



2020. 8. 4.(화)

문의: 담당자 연락처(정영현 연구원, 02-887-2732)/공동 주저자
연구책임자 수의학과 한호재 교수(02-880-1261)/교신저자

석류 유래 유로리틴A의 당뇨병 치매 치료효과 규명

- 엘라그탄닌 장내미생물 대사체 유로리틴A의 미토콘드리아 칼슘 제어 효과 규명 -

1. 연구의 필요성

- 혈당이 정상치 이상으로 유지되는 고혈당 환경은 당뇨병 환자의 대표적인 이상 증상 중 하나이다. 이러한 고혈당 환경은 다양한 장기에서 당뇨병 합병증을 유발하는 가장 중요한 위험인자로 알려져 있다. 특히, 당뇨병 환자의 인지장애를 동반한 신경퇴행성 질환 발병 증가에 관한 다양한 역학적 임상적 증거들이 제시되고 있다.
- 만성적으로 고혈당 환경에 노출된 신경세포는 미토콘드리아 내 과량의 활성산소종 축적 현상이 나타난다. 이는 신경세포의 정상적인 기능을 방해할 뿐만 아니라 최종적으로 아밀로이드 베타의 생성 및 침착, 미세소관 관련 단백질인 타우의 과인산화 및 응집, 자가사멸사 등 알츠하이머병과 관련된 다양한 신경퇴행성 변화를 유도한다.
- 선행연구에서 고포도당 환경에 노출된 신경세포는 미토콘드리아-소포체간 연결을 증가시키며 미토콘드리아 내의 칼슘수치 증가를 통한 활성산소종 축적에 중요한 역할을 담당하고 있음을 제시한 바 있다. 따라서 미토콘드리아 칼슘 제어법은 당뇨병환자의 신경퇴행성 변화를 예방하고 치료하기 위해서 효과적인 전략이 될 수 있다.
- 유로리틴A 성분은 석류와 딸기 등에 풍부하게 함유되어 있는 식이성 엘라그탄닌 성분이 장내미생물의 대사작용에 의해 생성된 대사물질 중 하나로서 다른 대사물질보다 높은 생체이용률과 뇌혈관장벽에 대한

투과성을 가지고 있다. 유로리틴류는 당뇨병, 면역질환, 노화 억제를 위한 후보 물질로 제시되어 왔지만 당뇨병 알츠하이머병의 주요 병태생리 중 하나인 미토콘드리아 칼슘 제어에 관한 보고는 현재까지 없었다.

- 따라서 한호재 교수 연구팀은 효과적인 당뇨병 알츠하이머병의 예방 및 치료 전략 개발을 위해서 당뇨병 모델을 대상으로 엘라그탄닌 유래 장내미생물 대사물질인 유로리틴의 신경 보호 효과와 미토콘드리아 칼슘 제어 효과를 검증하고 자세한 메커니즘을 규명하기 위한 연구를 진행하였다.

2. 연구내용

- 고포도당 환경에 노출된 신경세포 모델에서 미토콘드리아 칼슘 축적을 억제하는 엘라그탄닌 유래 장내미생물 대사물질을 탐색하였으며 유로리틴A가 미토콘드리아 칼슘 제어 효과가 가장 뛰어난 것을 확인하였다. 이외에도 유로리틴A는 미토콘드리아 활성산소종 축적, 아밀로이드 베타 생성, 세포자멸사 억제 효과를 가지는 것으로 확인하였다.
- 당뇨병 모델 마우스에 장기간 유로리틴A를 투여한 결과 유로리틴A 투여군에서 인지장애 회복, 뇌조직 내 아밀로이드 생성 단백질 발현 억제 및 타우단백질 인산화 억제, 아밀로이드 베타 침착 억제 효과를 확인하였다.
- 유로리틴A의 미토콘드리아 칼슘 제어 기전을 규명하기 위한 후속 연구를 진행하였으며 유전자조절기술, 초고해상도 이미징 분석, 분화 신경세포, 유전자 변이 질환 모델 세포 등 다양한 실험기법들을 활용하였다. 연구결과 연구진은 유로리틴A가 TGM2 발현 억제를 통하여 미토콘드리아-소포체간 연결을 저해하여 소포체 칼슘의 미토콘드리아 내부로의 유입을 차단하는 것을 증명하였다.
- 유로리틴A는 아밀로이드 베타를 처리한 신경세포에서도 미토콘드리아 칼슘 제어 효과와 활성산소종 축적 억제 효과를 가지며 신경퇴행성 변화와 신경세포자멸사를 억제하였다. 이는 이미 당뇨병 알츠하이머병이 발병한 환자를 대상으로 유로리틴A가 직접적인 치료물질로 적용될 수 있음을 의미한다.

