



# 뇌수막 림프관의 재발견과 병태생리학적 중요성에 대한 최신 지견\*

고 규 영\*\*

## Current Trends for Rediscovery and Pathophysiological Significances of the Meningeal Lymphatic Vessels \*

Gou Young Koh \*\*

---

### ABSTRACT

The brain is the highest metabolic organ to produce neurotoxic metabolites, protein aggregates such as amyloid- $\beta$  and tau, and synaptic and myelin debris, which are dissolved in the cerebrospinal fluid (CSF). Thus, proper production and drainage of CSF from the intracranial cavity is critical for maintaining brain homeostasis. However, although the main production of CSF from the choroid plexus is well known, exact drainage routes of CSF through the meningeal lymphatics have been challenging to elucidate. Emerging evidence indicates that meningeal lymphatic vessels at the cribriform plate and skull base serve as main routes for CSF outflow but these are regressed or compromised with aging. These alterations could contribute to exacerbating the progression of neurodegenerative diseases including Alzheimer's diseases. Moreover, dysregulation of CSF outflow

---

\* 본 논문은 2023년도 대한민국학술원 전문학술활동 연구비 지원으로 이루어짐

\*\* 대한민국학술원 자연과학부 제4분과 회원

through meningeal lymphatics could lead to delay of stroke and traumatic brain injury. Furthermore, the meningeal lymphatics can contribute to immune surveillance of the central nervous system (CNS) by modulating immune cell migration. In this review, I will review and discuss 1) the rediscovery of new meningeal lymphatics and their connections from the intracranial cavity to the extracranial cavity, 2) the pathophysiological involvements of meningeal lymphatics, and 3) how to facilitate CSF outflow through the meningeal lymphatics. These discussions would provide a novel avenue to develop the ways for amelioration or cure of several key CNS diseases.

Key words : Meningeal lymphatic vessels, cerebrospinal fluid, aging, Alzheimer's disease

## 초 록

뇌를 포함한 중추신경계는 인체에서 단위 무게당 가장 많은 에너지를 소모하는 만큼 신경독성 대사산물, 아밀로이드와 타우 단백질응어리 및 시냅스 및 myelin 찌꺼기 같은 노폐물 생성 또한 많다. 이 물질들이 뇌척수액 (cerebrospinal fluid, CSF)에 녹아서 배출되어야 하므로 이에 부합하는 뇌척수액의 생성과 배출이 이루어져야 뇌의 항상성 유지를 할 수 있다. 현재까지 뇌척수액 생성 조절에 대해서는 잘 알려져 있으나 뇌수막 림프관을 통한 뇌척수액 배출 경로는 잘 밝혀져 있지 않다. 그러나 최근 발표된 주요논문들에 의하면 주로 사골판 (cribriform plate)과 두개골 하부 부위에 위치한 뇌수막 림프관을 통해 뇌척수액이 배출되며, 노화되면서 이 림프관들이 쇠퇴하는 것을 실험동물을 통해 관찰하였다. 이 변화가 뇌척수액 배출 감소와 뇌에 노폐물 과다축적으로 인한 중추신경계 퇴행성질환들 (대표적 질환- 알츠하이머병, 치매)의 조기 발생과 악화의 원인이 될 수 있다. 실험동물 결과에 의하면 뇌수막 림프관이 뇌졸중, 두부손상, 면역감시등과 밀접한 관련이 있다고 한다. 이 종설에서 필자는 1) 두개강 내부와 외부를 연결하여 상당 부분의 뇌척수액 배출을 담당하는 새로운 림프관의 발견, 2) 뇌수막 림프관과 중추신경계 질환들과 관련성, 3) 뇌수막 림프관을 통한 뇌척수액 배출을 원활히 하는 방법에 대해 비교 분석한다. 이 종설은 주요 중추신경계 질환 예방과 치료에 새로운 가능성을 제시한다.

