



뇌, 전해주고 싶은 이야기

한국과학기술연구원 뇌과학연구소

이 책은 한국과학기술연구원 뇌과학연구소 연구자들의
연구성과와 연구자로서 삶을 담은 이야기 모음입니다.

뇌과학 분야에 관심을 가지고 계신 여러분과
미래의 뇌과학자 꿈나무들이 뇌과학에 더 가까워지는데
한 걸음을 보태는 책이 되었으면 좋겠습니다.

너희가 통증을 아느냐?

‘뇌과학 연구의 중심, 한국과학기술연구원 뇌과학연구소’



오우택 박사(뇌과학연구소 소장)



너희가 통증을 아느냐? '뇌과학 연구의 중심, 한국과학기술연구원 뇌과학연구소'

“라이프 사이언스(life sciences) 해볼래?” 대학교 1학년을 마칠 무렵, 한 친구가 내뱉은 말이다. 그 말이 마치 나비의 작은 날갯짓이 지구 반대편에서 태풍이라는 큰 변화를 가져올 수 있는 것처럼, 작은 한마디의 말이 한 사람의 인생의 길을 완전히 바꿔놓았다. 이온채널 연구에서 세계적인 학자가 탄생한 것이다. 한국과학기술연구원(KIST) 뇌과학연구소 소장 오우택 박사는 세계 최초로 아노타민1(Anoctamin1, ANO1)과 텐토닌3(Tentonin3, TTN3)이라는 이온채널 유전자를 발견했다.

이온채널은 신경세포 막에 있는 특수한 단백질이다. 이 단백질은 외부 물질이 들어오는 통로로, 물질이 들어오면 세포 안팎에 전압차를 만들어 결국 몸에 반응을 일으킨다. 때문에 이온채널은 일종의 센서라고 할 수 있다. 오우택 박사가 발견한 대표적인 이온채널을 살펴보자. 우선 아노

타민1은 세포 안에 있는 칼슘이 열어주는 통증에 관련된 이온채널이다. 아놀타민1은 침 혹은 눈물 분비에 굉장히 중요한 역할을 한다. 사람의 기도를 축축하게 만드는 역할을 하여 아놀타민1이 없으면 기도가 말라 죽을 수 있다. 실제 기도가 마르는 병도 있는데, 이 채널을 발견함으로써 치료제 개발도 가능해졌다. 이 중요한 이온채널을 전세계 수많은 과학자들이 찾으려고 수십년간 노력했다. 그 와중에 오우택 박사가 이 채널을 2008년도에 우연히 발견했다. 그렇지만 그는 “원래 가장 발견하고 싶었던 것은 촉각과 같이 기계적인 자극에 의해 열리는 채널”이었다며 아놀타민1의 발견은 예상치 못했다고 말했다. 유사 채널이 10종류나 있기 때문에 지금도 연구 중이다. 그동안 과학계의 한 획을 긋는 업적을 많이 남겼는데도 연구를 지속하는 이유에 대해 “하나만 해도 연구 할 것이 엄청 많은데 10종류면 얼마나 많겠어요?”라며 웃음을 지었다.

텐토닌3는 물리적인 힘에 의해 열리는 기계 채널로, 근육의 수축과 이완을 감지한다. 그는 이것을 ‘패치 클램프(Patch Clamp)’¹⁾ 기법을 이용해 발견했다. 다른 자극으로는 전류가 기록되지 않다가 어떠한 기계적인 자극에 의해 전류가 생기는 것을 확인했다. 그는 이것을 보는 순간 눈물을 흘렸다고 회상했다. 이 ‘유레카’의 외침은 그가 10여 년 동안 찾으려

1) 패치 클램프(Patch Clamp): 패치-클램프 기술은 세포막에 있는 채널 단백질(channel proteins)을 통과해 흐르는 이온의 전류를 기록하는 기술로, 신경세포에서 신경자극이 전달 되는 경로에서 일어나는 전류를 측정한다.



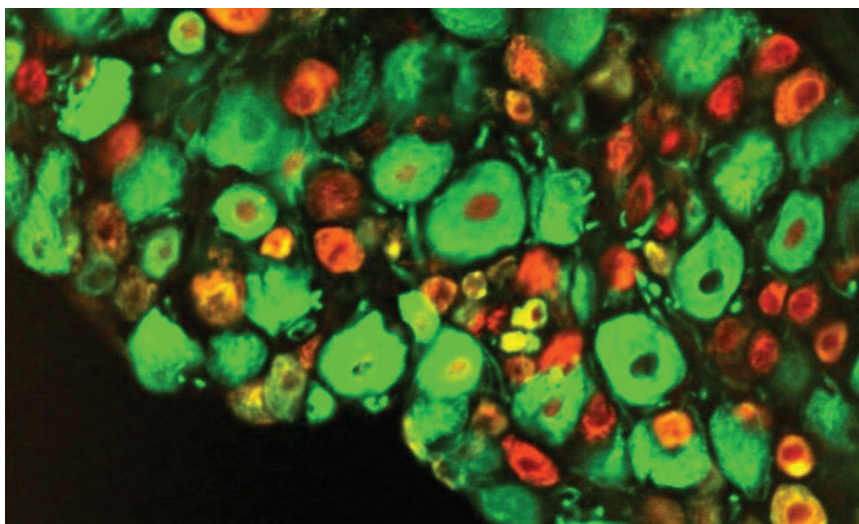
고 노력했던 것을 발견한 희열이며 오래 연구한 학자에게만 주는 과학의 선물이었다. 텐토닌에는 세 가지 종류가 있는데, 그는 “요즘 이걸로 재미 보고 있죠”라며 연구에 대한 끝없는 열정과 호기심을 드러냈다.

내일도 어김없이 연구실을 찾을 오우택 박사가 그동안 독심 있게 통증과 관련된 이온채널을 연구하게 된 계기는 무엇일까. 처음 연구자로서의 여정을 시작했던 20여 년 전만 해도 신경과학을 하는 사람이 많지 않았다. 그러다 그가 우여곡절 끝에 들어간 오클라마 대학교 생리학과에 통증학을 연구하는 교수님을 만나 영향을 받았다. 그러나 그 무엇보다도 그가 겪었던 심각한 통증의 경험이 통증학 연구를 지속하게 된 결정적인 계기가 되었을 것이다. “한번 심하게 아파봤어요. 신장 결석, 굉장히 고통스럽죠”라며 하필이면 한창 통증 연구를 했을 시기에 심각한 통증을 겪었다고 한다. 아낙타민1과 텐토닌3을 발견하기 이전에 가장 먼저 발견한 것이 캡사이신 채널이었다. 캡사이신은 매운 음식을 먹었을 때 혀가 느끼는 통증이다. 최류탄에도 캡사이신이 들어가 있다. 캡사이신이 통증을 일으키는 것을 보고, ‘그렇다면 캡사이신을 열어주는 이온채널이 있지 않을까’라는 호기심에서 출발하여 실제로 이것을 발견한 것이다.

우리는 평상시 건강할 때는 통증의 중요성을 잘 모를 수 있다. 그러나 통증이라는 것은 우리 몸이 상하고 있다는 것을 경고하는 일종의 경보체제다. 우리 모두가 두려워하는 암이 무서운 가장 큰 이유는 초기에는 통증이 없기 때문에 암을 인지하지 못하고 너무 뒤늦게 진단을 받기 때문

이다. 오우택 박사는 통증을 못 느끼는 한 파키스탄 가족에 대해 이야기했다. “아이가 자신의 혀를 깨물어서 말을 못해요”라며, 통증을 못 느끼는 사람은 대체로 30살 전후에 사망한다고 한다. 심지어 “통증을 못 느끼는 사람이 서커스쇼에 가서 살을 칼로 찌고 찢고 보여주는 쇼를 한다”며 안타까운 현실에 대해 말했다. 통증을 못 느끼면 위험한 상황을 인지하지 못하기에 죽음이 목전에 와도 깨닫지 못한다. 그래서 빨리 사망하는 것이다.

이와 같이 통증이 우리에게 고통을 줄 때도 있지만, 통증을 느낌으로써 위험한 상황을 인지할 수 있다는 사실에 우리는 감사해야 할 것이다. 오우택 박사는 통증을 심하게 느껴 정상생활을 할 수 없는 사람들을 위한 치료법을 개발하기 위해 통증의 신체 기작을 연구해왔다. 그러나 연구란 오래달리기와 같아서 중요한 연구는 대부분 7, 8년에서 10년까지 걸리기도 한다. 하루하루 힘들지 않은 날이 없다. 그는 “그렇다고 포기하면 절대로 못해요”라고 거듭 강조했다. “연구를 금방 끝내면 작은 것들은 발견할 수 있으나, 큰 것은 발견할 수 없다”는 깊은 내공을 보였다. 그 어려움을 극복하는 방법에 대해 “굉장히 심플해요. 열심히만 하면 돼요”라고 말했다. 얼핏 보기에는 매일 비슷한 연구를 반복하는 것처럼 보일 것이다. 하지만 작은 변화와 진전은 매 순간 이뤄지고 있다. 결국, 그의 연구는 하루하루 끈기 있게 내달려 어느새 정상에 이르게 된 것이다. 이러한 노력으로 쌓아온 그의 연구업적을 인정받아 2010년 대한민국 최고 과학기술자상, 2019년 호암의학상을 수상하였다.



오우택 박사는 오랫동안 서울대 약대에서 연구에 매진하다가 그의 놀라운 업적에 2017년도 KIST 뇌과학연구소 소장으로 임명됐다. KIST의 뇌과학연구소가 갖는 강점에 대해 오우택 박사는 “다 같이 협력할 수 있다는 장점이 있다”며 “대부분 전세계 뇌과학연구소는 생물학 분야 전문가들로 치중돼있다”고 말했다. “이곳에서는 전기공학, 화학, 그리고 생물학이라는 세 분야가 한곳에 모여 있어 치매, 뇌손상, 자폐 등의 사회문제를 해결할 수 있는 융합형 연구를 수행할 수 있다”고 한다. 그는 다학제적인 우수한 연구진과 충분한 연구시설 및 장비로 창의적인 연구가 가능한 환경이라고 자부했다. 그에게 우수한 연구자란, “열정과 끈기가 있어야 하며 양심적이어야 한다”고 말하며, 창의성이란 “많은 질문을 통해

얻어지는 것”이라고 그의 생각을 전했다. 창의적인 연구란 한순간의 계시처럼 갑자기 다가오지 않고 어렵פות이 스쳐지나가는 의문과 질문을 흘려보내지 않도록 꼭 잡아두는 것이라고 했다.

오우택 박사의 업적은 뇌과학자를 꿈꾸는 학생들, 연구자들에게 희망을 준다. 그는 과학자를 꿈꾸는 학생들에게 하고 싶은 한마디로 “핸드폰을 버려라”는 장난 섞인 어조의 말을 전하며 유쾌하게 웃었다. 몰입의 중요성을 강조한 것이었다. 그것이 얼마나 중요한 것인지 알기에 바로 고개가 끄덕여졌다. 오우택 박사는 그가 주장하는 ‘끊임없는 질문과 연구에 대한 열정, 그리고 몰입’을 몸소 보여준 연구자로서 그 말에 동의하지 않을 수가 없다. 앞으로 뇌과학연구소 소장으로서, 그리고 우리나라 뇌과학 분야의 든든한 버팀목으로서 뇌과학 연구를 이끌어 나갈 것이다. 오우택 박사, 그리고 뇌과학 연구에 매진하는 수많은 연구자가 있기에 우리나라 뇌과학 분야의 창창한 앞날이 기대된다.

오우택 박사

- 소속 : 한국과학기술연구원 뇌과학연구소
- 직위 : 책임연구원/연구소장
- 전화 : 02-958-7031
- E-mail : utoh@kist.re.kr

HIGHLIGHT

- Ano1/TMEM16A Regulates Process Maturation in Radial Glial Cells in the Developing Brain. Hong GS*, Lee SH*, Lee BJ, Jang Y, Jung J, Kim IB, Oh U. Proc Natl Acad Sci U S A. (2019)
- Evidence for Mechanosensitive Channel Activity of Tentonin 3/TMEM150C. Hong GS, Lee B, Oh U. Neuron (2017)
- Tentonin 3/TMEM150c confers distinct mechanosensitive currents in dorsal-root ganglion neurons with proprioceptive function. Hong GS, Lee B, Wee J, Chun H, Kim H, Jung J, Cha JY, Riew TR, Kim GH, Kim IB, Oh U. Neuron (2016)
- Anoctamin 1 (TMEM16A) is essential for testosterone-induced prostate hyperplasia. Cha JY, Wee J, Jung J, Jang Y, Lee B, Hong GS, Chang BC, Choi YL, Shin YK, Min HY, Lee HY, Na TY, Lee MO, Oh U. Proc Natl Acad Sci U S A. Aug 4;112(31):9722-7. doi: 10.1073/pnas.1423827112. Epub 2015 Jul 7. (2015)
- The Calcium-activated Chloride Channel Anoctamin 1 acts as a Heat Sensor in Nociceptive Neurons. Cho H, Yang YD, Lee J, Lee B, Jang Y, Cho Y, Back SK, Na HS, Harfe BD, Wang F, Raouf R, Wood JN, and Oh U. Nat Neurosci 15:1015-1021 (2012)

뇌가 아파 저절로 춤추게 되는 '무도병'의 비밀

류훈 박사



뇌가 아파 저절로 춤추게 되는 ‘무도병’의 비밀

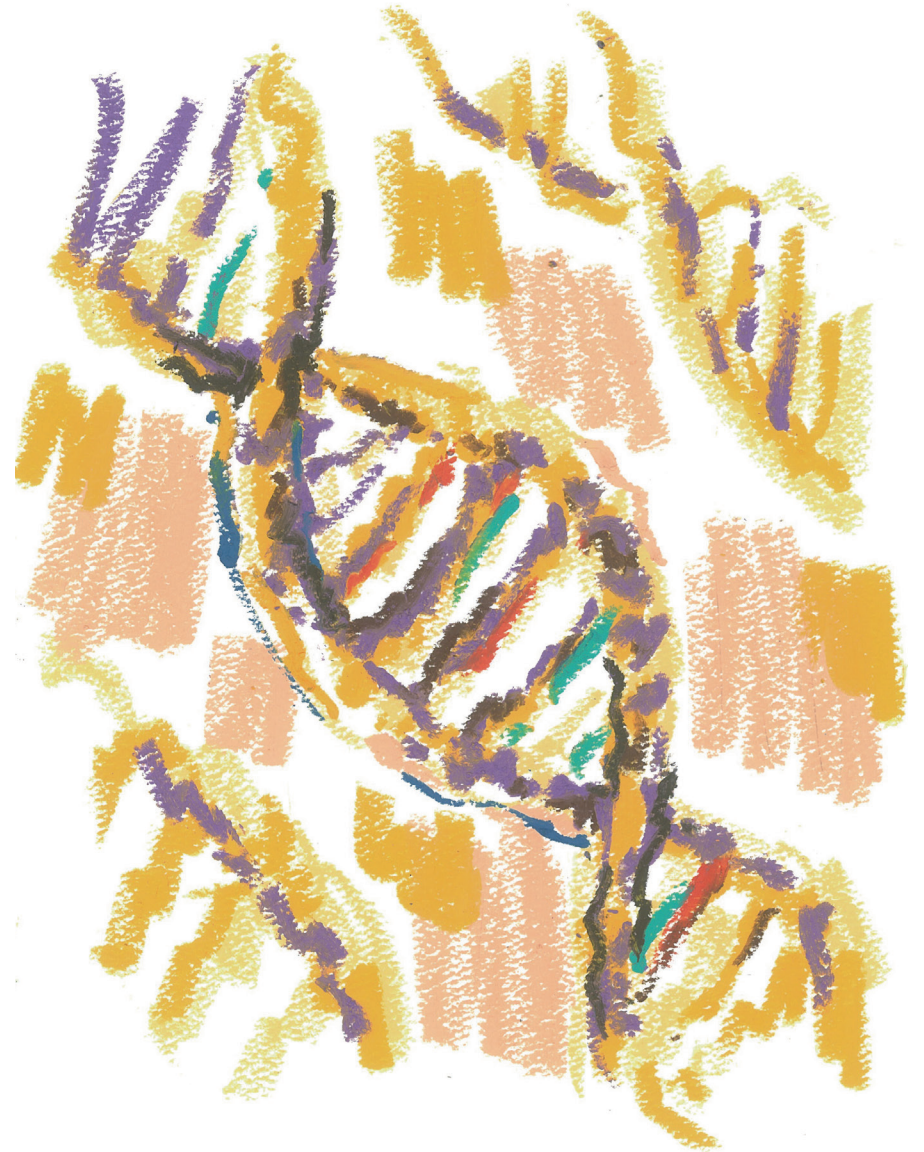
무지는 두려움을 낳는다는 말이 있다. 인류의 많은 비극은 제대로 된 의학 지식의 부족에서 출발했다. 아프리카 탄자니아에서는 멜라닌 색소 결핍으로 온몸이 하얗게 된 백색증 환자를 유령 혹은 저주받은 사람이라며 폭행하는 경우가 허다하다. 조선 시대에는 인류 역사상 가장 많은 사망자를 낸 천연두가 두려워 ‘호환마마’라고 불렸다. ‘호환’이란 호랑이에 게 물려가는 것을 의미하는데 그 뒤에 ‘마마’라고 높이는 말을 써서 무서운 병을 피하고자 했던 것이다.

중세 유럽, 페스트가 유럽 전역을 덮었을 당시 의사들은 페스트 환자들을 공복인 채로 화장실에 들어가게 하고는 몇 시간 동안 악취를 맡게 했다. 가장 심한 무지는 마녀사냥으로 인한 화형이었다. 마녀사냥으로 희생당한 수많은 무고한 이들 중에 헌팅턴 병(Huntington's disease)에 걸

린 사람들도 있었다. 그들은 자기 자신도 모르게 몸을 마치 춤을 추듯 움직여 당시에는 누가 봐도 이상하고 특이하게 보였을 것이다. 의학 지식이 부족했던 당시에는 이러한 병을 ‘악령’이라는 미신적인 존재와 결부시키는 것 외에는 달리 설명할 길이 없었다. 병에 대한 공포와 무지로 당시 사람들은 특이한 증상을 보이는 이들을 사회에서 배척하고 고립시켰다.

20세기 들어와서야 조지 헌팅턴이라는 의사에 의해 헌팅턴 병이 유전병이라는 것이 밝혀졌다. 사람 염색체 4번에 헌팅턴 유전자가 돌연변이를 일으키는 것이 원인이라는 것이다. “과학은 정말 위대해요.” 한국과학기술연구원(KIST) 뇌과학연구소 류훈 박사가 말했다. 과학을 통해 질병의 여러 기작들이 밝혀지면서 병에 대한 막연한 공포가 사라져 덕분에 현재 마녀사냥이 사라졌다고 해도 과언이 아닐 것이다. 그는 “과학자는 관찰자”라며 조지 헌팅턴이 의사인 아버지 밑에서 자라면서 수많은 환자들을 관찰할 수 있었던 환경이 큰 역할을 했다고 전했다. 그래서 류훈 박사는 “자연을 관찰하고 진실을 규명하는 일이야말로 과학자의 사명”이라고 말한다.

류훈 박사는 과학자로서 진실을 밝히는 데 앞장서고 있다. 그는 헌팅턴 병을 포함하여 뇌질환 연구에 20여 년째 몰두하고 있다. 최근, 그 오랜 기간의 연구가 빛을 발휘하기 시작했다. 세포 내의 히스톤메틸화효소의 비정상적인 증가가 DNA의 기능을 제대로 수행하지 못하게 만들어 헌팅턴 병을 일으킨다는 것을 알아낸 것이다.



병의 기작을 간단히 설명하면 이러하다. 세포 내에 존재하는 ‘헌팅틴 단백질’이 비정상적으로 응집하고 쪼개지면 세포는 자기 자신을 보호하려고 한다. 이때, 세포 내의 히스톤메틸화효소도 병행하여 증가하는데, 이 상태가 지속되다보면 비정상적으로 증가된 메틸화된 히스톤 분자의 응집 현상이 그 이전 상태로 회복이 불가능해진다. 그래서 결국 운동을 조절하는 선조체 신경세포의 핵이 응집되어 자신의 기능을 제대로 수행하지 못하게 된다. 이렇게 발생한 유전병은 의도하지 않은 비자발적인 움직임을 유발한다. 심한 경우, 타인의 도움 없이는 일상생활이 어렵다. 중세에는 그들이 춤추는 것처럼 보여 ‘춤추는 병(무도병)’이라는 이름으로 불렸다.

물론, 헌팅틴 병의 발생 과정은 이렇게 단순하기만 하지는 않다. 원래 질병이란 여러 복합 경로에 의해서 발생하며 류훈 박사는 “저는 그중에서 한 경로를 밝혔을 뿐”이라는 겸손함을 내비쳤다. 류훈 박사 연구팀은 이 히스톤메틸화효소의 약물 타겟으로서의 가능성도 확인하고 헌팅틴 병 생쥐모델에서 중개연구를 시행했다. 기존의 항생제 약물로 비정상적으로 증가된 히스톤메틸화효소를 억제하면 히스톤메틸화의 항상성이 균형을 이루어 헌팅틴 병 생쥐의 위축된 뇌의 신경세포 기능이 회복되고 운동조절능력이 향상되면서 수명이 연장된다는 사실을 밝혀냈다.

류훈 박사의 연구 성과는 20년째 헌팅틴 병 기전을 밝히기 위해 꾸준히 노력했기에 가능했을 것이다. 그는 미국에서 오랫동안 헌팅틴 병과

같이 퇴행성 뇌질환 연구를 했다. 류훈 박사는 왜 뇌질환에 특별한 관심이 있었냐는 질문에 “뇌라는 기관이 궁금하잖아요?”라고 도리어 질문을 던졌다. “뇌는 우리가 매일 생각하고 행동하고 의사결정을 내리고 지식을 채워나가는 주요기관”이라며 인간의 사고와 행동을 관장하는 생체기관에서 왜, 그리고 어떻게 병이 발생하는지 호기심이 생겼다는 것이다. 이러한 과학적 호기심 덕분인지, 그는 그 누구보다 연구실에서 보내는 시간이 더 많았다. “과학자는 좋은 성과를 위해 시간을 투자해 전문가가 되고, 축적된 전문성을 바탕으로 수년에 걸쳐 중요한 매듭을 하나둘씩 풀어내는 것”이라는 말을 통해 그는 올곧은 가치관과 과학자다운 면모를 몸소 보여주었다.

한편, 누군가는 과학자를 떠올릴 때 외부와 단절된 상태로 연구와 씨름하는 냉철한 이미지를 떠올릴 것이다. 그러나 아마 그들이 류훈 박사를 마주하면 그 이미지가 단번에 사라질 것이다. 그는 그 누구보다도 인간적이기 때문이다. 20여년이라는 오랜 기간 동안 연구를 지속할 수 있었던 원동력은 자신의 명예가 아닌, 뇌질환 연구가 “남에게 도움이 되는 것”이라는 확고한 믿음이었다. “뇌에 질병이 생긴 원인이 무엇인지 밝히고, 그것을 치료하는 데 도움이 되는 연구를 하면 좋지 않을까?”라고 생각했다고 한다. 결국, 인류의 행복과 안녕에 이바지하고자 하는 그의 마음이 뇌 질환 연구의 가장 큰 원동력이었다.

게다가 그는 자신의 연구 성과의 공을 다른 동료 과학자들에게 돌렸다. 그는 “미국에서 뇌 조직을 받은 덕분에 더 심도 있는 연구가 가능했



다”고 말했다. “세계적인 학자들과 교류하고 협력하여 서로 도움이 되는 것이 기쁘다”라는 그의 말이 위대한 과학자 아이작 뉴턴의 명언 “내가 다른 사람보다 더 멀리 볼 수 있었다면, 그것은 내가 거인들의 어깨 위에서 있었기 때문이다”와 같은 맥락의 이야기인 듯 했다. 뉴턴은 선조의 업적을 거인에 비유했다. 학자가 위대한 업적을 쌓는 과정도 서로의 도움 위에서 있는 것과 비슷하다. 그래서 무수한 밤을 지새우며 연구에 심혈을 기울이는 훌륭한 학자는 자신의 공을 내세우기보다 타인의 공을 먼저 찾게 된다. 현대 과학 사회에서는 선조가 쌓아 놓은 지식뿐만 아니라 동료와 협업하고 업적을 공유하며 시너지 효과를 내 궁극적으로 인류 발전에 이바지하게 된다. 서로가 서로의 어깨가 되어 그곳에 올라서면 더 먼 곳을 보고 새로운 것을 발견할 수 있다.

물론, 류훈 박사가 집중하고 있는 헌팅턴 병은 완벽한 치료제가 출시 되더라도 유전을 막을 수는 없다. 다만, “DNA상의 돌연변이는 회복시키기 어렵지만 심각한 증상을 조금이라도 완화시킬 수 있지 않을까”라는 그의 말이 헌팅턴 병으로 고통 받는 환자와 가족들에게 희망의 메시지를 전달하는 듯 했다. 한편, 최근에 류훈 박사는 이렇게 히스톤이 응집되어 세포의 기능 상실이 야기되는 현상이 헌팅턴 병뿐만 아니라, 알츠하이머 치매에서도 나올 수 있다고 발표한 바 있다. 그래서 이 연구는 치매와 같이 다른 질환을 이해하는 데도 도움이 될 가능성이 크다. “언제 치료제가 나올 것인가”라는 질문에 류훈 박사는 “어쩌면 우리는 병과 함께 살아가는 것을 먼저 생각해야 할 것”이라고 말했다. 우문현답이었다. 더 중요한 것은 평소엔 영양이 가득한 식사를 하고, 적절한 운동을 하며, 스트레스로부터 자유로운 마음가짐을 갖는 습관일 것이다.

