

물리적 포만감의 신경회로 메커니즘

김 성 연 (서울대학교 화학부, 유전공학연구소)

1. 들어가는 말 : 신경생물학, 뇌-몸 의사소통, 통합적 생리학

신경과학은 신경계를 연구하는 학문이다. 신경계는 뇌와 척수로 구성된 중추신경계와, 이를 신체 각 부위로 연결해 주는 말초신경계로 나뉜다. 대부분의 신경과학자들이 집중해서 연구하는 뇌는 사람의 경우 약 1,000억 개의 뉴런들이 100조 개의 시냅스 연결을 통해 전기 화학적인 신호를 주고받으며 우리가 숨을 쉬고 땀을 흘릴 수 있게 해 주고, 배고픔과 목마름을 느끼고 밥과 물을 찾아 섭취할 수 있게 해 주며, 희로애락을 느끼게 해 준다. 또한 뇌는 우리로 하여금 읽고 쓰고 배울 수 있게 해 주고, 기억을 통해 자아를 형성할 수 있게 해 주며, 나아가 과학과 예술도 가능케 한다. 하지만 대부분의 신경과학자들은 뇌에 대한 연구에 집중하다 보니, 종종 뇌가 수많은 굵고 얇은 신경 다발들을 통해 몸 전체로 연결되어 있다는 사실을 잊곤 한다. 사실 전술한 뇌의 거의 모든 기능은 말초신경을 통한 신체 각 부위와의 신호전달에 의해 매개된다고 해도 과언이 아니다 (몸과의 의사소통 없이 뇌가 단독으로 하는 기능은 매우 제한적일 것이다). 이것이 바로 신경생물학의 한 분야로 최근 활발히 연구되고 있는 뇌-몸 의사소통(brain-body communication)

이라는 주제이다. 한편 몸의 입장에서 보았을 때, 뇌-몸 의사소통에 대한 연구는 신체의 생리학적 상태를 감지하고 조절하는 메커니즘을 조직, 장기 및 개체 전체 등 다양한 수준에서 연구하는 것으로 볼 수 있어, 통합적 생리학(integrative physiology) 연구라고 할 수 있다.

본 연구실에서는 이 뇌-몸 의사소통과 통합적 생리학을 배경에 두고, 신경과학의 역사에서 가장 중요한 질문들 중 하나로 인식되어 온 다음의 질문에 답하고자 한다.

“How is sensory input transformed into appropriate behavioral and physiological output?”

물론, 감각 입력 정보(input)를 운동 출력 정보(output)로 변환하여 적절한 행동적, 생리학적 변화를 일으키는 주체는 신경계이다. 신경계를 input-output transformation을 담당하는 통합 중추(integrative center)로 간주하는 접근법은 17세기의 철학자 데카르트로부터 시작되어 이후 걸출한 신경생리학자이자 노벨상 수상자이기도 한 Sir Charles Sherrington, David Hubel, Torsten Wiesel 등에 의해 이어진 유구한 전통이다. 본 연구실에서는 이 질문에 답하기 위해, 정확히 정의된 감각 신호가 몸에서 감각되고 뇌로 전달되는 정확한 경로를 밝히고,



[그림 1] 물리적 포만감을 매개하는 장뇌축 신경회로 메커니즘. Kim et al. Nature 2020 논문에서 영감을 받은 팝아트 형식의 그림

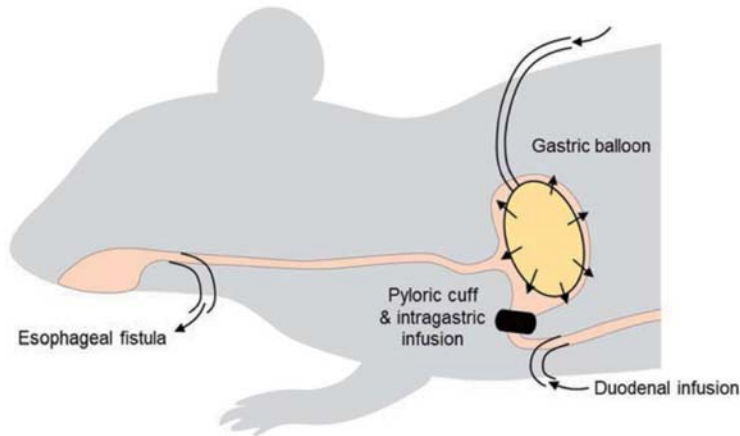
이 정보가 뇌에서 정확히 어떻게 처리되어 행동적, 생리적 변화를 일으키는지 규명하고자 한다. 필자가 “정확히”라는 말을 자주 사용했는데, 감각 신호부터 뇌에 이르기까지 신경 신호가 전달 및 처리되는 메커니즘을 “정확히”, 그리고 완벽히 알아낼 수 있다면, 몇몇 단순한 뇌기능에 대해서는 향후 20-30년 후에는 물리학이나 화학에서 어떤 자연현상을 기술하는 것과 비슷한 정도로 엄정한 과학적인 설명을 얻을 수 있지 않을까 낙관하며, 연구에 매진하고 있다. 여기서 말하는 단순한 뇌기능이란 동물에서도 진화적으로 잘 보존되어 있고, 주로 후뇌와 시상하부 영역에 의해 매개되는(따라서 동물 모델을 이용한 연구 결과가 사람에서도 큰 의

미를 가질 수 있는) 배고픔, 포만감, 체온 조절, 페로몬 신호에 의한 공격 행동 등을 가리킨다. 본 연구실에서는 이들 기능에 대한 연구를 활발히 진행하고 있는데, 이 글에서는 특히 최근 본 연구실에서 마무리하여 2020년 4월 16일자 *Nature*誌에 출판한 포만감에 대한 연구를 소개하고자 한다(Kim et al., 2020)(그림 1).

