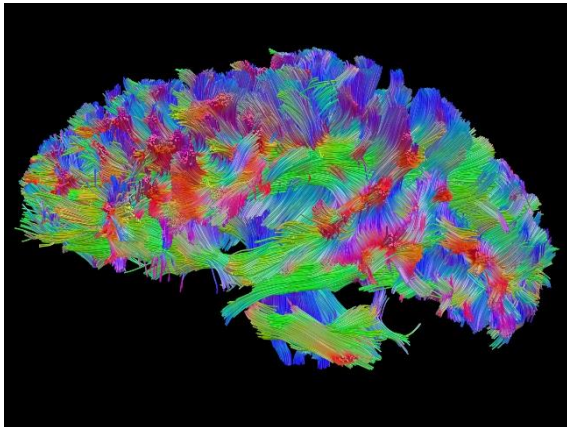


주간 뇌 연구 동향

2015-11-27



한국뇌연구원
뇌연구정책센터

01. 국내외 뇌 연구 학술 동향

1. 온도에 의한 생체시계 재설정을 매개하는 초파리 IR25a

Drosophila Ionotropic Receptor 25a mediates circadian clock resetting by temperature

Chenghao Chen^{1*}, Edgar Buhl^{2*}, Min Xu¹, Vincent Croset³, Johanna S. Rees⁴, Kathryn S. Lilley⁴, Richard Benton³, James J. L. Hodge² & Ralf Stanewsky¹

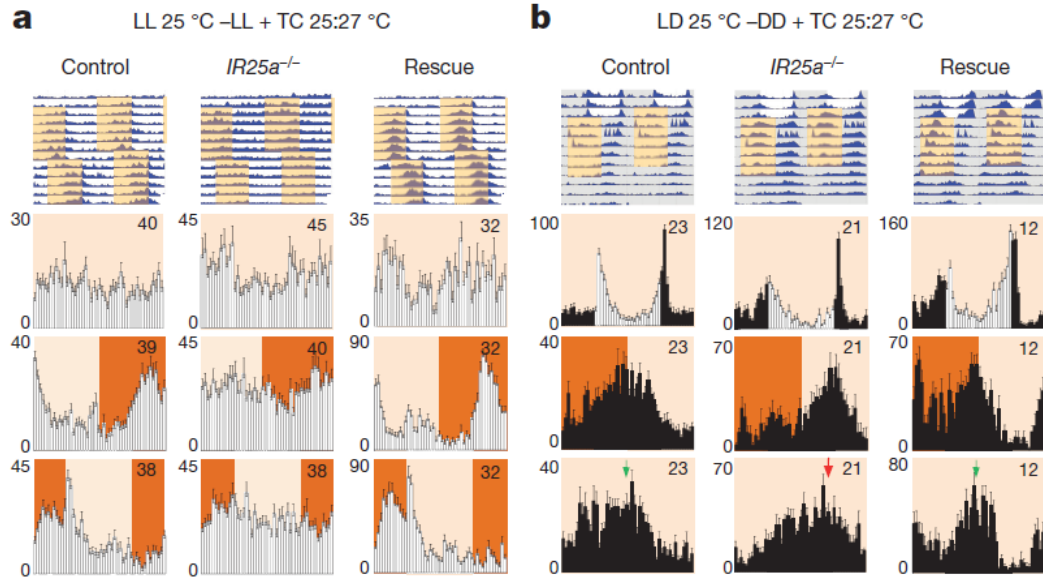
Nature

26 november 2015

- 생체시계(Circadian clock)들은 행동과 생리를 태양 일(solar day)에 적응시키는 내재적인 시계이며, 하나의 통합된 생체 시계는 우리의 건강을 개선시키고 신체적, 정신적 안녕을 위해서 중요함. 시각 및 비시각적 광수용체들은 빛의 정보에 생체시계들을 통합시키는 기능을 하지만, 시계 재설정(clock-resetting)은 2-4 ° C 정도의 낮과 밤의 온도차이로 이루어짐. 이러한 온도에 대한 감도는 생체시계 주기(~24h)가 주변 온도와는 별개임을 고려하면 놀랄만함
- 영국 유니버시티 칼리지 런던 Ralf Stanewsky 박사 연구팀은 초파리 IR25a(*Drosophila* Ionotropic Receptor 25a)가 낮은 범위의 온도 주기에서 행동 통합 (behavioural synchronization)을 위해 필요함을 보여줌
- 연구팀은 IR25a 채널은 생체시계의 온도 통합과 연관된 내부 신장 수용기(internal stretch receptor) 감각뉴런에서 발현되며, 중앙의 시계 뉴런의 하위집단(subset)에서 온도가 통합된 시계 단백질 진동(temperature synchronized clock protein oscillation)에 필요함을 보여줌. 세포 외 다리 신경 기록은 온도와 IR25a에 의존하는 감각 반응을 보여주었고, IR25a의 오발현(misexpression)은 이중 뉴런의 온도 의존 발화가 일어나게 함을 확인함
- 연구팀은 IR25a가 작은 온도 차이를 감지하는 생체시계로의 입력 경로 일부이며, 이 경로가 초파리 더듬이에서 뜨거움과 차가움의 센서 부재 하에 작동됨을 보여 주어 새로운 말초에서 뇌로의 온도 신호전달 채널이 존재함을 보여줌

