



2019. 8. 8.(목)

문의 : 김휘수 선임연구원(02-880-4816)
연구단장/연구책임자 최윤재, 조종수 교수(02-880-4807,4868) / 교신저자
연구단/연구진 김휘수 (02-880-4816) / 제1저자

서울대 최윤재·조종수 교수 연구팀, 다당체나노입자를 이용하여
유산균에서 천연항균물질 생산을 증진시키기 위한 방법 개발

항생제의 사용이 문제가 됨에 따라, 많은 연구진들은 차세대 항생제로 유산균, 바실러스 등에서 분비하는 천연항균물질을 사용하기 위해 노력하고 있다. 다양한 천연항균물질중에서도 유산균에서 분비하는 항균펩타이드인 박테리오신은 항생제에 비해 내성은 적고, 소화기관에서 가수분해되어 인체에는 무해하며 잔류성이 없는 특징을 가지고 있어 안전하면서도 항균능력을 지니는 차세대 항생제로 각광받고 있는 추세이다. 이러한 다양한 차세대 항균물질은 식품, 화장품, 의약, 축산에 이르기까지 다양한 분야에서 항생제를 대체할 수 있다.

서울대학교 농생명공학부 최윤재/조종수 교수 연구팀은 천연항균물질인 박테리오신의 생산을 증진시키기위해 다당체를 나노입자화하여 다당체나노입자를 유산균에 도입함으로써 유산균에서의 박테리오신 생산이 증진된다는 것을 확인하였으며, 나아가 동물에서도 항균능력이 유지되어 유해병원균에 억제효과를 지니고 유익한 장내미생물 균총을 유지한다는 사실을 확인하여 세계적인 바이오소재 학술지인 Biomaterials에 2019년 7월 논문을 발표하였다. (논문제목: Novel Production of Natural Bacteriocin via Internalization of Dextran Nanoparticles into Probiotics) 또한, 위 내용의 산업적 적용을 위하여 현재의 결과를 바탕으로 (주)인실리코와 함께 공동 특허를 출원한 뒤 등록되는 성과를 얻었다. (등록번호: 10-1970888).

이전 결과에서 본 연구진은 유산균의 먹이가 되는 다당체를 나노입자화 하여 유산균에 제공하면 유산균에서 분비하는 항균물질, 즉 박테리오신의 생산량이

증가된다는 사실을 밝힌바 있다. 이번 연구에서는 다른 종류의 다당체 나노입자도 동일한 효과를 지니는지 확인하고자 했을 뿐 아니라, 나아가 실험동물에서도 그 항균능력이 유지되는지 확인하고자 하였다. 실제 쥐의 장내에서 다당체나노입자를 도입한 유산균의 처리가 유해한 병원성 미생물은 감소시키고, 유익한 미생물은 증진시킴으로서 건강한 장내미생물 균총을 유지할 수 있게 한다는 사실을 확인하였다.

본 연구진은 전세계적으로 처음 다당체 나노입자가 유산균 내로 도입이 되고 이를 통해 천연항균물질인 박테리오신의 생산을 증진시킨다는 것을 확인하였다. 나아가 동물의 환경에서도 그 효과가 유지됨에 따라 산업적 활용 가능성을 기대할 수 있으며, 가축의 항생제 대체 물질로 이용 가능할 뿐 아니라 식품의 천연 보존제, 화장품의 항균성 첨가제, 생체 의료 코팅제, 그리고 바이오 의약품으로도 활용할 수 있다. 본 연구 결과를 바탕으로 (주)인실리코에서는 다양한 응용 분야에 대한 순차적 로드맵을 기반으로 산업화에 착수하였다.

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

연구결과

Novel Production of Natural Bacteriocin via Internalization of Dextran Nanoparticles into Probiotics

Whee-Soo Kim, Geon Goo Han, Liang Hong, Sang-Kee Kang,
Mohammadreza Shokouhimeh, Yun-Jaie Choi and Chong-Su Cho
(Biomaterials, 2019, 7)

항생제는 의약, 식품 보존제, 축산 등 다양한 분야에서 이용이 되어져 왔다. 하지만, 항생제의 오남용으로 항생제 저항성 미생물의 수가 높은 수준까지 증가하였고 이로 인한 병원균 감염이 사회적으로 위협이 되고 있다. 항생제 대체제 중 하나로 생균제의 사용이 증가되고 있고 이에 관한 연구가 많이 이뤄지고 있다. 생균제는 살아있는 미생물로서 적정량을 급여하거나 섭취하였을 때 항균 능력과 장내미생물 균총을 변화시킴에 따라 건강증진 효과를 보인다고 알려져 있다. 다양한 생균제 중에서도 *Pediococcus acidilactici* (PA)는 다양한 환경에서 성장 할 수 있고, 다양한 형태의 항균 물질(유산, 박테리오신)을 분비함에 따라 여러 병원균(*Escherichia coli*, *Salmonella*, *Listeria*)에 대한 억제 효과를 지니고 있어서 식품이나 축산업계에서 많이 이용되고 있다. 하지만, 아직까지는 생균제 단독이 분비하는 항균물질의 양이 적어 항생제를 대체하기에는 어려움이 있다. 이를 극복하기 위해 많은 연구자들은 항균 능력을 지니는 항생제 대체제의 개발이 활발히 이루어지고 있다.