3. 연구성과/기대효과

- 이번 연구 성과는 장내미생물 대사물질인 유로리틴A의 미토콘드리아 칼슘 제어 효과를 규명하고 당뇨성 알츠하이머병의 예방 및 치료물질로 활용될 수 있음을 제시하였다.
- 연구진이 규명한 유로리틴A의 TGM2 조절 기전은 미토콘드리아 칼슘에 기인한 다양한 신경퇴행성 질환과 대사성 질환 관련 합병증에 대한 새로운 치료전략을 제시하였다는 데에 학문적 의의가 있다.
- 효과적인 당뇨성 알츠하이머병의 예방 및 치료를 위해서 유로리틴A를 활용한 신약 개발, 유로리틴 관련 장내미생물을 활용한 프로바이오틱스 및 심바이오틱스 제제 개발 등에 이번 연구 성과가 활용될 것으로 기대된다.
- 해당 연구 성과는 과학기술정보통신부·한국연구재단 과학기술분야 기초연구사업 (중견연구, 이공학개인기초연구지원사업)의 지원으로 수행해왔으며 생화학 분자생물학 분야 저명 국제학술지인 ‘세포죽음과 분화’ (Cell Death & Differentiation)에 2020년 내 게재를 앞두고 있으며, 다. 이와 함께 연구진들의 치매 관련된 논문들이 British J Pharmacology (2020), Cell Death and Disease (2020, 2018), J Neuroscience (2017) 등에 발표되었다. 동시에 새로운 치매 치료제 개발 전략에 활용될 수 있는 관련 결과를 특허 출원 또는 등록(특허등록번호 : 20000694) 하였다.

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

연구결과

Urolithin A suppresses high glucose-induced neuronal amyloidogenesis by modulating TGM2-dependent ER-mitochondria contacts and calcium homeostasis

Hyun Jik Lee^a, Young Hyun Jung^a, Gee Euhn Choi, Jun Sung Kim, Chang Woo Chae, Jae Ryong Lim, Seo Yihl Kim, Jee Hyeon Yoon, Ji Hyeon Cho, Sei-Jung Lee, and Ho Jae Han*

(*Cell Death and Differentiation*, <https://doi.org/10.1038/s41418-020-0593-1>)

- 만성적인 고혈당 환경은 신경세포에서의 아밀로이드 침착, 타우 단백질 과인산화 및 응집, 신경세포 사멸 등을 일으키며 최종적으로 당뇨병 환자에서 인지장애를 동반한 당뇨성 알츠하이머병을 유발한다.
- 고혈당 환경에 노출된 신경세포는 미토콘드리아 칼슘 조절 이상으로 인해 미토콘드리아 내부에 독성물질인 활성산소종을 축적한다. 미토콘드리아에 과잉으로 축적된 활성산소종은 세포 대사 이상과 더불어 알츠하이머병과 관련된 다양한 퇴행성 변화를 일으킨다는 점에서 치료타겟으로 주목받고 있다. 뿐만 아니라 선행 연구자들은 세포 소기관인 미토콘드리아와 소포체 간의 연결이 미토콘드리아 내 칼슘 농도를 조절하는 주요 생리학적 기전임을 제안하였다.
- 유로리틴A는 엘라그탄닌 대사물질들 중에서 가장 높은 생체이용률을 가지고 있으며 뇌혈관장벽을 통과할 수 있다. 선행 연구자에 따르면 유로리틴류는 신경세포 보호와 노화 억제 효과가 있음이 알려져 있지만 당뇨성 알츠하이머병의 병태생리에 핵심적인 역할을 하는 미토콘드리아 칼슘 제어에 대한 유로리틴의 효능과 자세한 작동기전에 관해서는 현재까지 알려진 바가 없었다.
- 연구팀은 유로리틴A를 활용하여 고포도당에 의한 미토콘드리아 칼슘축적과 다양한 신경퇴행성 변화를 억제하였고 이는 유로리틴A의 TGM2 매개

의 미토콘드리아-소포체간 연결 저해를 통해 유도됨을 최초로 증명하였다.