2. 소화기에서의 감각 피드백 신호에 의한 식욕 조절

모든 식사는 끝이 난다. 모든 마시는 행동 역시 끝이 난다. 어떻게 끝나는 것일까? 이 기본적인 근본적인 생리적 현상은 19세기 중반부터 여러 과학자들을 사로잡은 연구 주제였다. 수많은 연구의 결과로, 동물이 먹거나 마실 때 소화관에서 발생하는 감각 신호가 피드백 신호로서 뇌로 전달되어 동물의 섭식 행동(ingestive behavior, 먹고 마시는 행동을 포함)을 모니터링 하고, 또 식욕을 억제할 수 있다는 가설이 대두되었다.

먼저, 이러한 피드백 신호의 최전선에는 입과 인두(oral and oropharyngeal cavities)에서 만들어지는 신호들이 있다. 1938년에 이루어진 아주 초기의 실험들 중 하나에서, 생리학자 Roland Bellows는 개의 식도에 구멍을 뚫고 관을 삽입하여(esophageal fistulation), 입으로 들어온 음식물이 더 이상 통과하지 못하고 몸에서 빠져나가도록 만들었다(Bellows, 1938)(그림 2). 그리고 목마른 개로 하여금 물을 마시게 했는데, 이렇게 하면 음수한 물이 실제로는 식도를 지나 몸안으로 흡수되지 못하고, 입과 인두로만 물을 마시게 되는 가짜 음수(sham drinking)를 하게



[그림 2] 소화기에서 발생하는 감각 신호가 식욕을 어떻게 조절하는지 연구하기 위한 고전적 실험 방법

된다. 그는 개가 가짜 음수 행동을 수 분에서 수십 분간 하다가, 잠시 멈춘다는 것을 관찰하였다. 그리고는 개는 얼마 지나지 않아 다시 물을 마시기 시작하였다. 이 발견에서 그는 입과 인두에서 발생하는 신호는 배고픔과 목마름을 일시적으로 줄이거나 멈추어줄 수 있는 신호를 만들어낸다고 생각하였다. 이후에도 관련된 실험을 통해 이러한 주장을 뒷받침해줄 수 있는 증거들이 발견되었으나, 구체적으로 입과 인두에서 오는 신호가 어떤 감각에 의해 생겨나는 것인지(즉, 물리적 감각인지, 맛인지, 오스몰 농도인지, 온도인지 등) 우리는 아직도 잘 모르고 있다. 최근 헛바닥에 차가운 막대를 대 주기만 해도 뇌의 갈증 뉴런들이 일시적으로 억제되는 것이 발견되는 등, 이러한 질문들에 대한 연구가 시작되고 있다(Zimmerman et al., 2016).

다음으로, 위와 장에서 발생하는 피드백 신호들에 대해서는 상당히 연구가 많이 되어 있다. 1949년에 생리학자 Eugene Towbin은 위에 수술

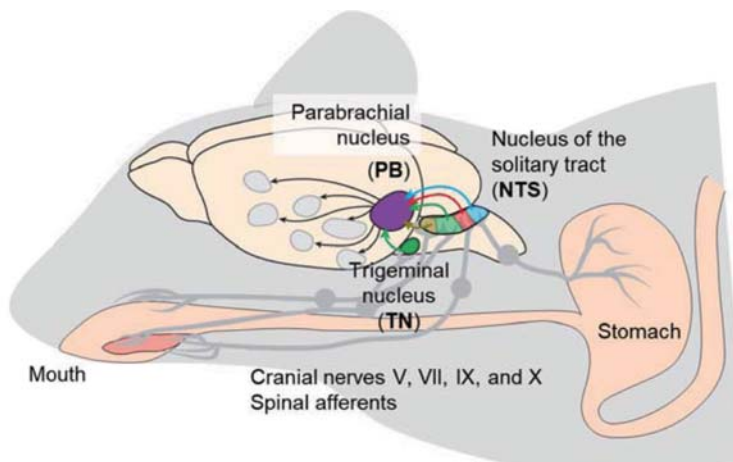
적으로 풍선을 삽입하고 부풀려 주는(gastric balloon) 위 팽창 실험을 수행하였는데, 위 팽창 시 목마른 개가 마시는 물의 양이 절반 이하로 줄어드는 것을 관찰하였다(Towbin, 1949). 1957년에 Neal Miller는 유사한 실험을 랫트(rat)에서 수행하여, 음식을 공급받기 위해 레버를 누르는 행동이 절반 이하로 줄어드는 것을 관찰하였다(Miller, 1957). 이후 위에서 오는 신호를 연구하기 위해 생리학자들은 위에서 장으로 넘어가는 부위인 유문(pylorus)를 집게로 눌러 막은 다음에(pyloric cuff), 위에 수술적으로 삽입된 관을 통해 여러 가지 액체를 위에만 직접 넣어 주는 실험을 수행했는데, 일련의 실험을 통해 식욕이 억제되는 정도는 넣어 준 액체의 삼투압이나 영양분 농도와는 무관하다는 것, 대신 위에 넣어 준 액체의 부피, 즉 위가 팽창된 정도와 상관관계가 있다는 것이 밝혀졌다(Powley and Phillips, 2004). 이들 실험 결과는 일관성 있게 위장 팽창, 또는 위에서의 물리적 감각(mechanosensation)이 식욕 억제에 중요한 역할을 한다는 것을 알려 준

다. 이 발견은 2015년 미국 FDA의 승인을 받은 위풍선술(gastric balloon therapy)의 임상적 근거가 되는데, 위풍선술은 고도비만 환자를 치료하는 비침습적 방법으로 개발된 것으로, 환자가 캡슐 형태의 풍선을 섭취하면 위에 들어간 풍선이 부풀어 식욕을 떨어뜨리거나 조금만 식사를 해도 금방 포만감이 느껴지게 하는 방법으로 식욕을 줄인다.

장에서 오는 신호 역시 식욕을 줄이는 것으로 알려져 있다. 위에서 오는 식욕 억제 신호가 물리적 감각 신호에 주로 기인하는 것인 반면에, 장에서 오는 신호는 주로 영양분이나 오스물 농도 등에 대한 화학적 감각(chemosensation)에 기반한 것으로 알려져 있다. 예를 들어, 랫트의 십이지장에 삽관을 하여 지방 또는 식염수를 직접 넣어 준 실험에서, 식염수를 넣은 경우에는 랫트의 식사량이 줄지 않았지만, 지방 용액을 넣어 주었을 때에는 곧 식사량이 0으로 줄어드는 것이 보고된 바 있다(Greenberg et al., 1990). 이후 Gerry Smith, Terry Powley

등의 학자들이 이와 관련된 다수의 근거를 수집하여, 위에서 발생하는 포만감은 부피에 기인하고, 장에서 발생하는 포만감은 영양분에 기인한다고 주장하였다(Powley and Phillips, 2004).

