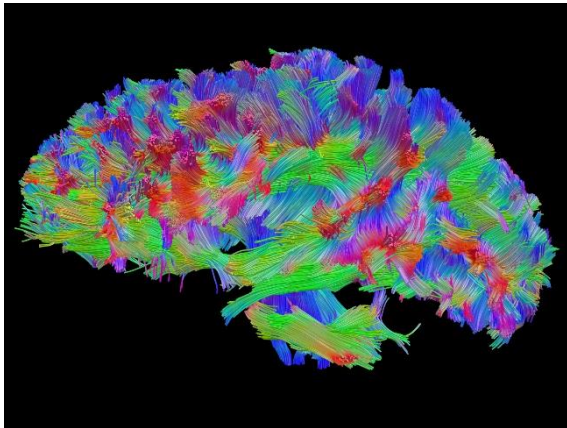


# 주간 뇌 연구 동향

2016-10-07



**한국뇌연구원**  
**뇌연구정책센터**

# 01. 국내외 뇌 연구 학술 동향

## 1. 유아기, 뇌전두엽으로 이동하는 어린 뉴런 집단

### Extensive migration of young neurons into the infant human frontal lobe

Mercedes F. Paredes,<sup>1,2</sup> David James,<sup>1,3</sup> Sara Gil-Perotin,<sup>4,5</sup> Hosung Kim,<sup>6</sup>  
Jennifer A. Cotter,<sup>7</sup> Carissa Ng,<sup>1,3</sup> Kadellyn Sandoval,<sup>1,2</sup> David H. Rowitch,<sup>1,8,9</sup>  
Duan Xu,<sup>6</sup> Patrick S. McQuillen,<sup>8</sup> Jose-Manuel Garcia-Verdugo,<sup>4</sup>  
Eric J. Huang,<sup>1,7\*</sup> Arturo Alvarez-Buylla<sup>1,3\*</sup>

Science

7 October 2016

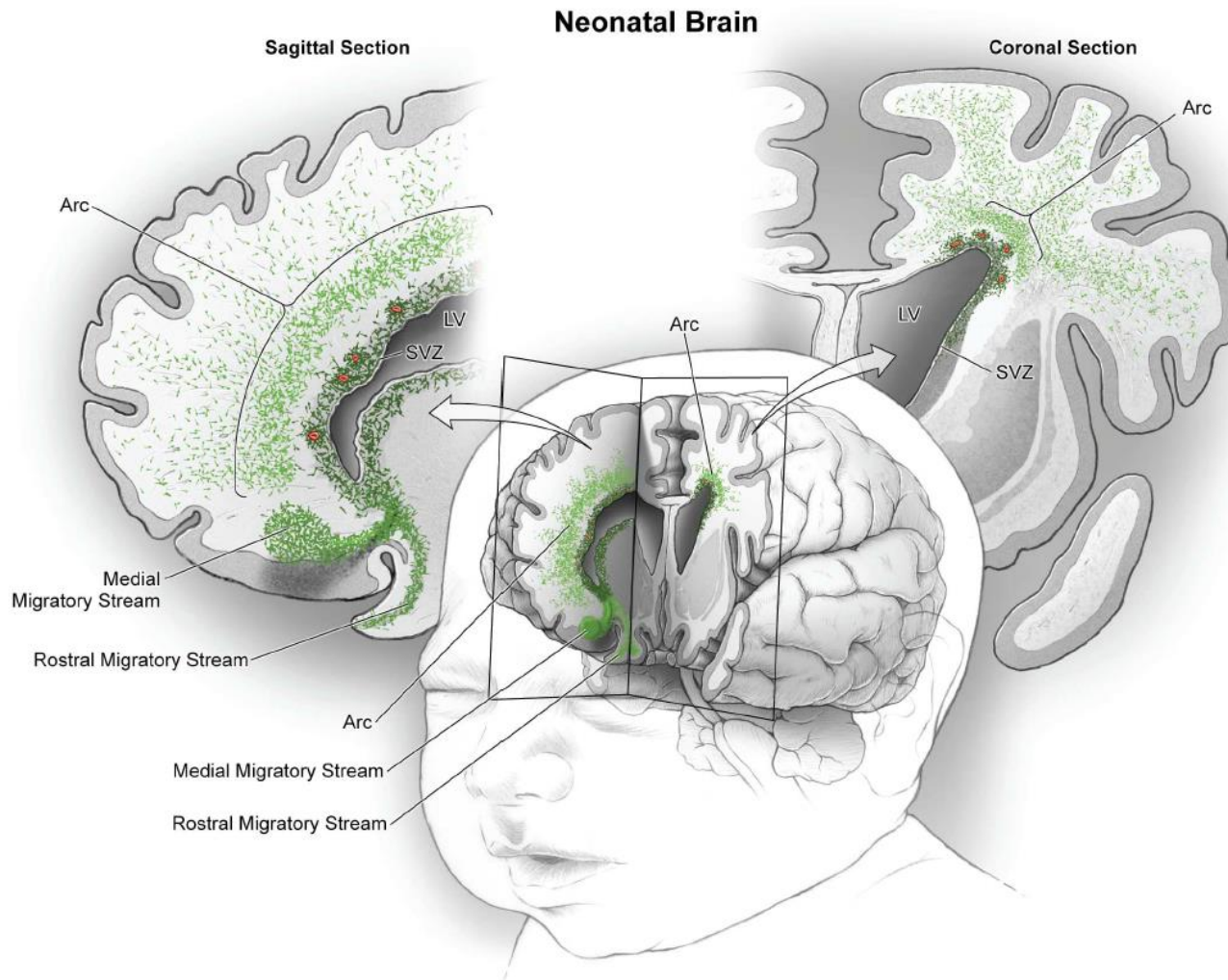
\* Article: <http://science.sciencemag.org/content/354/6308/aaf7073>

➤ 아이가 환경과 상호작용하기 시작할 때 출생 후 처음 몇 개월은 인간 뇌 발달에 중요한 시기이다. 인간의 전두엽(frontal lobe)은 사회적 행동과 집행 기능에 중요하며, 다른 종과 비교하여 크기와 복잡성이 증가하고 있지만 이러한 팽창이 일어나게 하는 과정들에 대해서는 아직 잘 알려져 있지 않다

