

2026.8.27.(목) 00:00

보도시점

(국제엠바고)

배포 2026.8.26.(수) 09:00

(2026.8.27.(목) 조간)

알츠하이머 악순환 끊을 핵심 스위치 찾았다

- IBS, 알츠하이머병의 연쇄 병리를 촉발하는 핵심 조절 인자 ‘ERBB4’ 규명
- 신경회로 회복, 인지기능 개선 등 광범위한 치료 가능성 입증...Nature誌 게재

알츠하이머병의 악순환을 가속하는 핵심 인자가 밝혀졌다. 단 하나의 표적을 조절해 다양한 병리(질병에 따른 변화)를 한꺼번에 완화할 수 있는 새로운 치료 전략의 가능성이 열렸다.

과학기술정보통신부(부총리 겸 과학기술정보통신부 장관 배경훈, 이하 ‘과기정통부’)는 기초과학연구원(원장 장석복, 이하 ‘IBS’) 혈관 연구단 정원석 부연구단장(KAIST 생명과학과 부교수) 연구팀이 알츠하이머병에서 신경회로와 시냅스 균형을 무너뜨리고 질병의 진행을 연쇄적으로 악화시키는 핵심 조절 인자를 규명했다고 밝혔다.

이번 연구는 과기정통부의 IBS 기초과학연구단 지원 사업을 통해 이뤄졌으며, 세계 최고 권위의 국제학술지 『네이처(Nature)』에 8월 27일(목) 0시(KST) 게재됐다.

알츠하이머병(Alzheimer’s disease)은 기억력과 인지기능이 저하되는 대표적인 퇴행성 뇌질환으로, 뇌에 아밀로이드 베타*가 비정상적으로 쌓이는 것이 주요 특징이다. 그러나 질병이 진행되면서 신경회로의 과도한 흥분과 시냅스 소실, 교세포의 염증 반응 등 다른 비정상적 변화들도 복합적으로 나타나기 때문에 아밀로이드를 제거하는 치료제가 개발됐음에도 불구하고 그 효과가 제한적인 한계가 있었다.

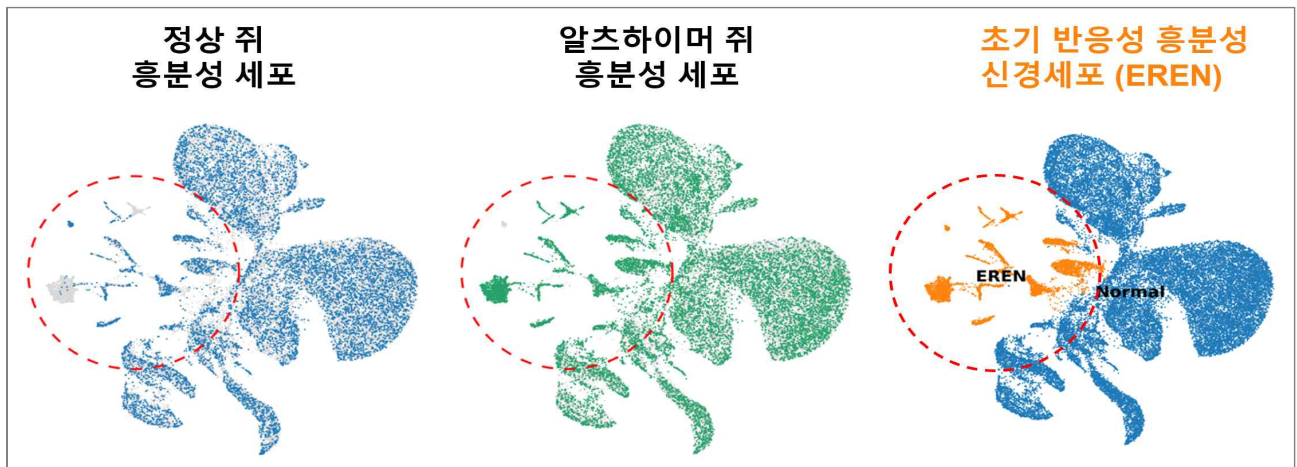
이미 시작된 여러 병리 증상이 서로 영향을 주며 질병을 악화시키는 가능성이 계속 제기돼 왔으나, 이러한 악순환을 유발하는 근본적인 핵심 요인은 명확히 밝혀지지 않았었다.

