

# KOL Expert Opinion Letter

Mechanistic Neuroscience Perspective

on Trigeminal Sensory Neuromodulation and Cognitive Health

작 성 자: 서울대학교 약학과 교수 이윤희

전문분야: 병태생리학/약물학 (Pathophysiology & Pharmacology)

## □ Executive Summary

본인은 서울대학교 약학대학 해부 및 병태생리학 교수로서, 웨어러블 신경조절 기기 **ACHELESS**가 저작근(측두근·교근) 부위에 적용되는 **Silver Spike Point (SSP)** 기반 미세 전기 자극을 통해 삼차신경계(**Trigeminal nerve system**)의 감각 입력을 조절하고, 이 과정에서 **뇌간의 청반핵-노르에피네프린 신경계(Locus Coeruleus-Norepinephrine system, LC-NE system)**에 영향을 미칠 가능성이 있다는 기전 가설을 검토하였다.

현재까지의 신경과학 연구에 따르면 삼차신경 감각 자극은 뇌간의 각성 시스템, 대뇌 피질 네트워크 활성화, 자율신경계 조절 및 신경가소성(**neuroplasticity**)과 관련된 다양한 신경회로에 영향을 줄 수 있는 것으로 보고되어 있다. 특히 **LC-NE system**은 노화와 알츠하이머병 병리에서 중요한 역할을 하는 뇌간 신경핵으로 알려져 있으며, 최근 연구에서는 **LC 기능 저하가 알츠하이머병 병리에서 가장 초기 단계에서 나타나는 신경생물학적 변화 중 하나로 제시되고 있다**. 또한 노르에피네프린 신호는 **미세교세포(microglia) 활성화 조절을 통해 신경염증 반응 및 병리 단백질 축적 과정에 영향을 줄 수 있는 것으로 보고되고 있다**.

ACHELESS와 같은 비침습적 삼차신경 자극 기반 웨어러블 기술은 이러한 신경생리학적 경로를 활용하여 인지 관련 신경 네트워크를 조절할 수 있는 잠재적 **neuromodulation 플랫폼 기술**로 평가될 수 있다. 특히 본 기술은 저작 활동 시 발생하는 감각 입력을 전기적으로 재현하는 일종의 **“virtual mastication”** 기반 **신경조절 전략**으로 해석될 수 있으며, 이러한 접근은 해마 기반 인지 네트워크 및 뇌 각성 시스템과 관련된 신경회로 활성화에 영향을 줄 가능성이 있다. 다만 현재 단계에서는 **경도인지장애(Mild Cognitive Impairment, MCI)** 환자에서의 직접적인 임상 유효성이 충분히 확립된 것은 아니므로, 향후 단계적 임상 연구를 통한 과학적 근거 축적이 필요하다.

## □ 문서 목적 및 검토 범위

본 의견서는 **ACHELESS** 기술의 **경도인지장애(MCI) 관련 적용 가능성**에 대해

신경약리학 및 신경생리학적 관점에서 다음 항목을 중심으로 검토하기 위해 작성되었다.

1. 인지 기능 저하 및 치매 관련 임상적 미충족 수요
2. 삼차신경 자극 기반 신경조절의 기전적 타당성
3. 중추신경계 신경전달 시스템과의 연계 가능성
4. 향후 임상 검증 전략에 대한 제언

본 검토는 공개 문헌, 관련 특허 및 기술 설명 자료, 그리고 신경과학 연구 결과를 기반으로 수행되었다.

## □ 임상적 미충족 수요

경도인지장애(Mild Cognitive Impairment, MCI)는 정상 노화와 치매 사이의 중간 단계로 정의되며, 환자의 일상 기능은 비교적 유지되지만 객관적인 인지 기능 저하가 확인되는 상태이다.

역학 연구에 따르면 MCI 환자의 연간 치매 전환율은 약 **10–15%** 수준으로 보고된다. 현재까지 알츠하이머병을 포함한 주요 치매 질환에서 인지 기능 저하를 근본적으로 예방하거나 진행을 억제하는 약물 치료는 제한적인 상황이다. 이러한 이유로 최근 연구에서는 **비약물적 신경조절(neuromodulation) 접근법**이 인지 건강 관리 전략의 하나로 주목받고 있다. 특히 고령 인구의 증가와 함께 **비침습적 디지털 기반 신경조절 기술**은 접근성, 안전성, 및 확장성 측면에서 중요한 잠재적 의료기술로 평가되고 있다.

