

뇌 영상 및 뇌 연결성 분야 발전 동향

최 홍 윤

천안시 서북구보건소 공중보건 의사

E-mail: chy1000@snu.ac.kr

요약문

인간의 뇌를 이해하는 것은 인류 최대의 숙제 가운데 하나로 여겨진다. 최근에는 뇌를 신경세포간의 복잡한 연결집합체로서 이해하고, 나아가 전체 뇌 연결 지도를 그려내어 뇌의 비밀을 풀어가는 것을 큰 목표로 하는 연구들이 활발히 이루어지고 있다. 본 글에서는 사람의 뇌 영상을 바탕으로 하는 뇌 연결성 연구부터 동물의 뇌를 활용한 세포 수준, 시냅스 수준의 연결성 연구까지 최근의 전반적인 연구 동향을 간략히 소개하고자 한다. 또한, 최근의 동향을 바탕으로 뇌 영상 및 연결성 연구의 응용 분야와 향후 발전방향을 논해보고자 한다.

Key Words: 뇌 연결성, 뇌 영상, 네트워크, 커넥텀, 뇌질환, 영상바이오마커, 시냅스

목 차

1. 서론
2. 본론
 - 2.1 인간 뇌 영상 기반 뇌 연결성 분석과 네트워크 이론
 - 2.2 전임상 수준에서의 뇌 연결성 및 뇌 영상 연구
 - 2.3 뇌 연결성의 응용 및 향후 연구 방향
3. 결론
4. 참고문헌

1. 서론

인간의 뇌에 대해 밝혀내는 것은 인류 최대의 과제 중 하나로 여겨지고 있다. 이는 뇌에 관한 연구가 단순히 생물학적인 원리를 찾아내는 것에 그치지 않고, 인간의 마음과 존재를 규정할

수 있는 문제로 다루어 질 수 있기 때문이다. 뇌와 인간 존재의 문제에 관한 한가지 예로서, 유전적으로 대응되는 일란성 쌍둥이를 생물학적으로 어떤 것이 다른 사람으로 규정할 수 있도록 하는가에 대한 문제를 떠올려 볼 수 있다. 그들은 서로 다른 자아를 가지는데, 이를 규정할 수 있는 것 가운데 하나는 각자의 사고를 가지고 구분되는 행동을 하는데 있다. 이러한 차이는 결국 뇌가, 그리고 뇌 활동이 '나'를 생물학적으로 규정하는 데 있어 중심적 역할을 한다는 의미이다 (Sebastian Seung의 'I am my connectome' (1)). 근본적으로 인간의 마음을 규정할 수 있는 이러한 뇌는 매우 복잡한 구조를 이루고 있는데, 그 핵심은 천억 개가 넘는 신경세포들간의 수백조 개의 시냅스를 통한 연결이다. 때문에, 최근 뇌 연구는 뇌의 영역들이 서로 어떻게 연결되는가에 초점을 맞추고 있다. 이러한 흐름을 바탕으로 뇌 연결성 분석을 위해 다양한 기술들과 다학제적 방법들이 동원되어 뇌의 비밀을 풀어가고 있다. 나아가, 임상적으로는 하나씩 풀어가는 뇌의 비밀을 응용하여 뇌질환의 원인 규명과 치료를 기대하고 있다. 대표적으로, 2009년 미국 NIH기반으로 5년간 진행된 Human Connectome Project는 인간의 MRI, MEG 및 EEG를 바탕으로 뇌 연결성 분석을 위한 데이터베이스를 구축하여 뇌질환 연구와 접목시키고자 하고 있다 (2).

이러한 뇌 연결성을 구축하고 분석하는데 있어서 뇌 영상의 역할이 매우 중요하다. 뇌는 생리학적으로 매우 동적인 기관이기 때문에, 기능적으로 활동하는 뇌를 분석하는 것이 반드시 필요한데, 이는 부검된 뇌 해부를 통해서만 알 수 없다. 이러한 점에서 살아있는 인간 뇌를 연구하기 위해서 비침습적인 뇌영상을 활용하는 것은 필수적이다. 그러나, 인간의 뇌 연결을 모두 정복하기에는 신경세포의 연결은 천문학적인 규모일 뿐만 아니라, 연구 방법에도 제약이 많기 때문에, 동물의 뇌를 활용한 뇌연결성 연구도 활발히 이루어지고 있다. 실험동물의 활용은 뇌 연결성 연구에 있어서 보다 침습적인 연구나 유전자 조작을 활용한 연구 등이 가능하고, 현미경적 수준의 영상 기법을 활용해 보다 작은 수준에서의 연결성 분석이 가능하다. 이러한 점을 바탕으로 인간 뇌영상 기반의 뇌 연결성 연구보다 훨씬 작은 세포 내지는 시냅스 수준의 연결성에서부터 출발하여 전체 뇌를 해석해나가는 방향으로 연구가 진행되고 있으며, 꼬마선충(C.elegans)의 신경계에서 설치류의 뇌까지 활용되어 뇌 연결성 연구에 응용되고 있다. 본 글에서는 뇌영상을 활용한 뇌 연결성 연구 발전 동향을 인간의 뇌 연구부터 전임상적 수준의 실험 연구까지 간략히 살펴보고, 향후의 발전방향과 미래에 대해 논해보고자 한다.