주제어 : 뇌수막 림프관, 뇌척수액, 노화, 알츠하이머병

---

목 차

I. 서론	3) 뇌수막 림프관을 통한 뇌척수액 배출을
II. 연구방법	원활히 하는 방법들의 개발
III. 본문	4) 결론과 향후 연구방향
1) 뇌척수액 배출 뇌수막 림프관 연결의 상세지도	참고문헌
부분 완성	
2) 뇌수막 림프관과 중추신경계 질환들과 관련성	

---

## I. 서론

뇌와 척수를 포함한 중추신경계는 생명유지와 조절에 매우 중요하기 때문에 두 개골과 척추 그리고 뇌수막 (meninges)으로 겹겹이 둘러싸여 보호되고 있다. 인간을 포함한 대부분 포유동물의 뇌수막은 바깥쪽으로 안쪽으로 경질막 (dura mater), 거미막 (arachnoid mater) 그리고 연질막 (pia mater)의 3층으로 구성되어 있다. 거미막과 와 연질막 사이의 지주막하강 (subarachnoid space)에 150-200 ml의 뇌척수액이 퍼져 있다. 정상 성인의 경우 하루에 500 ml 정도의 뇌척수액이 맥락열기 (choroid plexus)에서 생성되어 뇌실 (ventricle)로 분비된다. 실제로 뇌척수액에 뇌와 척수가 부유 되어 있어 뇌와 척수를 보호할 뿐만 아니라 1.5 kg의 뇌와 척수의 무게가 실제의 4%로 느껴진다고 한다. 인체 장기들 중에서 뇌가 가장 활동을 많이 하기 때문에 단위 무게당 에너지 소모가 가장 많고 그 만큼 대사부산물과 노폐물들이 많이 생성된다. 이 대사부산물과 노폐물이 뇌척수액에 용해되어 있기 때문에 뇌척수액의 생성과 배출이 원활하게 이루어져야 이러한 물질들이 축적되지 않고 뇌의 정상기능을 위한 항상성을 유지할 수 있다 (ref. 1).

맥락열기에서 생성 분비되는 뇌척수액의 조절과 기전에 대해서는 잘 알려져 있다. 반면 뇌수막 림프관을 통한 뇌척수액 배출경로는 두개강 내의 복잡한 해부학적 구조와 림프관의 구분이 어려워 그 동안 난제 이었다. 그러나, 2015년 핀란드 헬싱키의대 Kari Alitalo 연구팀과 미국 버지니아의대의 Jonathan Kipnis 연구팀이 생쥐의 뇌수막에서 뇌척수액 배출 림프관을 재발견하고 (ref. 2와 3), 후속

연구로 이 뇌수막 림프관이 알츠하이머 발생과 악화와 관련이 있을 수 있다는 보고 (ref. 4)가 있으면서 이에 대한 연구가 지난 5년간 폭발적으로 증가하였다.

## II. 연구방법

필자가 지난 5년동안 새로운 뇌수막 림프관 발견에 집중하면서 2편의 Nature 논문을 게재하였다 (Ahn 과 Cho 등 2019년; Yoon 과 Jin 등, 2023 현재 인쇄 중) (Ref. 5 와 6). 이와 관련되어 다른 핵심 연구자들의 17여편 주요논문들과 비교 분석하여 장점과 보완점을 도출하고 뇌수막 림프관 관련 질환들의 향후 연구 방향을 제시하고자 하였다. 또한 제 2회의 국제학회 참석 및 개최를 통한 발표, 토론, 강의경청 및 질문, 전문인들과 토의 및 공동연구, 필자의 연구단 workshop 을 통해 연구논문을 디자인하고 강조 사항을 분석하였다.