➤ 미국 UCSF Eric J. Huang 박사와 Arturo Alvarez-Buylla 박사 연구팀은 사후 인간 유아의 뇌 연구를 통해 유아기 동안 뉴런 집단이 전두엽으로 광범위하게 이동하고, 통합됨을 확인하였다. 연구팀은 어린 뉴런 집단들이 외측 뇌실(lateral ventricle) 벽에 가까이 접하고, 혈관을 따라 움직인 다음, 이러한 세포들이 분화하고 억제 회로가 되는 피질 조직에 도달하기 위해 개별적으로 장거리에 걸쳐 분산되어 있음을 확인하였다. 또한, 늦게 도착하는 연합뉴런(interneuron)들은 발달 가소성에 기여하고, 출생 후 이동 혹은 분화 방해는 신경발달 장애의 기초가 될 수 있음이 확인되었다

# 01. 국내외 뇌 연구 학술 동향

## 1. 유아기, 뇌전두엽으로 이동하는 뉴런 집단 (계속)



### Migratory streams of young neurons in the frontal lobe of the early postnatal human brain.

In the frontal lobe of the neonatal human brain, cut in sagittal and coronal planes in this schematic, large numbers of young migrating neurons persist (shown in green). Multiple concentric tiers of migrating cells are observed around the anterior pole of the lateral ventricle. Close to the ventricular wall, migrating young neurons are largely oriented tangentially; dense subpopulations are also clustered around blood vessels (red). Farther out, young neurons are more dispersed, many now oriented radially; they appear to migrate long distances through the developing white matter to reach the cortex. Ventrally, we also illustrate the RMS and the MMS, which target the olfactory bulb and medial prefrontal cortex, respectively

# 01. 국내외 뇌 연구 학술 동향

## 2. 선조체 Hdac1, Hdac2와 MeCP2에 의한 반복적 행동 억제 연구

### MeCP2 and histone deacetylases 1 and 2 in dorsal striatum collectively suppress repetitive behaviors

Melissa Mahgoub<sup>1</sup>, Megumi Adachi<sup>1</sup>, Kanzo Suzuki<sup>1</sup>, Xihui Liu<sup>1</sup>, Ege T Kavalali<sup>1,2</sup>, Maria H Chahrour<sup>1,3</sup> & Lisa M Monteggia<sup>1</sup>

**Nature Neuroscience**  
26 September 2016

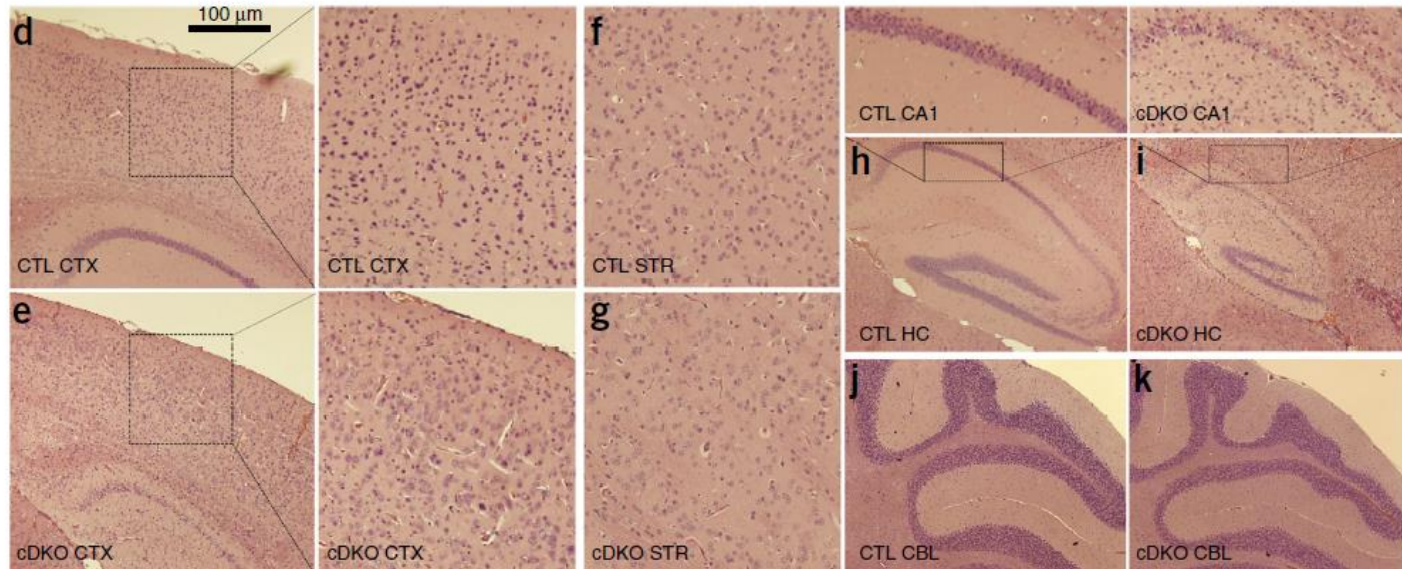
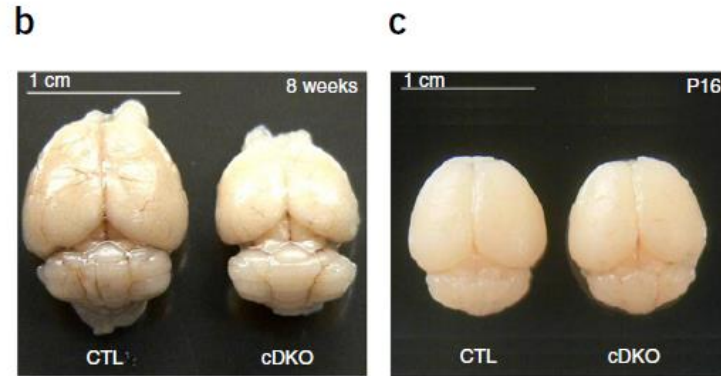
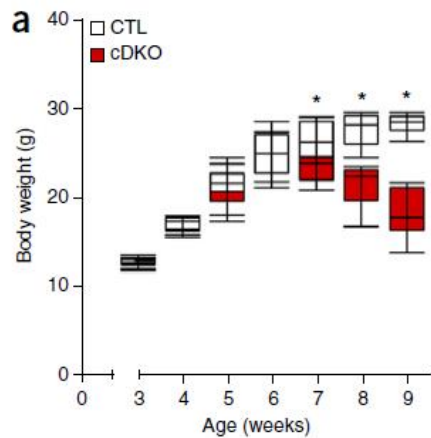
\* Article: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=MeCP2+and+histone+deacetylases+1+and+2+in+dorsal+striatum+collectively+suppress+repetitive+behaviors>