본 연구에서는 박테리오신을 생산하는 대표적인 유산균 중 하나인 *Pediococcus acidilactici* (PA)가 분비하는 박테리오신(pediocin)의 생산을 증가시키기 위하여 우리 연구팀은 유산균의 먹이로 이용되는 프리바이오틱스 (덱스트란)에 소수성 잔기(phthalic group)를 도입함으로써 프리바이오틱스 고분자나노입자를 개발하여 이를 유산균과 함께 배양을 진행하였다. 그 결과 덱스트란 나노입자 (PDNs)를 PA에 처리하였을 때 PA의 항균능력이 월등하게 높아지는 것을 확인하였다. 또한, PA에 PDNs가 시간 및 온도의존적, 그리고 포도당 transporter를 인지하여 도입되는 것을 확인하였으며, 나노입자의 도입이 PA의 항균펩타이드인 pediocin의 발현량 증진에 영향을 미친다는 것을 알 수 있었다. PDNs의 도입은 이눌린나노입자와 마찬가지로 PA의 방어기작을 증진시켜 pediocin의 발현 수준을 유전적 및 단백질 수준에서 높임으로써 그람 음성균과 그람 양

성 병원균에 대해 PA의 항균능력을 높일 수 있는 것을 확인할 수 있었다. 더 나아가서, *in vivo*에서도 동일하게 항균 효과를 보이는지를 확인해보기 위해 동물 모델로 쥐를 활용하여 실험을 진행하였다. 다양한 병원균 중에서 EHEC O157:H7을 모델 병원균으로 사용하여 동물실험을 진행하였을 때, PDNs을 도입한 PA가 병원균의 감염을 감소시킬 수 있다는 사실을 확인하였다. 병원균의 수는 줄이고, 프리바이오틱스와 관련된 유익균을 증진시킴으로써 병원균의 감염을 억제할 수 있음을 확인하였다. 더불어, PDNs를 도입한 PA를 처리한 그룹이 다른 그룹과는 다르게 장내미생물의 균총이 변화됨을 확인할 수 있었다.

이 연구는 세계적으로 처음 프리바이오틱스 고분자나노입자가 유산균 내부로 도입된다는 것을 확인하고, 이를 통해 유산균의 박테리오신의 생산이 증진되어 항균 능력이 증진되는 것을 확인한 사례이다. 위 연구를 통해 박테리오신의 상업적 대량 생산 및 활용 가능성을 기대할 수 있으며, 가축의 항생제 대체 물질로 이용 가능할 뿐 아니라 식품의 천연 보존제 및 화장품의 항균성첨가제로서도 활용할 수 있을 것이다.

용 어 설 명

1. 생균제(프로바이오틱스, Probiotics)

살아있는 미생물로, probiotics라고 불린다. 프로바이오틱스는 숙주에 유익한 작용을 갖는 미생물 제제 또는 미생물 성분이다. 프로바이오틱스로 이용되는 유산균 중 *pediococcus acidilactici*는 *Lactobacillus*종에 비하여 대체적으로 성장속도가 빨라 생균제로 많이 이용되고 있다.

2. 프리바이오틱스(Prebiotics)

