



문의 : 농생명공학부 최상호 교수 (02-880-4857, choish@snu.ac.kr)
 연구책임자 : 최상호 교수 (02-880-4857) / 교신저자
 연구진 : 이지원 연구원 (02-880-4864) / 제1저자

**여름철 식중독 유발 패혈증비브리오균 잡는
 내성을 유발하지 않는 새로운 기술 개발**
 - 항생제 내성 문제를 극복할 수 있는 새로운 대안 제시 -

□ 연구 개요

- 비브리오 패혈증은 패혈증 비브리오균(*Vibrio vulnificus*)의 감염에 의하여 유발되며, 치사율이 50%를 넘는 치명적인 질환으로, 수온이 상승하는 여름철에 가장 많은 환자가 발생한다. 비브리오 패혈증은 패혈증 비브리오균에 오염된 해산물을 섭취하거나 오염된 바닷물에 상처 부위가 노출되었을 때 감염되며, 발열, 설사, 구토 등의 증상이 나타난다. 신속하게 치료하지 못하면 패혈증 비브리오균이 전신에 퍼지고 급격한 염증 반응을 일으켜 빠르게 패혈증으로 진행된다.
- 서울대학교 농업생명과학대학 농생명공학부 최상호 교수 연구팀은 패혈증 비브리오균 뿐만 아니라 다양한 병원성 비브리오균이 독성을 나타내지 못하도록 제어하는 새로운 항균물질 CM14을 개발하였다. CM14은 기존의 항균물질들과는 달리 병원성 비브리오균의 성장 자체를 억제하지 않았으며, 동물에 대한 독성을 나타내지 않는 안전한 물질이었다. 이러한 연구결과는 CM14이 내성을 유발하지 않으면서 병원성 비브리오균을 효과적으로 제어할 수 있는 새로운 개념의 항균물질로서 활용될 수 있음을 제시하였다.

- 본 연구는 농림축산식품부 식품안전성독성연구센터(약칭 ARC)의 단장인 서울대 최상호 교수가 주축이 되어 ARC 소속 연구진을 중심으로 이루어졌다. 서울대 농생명공학부 최상호 교수를 비롯하여 이화여자대학교 엘텍공과대학 식품공학전공 소속 김병식 교수, 서울대 농생명공학부 하남출 교수, 서울대 수의과대학 한호재 교수, 서울대 기초과학연구원 김종서 교수, 서울대 약학대학 정낙신 교수가 참여하였다.
- 또한 본 연구는 농림축산식품부의 식품안전성독성연구센터와 한국연구재단의 기초연구사업(전략), 이화여자대학교의 교내 연구비 지원으로 수행되었다. 본 연구내용은 국제 학술지인 ‘Scientific Reports’에 온라인 (2019년 3월 13일) 게재되었다. (논문명: Small-molecule inhibitor of HlyU attenuates virulence of *Vibrio* species, HlyU의 소분자 억제제에 의한 비브리오 종의 독성 제어)

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

연구 결과

Small-molecule inhibitor of HlyU attenuates virulence of *Vibrio* species

Zee-Won Lee[†], Byoung Sik Kim[†], Kyung Ku Jang, Ye-Ji Bang, Suhyeon Kim, Nam-Chul Ha, Young Hyun Jung, Hyun Jik Lee, Ho Jae Han, Jong-Seo Kim, Jeesoo Kim, Pramod K. Sahu, Lak Shin Jeong, Myung Hee Kim, and Sang Ho Choi*
(Scientific Reports, doi: 10.1038/s41598-019-39554-y)