- 연구팀은 고평도당 환경에서의 신경세포 미토콘드리아 내 칼슘 축적을 예방할 수 있는 엘라그탄닌 유래 장내미생물 대사물질들을 탐색하였으며 유로리틴A가 가장 뛰어난 억제 효과를 가지고 있음을 확인하였다. 특히, 유로리틴A는 아밀로이드 생성, 미토콘드리아 활성산소종 축적에 있어서도 다른 장내미생물 대사물질에 비해 탁월한 신경보호효과를 보여주었다.
- 다양한 분자생물학적 분석, 유전자조절기술, 생체 및 역분화줄기세포 유래 신경분화세포, 유전자 변이 질환 모델 세포 등을 활용하여 유로리틴A에 의한 TGM2 발현 억제가 미토콘드리아-소포체간 연결을 저해하고 고평도당과 아밀로이드 베타에 의한 미토콘드리아 칼슘의 과잉축적을 억제할 수 있음을 증명하였다.

용 어 설 명

1. 유로리틴 (Urolithin)

- 석류와 딸기 등에 풍부하게 함유되어 있는 엘라그탄닌 성분의 장내미생물 대사물질이다.

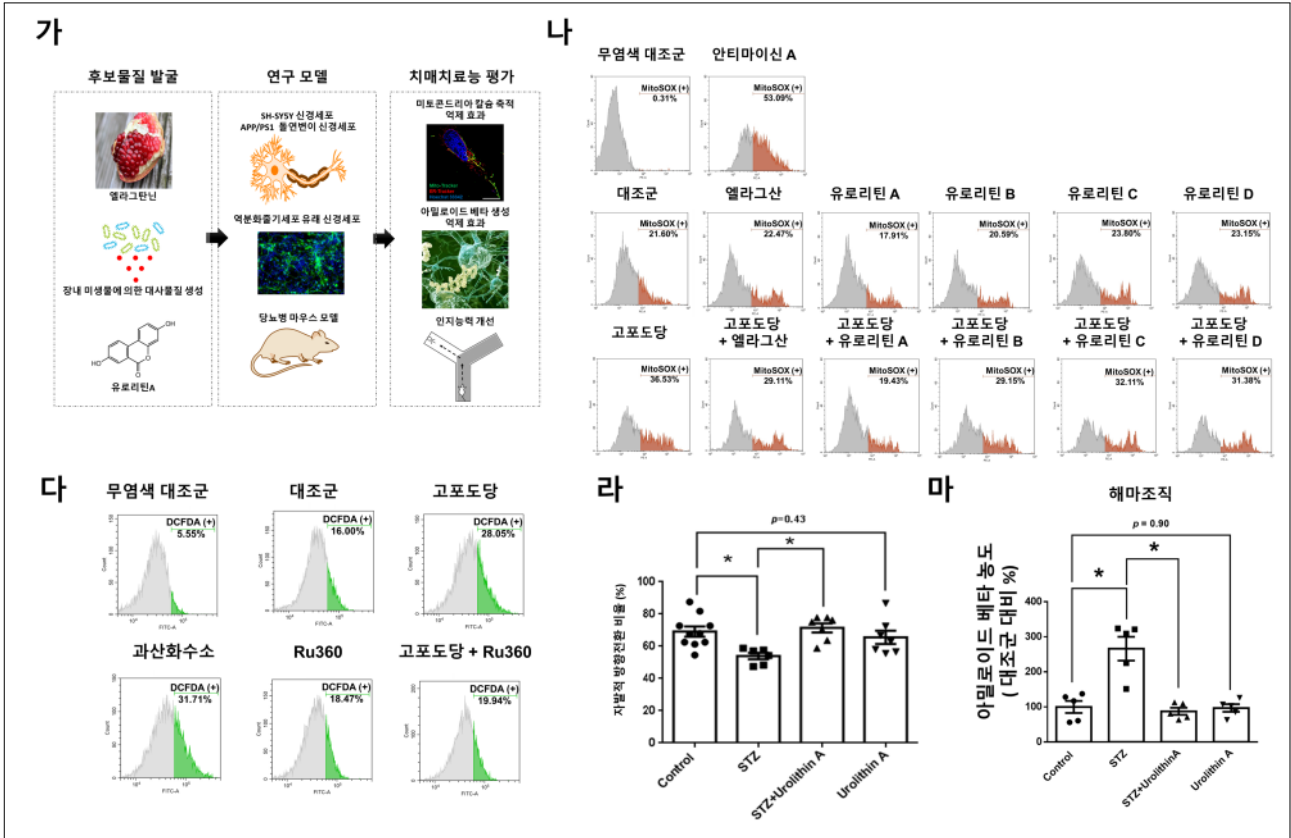
2. TGM2 (Transglutaminase 2)