이와 같이 소화관에서 발생하는 다양한 감각 신호들 중, 물리적 감각 신호는 음식물의 성분에 관계없이 섭취한 음식물의 양과 섭취 속도에 대한 정보를 뇌에 제공해 줄 것으로 생각된다. 그렇다면 소화관 각 부위에서의 물리적 감각 신호는 어느 경로를 통해 뇌로 전달되는가? 뇌 안에서 소화관의 물리적 감각에 반응하는 뉴런의 정확한 정체는 무엇인가? 그리고 뇌 안에서 어떠한 메커니즘으로 신호가 처리되어 식욕이 억제되는가? 섭취 시 소화관에서 물리적 감각이 발생되어 포만감을 느끼는 것은 우리가 매일같이 경험할 정도로 기본적인 생리학적 현상이고, 이러한 “물리적 포만감” 현상을 이용한 위풍선술 등의 치료법이 임상에서 환자들에게 사용되고 있음에도 불구하고, 이 현상에 대한



[그림 3] 소화관에서의 물리적 감각 정보가 뇌로 전달되는 장뇌축 신경회로(gut-brain signaling pathways)

우리의 과학적 이해는 2020년인 지금도 여전히 미진하다.

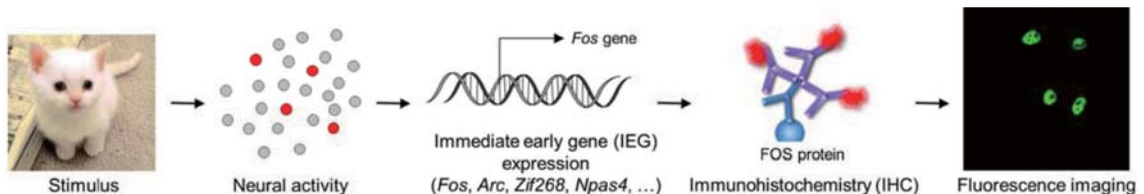
그렇다면 이들 질문에 답하기 위해 어디에서부터 연구를 시작해야 할까? 소화관을 구성하는 입, 인두, 식도, 위, 장의 벽은 말초신경인 뇌신경(cranial nerve) 5, 7, 9, 10번(각각 삼차신경(trigeminal nerve), 안면신경(facial nerve), 설인신경(glossopharyngeal nerve), 미주신경(vagus nerve)으로 부름)과 척수신경(spinal nerve)의 신경말단들로 촘촘하게 덮여 있다(그림 3). 이들 신경을 통해 소화관에서의 감각 신호는 1차적으로 후뇌부(hindbrain) 뇌간(brainstem)에 있는 고립로핵(nucleus of the solitary tract, NTS)으로 전달되는데, 소화관 각 부위에서의 신호가 NTS의 서로 다른 하위 지역으로 나뉘어 위상학적 배열(topology)이 보존된 채로 전달된다고 하여 “viscerotopic labelled-line manner”로 소화관에서의 감각 신호가 NTS로 전달된다고 한다(Saper, 2002). 한편 구강에서 오는 신호는 특히 삼차신경핵(trigeminal nucleus)으로도 전달된다. NTS와 trigeminal nucleus의 뉴런들은 뇌의 다양한 지역으로 투사(project)하지만, 특히 부완핵(parabrachial nucleus, PB)으로 강하게 투사한다. PB는 후뇌부 뇌교(pons)에 있는 매우 조그마한 뇌 부위로, PB의 뉴런들은 섭식 행동의 조절 및 배고픔과 목마름 상태 유도

에 중요한 역할을 하는 수많은 다른 뇌 부위로 널리 축삭(axon)을 뻗는다. 이러한 신경회로 구조 덕분에 PB는 물리적 포만감의 유도과 식욕 조절에 핵심적인 역할을 할 수 있는 최적의 위치에 있다. 그러나 PB는 십수 가지가 넘는 하위 영역들로 나눌 수 있고, 식욕 조절 외에도 미각, 통각, 온도 감각의 전달과 호흡, 염분 조절 등 수많은 기능을 하는 다양한 뉴런 타입으로 구성되어 있는 등 그 해부학적, 기능적 복잡성 때문에 연구하기가 쉽지 않다(Palmiter, 2018). 따라서 본 연구진은 먼저 PB안의 여러 뉴런 타입 중 다음의 조건을 만족하는 PB뉴런들의 유전적 마커(genetic marker)를 찾고자 하였다.

- (1) 이 뉴런들은 동물이 먹거나 마실 때 활성화되어야 하고,
- (2) 소화관에서의 물리적 자극에도 반응해야 하며,
- (3) 그 결과로 이 뉴런들이 활성화되면 식욕 억제 신호를 발생시켜야 한다.

