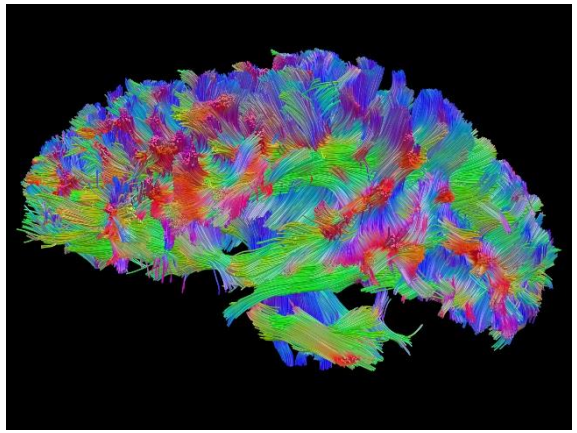
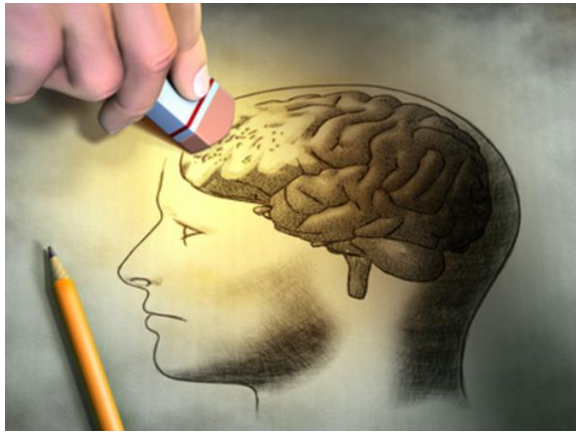
주간 뇌 연구 동향

2016-07-08





한국뇌연구원
KBRI Korea Brain Research Institute
뇌연구정책센터

01. 국내외 뇌 연구 학술 동향

1. ALS의 새 치료타깃-HIPK2

Activation of HIPK2 Promotes ER Stress-Mediated Neurodegeneration in Amyotrophic Lateral Sclerosis

Sebum Lee,[1] Yulei Shang,[1] Stephanie A. Redmond,[2,3] Anatoly Urisman,[1] Amy A. Tang,[1] Kathy H. Li,[4] Alma L. Burlingame,[4] Ryan A. Pak,[1] Ana Jovičić,[5] Aaron D. Gitler,[5] Jinhua Wang,[6] Nathanael S. Gray,[6] William W. Seeley,[1,2] Teepu Siddique,[7] Eileen H. Bigio,[8] Virginia M.-Y. Lee,[9] John Q. Trojanowski,[9] Jonah R. Chan,[2,3] and Eric J. Huang[1,2,3,10,*]

