

1. 논문의 주요 내용

□ 논문명, 저자정보

논문명	Digital museum of retinal ganglion cells with dense anatomy and physiology
저널명	Cell
저자정보	배준환(공동 제1저자, 프린스턴대), Shang Mu(공동 제1저자, 프린스턴대), 김진섭(공동 제1저자, 한국뇌연구원), Nicholas L. Turner(공동 제1저자, 프린스턴대), Ignacio Tartavull, Nico Kemnitz, Chris S. Jordan, Alex D. Norton, William M. Silversmith, Rachel Prentki, Marissa Sorek, Celia David, Devon L. Jones, Doug Bland, Amy L. R. Sterling, Jungman Park, Kevin L. Briggman, H. Sebastian Seung(교신저자, 프린스턴대), and the Eyewirers

□ 논문의 주요 내용

1. 연구의 필요성

- 뇌를 이해하려면 지도에서 길을 찾듯 신경세포들의 연결 경로를 따라 정보가 처리되는 과정을 밝혀야 한다. 특히 시각을 이해하려면 눈의 망막과 뇌를 연결하는 신경세포인 신경절세포의 유형을 정확하게 분류해내야 한다.
- 망막의 신경절세포 유형을 분류하는 연구는 기존에도 있었지만, 아직 검증이 충분하지 않은 상태다.

2. 연구 내용

- 연구팀은 망막의 신경절세포 396개를 분석해 47종의 유형이 있음을 확인하였다. 이는 기존 연구 중 가장 완전한 성과로 볼 수 있다.
- 각 신경절세포 유형을 온라인 가상전시관에 구축해 일반인과 다른 연구자들이 무료로 보고 후속연구에도 활용할 수 있게 하였다.

3. 연구 성과 및 기대효과

- 망막의 신경절세포를 시작으로 앞으로 시각 뇌지도 제작의 첫걸음을 내딛게 됐다.
- 녹내장 등 신경절세포와 관련된 시각질환의 근본 원인을 파헤치는 연구에도 도움을 줄 것이다.

2. 연구 결과 개요

1. 연구배경

- 망막은 ‘보는 것’이 시작되는 곳이다. 시각 정보를 뇌에서만 처리하기엔 양이 너무 많아서 눈에서 만들어진, 시각을 위한 ‘보조 뇌’가 망막이다. 따라서 뇌에서 어떤 과정과 원리로 사물을 보는지 이해하기 위해 망막 연구는 필수적이다.
- 망막의 5가지 신경세포 중에서도 시각 정보가 뇌로 전달되는 유일한 통로인 신경절세포를 연구하는 것은 망막에서 뇌로 전달되는 시각 정보의 종류를 알아낸다는 점에서 매우 중요하다.

2. 연구내용

- 생쥐 망막에서 작은 조직을 떼어낸 뒤 이 조직을 초고해상도 전자현미경 장비를 이용하여 아주 얇은 두께로 자르면서 각 단면을 연속 촬영했다. 연속된 단층 영상에는 망막 조직에 들어있는 모든 신경세포의 자세한 구조 정보가 숨겨져 있는데, 매 단면 영상마다 신경세포의 세포막을 경계로 하는 세포 내부를 한 가지 색깔로 표시하면 숨어있던 신경세포의 3차원 구조가 “재구성”된다.
 - * 재구성 : 연속된 영상에 나뉘어진 망막 신경세포를 복원해서 3차원으로 볼 수 있도록 만드는 과정을 재구성이라 부른다.
 - * 사람의 망막이 생쥐와 똑같지는 않지만 신경절세포 유형의 다수를 공유하고 있으며, 망막 구조의 구성 원리가 매우 비슷하다.
- 재구성을 통해 완성한 신경절세포 396개의 구조를 분석하여 유형으로 분류했다. 같은 유형의 신경절세포들은 망막의 깊이 방향으로 정해진 범위 안에서만 수상돌기를 뻗는다는 잘 알려진 특징을 주로 사용하고, 추가적인 구조적 특징들을 더하여 단계적, 계층적인 분류법을 만들었다.
- 신경절세포를 47가지 유형으로 최종 분류한 뒤 고유한 이름을 붙였다. 각 유형의 신경절세포 수상돌기가 차지하는 깊이에 따라 망막의 깊이를 10등분한 1~9사이의 숫자를 앞에 놓고, 깊이가 비슷한 유형끼리 서로 구분할 수 있는 특징을 나타내는 영문자를 덧붙여 이름을 지었다.