2. 본론

2.1 인간 뇌 영상 기반 뇌 연결성 분석과 네트워크 이론

뇌는 신경세포들의 복잡한 연결을 기반으로 하고 있다. 아주 작은 기본 규모인 신경세포의 시냅스 수준에서 세포들끼리 매우 복잡하게 연결이 되며, 그보다 훨씬 큰 전체 뇌를 보았을 때에도 한 영역이 다른 영역과 큰 규모에서 서로 연결된 구조를 갖고 있다. 이러한 복잡한 뇌 시스템을 다루기 위해서, 최근에는 1990년대 후반부터 활발히 다른 분야에서 연구되기 시작한 네트워크 이론을 뇌 연구에 접목하기 시작하였다 (3). 이러한 네트워크 이론은 구성성분들의 연결과 관계에

주목하여 이를 큰 규모의 시스템으로 가져갔을 때의 전체적인 특성을 정의하는 한편, 서로 다른 시스템을 어떻게 규정지을 수 있을지 등의 문제를 다루고 있다. 이는 마치 Social network service 를 통해 사람들과의 관계가 어떻게 연결되는가의 문제나, 복잡한 전세계 항공노선을 바탕으로 항공운송 시스템을 다루는 문제와 유사하다. 신경계의 연결 구조는 현미경적 수준에서 볼 때나 전체 뇌 수준에서 볼 때 생명체의 종과 무관하게 small-world network구조를 이루고 있다. 이는 전체 네트워크의 구성요소들이 자유롭게 연결되어 한 요소에서 다른 요소까지의 거쳐야 할 최소한의 길이 짧아진 구조를 갖는 (Path length라고 함) random network와 매우 규칙적으로 연결되어 서로 군집하여 직접적 연결이 많은 구조 (Clustering coefficient라 함)인 regular network의 구조 중간에 위치한다 (4) (그림 1). 이렇게 구성된 small-world network를 표현할 수 있는 위상수학적 (topology) 방법들이 존재하는데, 앞서 언급된 path length나 clustering coefficient와 같은 것들이 그것이다. 이외에도 한 영역 (node)을 중심으로 다른 영역으로 가는 연결 (edge) 수를 표현하는 'degree'와 같이 node의 특성을 표현하는 지표들이나 전체 네트워크구조의 특성을 설명할 수 있는 지표들(small-worldness 등)을 활용하여 뇌 네트워크의 특성을 표현해볼 수가 있다.

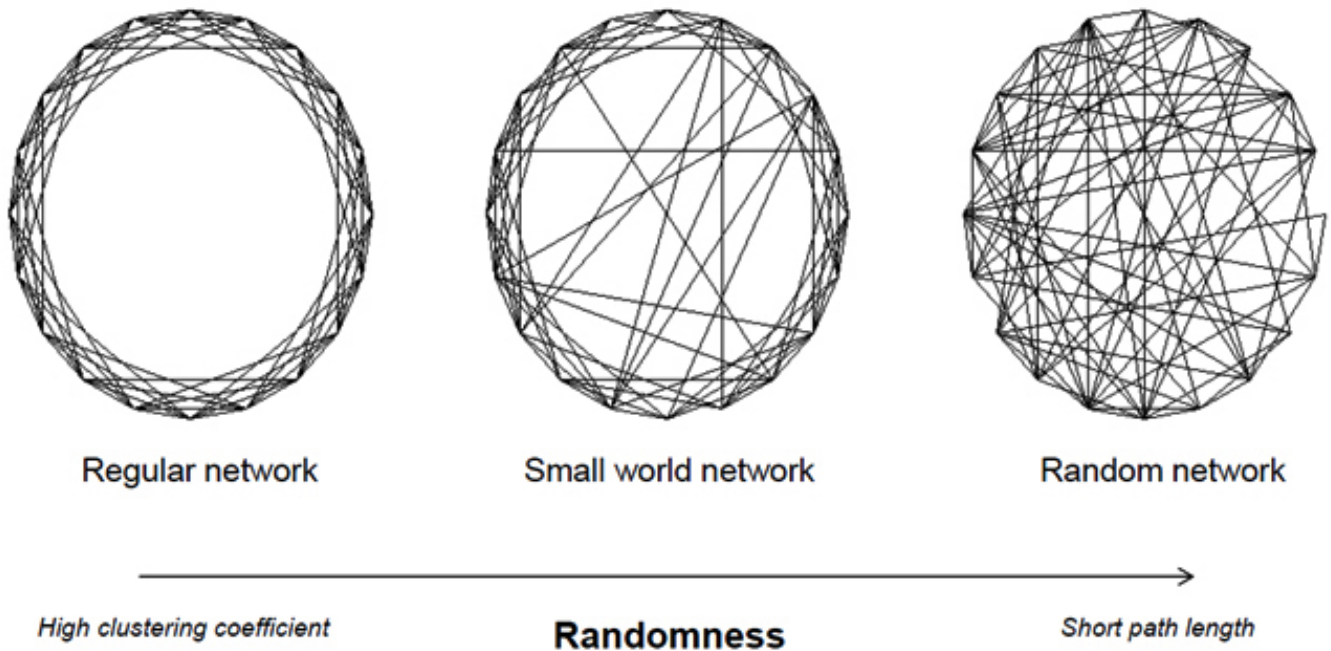


그림 1 기본적인 네트워크의 형태

뇌 네트워크를 구성하고 이를 위상수학적으로 해석하는 과정은 뇌를 작은 부분이 아닌 전체 연결을 보고 파악하기 위한 것이다. 뇌 영상을 활용하여 위와 같이 네트워크를 구성하고 해석하기 위해서는 일련의 절차가 필요하다. 뇌 영상을 바탕으로 하는 연결성 분석은 크게 뇌의 구조적인 연결성과 기능적 연결성으로 나뉘볼 수 있다. 구조적 연결성은 대표적으로 인간의 뇌를 분석하기 위해 흔히 사용하는 방법인 MRI의 기술로서 확산텐서영상 (DTI)을 들 수 있다. 이 방법은 물 분자의 확산이 신경다발에 의해 방향성을 가지는 점을 활용하여 전체 뇌에서의 신경다발 연결이 어떠한

