

열릴 듯 말 듯, 자폐 실마리 담긴 판도라의 상자 ‘시냅스’

시냅스 뇌질환 연구단, 또 다른 도전을 준비하다

글 _ 임소형 | 한국일보 기자

“밤에 아들이 지나갈 때 제가 이름을 불렀는데 그냥 스쳐 지나갔어요. 그래서 아들이 고독하구나 하고만 생각했죠. 그런데 아팠던 거였어요. 자폐라는 진단을 받고 지금까지 왔습니다...”

유명 기타리스트이자 그룹 ‘부활’의 리더인 김태원씨가 지난해 한 TV 예능 프로그램에 출연해 아프게 고백한 이야기다. 돌 즈음 이상 증상을 나타낸 아이가 결국 자폐 진단을 받았다는 사실을 그는 쉽게 받아들이지 못했고, 자신의 삶이 불행해졌다고까지 느꼈다고 털어놔다. 다행히 김씨는 이후 또 다른 TV 프로그램을 통해 ‘좋은 아빠’의 자리를 되찾아가고 있는 것으로 알려졌다. 하지만 현실에선 많은 자폐아 부모들이 과거의 김씨처럼 힘든 하루하루를 보내고 있다.



주요 선진국에서는 자폐증에 대한 관심이 매우 높다. 예전에는 사회성 결핍을 격리해야 할 대상으로 다루었지만 인권과 의학의 발달로 자폐 환자에 대한 이해와 배려가 절실했기 때문이다. 사진은 캐나다의 의료 행사인 ‘해킹 헬스(Hacking Health)’에 출품된 오티 심(Auti-Sim)이라는 체험 게임으로 청각과민성 자폐 질환을 직접 경험해보게 함으로써 자폐 환자를 이해할 수 있도록 돕는다.

© Hacking Health

국내 전체 장애인 250만,111명 중 발달 장애를 앓고 있는 사람은 19만6,997명으로 7.9%에 달한다. 자폐성 장애인은 1만8,133명으로 전체 장애인의 0.7%다.

자폐(자폐성 장애)는 지적 장애와 함께 발달 장애에 속한다. 올 초 보건복지부 통계에 따르면 국내 전체 장애인 250만 1,111명 중 발달 장애를 앓고 있는 사람은 19만6,997명으로 7.9%에 달한다. 자폐성 장애인은 1만8,133명으로 전체 장애인 0.7%다.

자폐의 가장 큰 문제는 약이 없다는 것이다. 자폐에 종종 수반되는 과잉 행동, 산만함, 폭력성, 짜증 같은 부수적인 증상을 일시적으로 줄여주는 약은 쓰이고 있지만, 자폐의 핵심 증상인 사회성 결핍과 반복 행동에 대해선 현재 의료계도 뾰족한 대책을 내놓지 못하는 상황이다. 기초과학연구원(IBS) 시냅스 뇌질환 연구단(단장 김은준)은 그래서 자폐에 주목한다. 자폐를 해결할 수 있는 ‘정답’이 뇌 속 수많은 신경세포의 연결고리인 시냅스에 있으리라는 데 김은준 단장은 점점 더 확신이 서고 있다.

