

보도 희망일	제한없음/ 즉시		
배포일	2021. 04. 06.(화)	홍보담당	기획처 홍보팀(880-9072, 5054)
담당기관	서울대학교 보건대학원	문의	고광표 교수/교신저자 (880-2731) 윤효신 연구원/제1저자

장내 미생물 유래 단백질에 의한 식욕조절 호르몬 분비 및 대사질환 완화 기전 규명

– 아커만시아 뮤시니필라 유래 식욕조절 호르몬 분비 단백질 발굴 및 이를
통한 당 항상성 조절 및 대사질환 조절 기전 입증 –

고광표 교수(서울대학교) 연구팀이 장내 미생물 중 아커만시아 뮤시니필라 (*Akkermansia muciniphila*) 배양액 내에 존재하는 식욕억제호르몬 분비 단백질을 확보하고, 이 단백질에 의한 대사질환 완화 효능 및 관련 기전을 규명했다.

서구화된 식습관과 항생제 남용 및 운동부족은 장내미생물의 불균형을 초래하며, 이는 대사질환을 포함한 당뇨, 암, 염증성 질환과 상관관계가 있는 것으로 알려져 있다. 장내 미생물의 불균형 개선을 위해 장내 미생물 이식, 장내 미생물 분리 단일 균주 및 유래 대사산물 섭취에 의한 대사질환 방어 연구 등이 기존 연구를 통해 보고되었다.

아커만시아 뮤시니필라 균주는 장 점액질 생산 유전자 발현과 장벽 투과 방어기전, 지방세포 내 조절 T 세포 발현증가를 통해 국부적 염증 조절

을 유도함으로써 항비만 효과를 유도하는 것으로 보고된 바 있다. 또한 아커만시아 뮤시니필라 막 유래 선모 유사 단백질에 의한 내당능 및 장벽 강화 효능이 확인되면서 장내 미생물 유래 활성 물질을 이용한 신약 개발의 가능성이 제시되고 있다.

□ 본 연구에서는 아커만시아 뮤시니필라에서 식욕억제 호르몬으로 알려진 글루카곤 유사 펩타이드 (glucagon-like peptide-1, GLP-1)를 분비할 수 있는 단백질을 배양액 분획을 통해 확보하였고, 이를 동물 모델을 통해 당항상성 조절, 갈색지방 활성화, 체중 조절의 변화 등을 확인하였다. 또한 미생물 유래 단백질이 호스트와 상호작용하는데 중요한 수용체 및 세포 내 신호조절 기전을 확인하였다.

□ 고광표 교수는 “이 연구를 통하여, 장내 미생물에서 식욕억제호르몬 분비능을 가진 단백질을 확보하였고, 이를 이용하여 체중 조절, 당 항상성 효능 등을 규명하였으며, 호스트와 특이적 상호작용을 함으로써 대사질환을 완화하는 기전을 최초로 규명하였다.” 라며 관련 IP의 확보하였으며 향후 추가 비 임상 및 임상시험을 통하여, 마이크로비옴 신약개발을 할 수 있을 것으로 기대된다” 고 연구의 의의를 설명했다.

□ 이 연구성과는 한국연구재단의 지원으로 수행되었다. 본 연구는 Nature 자매지인 Nature Microbiology (IF 15.540)에 2021년 04월 05일 온라인판으로 게재되었다.

[붙임] 1. 연구결과 2. 용어설명 3. 그림설명

연구 결과

Akkermansia muciniphila secretes a glucagon-like peptide-1-inducing protein that improves glucose homeostasis and ameliorates metabolic disease in mice

Hyo Shin Yoon, Chung Hwan Cho, Myeong Sik Yun, Sung Jae Jang, Hyun Ju You, Jun-hyeong Kim, Dohyun Han, Kwang Hyun Cha, Sung Hyun Moon, Kiuk Lee, Yeon-Ji Kim, Sung-Joon Lee, Tae-Wook Nam and GwangPyo Ko
(Nature microbiology, *in press*)

서구화된 식습관과 항생제 남용 및 운동부족은 장내미생물의 불균형을 초래하며, 이는 대사질환을 포함한 당뇨, 암, 염증성 질환과 상관관계가 있는 것으로 알려져 있다. 장내 미생물의 불균형 환경 개선을 위해 장내 미생물 이식, 장내 미생물 분리 단일 균주 및 유래 대사산물 섭취에 의한 대사질환 방어 연구 등이 기존 연구를 통해 보고되었다.

