

아주대 의대 '뇌졸중 및 치매의 중재요법 연구센터'

## 노인성 뇌질환 연구 큰 성과

생명과학의 발달로 사람의 수명이 늘고 있지만 뇌졸중과 치매, 파킨슨병 같은 노인성 질환도 늘고 있어 65세 이상 노인의 14%가 이러한 질병으로 고통을 받고 있다. 미국·일본 등 선진국에서 이러한 노인성 뇌질환 연구에 박차를 가하고 있는 가운데 아주대 의과대학은 '뇌졸중 및 치매의 중재요법 연구센터'를 설립해 최근 Sulfasalazine을 비롯 신경세포를 보호하는 물질을 다수 발견해 뇌질환의 예방과 치료에 획기적인 계기를 마련하고 있다.

의학과 생명과학이 급속하게 발전하면서 사람들의 평균수명도 점차 늘어나고 있다. 선진국은 65세 이상의 노인이 전체 인구의 15~20%에 이르며, 우리나라도 30년 이내에 노인의 비율이 선진국 수준인 약 20%가 될 것이라고 한다. 그러나 이렇게 연장된 수명을 건강하게 누리지 못하도록 위협하는 질병도 많다. 뇌졸중, 일반적으로 치매라고 알려진 알츠하이머병, 파킨슨병 같은 노인성 뇌질환이 특히 그렇다. 통계자료에 의하면 65세 이상의 노인 중 약 14%가 노인성 뇌질환으로 고통받는 것으로 나타났다.

이런 뇌질환은 특정 뇌세포가 죽어 신경계의 기능이 장애를 일으키면서 나타나는데, 이를 막을 수 있는 효과적인 방법은 없다. 이런 뇌질환으로 인해 환자의 삶의 질이 떨어지는 것은 물론, 가족 역시 정신적·경제적으로 고통을 겪는다. 그래서 미국은 1990년대를 '뇌의 십년' (Decade of the Brain)으로, 일본은 21세기를 '뇌의

세기' (Century of the Brain)로 선포하는 등 뇌질환 연구에 박차를 가하고 있다. 우리나라도 근래 들어서야 『뇌연구촉진법』을 국회에서 통과시키고, 앞으로 10년간 약 1조원을 투자한다는 'braintech 21' 계획을 발표했다.

### 신경세포 보호물질 발견

이런 상황에서 아주대학교 의과대학 '뇌졸중 및 치매의 중재요법 연구센터' (소장 광병주)의 광병주 교수팀은 최근 Sulfasalazine을 비롯, 신경세포를 보호하는 물질을 다수 발견해 뇌질환의 예방과 치료에 획기적인 계기를 마련했다.

“뇌졸중이나 알츠하이머병 같은 노인성 뇌질환을 예방하고 치료하려면, 타당성있는 '뇌세포사멸 모델'을 정립하는 것이 일차적인 관건입니다. 우선 모델을 통해 뇌세포사멸의 기전 원리를 규명하고, 이를 토대로 뇌세포사멸을 제어하고 손실된 뇌기능의 재생을 촉진하는 물질과 기술을 개발하는 것

이죠. 최종적으로 물질의 약리작용은 적절한 동물모델에서 그 효능을 검증합니다.”는 것이 광교수의 설명이다.

연구팀이 최근 4년동안 개발하고 규명해온 세포사멸 모델에 따르면, 뇌신경세포가 사멸하는 기전은 흥분성 독성(excitotoxicity 또는 glutamate neurotoxicity), 산화적 독성(oxidative stress), 아연에 의한 중독 등이다.

흥분성 독성은 흥분성 신경전달물질인 glutamate가 N-methyl-D-aspartate(NMDA)같은 수용체를 통해 신경세포로 칼슘이온과 나트륨이온의 유입을 증가시키면서 일어난다. 예컨대 뇌졸중이 일어나면 흥분성 신경전달이 비정상적으로 증가해 뇌신경세포가 죽게 된다. 산화적 독성은 세포에 활성산소(reactive oxygen species)가 축적되면서 세포가 죽는 것을 말하며, 아연에 의한 중독은 뇌 손상 후 신경말단에 존재하는 아연이온이 뇌신경 세포로 전이되면서 세포가 죽는 것을 일컫는다.

연구팀은 이런 기전원리를 토대로 각 독성을 줄이는 물질들의 신경세포 보호효과 실험에 들어갔다. 그 결과 진통제로 사용된 아스피린(Aspirin)이 NMDA에 의한 흥분성 독성과 아연에 의한 독성을 억제하는 것을 발견했다. 하지만, 그 유효농도가 3~10mM로 너무 높아 뇌질환 치료제로 사용하기에는 무리하다는 판단을 내렸다. 그 후 연구팀이 지금까지 개발한 뇌신경세포 보호물질은 Sulfasalazine을 비롯, BAS 시리즈와 NPAA 시리즈 등 10여종이다.

