

반응성 성상교세포 연구를 통한 기억장애 원인 규명



글 이창준

한국과학기술연구원
신경과학연구단 단장
cj@kist.re.kr

글쓴이는 미국 시카고대학교 화학과 졸업 후 컬럼비아대학교 신경생리학에서 박사, 예모리대학교 약리학과 박사후연구원을 지냈다. 현재 한국과학기술연구원 WCI 기능커넥토크스센터 부센터장을 겸임하고 있다.



글 조선미

한국과학기술연구원 생명과학과 석박사통합과정
joseonmi@kaist.ac.kr

글쓴이는 한국과학기술원 생명과학과 졸업 후 대학원에서 박사과정을 중이다.

알츠하이머병은 치매를 일으켜 인지 장애를 초래하는 치명적인 난치병으로 미국에서는 65세 인구 여덟 명 중 한 명에게 발병하는 것으로 알려져 있다. 우리나라에서도 인구의 고령화와 함께 그 수가 매년 증가하는 추세이며, 이로 인해 지출되는 사회적 비용은 연간 11조 원에 이른다. 알츠하이머병 환자의 사후 뇌 조직에서는 아밀로이드 플라크와 신경원섬유다발이 특징적으로 관찰되고, 신경세포가 죽어서 뇌의 부피가 줄어들어 있다.

신경세포와 연관된 알츠하이머 증상

알츠하이머병의 증상은 사람에 따라 다양하나 병의 초기 단계에서부터 기억 장애가 공통적으로 나타난다. 기억 장애 증상 때문에 가족과 친구들을 알아보지 못하기도 하고 외출 후 집을 찾아오지 못하는 경우도 많다. 경찰청 통계 자료에 의하면 기억 장애로 인해 실종된 치매 노인 숫자는 2012년 기준 6천955명에 달했다.

과거에는 신경세포의 결함이나 사멸이 기억 장애를 야기한다고 알려졌으나, 환자의 불규칙한 증상 변화를 설명하기는 불충분했

다. 환자가 기억을 영영 잃어버린 것이 아니라 가끔 사람을 다시 알아보기도 하고, 낮에는 증상이 덜하다가 밤에는 더 심해지기도 하기 때문이다. 물론 신경세포가 죽어나가는 것은 사실이며 그에 따른 다양한 신경학적 증상이 야기된다. 하지만 적어도 기억 장애에 있어서는 신경세포가 갑자기 죽었다가 다시 생기는 것보다는 신경세포의 활성이 억제되다가 가끔 억제가 풀리기도 하는 것으로 생각할 수 있다.

반응성 성상교세포가 주요 원인

한편, 알츠하이머 환자의 뇌에서 변화를 겪는 것은 신경세포뿐만이 아니다. 뇌에는 신경세포보다 많은 숫자의 비신경세포들이 있는데, 비신경세포의 일종인 성상교세포나 미세교세포도 변화를 겪는다. 그 중에서도 성상교세포는 정상적인 상황에서 뇌의 환경을 적절하게 유지하고 신경세포에게 영양분을 공급하며 신경세포가 신경신호를 잘 전달할 수 있도록 돕는 세포로서, 뇌에 질병이 있거나 손상을 입으면 반응성 성상교세포로 변성된다.

알츠하이머 환자의 뇌에 축적된 아밀로이드 플라크 근처에도 반응성 성상교세포가 흔하게 발견되는데, 반응성 성상교세포가 되면 세포의 주돌기가 비대해지고 성상교세포에서 특이적으로 발현되는 단백질인 GFAP의 발현량이 증가되며 그 외에도 분자 수준에서 여러 가지 변화가 생긴다. 그러나 지금까지 반응성 성상교세포와 기억 장애의 연관성은 밝혀진 바가 없었다. 본 연구는 비신경세포 또한 정상적인 신경신호 전달에 중요한 역할을 수행한다는 최근 연구들에 착안하여, 해마 부분에 생긴 반응성 성상교세포가 알츠하이머 기억 장애의 주요 원인임을 규명하였다(그림 1).

