"신경을 다쳤을 뿐인데 통증은 왜 오래갈까?"

GIST, 만성 통증 키우는 단백질 찾았다

- 의생명공학과 정의현 교수팀, 신경 손상 후 증가하는 'IGFBPL1'의 통증 증폭·지속 작용 원리 규명… 신경세포 과흥분과 면역세포의 염증 반응 연결 확인
- 난치성 신경병증성 통증의 새로운 치료 표적 제시
- 국제학술지 《Journal of Neuroinflammation》 게재



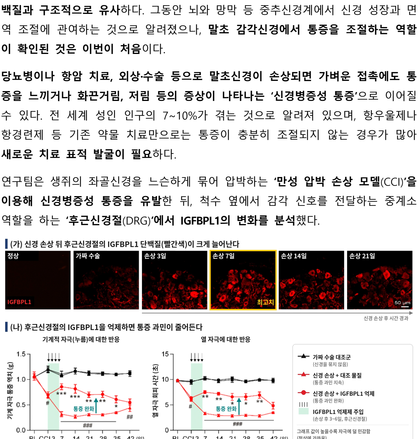
▲ (왼쪽부터) GIST 의생명공학과 앰마누엘 아쿠아(Emmanuel Acquah) 박사과정 연구원(제1저자), 정의현 교수(교신저자), 김상성 연구부교수(공동 교신저자)

광주과학기술원(GIST·지스트, 총장 임기철)은 의생명공학과 정의현 교수 연구팀이 **말초신경 손상 후 감각신경세포에서 증가하는 특정 단백질**(IGFBPL1)**이 신경병증성 통증의 발생과 지속에 관여하는 핵심 조절 인자임을 확인**했다고 밝혔다.

IGFBPL1(인슐린유사성장인자 결합단백질 유사 단백질)**은 세포의 성장과 발달을 조절하는 IGF**(인슐린유사성장인자)**와 관련된 단백질로, IGF의 작용을 조절하는 결합단백질과 구조적으로 유사**하다. 그동안 뇌와 망막 등 중추신경계에서 신경 성장과 면역 조절에 관여하는 것으로 알려졌으나, **말초 감각신경에서 통증을 조절하는 역할이 확인된 것은 이번이 처음**이다.

당뇨병이나 항암 치료, 외상·수술 등으로 말초신경이 손상되면 가벼운 접촉에도 통증을 느끼거나 화끈거림, 저림 등의 증상이 나타나는 '신경병증성 통증'으로 이어질 수 있다. 전 세계 성인 인구의 7~10%가 겪는 것으로 알려져 있으며, 항우울제나 항경련제 등 기존 약물 치료만으로는 통증이 충분히 조절되지 않는 경우가 많아 **새로운 치료 표적 발굴이 필요**하다.

연구팀은 생쥐의 좌골신경을 느슨하게 묶어 압박하는 **'만성 압박 손상 모델**(CCI)**'을 이용해 신경병증성 통증을 유발**한 뒤, 척수 옆에서 감각 신호를 전달하는 중계소 역할을 하는 **'후근신경절**(DRG)**'에서 IGFBPL1의 변화를 분석**했다.



▲ **신경 손상 뒤 IGFBPL1의 증가와 억제 효과.** (가) 후근신경절 조직의 형광 염색 사진. IGFBPL1 단백질(빨간색)은 정상 생쥐에서는 거의 보이지 않고 가짜 수술 생쥐에서도 적었으나, 신경 손상 이후 늘어나 7일째 가장 많았고 21일째까지 높게 유지됐다(눈금 막대 50 μm). (나) 손상 후 3~6일에 후근신경절로 IGFBPL1 억제 siRNA를 주입한 생쥐(빨간 원)는 대조 물질을 주입한 생쥐(빨간 삼각형)보다 누르는 자극과 열 자극에 덜 민감해, 통증 과민 완화 효과가 손상 후 42일째까지 이어졌다. 검은 선은 신경을 묶지 않은 가짜 수술 대조군이다.

분석 결과, **IGFBPL1은 신경 손상 후 발현량이 증가해 7일째 최고치에 이르렀으며, 21일째까지 높은 수준을 유지**했다.

