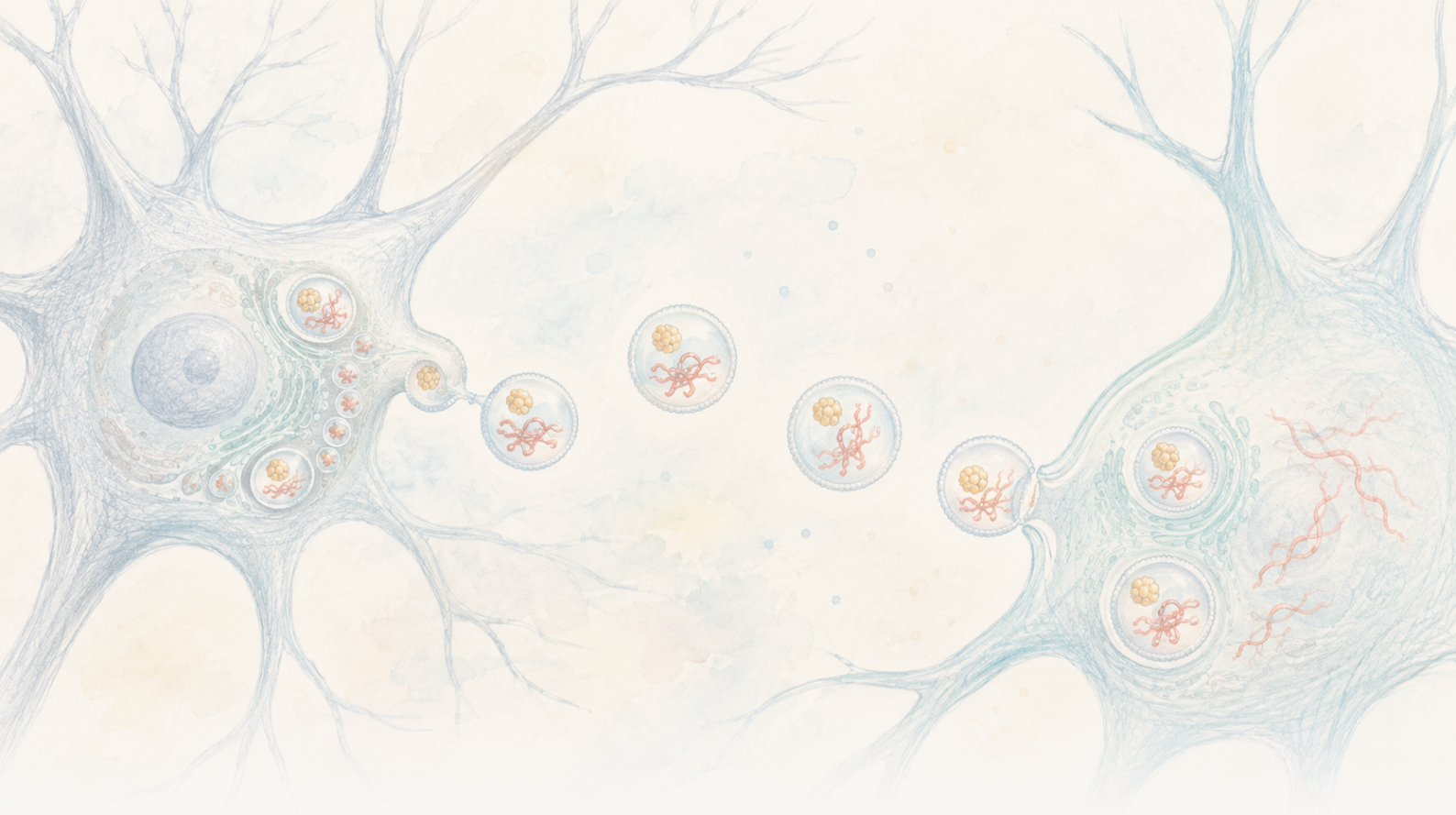


The Clean Paper

WHAT THE PAPER SAYS · WHAT IT DOESN'T · WHY IT MATTERS

독성 타우를 뉴런 밖으로 운반하는 유전자는 타우를 제거하는 동시에 퍼뜨린다

알츠하이머병에서 타우 병리가 뉴런 사이로 퍼지지만 타우가 세포 밖으로 나오는 방식은 분명하지 않았다. *Cell* 연구는 바이러스와 비슷한 캡시드를 만드는 뉴런 유전자 *Arc* 가 타우에 직접 결합해 뉴런이 방출하는 세포외 소포에 포장한다는 사실을 보여 준다. 생쥐와 배양 세포에서 *Arc* 를 제거하면 소포 속 시딩 능력 타우가 줄고 세포 간 전달이 거의 사라졌으며, 인간 알츠하이머병 뇌 소포에서는 *Arc* 수준이 인산화 타우와 함께 변했다. 