

장내 미생물이 항암 치료 효과에 미치는 영향

정의경

제이더블유크레아젠(주)
E-mail: jek@creagene.com

요약문

미생물총(microbiome)은 체내에 존재하는 모든 미생물군의 집합체를 의미한다. 미생물총은 숙주의 신진대사, 면역, 호르몬, 항상성 등의 기능에 중대한 영향을 미친다. 최근, 마우스 모델과 임상 연구를 통해 장과 종양내 미생물이 항암 치료 효과에 미치는 영향이 밝혀지고 있다. 이에 따라, 항암 치료 효과를 개선하기 위한 장과 종양내 미생물을 포함한 미생물총을 표적으로 하는 연구가 부각되고 있다. 본 리뷰에서는, 미생물총이 항암요법과 항암 면역작용에 영향을 미치는 기전에 관하여 알아보하고자 한다.

Key Words: Microbiome, Cancer, Immunotherapy

본 자료는 The Impact of Intratumoral and Gastrointestinal Microbiota on Systemic Cancer Therapy. *Trends Immunol.*, 39 (11), 900-920.의 논문을 한글로 번역, 요약한 자료입니다.

목 차

1. 서론
2. 본론
 - 2.1 미생물총과 발암과정(carcinogenesis)
 - 2.2 종양내 미생물총이 항암 치료 효과에 미치는 영향
 - 2.2.1 종양내 미생물의 발견
 - 2.2.2 종양내 미생물총의 긍정적인 영향
 - 2.2.3 종양내 미생물총의 부정적인 영향
 - 2.3 장내 미생물총이 전신에 미치는 영향
 - 2.3.1 장과 GALT의 상호작용

- 2.3.2 대사산물
- 2.4 장내 미생물총과 항암 치료 효과
 - 2.4.1 항암화학요법
 - 2.4.2 방사선요법
 - 2.4.3 표적항암제
 - 2.4.4 Cytokine 치료제
 - 2.4.5 면역관문억제제
 - 2.4.6 T 세포 치료제
- 3. 결론

1. 서론

생후 초기, 외부 환경에 노출되며 체내 미생물의 생태계가 형성된다 [1-2]. 이렇게 형성된 미생물총(microbiome)은 체내 면역 기능에 영향을 미쳐 면역 억제 혹은 면역 활성을 유발할 수 있다 [3]. 미생물이 면역계와의 상호작용을 통해 암을 포함한 질환에 중대한 영향을 미침이 밝혀지며 미생물에 대한 관심이 증대되고 있다. 최근에는 차세대염기서열분석기술(next generation sequencing, NGS)을 통해 미생물총의 구성을 조사하고, 유전자 정보, 전사체, 단백질체, 대사체 등에 대해 분석하며 미생물총에 대한 이해를 넓히고 있다.

미생물의 항상성은 체내 면역체계와의 지속적이고 역동적인 상호작용에 의해 유지된다. 미생물총의 균형은 깨어지기 쉬우며, 그 '불균형(dysbiosis)'은 암을 포함한 만성적인 질환의 원인이 될 수 있다 [4] (그림 1). 최근, 마우스 모델과 임상 연구를 통해 종양내뿐만 아니라 장내 미생물이 항암 치료 효과에 미치는 영향을 확인하였다 [5-10]. 미생물은 샘플링이 가능하고, 회복력이 있으며, 표적이 용이하기 때문에, 분변미생물이식(fecal microbiota transplantation, FMT), 건강보조식품과 같은 조절법을 통해 치료 효과를 개선할 수 있는 매력적인 표적으로 부각되고 있다 [11]. 본 리뷰에서는 항암 치료 효과와 관련된 종양내 및 장내 미생물총과 면역반응 사이의 상호작용에 대해 알아보하고자 한다.

2. 본론

2.1 미생물총과 발암과정(carcinogenesis)

미생물총이 항암 치료 효과에 미치는 영향을 이해하기 위해서, 먼저 발암과정에 미치는 영향을 살펴보자. 여러 가지 요인이 발암의 원인이 되어 비정상적인 세포의 과다한 증식을 유발할 수 있다. 이렇게 형성된 종양은 면역편집(immunoediting) 과정을 거치면서 숙주의 면역감시를 회피하며 성장한다 [12]. 다양한 암종에서 미생물총이 면역편집에 영향을 미치는 것으로 밝혀지고 있다. 종양과 미생물의 항원은 면역계의 교차활성을 야기하고 미생물의 특정 분자구조는 패턴 인식 수용체

