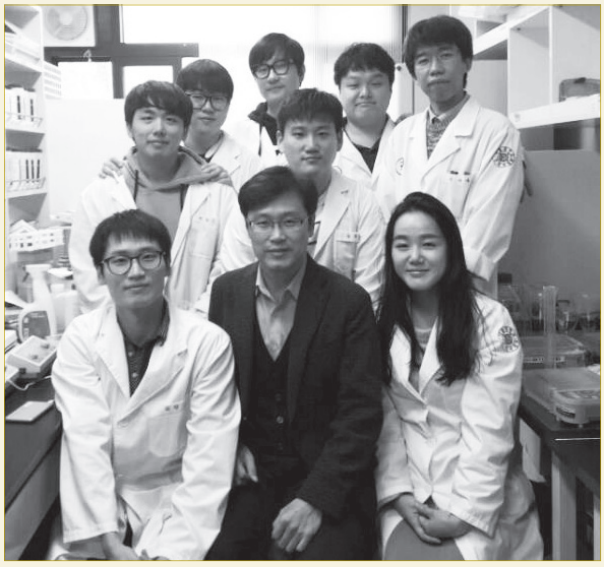
서울대학교 수의과대학 수의공중보건학 연구실 소개

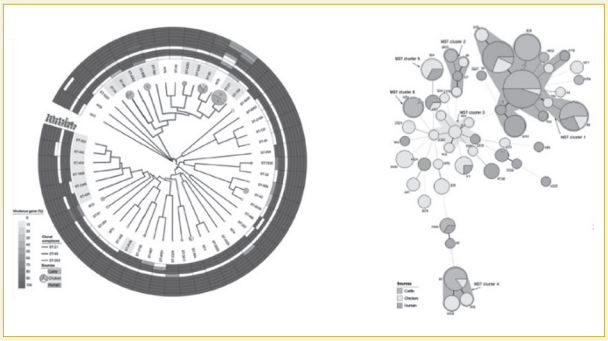
본 연구실은 서울대학교 수의과대학에 소속된 수의공중보건학교실 (조성범 교수)로 전통적으로 식품위생학, 인수공통전염병학 및 역학을 주요 연구 분야로 다루고 있다. 현재는 캠필로박터균, 장출혈성 대장균, 살모넬라균 등 주요 식품 매개 세균성 인수공통전염병 원인 병원체의 신속진단 및 분자역학 연구, 신변종 미생물의 병원성 진화, 항생제 내성 및 전파 등과 관련된 연구를 주로 진행하고 있으며, 최근에는 차세대시퀀싱 (Next generation sequencing, NGS) 기술을 이용한 메타유전체분석분야 (Metagenomics)에 집중하여 산업동물 및 반려동물에서의 장내 마이크로바이옴 연구를 진행하고 있다. 특히 2016년부터 국가마우스표현형분석사업단 (Korea Mouse Phenotyping Center, KMPC)에 참여하여 Germ-free 마우스 활용 기반 구축 및 운용 사업을 진행하면서 숙주-공생미생물간의 상호작용과 관련된 대사면역질환 연구 인프라 구축에 노력하고 있다.

서울대학교 수의과대학
College of Veterinary Medicine

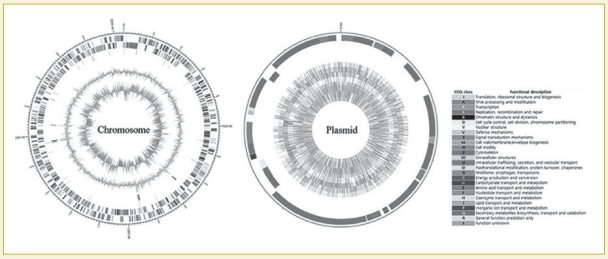


식품매개질환의 원인체 진단 및 유전적 특성 연구

최근 육류 소비량의 지속적인 증가와 함께 식품매개질환의 발생 빈도가 증가하고 있다. 본 연구실에서는 *Campylobacter* spp., Shiga-toxin producing *E. coli* (STEC), *Salmonella* spp., *Listeria monocytogenes* 등 주요 식품매개질환의 원인체를 진단하고 추적하며, 그 특성에 대한 연구를 진행하고 있다. 주요 원인체의 LAMP 신속진단법을 개발하여 다수의 국내 특허를 보유하고 있으며, 다양한 분자역학기법 (MLST, MLVA, SNP) 등을 기반으로 한 원인 추적 (Source tracking) 연구를 진행하고 있다. 최근에는 외부 환경요인에 대한 생존능력이 높은 Aerotolerant *Campylobacter* 의 특성과 이들의 산화적 스트레스 저항성과 관련된 유전자 발현 메커니즘 예측 및 바이오마커 개발 연구를 진행하고 있다. 이러한 식품매개질환의 원인체에 대한 연구를 통해 국민 건강 및 보건에 기여하고자 노력하고 있다.



