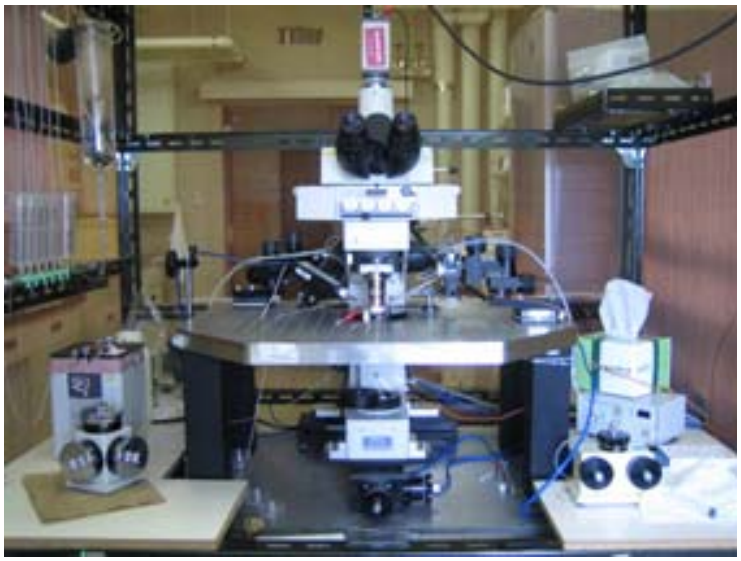
Summer.BRAIN.Letter

2011.07.01



Patch clamp stage (장일성 교수 연구실)

<발간사>

<장일성 교수 연구실 소개>

<OPTOGENETICS 연구 소개>

<행사>

<논문>

<연구비>

<운영위원회>

<알림>

700-422 대구광역시 중구 동인동 2가 101번지
경북대학교 뇌과학연구소
http://brain.knu.ac.kr

BRAIN
Science and Engineering
INSTITUTE
뇌과학연구소

<발간사>

한국뇌연구원의 대구 유치가 6월초에 최종 확정되었습니다. 비록 DGIST가 주관기관으로 유치하였으나, 우리 연구소도 참여기관으로서 앞으로 중요한 역할을 해야 할 것으로 생각합니다. 6월 중순에 TBC 시사 프로그램 "시사와이드"에서 뇌연구원의 지역 유치효과에 대한 토론이 있었으며, 연구소장이 대학관점에서 토론에 참여하였습니다.

BSEI =
Brain
Science and
Engineering
Institute
Kyungpook
National
University

아울러, 경북대 본부에서는 특정 연구소의 연간 연구비가 10억을 초과할 경우, 행정 지원비 월100만원을 지원하고 있습니다. 여러 참여교수님들의 협조로 이번에 신청이 가능하여, 본부에 지원신청서를 제출하였습니다. 본부의 지원금은 행정원의 인건비, 지적재산권 자문료, 각종 행사 개최비 등에 사용하고자 합니다.

앞으로도 연구소에 대한 지속적인 관심과 협조를 부탁 드립니다. 교수님들의 협조와 함께 우리 연구소를 교내 및 지역을 넘어 국내외적으로 우수한 연구소로 발전시키도록 노력하겠습니다.

2011.07.05. 뇌과학연구소장 석경호

<장일성 교수 연구실 소개>

Laboratory of Neuropharmacology (경북대학교 치의학전문대학원 약리학교실)

책임자 : 장일성, 부교수, jis7619@knu.ac.kr
소 속 : 경북대학교 치의학전문대학원 약리학교실
주 소 : 700-412. 대구광역시 중구 삼덕2가동 188-1, 신관 701호
전 화 : 053-660-6885
팩 스 : 053-424-5130
Homepage : http://dent.knu.ac.kr/ (경북대학교 치의학전문대학원)

