

BIO ECONOMY REPORT

September 2018, Issue 12

마이크로바이옴과 헬스케어 혁신: 휴먼 마이크로바이옴 치료제 산업 전망

마이크로바이옴과 헬스케어 혁신: 휴먼 마이크로바이옴 치료제 산업 전망

김지현 선임연구원

들어가는 말

가치기반의료(value-based medicine), 예방의료(preventive medicine), 정밀의료(precision medicine)와 같은 헬스케어의 대전환을 관통하는 것은 바로 헬스케어의 효과를 높이고 비용을 절감하는 것이다. 더 많은 사람이, 더 효과적인 헬스케어를 누리기 위해서는 건강 악화에 앞서서 관리하고, 개개 환자 및 진행 상태에 맞는 치료를 제공하며 비용효과성 측면에서 더 우수한 헬스케어를 제공해 헬스케어의 부담을 줄이고 지속가능성을 높여야 한다.

우리 몸에 공생하는 미생물 군집의 영향을 유전체 수준에서 밝혀내고 이를 헬스케어에 활용하는 휴먼 마이크로바이옴 분야는 그 자체로 헬스케어 산업의 새로운 부문을 구성할 뿐 아니라 기존 헬스케어 서비스와 제품의 효과를 높이고 헬스케어 비용을 절감하는 데 기여할 것으로 기대되는 대표적인 분야다.

작년 발행된 브리프들에서 기능성식품을 넘어 치료제의 영역에 진입하고 있는 마이크로바이옴 산업 동향을 간략하게 소개했다.¹⁾ 이번 리포트에서는 휴먼 마이크로바이옴 치료제 부문에 초점을 맞춰 좀 더 구체적인 산업 형성 현황을 분석하고 국내 산업 육성을 위한 시사점을 도출한다.

휴먼 마이크로바이옴이 가져올 헬스케어 혁명

- 1) 홍경은, “마이크로바이옴, 유산균을 넘어 치료제로!” Bio Economy Brief 9호 (2017), 홍정은, “휴먼 마이크로바이옴 스타트업 시장지도,” Bio Economy Brief 13호 (2017).
- 2) 2010년에는 지구 상의 다양한 마이크로바이옴을 규명하기 위한 국제 컨소시엄인 'Earth Microbiome Project'가 발족한 바 있다.
- 3) 김병찬, “휴먼 마이크로바이옴 기반 질환치료 기술 혁명,” 2017년 BiolNpro 33호.

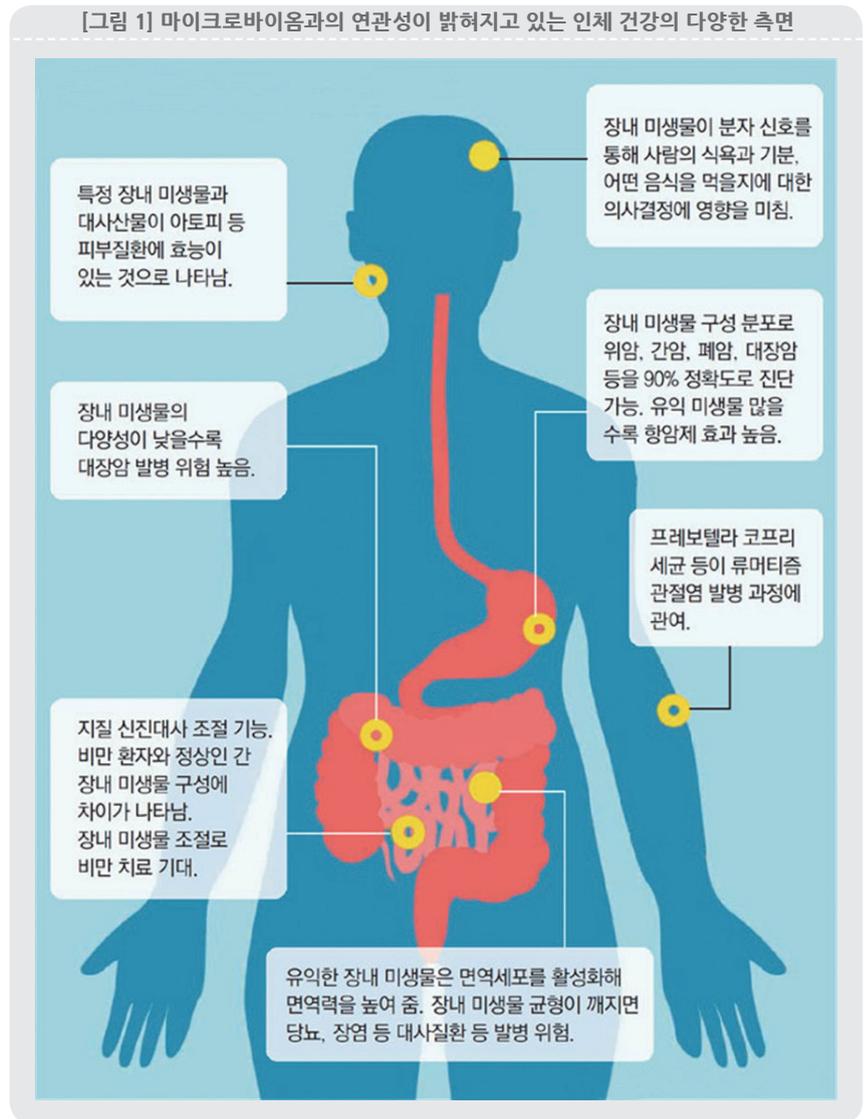
마이크로바이옴(microbiome)은 특정 환경에 존재하고 있는 미생물들과 그 유전정보 전체를 뜻하며 인체 외에도 동물이나 농업, 해양, 환경 등 그 활용 분야가 다양하다.²⁾ 마이크로바이옴에 대한 기술적 관심의 확대는 향후 마이크로바이옴 기반 산업 전반의 성장을 예측할 수 있게 해준다.

마이크로바이옴 관련 논문은 2000년에서 2016년 사이 78편에서 7,400편으로 약 100배 증가했다.³⁾ 2012년 발행된 특허 개수는 89개였는데 이후 연평균 74.9%로 성장해 2016년 833개에 도달했다. 이 기간 국가별 특허기관 등록 분포를 살펴보면 미국이 27.4%, 중국이

23.0%로 가장 큰 비중을 차지하고 국제 기관인 WIPO나 EPO에 등록된 특허가 26.9%다. 앞선 두 국가 이외 국가들은 5% 이내의 비중을 차지했는데 한국도 2.7%를 차지하며 기술적 측면에서 마이크로바이옴 분야에서의 한국의 성장 가능성을 보여주고 있다.

