

[자유 기고]

신개념 항생제와 박테리오파지의 활용



차의과학대학교 약학과,

종합약학연구소

김비오 (ayumm82@gmail.com)

김은숙 (eunsook215@naver.com)



시작말

날로 심각해지는 항생제 내성 문제에 대해 인류는 범국가적인 노력을 통해 그 해법을 찾고 있다. 우리나라도 지난 2016년 6월 로마에서 개최된 제 39차 국제식품규격위원회(Codex Alimentarius)에서 항생제 내성 특별위원회 의장국으로 선출된 이래 최근 2017년 11월에는 제주도에서 여러 회원국을 비롯하여, WHO, FAO, OIE 등 국제 기구들과 함께 항생제 내성관리에 대한 여러 정책적 대안에 대해 논의한 바 있다. 이렇듯 항생제 내성 문제를 해결하기 위해 학계를 뛰어넘어 전 세계적인 정책적 노력이 계속되고 있다는 사실은 슈퍼박테리아의 발생이 미래를 위해 대비해야 할 문제만이 아니라 현재에도 시급히 해결해야 하며 인류의 생존과 직결되는 문제라는 것을 보여준다.

항생제 내성을 피할 수 있을까?

현재 임상적으로 쓰이고 있는 대부분의 항생제는 세균의 단백질합성이나 핵산합성, 세포벽 합성 등 생장에 꼭 필요한 대사과정을 억제하는 기전을 가지고 있다. 이러한 항생제들은 생장에 필수적인 세균의 활동을 차단하는 만큼 항균범위가 비교적 넓어 폭넓게 사용되어왔지만 의약품뿐만 아니라 축산업 분야에서도 과다하고 광범위하게 항생제를 사용함으로써 유전자진화를 통해 슈퍼박테리아가 출현하게 되어, 새로운 항생제에 대한 내성 발생 시기가 앞당겨지게

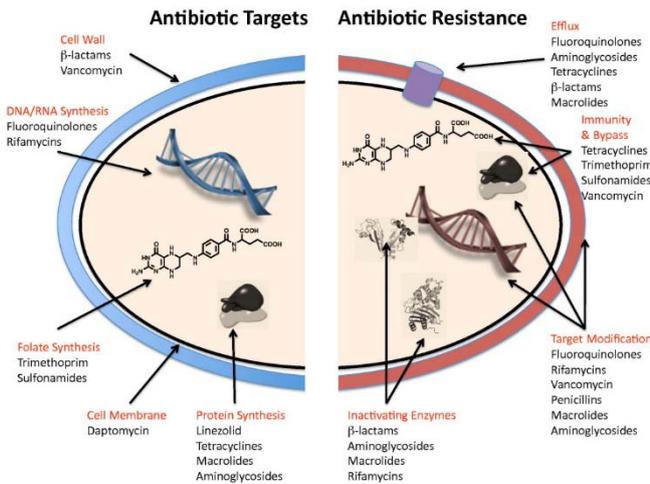


그림 1 다양한 항생제의 타겟과 내성

되었다. 그렇다면, 혹시우리가 적절한 범위와 양의 항생제 사용을 지켜왔다면 슈퍼박테리아의 등장을 피할 수 있었을까? 그러나 아쉽게도 항생제 내성균의 출현은 항생제의 자연적 기원을 살펴보았을 때 언젠가는 맞닥뜨릴 인류의 운명으로 보는 것이 타당할 것이다. 푸른 곰팡이로부터 발견한 penicillin을 비롯하여 *Streptomyces griseus*로부터 얻은

streptomycin, *Amycolatopsis orientalis*로부터 발견한 vancomycin까지 많은 종류의

항생제들은 태생적으로 경쟁자들과의 생존경쟁에서 우위를 확보하기 위한 미생물들의 전략이므로, 마땅히 이러한 항생물질의 표적이 되는 미생물들 또한 생존을 위해 유전자 진화를 거쳐 내성 유전자를 확보할 수 있도록 변화할 수 밖에 없었을 것이기 때문이다. 실제로 그람 양성 내성균에 주로 사용되는 linezolid 처럼 비록 새로운 약물작용기전을 가진 합성신약이라 할지라도 그것의 타겟이 이미 자연에 존재하던 다른 항생물질의 타겟과 동일하다면 세균이 이미 보유하고 있는 특정 유전자에 의해 내성이 발생할 수 있음이 보고된 바 있다. 이렇듯 기존의 항생제에 대한 내성 발생이 필연적일 수 밖에 없다면 우리가 새로운 항생제를 개발하고자 할 때, 중요하게 고려해야 할 점은 무엇일까?

