

2016.02.03.(수) 조간부터 보도하여 주시기 바랍니다.

홍보 담당	대외협력팀 (053-980-8232)	자료 문의	뇌질환연구부장 최영식 (053-980-8340) 뇌질환연구부 책임연구원 구자욱 (053-980-8430)
----------	-------------------------	----------	---

## “우울증 행동의 메커니즘 규명”

한국뇌연구원 구자욱 박사, 신경과학 분야  
저명 국제학술지 ‘Biological Psychiatry’ 논문 게재

□ 한국뇌연구원(KBRI, 원장 김경진)은 뇌질환연구부 구자욱 박사가 Icahn School of Medicine at Mount Sinai(New York, USA)와의 협력 연구로, 인간 우울증의 근본 원인이 되는 만성 스트레스를 동물 모델에 적용한 이번 연구를 통해 “사회적 스트레스에 의한 우울증 행동을 유발하는데 뇌유래신경성장인자(BDNF)가 핵심적 역할을 한다는 사실을 규명” 하였다고 밝혔다.

\* (뇌유래신경성장인자, brain derived neurotrophic factor) 쾌감과 욕구를 담당하는 뇌보상회로(Brain reward circuitry)에서는 도파민세포 말단으로부터 분비되며, 신경영양인자 집단 중의 하나로 기본적인 신경 성장 요인에 연관되어 있음. 이는 뇌와 그 주변부에서 찾아볼 수 있음.

□ 뇌의 영역 중에서, 기분과 감정 조절기능을 담당하는 중격의지핵과

복측피개부를 중심으로 한 중변연계(mesolimbic system)는 뇌보상회로의 핵심 뇌구조로서, 이곳에서의 뇌유래신경성장인자 과분비가 우울증 행동을 유발할 수 있다는 사실을 규명한 이번 연구결과는 정신의학 분야 세계적 명성의 국제학술지인 “Biological Psychiatry”에 온라인 게재되었다.

- \* (논문명) 만성적 사회적 스트레스에 의한 우울증 행동에서 중변연계 뇌유래신경성장인자의 핵심적 역할\*(Essential role of mesolimbic brain-derived neurotrophic factor in chronic social stress-induced depressive behaviors)
- \* (제1저자) 한국뇌연구원 뇌질환연구부 책임연구원 구자욱 박사

□ 이 연구에서는 군대 폭력이나 학교 폭력을 유사 모델화한 사회패배 스트레스(social defeat stress)에 쥐를 10일간 노출시켜, 장기 스트레스로 인한 우울증 행동에 관여하는 중변연계 회로망을 확인하고, 그 신경망을 광유전학적 방법(optogenetics)을 통하여 활성화 시켰을 때 우울증 행동이 더욱 악화된다는 사실을 밝혔다. 이는 만성 스트레스에 의해 유발된 우울증에서 중변연계회로망이 중요한 역할을 한다는 사실을 과학적으로 증명 해낸 것이다.

\* (광유전학, optogenetics) 빛(opto-)과 유전학(genetics)을 결합한 기술. 유전학적 기법을 이용해 원하는 세포나 신경회로에 빛 감지 센서를 발현시키고, 특정 파장의 빛을 이용하여 원하는 시점에 원하는 신경세포나 신경회로를 조작함.

□ 이번 연구결과는 우울증 및 자살사고 예방 및 치료를 위한 신경생물학적 기전 이해에 새로운 전기를 마련할 것으로 보고 있으며, 우울증 원인별/유형별 항우울제 신약개발에 관한 좋은 기초자료가 될 것으로 기대하고 있다.

□ 구자욱 박사는 미국 Yale 대학교에서 박사과정 이후부터 지금까지 우울증에 대한 연구를 지속적으로 수행하여 “Proc Natl Acad Sci USA” 지와 “Science”, “Nature Neuroscience” 등 세계적인 논문 제1저자로서 게재하였으며,

○ 한국사회의 큰 이슈인 자살의 임상적 원인 ‘우울증’과 마약/술 등에 의한 ‘중독’ 기전연구에 집중해 왔으며, 앞으로는 우울증과 중독 등의 정서질환의 예방, 진단을 위한 개인 맞춤형 모델 개발에 나설 것이라고 말했다.

