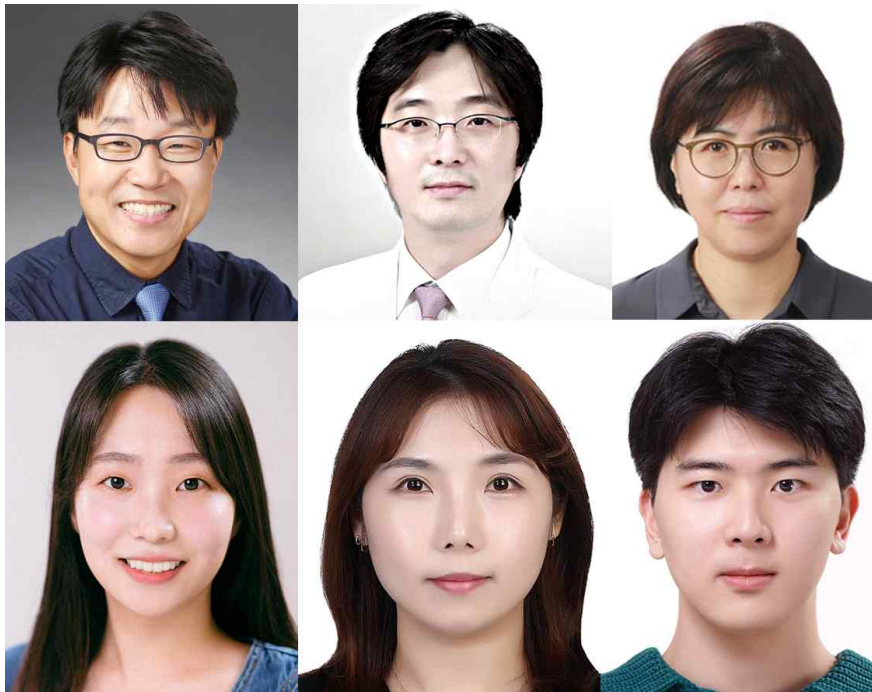


“마이크로바이옴 연구의 패러다임 전환”

GIST-삼성서울병원-KBSI, 반응성 예측하고 효능 높이는 대사체 기반의 새로운 면역항암 치료법 개발

- GIST 의생명공학과 박한수 교수(㈜지놈앤킴퍼니 대표) - 삼성서울병원 혈액종양내과 이세훈 교수 - 한국기초과학지원연구원(KBSI) 황금숙 부원장 공동연구
- 종전의 마이크로바이옴 연구에서 진일보한 대사체 기반 연구로 새 치료법 개발... 치료 반응성 효율적으로 예측하고, 기존 면역항암제 효과 증대시키는 보조제로 활용 가능
- 타우로리토콜산(TLCA)의 종양 성장 감소 및 암 면역 강화 효과 확인... “대사 산물이 면역 반응과 대사 건강에 미치는 영향 이해 단초 ” 국제학술지 《Drug Resistance Updates》 게재



▲ (윗줄 왼쪽부터) GIST 박한수 교수, 삼성서울병원 이세훈 교수, 한국기초과학지원연구원 황금숙 부원장, (아랫줄 왼쪽부터) GIST 김수정 학생, 한국기초과학지원연구원 이주은 박사, GIST 김윤재 학생

면역항암제는 암환자의 **면역 체계를 활성화하여 암세포를 공격하는 혁신적인 치료법**으로 주목받고 있으나, 약 20~30% 환자만이 치료에 반응을 보이고 있어 면역항암제에 대한 환자들의 반응을 더 **정확히 예측하는 생체지표(바이오마커) 연구와 새로운 치료 방법**이 필요하다.

광주과학기술원(GIST, 총장 임기철)은 의생명공학과 박한수 교수(㈜지놈앤킴퍼니 대표), 삼성서울병원 이세훈 교수, 한국기초과학지원연구원(KBSI) 황금숙 부원장 공동연구팀이 **비소세포성 폐암*** 환자들의 **혈장***을 이용한 **표적 및 비표적 대사체 분석***을 통해 기존 면역항암제의 반응성을 예측하고, 치료 효율성을 높일 수 있는 **새 치료법**을 개발했다고 밝혔다.

* **비소세포성 폐암:** 폐암의 주요 유형 중 하나로, 주로 편평세포암, 선암, 대세포암으로 나누어지며, 전체 폐암의 약 85%를 차지한다.