최근 들어 마이크로바이옴이 크게 주목 받는 이유 중 하나는 바로 인간의 건강과 질병 문제에 대한 적용가능성이 크게 확대되면서다. 2016년도 미국에서의 마이크로바이옴 연구에서 휴먼 마이크로바이옴에 대한 연구는 37%로 가장 큰 비중을 차지했으며 같은 해 발표된 전체 마이크로바이옴 논문(7,434편)에서 휴먼 마이크로바이옴 논문(6,295편)은 85%를 차지했다.⁴⁾

[그림 1] 마이크로바이옴과의 연관성이 밝혀지고 있는 인체 건강의 다양한 측면



4) Microbiome Technologies Energizing Pharma and Life Sciences (Frost & Sullivan, 2017); 김병찬, 위의 글.

출처: "비만-아토피-암...腸 속 '착한 미생물'로 치료한다" (동아일보, 2018.04.13)

“인간의 몸에 공생하는 미생물 군집과 그들의 유전체를 의미하는 휴먼 마이크로바이옴(human microbiome)은 인간의 건강에 긴밀히 연결되어 있는 것으로 밝혀지고 있으며 이를 기반으로 한 헬스케어 제품과 서비스들이 개발되고 있다.”

인간의 몸에 공생하는 미생물 군집과 그들의 유전체를 의미하는 휴먼 마이크로바이옴(human microbiome)은 인간의 건강에 긴밀히 연결되어 있는 것으로 밝혀지고 있으며 이를 기반으로 한 헬스케어 제품과 서비스들이 개발되고 있다. 인체 공생미생물의 종류는 주로 세균(bacteria)이지만 바이러스(virus), 고균(archaea), 곰팡이(fungi) 등도 존재하며 그 분포는 대장 포함 소화기관(95%)이 대부분을 차지하지만 호흡기, 생식기, 구강, 피부 등으로 다양하다.⁵⁾ 현재 장내 미생물을 중심으로 공생 미생물과 인체 건강 및 질병 간의 다양한 연관성들이 밝혀지고 있다.

휴먼 마이크로바이옴 신산업은 기본적으로 차세대염기서열분석(Next-Generation Sequencing, NGS)과 같은 유전정보 분석기술과 데이터분석 기술의 비약적인 발전을 통해 약 3.9×10^{13} 개에 이르는 공생미생물 군집을 배양을 통해서가 아닌 미생물 유전자 수준에서 그대로 분석하는 이른바 메타지노믹스(metagenomics) 연구를 할 수 있게 되면서 가능해진 분야다.^{6) 7)} 휴먼 마이크로바이옴 기반 치료제 개발은 다양한 공생 미생물을 식별하고 이를 기반으로 우리 몸의 건강과 질병 상태를 분석·진단하는 진단 산업과 함께 성장할 것으로 보인다.

휴먼 마이크로바이옴과 이를 기반으로 한 헬스케어의 발달이 가져올 변화는 혁명적인 것으로 예상된다.

우선 건강과 질병관리의 영역이 확대된다. 대표적인 예로 수많은 환경 요소들이 장내 미생물 군집을 통해 인체에 영향을 미치기 때문에 장내 마이크로바이옴은 “잊혀진 기관(forgotten organ)”, “가상 기관(virtual organ)”으로까지 여겨진다. 마이크로바이옴은 영양분 흡수, 약물 대사조절, 면역 체계 조절, 뇌/행동 발달 조절, 감염성 질환 등과의 상관성이 밝혀지고 있다.⁸⁾ 또한 인간의 100배 이상에 달하는 공생 미생물 유전자의 수와 다양성으로 인해 휴먼 마이크로바이옴은 인간의 두 번째 게놈(second genome)으로 불린다. 이제 우리 몸의 건강 상태의 진단 및 개선, 질병 치료에 있어서 우리 몸과 그곳에 공생하는 미생물들을 함께 보는 시대가 열리고 있으며 마이크로바이옴을 통해 새로운 차원에서 인체의 건강과 질병의 원리를 규명하고 좀 더 근본적이고 효과적인 새로운 치료방법을 고안할 수 있다.

또한 헬스케어 시스템의 지속가능성을 높인다.⁹⁾ 전세계적으로 비감염성 질환(Non-Communicable Diseases, NCDs)이 사망원인의 약 63%를 차지하고 있는데 장내 마이크로바이옴의 경우 신경질환, 심혈관 질환, 암, 당뇨병, 대사질환 등 비감염성 질환에 중요하게 작용하고 있는 것으로 나타난다. 식품을 비롯한 외부 환경이 장내 마이크로바이옴에 어떤 영향을 미치는지, 장내 마이크로바이옴은 장시간, 고비용의 치료를 요하는 이런 만성질환에 어떤 기능과 역할을 하는지 밝혀진다면 예방의학과 효과적 치료제를 통해 헬스케어 비용을 획기적으로 감소시킬 수 있을 것으로 예측되고 있다.

5) 김병용, “휴먼 마이크로바이옴 연구 동향: 장내 마이크로바이옴 중심으로,” (2017년 BiolNpro 33호).
 6) 인체 공생미생물 수는 그동안 체세포와 비교해 많게는 10배에 이르는 것으로 알려졌으나 최근 인체 세포 수 3×10^{13} 의 약 1.3배로 추정됨.
 7) 메타지노믹스(metagenome)은 “시료에 존재하는 모든 유전체의 집합”이라는 뜻이며 이를 분석하는 것을 메타지노믹스(metagenomics)라 함.
 8) 최성미, 조상현, 이하나, “국내외 호흡기 및 인체 마이크로바이옴 연구,” Allergy Asthma Respir Dis 4(5) (2016).
 9) Kathleen D'Hondt, "The Microbiome, Diet, Health, and Disease: Assessing Gaps in Science and Innovation," (2016)

“인체에 맞는 헬스케어를 찾는 것에서 이제는 마이크로바이옴 기술을 이용해 헬스케어 효과를 높이는 인체를 만드는 것이 가능해지고 있다.”

무엇보다 휴먼 마이크로바이옴은 헬스케어를 능동적으로 바꾼다.¹⁰⁾ 휴먼 마이크로바이옴은 인체의 일부로까지 여겨지는 한편 변화 혹은 대체(alteration)가 가능하다. 즉 인체에 맞는 헬스케어를 찾는 것에서 이제는 마이크로바이옴 기술을 이용해 헬스케어 효과를 높이는 인체를 만드는 것이 가능해지고 있다. 마이크로바이옴 기반 건강 개선 및 치료의 많은 노력은 여러 방식을 통해 우리 몸의 마이크로바이옴을 변화시켜 일반 환경에 대한 대응뿐만 아니라 다양한 헬스케어 제품과 서비스의 효과와 효율을 높이는 것에 초점을 맞추고 있다.

