

보도일시	2019. 1. 21.(월) 석간(온라인 1. 21. 09:00, 국제 엠바고)부터 보도해 주시기 바랍니다.		
배포일시	2019. 1. 18.(금) 09:00	담당부서	생명기술과
담당과장	서경춘(02-2110-2390)	담당자	이호준 사무관(02-2110-2392)
문의	서울대학교 목인희 교수 (02-740-8245) 서울대학교 이동영 교수 (02-2072-2205)		



### 혈액 한방울로 치매 진행정도를 예측한다.

- 알츠하이머병 유발물질 '타우'를 혈액검사로 예측하는 기술 개발 -
- 조기진단을 통해 치매 예방 및 진행억제에 기여할 것으로 기대 -

- 서울대학교 목인희·이동영교수 연구진이 알츠하이머병 유발물질로 최근 관심을 받고 있는 타우(tau,  $\tau$ ) 단백질의 뇌 축적을 혈액검사로 예측할 수 있는 기술을 개발하였다.
  - 이번 연구 결과는 뇌과학 분야 국제적 학술지인 브레인(Brain)의 표지논문으로 1월 21일 게재되었다.
    - ※ 논문명: plasma tau/A $\beta$  ratio predicts brain tau deposition and neurogeneration in alzheimer's disease
    - ※ 저자 정보: 박종찬(서울대학교, 제1저자), 한선호(서울대학교, 제1저자), 이다현(서울대학교, 제1저자), 목인희(서울대학교, 교신저자), 이동영(서울대학교, 교신저자) 포함 총 10명
    - ※ 논문 링크 : <https://academic.oup.com/brain/article-lookup/doi/10.1093/brain/awy347>
- 알츠하이머병은 치매의 약 70%를 차지하는 대표적인 치매 질환으로, 뇌세포 손상이 진행된 이후 발견되면 근본적 치료가 어려우므로 조기에 진단하는 것이 매우 중요하다.
- 조기 진단을 위해서는 알츠하이머병의 발생 원인 중 하나인 타우 단백질의 뇌 축적 여부를 검사하여야 하는데,

- 검사를 위해서는 고가의 양전자 단층촬영(PET) 장비를 사용하여야 하므로 많은 환자들을 진단하기 위한 저렴하면서도 정확한 측정기술의 개발 필요성이 제기되어 왔다.
- 이에 연구진은 혈중에 존재하는 타우 단백질이 뇌 안의 타우 단백질과 매우 유의미한 상관관계가 있을 것이라고 생각하였으며,
  - 실험을 진행한 결과 혈중 타우 단백질 농도가 높을수록 뇌에 타우 단백질이 많이 축적되어 있다는 연관성을 발견하였다.
    - \* 혈중 타우 농도와 혈중 베타-아밀로이드 농도의 비(ratio)를 이용하여 뇌 타우 축적을 예측(76명의 실험자 대상, 민감도 80%, 특이도 91%)
- 이번 연구가 실용화되면 치매의 진행정도를 보다 정확히 예측할 수 있으므로 치매의 예방 및 진행억제에 크게 기여할 것으로 기대된다.
  - 특히 본 연구진이 선행 연구에서 발굴한 베타-아밀로이드 예측 기술을 함께 사용할 경우 보다 정확한 조기 진단이 가능하다.
  - 연구진은 후속 연구를 통해 치매와 관련된 추가적인 지표를 발굴하여 치매 예측의 정확도를 더욱 높일 계획이다.
- 이번 연구는 과학기술정보통신부(장관 유영민, 이하 '과학기술부')의 뇌과학원천기술개발사업 지원으로 수행되었다.

<참고자료> 1. 연구결과 개요    2. 연구이야기    3. 용어설명  
4. 그림설명    5. 연구자 이력사항

 	이 자료에 대하여 더욱 자세한 내용을 원하시면
	과학기술정보통신부 이호준 사무관 (☎ 02-2110-2392)에게 연락주시기 바랍니다.

