

“장내미생물이 만든 천연물, 난치성 심부전 치료 새 길 열었다”

GIST-전남대, '심장이 굳어지는 심부전'

근본 원인 겨냥한 새 치료기전 규명

- GIST 의생명공학과 오창명 교수팀, 전남대 치의학전문대학원 박상욱 교수팀과 공동으로 장내미생물-세라마이드 대사를 함께 조절하는 새로운 박출률 보존 심부전 치료 전략 제시
- 장내미생물 유래 천연 대사물질 '유로리틴 A', 미토파지 활성화로 심장 기능 개선·심근 섬유화 억제 효과 확인... 동물모델과 인간 유래 심근세포에서 검증
- 국제학술지《Experimental & Molecular Medicine (EMM)》게재



▲ (왼쪽부터) GIST 의생명공학과 오창명 교수, 전남대학교 치의학전문대학원 박상욱 교수, GIST 의생명공학과 송한결 박사

광주과학기술원(GIST·지스트, 총장 임기철)은 의생명공학과 오창명 교수 연구팀과 전남대학교 치의학전문대학원 박상욱 교수 연구팀이 공동연구를 통해 장내미생물이 만들어내는 천연 대사물질인 ‘유로리틴 A(Urolithin A)*’가 손상된 미토콘드리아를 회복시키고 장내미생물 대사를 조절해 ‘박출률 보존 심부전(Heart Failure with Preserved Ejection Fraction, HFpEF)’의 진행을 억제하는 작용 원리를 규명했다고 밝혔다.

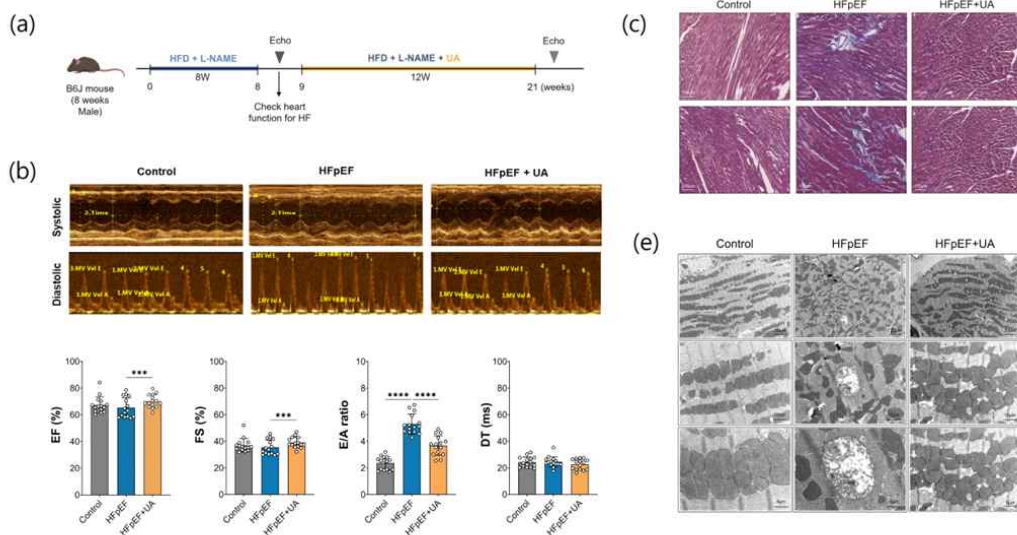
심장은 수축해 혈액을 온몸으로 내보내고, 이완해 다시 혈액을 받아들이는 일을 반복한다. 심부전은 이러한 기능에 이상이 생겨 몸에 필요한 혈액을 충분히 공급하지 못하는 심장 질환이다.

이 가운데 ‘박출률 보존 심부전’은 심장이 혈액을 내보내는 힘은 비교적 정상적으로 유지되지만, 충분히 이완되지 않아 혈액을 제대로 받아들이지 못하는 질환이다.

공동연구팀은 유로리틴 A가 심장 기능 저하와 심장 근육이 딱딱하게 굳는 ‘심근 섬유

유화'를 개선하는 효과를 확인했다.

* 유로리틴 A(Urolithin A): 석류·딸기·호두 등에 들어 있는 성분이 장내미생물에 의해 대사되는 과정에서 생성되는 물질이다.



▲ '유로리틴 A(Urolithin A)'의 '박출률 보존 심부전(HFpEF)' 개선 효과. (a) 고지방식이(HFD)와 L-NAME를 이용하여 HFpEF 마우스 모델을 구축하고, '유로리틴 A'를 12주간 식이에 혼합하여 투여했다. (b) '유로리틴 A' 투여군에서는 심초음파 분석 결과 저하된 이완기 심기능이 약 32% 개선됐으며, (c) 증가한 심근 섬유화가 최대 약 42% 감소했다. 또한, (d) 투과전자현미경 분석 결과 감소한 미토콘드리아 면적이 약 42% 회복됐으며, 미토콘드리아 수가 약 26% 증가하여 손상된 미토콘드리아 구조가 유의하게 개선됐다.

