

보도자료



서울대학교
SEOUL NATIONAL UNIVERSITY

보도일시	즉시 보도
	2024. 4. 2.(화)
문의	담당자: 행정실 이지현(02-880-1228)
	연구단장/연구책임자 수의과대학 한호재 교수(02-880-1261) / 교신저자
	연구단/연구진 조지현, 채창우 연구원/ 공동 제1저자 (02-887-2732) 임재룡, 정영현 교수, 한수중, 윤지현, 박지용

■ 제목/부제

제목	장내미생물로 당뇨병성 인지 장애 치료한다 - 장내미생물 대사산물에 의한 미토콘드리아 자가포식 기능 회복을 통해 장애 개선-
----	--

■ 요약

연구 필요성	<p>□ 장내미생물로 당뇨병성 인지 장애를 예방 및 완화할 수 있다는 연구 결과가 발표됐다.</p> <p>□ 한국연구재단(이사장 이광복)은 한호재 교수(서울대학교) 연구팀이 장내미생물 대사산물인 뷰티르산*에 의한 미토콘드리아 자가포식** 기능 회복을 통해 당뇨병성 인지 장애를 예방·완화하는 기전을 규명했다고 밝혔다.</p> <p>* 뷰티르산 : 단쇄지방산 중 하나로, 미토콘드리아의 자가포식 작용을 돕는다. ** 미토콘드리아 자가포식: 손상된 미토콘드리아를 제거하여 세포 항상성과 정상 기능 유지에 중심적 역할을 한다.</p> <p>□ 자가포식은 기능을 상실한 미토콘드리아 등 세포 소기관, 변성 단백질, 축적된 지방을 스스로 분해해 세포 내부 항상성과 세포 생리 기능을 유지하는 과정이다. 이 기능에 이상이 생기면 퇴행성 신경 질환, 당뇨병, 암 등의 질병이 생기는 것으로 학계에 보고돼왔다.</p> <p>○ 특히, 고혈당 환경에서 손상된 미토콘드리아를 제거하는 자가포식 기능의 장애는 신경세포 사멸을 유도함으로써 인지 장애를 유발하는 요인이 된다는 결과들이 보고되고 있지만, 이에 대한 분자·세포적 측면에서의 기전 연구는 매우 미흡한 실정이다. 연구 추진 배경 등</p>
연구성과/ 기대효과	<p>□ 이에 연구팀은 당뇨병 질환 모델 동물 및 세포를 활용하여 장내미생물 및 관련 대사산물의 변화를 조사해 당뇨병성 인지 장애 발생과의 상관관계를 밝히고자</p>

	<p>했다.</p> <ul style="list-style-type: none"> ○ 당뇨병 질환 모델 동물의 대변에서 장내미생물 구성 및 대사체를 분석한 결과, 단쇄지방산* 중 뷰티르산을 생산하는 장내미생물의 수와 혈장 뷰티르산의 농도가 유의성 있게 감소했다. <li style="padding-left: 20px;">* 단쇄지방산 : 장 내에 서식하고 있는 미생물이 생성하는 물질로 뷰티르산, 아세트산, 프로피온산 등이 있다. 장관세포의 면역반응을 조절하고 암 발생과 비만, 지질대사, 당뇨 등의 질병 개선 효과가 있다. ○ 이는 미토콘드리아의 자가포식 작용을 도와주는 뷰티르산이 제 기능을 하지 못해 손상된 미토콘드리아를 제거하지 못하게 되고, 이로 인해 신경세포가 사멸하면서 당뇨병성 인지 장애로 이어진다는 것을 의미한다. ○ 실제로 뷰티르산을 당뇨병 질환 모델 동물에 투여한 결과 Parkin* 발현이 증가하며 미토콘드리아 자가포식 과정이 정상화됐고, 이를 통해 당뇨병성 인지 장애가 완화됨을 확인할 수 있었다. <li style="padding-left: 20px;">* Parkin: PRKN 유전자에 의해 암호화되는 단백질로, 미토콘드리아 자가포식을 매개하는 효소이다. <p>□ 한호재 교수는 “뷰티르산이 당뇨병성 인지 장애를 포함한 신경퇴행성 질환의 예방 및 치료 물질로 활용될 수 있다는 새로운 기전을 제시했다” 며, “향후 대사성 질병에 기인한 뇌 질환을 예측, 진단, 나아가 예방 및 치료제로 활용할 수 있는 프리바이오틱스와 심바이오틱스 제제 개발 등 바이오산업 발전에 이바지할 것” 이라고 말했다.</p> <p>□ 과학기술정보통신부와 한국연구재단이 추진하는 기초연구사업(중견후속연구)의 지원으로 수행된 이번 연구성과는 세포생물학 분야 저명 국제학술지인 ‘오토파지(Autophagy)’ 에 2024년 3월 6일(수) 온라인 게재되었다.</p>
Journal Link	https://doi.org/10.1080/15548627.2024.2323785