## III. 본문

### 1) 뇌척수액 배출 뇌수막 림프관 연결의 상세지도 부분 완성

오래전부터 해부학자들과 신경과학자들은 뇌척수액의 배출경로에 관심이 많았다. 1787년 이태리 해부학자 Paolo Mascagni는 인체 뇌수막 혈관 및 림프관 분포를 손으로 그린 흑백 해부도 제시하면서 뇌수막에 림프관이 존재한다고 인류 역사상 처음으로 제시하였다. 그러나 이 증거가 흑백 그림이라 림프관을 혈관으로 부터 구분하기 어렵고 뇌척수액의 배출과는 연관시키지 못하였다. 따라서, 뇌척수액이 림프관을 통해 배출되는 경로를 최초로 기술한 학자들은 스웨덴의 두 병리학자 Axel Key (1832-1901)와 Gustaf Retzius (1842-1919)이다. 1875년 “*Studien in der Anatomie des Nervensystems und des Bindegewebes*”란 제목으로 발표한 논문(Ref. 7) 의하면 해부용시체 (cadaver)의 지주막하강 (subarachnoid space)에 methylene blue 염색물질을 삽입한 후 두개골 밖으로 배출되는 경로를 기술하였으므로 뇌척수액이 림프관을 통해 배출되는 경로를

최초로 기술한 학자들이라 판단된다. 이후 후속연구들이 지난 150년간 조금씩 진행되어 왔으나 그리 주목할 만한 발전이 없었다. 그 이유는 림프관을 혈관에서 구분할 수 있는 주요한 표식자가 없어 분석방법에 한계가 있어서 연구의 진전을 시키지 못했을 것이다. 반면 두개강내에서 뇌척수액의 생성, 이동, 이동 구배등에 대한 생리학적인 일들의 진전이 있었으나 두개강내에서 일어나는 현상을 직접 측정하고 관찰하기는 제한이 많았다고 본다. 주목할 만한 후속 연구는 헝가리 의사 과학자인 Michael Foldi (1920-2018)에 의해 뇌척수액이 림프관을 통하여 배출된다는 일련의 논문들이 발표되어 (Ref. 8), 개념의 발전이 있었지만, 주로 조직학적인 분석에 그쳐 기능적인 역할에 대한 한계가 있었다. 근래에 들어 캐나다 토론토 대학의 Miles Johnson 연구팀이 1990-2010년 동안 후각신경 (olfactory nerve)이 두개골을 통과하는 사골판 (cribriform plate) 주변에 있는 림프관을 통해 뇌척수액이 배출이 된다는 발견들을 대동물들을 통한 일련의 연구를 시행하여 보고하였다 (Ref. 9). 후각신경 주변 뇌수막에 림프관 (일명 “perineural lymphatics”) 존재하여 두개골 안쪽의 뇌 olfactory bulb에 축적되어 있는 뇌척수액을 비강내 후각신경 점막 림프관으로 이동시킨다고 주장하였다. 그러나 이 “perineural lymphatics”가 어떻게 연결되어 림프절에 도달하는가에 대해서는 기술적인 한계 때문에 잘 밝히지 못하였다.

2015년 림프관 연구의 대부분을 불리는 Kari Alitalo 연구팀 (핀란드 헬싱키의대)와 신경면역학의 개척자인 Jonathan Kipnis 연구팀 (미국 버지니아의대)이 생쥐의 뇌수막에서 뇌척수액 배출 림프관을 재발견하였다 (ref. 2 와 3). Alitalo 연구팀은 자세하게 뇌수막 림프관의 분포와 총체 유지 조절작용에 VEGF-C/VEGFR3 신호전달이 중요하다고 발표하였다 (ref. 2). Kipnis 연구팀은 뇌수막 상부 정맥동 (superior sagittal sinus) 주변에 있는 뇌수막 림프관이 T 임파구 분포와 관련이 있어 중추신경계 면역감시에 중요한 역할을 할 것이라고 발표하였다 (ref. 3).

이 두 논문의 대부분의 연구내용은 뇌의 상부 뇌수막 림프관에 대하여 이루어졌다. 이 두 논문들이 발표이후 지금까지 “뇌수막 림프관의 재발견”이라는 슬로건 아래 큰 관심을 받고 있다. 그러나 이 발표 이전에 몇몇 연구자들이 꾸준히 연구논문을 발표하면서 훌륭한 진전을 이루어 왔는데 큰 호응을 얻지 못한 이유는 “중추신경계 질환들과 관련성”에서 설명하겠다.