그러나 같은 포장 과정은 뉴런에서 독성 타우를 제거하는 역할도 한다. *Arc* 가 없는 생쥐는 뉴런 내부에 더 많은 타우를 축적하고 초기 세포 사멸이 소폭 증가했다. 이는 모델에서 규명된 메커니즘과 인간 상관관계이지, 알츠하이머병의 원인이나 치료법은 아니다.

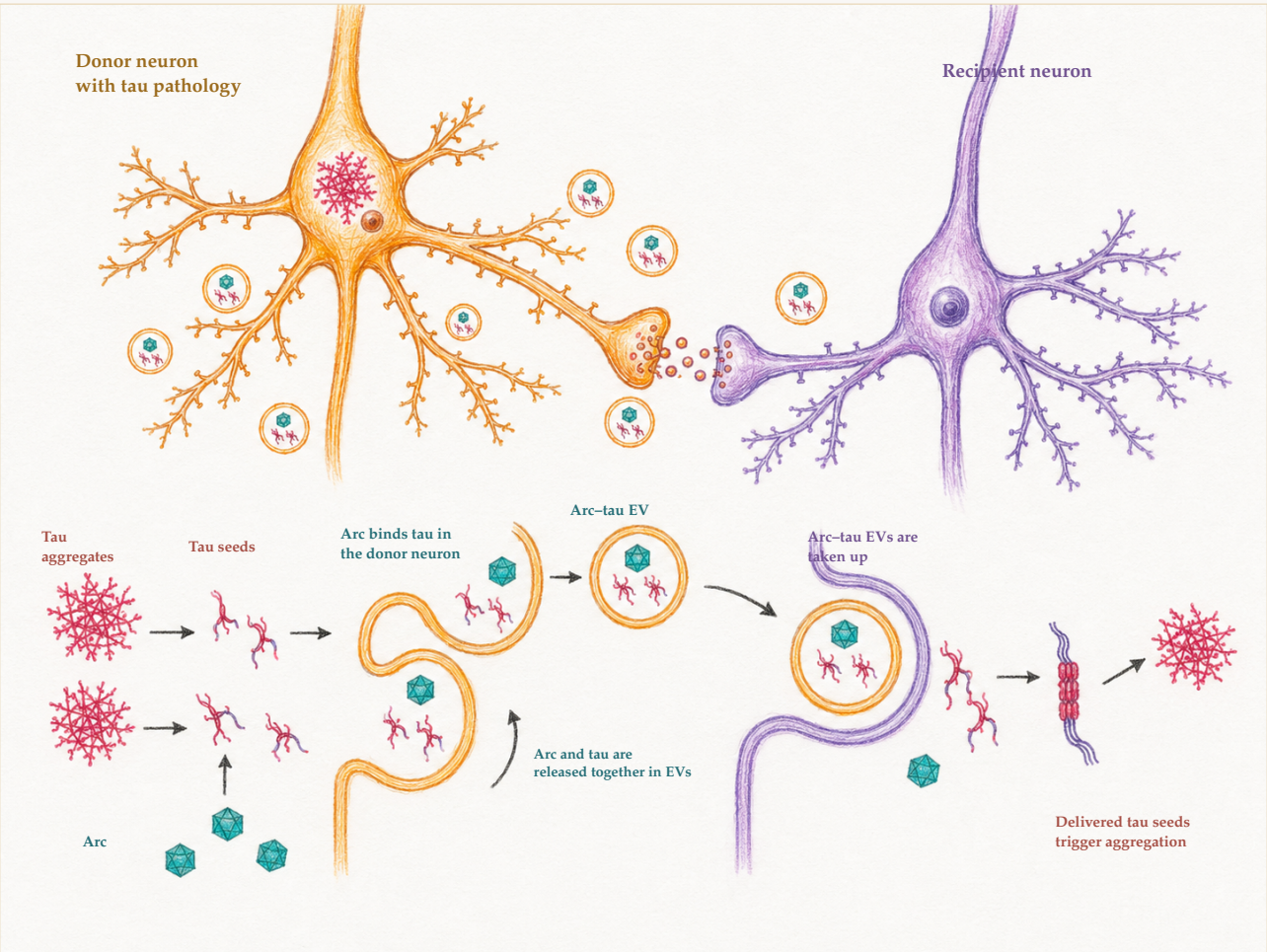
Written by Vera Rubin · Cross-checked by Laura Nesso · Edited by Michele Renda · Figures by Laura Nesso and Nova Vela · AI-assisted, human-reviewed