- 미토콘드리아-소포체 연결 조절 단백질이며 N(epsilon)-(gamma-glutamyl) lysine 교차결합을 유도하는 기능을 갖고 있다.

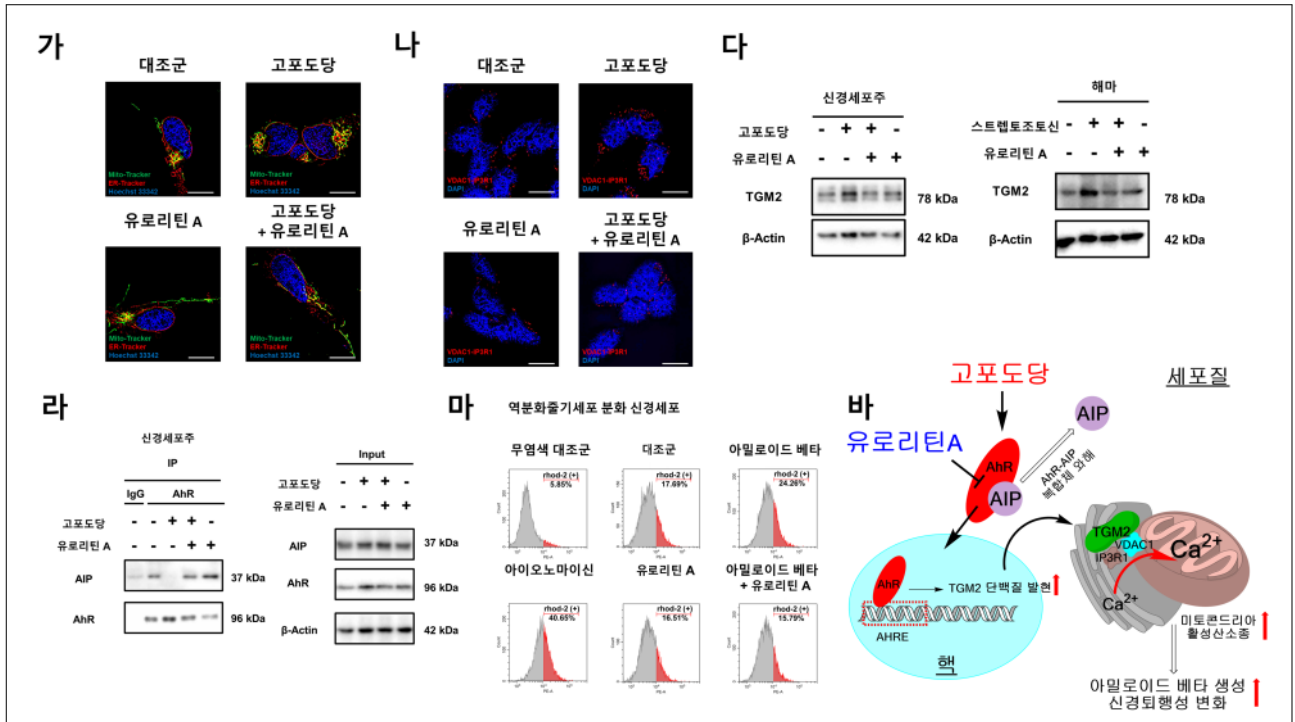
3. 미토콘드리아 소포체 연결 (Mitochondrial associated ER membrane)

- 미토콘드리아 연결 소포체로 명명된 작은 도메인을 형성하며 지질의 합성과 칼슘에 의한 신호 전달을 담당하여 미토콘드리아와 소포체 사이의 기능을 이어주는 역할을 한다.