자연에서 찾은 새로운 천연항생제

유전자 염기서열 분석 기술의 비약적인 발전을 토대로 인체에 상주하는 세균에 대한 연구들이 활발히 이루어지고 있는 현재, 미생물은 단지 인간의 장에서 소화를 돕는 역할만이 아닌 면역체계의 항상성 유지와 신경전달 물질의 작용에까지도 깊게 관여하고 있음이 밝혀졌다. 따라서 우리는 유해세균과 함께 친생세균까지도 무차별적으로 공격하는 기존의 항생제들에 대한 유의성과 유해성을 다시금 저울질해야 하는 상황에 이르렀다. 간단히 생각하면 유해세균에게만 치명적인 독성을 가짐과 동시에 친생세균에게는 아무런 해가 없는 항생제가 이상적일 수 있겠지만 그러한 항생제의 개발을 위해서는 특정 유해균에만 존재하는 타겟이 있어야 하고, 동시에 그 타겟이 유해균의 독성과 관련이 있어야 한다. 그러나 이러한 효율적인 타겟 발굴에는 유해세균의 유전체 분석 연구 등 많은 노력과 시간이 필요할 뿐만 아니라 성공을 보장할 수도 없는 실정이다. 다행인 것은 자연계에 이미 이러한 연구(?)를 오랜 기간 계속해온 박테리

오파지(파지)가 존재한다는 사실이다.세균과 천적관계에 있는 파지는 생물계에서 가장 많은 개체 수와 종류를 가질 것으로 예상되며 높은 숙주 특이성이 있어 '천연항생제'이자 '표적항생제'로서의 개발가능성이 높다.이러한 이유로 최근 많은 연구자들은 파지로부터 새로운 항생제의 답을 찾고 있다.

박테리오파지 치료와 한계

생존을 위해 세균과 생물학적군비(?)경쟁을 계속해온 파지는 항생제가 발견되기 이전부터 이미 천연항생제로서의 가능성이 검증된 바 있다.비록 항생제의 발견과 함께 파지에 대한 관심도 줄어들었지만 최근 항생제 내성 문제가 대두되면서 다시금 항생제의 대안으로서 주목받고 있다.과거 폴란드와 그루지아, 러시아 등 일부 국가에 국한되어 연구되던 파지는 현재 프랑스,벨기에, 스위스, 그리고 미국 등 여러 나라에서 본격적으로 연구되고 있으며 다양한 내성균 감염 환자의 임상실험에서 유의미한 결과를 보이고 있다.파지를 임상에 적용할 때는 감염환자에게 직접 투여하는 방식으로 이루어지는 파지치료법이 가장 널리 연구되었는데 중 유해세균을 효과적으로 제어하기 위해 여러 종류의 파지를 섞어 사용하는 파지카테일이 주로 사용되고 있다.숙주 특이성이 높은 파지의 특성상 환자의 감염균에 적합한 조합의 파지들을 사용하기 때문에 파지 치료법은 환자 각자의 감염균만을 선택적으로, 그리고 효율적으로 없애는 효과가 탁월한 것으로 보고되고 있다.

그러나파지 치료시 환자에게서 나타나는 면역반응은 아직 개선해야 할 문제로 남아있다.생리적인 조건에서 몇몇 파지들은 장내 균총 혹은 소화중인 음식의 생물적 요소들과 상호작용함이 알려진 바 있으며, 이미 인간을 비롯한 여러 포유류에서 파지에 대한 항체가 발견되기도 하였다.뿐만 아니라 포도상구균이나 녹농균을 치료하기 위한 파지의 경구투여 시 항체형성을 촉진한다는 사실도 밝혀졌다.파지에 대한 항체가 형성될 경우파지를 같은 환자에게 다시 사용하기 어렵기 때문에 치료를 위한 또 다른 적절한 파지를 사용해야 하는 어려움이 있다. 파지에 대한 체내 항체형성과 더불어용균성파지의 살균작용으로 초래되는 유해세균의 내독소 방출, 용원성 파지의 유전자 전달 가능성 등은 파지 치료법이 가지는 태생적 한계라 볼 수 있다.하지만 최근 합성생물학 기법이 다양하게 연구됨에 따라 파지의 유전자를 목적에 맞게 설계하고, 나아가 필요한 기능을 탑재한 지능형 합성파지를 만들어 내는 시대가 열림에 따라 파지의 유전체를 이용한 감염치료의 새로운 방법들이 주목받고 있다.바이오소재인파지는 화합물인 합성의약품에 비해 안전성이 높기 때문에 새로운 제형기술과 함께 '바이오항생제'로서 상용화 될 수 있는 가능성이 높다.더 나아가 파지의 유전체로부터숙주의 제어에 효율적인 유전자를 찾아내고 이를 기반으로 항생제의 타겟을 발굴하는 연구는 기존 항생제와

의 병용을 통해 폭넓게 활용될 수 있을 뿐만 아니라 새로운 항생제의 개발에도 중요한 단초를 제공한다는 점에서 중요한 의미를 지닌다.