1. 개요

신경계는 수 많은 신경세포로 구성되어 있다. 신경계는 말초에서의 지각(청각, 후각, 시각, 미각, 통각 등)을 감지하는 기능과 함께 고차 뇌기능(기억/학습, 정동, 인지 등) 수행을 담당하고 있다. 이들 신경계의 다양한 기능은 하나의 신경세포에 의해 이루어지기 보다는 수많은 신경세포간의 신호전달에 의해 이루어진다. 특히 신경세포 사이에서의 신호전달은 연접(synapse)에서 신경전달물질에 의해 이루어지며, 연접으로 방출된 신경전달물질(화학적 신호전달)이 시냅스후막 수용체를 활성화하여 전기신호를 발생(전기적 신호전달)시키는 것에 의해 일어난다. 이와 같은 연접에서의 신호전달에는 신경전달물질 합성, 수송, 제거와 관련된 다양한 효소, 단백질, 수송체 등과, 각종 이온통로, 이온통로형 수용체, G단백 연계형 수용체 등이 필수적이며, 신호전달을 유지하기 위한 다양한 대사경로가 필요하다. 현재 신경계 질환에 사용하고 있는 약물은 거의 대부분이 수용체나 이들 이온통로, 공수송체, 수용체, 신경전달물질 등 연접에서의 신호전달에 작용하는 약물이므로 이들에 대한 연구는 중추신경계 기능발현의 이해와 더불어 신경계에 작용하는 약물의 이해, 개발에 중요한 부분을 담당할 것이다. 본 연구실은 전기생리학(electrophysiology)적 실험법을 이용하여 신경세포에서 직접적으로 전기신호를 측정함으로써 신경계 기능 수행의 근간이 되는 연접에서의 신호전달(synaptic transmission) 조절 기전을 연구하고 있다. 주된 연구방법은 단일 신경세포에서 patch clamp법이라고 불리는 방법을 이용하고 있으며(그림 1 참조), 전기생리학적 방법과 면역조직염색학, 분자생물학적 방법을 병용하고 있다. 이러한 연구활동을 통해 세계적인 경쟁력을

확보한 우수한 전문 연구인력을 양성하고 있으며, 그 결과로서 매년 저명한 국제학술지에 논문을 다수 발표하고 있다.