억제성 신경전달물질 가바(GABA)의 합성과 분비

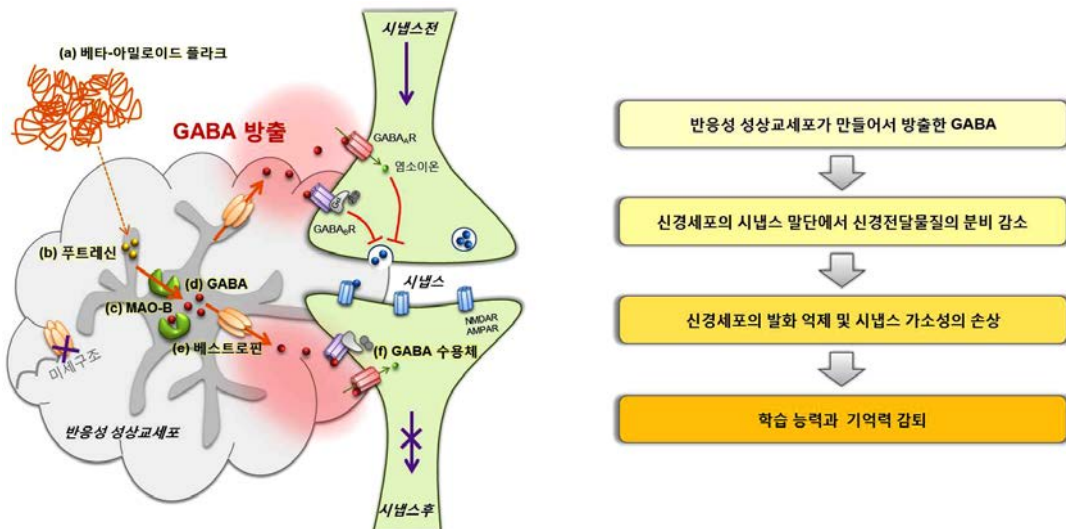
우리의 뇌는 신경신호를 전달하기 위해 여러 가지 신경전달물질을 사용한다. 신경전달물질은 크게 흥분성 신경전달물질과 억제성 신경전달물질로 나누어지는데, 흥분과 억제의 적절한 균형은 뇌가 정상적으로 기능하는 데 필수적이다. 만약 이 균형이 깨지면 다양한 증상이 야기될 수 있다. 예를 들어 뇌가 과하게 흥분하면 불면증이나 간질로 발전할 수 있다. 반대로 억제가 과하면 우울증이나 운동 장애 또는 학습 기억 장애를 유발할 수 있다.

여러 신경전달물질 중에서도 가바는 글루타메이트 다음으로 가장 많이 쓰이며 포유류 성체의 뇌에서 신경신호 전달에 억제성 신호로 작용한다. 가바성 신경세포가 시냅스 소포에 가바를 담아서 축색돌기 말단(axon terminal)으로 내

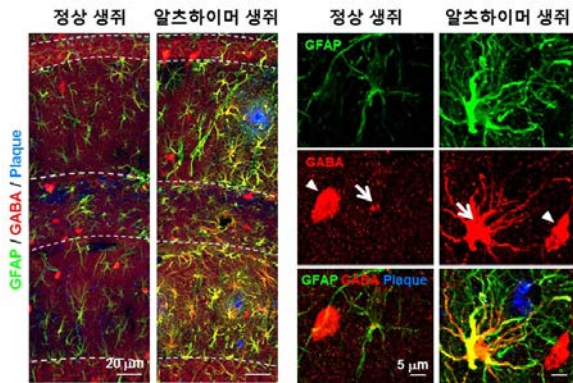
보내면, 분비된 가바는 다른 신경세포의 시냅스에 있는 가바 수용체에 붙어 밀리초 단위로 신경세포를 억제한다. 가바성 신경세포뿐만 아니라 소뇌에 있는 비신경세포의 일종인 버그만교세포도 가바를 분비하는데, 이때는 시냅스 소포에 포장하지 않고 베스트로핀이라는 특정한 음이온 통로를 통해 직접 내보낸다.