01. 국내외 뇌 연구 학술 동향

1. 온도에 의한 생체시계 재설정을 매개하는 초파리 IR25a

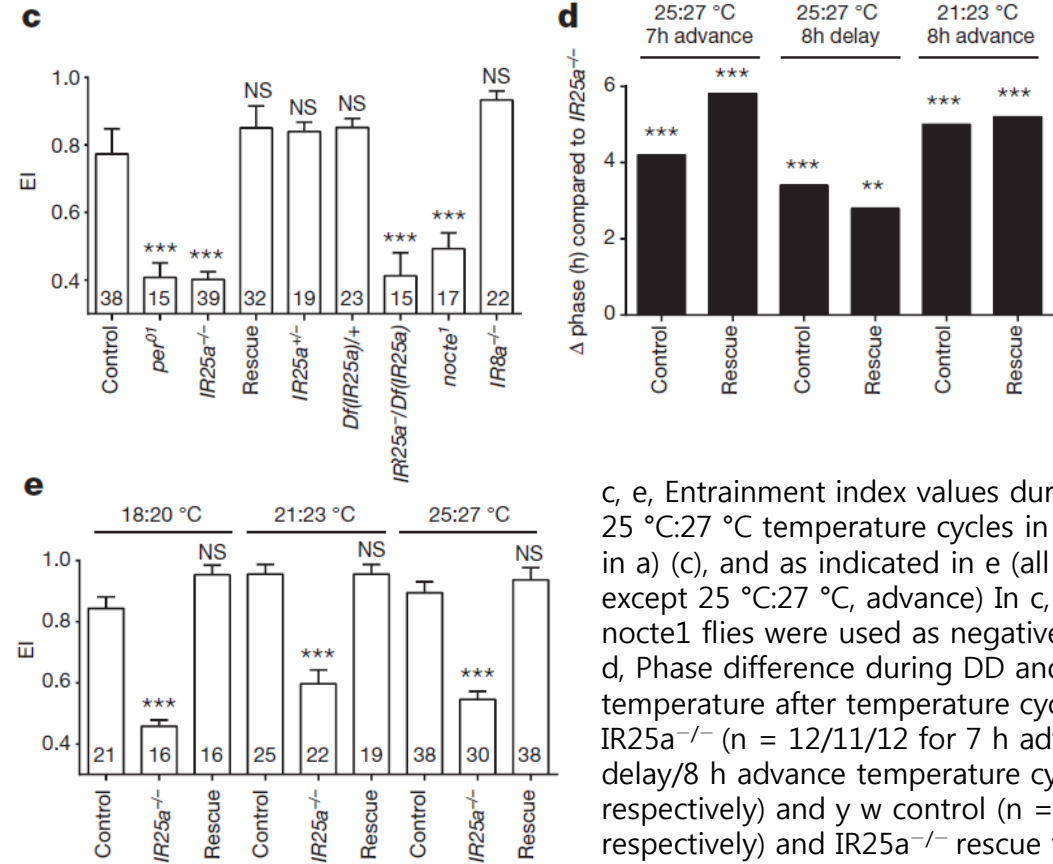


IR25a is required for temperature synchronization to low-amplitude temperature cycles.

a, Upper part shows double plotted average actograms depicting the daily activity levels and environmental conditions during the entire experiment. White areas, LL and 25 °C; orange areas, LL and 27 °C. Histograms show daily average activity levels during the initial LL treatment and the last 3 days of each temperature cycle. Light orange, 25 °C; dark orange, 27 °C; white bars, activity levels in LL

b, As in a but flies were initially kept in LD 25 °C, before being exposed to a 7 h phase advanced temperature cycle in DD (dark histogram bars) and free-running conditions (DD and 25 °C). Actogram shading as in a but grey areas indicate darkness. Green and red arrows indicate the position (phase) of the main activity peak during the final free run for control and mutant flies, respectively

• constant light (LL) • Temperature cycles (TC) • Constant darkness (DD)



c, e, Entrainment index values during 25 °C:27 °C temperature cycles in LL (delay as in a) (c), and as indicated in e (all delay, except 25 °C:27 °C, advance) In c, *per⁰¹* and *nocte¹* flies were used as negative controls d, Phase difference during DD and constant temperature after temperature cycles between *IR25a^{-/-}* (n = 12/11/12 for 7 h advance/8 h delay/8 h advance temperature cycles, respectively) and y w control (n = 16/10/14, respectively) and *IR25a^{-/-}* rescue flies (n = 16/18/12)

