

★ 2026년 6월 18일(목) 조간 (온라인 6.17.(수), 낮 12:00 이후) 보도해 주시기 바랍니다.

보도자료	 한국연구재단 National Research Foundation of Korea
청렴한 연구지원 신뢰받는 NRF	<대외홍보실> 김윤숙 팀장, 고흥숙 연구원 ☎ 042-869-6119

<자료문의> 가톨릭대학교 의과학과 성필수 교수(02-3147-8737)

지방간염 악화시키는 세포 간 '악순환 고리' 풀었다 - THBS1 단백질 억제 시 간섬유화·염증 동시 완화 확인 -

- 간경변과 간암으로 이어지는 대사이상 지방간염 간섬유화*의 완화 기전이 규명됐다.

* 대사이상 지방간염 간섬유화 : 비만, 당뇨병, 고지혈증과 같은 대사질환으로 인해 간에 기름이 끼고 염증이 생기는 단계를 넘어, 간 조직이 딱딱하게 굳어가는 병적 상태를 의미한다.

- 한국연구재단(이사장 홍원화)은 가톨릭대학교 배시현(은평성모병원)·성필수(서울성모병원) 교수 연구팀이 대사이상 지방간염 간섬유화에서 THBS1 단백질*이 섬유아세포**와 대식세포*** 간의 상호작용을 매개하고 섬유염증성 미세환경을 조절한다는 사실을 규명했다고 밝혔다.

* THBS1 : 세포 외 기질을 조절하고, 조직의 손상이나 염증 발생 시 세포들이 서로 신호를 주고받도록 돕는 역할을 하는 단백질로, 혈관 생성 억제 및 상처 치유 과정, 종양 미세환경 조절 등에 관여하는 단백질로 잘 알려져 있다.

** 섬유아세포 : 우리 몸의 결합 조직을 구성하는 가장 흔한 세포로, 세포와 세포 사이를 채워주는 세포외기질(콜라겐 등)을 만들어내는 세포.

*** 대식세포 : 우리 몸의 선천 면역을 담당하는 세포로, 체내에 침입한 이물질 등을 집어삼켜 소화하는 면역세포.

- 과학기술정보통신부와 한국연구재단이 추진하는 신진연구와 중견연구사업의 지원으로 수행된 이번 연구의 성과는 대사질환 및 당뇨병 분야 국제학술지 ‘Diabetes & Metabolism Journal’에 6월 10일 게재됐다.

- 비만과 당뇨병 인구가 늘면서 전 세계적으로 대사이상 지방간질환 환자가 급증하고 있으며, 이 중 일부는 간경변이나 간암으로 이어질 수 있는 간섬유화로 진행된다. 간섬유화는 환자의 생명과 직결

되는 핵심 예후 인자임에도 불구하고, 지금까지 이를 직접적으로 억제하거나 되돌릴 수 있는 치료법이 극히 제한적이어서 새로운 치료 표적을 찾는 연구가 시급했다.

- 연구팀은 간섬유화가 단순히 하나의 세포가 활성화되어 생기는 문제가 아니라, 간 내의 서로 다른 세포들이 병적인 환경을 조성하며 악순환을 만들기 때문이라는 점에 주목했다.

- 환자의 조직과 혈청, 그리고 동물 모델 등을 통합적으로 분석한 결과, 간이 손상될 때 THBS1이라는 특정 단백질이 섬유아세포뿐만 아니라 염증을 일으키는 대식세포에서도 동시에 급증한다는 사실을 발견했다.

- 이 단백질이 두 세포 사이를 연결하는 다리 역할을 하며 서로 나쁜 영향을 주고받도록 유도하고, 결과적으로 간이 딱딱하게 굳는 섬유화와 염증 반응을 촉진했던 것이다.

- 나아가 연구팀이 THBS1 단백질의 신호를 차단하는 치료 약물(닌테다닙 및 LSKL 펩타이드)을 투여하는 실험을 진행한 결과, 두 세포 간의 악순환 고리가 끊어지면서 간섬유화와 콜라겐 축적이 눈에 띄게 감소했고, 대식세포의 염증 반응도 함께 완화되는 것이 확인됐다. 즉, THBS1 단백질 하나만 억제해도 간의 섬유화와 염증을 동시에 잡을 수 있다는 치료 가능성을 입증한 셈이다.

- 제1저자로 참여한 조성우 박사과정생은 “이번 연구는 간섬유화가 섬유아세포와 대식세포의 상호작용에 의해 악화된다는 질환의 기전을 밝혀 대사이상 지방간염 환자를 위한 새로운 치료 표적을 제시한 데 의의가 있다”고 설명했다.

