

유산균을 이용한 장관 감염증 예방 - 유산균 백신

경희대학교 생명과학부 식품공학전공

김태운 ● korkimchiman@khu.ac.kr

1 976년 Edward Jenner에 의한 우두 백신 이래 이른바 감염증, 전염병의 병원균 자체나 그 일부를 사용하여 비감염자를 면역시키는 것을 종두 또는 예방접종이라 하고 사용한 항원을 백신 (vaccine)이라 부르게 되었다. 감염성 질환은 침입 부위에 bacteria 또는 virus가 증식하여 염증반응을 일으키는 국소성 질환과 국소 부위에서 균이 증식한 후 균이나 그 생성물인 독소가 전신으로 퍼지는 전신성 질환으로 나눌 수 있다.

호흡기 바이러스 같은 국소성 감염증에는 국소 분비형 IgA 및 국소 세포매개성 면역 (cell-mediated immunity ; CMI)이 중요하다. 전신성 질환에서는 전신 세포매개성 면역 (systemic CMI)과 혈청내 IgG, IgM, IgA 등이 면역반응에 중요한 기능을 한다.

지금까지의 백신연구에서 보면, 일반적으로 어떤 감염증에 대한 백신은 그 감염증의 감염 경로에 따라 투여하는 것이 가장 효과적이라고 생각되고 있다. 따라서 장관 감염증을 예방하기 위한 백신은 경구투여에 의한 장관점막상피로부터의 점막면역의 유도가 필수적이라 할 수

있다. 이는 장관점막국소에서 특이적인 IgA 항체 생산의 증강에 의한 병원체의 침입 방지와 더불어 전신성 면역의 유도에 의한 이중의 감염방어가 가능하게 된다.

이러한 중요성은 이전부터 관심을 받아 왔지만 경구 백신의 개발은 그다지 진척되지 못했다. 그러나, 최근 경구백신에 항원운반체의 개념이 도입되어 유전자재조합 경구점막백신의 연구가 활발하게 진행되고 있다. 감염증을 일으키는 병원미생물의 기초적인 감염기작이 밝혀지고 생명공학기술의 발전에 의해 보다 안전하고 효과적인 경구백신의 개발이 가능해지고 있다. 예를 들면, 경구점막백신의 경우 적절한 운반체와 유전자 level에서 무독화시킨 감염방어 항원을 조합해서 백신을 개발하는 것이다.

장관 점막국소에서 항원생산을 기대할 수 있는 점막백신의 운반체로서 virus나 bacteria 등의 미생물, liposome 등의 인공막, 재조합 식물 등이 거론되고 있다. 각각의 항원 운반체들은 장점과 단점을 동시에 지니고 있어 이러한 점들을 감안하면서 경구백신의 개발이

진행되고 있다. 경제성, 안전성의 관점에서 볼 때 유산균 등의 무해한 세균을 항원운반체로 하는 백신은 경구백신으로서 유망하다고 생각된다. 현재 유산균이 가지고 있는 면역부활 작용을 이용한 재조합 백신의 개발은 유럽을 중심으로 활발하게 이루어지고 있다.

▶ 항원전달매체로서의 유산균의 이용

항원운반체가 경구점막백신이 작용하는 장관 내에서 제대로 기능을 발휘하기 위해서는 몇 가지 조건이 요구된다. 장내 환경에 적합한 운반체, 즉 생체에 안전하고 장내에서 충분한 항원자극을 제시할 수 있어야 한다. 예를 들면 장내환경에 서식하고 위와 같은 조건을 만족하는 미생물에는 장내 서식균 또는 이와 근연 관계에 있는 균들을 들 수 있다.

옛날부터 발효식품식품으로서 이용되어 온 유산균은 안전성이 입증되고 사람의 장내 균총을 이루고 있는 세균 중의 하나이다. 또 유산균 중에는 probiotics으로써 면역부활 작용이 강한 균주가 있음이 보고되고 있고 유산균의 유전자 재조합 기술이 발전됨에 따라

