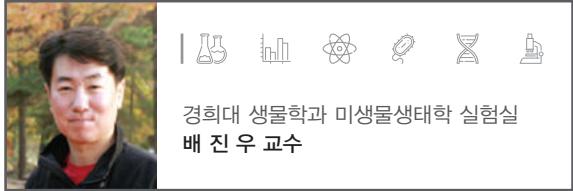


전통발효식품기반 난치성질환개선 융합클러스터가 운영된지 1년 6개월이란 시간이 흘러 어느새 막바지에 이르렀습니다. 지난 뉴스레터 발간 이후, 본 클러스터는 2017년 7월 5일 김대중컨벤션센터에서 열린 아시아유산균학회에서 융합클러스터 심포지엄을 개최하였습니다. 국내외 미생물연구 관련 종사자분들의 연구결과발표 및 학술교류를 통해 다양한 분야의 연구전략을 구상할 수 있어 의의있는 심포지엄이었습니다. 본 뉴스레터에서는 그동안 전통발효식품기반 난치성 질환개선 융합클러스터를 운영함에 있어 바쁘신 와중에도 연구자문 및 기술자문을 통해 융합연구 주제 발굴 및 기획 추진을 위해 힘써주셨던 교수님들께 감사의 말씀을 드리며 교수님들의 연구분야를 소개하고자 합니다.



경희대 생물학과 미생물생태학 실험실 배진우 교수

**Q** 교수님의 관심 연구분야와 실험실에 대해 궁금합니다.

**A** 본 연구실에서는 주로 다양한 동물의 장내미생물과 발효식품 내 미생물 군집에 관한 연구를 수행하고 있습니다.

**01 Human microbiome 연구**

**약물과 인간 장내미생물과의 관계** : 본 연구실에서는 식이 유도 비만/당뇨 마우스 모델을 이용해 당뇨치료제 metformin을 처리함에 따른 장내 미생물 군집 변화를 분석한 결과, 치료제 투여 후 당뇨 형질 완화에 따라 장내 미생물 중 *Akkermansia muciniphila*가 유의하게 증가함을 확인했으며 해당 미생물 종을 직접 처리하는 것만으로도 당뇨 표현형이 치료되는 것을 관찰한 바 있습니다. 이로써 가장 널리 처방되는 당뇨치료제의 새로운 작용기전을 밝혔을 뿐 아니라 당뇨치료능을 가지는 장내 미생물 종을 규명하였습니다. 이 연구를 근거로 한 후속연구로서 고지혈증 치료제인 ezetimibe 투여에 따른 대사질환과 장내 미생물의 상호작용 규명 연구를 수행 중입니다.

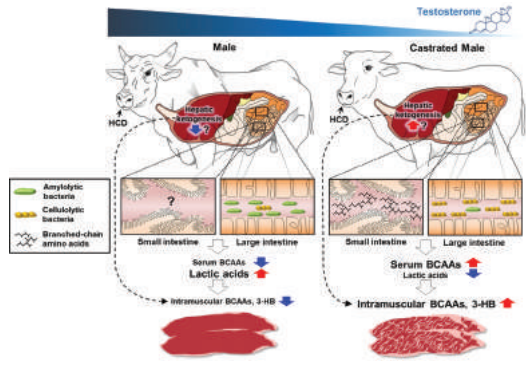
**소장 내 미생물 군집 연구** : 대장암으로 인해 대장을 제거하고 회장루조설술을 받은 환자에게서 ileostomy bag을 샘플링하여, 기회감염성 연쇄상구균 신종을 분리하였고 메타데이터 분석을 통해 사람의 50% 정도가 이 종을 가지고 있는 것을 확인하였습니다. 또한 동물모델 감염실험을 통해 이 연쇄상구균 신종이 기존 알려진 폐렴균과 유사한 정도의 병원성을 가지고 있음을 입증하였습니다. 이 연쇄상구균 신종의 병원성에 기여하는 인자를

찾고자 지놈 분석을 수행하고 100여개의 병원성 연관 인자를 규명하였습니다. 아울러 장내 환경에 영향을 준다고 알려져 있지만, 지금까지 대장에 존재하는 군집만 조명되어온 장내 바이러스 군집을 소장에서 확인하고자 합니다.

