“멈춘 뇌를 ‘부드러운 신호’로 깨운다”
GIST, 만성 뇌졸중 재활 돕는 저강도 초고주파 자기자극 기술 개발

- 의생명공학과 김형일·권혁상 교수 공동연구팀, 기존 대비 100분의 1 수준의 미세 자기장으로 뇌의 자연 회복 유도하는 비접촉·비침습 기술 ‘UHF-LiMS’ 개발
- 만성기에서도 운동 기능 70% 회복 확인…손상 부위뿐 아니라 주변 뇌 영역까지 동시 회복
- 《IEEE Transactions on Neural Systems and Rehabilitation Engineering》 게재

▲ 의생명공학과 김형일 명예교수, 권혁상 교수, Zohaib Atif 박사과정생

광주과학기술원(GIST·지스트, 총장 임기철)은 의생명공학과 김형일·권혁상 교수 공동연구팀이 **약한 자기장으로 뇌의 자연 회복을 돕는 새로운 자기자극 기술 ‘저강도 초고주파 자기자극 시스템**(UHF-LiMS)**’을 개발**했다고 밝혔다.

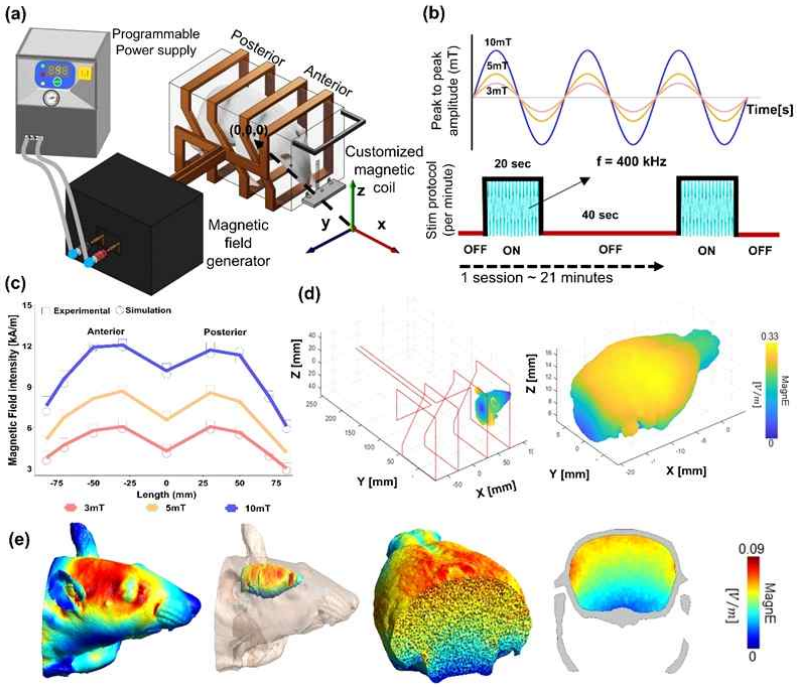
이번 연구는 **▲머리에 자극 장치를 직접 접촉하지 않고 ▲깨어 있는 상태에서 ▲재활훈련과 동시에 적용할 수 있는 비침습형 신경자극 기술이라는 점에서 주목**된다. 특히 **자연 회복이 어려운 만성 뇌졸중 상태에서도 운동 기능 회복 효과를 확인**했다는 데 의미가 있다.

뇌졸중은 장기간 장애를 유발하는 대표적 질환으로, 운동·감각·언어 기능에 영구적인 손상을 남길 수 있다. 특히 만성기에 접어든 이후에는 손상된 기능을 회복할 수 있는 치료법이 제한적이라는 한계가 있다.

현재 사용되는 대표적 뇌 자극 치료인 **‘반복경두개자기자극**(rTMS)**’은 강한 자기장으로 신경세포를 직접 자극**하는 방식이다. 하지만 **자극 강도가 높고 장비가 크며 정밀한 위치 조절이 필요해 재활 운동과 동시에 적용하기 어렵다는 제약**이 있다.