한편, 2017년 스위스 Zurich 공대 Steven Proulx 연구팀은 뇌의 상부 뇌수막

림프관은 뇌척수액 배출기능이 없고 오히려 사골판과 비강 주변의 림프관이 뇌척수액 배출기능이 많다고 발표하였다 (ref. 10). 2019년 필자의 연구팀은 림프관-GFP형광 표식자 생쥐를 이용하여 뇌척수액 배출을 원활히 하는 새로운 뇌수막 림프관을 뇌의 하부에서 발견하였다 (ref. 5). 이 뇌수막 림프관은 해부학적으로 보면 뇌의 뒷 부분과 척수를 감싸고 있는 척수액의 배출을 담당하고 목의 안쪽에 있는(내경부) 림프절로 연결되어 있다. 이 “측하부 뇌수막 림프관 (basolateral meningeal lymphatic vessel)은 “상부 뇌수막 림프관 (dorsal meningeal lymphatic vessel)”과 달리 말단 부위를 이루는 림프관내피세포들에 button-like intercellular junction이 풍부한 반면, 집합관 부분을 이루는 림프관내피세포들은 zipper-like intercellular junction으로 이루어져 있고 간격을 두고 역류를 방지하는 이중 판막이 분포되어 있어 전형적인 “pre-collecting lymphatics”로 뇌척수액 배수 기능을 잘 갖춘 림프관 입을 확신하였다 (ref. 5). 실제로 지주막하강내 tracer를 주입하여 tracer를 함유한 뇌척수액의 배출을 측정하면 측하부 뇌수막 림프관의 뇌척수액 배출은 활발한 반면 상부 뇌수막 림프관의 뇌척수액 배출은 거의 없었다 (ref. 5). 상부와 측하부 뇌수막 림프관은 모여져 jugular foramen을 지나면서 외부 내경부 림프관 (lateral side deep cervical lymphatics)로 연결되고 내경부 림프절로 연결됨을 밝혔다 (ref. 5). 해부학적으로 보면 두개강내 후반부에 모여 있는 뇌척수액 배출을 담당하는 것으로 여겨진다.

따라서 필자의 연구팀은 후속연구로 뇌의 전반부와 중간 하부에 있는 뇌척수액이 뇌신경줄기 주변으로 배출되어 어느 림프관을 타고 이동하는 연결 경로를 밝히고자 림프관-GFP형광 표식자 생쥐를 이용하여 일련의 실험을 단행하였다 (ref. 6). 이때 주로 사용한 기법은 생쥐의 지주막하강에 cisterna magna를 통하여 TMR-dextran (분자량, 10 kDa) 또는 FluoroSphere를 주입하고 실시간으로 이 tracer의 이동을 생체내 실시간으로 시각화 하였다 (ref. 6). 필자의 연구팀은 매우 흥미롭게도 두개골 하부 바로 밑에 있는 인후 (nasopharynx) 점막에 있는 lymphatic plexus (림프관망) 가 뇌척수액 배출경로의 hub 역할을 담당한다는 사실을 발견하였다 (그림 1과 2)(ref. 6). 이 nasopharyngeal lymphatic plexus (NPLP, 인후림프관망)의 상부에 연결된 cribriform plate, 뇌하수체에 서 시작되는 림프관, 제5뇌신경을 타고 내려오는 3개의 림프관을 발견하였으면 하부로 연결된 내부 내경부림프관 (medial deep cervical lymphatics)를 발견하였다 (그림 2와 3)(ref. 6). 지난 150여년 동안 진행해온 연구 중에 가장 정확

하게 포유류의 뇌척수액 배출 경로의 지도 (그림 2와 3)를 작성한 것이다. 이는 후반부에 어떻게 하면 뇌척수액 배출을 원활하게 할 것인가에 대한 target 부위를 정확하게 제공한 것이다.