**한국인으로부터 유용 장내미생물 확보** : 건강한 한국인으로부터 대규모 장내미생물을 분리/확보하는 연구를 진행하고 있습니다. 동물실험을 통해 대사/면역질환 치료능, *Clostridium difficile* 감염증 치료능 등 유익한 영향성이 확인된 균주들을 중심으로 한국인 유래 혐기성 장내 미생물 종을 순수 분리 및 확보하였습니다. 조절 T 세포 활성 조절을 통해 면역 질환 완화능을 가진다고 알려진 *Clostridium cluster IV & XIVa* 그룹, 유전도가 높으며 비만 형질 개선능이 보고된 *Christensenella* 종, 답즙산 대사를 통해 *Clostridium difficile* 감염을 억제하는 *Clostridium scindens* 및 기존에 보고되지 않은 난배양성의 신종을 포함해 한국인 장내 미생물 200여 종을 확보하였습니다. 충남대 조은경 교수님과의 공동연구를 통해 *C. difficile*의 성장을 저해한다고 알려진 *C. scindens*를 건강한 한국인 으로부터 분리하였고 *C. difficile* 감염 후에 처리하여 *C. difficile* 감염증을 치료 할 수 있는 치료제로 사용할 수 있는지를 확인하고 있습니다. 이는 차후 미생물을 활용한 personalized medicine 개발에 기반을 제공할 것으로 기대하고 있습니다.

**02 한우 장내미생물 연구**

**한우 거세에 의한 장내미생물 군집과 혈중, 분변, 근육 내 대사체 군집의 상관관계 분석** : 소와 돼지 등의 경제 동물은 비육 전 거세 (castration)를 하는 경우가 많은데 고기에서 비릿한 수컷의 냄새를 없애고 육질을 부드럽게 하며 근내 지방량 (마블링) 증가에 도움이 되기에 거세를 하는 것으로 여겨지지만 아직 관련된 정확한 메커니즘이 밝혀진 바 없습니다. 본 연구팀은 한우 수컷의 거세를 통해 응성호르몬이 감소할 경우 소장 (small intestine) 내 미생물 군집 변화에 의한 혈중, 근육 내 단쇄사슬 지방산 (branched chain amino acids)의 양이 증가하여 근내 지방량이 증가하는 모델을 제시하였습니다. 이와 같은 거세 동물과 비 거세 동물의 호르몬 분비량 차이와 장내미생물 군집 조성 사이에 관찰되는 상관관계 연구는 경제 동물의 숙주-미생물 간 상호작용을 이해하여 관련 산업을 발전시키는데 도움을 줄 것으로 기대하고 있습니다.



▲거세에 의한 한우의 장내미생물 변화 및 근육 내 지방 저장량 증가 모델링

**설사 송아지 대상 건강한 송아지의 대변무리이식 연구** : 한우 사양관리에서 가장 중요한 문제 중 하나는 송아지 설사입니다. 미국 농무부에서 2011년 발표한 자료에 의하면 100마리의 송아지 중 25마리 이상이 설사 증세를 나타내며 송아지 폐사의 1/3 이상이 severe diarrhea 때문인 것으로 보고된 바 있으므로 송아지 설사 비율을 조금만 줄여도 농가의 손실이 크게 감소할 것으로 예상할 수 있습니다. 대변무리이식 (fecal microbiota transplantation)은 *Clostridium difficile*에 감염된 환자를 치료하려는 목적으로 미국에서 가장 먼저 고안된 방법이며 건강한 성인의 분변을 병증을 나타내는 환자의 장내환경에 oral 또는 rectal route로 이식하는 방법입니다. 이를 바탕으로 본 연구실은 건강한 송아지의 분변샘플을 채집하여 설사하는 송아지에게 먹여주고 병증의 완화 여부를 평가하는 연구를 수행하고 있습니다. 연구는 크게 두 파트로 나뉘지는데 2016년에 먼저 recipient 송아지 6개체를 대상으로 FMT의 안전성을 테스트하였고, 2017년 현재 분변이식, 전해질 투여 대조군 및 항생제 투여 대조군 송아지 각 20개체를 대상으로 확장 연구를 진행하고 있습니다.