## □ 삼차신경 자극과 중추 신경계 신호전달

삼차신경(Trigeminal nerve)은 얼굴 감각 및 저작근 운동을 담당하는 가장 큰 뇌신경으로, 뇌간의 삼차신경핵을 통해 다양한 중추 신경회로와 연결되어 있다. 삼차신경 감각 자극은 다음과 같은 주요 신경 경로를 통해 뇌 기능에 영향을 줄 가능성이 제시되어 왔다.

### 1. Trigemino–Thalamo–Cortical Pathway

삼차신경 감각 입력은 뇌간의 삼차신경핵을 거쳐 시상(thalamus)으로 전달되며, 이후 **체성감각피질 및 전전두엽 네트워크**로 전달된다. 이러한 경로는 감각 처리뿐 아니라 주의 조절 및 고차 인지 기능과 관련된 **피질 활성화**에 기여할 수 있다.

### 2. Trigeminal–Locus Coeruleus Pathway (Trigeminal modulation of LC-NE system)

삼차신경 감각 입력은 뇌간의 청반핵(Locus Coeruleus)을 활성화할 수 있으며,

이는 **노르에피네프린(Norepinephrine)** 신경계를 통해 대뇌 피질의 각성 수준 및 주의 네트워크 조절에 영향을 미칠 가능성이 있다. LC-NE system은 다음과 같은 기능과 관련된다.

- 주의(attention) 조절
- 각성(arousal) 상태 유지
- 시냅스 가소성 조절
- 기억 형성 관련 신경 네트워크 활성화

또한 최근 연구에서는 LC 기능 저하가 **알츠하이머병 초기 병리와** 관련될 가능성이 제시되고 있으며, 노르에피네프린 신호는 **microglia-mediated neuroinflammation** 조절을 통해 신경퇴행성 질환 병리 과정에 영향을 줄 수 있는 것으로 보고되고 있다.

### 3. Trigeminal-Hippocampal Plasticity Pathway

동물 연구에서는 저작 자극이 해마에서 **Brain-Derived Neurotrophic Factor (BDNF)** 발현 증가와 관련될 수 있음이 보고되었다. BDNF는 다음과 같은 신경생물학적 과정과 관련된다.

- 기억 형성 및 학습
- 시냅스 가소성 유지
- 신경 재생 및 신경 보호

따라서 삼차신경 기반 감각 자극은 **해마 기반 인지 네트워크 기능 유지**와 관련될 가능성이 있다.

### □ ACHELESS 기술의 신경생리학적 의미

ACHELESS는 저작근 부위에 적용되는 **SSP 기반 미세 전기 자극 시스템**을 통해 삼차신경 **V3 분지**를 자극하도록 설계된 웨어러블 장치이다. 이와 같은 접근은 저작 활동에서 발생하는 감각 신호를 전기적으로 재현하는 **virtual mastication neuromodulation** 전략으로 해석될 수 있다. 이러한 방식은 다음과 같은 생리적 반응을 유도할 가능성이 있다.

- 뇌간 각성 시스템 활성화
- 자율신경계 조절
- 대뇌 피질 네트워크 활성화
- 해마 기반 신경가소성 유지

이러한 신경생리학적 특성은 **인지 기능 유지 및 치매 예방 전략 연구에서** 관심을 받고 있는 **neuromodulation 접근법**과 개념적으로 일치한다.

## □ 향후 임상 연구 제언

현재 단계에서 ACHELESS 기술이 **MCI 환자에서 인지 기능 개선 또는 치매 전환 지연 효과**를 갖는지에 대해서는 충분한 임상 근거가 축적되어 있지 않다. 따라서 다음과 같은 단계적 임상 검증 전략이 필요할 것으로 판단된다.

### ✓ Pilot Study (8–12 weeks)

- 안전성 및 순응도 평가
- 생리 지표 분석
  - Heart Rate Variability (HRV)
  - Electroencephalography (EEG)

이러한 생리 지표 변화는 cortical arousal network 및 autonomic regulation과 관련된 LC-mediated neuromodulatory mechanism과 연결될 가능성이 있다.