* 아밀로이드 베타(amyloid- β , A β) : 아밀로이드 전구 단백질에서 생성되는 펩타이드(단백질 조각)로, 비정상적으로 축적되면 알츠하이머병의 병리적 특징인 아밀로이드 플라크(응집 침착물)를 형성

연구진은 질병 초기부터 나타나는 신경회로와 시냅스의 불균형 현상에 주목했다. 이에, 알츠하이머병 모델 생쥐의 해마를 분석한 결과, 뇌 회로를 자극하는 흥분성 신경세포는 과도하게 활성화되고, 이를 억누르는 억제성 신경세포의 활성화는 크게 떨어졌다. 또한 비(非)신경세포인 별아교세포·미세아교세포*가 흥분성 시냅스를 과도하게 제거하는 반면 억제성 시냅스는 적게 제거하면서 신경회로의 불균형을 더욱 부추겼다.

* 별아교세포(astrocyte) : 신경세포 영양분 공급, 시냅스 형성 제거 등 뇌 항상성 유지를 담당
미세아교세포(microglia) : 뇌 면역 기능 수행 및 손상된 세포나 불필요한 시냅스 제거를 담당

연구진은 이러한 시냅스 소실 불균형의 원인이 결국 신경세포의 비정상적 활성화 상태에 있음을 밝혀냈다. 인위적으로 신경세포의 활성을 높이면 교세포가 시냅스를 더 많이 제거하고, 활성을 낮추면 덜 제거하는 현상을 확인한 것이다.



이를 바탕으로 분자 수준의 원인을 추적한 연구진은 정상 뇌의 억제성 신경세포에 존재하는 ERBB4* 수용체가 특정 흥분성 신경세포 집단에서 현저하게 증가해 있음을 찾아냈다. 연구진은 이 신경세포를 ‘초기 반응성 흥분성 신경세포(Early Responsive Excitatory Neuron, EREN)’로 명명하고 ERBB4를 회로 이상을 일으키는 핵심 인자로 특정했다.

* ERBB4(Erb-B2 Receptor Tyrosine Kinase 4): 세포막에서 외부 신호를 감지해 세포의 성장과 분화, 신경세포의 기능 등을 조절하는 수용체 단백질

이어 연구진은 유전자 가위 기술로 알츠하이머병 모델 생쥐의 흥분성 신경세포에서만 ERBB4를 선택적으로 제거하는 실험을 수행했다. 그 결과 과도했던 흥분성 신경세포의 활성화는 낮아지고, 저하됐던 일부 억제성 신경세포의 활성화가 회복됐다. 교세포의 비정상적인 시냅스 제거와 염증 반응 역시 완화됐으며,

아밀로이드 플라크 형성 면적과 수량이 50% 이상 감소했다. 이에 따라 기억력과 공간인지 능력도 크게 개선됐다.

반대로 정상 생쥐의 흥분성 신경세포에 ERBB4를 발현시키자, 아밀로이드 플라크가 전혀 없는 상태에서도 신경회로의 과흥분과 시냅스 불균형, 교세포의 염증 반응 등 알츠하이머병과 동일한 병리 변화가 나타났다.

나아가 연구진은 ERBB4 증가 시 세포의 성장과 대사 등을 조절하는 ‘엠토르(mTOR*)’ 신호전달 체계가 과도하게 활성화되면서 병리가 주변으로 확산한다는 기전도 입증했다. 실제 446명의 뇌 조직 분석에서도 알츠하이머병 환자의 흥분성 신경세포 내 ERBB4 발현이 유의미하게 증가해 있었으며, 발현량이 클수록 아밀로이드 플라크의 축적 정도가 증가하고 인지기능 저하가 심각한 것으로 나타났다.

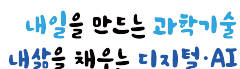
* mTOR(mammalian target of rapamycin): 세포의 성장과 대사, 단백질 합성 등 다양한 생명현상을 조절하는 세포 내 신호전달 단백질

이로써 ERBB4 변화가 단순히 알츠하이머병에 동반되는 현상이 아니라, 여러 병리의 연쇄적인 진행을 촉진하는 핵심 조절 인자임을 확인한 것이다.