파지를 이용한 신개념 항생제 연구

파지를 이용하여 새로운 개념의 항균 타겟을 발굴하는 연구는 현재 활발히 이루어지고 있으며 주목할 만한 연구성과를 내고 있다. 대표적인 연구로 T7 파지의 유전자산물 gp2는 RNA 중합효소(RNAP)의 활성채널과 σ 소단위체의 $\sigma 1.1$ 부위에 동시에 결합하여 구조적, 전기적으로 안정화를 이루게 되는데 이로 인해 이 RNAP의 전사특성을 변형시킨다. 결국 gp2의 작용기전은 RNAP 활성채널과 σ 소단위체 $\sigma 1.1$ 부위가 병원성 대장균의 효과적인 항균 타겟이 될 수 있음을 시사한다. 또한, T7 파지의 gp0.4는 세포분열 과정의 핵심 단백질인 FtsZ의 기능을 억제함이 알려졌다. 최근 필자의 연구실에서는 녹농균 감염 파지인 D3112의 유전자산물 gp05가 녹농균의 PilB 단백질과 결합, 선모 생성을 억제함으로써 녹농균의 주요 독력인자 중 하나인 군집운동성을 저해함을 밝힌바 있는데, 이는 곧 PilB가 선택적 항독력제의 타겟으로 활용될 수 있음을 의미한다.

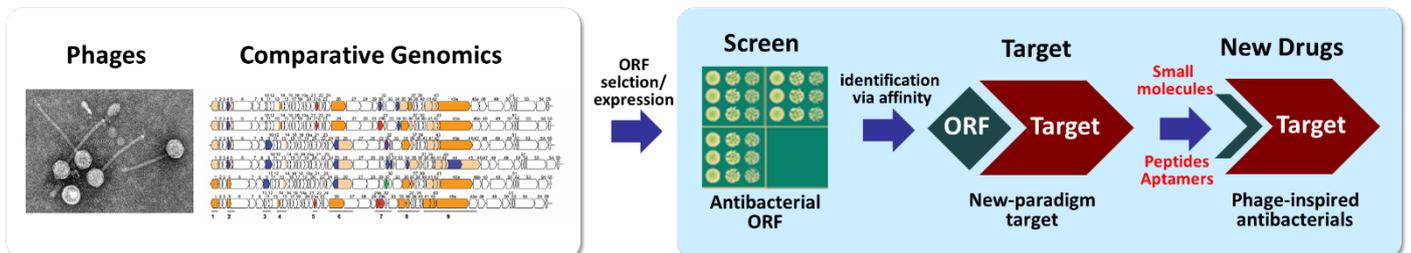


그림 2 파지 기반 항균 타겟 발굴 연구의 과정

고무적인 점은 학계뿐만 아니라 산업분야에서도 이미 파지의 유전체를 기반으로 새로운 항생제 타겟 발굴에 주목하고 있다는 사실이다. 작은 분자량의 항생제의 표적 전달을 위한 유전체 연구(Phage tech, Canada)를 비롯하여 임상, 농업, 산업, 생태 분야에 적용할 수 있는 용균성 파지 유전체 연구 (Phage Biotech, Israel), 파지의 효소를 이용한 진단시약과 국소 염증 치료법 개발(Enzobiotics/New Horizons Diagnostics, USA) 등 여러 기업의 다양한 연구 주제와 그들의 연구성과들은 파지 유전체가 항생제 개발의 소재로서 실제 유의미한 잠재력을 가지고 있음을 잘 말해주고 있다.

