

2019.03.05.(화) 조간부터 보도하여 주시기 바랍니다.

(온라인 2019.03.04.(월) 오전 9시 이후 보도 가능)

발송	한국뇌연구원 홍보협력팀(053-980-8232)
문의	한국뇌연구원 코소도 요이치(Kosodo Yoichi) 책임연구원 (053-980-8440, kosodo@kbri.re.kr / 010-7440-3840)

대뇌피질 신경세포 생산기술 개발

- 한국뇌연구원 코소도 박사팀, 열대어 이용 인간 뇌환경 구현
- 뇌질환 발병기전 규명·뇌조직 재생치료 기대

- 한국뇌연구원(KBRI, 원장 서판길)은 코소도 요이치(Kosodo Yoichi) 책임연구원 연구팀이 인간 유도만능줄기세포(iPS*)를 이용해 대뇌피질* 신경세포를 대량으로 생산하는 기술을 개발했다고 4일 밝혔다.

* iPS(Induced Pluripotent Stem Cells) : 체세포로 만든 줄기세포로 윤리 문제가 없음

* 대뇌피질 : 대뇌의 가장 바깥 부위로, 지각·생각·기억 등 고등 인지기능 수행

- 연구결과는 국제 학술지 ‘Scientific Reports’ 3월호에 게재되며, 논문명과 저자는 다음과 같다.

* 논문명 : Brain-stiffness-mimicking tilapia collagen gel promotes the induction of dorsal cortical neurons from human pluripotent stem cells

* 저자 정보 : Misato Iwashita(제1저자, 한국뇌연구원), Hatsumi Ohta, Takahiro Fujisawa, Minyoung Cho, Makoto Ikeya, Satoru Kidoaki and Yoichi Kosodo(교신저자, 뇌연구원)

- 치매, 파킨슨병 등 퇴행성 뇌질환에 걸리면 뇌의 신경세포가 죽지만, 과학자들은 줄기세포로 신경세포를 대량으로 만들어 손상된 부위를 복원하면 뇌질환 치료가 가능할 것으로 기대하고 있다.

- 실제로 2018년 말 일본 교토대 연구팀은 유도만능줄기세포(iPS)로 만든 신경세포를 파킨슨병 환자의 뇌에 이식하는 임상시험을 했

다. 파킨슨병에 걸리면 신경조절물질인 도파민을 생성하는 신경세포가 죽어서 근육 경직, 손발 떨림 증상이 일어나는데, 이를 새로운 신경세포로 대신해 환자의 치료를 도운 것이다.

- 연구팀은 틸라피아*라는 물고기의 콜라겐으로 만든 젤 위에 인간 유도만능줄기세포를 배양하여 신경세포로 분화하는데 성공하였다.

* 틸라피아(Tilapia) : 중앙아프리카 열대어로, 피부에서 콜라겐을 추출한다.

- 특히 연구팀은 콜라겐 젤의 강도(Stiffness)를 인간 뇌와 비슷한 강도(1500Pa)로 만들어 배양한 결과, 기존 방법보다 대뇌피질 신경세포가 60% 이상 더 생산된 것을 확인하였다.

- 인간의 뇌 조직은 나이가 들면서 강도가 변화한다. 최근 알츠하이머병 등 신경 퇴행성 질환이 진행되면 뇌조직의 강도가 변하는 것으로 보고되고 있다. 연구팀은 이번 연구를 이용해 다양한 질병에서 나타나는 뇌조직의 강도를 재현하고 신경세포를 배양하여 뇌질환의 원인과 발병기전을 규명할 수 있을 것으로 기대했다.

- 코소도 박사는 “본 연구는 뇌의 강도가 신경세포의 분화를 결정하는 중요한 요소임을 밝혔다는데 의의가 있다”며 “향후 특정 신경세포를 대량으로 만들어 신경 재생 치료에 활용할 수 있기를 기대한다”고 말했다.

- [붙임] 1. 연구의 주요 내용
2. 연구내용 그림 설명
3. 연구자 이력사항. 끝.