버그만교세포에서 분비된 가바는 신경세포의 시냅스 바깥에 있는 가바 수용체에 붙어 신경세포를 몇 분에서 몇 시간까지 지속적으로 억제하여 장시간 단위로 뇌기능을 조절할 수 있다. 소뇌와 달리, 기억의 형성과 인출에 중요한 부분인 해마에서는 비신경세포인 성상교세포가 가바를 거의 분비하지 않는 것이 정상이다. 그러나 본 연구에서는 알츠하이머 모델 생쥐들의 해마에 존재하는 반응성 성상교세포가 가바를 비정상적으로 많이 분비한다는 것을 알아냈다. 반응성 성상교세포 내에는 가바성 신경세포와 견줄 만한 많은 양의 가바가 들어있는데(그림 2), 이 가바는 푸트레신이라는 폴리아민의 단계적 분해에 의해 만들어지는 것으로 나타났다.

또한 푸트레신 분해의 두 번째 단계를 매개하는 효소인 마오-B의 활성이 가바의 생성에 핵심적인 역할을 하는 것으로 밝혀졌다. 이는 가바성 신경세포가 통상 글루타메이트의 탈탄산화반응에 의해 가바를 만들어내는 것과는 완전히 다른 방법이다. 반응성 성상교세포 내에서 만들어진 가바는 소뇌의 버그만교세포에서처럼 베스트로핀1 통로를 통



▶ 그림 1. 알츠하이머병에서 반응성 성상교세포가 기억 장애를 일으키는 메커니즘 모식도



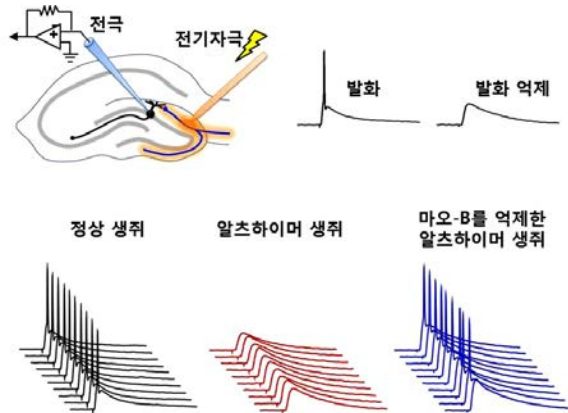
▶▶ 그림 2. 정상 생쥐와 알츠하이머 생쥐의 뇌의 해마 부분에서 성상교세포 (초록색), 가바 (빨간색), 아밀로이드 플라크 (파랑색)를 염색하여 반응성 성상교세포 (화살표)와 가바성 신경세포 (화살표의 머리)를 관찰

해 세포 밖으로 분비됐는데, 베스트로핀1은 신경세포를 지속적으로 억제하기 용이하도록 시냅스 바깥 부분과 가깝게 재배치되어 있었다. 마오-B에 의해 가바가 생성되어 베스트로핀1을 통해 분비되는 메커니즘은 갓난 정상생쥐의 해마에서 분리 배양한 성상교세포에 아밀로이드 플라크의 구성물질인 베타아밀로이드를 처리해줬을 때 성상교세포에서 방출되는 가바를 직접 측정하는 방법으로 다시 한 번 증명되었다.

가바에 의한 신경신호전달 저해와 기억 장애

반응성 성상교세포에서 분비된 가바가 신경세포들 간의 신경신호전달을 얼마나 방해하고 있을까? 가바의 생성이나 분비를 억제하면 알츠하이머 기억 장애가 회복될까? 본 연구는 이러한 질문을 해결하기 위해 먼저, 두 종류의 알츠하이머 모델 생쥐에서 해마 치아아랑 부분에 있는 과립신경세포의 전기생리학적 특성을 패치클램프(patch-clamp) 기법으로 측정했다.

실험 결과, 알츠하이머 모델 생쥐는 정상 생쥐에 비해 과립신경세포가 신경신호를 전달받는 빈도가 낮았고, 이는 뇌후각뇌피질 신경세포의 축색돌기 말단에서 시냅스 소포가 잘 분비되지 않기 때문인 것으로 나타났다. 그 결과, 전기 자극에 의한 과립신경세포의 발화 능력이 크게 저해됐는데, 이러한 현상들은 생쥐에게 마오-B의 억제제인 셀레길린을 먹이거나 생쥐의 해마에 마오-B 또는 베스트로핀1의 발현을 억제하는 shRNA를 주사하여 반응성 성상교세포 내 가바의 생성과 분비를 제한하면 정상 생쥐처럼 회복



▶▶ 그림 3. 정상 생쥐와 알츠하이머 생쥐에서 해마 치아아랑 부분에서 전기 자극에 의해 과립신경세포가 발화할 확률 비교

되었다(그림 3).