▲ 송아지 대변무리이식 시술 및 분변 채집

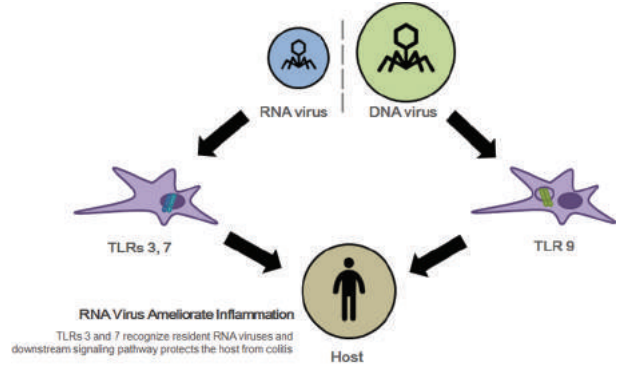
**03 모델 마우스 장내미생물 연구**

**알츠하이머 모델 마우스 장내미생물 연구** : 본 연구팀은, 알츠하이머 발병 과정에서 나타나는 장내 미생물체의 질병 특이적 변화를 관찰하고 장내 미생물체 변화를 유도하여, 뇌 질환 발병에 장내 미생물체가 관여되어 있음을 제시하고자 합니다. 무엇보다, 알츠하이머 발병을 이해할 수 있는 주요 생리학적, 면역학적 기작을 장내 미생물체 활성 변화를 통해 밝힘으로써, 질환 개선을 위한 새로운 접근법을 제시하고자 합니다.

**PPAR KO, SHP KO mice 장내미생물 연구** : 숙주의 간에서 lipid metabolism에 중요한 역할을 담당하고 있는 PPAR는 식이에 따라 달라지는 장내 미생물에 의해 PPAR의 발현이 다르게 나타나는데, 이에 따라 diabetes, obesity등이 발생하기도 하며 장내 미생물과 밀접한 연관이 있는 것으로 알려져 있습니다. SHP의 경우 숙주의 lipid metabolism에 관여하는 bile acid의 homeostasis를 조절하는 것으로 알려져 있으며 최근 SHP가 고아핵 수용체로서 숙주의 염증반응을 억제한다는 결과도 존재하고 있습니다. 충남대 조은경 교수팀에서 제작한 이들 유전자들의 knock out mice와 wild-type mice의 장내미생물을 비교분석하는 연구를 진행하고 있으며, 특정 미생물의 변화를 찾아내어 해당 미생물과 이들 유전자들과의 연관 관계를 확인하고 있습니다.

**Micr Gut Virome 연구** : 장내 바이러스는 장내 박테리아와 함께 장내 미생물체의 주요 구성원이며, 숙주-바이러스 상호작용에 대한 이해는 미생물 군집의 형성과 발달을 이해할 수 있는 중심축입니다. 하지만, DNA 추출 및 16S rRNA 유전자의 PCR 증폭으로 이루어지는 세균 군집 분석과는 달리 바이러스 파티클만 수집해야 하는 여과 과정과 극미량의 바이오매스로부터 바이러스 DNA를 추출해야 하는 과정이 포함된 바이러스 생태학 연구는 고난이 많이 따르는 연구입니다. 하지만 메타유전체 분석은 자연계에 존재하는 바이러스 다양성을 연구하기 위한 주요 접근법으로, 이를 이용하여 장내 바이러스의 생활사를 이해하고자 연구를 진행하고 있습니다. 본 실험실에서는 다양한 식이를 제공받는 mice의 feces에 대한 메타유전체 분석을 통해 장내 바이러스의 유전적 정보를 확보하고 유전적 다양성을 규명함으로써, 주요 바이러스 구성원을 규명하고자 하고, 또한, 장내 환경에 발생하는 바이러스 생활사를 이해하기 위해, 다양한 내적, 외적 요인에 대한 장내 바이러스 군집 변화를 관찰함으로써, 장내 특이적 숙주-바이러스 상호작용을 제시하고자 연구를 수행하고 있습니다.