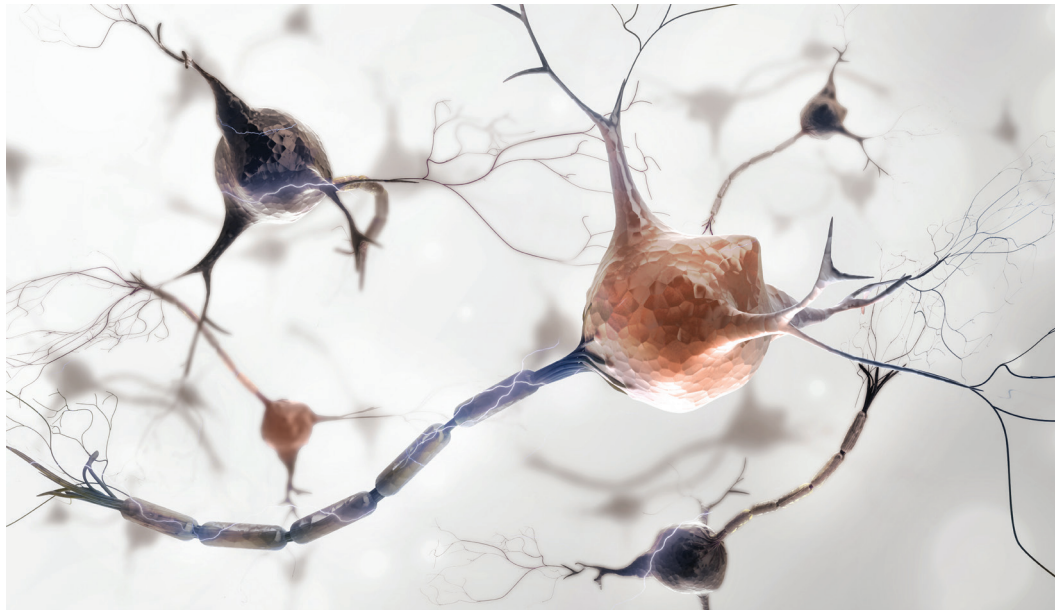
사회성 개선약 시장 전망 ‘장밋빛’

영국 과학학술지 <네이처>에는 최근 자폐 환자 수천 명의 유전자를 정밀 분석해 자폐 증상과 관련되는 것들을 추려낸 논문이 발표됐다. 이를 포함해 요 몇 년 사이 자폐를 연구한 논문이 폭발적으로 쏟아져 나왔다. 이들 연구를 종합해보면 자폐와 관련 있는 것으로 추정되는 유전자가 자그마치 630여 개다.

이 가운데 특정 유전자에 이상이 생겼을 때 정말 자폐 증상이 생기는지 아니면 억제되는지를 알아보려면 동물실험이 반드시 필요하다. 동물에서 해당 유전자를 변형시킨 뒤 실제로 어떤 변화가 생기는지를 꼭 확인해야 한다는 얘기다. 이런 동물실험이 유전자 하나 당 대개 3~5년이 걸린다는 점을 감안하면 과학자들이 할 일은 어마어마하게 쌓여 있는 셈이다. 이 상황을 이미 파악하고 수많은 과학자들이 자폐 연구에 달려든 것이다.

특히 제약회사들은 자폐 치료제 개발에 양보 없는 치열한 경쟁을 벌이는 중이다. 자폐의 주요 증상인 사회성 결핍을 개선하는 약을 내놓기만 하면 향후 적어도 20여 년은 먹거리를 걱정하지 않아도 될 것으로 업계는 예상하고 있다. 자폐 뿐 아니라 유사 증상을 보이는 다른 정신질환 치료제로도 확대 적용이 가능한 만큼 첫 개발사는 그야말로 ‘돈방석’에 앉게 될 전망이다.

세계적으로 임상시험 단계의 연구가 진행되고 있는 자폐 약물 후보 물질은 대략 40가지로 알려져 있다. 그 중 3가지 정도가 NMDA(N-methyl-D-aspartate) 수용체를 타깃으로 한다. 신경세포의 끝부분에 박혀서 시냅스를 통해 이웃 신경세포로 신경전달물질을 붙잡아 신호를 전달해주는 ‘문지기’ 단백질인 이 NMDA 수용체에 자폐의 수수께끼가 상당부분 담겨 있으리라는 데 많은 과학자들이 동의한다는 의미다. 시냅스 뇌질환 연구단 역시 마찬가지다.



오랜 연구의 결과, 자폐 치료의 열쇠는 시냅스에 있다는 점이 분명해졌다. 신경 신호 전달을 담당하는 시냅스 틈의 아주 좁은 공간에 수많은 신경정신질환의 치료법이 담겨 있는 셈이다.

시냅스 내 수용체의 비밀

요즘 NMDA 수용체를 둘러싼 자폐 연구는 더욱 가속이 붙었다. 지난 7월과 5월 각각 <네이처>와 미국 과학학술지 <사이언스>에 잇따라 NMDA 수용체의 전체 구조를 밝혀낸 연구논문이 발표됐기 때문이다. 단백질의 기능을 연구하는 과학자들에게 구조 규명은 결정적인 실마리가 된다. ‘네이처’와 ‘사이언스’에 공개된 NMDA 수용체의 모양은 마치 절구처럼 생겼다. 중앙에 위아래 방향으로 긴 통로가 뚫려 있는 절구통이 방글방글 돌며 신경전달물질을 잡았다 놓았다 하며 신경세포로 들어가는 신호를 조절하는 것이다.

