



BT분야 전문가가 바라본 분야별 동향을 소개합니다.

BioINpro

BioIN + Professional

마이크로바이옴-암 연구동향



2023년 KRIBB 워킹그룹



국가생명공학정책연구센터
National Biotech Policy Research Center

마이크로바이옴-암 연구동향

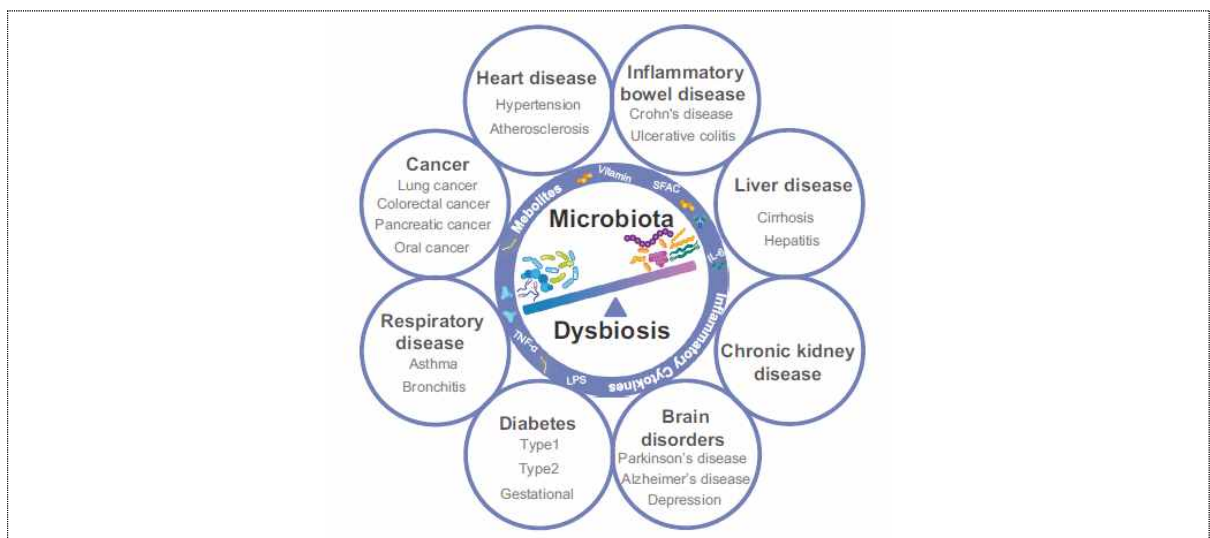
저자 : 한국생명공학연구원 마이크로바이옴 WG1)

1 개요

■ 마이크로바이옴 기반 치료제 개발

○ 마이크로바이옴과 질병의 상관관계

- 마이크로바이옴(Microbiome)은 미생물군집(Microbiota)과 유전체(Genome)의 합성어로 인체 내 공생하는 모든 미생물 군집 또는 군집의 유전정보 전체를 의미함
- 인체에는 약 10-100조개의 박테리아(세균), 곰팡이, 원생동물 등의 미생물들이 분포함. 인체 마이크로바이옴 70-95%는 장을 포함한 소화관에 밀집되어 있으며, 호흡기, 비뇨생식관, 피부 등에도 분포함. 마이크로바이옴은 체중의 1-3%를 차지하지만, 미생물의 많은 숫자와 다양한 기능에 의해 마이크로바이옴은 ‘제2의 장기’ 또는 ‘제2의 유전체’로 불림
- 장내 마이크로바이옴의 불균형이 인체의 면역반응 이상 및 대사장애 질환을 유발하는 등 다양한 질병과 상관관계가 높다는 연구결과들이 보고되고 있어(그림 1), 인체 마이크로바이옴 기반의 혁신적 신약개발에 대한 기대가 커지고 있음



출처 : Hou et al., Signal Transd Targeted Ther 2022

[그림 1] 인체 마이크로바이옴 불균형과 질병

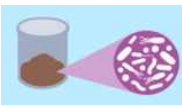
1) 한국생명공학연구원 마이크로바이옴융합연구센터 김세미 외 14명

- 현재 마이크로바이옴 치료제 개발은 대부분 감염질환, 장 질환을 타겟으로 하고 있는데, 항암제, 피부질환, 호흡기질환, 신경계질환, 희귀질환 치료제분야로 연구가 확장되고 있음

○ 마이크로바이옴 치료제 종류

- 마이크로바이옴치료제는 크게 1)분변이식 2)프리바이오틱스, 3)생균(단일균주, 혼합균주, 유전자변형 균주) 4)생균에서 유래된 유효물질(단백질, 대사물질, 등)을 이용하는 방법이 있음(표 1)
- 분변이식(FMT; Fecal Microbiota Transplantation)은 건강한 공여자의 분변을 환자에게 이식하는 방법으로 일부 감염질환에서 효능이 검증됨. 치료효과가 좋은 반면 공여자에 따른 효능 차이가 있고 감염성분 관련 안전성 이슈가 있음
- 프리바이오틱스(prebiotics)는 장내 유익한 박테리아의 성장/활성을 돕는 난소화성 성분으로 장내 환경을 개선하는데 도움이 됨
- 생균의약품(LBP; Live biotherapeutic product)은 인체에 이로움을 주는 선별된 균을 생균상태로 이용함. 하나의 균을 이용하는 단일균주, 2개 이상의 균주를 이용하는 혼합균주, 특정 기능 또는 특정 유효물질을 향상시킨 유전자변형 균주로 구분
- 생균-유래 유효물질을 이용하는 경우 유용한 단백질 또는 대사물질을 직접 이용함으로써, 전통적인 신약개발 경로를 따르고 안전성 평가가 용이함. 반면, 용량 결정 및 전달이 어려울 수 있음

[표 1] 마이크로바이옴-기반 치료제 분류

구분		방법	장점	한계점
생균	분변이식	 · 포자를 배양하거나 정제된 대변 또는 혼합균주를 이식 · 클로스트리디움 디피실 감염증 치료 입증	· 온전한 공동체의 이동 · 임상에서 입증된 효능	· 공여자 샘플의 스크리닝, 확장성, 다음에 따른 효능의 잠재적 가변성 · 공여자 찾기 어려움
	단일균주	 · 기능성을 가진 하나의 균주를 이용	· 하나의 균주만 배양하여 생산이 비교적 쉬움	· 미생물 생태계를 변화시킬 만큼의 효능이 나오기 어려울 수 있음
	혼합균주	 · 여러 종류의 균주 혼합	· 알려진 혼합균주 구성 · 개별 격리 및 잠재적으로 자립 가능	· 균주마다 적합한 배양 조건이 다름
	유전자 변형 균주	 · 원하는 기능을 갖도록 변형된 균주	· 올바른 위치에서 원하는 대사산물 또는 화합물 생산 · 다양한 목적을 위해 엔지니어링 가능	· 유전자 변형에 따른 안전성 이슈
균유래 유효물질		 · 균주가 분비한 유익한 단백질 또는 대사 산물을 직접 보충	· 상대적으로 준비가 쉬우며 안전성 평가, 기존 방식을 따를 가능성 있음	· 정제 과정이 필요

출처 : Sorbara and Pamer Nat. Rev. Microbiol. 2022; 미래에셋리서치센터

○ 마이크로바이옴 치료제 승인

- 2022년 11월 스위스 페링파마슈티컬즈(Ferring pharmaceuticals)社は 세계 최초로 마이크로바이옴 기반 치료제 ‘리바이오타(Rebyota; fecal microbiota, live - jslm)’*를 미국 FDA 승인받음
- 또한, 2023년 4월 미국 세레스테라퓨틱스(Seres Therapeutics)社は 세계최초 경구용 마이크로바이옴 치료제 ‘보우스트(Vowst, fecal microbiota spore, live-brpk)*’를 승인 받음. 두 치료제는 재발성 클로스트리디움 디피실 감염(CDI)** 재발예방을 적응증으로 허가받음

* 리바이오타는 분변이식형(건강한 공여자의 분변에서 얻은 균형잡힌 미생물군집 현탁액 150ml을 직장으로 1회 주입하는 약물)이며, 보우스트는 건강한 공여자의 분변에서 얻은 정제된 Firmicutes spp. 포자를 함유한 경구용 캡슐로서 매일 1회 3일간 복용함

