

⑥ 퇴행성 뇌질환의 병인과 치료전략

인생의 후반전, 적극적인 선수로 산다!

글 | 목인희 _ 서울대학교 의과대학 생화학교실 교수 inhee@snu.ac.kr

노인이란 단어가 두려움으로 다가오던 시대는 이제 끝났다. 당당하게 노년을 맞으며 제2의 삶을 시작하는 또 다른 출발선인 셈이다. 누구나 현대인이면 웰빙에 대한 관심이 많을 것이다. 노인도 예외는 아니다. 적을 알고 전쟁에 대처하면 백전백승인 것처럼 노인이 되어가는 신체적 변화, 그 중에서도 뇌 기능의 저하 원인과 그에 관련한 질병을 알고 대처한다면 좀 더 삶의 질이 높은 건강한 노년을 맞이할 수 있을 것이다.

뇌 전전두영역 손상되면 알츠하이머 발병

퇴행성 뇌질환에는 다양한 종류가 있다. 치매로 혼용되고 있는 대표적 노인성 퇴행성 뇌질환인 알츠하이머병과 운동 기능의 이상으로 나타나는 파킨슨병, 헌팅턴병 등이 그 대표적인 예이다.

알츠하이머병의 대표적 증상은 기억 및 학습 능력의 저하를 들 수 있다. 이러한 증상은 뇌의 비정상적 기능에서부터 기인한다. 뇌는 사람이 사람답게 삶을 영위하기 위하여 가장 중요한 역할을 맡아서 하는 인체의 주요 부분이다. 사람의 뇌는 정자와 난자의 수정 이후 12주 사이에 형성이 되고 임신 기간 동안과 출산 이후까지 점차 성숙을 반복하면서 뇌의 모습과 기능을 형성해 나가게 된다.

뇌의 대부분을 차지하고 있는 대뇌는 이론, 계산, 언어에 대한 기억 등과 같은 지성을 담당하는 좌반구와 취미, 예술 등 감성에 관계된 정보를 관장하는 우반구로 나눌 수 있다. 이러한 양쪽의 반구가 서로 긴밀한 연락을 취하면서 적절한 뇌의 기능을 수행하고 있다. 외부로부터 자극이 오면 양반구의 후반영역에서 자극에 관한 정보

를 입수하여 뇌 전반영역으로 전해지게 된다.

뇌의 총사령부인 전반영역의 전전두영역은 정보를 분석, 판단하여 결정을 내리고 운동 영역으로 실행을 지시하게 되며 실행의 적정성 여부를 계속 점검하며 궤도 수정 등의 작업을 지속적으로 실시하게 된다. 이러한 뇌의 총사령부 역할을 하는 전전두영역은 대뇌피질과 함께 인간에게서 유달리 발달되어 있어 인간의 고등 지능과 인지기능을 유지시켜 주는 중요한 부위인데, 안타깝게도 나이가 들면서 이 부위의 기능이 점점 저하되게 되어 있으며 알츠하이머병 환자에서는 이 부분의 신경세포 손상이 뚜렷이 나타나게 된다.

알츠하이머병은 유전적인 원인에 의하여 나타나는 유전성 알츠하이머병과 그 원인을 알 수 없는 산발성 알츠하이머병으로 나눌 수 있다. 95% 이상이 산발성 알츠하이머병이기 때문에 그 원인을 찾아서 예방과 치료를 하는 것에 상당한 어려움을 느끼고 있다. 전체 알츠하이머병의 5% 내외를 차지하고 있는 유전성 알츠하이머병은 특정 유전인자(아밀로이드대사단백질, 프리시닐린1, 프리시닐린2)에 돌연변이가 생기면 100% 알츠하이머병으로 진전되는데, 이 경우는 발병시기가 노인이 아닌 20대에서도 나타나는 것으로 유전자 검사를 통하여 유전성 알츠하이머병의 유무를 식별할 수 있다. 산발성 알츠하이머병은 65세 이상의 노인에게서 주로 나타나는 질병으로 그 원인이 정확히 밝혀져 있지 않다. 유전자 검사를 통하여 알츠하이머병에 걸릴 확률을 100% 알 수는 없지만 아포지단백질 E 혹은 알파 2 마크로글로부린 같은 위험인자의 유전자 변이를 조사함으로써 알츠하이머병에 걸릴 확률을 나이와 연관지어 예



측을 시도하고 있다.