특히 아커만시아 뮤시니필라 균주는 장 점액질 생산 유전자 발현과 장벽 투과 방어기전, 지방세포 내 조절 T 세포 발현증가를 통해 국부적 염증 조절을 유도함으로써 항비만을 유도하는 것으로 보고된 바 있다. 또한 아커만시아 뮤시니필라 막 유래 풍부한 선모 유사 단백질에 의한 내당능 및 장벽 강화 효능이 확인되면서 장내 미생물 유래 활성 물질을 이용한 신약 개발의 가능성이 제시되고 있다.

본 연구에서는 아커만시아 뮤시니필라에서 식욕억제 호르몬으로 알려진 글루카곤 유사 펩타이드 (glucagon-like peptide-1, GLP-1) 를 분비할 수 있는 단백질을 확보하였고, 이를 동물 모델을 통해 당항상성 조절, 갈색지방 활성화, 체중 조절의 변화 등을 확인하였다. 또한, 미생물 유래 단백질이 호스트

와 상호작용하는데 중요한 수용체 확인 및 세포 내 신호조절 기전을 확인하였다.

글루카곤 유사 펩타이드 (GLP-1)는 음식 섭취 후 장 내분비 세포를 자극하여 분비되며, 시상하부 신경조절을 통해 식욕조절 유도 또는 췌장의 베타세포를 자극하여 체내 인슐린을 증가함으로써 당 대사를 조절하는 것으로 알려져 있다. 본 연구진은 아커만시아 뮤시니필라의 배양액에 의해 GLP-1이 발현됨을 확인하였고, 단백질 분리용 크로마토그래피를 이용해, GLP-1 유도 분획을 선별, 활성물질을 합성하여 스크리닝 함으로써 GLP-1을 유도하는 단백질을 확보하였다.

고지방 식이 유도 마우스 모델에 해당 단백질을 단독 투여 시, 대조군 보다 체중이 현저하게 감소되며, 갈색지방 활성화, 당 항상성 조절 지표가 향상됨을 확인하였다. 뿐만 아니라, 단백질이 GLP-1R antagonist과 함께 병용 처리 되었을 때, 단백질의 대사조절 완화 정도가 저하되는 현상을 확인함으로써, GLP-1R signaling이 중요함을 확인하였다.

GLP-1 유도 단백질은 아커만시아 뮤시니필라 균주와 비슷한 패턴으로 interleukin 6 (IL-6)를 면역세포에서 유도하였는데, 단백질의 대사조절 완화능은 GLP-1R antagonist 와 병용 처리 되었을 때보다, IL-6 결핍 상태에서 완전히 저하가 됨을 확인할 수 있었다. 이를 통해 해당 단백질은 GLP-1을 유도하지만, IL-6도 함께 유도함으로써, 대사질환 조절을 하고 있음을 확인하였다.

마지막으로, 리간드-수용체 결합 실험을 통해 해당 단백질과 결합하는 특정 단백질을 확보하였고, 면역세포의 이동 및 LFA-1의 리간드라고 알려진 intercellular adhesion molecule 2 (ICAM-2)와 결합함으로써, 장 내분비 세포에서 GLP-1을 유도함을 규명하였음.

용 어 설 명

1. 장내 미생물 (Gut microbiota)

- 장내 서식하는 미생물 군총으로 대사체 및 세포벽 인자 등을 통해 호스트와 상호작용을 하며, 호스트의 신호전달체계에 영향을 주어 질환 발병 및 완화에 영향을 주는 것으로 보고되고 있다.

2. 아커만시아 뮤시니필라 (*Akkermansia muciniphila*)

- 장내 미생물 중 항비만 효과가 있는 것으로 알려진 균주다.

3. 글루카곤 유사 펩타이드 1 (GLP-1)

- 음식 섭취 후 장 내분비 세포를 자극하여 분비되며 췌장을 자극하여 인슐린을 분비한다. 식욕억제 호르몬이라고 알려져 있다.