연구팀은 뇌를 강하게 자극하는 대신, **뇌가 스스로 회복하려는 과정을 돕는 방식에 주목**했다. 이를 위해 **기존 자기자극보다 훨씬 약한 수준의 초고주파 자기장을 이용해**

뇌 기능 회복을 유도하는 '초고주파 저강도 자기자극 시스템(UHF-LiMS)**'을 개발**했다.



▲ UHF-LiMS 시스템 개요 및 전자기장 특성도. (a)프로그램형 전원 공급기, 자기장 발생기, 맞춤형 4중 사각형 코일로 구성된 자극 시스템 모식도. (b) 400 kHz 사인파 형태의 자극 파형(3·5·10 mT) 및 '20초 자극-40초 휴지' 주기로 약 21분간 적용되는 자극 프로토콜. (c) 코일 중심축(전후 방향, 150 mm)을 따라 측정된 자기장 분포의 실험·시뮬레이션 결과. (d) 두개골·뇌 모델을 코일 주변부에 위치시킨 3차원 자기장·유도전기장 분포. (e) 유한요소법(FEM) 기반 뇌 내부 유도 전기장 분포로 신경세포 직접 발화 역치 이하 수준의 '아역치 자극'임을 보여준다.

이 시스템은 **기존 자기자극 대비 100분의 1 수준인 약 0.1 V/m**(미터당 0.1볼트)**의 미세한 초고주파 자기장을 이용**해, **재활 과정에서 활성화된 신경회로의 자발적 활동을 미세하게 유도하고 신경회로가 더 잘 연결되도록 돕는다**.

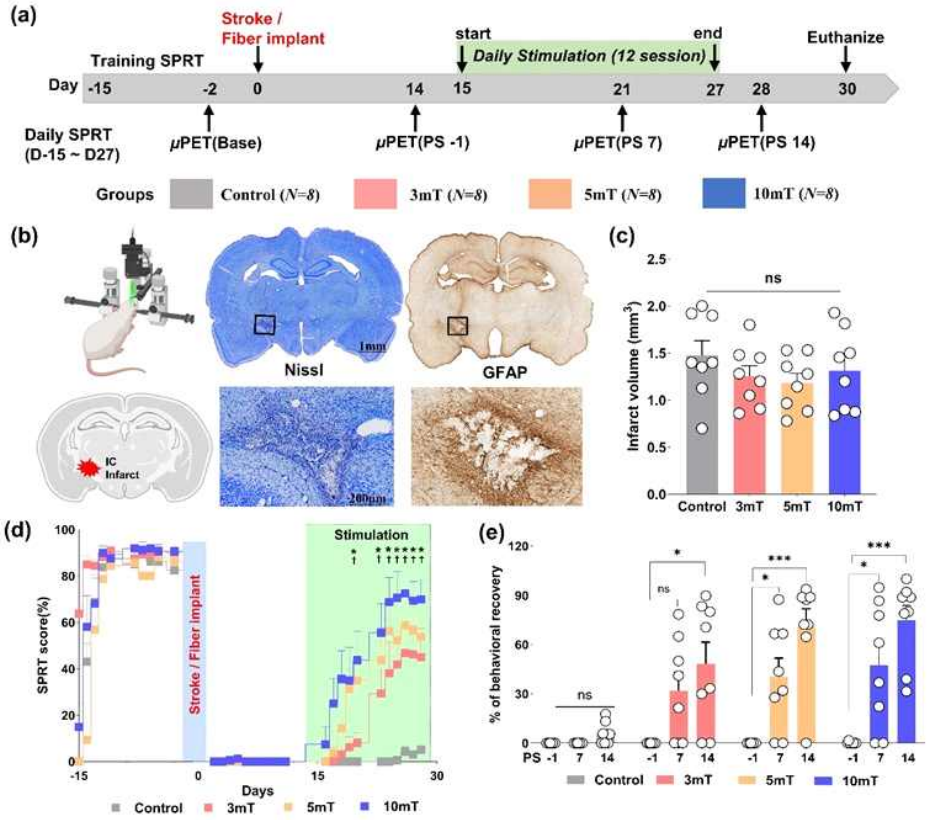
특히 **신경세포를 직접 흥분시키는 수준까지 자극하지 않고, 반응 직전 상태를 미세하게 조절하는 '아역치**(subthreshold)**' 방식으로 작동**한다. 이를 통해 **재활 과정에서 활성화된 신경회로가 더욱 안정적으로 연결되도록 유도**한다.

