

# 2005년도 뇌연구촉진 시행계획

2005. 5.

과 학 기 술 부	보 건 복 지 부
교육인적자원부	산 업 자 원 부
정 보 통 신 부	

# 목 차

I. 개 요 .....	1
1. 계획수립의 근거 및 경위 .....	1
2. 「뇌연구촉진기본계획」 주요내용 .....	2
3. 2단계 추진성과 분석 .....	6
II. 뇌연구 동향 .....	10
1. 국가별 연구동향 .....	10
2. 분야별 연구동향 .....	15
III. 2005년도 뇌연구촉진시행계획 .....	19
1. 투자계획(총괄표) .....	19
2. 부처별 사업계획 .....	20
가. 과학기술부 .....	20
나. 보건복지부 .....	35
다. 교육인적자원부 .....	38
라. 산업자원부 .....	41
마. 정부출연기관 .....	46
<참고자료> 1. 뇌연구기술계통도(Technology Tree) .....	55
2. 국제 뇌 연구 동향 .....	56

# I. 개 요

## 1. 계획수립의 근거 및 경위

### □ 법적 근거

- ◆ 뇌연구촉진법에 의하여 과학기술부장관은 관계중앙행정기관의 뇌연구 촉진을 위한 계획을 종합·조정 한 후 「뇌연구촉진심의회」의 심의를 거쳐 「뇌연구촉진기본계획」을 수립 (동법 제5조)
- ◆ 관계중앙행정기관의 장은 「뇌연구촉진기본계획」의 시행을 위하여 매년 「뇌연구촉진시행계획」을 수립(동법 제6조)

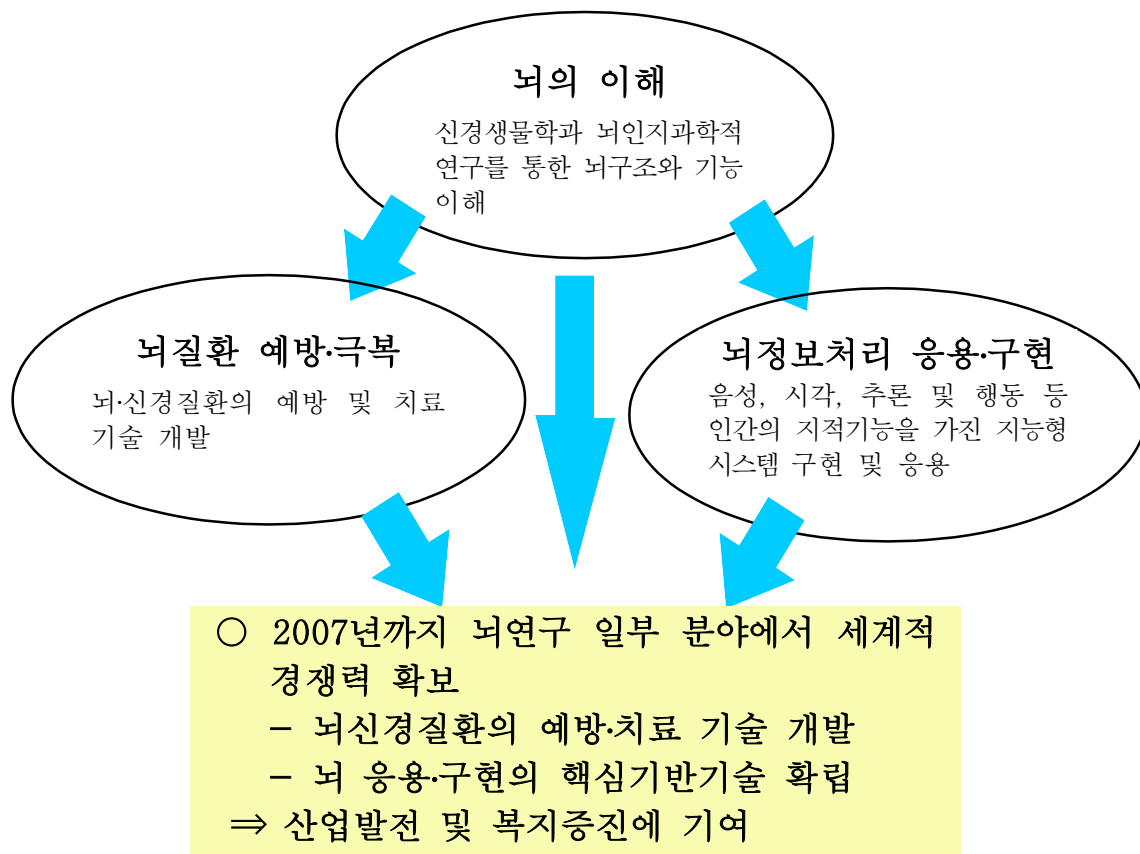
※ 관계중앙행정기관 : 교육인적자원부, 과학기술부, 산업자원부  
(동법 제2조제5호) 정보통신부, 보건복지부

### □ 추진 경위

- 1997. 9 뇌연구개발사업 기본계획 수립
- 1998. 5 “뇌연구촉진법” 제정
- 1998.11 “뇌연구촉진법시행령” 제정
- 1999. 7 「뇌연구촉진기본계획(’98~2007)」 최초수립
  - 2000. 2 「2000년도 뇌연구촉진시행계획」 수립
  - 2001. 3 「2001년도 뇌연구촉진시행계획」 수립
- 2001.12 「뇌연구촉진기본계획(’98~2007)」 수정
  - 2002. 4 「2002년도 뇌연구촉진시행계획」 수립
  - 2003. 4 「2003년도 뇌연구촉진시행계획」 수립
  - 2004. 6 「2004년도 뇌연구촉진시행계획」 수립
- 2002. 12. 26 “뇌연구촉진법” 개정

## 2. 「뇌연구촉진기본계획」 주요내용

### □ 기본목표



### □ 단계별 목표

#### 제1단계 (1998-2000)

- 뇌연구의 핵심기초기술 확보 및 인력 양성
  - 뇌에 관한 기본적 이해 및 뇌정보처리에 기반한 지능정보 처리 기반기술 확립

#### 제2단계 (2001-2003)

- 뇌연구 기반의 확장 및 응용기반기술 확보
  - 기초 기반기술의 심화 및 뇌질환 예방·치료기술 개발 연구 확산과 뇌정보처리를 모방한 지능시스템 및 응용기술 확보

#### 제3단계 (2004-2007)

- 뇌연구의 실세계 응용 및 선진화
  - 뇌질환 예방·치료제의 개발
  - 뇌정보처리를 응용한 Digital Brain 구현

## □ 중점 연구개발 내용 및 핵심과제

분 야	중점 연구개발내용	핵심 연구개발 과제
뇌의 신경 생물학적 이해	뇌기능연구를 위한 기반기술개발	○신경세포 발생, 분화 및 사멸의 메카니즘 규명 ○생체내 이미징: 신경조직의 나노미터 단위 실시간 측정법 등
	뇌기능 가소성(Plasticity) 이해	○학습과 기억의 신경생물학적 메카니즘 규명 등
	신경시스템 구조와 고등신경기능 이해	○감각-운동 조절 통합계의 생물학적 분석 등
	뇌 기능 유전체 및 단백질체 연구를 통한 뇌기능 향상(Smart Brain)	○뇌의 각 영역에서 발현되는 유전자 및 단백질의 발굴과 기능 규명 등
뇌질환 예방 및 극복	뇌신경질환의 기전 규명 및 진단 연구	○뇌신경질환의 병인기전 규명 연구 ○뇌신경질환의 검색, 진단 기술 개발 등
	신경세포 재생 및 기능 증진	○손상된 뇌의 신경세포재생 및 제어기 술 연구 등
	뇌질환 예방 및 치료제 개발	○뇌신경질환 예방약 및 진단기술 개발 ○뇌신경질환 치료기술 개발 등
	신경줄기세포 연구	○신경줄기세포의 분화 과정 연구 ○분화된 신경세포의 이식술 개발 등
뇌정보 처리 이해 및 응용	뇌신호 측정 및 분석기술 연구	○뇌신호의 인지신경과학적 측정기술 개발 등
	뇌정보처리에 기반한 인공시각 시스템 개발	○인간시각계 신호처리 메카니즘의 이해 및 모델링 연구 등
	뇌정보처리에 기반한 인공청각 시스템 개발	○인간청각계 신호처리 메카니즘의 이해 및 모델링 연구 등
	뇌의 학습/기억/추론/언어 기능 이해 및 구현	○학습/기억 유형별 정보처리 원리규명 및 모델링 등
	행동의 뇌정보처리적 이해 및 구현	○신경계의 통신 및 제어 기전 ○계획모형 및 구현 등
	뇌기능 모방 멀티미디어 처리기술 개발 및 “디지털 브레인” 개발	○오감을 이용한 인간기능시스템(디지털 브 레인) 개발 등 ○뇌기능 모듈 통합 기술 개발

## □ 뇌연구 추진체계

### [ 기본 체계 ]

- 정부는 관련 부처간 협력을 통한 범부처적 **뇌연구촉진기본계획**을 수립하며, 과학기술부가 이를 종합·조정
  - 국가차원의 대형 신설과제들과 연계된 뇌연구개발 지원체제 확립
- **뇌연구촉진심의회** 및 **뇌연구실무추진위원회**를 통하여 기본계획의 수립 등 주요 정책 심의
- 민간의 연구참여 여건이 성숙될 것으로 예상되는 제3단계에 산·학·연의 **뇌연구개발 연구망** 운영 및 **컨소시엄**을 구성

### [ 부처별 역할 (뇌연구촉진법 제14조) ]

<b>과학기술부</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>○연구개발사업 주관 및 부처간 정책조정</li> <li>○기본계획의 수립과 시행계획 수립의 지원 및 조정</li> <li>○뇌 관련 중형기반기술 및 산업화에 필요한 중형/대형 핵심 원천기술의 개발</li> <li>○유용한 연구결과의 이용 및 보전을 위한 정보이용의 지원</li> </ul>
<b>보건복지부</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>○뇌의약학 분야의 주관부처</li> <li>○보건·의료 등에 관련되는 뇌의약학 연구와 그 결과의 응용기술 개발 및 산업화 촉진</li> </ul>
<b>교육인적자원부</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>○학제간 교육프로그램 신설 및 지원을 통한 뇌연구분야의 전문인력 양성</li> <li>○뇌과학 기초분야의 다양한 연구지원</li> </ul>
<b>산업자원부</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>○뇌연구 결과를 생산 및 산업공정에 효율적으로 응용하기 위한 응용기술의 개발 및 산업화 촉진</li> </ul>
<b>정보통신부</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>○뇌연구 결과의 정보·통신분야에의 응용기술 개발 및 산업화 촉진</li> </ul>

## □ 투자계획

○ 10년간('98~2007) 총 4,106억원 투자 예정

- 과학기술부 등 5개 관계부처 : 2,986억원
- 민간 : 1,120억원

### [ 단계별 · 부처별 투자계획 ]

(단위 : 억원)

구 분	1단계 실적 (1998 - 2000)	2단계 투자실적		3단계 (2004 - 2007)	합 계
		계 획	실 적		
과학기술부	185	400	530.1	615	1,200
보건복지부	55	208	102.6	602	865
교육인적자원부	53	110	63	179	342
산업자원부	37	100	55.8	173	310
정보통신부	87	90	36	92	269
정부 계	417	908	787.5	1,661	2,986
민간 계	19	248	32.2	853	1,120
합 계	436	1,156	819.7	2,514	4,106

### 3. 2단계(2001~2003) 추진성과 분석

#### 가. 주요 성과

##### □ 연구개발자원의 확충

- 「뇌연구촉진기본계획」의 수립·시행 이후 관련 연구인력의 규모가 지속적으로 증가
  - 뇌과학분야
    - 약 350명('98년) ⇒ 약 500명(2000년) ⇒ 약 980명(2003년)
  - 뇌의약학분야
    - 약 300명('98년) ⇒ 약 600명(2000년) ⇒ 약 800명(2003년)
- 과기부 뇌과학사업단을 뇌신경생물사업단과 뇌신경정보학사업단으로 분리운영함으로써 독자적인 뇌신경과학관련 기초 및 기반 연구인력의 육성에 기여
- 뇌연구분야의 정부 연구개발 투자규모가 2000년 총 229억원에서 2003년에는 총 349억원으로 확대
- 1, 2단계에서 축적된 뇌과학 연구분야의 기초 및 기반을 활용하여 2003년 장기 대형 사업인 프론티어사업으로 「뇌기능활용 및 뇌질환치료기술개발사업」을 착수
- 뇌신경과학 관련 전문 바이오벤처 (뉴로텍크, 뉴로제넥스, 바이오버드 등)가 설립되어 신약개발등 산업화 가능성 모색

##### □ 연구개발 성과

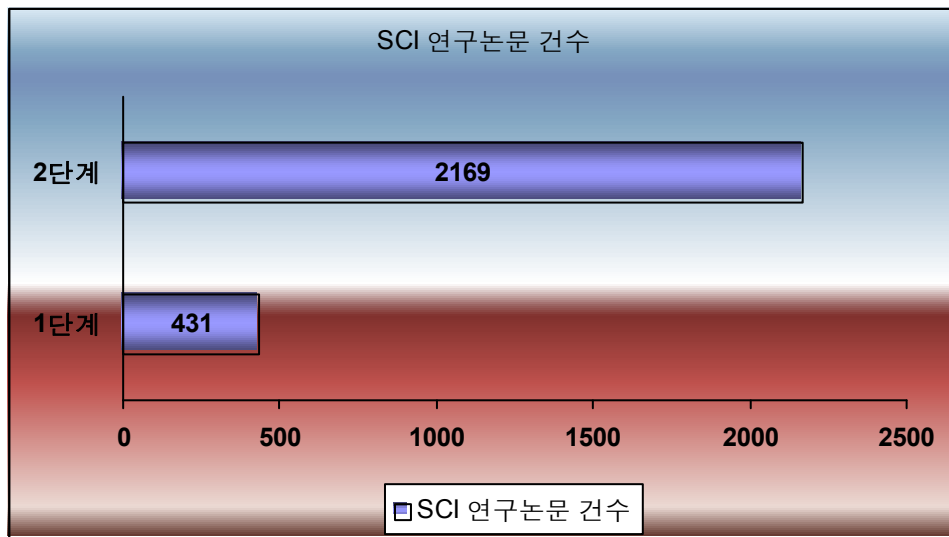
- 뇌연구분야 논문 발표가 크게 활성화
  - 매년 국내외 학술지, 학술회의 등을 통해 뇌연구분야 논문이 수백 편 발표(1단계에 비하여 503% 증가)
  - Nature Neuroscience, Neuron, Journal of Neuroscience, IEEE Transactions on Neural Networks를 비롯한 외국 저명 학술지에도 국내 연구자에 의한 연구논문이 다수 게재



《 뇌 연구분야 정량적 연구 성과 지표('01~2003) 》

구분	논문(SCI)			특허(출원, 등록)			기술 이전
	국내	국외	계	국내	국외	계	
1단계 (’98~’01)	145	286	431	4	-	4	-
2단계 (’01~’03)	769	1,400	2,169	225	54	279	22
계	914	1,686	2,600	229	54	283	22

《 2단계 정량적 연구성과 논문게재 그래프 》



## 《 주요 연구성과 》

구 분	주요 연구성과
뇌과학	<ul style="list-style-type: none"> <li>○ 통증억제 유전자 확인(Science, 2003. 10)</li> <li>○ 생체시계의 중요 요소 규명(Nature Neuroscience, 2003)</li> <li>○ 작업기억의 집단신경부호 생성과정 규명 (Neuron, 2003)</li> <li>○ 신경교세포의 활성화가 파킨슨병의 발병원인임을 규명(J Neurosci., 2003)</li> <li>○ 세계 최초로 시냅스 후막 단백질의 하나인 Grip PDZ 도메인의 dimer구조를 규명해서 PDZ 도메인에 의한 중합체 형태를 밝힘 (J. Biol. Chem., 2003)</li> <li>○ 주의집중에 의해 복잡한 배경에서도 관심있는 정보만 추출하는 기법 개발(미국특허등록)</li> <li>○ miRNA의 합성에 관여하는 새로운 단백질을 세계최초로 발견함(Nature, 2003)</li> <li>○ NCX-2 유전자의 기능억제가 기억력 향상을 증진 시킬 수 있음을 규명(Neuron, 2003)</li> <li>○ 신경세포내에서 K<sup>+</sup>-의존성 Na<sup>+</sup>/Ca<sup>2+</sup>교환기전의 축삭말단으로의 편향분포(J Neurosci., 2003)</li> <li>○ 초파리의 청각에 필요한 유전인자의 발굴 (Nature, 2003)</li> <li>○ 파킨슨질환을 유도하는 내인성인자의 발굴 (J. Neurosci. 2004)</li> <li>○ 파킨슨질환에서 신경세포사멸 모드의 발굴 (J. Neurosci. 2003)</li> <li>○ 초파리에서 통증감각관련 신호전달인자의 발굴 (Nature Genetics, 2005)</li> <li>○ 양전자 단층촬영을 이용한 대뇌청각피질의 기능에 관한 연구(Nature, 2001)</li> </ul>
뇌의약학	<ul style="list-style-type: none"> <li>○ 알츠하이머 치매의 원인물질로 알려진 A-beta peptide 및 tau 단백질의 독성기전 및 신호전달계 규명 (Molecular and Cellular Neuroscience, 2003; Molecular Cell, 2003)</li> <li>○ 퇴행성 및 염증성 뇌질환 발병과 관련된 미세신경아교세포의 활성화 유발물질 동정, 조절기전 규명 및 억제기술 개발 (J. Biol. Chem., 2002; 2003)</li> <li>○ 신경성장인자의 유전자 치료와 줄기세포 이식에 의한 신경재생효과 규명 (J. Biochem., 2002)</li> </ul>

## 나. 주요 문제점

### ☐ 뇌연구 예산의 절대 부족

- 우리 나라의 뇌연구 예산은 미·일 등 선진국에 비해 크게 부족

구 분	한국	일본	미국
예산규모(2003년)	349억원	350억엔 *	59억불 *
비 율	1	10	203

\* 미국과 일본 예산은 '02년도 예산임.

### ☐ 계획 대비 실질 투자 미흡 및 민간의 참여 부족

- 2단계 투자계획 대비 실질 투자비율은 72.9%(정부분야는 89.3%, 민간분야는 12.9%)로 우리나라 전체의 뇌연구 투자가 미흡함
- 장기간의 투자를 요구하는 뇌연구의 특성으로 민간의 적극적 참여 부족(2단계 투자금액이 32억원으로 정부투자(788억원) 대비 4%)

### ☐ 학제간 협력 및 국제협력사업 미흡

- 뇌연구는 BT, IT 등 기술간 및 과학(생물학, 의학 등)과 공학(정보학 등)등 학제간의 협력을 지향하였으나, 연구자의 연구개발 풍토 및 기술수준 차이로 인하여 실질적인 연계성은 부족하였음
- 뇌과학의 기술협력이 주로 연구자 개인적 차원에서 이루어져 뇌 관련 기술의 선진화를 위한 외국의 선진 전문연구소 등과의 체계적인 국제 교류가 미흡하였음

### ☐ 종합적으로 보면 뇌연구 예산의 절대적 부족, 계획 대비 투자실적의 저조, 그에 따른 국제협력의 미흡 등으로 몇몇 개인적인 연구성과는 뛰어나나, 국가 전체적인 연구성과 향상 및 산업화에는 한계로 작용함

## Ⅱ. 뇌연구 동향

### 1. 국가별 연구동향

#### □ 미 국

- 미 국립보건원(NIH)은 1990년 1월 의회가 선언한 「Decade of the Brain」을 실천하기 위해 뇌 연구에 대규모 연구비를 투자하였으며 이 프로젝트가 끝난 후에도 막대한 연구비를 투자중임. 2003년 예산은 65억불에 달함
- 미 국립보건원 산하의 뇌연구 관련 연구소를 중심으로 뇌연구 및 기술 개발, 인프라 구축 등의 컨소시엄을 결성하여 추진 중이며, 기능적 신경연접과 시냅스 변화 등에 관한 데이터베이스화 등 대형사업을 추진하고 있음
  - 분자도서관프로젝트(Molecular Library Project)를 통하여 신기술 개발, 신약개발 및 뇌질환 치료 연구를 위한 대단위 스크리닝에 필요한 소분자 라이브러리를 범 국가적으로 공유하는 인프라 구축
  - 뇌 발달 및 뇌 질환 관련 유전자 발현 지도 사업 (2002)
  - DNA microarray 컨소시엄을 통하여 뇌과학 관련 연구자들에게 microarray를 이용한 연구의 재정적 및 기술적 지원을 시행 (2002)
- 국립과학재단(NSF)에서 “인간기능 향상을 위한 수렴기술”(Converging Technologies for Improving Human Performance)로서 NBIC (NanoTech, BioTech, InfoTech, Cognitive Science) 제시(2002. 6)
  - “인간인지 및 대화기능의 확대”, “건강 및 신체능력 향상”, “단체 및 사회적성과 향상”, “국가보안”, “과학과 교육의 결합”의 5개 분야 제시

- 뇌기능측정기술을 주로 포함하는 미 국립보건원(NIH) 산하 “국립 의료영상 및 생명공학연구소”(National Institute of Biomedical Imaging and Bioengineering)에 최초로 연구소장이 취임(2002. 9) 하고 연구과제 지원(2002. 4)을 시작
- 뇌 유전자 발현 분석을 주도하는 Allen Institute for Brain Science 가 Microsoft사와 협력하여 출범 (2003)
- 단일신경세포에서 개체에 이르는 시스템 연구, 뇌화상 신기술 개발, 뇌-기계접속기술(BMI)을 활발히 개발하고 있으며, 특히 뇌-기계접속 분야에서는 인공와우, 인공망막 등이 산업화 되었음 (2003)

## □ 일 본

- 일본은 21세기를 ‘뇌의 세기(Century of the Brain)’로 명명하고 이화학연구소(RIKEN)소속 뇌과학종합연구센터(BSI)에 매년 약 100억엔 이상을 투자하여 뇌의 이해·보호·창조를 추진하고, 일본 정부의 뇌과학 투자 비용은 2005년에는 500-800억엔 수준에 이를 것으로 전망됨
- 최근 일본 뇌과학종합연구센터에서는 뇌의 이해·보호·창조 이외에 양육 (Nurturing the brain)이라는 분야를 설정하고 뇌의 발달 및 인간뇌의 인지 학습 등에 관련된 연구에 투자를 하고 있음
- 이외에도 뇌과학종합연구센터에서는 뇌관련 연구에 필수적인 기술개발 및 지원확립을 위하여 Advanced Technology Development Group 및 Research Resource Center등을 설치
- 2001년 의회에서 의결된 ‘제2기 과학기술 기본 계획’에는 생명 과학 분야를 국가 전략적인 추진이 필요한 4대 과제의 하나로 지정하고 있으며, 생명과학 분야에서 뇌 연구를 연구 개발의 3대 중점 영역과 추진 전략으로 명시하고 있음

- 뇌의 통합적 연구 전체를 기획, 조정, 연구연락을 담당하는 총괄적인 업무를 통하여 학술적 연구를 선도하고 시험적으로 실시하는 연구기획팀을 문부과학성에 설치
- 2004년부터 뇌기능의 통합적인 연구조직의 필요성에 의해 뇌의 단계적인 기능발현과 통합적 기능의 이해를 목표로 문부과학성은 ‘통합뇌’라는 특정연구분야를 출범시킴
- 독립 행정법인인 과학기술진흥기구(Japan Science and Technology)는 2004년 1월 30일자로 계산뇌 (Computational Brain)라는 연구명으로 프로젝트를 발족. 연구 기간은 2004년 1월 30일부터 2009년 1월 29일까지 5년간 8억엔의 연구비를 지원함
- 이화학연구소에서 알츠하이머 병의 원인 해명을 위한 큰 진전을 이루었고, 세계 최초로 생체 내에서 뇌조직의 입체 구조를 파괴한 후 신경 줄기세포의 변화를 관찰한 바 있음 (2003)

## □ 중 국

- 중국은 국가 경제발전에 있어서 과학기술의 중요성을 인식하여 범국가적으로 과학기술 분야를 지원하고 있으며 최근의 급속한 경제발전은 과학기술에의 투자를 촉진시키는 선순환 구조를 형성하고 있음
- Chinese Academy of Science가 중요 연구 분야에 대한 지원을 담당하고 있음. 특히 1998년 Pilot Project of Knowledge Innovation Program을 시작하였는데, 목표는 지식경제(knowledge-based economy)시대에 대응하기 위한 구조조정을 하는 것임
- 중국과학원과 신화통신사가 공동으로 "21세기에 인류에게 중대한 영향을 주는 10대 과학기술 경향"을 예측하였는데, 이중 4번째로 인지신경과학이 선정됨 (2001)

