

보도시점 2023.10.31.(화) 배포 2023.10.31.(화), 08:30

생애초기 양육결핍에 의한 스트레스 극복 기전 찾았다

- 한국뇌연구원 김정연 박사팀, 국제학술지 ‘스트레스 신경생물학’ 발표
- 양육결핍 동물모델에서 외측고삐핵의 시냅스 외 영역 방어기전 확인
- 스트레스 취약 동물의 뇌에서 스트레스 호르몬 수용체 증가 발견
- 향후 새로운 우울증 치료제 개발 활용 기대

영·유아는 부모에게서 적절한 보살핌을 받지 못할 경우, 극심한 스트레스에 노출되며, 성장과정에서 우울증 같은 스트레스 관련 정신질환에 걸리기 쉽다. 영·유아기 양육결핍에 의한 뇌기능 손상 연구에서 최근 시상상부에 위치한 외측 고삐핵 영역의 중요성이 대두되고 있으나, 아직 정확한 기능은 밝혀지지 않았다.

한국뇌연구원(원장 서판길)은 정서·인지질환 연구그룹의 김정연 박사 연구팀이 동물모델에서 모성 분리 스트레스에 대한 취약도가 개체별로 다르며, 스트레스 취약 정도에 따라 뇌의 고삐핵 영역에서 NMDA 수용체와 스트레스 호르몬 수용체인 미네랄코르티코이드 수용체에 의해 신경세포가 다르게 제어될 수 있음을 규명했다고 31일 밝혔다.

연구팀은 생애 초기에 양육 결핍 스트레스에 노출된 쥐가 청소년기에 보이는 우울증 행동을 조사하고, 스트레스에 취약한 그룹과 잘 견디는(둔감한) 그룹으로 나누는 것을 발견하였다. 각 그룹의 뇌를 전기생리학 기법을 통해 분석한 결과, 정상쥐나 둔감한 쥐와 달리 스트레스에 취약한 쥐는 뇌의 외측 고삐핵에서 신경세포의 연결부위인 시냅스의 반응이 과도하게 증가했으며, 시냅스 가소성도 손상되었다. 이는 생애 초기 스트레스에 의해 과활성한 고삐핵이 이후 스트레스 취약 여부에 중요함을 시사한다.

또한 연구팀은 스트레스에 취약한 쥐의 외측 고삐핵에서 미네랄코르티코이드 수용체와 NMDA 수용체가 증가하고, 글루탐산 수송체인 GLT-1가 감소한 것도 발견하였다. 연구팀이 약물을 처리하여 고삐핵 시냅스 외부 영역의 NMDA 수용체를 활성화하자, 스트레스에 취약한 쥐는 고삐핵 활

성을 낮출 수 있는 시냅스 외부영역의 장기약화 현상이 정상쥐보다 더 많이 유도되었다.

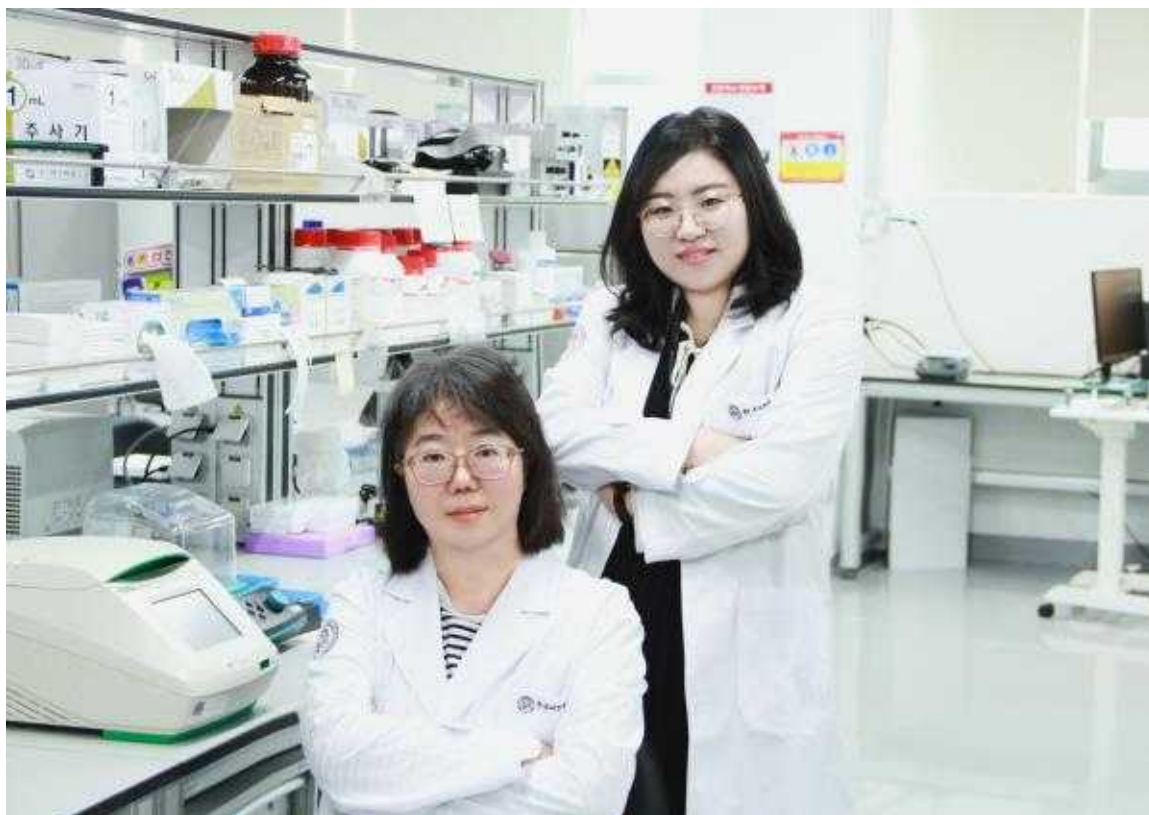
스트레스에 의한 시냅스 변화가 기존에 알려진 글루코코르티코이드 수용체를 통한 것이 아니라 고삐핵에서는 미네랄코르티코이드 수용체를 통해 시냅스 약화 손상을 일으킬 가능성도 연구팀은 함께 제시했다.