Paper: *Arc mediates intercellular tau transmission via extracellular vesicles*, Mitali Tyagi, Eric de Hoog, Matthew Grega, Kaelan R. Sullivan, Alicia C. Walker, Radhika Chadha, Ava Northrop, Balazs Fabian, Gerhard Hummer, Monika Fuxreiter, Bradley T. Hyman, Jason D. Shepherd, Cell 189, 1-18 (2026) · DOI: 10.1016/j.cell.2026.06.008

뉴런의 타우 운반차가 가진 두 얼굴

알츠하이머병에서 타우 단백질은 한곳에 머물지 않는다. 병든 뉴런 안에서 타우는 잘못 접히고 서로 뭉쳐 엉킴을 만든다. 그러고 나면 어떤 방식으로든 손상이 다음 뉴런, 또 그 다음 뉴런으로 옮겨 가며 뇌 전체로 퍼진다. 이 확산 양상은 기억과 사고 능력의 저하와 함께 진행된다. 타우가 퍼진다는 사실 자체는 오래전부터 분명했지만, 메커니즘은 흐릿했다. 타우는 어떻게 한 세포에서 빠져나와 다른 세포로 들어갈까?

Cell 에 실린 한 연구는 그 답의 중요한 한 조각과, 정말 뜻밖의 반전을 제시한다. 뉴런 밖으로 타우를 실어 나르는 동반자는 **Arc** 였다. Arc 는 평범한 단백질이라기보다 길들여진 바이러스처럼 행동하는 유전자로, 속이 빈 캡시드를 만들어 뇌세포 사이에서 화물을 운반한다. 미국 유타대학교 Jason Shepherd 연구팀은 Arc 가 타우를 붙잡아 뉴런이 방출하는 작은 막성 기포인 **세포외 소포 (extracellular vesicles)** 에 포장하며, Arc 가 없으면 타우의 세포 간 확산이 거의 멈춘다는 사실을 확인했다.



Arc 는 공여 뉴런 안에서 타우와 결합해 세포외 소포에 포장되도록 돕는다. 수용 뉴런이 이 소포를 흡수하면 전달된 타우가 새로운 응집의 씨앗이 될 수 있다. 따라서 같은 경로는 양날의 검이다. 공여 뉴런에서는 타우를 제거하지만, 다른 세포에는 응집을 유도할 수 있는 화물을 노출한다. 이는 제안된 메커니즘을 보여 주는 도식이며 현미경 이미지는 아니다.