□ 연구 배경 및 필요성

- 패혈증 비브리오균은 매년 발생하는 해산물 관련 사망 사고 중 약 95%의 원인이 되는 식중독 세균이다. 특히 면역력이 감소된 간 질환 환자나 당뇨병·폐결핵·신부전 등 만성 질환자 등이 패혈증 비브리오균에 감염될 경우 발병 후 48시간 이내에 50% 이상의 치사율을 보이는 심각한 치명적인 패혈증을 유발한다.
- 패혈증 비브리오균에 감염된 환자를 치료하기 위해서는 현재 일차적으로 페니실린, 암피실린, 세팔로틴, 테트라사이클린, 클로람페니콜 등 패혈증 비브리오균에 효과가 있는 항생제를 투여한다. 하지만, 병원성 세균의 성장자체를 억제하는 기전을 가지는 이러한 항생제들의 사용은, 필연적으로 항생제에 내성균을 출현시킬 것이고, 사회·경제적으로 매우 심각한 문제를 일으킬 것이다. 해수에서 분리한 병원성 비브리오균들이 다양한 항생제들에 대하여 내성을 가지고 있음이 이미 국제적으로 보고된 바 있다 (Elmahdi S, DaSilva LV, Parveen S. 2016. Antibiotic resistance of *Vibrio parahaemolyticus* and *Vibrio vulnificus* in various countries: A review. *Food Microbiology*. 57:128-134).

□ 연구 내용 및 성과

- 패혈증 비브리오균을 포함한 병원성 세균은 인체 감염 시 다양한 독성 인자(virulence factor)들을 생성함으로써 병원성을 나타낸다. 이러한 독성인자들의 생성은 포괄적 조절 단백질(global regulatory protein)에 의하여 함께 조절된다.
- 본 연구진은 포괄적 조절 단백질 에이치엘와이유(HlyU)가 패혈증 비브리오균의 다양한 독성인자들의 생성을 조절하는 기전을 분자 수준에서 규명해 왔다. 따라서 본 연구진은 패혈증 비브리오균의 성장 자체보다는 HlyU 단백질의 활성을 제어함으로써 독성인자들의 생성을 억제하는 새로운 개념의 항균물질을 동정하고 개발하였다.
- 본 연구진은 패혈증 비브리오균의 독성인자 생성 조절 단백질 HlyU의 활성은 억제하지만 패혈증 비브리오균의 성장 자체는 억제하지 않는 소분자 억제제(small molecule inhibitor) CM14을 동정하였다. 본 연구진은 CM14의 HlyU 억제 기전을 분자 수준에서 규명하였으며, CM14이 패혈증 비브리오균의 독성을 시험관 내(*in vitro*), 생체 외(*ex vivo*), 생체 내(*in vivo*)에서 효과적으로 억제함을 규명하였다.
- CM14은 기존의 항균물질들과 달리 패혈증비브리오균 자체의 생장은 억제하지 않았으며, 동물에 대한 독성은 낮아 사용하기에 안전하였다. 더구나 CM14은 패혈증 비브리오균 외에 장염 비브리오균(*Vibrio parahaemolyticus*), 비브리오 알지노라이티쿠스(*Vibrio alginolyticus*), 비브리오 콜레라균(*Vibrio cholerae*)과 같은 다양한 병원성 비브리오균의 독성인자 생성도 효과적으로 억제하였다.
- 종합하여, 본 연구진은 여러 병원성 비브리오균의 독성을 제어할 수 있는, 그러나 내성 유발 가능성이 매우 낮은 새로운 개념의 항균물질 CM14을 개발하였으며, CM14의 작용기전과 작용범위를 규명하였다.

□ 연구의 의의

- 최상호 교수는 “현재 사용되는 항균물질들은 식중독균을 비롯한 병원성 세균의 성장자체를 억제하기 때문에 필연적으로 내성균의 출현을 유도한다는 단점을 가지고 있어 그 사용 범위가 심각하게 제한되고 있는 현실이다. 그러나 본 연구에서 개발한 CM14은 병원성 비브리오균들의 성장을 억제하지 않고 독성인자들의 발현만을 억제하기 때문에, 내성균 출현을 유발할 가능성이 낮은 새로운 개념의 항균물질이다. 따라서 본 연구에서 개발된 항균물질 CM14은 향후 식품과 보건 분야에서 더 광범위하게 활용될 수 있으며, 현재의 항생제 내성 문제를 극복할 수 있는 새로운 항균물질의 개발에 기반을 제공하였다는 점에서 그 의미가 크다” 고 연구 의의를 밝혔다.