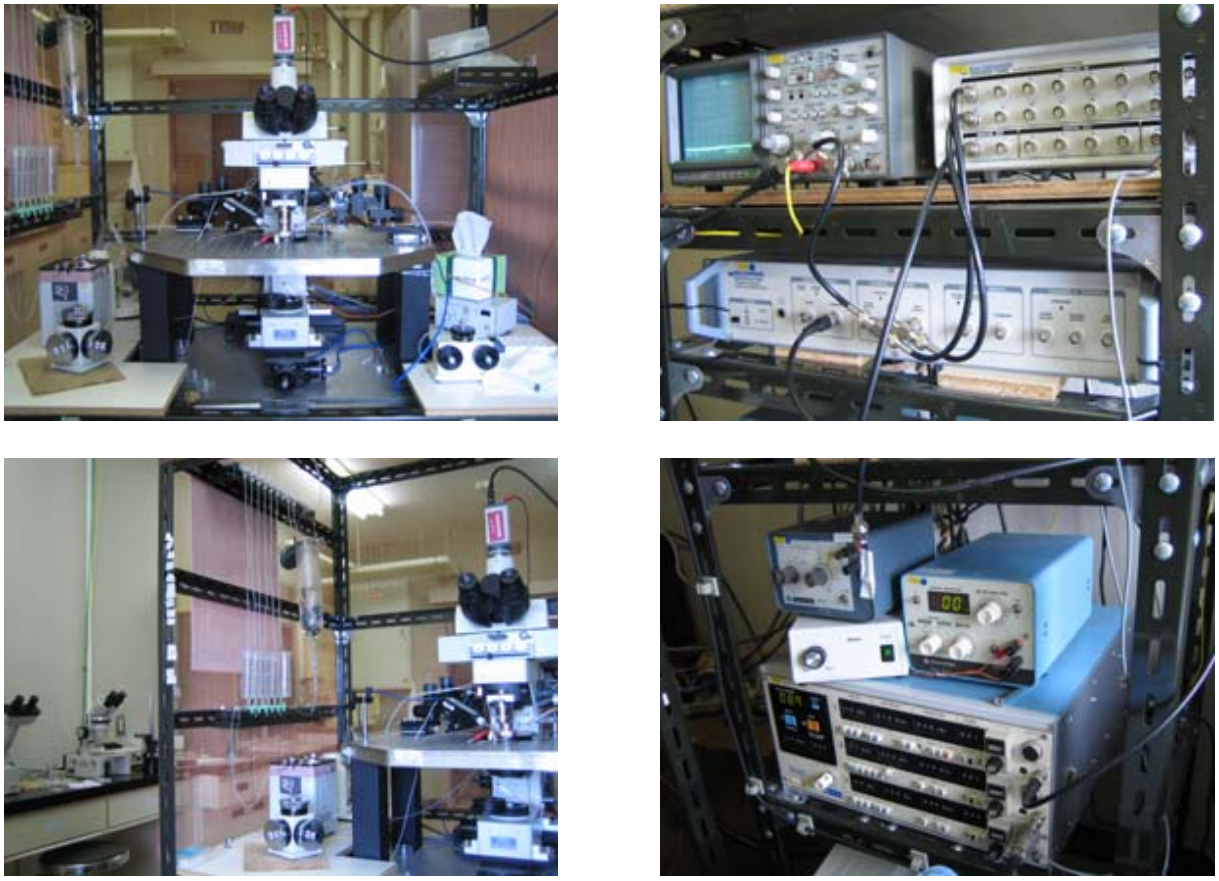


그림 1. 대표적인 팻치클램프 셋업

2. 연구내용

(1) 신경전달물질 방출 조절기전 연구

시냅스는 시냅스전 신경말단부(presynaptic terminal)와 시냅스후 신경세포(postsynaptic neuron)으로 구성되어 있다. 대부분의 중추신경계 시냅스의 경우 신경말단부는 직경 1 μm 이하의 크기임에도 불구하고 에너지대사, pH조절, 이온농도 조절을 위한 각종 단백질과 함께 이온통로, 수용체 등이 존재하고 있다(그림 2). 이들의 통합적인 기능 수행의 결과로 신경세포 사이에서의 정확한 신호전달이 이루어진다. 따라서 매우 작은 신경말단부 안에는 세포가 가지고 있는 대부분의 구조 및 기능을 보유하고 있으며, 본 연구실에서는 이 신경말단부 안에서 일어나는 현상(physiology of synapse)을 주된 주제로 하여 (1) Cl^- 및 Ca^{2+} 농도 조절, (2) ATP 생성 조절, (3) 신경전달물질 방출 기전 등의 기초학문적 연구를 수행하고 있다.