## 2) 뇌수막 림프관과 중추신경계 질환들과 관련성

현대사회에 들어 인간수명의 연장과 동반하여 노화관련 질환 환자가 급증하고 있다. 대표적으로 노인성 황반변성과 치매 (Alzheimer's 질환) 같은 퇴행성 뇌질환이다. 노인성 황반변성은 VEGF항체를 2-3개월 간격으로 안구 내에 주사하여 시력회복에 상당한 효과를 보고 있다. 반면에 치매 치료는 답보상태이다. 대형 제약회사에서 beta-amyloid 항체를 개발하여 투여한 임상시험에서 어느 정도 성공을 보였다고 주장하고 있으나 인지기능 20-30% 회복에 그치고 뇌 미세혈관 출혈 및 염증 등이 부작용이 있어 치매 치료항체로서 그리 전망이 밝지는 않다.

노화가 치매의 가장 위험한 요인이다. 뇌수막 림프관을 경유한 뇌척수액 배출 능력감소가 주요 원인이 될 수가 있다 (ref. 1). 뇌척수액 배출능력은 뇌의 노폐물 청소, 일명 “뇌청소 (brain clearance)”라고 할 수 있다. 즉 노화가 되면 뇌청소율이 감소한다. “Brain clearance”를 증가시켜 치매 치료 및 악화 방지가 가능하다는 가설과 실험증명들이 최근 큰 조명을 받고 있다 (ref. 1와 4). 2019년과 2023 필자 연구팀이 발견한 중요한 사항들은 (ref. 5 와 6), 이 측하부 뇌수막 림프관과 인후림프관망이 노화된 생쥐에서 보면 구조가 쇠퇴 변형되고 뇌척수액 배출기능이 현저하게 감소되어 있었다. 따라서 뇌에서 노폐물이 배출기능이 현저히 감소하니 노폐물이 축적되어 뇌신경세포에 손상이 다량으로 일어날 것으로 유추된다. 실제 치매모형생쥐의 뇌수막 림프관을 다양한 실험방법을 통해 선택적으로 손상을 입히니 뇌청소율 감소에 의한 인지장애 등의 증상들이 악화됨을 보고하였다 (Ref. 4). 반면에 치매모형생쥐의 두개강내 (intracranial) VEGF-C 를 투여하거나 VEGFR3 억제제를 투여하여 뇌수막 림프관을 항진하거나 억제하여도 통계적으로 의미 있는 증상개선이나 악화가 없다는 구연 발표도 있어 향후 지속된 연구가 필요하다.

필자는 이 논란의 여지가 있는 이유를 분석하여 보면 1) 대부분 연구자들이 접근과 시각화가 쉬운 뇌척수액 배출과 관계가 적은 상부 뇌수막 림프관만 관찰하여 결론을 내기 때문이다. 접근과 시각화가 어렵지만 뇌척수액 배출의 대부분을

차지하고 노화되면 쇠퇴 변형하는 측하부 뇌수막 림프관과 인후림프관망을 적극적으로 관찰해야 할 것이다. 2) 가장 많이 사용되는 치매의 실험동물 모델은 beta-amyloid가 뇌에서 과발현 되는 5xFAD 생쥐 모델인데 사람의 치매 병리기전과 흡사하기 않기 때문에 조건에 따라 결과가 상이하게 나올 수 있다. 따라서 보다 더 사람의 치매와 비슷한 실험동물에서 보다 더 섬세하고 정밀한 연구가 필요하다고 본다. 3) 실제 성인과 노령층 또는 치매환자의 부검에서 뇌수막 림프관의 분포, 구조 변화들을 비교 분석하여 유의성을 찾아내야 할 것이다. 한 마디로 표현하면 종합 기초의생물학적 연구가 더욱 필요하다

