

BIO ECONOMY BRIEF

May 2017. Issue 9

마이크로바이옴,
유산균을 넘어 치료제로!

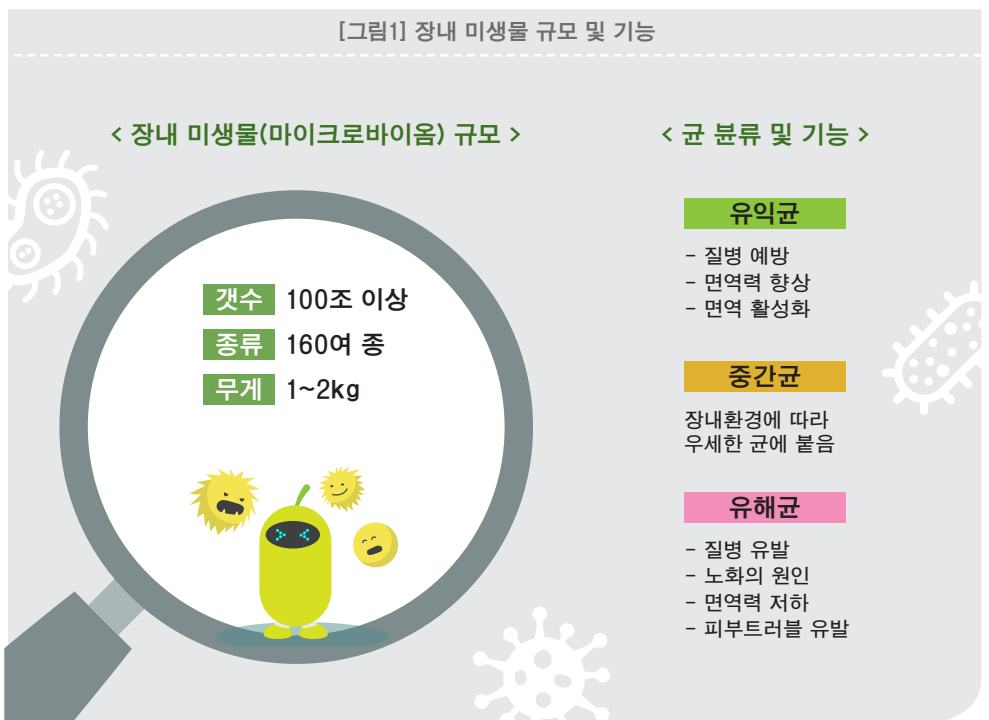
마이크로바이옴, 유산균을 넘어 치료제로!

홍정은 연구원

직장인 10명 중 2명은 불규칙한 식습관과 스트레스로 '과민성대장증후군¹⁾'을 앓고 있다. 이 증후군은, 장에 이상이 없는데도 복통이나 복부 불편감 및 설사나 변비를 동반하며 명확한 원인은 밝혀지지 않았지만, '스트레스, 잦은 음주, 자극적인 식습관, 자율신경계 이상, 장내 미생물 이상 등'으로 인한 질환으로 추측할 수 있다.

실제로 '장내 세균' 즉 장내 미생물이 과민성대장증후군을 일으키는 중요한 역할을 한다는 연구들이 진행되고 있다.²⁾ 장내 미생물이란 무엇일까? 단어 그대로, 장에 사는 미생물을 일컫는다. 우리 눈에는 보이지 않지만 우리 몸에 살고 있는 미생물은 약 100조 개 이상으로 상당한 규모이며, 무게로는 약 1kg~2kg에 달한다. 이러한 미생물이 군집을 이루어 살아가는 것을 '공생미생물' 또는 '마이크로바이옴'이라고 부른다. 제 2의 인간 유전체라고도 불리는 공생미생물은 피부, 눈, 입, 호흡기, 비뇨생식기 등 인체 곳곳에 다양하게 분포하지만 대부분이 대장에 몰려있다([그림1]).