01. 국내외 뇌 연구 학술 동향

2. 시각의 시공간적 프로파일링 이용 초파리에서의 파킨슨 병 유전형 그룹화

Classification of Parkinson's Disease Genotypes in *Drosophila* Using Spatiotemporal Profiling of Vision

Ryan J.H. West^{1,2}, Christopher J.H. Elliott¹ & Alex R. Wade²

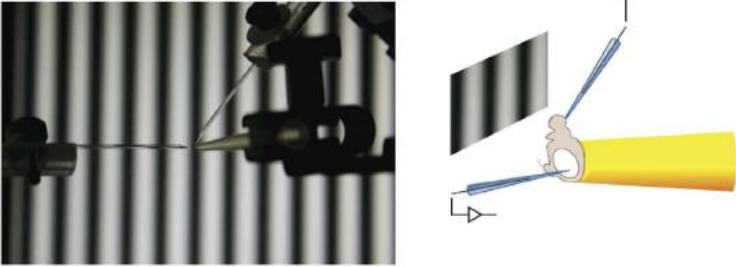
Scientific Reports Published: 24 November 2015

- 전기 생리학적 연구는 일부 파킨슨 병 (PD) 환자에서 많은 시각적 장애가 있음을 보여줌
- 영국 요크대학 Alex R. Wade 박사 연구팀은 최근 초파리 PD 모델에서 시각이 변화되는 것을 보여주고, 유전적 PD와 특발성(idiopathic) PD의 각각 유형이 도파민성 시각 신호전달 경로에 다르게 영향을 미칠 수 있다는 가설을 세움. 연구팀은 초파리의 시각적 반응이 PD 돌연변이를 규명하기 위해 사용될 수 있는지를 연구하였고, 임상 환경을 모방하기 위해 일련의 파리들을 사용함. 4가지 대조군 라인의 젊은 파리들은 세 가지 조기 발병 PD 돌연변이(*PINK1*, *DJ-1α*, *DJ-1β*)와 두 가지 신경퇴행성 돌연변이(초파리 *LRRK2* orthologue (*dLRRK*), 일반적 신경퇴행성 초파리 모델 *eggroll*)와 비교됨. 자극은 contrast-reversing sine-wave gratin을 이용
- 연구팀은 정상 상태에서 시각적으로 유발된 반응 진폭들을 기록하고, 신경 반응의 패턴이 유전자형 사이에 차이가 있음을 발견함. 야생형 및 조기 발병 PD 파리들은 별도의 클러스터를 형성하였고, 후기 발병 돌연변이는 특이함을 보여줌. 조기 발병 PD 초파리의 신경 반응은 야생형 초파리의 신경 반응보다 더 강하고, 85% 이상 정확도를 가진 다변량 패턴 분석은 PD/non-PD 유전자형 파리를 그룹화함
- 연구팀은 이러한 기계 학습 알고리즘(machine learning algorithm)이 동물 모델 및 PD 환자 모두에서 인간의 전기 생리학적 수치들의 진단 특이성을 증가시키는 데 유용할 수 있다고 제안함

01. 국내외 뇌 연구 학술 동향

2. 시각의 시공간적 프로파일링 이용 초파리에서의 파킨슨 병 유전형 그룹화

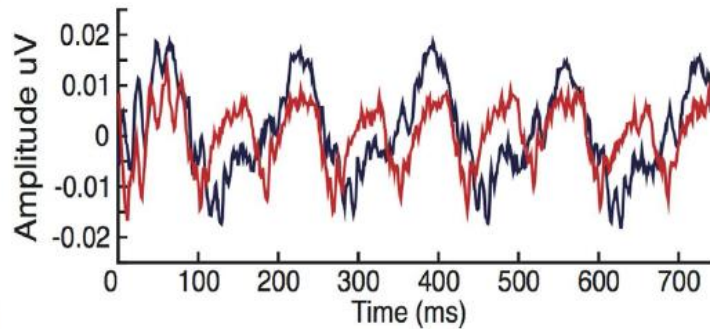
A



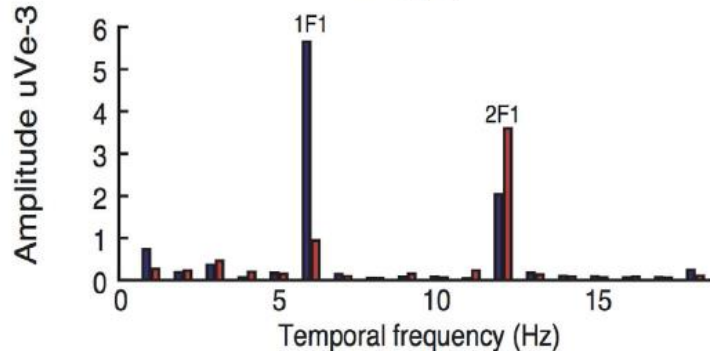
Data Acquisition and Analysis Pipeline for SSVEP (steady state visual evoked potential)