신경세포의 발화 능력뿐만 아니라 학습과 기억의 세포학적 메커니즘 중 하나인 장기 강화(LTP) 또한 셀레길린을 먹으면 회복되었고, 수동 회피 실험을 통해 측정된 알츠하이머 생쥐의 학습 기억 능력 또한 셀레길린을 먹으면 정상 생쥐처럼 회복되었다(그림 4). 모델 생쥐뿐만 아니라 알츠하이머 환자의 사후 뇌 조직에서도 마오B 유전자의 발현과 반응성 성상교세포의 가바가 증가한 것이 관찰됐는데, 이는 가바의 생성이나 분비를 억제하는 것이 사람에서도 알츠하이머 기억 장애를 치료하는 방법이 될 가능성이 있음을 의미한다.

기능성 가바 식품과 치매와의 관계

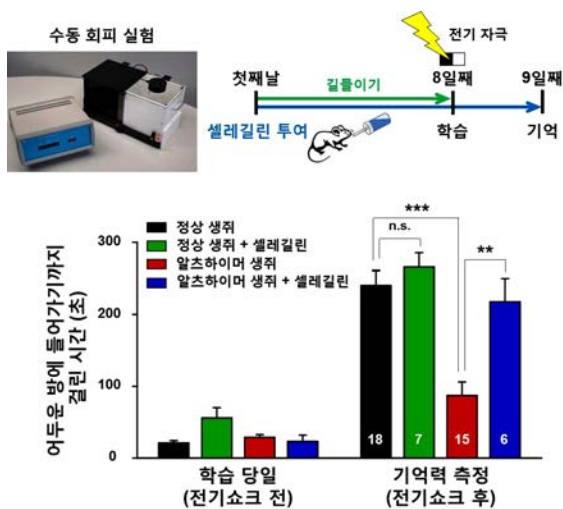
최근에 가바와 관련된 다양한 기능성 식품들이 시판되고 있다. 가바를 많이 함유한 가바쌀을 비롯하여 가바사과, 가바배, 가바토마토에 가바영양제까지 종류도 다양하다. 이러한 기능성 식품들은 가바가 뇌 혈류 및 산소공급량을 촉진시켜 뇌세포대사기능을 촉진해 간접적으로 학습능력 향상 및 기억력 감퇴를 예방한다고 광고하고 있다. 또한 가바 성분은 알코올 중독 치료, 불안감 해소, 고혈압 강하, 인슐린 효과의 증대, 식욕 증진, 우울증 등에 효과가 있다고 광고하고 있다. 일본에서도 가바 성분을 소재로 다양한 기능성 식품개발이 진행 중이며 항스트레스, 긴장해소용으로 각종 음료 및 제과 제품을 개발해 판매하고 있다.

이러한 시기에 본 연구진이 발표한 가바의 과생성 및 분비가 알츠하이머 기억 장애의 원인이 된다는 연구 결과는

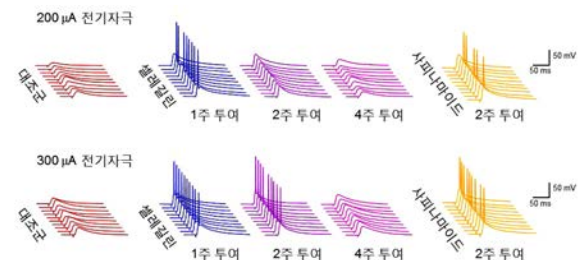
기능성 가바 식품 생산자, 유통자, 소비자들한테 많은 질문을 받을 수 있다. 이에 뇌 관련 기능에 대한 오해를 해소하고자 한다.