구조를 가지는지 파악할 수 있도록 한다. 즉, DTI를 활용하면, 신경다발들의 전체적인 구조적 연결 정보를 알 수 있다. 한편, 기능적 연결성은 뇌의 전기생리학적 활성이 서로 다른 영역간에 어떠한 패턴을 가지고 나타나는지를 바탕으로 한다. 이를 위해 functional MRI (fMRI)나 실제 전기적 활성도를 측정하는 EEG를 활용할 수 있다. fMRI는 뇌혈류와 혈액의 산소화 정도에 따라 변화하는 blood-oxygenation level dependent (BOLD) 신호를 측정하여 간접적으로 뇌의 활성을 영상화하는 방식이다. 이러한 뇌 영상 기반의 기능적 연결성의 경우, 시간에 따라 전기생리학적 활성이 서로 다른 영역들 간에 특정한 규칙을 가지고 나타나게 되는 점을 이용한다. 서로 다른 뇌의 영역이 기능적으로 연관되어 함께 활성화되는 패턴을 통계적으로 계산하여, 영역들 사이의 밀접한 척도(edge weight)로 계산할 수 있다. 즉, 뇌 영역들을 node로, 기능적 연관성을 edge로하는 네트워크를 구성한다.

뇌 영상을 활용한 뇌 네트워크 분석의 전반적인 방법을 살펴보면 그림 2와 같다. 우선 뇌의 영역을 기능적, 또는 해부학적 구조를 바탕으로 나눈 후, 영역에 해당되는 신호를 측정한다. 또는 바로 영역간의 해부학적인 구조를 밝혀낼 수 있는 방법으로서 앞서 언급한 DTI나 조직학적인 방법 등을 활용해 구조적 연결성을 그릴 수 있다. 측정한 신호를 바탕으로 기능적 연결성은 신호전처리 후 통계적 연관성 (Pearson Correlation 등)을 바탕으로 각 영역간의 밀접한 정도를 표현할 수 있게 되며, 이를 네트워크 구조로 재구성한다. 네트워크의 특성을 나타낼 수 있는 다양한 지표들(Clustering coefficient, Path length 등)은 뇌 영상으로 측정한 뇌의 시스템적 특성을 반영할 수 있으며, 이를 바탕으로 인지기능이나 질병과 연관시켜 해석을 할 수 있다 (5). 최근에는 정신분열증이나 신경퇴행성 질환을 포함한 다양한 신경, 정신 질환에서 네트워크의 특성이 정상 네트워크와 다르다는 사실이 밝혀지고 있다.