3. 연구 성과 및 기대효과

- 분류가 완료된 신경절세포 유형들을 다시 분석하여 망막의 구조 및 신경절세포의 공간적 배치와 관련된 다음과 같은 원리들을 발견했다.
 - ① 망막의 깊이 방향 영역을 구분하는 새로운 기준을 발견했다. 특정 유형 신경세포의 돌기가 분포한 형태를 이용하면 네 개의 영역이 구분되고, 각 영역은 기능적으로 유사한 신경절세포의 영역과 일치한다.
 - ② 각 영역에 속하는 신경절세포의 활성도를 분석했다. 망막 가장 안쪽을 차지하는 영역의 세포는 시각 반응이 느리고 지속적이라는 사실을 밝혔다. 신경세포들은 입력되는 신호에 대해 반응이 느리고 지속적인 것과 반응이 빠르고 일시적인 것들로 나눌 수 있다. 이런 시각 신경세포들은 사물의 움직임 감지에 중요하다.
 - ③ 같은 유형의 신경절세포 수상돌기들은 망막의 평면 위에서 단위면적 안에 평균적으로 일정한 분량만큼씩 들어 있다. 이는 각 수상돌기가 고유의 영역을 차지한다는 기존의 지식을 대체하는 것이다.
- 망막의 신경절세포 유형 목록 확인을 통해 앞으로 시각 뇌지도 제작의 첫걸음을 내딛게 됐다. 또한 녹내장 등 신경절세포와 관련된 시각질환의 근본 원인을 파헤치는 연구에도 도움을 줄 것이다.
- 신경절세포에 대한 모든 정보를 누구나 볼 수 있도록 온라인 전시관 웹사이트(museum.eyewire.org)를 제작했다. 온라인 전시관에서는 신경절세포의 고해상도 3차원 영상을 직접 조작하며 관찰할 수 있고 그 신경세포가 시각 자극에 대해 반응하는 활성도를 한 눈에 볼 수 있다. 이 전시관은 오프라인 박물관의 전시물과 같이 대중에게는 교육자료로, 과학자들에게는 연구 자료로 활용될 수 있을 것으로 기대된다.

3. 연구 이야기

이번 연구를 어떻게 시작하게 되었나?	○ 뇌의 커넥톰(뇌지도)을 직접 연구하고 싶었으나, 뇌는 너무 복잡하기 때문에 바로 연구하기가 어려웠다. 그래서 '뇌의 축소판'이라고 할 수 있는 망막을 생각하게 됐고, 망막과 시각을 연구하게 됐다.
연구에 활용된 아이와이어 사이트는 무엇인가?	○ 신경절세포 재구성을 위해 연구진은 아이와이어(eyewire.org)라는 인공지능 딥러닝이 적용된 게임 웹사이트를 만들었다. 전세계에서 자발적으로 연구에 참여한 사용자(게이머)들은 마우스로 세포의 경계 안쪽을 색칠하는 단순한 영상 분석 작업을 수행한다. 전체를 다 색칠할 필요는 없고 사용자가 클릭한 곳을 중심으로 인공지능이 하나의 신경세포의 안쪽이라고 판단한 분량만큼이 자동으로 색칠된다. 여러 사람(집단지성)과 인공지능이 협력하여 영상을 분석하는 셈이다.
연구에 일반인 집단지성 (공저자 Eyewirers)이 참가한 이유는 무엇인가?	○ 아이와이어는 같은 연구진이 2014년 발표한 연구에 이미 개발, 활용되어 소개된 바 있다. 하지만 이번 연구는 재구성할 신경세포의 양이 훨씬 많아 작업 속도의 향상이 필요했다. 여기서 KT와의 협력을 통해 연구를 빠르게 수행할 수 있었다. ○ 연구진과 KT는 2014년 8월 12일 협력 조인식을 열어 “카운트다운 투 뉴로피아”라는 이름의 캠페인을 벌였다. 연구진은 영어로만 제공되던 아이와이어를 처음 번역하여 한국어판을 만들었다. KT는 대중 매체 광고, 아이와이어 대회 개최 등을 통해, 한국 사용자가 기존 대비 40배 증가하고 한국인의 작업 기여도가 전체의 1/3에 이르게 하는 등 연구의 가속화를 지원했다. 이번 연구에 참여한 인원은 모두 1만3803명이고, 한국인은 4271명이다.