유전성과 산발성 알츠하이머병의 공통되는 원인으로 연구가 활발히 진행되고 있는 것으로서 베타아밀로이드 가설이 있다. 이것은 과다 생성 혹은 침착된 베타아밀로이드라는 독성단백질이 뇌의 기억과 학습에 중요한 역할을 하는 해마나 대뇌피질 같은 곳에 과다 침착이 되어 신경세포의 사멸을 유발시키고, 손상된 신경세포들은 뇌의 정상기능을 유지하는 회로망을 훼손시켜 기억과 학습을 저해시킨다는 가설이다. 이러한 가설은 병리학적 검사로 그 신빙성이 더해가고 있는데 알츠하이머병 환자의 뇌 조직에는 베타아밀로이드라는 독성단백질이 주요 구성성분인 노인반이 침착되는 것과 같은 특이적 형태를 나타내게 된다.

베타아밀로이드 생성 주범은 베타시크리타제

그렇다면 베타아밀로이드는 어떻게 만들어질까. 베타아밀로이드는 아밀로이드전구단백질의 일부분이다. 정상인의 경우 아밀로이드전구단백질의 중간 부분을 알파시크리타제라는 단백질 분해

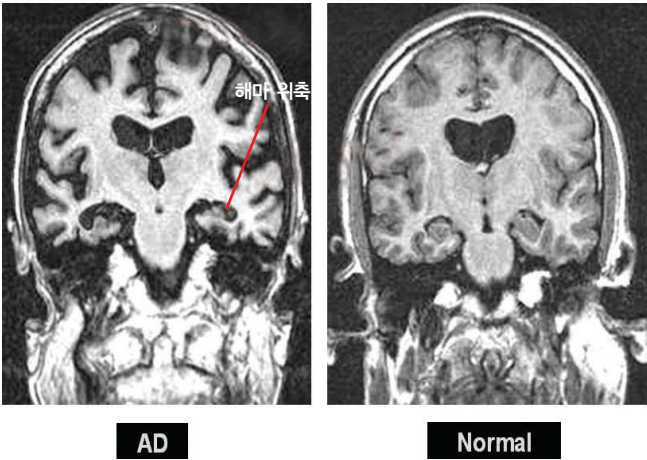
효소가, 오른쪽 부분을 감마시크리타제가 각각 자른다. 그러면 P3라는 작은 단백질 조각이 만들어진다. P3는 현재까지 정확한 기능이 밝혀지지 않았지만 적어도 독성은 없다고 알려져 있다. 그런데 알파시크리타제 대신 베타시크리타제가 먼저 작용해 아밀로이드전구단백질의 중간이 아닌 왼쪽 부분을 잘라내면 베타아밀로이드가 만들어지는 것이다. 베타시크리타제가 베타아밀로이드 생성의 주범인 셈이다. 현재 세계적인 제약회사들이 나서서 베타시크리타제의 작용을 억제하는 약물을 개발해 베타아밀로이드가 생성되는 것을 원천적으로 차단하고자 총력을 기울이고 있다.

한편 아밀로이드전구단백질의 오른쪽 부분을 자르는 감마시크리타제는 아밀로이드전구단백질뿐만 아니라 노치, Erb-B4, CD44, E-캐터린 등과 같은 다른 여러 단백질을 잘라 인체에 필수적인 역할을 하는 형태로 만들기도 한다. 따라서 감마시크리타제가 베타아밀로이드를 만드는 기능을 억제하는 약물을 개발할 때는 다른 단백질에 작용하는 기능까지 막는 부작용이 생기지 않도록 주의해야 한다.

베타아밀로이드는 그것을 구성하고 있는 아미노산의 수에 따라 여러 가지 형태가 있다. 실제 알츠하이머병 환자의 경우 42개의 아미노산으로 이뤄진 베타아밀로이드의 비율이 급격히 높아진다. 따라서 알츠하이머병을 생화학적 방법으로 검사할 때는 환자의 뇌척수액에서 이런 형태의 베타아밀로이드 농도를 측정한다.

