억력이 더 좋아지고 있다고 연구를 주도한 버크 노화연구소의 데일 브레디센 박사는 밝혔다
- 일부 환자는 인지기능 테스트 결과 기억력이 비정상에서 정상으로 되돌아왔다
- 이 치료 프로그램은 식습관 개선, 뇌 자극, 운동, 수면 최적화, 특수 약물, 비타민 등 36개 항목으로 구성된 복합 치료법이라고 브레디센 박사는 설명했다
- 환자 한 사람 한 사람마다 폭넓은 테스트를 통해 각자에게 가장 적합하다고 판단되는 것으로 구성한 개인별 맞춤 프로그램이라고 그는 강조했다
- 참가환자들은 맞춤형 프로그램을 100% 이행하지는 못했다. 특히 달라진 식사와 생활습관 그리고 매일 먹어야 하는 여러가지 약의 복용을 어려워했다
- 그러나 이 치료 프로그램이 가져온 가장 큰 '부작용'은 건강과 체질량지수(BMI) 개선이라고 브레디센 박사는 밝혔다
- 69세의 한 사업가는 11년 동안 계속해서 떨어져 가는 기억력 때문에 결국 사업을 접었지만, 이 복합 프로그램을 시작한 후 6개월 만에 기억력이 회복되면서 22개월 후에는 사업을 다시 시작했다

01. 국내외 뇌 연구 학술 동향

5. "치매환자, 맞춤형 복합치료로 기억력 회복" (계속)

- 66세의 한 전문직업인은 이 프로그램에 참가한지 10개월 만에 뇌의 기억 중추인 해마의 용적이 12% 증가했다
- 이 결과는 치매가 돌이킬 수 없는 병이 아니며 회복이 가능할 수 있음을 보여주는 것이라고 브레디센 박사는 지적했다
- 지금까지 개발된 그 어떤 약도 치매의 진행을 멎게 하거나 지연시키지는 못했다
- 참가 환자들은 1명만 제외하고 모두 알츠하이머 치매의 유전적 위험인자인 APOE4 변이유전자를 최소한 1카피 지니고 있었다
- 이 중 5명은 APOE4 2카피를 가지고 있었다. 이 변이유전자를 2카피 지닌 사람은 치매 위험이 10~12배 높아진다
- 알츠하이머 치매 환자의 65%는 APOE4 유전자를 지니고 있다
- 브레디센 박사는 이 결과는 '매우 고무적'이지만 어디까지나 일화성(anecdotal) 효과이기 때문에 확실한 증거를 얻기 위해서는 더 많은 환자들을 대상으로 하는 대조군이 설정된 임상시험이 필요하다고 말했다
- 현재 이러한 임상시험 계획이 진행되고 있다고 그는 밝혔다
- 그는 치매 치료 복합 프로그램을 상세히 설명한 '브레디센 요법'(The Bredesen Protocol)이란 책을 썼다. 이 책은 내년 5월 펭귄 랜덤 하우스 출판사에서 출간될 예정이다
- 이 연구결과는 '노화'(Aging) 최신호에 발표됐다

01. 국내외 뇌 연구 학술 동향

6. 항콜린제 원인 치매는 아세틸콜린 부족 탓 출처 : 메디칼트리뷴

- 알레르기약, 수면제 성분으로 많이 사용되는 항콜린제가 장기 복용시 치매 위험을 높일 수 있다는 지적이 제기된 가운데 그 원인이 규명됐다
- 캐나다 웨스턴대학 마르코 프라도(Marco A. M. Prado) 교수는 쥐 실험결과 아세틸콜린 결핍이 치매를 촉진시킨다는 사실을 규명했다고 Cerebral Cortex에 발표했다
- 신경전달물질인 아세틸콜린은 알츠하이머질환에 영향을 준다고 알려져 있다. 교수는 쥐에게 아세틸콜린을 차단시켜 항콜린제 복용시킨 것과 유사한 상태를 만들자 치매와 유사한 증상이 나타난다는 사실을 발견했다
- 또한 아세틸콜린을 장기간 차단시키자 노년기에 뇌세포 사멸로 인한 기억력 감소 현상이 발생한다는 사실도 확인했다
- 프라도 교수는 "아세틸콜린의 결핍을 방지한다면 치매위험을 줄일 수 있을 것"이라고 설명했다

