

1. 논문의 주요 내용

□ 논문명, 저자정보

논문명	Synaptic transmission and excitability during hypoxia with inflammation and reoxygenation in hippocampal CA1 neurons
저널명	Neuropharmacology
저자정보	양윤실(공동 제1저자, 한국뇌연구원), 손숙진(공동 제1저자, 한국뇌연구원), 최준호(한국뇌연구원), 라종철(교신저자, 한국뇌연구원)

□ 논문의 주요 내용

1. 연구의 필요성

- 저산소증과 신경염증은 병리학적 상황에서 같이 나타나나, 같이 발생했을 때 신경세포의 기능이 어떻게 변하는 지는 충분히 밝혀지지 않았다.
- 저산소증과 신경염증이 유발된 후, 재산소화가 될 때 재관류 손상이 나타나지만 정확한 원인과 치료방법은 많이 밝혀지지 않았다.

2. 연구 내용

- 연구팀은 저산소증과 신경염증이 유도될 때, 시냅스전달과 신경세포의 흥분성이 감소되며, 재산소화 시에는 과흥분성이 나타남을 확인하였다.
- 재산소화 시 과흥분성이 나타나는 것은 과분극상태에서 열리는 HCN통로의 증가와 관련되어 있음을 확인하였으며, 이 통로를 막았을 때 과흥분성이 억제되는 것을 확인했다.

3. 연구 성과 및 기대효과

- 저산소증과 신경염증이 유도될 때, 신경세포의 기능에 미치는 영향을 확인했다.
- 허혈성뇌졸중 발생, 저산소증 후 재관류 시 나타나는 뇌손상을 억제할 수 있는 치료용 약물 개발에 도움을 줄 수 있다.

2. 연구 결과 개요

1. 연구배경

- 충분한 산소 공급은 적절한 신경세포의 기능을 위해 필요하며, 허혈성 뇌졸중(Ischemic stroke) 등으로 인한 뇌의 산소공급 저하, 혈색소 부족, 세포내 산소 전달의 부전 등에 의해 저산소증이 나타날 수 있다. 저산소증이 나타나면 저산소증 자체에 의한 손상 뿐만아니라 재관류 손상 등에 의해 신경세포가 손상된다.
- 저산소증은 신경염증을 유발하여 병리적 상황에서 같이 나타나는 것으로 알려져 있지만, 저산소증과 신경염증이 함께 유발되었을 때 신경세포의 기능에 어떤 영향을 미치는 지 정확히 알려지지 않아 이에 대해 연구하는 것이 필요하다.
- 저산소증이 나타난 후 재관류 시 신경세포의 지나친 흥분에 의해 재관류 손상이 나타나지만, 원인에 대한 이해가 부족하고 따라서 이를 억제할 수 있는 치료제는 아직 개발되지 못했다. 이에 재관류 시 신경세포의 손상을 억제할 수 있는 치료제를 개발하기 위한 연구는 필수적이다.

2. 연구내용

- 저산소증에 취약하다고 알려진 해마(Hippocampal CA1 neuron)에 저산소화(8% O₂, 5% CO₂, 87% N₂)와 신경염증(Lipopolisaccharide 처리)을 유발하여 전기생리학적 실험을 통해 시냅스전달과 신경세포의 흥분성의 변화를 확인했다.
- 저산소증과 신경염증 유도 시, 후시냅스에서의 수용체 분포의 변화없이 전시냅스에서의 신경전달물질 방출의 효율성이 감소한다는 것을 확인했다.
- 신경세포의 흥분성은 저산소증과 신경염증 유도 시 감소하였으며, 재산소화 시 증가함을 확인했다. 재산소화 시 신경세포의 흥분성 증가는 흥분독성을 유도할 수 있으며, 이에 의해 재관류 손상이 나타날

가능성이 있다.