- 향후 THBS1 발현을 기반으로 환자군을 선별하거나 치료 반응을 예측하는 바이오마커 연구로 확장된다면, 대사이상 지방간염 환자의 정밀의학 기반 치료 전략 수립에 기여할 수 있을 것으로 기대된다.

주요내용 설명

<작성 : 가톨릭대학교 조성우 박사과정생>

논문명	Fibroblast- and Macrophage- Derived Thrombospondin-1 Orchestrates the Fibroinflammatory Niche in Metabolic Dysfunction-Associated Steatohepatitis-Induced Fibrosis
저널명	Diabetes and Metabolism Journal
키워드	Metabolic dysfunction-associated steatohepatitis (대사이상 지방간질환), Liver Fibrosis (간섬유화), Thrombospondin-1, Fibroblast (섬유아세포), Macrophage (대식세포)
DOI	10.4093/dmj.2025.1147.
저자	성필수 교수(교신저자/가톨릭대학교), 배시현 교수(교신저자/가톨릭대학교), 류재용 교수(교신저자/숭실대학교), 조성우 박사 과정생(제1저자/가톨릭대학교), 차정훈 박사(공동저자/가톨릭대학교), 서덕화 박사 과정생(공동저자/가톨릭대학교), 권미현 석사(공동저자/가톨릭대학교), 탁권용 박사(공동저자/가톨릭대학교), 조희선 박사과정생(공동저자/가톨릭대학교), 양경모 박사(공동저자/가톨릭대학교), 정서영 박사과정생(공동저자/숭실대학교), 황보수현 박사(공동저자/서울대학교)

1. 연구의 필요성

- 대사이상 지방간질환은 비만, 제2형 당뇨병, 인슐린 저항성 등 대사질환의 증가와 함께 전 세계적으로 빠르게 증가하고 있는 만성 간질환이다. 일부 환자는 간세포 손상과 염증을 동반하는 대사이상 지방간염으로 진행하여, 이후 간섬유화, 간경변, 간암으로 이어질 수 있다. 특히 간섬유화는 간 관련 사망 및 간암 발생 위험과 밀접하게 관련된 핵심 예후 인자로 알려져 있다.
- 최근 대사이상 지방간염 치료 연구는 체중 감소, 대사 이상 개선, 간 내 지방 축적 및 염증 반응 조절을 중심으로 발전해 왔다. 그러나 이미 진행된 간섬유화를 직접적으로 억제하거나 되돌리는 치료 전략은 여전히 제한적이다. 기존 연구는 간섬유화를 주로 간성상세포 또는 섬유화세포의 활성화와 세포외기질 축적 관점에서 설명해 왔지만, 실제 질환 환경에서는 대식세포를 포함한 면역세포와 섬유아세포가 서로 영향을 주고받으며 복합적인 섬유염증성 미세환경을 형성한다.
- THBS1은 세포외기질 조절과 TGF- β 신호 활성화에 관여하는 단백질로 알려져 있으나, 대사이상 지방간염에서 어떤 세포군에서 증가하며 섬유아세포와

대식세포 간 상호작용을 통해 간섬유화를 악화시키는지 명확하지 않았다. 이에 연구팀은 THBS1이 대사 이상 지방간염 간섬유화의 핵심 매개체인지 규명하고, 이를 억제하는 전략이 간섬유화 완화로 이어질 수 있는지 확인하고자 했다.