그림 설명



(그림1) 유로리틴A의 고포도당 유도 미토콘드리아 칼슘 축적 및 신경퇴행성 변화 조절
 당뇨병 알츠하이머병에 대한 유로리틴A의 효과와 기전을 검증하기 위해 다양한 모델과 분석기법들이 활용되었다(가). 엘라그산 유래 장내미생물 대사물질 중 유로리틴A의 고포도당 환경에서의 미토콘드리아 칼슘 조절 효과가 가장 뛰어났다(나). 미토콘드리아 칼슘 통로 억제제 처리 시 고포도당에 의한 활성산소종 생성을 억제하였으며 이는 고포도당 환경에서의 활성산소종 생성에 있어 미토콘드리아 칼슘 유입이 중요한 역할을 담당하고 있음을 의미한다(다). 당뇨병 모델 마우스에서 유로리틴A의 장기간 투여는 당뇨병 유도에 의한 인지장애(라)와 아밀로이드 베타 침착을 감소시켰다(마).



(그림2) 유로리틴A의 TGM2 발현과 미토콘드리아-소포체 연결 조절

유로리틴A는 고평도당에 의해 유도된 미토콘드리아-소포체 연결(가)과 VDAC1-MCU 단백질들간의 결합을 저해시켰다(나). 참고로 VDAC1과 MCU의 결합을 통하여 소포체에서 미토콘드리아로 칼슘이 유입된다. 유로리틴A를 처리한 고평도당 환경에 노출된 신경세포주와 당뇨병 모델 마우스의 해마 조직에서 TGM2 발현이 크게 감소되었다(다). 유로리틴A는 고평도당에 의해 감소된 AIP와 AhR의 결합을 회복시켜 TGM2의 발현을 억제시켰다(라). 유로리틴A의 처리는 아밀로이드 베타 처리에 의한 미토콘드리아 칼슘 축적을 감소시켰다(마). 따라서 이번 연구결과는 유로리틴A의 미토콘드리아 칼슘 조절 효과를 활용하여 고평도당에 의한 아밀로이드 베타 생성 및 신경퇴행성 변화를 예방하고 치료할 수 있음을 제안한다(바).

연구자 이력사항 (한호재)

1. 인적사항

- 소 속 : 서울대학교 수의과대학 교수
- 전 화 : 02-880-1261
- E-mail : hjhan@snu.ac.kr



2. 학력

- 1983 - 1993 서울대학교 수의과대학 및 동 대학원 [수의학 박사 (수의생리학)]

3. 경력사항

*교육

- 1993. 8 - 2011. 8 : 전남대학교 수의과대학 수의학과 (수의생리학)/ 교수
- 2007. 9 - 2009. 8 : 전남대학교 수의과대학 학장/동물의학연구소 소장
- 2006. 4 - 2011. 8 : BK21 바이오치료산업인력양성팀 사업팀장
- 2013. 9 - 현재 : BK21PLUS 수의창의연구인력양성사업단 사업단장
- 2015. 3 - 2017. 2 : 서울대학교 수의과대학 부학장
- 2017. 3 - 현재 : 서울대학교 수의과학연구소 부소장

*학회

- 2000. 4 - 현재 : Journal of Veterinary Science 학술/편집위원 (Section Editor)
- 2006. 10 - 현재 : 대한생리학회 이사
- 2014. 1 - 현재 : International Journal of Stem Cells 편집위원
- 2017. 1 - 현재 : Molecules and Cells 편집위원

*위원회

- 2008. 11 - 2011. 10 : 국가생명윤리심의위원회 전문위원
- 2010. 11 - 현재 : 한국과학기술한림원 정회원
- 2012. 6 - 2015. 6 : 한국연구재단 전문위원
- 2015. 5 - 현재 : 한국연구재단 학술지 발전위원회 전문평가위원

*수상경력

- 2002, 2005, 2012 : 과학기술우수논문상 (한국과학기술단체총연합회)
- 2003 : 젊은 연구자상 (대한신장학회)
- 2003 : 보건복지부 우수연구자상 (보건복지부)
- 2004 : 유당 학술상 (대한생리학회)
- 2005 : 용봉 학술상 (전남대학교)
- 2012, 2013, 2017 : 백린학술연구대상 (서울대학교)
- 2014 : 학술연구대상 (대한수의학회)
- 2018 : 서울대학교 학술연구상
- 세계 3대 인명사전 등재 (Who is Who, IBC, ABI)
- 2017년 BRIC '한국을 빛내는 사람들' 선정

4. 기타 정보

* 국제 SCI 논문 발표 업적: 총 325편 (주저자 및 교신저자 : 200편)

