# 융합기술을 이용한 뇌 기능 연구

**신 희 섭**

KIST 미래융합기술연구소 신경과학센터 센터장
shin@kist.re.kr

서울대학교 의과대학 의학사, 석사
코넬의대 대학원 유전학 박사
슬로안-케터링 연구소 선임연구원
MIT 생물학과 조교수/Whitehead연구소 책임연구원
포항공대 생명과학과 교수/생물공학연구소 소장
학습 및 기억현상연구단 단장(과기부창의과제)
제1호 국가과학자 선정/대한민국 최고과학기술인상(과학기술부)
(현) 한국과학기술연구원 신경과학센터 책임연구원
관심분야: 의식과 인지기능의 신경기작 연구

내 몸이 처한 환경에서 일어나고 있는 상황을 파악하는 것은 생존에 필수적인 요건이다. 여기에서 말하는 환경은 몸의 외부만이 아니라 내부에서 일어나고 있는 수많은 현상들을 포함한다. 즉, 배가 아픈 것을 느끼는 것과 같이 우리가 인식하는 것, 그리고, 혈압이나, 혈당 농도처럼 인식하지 못하면서도 잘 처리되어야 하는 것들도 환경의 일부이다. 이러한 기능은, 정도의 차이는 있어도, 세균을 포함한 모든 생명체가 가지고 있는 기본 기능이며, 생존 전략의 핵심을 이룬다. 반면에, 거울에 비친 자신의 상을 보고서 그 것이 자신의 상임을 아는 기능은 진화상으로 매우 발달한 동물에서나 보인다. '나'에 대한 인식이 필요한 기능이다. 한 발 더 나아가서, "나는 누구인가?"라는 질문은 인간 만이 던질 수 있다고 한다. 이러한 모든 현상을 가능하게 하는 뇌의 기전이 무엇인가를 밝혀내는 것이, 뇌 연구의 궁극적 목표가 아닐까 생각된다.

상황을 파악하고, 그를 해석하고, 그에 따라서 가장 적절한 반응을 보이는 과정을 이해하고자 하는 것이 현재의 뇌 연구의 큰 부분을 차지하고 있다. 이에는 감각과 동작뿐 아니라, 학습, 기억, 감정, 의사 결정, 등, 모든 뇌 기능을 포함한다. 이해한다고 할 때에, '어느 수준에서 이해할 것인가'가 중요한 문제이다. 개체의 행동 수준에서 이해하는 것이 전통적인 심리학의 영역이었다면, 현재의 뇌 과학은 자연과학의 다양한 기술의 발전에 힘입어서, 분자 수준부터 신경 세포, 신경 회로, 뇌 영역, 행동의 전 과정의 고리를 밝히고 이해하는 것을 목표로 한다. 특히, 뇌가 다양한 기능을 수행할 때에 뇌에서 일어나고 있는 전기적인 활동, 혈류의 변화, 대사의 변화, 등을 물리적인 신호로 측정할 수 있는 기술이 발달하면서, 뇌 기능과 행동의 관계가 점점 밝혀지고 있다. 뇌의 활동의 신호를 측정하여 그것이 뇌의 어느 부분에서 발생되는지를 확인하고, 뇌의 기능과 뇌신호의 시공간적 및 신호적 특성과의 상관관계를 파악하는 연구를 뇌기능 맵핑 연구라 부른다. 인간 뇌기능 맵핑 기술의 경우 지난 1995년 Organization for Human Brain Mapping의 창단과 함께 fMRI, EEG, MEG, PET 등의 기술로 활발하게 연구가 되고 있다.

인간을 대상으로 하는 연구에서는, 그러나, 분자유전학적, 및 침습적인 전기생리학적 연구를 수행하기에는 큰 제약이 따른다. KIST 신경과학센터는 살아 움직이는 마우스에서 뇌기능 맵핑을 할 수 있는 기술을 개발하고, 뇌기능 맵핑 영상을 획득함으로써 특정 뇌신호의 분자유전학적 근원과 특정 기능의 뇌 회로와의 연관성을 연구하고 있다. 유전자돌연변이 기술의 발달로 인하여, '분자에서 행동까지'의 고리를 밝혀내기 위한 연구 대상 동물로서 마우스가 가장 적격이기 때문이다. 이를 위

해서는 마우스의 뇌에서 인간에서와 같이 동시에 많은 EEG신호를 얻을 수 있는 기술이 개발되어야 한다. 이러한 기기/기술의 개발에는 신경과학을 기초로 하여 물리학, 컴퓨터공학, 반도체공학, 기계공학, 전자공학이 동원됨이 불가피하여 학문의 경계는 있을 수 없다. 다행히 KIST 신경과학센터에는 다양한 학제를 망라하는 연구자들이 모여 있어서, 융합 연구를 수행하기에 적절한 환경이 조성 되어 있다. 현재, 최지현박사(선임연구원)의 주도로 진행되고 있는 연구의 일부를 간단히 소개하면 다음과 같다.