4. 글루카곤 유사 펩타이드 1 수용체 길항제 (GLP-1R antagonist)

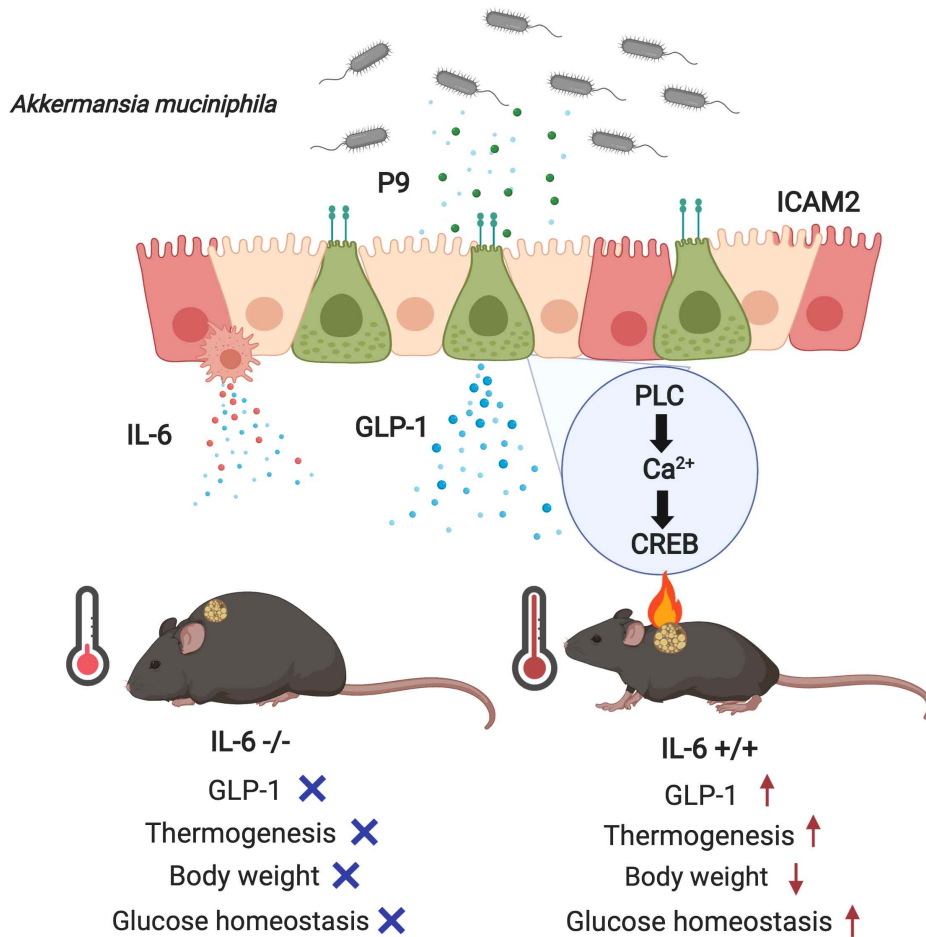
- 글루카곤 유사 펩타이드가 결합하는 수용체에 대신 결합하여 신호를 차단하는 약물이다.

5. Intercellular adhesion molecule 2 (ICAM-2)

- 면역세포의 부착 및 이동을 조절하며, lymphocyte function-associated antigen-1 (LFA-1) 과 결합함으로써, 유도된다.

그림 설명

아커만시아 뮤시니필라 유래 글루카곤 유사 펩타이드 분비 단백질에 의한 당
항상성 조절 및 대사질환 완화 기전 규명



아커만시아 뮤시니필라 유래 글루카곤 유사 펩타이드 분비 단백질 발굴을 위해, 배양액 분획 및 세포 시스템을 통해 단백질, P9을 확보하였음. 고지방식이 마우스 모델을 통해 단백질을 단독 투여 후, 당 항상성 조절, 갈색지방 활성화, 체중 조절 등 대사질환 완화 효능이 유도됨을 확인하였으며, 대사질환 완화능은 IL-6에 의존적으로 나타남을 확인하였음. 뿐만 아니라, 이 단백질이 호스트 수용체, ICAM-2와 특이적 상호작용을 통해 장 내분비 세포에서 GLP-1을 유도함을 규명하였음.