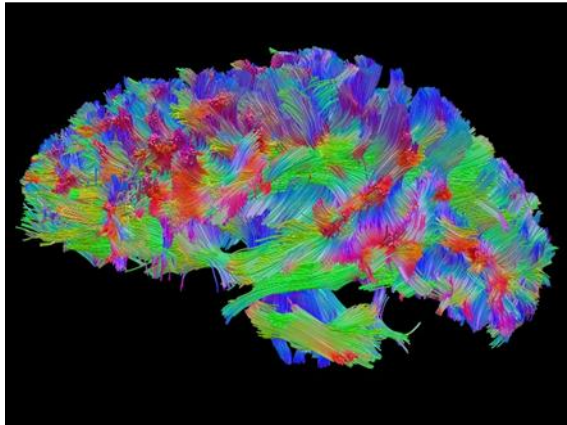


주간 뇌 연구 동향

2015-10-30



한국뇌연구원
뇌연구정책센터

01. 국내외 뇌 연구 학술 동향

1. 양극성 장애 질환 세포 모델 개발

Differential responses to lithium in hyperexcitable neurons from patients with bipolar disorder

Jerome Mertens^{1,2*}, Qiu-Wen Wang^{1*}, Yongsung Kim², Diana X. Yu², Son Pham², Bo Yang¹, Yi Zheng¹, Kenneth E. Diffenderfer³, Jian Zhang⁴, Sheila Soltani², Tameji Eames², Simon T. Schafer², Leah Boyer², Maria C. Marchetto², John I. Nurnberger⁵, Joseph R. Calabrese⁶, Ketil J. Ødegaard⁷, Michael J. McCarthy^{8,9}, Peter P. Zandi¹⁰, Martin Alba¹¹, Caroline M. Nievergelt⁹, The Pharmacogenomics of Bipolar Disorder Study†, Shuangli Mi⁴, Kristen J. Brennand¹², John R. Kelsoe^{8,9}, Fred H. Gage² & Jun Yao^{1,2,13}

Nature (2015)

