

장내 미생물은 보호하면서도 병원성 세균만 선택적으로 공격하는 항생물질 발굴

◇ 병원성 박테리아 감염 치료에 주로 사용되는 항생제는 면역 체계와 건강 유지에 중요한 장내 미생물 군집을 파괴하며, 이 과정에서 살아남은 미생물의 내성 유전자가 병원성 박테리아에 전달되는 문제가 발생. 이런 상황에서 장내 미생물은 보호하면서도 병원성 세균만 선택적으로 공격하는 항생물질에 대한 연구결과가 최근 발표되며 항생제 개발의 새로운 방향성을 제시

▶ 주요 출처 : Nature news, 'Smart' antibiotic can kill deadly bacteria while sparing the microbiome, Nature, A Gram-negative selective antibiotic that spares the gut microbiome, 2024.5.29

장내 미생물은 보호하고 병원성 박테리아만 선택적으로 공격하는 항생제 롤라마이신(lolamicin) 개발에 대한 연구결과가 발표

○ 항생제 치료는 병원성 박테리아 뿐만 아니라 장내 미생물 군집을 파괴하여 장내 미생물 불균형(dysbiosis)*을 초래하는 것으로 조사

* 장내 유해균과 유익균 간의 균형이 깨지면서 유해균이 많아져서 염증, 소화불량, 면역질환 등의 질병이 발생(건강한 성인의 장내미생물은 유익균 30%, 유해균 5~10%, 우세균 60~65%로 구성)

- 항생제 대부분의 작용기전은 병원성 박테리아 뿐만 아니라 동시에 장내 미생물도 파괴

※ 승인된 항생제 대다수가 장내미생물의 다양성을 빠르게 감소시키며, 단기간 노출로도 미생물 군집에 장기간 변화를 초래하는 것으로 조사

○ 전 세계적으로 최후의 항생제인 콜리스틴* 내성균이 증가되는 상황으로, 그람음성 박테리아를 타겟 공격하는 새로운 항생제 개발이 필요

* 콜리스틴(colistin)은 폴리믹신E로 알려져 있으며, 페렴을 포함한 다제내성 그람음성균 감염에 대한 최후의 치료법으로 사용되는 희귀 그람음성균 전용 항생제

- 그람음성 박테리아는 두꺼운 외막이 있어 약물의 투과가 어렵고 내성이 빈번히 발생하여 항생제 치료가 어려운 병원균으로,

- 현재 콜리스틴이 다제내성 그람음성균 감염의 최후 치료법으로 사용되고 있으나, 전 세계적으로 내성균이 증가되는 추세이며,

- 콜리스틴도 장내 미생물 공격으로 불균형(dysbiosis)을 발생시켜 클로스트리디움 디피실레*와 같은 치명적인 유해균 증식을 초래하는 것으로 보고

* 잠재적으로 생명을 위협하는 설사병 또는 대장암을 유발할 수 있는 그람양성 박테리아

■ 미국 일리노이대 연구팀은 장내 미생물은 보호하면서 병원성 그람음성 박테리아만 공략할 수 있는 새로운 항생제를 개발

○ 연구팀은 그람음성 박테리아의 성장에 필수적이면서 그람음성 박테리아에만 존재하는 지질단백질(lipoprotein) 수송 운반체인 롤(Lol)* 시스템을 주목

* Lol 시스템은 LolA, LolB, LolCDE의 3가지 요소로 구성. LolCDE는 내막에서 외막으로 수송될 지질단백질을 방출하고, LolA는 방출된 지질단백질을 외막 수용체 LolB로 운반

- 또한 롤 단백질은 병원성 박테리아와 장내 미생물 사이의 아미노산 상동성이 매우 낮아 병원성 박테리아만 표적화가 가능

※ 병원성 그람음성균(*E. coli* ΔtolC JW5503)의 롤(LolCDE) 단백질 아미노산과 다른 병원성 그람음성균들은 87~100%의 높은 상동성을 보인 반면에 장내 미생물과는 19~44%의 낮은 상동성을 보임

- 연구팀을 이러한 특징에 착안하여 병원성 그람음성 박테리아를 표적으로 하는 항생제, “롤라마이신”을 개발

○ 롤라마이신은 장내 미생물 생태계에는 영향을 주지 않으면서도 130종의 다제내성균에 대해서는 항균 활성을 보이며 급성 폐렴·패혈증 마우스를 치료

