

“왜 어떤 환자는 재발하고, 어떤 환자는 재발 안 할까?”

GIST-서울대병원, 유익균이 자궁내막암 항암 면역 높이는 기전 세계 최초 규명

- GIST 박한수 교수·서울대병원 이마리아 교수 공동연구팀, 자궁내막 유익균(BM)이 대사물질 'TMAO' 매개로 항암 면역세포 활성화하는 기전 밝혀... 국제학술지 《Microbiome》 게재
- 자궁내막암 환자에서 특정 유익균 존재 여부가 면역반응 및 예후 차이와 연관됨 확인, 미생물 기반 면역 조절 통한 새로운 자궁내막암 치료 전략 가능성 제시



▲ (왼쪽부터) GIST 의생명공학과 박한수 교수(교신저자), 서울대학교병원 산부인과 이마리아 교수(교신저자), GIST 의생명공학과 민경찬 박사(공동 제1저자, 중앙대학교 의과대학 비뇨의학교실 조교수·중앙대학교 비뇨의학과 조교수), 서울대학교병원 산부인과 김세익 교수(공동 제1저자), GIST 의생명공학과 이민지 박사과정생(공동 제1저자)

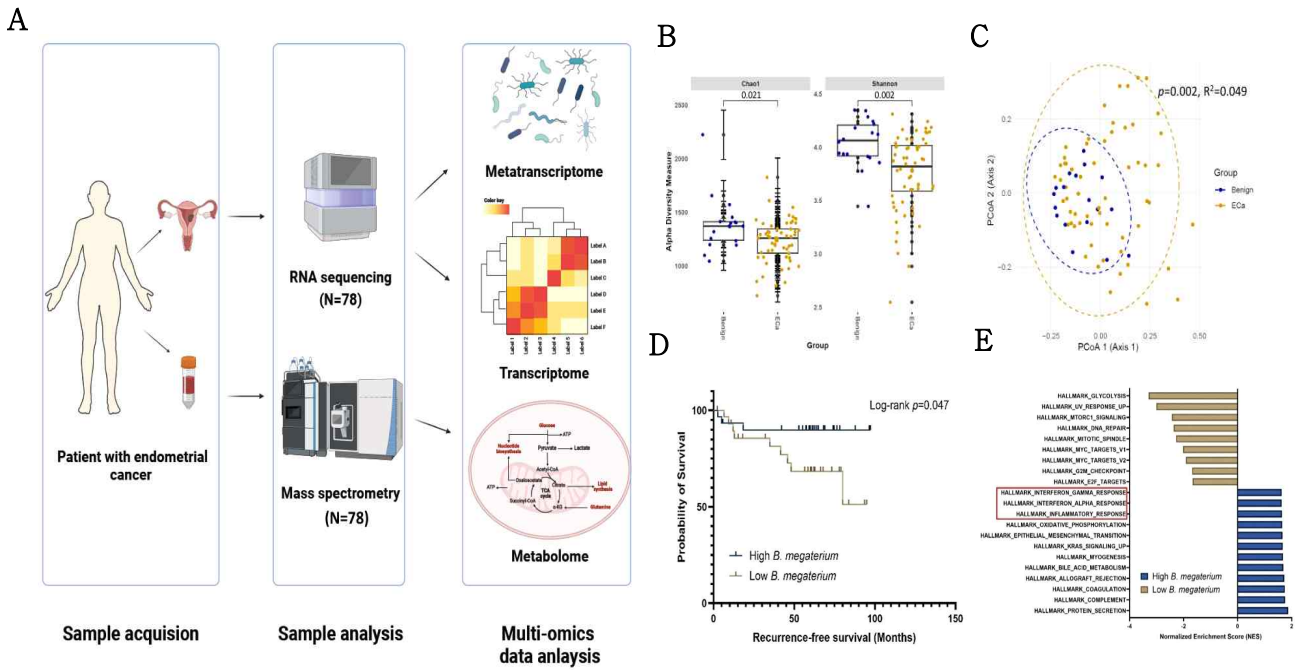
광주과학기술원(GIST·지스트, 총장 임기철)은 의생명공학과 박한수 교수(㈜지놈앤컴퍼니 대표이사) 연구팀이 서울대학교병원 산부인과 이마리아 교수팀과의 공동연구를 통해, 자궁내막에 존재하는 특정 유익균이 장내 미생물 대사 경로와 연결돼 항암 면역반응을 활성화하고 자궁내막암 재발 억제에 관여하는 기전을 세계 최초로 규명했다고 밝혔다.

