

## 뇌연구원, 오믹스-AI 융합연구로 치매 초기 분자기전 예측

- 한국뇌연구원 천무경 박사, 계산생물학 분야 국제 학술지 게재
- 인공지능 GAN 이용한 뇌질환 전사체 분석으로 치매 진행과정 예측

- 한국뇌연구원(KBRI, 원장 서관길)은 천무경 박사가 AI를 활용해 생체정보(오믹스) 데이터를 분석하여, 뇌에서 아밀로이드 베타의 증가가 콜레스테롤 합성을 유도한다는 것을 발견했다고 3일 밝혔다.

※ 오믹스(omics) : 전체를 뜻하는 옴(-ome)과 학문을 뜻하는 익스(-ics)가 결합된 말로, 생체 내 유전물질을 이루는 단백질의 활동 등 생명현상과 관련한 중요한 정보를 분석하는 학문

- 연구결과는 계산생물학 분야 국제 학술지 PLOS Computational Biology 7월호에 게재되었으며, 논문명과 저자는 다음과 같다.

\* (논문명) A practical application of generative adversarial networks for RNA-seq analysis to predict the molecular process of Alzheimer's disease

\* (저자) 박진희(제1저자), 김혜린, 김재광, 천무경\*(교신저자\*)

- 아밀로이드 베타는 치매의 원인 단백질로 잘 알려져 있으며, 정상인의 뇌 속에서 과도하게 많아질 경우 미세아교세포\* 등에 의해 제거된다. 한편, 콜레스테롤은 세포막을 구성하고 막의 유동성을 조절하며, 체내 항상성 유지를 위해서 혈액 내 일정수준으로 유지되어야 한다. 이러한 과정들이 정상적으로 진행되지 않으면 체내에 병리적 이상이 발생하게 된다.

※ 미세아교세포(Microglia) : 뇌에서 면역기능을 담당하는 신경원세포의 일종

- 연구팀은 알츠하이머 질환이 유발된 마우스의 대뇌피질 조직 데이터를 GAN(생성적 적대 연결망)\*이라는 인공지능으로 분석하였다.

GAN은 생성자(Generator)와 구분자(Discriminator)간 경쟁을 통해 데이터를 생성하고 학습하여 실제에 가까운 가짜를 만들어내는 알고리즘으로, 오바마 대통령의 가짜 연설 영상이나 얼굴 노화 예측에 활용되는 등 최신 딥러닝 알고리즘으로 주목받고 있다.

※ GAN : Generative Adversarial Networks

- 연구팀은 GAN을 이용해 정상 마우스에서 치매 유전자 발현을 시뮬레이션하고, 정상형(wild-type)에서 치매 단계로 진행될 때 유전자 발현의 변화과정을 관찰하였다. 그 결과, 아밀로이드 베타가 증가하면서 콜레스테롤 합성을 초기에 유도한다는 사실을 발견하였다. 또한, 인간 사후 뇌조직에서도 관련성을 확인하였다.

- 이는 아밀로이드 베타의 증가가 콜레스테롤 합성의 시그널 역할을 하며, 두 과정이 상호작용하면서 시냅스 형성 및 시냅스 가소성에 관여할 수 있는 가능성을 의미한다.

- 본 연구는 RNA 전사체 분석에 AI를 융합하는 독특한 연구기법을 사용한 것으로, 연구자들에게 보다 체계화된 해석 및 실험을 위한 디자인을 제공하고, 의료 산업계에는 질병 초기에 일어나는 생체 내 변화를 예측하는 새로운 접근법을 제시했다는 데 의의가 있다.

- 천무경 박사는 "GAN을 활용하면 질환으로 인한 유전자 발현의 차이 분석에서 더 나아가 현상의 원인을 찾아들어감으로써 분자기전 과정을 설명할 수 있다"며 "이러한 방법론이 지속 확대되고 오믹스 데이터가 축적된다면, 샘플 획득에 시간이 많이 소요되던 기존 뇌질환 및 노화 관련 분석의 한계를 극복할 수 있을 것으로 기대된다"고 밝혔다.

- 한편, 이번 연구는 한국뇌연구원 기관고유사업의 지원을 통해 수행됐다.

# 1. 연구의 주요 내용

## □ 논문명, 저자정보

논문명	A practical application of generative adversarial networks for RNA-seq analysis to predict the molecular progress of Alzheimer's disease
저널명	PLOS Computational Biology
저자정보	박진희(제일저자), 김혜린, 김재광, 천무경(교신저자)

## □ 논문의 주요 내용

### 1. 연구 배경

- 급증하고 있는 옴믹스 빅데이터를 활용하기 위해 최신 인공지능 기술들이 적용되고 있으나 아직 기술개발 단계이며 보편화되고 있지는 않음
- 생성적 적대 네트워크(Generative adversarial networks:GAN) 방법이 단일 세포 전사체에 적용되어 세포 분화 및 약물 처리 후 세포 변화 예측을 위한 방법론들이 제안되었음
- 그러나, 단일 세포 전사체 데이터 경우 성능면에서 우수한 기존 생명정보학 방법들이 존재하며 나아가 단일 세포 데이터 자체의 노이즈로 인해 최신 인공지능 기술의 효과적인 적용은 어려운 실정임
- 본 연구논문에서는 노이즈가 적지만 샘플 개수가 적은 벌크 조직에 대한 RNA-seq 전사체 데이터를 활용하여 생성적 적대 네트워크를 적용하는 방법론을 개발하였으며, 질병 진행과정에 대한 시뮬레이션 방법론을 제안 및 수행하여 질병 진행 초기에 생길 수 있는 분자 기전에 대해 예측하였음