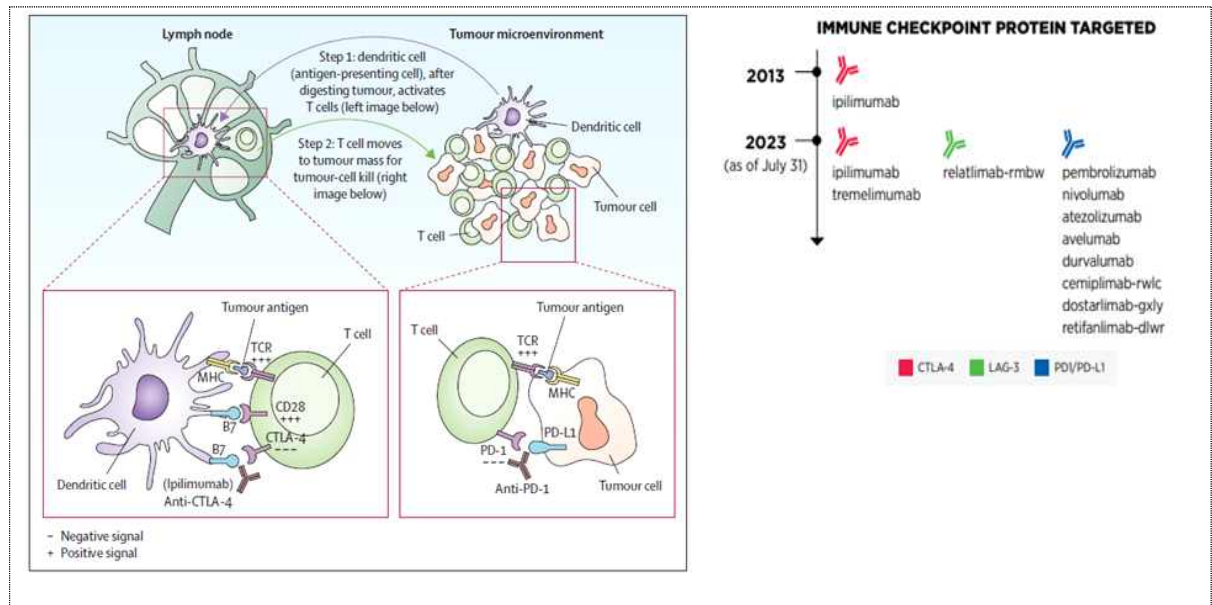
** 클로스트리디움 디피실(Clostridium difficile)균은 장내에 독소를 생산해 심각한 설사증상과 대장염을 일으킴. CDI는 급성중증 질환으로 20%이상 재발함. 미국에서 연간 CDI 환자는 50만명이 발생하며 사망률은 9%에 달함

■ 면역항암제 개발

○ 면역관문억제제 개발

- 면역항암제는 암 특이 항원에 대한 면역반응을 유도하여 암 특이적 세포독성 T 세포에 의해 암세포를 제어하는 치료기술임(그림 2)
- 면역항암제로는 대표적으로 면역관문억제제, 면역세포치료제, 항암바이러스치료제 등이 있으며, 현재 다수의 면역관문억제제가 승인됨(그림 2)
- 면역항암제는 암세포를 직접 공격하는 항암화학요법이나 표적항암제와 달리 환자의 면역시스템을 활성화시켜 암을 치료한다는 점에서 3세대 항암제라고도 불리며, 암 치료의 패러다임을 바꾼 혁신적인 치료제로 평가되고 있음
- 대표적인 면역관문억제제로서 항-CTLA-4 단일클론항체 또는 항-PD-1 단일클론항체는 암을 공격하는 T 세포의 활성을 제어하는 CTLA-4 또는 PD-1 수용체에 직접 결합하여 억제된 T 세포의 기능을 활성화시키며, 항-PD-L1 단일클론항체는 T 세포의 PD-1과 결합하여 기능을 억제하는 암세포 표면에 있는 PD-L1에 결합하여 T 세포를 활성화함으로써 암을 사멸시킴
- 면역관문억제제는 다양한 암 종에서 효과를 보이고 부작용이 낮고 치료효능이

지속적인 장점이 있음

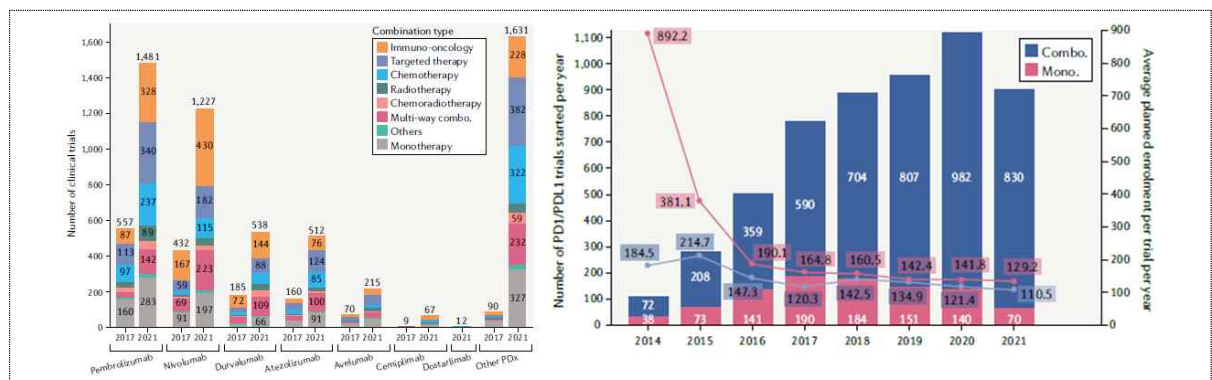


출처 : Carlino et al., Lancet (2020); AACR organization.

[그림 2] 면역관문기전 및 면역관문억제제

○ 면역관문억제제 이슈

- 항-PD-1/PD-L1 항체로 대표되는 면역관문억제제들은 일부 암종을 제외하고 치료 반응율이 20-40%로 낮다는 문제가 있어, 면역관문억제제 치료반응율에 영향을 미치는 요인을 밝히기 위한 노력이 활발하게 진행되고 있음
- 면역관문억제제 치료 효능 및 환자 선별마커로 주로 종양내 PD-L1 발현도, 종양 변이부담, 종양내 세포독성 T세포 투과능, 마이크로바이옴 조성 등을 중요한 요인으로 보고 있음
- 면역관문억제제의 낮은 치료반응율을 향상시키기 위하여 항-PD-1/PD-L1 항체를 중심으로 면역관문억제제, 표적치료제, 화학요법, 방사선요법과의 다양한 병용요법이 임상시험 중임(2021년 12월 기준 임상시험 4897건 중 4062건(83%)이 병용요법, 그림3 참고)



출처 : Upadhya et al., Nat Rev Drug Discovery 2022

[그림 3] (좌) 면역관문억제제 병용임상 현황 (2017 vs. 2021). (우) 단일요법과 병용요법 임상시험 비교

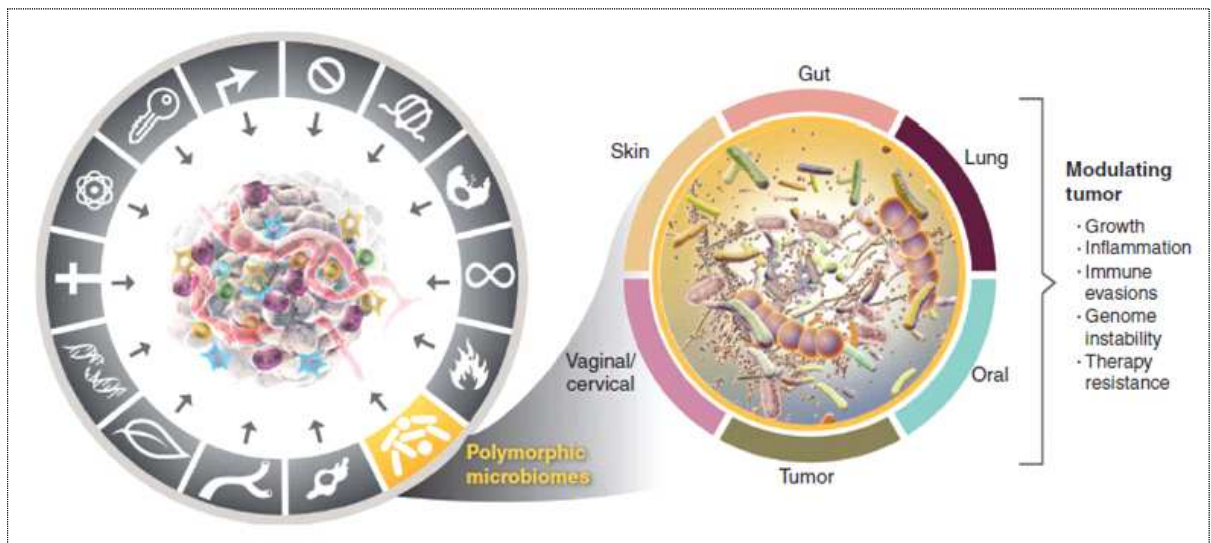
2 주요 동향 및 이슈

2.1 마이크로바이옴과 암

■ 마이크로바이옴과 암 관련성

○ 마이크로바이옴이 암 특징 중의 하나로 제시

- 마이크로바이옴(장, 피부, 비뇨생식기, 폐, 종양내 미생물)은 종양 발생, 분화 및 악성화, 치료제 반응성에 뚜렷한 역할을 함. 최근, 다형성 마이크로바이옴(polymorphic microbiomes)은 암 특징(cancer hallmarks) 중의 하나로 제시됨(Hanahan Cancer Disc 2022; Lythgoe et al., Trends Microbiol 2022)(그림 4)