**TLR9 KO mice Gut Virome 연구** :



바이러스는 박테리아와 함께 장내 생태계를 구성하는 중요한 요소입니다. 호스트는 장내에 어떤 바이러스나 세균이 존재하고 있는지를 인식하여 이들 군집의 조성에 따라 면역학적 반응이나 염증 반응을 보입니다. 호스트가 장내 세균 군집을 인식하는 메커니즘에 대해서는 많은 연구가 이루어져 있으나, 장내 바이러스 군집을 인식하는 메커니즘에 대해서는 연구가 매우 부족한 실정입니다. 이에 본 실험실에서는 아산병원 권미나 교수팀과의 공동 연구를 통해 호스트가 장내 RNA 바이러스 군집을 Toll like receptor 3와 7을 통해 인지한다는 사실을 밝혀내었으나, 장내 바이러스 군집의 대부분을 차지하는 DNA 바이러스를 군집을 어떻게 인지하는지에 대해서는 추가 연구가 필요한 실정입니다. 저희는 호스트가 Toll like receptor 9을 통해 장내 DNA 바이러스 군집을 인식할 것이라고 예상하고 있으며, 이를 입증하기 위한 실험으로서 TLR9 KO mice의 장내 세균 및 장내 바이러스 군집 분석을 수행하고 있습니다.

**행사명** : 전통발효식품 기반 난치성 질환 개선 융합클러스터 심포지엄  
- 한국미생물생명공학회 호남지부 학술발표회

**주 제** : Development of Probiotics

**목 적** : 김치, 장류 등 전통발효식품에서 다양한 효능을 보유한 프로바이오틱스의 발굴 등을 통한 융합연구 주제 발굴 및 기획 추진을 위해 다양한 분야의 연구전략을 논의하고자 함

**일 시** : 2017년 8월 31일(목) 13:30 ~ 20:30

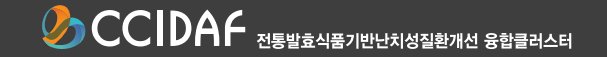
**장 소** : 라마다플라자 호텔 4층 세미나실

**대 상** : 융합클러스터 참여연구원 및 국내외 미생물연구 관련 종사자

**주 관** : 한국미생물생명공학회 호남지부

**주 최** : 한국미생물생명공학회, 세계김치연구소, ㈜한국아쿠르트

**후 원** : 전통발효식품 기반 난치성 질환 개선 융합클러스터(CCIDAF), 미래창조과학부, 국가과학기술연구회



시간	행사 내용	연사
14:00 ~14:10	개회사	오세중 교수 (한국미생물생명공학회 호남지부장)
14:10 ~14:45	Drug Gradient On a Chip	좌장 : 장인섭 교수 /광주과학기술원 발표 : 박성우 교수 (성균관대학교)
14:45 ~15:20	Bacterial Cancer therapy	발표 : 최현일 교수 (전남대학교)
15:20 ~15:55	Discovery of novel metabolic pathways: comparative genomics and exploratory metagenomics	발표 : 최인걸 교수 (고려대학교)
15:55 ~16:05	Coffee break	
16:05 ~16:40	Microbiome of beneficial microbe in human	좌장 : 최학중 박사 /세계김치연구소 발표 : 노성운 박사 (세계김치연구소)
16:40 ~17:15	Metagenomic understanding of development of gut microbiota from the new-born infants to children	발표 : 이주훈 교수 (경희대학교)
17:15 ~17:50	Metabolic engineering of Escherichia coli to produce human milk oligosaccharides	발표 : 진영옥 박사 (한국식품연구원)
18:00 ~20:30	자유주제 토론 및 간담회	