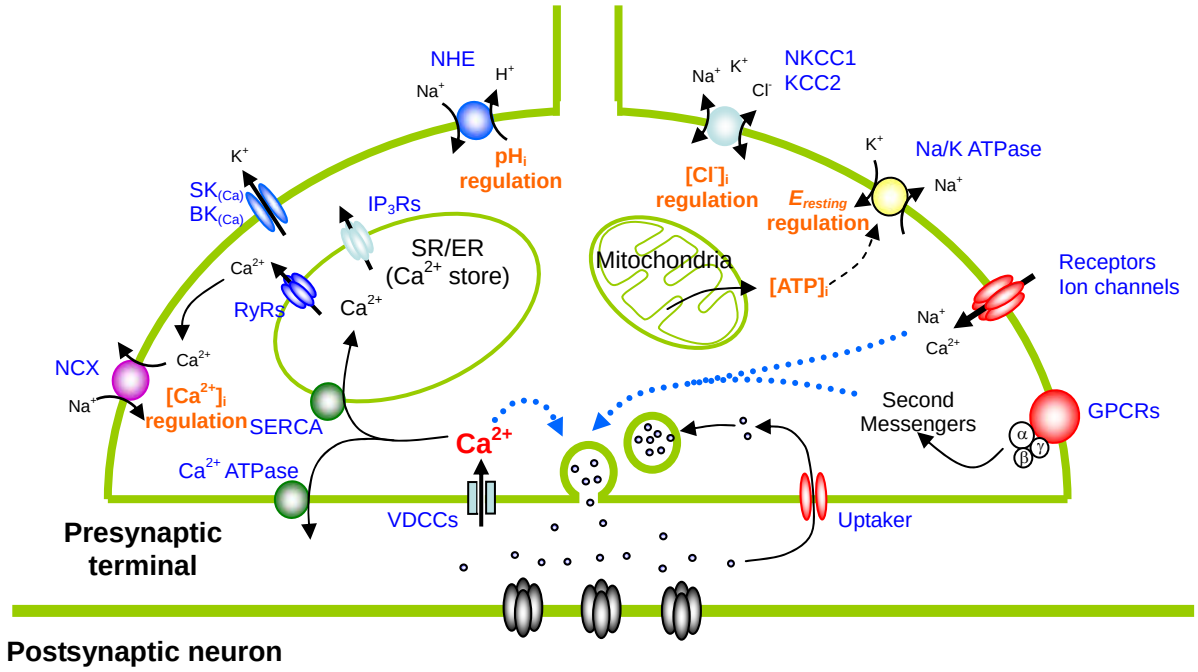


그림 2. 신경전달물질 방출을 조절하는 시냅스전 조절 기구

(2) 말초 통증신호의 신호전달 제어 기전 연구

말초에서의 염증, 타박 등에 의한 통증신호는 일차감각신경을 통해 척수후각으로 전달되며, 연접을 통해 시상, 대뇌피질로 전달되어 최종적으로 아픔을 느끼게 된다(그림 3). 염증성 통증인 급성통증을 포함하여 만성통증(신경병증성 통증, neuropathic pain 등)의 치료 및 유지 관리 관점에서는 말초에서의 통증유발 신호 생성 억제뿐만 아니라 생성된 신호가 중추신경계로 전달되는 관문인 척수에서의 신경전달 억제는 통증의 병태생리학적 및 약리학적 관점에서 매우 중요하게 간주되고 있다(그림 3). 본 연구실에서는 말초로부터 통증신호의 흥분성 신경전달을 억제하는 내인성 조절기구(descending inhibitory pathway) 연구와, 척수 후각 내에서 억제성 신경전달(GABAergic 또는 glycinergic synaptic transmission)을 증가시킬 수 있는 생리학적 조절 기구를 탐색하고 있다.

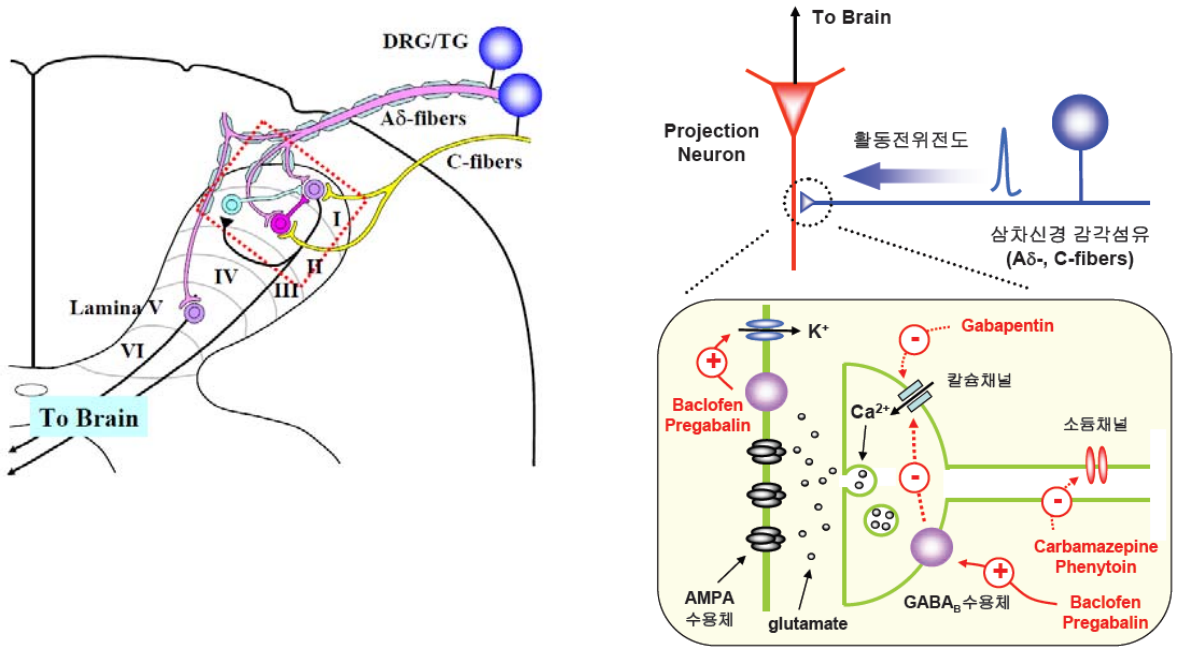


그림 3. 척수 및 뇌간 dorsal horn에서의 내인성 신경회로(좌)와 통증억제약물의 작용 기전 및 부위(우)