용 어 설 명

□ 패혈증 비브리오균 (*Vibrio vulnificus*)

- 비브리오 속에 속하는 그람 음성균의 호염성균으로 해수, 해하수, 갯벌, 어패류 등 광범위한 연안 해양 환경에서 서식하고 있다. 비브리오 패혈증은 원인균에 의한 상처 감염이나 조리하지 않은 오염된 해산물 섭취에 의해 발생하고, 피부 괴사를 일으키며 치사율은 50% 이상으로 높다. 우리나라에서는 전남, 경남, 전북, 경기 등 남서해안 지역을 중심으로 매년 수십 명의 환자가 발생하고 있다. 특히 *V. vulnificus*는 주로 간 기능이 저하되었거나 기저질환으로 면역기능이 저하된 환자에서 심각한 패혈증 (혈류에 세균이 존재하는 균혈증과 독이 혈류를 따라 순환하는 독혈증이 복합되어 나타나는 것) 증상이 나타나 사망할 가능성이 높다.

□ 독성 인자 (virulence factor)

- 독성 인자는 병원성 미생물이 감염하여 숙주의 비정상적인 병적 상태를 유발하는 물질이다. 숙주 세포에의 부착, 침입에 관여하는 인자와 숙주 세포를 파괴하는 독소 등을 포함한다.

