

TOP 10 RESEARCH
ACHIEVEMENTS

별아교세포의 시냅스 제거에 따른 기억력 유지 기전 규명

Astrocytes phagocytose adult hippocampal synapses for circuit homeostasis

소속학과 생명과학과

연구책임자 정원석

홈페이지 <https://www.kaistglia.org>

성인 해마에서는 학습 및 기억 형성 중에 기존의 시냅스는 사라지고 새로운 시냅스가 생기는 시냅스 재구성이 일어난다. 그러나 시냅스 제거의 기전과 생물학적 의미는 거의 알려지지 않았다. 이에 본 연구진은 신경교세포 중 가장 많은 별아교세포가 MEGF10 수용체를 통해 해마의 흥분성 시냅스를 지속적으로 제거함으로써 회로의 항상성이 유지된다는 사실을 증명하였다. 새로 개발한 바이러스 기반 시냅스 제거 리포터를 이용하여, 기존의 방법으로는 관찰할 수 없었던 별아교세포가 성인 해마에서 신경세포 활성도에 따라 불필요한 시냅스 연결을 지속적으로 제거한다는 사실을 밝혔다. 또한 해마에 존재하는 별아교세포의 포식작용을 선택적으로 억제한 결과, 비정상적인 시냅스의 연결이 현저하게 증가하여 정상적인 해마 회로의 가소성과 기억 형성을 방해한다는 것을 처음으로 관찰하였다. 이번 연구 성과를 통해, 성인 뇌의 흥분성 시냅스가 재구성되는 기전과 해마에서 단기 기억이 저장되었다가 사라질 수 있는 새로운 기전을 제시하였다. 이 기전은 신경 회로가 학습과 기억 및 질병에서 어떻게 변화할 수 있는지에 새로운 패러다임을 제시하며 앞으로 다양한 뇌 연구에 응용될 수 있을 것이라 기대된다.

1. 연구배경

성인 해마에서는 학습 및 기억 형성 중에 기존의 시냅스는 사라지고 새로운 시냅스가 생기는 시냅스 재구성이 일어난다. 그러나 어떻게 성인 뇌에서 시냅스가 사라지고 이러한 시냅스 제거가 학습과 기억 과정 중에 어떠한 역할을 수행하는지는 여전히 알려져 있지 않았다. 이에 신경교세포 중 가장 숫자가 많은 별아교세포가 발생 시기 때 시냅스를 먹어서 없앤다는 본 연구팀의 선행 연구 결과에 착안하여, 성체 뇌에서도 별아교세포가 불필요한 시냅스를 끊임없이 제거함으로써 학습 및 기억에 중요한 해마 내 흥분성 시냅스 및 회로가 유지될 것이라는 가설을 세우고 실험을 시작하게 되었다.

2. 연구내용

본 연구팀은 시냅스에 산성화 감지가 가능한 형광단백질 조합 (mCherry-eGFP)으로 구성된 바이러스 기반 시냅스 제거 리포터를 새로 개발하였다. mCherry와 eGFP는 일반적인 중성 pH 조건에서 원래의 형광 강도를 유지하지만, 세포 속 소화기관 같은 산성 환경에서는 eGFP는 빠르게 분해되어 신호가 사라지고 mCherry는 천천히 분해되어 신호가 유지된다. 이러한 원리를 활용하여, 연구팀은 mCherry-eGFP를 바이러스를 통해 흥분성 및 억제성 시냅스에 각각 발현시켰고 이후 mCherry-eGFP로 표시된 시냅스가

mCherry-단독 신호로 관찰됨을 확인하였다(그림 1)

연구팀은 새로 개발한 방법을 이용하여, 기존의 방법으로는 관찰할 수 없었던 현상인, 별아교세포가 성인 해마에서 시냅스를 지속적으로 제거하며 특히 흥분성 시냅스를 더 많이 제거 하고 있음을 발견하였다(그림 2).