이처럼 류훈 박사는 안간힘을 쓰기보다는 자연의 흐름에 맡기는 것의 중요성을 우리에게 전달했다. 그러나 이것이 노력을 적게 한다는 뜻은 결코 아니다. 오히려 목표를 향해 매일 전력을 다해 일하는 것이며, 이는 자신의 욕심이 아닌 타인과 사회의 행복을 위한 일종의 수행이라 할 수 있다. 그에게는 타인의 행복한 삶을 설계하는 데 일조하여 그들이 스스로 자아를 실현해내도록 하는 것이 곧 자기 자신의 행복임이 틀림없었다. 류훈 박사는 행복을 만드는 과학자였다. 앞으로도 그가 세상을 위해 어떤 행복을 만들어나갈지 기대된다.

류훈 박사

- 소속 : 한국과학기술연구원 뇌과학연구소
- 직위 : 책임연구원
- 전화 : 02-958-6855
- E-mail : hoonryu@kist.re.kr

HIGHLIGHT

- Chun H, Im H, Kang YJ, Kim Y, Shin JH, Won W, Lim J, Ju Y, Park YM, Kim S, Lee SE, Lee J, Woo J, Hwang Y, Cho H, Jo S, Park J-H, Kim D, Kim DY, Seo J-S, Gwag BJ, Kim YS, Park KD, Kaang B-K, Cho H, Ryu H*, Lee CJ*.
(2020) Severe reactive astrocytes precipitate pathological hallmarks of Alzheimer's disease via excessive H₂O₂-production. Nat. Neurosci. <https://doi.org/10.1038/s41593-020-00735-y>
- Lee JY, Se Han SH, Park MH, Baek B, Song I-S, Choi M-K, Takuwa Y, Ryu H, Kim SH, He X, Schuchman EH, Bae J-S, Jin HK.
(2018) Neuronal SphK1 acetylates COX2 and contributes to pathogenesis in a model of Alzheimer's disease. Nat. Commun. 9:1479.
- Lee J, Hwang YJ, Kim Y, Lee MY, Hyeon SJ, Lee S, Kim DH, Jang SJ, Im H, Min SJ, Choo H, Pae AN, Kim DJ, Cho KS, Kowall NW, Ryu H.
(2017) Remodeling of heterochromatin structure slows neuropathological progression and prolongs survival in an animal model of Huntington's disease. Acta Neuropathol. 134(5):729-748.
- Hong C, Kwak M, Myeong J, Hwang YJ, Ha K, Kim I-G, Jeon J-H, Ryu H*, So I*.
(2015) Increased TRPC5 glutathionylation contributes to striatal neuron loss in Huntington's disease. Brain. 138:3030-3047.

- Kim YH, Kim KY, Hwang YJ, Kowall NW, Lee SB, Lee J and Ryu H.
(2015) Uvrags targeting by MiR-125a and MiR-351 modulates autophagy associated with EWS deficiency. Autophagy. 11:796-811.
- Jo S, Yarishkin O, Hwang YJ, Woo DH, Park M, Kim T, Lee J, Chun H, Park HJ, Bae JY, Park SJ, Lee H, Yoon B-E, Shim IS, Bae YC, Cho J, Kowall NW, Ryu H, Hwang E, Kim D and Lee CJ.
(2014) Glial GABA masks memory in mouse models of Alzheimer's disease. Nat. Med. 20:886-896.

의식의 기원을 찾아 뇌 심부로.. 대뇌 정보망의 스위치 발견

최지현 박사



뇌,
전해주고 싶은
이야기

의식의 기원을 찾아 뇌 심부로.. 대뇌 정보망의 스위치 발견

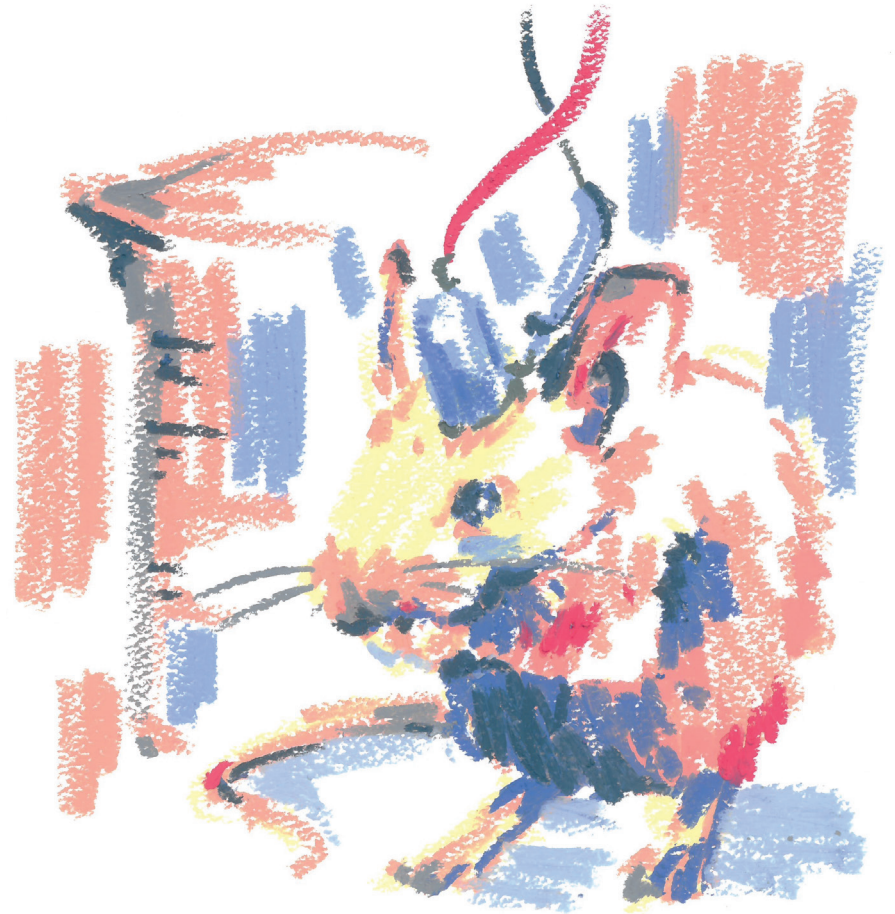
“뇌는 우주를 담고 있어요.” 한국과학기술연구원(KIST, 원장 윤석진) 최지현 박사가 말했다. 그는 대학교 시절, ‘복잡계과학’을 연구하다가 자연스럽게 가장 도전적인 분야인 복잡계(complex system)라고 하는 뇌에 관심을 갖게 되었다고 회상했다. 최지현 박사는 KIST 뇌과학연구소 내 계산 및 인지 시스템신경과학(<http://jeelab.net>) 연구실에서 세계 최초 고해상도 뇌파 맵핑과 최신 유전공학 기법인 광유전학을 바탕으로 다양한 연구를 진행하여 실타래 같은 뇌의 수수께끼를 하나씩 풀고 있다.

1.4kg의 작고 쭈글쭈글한 회색 물질인 뇌 덕분에 인간은 다른 동물과 달리 특별한 지능을 갖고 진화해왔다. 유발 하라리가 <사피엔스>에서 언급했듯이 현생인류인 호모 사피엔스는 특별한 뇌 덕분에 ‘인지 혁명’을 겪었다. 그렇다면 인간의 뇌가 얼마나 특별하기에 지구에서 유일하게 인

지 혁명을 겪은 생명체가 된 것일까? 본래 뇌는 실험적으로 관찰하기 곤란한 기관이라 오랫동안 미지의 영역이었다. 그러다가 1970년대에 자기 공명영상 MRI와 양전자단층촬영 PET가 개발되면서 인간은 뇌에 한 걸음 더 다가가게 되었고, 최근에는 기능성자기공명영상 fMRI와 확산텐서 영상 DTI까지 등장해 뇌를 직접 해부하지 않고도 뇌 영상 촬영 기술을 활용해 뇌의 메커니즘과 영역별 특정 기능을 차츰 밝혀낼 수 있게 되었다.

예컨대, 전두엽은 언어, 논리, 기억과 같은 고차원의 사고기능을, 측두엽은 청각 및 언어와 관련된 기능을, 그리고 소뇌는 신체의 균형과 같은 운동 인지 기능을 조절한다. 이처럼 특수한 기능들을 보유한 뇌 덕분에 호모 사피엔스는 기술과 사회적 기능을 수월하게 발달시켜 사냥과 채취를 능숙하게 해냈고, 1만 년 전부터 인간 고유의 능력인 ‘언어’를 발전시킨 덕분에 호모 사피엔스만이 살아남아 ‘인지혁명’이 일어나게 되었다. 한마디로, 우리의 뇌 덕분에 호모 사피엔스는 고도의 인지 기능을 발달시켜 지구의 지배자가 되었다고 할 수 있다.

그러나 뇌의 특정 부위들이 담당하는 기능을 알아낸 것만으로는 지능을 설명하는 데 한계가 있었다. 지능과 같은 고차원의 인지 기능은 뇌의 특정 부위 하나가 관여한다기보다는 뇌의 여러 부위가 함께 네트워크를 이룬다는 것이 대부분 과학자들의 의견이다. 최지현 박사는 “사람들의 행동이나 인지를 결정하는 뇌의 중요한 영역을 토대로 뇌를 3차원으로 그리는 것은 가능해졌다. 하지만, 뇌는 로컬하게만 작용하는 것이 아니



라, 마치 통신망 처럼 실질적으로 정보가 흐르는 회로가 존재한다”고 말했다.

우리가 무언가를 수행할 때 우리 뇌는 특정 영역만 사용되는 것이 아니라 약 860억개 이상의 뉴런(신경세포)들이 상호작용하면서 다양한 패턴으로 사용되고 있다는 것이 밝혀졌다. 이처럼 뇌과학 분야의 발전으로 뇌의 비밀들이 조금씩 밝혀지고 있는 가운데 KIST의 최지현 박사 연구팀은 뇌과학 분야에 큰 공헌을 했다. 세계 최초로 고해상도 뇌파 맵을 개발했으며, 요즘 주목을 받고 있는 광유전학 방법을 활용해 뇌 영역들의 협업을 조율하는 중앙처리부, 즉 대뇌 정보망 기능의 ‘스위치’ 역할을 하는 세포를 발견한 것이다. 이 세포는 뇌 전두엽 아랫부분인 전뇌기저부(Basal Forebrain, BF)에 있는 파브알부민(PV) 신경세포로, 뇌의 회로를 켜고 끄는 핵심 조력자다.

최지현 박사 연구팀은 빛을 이용해 쥐의 특정 신경세포의 활동을 선별하여 일부 차단해 뇌회로를 파악했다. 쥐에게 깜빡하는 빛을 주기적으로 비춘 뒤 뇌를 관찰한 결과, 파브알부민(parvalbumin) 전사세포가 감마 네트워크를 켜고 끄는 역할을 한다는 것을 밝혀냈다. 원리를 요약하자면 다음과 같다. 우선 특정 주파수를 지닌 사운드를 외부에서 들려주고, 사운드가 들어오는 시점에 맞춰 파브알부민 전사세포를 시간적인 간격을 두고 켜고 끈다. 이렇게 외부에서 인풋에 맞춰 뇌회로를 시간 의존성으로 시간 교란시킨다.

연구팀이 활용한 광유전학 기법은 기존의 fMRI로 신경회로를 수학적으로 추정할 수 있던 것과 달리 회로의 정체성을 분별할 수 있는 도구다. 즉 억제성 회로인지 행동성 회로인지, 그리고 만일 억제성 회로라면 어떠한 신경전달물질을 분비하는 회로인지 분별할 수 있다. 무엇보다도 이 회로가 언제, 어디서, 어디로 뻗어나가는지도 알 수 있게 되었다. 최지현 박사는 “영역을 보다 정확하게 알려주는 3차원적인 맵핑에서 정보 전달 망을 구축할 수 있다는 측면에서 광유전학은 매우 획기적이다”라고 했다. 이번 연구가 더 의미 있는 이유는 세계 최초로 시간의존섭동이론(time-dependent perturbation)을 신경망에 적용한 실험으로 대뇌 신경망에 대한 최초의 데이터가 나왔다는 것이다. 이번 연구는 최초성을 인정받아 네이처 자매지 중에서 과학적으로 영향력 있는 최초의 데이터를 모으는 저널인 ‘Scientific data’와 해부학 랭킹 1위 저널인 ‘Brain Structure & Functions’에 게재되어 전 세계 과학자들과 공유되었다.

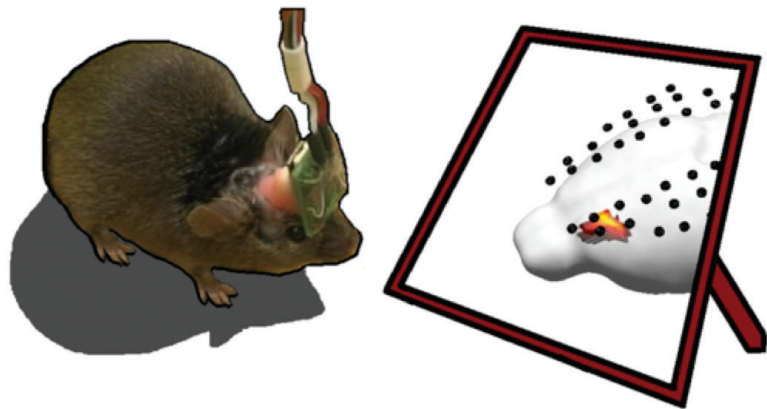
이처럼 뇌과학에 한 획을 긋는 연구를 할 수 있었던 원동력은 연구팀의 열정과 지치지 않는 노력이었을 것이다. 이 일은 대뇌뇌파센서 및 심부감염유 삽입이라는 고난도 수술을 동시에 만족시켜야 할 뿐 아니라, 살아움직이는 마우스에서 정밀하게 시간섭동이론을 적용해 뇌신호를 획득했다. 이를 통해 획득된 신호는 기존에 존재하지 않는 양식의 신호로, 이를 위해 다양한 수리물리학적 또는 컴퓨터공학적 지식과 기법을 동원하였다. 이때, 최지현 박사의 물리학적 배경이 큰 몫을 했다고 한다.

최지현 박사 연구팀의 이번 연구 결과는 인간 지능의 본질인 대뇌 정

보망에 대한 회로적 차원의 이해를 한 층 진보시켰다. 특정 세포들을 조절함으로써 더 '똑똑한 뇌'를 만들 수 있다는 사실을 밝힌 것이다. 더 나아가 인지기능이 떨어진 치매 환자와 외부 자극에 민감성이 떨어진 조현병 환자 치료에도 큰 기여를 할 수 있다는 점에서 그 의의가 크다.

그러나 그만큼 우려되는 부분도 있다. 인간의 지능을 만든다는 것은 곧 생각을 만드는 것이기 때문이다. 만일 뇌자극을 통한 신경회로조절 기술이 무방비로 일반인들이 사용하게 되면, 단기적으로 집중력, 기억력, 그리고 학습능력이 강화될 수 있는 뇌 도핑 혹은 뉴로인핸스먼트(neuroenhancement) 효과가 나타날 수 있어 남용 및 오용의 위험성이 있다.

이렇듯 뇌과학의 발전은 필연적으로 사회적 파장을 불러온다. 최근에는 테슬라 창업자 일론 머스크가 설립한 기업 '뉴럴링크(Neuralink)'에서 돼지의 뇌에 전극 칩을 심은 모습을 보여줬다. 뉴럴링크는 인공지능에 대항하기 위해 설립한 뇌-컴퓨터 연결 기술 연구 기업이다. 인간의



뇌를 업그레이드시켜 인공지능이 아닌 인간의 뇌 자체를 정보 소스에 연결해서 우리가 인식하고 생각하는 모든 것들을 뇌파를 통해 직접적으로 인터넷으로 정보를 주고받을 수 있는 브레인-컴퓨터 인터페이스(BCI: Brain-Computer Interface)이다. 이 기술의 실현은 현재로도 공학적으로 가능하다. 그러나, 문제없이 목적에 맞게 뇌를 정밀하게 제어하기 위해서는 살아 움직이는 뇌에서 획득된 기능신경망 데이터가 다차원에서 구축되어야 하고, 보편적 해법을 위해 신경정보흐름에 대한 원리가 규명되어야 한다. 많은 연구자들이 도전을 해오고 있지만, 여전히 걸음마 단계이다.

뇌과학 분야의 발전이 진정으로 가치 있으려면 인간의 삶에 의미 있는 영향을 미쳐야 한다. 뇌에 대한 연구는 인간의 마음과 직결된 문제이기 때문에 뇌 연구는 인간을 연구하는 것과 같다. 뇌에 관해 많은 것들이 밝혀진 현재, 우리의 사고는 더 이상 추상적인 차원에 머무르는 개념이 아니다. 의식, 무의식, 도덕, 사랑 등 보이지 않는 개념도 뇌의 복잡하고 정교한 작용의 결과다. 따라서 뇌과학을 인간사회에 적용하기 위해서는 뇌과학 분야만을 발전시켜서는 안 되고, 인류학, 사회학, 윤리학, 심리학 등과 연계해 다학제적인 연구가 이뤄질 수 있도록 해야 한다. 최지현 박사는 “뇌과학에서 발견한 것들을 어떻게 활용할 것인지에 대해 신중하게 논의해야 하며, 오랜 기간에 걸쳐 여러 분야의 전문가와 토론을 진행해 더 나은 해답을 찾아야 한다”고 말했다.

최지현 박사

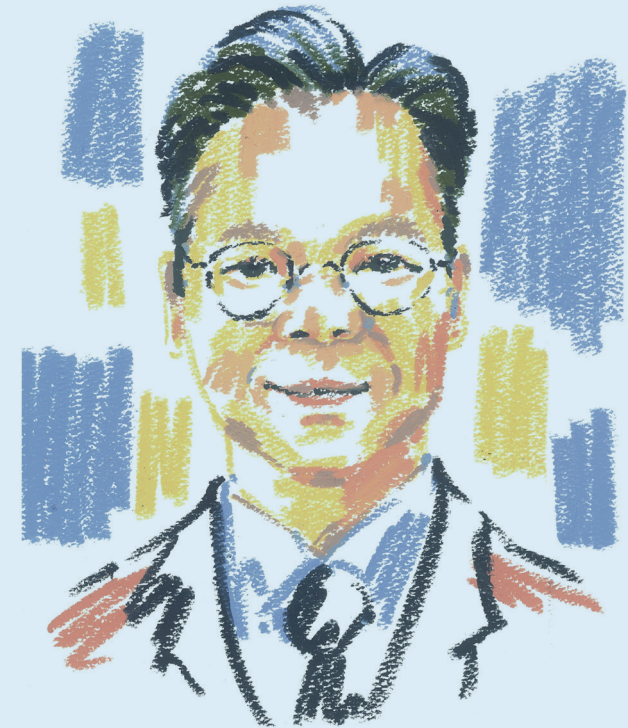
- 소속 : 한국과학기술연구원 뇌과학연구소
- 직위 : 책임연구원
- 전화 : 02-958-6952
- E-mail : jeechoi@kist.re.kr

HIGHLIGHT

- Hwang, E., Brown, R. E., Kocsis, B., Kim, T., McKenna, J. T., McNally, J. M., Han, H. -B. & Choi, J. H. (2019). Optogenetic stimulation of basal forebrain parvalbumin neurons modulates the cortical topography of auditory steady-state responses. *Brain Structure and Function*, 224(4), 1505-1518.
- Hwang, E., Han, H. B., Kim, J. Y., & Choi, J. H. (2020). High-density EEG of auditory steady-state responses during stimulation of basal forebrain parvalbumin neurons. *Scientific Data*, 7(1), 1-9.
- Han HB, Lee KE, Choi JH. (2019) Functional Dissociation of θ Oscillations in the Frontal and Visual Cortices and Their Long-Range Network during Sustained Attention. *eNeuro*. 6(6), 0248-19.2019.
- Kim, T., Thankachan, S., McKenna, J. T., McNally, J. M., Yang, C., Choi, J. H., ... & Basheer, R. (2015). Cortically projecting basal forebrain parvalbumin neurons regulate cortical gamma band oscillations. *Proceedings of the National Academy of Sciences*, 112(11), 3535-3540.
- Kim B, Kocsis B, Hwang E, Kim Y, Strecker RE, McCarley RW, Choi JH. (2017). Differential modulation of global and local neural oscillations in REM sleep by homeostatic sleep regulation. *Proceedings of the National Academy of Sciences*, 114(9), 1727-1736.

신경회로 조절하는 초소형 다기능 브레인 칩 개발

조일주 박사



신경회로 조절하는 초소형 다기능 브레인 칩 개발

“논문이 나오는 데 까지 4년이 걸렸어요.” 한국과학기술연구원(KIST)의 바이오마이크로시스템연구단 조일주 박사가 회고했다. 만일 3년째에 포기를 했었다면 그 모든 노력이 무용지물이 되었을 것이다. 그의 끈기와 열정이 연구의 뒷받침이 되어 기존에 없었던 유형의 브레인 칩(brainchip)이 탄생하게 된 것이다. 브레인 칩이란, 뇌에 삽입하여 뇌 신호를 정밀하게 측정하는 시스템이다. 뇌세포와 비슷한 크기의 전극들로 이루어져 있어 뇌세포 하나하나에서 발생하는 뇌 신호를 읽을 수 있다. 여태 대부분의 브레인 칩은 뇌의 전기 신호를 수신하는 정도였다. 신호로 생각을 읽어 로봇 다리나 휠체어와 같이 외부 사물을 움직이게 만드는 칩이 그 일례다. 하지만, 조일주 박사 연구팀이 개발한 것은 그보다 한 단계 더 앞서간 기술이다. 이는 뇌 신호를 받아들이기만 할뿐이 아니라, 역으로 뇌에다가 신호를 보낼 수 있다. 이런 의미에서 혁신적이고 획

기적이라고 할 수 있다.

실험 과정은 이러하다. 연구팀이 개발한 브레인 칩을 살아있는 생쥐의 뇌에 넣어 기억을 담당하고 있는 해마 부위에 빛과 약물을 전달했다. 전기가 아닌 빛으로 쥐의 뇌세포를 자극시킨 이유는 뇌 신호가 전기 신호라서 전기 자극을 주면 서로 간의 간섭이 발생할 수 있다. 빛으로 자극을 주어야 간섭이 발생하지 않아 계속 측정할 수 있는 것이다. 이러한 기법을 유전학과 광학을 혼합한 광유전학(optogenetics)이라고 부른다. 광유전학을 활용하면 신호의 전달 경로를 기존의 MRI 스캔에 비해서 훨씬 더 구체적으로 확인할 수 있다. 이는 마치 MRI 스캔으로는 우리나라의 굽직한 고속도로와 자동차의 흐름을 파악할 수 있다면, 광유전학 기법으로는 자동차 한 대가 골목길까지 지나가는 모습까지 찾아낼 수 있는 것이다. 연구팀은 빛 자극과 함께 그 부위의 신경회로의 기능을 확인하고자 브레인 칩을 통해 약물을 넣었다. 그리고 신경세포들의 연결을 약물을 통해 중단하거나 강화 및 약화시키기에 성공했다. 빛과 약물 자극으로 기억을 담당하는 신경회로를 제어할 수 있음을 보여준 것이다. 앞으로 뇌 회로의 정밀하고 정확한 측정을 하여 뇌 질환의 발병기전과 치료제 개발 연구에 결정적인 도움이 될 것이라고 기대한다.

혹자는 뇌 회로와 뇌질환과 어떤 관련이 있는지 의아해할 수 있다. “많은 질병들의 원인이 연결이 잘못되어있거나, 연결이 너무 강하거나 반대로 지나치게 약해서 병이 생겨요. 뇌 회로에 이상이 있을 때, 정신병이나



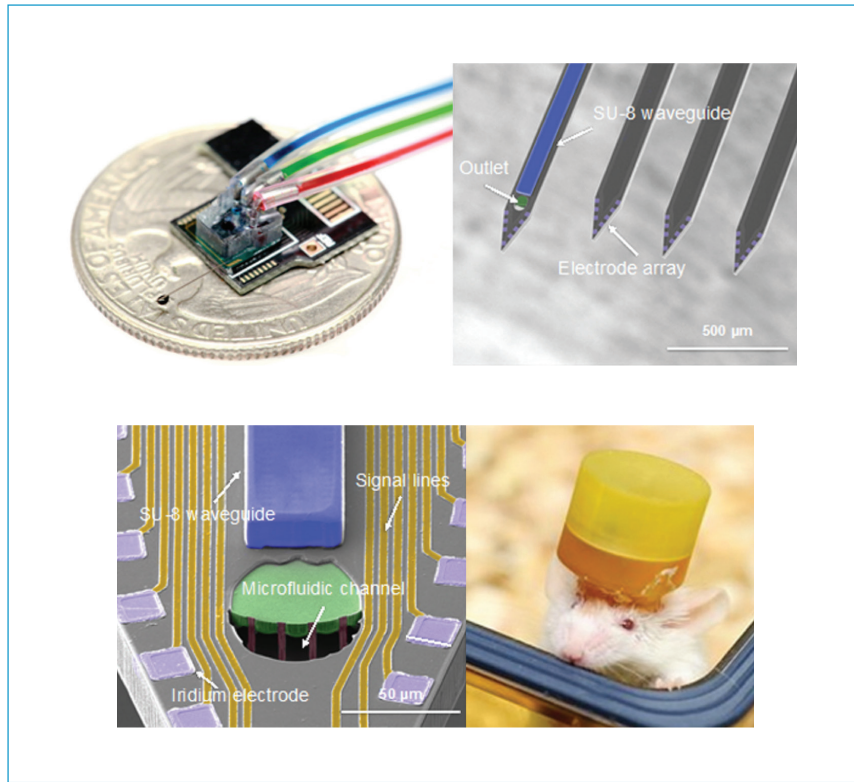
파킨슨병이 발병할 수 있죠.” 조일주 박사는 뇌세포의 연결성은 기능뿐만 아니라 질환에도 관련이 있음을 설명했다. 뇌에 존재하는 약 860억 개의 신경세포들의 조밀한 얽힘은 무작위가 아니라 정밀하게 계산된 결과라고 할 수 있다.