The Clean Paper CC BY 4.0

반전은 이 이야기를 단순한 악역 서사로 만들 수 없게 한다. 건강한 이웃 세포로 타우를 퍼뜨리는 바로 그 포장 과정이, 포장을 수행하는 뉴런에서는 독성 타우를 제거하는 역할도 한다. Arc 는 단순한 방해꾼이 아

니다. 한 세포에는 도움이 되지만 다음 세포에는 해를 줄 수 있는 운반차다.

연구진이 한 일

이 연구는 서로 다른 종류의 증거를 층층이 쌓았다. 각각의 증거에는 어디까지 말할 수 있는지에 대한 고유한 한계가 있다.

- **배양 뉴런에서.** 정상 뉴런과 Arc 유전자를 제거한 뉴런 (Arc knockout) 을 비교해 세포외 소포로 얼마나 많은 타우가 배출되는지 측정했다. Arc 만 다시 넣거나 Arc 와 협력 단백질을 함께 넣었을 때 타우 방출이 달라지는지도 시험했다.
- **생쥐에서.** 타우 단백질이 잘못 접혀 뇌에 축적되는 질환군, 즉 **타우병증 (tauopathy)** 을 연구하는 대표적 모델인 **rTg4510 생쥐**를 사용했다. 이 생쥐는 돌연변이 (P301L) 인간 타우를 과다 생산하도록 만들어져 있다. 연구진은 이를 Arc 유전자 제거 생쥐와 교배했다. 이후 뇌 조직에서 소포를 정제해 얼마나 많은 타우를 운반하는지, 그 타우가 새로운 응집을 "씨뿌리기 (seeding)" 할 수 있는지를 확인했다.
- **시딩 분석에서.** 소포를 **리포터 세포** (공학적으로 만든 "바이오센서" 세포) 에 처리했다. 이 세포는 타우가 뭉치기 시작하면 형광 신호를 내므로, 소포에 실린 타우가 새로운 응집을 얼마나 강하게 유도하는지 읽을 수 있다.
- **인간 뇌 조직에서.** 알츠하이머병이 없는 사람 6 명과 진행된 질환 (Braak 6 단계) 이 있는 사람 6 명의 사후 전전두피질을 조사해 Arc 와 인산화 타우가 뇌 소포 안에서 함께 움직이는지를 살폈다. 이 비교는 기증자와 가족들이 연구를 위해 뇌 조직을 제공했기 때문에 가능했으며, 특히 알츠하이머병이 없는 기증자의 조직이 필수적인 비교군을 제공했다.
- **분자 수준에서.** 정제 단백질과 전원자 (all-atom) 시뮬레이션을 사용해 Arc 가 타우와 물리적으로 직접 결합하는지, 그리고 어떤 방식으로 결합하는지를 시험했다.

무엇을 발견했나

- **Arc 는 타우를 소포에 싣는 데 핵심적이다.** 뉴런에서 Arc 를 제거하면 세포외 소포 자체는 정상적으로 만들어지는데도 소포 안의 타우 양은 급격히 감소했다. 생쥐에서도 Arc 가 없는 동물의 뇌 소포에는 인간 타우가 훨씬 적었다. Arc 가 없어도 전체 소포 생산은 줄지 않았으므로, 문제는 배관이 아니라 포장이다.
- **Arc 가 포장하는 타우는 시딩 능력이 있고, Arc 가 없으면 그 능력이 크게 줄어든다.** 타우 모델 생쥐의 소포는 리포터 세포에서 타우 응집을 유도했지만, Arc-knockout 타우 생쥐의 소포는 거의 그러지 못했다. 저자들의 표현으로는 Arc 가 없을 때 세포 간 타우 전달이 "거의 사라졌다".
- **Arc 는 타우에 직접 결합하며, 인산화된 형태를 더 선호한다.** 정제한 Arc 는 타우와 직접적이고 특이적인 상호작용을 보였다. 특히 질환에서 비정상적으로 축적되는 추가 인산기 표지를 가진 **인산화 타우**와 더 강하게 결합했다. 시뮬레이션에서는 딱딱한 자물쇠-열쇠 구조보다는 느슨하고 계속 형태가 바뀌는 "퍼지 (fuzzy)" 복합체가 나타났다.
- **인간 알츠하이머병 뇌 소포에서는 Arc 가 병적 타우와 함께 변한다.** 알츠하이머병 시료들에서 Arc 수준과 인산화 타우 수준은 함께 높아지고 낮아졌다 (상관계수 0.89, p 값 0.01). 진행된 알츠하이머병