시냅스 뇌질환 연구단을 비롯해 외국 여러 연구팀들은 NMDA 수용체의 신경세포 간 신호전달 기능이 과도하거나 억제되는 등 정상 범위를 벗어날 경우 자폐가 유도되는 것으로 추정하고 있다. 김 단장은 2년 전 강봉균 서울대 생명과학부 교수팀, 이민구 연세대 의대 교수팀과 함께 NMDA 수용체의 기능이 감소한 생쥐에서 자폐 증상이 나타난다는 사실을 확인해 <네이처>에 발표했다. 그런데 이 논문 이전엔 미국 국립과학원회보(PNAS)에 반대로 NMDA 수용체의 기능이 향진됐을 때 역시 자폐 유사 증상이 나타난다는 논문도 나온 적이 있다. 김 단장 역시 이 같은 반대 메커니즘을 확인한 논문을 국제학술지에 투고해 현재 심사를 받고 있다.

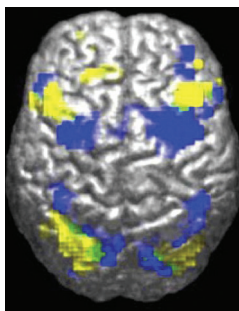
연구가 여기까지 진행되자 과학자들은 혼란에 빠졌다. 한 가지 수용체의 기능을 올려도 내려도 유사한 변화가 나타난다는 건 도대체 어느 쪽 메커니즘이 진짜 ‘악’이 될지 쉽게 판단을 내릴 수가 없다는 얘기다. 실제로 두 메커니즘에 작용하는 다른 정신질환의 치료제를 직접 써봤다는 연구결

과들도 최근 여럿 발표됐다.

가령 과해진 NMDA 수용체의 기능을 끌어내려 정상화시키는 약 중엔 알츠하이머병 치료 성분인 ‘메만틴(memantine)’이 잘 알려져 있다. 이 성분을 자폐 환자들에게 투여했더니 증상이 어느 정도 나아졌다는 연구결과가 지금까지 10여 건이나 나왔다. 반대로 떨어져 있는 NMDA 수용체의 기능을 끌어올려 정상화하는 약으로는 디사이클로세린(D-Cycloserine) 성분이 대표적이다. 이 역시 자폐 환자에게 증상 개선 효과를 보인다는 보고가 있었다.

이 같은 희한한 현상은 일부 관심 있는 환자와 보호자들 사이에서도 알려지기 시작했다. 김 단장은 최근 한 외국 자폐 아동의 아버지에게 이메일을 받기도 했다. “아이에게 디사이클로세린과 유사한 약을 줬더니 사회적 상호작용이 좋아지고, 메만틴을 줬더니 언어 능력이 나아졌다”면서 “어떻게 된 일인지 궁금해했다”는 것이다.

김 단장은 신경세포가 다양한 종류로 존재한다는 사실에서 실마리를 찾고 있다. 기능 측면에서 보면 신경세포는 크게 흥분성과 억제성으로 나뉜다. 둘 모두 물론 NMDA 수용체를 갖고 있다. 예를 들어 NMDA 수용체의 기능을 높이는 약물이 억제성 신경세포에 도달하면 억제성 신경세포의 흥분도가 증가해 이로부터 신호를 전달받는 흥분성 신경세포가 억제된다. 이는 결국 흥분성 신경세포에서 NMDA 수용체가 억제되는 것과 같은 효과를 낸다. 반대의 경우도 가능하다. 결국 김 단장은 “흥분(excitation)과 억제(inhibition)의 균형을 얼마나 세밀하게 잘 조절할 수 있느냐가 자폐 치료제 개발의 관건이 될 것”이라고 예상하고 있다.