연구팀은 장염과 류머티스성 관절염

의 치료제로 사용되는 Sulfasalazine 이 NMDA에 의한 흥분성 독성, 산화적 독성, 아연에 의한 독성을 억제한다는 것을 세계 최초로 발견했다. Sulfasalazine은 NMDA에 의한 칼슘이온의 세포내 유입과 아연이온 유입을 저해하고, 직접적인 항산화제로 작용하는 등 뇌신경세포 보호에 탁월한 효과를 보였다는 것이다. 더욱이 Sulfasalazine은 아스피린에 비해 10배 낮은 농도에서 신경독성을 억제해, 치료제로 개발하기에도 적합하다.



‘뇌졸중 및 치매의 중재요법 연구센터’의 연구원들(앞줄 가운데 박병주소장)

**Sulfasalazine 인체 임상실험후 상용화**

“뇌졸중의 동물모델을 통해 Sulfasalazine의 뇌세포 보호효과를 확인했습니다. Sulfasalazine 100mg을 뇌실(뇌의 내부에 있는 빈 곳)과 정맥에 각각 투여했을 때, 대뇌의 동맥부분을 폐색해 나타나는 뇌경색이 40%에서 60% 정도 줄었습니다.”

이에 따라 Sulfasalazine은 뇌졸중, 망막허혈, 외상성 뇌손상, 파킨슨병, 헌팅톤병 등의 치료에 응용할 수 있어 임상실험을 거치면 “5~6년 이내에 치료제로 상용화할 수 있을 것”으로 연구팀은 예측하고 있다.

BAS 시리즈는 NMDA 독성과 산화적 독성, 아연 독성에 대한 억제 효과가 있어 뇌졸중, 외상성 뇌손상, 척추손상, 간질, 망막허혈, 파킨슨병, 루게릭병, 헌팅톤병 등의 치료에 응용할 수 있다. 또한 NPAA 시리즈는 산화적 독성과 아연 독성에 대한 억제 효과가 있어 알츠하이머성 치매, 파킨슨병, 루게릭병, 헌팅톤병, 퇴행성 신경질환 등의 치료에 응용할 수 있다. 물

질 특허출원을 마친 BAS 시리즈와 NPAA 시리즈는 곧 독성이 있는지 여부를 실험하게 된다. 광교수는 “2025년이 되면 올해 전 세계적으로 1천2백만명으로 알려진 알츠하이머 환자가 2천만명으로 증가하고, 뇌졸중 환자는 약 1천5백만명이 될 것으로 추정된다”며 치료제로 상용화됐을 때의 시장성을 밝게 내다보고 있다.

**37개팀에 연구원 30여명**

‘뇌졸중 및 치매의 중재요법 연구센터(이하 센터)’는 그동안 광교수가 진행해온 뇌질환의 예방과 치료 관련 연구가 국가의 인정을 받아 지난해 아주대 의과대학 내에 생긴 국가지정연구소다. 노화와 질병으로부터 뇌의 고유한 기능을 보호하는 연구를 목표로 뇌질환의 세포배양모델과 동물모델 제작, 뇌세포사멸 방지물질과 기술 개발 등을 담당하고 있다.

‘세포사멸 조절 및 분석팀’, ‘뇌질환 동물모델 연구팀’, ‘화학합성팀’ 등 3개의 연구팀에서 5명의 교수와 30여명

의 박사후 연구원, 석·박사과정 대학원생들이 연구에 매진하고 있는 센터는 특히 뉴로테크와 산학협력을 맺고 연구비를 지원받는 한편, 노인성 뇌질환 치료제를 공동개발하고 있다.

“센터의 연구성과중 산업적 가치가 있는 것은 3년 전 전국의 몇몇 의과대학 교수들이 모여 만든 바이오벤처기업 ‘뉴로테크’에 아웃소싱한다”는 것이 산학연 협력을 중요시하는 광교수의 생각이다.

또한 지난 4년은 “기초 의학의 연구 성과를 산업화 단계로 이끄는 시스템을 만든 과정이었다”며 “국내에서는 처음 시도하는 일이라 과정 하나하나가 어려웠다”고 회고한다.

연세대 생화학과를 졸업하고 1993년 Hahnemann대학에서 신경과학으로 박사학위를 받은 광교수는 “무에서 유를 창조하는 과학연구는 예술과 마찬가지로 “식지 않는 열정으로 끊임 없이 연구에 전념할 것”을 후배 연구자들에게 당부했다. ①7

장미라<본지 객원기자>