- 대장균, 폐렴간균(*K. pneumoniae*) 및 엔테로박터 클로아카(*E. cloacae*) 등 130종 다제내성균을 대상으로 항생제 감수성 테스트를 수행한 결과,

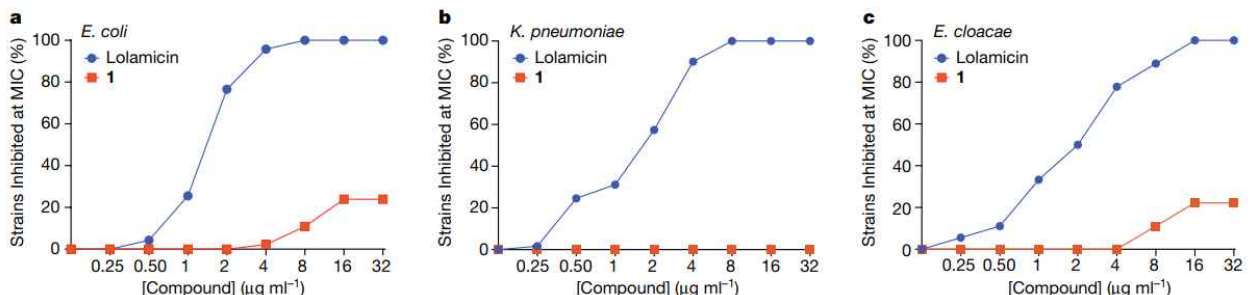
- 롤라마이신 농도 1~2ug/ml에서 균주의 50%, 4ug/ml에서 90%, 8ug/ml에서 100%가 사멸되는 것을 관찰

- 또한 같은 계열의 항생제(Compound-1)* 보다 훨씬 높은 감수성을 나타내는 것으로 분석

* 롤라마이신과 같은 LolCDE 억제제이며, 롤라마이신은 Compound-1의 메틸피리딘 변형체

※ 최소저해농도(Minimum Inhibitory Concentration) 테스트에서 롤라마이신의 MIC90 (90% 살상 최소 농도)이 4ug/ml로 Compound-1 대비 감수성이 훨씬 높은 화합물임을 확인