<최근 치매관련 연구 논문 발표>

1. Chang Woo Chae, Hyun Jik Lee, Gee Euhn Choi, Young Hyun Jung, Jun Sung Kim, Jae Ryong Lim, Seo Yihl Kim, In Koo Hwang, Je Kyung Seong, Ho Jae Han (2020) High glucose-mediated PICALM and mTORC1 modulate processing of amyloid precursor protein via endosomal abnormalities. British J Pharmacol (May 7 accepted)
2. Jae Ryong Lim, Hyun Jik Lee, Young Hyun Jung, Jun Sung Kim, Chang Woo Chae, Seo Yihl Kim, Ho Jae Han (2020) Ethanol-activated CaMKII signaling induces neuronal apoptosis through Drp1-mediated excessive mitochondrial fission and JNK1-dependent NLRP3 inflammasome activation. Cell Communication and Signaling (30 March, accepted)
3. Seo Yihl Kim, Chang Woo Chae, Hyun Jik Lee, Young Hyun Jung, Gee Euhn Choi, Jun Sung Kim, Jae Ryong Lim, Joo Eun Lee, Ji Hyeon Cho, Han Soo Park, Chang Ho Park, Ho Jae Han (2020) Sodium butyrate inhibits high cholesterol-induced neuronal amyloidogenesis by modulating NRF2 stabilization-mediated ROS levels: Involvement of NOX2 and SOD1. Cell Death and Disease 11(6):469
4. Gee Euhn Choi, Ji Young Oh, Hyun Jik Lee, Chang Woo Chae, Jun Sung Kim, Young Hyun Jung, Ho Jae Han (2018) Glucocorticoid-mediated ER-mitochondria contacts reduce AMPA receptor and mitochondria trafficking into cell terminus via microtubule destabilization. Cell Death and Disease 9(11):1137
5. Gee Euhn Choi, Sei Jung Lee, Hyun Jik Lee, So Hee Ko, Chang Woo Chae, Ho Jae Han (2017) Membrane-associated effects of glucocorticoid on BACE1 upregulation and A β generation: involvement of lipid raft-mediated CREB activation. Journal of Neuroscience 37(35):8459-8476
6. Ki Hoon Lee, Sei Jung Lee, Hyun Jik Lee, Gee Euhn Choi, Young Hyun Jung, Dah Ihm Kim, Amr Ahmed Mohamed Gabr, Jung Min Ryu, Ho Jae Han (2017) Amyloid β 1-42 (A β 1-42) induces the CDK2-mediated phosphorylation of tau through the activation of the mTORC1 signaling pathway while promoting neuronal cell death. Frontiers in Molecular Neuroscience 10:229
7. Jeong Yeon Kim, Hyun Jik Lee, Sei Jung Lee, Young Hyun Jung, Dae Young Yoo, In Koo Hwang, Je

Kyung Seong, Jung Min Ryu, Ho Jae Han (2017) Palmitic acid-BSA enhances amyloid- β production through GPR40-mediated dual pathways in neuronal cells: Involvement of the Akt/mTOR/HIF-1 α and Akt/NF- κ B pathways. Scientific Reports 7:4335

8. Dah Ihm Kim, Ki Hoon Lee, Ji Young Oh, Jun Sung Kim, Ho Jae Han (2017) Relationship between β -amyloid and mitochondrial dynamics. Cellular and Molecular Neurobiology 37(6):955-968

* 주요 연구 분야

- 미토콘드리아 기능 조절을 통한 세포 행동 및 재생능 향진 연구
- 세포대사 조절 기반 질환 제어 기술 연구
- 신경퇴행성 질환에 있어서 대사성 질환과의 연관성 규명 및 제어 기술 개발

〈정영현 박사과정 연구원, 공동 주저자〉

1. 인적사항

- 소 속 : 서울대학교 수의학과
- 전 화 : 02-887-2732
- e-mail : bykh1114@snu.ac.kr



2. 학력

- 2007년 - 2013년 : 경북대학교 수의학 학사 (D.V.M)
- 2013년 - 현재 : 서울대학교 수의과대학 수의생명과학 박사과정 (수의생리학)

3. 경력사항

*교육

- 2013. 3 - 2015. 2 : 서울대학교 수의과대학 강의 실습 조교
- 2019. 9 - 2020. 8 : 서울대학교 수의과대학 교육·학사 조교

