

보도 희망 일시	제한없음(즉시)		
배포일	2020. 10. 13.(화)	홍보담당	기획처 홍보팀(880-9072, 5054)
문의	<b>담당자 연락처 (880-2900)</b> 연구책임자 보건대학원 고광표 교수 (02-880-2731) / 교신저자 연구진 이길재 연구원 (02-880-2821) / 제 1저자		

## 장내 마이크로바이옴과 비알코올성 지방간의 인과관계 규명 및 치료제 연구

서울대-고바이오랩-서울시 보라매병원 연구진, 장내 미생물  
루미노코쿠스의 비알코올성 지방간 완화 효과 입증

- 고광표 교수 (서울대, (주)고바이오랩) 연구팀과 김원 교수(서울시 보라매병원) 연구팀은 한국인 비알코올성 지방간 인체 코호트 및 관련 동물모델 실험을 이용하여 장내 마이크로바이옴과 미생물 대사체의 지방간 및 간섬유화 진행에 대한 인과관계를 규명하고, 그 중 루미노코쿠스 파에시스 (*Ruminococcus faecis*) 균주를 통한 비알코올성 지방간의 완화 효과를 규명했다고 밝혔다.
- 본 연구에서는 비알코올성 지방간 대상자와 정상 대조군을 인체 비만도에 따라 나누고 장내 마이크로바이옴, 장내 미생물 대사체, 숙주 유전체를 포함한 다중오믹스 분석을 실시하였다. 이를 통해, 특히 한국인 및 아시아인에게서 많이 발생하는 비비만형(non-obese) 비알코올성 지방간의 발생 및 간섬유화의 진행에, 베일로넬라시에 (Veillonellaceae)와 루미노코카시에 (Ruminococcaceae)의 장내미생물과 미생물 유래 2차 담즙산 및 단쇄 지방

산 대사체가 주요한 역할을 함을 규명하였다.

- 서울대-고바이오랩-서울시 보라매병원 연구팀은 한국인과 서양인 검증 코호트 모두에서 이들 장내 미생물과 미생물 대사체를 비알코올 지방간의 바이오마커로 활용하여 지방간의 예측도가 기존 바이오마커 대비 증가함을 확인하였다. 나아가, 비알코올성 지방간을 유도한 동물 모델에서 장내 공생균 루미노코쿠스 파에시스(*Ruminococcus faecis*) 투여 시, 혈중 간손상 지표 ALT의 감소, 간섬유화도 감소 및 간섬유화 유전자 발현 감소 등의 비알코올성 지방간 완화 효과를 규명하였다.
- 본 연구결과를 통해 특정 장내 미생물과 미생물 대사체가 비만도에 따른 비알코올성 지방간 질환의 진행에 미치는 영향 및 장-간 축(gut-liver axis)을 통한 질환 완화 효과를 규명함으로써, 서울대-고바이오랩-서울대병원 연구팀은 관련 IP의 확보 및 장내 마이크로바이옴 기반 비알코올성 지방간 치료 신약을 개발할 수 있을 것으로 기대하고 있다.
- 과학기술정보통신부·한국연구재단 기초연구사업(중견연구) 및 한국보건산업진흥원 질환극복기술개발사업의 지원으로 수행된 이번 연구는 국제학술지 ‘네이처 커뮤니케이션즈 (Nature Communications)’에 10월 5일(월) 온라인판으로 게재되었다.

[붙임] 1. 연구결과 2. 용어설명 3. 그림설명

## 연구 결과

### Distinct signatures of gut microbiome and metabolites associated with significant fibrosis in non-obese NAFLD

저자: 이길재 박사과정 (공동 제1저자, 서울대학교), 유현주 교수 (공동 제1저자, 서울대학교), 고광표 교수 (공동교신저자, 서울대학교, (주)고바이오랩)  
김원 교수 (공동교신저자, 서울시 보라매병원), 외 9명

전체 비알코올성 지방간 환자의 10-20%는 비알코올성 지방간염으로 진행하고 이 환자들의 약 10-20%가 간경변증으로 진행한다. 현재까지 비알코올성 지방간의 가장 명확한 진단 방법은 간 조직 검사로, 이를 통해 단순 지방 침착과 염증의 정도 및 섬유화를 구분하고 비알코올성 지방간염과 간경변증까지 진단한다.