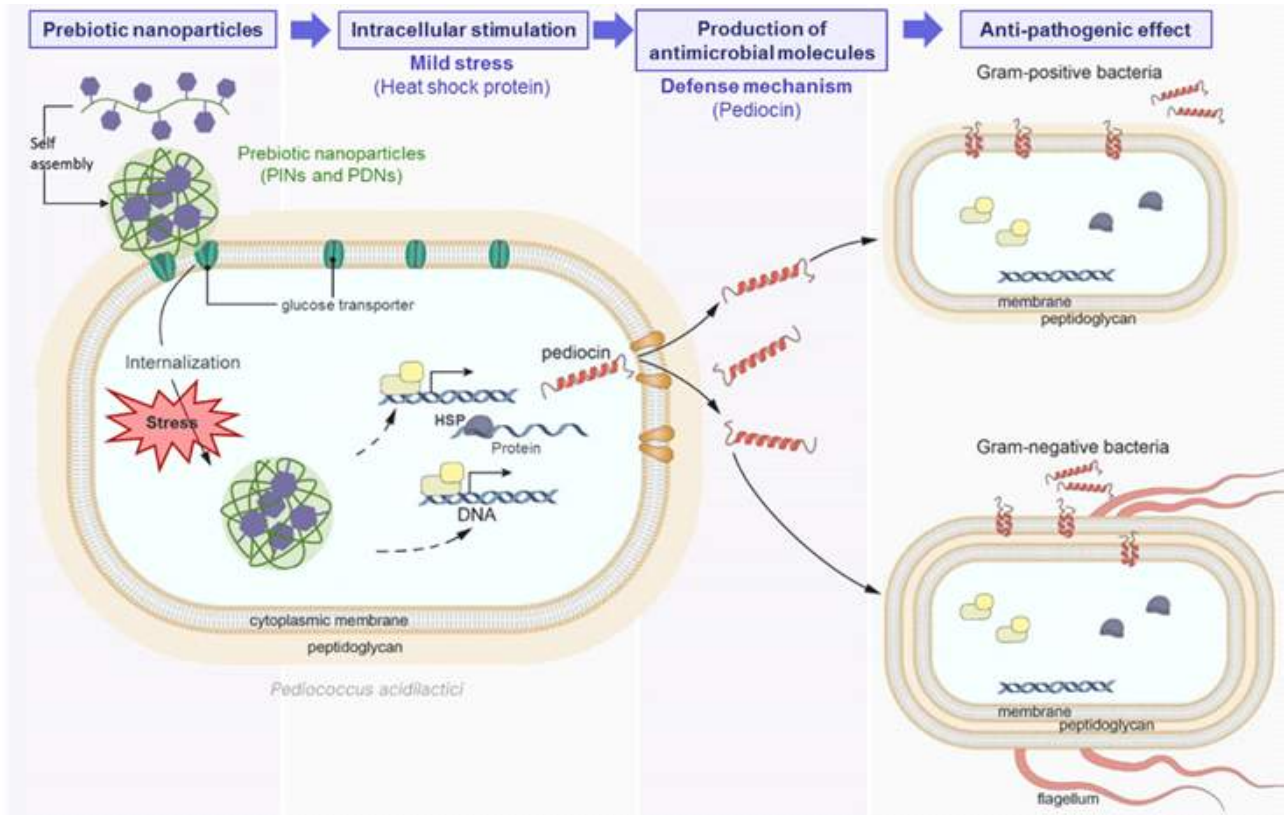
프리바이오틱스는 장내 유익한 박테리아의 성장을 돕는 비분해성 물질로, 숙주에게는 이용되지 않지만 프로바이오틱스의 영양원으로서 이용되어 장내 환경을 개선하는데 도움을 주는 물질이다. 프리바이오틱스는 대부분 숙주가 분해할 수 없는 결합 β (2→1)으로 연결된 올리고당이 대부분이다. 대표적으로 이눌린이 있다.

3. 박테리오신(bacteriocin, pediocin)

박테리오신은 비특이적인 미생물 방어체계로 미생물이 분비하는 항균 물질로 유사한 종류의 세균 또는 다른 세균들을 죽이거나 성장을 억제하는 항균성 단백질이다. 구조적으로는 주로 alpha-Helix 또는 beta-sheet를 가지고 있으며, 구조적으로 양전하를 갖는 아미노산을 많이 포함하고 있어 세포막을 손상시키거나 세포내 작용을 방해함으로써 항균능력을 지닌다. 박테리오신을 생산하는 대표적인 유산균 중 하나인 *Pediococcus acidilactici*(PA)가 분비하는 박테리오신을 pediocin이라고 부른다.

그림 설명

프리바이오틱스 나노입자의 항균능력 증진 모식도



본 모식도는 미생물로부터 프리바이오틱스 고분자나노입자를 이용하여 박테리오신의 생산량의 증진을 모식화한 그림으로, 미생물에 소수성 잔기를 가지는 프리바이오틱스 고분자나노입자를 제공하게 되면, 미생물이 프리바이오틱스 고분자나노입자를 유산균 내부로 도입시키고, 도입된 고분자나노입자의 내부 자극에 관여한 유전자 발현이 활성화 되면서 천연항균펩타이드인 박테리오신의 생성이 증진된다. 생산된 박테리오신은 유산균에서 분비되어 외부 병원균에 효과적으로 항균효과를 지닌다.