02. 과학 기술 정책 및 산업 동향

1. [일본] 파킨슨 질환 모델 GM원숭이 개발 성공 출처 : 한국바이오안전성정보센터

원문 : <https://www.newscientist.com/article/mg23030784-200-first-monkey-model-of-parkinsons/>

- 일본 게이오기주쿠 의과대학(Keio University School of Medicine) 연구자들이 세계 최초로 파킨슨병을 갖도록 마모셋(marmoset) 원숭이를 유전자변형하는데 성공했다고 보고했다. 이번 연구 프로젝트에서는 알츠하이머나 다른 운동 뉴런 질환을 보여주는 원숭이 모델도 개발하고 있다
- 연구팀은 마모셋 원숭이들을 SNCA라는 파킨슨병에 연관된 사람의 돌연변이 유전자 복제본을 갖도록 변형시켰다고 한다. 이 유전자에 이상이 발생하면 알파-시누클레인(alpha-synuclein)으로 불리는 단백질이 뇌에 축적되어서 운동 기능에 핵심적인 화학물질인 도파민(dopamine)을 만드는 뇌세포가 교란되고 사멸되게 된다
- 현재 뇌 연구의 주류를 차지하고 있는 마우스, 초파리, 선충과 비교하여 영장류는 인간의 뇌와 더욱 유사하다. 예를 들어, 특히 마모셋 원숭이의 경우 배우자를 하나만 갖고, 새끼를 여럿 낳으며, 서로 눈도 맞춘다. 유럽과 미국에서는 공공 지원의 부족 때문에 영장류 연구가 제한적이다. 이들 국가들의 신경학적 연구의 대부분은 마우스를 대상으로 하고 있지만 연구 범위에 제한이 발생하고 있다. 예를 들어서 알츠하이머 증상을 갖는 마우스 모델에서 효과를 나타낸 수백 종의 물질들이 있었지만, 이들을 사람들에게 투여했을 때에는 모두 완전 실패했다고 한다

First monkey genetically engineered to have Parkinson's created



Primate brains are similar to ours
Getty Images

02. 과학 기술 정책 및 산업 동향

1. [일본] 파킨슨 질환 모델 GM원숭이 개발 성공 (계속)

- 유전자 변형된 마모셋 원숭이는 태어난 지 3년 만에 사람과 동일한 형태의 파킨슨병 증상이 발생했다. 이들 증상으로 첫째 수면 장애의 조짐이 있었으며, 다음 해에는 이들의 뇌간(brain stem)에 루이체(Lewy body)로 알려진 알파-시뉴클레인 연관 소구체(globule)가 나타났다. 3년차에 마모셋 원숭이들은 파킨슨병과 연관된 특징적인 떨림 현상을 나타내기 시작했다. 이들 마모셋 원숭이들이 파킨슨병 환자와 얼마나 유사한 증상을 보이는지를 확인하는 추가 증거로서 연구팀의 Hideyuki Okano 박사는 도파민이 부족한 파킨슨병 환자들에게 투여되는 약물인 L-DOPA를 투여하자 떨린 증상이 경감되는 것도 입증했다
- Okano 박사는 “파킨슨병이 발생한 살아있는 사람에게 어떤 일이 발생하는지를 조사하는 것은 매우 어렵다. 때문에 이들의 뇌 회로에 대한 지식은 대부분이 확인되지 못했다. 우리는 이들 증상의 발생을 예측하는 길을 찾고 질병의 진행을 늦추는 약물을 개발하기를 희망한다.”라고 밝혔다. 그의 연구팀은 마모셋 원숭이 모델에서 각 단계별로 핵심 신경 회로가 손상되는 것을 규명하기를 희망하고 있다고 한다



감사합니다