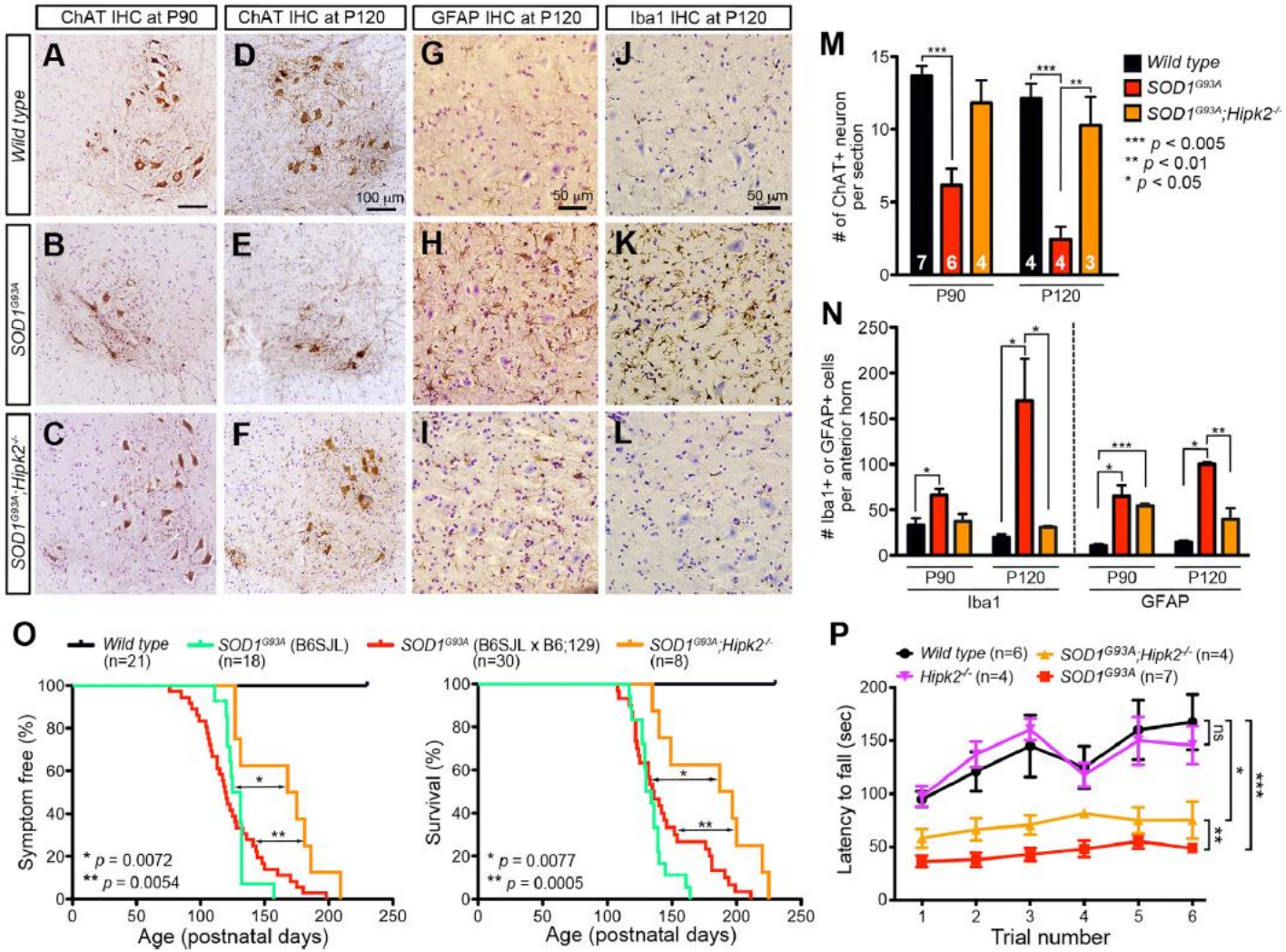
Neuron 91
41–55, July 6, 2016

- 근위축성측삭경화증 (ALS) 등 많은 신경 퇴행성 질환에서 관찰되는 잘못 접힌 단백질들의 지속적인 축적은 소포체 (ER) 스트레스를 일으킴

- **미국 UCSF Eric J. Huang 박사 연구팀**은 IRE1α-ASK1-JNK 경로를 통한 **ER 스트레스 유도 세포사멸 촉진자로서 HIPK2(homeodomain interacting protein kinase 2)를 규명**함. tunicamycin 또는 $SOD1^{G93A}$에 의해 유도되는 ER 스트레스는 HIPK2 키나제 도메인의 활성화 루프내에 잘 보존되는 세린과 트레오닌 잔기(S359/T360)를 인산화시켜 HIPK2를 활성화시킴. *$SOD1^{G93A}$* 쥐에서 HIPK2의 손실은 질환 발병 지연, 척추 운동 뉴런의 세포사멸 감소, 신경교 병리의 완화 및 세포 생존 개선의 결과를 보여줌. 흥미롭게도, HIPK2 활성화는 *NEFH-tTA/tetO*-hTDP-43ΔNLS 쥐, 산발적 ALS 쥐 및 *C9ORF72* ALS 쥐에서 TDP-43 단백질질환(proteinopathy)과 양의 상관 관계를 나타내었으며, HIPK2 키나제 활성 차단은 TDP-43 세포독성으로부터 운동뉴런을 보호하였음. 이러한 연구결과는 ER 스트레스에 의해 매개되는 신경 퇴행에서 새로운 HIPK2 활성화의 역할과 ALS에 대한 바이오 마커와 치료 타깃으로서 HIPK2의 잠재적 역할을 보여줌

01. 국내외 뇌 연구 학술 동향

1. ALS의 새 치료타깃-HIPK2 (계속)



HIPK2 Deletion in SOD1^{G93A} Mice Attenuates Neurodegeneration, Delays Disease Onset, Prolongs Survival, and Improves Motor Functions

(A–F) Immunostaining of ChAT+ neurons in the cervical spinal cord of wild-type, SOD1^{G93A}, and SOD1^{G93A}; Hipk2$^{-/-}$ mice at P90 and P120.

(G–L) Immunostaining for GFAP+ astrocytes and Iba1+ microglia in wild-type, SOD1^{G93A}, and SOD1^{G93A}; Hipk2$^{-/-}$ mice at P120.

(M and N) Number of ChAT+ motor neurons, GFAP+ astrocytes, and Iba1+ microglia in wild-type; SOD1^{G93A}; and SOD1^{G93A}; Hipk2$^{-/-}$ mice at P90 and P120.

(O) Kaplan–Meier analyses of disease onset and survival in wild-type, SOD1^{G93A} mice (B6SJL), SOD1^{G93A} (B6SJL 3 B6;129), and SOD1^{G93A}; Hipk2$^{-/-}$ mice.

(P) Rotarod testing in P120 wild-type, Hipk2$^{-/-}$, SOD1^{G93A}, and SOD1^{G93A}; Hipk2$^{-/-}$ mice.

01. 국내외 뇌 연구 학술 동향

2. 도파민 뉴런을 조정하는 두 가지 모드의 콜린성 신경전달

Segregated cholinergic transmission modulates dopamine neurons integrated in distinct functional circuits

Daniel Dautan[1–3], Albert S Souza[1,8], Icnelia Huerta-Ocampo[1,3], Miguel Valencia[3–5], Maxime Assous[3], Ilana B Witten[6], Karl Deisseroth[7], James M Tepper[3], J Paul Bolam[1], Todor V Gerdjikov[2] & Juan Mena-Segovia[1,3]