IGFBPL1을 발현하는 감각신경세포의 상당수는 통증을 감지하는 통각 수용 뉴런으로 확인됐다. 또한 좌골신경을 찟눌러 손상시키는 **'좌골신경 압궤 모델**(SNC)**'에서도 IGFBPL1 발현이 증가**하는 것을 확인해, 서로 다른 신경 조건에서 공통적으로 나타나는 현상임을 입증했다.

이어 연구팀은 척수 가까이에 위치하며 말초에서 감각 정보를 전달하는 신경세포의 세포체가 모여있는 **후근신경절**(DRG)**에 IGFBPL1의 유전자 발현을 선택적으로 억제하는 짧은 간섭 RNA**(siRNA·특정 유전자의 작동을 억제하는 짧은 유전물질) **조각을 직접 주입**했다.

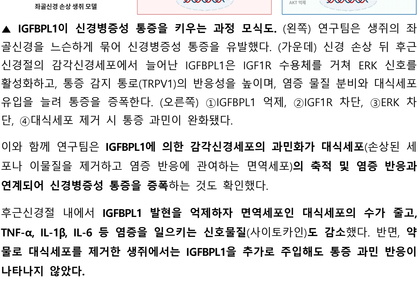
그 결과, **기계적 자극과 열 자극에 대한 통증 과민 증상이 뚜렷하게 완화**됐다. 특히 좌골신경의 일부 가지를 절단하고 나머지는 보존하는 **'말초신경 부분 손상 모델**(SNI)**'에서도 IGFBPL1 억제에 따른 통증 완화 효과가 손상 후 42일째까지 유지**됐다. **IGFBPL1의 작용을 차단하는 중화항체를 주입했을 때도 통증 과민 반응이 일시적으로 줄었다.**

반대로 **IGFBPL1을 추가로 주입하자 신경 손상 생쥐의 통증 과민 반응이 더 심해졌다.** 그러나 **손상이 없는 정상 생쥐에서는 IGFBPL1을 주입해도 통증 반응에 변화가 없었다.** 이를 통해 **IGFBPL1은 정상 상태에서 통증을 일으키기보다, 신경 손상 후 통증 과민 반응을 증폭하는 역할**을 하는 것으로 나타났다.

연구팀이 작용 원리를 추적한 결과, **IGFBPL1은 신경세포의 'IGF1R' 의존적 신호 전달을 통해 'ERK' 활성화를 촉진**하는 것으로 나타났다.

IGF1R 역시 신경이 손상된 뒤 후근신경절에서 발현량이 증가했으며, IGF1R의 발현을 낮추거나 기능을 차단하면 통증 과민 반응이 크게 줄었다. 특히 **IGF1R을 차단한 상태에서는 IGFBPL1을 주입해도 통증 과민 반응이 거의 나타나지 않았으며, ERK 신호 경로를 차단했을 때도 통증 과민 반응이 크게 줄었다.**

또한 연구팀은 **IGFBPL1이** 뜨거운 열이나 캡사이신(고추의 매운 성분)에 반응하는 통증 감지 통로인 **'TRPV1'의 반응성을 높인다는 사실도 확인**했다. 이로 인해 감각신경세포가 통증 자극에 더욱 민감하게 반응하는 것으로 나타났다.



▲ **IGFBPL1이 신경병증성 통증을 키우는 과정 모식도.** (왼쪽) 연구팀은 생쥐의 좌골신경을 느슨하게 묶어 신경병증성 통증을 유발했다. (가운데) 신경 손상 뒤 후근신경절의 감각신경세포에서 늘어난 IGFBPL1은 IGF1R 수용체를 거쳐 ERK 신호를 활성화하고, 통증 감지 통로(TRPV1)의 반응성을 높이며, 염증 물질 분비와 대식세포 유입을 늘려 통증을 증폭한다. (오른쪽) ①IGFBPL1 억제, ②IGF1R 차단, ③ERK 차단, ④대식세포 제거 시 통증 과민이 완화됐다.

이와 함께 연구팀은 **IGFBPL1에 의한 감각신경세포의 과민화가 대식세포**(손상된 세포나 이물질을 제거하고 염증 반응에 관여하는 면역세포)**의 축적 및 염증 반응과 연계되어 신경병증성 통증을 증폭**하는 것도 확인했다.