- 재산소화 시 나타나는 과흥분성은 I_h 이온통로의 증가와 같이 나타났으며, I_h 통로를 억제하는 약물(Zatebradine)을 처리했을 때 과흥분성이 억제되는 것을 확인했다. 이는 재관류 손상을 억제할 수 있는 치료용 약물로서의 I_h 통로 억제제의 가능성을 시사한다.

3. 연구 성과 및 기대효과

- 저산소증의 주원인 중 하나인 허혈성 뇌졸중은 산업화된 국가들에서 주요 사망원인 중의 하나이며, 심각한 장기적 뇌손상을 유발하는 것으로 잘 알려져 있어, 이의 분자적 기전에 대해 많은 연구가 진행된 바 있다.
- 하지만 뇌졸중의 약물 혹은 수술적 치료 등에 동반되는 뇌손상 즉 재관류 뇌손상의 원인이나 기전에 대해서는 상대적으로 연구가 부족한 현실이다.
- 본 연구팀에서는 허혈 후 재관류 중 과다한 신경세포의 흥분을 일으키는 원인이 되는 이온채널을 동정해내고, 해당 이온채널의 길항제를 사용하면 재관류 중 과다한 신경세포의 흥분을 억제할 수 있다는 것을 발견하였다.
- 발견된 이온채널의 길항제를 재관류 뇌손상 억제 약물로 국내 특허에 출원한 바 있다.

3. 용어 설명

1. 신경세포(Neuron)

- 신경계를 구성하는 기본단위인 세포로, 세포체(Soma)와 축삭(Axon) 및 수상돌기(Dendrite)로 구성되어 있음.

2. 저산소증(Hypoxia)

- 조직에 산소 공급이 충분히 되지 않는 상태를 말함. 뇌에서 저산소증이 나타날 경우 신경세포가 수분 내 세포사멸을 시작하며, 정상적인 뇌 기능에 영향을 줌.

3. 신경염증(Neuroinflammation)

- 염증이란 조직의 손상에 대한 면역 반응으로, 신경염증은 뇌전증·알츠하이머병·파킨슨병 등의 많은 신경질환에서 흔하게 나타나는 현상 중 하나임. 저산소증 상황에서도 신경염증 반응이 나타나는 것으로 알려져 있음.