정원석 IBS 부연구단장은 “이번 연구 결과는 알츠하이머병의 증폭 과정을 다각도에서 이해할 수 있는 새로운 단서”라며, “질병 악순환의 핵심 고리를 표적해 복잡·다양한 병리를 동시에 완화하는 새로운 치료 전략 개척에 기여할 것으로 기대한다”고 말했다.

과기정통부 김성수 연구개발실장은 “난치성 질환 극복의 열쇠는 생명 원리에 대한 근본적인 탐구에서 나온다”라며, “기초과학이 국민의 건강한 삶을 지키는 든든한 버팀목이 되도록 꾸준히 지원해 나가겠다”고 밝혔다.

담당 부서	과학기술정보통신부 기초연구진흥과	책임자	과장	박시정 (044-202-4530)
		담당자	사무관	최승현 (044-202-4532)
연구 기관	기초과학연구원(IBS) 혈관 연구단	교신저자	부단장	정원석 (042-878-9815)
		제1저자	선임연구원	이세영 (042-350-2664)
	기초과학연구원(IBS) 홍보팀	책임자	팀장	김혜민 (042-878-8227)
		담당자	선임행정원	한정민 (042-878-8153)



연구 추가 설명

논문/저널 /저자	Aberrant Excitatory Neuronal ERBB4 Promotes Alzheimer's Disease Pathology / <i>Nature</i> (2026) 이세영(제1저자, IBS), 박은석(IBS/KAIST), 이하은(UNIST), 김성빈(IBS), 여예지(IBS/KAIST), 박주원(IBS/KAIST), 최영진(IBS), 이기현(KAIST), 윤기준(KAIST), 박상훈(일리미스 테라퓨틱스), 김은준(IBS/KAIST), 김재익(UNIST), 정원석(교신저자, IBS/KAIST)
연구내용 보충설명	알츠하이머병에서는 신경세포 연결부인 시냅스가 사라지고, 뇌 회로의 균형이 무너지며, 별아교세포·미세아교세포의 과도한 반응과 아밀로이드 축적, 인지기능 저하가 함께 나타난다. 그러나 이처럼 서로 다른 병리 현상이 왜 함께 나타나고 악화되는지는 명확히 밝혀지지 않았다. 이번 연구에서는 알츠하이머병 모델 생쥐의 질병 초기부터 일부 흥분성 신경세포에서 ERBB4가 비정상적으로 증가한다는 사실을 발견했다. ERBB4는 세포의 활동을 조절하는 수용체 단백질로, 뇌에서는 주로 억제성 신경세포에서 발현되는 것으로 알려져 있었다. 연구진은 질병 초기에 특징적인 변화를 보이는 이 흥분성 신경세포 집단을 '초기 반응성 흥분성 신경세포(EREN)'로 명명했다. ERBB4의 역할을 확인하기 위해 알츠하이머병 모델 생쥐의 흥분성 신경세포에서만 ERBB4를 낮추자, 신경회로의 과흥분과 비정상적인 시냅스 제거가 정상 수준에 가까워졌다. 별아교세포·미세아교세포의 과도한 반응과 아밀로이드 플라크 축적도 함께 감소했으며, 기억력과 공간인지 능력을 평가하는 행동검사 성적도 개선됐다. 반대로 정상 생쥐의 일부 흥분성 신경세포에서 ERBB4를 과도하게 발현시키자, 아밀로이드 플라크가 없는 상태에서도 신경회로 이상, 시냅스 불균형, 교세포 반응 증가, 인지 기능 저하 등 알츠하이머병과 유사한 주요 변화가 나타났다. 연구진은 이러한 변화가 일어나는 경로도 확인했다. ERBB4의 하위 신호인 mTOR를 낮추자 ERBB4 증가로 나타났던 변화가 차단돼, ERBB4-mTOR 축이 여러 병리를 잇는 핵심 경로임을 확인했다. 사람 알츠하이머병 뇌 조직과 446명의 공개 뇌 전사체 자료에서도 흥분성 신경세포의 ERBB4 증가가 아밀로이드 플라크 중증도 및 인지기능 저하와 연관돼 있었다. 이를 통해 연구진은 알츠하이머병에서 나타나는 신경회로 이상, 시냅스 손실, 교세포 반응, 아밀로이드 축적, 인지기능 저하 등 여러 핵심 병리가 흥분성 신경세포의 비정상적인 ERBB4-mTOR 신호축을 중심으로 함께 악화될 수 있음을 제시했다.