* **혈장:** 혈액의 액체 부분으로 혈구와 기타 고형 성분을 제외한 물질로 구성되어 있다.

* **표적 및 비표적 대사체 분석:** 표적 분석은 특정 대사물질을 미리 설정하여 정량 분석하는 방법이고, 비표적 분석은 전체 대사체를 대상으로 하여 새로운 바이오마커나 대사 경로를 탐색하는 방법이다.

최근 연구 결과에 따르면, **다양한 대사 과정 및 대사 물질이 면역 활성화와 면역항암제의 효능에 중요한 영향을 미치는 것으로 밝혀졌다.**

특히 주로 마이크로바이옴에 의해 생산·조절된다는 점이 주목받고 있는 단쇄지방산, 담즙산 등 **대사체를 기반으로 하는 연구는 종전의 마이크로바이옴 연구가 진일보한 것으로, 치료 반응성을 효율적으로 예측할 수 있을 뿐만 아니라 기존 면역항암제의 효과를 증대시킬 수 있는 보조제로서의 활용도 기대된다.**

* **면역관문 단백질:** Immune Checkpoint Protein이라 불리며, 면역세포의 표면에 발현되는 단백질로 다른 면역세포의 단백질과 결합하여 활성화되고 면역 반응의 조절에 관여한다. 대표적으로 PD-1/PD-L1와 CTLA-4가 있다.

연구팀은 76명의 비소세포성 폐암 환자들로부터 면역항암제(항-PD-L1 및 항-PD-1*) 치료 시작 전과 후(2-3주)의 혈장 샘플을 수집하여 **비표적 대사 프로파일링 및 표적 대사 분석을 진행했다.**

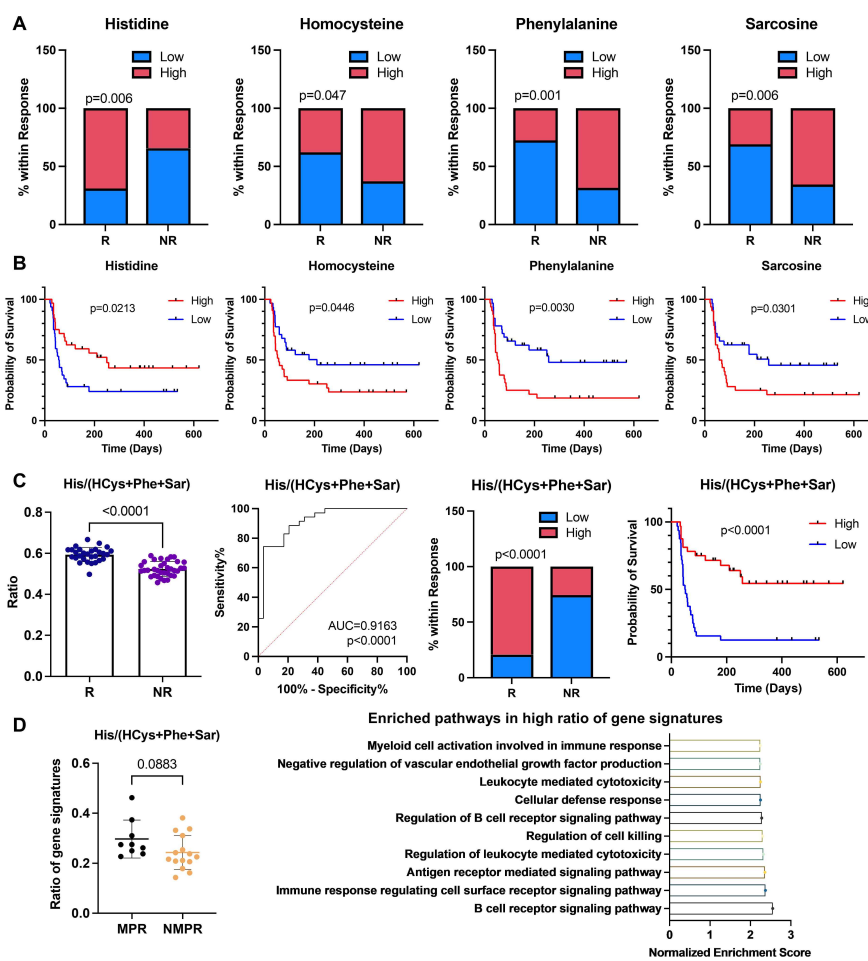
이를 통해 **아미노산 대사, 해당과정 대사, 담즙산 대사가 암 면역항암 치료 효과 예측에서 중요한 역할을 한다는 것을 확인하였다.**

연구팀은 추가적인 암환자의 공개 데이터를 이용한 바이오인포매틱스 분석(벌크 RNA 시퀀싱 및 단일 세포 RNA 시퀀싱)과 면역세포 실험, 그리고 암동물모델 실험을 통해 해당 결과를 입증하였다.