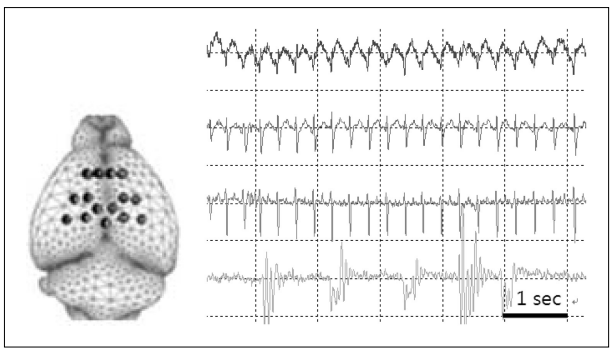
## 1. 고집적 박막 뇌파 전극 개발

뇌를 구성하는 신경망은 일반적으로 많은 세포들의 상호결합으로 이루어진 고차원적 역학계라 볼 수 있다. 이 역학계의 집단적 행동은 종종 뇌의 표면에까지 전기적 신호로 검출이 되는 데 이를 뇌파라고 부른다. 유전자 돌연변이 생쥐 뇌에서 획득한 뇌파는 수면, 간질, 의식 등의 분자유전학적 메커니즘을 밝히는 데 이용되고 있다. 그러나 현재까지 뇌파는 채널의 수가 극히 제한되어 뇌 전체의 평균적인 행동을 관찰하는 것에 지나지 않는다. 우리는 최근 최첨단 반도체 공정인 나노가공기술(nanofabrication)을 이용하여 생쥐의 두개골을 감싸 뇌 전체에서 멀티채널로 신호를 받아 뇌파를 맵핑할 수 있도록 한 박막형 전극을 개발하였다. (그림 1) 살아 움직이는 생쥐에서 안정된 뇌파 신호를 얻는 경제적인 전극을 개발하기 위해서는 photolithography를 기반으로 한 초박막 전극 개발, 건식표면에서 일괄적인 신호를 받기 위한 메탈 층 구조를 만드는 metal patterning 기술 또한 박막전극과 커넥터를 연결하는 패키징 기술 등 다양한 기술이 동원되고 있고, 이를 위해 그동안 독일 프라운호퍼 대학, 표준과학연구소 Force lab, KIST 나노바이오센터, 고려대학교 의공학과, 수원 나노팹센터 박막재료팀과 자문 혹은 공동연구를 진행하여 현재 대량생산을 위한 공정 단계 설계 중에 있다.

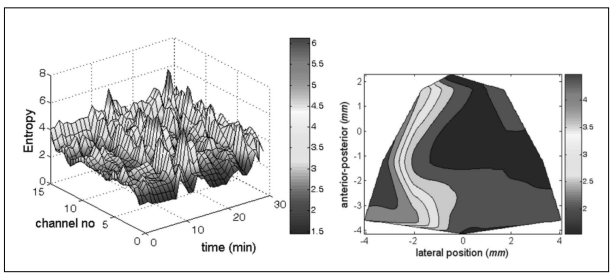
▲ 그림 1. 나노가공기술을 통해 제작된 초박막 미세 뇌파전극.

## 2. 뇌 신호 분석

생체신호의 대표격인 뇌신호의 가장 중요한 특징 중 하나는 신호가 stationary 하지 않다는 사실이다. 뇌는 상황이 바뀜에 따라 그 상태가 시시각각 바뀌기 때문에 이에 따라 발생되는 뇌 신호는 그 복잡성과 다양성이 그 어떠한 동역학계보다도 높다고 볼 수가 있다. KIST 신경과학센터는 규명해야 하는 뇌의 현상 정의를 시작으로 생체신호분석, 독립성분분석, 비선형동역학을 동원하여 뇌의 현상을 묘사하고 있다. 일례로, 그림 2는 뇌에 간질을 유도하는 약물을 주입하였을 때 멀티채널에서 측정한 뇌파를 독립성분별로 분리한 것이다. 뇌 전체적으로 긴장과 완화가 반복되는 (tonic-clonic) 간질이 보였다가, 뇌의 일부분에서 압상스 간질의 형태인 wavelet




▲ 그림 2. 왼쪽 그림의 위치에서 측정된 16채널 뇌파에서 분리된 4개의 독립성분. 위에서부터 델타파, 뾰족파 (sharp wave), 침형파 (spike train), 방추파 (spindle like oscillation)이 보인다.