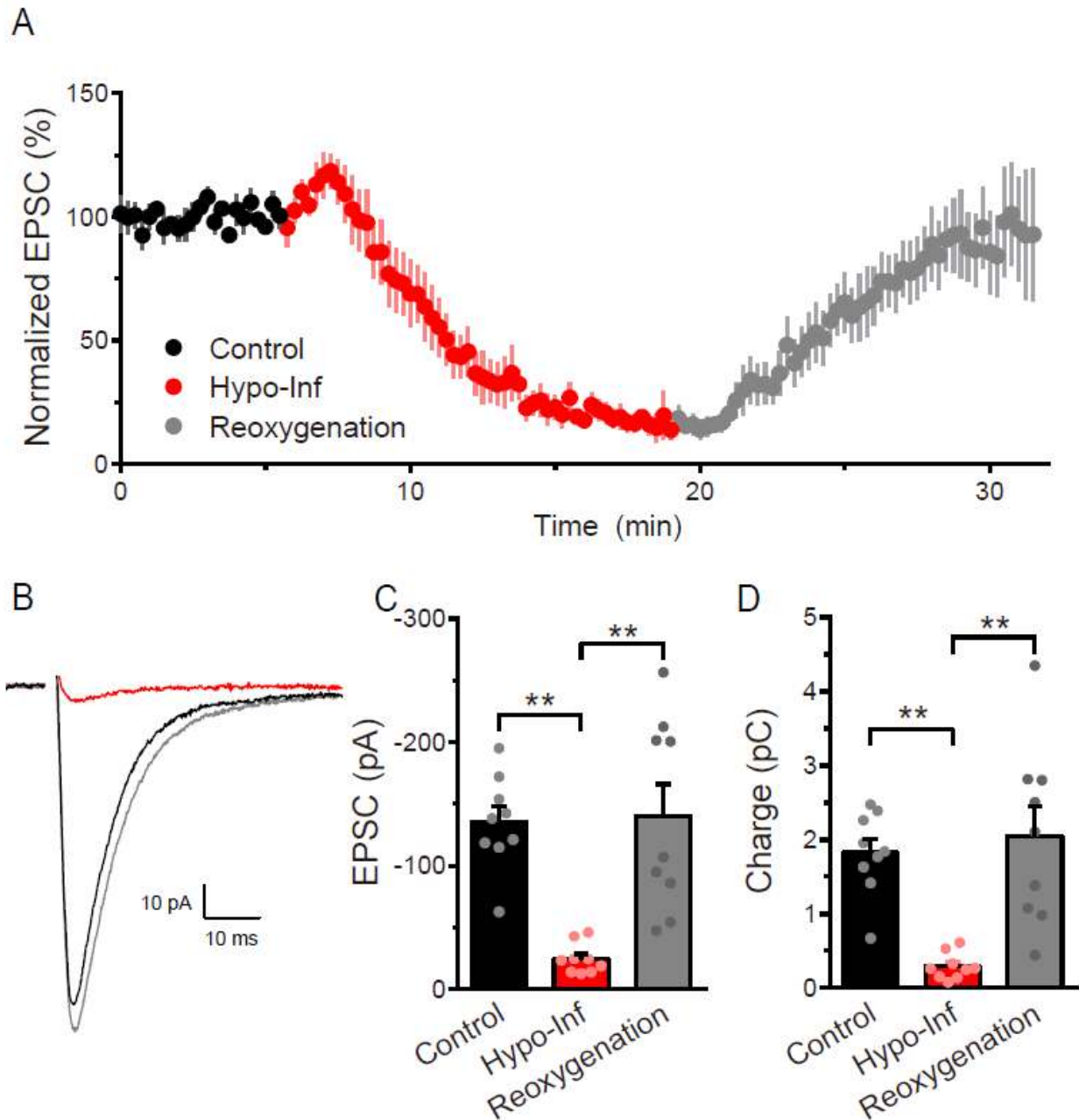
4. 시냅스전달(Synaptic transmission)

- 신경세포와 신경세포간의 신호전달 방법. 전시냅스(Presynapse)에서의 신경전달물질(Neurotransmitter)의 방출과 후시냅스(Postsynapse)에서의 신경전달물질 수용체의 분포 등에 의해 결정됨.