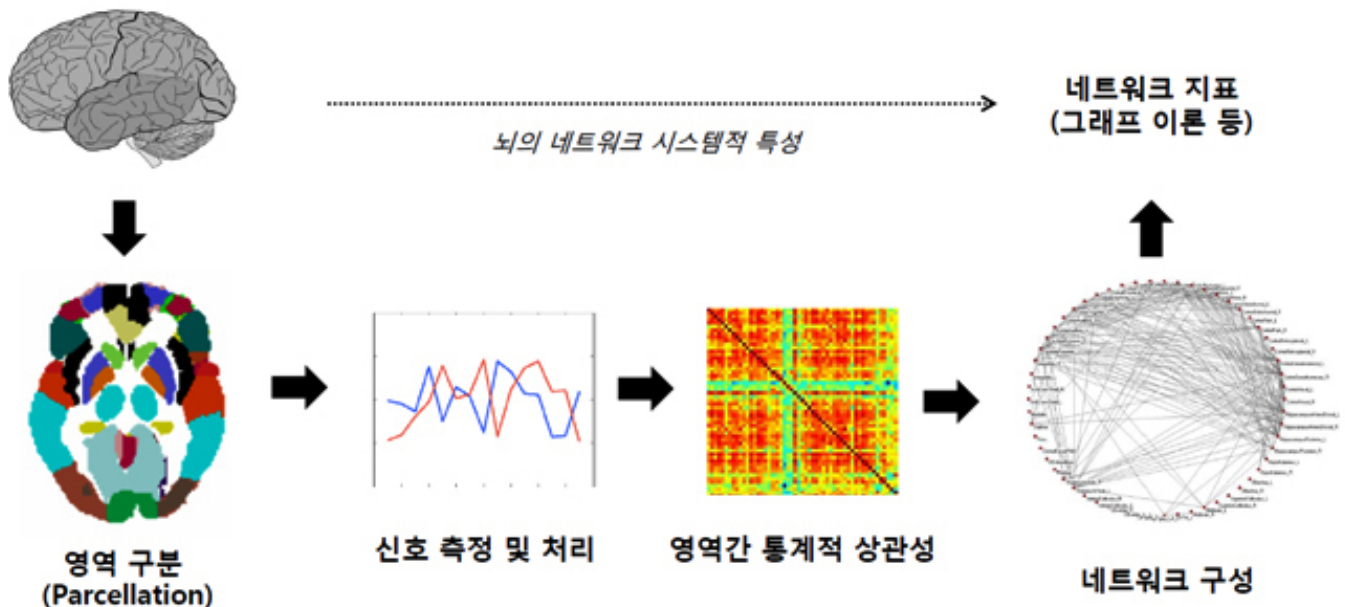


그림 2. 뇌영상을 활용한 네트워크 분석의 예

이러한 사람 뇌 영상 기반의 네트워크 분석방법은 특히 임상적으로 흔히 관찰되는 뇌 질환을 기반으로 활발하게 데이터가 축적되고 있으나, 영상 방법이나 네트워크 구성에 있어서 생물학적 기반이 확립되지 못하거나, 생리학적인 해석을 위해 필요한 가정이 많은 상태이다. DTI나 fMRI는 현재 비침습적으로 인간의 뇌를 볼 수 있는 훌륭한 수단이지만, 실제 뇌의 신경세포 수준의 활성이나 연결을 보기에는 매우 부족하다. 뇌영상의 최소단위인 voxel은 보통 1-2 mm 수준의 cube형태인데, 이는 그 속에서 수백만 개의 시냅스가 구성될 수 있는 크기이다. 더군다나 많은 연구들이 voxel보다 큰 단위에서의 영역구분을 바탕으로 네트워크를 구성하기 때문에, 실제 신경세포들의 연결을 탐구한다고 보기는 어렵다. 또한, 다양한 noise에 대한 신호처리 및 뇌의 공간좌표정규화 등 영상처리기술들은 향후 더 발전이 필요한 부분이다.

최근에는 영상 획득 방법부터 영상 처리 기술의 발전으로 인해 영상의 공간적, 시간적 해상도가 점차 올라가고 있다. 또한, 네트워크를 다루기 위한 데이터 역시 컴퓨터 성능의 발달로 점차 세분화된 뇌 영상 기술도 다룰 수 있게 되면서, 최근에는 수백 개의 parcellation이 voxel수준의 수십만 개 영역으로 확대되고 있다 (6). 네트워크의 구성을 위한 통계 기법이 다변화되며 활용되고 있고, 주로 통계적 문턱값(Threshold)을 사용하여 구성하던 네트워크 그래프도 다양한 수학적 기법을 활용, 다차원적인 구성 방법들이 소개되고 있다. 뿐만 아니라, 최근에는 PET/MR과 같은 융합영상들이 가능해지면서, 다양한 영상기술에서 얻은 정보를 종합하여 네트워크를 해석하는 연구가 활발히 이루어지고 있다 (7). 이는 뇌의 구조적인 연결과 기능적 연결이 어떻게 서로 상호작용하는지 알아내고, 그 두 가지 정보를 합쳐서 새로운 정보를 창출해 낼 수 있는지 살펴보고자 하는 연구로까지 확대되고 있다. 한편, 뇌의 신경학적 활성도나 해부학적 연결뿐만 아니라 PET과 같은 대사적 변화나 분자수준에서의 신경전달물질 변화 정보와 융합하여 뇌 네트워크를 에너지적인 관점에서 바라보거나 신경전달물질과 연관시켜 생리학적인 이해를 도모하는 연구도 진행되고 있다 (8).

2.2 전임상 수준에서의 뇌 연결성 및 뇌 영상 연구

인간의 뇌를 활용한 연구는 주로 비침습적인 영상을 활용하게 되지만, 동물 실험의 경우에는 보다 다양한 방면으로 뇌연결성 연구가 이루어 질 수 있다. 마우스 등의 동물 뇌 조직을 활용한 연구를 통해 아주 작은 현미경적 수준에서의 구조적 연결성을 탐색하기도 하고, 기능적 연결성의 경우 fMRI나 PET과 같은 비침습적 영상보다 훨씬 더 공간적, 시간적 해상도가 좋은 방법들을 개발하기도 한다. 또한 이렇게 얻은 정보를 활용해 뇌연결성 데이터를 확보하고 대규모 분석을 진행해 나가고 있다. 즉, 전임상 수준에서의 연구는 '더 작게, 더 정확하게, 더 빠르게' 뇌를 측정하고 분석하는데 초점을 맞추고 있고, 향후 더 큰 인간의 뇌를 탐구하고 이해하는데 활용하고자 하는 Bottom-up 방식을 취하고 있다. 이는 80년대 302개의 뉴런으로 구성된 꼬마선충 (C.elegans)의 신경구조전체 (Connectome)을 알게된 이후 (9), 이를 고등동물에 이어 사람 뇌까지 정복하고자 하는 흐름의 일환이다.