비약적 확대가 전망되는 휴먼 마이크로바이옴 치료제 시장

현재 형성되고 있는 휴먼 마이크로바이옴 시장은 프로바이오틱스(probiotics)와 프리바이오틱스(prebiotics)를 중심으로 한 기능성식품 혹은 웰니스 제품 시장이 전체 시장의 83%를 차지하며 치료제가 10%, 진단이 7%를 차지하는 것으로 나타난다.¹¹⁾ 그러나 주요 질병의 병리학과 마이크로바이옴의 상관관계가 밝혀지고 있고 이를 기반으로 한 치료제가 개발되고 있어 향후 치료제 부문의 급격한 성장이 예측되고 있다. 휴먼 마이크로바이옴 기반 치료제 시장의 경우 2018년 5천6백만 달러 규모에서 2024년도 약 94억 달러 규모로 성장할 것으로 예측된다.¹²⁾

[표 1] 휴먼 마이크로바이옴 치료제 시장 전망

분류	2018	2019	2020	2021	2022	2023	2024	CAGR (%) 2019-2024
시장규모 (백만 달러)	56.3	142.1	778.7	1,991.7	3,609.6	6,519.4	9,387.5	131

출처: Human Microbiome Based Drugs and Diagnostics Market (BCC Research, 2017)

치료제 시장의 급속한 성장은 적응증의 확대와 각 적응증별 시장의 성장이 이끌 것으로 보이는데 마이크로바이옴 기반 치료제 시장이 2년 이내 형성될 적응증은 C. difficile 감염(클로스트리디움 디피실 감염, Clostridium difficile infection), 제2형 당뇨, 치아우식증, 피부 질환, 궤양성 대장염, 크론병, 유당불내증이며 4년 이내 형성될 적응증은 암, 과옥살산뇨증, 비알코올성 지방간질환, 재발성 질염 및 요로 감염으로 예측되고 있다.

휴먼 마이크로바이옴 치료제 산업은 2010년 이후 형성되어 급격히 발달해왔으며 이를 우선 치료제 후보 물질의 증가에서 살펴볼 수 있다. Pharmaprojects에 의하면 2011년 두 개의 휴먼 마이크로바이옴 치료제 후보 물질이 본격적인 개발 선상에 놓이기 시작했다.¹³⁾ GlobalData에 의하면 현재(2018년 9월 10일 기준) 개발되고 있는 마이크로바이옴 치료제(microbiome therapy) 파이프라인 수는 총 183개이다.¹⁴⁾ 하나의 파이프라인은 둘 이상의

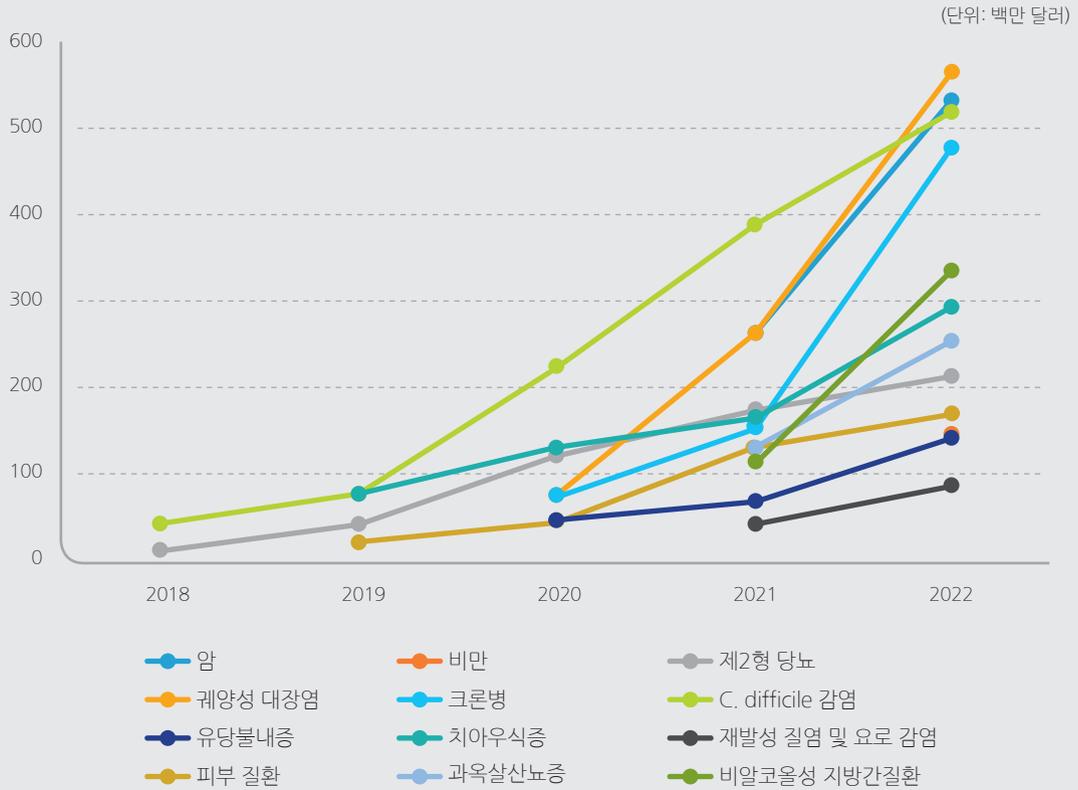
10) 제2회 휴먼 마이크로바이옴 콘퍼런스에서 제노포커스의 반재구 CTO가 마이크로바이옴을 통한 중요한 변화로 기존의 수동적 치료가 능동적으로 바뀔 수 있음을 강조했다.

11) Microbiome Technologies Energizing Pharma and Life Sciences (Frost & Sullivan, 2017)

12) Human Microbiome Based Drugs and Diagnostics Market (BCC Research, 2017)

13) Microbiome Modulator Drugs (Pharmaprojects, 2018)

[그림 2] 적응증별 휴먼 마이크로바이옴 치료제 시장

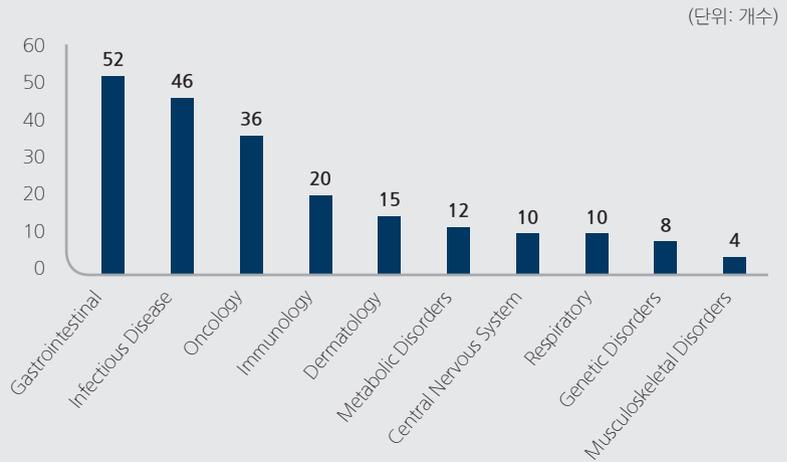


출처: Human Microbiome Based Drugs and Diagnostics Market (BCC Research, 2017)

치료영역 및 적응증과 관련해 개발이 진행될 수 있는데 대표적으로 AOBiome의 경우 하나의 파이프라인으로 피부질환 관련해 임상 3상을, 고혈압 및 신경계 등 관련 임상 2상을 진행 중에 있다. 마이크로바이옴 치료제 파이프라인 수가 많은 상위 치료영역에는 위장관(52개), 감염질환(46개), 종양(36개), 면역질환(20개), 피부질환(15개), 대사질환(12개) 등이 있다. 개발단계별 파이프라인 수는 Preclinical(전임상)과 Discovery(후보물질발견) 단계가 각각 96개와 53개로 가장 많다. 마이크로바이옴 치료제는 허가를 받아 시판되고 있는 제품이 아직 없으나 현재 Seres Therapeutics를 포함 5개 기업의 각 1개 파이프라인, 총 5개 파이프라인에 대한 임상 3상이 진행 중에 있어 이르면 올해 늦어도 내년에는 최초의 마이크로바이옴 치료제가 탄생할 것으로 기대되고 있다.