이번에 구축한 온라인 가상 전시관은 기존 뇌 전시관과 무엇이 다른가?	○ 기존 전시관들은 저해상도 영상을 이용하여, 뇌의 영역 구분만을 보여주거나, 신경세포를 보여주더라도 미세 구조까지 보여줄 수 없다. 또 신경세포의 구조, 활성화도, 구성 생체분자 중 한 가지 정보만 제공한다. ○ 반면, 이번 온라인 전시관은 전자현미경 영상에서 나온 고해상도 구조 정보를 제공하고, 세포 구조 정보와 반응 활성화도 두 가지 정보를 통합해 보여주며, 하나의 생체 조직에서 나온 모든 신경세포를 포함한다는 강점이 있다. 또한 3차원 그래픽으로 표현된 신경세포들을 임의의 위치와 각도로 움직이고 확대·축소하며 관찰할 수 있다. 개별 세포의 시각 자극에 대한 반응 활성화도는 그래프로 한 눈에 확인할 수 있다.
이번 성과는 시각질환과 관련해 어떻게 활용될 수 있을까?	○ 망막과 관련된 시각 질환인 녹내장은 신경절세포가 세포가 죽어서 시력을 잃는 병이다. 최근 연구들에서 녹내장에 걸린 망막의 신경절세포를 관찰했더니, 일부 유형에서 괴사 여부와 죽는 방법 등에서 차이를 보인다는 점을 발견했다. 따라서 전체 신경절세포 중 잘 죽는 유형들의 공통점을 찾아낸다면 녹내장의 근본 원인을 밝혀내는 연구에도 도움이 될 것이다.

4. 용어 설명

1. 망막(retina)

- 안구 뒷면 안쪽을 덮고 있는 신경세포로 이루어진 조직. 빛을 받아 전기적 신경 정보로 변환하고 뇌로 전달함. 중추신경계의 일부.

2. 신경세포(neuron)

- 뇌를 포함한 중추신경계를 이루는 기본 단위 세포. 뇌세포는 크게 두 가지로 신경세포와 교세포가 있으나, 보통은 뇌세포라고 하면 신경세포를 가리킴.

3. 뇌지도

- 뇌에서 정보가 처리되는 과정을 연구하기 위해 신경세포들이 연결되어 만드는 경로를 나타낸 지도. 뇌의 모든 신경세포들이 이루는 모든 연결 구조의 총체를 특별히 커넥톰(connectome)이라 부름. 우리의 기억은 신경 연결 구조에 저장되고, 우리는 신경 연결 구조에 따라 생각하므로 커넥톰은 우리 자아를 결정함. 우리의 기억과 사고 방식이 어디에 어떻게 저장되는지 밝히기 위해 뇌지도를 만드는 연구가 진행 중임.

4. 신경절세포 (ganglion cell)

- 망막의 신경세포 중 하나. 망막에서 처리된 시각 정보를 최종적으로 재조합하여 뇌로 보내주는 신경세포. 망막과 뇌의 통로.

5. 수상돌기와 축삭

- 신경세포에는 수상돌기와 축삭이라 부르는 두 종류의 나뭇가지를 닮은 돌기가 있음. 신경세포들끼리 정보를 주고받을 때, 수상돌기는 넘겨받는 쪽이고 축삭은 넘겨주는 쪽임.