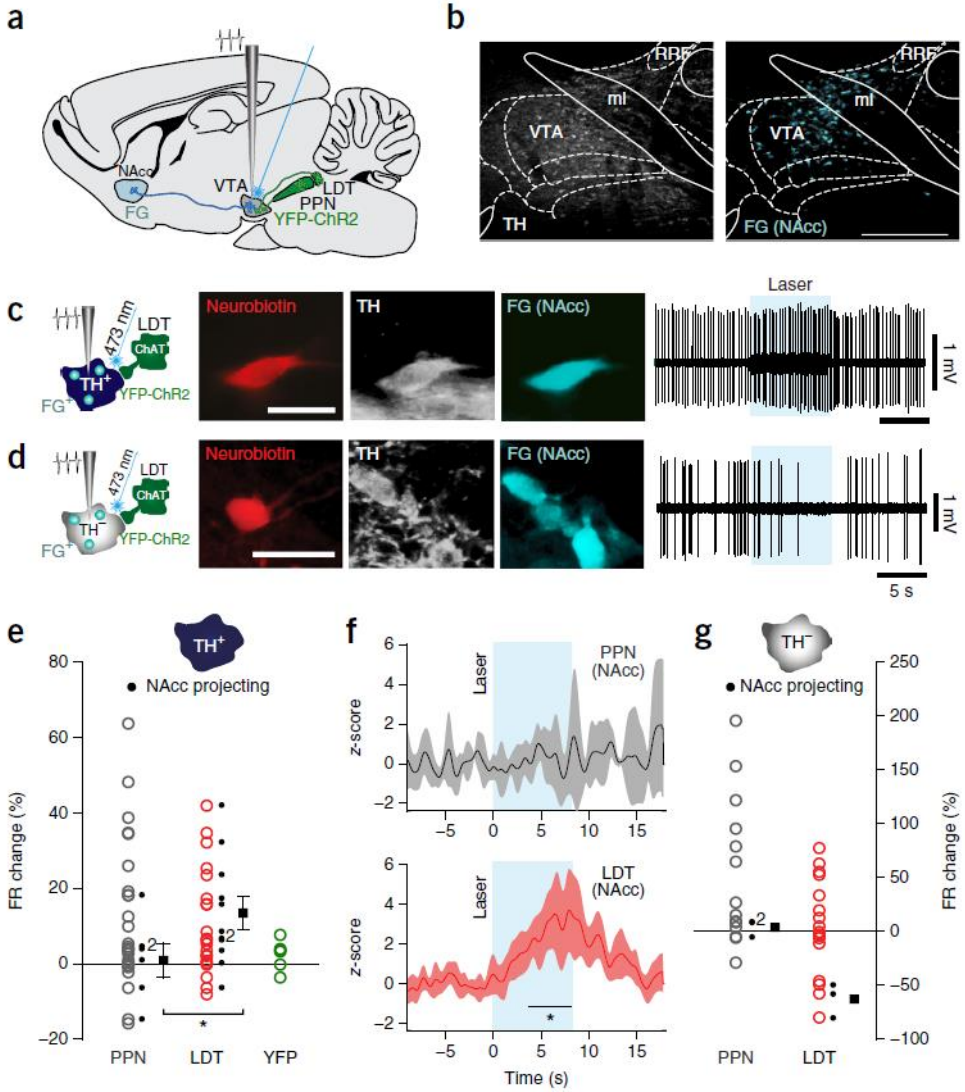
Nature Neuroscience
Published online 27 June 2016

- 복부피개영역 (VTA)에서 도파민 뉴런(Dopamine neuron, DA)은 운동이나 보상 중 하나와 관련있는 뇌간 구조로부터 콜린성 신경자극을 받음. 대뇌각교뇌핵 (pedunculopontine nucleus, PPN)에서의 콜린성 뉴런은 연관/운동 신호를 전달하는 반면에, 외측등쪽피교핵 (laterodorsal tegmental nucleus, LDT)에서의 콜린성 뉴런은 변연계 정보를 전달함

- **미국 Rutgers 대학 Juan Mena-Segovia 박사 연구팀**은 **VTA에 있는 서로 다른 신경 세포 집단에 대해 뇌간 콜린성 신경자극의 영향을 조사하기 위해 광유전학 및 생체 juxtacellular 기록 및 표지법을 사용**함. 연구팀은 LDT 콜린성 축삭이 선택적으로 혐오 자극(aversive stimulation)에 의해 흥분되는 변연계 도파민 뉴런의 발작성(bursting) 활성화를 강화시키는 반면, PPN의 콜린성 축삭은 별개의 기능적 회로에 통합되고, 혐오 자극에 의해 억제되는 VTA 뉴런의 방전(discharge) 특성을 활성화시켜 변경함을 밝힘. 두 구조가 보강(reinforcing) 신호를 전달하지만, 이들은 운동에서 반대 역할을 함. 이러한 연구결과는 콜린성 전송의 두 가지 모드가 VTA에서 작동하고 서로 다른 보상 회로에 관여하는 뉴런을 분리함을 보여줌

01. 국내외 뇌 연구 학술 동향

2. 도파민 뉴런을 조정하는 두 가지 모드의 콜린성 신경전달 (계속)



LDT cholinergic axons preferentially target mesolimbic DA and non-DA VTA neurons.

(a) Schematic of the experimental design. Fluorogold (FG) was injected into the NAcc of ChAT::Cre+ rats that also received a virus injection into the PPN or LDT.

(b) FG-labeled neurons were observed throughout the VTA, most prominently in the dorsal regions.

(c) Example of a FG+ TH+ neuron that was excited by LDT-axon.

(d) Example of a FG+ TH− neuron that was inhibited by LDT axon stimulation. The basal firing rate and action potential duration of mesolimbic neurons was not significantly different to that of neurons that did not contain the tracer.

(e) DA neurons that projected to the NAcc were preferentially excited by the optogenetic stimulation of LDT cholinergic axons. In contrast, PPN-axon stimulation did not activate NAcc-projecting neurons. Control experiments, in which animals were transduced with YFP alone, did not show a response to the laser.

(f) Normalized firing rate of all TH+ NAcc-projecting neurons following PPN or LDT cholinergic axon stimulation. Black line in the bottom panel represents the time points during which response to LDT stimulation was significantly greater than PPN.

(g) Non-DA neurons that projected to the NAcc were inhibited by LDT axon stimulation, but not by PPN axon stimulation.