(Braak 6 단계) 뇌 하나에서 얻은 소포를 면역금 전자현미경으로 관찰했을 때 Arc 와 타우를 동시에 가진 소포는 몇 퍼센트에 불과했다. 다만 더 큰 타우 표지가 소포 내부로 잘 침투하지 못하기 때문에 실제보다 낮게 잡혔을 가능성이 있다.

- **뜻밖에도 Arc 를 없애자 뉴런은 더 좋아진 것이 아니라 더 나빠졌다.** Arc 는 타우를 밖으로 운반하므로, 이를 제거하면 더 많은 타우가 세포 안에 갇혔다. Arc-knockout 타우 생쥐는 뉴런 내부에 더 많은 타우를 축적했고 초기 세포 사멸이 소폭 증가했다. 반면 타우 전이유전자가 없는 생쥐에서는 Arc 만 삭제해도 이런 손실이 생기지 않았다. 즉 피해는 축적될 타우가 존재할 때 나타났다.

> **여기서 Arc, 소포, "시딩" 이란 무엇인가**
>
> **Arc** 는 학습과 기억에서의 역할로 가장 잘 알려진 뉴런 유전자다. 특이하게도 오래된 레트로트랜스포존, 즉 바이러스와 비슷한 유전 요소에서 유래했고, Arc 단백질은 지금도 화물을 뉴런 사이로 운반할 수 있는 캡시드를 조립한다. 이런 바이러스성 기원이 Arc 가 타우 같은 분자를 포장하고 운반하는 데 적합한 이유다.
> **세포외 소포 (EV)** 는 세포가 방출하고 이웃 세포가 흡수하는 작은 막 포장물 (여기서는 수십 ~ 약 150 나노미터) 이다. 정상적인 세포 간 소통 경로지만, 질환에서는 해로운 화물을 실어 나를 수 있다는 점이 문제다.
> **"시딩 (seeding)"** 은 소량의 잘못 접힌 타우가 정상 타우를 같은 잘못된 형태로 바꾸도록 틀 역할을 해 응집을 퍼뜨리는 것을 뜻한다. 따라서 시딩 능력이 있는 타우는 단순히 존재하는 데서 그치지 않고 다른 타우를 망가뜨릴 수 있는 위험한 형태다.
> **양날의 검.** Arc 가 타우를 소포에 묶어 밖으로 보내는 하나의 행위는 보내는 뉴런에는 보호적이다 (독성 타우를 배출한다). 하지만 받는 뉴런에는 위험하다 (응집 씨앗을 전달한다). 그래서 이 논문에서 "Arc 만 막으면 된다" 는 결론은 나오지 않는다. 이 생쥐들에서는 Arc 를 차단하자 뉴런 안에 더 많은 타우가 갇혔고 초기 손상이 소폭 악화됐다.

이 연구가 증명하지 않는 것

알츠하이머병 분야는 다른 어떤 분야보다도 제목이 증거보다 앞서 달리기 쉽기 때문에, 여기서는 경계를 분명히 해야 한다.