알츠하이머병 환자의 뇌에서 반드시 발견되는 또 하나의 특징은 실타래가 엉켜 있는 것 같은 모양의 신경섬유 덩어리다. 이는 신경전달물질의 세포 간 이동통로인 신경세포 돌기를 구성하고 있는 미소섬유관이 엉켜 생긴 것이다. 신경세포 안에 있는 타우라는 단백질은 미소섬유관이 엉키지 않게 배열해주는 역할을 한다. 그런데 알츠하이머병 환자의 경우에는 타우에 비정상적으로 인산이 많이 결합해 타우가 이 기능을 제대로 수행할 수 없게 된다. 따라서 미소섬유관이 제멋대로 엉켜 신경세포 돌기가 제대로 뺏어나가지 못해 신경전달물질이 원활히 이동하지 못하고 급기야는 세포가 죽음에 이른다.

베타아밀로이드가 타우에 인산이 빨리 결합하도록 세포 내 신호전달을 촉진한다는 보고들이 있다. 또한, 이러한 뇌 내의 아밀로이드 응집이나 타우의 과인산화에 의한 신경섬유 덩어리들의 뭉침들은 뇌 내의 염증반응을 유발하게 되고 과다한 염증 반응은 다시 아밀로이드 응집을 가속시키고 신경 세포의 사멸을 유도하는 물질들을 분비하게 되는 악순환을 겪게 된다.



뇌 피질 위축증 환자의 뇌와 정상뇌

현재 치료제는 원인치료제가 아닌 증상 완화제

알츠하이머병의 진단은 환자의 뇌 조직 검사를 통하여 노인반의 존재, 신경섬유용치의 정도, 신경세포의 소실 등과 같은 여러 인자들의 존재 유무로 병을 정확히 진단할 수 있으나 일반적인 경우 사람의 뇌 조직을 적출하는 것이 쉬운 일이 아니라서 보다 간단한 방법으로 정확한 진단을 할 수 있는 획기적 방법의 개발이 시급한 실정이다. 많은 전문가들이 “현재는 50가구당 한 가구 꼴로 치매환자가 있지만 2020년에는 15가구당 한 가구 꼴로 한국의 치매환자가 발생할 것”이라고 예견한다. 치매에 관한 경각심이 강해질수록 일반인들도 알츠하이머병을 완벽하게 진단, 예방할 수 있는 방법을 요구하고 있다.

알츠하이머병의 증상으로는 크게 기억력 장애와 성격의 변화를 들 수 있다. 알츠하이머병 초기에 나타나는 특징적인 증상으로는 수분에서 수시간에 걸쳐 기억되는 단기 기억 장애를 들 수 있다. 몇 년 동안 오래 기억되는 장기 기억은 대부분 잘 기억되는 경향을 띠고 있으므로 알츠하이머병 환자의 환경을 새롭게 변화시키는 것은 환자에게 커다란 스트레스를 유발할 수 있으며, 화장실에 간다든가 텔레비전을 보는 것과 같은 일상적인 생활자세를 불가능하게 할 수도 있기 때문에 환자의 생활환경에 각별한 신경을 써야 할 것이다.

현재 사용되고 있는 알츠하이머병 치료제는 초기단계의 환자에게 병의 진전을 6개월 정도 늦출 수 있는 약제이거나 증상 완화제가 대부분이다. 이러한 약물들은 아세틸콜린이라는 신경전달 물질의 분해를 차단하는 저해제들로서 신경전달물질들이 작용하여 자극을 전달하는 시냅스에서 아세틸콜린이 오래 작용할 수 있도록 돕

는 물질들이다. 알츠하이머병이 연구되기 시작한 1970년대에 주장되어 오던 콜린성 신경세포의 사멸이 알츠하이머병의 주된 병인이라는 가설에 근거하여 개발한 약물들이기 때문에 현재 알츠하이머병의 병인이라 생각되는 베타아밀로이드를 제어할 수 없기 때문에 원인치료는 거의 불가능하다고 할 수 있다.