그림 설명

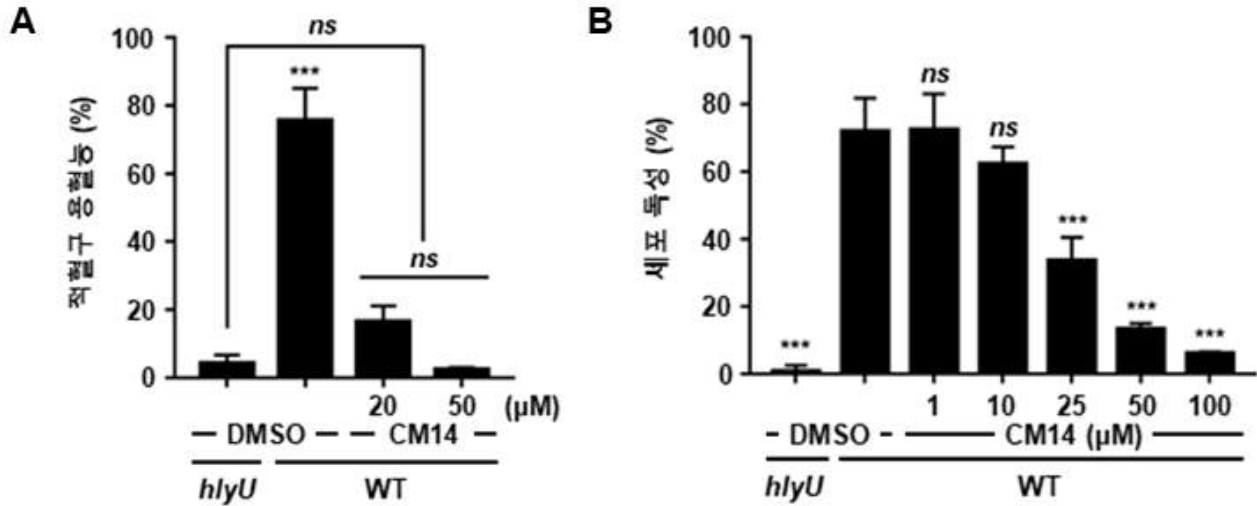


그림 1. CM14 처리에 의한 패혈증 비브리오균의 적혈구 용혈능(A) 및 세포 독성(B) 감소. (A) 정상적인 패혈증 비브리오균(WT, wild type)에 DMSO(대조군)을 처리하고 배양하여 얻은 상등액은 적혈구를 용혈시켰으나, CM14을 처리하고 배양하여 얻은 상등액은 적혈구를 용혈시키지 못했다. 특히, CM14을 50 μM 처리한 경우에는 적혈구 용혈능이 *HlyU* 결여 패혈증 비브리오균(*hlyU*)에 DMSO를 처리하고 배양하여 얻은 상등액의 적혈구 용혈능과 비슷한 수준으로 매우 감소하였다. (B) 정상적인 패혈증 비브리오균(WT, wild type)에 DMSO(대조군)을 처리하였을 때, 인간상피세포에 대해 강한 세포 독성을 나타냈다. 그러나 CM14을 처리하였을 때에는 패혈증 비브리오균의 세포 독성이 농도 의존적으로 감소하였다. *HlyU* 결여 패혈증 비브리오균(*hlyU*)은 매우 낮은 세포 독성을 보였다.

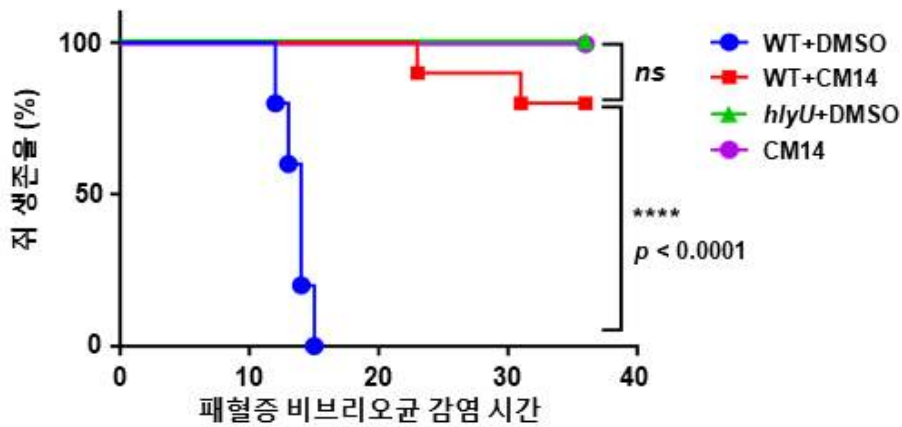


그림 2. 패혈증 비브리오균을 쥐에 감염 시 CM14 처리 유무에 따른 쥐의 생존력 비교. 정상적인 패혈증 비브리오균(WT, wild type)과 DMSO(대조군)를 함께 쥐에 감염시켰을 때, 모든 쥐가 15시간 이내에 사망하였다. 반면, 패혈증 비브리오균과 CM14을 함께 쥐에 감염시킨 경우에는 CM14에 의해 패혈증 비브리오균의 독성이 억제되어 쥐의 생존율이 현저하게 증가하였다. HlyU 결여 패혈증 비브리오균(*hlyU*)에 감염된 쥐와 CM14을 단독으로 처리한 쥐는 모두 생존하였다.