* **항-PD-L1 및 항-PD-1:** 대표적인 면역관문 억제제로, 각각 PD-L1, PD-1 단백질을 타겟으로 삼는 항체이다.

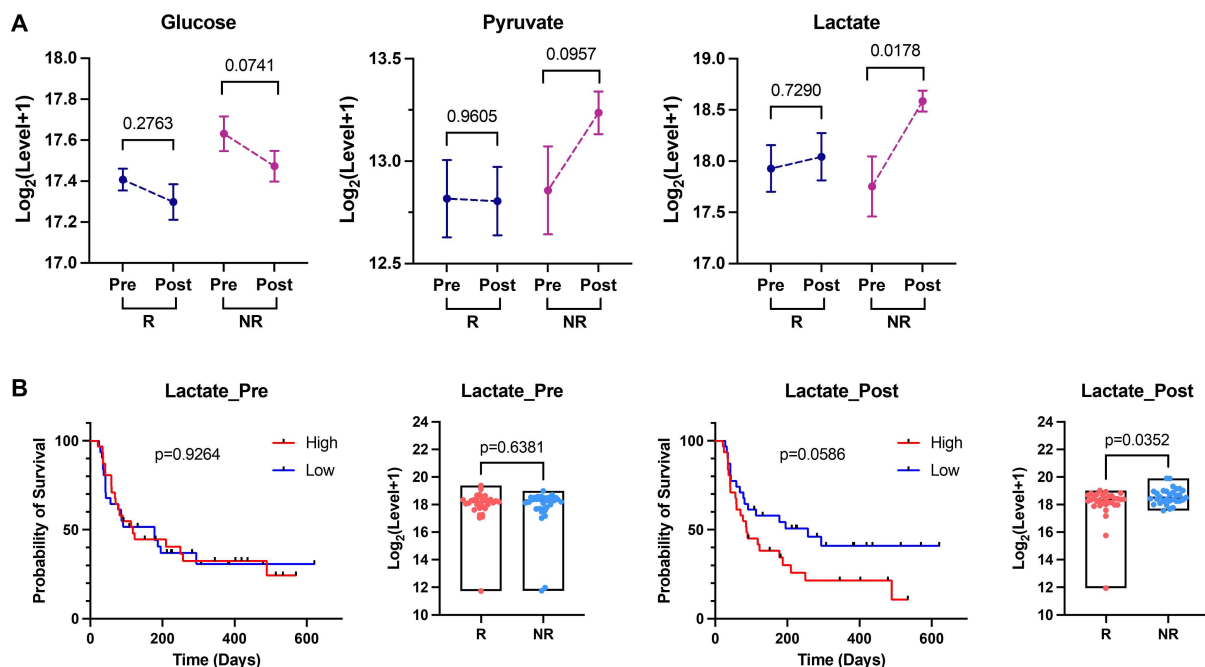
아미노산 대사의 경우, **히스티딘(His)은 레벨이 높을수록, 호모시스테인(HCys)·페닐알라닌(Phe)·사르코신(Sar)은 레벨이 낮을수록 면역항암제의 반응성과 치료 예후가 좋은 것으로 확인되었다.**

따라서 연구팀은 해당 **아미노산들의 비율[His/(HCys+Phe+Sar)]을 면역항암 치료 결과를 예측(정확도=80.4%, AUC=0.79)하는 중요한 바이오마커로 제시하였으며,** 비소세포성 폐암 환자들의 암 조직에서 벌크 RNA 및 단일 세포 RNA 시퀀싱 분석을 통해 이를 검증하였다.



