



지스트(광주과학기술원) 보도자료

<http://www.gist.ac.kr>

| | | |
|---------|-------------------------|--------------|
| 보도 일시 | 배포 즉시 보도 부탁드립니다. | |
| 배포일 | 2021.01.12.(화) | |
| 보도자료 담당 | 홍보팀 김효정 팀장 | 062-715-2061 |
| | 홍보팀 이나영 선임행정원 | 062-715-2062 |
| 연구자 | 의생명공학과 박한수 교수 | 062-715-5361 |

면역항암제의 효능을 증가시키는

마이크로바이옴 발굴 및 메커니즘 규명

- 지스트 의생명공학과 박한수 교수와 지놈앤컴퍼니 공동 연구팀, 항암 마이크로바이옴 발굴을 통한 새로운 암 치료제 개발

□ 지스트(광주과학기술원, 총장 김기선) 의생명공학과 박한수 교수팀과 박한수 교수가 창업한 글로벌 면역항암제 선도기업, 지놈앤컴퍼니(지스트 박한수 교수, 배지수 공동 대표)는 공동 연구를 통해 면역항암제의 효능을 증가시키는 마이크로바이옴(장내 미생물)*을 발굴하고 항암 기전을 규명하였다.

* **마이크로바이옴(microbiome)**: 미생물(Microbe)과 생태계(Biome)의 합성어로 우리 몸을 함께 공유하고 살고 있는, 건강이나 질병의 원인으로 간과된 상재균, 공생균, 병원균 등 모든 미생물들의 총합이다. 인간 체내에 존재하는 마이크로바이옴은 95%가 장 등 소화기관에 집중되어 있다.

○ 이번 연구는 총 235명의 정상 비소세포성폐암* 환자의 장내 미생물을 분석하였으며, 그 결과 한국인 비소세포성 폐암 환자 중 항암제 치료 효과가 좋은 그룹은 종 수준에서 비피도박테리움 비피덤**이 유의하게 많이 분포함을 확인하였다.

* **비소세포성폐암(Non-small cell lung cancer)**: 폐암은 조직형에 따라 크게 소세포성 폐암과 비소세포성 폐암으로 구분하며, 비소세포성 폐암의 종류에는 폐의 선암, 편평상피세포암, 대세포암 등이 있다.

**** 비피도박테리움 비피덤(Bifidobacterium bifidum):** 비피도박테리움 속의 박테리아 종으로 인간의 위와 장에 상재하고 있다.

□ 연구팀은 암 모델 마우스에서 비피도박테리움 비피덤과 면역항암제 (anti-PD-1) 병용 투여시 같은 비피도박테리움 비피덤 종이라도 균주마다 암 억제 정도가 다른 것을 확인하였으며, 균주와 면역항암제 병용 투여 시 면역항암제 단독 투여보다 유의하게 암을 더 억제하는 비피도박테리움 비피덤 균주를 발굴하였다.

○ 연구팀은 다중오믹스(multi-omics) 분석*을 통해 비피도박테리움 비피덤 균주의 항암 기전을 규명하였는데 마우스의 장 유전체, 전사체 분석을 통해 항암 균주 복용시 항암 사이토카인** 중 하나인 인터페론 감마*** 조절 관련 유전자의 발현이 증가하는 것을 확인하였고, 혈청 대사체 (metabolomics) 및 지방체(lipidomics) 분석을 통해 균주 투여시 인터페론감마 분비를 촉진시키는 대사체가 증가함을 확인하였다.

* **다중오믹스(multi-omics) 분석:** 유전체, 전사체, 단백질체, 대사체, 후성유전체, 지질체 등 다양한 분자 수준에서 생성된 여러 데이터들의 총체적이고 통합적인 분석

** **사이토카인(Cytokine):** 신체의 방어체계를 제어하고 자극하는 신호물질로 사용되는 당단백질

*** **인터페론 감마(Interferon-gamma):** 가장 잘 알려진 사이토카인 중 하나로 항바이러스 효과, 암세포의 항증식 효과, 대식세포 및 B 림프구의 활성화, 주면역복합체(MHC) 항원 발현의 증가 등의 생물학적 효과를 나타낸다.