그 결과 **기억 형성과 회복 과정의 핵심 기전인 '시냅스 가소성**(Synaptic Plasticity)**'이 극대화되며 실제 운동 기능을 담당하는 신경망이 보다 효율적으로 재구성**되도록 돕는다.

연구팀은 만성 뇌졸중 상태의 실험용 마우스를 대상으로 **3·5·10 밀리테슬라**(mT, 일상적인 환경 자기장보다 강하지만 의료용 자기자극에서는 저강도에 해당하는 수준) **조건에서 자기자극 실험을 진행**했다.

뇌 영상 검사([^{18}F]-FDG microPET, 뇌의 포도당 대사 활성을 측정하는 영상 기법)

결과, 자극 강도가 높을수록, 그리고 치료 기간이 길어질수록 뇌 전체의 대사 활동이 전반적으로 회복되는 경향이 확인됐다.



▲ **만성 피질하 뇌졸중 동물모델에서의 행동 회복**. 연구팀은 대조군과 3, 5, 10 mT 자극군(군당 8마리)으로 나누어 실험을 진행했으며(a), 광혈전증 기법으로 유도된 내포(internal capsule) 손상은 조직 염색을 통해 확인되었고(b) 군 간 경색 부피에는 차이가 없었다(c). 자극 이후 모든 자극군에서 SPRT 성공률이 점진적으로 증가한 반면 대조군은 변화가 없었으며(d), 특히 5 mT와 10 mT 군은 발병 전 수행 수준 대비 약 70%까지 회복되는 유의한 행동 개선을 보였다(e).

특히 뇌졸중으로 손상된 부위뿐 아니라, **기능적으로 연결돼 함께 저하됐던 주변 뇌영역**(원격 영역 기능저하, diaschisis)**에서도 뚜렷한 회복이 관찰**됐다.