자폐 환자들은 건강한 사람에 비해 뇌의 다른 영역을 사용하는 것으로 알려졌다. 사진은 시각과 협응한 운동(visuomotor movement)을 할 때 활성화되는 뇌 영역을 표현한 fMRI 영상으로, 건강한 사람(푸른색)과 자폐 환자(노란색) 사이에 큰 차이를 보인다.

© Ralph-Axel Müller / PLoS Biol

또 다른 타깃, 아연

이 정도 연구결과들이 쌓여 있으니 금방이라도 NMDA 수용체의 메커니즘을 응용한 자폐 치료제가 등장할 것만 같다. 김 단장은 “치료제 개발은 사실 시간 문제”라고 동의하면서도 두 가지 점에서 꼭 쉬운 것만은 아니라는 조심스러운 의견도 덧붙였다. 먼저 NMDA 수용체가 자폐 말고도 여러 정신질환에 관여한다는 점이다. 알츠하이머병뿐 아니라 조현병(옛 정신분열증)과도 일부 메커니즘을 공유하는 것으로 과학자들은 추정하고 있다. 자폐 약이 뇌 기능의 다른 여러 측면에까지 영향을 줄 수 있다는 의미다. 때문에 약을 내놓았다가 예상 못한 부작용이 생기거나 자칫 마약성으로 평가받을 가능성이 있다.

NMDA 수용체의 복잡한 구조도 문제다. 대부분의 신경세포가 NMDA 수용체를 갖고 있지만, 세부 구조(서브유닛)가 조금씩 다르다. 더구나 어떤 서브유닛은 뇌의 발달 시기에 따라 특정 신경세포에 나타나기도 하고 사라지기도 한다.

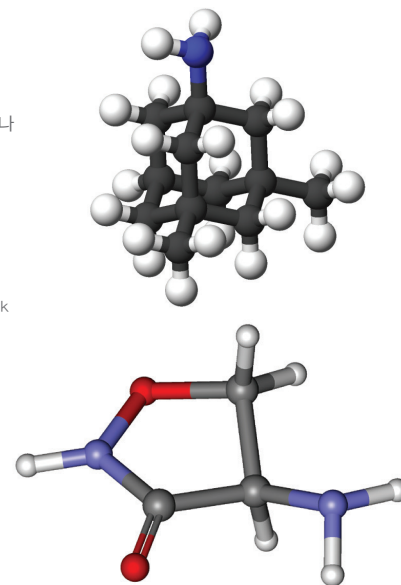
어느 세포, 어느 시기에 맞춰 약을 만들어야 할지 혼란이 생길 수 있는 것이다.

그래서 연구단은 또 다른 타깃을 설정해놓고 있다. 바로 아연(Zn)이다. 과학자들이 자폐와 아연의 연관성에 관심을 갖게 된 근거는 궁극적으로 환경의 영향 때문이다. 자폐가 100% 유전의 영향이라면 일란성쌍둥이 중 한 명이 자폐일 경우엔 나머지 한 명도 반드시 자폐여야 한다. 하지만 둘 다 자폐인 경우는 약 80%다. 나머지 약 20%는 결국 환경 영향이라는 얘기다. 임신 중인 여성이 심각한 면역질환을 앓거나 바이러스에 감염되거나 간질 약을 복용하면 태아가 출생 후 자폐에 걸릴 위험이 크게 높아진다는 사실이 이미 잘 알려져 있다. 최근 일부 임상학자들은 이 같은 환경의 영향이 50% 가까이 된다고 주장하기도 한다.

