



즉시/ 2022. 6. 24.(금)

문의 : 담당자 연락처 (02-880-4864)
 연구책임자 : 농생명공학부 최상호 교수 (02-880-4857) / 교신저자
 연구진 : 최가람 연구원 (02-880-4864) / 제1저자

**서울대 최가람 박사·최상호 교수, 치사율 높은
 비브리오패혈증균 연구 결실 맺어,
 Trends in Microbiology 리뷰 논문 게재**

- 최근 서울대학교 농생명공학부 최상호 교수 연구팀이 치사율이 높은 병원균인 비브리오패혈증균(*Vibrio vulnificus*)의 발병 메커니즘에 대한 리뷰 논문을 미생물학 분야 권위지 ‘트렌드 인 마이크로바이올로지(Trends in Microbiology)’에 게재하는 성과를 거뒀다. ‘트렌드 인 마이크로바이올로지’는 관련 분야의 전문가를 직접 초청해 리뷰 논문을 투고 받는 피인용지수(impact factor) 17.079의 저명한 국제학술지이다. 최가람 박사와 최상호 교수가 주저자로 참여한 이번 리뷰 논문은 ‘비브리오패혈증균 독성인자의 복잡한 조절 네트워크(Complex regulatory networks of virulence factors in *Vibrio vulnificus*)’라는 제목으로 2022년 6월 23일(목) 온라인 게재되었다.
- 비브리오패혈증균은 위장염 등의 식중독을 비롯해 기저질환이 있거나 면역력이 저하된 고위험군 환자의 경우 치사율이 약 50%에 달하는 패혈증을 유발하는 치명적인 병원균이다. 비브리오패혈증균에 오염된 어패류를 섭취하거나 오염된 해수에 상처 부위가 노출되었을 때 감염되며, 특히 해수의 온도가 상승하는 여름철에 가장 많은 환자가 발생한다. 국내에서도 매년 약 50 여 건의 감염사례가 꾸준히 보고되고 있어, 비브리오패혈증균의 병원성을 이해하고 효과적인 치료 방법을 개발하기 위한 연구가 필수적이다.
- 비브리오패혈증균은 인체 감염 후 체내의 면역반응으로부터 생존하고 병을 일으키기 위해 다양한 ‘독성인자(virulence factor)’를 만들어낸다. 이러한 독성인자들은 비브리오패혈증균이 인체를 감염했을 때에만 특이적으로 생성되는데, 인체 감염 등과 같은 변화된 환경을 감지하고 그에 따라 독성인자들의 생성량을 결정하는 것이 바로 ‘전사조절자(transcription factor)’이다. 비브리오패혈증균은 주변 환경 변화를

종합적으로 인식하여 필요한 독성인자만을 효율적으로 생성하기 위해 다수의 전사조절자를 사용한다고 알려져 있다. 따라서 독성인자들의 생성을 조절하는 전사조절자의 역할을 규명한다면 비브리오패혈증균의 발병 원리를 보다 깊게 이해할 수 있다.

- 이에 따라, 병원균의 독성인자와 전사조절자에 대한 연구를 기반으로 감염병을 치료하기 위한 새로운 전략들이 개발되고 있다. 특히, 발병에 필수적인 독성인자와 전사조절자들의 활성을 억제함으로써 균을 직접 죽이지 않으면서 병은 일으키지 못하도록 한다는 아이디어에서 출발한 것이 ‘항독성 전략(antivirulence strategy)’이다. 항독성 전략은 병원균 자체를 죽이는 것이 아니기 때문에 내성균을 유발할 가능성이 낮다는 점에서 기존의 항생제와 차별화된다.
- 최상호 교수 연구팀은 비브리오패혈증균 연구의 글로벌 선두주자로 독성인자 및 전사조절자 규명에 매진해왔다. 비브리오패혈증균의 생물막 형성 관련 인자, 장상피세포 및 적혈구를 파괴하는 외독소, 인체 면역에 의해 발생한 항미생물제제 해독효소 등 여러 독성인자들을 새롭게 발견하고 그들의 생성량을 결정하는 전사조절자들의 역할을 다수 밝힌 바 있다. 최근에는 내성을 유발하지 않는 비브리오패혈증균 항독성 치료제를 개발하기 위해 연구력을 집중하고 있다.
- 본 리뷰 논문은 위와 같은 연구성과를 비롯한 비브리오패혈증균의 독성인자 및 전사조절자에 대한 최신 연구 결과를 정리하고 향후 연구 방향을 제시하였다. 이를 통해 비브리오패혈증균의 발병 원리에 대한 이해를 확장하고, 나아가 항생제 내성 문제를 극복할 수 있는 신개념의 치료제를 개발하기 위한 기초자료로 활용될 것으로 기대된다.

[붙임] 1. 연구결과

Review

Complex regulatory networks of virulence factors in *Vibrio vulnificus*

Garam Choi^{1,2} and Sang Ho Choi ^{1,2,*}

The fulminating zoonotic pathogen *Vibrio vulnificus* is the causative agent of fatal septicemia in humans and fish, raising tremendous economic burdens in healthcare and the aquaculture industry. *V. vulnificus* exploits various virulence factors, including biofilm-related factors and exotoxins, for its persistence in nature and pathogenesis during infection. Substantial studies have found that the expression of virulence factors is coordinately regulated by numerous transcription factors that recognize the changing environments. Here, we summarize and discuss the recent discoveries of the physiological roles of virulence factors in *V. vulnificus* and their regulation by transcription factors in response to various environmental signals. This expanded understanding of molecular pathogenesis would provide novel clues to develop an effective antivirulence therapy against *V. vulnificus* infection.