1. 연구의 주요 내용

□ 논문명, 저자정보

논문명	Brain-stiffness-mimicking tilapia collagen gel promotes the induction of dorsal cortical neurons from human pluripotent stem cells
저널명	Scientific Reports
저자정보	Misato Iwashita, Hatsumi Ohta, Takahiro Fujisawa, Minyoung Cho, Makoto Ikeya, Satoru Kidoaki and Yoichi Kosodo

□ 논문의 주요 내용

1. 연구 배경

- 우리 몸을 구성하는 뇌 • 내장 • 근육 등의 조직은 서로 다른 강도를 가지고 있다(그림 2). 그러나 이 강도가 줄기 세포의 분화를 조절하는 전체적 메커니즘은 아직 알려져 있지 않다.

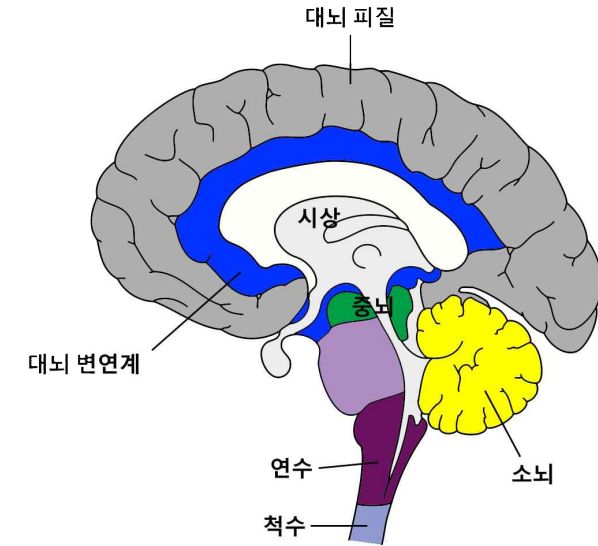
2. 연구 내용

- 열대어의 일종인 틸라피아에서 추출한 콜라겐 용액에 2종류의 가교제를 혼합하여 콜라겐 분자간의 결합을 형성시켜 겔을 제작했다.
- 겔에서 배양된 iPS의 성질을 알아보기 위해 iPS를 증식시킨 후 배지를 신경분화 배지로 교환하면 iPS가 다능성을 잃을 것을 알 수 있었다. 배지를 교환하고 3일째에는 다능성 줄기 세포에서 신경세포로 분화 직전의 신경줄기세포가 관찰되었다. 배지 교환 후 6일째에는 신경줄기세포가 급격하게 증가했다. 겔을 사용한 배양에서 관찰된 iPS가 다양한 세포 종류로 분화 할 수 있는 특성은 대조군에서 관찰된 iPS의 성질과 같았다. 따라서 본 연구에서 제작 한 콜라겐 겔도 iPS 배양에 적용 가능하다는 결론을 얻었다.
- iPS를 150Pa, 1,500Pa, 대조군 3종류의 세포 배양 소재 위에서 배양했다. 5일간 배양 후 생성된 신경 줄기 세포를 각각 플라스틱 접시에서 배양한 지 2주 후 신경 세포가 관찰되었다. 이어 생성된 신경 세포의 종류를 조사한 결과, 1,500Pa의 군기에서 대뇌 피질의 신경 세포임을 나타내는 유전자 군의 발현량이 기존 배양법에 비해 약 1.6배 증가하고 있음을 밝혔다(그림 4).

3. 연구 성과 및 기대효과

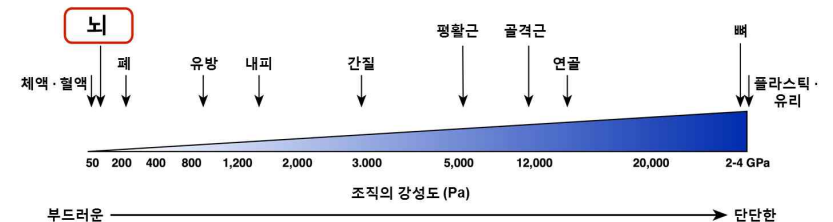
- 한국뇌연구원 연구팀에서 제작한 콜라겐 겔은 투명도가 높고 표면이 평탄하다는 특징을 가진다(그림 3). 따라서 이 재료를 이용하여 오로지 강도 자극의 차이가 분화에 미치는 영향을 정밀하게 분석할 수 있으며, 살아있는 세포의 움직임과 분화 상태의 관찰에 적합하다.
- 다양한 질병에서 나타나는 뇌의 강도를 재현하고 세포를 배양하여 발병기전의 규명이나 약물 검사에 도움이 될 수 있다. 또한, 세포 이식을 통해 손상된 뇌 조직을 재생 시키기 위한 효과적인 치료법이 될 수 있다. 따라서 이식에 사용되는 세포를 효율적으로 생산하기 위해 강도 자극에 의한 세포 분화 방법의 확립이 기대된다.