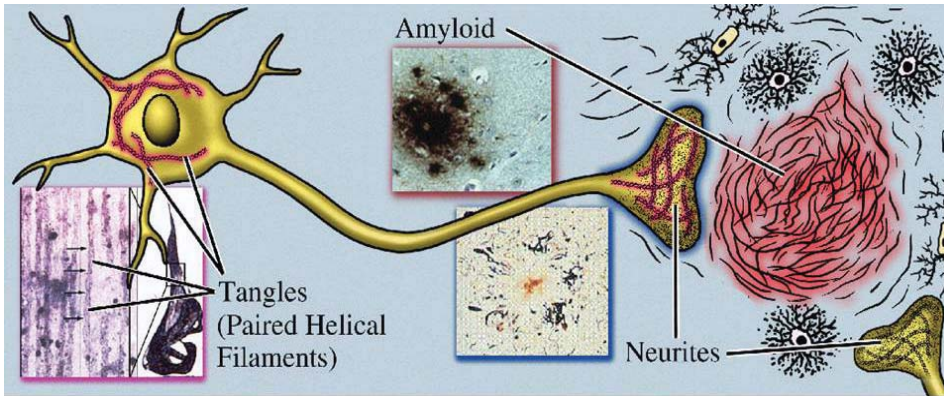
최근 연구 개발 중에 있는 알츠하이머병의 원인치료제들에는 베타아밀로이드 가설에 입각하여 베타아밀로이드의 생성을 저해하는 물질의 개발이 활발히 이루어지고 있으며, 현재까지 동물실험에서 가장 획기적인 성과를 거둔 것으로는 항체면역요법이 있다. 이것은 베타아밀로이드를 알츠하이머병 동물모델에 주사하여 생성된 항체가 뇌 내의 베타아밀로이드를 제거하며 이미 형성되어져 있는 노인반을 풀어주는 탁월한 효과를 보여주었다. 현재 임상실험을 진행 중에 있으나 과다 뇌 염증 반응을 일으키는 것과 같은 부작용이 심하게 나타나 임상 실험이 중단된 상태이나 이러한 문제점을 줄이기 위한 여러 가지 연구가 활발히 진행되고 있으므로 향후 몇 년 이내에 좋은 임상실험 결과가 나올 것을 희망하고 있다.

이러한 면역치료제 이외에도 지금까지 연구되어온 병인에 근거한 원인 치료제들이 다수 임상실험 중에 있다. 베타아밀로이드 응집을 저해하는 응집저해제, 감마시크리테아제 활성 저해제, 아밀로이드 생성 저해제 등 다수가 현재 임상 2, 3상을 진행 중에 있다. 이러한 약물들은 기존 시판되고 있는 약물과 달리 원인을 치료할 수 있는 원인치료제이므로 약물의 개발이 더욱 더 기대되고 있다.

중뇌 흑질의 도파민성 신경세포 사멸시 파킨슨병 발병

다른 대표적 퇴행성 뇌질환으로 파킨슨병을 들 수 있다. 교황 요한바오로 2세, 히틀러, 모택동, 캐서린 헵번, 무하마드 알리, 마이클 제이 폭스 등이 앓았던 병으로 유명한 파킨슨병은 그 발병률은 높지 않으나 50대에서 60대에 발병한다. 중뇌의 흑질에 있는 도파민성 신경세포가 선택적으로 사멸해서 흑질의 신경세포수가 현저히 감소하게 되어 뇌 내의 신경전달 물질 중의 하나인 도파민의 양이 적어져 자극에 대하여 신경 전달이 적절하게 일어나지 않게 된다. 이곳의 신경세포들은 일반적으로 대뇌 피질에 있는 운동신경과 연결되어 있는데 이러한 신경세포의 사멸로 인하여 환자의 운동기능에 이상을 초래하게 된다. 근육이 떨리거나 경직되고 움직임이 둔해지는 운동장애 증상을 나타내고 초기에는 치매 증상을 동반하지 않으나 병이 악화되었을 때 치매를 동반하는 경우도 있다.

치료 방법으로는 레보도파를 이용하여 도파민의 레벨을 높여주



알츠하이머병 병리

려는 시도가 있으나 장기간 복용시 그 효과가 떨어지는 단점이 있다. 또한, 뇌 내에 전극을 삽입하고 고주파의 파동을 가해 자극받은 뇌 부위가 전기적인 휴지기 상태가 되도록 해 근육의 떨림을 억제하는 방법도 증상 완화에 상당한 효과가 있음이 확인됐다. 이 외에도 도파민을 생성할 수 있도록 줄기세포를 이식하는 치료법도 현재 활발히 연구 중이다.