Increasing threats of the zoonotic pathogen *V. vulnificus*

V. vulnificus is a Gram-negative bacterium constituting the normal microbiota of marine and estuarine waters worldwide [1,2]. This opportunistic human pathogen proliferates in warmer months and easily accumulates in molluscan shellfish that become a source of infection. In this regard, *V. vulnificus* infection occurs through the consumption of contaminated seafood, especially oysters, or the exposure of open wounds to contaminated water or seafood, resulting in fatal primary septicemia and wound infection, respectively. The mortality rate of *V. vulnificus* infection is the highest among those of foodborne pathogens, which accounts for 95% of seafood-related deaths in the USA [3]. Accordingly, *V. vulnificus* has the highest per-case economic impact of all foodborne diseases [4]. Furthermore, *V. vulnificus* can infect some fish that subsequently develop diseases with symptoms including hemorrhagic septicemia and death [5]. Thus, *V. vulnificus* outbreaks in fish farms are responsible for substantial losses in the aquaculture industry.

Highlights

Vibrio vulnificus produces various virulence factors that enhance its fitness in changing environments as well as host cell-damaging activities and inflammatory responses during infection.

The spatiotemporal regulation of virulence factors is coordinated by numerous transcription factors that integrate diverse environmental signals such as nutrient availability, bacterial cell density, and antimicrobial agents.

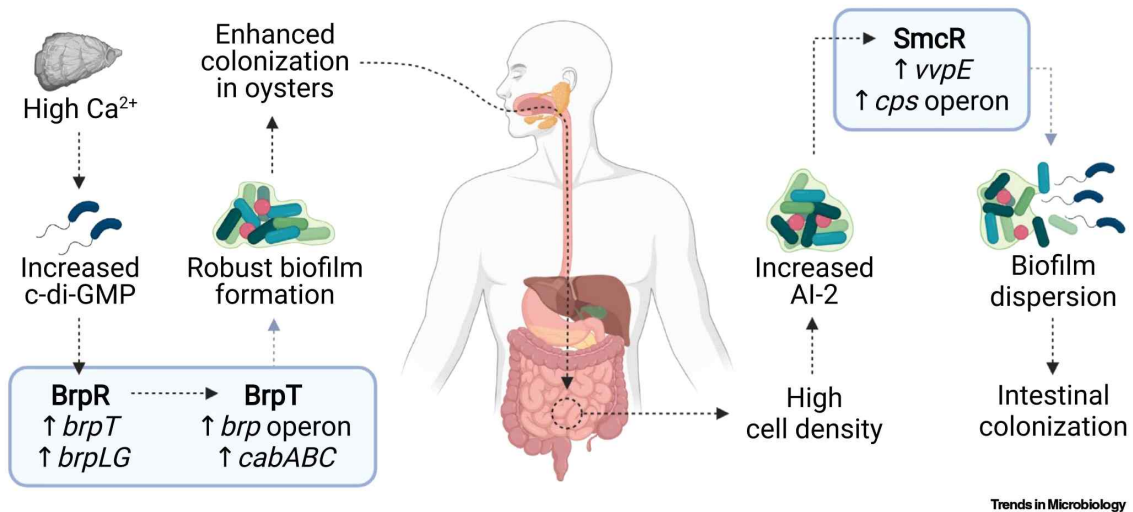
Small molecules that inhibit the activity of virulence-associated transcription factors can significantly attenuate the virulence phenotypes of *V. vulnificus* without affecting its *in vitro* growth.

A comprehensive understanding of virulence regulation would allow us to determine effective control targets for the development of sustainable antivirulence therapies to combat *Vibrio* infection.

Complex regulatory networks of virulence factors in *Vibrio vulnificus*

Garam Choi and Sang Ho Choi

Trends in Microbiology, 2022



Trends in Microbiology

그림. 오염된 어패류를 통한 비브리오패혈증균 감염 모델 (Choi, G. and Choi, S.H., 2022, Trends in Microbiology, doi: 10.1016/j.tim.2022.05.009)

비브리오패혈증균(*Vibrio vulnificus*)은 인간과 어류에게 치명적인 패혈증을 일으키는 기회감염성 병원균으로, 국민보건 및 양식 산업에 막대한 경제적인 손실을 유발한다. 비브리오패혈증균은 자연 환경에서 생존하고 숙주 감염 후 병을 일으키기 위해 생물막 관련 인자 및 외독소를 비롯한 다양한 독성인자를 발현한다고 알려져 있다. 이러한 독성인자들의 발현이 변화된 환경을 인지할 수 있는 여러 전사조절자들에 의해 조절되는 메커니즘을 규명하기 위한 심도 깊은 연구들이 진행되고 있다.

본 리뷰 논문은 비브리오패혈증균의 독성인자들의 기능 특성과 다양한 환경 신호를 인지하는 전사조절자들에 의해 독성인자들의 발현이 조절되는 메커니즘에 대한 최신 연구 결과들을 요약하여 소개한다. 이러한 연구들은 비브리오패혈증균의 병원성에 대한 이해를 분자 수준에서 확장할 수 있는 기초자료로 활용될 수 있다. 더 나아가 비브리오패혈증균 감염에 대한 효과적인 항독성 치료법을 개발하기 위한 실마리를 제공할 수 있을 것이다.