### ✓ Randomized Controlled Trial (24–52 weeks)

- sham 대조 임상시험
  - 인지 기능 평가
    - Montreal Cognitive Assessment (MoCA)
    - Alzheimer’s Disease Assessment Scale–Cognitive Subscale (ADAS-Cog)
- 또한 기능 평가 지표로 다음을 포함할 수 있다.
- Instrumental Activities of Daily Living (IADL)
  - Clinical Dementia Rating (CDR)

### ✓ Real-World Evidence Study

- 장기 사용 데이터 확보
- 고령 환자군에서의 안전성 및 순응도 평가

## □ Expert Assessment and Recommendation

종합적으로 검토한 결과, **삼차신경 기반 비침습 신경조절 기술**은 최근 신경과학 및 신경약리학 연구에서 주목받고 있는 **neuromodulation 접근법 중 하나**로서, 뇌의 **각성 시스템, 인지 관련 신경 네트워크**, 그리고 **자율신경계 조절 회로**에 영향을 줄 수 있는 **생리학적·기전적 가능성**을 가진 기술적 접근으로 평가될 수 있다. 특히 삼차신경 감각 입력이 청반핵-노르에피네프린 신경계(Locus Coeruleus–Norepinephrine system, LC–NE system)와 기능적으로 연결될 수 있다는 기존 연구 결과를 고려할 때, 이러한 신경조절 접근은 **대뇌 피질의 각성 상태, 주의 네트워크 조절**, 그리고 해마 기반 신경가소성(neuroplasticity)과 관련된 신경회로 활성화에 영향을 줄 가능성이 있다. 또한

**LC-NE system**은 노화 및 알츠하이머병 병리에서 중요한 역할을 하는 뇌간 신경핵으로 알려져 있으며, **노르에피네프린 신호는 microglia 활성화 조절과 신경염증 반응 조절**을 통해 신경퇴행성 질환의 병태생리에 관여할 수 있는 것으로 보고되고 있다. 이러한 관점에서 볼 때, **ACHELESS**는 저작근 부위에 적용되는 **Silver Spike Point (SSP)** 기반 미세 전기 자극을 통해 삼차신경 감각 입력을 조절하는 **웨어러블 neuromodulation 장치**로서, 저작 활동 시 발생하는 감각 신호를 전기적으로 재현하는 **“virtual mastication”** 기반 **신경조절 전략**을 구현한 기술로 해석될 수 있다. 이러한 접근은 뇌간 각성 시스템, 자율신경계 조절, 대뇌 피질 네트워크 활성화, 그리고 해마 기반 신경가소성과 관련된 신경생리학적 반응을 유도할 가능성을 가진다.

현재 단계에서는 **경도인지장애(Mild Cognitive Impairment, MCI)** 환자에서의 직접적인 임상 유효성이 충분히 확립된 상태는 아니며, 따라서 인지 기능 개선 또는 치매 전환 지연 효과를 확정적으로 판단하기에는 추가적인 근거 축적이 필요하다. 그러나 기존 신경과학 연구에서 제시된 **LC-NE system, 삼차신경 감각 자극, 저작-인지 연결축 (mastication-brain axis)**, 그리고 **해마 기반 신경가소성**과의 연관성을 종합적으로 고려할 때, **ACHELESS** 기술은 인지 기능 유지 및 치매 예방 연구 분야에서 추가적인 임상 검증을 수행할 가치가 있는 유의미한 **neuromodulation 플랫폼** 기술로 평가된다. 따라서 향후 단계적 임상 연구를 통해 해당 기술의 **생리학적 효과, 신경회로 수준의 작용 기전**, 그리고 **인지 기능 관련 임상적 의미**를 보다 명확히 규명하는 것이 필요하며, 이러한 연구는 **비침습적 디지털 기반 신경조절 기술의 새로운 가능성**을 제시할 수 있을 것으로 판단된다.

## □ Key Scientific References

### 1. LC-NE system과 알츠하이머병 병리

LC-NE 시스템은 알츠하이머병에서 가장 초기 병리 변화가 나타나는 뇌 영역 중 하나로 알려져 있으며, 노르에피네프린은 microglia 활성화 및 신경염증 조절을 통해 신경퇴행을 억제하는 역할이 제시되고 있다.