➤클래스 I 히스톤디아세틸라제(HDAC) Hdac1과 Hdac2는 MeCP2(메틸 CpG 결합 단백질 2)와 같은 전사 인자들과 함께 단백질 복합체 형성과 관련이 있다. **미국 UT 사우스웨스턴 메디컬센터 Lisa M Monteggia 박사** 연구팀은 성숙한 쥐의 뇌에서 높은 시퀀스 상동성을 가지는 Hdac1과 Hdac2가 기능적으로 중복되어 있는지 여부를 확인하였다

➤연구팀은 생후 전뇌 특이적 두 유전자 *Hdac1*과 *Hdac2* 모두의 삭제가 신경세포 생존에 영향을 주고, *Sapap3*(*Sap90/Psd95*-associated protein 3, 혹은 *Dlgap3*)의 조절 장애에 의해 유발되는 과도한 털다듬기(grooming) 행동을 나타내게함을 확인하였다. 게다가, Hdac1과 Hdac2 의존적 *Sapap3* 발현 조절은 레트증후군의 병태생리와 연관된 유전자 *MECP2*를 필요로 함을 확인하였다. 연구팀은 *Mecp2*의 생후 전뇌 특이적 삭제가 과도한 털다듬기 행동을 일으키고, 이는 선조체 *Sapap3* 발현 복귀로 회복됨을 확인하였다. 이러한 연구결과는 *Sapap3*의 상위 조절에 대한 새로운 통찰력을 제공하고, 반복적 행동 억제에 대한 선조체 Hdac1, Hdac2와 MeCP2의 중요한 역할을 설정하는 것이다

# 01. 국내외 뇌 연구 학술 동향

## 2. 선조체 Hdac1, Hdac2와 MeCP2에 의한 반복적 행동 억제 연구 (계속)



**Conditional forebrain deletion of *Hdac1* and *Hdac2* leads to premature death.**

(a) cDKO mice significantly lose body weight after 6 weeks of age.

(b,c) Representative pictures showing (b) smaller forebrain volume in cDKO than in CTLs in 8 week old mice (c) with no changes observed at postnatal day (P) 16.

(d,e) cDKO mice (e) have disrupted cortical lamination compared to CTLs (d).

Striatal patterns of (f) CTLs and (g) cDKO mice are indistinguishable. (h,i) Overall hippocampal size was dramatically smaller and granule cell layers of CA1 were disrupted in cDKO (i), compared to CTLs (h). (j,k) No histological differences were observed in the cerebellum (CBL) between cDKO (k) and CTLs (j).

\*cDKO: conditional deletion of *Hdac1* and *Hdac2*

# 01. 국내외 뇌 연구 학술 동향

## 3. 지카, 신경질환 길랑-바레 증후군 유발 증거 추가 발견 출처 : e-헬스통신

[N Engl J Med](#). 2016 Oct 5. [Epub ahead of print]

### **Guillain-Barré Syndrome Associated with Zika Virus Infection in Colombia.**

[Parra B<sup>1</sup>](#), [Lizarazo J<sup>1</sup>](#), [Jiménez-Arango JA<sup>1</sup>](#), [Zea-Vera AF<sup>1</sup>](#), [González-Manrique G<sup>1</sup>](#), [Vargas J<sup>1</sup>](#), [Angarita JA<sup>1</sup>](#), [Zuñiga G<sup>1</sup>](#), [Lopez-Gonzalez R<sup>1</sup>](#), [Beltran CL<sup>1</sup>](#), [Rizcala KH<sup>1</sup>](#), [Morales MT<sup>1</sup>](#), [Pacheco O<sup>1</sup>](#), [Ospina ML<sup>1</sup>](#), [Kumar A<sup>1</sup>](#), [Cornblath DR<sup>1</sup>](#), [Muñoz LS<sup>1</sup>](#), [Osorio L<sup>1</sup>](#), [Barreras P<sup>1</sup>](#), [Pardo CA<sup>1</sup>](#).

\* Article: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/27705091>

- 신생아에 소두증을 유발하는 것으로 알려진 지카 바이러스가 신경질환인 '길랑-바레 증후군(Guillain-Barré syndrome·GBS)'도 유발한다는 증거가 추가로 발견됐다
- 미국 존스홉킨스 대학 연구팀은 5일(현지시간) 뉴잉글랜드저널오브메디슨(NEJM) 발표한 이번 연구에서 콜롬비아 내 6개 병원에서 GBS 증상으로 치료를 받고 있는 환자 68명을 조사한 결과, 대부분의 환자가 지카 감염시 나타나는 발진, 열, 두통 등의 증상을 이전에 겪었던 것으로 나타났다고 밝혔다
- 연구팀은 이번 결과에 대해 "GBS와 지카 바이러스간 관련성 규명을 위해 지금까지 나온 연구 가운데 가장 강력한 증거"라고 평가했다
- GBS에 걸리면 수일에서 수일까지 바이러스나 박테리아 감염 증상이 나타난 뒤 신경에서 염증(다발신경염)이 발생하고 근육이 약해지면서 눈과 입술 등 얼굴 근육과 사지 마비로 이어진다
- 매년 인구 10만명당 한 명의 비율로 발생하는 매우 희귀한 질환으로 발병의 정확한 원인은 아직 규명되지 않았다
- 이번 연구에 참여한 GBS 환자 가운데 거의 절반 가까이는 지카 증상이 처음 발견된 지 4일 안에 신경계에 염증 증상이 나타나기 시작했다
- 또 이같은 반응들은 인플루엔자나 헤르페스 등 다른 바이러스성 감염 질환 증상이 나타난 뒤 GBS에 걸린 경우에 비해 발병 속도가 매우 빨랐다
- 연구팀은 이번 연구에 참가한 환자 68명 가운데 46명이 전기 신경 검사를 통해 GBS 확진 판정을 받았고, 대부분에게서 신경세포를 둘러싼 백색 지방질 물질인 미엘린(수초) 변종이 발견됐다고 밝혔다. 미엘린은 신경세포를 통해 전달되는 전기신호를 보호해 정보를 전달하는 역할을 하는 일종의 절연 물질이다

# 01. 국내외 뇌 연구 학술 동향

## 3. 지카, 신경질환 길랑-바레 증후군 유발 증거 추가 발견 (계속)

- 연구팀은 "GBS가 발병하면 신체의 신경 세포를 보호하는 미엘린이 공격을 받으면서 근육 약화, 통증, 감각 손상이 흔하게 발생하며 심할 경우 마비 증상까지 나타난다"고 설명했으나 왜 GBS가 일부 환자에게만 나타나고 나머지는 발병하지 않았는지 에 대해서는 명확히 규명하지 못했다
- AFP는 "지카 바이러스가 GBS를 야기하는지 아닌지 여부나 생물학적 매커니즘을 완전히 규명하기 위해서는 더 많은 연구가 요구된다"고 지적했다
- 지카 바이러스는 감염시 신생아 소두증 같은 뇌 질환을 야기할 수 있다고 보고되고 있으나 GBS와 인과관계는 여전히 학계에서 뜨거운 논쟁의 대상이 되고 있다
- 세계보건기구(WHO)는 지난 2월 브라질 등 지카 바이러스가 창궐한 라틴 아메리카 국가들에서 GBS 환자도 증가하는 현상이 나타났다고 발표한 바 있다