- (A) Drosophila are restrained in modified pipette tips and positioned in front of monitors displaying the contrast-reversing sine-wave grating stimuli. Recording and reference electrodes were placed onto the eye and into the mouthparts, respectively
- (B) Examples of electroretinogram responses to 6 Hz contrastreversing sine-wave stimuli of two different spatial frequencies (blue: .014 and red: .11 cycles per degree) in a DJ-1 Δ 72 mutant.
- (C) Fourier transforms of the data in (B). At low spatial frequencies, photoreceptor responses occur largely at the first harmonic while responses from deeper structures (LMCs, lamina, medulla) contribute to the second harmonic. At high spatial frequencies (red trace) the photoreceptors responses also shift to 2F.

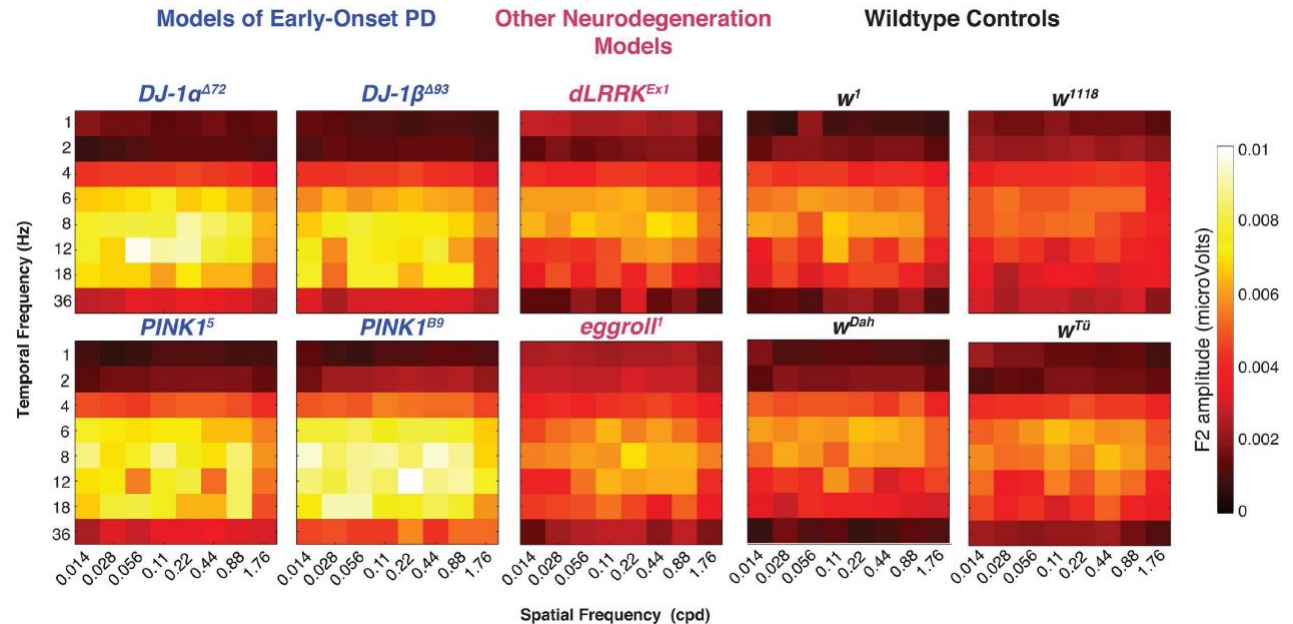
B



C



Early-onset Parkinson's mutations elevate response across a range of spatiotemporal frequencies