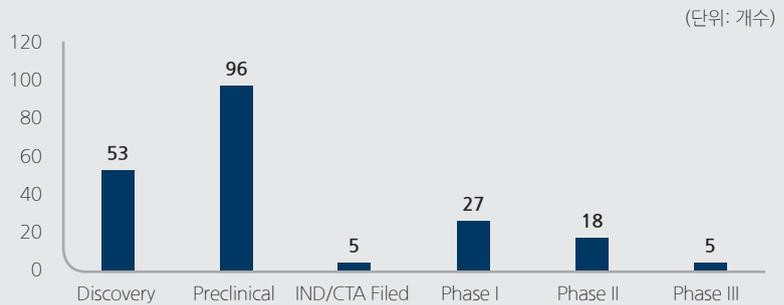
14) GlobalData의 9월 기준 현재 데이터에는 전임상 단계에 있는 국내 기업들의 파이프라인이 포함되어있지 않음.

[그림 3] 상위 10개 치료영역별 마이크로바이옴 치료제 파이프라인 수



출처: GlobalData (2018.09.10. 기준)

[그림 4] 개발단계별 마이크로바이옴 치료제 파이프라인 수



출처: GlobalData (2018.09.10. 기준)

15) 원래 해당 파이프라인을 개발해온 스타트업 Rebiotix가 지난 4월 Ferring Pharmaceuticals에 인수되었음.

[표 2] 임상 3상 진행 중인 마이크로바이옴 치료제 파이프라인 현황

파이프라인	기업	치료영역	적응증
B-244	AOBiome	피부(dermatology)	여드름(acne vulgaris)
LACTIN-V	Osel	비뇨생식계 및 성호르몬(genito urinary system and sex hormones)	요로감염(urinary tract infections)
Oxabact	OxThera	비뇨생식계 및 성호르몬(genito urinary system and sex hormones)	원발성 과옥살산뇨증(primary hyperoxaluria)
RBX-2660 ¹⁵⁾	Rebiotix (Ferring Pharmaceuticals)	감염질환(infectious disease) / 위장(gastrointestinal)	C. difficile 감염(Clostridium difficile infections) / 감염성 설사(infectious diarrhea)
SER-109	Seres Therapeutics	감염질환(infectious disease)	C. difficile 감염(Clostridium difficile infections)

출처: GlobalData (2018.09.10. 기준)

확장되고 있는 마이크로바이옴 치료제 스펙트럼

휴먼 마이크로바이옴에 대한 이해의 깊이와 폭이 넓어지면서 이를 기반으로 개발되고 있는 치료제의 스펙트럼은 계속 확장되고 있다. 한편으로는 미생물의 작용 기작에 대한 이해가 구체화되고 있다. 미생물 군집 및 개별 균주와 인간의 상호작용에 대해 분자생물학적 수준의 이해가 이루어지면서 활성이 있는 특정 균주를, 더 나아가 특정 대사산물을 기반으로 한 치료제가 개발되고 있다. 다른 한편으로는 한 개 이상의 미생물들 간의 상호작용과 복합적 영향에 대한 이해가 확대되고 있다. 개별 균주의 유익성과 유해성뿐만 아니라 다양한 균주들 간의 상호작용에서 비롯하는 유익성과 유해성에도 주목하면서 단일 균주의 활성에 집중하는 치료제와 함께 다양한 균주들의 복합적인 활성을 활용하는 치료제가 개발되고 있다.

휴먼 마이크로바이옴 치료제를 접근방법에 따라 구분하면 크게 마이크로바이옴의 구성을 조절하느냐 아니면 마이크로바이옴과 인체의 상호작용을 조절하느냐에 따라 나눌 수 있다. 쉽게 이해하기 위해 이를 기준에 잘 알려진 기능성식품 분야에 대입하자면 전자는 프리바이오틱스(prebiotics)와 프로바이오틱스(probiotics)에, 후자는 포스트바이오틱스(postbiotics)에 해당한다. 프리바이오틱스는 섬유소 같은 식품 내 비소화성(non-digestible) 조합물로 구성된 제품으로 체내 섭취되어 특정 미생물의 성장 및 활성을 강화해주며 이런 식으로 체내 미생물 구성에 간접적 영향을 미친다. 프로바이오틱스는 살아있는 미생물 그 자체로 구성된 제품으로 인체에 특정 영향을 미치는 미생물을 직접 넣어줌으로써 미생물 구성에 직접적 영향을 미친다. 프리바이오틱스와 프로바이오틱스는 체내 마이크로바이옴의 구성을 조절하는 것을 목표로 한다. 반면 포스트바이오틱스는 프로바이오틱스의 대사 물질(metabolites)로써 인체에 작용하는 효소, 펩타이드 등과 같은 분자 단위의 활성 물질을 의미한다. 포스트바이오틱스 제품은 미생물의 구성을 조절하는 대신 미생물의 대사 물질을 직접 주입해 미생물을 통하지 않고 그 효과를 모사하는 것이다. 미생물을 통해 얻고 싶은 효과 즉 인간과의 상호작용을 직접 구현하는 것이다.