- **Heneka MT, et al.** Locus ceruleus controls Alzheimer’s disease pathology by modulating microglial functions. *Proceedings of the National Academy of Sciences (PNAS)*. 2010. (LC-NE-microglia-AD pathology)
- **Beardmore R, et al.** The locus coeruleus in aging and Alzheimer’s disease: A systematic review. *Journal of Alzheimer’s Disease*. 2021. (LC degeneration in aging and AD)
- **Weinshenker D.** Long road to ruin: Noradrenergic dysfunction in neurodegenerative disease. *Trends in Neurosciences*. 2018. (Noradrenergic system in neurodegeneration)
- **Sara SJ.** The locus coeruleus and noradrenergic modulation of cognition. *Nature Reviews*

Neuroscience. 2009. (LC-NE cognitive regulation)

- **Betts MJ, et al.** Locus coeruleus imaging in neurodegenerative diseases. Nature Reviews Neurology. 2019. (LC degeneration and neurodegenerative disease review)

## 2. Trigeminal nerve stimulation (TNS / eTNS)과 뇌 기능

삼차신경 자극은 뇌간 각성 시스템, 주의 네트워크, 자율신경계 조절에 영향을 줄 수 있는 neuromodulation 기술로 연구되고 있다.

- **Westwood SJ, et al.** External trigeminal nerve stimulation for cognitive and psychiatric disorders: systematic review and meta-analysis. Brain Stimulation. 2023. (eTNS clinical and cognitive evidence)
- **Seminck N, et al.** External trigeminal nerve stimulation modulates pupil dilation and arousal networks. Brain Stimulation. 2024. (eTNS → LC modulation evidence)
- **Arias DE, et al.** Effects of trigeminal nerve stimulation on cortical excitability. Frontiers in Human Neuroscience. 2024. (TNS cortical modulation)
- **McGough JJ, et al.** Trigeminal nerve stimulation for attention-deficit/hyperactivity disorder: double-blind pilot study. Journal of the American Academy of Child & Adolescent Psychiatry. 2019. (clinical TNS neuromodulation evidence)

## 3. Trigeminal nerve stimulation과 뇌혈류 조절

삼차신경 자극은 뇌혈류 조절 및 cerebrovascular regulation과 관련된 연구들이 보고되어 있다.

- **White TG, et al.** Trigeminal nerve stimulation and control of cerebral blood flow. Frontiers in Neurology. 2021. (Trigeminal nerve and CBF regulation)
- **Purdy JS, et al.** Neuromodulation of cerebral blood flow using trigeminal nerve stimulation. Cerebrovascular Diseases. 2015. (TNS-induced CBF modulation)

## 4. Mastication-brain axis (저작 활동과 인지 기능)

저작 활동은 해마 활성화, 전전두엽 혈류 증가, BDNF 발현 증가와 관련된 연구들이 보고되어 있다.

- **Chen H, et al.** Mastication and hippocampus-dependent cognitive function: a review. Physiology & Behavior. 2015. (Mastication-hippocampus-cognition)
- **Onozuka M, et al.** Mapping brain regions activated during chewing in humans. Journal of Dental Research. 2002. (Chewing-induced brain activation)
- **Okamoto N, et al.** Relationship between tooth loss and mild cognitive impairment. Journal of Neurology Neurosurgery & Psychiatry. 2010. (Dental loss and MCI risk)
- **Weijenberg RAF, et al.** Mastication as a potential strategy to prevent dementia. Ageing Research Reviews. 2018. (Mastication-cognition review)

## 5. Mastication-BDNF 및 neuroplasticity

저작 활동은 해마에서 BDNF 증가 및 neurogenesis와 관련된 동물 연구들이 보고되어 있다.

- **Ono Y, et al.** Sustained mastication induces BDNF expression in the hippocampus. Archives of Oral Biology. 2016. (Mastication-induced BDNF expression)
- **Yamamoto T, et al.** Mastication-induced neurogenesis in the hippocampus. Neuroscience Letters. 2014. (Mastication and neuroplasticity)

## 6. Autonomic nervous system modulation (HRV)

삼차신경 자극은 자율신경계 조절 및 HRV 변화와 관련된 연구도 보고되어 있다.