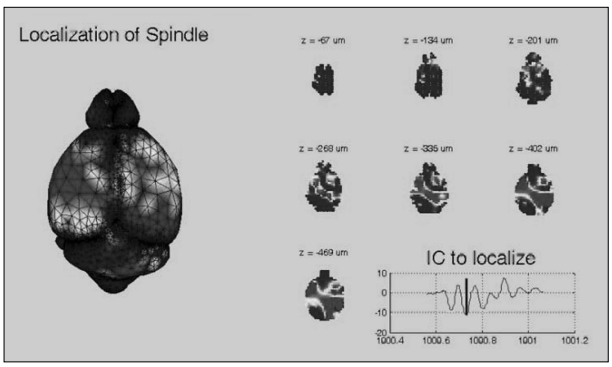

▲ 그림 3. (왼쪽) 간질이 지속됨에 따라 변하는 엔트로피 값 (오른쪽) 방추파가 발생된 영역

형태의 진동파가 보였다가, 시간이 지남에 따라 tonic-clonic 간질은 사라지고 압상스 간질이 뇌 전체에서 발생됨이 관측되었다 (그림3). 이러한 생체신호분석을 기반으로 한 간질현상의 정량화적 묘사는 간질이 발생되는 메커니즘을 규명하는 데 중요한 역할을 할 것이다.

### 3. 마우스 뇌 맵핑 기술

멀티채널에서 나온 신호를 뇌 표면에서 영상화 한 정보는 뇌파의 시공간적 데이터를 제공하는 데 있어 그 의미가 크다. 하지만, 독립성분분석을 통하여 추출한 특정 뇌파들의 3차원적 뇌 공간의 위치를 추적하고, 이를 맵핑하여 획득한 특정 뇌파들끼리의 상관관계는 뇌의 기능적 맵핑을 통하여 얻을 수 있는 가장 중요한 정보라 할 수 있다. KIST 신경과학센터는 뇌파성분의 3차원 매핑을 위해 Brookhaven National Lab에서 제공받은 MRI 데이터를 바탕으로 KAIST와 공동연구로 마우스 뇌의 경계요소모델(Bounary element model)을 설계하였다. 이 모델을 통하여 뇌파의 쌍극자 모델의 정확한 위치를 찾아내고 전류원의 분포를 찾아내어 영상화 시키고 있다.(그림4) 이러한 연구는 수학적 모델과 Maxwell 방정식을 기반으로한 뇌전류원 영상기술개발이라 할 수 있다.

이와 같은 연구의 궁극적인 목표는 위에서 말한 대로, 분자 -> 뇌 -> 행동으로 연결되는 고리를 밝히는 데에 있다. 전형적인 기초/원천 연구이다. 그런데, 이러한 연구




▲ 그림 4. 방추원 뇌파의 3차원 맵핑. (왼쪽) 두피에서 맵핑된 뇌전도지도 (EEG topography) 및 깊이에 따른 전류원의 분포도 (EEG Tomography). 여기서 z는 뇌피로 깊이를 가리킨다.

의 결과가 종종 실용화 연구로 이어지기도 한다. 예를 들면, 어떤 특정 유전자가 변이된 마우스의 EEG를 분석해 보니 수많은 뇌파 중에서 한 가지의 파형이 약화되어 있고, 이로 인하여 이 변이 마우스는 심한 불안 증세를 보인다고 할 때에, 인간에서는 어떠한지를 조사하게 된다. 만일 인간에서도 같은 현상이 일어나고 있다면, 이는 곧, 불안 증상을 치료할 수 있는 신약 개발의 새로운 길을 제시하게 된다. 현대의 생명과학 연구에서는 기초와 응용의 거리가 심히 축소되어 있음을 알 수 있다.

기획: 김태우 편집위원장 (twkim@kookmin.ac.kr)