다발성 경화증은 주로 젊은 연령층에서 발생하는 중추신경계의 만성 염증성 자가면역 질환인데 특징은 신경세포의 축삭을 둘러싸고 있는 절연물질인 수초가 탈락되는 질병이다. 다발성 경화증 실험동물 모형에 뇌수막 림프관을 억제하면 증상이 악화된다는 보고 (ref. 11)가 있는 반면 효과가 거의 없다는 상반된 보고 (ref. 12와 13)가 있다. 뇌수막 림프관이 약화되면 물리적 두부손상이 악화된다고 하는 흥미로운 보고(ref. 14)가 있는 데 급성 뇌부종을 뇌수막 림프관을 활성화 하여 감소 시킨다면 의미 있는 좋은 결과를 기대하여 본다. 또한 뇌수막 림프관을 증대 시키면 뇌종양에 대한 면역감시가 증대하여 종양내에 T 임파구 침투를 증가시켜 뇌종양을 감소 시킨다는 실험결과도 보고 (ref. 15)도 있다. 이처럼 최근 예상 보다 많은 뇌수막 림프관의 새로운 기능에 대한 보고가 증가하고 있다.

뇌졸중 또한 노인에서 많이 발생한다. 뇌수막 림프관이 약화되면 뇌졸중이 악화된다는 실험결과 보고 (ref. 16)가 있다. 뇌졸중이 발생하면 뇌부종이 생긴다. 뇌부종은 뇌혈관의 투과성이 과다하게 증가하거나 뇌혈관 주변 간질액 순환이나 뇌척수액의 배출이 급격하게 감소하면 발생한다. 뇌부종이 과다하고 기간이 오랫동안 지속되면 심각한 인지장애가 생기고 사망률도 급격히 증가한다. 뇌부종을 효율적으로 감소시키는 치료방법이 부족하다. 2023년 11월 15일에 Nature에 발표된 보고 (ref .17)에 의하면, 생쥐에 두개골충격 뇌졸중 모델을 만들면 동반된 전신 교감신경의 과다한 흥분이 림프관 경우 뇌척수액의 배출을 저하시켜 뇌부종이 일어난다고 주장하였다. 이때 3가지 교감신경억제제 복합물 [prazosin (an  $\alpha 1$ -adrenergic receptor antagonist), atipamezole (an  $\alpha 2$ -adrenergic antagonist) 과 propranolol (a broad  $\beta$ -adrenergic receptor antagonist)]을 전신으로 실험동물에 투여하면 glymphatic 과 목림프관을 경유한 뇌척수액 배출이 증가하고 이에 따른 뇌부종의 급격한 감소와 인지기능 저해와 행동장애의



현격한 개선효과가 일어난다는 흥미로운 결과를 발표하였다 (ref. 17). 그러나 작용한다는 목부위 림프관이 확실하지 않고 작용기전 또한 분명치 않다. 필자의 연구팀 보고 (ref. 6)에 의하면 목부위 림프관은 외경부 (superficial cervical lymphatics)와 내경부 (deep cervical lymphatics) 목부위 림프관으로 나누어져 있다 (그림 2와 3). 대부분의 뇌척수액이 “내부 내경부 림프관 (medial deep cervical lymphatics)” 배출된다는 사실을 증명하였는데 (그림 2와 3)(ref. 6), 이 논문 (ref. 17)은 모든 작용 조직을 뇌척수액 배출이 적은 “외경부 림프관”으로 설명하고 있어 충분한 근거가 없다.