후근신경절 내에서 **IGFBPL1 발현을 억제하자 면역세포인 대식세포의 수가 줄고, TNF-α, IL-1β, IL-6 등 염증을 일으키는 신호물질**(사이토카인)**도 감소**했다. 반면, **약물로 대식세포를 제거한 생쥐에서는 IGFBPL1을 추가로 주입해도 통증 과민 반응이 나타나지 않았다.**

이는 **IGFBPL1에 의한 통증 증폭 과정에서 신경세포의 과흥분과 대식세포 관련 염증 반응이 기능적으로 연결**돼 있음을 보여준다. 실제로 **IGFBPL1의 발현을 억제한 생쥐에서는 신경 손상 후 나타나는 걸음걸이 이상 증상도 크게 개선**됐다.

▲ **IGFBPL1 억제에 따른 걸음걸이 회복.** (가) 생쥐 뒷발에 물감을 묻혀 걷게 한 뒤 남은 발자국. (나, 다) 신경 손상 생쥐(파란색)는 보폭이 짧아지고 좌우 발 사이의 걸음 폭이 넓어졌으나, 후근신경절의 IGFBPL1을 억제한 생쥐(빨간색)는 가짜 수술 대조군(초록색)과 통계적으로 차이가 없는 수준으로 회복됐다. 모든 결과는 생쥐 실험 결과로 사람에서의 치료 효과를 의미하지는 않는다.

정의현 교수는 "이번 연구는 **신경 손상 후 감각신경에서 증가하는 IGFBPL1이 신경세포를 과민하게 만들고 면역세포의 염증 반응에도 관여해 통증이 만성화되는 메커니즘을 밝혀**낸 것"이라며, "통증 신호를 전달하는 **후근신경절을 국소적으로 겨냥하는 새로운 치료 전략은 마약성 진통제에 의존하지 않는 신경병증성 통증 치료제**

개발의 실마리가 될 수 있다"고 말했다.

이어 "이번 연구가 수컷 생쥐를 중심으로 진행된 만큼, **앞으로 암컷 동물과 당뇨병·항암제 유발 신경병증 등 다양한 통증 질환 모델, 인체 조직을 대상으로 후속 검증을 이어갈 계획**"이라고 덧붙였다.

연구팀은 **난치성 통증 치료의 표적 후보로 IGFBPL1을 새롭게 제시**하는 동시에, 기존 통증 관련 표적들이 신경병증성 통증 발생과 지속 과정에서 어떻게 연결되어 작동하는지 확인했다. 이번 성과는 **치료가 어려운 신경병증성 통증의 발생과 지속에 대한 이해를 높이고, 새로운 치료제 개발을 위한 표적 발굴에 기여할 것으로 기대**된다.

GIST 의생명공학과 정의헌 교수와 김상성 연구부교수가 공동 교신저자로 연구를 지도하고, **엠마누엘 아쿠아**(Emmanuel Acquah) **박사과정 연구원이 제1저자**로 수행한 이번 연구는 과학기술정보통신부 STEAM연구사업(미래유망융합기술파이오니어), 뇌과학 선도융합기술개발사업, 중견연구자지원사업 등의 지원을 받았다.

연구 성과는 신경과학 분야 국제학술지 **《신경염증 저널(Journal of Neuroinflammation)》에 2026년 10월 8일 온라인으로 게재**됐다.

논문 정보

○ 논문명, 저자 정보

- 저널명 : Journal of Neuroinflammation
  (IF: 11.5, Neurosciences 분야 14/330, 상위 4.1%, 2025년 기준)
- 논문명 : IGFBPL1 in DRG nociceptors drives neuropathic pain and neuroimmune crosstalk via IGF1R–ERK signaling
  (DOI: https://doi.org/10.1186/s12974-026-04055-z)
- 저자 정보 : 엠마누엘 아쿠아(제1저자, GIST 의생명공학과), 안 나즈무스 사키브(GIST 의생명공학과), 권혁상(GIST 의생명공학과), 김영로(미국 매사추세츠 종합병원·하버드대학교 의과대학), 김용철(GIST 생명과학과), 김상성(공동 교신저자, GIST 의생명공학과), 정의헌(교신저자, GIST 의생명공학과)