3. 소화관에서의 물리적 감각 신호에 반응하는 뉴런의 발견

이러한 뉴런을 찾기 위해 본 연구진은 FOS 면역염색화학법(immunohistochemistry)을 이용



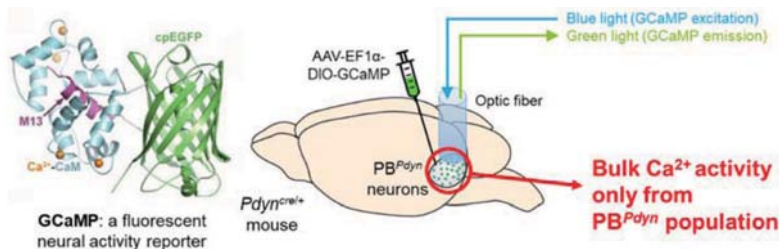
[그림 4] FOS 면역염색화학법 실험의 개요

하였다(그림 4). FOS는 뉴런이 활성화되면 발현되는 신경활성마커(neural activity marker) 단백질의 하나이기 때문에, 동물에 특정한 자극을 주면 관련 정보를 처리하는 뉴런들이 활성화되고 FOS단백질을 발현하게 된다. 자극을 가한 지 약 2시간이 지나 FOS단백질의 발현량이 최대치에 달했을 때 뇌를 취해 얇은 박편으로 자르고, 이를 형광 표지된 항체로 표지한 후 형광 현미경으로 관찰하면 어느 뉴런들이 활성화되었는지 알아낼 수 있다. 본 연구진은 이틀간 물을 굶은 쥐들에게 물을 주는 방법으로 음수 시 활성화되는 뉴런들이 활성화되도록 하였고, 이 쥐들의 뇌에서 특히 PB지역의 FOS발현 패턴을 조사하였다. 그 결과 재미있게도 PB안에서도 배외측(dorsolateral) 하위핵에 FOS발현 뉴런들이 모여 있음을 발견할 수 있었다. 이에 따라 미국의 Allen Brain Institute에서 운영하는 *in situ* hybridization 데이터베이스에서 배외측 핵에 특이적으로 발현되는 유전자를 조사해 보니, 신경펩타이드인 prodynorphin의 mRNA가 집중적으로 발현되는 것을 알 수 있었다. 이 결과를 바탕으로, 본 연구진은 PB에서 prodynorphin의 유전자(*Pdyn*)를 발현하는 뉴런 (PB^{Pdyn} 뉴런)들이 음수 신호의 전달에 중요한 기능을

할 것이라는 가설을 세웠다.

이 가설을 테스트하기 위해 본 연구진은 *Pdyn-ires-Cre knock-in* 마우스 라인을 도입하고, 이를 Ai14 tdTomato 리포터 마우스와 교배하였다. 이는 Cre-loxP 유전자 재조합 시스템 기술을 이용해 *Pdyn*유전자를 발현하는 뉴런들에만 선택적으로 tdTomato 형광단백질을 발현시키는 것으로, 추후 형광현미경으로 관찰하여 수많은 PB뉴런들 중 PB^{Pdyn} 뉴런들을 확인할 수 있게 해 준다. 본 연구진은 이 리포터 마우스를 이용하여 전술한 FOS실험을 반복하여, 약 80%의 FOS뉴런들이 *Pdyn*유전자를 발현하고 있고, 반대로도 70%이상의 *Pdyn*뉴런들이 FOS 단백질을 발현하는 것을 확인하였다. 이 결과는, PB^{Pdyn} 뉴런들 중 대부분이 물을 마실 때 활성화되는 뉴런들과 겹친다는 뜻으로, PB^{Pdyn} 뉴런들의 활성이 섭식을 부호화(encode)할 가능성이 있음을 알려 준다.

다음으로 본 연구진은 광섬유 광도측정법(fiber photometry)을 이용해 PB^{Pdyn} 뉴런들의 실시간 활성 패턴을 측정하였다(그림 5). 광섬유 광도측정법은 GCaMP이라는 신경활성의 형광 리포터 단백질을 발현시킨 특정 뉴런 집단의 전체적 활성 패턴(bulk activity)을 광섬유를

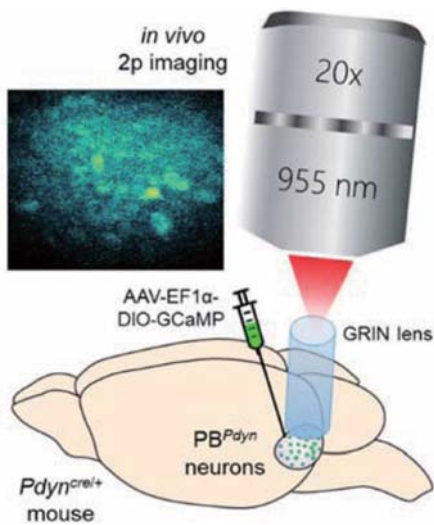


[그림 5] 광섬유 광도측정법을 이용한 신경활성 측정 실험의 개요

통해 읽어낼 수 있는 방법으로, 단일 뉴런들의 활성을 읽어내지는 못하지만 Cre-loxP 시스템 등을 이용하여 특정 뉴런 집단에만 GCaMP을 발현시키고 나면 이들 뉴런 집단에서만 선택적으로 활성을 읽어낼 수 있으며, 기술 구축과 실험이 현미경을 이용하는 방법보다 간편하여 최근 신경과학계에서 널리 사용되기 시작한 기술이다. 이 기술을 이용해 PB^{Pdyn} 뉴런들의 활성을 관찰해 보았더니, 목마른 쥐가 음수 행동을 시작하면 PB^{Pdyn} 뉴런들의 활성이 증가하고, 음수 행동을 멈추면 활성도 감소하는 것을 관찰할 수 있었다. 또한 이 뉴런들은 물뿐만 아니라 염기성의 탄산수소칼륨 수용액, 액상 분유, 고장액의 식염수, 실리콘 오일 등 다양한 액체를 쥐가 마실 때 활성화되었고, 고체 하이드로젤과 사료를 먹을 때에도 유의미하게 활성화되었다. 대체로 액체를 마실 때 반응 세기가 크고, 고체를 먹을 때에는 반응 세기가 작았는데, 이는 섭취 속도(단위 시간당 섭취량)에 기인하는 것으로, 본 연구진은 섭취 속도와 PB^{Pdyn} 뉴런들의 반응 세기 사이에 유의미한 양의 상관관계가 있음도 발견하였다. 따라서, 이 결과를 통해 PB^{Pdyn} 뉴런들은 음식물의 종류나 성분에 상관 없이 액체인든 고체인든 활성화되는데, 그 반응 세기는 섭취 속도에 비례한다는 것을 알 수 있다.