실제로 내경부 림프관은 실험상 노출하기가 힘들고 외경부와 내경부 림프관은 자발 수축면에서 차이가 있다 (ref. 6). 또한 내경부 림프관에 적은 양의 adrenergic agonist를 투여하면 이 보고 (ref. 17)와 정반대로 뇌척수액의 배출이 증가한다 (ref. 6). 실제 이 내경부 림프관을 둘러싸고 있는 평활근에는 교감신경 말단이 다량 분포하는 반면 부교감 신경 말단은 거의 없다 (ref. 6). 이 논문 (ref. 17)의 단점은 작용 기전을 설명하기 위한 대부분의 관찰을 일정 시간대만 했고 교감신경억제제 복합물을 전신에 투여했다는 점이다. 전신에 교감신경억제제 복합물을 투여하면 모든 혈압, 뇌혈류량, 반사작용등 모든 생리작용이 시시각각으로 항상성을 이룰 때까지 변화한다. 따라서 이러한 복잡하고 상반된 실험동물 결과 들을 바탕으로 향후 뇌졸중에 따른 심한 뇌부종 환자를 위하여 뇌척수액을 어떻게 효율적으로 배출 시킬 것인가 대해서는 보다 면밀한 연구가 더욱 필요하다.

### 3) 뇌수막 림프관을 통한 뇌척수액 배출을 원활히 하는 방법들의 개발

“Brain clearance”를 증가시키고자 뇌수막 림프관의 증대를 통한 뇌척수액 배출을 원활히 하는 방법들이 실험적으로 개발되고 있다. 이제까지 주류를 이루는 것은 VEGF-C를 바이러스벡터에 탑재하여 두개강 안에 주사하여 뇌수막 림프관의 증대를 일으키는 것이다 (ref. 5, 12, 15). 실험동물 분석에 의하면 이 방법으로 뇌수막 림프관을 30-40% 정도 증대시키고 뇌척수액 배출을 대략 20%정도 까지 증대시킬 수 있는 것으로 알려졌다. 그러나 두개강 안으로 바이러스 벡터를 사용해야 하는 점, VEGFR3의 과도한 활성화에 의한 림프관의 심한 변형, 작용기간의 불확실성 등 임상적으로 사용하기에는 한계가 있다.

필자의 연구팀 결과에 의하면 노화된 생쥐에서 인후림프관망은 쇠퇴변형 되었

지만 내부 내경부 림프관 (deep cervical lymphatics)은 판막이나 둘러싼 원형 평활근들에 큰 변형이 없었다 (ref. 6). 또한 이 내경부 림프관에 phenylephrine ( $\alpha 1$ -adrenergic receptor agonist)나 sodium nitroprusside (NO donor)를 소량 직접 투여하면 이 림프관을 통한 뇌척수액 배출이 증가함을 관찰할 수 있었다 (ref. 6). 반면, 전에 설명한 바 같이 뇌졸중 실험모델에 전신으로 3가지 교감신 경역제제 복합물을 투여하면 이 앞쪽 cervical lymphatics를 통한 뇌척수액 배출이 증가한다고 한다 (ref. 17). 즉 약물로 조절할 수 있는 proof-of-concept을 제공한 것이다. 이를 근거로 향후 약물 실험을 통한 조절방법의 개발이 필요하다. 이 보다 중요한 것은 이 내경부 림프관은 물리적인 자극이 가능한 부위에 있다는 것이다. 물리적인 자극 들에는 미세전동자극, 전기적 자극, 초음파 자극 등이 있다. 따라서 이를 조절하는 의료기구의 개발이 타당성이 있다고 본다.

#### 4) 결론과 향후 연구방향

지난 10년간 뇌수막 림프관의 연구에 매우 큰 진전이 있었으며 최근 연구내용을 바탕으로 뇌수막 림프관의 특징들 (Hallmarks of Meningeal Lymphatic Vessels)을 도식화 하였다 (그림 4). 이 연구의 열기는 뇌수막 림프관을 통한 뇌척수액의 배출을 원활히 하여 “brain clearance”을 촉진하면 치매 같은 퇴행성 뇌질환들을 예방하고 악화를 방지하고자 하는 큰 염원에서 비롯된 것이다. 이에 발 맞추어 어느 림프관을 어떻게 활성화하여 뇌척수액 배출 촉진을 조절할 것인가에 대해서는 향후 많은 연구가 필요하다고 본다. 우선 급소 림프관을 찾아야 할 것이다. 뇌수막 림프관이 분포되어 있는 두개골 하부 구조물이 복잡하여 정확한 분포와 연결 지도에 대한 파악이 더 필요하다. 뇌척수액 배출을 측정하기 위하여 침습적인 접근이 동반되므로 생리학적 범위내에서 뇌척수액 배출을 측정하는 데에는 아직도 한계가 있다. 이를 비침습적으로 간편하게 측정하는 방법이 개발되어야 할 것이다. 뇌척수액 배출 원활에 약물이 좋은지 물리적인 방법이 좋은지 또는 병합 접근 방식이 좋은지 연구가 지속되어야 하며 그에 따른 분자생물학적 기전 연구들도 동반되어 견고한 바탕위해 새로운 치료방법이 나오기를 기대하여 본다.

