

신경교세포를 공략하여 치매기억상실을 되돌리다!

이창준 책임연구원/단장

한국과학기술원
신경교세포연구단

학력

1985. 9-1990. 6 The University of Chicago Chemistry 학사
1991. 9-1996. 5 Columbia University Neurophysiology 석사
1996. 9-2001. 5 Columbia University Neurophysiology 박사

경력

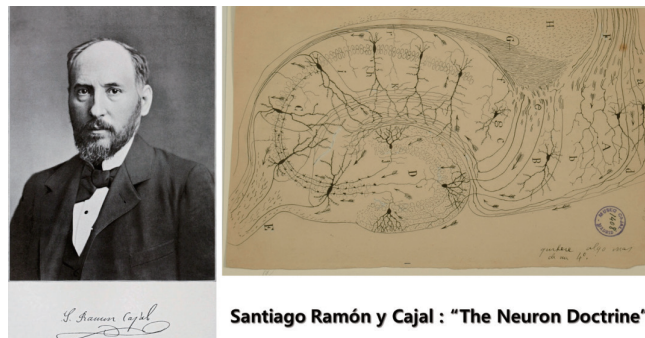
1986. 9-1990. 6 The University of Chicago Junior Research Assist
1990. 7-1991. 6 Michael Reese Hosp. Research Assistant
1993. 1-1996. 9 Columbia University Research Technician
1996. 6-2001. 3 Columbia University Graduate Research Assist
2001. 3-2004. 8 Emory University Post Doctoral Fellow
2004. 9-2010. 2 한국과학기술연구원 선임연구원
2009. 12-2014. 12 세계수준의연구센터(WCI) 기능커넥토믹스 연구단 부센터장
2012. 10-2016. 2 한국과학기술연구원 신경과학연구단 단장
2005-현재 한국분자·세포생물학회 정회원
2006-현재 한국뇌신경과학회 정회원
2010. 2-현재 한국과학기술연구원 책임연구원
2014-현재 한국신경교세포연구회 정회원
2016. 3-현재 한국과학기술연구원 신경교세포연구단 단장

수상실적

2017. 4 미래창조과학부 과학기술진흥유공자 포장
2016. 11 경암교육문화재단 경암학술상
2014. 11 한국과학기술한림원 FILA 기초과학상
2014. 11 한국뇌신경과학회 장진학술상
2013. 12 과학기술연합대학원대학교(UST) 스타교수상
2013. 8/2011. 6 과학기술연합대학원대학교(UST) 우수연구논문지도상
2012. 12/2011. 6 과학기술연합대학원대학교(UST) 최우수교수상
2011. 2 한국과학기술연구원 올해의 과학자상
2010. 12 교육과학기술부 과학기술진흥유공자 우수연구기관 및 연구원포상 국무총리 표창
2010. 12 교육과학기술부 이 달의 과학기술자상
2010. 12 한국과학기술연구원 이 달의 KIST인상
2009. 12 한국과학기술연구원 박원희연구상
2009. 6 한국연합대학원 UST 우수강의상
2009. 5 한국연합대학원 우수연구지도상
2009. 2 기초기술연구회 우수직원상 (연구회 이사장)
2003. 11 Association of Korean Neuroscientists, Outstanding Researcher Award
2000. 11 Association of Korean Neuroscientists, Outstanding Researcher Award

신경교세포를 공략하여 치매기억상실을 되돌리다!