브레인 칩으로 뉴런의 연결성을 확인하는 것과 같이 외부기기가 몸속에 들어가 특정 임무를 수행하는 아이디어는 영화나 소설 속에서도 있었다. 예컨대, 1966년 개봉한 영화 <환상적인 여행Fantastic Voyage>에서는 잠수함이 적혈구 크기만큼 줄어들어 혈관을 따라 몸속을 돌아다니면서 뇌에 생긴 혈병을 제거한다. 사람이 아닌 기계가 뇌수술 하는 이야기는 현실로 다가온 것이다. 조일주 박사 연구팀의 브레인 칩처럼 영화 속 상상이기만 했던 뇌와 컴퓨터를 연결하는 뇌-컴퓨터 인터페이스(BCI: Brain Computer Interface)를 위해 뇌에 칩으로 전극을 잇는 연구는 전 세계적으로 활발하다. 미국의 뉴럴링크(Neuralink)는 일론 머스크가 BCI 연구에 집중하기 위해 설립한 회사다. 뉴럴링크 연구진은 지난 해 7월 쥐돼지의 두뇌에 머리카락보다 얇은 실 모양의 센서를 삽입 후, 이를 통해 컴퓨터와 무선 통신하는 데 성공했다. 최근에는 전자 칩을 심은 돼지의 활동과 뇌 신호를 실시간으로 컴퓨터에 기록하는 장면이 공개되어 세상의 이목을 끌었다.

이와 같이 뇌에 칩을 심는 연구는 전 세계 과학자들뿐만 아니라 정부 및 시민 전반적으로 관심을 크게 갖고 있다. 여러 사회 문제를 해결할 수

있는 실마리가 될 수 있기 때문이다. 얼마 전에는 뇌에 전자 칩을 심어 마약 중독 치료 실험이 미국에서 이뤄졌다. 연구진은 아편에 중독된 한 환자의 대뇌에 있는 중독 및 자기통제 행동과 관련된 부위에 전자 칩을 이식하였다. 이 칩으로 인해 아편 중독 자극이 전달될 때 이를 피할 수 있게 해주고, 의료진에게 환자의 뇌가 어떤 방식으로 아편 중독 치료에 저항하는지 실시간으로 전달할 수 있다고 한다.

그러나 어떤 외부 물질이 삽입되는 기술에 몸에 해로운 염려로 거부감을 갖는 사람들이 있다. 우선 조일주 박사 연구팀이 만든 칩은 당연히 생체친화적인 물질로 구성되어있다. 두께는 40마이크로미터의 정도로 머리카락 보다 굵기로 매우 얇으며, 탐침 또한 기존 칩에 비해 6~8배 가까이 축소되었다. 연구팀은 생물학적으로 안전한 재료로 초소형으로 개발했을 뿐만 아니라 안전성을 더 확보하기 위해 이 칩의 강도에도 초점을 맞췄다. 강도가 딱딱한 칩보다는 부드러운 칩이어야 뇌에서 면역 반응이 줄어들 것이다. “왜냐하면 우리 뇌는 두부정도의 강도를 갖고 있기 때문”이라고 조일주 박사는 설명했다. “바늘을 두부로 찌고 두부를 흔들면 두부가 손상 받잖아요. 그런데 우리가 실을 넣고 흔들면 손상이 없겠죠?” 뇌는 미세하게 진동하기 때문에(마이크로모션; micromotion) 두부에 넣은 실처럼 뇌에 삽입되는 칩은 부드러워야 한다는 것이다. 그 누구도 그의 탁월한 비유를 들으면 칩의 강도의 중요성을 바로 이해하지 못할 사람은 없을 것이다.



그 누구보다 뇌 연구에 열정과 열의를 가진 그는 처음부터 뇌 연구를 하려고 의도했던 것은 아니었다. 원래는 생물을 고등학교 때 이후로 거의 손을 대본 적이 없었기에 뇌에는 큰 관심이 없었다. 그러다가 미국에서 박사 후 과정을 밟으면서 우연히 브레인 칩을 세계 최초로 만든 한 과학자의 연구를 이어받게 되면서 이 분야에 매료되기 시작했다. 수년 동안 진행해왔던 브레인 칩 연구로 현재 유례없는 칩 개발에 성공한 것이다. 조일주 박사 연구팀은 이 혁명적인 브레인 칩으로 최근에는 색다른

실험도 진행함으로써 칩의 무궁무진한 활용도가 증명되었다. 연구팀은 칩을 두 마리 생쥐에 넣었다. 그리고 각 생쥐가 먹이를 먹으려고 경쟁을 할 때, 뇌의 어떤 부분에서 뇌 신호에 어떤 변화가 일어나는지 확인하는 실험을 진행하였다. 조일주 박사는 “그 뇌신호의 변화가 일어나는 시점이 과연 생쥐가 먹이를 먹을 때인지, 지킬 때인지, 아니면 상대 생쥐와 싸울 때인지를 알아보려고 했어요”라고 전했다. 뇌 회로는 뇌질환뿐만 아니라 다른 여러 기능에도 관여한다. 브레인 칩은 뇌질환 치료뿐만 아니라 행동패턴 연구의 진일보에서 한 몫 할 수 있다는 것이다.

과학의 무궁무진한 발전에 기여를 하고 있는 그는 사람들의 우려와 이에 따른 규제에도 소신껏 말했다. “아직 한창 연구 중인데 규제를 어떻게 해야 할지에 대한 논의는 너무 이른 것 같다.” 그의 주장은 명확했다. 수많은 사람들이 뇌 질환 연구를 하고 있지만 뚜렷한 원인 규명과 치료제가 없음에도 그는 목표를 세우고 이를 향해 한 걸음씩 나아가는 그의 집념과 열의로 그 빛을 발휘하고 있다. “사람들은 뇌 회로를 마음대로 조정할 수 있다면 병을 치료할 수 있다고 얘기해요. 현재 많은 과학자들은 어떤 뇌 회로가 문제 있고 조정이 필요한지 하나둘씩 밝혀내고 있어요.” 그의 단호한 목소리에서 연구에 대한 사명감과 열정이 울려 퍼졌다.

조일주 박사

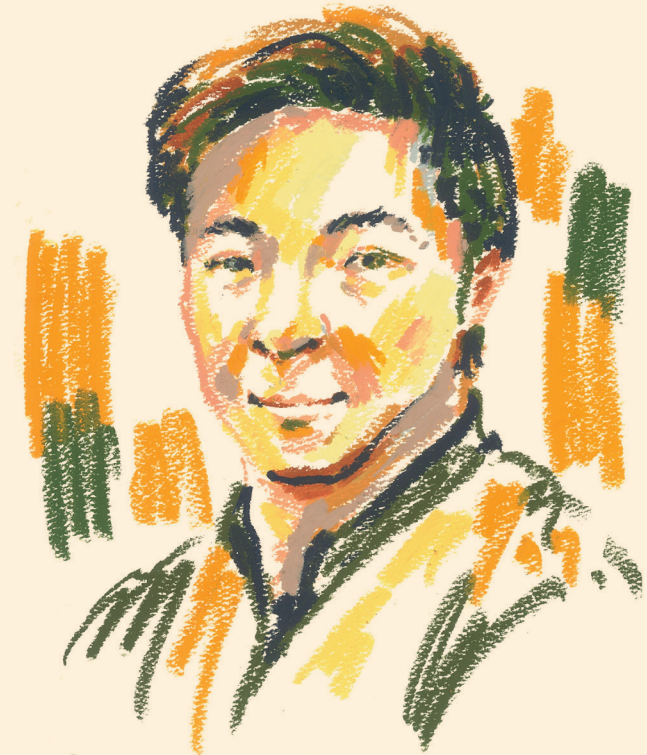
- 소속 : 한국과학기술연구원 뇌과학연구소
- 직위 : 책임연구원/연구단장
- 전화 : 02-958-6754
- E-mail : ijcho@kist.re.kr

HIGHLIGHT

- Hyogeun Shin, Yoojin Son, Uikyu Chae, Jeongyeon Kim, Nakwon Choi, Hyunjoo J Lee, Jiwan Woo, Yakdol Cho, Soo Hyun Yang, C Justin Lee, Il-Joo Cho, "Multifunctional multi-shank neural probe for investigating and modulating long-range neural circuits in vivo", Nature Communications, 2019
- Jungpyo Lee, Kyungmin Ko, Hyogeun Shin, Soo-Jin Oh, C Justin Lee, Namsun Chou, Nakwon Choi, Min Tack Oh, Byung Chul Lee, Seong Chan Jun, Il-Joo Cho, "A MEMS ultrasound stimulation system for modulation of neural circuits with high spatial resolution in vitro", Microsystems & Nanoengineering, 2019
- Hyunjoo J Lee, Yoojin Son, Jeongyeon Kim, C Justin Lee, Eui-Sung Yoon, Il-Joo Cho, "A multichannel neural probe with embedded microfluidic channels for simultaneous in vivo neural recording and drug delivery", Lab on a chip, 2019

뇌 신경 회로망, 이제 실험실에서 배양한다

최낙원 박사



뇌 신경 회로망, 이제 실험실에서 배양한다

뉴스를 보다 보면 실험실을 촬영한 장면이 종종 나온다. 실험실에서는 쥐를 대상으로 동물 실험을 진행하는 장면이 빈번하게 나오는데, 실제로 현대 사회에서 동물실험은 상당히 비중 있는 역할을 담당하고 있다. 동물실험의 역사는 기원전부터 시작된다. 최초의 기록은 아리스토텔레스의 동물 해부로 알려져 있다. 19세기 들어와서 프랑스 생리학자 클로드 베르나르에 의해 동물실험이 체계화되었다. 현재, 동물실험을 통해 동물의 유전적 특징, 성장 과정, 행동 양식 등을 연구해 의약품의 원료가 되는 재료를 채취하거나 의약품, 화장품을 출시하기 위한 효능과 안전성을 검증한다. 의약품이나 화학물질과 같은 외부물질이 인체 내부로 들어갈 때 생체 내 작용 기전이 어떻게 될지 예측하는 것은 매우 어렵고 중요한 일이기 때문이다. 따라서 동물실험은 반드시 거쳐야 하는 과정이다. 최근 코로나19 팬데믹으로 수많은 나라에서 백신 개발에 열을 올리고 있

뇌,
전해주고 싶은
이야기

는 이 시기에 동물실험의 필요성은 절대적이다. 특히 쥐가 가지고 있는 유전자의 종류와 숫자가 사람과 비슷해서 쥐는 동물실험에 없어서 안 될 중요한 존재다. 뇌과학 분야의 경우 시냅스(신경 세포들 사이의 틈) 수준에서의 신경 전달과 그것과 관련된 신경회로에서 일어나는 일은 사람과 생쥐가 거의 똑같기 때문에 동물 실험은 아주 중요하다.

그럼에도 불구하고, 동물실험의 한계를 지적하는 주장이 있다. 쥐의 몸은 사람의 몸과 100% 일치하지 않으며 최근 들어 동물권에 대한 이슈를 제기하는 목소리가 커지고 있기 때문이다. “미국 환경 보호청은 2035년까지 동물실험을 완전히 중단시킨다고 선언했어요.” 한국과학기술연구원(KIST)의 뇌과학연구소 최낙원 박사가 말했다. 그래서 최근에는 세포 배양 기술과 같이 동물 실험을 대체할 수 있는 기술이 전 세계적으로 개발되고 있다고 한다. 이 기술은 뇌에 불거나 들어가는 것이 아니기 때문에 윤리적인 문제와 안전성에 대한 우려가 적을 것으로 보인다. 이 세계적인 연구 트렌드에 최낙원 박사와 허은미 박사(당시 KIST 뇌과학연구소 소속, 현재 서울대 교수) 공동 연구 팀이 한 획을 그었다. 2017년도 초, 최낙원, 허은미 박사 공동 연구팀은 뉴런(신경세포)을 인공적으로 배양하는 기술을 개발했다. 연구팀은 태어나기 직전인 쥐의 해마의 CA3와 CA1에서 추출한 뉴런을 활용했다. 해마는 우리 뇌에서 기억과 학습을 관장하는 가장 중요한 부위며, CA3와 CA1은 해마 안에 있는 신경회로망의 일부다. 연구팀은 고무처럼 탄성이 있는 폴리디메틸실록산(PDMS)으로 만든 틀에 추출한 뉴런을 신경회로 구조에 맞도록 특정 방



향으로 배양하였다. 그 결과, 뉴런이 3차원으로 실제 뇌에서와 유사하게 신호 전달이 제대로 이뤄졌다. 동물이나 사람 몸 안이 아닌 실험실에서 연구팀이 원하는 방향으로 정렬할 수 있는 틀을 고안하여 세포를 배양했다는 점에서 이 연구가 시사하는 바가 크다. 세포가 무작위로 방향성 없이 사방팔방으로 자라면 신경회로망을 이루지 못하기 때문이다. 게다가 동물이나 사람의 몸속이 아닌 실험실에서 신경 회로를 ‘살아 움직이게’ 만들 수 있다는 것도 획기적이다. 일본계 미국인이며 미래학자이자 물리학자인 미치오 카쿠는 그의 저서 <미래의 물리학>에서 “우리에게 신과 같은 능력을 부여하는 것은 마법이나 마술이 아니라, 인간의 두뇌와 손으로 개발한 과학기술이다”라는 말이 딱 맞아 떨어지는 지점이다.



물론 이 연구는 단순히 동물 실험 대체만을 목적으로 한 것이 아니었다. 실제로도 동물실험을 당장 대체할 수는 없는 상황이다. “동물실험에서 하기 어렵거나 할 수 없는 실험은 이러한 방식을 통해 상호보완적으로 할 수 있다”고 최낙원 박사는 전했다. 오히려 이 배양 기술로 신경회로를 인공적으로 구축함으로써 비정상적인 신경회로와 관련된 다양한 뇌질환의 원인과 치료연구의 해답을 얻는데 결정적인 단서가 될 것으로 기대된다. 실제로 최낙원 박사는 현재 이 연구를 더욱 발전시켜 알츠하이머성 치매 연구로 응용하고 있다. 뉴런들이 연결되어 신경회로가 구축되는 기작에서 뇌질환 예방 및 치료연구까지. 이 배양 기술은 그야말로 기초 연구이자 응용 연구의 알맞은 예시라고 할 수 있다.

“실낱같은 희망을 안고 늪에 빠지게 되었죠”라며 최낙원 박사는 웃음을 지었다. 생물학이나 의학 분야 전공이 아닌데도 어떻게 뇌질환 연구에 필요한 기술을 연구하는 뇌공학자가 되었냐는 질문에 대한 대답이었다. 그는 학부 때부터 박사까지 내리 화학공학 전공자였다. 그러다 미국에서 박사과정 중에 뼈 재생과 같이 조직공학을 연구하는 지도 교수의 동료 교수(기계공학 및 의공학과 소속)와 공동 지도를 통해 의공학(바이오메디컬) 분야의 연구를 맡게 된 것이다. 최낙원 박사는 그 연구에서 연골 조직이나 혈관 조직을 만드는 연구를 진행했다고 한다. 의공학을 접하면서 뇌라는 기관에 관심을 갖게 되었고, “뇌는 상대적으로 덜 연구되어있으니 희소성이 있지 않을까”라는 생각과 함께 의공학 연구로 쌓아왔던 기술이나 노하우를 활용할 수 있을 거란 기대에 찬 도전 정신이 가

득 차올랐다고 전했다. 2012년도에 KIST에 들어와 처음 뇌 연구를 했을 때만 해도 뇌과학 분야는 일반 사람들에게는 낯선 분야였다. 2016년도가 돼서야 이세돌-알파고 대결로 온 나라가 떠들썩해지면서 뇌과학에 관심이 쏠리기 시작한 것이다.

희소성이라는 특별한 가치에 매료되어 시작한 뇌 연구. 최낙원 박사가 뇌 연구를 지속할 수 있는 힘은 무엇일까. “연구비를 받았으니 해야죠.” 그는 무심한 듯 말했지만, 그의 말에서 책임감과 겸손함이 물씬 묻어나왔다. 실험에 대한 구상과 설계를 마친 상태에서 연구 목표가 상세히 적힌 제안서를 과기부에 제출해 연구비 지원을 받은 것이다. 연구 성과가 나올 때까지 4년이라는 시간이 걸렸다. 수년간의 실험을 어떻게 견디는지에 대한 질문에 “인내이기도 하고 푸쉬(밀어붙이기)이기도 해요”라고 고백했다. 사회가 기대하는 것만큼 연구 성과를 내야한다는 책임감과 더불어 연구 과정에서 겪어야 하는 무수한 어려움을 견디기란 쉽지 않았을 것이다. 과학자란 열심히 홀로 실험만 잘해서는 결코 성과가 나오지 않는다. 과학 발전의 핵심은 ‘협력’이며, 특히 다학제적인 성질을 갖는 뇌과학 분야에서는 여러 분야의 과학자들과 호흡을 맞추는 것이 중요하다. 여기서 문제는 전문분야마다 ‘언어’가 다르다는 것이다. 최낙원 박사는 “분명 마주보고 같이 한국말을 하는데도 처음에는 서로 소통하기가 어려웠다”고 말했다. 각자의 전문분야에서 수년간 쌓아왔던 용어들, 사고방식, 그리고 행동방식의 차이로 인해 소통의 어려움이 발생할 수밖에 없는 것이다.

4년이라는 긴 여정 동안의 연구 성과는 타 분야 과학자들과의 소통, 수많은 과학 실험, 연구비 지원도 중요했지만, 그의 남다른 끈기와 열정이 없었더라면 결코 해내지 못했을 것이다. 그럼에도 그는 “저 혼자 한 것이 아니라 여러분들이 많은 노력을 해준 덕분”이라며 공을 타인에게 돌렸다. 그의 겸손함에서 겸손을 뜻하는 ‘휴밀리티(humility)’의 어원이며 토양을 의미하는 라틴어 ‘후무스(humus)’가 떠오른다. 그가 빚어낸 결과물은 마치 나무가 열매를 맺을 수 있도록 양분과 수분을 제공해주는 토양과도 같기 때문이다. 연일 쏟아지는 신기술 속에 그의 작지만 위대한 신기술 개발이 어떠한 열매를 맺어 우리의 미래를 바꾸게 될지, 그리고 그 미래가 어떤 모습일지 기대가 된다.

최낙원 박사

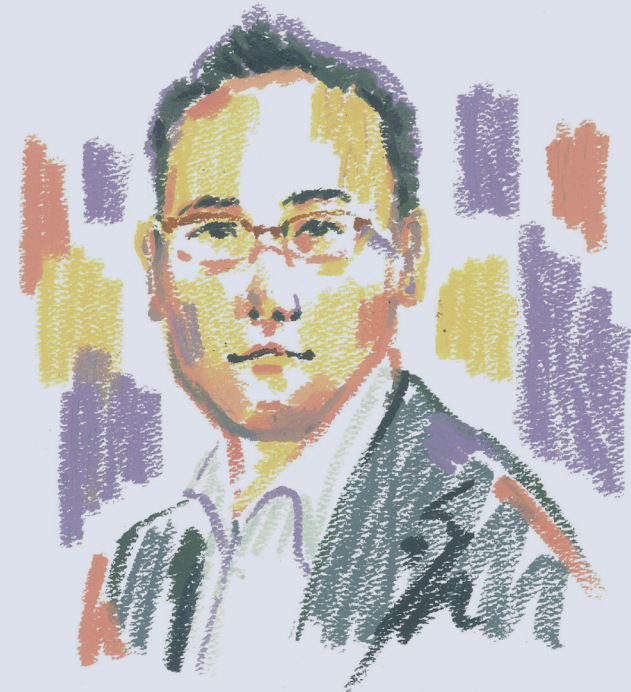
- 소속 : 한국과학기술연구원 뇌과학연구소
- 직위 : 책임연구원
- 전화 : 02-958-6742
- E-mail : nakwon.choi@kist.re.kr

HIGHLIGHT

- Kim SH, Im S-K†, Oh S-J, Jeong S, Yoon E-S, Lee CJ, Choi N*, Hur E-M*, Anisotropically organized three-dimensional culture platform for reconstruction of a hippocampal neural network, Nature Communications (2017)
- Seo Y, Jeong S, Chung JJ, Kim SH, Choi N*, Jung Y*, Development of an anisotropically organized brain dECM hydrogel-based 3D neuronal culture platform for recapitulating the brain microenvironment in vivo, ACS Biomaterials Science & Engineering (2020)
- Choi W, Yeom SY, Kim J, Jung S, Jung S, Shim TS, Kim SK, Kang JY, Lee SH, Cho I-J, Choi J*, Choi N*, Hydrogel micropost-based qPCR for multiplex detection of miRNAs associated with Alzheimer's disease, Biosensors & Bioelectronics (2018)
- Yeom SY, Son CH, Kim BS, Tag SH, Nam E, Shin H, Kim SH, Gang HM, Lee HJ, Choi J*, Im H-I*, Cho I-J*, Choi N*, Multiplexed detection of epigenetic markers using Quantum Dot (QD)-encoded hydrogel microparticles, Analytical Chemistry (2016)
- Choi NW, Cabodi M, Held B, Gleghorn JP, Bonassar LJ, Stroock AD, Microfluidic scaffolds for tissue engineering, Nature Materials (2007)

신경 장애, 생체에 이식한 신경전극으로 치료한다

이수현 박사



신경 장애, 생체에 이식한 신경전극으로 치료한다

영화 <밀리언달러베이비>에서 주인공 메기는 권투 경기에서 온몸을 크게 다친다. 특히 척수 손상으로 몸의 대부분이 마비되어 목에 연결된 호스로 간신히 호흡하며 생을 연명해야하는 고통을 겪는다. 메기를 딸처럼 아끼던 권투 코치이자 매니저 프랭키는 메기의 팔에 혈액이 통하지 않아 피부가 썩는 욕창을 보고는 눈물을 글썽거린다. 어느새 메기의 다리는 심하게 썩어 울긋불긋 문드러졌고, 어쩔 수 없이 다리를 절단해야 할 정도가 되었다. 메기처럼 몸을 자기 의지로 움직일 수 없는 사람들은 간호사나 보호자가 몸을 수시로 움직여줘야 한다. 하루는 메기의 가족이 병문안을 와서 서류에 필요한 서명을 메기에게 부탁한다. 그러나 메기는 손에 펜을 쥐 힘조차 없어 입에다 펜을 물고 서명을 하는 안타까운 장면을 연출했다. 만일, 메기와 같은 상황에 처한 사람이 몸을 정교하게 움직일 수 있도록 돕는 의료 기기가 있었다라면 메기의 욕창은 사라질 뿐만

아니라 손으로 펜을 쥐는 것도 가능하지 않았을까?

과학 기술의 놀라운 진보와 과학-의학-공학의 협력을 통해 의료기기가 널리 확산되고 있다. 예를 들어, 이동형 초음파 장치라든가 이식형 보청기는 신속함과 편리함을 더해주고, 신경 전극을 활용한 의료기기는 하반신 마비 환자가 움직일 수 있는 기적을 선보인 바 있다. 이는 2018년 9월, 미국 루이빌 대학교의 수전 하르케마 교수 연구팀의 공로로, 하반신이 마비된 환자의 뇌와 다리 근육 사이의 신경망을 성공적으로 복구하였다. 연구팀이 그들의 척수에 칩을 이식하여 전기 신호를 전달했더니 실험참가자들이 다리를 움직일 수 있었던 것이다. 이렇게 총 3명의 환자가 전기자극 장치를 이식 수술을 받은 덕분에 약 6개월 만에 보행기를 짚고 스스로 100m 이상을 걸었다고 보고되었다.

체내에 무언가를 이식해 몸의 기능을 보완하거나 치료한 가상 스토리는 많다. 무언가를 몸 속에 넣어 문제가 되는 부위를 보완한다면 무궁무진한 해결책이 될 수 있다는 상상이 들기 때문일 것이다. 네이버 웹툰 <언메이크>에서는 미세먼지가 심각해진 세상에서 숨 쉴 수 있도록 대기 중에 공기를 정화하는 기능을 가진 필터를 인간 몸에 이식한 이야기도 있다. 최근 신작 <오른 눈이 보는 세계>라는 웹툰은 몸속에 칩을 이식해 감정을 조절하는 이야기를 풀어가고 있다.