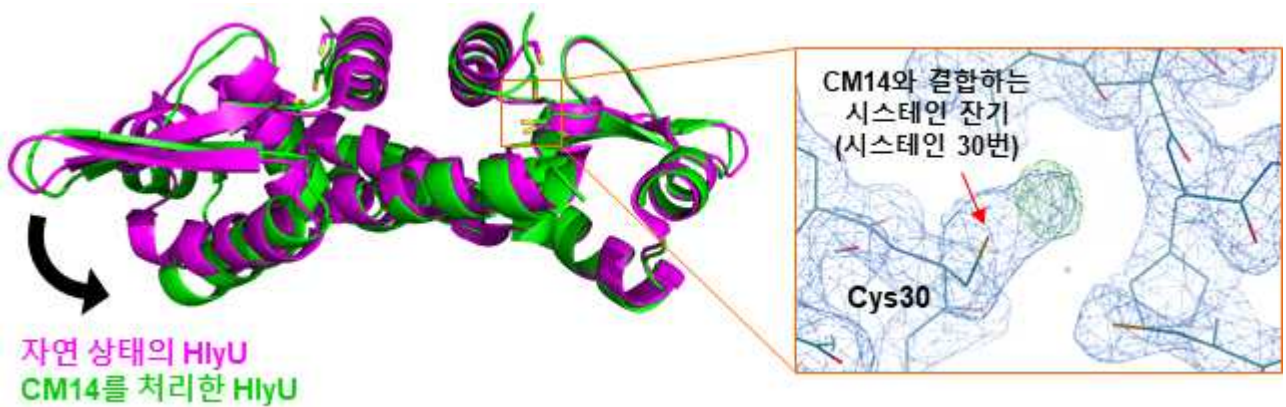


그림 3. 자연 상태의 HlyU 단백질과 CM14을 처리한 HlyU 단백질의 구조 비교. 자연 상태의 HlyU(보라색)에 비해 CM14을 처리한 HlyU(녹색)는 변형되어 뒤틀린 구조를 가지고 있다. HlyU의 30번 시스테인 잔기와 CM14의 공유 결합에 의한 추가 전자 밀도 지도가 나타나 있다.

패혈증 비브리오균

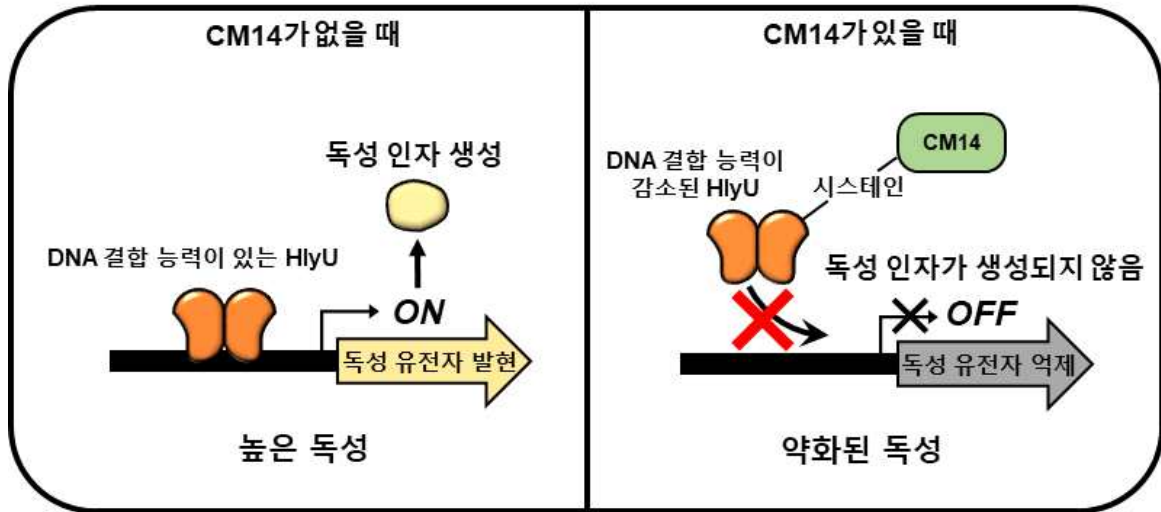


그림 4. CM14에 의한 패혈증 비브리오균의 독성 억제 기전.

연구자 이력사항 [최상호 교수]

1. 인적사항

- 소 속 : 식품안전성 및 독성연구센터 센터장
서울대학교 식품생명공학과
- 전 화 : 02-880-4857
- E-mail : choish@snu.ac.kr



2. 학력

- 1978~1982 서울대학교, 식품생명공학과 학사
- 1983~1985 KAIST, Biological Science and Engineering 석사
- 1988~1992 University of Iowa, College of Medicine 박사

3. 경력사항

- 1993~2004 전남대학교 식품생명공학과 조교수, 부교수
- 2004~현재 서울대학교 식품생명공학과 부교수, 교수
- 2007~현재 국가지정 분자미생물독성학연구실, 실장
- 2010~현재 식품안전성 및 독성연구센터, 센터장

4. 기타 정보

- 2017 제1회 한국미생물생명공학회 학술대상
- 2010 제1회 KRIBB 학술상
- 2009 한국미생물학회 JM 우수논문상
- 2007 한국미생물생명공학회 송암학술상 (미생물 발효생리 연구분야)
- 연구 논문 135여 편, 국내 특허 16건 등