- 상해에 Institute of Neuroscience를 설립하고 미국에서 활동하는 저명한 신경과학자인 Mu-Ming Poo 박사를 소장으로 임명하는 등 신경과학 연구가 활성화되고 있음

## □ 유 럽

- 유럽공동체(EU)도 미국의 「Decade of the Brain」에 자극받아 1991년 「European Decade of the Brain」를 선언
- 유럽은 각 나라의 독자적인 뇌신경 연구보다는 유럽 연합차원에서 보다 체계적이고 융합된 연구를 통해 미국과 일본의 뇌연구에 대해 보다 경쟁력 있는 뇌 연구를 지향하고자 하는 움직임이 뚜렷함
  - HUPO산하의 HBPP (HUPO Brain Proteome Project)를 발족하여 유럽연합국가 및 미국 아시아국가등을 통합하여 뇌발달 및 뇌 질환에 관련된 단백질체의 공동연구를 기획 수행하고 있음
- 유럽 연합 차원에서 EU's research funding programme (the 6<sup>th</sup> Research Framework Programme, FP6, 2003-2006)을 통해 22억 5천 오백만 유로 (3조 3천억원)에 해당하는 연구기금을 조성하여 뇌과학을 비롯한 생명공학 연구 지원
- 다가올 FP7 (the 7<sup>th</sup> Research Framework Programme)에는 생명과학분야 중 뇌과학 분야를 별도로 기금 및 프로그램을 책정하려고 기획중임
- Medical Research Council (MRC)은 영국에서 가장 큰 생명의학분야 연구 지원 단체로서 2002년~2003년에 걸쳐, 회계연도 기간 총 4억 파운드를 연구지원에 할애하였으며 이 중 Neuroscience 및 Mental Health 분야에만 7천4백만 파운드 (약 1,500억원)이상이 지원되었음

- 2003년도에는 추가로 1,500만 파운드의 예비비, MRC (973만 파운드), BBSRC (4백6만 파운드), EPSRC (81만 파운드) 및 CCLRC (40만 파운드)의 4개의 council의 연합체에 집중적으로 뇌과학 분야를 지원함
- 프랑스의 경우 뇌연구 투자 규모는 약 10조원 수준으로, 국가예산 (45%)과 기업에 의한 예산 (55%) 이 비슷한 수준으로 지원되는 구조를 확립하였음. 이 중 정부 지원 예산 중 뇌과학 연구에 대한 예산은 전체 생명과학연구개발 예산의 약 20%를 차지하고 있음

## □ 국제협력

- 뇌과학 연구개발이 세계적 규모의 동등연구를 통하여 수행되는 경우가 증대되고 있음
- 한·미 신경과학자 심포지움 개최(2004. 11, San Diego)
  - Association of Korean Neuroscientists Second Annual Symposium (AKN)
- 뇌과학 연구 지원을 중심으로 이루어지고 있는 선진국 국제협력프로그램인 HFSP(Human Frontier Science Program)에 한국이 정식 가입(2004)
- HUPO (Human Proteomics Organization) 산하의 HBPP (Human Brain Proteomics Project)에 한국측 단백질체 연구진 참가 (2004)
- 뇌과학 프론티어 사업의 국제공동연구사업의 일환으로 영국의 MRC와 함께 한·영 신경과학 국제심포지움 한국 개최 (2005)
- 한/중/일/인도 아시아 4개국 뇌연구워크숍 (1999-현재)을 통한 아시아권의 뇌연구 교류 증진
- 뇌과학 프론티어 사업 중심으로 일본 뇌과학종합연구센터, 유럽 국가들과의 다각적인 학술교류를 추진중



## 2. 분야별 연구동향

### □ 「뇌의 신경생물학적 이해」 분야

- 시냅스 가소성 (Synaptic plasticity/modification)에 있어서의 분자적 기전/수용체 작용
  - 신경연접 형성과정에 교세포의 작용에 대한 기전 규명 (Cell, 2005)
  - 신경연접에 존재하는 미토콘드리아가 시냅스가소성에 의존적인 조절에 관여함을 규명 (Cell, 2005)
  - 신생아 해마에서 AMPA 시냅스가 활동성 의존적으로 존재하고 조절됨 (Nature Neuroscience, 2004)
  - ReAsH-EDT(2)와 FIAsh-EDT(2) 염색방법을 이용하여 신경세포 활동성 변화에 따른 글루타메이트 수용체 구성요소의 신경가시돌기에서의 합성과 신경연접 막으로의 융합을 시각적으로 관찰 (Nature Neuroscience, 2004)
  - MAPK가 장기간 기억 형성에 필요한 단백질 합성 유도에 중요한 역할을 하는 것을 규명 (Cell, 2004)
- 뇌의 구조적 가소성
  - 성체 인간 뇌의 뇌실아래층에 위치하는 별아교세포는 흰쥐나 다른 포유동물에서와 달리 이동하지 않으면서 신경줄기세포로 존재 (Nature, 2004)
  - 신경줄기세포의 분화과정에 히스톤단백질의 변형이 관여하고 있음을 규명 (PNAS, 2004)
  - 신경세포의 재생을 억제하는 것은 신경모세포의 부재가 아니라 새로운 신경세포발생을 거부하는 신경조직망의 영향이라는 연구결과 발표 (Nature, 2003)
  - 발생초기 남녀의 뇌발달은 성호르몬이 작용하기 이전에 분화됨을 제시함 (Nature, 2003)

○ 신경세포 유전자 기능

- 뇌 특정 지역에서 발현하는 전사인자군의 대단위 발굴 및 전사인자 발현 지도 작성 (Science, 2005)
- DAzLE (Differential analysis of primary cDNA library expression)와 cDNA microarray를 이용하여 대뇌피질 신경세포에서 신경가소성에 의해 조절되는 유전자들을 발굴 (PNAS, 2004)
- 유전적 요소에 의한 발병이 환경적 스트레스에 의해 영향받는 것을 규명. 5-HTT 유전자의 다형성은 우울증 발병 위험을 높이지만, 환경 스트레스가 양호할 때는 우울증이 발병하지 않음 (Science, 2003)

○ 신경신호전달의 분자적 기작 규명

- 후각수용체의 동정으로 Dr. Richard Axel 과 Dr. Linda Buck이 노벨 생리의학상 수상 (2004)
- 통증감각신호 전달에 관련한 TRP유전자의 발굴 및 기능 규명 (Nature Genetics, 2005)

○ 신경단위세포의 이동을 방해해 비정상적인 뇌 발달을 야기하는 단백질 상호작용이 동정됨. 더블코르틴 단백질이 변이로 인해 Cdk5에 의한 인산화가 억제되어 원래의 활성을 상실하여 신경단위세포가 제 위치로 이동하지 못하게 됨을 규명 (Neuron, 2004)

○ 박테리아 인공 염색체 (bacterial artificial chromosomes: BACs) 조작 방법을 사용하여 제작한 유전자 과발현 돌연변이 마우스 분석을 통한 GENSAT (Gene Expression Nervous System Atlas) 제작으로 유전자의 특성을 규명할 수 있는 중요한 자료를 제공하는 연구 결과가 발표됨 (Nature, 2003)

## □ 『뇌정보처리 이해 및 응용』 분야

### ○ 뇌-기계 접속 기술의 발달

- 뇌-기계 접속 기술은 뇌신경활성도를 이용해 외부 기계를 제어하거나 반대로 외부에서 뇌신경활성도를 제어하는 신기술로 매우 빠르게 발전하고 있음
- 원숭이 뇌에 전선을 연결하여 생각만으로 3차원 로봇팔 구동에 성공한 연구결과 발표 (Lancet Neurology, 2003)
- 인공와우 이식, Cyberonics: NCP vagus nerve stimulation, Medtronic: Deep brain stimulation system은 이미 상용화에 성공한 분야

### ○ 뇌전도 분포와 신경 신호 리듬 분석을 통해 뇌-컴퓨터 인터페이스 개발 연구가 지속적으로 발전하고 있음 (IEEE Trans Neural Syst Rehabil Eng, 2003)

### ○ 뇌과학 연구를 경제학 연구에 응용한 신경 경제학의 부상 즉 MRI, EEG, 인지기능에 대한 연구들을 통해서 소비자들이 리스크와 보상을 어떻게 계산하는지 분석하여 최종적으로 구매력에 어떤 영향을 주는지에 대한 연구 분야가 발전 (포브스지 기사, 2003)

### ○ 도덕적 판단과 같은 고차원적인 뇌기능 과정 중 활성화는 신경 해부학적 구조를 규명 (Neuron, 2004)

### ○ fMRI를 이용하여 자폐증 환자 중 일부가 보여주는 특이적 학습 능력의 신경해부학적 단서를 밝혀냄 (Neuron, 2004)

### ○ fMRI를 이용하여 placebo가 보여주는 진통효과의 신경 해부학적 단서를 밝혀냄 (Science, 2004)

## □ 「뇌질환 예방 및 극복」 분야

- 뇌질환 관련 유전자에 관한 연구가 활발히 진행
  - RNAi를 이용한 원인변이유전자 제어로 ALS 마우스 실험 동물의 치료효과 발견 (Nature Medicine, 2005)
  - 다발성경화증(multiple sclerosis)의 경우 세포질에 존재하는 phospholipase A2 억제에 의해 병의 발병 및 진행을 제어할 수 있음 (Neuron, 2004)
  - 중추면역계의 활성 조절을 통한 퇴행성신경질환의 치료/예방 가능성 제시 (Science, 2003)
- 알츠하이머병에서 축색 전달효율의 저하 관련 신규 병리기능 규명 (Science, 2005)
- 도파민 분비가 신경줄기세포의 분열 조절에 관여함을 규명하여 파킨슨씨병의 새로운 병리생태 과정을 제시함 (Nature Neuroscience, 2003)
- 뇌과학연구에 획기적인 변화를 주도할 수 있는 단백질체학(proteomics)과 유전체학(genomics)의 융합기술개발 예상 (Nature, 2003)
- 비만 조절의 분자생물학적 기전이 일부 규명됨으로써 차후 생물학적 이해에 근거한 비만 조절의 기술의 개발 가능성 시사 (Cell, 2004).

### Ⅲ. 2005년도 뇌연구촉진시행계획

#### 1. 투자계획(총괄표)

(단위 : 백만원)

관계부처	사 업 명	사업기간	2004실적	2005계획
과학기술부	○뇌 프론티어연구사업	'03~2012	9,033	9,033
	○뇌신경 생물학연구사업	'98~2007	2,000	2,000
	○뇌혈관환의 학기반연구	'05~2014	-	1,500
	○뇌영상용 초고자장MRI연구	'05~2011	-	1,000
	○뇌질환연구센터(SRC)	'98~ 계속	873	800
	○Brain Research 24개사업(특정 기초)	'78~ 계속	2,005	2,102
	○치매정복연구단 등 8개사업(창 의연구)	'97~ 계속	5,097	5,065
	○신경신호조절연구실 등 4개연구 실(국가지정연구실)	'99~ 계속	908	873
보건복지부	○뇌 의약학연구사업	'98~2007	4,011	3,015
교육인적 자원부	○기초과학연구지원사업 및 선도연구자지원사업 등 일부	'98~ 계속	2,500	2,500
산업자원부	○슈퍼지능칩 및 응용기술개발	'00~2010	3,052	3,386
	○뇌신경 정보학연구사업	'98~2008	2,400	3,000
출연기관 고유사업	○뇌질환 표적단백질 발굴 및 조절물질연구(KIST)	'02~2012	4,881	5,000
	○뇌자도 기술 개발(표준연)	'01~2006	300	300
	○의료기반 VR Therapy기술 개발(전자통신)	'00~2006	1,052	1,069
	○생체화학분자개발사업(화학연)	'03~2005	1,035	1,050
계			39,147	41,693

## 2. 부처별 사업 계획

가

과학기술부

### ① 중점 추진 방향

#### □ 뇌연구 지원 확대 및 인프라 확충

- 한의학에 기반한 뇌혈관 질환을 과학적으로 진단·분석시스템 개발 신규 지원
- 고해상 첨단 의료영상기기(초고자장 MRI) 개발 지원 등 뇌과학 연구 선진화를 위한 인프라에 투자 확대

#### □ 해외협력사업의 체계적 추진

- 21세기 프론티어사업인 “뇌기능활용및뇌질환치료기술개발연구사업”을 통하여 영국, 일본 등 뇌연구 선진국 등과 국제공동연구 체계적 추진
  - 뇌과학 연구 지원을 중심으로 이루어지고 있는 선진국 국제협력프로그램인 HFSP(Human Frontier Science Program)에 한국이 정식 가입(2004)

#### □ 뇌연구 사업간의 연계성 강화

- 뇌 프론티어사업과 뇌신경생물학사업간의 연계를 강화하여 시너지 효과 제고
  - 기초연구에서 뇌질환 치료제의 개발에 이르는 실용화 단계까지 연계지원

## □ 투자 실적 · 계획 총괄표

(단위 : 백만원)

연 도 사 업		2003년까지	2004년 실적	2005년 계획	2006년 이후	계
뇌 프론티어사업		4,918	9,033	9,033	87,016	110,000
나노바이오 사업	뇌신경생물학	23,224	2,000	2,000	6,373	33,597
	뇌혈관관해의한 기반연구	-	-	1,500	28,500	30,000
	뇌이미징	-	-	1,000	18,000	19,000
기초 뇌과학	SRC	5,087	873	800	미정	6,760
	목적기초	10,917	2,005	2,102	미정	15,024
	창의	18,960	5,097	5,065	미정	29,122
기타 뇌연구	NRL	8,727	908	873	미정	10,508
계		71,833	19,916	22,373	139,889	254,011

참고 1) 과기부 기능개편에 따라 나노바이오사업 중 뇌의약, 뇌신경정보학  
사업 보건복지부, 산업자원부에 각각 이관('04.10)

## ② 사업별 세부추진 계획

### 뇌기능활용 및 뇌질환치료기술개발연구사업 (21세기 프론티어 연구개발사업)

#### 1) 사업개요

- 총괄주관기관(책임자) : (재)뇌기능활용및뇌질환치료기술개발연구사업단(김경진)
- 총연구기간 : 2003 ~ 2012년 (10년)
- 총연구비 : 총 1,350억원(정부 1,100억원, 민간 250억원)
- 사업목표
  - 뇌특이적 유용유전자 100종 이상 기능점검 및 활용
  - 뇌기능연구 핵심기반기술 9종 개발 및 실용화
  - 뇌기능향진 및 뇌질환 치료 후보물질 10종 발굴 및 산업화
- 세부사업내용
  - 뇌 유전체 기능 연구
  - 뇌기능향진 과 뇌질환 핵심기전 연구
  - 뇌연구 실용화 연구 및 코아퍼실리티

#### 2) 추진실적

- 연구기간 : 2003년 ~2004년
- 연 구 비 : 총 136.78억원(정부 90.33억원, 민간 46.45억원)
- 주요성과
  - ① 정성적 연구성과
    - 강력한 활성 산소제어·홍분성 독성 억제작용을 통해 뇌신경세포 보호효과가 있는 아스피린 구조로부터 유래한 신약후보물질을 개발하여 미국 및 유럽 등에서 특허 획득(Neu2000, AAD-2004)



- 뇌신경세포 보호약물에 대한 기술실시계약 체결(동화약품, 3년간 4.2억원)
- 지나친 자극으로부터 뇌신경세포를 보호하는 Pyrexia(열병) 유전자를 최초발견하여 미국 특허출원(KAIST 김재섭 교수)
- 신경 줄기세포에서 유래한 신경세포의 사멸기전연구 : (Journal of Neuroscience에 'best article'로 발표/고려대 선웅, 김현 연구팀)
- 파킨슨질환을 유도할 수 있는 내인성 인자의 발굴 : (Journal of Neuroscience/아주대 진병관 교수)

## ② 정량적 연구성과

특 허				논 문			기술이전	
국내		국외		국내	국외	SCI	건수	기술료 (백만원)
출원	등록	출원	등록					
13	1	5	3	13	74	79	1	420

## 3) 2005년도 계획

### ○ 주요 연구 내용

- 뇌 유전체 기능연구
- 뇌기능 향진과 뇌질환 핵심기전 연구
- 뇌기능 향진 및 뇌질환 치료 후보물질 개발
- 코아퍼실리티 과제 수행

### ○ 주요 추진 일정

- 2005. 2 : 1단계 2차년도 진도관리
- 2005. 4 : 1단계 3차년도 협약체결 및 사업착수

## 4) 소요예산 조달계획

(단위:백만원)

구 분	'02년 이전	2003	2004	2005	2006년 이후	합계
과학기술부	-	4,918	9,033	9,033	87,016	110,000
민 간	-	360	4,645	4,645	15,350	25,000
계	-	5,278	13,678	13,678	102,366	135,000

**뇌신경생물학연구사업  
(나노바이오연구개발사업)**

## 1) 사업개요

- 총괄주관기관(책임자) : 경희대학교(오태환)
- 총 연구기간 : 1998년~2007년(10년)
- 총 연구비 : 총 33,597백만원(정부)
- 최종목표 : 뇌구조, 기능의 종합적 이해를 증진하고 뇌공학 응용 및 뇌질병 퇴치를 위한 신경 생물학적 기반기술 확립
- 사업내용
  - 신경발생, 사멸 및 재생기작의 규명
  - 신경전달물질, 수용체 및 이온채널의 신호전달기작 이해
  - 신경계 가소성의 분자적 이해
  - 신경시스템의 통합조절 및 고등신경기능 이해

## 2) 추진실적

- 연구기간 : 2001~ 2004.12.31까지(2단계)
- 연 구 비 : 총 8,905백만원(정부)
- 주요성과 (2단계연구성과)
  - ① 정성적 연구성과
    - Retinoic acid에 유도된 신경세포주의 분화과정에 있어 CDK5 및 p35가 유도되고 이 단백질이 분화에 결정적인 역할을 수행함을 발견
    - Primary cell culture system 확립하여 moesin과 synaptosome 관련성 연구재료 확보 -소뇌의 glutamatergic interneuron, Purkinje cell primary culture system 확립.
    - 염증반응에 의한 신경세포의 사멸에 있어서의 minocycline의 효과를

primary neuron/glia co-culture system을 이용하여 밝혔으며, TNF-alpha 이후 iNOS pathway의 제어를 통한 효과를 나타내었음을 확인함으로 minocycline의 구체적인 작용 기전을 규명.

## ② 정량적 연구성과

(2004.12.31기준)

특 허				논 문			기술이전	
국내		국외		국내	국외	SCI	건수	기술료 (백만원)
출원	등록	출원	등록					
20	5	4	0	47	225	272	1	30

## 3) 2005년도 계획

### ○ 주요 연구 내용

- 뇌신경 구조와 기능 이해 증진
- 뇌정보처리 응용과 뇌질환 극복을 위한 생물학적 기반지식 구축

### ○ 연구비 : 2,000백만원

### ○ 주요 추진 일정

- 2005. 3 : 3단계 1차년도 진도관리
- 2005. 4 : 3단계 2차년도 협약체결 및 사업착수

## 4) 소요예산 조달계획

(단위:백만원)

구 분	'03년이전	2004	2005	2006년 이후	합계
과학기술부	23,224	2,000	2,000	6,373	33,597
민 간	56				56
계	23,280	2,000	2,000	6,373	33,653

## 뇌혈관질환 한의학 기반연구사업 (나노바이오연구개발사업)

### 1) 사업개요

- 총괄주관기관(책임자) : 한국한의학연구원 (윤유식)
- 총 연구기간 : 2005.04.01 - 2014.03.31
- 총 연구비 : 총연구비 330억원 (정부 300, 민간 30)
- 최종목표 : 뇌혈관질환(Stroke, 중풍)의 한의학 진단 표준화 및 과학화
- 사업내용
  - 뇌혈관질환의 한의학 진단 표준화 및 진단 Tool 개발
  - 뇌혈관질환의 한의학 진단 과학화를 위한 생체지표 연구
  - 뇌혈관질환의 한방, 양방, 유전단백체 융합진단 시스템 개발

### 2) 사업실적

- 2005년 신규

### 3) 2005년도 계획

- 목 표 : 뇌혈관질환 한의학 진단 표준화 및 과학화를 위한 기반 구축
- 연구비 : 1,500 백만원 (정부)
- 주요 추진일정
  - 뇌혈관 질환자의 임상자료 입력을 위한 data base system 구축
  - 뇌혈관질환자의 유전자 및 혈청 bank 구축
  - 뇌혈관질환의 생물정보 마이닝 시스템 구축
  - 뇌혈관질환의 한의학 진단표준 초안 마련

### 4) 소요예산 조달계획

(단위 : 백만원)

구 분	'03 이전	2004	2005	2006년 이후	합계
과학기술부			1,500	28,500	30,000
민 간			0	3,000	3,000
계			1,500	31,500	33,000

## 뇌영상용 초고자장(7.0T) MRI 연구개발사업 (나노바이오연구개발사업)

### 1) 사업개요

- 총괄주관기관(책임자) : 가천의과대학 (조장희)
- 총 연구기간 : 2005 - 2011(7년)
- 총 연구비 : 19,000백만원(정부)
- 최종목표 : 뇌 기능 영상용 초고자장(7.0T) MRI 시스템 장비 개발  
세계 유일 PET-MRI 융합시스템 개발을 위한 기반구축
- 사업내용
  - 초고자장 (7.0T) MRI 시스템 개발 설치 및 시험 가동
  - 초고자장 (7.0T) MRI을 이용한 생체기능영상 관련연구
  - PET-MRI 융합시스템 구축을 위한 기반 마련

### 2) 사업실적

- 2005년 신규

### 3) 2005년도 계획

- 목 표 : 초고자장 MRI 시스템을 위한 하드웨어 및 소프트웨어 개발
- 연구비 : 1,000 백만원 (정부)
- 주요 추진일정
  - Magnet Homogeneity 시험검사
  - Gradient Coil 설치, 소음문제 해결, 고속촬영용 개발
  - Multi-channel RF Coil 연구개발, Computing System 연구개발

### 4) 소요예산 조달계획

(단위 : 백만원)

구 분	'03 이전	2004	2005	2006년 이후	합계
과학기술부			1,000	18,000	19,000
민 간			200	3,000	3,200
계			1,200	21,000	

<p>기초뇌과학연구사업 (SRC, 창의, 특정기초 사업)</p>
---

## 1) 사업개요

- 총괄주관기관 : 한국과학재단
- 총연구기간 : 1978 ~ 계속
- 사업 내용
  - 우수연구센터 : 산재한 우수연구인력을 특정 분야별로 조직화하여 연구활동에 필요한 제반 비용을 지원('98년부터 시행)
  - 창의적연구진흥사업 : 창조적인 원천기술개발과 우수연구리더 양성 및 출연기관 우수연구인력의 창의적 연구활동의 안정적 지원으로 연구전념 분위기 조성('97년부터 시행)
  - 특정기초연구지원사업 : 학제간 공동연구(3인 이내)를 통한 창의적인 기초연구 능력 배양 및 핵심원천 기술 확보

## 2) 추진실적

- 연구기간 : 1978년 ~ 2004년
- 주요성과
  - ① 정성적 연구성과
    - 의식차단 유전자가 뇌에서 통증을 억제한다는 사실 발견(Science, 2003.10)
    - 생체시계의 중요 요소 규명(Nature Neuroscience, 2003.3)
    - 양전자 단층촬영을 이용한 대뇌청각피질의 기능에 관한 연구결과 Nature에 게재(2001)

## ② 정량적 연구성과

사업명	실적 발생 년도	특 허				논 문			기술이전	
		국내		국외		국내	국외	SCI	건수	기술료 (백만원)
		출원	등록	출원	등록					
특정기초연구	2001-2004	1	0	2	0	93	119	57	0	0
우수연구센터	1990-2004	2	0	3	0	61	271	269	1	0
창의적연구진흥사업	1997-2004	13	0	11	0	61	208	155	61	0
합계		16	0	16	0	215	598	481	62	0

※ 목적기초연구는 2001년 ~ 2004년 실적임

※ 목적기초연구사업 중 선도과학자, 우수여성, 지역대학우수과학자, 선도기초과학연구실지원사업이 과기부 조직개편으로 교육부 이관('04.10)

## 3) 2005년도 계획

- 목 표 : 각 사업별 계속과제 지원 및 신규과제 선정 추진
  - 우수연구센터 : 아주대 뇌질환연구센터(김승업)에 대한 계속지원
  - 창의적연구진흥사업 : 중추계시냅스아연연구단, 통증발현연구단, 치매정복연구단, 시냅스생성연구단 등 8개 연구단 지원
  - 특정기초연구사업 : 13개 계속과제 및 11개 신규선정과제 2,102백만원지원
- 주요 추진일정
  - 2005. 4월 : 특정기초연구지원사업 지원
  - 2005. 6월 : 우수연구센터지원사업 지원

## 4) 소요예산 조달계획

(단위 : 백만원)

