

마약에 중독되는 이유, 특정 신경세포군의 스위치 역할 탐

- 포스텍 김정훈 교수·이주한 박사·한국뇌연구원 구자욱 박사, 국제 학술지 발표
- 마약 중독의 개인차를 유발하는 핵심 분자 생리 기전 발견

- 한국뇌연구원(KBRI, 원장 서판길)은 포스텍 김정훈 교수 및 이주한 박사, 한국뇌연구원 구자욱 박사, 미국 마운트사이나이 대학 등이 참여한 공동 연구팀이 코카인 중독에 콜린성 뉴런의 도파민 D2타입 수용체(DRD2)가 중요한 역할을 수행함을 발견했다고 26일 밝혔다.

○ 연구결과는 정신의학 분야의 대표적 학술지인 생물정신의학(Biological Psychiatry) 5월호에 게재되었다.

- * 논문명 : 대뇌 중격의지핵의 콜린성 중간뉴런에서 도파민 조절이 코카인 중독에 대한 민감도를 결정한다.
- * 저자 : 이주한(제1저자), Efrain A. Ribeiro, 김정섭, 고범진, Hope Kronman, 정윤하, 김종경, Patricia H. Janak, Eric J. Nestler, 구자욱*, 김정훈*(교신저자)

- 약물 중독은, 유해한 결과에도 불구하고 약물(마약류)을 강박적으로 찾고 사용하는 행동을 보이는 정신질환으로, 대인관계 문제, 신체적 피해 등으로 이어지면서 큰 사회적 비용을 낳는다. 대마, 코카인 같은 마약류가 체내에 들어가면 뇌의 보상회로 내 도파민* 농도를 직접적으로 증가시키고, 도파민 수용체*를 활성화시켜, 약물에 대한 갈망을 일으킨다.

※ 도파민(Dopamine) : “쾌락 호르몬”이라고도 불리며, 우리가 보상을 받거나 중독성 약물에 노출될 때 뇌내에서 분비되는 신경전달물질

※ 도파민 수용체(Dopamine receptor) : 도파민과 특이적으로 결합하여 세포 내에 생리적 변화

를 가져오는 세포막 상의 수용체

- 그런데 약물 중독에는 개인차가 있다. 똑같은 식사량에도 더욱 살 찌는 사람이 있는 것처럼, 마약에 노출되었을 때 유독 중독에 더 잘 빠지는 취약군이 존재한다는 말이다. 이러한 현상에 대한 신경생물학적 기전은 아직 밝혀지지 않은 상태다.

- 연구팀은 코카인을 자가 투여하는 마우스 모델에 전기생리학적, 광유전학 기법을 적용한 연구를 통하여, 중독에 취약한 마우스의 대뇌 보상회로 중격의지핵* 내 콜린성 뉴런에서 DRD2*라는 도파민 수용체 유전자가 과발현하는 것을 발견하였다.

※ 중격의지핵(Nucleus accumbens) : 기분과 감정을 조절하는 대뇌 변연계의 일부 영역

※ 콜린성 뉴런(Cholinergic interneuron) : 신경섬유 말단으로부터 신경전달물질로서 아세틸콜린을 분비하는 신경세포, 중격의지핵의 1~2% 정도를 차지하면서 해당 부위 활성을 조절함.

※ DRD2(도파민 D2타입 수용체 유전자) : 도파민 수용체는 다섯 종류(D1~D5)의 타입이 있고 D1 계열(D1, D5)과 D2계열(D2, D3, D4)로 나뉘는데, 이중 D2타입 수용체를 발현시키는 유전자

- 똑같이 코카인을 투여하더라도 중독에 취약한 마우스에서만 콜린성 뉴런에서 DRD2 발현량이 증가하고 세포활성이 상대적으로 감소했다. 이는 콜린성 뉴런에 발현된 도파민 D2타입 수용체가 뉴런 스스로의 활성을 저하시켰기 때문이다.