위와 같은 발견을 통해 본 연구진은 PB^{Pdyn} 뉴런들을 섭식 시 활성화시키는 입력 신호가 소화관에서의 물리적 감각 신호일 것이라고 추론하였다. 본 연구진은 직접 물리적 자극을 주어 이 가능성을 시험해 보았다. 과연 이 뉴런들은 쥐의 혀바닥을 쇠 막대로 눌렀을 때 강

하게 활성화되었다. 이 뉴런들은 또한 유연한 쇠 막대를 식도에 삽입하여 식도 벽을 늘려 주었을 때에도 강하게 활성화되었으며, 고전 실험에서와 같은 방법으로 위에 수술적으로 풍선을 넣고 부풀려 주었을 때에도 크게 활성화되었다. 따라서 PB^{Pdyn} 뉴런들은 각 소화관에서 발생한 물리적 감각 신호를 모두 수용한다는 것을 알 수 있다. 또, 위풍선을 팽창시킨 채로 유지했을 때 PB^{Pdyn} 뉴런들의 활성이 줄어드는, 적응(adaptation)반응을 관찰하였는데, 이는 PB^{Pdyn} 뉴런들이 소화관 부피의 즉각적인 변화에 반응하고, 늘어난 부피 자체를 부호화하는 것은 아님을 알려 준다. 한편, 위의 바로 아래 장기인 십이지장이나 대장을 부풀렸을 때는 반응이 전혀 없었는데, 이는 PB^{Pdyn} 뉴런들이 받는 물리적 감각 신호는 입, 식도, 위까지의 상부 소화관에만 국한된 것임을 알려 준다. 이 결과는 위에서 발생하는 포만감은 부피에 기인하고, 장에서 발생하는 포만감은 영양분에 기인한다는 기존의 주장과 잘 일치한다(Powley and Phillips, 2004). 본 연구진은 추가적인 실험에서, PB^{Pdyn} 뉴런들의 활성 정도가 용액의 맛이나 오스몰 농도, 온도에 의해 달라지지 않음을 관찰하였고, PB^{Pdyn} 뉴런들이 등 피부나 콧수염에 가해진 물리적 감각에 의해 활성화되지 않음을 확인하였다. 또한 이 뉴런들의 활성은 쥐가 갈증 상태에 있든 아니든 같게 나타났다. 이 결과들을 종합하면, PB^{Pdyn} 뉴런들은 고체든 액체든, 성분에 관계 없이, 그리고 동물의 생리학적 상태에 관계 없이, 동물이 섭식 행동을 할 때 활성화되고, 또한 소화관에 가해진 물리적 자극에 의해서도 활성화됨을 알 수 있다.



[그림 6] 이광자 칼슘 이미징 실험

그렇다면 PB^{Pdyn} 뉴런들은 과연 섭식 시 소화관에 가해지는 물리적 자극을 이용해 음식물의 섭취를 모니터링할까? 이 질문은 지금까지 논의한 광섬유 광도측정법 결과만으로는 답할 수 없는데, 그 이유는 광섬유 광도측정법이 개별 뉴런들의 활성 패턴을 관찰할 수 있게 해 주는 것이 아니고, PB^{Pdyn} 뉴런 집단 전체의 활성 패턴에 대한 정보만을 알려 주기 때문이다. 예를 들어 고체 사료와 물, 입과 위에 가해진 물리적 자극에 반응하는 뉴런들이 각각 1/4씩으로 구성된 뉴런 집단이 있다면 본 연구진의 관찰 결과와 일치하는 결과를 얻었을 것이고, 이 경우에는 PB^{Pdyn} 뉴런들이 소화관의 물리적 자극을 이용해 섭식 행동을 모니터링한다고 주장할 수 없다. 이를 해결하기 위해 본 연구진은 이광자 현미경(two-photon microscopy)을 이용해 개별 PB^{Pdyn} 뉴런들에 대한 뇌심부 칼슘 이미징(deep-brain single-cell calcium imaging)

실험을 수행하였다(그림 6). 여기에서 뉴런들의 활성 패턴에 대한 수많은 정보를 얻었으나, 이곳에 핵심적 결과만을 기술하자면, 본 연구진은 대부분의 개별 PB^{Pdyn} 뉴런들이 상부 소화관 각 부위에서 발생하는 물리적 감각 신호에 모두 반응한다는 것, 즉 개별 PB^{Pdyn} 뉴런들이 상부 소화관 여러 부위에 걸쳐 통합된 물리적 감각 신호를 부호화한다는 것을 발견하였다. 또한 대부분의 개별 PB^{Pdyn} 뉴런들이 섭식 시나 소화관에 직접 가해진 물리적 자극에 모두 활성화되었기 때문에, 이 결과는 PB^{Pdyn} 뉴런들이 상부 소화관에서 발생하는 물리적 감각 신호를 통해 섭식을 모니터링한다는 것을 강력히 뒷받침해 준다.

소화관에서 발생하는 물리적 감각 신호들은 어떠한 경로를 통해 PB^{Pdyn} 뉴런들에 도달하게 될까? 본 연구진은 이를 연구하기 위한 첫 단계로 현재 신경과학계에서 역행성 추적자로 널리 쓰이는 엔지니어링된 광견병 바이러스 벡터(rabies virus vector)를 이용하였다. 이를 이용해 뇌 전역에서 PB^{Pdyn} 뉴런들로 직접 입력을 주는(즉, 축삭을 뺀어 직접 PB^{Pdyn} 뉴런들에 시냅스를 맺는) 뉴런들이 존재함을 관찰하였는데, 특히 뇌신경과 척수신경을 통해 소화관에서의 신호를 받아들이는 후뇌부 NTS와 trigeminal nucleus의 뉴런들이 PB^{Pdyn} 뉴런들로 직접 입력을 주는 것도 확인할 수 있었다. PB^{Pdyn} 뉴런들로 입력을 주는 NTS와 trigeminal nucleus의 뉴런들에 대해 다시 한번 입력 뉴런 매핑 실험을 수행하여, 본 연구진은 각 뇌신경의 신경절(ganglion)까지도 해부학적 연결성이 존재함을 확인하였다. 이러한 해부학적 연결성이 실제로