구 분	'03년 이전	2004	2005	2006년 이후	합계
우수연구센터	5,087	873	800	미정	6,760
창의적연구진흥사업	18,960	5,097	5,065	미정	29,122
개인·소규모연구 (특정기초)	10,917	2,005	2,102	미정	15,024
계	34,964	7,975	7,967		50,906

<참고>

□ 창의연구단중 뇌신경과학 관련 사업단

선정연도	연구단명	유치기관	연구단장	2004년 (천원)	2005년 (천원)
1997	통증발현	서울대	오우택	612,000	625,000
1997	중추계시냅스 아연	울산대	고재영	642,000	600,000
1997	세포사멸	고려대	최의주	578,000	590,000
1997	세포분비 과립	인하대	유승현	554,000	565,000
2000	치매정복	서울대	서유현	671,000	685,000
2001	세포 성장의 기능 유전체학적 이해	KAIST	정종경	650,000	700,000
2003	시냅스 생성 기전 연구	KAIST	김은준	600,000	600,000
2004	혈관/신경계 통합조절연구단	서울대	김규원	790,000	700,000

□ 우수연구센터중 뇌과학관련 센터

선정연도	연구단명	유치기관	연구단장	2004년 (천원)	2005년 (천원)
1998	뇌질환연구센터	아주대	김승업	873,000	800,000



## □ 특정기초연구사업 Brain Research 과제 목록

책임자	과제명	소속대학	연구기간
김원기	두부외상 유발 후 신경세포 사멸과 소교세포의 활성화간의 상관관계 연구 및 활성 억제제 개발	이화여자대학교	2002~2005
신태균	퇴행성 뇌 질환에서 신경계 조직의 반응과 조직 재생 기전 연구	제주대학교	2002~2005
조성우	퇴행성 신경질환에 관여하는 인간 glutamate dehydrogenase isotypes의 기능 및 구조적 차이에 관한 연구	울산대학교 (의대)	2002~2005
전용성	MK801과 전기경련충격 신호전달계의 상호작용 분석에 의한 정신병적 증상의 발병과 치료 기전 구명	서울대학교 (연건)	2002~2005
김양호	망간폭로는 원발성 파킨슨증후군의 발생이나 경과에 어떠한 영향을 미치는가	울산대학교	2000~2005
김명옥	흰쥐 뇌 줄기세포 초대배양과 도파민 세포의 이종 이식 연구	경상대학교 (가좌)	2002~2005
이문용	신경원에서 내성 유도에 의한 세포사 억제 전략에 대한 연구: Interleukin-6 family cytokines을 중심으로	가톨릭대학교 (성의)	2002~2005
김종선	전농에서 와우이식 후 청각대뇌피질의 변화에 관한 연구	서울대학교 (연건)	2002~2005
박철승	신경 세포 포타슘 채널의 기능 규명 및 채널 활성화 물질 탐색을 통한 신경 세포 손상 억제에 관한 연구	광주과학기술원	2002~2005
권준수	확산 텐서 영상술을 이용한 뇌 백질 섬유질의 연결성과 통합성 분석 및 응용 연구	서울대학교 (연건)	2002~2005
양주성	플래비바이러스 과에 속하는 서나일바이러스 캡시드 단백질에 의한 뇌세포 사멸 기전 규명.	성균관대학교 (자연과학)	2002~2005
차중익	Neuronal nitric oxide synthase (nNOS) knockout mice와 SOD1 mutant transgenic mice를 이용한 ion channel과 neuropeptide의 신경세포사멸 연관성에 관한 연구	서울대학교 (연건)	2003~2006
조사선	신경아교세포의 발생기전에 대한 세포조직화학적 연구	서울대학교 (연건)	2003~2006

책임자	과제명	소속대학	연구기간
전창진	칼슘결합단백질 함유 망막신경절세포: 타입, 시냅스 미세회로 및 유전자발현 양상	경북대학교	2003~2006
이덕주	시각피질에서 발달에 따른 장기시냅스가소성의 조절에 대한 serotonin의 역할과 기전	가톨릭대학교 (성의)	2003~2006
김성진	산화적 스트레스에 의한 신경세포 사멸 기전 연구	경희대학교	2003~2006
유영석	망막혈관발생과 망막혈액장벽형성의 기전 - 저산소의존성 또는 저산소 비의존성 신호전달에 의한 망막세포들의 상호 작용	서울대학교 (연건)	2004~2007
묵인희	RAGE를 매개로 하는 A $\beta$ 분자의 혈액-뇌 관문 이동 기전 규명 및 세포 내 신호전달 네트워크 규명	서울대학교 (연건)	2004~2007
박진우	파킨슨병 모델에서 새로운 항산화효소들에 의한 생체 내 산화환원 조절	경북대학교	2004~2007
이원석	허혈성 뇌손상 후 회복 촉진 연구	부산대학교 (의대)	2004~2007
전상학	축형성 유전자가 신경계세포의 정체성 및 분화에 미치는 영향	서울대학교 (관악)	2004~2007
최석우	공포기억 코딩 및 디코딩의 기전 연구: 이온채널에서 행동까지	서울대학교 (관악)	2004~2007
이종은	뇌혈관 질환 및 퇴행성 뇌질환시 신호전달기전 및 신경보호기전 연구	연세대학교	2004~2007
추영국	흰쥐의 허혈성 뇌손상 후 신경줄기세포이식에서 세포표면 당지질의 기능연구	원광대학교	2004~2007

## 국가지정연구실사업

### 1) 사업개요

- 총괄주관기관(책임자) : 한국과학재단
- 총 연구기간 : 1999 ~ 계속
- 총 연구비 : 총 5,456억원(정부 5,003억원)
- 최종목표 : 국가경쟁력의 요체가 될 핵심기술(core technology) 분야의 우수연구실을 발굴·육성
- 사업내용 : 기술의 기반성·핵심성을 유지하고 있는 소규모 Lab을 2억~3억원 을 5년간 지원
  - 뇌졸중 및 치매의 중재요법연구실, 시과학연구실, 단백질 치료연구실 등 5개 연구실 연구종료(1999~2004)
  - 신경신호조절연구실, 가상현실 정신치료연구실, 신경생물학연구실, 기간세포연구실 등 4개 연구실 지원중(2004.12.31 기준)

#### <2004년도 뇌연구관련 NRL 과제 추진 현황>

연구책임자	연구기관	연구실명	2004년도 연구비(백만원)		
			정부	민간	합계
김경태	포항공대	신경신호조절연구실	235	-	235
김인영	한양대	가상현실정신치료연구실	250	-	250
강봉균	서울대	신경생물학연구실	202	-	202
이상훈	한양대	기간세포연구실	221	-	221
합계			908	-	908

## 2) 사업실적

- 연구기간 : 1999 ~ 2004
- 연 구 비 : 총 9,148백만원(정부 9,148백만원)
- 주요성과

### ① 정성적 연구성과

- Neuropeptide 인 neurotensin 이 bradykinin 수용체를 활성화 시킬 수 있음을 밝힘(Cellular signalling, 2003)
- Cyclin-dependent kinase 5가 신경세포의 분화 및 재생과정 기전 규명(2004)
- 생체리듬을 조절하는 멜라토닌을 합성하는 과정에서 rate-limiting enzyme으로 작용하는 N-acetyl transferase의 활성이 protein kinase A와 protein kinase C에 의해 post-translational regulation 을 받는다는 사실 규명(2004)

### ② 정량적 연구성과

(2004.12.31 기준)

특 허				논 문			기술이전	
국내		국외		국내	국외	SCI	건수	기술료 (백만원)
출원	등록	출원	등록					
61	12	15	3	87	203	219	16	

## 3) 2005년도 계획

- 목 표 : 기간세포연구실, 신경생물학연구실 등 2개 연구실을 계속지원하고, 신규선정과제 추가 지원
- 주요 추진일정
  - 2005. 1~3월 : 신규신청과제 공고, 평가 및 선정
  - 2005. 5~6월 : 2003년 선정과제 단계평가 및 2000년 선정과제 최종평가

## 4) 소요예산 조달계획

(단위 : 백만원)

구 분	'03 이전	2004	2005	2006년 이후	합계
과학기술부	8,727	908	873(예정)	미정	10,508
민 간					
계	8,727	908	873(예정)	미정	10,508

## 1 중점 추진 방향

### □ 연구성과의 임상적용과 진단·치료에의 응용 연구에 집중 지원

- 퇴행성 뇌질환과 정신질환연구의 응용 연구
  - 뇌기능 향상 및 퇴행성 뇌질환의 치료제 개발
  - 정신질환 및 약물중독 치료제 개발
  - 퇴행성뇌질환, 정신질환 및 약물중독에 대한 임상 연구
  - 퇴행성뇌질환 동물 모델 구축
- 치료기술 개발을 위한 실용화 연구
  - 한국인 두통의 병리기전 규명과 새로운 치료기술 개발
  - 학습과 기억장애 유발 질환의 병리기전 규명 및 치료기술 개발
  - 허혈성 뇌졸중 환자의 진단 및 치료법 개발
  - 뇌, 척수 손상 모델에서 중추 신경 재생을 위한 줄기 세포를 이용한 다면적 치료 기술 개발

### □ 기초과학의 성과를 기반으로 한 환자중심·질병중심의 연구 강화 (“Bench to Bedside”)

- 신경계통의 질환(뇌혈관질환포함), 정신 및 행동장애 질환에 대한 중개연구 개발

### □ 총 괄

(단위 : 백만원)

사 업 명	사업기간	2004실적	2005계획	주관기관
• 뇌의약학연구개발사업	1998~2007	4,011	3,015	보건복지부/한국보건산업진흥원

## ② 세부추진계획

### 뇌의약학연구개발사업

#### 1) 사업개요

- 총괄주관기관 : 한국보건산업진흥원, 국립보건연구원 뇌의약학연구센터(뇌의약학연구사업단)
- 총 연구기간 : 1998년 ~ 계속
- 총 연구비 : 1,372억원(복지부 917억원, 과기부 55억원, 민간 400억원)
- 최종목표 : 뇌·신경정신질환의 획기적인 예방 및 치료기술 개발을 통하여 국민건강 증진에 기여
- 사업내용 : 보건복지부가 주관하고 과학기술부와 공동으로 보건의료기술연구개발사업으로 뇌의약학연구개발사업 추진
  - 사업단과제 : 알츠하이머 치매를 비롯한 퇴행성 신경질환과 정신분열증, 우울증 등 대표적인 정신질환에 지원
  - 자유공모과제 : 중점공동연구, 질병중개연구 과제 등 지원
- ※ 2005년도부터 과기부 뇌의약학사업 보건복지부로 이관

#### 2) 사업실적

- 연구기간 : 1998년 ~ 2004년
- 연구비 : 총 26,086백만원 (정부 25,181백만원, 민간 905백만원)
- 주요성과
  - ① 정성적 연구성과
    - 신경교세포에서 특정유전자에 의한 염증성 싸이토카인과 케모카인의 발현 조절 기전규명 (Journal of Neuroimmunology, 2004)
    - 알츠하이머 치매의 원인물질로 알려진 amyloid beta peptide, tau의 독성기전 및 신호전달계 규명 (Molecular Cell, Mole

Cell Neuroscience, 2003 등 다수)

- 퇴행성 및 염증성 뇌질환 발병과 관련된 미세신경아교세포의 활성화 유발물질 동정, 조절기전 규명 및 억제기술 개발 (J. Biol. Chem., 2002; 2003)

## ② 정량적 연구성과

(2004.12.31 기준)

특 허				논 문			기술이전	
국내		국외		국내	국외	SCI	건수	기술료 (백만원)
출원	등록	출원	등록					
9	1	1	-	86	166	179	-	-

## 3) 2005년도 계획

- 목 표 : 2004년부터 시작된 3단계 사업의 목표인 “뇌질환연구의 진단 치료에의 응용 및 선진화”를 위한 연구 기반 강화
- 연구비 : 3,015백만원(정부)
- 주요 추진일정
  - 2005. 1 : 2005년도 사업 시행계획 공고
  - 2005. 1~2 : 신규과제 접수
  - 2005. 3~4 : 신규과제 선정 및 평가, 계속과제의 중간·연차실적 계획서 접수 및 평가

## 4) 소요예산 조달계획

(단위 : 백만원)

구 분		'03년 이전	2004	2005	2006년 이후	합계
정 부	보건복지부	16,390	3,302	3,015	69,004	91,711
	과학기술부	4,780	709	-	-	5,489
민 간		870	35	35	39,060	40,000
계		22,040	4,046	3,050	108,064	137,200

## ① 중점 추진 방향

### □ 뇌연구의 실세계 응용을 위한 전문인력 양성

- 뇌과학 기초학문분야 지원에 중점을 둔 지속적인 지원으로 연구 기반 조성 및 뇌과학 기초지원 증대를 통한 전문인력 양성 확대
  - 학술연구조성사업중 기초과학연구지원, 선도연구자지원, 신진교수연구과제 지원, 중점연구소지원 등 각 단위사업을 통하여 일반공모 후 선정된 연구과제 지원

## ② 세부추진계획

### 기초과학연구지원사업, 선도연구자지원사업 등 일부

### 1) 사업개요

- 총괄주관기관(책임자) : 한국학술진흥재단
- 총 연구기간 : '98 ~ 계속
- 총 연구비 : 342억원(정부 342억원, 2007년기준)
- 최종목표 : 뇌과학 기초학문분야 지원에 중점을 둔 지속적인 지원으로 연구기반 조성 및 뇌과학 기초지원 증대를 통한 전문인력 양성 확대
- 사업내용 : 기초과학연구지원사업·선도연구자지원사업 등 학술연구조성사업의 선정과제로 추진
  - 기초과학연구지원사업 : 대학의 기초과학연구 활성화로 기초과학기술 발전의 원천력 배양 및 국가연구개발의 저변 확대



- 선도연구자지원사업 : 연구실적이 우수한 연구자의 창의적 연구를 지원함으로써 연구의욕을 고취하고 연구의 질을 국제적 수준으로 향상
- 협동과제연구지원 : 국제적, 지역간, 산학관간 공동연구의 활성화를 통한 새로운 학문 방향성 제시
- 중점연구소지원 : 연구소의 전문화, 특성화를 통하여 대학연구소 운영의 내실화와 연구역량 극대화
- 기타 신진교수과제지원사업, 전문연구인력지원사업 등

## 2) 추진실적

○ 연구기간 : '98년 ~ 2004년

○ 연 구 비 : 총13,219백만원(정부 13,219백만원)

○ 주요성과

### ① 정성적 연구성과

- 정상 및 중양 유래의 신경 교세포에서 필수아미노산 수송체의 발현 및 기능의 비교(Neuroscience Research, 2004. 12)
- 운동강도의 차이가 노화된 F344 회쥐 해마의 차상회에서 신경세포 생성과 항산화효소에 미치는 영향
- 당뇨쥐 뇌조직에서의 Phospholipase A2 활성화와 prostaglandin 합성에 미치는 vitamin E의 영향(Clinica Chimica Acta, 2004. 1)
- 신경계의 발생과 분화에 관여하는 유전자 네트워크에 대한 연구(J Neurobiology)
- 신경세포에서 LIM kinase 1의 생화학적 성상 및 신호전달 기능(Cellular and Molecular Neurobiology)
- 의식의 인과적 역할에 대한 신경과학적 검토(Brain and Language)

## ② 정량적 연구성과

(2004.12.31 기준)

특 허				논 문			기술이전	
국내		국외		국내	국외	SCI	건수	기술료 (백만원)
출원	등록	출원	등록					
				142	64	48		

## 3) 2005년도 계획

- 목 표 : 뇌연구의 실세계 응용 및 선진화를 위한 뇌과학 기초  
연구분야의 연구기반 조성 및 뇌과학 기초지원 증대를  
통한 전문인력양성 확대
- 연구비 : 2,500백만원
- 주요 추진일정
  - 사업별 7월~10월 선정 및 지원

## 4) 소요예산 조달계획

(단위 : 백만원)

구 분	'02년 이전	2003	2004	2005년 이후	합계
교육인적자원부	9,599	2,000	2,500	20,101	34,200
민 간	-	-	-		-
계	9,599	2,000	2,500	20,101	34,200

## ① 중점 추진 방향

### □ 인간지능 모방 시스템의 개발 및 산업화

- 지능정보 시스템 모델정립 및 시제품 설계
  - 지능적 특성(AI)을 발현하는 반도체회로를 구현함으로써 미래 정보화 환경에서 다양하게 활용
  - 인간의 지능특성을 분석함으로써 공학적으로 모델화하고 지능적 정보가전제품 개발

### □ 뇌연구 성과 요소기술의 확보 및 활용

- 인간의 두뇌기능의 부문별 연구성과로부터 지적재산(특허 및 IP) 확보
  - 음성인식칩, 화상정보인식시스템 등의 상업화 추구
  - 자율주행기술, 지능형 센서 및 인터페이스 기술 확보
- 지식정보화 사회에 대비한 고부가가치 단위기술 확보 및 활용산업 파급추진
  - Smart Home 사업에 활용모색
  - Personal Robot 개발에 활용
  - 지능형 시스템칩(SoC) 개발
  - 바이오 인포매틱스에 활용
  - 지능형 의료 시스템에 적용

### □ 총괄

(단위 : 백만원)

사 업 명	사업기간	2004실적	2005계획	주관기관
•슈퍼지능칩 및 응용기술개발	2000.12~2010.8	3,052	3,386	인하대학교
•뇌신경정보학 연구개발	1998.11~2008.3	2,400	3,000	한국과학기술원

## ② 사업별 세부추진계획

### 수퍼지능칩 및 응용기술개발사업

#### 1) 사업개요

- 총괄주관기관(책임자) : 인하대학교(이종호)
- 총 연구기간 : 2000. 12. 1 - 2010. 8. 31
- 총 연구비 : 총 361억원 (정부 237억원, 민간 124억원)
- 최종목표 : 지능성 발현을 위한 진화 적응 복합 칩 개발 / 지능형 생물처리 시스템 개발 / Intelligent and interactive Module 개발
- 사업내용 : SoC 기반의 진화적응 복합 칩 개발 및 구현 / DNA 컴퓨팅 기반의 질병 진단 칩 개발 / Intelligent & interactive Module 상용기술개발 및 상품화

#### 2) 사업실적

- 연구기간 : 2000년 ~ 2004년
- 연 구 비 : 총 12,755백만원 (정부 9,417백만원, 민간 3,338백만원)
- 주요성과
  - ① 정성적 연구성과
    - 고장 복구 가능한 회로의 진화 기법 개발 (IEICE Trans., Vol. E83-A, No. 12, 2000.12)
    - 중분화 신경망의 checkers strategy 진화 기법 개발 (Lecture Notes in Computer Science, Vol. 2417, Spring 2002)
    - 셀룰라 오토마타 기반 신경망 제어기의 진화기법 개발 (Journal of the 3D Images, Vol. 16, No.1, 2002.5)
    - DNA 마이크로어레이의 염색체 발현 양상의 데이터 마이닝 기법 개발 (Journal of Software Eng. and Knowledge Eng., 2003)
    - 유전자 알고리즘을 이용한 DNA 서열 생성 시스템 (삼성전자

- 휴먼테크 논문대상 동상 수상, 2002.2)
- 홍채 인식 시스템을 위한 특징 추출 방법 개발 (Lecture Notes in Computer Science, 2003)
  - 3차원 얼굴 위치 운동 계산을 이용한 응시 위치 검출 기법 개발 (Pattern Recognition, Vol. 35, No. 11, 2002.11)

## ② 정량적 연구성과

(2004.12.31 기준)

특 허				논 문			기술이전	
국내		국외		국내	국외	SCI	건수	기술료 (백만원)
출원	등록	출원	등록					
10	6	0	0	161	136	42	3	717

## 3) 2005년도 계획

- 목 표 : 지능성 발현을 위한 진화 적응 복합칩 개발 / DNA 컴퓨팅 기술을 이용한 지능형 생물정보처리 시스템 개발 / Intelligent and interactive machine 요소기술 개발
- 연구비 : 3,386백만원
- 주요 추진일정
  - '05. 1~8 : 진단/응용 분야에 DNA 컴퓨팅 적용, iTVR의 설계, 자기 보정 영상 Equalizer 모듈 개발 등
  - '05. 9 ~12 : DNA 컴퓨팅 칩 프로토타입 제작, iDVR을 연동한 80채널의 대형 DVR 개발 등

## 4) 소요예산 조달계획

(단위 : 백만원)

구 분	'03 이전	2004	2005	2006년 이후	합계
산업자원부	7,240	2,175	2,325	12,000	23,740
민 간	2,461	877	1,061	8,000	12,399
계	9,701	3,052	3,386	20,000	36,139

## 뇌신경정보학 연구개발사업

### 1) 사업개요

- 총괄주관기관 : 한국과학기술원 뇌과학연구센터
- 총 연구기간 : 1998년 11월 ~ 2008년 3월 (9년 5개월)
- 총 연구비 : 총 30,136백만원 (정부 30,081백만원, 민간 55백만원)
- 최종목표 : 뇌정보처리 메카니즘에 기반하여 인간과 같이 보고(인공시각), 듣고(인공청각), 생각하고(인지 및 추론), 행동하는(인간행동) 인간기능의 지식정보처리시스템(인공두뇌) 개발을 위한 핵심기반기술 확보
- 사업내용
  - 인간 시청각 및 인지기능의 과학적 이해 및 공학적 응용모델 개발
  - 인공두뇌(Digital Brain) 및 이를 이용한 인공비서(업무도우미) prototype 개발
  - 뇌신호 측정기술 개발 및 인지실험 인프라 구축

### 2) 사업실적

- 연구기간 : 1998년 ~ 2004년
- 연구비 : 총 21,136백만원 (정부 21,081백만원, 민간 55백만원)
- 주요성과
  - ① 정성적 연구성과
    - 인간의 선택적 주의집중을 모방하여 잡음왜곡 및 중첩 패턴의 인식 (1999년/2002년 논문; 미국특허 등록)
    - 인간 청각계를 모방하여 2개의 마이크에 2개의 신호가 반향을 가지고 혼합될 때 각각을 분리해 내는 알고리즘 및 칩 (FPGA) 개발 (2003년 IEEE 국제학술회의 최우수논문상)
    - 인간청각모델에 기반하여 실세계 잡음 하의 음성인식칩 (1999년/2002년 논문; 2002년 실용화 및 기술이전)
    - 인간시각계 망막의 방사형 센서배열을 이용한 시각칩 (2003년 논문)
    - 인간의 상향식 및 하향식 주의집중의 통합모델을 이용한

얼굴인식 (2004년 논문)

- 다수 에이전트의 협동행동 모델 개발 (2002년 논문)
- 연구전용 고자장(3T) 기능형 자기공명영상(fMRI) 시스템 가동 (2001년 7월, 기타)
- 기능형 자기공명영상(fMRI) 및 뇌파(EEG)의 동시측정 시스템 구축 (2003년 2월, 기타)

## ② 정량적 연구성과

(2004.12.31 기준)

특 허				논 문			기술이전	
국내		국외		국내	국외	SCI	건수	기술료 (백만원)
출원	등록	출원	등록					
59	14	18	4	385	511	411	2	22

※ 이와 별도로 SCI-E 에 포함되는 LNCS (Lecture Notes on Computer Science)에 논문 70편 발표.