- 이러한 기전을 통해 중격의지핵 내에 1~2%로 존재하는 콜린성 뉴런이 주변의 대부분을 차지하는 중간돌기뉴런의 활성을 다양한 방향으로 조절함으로써 중독에 취약하게 만드는 것이다.

- 한국뇌연구원, 포스텍 공동 연구진은 “개체간 콜린성 뉴런 내 유전자 발현 양상을 전유전체 수준에서 탐색함으로써 중독 연구의 새로운 분야를 개척했다”며 “왜 중독 취약성 개체군에서 DRD2가 더 많이 발현하는지 세부적인 분자기전뿐만 아니라, 이를 조절하는 후보 약물의 효용성을 후속 연구할 예정이다”고 밝혔다.

□ 본 연구는 과학기술정보통신부가 지원하는 한국뇌연구원 기관고유사업(20-BR-02-06, 20-BR-04-03), 뇌과학원천기술개발사업(2017M3C7A1048089, 2018M3C7A1024150, 2018M3C7A1024152) 및 리더연구자지원사업(2018R1A3B1052079)의 도움으로 수행되었다.

- [붙임] 1. 연구의 주요 내용
2. 연구내용 그림 설명
3. 연구자 이력사항(교신저자, 제1저자). 끝.

1. 연구의 주요 내용

□ 논문명, 저자정보

논문명	Dopaminergic regulation of nucleus accumbens cholinergic interneurons demarcates susceptibility to cocaine addiction
저널명	Biological Psychiatry
저자정보	Joo Han Lee, Efrain A. Ribeiro, Jeongseop Kim, Bumjin Ko, Hope Kronman, Yun Ha Jeong, Jong Kyoung Kim, Patricia H. Janak, Eric J. Nestler, Ja Wook Koo, Joung-Hun Kim

□ 논문의 주요 내용

1. 연구 배경

- 약물 중독은 매우 큰 사회적 비용이 발생하는 정신 질환이며, 치료가 어렵고 오랜 시간이 지난 후에도 재발할 위험이 높음. 중독성 약물에 노출된 집단 중 일부에서만 심각한 약물 중독이 발생한다고 알려져 있음에도 불구하고 지금까지는 약물에 노출된 개체와 노출되지 않은 개체만을 비교하여 연구되어 왔으며, 약물 사용 장애의 발병에 개체 간 차이가 생기는 기전에 대한 이해는 부족한 실정임.
- 대뇌의 중격의지핵(nucleus accumbens)은 보상과 관련된 뇌 영역으로, 중독 행동과 인과관계를 보이는 대표적인 부위임. 이 부위에 존재하는 콜린성 중간뉴런(cholinergic interneuron)은 중격의지핵 내 신경세포 중 1-2% 정도를 차지하지만 중격의지핵 내의 다른 많은 신경세포를 조절할 수 있으므로 중독 행동도 조절할 것으로 기대되어 왔음. 그러나 약물 중독 행동과 콜린성 중간뉴런간의 직접적인 인과관계 및 이를 조절하는 분자적 기전은 알려져 있지 않음.
- 도파민은 동물이 보상을 받을 때 또는 중독성 약물에 노출될 때 중격의지핵을 포함한 뇌영역에 분비되는 신경전달물질로, 다섯 가지(D1-D5) 도파민 수용체를 활성화하여 다양한 양상으로 신경세포를 조절함. 특히, 콜린성 중간뉴런에 많이 발현하고 있는 도파민 D2 타입 수용체(DRD2)가 약물 중독 행동이 일어날 때 이 신경세포를 어떻게 조절하며, 궁극적으로 중독 관련 행동에 어떤 영향을 끼치는지는 알려진 바가 없음
- 본 연구를 통해 중격의지핵 내 콜린성 중간뉴런에 발현하는 DRD2가 코카인 중독 행동을 일으키는데 필수적임을 최초로 규명함. DRD2는 코카인에 노출된 모든 개체가 아닌 중독 행동을 보이는 코카인 취약 개체의 콜린성 중간뉴런에서만 특이적으로 과발현되어 있었으며, 이러한 DRD2 발현량의 상승은 약물 노출에 의해 유도되는 시냅스 가소성 등 중독 현상에 수반되는 여러 가지 신경생물학적 변화를 일으키는데 필요 충분함을 확인함