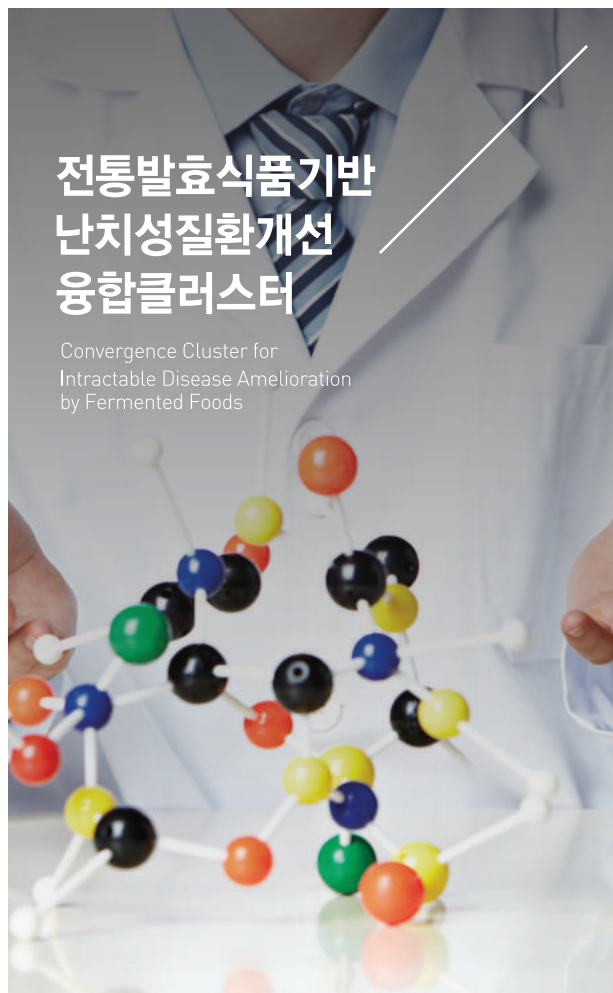
**04 야생 동물 및 곤충의 장내미생물 연구**

야생 동물의 장내 미생물 연구를 통해, 다양한 동물들에서 나타나고 있는 장내 미생물의 형성이 다양한 환경적, 유전적 요인들에 의해서 결정되는 것을 확인하려 합니다. 특히, 척추동물의 장내 미생물 연구는 우리 인간과 가까운 포유류에 집중되어 있는데, 종 다양성의 대부분을 차지하는 어류나, 양서류에 대한 연구를 통해서, 척추동물 진화에 따른 장내 미생물의 공진화 패턴을 살펴보는 것이 주요 목표 중에 하나입니다. 한반도 전역의 약 70 여 종의 해수어종과 담수어 종의 장내 미생물을 살펴봄, 서식지와, 계통분류학적인 차이에 의해서 어류의 장내 미생물 구성에 어떠한 특징이 있는지 확인 하였습니다. 또한, 개구리 발달 과정에 따른 장내 미생물의 변화를 주기적으로 관찰하여, 급격한 환경적 변화(육상화)에 따른 장내 미생물의 변화를 확인하고, 이를 이용하여 척추동물의 진화 과정에서의 장내미생물 변화를 직/간접적으로 비교하고자 하였습니다. 또한, 이외에도 전 세계적으로도 연구가 거의 이루어지지 않은 오징어, 문어, 낙지 등 두족강 내 장내 미생물에 대해서 연구하고 있습니다. 이를 통하여, 멸종 위기 동물에 존재하는 신종 미생물을 분리하여, 아직 보고되지 않은 새로운 미생물 자원의 확인을 통한, 장내 미생물의 기능적 측면에도 초점을 맞춰 연구를 진행 중에 있습니다.

본 연구실에서는 곤충의 장내미생물 연구분야로 꿀벌(*Apis mellifera*)의 social status가 (New emerged bee, Nurse bee, Foraging bee, Queen) 꿀벌의 장내 미생물 (bacteria, fungi)의 군집 구조 변화에 어떠한 영향을 미치는지 확인하고 장내 미생물간의 correlation에 대한 연구와 일반적인 실험실 환경에서 키운 노랑초파리 (*Drosophila melanogaster* w1118 strain)의 성별 특이적인 발생과정의 차이가 특정 공생 장내미생물에 의존적임을 확인하고, 장내미생물에 의해 조절되는 숙주의 발생과정을 확인하여 장내미생물-숙주 발달간의 상호작용을 이해하고자 연구 또한 수행중입니다.

