한국뇌연구원 Korea Brain Research Institute | 보도자료 | 다시 대한민국! 새로운 국민의 나라

보도시점 배포 즉시 배포 2024.3.14.(목), 08:30

초기 알츠하이머, 오믹스-AI 기술로 찾는다

- 한국뇌연구원 윤종혁 박사팀, 78% 정확도의 진단 바이오마커 개발
- 국제특허 출원, 국제학술지 Aging Cell 최신호에도 발표

한국뇌연구원은 퇴행성뇌질환 연구그룹 윤종혁 책임연구원 연구팀이 오믹스*-AI 통합 연구를 통해 초기 알츠하이머병을 진단하기 위한 새로운 바이오마커를 발굴했다고 14일 밝혔다.

*오믹스 : 유전체, 단백체 등 생체분자의 구조와 기능을 통합적으로 밝혀내는 연구

알츠하이머병은 우리나라 치매 환자의 60% 이상이 앓고 있지만, 치료 효과가 초기 단계에 국한되어 있어 조기진단이 매우 중요하다. 그러나 알츠하이머병 진단에 활용되는 임상검사나 뇌영상 방법은 중기 또는 후기 단계에 효과적이며, 초기 진단 기술은 미흡한 상태이다.

윤종혁 박사 연구팀은 뇌연구에 특화된 단백체 분석기술을 이용하여 알츠하이머병에 관련된 다중단백체 정보를 확보한 뒤 인공지능(AI) 기술을 이용하여 초기 알츠하이머병의 새로운 신호모듈 발굴과 조기진단을 위한 조합 바이오마커를 새롭게 개발하였다.

연구팀은 먼저 초기 알츠하이머병의 병리기전을 알아내기 위해 독자 구축한 타겟 발굴 데이터마이닝 플랫폼 기술을 활용하여, 3개월과 6개월 된 알츠하이머 모델 생쥐의 해마, 대뇌 피질, 혈장 세포 밖 소포체의 단백체 정보를 분석하였다. 알츠하이머병 병리가 진행될수록 모델 생쥐의 해마와 대뇌 피질에서 포스파티딜이노시톨 3-키나제/단백질 키나제B 효소의 신호모듈을 포함한 특정 단백체 정보가 크게 변화하는 것을 관찰하였다.

또한, 연구팀은 다중단백체 정보에서 잠재적 바이오마커 후보군을 발굴

하여 초기 알츠하이머병의 진단 가능성을 확인하였다. 치매선별검사(MMSE)를 통해 60세 이상 정상-초기-만기 알츠하이머병 환자 125명을 찾아낸 뒤, 이들의 혈장세포밖 소포체에 대해 잠재적 바이오마커 후보군을 검증하였더니, 12개의 바이오마커가 효과가 있음을 확인하였다.

이렇게 찾아낸 다중단백체 정보와 바이오마커에 대해 인지과학 연구그룹 이찬희 박사 연구팀은 인공지능(AI) 머신러닝 기법 중 하나인 서포트벡터 머신(SVM) 분석기술을 활용해 최적의 바이오마커 조합(Combinational biomarkers)을 발굴하였다. 뇌연구원이 찾아낸 조합 바이오마커는 정상군과 초기 알츠하이머병 환자군을 78%의 높은 정확도로 구분할 수 있는 것으로 나타났다.

연구팀은 발굴한 알츠하이머병 조기 진단 바이오마커에 대해 국제(PCT) 특허를 출원했다.