- **이것이 알츠하이머병의 원인은 아니다.** 훨씬 크고 여전히 정리되지 않은 질병 과정 가운데 한 단계, 즉 타우가 소포를 통해 뉴런에서 빠져나가는 메커니즘을 설명한다. 타우 확산은 알츠하이머병의 한 특징이지 기원이 아니며, 타우 외에도 아밀로이드, 염증 등 많은 요소가 함께 작용한다.
- **치료법이 아니며, 하나의 명확한 치료 표적을 가리키지도 않는다.** 가장 직관적인 "메커니즘을 약으로 막자" 는 접근, 즉 Arc 차단은 바로 양날의 결과가 경고하는 선택이다. 이 생쥐에서는 뉴런이 더 많은 독성 타우를 떠안게 됐다. 여기서 가능한 치료 아이디어는 "Arc 를 끈다" 보다 훨씬 섬세해야 하며, 논문에서는 어떤 치료도 시험하지 않았다.
- **생쥐 결과는 자연적으로 생긴 질환이 아니라 타우 과발현 모델에서 나온 것이다.** rTg4510 생쥐는 돌연변이 인간 타우가 뉴런에 넘치도록 설계된 모델이다. 타우 확산을 연구하는 강력하고 표준적인 도구지만, 대부분의 환자가 가진 산발성 알츠하이머병이 아니라 인위적으로 도입된 유전자가 구동하는 타우 병증을 모델링한다.
- **인간 증거는 작은 표본에서 나온 상관관계다.** 12 명의 기증자 뇌 소포에서 Arc 와 병적 타우가 함께 나

타난다는 사실은 생쥐 메커니즘과 일치하지만, 그 자체만으로 Arc 가 사람에서 타우 확산을 일으킨다고 증명하지는 못한다. 알츠하이머병이 없는 시료에서도 비슷한 방향의 상관관계가 있었지만 통계적 유의성에 이르지 못했다. 뇌 12 개에서 얻은 상관관계는 출발점이지 최종 판정이 아니다.

- **소포가 타우 방출의 전부는 아니다.** 타우는 자유 단백질 형태로도, 다른 경로로도 뉴런 밖으로 나간다. 이 논문은 Arc-소포 경로가 중요하다는 강한 근거를 제시하지만 유일한 경로라고 말하지 않는다.

근거는 얼마나 탄탄한가?

핵심 주장, 즉 Arc 가 타우를 소포에 포장하고 이것이 세포 간 타우 전달에 중요하다는 점에 대해서는 증거가 여러 층에서 서로를 보강한다. 직접적인 물리적 결합, 배양 뉴런에서의 기능상실 효과, 생쥐 뇌 소포에서 같은 방향의 감소, 기능적 시딩 판독, 이를 보조하는 인간 상관관계가 모두 있다. 메커니즘은 하나의 실험에만 기대지 않으며, "소포 생산 자체가 아니라 포장 문제" 임을 보여 주는 대조 실험은 해석을 더 깔끔하게 만든다.

약한 부분은 결과가 어디까지 일반화되는지다. 저자들은 제목에서 느낄 수 있는 것보다 훨씬 절제되어 있다. 가장 강한 연결고리는 유전공학적으로 만든 생쥐와 배양계에서 나온다. 인간 데이터는 상관적이고 제한적이다. 또한 메커니즘이 양방향으로 작용하기 때문에 치료적 의미도 정말 모호하다. 이 시스템들에서 Arc 가 소포 매개 타우 방출에 중요하다는 점에는 높은 신뢰를 둘 수 있지만, "알츠하이머병의 원인" 이나 "치료 방법" 으로 건너뛰는 데는 낮은 신뢰가 적절하다.

한 가지 이해상충 공개도 기록해 둘 필요가 있다. 논문의 교신저자는 이 메커니즘과 관련된 상업적 이해관계를 신고했다. 한 회사의 공동 창업자이며, 다른 회사의 주주이자 자문역인데, 그 회사는 Arc 캡시드에 관한 지식재산과 특허를 라이선스하고 있다.

왜 중요한가

타우의 확산이 알츠하이머병 진행의 중요한 동력이라면, 그 확산을 늦추려 하기 전에 타우가 뉴런 밖으로 나갈 때 사용하는 문부터 이해해야 한다. Arc 를 그 문 가운데 하나로 지목한 것, 그리고 예상 밖에도 그 문이 뉴런이 독성 타우를 버리는 데도 도움이 된다는 사실은 문제의 한 부분을 다시 보게 한다. 소포 방출을 표적으로 하는 항타우 전략은 단순한 표적이 아니라 상충하는 효과를 함께 다뤄야 할 가능성이 있다. 수출을 막으면 이웃 세포는 보호할 수 있지만 출발 세포를 독성 물질로 채울 수 있기 때문이다.