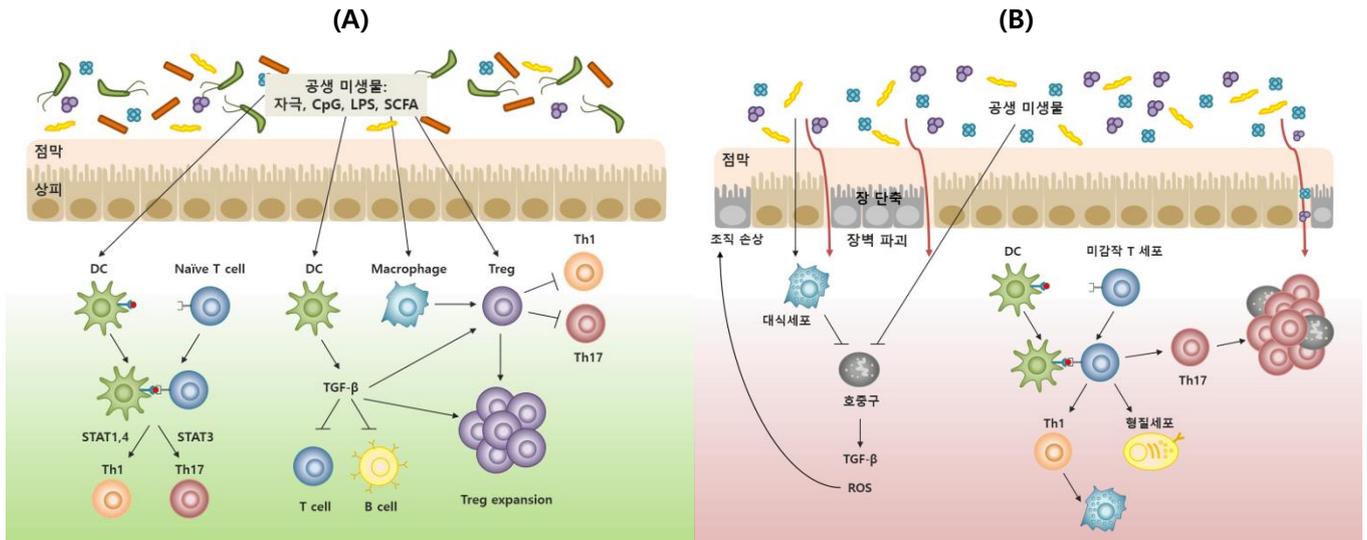


그림 1. 장내 미생물총의 eubiosis (A)와 dysbiosis (B)

(pattern recognition receptor, PRR)를 활성화하여 체내 면역반응에 영향을 준다. 또한, 미생물은 다양한 암종의 여러 가지 발암요인에 영향을 미치고, 암 특징(cancer hallmarks)을 결정하며, 염증을 조절하고, 숙주 세포의 유전적 안정성에 영향을 줄 뿐만 아니라, 특정 대사물을 생성하여 후성 유전적으로 숙주의 유전자 발현을 조절할 수 있다 [13].

헬리코박터균(*Helicobacter pylori*, 위암), *Fusobacterium nucleatum* (*F. nucleatum*, 대장암)을 포함한 다양한 박테리아가 발암과정에 관여하는 것으로 알려져 있다 [14–19]. 어떻게 균이 암을 유발하는지 그 기전은 아직 명확하게 규명되지 않았으나 몇 가지 가설이 제시되고 있다. 균의 발암-일과성 모델(bacterial driver-passenger model)에서, '발암균(driver bacteria)'이란 B2 대장균(*Escherichia coli*, *E. coli*)의 경우처럼, 단일 가닥 DNA에 손상을 주고 돌연변이를 증가시키며 감염한 세포에서 군집을 형성(colony formation)하여 유전적 불안정성(genomic instability)을 높여 암을 유발하는 균이다. 또한, 장독소 생성 *Bacteroides fragilis* 또는 colibactin 독소는 지속적인 Th-17 염증 반응을 유도하여 종양 형성을 촉진한다 [20–21]. 이후 군집은 점진적으로 감소하여, '일과성균(passenger bacteria)'으로 바뀔 수 있다. 일과성균은 건강한 상태에서는 잘 드러나지 않다가, 국소적으로 선천성 면역을 억제하여 암을 유발할 수 있다 [22]. 예를 들어, *Staphylococcus gallolyticus*는 대장 종양미세환경(tumor microenvironment, TME)에서 종종 발견되는 일과성균으로서, 분화된 상피조직을 통과하여 기저막 콜라겐섬유(비정상적인 대장벽)에 생물막(biofilm)을 형성할 수 있다 [23]. 또한, 인유두종바이러스 (HPV), B형 간염 바이러스(HBV), C형 간염 바이러스(HCV), Epstein-Barr 바이러스(EBV), Kaposi의 육종 herpesvirus(KSHV), 제1형 사람 T 세포백혈병바이러스(HTLV-1)와 같은 바이러스도 종양과 밀접한 관련이 있는 것으로 알려져 있다 [24]. 보다 최근에는, 거대세포바이러스(CMV)가 교모세포종(glioblastoma multiforme)에서 확인되었고, 메르켈 세포 폴리마 바이러스(MCPyV)가 메르켈 세포암과 관련 있음이 보고되었다 [25]. 바이러스는 형질전환 단백질이나 noncoding RNA를 발현하여 숙주 세포의 신호전달 및 유전자 발현을 조절하여 암을 유발할 수 있다. 또한, 바이러스 DNA가 숙주의 유전체에

삽입되어 암을 유발하기도 한다 [26]. 현재 다양한 암종에 대한 마우스 모델에서 미생물이 발암에 미치는 영향이 활발하게 연구되고 있으며 향후 '발암균'이 추가로 규명될 것으로 기대된다.