Source별 *Campylobacter jejuni* 의 Clonal 분포
(An *et al*., Front. Microbiol., 2018)



최초 분리된 *Helicobacter apodemus* 의
Complete genome sequence
(Kim *et al*., Front. Pharmacol., 2018)

* LAMP: loop-mediated isothermal amplification
* MLST: multi-locus sequence typing
* MLVA: multiple-locus variable-number tandem repeat analysis
* SNP: single-nucleotide polymorphism

미생물의 항생제 내성 연구

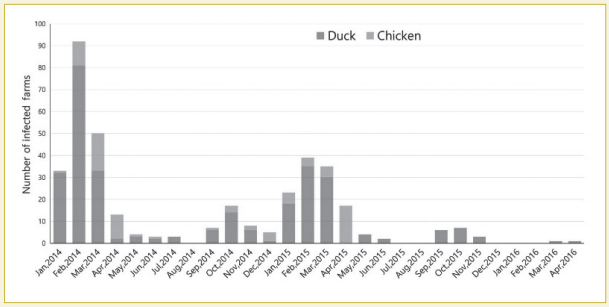
항생제 내성을 획득한 미생물 (항생제 내성균)은 인체 감염 시 치료 목적으로 사용되는 항생제의 효과를 감소시켜 병원체의 제어를 어렵게 만들며, 이들은 비단 사람에서뿐만 아니라 축산분야에서도 중요한 공중보건학적 위해요인으로 대두되고 있다. 세계 보건기구에서도 항생제 내성 확산 방지를 위해 "WHO Global Strategy for Containment of Antimicrobial Resistance"를 제안하여 항생제 내성균 출현 및 내성 전파를 줄이기 위한 구체적인 조치들을 제시하고 있다. 본 연구진은 이러한 흐름에 발맞춰 광범위 항생제 내성균 (Extended-Spectrum β-Lactamases producing *E. coli*, Quinolone resistance, Multi-drug resistance 등)과 새롭게 대두되고 있는 신종 플라스미드 매개 내성균 (*mcr-1* 등)을 주요 타겟으로 연구하고 있다. 항생제 내성 인자가 미생물의 생존에 미치는 영향과 미생물 간의 항생제 내성 전파 가능성과 같은 잠재적인 위험요소를 분석하는 연구를 수행하고 있다. 본 연구진은 이에 더 나아가 항생제 내성 연구에 메타유전체 분석을 융합하여 새로운 연구분야 (Resistome 분석 등)를 선도하기 위한 노력을 기울이고 있다.

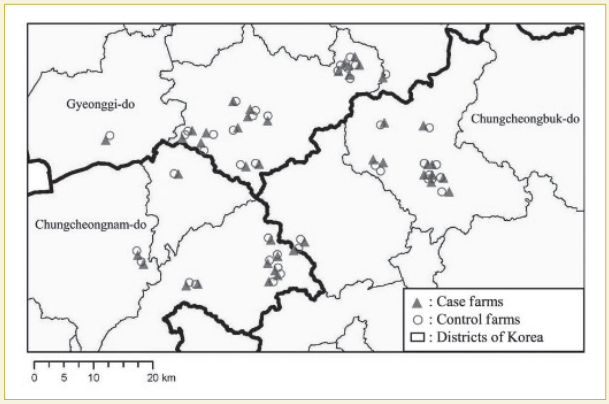
고병원성 조류인플루엔자 H5N8 분석역학 연구

조류인플루엔자 (Avian Influenza, AI)는 전세계적으로 사람과 조류에서 일어나는 인수공통전염병으로써 인체에 가금 산업에 막대한 피해를 발생시키며, 인체 감염을 통한 인명피해 사례도 보고되고 있다. 특히 최근 subtype H5N8 형의 경우 오리에서의 낮은 치사율을 보이며 이로 인해 임상증상 판별에 어려움이 있어 2014년부터 2016년까지 2년간 전국에서 지속적으로 발생하였다. 본 연구실은 계량적 분석역학모델을 적용하여 국내 육용 오리 농가에서의 고병원성 조류인플루엔자 발생, 전파, 확산 위험요인 (Risk factor)에 대하여 발생군과 비발생군간 위험평가를 하였다. 그 결과 HPAI H5N8 발생과 사육 규모, 방역 수준, 분변처리방식 등과 같은 농가 요인과 지리학적 요인 등에서 유의적인 연관성을 확인하였다. 본 연구실은 이러한 국가 재난형 인수공통전염병에 대하여 최신 지리정보시스템 (GIS)과 빅데이터를 활용한 역학적 예측 모델을 구축하고 있으며, 이러한 연구를 통해 국가방역시스템의 질병 예측 모델 연구 분야 발전에 기여할 수 있을 것이라 기대한다.