먼저, 음식에 함유된 가바를 섭취한다고 그 가바가 직접적으로 뇌로 가는 것이 아니다. 뇌는 혈액뇌장벽이라는 벽으로 보호되어 있기 때문에 음식을 통해 섭취된 물질들 대부분은 뇌로 직접 들어갈 수 없고 카페인과 같은 특정 물질들만 이 장벽을 뚫고 뇌로 들어갈 수 있다. 가바도 이 벽을 거의 통과하지 못한다고 알려져 있다. 흥분성 신경전달물질인 글루타메이트도 마찬가지다. 한 가지 예를 들면, 글루탐산나트륨은 조미료로 많이 쓰이는 미원이나 아지노모토의 주성분인데 이것을 많이 섭취한다고 뇌로 직접 전달되는 것이 아니다. 만약 뇌에 직접 전달되었다면 발작으로 뇌가 손상을 받았을 것이다.

이와 같이 가바도 뇌로 직접 전달되지 않는다. 기능성 가바 식품과 알츠하이머 기억장애와의 연관성은 아직 연구된 바가 없기 때문에, 가바를 많이 함유한 음식을 섭취했을 때 알츠하이머 기억 장애가 심해지는지 아닌지는 미지수이다. 그러므로 가바를 음식으로 섭취하면 치매에 걸린다는 생각은 지나친 해석이고 오해이다. 마찬가지로, 기능성 가바 식품으로 치매를 예방하거나 극복할 수 있다는 주장도 지나친 해석이 될 수 있다. 알츠하이머 기억장애에서 가바의 과생성 및 과분비는 뇌 안에서 반응성 성장세포에 의해 일어날 때에 의미가 있는 것이다.



▶ 그림 4. 정상 생쥐와 알츠하이머 생쥐의 학습 기억 능력을 수동 회피 실험을 통해 측정



▶ 그림 5. 알츠하이머 생쥐에서 마오-B 억제제 투여 기간에 따른 과립 신경세포의 발화 확률 비교

마오B 억제제와 알츠하이머 기억장애 신약 개발

셀레길린은 마오-B의 효소 활성을 선택적이고 강력하게 억제하는 약으로 파킨슨병의 치료 보조제로 이미 사용되고 있지만 알츠하이머병 환자에게는 큰 효과를 보이지 못하는 것으로 알려져 있다. 본 연구는 셀레길린이 처음 며칠간은 훌륭한 효과를 보이지만, 오래 복용할수록 약효가 줄어든다는 사실을 밝혀냈다. 셀레길린을 1주 동안 투여한 알츠하이머 모델 생쥐는 신경세포의 발화 능력이 완전히 회복됐지만, 2주에서 4주 이상 투여 기간이 증가될수록 발화 능력이 향상되지 않았다(그림 5). 마찬가지로, 1주 투여 후 수동 회피 실험으로 학습 기억 능력을 측정했을 때는 알츠하이머 생쥐가 정상 생쥐처럼 회복됐지만, 2주 이상 투여가 필요한 모리스 수중 미로 실험에서는 학습 기억 능력이 개선되기는 해도 완전히 회복되지는 않았다.

마오-B를 억제하는 기억 장애 치료가 알츠하이머병을 근본적으로 치료하는 것은 아니기 때문에 장기 복용이 예상되고, 이는 장기 복용 시에도 약효가 지속되는 새로운 치료가 필요함을 의미한다. 본 연구에서는 또 다른 마오-B 억제제인 사피나미드가 2주 투여시에도 효과가 지속되는 것을 발견했는데, 사피나미드는 현재 파킨슨병 치료제로 임상 시험 단계에 있다. 4주 이상 투여에도 효과가 지속됨이 확인되면 알츠하이머 기억 장애 개선에도 사용할 수 있을 것으로 기대된다.

그러나 사피나미드도 완벽하지는 않고 부작용이 있을 수 있으므로 현재 한국과학기술연구원 뇌의약연구단과 화학기노믹스연구센터와 함께 세 종류의 후보 물질을 만들어 신약 개발에 박차를 가하고 있다. 나아가 본 연구는 알츠하이머병뿐만 아닌 다양한 뇌 질환과 뇌 손상의 연구와 치료에 신경세포 - 비신경세포 간 상호작용 변화 측면에서 접근할 필요가 있음을 시사하고 있다. ㉮