# 01. 국내외 뇌 연구 학술 동향

## 4. "뇌 속 '아민 수용체' 활성화, 폭식 중단 효과" 출처 : 메디소비자뉴스

Neuropsychopharmacology. 2016 Oct 6. doi: 10.1038/npp.2016.233. [Epub ahead of print]

**The Trace Amine-Associated Receptor 1 Agonist RO5256390 Blocks Compulsive, Binge-Like Eating in Rats.**

Ferragud A<sup>1</sup>, Howell AD<sup>1</sup>, Moore CF<sup>1</sup>, Ta TL<sup>1</sup>, Hoener MC<sup>2</sup>, Sabino V<sup>1</sup>, Cottone P<sup>1</sup>.

\* Article: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=The+Trace+Amine-Associated+Receptor+1+Agonist+RO5256390+Blocks+Compulsive%2C+Binge-Like+Eating+in+Rats>

美 보스턴의대, 동물실험서 밝혀... "새 약물 치료로 폭식 행동 감소 가능"

- 뇌의 특정 수용체를 활성화시킴으로써 폭식을 중단시킬 수 있다는 연구 결과가 나왔다
- 미국 보스턴의대 연구진은 아민이라는 분자에 결합하는 것으로 알려져 있는 '아민관련수용체1(TAAR1)'에 연구의 초점을 맞췄다
- 연구진은 쥐를 대상으로 특정 TAAR1 작용제 'RO5256390'가 폭식 행동을 줄일 수 있는지 실험했다. 그 결과, 이들 쥐는 설탕이나 초콜릿 맛을 낸 음식에 환장했다. 또 음식을 게걸스럽게 먹었으며 먹이를 얻기 위해서는 비록 위험이 있더라도 덤벼드는 행동을 보였다
- 연구진은 특히 RO5256390가 폭식 행동을 차단할 수 있는 것을 확인했다. 쥐들은 달콤한 먹이를 외면하고 먹이를 찾으려고 위험한 행동을 하지 않았다
- 폭식 쥐의 뇌를 조사한 결과, 대조군에 비해 의사 결정과 집행 기능의 역할을 하는 뇌 영역인 변연계 아래 피질에서 TAAR1 활성이 감소됐다
- 연구진은 "TAAR1이 폭식 행동을 억제하는 뇌 영역에서 브레이크 역할을 한다. 폭식은 비만을 낳으며 비만은 각종 질환을 유발한다. 새로운 약물 치료로 폭식 행동을 줄일 수 있을 것"이라고 설명했다
- 이전의 연구에서는 직접 수용체를 활성화시키는 TAAR1 작용제가 약물 남용의 행동을 감소시키는 것으로 나타난 바 있다
- 이 연구 논문은 '신경정신약리학(Neuropsychopharmacology)' 최신호에 실렸다

# 01. 국내외 뇌 연구 학술 동향

## 5. "알츠하이머 진단,여성이 남성보다 더 어려워" <美 연구진> 출처 : 메디소비자뉴스

Neurology. 2016 Oct 5. pii: 10.1212/WNL.0000000000003288. [Epub ahead of print]

**Female advantage in verbal memory: Evidence of sex-specific cognitive reserve.**

Sundermann EE, Maki PM, Rubin LH, Lipton RB, Landau S, Biegon A; Alzheimer's Disease Neuroimaging Initiative.

\* Article: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/27708128>

- 알츠하이머병을 조기에 진단하는데 여성이 남성보다 더 어려울 수 있다는 주장이 나왔다
- 미국 캘리포니아의대 연구진은 평균 73세의 1300명을 대상으로 연구에 들어갔다. 이들 중 250명은 알츠하이머병을 갖고 있었고 670명은 경도인지장애, 390명은 기억력이나 생각하는 기능에 문제가 없었다
- 연구진은 이들에게 단어 15개를 주고 즉시 또는 1시간 이후에 기억력을 확인하는 구두 테스트를 실시했다
- 그런 다음, 뇌의 주요 에너지원인 포도당을 대사하는 방법을 찾기 위해 참가자의 뇌를 PET로 스캔했다. 뇌에서 포도당 대사 문제가 종종 알츠하이머병의 특징으로 나타난다
- 분석 결과, 설사 뇌의 포도당 대사에 문제가 있다고 하더라도 여성이 남성보다 더 나은 언어 기억력을 갖고 있는 것을 확인했다
- 이는 여성이 남성보다 알츠하이머병이 더 진행돼 있을 때까지도 언어기능이 더 나빠지지 않아 알츠하이머병을 조기에 진단하는데 어려움을 겪을 수 있음을 보여 주는 것이다
- 연구진은 "이번 연구 결과는 알츠하이머 언어기능 테스트는 성별 차이를 조정해 실시해야 한다는 것을 보여주고 있다"고 말했다
- 이 연구 결과는 5일자(현지시간) '신경학' 온라인에 발표됐다

# 01. 국내외 뇌 연구 학술 동향

## 6. 파킨슨병 등 신경변성질환 수혈로 감염안돼 출처 : 메디칼트리뷴

Ann Intern Med. 2016 Sep 6;165(5):316-24. doi: 10.7326/M15-2421. Epub 2016 Jun 28.

### **Transmission of Neurodegenerative Disorders Through Blood Transfusion: A Cohort Study.**

Edgren G, Hjalgrim H, Rostgaard K, Lambert P, Wikman A, Norda R, Titlestad KE, Erikstrup C, Ullum H, Melbye M, Busch MP, Nyrén O.