맺음말

필자는 이 글을 통해 파지감염치료를 연구하는 기초 미생물학자의 입장에서 현재의 생물학적 과학기술 발전을 고려하여 우리가 어떠한 방향성을 가지고 항균제 연구에 임해야 하

는지 간략히 정리해 보고자 하였다. 앞서 기술한 바와 같이 파지 연구는 아직 한계가 있지만 연구를 통해 얻을 수 있는 이점은 그 단점을 크게 상쇄하고도 남는다고 본다. 이와 더불어 최근 과학기술정보통신부의 차세대바이오사회밀착형 지원사업의 일환으로 제안된 다제내성균 제어 원천기술개발 사업과 같이 항생제 내성을 극복하기 위한 정부의 중장기적인 지원은 이를 해결하는 데에 큰 힘이 될 수 있다고 생각한다. 항생제를 연구하는 우리나라의 많은 연구자들이 하루 빨리 항생제 분야의 선도그룹으로서 발돋움하고 적용 가능한 신개념의 항균 타겟을 발굴하여 세계 시장에서 우뚝 선 모습을 기대해 본다.

참고문헌

1. 식품의약품안전처 보도자료 <http://www.mfds.go.kr/index.do?mid=675&seq=39605&sitecode=1&cmd=v>
2. Bae, B., Davis, E., Brown, D., Campbell, E. A., Wigneshweraraj, S., & Darst, S. A. (2013). Phage T7 Gp2 inhibition of Escherichia coli RNA polymerase involves misappropriation of sigma70 domain 1.1. *Proc Natl AcadSci U S A*, 110(49), 19772-19777. doi: 10.1073/pnas.1314576110
3. Chung, I. Y., Jang, H. J., Bae, H. W., & Cho, Y. H. (2014). A phage protein that inhibits the bacterial ATPase required for type IV pilus assembly. *Proc Natl AcadSci U S A*, 111(31), 11503-11508. doi: 10.1073/pnas.1403537111
4. Chung, I. Y., Sim, N., & Cho, Y. H. (2012). Antibacterial efficacy of temperate phage-mediated inhibition of bacterial group motilities. *Antimicrob Agents Chemother*, 56(11), 5612-5617. doi: 10.1128/AAC.00504-12
5. Cisek, A. A., Dabrowska, I., Gregorczyk, K. P., & Wyzewski, Z. (2017). Phage Therapy in Bacterial Infections Treatment: One Hundred Years After the Discovery of Bacteriophages. *Curr Microbiol*, 74(2), 277-283. doi: 10.1007/s00284-016-1166-x
6. Cooper, C. J., Khan Mirzaei, M., & Nilsson, A. S. (2016). Adapting Drug Approval Pathways for Bacteriophage-Based Therapeutics. *Front Microbiol*, 7, 1209. doi: 10.3389/fmicb.2016.01209
7. Kiro, R., Molshanski-Mor, S., Yosef, I., Milam, S. L., Erickson, H. P., & Qimron, U. (2013). Gene product 0.4 increases bacteriophage T7 competitiveness by inhibiting host cell division. *Proc Natl AcadSci U S A*, 110(48), 19549-19554. doi: 10.1073/pnas.1314096110
8. Martinez, J. L., Coque, T. M., & Baquero, F. (2015). What is a resistance gene? Ranking risk in resistomes. *Nat Rev Microbiol*, 13(2), 116-123. doi: 10.1038/nrmicro3399
9. Reardon, S. (2014). Phage therapy gets revitalized. *Nature*, 510(7503), 15-16. doi: 10.1038/510015a
10. Reyes, A., Semenkovich, N. P., Whiteson, K., Rohwer, F., & Gordon, J. I. (2012). Going viral: next-generation

sequencing applied to phage populations in the human gut. *Nat Rev Microbiol*, 10(9), 607-617. doi: 10.1038/nrmicro2853

11. Thiel, K. (2004). Old dogma, new tricks--21st Century phage therapy. *Nat Biotechnol*, 22(1), 31-36. doi: 10.1038/nbt0104-31
12. Toh, S. M., Xiong, L., Arias, C. A., Villegas, M. V., Lolans, K., Quinn, J., & Mankin, A. S. (2007). Acquisition of a natural resistance gene renders a clinical strain of methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* resistant to the synthetic antibiotic linezolid. *Mol Microbiol*, 64(6), 1506-1514. doi: 10.1111/j.1365-2958.2007.05744.x
13. Viertel, T. M., Ritter, K., & Horz, H. P. (2014). Viruses versus bacteria--novel approaches to phage therapy as a tool against multidrug-resistant pathogens. *J Antimicrob Chemother*, 69(9), 2326-2336. doi: 10.1093/jac/dku173
14. Yano, J. M., Yu, K., Donaldson, G. P., Shastri, G. G., Ann, P., Ma, L., . . . Hsiao, E. Y. (2015). Indigenous bacteria from the gut microbiota regulate host serotonin biosynthesis. *Cell*, 161(2), 264-276. doi: 10.1016/j.cell.2015.02.047