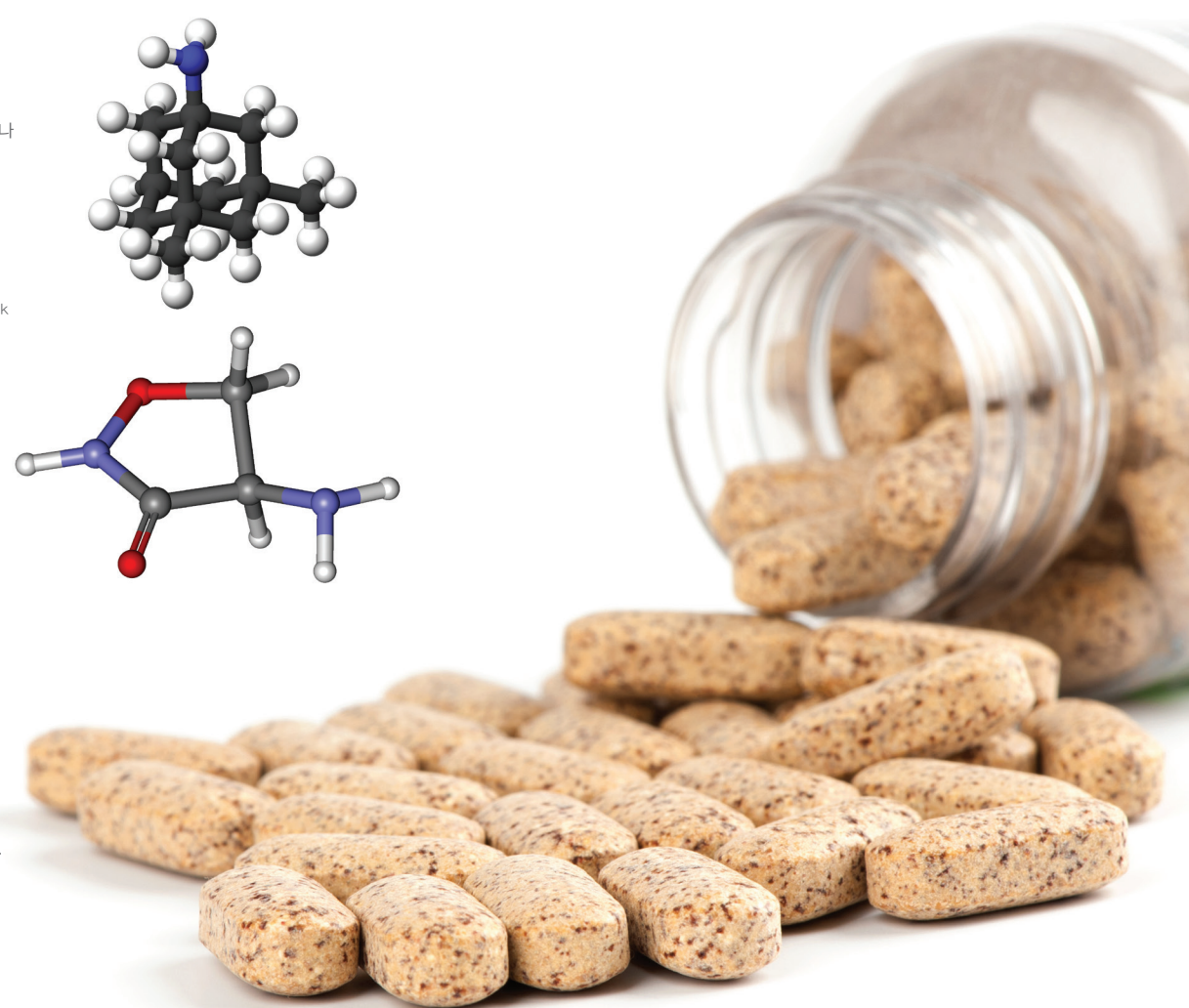
개인 간 환경의 차이를 만드는 주요 요소 중 하나가 바로 영양이다. 인체에서 생리작용을 하는 많은 단백질이 음식으로 섭취된 아연의 영향을 받아 구조가 안정화하거나 기