Published online 28 October 2015

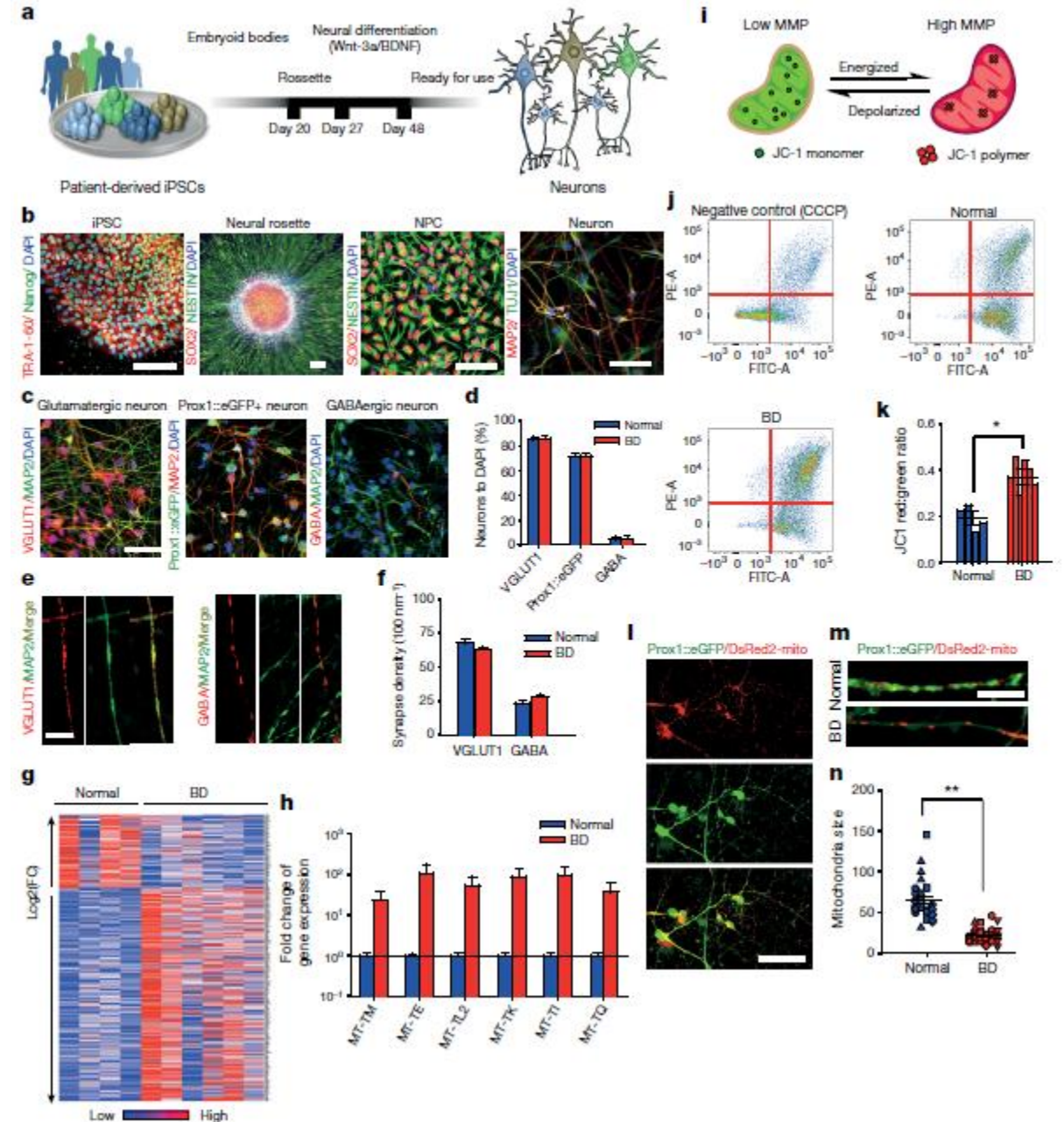
- 양극성 장애는 조울증과 우울증의 간헐적인 에피소드를 특징으로 하는 복잡한 신경 정신 질환이며, 치료를 하지 않으면 환자의 15 %는 자살함. 따라서, 세계 보건기구 (WHO)는 양극성 장애를 이환율과 생산성 손실이 최고인 질환으로 평가함. 이전 신경 병리학적 연구들은 양극성 장애를 가진 환자나 동물 모델의 뇌에서 전전두엽 피질에서의 감소된 신경교세포 수, 단백질 키나제 A와 C 경로의 상향 조절 활동 및 신경 전달물질의 변화와 같은 일련의 변화들을 밝혀냈으나, 이러한 변화들의 역할이나 원인들은 양극성 장애의 정확한 병리를 결정하기에는 너무 복잡하였음. 또한, 일부 환자들은 아직까지 이유가 밝혀지지 않았지만 리튬 치료에 놀라운 개선을 보이기도 하지만, 다른 사람들은 리튬 치료에 반응하지 않음. 따라서, 양극성 장애에 대한 정확하고 강력한 생물학적 모델을 개발하는 것은 도전과제였으며, 유도 만능 줄기 세포 (iPSC) 기술의 도입은 새로운 접근 방식을 제공하게 됨
- 중국 칭화대 Tsinghua University 박사 연구팀은 인간 양극성 장애 iPSC 세포 모델을 개발하고, 양극성 장애 환자의 iPSC에서 유래된 해마 치마이랑 유사 신경 세포 (hippocampal dentate gyrus-like neuron)의 세포 표현형을 조사함
- 연구팀은 양극성 장애 환자에서 얻은 젊은 신경 세포에서 RNA 시퀀싱 발현 프로파일링을 통해 미토콘드리아에 이상이 있음을 감지하였고, 패치 클램프 기록과 체세포의 Ca²⁺ + 이미징기법들을 사용하여 과흥분성 활동전위 발화(hyperactive action-potential firing)를 관찰함. 양극성 장애 신경세포 모델의 과흥분성(hyperexcitability) 표현형은 리튬 치료에 반응한 환자로 부터 유래된 신경세포에서만 선택적으로 리튬 치료에 역전됨을 확인함. 따라서, 과흥분성은 양극성 장애의 한 가지 초기 내적표현형(endophenotype)이며, 연구팀이 개발한 iPSC 세포 질환 모델은 임상 치료를 위해 새로운 치료법과 약물 개발에 유용하게 사용될 수 있음

01. 국내외 뇌 연구 학술 동향

1. 양극성 장애 질환 세포 모델 개발

Hippocampal DG granule cell-like neurons derived from patients with BD show gene expression and mitochondrial abnormalities