최근 인체 장내 마이크로바이옴의 불균형이 장-간 축(gut-liver axis)을 통해 비알코올성 지방간의 발생 기전에 관여를 하는 것이 보고되고 있다. 대사성 간질환은 질환 발생 기전의 복잡성과 복합성으로 인해 개인별 혹은 병태생리별로 대사아형(metabolic subtype)이 매우 다양하다. 지금까지 비알코올성 지방간 질환과 장내 마이크로바이옴을 연결짓는 코호트 기반 연구는 지속적으로 이루어지고 있으나 대부분 소규모 상관관계 위주의 연구라는 한계점이 있다. 본 연구는 비알코올성 지방간의 비만도(BMI)에 따른 아형을 구분하여 특정 장내 마이크로바이옴과의 인과관계를 규명한 최초의 연구이다.

비알코올성 지방간 질환의 진행에 따른 마이크로바이옴의 변화를 규명하기 위해 조직검사를 통해 진단받은 171명의 지방간 대상자와 31명의 대조군의 분변 시료를 이용하여 분석을 실시하였다.

마이크로바이옴의 변화는 NASH 기준보다 간섬유화 정도에 따라 유의한 차이를 보였으며 대상자를 비만도에 따라 나누었을 때 비비만 그룹에서 간섬유화에 따른 마이크로바이옴의 유의한 변화를 확인하였다. 위 결과를 서양인 비알코올성 지방간 코호트를 통하여 검증하였으며 한국인 코호트 비비만 그룹에서 보였던 유의하게 차이는 서양코호트 자료에서도 확인되었다.

본 연구에서는 비알코올성 지방간 대상자 및 비교군의 특정 대사체를 분석하였으며 마이크로바이옴 변화와 동일하게 비비만 그룹에서 간섬유화의 진행에 따라 특정 담즙산 및 단쇄지방산 중 하나인 프로피오네이트의 증가를 확인하였다. 본 연구에서 규명한 마이크로바이옴 및 관련 대사체를 이용한 마커를 사용하여 인체의 비만도에 따른 비침습적 진단이 가능하다.

그리고 비알코올성 지방간 동물 모델을 이용하여 간섬유화와 상관관계를 보였던 루미노코쿠스 (*Ruminococcus*) 속 중 루미노코쿠스 파에시스 (*Ruminococcus faecis*)의 장내 미생물의 경구투여가 혈중 간손상지표인 ALT, AST등의 감소는 물론 간조직 분석에서 *Tmp1*,  *$\alpha$ -SMA* 등의 간 손상 및 섬유화의 지표가 크게 완화되는 효과를 확인하였다.

## 용 어 설 명

### 1. 비알코올성 지방간 질환(nonalcoholic fatty liver disease)

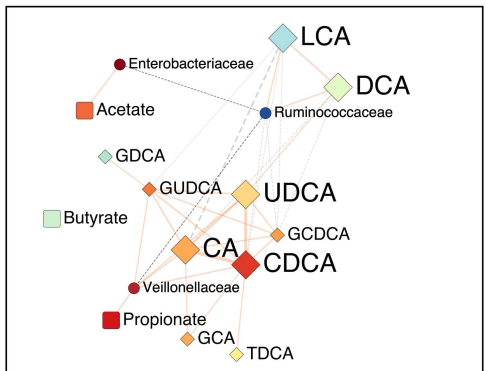
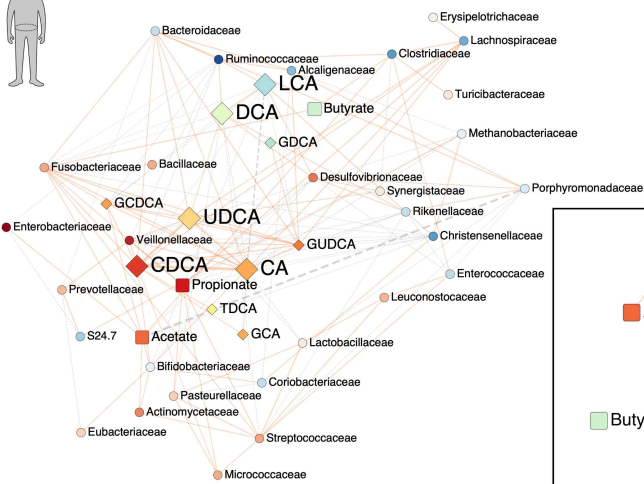
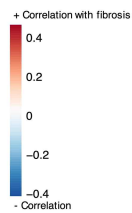
유의한 알코올 섭취, 지방간을 초래하는 약물의 복용, 동반된 다른 원인에 의한 간질환 등이 없으면서 영상의학 검사나 조직 검사에서 간 내 지방의 침착 소견을 보이는 질환으로, 비알코올성 지방간(steatosis)에서 비알코올 지방간염(nonalcoholic steatohepatitis, NASH), 비알코올 지방간 연관 간경변증(cirrhosis)을 포괄하는 진단명이다.