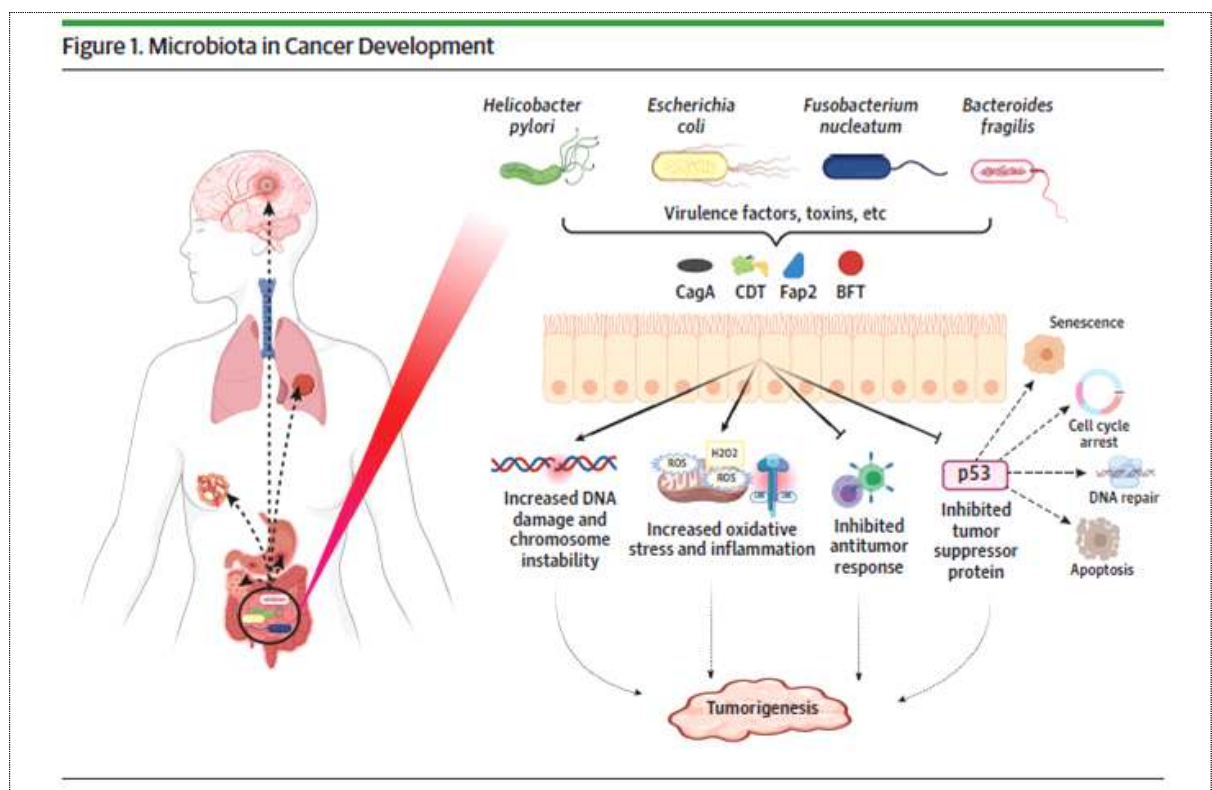
출처 : Hanahan Cancer Disc 2022

[그림 4] 암 특징 및 마이크로바이옴

○ 장내 마이크로바이옴에 의한 암 발생 조절

- 장내 마이크로바이옴 불균형(Gut microbiome dysbiosis)과 종양발생의 연관성이 다수 알려진 가운데 인과관계에 대한 결과들이 보고됨(Liu and Shah JAMA Oncol 2022; Schwabe and Jobin Nat Rev Cancer 2013)(그림 5)
- 장내 마이크로바이옴은 만성염증, 점막장벽 손상, 독소(toxin), 활성산소(reactive oxygen species; ROS) 생성, DNA 손상, 유전체불안정성(genomic instability), 발암성(oncogenic) 세포 신호전달 활성화, 면역세포활성 조절 등 다양한 경로를 통해 염증 및 암 발생을 유도함

- 한편, 마이크로바이옴에 의해 암 발생이 감소되기도 함. 발암물질(carcinogen)의 불활성화, 단쇄지방산(short chain fatty acids, 예를 들어, butyrate) 생성, 피토케미컬(phytochemicals)의 활성화 등에 의한 장내 마이크로바이옴에 의한 종양억제 기능 보고
- 특정 미생물에 의한 암 발생 관련하여, 헬리코박터 파일로리(*Helicobacter pylori*; *H. pylori*)에 의한 위염 및 위암 발생이 잘 알려져짐
- *H. pylori* 유래 CagA 단백질은 종양억제자 p53 분해를 유도하며, 상피세포 E-cadherin과의 상호작용 및 Wnt/ β -catenin 경로 활성화를 통해 세포증식 및 악성화를 유도함
- 퓨조박테리움 뉴클레아툼(*Fusobacterium nucleatum*; *F. nucleatum*)은 adhesin A (FadA) 단백질을 통해 E-cadherin/Wnt/ β -catenin 신호전달 조절 및 대장암 발생을 유도함
- 특정 대장균(pks+ *Escherichia coli*) 및 그람-음성 박테리아의 유전독소(genotoxin, 예를 들어, colibactin(DNA alkylator), CDT(direct DNase activity))은 세포핵내로 이동하여 DNA 손상 및 유전체불안정성을 일으킴으로써 대장암발생을 유도함
- 또는, 박테로이드 후라길리스(*Bacteroides fragilis*) 독소는 ROS 생성을 통해 간접적으로 DNA 손상과 돌연변이를 유도하여 대장암 발생에 기여함

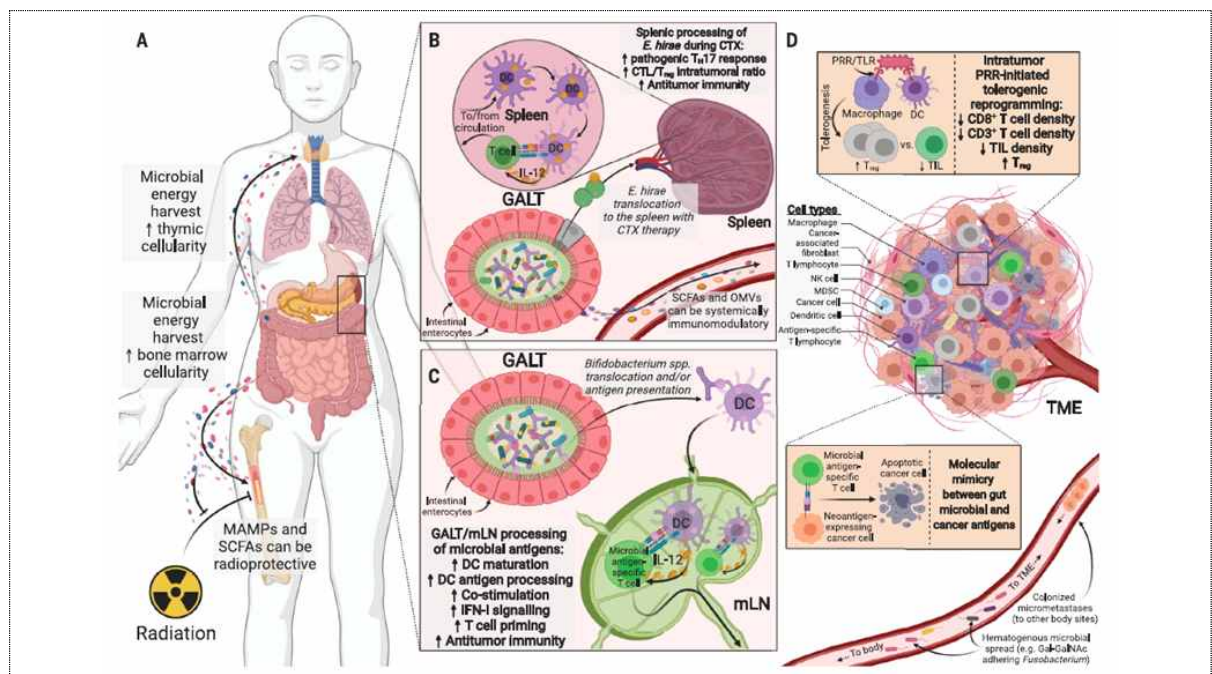


출처 : Liu and Shah JAMA Oncol 2022

[그림 5] 마이크로바이옴과 암 발생

○ 면역-종양-마이크로바이옴 축(Immune-Oncology-Microbiome(IOM) axis)