5. 그림 설명

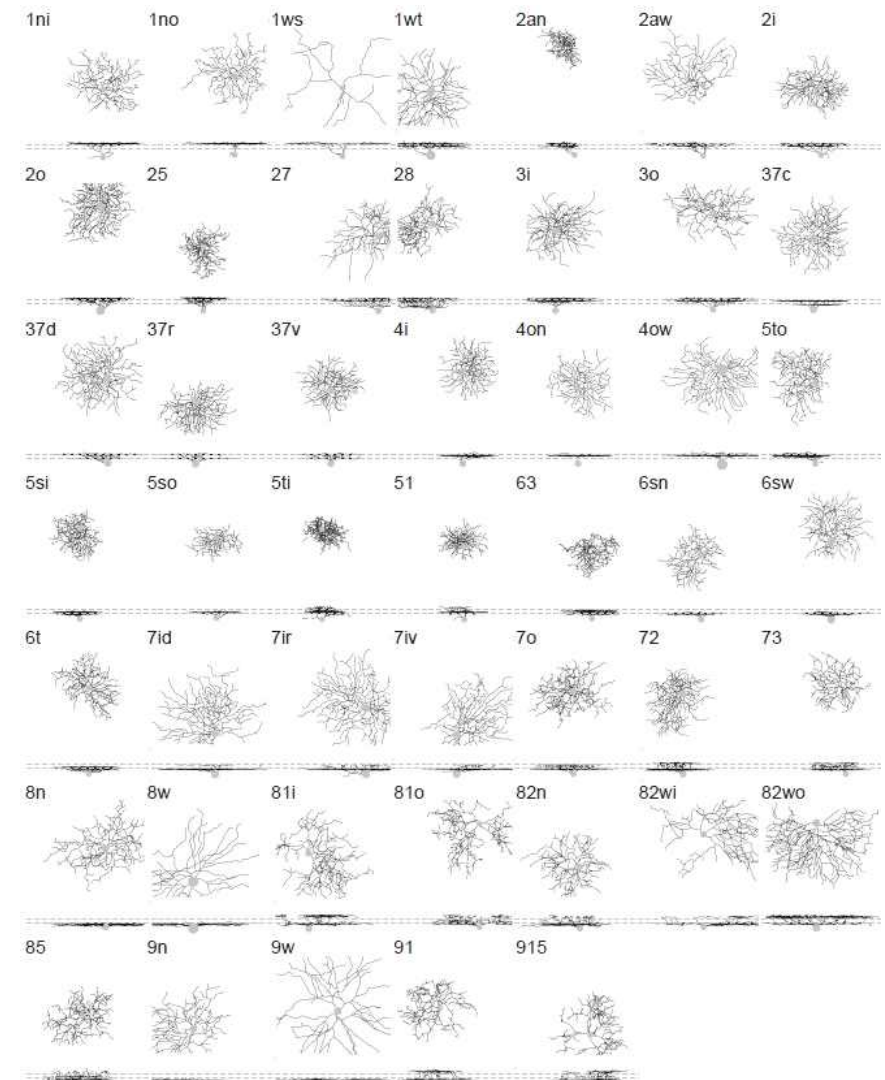


그림 1. 47가지 유형의 신경절세포.