■ 본문

<p>1. 연구의 필요성</p> <ul style="list-style-type: none"> ○ 당뇨병 환자의 장내미생물 총변화와 당뇨병 합병증의 상관관계가 주목받으면서 당뇨병에 대한 새로운 치료법으로 장내 미생물군 이식이나 대장에서 생산되는 대사산물인 단쇄지방산 (short-chain fatty acid)의 투여가 활용되고 있으나, 개개인의 생활 습관에 따라 장내미생물의 환경이 다르기 때문에 관련 연구는 미흡한 실정이다. ○ 당뇨병 환자에서 만성적인 고혈당 환경이 신경세포 사멸 등을 일으켜 신경 퇴행성 질병의 주요 원인이 될 수 있다고 보고되고 있다. 특히, 손상된 미토콘드리아를 제거하는 자가포식 기능의 장애는 신경세포 사멸을 유도하여 인지 장애의 유발 요인이 된다는 결과들이 보고 되고 있지만, 이에 대한 분자·세포적 측면에서의 기전 연구는 매우 미흡한 실정이다.

- 그러므로 당뇨병 환자에게서 일어나는 장내미생물 및 대사체 구성 변화와 인지 장애와의 상관관계를 밝히는 연구는 당뇨병성 인지 장애의 효과적인 예방 및 치료 전략 수립에 통찰력을 제공할 수 있다.
- 따라서 한호재 교수 연구진은 당뇨병 질환 모델 동물 및 세포를 활용하여 장내미생물 및 관련 대사산물의 변화를 조사하여, 이들 변화와 당뇨병성 인지 장애 발생과의 상관관계를 밝히기 위한 연구를 진행하였다.

2. 연구내용

- 당뇨병 유도 마우스 모델의 대변에서 장내미생물 구성 및 대사체를 분석한 결과, 단쇄지방산 중 뷰티르산을 생산하는 장내미생물의 수와 혈장 뷰티르산의 농도가 유의성 있게 감소하는 것을 확인하였다.
- 신경세포의 고농도 포도당 환경 노출은 미토콘드리아 자가포식에 중요한 Parkin 발현을 감소시켰고, 이는 손상된 미토콘드리아를 축적해 신경세포 사멸을 일으켰다.
 - **미토콘드리아: 세포호흡을 담당하는 중요한 세포 소기관이며, 뇌세포에서 미토콘드리아가 고장 나면 뇌 질환 발생의 중요한 원인이 된다.
 - **미토콘드리아 자가포식: 손상된 미토콘드리아를 제거하여 세포의 항상성과 정상 기능 유지에 중심적인 역할을 한다.
 - **Parkin: PRKN 유전자에 의해 암호화되는 단백질로, 미토콘드리아 자가포식을 매개하는 효소이다.
- 고농도 포도당에 의한 활성산소(ROS, reactive oxygen species)의 증가는 p65의 핵 내 이동을 증가시켰고, HDAC8의 활성을 유도함으로써 p65-HDAC8 복합체를 형성하였다. p65-HDAC8 복합체 형성은 Parkin 발현을 억제하였다.**ROS(reactive oxygen species): 몸속으로 들어간 산소가 산화 과정에 이용되면서 생성되는 활성산소이다.**p65(nuclear factor NF-kappa-B p65 subunit): RELA (V-Rel Avian Reticuloendotheliosis Viral Oncogene Homolog A) 유전자에 의해 암호화되는 단백질로, 자가포식을 포함한 세포 기능 및 행동에 관여하는 유전자 발현을 조절한다.**HDAC(histone deacetylases): 히스톤의 라이신 잔기에서 아세틸기를 제거하는 효소로, 염색질 응축을 유도해 유전자의 전사 억제를 매개한다.
- 뷰티르산은 활성산소와 핵 내 HDAC8의 활성을 억제하여 p65-HDAC8 복합체 형성을 막음으로써 Parkin의 발현을 회복시켰다. Parkin의 회복은 미토콘드리아 자가포식 조절을 통해 비정상적인 미토콘드리아의 축적을 감소시켰다.
- 당뇨병 질환 모델 동물과 신경세포에서 뷰티르산 투여는 감소된 Parkin 발현 증가와 이로 인한 미토콘드리아 자가포식 과정 정상화를 통해 인지 장애를 완화하였다.

3. 연구성과/기대효과

- 뷰티르산이 고농도 포도당 환경에서 감소한 Parkin 발현 수준을 회복시켜 인지 장애를 완화하

는 효과가 있음을 규명함으로써, 장내미생물 대사물질 중 하나인 뷰티르산이 당뇨병성 인지 장애를 포함한 신경퇴행성 질환의 예방 및 치료 물질로 활용될 수 있다는 새로운 기전을 제시하였다.