- 특정 박테리아는 직접적으로 종양 발생을 유도하는 한편, 다수의 장내 미생물은 염증을 유도하거나 면역감시를 약화시킴으로써 간접적으로 암 발생을 유도함
- 이러한 마이크로바이옴에 의한 대사와 면역조절 및 이로 인한 항암면역반응 조절은 면역-종양-마이크로바이옴 축(Immune-Oncology-Microbiome (IOM) axis)으로 불림(그림 6)
- 예를 들어, *F. nucleatum*은 독성인자 *Fap2*를 통해 TIGIT-매개 자연살해세포의 항암활성을 억제함. 반면, 공생균인 *Bifidobacterium breve*(*B.breve*)는 종양항원에 교차반응하는 T 세포를 유도함으로써 항암면역반응을 유도함



출처 : Sepich-Poore et al Science 2021

[그림 6] 면역-종양-마이크로바이옴 축

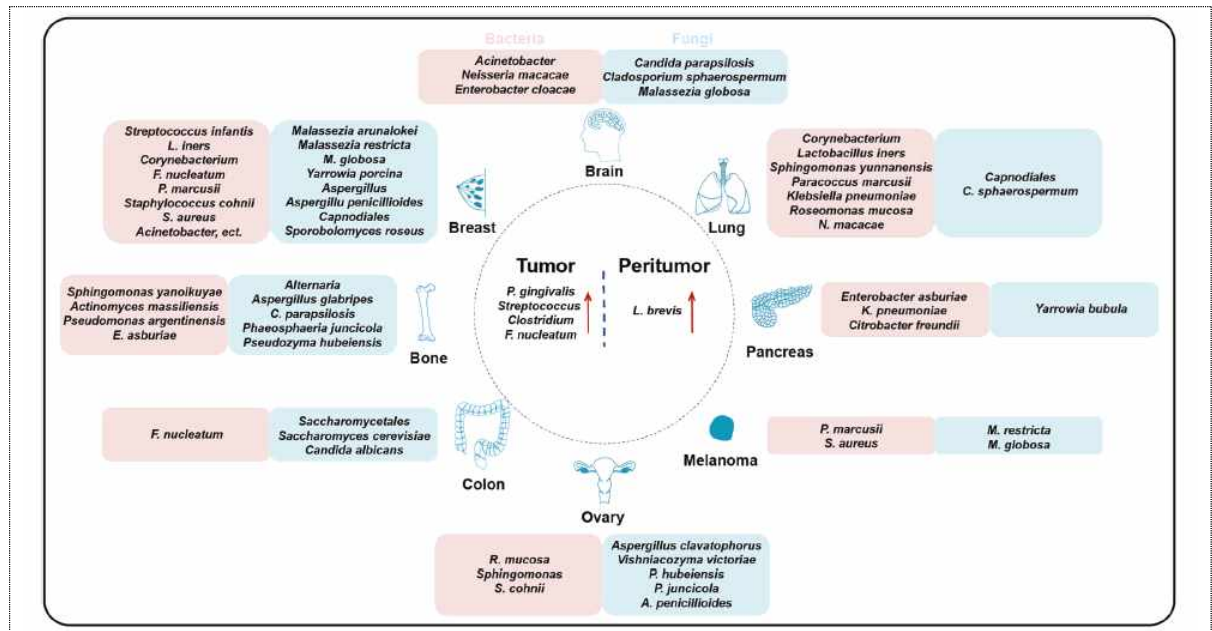
- 장내 미생물에 의한 위암, 대장암 발생이 주로 보고된 가운데 담도암, 간암, 유방암, 뇌종양 발생도 점차 보고되고 있음

○ 종양 마이크로바이옴

- 종양 내에도 마이크로바이옴이 존재하는데, 낮은 바이오매스로 인해 분석에 한계가 있었음. 최근, 라비드 스트라우스만(Ravid Straussman) 박사 연구팀(Weizmann Institute of Science, 이스라엘)은 차세대염기서열분석법(NGS) 및 면역조직화학염색분석 등을 통해 7종의 주요 암 종(유방암, 폐암, 난소암, 췌장암, 흑색종, 골육종, 뇌종양)의 1000건 이상의 조직을 분석하여 종양미세환경에 종양타입-특이적으로 박테리아가 존재하고 대부분 암세포, 면역세포 내부에 존재함을 규명(그림 7)
- 암 종, 환자별로 종양마이크로바이옴 조성 및 분포 차이가 크지만, 대략 147개의 암

세포 당 1개의 박테리아가 존재하는 것으로 예측됨(Nejman et al., Science 2020; Sepich-Poore et al, BioEssays 2022)

- 2022년 동일 연구팀은 35종 암종의 조직내 진균류(fungi)의 분포를 분석하고 예후 예측에서의 박테리아와의 시너지효과를 발표함(Narunsky-Haziza et al., Cell 2022)(그림 7)



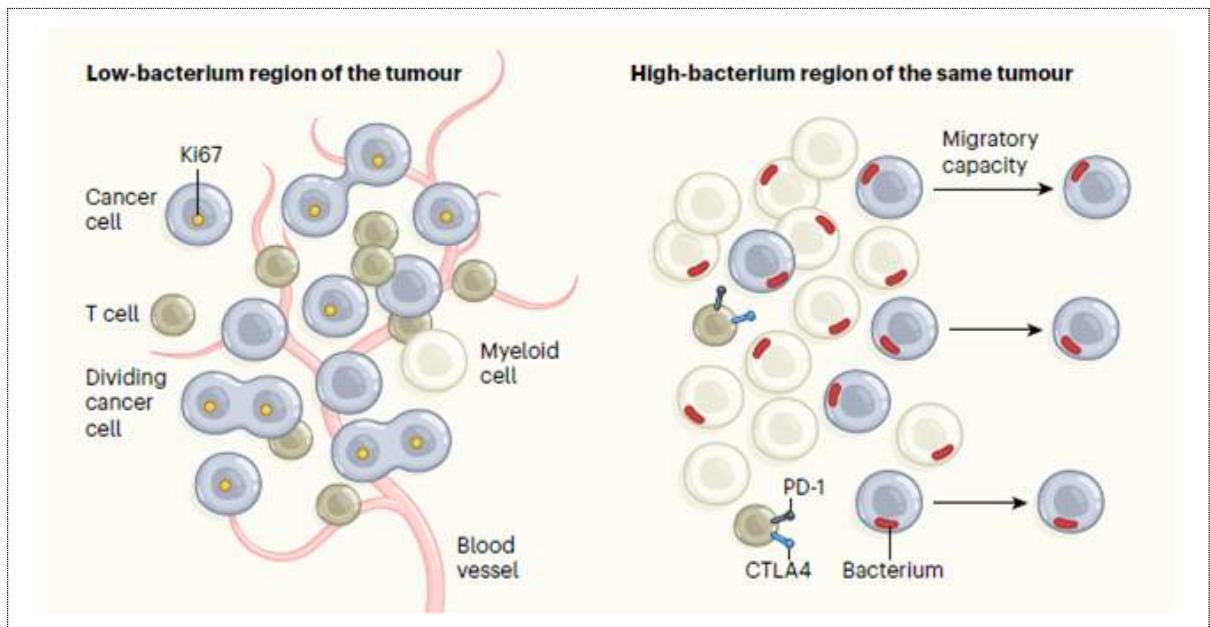
출처 : Yang et al., Signal Transd Targeted Ther 2023

[그림 7] 종양 마이크로바이옴 종류 및 다양성

- 종양 마이크로바이옴의 기원으로 주변 정상조직, 장내 및 구강 마이크로바이옴이 제시되는데, 장내 마이크로바이옴이 장내 장벽손상 및 혈관을 통해 종양조직으로 이동하거나 구강내 마이크로바이옴이 호흡기 및 소화관으로 이동하는 것으로 해석됨
- 종양 마이크로바이옴은 장내 마이크로바이옴과 유사하게 선천면역 및 적응면역을 조절함으로써 면역반응을 조절함. 항암면역반응을 유도하거나 혹은 억제하며, 항암제 반응성에 관여하는 것으로 예측. 이러한 양방향적 역할은 종양 마이크로바이옴 조성, 종양타입, 종양상태(status)에 따라 다른 것으로 나타남 (Yang et al., Signal Transd Targeted Ther 2023)
- 최근 수잔 벌먼(Susan Bullman) 박사 연구팀(Fred Hutchinson Cancer Center, 미국)은 공간 전사체 분석 및 단일세포 시퀀싱 기술을 이용하여 구강편평상피세포암 및 대장암의 종양 내 미생물의 분포를 높은 해상도로 분석함
- 분석 결과 박테리아는 종양 내 균일하게 분포하지 않는다는 점 즉, 혈관주변과 T 세포가 많고 암세포증식이 활발한 영역에는 박테리아가 존재하지 않고 반면 종양 세포와 골수세포가 많은 면역억제영역에서 주로 세포내에 존재한다는 사실을 밝혀냄
- 또한, 대장암 스페로이드 모델에서 *F. nucleatum*은 암세포가 스페로이드 표면으로부터 주변 환경으로 이동/침윤하도록 유도함. 종양 마이크로바이옴의 종양세포 및 면역