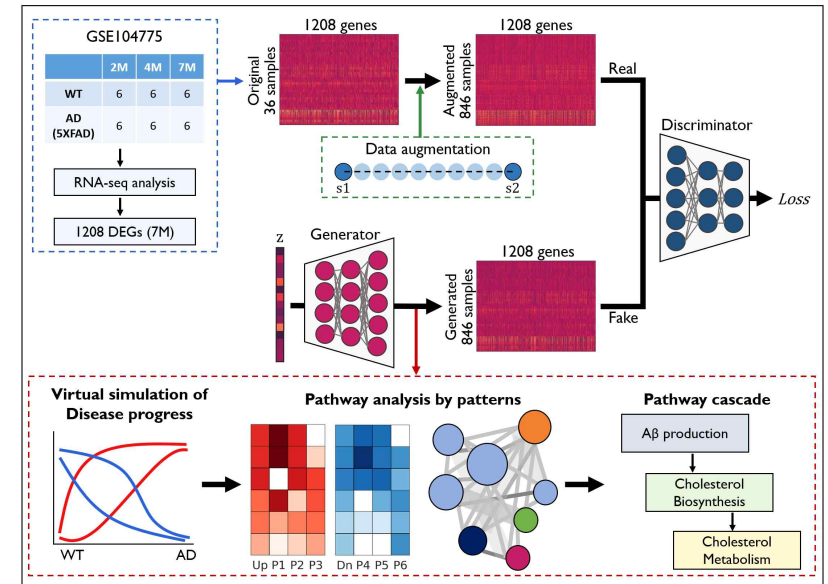
### 2. 연구 내용

- 공개된 치매 모델 마우스(5xFAD) 대뇌피질 조직의 원시 데이터를 자체 분석하였고, 생성적 적대 네트워크에 적용하기 위한 데이터 전처리, 규격화 및 데이터 확대 방법 개발
- GAN 학습 후, 잠재 공간(latent space) 벡터 연산을 통해 정상 상태에서 치매로 유전자 발현의 변화를 예측하는 전이 곡선(transition curves) 계산하고, 변화 패턴을 분석하여 초기 및 후기 변화를 유발하는 유전자들의 부분 집합들을 결정함
- 유전자들의 부분 집합으로 질병 변화 과정에서 초기, 중기, 후기의 병리적 분자 기전을 예측
- 본 분석을 통해 알츠하이머 치매에서 나타나는 아밀로이드 베타의 증가가 콜레스테롤 합성을 매우 초기에 유도한다는 것을 찾음. 이 과정은 일반적인 콜레스테롤 대사 과정(수송 및 에스테르화)에 비해서도 초기이며, 본 연구진은 아밀로이드 베타가 뇌에서 필요한 콜레스테롤 생성을 위한 시그널 역할을 할 것이라는 분자 기전을 제안함

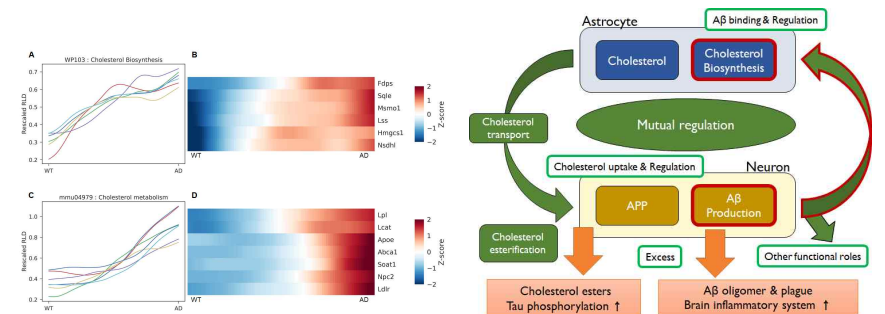
### 3. 연구 성과 및 기대효과

- 이 연구는 최신 인공지능과 생명정보학의 융합 과제로 기존 생명정보학 방법론이 벌크 조직 전사체 데이터로 해석할 수 있는 한계를 넘어서 인과관계에 대한 시뮬레이션 예측을 제공함. 이는 실험 연구자들에게 좀 더 체계화된 해석 및 실험 디자인을 제공할 수 있으리라 기대됨
- 이 방법론이 계속 확대되고 데이터가 축적되면, 노화 과정에서 질환의 진행 과정을 예측을 시도할 수 있으며, 이는 기존 뇌질환 연구에서 시간이 많이 필요한 한계를 어느 정도 극복할 수 있는 수단을 제공할 수 있으리라 기대됨

# 2. 연구내용 그림 설명



[그림1] 벌크 조직 RNA-seq 데이터에 GAN 적용 전략 모식도



[그림2] 콜레스테롤 합성 및 대사 관련 유전자들의 전이 곡선 및 콜레스테롤과 아밀로이드 베타간의 상호 조절 기전 모식도

### 3. 연구자(천무경 선임연구원, 교신저자) 이력사항

#### 1. 인적사항



- 이 름 : 천무경
- 소 속 : 한국뇌연구원 치매연구그룹
- 전 화 : 053-980-8434
- E - mail : mkcehon@kbri.re.kr

#### 2. 학력 및 경력사항

- 2016 ~ 현재 한국뇌연구원 선임연구원
- 2013 ~ 2016 대구경북과학기술원(DGIST) 연구교수
- 2009 ~ 2012 부산대학교 연구교수
- 2007 ~ 2009 미국 노스캐롤라이나 주립대학(NCSU) Post-Doc
- 2005 ~ 2007 영국 캠브리지대학(Cambridge) Post-Doc
- 2001 부산대학교 박사

#### 3. 전문 연구분야

- 치매 원인 단백질 분자 기전 및 생명정보학 연구
- 생명정보학 전사체 분석과 인공지능 융합 연구
- 단백질 분자동역학 연구