

보도자료



서울대학교
SEOUL NATIONAL UNIVERSITY

보도일시	즉시 보도
	2024. 10. 24.(목)
문의	담당자: 김은희(02-3668-7389)
	연구단장/연구책임자 목인희 교수(02-3668-7400) / 대표 교신저자, 김종일 교수, 정석 교수 / 공동교신저자
	연구단/연구진 안규식 연구원(02-3668-7614) / 공동 제1저자, 박휘선 연구원, 최시은 연구원 / 공동 제1저자

■ 제목/부제

제목	치매 연구에 획기적인 전환점, 장-뇌 축의 비밀을 풀다 Breakthrough in Dementia Research: Decoding the Gut-Brain Axis
부제	한국 연구진, 세계 최초로 시험관 내 장-신경 축 모델 구현 Korean Scientists Pioneer the First Gut-Nerve Axis in vitro model

■ 요약

연구 필요성	최근 장과 뇌를 이어주는 신경인 미주신경이 알츠하이머병과 같은 퇴행성 뇌 질환에서 중요한 역할을 할 수 있음이 동물실험을 통하여 밝혀지고 있다. 이러한 미주신경의 정확한 기능을 파악하기 위해서는 인간 세포를 이용한 시험관 내 실험이 필요한 상태이다. 그러나 이전까지 미주 신경 중에서 장의 감각을 느낄 수 있는 내장 감각 신경을 시험관 내에 재현하는 방법은 없었다.
연구성과/기대효과	목인희 교수를 대표로 하는 서울대학교-고려대학교 공동연구팀 (서울대 김종일 교수, 고려대 정석 교수, 서울대 안규식 연구원, 박휘선 연구원, 고려대 최시은 연구원)은 환자 유래 역분화 줄기세포에서 내장 감각 신경 오가노이드를 유도하는 방법을 최초로 확립하고, 이를 통해 장-뇌 축을 시험관 내에서 재현하여 알츠하이머 병에서 내장 감각신경의 역할을 제조명하였다.

Abstract	<p>Professor Mook-Jung's research team (SNU and KU) developed a novel protocol to differentiate visceral sensory ganglion organoid (VSGO) from iPSC. Moreover, the research team proposed axis-on-a-chip connecting VSGO to gut. They demonstrated that amyloid beta and tau might propagate to brain through visceral sensory neurons.</p>
	<p>The ability to generate visceral sensory neurons (VSN) from induced pluripotent stem cells (iPSCs) may help to gain insights into how the gut-nerve-brain axis is involved in neurological disorders.</p> <p>We established a protocol to differentiate human iPSC-derived visceral sensory ganglion organoids (VSGOs). VSGOs exhibit canonical VSN markers, and single-cell RNA sequencing revealed heterogenous molecular signatures and developmental trajectories of VSGOs aligned with native VSN.</p> <p>We integrated VSGOs with human colon organoids on a microfluidic device and applied this axis-on-a-chip model to Alzheimer's disease. Our results suggest that VSN could be a potential mediator for propagating gut-derived amyloid and tau to the brain in an APOE4 and LRP1 dependent manner.</p> <p>Furthermore, our approach was extended to include patient-derived iPSCs, which demonstrated a strong correlation with clinical data.</p>
Journal Link	https://www.nature.com/articles/s41592-024-02455-8