세포와의 상호작용에 의해 면역억제환경 및 전이가 유도됨을 규명함(Galeano Nino et al., Nature 2022)(그림 8)

- 또한, 상 차이(Shang Cai) 박사 연구팀(Westlake University, 중국)은 마우스 유방암모델에서 종양내 박테리아는 대부분 종양세포내 세포질에 존재하며, 순환종양세포의 액틴 세포골격 재배열을 통해 세포생존을 유도함으로써, 폐 전이를 유도함을 규명함(Fu et al., Cell 2022)



출처 : Livyatan & Straussman Nature 2022

[그림 8] 종양내 존재하는 박테리아 특성

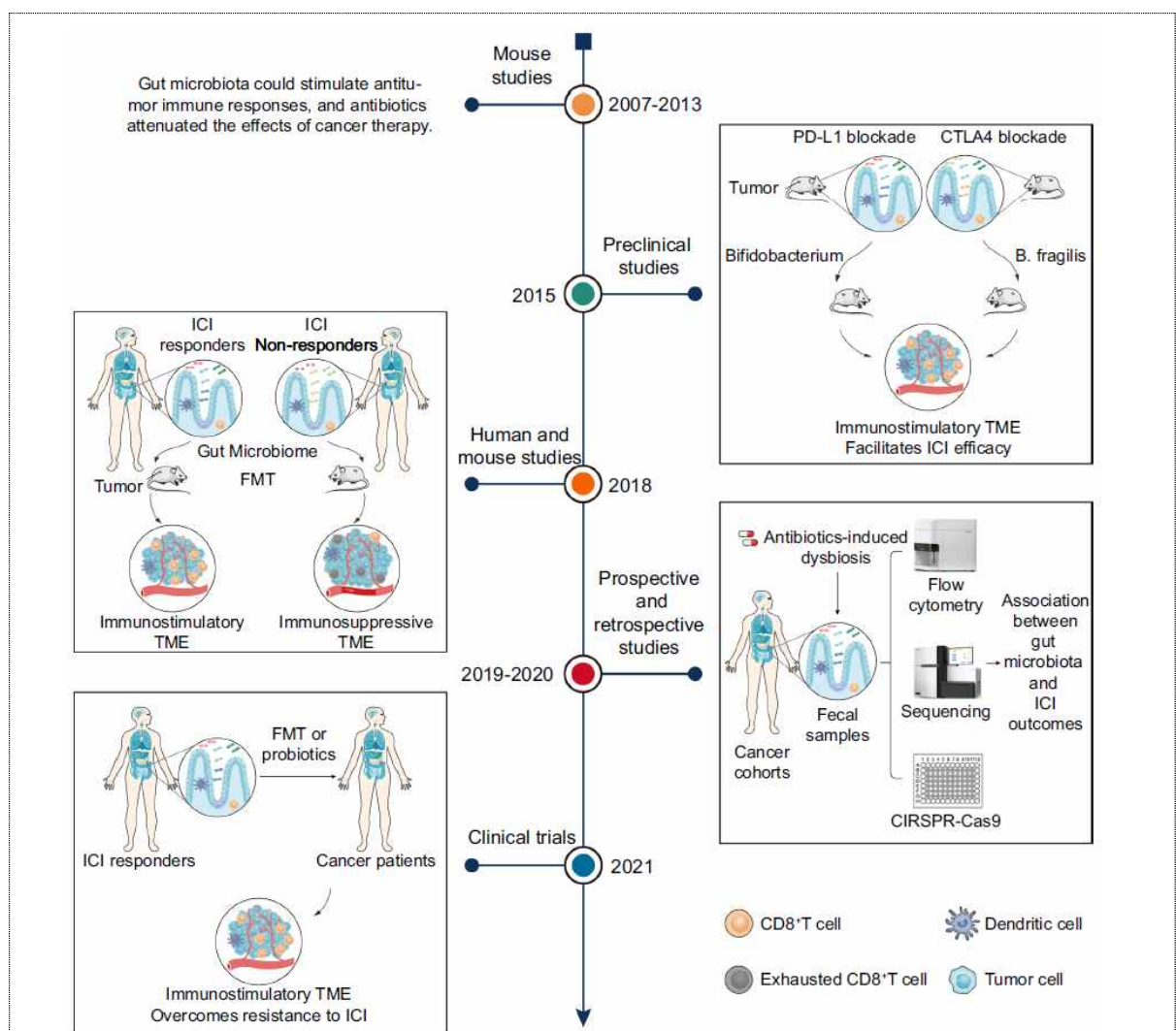
2.2 마이크로바이옴과 항암제 반응성

■ 마이크로바이옴과 항암제 반응성

○ 장내 마이크로바이옴에 의한 면역관문억제제 반응성 조절

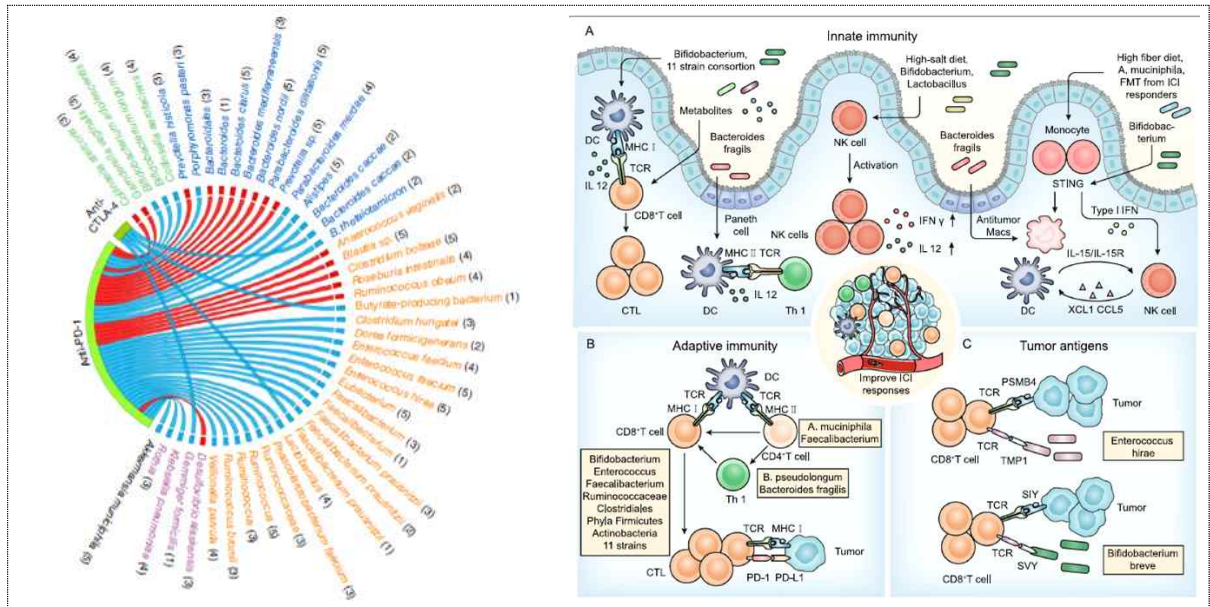
- 2015년 Science지에 장내 마이크로바이옴과 면역관문억제제 반응성의 관련성을 제시한 2편의 논문이 발표된 이래, 이는 마이크로바이옴-암 연구분야에서 가장 주목되는 이슈 중의 하나(그림 9)
- 장내 마이크로바이옴 다양성과 조성에 따라 면역관문억제제(항-PD-1, 항-PD-L1, 항-CTLA4 항체)의 치료효능이 달라짐이 보고되었고(Helmink et al., Nat Med 2019)(그림 10), 실험동물에서 특정 미생물들(*Bifidobacterium*, *Lactobacillus*, *Akkermansia muciniphila*, 등)에 의해 면역관문억제제 효능이 개선됨이 보고됨 (Lu et al., J Hematol Oncol 2022)

- 최근, *Lactobacillus rhamnosus* GG는 수지상세포의 1형 인터페론 생산 및 CD8 T 세포의 활성화를 유도하고 종양억제활성의 *Lactobacillus murinus* 와 *Bacteroides uniformis* 가 풍부한 장내 조성을 유도함으로써 항-PD-1 치료제의 항암효능을 증가시킨이 보고됨(Si et al., Gut 2022)
- 면역관문억제제 반응성 조절 작용기전으로 장내마이크로바이옴 유래물질이 항암면역에 관여하는 항원제시세포, 자연살해세포 및 CD4 T, CD8 T세포를 활성화하는 기전과 암 항원서열과 유사한 마이크로바이옴 유래 항원에 의해 T 세포가 항암면역반응을 유도하는 기전이 제시됨(Zitvogel et al., Cell 2016; Lu et al., J Hematol Oncol 2022) (그림 10)