□ 연구팀은 면역항암제 효능 증진 비피도박테리움 비피덤 균주들이 인간 면역세포(monocyte, CD8+ T cell)와 공동 배양시 비 효능 균주들에 비해 인터페론 감마 분비를 유의하게 증가시키는 것을 확인하였고, 유전체 분석을 통해 면역 항암제 효능 증진 균주들에서 펩티도글리칸 합성 경로가 증가하는 것을 확인하였다.

○ 펩티도글리칸(peptidoglycan) 수용체인 TLR2 녹아웃(knock-out) 마우스를 이용한 실험을 통해 세균의 세포벽을 이루는 구성 성분인 펩티도글

리칸의 차이가 비피도박테리움 비피덤 균주의 면역 항암제 효능 증진의 핵심 기전임을 증명하였다.

- 박한수 교수는 “본 연구는 세계 최초로 아시아인 비세포성폐암에서 항암제 치료효능을 증진 시키는 마이크로바이옴을 발굴하였고 나아가 같은 종이라도 균주에 따라 항암 효과가 현저히 차이 나는 기전을 다중오믹스 분석을 통해 규명하였다”면서 “이번 연구성과를 바탕으로 마이크로바이옴 신약을 개발해 면역항암제에 저항성을 가지는 암종 및 암 환자에게 암 치료의 희망을 주고 싶다”고 말했다.
- 지스트 박한수 교수와 지놈앤컴퍼니가 공동 수행한 이번 연구는 한국연구재단, 지스트 개발과제와 지놈앤컴퍼니의 지원을 받았으며, 2021년 1월 12일 네이처 마이크로바이올로지(Nature Microbiology, IF = 15.54, JCR 저널 랭킹 상위 2.9%)에 온라인 게재되었다. <끝>

논문의 주요 내용

1. 논문명, 저자정보

- 저널명 : Nature Microbiology, IF = 15.54 (JCR 2019)
- 논문명 : *Bifidobacterium bifidum* strains synergize with immune checkpoint inhibitors to reduce tumor burden in mice
- 저자 정보 : 이세훈(제1저자, 서울삼성병원), 조성엽(제1저자, 서울대학교), 운영민(제1저자, 지스트), 박창호(제1저자, 지놈앤컴퍼니), 윤경완(교신저자, 지놈앤컴퍼니), 박한수(교신저자, 지스트)

용어 설명

1. 마이크로바이옴 (microbiome)

- 미생물(Microbe)과 생태계(Biome)의 합성어로 특정 환경에 존재하고 있는 미생물들과 이들의 유전정보 전체를 말함

2. 비피도박테리움 비피덤 (*Bifidobacterium bifidum*)

- 비피도박테리움 속의 박테리아 종으로 인간의 위와 장에 상재하고 있음.