## 3) 2005년도 계획

- 목 표 : 제1세대 인공두뇌 및 인공비서 모형(prototype) 설계
- 연구비 : 총 3,000백만원 (정부 30억원)
- 주요 추진일정
  - 2005. 4. 3단계 1차년도 평가 및 2차년도 협약체결

## 4) 소요예산 조달계획

(단위 : 백만원)

구 분	'03 이전	2004	2005	2006년 이후	합계
과학기술부/ 산업자원부	18,681	2,400	3,000	6,000	30,081
민 간	55				55
계	18,736	2,400	3,000	6,000	30,136

## 1 중점 추진 방향

### □ 기초기술연구회(한국과학기술연구원)

#### ○ Chemoinformatics 연구

- 뇌질환 신규 표적단백질 발굴연구 및 뇌질환 조절물질 탐색, 효능평가 연구

### □ 공공기술연구회(한국표준과학연구원)

#### ○ 뇌자도 원천기술개발

- 뇌자도 측정기술, 전류원 국지화기술, 뇌기능 지도화 기술개발('04년부터 국가지정연구실사업에서 기관 고유사업화)

### □ 산업기술연구회(한국전자통신연구원, 한국화학연구원)

#### ○ 의료기반 VR Therapy 기술개발사업

- VR 인터페이스 핵심기술 개발 및 응용시스템과 접목을 통한 기술 상용화 추진(정보통신선도기술개발사업에서 지원)

#### ○ 생체화학분자개발사업

- 세레토닌 수용체(5HT<sub>6</sub> & <sub>7</sub>) 선택적 길항제 개발을 통한 정신분열증 및 치매 등 뇌질환 신규 치료제의 도출

### □ 총괄

(단위 : 백만원)

사 업 명	사업기간	2004실적	2005계획	주관기관
• Chemoinformatics 연구	2002.1.1~2012.12.31	4,881	5,000	한국전자통신연구원
• 뇌자도 기술 개발	2001.7.11~2006.7.10	300	300	한국표준과학연구원
• 의료기반 VR Therapy 기술 개발	2000.1.1~2006.12.31	1,052	1,069	한국전자통신연구원
• 생체화학분자개발사업	2003.1.~2005.12.	1,035	1,050	한국화학연구원



## ② 기초기술연구회 세부사업 현황

### Chemoinformatics 연구

#### 1) 사업개요

- 총괄주관기관(책임자) : 한국과학기술연구원 (신희섭)
- 총 연구기간 : 2002.01.01 ~ 2012.12.31
- 총 연구비 : 총 50,000백만원(정부)
- 최종목표 : 뇌질환치료제 신규표적을 대상으로 신약개발의 모델 시스템 구축
- 사업내용
  - 뇌질환 신규 표적단백질 발굴연구
  - 뇌질환 조절물질 탐색연구
  - 뇌질환 조절물질 효능평가연구

#### 2) 추진실적

- 연구기간 : 2002.1.1 ~ 2004.12.31
- 연 구 비 : 총 9,907백만원(정부)
- 주요성과
  - ① 정성적 연구성과
    - NCX-2 유전자의 기능억제가 기억력 향상을 증진 시킬 수 있음을 규명(Neuron, 2003.6)
    - 통증억제 유전자 확인(Science, 2003. 10)
    - DEBIO PHARM과 MTA 체결

## ② 정량적 연구성과

(2004.12.31기준)

특 허				논 문			기술이전	
국내		국외		국내	국외	SCI	건수	기술료 (백만원)
출원	등록	출원	등록					
11		2		4	26	28		

## 3) 2005년도 계획

- 목 표 : 뇌질환치료제 신규표적을 대상으로 하여 신약개발의 모델 시스템을 구축
- 연구비 : 5,000백만원
- 주요 연구내용
  - 뇌질환 신규 표적 단백질 발굴연구
    - 국소빈혈 조건하에서 뇌신경세포 사멸에서 NCX-2 유전자의 중요성 연구
    - Channel 및 뇌질환 표적 단백질의 구조·기능연구
    - T-형 칼슘채널 활성화와 신호전달계와의 상호 작용을 연구
  - 뇌질환 조절물질 탐색연구
    - 새로운 scaffold와 building block을 갖는 lead-like 화합물 도출
    - 심혈관계에 발현하는 칼슘채널과 신경세포에 발현하는 칼슘채널에 대한 차단성 규명
  - 뇌질환 조절물질 효능평가연구
    - FDSS 6000을 이용한 T-형 칼슘채널신호의 재현성 조건 확립

## 4) 소요예산 조달계획

(단위:백만원)

구 분	'02년이전	2003	2004	2005년 이후	합계
Chemoinformatics 연구	5,026	4,881	5,000	35,093	50,000

### ③ 공공기술연구회 세부사업 현황

#### 뇌자도 원천기술개발

#### 1) 사업개요

- 총괄주관기관(책임자) : 한국표준과학연구원(이용호)
- 총연구기간 : 2001년 ~ 2006년
- 총연구비 : 총 1,770백만원(정부 1,770백만원)
- 사업목표 : 뇌자도 측정기술, 전류원 국지화기술, 뇌기능 지도화 기술개발
- 세부사업내용
  - 뇌자도 신호처리 및 전류원 국지화의 원천기술 개발, 뇌기능 지도화 기술개발

#### 2) 추진실적

- 연구기간 : 2001년 ~ 2004년
- 연 구 비 : 총 1,020백만원(정부 1,020백만원)
- 주요성과
  - ① 정성적 연구성과
    - 제2세대 SQUID를 이용하여 최초로 뇌자도 측정장치 구성 (IEEE Trans. Appl. Supercond. 2003. 6)
    - 접선성분 뇌자도 측정을 이용한 전류원 오차 최초 분석 (Phys. Med. Biol. 2002. 5)
    - 간질 뇌자도 측정 및 간질발생부위 국지화 기술 제공(삼성서울병원 등)
    - 의미오류 및 문법오류에 따른 반응부위 해석 (Neuro. Clin. Neurophys. 2004, 11)

## ② 정량적 연구성과

(2004.12.31 기준)

특 허				논 문			기술이전	
국내		국외		국내	국외	SCI	건수	기술료 (백만원)
출원	등록	출원	등록					
3	6			15	13	12		

## 3) 2005년도 계획

- 목 표 : 인지기능에 대한 뇌기능 지도화 기술 개발
- 연구비 : 300백만원
- 주요 추진일정
  - '05. 1~3 : 고분해능 뇌자도 측정 및 전류원 위치추정
  - '05. 4~8 : 언어인지 뇌자도 신호측정
  - '05. 9~12 : 전류원 국지화 오차분석

## 4) 소요예산 조달계획

(단위 : 백만원)

구 분	'02년 이전	2003	2004	2005년 이후	합계
한국표준과학연구원	720	300	300	450	1,770
민 간	-	-	-	-	-
계	720	300	300	450	1,770

※ '03년까지 과기부 국가지정연구실 사업으로 수행. '04년부터 기관고유사업으로 전환 추진

#### 4] 산업기술연구회 세부사업 현황

##### 의료기반 VR Therapy 기술개발사업

#### 1) 사업개요

- 총괄주관기관(책임자) : 한국전자통신연구원(김 중성)
- 총 연구기간 : 2000. 1. 1. ~ 2006. 12. 31.
- 총 연구비 : 총 72.47억원 (정부 72.47억원)
- 최종목표 : 가상현실을 이용한 치매환자, 공황장애자 및 장애인들의 예방/치료/재활을 위한 신차원의 의료기술인 VR 의료 시스템 및 생체신호기반 HCI 개발
- 사업내용
  - 장애인 및 노약자들을 위한 정보전달 수단으로서의 생체신호(뇌파, 근전도)기반 HCI(Human-Computer Interface) 개발
  - 치매환자, 정신적인 공황장애자 및 지체 장애인들을 위한 신 개념의 예방/치료/재활 훈련용 의료 VR 시스템 개발

#### 2) 사업실적

- 연구기간 : 2000년 ~ 2004년
- 연 구 비 : 총 51.78억원(정부 51.78억원)
- 주요성과
  - ① 정성적 연구성과
    - 뇌파에 기반한 긍/부정, 불/유쾌 인식 가능성 검증(HCI2001, 2001. 2)
    - 시각자극으로 유발된 뇌파를 통한 정신작용의 식별 가능성확인(HCI2002, 2002. 2)
    - 다채널 뇌파에서의 상호정보량 계산에 의해 알츠하이머형 치매환자의 좌우반구간의 기능장애 발견(SCI2002, 2002. 7)
    - 미세 방향전환이 가능한 EMG-MOUSE, 뇌파키보드 시스템개발(2004)
    - 생체신호기반 실시간 장애인용 휠체어 구동 I/F 모듈 개발(2004)

## ② 정량적 연구성과

(2004.12.31 기준)

특 허				논 문			기술이전	
국내		국외		국내	국외	SCI	건수	기술료 (백만원)
출원	등록	출원	등록					
20	6	6		50	21	2	1	11

## 3) 2005년도 계획

- 목 표 : 정신작용 및 방향제어 인식을 HCI의 도구로 활용하기 위한 생체신호 (뇌파, 근전도) 처리 핵심 기술 개발
- 연구비 : 10.69 억원
- 주요 추진일정
  - 사용자의 감정상태 (희열/불안/우울 등) 인식 알고리즘 개발 (2005. 1 - 2005. 9)
  - 사용자의 의도에 따른 방향제어 인식 알고리즘 개발(2005. 2 - 2005. 7)
  - 근전도 신호 패턴 인식 알고리즘 최적화 및 근전도 신호 센싱 및 온라인 처리 기술 개발(2005. 2 - 2005. 8)
  - 뇌파, 근전도의 실시간처리 알고리즘에 의한 응용시스템구동 테스트 및 피드백(2005. 9 - 2005. 11)

## 4) 소요예산 조달계획

(단위 : 백만원)

구 분	'03년이전	2004년	2005년	2006년	합계
기획예산처	4,126	1,052	1,069	1,000	7,247
민 간					
계	3,058	1,052	1,069	1,000	7,247

## 생체화학분자개발사업

### 1) 사업개요

- 총괄주관기관(책임자) : 한국화학연구원 (성철민)
- 총 연구기간 : 2003.01~2005.12
- 총 연구비 : 총 3,065 백만원 (정부 1,685 백만원, 민간 1,380 백만원)
- 최종목표 : 세레토닌 수용체(5HT<sub>6</sub> & 7) 선택적 길항제 개발을 통한 정신분열증 및 치매 등과 같은 뇌질환 신규 치료제의 도출 및 임상학적 평가 추진
- 사업내용
  - G-단백 결합 수용체(GPCRs)인 세레토닌 수용체들의 선택적 길항제 개발 연구
  - 신약개발기반기술(화합물은행, 조합화학, 고효율 약효검색)을 활용한 유효 화합물 library 구축
  - 선도물질의 생체적합성의 극대화를 위한 분자 최적화연구 (약리 작용지속시간을 늘릴 수 있는 방법 및 유도체 개발)
  - 선도 물질들 중 개발 후보물질의 도출을 위한 전임상 및 초기 임상 실험 착수(약동력학 연구 수행, 독성시험 및 전임상연구 수행)

### 2) 사업실적

- 연구기간 : 2003, 01 ~ 2004, 2 (1년)
- 연구비 : 총 2,015 백만원 (정부 1,095 백만원, 민간 920 백만원)
- 주요성과
  - ① 정성적 연구성과
    - 다양한 구조의 화합물 라이브러리구축
    - 초고속 활성검색 (HTS)을 수행; 10 여종의 유효화합물 도출
    - 독창적인 선도물질 8종의 확보. (PCT 특허 출원)
    - 자체적인 목표 수용체의 활성 및 효능 검색법 확립 (Pharmacological Res., 2003)

## ② 정량적 연구성과

(2004.12.31 기준)

특 허				논 문			기술이전	
국내		국외		국내	국외	SCI	건수	기술료 (백만원)
출원	등록	출원	등록					
4	1	2		1	2	3		

## 3) 2005년도 계획

### ○ 목 표

- 세레토닌 수용체들의 선택적 길항제의 신약으로의 적정성 조사연구
- 신약 후보물질의 전임상 실험 착수.

○ 연구비 : 총 1,050 백만원 (정부 590 백만원, 민간 460 백만원)

### ○ 주요 추진일정

- 2005. 6월 독성 및 약동력학 연구 팀과의 협력연구
- 2005. 9월 다국적 제약사와의 공동 개발 협의 추진

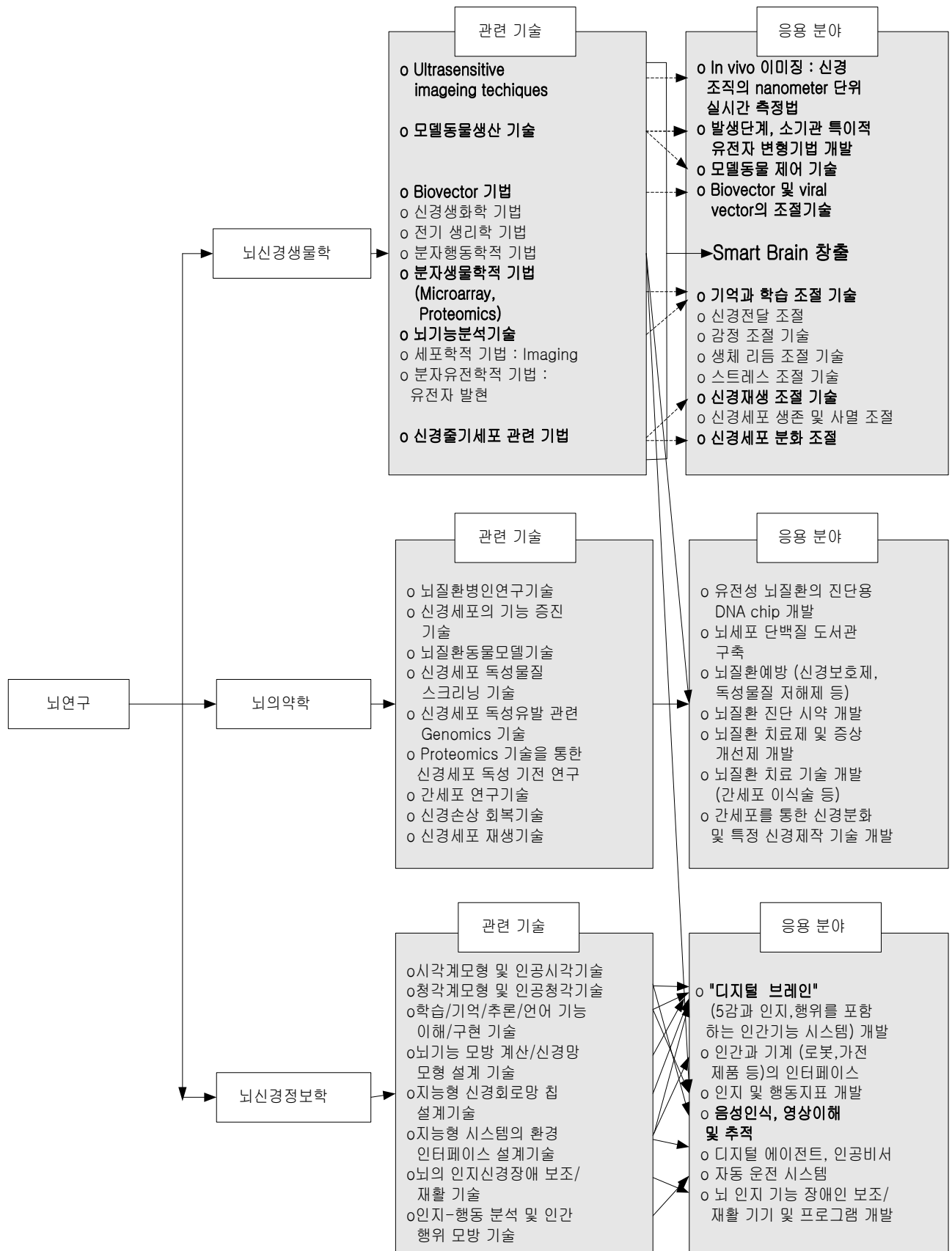
## 4) 소요예산 조달계획

(단위 : 백만원)

구 분	'03년이전	2004	2005	2005년 이후	합계
과학기술부	520	575	590	미정	1,685
민 간	460	460	460	미정	1,380
계	980	1,035	1,050	미정	3,065



## <참고자료1> : 뇌연구 기술계통도(Technology Tree)



## <참고자료.2> : 국제 뇌 연구 동향

### 1. 뇌 기능(Brain Function) .....

- |        |                             |
|--------|-----------------------------|
| ○ 기억   | ○ 성별(Gender Difference)     |
| ○ 정서   | ○ 성호르몬                      |
| ○ 감각계  | ○ 성상세포의 기능                  |
| ○ 생체시계 | ○ 혈뇌장벽(Blood Brain Barrier) |
| ○ 언어   |                             |

### 2. 뇌 발달(Brain Development) .....

- |            |          |
|------------|----------|
| ○ 축색돌기     | ○ 신경성장인자 |
| ○ 신경세포의 이동 |          |

### 3. 뇌장애 관련 질환(Brain Disorders and Diseases) .....

- |                                   |                |
|-----------------------------------|----------------|
| ○ 산화적 스트레스와 뇌질환                   | ○ 세포사멸과 글루타메이트 |
| ○ 알츠하이머병<br>(Alzheimer's Disease) | ○ 스트레스         |
| ○ 헌팅턴병<br>(Huntington's Disease)  | ○ 비만           |
| ○ 파킨슨병<br>(Parkinson's Disease)   | ○ 세로토닌계 관련 질환  |
| ○ 간질(Epilepsy)                    | ○ 자폐증(Autism)  |
| ○ 이온채널과 Episodic Disease          | ○ 약물중독         |
|                                   | ○ 통증(Pain)     |

### 4. 뇌연구 기술 개발 .....

- |                             |                                    |
|-----------------------------|------------------------------------|
| ○ 뇌영상 기법                    | ○ 신경-프로테오믹스<br>(NeuroProteomics)   |
| ○ siRNA                     | ○ e-Neuroscience                   |
| ○ 뇌질환의 동물모델                 | ○ 신경행동학 평가                         |
| ○ 신경유전체학<br>(NeuroGenomics) | ○ 신경과학 데이터화<br>(Neuronal Database) |
| ○ 마이크로어레이 기법                | ○ 기타 분야                            |

# 1. 뇌 기능(Brain Function)

## 가. 기억

### 1) CREB과 기억

#### □ 연구개요 및 중요성

고등 생명의 중요한 인지기능인 학습과 기억형성을 위해서는 뇌에서 유전자가 발현되고 이어서 새로운 물질이 생성되는 등 여러 가지 생물학적 변화가 요구된다. 최근 유전자 활성화에 의한 특정 mRNA 생산과 그에 따른 단백질의 합성이 학습과 기억 형성에 매우 중요하다는 것이 여러 연구자들에 의해 실험적으로 증명됨에 따라 시냅스 가소성과 신경망 형성을 분자생물학적 수준에서 설명할 수 있게 되었다. 그러나 유전자 발현에 기반을 둔 기억형성의 생물학적 과정은 매우 복잡하고 다양하여 아직 그 기작의 전반적인 청사진은 제시하지 못하고 있다. 최근 연구자들은 기억장애 치료를 목표로 기억형성에 영향을 미치는 것으로 알려진 몇 가지 인자들에 초점을 맞추어 연구를 진행하고 있다. 현재, 연구되고 있는 후보 물질 중에서 가장 주목 받는 인자는 CREB (cyclic AMP-response element binding protein)로서 현재까지 기억형성에 있어 가장 많은 연구가 진행되어온 단백질 중 하나이며 중추신경계에서 mRNA 전사를 조절하는 기능을 한다. 신경세포의 자극에 의해 증가된 칼슘이 adenylyl cyclase를 활성화시키고, 활성화된 adenylyl cyclase는 cyclic AMP를 생성시키며 이는 다시 PKA(cAMP-dependant protein kinases A)를 활성화시킨다. 활성화된 PKA는 핵 속으로 들어가 CREB를 인산화시키고 인산화된 CREB가 CRE에 결합하여 해당 유전자의 전사를 촉진하게 된다. 많은 실험결과를 근거로 연구자들은 CREB에 의한 mRNA 발현이 기억형성의 핵심적 요인일 것이라고 생각한다.

#### □ 주요 연구분야 및 내용

##### • 군소(Aplysia)를 이용한 학습 및 기억기전 연구

Eric R. Kandel 박사는 무척추동물인 군소를 이용한 학습과 기억에 관한 연구를 수행한 업적으로 2000년 노벨 의학생리학상을 수상하였다. 그는 단순한 구조를 가지고 있는 동물의 신경회로를 이해함으로써 보다 복잡한 인간의 기억 메커니즘을 이해하려는 환원적 접근방식으로 방대한 실험을 하였고, 그로부터 도출된 결과들은 학습과 기억을 이해하는데 지대한 영향을 끼쳤다. 군소의 꼬리 자극(US: Unconditioned Stimulus), 호흡관 자극(CS: Conditioned stimulus), 그리고 아가미가 수축하는 무조건 반사(UR: Unconditioned Response)를 이용한 습관화(habituation), 민감화(sensitization), 그리고 파블로프 조건화로 대표되는 고전적 조건화(classical conditioning)를 시행하여 이에 관련된 군소의 신경회로와 신경전

달물질들을 면밀하게 추적하였다. CREB은 이들 과정에서 전사를 조절하는 인자로서 장기기억 형성에 핵심적 역할을 수행하는 것으로 보인다.

#### • CREB과 척추동물 해마의 시냅스 가소성

기억형성의 메커니즘에 있어 군소에서 밝혀진 CREB의 역할과 중요성이 고등 척추동물에서도 동일한가를 조사하기 위해 설치류의 해마에서 발현하는 cyclic AMP와 PKA, 그리고 CREB이 면밀히 연구되었다. 다양한 연구 결과 척추동물에서도 CREB이 기억형성에 중요한 역할을 수행함이 밝혀졌다.

#### • CREB 활성화 또는 억제 인자와 기억형성

CREB 활성화 인자를 많이 가진 초파리가 우수한 기억형성을 보여준 반면 CREB 억제 인자를 많이 가진 초파리는 장기기억 형성이 원활히 이루어지지 않음이 밝혀졌다. 그러므로 이 두 인자를 조절하는 것이 기억력 증진 혹은 망각에 중요할 것이라 판단된다.

#### • CREB 작용경로를 이용한 기억조절 약물 개발

CREB은 심각한 기억장애를 치료하기 위한 대상 인자 중 하나로서, CREB 경로를 조절하는 약물을 개발하여 기억을 증진시키는 방법을 찾기 위해 많은 연구자들이 노력을 하고 있다.

### □ 향후 추진방향 및 응용분야

- CREB 경로의 구체적 이해와 관련된 유전자 조절인자 연구
- 향후 10-15년 안에 임상에 적용할 수 있는 기억 증진 혹은 제거 약물 개발
- 현존하는 수많은 약물들 중에서 CREB에 영향을 미쳐 기억을 증진시킬 수 있는 약물을 조사하여 임상적으로 적용시킬 수 있는 방법 모색

## 2) 기억증진물질

### □ 연구개요 및 중요성

현재 세계적으로 알츠하이머병(Alzheimer's disease, AD)을 비롯한 뇌질환에 기인된 기억장애를 겪고 있는 사람들이 많이 있으며, 이는 심각한 사회적 문제가 되고 있다. 많은 연구자들은 기억이 형성되는 복잡한 원리를 이해하고 기억장애를 치료하기 위해 부단한 노력을 기울이고 있으며 실제로 사용할 수 있는 약물을 개발하기 위한 연구를 수행하고 있다. 그 중 노년층의 알츠하이머병에 의한 기억장애와 이의 치료가 가장 주목받는 이슈로 떠오르는 가운데 오랜 연구결과와 축적으로 가용한 후보물질이 주러지고 있다.

과거의 연구 결과에 의하면 아세틸콜린이 알츠하이머병 환자의 뇌에서 감소되기 때문에 연구자들은 아세틸콜린을 조절하는 방법으로 이 질환을 치료하려고 시도하였고 어느 정도의 효과를 보았다. 즉, 뇌의 아세틸콜린을 증가시키는 방법으로 50% 정도의 환자에서 이 질환을 완화시킬 수 있었다.

최근 연구자들은 기억이 형성되는 원리에 대한 이해를 높이고 축적된 지식을 기반으로 더욱 진보된 치료법을 개발하려 하고 있다. 이중 가장 주목받는 인자는 글루타메이트에 의해 활성화되는 NMDA 수용기와 AMPA 수용기다. 한 부류의 연구결과에 의하면 쥐의 AMPA 수용기를 활성화시키면 기억이 증진되며, 알츠하이머병 환자와 mild cognitive impairment(MCI) 환자에서도 비슷한 효과가 관찰되었다. 또한 유전자 조작으로 NMDA 수용기가 과발현된 생쥐가 우수한 기억 수행을 보여주어 글루타메이트 체계를 활용하면 기억을 증진시킬 수 있다는 가능성을 보여주었다. 그러나 환자를 대상으로 NMDA 수용기의 과발현 시켰을 때에는 몇 가지 부작용이 수반되어 이를 해결할 수 있는 방법이 필요한 상태이다.

마지막으로 주목되는 인자는 GABA-B 수용기인데, 이는 기억 과정의 길항인자로 알려져 있다. GABA-B의 기능을 억제하는 약물을 사용하여 쥐와 원숭이의 학습과 기억 능력을 증진시킬 수 있음이 확인되었고, 임상실험에서도 MCI 환자들의 증상을 완화시킬 수 있었다. 이와 같은 연구자들의 노력은 기억장애 환자에게 매우 큰 의미가 있으며 부작용 없이 기억장애를 완화시킬 수 있는 약물 개발을 위한 초석이 되고 있다.