- **Kim S, et al.** Transdermal trigeminal electrical neuromodulation improves sleep and autonomic regulation. Psychiatry Investigation. 2025. (TNS-HRV modulation)
- **Hotta Y, et al.** Effect of silver spike point therapy on internal carotid artery blood flow. Journal of Physical Therapy Science. 2011. (SSP stimulation physiology)

2026년 03월 09일

서울대학교 약학과 교수 이윤희 (서명) 

# Reviewer Profile

**Name:** Prof. Yun-Hee Lee, PhD

**Affiliation:** Department of Pharmacy, Seoul National University

**Specialty:** Pathophysiology, Pharmacology

## Brief Biography

### Education

1996-2001	B.S in Pharmacy, College of Pharmacy, Seoul National University
2001-2003	M.S in Pharmacology & Toxicology, College of Pharmacy, Seoul National University
2007-2012	Ph.D. in Pathology, School of Medicine, Wayne State University, Michigan, USA

### Academic Appointments

2023-Present	Professor, Department Chair, College of Pharmacy, Seoul National University
2018-2023	Associate Professor, College of Pharmacy, Seoul National University
2015-2018	Assistant/Associate Professor, College of Pharmacy, Yonsei University
2014-2015	Research Professor, School of Medicine, Pusan National University
2012-2014	Post-doctor, School of Medicine, Wayne State University, USA
2004-2014	Reviewer/Researcher, Ministry of Food and Drug Safety (KFDA), Korea
2003-2004	Research Assistant, College of Pharmacy, Seoul National University

## Selected Academic Contributions

### (10 Selective Articles: Reverse chronological order)

1. Cho YK, Lee J, Jeong YL, Shim M, Mai XL, Seomoon C, Jung CW, Choi YH, Namgoong S, Jung YS, Kwon SW, Lee J, Seong JK, Park S, Mottillo EP, Granneman JG, Lee DK, Kim JK, Lee YH. TMEM120A maintains adipose tissue lipid homeostasis through ER CoA channeling. *Nature Communications*. 21;17(1):1113 (2026).
2. Kim, S., Choi, C., Son, Y., Lee, J., Joo, S., & Lee, YH\* BNIP3-mediated mitophagy in macrophages regulates obesity-induced adipose tissue metaflammation. *Autophagy*, 21(9), 2009–2027 (2025).
3. Choi C, Jeong YL, Park KM, Kim M, Kim S, Jo H, Lee S, Kim H, Choi G, Choi YH, Seong JK, Namgoong S, Chung Y, Jung YS, Granneman JG, Hyun YM, Kim JK, Lee YH\*.TM4SF19-mediated control of lysosomal activity in macrophages contributes to

- obesity-induced inflammation and metabolic dysfunction. *Nature Communications*. 15(1):2779 (2024)
4. Lee, S., Cho, Y.K., Kim, H., Choi, C., Kim, S., **Lee, Y.-H.\***, 2024. miR-10a regulates cell death and inflammation in adipose tissue of male mice with diet-induced obesity. *Molecular Metabolism* 90:102039 (2024)
  5. Cho YK, Lee S, Lee J, Doh J, Park JH, Jung YS, **Lee YH\***. Lipid remodeling of adipose tissue in metabolic health and disease. *Exp Mol Med*. 55(9):1955–1973 (2023)
  6. Cho YK, Yoon YC, Im H, Son Y, Kim M, Saha A, Choi C, Lee J, Lee S, Kim JH, Kang YP, Jung YS, Ha HK, Seong JK\*, Granneman JG\*, Kwon SW\*, **Lee YH\***. Adipocyte lysoplasmalogenase TMEM86A regulates plasmalogen homeostasis and protein kinase A-dependent energy metabolism. *Nature Communications* 13, 4084 (2022)
  7. Son Y, Choi C, Saha A, Park J-H, Im H, Cho YK, Seong JK, Burl RB, Rondini EA, Granneman JG, **Lee YH\***: REEP6 knockout leads to defective  $\beta$ -adrenergic signaling in adipocytes and promotes obesity-related metabolic dysfunction. *Metabolism: Clinical and Experimental* 130, 155159 (2022)
  8. Cho YK, Son Y, Saha A, Kim D, Choi C, Kim M, Park J-H, Im H, Han J, Kim K, Jung Y-S, Yun J, Bae EJ, Seong JK, Lee M-O, Lee S, Granneman JG, **Lee Y-H\***: STK3/STK4 signalling in adipocytes regulates mitophagy and energy expenditure. *Nature Metabolism* 2021;3:428–441(2021)
  9. **Lee YH**, Petkova AP, Granneman JG: Identification of an adipogenic niche for adipose tissue remodeling and restoration. *Cell Metabolism* 18 (3): 355–367 (2013)
  10. **Lee YH**, Petkova AP, Mottillo EP, Granneman JG: *In vivo* identification of bipotential adipocyte progenitors recruited by  $\beta$ 3-adrenoceptor activation and high fat feeding. *Cell Metabolism* 15 (4): 480–491 (2012).