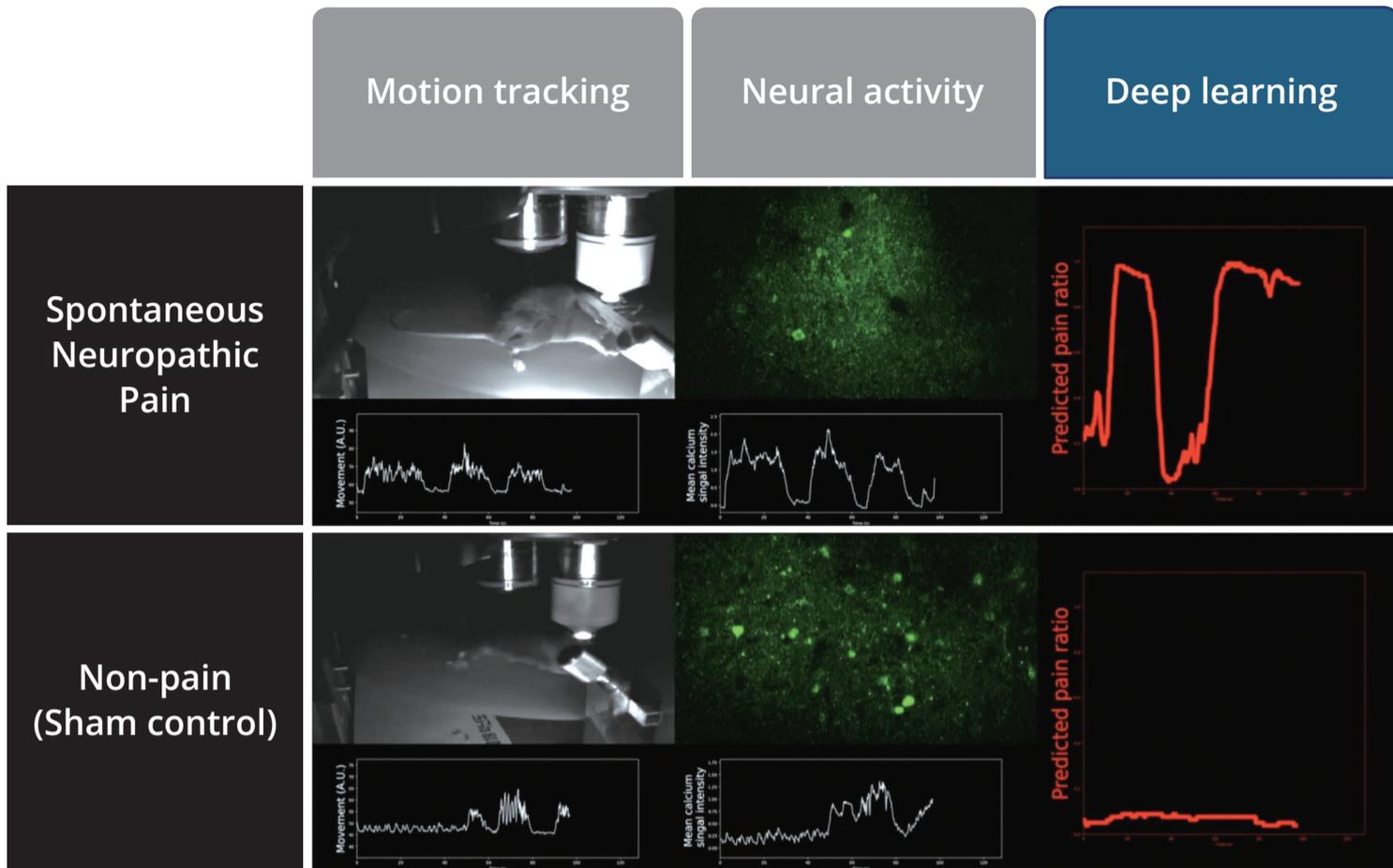


## 12 기획-이공계열 우수연구 ① 한의예과 '김선광 교수'



뇌신경 활동의 딥러닝 알고리즘 적용을 통한 실시간 통증 측정 예

(사진=김선광 교수 제공)

법을 시행착오(trial and error) 방식으로 검증하여 최적의 프로토콜(Averaged data for training, Individual data for test)을 찾았다. 다양한 강도의 포르말린 통증 및 다양한 약물의 진통 효과가 성공적으로 예측됨을 확인함으로써 딥러닝 모델(AI-bRNN)의 통증 판정 성능을 증명하였다.

2. 확립된 통증 판정 딥러닝 모델이 포르말린 급성 통증뿐만 아니라 만성 통증 등 다양한 통증 모델에 광범위하게 적용할 수 있음을 검증하기 위해 추가 실험을 진행하였다. 임상과 연계성이 높은 화학요법 유발 말초신경병증(Chemotherapy-induced peripheral neuropathy, CIPN) 모델 및 신경 손상(부분적 좌골신경 결찰, Partial sciatic nerve ligation, PSL)에 의한 만성 신경병증성 통증 모델, 그리고 전 임상 실험에서 자주 사용되는 아만성 염증성 통증(CFA) 및 캡사이신(Capsaicin)으로 유도된 급성 통증 모델에서 나타나는 자발통을 딥러닝 모델이 정확하게 측정할 수 있음을 증명하였다.

3. 딥러닝을 활용한 뇌 신호 분석 기법이 다양한 뇌 영역 및 세포 타입에도 적용 가능한지 확인하기 위해 소뇌(Cerebellum) 버그만 글리아세포(Bergman glia)의 칼슘 신호 데이터를 기반으로 딥러닝 모델을 학습하였다. 이 딥러닝 모델이 캡사이신으로 유도된 통증을 성공적으로 측정할 수 있음을 확인하였다.