출처 : Lu et al., J Hematol Oncol 2022

[그림 9] 장내 마이크로바이옴과 면역관문억제제 연구 타임라인



출처 : Helmink et al., Nat Med 2019; Lu et al., J Hematol Oncol 2022

[그림 10] (좌) 면역관문억제제 치료반응성 vs. 비반응성 관련 장내 마이크로바이옴 (우) 장내 마이크로바이옴에 의한 면역관문억제제 반응성 개선 기전

- 다수 임상시험에서 항생제 사용이 면역관문억제제의 낮은 반응성 및 불량한 예후와 관련 있음이 보고됨으로써 항생제에 의한 마이크로바이옴 불균형과 면역관문억제제의 낮은 치료 반응성 간의 인과관계가 제시됨(Lu et al., J Hematol Oncol 2022)
- 최근, 2건의 흑색종환자 임상시험에서 면역관문억제제 반응환자군 유래 분변 이식(FMT)과 항-PD-1치료제와의 병용요법이 PD-1 저해제 저항성을 개선함이 보고됨(Davar et al., Science 2021; Baruch et al., Science 2021)
- 고섬유질 식이에 의해 흑색종 동물모델 및 환자에서 면역관문억제제 반응성이 증가됨(Spencer et al., Science 2021). CBM588(*Clostridium butyricum*)과 니볼루맵-이필리무맵 병용요법 임상 1상 결과에서 CBM588 병용요법에 의해 전이성 신세포암 환자의 무진행생존(PFS)이 증가됨(Dizman et al., Nat Med 2022)
- 면역관문억제제의 치료반응율을 개선해줄 수 있는 병용요법으로 마이크로바이옴 신약개발이 주목받고 있음. 현재 유방암, 흑색종, 두경부암, 신장암, 전립선암, 비소세포폐암, 간암, 대장암, 등 다양한 암종에서 면역관문억제제와의 병용요법으로 분변이식, 프로바이오틱스, 프리바이오틱스, 생균의약품(LBP)의 임상시험이 진행 중임 (Zhao et al Signal Transd Targeted Ther 2023; Lu et al., J Hematol Oncol 2022)(표 2)

[표 2] 면역관문억제제 병용 마이크로바이옴 치료제 임상시험

NCT number	Cancer types	n	Microbiome-based therapy	Intervention	Stage
NCT03775850	Solid tumors	120	EDP1503(<i>Bifidobacterium</i> strain)	EDP1503 (capsules)+Pembrolizumab	Phase 1-2
NCT03637803	Solid tumors	132	MRx0518(<i>E. gallinarum</i> strain)	MRx0518 (capsules)+Pembrolizumab	Phase 1-2
NCT05107427	Urothelial carcinoma	30	MRx0518(<i>E. gallinarum</i> strain)	MRx0518 (capsules)+Avelumab	Phase 2
NCT03686202	Solid tumors	65	MET-4(Mixture of pure live cultures of intestinal bacteria)	MET (capsules)+ICI	Phase 1
NCT04601402	Solid tumors	93	GEN-001 (<i>Lactococcus lactis</i> strain)	GEN-001 (capsules)+Avelumab	Phase 1
NCT04187404	Adrenal tumors	60	EO2401 (Vaccines of microbialderived peptide homologous to tumor-associated antigens)	EO2401+Nivolumab	Phase 1-2
NCT04116658	Glioblastoma	52	EO2401 (Vaccines of microbialderived peptide homologous to tumor-associated antigens)	EO2401+Nivolumab	Phase 1-2
NCT03829111	Renal cell carcinoma	30	CBM588 (<i>Clostridium butyricum</i> probiotic)	Nivolumab+Ipilimumab versus CBM588 (capsules)+Nivolumab+Ipilimumab	Phase 1
NCT04167137	Solid neoplasm, lymphoma	70	SYNB1891 (Engineered <i>E. coli</i>)	SYNB1891 (intratumoral injection)+Atezolizumab	Phase 1
NCT04208958	Solid tumors	54	VE800 (11 commensal bacterial strains)	VE800+Nivolumab	Phase 1-2
NCT03817125	Melanoma	14	SER-401 (Defned bacterial consortia)	SER-401 (capsules)+Nivolumab versus Placebo+Nivolumab	Phase 1

출처 : Lu et al., J Hematol Oncol 2022

출처 : Lu et al., J Hematol Oncol 2022

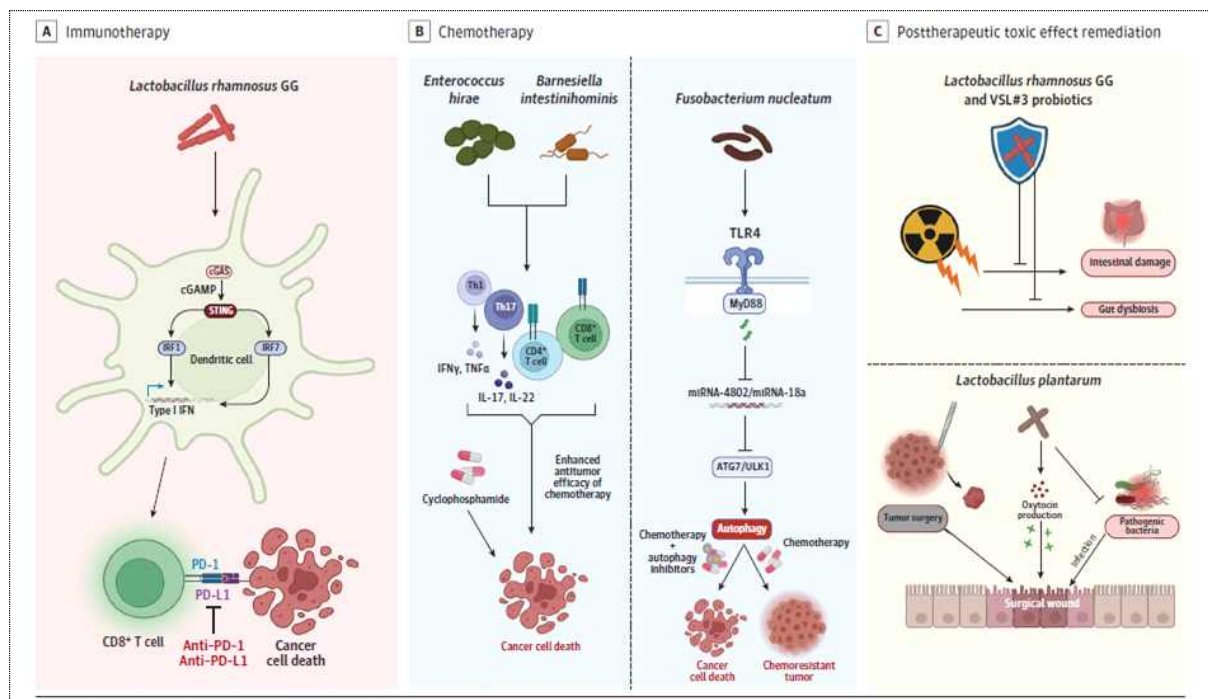
○ 장내 마이크로바이옴에 의한 화학요법 반응성 조절

- 화학요법의 항암효과가 장내 미생물에 의존적인 경우가 보고됨(Ting et al Gut 2022; Liu and Shah JAMA Oncol 2022)(그림 11)
- 사이클로포스파미드(cyclophosphamide)는 세포독성 효과뿐만 아니라 항암면역반응 (Treg 세포 감소 및 Th1 세포분화 유도)을 유도함. 마우스모델에서 사이클로포스파미드 처리시 장내 장벽 손상으로 인해 장 투과성이 증가되어, 특정 그람-양성 박테리아(*Enterococcus hirae* 등)가 2차 림프기관으로 이동하고, 이에 대해 Th17 반응이 유도되어 항암효능을 유발함(Viaud et al., Science 2013)
- 옥살리플라틴(oxaliplatin)은 종양-침투 골수성 세포에 의해 생성된 활성산소(ROS)를 통해 DNA 손상을 유발하며, 무균마우스 및 항생제-처리 마우스 종양모델에서 옥살리플라틴의 항암 효능이 현저히 감소됨(Iida et al Science 2013)
- 최근 Nat Med(2020) 보고에서, 옥살리플라틴의 항암 면역반응은 세포사멸에 의한 종양 항원능 및 면역원성 장내 미생물(non-enterotoxigenic *B. fragilis* 및 *Erysipelotrichaceae* family)이 관여함이 보고됨(Roberti et al., Nat Med 2020)