이번 연구는 오랫동안 ‘무균 환경’으로 여겨졌던 자궁 내에서 자궁내막암 환자의 예후와 연관된 미생물의 존재와 역할을 확인했으며, 향후 미생물 기반 치료 전략의 가능성을 제시했다.

자궁내막암은 미국 여성암 발병률 4위를 차지하는 대표적인 여성암으로, 특히 전이 및 재발 단계에서는 기존 항암 화학요법만으로 치료 효과와 생존율을 충분히 높이는 데 한계가 있다.

최근 미생물군이 암의 발생과 진행, 그리고 면역 조절에 관여할 수 있다는 연구 결과들이 보고되고 있으나, 자궁내막 조직 내 미생물이 실제로 항암 면역 반응에 어

면 영향을 미치는지에 대해서는 아직 충분히 밝혀지지 않았다.



▲ **다중오믹스 기반 유익 미생물(BM) 규명 과정도.** 환자의 자궁내막 조직과 혈청을 대상으로 메타전사체, 전사체, 대사체 분석을 수행한 결과(A), 자궁내막암 환자군에서 미생물 다양성과 조성이 뚜렷하게 변화했다(B, C). 특히 바실러스 메가테리움(*B. megaterium*)은 보조항암화학요법 여부와 관계없이 재발 억제와 연관된 것으로 확인됐다(D). 또한 BM이 많은 군에서는 제1형 인터페론, 염증 반응, 보체 경로 등 항암 면역 관련 유전자 세트가 강하게 활성화됐다(E).

공동 연구팀은 자궁내막암 및 양성 자궁질환 환자의 자궁내막 조직을 대상으로 미생물과 숙주 면역반응 간의 연관성을 규명하기 위해 다중오믹스 분석*(유전체·전사체·단백질체·대사체 통합 분석)을 수행했다.

분석 결과, 자궁내막암 환자 중에서도 재발 위험이 낮고 생존 기간이 긴 환자군에서 특정 유익균인 '바실러스 메가테리움(*Bacillus megaterium*, BM)'이 더 많이 관찰됐다.

* **다중오믹스 분석:** 유전체, 전사체, 단백질체, 대사체 등 다양한 생물학적 정보를 통합해 분석하는 방법이다. 이를 통해 생명 현상을 다층적으로 이해하고 질병과 관련된 핵심 인자와 상호작용을 종합적으로 파악할 수 있다.

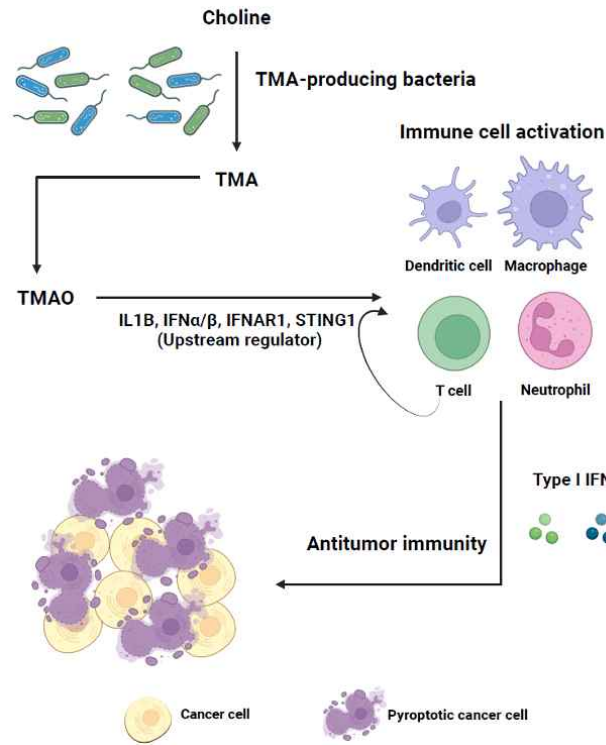
연구팀은 미생물 기반 항암 가능성을 검증하기 위해, 자궁내막암에서 유익균이 항암 면역반응을 유도하는 과정을 분자 수준에서 분석했다.

그 결과, 해당 유익균이 항암 면역 활성화와 연관된 대사물질인 'TMAO(트라이메틸아민-N-옥사이드)' 생성 과정에 꼭 필요한 핵심 유전자 'cutC*'를 보유하고 있음이 확인됐다.

또한 암 환자의 자궁내막 조직과 혈액을 분석한 결과, 해당 유익균의 존재량이 높

을수록 혈중 TMAO 농도도 함께 증가하는 상관관계가 나타났다. 이는 이 균이 TMAO 생성 경로를 매개로 항암 면역 활성화에 중요한 역할을 한다는 점을 뒷받침한다.