## □ 주요 연구분야 및 내용

- 기억과정과 기억력 증진에 관련된 인자들의 발굴
- 아세틸콜린 증진에 의한 알츠하이머 환자의 기억장애 치료  
아세틸콜린의 가수분해를 가역적으로 저해하는 약물인 Tacrine, Donepezil, Rivastigmine 등을 사용하여 아세틸콜린을 증가시킴으로써 알츠하이머병의 기억장애를 완화시킬 수 있는 연구
- AMPA 기능을 활성화시키는 약물로 기억장애 치료
- NMDA 조절을 통한 기억장애 개선  
NMDA의 기능을 활성화시키는 약물을 투여해서 기억장애 치료하며 동시에 부작용을 없애기 위한 연구 진행

## □ 향후 추진방향 및 응용분야

- 기억기전에 대한 지식 축적과 이에 관련된 인자들을 발굴
- 연구결과 발굴된 인자들의 기능을 밝히고 기억장애를 완화시키거나 기억력을 증진시킬 수 있는 약물 개발

## 나. 정서

## 1) 공포와 편도체

### □ 연구개요 및 중요성

정서(emotion)는 인간의 생활에 중요한 영향을 미침에도 불구하고 과학적인 주제로는 큰 관심을 받지 못한 것이 사실이다. 과학자들은 좀 더 명확한 과학적 문제들을 다루는 것을 선호하였고, 정서는 그 주제가 갖는 특성상 화제 밖으로 밀려나 있는 듯 했다. 그러나 최근 정서의 한 종류인 공포가 과학적으로 해독 가능하다는 증거들이 발표되면서 공포와 관련된 뇌 체계를 규명하는 데 많은 관심이 집중되고 있다. 뇌의 어느 부위가 어떻게 공포를 처리하는가에 대한 기전이 밝혀지면, 정서와 관련된 질병들의 원인을 밝히는 단서가 되고, 새로운 치료법을 발전시키는 촉진제 역할을 할 것이다.

### □ 주요 연구분야 및 내용

- 1930년대 후반, 편도체가 공포라는 정서의 중요한 뇌구조물이라는 증거들이 발표되기 시작하였다. 편도체와 그 주변 구조물들이 손상된 원숭이는 극적으로 공포심이 사라졌고, 심지어 편도체가 손상된 쥐는 고양이에게 접근하는 행동을 보이기도 하였다.
- 그러나 편도체가 공포를 처리하는 뇌기전에서 어떤 역할을 하는지에 대한 구체적인 연구는 1970년대에 본격화되었으며, 연구자들은 뇌의 공포 기전을 밝혀내기 위해 쥐를 대상으로 조직적으로 연구하여 공포 관련 행동에 편도체가 중요한 구조물임을 밝히고자 하고 있다..
- 기존의 연구를 바탕으로 현재 연구자들은 fMRI와 같은 영상 기술을 이용하여 인간 뇌의 공포반응을 연구하여 인간의 공포반응에도 편도체가 중요한 역할을 담당함을 보여주었다.

### □ 향후 추진방향 및 응용분야

- 연구자들은 나이, 성, 그리고 질병의 유무 등이 공포기전에 미치는 영향을 더 자세히 밝히고자 하는 연구를 수행 중이다.
- 또한, 공포반응시 일어나는 생화학적 반응을 밝히고자 하며, 편도체에서 일어나는 일련의 반응들에 영향을 미치는 다른 뇌영역들을 찾는 중이다.
- 공포기억을 저장하는데 관여하는 뇌구조물을 밝히고자 한다.
- 공포기전에 대한 비밀이 밝혀지면 공포와 불안의 차이를 규명하는 일도 가능해질 것이다. 공포는 빠르게 나타났다가 사라지는 반면, 불안은 천천히 일어나서 한참동안 지속되는 반응으로, 두 가지 정서는 서로 차이가 있으며, 실제 초기 연구에서는 편도체의 다른 부위가 각각의 정서 처리에 관여한다고 밝혀졌다.
- 연구자들은 행복과 같은 정적인 정서에 대한 편도체의 역할을 연구하고 있다.
- 강박증 또한 공포와 관련된 증상으로 주로 세균에 대한 공포증이 그 원인이다. 현재 강박증은 몇 달간의 행동요법을 이용하여 치료한다. 만약 공포 그 자체와

공포기억을 담당하는 뇌기전이 규명된다면 행동치료와 아울러 약물치료를 병행함으로써 환자들에게 더 많은 도움을 줄 수 있을 것이다.

## 2) 우울증과 스트레스 호르몬

### □ 연구개요 및 중요성

지금까지 대부분의 우울증 치료제들은 뇌의 화학물질, 특히 세로토닌과 노르에피네프린에 관련된 것이었다. 그러나, 최근 코르티코트로핀 분비 촉진 호르몬(CRH)이라는 다른 물질이 주목받고 있다. 최근 우울증을 겪는 많은 환자들에게서 이 스트레스 호르몬이 비정상적으로 높은 활성을 보임을 보고했다. 더욱이 CRH의 활성을 차단하는 약물이 우울감을 덜어주는 역할을 할 가능성이 높음이 보고되었다.

CRH는 스트레스 반응시 분비되는 호르몬으로 알려져 왔다. 이 호르몬은 다양한 스트레스 상황에 적응하는 것을 돕는다. 스트레스 상황에 노출되면 뇌에서 CRH가 방출되어 경계수준이 높아지고, 공포심이나 불안감을 느낄 것이다. 그후 이 호르몬은 뇌하수체로 전달되고, 부신에서 ACTH의 분비를 자극한다. 이를 신호로 세번째 호르몬인 코티솔이 분비되고, 이러한 일련의 호르몬 분비는 스트레스 상황에 대한 적절한 반응을 가능하게 한다.

많은 연구자들은 이 호르몬 분비 경로의 비정상성이 우울증과 연관되어 있음을 보고하고 있다. 정서적으로 강한 슬픔, 무가치함, 비관적인 태도, 그리고 정서적으로 나아지려는 의지가 상실되는 것 등으로 설명되는 우울증은 현재 18세 이상 국민의 10%에 해당하는 1,800만 이상의 미국인들이 겪고 있는 질병이다. 호르몬 분비에 관한 기제가 밝혀지면 우울증 치료에 도움이 될 것이다.

### □ 주요 연구분야 및 내용

- 우울증 환자의 뇌 조직에서 CRH를 생산하는 세포가 정상인보다 많음이 보고되었다.
- CRH를 동물의 뇌에 주입하면 성욕감퇴, 식욕저하, 불안과 같이 우울증의 특성이 관찰된다.
- 최근 CRH에 작용하는 약물이 항우울증 효과를 가진다는 보고가 있었으나 간에 대한 부작용으로 투약이 중지되었다. 이후 CRH를 차단하는 다양한 약물들이 개발 중이고 아주 가까운 미래에 임상실험이 가능하리라 본다.
- 상당수 연구자들은 기존의 세로토닌계 항우울제보다 CRH 차단제가 더 나은 항우울 효과를 보일 것이라 믿는다.

### □ 향후 추진방향 및 응용분야

- CRH에 관한 지속적인 연구로 부작용이 적고 더 효과적인 우울증 치료법을 찾을 수 있을 것이다.

## 다. 감각계

### 1) 청각장애

#### □ 연구개요 및 중요성

청각장애는 우리가 가질 수 있는 가장 많은 신체적 장애의 하나로 인구의 약 1%가 정도의 차이는 있지만 청각 장애를 호소하고 있다. 청각 장애는 여러가지 다양한 원인에 의하여 발생하며, 원인과 정도에 따라서 아직 그 치료가 어려운 경우도 많으며, 난청의 유형은 장애의 부위에 따라 전음성 난청과 감각신경성 난청으로 구분된다.

### 2) 시각장애

#### □ 연구개요 및 중요성

눈에 발병하는 질병 가운데에 색소성 망막염(retinitis pigmentosa)이라는 것이 있다. 이 질병은 눈의 광수용체 세포가 서서히 사멸하면서 발병한다. 그 결과로 질병 진행 초기에는 시력이 약화되다가 결국에는 완전한 실명에 이르는 경우도 있다. 색소성 망막염은 CNGA1이라는 단백질에 발생한 돌연변이가 동반된다는 사실은 이전부터 알려졌던 내용이지만 이 돌연변이 단백질로 인해 어떤 기작을 거쳐 색소성 망막염이 유발되는가는 지금까지 밝혀지지 않고 있다.

#### □ 주요 연구분야 및 내용

- CNGA1 단백질과 CNGB1이라는 단백질은 망막의 광수용체 외피 말단에 위치하고 있으며, 이 단백질들은 서로 상호작용을 나타내 이온채널(ion channel)을 형성하고 이 채널을 통해 빛이 전기적인 신호로 변환되어 뇌로 전달된다.
- CNGA1 단백질은 자체만으로 또는 CNGB1 단백질과 함께 이온채널을 형성할 수 있으며, 일단 형성된 이온채널은 네 개의 소단위체(subunit)로 구성된다. 네 개의 소단위체가 서로 모여서 채널이 형성되는 과정은 세포 안에서 진행되며 일단 세포 내에서 채널이 형성되면 광수용체 세포의 표면으로 이동한다.
- 따라서 이온채널이 정상적인 기능을 나타내기 위해서는 세포 안에서 소단위체가 결합하는 과정과 얻어진 채널 복합체(channel complex)가 광수용체 표면으로 이동하는 과정 모두가 문제없이 진행되어야만 한다. 그러나 CNGA1 단백질을 구성하는 아미노산(amino acid) 가운데 일부에서 돌연변이가 동반될 경우에는 광수용체 세포 표면으로부터 CNGA1 단백질 또는 GB1 단백질이 포함된 채널 복합체가 발견되지 않는다는 사실이 확인됐다.
- 광수용체 세포 표면에서 문제의 단백질들이 나타나지 않는 이유는 돌연변이 CNGA1 단백질이 CNGB1 단백질과 결합하지 못하기 때문이라는 사실을 확인할



수 있었으며, 정상적인 CNGA1 단백질과 CNGB1 단백질 사이에 결합이 형성될 경우 CNGB1 단백질을 세포 표면으로 이동시키는 과정을 차단하는 신호를 교란시키거나 감추는 활성이 CNGB1에 가해진다. CNGA1 단백질에 돌연변이가 유도되면 CNGA1 단백질과 CNGB1 단백질이 결합을 형성하지 못하면서 CNGB1에 문제의 신호가 전달되고 그 결과 CNGB1이 세포 표면으로 이동하는 과정에도 장애가 생긴다.

- 요약하면, CNGA1 단백질 돌연변이로 인해 빛신호를 전기신호로 변환시키는데 필요한 채널 복합체가 망막에 존재하는 광수용체 세포 표면으로 이동하지 못함으로써 실명이 유발된다는 설명이 가능하다. 그리고 이 같은 채널이 세포 표면에서 발현되지 못함으로써 이차적인 영향 때문에 광수용체 세포가 퇴화하는 과정이 뒤따르고 영구적인 실명이 초래된다.

## □ 향후 추진방향 및 응용분야

- 실험 동물 모델을 제작하여 색소성 망막염에 관련된 유전자 발굴 및 그 부분이 없어진 동물을 이용하여 그 기전 및 재생에 관한 연구

## 3) 시각발달

### □ 연구개요 및 중요성

우리들의 안구는 지름이 2.5cm 정도의 조그마한 구형을 하고 있으나, 이 조그마한 안구는 대단히 복잡한 조직으로서 인간의 감각기 중에서 가장 정교한 것으로 알려져 있다. 안구의 작용에 의해서 망막에 맺힌 상은 생리적 자극으로서 다시 시신경으로 전해져 뇌에 전달되어 시각중추에 도달하는 과정을 거쳐 비로소 물체를 본다는 시각현상이 일어나는 것이다. 따라서 시력이라는 것은 앞에서 설명한 물리적 작용과 생리적 과정을 거쳐 생긴다. 세계적으로 1억 6천만명 정도가 시력장애를 겪고 있고 25년 후면 2배로 증가할 것으로 예상되며 (WHO 보고서) 실명인구 역시 1972년대에 1,000만 ~ 1,500만 명으로 추산되었고 1990년에는 약 3,800만 명으로 집계되었다(WHO보고서) 이런 의미에서 시각에 대한 연구는 매우 중요하다.

### □ 주요 연구분야 및 내용

- 소아 사시는 소아 연령층의 약 2%를 차지 할 정도로 흔히 볼 수 있는 질환으로서 미용상의 문제 뿐만 아니라 양쪽 눈의 기능 저하와 시력 저하를 초래하는 질환이다. 대부분의 소아 사시환자는 미용상의 이유를 제외하면 일상생활에서 큰 불편을 느끼지 못하지만 정밀한 작업 혹은 입체시를 필요로 하는 작업에서는 불편함을 느낀다. 또 사시는 약시, 특히 한 눈 시력 감소의 주요한 원인으로써 조기 치료로 시력회복이 가능하므로 조기 진단이 중요하다.
- 사시의 원인은 정확히 알려져 있지 않으며 유전적·해부학적 이상, 안근육 운동 이상 및 감각 이상 등이 단일 혹은 복합적으로 작용하여 발생하는 것으로 알려져 있다. 소아 사시의 경우 치료시기를 놓치면, 한 눈의 시력이 나쁠 때 생기는

감각사시, 안외상, 만성 진행성 안와근염, 근무력증, 마비 사시, 갑상선 항진증 등에 의한 사시, 백내장이나 망막박리 수술 후 발생하는 사시 등 여러 가지 질환이 나타날 수 있다. 그러므로 사시의 조기 발견과 치료는 매우 중요하다.

- 시신경 압박손상모델에서 유리체강내 주입한 CNTF의 쥐 망막신경절세포에 대한 신경보호 효과 등도 중요시 되고 있다.

#### □ 향후 추진방향 및 응용분야

- 수정체 상피세포의 증식, 이동, 변형에 대한 기전과 억제책의 탐구
- 시신경 손상으로 발생하는 녹내장의 치료법 연구
- 안구가 발달하는 동안 발현되며 세포의 성장, 증식, 분화에 영향을 미치는 것으로 알려진 성장인자(bFGF, PDGF, TGF- $\alpha$ , IGF-1)와 그 receptor, 그리고 N-CAM, E-cadherin 등의 발현이 어떻게 변하는지를 분자생물학적, 면역학적으로 조사
- 새로운 유전자를 찾아내기 위하여 수정체 상피세포와 fibroblast-like cell에서 상이하게 발현되는 유전자를 differential display 방법으로 탐색. glucocorticoid가 결합하는 수용체 세포의 이동과 변이에 관여하는 matrix metalloprotease, ECM, integrin, cytoskeletal microfilament, 수정체의 구조와 투명성을 유지하는 alpha-crystallin의 유전자 발현과 단백질 변형에 영향을 미치는 신호전달과정을 조사

### 4) 감각수용계

#### □ 연구개요 및 중요성

피부에는 여러 종류의 감각 수용기(온각, 냉각, 촉각, 통각, 압각 수용기)가 존재한다. 그 중에서 냉각수용기는 진피상부, 표피 바로 밑에 존재하며, 차가운 자극에 의해 흥분되고 따듯한 자극에 대해서는 억제된다. 추위를 느끼거나 아픔을 느끼는 것은 인간에게 있어서 매우 중요하고, 그러한 감각의 상실은 심각한 문제를 유발할 수 있다.

#### □ 주요 연구분야 및 내용

- 추위를 느끼게 하는 채널의 규명: 쥐의 신경세포를 통한 연구에서 차가운 자극에 대한 반응이 채널을 통해서 이루어지며, 칼슘 이온의 농도가 이 반응을 뇌로 전달하는 방아쇠 같은 역할을 하는 것으로 알려져 있다. 또한 채널은 칼슘 이온의 농도에 영향을 받는 단백질로 구성되어져 있다.
- 무척추동물인 우렁쟁이(명게)에서 감각신경이 전구세포로부터 분화하는 과정을 규명: 연구팀은 게로조린이라는 단백질이 우렁쟁이(명게)에서 오직 감각신경에만 작용하는 것을 발견하고, 이 단백질에 대한 형광 항체를 이용하여 우렁쟁이의 감각신경이 발달하는 과정을 추적했다.
- 척추동물에서는 중추신경의 기초가 되는 ‘신경관’ 이라고 하는 조직과 표피와의 경계 부분에 있는 신경제라고 하는 조직이 감각신경으로 분화된다. 우렁쟁이

(멍게)에서도 마찬가지로 신경관과 표피의 경계지점에 감각신경의 기초가 되는 전구세포가 존재하며, 이것이 감각신경이 되는 점 등 신경분화 과정이 척추동물과 비슷한 것으로 밝혀졌다.

#### □ 향후 추진방향 및 응용분야

- 감각과 관련되어 있는 채널 단백질의 발굴 및 특성 규명
- 인간을 포함한 척추동물에서의 감각신경 발달 과정을 규명

### 5) 후각계

#### □ 연구개요 및 중요성

보고 듣는 것과 마찬가지로 온갖 냄새를 맡고 그것을 구분하는 것을 매우 쉽고 자연스런 일이라고 생각할지 모르지만, 사실 그 과정은 그렇게 간단하지 않다. 또한 시각, 청각과 같은 인간의 다른 감각에 비해서 후각에 관한 메커니즘은 아직도 많은 부분들이 제대로 밝혀지지 않은 채 신비에 쌓여 있다. 냄새의 근원을 제공하는 것은 해당 물질로부터 확산되어 나온 휘발성의 미립자인데, 이들이 공기 중에 섞여서 코 안으로 들어가면 후각 상피세포를 자극하게 된다. 후각 상피세포는 콧속의 점막에 위치한 일종의 센서라고 볼 수 있으며, 후각 상피세포에는 각각의 냄새 분자와 결합하여 이를 감지할 수 있는 후각 수용체가 있는데, 인간의 경우는 그 수가 약 1,000여 개에 달한다. 그리고 후각 수용체는 각각의 냄새를 감별할 수 있다.

인간이 인지하고 기억할 수 있는 냄새의 종류는 약 1만 가지 정도인 것으로 알려져 있다. 그러나 후각 수용체의 수는 고작 1,000여 개에 불과할 뿐만 아니라, 각각의 수용체에 관여하는 유전자 중에서 제대로 작동하는 것은 그 절반도 안 되는 375개에 불과하다. 따라서, 이를 통하여 10배가 넘는 종류의 냄새를 감별한다는 것은 곧 인간이 인식하는 냄새가 복잡적일 뿐 아니라, 각각의 수용체가 여러 종류의 냄새 분자와 결합을 하고, 또한 냄새 분자들 역시 여러 개의 수용체와 반응을 일으킨다는 것을 의미한다고 볼 수 있다. 그러나, 각각 어떤 종류의 냄새 분자가 정확하게 어느 수용체에 반응하는지는 거의 알려진 바가 없으며 수용체의 단백질 구조 역시 제대로 밝혀지지 않은 채 후각에 관한 구체적인 메커니즘은 여전히 밝혀지지 않고 있다.

#### □ 주요 연구분야 및 내용

- 알츠하이머병, 파킨슨병, 다발성경화증, 헌팅턴무도병 등의 신경학적 질환에 후각소실이 같이 발생하는 것으로 알려져 있다. 알츠하이머병의 경우, 후각과 중추성 후각통로에 신경원섬유 엉킴(neurofibrillary tangle)이나 신경염반(neuritic plaque)이 발견되며 이것이 후각소실을 유발시키는 것으로 알려져 있다.
- 컬럼비아 대학의 Richard Axel 박사와 프레드 허친슨 암연구센터의 Linda B. Buck 박사는 냄새 분자와 결합하는 냄새 수용체를 발견하고, 냄새 인식과 기억

의 구조를 분자와 세포 수준에서 밝혀낸 공로로 2004년 노벨상을 수상하였다.

#### □ 향후 추진방향 및 응용분야

- 후각 장애의 원인 규명
- 후각수용기의 작용 기전을 분자생물학적 수준에서 연구

## 라. 생체시계

#### □ 연구개요 및 중요성

생체는 하루의 활동을 유지하는데 필수적인 매우 정확한 내부의 시계를 가지고 있다. 이러한 내부의 시계의 활동 결과로 고등생물을 비롯한 대부분의 생물이 행동 양상에 있어 독특한 주기성을 보이게 된다. 이 생체시계 중에서 가장 잘 알려진 것이 24시간 주기의 규칙적인 생체현상을 보이는 일주기리듬(circadian rhythm)으로 호르몬 분비, 체온, 각성, 수면, 인지기능 등이 일주기의 양태를 보인다. 생체시계가 존재하는 곳은 눈으로 들어오는 신호를 뇌가 수용하는 곳인 시상하부의 시교차상핵(suprachiasmatic nucleus)이라고 알려져 있다. 세포 각각은 하루를 22-32 시간의 범위에서 서로 다르게 활성을 보인다. 그러나 이들 세포를 함께 뭉쳐 놓으면 24시간 주기로 동조된다. 이렇게 24시간 주기로 유지되는 것은 생체가 활동하는데 매우 중요하고 이것이 무너질 경우 생존 자체가 불가능하다. 특히 불면증을 호소하는 많은 환자들이나 비행기 여행으로 인한 시차 적응 등과 같이 일주기의 조절이 필요한 경우 이를 치료하는 방법이 필요하고 그러기 위해서는 생체시계에 대한 체계적이고 정확한 이해가 필요하다. 연구자들은 특정 시간대에 인공적인 빛을 비춰주면 생체시계의 눈금을 시작점으로 돌릴 수 있음을 보고하였고, 이러한 현상에는 몇몇 유전자들이 관여함을 밝혀내었다.

생체시계 조절에 관여하는 이들 유전자들과 단백질들을 조절함으로써 혈압 이상, 호르몬 분비 이상 등의 질병을 치료할 수 있을 것으로 기대된다.

#### □ 주요 연구분야 및 내용

- 많은 연구 결과 생체시계를 관장하는 주된 뇌 부위는 시교차상핵인 것으로 밝혀졌다.
- 분자생물학적 방법에 의해서 여러 생물체에서 생체시계를 관장하는 리듬 유전자가 동정되고 있다. 연구자들은 초파리에서 최초로 per 일주기성 유전자를 동정하고 tim 유전자를 밝힘으로써 초파리는 물론 빵곰팡이 등에서 per, tim, frq 등과 같은 생체시계 유전자를 규명하였다. Joseph Takahashi 박사 등은 생쥐에서 clock 유전자를 클로닝하여 생체리듬 유전자 연구의 일대 개가를 이루었다.

## □ 향후 추진방향 및 응용분야

- 생체시계 현상을 관장하는 생물학적 기반 연구 : 생체시계를 조절하는 주된 인자가 무엇이며 어떠한 경로를 통해 일주기를 형성하는지에 대한 연구
- 생체시계 조절을 통한 질병치료: 생체시계 조절을 가능하게 하는 약물 개발과 더불어 이를 사용하여 불면증, 정신질환 등을 조절하여 완화시키는 연구
- 생체시계 유전자들 간의 분자적 네트워크(molecular network) 연구: 생체시계에 관련된 다양한 인자들과 생체시계를 유지하기 위한 그들의 상호작용에 대한 연구

## 마. 언어

### □ 연구개요 및 중요성

한때 과학자들은 어른의 뇌는 단단히 굳어버린 석고와 같이 쉽게 변할 수 없는 것으로 여겼다. 그러나 최근 20년간 보고된 많은 증거들에 의하면 인간의 뇌는 어린시기 뿐만 아니라 어른이 되어서도 계속 변화하고 적응함을 보여준다. 특히, 일생을 통한 뇌의 적응력을 여실히 보여준 연구는 언어정보처리와 관련된 분야이다. 시력을 상실한 사람들을 대상으로 한 여러 실험들은 인간의 뇌가 살아있는 동안 변화할 수 있는 능력이 있음을 증명한다. 또한, 어떤 연구들은 특별한 뇌 운동을 통해 뇌의 적응력을 키울 수 있고 난독증과 같이 언어와 관련된 문제를 극복할 수 있음을 시사한다.

인간의 뇌가 어린 시절 뿐만 아니라 어른이 되어서도 유연하다는 사실은 사고로 뇌에 손상을 입었을 경우 손상된 뇌 영역이 연관된 능력을 다시 회복시킬 수 있음을 의미한다.

### □ 주요 연구분야 및 내용

- 인간 뇌의 유연성은 시각을 상실한 사람들을 대상으로 한 실험에서 여실히 증명된다. 태어날 때부터 시각을 상실한 피험자와 10살 이후 시력을 상실한 사람들에게 점자책에서 학습한 단어를 떠올리게 하고, 그동안 fMRI를 통해 활성화된 뇌영역을 관찰하였다. 시력이 정상인 사람들처럼 시력을 상실한 피험자들에서도 언어정보처리와 관련이 있는 뇌영역 세 군데가 활성화되었다. 10살 이후 시력을 상실한 경우에는 언어정보 처리 동안에 시각정보 뿐 아니라 촉각을 처리하는 뇌영역들도 활성화됨을 알 수 있었다. 이 결과는 어떤 연령대에서도 언어를 처리하기 위해 관련 회로가 재적응될 수 있음을 보여준다. 또한, 이러한 연구결과는 고유의 능력을 상실했을 경우 경험을 통해 뇌의 적응력을 되찾을 수 있고, 다양한 손상에도 불구하고 언어 능력을 다시 획득할 수 있음을 간접적으로 시사한다.
- 훈련을 통해 난독증을 겪는 사람들이 언어정보처리를 성공적으로 수행한 연구들이 있다. 현재 연구자들은 뇌 영상기술을 이용해 훈련 전, 후에 뇌의 활성 정도를 관찰한다. 일본인의 경우 영어의 r과 l 발음을 듣거나 발음하는 데 어려움을 겪는다. 그러나, 훈련을 통해 성인 일본인들이 "r"과 "l" 발음 구분과 표현에 진전을 보인 최근 보고가 있다.