연구
이야기

[연구 과정]

연구팀은 앞선 연구에서 별아교세포가 성체 뇌에서도 신경세포 사이의 연결부인 시냅스를 지속적으로 정리하며, 이 과정이 신경세포의 활동에 따라 달라진다는 사실을 밝힌 바 있다. 그러나 알츠하이머병에서 나타나는 초기 시냅스 손실은 주로 미세아교세포의 과도한 면역 반응으로 설명돼 왔으며, 별아교세포가 흥분성·억제성 시냅스에 각각 어떤 역할을 하는지는 충분히 알려지지 않았다.

연구팀은 알츠하이머병 모델 생쥐의 질병 진행 과정을 세밀하게 추적하면서 두 종류의 시냅스를 형광 표지해 관찰했다. 그 결과 별아교세포와 미세아교세포가 흥분성 시냅스는 더 많이 제거하는 반면, 억제성 시냅스는 오히려 덜 제거한다는 상반된 변화를 발견했다. 이는 단순한 뇌 염증만으로는 알츠하이머병 초기의 시냅스 손실을 충분히 설명하기 어렵다는 점을 시사했다.

연구팀은 이에 시야를 교세포에서 신경세포로 넓혔다. 신경세포의 활동을 인위적으로 높이거나 낮추는 실험을 통해, 신경세포의 활성 상태가 교세포의 시냅스 제거 방식에 영향을 미친다는 사실을 확인했다. 이어 세포 하나하나의 유전자 활동을 분석하는 단일세포 RNA 시퀀싱을 통해 질병 초기부터 유전자 발현이 크게 변하는 흥분성 신경세포 집단을 찾아냈고, 이 세포들에서 ERBB4가 비정상적으로 증가한다는 사실을 발견했다.

이후 연구팀은 흥분성 신경세포에서만 ERBB4를 낮추거나, 반대로 정상 생쥐의 흥분성 신경세포에서 ERBB4를 높이는 실험을 수행했다. ERBB4를 낮추자 신경회로 이상, 시냅스 손실, 교세포 반응, 아밀로이드 축적, 인지기능 저하가 함께 완화됐고, 정상 생쥐에서 ERBB4를 높이자 알츠하이머병과 유사한 주요 변화가 재현됐다. 또한 ERBB4의 하위에서 작동하는 mTOR 신호를 조절해 이러한 연쇄적 변화의 작동 원리를 확인했으며, 사람 뇌 조직과 공개 환자 데이터 분석으로 연구 결과의 임상적 관련성도 검토했다.

[어려웠던 점]

단일세포 시퀀싱 분석은 수만 개의 세포에서 세포마다 2만 개가 넘는 유전자의 발현을 조사해야 하는 작업이다. 그룹 간 비교를 통해 발현에 차이가 있는 유전자를 찾아낼 수 있지만, 이 과정에서도 수백 개의 후보 유전자가 남는다. 이처럼 많은 후보 가운데 최종 후보를 하나로 좁히는 것은 매우 까다로운 작업으로, 이를 위해 다양하고 심도 있는 수학적·전산적 분석을 거쳤다.

또한 외부에 공개된 다른 단일세포 시퀀싱 자료까지 함께 분석해 서로 다른 자료에서도 일관되게 나타나는 결과를 찾고자 했다. 이 때문에 수많은 후보 가운데 ERBB4라는 하나의 후보로 좁혀가는 과정에 많은 시간이 소요됐다.

[성과 차별점]

첫째, 알츠하이머병의 여러 병리를 각각의 현상으로 보는 데서 나아가, 이들을

아우르는 상위 조절축을 제시했다. 기존 연구에서는 아밀로이드 축적, 미세아교세포의 면역 반응, 시냅스 손실, 신경회로 이상 등을 주로 개별적으로 다뤘다. 반면 이번 연구는 흥분성 신경세포에서 비정상적으로 나타나는 ERBB4-mTOR 신호가 신경회로 과흥분, 시냅스 불균형, 별아교세포·미세아교세포 반응, 아밀로이드 플라크 축적, 인지기능 저하를 함께 촉진할 수 있음을 제시했다.