* **cutC(Choline trimethylamine-lyase)**: 장내 미생물이 음식물에 들어있는 콜린 성분을 분해하여 항암 물질의 전구체(TMA)로 전환하는 데 필수적인 효소이다.



▲ **바실러스 메가테리움(BM)의 콜린 대사-TMAO 생성 경로를 통한 항암 면역 활성화 기전.** BM에서 콜린을 트라이메틸아민(TMA)으로 전환하는 'cutC' 유전자가 확인됐으며, 환자 분석에서도 BM이 많은 환자일수록 혈중 TMAO 농도가 높은 경향이 나타났다. 특히 이러한 연관성은 폐경 이후 연령대에서 더 뚜렷하게 관찰됐으며, BM이 콜린 대사를 통해 TMAO 생성을 촉진하고 이를 매개로 항암 면역을 활성화하는 새로운 '미생물-대사체-숙주 면역' 연결 경로를 제시한다.

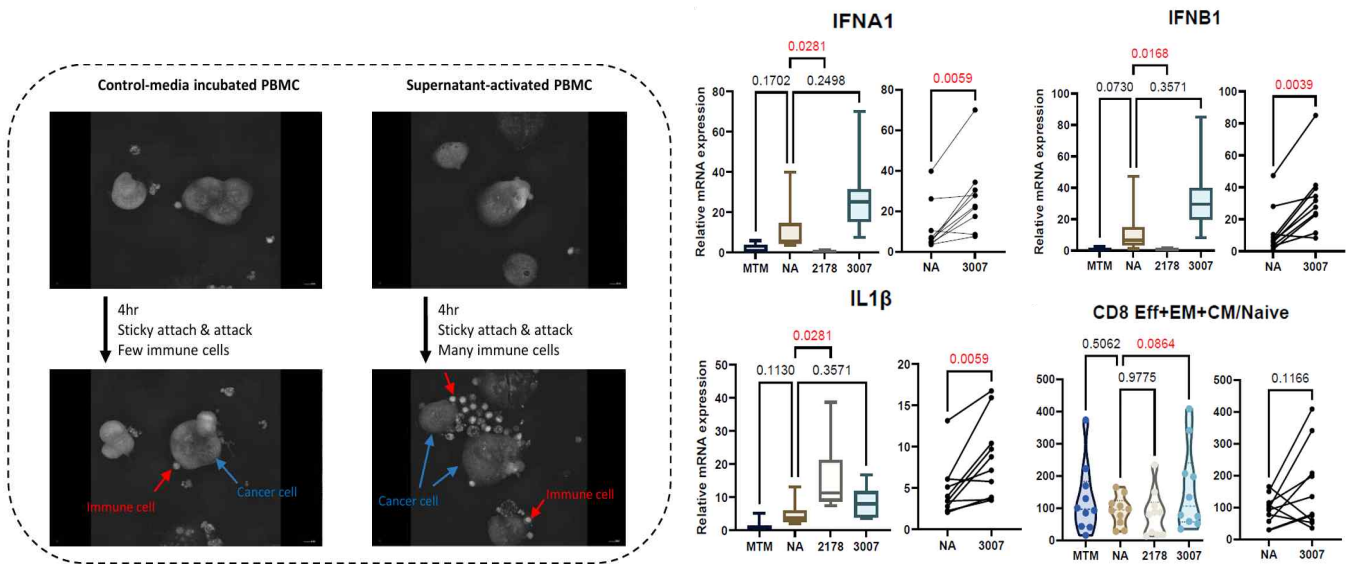
특히 연구팀은 유익균이 음식에 포함된 성분인 '콜린'을 분해해 TMAO로 전환하는 과정이 체내 면역반응 활성화와 연결돼 있음을 확인했다.

즉, 장내 유익균이 콜린을 분해해 생성한 대사물질 TMAO가 체내 면역 신호(제1형 인터페론)*를 자극하고, 이 신호가 암세포를 공격하는 T세포 활성화로 이어지는 메커니즘을 규명했다.

* **제1형 인터페론(Type I Interferon)**: 바이러스 감염이나 종양 발생 시 몸속 면역세포들이 분비하는 강력한 방어 신호 물질이다. 암세포의 정보를 면역계에 전달해 공격수 역할인 T세포를 활성화하고, 암의 증식을 직접 억제하는 핵심적인 항암 면역 반응을 주도한다.

