



2019. 12. 23.(월) / 즉시 보도

문의 : 담당자 연락처(02-880-2821)
연구책임자 보건대학원 고광표 교수(02-880-2731) / 교신저자
연구진 서보람 연구원(031-8099-2395) / 제1저자

장내 미생물의 알코올성 지방간 발생 및 완화 기전 규명

서울대-보라매병원-아산병원-(주)고바이오랩 연구팀

장내미생물과 간 지방축적 및 염증 기전의 규명 및 완화 효능 입증

- 고광표 교수(서울대학교 보건대학원) 연구팀이 보라매병원, 아산병원, (주)고바이오랩 연구팀 등의 연구진과 공동으로 알코올 섭취에 따른 인체 장내 마이크로비옴의 변화 양상을 규명하고, 장내 미생물 종로제부리아 인테스티날리스(*Roseburia intestinalis*)의 알코올성 지방간 완화 효능 및 관련 기전을 규명했다
- 정상인의 장내 마이크로비옴을 구성하는 공생균은 영양소의 대사, 면역 반응의 조절 등 다양한 기능을 통해 인체와 긴밀한 상호작용을 수행하고 있다. 한편, 이러한 장내 마이크로비옴의 불균형과 다양한 인체 질병과의 연관성이 기존 연구를 통해 보고되었다.
- 알코올성 지방간의 발병은 과도하고 지속적인 음주가 가장 주된 원인이나, 최근 인체 장내 마이크로비옴의 불균형이 알코올성 지방간의 발생 기전에 연관되는 것이 보고되고 있다. 그러나 기존 연구들은 인체 대상자의 수가 작고, 중요한 관련 위험 인자가 보정되지 않았을 뿐 아니라, 상관관계만을 분석했다는 한계가 존재한다.

그러므로 장내 미생물의 알코올 지방간의 유병인자를 규명하고 관

련 기전을 규명하는 것이 필요하다.

□ 본 연구에서는, 국내 알코올성 지방간 환자 및 한국인 쌍둥이 코호트 등을 대상으로 알코올 섭취량 및 임상 증상과 장내 미생물의 종류 및 기능 분석을 수행하였다. 본 연구를 통하여 알코올 섭취량에 따른 장내 마이크로비옴의 특이적 마커를 찾았으며, 세포 및 동물 모델을 이용하여 장내 공생균의 한 종류인 로제부리아 인테스티날리스(*Roseburia intestinalis*)에 장벽 강화 기능을 규명하고 장내 미생물 및 알코올성 지방간 발생 기전 및 인과관계를 규명하였다.

□ 고광표 교수는 “이 연구는 통하여, 특정 장내 미생물을 이용하여 장-간 축(gut-liver axis)을 통한 간의 지방 축적 및 염증 발생의 원인과 주요 기전을 최초로 규명하였다” 며 “관련 IP의 확보하였으며 향후 추가 비 임상 및 임상시험을 통하여 앞으로 지방간 치료의 마이크로비옴 신약개발을 할 수 있을 것으로 기대된다” 고 연구의의를 설명했다.

□ 이 연구성과는 한국연구재단의 지원으로 수행되었다. 본 연구는 Cell 자매지인 Cell Host & Microbe(IF 17.872) 에 2019년 12월 19일 (목) 온라인판으로 게재되었다.

[붙임] 1. 연구결과 2. 용어설명 3. 그림설명
4. 연구진 이력사항

연 구 결 과

Roseburia spp. abundance associates with alcohol consumption in humans and its administration ameliorates alcoholic fatty liver in mice

Boram Seo, Kyungchan Jeon, Sunghyun Moon, Kiuk Lee, Woon-Ki Kim, Hyein Jeong, Kwang Hyun Cha, Mi Young Lim, Wondae Kang, Mi-Na Kweon, Joon Sung, Won Kim, Joo-Hong Park and GwangPyo Ko
(Cell Host & Microbe, *in press*)

알코올성 지방간의 발병은 과도하고 지속적인 음주가 가장 주된 원인이며, 성별, 유전 등 여러 위험 인자의 영향을 받는다. 최근 인체 장내 마이크로비옴의 불균형이 장-간 축을 통해 알코올성 지방간의 발생 기전에 관여를 하는 것이 보고되고 있다. 그러나, 기존 연구들은 코호트의 규모가 작고, 위험 인자가 보정되지 않았으며, 인과관계가 아닌 상관관계만을 분석했다는 한계가 존재한다. 본 연구에서는, 국내 알코올 지방간 환자 및 한국인 쌍둥이-가족 코호트 등의 2가지 코호트를 이용하여 알코올 섭취 역학 자료에 따른 장내 마이크로비옴의 특성을 분석하였으며, 나아가 동물 모델을 통해 장내 공생균 *Roseburia intestinalis*의 장벽의 occludin이라는 특정 단백질의 발현 변화와 장-간-축을 이용한 간에서의 지방축적 및 염증발생의 발생기전을 규명하였다.