둘째, '시냅스를 누가 제거하는가'라는 질문에서 더 나아가 '왜 교세포가 특정 시냅스를 비정상적으로 제거하는가'를 밝혔다. 연구진은 별아교세포와 미세아교세포가 알츠하이머병 뇌에서 흥분성 시냅스는 과도하게 제거하고 억제성 시냅스는 덜 제거한다는 사실을 확인했다. 이어 이러한 변화의 배후에 흥분성 신경세포의 비정상적인 활동과 ERBB4 발현이 있음을 밝혀, 교세포 중심으로 설명돼 온 시냅스 손실 연구에 신경세포의 역할을 새롭게 제시했다.

셋째, 단순한 연관성 발견에 그치지 않고 ERBB4의 필요성과 충분성을 모두 검증했다. 알츠하이머병 모델 생쥐의 흥분성 신경세포에서만 ERBB4를 낮추자 여러 병리와 인지기능 저하가 함께 완화됐다. 반대로 정상 생쥐의 일부 흥분성 신경세포에서 ERBB4를 높이자 아밀로이드 플라크가 없는 상태에서도 신경회로 이상, 시냅스 불균형, 교세포 반응 증가, 인지기능 저하 등 알츠하이머병과 유사한 주요 변화가 재현됐다. 또한 mTOR 신호를 낮추자 이러한 변화가 차단돼, ERBB4가 병리의 연쇄적 진행을 촉진하는 작동 경로도 제시했다.

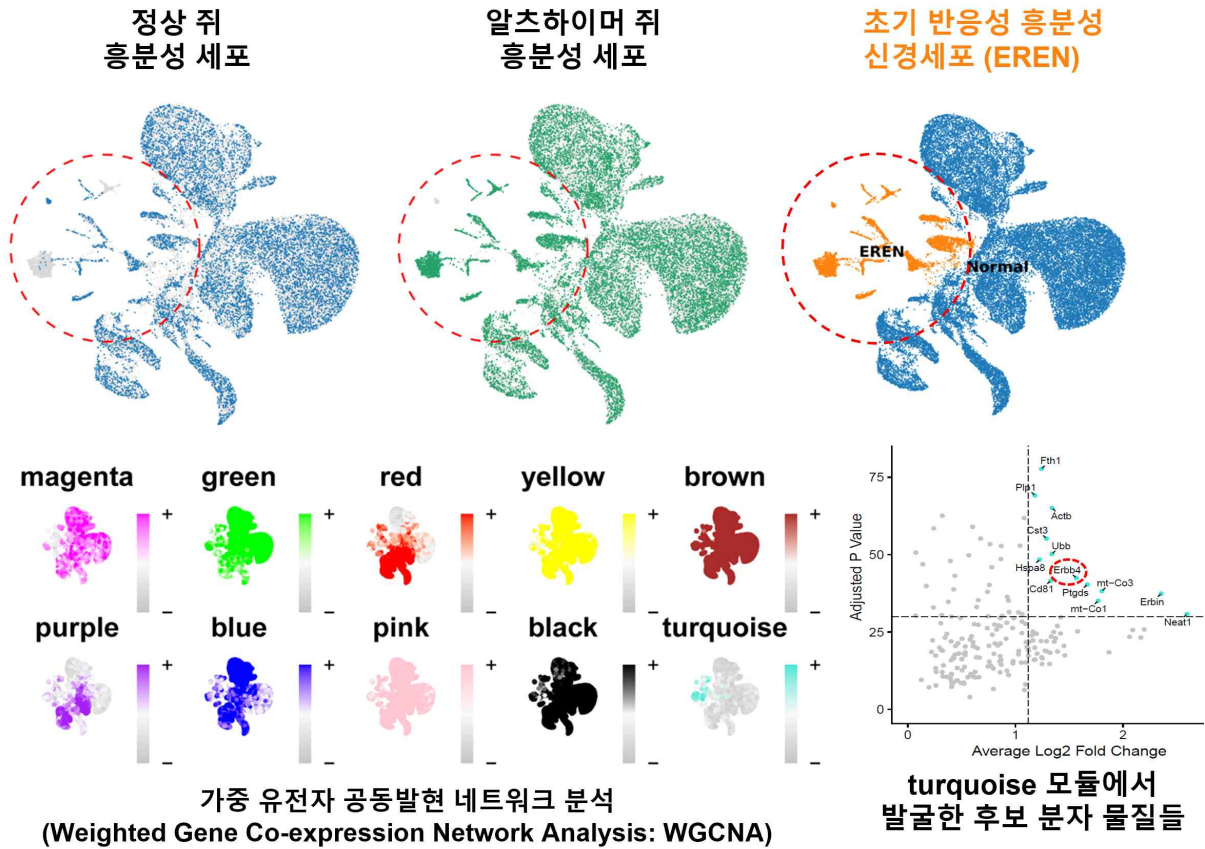
넷째, 두 종류의 알츠하이머병 모델 생쥐와 질병 초기·진행 단계의 실험을 통해 결과의 재현성을 확인했으며, 사람 알츠하이머병 뇌 조직과 446명 규모의 공개 뇌 전사체 자료를 통해 임상적 관련성도 검토했다. 특히 사람 자료에서 ERBB4가 높은 흥분성 신경세포는 아밀로이드 플라크 중증도 및 인지기능 저하와 연관돼, 동물실험에서 발견한 조절축이 사람의 알츠하이머병에서도 의미를 가질 가능성을 뒷받침했다.

