

보도자료



보도일시	즉시
	2022. 8. 25.(목)
문의	담당자: 정한영(02-880-4864)
	연구책임자 최상호 교수(02-880-4857) / 교신저자
	연구진 정한영 연구조교수(02-880-4864) / 제1저자

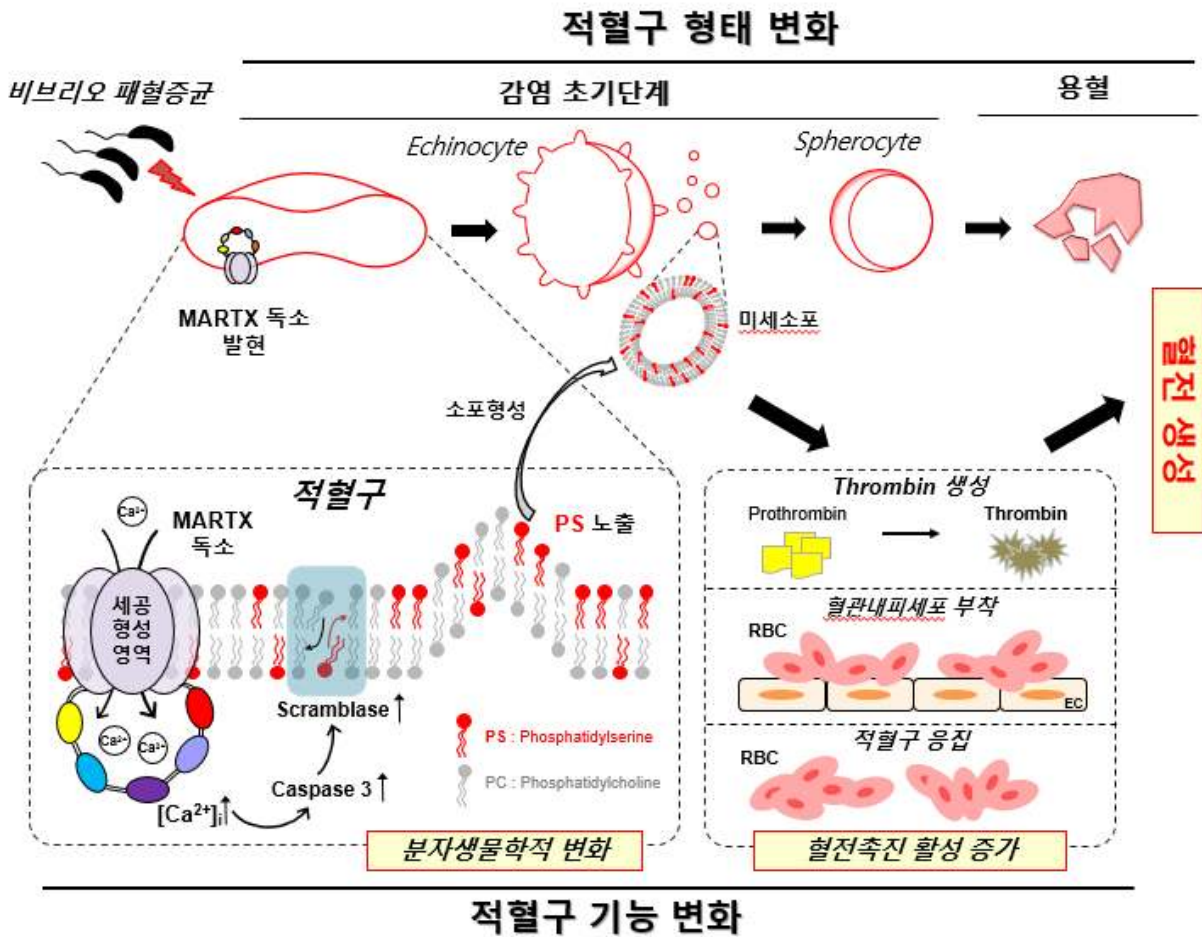
비브리오 패혈증균의 적혈구를 매개한 혈전생성 원인 세계 최초 규명을 통한 새로운 치료방안 제시 - Nature Communications 논문 게재 -