이러한 상상의 세계와는 달리 실제로는 몸속에 무언가를 이식한다는



것은 결코 쉬운 문제가 아니다. 그래서 실제 상용화는 아직 제한적으로만 이루어지고 있다. 현재 활발히 이루어지고 있는 것은 병원에서 심장 부정맥 혹은 심장 마비 환자를 대상으로 심장을 직접 뛰게 해주거나 방광에 이상이 있는 환자들에게 방광을 수축할 수 있도록 도와주는 자극기 정도다. “땀이 없어요. 심장이나 방광과 같은 장기에 붙어 있어 전기 자극 역할만 할 뿐이죠. 거기서 나온 신호나 기록을 받을 수 있는 제품들 중 상용화가 되어있는 것은 별로 없는 것으로 알고 있어요.” 한국과학기술연구원(KIST) 뇌과학 연구소 이수현 박사가 말했다. 바이오마이크로시스템연구단 소속 이수현 박사는 그 이유를 “투과 효율성과 염증 반응 문제” 때문이라고 했다. 그는 이 문제들에 착안하여 2017년, 안전하고 효율적인 생체이식형 신경전극을 개발하는데 성공하여 미국화학학회(ACS)에서 발간하는 나노 분야 국제학술지 <ACS Nano>에 게재되었다.

그동안 유연한 이식형 전극은 고분자 필름으로, 물질 투과성이 굉장히 낮았다. 필름 위에 전도성이 있는 금속을 증착해서 만드는 형태였다면, 이수현 박사 연구팀이 개발한 것은 나노 크기의 실(fiber)을 옷감(fabric)으로 만든 형태다. 천처럼 옷감 형태이기 때문에 약물을 잘 흡수하고 통과할 수 있는 것이다. 전극의 하부구조는 이러한 스펀지와 유사하게 구멍이 뚫린 나노 섬유로 만들어졌고, 그 위에는 집에서 흔히 볼 수 있는 잉크젯 프린터로 은 나노 입자를 프린팅 하였다. 이를 ‘전사’라고 부른다. 이렇게 전사된 나노 입자에다 전기가 잘 통할 수 있도록 개선하기 위해 전도성 고분자를 증착시켰다. 그 결과는 기존 고분자 필름 전극

보다 1만 배 이상 높은 투과도였다.



연구팀은 염증 반응 문제도 해결하였다. 일반적으로 우리 몸은 어떤 외부 물질이든 전극이든 몸 안에 넣으면 자가 면역 반응을 일으킨다. “외부 물질을 침입자라고 인식하는 염증 반응(foreign body reaction) 때문에 그 물질을 섬유아세포로 쌓아버려요. 그렇게 되면 신경전극이 제대로 기능을 못하게 되죠.” 그래서 그는 염증반응을 억제시킬 수 있는 약물을 이미 섬유아세포가 탑재하는 방법을 고안했다. 즉, 면역반응을 억제할 수 있는 약물을 방출시킴으로써 신경전극이 계속 그 기능을 유지할 수 있게 만든 것이다.

그러나 여느 위대한 연구가 그렇듯, 그 과정은 녹록치 않았다. 동물실험에서는 동물들이 움직여서 전극이 끊어진다거나, 불편해서 중간에 굶아먹는 등 여러 가지 변수 때문에 일관된 결과를 얻기까지 상당한 시간이 걸렸다. 게다가 연구팀은 쥐를 대상으로 동물 실험을 진행한 후, 이어서 의과 의사와 협력해서 토끼와 비글 대상의 실험까지 진행했다. 뇌과학은 워낙 다학제적 성격을 지니고 있기 때문에 접점이 많지 않은 전문가들의 공동 연구는 우리의 기대만큼 쉽지 않은 일이다. 연구팀의 동물 실험은 성공적이었지만, 상용화는 별개의 문제였다. “식약처에 임상시험을 승인받아야 하고, 임상시험을 하려면 어떤 제한된 시설에서 만들어진 의료 기기를 가지고 시험을 해야되고, 게다가 기존에 없던 기기면 신의료기기 인증까지 받아야 하는 등 절차가 너무 복잡해서 보통 연구자가 다 하지 않고, 회사를 끼고 해요.” 이수현 박사는 미국이나 유럽의 경우에는 이식형 디바이스에 대해 실험하는 경우가 꽤 있는데, 우리나라는 협력이

가능한 인프라가 부족한 상태임을 넌지시 던지며 아쉬움을 표현했다.

이수현 박사는 어렸을 적부터 새로운 무언가를 만드는 것을 좋아했다. KIST에서 국책 과제라는, 타인이 보기에 부담이 될 수 있는 일을 맡으면서 “내가 만드는 것들이 후세에 도움이 되어 더 좋은 세상을 만드는 데 도움이 되었으면 좋겠다”는 책임감과 사명감을 드러냈다. 이번 연구 또한 이 의료기기를 필요로 하는 수많은 사람들에게 희망이 될 수 있는 가능성이 보였다. “사실 임상 시험을 원하시는 환자의 보호자 몇 분이 전화가 오기도 했어요.” 이수현 박사가 회상했다. 그만큼 차마 눈뜨고 보기 힘들 만큼 상태가 심각한 환자가 많고, 치료가 절실한 사람들이 많다는 얘기다. 영화 <밀리언달러베이비>의 메기처럼 말이다. 비록 이번 연구는 동물 실험에서 마무리가 되었지만, 연구 성과는 한국의, 그리고 더 나아가 전 세계의 과학자들에게 관련 연구에 대한 단서를 제공하고, 신경계 질환으로 고통 받고 있는 환자들에게 희소식을 알리는 계기가 될 것이다.

이수현 박사

- 소속 : 한국과학기술연구원 뇌과학연구소
- 직위 : 책임연구원
- 전화 : 02-958-6755
- E-mail : shleekist@kist.re.kr

HIGHLIGHT

- Yi Jae Lee, Changhyuk Lee, Eun Jin Wang, Dmytro Kotov, Hee Youn Kim, Jeong Ho Hwang, Ki Hoon Ahn, and Soo Hyun Lee, "Non-invasive Ring Electrode with a Wireless Electrical Recording and Stimulating System for Monitoring Preterm Labor", IEEE transactions on neural systems and rehabilitation engineering, 202012
- Hyungbeen Lee, Min Tack Oh, Yi Jae Lee, Kuk Hui Son, Nakwon Choi, Byung Chul Lee, Soo Hyun Lee, "Highly-efficient microfluidic ultrasonic transducers assisted gDNA extraction system in whole blood for POCT applications", Sensors and Actuators B: Chemical 319 (2020) 128317
- Heo, D. N., H.-J. Kim, Y. J. Lee, M. Heo, S. J. Lee, D. Lee, S. H. Do, S. H. Lee*, I. K. Kwon* (2017). "Flexible and highly biocompatible nanofiber-based electrodes for neural surface interfacing." ACS NANO: 201703

다양한 바이러스에 적용 가능한 백신 플랫폼 개발

금교창 박사



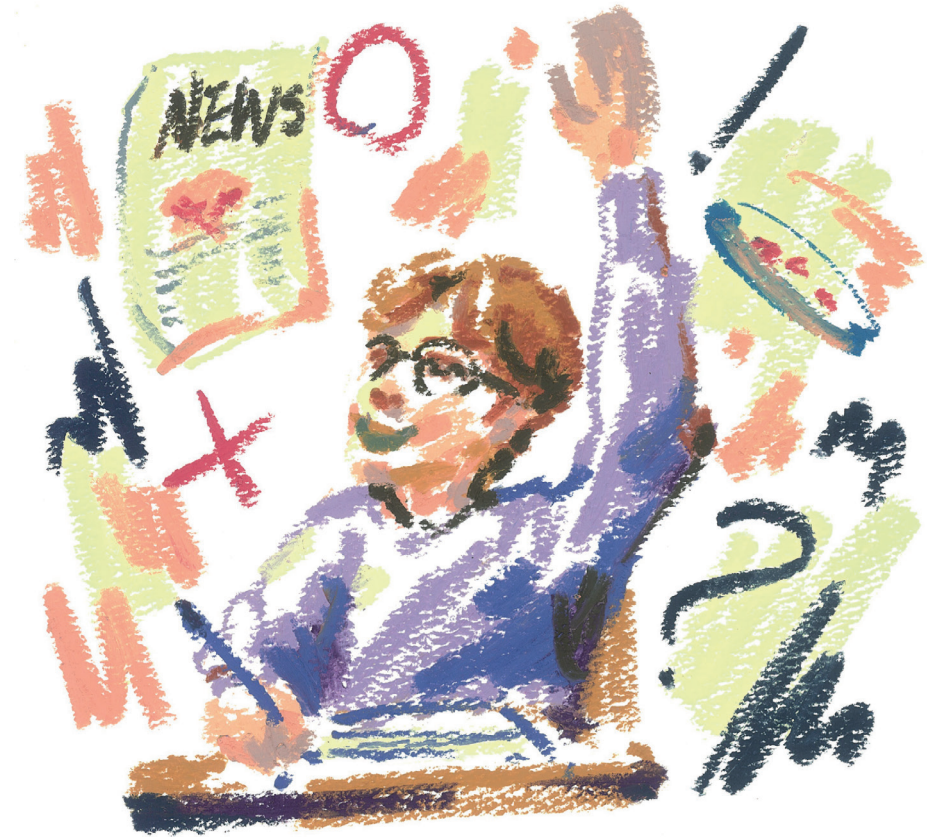
다양한 바이러스에 적용 가능한 백신 플랫폼 개발

“과학과 일상생활은 분리될 수 없고 분리돼서도 안 된다(Science and everyday life cannot and should not be separated.)” DNA의 이중 나선 구조를 밝히는데 결정적인 단서를 제공을 한 영국 과학자 로잘린드 프랭클린(1920~1958)의 주장이다. 과학의 일상성은 과학에 인생을 바친 그녀만이 갖는 주관적인 생각만은 아닌 것 같다. 자세히 둘러보면 자연에서, 그리고 우리 삶에서 과학이 아닌 것은 단 하나도 없기 때문이다. 높고 푸른 가을 하늘과 빨갭게 물든 낙엽이 떨어지는 자연현상에서부터 병원에서 사용하는 의료기기, 매일 갖고 다니는 핸드폰과 같은 신기술까지 전부 과학이다. 그럼에도, 사람들이 갖는 과학에 대한 관점은 ‘어려운 것’이나 ‘신비스러운 것’으로 한정돼있다. 그들이 상상하는 과학자란 흰 가운을 입고 밤낮을 실험실에 홀로 고립된 채 여러 화학 재료를 섞고 생쥐에다가 주사기를 찌는 일을 반복하는 사람일 뿐이다. 그러나 과학자

는 실험실에서 문제의 실마리를 하나씩 풀어나가는 것을 넘어 궁극적으로 세상의 진리를 밝히는 것을 추구한다. 프랭클린은 “과학은 진실, 경험 그리고 실험을 바탕으로 설명을 만든다(Science makes explanations based on truth, experiences and experiment)”는 말도 남겼다.

안타깝게도 많은 사람들에게 과학이란 기술 발전 및 경제 성장에 반드시 필요하다는 것은 알고 있지만 직접 배우기에는 난해한 학문으로 여겨진다. 그래서 학창시절에 배운 과학 지식 그 이상은 거의 배우지 않는다. 여기서 발생하는 폐해는 바로 유사과학(사이비 과학)이다. 결국 혈액순환 개선과 면역력 강화에 도움이 된다는 게르마늄 팔찌가 불티나게 팔리고, 음이온이 건강에 좋다는 소문에 방사성 물질이 방출되는 라돈침대가 큰 인기를 얻는 사태가 발생했다. 지구 평평설을 지지하는 사람들이나 지구온난화 음모론도자도 심심찮게 만날 수 있다. 이에 대해 20여 년간 과학계에 몸을 담고 있는 한국과학기술연구원(KIST)의 뇌과학연구소 금교창 박사는 이러한 현상에 대해 “인터넷에서 잘못된 과학 정보를 접했을 때 충분히 의심하고 깊이 생각하지 않기 때문”이라고 전했다. 그에게 과학적 사고란, 의심하고 질문하고 행동할 줄 아는 것을 의미하는 듯했다. 이는 비단 과학자들뿐만 아니라 우리 모두가 가져야 할 자세이다.

금교창 박사가 주장하는 과학적 사고와 태도는 과학 연구에 매진했던 수십 년간의 세월이 빚어낸 결과다. 그는 논리적인 사고를 통한 객관적인 검증에 사활을 걸며 진리를 향해 한 발을 내딛는 진정한 과학자의 면



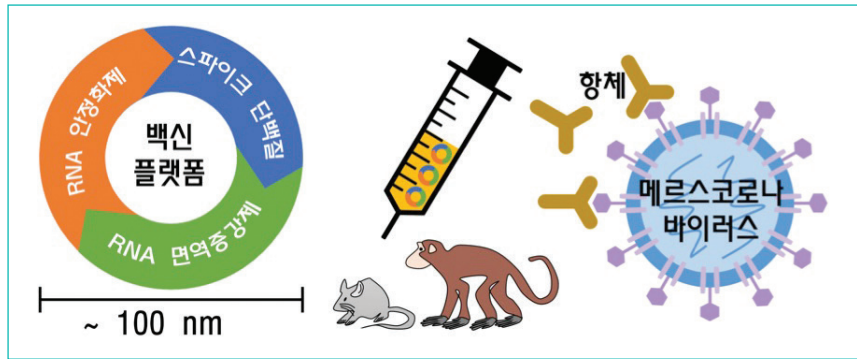
모를 갖추고 있었다. 대학교 시절부터 박사과정까지 쪽 과학의 밑바탕이 되는 화학에 몸을 담았다. 그리고 그는 대학교, 연구소, 회사 등의 다양한 기관에서 화학에 특화된 책임 연구자였다. “대학에서는 학문의 즐거움, 기업과 연구소에서는 효율과 조직의 중요성을 배웠고, 화합물을 합성하는 유기 화학을 하다가 의학 화학도 하고, 화합물 만드는 연구를 꾸준히 해왔죠”라며 화학자로서의 깊은 내공을 보였다. 물론 그에게도 때로는 시련이 있었을 것이다. 과학의 정상으로 향하는 여정에서 가파른 언덕도 수없이 마주했지만, 도중에 주저앉지 않고 한발 한발 성실하게 전진해왔다. 어느 날 왔던 길을 되돌아보니 어느덧 정상에 다다른 것을 알게 됐다. 그럼에도 지금도 그는 주저 없이 매일 연구를 한다. 금교창 박사는 현재 백신 개발, 항암제 개발, 치매 치료제 개발, 인공지능을 이용한 신약 개발 등 학계와 사회에 꼭 필요한 중요한 과제를 책임지는 중대한 역할을 맡고 있다.

그러나 그가 아무리 오랫동안 그의 삶과 열정을 연구에 쏟았어도, 지금도 마냥 연구가 수월하고 쉽지만은 않다. 좋은 화합물을 만들기 위해서는 많은 변수를 경험하는 과정이 수반되기 때문이다. 항암제 개발 연구에서는 알맞은 화합물을 만들어 그것이 효과적으로 표적(환자 세포의 특정 부위)까지 도달하여 활성이 나타나도록 해야 한다. 화합물이 타겟과 만났을 때 결합을 잘하는지, 원하는 활성을 나타내는지, 적절한 위치에 붙는지, 다른 표적과 결합하여 독성이 나타나지 않는지 등 다양한 문제를 고려해 최적화된 화합물을 찾아야 한다. 또, 신약을 만들 때 연구자

들은 긴 시간과 노동력을 투자한다. 금교창 박사는 연구자들이 겪는 길고 복잡한 과정을 신속하고 효율적으로 발전시키고자 인공지능을 활용하는 방안에 대해서도 연구 중이다. 현재 신약이 개발되려면 질환 진단, 표적 연구, 화합물 치료제 개발, 스크리닝 등의 모든 복잡한 과정을 연구자가 진행해야 하기 때문이다.

최근에는 금교창 박사가 코로나 백신 플랫폼 개발에 큰 기여를 해 화제가 되기도 했다. 연구 배경은 대략 이러하다. 가톨릭대학교의 남재환 교수팀에서 단백질 기반 백신¹⁾을 위한 RNA 기반 면역증가제²⁾를 만들고 있었다. 문제는 그 백신을 몸속에 안전하고 효과적으로 전달해야 했다. 마침 금교창 박사와 방은경 박사 연구팀이 아연(Zinc) 금속 배위 화합물³⁾을 활용해 RNA 치료제에 대한 세포전달 및 안정화제를 합성하고 있었다. 알고 보니, 이 세포전달 및 안정화제가 RNA 기반 면역증가제를 안정화하기에 안성맞춤이었다. 따라서 금교창 박사 연구팀이 개발한 안정화제 연구에 양이온인 아연을 활용했다. 양이온을 활용한 이유는 RNA에는 인산기(phosphate)라는 음이온이 많이 들어있기 때문이다. 결국, 이 음이온을 안정시키기 위해 바깥 쪽을 양이온 아연으로 막아준 것이다. 여기다가 지질까지 달아줌으로써 안으로는 양이온으로 막아주고 밖

1) 단백질 기반 백신: 바이러스가 숙주세포에 침투할 때 사용하는 표면 단백질이 주성분인 백신
2) 면역증가제: 항원이 일으키는 면역반응을 증강시키는 물질
3) 배위화합물: 금속을 중심으로 전자쌍을 제공하는 리간드(ligand) 분자가 공간적으로 배위하여 기하학적인 구조를 가지는 복합체 화합물



으로는 지질로 감싸주게 되어 안정화 작용에 성공했다.

그래서 금교창 박사 연구팀은 가톨릭대 연구진과의 협업을 통해 면역 증강제와 안정화제를 혼합하는 새로운 방법을 개발하여 다양한 바이러스 백신에 적용가능한 백신 플랫폼을 탄생시킨 것이다. 이를 생쥐와 원숭이를 대상으로 실험했더니 코로나 바이러스의 감염을 억제할 수 있다는 결과가 나타났다. 현재, 코로나 바이러스는 종식될 기미를 보이지 않으며 세계적으로 무서운 확산세를 보이고 있어 백신 개발이 절실한 상황이다. 금교창 박사의 연구에 대한 열정과 뛰어난 소통 능력 덕분에 효율적인 코로나 바이러스 백신 플랫폼이 탄생함으로써 백신 개발이라는 우리 모두의 소원을 이루어 나가는 데 큰 공헌을 한 것이다.

코로나 바이러스를 비롯한 각종 질환은 우리의 건강과 생명을 위협하고 일상을 파괴하여 사회의 위기를 초래한다. 우리 사회의 위기를 극복하는 것은 정확한 정보와 객관적인 평가다. 이는 곧 과학적 사고와 태도를 말한다. 과학적이고 객관적인 자세를 그 누구보다도 갖춰야 할 필요

가 있는 주체로서 법적·행정적 결정권을 갖는 정부에 대해 금교창 박사는 “현재 국회의원 중에 과학자가 없어요”라고 씁쓸하게 말했다. 이러한 상황에서 정부가 내놓는 과학정책에 대해 국민이 정확히 판단할 수 있는 혜안이 있어야 하지만, 학교 교육 자체에 문제가 있어 이마저도 어렵다. 수능이라는 대학 입시에서 치러야 하는 과학 교과과목 수를 줄이면서, 학생들이 기본적으로 배워야 하는 과학 지식과 갖춰야 할 과학적 사고가 부족해졌다. 단기적으로는 사교육 열풍이 조금 줄어들 수 있겠지만, 장기적으로는 사회에서 과학적이지 못한 정책이나 유사과학과 같이 잘못된 정보를 합리적인 의심 없이 따르는 국민의 수가 증가할 것이며, 이로 인해 사회적 손실이 커지게 될 것이다.

금교창 박사는 “결국 우리 인생의 모든 것은 decision(결정)이다”라며 “알고 있어야 아는 것만큼 보이고, 또 생각하는 것만큼 행동하잖아요?”라고 말했다. ‘아는만큼 보인다’는 말은 과학에만 국한되지 않는, 우리 삶의 진리라고 할 수 있다. 오늘날 과학은 하루가 다르게 발전을 거듭하고 있다. 매일 새로운 연구들이 연이어 쏟아져 나오고 있으며 과학이 우리에게 미치는 영향력과 위력은 점점 더 커지고 있다. 파도가 몰아치듯 숨 가쁜 과학의 발전에 우리는 이제 막 조금씩 고삐를 잡기 시작했다. 쏟아지는 과학의 파도에서 우리는 ‘무엇을 신뢰해야하는지를 스스로 선택할 수 있는 힘’과 ‘옳은 정보를 가려낼 수 있는 안목’, 그리고 ‘스스로 생각하고 판단할 수 있는 힘’을 키워야 한다. 금교창 박사는 물질을 개발하는 화학의 대표 리더로서 우리나라 과학을 올바르게 이끌 것이라고 기대된다.

금교창 박사

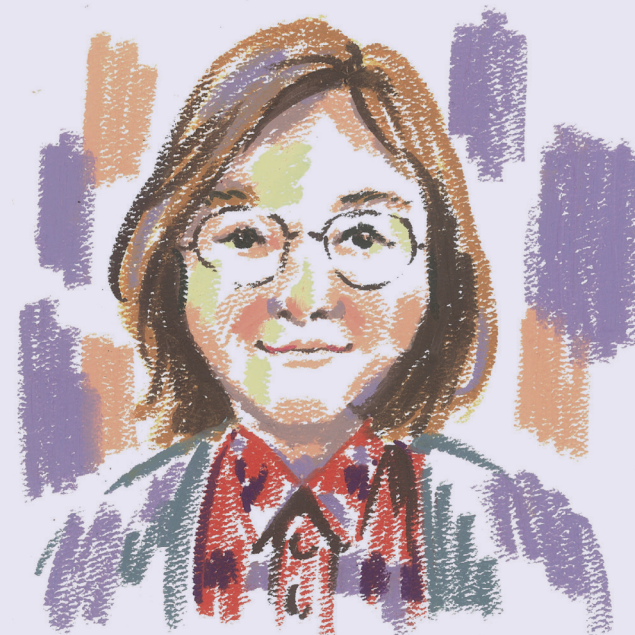
- 소속 : 한국과학기술연구원 뇌과학연구소
- 직위 : 책임연구원
- 전화 : 02-958-5148
- E-mail : gkeum@kist.re.kr

HIGHLIGHT

- Design, Synthesis, and Biological Evaluations of Novel 3-Amino-4-ethynyl Indazole Derivatives as Bcr-Abl Kinase Inhibitors with Potent Cellular Antileukemic Activity, El-Damasy AK, Jin H, Seo SH, Bang EK, Keum G.*, Eur. J. Med. Chem. 2020, 207, 112710.
- Nanoformulated Single-Stranded RNA-Based Adjuvant with a Coordinative Amphiphile as an Effective Stabilizer: Inducing Humoral Immune Response by Activation of Antigen-Presenting Cells', Park HJ, Bang EK Hong Jj, et al. and Keum G,* Nam JH*, Angew. Chem. Int. Ed. 2020, 59 (28), 11540-11549.
- Discovery of a Nanomolar Multikinase Inhibitor (KST016366): A New Benzothiazole Derivative with Remarkable Broad Spectrum of Antiproliferative Activity. El-Damasy AK, Cho NC, Nam G, Pae AN, Keum G.* ChemMedChem 2016, 11, 1587-1595.

미세 조절 물질을 찾아라

추현아 박사



미세 조절 물질을 찾아라

‘잠이 들어야 내일이 올텐데 멈춰버린 시간 위에서 뒤척이기만’ 가수 로꼬의 새 EP ‘섬 타임(SOME TIME)’의 타이틀 곡이다. 우리는 잠이 오지 않으면 그 다음날을 걱정한다. 수면 부족으로 하루 일상을 힘차게 보내기가 힘들 것이 뻔하기 때문이다. 우리가 잠을 잘 이루지 못하는 것은 걱정과 스트레스로 인한 불안감과 초조함이 가장 큰 원인일 것이다. 현재 20~30대에서 수면에 문제가 있는 수는 8만명에 달한다고 한다. 그들은 온갖 잡생각으로 잠을 뒤척이다 결국 숙면에 도움이 된다는 ASMR에 귀를 기울여보기도 하고, 전자기기를 침대에서 멀리 두기도 한다. 심할 경우, 술을 마시거나 수면유도제 혹은 수면제에 의지한다. 그러나 단순히 수면제를 복용하거나 알코올 섭취라는 특단의 조치를 취하고 신속히 잠에 든다고 해서 다음날 개운함이 보장되지는 않는다. 왜냐하면 잠들기 만큼이나 중요한 것이 수면의 질이기 때문이다.

그렇다면 그냥 잠을 자는 것이 아닌, 깊은 잠을 잘 수 있게 해주는 약은 없을까? 우리의 수면은 얇은 잠인 렘(REM) 수면과 깊은 잠인 비렘(non-REM) 수면의 사이클로 이루어진다. 여기서 깊은 잠인 비렘 수면을 증가시키는 것은 수면을 돕는 하나의 접근법이 될 수 있다. 이와 같이 수면에 도움을 주는 물질을 합성할 수 있는 가능성을 밝혀낸 연구가 한국과학기술연구원(KIST)의 추현아 박사 연구팀에서 나왔다. 연구팀은 우리 세포막에서 외부 물질을 받아들이는 G단백질 결합 수용체 중에 수면과 관련된 세로토닌 수용체에 적합한 물질을 개발했다. 이 물질을 이용해 수면을 원하는 방향으로 조절할 수 있다는 것이다.