01. 국내외 뇌 연구 학술 동향

3. 잠자는 동안 뇌는 소리를 어떻게 받아들일까 출처 : 코메디닷컴

- 잠에 빠져있는 동안에도 뇌는 귀를 통해 들어온 소리를 처리할까? 최신 연구에 따르면 잠의 깊이에 따라 소리를 처리하는 방식이 달라진다. 이는 향후 학습에도 응용이 가능할 것으로 보인다

- **프랑스 고등교육기관인 '에콜 노르말 쉬페리외르(Ecole Normale Superieure)' 신경과학과 연구팀**이 최근 **수면단계에 따라 뇌가 외부세계에서 들어온 정보를 어떻게 처리하는지 살폈다**

- 이번 연구결과에 따르면 오후시간 잠깐 자는 낮잠처럼 가벼운 수면에 빠졌을 때는 뇌가 외부에서 들어온 소리를 처리하고 학습한다. 하지만 깊은 잠으로 빠져들수록 상황은 달라진다. **가벼운 잠, 깊은 잠, 꿈꾸는 잠 등 수면단계에 따라 뇌가 소리를 처리하는 방식이 다르다**는 것이다

- 각 수면단계의 차이점을 이해하는 일은 학습효과를 최적화하는 방법을 고안해낼 때 도움이 될 것으로 보인다는 게 연구팀의 견해다. 가령 낮잠에 빠져 나태한 시간을 보낼 때 새로운 것을 학습할 수 있도록 만들 수 있다는 의미다

- 과학자들은 깊은 수면에 빠진 상태에서도 뇌가 외부세계와 완전히 단절되지는 않을 것으로 보고 있다. 진화론적인 관점에서 봤을 때 항상 포식자로부터 도망칠 여지를 마련해둬야 했기 때문일 것이라는 설명이다. 이번 연구팀은 큰 소리나 익숙한 소리 외에도 수면을 취하는 동안 다양한 소리를 처리할 수 있을 것으로 보았다

- 잠에 빠진 사람은 움직이지도 않고 말을 하지도 않지만 뇌전도 신호를 측정하면 뇌 속에서 벌어지는 일은 확인할 수 있다. 연구팀이 이 같은 확인을 해본 결과, 뇌 부위 중 운동피질 영역이 활성화된다는 점을 확인했다. 잠든 상태이기 때문에 실질적인 행동이 촉발되진 않지만 이 부위가 활성화되긴 한다는 것이다

01. 국내외 뇌 연구 학술 동향

3. 잠자는 동안 뇌는 소리를 어떻게 받아들일까 (계속)

- 이를 확인하기 위해 연구팀은 실험참가자들이 가벼운 잠에 빠졌을 때 단어들을 들려줬다. 그러자 실험참가자들의 뇌는 이 단어들을 분류해 적당한 카테고리로 포함시키는 작업을 진행했다. 단 깨어난 이후에는 이 같은 단어를 학습했다는 사실을 인지하지 못했다

- 연구팀은 실험참가자들이 좀 더 깊은 잠에 빠졌을 때도 이 같은 일이 벌어지는지 확인했다. 그 결과, 가벼운 잠에서 깊은 잠으로 전환된 이후로는 더 이상 단어 처리 과정이 일어나지 않았다. 가벼운 잠에서 활성화됐던 뇌 영역이 비활성화된 것이다

- 꿈꾸는 수면단계로 넘어갈 때도 마찬가지였다. 렘 수면단계로 넘어간 사람들의 뇌 역시 단어 처리 과정을 진행하지 않았다. 연구팀은 이 지점을 놀랍게 생각했다. 렘수면을 취하는 동안 일어나는 뇌 활동은 깨어있을 때와 유사한 경향을 보이기 때문이다. 즉 렘수면 상태일 때는 마치 의식이 있는 것 같은 상태를 보이지만 실질적으로는 외부세계에서 들어오는 정보를 차단하는 것으로 보인다는 설명이다

- 이 같은 연구결과를 통해 볼 때 낮잠처럼 가벼운 잠을 잘 때가 학습하기 가장 좋은 수면단계일 것으로 보인다. 비록 잠이 깬 이후에는 단어를 학습했단 사실을 기억하지 못했지만 머릿속 어딘가 분명 그 흔적이 남아있을 것이라는 설명이다. 이번 연구결과는 '신경과학저널(Journal of Neuroscience)'에 발표됐다

01. 국내외 뇌 연구 학술 동향

4. ADHD, 특정유전자 중복이 원인 **'마이크로RNA484' 중복 땐 신경발달장애 유발,** 출처 : 의학신문

日 연구팀 보고

- **기억력이나 침착함이 부족한 주의력결핍과잉행동장애(ADHD) 등 신경발달장애는 특정 유전자가 중복되어 존재하면 유발**하는 것으로 밝혀졌다

- **일본 오사카대 신경과학 야마시타 토시히데 교수**를 비롯한 연구팀은 쥐실험을 통해 이같이 확인하고, 사람에서도 마찬가지로 발병원인으로 작용하는 것으로 추정하고 있다고 밝혔다. 이 유전자를 타깃으로 한 새로운 치료법 개발에 도움을 줄 가능성이 있는 연구성과로 주목된다

- 연구팀에 따르면 염색체의 일부분이 중복되면서 신경발달장애를 유발하는 점은 이미 보고돼 왔지만 자세한 메커니즘은 밝혀지지 않았었다

- 연구팀은 '마이크로RNA484'라는 유전자에 주목했다. 이 유전자가 중복되어 존재하는 쥐를 제작한 결과, 태아기에는 대뇌피질에서 신경세포가 과잉으로 만들어지고, 태어난 후에는 침착하지 못하고 자꾸 돌아다니는 등의 증상을 나타냈다

- 신경세포의 토대가 되는 신경줄기세포는 증식하면서 신경세포를 생성하지만 마이크로RNA484가 중복되면 신경줄기세포에 영향을 끼쳐 이상이 발생하고 신경발달장애를 유발하는 것으로 연구팀은 보고 있다

01. 국내외 뇌 연구 학술 동향

5. "분노조절장애, 뇌 연결조직 결함이 원인" 출처 : e-헬스통신

- **충동적 공격행동을 폭발시키는 분노조절장애(IED: intermittent explosive disorder)는 사회적 행동에 중요한 기능을 담당하는 뇌 부위의 연결상태에 결함이 있기 때문이라는 연구결과**가 나왔다

- **미국 시카고 대학의 로이스 리 정신의학-행동신경과학교수**는 분노조절장애 환자는 감각입력, 언어처리, 사회적 상호작용을 담당하는 뇌 부위들의 연결상태에 결함이 있다는 연구결과를 발표했다고 메디컬 익스프레스가 6일 보도했다