## □ 향후 추진방향 및 응용분야

- 언어장애 환자의 언어 능력을 향상시킬 수 있는 효과적인 훈련기법 개발 및 뇌영상 기법을 활용하여 훈련 동안 일어나는 뇌의 활동 변화를 규명

## 바. 성별(Gender Difference)

### □ 연구개요 및 중요성

여성과 남성 간에는 외모나 생식기관의 차이가 있듯이 뇌에 있어서도 성차가 있다고 한다. 1960년 말과 1970년 초기에 과학자들은 설치류에서 뇌의 성차에 대한 연구를 시작하였으며, 그 결과 섭식 및 생식과 관련된 뇌 영역인 시상하부에 존재하는 신경세포의 세포체 크기, 연접 구조 그리고 연접 수에 차이가 있음을 밝혀냈다. 그때부터 연구자들은 인간에서 남성과 여성간의 차이를 알아내기 시작하였다. 이러한 차이의 대부분이 생식 이외의 것들로 예를 들어 남성의 뇌는 여성의 것보다 평균적으로 10% 정도 크지만 뇌의 일정 부분에서는 여성이 많은 수의 신경세포를 가지고 있다는 것도 알게 되었다. 또 동일한 과제를 수행하는 동안 사용하는 뇌의 영역이 서로 달랐으며, 세로토닌과 같은 신경전달물질의 합성 수준에도 차이가 있었다. 하지만 남성과 여성의 이러한 구조적, 신경화학적 차이가 뇌의 기능에 어떠한 영향을 미치는지에 대해서는 아직 자세히 알려져 있지 않다.

### □ 주요 연구분야 및 내용

- 남성이 여성에 비해 시각적인 자극에 의해 성적으로 더 많이 흥분한다. fMRI 연구에서 동일한 시각적 자극에 대해 남성의 편도체(amygdala)와 시상하부(hypothalamus)가 여성에 비해 더 강하게 활성화됨이 관찰되었다.
- 남녀에 따라 뇌허혈(MCAO 모델)에 의한 뇌 손상 정도가 달랐다. 이는 혈압, 에스트로겐(estrogen) 또는 프로게스테론(progesterone)과 같은 호르몬 차이에 의한 것이다.
- 성체 수컷의 성행위(sexual behavior)는 생식소 스테로이드(gonadal steroids)의 neuronal organizing effects를 필요로 한다. estradiol에 의한 PGE(2)의 증가는 COX-2의 억제제인 aspirin처럼 작용, 발현의 변화를 유발하며, 남성 성행위가 상실된다.
- steroid 계통의 성호르몬은 신경전달물질 방출 및 수용기의 기능에 직접 영향을 미칠 뿐 아니라 신경세포에서 이루어지는 유전자 발현과 단백질 합성에도 간접적인 영향을 미친다.

### □ 향후 추진방향 및 응용분야

- fMRI를 통해 특정 뇌 기능이 수행되는 동안 나타나는 뇌 활동 양상 비교
- 호르몬과 같은 특정 물질과 관련된 행동적 특성을 분석하여 이를 뇌의 성차와 관련시켜 설명
- 뇌손상의 성차에 관여하는 유전자 및 그 산물을 규명

## 사. 성호르몬

### □ 연구개요 및 중요성

남성과 여성을 대표하는 성호르몬인 테스토스테론과 에스트로젠은 자손번식으로 대표되는 성 역할에 필요한 호르몬으로 여겨져 왔다. 그 이후 성숙한 암컷 쥐에게서 성호르몬에 반응하는 수용체가 뇌에 존재하는 것을 발견하였고, 여성의 에스트로젠이 뇌에서 어떤 작용을 할 것임을 추측하게 되었다. 많은 연구들을 통해 성호르몬이 여성의 기억에 영향을 줄 뿐만 아니라 알츠하이머병(AD)과 같은 질병으로부터 뇌를 보호하는 역할을 한다는 것을 알아냈다. 에스트로젠 연구에 이어서 테스토스테론이 뇌에서 관여하는 역할도 밝혀졌다.

### □ 주요 연구분야 및 내용

- 테스토스테론은 작업기억을 향상시키고, 단어기억과 공간기억을 증진시키며, 또한 세포사멸을 차단함으로써 AD로부터 보호 효과를 보인다. AD 환자의 테스토스테론 수치가 정상인에 비해 낮으며, 테스토스테론의 추가 복용이 AD를 겪는 남자들의 언어와 공간기억을 향상시킨다.
- 그러나 테스토스테론은 이런 긍정적인 효과에도 불구하고 전립선암의 전이를 촉진시키는 부작용이 있다.

### □ 향후 추진방향 및 응용분야

- 에스트로젠이 뇌에 미치는 효과는 기억뿐 아니라 정신적 기능, 기분과 뇌혈류에도 영향을 미친다. 이 호르몬의 기능에 대해 더 잘 이해할 수 있게 된다면 에스트로젠과 유사한 약물을 개발하여 효과를 기대해 볼 수 있을 것이다.
- 다른 한편으로, 테스토스테론은 뇌에서 에스트로젠으로 전환된다. 기존에 보고된 결과들이 테스토스테론에 의한 것인지 아니면 전환된 에스트로젠의 효과인지는 아직 밝혀지지 않았다.

## 아. 성상세포의 기능

### □ 연구개요 및 중요성

지난 수 십 년간 신경세포의 기능에 가려 성상세포(astrocyte)의 기능에 대한 연구는 미진하였으나 최근 다양한 실험기법의 발전, 레코딩과 이미징 기술의 진보와 더불어 신경세포에 대한 정보가 방대해 짐에 따라 뇌의 90%를 차지하고 있는 성상세포의 역동적인 활성화에 대한 관심이 고조되고 있다. 성상세포는 뇌의 발생과정 뿐 아니라 정상적인 뇌 활동을 유지하는데 중요한 역할을 한다. 성상세포는 신경세포가 분비하는 신경전달물질을 적절하게 제거하거나 뇌 내 이온 농도를 조절하면서 신경세포활성을 보조하는 역할을 하는 것으로 알려져 있다.

그러나 최근에 이르러서는 정상세포가 신경세포의 시냅스 형성, 숫자 조절, 가소성에 이르기까지 다양한 기능을 발휘한다고 알려지기 시작했다. 이 외에도 신경줄기세포가 신경으로 분화하는데 정상세포의 역할이 주요할 것으로 사료된다.

## □ 주요 연구분야 및 내용

- 정상세포는 세포독성으로부터 신경계를 보호하는 작용을 한다. 즉, 신경세포에서 유리되는 과량의 glutamate를 제거함으로써 glutamate 독성으로부터 신경세포를 보호하는 작용을 하며 glutamate를 자체 내에서 독성이 없는 glutamine으로 전환시킨 후 세포 밖으로 유리시킴이 밝혀졌다.
- 신경세포가 oxidative stress에 노출될 경우 정상세포에 존재하는 항산화제가 신경세포의 사멸을 억제한다고 보고되었다.
- 정상세포는 신경전달물질 (glutamate, purine), 성장인자, 싸이토카인 등의 다양한 인자를 분비하여 이웃하는 신경세포의 활성을 조절함이 밝혀졌다. 정상세포에서 방출되는 각종 신경성장인자인 NGF, BDNF, GDNF, FGF-2, TGF- $\beta$ , plasminogen activator 및 inhibitor 등이 신경세포의 생존에 중요한 역할을 한다고 보고되었으며, 또한 정상세포에서 분비된 인자가 신경세포 뿐 아니라 정상세포 자신의 성장과 증식, 분화에도 중요하다고 보고되어 있다.
- 신경세포에서 방출된 glutamate에 의해 정상세포에서 성장인자가 분비되어 신경세포의 정보처리 과정을 도와 기억증진 효과를 발휘한다고 발표되었다.

## □ 향후 추진방향 및 응용분야

- 정상세포에서 분비되는 신경전달물질과 성장인자 등을 조절하여 신경세포의 기능을 조절할 수 있는 방법을 모색.
- 대뇌 산소 결핍 시 정상세포에서 분비된 과량의 glutamate에 의해 신경세포가 사멸됨. 그러므로 정상세포의 glutamate 분비를 조절할 수 있다면 세포사멸 억제가 가능.

## 자. 혈뇌장벽(Blood Brain Barrier)

### □ 연구개요 및 중요성

사람의 뇌에는 뇌막과 정상세포, 혈관내피세포의 결합으로 형성된 혈뇌장벽(blood-brain barrier; BBB)이 있어서 독소나 이물질들이 혈류를 타고 뇌로 전달되는 것을 막아줌으로써 뇌를 보호하는 작용을 한다. 그러나, 때로는 이 보호작용이 오히려 장해가 되기도 하는데 예를 들면, 뇌에 질병이 있거나 어떠한 문제가 있을 경우 사용한 치료제가 BBB에 의해 뇌로 전달되지 못할 수도 있다는 것이다. 그러므로 이 분야의 연구는 혈뇌장벽을 제거하던지, 치료제를 뇌에 접근할 수 있는 물질로 위장하는 데에 그 초점이 있다. 이에 대한 연구방향은 다음 두 가지 정도로 정할 수 있을 것이다. 첫째는 뇌 질병에 대한 향상된 처치기술을 개발하는 것, 둘째는 혈뇌장벽에 연관된 생물학적 기작을 밝혀내는 것이다.



예를 들면, DHA (docosahexanoic acid) 라는 운반체를 이용해 알츠하이머병이나 중풍과 같은 질병에서 보이는 신경세포의 손상을 보호하고, 또 다른 분자적 융합기술을 이용해 신경세포를 보호하기도 한다. 혈뇌장벽을 허무는 방법으로는 sugar mannitol을 이용해 혈뇌장벽을 순간적으로 수축시켜 암 치료제가 뇌조직으로 들어가게 하기도 하고, 암조직에만 특이적으로 반응하도록 유도하기도 하다.

## □ 주요 연구분야 및 내용

- 혈뇌장벽의 투과성이 뇌질환 치료제를 개발하는데 있어 중요한 사안이 될 수 있다. 지난 2004년 Zlokovic박사팀은 쥐의 목동맥 (carotid) 관류를 사용하여 다른 생리적 지표들의 변화 없이 A-beta의 투과율을 효과적으로 측정하였다.
- 알츠하이머병(AD) 환자들에게서 나타나는 기억이나 인지능력 결핍은 대뇌 전두엽 부위의 콜린성 신경전달의 장애와 밀접한 연관이 있다고 알려져 있다. 바이러스의 특정 단백질에서 발굴된 TAT 단백질과 융합한 choline acetyltransferase의 정맥투여는 혈뇌장벽을 잘 투과하여 amyloid beta peptide에 의해 유도된 AD model 생쥐의 기억과 인지능력을 향상시켰다.
- 또 한가지 주요 연구분야는 혈뇌장벽의 손상에 대한 부분인데, 허혈이나 재관류 손상이 혈뇌장벽의 치밀성에 손실을 가져온다는 보고가 있다. 한편, 출혈이나 더 이상의 혈뇌장벽의 붕괴를 막기 위해서는 혈뇌장벽의 이상을 초기에 진단할 수 있는 지표가 필요하고 MRI(magnetic resonance imaging marker) 표지자를 개발하는 등의 연구가 진행되고 있다.

## □ 향후 추진방향 및 응용분야

- 최근 들어 NSAID(non-steroidal anti-inflammatory drugs)가 AD를 치료한다고 제안되었다. 그리하여 그 활성을 뇌에서 증가시킬 수 있는 전구약물의 개발에 많은 노력을 기울이고 있다. 친지성을 가진 약물의 경우 BBB의 통과가 비교적 원활하므로, 친지성을 높인 NSAID계열의 전구약물을 발굴하고, 여러 가지 지표를 가지고 시험하여 혈뇌장벽을 더 잘 통과할 수 있도록 연구하고 있다.

## 2. 뇌 발달(Brain Development)

### 가. 축색돌기(Axon Guidance)

#### □ 연구개요 및 중요성

신경세포들은 많은 다른 신경세포들과 서로 기능적으로 연결되어 있다. 발달과정 중 신경섬유는 growth cone을 따라 길어지는데, 이 때 growth cone은 표적 신경세포의 수상돌기와 신경신호전달을 하는 작은 틈새인 시냅스를 형성한다. 세포 부착에 관련된 분자는 신경세포 표면에 있고 근처에 있는 세포의 비슷한 분자와 결합한다. 가지를 뻗고 있는 축색돌기는 표적으로부터 나오는 attraction분자의 농도 차에 의해서 진로가 변할 수 있다. 최근에는 축색돌기의 발달을 저해하는 repulsion 분자가 발견되었으며, 흥미롭게도 다른 동물들 간에서 이러한 많은 유도 분자는 비슷한 구조와 기능을 가진다. 이들 유도 분자들의 종류와 작용기전을 이해하면 신경계 발달을 더 잘 이해할 수 있고 나아가 신경손상을 회복시킬 수 있는 치료법 연구 또한 촉진될 것이다.

### 나. 신경세포 이동

#### □ 연구개요 및 중요성

새로 만들어진 신경세포가 정상적인 기능을 하기 위해서는 뇌의 피질 또는 다른 뇌 영역으로 이동해야 한다. 신경세포는 신경교세포의 섬유조직 또는 다른 신경세포의 축색돌기를 이용하여 뇌의 안쪽에서 바깥 표면 쪽으로 이동해 가며, 이때 세포들 간의 화학적인 소통을 필요로 한다. 신경세포의 이동과 관련된 연구는 주로 신경세포의 표면에서 작용하는 물질과 유전자의 발견을 중심으로 이루어지고 있으며, 앞으로 이러한 신경세포 이동과 관련된 인자와 기전을 밝히려는 많은 연구가 수행되어, 신경세포의 비정상적 이동이 원인이 되는 다양한 신경학적 질환을 이해하고 치료하는 기법이 개발될 것으로 기대된다.

#### □ 주요 연구분야 및 내용

- 대뇌 피질의 발달은 세포 분화와 이동의 조직화된 과정이다. 이것은 대뇌피질 발달에 관여하는 두 단백질의 역할에 대한 연구로, Nde1(mNudE)은 전구세포 분열, Ndel1(NUDEL)은 신경세포 이동에 작용함을 밝혔다.
- 대뇌피질의 발달과정 중에 대부분의 흥분신경은 radial migration을 통해 공급, 배열된다. actin-binding protein이라 알려진 Filamin A의 gain or loss of function 모델을 통해 이 분자가 radial migration 동안 neocortical neuron의 모양 결정 및 이동에 관여함이 밝혀짐으로써 뇌기형의 원인에 대한 이해를 뒷받침하였다.
- 뇌허혈(MCAO) 시술 7일 후 중추신경 줄기세포를 뇌 손상 부위에 이식하여 세포의 생존, 이동, 분화의 특성을 연구하였다.
- 손상받은 뇌에서 줄기세포의 이식 후 손상부위로의 선택적인 이동을 MRI와 형

광현미경을 통해 확인하는 연구가 수행중이다.

#### □ 향후 추진방향 및 응용분야

- 발달과정에서 나타나는 이동에 관한 연구 뿐 아니라 다양한 뇌질환 모델을 이용하여 미분화된 세포의 이식이 정상적인 분화와 발달을 이루어 다양한 뇌기능을 수행할 수 있는지에 대한 연구가 진행될 것이다.
- 뇌 발달과 관련된 다양한 gain or loss of function 모델제작을 통한 기능적 연구가 계속될 것이다.

### 다. 신경성장인자(Neurotrophic Factors)

#### □ 연구개요 및 중요성

NGF, BDNF, NT-3와 NT4/5, GDNF를 포함하는 신경영양인자는 신경계 발생과정 중 신경세포의 생존과 분화를 결정하는데 절대적으로 필요한 물질이다. 또한, 신경영양인자는 발생과정에서 신경세포의 생존과 분화 뿐만 아니라 axon과 dendrite의 성장, 새로운 시냅스의 형성 등 신경세포의 여러 활동에 많은 영향을 끼친다. 또한 그들은 성체 신경세포의 생존과 손상된 신경세포의 재생에도 관여한다. 이들의 이러한 특성은 최근까지 성체 신경세포의 재생이 불가능한 것으로 여겼던 퇴행성 뇌질환 연구자들에게 성체 신경세포의 재생 가능성을 시사한다.

#### □ 주요 연구분야 및 내용

- 수초화에 영향을 줄 것으로 생각되던 신경영양인자의 하나인 NGF는 말초신경계의 수초화를 촉진하며, 중추신경계의 수초화는 감소시킨다. 이는 말초신경계와 중추신경계의 수초화가 다른 기전에 의해 조절됨을 시사한다.
- 같은 수용체 TrkA를 사용하는 NGF와 NT-3는 교감신경세포의 축색의 성장 그리고 타겟의 신경분포에 관여한다. axon의 성장과 신경분포는 제한된 신경영양인자와 제한된 수용체의 조합과 조절 기전에 의한다.
- 해마의 BDNF는 시냅스의 가소성과 해마-의존적 기억형성에 관여한다.
- 동물모델과 세포 실험에서 신경영양인자는 손상된 신경세포를 재생시킨다.
- 운동은 파킨슨병의 유발을 방지함과 아울러 GDNF의 생성을 증가시킨다.

#### □ 향후 추진방향 및 응용분야

- 성체 신경세포의 유지와 재생에 관여하는 이러한 특징은 퇴행성 뇌질환의 개선에 시사하는 바가 크며, 운동이 이러한 영양인자의 발현을 조절함은 퇴행성 뇌질환 환자에게 시사하는 바가 크다. 현재 CNTF, insulin-like growth factor-1, BDNF는 알츠하이머병 환자에게 임상실험 중이며 파킨슨 병에 대한 운동의 효과도 임상실험 중이다. 앞으로 10년 안에 이러한 영양인자들은 약으로 사용될 것으로 생각된다.

### 3. 뇌장애 관련 질환

#### 가. 산화적 스트레스와 뇌질환

##### □ 연구개요 및 중요성

연구자들은 자유 라디칼의 생성이 특히 뇌에서 세포의 퇴화를 유발한다고 알고 있다. 따라서 루게릭병, 파킨슨병, 헌팅톤병과 같은 신경퇴행성 질환과 자유 라디칼과의 연관성 연구가 광범위하게 이루어지고 있다. 정상적인 상황에서 우리의 몸은 항산화제와 같은 방어기작을 통하여 자유 라디칼을 중화시킨다. 그러나 신경퇴행성 질환에서는 방어기전과 자유 라디칼의 불균형으로 신경세포가 손상된다.

##### □ 주요 연구분야 및 내용

- 신경퇴행성 기전에서 중요한 역할을 하는 신경전달물질인 글루타메이트에 의해 산화 스트레스가 유발됨이 밝혀졌다.
- 루게릭병 환자에게 글루타메이트 길항제인 riluzole의 처치한 경우, 3개월 이상의 삶을 연장시켜 주었다.
- 헌팅톤병의 동물모델에서 mithramycin의 처리는 세포의 생존을 연장시켰으며, 자유 라디칼의 작용기전의 이해를 통해 신경퇴행성 질환에 새로운 치료법의 방향성을 제시하였다.

##### □ 향후 추진방향 및 응용분야

- 산화 스트레스에 의한 세포사멸 기전 연구 및 신약 개발에 중점을 두고 있다.

#### 나. 알츠하이머병(Alzheimer's disease: AD)

##### □ 연구개요 및 중요성

전 세계 인구의 1200만 명 이상이 앓고 있는 뇌질환으로 60세 이상의 환자에서 진단되는 치매 환자중 대부분이 알츠하이머병(AD)이다. 기억장애가 주 증상인 AD에는 amyloid- $\beta$  그리고 Tau가 관련되어 있다고 알려져 있다. 많은 연구가 amyloid 축적물의 형성을 막는 방법을 찾는데 집중되었고, 최근의 연구에 의하면, 백신을 사용한 면역반응으로 amyloid 단백질을 제거하려는 동물실험이 성공하여 임상 실험이 진행중이다. 또 다른 연구 결과에 따르면, 노화와 함께 감소하는 estrogen이 amyloid plaque의 형성과 관련되며, estrogen 증가가 amyloid plaque를 감소시키는데 효과가 있다는 것도 in vitro 실험에서도 입증되었다. 그리고 amyloid plaque의 형성에 직접적으로 관련된 분자를 연구하여 plaque를 제거하려는 시도로  $\beta$ -secretase 및  $\gamma$ -secretase의 작용에 관한 연구도 수행되고 있다.

## □ 주요 연구분야 및 내용

- $\beta$ -amyloid aggregation의 blocking 에 의한 plaque형성 억제: AD 초기 발생시 cloniquinol투여로 인해  $\beta$ -amyloid 축적이 억제되었다.
- Anti-amyloid 면역 치료법: 임상적인 amyloid 투여 실험 결과 후 항체를 형성한 환자집단에서 대조군에 비해 amyloid plaque가 감소되었다.
- $\beta$ -amyloid 관련 물질 조절: 대부분의 anti amyloid therapy는  $A\beta$ -42 생성 억제를 위해 시도되고 있다.  $A\beta$ 는 전구물질인 APP로부터 생성되는데, 이에 관련된 protease 분자는  $\alpha$ ,  $\beta$ ,  $\gamma$  세 가지로 구성되는데,  $A\beta$ -42는 주로  $\beta$ -secretase 와  $\gamma$ -secretase 에 의해서 생산된다.  $\alpha$ -secretase는  $\beta$ -secretase 와 경쟁관계에 있으므로  $A\beta$ 의 생성을 막을 수 있는 효소로 작용한다. 따라서 secretase의 발현을 조절하여  $A\beta$ 를 감소시켜 AD를 치료하는 방법으로  $\beta$ -secretase와  $\gamma$ -secretase 의 억제와  $\alpha$ -secretase 생성 촉진을 목적으로 연구가 진행되고 있다.
- $\alpha$ -secretase의 생성 촉진:  $\alpha$ -secretase생성 촉진과 M1 muscarinic receptor(M1 mAChRs) agonists에 관한 연구: M1 mAChRs의 agonists를 처리한 후  $\alpha$ -secretase의 증가에 의한  $\alpha$ -APP의 증가와  $\beta$ -secretase의 감소에 의한  $A\beta$ 의 감소 관찰한 결과  $A\beta$ 와 oxidative stress에 의한 cell death가 감소되었다.
- $\beta$ -secretase: 정상 쥐와 같은 표현형의  $\beta$ -secretase(BACE1)knockout mouse와 amyloid 생성 동물 모델인 Tg2576를 이용한 실험에서 기억 및 cholinergic 기능의 변화가 관찰되었다.
- $\gamma$ -secretase: Plasma에서의  $A\beta$  농도 감소가 관찰되었지만, cerebrospinal fluid에서는 그렇지 못했다.  $\gamma$ -secretase inhibitor를 처리했을 때,  $A\beta$ 의 생성이 억제되었다. 하지만, 다른  $\gamma$ -secretase의 기질의 cleavage도 억제하여 dose dependent이지만 독성 효과도 나타났다.

## □ 향후 추진방향 및 응용분야

- $\beta$ -amyloid aggregation의 blocking에 의한 plaque형성 억제
- anti-amyloid 면역 치료법
- $\beta$ -amyloid 생성 조절 연구

## 다. 헌팅턴병(Huntington's Disease)

### □ 연구개요 및 중요성

헌팅턴병은 치명적인 유전성 질환으로 뇌의 특정 영역에서 신경퇴화가 진행된다. 이 질환은 많은 여러 뇌질환에서처럼 세 개의 nucleotide(CAG)가 반복되는데, 이 반복으로 말미암아 신경계 기능 이상을 초래한다. 정상적인 사람의 경우 이것이 11-30회 반복되는 반면 환자에서는 36-120회까지 반복이 증가한다. 그리고 이 질환은 genetic anticipation 이라는 특이한 형태가 나타나는데, 이는 불안정한 DNA가 자손에게 전달될 때 부모 대에서보다 더 빨리 발병하게 만든다. 이제까지의 연구에 의하면, 헌팅턴병은 헌팅틴(huntingtin)이라는 단백질에 돌연변이가 생겨서 polar zipper 구조를 형성하게 되는데,

이 구조로 인하여 여러가지 단백질과 상호작용하게 되는 것이다. 이 중 하나는 뇌 특이적인 단백질인 HAP1인데, 이것이 강하게 결합함으로써, 다른 해로운 물질과의 결합을 억제한다는 것이 최근 보고되었다. 따라서 이를 치료기법으로 활용하고자 하는 시도가 많이 이루어지고 있다.