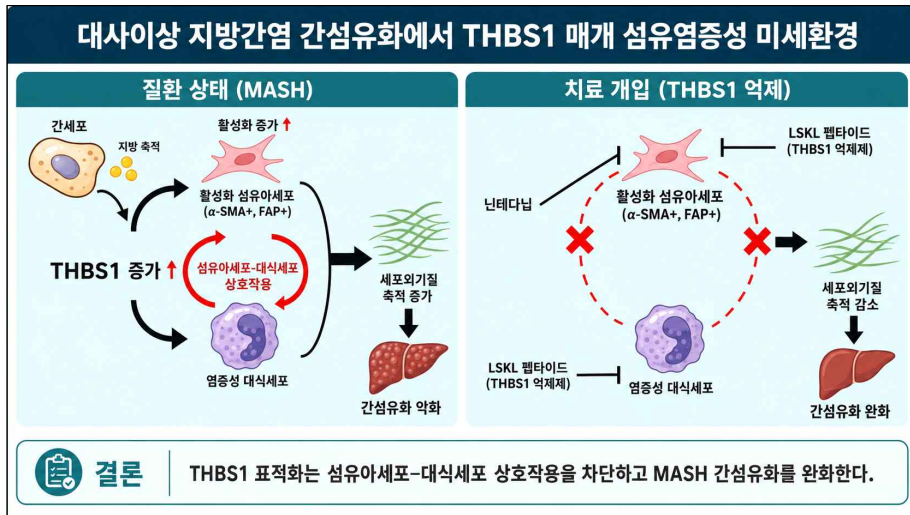
2. 연구내용

- 먼저 대사이상 지방간질환 환자의 간 조직과 혈청에서 THBS1, 섬유아세포 활성화 표지자인 FAP, 염증성 지표인 IL-6의 증가를 확인했다. 식이 유도 대사이상 지방간염 동물모델인 CDAHFD 및 MCDE 모델에서도 간 염증, 콜라겐 침착, 섬유아세포 활성화와 함께 THBS1 발현이 증가했다. 단일세포 RNA 시퀀싱 분석 결과 THBS1은 섬유아세포와 혈관평활근세포 계열의 기질세포뿐 아니라 단핵구 유래 대식세포 및 염증성 골수계 세포에서도 증가했다. 이는 대사이상 지방간염 간섬유화가 단일 세포군의 변화가 아니라, 섬유아세포와 대식세포가 서로 영향을 주고받으면 형성하는 섬유염증성 미세환경에 의해 악화됨을 보여준다.
- 연구팀은 이어 신호를 THBS1 신호를 억제했을 때 간섬유화가 완화되는지 확인했다. 다테다닙 또는 THBS1 차단 펩타이드 LSKL을 처리한 동물모델에서 콜라겐 침착, α -SMA, FAP, THBS1 발현이 감소했고, 염증성 대식세포 및 활성화 섬유아세포 반응도 완화됐다. 세포실험에서도 THBS1 억제 시 섬유화 관련 신호와 염증성 유전자 발현이 감소했다.
- 기존 연구가 지방 축적, 염증 반응 또는 섬유아 세포 활성화에 주로 초점을 맞췄다면, 이번 연구는 THBS1이 섬유아세포와 대식세포를 연결해 간섬유화를 악화시키는 섬유염증성 핵심 매개체임을 제시했다는 점에서 차별성이 있다.

3. 연구성과/기대효과

- 이번 연구는 대사이상 지방간염 간섬유화에서 THBS1이 섬유아세포와 대식세포 간 상호작용을 매개해 섬유염증성 미세환경을 형성한다는 사실을 규명했다. 또한, THBS1 신호를 억제하면 섬유아세포 활성화, 콜라겐 축적, 대식세포 염증 반응이 함께 완화될 수 있음을 확인했다.
- 이 연구성과는 대사이상 지방간염 간섬유화의 병리 기전을 이해하는 데 중요한 기초자료가 될 수 있으며, THBS1을 표적으로 하는 새로운 항섬유화 치료 전략 개발에 활용될 수 있다.

그림 설명



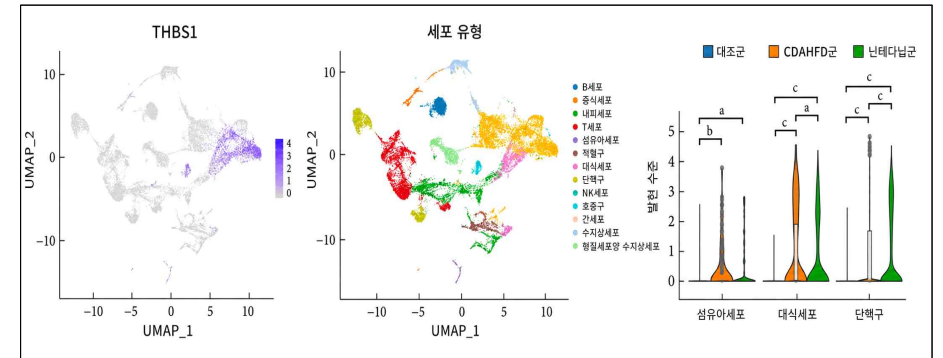
(그림1) THBS1 매개 섬유아세포-대식세포 상호작용에 의한 대사이상 지방간염 간섬유화 악화 기전 및 THBS1 억제효과

그림 설명

대사이상 지방간염 환경에서 THBS1 증가가 활성화 섬유아세포와 염증성 대식세포 간 상호작용을 촉진하고, 이로 인해 세포외기질 축적과 간섬유화가 악화되는 과정을 나타낸다.