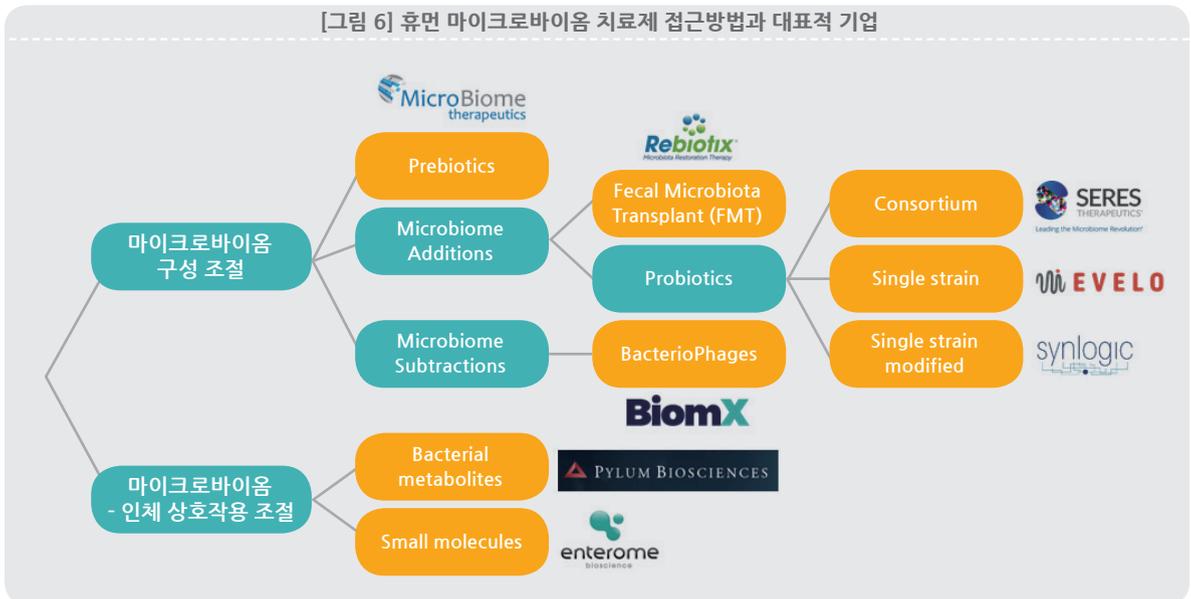
[그림 5] 휴먼 마이크로바이옴 치료제의 접근방법

치료제 접근방법	기능성식품 유형
마이크로바이옴의 구성 조절	프리바이오틱스
	프로바이오틱스
마이크로바이옴과 인체의 상호작용 조절	포스트바이오틱스

“휴먼 마이크로바이옴 치료제는 인체 내 미생물 군집을 변화시키는 방법과 그 미생물들의 대사물질 즉 인체에 작용하는 활성물질 자체를 활용하는 방법으로 나눌 수 있다.”

휴먼 마이크로바이옴 치료제도 인체 내 미생물 군집을 변화시키는 방법과 그 미생물들의 대사물질 즉 인체에 작용하는 활성물질 자체를 활용하는 방법으로 나눌 수 있다. 마이크로바이옴 구성을 조절하는 치료제는 다시 크게 특정 미생물의 성장과 활성을 촉진하는 간접적인 접근방식인 프리바이오틱스와 특정 미생물을 더하거나 빼는 직접적인 접근방식이 있다. 인체에 유익한 균 혹은 치료에 필요한 균을 추가하는 방법에는 분변이식(Fecal Microbiota Transplant, FMT)과 프로바이오틱스와 같이 살아있는 세균을 섭취시키는 방법이 있다. 후자의 경우 여러 균주 조합물(consortium of strains)과 단일 균주(single strain) 형태가 가능하며 자연 상태의 균주와 유전적으로 개량한 균주가 모두 가능하다. 건강인의 분변을 이식하는 방법은 위장관 질환에서 사용되고 있다. 현재는 자연상태의 살아있는 박테리아를 단일 균주 혹은 혼합 균주 형태로 사용하는 치료제가 가장 일반적인 개발 전략이다. 그리고 일부는 대량 생산을 위해서 혹은 희귀한 질환 치료를 목적으로 박테리아를 유전적으로 개량하고 있다. 인체에 유해한 균 혹은 질환을 유발하거나 진행시키는 균을 제거하는 방법에는 타겟 균을 제거하거나 인체 서식을 방해하는 박테리오파지를 이용하는 방법이 있다. 마이크로바이옴과 인체의 상호작용을 모방(mimic)하거나 조절하기 위한 방법으로 단백질이나 포자 등 박테리아의 생성물을 활용하는 치료제와 박테리아 독소를 제거하는 저분자 치료제도 시도되고 있다.

[그림 6] 휴먼 마이크로바이옴 치료제 접근방법과 대표적 기업



출처: Microbiome therapies: What, who and how? (TargEDys, 2017), 한국바이오경제연구센터 재구성.

휴먼 마이크로바이옴 치료제가 개발되고 있는 질환 영역도 빠르게 확장되고 있다. 표 3의 제 1그룹은 PoC(Proof-of-concept) 및 증거가 확립되어 많은 기업과 연구자에 의해 다수의 프로젝트가 진행 중인 질환들이다. 제2그룹은 마이크로바이옴이 관여한다는 PoC가 확립되었고 몇몇 기업이 활발히 프로젝트를 진행 중인 질환이다. 제3그룹은 과학적 연구가 아직 초기 단계로 개념이 정립되고 있으며 다수의 전임상 연구가 진행 중인 질환이다.

[표 3] 휴먼 마이크로바이옴 치료제의 질환 영역

제1그룹	제2그룹	제3그룹	
위장관 장애 (gastro-intestinal disorders) - 크론병(Crohn's disease) - 궤양성 대장염(ulcerative colitis)	대사질환(metabolic disorders) - 비만(obesity)	신경질환(neurological disorders) - 우울증(depression) - 자폐증(autism) - 알츠하이머병(Alzheimer's disease) - 다발성 경화증(multiple sclerosis)	
감염질환(infectious diseases) - 클로스트리디움 디피실 감염 (Clostridium difficile infection) - 치아우식증(dental caries) - 세균성 질염(bacterial vaginosis)		심혈관 질환(cardiovascular disease) - 고혈압(hypertension)	
대사질환(metabolic disorders) - 당뇨병(diabetes)		암(cancer) - 면역항암(immuno oncology) - 화학요법 독성(chemotherapy toxicities) - 병합요법(combination therapies)	염증(inflammation) - 류머티스성 관절염 (Rheumatoid arthritis)
피부질환(skin disorders)			
희귀병 - 과옥살산뇨증(hyperoxaluria) - 요소회로질환(urea cycle disorder) - 페닐케톤뇨증(phenylketonuria)			

출처: Human Microbiome Based Drugs and Diagnostics Market (BCC Research, 2017)

마이크로바이옴 치료제의 질환 분야의 형성과 발달은 크게 세 가지 측면에서 추동되고 있다. 우선 이미 형성되어 있는 기능성 식품 산업에서의 발전 측면이다. 치료제는 섭취 형태에 국한되지 않는다는 점 외에도 질병을 치료한다는 목적과 그에 따른 효능과 안전성이 입증되어야 하기 때문에 제품의 개발과 허가의 과정이 매우 까다롭고 훨씬 더 많은 시간과 비용이 소요된다는 점에서 기능성식품과 차이가 있다. 그에 따라 마이크로바이옴 치료제 산업은 기능성 프로바이오틱스 처방이 시도되었으나 효과가 미미했던 분야를 파고들고 있다. 예를 들어 위장관 관련 질환들은 과거부터 장내 미생물과의 연관성이 밝혀졌고 프로바이오틱스를 통한 개선 및 치료가 시도되어 온 분야다. 마이크로바이옴 치료제는 여행자 설사병(travelers' diarrhea)처럼 기존 프로바이오틱스의 효과가 잘 나타나는 분야보다는 프로바이오틱스의 효과가 미미했던 항생제 연관 설사(antibiotic associated diarrhea)와 같은 분야에 집중하고 있다.