▲ **아미노산 대사와 면역항암제 치료 반응성 및 예후와의 관계 확인:** 히스티딘(His)의 레벨이 높을수록, 호모시스테인(HCys), 페닐알라닌(Phe), 사르코신(Sar)의 레벨이 낮을수록 면역항암제 반응성이 좋고(A), 치료 예후가 좋게 나타났음(B). 해당 대사체들의 비율(His/HCys+Phe+Sar)이 높을수록 면역항암제 반응성 및 치료 예후가 좋게 나타났고(C), 벌크 RNA 시퀀싱 분석을 통해 검증하였음(D).

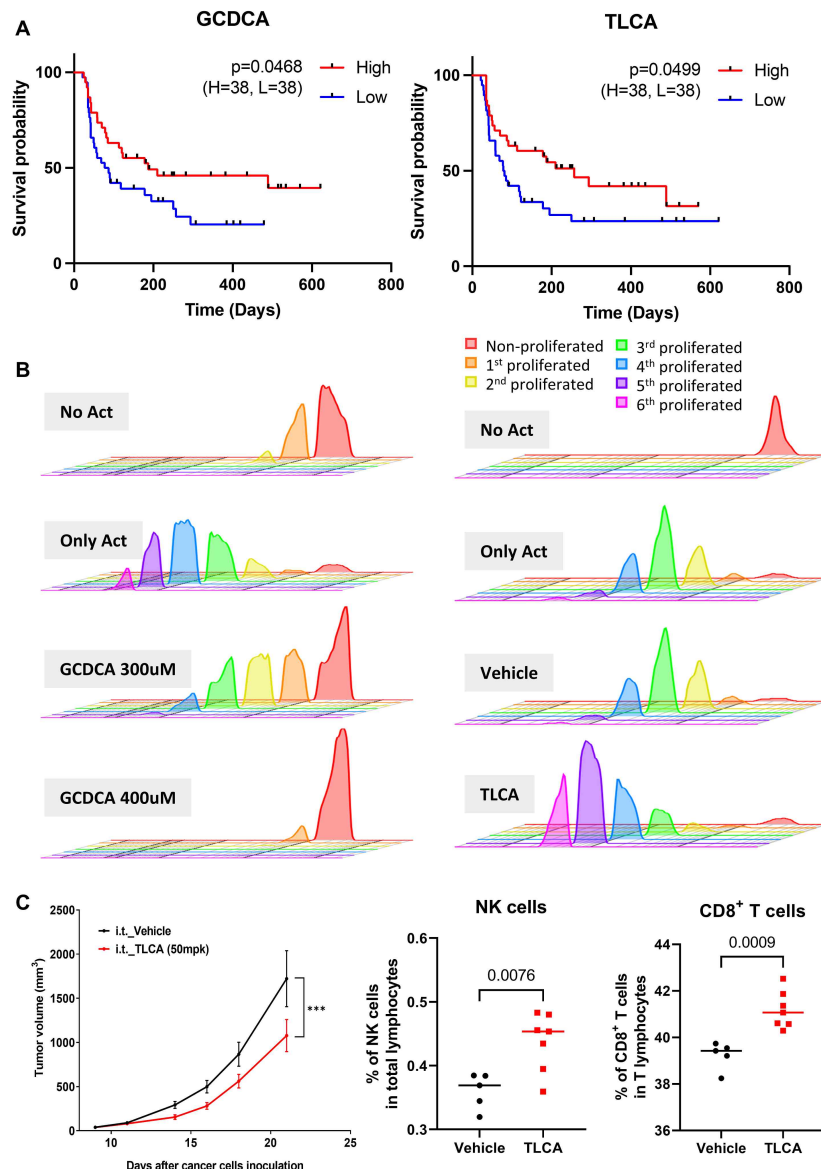
또한, 당을 분해하는 과정(해당과정)에서 대사물질이 면역항암 치료와 관련이 있다는 결과를 제시하였다. 특히, 젖산(lactate)의 경우, 면역항암제 치료 이후 반응군에서는 큰 차이가 없는 반면, 비반응군에서 그 레벨이 유의하게 증가하였다(t-검정 p-value 반응군 = 0.7290, 비반응군 = 0.0178). 이를 통해 면역항암 치료 효과를 모니터링할 수 있는 바이오마커(생체지표)로서 젖산 대사를 특정하였다.