박출률 보존 심부전은 전체 심부전의 약 절반을 차지하며, 비만·당뇨병·고혈압 등 대사질환과 밀접한 관련이 있다.

심장 근육이 두꺼워지거나 딱딱해져 이완 과정에서 혈액을 충분히 받아들이지 못하는 것이 특징이다.

그러나 심근 섬유화와 염증, 대사 이상 등 여러 원인이 복합적으로 작용하는 질환이기 때문에 근본적인 발병 원인을 겨냥한 치료법은 아직 부족한 실정이다.

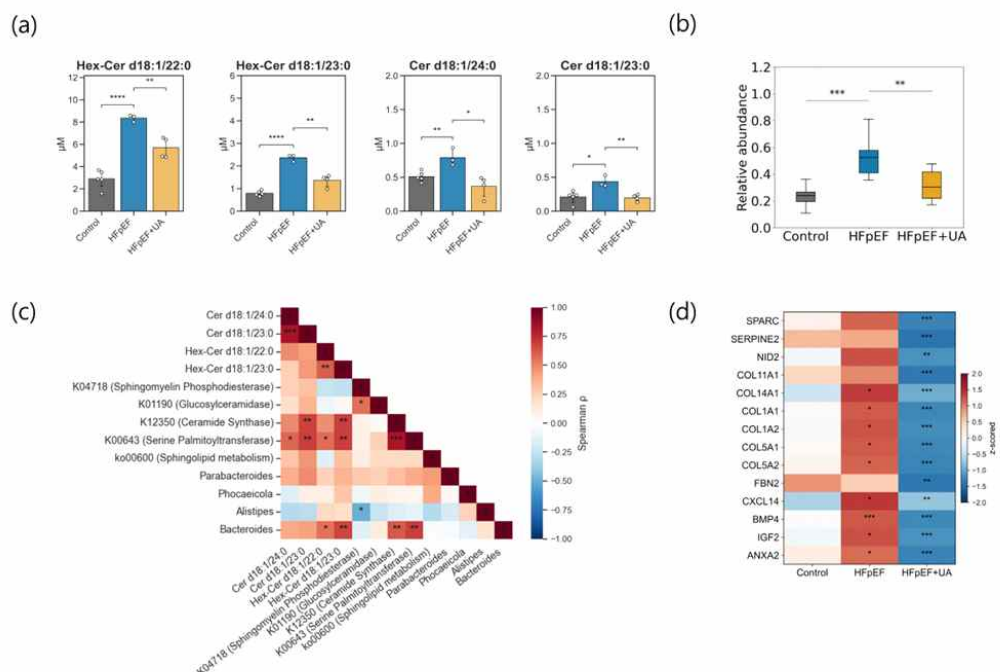
연구진은 박출률 보존 심부전이 진행되면 심장세포에서 에너지를 생산하는 미토콘드리아(Mitochondria)*가 손상되고, 이를 제거하는 기능까지 저하돼 손상된 미토콘드리아가 세포 안에 축적된다는 점에 주목했다.

손상된 미토콘드리아가 쌓이면 심장세포의 에너지 생산이 줄고 염증과 섬유화가 촉진돼 심장 기능이 더욱 악화될 수 있다.

유로리틴 A는 장내미생물이 만들어내는 대사물질로, 노화와 근육질환 연구에서는 미토콘드리아 기능을 개선하는 효과가 알려져 있다. 하지만 박출률 보존 심부전에서의 실제 치료 효과와 작용 원리는 밝혀지지 않았다.

이에 공동연구팀은 유로리틴 A가 손상된 미토콘드리아가 축적되는 악순환을 끊을 수 있는지 확인하기 위해 **치료 효과와 작용 원리를 분석했다.**

*** 미토콘드리아(Mitochondria):** 세포가 활동하는 데 필요한 에너지를 생산하는 세포 내 소기관이다.



▲ **‘유로리틴 A(Urolithin A)’의 장내미생물 및 지질 대사 조절 효과.** (a) HFpEF 마우스에서 증가한 세라마이드(Hex-Cer 및 Cer) 수준이 ‘유로리틴 A’ 처리 후 감소했다. (b) 세라마이드 합성과 관련된 장내 미생물 군집의 다양성이 ‘유로리틴 A’ 처리에 의해 회복됐으며, (c) 세라마이드 합성과 관련된 장내 미생물 및 스팅고지질 대사 경로가 세라마이드 축적과 밀접한 상관관계를 나타냈다. (d) ‘유로리틴 A’는 섬유화 관련 유전자 발현을 감소시켜 심근 리모델링을 완화했다.

유로리틴 A의 치료 효과를 확인하기 위해 생쥐에게 **고지방 식이**를 제공하고 **혈관 기능을 떨어뜨리는 물질인 ‘엘-네임(L-NAME)*’**를 함께 투여해 비만과 고혈압을 동반한 **박출률 보존 심부전 모델**을 구축했다.