또한 휴먼 마이크로바이옴 치료제는 기존에 원인을 알 수 없었거나 제대로 된 치료법이 없었던 질환에 대한 유일한 치료제이거나 대체 치료제로 개발되고 있다. 대표적으로 현재 10개 이상의 마이크로바이옴 치료제 후보물질이 개발 중인 클로스트리디움 디피실 감염 (Clostridium difficile infection, CDI)의 경우 미국에서는 항생제 관련 설사병(antibiotic-associated diarrhea, AAD)의 15-25%를 차지하지만 역설적이게도 아직까지 항생제가 처방되고 있어 부작용 우려가 큰 상황이다. 마이크로바이옴 치료제는 과옥살산뇨증 (hyperoxaluria)과 페닐케톤뇨증(phenylketonuria)과 같은 희귀질환 분야에서도 개발이 이루어지고 있다.

마지막으로 과학연구를 통해 새로운 질환 영역들과 공생미생물과의 연관성 및 기작이 밝혀지고 있다. 대장성 크론병(Crohn's disease)과 궤양성 대장염(ulcerative colitis) 같은 염증성 장질환(inflammatory bowel disease, IBD)은 마이크로바이옴이 중요 요인의 하나로 추정되면서 활발한 연구가 진행 중이다. 장내 미생물 군집 조성 and 당뇨병과 비만의 상관관계가 밝혀지면서 대사질환 치료를 위한 마이크로바이옴 치료제도 개발 되고 있다. 최근에는 박테리아를 통해 면역계를 활성화시켜 종양세포를 죽이는 마이크로바이옴 기반면역항암제가 개발되고 있다. 더불어 기존 항암제가 장내 미생물에 의존적인 경우 장내 미생물을 조절하는 마이크로바이옴 치료제를 통해 항암제의 효능을 높이거나 부작용을 낮춰 투약량을 줄이거나 독성을 낮춰주는 병합요법이 개발되고 있다.

[그림 7] 질환 영역별 치료제 후보를 개발 중인 기업



출처: BCC Research, Frost & Sullivan, TargEDys. 한국바이오경제연구센터 재구성.

마이크로바이옴 치료제 산업은 어떻게 열리고 있는가

휴먼 마이크로바이옴 분야는 일찍이 2000년대 시작된 공공투자로 빠르게 발전해왔다. 2007년 미국 국립보건연구원(NIH)의 Human Microbiome Project를 시작으로 2008년도에는 연구자 간 데이터 공유 등 연구 원칙과 정책 수립을 위한 국제 프로젝트인 International Human Microbiome Consortium (IHMC)과 유럽연합 8개국에 참여하는 위장관 질환 및 비만에 초점을 맞춘 장내 마이크로바이옴 프로젝트인 Metagenomics of the Human Intestinal Tract (MetaHIT)가 발족했다. 이후 미국, 프랑스, 캐나다, 호주, 일본 등 국가별로 Initiative 혹은 Consortium 형태의 대단위 프로젝트가 발족했고 이들은 주로 마이크로바이옴 데이터베이스의 구축과 각 국가별 고유한 마이크로바이옴의 분석을 수행하고 있다.

“오픈 이노베이션의 경우 대형 제약사들이 마이크로바이옴 치료제를 신규 사업으로 편입하는 측면도 있지만 자사가 이미 출시했거나 연구개발 중인 치료제의 효능과 안전성 측면을 마이크로바이옴 기술을 통해서 개선하거나 보완하는 데 활용하는 측면도 있다.”

무엇보다 휴먼 마이크로바이옴 산업이 빠르게 형성되고 발달하는 데는 민간 투자의 역할이 중요하게 작용하고 있다. 우선 지속적인 벤처캐피탈 투자가 2010년 이후 급격히 형성된 휴먼 마이크로바이옴 스타트업들의 설립과 성장을 뒷받침해주었다. 특히 글로벌 대형 제약사가 초기부터 적극적으로 투자해왔는데 이는 이들이 미래 헬스케어에 있어서 휴먼 마이크로바이옴의 중요성을 인식하고 더 나아가 어느 정도 확신을 가지고 있음을 보여준다. 2015년 설립된 Janssen Human Microbiome Institute와 같이 직접 마이크로바이옴 분야에 특화된 조직을 발족하는 경우도 있으나 많은 경우 유망한 스타트업을 활용해 휴먼 마이크로바이옴 분야에 진출하고 있다. 대형 제약사는 많은 경우 2016년 Second Genome에 투자한 Pfizer와 Roche의 경우처럼 벤처캐피탈 자회사를 통해 유망한 스타트업에 초기 투자하는 전략을 취하고 있다. 또한 점차 스타트업과의 파트너십을 적극 활용하고 있다. 2016년 Seres Therapeutics의 당시 임상 2상 파이프라인 관련 계약한 글로벌 식품 업체 네슬레나 2017년 Assembly Biosciences의 전임상 및 디스커버리 단계의 파이프라인 관련 계약한 Allergan의 경우처럼 대형 제약사는 연구개발 투자와 함께 판매 라이선스 계약을 체결하는 경우가 있다. Vedanta Biosciences와 Johnson & Johnson, Enterome Biosciences와 Bristol-Myers Squibb 및 Abbvie의 경우는 스타트업과의 파트너십을 이용한 대형 제약사들의 오픈이노베이션 전략을 보여준다. 오픈 이노베이션의 경우 대형 제약사들이 마이크로바이옴 치료제를 신규 사업으로 편입하는 측면도 있지만 자사가 이미 출시했거나 연구개발 중인 치료제의 효능과 안전성 측면을 마이크로바이옴 기술을 통해서 개선하거나 보완하는 데 활용하는 측면도 있다. 지난 4월 Ferring Pharmaceuticals는 일부 파이프라인에 대한 계약이 아니라 임상 3상 파이프라인을 보유한 스타트업 Rebiotix를 통째로 인수하는 계약을 체결했다.

[표 4] 마이크로바이옴 치료제 스타트업과 글로벌 대형 식품 및 제약기업과의 파트너십 주요 사례

마이크로바이옴 치료제 스타트업	글로벌 대형 파트너사	연도	투자금 (백만 달러)	협력분야
Assembly Biosciences	Allergan	2017	50	크론병(Crohn's disease), 궤양성 대장염 (ulcerative colitis)
Enterome Biosciences	Abbvie	2014	비공개	위장관질환(Gastro-intestinal disorders)
	Johnson & Johnson (Janssen Biotech)	2016	비공개	크론병(Crohn's disease)
	Takeda	2016	비공개	위장관질환(gastro-intestinal disorders)
	Bristol-Myers Squibb	2016	15	면역항암제(immuno-oncology)
Second Genome	Johnson&Johnson	2013	비공개	궤양성 대장염(ulcerative colitis)
	Pfizer	2014	비공개	비만(obesity), 대사질환(metabolic disease)
Seres Therapeutics	Nestle	2016	120	클로스트리디움 디피실 감염(Clostridium difficile infection)
Synlogic	AbbVie	2016	비공개	크론병(Crohn's disease), 궤양성 대장염 (ulcerative colitis)
Vedanta Biosciences	Johnson & Johnson (Janssen Biotech)	2015	240	염증성 장질환(inflammatory bowel disease)

출처: BCC Research. 한국바이오경제연구센터 재구성.