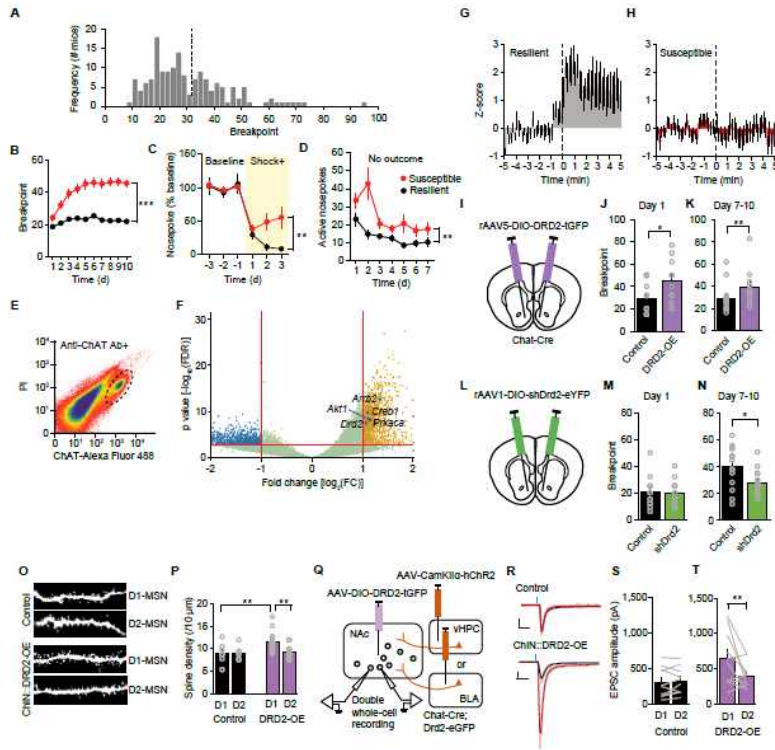
2. 연구 내용

- 코카인을 자가투여하는 마우스 모델을 개발하여, 약물 탐색 행동이 비정상적으로 증가해 있는 개체를 선별하고, 코카인 자가주입시 이들 중독 취약성 개체들의 콜린성 중간뉴런의 신경활성 증가가 저해되어 있음을 발견함
- 형광 기반 유세포 분석(FACS)을 통해 중격의지핵에서 콜린성 중간뉴런을 분리함. 분리한 뉴런 집단으로 차세대 시퀀싱을 적용한 RNA 유전체 분석을 수행, 코카인 중독 취약 마우스에서만 특이 발현되는 2,909개의 차별 발현 유전자(DEG; Differentially Expressed Gene)들을 동정함
- 코카인 중독 취약성 마우스의 콜린성 중간뉴런에서 DRD2의 발현량이 유의하게 증가한 것을 확인
- 세포특이적인 유전자 과발현 및 발현억제기법을 이용하여 콜린성 중간뉴런에서의 DRD2가 코카인 탐색 행동에 중요함을 확인함
- 광유전학 기법을 이용, 콜린성 중간뉴런에서 DRD2의 활성을 조절하면, 중격의지핵으로 들어오는 특정 신경회로에서의 세포특이적인 시냅스 전류 세기가 변화함을 관찰함