2. 연구내용 그림 설명



[그림1] 뇌의 모양

뇌의 시상면에서의 단면으로, 대뇌의 바깥쪽이 대뇌피질이다.



[그림2] 다양한 조직의 강도

숫자가 클수록 딱딱함을 의미한다. (출처: Butcher et al, Nat. Rev. Cancer, 2009)

3. 연구자 이력사항

1. 인적사항



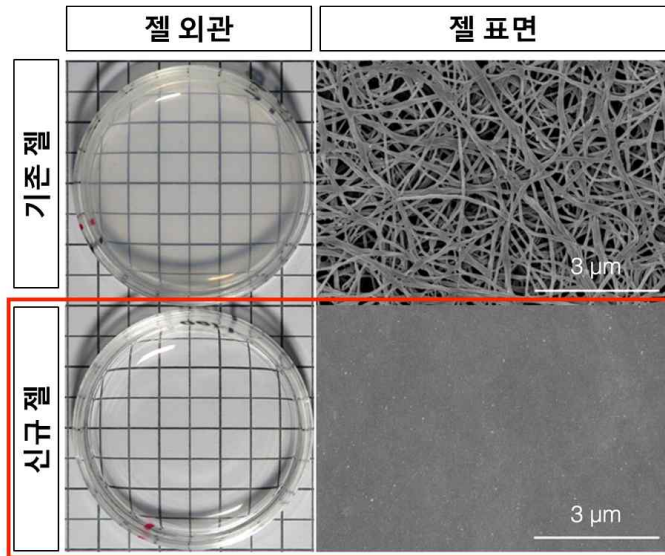
- 이름 : 코스도 요이치(Kosodo Yoichi)
- 소속 : 한국뇌연구원 뇌질환연구부 신경재생Lab
- 전화 : 053-980-8440
- E - mail : ykddr2@gmail.com
- 홈페이지 : <https://kosodo.wixsite.com/neuroregeneration>

2. 학력 및 경력사항

- 2015 ~ 현재 : 한국뇌연구원 신경재생연구실 Lab Head
- 2010 ~ 2015 : 일본 Kawasaki Medical School 부교수
- 2005 ~ 2010 : 일본 RIKEN CDB, Research Scientist
- 2001 ~ 2005 : 독일 Max-Planck-Institute, Post-Doc
- 2001 : 일본 도쿄대학 박사 학위 취득

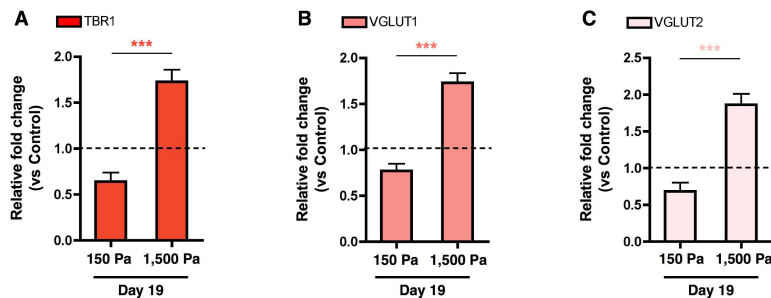
3. 전문 연구분야

- 뇌 발달, 줄기세포



[그림3] 전자 현미경으로 관찰한 콜라겐 젤의 모양과 표면의 모습

- 위 : 현재까지 주로 사용되고 있는 콜라겐 젤. 표면에 콜라겐 섬유를 볼 수 있다.
- 아래 : 본 연구에서 제작한 콜라겐 젤. 아래가 비칠 정도로 투명하다.



[그림4] 콜라겐 젤에서 생산된 신경세포에서 발견되는 유전자 발현의 변화

- TBR1 : 대뇌피질 신경세포 유전자군 발현량
- VGLUT1, 2 : 흥분성 신경세포 유전자군 발현량

그래프는 대조군에서 유전자의 발현량을 1로 했을 때의 유전자의 발현량을 나타낸다.

TBR1로 미루어 보아, 대뇌피질 신경세포 유전자의 발현량이 대조군에서의 발현량 대비 1.6배 증가했음을 관찰할 수 있다.