□ 그리고 김경진 원장은 “한국뇌연구원은 국가 뇌연구 전문기관으로 사회적 이슈인 우울증과 중독 뿐만 아니라 치매, 알츠하이머 등 다양한 뇌질환에 대해 조기 진단, 치료와 예방 등의 해결방안 마련을 위한 노력을 하고 있으며, 사회 현안을 선도대응하고 국가사회에 기여하는 정부출연 연구기관으로 성장할 수 있도록 노력할 것” 이라고 말했다.

#### 참고 1. 연구결과 개요

##### 2. 연구 이야기

##### 3. 용어 설명

##### 4. 그림 설명

##### 5. 구자욱 박사 이력 사항

## 참고 1

## 연구결과개요 [요약]

### 1. 연구배경

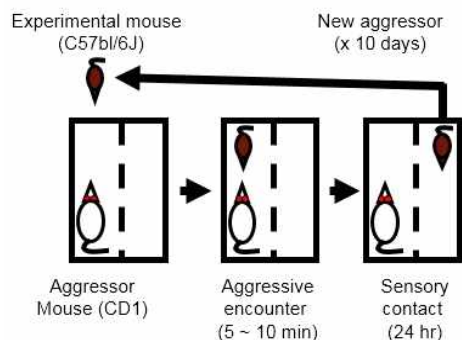
□ 해마다 자살로 생을 마감하는 사람들이 급증하는 가운데, 특히 우리나라 국민의 자살률은 OECD(경제협력개발기구) 국가 중에서 최근 10년간 연속 1위 인 것으로 조사되었다.

□ 개인 간 지속된 갈등/폭력, 사회적 격리(소위, ‘왕따’) 등 사회적 스트레스 현상은 우울증의 큰 원인 중 하나로 지목되어 왔으며, 한국 사회 내에서도 청소년 자살에 주요 원인으로 분석되어 왔다. 이러한 사회적 스트레스는 인간을 포함하여, 많은 동물 중에서 관찰되는 현상으로, 실제로 우울증 연구에 널리 쓰이는 동물 모델의 하나인 장기적 사회 패배 스트레스 모델(chronic social defeat)로서 이용되어 왔다(그림 1). 장기적 사회적 패배모델에서는, 중격의지핵(nucleus accumbens, NAc)과 복측피개부(ventral tegmental area, VTA)로 이뤄진 중변연계 도파민성 보상회로(mesolimbic dopamine reward circuit)가 우울 행동에 중요한 역할을 수행하는 것으로 알려져 있다.

□ 중변연계 보상회로가 활성화되면, 복측피개부(VTA)의 도파민성 신경세포에서 도파민과 함께 뇌유래신경성장인자(BDNF)가 합성되어 중격의지핵으로 분비되는데, 이러한 현상은 중독약물과 같은 보상자극 뿐만 아니라, 스트레스와 같은 혐오자극에 의해서도 유발되는 것으로 알려져 있다. 특히, 장기적인 스트레스에 의해 유발되는 우울증 행동에서 도파민과 뇌유래신경성장인자의 역할이 제대로 규명되지 못하고 지속적인 논란에 휩싸여 있는 등, 구체적인 기전연구가 필요한 상황이다.

## 2. 연구내용

- 장기적 사회 패배 스트레스에 10일 동안 노출시킨 경우, C57BL/6 생쥐들은 사회성 행동이 현저히 저하하게 된다. 도파민 수용체가 다량 발현하고 있는 중격의지핵에 도파민 길항제(antagonist)를 처리한 경우, 장기적 사회 패배 스트레스에 의한 사회성 행동저하에는 변화가 없었다. 하지만, BDNF의 수용체인 TrkB의 길항제 처리를 한 경우, 스트레스에 의한 사회성 행동 저하가 더 이상 나타나지 않았다. 이는 우울증 행동이 뇌유래신경성장인자에 의해 매개될 수 있음을 제시한다.



**그림 1.** 장기 사회적 패배 모델 (chronic social defeat model) 실험 모식도. C57BL/6J 생쥐를 다른 칸에 있던 CD1 생쥐에 5-10분 동안 노출시킴으로써 defeat 되게 한다. 이후, C57BL/6J 생쥐는 다른 cage에 다른 CD1 생쥐가 있는 반대 칸에 housing하며, 이 과정을 10일 동안 반복한다. 이러한 C57BL/6J의 순환과정을 통해 defeat되는 생쥐는 한 마리의 aggressor에 익숙해지지 않도록 한다 (Science 2006).