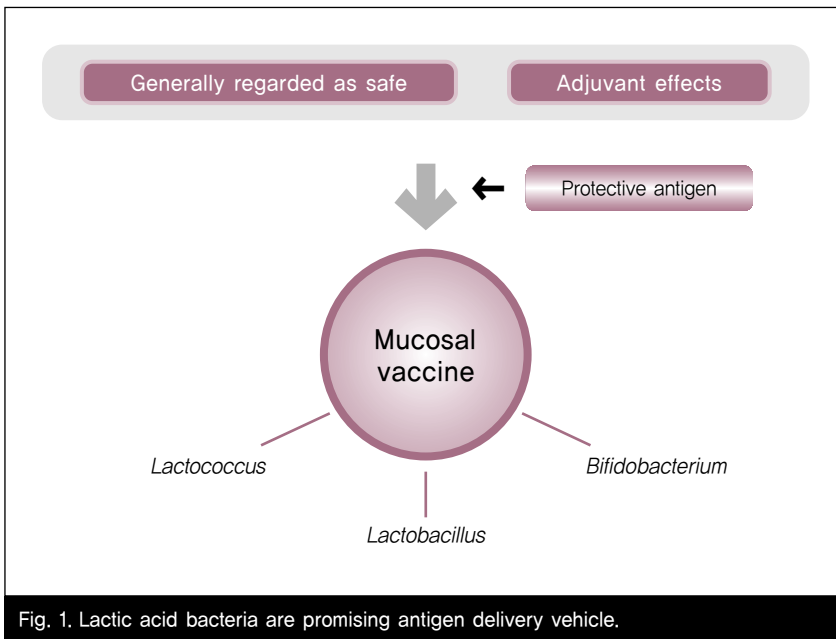


Fig. 1. Lactic acid bacteria are promising antigen delivery vehicle.

점막백신의 개발에 큰 성과가 기대되고 있다. 유산균은 균의 종류에 따라 서로 다른 종류의 cytokine을 유도하는 것으로 알려져 있다. 이러한 관점에서 유산균을 항원 운반체로 이용한 경구백신의 개발이 시도되었다. 감염 방어항원을 암호화하는 유전자를 유산균에 재조합하여 발현시킨 백신을 개발하여 경구 섭취하게 된다면 장관점막에 항원자극을 줄 수가 있게 된다(Fig. 1).

🔍 Cytokine 유도능에 따른 유산균의 선택

최근 유산균의 probiotics으로서의 효과에 대한 연구 결과로서 유산균 균체가 면역부활 작용을 가지고 있음이 알려지고 있다. *Lactobacillus*, *Lactococcus*, *Bifidobacterium* 속에 속하는 특정의 균주에는 cytokine 유도작용이 있고 균주에 따라서 유도되는 cytokine의 종류가 다름이 밝혀지고 있다.

유산균 백신의 개발에 있어서 세포성 면역을 유도하고자 할 경우에는 Th 1 type의 cytokine 유도능이 높은 균주를 항원 운반체로 선택해서 이용하면 보다 효과적인 백신의 제조가 가능할 것으로 기대된다. 반대로 항원에 대하여 높은 항체가 요구될 경우에는 Th 2 type의 cytokine 유도능이 우수한 균주를 선택하면 좋을 것으로 생각된다.

🔍 재조합 유산균에 있어서 항원발현 부위

유산균을 항원운반체로서 이용하는 경우 발현 시키고자 하는 항원을 유산균의 어느 부위에 발현시킬 것인가 하는 것도 중요한데 균체내 발현, 균체의 분비발현, 균체 표층 고정화 발현 방법 등이 이용되고 있다(Fig. 2).

균체내에 발현된 항원은 유산균에 의해 보호되어 위의 낮은 pH나 십이지장의 소화효소 등의 작용을 피하여 장관 하부에서 균체가

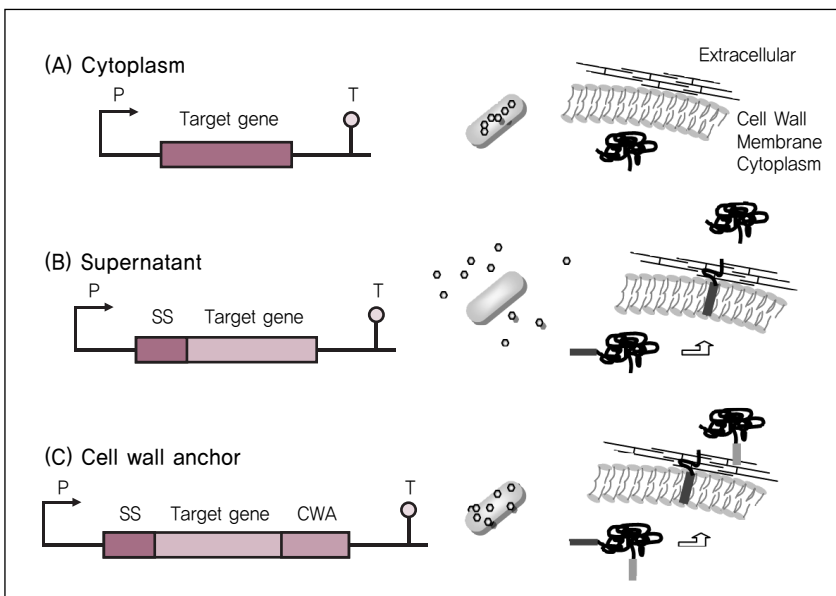


Fig. 2. Expression of heterologous proteins on lactic acid bacteria.(P, promoter ; SS, secretion signal peptide ; CWA, cell wall anchor ; T, transcriptional terminator)

장관 점막국소에서 항원생산을 기대할 수 있는 점막백신의 운반체로서 virus나 bacteria 등의 미생물, liposome 등의 인공막, 재조합 식물 등이 거론되고 있다. 각각의 항원 운반체들은 장점과 단점을 동시에 지니고 있어 이러한 점들을 감안하면서 경구백신의 개발이 진행되고 있다. 경제성, 안전성의 관점에서 볼 때 유산균 등의 무해한 세균을 항원운반체로 하는 백신은 경구백신으로서 유망하다고 생각된다. 현재 유산균이 가지고 있는 면역부활 작용을 이용한 재조합 백신의 개발은 유럽을 중심으로 활발하게 이루어지고 있다.