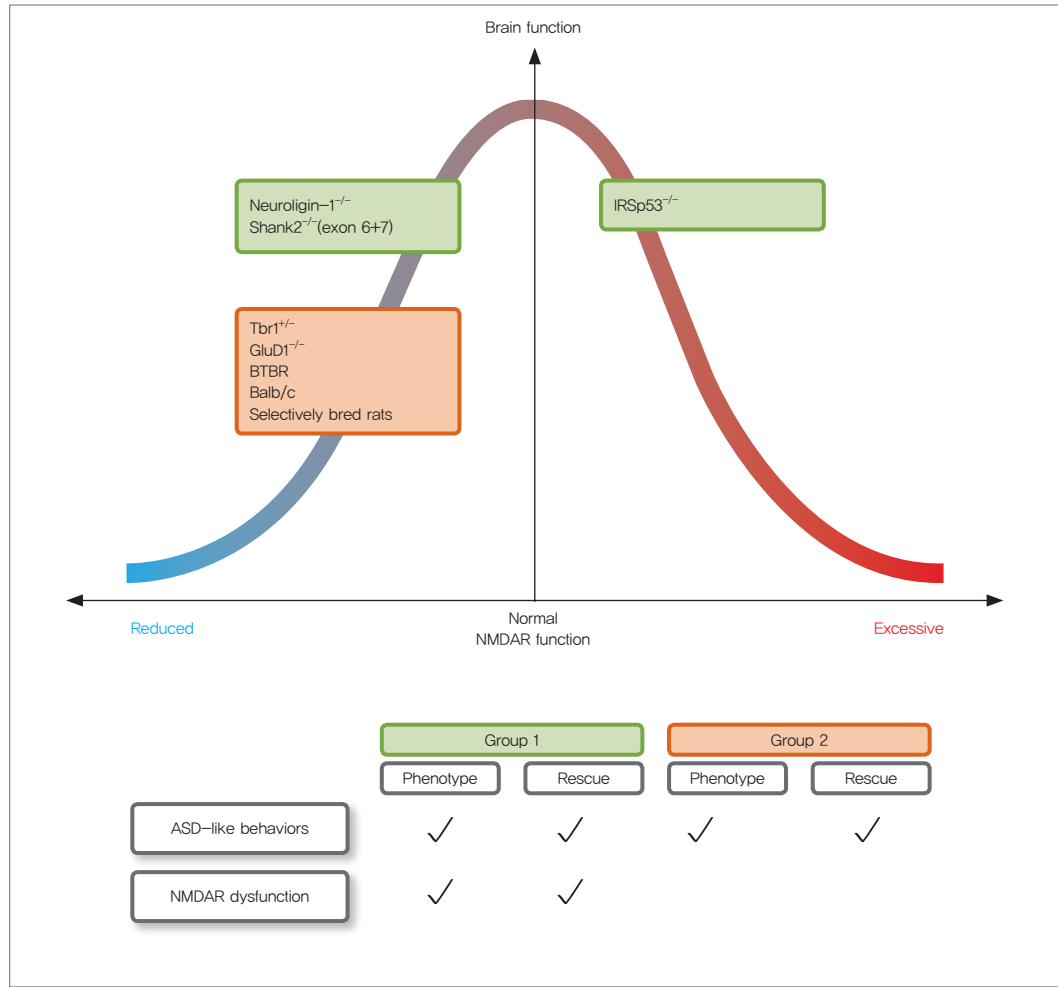
메만틴(위쪽)과 사이클로세린(아래쪽)의 분자구조. 두 가지 모두 자폐증 치료제로 기대되는 약물이지만 작용 메커니즘이나 효능이 다르다. 얼핏 혼란스러워 보이는 이러한 결과는 신경세포에 다양한 종류가 있다는 데 기인하는 것으로 보인다.

© Sbrooks, Marina Vladivostok



아연은 중요한 영양소 중 하나로, 체내에서는 효소나 단백질을 구성하는 주요 성분으로 사용된다. 최근 연구에 따르면 자폐증 치료에도 아연이 중요한 역할을 할 것으로 기대된다.





NMDA 수용체의
기능이 너무 과도하거나
부족하면 자폐가 발생할
가능성이 높다. 이 가설은
NMDA수용체의 기능이
변화된 유전자변형
생쥐모델들의 행동 및
약물치료 결과가 뒷받침하고
있다