## 참고1 연구결과 개요

### 1 연구배경

- 알츠하이머병은 대표적인 치매 원인질환으로 만성적인 진행성 경과를 보이기 때문에 뇌 세포 손상이 진행하기 이전 단계에 예측하는 것이 매우 중요하다.
  - 뇌 세포 손상이 진행하기 이전부터 뇌 속엔 베타 아밀로이드나 타우라는 치매 원인 단백질이 쌓여 가는데, 이를 예측하는 것은 알츠하이머병을 조기진단 하는데 있어 매우 중요하다.
- 본 연구는 알츠하이머병 유발 물질로 알려진 타우 단백질의 뇌 축적을 혈액을 통하여 예측하고자 하였다. 혈중에 존재하는 타우 단백질은 뇌 안의 타우 단백질과 매우 유의한 상관관계가 있을 것이라고 생각하였다.
  - 혈중 아밀로이드 베타의 경우도 타우 단백질과 밀접한 관련이 있으므로 혈중 아밀로이드 농도도 함께 측정하였다. 이렇게 측정한 혈액속의 두 단백질농도의 비율 (타우 단백질 : 아밀로이드 단백질)이 뇌 타우 단백질의 양과 가장 밀접한 상관관계가 있음을 확인하고자 하였다.

### 2 연구내용

- 본 연구팀은 혈중에 존재하는 타우 단백질 및 아밀로이드 단백질이 뇌 안의 타우 단백질과 매우 유의한 상관관계가 있을 것이라고 생각하였다. 이번 연구에는 총 76명의 실험자가 참여하였다 (인지기능 정상군 52명, 경도인지장애군 9명, 알츠하이머성 치매군 15명).
- 본 연구를 통해 측정된 혈중 타우와 베타 아밀로이드의 농도 비율이 뇌 타우 단백질의 양 및 알츠하이머병의 진행과정상의 해부학적 특징과 가장 유의한 상관관계가 있음을 확인하였다.

- 또한 뇌 안의 타우 축적 유무에 따라 타우 양성군과 음성군으로 구분하였을 때 두군 사이에 혈중 타우와 아밀로이드베타의 농도 비율이 매우 유의한 차이를 보임을 확인하였다.
- 이를 바탕으로 뇌 안의 타우 축적 유무를 구별하는 정확도 분석 (ROC 커브 분석)을 진행하였을 때, 혈중 타우와 아밀로이드베타의 농도 비율이 민감도 80%, 특이도 91% 정도로 뇌 타우축적을 예측 가능함을 확인하였다.

### 3 기대효과

- 이번 연구를 통해 발굴된 뇌 타우 예측 혈액 바이오마커와 지난 연구에서 개발된 뇌 베타 아밀로이드 예측 혈액 바이오마커를 함께 사용할 경우 보다 정확한 알츠하이머병의 조기 진단이 가능하다.
- 이번 기술이 실용화될 경우 치매 조기진단을 위한 발병 예측 절차를 획기적으로 개선시킬 것이며, 간단하면서도 정확한 예측을 통해 예방 및 진행억제 효과를 높이는데도 큰 도움을 줄 수 있을 것으로 보인다.
- 현재 알츠하이머병 뇌 병리를 발견하려면 일부 대학병원에서 제한적으로 보유하고 있는 고가의 PET 영상장비가 필요하지만 혈액 바이오마커 통해 뇌 병리를 예측함으로써 검사 접근성 향상 및 검사 비용 절감에 크게 기여할 수 있을 것이다.
- 혈액 검사를 통한 알츠하이머병 병리 예측은 진단 뿐만 아니라 최근 알츠하이머병 신약 임상시험의 주된 대상이 되고 있는 치매 이전 단계 알츠하이머병 조기 발견을 획기적으로 개선함으로써 치료제 개발을 앞당기는 데도 상당한 기여할 수 있을 것으로 보인다.