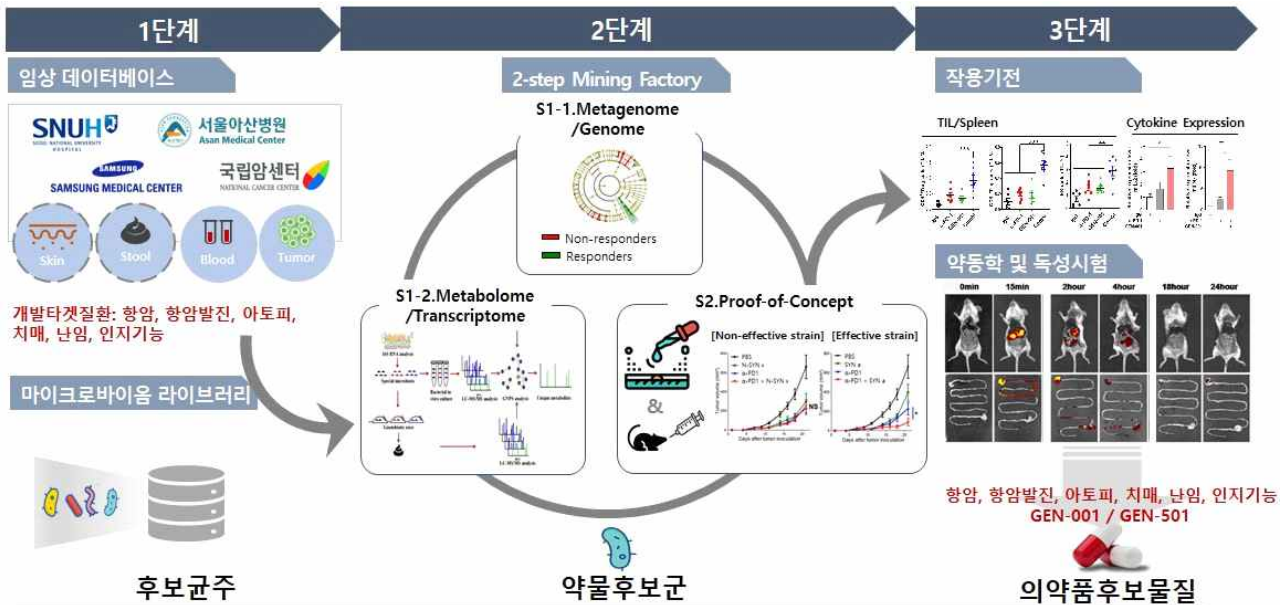
3. 다중오믹스(multi-omics) 분석

- 유전체, 전사체, 단백질체, 대사체, 후성유전체, 지질체 등 다양한 분자 수준에서 생성된 여러 데이터들의 총체적이고 통합적인 분석

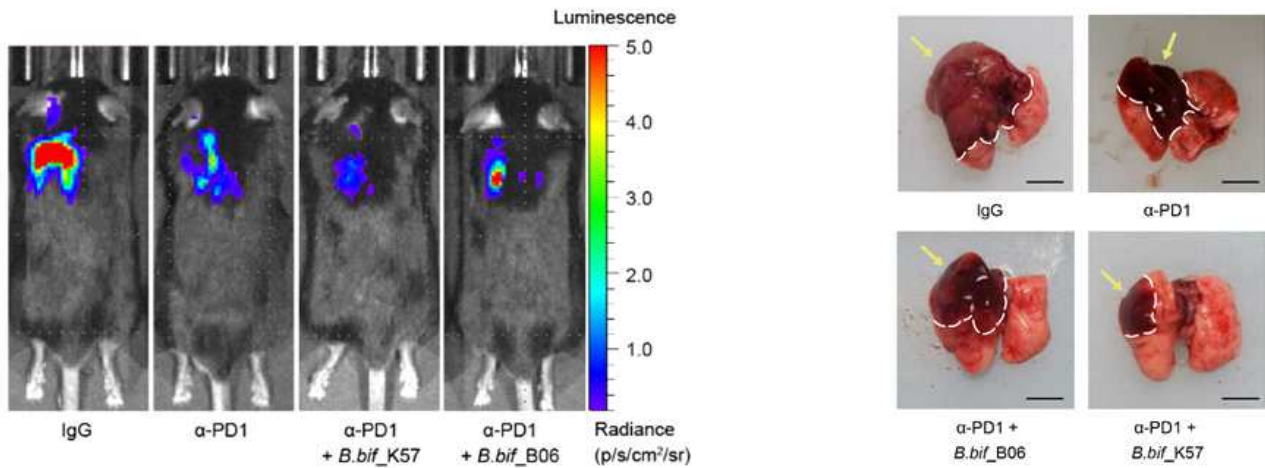
4. 인터페론 감마(Interferon-gamma):

- 가장 잘 알려진 사이토카인 중 하나로 항바이러스 효과, 암세포의 항증식 효과, 대식세포 및 B 림프구의 활성화, 주면역복합체(MHC) 항원 발현의 증가 등의 생물학적 효과를 나타냄

그림 설명



[그림1] 지놈앤컴퍼니 마이크로바이옴 플랫폼 기술 (GNOCLE:지노클)



[그림2] Lung cancer orthotopic model을 이용한 균주의 anti-PD1과의 시너지 효과 검증

anti-PD-1과 *B. bif_K57* (시너지 균주) 을 병합 투여한 마우스는 anti-PD1 단독 투여 마우스와 비교하여, 종양의 발광도가 감소하였고 폐에서 종양의 크기가 현저히 감소하였으며, *B. bif_B06* (비시너지 균주) + anti-PD1 투여 마우스는 시너지 균주 + anti-PD1 투여 마우스보다 종양 억제 효능이 더 작았음