■ 본문

- 비브리오 패혈증균은 기저질환이 있거나 면역력이 저하된 고위험군 환자의 경우 치사율이 약 50%에 달하는 치명적인 병원균으로 주로 비브리오 패혈증균에 오염된 어패류를 섭취하거나 오염된 해수에 상처 부위가 노출되었을 때 감염된다. 특히, 해수의 온도가 상승하는 여름철에 빈발하며 국내에서도 매년 약 50여건의 감염사례가 지속적으로 보고되고 있어, 비브리오 패혈증균의 병원성을 이해하고 효과적인 치료 방법을 개발하기 위한 연구가 필수적이다.
- 비브리오 패혈증균에 감염된 환자는 소화관 장애, 용혈성 빈혈 (hemolytic anemia), 패혈증의 증상을 보이지만 많은 임상문헌에서 치명적인 정맥혈전증도 수반된다고 보고되고 있는 반면에 그의 정확한 기전은 알려진 바 없다. 서울대 최상호 교수 연구팀은 세계 최초로 **패혈증 비브리오균에 의한 정맥혈전증의 발생 원인과 유해인자를 규명한 결과를 Nature Communications에 발표하여, 병원성 미생물의 적혈구를 매개한 혈전생성이라는 새로운 패러다임을 제시하고 발굴된 유해인자 제어를 통한 치료방안을 제안하였다.**
- 본 연구에서는 비브리오 패혈증균이 감염을 통하여 혈액내 적혈구와 접촉하면 유해인자 MARTX 독소를 현저히 발현시켜 초기단계에는 별모양의 echinocyte에서 작은 구형의 spherocyte로 형태변화를 일으키며 최종적으로 적혈구 용혈을 유발함을 보였다 (하기 그림 참조). 동시에 적혈구 세포내 칼슘증가를 통하여 caspase-3, scrambrase 효소계를 활성화시켜 세포막에 인지질 PS 노출과 수많은 미세소포 (microvesicle) 생성을 유발함으로써 응집촉진 활성 (pro-coagulant activity)을 일으킨다. 여러 종의 변이 (mutant) 균주를 사용한 연구를 통하여 이러한 일련의 변화들은 MARTX 독소의 세공형성 영역 (pore-forming domain)이 주요 역할을 담당하며 세포내 칼슘 증가를 매개함을 확인하였다. 이처럼 분자생물학적 및 형태학적 변화로 시작되어 적혈구 기능의 손상을 유발시킬 수 있음을 혈액응고인자 thrombin

생성, 혈관내피세포 부착, 적혈구 응집 등의 혈전촉진 활성 (pro-thrombotic activity) 증가로 확인하였다. 마지막으로 흰쥐 정맥혈전 동물모델에 패혈증 비브리오균을 감염시키면 혈전생성을 용량 의존적으로 증가시킨 반면에 세공형성 영역을 변이시킨 mutant 균주는 대조군과 차이가 없음을 밝혀 in vitro 실험 결과를 동물실험에서도 확인할 수 있었다 (하기 그림 참조).

<그림 : 패혈증 비브리오균의 MARTX 독소를 매개한 혈전생성 기전>



- 본 연구는 비브리오 패혈증균뿐만이 아니라 코로나바이러스를 포함한 다른 병원성미생물의 감염도 정맥혈전을 유발한다고 보고되고 있기 때문에 임상적으로 보고된 다양한 병원성미생물에 대해서도 신규 유해인자 발굴 및 제어방안 기술을 제공할 수 있다. 또한 기존의 연구방향과는 달리 병원성 미생물 감염에 의하여 1) 균주의 유해인자 발굴, 2) 숙주세포의 분자생물학적/형태학적 변화, 3) 혈전과 관련된 숙주 세포기능의 손상, 4) 동물모델에서 검증하는 미생물-숙주-실험동물 간의 입체적 연구의 새로운 패러다임을 제시하고 있다.

끝으로 인체에 치명적인 병원성 미생물의 혈전질환 기전연구를 통하여 발굴된 유해인자 MARTX 독소를 타겟으로 하여 미생물 유래 혈전 질환을 효율적으로 제어하며 예방할 수 있는 부가가치가 높은 의약품 개발에 활용할 수 있다.

● 본 연구는 한국연구재단의 2021K1A3A1A20001134, 창의개발과제 (2021R1I1A1A01049980)로 이루어졌다.