- a, Schematic: generation of DG-like neurons from BD iPSCs
- b, Immunostainings of iPSCs for TRA-1-60 and Nanog, neural rosettes and neural progenitor cells for SOX2 and Nestin, and neurons for MAP2 and TUJ1
- c, Immunostainings of neurons labelled with VGLUT1, MAP2, Prox1::eGFP and GABA
- d, Quantification of VGLUT1-positive glutamatergic neurons, Prox1::eGFP-positive DG-like and GABAergic neurons
- e, Immunostaining of dendritic glutamatergic synapses and axonal GABAergic synapses
- f, Quantification of glutamatergic and GABAergic synapse densities
- g, Heat map of differential gene expression in normal and BD neurons
- h, Bar graph summarizing differential expression of mitochondrial genes in BD and normal neurons
- i, Schematic rationale of JC-1
- j, JC-1 flow cytometry graphs showing that, as a control, CCCP diminishes neuronal MMP and that BD neurons have elevated MMP
- k, Quantification of elevated MMP in BD neurons compared with normal
- l, m, Neurons expressing DsRed2-mito and Prox1::eGFP
- n, DsRed2-mito puncta sizes reduced in BD neurons. Identical symbols indicate same subject



01. 국내외 뇌 연구 학술 동향

2. "피한방울로 치매과정 한눈에" KIST, 치매진단기술 곧 상용화

신규 바이오마커 발굴로 진단 뿐 아니라 증상 변화 관찰까지 가능, 출처 : 이데일리

- 국내 연구진이 피한방울로 치매 과정을 한눈에 관찰할 수 있는 기술을 개발했다. 알츠하이머 치매는 아직까지 진단과 치료가 불가능한 사망률 100%의 퇴행성 뇌질환이다
- 한국과학기술연구원(KIST)은 김영수 박사 연구팀이 간단한 혈액 검사를 통해 알츠하이머 치매의 진단 뿐만 아니라 질병의 악화나 치료과정을 관찰할 수 있는 기술을 개발했다고 29일 밝혔다
- 치매의 원인인 베타아밀로이드 단백질과 치매로 인해 발생하는 면역체계이상 단백질인 인터루킨을 동시에 혈액에서 측정하는 방식이다. 이를 통해 정상인과 환자간 구분 뿐만 아니라, 환자들의 증상 차이나 치료 예후도 알아 낼 수 있을 것으로 보인다. 이미 국내외 대형 병원과의 임상실험을 성공적으로 수행해 온 KIST 연구팀은 이번 연구 성과를 계기로 쉽고 빠르게 보다 정밀하게 치매 진단이 가능해 관련기술을 조만간 상용화할 계획이다
- KIST 뇌과학연구소 김영수 박사팀은 1년전 혈액 속 베타아밀로이드 측정으로 치매를 진단할 수 있다는 병리학적 근거를 세계최초로 제시한 바 있다
- 그 동안 임상 검증 연구에 집중해 온 연구팀은 맞춤형 의료 구현을 위해 치매 환자들의 예후 관찰법의 필요성을 느끼고 신규 바이오마커 연구를 병행해왔다. 치매는 인지 증상만으로는 환자의 병리학적 상태를 정의하기가 어렵다. 뇌발달에 의해 뇌기능이 일정 수준 보완되고 고학력자일수록 증상이 늦게 나타나기 때문인데 그렇다고 해서 뇌세포 파괴와 사망시기가 늦춰지는 것은 아니다. 객관적인 병리학적 정보를 혈액 검사를 통해 얻을 수 있다면 환자 맞춤형 치료법의 개발이 가능해진다
- 연구팀은 치매 환자와 동일한 병리학적 변화를 나타내는 유전자 변형 생쥐의 혈액 내 면역계 단백질 변화에 주목했다. 알츠하이머성 치매 환자의 면역체계에 이상이 발생하고 베타아밀로이드 축적에 영향을 미친다는 최신 임상 보고(미국 인디애나 의과대학)에 착안한 것이다. 유전자 변형 생쥐의 치매가 악화 될수록 면역계 내장기관인 비장에 이상이 생긴다는 것을 확인하고 혈액을 뽑아 23종 면역계 단백질의 동정을 관찰했다. 그 결과 치매 초기부터 혈액 내 인터루킨-3(IL-3)의 농도가 정상 생쥐에 비해 감소돼있고 말기로 갈수록 저하 현상이 심해진다는 사실을 확인했다