장내 마이크로바이옴 및 메타유전체학 연구

마이크로바이옴 (Microbiome)은 미생물 군집 (Microbiota)과 유전체 (Genome)의 합성어로 숙주의 몸 속에 사는 미생물의 유전정보 전체를 일컬으며 세균뿐만 아니라 고세균, 곰팡이, 바이러스 등을 아우르는

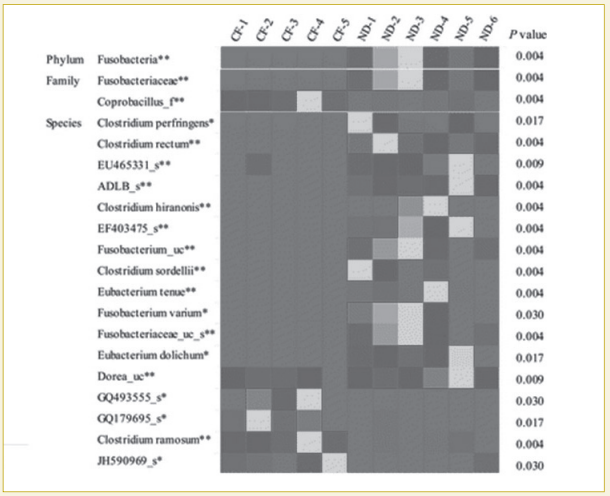




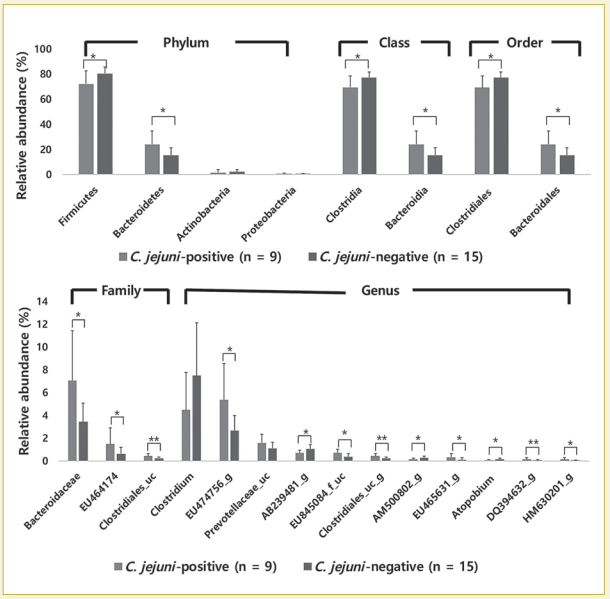
HPAI H5N8의 Epidemic curve 및 육용오리농가에 대한 case-control GIS mapping (Kim *et al*., Transbound Emerg Dis., 2018)

개념이다. 최근 마이크로바이옴이 진단 및 신약 개발뿐만 아니라 개인 맞춤형 정밀 진단의 근거를 제시할 것으로 기대를 모으면서 해외에서는 이미 대규모 프로젝트인 Human Microbiome Project (HMP)와 MetaHIT 등이 진행되었다. 국내에서는 2016년 한국인 장내 미생물 뱅킹 사업이 시작되어 인체 마이크로바이옴 연구 인프라가 구축되고 있다.

본 연구실에서는 동물병원과 연계하여 산업동물과 반려동물의 생애주기에 따른 미생물 군집 변화와 특정 질환 및 생활습관에 따른 각 개체간의 마이크로바이옴의 차이에 대해 연구하고 있다. 이러한 연구를 바탕으로 마이크로바이옴과 숙주의 유전적 특성 및 질병과의 연관성을 규명하고자 한다. 최근에는 머신러닝을 이용하여 새로운 분석 파이프라인을 구축하고 메타 샷건 시퀀싱 (metagenome shotgun sequencing)을 통해 범유전체 (Pan-genome), 기능 유전자 (Functional profiling),



생식 및 일반사료 섭취패턴에 따른 반려동물의 장내 마이크로바이옴 분석 연구 (Kim *et al*., GUT PATHOG, 2017)