2.2 종양내 미생물총이 항암 치료 효과에 미치는 영향

2.2.1 종양내 미생물의 발견

19세기, 코흐(Koch)와 파스퇴르(Pasteur)는 최초로 종양내 세균을 발견하였다. 1890년, 윌리엄 러셀(William Russell)은 암조직에서 암 기생충을 처음으로 확인하고 이를 학계에 보고하였다. 그러나 20세기 초에는 종양내 미생물이 발암과 관련이 있다는 이론은 주목받지 못했다. 최근 증거가 축적되며 미생물이 면역계와의 상호작용을 통해 실제로 암성장에 기여하고 전신 반응을 조절하는 것으로 인정받고 있다 [14, 27, 28]. 예를 들어, 식단과 같은 여러 요인은 종양내 박테리아 구성에 영향을 미칠 수 있고 실제로, 통곡물과 식이 섬유가 풍부한 식단을 섭취하면 *F. nucleatum*-양성 대장암의 위험을 낮출 수 있는 것으로 밝혀졌다 [29].

미생물이 종양으로 이동하는 기전은 다양하다. 점막 장벽(mucosal barrier)이 손상되면 장내 미생물은 상피 조직에 접근할 수 있으며 혈액을 따라 이동하여 종양에 '정착' 할 수 있다 [30-31]. 종양 조직 내에서 미생물은 암세포나 기질 세포 내로 침투할 수 있으며, 세포 괴사(necrosis) 또는 저산소(hypoxia) 환경에서 영양분(예: purine), chemoattractant(예: aspartate), 비정상적인 신혈관계(neovasculature), 국소적인 면역 억제 등에 의해 그 증식이 촉진된다 [31-32]. 최근에는 미생물과 TME 간의 복잡한 상호작용을 확인하였다. 예를 들어, 박테리아는 PRR과 염증조절복합체(inflammasome)를 통해 선천면역계를 조절하여 종양에 유리한 염증 환경을 조성할 수 있다. 실제로, 유전자 조작한 *Salmonella* 면역치료제는 TLR4 (toll-like receptor 4) 신호 전달계를 통해 단핵구/대식세포와 호중구의 종양으로의 침투를 유도할 수 있음을 대장암 마우스 모델에서 확인하였다 [33]. 비록 미생물의 역할에 대한 논란이 계속되고 있지만, 특정 환경에서 염증성 Th17 CD4⁺ 림프구와 그에 의한 종양 촉진 cytokine인 IL-17, IL-23의 생성을 조절하여 적응면역계에도 기여하는 것으로 확인하였다. 대장암 마우스 모델에서, 미생물의 생성물에 의해 활성화된 골수 세포는 IL-23을 생성하여 암성장을 촉진하였다 [34]. 또한 젖산과 같은 미생물의 생성물은 nuclear factor of activated T cells (NFAT)의 발현을 억제하여 TME를 산성화(acidification)함으로써 종양의 면역 회피(immune escape)에 기여하였다 [35]. 게다가, 종양내 병원균은 치료 종류와 기전에 따라 항암 치료 효과에 긍정적인 혹은 부정적인 영향을 미친다. 이에 관해 다음 단락에서 살펴보자.

2.2.2 종양내 미생물총의 긍정적인 영향

미생물을 이용하여 암을 치료하는 접근법은 생각보다 오래전부터 시도되었다. 1891년, William Coley가 종양내 미생물총이 항암요법으로 사용될 수 있음을 보고하였다 [36]. 실제로, 국소 방광암에 대한 표준 치료로 Bacille Calmett-Guerin (BCG)가 사용되고 있다 [37]. 또한, 종양내 미생물총은 종양을 외래 항원으로 인지할 수 있도록 하여 항암 면역반응을 촉진하므로 전신요법, 특히 면역요법

의 효과를 향상시킬 수 있다. 예를 들어, 두경부 편평세포암 (HNSCC)에서 HPV는 IFN γ ⁺CD8⁺ T 림프구와 IL-17⁺CD8⁺ T 림프구의 수를 증가시키는 것으로 알려져 있다 [38]. HPV⁺ 세포는 HPV⁻ 세포에 비해 상대적으로 DNA 이중사절단(DNA double strand break, DSB)과 G2 세포주기 정지(G2 cell cycle arrest) 세포가 많아 방사선 감수성(radiosensitivity)이 높다 [39]. 또한 항-PD-1/PD-L1 항체 치료에 대한 임상 반응률이 HBV 및 HCV 관련 간세포암, 신세포암, Merkel 세포암에서 높게 나타나고 있다 [40-41].

이렇듯 치료에 긍정적인 영향을 미치는 기전은 다음과 같다; (i) 면역관문인자(예: PD-L1)의 과발현. EBV⁺ 위암을 대상으로 한 avelumab 임상시험에서 RNA 염기서열분석 결과로 확인하였다 [40, 42]; (ii) 박테리아 항원에 대한 분자 모방(molecular mimicry). HIV-1 임상시험에서 HIV-1의 외피성 단백질인 gp41에 대한 교차반응 항체를 확인하였다 [43]; (iii) 선천성면역 및 TLR 매개 체내 반응에 대한 직접적인 관여. FlaB를 분비하도록 유전자 조작한 박테리아를 이용한 대장암 마우스 모델에서 확인하였다 [33]; (iv) *E. coli* 유래 외막낭 (outer-membrane vesicles, OMV)에 의한 급격한 IFN- γ 반응 증가. 대장암 마우스 모델에서 확인하였다 [44]; (v) 염증성 cytokine (IL-1 α , IL-1 β , IL-6) 생성 증가. KSHV에 감염된 사람의 단핵구에서 확인하였다 [42, 45].