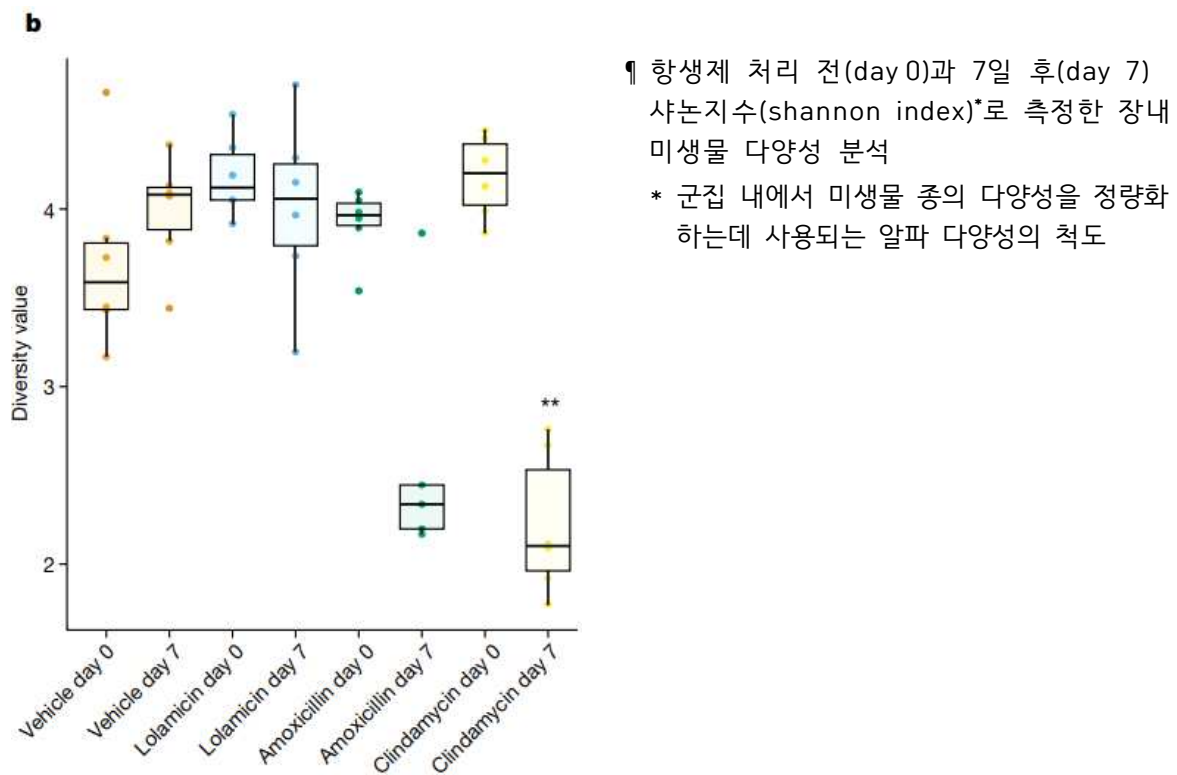
< 다제내성균에 대한 롤라마이신의 감수성 테스트 >



출처 : Nature, A Gram-negative selective antibiotic that spares the gut microbiome, 2024.5.29.

- 폐렴간균(*K. pneumoniae*) 감염에 의한 패혈증 마우스 모델에서 롤라마이신을 투여한 그룹은 모두 치료된 반면, 투여하지 않은 그룹의 87%는 3일 이내 사망
- 장내 미생물 생태계 측면에서도 반합성 페니실린계 아목시실린(amoxicillin) 처리군에서는 dysbiosis가 초래되어 유해균이 증식된 것과 대조적으로, 롤라마이신 처리군은 장내 미생물 생태계에 변화가 없는 것으로 확인
- 아래의 그림과 같이 롤라마이신은 다른 항생제 대비 투여 후 7일이 지나도 장내 미생물 다양성에 큰 변화가 없는 것으로 관찰
 - ※ 반면에 그람양성균 전용 항생제인 클린다마이신(clindamycin)을 처리한 경우, 장내 미생물의 다양성 지수(중간값)가 4.2 → 2.2로 큰 폭으로 빠르게 감소
 - ※ 박테리아의 세포벽 합성을 차단하여 항생 효과를 나타내는 아목시실린(amoxicillin) 또한 장내 미생물의 다양성 지수가 3.9 → 2.6으로 감소

< 항생제 처리에 의한 장내 미생물 다양성 변화 비교 >



출처 : Nature, A Gram-negative selective antibiotic that spares the gut microbiome, 2024.5.29.

■ 이번 연구는 장내 미생물을 보호하면서 항균 효과가 우수한 항생제 개발의 가능성과 새로운 방향성을 제시했다는 점에서 큰 의의

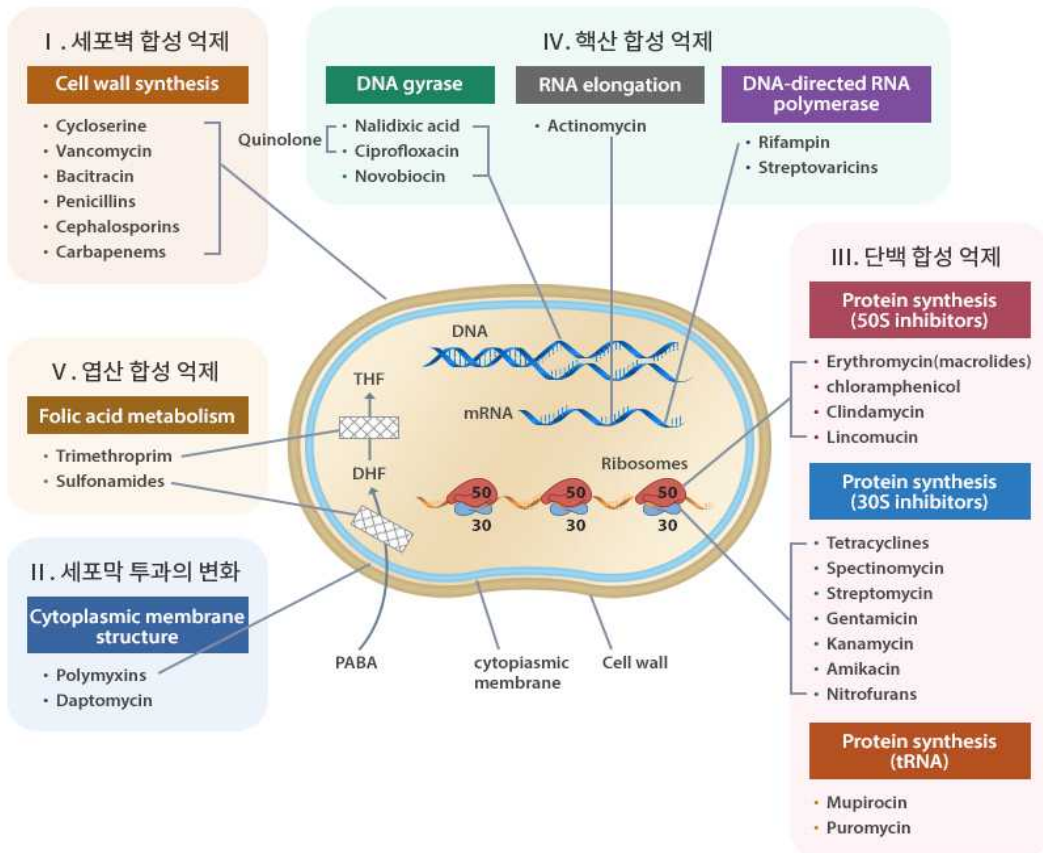
- 항생제는 매년 수많은 생명을 구하지만, 동시에 면역체계를 조절하고 건강 유지에 중요한 장내 미생물 생태계를 파괴