\* Article: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/27368068>

- 수혈을 통한 신경변성질환 감염 위험은 거의 없다는 연구결과가 나왔다
- 스웨덴과 덴마크 공동연구팀은 1968~2012년에 수혈받은 신경변성질환이 없는 146만 5천여명을 대상으로 헌혈 후 치매, 알츠하이머병 또는 파킨슨병으로 진단된 헌혈자 혈액을 수혈받은 환자와 건강한 헌혈자 혈액을 받은 환자를 비교한 결과를 Annals of Internal Medicine에 발표했다
- 전체 수혈환자 가운데 2.9%가 헌혈 후 신경변성질환으로 진단된 헌혈자의 수혈을 받았다. 분석 결과, 수혈에 의한 신경변성질환 감염 증거는 없었으며 건강한 헌혈자로부터 수혈받은 군 대비 치매 헌혈자로부터 수혈받은 군의 위험비는 1.04였다
- 마찬가지로 알츠하이머병과 파킨슨병의 위험비는 각각 0.99와 0.94였다

# 01. 국내외 뇌 연구 학술 동향

## 7. 항우울제 새 치료 기전 제시 ... '뼈 형성 단백질 차단' 출처 : 헬스코리아뉴스

Mol Psychiatry. 2016 Oct 4. doi: 10.1038/mp.2016.160. [Epub ahead of print]

**Hippocampal bone morphogenetic protein signaling mediates behavioral effects of antidepressant treatment.**

Brooker SM<sup>1</sup>, Gobeske KT<sup>1</sup>, Chen J<sup>1</sup>, Peng CY<sup>1</sup>, Kessler JA<sup>1</sup>.

\* Article: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=Hippocampal+bone+morphogenetic+protein+signaling+mediates+behavioral+effects+of+antidepressant+treatment>

- 우울증 치료의 새로운 기전이 발견돼 더 효과적인 치료제 개발에 도움이 될 것으로 전망된다
- 미국 노스웨스턴대학 사라 브루커(Sarah Brooker) 박사가 "프로작(prozac)과 삼환계 항우울제(tricyclics)가 해마(hippocampus)의 뼈 형성 단백질(Bone morphogenetic proteins, BMP) 신호전달경로를 차단해 우울증을 완화하는 기전을 발견했다고 인디언익스프레스가 5일 보도했다
- 연구팀은 프로작과 삼환계 항우울제가 BMP 신호전달경로를 차단하자 뇌 줄기세포에서 감정과 기억을 형성하는 데 관여하는 뉴런(neuron)의 분비가 촉진돼, 우울증이 개선된 것을 처음으로 발견했다
- 연구팀은 BMP 신호전달경로를 차단하고 뉴런의 분비를 자극하는 신경 발생(neurogenesis) 물질인 '노긴'(noggin)을 우울증이 있는 쥐에게 투여해 실험했다
- 그 결과 꼬리를 힘없이 흔들었던 쥐가 노긴을 투여하자 다시 꼬리를 활기차게 움직이기 시작하고 대조군 쥐보다 의욕적으로 운동하는 모습을 보였다. 미로실험에서도 대조군 쥐에 비해 활발한 모습을 보이며 출구를 찾기 시작했다
- 브루커 박사는 "노긴이 프로작과 삼환계 항우울제보다 신호전달경로를 더 정확하게 차단하는 것을 발견했다"며 "이번 발견은 기존 항우울제보다 효과적인 치료제를 개발하는 데 도움이 될 것"이라고 말했다
- 이 연구결과는 분자 정신의학 저널(Journal Molecular Psychiatry)에 게재됐다

# 01. 국내외 뇌 연구 학술 동향

## 8. '크로이츠펔트 야콥병' 소변으로 진단한다 소변 속 '프리온' 조기 진단 첫걸음, 출처 : 헬스코리아뉴스

[JAMA Neurol](#). 2016 Oct 3. doi: 10.1001/jamaneurol.2016.3733. [Epub ahead of print]

### Diagnosing Sporadic Creutzfeldt-Jakob Disease by the Detection of Abnormal Prion Protein in Patient Urine.

[Luk C<sup>1</sup>](#), [Jones S<sup>1</sup>](#), [Thomas C<sup>1</sup>](#), [Fox NC<sup>2</sup>](#), [Mok TH<sup>3</sup>](#), [Mead S<sup>4</sup>](#), [Collinge J<sup>4</sup>](#), [Jackson GS<sup>1</sup>](#).

\* Article: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=Diagnosing+Sporadic+Creutzfeldt-Jakob+Disease+by+the+Detection+of+Abnormal+Prion+Protein+in+Patient+Urine>

➤소변검사로 '크로이츠펔트 야콥병'(Creutzfeldt-Jakob disease, CJD)을 진단하는 방법이 개발돼 조기진단에 도움이 될 전망이다. 소위 '광우병'으로 불리는 vCJD(variant CJD)는 이 병의 변종이다

➤UPI통신은 영국 의료연구위원회 그레이엄 잭슨(Graham Jackson) 박사가 "CJD환자 192명의 소변을 검사한 결과, CJD를 일으키는 광우병의 감염인자인 '프리온'(prion)이 많이 검출됐다"는 연구결과를 발표했다고 4일 보도했다. CJD의 진단은 일반적으로 MRI, 뇌척수액 검사로 하지만, 검사결과가 나오기까지 오래 걸리는 단점이 있다. 이에 비해 소변검사는 간편하게 검사를 할 수 있어 조기진단에 유용하게 쓰일 것으로 전망된다

➤잭슨 박사는 "소변검사는 CJD 조기진단의 첫걸음"이라며 "GP(영국 일반의사)도 CJD를 진단하는 데 소변검사법을 일상적으로 사용하는 날이 올 것으로 기대한다"고 말했다. 이 연구결과는 미국 의학협회 신경학 저널(JAMA Neurology)에 게재됐다

➤크로이츠펔트 야콥병은 광우병을 유발하는 병원균인 프리온으로 인해 발생되며 인구 100만명당 1명에게 발생하는 희귀 퇴행성 뇌질환이다. 기억장애, 행동변화, 환각 등의 신경계 증상이 특징이다. 발병 뒤 생존기간이 1년을 넘지 않는다

➤우리나라 질병관리본부에 따르면 2016년 기준 의인성 CJD는 21개국에서 약 500건이 발생했고, 국내 환자는 2명이다. vCJD의 경우 12개국에서 226건이 발생했다. 다만 국내에서 아직 vCJD의 발생은 없는 것으로 나타났다

# 01. 국내외 뇌 연구 학술 동향

## 8. '크로이츠펔트 야콥병' 소변으로 진단한다 (계속)

➤크로이츠펔트 야콥병은 광우병을 유발하는 병원균인 프리온으로 인해 발생되며 인구 100만명당 1명에게 발생하는 희귀 퇴행성 뇌질환이다. 기억장애, 행동변화, 환각 등의 신경계 증상이 특징이다. 발병 뒤 생존기간이 1년을 넘지 않는다.

➤우리나라 질병관리본부에 따르면 2016년 기준 의인성 CJD는 21개국에서 약 500건이 발생했고, 국내 환자는 2명이다. vCJD의 경우 12개국에서 226건이 발생했다. 다만 국내에서 아직 vCJD의 발생은 없는 것으로 나타났다.