## 참고2 연구 이야기

### □ 연구를 시작한 계기나 배경은?

알츠하이머병의 병인 물질로 뇌 내 베타 아밀로이드 단백질과 타우 단백질이 알려져 있다. 기존의 많은 연구들이 베타 아밀로이드에 초점을 맞추어왔으나 최근 이루어진 베타 아밀로이드 타겟 신약 임상시험들이 상당부분 실패로 끝났다. 따라서 많은 연구자들이 타우로 눈을 돌리게 되었고 실제 뇌 내 타우 축적에 대한 혈액 바이오마커 연구 및 보고가 거의 없어 본 연구를 진행하게 되었다. 간단한 혈액 검사를 통해 타우 PET 수준의 진단을 내리고자 하는 시도는 전무하였고 이는 알츠하이머병 조기 진단을 위해 꼭 필요한 연구라 생각하여 시작하게 되었다.

### □ 연구 전개 과정에 대한 소개

타우 PET영상을 찍은 모든 정상군, 경도인지장애 및 알츠하이머병 치매 환자의 혈액에서 아밀로이드 베타 농도, 타우 농도, 인산화 타우 농도를 측정하였고 이들과 뇌 내 타우 축적 사이의 연관성을 다양한 방법으로 분석하였다. 그 결과 혈중 타우농도와 아밀로이드 베타의 농도의 비율이 실제 뇌 속 타우 축적의 유무와 가장 밀접한 상관관계가 있었고 또한 알츠하이머병의 진행에 따른 병리학적 타우 축적 양상과 가장 강력한 연관성을 보였다..

### □ 연구하면서 어려웠던 점이나 장애요소가 있었다면 무엇인지? 어떻게 극복(해결)하였는지?

타우 단백질의 경우 혈중 농도가 매우 낮아 측정이 어려웠고 특히 인산화 타우 농도의 경우는 더욱 힘들었다. 하지만 최근 과학기술의 발달로 다양한 측정 방법들이 개발되었고 이렇게 개발된 미량 단백질 정량기술을 신속하게 도입하여 본 연구에 적용함으로써 본 연구의 성과를 얻을 수 있었다.

### □ 이번 성과, 무엇이 다른가?

지금까지 발표된 많은 치매 진단 기술들이 알츠하이머병 병인물질 중 베타 아밀로이드 단백질에 초점이 맞추어져 있었던 반면, 이번에 연구팀이 개발한 기술은 뇌 내 타우 축적 유무를 판별하는 혈액 바이오마커를 개발한 것으로 기존 진단 기술과 크게 차별화된다.

### □ 꼭 이루고 싶은 목표와, 향후 연구계획은?

지금까지 확보한 방법의 뇌 내 타우 예측 정확도는 85% 수준이다. 현재까지 뇌 내 타우 축적에 대한 연구가 많지 않아 알려진 다른 혈액 바이오마커가 없다. 본 연구팀은 추가 연구를 통하여 혈액 타우 단백질 정량화 기술을 보다 개선하고, 새로운 지표의 추가 발굴 및 지표들의 다양한 조합을 시도하여 2단계 기술을 완성할 예정이며 이를 통해 정확도를 95% 수준까지 올릴 수 있을 것으로 전망하고 있다.

### □ 기타 특별한 에피소드가 있었다면?

본 연구가 진행되는 긴 시간동안 서울대병원의 임상팀(이동영 교수팀)과 의과대학의 기초팀(목인희 교수팀)이 매 2주에 마다 장시간 연구 미팅을 진행하면서 많은 아이디어를 나누고 연구 진행에 대해 긴밀한 협력을 지속하였다. 바쁜 일정 속에서도 기초-임상 연구팀 간의 심도 깊은 논의를 지속함으로써 실제 임상 현장에서 도출된 문제점을 기반으로 첨단 기초 기술이 적용된 의미 있는 성과를 거둘 수 있었다. 실용화 가능한 의학기술의 연구개발을 위해서는 기초와 임상 연구자간의 긴밀한 협력이 핵심임을 다시 한 번 확인할 수 있었다.