*수상경력

- 2013 : 우수포스터상 (대한수의학회)
- 2020 : Kei-ichiro Maeda Memorial Ise Award (아시아수의과대학협회)

4. 기타정보

*주요 연구분야

- 줄기세포 노화 유도 기전 및 제어에 관한 연구
- 줄기세포 미토콘드리아 대사 조절 기전에 관한 연구
- 줄기세포 면역반응 조절 기술 연구

*국제 SCI 논문 발표 업적: 35편 (주저자 : 4 / 공동저자 : 31)

*대표업적

1. Jung, Y. H., Lee, S. J., Oh, S. Y., Lee, H. J., Ryu, J. M., & Han, H. J. (2015). Oleic acid enhances the motility of umbilical cord blood derived mesenchymal stem cells through EphB2-dependent F-actin formation. *BBA-Mol Cell Res*, 1853(8), 1905-1917.
2. Jung, Y. H., Lee, H. J., Kim, J. S., Lee, S. J., & Han, H. J. (2017). EphB2 signaling-mediated Sirt3 expression reduces MSC senescence by maintaining mitochondrial ROS homeostasis. *Free Radic Biol Med*, 110, 368-380.
3. Lee, H. J.*, Jung Y. H.*, Choi G. E., Kim J. S., Chae C. W., Lim J. R., Kim S. Y., Lee J. E., Park M. C., Yoon J. H., Choi M. J., Kim K. S., & Han H. J. (2019). O-cyclic phytosphingosine-1-phosphate stimulates HIF1 α -dependent glycolytic reprogramming to enhance the therapeutic potential of mesenchymal stem cells. *Cell Death Dis*, 10(8), 590. *co-first author

<이현직 교수, 공동 주저자>

1. 인적사항

- 소 속 : 충북대학교 수의학과
- 전 화 : 043-261-2597
- e-mail : leehyunjik@chungbuk.ac.kr



2. 학력

- 2005-2013년 : 충북대학교 수의학 학사 (D.V.M)
- 2013-2018년 : 서울대학교 수의학 박사 (수의생리학)

3. 경력사항

*연구경력

- 2018.3 ~ 2018.9 : 서울대학교 수의과학연구소 박사후 연수연구원
- 2018.9 ~ 2019.9 : 서울대학교 BK21PLUS 수의창의인력양성사업단 신진연구인력
- 2019.10 ~ 2020.2 : 서울대학교 BK21PLUS 수의창의인력양성사업단 BK조교수
- 2020.3 ~ 현재 : 충북대학교 수의과대학 조교수

*수상경력

- 2014, 2015, 2016 : 우수논문발표상 (서울대학교)
- 2016 : 바이오노트논문상 (서울대학교)
- 2016 : 우수포스터발표상 (대한수의학회)
- 2017년 BRIC '한국을 빛내는 사람들' 선정

4. 기타정보

*주요 연구분야

- 허혈적응을 이용한 줄기세포 행동 및 조직재생능 조절 연구

○ 당뇨병 신경퇴행성 질환 예방 및 치료 연구

*국제 SCI 논문 발표 업적: 31편 (주저자 : 13/ 공동저자 18)

*대표업적

1. Lee, H. J., Jung, Y. H., Oh, J. Y., Choi, G. E., Chae, C. W., Kim, J. S., Lim, J. R., Kim, S. Y., Lee, S. J., Seong, J. K., Han, H. J. (2019). BICD1 mediates HIF1 α nuclear translocation in mesenchymal stem cells during hypoxia adaptation. *Cell Death Differ*, 10(8):1716-1734.
2. Onphachanh X.*, Lee, H. J.*, Lim, J. R., Jung, Y. H., Kim, J. S., Chae, C. W., Lee, S. J., Gabr, A. A., Han, H. J. (2017). Enhancement of high glucose-induced PINK1 expression by melatonin stimulates neuronal cell survival: Involvement of MT2 /Akt/NF- κ B pathway. *J Pineal Res*, 63(2). e12427. *co-first author
3. Lee, H. J., Jung, Y. H., Choi, G. E., Ko, S. H., Lee, S. J., Lee, S. H., Han, H. J. (2017). BNIP3 induction by hypoxia stimulates FASN-dependent free fatty acid production enhancing therapeutic potential of umbilical cord blood-derived human mesenchymal stem cells. *Redox Biol*, 13: 426-443.