이번 성과의 핵심 차별점은 알츠하이머병의 여러 핵심 병리를 '하나의 단백질이 모든 것을 결정한다'는 식으로 단순화한 것이 아니라, ERBB4-mTOR 축이 여러 병리가 함께 악화되는 과정의 공통 조절점일 수 있음을 인과 실험으로 보였다는 데 있다. 이는 향후 하나의 병변만을 겨냥하는 접근에서 나아가, 여러 병리를 함께 완화하는 치료 전략을 탐색할 새로운 근거가 될 수 있다.

[향후 연구계획]

연구팀은 알츠하이머병에서 더 나아가 노화 과정에서 ERBB4 유전자와 단백질이 어떻게 변화하는지에도 주목하고 있다. 또한 ERBB4를 발현하는 흥분성 신경세포가 파킨슨병, 헌팅턴병, 타우 관련 질환 등 다른 퇴행성 뇌질환 환자 데이터에서도 발견된 만큼, ERBB4가 다양한 퇴행성 뇌질환에서 어떻게 변화하고 어떤 역할을 하는지 추가로 연구할 계획이다. 나아가 ERBB4가 여러 퇴행성 뇌질환에 공통으로 적용할 수 있는 치료 표적이 될 가능성도 모색하고자 한다.

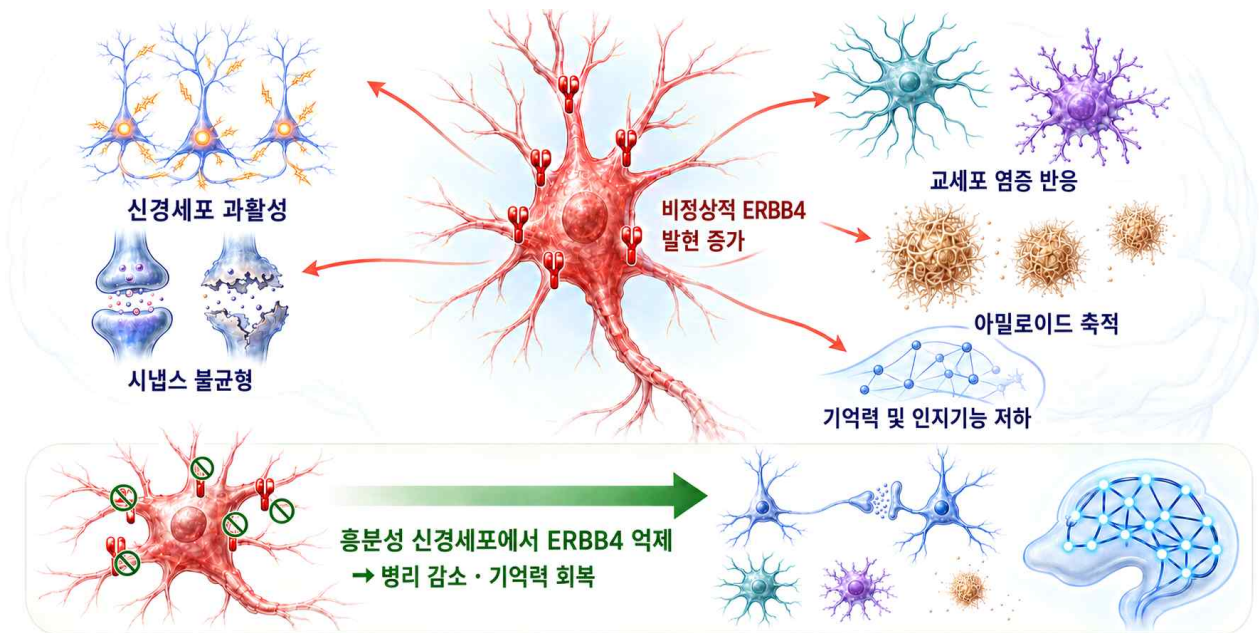
그림 설명



[그림1] 단일핵 RNA 시퀀싱을 통한 초기 반응성 흥분성 신경세포(EREN)의 발견

정상 생쥐와 알츠하이머병 모델 생쥐의 뇌에서 단일핵 RNA 시퀀싱으로 유전자 발현 양상을 비교한 결과, 알츠하이머병 초기부터 특징적인 변화를 보이는 흥분성 신경세포 집단인 ‘초기 반응성 흥분성 신경세포(EREN)’를 발견했다(위).

이어 유사한 발현 패턴을 보이는 유전자들을 그룹으로 묶어 분석하는 가중 유전자 공동발현 네트워크 분석(WGCNA)을 통해 EREN과 연관된 유전자군을 확인했다. 특히 여러 유전자군 가운데 ‘turquoise 모듈(분석상 청록색으로 구분된 유전자군)’에서 ERBB4를 주요 후보 유전자로 발굴했다(아래).