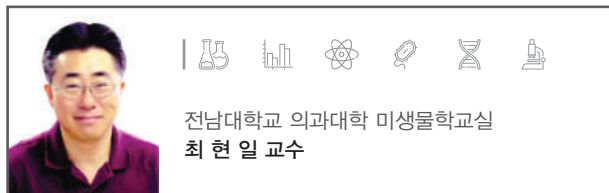
**05 발효식품 내 바이러스 군집 연구**

자연 생태계 내 바이러스의 다양성은 기존 인식과 비교할 수 없을 정도로 크며, 그 중 대부분은 세균 감염 바이러스(Bacteriophage)인 것으로 밝혀져 있습니다. 또한 현재까지 식품 내 존재하는 바이러스 군집구조에 대한 연구는 거의 존재하지 않고 있습니다. 따라서 발효 과정 중 변화하는 세균과 바이러스 군집의 메타유전체를 대용량으로 시퀀싱하는 방법으로 분석하고, 발효 식품에 존재하는 바이러스가 인체에는 완벽히 무해한 박테리오파지로만 구성되어 있음을 학술적으로 확인하고자 연구를 진행하고 있습니다. 발효 식품 내 바이러스 군집 분석을 통해 발효 과정에 관여하는 세균 군집의 변화 간의 상관관계뿐만 아니라, 식품을 섭취함에 따라서 숙주(사람), 장내 박테리아, 장내 바이러스의 생리, 생태학적 역할과 기능에 미치는 영향에 대해 새롭게 이해하며, 첨단 생명공학기법을 이용한 체계적인 전통 발효식품 연구를 통해 우리나라 전통 발효 식품의 위상을 제고하고 수출 증대 및 세계화에 기여할 것으로 판단합니다.



**전통발효식품기반  
난치성질환개선  
융합클러스터**

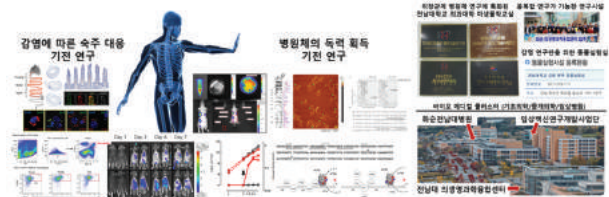
Convergence Cluster for  
Intractable Disease Amelioration  
by Fermented Foods



전남대학교 의과대학 미생물학교실  
최현일 교수

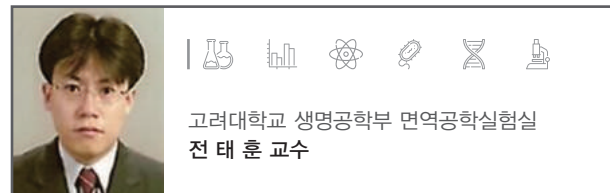
**Q** 교수님의 관심 연구분야와 실험실에 대해 궁금합니다.

**A** 제가 연구를 수행하고 있는 전남대학교 의과대학 미생물학교실은 보건복지부, 미래창조과학부의 지원으로 비브리오패혈증 연구소, 장관계 감염세균 유전체 연구센터, 장내 감염 세균 제어기술연구단, 병원성 미생물 독력인자 제어기술 사업단 등을 20여년에 걸쳐 수행해 왔으며 병원성 세균의 감염기전과 감염제어에 관한 다양한 노하우를 축적하고 있습니다. 미생물학교실이 위치한 전남대학교 의생명과학 융합센터는 대학병원, 제약회사, 다양한 R&D 센터로 구성된 화순 바이오 메디컬 클러스터에 속해있으며, 다양한 융복합 연구를 포함한 기초의학연구부터 중개 의학, 임상실험이 가능하며, 임상외사와 협력 을 통하여 임상요구형 연구가 가능한 장점이 있습니다. 불과 10여년 전만해도 장내세균이라고 하면 비브리오패혈증 같은 병원균을 떠올렸었습니다. 사람의 몸에는 상주균이라고 하는 세균 군집 이 존재하는 것을 오래전부터 알려져 왔으며, 특히 장내에 존재하는 세균종 (gut microbiome)의 다양한 역할에 대해 수많은 보고가 쏟아지고 있습니다. 최근 저의 연구 관심사는 장내 세균종과 감염과의 상관 관계, 장내 세균종 변화에 따른 장염, 장내 세균종에 의한 패혈증 연구에 초점을 맞추어 연구를 수행하고 있습니다.