### 참고3 용어 설명

#### 1. 알츠하이머병 (Alzheimer's disease)

- 대표적인 치매 원인 질환으로 전체 치매 환자의 약 70%가 이 병으로 인해서 발생된다. 신경퇴행성 질환에 속하여 신경세포가 점진적으로 손상되면서 기억저하 등 인지기능 감퇴와 각종 정신적, 행동적 문제 증상을 나타낸다.

#### 2. 베타 아밀로이드 (beta amyloid)

- 알츠하이머병 환자의 뇌에 특이적으로 축적되는 이상 단백질이다.

#### 3. 타우 단백질 (Tau)

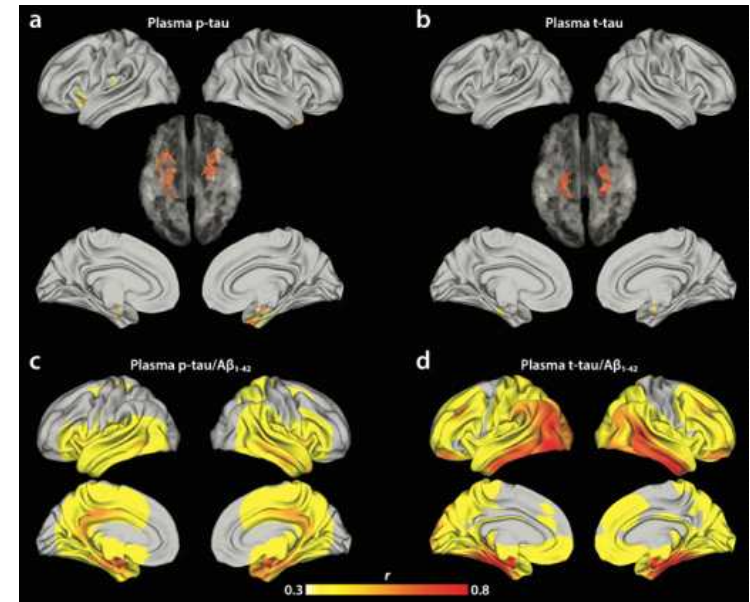
- 알츠하이머병 환자의 뇌에 특이적으로 축적되는 이상 단백질이다.

#### 4. 뇌 타우 PET 영상 기법 (Tau-PET imaging)

- 뇌 안의 타우 단백질 축적을 영상화할 수 있는 장비로써, 18F-AV-1451 등의 물질을 통하여 뇌 타우 단백질을 관찰 할 수 있다. 다만 고가의 장비이고, 일부 대학병원을 제외한 곳에서는 장비조차 구비되어 있지 않다. 매우 높은 정확도로 뇌 안의 타우를 확인 할 수 있다.