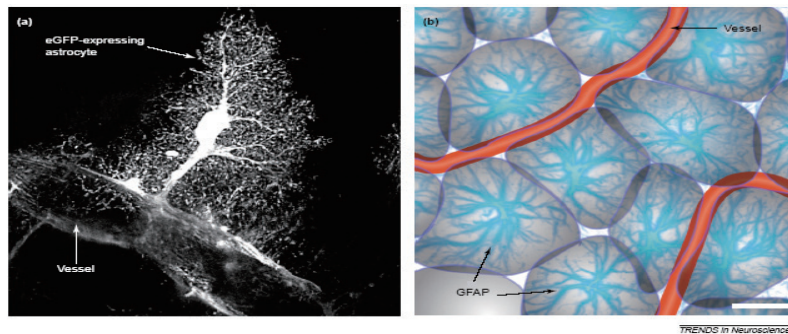
뇌에는 신경세포(Neuron)와 신경교세포(Glia)가 있다. 대부분의 사람들이 뇌에는 신경세포가 대부분이라고 생각하겠지만 사실은 신경교세포가 숫자적으로 훨씬 더 많다. 어느 특정 부위에서는 신경교세포가 90%까지나 차지한다. 기능적으로는 교과서에서 나오듯이 신경세포는 신호전달물질을 분비하고 신호를 전달하는 역할을 하고 그 반면 많은 수의 신경교세포는 신경세포를 보조하는 역할을 한다고 알려져 있다. 따라서 중요한 뇌 기능은 신경세포가 맡아서 한다고 알려져 있다. 또한 지금까지 뇌 연구도 신경세포 위주로 되어 왔다. 그 반면 숫자로 우세한 신경교세포에 대한 연구는 비교적 소외 되어 왔다. 이러한 신경세포에 편애된 뇌 연구는 신경과학의 창시자인 산티아고 라몬 카할 (Santiago Ramon y Cajal)부터 시작 되었는데 그가 1894년에 뉴론이론 (The Neuron Doctrine)으로 초기에 뇌 연구를 시작하였고 신경과학(Neuroscience)의 이름에서도 이런 편견을 느낄 수 있다. 아래 그림에서 보다시피 해마를 카할이 그린 것인데 여기에는 신경세포만 그려져 있고 신경교세포는 없다.



이러한 편중된 뇌 연구는 지금까지도 지속되었고 대부분의 뇌 연구가 신경세포를 위주로 연구되고 있고 아시다시피 많은 연구비와 시간과 노력이 신경세포연구에 투자되고 있다. 하지만 이러한 많은 뇌 연구에도 불구하고 우리는 지금 다양한 뇌 질환에 시달리고 있다. 통계에 의하면 6명중 1명이 뇌졸중에 걸릴 것이라고 예측되고 있고 4초에 1명씩 치매에 걸리고 있고 젊은이 중 20%가 정신병에 시달리고 있다고 한다.

이에 본인은 이러한 뇌질환의 원인규명 부재와 치료제 부재는 바로 이 신경세포에 대한 편중된 시각에서 비롯 되었다고 생각하고 이러한 편견에서 벗어나 패라다임 전환을 해야 한다고 주장하고 싶다. 신경교세포를 포함한 총체적인 뇌 연구를 해야 한다고 생각한다. 신경교세포에서 다양한 뇌질환의 원인과 해결책을 찾을 것이라 생각한다. 이러한 생각은 본인 뿐만 아니라 세계 신경교세포연구를 주도하는 메이큰 네더가드(Maiken Nedergaard)도 같은 생각을 하고 있다.

따라서 본 연구팀은 신경교세포 중에서도 가장 숫자가 많은 별세포(astrocyte)에 집중하여 연구를 하고 있다. 별세포는 인간의 뇌의 60%를 차지하고 있는 세포이다. 아래 사진에 보듯이 별세포의 세포체가 있고 무수하게 많은 나뭇잎 같은 마이크로도메인이 존재하는데 신경세포의 시냅스를 직접 접촉하고 있던지 싸고 있는 구조를 가지고 있다. 그 옆의 그림은 이러한 별세포가 벽돌처럼 뇌의 3차원 공간을 채우고 있는 그림이고 각 별세포끼리는 공간적으로 중복이 거의 안 되는 것을 볼 수 있다. 그래서 별세포는 뇌에서 구조적으로 아주 중요한 세포이다.



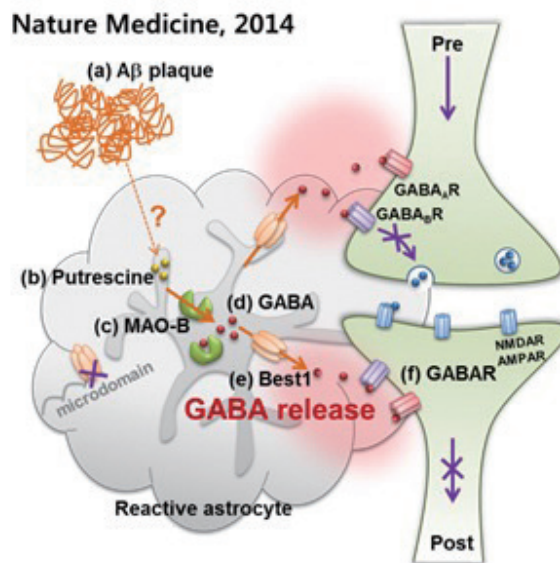
별세포가 시냅스와 직접적으로 접촉하고 있기 때문에 이러한 tripartite synapse라는 개념이 최근에 등장하였고 시냅스전막(presynapse)과 시냅스후막(postsynapse)뿐만 아니라 별세포의 마이크로도메인에서 신호전달물질을 분비하고 서로 감지하여 신경세포-교세포상호작용을 할 수 있다는 신개념이 생기게 되었다. 또한 이러한 시냅스 신호전달에서 두가지의 중요한 신호전달 물질이 존재하고 분비되는데 흥분성의 글루타메이트(glutamate)와 억제성의 가바(gaba)가 빠르게 분비되어 신경세포끼리 신호전달을 한다고 알려져 왔다. 지금까지는 주로 신경세포가 글루타메이트와 가바를 생성하고 분비한다고 알려져 왔었다.