하지만 휴먼 마이크로바이옴의 활용과 이를 기반으로 한 헬스케어 혁신이 빠른 시일 내에 확대될 것이라 낙관하기만은 어렵다. 우선 휴먼 마이크로바이옴 연구개발은 매우 초기 단계에 있기 때문에 앞으로 마이크로바이옴의 방대함과 복잡성을 제대로 이해하고 활용하기 위한 연구개발 노력이 필요하다. 휴먼 마이크로바이옴의 영향은 한, 두 가지 미생물의 작용 결과가 아니라 수많은 미생물의 작용에 의한 것이다. 즉 영향이 확실해 유익균과 유해균으로 특정될 수 있는 미생물도 있지만 수많은 미생물 군집이 함께 작용해 유익한 영향과 유해한 영향을 나타낼 수 있다. 무엇보다 인체의 상태에 따라 휴먼 마이크로바이옴의 영향이 달라질 수 있다. 최근 발표된 프로바이오틱스에 대한 흥미로운 연구결과에 의하면 사람에 따라 프로바이오틱스(미생물 균주)가 나타내는 효과에 큰 차이가 있으며 어떤 경우에는 (예를 들어 항생제로 장내 마이크로바이옴이 망가진 경우에는) 프로바이오틱스 방식이 오히려 부정적 효과를 나타낼 수 있다.¹⁶⁾ ‘보편적으로 효과적인’ 미생물 균주 혹은 좋은 미생물 균주의

16) Victoria Forster, "Do You Buy Probiotics? New Study Says They May Not Work For You And May Even Be Harmful," (Forbes, 2018.09.06); Niv Zmora et al. Cell 174, 1388-1405 (2018); Jotham Suez et al. Cell 174, 1406-1423 (2018).

“휴먼 마이크로바이옴 처방과 관련해 그 효과를 면밀히 검증해야 하며 좀 더 다각적인 연구, 특히 사람마다 서로 다른 특성을 반영할 수 있는 맞춤형의 접근방법이 필요하다.”

‘집중적인 처방’을 통한 치료가 매우 단순화된 이해를 바탕으로 한 가정이라는 것을 보여준다. 하지만 이런 연구결과들이 드러내는 것은 휴먼 마이크로바이옴 치료제의 한계라기보다는 더 많은, 더 면밀한 연구개발의 필요성이다. 연구자들이 밝히는 바와 같이 휴먼 마이크로바이옴 처방과 관련해 그 효과를 면밀히 검증해야 하며 좀 더 다각적인 연구, 특히 사람마다 서로 다른 특성을 반영할 수 있는 맞춤형의 접근방법이 필요하다.

또한 휴먼 마이크로바이옴은 이전에는 없었던 기술적 가능성을 열어주고 헬스케어 혁신을 가능하게 하지만 다른 한편으로는 이를 기반으로 한 기술개발과 산업을 어떻게 관리하고 규제할 것인가 하는 새로운 문제가 제기되고 있다. 우리 몸과 외부의 경계에 있는 마이크로바이옴의 특성으로 인해 이를 인체 및 인간 유전체 정보와 어떻게 다르게 볼 것인가, 마이크로바이옴에 영향을 미치는 헬스케어 제품을 기존 제품과 어떻게 다르게 볼 것인가, 마이크로바이옴 치료제를 기존 치료제와 어떻게 다르게 볼 것인가 등 새롭고 복잡한 문제들에 대한 논의가 진행 중이다.

휴먼 마이크로바이옴 치료제는 국내 바이오산업에 기회가 될 수 있을 것인가?

한국은 휴먼 마이크로바이옴 연구역량이나 기술 측면에서 글로벌 경쟁력을 갖춰왔다. 2011년부터 서울대 보건대학원 고광표 교수팀(현재 KoBioLabs 대표)이 한국 대표로 IHMC에 가입해 연구를 수행 중이며 특히 쌍둥이 코호트 연구를 통해 질환 연구 및 한국인 고유 마이크로바이옴을 분석해왔다. 2016년 기준 마이크로바이옴 분야에 대한 공공 투자는 과학기술정보통신부(72.0%)를 중심으로 교육부(8.0%), 보건복지부(5.9%), 산업통상자원부(5.0%) 등을 통해 총 약 243억원 (BT분야 투자액의 0.7%)의 규모로 이루어지고 있다. 2017년부터는 한국식품연구원의 프로젝트에 9년간 총 180억 원을 지원하는 중장기 연구지원도 시작되었다.

휴먼 마이크로바이옴 치료제 산업도 빠르게 형성되고 있다. 기존 미생물 기반 바이오 기업 사업 영역을 확장하며 진출하거나 미생물 유전체 분석 기술을 기반으로 한 마이크로바이옴 사업을 중심으로 스타트업들이 설립되어 치료후보 물질 개발에 박차를 가하고 있다. 2000년 설립된 제노포커스(GenoFocus)는 백신, 농약 균주, 의약품/산업용 맞춤형 효소의 개량 생산 전문기업으로 최근 균주 개량을 통해 장에서 항산화효소를 분비 발현시키는 치료제를 개발하고 있다. 2014년 설립된 스타트업 고바이오랩(KoBioLabs)은 2017년 100억 원의 Series B 투자를 받았으며 자가면역질환, 대사질환, 신경질환, 신장질환을 타겟으로 하는 단일 균주로 구성된 치료제 후보물질을 개발 중이며 임상을 준비하고 있다. 2015년 설립된 스타트업 지놈앤컴퍼니(Genome&Company)는 올해 4월 110억 원 규모의 Series B 투자를

받았으며 면역항암제 분야를 비롯 폐암, 결장암, 위암, 유방암, 췌장암 치료제 후보물질을 개발하고 있다. 면역항암제는 현재 미국에서의 임상 1상 준비를 위한 신규 허가 신청을 진행하고 있다.

“기업들이 제품 개발에 착수하기 위해 필요한 기본적인 가이드라인들의 마련과 함께 효능과 안전성을 담보하면서 동시에 기술개발을 촉진하기 위해 마이크로바이옴 기술에 대한 이해를 바탕으로 한 합리적인 규제 정비가 필요한 시점이다.”