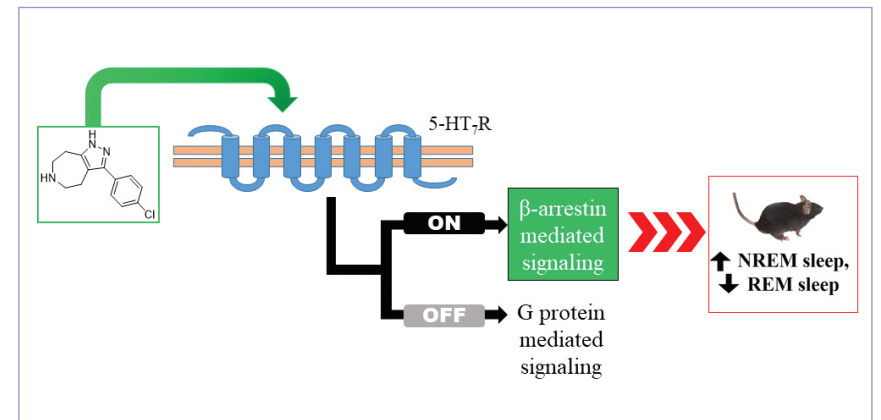
G단백질 결합 수용체가 활성화되는 원리에 대해서 간단히 알아보자. 우선 G단백질 결합 수용체(G protein coupled receptor; GPCR)란, G단백질을 매개로 신호교환을 일으키는 수용체를 말한다. 즉, 호르몬과 신경전달물질과 같은 외부물질(리간드)를 세포내 반응으로 전달한다. GPCR은 불활성화 상태에서는 α (알파), β (베타), γ (감마)라는 소단위체와 결합되어 있다. 여기서 α 는 G단백질인 GDP라는 것과 결합되어 있다. GPCR이 도파민이나 세로토닌과 같이 리간드에 결합하면 활성화된다. 이때, α 소단위체에 붙어있던 GDP는 GTP로 바뀌며 β 및 γ 와 별도로 덩어리로 쪼개진다. 결국 GTP로 활성화 상태가 된 G단백질은 세포 내 다른 효소를 활성화시키게 된다. 이 과정은 한마디로, GPCR이 리간드와 결합하면 G단백질이 활성화되어 세포 내 환경을 바꾸는 것이다.



그러나 1990년대에 들어와서 새로운 연구들이 속속히 나오기 시작했다. β -아레스틴이라는 단백질이 기존에 알려져 있던 기능인 ‘G단백질 불활성화’ 작용만 하는 것이 아니라, β -아레스틴도 G단백질처럼 신호를 전달해서 세포 내에서 작용할 수 있는 시스템을 갖추고 있었다. 즉, GPCR는 G단백질과 β -아레스틴이라는 두 가지 신호 전달 체계를 갖추고 있었다. 어떤 리간드가 접근하느냐에 따라 G단백질만 활성화시키거나 β -아레스틴만 활성화시키거나 두 가지 모두 활성화시킬 수 있다. 여기서 우리가 목표하고자 하는 신호만 활성화할 수 있는 방법은 없을까?

목표하는 반응만 일으키는 이 ‘똑똑한’ 리간드, 다른 말로 ‘편향적 리간드’를 추현아 박사 연구팀이 개발해냈다. β -아레스틴만 활성화시키는 ‘편향적/선택적 리간드’를 개발한 것이다. 이 물질로 약물을 개발한다면 약물의 효능은 높이고 부작용은 줄일 수 있다는 장점이 있다. 추현아 박사 연구팀은 1000여 개에 이르는 종류의 GPCR 중에서 기분과 감정을 조절하는 신경전달물질 ‘세로토닌’에 주목했다. 세로토닌은 우리가 행복을 느끼고 깊은 수면을 하는데 필요한 물질이다. 세로토닌은 세포막에 위치한 세로토닌 수용체에 작용하여 그 효과를 나타낸다. 세로토닌 수용체 대부분은 GPCR에 속하며 14개가 존재한다. 연구팀은 그 가운데 ‘5-HT_{7R}’이라고 불리는 세로토닌 수용체에 결합하여 β -아레스틴만 선택적으로 활성화시키는 리간드를 개발했다. 이는 목표로 하는 세로토닌 수용체 5-HT_{7R}에만 가서 G단백질이 아닌 β -아레스틴의 활성만을 유도한다.

추현아 박사는 “처음 물질을 만들 때는 β -아레스틴만 활성화시킬 수 있을 거라는 확신은 없었어요”라고 말했다. 길고 고된 연구 과정에서 원하는 결과를 예측하기 어려웠다. “여러 가지 물질을 만들어보고, 만든 물질을 테스트해보고, 이걸 기준으로 다양하게 구조를 변화시켜서 다시 테스트를 해보고...” 이렇게 수많은 시행착오 끝에 β -아레스틴만 활성화할 수 있는 물질을 만들게 된 것이다. 추현아 박사 연구팀은 개발한 이 화합물로 쥐의 뇌파를 확인했다. 그런데 정말로 쥐의 뇌에서 파장이 긴 비렘 수면 상태가 증가한 반면, 얇은 잠을 유발하는 렘 수면은 감소했다는 결과가 확인됐다. 비렘 수면은 렘 수면이 아닌 상태로, ‘서파수면’이라고도 부른다. 뇌파가 느려지면서 깊은 수면이 이루어지는 시기다. 이때, 호흡과 심박수가 느려지며 혈압이 낮아진다. 다른 말로, 몸이 휴식을 취하면서 세포가 재생되고 단기 기억이 장기기억으로 전환되는 회복시기라고 할 수 있다.



이 물질은 우리 몸에 어떻게 응용될까? 추현아 박사는 “수면을 돕는 약물로 발전이 가능하다”고 말했다. 우리 몸에 효과적으로 작용할 수 있도록 조절된 물질이 우리가 깊은 잠을 잘 수 있게 해준다는 것이다. 추현아 박사는 자신을 “물질을 만드는 사람”이라고 하며, “수면을 조절하는 물질을 만드는 것이 굉장히 큰 기쁨”이라고 들뜬 목소리로 말했다. 만일, 이 물질이 β -어레스틴만 활성화하지 않고 G단백질도 활성화시킨다면, 또 다른 새로운 물질로도 활용될 수 있다고 한다. 이와 같이, 신약 개발 및 뇌질환 치료제 개발 이전에는 응용연구를 뒷받침하는 수많은 기초연구가 있다. 기초를 꾸준히 닦고 묵묵히 실험에 임하는 연구자들 덕분에 그 결과가 꽃처럼 활짝 피어 인류에게 이로운 열매를 선사하는 것이다. 과학의 발전은 기초연구의 적극적인 투자 없이는 이루어질 수 없다. 물론, 이러한 기초 과학 연구에서는 ‘어떻게 써먹을지’에 대한 부분은 당장은 눈에 확연히 드러나지 않는다.

추현아 박사는 “아직까지는 신약까지 개발되어있는 물질은 아니기 때문에, 좀 더 열심히 연구해야 한다”고 했다. 그녀는 “새로운 성격의 물질을 만드는 것이기 때문에, 항상 실패도 많이 하고 활성이 안 나오기도 하고, 활성이 나온다고 해도 원하는 것만큼 안 나오기도 한다”며 연구의 어려움을 극복하는 과정을 설명하면서 웃음을 지었다. 그럼에도 계속 도전하고 연구를 할 수 있게 해주는 원동력은 바로 연구 그 자체와 이를 통한 발전에 대한 즐거움이라고 추현아 박사는 전했다. 그녀는 비록 그 과정에서 어려움이 있다고 할지라도 삶과 연구를 온전히 자신만의 것으로 수

용하고 있었던 것이다. 추현아 박사의 삶과 연구에 대한 태도에서, 그 즐거움의 결과가 단순히 논문이나 발표 등의 연구성과뿐만 아니라 신약 개발을 통해 세상 사람들에게까지 뻗어나갈 것임을 알 수 있었다.

추현아 박사

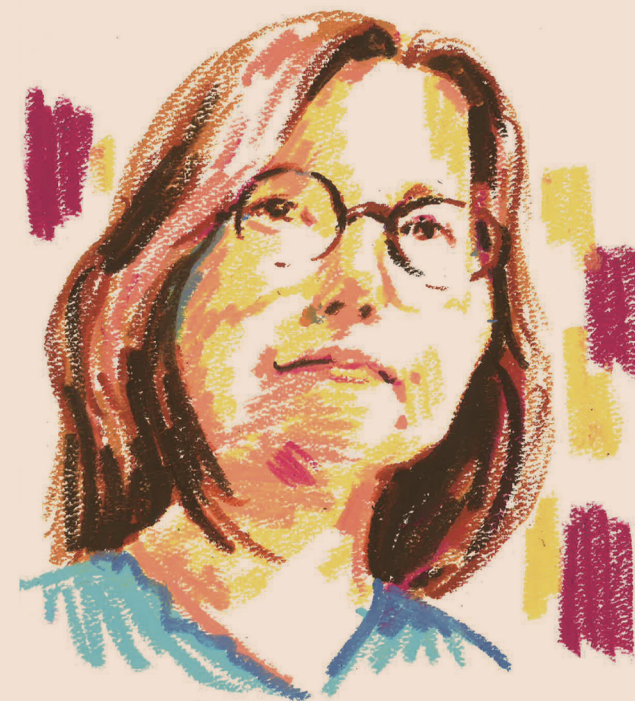
- 소속 : 한국과학기술연구원 뇌과학연구소
- 직위 : 책임연구원
- 전화 : 02-958-5157
- E-mail : hchoo@kist.re.kr

HIGHLIGHT

- Discovery of β -Arrestin Biased Ligands of 5-HT₇R. Y. Kim; H. Kim; J. Lee; J. K. Lee; S.-J. Min; J. Seong; H. Rhim; J. Tae; H. J. Kim; Choo, H.* J. Med. Chem. 2018, 61, 7218-7233.
- Indole-Substituted Benzothiazoles and Benzoxazoles as Selective and Reversible MAO-B Inhibitors for Treatment of Parkinson's Disease. Nam, M.-H.; Park, M.; Park, H.; Kim, Y.; Yoon, S.; Sawant, V.S.; Choi, J.W.; Park, J.H.; Park, K.D.; Min, S.-J.; Lee, C.J.; Choo, H.* ACS Chem. Neurosci. 2017, 8, 1519-1529.
- 5-HT₇ receptor modulators: Amino groups attached to biphenyl scaffold determine functional activity. Kim, Y.; Park, H.; Lee, J.E.; Tae, J.; Kim, H.J.; Min S.-J.; Rhim, H.; Choo, H.* Eur. J. Med. Chem. 2016, 123, 180-190.

뇌(腦)의 지도를 그리다

김진현 박사



뇌(腦)의 지도를 그리다

1861년, 조선 후기 실학자 김정호는 대동여지도를 만들었다. 실제 크기의 16만분의 1로 줄어들면서 울퉁불퉁한 우리나라의 산, 섬, 도시, 고개 등 1만 2000여 개나 되는 지명을 기록해 그려 넣었다. 아마 당시에는 김정호가 만든 대동여지도가 현재 구글맵 만큼이나 혁신적이었을 것이다. 지도는 길을 찾기 위해 필수적인 도구이기 때문이다. 행정적, 지리적, 혹은 군사적 용도와 같이 세부적인 목적에 따라 지도의 용도가 달라진다. 현재에는 지도의 형태와 목적은 더 세분화 되고 있다. 배달의 민족에서 처음 내세운 컨셉은 전국 음식점을 모두 담고 있는 ‘배달 맛집 대동여지도’였다. 네이버의 신기술 개발 자회사 네이버랩스는 자율주행 머신에게 적합한 지도 HD맵을 제작하고 있다. “물고기 연구하는 사람에게는 강줄기를 주로 보고 싶겠죠. 택배기사는 도로와 차를 끌고 갈 수 있는지 여부를 알기 위한 지도가 필요할거구요.” 한국과학기술연구원(KIST) 뇌과학

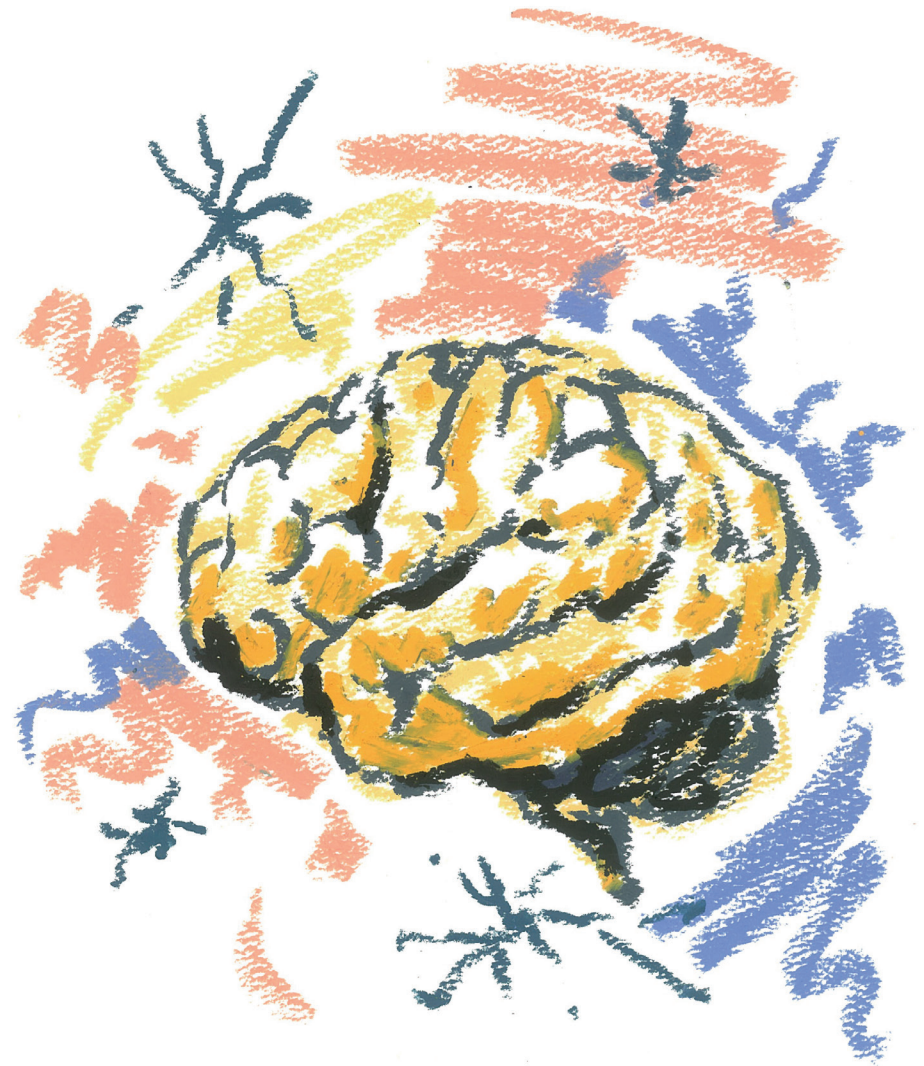
뇌,

전해주고 싶은
이야기

연구소 김진현 박사가 말했다. 김진현 박사는 뇌 지도 구축에 크게 기여하고 있는 우리나라 대표 과학자다. 뇌는 수백억 개의 세포와 신경망으로 얽혀져 있으며 아직 많은 부분이 밝혀지지 않은 상태다. 뇌과학자들은 두뇌라는 미지의 세계를 탐구할 때 길을 잃지 않는 것이 중요하다. 이에 대한 기반을 다지기 위해 김진현 박사는 뇌 지도 제작에 공을 들이고 있는 것이다.

뇌 지도라는 것은 뇌 신경망의 도식화를 일컫는다. 뇌 신경망의 핵심은 뉴런(신경세포) 사이의 신호 전달이다. 신호 전달은 뉴런과 뉴런을 연결하는 시냅스라는 틈을 통해 이뤄진다. 김진현 박사 연구팀은 이 신호 전달을 확인하여 시각화할 있는 기술 mGRASP(엠그래스프)와 영상 분석 소프트웨어 neuTube를 개발했다. 이 신기술로 기존의 기술적 한계를 보완하면서 정확한 뇌 신경망을 3차원 이미지로 만들 수 있게 된 것이다.

mGRASP(엠그래스프) 기술의 가장 큰 특징은 광학현미경을 활용하여 빠르게 분석할 수 있다는 점이다. 시냅스는 약 20nm(나노미터)로 광학현미경의 해상도를 넘는 간극이라 원래는 전자현미경으로만 볼 수 있었다. 그러나 이럴 경우는 신경망 전체 모습을 볼 수 없는 한계점이 있었다. 이제 mGRASP로 광학현미경으로도 살아있는 많은 시냅스를 전자현미경보다 빠른 속도로 한꺼번에 맵핑할 수 있게 되었다. 시냅스의 구조를 볼 수 있는 자세한 원리는 다음과 같다. 연구팀은 생명체 안에서



녹색 빛을 내며 표식 역할을 하는 녹색형광단백질(Green Fluorescent Protein, GFP)을 활용 한 것이다. 우선 이 단백질을 형광이 띠지 않는 상태인 두 조각으로 나눈 후 한 조각을 신호를 주는 presynaptic(시냅스 앞부분)에, 다른 조각은 신호를 받는 postsynaptic(시냅스 이후의)에 넣어줬다. 이것을 시냅스 안에서 발현을 시켜 다시 녹색 형광을 내며 이를 mGRASP를 통해 관찰할 수 있었다. 이러한 기술은 우수저널(Nature Methods, Nature protocols 등)에 발표하여 전 세계 과학자들의 이목을 끌었다.

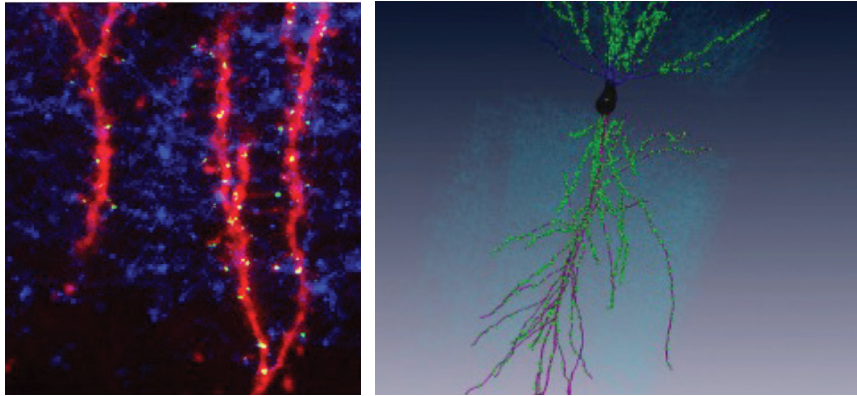
이와 같이 mGRASP에서 관찰한 모습을 neuTube라는 영상 분석 프로그램을 활용해야 연구 결과가 도출된다. neuTube 또한 연구팀이 개발한 소프트웨어로, mGRASP에서 발견한 시냅스의 연결성을 자동적으로 찾아서 여러 신경세포를 이어주고 디지털로 그려준다. 결국 이 모든 일련의 과정을 거쳐 홀로그램으로 시각화된 3차원 뇌 지도가 탄생하게 된다. 이 기술을 토대로 김진현 박사 연구팀은 기억과 학습에 중요한 해마의 특정 영역에 존재하는 흥분성 및 억제성 세포들의 연결 원리를 규명하였다. 이를 신경과학 저널(J.Neurosci.)에 발표하여 전 세계 과학자들의 이목을 끌었다.

그러나 일부 사람들에게는 뇌 신경망의 그림인 뇌 지도라는 개념이 생소할 수 있다. 예전에는 뇌를 대뇌, 소뇌, 간뇌, 등으로 구성되어 각각의 기능을 개별적으로 살펴보는 연구가 많았다. 그러나 실제로는 이러한 영

역들은 세세하게 연결되어있고 유기적으로 기능을 하고 있다. 그래서 국한된 영역만을 관찰시 지나칠 수 있는 정보가 발생한 것이다. 이제는 다행히 기술의 발달로 그보다 한 단계 더 들어가 회로들의 연결성을 보는 것이 가능해졌다. “물론 기존의 방식인, 특정 영역 내의 관찰하는 것도 중요해요.” 김진현 박사는 현재도 그런 연구가 여전히 필요하다고도 하며 과거에는 그 접근 밖에 할 수 없었던 기술적인 한계를 설명하였다. 그리고 뇌의 전체 연결망을 보는 “큰 그림에서 그 영역에서 어떻게 연결되어있는지 보는 것도 또한 중요”하다고 덧붙였다. 뇌 구조를 파악하기 위해서는 나무뿐만 아니라 숲 전체를 보는 연구 모두 필요할 것이다.

이와 같이 뇌 속에 있는 신경세포들의 연결을 표현한 기술을 커넥톰(connectome)이라고 한다. 커넥톰이라는 단어가 처음 쓰인 것은 2005년 미국 인디애나대의 신경과학자 올라프 스포츠 교수 연구팀이었다. 사람의 뇌에는 뉴런이 860억 개 정도 있고 뉴런 하나당 평균 7000개의 시냅스가 있어서 다른 뉴런들과 연결돼 있으므로 인간 뇌의 커넥톰은 수백조 개의 연결망으로 이뤄져 있다고 한다. 이 연결망은 인간의 뇌 질환, 행동패턴, 그리고 인지기능과 관련 있다고 점점 많이 밝혀지고 있다. 미국 프린스턴대 한국계 과학자 세바스천 승(한국명 승현준)이 “당신은 당신의 유전자보다 위대하다. 당신은 당신의 커넥톰이다”라는 말을 하면서 뉴런의 전체 연결망 지도인 커넥톰이 대중에게 익숙한 용어라 됐다.

세계적으로 사람들에게 가장 공유가 잘 되어있는 뇌 지도는 ‘앨런 연



구소(Allen Institute)'라는 뇌연구소에서 탄생하였다. 이 연구소는 폴 앨런(Paul Allen)의 기금으로 설립되었다. 이곳에서 탄생한 뇌 지도는 시냅스를 세세히 보지는 않고 전반적으로 전체 내에서 이 세포가 어디로 뻗어나가는지를 본다. 반면, 김진현 박사 연구팀의 기술 mGRASP와 neuTube으로는 시냅스 수준에서 시냅스 정보를 가진 뇌 지도를 만들 수 있다. 이점에서 새로운 형태의 뇌 신경망 지도화 기술을 개발한 김진현 박사 연구팀은 뇌의 신경 네트워크를 규명하는데 있어 앞장서고 있는 것이다.

전 세계에 많은 과학자들이 김진현 박사 연구팀이 개발한 neuTube를 다운로드 받아서 사용하고 있다. 김진현 박사는 “모두 다 공유하는 시대가 왔어요. 단순히 논문 발표뿐만 아니라, 연구에 사용되는 자료들을 공유하는 움직임이 있어요.” 정보를 공유하고 해결책을 같이 모색하는

‘오픈 사이언스(open science)’ 문화에 적극 동참하고 있었다. 이를 위해 신경세포간의 연결뿐 아니라 세계의 과학자와 과학에 관심있는 사람들을 모두 잇겠다는 의미에서 ‘이음센터(Eeum Brain Center)’를 설립하여 데이터 공유를 할 준비를 하고 있다. 조선시대 김정호가 만든 대동여지도 또한 지도를 여러 장 찍을 수 있도록 목판을 활용했다. 김정호가 지도가 조금 더 많은 사람들에게 보급되기를 원했던 것과 마찬가지로, 김진현 박사도 혼신의 노력을 기울이며 나온 결과물을 널리 보급되길 바라고 있었다. 연구 자료와 성과를 나눔으로써 우리 뇌를 이해하고자 하는 과학자들의 공동 목표를 수행하여 ‘한 사람의 열 걸음이 아니라 열 사람의 한 걸음’을 실천하고 있다.

김정호는 우리가 살고 있는 한반도의 이해하기 위해서 지도를 만들었듯이, 우리는 뇌의 소유자로서 뇌 신경망구조를 정확히 파악할 필요성이 있다. 우리는 뇌를 통해 모든 사고하고 행동하며 감정을 느끼기 때문이다. 우리는 오늘 무엇을 먹을 것인지 작은 결정부터 우리는 누구이며 어디서 왔는지 철학적인 사고까지 뇌에서 관장한다. 이 점에서 뇌 연구는 단순 1.4kg의 작은 신체기관을 분석하는 것이 아니라 인간에 대해 이해는 넓히는 것이다. 뇌 연구의 길을 만들고 닦아주는 김진현 박사 연구팀의 앞으로의 신기술의 발전과 활용이 기대된다.

김진현 박사

- 소속 : 한국과학기술연구원 뇌과학연구소
- 직위 : 책임연구원
- 전화 : 02-958-7225
- E-mail : kimj@kist.re.kr

HIGHLIGHT

- Schaffer collateral inputs to CA1 excitatory and inhibitory neurons follow different connectivity rules. Kwon O., Feng L., Druckmann S., and Kim J* (2018). *Journal of Neuroscience* 38(22), 5140-5152
- neuTube 1.0: A new design for efficient neuron reconstruction software based on the SWC format. Feng L, Zhao T, and Kim J* (2015). *eNeuro* 2(1) e0049-14.2014 1-0
- Structured synaptic connectivity between hippocampal regions. Druckmann S, Feng L, Lee B, Yook C, Zhao T, Magee J.C., and Kim J* (2014). *Neuron* 81, 1-12.
- Using mammalian GFP reconstitution across synaptic partners (mGRASP) to map synaptic connectivity in the mouse brain. Feng L, Kwon O., Lee B, Oh W., and Kim J* (2014). *Nature Protocols* 9, 2425-2437
- mGRASP enables mapping synaptic connectivity with light microscopy. Kim J*, Zhao T, Petralia R, Yu Y, Peng H, Myers E & Magee J. (2012). *Nature Methods* 9(1),96-102
- Regulation of dendritic excitability by activity-dependent trafficking of the A-type K⁺ channel subunit Kv4.2 in hippocampal neurons. Kim J*, Jung SC, Clemens AM, Petralia RS & Hoffman DA. (2007). *Neuron* 54, 933-947.