01. 국내외 뇌 연구 학술 동향

3. 조그만 분자 '하나'로 치매 '여럿' 잡는다...UNIST 임미희 교수팀 출처: BRIC

임미희 UNIST 교수팀, 멀티타겟 치료제 후보(DMPD) 발견

미국 화학회지 최신호 게재... 경제성 높은 치료제 기대

- 작은 분자 하나로 다양한 알츠하이머 질환을 치료할 수 있다는 사실이 밝혀졌다. 크기가 작아 합성하기 편한데다 질병의 여러 원인을 한꺼번에 잡을 수 있어 강력한 치료제 후보로 주목받고 있다
- UNIST(울산과기원, 총장 정무영) 자연과학부의 임미희 교수와 제프리 데릭(Jeffrey Derrick) 석사과정 연구원은 'DMPD(N,N-dimethyl-p-phenylenediamine)'라는 이름의 아주 작은 분자가 알츠하이머 질환의 여러 병적 요소들에 한꺼번에 반응을 일으킨다는 사실을 발견했다. 알츠하이머 질환의 여러 원인에 적용할 수 있는 '멀티타겟(Multi-targeting) 치료제' 후보를 찾아낸 것이다
- 알츠하이머 질환은 '치매'의 일종으로 알려진 퇴행성 신경질환이다. 이 질환을 일으키는 요소는 다양하지만 아직 명확한 원리는 밝혀지지 않았다. 이 때문에 최근에는 알츠하이머 질환의 원인으로 알려진 다양한 요소를 동시에 억제할 수 있는 화학도구 개발이 진행되고 있다
- 임미희 교수팀은 이전 연구에서 DMPD가 포함된 저분자 화합물이 알츠하이머 질환 치료제 후보가 될 수 있다는 사실을 밝혔다. 이 화합물은 잘못 접힌 단백질 집합체의 작용을 통제해 알츠하이머 질환을 완화시켰다. 이번 연구에서는 DMPD만으로 알츠하이머 질환의 여러 원인 요소들을 억제할 수 있는지 살폈다
- 임 교수는 "DMPD는 알츠하이머 질환의 원인 물질과 저분자 화합물이 결합하도록 길을 열어주는 분자로 다양한 물질과도 연결고리가 많다"라며 "이번 연구에서는 이 분자 하나로 알츠하이머 질환의 원인 물질들을 억제할 수 있는지 살폈다"고 설명했다
- 연구진은 알츠하이머 질환의 원인 물질로 알려진 '잘못 접힌 단백질(예, 아밀로이드-베타)'과 '금속', '활성화 산화종' 등에 DMPD가 작용해 그 기능을 억제한다는 걸 알아냈다. 특히 아밀로이드 베타는 금속이 결합하든 아니든 독성이 없는 방향으로 유도할 수 있었다

01. 국내외 뇌 연구 학술 동향

4. 우울증 치료에 광선요법을 더하라? 광선치료+플루옥세틴 병용 환자, 우울증 개선도 75.9%, 출처: 메디칼업저버

- 우울증 치료 시 항우울제와 광선요법을 병용하면 치료혜택이 극대화된다는 연구결과가 발표됐다
- 캐나다 브리티시컬럼비아 대학 Raymond W. Lam 교수팀이 JAMA Psychiatry 11월 18일자 온라인판에 게재된 연구결과를 바탕으로 이같이 밝혔다
- 연구팀은 2009년 10월부터 2014년 3월까지 주요 병원 등에 등록된 19~60세 중등도 우울증을 동반한 환자 122명을 대상으로 약물치료에 광선요법을 병용하면 어떠한 효과가 있는지 살펴봤다. 대상군은 △항우울제인 플루옥세틴(fluoxetine) 20mg+광선요법군 △플루옥세틴(fluoxetine)군 △광선치료군 △위약군으로 분류, 약 8주간 집중적으로 치료가 시행됐다
- 광선요법의 경우 환자가 아침에 일어난 후 약 30분간 1만 룩스(lux)의 빛에 노출되는 방식으로 이뤄졌다. 이후 연구팀은 대상군의 치료가 모두 끝난 후 우울증 테스트를 진행했다
- 그 결과 항우울제 복용과 광선치료를 병용한 환자는 테스트 점수가 약 16.9점이 감소한 것으로 확인됐다. 광선치료군은 13.1점, 항우울제군은 8.8점, 위약군은 6.5점 줄어, 약물치료와 광선요법을 병용한 군에서 우울증 개선도가 가장 뛰어났음을 알 수 있다. 세부적으로는 광선치료와 플루옥세틴을 병용한 환자에서 우울증 개선도는 75.9%, 플루옥세틴 단독군은 29%, 광선치료군은 50%, 위약군은 33.3% 향상됐다
- 아울러 대상군 가운데 치료를 받는 가운데 심각한 이상반응이 발생한 환자비율은 유의미한 차이가 없었다. 위약군에서는 54%, 플루옥세틴 단독군 80%, 광선치료군 62%, 광선치료+플루옥세틴군은 51%에서 심각한 이상반응이 나타났다. 이들에서 나타난 이상반응은 가벼운 광기, 즉 경조증(hypomania)이 가장 대표적이었다
- Lam 교수는 "중등도 우울증 환자에서 광선요법을 포함한 모든 치료가 대체적으로 효과적이었지만, 그중에서도 광선요법을 병용한 군에서 우울증 개선도가 가장 눈에 띄었다"면서 "광선요법의 치료효과에 대한 정확한 매커니즘은 아직까지 밝혀내지 못했다. 다만 빛으로 인해 생체 리듬에 긍정적인 변화가 일어났기 때문인 것으로 추정한다. 주요 우울장애도 깨진 생체리듬이 하나의 원인"이라고 설명했다