연구자 이력사항(최운재 교수)

1. 인적사항

- 소 속 : 서울대학교 농업생명과학대학
농생명공학부 교수
- 전 화 : 02-880-4807
- E-mail : cyjcow@snu.ac.kr



2. 학력

- 1973 - 1980 서울대학교 축산학 학사
- 1981 - 1983 서울대학교 축산학 석사
- 1984 - 1987 미국 North Dakota 주립대학교 박사

3. 경력사항

- 1988~현재 서울대학교 농업생명과학대학 농생명공학부 교수, 학과장, 학부장역임
- 1998~현재 한국과학기술한림원 정회원
- 2014~현재 축산 바로알리기 연구회 회장
- 2012~현재 서울대학교 평창그린바이오연구원 친환경 경제동물연구소 소장
- 2012~현재 농협중앙회 (사)나눔축산운동본부 이사
- 2012~현재 농림축산식품부 국민공감농정위원회 위원, 국민축정포럼 위원
- 2000~현재 서울대학교 국담장학문화재단 이사장
- 2010~2012 한국동물자원과학회 이사, 상무이사, 학술위원장, 부회장, 회장 역임
- 2009~2012 농촌진흥청 녹색기술자문단 자문위원
- 2008~2012 한국영양사료연구회 부회장, 회장 역임
- 2004~2006 과학기술부 국가과학기술위원회 바이오기술·산업위원회 민간위원 역임
- 2002~2009 환경부 환경기술진흥원 이사회 이사 역임

- 2002~2007 농촌진흥청 바이오그린21 소 연구단장, 동물자원연구단장 역임
- 2002~2005 과학기술부 국가과학기술위원회 조분평 및 복지기술 위원장 역임
- 2002~2005 과학기술부 국가과학기술위원회 원천·공동·복지 연구사업 심의위원 및 부위원장 역임
- 2002~2004 한국과학기술단체총연합회 학술진흥위원회 위원 역임
- 1995~1998 농림부 농림기술관리센터 축산분야 1, 2, 3회 전문위원
- 1995~1996 미국 Cornell 대학교 객원교수 역임

4. 기타 정보

- 한국과학기술한림원 제1회 카길한림생명과학상 (2016)
- 미래창조과학부 국가연구개발 우수성과 100선 선발 (장관 표창) (2015)
- 서울대학교 농업생명과학대학 상록연구대상 (2014)
- 서울대학교 농업생명과학대학 우수학술상 (2011)
- 서울대학교 농업생명과학대학 우수강의상 (2009)
- 서울대학교 농업생명과학대학 우수강의상 (2008)
- 서울대학교 농업생명과학대학 우수학술상 (2007)
- 농림부 장관 농림부 장관 표창 (2002)
- 한국과학기술단체총연합회 과학기술우수논문상 (2002)
- 한국동물자원과학회 애그리브랜드 퓨리나코리아 학술상 (1999)
- 애그리브랜드 퓨리나코리아 문화재단 축산영양연구대상 (1999)
- 한국영양사료학회 영양사료연구대상 (1999)
- 한국영양사료학회 학술상(1996)
- 한국과학기술단체총연합회 과학기술우수논문상(1996)

연구자 이력사항(조종수 교수)

1. 인적사항

- 소 속 : 서울대학교 농업생명과학연구원 연구교수
- 전 화 : 02-880-4868
- E-mail : chocs@snu.ac.kr



2. 학력

- 1966 - 1970 서울대학교 잠사학 학사
- 1974 - 1976 동경농공대학 고분자공학 석사
- 1976 - 1979 동경공업대학교 고분자공학 박사

3. 경력사항

- 2015-현재 Tissue Engineering and Regenerative Medicine 편집위원장
- 2014-현재 Biomaterials Handling Editor
- 2004-현재 한림원 정회원 및 종신회원
- 2010 - 현재 서울대학교 농업생명과학연구원 연구교수
- 2008 - 2008 한국조직공학 및 재생의학회 회장
- 2007 - 2008 한국키티 및 키토산학회 회장
- 2002 - 2008 식약청 중앙약사심의위원
- 1999 - 2002 농업진흥청 겸임연구관
- 1991 - 1992 미국 유타주립대학교 Research Associate
- 1990 - 1990 동경공업대학 교환교수
- 1998 - 2010 서울대학교 농생명공학부 교수
- 1983 - 1984 미국 유타주립대학 박사후연수
- 1982 - 1983 미국 워싱턴주립대학 박사후연수
- 1979 - 1998 전남대학교 고분자공학과 조교수, 부교수 및 교수

4. 기타 정보

- 대한민국학술원상 - 연구업적상 (2009)
- 서울대학교 총장상 - 연구공로상 (2007)
- Outstanding Pharmaceutical Paper Award 세계약물방출학회우수논문상 (2007)
- 상록연구대상 (2006)
- 보건복지부장관상 (2004)
- 산학협동상 (1996)