공간과 장소를 기억하는 원리 밝혔다

Sebastien Royer 박사



공간과 장소를 기억하는 원리 밝혔다

평소에 자주 가던 체육시설이 코로나19로 축소운영을 하면서부터 동네 뒷산을 오르기 시작했다. 처음에는 등산로가 낯설어 길을 잘못 들어서기도 했고, 분명히 며칠 전에 지나갔던 길인데도 아예 다른 곳으로 가 버리게 되기도 했다. 그래서 하루는 등산을 하면서 주변에 특이한 나무와 표지판을 각인하며 이동했다. 이렇게 기준을 삼을 만한 지형지물을 기억해두면 길 찾기가 수월할 것이라고 예상했기 때문이다. 그러자 다음 날에는 헤매지 않고 바로 정상에 도달할 수 있었다. 그런데 만약 드넓고 황량한 사막처럼 그 어떤 표지도 없는 지역이라면 어떻게 목적지에 다다를 수 있을까?

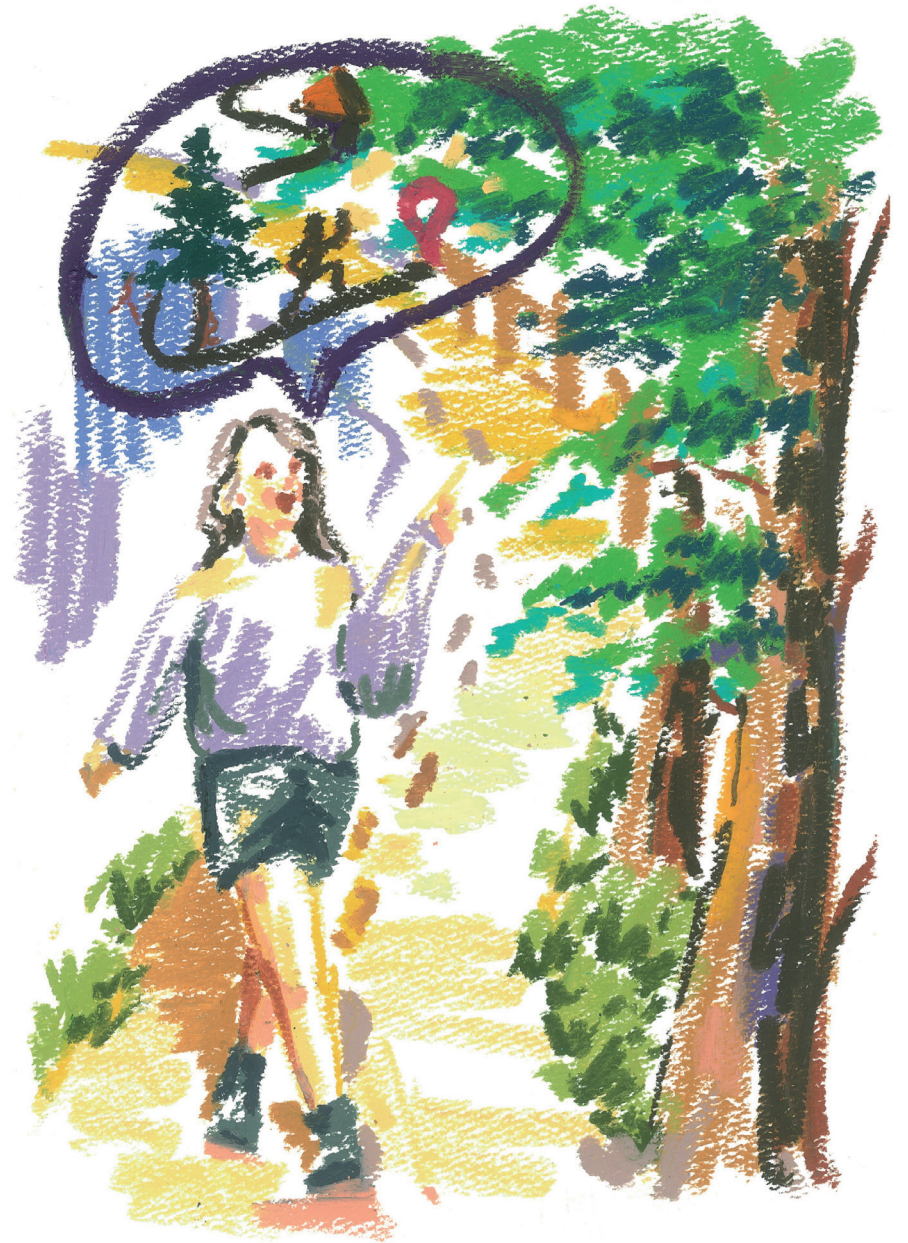
이런 환경에서 길을 잃으면 원을 그리며 같은 자리를 헤맨다는 유명한 이야기가 있다. 마크 트웨인의 반자전적 여행 모음집 <유랑Roughing

뇌,
전해주고 싶은
이야기

It을 보면 화자를 포함한 광부 3명이 눈 속에서 길을 찾는 이야기가 있다. 먼저 앞서간 사람들의 발자국을 보니 점점 많아지기에 곧 따라잡을 것이라는 희망을 갖지만, 두 시간이 지난 후에야 자신들의 발자국을 따라 빙빙 돌고 있었다는 것을 깨닫게 된다. 이렇게 외부에서 참고할 만한 단서가 없으면 빙빙 돌거나 이상한 방향으로 헤매는 게 우리의 자연스러운 모습이다.

그래서 우리의 뇌는 우리가 매일 지나다니는 길을 헤매지 않게 하려고 주변 지형물에 대한 기억에 의존할 수 있도록 세팅시켜두었다. 그렇다면 구체적으로 이러한 과정은 우리 뇌의 어떤 부위에서 작용하는 것일까? 그리고 어떤 원리로 수많은 지형물을 어렵지 않게 기억할 수 있는 것일까?

우선 우리의 기억은 우리 뇌의 해마(hippocampus)라는 하나의 부위에서 처리한다. 해마는 대뇌변연계의 양쪽 측두엽에 지름 약 1cm, 길이 5cm로 존재한다. 해마에 관한 한 유명한 연구가 있다. 런던의 택시기사들의 뇌를 검사한 결과, 그들의 해마는 다른 사람들의 해마에 비해 유독 큰 것으로 나타났다. 런던에는 약 25,000개의 도로, 수천 개의 광장, 14,000여개의 지형지물이 있어 이 모든 것들의 위치와 명칭을 익혀야 하기 때문에 기억력이 향상된 것이다. 뇌과학자들은 택시기사들이 런던의 시내와 도로를 매일 주행하면서 해마가 지형, 지물을 비롯한 공간을 학습해 그 크기가 커진 것이라는 결론을 내렸다.



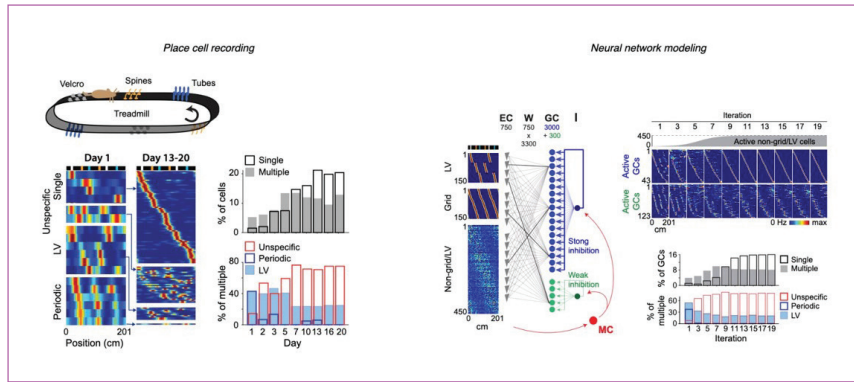
해마가 특정 공간을 기억하는 데 세포가 관여한다는 것은 1970년대 초 영국의 존 오키프 박사에 의해 알려졌다. 쥐가 전에 있었던 특정한 장소에 있으면 해마에 있는 어떤 세포들이 전기 신호를 보낸다는 사실이 밝혀졌고, 이를 '장소 세포(place cell)'라고 명명했다. 존 오키프 박사는 길을 찾기 위해 특정 위치를 기억할 때 장소 세포라는 신경세포가 쓰인다는 사실을 처음으로 세상에 알렸다. 이것으로 보아 이 세포가 특정한 패턴으로 활성화되면서 이전에 겪었던 공간을 '기억'하는 것으로 짐작된다. 결국 우리가 있는 장소를 어떻게 인식하는지가 규명되었고, 오키프 박사는 2014년도에 노벨생리의학상을 수상했다.

이로써 '장소 세포'에 대한 사람들의 관심이 점점 커졌다. 그러나 여전히 사람의 뇌가 구체적으로 어떻게 공간을 학습하고 저장하는지, 장소 세포가 어떻게 생성되며 변해가는지는 아직까지 미지의 영역이었다. 그러다 얼마 전, 한국과학기술연구원(KIST) 뇌과학운영단 세바스천 로열 책임연구원의 연구팀이 뇌의 해마에 있는 과립세포(granule cell)가 다양한 신경 네트워크를 통해 특정 장소를 학습한다는 원리를 규명해 세상을 놀라게 했다.

그는 동물이 공간을 이동할 때 세포의 연결성이 변하는지 알아내고자 기발한 방법을 고안해 실험했다. 먼저 쥐가 뿔 수 있는 공간훈련장치 트레드밀(러닝머신)을 만들었다. 연구팀이 직접 설계한 트레드밀은 시각과 촉각 정보가 풍부하여 공간을 표현하기에 적합한 장치다. 쥐가 달리

는 트레드밀은 약 2미터 길이이며 주변에 여러 가지 종류의 잔디와 유사한 질감을 장착해 놓았다(이 여러 종류의 잔디는 마치 우리가 길을 걸으면서 주변에 보이는 지형지물과 같은 역할을 한다). 트레드밀 벨트가 고리 모양으로 회전하여 쥐는 같은 직선의 길을 반복적으로 달리게 된다. 쥐의 입장에서는 마치 끝이 없는 직선 길을 달리는 것처럼 착각하게 된다. 여기에 쥐 머리에 실리콘 탐침을 꽂아 쥐의 해마에 길에 대한 정보가 저장되는 과정을 광유전학(빛을 이용한 뇌세포 개별 자극 기술)과 전기생리학 측정 실험으로 확인했다. 27일 동안 과립 세포 내에 존재하는 장소세포를 관찰한 결과, 사물의 위치와 거리의 정보를 나타내는 세포들은 소멸되는 반면, 특정 장소를 가리키는 세포들은 늘어나 점점 길게 연결된다는 사실을 확인했다. 즉 하나의 공간을 학습하여 익숙해지면 과립세포가 사물 위치 정보에서 공간 위치 기억으로 변하는 것이다. 이 연구는 장소 세포가 속해있는 해마의 역할을 구체적으로 밝힌 공로를 국제적으로 인정받아 국제학술지 '네이처 커뮤니케이션'에 게재되었다.

이 연구가 우리에게 주는 의미는 무엇일까. 우선, 기억이란 주제는 인류 최대 관심사 중 하나다. 기억은 한 사람의 근본을 형성하기 때문이다. 기억이란 우리 뇌 속에 저장되어 있는 이미지의 총합이며, 이들은 감각적 경험으로 인해 기록되어 개개인의 삶의 역사를 형성하고, 또 우리의 정체성을 확립시켜나간다. 기억에 대한 인간의 끝없는 관심과 호기심 때문에 우리는 기억력 향상, 기억력 감퇴, 기억의 왜곡, 기억의 주관성, 과도한 기억 등과 같이 기억의 다양한 면을 다룬 영화나 소설을 흔히 접할



수 있다. 영화 <스틸 앨리스>에서는 주인공이 기억을 잃어가는 것에 저항하기 위해 중요한 낱자와 단어들을 끊임없이 암기한다. 기억력을 잃는 것은 치매의 징조일 수 있으며, 기억력 향상에 대한 관심은 알츠하이머 병에 대한 불안과 연결된다. 기억을 잃는다는 것은 기억에 의존해 살아가는 우리 인간에게 매우 두려운 일이다. 또한, 우리는 자신을 정당화하기 위해 기억을 왜곡하곤 하는데, 일본 고전 영화 <라쇼몽>에서는 등장 인물이 동일한 사건에 대해 각기 다르게 진술하여 기억을 재구성하는 모습을 볼 수 있다. 영화 <메멘토>에서 주인공은 이전 일은 다 기억하면서도 새로운 일은 10분마다 잊어버리는 단기기억상실증에 걸려 사진, 메모 등으로 남긴 기록에 의존해 범인을 쫓는다. 이처럼 기억의 영역은 매우 넓어, 기억을 소재로 한 다양한 영화들이 흥행하고 있다.

이번 연구는 인간의 근본이자 언제나 관심의 대상이 되는 기억을 주제로 했기에 연구 주제 자체가 흥미진진할 뿐만 아니라, 해마에 작게 분포

하고 있는 장소 세포의 메커니즘을 규명한 뇌과학의 기초 연구라는 점에서 더욱 의미가 크다. 혹자는 뇌 속에 작게 분포해 있는 세포에 대한 연구이기에 이번 연구가 일상생활과 다소 멀고 크게 와 닿지 않다고 느껴질 수도 있을 것이다. 그러나 모든 혁명적인 뇌질환 신약의 개발이나 편리한 인공지능 로봇 탄생의 바탕에는 언제나 기초가 되는 연구가 있다. 기초를 탄탄히 닦고 차근차근 쌓아나갈 때 응용과학은 꽃을 피우고 사회 전반에 눈부신 열매를 선사하게 된다. 마치 그 옛날 발견한 지레의 원리가 가위나 병따개 같이 수많은 응용 도구의 발전에 기여했듯이 말이다. 이번 연구 또한 기억과 관련된 다양한 질환을 치료하는 데 기여하고, 기억 관련 질환을 보다 정확하고 올바르게 진단할 수 있는 응용 학문으로 확장할 수 있을 것으로 기대된다.

Sebastien Royer 박사

- 소속 : 한국과학기술연구원 뇌과학연구소
- 직위 : 책임연구원
- 전화 : 02-958-7224
- E-mail : royers@kist.re.kr

HIGHLIGHT

- Place cell maps slowly develop via competitive learning and conjunctive coding in the dentate gyrus, S Kim, D Jung, S Royer, Nature communications, 2020
- Dentate granule and mossy cells exhibit distinct spatiotemporal responses to local change in a one-dimensional landscape of visual-tactile cues, D Jung, S Kim, A Sariev, F Sharif, D Kim, S Royer, Scientific reports, 2019
- Differential representation of landmark and self-motion information along the CA1 radial axis: self-motion generated place fields shift toward landmarks during septal inactivation. Fattahi M, Sharif F, Geiller T, Royer S. J Neurosci 2018
- Micro-drive and headgear for chronic implant and recovery of optoelectronic probes. Chung J, Sharif F, Jung D, Kim S, Royer S. Scientific Reports 2017
- Place cells are more strongly tied to landmarks in deep than in superficial CA1. Geiller T, Fattahi M, Choi JS, Royer S. Nat Com 2017

Inputs from Sequentially Developed Parallel Fibers Are Required for Cerebellar Organization

Keiko Tanaka-Yamamoto 박사



Inputs from Sequentially Developed Parallel Fibers Are Required for Cerebellar Organization

남들이 보기에 특이할 만큼 혼자 있기를 즐기고, 불필요한 상황에서도 동일한 행동을 반복하고, 규칙적인 생활을 고수하고, 특정 영역에서는 놀라울 만큼 뛰어난 재능을 보이는 사람이라면, 그는 아마 뇌 발달 과정에서 어떤 문제가 있었을지도 모른다. 이 문제는 바로 신생아 1천명당 평균 2명이 고통받고 있는 자폐증이다. 자폐증 환자는 시각, 청각, 등의 감각들을 이해하는 데 어려움이 있어 타인과 관계를 형성할 때 문제가 나타나게 된다. 이는 발달 장애로, 3세 이전에 생겨 이 시기를 지나게 되면 안타깝게도 평생 안고 가야 하는 뇌질환이다. 이렇게 성장 과정에서 결정적 시기를 놓치거나, 그 시기를 '잘못' 보내면 평생 고통을 안고 살아가야 하는 안타까운 일이 발생하고 만다. 이처럼 초기 발달 과정에 중요한 부분을 담당하고 있는 뇌의 영역은 바로 소뇌(cerebellum)다.

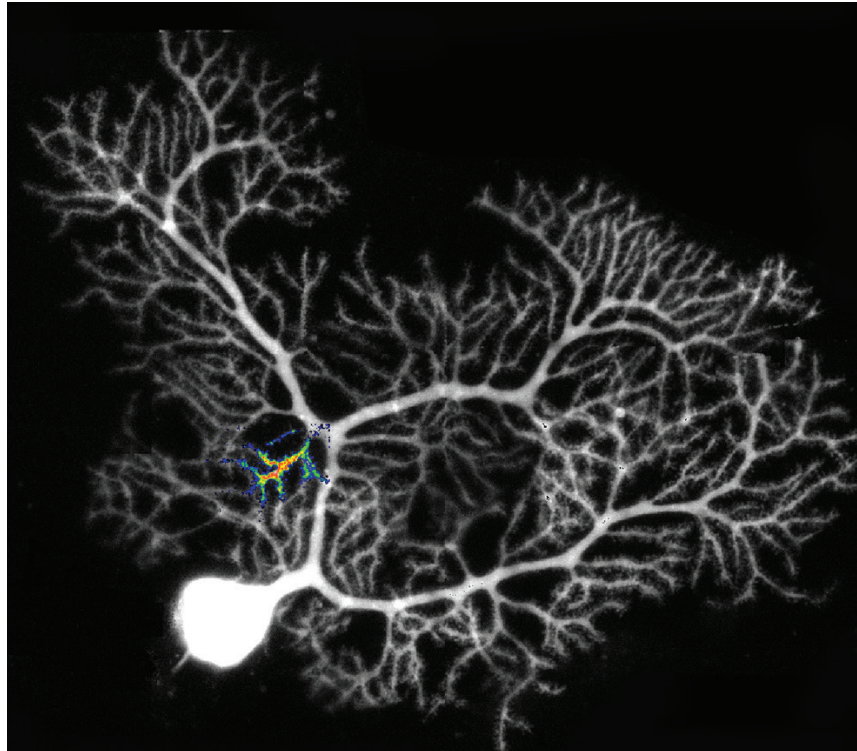
소뇌는 뇌간 뒤쪽에 붙어있는 부분이며 뇌의 10% 정도를 차지하고 무게는 약 120~150g이다. 소뇌는 우리의 신체 균형과 다양한 움직임 조절한다고 알려져 있다. 소뇌는 출생 이후에도 발달이 계속 진행되므로 어린이가 걷는 방법을 익힌다든가 수준 높은 운동능력을 발휘하는 데 어느 정도 시간이 걸린다. 또 어른들이 술에 취하면 쉽게 균형을 잃고 비틀거리게 되는 이유도 알코올이 소뇌에 영향을 주기 때문이다. 이처럼 소뇌는 단순히 대뇌의 보조 역할이자 우리의 운동성을 조절하는 기능을 하는 작은 영역이라고 여겨져 왔다. 하지만 실제로 많은 인지 및 지각 활동을 넘어 우울증, 조울증, 자폐증 등과 같은 정신질환까지 소뇌가 활발하게 관여한다는 사실이 차츰 밝혀지면서 소뇌가 더욱 중요하게 인식되고 있다.

한국과학기술연구원(KIST) 뇌과학연구소 소속 야마모토 게이코 책임 연구원의 연구팀은 소뇌 발달에 결정적 시기(critical point)가 존재한다는 것을 발견했다. 뇌 발달 중에는 신경세포 수십억 개가 역동적으로 이동한다. 이 때, 미성숙한 신경세포가 출생 장소에서 목적지로 이동하면서 다른 세포로 신경섬유를 뺏게 된다. 이러한 결정적 시기에서는 보통 특정한 능력을 습득하기에 대단히 중요한 시기이며 능력에 따라 이 시기를 지나면 바꾸기 어렵기도 하다.

연구팀은 소뇌의 발달 과정에 결정적 시기가 있는지 알아보기로 했다. 쥐를 대상으로 실험을 진행하기에 앞서, 우선 평행섬유의 위치에 따라



발달 과정을 자세히 살펴보기 위해 바이러스를 직접 개발했다. 평행섬유는 소뇌로 전달하는 과립세포의 축색돌기를 일컫는다. 이 바이러스를 활용하여 태어난 지 8일밖에 지나지 않은 생쥐의 소뇌의 평행섬유 다발로 전달되는 전기신호 일부를 차단했다. 그리고 쥐의 성장과정을 지켜봤다. 그 결과 소뇌의 특정 시기에 전기 신호가 일부 차단된 쥐에서 소뇌의 세포가 퇴화하거나 죽거나, 또는 재배치되는 모습을 보인 것이다. 결국 쥐의 전반적인 움직임과 동작 학습이 퇴화하기까지 했다. 특정 시기에 일부



평행섬유의 전기신호가 차단된 경우 소뇌 신경망이 비정상적이 되어 운동성에 장애가 야기되는 것을 실험을 통해 규명한 것이다. 쥐가 태어난 지 두 달이 지나 성체가 된 후, 생쥐의 소뇌에 다시 전기신호를 보냈는데도 소뇌 세포는 회복되지 못했다고 “시기 적절한 전기신호 입력은 소뇌의 정상적인 발달에 필수적인 것으로 보인다”고 게이코 박사는 분석했다. 이 연구는 국제학술지 ‘셀 리포트’에 2019년 9월 10일자로 발표됐다.

연구팀은 “이 결정적 시기에 차단된 전기 신호가 소뇌 신경망 발달에 어떻게 영향을 주고 이렇게 발달 과정에서 문제가 발생한 소뇌가 다른 뇌 부위에 어떤 영향을 끼치는지 등의 연구가 더 이뤄져야 한다”고 이 연구의 발전 가능성에 대해 언급했다. 소뇌는 자폐증과 같은 정신질환에도 크게 관여함이 밝혀지면서 “원인이 아직 밝혀지지 않은 자폐증과 같은 복잡한 발달 장애의 유발과 진행과정에 소뇌가 어떤 역할을 하는지 큰 실마리를 얻었다”고 밝혔다.

게이코 박사는 일본 출신 과학자다. 해외 우수연구자를 유치할 목적으로 하는 ‘세계수준연구센터 (WCI)’ 사업 계기로 한국에 들어와 소뇌 전문 연구자로 활동한 지 10여 년이 지났다. 그는 소뇌의 네트워크와 매커니즘을 주로 연구하는 소뇌 전문가로, 최근에는 시냅스 연구를 중심으로 소뇌의 작동 원리와 시냅스 간의 신호 전달 효율에 대한 연구를 진행해 왔다. 이번에는 소뇌가 발달할 때 우리의 기능을 결정하는 특별한 시기가 존재한다는 새로운 연구를 한 것이다.

WCI사업의 성공사례라고 해야할까. 게이코 박사와 남편 유키오 박사는 공동 연구자로서 환상적인 콜라보를 이루며 쾌재를 부르고 있다. “남편의 원래 전공은 분자생물학(molecular biology)이었어요.” 반면, 그녀는 생물체의 생물학적 기능, 작용, 그리고 원리를 규명하는 생리학(physiology) 전문가 출신이라고 했다. “연구를 위한 바이러스를 만들 때, 분자생물학이 전공이었던 제 남편의 공로가 컸어요”라며 겸손함과 감사함을 표현했다. 이후 연구 결과를 분석하는 것은 그녀의 몫이었다.

‘남편과 아내는 서로의 부족한 점을 보완해준다’는 이상적인 부부의 공식이 연구실에서도 성공으로 적용되었다. 과학 분야에서 동료로서, 그리고 부부로서 큰 성과를 낸 일화는 종종 볼 수 있다. 1903년 라듐 연구로 노벨물리학상을 받은 최초의 여성 과학자인 마리 퀴리는 남편 피에르 퀴리와 공동연구의 결과였다. 마리 퀴리의 장녀인 이렌 졸리오퀴리도 남편인 프레데릭 졸리오와 함께 1935년 인공 방사선 원소의 연구로 노벨 화학상을 수상했다. 1947년에는 탄수화물 대사과정을 밝힌 공로를 인정받아 칼 코리와 그의 부인 커티 코리가 생리의학상을 받았다. 그리고 2014년, 뇌 안의 ‘장소세포’의 발견으로 노르웨이의 모세르 부부 (남편 에드바르와 부인 마이브리트)가 노벨 생리의학상을 수상하게 되었다.

상대적으로 소뇌에 대해서는 많은 부분들이 밝혀졌음에도 불구하고, 꾸준히 새로운 발견과 발전이 이루어지고 있다는 점에서 그녀는 소뇌에 매력을 느꼈다고 한다. 대뇌에 비해 소뇌가 훨씬 작지만 촘촘한 주름 덕

분에 만일 활짝 펼 수 있다면 대뇌의 반구를 편 것과 비슷한 면적을 가져 대뇌의 절반은 된다고 할 수 있다. 작을 소(小)자를 쓰는 소뇌지만, 결코 작은 존재가 아닌 것이다.