□ 연구결과

nature communications



Article

<https://doi.org/10.1038/s41467-022-32599-0>

MARTX toxin of *Vibrio vulnificus* induces RBC phosphatidylserine exposure that can contribute to thrombosis

Received: 29 November 2021

Accepted: 8 August 2022

Published online: 17 August 2022

Check for updates

Han Young Chung^{1,2}, Yiyang Bian³, Kyung-Min Lim⁴, Byoung Sik Kim⁵ & Sang Ho Choi^{1,2}✉

V. vulnificus-infected patients suffer from hemolytic anemia and circulatory lesions, often accompanied by venous thrombosis. However, the pathophysiological mechanism of venous thrombosis associated with *V. vulnificus* infection remains largely unknown. Herein, *V. vulnificus* infection at the sub-hemolytic level induced shape change of human red blood cells (RBCs) accompanied by phosphatidylserine exposure, and microvesicle generation, leading to the procoagulant activation of RBCs and ultimately, acquisition of prothrombotic activity. Of note, *V. vulnificus* exposed to RBCs substantially upregulated the *rtxA* gene encoding multifunctional autoprocessing repeats-in-toxin (MARTX) toxin. Mutant studies showed that *V. vulnificus*-induced RBC procoagulant activity was due to the pore forming region of the MARTX toxin causing intracellular Ca^{2+} influx in RBCs. In a rat venous thrombosis model triggered by tissue factor and stasis, the *V. vulnificus* wild type increased thrombosis while the $\Delta rtxA$ mutant failed to increase thrombosis, confirming that *V. vulnificus* induces thrombosis through the procoagulant activation of RBCs via the mediation of the MARTX toxin.

(2022년 08월 8일, Nature Communications에 게재승인)

논문제목 : MARTX toxin of *Vibrio vulnificus* induces RBC phosphatidylserine exposure that can contribute to thrombosis

(논문요약)

패혈증 비브리오균에 오염된 식품을 섭취하면 가벼운 장염에서부터 생명을 위협하는 패혈증을 유발한다고 알려져 있다. 이러한 병원성 세균에 감염된 환자는 여러 임상적 특징을 보이지만, 특히, 용혈성 빈혈 (hemolytic anemia)이 관찰되며 또한 심부정맥 혈전증 (deep vein thrombosis)을 동반하기 때문에 사지절

단 수술을 받기도 하며 치사율이 매우 높다. 그러나, 패혈증 비브리오균에 감염된 임상환자에게서 관찰되는 혈전증의 기전은 알려진 바 없다.

패혈증 비브리오균에 의한 혈전생성 원인과 유전적 특성을 파악하기 위해서 패혈증 비브리오 MO6-24/O 균주를 건강한 남성 지원자로부터 분리한 적혈구에 감염시켜 전사체를 분석하였다. 그 결과, 주요 독성인자 중 하나인 MARTX 독소 유전자 (rtxA)가 30분 접종 시, 발현량이 약 2.3배 증가하는 것을 확인하여 패혈증 비브리오균에 의해 발현된 rtxA가 적혈구 세포 변화와 혈전 생성에 관여함을 연구하였다.

패혈증 비브리오균을 적혈구에 감염시킨 결과, 초기단계 별모양인 echinocyte를 거쳐 구형 모양인 spherocyte로 형태변화를 일으키며, 최종적으로 적혈구 용혈을 일으켰다. 동시에 인지질 PS의 세포막 노출, 미세소포(microvesicle) 생성을 통하여 적혈구의 응집촉진 활성 (pro-coagulant Activity)을 유발하였다. 이러한 변화들은 여러 종의 mutant 균주를 사용하여 MARTX 독소의 pore-forming domain을 통한 적혈구 세포내 칼슘 증가를 매개함을 확인하였다. 이러한 분자생물학적 및 형태학적 변화는 적혈구 응집, 혈관내피세포 부착, 혈액응고인자 thrombin 생성 등의 적혈구 기능상의 변화를 유도함을 밝혔다. 마지막으로 흰쥐 정맥 혈전 동물모델을 사용하여 패혈증 비브리오균을 감염시키면 혈전생성을 용량 의존적으로 증가시킨 반면에 pore-forming domain을 변이시킨 mutant 균주는 대조군과 차이가 없음을 밝혀 in vitro 실험 결과를 재현할 수 있었다. 이상의 결과로부터 패혈증 비브리오균은 적혈구의 형태변화와 더불어 PS 노출, 미세소포 (microvesicle) 생성을 증가시키며 그 결과, 생리학적으로 혈전활성 (pro-thrombotic activity)을 유도하여 혈전이 생성됨을 규명하였다. 이 연구결과는 치명률이 매우 높은 패혈증 비브리오균의 혈전생성을 제어하기 위한 새로운 치료 타겟으로 MARTX 독소를 유용하게 활용할 수 있음을 제시하였다.

□ 연구자



- 성 명 : 최상호
- 소 속 : 분자미생물 독성학 국가지정연구실
서울대학교 농생명공학부 교수
- 연락처 : 02-880-4857, choish@snu.ac.kr