종양내 미생물이 전신요법에 미치는 간접적인 영향 외에, 이러한 병원균은 백신이나 T 세포 이식(adoptive T cell transfer, ATC)요법의 직접적인 표적이 될 수 있다 [46]. EBV-특이 CD8⁺ T 세포 치료제는 환자의 항-EBV 면역을 회복시킬 수 있으므로 EBV 관련 암종(비인두암, Hodgkin 림프종, NK/T 세포 림프종)에 대한 치료제로 효과적일 수 있다 [47-48]. 또한 HPV⁺ HNSCC 및 자궁경부암, CMV⁺ 교모세포종(glioblastoma multiforme, GBM)에 대한 ATC요법도 개발되고 있다 [25].

2.2.3 종양내 미생물총의 부정적인 영향

종양내 미생물이 항암 치료에 미치는 부정적인 영향에 대한 기전도 보고되고 있다. MC-26 대장암 마우스 모델에서 나타난 항암제 gemcitabine에 대한 내성이 박테리아 효소인 cytidine deaminase (CDDL)에 의해 유발됨을 확인하였다. CDDL은 사람 대장 조직에서 항암제를 비활성 상태로 변환할 수 있으며 화학요법 이후의 재발과도 관련이 있다 [49]. 또한, HCT116, HT29, SW480 세포를 이식한 이종이식 마우스 모델에서 *F. nucleatum*이 TLR4와 MYD88 선천성 면역 신호 전달계와 autophagy를 활성화할 수 있는 miR-18과 miR-4802를 타겟팅하여 항암제 5-fluorouracil 및 oxaliplatin에 대한 반응을 조절함을 확인하였다 [50].

사람과 마우스 모두에서, 정상 췌장보다 췌장암에 더 많은 미생물이 있다 [168]. 종양내 미생물총은 단세포의 TLR을 선택적으로 활성화하여 면역 관용을 유도함을 KC와 KPC 마우스 모델에서 확인하였다. 박테리아를 제거하자: (i) 골수유래 면역억제 세포(myeloid-derived suppressor cells, MDSC)의 감소, (ii) M1 대식세포로의 분화 증가, (iii) Th1으로의 분화 촉진을 포함하여 TME의 면역 특성이 바뀌었다 [51]. 또한, 박테리아를 제거하면 PD-1 발현이 증가하여 항-PD-1 면역 치료의 효과가 향상되었다 [52]. 이외에도, 면역요법에 대한 반응이 다양한 기전에 의해 저해될 수 있다. 예를 들어, (i) HPV에 감염된 U2OS 세포에서, E6 및 E7에 의해 MHC1 발현이 감소되거나 [52]; (ii) 만성 바이러스 감염에 의해 1형 IFN이 지속적으로 생성되어 면역억제 PD-L1과 indoleamine 2,3-dioxygenase (IDO)

이 발현되고 조절 T 세포(T regulatory cell, Treg)가 증가됨을 흑색종 마우스 모델에서 확인하였다 [53]; (iii) 단쇄지방산(short-chain fatty acid, SCFA; butyrate, propionate)과 같은 박테리아 대사물은 사람 단세포 유래 수지상세포(dendritic cell, DC)의 염증성 chemokine과 cytokine 생성을 감소시킨다 [54]; (iv) 세포치사 팽창성 독소(cytolethal distending toxin, CDT)인 *Mycobacterium ulcerans* 수용성 인자와 같은 박테리아 독소는 IL-2 생성을 억제하여 림프구의 증식을 제한한다 [55]; (v) 종양내 *F. nucleatum*은 골수성세포를 종양으로 끌어들이어 T 세포의 사멸을 유도한다 [15]; (vi) *F. nucleatum*의 Fap2 단백질은 사람 NK 및 T 세포에 TIGIT과 같은 면역 체크포인트 발현을 증가시킨다 [56].

따라서, 종양내 병원균과 숙주 내 면역반응 사이에는 복잡한 상호작용이 존재하며, 암치료에 긍정적이거나 부정적인 영향을 미칠 수 있다. 특정 병원균이 특정 암종에 어떤 영향을 미치는지 알기 위해서는 더 많은 연구가 필요하다.

2.3 장내 미생물총이 전신에 미치는 영향

2.3.1 장과 GALT의 상호작용

장 내에 면역, 염증, 장막 기능 사이에는 섬세한 균형이 존재한다 [57-58]. 숙주의 면역체계를 유지하기 위해서는 병원성 박테리아와 공생(commensal) 박테리아 사이의 균형을 유지하는 것이 중요하다. 이러한 균형은 장 미생물과 장관면역조직 (Gut-associated lymphoid tissue: GALT) 및 장간막 림프절(mesenteric lymph node, MLN)간의 복잡한 상호작용을 통해 조절된다 [59]. 장내 미생물총의 역할과 이들이 어떻게 내장 상피 세포의 반응을 조절할 수 있는지에 대해서는 아직 많은 연구가 필요하다. 그러나 최근 원생동물(protozoa)과 장내 기생충(helminth)의 새로운 역할이 밝혀지고 있다. *Heligmosomoides polygyrus*, *Trichinella spiralis*, *Nippostrongylus brasiliensis* 등과 같은 기생충에 감염된 마우스 모델에서, TRMP5의 상실로 인해 화학감각 신호(chemosensory signaling)가 억제되며 tuft 세포, goblet 세포, 호산구, 2형 선천성 림프구 세포(Type 2 innate lymphoid cell, ILC)의 증식이 저해됨을 확인하였다 [60]. 이들이 전신 요법에 미치는 영향에 대해서는 좀 더 연구가 필요하다.