“소뇌가 특정 시기에 어떻게 발달하는지, 그리고 이때 소뇌가 인간에게 영향을 주는 다양한 기능에는 어떤 것들이 있는지 더 구체적인 연구를 할 예정이에요.” 그녀의 다짐에서 앞으로 소뇌 발달 연구가 인류에게 또 어떤 진보를 가져다줄지 기대된다.

Keiko Tanaka-Yamamoto 박사

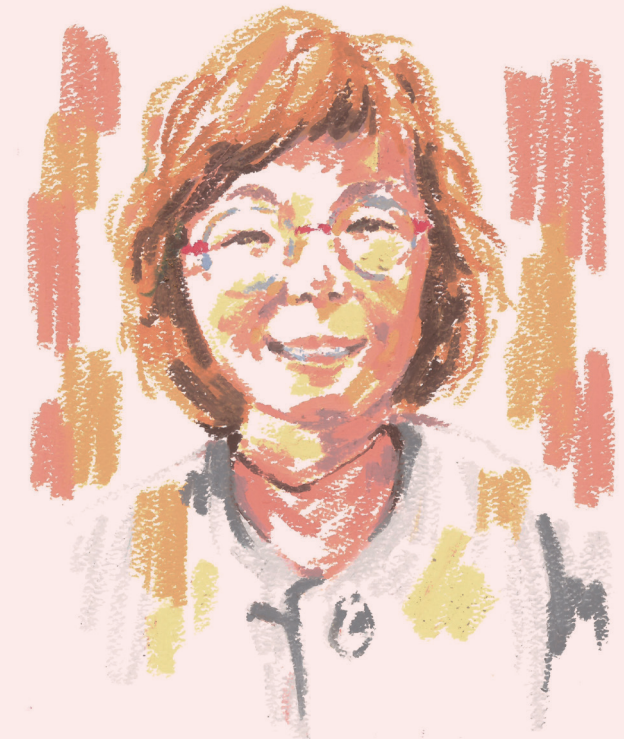
- 소속 : 한국과학기술연구원 뇌과학연구소
- 직위 : 책임연구원
- 전화 : 02-958-7223
- E-mail : keiko@kist.re.kr

HIGHLIGHT

- Park H., Kim T., Kim J., Yamamoto Y.*, Tanaka-Yamamoto K.* (2019)
Requirement of inputs from sequentially developed parallel fibers for cerebellar organization. Cell Rep. 28: 2939-2954
- Kim T., Yamamoto Y. *, Tanaka-Yamamoto K. * (2017)
Timely regulated sorting from early to late endosomes is required to maintain cerebellar long-term depression. Nat. Commun. 8(1):401.
- Lee D., Yamamoto Y., Kim E., Tanaka-Yamamoto K. (2015)
Functional and Physical Interaction of Diacylglycerol Kinase ζ with Protein Kinase $C\alpha$ Is Required for Cerebellar Long-Term Depression. J. Neurosci. 35:15453-15465.
- Yamamoto, Y., Lee D., Kim, Y., Lee, B., Seo, C., Kawasaki, H., Kuroda, S., Tanaka-Yamamoto, K. (2012) Raf kinase inhibitory protein is required for cerebellar long-term synaptic depression by mediating PKC-dependent MAPK activation. J. Neurosci. 32; 14254-14264.

치매정복을 위한 한걸음, 타우표적 치매 치료제 전임상 후보물질 도출

배애님 박사



치매정복을 위한 한걸음, 타우표적 치매 치료제 전임상 후보물질 도출

인류에게 ‘치매정복’은 절실한 바람이다. 치매는 웬지 다른 병보다 더 두렵게 느껴진다. 노인 발병률이 굉장히 높을 뿐만 아니라 우리는 기억의 소멸을 정체성의 소멸과 연결시키는 경향이 있기 때문이다. 우리 몸을 구성하고 있는 세포를 한 번 들여다보자. 우리의 세포는 주기적으로 교체된다. 위벽의 세포는 이틀에 한 번씩 빠르게 재생되고, 피부 세포는 2~3주마다 교체된다. 적혈구는 4개월, 지방세포는 10년이 수명이라고 한다. 심지어 뼈 조직도 10년 주기로 재생된다고 한다. 신체적으로는 10여 년 전의 나와 현재의 나는 완전히 다른 원자로 구성된 ‘다른 사람’이라고 할 수 있다. 여기서 내가 ‘나’임을 알 수 있는 유일한 단서는 무엇일까? 그것은 바로 개인의 기억이다. 어쩌면 기억은 우리의 길고 긴 인생을 하나로 연결시켜주는 실과 같은 것으로, 개개인의 정체성을 형성하는 결정적인 요인일지도 모른다.

뇌,

전해주고 싶은
이야기

치매에 걸려 기억이 증발하는 것을 '정신적인 죽음'이라고 여기는 것에서 일반 사람들이 치매에 대해 얼마나 큰 두려움을 갖고 있는지 알 수 있다. 치매에 걸려 그토록 사랑했던 가족, 친구, 그리고 연인의 얼굴을 알아보지 못하는 모습을 보면 마음은 곧 무너져 내린다. 영화 <남과 여: 여전히 찬란한>에서도 치매에 걸린 남자 주인공 장-루이가 나온다. 젊은 시절 세계적인 카레이서였지만, 치매에 걸려 그토록 사랑했던 여자인 안느를 몰라본다. 이 영화는 지금까지 OST로 유명한 1966년 개봉작 <남과 여> 이후 두 주인공이 다시 만나는 이야기를 담고 있다. 안느의 얼굴은 알아보지 못한 채 마음속에 그녀에 대한 추억만을 간직한 상태다. 영화이기에 다소 허구성이 있긴 하지만, 그럼에도 불구하고 이 영화는 기억이 우리 삶과 인간관계에서 얼마나 소중한 것인지 새삼스럽게 느끼게 해주어 깊은 여운을 남긴다.

인류의 치매정복을 위해 전세계 정부와 과학자들이 소매를 걷고 나섰다. 2015년에 한국과학기술연구원(KIST)의 치매DTC융합연구단(단장 배애님)이 출범했다. 연구단은 치매를 4가지로 항목으로 나누어 접근함으로써 종합적인 해결책을 제시하고 있다. 첫 번째 항목은 '진단'으로 치매의 가능성을 정확하게 진단할 수 있는 웨어러블 디바이스나 혈액 검사를 연구하는 것이다. 두 번째는 '병의 기전 연구'이다. 치매를 예로 들자면, 아밀로이드 베타 혹은 타우 단백질의 응집이 애초에 왜 발생하는지를 규명하는 것이다. 세 번째 항목에 소속된 과학자들은 동물 모델 및 치료제를 만드는 데에 집중하고 있다. 때로는 다른 정부 출연 연구기관에 소



속된 과학자들과 함께 공동연구를 하기도 한다. 마지막 네 번째 항목은 공학 분야로, 환자를 케어하고 간병을 보조하는 로봇시스템을 개발한다.

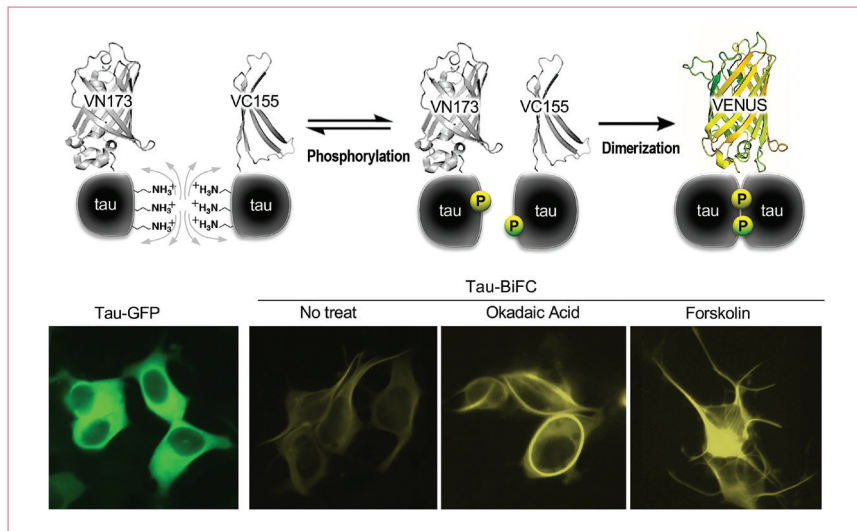
보통 노인들은 집에서 혼자 있는 경우가 굉장히 많다. 가족들과 같이 산다고 해도 가족이 직장에 나가는 경우가 많기 때문에 치매 환자는 대부분의 시간을 홀로 보낸다. 노인들은 뇌의 인지 기능을 유지하기 위해 기억을 되살리거나 타인과 대화하는 등 꾸준한 ‘뇌 운동’을 해야 하지만 집에 혼자 있으면 TV를 보는 것 외에는 마땅히 할 게 없는 실정이다. 이러한 문제를 해결하기 위해 연구단은 환자와 대화를 나눌 수 있는 작은 로봇을 개발함으로써 간병 보조 시스템 구축에 한몫하고 있다. 이와 같이 연구단은 이 4가지 항목을 내세워 우리나라 노인들의 치매 극복에 기여하고, 개인과 사회 전체의 행복을 증진시키는 데 앞장서고 있다.

과학자들은 이렇게 각자의 전문 분야에서 각자 맡은 역할을 다하며 공동의 목표를 향해 매일 고군분투한다. 치매DTC융합연구단에 소속되어 있으며 치매 정복이라는 목표로 협력관계의 이상적인 모습을 보여준 과학자는 바로 배애님 박사 연구팀과 김윤경 박사 연구팀이다. 이 두 연구팀은 치매의 핵심 원인을 ‘타우 단백질의 비정상적인 응집’으로 봤고, 치매를 조기에 진단해 이 응집을 약화시켜주는 약을 개발하고자 하는 공동의 목표를 향해 연구에 매진하고 있다. 최근 배애님 박사 연구팀이 개발한 약물을 김윤경 박사 연구팀에게 전달했다. 이 약물을 가지고 김윤경 박사 연구팀이 개발한 생쥐 모델(타우-BiFC모델)로 동물 실험을 진행했

다. 그 결과, 쥐에게 약물을 투여했을 때 인지기능이 개선되었으며 그 쥐의 뇌 조직을 확인해봤더니 실제로 타우 단백질의 응집이 약하게 변한 것이 관찰되었다. 이로써 약물의 효능이 우수하다는 것이 증명됐다.

그동안 배애님 박사 연구팀이 합성한 화합물(약물)은 약 1500개다. 배애님 박사는 “많은 화합물 중에 활성이 가장 좋고 부작용이 적은 물질을 뽑았다”며 “최고의 물질을 뽑아내기까지 인비트로(in vitro; 생체 외), 세포 내, 동물 실험에서 결과가 좋게 나온 것 등을 계속 스크리닝하는 긴 과정을 거쳤다”고 덧붙였다. 이 물질은 ‘DTC0521’라고 불리며, 2021년도에는 이를 갖고 전임상 시험을 진행할 예정이다. 만일을 대비하여 다른 백업할 수 있는 물질들도 마련했으며 이들이 전임상 후보가 될 수도 있다. 전임상 단계에서는 동물을 대상으로 더 다양한 종류의 독성을 심층적으로 검증한다.

동물 실험이 끝나고 임상 시험 단계에 돌입하게 되면 사람을 대상으로 물질의 효능과 안전성을 확인할 수 있다. 이 약을 사람에게 적용해도 되는지를 알아내고자 임상 1상, 2상, 3상을 차례대로 진행한다. 임상 1상에서는 적은 인원의 건강한 남성들에게 이 약물을 투여한다. 1상 시험이 통과되면, 2상에는 100~200명의 치매 환자들에게 테스트하여 효능이 있는지 검증한다. 그다음 3상에서는 다양한 지역에서 대규모(최소 수백 명에서 수천 명) 환자들을 대상으로 장기간 약을 투여하고 확고한 안정성을 시험한다. 3상이 성공적이면 마침내 신약이 탄생한다. 이 모든 과



정은 10여 년 정도가 걸린다. 그러나 시판된 후에도 부작용이 나타날 수 있으므로 임상 4상을 실시한다. 그만큼 신약 개발 과정은 끊임없이 실험하고 계속해서 검증하는 사이클의 고된 반복이다.

“99.9%가 실패를 하고 0.01%만이 성공하죠. 그렇지만 누군가는 이걸 해야 합니다.” 배애님 박사의 목소리에서 깊은 사명감이 느껴졌다. 한국 사회가 점점 고령화되면서 치매 환자 수가 증가하고 있기 때문에 치매 문제는 반드시 해결해야 하는 사회 문제로 대두됐다. 이때까지 수많은 연구자와 제약회사가 수없이 많은 시도를 했으나 전부 증상을 완화할 수 있었을 뿐, 치매를 근본적으로 치료할 수는 없었다. “실패가 걱정되지는 않는가?”라는 질문에 배애님 박사는 “이제껏 많은 약들이 빛을 보지 못

하고 실패했지만, 연구를 하면서 차곡차곡 쌓인 노하우와 지식들이 그 다음 연구자에게 상당한 도움이 된다”며 실패를 패배로 바라보지 않는 긍정적인 마음가짐을 보여주었다. 그녀는 “우리가 만든 1500여개의 약 중에서 하나를 전임상 단계로 돌입시키려 한다. 이는 나머지 약들이 실패했다는 것을 의미하지 않는다”라며 “화합물을 합성하는 과정에서 어떻게 하면 효능이 더 좋아지거나 나빠지는지, 또 어떻게 만들면 독성이 생기고 안 생기는지 등에 대한 유익한 지식을 획득했다”고 전했다.

배애님 박사는 “이 세상 그 어떤 연구도 실패로 간주될 수 없다”며 “과학자들은 미지의 세계에서 여러 가지 과학적이며 논리적인 연구를 통해 인류를 한 단계 더 진보시키고 있다”고 희망을 전했다. 배애님 박사는 치매 치료제를 개발하는 과학자이자 치매DTC융합연구단의 지도자였다. 그녀는 연구단의 모든 연구를 하나하나 이끌어나가고 있으며, 끝까지 포기하지 않는 과학자이자 리더의 품격을 몸소 보여주고 있었다. 연구단의 과학자들은 치매라는 뇌질환의 무자비한 진행을 지연시키고, 환자의 인지 기능을 개선하며, 간병 로봇을 설계하는 등 사회 문제를 해결하기 위해 매일 각자의 전문 분야에서 꼭 필요한 연구를 진행하고 있다. 앞으로 연구단의 연구가 우리 사회에 어떠한 긍정적인 영향을 미칠지 기대된다.

배애님 박사

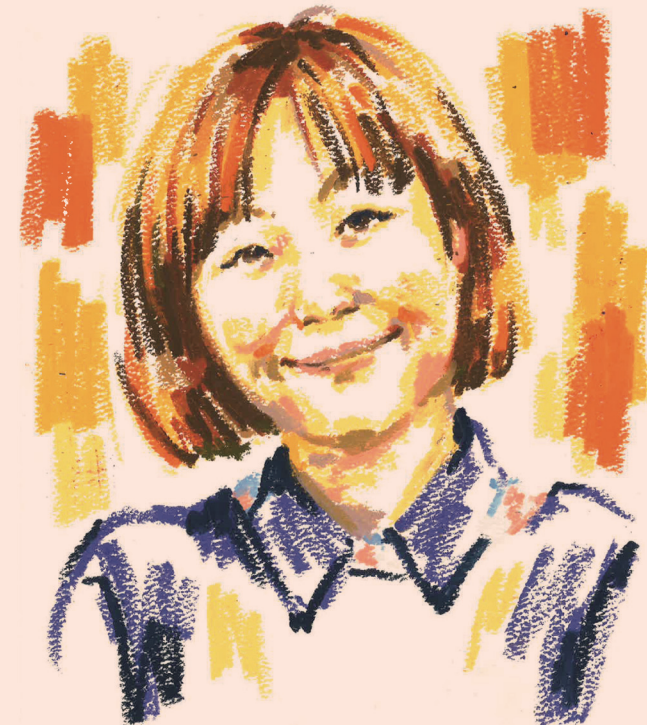
- 소속 : 한국과학기술연구원 치매DTC융합연구단
- 직위 : 책임연구원/연구단장
- 전화 : 02-958-5185
- E-mail : anpae@kist.re.kr

HIGHLIGHT

- Nrf2 activator via interference of Nrf2-Keap1 interaction has antioxidant and anti-inflammatory properties in Parkinson's disease animal model, *Neuropharmacology*, 2020, 167, 10798
- Visualization of soluble tau oligomers in TauP301L-BiFC transgenic mice demonstrates the progression of tauopathy, *Prog. Neurobio* 2020, 187, 101782
- Development of an Aryloxazole Derivative as a Brain-Permeable Anti-Glioblastoma Agent, *Pharmaceutics*, 2019, 11, 497
- Recent tau-targeted clinical strategies for the treatment of Alzheimer's disease, *Future. MedChem*, 2019, 11(15), 1845
- Identification of crizotinib derivatives as potent SHIP2 inhibitors for the treatment of Alzheimer's disease, *Eur. J. Med. Chem.*, 2018, 157, 405

치매 원인 물질을 초기 단계부터 관찰 가능한 동물 실험 모델 개발

김윤경 박사



치매 원인 물질을 초기 단계부터 관찰 가능한 동물 실험 모델 개발

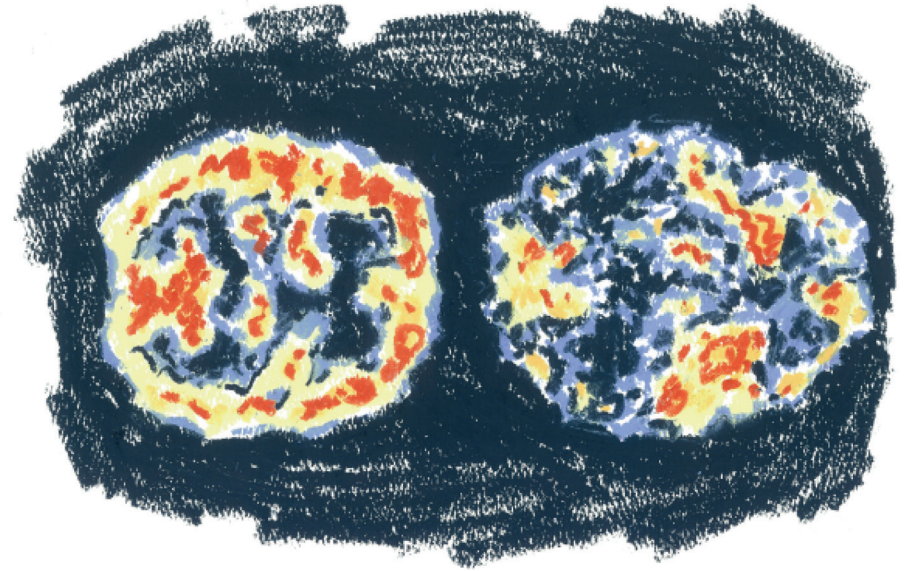
어느 요양소에서 한 할아버지가 낡은 공책을 꺼내 한 할머니에게 오래 된 남녀의 사랑 이야기를 읽어준다. 17살의 노아(라이언 고슬링)가 엘리(레이첼 맥아담스)라는 여자에게 첫눈에 반하며 시작되는 열렬한 사랑에 관한 내용이다. 그 할머니는 사랑 이야기에 미소 짓고, 설레하고, 가슴 아파한다. 그 애틋한 사랑 이야기의 주인공이 본인인 줄 전혀 모르면서 말이다. 할머니는 치매에 걸려서 자신의 청춘과 열정적인 사랑의 기억을 모두 잊은 것이다. 이는 2004년도에 개봉한 로맨스 명작 영화인 <노트북>의 첫 장면이다. 이렇게 치매는 우리의 가장 소중한 기억이 사라지면서 소중한 기억과 자신의 정체성까지 잃게 되는 퇴행성 뇌질환이다.

세계는 고령화 사회로 접어들었다. 의학의 발달로 수명은 점점 더 늘어나고 있지만, 이에 따라 노인성 치매 역시 인류에게 혹독한 무게로 압

뇌,
전해주고 싶은
이야기

박하고 있다. 치매에 걸려 신경세포가 사멸하기 시작하면 돌이킬 수 없다. 시간이 흐를수록 증상이 더 심해져 가족과 사물에 대한 판단력이 흐려지고 병세가 악화되면서 대소변 실금 증세까지 보이게 된다. 육체에 병증이 생기는 것을 넘어, 정신과 정체성이 소멸해가는 무서운 질병인 것이다.

그러기 때문에, 전 세계 연구자들 사이에서는 치매의 원인을 규명하고 이를 예방할 수 있는 방법에 대해 논의와 연구가 활발하다. 학계에서는 뇌세포에 있는 베타-아밀로이드 혹은 타우 단백질이라는 물질의 이상이 원인이라는 의견이 대세이다. 베타-아밀로이드의 응집으로 인해 아밀로이드 플라크(amyloid plaque)와 타우 단백질이 응집하여 형성되는 타우 탱글(tau tangle)이 점점 쌓이게 되면 독성 물질을 배출해 뇌세포가 손상되면서 기억력과 인지능력이 떨어진다는 것이다. 지난 수십 년간 치매 연구는 대표적인 원인 물질 두 가지 중에 특히 베타-아밀로이드를 중심으로 연구가 이루어지고 있다. 베타-아밀로이드 응집은 뇌가 손상되는 데 십 년 이상이 걸리기도 하고 치매 증상이 나타나지 않는 경우가 빈번했기 때문이다. 물론 타우 단백질은 본래 골격형성에 기여해 신경세포 구조를 안정화시키고 세포 분화를 돕는 기능을 한다. 그러나 타우가 세포에서 떨어져 나가서 비정상적으로 뭉쳐 올리고머(oligomer)를 형성하면 독성으로 변질되어서 치매를 유발한다는 전문가들의 목소리가 커지고 있다.



치매의 유력한 주범이 베타-아밀로이드 단백질에서 타우 단백질로 바뀌면서, 이에 맞는 예방책과 치료제 개발에 관한 연구들이 하나둘씩 발표되고 있다. 최근 미국 워싱턴 의대의 한 연구팀은 쥐 실험을 통해 잠을 충분히 못 자면 독성을 지닌 타우 단백질 수치가 증가한다는 사실을 밝혀냈다. 이 연구팀은 충분히 수면을 취한 쥐보다 수면이 부족한 쥐에서 타우 탱글이 더 많이 퍼진다는 것을 확인하면서 치매를 예방하기 위해서는 충분한 수면이 필요하다는 결론에 이르렀다.

그러나 치매를 더 효과적으로 극복하기 위해, 예방책 제시와 치료제 개발 이전에 먼저 정확한 진단이 필요하지 않을까? 타우 단백질 응집의 진행 정도를 초기 단계에서 관찰하고 명확하게 확인할 수 있는 기술이 국내에서 개발되었다. 한국과학기술연구원(KIST)의 치매DTC융합연구단 김윤경, 임성수 박사 연구팀은 조기 치매 진단을 내릴 수 있는 동물 모델을 선보였다. 이 동물 모델은 연구팀이 개발한 ‘타우-BiFC 플랫폼’을 기반으로 확장한 ‘타우-BiFC 생쥐모델’이다. 이는 세계 최초로 타우 올리고머 형성을 모니터링 할 수 있는 시스템이다. 김윤경 박사는 다음과 같이 회고하였다. “정말 미개척 분야였어요. 치료제를 개발하려면 기존의 플랫폼을 쓰는 것이 제일 편한데, 세계에서 개발된 모든 플랫폼을 살펴봐도 없더라고요.”

김윤경 박사 연구팀이 만든 ‘타우-BiFC 생쥐모델’은 타우가 많이 생성되는 모델이다. 물론 타우가 많이 생성되는 다른 모델들도 있다. 그

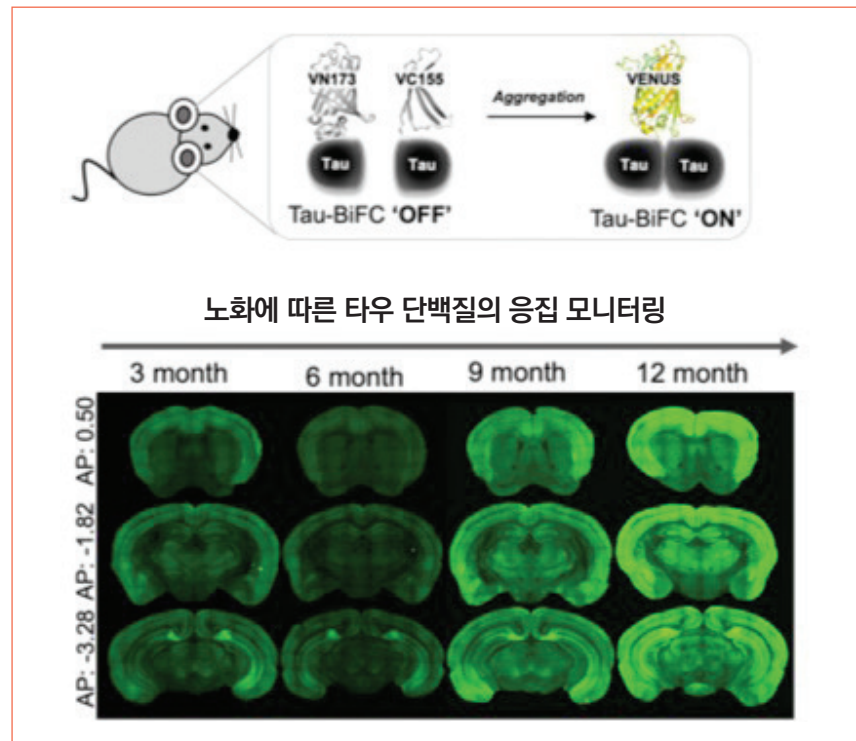
렇지만 김윤경 박사 연구팀이 개발한 타우-BiFC 모델이 우수한 이유는 BiFC라는 형광 시스템을 도입해서 실험 동물의 뇌에서 독성 타우 올리고머가 얼마나 많이 생성되었는지를 형광이미징을 통해 볼 수 있다는 점이다. 이번 타우-BiFC 생쥐 모델의 개발로, 치매를 비롯한 여러 타우 병증(tauopathy)¹⁾에서 타우 올리고머의 형성을 초기단계부터 확인할 수 있게 되었다.