- 현재 승인된 항생제 대부분이 장내 미생물 불균형을 초래하는 것으로 조사되어 향후 병원균만 표적화하는 항생제 개발이 필요하며, 신체 부위를 보다 세밀하게 공략하는 항생제 개발이 필요
- 또한 항생제 발견에서 사용 승인까지 20년가량 긴 시간이 소요되어 승인 제도의 개선도 필요
- ※ 세바스찬 힐러 박사는 지난 10년간 20개의 그람음성균 전용 항생제가 발견되었지만 미국 FDA가 승인한 것은 하나도 없다고 말함

항생제의 작용기전

- ◇ 항생제(antibiotics)란 미생물이 만들어낸 물질로, 다른 미생물의 생육을 억제하여 병원성 박테리아 감염 치료 및 예방에 사용되는 약물
- ◆ (스펙트럼) 광범위 항생제는 다양한 그람양성균과 그람음성균에 효과를 나타내는 반면, 특정한 종류의 미생물에 대해서만 효과를 나타내는 좁은범위 항생제*도 존재
- ※ 임상 승인된 항생제의 대다수는 그람양성균 전용이거나 광범위 항생제로 그람음성균 전용 항생제는 매우 한정적

< 항생제 종류 및 작용 기전 >



출처 : 질병관리청, One Health 항생제 내성균 다부처 공동대응사업 홈페이지

바이오 분야의 국내외 이슈를 살펴보기 위해 작성한 BioINwatch는 국내외 다양한 분석 보고서, 언론 기사 등을 참고하여 작성되었으며, 생명공학정책연구센터의 공식 견해는 아닙니다. 본 자료는 생명공학정책 연구센터 홈페이지(<http://www.bioin.or.kr>)에서 다운로드가 가능하며, 인용시 출처를 명시해주시기 바랍니다.

- 작성/문의 : 국가생명공학정책연구센터 이현희 연구원(☎042-879-8375), 김무웅 연구원(☎042-879-8368) -

참고1 항생제 내성 위협에 대처하는 우리의 자세

◇ 페니실린을 발견한 Alexander Fleming은 1945년 노벨상 수상 이후 “항생제 남용이 내성을 지닌 박테리아로 이어질 수 있다”라고 말한 지 75년이 지난 현재, Nature는 항생제 개발이 더딘 이유와 다른 한편으로는 항생제 내성 극복을 위한 노력 등을 컬렉션으로 소개

▶ 주요 출처 : Nature Outlook, Antimicrobial resistance, 2020.10.21

■ 약물 내성 관련 질환이 암에 의한 사망률을 넘어설 것으로 예측됨에도 불구하고, 여전히 항생제 내성에 대한 대처가 미흡

- 페니실린 발견으로 노벨상을 수상(1945년)한 Alexander Fleming이 “항생제 남용이 내성을 지닌 박테리아로 이어질 수 있다”라고 말한 지 75년이 지났음에도 불구하고,
 - 여전히 항생제 개발은 더디며, 감염병의 위기는 날로 위협적인 상황으로 변화
 - ※ 항생제로 널리 사용되는 레보플록사신(levofloxacin)에 대한 내성율이 아시아 태평양 지역에서 2000년 이전 약 2%에서 2011~2015년 사이 27%로 증가
 - 최근 Nature에서는 대형 제약회사에서 항생제 개발을 포기한 이유, 다른 한편으로는 항생제 내성 극복을 위한 연구활동 등을 컬렉션으로 소개