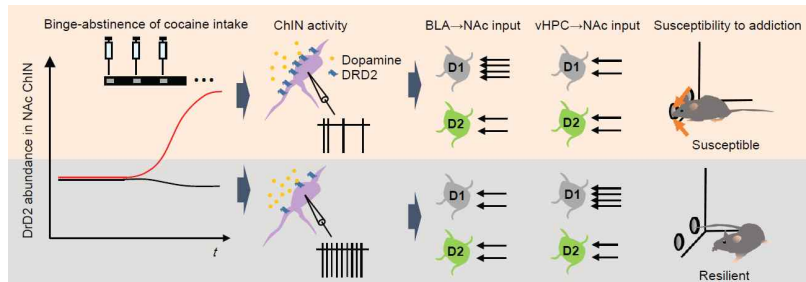
3. 연구 성과 및 기대효과

- 중격의지핵 내 신경세포 중 1-2% 정도만을 차지하는 콜린성 중간뉴런에서의 도파민-DRD2 신호전달체계가 코카인 중독 관련 행동에 중요한 역할을 수행함을 보임
- 중독에 취약한 개체와 저항력이 있는 개체의 콜린성 중간뉴런 내 유전자 발현 양상을 전(全)유전체 수준에서 탐색하고 이 데이터를 학계에 제공하여 중독 연구의 새로운 분야를 개척함
- 신경회로 특이적인 방식으로 시냅스 가소성을 조절하는 아세틸콜린 수용체 작용제의 중독 행동 조절에 관한 효용성 테스트 등 후속연구를 통해 약물 사용 장애에 대한 치료 전략을 수립 가능함

2. 연구내용 그림 설명



[그림1] 중격의지핵 내 콜린성 뉴런의 DRD2 과발현에 의해 유도된 코카인 중독 행동 규명



[그림2] 약물 중독 마우스와 비 중독 마우스의 콜린성 뉴런에서 일어나는 생리학적 변화 모델

3. 연구자(구자욱 책임연구원, 교신저자) 이력사항

1. 인적사항



- 이 름 : 구자욱
- 소 속 : 한국뇌연구원 연구전략실
- 전 화 : 053-980-8430
- E - mail : jawook.koo@gmail.com

2. 학력 및 경력사항

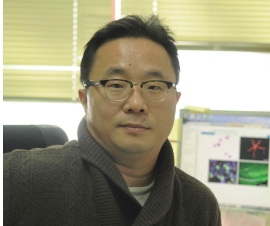
- 2019 ~ 현재 한국뇌연구원 연구전략실장
- 2015 ~ 2018 한국뇌연구원 뇌질환연구부 책임연구원
- 2008 ~ 2015 미국 마운트 사이나이 의과대학 Post-Doc
- 2008 미국 예일대학교 박사

3. 전문 연구분야

- 우울증, 중독, 사회적 행동
- 전사체, 후성유전체 연구
- 뇌신경회로망 연구

3. 연구자(김정훈 교수, 교신저자) 이력사항

1. 인적사항



- 이 름 : 김정훈
- 소 속 : 포스텍 생명과학과
- 전 화 : 054-279-2347
- E - mail : jungkim@postech.ac.kr

2. 학력 및 경력사항

- 2005 ~ 현재 포스텍 생명과학과 교수
- 2000 ~ 2004 미국 컬럼비아대 Post-Doc
- 1996 ~ 2000 영국 Imperial 대학교 박사

3. 전문 연구분야

- 시냅스 가소성
- 감정 및 중독 기억 조절 기작
- 뇌신경회로망 연구

3. 연구자(이주한 박사후연구원, 제1저자) 이력사항

1. 인적사항



- 이 름 : 이주한
- 소 속 : 포스텍 생명과학과
- 전 화 : 054-279-5994
- E - mail : joohan@postech.ac.kr

2. 학력 및 경력사항

- 2017 ~ 현재 포스텍 생명과학과 Research Fellow
- 2009 ~ 2017 포스텍 생명과학과 박사

3. 전문 연구분야

- 약물 중독
- 공포 기억 조절 기작
- 뇌신경회로망 연구