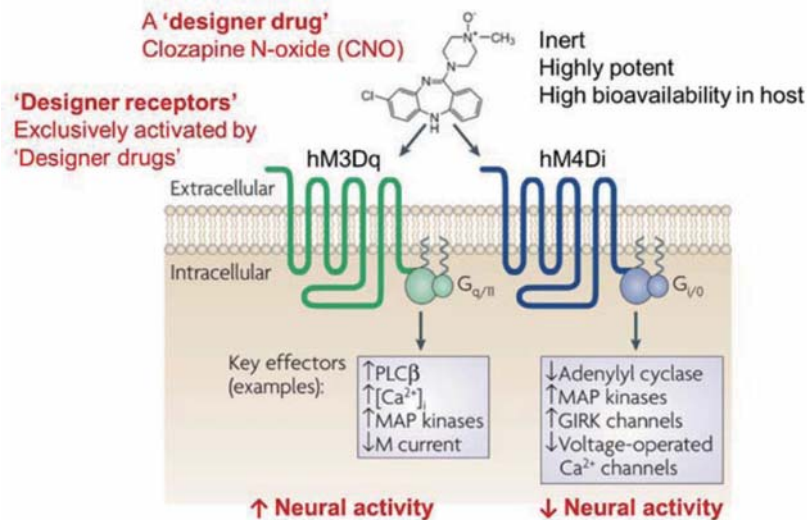
기능적으로도 중요한지를 알기 위해, 본 연구진은 위장에서의 물리적 감각을 전달할 것으로 생각되는 미주신경을 절단하였는데(vagotomy), 그 결과 위장에 물리적 자극을 주었을 때 PB^{Pdyn} 뉴런들이 보이던 반응이 완전히 사라지는 것을 볼 수 있었다. 반대로 척수신경을 절단하였을 때에는(spinal transection) 위 팽창에 대한 반응이 그대로 남아, 위에서의 물리적 감각 정보는 미주신경을 통해 PB^{Pdyn} 뉴런들까지 전달된다고 결론내릴 수 있었다.

4. 소화관에서의 물리적 감각 신호에 반응하는 PB^{Pdyn} 뉴런의 기능

그렇다면 PB^{Pdyn} 뉴런들이 섭식 시 소화관에서의 물리적 감각에 의해 활성화되면 어떤 기능을 할까? 이 질문에 답하기 위해 본 연구진은 화학유전학적(chemogenetic) 도구와 광유전학적

(optogenetic) 도구들을 사용하여 PB^{Pdyn} 뉴런들을 활성화시키거나 억제하였다(그림 7).

화학유전학적 도구로 대표적으로 가장 널리 쓰이는 것으로는 hM3Dq와 hM4Di 수용체들이 있는데, 이들은 각각 사람의 머스카린성 아세틸콜린 수용체의 M3와 M4아형을 엔지니어링하여 clozapine-N-oxide(CNO)라는 “designer drug”에만 활성화될 수 있는 “designer receptor”를 개발한 것이다. hM3Dq와 hM4Di는 각각 Gq, Gi 단백질들과 연결되어 있어, 이들을 특정 뉴런 집단에 발현시킨 후, CNO를 쥐에 복강 주사하면 특정 뉴런들을 각각 활성화 또는 억제시킬 수 있다. 본 연구진은 hM3Dq를 이용해 PB^{Pdyn} 뉴런들을 자극한 결과, 쥐들의 식사량이 약 20% 수준으로 크게 줄어들었고, 음수량도 약 20% 수준으로 대폭 감소하는 것을 볼 수 있었다. 따라서, PB^{Pdyn} 뉴런들이 활성화되면 식욕 억제 신호를 발생시킨다는 것을 알 수 있다.



[그림 7] 화학유전학적 도구의 개요도

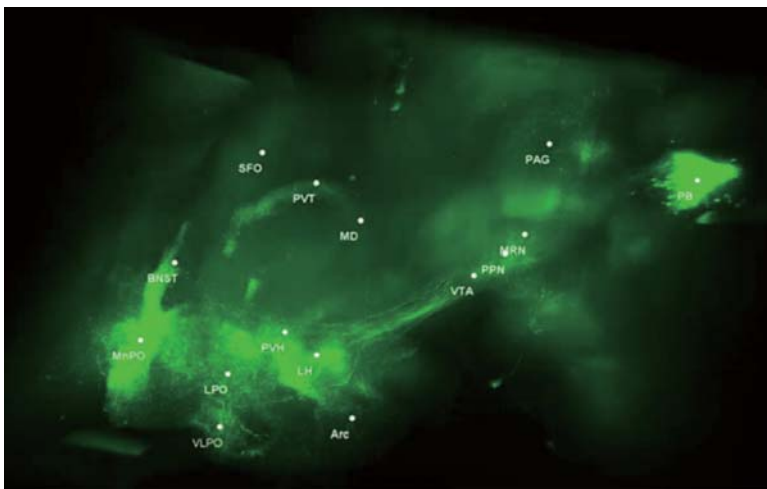
식욕의 억제는 다양한 방식으로 일어날 수 있다. PB^{dyn} 뉴런들이 발생시키는 식욕 억제 신호는 구체적으로 어떠한 성질의 것일까?

이를 알기 위해 본 연구진은 섭식 행동 패턴을 “bout”에 대해 분석하였는데, bout이란 시간적으로 연속된 먹거나 마시는 행동의 덩어리를 말한다. 이를테면, 쥐가 연속해서 물병을 핥다가 마시기를 멈춘다면, 그 동안의 핥는 행동의 덩어리를 하나의 bout이라고 정의한다.

본 연구진은 먹거나 마시는 상황에서 PB^{dyn} 뉴런들을 화학유전자학 또는 광유전자학적 도구들을 이용해 자극했을 때 bout의 길이는 변하지 않지만, bout의 수는 줄어든다는 것을 발견하였다. 비유적으로 말하자면 식사하는 시간이 줄지 않고, 식사 횟수가 줄어드는 셈이다. 이것은 PB^{dyn} 뉴런들이 활성화되면 이미 진행되고 있는 섭식 행동이 중단되는 것이 아니라, 섭식 행동의 개시가 억제된다는 것을 의미한다. 인위적으로 PB^{dyn} 뉴런들을 자극하는 대신, 위장을

팽창시켰을 때에도 이와 유사하게 bout 길이 대신 수가 줄기 때문에, PB^{dyn} 뉴런들의 활성화로 나타나는 효과는 실제 위장 팽창 시 나타나는 효과를 모사한다고 할 수 있다. 또한 PB^{dyn} 뉴런들을 활성화시키는 것은 부정적인 감정가(negative emotional valence)를 갖고 있었다.