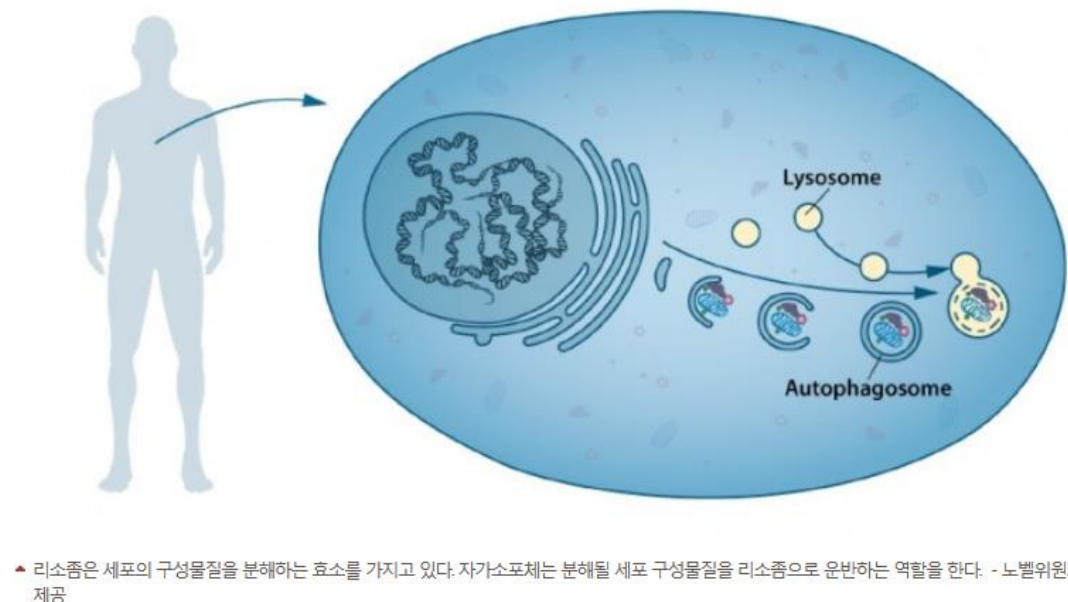
# 01. 국내외 뇌 연구 학술 동향

## 9. [2016 노벨 생리의학상] 日과학자의 자가포식 메커니즘 발견 출처 : 동아사이언스

### ● 요약

➢ 올해 노벨 생리의학상 수상자는 '오토파지(Autophagy, 자가포식)'의 기작을 밝힌 '오스미 요시노리'가 받았다. 자가포식은 세포가 자신을 이루는 구성물을 없애거나 재 활용하는 과정이다. '오토파지'란 말은 그리스어에서 유래했다. '자신'을 뜻하는 'Auto-'와 '먹는다'를 뜻하는 'phagein'이 합쳐져 '스스로를 먹는다'는 뜻을 가진 단어가 탄생했다

➢ 1960년대에 연구자들이 세포가 스스로 세포막을 닫아 세포 속 물질을 없앨 수 있다는 것을 관찰하며 처음으로 자가포식이란 개념이 생겼다. 이때 닫힌 세포막은 작은 주머니를 만들어 그 안에 세포 속 물질을 담았고, 그 주머니들은 세포 속의 재활용 처리장 '리소좀'으로 이동해 사라졌다



➢ 하지만 1990년대 초기에 오스미 요시노리가 효모에서 자가포식에 핵심적인 역할을 하는 유전자를 알아내기 전까지 자가포식이란 현상을 완전히 이해하긴 어려웠다. 이후 오스미 요시노리는 효모의 자가포식이 어떻게 일어나는 것인지 밝혀냈고 그와 비슷하지만 조금 더 복잡한 일이 인체 세포에서도 일어난다는 것을 밝혀냈다

➢ 오스미의 발견으로 인해 우리는 세포가 스스로 갖고 있는 물질을 어떻게 재활용하는지 이해하는 데 새로운 패러다임을 열었다. 그의 발견 이후 많은 연구자들이 생체가 기아상태에서 어떻게 적응하는지, 감염에 어떻게 반응하는지 등과 관련된 수많은 생리학적 과정에서 자가포식이 중요한 역할을 한다는 것을 알아냈다. 자가포식은 암이나 뇌질환과 같은 질환과 관련돼 있어 자가포식과 관련된 유전자에 돌연변이가 생기면 다양한 질환이 발생할 수 있다고 알려져 있다

# 01. 국내외 뇌 연구 학술 동향

## 9. [2016 노벨 생리의학상] 日과학자의 자가포식 메커니즘 발견 (계속)

### ● 분해 - 살아있는 세포의 핵심 작용

➤ 1950년대 중반, 생명과학자들은 세포 안에서 새로운 '세포소기관(organelle)'을 발견했다. 세포소기관에는 단백질, 탄수화물, 지방 등을 분해할 수 있는 효소가 포함되어 있었다. 과학자들은 이 특별한 소기관을 '리소좀(lysosome)'이라고 이름짓고, 세포의 구성물질을 분해하는 역할을 한다고 생각했다. 벨기에 과학자인 '크리스티앙 드 뒤브'는 리소좀을 발견한 공로로 1974년 노벨 생리의학상을 수상하기도 했다

➤ 1960년대에는 새로운 사실이 발견됐다. 리소좀 안에 종종 어마어마한 양의 세포 구성물질이 들어가기도 한다는 것. 과학자들은 리소좀 안으로 이렇게 많은 양의 물질을 운반하는 특별한 메커니즘이 있을 것이라고 생각했다. 더 나아가 현미경과 생화학적 분석을 이용한 연구로 구성물질을 리소좀으로 운반하는 소포(vesicle)를 발견하기도 했다(그림1 참고). 리소좀을 처음 발견한 뒤브는 세포가 구성물질을 스스로 분해하는 이 현상을 '자가포식(autophagy)'이라고 명명했다. 자가포식을 담당하는 새로운 소포는 자가포식소체(autophagosome)라고 불렀다

➤ 1970년대와 1980년대에는 '프로테아좀(proteasome)'이라는 새로운 단백질 분해 효소를 연구하는 데 집중했다. 아론 치카노베르, 아브람 헤르슈코, 어윈 로즈 등 세 사람은 지난 2004년 "유비퀴틴을 이용한 단백질 분해과정"을 발견한 성과로 노벨 화학상을 수상하기도 했다. 프로테아좀은 단백질 하나를 분해하는 데는 효과적이었지만, 세포소기관 처럼 커다란 단백질 덩치를 분해하는 데에는 적합하지 않았다. 자가포식이 이런 의문에 대한 해답이 될 수 있었을까? 만약 자가포식이 이런 역할을 한다면, 어떤 메커니즘으로 조절될까?