#### □ 주요 연구분야 및 내용

- 유전적 다양성과 질환의 발병과의 관계
- 형질전환 생쥐를 이용한 병리학적인 발생에 대한 연구
- 세 개의 nucleotide 반복 이외의 다른 유전적 요인에 대한 고찰
- 신경계에서의 기능 이상에 대한 연구
- 환경적인 요인과의 연관성에 대한 연구
- Huntingtin 단백질 자체에 대한 연구

#### □ 향후 추진방향 및 응용분야

- 줄기세포 이식을 통한 질환의 치료에 대한 연구
- 반복 서열이 생리적으로 어떠한 의미를 나타내는지에 대한 고찰
- Huntingtin 단백질과 결합하는 HAP1등을 이용한 치료법의 모색

### 라. 파킨슨병(Parkinson's Disease)

#### □ 연구개요 및 중요성

파킨슨병(Parkinson's disease: PD)은 신경의 퇴화가 서서히 진행되는 질환으로써 도파민성 신경세포가 선택적으로 없어지는 현상에 기인한다. 이 질환은 substantia nigra에서 도파민(dopamine)생성 신경세포가 감소하거나 striatum에서 도파민이 고갈되는 두드러진 특징을 가지고 있고, 또한 Lewy body로 알려진 neuronal cytoplasmic inclusion이 나타난다. 초기 발병의 원인으로는  $\alpha$ -synuclein, parkin, UCH-L1, DJI의 유전자에서 돌연변이로 인해서 나타나는 것으로 알려져 있는데, 이 중  $\alpha$ -synuclein은 자체가 독성물질은 아니지만 산화된 도파민의 존재 하에서 독성물질로 전환될 수 있음이 최근 밝혀졌다.

#### □ 주요 연구분야 및 내용

- 정상적인 뇌와 PD 환자에서의  $\alpha$ -synuclein 유전자의 역할 규명
- 손상된  $\alpha$ -synuclein 유전자로부터 뇌 기능의 보호
- 신경연접 성숙과 유지에서의  $\alpha$ -synuclein 역할
- $\alpha$ -synuclein 돌연변이의 기능 연구
- 신경독소와 PD의 관련성

## □ 향후 추진방향 및 응용분야

- $\alpha$ -synuclein의 응집과 활성산소 발생에 관한 연구

## 마. 간질(Epilepsy)

### □ 연구개요 및 중요성

간질(epilepsy)은 세계 인구의 0.5% 이상이 앓고 있는 뇌질환으로 GABA의 불균형이 간질발작을 일으킬 수 있다는 것이 밝혀졌다. 이러한 이유로 발작을 없애기 위해 신경전달물질의 균형을 맞도록 하기 위한 치료법들이 개발되었는데, 많은 치료제들이 부작용을 초래했고 성공적인 결과를 얻을 수 없었다. 현재, vigabatrin과 같은 치료제들은 화학적으로 합성된 GABA를 이용한다. 오래 전부터 간질 질환의 유전적 요인이 의심되었고 최근에는 발병 원인 유전자들이 발견되었다. 이러한 현실에서 최근의 경향은 신경세포의 기본적인 정보전달 기전을 이해함으로써 더욱 효과적인 새로운 치료제를 개발하려는 것이다. 또한 이온채널의 결함을 일으키는 유전적 결함에 의해서 간질이 발생된다는 보고가 있었고, 유전적 결함을 치료하기 위한 연구가 진행되었다.

### □ 주요 연구분야 및 내용

- GABAergic transmission의 강약을 조절하는 다양한 유전자들이 epilepsy 질환과 관련된다는 보고가 있었다.
- 시냅스전 뉴런에서는 GABA 합성에 관여하는 유전자의 결함이, 그리고 시냅스후 신경세포에서는 GABA 수용기를 구성하는 subunit를 코딩하는 유전자의 돌연변이가 가능한 기전으로 생각된다.

## □ 향후 추진방향 및 응용분야

- 동물 모델의 제작을 통한 epileptogenesis의 기전 조사 및 새로운 치료제의 개발에 대한 연구(각각의 유전자 변형에 대한 치료제 개발)

## 바. 이온채널과 Episodic Disease

### □ 연구개요 및 중요성

일시적인 뇌질환-episodic disease(주기적인 마비, 간질, 편두통, 우울증, 경련)은 현재 까지 알려진 바에 의하면 이온채널의 이상으로 생겨나는 것으로 보고되었는데, 직접 혹은 간접적으로 세포간의 신경교신에 영향을 미치는 이온채널에 결함이 생기면 다양한 질환이 유발되는 것으로 생각된다. 이러한 질환으로는 만성 두통, 주기적인 마비, 간질 등이 있는데, 건강한 사람에게서도 나타나는 특징이 있다. 특히 편두통의 경우는 여성의 생리시기에 나타나는 특이적인 현상이기도 하다. 이온채널 유전자의 결함이 이온채널에 문

제를 일으키고, 결국 신경세포의 고유 기능인 의사소통 기능이 저하된다.

#### □ 주요 연구분야 및 내용

- 두통과 이온채널의 연관성
- 발작성 질환과 이온채널의 결합에 대한 연구

#### □ 향후 추진방향 및 응용분야

- 뇌를 포함한 신체 기능 유지를 위한 channel의 특징 규명
- 동물 연구를 통한 더 나은 치료제의 개발

### 사. 세포사멸과 글루타메이트

#### □ 연구개요 및 중요성

간질과 같은 병에 있어서 세포는 산소 부족 뿐 아니라 과도한 글루타메이트의 분비에 의해 사멸된다. 정상 뇌 상태에서 글루타메이트는 뇌의 기능 특히 학습과 기억에 중요하다고 알려져 있다. 하지만 과도한 양의 글루타메이트는 신경세포를 죽인다. 따라서 글루타메이트 수용체의 길항제는 특별한 의미를 지닌다. 이는 헌팅턴 질병과 간질 그 외의 다른 정신 질환의 치료제로 적용 가능하다. 하지만 정상 뇌 기능에 대한 부작용을 염두에 두어야 한다. NMDA 수용체의 길항제는 1980년대에 처음 발견되었으며 그 후 현재까지 많은 연구자들이 글루타메이트 수용체의 길항제 연구에 중점을 두고 있다.

#### □ 주요 연구분야 및 내용

- Phencyclidine(PCP)나 MK-801과 같이 글루타메이트 수용체에 대해 높은 친화력을 갖는 길항제는 부작용으로 인해 치료제로 사용될 수 없으나 그보다 친화력이 적은 memantine (NamendaTM)은 최근 미국 식약청에서 심한 알츠하이머병 환자에게 사용이 허용되었다.
- 프로테오믹스 방법을 통해 탐색한 결과 MK-801을 급성 혹은 만성적으로 투여한 다음 변화된 단백질은 heat shock proteins 60/72, albumin, dihydropyrimidinase related protein-2, aldolase c, malate dehydrogenase 등으로 이들 단백질은 정신분열증과 관련이 있다.
- 정신분열증과 유사한 증상을 일으키는 펜사이클리딘(PCP)의 효과가 Group II mGluR 항진제인 N-acetylaspartylglutamate (NAAG)에 의해 감소된다. NAAG 유사물질로 제조된 ZJ43은 글루타메이트 카보시펩티데이즈의 강력한 억제제이다. NAAG의 증가는 mGluR3의 활동을 증가시키며 정상 상태의 NAAG는 PCP 효과를 완화한다. NAAG의 길항제, 억제제는 정신분열과 같은 병의 치료에 도움을 줄 것이다. 현재까지 mGlu 수용체는 8종류가 알려져 있다.
- MPEP(2-methyl-6-(phenylethynyl)-pyridine)는 선택적으로 mGlu5 수용체의 길항제로 작용하며 이는 불안 완화제로 이용가치가 높다.



## □ 향후 추진방향 및 응용분야

- 현재 여러 종류의 글루타메이트 수용체에 대한 길항제들이 실험실과 임상에서 테스트 중이며 향후 병의 치료에 도입될 것으로 기대된다.
- 이들 길항제들은 헌팅턴 질병과 간질 그 외의 여러 다른 정신 질환의 치료제로 사용 가능하게 될 것이다.

## 아. 스트레스

### □ 연구개요 및 중요성

현대사회에는 위험 요소가 아주 많고, 그에 따른 불안과 걱정은 사람들에게 스트레스로 작용한다. 그러나 스트레스가 어떻게 사람들에게 특히 뇌에 영향을 미치는지에 대해서는 아직 연구가 미비한 실정이다. 기존의 연구에 의하면, 빈번하고 강도가 높은 스트레스는 때때로 뇌 또는 그 기능에 악영향을 미칠 수 있다고 한다. 이러한 견해는 더 나아가 어떻게 환경적 요소가 뇌에 영향을 미칠 수 있는지, 스트레스의 부정적인 영향에 대해 방어 또는 치료하는 방법에까지 관심을 갖게 하였다.

### □ 주요 연구분야 및 내용

- 스트레스의 영향: 스트레스에 의해 기억에 관여하는 해마의 크기가 작아지며, 또한 특정 부위에서 새로이 태어나는 세포의 탄생도 감소시킨다. 또한 스트레스 호르몬의 일종인 코티솔의 분비가 높은 쿠싱병을 가진 사람에서도 동물실험에서와 같이 작아진 해마와 세포의 감소가 관찰된다.
- 스트레스와 우울증, 공포증, 외상 후 신경증과 같은 분야의 질환과의 관계: 스트레스 상황에서 분비되는 화학물질이 이러한 질환을 가진 사람들에게서도 나타났으며, 이러한 결과는 스트레스가 정신질환과 관련된 물질인 세로토닌의 기능과 감정 상태에 영향을 미칠 것으로 추측된다.
- 코티솔과 뇌의 퇴행: 많은 스트레스와 높은 코티솔에 노출이 되면 노화된 해마의 퇴행이 가속화되며 비정상적인 해마는 코티솔의 분비에 영향을 주게 되어 계속적으로 높은 농도의 코티솔에 노출되고 이로서 알츠하이머병과 같은 신경퇴행성 질환을 가속화시킨다.

### □ 향후 추진방향 및 응용분야

- 연구자들은 어느 정도의 스트레스가 해로운 영향을 미치는지, 사람에 따라 다른 스트레스에 대한 반응의 차이점에 대한 연구를 수행하고 있다.
- 스트레스성 질환 치료제 개발을 위해 시상하부-뇌하수체-부신 (hypothalamus-pituitary-adrenal gland)로 이루어지는 스트레스 관련 시스템에 대한 학제간 연구

- 신경성장인자를 이용한 손상된 뇌기능의 복구: BDNF는 스트레스에 의해 손상된 공간학습과 기억 그리고 LTP를 정상화시키므로 이 계통의 물질을 활용하여 스트레스에 의한 뇌 세포의 손상을 치료할 수 있는 연구

## 자. 비만

### □ 연구개요 및 중요성

우리는 생명 유지에 필요한 에너지를 공급하기 위해 음식을 먹는다. 그러나 미국인의 약 1/3은 비만이고, 비만은 심장병과 고혈압의 원인이 된다. 또한 당분 중독이라 얘기될 만큼 당분의 과다 섭취 역시 지난 몇 년 전부터 문제시되고 있다. 과학자들은 이러한 잘못된 식습관이 비만을 유발시킨다고 하였으나, 먹는 것이 비만을 유발시키는 유일한 요소는 아니다. 1950년대부터 비만에 대한 연구가 진행되었고, 최근 체지방의 과다한 비축을 유도하는 등 뇌가 체중 조절에 관여한다는 것을 알게 되었다. 뇌와 비만과의 관계에 대한 분자유전학적 연구도 활발히 이루어지고 있다. 특정 유전자가 제거 또는 과발현된 비만 동물을 제작하여 비만의 뇌기전을 규명하는 것이 가능하다. 또한 자연적으로 비만인 동물과 정상 체중인 동물의 뇌에서 유전자 발현 양상을 비교하여 비만과 관련성이 있는 유전자를 찾아낼 수도 있다. 이런 방식으로 비만-관련 유전자를 찾아내면 이들 유전자 산물들이 뇌에서 작용하는 뇌기전 규명 연구가 가능할 것이다. 최근 연구들에서 몇 가지 후보 유전자가 발견되어 이 분야의 연구에 밝은 전망을 제시하였다.

### □ 주요 연구분야 및 내용

- Agouti가 과발현되면 melanocortin(MC) 신호전달에 장애가 생겨 과식증과 같은 비만 관련 증상을 유발한다. 시상하부의 paraventricular nucleus에는 MC 수용체가 많이 분포되어 있으므로 이 신경구조가 비만과 관련될 가능성이 높다.
- 일상의 음식물에도 첨가되어 있는 물질인  $\alpha$ -lipoic acid의 처리가 흰쥐의 식욕을 감소시키고 뇌하수체내의 AMP activated protein kinase(AMPK)의 억제하여 체중을 감소시킨다. 따라서 AMPK의 작용 경로를 규명하면 비만을 치료할 수 있는 새로운 약물 개발이 가능할 것이다.
- leptin은 신경교세포에 의해 조절되는 에너지 항상성과 관련있는 중요한 물질이며, 이 물질에 대한 저항성을 가진 사람과 흰쥐에서 비만 양상을 관찰할 수 있다. in vitro 실험을 통해 Socs3(suppressor of cytokine signaling-3)이라는 물질이 leptin의 negative-feedback 조절자로 작용하는 것을 알게 되었고, Socs3 유전자가 제거된 동물을 이용한 연구 결과 Socs3 KO mice의 식욕과 체중이 감소되는 경향이 있었다. 이러한 결과는 뇌의 Socs3 억제가 leptin-resistance한 비만 치료에 사용 가능함을 보여준다.
- 뇌의 insulin receptor나 insulin receptor substrate-2(IRS-2) knockout(KO) mice에서 인슐린 신호전달의 교란은 식욕항진증 또는 비만을 유도한다. 이 KO mice를 대상으로 연구한 결과 뇌하수체의 비만 관련 neuropeptide level의 조절 기능

이 저하되고 UCP(uncoupling proteins)의 mRNA 발현이 감소됨이 밝혀졌다.

- 비만 연구에는 유전, 식욕, 연령 등과 관련된 비만 모델들이 이용되었다. 최근에는 microarray DNA chip을 통해 유전자발현 차이를 비교하여 비만과 관련되어 그 발현 양상의 변화를 보이는 새로운 유전자 및 물질들을 찾아낼 수 있게 되었다. leptin, CNTF 그리고 leukemia inhibitory factor(LIF)와 같이 비만과 관련 된다고 알려진 물질을 일시적으로 뇌에 발현시킨 후 이에 따라 변하는 유전자 및 후보물질들을 알아내는 실험이 진행되었다.

## □ 향후 추진방향 및 응용분야

- 비만과 관련된 새로운 물질 또는 새로운 작용 경로의 발견은, 이것을 이용한 약 품 개발을 가능하게 할 수 있을 것이다. Microarray DNA chip을 통해 유전자의 발현 차이를 비교하여 비만과 관련되어 그 발현 양상의 변화를 보이는 새로운 유전자 및 물질들을 찾아내고 그의 기능을 알아냄으로써 새로운 신약 개발 또는 유전적 치료가 가능하게 될 것이다. 다양한 KO mouse 모델을 이용한 비만 연구 또한 계속될 것이다.

## 차. 세로토닌계 관련 질환

### □ 연구개요 및 중요성

세로토닌과 세로토닌 수용체는 다양한 질환과 관련되어 있다. 관련된 질환으로 는 정신질환, 편두통, 그리고 SIDS 등이 있다. 첫 번째, 정신질환의 경우이다. 감정 과 판단 과정을 매개하는 것으로 알려진 세로토닌은 공격적이고 자살의 충동을 느 끼는 등의 증상을 가진 정신질환과의 연관성이 제시되고 있다. 세로토닌 수용체에 결함이 있는 생쥐의 경우 공격적인 행동을 보이고, 몇몇 연구자들은 이런 공격적인 행동이 한계를 넘어서면 자살충동을 느낄 것이라는 추측을 하기도 한다. 두 번째, 편두통의 경우이다. 편두통은 과거와 마찬가지로 현재에도 그다지 특별한 치료법이 개발되지 못하였다. 1960년대에 들어서 편두통의 원인이 세로토닌의 이상에 의한 것 임이 밝혀지고, 더불어 세로토닌의 양을 증가시키는 것과 활성을 억제하는 것 모두 가 편두통의 증상을 완화시킴이 알려졌다. 또한 세로토닌의 수용체가 다양하고, 뇌 의 부위에 따라서 세로토닌이 다른 역할을 하고 있음도 보고되었다. 마지막으로 영 아가 갑자기 사망하는 SIDS의 경우, 수면 도중에 호흡에 곤란이 생겨 사망하게 된 다. 일부 연구자들은 이러한 영아의 사망이 세로토닌과 관련성이 있음을 제시하고 있다. 특정 신호에 의해 세로토닌은 그의 목표 세포에 신호를 전달하게 되는데 SIDS 환자의 경우 호흡을 조절하는 뇌줄기 부분에서 세로토닌과 수용체와의 결합 력이 정상유아보다 낮음을 관찰하였다. 또한 세로토닌 운반체를 생산하는 유전자에 변이가 생겨 지나치게 효과적인 세로토닌 운반체를 갖게 정상적인 호흡을 억제하게 된다고 한다

## □ 주요 연구분야 및 내용

- Methysergide 약물은 특정 수용체에서는 세로토닌의 활성을 억제하고 또 다른 수용체에서는 세로토닌의 활성을 증가시키는 역할을 하며, 혈관의 수축과 증상의 완화를 유발한다. 또 다른 약물인 Sumatriptan은 혈관에는 영향을 주지 않으며, 부작용이 적어 환자에게 시도되고 있다.
- 양전자 단층촬영(PET)<sup>1)</sup>을 통한 우울증 환자와 정상인을 비교해본 결과, 우울증환자와 정상인에게 세로토닌의 활성을 증가시키는 fenfluramine을 처리한 후 세로토닌의 활성을 조사하여 보면 정상인의 경우만 세로토닌의 활성이 증가하였다. 이는 우울증환자의 경우 세로토닌의 활성을 증가시키는 기전에 문제가 있음을 시사한다.

## □ 향후 추진방향 및 응용분야

- 공격적 또는 자살 행동의 특성을 보이는 사람들을 대상으로 뇌영상기법을 이용하여 세로토닌성 뇌 구조들의 활성화 양상 규명.
- 특정 질환의 목표부위에 특이적으로 작용하며 부작용이 적은 약물개발. Duloxetine은 세로토닌 재흡수 억제제의 한 종류로 새로운 우울증 치료제로 개발되었다. 이는 기존에 사용되고 있는 우울증치료제보다 효과가 좋고 안전하다.
- 세로토닌은 우울증에 연관되어 있는 것으로 널리 알려져 있으나 뇌의 특정 세로토닌 수용체 5HT<sub>2a</sub>를 차단하는 약물은 단기 기억도 감소시키는 것으로 알려져 있다. 약 9%의 사람들이 세로토닌 수용체 5HT<sub>2a</sub> 유전자에 tyramine을 가지고 있고, 나머지 사람들은 히스타민(histamine)을 가진다. 티라민 이형을 가진 수용체는 세로토닌에 의해 쉽게 자극되지 않으며 이 유형의 세로토닌 수용체를 가진 사람은 히스타민형을 가진 사람에 비해 기억 기능이 떨어진다고 한다. 이런 세로토닌 수용체 하위유형의 특이한 성질을 활용하면 부작용이 최소화된 항우울제 개발에 도움이 될 것이다.

## 카. 자폐증(Autism)

### □ 연구개요 및 중요성

자폐증(autism)이란 확실한 진단 평가 기준을 요구하는 뇌 발달 장애로써, 다른 사람과의 의사소통이나 접촉에 대한 관심이 감소된 비정상적인 사회 행동과 언어 장애, 그리고 어떤 사물에 대한 집착 등의 반복적인 이상행동 등의 다양한 형태의 증상을 보이는 것으로 알려져 왔다. 하지만, 환자에 따라서 모든 증상이 동일하게 나타나지 않으며, 증상의 정도 또한 다르다. 그러므로, 자폐증을 연구하고 치료하는데 있어서 가장 중요한 문제 중의 하나는 자폐증의 적절한 진단요인의 확립일 것이다. 이러한 진단을 위한 척도를 만들기 위해 여러 비준서들이 개발되어왔는데, ADI(The Autism Diagnostic Interview), ADI-R(ADI revision), PL-ADOS(the Pre-linguistic Autism Diagnostic Observation), ADOS-G(PL-ADOS revision version)들이 있다. 이러한 비준서에서는 자폐증 증상의 세

1) 양전자 단층촬영(positron emission tomography, PET)

가지 영역에 관해 명시하고 있는데, 사회적 상호성, 의사소통, 그리고 반복적 또는 제한된 행동에 관해 기준을 두고 있다. 하지만, 보다 적절한 진단과 치료방법을 선택하기 위해서는 더 세분화되고 표준화된 진단기준이 필요하다.

## □ 주요 연구분야 및 내용

- 자폐증 유발 기전  
환경적 요인에는 백신의 접종, 모체의 German measles 감염, 분만유도제 Pitocin, 그리고 음식첨가제 등이 있다. 일란성 쌍생아의 발병 일치율이 65%나 되지만 이란성 쌍생아의 일치율은 거의 0%인 점은 유전적 요인을 의심하게 한다.
- 염색체에서의 원인 유전자 위치 추적  
집단 유전학에 의한 연구: 염색체 7번(7q31 region, SPCH locus, CAGH44 gene), Serotonin (5HT2A locus), Wnt2 gene, TSC1 과 TSC2 유전자의 돌연변이(17~68%의 발병률). 자폐증 환자 중 TSC 돌연변이 환자는 3%이다.

## □ 향후 추진방향 및 응용분야

- 세부화된 진단 척도와 시험 평가방법의 개발: ASD 표현형의 분류, 증상군의 clustering
- 정신분열증, 비언어적 학습장애(nonverbal learning disability), 주의결핍장애(Attention Deficit Hyperactivity Disorder: ADHD)와 같은 다른 CNS<sup>2)</sup> 질환에 관련한 자폐증 치료의 접근
- 유전적 표지의 동정: 많은 ASD환자들이 유전성 형태의 질환을 가지고 있기 때문에 유전적 표지의 동정이 가능하고 초기에 검사가 가능하다.
- 혈연분석과 DNA microarray를 사용한 molecular target의 동정: 현재까지는 cell packing density, limbic system에서의 smaller neuronal size, cerebellum에서의 감소된 Purkinje cell, 그리고 migration defect에 의한 cortical defect 등의 신경병리학적 관점에서 접근하였으나 앞으로는 분자적 수준의 연구가 필요할 것이다.

## 타. 약물중독

### □ 연구개요 및 중요성

약물은 감정을 고조시키는 뇌 부위를 자극하여 반복적인 활성을 유발한다. 그러나, 대부분의 남용되는 약물은 이러한 시스템을 자극하게 되고 정상적인 기능보다 더 많은 만족감을 유도할 수 있다. 코카인, 헤로인, 몰핀 등과 같은 약물은 뇌의 도파민계에 변화를 일으킨다. 신경성장요인 물질인 natural 보호 분자는 이러한 약물에 의한 도파민 신경세포의 피해를 줄일 수 있으나 혈뇌장벽을 통과하지 못하는 문제점이 있다. 코카인은 도파민의 신호전달을 조절하는 펌프 또는 운반을 제한함으로써 시스템을 활성화 시킨다. 약

2) 중추신경계(Central Nervous System)

물중독을 치료하기 위한 많은 연구가 수행되었는데, 그 중에 하나가 진정제 수용체의 발견이다. 진정제 수용체는 신경세포의 세포표면에 위치한 단백질이며, 일부 국한된 뇌 부위에만 존재하기 때문에 초기에 발견하기가 어려웠다. 이 수용체에 대한 리간드가 분류되었고, 그 중에 하나가 엔돌핀이다. 뇌에서 진정제의 수용체 단백질이 발견된 것은 몰핀과 헤로인 등과 같은 약물이 체내에서 어떠한 영향을 미치는지를 알게 해 주었고, 약물중독 연구를 위한 중요하고 새로운 방법을 확립하게 해 주었다.