김정연 박사는 “외측 고삐핵 내 시냅스 외부 영역의 세포 조절 기전은 스트레스 취약 정도를 진단하는 새로운 지표로 활용할 수 있을 것”이라며, “시냅스 외부 영역에서 NMDA 수용체 활성을 유도해 고삐핵 영역의 과활성을 억제하는 등 새로운 기전의 항우울제 개발에도 도움이 될 것”이라고 말했다.

이번 연구는 한국뇌연구원 강미선 박사후 연수연구원이 제1저자로 참여했으며, 국제학술지 ‘스트레스 신경생물학 (Neurobiology of Stress) (IF:7.142)’ 최신호에 게재되었다.

- * (논문명) 외측 고삐핵에서 미네랄코르티코이드 수용체와 시냅스 외 NMDA 수용체는 생애 초기 단계의 모체 분리 동물모델의 스트레스 취약성에 관여한다 (원제: The mineralocorticoid receptor and extra-synaptic NMDA receptor in the lateral habenula involve in the vulnerability to early life stress in the maternal separation model)
- * (저자) **강미선(제1저자)**, 정준모, 노지현(공동교신), **김정연(교신저자)**

담당 부서	정서·인지질환 연구그룹	담당자	책임연구원 김정연 (053-980-8311)
-------	--------------	-----	--------------------------



▲ (좌) 김정연 책임연구원, (우) 강미선 박사후 연수연구원

1. 연구의 주요 내용

□ 논문명, 저자정보

논문명	The mineralocorticoid receptor and extra-synaptic NMDA receptor in the lateral habenula involve in the vulnerability to early life stress in the maternal separation model
저널명	Neurobiology of Stress
저자정보	강미선(제1저자), 정준모, 노지현(교신저자), 김정연(교신저자)*

□ 논문의 주요 내용

1. 연구 배경

- 시상상부(Epithalamus)에 위치하고 있는 뇌영역으로 알려진 외측 고삐핵(lateral habenula, LHb)는 복측피개부 및 흑질부를 포함한 모노아민 시스템(monoamine system)을 제어함으로써 세로토닌(serotonin)과 도파민(dopamine) 분비를 조절하는 핵심적인 뇌 영역으로 행동 및 감정 변화를 조절하는 데 중추적인 역할을 하는 것으로 알려져 있습니다.
- 이와 관련하여 외측 고삐핵 영역은 스트레스, 파킨슨병, 알츠하이머병 등과 같은 정서 인지 질환에 밀접한 관련이 있고, 특히나 우울증의 잠재적인 치료 타겟으로 주목받고 있습니다.
- 최근 연구들에 따르면, 급성 및 만성적 스트레스 노출이 외측 고삐핵 신경세포 과활성을 초래하고, 신경세포 활성의 제어가 항우울 효과를 기대할 수 있다는 결과를 지속적으로 보고되기도 했습니다.
- 본 연구자는 선행 연구에서 급성 스트레스 노출에 의한 시냅스 및 시냅스 외 영역에서의 조절 메커니즘을 보고한바 있습니다. 그러나 초기 스트레스에 대한 스트레스 취약성과 회복성 사이에서 외측고삐핵 시냅스 기능이 어떻게 달라지는지는 아직 밝혀지지 않았습니다.
- 본 연구팀은 모성 분리 스트레스 동물모델을 사용하여 만성적 스트레스 노출에 따른 스트레스 회복성과 취약성을 보이는 두 그룹으로 분류하고 스트레스 취약 정도에 따른 외측고삐핵 영역에서 시냅스 조절 기전을 규명하였습니다.