뇌혈관성 치매, 젊은 나이에 발병 가능성 높아

퇴행성 질환은 아니지만 알츠하이머병과 유사하게 치매 증상을 유발하는 뇌혈관성 치매가 있다. 우리 나라를 비롯하여 일본에도 상당한 환자수를 가지고 있는 뇌혈관성 치매는 뇌에 깨끗한 산소나 필요한 영양분을 공급하기 위한 혈관이 막히거나 끊어지게 되어 신경세포들이 손상을 받게 되고 그 결과로 인해 인지능력이 떨어지게 되는 것을 일컫는다. 뇌혈관성 치매 환자의 증상은 주로 현기증이나 두통, 저림, 마비 등과 같은 자각증상을 동반하지만 기본적으로 손상 받은 뇌의 위치에 따라 다르며, 뇌조직의 손상 받은 범위와 정도에 따라 증상의 정도가 비례한다는 것을 알 수 있다. 대부분의 뇌혈관성 치매 환자의 경우는 동맥경화, 고혈압과 같은 질환이 함께 오는 경우가 많으므로 우리 나라의 경우, 남자가 여자보다 1.5~2.5 배 정도 많은 환자를 가지고 있고 알츠하이머병에 비해 좀 더 젊은 나이에 발병할 가능성이 크다.

또한 우리 나라 성인에게서 많이 일어나고 있는 급성 뇌졸중인 뇌졸중은 뇌혈관이 막혀서 산소 및 영양 공급을 주변의 세포에 할 수 없게 되어 뇌의 일정부위가 손상을 입는 허혈성 뇌졸중과 뇌혈관의 연약해진 부위가 혈압을 감당할 수 없어 파열되는 출혈성 뇌졸중이 있다. 두 가지 모두의 경우에 혈관 및 뇌조직에 필요한 영양

분과 산소를 적절히 공급할 수 없게 됨에 따라 뇌세포가 손상을 받게 되며 손상된 뇌조직은 영구적으로 복구가 불가능하게 되는 경우가 많다. 손상된 부위에 따라 다르겠지만 해마와 대뇌피질에 심각한 손상을 입은 경우에는 알츠하이머병 환자에게서 보이는 것과 유사한 치매증상을 동반하게 된다.

이러한 뇌졸중의 원인질환 및 위험인자로는 고혈압, 동맥류, 아밀로

이드 혈관병증, 당뇨, 흡연, 고지혈증 등을 들 수 있는데 이러한 인자들은 연령의 증가와 밀접한 관계가 있어 노화와 함께 동반되는 질환으로 생각되고 있다. 이러한 뇌졸중에 의한 사망률은 65세 이상의 노인에게서 급격히 증가하게 되므로 노화와 밀접한 관련이 있는 뇌질환임에 틀림없다.

‘뇌 웰빙’으로 적극적이고 당당한 노년 준비

뇌의 웰빙을 젊어서부터 추구함으로써 뇌 기능의 퇴행을 방지하고 이러한 뇌의 노화와 연관된 뇌질환들의 발병을 최대한 늦출 수 있다. 뇌의 웰빙이란 특별한 것이 아니고 노화의 주범이 되는 신경세포의 사멸과 시냅스의 가소성 저하, 자유라디칼의 축적 등을 최소화하는 것이다. 그러기 위해서는 뇌의 원활한 사용에 의하여 신경세포를 자극하고 시냅스의 가소성을 강화시키는 것이 그 하나일 것이고, 과도한 스트레스에서 해방됨으로써 자유라디칼의 축적을 피하고 뇌 염증반응의 유발을 최소화하여 신경세포를 에너지가 충분한 건강한 세포로 지키는 것이다. 또한 각 노화 관련 질환의 위험인자로 알려져 있는 고혈압, 당뇨, 고지혈증 등을 발견 즉시 치료함으로써 뇌혈관의 젊음을 유지하도록 하여야 할 것이다. 이러한 노력들이 동일 연령의 노인이라도 현저한 인지능력의 차이를 보이게 할 수 있으며, 삶의 질이 높아지는 당당한 노년을 맞이하게 해 주는 원동력이 되는 것이다. 적극적이고 능동적인 자신감 넘치는 인생의 후반전을 위해 미리미리 준비하는 지혜가 필요한 시점이다. ⑤D



서울대학교 동물학과 졸업 후 미국 애리조나대학교에서 박사학위를 받았다. 미국 캘리포니아 주립대학(샌디에이고)에서 박사 후 연구원, 아주대학교 의대 교수를 지냈다.