02. 과학 기술 정책 및 산업 동향

1. 해부도 같은 뇌영상 찍는 7T MRI 시스템 본격 운영 출처: 대덕넷

기초지원연, 뇌과학 질병 전용...32채널 코일 도입

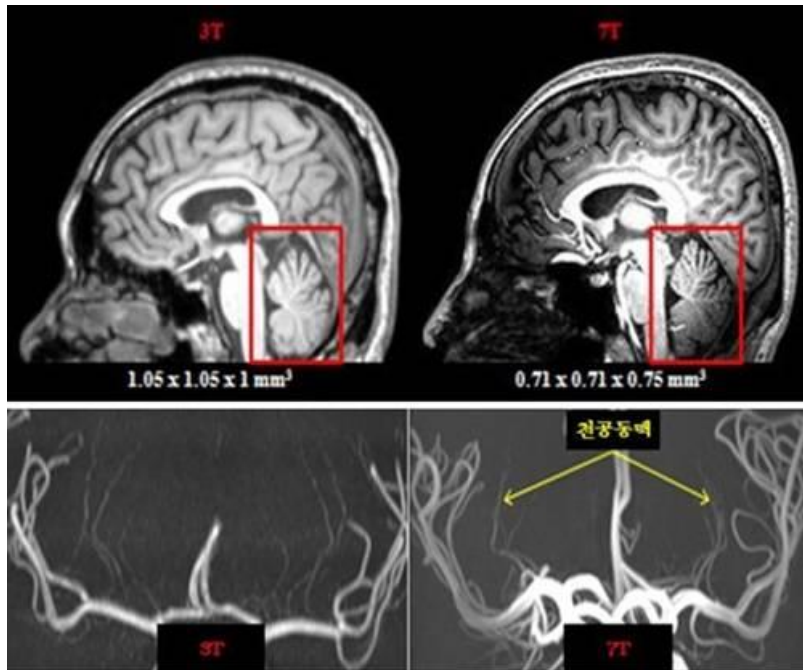
정광화 원장 "오픈 MRI 랩 운영으로 뇌영상 연구의 허브역할 할 것"

- 우리나라의 경우 혈관 질환이 암에 이어 사망원인 2위다. 때문에 뇌 구조와 혈관 분포의 정밀한 영상화, 분석기술이 시급히 요구되고 있다. 국내에서는 인체용 3테슬라 자기공명 영상(3T MRI) 시스템을 병원과 대학에서 활발하게 활용 중이다. 하지만 의료진이 사용하는 데는 한계가 있어 7T MRI 이상의 초고자장 장비의 필요성이 대두돼 왔다
- 한국기초과학지원연구원(원장 정광화) 바이오융합분석본부 생체영상연구팀이 인체용 7T MRI 시스템을 도입, 내년 1월부터 국내외 연구자들과 공동연구부터 전문분석지원에 나선다
- 7T MRI 시스템은 모 대학 뇌과학 연구원에 이어 기초지원연이 국내에서 두번째다. 하지만 뇌전용 32채널 코일 도입은 국내 최초이며, 인체 각 부위별 전용 코일과 다핵종 코일을 도입해 장비 성능을 극대화함으로써 기존의 시스템보다 선명한 영상 확인 가능하다는 게 연구팀의 설명이다
- 3T에 비해 7T의 가장 큰 장점은 물리학적 해상도. MRI 영상의 해상도는 자장의 세기에 따라 좌우되기 때문이다. 기초지원연 가동중인 3T MRI 시스템과 비교해도 7T MRI 장비는 잡음 대비 신호도가 2배 이상 증가해 초고해상도 영상화가 가능하다. 무엇보다 혈관 영상의 경우 대조도가 월등하게 높다
- 기존 장비들에 비해 자기장영역의 증가로 인체 내 수소원자의 신호 향상과 고분해능을 기반으로 뇌기능영상, 관류 등을 더 짧은 시간에 촬영할 수 있다. 기존 단순 영상 촬영만으로 불가능한 뇌질환 진단을 위해 정확하고 새로운 정보를 제공할 수 있을 전망이다
- 기초지원연은 지난해말 70억원의 예산을 투입해 7T MRI를 도입하고 그동안 시스템화 작업과 활용을 위한 공동연구를 진행해 왔다. 7T MRI 도입 후 뇌 연구를 하는 의료진의 높은 관심 속에 서울대병원, 충북대병원 등 10개팀과 연구를 수행 중이다

02. 과학 기술 정책 및 산업 동향

1. 해부도 같은 뇌영상 찍는 7T MRI 시스템 본격 운영

- 백현만 생체영상연구팀 박사는 "기존 3T의 경우 의료진이 알고 있는 뇌 해부도와 차이가 많아 진단에 사용하기에는 한계가 있었던게 사실"이라면서 "이번 우리연구소에 설치된 7T MRI는 해부도와 거의 유사한 정도의 영상을 제공할 수 있어 뇌과학 연구와 진료에 새로운 기초연구의 기틀을 마련하게 될 것"이라고 기존 시스템과의 차이를 설명했다
- 정광화 원장은 "7T MRI는 하드웨어다. 이를 운영하는 소프트웨어와 콘텐츠가 중요한데 기초지원연에서 이를 갖춰 시스템화 한 것"이라면서 "'Open MRI Lab' 운영을 통해 기초지원연이 뇌과학 영상분야 융합연구의 허브역할을 하겠다"고 포부를 밝혔다