### ● 단 하나의 획기적인 실험

➤ 오스미 요시노리는 다양한 분야를 연구해왔다. 1988년 처음 자신의 실험실을 운영하기 전에는 리소좀과 비슷한 역할을 하는 '액포(vacuole)'를 연구했다. 그는 효모를 이용해 연구를 진행했는데, 효모는 유전자 조작과 관찰이 비교적 쉬워 사람 세포의 모델생물로 자주 사용된다.

# 01. 국내외 뇌 연구 학술 동향

## 9. [2016 노벨 생리의학상] 日과학자의 자가포식 메커니즘 발견 (계속)

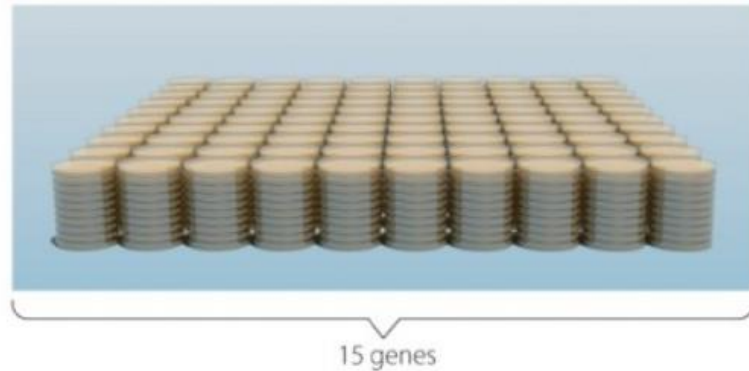
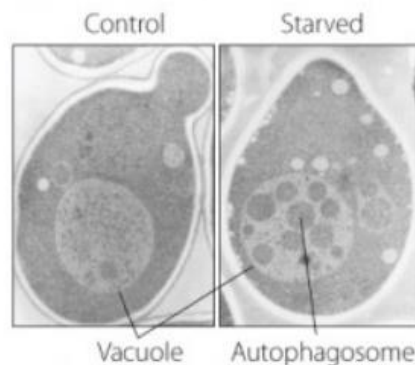
➤ 그런데 효모를 이용한 자가포식 연구에는 한 가지 큰 문제가 있었다. 효모가 너무 작기 때문에, 효모 내에서 실제로 자가포식이 일어나는지 현미경으로 확인하는 것이 어려웠다. 오스미는 이때 한가지 아이디어를 냈다. 효모가 자가포식을 하지 못하게 방해할 수 있다면, 자가포식소포체가 움직이지 못하고 축적돼 현미경에 보일 정도로 커질 것이라는 생각을 한 것이다.

➤ 실제로 리소좀에서 일어나는 단백질 분해와 관련된 몇몇 유전자를 없앤 효모를 영양결핍 상태로 만들자, 놀라운 결과가 나타났다. 한 시간이 지나지 않아 액포 안에 분해되지 않은 수 많은 소포가 가득찼다(그림2 참고). 이 소포는 모두 자가포식소체였다

➤ 오스미의 실험은 자가분해가 효모에서도 존재하다는 것을 증명했다. 더욱 중요한 것은, 오스미가 자가분해를 관장하는 유전자를 찾을 수 있는 방법을 처음으로 고안해냈다는 것이다. 그는 1992년 이 결과를 발표했다

### ● 자가포식 유전자의 발견

➤ 오스미는 유전자가 조작된 효모에서 영양결핍상태에 자가포식소체가 쌓이는지 확인했다. 만약 오스미가 조작한 유전자가 자가포식에 중요한 유전자라면, 그것들이 불활성화 돼 있는 경우엔 자가포식소체가 쌓이지 않아야 했다. 오스미는 무작위로 유전자 변이를 일으키는 화학물에 효모를 두고, 효모의 유전자에 돌연변이를 일으킨 다음 자가포식을 유도했다. 그의 전략은 먹혀 들었다. 처음으로 자가포식을 발견한지 1년이 채 되지 않았을 때 그는 자가포식에 중요한 역할을 하는 첫 번째 유전자를 발견했다



▲ 효모(가장 왼쪽)는 액포라는 리소좀과 비슷한 역할을 하는 커다란 공간을 가지고 있다. 오스미는 분해 작용에 관여하는 효소가 작동하지 않는 효모를 만들었다. 이 효소 주변에서 영양분을 제거하자, 액포 안에 하얀 점이 마구 늘었다(중간 그림) 이 방법으로 오스미는 분해 작용에 핵심적인 유전자 15개를 찾아냈다. - 노벨위원회 제공

# 01. 국내외 뇌 연구 학술 동향

## 9. [2016 노벨 생리의학상] 日과학자의 자가포식 메커니즘 발견 (계속)

➢ 그는 다음 실험에서 자가포식에 중요한 역할을 하는 유전자들이 만들어내는 단백질의 기능을 분석했다. 그 결과 다양한 단백질들이 서로 복합체를 이루면서 한 단계 한 단계씩 자가포식이 일어나도록 돕는다는 것을 알아냈다. 각 단백질이 자가포식의 시작, 단계별 진행과정을 맡아 조절하고 있었던 것이다

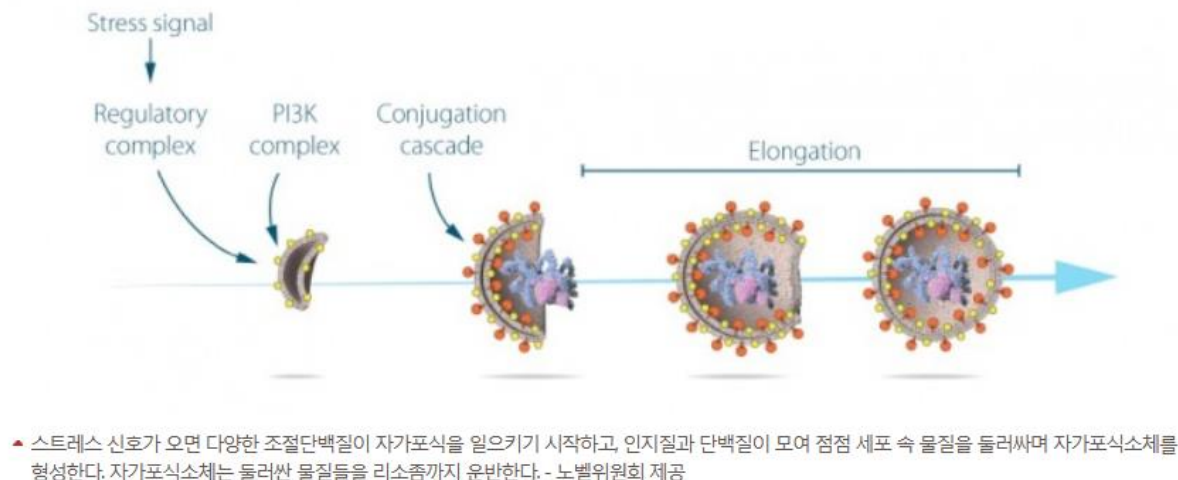
### ● 자가포식은 우리 세포에 꼭 필요한 작용

➢ 효모에서 자가포식을 처음으로 발견한 뒤에도 '다른 생물체에도 이런 작용이 있는가?'라는 중요한 물음이 남아있었다. 하지만 얼마 지나지 않아 인체에도 그와 똑같은 일이 일어나고 있다는 것이 밝혀졌다