구조적 연결성의 경우, 가장 작은 신경 연결인 시냅스에서부터 연결을 찾아 전체 수백,

수천조의 시냅스 연결까지 나아가고자 하는 방향이 있다. 이는 현재 주로 전자현미경을 활용하여 이루어지고 있는데, 밀리미터도 채 되지 않는 뇌조직을 더 작게 잘라서 (즉, MRI에서 얻는 voxel 하나 크기도 되지 않는 부분) 시냅스 수준까지 3차원으로 재구성하는 방식이다. 최근의 마우스의 체감각 피질 가운데 아주 작은 일부를 이와 같이 잘라서 본 것이 시냅스 수준의 신피질에서의 연결을 최초로 다룬 결과물이다. 이 연구는 29-nm size로 나눈 sample을 자동화된 시스템으로 주사식전자현미경을 이용해 촬영하고, 3d로 재구성 하였다 (10). 이를 위해 자동화된 전자현미경 시스템의 개발부터 3d로 재구성하기 위한 영상처리, 데이터 처리 등의 다방면의 기술이 총동원되었다. 비록, 현재는 마우스의 뇌, 그 가운데에서도 아주 극히 일부 피질부분만을 재구성하였지만, 향후 점차 연구가 확대되어가면, 보다 큰 영역에서 시냅스수준에서의 완벽한 뇌연결성 지도를 만들 수 있을 것이 기대된다. 뿐만 아니라, 이와 같은 정밀한 수준에서의 시냅스 연결성 연구는 신경과학 분야에 있어서 진일보 할 수 있는 가능성을 열어주는데, 위의 최근 연구는 신경세포가 다른 세포와 시냅스 형성시 단순히 거리가 가까운 이웃세포에 의존하는 것이 아니라는 것을 보였고 (10), 마우스 망막에서의 다른 전자현미경적 시냅스 연결성 연구는 움직임을 어떻게 신호로 전달할 수 있는지에 대한 단서를 제공하였다 (11). 즉, 아직 뇌 영역 전체를 시냅스수준에서 재구성하는 것은 먼 미래의 일이지만, 이와 같은 뇌 연결성 연구는 작은 부분으로도 뇌의 기능을 이해하는데 있어 중요한 정보를 제공 할 수 있을 것으로 기대된다.

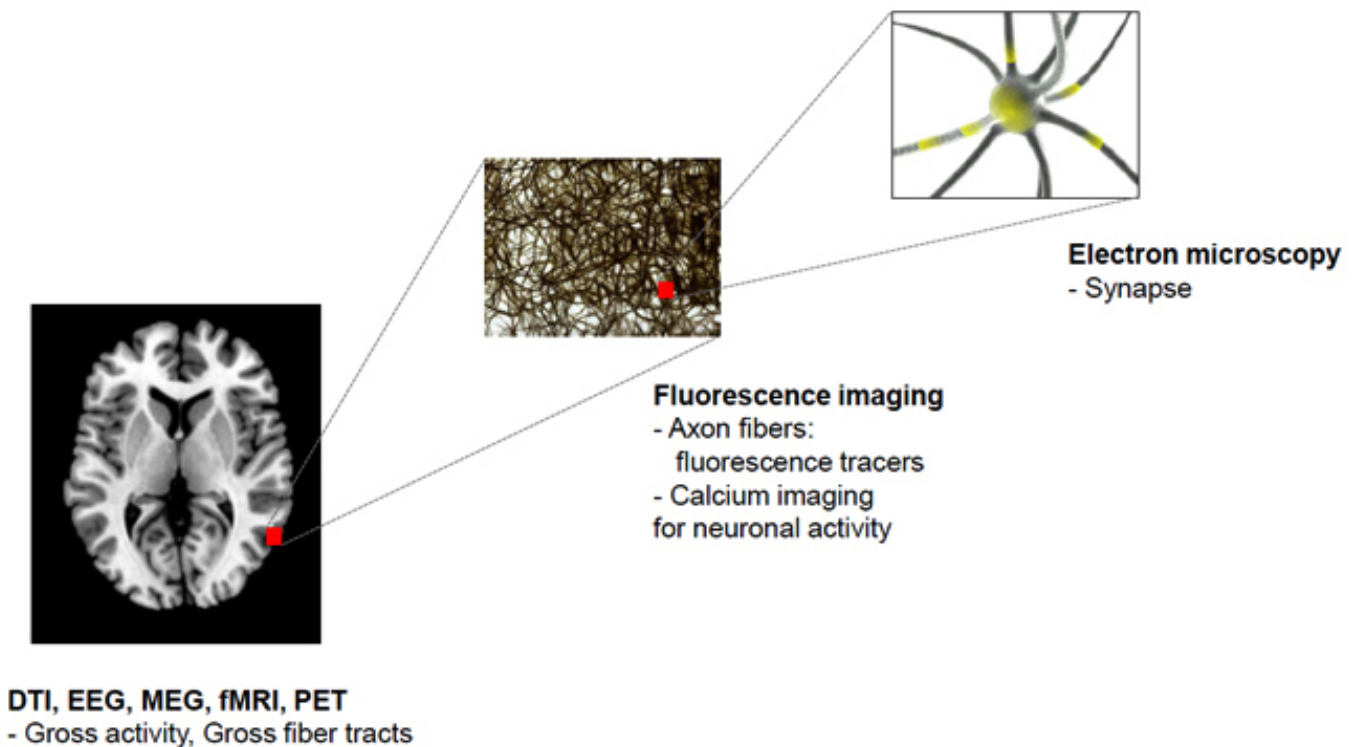


그림 3 Scale에 따른 뇌연결성 연구를 위한 영상기술

이러한 시냅스 수준에서의 구조적 뇌 연결 재구성과 인간 뇌 전체를 보고자 하는 뇌영상 기반의 방법 사이에는 큰 간극이 존재한다. 이를 메우기 위해 세포수준의 해상도로 뇌의 영역별