알코올 섭취에 따른 장내 마이크로비옴의 변화를 규명하기 위하여 한국인 알코올성 지방간 환자 및 212명의 일란성 쌍둥이와 44명의 이란성 쌍둥이, 그리고 그 가족을 포함한 410개의 한국인 쌍둥이-가족 분변 시료 등 2가지 코호트의 임상 시료의 장내 마이크로비옴을 알코올 섭취양에 그룹으로 나누어 분석하였다. 알코올 섭취량이 높은 그룹과 대조군을 비교한 결과, 특정한 장내 마이크로비옴의 다양성의 유의한 감소가 확인되었다. 특히,

나이, 성별, 가족력이 보정된 다변량 분석을 시행한 결과, 알코올 섭취량이 낮은 그룹에서 로제부리아(*Roseburia*)가 우점하는 것으로 나타났다. 307개의 분변 시료 내 짧은 사슬 지방산 대사체의 조성을 확보하여 다변량 분석을 시행한 결과, 부티르산이 알코올 섭취량이 증가함에 따라 유의하게 감소함을 확인하였다. 최종적으로 발굴한 미생물 마커인 *Roseburia*의 감소를 알코올성 지방간 환자로 구성된 검증 코호트에서 재확인하였다.

알코올성 지방간 마우스 모델을 확립하여 장내 공생균의 장 정착에 따른 병증 치료의 인과관계를 연구하였다. 대조군보다 *Roseburia* 투여군에서 혈청 ALT 농도, 간의 지방 축적 및 간의 염증 반응이 유의하게 감소하였다. 알코올 섭취로 인해 장 투과성 및 혈청 내독소가 유의하게 증가한 대조군에 비해, *Roseburia* 투여군에서 장벽 보호 효과 및 occludin 발현량의 유의한 증가가 확인되었다. 또한 *R. intestinalis* 균주 투여군은 알코올에 의해 유도된 장내 마이크로비옴 불균형을 회복시키는 것을 확인하였다.

장내 균주 유래 효과 인자를 검증하기 위하여 *Roseburia intestinalis*의 세포 표면 물질인 편모와 대사체인 부티르산의 알코올성 지방간 완화 및 장벽 강화 효능을 연구하였다. 알코올성 지방간 마우스 모델에서 *R. intestinalis*의 사균을 투여한 결과, 대조군에 비해 혈청 ALT 농도가 유의하게 감소하였다. 또한 마우스 장에서 분화된 오가노이드 모델을 바탕으로 에탄올을 처리한 결과 대조군과 비교하면 *R. intestinalis* 유래 편모 처리군에서 오가노이드의 성장 및 장벽 기능의 유의한 증가를 확인하였다. 마지막으로 유전자 결핍 마우스를 이용하여 *R. intestinalis* 유래 편모의 TLR5 인식을 신호 전달체계를 통한 면역조절이 알코올성 지방간 완화 효능에 필요함을 확인하였다.