파괴됨으로써 항원이 방출될 수 있을 것으로 기대된다.

한편, 균체외로 항원을 분비하는 경우, 유산균이 장관내에서 항원을 생산하여 지속적으로 생체에 항원자극을 줄 수 있을 것으로 생각된다. 항원을 균체 표면에 고정화 시키는 경우에는 균체 자체가 가지고 있는 면역효과가 덧붙여져 더욱 높은 면역 효과가 기대된다.

이러한 3가지의 발현방식은 어느 것이나 백신 개발에 응용 될 수 있을 것으로 생각되며 용도에 가장 적절하다고 생각되는 발현방식을 선택하면 좋을 것으로 생각된다. 최근에는 항원과 더불어 면역자극을 유발하는 IL-2, IL-6과 같은 cytokine을 함께 발현시키는 연구도 많이 진행되고 있다.

▶ **감염방어 항원의 선택**

재조합 유산균 백신의 개발에서 발현시키고자 하는 감염방어 항원의 적절한 선택은 백신의 효과에 직접적으로 관계되는 가장 중요한 부분이다. 종래의 병원체를 약독화시켜 만든 백신과는 달리 기본적으로 대상이 되는 감염증의 감염 mechanism이 밝혀짐으로써 유효한

유산균 백신의 개발이 가능하게 되었다. 즉, 유산균을 항원운반체로 이용하는 백신에 있어서는 대상이 되는 병원체의 감염 mechanism이 전부 밝혀져 각각의 감염단계에 있어 특정화 되어 있는 항원을 선택하는 것이 이상적이라 할 수 있겠다. 일반적으로 다수 존재하는 감염방어 항원 각각에 대해서 항원성은 가지되 유전자 level에서 무독화 시킨 항원유전자를 유산균에 재조합 한 후 발현시켜 이용하고 있다. 그러나, 현단계에서는 감염 mechanism이 전부 밝혀져 있는 병원체가 적기 때문에 실제로는 가장 중요하다고 생각되는 감염방어 항원을 재조합 시킨 백신을 만들어 동물 실험을 통해 얻은 면역효과를 기초로 하여 필요할 경우 새로운 감염방어 항원을 지정하여 점진적인 연구를 통하여 보다 효과적인 백신을 제조해 나가고 있다.

▶ **유산균 점막 백신의 장점 및 문제점**

유산균을 항원운반체로 하는 경구백신의 장점은 다음과 같다. 병원체를 이용한 약독생균 백신과 비교해 보면 변이에 의한 병원성의 부활 가능성이 없고 병원성균과는 달리 유산

균은 장관 점막상에서의 면역원성이 낮다. 한번 개발된 유산균 백신은 배양하는 것만으로 얼마든지 손쉽게 백신을 얻을 수 있고 배양시에도 고도의 멸균 조작을 필요로 하지 않는다. 또한 경구 섭취로 인해서 주사로 인한 스트레스가 없다. 그러나 재조합 미생물의 안전성에 관한 문제가 있어 유산균을 항원운반체로 이용한 경구백신의 실용화는 아직 불투명한 상태이다. 앞으로 지속적인 실험을 통해 안전성에 관한 검토를 행함과 동시에 동물과 사람의 적용 가능성을 검토해 나가야 할 것으로 생각된다.

* 본 내용은 Igimi 박사의 연구내용을 토대로 정리하였습니다.

〈참고문헌〉

문애리. 1995. 생명공학기법을 이용한 백신의 개발. 응용약물학회지. 3 : 1-11.

Igimi, S., Kajikawa, A., Asahi, M., Kim, T.W. 2004. 유산균 벡터 백신. 일본수의축산신보. 9:748-752.

Dieye, Y., Usai, S., Clier, F., Gruss, A. and Piard, J. C. 2001. Design of a protein-targeting system for lactic acid bacteria. *J. Appl. Bacteriol.* 183 : 4157-4166.

Nouaille, W., Ribeiro, L. A., Miyoshi, A., Pontes, D., Loir, Y. L., Oliveira, S. C., Langella, P. and Azevedo, V. 2003. Heterologous protein production and delivery systems for *Lactococcus lactis*. *Gen. Mol. Res.* 2 : 102-111.