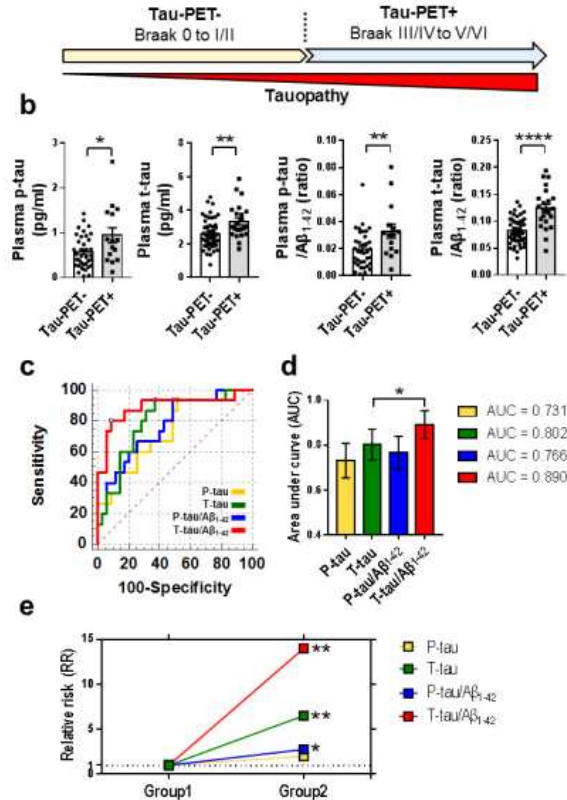
### 참고4 그림 설명

(A)



(A) 혈중 인산화 타우농도, 전체 타우 농도, 베타 아밀로이드 농도를 측정하여 분석한 결과 혈중 전체 타우농도/베타 아밀로이드 농도의 비율이 뇌 타우 축적과 가장 밀접한 연관성이 있음을 나타내는 그림: (a) 혈중 인산화 타우만으로 예측한 결과, (b) 전체 타우로 예측한 결과, (c) 인산화타우/베타 아밀로이드 농도로 예측한 결과, (d) 전체 타우/베타 아밀로이드로 예측한 결과

(B)



(B) 이번에 개발된 기술은 혈액검사만으로 뇌 타우 PET 검사결과를 예측 가능하며 (b) 이는 알츠하이머병의 가능성을 예측하는 방법 (c,d,e)이다.

## 참고5 연구자 이력사항

### 목인희 교수 이력사항



#### 1. 인적사항

- 소속 : 서울대학교 의과대학 생화학교실
- 전화 : 02-740-8245
- e-mail : inhee@snu.ac.kr

#### 2. 학력

- 1982-1986 서울대학교 자연대학 이학사
- 1991-1995 University of Arizona School of Medicine 이학박사

#### 3. 경력사항

- 2004~현재 : 서울대학교 의과대학 교수
- 2008~2013 : 교육과학기술부 WCU 사업 뉴로사이토믹스 사업단장
- 2014.1~현재 : 서울대학교 의과대학 생화학교실 주임교수
- 2014~현재 : 대한퇴행성뇌질환학회, 여성생명기술포럼, 통합생물학회 이사
- 2015~현재 : 한국과학기술 한림원 정회원
- 2012~현재 : Journal of Alzheimer's disease 편집위원

#### 5. 연구지원정보

- 2014년 ~ 2019년 : 과학기술정보통신부 뇌과학원천기술개발사업

## 이동영 교수 이력사항

### 1. 인적사항

- 소 속 : 서울대학교 의과대학 정신과학교실  
서울대학교병원 정신건강의학과
- 전 화 : 02-2072-2205
- 이메일 : selfpsy@snu.ac.kr



### 2. 학력

연 도	학 교	전 공	학 위
1984-1990	서울대학교 의과대학	의학	학 사
1992-1994	서울대학교 의과대학	약리학	석 사
1998-2002	서울대학교 의과대학	정신과학 (치매전공)	박 사

### 3. 경력

- 2003 ~ 현재 : 서울대학교 의과대학 정신과학교실 교수
- 2007 ~ 현재 : 서울시 광역치매센터 센터장
- 2007 ~ 현재 : 서울대학교 인지과학협동과정 겸임교수
- 2008 ~ 2010 : 미국 캘리포니아 주립대학 알츠하이머병센터 방문교수
- 2010 ~ 현재 : 서울대학교병원 치매 및 기억감퇴 클리닉 책임교수
- 2010 ~ 현재 : 사단법인 한국치매협회 이사
- 2010 ~ 현재 : 대한노인정신의학회 수련이사
- 2018 ~ 현재 : 노년신경정신약물학회 이사장
- 2013 ~ 현재 : 뇌과학원천기술개발사업 치매예측기술 국책연구단 단장