01. 국내외 뇌 연구 학술 동향

2. "피한방울로 치매과정 한눈에" KIST, 치매진단기술 곧 상용화

- KIST 김영수 박사는 "이번 연구는 혈액 검사라는 쉬운 시험법을 통해 알츠하이머 치매의 진단 뿐만이 아니라 질환의 예후 관찰 또한 가능하다는 이론적 토대를 마련했다는 데 의미가 있다"며, "현재 100 여명 이상의 환자 혈액을 대상으로 한 임상 연구가 매우 성공적이고 조만간 치매진단기술 상용화를 통해 고령화 사회의 심각한 사회문제로 대두되고 있는 치매해결에 한 걸음 더 다가갈 것으로 기대된다"고 말했다
- KIST는 치매 혈액 진단용 나노바이오 센서 시스템(황교선 박사)을 개발해 국내외 대형 병원과 현재 성공적으로 임상 검증 연구를 수행 중이며 연내 기술이전을 통한 상용화를 목표로 하고 있다
- 이 기술이 상용화 되면 누구나 편리하게 혈액검진으로 치매를 조기에 진단할 수 있고, 또한 질병 조기 발견을 통하여 병이 중증으로 진행되는 것을 최대한 지연시킬수 있다. 무엇보다 중요한 것은 치매환자군 분류를 가능케해 치료 신약 개발연구에 기여를 할 수 있다는 점이다
- 이번 연구는 한국과학기술연구원 개방형 연구사업 알츠하이머 치매 혈액 진단 시스템 개발 과제로 진행됐다. KIST는 국가적 사회현안문제해결 및 신산업 창출을 위한 개방형 연구사업(Open Research Program)을 2013년부터 수행하고 있다
- 연구 결과는 'Scientific Reports' 10월호에 'Abnormalities of plasma cytokines and spleen in senile APP/PS1/Tau transgenic mouse model'라는 제목으로 27일자 온라인 판에 게재됐다

상세 논문 정보 : <http://www.nature.com/articles/srep15703>

01. 국내외 뇌 연구 학술 동향

3. "치매 가능성, 공간기억 테스트로 예측 가능" 출처 : 연합뉴스

- 알츠하이머 치매 위험을 높이는 APOE4 변이유전자를 지닌 사람은 젊었을 때부터 공간기억 기능에 문제가 발생한다는 연구결과가 나왔다
- 독일 퇴행신경질환 연구소가 18~30세 젊은이들을 APOE4 변이유전자를 지닌 그룹과 갖지 않은 그룹으로 나누어 진행한 가상현실 테스트와 뇌 조영 결과 이 같은 사실이 밝혀졌다고 영국의 BBC뉴스 인터넷판 등이 23일(현지시간) 보도했다
- APOE4 변이유전자는 6명에 한 명꼴로 지니고 있으며 이 변이유전자를 지닌 사람은 갖지 않은 사람에 비해 나중 치매가 나타날 위험이 3배 높은 것으로 알려져 있다. 치매 환자에게서 제일 먼저 나타나는 증상은 공간기억을 상실하는 것이다
- 가상현실 테스트는 가상미로(virtual maze)에서 공간기억을 이용해 특정 사물을 특정 장소에 갖다 놓는 것이었다. 연구팀은 이와 함께 기능성 자기공명영상(fMRI)를 통해 뇌에서 GPS 기능을 수행하는 내후각피질의 격자세포(grid cell) 움직임을 관찰했다. APOE4 변이유전자를 지닌 젊은이들은 가상현실 테스트를 수행하는 동안 격자세포들이 변이유전자가 없는 젊은이들에 비해 덜 움직이는 것으로 나타났다.
- 연구팀은 격자세포가 덜 움직이는 대신 가상미로를 찾기 위해 뇌의 다른 부위가 활용되는 것이 아닌지를 관찰한 결과 이웃에 있는 기억중추인 해마가 활성화되는 것으로 밝혀졌다. 실제로 APOE4 그룹은 대조군과는 다른 전략으로 가상미로를 찾아갔다. 이들은 가상미로를 변두리에서부터 찾아간 반면 대조군은 중심부로부터 찾아갔다
- 연구팀을 이끈 니콜라이 악스마허 박사는 두 그룹 사이의 이러한 차이가 정확히 무엇을 의미하는지는 앞으로 연구를 더 해봐야 하겠지만 치매로 이어지는 최초의 징후를 이해하는 데 도움이 될 것이라고 설명했다
- 이 연구결과는 미국의 과학전문지 '사이언스'(Science) 최신호에 발표됐다