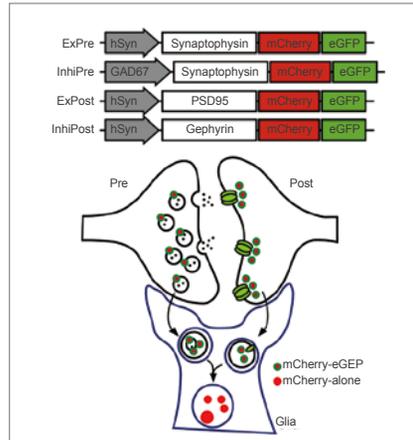


그림 1. 시냅스 제거 리포트

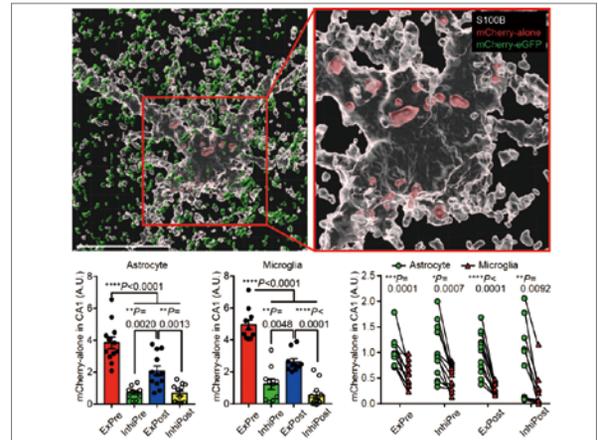


그림 2. 별아교세포의 주도적인 시냅스 제거 기능

놀랍게도, 연구진은 뇌의 면역세포라 불리는 미세아교세포보다 별아교세포가 주도적으로 정상 해마의 흥분성 시냅스를 제거하고 있음을 확인하여, 미세아교세포가 시냅스를 제거하는 주된 세포라는 기존의 학설을 뒤집었다. 미세아교세포를 제거하였을 때는 시냅스의 수가 변하지 않았지만, 해마의 별아교세포가 시냅스를 먹지 못하도록 억제했을때, 비정상적인 시냅스가 과도하게 급증하고 정상적인 해마 뇌회로의 기능과 기억형성이 저해 된다는 것을 처음으로 관찰한 것이다 (그림 2). 뿐만 아니라, 생쥐의 별아교세포의 시냅스 포식 작용을 저해하면, 해마 내 시냅스 연결 감소성과 기억 형성에 문제가 생김을 발견하였다. 이는 불필요한 시냅스들을 별아교세포가 제거하지 않는다면 정상적인 학습과 기억 능력이 유지될 수 없다는 것을 의미한다.

3. 기대효과

이번 연구 성과를 통해, 별아교세포에 의한 성인 뇌의 흥분성 시냅스 재구성이 정상적 신경회로망 유지 및 기억 형성에 필수적인 기전이라 제시하였다. 이 기전은 신경 회로가 학습과 기억 및 질병에서 어떻게 변화할 수 있는지에 대한 새로운 패러다임을 제시하며, 향후 뇌기능 및 관련 신경 회로의 항상성 유지에 관한 다양한 연구들에 활용될 수 있을 것으로 기대되고 있다. 또한, 비정상적인 수준의 시냅스 수 변화는 자폐 스펙트럼 장애, 조현병, 전 측두엽 치매 및 여러 형태의 발작과 같은 다양한 신경질환의 유병률과 연관성이 높기 때문에, 시냅스 수를 다시 정상으로 회복하기 위해 별아교세포가 시냅스를 먹는 현상을 조절하는 것이 이들 뇌 질환을 치료하는 새로운 전략이 될 수 있을 것으로 생각된다.



연구 성과 [논문] Lee JH*, Kim JY*, Noh S, Lee H, Lee SY, Mun JY, Park HJ*, Chun WS*. Astrocytes phagocytose adult hippocampal synapses for circuit homeostasis, Nature (Article), 2020.12.23. Online ahead of print (* Equally contributed).

[특허] 신경교세포에 의한 식작용 모니터링용 재조합 리포터 벡터 구조체 및 이의 용도 (2020. 10. 21. 출원)

[홍보] 외국미디어 12건 이상, 국내 미디어 50건 이상 보도

연구비 지원 삼성미래기술육성사업 (SSTF-BA1701-18)
뇌과학원천기술개발사업 (2016M3C7A1905391)