

돼지 간세포 미니 장기로 알코올성 지방간 손상 모형 구축 성공

- 알코올성 지방간 손상 모형 재현, 신약 개발 시간 단축에 기여
- 동물 실험 없이 사료 독성 평가 기반 마련

농촌진흥청(청장 권재한)은 2022년 개발한 돼지 간세포 오가노이드*(미니 장기)를 이용해 알코올성 지방간 모형(모델)을 재현하는 데 성공했다고 밝혔다.

* 줄기세포를 3차원적으로 배양하거나 재조합해 만든 장기 유사체로 ‘미니장기’ 혹은 ‘유사 장기’로 불리기도 함

돼지 간세포 오가노이드를 활용해 급성 알코올성 지방간 손상 모형을 구축하고, 알코올이 간에 미치는 영향을 분석할 수 있음을 확인한 것이다.

돼지 장기는 사람과 생리학적으로 가장 유사해 오가노이드, 이종이식 연구 등에 사용되고 있으며, 간 등 내부 장기 연구에도 적합하다고 알려져 있다.

연구진이 알코올을 간세포 오가노이드에 매일 투여한 결과, 세포 사멸이 증가하고 과도한 지방 축적이 발생하는 것을 알 수 있었다. 특히 알코올 해독에 중요한 역할을 하는 유전자 중 CYP1A2*가 기존에 알려진 CYP2E1보다 급성 알코올성 손상에 더 큰 영향을 미친다는 것을 새롭게 밝혀냈다.

* CYP2E1(사이토크롬 P450 2E1)과 CYP1A2(사이토크롬 P450 1A2)는 모두 간에서 해독에 관여하는 중요한 역할을 하는 효소들임

또한, 돼지 중간엽 줄기세포를 간세포 오가노이드와 함께 배양했을 때,

중간엽 줄기세포가 간 기능을 강화한다는 사실을 확인했다. 이로써 중간엽 줄기세포가 알코올로 인한 간세포 손상을 막고, 지방 축적을 완화해 간을 보호하는 역할을 한다는 것을 밝혀냈다.

이번 연구는 돼지 간세포 오가노이드가 간 독성을 평가하는 체외 모형으로 매우 적합하다는 것을 제시했다는 점에서 의의가 있다. 추후 사료첨가제, 동물의약품 등의 개발 과정에서 안전성 연구 시간을 단축하고, 정밀한 평가가 가능한 대체 시험법으로 활용될 것으로 예상된다.

농촌진흥청은 이 연구 결과를 국제 학술지 ‘Cells’에 논문*으로 게재했다.

* 논문명: Enhanced in-vitro recapitulation of in-vivo liver regeneration by co-culturing hepatocyte organoids with adipose-derived mesenchymal stem cells, alleviating steatosis and apoptosis 4 in acute alcoholic liver injury, 옥 등 2024)

농촌진흥청 국립축산과학원 동물바이오통과 류재규 과장은 “이번 연구 결과는 비만과 알코올이 주요 원인인 지방간 질환 연구 및 치료제 개발에 중요한 지표로 활용될 수 있을 것이다”라며, “오가노이드를 이용한 대체 시험법 개발을 계기로 향후 사람과 동물 모두의 행복권을 보장할 수 있는 동물 실험 대체 연구에 더욱 매진하겠다”라고 말했다.

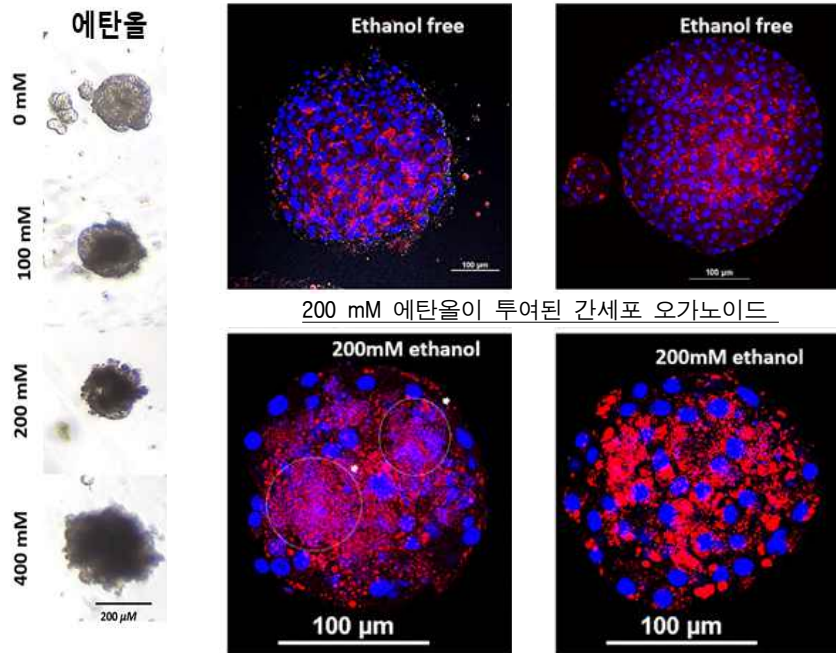
붙임. 간세포 오가노이드에서 알코올로 인한 지방축적 및 세포사

담당 부서	국립축산과학원 동물바이오통과	책임자	과 장	류재규 (063-238-7250)
		담당자	연구사	옥선아 (063-238-7255)

□ 간세포 오가노이드에서 알코올로 인한 지방축적 및 세포사

에탄올 3일 투여한 결과, 농도 의존적으로 간 오가노이드의 형태학적 변화가 관찰되었다. 고농도 에탄올 처리군에서는 세포 사멸 증가로 인해 오가노이드의 경계가 흐려지고 괴사가 진행되는 양상을 보였다. Nile red 염색 결과, 대조군(에탄올 무처리군) 오가노이드는 정상적인 지방 방울 분포를 보였으나, 에탄올 처리군에서는 지방 축적이 증가하고 세포핵의 파괴 및 위축이 확인되었다. 흥미롭게도, 중간엽줄기세포와의 공동 배양은 상대적으로 에탄올로 인한 지방축적을 완화시키는 효과를 나타냈다.

에탄올이 투여 되지 않은 건강한 간세포 오가노이드



200 mM 에탄올이 투여된 간세포 오가노이드

에탄올 투여 농도에 따른 간세포 오가노이드의 세포사 증가 <간세포 오가노이드 단독배양> <중간엽줄기세포와 공동배양>