01. 국내외 뇌 연구 학술 동향

4. 뇌속에 통증대응 아편유사 수용체 존재 출처: 메디컬트리뷴

- 뇌에 통증에 대응하기 위한 수용체가 존재하는 것으로 나타났다
- 영국 맨체스터대학 크리스토퍼 브라운(Christopher Brown) 교수는 "뇌 속에는 통증에 대응하기 위한 아편 유사 수용체(opiate receptors)가 존재하며, 통증이 심해지면 이 수용체의 양이 증가해 통증을 견디게 해준다"고 밝혔다
- 교수는 관절염환자 17명과 대조군 9명을 대상으로 피부에 통증을 유발한 후 양전자 방출 단층촬영을 통해 뇌속 아편 유사 수용체의 확산 모양을 관찰했다
- 그 결과, 아편 유사 수용체는 통증 강도가 높아질수록 증가하며 수용체가 증가할수록 통증을 잘 견디는 것으로 나타났다. 수용체 증가량은 사람마다 달랐다
- 브라운 교수는 "연구결과는 뇌속 수용체를 이용하면 만성통증도 감소시킬 수 있음을 보여준다"고 설명했다. 이 결과는 PAIN에 발표됐다

01. 국내외 뇌 연구 학술 동향

5. 뇌졸중 원인 청장년 '흡연' 노년 '고혈압' 5천 1백여명 환자 대상 국내 첫 대표성 연구결과, 출처 : 메디칼트리뷴

- 청장년 남성의 경우 흡연과 고혈압이, 노인에서는 고혈압과 뇌졸중의 과거력이 뇌졸중 발병의 주요한 위험 요인이라는 연구결과가 나와 연령대에 따라 뇌졸중 발생 주요 인자가 다른 것으로 나타났다
- 분당서울대학교병원 신경과 배희준 교수, 서울의료원 박태환 교수 연구팀은 국내 뇌졸중환자 데이터베이스에서 급성 뇌경색 환자 5천 1백여명을 선별해 건강한 대조군과 비교한 결과를 대한뇌졸중학회 공식저널인 Journal of Stroke에 발표했다
- 그 결과, 45세 이하의 젊은 남성 뇌졸중 발병 원인 중 45%가 흡연이었으며, 고혈압이 29%로 그 뒤를 이었다
- 46세 이상 65세 이하의 중년 남성 역시 흡연(37%)과 고혈압(23%)이 가장 주요한 위험인자였으며, 66세 이상에서는 남녀 모두 고혈압(남녀 각각 24%, 23%)과 뇌졸중 과거력(20%, 17%)이 가장 주요한 인자였다
- 연구팀은 이번 결과에 따라 "뇌졸중 예방을 위해서는 혈압 조절과 함께 특히 청장년 남성은 금연을, 노인은 뇌졸중의 재발을 막는 것이 가장 중요한 것으로 입증됐다"고 설명했다
- 연구팀에 따르면 이번 뇌졸중의 위험요인에 관한 전국 대표성을 가진 국내 첫 연구결과다
- 이에 따라 뇌졸중 예방정책을 외국 연구자료가 아닌 국내 자료로 결정하는 계기가 될 것으로 기대되고 있다

02. 과학 기술 정책 및 산업 동향

1. “작다고 무시 마세요” 곤충은 미래 신약의 보고(寶庫) 곤충 소재 의약품 특허출원 활발, 출처 : 특허청 보도자료

- 우리 주변에서 흔히 볼 수 있지만 하찮게만 여겨지던 곤충들이 의약품의 새로운 후보 물질로 주목받고 있다
- 특허청(청장 최동규)에 따르면, 최근 10년간 곤충 소재 의약품 관련 출원은 꾸준히 증가하는 추세이다. 2005~2009년에는 매년 10건 안팎으로 미미하였으나, 2010년 이후에는 매년 20~30건을 넘어서고 있다
- 곤충은 그 특성상 신약 개발을 위한 생물자원으로서 여러 장점을 가지고 있다. 곤충은 지구상의 알려진 동물 약 100만 종 중에서 4분의 3 이상을 차지할 만큼 다양하며, 공룡보다 먼저 지구상에 출현하여 다양한 환경에 적응한 결과, 여러 가지 유용한 물질을 가지고 있을 것으로 추정된다. 또한 막대한 투자가 요구되는 합성 신약에 비해 적은 비용으로 접근할 수 있으며, 식물 등 다른 생물에 비해 연구가 덜 이루어져 새로운 발견의 가능성도 높다. 그리고 생물체로부터 분리 되는 천연물을 이용하므로, 안전성 면에서 유리하다는 장점도 있다
- 이에 따라 국내에서 곤충 소재 의약품에 대한 연구가 활발히 이루어 지고 있으며, 이러한 추세는 특허출원 동향을 분석한 결과로도 확인 된다
- 대상이 되는 곤충의 종류도 늘어나고 있다. 전통적으로 약재로 사용되어 온 벌침, 누에 외에도, 최근에는 갈색거저리*, 동애등에**, 꽃매미*** 등과 같이 생소하거나 약용으로 알려지지 않은 종류로 점차 확대되는 추세이다