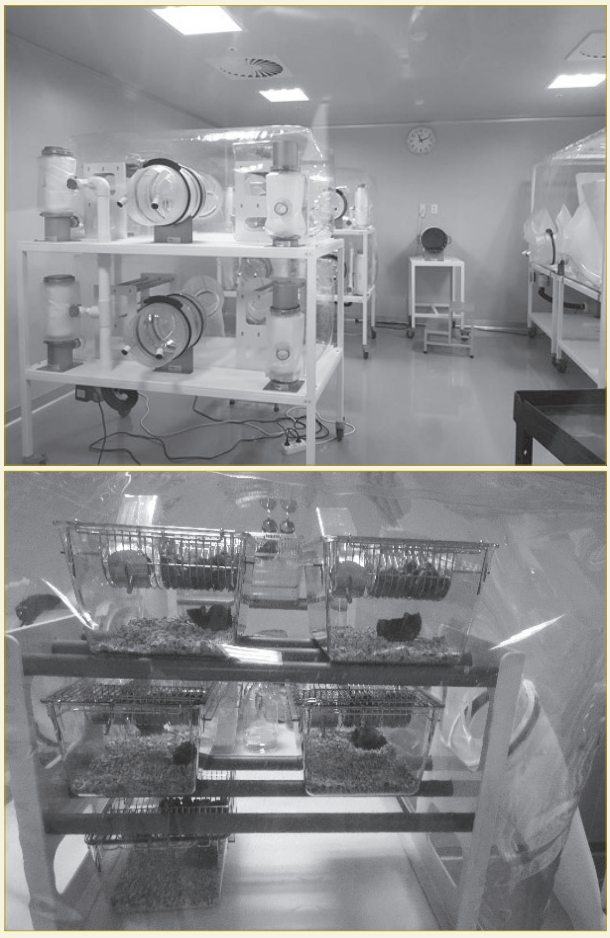


특정 병원체의 감염과 소의 장내 마이크로바이옴간의 연관성 연구 (Dong *et al*., Foodborne Pathog Dis., 2016)

항생제내성 및 병원성유전자 (Resistome/Virulome) 분석 등의 연구를 진행하고 있다.

Germ Free 마우스 활용 기반 구축 및 운용

인간게놈프로젝트 (Human Genome Project) 이후 유전자의 기능 해석과 신약개발 등 다양한 분야에



서울대학교 생명공학연구동 Germ Free 마우스 시설

걸쳐 유전자 변형 마우스 (Genetically-Engineered mouse; GEM)를 이용한 표현형 분석이 활용되면서 인류 질병 극복을 위한 생명과학연구의 주요 핵심으로 떠오르고 있다. 이러한 흐름에 따라 전세계 18개 기관이 협력한 거대 국제 공동프로젝트인 국제마우스표현형분석 컨소시엄 (The International Mouse Phenotyping Consortium; IMPC)이 조직되었으며, 한국도 회원국으로 참여하여 국가마우스표현형분석사업단 (Korea Mouse Phenotyping Center, KMPC)의 사업을 통하여 관련 분야의 연구를 선도하고 있다.

최근 차세대시퀀싱과 메타유전체 분석기술의 발전으로 인해 전세계적으로 마이크로바이옴과 다양한 대사 및 면역질환과의 연관성 연구가 활발히 진행되고 있다. 특히 장내 공생미생물과 숙주의 상호작용이 숙주의 생리작용과 면역체계뿐만 아니라 표현형에도 영향을 미치는 것으로 밝혀지고 있다.

Germ free 마우스는 폐쇄된 특수한 isolator에서 무균적으로 생산, 사육되어 체내 검출 가능한 미생물이 없는 완전무균마우스를 의미하며, 이러한 Germ free 마우스에 의도적으로 한 종 또는 그 이상의 미생물을 정착시켜 다양한 연구의 실험동물 검증 모델로 활용될 수 있어, 최근 그 수요가 증가하고 있는 추세이다.

본 연구실은 2016년부터 KMPC에 참여하여 장내 마이크로바이옴을 기반으로 하는 Germ free 마우스 연구 인프라 구축 사업을 수행하고 있으며, 이는 국내에서는 IBS (Institute for Basic Science)의 시설에 이어 2번째로 구축된 시설이다. 이를 기반으로 숙주-장내 마이크로바이옴의 상호작용에 대한 기전 규명, 질병과의 인과관계 증명, 난치성 질병의 치료를 위한 분변 이식 (Fecal Microbiota Transplantation; FMT) 및 생물학적 제제 (Probiotics 등) 개발을 목표로 하고 있다.