- 장내미생물 또는 대사산물을 이용해 대사성 질병에 기인한 뇌 질환을 예측, 진단, 나아가 예방 및 치료제로 활용할 수 있는 프리바이오틱스와 심바이오틱스 제제 개발 등 바이오산업 발전에 이바지할 것이다.
- 장내미생물과 관련 대사산물의 중요성을 이해하고 건강한 생활 습관을 유지할 수 있도록 도와줌으로써 소화기, 대사성 질환을 포함한 다양한 질병의 예방 및 치료 방법을 제시하여 국민 건강 증진을 도모할 수 있을 것이다.
- 연구진이 2020년 6월 Cell Death Dis에 발표한 논문(Sodium butyrate inhibits high cholesterol-induced neuronal amyloidogenesis by modulating NRF2 stabilization-mediated ROS levels: involvement of NOX2 and SOD1; doi: 10.1038/s41419-020-2663-1)과 2023년 10월 Autophagy에 발표한 논문 (TRIM16-mediated lysophagy suppresses high-glucose-accumulated neuronal A β ; doi: 10.1080/15548627.2023.2229659)에 이어 대사성 질환 환자에서 많이 발생하는 인지 장애에 장내미생물 대사체 및 자가포식이 미치는 영향을 이해하는 데 매우 중요한 원천 자료를 제공하고 있다.
- 이 연구는 과학기술정보통신부·한국연구재단 과학기술 분야 기초연구사업 (중견후속연구)으로 진행됐으며, 세포생물학 분야 저명 국제학술지인 Autophagy (2023년 영향력 지수: 13.3; 분야 상위 10% 이내)에 “Sodium butyrate ameliorates high glucose-suppressed neuronal mitophagy by restoring PRKN expression via inhibiting the RELA-HDAC8 complex “의 논문명으로 2024년 3월 6일 온라인 게재되었다 (2024 Mar 6:1-18. doi: 10.1080/15548627.2024.2323785. Online ahead of print).

※ 연구 이야기

<작성 : 서울대학교 한호재 교수>

□ 연구를 시작한 계기

장 내 미생물 대사산물은 숙주와 미생물군을 연결하는 핵심 역할을 한다. 특정 미생물 유래 대사산물의 유익하거나 해로운 효과는 숙주 상태에 따라 달라지며, 이는 인간과 동물의 최적의 건강을 보장하는 공생 미생물의 원초적 특성이다.

최근 장-뇌 축의 연구가 활발해지면서 당뇨병 환자의 장내미생물과 신경 퇴행성 질병 간의 상관관계에 대한 관심이 증가되고 있다. 당뇨병은 여러 식·생활 습관으로 인해 생기고, 특히 만성 염증을 유도하기 때문에, 당뇨병성 신경 합병증을 예방 또는 지연시키는 효과적인 예방 및 치료 전략 수립을 목표로 장내미생물 및 대사산물에 관한 연구를 시작하였다.

□ 이전 연구와 차별화 포인트

장 내 미생물은 숙주인 인체의 면역계와 꾸준한 상호작용을 통하여 인체의 건강과 질병에 영향을 미치는 하나의 숲이다. 생활 양식의 서구화와 함께, 장내 미생물군의 구성과 기능의 변화는 전 세계적인 현상이 되었다. 지난 20년 동안, 칼로리 섭취 증가와 신체 활동 수준의 감소는 당뇨병의 주된 원인이 되었고 장내 미생물군과의 인과관계와 연관성을 보여주는 연구 결과들이 보고되고 있으나 대사체의 역할에 대해서는 알려진 것이 미흡하다.

따라서 이 연구에서는 당뇨병 모델 동물의 장내미생물 구성 및 대사산물의 변화와 신경 퇴행성 질병 간의 상관관계를 밝힌 연구로서 당뇨병으로 인한 뷰티르산을 생산하는 장내미생물 감소가 인지 장애의 원인이 되었고, 단쇄지방산 중 뷰티르산을 처치했을 때 이 증상이 완화되었다는 것을 보여줌으로써 장내미생물 단쇄지방산의 생리/약리학적 효능을 보여준 것이다.

□ 추후 과제와 후속 연구계획

당뇨병은 전 세계적으로 급격히 증가하고 있는 추세에 있고 장내미생물의 구성과 기능에 변화를 일으키고 있다. 더불어 연구진의 결과는 당뇨병으로 인한 뷰티르산을 생산하는 장 내 미생물 감소가 신경퇴행성 질환 발생에 관련된다는 것을 입증하였기에, 단쇄지방산은 당뇨병성 인지 장애의 조기 진단 및 예후를 위한 잠재적 바이오마커는 물론이고 치료를 위한 새로운 표적으로 활용될 수 있다.

또한 장내미생물과 인간 건강 사이의 관계를 더 잘 이해하면 프리바이오틱스 및 프로바이오틱스를 포함한 효과적인 치료제 개발로 이어질 수 있다.

장내미생물이 인간 건강에 직접적인 영향을 미치기 때문에 장내미생물 대사산물에 대한 수용체와 그 작용 기전을 밝혀 장 내 미생물이 인간 건강에 미치는 영향에 대한 이해를 향상시키고 싶다. 더 나아가 당뇨병으로 인한 신경 손상에서 장내미생물 및 대사산물의 역할을 다양한 관점에서 연구하여 상관관계를 밝힘으로써, 당뇨병성 신경계 질환의 예방과 치료 방안을 제안하는 것이 연구의 최종 목표이다.