오른쪽을 닌테다닙과 LSKL 펩타이드를 이용해 THBS1 관련 신호를 억제했을 때 섬유아세포-대식세포 상호작용이 차단되고 세포외기질 축적이 감소하는 과정을 보여준다

그림설명 및 그림제공 : 가톨릭대학교 조성우 박사과정생



(그림2) 단일세포 전사체 분석을 통한 대사이상 지방간질환 동물모델 간 조직 내 THBS1 발현 세포군 확인

그림 설명

대사이상 지방간염 동물모델의 간 조직을 단일세포 RNA 시퀀싱으로 분석해 THBS1 발현 위치와 세포 유형을 시각화한 결과이다.

왼쪽 패널은 THBS1이 주로 특정 세포군에서 높게 발현되는 양상을 보여주며, 가운데 패널은 간 조직 내 다양한 세포군을 세포 유형별로 분류한 분석 결과이다.

오른쪽 그래프는 섬유아세포, 대식세포, 단핵구에서 THBS1 발현 수준을 군별로 비교한 결과로, 대사이상 지방간염 모델에서 THBS1 발현 증가가 확인된다.

그림설명 및 그림제공: 가톨릭대학교 조성우 박사과정생

연구 이야기

<작성 : 가톨릭대학교 조성우 박사과정생>

□ 연구를 시작한 계기나 배경은?

대사이상 지방간질환은 비만과 당뇨병 등 대사질환 증가와 함께 빠르게 늘고 있으며, 간섬유화가 진행될 경우 간경변증과 간암으로 이어질 수 있다. 그러나 대사이상 지방간염 간섬유화의 진행을 효과적으로 억제할 수 있는 치료 전략은 여전히 제한적이다.

연구팀은 간섬유화가 단순히 섬유아세포의 활성화만으로 발생하는 것이 아니라 염증성 대식세포와 섬유아세포가 서로 신호를 주고받으며 악화되는 복합적인 과정이라는 점에 주목하였다. 특히 인체 간 조직과 단일세포 전사체 분석에서 THBS1이 대사이상 지방간질환 간 조직의 섬유아세포와 대식세포를 중심으로 증가하는 양상을 확인하고, THBS1이 섬유염증성 미세환경을 형성하는 핵심 매개 인자일 가능성을 규명하고자 본 연구를 시작하였다.

□ 이번 성과, 무엇이 다른가?

이번 성과는 대사이상 지방간염 간섬유화의 악화 원인을 섬유아세포와 대식세포 간 상호작용이라는 새로운 관점에서 규명했다는 점에서 차별성이 있다. 기존 연구가 주로 섬유아세포 활성화나 염증 반응을 각각 개별적으로 분석했다면, 본 연구는 THBS1이 두 세포군을 연결해 섬유염증성 미세환경을 형성하고 간섬유화를 악화시키는 핵심 매개 인자임을 밝혔다.

특히 인체 간 조직, 동물모델, 단일세포 전사체 분석, 세포 실험을 통합적으로 활용하여 THBS1의 발현 증가와 기능적 역할을 다각도로 검증하였다. 또한 THBS1 억제를 통해 염증 및 섬유화 반응이 완화될 수 있음을 확인함으로써, 대사이상 지방간염 감·섬유화 치료를 위한 새로운 표적 가능성을 제시했다.

□ 실용화된다면 어떻게 활용될 수 있나? 실용화를 위한 과제는?

본 연구 성과는 대사이상 지방간염 환자의 간섬유화 진행을 억제하기 위한 새로운 치료 표적 발굴에 활용될 수 있다. THBS1이 섬유아세포와 대식세포 간 상호작용을 매개해 섬유염증성 미세환경을 형성한다는 점을 바탕으로, 항후 THBS1 억제제, 펩타이드 치료제, 항체 치료제 또는 기존 항섬유화 약물과의 병용 치료 전략 개발에 응용될 가능성이 있다.

또한 THBS1은 간섬유화 진행 위험을 예측하거나 치료 반응을 평가하는 바이오마커 후보로도 활용될 수 있다. 다만 실용화를 위해서는 대규모 대사이상 지방간염 환자 코호트에서 THBS1의 임상적 유용성을 검증하고, THBS1 억제 전략의 안정성, 장기 효과, 최적 투여 방법을 확인하는 후속 전임상 및 임상 연구가 필요하다.