하지만 이러한 생각들은 최근 본 연구팀에서 새롭게 발표된 논문을 통해 바뀌고 있는데, 2010년에 소뇌에서 신경교세포인 별세포에서도 가바가 만들어지고 분비가 되어 주위에 있는 신경세포를 강력하게 억제한다는 보고를 하였고 2012년에는 해마의 별세포에서 흥분성인 글루타메이트를 분비하여 주위의 신경세포를 흥분시킬 수 있다는 사실을 보고 하였다. 특히 별세포에서는, 소포체의 방출을 통해 분비하는 신경세포와는 다르게 이온통로를 통해 느린 속력으로 분비 된다는 새로운 기전 및 신호전달물질 분비 통로를 발견하였다. 이러한 새로운 아이디어는 현재 빠르게 확산되고 있다.

그리고 이러한 글루타메이트와 가바가 뇌에서 정확하게 균형을 이루면서 우리가 정상적으로 활동할 수 있는 것인데 이러한 균형이 깨지면 심각한 문제가 생긴다. 예를 들어 흥분성 글루타메이트가 너무 많으면 잠을 못 자던지 발작으로 발전할 수 있고 반대로 억제성 가바가 과 분비되면 우울증이나 파킨슨 병에 나타나는 운동장애나 치매에 나타나는 학습기억장애가 생길 수 있다. 그래서 이 균형이 매우 중요한데 별세포에서 분비되는 가바와 글루타메이트가 이 균형에 중요한 역할을 할 수 있는 가능성을 본 연구를 통해 제시하고 있다.

이러한 가능성을 알츠하이머성 치매에서 적용해 보았는데 한가지 별세포의 중요한 성향중의 하나가 병적인 상황에서 보통별세포가 반응성별세포로 변한다는 사실이다. 보통의 별세포는 얇고 날카로운 가지들을 지니고 있는데 알츠하이머와 같은 병적인 상황에서는 굵고 뭉툭한 가지로 변하고 더 심해지면 분열을 통해 숫자가 많아지고 더 심해지면 딱딱해지는 현상이 일어난다. 이러한 반응성별세포는 알로이스 알츠하이머가 120년전에 알츠하이머병을 처음으로 소개한 최초의 논문에도 설명이 되었는데 응집된 아밀로이드베타 근처에 반응성별세포가 많이 존재한다는 것을 발표했지만 지금까지 연구는 거의 안되어 왔다.

본 연구팀은 알츠하이머병 환자의 뇌에서 흔하게 발견되는 반응성별세포에서, 마오-B라는 효소를 통해 억제성 신경전달물질인 가바를 생성, 분비한다는 사실을 최초로 밝혔다. 이를 통해 알츠하이머병의 기억장애 증상의 원인을 처음으로 규명하여, 기억력 상실, 치매 등과 같은 난치성 질환의 치료 및 차세대 신약개발의 새로운 장을 열었다.



이 연구를 진행하는 중에 현재 병원에서 파킨슨병 환자에 쓰이고 있는 마오-B 억제제인 셀레질린이 처음 복용할 때는 효과가 있으나 4주 이상 장기 복용시 그 효과가 없어지는 한계점을 발견하고 곧바로 한국과학기술연구원에 있는 의약화학자들과 협력하여 새로운 억제제를 개발 하였다. 이 신규화학물질은 2주 4주가 지나도 효과가 지속되는 것을 관찰하였고 다양한 치매 동물 행동실험에서 효과가 검증되었고 안정성이 확인되어서 신약후보물질로 임상 실험을 협력을 통해 곧 진행할 예정이다. 바라 건데 대한민국에서 자체 기술로 개발된 최초의 치매 치료제가 빠른 시일 안에 시판되기를 염원하고 있다.