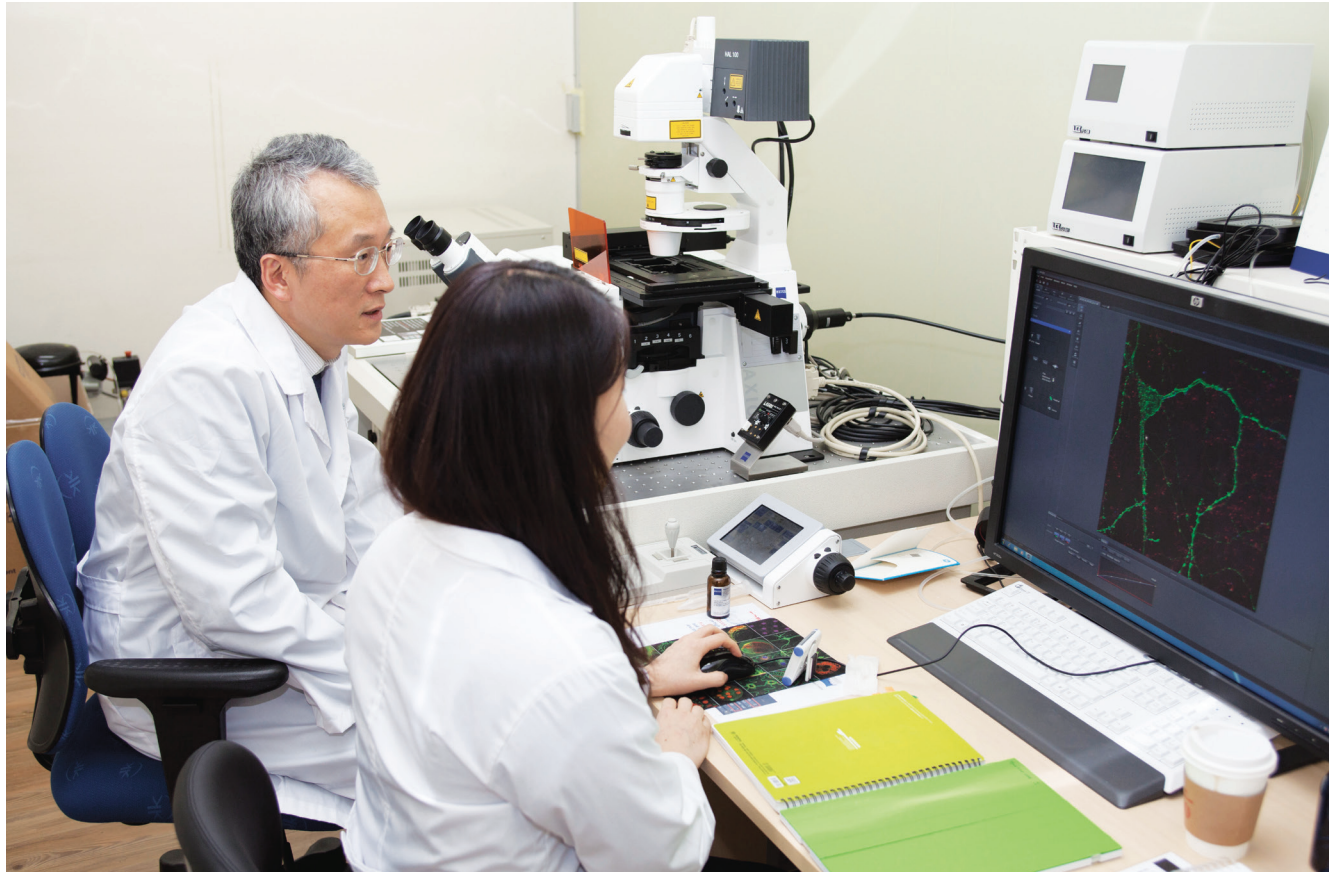
능을 제대로 발휘하기 때문이다. 실제로 자폐를 앓고 있는 아이들의 머리카락을 뽑아 검사하면 아연 농도가 건강한 아이들에 비해 낮은 경우가 많다. 아연은 신경세포 기능 유지에도 필수다. 신경세포에는 그래서 아연이 유달리 많다. 김 단장은 신경세포의 아연을 시냅스로 보내는 약물을 자폐 생쥐에 투여했더니 증상이 상당히 개선되는 것을 이미 확인해 국제학술지에 논문을 투고했고, 현재 심사를 받고 있다.

어릴 때 머리둘레 재는 까닭

세포나 단백질 수준에선 여전히 많은 수수께끼가 남아 있긴 하지만, 자폐가 시냅스 질환이라는 점은 이제 분명해졌다. 자폐가 뇌 신경세포와 시냅스가 한창 발달하는 시기인 어릴 때 주로 시작된다는 사실이 이를 뒷받침한다. 임상에서는 만 3살 이전에 똑같은 행동을 계속 반복하거나 상대

방과 눈을 못 마주치는 등의 증상이 관찰되어야 자폐로 진단된다.