치매생쥐모델에서 인지기능이 저하되었는지를 평가하기 위해 인지기능과 관련한 다양한 동물행동평가를 실시한다. 연구팀은 정상 쥐와 타우-BiFC 생쥐를 비교하여 타우병증에 발현에 따라 인지기능이 저하되어 가는 것을 생쥐의 노화정도에 따라 관찰한다. 생쥐의 수명은 보통 2년 정도이며, 3~6개월까지는 번식이 가능한 청년기, 9개월 이후는 장년기, 12개월 이후는 노년기에 접어든다고 볼 수 있다. 정상의 생쥐의 경우는 12개월이 되어도 인지기능을 유지하는 반면, 타우-BiFC 생쥐의 경우, 12개월령에서 뚜렷한 인지기능의 저하가 관찰된다.

인지기능 평가 실험으로 가장 많이 사용되는 워터 메이즈(Water-Maze) 실험 과정을 자세히 살펴보면 다음과 같다. 대형 수조의 한 분면

1) 타우 병증: 올리고머와 같은 고체 상태의 타우 응집체로 인해 발생한 여러 뇌질환들을 말하는데, 알츠하이머성 치매를 비롯해 피크병, 헌팅턴병, 다운증후군, 피질기저핵변성, 전두측두엽 치매, 핵상 마비 등이 있다.

에 쥐가 올라가서 휴식을 취할 수 있는 동그란 모양의 플랫폼을 설치한다. 5일 동안 매일 수조에 쥐를 넣어 쥐에게 플랫폼의 위치를 학습시키고 난 후, 플랫폼을 제거한다. 그리고 다음날, 인지기능이 떨어져있는 쥐와 그렇지 않는 쥐가 플랫폼이 위치한 사분면에 머무르는 시간과 빈도수를 확인해서 비교했다. 실험 결과, 인지 기능이 정상인 쥐는 플랫폼 있던 자리 쪽의 사분면에 많이 가는 반면, 인지 기능이 떨어져있는 타우-BiFC 생쥐는 어디로 가야할지 몰라서 사분면을 마구 돌아다니는 것을 확인할 수 있었다.



‘추억으로 먹고산다’라는 말이 있다. 청소하다가 서랍장에서 학창시절 교복 입고 있는 해묵은 사진을 발견하면 추억에 푹 빠지곤 한다. 가끔씩 마음이 답답할 때면 종로의 어두운 골목길에 있는 한 LP 바에서 이십여 년 전에 심취해서 들었던 옛 노래를 듣기도 한다. 그러나 치매에 걸리면 모든 소중한 아름다운 추억들이 모두 소실된다. 추억으로 먹고살 수도 없고, 현재 가족도 알아보지 못하여 가족애도 못 느끼게 되는 무서운 병인 것이다. “인지기능이 사라져가면서 내가 누군지 모르게 살다가 죽는 건 너무 비참하잖아요.” 김윤경 박사가 말했다.

치매 환자들을 관리하고 보호하는 사회적 제도는 있지만, 이들을 치료하거나 예방할 수 있는 방법은 아직도 오리무중이다. “우리 모두가 노력을 하면 치매의 진행을 늦추어 인간으로서 존엄한 삶을 영위하는 것이 어느 정도 가능하지 않을까요? 그래서 이 연구는 지속이 되어야 한다는 입장이에요.” 김윤경 박사의 목소리에서 깊은 사명감과 울림이 느껴졌다. 치매DTC융합연구단을 포함해서 전 세계의 많은 팀에 의해 꾸준히 진행되고 있는 치매 연구의 이면에는 최대한 인지기능을 유지할 수 있도록 도움으로써 인간의 존엄성을 지켜주고 싶은 마음이 있을 것이다. 그런 의미에서 이번에 연구팀이 개발한 타우 올리고머 형성 모니터링 플랫폼이 치매 연구에 획기적으로 기여할 수 있을 것으로 기대한다.

김윤경 박사

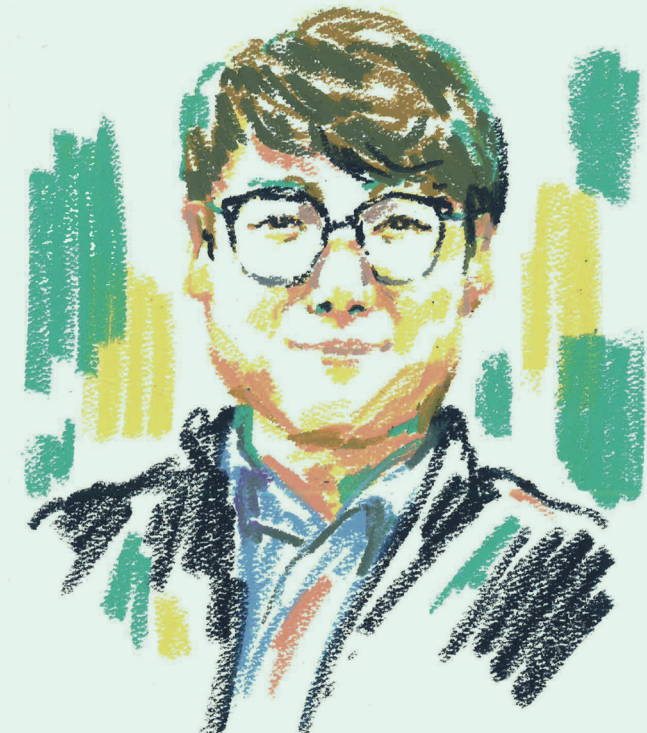
- 소속 : 한국과학기술연구원 치매DTC융합연구단
- 직위 : 책임연구원
- 전화 : 02-958-5072
- E-mail : yunkyungkim@kist.re.kr

HIGHLIGHT

- Visualization of soluble tau oligomers in TauP301L-BiFC transgenic mice demonstrates the progression of tauopathy Shin, S.; Kim, D., Song, J.Y.; Jeong, H.; Hyun, S.J.; Kowall, N.; Ryu, H. Pae, A.N. Lim, S.; Kim, Y.K.* Progress in Neurobiology, 2020, 187, 101782
- Glioblastoma-secreted soluble CD44 activates tau pathology in the brain. Lim, S.; Kim, D.; Ju, S.; Shin, S.; Cho, I.J.; Park, S.H.; Grailhe, R.; Lee, C.*; Kim, Y.K*. Experimental & Molecular Medicine, 2018, 50; 5
- Nootropic nanocomplex with enhanced blood-brain barrier permeability for treatment of traumatic brain injury-associated neurodegeneration Park, J.; Choi, E.; Shin, S.; Lim, S.; Kim, D.; Baek, S.; Lee, K.; Lee, J.; Kim, B.; Jeong, K.; Baik, J.H.; Kim, Y.K.*; Kim, S.* Journal of Controlled Release, 2018, 284; 152
- Development of a BODIPY-based fluorescent probe for imaging pathological tau aggregates in live cells. Lim, S.S.; Haque, M.; Su, D.; Kim, D.; Lee, S.S.; Chang, Y.T.*; Kim, Y.K.* Chem. Comm. 2017, 53. 1607-1610.

치매치료제, 기존 약물의 한계를 극복 할 열쇠를 찾다

박기덕 박사



치매치료제, 기존 약물의 한계를 극복 할 열쇠를 찾다

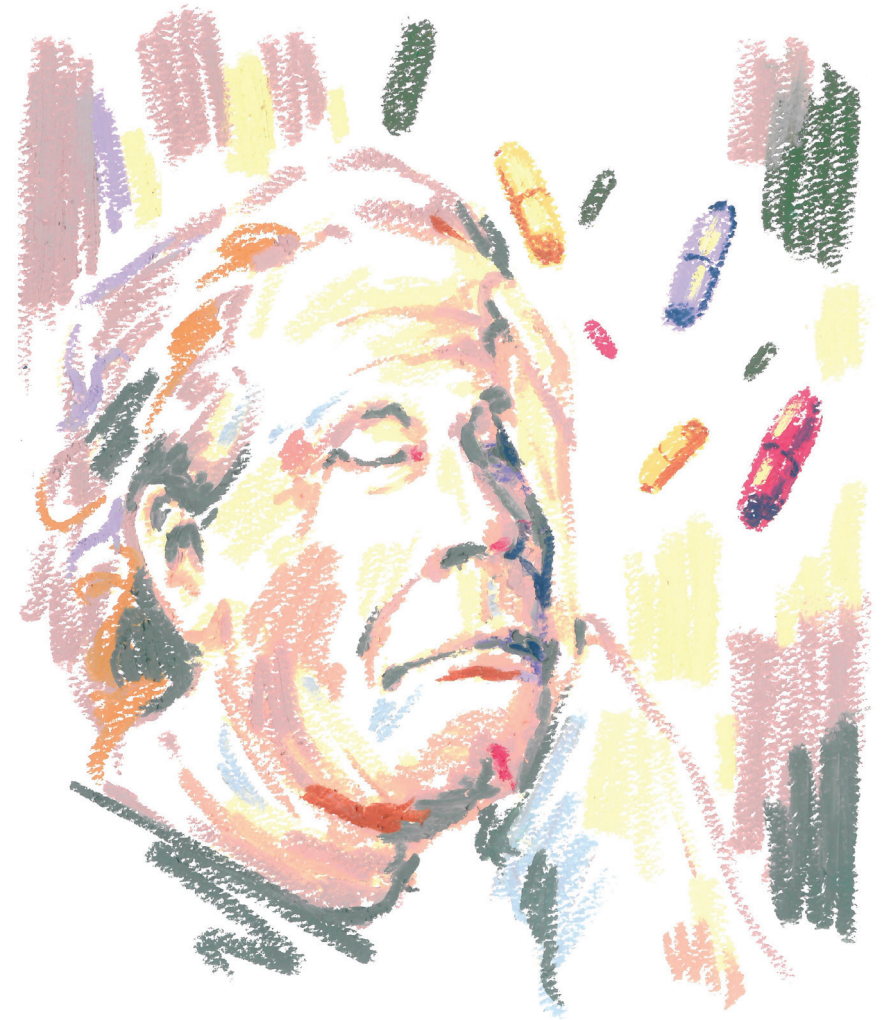
“우리 할머니 치매야”라는 말을 들으면 이제 놀랍지도 않다. 치매는 노년기에 접어들면 속수무책으로 당할 가능성이 높은 대표적인 노인성 질환이다. 2019년도 기준, 우리나라 65세 이상 인구 10명 중 1명은 치매를 앓고 있다. 85세 이상이 되면 33% 이상이 치매 환자다. 치매가 지닌 비극성 때문인지 치매를 소재로 한 영화는 수없이 많다. 한 저명한 언어학 교수가 조기성 알츠하이머 치매 진단을 받고 말하기 능력을 잃어가는 〈스틸 앨리스〉, 부부 모두 치매를 겪는 〈로망〉, 연인의 기억을 잃어가는 과정을 다룬 〈내 머리속의 지우개〉 등 치매를 앓고 있는 주인공의 이야기는 관객들의 심금을 울리고 치매 환자를 가족으로 두고 있는 사람들에게 위로가 된다.

치매로 고통받는 환자와 가족들이 많아 요즘 대한민국에는 치매 관련

정보와 기관이 넘쳐난다. 치매 전문 온라인 매체부터 치매상담콜센터까지, 실질적인 정보를 얻고 도움의 손길을 내밀 수 있는 곳이 있어 조금은 안심이 된다. 그러나 이러한 도움과 지원이 모든 문제를 해결해주는 않으며, 치매 환자와 가족들의 모든 고통을 치료해주는 것은 못한다. 치매로 인한 개인의 삶 파괴는 치매라는 질환이 치료되기 전까지는 멈추지 않을 것이다. 주변에서 아무리 치매 사례를 많이 보고 들었다고 하더라도 이 울적한 병이 나의 현실로 다가온다면, 치매가 주변에서 쉽게 접할 수 있는 질환이며 치매로 인해 고통받는 사람이 나뿐만이 아니라는 사실이 결코 위안이 되지 않을 것이다.

치매에 걸린 환자가 가족 구성원 중 한 명이라도 있으면 친인척까지 포함하여 모든 가족들의 삶이 한순간에 바뀐다. 치매는 환자 본인보다도 보호자의 고통이 상당히 심한 병이다. 사랑하는 가족의 병증을 지켜보는 정신적 고통과는 별개로 제대로 된 직장생활이나 사회생활을 할 수 없는 경우가 부지기수다. 치매에 걸린 가족을 돌보기 위해 간병인을 부르느라 경제적인 지출이 발생하고, 혹시 전근이라도 발령받게 되면 앞길이 막막해진다. 아직 부모의 손길이 필요한 어린아이라도 있다면 부모 돌보랴, 자식 챙기랴 잠시도 마음을 놓을 수가 없다. 소중한 가족이지만 이렇게 피 말리는 생활이 지속되면 아무리 사랑하는 가족이라 할지라도 극단적인 생각까지 드는 경우도 있다.

치매 환자는 기억이 점차 뒤죽박죽되다가 소멸된다. 하루에도 수시로



물건을 찾고 같은 질문을 계속한다. <스틸 앨리스>에서는 앨리스가 10여 년이나 살았던 집 구조를 잊어 화장실을 찾다 결국 집안 복도에서 용변을 하고 만다. 기억만 알아 먹히는 것이 아니라, 그 부작용으로 우울이나 불안과 같은 부정적인 정서적 변화를 겪고, 폭력적인 동작과 욕설을 내뿜는다. 절망적이게도, 한번 치매가 시작되면 후진은 없다. 우리의 피부는 상처를 입으면 재생이 되지만 죽은 신경세포는 되살아날 수 없다. 85세 노인들 중 치매가 상당히 진행된 노인들의 뇌는 일반적인 뇌보다 20-30% 쪼그라든 상태인데 어떤 방법을 써도 뇌의 크기를 다시 키울 수 없다는 의미다. 치매 환자의 가족들은 시간을 되돌려서라도 치매에 걸린 가족의 뇌를 다시 정상화하고 싶은 절박한 심정일 것이다. 쪼그라든 뇌가 다시 돌아오지 않는다면 최선의 방안은 뇌가 쪼그라드는 것, 즉 치매가 악화되는 것을 조금이라도 늦추는 것이 아닐까?

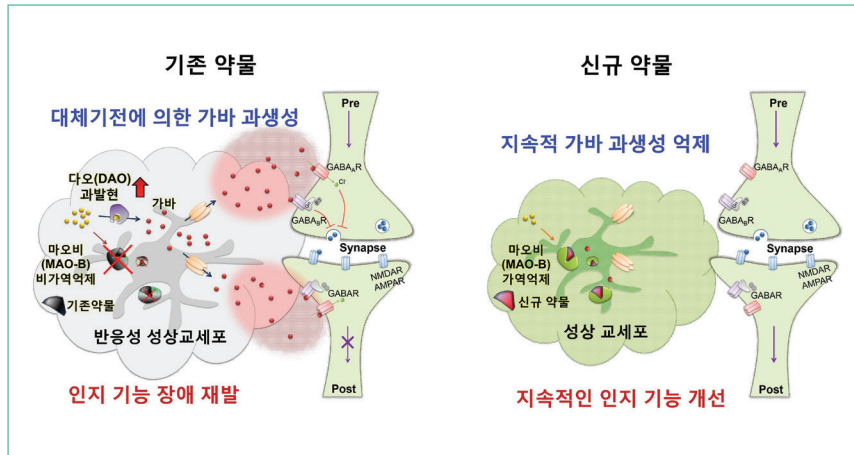
우리나라에서는 최근 치매 치료에 관한 놀라운 성과가 있었다. 한국과학기술연구원(KIST, 원장 윤석진) 치매DTC융합연구단 박기덕 박사 연구팀이 신규 치매 치료제 후보약물을 개발하고 이를 통해 알츠하이머성 치매를 극복할 수 있다는 연구 결과를 발표한 것이다. 이 후보물질은 알츠하이머 치매환자의 뇌에서 과생성되는 가바(GABA)¹⁾의 양을 줄여준다. 가바의 과생성은 치매에 상당한 악영향을 미친다. 우리 뇌 속의 비신

1) GABA: 포유류의 중추신경계에 생기는 억제성 신호 전달 물질로써, 반응성 성상교세포에서 가바가 과생성되면 기억력 저하나 인지 장애를 유발한다.

경세포에서 과하게 만들어진 가바가 밖으로 나와 신경세포를 억제하게 되면 인간의 기억력이 저하되고 인지에 장애가 생겨 치매가 발생하기 때문이다.

이러한 성과는 결코 쉽게 얻은 것은 아니었다. 2014-2015년도, 연구초창기 연구비가 부족할 때 연구팀은 고민이 많았다. 동물실험 한 번만 해도 비용이 수천만원까지 발생할 수 있기 때문이다. 박기덕 박사는 “당시에 KIST 부원장님을 찾아가 이 연구의 중요성을 알리고, 다양한 기관과 회사에 연구비 지원 요청도 했다”고 회상했다. 동물실험을 통해 약물의 유효성 검증 결과를 바탕으로 지속적인 연구의 필요성을 주장하여 연구비를 얻어야 하는 힘든 과정이 수반된다. 많은 노력 끝에 15년도에 신약개발을 지원해주는 기관인 범부처신약개발사업단에서 연구비를 받게 되었고, 2015년 말에는 치매DTC융합연구단이 생겨 현재까지 연구비 걱정 없이 사회에 꼭 필요한 치매 연구를 할 수 있게 된 것이다.

연구팀이 개발한 신규 치매 치료제는 치매 환자의 치료뿐만 아니라, 뇌졸중 혹은 파킨슨 환자의 치료까지 손을 뻗을 수 있다. 파킨슨 환자의 경우, 비신경세포의 가바 생성을 억제하면 도파민성 신경세포가 정상화되기 때문에 운동성을 회복할 수 있다. 뇌졸중 역시 물리적인 손상으로 반응성 별세포가 가바를 과다분비하여 주변 신경세포의 기능을 저하시키게 된다면, 가바 생성 억제가 치료에 핵심적인 부분을 담당하게 되는 것이다. 뇌졸중과 파킨슨 병을 포함하여, 비신경세포에서 과생성되는 가바에 의해 야기되는 질환에 이 치료제를 적용할 수 있다.



이번 연구 성과는 치매의 패러다임을 바꿀 수 있는 획기적인 치료제다. 기존 약물들은 장기간 투여 시 생체 내 대체기전²⁾ 작동에 의해 가바의 양이 다시 증가하여 인지기능이 떨어지는 반면, 신규 개발약물은 장기간 투여하더라도 지속적으로 가바 과생성을 억제 한다는 사실 때문이다.

현재 동물시험과 비임상시험은 완료되었으며, 임상에 필요한 약물 제조 관련 자료를 확보 중이다. 이 결과를 가지고 2021년도에는 임상승인 신청을 할 계획이다. 임상시험에 들어가게 되면 단계가 올라감에 따라 약의 유효성을 평가하기 위해 다양한 인종과 연령 등의 시험 대상을 모

2) 생체 내 주요 역할을 담당하는 기전이 억제되어 기능을 상실하였을 때 이를 대신해서 같은 역할을 할 수 있도록 작동하는 생체 내 보상기전

집하는 것부터 시작해 여러 난관에 부딪힐 수 있다. 소요 시간만 해도 수 년이 걸린다. 후보물질 개발부터 임상시험까지, 십여 년 동안 심혈을 기울여 노력해도 대부분 실패 하는 것이 신약개발과정이다. 박기덕 박사는 “성공적인 치매 치료제 개발을 위해서는 많은 개발 연구자가 동시 다발적으로 그리고 지속적으로 개발한다면 가까운 미래에 치매극복의 시기가 올 수 있을 것이다”며, 본인의 약물도 많은 후보 약물 중의 하나이며, 최종 승인은 장담할 수 없다는 겸손함도 보였다. “누군가는 해야죠. 제가 아니더라도”라는 박기덕 박사의 말이 인류의 치매 정복은 우리가 평생 안고 가야 할 숙제처럼 느껴진다. 전세계적으로 ‘치매 환자들의 인지 상태를 악화시키지 않고 5년 정도 유지’라는 치매 치료제의 공동의 목적을 봤을 때, 이 연구의 결과는 성공적이라고 할 수 있다. 박기덕 박사는 “이 치료제가 상용화가 된다면 우리나라의 경우, 약 5조 원의 발생 비용이 절감될 수 있다”는 희망적인 메시지를 전달했다.

치매를 포함한 뇌질환은 다른 질병에 비해서 약을 개발하는데 많은 어려움을 갖고 있다. 우리 뇌가 스스로를 보호하기 위해 약물을 포함한 외부 물질의 침투를 막아낼 뿐만 아니라, 인간의 뇌질환을 반영할 수 있는 적절한 동물 모델이 많지 않기 때문이다. 그럼에도 박기덕 박사는 “뇌질환은 사회적 문제”라며 “어렵지만 꼭 필요한 연구이기 때문에 정부 기관에서 해내야 한다”는 사명감을 드러냈다. 어려운 길을 선택하고 꿋꿋이 걸어가는 치매연구단의 철학에 한국 과학 기술의 희망이 엿보인다.

우리는 뇌질환 환자, 그 중 특히 ‘어린아이’가 되어버리는 치매 환자를 온전히 공감할 수 없다. 그들이 겪는 내적 경험과 감정의 형태를 떠올리기란 쉽지 않다. 그렇기 때문에 우리는 힘이 닿는 한, 그들의 인지 능력을 최대한 회복시켜 그들의 행복에 보탬이 되어주어야 할 것이다.

박기덕 박사

- 소속 : 한국과학기술연구원 치매DTC융합연구단
- 직위 : 책임연구원
- 전화 : 02-958-5132
- E-mail : kdpark@kist.re.kr

HIGHLIGHT

- Newly developed reversible MAO-B inhibitor circumvents the shortcomings of irreversible inhibitors in Alzheimer’s disease. Jong-Hyun Park, Yeon Ha Ju , Justin C. Lee, Ki Duk Park. Science Advances. **2019**, 5(3), eaav0316.
- Optimization of vinyl sulfone derivatives as potent nuclear factor erythroid 2-related factor 2 (Nrf2) activators for Parkinson’s disease therapy. Ji Won Choi, Siwon Kim, Ki Duk Park. Journal of Medicinal Chemistry. **2019**, 62, 811-830.
- 2017년 (1차), 2019년 (2차), 신규 GABA 과생성 억제 약물 기술 이전 (뉴로바이오젠 (주)), 선금금 7억 (총액 62억)
- 2016년 (1차), 2019년 (2차), 항진균 치료약물 기술이전 ((주)엠텍스바이오), 선금금 2억 (총액 24억)

• 작가 •



글 • 한은현(아띠Aarti)
aartihyun@gmail.com

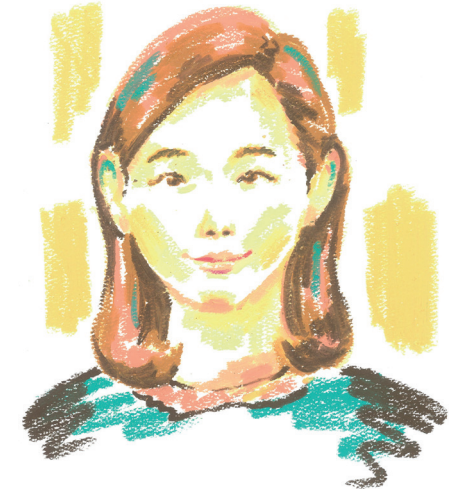


그림 • 오혁진
ohwon20@gmail.com

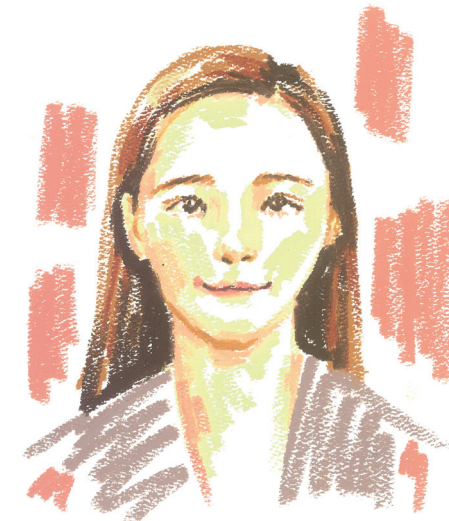
Ohj_paint

디자인 • 시상커뮤니케이션 ymh0927@hanmail.net

• 총괄 •



• 신정화 •
뇌과학연구소장실
jhshin@kist.re.kr
T. 02-958-7033



• 신은주 •
뇌과학연구소장실
unxol@kist.re.kr
T. 02-958-5108