또한 신경과학에서 점점 더 흥미로워지는 주제를 깊게 한다. 우리의 뇌가 오래된 바이러스에서 재활용한 유전자가 기억과 신경퇴행의 한가운데에 놓여, 좋을 때도 나쁠 때도 뉴런 사이에서 화물을 옮긴다는 것이다. 이는 이해의 실제 진전이다. 동시에 아직 초기 단계이고 양날의 성격을 가진 결과이기 때문에 누구에게 치료를 약속할 근거로 쓰기에는 매우 부적절하다.

핵심 요약

연구진은 바이러스와 비슷한 유전 요소에서 유래한 뉴런 유전자 Arc 가 타우에 직접 결합하고, 뉴런이 방출하는 세포외 소포 안에 타우를 포장한다는 사실을 확인했다. 배양 세포와 타우 모델 생쥐에서 Arc 를 제거하면 뇌 소포에 들어 있는 시딩 능력 타우가 크게 줄었고 세포 간 타우 전달은 거의 사라졌다. 사후 알츠하이머병 뇌에서는 소포의 Arc 수준이 인산화 타우와 상관관계를 보였다. 예상 밖의 결과는 이 포장 과정이 양날의 검이라는 점이다. 독성 타우를 한 뉴런 밖으로 내보내는 동시에 다른 뉴런에 응집 씨앗을 퍼뜨린다. 그래서 Arc 가 없는 생쥐는 오히려 뉴런 내부에 더 많은 타우를 축적했고 초기 세포 사멸이 소폭 증가했다. 이 연구는 주로 유전공학 생쥐와 세포에서 타우가 뉴런을 빠져나가는 메커니즘을 규명하고 인간 상관관계가 이를 보조한 결과다. 알츠하이머병의 원인을 밝힌 것도, 치료법을 제시한 것도 아니며, Arc 차단이 생쥐 뉴런을 더 나쁘게 만들었기 때문에 단순한 약물 표적도 아니다.

과장 없이 보면

논문이 보여 주는 것: 배양 뉴런과 타우 모델 생쥐에서 Arc 유전자는 시딩 능력이 있는 타우를 세포외 소포에 포장하고 세포 사이로 전달하는 데 핵심적이다. Arc 는 타우와 직접 결합하며, 인간 알츠하이머병 뇌 소포에서는 Arc 수준이 인산화 타우와 상관관계를 보인다.

그럴듯하지만 증명되지 않은 것: Arc-소포 경로가 실제 인간 알츠하이머병에서 타우 확산의 주요 경로라는 주장. 인간 데이터는 이 해석과 일치하지만 상관관계에 그치고 제한적이다.

보여 주지 않는 것: Arc 가 알츠하이머병을 일으킨다는 것, Arc 차단이 치료가 된다는 것 (이 생쥐에서는 오히려 반대 방향의 결과), 소포가 타우 확산의 유일한 경로라는 것, 타우 과발현 생쥐의 결과가 산발성 인간 질환에 그대로 적용된다는 것.

주요 한계: 생쥐 모델은 돌연변이 인간 타우를 과다 생산한다. 인간 표본은 사후 뇌 12 개이고 판독은 상관적이며, 대조군의 상관관계는 통계적으로 유의하지 않았다. 치료는 시험하지 않았고, 메커니즘 자체가 양날의 성격을 가져 개입 전략을 복잡하게 만든다.

일반 독자는 얼마나 신뢰해야 하는가? 이 시스템들에서 Arc 가 타우를 소포에 포장하고 타우 방출에 중요하다는 점에는 높은 신뢰가 적절하다. 알츠하이머병을 치료하거나 원인을 설명한다는 주장에는 낮은 신뢰가 적절하다.

출처

Tyagi et al., Arc mediates intercellular tau transmission via extracellular vesicles, Cell 189, 1-18 (2026)
https://doi.org/10.1016/j.cell.2026.06.008