< 항생제 내성 관련 Nature Outlook 컬렉션 주요 내용 >

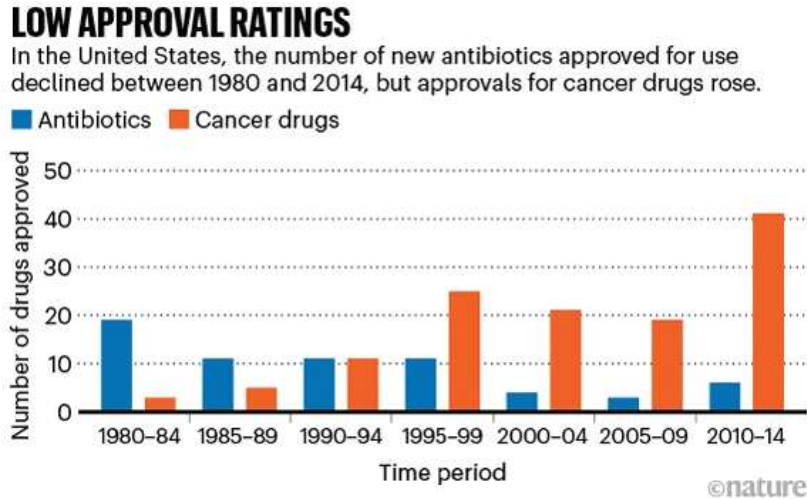
	Why big pharma has abandoned antibiotics
	The art of infection prevention
	How researchers are revamping antimicrobial drugs
	Drug discovery needs to change
	Research round-up: Antimicrobial resistance
	How China is getting its farmers to kick their antibiotics habit
	Don't ignore another disease threat
	Antimicrobial resistance: Shionogi advocates policy change to address the public threat

출처 : Nature Outlook, Antimicrobial resistance, 2020.10.21.
 (https://www.nature.com/collections/decbfhfijb)

■ 이익 실현의 문제로 대형 제약사는 항생제 개발을 포기

- 1960년대 이후로 박테리아 등 미생물은 항생제에 대한 내성이 증가하여 많은 사망을 초래
 - UN 보고서에서 항생제 내성 질환으로 매년 약 70만명이 사망하고 있고, 이에 대해 조치가 없다면 2050년까지 매년 1,000만명*으로 증가할 수 있다고 추정
 - * 현재 전 세계적으로 매년 암으로 사망하는 사람들의 수보다 많은 사망자 수
- 더 많은 항생제 개발이 필요하지만, 1980년대 후반 독창적 항생제 개발을 마지막으로 신규 항생제 개발이 멈춰진 상황
 - 2017년 기준 1개의 항생물질 개발비용이 약 15억 달러인데 반해 판매 수익은 연간 약 4,600만 달러로 추정됨에 따라 이익 실현에 어려움
 - 그 결과, 많은 빅파마들은 암 치료제와 같이 수익성이 높은 신약에 대한 파이프라인을 추구
- ※ 1980년에서 2014년 사이 신규 항생제에 대한 승인은 감소하는 반면에, 항암제 승인 건수는 증가하는 추세

< 신규 항생제에 대한 낮은 승인 비율 >



- 스위스 제약회사인 Novartis는 2018년 항생제 개발을 중단하고, 항암제와 같은 다른 분야에 집중할 것이라고 발표
 - 이는 2016년 AstraZeneca, 2018년 Sanofi가 유사한 발표를 한 뒤 이어진 것으로, 4개의 주요 제약회사만이 항생제 연구 프로그램을 운영