(3) 수면-각성 주기 조절과 관련된 내인성 신경전달물질 연구

말초에서 비만세포 등 다양한 세포들이 히스타민을 생성 분비하는 반면, 중추신경계에서는 유일하게 시상하부 후엽에 존재하는 tuberomammillary nucleus (TMN)에서만 히스타민이 합성되고 있다(그림 4). 히스타민은 중추신경계에서 각성을 포함한 다양한 생리학적 기능을 수행하고 있다. 예를 들면, 체액의 항상성 조절, 음식 섭취, 체온 조절, 심혈관계 기능 조절, 학습/기억 조절 작용 등 다양한 역할을 수행하고 있지만, 히스타민의 가장 중요한 중추신경계 작용은 수면-각성 주기(sleep-wake cycle) 조절이다. 본 연구실에서는 TMN 히스타민 뉴런으로 투사하는 GABA 작동성 신경전달을 대상으로 수면-각성주기에 관련된 다양한 신경전달물질(아세틸콜린, 세로토닌, 노르에피네프린, 도파민 등)의 신경전달물질 방출 제어 기전을 연구하고 있다.

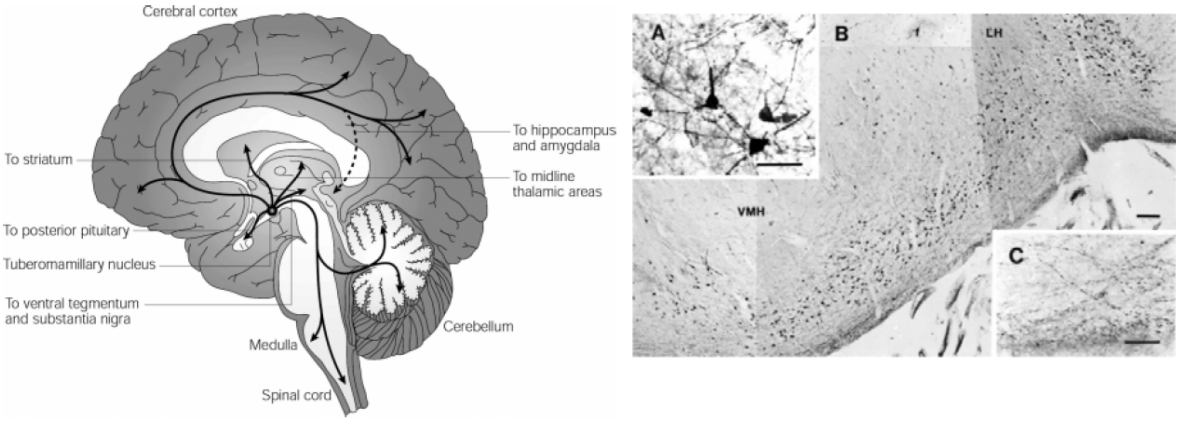


그림 4. 시상하부 후엽 TMN 뉴런의 위치 및 투사경로(좌)와 HDC-positive 히스타민 뉴런(우)

3. 연구진

책임자: 장일성 교수
- 1990. 3. – 1994. 2. 약학사
- 경희대학교 약학대학 약학과
- 1994. 3. – 1996. 2. 약학석사
- 경희대학교 대학원 약학과 (미생물학 전공)
- 1998. 10. – 2002. 3. 이학박사
- 큐슈대학교 의학부 생리학교실
- 2002. 4. – 2004. 3.
- 큐슈대학교 의학부 약리학교실, 일본학술진흥회 외국인특별연구원 (Postdoc)
- 2004. 4. – 2005. 8
- 일본 국립 생리학연구소 부교수
- 2005. 9. – Present
- 경북대학교 치의학전문대학원 조교수, 부교수