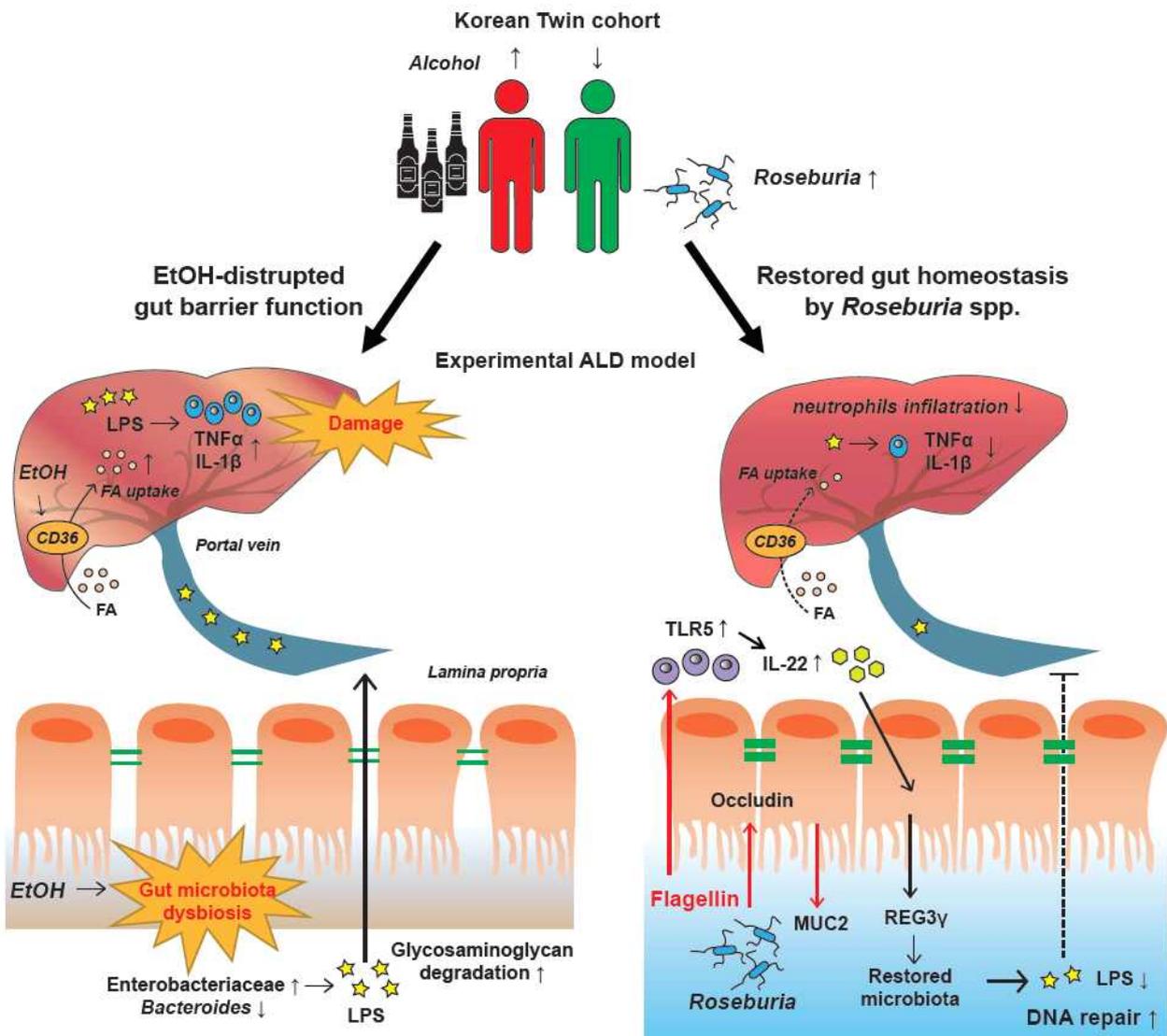
용 어 설 명

1. 인체 장내 마이크로비옴(human gut microbiome)

- 인체 장내 마이크로비옴은 장에 서식하는 미생물과 그 유전체를 총칭한다. 최근 차세대 염기서열 분석법이 보편화되면서 장내 마이크로비옴 연구가 활발히 진행되고 있으며, 나이, 인종, 식습관 등 인체의 유전 및 환경 조건에 따라 특이적 군집으로 존재함이 밝혀졌다. 정상인의 장내 마이크로비옴을 구성하는 공생균은 영양소의 대사, 상피 세포의 기능, 면역 반응의 조절 등 다양한 기능을 통해 인체와 긴밀한 상호작용을 수행하고 있다. 한편, 이러한 장내 마이크로비옴의 불균형과 염증성 장 질환 및 대사성 질환, 자가 면역 질환, 정신 질환 등 다양한 인체 질병과의 연관성이 기존 연구를 통해 보고되었다.

그림 설명

로제부리아(*Roseburia*)의 장-간 축(gut-liver axis)에 의한 알코올성 지방간 완화 기전



한국인을 대상으로 장내 마이크로비움을 분석한 결과 알코올 섭취량이 증가할 수록 가장 감소한 균은 로제부리아(*Roseburia*)로 나타남. 알코올성 지방간 쥐 모델을 바탕으로 로제부리아 인테스티날리스(*R. intestinalis*) 균주의 장벽 강화에 따른 알코올성 지방간 완화 효능을 규명함.

연구자 이력사항

<고광표 교수, 교신저자>

1. 인적사항

- 소 속 : 서울대학교 보건대학원 교수
- 전 화 : 02-880-2731
- E-mail : gko@snu.ac.kr



2. 학력

- 1988 - 1992 서울대학교 이학사 (미생물학)
- 1992 - 1994 서울대학교 이학석사 (분자 바이러스학)
- 1994 - 1996 미국 Harvard University 이학석사 (환경보건학)
- 1996 - 2000 미국 Harvard University 이학박사 (보건미생물학)

3. 경력사항

- 2000 ~ 2001 Harvard University 박사 후 연구원
- 2001 ~ 2003 University of North Carolina at Chapel Hill 박사 후 연구원
- 2003 ~ 2005 University of Texas Health Science Center at Houston
조교수
- 2005 ~ 현재 서울대학교 보건대학원, 조교수, 부교수, 교수
- 2007 ~ 현재 서울대학교 생명과학부 미생물연구소 겸임교수
- 2011 ~ 2012 Broad Institute of MIT and Harvard, 방문연구원
- 2014 ~ 2017 식약처 노로바이러스 근원적 예방 연구사업단, 사업단장
- 2011 ~ 현재 서울대학교 마이크로비옴 센터, 센터장
- 2011 ~ 현재 국제 마이크로비옴 컨소시엄 (International Human Microbiome Consortium), 한국 대표 및 board member

4. 기타 정보

- 한국미생물학회 메디톡스 선도연구자상 (2018)
- 과학기술정보통신부 과학기술 유공 장관 표창 (2018)

〈서보람 박사, 제1저자〉

1. 인적사항

- 소 속 : 서울대학교 생명과학부
- 전 화 : 031-8099-2395
- E-mail : sallybbo@snu.ac.kr



2. 학력

- 2008 - 2012 경희대학교 이학사 (생물학)
- 2012 - 2019 서울대학교 이학박사 (미생물학)

3. 경력사항

- 2019 - 현재 CJ제일제당 미래기술연구소 과장