각 유형마다 대표적인 세포 하나씩을 선택해서, 망막에 빛이 들어가는 방향인 위에서 본 모양과 옆에서 본 모양을 보여주고 있음

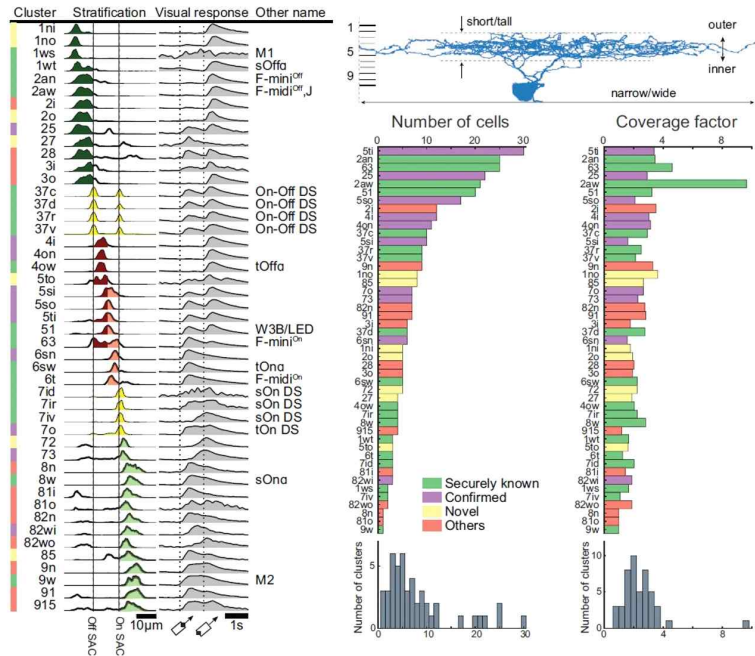


그림 2. 신경절세포 47가지 유형의 구조적, 기능적 특징

(왼쪽) 유형별 구조적 특징(망막 깊이 방향으로 유형이 차지하는 위치)과 기능적 특징(시각 자극에 대한 반응도)을 그래프로 표현한 것 (오른쪽 위) 형의 구조적 특징이 반영된 이름 짓기 규칙에 대한 설명 (오른쪽 아래) 유형에 속하는 세포들이 몇 개씩 있는지 나타낸 히스토그램(왼쪽)과 수상돌기들의 영역 안에서 평균 몇 개의 세포를 찾을 수 있는지 나타낸 그래프(오른쪽)

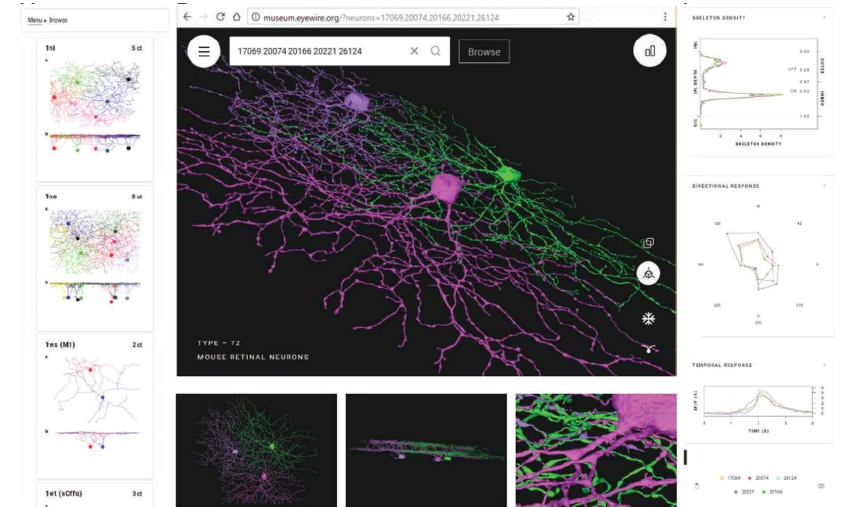


그림 3. 망막의 신경절세포 유형을 온라인 가상전시관으로 구축한 museum.eyewire.org 홈페이지

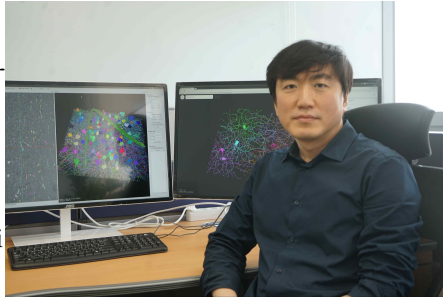
(왼쪽 메뉴) 세포 유형별 탐색을 위한 안내도. 선택된 유형이 가운데 화면에 표시됨 (가운데 화면) 세포들의 3차원 구조를 임의의 각도와 확대 배율로 관찰 가능 (오른쪽 메뉴) 수상돌기의 망막의 깊이에 대한 분포도 그래프, 움직이는 시각 자극에 대한 반응 활성화도 그래프

6. 연구자 김진섭 책임연구원(제1저자) 이력사항

1. 인적사항

- 소속 : 한국뇌연구원 뇌신경망연구부
- 전화 : 053-980-8460
- e-mail : jinseop.s.kim@kbri.re.kr
- 연구실 홈페이지 :

<https://sites.google.com/view/cnsl-kbri>



2. 학력 및 경력사항

- 2015 ~ 현재 : 한국뇌연구원 뇌신경망연구부(계산신경과학연구실)
책임연구원
- 2014 ~ 2015 : 프린스턴 대학교 신경과학연구소 박사후연구원
- 2010 ~ 2014 : 매사추세츠 공과대학교(MIT) 뇌인지과학과 박사후연구원
- 2010 : 서울대학교 물리학 박사

3. 전문 연구분야

- 뇌신경망의 구조와 작동 기전에 대한 계산적 연구
- 소뇌, 대뇌 후두정피질, 대뇌 전전두피질 연구과제 수행 중