- 분노조절이 안 되는 사람은 정상인 또는 다른 정신장애가 있는 사람에 비해 상세로다발(SLF: superior longitudinal fasciculus)이라고 불리는 뇌의 백질(white matter)이 완전하지 못하고 밀도도 떨어지는 것으로 나타났다고 리 교수는 밝혔다

- 분노조절장애 환자 42명, 정상인 40명, 다른 정신장애가 있는 사람 50명 등 남녀 총 132명(18~55세)을 대상으로 백질의 결합조직 용적과 밀도를 확산텐서영상(DTI: diffusion tensor imaging)으로 측정한 결과 이 같은 사실이 밝혀졌다는 것이다

- SLF는 결정을 내리고 감정을 조절하고 행동이 가져올 결과를 판단하는 뇌 부위인 전두엽과 언어와 감각입력을 처리하는 뇌 부위인 두정엽을 연결하는 조직이다

- SLF는 이를테면 전두엽과 두정엽을 연결하는 '정보고속도로'라고 리 교수는 설명했다

- 사회적 상황을 처리하는 이 고속도로의 연결성이 저하되면 상황을 판단하는 기능이 손상돼 충동적 분노 폭발로 이어질 수 있다고 그는 지적했다

01. 국내외 뇌 연구 학술 동향

5. "분노조절장애, 뇌 연결조직 결함이 원인“ (계속)

- 분노조절장애 환자는 사회적 상황에서 다른 사람의 의도를 오해하기 쉽다. 상대방은 적대적이지 않은데 스스로 그렇다고 잘못된 판단을 내린다
- 정보전달 시스템의 결함 때문에 상대방의 몸짓이나 언어 같은 사회적 상호작용에서 나타나는 정보들을 전체적으로 받아들이지 못하고 상대방이 적대적이라는 생각을 뒷받침하는 정보만 골라서 선택하기 때문이다
- 리 박사에 따르면 정신장애가 있는 사람의 뇌 구조는 정상인과 차이가 있는 경우가 드물다
- 따라서 뇌조직 사이의 연결상태가 중요하며 이를 살펴볼 수 있는 곳이 바로 백질이라고 한다
- 대뇌는 신경세포체로 구성된 겉 부분인 피질과 신경세포를 서로 연결하는 신경 섬유망이 깔린 속 부분인 수질로 이루어져 있는데 피질은 회색을 띠고 있어 회색질(grey matter), 수질은 하얀색을 띠고 있어 백질이라고 불린다
- 이 연구결과는 '신경정신약리학'(Neuropsycholpharmacology) 최신호에 발표됐다

01. 국내외 뇌 연구 학술 동향

6. 美 연구진, 유전자 검사로 알츠하이머 위험 예측 **알츠하이머 유전자 변이 높으면 병 발생 가능성 높아..새 진단법 기대,**

출처 : 사이언스엠디뉴스

- **유전자 검사로 젊은 성인의 알츠하이머 위험을 예측할 수 있다는 새로운 연구결과**가 발표됐다
- 6일(현지시각) 헬스데이뉴스는 Neurology 최신호에 발표된 연구결과를 인용, 이같이 보도했다.
- **미국 Massachusetts General Hospital의 Elizabeth Mormino 박사와 연구진**은 "사고 장애(thinking impairments)는 없지만 알츠하이머 연관 유전자 변이의 수가 많은 사람들은 시간이 지나면서 기억력이 악화되고 기억력과 감정과 연관된 뇌 부분인 해마의 크기가 작아진다. 이는 알츠하이머 유전적 위험이 생애초기 해마에 영향력을 발휘해 나중에 알츠하이머 발생 가능성을 높인다는 것을 암시한다."고 설명했다
- 알츠하이머 연관 유전자 변이가 해마에 주는 영향은 작지만 이들 유전적 변이를 이용하면 알츠하이머 증상이 시작되기 전 알츠하이머 위험이 높은 사람들을 예측하는 데 도움이 될 것이라고 연구진은 말했다
- 연구진은 평균 연령 75세인 치매 환자 166명과 치매가 없는 사람들 1,000여명을 대상으로 이들에게 몇가지의 알츠하이머 유전자 변이가 있는지를 평가했다
- 또한 기억력과 사고력감소, 해마 크기, 병의 진행을 포함한 알츠하이머 마커도 분석했다
- 연구결과 연구시작당시 치매가 없고 알츠하이머 유전적 위험 점수가 높았던 노인들은 기억력악화와 해마 크기가 작은 것과 연관이 있었다
- 3년간의 연구기간동안 알츠하이머 유전적 위험 점수가 높은 노인일수록 기억력 감소, 사고능력 감소, 병의 진행 속도가 빨랐다
- 또한 알츠하이머 유전적 위험 점수는 전체적인 알츠하이머 진행과도 연관이 있었다

01. 국내외 뇌 연구 학술 동향

6. 美 연구진, 유전자 검사로 알츠하이머 위험 예측 (계속)

- 연구시작당시 건강했던 194명 가운데 15명에게 경도 사고 장애나 알츠하이머가 발생했다. 연구시작 당시 경도 사고 장애가 있던 332명 가운데 143명에게 알츠하이머가 발생했다
- 알츠하이머 유전적 위험 점수가 증가할수록 알츠하이머 진행 가능성은 2배 증가했다고 연구진은 말했다
- 연구진은 "젊은 참가자들의 경우 알츠하이머 유전적 위험 점수가 높은 것은 해마 크기가 작은 것과 연관이 있었다. 부모나 형제 자매에게 알츠하이머가 발생했다면 나도 알츠하이머 발생 위험이 높다는 의미다. 이번 연구결과는 알츠하이머의 다양한 위험요소 가운데 유전적인 위험 요소들에 대한 해답을 준다. 이를 바탕으로 앞으로 알츠하이머 위험을 예측하는 유전자 검사 개발이 가능할 것이다."라고 말했다