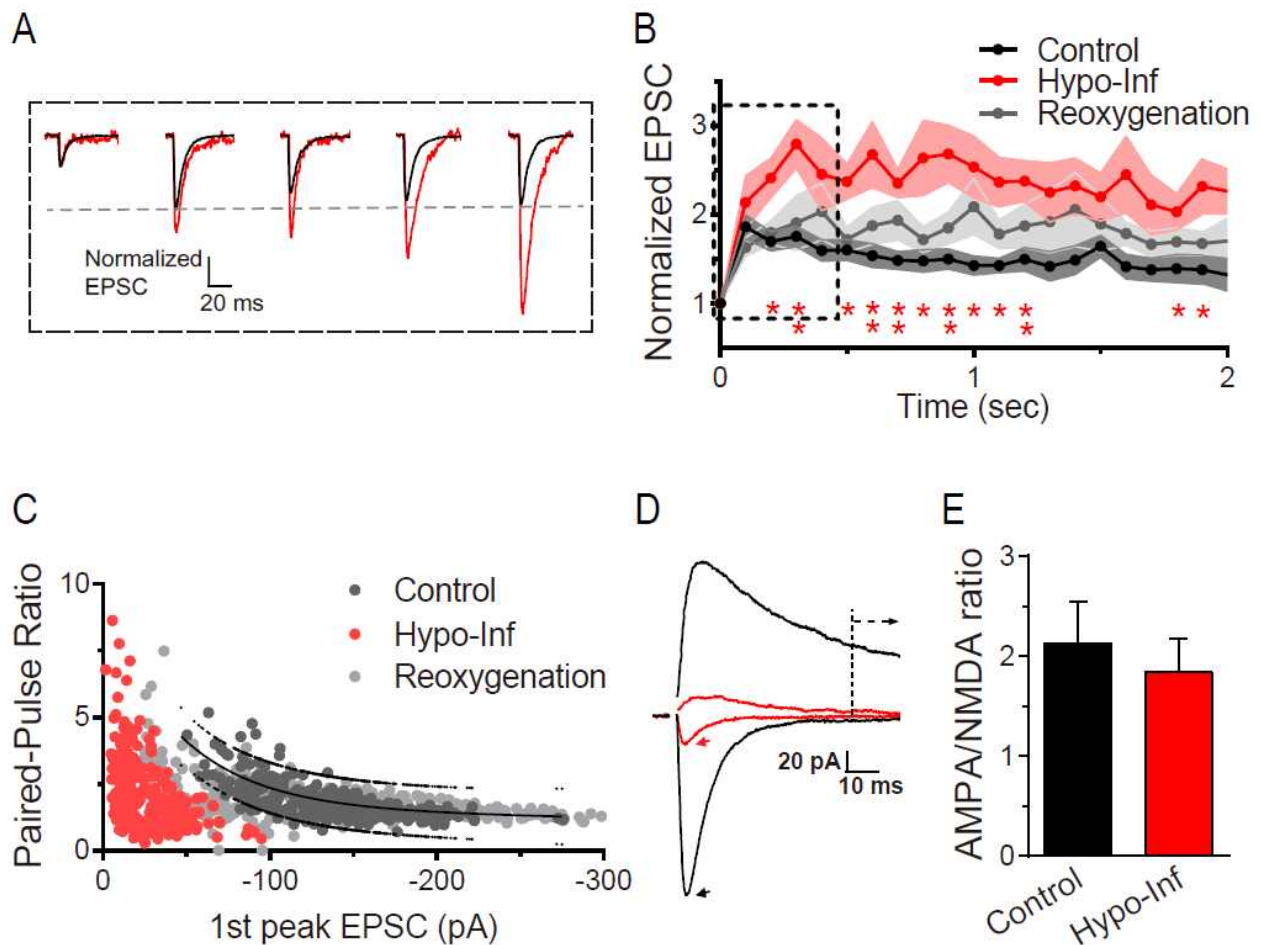
5. 신경세포 흥분성(Neuronal excitability)

- 신경세포가 활동전위(Action potential)을 발화할 수 있는 능력을 말함. 전압의 준성 나트륨·칼륨 통로 등의 이온 통로에 의해 결정됨.