○ 장내 마이크로바이옴에 의한 항암제-유래 독성 조절

- 장내 마이크로바이옴은 치료반응 매개 외에도 항암제-유래 독성을 조절하는데 관여함 (Liu and Shah JAMA Oncol 2022; Helmink et al., Nat Med 2019)(그림 11)

- Bacteroidetes는 면역관문억제제(이필리무맵) 유래 대장염에 저항성이 있는 환자에게서 더 풍부하며, bifidobacterium는 면역관문억제제(이필리무맵) 투여 대장염 마우스 모델에서 항암효능을 유지하면서 면역관문억제제-유래 독성을 막을 수 있음
- *Lactobacillus rhamnosus* GG 및 VSL#3 formulation(*Streptococcus*, *Lactobacillus*, *Bifidobacterium* spp. 포함)을 포함한 프로바이오틱스는 방사선치료에 의한 독성으로부터 장 점막을 보호함.
- 혈액암의 동종조혈모세포이식 치료시 이식편대숙주질환(GvHD)이 발생하는데 장내 마이크로바이옴 불균형 및 다양성 감소가 GvHD에 의한 높은 사망률과 관련 있음. 예를 들어 장내 공생균 *Blautia* 가 풍부한 경우, GvHD-매개 사망률이 낮음



출처 : Liu and Shah JAMA Oncol 2022

[그림 11] 마이크로바이옴에 의한 면역항암제, 화학요법, 치료제-독성 조절

2.3 마이크로바이옴 치료제 개발현황

마이크로바이옴 시장 및 치료제 개발

마이크로바이옴 시장 및 투자

- 휴먼 마이크로바이옴 시장은 2023년 3억달러에서 2029년 17억달러(연평균 성장률 36.1%)로 성장할 것으로 예상(Markets&Markets). 현재 감염질환 및 위장질환의 시장 비중이 높은 한편, 2022년 기준 암과 면역질환에 투자금액이 높음(한국바이오협회)(그림 12)



출처 : Markets&Markets; 한국바이오협회

[그림 12] (좌) 휴먼 마이크로바이옴 시장 (우) 마이크로바이옴 적응증 별 투자액('21-'22)

■ 마이크로바이옴 기반 항암치료제 개발 해외기업 동향

○ 엔테롬(Enterome)

- 2012년에 설립된 프랑스 회사이며, 플랫폼기술 OncoMimics는 다양한 암종에서 종양 관련 항원 또는 마커를 모방한 장내 박테리아-유래 펩타이드로서, 종양항원에 교차 반응하는 기억 T세포를 활성화시키는 기전으로 항암효능을 가짐
- 후보물질 EO2401은 면역관문억제제 니볼루맵(BMS) 및 베바시주맵(Roche)과 병용요법으로 진행한 임상 1/2상 시험에서 긍정적인 결과를 보였으며, 재발성 교모세포종 및 부신암에 대해 니볼루맵 병용 임상 2상 진행 중
- 또한, EO2463(단독 또는 레날리도마이드(lenalidomide)와의 병용요법 비호지킨림프종 임상 1/2상), EO2040(니볼루맵 병용 대장암 임상 2상), EO4010(니볼루맵 병용 전이성 대장암 3차 치료제, 임상 1/2상) 개발 중

○ 4D파마(4D pharma)

- 2014년 설립된 영국기업으로, 4D파마의 핵심기술은 단일균주를 이용한 경구 투여용 치료제임
- 후보물질 MRx0518은 고형 암치료제로 면역관문억제제 펌브로리주맵(MSD) 병용 임상 2상 단계에 있고 요로상피세포암종에 대해 면역관문억제제 아벨루맵(머크-화이자) 병용으로 임상 1상 단계에 있음
- MRx1234는 과민성 대장증후군 치료제로 임상 2상이 완료되었으며, 2022년 6월 상장폐지된 후 국내 CJ바이오사이언스가 고형암, 소화기질환, 면역질환, 뇌질환 적응증의 신약후보물질들과 플랫폼 기술을 도입함

○ 베단타 바이오사이언스(Vedanta Bioscience)

- 2010년 미국에서 설립된 기업으로, 인간 마이크로바이옴 유래 최대 박테리아 라 이브리리를 보유함
- 후보물질 VE303은 *C. difficile*의 장내 정착을 억제할 수 있는 8가지 공생균주 혼합물로 구성되어 있고 2021년 임상2상에서 CDI 재발위험이 80%이상 감소함. 임상3상은 2024년 시작할 예정
- VE800은 세포독성 CD8 T 세포를 활성화하는 11가지 공생균주 혼합물로서 면역관문억 제제 니볼루맵(BMS)과 병용요법 임상 진행함. 고형암(위암, 위식도접합부암, 미세부수체-안정 대장암, 전이성 흑색종)에 대해 임상2상 시험 중
- 그 외 염증성장질환, 감염질환, 대사질환에 대한 치료제 개발 중

○ 마트 파마(MaaT Pharma)

- 2014년 설립된 프랑스 회사로 마이크로바이옴 치료제 개발에 있어 가장 앞선 회 사 중의 하나임
- 후보물질 MaaT013(항-염증성 단쇄지방산을 생산하는 박테리아 종들)은 동종 조혈모세포 이식 후 발생하는 급성 이식편대숙주질환을 적응증으로 임상 3상 진행
- MaaT033은 백혈병 환자의 동종 조혈모 세포 이식 후 결과 개선을 위한 보조요법 으로 2022년 6월 임상1b에서 긍정적인 결과를 보였고, 2023년 11월 임상2b를 시 작하였으며, MaaT034는 면역관문억제제와의 병용요법으로 전임상 후 IND 파일 링 예정.

■ 마이크로바이옴 기반 항암치료제 개발 국내기업 동향

○ 지놈앤컴퍼니

- 2015년 9월 설립된 기업으로, 임상데이터 및 다중 오믹스기술에 기반한 마이크로 바이옴 치료제 및 타깃 기반 면역항암제 개발 중임
- 후보물질 GEN-001은 건강한 사람의 장에서 분리동정한 락토코쿠스 락티스 (*Lactococcus lactis*)균주 성분으로 선천면역 및 적응면역 활성화 기전으로 항암효능 을 가짐
- 2023년 5월 GEN-001은 독일 머크-화이자의 면역관문억제제 아벨루맵과의 병용 요법으로 위암 2상 중간분석결과 기존 경쟁치료제 대비 우수한 객관적반응율을 보임. 또한, MSD의 면역관문억제제 펌브로리주맵과의 병용요법으로 담도암환자 대상 국내 임상2상 2023년 시작하였음
- 또 한편, 자회사 사이오토 바이오사이언스(Scioto Biosciences)를 통해 건강한 산모의 모유-유래 락토바실러스 루테리 성분의 SB-121을 자폐스펙트럼장애 치료제로 임상 2상 준비중임. 미국마이크로바이옴CDMO기업 리스트랩스(List Labs) 인수를 통해 안정된 임상진행을 위한 생산시설을 확보함

○ CJ바이오사이언스

- 2021년 7월 CJ제일제당이 마이크로바이옴 전문기업 천랩을 인수하여 CJ바이오사이언스가 설립되었으며, 천랩은 약 14만개 마이크로바이옴과 5000개 이상의 균주 정보를 확보하였음
- 또한, 2023년 상장폐지된 영국-아일랜드 소재 4D파마의 파이프라인과 플랫폼 기술을 인수하여 CJ바이오사이언스는 면역항암제, 염증성장질환, 신경계질환, 호흡기질환 치료제 개발중에 있으며, 총 15건의 파이프라인 보유함
- 후보물질 CJRB-101은 발효식물에서 분리된 류코노스톡 메센테로이데스(*Leuconostoc mesenteroides*) 신종 균주 성분의 경구용 치료제로서 비소세포폐암, 두경부편평세포암 종 등 고형암을 대상으로 개발중임
- CJRB-101와 면역관문억제제 펌브로리주맵(미국MSD)의 병용요법으로 미국, 한국 임상1/2상을 2023년 1월, 6월 미국 FDA 및 국내 식약처로부터 승인받음

○ 쉼바이오텍

- 1995년 2월에 설립된 국내 바이오 기업 중 하나로, 마이크로바이옴을 전문으로 하는 기업으로, 후보물질 PP-P8은 김치 유산균 페디오코커스 펜토사세우스(*Pediococcus pentosaceus*) 특허균주에 락토바실러스 람노수스(*Lactobacillus rhamnosus*)에서 유래된 항암단백질 P8을 분비하게 만든 유전자재조합 의약품으로 개발 중에 있으며, P8이 대장암세포내로 침투해 세포주기정지 및 대장암성장 단백질억제 기전을 통해 암세포증식을 억제함. 식약처에 대장암 IND신청 상태임