연결을 재구성하는 방향의 연구 역시 진행되고 있다 (그림 3). 최근, 마우스 뇌 전체를 수백 개의 영역별로 나누어 각각 영역마다 추적자 (antegrade tracer)를 주사하고 형광 현미경으로 촬영하여 (two-photon microscopy) 전체 마우스 뇌로 구성된 중간-스케일 (mesoscale) 뇌지도가 공개되었다 (Allen institute, (12)). 이러한 접근 방법은 형광을 활용하여 충분히 작은 세포수준의 해상도로 뇌 전체를 커버할 수 있다는 것이 중요하다. 기존 MRI등을 활용하여 간접적으로 보던 구조적 연결을 실제 axon의 연결 정도가 어느 정도인지 훨씬 정확하게 볼 수 있다는 점에서, 앞서 인간 뇌 연구에 활발히 이용되고 있는 네트워크 해석을 접목할 경우 고등생물의 뇌 네트워크 특성을 알아가는데 큰 역할을 할 수 있을 것이 기대된다 (13). 또한, 뇌 구조를 유지한 채 조직의 빛 투과도를 높여 형광촬영이 가능하도록 하는 조직 투명화 기술을 뇌 연구에 활용하기 시작하고 (14), 최근 3d 형광 영상 재구성을 목적으로 하는 현미경 기술이 급격하게 발달하면서 (15, 16), 이러한 mesoscale의 전체 뇌 연결 재구성 및 동물 질환 모델에서의 연구는 더욱 가속화될 것이 기대된다.

최근에는 기능적 연결성을 분석하기 위한 뇌의 활성화 정도를 측정하기 위한 형광영상 개발도 매우 활발히 이루어지고 있다. 기능적 연결성을 위한 전임상수준의 연구는 MRI나 PET을 활용하여 인간 뇌 분석과 유사한 방법으로 진행을 할 수 있으나, 구조적 뇌연결성 연구에서처럼 보다 정밀한 수준에서, 시간적 해상도가 높은 방법을 찾는 방향으로 기술 개발이 진행되고 있다. 특히 Gene-encoded calcium indicator 와 같은 유전자 도입기술을 활용한 calcium영상은 뉴런 수준에서 매우 높은 공간, 시간적 해상도를 바탕으로 전기적 활성 정도를 영상화 할 수 있고 (17), 앞서 언급한 최근의 형광측정 현미경 기술들을 활용하여 zebrafish나 C.elegans수준에서는 전체 신경계의 활성을 실시간으로 모니터링하여 기능적 연결성을 분석할 수도 있다 (18). 또한, 시간적-공간적 해상도가 높은 기능적 뇌영상 방법의 발전과 더불어 10년전부터 광범위하게 응용되어온 광유전학을 포함한 신경개입 기술(19) 및 다양한 행동 실험과 융합하는 연구들도 점차 늘어나고 있다. 즉, 기능적 영상화는 뇌와 행동, 인지 기능의 이해를 도모하는 연구들이 더욱 활발히 이루어질 것이다. 특히 신경계의 활성을 보여주는 영상기법들 (위의 calcium imaging을 포함하여 기존의 MRI, PET과 같은 신경 영상들)과 신경개입기술의 결합은 영역간 직접적인 연관성을 보고 행동과 연결시킬 수 있기에 기능적 뇌 연결성을 풀어가는 중요한 열쇠로 여겨지고 있다 (20, 21). 하지만, 보다 더 큰 인간 뇌뿐만 아니라 마우스의 뇌 수준에서도 광학적 방법만으로 전기적 활성 정도를 전체 뇌 규모에서 재구성하는 것은 아직 쉽지 않은 일이다. 근본적으로 형광영상을 활용하였을 때에는 빛의 투과성 문제로 표면에서의 측정으로 제한되기 때문이다. 향후에는 기능적 연결성을 측정하기 위한 다양한 방법들의 장점을 융합하고 개선하여 전체 뇌 수준에서의 기능적 뇌 연결성 분석에 있어 새로운 돌파구가 마련될 것이 기대된다.

2.3 뇌 연결성의 응용 및 향후 연구 방향

앞서 간략히 본 바와 같이 아주 정밀하게 세포 수준의 인간 뇌 전체의 연결성을 바라보는 것은 아직은 요원한 일이다. 하지만, 현재 밝혀진 뇌 연결성 연구는 이미 다방면에 응용이 되고 있다. 즉, 컴퓨터와 로봇 공학에서는 신경 연결을 응용하여 새로운 발견과 기술 발전을 도모할 수

있는데, 간단한 예로 Connectome이 이미 밝혀진 고마선충의 신경망을 그대로 모사한 로봇이 그것의 행동패턴과 유사하게 보인다는 흥미로운 연구가 있다 (22). 보다 직접적으로는, 뇌 연결성의 공학적 응용으로 최근 매우 급격한 발전 속도를 보이는 딥러닝을 들 수 있다. 딥러닝의 근간은 인공신경망으로, 이는 신경계의 단계적 연결을 통한 정보처리 과정을 모방하여, 데이터로부터 단순한 특성부터 복잡한 특성까지 단계적 연결 과정을 통해 데이터의 중요한 정보를 학습한다 (23). 향후 뇌 연결성을 통해 알게 되는 인간 뇌의 네트워크적 특성과 신경세포의 연결 특성은 이러한 인공신경망 발달에도 큰 영향을 미칠 것이고, 나아가 인공지능의 발전에도 큰 역할을 하리라 기대된다.