***갈색거저리: 딱정벌레목의 곤충으로서 해충으로 인식되었으나, 현재 유충(‘밀웜’)은 애완동물의 사료로 이용되고 있으며, 항암·항치매 효능 등이 밝혀짐**

**** 동애등에: 파리목의 곤충으로 음식물쓰레기·분뇨 처리에 활용이 기대되며, 폐렴균, 이질균 등에 대한 항균 활성이 밝혀짐**

***** 꽃매미: 중국 등이 원산인 외래종이며 과수에 피해를 주나 항알레르기 활성이 밝혀짐**

- 갈색거저리 유충 동애등에 꽃매미 또한, 적용대상이 되는 질환도 염증, 암, 알츠하이머, 심혈관계 질환, 바이러스 질환 등 다양한 종류의 질환에 대한 곤충의 치료 효과가 속속 밝혀지고 있다



02. 과학 기술 정책 및 산업 동향

2. 치매 분야 국가연구개발 조사분석 보고서 출처 : 한국보건산업진흥원

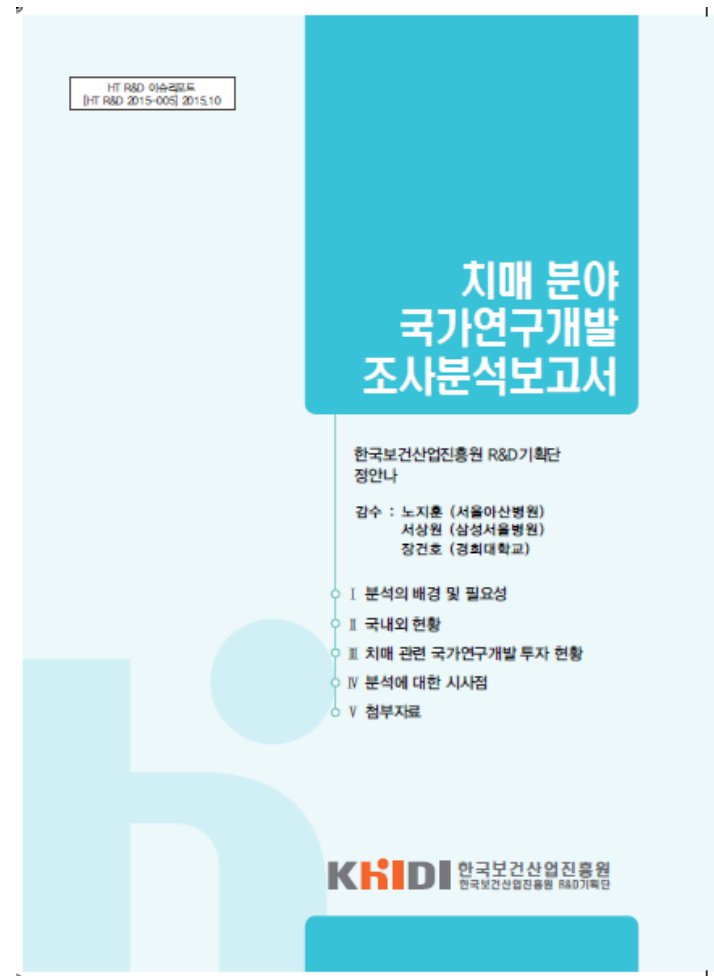
➤ 치매 분야 국가연구개발 조사분석 보고서

➤ 목차

1. 분석의 배경 및 필요성
2. 국내외 현황
3. 치매 관련 국가연구개발 투자 현황
4. 분석에 대한 시사점
5. 첨부자료

출처 :

[http://www.khidi.or.kr/board/view?pageNum=1&rowCnt=10&no1=23
&linkId=159611&menuId=MENU00091&maxIndex=00001596119998&
minIndex=00001016639998&schType=0&schText=&boardStyle=&cate
goryId=&continent=&country=](http://www.khidi.or.kr/board/view?pageNum=1&rowCnt=10&no1=23&linkId=159611&menuId=MENU00091&maxIndex=00001596119998&minIndex=00001016639998&schType=0&schText=&boardStyle=&categoryId=&continent=&country=)





감사합니다