## □ 주요 연구분야 및 내용

- 알콜 남용과 뇌기능의 변화 및 그에 관련된 기전 연구

## □ 향후 추진방향 및 응용분야

- 몰핀, 알콜, 니코틴 등의 중독과 오피오이드 수용체의 변화

## 파. 통증(Pain)

### □ 연구개요 및 중요성

조사에 의하면 미국 인구 중 5,000만 명은 두통이나 관절염, 암, 신경통 등의 지속적인 통증을 호소하고 있다고 한다. 이러한 종류의 통증은 신경 손상이 그 원인이며, 치료가 매우 어렵다. 최근 본질적인 통증 시스템의 생물학적인 연구와 통증완화를 위한 새로운 표적으로 생각되는 몇 가지 요소들을 밝혀냄으로써 통증치료연구가 한 단계 진보하였다. 한편, 마약이나 아편성 진통제는 통증 완화 외에 다른 심각한 부작용을 일으키기 때문에 연구자들은 통증시스템에 대한 새로운 접근을 시도하게 되었고, 통증을 전달하는 세포를 사멸시키거나 통증 완화를 위한 새로운 대상을 찾게 되었다. 뇌로 통증 신호를 전달하는 입구가 척수의 칼슘채널이라는 것이 발견되었고, 바다 달팽이(sea snail)의 독 성분이 그 채널의 활성화를 억제한다고 한다. 최근 과학자들은 그 성분을 아편과 같은 진통제가 듣지 않는 암, AIDS 환자들의 척수에 주입하면 만성통증이 완화된다는 것을 밝혀내었다.

vanilloid 수용기, glutamate 수용기와 sodium channel 등도 새롭게 확인된 통증 완화의 표적들이다. 이 수용기들의 활성을 막아주는 성분은 운동검사에서 부작용을 일으키지 않아 만성통증 치료에 낙관론을 갖게 하였다.

## □ 주요 연구분야 및 내용

- MAPK pathways와 통증 전달에 관여하는 신경의 가소성 (plasticity) 에 대한 연구: 최근 Obata 등의 연구에서는 neuropathic pain의 동물모델을 이용하여 L5 척수신경이 절찰된 동물의 DRG에서 정상과는 다른 MAPK의 활성화가 관찰되어 MAPK pathway가 neuropathic pain에 관여함이 입증되었다.
- 신경세포성장인자(neurotrophic factor)가 신경성 통증에 영향을 미친다는 보고가 있었고, 최근 Gandhi 등은 NT3가 근육내 산(acid) 투여로 유도된 만성 기계적 통각과민(hyperalgesia)을 소멸시킬 수 있다고 보고하였다. 산으로 유도된 통각

과민은 NT3 투여를 종결 시킨 후에도 다시 생기지 않은 것으로 보아 NT3는 영구적으로 통각과민을 소멸시켰다고 보여지며, 이 결과 NT3는 근육으로부터 오는 통증을 조절하며, 근육 외상으로 인해 유발되는 이차성 통각과민으로의 전이를 막을 수 있을 것이다.

- Voltage-gated sodium channels(VGSCs)은 여러 종류의 만성통증에 있어 CNS와 PNS에서 신경의 흥분성에 중요한 역할을 하는 것으로 알려져 있다. Hains은 SC의 발현 변화가 척수 감각신경에서의 말초신경 손상으로 인한 통증에 영향을 미친다고 보고하였다. 이들은 성인 쥐에 좌골신경을 만성적으로 압축하는 손상을 주고 SC의 발현 증가를 통각반응이 있는 신경세포에서 발견하였다. 이는 말초신경 손상 후 신경병성 통증에 영향을 주는 중추기전과 SC 발현 간의 상관성을 시사한다.
- 뼈 관절염 동물모델 연구: 흰쥐에서 안쪽 십자인대(anterior cruciate ligament)를 절단함으로써 관절에 충격을 가하고 관절장애를 유도하기 위해 안쪽 반달(medial meniscus)을 제거하는 방법 등을 이용한다. 이러한 실험모델을 이용하여 뼈나 연골의 리모델링, 면역세포에 의한 인대 조직의 침윤, 감각 기전에 있어서의 변화등을 연구할 수 있다. 뼈 관절염의 치료 뿐 아니라 초기 발견을 위한 진단 도구의 개발에도 많은 기여를 할 것이다.

## 4. 뇌연구 기술 개발

### 가. 뇌영상 기법(Brain Imaging)

#### □ 연구개요 및 중요성

1970년대, 컴퓨터 단층촬영술(CT)<sup>3)</sup>은 최초로 살아있는 사람의 뇌를 볼 수 있도록 해주었으며 그 후 여러 동위 원소를 이용하여 몸의 변화, 예를 들어서  $O^{15}$  주사 후 혈액 공급의 변화와,  $^{18}F$ -glucose를 이용하여 대사의 변화를 PET(positron emission tomography)을 통해 시각화시킬 수 있었다. 이를 통해 특별한 기능에 관련된 뇌 영역이 많이 밝혀지기 시작했다. 또한 PET을 통해 약이나 질병이 뇌에 미치는 영향도 조사되었다. 또 다른 이미지 도구인 MRI(magnetic resonance imaging)<sup>4)</sup>는 1980년대에 개발되었으며 CT보다 자세한 이미지를 공급하며 몸안에 있는 양전자를 이용하기 때문에 동위 원소를 따로 처치할 필요가 없다. 1990년대 초기에 비로소 과학자들은 뇌 기능을 연구하기 위해 MRI를 이용하기 시작했다.

현재 여러 이미징 방법들이 사용되고 있다. single photon emission computed tomography(SPECT)의 효과는 PET과 유사하지만, 해상도가 좀 떨어지고, 여러 동위원소를 사용할 수는 없으나 가격이 저렴하다. 또 다른 방법인 MEG(magnetoencephalography)는 실 시간(millisecond-long changes) 변화를 감지한다. 이러한 이미지 도구의 발달을 통해 사람 뇌 지도가 만들어지고 있으며 각종 뇌질환 환자의 뇌지도도 만들어지고 있다. 현재 뇌기능 연구에서 아주 활발한 연구 분야의 하나이며, 이러한 도구는 사람뿐 아니라 동물에 사용되기에 이르렀으며 동위 원소를 이용한 molecular PET 이미지는 세포 뿐 아니라 생체내의 다양한 단백질의 움직임을 탐지할 수 있게 하였다. 이러한 도구의 이용은 살아있는 뇌에서의 질병의 조기 진단과, 병의 치료 효과의 탐지에 도움을 준다.

#### □ 주요 연구분야 및 내용

- 동위원소로 표지된 RGD 펩티드 이량체로  $\alpha_5\beta_1$ -integrin을 micro-PET을 이용하여 쥐에서 암세포 발견, 진단이 가능하였다. 이러한 분자는 혈관형성에 관여하므로 임상에서 암 발생의 초기 진단에 적용될 수 있다. 동위 원소가 붙은 annexin V의 이미징이 마우스 실험에서 언제 주입하여 언제 이미징했을 때 항암 치료의 성공 여부의 인디케이터로 사용될 수 있는지 조사되었다. 이는 임상에서 환자의 항암 치료의 성공과 실패, 다른 항암 치료의 선택 등의 빠른 지표로 사용될 수 있다.
- 살아있는 쥐에서 리포터가 붙은 유전자 발현의 역동성이 관찰되었다. 이러한 방법은 세포내의 변화뿐 아니라, 생물체내에서의 세포간 분자 이동의 역동성을 연구하는데 많은 이용가치가 있을 것이다.

3) 컴퓨터 단층촬영술 : (Computerized tomography, CT), “부록 뇌과학기술 용어 해설” 참조

4) 자기공명영상법 : (magnetic resonance imaging, MRI)



## □ 향후 추진방향 및 응용분야

- 살아있는 뇌의 기능 특히 사람의 인지능력과 관련된 뇌기능 연구에 이러한 이미징 기술은 필수적이다. 이는 특정 뇌 부위의 기능 연구 뿐 아니라, 뇌의 남녀 모양, 인종별 모양, 연령별 모양에 대한 평균치를 만들어 낼 것이며, 각종 질환의 뇌지도를 만들어 낼 것이다. 또한 PET을 이용해서 동위 원소로 표지된 여러 단백질의 생체내 이동 경로를 탐지할 수 있다.
- Molecular imaging은 동물연구, 혹은 임상에서 그 이용 범위가 점차 확대될 것으로 기대된다.

## 나. siRNA

### □ 연구개요 및 중요성

RNA interference(RNAi)는 꼬마 선충에서 처음 개발되었다. 유전자 조작 꼬마 선충을 만드는 일반적인 방법이 원하는 두가닥의 RNA 조각을 꼬마 선충이 서식하는 어항에 넣어주는 것인데, 이 조각은 꼬마선충의 몸안에 들어가 특정 유전자의 전사, 발현을 막는다. 이러한 기전의 원리는 아직 완전히 밝혀진 것은 아니지만, 꼬마 선충이외에 식물, 곤충 등에서도 발견되며 바이러스 방어의 한 기전으로도 알려져 있다. 두 가닥 RNA 조각이 세포 안으로 들어가면 Dicer라는 RNase III에 의해 잘리는데, 이를 small interfering(si) RNA라 한다. 곤충과 동물에서 siRNA는 RISC(RNAi silencing complex RNA 조각과 단백질 복합체)와 한덩어리가 되며 이 복합체 안의 nucleas를 Slicer라 한다. 하지만, 아직 그 정체는 밝혀지지 않은 상태이다. RISC는 두 가닥의 siRNA 조각을 한 조각의 siRNA로 만들어 복합체를 이루어 표적 mRNA에 결합하면 복합체 안의 Slicer는 특정 RNA를 잘라 특정 유전자의 발현을 막는다. 이 방법은 쉽게 RNA 조각을 생체내에 도입함으로써 특정 유전자의 발현을 막을 수 있으므로 특정 유전자의 기능 연구와 유전자 치료에 이용가치가 있다.

### □ 주요 연구분야 및 내용

- 불치병 중의 하나인 spinocerebellar ataxia type 1(SCA1)과 헌팅턴병의 마우스 동물 모델에서 RNA interference는 바이러스 벡터를 이용하여 동물에 도입되었으며 아무런 부작용 없이 병을 치료할 수 있었다.
- 뇌의 질환에 siRNA가 처음으로 이용되었으며, 이러한 유전자 치료는 임상에 적용될 수 있을 것이다.

### □ 향후 추진방향 및 응용분야

- 이 방법을 통해 세포 또는 생체 내에서 특정 유전자의 기능을 연구할 수 있으며, 유전자 치료에 이용가치가 크다.
- 하지만 siRNA의 이용에 있어서는 특정 유전자에만 국한되어 기능하지 않을 가능성에 대한 고려와 interferon- $\gamma$ 의 증가가 보고되어 있으므로 siRNA 도입시 유전자 조각의 선별과 양에 세심한 고려가 필요하다.

## 다. 뇌질환의 동물모델

### □ 연구개요 및 중요성

질환 동물 모델 제조는 뇌에서 특정 유전자의 역할 뿐 아니라 질병에 대한 특정 유전자의 역할, 그리고 치료 방법 개발에 새로운 통찰력을 제공한다. 지금까지 20여개의 뇌질환과 관련된 단백질이 밝혀져 있으며 이러한 단백질에 대한 형질전환 동물은 질병의 발병기전과 치료에 새로운 통찰력을 제공한다.

### □ 주요 연구분야 및 내용

- 헌팅턴 형질 전환 마우스에서 구탄당인 trehalose는 병을 악화시켰다. 생쥐에서 관찰된 이런 효과는 임상에서의 치료 가능성을 시사한다.

### □ 향후 추진방향 및 응용분야

- 아직 많은 뇌질환의 원인 유전자가 밝혀진 것이 아니며 새로운 형질전환 동물 모델이 계속 만들어지고 있다. 동물 모델은 질병에 대한 새로운 통찰력과 질병 치료에 도움을 줄 것으로 생각된다.

## 라. 신경유전체학(NeuroGenomics)

### □ 연구개요 및 중요성

신경유전체학은 전사체(transcriptomes), 단백질체(proteomes)와 같은 유전체 산물들이 어떻게 시·공간상에서 다양하게 신경계의 진화, 발생, 구조 및 기능에 영향을 미치는가에 관한 기전연구의 기초가 된다. 신경유전체는 신경계의 기능을 이해하는데 있어서 해부학과 상호 연결성이 우선시되기 때문에 유전체과학을 다른 체계에 적용하는 것과는 차별화된다. 인간 게놈 프로젝트(HGP) 진행 후 유전체 서열의 해석의 어려움, 해석의 진부한 작업 및 장기간 (15년) 사업의 성과로 창출된 리소스 공유 등의 문제점이 제기되었다.

### □ 주요 연구분야 및 내용

- 현재는 PCR이라는 혁명적 기술에 의해서 유전체 서열분석이 끝난 후 유전체기능연구(Functional Genomics)는 통계학적·컴퓨터공학적 분석법을 통해 광대한 유전체 해석을 위한 데이터의 창출속도 및 상상할 수 없는 거대한 규모의 연구 방법론에 초점을 맞추고 있으며, 다양하고 포괄적인 분석을 통해 새로운 개념의 의문을 제기할 수 있게 되었다.
- 전체 유전체를 대규모로 분석하기 위한 엄격한 실험방법론과 표준화 작업도 중요한 부분이다.
- 비교(진화) 유전체학적 연구에 있어서 계통생물학적 유전자의 기능연구를 통해

종간의 주요한 차이점을 발굴하고, 이를 인간질병 유전자의 생화학적 연구에 접목할 수 있을 것이다.

- 1970년대 효모에 SAGE(serial analysis of gene expression) 기술 적용에 의해서 전사체(transcriptome)란 용어가 생겼으며, 뇌신경과학에서의 적용도 추진되고 있다.
- 1992년 처음으로 뇌에서 약 2300개의 유전자 (ETS)를 동정하였으며, 이는 NIH의 NIMH-NINDS의 창설과 그 기초가 되었다. 현재는 microarray 기법이 단일 시신경세포와 전구체세포에서 transcriptional profiling에 적용되고 있다.

## □ 향후 추진방향 및 응용분야

- 유전자발현의 신경해부학적 연구 방안으로 특정 뇌 구조의 초미세절편에서 mRNA 분리하여 microarray 분석을 하고 있으며, 최근 HTS in situ hybridization 분석기법을 적용하여 생쥐 뇌의 유전자발현 atlas를 제작한 연구성과도 발표되었으며 유전체적 신경과학의 진보에 보다 박차를 가하고 있다.

([www.brainatlas.org](http://www.brainatlas.org))

## 마. 마이크로어레이 기법(Microarray)

### □ 연구개요 및 중요성

뇌의 다양한 기능들은 신경세포와 교세포에 의해 매개된다. 이러한 세포의 표현형은 역동적으로 유지되는 전사체에 의해 이루어진다. 인간 사후(死後) 뇌에서의 microarray를 사용하여 대규모 유전자발현 분석을 함으로써 질환 상태에서 발생된 분자적 변화를 밝히고자 하는 연구가 진행 중에 있다. 인간게놈에 약 30,000개의 유전자가 존재할지라도 각 세포의 표현형은 특정 하부유전자의 선택적 발현에 의해서 그 특성이 결정된다. 유전자는 특정 발생기간, 특정 부위, 그리고 특정 생리학적 상태에서 발현되어 mRNA가 생성된다. 뇌의 유전자발현은 다른 기관에 비해 더 세밀하며, 유전자의 발현이 질병에 따라서 다양화 달라진다는 점이 특이하다.

### □ 주요 연구분야 및 내용

- 인간의 질병에서 유전형과 표현형 사이의 상관성은 DNA microarray 기법으로 측정하지만 여러 해결해야할 문제점이 있다.
- 인간의 사후 뇌조직의 microarray는 매우 복잡하다. 즉 전사체의 대부분은 soma에 존재하며 단백질체들은 신경말단쪽에 주로 존재하기 때문에 분석에 어려움이 많다.

## □ 향후 추진방향 및 응용분야

- 실험동물과 다르게 인간은 생활양식과 유전적 배경이 다양하기 때문에 인간의 뇌유전체에는 유전적·병인적 영향을 수치화하기 어렵다. 또한 유전체가 질환의 효과인지 치료의 효과인지를 구분하는 것조차도 쉽지 않다. 진단등급에 의한 뇌 질환이 단일화되어 있지 않으며 사후 조직의 이용 또한 제한이 따른다. 이외에 사망 연령을 조절할 수 없으며 microarray에 사용할 사후 뇌 샘플 보존 또한 해결해야 할 과제이다.
- Microarray data 분석을 위한 프로세싱과 통계적 절차의 표준화 작업도 필요하고 데이터를 보다 정확하게 분석하기 위한 데이터의 공유 및 비교가 요구되며, 보다 적은 양의 시료를 이용하여 발현량을 정확하게 측정할 수 있도록 민감성이 높은 표식법이 개발되어야 할 사항이다.

## 바. 신경-프로테오믹스(NeuroProteomics)

### □ 연구개요 및 중요성

프로테오믹스는 DNA와 RNA와 같은 유전체 접근방법과 상호보완적이다. 현재 신경계 프로테오믹스 분야에서는 샘플, 뇌복잡성, 제한된 데이터베이스와 정보학기술의 부족 등이 해결해야 할 문제들이다. 프로테오믹스는 프로파일링과 기능적인 분야로 나뉘는데, 프로파일링은 세포들간의 발현양의 변화 측정, 세포소기관 매핑(organelle mapping)과 전체 프로테오믹스의 분석을 포함하고, 기능적 프로테오믹스는 단백질활성, 결합과 번역 후 공정과정(post-translational modification)의 존재 여부를 특성화하는 것이다. 신경세포와 교세포의 프로테오믹스는 신경전달물질, 결합단백질복합체, 시냅스형성 및 신경세포-교세포 결합을 포함하는 세포 하부 구조 규명에 치중하고 있다.

### □ 주요 연구분야 및 내용

- 프로테오믹스의 방법적인 측면에 있어서는 mass spectrometry(MS)와 2차원 전기영동(2DE)로 편중되어 있다. 두 접근방법의 문제점은 막단백질에 대한 기술과 분석에 결함이 있다는 것이다. 이런 문제의 해결책으로 현재 액상크로마토그래피(liquid chromatography, LC)방법이 상호보완적인 대안으로 이용되고 있다.
- 겔에 의존적인 방법 외에 affinity capture와 isotope labeling 기법이 신경질환이나 synaptosome 막단백질 등의 분석에 이용되고 있다. 또한 항체를 이용한 단백질/펩타이드 microarray방법도 응용되고 있다.
- 게놈서열에 기초하여 whole-proteome ORF를 밝히고 합성 펩타이드를 이용하는 array방법을 진행함으로써 단백질 결합과 인산화 등의 연구가 신속하고 대규모로 수행되고 있다.

## □ 향후 추진방향 및 응용분야

- 수많은 신경계 프로테오믹스 분야에는 아직도 많은 어려움을 극복해야한다. 대표적인 문제점으로 뇌의 복잡함과 이중성 및 전체 세포질 프로테오믹스의 오염에 관한 문제점을 안고 있어 현재는 neuronal cell line, primary neuron, astrocyte를 이용하고 있으며 아주 작은 세포조직을 얻기 위해서 laser-capture microdissection법을 사용하고 있다.
- 이외에 보다 많은 부분을 보완해야 하지만 가장 큰 해결책으로는 방대한 양의 데이터를 처리하는 것과 효과적인 contents를 사용하는 방법을 개발하는데 있다.
- 앞으로 이러한 신경계의 프로테오믹스 연구를 위해서는 유전체 및 전사체와 상호보완관계를 위한 신경시스템학의 융합이 필수 불가결할 것이다.

([www.snomad.org](http://www.snomad.org); [www.bioconductor.org](http://www.bioconductor.org))

## 사. e-Neuroscience

### □ 연구개요 및 중요성

컴퓨터 리소스와 알고리즘의 개발과 함께 인간게놈이 완성되었으며, 수년 동안 MRI에서 현미경의 이미징이 신경정보학(Neuroinformatics)의 발달을 가져 왔다. 신경과학 분야는 특히 세포구조, 연결성, 생리적·행동학적 데이터와 같이 보다 광대하고 복잡하기에 다중적 규모와 분자적 수준에서 전체 신경계의 데이터를 공유하고 융합하고자 노력을 기울이고 있다.

### □ 주요 연구분야 및 내용

- 정보의 인프라구축과 컴퓨터기술의 선구적 연구는 미국보건원 산하 인간뇌프로젝트 (Human Brain Project) 내에 있는 신경정보학 관련 연구팀에 의해 이루어지고 있으며([www.nimh.nih.gov/neuroinformatics](http://www.nimh.nih.gov/neuroinformatics)), 시각화와 신경과학 데이터의 분석과 모델링 그리고 신경데이터의 이용을 원활하게 하기 위한 컴퓨터 알고리즘 개발을 지원하고 있다.

## □ 향후 추진방향 및 응용분야

- 신경정보학을 위한 데이터의 해석과 공유 그리고 상호비교를 위해서 데이터공유 정책 가이드라인 및 분석과 견해의 다양성, 새로운 분석법과 연구자의 교육문제 등의 해결책들이 남아있다.
- 특히 사용되고 있는 신경해부학 용어의 다양성과 점점 많은 의문(query)을 체계적으로 구체화하여 데이터공유와 비교를 원활히 하기위한 언어개발도 시도되고 있다 (United medical language system: UMLS).
- 이와 같이 아직은 초기 단계에 머무르고 있지만 효과적인 데이터의 공유와 다양한 데이터의 융합을 통해 보다 대규모적인 신경과학 데이터의 융합과 적절한 모델링을 위해서 신경정보학의 개발이 동시에 이루어져야 할 것이다.

([www.npaci.edu](http://www.npaci.edu); [www.ncmir.ucsd.edu/CCDB](http://www.ncmir.ucsd.edu/CCDB); [www.nbirn.net](http://www.nbirn.net))

## 아. 신경행동학 평가

### □ 연구개요 및 중요성

인간과 생쥐의 게놈 분석은 복잡한 포유류의 행동의 유전적 토대를 이해하기 위한 새로운 기회를 제공하였다. 행동정보는 병리생리학과 신경정신질환의 치료에 새로운 기회의 창을 열어준다.

### □ 주요 연구분야 및 내용

- 정신약리학 분야에서의 행동분석은 크게 임상 질환 동물모델, 행동 스크리닝 (behavioral screening), 행동적 생물분석(behavioral bioassay)으로 나뉘어진다.
- 동물모델: 임상에서 나타나는 증상을 연구.
- 스크리닝: forced swim test와 elevated plus maze와 같은 행동분석을 통해 우울증 및 불안과 연관된 질환.치료에 관한 유전적·약리학적 화합물을 스크리닝.
- 생물분석분야: 도파민계의 기능 시험을 위한 circling behavior, 세로토닌 수용체 민감성 측정으로 head-twist 반응 등이 이용.

### □ 향후 추진방향 및 응용분야

- HTS를 통한 대규모 돌연변이 접근법에서 나온 동물의 표현형 분석을 시도하고 있으며 중추신경계 약물개발에 있어서도 몇몇 산업체에서 반자동화 체계를 구축하고 있다.
- 또한 Quantitative home-cage behavior pattern 분석법 또한 다양한 행동분석을 위해 이용되고 있다. 다양한 행동분석 기법을 개발하고 이 분야에 종사할 전문 인력을 양성하는 것도 중요한 과제이다.

([www.psychogenics.com/services/psychoscreen.htm](http://www.psychogenics.com/services/psychoscreen.htm);

[www.hypnion.com/discovery/score.htm](http://www.hypnion.com/discovery/score.htm))

## 자. 신경과학 데이터화(Neuronal Database)

생쥐는 뇌기능과 행동연구에 주요한 가치를 지니고 있는 모델개체이지만 신경계 표현형 연구는 개인연구자에 의해서 수행되고 있기 때문에 자연적인 다양성과 자발적 돌연변이 및 유전자 knockdown 연구수행이 HTS (high-throughput)이기보다는 LTP (low-throughput)의 결과인 것이 현실이다. 2000년 초파리와 꼬마선충의 large-scale mutagenesis 프로그램과 유럽에서 생쥐에 대한 돌연변이체 연구과제가 추진<sup>5)</sup>되고 있으며 미국의 NIH도 3개의 센터<sup>6)</sup>를 지원하고 있다. NIH는 돌연변이 생쥐에 관한 데이터와

5) Gene Expression Atlas: <http://expression.gnf.org>  
Gene Ontology Machine: <http://genereg.ornl.gov/gotm>

6) 3개의 연구센터:

① Jackson laboratory: <http://nmf.jacx.org>;

② Tennessee Mouse Genome Consortium(TMGC):[www.tnmouse.org](http://www.tnmouse.org)

정보를 표준화하고 데이터베이스 및 연구자원을 위한 리소스를 체계화하여 분양센터 (www.neuromice.org)를 유지함으로써 연구자들에게 흥미로운 돌연변이 생쥐를 제공하고 교육에도 도움을 주고 있다.

(www.webqtl.org)

## 차. 기타 분야

Multiple electrode 또는 ensemble recording 기법은 뇌 기능을 이해하기 위해서 동시에 여러 신경세포의 활동을 기록하여 통계적 기법으로 의미 있게 분석하는 것을 말한다. 이 분야의 연구결과는 뇌를 구성하는 세포들 사이 그리고 다양한 뇌 구조물 사이의 기능적 관련성을 이해하는데 중요하게 활용된다. 인간의 인지의 신경 이미징 연구 분야에 있어서도 fMRI 데이터의 공유를 통해서 신경활성 및 인지에 대한 새로운 지식과 리소스를 제공하기 위해 노력하고 있다.

---

③ Northwestern University: <http://genome.northwestern.edu>