■ 항생제 연구개발에 대한 투자 부족으로 인해 발생할 수 있는 공중 보건 문제를 해결하기 위한 작은 변화와 노력들

- 일부 소규모회사와 정부, 자선단체에서 항생제 개발에 대한 투자를 지원

- 2018년 Novo홀딩스는 항생제 R&D 초기 단계에 있는 기업에 투자할 목적으로 1억 6,500만 달러 규모의 REPAIR(Replenishing and Enabling the Pipeline for Anti-Infective Resistance)를 시작
 - 초기 단계 아이디어 실현 이후 보다 큰 회사가 항생제 연구를 넘겨받아 상업화를 추진하는 방식
 - 하지만 초기 투자를 마치면 대형 제약사에서 인수할 것이라는 예상과 달리, Novartis 등 주요 제약사들이 항생제 개발을 포기하면서 계획대로 진행하지 못함
 - ※ 항생제 개발회사의 평균 주가는 2018년 이후 71% 하락했으며, 항생제에 중점을 둔 몇몇 회사는 파산을 신청
- 2016년 CARB-X라는 유사한 프로그램이 미국, 독일, 영국의 정부기관과 Wellcome 및 Bill & Melinda Gates를 포함한 여러 재단 및 자선 단체의 자금으로 설립
 - 이 프로그램은 더 많은 예산(5억 달러)을 가지고 있지만 REPAIR와 동일하게 민간투자가 미흡하여 예산의 지속가능성 문제에 봉착
- 다행히 지난해 7월 국제제약연합(International Federation of Pharmaceutical Manufacturers and Associations)은 AMR Action Fund를 발표
 - AMR Action Fund에는 Novo홀딩스, Novartis 등 24개 회사가 참여. 2030년까지 2~4 개의 새로운 항생제를 시장에 출시하는 것을 목표
 - 지금까지 이 목표를 달성하는 데 필요한 연구비 약 10억 달러를 형성
 - ※ Wellcome 재단의 약물내성감염 프로그램 리더인 Jeremy Knox는 초기 단계 연구비 지원은 유용하나, 근본적으로 항생제 시장인 매력적인 시장으로 변하지 않는 이상 이 기금 또한 CARB-X, REPAIR와 같은 문제에 부딪칠 것을 우려
- **항생제 시장을 매력적인 경제활동으로 변화시키기 위해 넷플릭스(Netflix) 모델을 도입**
 - 정부지원이나 자선기금 없이 항생제 개발을 지속하기 위해 넷플릭스 모델과 같이 일부 의료서비스 제공자와 제약회사는 항생제 구독료(사용료)를 지불하는 모델로 전환
 - 구매자는 항생제를 사용하기 위해 미리 합의된 금액을 지불함으로써 초기 단계에 연구비를 포함하여 선불결제에 포함하는데, 영국은 지난 6월 이 방식을 채택

- 영국 보건부 장관 Matt Hancock은 정부가 항생제에 대해서 새로운 방식으로 제약회사에 지불할 것이며, 지난해 말까지 2개 정도의 제약회사와 계약을 체결할 예정
 - ※ 대형 제약사인 Pfizer는 환영의 뜻을 밝혔고, 영국 옥스퍼드대 건강 경제학자 Laurence Roope는“매우 유망한 발전이지만 여전히 관료주의에 맞설 방법이 필요하다”고 말함
- 다른 국가에서도 유사한 접근방식을 고려하고 있는데, 2018년 당시 미국 FDA 책임자 Scott Gottlieb은 라이선스 비용을 통해 새로운 항생제 비용을 지불할 수 있다고 제안
 - 이러한 정책을 검토한 듀크대 보고서에서는 영국 모델과 같이 정부기관이 총괄적인 규칙을 구현하는 대신 가입 지불에 적합한 약물을 결정하여 충분히 혁신적인 항생제만이 수익원으로부터 이익을 얻게 할 것을 권장
- 항생제 개발이 시급하지만, 생산 파이프라인은 지연되고 있는 문제를 해결하기 위해 항생제 시장의 경제는 재구상이 필수적
 - 정부가 항생제를 더 적게 사용하기 위해 더 많은 비용을 지불해야 함을 의미하는데, 이는 “전체 경제 모델을 흔드는 것”이라고 Novo홀딩스 CEO Kasim Kutay가 말함
- 기술적인 측면에서의 해결방안으로 다양한 방식과 기술을 접목하여 연구개발 추진 중
 - 해결방안 중 하나는 항생제 개발비용을 줄이는 것으로, 성공확률이 낮은 전임상 등 초기단계 R&D 속도를 높이기 위해 정교한 접근방식을 사용
 - 지난해 과학자들은 빅데이터 분석 및 AI 훈련을 통해 온라인 화학 라이브러리로부터 전통적인 항생제 구조와는 다르지만 항생 효과가 있는 화합물(halicin)을 발굴
 - ※ 영국 옥스퍼드 소재 AI 신약개발 회사인 Exscientia는 유사한 방법을 사용하여 강박장애를 치료하는 DSP-1181이라는 후보물질을 확보(평균 4.5년에 비해 1년 만에 탐색 단계를 완료)하였다고 발표(2020.1월)
 - 이외에도 Nature 컬렉션에서는 유전자가위를 이용한 항생제 내성균을 사멸시키는 기술, 형광물질로 박테리아를 사멸시키는 방식을 시각화하는 방법(일명 ‘bacterial autopsies’) 등을 설명