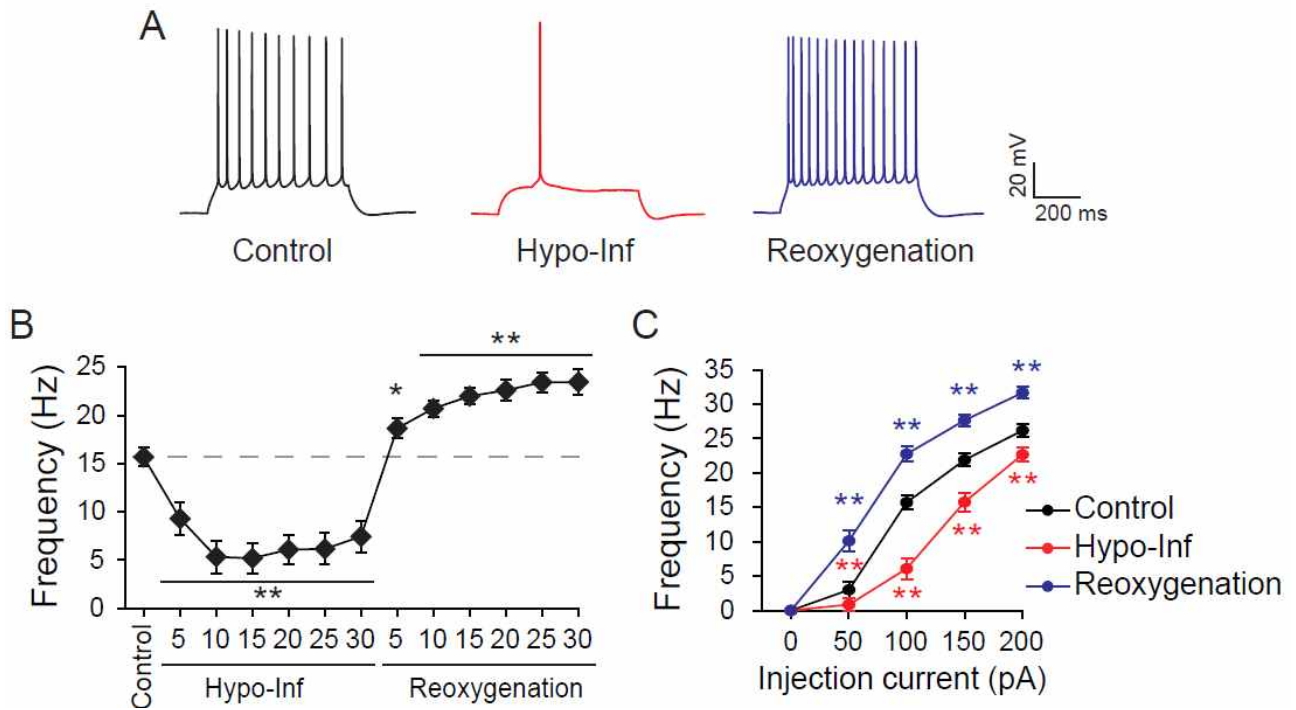
4. 그림 설명



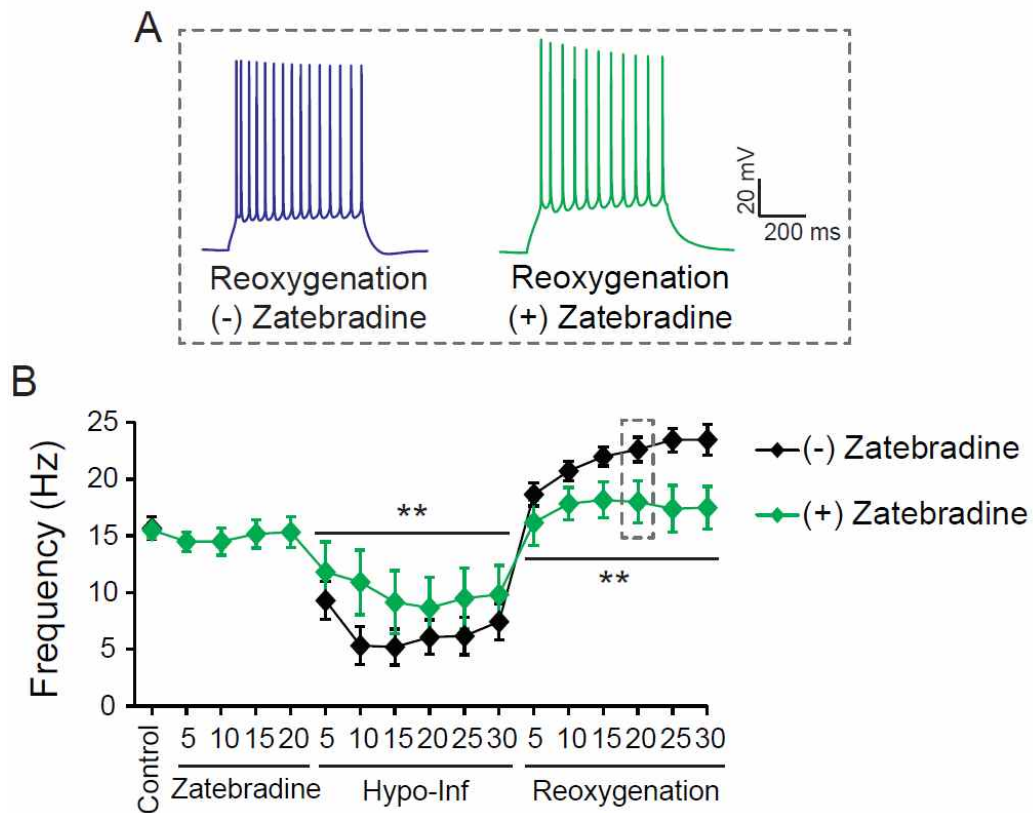
[그림 1] 저산소증과 신경염증 유도에 의한 시냅스전달의 감소. 해마의 신경세포에 저산소증과 신경염증을 유도했을 때 흥분성 후시냅스 전류(Excitatory postsynaptic current, EPSC)가 감소했으며, 재산소화를 했을 때 원상 복귀되는 것을 확인할 수 있다. (A) 저산소증과 신경염증 유도과 재산소화에 흥분성 후시냅스 전류의 변화. (B) 흥분성 후시냅스 전류의 예. (C와 D) 흥분성 후시냅스 전류의 크기와 전하량.