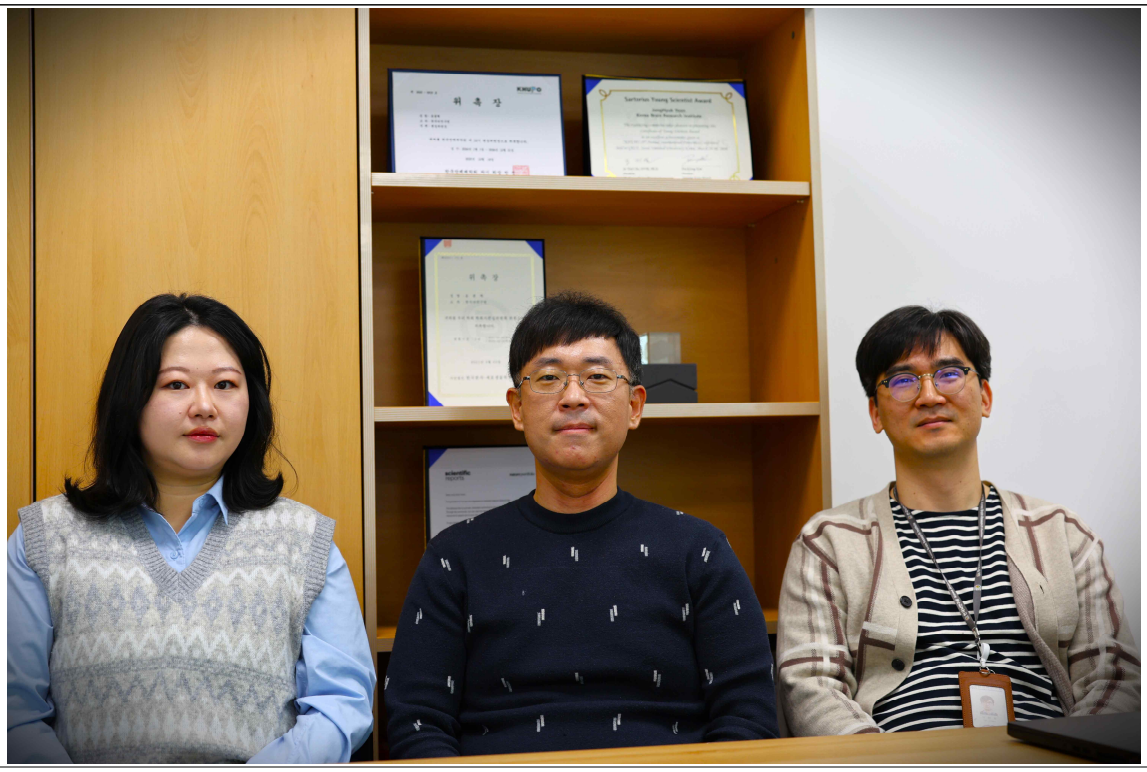
윤종혁 책임연구원은 “앞으로 오믹스 정보와 AI 기술을 활용해 뇌질환에 대한 새로운 진단 및 치료 기술을 개발하는 방법이 활발하게 사용될 것으로 기대”한다며, “향후 알츠하이머병 조기 진단 바이오마커 실용화 및 산업화 연구에 집중할 것”이라고 했다 .

이번 연구에는 한국뇌연구원 이슬아 박사후 연수연구원이 제1저자, 이찬희 박사가 공동 저자로 참여했으며, 국제학술지 ‘에이징 셀(Aging Cell, IF:7.8)’ 최신호에 게재되었다.

* (논문명) 다중 단백체-인공지능 통합 연구를 통한 초기 알츠하이머병 바이오마커 발굴 (Multi-proteomic analyses of 5xFAD mice reveal new molecular signatures of early-stage Alzheimer’s disease)
* (저자) **이슬아(제1저자),** 장국인(제2저자), **이하경(공동저자), 조연숙(공동저자), 권다영(공동저자), 박근아(공동저자), 배성원(공동저자), 권양우(공동저자),** 장진혁(공동저자), 오용석(공동저자), 이찬희(공동저자), **윤종혁(교신저자)**

담당 부서	퇴행성 뇌질환 연구그룹	담당자	책임연구원 윤종혁 (053-980-8341)

붙임 | **공동 연구팀 사진**



▲ (좌측부터) 이슬아 박사후 연수연구원, 윤종혁 책임연구원, 이찬희 선임연구원

1. 연구의 주요 내용

□ 논문명, 저자정보

논문명	Multi-proteomic analyses of 5xFAD mice reveal new molecular signatures of early-stage Alzheimer's disease
저널명	**Aging Cell**
저자정보	**이슬아(제1저자)**, 장국인(제2저자), **이하경(공동저자)**, **조연숙(공동저자)**, **권다영(공동저자)**, **박근아(공동저자)**, **배성원(공동저자)**, **권양우(공동저자)**, 장진혁(공동저자), 오용석(공동저자), 이찬희(공동저자), **윤종혁(교신저자)**

□ 논문의 주요 내용

1. 연구 배경

○ 알츠하이머병(Alzheimer's disease)은 비가역적 진행성 신경병증으로 전체 치매환자의 60~80%를 차지합니다. 알츠하이머병 치료에는 콜린에스테라제 억제제, NMDA 수용체 길항제, 항아밀로이드 항체 제제 등이 처방되지만, 치료 효과가 초기 단계에 국한되어 있기 때문에 조기 진단이 매우 중요합니다.