뇌 네트워크를 기반으로 뇌질환 연구도 활발히 이루어지고 있다. 특히, 대부분의 정신질환은 기존의 뇌영상 방법을 통해서도 구조적 이상을 찾기 힘들고, 기능적 뇌 영상 역시 정상과 비교하여 변화가 없거나, 그 변화가 일정치 않아 진단적 가치가 없는 경우가 대부분이다. 이러한 문제점에 대한 돌파구를 찾기 위해 뇌질환에서의 뇌 연결성 변화를 다양한 뇌 영상기법을 통해 찾아내고자 네트워크적 특성을 이용하고 있다. 특히 다양한 뇌영상을 바탕으로 한 질병바이오마커의 발굴은 뇌질환의 조기진단뿐만 아니라 빠른 치료가 필요한 환자군 선택 및 임상시험설계에 있어 매우 중요한 역할을 하게 된다. 이는 앞서 언급한 Human Connectome Project나 Alzheimer's disease neuroimaging initiative (ADNI) 등과 같은 Open Data를 통해 뇌영상 바이오마커를 찾는 흐름과도 일맥상통한다. 향후 뇌영상 데이터베이스를 통한 빅데이터 기반 바이오마커 개발, 컴퓨터기술 발전으로 인한 다방면의 복잡한 영상 처리 기술, 기능적-구조적 연결성을 통합하는 다차원 바이오마커의 개발은 뇌질환 연구에 있어서 중요한 한 축을 차지할 것으로 생각된다.

3. 결론

이상에서 본 바와 같이, 뇌 연결성 연구는 비침습적 영상을 활용한 인간 뇌 연결성 연구부터 아주 작은 뇌조각의 시냅스 수준 연결성부터 쌓아 올라가는 방법까지 다양한 접근법을 통해 이루어지고 있다. 신경다발이 어떻게 연결되고 시냅스 구성이 어떻게 되는지 살펴보는 구조적 연결성과, 신경 활성이 어떠한 패턴을 가지고 이루어지며 실제 행동 기능과 어떻게 연결되는지 보고자 하는 기능적 연결성 모두 인간의 뇌를 이해하기 위한 중요한 열쇠로 여겨지고 있다. 향후에는 위와 같은 서로 다른 규모(scale)의 연구를 통합하여 이해하는 방법이 더 필요할 것이다. 특히, 뇌 전체 네트워크를 주로 인간 뇌 영상을 통해 얻어 위상수학적 특성을 살펴보던 접근 방법은, 최근의 광학기술 발전으로 인해 점차 실험 동물 전체 뇌의 세포수준 연결성을 해석하는 것에도 응용될 것이다. 또한, 조직 투명화 기술과 다양한 현미경 기술의 발달, 전자현미경 영상의 빠른 처리는 어마어마한 신경세포 영상 데이터베이스를 만들어내게 될 것이고, 최근의 Open data의 흐름은 인간 뇌 영상도 다기관 (multicenter), 다인종의 것들이 모여 보다 대규모 데이터베이스를 이루어 갈 것이다. 이를 처리할 수 있는 컴퓨터의 성능 발전과 데이터 처리 기술은 현재보다 더 복잡한 뇌 네트워크를 구성할 수 있게 해줄 것이며 이를 해석하기 위한 수학, 물리화학적 방법들도 보다 심도있게 연구될 것으로 보인다. 비록 뇌 전체의 시냅스수준의 연결지도를 완성하는 것은 먼

미래의 일로 여겨지나, 뇌 연결성 연구는 인공 지능과 같은 기술을 더 발전시킬 단서를 제공할 것이고, 우리 뇌를 이해하고 나아가 인간의 마음과 본질을 이해하는데 있어서 한걸음 더 나아가게 할 것이다.