## 참 고 문 헌

- Tarasoff-Conway, J. M. et al. Clearance systems in the brain-implications for Alzheimer disease. *Nat Rev Neurol* **11**, 457-470 (2015).
- Aspelund, A. et al. A dural lymphatic vascular system that drains brain interstitial fluid and macromolecules. *Journal of Experimental Medicine* **212**, 991-999 (2015).
- Louveau, A. et al. Structural and functional features of central nervous system lymphatic vessels. *Nature* **523**, 337-341 (2015).
- Da Mesquita, S. et al. Functional aspects of meningeal lymphatics in ageing and Alzheimer's disease. *Nature* **560**, 185-191 (2018).
- Ahn, J. H. et al. Meningeal lymphatic vessels at the skull base drain cerebrospinal fluid. *Nature* **572**, 62-66 (2019).
- Yoon, J.-H. et al. Nasopharyngeal lymphatic plexus is a hub for cerebrospinal fluid drainage. *Nature* (In press).
- Key, A. & Retzius, G. *Studien in der Anatomie des Nervensystems und des Bindegewebes: 1. Hälfte*. Vol. 1 (Samson & Wallin, 1875).
- Piller, N., Clodius, L., Capmpisi, C.C.C., Eliska, O., Ohkuma, M., Pissas, A., Papendieck, C., Swedborg, I., Ryan, T. & Witte, M.H. In memoriam Prof. Michael Foldi "Father of Lymphology" *Lymphology*, **51** (2018)
- Koh, L. et al. Development of cerebrospinal fluid absorption sites in the pig and rat: connections between the subarachnoid space and lymphatic vessels in the olfactory turbinates. *Anat Embryol (Berl)* **211**, 335-344 (2006).
- Ma, Q., Ineichen, B. V., Detmar, M. & Proulx, S. T. Outflow of cerebrospinal fluid is predominantly through lymphatic vessels and is reduced in aged mice. *Nature Communications* **8**, 1434 (2017).
- Louveau, A. et al. CNS lymphatic drainage and neuroinflammation are regulated by meningeal lymphatic vasculature. *Nat Neurosci* **21**, 1380-1391 (2018).
- Li, Z. et al. Blockade of VEGFR3 signaling leads to functional impairment of dural lymphatic vessels without affecting autoimmune neuroinflammation. *Sci Immunol* **8**, eabq0375 (2023).

- Merlini, A. et al. Distinct roles of the meningeal layers in CNS autoimmunity. *Nat Neurosci* **25**, 887-899 (2022).
- Bolte, A. C. et al. Meningeal lymphatic dysfunction exacerbates traumatic brain injury pathogenesis. *Nat Commun* **11**, 4524 (2020).
- Song, E. et al. VEGF-C-driven lymphatic drainage enables immunosurveillance of brain tumours. *Nature* **577**, 689-694 (2020).
- Yanev, P. et al. Impaired meningeal lymphatic vessel development worsens stroke outcome. *J Cereb Blood Flow Metab* **40**, 263-275 (2020)
- Hussain, R. et al. Potentiating glymphatic drainage minimizes post-traumatic cerebral oedema. *Nature online* (Nov. 15, 2023)