또 임신 기간 동안의 영향이 자폐 여부에 큰 영향을 미친다는 사실 역시 뇌 발달과의 연관성을 뒷받침하는 주요 근거다. 시냅스는 이미 태아 시기에 얼마나 생길지, 어떻게 구성될지 등이 거의 프로그램된다. 출생 한두 달 전부터 외부에서 소리와 움직임 같은 정보가 감각세포를 통해 태아에게 전달되기 시작하면 시냅스가 본격적으로 만들어지고, 태어나는 순간 감각 정보가 확 늘면서 시냅스도 폭발적으로 증가한다. 점점 가숙화하는 시냅스 발달은 만 2세 정도면 절정에 이른다. 이후에는 정체되어 있다 사춘기가 되면 시냅스 수가 대략 절반으로 확 줄어든다. 평생 갖게 될 시냅스 수가 사춘기 시기에 확정되는 것이다. 김 단장은 “뇌 신경회로의 다양성을 확보하기 위해 필요량의 약 2배만큼 시냅스를 많이 만들었다가 다시 버리는 것”이라며 “어린



김 단장은 시냅스를 들여다본 지가 내년이면 20년째라고 한다. 자폐 치료가 연구단의 중요한 목표 중 하나라며, 자신의 연구가 환자와 가족의 고통을 덜어주기를 기대한다고 밝혔다.

시절 교육이 중요한 이유가 바로 여기에 있다”고 설명했다. 뇌 발달 과정에서 시냅스는 신경교세포와 함께 신경세포 사이의 신호전달에 핵심적인 역할을 한다. 일단 신경세포가 만들어지면 가지를 뻗어 다른 신경세포와 시냅스를 형성하고, 신경세포 뒤를 따라가면서 신경교세포가 생겨 신경세포들의 연결을 뒷받침해준다. 바로 이 신경교세포가 뇌 전체 부피의 약 80%를 차지한다. 뇌 전체를 콩밥이 담긴 밥그릇이라고 치면 신경교세포가 밥, 신경세포가 콩인 셈이다. 이런 과정을 거치는 동안 뇌는 자연스럽게 점점 커진다. 이 발달 과정에 이상이 생길 경우 자폐를 비롯한 정신질환이 발생할 가능성이 높아지는 것이다. 영·유아 건강검진 항목에 ‘머리둘레’를 포함시키는 이유 중 하나가 바로 이 때문이다. 실제로 자폐를 앓는 아이들 중에선 비정상적으로 뇌가 크거나 작은 경우가 종종 있다.

사회성 만드는 물리적 실체

한참 이야기하고 있는 도중 상대방이 손목시계를 흘끔 확인하면 대다수 사람들은 ‘저 사람이 바쁜 일이 있구나, 대

화를 빨리 끝내야겠다’고 생각하게 마련이다. 하지만 자폐 환자들은 대부분 이런 행동에 담겨 있는 의미를 알아채지 못한다. 그래서 타인과의 원활한 소통이 어렵고, 사회성이 부족하다는 진단을 받는다.

보통 사람들의 뇌에 들어 있는 신경세포는 약 1,000억개, 신경세포 하나에 연결돼 있는 시냅스는 대략 1,000개씩이다. 사실 인간의 사회성이 이들 신경세포나 시냅스의 전유물이라고만 단정할 수는 없다. 다만 유기물 덩어리인 인체 내부에서 사회성이라는 고차원적 개념이 자발적으로 생산되고 작동하기 위해서는 최소한의 물리적 실체가 필요하다. 과학자들은 이것이 바로 시냅스를 기반으로 하는 뇌 신경회로인 것으로 확신하고 있다. 김 단장은 “내년이면 시냅스를 들여다보기 시작한 지 어느덧 20년째”라며 “환자와 가족의 고통과 사회적 비용 등 심각성이 매우 큰데도 불구하고 아직까지 변변한 약조차 없는 자폐를 치료하는데 연구단이 앞으로도 힘을 보태고 싶다”고 밝혔다. 📌