3 결론 및 시사점

■ 새로운 모달리티 마이크로바이옴 기반 치료제 연구 및 개발

○ 마이크로바이옴 기반 치료제 개발가능성 및 해결과제

- 최초 경구용 마이크로바이옴 치료제 보우스트 승인사례를 통해 마이크로바이옴은 바이오의약산업에서 화합물 및 바이오의약품과 구분되는 새로운 모달리티가 될 수 있을 것으로 전망
- 마이크로바이옴 기술은 개인별 체내 마이크로바이옴구성의 특성 차이로 인해 개인맞춤형 처치가 필요하며, 개인맞춤형 진단 및 치료제 분야의 새로운 장을 열어나갈 것으로 전망
- 현재 마이크로바이옴 치료제 개발은 대부분 감염질환 및 장질환을 타깃하고 있음. 인체내 마이크로바이옴의 70-95%가 소화관에 집중되어 있기 때문에 그간 관련 질환연구가 가장 활발하게 진행되어 왔었던 반면, 환자 수가 많고 미충족 의료수

요가 높은 항암 영역에서 마이크로바이옴 연구 및 치료제 개발이 가속화될 것으로 예상됨. 특히 면역관문억제제의 치료반응율을 개선해 줄 수 있는 병용요법 마이크로바이옴 신약이 개발되면, 항암제 시장에 큰 변화를 가져올 것으로 예상

- 마이크로바이옴 치료제 중 장내 존재하는 미생물을 사용하는 의약품의 경우 안전성이 높음. 신약개발에서 중요한 요소인 안전성과 효능 중 안전성 관련 이슈는 낮을 것으로 예상됨
- 마이크로바이옴과 질병과의 상관관계(correlation)는 폭넓게 확인되고 있지만 여전히 인과관계(causality) 및 기전(mechanism) 규명이 제한적인 상황임. 치료제 개발을 위해 전임상 및 임상시험에서의 효능 확보가 관건이며, 작용기전 연구가 중요
- 마이크로바이옴 치료제 생균의약품(LBP)은 효능을 위해 살아있는 균주의 상태가 적절히 유지되어야 하므로, 생균의 배양, 보존, 유통이 중요함. 특히, 혐기성 미생물 경우 배양에 난점 있음. 생균의약품 전문 위탁개발생산(CDMO)이 중요 하며 해당기술 요구됨

○ 종양 및 조직 마이크로바이옴 연구 전망 및 의미

- 마이크로바이옴 연구는 2000년대에 메타게노믹스와 차세대염기서열분석(NGS) 기술 도입 이후 본격화됨. 마이크로바이옴 연구가 가속화되는 배경으로 멀티 오믹스(multi-omics)기술 및 생물정보학의 발달에 의해 마이크로바이옴의 유전체, 전사체, 단백체, 대사체 특성의 대규모 분석이 가능해졌기 때문임
- 최근, 공간전사체분석 및 단일세포 시퀀싱 분석기술에 기반하여 종양조직 내 마이크로바이옴을 고해상도로 분석하고 미생물과 종양세포-면역세포 상호작용을 정밀하게 규명함(미국). 이러한 최첨단 기술을 통해 종양 및 조직 마이크로바이옴 기능 연구가 활발해질 것으로 예상
- 최근, 마이크로바이옴은 암 특징(cancer hallmarks)중의 하나로 포함됨. 마이크로바이옴 변화/차이는 암 발생, 진행, 치료제반응성에 있어 준독립적인 요소로 간주됨. 인체 마이크로바이옴의 통합적 이해를 통해 암 진단, 환자 계층화, 및 암 예방부터 치료기술 개발까지 기여할 수 있을 것으로 전망

참고문헌

1. 한국바이오협회 마이크로바이옴 투자 및 산업 동향 2023.04
2. Baruch et al Science (2021) 371:602–609 Fecal microbiota transplant promotes response in immunotherapy-refractory melanoma patients
3. Carlino et al., Lancet (2021) 398:1002–1014 Immune checkpoint inhibitors in melanoma
4. Culin et al., Cancer Cell (2021) 39:1317–1341 Microbiome and cancer
5. Davar et al Science (2021) 371:595–602 Fecal microbiota transfer overcomes resistance to anti-PD-1 therapy in melanoma patients
6. Dizman et al., Nat Med (2022) 28:704–712 Nivolumab plus ipilimumab with or without live bacterial supplementation in metastatic renal cell carcinoma: a randomized phase 1 trial
7. Fu et al., Cell (2022) 185:1356–1372 Tumor-resident intracellular microbiota promotes metastatic colonization in breast cancer
8. Hanahan Cancer Discovery (2022) 12:31–46 Hallmarks of cancer: new dimensions
9. Galeano Nino et al., Nature (2022) 611:810–817 Effect of the intratumoral microbiota on spatial and cellular heterogeneity in cancer
10. Helmink et al., Nat Med (2019) 25:377–388 The microbiome, cancer, and cancer therapy
11. Hou et al., Signal Transd Targeted Ther (2022) 7:135 Microbiota in health and diseases
12. Iida et al., Science (2013) 342:967–970 Commensal bacteria control cancer response to therapy by modulating the tumor microenvironment
13. Liu and Shah JAMA Oncology (2022) 8:105–91067 The potential of the gut microbiome to reshape the cancer therapy paradigm
14. Livyatan & Straussman Nature 2022 611:674 A spatial perspective on bacteria in tumours
15. Lu et al., J Hematol Oncol (2022) 15:47 Gut microbiota influence immunotherapy responses: mechanisms and therapeutic strategies
16. Lythgoe et al., Trend Microbiol (2022) 30:1131–1134 Polymorphic microbes: a new emerging hallmark of cancer
17. Narunsky-Haziza et al., Cell (2022) 185:3789–3806 Pan-cancer analyses reveal cancer-type-specific fungal ecologies and bacteriome interactions
18. Nejman et al., Science (2020) 368:973–980 The human tumor microbiome is composed of tumour type-specific intracellular bacteria
19. Roberti et al., Nat Med (2020) 26:919–931 Chemotherapy-induced ileal crypt apoptosis and the ileal microbiome shape immunosurveillance and prognosis of proximal colon cancer
20. Schwabe and Jobin Nat. Rev. Cancer (2013) 13:800–812 The microbiome and cancer

21. Sepich-Poore et al., Science (2021) 371:1331 The microbiome and human cancer
22. Sepich-Poore et al., BioEssays (2022) 44:2100252 Cancer's second genome: Microbial cancer diagnostics and redefining clonal evolution as a multispecies process
23. Si et al., Gut (2022) 71:521–533 Lactobacillus rhamnosus GG induces cGAS/STING-dependent type I interferon and improves response to immune checkpoint blockade
24. Sorbara and Pamer Nat Rev Microbiol (2022) 20:365–380 Microbiome-based therapeutics
25. Spencer et al., Science (2021) 374:1632–1640 Dietary fiber and probiotics influence the gut microbiome and melanoma immunotherapy response
26. Ting et al., Gut (2022) 71:1412–1425 Cancer pharmacomicrobiomics: targeting microbiota to optimise cancer therapy outcomes
27. Upadhaya et al., Nat Rev Drug Discovery (2022) 21:482–483 Challenges and opportunities in the PD1/PDL1 inhibitor clinical trial landscape
28. Viaud et al., Science (2013) 342:971–976 The intestinal microbiota modulates the anticancer immune effects of cyclophosphamide
29. Xie et al., Adv Sci (2022) 9:2200470 Microbiota in tumors: from understanding to application
30. Yang et al., Signal Transd Targeted Ther (2023) 8:35 Intratumoral microbiota: roles in cancer initiation, development and therapeutic efficacy
31. Zitvogel et al., Cell (2016) 165:276–287 Microbiome and anticancer immunosurveillance
32. Zhao et al., Signal Transd Targeted Ther (2023) Role of the gut microbiota in anticancer therapy: from molecular mechanisms to clinical applications

2023년도 KRIBB 워킹그룹 이슈페이퍼 | 제15호

마이크로바이옴-암 연구 동향

	마이크로바이옴 WG 마이크로바이옴융합연구센터 이정수, 김명희, 김세미, 황중원, 강혜지, 이은영, 이영진, 장동호 조현주
집필진	공동장비분석센터 문정희 실험동물자원센터 이철호 생물자원센터 이정숙, 박두상 국가생명연구자원정보센터 박지환, 전종범
게시일	2024년 01월 29일
문 의	마이크로바이옴 WG 총괄(이정수 책임연구원, 042-860-4643, jeongso@kribb.re.kr) 연구기획실 WG 담당(김용한 전임연구원, 042-860-4786, yonghan@kribb.re.kr)

※ 본 이슈페이퍼는 생명연 마이크로바이옴 WG에서 작성된 것으로, 이슈페이퍼의 내용은 집필진의 의견이며 한국생명공학연구원의 공식적인 의견이 아님을 알려드립니다. 인용시 출처를 명시 해주시고, 무단전재 및 재배포를 금지합니다.