2. 연구 내용

- 본 연구팀은 모성 분리 스트레스(생후3일부터 17일까지 하루 4시간씩 15일간 반복적인 모체 분리 스트레스 수행)와 같은 초기 만성적 스트레스 노출은 청소년기에 이르러 개체마다 스트레스 취약 정도가 다를 수 있음을 행동학적 분석을 통해 확인하였습니다.
- 그리고 스트레스 회복성 및 취약성을 보이는 두 그룹 모두에서 시냅스 장기 억제(long-term depression, LTD) 기전은 손상되어 있으나, 시냅스 외 영역의 장기 억제 기전은 오히려 강화되어 있음을 전기생리학적 분석을 통해 규명하였습니다.
- 그리고 이러한 시냅스 외 영역의 조절 메커니즘은 외측고삐핵에서 잠재적 항우울제로 주목받고 있는 케타민(ketamine)에 의해 억제됨을 확인하였습니다.
- 스트레스 상황에서의 시냅스 변화를 모방하기 위해 스트레스 호르몬인 코르티코스테론(corticosterone)을 정상쥐 고삐핵에 투여한 결과, 미네랄코르티코이드 수용체(mineralocorticoid receptor, MR)의 활성화를 통해 시냅스 장기억제 기전이 손상되는 것으로 나타났습니다.

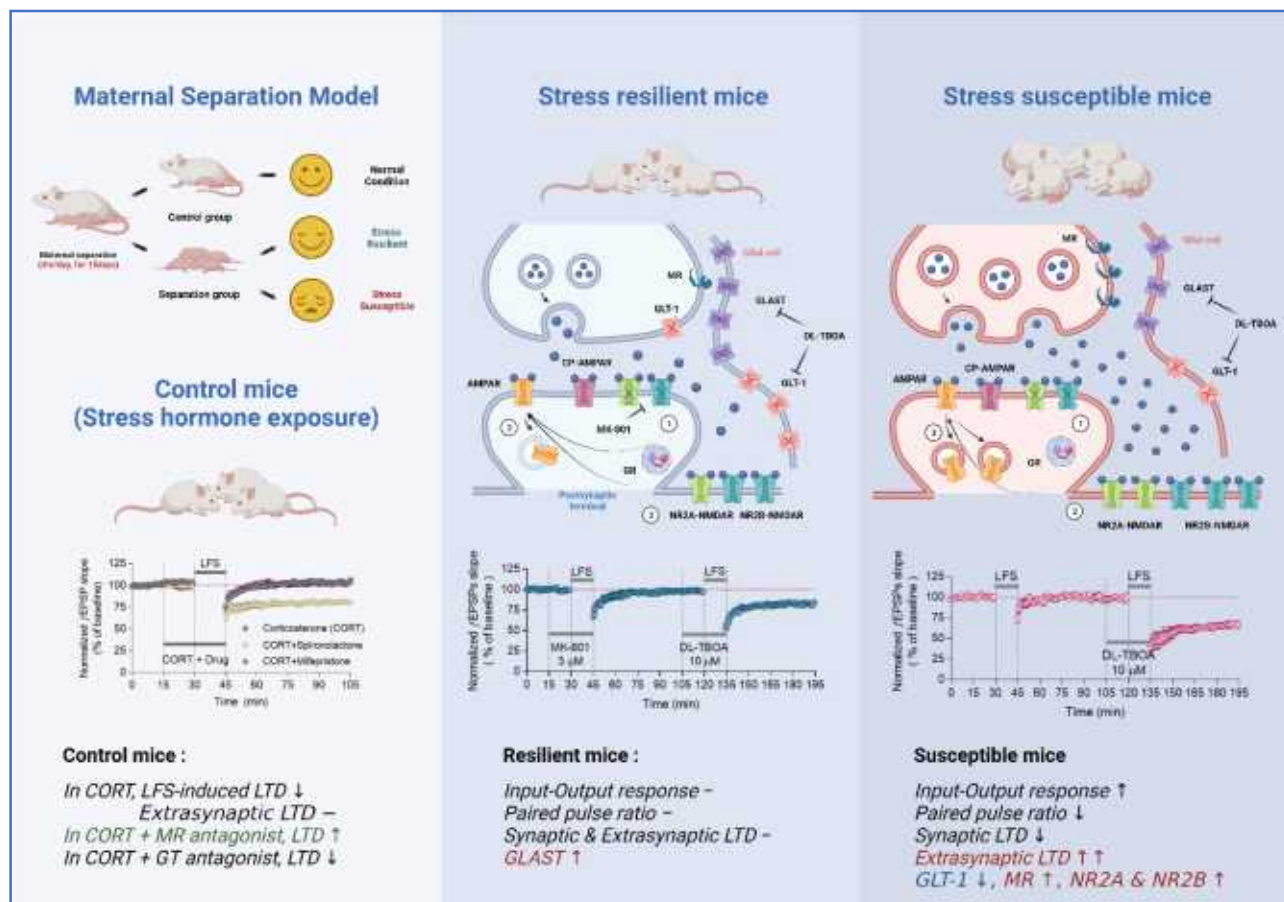
- 실제로 감수성 그룹에서 MR mRNA의 상향 조절이 관찰되었습니다. 이어서 LHb에서 NR2A와 NR2B 하위 유닛이 모두 상향 조절되었습니다. 이러한 결과는 LHb의 MR 및 시냅스 외 NMDA 수용체가 스트레스에 대한 민감성에 결정적으로 관여한다는 것을 나타냅니다. 또한, 우리의 연구 결과는 스트레스 관련 증상을 완화하기 위한 잠재적인 표적을 제안합니다.