**Q** 전통발효식품기반난치성질환개선 융합클러스터와 관련한 앞으로의 계획은 무엇입니까?

**A** 임상에서 수집된 분변 가검물을 통해 암, 만성 장염 등 다양한 환자의 치료 전/후 장내 미생물총 변화를 연구하고 있으며, 김치와 같은 전통발효식품 유래의 유익균들을 이용한 질병 개선 및 치료 연구를 시작했습니다. 또한 융합클러스터에서 발굴한 다양한 유익균 들의 장병원성 병원균들의 감염 억제 또는 치료효과 연구를 준비중에 있습니다. 이러한 연구들은 전남대병원의 임상외사 선생님들과 전통 발효식품기반 난치성 질환 개선 융합클러스터의 도움과 조언으로 시작할 수 있었습니다. 감염을 일으키는 유해균인 장병원성 미생물 연구 노하우와 클러스터 연구자 분들의 전통 발효식품 유래의 유익균 연구의 노하우가 어우러진다면 감염분야에서도 감염억제 또는 치료를 위한 새로운 실마리를 찾을 것 이라고 확신합니다. 전통발효식품기반 난치성 질환 개선 융합클러스터가 우리나라에서 장내 세균 연구를 활성화하는 계기가 되어 장내 세균종 제어를 통한 인류의 건강 증진 및 질병 치료에 기여할 수 있도록 최선의 협력을 다하겠습니다.



고려대학교 생명공학부 면역공학실험실  
전태훈 교수

**Q** 교수님의 관심 연구분야와 실험실에 대해 궁금합니다.

**A** 인체 내의 면역계는 인체 내부의 정상 균총과 외부의 병원성 미생물에 대응하는 방향으로 진화해왔으며, 따라서 미생물의 활성화와 면역 체계의 균형이 상황에 따라 알맞게 조절되는 것이 매우 중요합니다. 이와 관련하여 저희 면역조절실험실에서는 다양한 인체 질병치료에 적용할 수 있는 면역 활성 조절인자로서 정상 균총을 연구하고 있습니다.

후생학적 전사조절이란, DNA나 히스톤(histone)의 메틸화, 아세틸화, 유비퀴틴화 등에 의해 일어나는 염색질(chromatin)의 구조 변화를 통해 DNA의 염기서열 변화 없이 유전자 발현이 조절되는 것을 의미합니다. 후생학적 전사조절은 환경적인 요인에 의해 달라질 수 있기 때문에, 식습관을 비롯한 생활환경과 밀접한 연관성이 있습니다. 후생학적 전사조절에 중요한 매개체 중 하나인 폴리콤(polycomb Group, PcG) 단백질들은 염색질을 구성하는 히스톤의 메틸화 및 유비퀴틴화를 유도하여 표적 유전자의 전사를 억제한다고 알려져 있습니다. 현재 이러한 PcG 단백질은 줄기세포의 분화에서부터 암세포의 생성까지 다양한 생명현상에서 연구되고 있습니다.

**Q** 향후 계획하고 있는 연구분야는 무엇입니까?

**A** 저희 실험실에서는 유전자 적중 생쥐 동물모델(knockout mouse model)을 이용하여 PcG 단백질들이 면역세포의 발달 및 기능에 미치는 영향에 대한 연구를 진행하고 있습니다. 이렇게 확립한 동물모델을 이용하여 전통발효식품 중 하나인 김치 유래 유산균이 면역세포의 활성화 조절에 어떠한 영향을 미치는지, 또 그 분자적 기전은 무엇인지에 대한 연구를 수행하고 있습니다. 이러한 연구를 통해 장내 정상 균총과 후생학적 전사조절 간의 상관관계를 밝혀내고자 합니다. 연구 결과 이미 특정 유산균 또는 장내 정상 균총에 의한 면역세포 활성 조절에 연관된 다양한 질환 지표를 발굴할 수 있었습니다. 발굴한 다양한 질환지표 중 난치성 면역질환치료의 타겟이 되는 질환지표를 선별한 후, Loxp-Cre system을 적용한 세포 특이적 질환지표 적중 생쥐 (conditional knockout)를 구축하고 있습니다. 구축된 생쥐를 염증성 질환 및 자가면역질환과 같은 난치성 질병모델에 적용하여 질환지표가 면역세포 활성화에 미치는 영향 및 분자적 조절 기전에 대한 연구를 진행할 계획입니다.

**전통발효식품기반난치성질환개선  
융합클러스터**

Convergence Cluster for Intractable Disease Amelioration  
by Fermented Foods