➢ 오스미와 그의 연구를 이은 수많은 과학자들 덕분에 우리는 이제 자가포식이 생체 내에서 아주 중요한 조절자라는 것을 알게 됐다. 생체 내 세포 속 물질들은 새로 만들어내야 하는 상황에서 자가포식을 통해 재빨리 재료와 에너지를 얻을 수 있다. 따라서 영양결핍과 같은 스트레스 상황에서 자가포식은 아주 핵심적인 역할을 하는 것이다. 또 무언가에 감염됐을 때 생체는 자가포식을 통해 세포 안에 들어온 세균이나 바이러스를 없앨 수도 있고, 배아의 발달 과정이나 세포의 분화 과정에도 자가포식 작용이 일어난다. 게다가 노화되어 더 이상 쓸 수 없는 단백질이나 세포 소기관은 자가포식 작용을 통해 사라지면서 우리 몸의 노화를 억제하는 조절자로도 작용한다

➢ 자가포식 기능이 망가지면 파킨슨병이나 제2형 당뇨병처럼 노인성 질병이 일어나기 쉽다. 게다가 자가포식 유전자에 돌연변이가 생긴 경우엔 이런 질병이 유전되기도 한다. 또한 자가포식은 암과도 관련이 있다고 알려져 있다. 따라서 많은 과학자들이 자가포식 단계를 타겟으로 하는 치료 방법을 연구하고 있다

➢ 자가포식을 발견한 지는 50년이 넘었지만 생리학과 의학에서 그 중요성이 대두된 건 요시노리 오스미의 90년대 연구가 핵심적인 역할을 했다. 따라서 그를 올해의 노벨 생리의학상 수상자로 정했다



# 01. 국내외 뇌 연구 학술 동향

## 9. [2016 노벨 생리의학상] 日과학자의 자가포식 메커니즘 발견 (계속)

➤자가포식을 발견한 지는 50년이 넘었지만 생리학과 의학에서 그 중요성이 대두된 건 요시노리 오스미의 90년대 연구가 핵심적인 역할을 했다. 따라서 그를 올해의 노벨 생리의학상 수상자로 정했다

### ● 요시노리 오스미

➤1945년 일본 후쿠오카에서 태어났다. 1974년 도쿄대에서 박사학위를 받았으며 그뒤 3년 동안 미국 록펠러 대학교에서 공부했다. 일본 도쿄대로 다시 돌아와 1988년 연구팀을 꾸렸으며, 2009년부터 도쿄공업대 교수로 재직하고 있다

### ● 주요 연구실적

➤1992년 - 효모에서 자가포식이 일어난다는 사실을 처음으로 확인

Takeshige, K., Baba, M., Tsuboi, S., Noda, T. and Ohsumi, Y, Autophagy in yeast demonstrated with proteinase--deficient mutants and conditions for its induction. Journal of Cell Biology 119,301-311

➤ 1993년 - 효모에서 자가포식과 관련된 유전자를 발견

Tsukada, M. and Ohsumi, Y. Isolation and characterization of autophagy--defective mutants of *Saccharomyces cerevisiae*. FEBS Letters 333, 169--174

➤ 1998년 - 자가포식에 필요한 단백질 결합을 발견

Mizushima, N., Noda, T., Yoshimori, T., Tanaka, Y., Ishii, T., George, M.D., Klionsky, D.J., Ohsumi, M. And Ohsumi, Y. A protein conjugation system essential for autophagy. Nature 395, 395--398

➤2000년 - 자가포식을 하는 데 필요한 단백질 꼬리의 지질화 신호 발견

Ichimura, Y., Kirisako, T., Takao, T., Satomi, Y., Shimonishi, Y., Ishihara, N., Mizushima, N., Tanida, I., Kominami, E., Ohsumi, M., Noda, T. and Ohsumi, Y. A ubiquitin-like system mediates protein lipidation. Nature, 408, 488--492

## 02. 과학 기술 정책 및 산업 동향

### 1. 뇌졸중 환자, 착용로봇 'HAL'로 보행능력 회복할까? 출처 : 로봇신문

일본, 츠크바 등 7개 병원에서 54명에게 임상 시험 개시

- 일본의 외골격 로봇 전문 업체인 사이버다인의 장착형 로봇 '의료용 HAL(Hybrid Assistive Limb)'을 뇌졸중 환자에게 착용시켜, 보행 능력이 회복되는지 여부를 조사하는 임상시험을 시작했다고 츠크바대학병원 등이 5일 발표했다. 2019년에 의료기기로 승인 받는 것을 목표로 하고 있다
- HAL은 다리를 움직일 때 뇌에서 나오는 전기 신호를 센서가 감지하여 다리에 붙은 모터가 작동해 보행을 도와 준다. 뇌졸중 환자용으로는 마비가 남아있는 한쪽 다리에 장착하는 타입을 사용한다
- 임상 시험은 병원 등 일본내 7개 병원에서 총 54명에게 실시될 예정이다. 종래의 치료로 충분히 회복하지 못한 환자에게 HAL을 착용해, 보행을 통해 재활을 5주간에 걸쳐 실시한 후 정상적인 보행 훈련과 효과를 비교한다
- 의료용 HAL 하지 타입은 2015년 11월에 일본 후생노동성으로부터 제조 판매 승인을 받았고, 2016년 1월에는 신규 기술료로 보험 적용이 정해졌다. 이 제품이 같은 원리로 뇌졸중 치료에 도움이 된다고 보고, 적응 확대 (이미 승인 완료된 제품의 치료 대상 질환 증가)에 나서는 것이다



▲ 사이버다인 최고경영자인 산카이 요시유키 교수와 그가 개발한 로봇수트 'HAL'



감사합니다