위장의 팽만감은 일반적으로 불편함 내지는 불쾌한 감정을 일으키는데, 이는 역시 PB^{dyn} 뉴런들의 활성화가 위장의 팽만을 모사하는 자극이라는 근거가 된다. 마지막으로, PB^{dyn} 뉴런들의 활성화는 10분 이상 지속되는 섭식 억제 신호를 만들어내었다. 이 뉴런들의 자극이 멈춘 후에도, 목마른 쥐가 한참 동안 물을 마시지 않는 것을 볼 수 있었다. 이들 결과를 종합하면, PB^{dyn} 뉴런들은 활성화되면 10분 이상 지속되고, 불쾌한 감정을 일으키며, 식욕을 억제시키는 신호를 만들어내어 섭식 행동을 억제하는데, 특히 섭식 행동의 개별 bout의 횟수를 줄이는 방식으로 섭식을 억제한다는 결론을 내릴



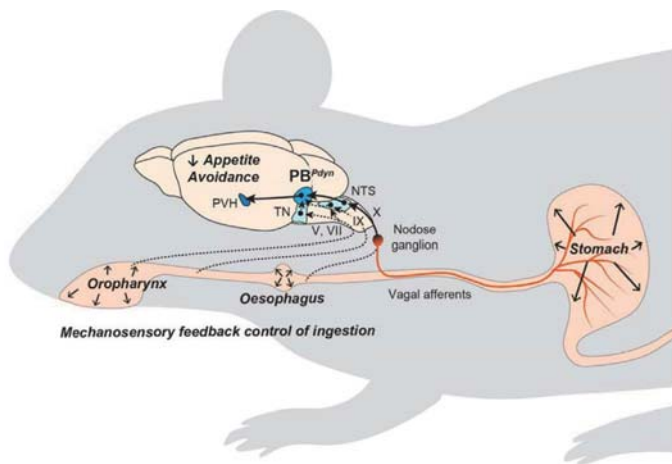
[그림 8] 후뇌 PB^{dyn} 뉴런들의 뇌 전체로의 투사 패턴. 조직 투명화 기술을 이용해 투명한 2 mm 두께의 마우스 뇌 조직을 보여줌

수 있다.

반면 hM4Di로 PB^{Pdyn} 뉴런들을 억제시켰을 때에는 식사 및 음수량이 늘어나는 과식, 과음 행동이 관찰되었다. 구체적으로, 밥을 굵은 쥐가 밥을 먹을 때 PB^{Pdyn} 뉴런들을 억제해 주면 대조군에 비해 더욱 많은 양의 밥을 먹었고, 물을 굵긴 쥐에서도 PB^{Pdyn} 뉴런들을 억제해 주면 대조군에 비해 물 섭취량이 더욱 증가하는 것을 볼 수 있었고, 염분이 결핍되게 만든 쥐에서도 PB^{Pdyn} 뉴런들을 억제해 주었을 때 대조군에 비해 소금물의 섭취량이 더 증가하는 추세를 볼 수 있었다. 반면 PB^{Pdyn} 뉴런들을 억제한다고 해서 물을 굵기지 않은 쥐가 갑자기 물을 마신다거나 하는 행동은 관찰되지 않았기 때문에, PB^{Pdyn} 뉴런들의 억제가 식욕을 자극하는 것은 아님을 알 수 있었다. 따라서, 이 결과에 대한 가장 합리적인 해석은, 이미 쥐가 무언가를 먹거나 마시고 있는 상황에서 섭식 중에 소화관에서 발생하는 신호들을 PB^{Pdyn} 뉴런들이

받아 활성화되고 식욕을 줄이게 되는데, PB^{Pdyn} 뉴런들을 억제함으로써 이 음식의 피드백 신호(negative feedback signal)가 사라져 쥐가 과량의 섭식 행동을 보이게 된다는 것이다. 이와 비슷하게 그 자체로 섭식을 증가시키지는 못하지만 섭식 시 과량을 섭취하게 만드는 효과는,장에서 영양분을 감지하여 내보내는 여러 호르몬에 의해 매개되는 음식의 피드백 신호를 억제했을 때에도 보고된 바 있다. 따라서, 이 결과는 PB^{Pdyn} 뉴런들이 식사량에 대해 음식의 피드백 신호를 전달해준다는 것을 알려 준다.

본 연구진의 결과를 종합하면, PB^{Pdyn} 뉴런들은 동물이 음식을 먹거나 마실 때 상부 소화관에서 발생하는 물리적 감각을 받아 활성화되고, 이어 부정적이고, 지속적인 식욕 억제 신호를 발생시켜 섭식 행동의 개시를 억제한다는 결론을 내릴 수 있다. 그렇다면 PB^{Pdyn} 뉴런들은 다음으로 뇌의 어디로 신호를 보내서 섭식 행동을 억제할까? 여기에 대한 답을 얻기 위한



[그림 9] 요약 모델. PB^{Pdyn} 뉴런들은 동물이 음식을 먹거나 마실 때 상부 소화관에서 발생하는 물리적 감각을 받아 활성화되고, 이어 부정적이고, 지속적인 식욕 억제 신호를 발생시켜 섭식 행동의 개시를 억제한다

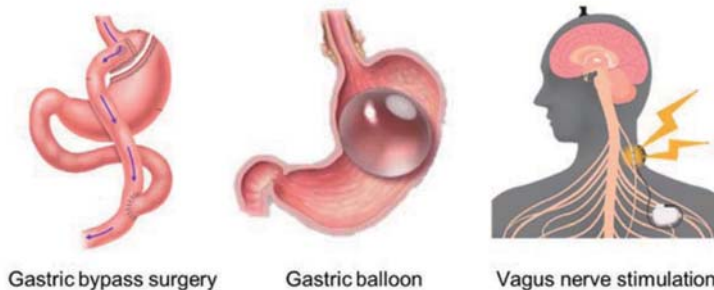
첫 걸음으로, 본 연구진은 PB^{Pdyn} 뉴런들에 형광 단백질인 eYFP를 발현시킨 뇌를 화학적 조직 투명화 기술을 이용하여 투명한 후, 라이트시트 현미경(light-sheet microscopy)를 이용해 고속으로 전체 부피를 이미징하였다(그림 8). 본 연구진은 여기에서 밝혀낸 PB^{Pdyn} 뉴런들의 투사 패턴을 바탕으로 전뇌 지역으로의 몇몇 회로의 기능을 조사해 보았고, 이들 중 특히 시상하부 실방핵(paraventricular hypothalamus)으로 가는 회로가 식욕 억제에 중요한 역할을 한다는 근거를 얻었다. 본 연구진의 발견 내용을 요약한 그림은 아래와 같다(그림 9).