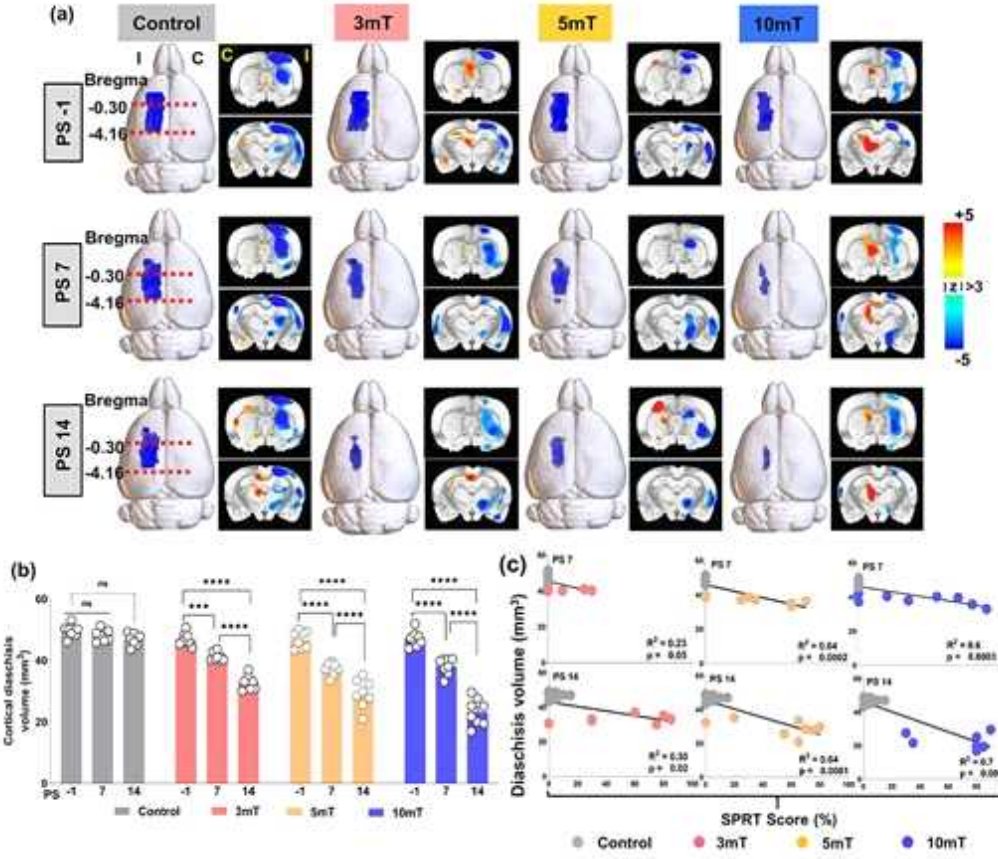
또한 정밀한 앞발 움직임을 평가하는 **운동기능 시험**(SPRT*)**에서는 모든 자극군에서 먹이를 집는 성공률이 향상**됐으며, 특히 **10 mT 자극군은 발병 이전 운동 수행 능력의 약 70% 수준까지 회복**된 것으로 나타났다.

*** SPRT(Single Pellet Reaching Task):** 실험동물이 한 개의 먹이 알갱이를 정확히 집어오는 능력을 평가하는 행동 지표이다. 뇌졸중 후 손상된 운동기능 회복 정도를 수치로 나타내는 대표적인 운동기능 평가 방법이다.

연구팀은 **세포 수준 분석을 통해 자기자극이 신경 회복 과정에 실제로 관여하고 있음을 확인**했다.

신경세포 활성의 대표 지표인 'c-Fos 단백질*'은 자극군의 대뇌피질과 줄무늬체 전반에서 크게 증가했으며, 이는 **자기자극이 신경 회로의 활성화 및 재구성에 기여하**

고 있음을 시사한다.