▲3테슬라 MRI와 7테슬라 MRI로 찍은 뇌와 혈관 이미지
<사진=한국기초과학지원연구원 제공>



▲7테슬라 MRI 시스템으로 촬영하는 모습
<사진=한국기초과학지원연구원 제공>

02. 과학 기술 정책 및 산업 동향

2. 국가과학기술연구회, 2015「미래선도형 융합연구단」선정

‘지구온난화’, ‘고령화’, ‘사물지능통신’, ‘광물자원개발’ 등 4개 분야, 출처: 국가과학기술연구회

-내용 중 일부

- 국가과학기술연구회(이사장 이상천, 이하 NST)는 ‘2015년 미래선도형 융합연구단’ 선정 결과를 발표했다
- 이번에 선정된 미래선도형 융합연구단*은 각각 ‘지구온난화’, ‘고령화’, ‘사물지능통신’, ‘광물자원개발’ 4개 분야 과제를 수행하며, 추가 보완을 거쳐 올 12월에 출범한다

‘치매 조기예측, 치료제 및 환자케어 기술 개발’융합연구단

○ 한국과학기술연구원이 주관을 맡은 ‘치매 조기예측, 치료제 및 환자케어 기술 개발’ 융합연구단*은 인류가 직면한 난제 중 하나인 치매 해결을 위해 웨어러블 디바이스**를 기반으로 치료제 개발 및 검증, 인지재활용 로봇 기술 개발 등을 수행하게 된다

* 한국과학기술연구원, 한국과학기술정보연구원, 한국한의학연구원, 한국생명공학연구원, 안전성평가연구소 등 5개의 출연(연) 및 한국뇌연구원, 대구경북첨단의료복합재단 등 3개의 대학병원, 6개의 대학, 5개의 기업 참여

** 웨어러블 디바이스 : 안경, 시계, 액세서리처럼 몸에 착용하거나 부착하여 사용하는 전자기기

구분	과제명	선정연도	총 과제기간 (1단계 과제기간)
미래선도형	초청정·고효율 연료다변화형 미래에너지 생산기술개발	2015년	'15.12.1 ~ '21.11.30 ('15.12.1 ~ '18.11.30)
	치매 조기예측, 치료제 및 환자케어 기술 개발		
	자가학습형 지식융합 슈퍼브레인 핵심 기술 개발		
	한반도 융합형 광물자원 기술개발	2014년	'14.12.9 ~ '20.12.31 ('14.12.9 ~ '17.12.31)
	에너지 및 화학연료 확보를 위한 융합 플랜트 핵심 기술 개발		
구분	과제명	선정연도	총 과제기간
실용화형	산업 실용화를 위한 고성능 3D 프린팅 시스템 및 소재 개발	2015년	'15.10.16 ~ '18.10.15
	스마트팜 상용화 통합 솔루션 기술 개발		
	줄기세포 유래 맞춤형 융복합 NK세포치료제 개발		
	사물인터넷(IoT) 기반 도시 지하매설물 모니터링 및 관리시스템 기술 개발	2014년	'14.12.9 ~ '17.12.31

02. 과학 기술 정책 및 산업 동향

3. 빅데이터로 소아 발달장애 유전질환 미리 알아낸다 출처: 연합뉴스

- KT[030200]가 유전체 분석 전문기업 랩지노믹스[084650]와 협력해 소아 발달장애 유전질환 선별검사기인 '노벨가드'를 오는 25일 출시한다고 23일 밝혔다
- 노벨가드는 KT의 빅데이터 분석 역량과 랩지노믹스의 차세대 염기서열 분석 기술을 모아 개발됐다. 50여종의 발달장애 유전질환을 조기 발견하기 위해 3억5천건의 데이터베이스를 구축했다
- 노벨가드를 이용하면 다양한 희귀질환과 연관된 염기서열을 한 번에 정밀하게 분석할 수 있다
- 이 검사는 전국 대형 병원, 산부인과·소아과 병원에서 받을 수 있다. 병원이나 서비스에 관한 자세한 정보는 랩지노믹스(☎031-628-0700)로 전화하면 안내 받을 수 있다
- 차동석 KT 헬스케어 프로젝트 담당 상무는 "유전체 관련 전문기관들과 협력해 국내 사업의 경쟁력을 높이고 국가의 신성장 산업으로 발전시키는 데 기여하고자 한다"고 말했다