01. 국내외 뇌 연구 학술 동향

7. 美 연구진, 마리화나 성분으로 알츠하이머 치료 **THC, 알츠하이머 단백질 제거·뇌세포 보호..새 치료법 기대,** 출처 : 사이언스엠디뉴스

- **마리화나 성분 THC가 알츠하이머 치료제로 사용될 수 있다는 새로운 연구결과**가 발표됐다
- 30일(현지시각) 메디컬뉴스투데이는 Aging and Mechanisms of Disease 최신호에 발표된 연구결과를 인용, 이같이 보도했다
- **미국 Salk Institute for Biological Studies의 David Schubert 박사와 연구진**은 "알츠하이머는 베타아밀로이드 단백질이 뇌에 과도하게 쌓여 발생하는 것으로 알려져 있다. 이렇게 쌓인 베타아밀로이드 단백질의 응집체들은 뇌속 신경세포간 의사소통을 방해해 기억력 손실같은 알츠하이머 증상이 나타나는 것이다."라고 말했다
- 연구진은 알츠하이머에 있어 베타 아밀로이드의 역할을 알아보기 위해 연구를 실시했다
- 신경세포를 조작해서 베타 아밀로이드를 많이 생산하도록 만들었더니, 증가한 베타 아밀로이드 생산은 염증성 단백질 발현을 높여, 염증과 뇌세포 사멸을 가져왔다
- 뇌 속 뇌세포에는 지질 분자인 '엔도카나비노이드(Endocannabinoids)'로 활성화되는 수용체가 들어있다. 엔도카나비노이드는 뇌 세포에서 자연적으로 생성되는 것으로 신경 세포 신호 전달을 돕는 역할을 한다
- 그런데 연구진은 '엔도카나비노이드'과 유사한 성분인 tetrahydrocannabinol (THC) 성분이 마리화나에 들어있다는 점을 착안, 이 THC 성분이 뇌세포 사멸을 막을 수 있는지를 알아보고자 연구를 실시했다

01. 국내외 뇌 연구 학술 동향

7. 美 연구진, 마리화나 성분으로 알츠하이머 치료 (계속)

- 연구진은 " 우리는 마리화나 속 THC 성분이 뇌세포 사멸을 막아줄 것으로 생각했다."고 말했다
- 연구진이 베타 아밀로이드를 많이 생산하는 뇌 세포에 THC 성분을 발랐더니 THC 성분이 베타 아밀로이드 수치를 낮춰주고 베타 아밀로이드에 따른 염증 반응을 없애주었다
- 베타 아밀로이드 수치가 낮아지면 염증성 단백질 발현도 감소해, 염증과 뇌세포 사멸이 발생하지 않는다
- 연구진은 " 이번 연구결과는 THC가 베타 아밀로이드에 대항해 뇌세포를 보호해주는 역할을 한다는 것을 보여준다. 이번 연구는 다른 연구로 재확인될 필요가 있다. 우리는 이번 연구결과가 알츠하이머 발병에 있어 베타 아밀로이드의 역할을 규명해, 궁극적으로 새로운 치료법을 가져올 것."고 말했다

01. 국내외 뇌 연구 학술 동향

8. '훈련으로 뇌 활동 조작 가능하다' **흑백 모양을 적색으로 보이도록 무의식적으로 유도,** 출처 : 의학신문

- **사람의 뇌 활동을 훈련으로 조작하는 실험이 성공해, 외상후스트레스장애(PTSD) 등 치료에 활용할 수 있을 전망**이다
- **일본 뇌정보통신융합연구센터를 비롯한 연구팀**은 사람의 뇌 활동을 훈련해 검은색과 흰색의 모양을 빨간색의 모양으로 보도록 조작하는 데 성공하고, 미국 과학 저널 '커런트 바이올로지'(Current Biology) 인터넷판에 연구논문을 발표했다
- 연구팀은 성인 남녀 12명을 대상으로 화면에 나타나는 빨강과 검정 등 섬모양을 봤을 때 뇌가 어떻게 반응하는지를 기능적자기공명영상(fMRI) 등으로 기록했다. 이어 3일간 흑백의 세로 섬과 흑백의 작은 원모양을 화면으로 반복적으로 보여줬다
- 적색부분을 봤을 때의 뇌 활동 패턴을 기록하고, 적색부분을 보지 않아도 봤을 때와 같은 패턴을 무의식적으로 유도하도록 훈련했다. 그 결과 실제로는 빨갛지 않은데 빨갛게 보였다는 대답이 약 70%에 달했다. 5개월 후에도 마찬가지였다
- 매실장아찌를 보면 침이 나오는 현상을 비롯해 해마 등 뇌의 고차적 부분이 다른 정보사이를 연결하는 것으로 알려져 있다. 연구팀은 "이번 기본적인 정보처리를 하고 있는 뇌 영역에서도 정보사이를 연결할 수 있음이 밝혀졌다"라고 설명했다
- 한편 뇌의 활동을 제3자가 의도적으로 바꾸는 일도 불가능하진 않지만, 연구팀은 "fMRI 등 특수한 장치가 필요해 현재로서는 악용되는 경우는 없다"라고 강조했다
- 국제전기통신기초기술연구소와 오사카대는 이 방법을 활용해 PTSD 등을 치료하는 새로운 임상연구를 추진하고 있다고 밝혔다