세포 실험과 영상 분석 결과, **바실러스 메가테리움**을 적용했을 때 면역세포의 항암 반응이 강화됐으며, 자궁내막암 세포 증식이 억제되고 암세포 주변으로 면역세포가 증가하는 양상이 관찰됐다.

또한 유익균을 적용한 실험 그룹에서는 제1형 인터페론 등 면역반응 관련 유전자 발현이 증가했으며, 주요 대사 산물인 TMAO를 단독으로 적용한 경우에도 유사한 면역 활성 효과가 나타났다.



▲ 실험관 내 실험을 통한 바실러스 메가테리움(BM)의 항암 효과 및 기전 검증. BM 배양 상등액을 건강인 유래 말초혈액단핵세포(PBMC)와 함께 배양해 BM의 항암 면역 활성 효과와 작용기전을 확인했다.

이러한 결과는 해당 유익균이 대사 과정을 통해 면역세포 기능을 증진하고 염증성 세포의 사멸을 촉진함으로써 자궁내막암에 대한 항암 면역반응을 강화할 수 있음을 보여주는 것으로, 향후 미생물 기반의 새로운 항암 치료 전략 개발 가능성을 보여준다.

GIST 의생명공학과 박한수 교수는 "이번 연구는 세균·대사체·숙주 면역반응을 하나의 코호트(동일한 환자 집단)에서 통합적으로 추적해, 단일 균주 수준에서 항암 면역이 유도되는 경로를 체계적으로 규명한 첫 사례"라며 "기존 항암제나 면역항암제에 반응이 제한적인 자궁내막암 환자에게 전혀 새로운 미생물 기반 병용 치료 전략의 가능성을 제시했다는 점에서 의미가 있다"고 밝혔다.

서울대학교병원 산부인과 이마리아 교수는 "다년간 수집한 환자 조직·혈청 코호트를 통해 '왜 어떤 환자는 재발하고, 어떤 환자는 재발하지 않는가'라는 질문에 미생물 관점의 새로운 설명을 제공했다"며 "앞으로 여러 기관과 다양한 인종의 환자 집단에서 추가 검증을 진행하고, 환자 세포로 만든 실험 모델과 동물 실험 등 생체 내 연구로 확장해 임상 적용을 앞당기겠다"고 말했다.

이번 연구는 GIST 의생명공학과 박한수 교수와 서울대학교병원 산부인과 이마리아 교수가 공동으로 지도했으며, GIST 민경찬 박사(중앙대학교 의과대학 비뇨의학교실

조교수·중앙대학교병원 비뇨의학과 조교수), 서울대학교병원 김세익 교수, GIST 이민지 박사과정생이 제1저자로 참여했다.

연구는 한국부인종양연구회, 과학기술정보통신부·한국연구재단 바이오의료기술개발사업 프로그램, 보건복지부·한국보건산업진흥원 융합형 의사과학자 양성사업의 지원을 받았다.

연구 결과는 미생물학 분야의 권위 있는 국제학술지 《마이크로바이옴(Microbiome)》에 2026년 4월 20일 온라인으로 게재됐다.

한편 GIST는 이번 연구 성과가 학술적 의의와 함께 산업적 응용 가능성까지 고려한 것으로, 기술이전 관련 협의는 기술사업화센터(hgmoon@gist.ac.kr)를 통해 진행할 수 있다고 밝혔다.

논문 정보

○ 논문명, 저자 정보

- 저널명 : Microbiome (BMC / Springer Nature)
IF: 15.5, JCR 상위 3% Microbiology 카테고리 (2024년 기준)
- 논문명 : Trimethylamine-producing microbe *Bacillus megaterium* KCTC 3007 promotes antitumor immunity in endometrial cancer via type I interferon response pathways
- 저자 정보 : 민경찬(공동 제1저자, GIST 의생명공학과, 중앙대학교 의과대학 비뇨의학교실 조교수·중앙대학교 비뇨의학과 조교수), 김세익(공동 제1저자, 서울대학교병원 산부인과), 이민지(공동 제1저자, GIST 의생명공학과), 김윤재(공저자, GIST 의생명공학과), 정찬영(공저자, GIST 의생명공학과), 김수정(공저자, GIST 의생명공학과, Harvard Medical School), 김상진(공저자, GIST 의생명공학과), 김현(공저자, GIST 의생명공학과), 조범기(공저자, GIST 의생명공학과), 주양현(공저자, GIST 의생명공학과), 박한수(공동 교신저자, GIST 의생명공학과·㈜지놈앤컴퍼니), 이마리아(공동 교신저자, 서울대학교 의과대학 산부인과학교실·서울대학교병원 산부인과)