[그림1] 장내 미생물 규모 및 기능

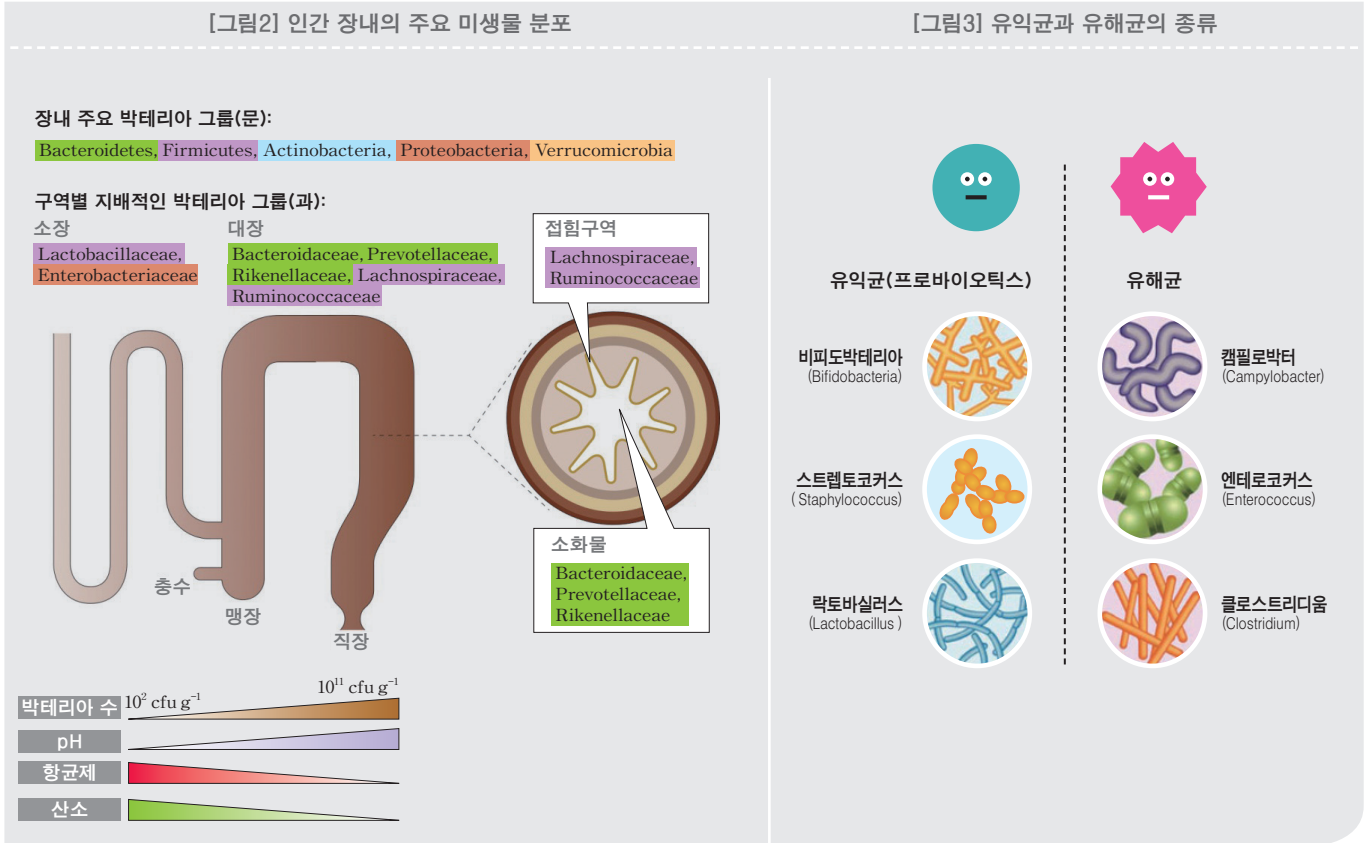


출처 : 한국바이오경제연구원

1) IBS, Irritable Bowel Syndrome
2) 2011년 이탈리아 밀라노대학 미생물학과 포프(Popp) 연구팀의 임상시험을 통하여, 과민성대장증후군 환자들에게 프로바이오틱스의 한 종류인 비피도박테리움 비피덤균주를 투여한 결과 과민성대장증후군의 다른 증상이 개선됐음을 확인함.