02. 과학 기술 정책 및 산업 동향

4. 미국, 최초 유전자치료제 출시 임박 출처: 생명공학정책센터 <BioINwatch(BioIN+Issue+Watch): 15-92>

■ 스파크 테라퓨틱스(Spark Therapeutics)의 유전자치료제 SPK-RPE65

- SPK-RPE65*는 안구의 광수용체 유지 기능을 담당하는 RPE65 유전자 돌연변이로 발생하는 희귀 안구질환인 유전적 망막형성 장애 치료제

* 환자의 안구에 직접 주사하는 방식의 유전자치료제로, 바이러스 벡터에 교정적 유전자를 실어 돌연변이 유전자를 가진 환자의 세포에 삽입하여 유전자의 제 기능 유도

- 현재 후기 임상시험* 단계로 미국 FDA에 신약 허가 신청(Biologics Licence Application) 절차 진행 중에 있으며, 2016년 시장 출시 목표

* 31명의 환자를 대상으로 한 임상 3상 시험에서 환자의 시력이 개선된 것을 확인, 하지만 아직 정확한 임상시험 데이터는 제공하지 않았으며 약효의 지속시간에 대한 입증 필요

- 스파크 테라퓨틱스의 유전자치료제가 FDA의 허가를 받을 경우 다양한 질환에 대한 유전자치료제 개발업체의 시장 진입이 촉진될 것으로 전망
 - 제약산업 분석 전문가들은 스파크 테라퓨틱스의 유전자치료제 가격산정과 지불 방식이 향후 유전자치료제 시장의 사례로 작용할 것이라고 예상

■ 유전자치료제 SPK-RPE65 가격 전망

- 전문가들은 SPK-RPE65의 미국 내 출시가격을 100만달러(약 11억원)로 예상
 - 유럽에서 허가받은 유니큐어(UniQure)의 유전자치료제인 글리베라(Glyvera)는 지난 11월 환자 당 123만달러(약 14억원)의 가격으로 출시
- 스파크 테라퓨틱스는 이 유전자치료제를 환자와 보험사에게 지불하기 쉬운 할부 지급 방식으로 판매할 것을 고려 중

■ 스파크 테라퓨틱스(Spark Therapeutics) 개요

- 필라델피아 아동병원(Children's Hospital of Philadelphia)의 세포분자치료제 사업부에서 유망한 유전자치료제 파이프라인을 가지고 분리된 회사
 - 최근 하락세이던 스파크 테라퓨틱스의 주식이 유전자치료제 SPK-RPE65의
 - 스파크 테라퓨틱스는 짧은 기간 동안 1.6억달러 규모의 기업상장(IPO)을 단행하며 미국 내 바이오업체 중 상위권 진입
- 스파크 테라퓨틱스는 안구질환 외에도 혈액질환, 신경퇴행성질환 등에 대한 유전자치료제 파이프라인 보유
 - 빅파마 화이자(Pfizer)는 스파크 테라퓨틱스와 대규모 공동개발 계약 및 제휴를 체결하며 유전자치료제 사업에 진출

02. 과학 기술 정책 및 산업 동향

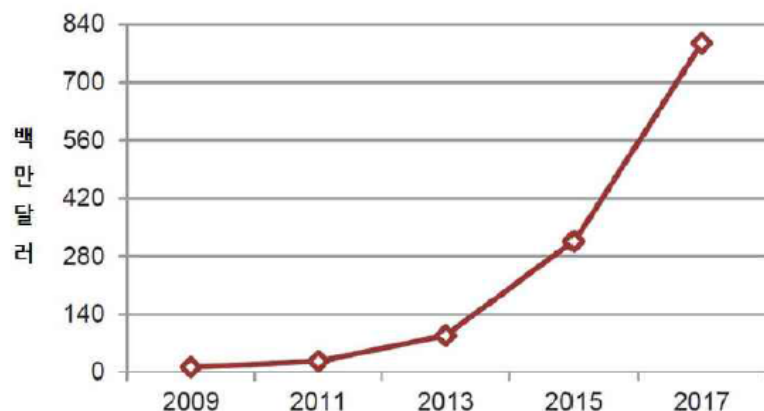
4. 미국, 최초 유전자치료제 출시 임박 (계속)

글로벌 유전자치료제 시장현황 및 전망

- 글로벌 유전자치료제 시장은 2013년 8,800만달러에서 연평균 64.7%로 성장하여 2015년 8억달러 규모 전망
 - 현재 Gendicine, Glybera가 시판 허가를 받은 상황이며, 전세계적으로 다양한 유전자치료제 임상시험 진행 중

<글로벌 유전자치료제 시장현황 및 전망>

연도	2008	2009	2010	2011	2012	2013	2014	2015	2016	2017	연평균 성장률(%)
매출액 (백만달러)	8.9	11.9	16.7	25.8	46.6	88.2	173.4	315.9	523.3	794.3	64.7





감사합니다