GALT는 외부 침입으로부터 신체를 보호하는 중요한 역할을 한다. 또한 장내 박테리아와 지속적으로 상호작용하므로 eubiosis(장내 미생물총의 정상 상태) 및 dysbiosis(장내 미생물총의 불균형 상태)와 관련이 있다 (그림 1). GALT는 Peyer's patches, MLN, 림프 소포(isolated lymphoid follicle, ILF) 등으로 구성되어 있으며, T 세포의 항원 감각, 활성화, 분화 및 증식이 일어나 Th17과 Th1 세포가 생성되는 장소가 된다. 또한, 효과 T 세포(effector T cell, Teff)와 항원-탑재 DC는 수출림프관(efferent lymphatic)을 통해 장점막으로부터 림프절(MLN)로 이동한다. MLN 내에서, Teff는 체순환(systemic circulation)으로 들어가고 미감작 T 세포(naive T cell)는 항원제시세포(antigen presenting cell, APC)와 상호작용하기 위해 MLN에 남는다. 미감작 T 세포는 MLN에서 활성화되어 장내 항원에 대한 면역 반응에 관여한다. 일단 항원에 감각되면, 새로운 Teff는 체순환으로 순환하고 다시 장의 고유층(lamina propria)으로 돌아가거나 종양으로 이동한다. 즉, 장내 미생물 항원은 DC에 섭취되어 MLN으로 이동하며 체순환으로 들어간다. 마지막으로, 장내 미생물 항원은 비장(spleen)으로 운반되어 비장 DC에 의해 처리되고 제시됨으로써 전신 면역반응을 유발한다 [59].

2.3.2 대사산물

장내 미생물총은 대사산물을 생성하여 전신(distant sites) 면역 반응에 영향을 미친다 [61-62]. 숙주와 박테리아 대사산물 사이의 상호작용은 숙주의 다양한 신호기전과 조절기전 및 전체적인 항상성에 영향을 미칠 뿐만 아니라 비만, 염증성 장질환(inflammatory bowel disease, IBD), 당뇨병, 대사 증후군, 동맥경화, 알콜성 간질환, 비알콜성 지방간, 호흡기 질환, 자가면역 질환, 간경변과 같은 질환을 야기한다 [63].

가장 많이 연구된 박테리아 대사산물인 SCFA는 대장에서 식이 섬유의 혐기성 발효에 의해 생성된다 [64-65]. SCFA는 acetate (C2), propionate (C3), butyrate (C4)와 같이 탄소수가 적은 지방산 (C2~C6개)이다. Bacteroidetes phylum에 속하는 균은 주로 propionate를 생성하고 Firmicutes phylum에 속하는 균은 주로 butyrate를 생성한다. SCFA는 서로 다른 G-coupled protein receptors (GPR)을 활성화하거나 histone-deacetylases (HDAC)을 억제하여 숙주의 유전자 발현을 조절하고, T세포의 Th17 및 Th1으로의 분화 촉진, Treg 유도, 항염증 cytokine의 생성, autophagy 유도 등 면역 반응에 영향을 미친다 [64, 66-69].

또 다른 중요한 박테리아 대사산물은 tryptophan으로, Proteobacteria, Actinobacteria, Firmicutes 등과 같은 박테리아로부터 생성되는 필수 아미노산이다. Tryptophan은 lactobacilli와 같은 공생 미생물에게 indole-3-aldehyde와 같은 유도체를 생성하기 위한 에너지원으로 이용된다. Indole-3-aldehyde은 aryl hydrocarbon receptor (AHR)와 상호작용하여 밀착 연결(tight junction) 단백질과 염증성 유전자의 발현 및 Th17 세포수를 조절하며, AHR을 발현하는 림프 세포에 의한 cytokine 생성을 유도하여 항균 펩타이드 분비를 촉진한다. 반면, Treg에서의 AHR 발현은 Treg의 이동과 면역 억제 활성화에 중요한 것으로 보고되고 있다 [70].

미생물에 의한 대사산물이 특정 면역 반응을 유도하는 것으로 밝혀지고 있다. 예를 들어, 장내 공생 세균인 *Bifidobacterium*와 *Lactobacillus*는 Treg 유지에 중요한 역할을 하는 vitamin K, biotin, riboflavin (B2), B12, B9 folate를 합성할 수 있다 [71]. 또한 비타민 A의 대사산물인 retinoic acid (RA)는 Treg를 유도하고, Th17을 억제하며, T와 B 세포에 장 귀환 수용체 (homing receptor)와 integrin (CCR9, α4β7)의 발현을 유도하여 면역 반응을 조절한다. 실제로 RA가 부족한 마우스에서는, Th17 세포를 감소시키는 절편섬유상세균(segmented filamentous bacteria, SFB)의 수가 대조군에 비해 감소된 것으로 나타났다 [72-74].

이 외에도 *B. fragilis*에 의해 생성되는 표면 다당류 A (polysaccharide A, PSA)가 잘 알려져 있다. PSA는 TLR-2에 의한 Treg 활성화를 유도하여, 용량 의존적으로 염증 반응을 억제하고 CD4⁺ T 세포를 조절한다 [75-76]. PSA를 발현하지 않는 *B. fragilis*를 가진 동물에서는 *Helicobacter hepaticus* 군체가 형성되고 질환이 야기되었으며 PSA를 보충하면 Treg가 활성화되어 *H. hepaticus*에 의한 장내 염증이 억제되었다 [77]. 대사산물 외에, 보존된 박테리아 성분인 peptidoglycan도 다양한 면역 기능을 조절할 수 있다.