4. 참고문헌

1. TED. http://www.ted.com/talks/sebastian_seung
2. D. C. Van Essen, K. Ugurbil, E. Auerbach, D. Barch, T. E. Behrens, R. Bucholz, A. Chang, L. Chen, M. Corbetta, S. W. Curtiss, S. Della Penna, D. Feinberg, M. F. Glasser, N. Harel, A. C. Heath, L. Larson-Prior, D. Marcus, G. Michalareas, S. Moeller, R. Oostenveld, S. E. Petersen, F. Prior, B. L. Schlaggar, S. M. Smith, A. Z. Snyder, J. Xu, E. Yacoub, W. U.-M. H. Consortium, The Human Connectome Project: a data acquisition perspective. *NeuroImage* **62**, 2222-2231 (2012).
3. S. H. Strogatz, Exploring complex networks. *Nature* **410**, 268-276 (2001).
4. M. Rubinov, O. Sporns, Complex network measures of brain connectivity: uses and interpretations. *NeuroImage* **52**, 1059-1069 (2010).
5. E. Bullmore, O. Sporns, Complex brain networks: graph theoretical analysis of structural and functional systems. *Nature reviews. Neuroscience* **10**, 186-198 (2009).
6. A. Zalesky, A. Fornito, I. H. Harding, L. Cocchi, M. Yucel, C. Pantelis, E. T. Bullmore, Whole-brain anatomical networks: does the choice of nodes matter? *NeuroImage* **50**, 970-983 (2010).
7. J. Sui, T. Adali, Q. Yu, J. Chen, V. D. Calhoun, A review of multivariate methods for multimodal fusion of brain imaging data. *Journal of neuroscience methods* **204**, 68-81 (2012).
8. D. Tomasi, G. J. Wang, N. D. Volkow, Energetic cost of brain functional connectivity. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America* **110**, 13642-13647 (2013).
9. J. G. White, E. Southgate, J. N. Thomson, S. Brenner, The structure of the nervous system of the nematode *Caenorhabditis elegans*. *Philosophical transactions of the Royal Society of London. Series B, Biological sciences* **314**, 1-340 (1986).
10. N. Kasthuri, K. J. Hayworth, D. R. Berger, R. L. Schalek, J. A. Conchello, S. Knowles-Barley, D. Lee, A. Vazquez-Reina, V. Kaynig, T. R. Jones, M. Roberts, J. L. Morgan, J. C. Tapia, H. S. Seung, W. G. Roncal, J. T. Vogelstein, R. Burns, D. L. Sussman, C. E. Priebe, H. Pfister, J. W. Lichtman, Saturated Reconstruction of a Volume of Neocortex. *Cell* **162**, 648-661 (2015).
11. J. S. Kim, M. J. Greene, A. Zlateski, K. Lee, M. Richardson, S. C. Turaga, M. Purcaro, M. Balkam, A. Robinson, B. F. Behabadi, M. Campos, W. Denk, H. S. Seung, EyeWriters, Space-time wiring specificity supports direction selectivity in the retina. *Nature* **509**, 331-336 (2014).
12. S. W. Oh, J. A. Harris, L. Ng, B. Winslow, N. Cain, S. Mihalas, Q. Wang, C. Lau, L. Kuan, A. M. Henry, M. T. Mortrud, B. Ouellette, T. N. Nguyen, S. A. Sorensen, C. R. Slaughterbeck, W. Wakeman, Y. Li, D. Feng, A. Ho, E. Nicholas, K. E. Hirokawa, P. Bohn, K. M. Joines, H. Peng, M. J. Hawrylycz, J. W. Phillips, J. G. Hohmann, P. Wohnoutka, C. R. Gerfen, C. Koch, A. Bernard, C. Dang, A. R. Jones, H. Zeng, A mesoscale connectome of the mouse brain. *Nature* **508**, 207-214 (2014).
13. O. Sporns, E. T. Bullmore, From connections to function: the mouse brain connectome atlas. *Cell* **157**, 773-775 (2014).

14. K. Chung, J. Wallace, S. Y. Kim, S. Kalyanasundaram, A. S. Andalman, T. J. Davidson, J. J. Mirzabekov, K. A. Zalocusky, J. Mattis, A. K. Denisin, S. Pak, H. Bernstein, C. Ramakrishnan, L. Groseknick, V. Gradinaru, K. Deisseroth, Structural and molecular interrogation of intact biological systems. *Nature* **497**, 332-337 (2013).
15. M. B. Ahrens, M. B. Orger, D. N. Robson, J. M. Li, P. J. Keller, Whole-brain functional imaging at cellular resolution using light-sheet microscopy. *Nature methods* **10**, 413-420 (2013).
16. R. Tomer, M. Lovett-Barron, I. Kauvar, A. Andalman, V. M. Burns, S. Sankaran, L. Groseknick, M. Broxton, S. Yang, K. Deisseroth, SPED Light Sheet Microscopy: Fast Mapping of Biological System Structure and Function. *Cell* **163**, 1796-1806 (2015).
17. T. W. Chen, T. J. Wardill, Y. Sun, S. R. Pulver, S. L. Renninger, A. Baohan, E. R. Schreiter, R. A. Kerr, M. B. Orger, V. Jayaraman, L. L. Looger, K. Svoboda, D. S. Kim, Ultrasensitive fluorescent proteins for imaging neuronal activity. *Nature* **499**, 295-300 (2013).
18. O. Randlett, C. L. Wee, E. A. Naumann, O. Nnaemeka, D. Schoppik, J. E. Fitzgerald, R. Portugues, A. M. Lacoste, C. Riegler, F. Engert, A. F. Schier, Whole-brain activity mapping onto a zebrafish brain atlas. *Nature methods* **12**, 1039-1046 (2015).
19. K. Deisseroth, Optogenetics: 10 years of microbial opsins in neuroscience. *Nature neuroscience* **18**, 1213-1225 (2015).
20. J. Akerboom, N. Carreras Calderon, L. Tian, S. Wabnig, M. Prigge, J. Tolo, A. Gordus, M. B. Orger, K. E. Severi, J. J. Macklin, R. Patel, S. R. Pulver, T. J. Wardill, E. Fischer, C. Schuler, T. W. Chen, K. S. Sarkisyan, J. S. Marvin, C. I. Bargmann, D. S. Kim, S. Kugler, L. Lagnado, P. Hegemann, A. Gottschalk, E. R. Schreiter, L. L. Looger, Genetically encoded calcium indicators for multi-color neural activity imaging and combination with optogenetics. *Frontiers in molecular neuroscience* **6**, 2 (2013).
21. J. H. Lee, R. Durand, V. Gradinaru, F. Zhang, I. Goshen, D. S. Kim, L. E. Fenno, C. Ramakrishnan, K. Deisseroth, Global and local fMRI signals driven by neurons defined optogenetically by type and wiring. *Nature* **465**, 788-792 (2010).
22. <http://www.openworm.org/>
23. Y. LeCun, Y. Bengio, G. Hinton, Deep learning. *Nature* **521**, 436-444 (2015).

The views and opinions expressed by its writers do not necessarily reflect those of the Biological Research Information Center.

최홍윤(2016). 뇌 영상 및 뇌 연결성 분야 발전 동향. BRIC View 2016-T04.

Available from <http://www.ibric.org/myboard/read.php?Board=report&id=2469> (Feb 17, 2016)

Email: member@ibric.org