기술적인 측면 외에 국내 기업들이 비즈니스 개발에 어려움을 느끼고 있는 부분은 바로 규제이며 이는 국외 기업들과 다르지 않다. 규제 측면에서 휴먼 마이크로바이옴 치료제에 대한 표준이 아직 확립되지 않았으며 안전성을 담보할 수 있는 규제를 위한 연구가 필요하다. 다만 한국은 관련한 논의가 활성화되지 못하고 있으며 규제와 산업육성이 유기적으로 연결되어 있지 않다. 미국 FDA의 경우 규제 당국자와 휴먼 마이크로바이옴 분야 전문가들이 함께 기술적 이해를 바탕으로 규제 마련을 위한 논의를 활발히 진행하고 있다. 규제 필요성과 방안에 대해, 까다로운 문제들에 대해 연구자 및 민간 기업과 함께 논의하는 한편 상업화를 위해 필요한 기본적인 사항들에 대해 가이드라인을 제시하고 있다.¹⁷⁾ 동시에 시판허가 시스템과 기업과의 긴밀한 협력을 통해 휴먼 마이크로바이옴 치료제 개발을 촉진하고 있다. 미국 FDA는 2015년 임상 2상이 진행 중이던 Seres Therapeutics Inc.의 클로스트리디움 디피실 감염 (Clostridium difficile infection) 치료제 후보를 Breakthrough Therapy와 Orphan Drug으로 지정한 바 있다.¹⁸⁾ 또한 2016년 중반 동 치료제 후보의 임상 2상 결과가 좋지 않게 나타난 후 기업은 임상결과에 대한 분석과 함께 FDA와의 논의를 통해 임상시험을 새롭게 디자인해 재개했으며 현재 임상 3상을 진행 중이다. 이는 미국 FDA가 휴먼 마이크로바이옴 제품의 효능과 안전성을 담보하기 위한 노력을 계속 하면서도 기술혁신을 저해하지 않고 신기술을 기반으로 획기적인 치료제가 개발될 수 있도록 촉진하고 있음을 보여준다. 한국은 제형 등 관련 가이드라인이 없는 상황에서 마이크로바이옴 치료제와 관련해 일단 광범위하게 규제를 적용하고 있다. 기업들이 제품 개발에 착수하기 위해 필요한 기본적인 가이드라인들의 마련과 함께 효능과 안전성을 담보하면서 동시에 기술개발을 촉진하기 위해 마이크로바이옴 기술에 대한 이해를 바탕으로 한 합리적인 규제 정비가 필요한 시점이다.

한국 바이오산업을 앞으로 신산업을 개척할 수 있을 것인가? 한국은 바이오헬스케어 분야에서 글로벌 리더십을 발휘할 수 있을 것인가? 글로벌 시장 형성이 초기 단계이고 국내 연구자 및 기업들이 연구개발 역량을 갖추고 제품 개발에 뛰어들고 있는 상황에서 휴먼 마이크로바이옴 치료제 분야는 그 시점대가 될 것으로 보인다. 이 분야에 헬스케어를 혁신할 수 있는 엄청난 가능성이 잠재되어 있지만 그것을 실현시키고 선두 주자가 되는 것은 결코 쉽지 않을 것이다.

휴먼 마이크로바이옴 분야는 헬스케어 전체에 파급 효과가 매우 큰 분야로 글로벌 차원의 연구개발과 산업 형성 노력이 활발한 분야다. 최근의 새로운 연구 결과들은 이 분야가 이

17) Microbiome Drug Development Summit과 같은 산업계 포럼이나 FDA Science Forum과 같은 자체 포럼 등을 통해 산업계와 연구자들과의 의견 교환과 논의를 진행하고 있다. 올해 9월에는 관련한 공개 워크숍인 “Science and Regulation of Live Microbiome-Based Products Used to Prevent, Treat, or Cure Diseases in Humans”를 개최할 예정이다.

18) Breakthrough Therapy는 심각한 질환 치료제 후보로써 사전 임상에서 기존 치료제보다 월등한 개선효과를 보일 경우 개발을 가속화하기 위해 지정하며 허가 심사를 빠르게 진행시킨다. Orphan Drug은 희귀 질환 치료제 후보로써 개발 비용 회수를 기대하기 어려운 경우 개발을 촉진하기 위해 지정하며 7년간 독점적 시판, 임상연구 세금혜택 등이 주어진다.

제 장밋빛 전망과 가정을 넘어서서 더 폭넓고 깊이 있는 연구와 면밀한 상업화 연구개발을 통해 효과를 검증해보여야 하는 단계에 이르렀음을 보여준다. 공공 투자를 통해 인구 집단 (population) 연구 등 국가 차원의 대규모 연구와 다양한 분야에 대한 연구개발 지원이 있어야 하고 연구 및 산업 관련 표준과 틀을 마련하기 위한 국제적 노력에 주도적으로 참여해야 할 것으로 보인다. 시장의 형성과 치료 후보 물질의 개발 속도를 높이기 위해서는 활발한 민간 투자가 필요하다. 기존 바이오 및 제약 기업들에게 휴먼 마이크로바이옴 치료제는 신산업분야가 될 수도 있지만 주력 질환 분야에 대한 새로운 접근방법 혹은 획기적 보완 방법으로 시도될 수 있다. 무엇보다 효능과 안전성을 담보하면서 동시에 획기적 치료제의 개발 노력을 저해하지 않는 규제 환경의 마련을 위해 공공과 민간이 긴밀히 협력하고 연구개발 노력을 기울여야 한다.

Bio Economy Report 발간 현황

분류	발간 번호	제목	저자
Bio Economy Report	Issue 1	크리스퍼 기술 개발 진단과 시장 전망	이계민 선임연구원, 홍정은 연구원
	Issue 2	글로벌 제약시장 임상 파이프라인 분석	유승준 수석연구원, 이계민 선임연구원
	Issue 3	생태계 관점에서 본 바이오의료클러스터 활성화 방안	김지현 선임연구원
	Issue 4	한국 바이오기업의 미국 시장 진출 거점으로서의 유타주	김지현 선임연구원
	Issue 5	인공지능(AI)의 발전과 바이오헬스산업	이계민 선임연구원, 홍정은 연구원
	Issue 6	분자진단 신산업 육성과 위험관리를 위한 규제이슈 진단	김지현 선임연구원
	Issue 7	보험사의 바이오헬스산업 진출	이계민 선임연구원
	Issue 8	유전체 데이터 국제 표준화 동향	신수용 경희대 조교수, 김지현 선임연구원, 이계민 선임연구원
	Issue 9	블록체인 기술과 바이오헬스 산업	안지영 연구원
	Issue 10	인공지능(AI) 트렌드와 헬스케어분야 활용 현황	김지현 선임연구원, 반재복 바이오창업부문 부문장
	Issue 11	블록체인 기술과 헬스케어 데이터 혁신	문세영 부센터장
국내 바이오산업 실태조사 심층분석	Issue 1	국내 주요 바이오클러스터 바이오의약 기업 인력 현황 및 파이프라인 분석	이계민 선임연구원
	Issue 2	국내 바이오산업 수출입 분석	김지현 선임연구원

September 2018, Issue 12

저자소개

김지현

한국바이오협회 한국바이오경제연구센터 선임연구원
전화 : 031-628-0013
e-mail : jkim@koreabio.org

BIO ECONOMY REPORT

발행 | 2018년 9월

발행인 | 유승준

발행처 | 한국바이오협회 한국바이오경제연구센터

13488 경기도 성남시 분당구 대왕판교로 700

(삼평동, 코리아바이오파크) C동 1층

www.koreabio.or.kr



한국바이오경제연구센터
KOREA BIO-ECONOMY RESEARCH CENTER

Innovating Data Into Strategy & Business



9 772508 682002 05
ISSN 2508-6820