▲ 해당과정(Glycolysis)과 면역항암제 치료 반응성 및 예후와의 관계 확인: 해당과정의 대표 대사물질인 포도당(Glucose), 피루브산(Pyruvate), 젖산(Lactate)과 면역항암제의 반응성 간의 관계를 확인함. 이중 면역항암제 비반응군에서 젖산이 유의하게 증가하였고(A), 젖산의 레벨이 증가하는 경우 치료 예후가 좋지 않았음(B).

나아가 연구팀은 특정 담즙산인 클리코케노데옥시콜산(GCDCA)과 타우로리토콜산(TLCA)이 면역항암제의 반응성 및 치료 예후와 관련이 있다는 분석 결과도 제시하였다.

특히, 타우로리토콜산(TLCA)은 직접적으로 T세포를 증식시키고 세포독성(cytotoxicity)을 증가(증식: 23.05% → 78.27%, 세포독성: 29.6% → 69.1%)시켰다. 또한 암 동물모델에서 종양의 성장이 1.5~3배 이상 감소하는 효과와 함께 암세포를 직접 공격하는 면역세포인 CD8⁺ T세포 및 NK세포 증가를 통한 암 면역 강화 효과도 확인하였다. 이에 따라 타우로리토콜산(TLCA)은 바이오마커로 제안하는 것은 물론, 실제 면역항암 치료에 적용할 수 있는 보조제로도 제안하였다.



▲ 담즙산(Bile acid)과 면역항암제 치료 예후 간의 관계 및 면역 증가 효과 확인: 특정 담즙산인 클리코케노데옥시콜산(GCDCA)과 타우로리토콜산(TLCA)가 면역항암제 치료 예후와 관련이 있음을 확인함(A). 이후, 두 담즙산이 T세포 증식에 미치는 영향을 조사함(B). 특히, 타우로리토콜산(TLCA)은 T세포의 증식을 향상시켰고, 실제 암동물모델에서도 항암 면역 효과를 증가시켰음(C).

GIST 박한수 교수(㈜지놈애킴퍼니 대표)는 “마이크로바이옴 연구에서 대사체 연구는 장내 미생물이 생산하고 조절하는 대사산물이 환자의 면역 반응 및 대사 건강에 미치는 영향을 이해하는 데 필수적이며, 이번 연구가 이러한 중요한 기초를 제공하였다”고 설명했다.

삼성서울병원 이세훈 교수는 “이번 연구는 실제 면역항암 치료를 받은 환자의 검체를 기반으로 하여 추후 임상 현장에서 치료 및 예측을 위한 목적으로 적용할 수 있는 결과를 도출했다”며, 대사적 바이오마커와 효능 대사체의 중요성을 강조했다.

한국기초과학지원연구원 황금숙 박사는 “비표적 및 표적 대사체 분석기술이 임상 현장에서 환자의 치료 효능을 예측하고 치료 효과 모니터링에 유용한 기술로 활용될 것으로 기대된다”고 밝혔다.

GIST 의생명공학과 박한수 교수(㈜지놈애킴퍼니 대표), 삼성서울병원 이세훈 교수, KBSI 황금숙 부원장 연구팀이 함께 수행한 이번 연구는 한국연구재단·한국보건산업진흥원(KHIDI)·GIST 연구과제·삼성서울병원 과제·KBSI 연구원과제의 지원을 받았으며, 약리학 및 약학 분야 국제학술지 《드럭 리지스턴스 업데이트(Drug Resistance Updates)》에 2024년 10월 10일 온라인 게재되었다.

논문의 주요 정보

1. 논문명, 저자정보

- 저널명 : Drug Resistance Updates
JCR ranking 0.85% (3/354), IF 15.8 (2023년 기준)
- 논문명 : Comprehensive metabolomic analysis identifies key biomarkers and modulators of immunotherapy response in NSCLC patients
(<https://doi.org/10.1016/j.drug.2024.101159>)
- 저자 정보 : 이세훈(공동 제1저자, 삼성서울병원), 김수정(공동 제1저자, GIST 의생명공학과), 이주은(공동 제1저자, 한국기초과학지원연구원), 김윤재(공동 제1저자, GIST 의생명공학과), 주양현(공저자, GIST 의생명공학과), 허준영(공저자, 성균관대학교), 이희연(공저자, 한국기초과학지원연구원), Charles Lee(공저자, The Jackson Laboratory for Genomic Medicine), 황금숙(공동 교신저자, 한국기초과학지원연구원), 박한수(공동 교신저자, GIST 의생명공학과)