### 2. 인체 장내 마이크로바이옴(human gut microbiome)

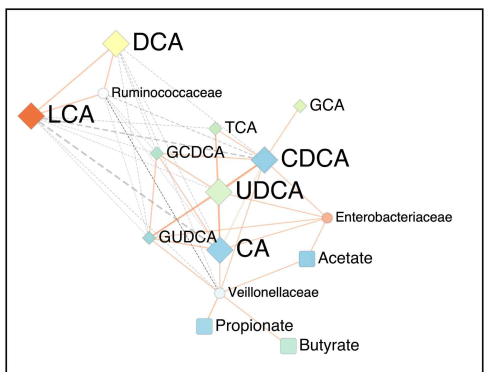
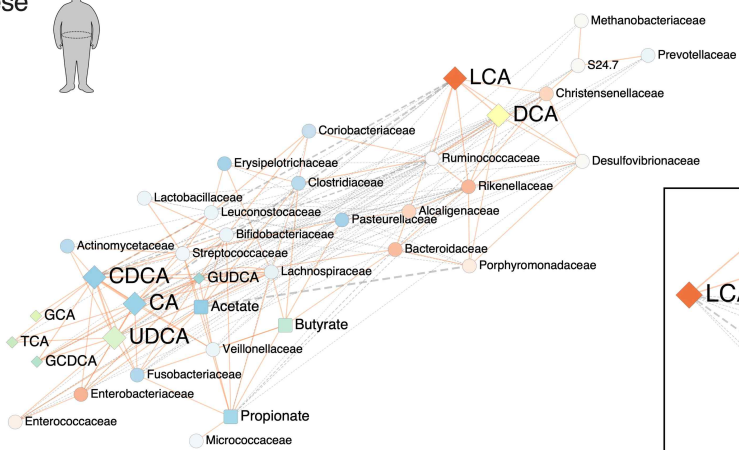
장에 서식하는 미생물과 그 유전체를 총칭한다. 최근 차세대 염기서열 분석법이 보편화되면서 장내 마이크로바이옴 연구가 활발히 진행되고 있으며, 나이, 인종, 성별, 식습관 등 인체의 유전 및 환경 조건에 따라 특이적 군집으로 존재함이 밝혀졌다. 정상인의 장내 마이크로바이옴을 구성하는 공생균은 영양소의 대사, 상피 세포의 기능, 면역 반응의 조절 등 다양한 기능을 통해 인체와 긴밀한 상호작용을 수행하고 있다. 장내 마이크로바이옴의 불균형은 대사질환, 염증성장 질환, 자가 면역 질환, 정신 질환 등 다양한 질병과의 연관성이 보고되었다.

# 그림 설명

**a non-obese**



**b obese**



(그림) 비만도에 따른 비알코올성 지방간과 장내 마이크로바이옴 그리고 대사체의 커뮤니티 분석 간섭유화와 장내 마이크로바이옴 그리고 대사체의 상관관계를 비만도에 따라 비교분석하여, 루미노코카시예와 베일로넬라시예 과에 해당하는 장내 마이크로바이옴이 간섭유화와 각각 유의적인 상관관계를 보임