■ 본문

- 2400년 전 (기원전 약 400년) 고대 그리스의 히포크라테스는 “모든 질병은 장에서 비롯된다” 라는 격언을 남겼다. 의학자 히포크라테스의 관점은 최근까지도 이어지고 있다. 그 대표적인 것이 장-뇌 축이다.
- 장-뇌 축이란, 장과 뇌가 서로 밀접하게 연관되어 있다는 의미를 지닌다. 최근 여러 신경계 질환의 발생 또는 악화를 장-뇌 축을 통해서 설명하려는 시도들이 많이 이루어지고 있고, 30종류가 넘는 임상 시험이 장-뇌 축을 통해서 신경계 질환을 치료하고자 도전하고 있다.
 - 이런 대부분의 시도들은 장과 뇌가 서로 소통하는 연결다리로서 혈액을 지목한다 (장-혈액-뇌 축). 그러나 혈액의 경우, 뇌는 혈액-뇌 장벽이라는 강력한 방어벽이 존재하여, 혈액이 뇌에 미칠 수 있는 영향은 제한적이다.
 - 이러한 혈액-뇌 장벽을 우회하는 지름길이 장과 뇌 사이에 하나 존재하는데, 이는 바로 미주신경 (Vagus nerve)이다. 미주신경은 장과 뇌를 직접 연결하며, 내장 감각 신경 (Visceral Sensory Neuron, VSN)과 내장 운동 신경 (Visceral Motor Neuron)으로 이루어져 있다. 이 중 내장 감각 신경은 장에서 발생한 신호를 뇌에 전달하고, 내장 운동 신경은 뇌에서 출발한 명령을 직접 장에 전달해주는 역할을 한다. (장-신경-뇌 축)
 - 최근 동물실험 연구들에서 이러한 미주신경이 파킨슨병, 알츠하이머병 같은 퇴행성 신경 질환에서 뇌 내에 폐기물처럼 쌓이게 되는 병적 단백질인 아밀로이드 베타, 타우, 알파 시누클레인 같은 물질들이 장에서 발생하여 미주신경을 타고 뇌로 전달될 수 있음을 밝힌 바가 있다.

- 이러한 동물실험 연구의 한계점은, 생물체인지라 혈액이 존재하기 때문에, 순수하게 장-신경-뇌 축만을 보았다고 하기 어렵고, 장-혈액-뇌 축을 완전히 배제하는 것이 불가능하다는 점과 동물이 인간과 다르다는 점이다. 따라서 장-신경-뇌 축을 재현한 인간 세포 유래 실험 모델 (*in vitro* model)이 필요한 상태이다.
- 세포 실험을 위해서는 장과 뇌를 이어줄 수 있는 미주신경을 제작하는 것이 필요한데, 현재까지 내장 감각 신경을 세포 상태로 재현하는 방법이 밝혀지지 않았었다.

□ 연구결과

nature methods

Article


<https://doi.org/10.1038/s41592-024-02455-8>

Differentiating visceral sensory ganglion organoids from induced pluripotent stem cells

Received: 29 August 2023

Accepted: 6 September 2024

Published online: 22 October 2024

 Check for updates

Kyusik Ahn^{1,2,9}, Hwee-Seon Park^{1,3,9}, Sieun Choi^{4,10}, Hojeong Lee^{1,5},
Hyunjung Choi^{1,2,7}, Seok Beom Hong^{1,2}, Jihui Han^{1,2}, Jong Won Han^{1,2},
Jinchul Ahn⁶, Jaehoon Song^{1,2}, Kyunghyuk Park³, Bukyung Cha³,
Minseop Kim⁴, Hui-Wen Liu⁴, Hyeonggyu Song⁴, Sang Jeong Kim^{1,5,7},
Seok Chung^{4,6,8}, Jong-Il Kim^{1,3} & Inhee Mook-Jung^{1,2,9}

이에 서울대학교 목인희 교수, 김종일 교수와 고려대학교 정석 교수 공동연구팀은 사람 역분화줄기세포 (human induced-pluripotent stem cell, hiPSC)에서 내장 감각 신경 오가노이드 (Visceral Sensory Ganglion Organoid, VSGO)를 유도하는 방법을 최초로 개발하였으며, 이를 생체 칩 내에 이식 후 사람 대장 오가노이드 (human Colon Organoid, HCO)와 연결한 장-신경 축을 세포 실험 모델에서 구현하고, 알츠하이머병의 원인 병적 단백질인 아밀로이드/타우 단백질 VSGO로 전파될 수 있음을 입증하였다.

- 연구팀은 이러한 전파에 기존 알츠하이머 치매의 위험 유전자로 잘 알려진 APOE4 유전자형을 가지고 있으면 더욱 병적 단백질이 많이 전달되는 것을 확인하였으며, LRP1이라는 단백질이 이러한 전파를 매개하는 것을 밝혀내었다.
- 목인희 교수는 “이번 연구는 최초로 내장 감각 신경을 시험관 내에서 유도하는 방법을 확립하였다는 점과 내장 감각 신경이 알츠하이머 치매 발생의 단초가 될 수 있음을 밝혀내었다는 점이 큰 의의” 라며, “내장 감각 신경은 아밀로이드 베타나 타우와 같은 병적 단백질의 전파뿐만 아니라 이 신경을 통해 혈액-뇌 장벽을 우회하여 치료 약물을 전달하는 기술을 개발하는데에도 큰 도움이 될 것이다” 라고 설명했다.
- 과학기술정보통신부 및 보건복지부의 재원으로 치매극복연구개발사업(Korea Dementia