3. 연구 성과 및 기대효과

- 본 연구팀은 영유아기에서의 만성적 스트레스의 노출이 청소년기에 이르렀을 때, 개체별 스트레스의 취약 정도가 다름을 행동학적 분석을 통해 규명하고, 외측고삐핵 시냅스 외 영역에 존재하는 시냅스 억제 조절기전은 시냅스 취약성을 매개하고 있음을 확인하였습니다.
- 이러한 외측 고삐핵 영역 내 세포외 조절 기전은 스트레스 취약 정도를 진단하는 새로운 지표로 활용이 가능할 뿐 아니라, 오히려 스트레스에 대한 손상받지 않고 남아있는 세포적 방어 기전이 항우울제로 주목받고 있는 케타민에 의해 손상받을 수 있음을 전기생리학적 결과로 제시하였습니다. 이는 케타민 항우울제의 잠재적 부작용을 이해할 수 있는 기저 메커니즘으로 제안할 수 있을 것입니다.
- 뿐만 아니라, 본 연구팀은 실제 스트레스에 노출될 때 분비되는 스트레스 호르몬이 작용이 기존에 알려진 글루코코르티코이드 수용체가 아닌 미네랄로코르티코이드 수용체의 활성화를 매개로 이루어 진다는 사실을 확인, 스트레스 작용에 의한 시냅스 가소성 기전의 변화를 이해하는데 새로운 분자적 타깃을 제시하였습니다.

2. 연구내용 그림 설명

Graphical abstract



3. 연구자 이력사항 [책임연구원 김정연]

1. 인적사항

- 이 름 : 김정연
- 소 속 : 한국뇌연구원 정서·인지질환 연구그룹
- 전 화 : 010-2517-9130
- E - mail : jykim@kbri.re.kr
- Homepage : <https://sites.google.com/view/social-brain?pli=1>

2. 학력 및 경력사항

- 2023 년 ~ 한국뇌연구원 정서 인지질환 연구그룹 연구책임자
한국뇌연구원 정서 인지질환 연구그룹 책임연구원
- 2017 - 2023 년 한국뇌연구원 정서 인지질환 연구그룹 선임연구원
- 2003 ~ 2008 년 서울대학교 생명과학과 이학박사

3. 전문 연구분야

- 정서 인지관련 질환동물 모델에서의 인비보 뉴로모듈레이션
- 전기생리학 기법을 활용한 해마, 고삐핵 및 편도체에서의 시냅스 활성화 및 시냅스 가소성 기전 연구

3. 연구자 이력사항 [박사후연수연구원 강미선]

1. 인적사항

- 이 름 : 강미선
- 소 속 : 한국뇌연구원 정서·인지질환 연구그룹
- 전 화 : 010-8713-8139
- E - mail : miseon87@kbri.re.kr

2. 학력 및 경력사항

- 2019.09. ~ 한국뇌연구원 정서·인지질환 연구그룹 박사후연수연구원
- 2010.09. ~ 2018. 08. 이화여자대학교 뇌인지과학과 이학박사

3. 전문 연구분야

- 우울증 동물모델의 행동학적, 조직면역학적 분석
- 전기생리학 기법을 활용한 고빠핵 내 시냅스 가소성 조절