4. 통증 신호뿐만 아니라 체성감각피질(S1 cortex)에서 처리되는 가려움(Itch) 신호를 딥러닝 기법을 통해 판정할 수 있는지 확인하기 위해 가려움 유발 물질인 클로로퀸(Chloroquine)을 생쥐에 주사하고 신경세포 칼슘 신호를 기록하였다. 딥러닝 모델 분석 결과, 가려움 신호는 특별한 자극이 없는 대조군 및 포르말린 통증 상태와 분명하게 구분됨을 확인하였다.

결론적으로 딥러닝을 활용한 뇌 신호 분석기법이 다양한 통증 모델의 자발통을 성공적으로 측정할 수 있을 뿐만 아니라, 다른 자극 종류 및 다양한 뇌 영역 그리고 세포 타입 등에 다방면으로 활용될 수 있다. 본 연구를 통해 전임상 동물 모델에서 통증을 실시간으로 측정하는 세계 유일의 뇌신경-AI 융합 원천기술을 확보하였다. 당장 국내외 제약회사들의 성공적인 비마약성 진통제 신약 개발을 촉진할 수 있을 것이다. 가까운 미래에 이 기술을 확장하여 현재 특별한 해결책이 없는 만성 통증 환자를 객관적으로 진단할 수 있는 기술을 기대한다.

# 딥러닝 이용한 '자발통' 지표 개발 연구 "비마약성 진통제 신약개발 촉진할 것"



김 선 광  
교수 · 한의학

# 연구는 교육과 함께 대학에 부여된 본질적인 역할 중 하나입니다. 우리신문은 최근 3년 간 의미있는 연구로 학계의 주목을 받은 교수를 통해 연구 성과와 그 의미를 살펴보는 연재를 시작합니다.

'만성 통증(Chronic pain)'은 전 세계 인구의 10~20%(수억 명)가 앓고 있는 난치성 질환이다. 심한 통증으로 인해 환자의 일상생활을 힘들게 하여 만성 통증 환자의 약 10%가 극단적 선택을 시도하는 등 심각한 사회적 문제를 야기하고 있다. 별다른 외부 자극 없이 통증이 간헐적 또는 지속적으로 나타나는 '자발통(Spontaneous pain)'은 만성 통증의 가장 중요한 임상적 문제이지만, 외부 자극으로 발생하는 '유발통(Evoked pain)'에 비해 진단과 치료가 매우 어려웠다.

그동안 만성 통증 동물 모델을 이용한 전임상(Preclinical) 시험에서

진통제 신약 개발을 위한 많은 연구가 진행되었다, 하지만 대부분 임상 시험에서는 실패하여, 여전히 오래 전 개발된 마약성 진통제나 항전간제, 항우울제 등이 처방되고 있다. 이런 약물들은 만성 통증에 효과가 미약하거나 중독 및 부작용 등 또 다른 문제를 일으킨다. 비마약성 진통제의 개발이 절실한 상황이지만 수많은 신약이 임상시험에서 실패했던 이유 중 하나는, 전임상 시험에서 중요한 임상적 문제인 자발통이 아니라 외부 자극에 의한 유발통에 대해서만 효능평가가 이뤄졌기 때문이다.

전임상 동물 모델로 많이 활용되는 생쥐는 말로 통증 정도를 표현할 수 없어, 자발통을 객관적·정량적으로 측정할 방법이 없었다. 최근에는 생쥐의 얼굴에 아플 때 나타나는 표정을 점수화해 자발통을 평가하는 방법(Grimace scale)이 개발됐지만, 아만성 및 만성 통증에는 적용할 수 없다. 또한 조건장소선호도(Conditioned place preference) 행동 시험을 통해 만성 자발통의 존재 여부를 평가하는 방법이 연구 현장에서 많이 활용되고 있으나, 생쥐의 통증을 실시간·정량적으로 측정할 수 없다는 근본적 한계가 있다.

따라서 생쥐의 만성 자발통 지표 개발은 전 세계 통증 연구자들의 숙원 사업이었다.

본 연구팀은 최신 현미경 기술인 '생체 내 이광자 칼슘 이미징(In vivo two-photon calcium imaging)' 기법을 활용해 깨어있는 생쥐의 대뇌피질에서 수백 개의 신경세포 칼슘 활동을 동시에 기록하고, 'AI-bRNN'으로 명명한 딥러닝 알고리즘으로 이를 분석해 생쥐가 언제, 얼마나 아픈지를 실시간 정량화하는 데 성공했다. 이 뉴로이미징-딥러닝 융합기술을 기존 진통제의 효능평가에 적용한 결과, 임상에서 나타나는 결과와 가장 유사하게 나타남을 확인하였다.

다음은 구체적인 연구 결과이다.

1. 생체 내 이광자 칼슘 이미징 기법을 통해 포르말린(Formalin)으로 유도된 급성 통증 상태 생쥐의 대뇌 체성감각피질(S1 cortex)에서 신경세포 내 칼슘 활성 신호를 획득하였다. 비통증 및 통증 상태의 칼슘 신호 데이터를 양방향 순환신경망(bidirectional Recurrent Neural Networks, bRNN) 딥러닝 모델에 학습시켰다. 학습 데이터셋과 시험 데이터셋으로 입력하는 칼슘 신호 데이터의 전처리 방

“ 가까운 미래에 이 기술을 확장하여 현재 특별한 해결책이 없는 만성 통증 환자를 객관적으로 진단할 수 있는 기술을 기대한다. ”