박사후연구원:
- 최인선 박사 (경북대학교 치과대학 치의학박사)
- 나카무라 미치코 박사 (동경대학교 의과대학 이학박사)

연구원:
- 조진화 조교 (경북대학교 농과대학 이학석사)

4. 대표논문

1. Kim BK, Cho JH, Choi IS, Lee MG, **Jang IS** (2011). Modulation of presynaptic $GABA_A$ receptors by endogenous neurosteroids. *Br J Pharmacol* In press.
2. Choi IS, Cho JH, **Jang IS** (2010). Dopamine inhibition of glycine release in the rat trigeminal nucleus pars caudalis; possible involvement of trace amine receptors. *J Neurochem* 114, 1639-1650.
3. Lee HA, Hong SH, Kim JW, **Jang IS** (2010). Possible involvement of DNA methylation in NKCC1 gene expression during postnatal development and in response to ischemia. *J Neurochem* 114, 520-529.
4. Bae MY, Cho JH, Choi IS, Park HM, Lee MG, Choi BJ, Kim DH, **Jang IS** (2010). Compound K, a metabolite of ginsenoside, facilitates spontaneous GABA release onto CA3 pyramidal neurons. *J Neurochem* 114, 1085-1096.
5. Choi IS, Nakamura M, Cho JH, Park HM, Kim SJ, Kim J, Lee JJ, Choi BJ, **Jang IS** (2009). cAMP-mediated long-term facilitation of glycinergic transmission in developing spinal dorsal horn neurons. *J Neurochem* 110, 1695-1706.
6. Han JW, Nakamura M, Choi IS, Cho JH, Park HM, Lee MG, Choi BJ, Jang HJ, **Jang IS** (2009). Differential pharmacological properties of $GABA_A$ receptors in axon terminals and soma of dentate gyrus granule cells. *J Neurochem* 109, 995-1007.
7. Lee EA, Cho JH, Choi IS, Nakamura M, Park HM, Lee JJ, Lee MG, Choi BJ, **Jang IS** (2009). Presynaptic glycine receptors facilitate spontaneous glutamate release onto hilar neurons in the rat hippocampus. *J Neurochem* 109, 275-286.
8. Yum DS, Cho JH, Choi IS, Nakamura M, Lee JJ, Lee MG, Choi BJ, Choi JK, **Jang IS** (2008). Adenosine A_1 receptors inhibit GABAergic transmission in rat tuberomammillary nucleus neurons. *J Neurochem* 106, 361-371.
9. Choi IS, Cho JH, Jeong SG, Hong JS, Kim SJ, Kim J, Lee MG, Choi BJ, **Jang IS** (2008). $GABA_B$ receptor-mediated presynaptic inhibition of glycinergic transmission onto substantia gelatinosa neurons in the rat spinal cord. *Pain* 138, 330-342.

<Optogenetics 연구 소개>

근래에 신경과학 분야 중 시스템 신경과학 영역에서 적용되고 있는 획기적인 기술로 세포의 활동을 빛으로 신속하게 켜고 끌 수 있고, 세포 및 세포 소기관의 활동을 광학적으로 측정할 수 있는 optogenetics(광뇌융합(학), 석경호 교수가 2010년 뇌과학연구소 심포지엄에서 제안한 한글 용어)

를 소개한다. 이 방법을 적용하면 생체(뇌)의 특정 영역 (또는 특정 세포)를 정확한 타이밍으로 켜고 끌 수 있어서 특이적 뇌기능의 실험적 통제를 통한 뇌신경회로가 온전한 가운데 기능 해부(functional dissection)가 가능하다. 이러한 중요성 때문에 최근 신경과학 연구의 중요한 키워드가 되고 있다 (예, Society of Neuroscience 2009 Annual Meeting에서 Special lecture에서 발표, 2011 IBRO World Congress of Neuroscience에서 Plenary lecture로 발표 예정). Optogenetics의 방법은 Nature Methods에서 올해의 방법(Method of the Year 2010)으로 선정하였고, 이 연구법을 신경과학 분야에 적용하여 새로운 지평을 연 Karl Deisseroth는 최근 Nature Methods(2011)에 Commentary를 발표하기도 하였다. 이를 참조로 '광뇌융합'의 방법을 응용한다면 신경과학 연구의 지평을 넓힐 수 있을 것이라 생각한다. 다음 두 곳의 인터넷 사이트에서 optogenetics의 구체적인 설명을 찾을 수 있다: Karl Deisseroth lab 및 Edward S Boyden Synthetic Neurobiology Group.
(2011-06-23. 이만기 mglee@knu.ac.kr)