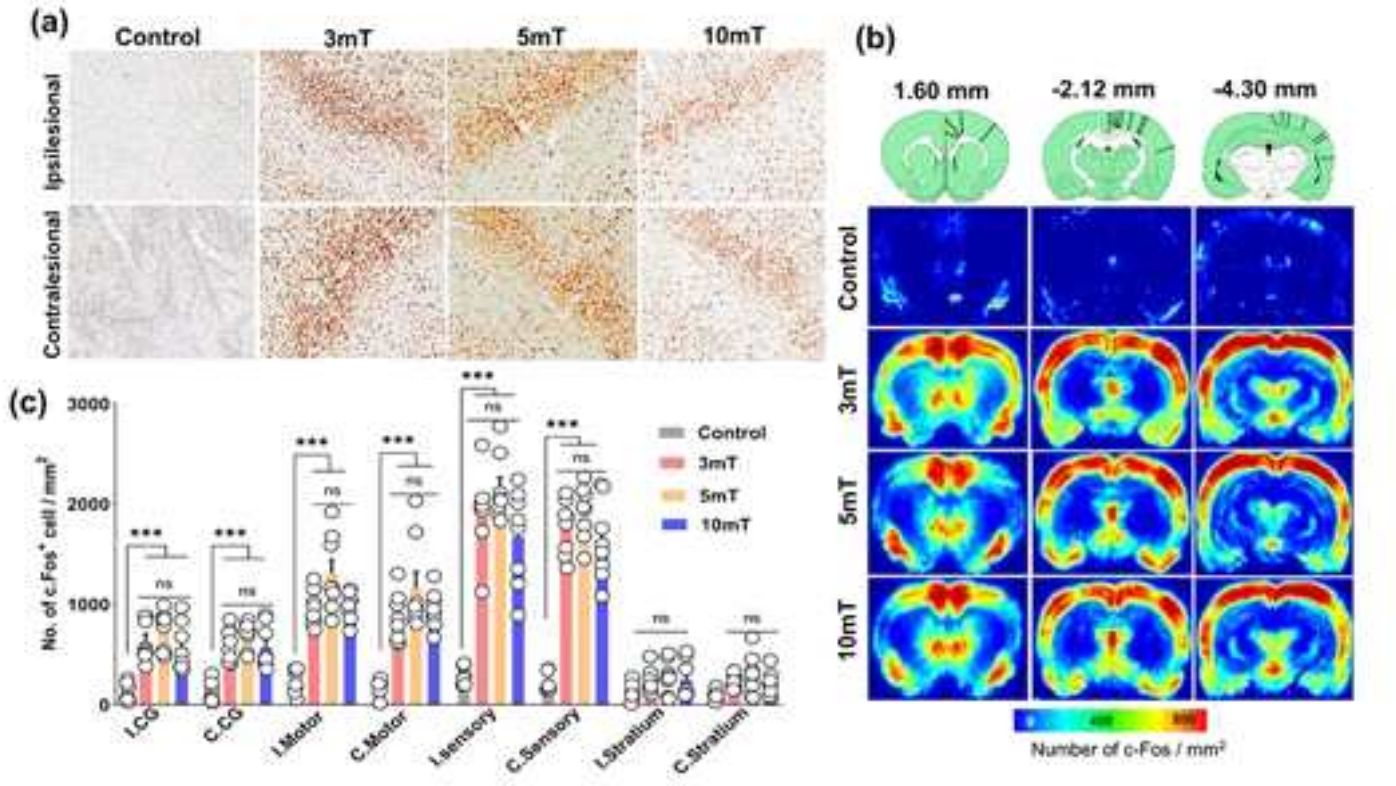
▲ [^{18}F]-FDG microPET 영상으로 본 뇌 에너지 활동 회복과 원격 영역 기능저하 감소. (a) 군별·시점별(PS-1, PS7, PS14) 대뇌 피질의 대사 변화를 3차원 및 관상 영상으로 보여주며, 파란색은 기저 상태 대비 대사 저하(diaschisis), 적색은 대사 증가를 의미한다. (b) UHF-LiMS 적용 결과, 자극 강도와 시간이 증가할수록 원격 영역 기능저하(diaschisis) 부피가 유의하게 감소하였다($p<0.0001$). (c) 또한 diaschisis 부피가 줄어들수록 SPRT 점수가 높아지는 강한 음의 상관관계를 보여, 뇌 대사 회복이 운동 기능 회복과 밀접하게 연결됨을 시사한다.

또한 세포 손상 시 나타나는 DNA 손상 현상을 추적하는 'TUNEL'분석 결과, **뇌세포가 스스로 죽어가는 세포자멸사(Apoptosis) 반응이 대조군에 비해 유의미하게 억제**됐다.

이러한 결과는 **저강도 자기자극이 신경 회로의 활성화와 세포 보호 효과를 동시에 유도해, 뇌 기능 회복에 유리한 생물학적 환경을 조성하고 있음**을 보여준다.

*** c-Fos 단백질:** 신경세포가 외부 자극에 반응하여 활성화될 때 가장 먼저 생성되는 물질로, 세포의 활동성이나 변화 정도를 확인하는 대표적인 지표이다. 이 단백질이 많이 발견될수록 뇌의 신경회로가 활발하게 소통하고 있으며, 뇌가 스스로 재구성되는 과정인 '시냅스 가소성'이 활발히 일어나고 있음을 의미한다.