참고2 똑똑하게 항생제를 처방하기 위한 AI 활용 연구

◇ 양날의 검과 같은 항생제 치료에 대해 데이터 기반의 기계학습 모델을 통한 환자 맞춤형 항생제 처방으로 재감염 및 항생제 내성 문제를 최소화할 수 있다는 가능성 제시

▶ 주요 출처 : Science, Anticipating antibiotic resistance, 2022.2.24.; Science, Minimizing treatment-induced emergence of antibiotic resistance in bacterial infections, 2022.2.24

■ 최근 Science에서 발표된 논문에서 기계학습 모델을 통한 환자 맞춤형 항생제 처방으로 재감염 및 항생제 내성을 최소화할 수 있음을 제시

○ 통상적으로 환자가 세균에 감염된 것으로 진단되면 임상의는 실험실에서 항생제 감수성 검사(antibiotic susceptibility tests)를 수행하고 그 결과를 바탕으로 적절한 항생제를 처방하지만 재발율이 높은 것으로 조사

- 예를 들어 요로 감염(UTI, urinary tract infections)이 있는 여성의 25% 정도는 6개월 이내에 또 다른 감염이 발생

○ 연구팀은 항생제 치료가 양날의 검과 같아 재감염은 원래 감염 세균의 변이에 의해 유발되기 때문에 감수성 일치(susceptibility-matched) 항생제를 올바르게 처방하면 전반적으로 재감염률이 감소하지만,

- 원래 감염 세균과 다른 균주에 의해 유발되는 내성 감염이 발생할 가능성도 높아져 감수성 일치에 따른 항생제 치료가 미생물군에 숨어 있는 내성 균주의 활동을 유도할 수 있다는 것을 발견

- 세균의 게놈 시퀀싱을 수행하여 원래 감염 균주와 재감염 균주를 비교 분석. 세균의 게놈 시퀀싱 데이터를 임상 기록과 통합하면 임상적 개입과 치료에 대한 통찰력과 잠재력이 향상할 것으로 예상

※ 장에 숨어 있는 요로 병원성 균주와 같이 환자의 미생물총이 저장소 역할을 한다는 최근 연구결과가 발표

○ 이에 연구팀은 항생제 처방에 관한 기계학습 모델을 통해 환자의 개인 기록 등을 통합하는 데이터 기반 접근 방식으로 재감염과 항생제 내성 위험을 동시에 최소화할 수 있음을 설명

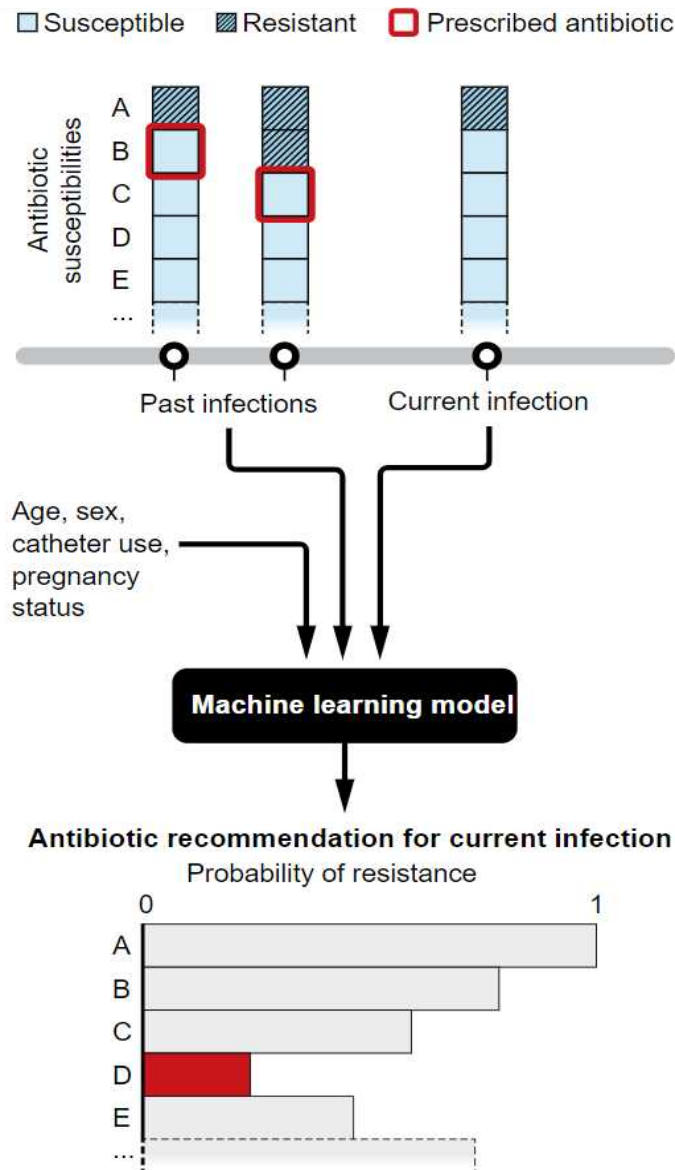
- 이 연구의 핵심은 대규모 데이터 세트로, UTI 및 상처 감염에 대한 항생제 감수성 및 처방된 항생제에 대한 정보를 포함