○ 현재의 알츠하이머병 진단은 MSE 등의 임상 검사나 아밀로이드 PET 등의 뇌영상 방법이 활용되고 있으나, 이들은 알츠하이머병 발달의 중기 또는 후기 단계 진단에 용이합니다. 그러므로 알츠하이머병의 초기 진단을 할 수 있는 효율적인 방법은 미흡한 상태입니다.

○ 본 연구에서는 뇌연구에 특화된 단백체 분석기술을 이용하여 다중단백체 정보를 확보하고 AI(Machine learning) 기술을 이용하여 초기 알츠하이머병의 새로운 신호모듈(signal modules) 발굴과 조기 진단을 위한 조합 바이오마커를 새롭게 제시하고자 하였습니다.

2. 연구 내용

○ 본 연구에서는 뇌 단백체 분석기술을 이용하여, 3개월과 6개월 된 5xFAD 생쥐의 해마, 대뇌 피질, 혈장 세포밖 소포체의 단백체 정보를 분석하였습니다.

○ 초기 알츠하이머병의 병리 기전을 탐색하기 위해, 독자 구축한 타겟 발굴 데이터마이닝 플랫폼 기술로 단백체 정보를 분석하였습니다. 알츠하이머병 병리가 진행될수록 5xFAD 생쥐의 해마와 대뇌 피질에서 포스파티딜이노시톨 3-키나제/단백질 키나제 B (PI3K/Akt) 신호모듈을 포함한 특정 단백체 정보가 크게 변화하는 특징이 있음을 확인하였습니다.

○ 또한, 다중 단백체 정보에서 잠재적 바이오마커 후보군을 발굴하여 초기 알츠하이머병의 진단 가능성을 확인하였습니다. MMSE(Mini-Mental State Examination, 간이정신상태검사)로 구분된 총 125명의 정상-초기-만기 알츠하이머병 환자들의 혈장 세포밖 소포체에 대해, 잠재적 바이오마커 후보군을 검증하여 총 12개 바이오마커가 정상군 대비 초기 알츠하이머병 환자군에서 유의미한 변화가 있음을 확인하였습니다.

○ 최적의 조기 진단 바이오마커를 찾기 위해, 한국뇌연구원 이찬희 박사팀과 공동연구를 진행하였습니다. 확보한 다중 단백체 정보를 AI(Machine learning) 분석기술과 통합 분석하여 최적의 조합 바이오마커를 발굴하였고, 이 조합 바이오마커는 정상군과 초기 알츠하이머병 환자군을 78.5%의 정확도로 구분할 수 있었습니다.