01. 국내외 뇌 연구 학술 동향

9. 갑상선 이상 있는 임산부 자녀, 조현병 위험 '경고' **갑상선 기능 저하증 있는 임산부 자녀에서 조현병 위험 75% ↑,**

출처 : 메디칼업저버

- **임신 기간에 갑상선 기능 저하증이 있었던 임산부 자녀에서 조현병 위험을 경고한 연구가 발표**됐다
- **핀란드 헬싱키의대 David Gyllenberg 교수팀**에 따르면, 임신 기간에 갑상선 기능 저하증이 있던 여성에서 태어난 자녀는 건강한 여성에서 태어난 자녀 대비 조현병 발병 위험이 75% 더 높았다(Biol Psychiatry 2016;79:962-970)
- 이전 연구에서는 임신 초기 임산부에서 갑상선 결핍이 있으면 태아 뇌 발달에 문제가 생기고, 태아 뇌 손상은 조현병 발병과 관련있다고 확인했다
- 하지만 임산부에서 갑상선 결핍이 자녀에서 조현병 발병과 상관관계가 있는지 증명한 연구는 없었다
- 연구팀은 임신 초기와 중기인 임산부에서 갑상선 결핍이 나타날 경우 자녀에서 조현병이 발병하는지 연구했다
- 먼저 네스티드 환자-대조군 연구인 Finnish Penatal Study of Schizophrenia 자료에서 1983년 이후에 확인된 100만 명 이상의 임산부에 대한 결과를 평가했다
- Finnish Hospital and Outpatient Discharge Register 자료에서는 2009년 전에 조현병 또는 분열정동장애를 진단받은 29세 이하의 자녀 사례를 확인했다
- 총 903쌍이 연구에 포함됐다. 임산부에서는 유리 티록신(fT4)과 갑상선자극호르몬(TSH)을 분석했고, 자녀에서는 조현병이 발병한 경우를 확인했다

01. 국내외 뇌 연구 학술 동향

8. 갑상선 이상 있는 임산부 자녀, 조현병 위험 '경고' (계속)

- 분석 결과, 자녀에서 조현병이 발병한 경우는 fT4가 10% 미만이고 TSH가 정상이었던 저티록신혈증 임산부에서 11.8%, 건강한 임산부에서 8.6%였다
- 저티록신혈증 임산부에서 조현병 자녀가 태어날 위험이 대조군보다 75% 더 높아(OR 1.75; P=0.002) 그 위험이 확연했다
- 또 fT4가 5% 미만이고 TSH가 정상이었던 저티록신혈증 임산부에서도 건강한 대조군 대비 자녀에서 조현병 발병 위험이 62% 더 높았다(6.2% vs 5.0%; OR 1.62; P=0.055)
- 이러한 연관성은 임산부의 정신건강 과거 병력과 자녀의 출생 지역, 임신 기간에 임산부의 흡연 여부 등을 보정한 후에도 유사했다(OR 1.70; P=0.01)
- Gyllenberg 교수는 "임산부에서 저티록신혈증이 태아 뇌 발달에 부정적인 영향을 주는 유전자 발현을 촉진하기 때문일 것"이라며 "향후 분자와 세포 단위에서 갑상선 기능 저하증과 조현병의 연관성을 증명하는 동물실험이 진행돼야 한다"고 정리했다
- 네덜란드 에라스무스 메디컬 센터 Henning Tiemeier 교수는 "저티록신혈증의 주요 원인인 요오드에 대해서는 연관성을 분석하지 않았다"고 연구를 제한하면서 "다른 나라에서도 임산부에서 요오드와 저티록신혈증이 자녀의 조현병 발병에 어느 정도 영향을 주는지 추가 연구를 해야 한다"고 부연했다

02. 과학 기술 정책 및 산업 동향

1. 항체 의약품, 뇌질환 장벽 넘을 수 있을까? 출처 : 바이오스펙테이터

BBB(혈액뇌장벽, Blood-Brain Barrier) 통과여부 관건

- 항체치료제가 처음 제안된 것은 1800년대 말이고, 실제로 제품이 출시된 것은 그로부터 100년이 지나고 나서다. 하지만 시장에 출시된 이후에는 항체의약품이 가지는 다양한 장점으로 인해 시장을 확대해왔으며, 애브비의 자가면역질환 치료제 '휴미라'의 경우 지난해 연 매출이 14조원에 달할 정도로 성장했다. 현재 글로벌 의약품시장에서 매출 상위 블럭버스터 제품의 대부분이 항체치료제다. 다국적 제약사들이 항체치료제 개발에 적극적인 이유도 이 때문이다

- 현재 다양한 질병의 치료제로 항체치료제가 사용되고 있으며, 최근에는 불가능의 영역으로 여겨져왔던 뇌질환에 대한 항체치료제 개발에 대해서도 로슈, 애브비 등 다국적 제약사들이 나서고 있다

- 항체치료제를 이해하려면 우선 우리 몸의 면역기능부터 알아야 한다. 우리 몸은 끊임없이 다양한 외부 물질의 침입을 받는다. 처음 보는 '바이러스 A'가 몸에 들어온다고 생각해 보자. 우리 몸은 어떻게 '바이러스 A'와 싸울까? 다행히 면역계는 선천성 면역이라는 시스템을 가지고 있어서 처음 보는 물질을 알아보고 대항할 수 있는 면역체계를 가지고 있다. 이름 그대로 자연살해 세포(Natural killer cell)가 대표적인 예다

- 면역체계는 여기서 멈추지 않는다. 바이러스가 다시 올 것을 대비해 '바이러스 A'를 기억하고 또 '바이러스 A'만을 공격하는 단백질을 만드는데 그것이 항체다. 즉, 몸 속에 특정 물질만 없앨 수 있는 능력을 갖춘 것이다. 이렇게 항체가 가지는 '특이성' 덕분에 현재 항체 의약품 개발이 뜨거운 사랑을 받는 것이다