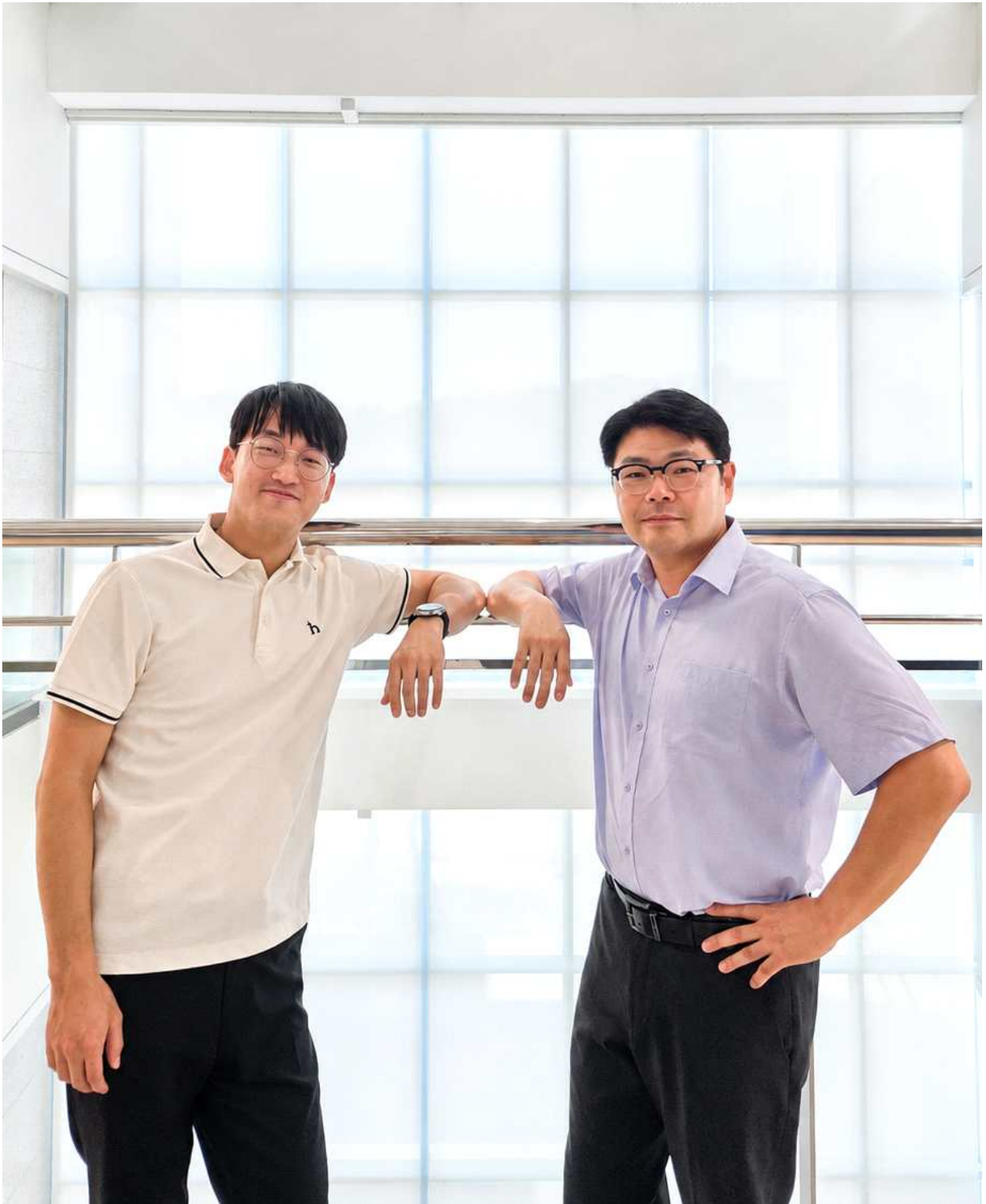


[그림2] 알츠하이머병 병리를 연결하는 공통 조절 인자로서의 흥분성 신경세포 ERBB4

알츠하이머병에서는 흥분성 신경세포의 ERBB4가 비정상적으로 증가하면서 신경 회로의 과흥분과 시냅스 불균형, 교세포의 과도한 반응, 아밀로이드 축적이 연쇄적으로 촉발되어 기억력과 인지기능이 저하된다.

반대로 알츠하이머병 모델 생쥐의 흥분성 신경세포에서 ERBB4를 선택적으로 억제하면 신경회로와 시냅스의 불균형이 정상 수준에 가까워지고, 교세포 반응과 아밀로이드 축적이 감소하면서 기억력과 인지기능도 개선됐다.

이를 통해 흥분성 신경세포의 ERBB4가 알츠하이머병에서 나타나는 여러 변화를 함께 조절하는 핵심 조절 인자임을 확인했다.



[사진] 연구진 사진

IBS 혈관 연구단 이세영 선임연구원(왼쪽)과 정원석 부연구단장(오른쪽)

연구진 이력사항

<정원석 IBS 혈관 연구단 부연구단장, 교신저자>

1. 인적사항

- 소 속 : 기초과학연구원(IBS) 혈관 연구단, 부연구단장
한국과학기술원(KAIST) 생명과학과 부교수
- 전 화 : 042-878-9815
- e-mail : wonsuk.chung@kaist.ac.kr



2. 학력

- 2001 학사, 서울대학교 약학대학
- 2009 박사, University of California, San Francisco

3. 경력사항

- 2009 - 2014 Stanford University, Postdoctoral researcher
- 2014 - 2015 Stanford University, Research Associate
- 2016 - 현재 한국과학기술원, 생명과학과 부교수
- 2024 - 현재 기초과학연구원, 혈관 연구단 부연구단장

4. 수상실적

- 2026 Mystery of Life Award, Main Prize
- 2024 KAIST Academic Grand Prize of 2023
- 2023 Gong-Woo Nature Award from KSBMB
- 2023 KAIST Top 10 Research Achievements of 2022
- 2021 Scitech Korea Young Neuroscientist Award
- 2021 KAIST Top 10 Research Achievements of 2020
- 2021 Prize for Academic Excellence (KAIST)

<이세영 IBS 혈관 연구단 선임연구원, 제1저자>

1. 인적사항

- 소 속 : 기초과학연구원(IBS) 혈관 연구단
- 전 화 : 042-350-2664
- e-mail : biolsy3458@gmail.com

2. 학력

- 2018 학사, 고려대학교 생명과학과
- 2026 박사, 한국과학기술원 생명과학과

3. 경력사항

- 2024 - 2026 : IBS 혈관 연구단 학생연구원
- 2026 - 현재 : IBS 혈관 연구단 선임연구원