장내 마이크로바이옴 역할과 질병

장내에서 또는 장 조직에 붙어서 공생하는 마이크로바이옴은 사람이 섭취한 음식과 인체에서 나오는 대사산물 등을 먹고 소화하는 과정에서 대사물질을 생성하며, 이것은 다른 미생물들과의 상호작용을 통해 인체의 면역체계, 대사, 신경계, 뇌 행동 발달 조절 등 다양한 부분에 작용하여 인체 건강에 영향을 끼친다([그림2],[그림3]).



출처 : BRIC View 동향리포트 (2016-T05호)

출처 : 한국바이오경제연구원

장내 마이크로바이옴은 질병과도 깊은 관련성이 있다. 장내 마이크로바이옴은 사람마다 종류가 다르지만, 보통 개개인마다의 장내미생물 분포는 안정적인 균형을 유지하고 있다. 하지만, 어떠한 요인에서라도 이 균형이 깨지면 질병이 발생된다. 마이크로바이옴의 불균형은 장내 방어벽 기능을 약화시키고, 장관 점막 손상을 유발하여 장에 존재하던 병원균과 독소, 항원 등이 혈류로 유입되어 면역체계를 자극함으로써, 감염성 질환이나 자가면역질환 등을 초래한다(표 1).

[표 1] 치료제로의 마이크로바이옴 (질환 종류)

Cancer 암	Obesity 비만	Type 2 Diabetes 제2형 당뇨병	Ulcerative Colitis 궤양성 대장염
Crohn's Disease 크론병	C.difficile Infection 클로스트리디움 디피실 장염	Lactose Intolerance 젖당 불내증	Dental Caries 치아 우식증
Recurrent Bacterial Vaginosis and UTI 세균성 질염 및 요로감염증	Skin Disorders 피부질환	Hyperoxaluria 고수산뇨증	Celiac Disease 셀리악병
Urea Cycle Disorder 요소회로질환	Phenylketonuria 페닐케톤뇨증	Non-alcoholic Steatohepatitis 비알콜성 지방간염	Hepatic Encephalopathy 간성뇌증

출처 : BCC Research (Human Microbiome, 2017. 5)³⁾, 한국바이오경제연구원 재구성

2006년 미국 워싱턴 대학에서 흥미로운 연구⁴⁾가 진행되었다. 무균의 쥐⁵⁾에 비만쥐와 마른쥐의 대변 (장내 마이크로바이옴)⁶⁾을 주입한 결과, 비만쥐의 대변을 이식한 쥐가 마른쥐의 대변을 이식한 쥐보다 체중이 2배로 늘어났다.⁷⁾ 이와 비슷한 변화가 사람에게서도 관찰 되었으며⁸⁾ 많은 연구자들이 이때부터 장내 미생물이 체내에서 어떠한 역할을 하는지에 대한 관심이 증가되었다.

한국 CJ제일제당⁹⁾은 2013년 피부 가려움을 개선하는 피부유산균 'CJLP133'을 개발하였다. 7년의 연구개발 끝에 수백여 개의 김치에서 분리한 3500개의 유산균 분석을 통해 CJLP133을 발견하였고, 한국인에게 맞는 차별화된 기능성을 입증하여 국내 최초 식약처 인증¹⁰⁾을 받았다. 일동 제약 역시 올 해 4월 소아 임상시험에서 프로바이오틱스 'ID-RHT3201'¹¹⁾의 아토피피부염 개선 효과를 확인했다고 밝혔으며, 후속 개발을 통해 기능성 제품 및 의약품 등 상업화 할 계획이다. 장 건강에 집중돼 있던 기존 유산균 시장에서 기능성 중심의 유산균 시장 전환을 위해 노력하는 것을 알 수 있다.