- 광유전학적 방법을 이용하여 중변연계 신경회로를 활성화시켰을 때 장기적 사회 패배 스트레스에 의한 사회성 행동저하는 더욱 현저히 나타나는데, 이러한 현상에서 역시 뇌유래신경성장인자가 핵심적인 역할을 함을 밝혔다. 하지만 이때 도파민의 분비에는 변화가 없음을 밝힘으로써, 이는 장기적 사회 스트레스에 의한 사회성 행동 저하에서의 뇌유래신경성장인자의 핵심적 역할을 재확인하였다.

## 3. 기대효과

- 이번 연구결과는 군대나 학내 폭력 등으로 인한 우울증 및 자살사고 예방 및 치료를 위한 신경생물학적 기전 이해에 좋은 기초 연구자료를 제공할 것이다.

## 참고 2

## 연구이야기

- 연구를 시작한 계기나 배경은?

전세계적으로 한국사회 만큼 역동성을 갖는 사회를 찾아보기 쉽지 않지만 그만큼 사회구성원들이 겪는 스트레스는 극심하다. OECD 국가 중 행복지수는 거의 꼴찌, 자살률은 10년간 부동의 1위라는 불명예는 어찌보면 만성 스트레스로 인한 우울증이 우리 사회에 얼마나 큰 악영향을 끼치고 있는지 증명해주고 있는지도 모른다. 우울증 연구는 한국이 당면한 가장 큰 사회문제를 해결하기 위해 가장 필수적인 연구과제이라고 볼 수 있다.

- 이번 성과, 무엇이 다른가?

기존의 동물모델을 이용한 여러 연구결과들이 스트레스 반응 행동에서의 뇌유래신경성장인자의 중요성을 지속적으로 제시하였지만, 급성 스트레스 동물모델을 사용하는 등 임상적 의미에서의 우울증 모델에서 그 역할을 규명하는 데에는 한계가 있었다. 또한 현재까지 도파민과 뇌유래신경성장인자의 역할을 분리하여 설명하지 못하였다. 이번 연구에서는 급성 스트레스 모델 뿐만아니라 장기적 스트레스 모델을 함으로써, 우울증 행동에서의 도파민과 뇌유래신경성장인자의 역할을 각각 분리하여 설명한 최초의 시도이다.

- 향후 연구계획은?

앞으로 스트레스에 대한 반응에 대해 개인차를 보이는 다양한 우울증 동물 모델을 이용함으로써, 우울증 원인별/유형별 그리고 개인 맞춤형 항우울제 신약개발에 큰 보탬이 될 것으로 기대한다.

### 참고 3

### 용 어 설 명

#### 1. Biological Psychiatry 誌

○ Biological Psychiatry는 뇌과학 분야의 권위있는 학술지로 주요 정신질환에 관한 발병원인이나 치료기전을 규명하고 사고, 정서, 행동에 관련한 질병의 원인이나 메커니즘, 치료법을 밝히는데 목적이 있는 학술지이다. 학술지표 평가기관인 Thomson JCR 기준 뇌과학(neuroscience) 및 정신의학 분야 (Psychiatry) 학술지 중 높은 영향력지수(impact factor 10.255)를 가진다. 뇌과학 분야 상위 4.0% 저널이다.

#### 2. 주요 우울장애(Major depressive disorder)

○ 생물학적, 환경적인 요인 등으로 우울한 기분, 흥미의 감소, 체중이나 식욕의 변화, 수면변화, 정신의 흥분이나 지체, 피로, 무가치함, 사고와 집중력 감퇴, 죽음에 대한 생각 등의 진단기준을 통해 진단되는 우울장애의 한 종류로서, 다양한 영역에서 개인의 기능을 손상시켜 가족, 학교, 회사 등에서 적응수준을 떨어뜨린다.

#### 3. 중변연계 도파민 시스템 (Mesolimbic dopamine system)

○ 도파민 생성 및 분비를 통해 기분과 감정을 조절하기 때문에 ‘보상회로’ 라고도 일컬어지며, 중격의지핵(nucleus accumbens, NAc)과 복측피개부(ventral tegmental area, VTA)로 구성된다.