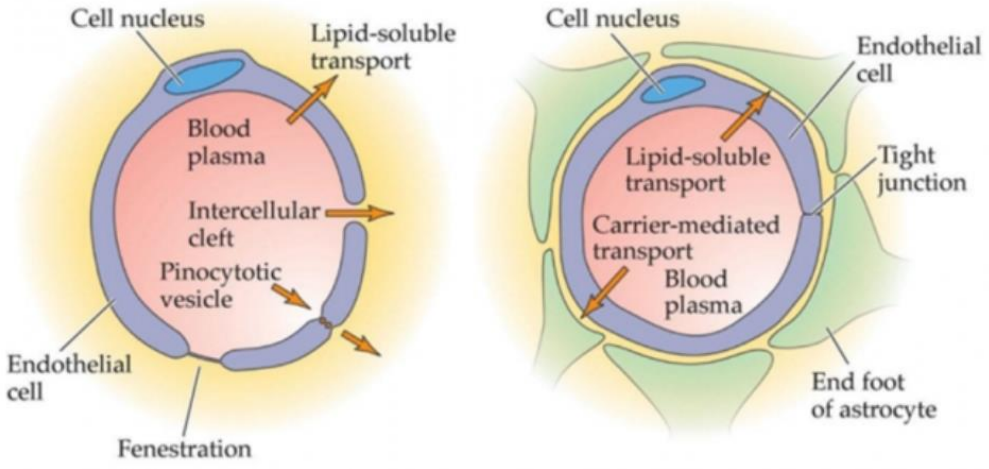
- 유전자 재조합 기술은 단백질을 만드는 설계도를 가지고 있는 유전자를 바꾸는 기술로 유전자를 적당히 조작하면 원하는 단백질을 얻을 수 있다. 이를 항체에 적용하면 놀라운 일이 생긴다. 항체가 '바이러스 A'가 아닌 우리가 원하는 '물질 X'와 결합할 수 있게 된다. 현재 항체 의약품을 가장 활발하게 개발 중인 분야가 항암 치료제인데, 기존 약물의 가장 큰 단점이 정상 세포를 공격하는 것이었다면 항체를 이용한 항암제는 암세포만 특이적으로 죽이게 되는 것이다

02. 과학 기술 정책 및 산업 동향

1. 항체 의약품, 뇌질환 장벽 넘을 수 있을까? (계속)

- **항체 의약품은 다양성, 선택성을 가지며 한 번 주입하면 다른 약에 비해 변하지 않고 몸에 오래 머무는 장점**까지 있다. **항체 의약품이 이렇게 놀라운 기능을 가졌지만, 제조·분리 과정이 까다로워 신약 개발 기간은 평균 10년이 걸리며 1조 원의 돈이 든다는 단점**이 있다. 그럼에도 가장 많이 팔리는 의약품 상위를 대부분 차지하는 블록버스터 제품이 많기 때문에 많은 제약사들이 항체치료제 개발에 적극적으로 나서고 있다

- 그렇다면 **왜 지금까지 뇌 질환을 치료하는 항체 의약품은 없었을까?** 그것은 BBB(혈액뇌장벽, Blood-Brain Barrier) 때문이다. 대부분의 뇌 세포는 재생 능력이 없어 다른 신체 부위에 비해 면역 작용이 활발하지 않다. 대신 BBB라는 탄탄한 1차 장벽을 가지고 있어 에너지원인 포도당을 포함한 선택된 소수의 물질만이 BBB를 통과할 수 있다. 이런 이유로 **뇌를 타깃으로 하는 치료제를 만들 때 BBB 통과 여부가 관건**이다. 파킨슨 치료제인 L-DOPA도 도파민이 BBB를 통과하지 못해 넣어주는 도파민 전구체다



일반적인 혈관(왼쪽)은 한 층의 내피 세포로 이루어져 있지만 BBB는 Astrocytic(성상교세포)가 혈관 벽을 둘러싸고 있는 tight junction(밀착연접)을 이루고 있다(오른쪽)

출처: Drugs, the Brain and Behaviour. Meyer, Jerrold S. & Quenzer, Linda. MA. Sinauer Associates Inc.

02. 과학 기술 정책 및 산업 동향

1. 항체 의약품, 뇌질환 장벽 넘을 수 있을까? (계속)

- 우울증을 예로 들어보면 현재 상용화하고 있는 항우울제 프로작 크기는 300달톤(Dalton, Da) 가량이며 BBB를 통과할 수 있는 최대 크기는 대략 400-500달톤으로 알려져 있다. 반면 항체는 15만달톤 이상의 크기를 가지기 때문에 뇌 질환 치료제로 쓰기에 적절치 않았다

- 이러한 뇌 질환 치료제 시장에 새로운 바람이 불고 있다. 제넨텍은 항체가 BBB를 통과하는 다양한 생명공학적 방법을 모색중인데, 최근 Mark Dennis 제넨텍 엔지니어는 철분을 뇌로 운반하는 단백질인 Transferrin을 이용하여 항체를 뇌 안으로 넣는 기술을 개발했다. 두 가지 물질에 특이성을 갖는 이중특이성 항체(bispecific antibody)는 Transferrin에 붙어 뇌로 들어간 다음 타우 단백질을 억제해 알츠하이머를 치료할 수 있다는 설명이다

- 애브비, 제넨텍을 포함한 글로벌 제약사와 다양한 연구팀들이 뇌 질환을 치료하는 항체 의약품에 도전하고 있다. 애브비는 희귀 신경성 질환 환자 뇌와 알츠하이머 환자 뇌에서 축적되는 타우 단백질을 타깃으로 하는 항체 신약 'C2N-8E12(ABBV-8E12)'으로 작년 FDA 임상 1상에 들어갔다

- 일본 오사카시립대 의학연구과 토미야마 다카미 준교수 연구팀에서는 쥐에서 알츠하이머 초기에 쌓이는 아밀로이드 베타(β-amyloid)를 억제할 경우 치매 증상이 완화되는 연구결과를 발표했다. 뉴욕 대학교 연구팀은 파킨슨병 환자를 치료하기 위해 신경 세포에 쌓이는 알파시누클레인(alpha synuclein)를 억제하는 항체를 개발 중에 있다

감사합니다