이와 같이, 지금은 미생물이 각종 질환 치료에서 우수한 효과를 입증하고 있는 시점이라고 할 수 있다. 그러나 염증성 장 질환, 대장성 크론병 같은 많은 질환의 기작은 아직까지 정확히 밝혀지지 않았으며, 사람마다 장내 마이크로바이옴이 다른 조성을 갖는다는 점이 이러한 질병들의 원인을 찾는데 중요한 단서가 될 것이라고 추정된다.

해외 · 국내 마이크로바이옴 연구 현황

차세대 염기서열분석(NGS) 기술¹²⁾의 도입 이후 마이크로바이옴의 연구는 활발해졌다. 미국은 버락 오바마 대통령이 지난 5월 임기 마지막 과학 프로젝트로 '국가 마이크로바이옴 종합계획 (National Microbiome Initiative)'이라는 대형 프로젝트를 구성하여 미생물과 인간 · 가축 · 농작물 등 사이의 관계에 대한 연구를 시작하였다. 미국의 시장조사기관인 BCC Research에 따르면, 휴먼 마이크로바이옴의 제약 및 진단 시장은 2024년 \$9.9bn(약 10조원 이상) 까지 증가할 것으로 예상된다고 나타났다(그림4). 2012년 이후에는 유럽, 호주, 일본 등의 연구들이 시작되었고, 세계 각 국에서는 '알레르기나 비염, 아토피, 비만, 장염, 심장병 등' 아주 다양한 연구주제로 마이크로바이옴 연구가 진행되고 있다.

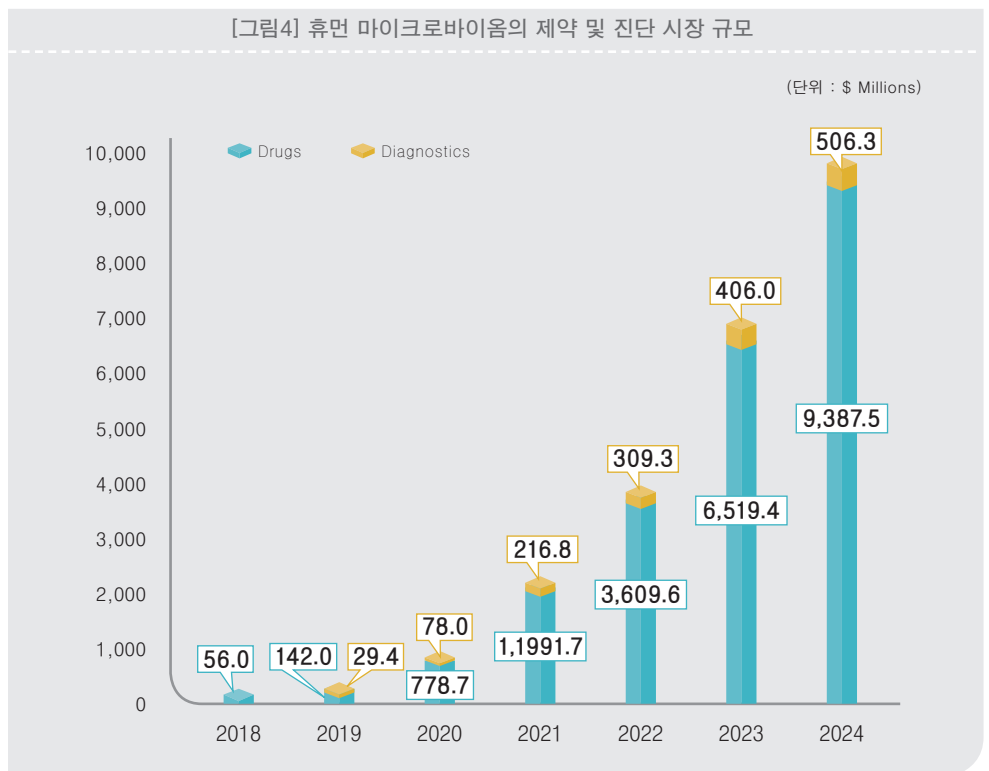
3) BCC Research에서는 휴먼 마이크로바이옴을 통한 치료제(신약)를 분석 및 질병 종류를 분류하였음.
 4) 2006년 미국 워싱턴 대학, 미생물 연구 대가인 제프리 고든 박사에 의해 실험이 진행되었음. 국제의학학술지 네이처(NATURE)에 실림, 2006. 12.
 5) 체내에 어떠한 미생물도 살지 않는 상태의 쥐.
 6) 대변에는 인체 내의 미생물 중 99%인 장내 미생물이 섞여 있음.
 7) 실험 결과, 비만쥐는 정상쥐에 비해 Bacteroidetes의 비율이 작고 Firmicutes는 높은 비율로 존재함.
 8) 식이요법을 통하여 체중이 감소되었을 때, Bacteroidetes가 증가하는 경향을 보였음.
 9) 식품사업, 생명공학사업을 주력으로 하는 CJ그룹 소속의 계열회사.
 10) 12개월~13세 유아/어린이 대상으로 인체 시험에서 면역 과민 반응에 의한 피부상태 개선에 도움을 줄 수 있다는 효과를 인정받음(국내 최초 식약처 인증, 2013년 12월 처음으로 제품화하였으며, 2015년 3월 기준 누적매출 200억 돌파함).
 11) ID-RHT3201은 신생아의 장에서 유익한 균주를 분리해 개발한 유산균 원료로, 아토피 피부염 치료와 관련한 특허를 등록함.
 12) (Next Generation Sequencing, NGS), 유전자 정보 전체를 빠르게 읽어낼 수 있는 기술, 30억 쌍의 염기로 이뤄진 인간 유전체 전체를 분석하는 시간이 15년에서 3일로, 비용은 30억 달러에서 1천 달러로 줄었음.