<행사>

초청세미나

- 2011.6.22(수) 15시30분-16시30분 윤의철 교수 (대구가톨릭대학교 의공학과) Automated Cortical Thickness Measurement from Structural Brain MRI and its Applications.
- 2011.6.21(화) 17시-18시 Min Zhuo 교수 (University of Toronto, SNU-WCU). PKMζ Maintains Chronic Pain Related Cortical Potentiation in the Anterior Cingulate Cortex.
- 2011.5.30(월) 17시-18시 이경민 교수 (경북대학교 의학전문대학원 해부학 교실). The Role of cAMP-GEF II (cAMP-Guanine Nucleotide Exchange Factors II) in neural function related to memory and impulsive behaviors.
- 2011.4.13(수) 17시-18시 장준혁 교수 (인하대학교 의과대학). Fibroblast Growth Factors : From Basic Research to Clinical Applications.
- 2011.4.12(화) 14시-15시 정선구 박사 (University of California, San Diego). Genetic Engineering of Human Embryonic Stem Cells as Human Disease Model.
- 2011.1.14(금) 17시-18시 전대종 교수 (KAIST 바이오 및 뇌공학과). Social Observational Fear Learning As A Precursor of Empathy In Mice.

세계뇌주간행사

- 2011년3월16일(수) 15:00-17:30 뇌졸중을 쉽게 알려드립니다!

정보교류세미나

- 2011.01.21(금) 15:00~ 제1회 뇌과학연구소 워크샵

<논문>

2011.01.01부터 현재까지 pubmed 검색 논문 목록

1: Jeon H, Zheng LT, Lee S, Lee WH, Park N, Park JY, Heo WD, Lee MS, Suk K. Comparative analysis of the role of small G proteins in cell migration and cell death: Cytoprotective and promigratory effects of RalA. Exp Cell Res. 2011 May 27. [Epub ahead of print] PubMed PMID: 21645515.

2: Shin JW, Lee JK, Lee JE, Min WK, Schuchman EH, Jin HK, Bae JS. Combined Effects of Hematopoietic Progenitor Cell Mobilization from Bone Marrow by G-CSF and AMD3100, and Chemotaxis into the Brain Using SDF-1α in an Alzheimer`s Disease Mouse Model. Stem Cells. 2011 May 23. doi: 10.1002/stem.659. [Epub ahead of print] PubMed PMID: 21608078.

3: Kim BG, Cho JH, Choi IS, Lee MG, Jang IS. Modulation of presynaptic GABA(A) receptors by endogenous neurosteroids. Br J Pharmacol. 2011 May 17. doi:10.1111/j.1476-5381.2011.01491.x. [Epub ahead of print] PubMed PMID: 21585348.

4: Choi J, Lee HW, Suk K. Plasma level of chitinase 3-like 1 protein increases in patients with early Alzheimer's disease. J Neurol. 2011 May 12. [Epub ahead of print] PubMed PMID: 21562723.

5: Choi J, Lee HW, Suk K. Increased plasma levels of lipocalin 2 in mild cognitive impairment. J Neurol Sci. 2011 Jun 15;305(1-2):28-33. Epub 2011 Apr 3. PubMed PMID: 21463871.

6: Kim JH, Lee JY, Suk K. Therapeutic hypothermia in brain injuries and related diseases. Recent Pat Inflamm Allergy Drug Discov. 2011 May;5(2):155-64. PubMed PMID: 21366539.

7: Park J, Woo H, Kang DH, Sung JK, Kim Y. Superciliary Keyhole Approach for Small Unruptured Aneurysms in Anterior Cerebral Circulation. Neurosurgery. 2011 Feb 22. [Epub ahead of print] PubMed PMID: 21346651.