3. 연구 성과 및 기대효과

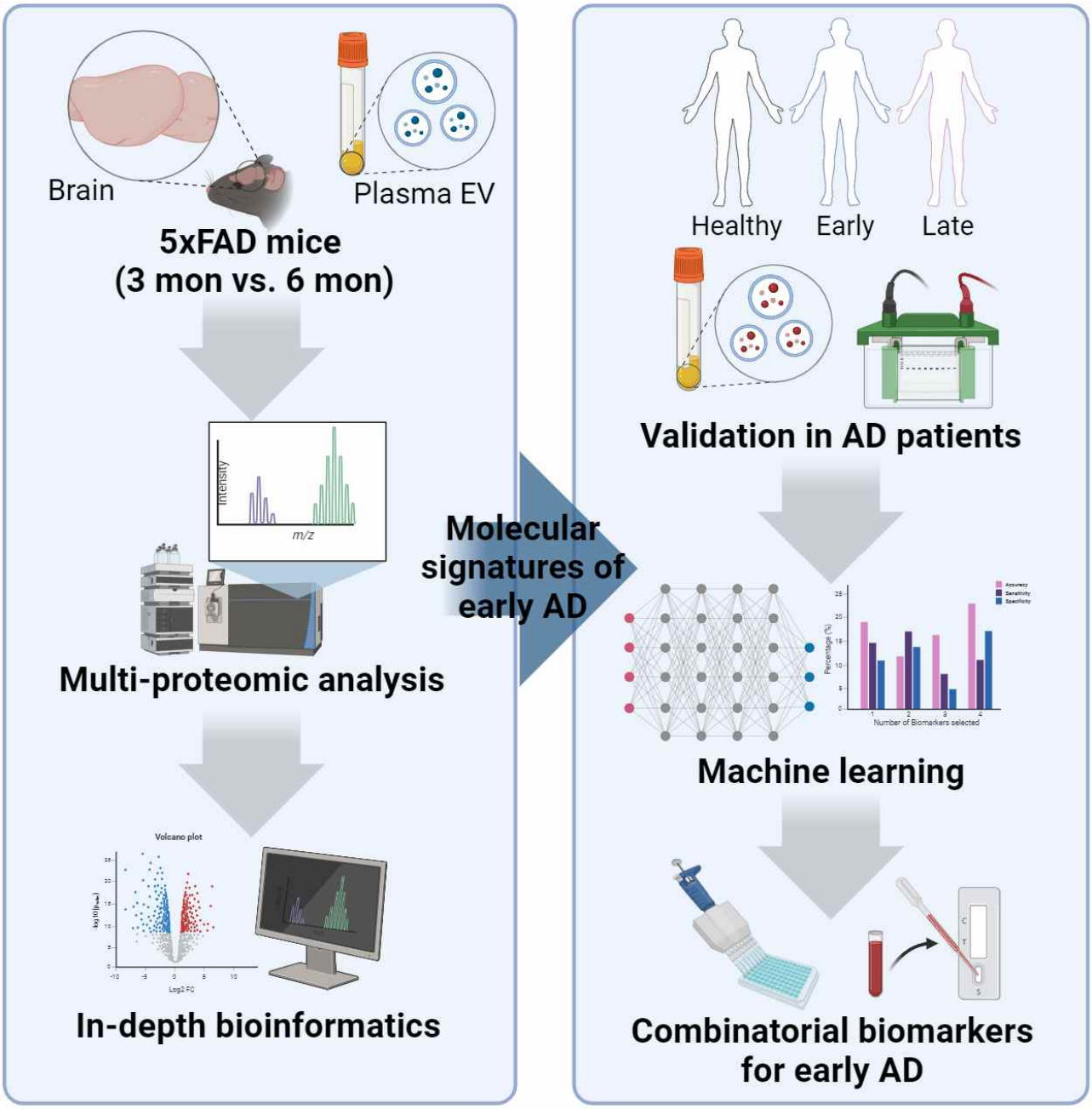
○ 조기 진단 및 치료가 필수적인 알츠하이머병의 병리 초기 신호 모듈과 바이오마커를 새롭게 발굴하여, 새로운 진단 및 치료 타겟을 제시하였습니다.

○ 기술적인 면에서는 오믹스 정보와 AI 기술을 통합 분석하여 새로운 정보를 얻는 연구 방법론을 새롭게 제시하였습니다.

○ 조기 진단 조합 바이오마커 발굴은 환자 코호트 선정에 있어, 연령 제한(60세 이상)과 MMSE 점수 이외에 다른 제한이 없는 다양한 환자들의 인체 유래물을 대상으로 얻은 결과로, 임상 시험시 성공률이 상대적으로 높다고 판단되어, 향후 진단 기술 개발에 즉시 활용될 수 있을 것으로 기대됩니다.

○ 조기 진단 조합 바이오마커는 현재 알츠하이머병 조기 진단 기술로 국제(PCT)특허와 한국특허 출원 완료하였고, 기술이전을 타진하고 있습니다.

2. 연구내용 그림 설명


Brain
Plasma EV
5xFAD mice
(3 mon vs. 6 mon)
Intensity
m/z
Multi-proteomic analysis
In-depth bioinformatics
Volcano plot
Molecular signatures of early AD
Healthy
Early
Late
Validation in AD patients
Machine learning
Combinatorial biomarkers for early AD

3. 연구자 이력사항

1. 인적사항

○ 이　　름 : 윤종혁
○ 소　　속 : 한국뇌연구원 퇴행성 뇌질환 연구그룹
○ 전　　화 : 053-980-8341
○ E - mail : jhyoon@kbri.re.kr
○ Homepage : https://sites.google.com/view/yoons-team/home

2. 학력 및 경력사항

○ 2019년~현재: 한국뇌연구원 퇴행성 뇌질환 연구그룹장
○ 2016년~현재: 한국뇌연구원 선임연구원, 책임연구원
○ 2014~2016년: 목암연구소 선임연구원
○ 2012년: 포스텍 생명과학과 박사 졸업

○ 2020~현재: 한국단백체학회(KHUPO) 편집위원장
○ 2022~2023년: 세계단백체학회(HUPO) LOC 편집위원장
○ 2019~2023년: 세포신호전달연구회(STA) 사무총장

○ 2023~현재: *Scientific Reports* 편집위원
○ 2021~현재: *Molecules and Cells* 편집위원

3. 전문 연구분야

○ 오믹스
○ 퇴행성 뇌질환
○ 신호전달