Research Center, KDRC), 보건복지부의 재원으로 한국 보건산업진흥원 융합형 의사과학자 사업 (MD-PhD/Medical Scientist Training Program), 교육부 재원으로 한국연구재단 기초연구사업, 삼성전자의 재원으로 삼성 미래기술 육성사업의 지원을 받아 수행한 이번 연구는 국제 저명 학술지 ‘네이처 메소드 (Nature Methods, 2023 IF: 36.1)’ 에 게재되었다.

□ 그림설명

그림. 연구의 개요에 대한 설명. 역분화 줄기세포에서 기존 발생학 기전을 따라 내장감각신경오가노이드 (VSGO)를 유도하고, 이를 통해 장-신경 축 재현 생체 칩 모델을 구축하였다. 구축한 모델에 대장 오가노이드 측에 아밀로이드 또는 타우 단백을 처리하였을 때, VSGO의 신경 섬유를 따라 아밀로이드/타우가 전파되는 것을 확인하였으며, 실제 환자 유래 역분화 줄기세포 기반 칩 모델에서, 비질환자 (정상인)보다 알츠하이머병 환자 세포 기원 모델이 더욱 많은 아밀로이드/타우가 전파됨을 보여주었다.

※ 연구 이야기

□ 연구를 시작한 계기

- 목인희 교수는 수십년 째 알츠하이머병 연구의 ‘외길’을 걸어온 국내 선두 주자로, 최근 수년간 장-뇌 축이 알츠하이머병에 어떠한 영향을 미칠 수 있을지 연구해왔다.
 - 선행 장-뇌 축과 알츠하이머병에 관련된 연구들을 진행하면서, 대부분의 장-뇌 축 관련 연구는 혈액, 특히 면역체계의 변화에 초점을 맞추고 있다는 점에 주목하였다.
 - 이에 목인희 교수는 장과 뇌를 이어주는 미주신경으로 초점을 돌려보았으며, 이를 재현하기 위하여 장과 신경을 생체 칩 내에서 연결시켜 어떠한 현상이 나타나는지 관찰하기로 하였다.

○ 안규식 연구원은 신경과 전문의를 취득한 '의사과학자'로서, 임상 영역에서 다양한 신경계 질환 환자들을 접하면서 장내 환경의 중요성을 실감하고 있었다.

○ 대학원 진학 후 목인희 교수의 장과 신경을 연결하는 생체 칩 구성 프로젝트에 흥미를 느껴 맡게 되었다.

○ 장에 연결할 감각신경을 유도할 수 있는 방법을 찾던 도중, 기존에 알려져 있는 감각신경 유도법은 체성 감각 신경(장기가 아닌 근육, 피부 등에서 기원한 감각을 감지하는 신경)으로서, 장에서 기원한 감각을 감지하기엔 부적합한 모델임을 깨달았다.

○ 이에 기존 발생학 연구에서 내장 감각 신경이 발생하는 기전들을 종합하여, 직접 내장 감각 신경을 유도하는 프로토콜을 개발하기로 하였다.

□ 연구과정 중 어려웠던 점

○ 연구를 진행하면서 어려웠던 점은 기존에 밝혀져 있지 않은 새로운 프로토콜을 개발하는 과정이기에, 제대로 유도가 진행되었는지 확신할 수 있는 기준점이 부족하다는 점이였다. 이를 극복하기 위하여 단순히 하나의 방법으로 증명하는 것이 아닌 해부학적, 기능적으로 다방면에서 검증하여 확실성을 담보하기 위하여 노력하였다.

□ 이전 연구와 차별화 포인트

○ 최초로 다양한 장기의 감각을 느낄 수 있는 내장감각신경을 시험관 내에 배양하는 기법을 개발하였다.

○ 다양한 단세포 전사체 분석을 통해서 내장감각신경의 분화 과정을 모델링 하고, 종간 정보 이동을 통하여 마우스 데이터와 비교하였다.

○ 동물실험에서 밝혀져 있던 알츠하이머병 병적 단백질의 운송을 시험관 내에서 재현하였다.