이러한 대사산물의 변화는 신진대사, 신경 및 면역 상태와 관련이 있다. 당뇨병 환자에서는 SCFA를 생성하는 박테리아 종이 감소하는 것으로 알려져 있고, 마우스에게 butyrate를 식이 보충하

면 체중 증가가 예방되고 인슐린 민감도가 향상되었다 [78-80]. 마찬가지로, 세균성 대사산물인 propionate는 간 효소의 활성을 감소시킴으로써 콜레스테롤 수치를 낮췄다 [81]. 또한, tryptophan 유도체와 상호작용하는 AHR이 결핍되면 Th17 세포가 증가하고 대장암이 유발되었다 [82].

장내 미생물총은 식이성분을 종양 형성 대사산물(oncometabolite) 혹은 종양 억제 대사산물로 분해할 수 있다. 예를 들어, 단백질이 풍부한 식단은 대장 내 단백질 농도를 증가시킬 수 있으며, 장내 미생물이 아미노산을 N-nitroso 화합물로 발효시켜 숙주 DNA에 alkylation과 돌연변이를 유발할 수 있다 [83]. 또한, 소화 과정에 간에서 생성된 포화 지방 담즙산은 taurine이나 glycine과 결합하여 위장기관으로 분비된다. 이러한 1차 담즙산 중 일부는 유출되어 대장으로 가 박테리아에 의해 2차 담즙산으로 전환된다. 예를 들어 *Clostridium*에 속하는 혐기성 박테리아는 7-alpha-dehydroxylation을 통해 1차 담즙산으로부터 2차 담즙산을 생성하여 대장암을 유발하는 것으로 알려져 있다 [84]. 마우스에 정상적인 식단을 주고 다량의 에탄올을 경구 투여한 결과, 항생제 처리 여부에 따라, 항생제가 장내 미생물에 의한 에탄올 분해를 저해하여 대장암을 유발함을 확인하였다 [85]. 최근에는 DNA 불일치 복구 결핍 마우스 모델에서, butyrate의 생성이 비정상적인 대장 상피 세포의 과도한 증식과 관련 있음이 보고되었다 [86]. 또한 신생 마우스에 비만을 유도하면 장내 미생물총이 변하고, DNA 손상의 특징인 deoxycholic acid이 증가하며 이와 함께 대사산물의 농도도 증가되었다; 이 마우스에 항생제를 처리하면 간세포암(hepatocellular carcinoma, HCC) 유도가 억제되었다 [87]. 또 다른 예로 *B. fragilis* toxin (BFT)을 분비하는 장독소생성 *B. fragilis*는 다발성 장 신생물(multiple intestinal neoplasia, Min) 마우스 모델에서 Stat3- 및 Th-17 의존적인 기전으로 대장암을 유도하였다 [21]. 실제로, BFT는 대장상피세포(CEC)에서 점막까지 Th-17 반응을 유도하여 대장암 형성을 야기하였다 [88].

미생물의 대사산물이 숙주의 건강에 영향을 미칠 뿐만 아니라 다양한 질환을 유발할 수 있다는 점을 고려할 때, 장내 미생물에 의한 숙주에 대한 조절기전을 명확하게 이해하는 것이 필요하다. 이를 통해 미생물의 대사과정을 타겟하는 새로운 항암요법을 개발할 수 있을 것이다.

2.4 장내 미생물총과 항암 치료 효과

최근 암환자에서 장내 박테리아가 항암 면역요법에 영향을 미침이 보고되고 있다. 흑색종 환자에서 면역항암제에 대한 반응군(responder, R)과 비반응군(non-responder, NR)의 장내 미생물을 비교한 결과, 장내 미생물총의 다양성과 구성에서 두 군 간에 상당한 차이가 있었다 [89]. 또한 Ruminococcaceae, *Akkermansia*, *Bifidobacterium*이 풍부한 경우, 전신에 긍정적인 영향을 미치고 종양으로의 항암 면역세포의 침투를 높여 궁극적으로는 환자의 치료 반응률을 높였다 [6, 7, 11, 88]. 장내 미생물총이 다른 항암요법에도 영향을 미치고 어떻게 영향을 미치는지 그 기전 또한 보고되고 있다 [9, 21, 90-92]. 뿐만 아니라, 화학요법, 방사선요법, 표적 치료제, cytokine 치료제, 면역관문억제제(checkpoint inhibitor), T 세포 치료제(adoptive cell therapy, ACT), 선천성 면역 표적 치료제 등을 포함하는 항암요법과 장내 미생물총 사이에는 복잡한 양방향 관계가 있음이 명확해지고 있다. 각 항암요법과 장내 미생물 간의 상호작용에 대해 알아보자.