존슨앤존슨(Johnson&Johnson)은 2015년 안센 휴먼 마이크로바이옴 연구소(Janssen Human Microbiome Institute, JHMI)를 설립하였고, 올해 2월 이스라엘의 와이즈만 과학 연구소(Weizmann Institute of Science)와 대사 장애에 대한 마이크로바이옴 기반 건강 솔루션 개발을 추진하기 시작하여 연구개발 제휴 및 투자 계약 체결을 위하여 활발히 진행하고 있다.¹³⁾ 앨러간(Allergan)은 올해 1월 어셈블리 바이오사이언스(Assembly biosciences)¹⁴⁾와 연구개발 및 라이선스 계약을 체결하여 궤양성 대장염과 크론병을 타겟으로 치료제 개발에 힘쓰고 있다. 로슈, 화이자 등 다국적 제약사들이 마이크로바이옴 연구에 적극적으로 투자하고 있으며, 머지않아 마이크로바이옴으로 질병을 치료하는 시대가 올 것으로 예상된다.

우리나라 역시 2011년부터 국제 인간 마이크로바이옴 컨소시엄(IHMC)¹⁵⁾등 국제연구에 동참하며 공생미생물에 대한 연구에 힘쓰고 있다. 작년 12월 일동제약¹⁶⁾은 프로바이오틱스 디스커버리 플랫폼을 소유한 천랩¹⁷⁾과 MOU를 체결하였고, 지난 달 마이크로바이옴 신약 공동연구소(ICM)를 출범하여 마이크로바이옴 기반의 신약 및 프로바이오틱스 제품을 공동 개발하고 있다.

지놈앤컴퍼니¹⁸⁾는 마이크로바이옴을 이용하여 국내 최초로 면역 항암제 신약을 개발하는 회사이며, 올해 동물실험을 마무리하고 내년에는 임상시험에 착수할 예정이다. 배지수 지놈앤컴퍼니 대표에 따르면, 마이크로바이옴도 줄기세포처럼 하나의 산업군으로 자리매김할 가능성이 클 것으로 예상된다.¹⁹⁾ 최근, 국내 바이오 기업 3곳(코엔바이오, 바이오뱅크힐링, 엠디헬스케어)·ICT 기업 1곳(씽크풀)은 공동으로 마이크로바이옴 사업을 추진한다고 한다. 4개 기업이 공동으로 추진하는 사업은 김치, 청국장 등 우리나라 발효식품에서 나온 미생물을 이용한 탈모치료이다. 김치에서 나온 유산균은 혈관 내 지방을 분해하여, 혈액순환을 개선한다. 혈류가 개선되면서 두피의 혈액순환이 원활해진다는 점에서 탈모 치료효과를 예상할 수 있다.