8: Kim JH, Zheng LT, Lee WH, Suk K. Pro-apoptotic role of integrin β3 in glioma cells. J Neurochem. 2011 May;117(3):494-503. doi:10.1111/j.1471-4159.2011.07219.x. Epub 2011 Mar 15. PubMed PMID: 21332719.

9: Hwang H, Jeon H, Ock J, Hong SH, Han YM, Kwon BM, Lee WH, Lee MS, Suk K. 2'-Hydroxycinnamaldehyde targets low-density lipoprotein receptor-related protein-1 to inhibit lipopolysaccharide-induced microglial activation. J Neuroimmunol. 2011 Jan;230(1-2):52-64. Epub 2010 Oct 8. PubMed PMID: 20933287.

검색 가능하도록 저자 주소에 반드시 "Brain Science and Engineering Institute"(권장 표기 방법) 또는 "Brain Science & Engineering Institute" 또는 "BSEI"을 표기해 주십시오.

혹시 홈페이지 publication에 등록 안된 논문이 있으면 알려 주십시오.

<연구비>

BSEI가 연구소에 2011.01.01부터 현재까지 등록된 연구비 과제목록 (경북대학교 산학협력단 등록 자료)

#. 연구책임자. 소속대학 학과. 지원기관. 과제명. 연구기간부터~까지

1. 전창진. 자연과학대학 생물학과. 한국과학재단. 마우스 망막에서 방향 특이성 신경절 세포의 글루타메이트성 수용체들의 시냅스 분포 패턴에 관한 연구. 2011-05-01~2011-04-30
2. 채권석. 사범대학 생물교육과. 한국과학재단. 자기장 유발 세포사멸 내성(tolerance)에서 각인(imprinting)과 생체리듬의 역할에 대한 전자기생물학적 연구. 2011-05-01~2012-04-30
3. 성영관. 의과대학 의학과. 한국과학재단. 사람 모유두세포의 모낭재생 관련 유전자 발굴 및 동정. 2011-05-01~2012-04-30
4. 박재찬. 의과대학 의학과. 보건산업진흥원. 두개절제술 환자를 위한 국소 저체온 치료. 2011-04-01~2012-03-31
5. 석경호. 의과대학 의학과. 한국과학재단. 중추신경계의 염증성 질병미세환경과 뇌교세포의 상호작용 연구. 2011-03-01~2012-02-29
6. 채권석. 사범대학 생물교육과. 한국과학창의재단. 생명체 유래 천연 나노자석과 인공 나노자석의 비교 분석. 2011-03-01~2012-02-29

*연구책임자가 과제를 BSEI에 등록 하려면 "**관리기관 지정/변경신청서**" 작성시 관리기관을 "뇌과학연구소"로 지정하여 산학협력단으로 제출하면 됩니다.*

과제의 연구소 배정 간접비로 해당 연구자의 연구 활동을 지원하고 있습니다. 지원에 대한 자세한 내용은 BSEI (brain@knu.ac.kr 또는 053-420-4954)로 문의해 주십시오.

<운영위원회>

위원 (2011.01.01~): 석경호, 장일성, 한형수, 채권석, 이호원, 이동석, 이만기, 배용철, 이헌진

- 2011.5.31(화) 18:10~. 한국뇌연구원 관련
- 2011.2.14(월) 12:30~. 세계뇌주간 행사 등 안건

<알림>

소식지는 1월, 4월, 7월, 10월에 발간될 예정입니다. **발간 예정일 기준하여 ~6개월 이내** 연구소 및 연구원들의 소식과 동정을 게재하도록 하겠습니다.

발행인: 석경호
편집인: 이만기
발행일: 2011-07-01

다음과 같은 소식 및 동정을 편집인 (mglee@knu.ac.kr) 또는 뇌과학연구소 (brain@knu.ac.kr)에게 이메일 주십시오: **[연구실 소개], [학회소개 및 참관기], [수상내용], [연구 논문 소개], [전공 분야 연구 소개], [특허등록 내용 소개], [연구소 관련 사진]** 등.