2.4.1 항암화학요법

화학요법은 사람과 마우스에서 장내 장벽을 깨서 항암 효과를 촉진하는 것으로 보고되고 있다. 이에 의해 면역억제를 유도하는 대사산물이 전신으로 퍼지는 등 다양한 기전이 알려지고 있다 [93-94]. 예를 들어, cyclophosphamide 처리에 의해 혈액 내 Treg가 제거되고 Th17과 Th1 기억면역 반응이 유도됨을 암환자와 대장암 마우스 모델에서 확인하였다 [95]. 또한 NK와 T 세포의 기능이 회복되고 장내 미생물총의 일부 요소가 2차 림프기관으로 이동하며 이러한 변화가 나타남을 확인하였다 [96]. 또 다른 예로, cisplatin과 oxaliplatin은 장 내강의 특정 박테리아(*Lactobacillus johnsonii*, *Enterococcus hirae*)가 2차 림프 기관으로 이동하도록 하여 이들 공생 미생물에 대한 Th1 기억면역 반응을 유도하였다 [97]. 무균(germ free) 마우스와 항생제를 처리한 대장암, 림프종, 흑색종 마우스 모델에서는 oxaliplatin의 효능이 상당히 낮게 나타났다 [92]. Oxaliplatin은 종양에 침투한 골수성 세포에 의해 생성된 활성산소(reactive oxygen species, ROS)를 통해 DNA 손상을 유발하는데 무균 마우스에서는 이러한 효능이 상실되었다. 종양내 골수 세포의 활성화는 장내 공생 박테리아에 의존적임을 MyD88^{-/-} 및 TLR4^{-/-} 마우스에서 확인하였다. 이 결과는 미생물총이 TME 내 골수성 세포를 활성화하여 화학요법의 항암 효과에 기여함을 의미한다 [92]. 또한 이러한 연구는 화학요법이 장내 미생물에게 영향을 미칠 수 있음을 시사한다.

2.4.2 방사선요법

화학요법 외에 방사선 요법(radiation therapy, RT)도 장내 미생물에게 영향을 준다(그리고 영향을 받을 수 있다). RT는 암세포 죽음을 유발하고 선량과 분할(fraction) 빈도에 따라 면역 반응을 유도하며, 위장에도 영향을 미친다 [98]. RT는 항암 면역 반응의 감작(priming)과 효과 단계에 모두 영향을 미치며, 주요 chemokine인 CXCL9, CXCL10, CXCL16의 발현을 높여, CD8⁺, Th1 CD4⁺ 효과 T 세포를 종양으로 유인한다 [99]. 또한, TGF- β (transforming growth factor- β)를 활성화하거나 Treg의 응집(aggregation)을 유도하여 면역촉진 혹은 면역억제 작용을 한다 [100]. 뿐만 아니라, RT는 장내 미생물의 염증성 불균형 상태(dysbiosis)를 유발하고, 대조군 대비 대장의 TNF- α (tumor necrosis factor- α), IL-1 β 및 IL-6 발현을 증가시킴을 방사선 직장염 마우스 모델에서 확인하였다 [101] (그림 1).

최근 사람 자궁경부암에서 장과 자궁경부내 미생물이 면역을 활성화하여 화학방사선요법(chemoradiation)에 대한 반응을 촉진함을 확인하며 RT의 면역 활성화 효과를 입증하였다 [102]. 좀 더 구체적으로, 장내 미생물의 다양성이 높을수록 T 세포 수용체(T cell receptor, TCR) repertoire의 다양성이 높아지고 환자의 치료 효과가 향상되었다. 또한 장내 *Lactobacillus*가 풍부하면 CD8⁺ T 세포의 종양으로의 침투 및 TCR의 다양성이 높고, 치료에 대한 반응률이 향상되었다 [102]. 다른 연구에서는 비소세포 폐암 및 흑색종 마우스 모델에서, 장내 공생 미생물이 RT의 항암효과에 미치는 영향을 입증하였다; 항생제를 처리하면 RT에 의한 CD8⁺ 종양 침투 림프구(TIL)의 특정 cytokine 발현과 종양 주변 림프절에서의 항원 제시능이 증가하며 강력한 항암 효과가 나타났다 [103]. 즉, 장내 미생물총은 RT에 의한 전신 및 항암 면역반응에 중요한 역할을 한다.

2.4.3 표적항암제

특정 암세포 유전자 변이를 타깃하는 표적항암제 또한 장내 미생물에 영향을 받을 수 있다. 아직까지 이에 대해 충분히 연구되지 않았으나 다음과 같은 연구 결과들을 통해 항암 면역이 표적항암제에 대한 효과에 중요할 것임을 가정할 수 있다. BRAF 돌연변이 중 가장 흔한 BRAF^{V600E} 변이는 면역회피(immune escape)를 유도하고 MAPK 신호경로를 통해 그 활성을 저해하면 면역반응을 유발하는 흑색종 분화항원의 발현을 유도한다 [104]. 또한, 흑색종에서 나타나는 내성을 극복하기 위해, BRAF^{V600E} 암에 대한 치료법으로 현재 BRAF 억제제와 MEK 억제제 혹은 면역관문억제제와의 병용이 권고되고 있다 [105]. 이러한 약물 조합을 통해 치료효과는 높아지나 설사, 피로, 구강, 발진 및 메스꺼움 등과 같은 부작용이 발생할 위험도 증가한다. 따라서, 장내 미생물은 경구 투여된 약물의 약동/약력학적 특성에 영향을 미칠 수 있으며 장내 미생물의 다양성과 구성이 치료 효과에도 영향을 미칠 수 있을 것임을 유추할 수 있다 [106].