[그림4] 휴먼 마이크로바이옴의 제약 및 진단 시장 규모



출처 : BCC Research (Human Microbiome. 2017. 5)

13) 출처 : 의학신문, <J&J, 마이크로바이옴 관련 제휴 및 투자>, 2017. 2. 7.
 14) 마이크로바이옴을 이용한 초기 임상단계 (clinical-stage) 치료제 개발회사
 15) 2007년 전 세계 과학자들이 구성하였음. (International Human Microbiome Consortium, IHMC), 한국은 2011년 5월 8 번째 회원국으로 가입함.
 16) 1940년대부터 유산균 연구를 시작하여 우리나라 프로바이오틱스 분야의 선구 기업으로 70년간 축적된 지식과 기술을 보유하고 3천여 종의 방대한 균주 데이터를 보유함.
 17) BT/IT 융합 Bioinformatics(바이오인포매틱스,생명정보) 기술 기반으로 마이크로바이옴 분석을 활용한 일반인 대상 마이크로바이옴 모니터링 사업을 추진하고 있는 마이크로바이옴 전문 바이오 벤처기업.
 18) 마이크로바이옴 식품, 신약, 제약 연구하는 바이오 벤처기업, 2015년에 설립함.
 19) 출처 : 전자신문, <휴먼 마이크로바이옴 연구 개화, 국산 신약 개발 허브로 육성 절실>, 2017. 2. 15.

마이크로바이옴으로 '개인별 맞춤 질병 치료' 가능

사람마다 마이크로바이옴 조성을 다르게 갖고 있다는 점은, 흥미로운 점이며 치료제 개발에 있어 새롭게 접목할 수 있는 부분이다. 서울대학교 고광수 교수팀은 미국 연구진과 함께 인종별 쌍둥이를 대상으로, 장내 마이크로바이옴을 분석하여 한국인의 장내미생물 군집은 서양인과 다르다는 것을 확인하였다.²⁰⁾ 따라서 마이크로바이옴 연구는 개별 인종 또는 유사 집단에 적합한 혁신적 치료제 개발에 유용하게 쓰일 수 있을 것으로 생각된다. 중국은 2008년부터 유럽, 일본과 함께 마이크로바이옴 연구 공동 프로젝트를 진행하고 있으며, 일본 역시 우리나라보다 앞서서 연구를 진행하고 있다. 한국이 아시아인 대상의 미생물 연구의 주도권을 놓치지 않기 위해서는 한국의 발달된 ICT 기술 · 산업과 융합하여 개개인 맞춤형 미생물 유전자 분석 서비스 개발이 필요하고, 마이크로바이옴 사업은 세균, 미생물에 대한 새로운 패러다임을 가져올 뿐만 아니라, 마이크로바이옴 정보를 활용한 '개인별 맞춤 질병 치료'가 가능한 새로운 차세대 바이오 · 제약 산업 분야로 부상할 수 있기를 기대한다.

20) 국제 학술지 사이언티픽 리포트 (Scientific reports, Stability of Gut Enterotypes in Korean Monozygotic Twins and Their Association with Biomarkers and Diet)에 실림, 2014. 12. 8.

May 2017. Issue 9

저자소개

홍정은

한국바이오협회 한국바이오경제연구센터 연구원

전화 : 031-628-0027

e-mail : hjebio@koreabio.org

BIO ECONOMY BRIEF

발행 | 2017년 5월

발행인 | 유승준

발행처 | 한국바이오협회 한국바이오경제연구센터

13488 경기도 성남시 분당구 대왕판교로 700

(삼평동, 코리아바이오파크) C동 1층

www.koreabio.or.kr



한국바이오경제연구센터
KOREA BIO-ECONOMY RESEARCH CENTER

Innovating Data Into Strategy & Business



9 772508 681005
ISSN 2508-6812