#### 4. 중격의지핵 (Nucleus accumbens)

○ 뇌에서 도파민을 분비해 기분과 감정을 조절하는 부분으로 도파민에 의해 쾌감과 보상을 담당하는 부분

#### 5. 복측피개부 (Ventral tegmental area)

○ 기분과 감정을 조절하는 도파민을 생성시키는 뇌부분으로 중격의지핵으로 도파민을 분비시키는 신경 다발을 보냄

#### 6. 광유전학 (optogenetics)

○ 빛(opto-)과 유전학(genetics)을 결합한 기술. 유전학적 기법을 이용해 원하는 세포나 신경회로에 빛 감지 센서를 발현시키고, 특정 파장의 빛을 이용하여 원하는 시점에 원하는 신경세포나 신경회로를 조작함.

#### 7. 길항제(antagonist)

○ 어떤 약물이 다른 약물과의 병용에 의하여 그 작용의 일부 또는 전부를 감소시키는 역할을 하는 약제

### 참고 4

### 그림 설명

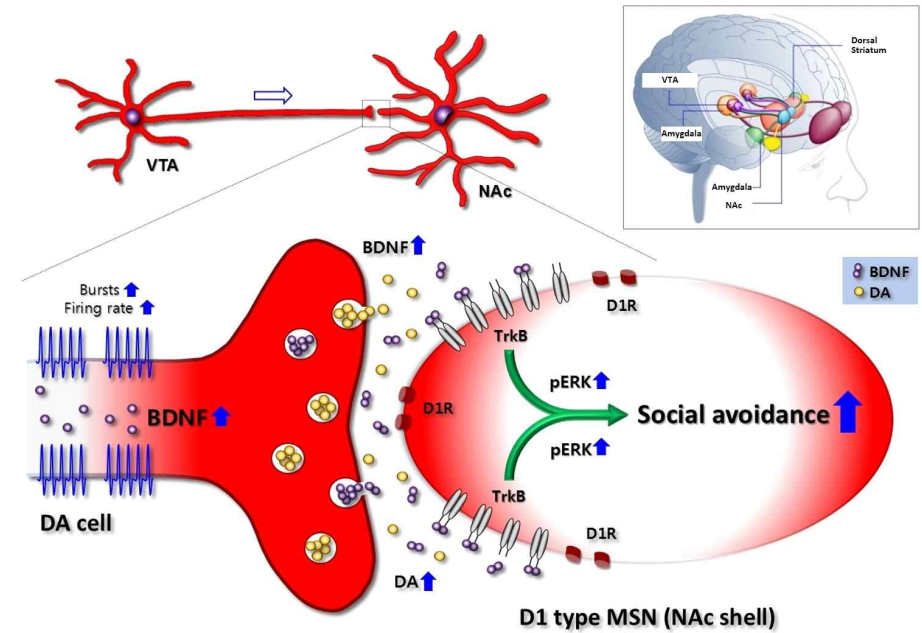


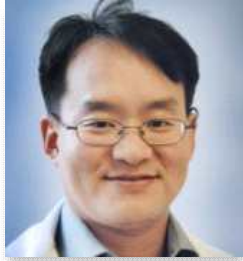
그림 2. 장기적 사회 패배 스트레스 모델에서, 우울증 행동은 중변연계 회로의 활성화에 따른 뇌유래신경성장인자의 분비와 관련되어 있으며, D1 유형의 도파민수용체를 발현하는 신경세포에서의 뇌유래신경성장인자 신호전달을 통해 매개된다.

## 참고 5

## KBRI 구자욱 박사 이력

### 1. 인적사항

- 소 속 : 한국뇌연구원 뇌질환연구부
- 전 화 : 053-980-8430
- 이 메 일 : jawook.koo@kbri.re.kr



### 2. 학력

- 1993 - 2000 : 서울대학교, 생명과학부, 학사.
- 2000 - 2002 : 서울대학교, 생명과학부, 석사.
- 2002 - 2008 : Yale University, 심리학과, Behavioral Neuroscience, 박사.

### 3. 경력사항

- 2008 - 2014 : Icahn School of Medicine at Mount Sinai, 신경과학과, 박사후 연수.
- 2015 - 현재 : 한국뇌연구원 뇌질환연구부 책임연구원.

### 4. 전문 분야 정보

- 행동 신경과학
- 분자 신경과학, 광유전학
- 우울증 및 중독 등 정서/인지 질환 원인규명