김형일 교수는 "이번 연구는 **만성 뇌졸중 재활에서 새로운 신경조절 가능성을 제시한 성과**"라며 **"기존 고강도 자기자극의 안전성 한계를 줄이면서도, 깨어 있는 상태에서 행동훈련과 병행할 수 있다는 점에서 임상 적용 가능성이 크다**"고 밝혔다.



▲ 신경 활성 및 가소성을 나타내는 c-Fos 발현 변화도. (a) 대조군과 비교했을 때 모든 자극군(3·5·10 mT)에서 양측 감각피질의 c-Fos 발현이 전반적으로 증가하였다. (b) 표준 랫트 뇌 좌표(Bregma +1.6, -2.1, -4.3 mm)를 기준으로 c-Fos 양성 세포 밀도를 시각화한 히트맵이다. (c) 양측 대상회, 운동피질, 감각피질, 줄무늬체 전반에서 자극군의 c-Fos 양성 세포 밀도가 유의하게 증가하였으며(***p<0.0001), 이는 UHF-LiMS가 광범위한 신경 활성 및 가소성 증가를 유도함을 시사한다.

권혁상 교수는 "**400 kHz 초고주파 자기장**(초당 40만 번 진동하는 고주파 영역)**이 매우 약한 수준에서도 뇌 신경회로의 회복과 연결 변화에 영향을 줄 수 있음을 영상과 행동 실험으로 확인**했다"며 "향후 **세포 수준에서 작용 기전을 규명하고, 자기장 조건을 최적화해 치료 효과의 정밀도를 높이고**, **환자가 자유롭게 재활훈련을 수행할 수 있는 '자기장 기반 재활 환경' 구축**하는 한편, **사람과 유사한 생리 특성을 가진 동물 실험과 실제 환자 적용을 위한 임상 연구로 확장**해 나갈 계획"이라고 말했다.

GIST 의생명공학과 김형일·권혁상 교수가 지도하고 박사과정 조하이브 아티프(Zohaib Atif) 박사과정생이 제1저자로 수행한 이번 연구는 과학기술정보통신부·한국연구재단(NRF) 휴먼플러스융합연구개발사업, 중견연구자지원사업, 뇌과학선도융합기술개발사업, 브레인풀(Brain Pool)사업의 지원을 받았다.

연구 결과는 신경시스템·재활공학 분야의 권위 있는 **국제학술지 《IEEE Transactions on Neural Systems and Rehabilitation Engineering》에 4월 13일 온라인으로 공개**됐다.

한편 GIST는 이번 연구 성과가 **학술적 의의와 함께 산업적 응용 가능성까지 고려한 것으로, 기술이전 관련 협의는 기술사업화센터**(hgmoon@gist.ac.kr)**를 통해 진행**할 수 있다고 밝혔다.

논문 정보

○ **논문명, 저자 정보**

- 저널명: IEEE Transactions on Neural Systems and Rehabilitation Engineering (IEEE TNSRE)
  * IF 5.2, JCR 재활분야 상위 2.3%
- 논문명: Ultra-High Frequency-Low Intensity Magnetic Stimulation Enhances Functional Recovery in a Rat Model for Chronic Capsule Infarct
- 저자 정보: Zohaib Atif(제1저자, GIST 의생명공학과), 김준수, 박지영, 김수현, An Nazmus Sakib(공저자, GIST 의생명공학과), 조종욱(공저자, 전남대학교병원 의생명연구원), 서현(공저자, 경상국립대학교 컴퓨터공학과), 임춘택(공저자, GIST 전기전자컴퓨터공학부, IEEE Fellow), Young Ro Kim(공저자, Massachusetts General Hospital, Harvard Medical School), 정의헌(공저자, GIST 의생명공학과), 김형일 교수(교신저자, GIST 의생명공학과), 권혁상 교수 (교신저자, GIST 의생명공학과·AI융합대학원·광기술연구센터)