5. 향후 연구 방향

여느 중요한 과학적 발견과 같이, 본 연구는 자연 현상에 대한 질문에 부분적인 답변을 제공하면서 동시에 아직 해결되지 못한 재미있는 질문들을 남긴다. PB^{Pdyn} 뉴런들에서 신호를 받아 섭식 행동을 조절하는 하위 회로는 어디일까? 배고픔, 목마름 등 섭식 행동을 유발하는 상태 정보는 물리적 팽만감 등 섭식 행동을 억제하는 상태 정보와 어느 뇌 지역에서

어떠한 메커니즘으로 통합되어 최종적으로 먹을 것인지, 말 것인지를 결정할까? 물리적 포만감의 신경회로를 이용해 비만이나 거식증 등을 치료하는 방법을 개발할 수 있을까? PB 외에도 NTS, trigeminal nucleus, 미주신경 등에서 소화관의 물리적 감각 신호를 전달하는 뉴런의 정체는 무엇일까? 영양분과 오스몰 농도 등을 감지하는 것으로 알려진 장에서 발생하는 화학적 신호들은 물리적 신호와 어떤 상호작용을 하고 어떻게 통합될까? 위에서 느껴지는 팽만감이 식욕을 억제하는 것은 직관적으로 이해하기 쉽지만, 입에서 오는 물리적 감각은 정확히 어떤 역할을 할까? 본 연구진은 이러한 질문들에 대한 해답을 찾기 위한 연구에 매진하고 있다. 또한 도입부에서 언급한 바와 같이, 정확히 정의된 소화관에서의 물리적 감각 신호가 뇌로 입력되고 처리되는 메커니즘을 밝힘으로써, 섭식 행동이라는 매우 진화적으로 잘 보존되어 있고 생존에 필수적인 기본적 생리학적 행동이 어떻게 조절되는지에 대한 완전한 과학적 설명을 얻을 수 있을 것으로 전망한다.

임상적 관점에서, 본 연구는 비만과 당뇨병 등의 대사 질환 치료를 위해 현재 널리 사용되고



[그림 10] 현재 임상적으로 사용되는 물리적 포만감을 이용한 비만 치료법의 예

있는 시술들의 신경학적 기전을 밝혀줄 수 있다(그림 10). 앞서 소개한 위풍선술이나 위우회술(gastric bypass surgery)은 대표적으로 위장이 팽창할 때 발생하는 포만감을 이용하여 식욕을 감소시키는 시술이다. 위우회술의 경우 위의 대부분을 절제한 후 남은 부분이, 조그마한 식사에도 팽창하게 되어 물리적 포만감을 크게 일으킨다는 사실에 기반한다. 미주신경 자극술의 경우 미주신경이 활성화되었을 때 식욕이 떨어지는 현상에 기반한 것이지만, 그 메커니즘을 이해하지 못한 채로 임상에 사용되고 있다. 한편, 물리적 포만감에 관련되어 식욕을 직접 조절할 수 있는 특정 뉴런들을 동정 한 후에, 이들 뉴런의 유전자 발현 패턴을 단일세포 RNA 시퀀싱 등의 기법으로 분석하면, 식욕을 조절할 수 있는 약물 개발의 기반이 되는 새로운 분자 표적을 찾을 수 있을 것이다. 나아가 이러한 표적을 기반으로 개발된 약물은 세계적으로 20억 명이 넘는 비만 환자들의 삶을 크게 개선할 수 있는 잠재적 가능성이 있을 것이다.

참고문헌

- Bellows, R.T. (1938). Time factors in water drinking in dogs. *Am. J. Physiol. -Leg. Content* 125, 87–97.
- Greenberg, D., Smith, G.P., and Gibbs, J. (1990). Intraduodenal infusions of fats elicit satiety in sham-feeding rats. *Am. J. Physiol. -Regul. Integr. Comp. Physiol.* 259, R110–R118.
- Kim, D.-Y., Heo, G., Kim, M., Kim, H., Jin, J.A., Kim, H.-K., Jung, S., An, M., Ahn, B.H., Park, J.H., et al. (2020). A neural circuit mechanism for mechanosensory feedback control of ingestion. *Nature* 580, 376–380.
- Miller, N.E. (1957). Experiments on Motivation. *Science* 126, 1271–1278.
- Palmiter, R.D. (2018). The Parabrachial Nucleus: CGRP Neurons Function as a General Alarm. *Trends Neurosci.* 41, 280–293.
- Powley, T.L., and Phillips, R.J. (2004). Gastric satiation is volumetric, intestinal satiation is nutritive. *Physiol. Behav.* 82, 69–74.
- Saper, C.B. (2002). The central autonomic nervous system: conscious visceral perception and autonomic pattern generation. *Annu. Rev. Neurosci.* 25, 433–469.
- Towbin, E.J. (1949). Gastric distention as a factor in the satiation of thirst in esophagostomized dogs. *Am. J. Physiol. -Leg. Content* 159, 533–541.
- Zimmerman, C.A., Lin, Y.-C., Leib, D.E., Guo, L., Huey, E.L., Daly, G.E., Chen, Y., and Knight, Z.A. (2016). Thirst neurons anticipate the homeostatic consequences of eating and drinking. *Nature* 537, 680–684.