[그림 2] 저산소증과 염증의 유도에 의한 전시냅스와 후시냅스의 변화. 저산소증과 염증을 유도했을 때, 전시냅스에서의 신경전달물질 방출의 효율성이 떨어지며, 후시냅스의 수용체 분포에는 영향을 주지 않는다. (A와 B) 첫 번째 흥분성 후시냅스 전류로 표준화시킨 흥분성 후시냅스 전류. (C) 첫 번째와 두 번째 흥분성 후시냅스 전류의 비율과 첫 번째 흥분성 후시냅스 전류의 상관관계. (D와 E) 후시냅스에 존재하는 AMPA 수용체와 NMDA 수용체의 비율.



[그림 3] 신경세포의 흥분성에 저산소증과 신경염증이 미치는 영향. 저산소증과 신경염증에 의해 활동전위 빈도가 감소하며, 재산소화를 유도했을 때에는 활동전위의 빈도가 증가하는 것을 확인했다. (A) 저산소증-신경염증 유도 시와 재산소화 시 활동전위의 변화를 보여주는 예. (B) 저산소증-신경염증 유도 시와 재산소화 시 시간에 따른 활동전위 빈도의 변화. (C) 주입하는 전류에 따른 활동전위 빈도의 변화.



[그림 4] I_h 통로 억제제인 Zatebradine에 의한 재산소화의 과흥분성 억제. 재산소화에 의해 나타나는 신경세포의 활동전위 빈도 증가는 I_h 통로 억제제인 Zatebradine을 처리했을 때 감소된다. (A) 재산소화 시 Zatebradine이 활동전위의 변화를 보여주는 예. (B) Zatebradine 처리 시, 저산소증-신경염증 유도 후 재산소화에 의한 활동전위 빈도의 변화.

5. 연구자 라종철 책임연구원(교신저자) 이력사항

1. 인적사항



- 소속 : 한국뇌연구원 뇌신경망연구부
- 전화 : 053-980-8350
- e-mail : jcrah@kbri.re.kr
- 연구실 홈페이지 : <http://joncrah.wixsite.com/neurophys>

2. 학력 및 경력사항

- 2014 ~ 현재 한국뇌연구원 신경생리학연구실 Lab Head
- 2012 ~ 2014 HHMI 자넬리아연구소 Research Specialist
- 2005 ~ 2012 미국국립보건원 Research Fellow
- 2005 독일 막스플랑크 연구소/괴팅겐대학교 박사

3. 전문 연구분야

- 신경세포간 흥분전달 및 가소성
- 단기기억의 생리학적 기전연구를 위한 대뇌피질 신경회로 분석