2.4.4 Cytokine 치료제

미생물총은 IL-2, IFN과 같은 cytokine 치료제에도 영향을 미친다. 특히 장내 미생물의 불균형은 과도한 염증성 cytokine의 생성을 유발하여 비정상적인 면역 반응을 초래할 수 있다 (그림 1). 장내 미생물과 염증성 cytokine의 연관성 연구를 통해 공생 미생물이 전신면역 반응에 미치는 영향을 밝혔다. 예를 들어, palmitoleic acid와 tryptophan 대사작용과 같은 미생물의 특정 대사경로는 TNF- α 와 INF- γ 생성과 관련이 있다 [107–110]. 미생물의 대사산물이 병원균에 의해 유도된 TNF α 를 약화시킬 수 있다는 연구 결과 또한 장내 미생물이 cytokine 치료제에 영향을 미칠 수 있음을 시사한다. 현재 항암 치료 효과에 영향을 미치는 미생물과 cytokine에 대한 연구가 진행되고 있다.

2.4.5 면역관문억제제

최근 장내 미생물이 ICI에 대한 반응성과 밀접한 연관이 있음이 보고되고 있다 [6, 108, 111–113]. 장내 미생물이 전신에 미치는 영향은 장내 미생물의 구성과 관련이 있으며, 특정 박테리아 개체군이 ICI 반응군과 미반응군에서 고유한 것으로 밝혀졌다 [5, 6]. 그러나, 특정 박테리아 개체군이 암종마다 보편적이지 않으며 그 이유는 아직까지 밝혀지지 않았다. 예를 들어, 항-PD-1에 의한 CD8⁺ T 세포의 항암 활성은 Bacteroidales와 Burkholderiales를 포함한 '유익한' 박테리아 개체군과 관련이 있다 [9]. 주목할 만한 것은, ICI 처방 전후에 환자에게 살아있는 박테리아를 투여한 결과, 투여하지 않은 환자에 비해 항암 효과가 개선되었다 [114].

2.4.6 T 세포 치료제

T 세포 치료제는 말기 암환자를 치료하기 위한 또 다른 유망한 치료법으로써, TIL 치료제, 유전자 조작 TCR 치료제, 특히, 객관적 반응률(objective response)로 30-80%를 확인한 CAR (chimeric

antigen receptor) T 세포 치료제를 포함한다 [115-116]. 전반적으로 ACT 분야의 연구는 암특이항원 (tumor-specific antigen, TSA)의 중요성을 강조한다. CD8⁺와 CD4⁺ T 세포 둘 다 최적의 ACT 반응을 유도하기 위해 필요하다. 또한 ACT 투여 전 림프구제거(lymphodepletion) 요법을 선행하는 것이 ACT 치료제의 효과를 개선하는 것으로 입증되었으며, 이는 미생물의 이동도 조절하기 때문일 것으로 추정되고 있다 [18, 117]. 림프구제거 요법은 제한된 cytokine을 경쟁적으로 사용할 내제 세포(NK 세포, 면역억제 세포)를 제거하여 체내 투여된 세포의 활성을 향상시킬 수 있다. 또한, 림프구제거 요법은 장벽을 깨서 미생물의 이동을 유발함으로써 TLR4 활성화를 통해 투여된 종양-특이 CD8⁺ T 세포의 기능을 강화할 것이다 [118]. 이러한 연구 결과는 미생물의 이동이 전신 면역 활성화를 위한 핵심 요소임을 보여준다 [119]. 최근 자궁경부암 마우스 모델에서 항생제 투여군과 미투여군의 비교 분석을 통해, 장내 미생물의 구성이 T세포 치료제의 효능에 상당한 영향을 미침을 확인하였다 [91]. 항생제로 미생물을 제거하면 암성장이 감소되고 CD8 α DC가 증가하며 IL-12 의존적으로 투여된 T 세포의 항암활성이 지속되었다 [91]. 결론적으로, 이러한 연구 결과들은 장내 미생물체가 ACT의 전신 항암 효과를 조절하는 데 있어서 중요한 역할을 함을 의미한다.

3. 결론

미생물에 대한 연구가 활발해지면서, 장과 종양내 미생물을 '유익한' 미생물로 전환하기 위한 다양한 시도가 이루어지고 있다. 장과 종양내 미생물체는 다양한 암종에 대한 치료를 개선하기 위한 표적이 될 수 있다. 특히 기존 항암요법에 적용이 가능한 부가적인 요법이 될 수 있으므로 더욱 매력적인 표적이다. 그러나 아직까지 항암요법에 대한 '최적'의 장내 미생물 구성을 알지 못하며, 암종 뿐만 아니라 다른 치료에도 적용될지 알 수 없기 때문에, 이러한 접근법에는 주의가 필요하다. 또한, 임상시험에서의 대상 환자군, 대상 지정 방법 및 주요종결점(Primary Endpoint)에 대한 논의가 충분히 이루어지지 않았으므로 아직까지 이러한 접근법은 보조적일 수밖에 없다. 따라서, 장내 미생물체가 암 반응에 미치는 영향과 그 잠재력을 이해하기 위해서는 향후 상당한 연구가 필요할 것이다.

The views and opinions expressed by its writers do not necessarily reflect those of the Biological Research Information Center.

정의경(2019). 장내 미생물이 항암 치료 효과에 미치는 영향. BRIC View 2019-R09
Available from <http://www.ibric.org/myboard/read.php?Board=report&id=3211> (Apr 16, 2019)

Email: member@ibric.org