유로리틴 A를 투여한 결과 ▲저하됐던 **심장 이완 기능은 약 32% 개선**됐으며 ▲**심장 비대**는 약 9.4%, ▲**심근 섬유화**는 유로리틴 A를 투여하지 않은 심부전군보다 약 42% **감소**했다.

사람의 유도만능줄기세포**로 만든 심근세포에서도 섬유화와 관련된 유전자 발현이 감소해, **사람의 심근세포에서도 유사한 보호 효과가 나타날 가능성을 확인**했다.

* **엘-네임(L-NAME):** 혈관을 이완시키는 일산화질소의 생성을 억제해 혈관 기능을 떨어뜨리고 혈압을 높이는 데 사용되는 물질이다.

** **유도만능줄기세포:** 성인의 피부나 혈액 등 성인의 체세포를 배아줄기세포와 유사한 상태로 되돌려 다양한 세포로 분화할 수 있도록 만든 세포이다.

작용 원리를 분석한 결과, 유로리틴 A는 손상된 미토콘드리아를 선택적으로 제거하는 세포의 청소 기능인 ‘미토파지(Mitophagy)*’를 활성화해 미토콘드리아의 구조와 에너지 생산 기능을 회복하는 것으로 나타났다.

또한 몸에 과도하게 축적되면 염증과 세포 손상을 일으켜 심혈관질환을 악화시킬 수 있는 ‘세라마이드(Ceramide)**’ 생성에 관여하는 장내미생물의 구성을 변화시키고, 심부전 생쥐에서 증가했던 혈중 세라마이드 농도를 낮추는 효과도 확인했다.

* **미토파지(Mitophagy):** 세포가 손상되거나 기능을 잃은 미토콘드리아를 선택적으로 분해·제거하는 과정이다.

** **세라마이드(Ceramide):** 세포막을 구성하는 지질의 일종으로, 체내에 지나치게 축적되면 염증과 세포 손상을 일으켜 심혈관질환을 악화시킬 수 있다.

이번 연구는 **심장세포의 미토콘드리아 기능과 장내미생물-세라마이드 대사를 동시에 조절하는 새로운 박출물 보존 심부전 치료 전략을 제시했다는 데 의미가 있다.**

오창명 교수는 “장내미생물 유래 대사물질인 유로리틴 A가 손상된 미토콘드리아를 제거하는 과정을 촉진하고, 장내미생물과 지질 대사를 함께 조절해 박출물 보존 심부전을 완화할 수 있음을 확인했다”며 “박출물 보존 심부전은 근본적인 치료법이 제한적인 질환인 만큼, 이번 연구가 질환의 발병 기전에 기반한 치료 가능성을 넓히는 계기가 될 것으로 기대한다”고 말했다.

GIST 의생명공학과 오창명 교수와 전남대학교 치의학전문대학원 박상욱 교수가 지도하고, GIST 의생명공학과 송한결 박사가 제1저자로 수행하고 윤차현·최윤주 박사과정생 등이 참여한 이번 연구는 ▲과학기술정보통신부·한국연구재단 바이오·의료기술개발사업 ▲보건복지부·한국보건산업진흥원 한국형 ARPA-H 프로젝트 및 보건 의료기술연구개발사업 ▲GIST-전남대학교병원 연구협력사업 등의 지원을 받았다.

연구 결과는 국제학술지 《**EMM(Experimental & Molecular Medicine)**》에 2026년 7월 10일 온라인으로 게재됐다.

한편 GIST는 이번 연구 성과가 학술적 의의와 함께 산업적 응용 가능성까지 고려한 것으로, 기술이전 관련 협의는 기술사업화센터(hgmoon@gist.ac.kr)를 통해 진행할 수 있다고 밝혔다.

논문 정보

1. 논문명, 저자정보

- 저널명 : Experimental & Molecular Medicine (IF=17.5, 2025)
- 논문명 : Urolithin A activates mitophagy via the AMPK-mTOR axis and modulates the gut-ceramide axis to ameliorate cardiac remodeling in HFpEF
- 저자 정보 : 송한결(제1저자, GIST 의생명공학과 박사후연구원),
윤차현(공저자, GIST 의생명공학과 석박통합과정생),
최윤주(공저자, 전남대학교 치의학전문대학원 박사과정생),
정우주(공저자, 프레스티지바이오파마IDC 연구원),
김유민(공저자, GIST 의생명공학과 박사후연구원),
김재영(공저자, GIST 의생명공학과 석박통합과정생),
이주연(공저자, GIST 의생명공학과 석박통합과정생),
류동렬(공저자, GIST 의생명공학과 교수),
박상욱(교신저자, 전남대학교 치의학전문대학원 교수),
오창명(교신저자, GIST 의생명공학과 교수)