※ 2007~2019년 이스라엘의 Maccabi Healthcare Services에서 모든 연령대의 남성 및 여성 환자를 대상으로 한 데이터

■ 광범위한 감염 및 치료 이력 데이터를 기반으로 환자별 맞춤 처방을 위한 기계학습 알고리즘을 개발

- 의학적 결과 예측을 위해 오랫동안 확립된 강력한 도구인 다변량 로지스틱 회귀(multivariate logistic regression)를 사용
 - 알고리즘은 각 항생제 후보에 대한 조기 재감염 위험을 평가한 다음 조기 재감염 가능성이 가장 적고 처방된 항생제에 내성이 작은 항생제를 예측

< 머신러닝 모델 기반의 치료 이력에 대한 항생제 내성 예측 >



출처 : Science, Anticipating antibiotic resistance, 2022.2.24.

※ 특히, 모델은 각 UTI 항생제에 대해서는 13개의 매개변수를 사용하고 상처 감염의 경우 8개 매개변수를 사용. 매개변수는 연령, 성별, 임신 상태, 카테터 사용 및 감염 이력과 같은 가중치 요인으로 설정

- 추천 알고리즘은 의사의 감수성 일치 처방에 비해 요로 감염 및 상처 감염의 조기 내성 재발률을 거의 절반으로 줄일 것으로 예측
 - 수천 개의 훈련 샘플을 기반으로 구축된 통계 모델을 사용하여 가용한 모든 환자 정보를 체계적으로 검토함으로써 알고리즘은 미묘한 패턴을 식별하여 의사의 결정을 지원
 - 부작용 등 항생제에 대한 위험 평가 및 연령 또는 내성 이력과 같은 각 환자 위험 요인에 대한 정량화된 프로파일도 검색 가능
- 아직 알고리즘은 항생제를 처방할 준비가 되어 있지 않지만, 의료 및 건강관리를 위한 데이터 기반의 접근방법은 거스를 수 없는 물결
- 연구팀은 28일을 초과하는 내성 감염도 예방되는지를 평가하기 위한 추가 연구가 필요하다고 설명
 - 훈련 데이터 세트가 얼마나 크고 다양해야 하는지, 그리고 훈련된 추천 시스템이 누락된 데이터나 오류에 대해 얼마나 강력한지 테스트 필요
- WHO에서 강조한 바와 같이 의료에 대한 데이터 기반 접근방식은 최근 수많은 사회적, 법적, 윤리적 문제에 직면
 - 2021년 6월 WHO는 건강을 위한 인공지능의 윤리 및 거버넌스(Ethics and governance of artificial intelligence for health)에 대한 보고서를 발표
 - ※ 건강 AI의 사용과 관련된 윤리적 문제와 위험을 식별하고, 모든 국가의 공익을 위해 건강 AI의 거버넌스를 보장할 수 있는 권장 사항을 포함
- 의료 및 건강관리를 위한 데이터 기반의 수요와 접근방법은 광범위한 공중 보건 문제를 해결할 뿐만 아니라 새로운 데이터 수집 표준, 평가 지표 및 교육 패러다임을 도입하는 데에 기회를 제공
 - 이를 위해 근본적인 통찰력을 제공하는 게놈 서열 분석을 기반으로 임상 정보와 의료기록의 통합을 통한 대규모 데이터 세트 등 학제 간 융합 연구가 매우 중요