

★ 2022년 10월 19일(수) 조간(온라인 10. 18.(화) 낮12:00 이후)부터 보도해 주시기 바랍니다.

<p><b>보도자료</b></p> <p>청렴한 연구지원 신뢰받는 NRF</p>	 <p><b>한국연구재단</b> National Research Foundation of Korea</p> <p>&lt;홍보기획팀&gt; 팀장 이상혁, 연구위원 이아람 ☎ 042-869-6153</p>
---	---

<자료문의> 중앙대학교 시스템생명공학과 차창준 교수(031-670-4840)

## 항생제 콜리스틴 무력화하는 내성 기전 발견 - 내성균이 항생제 분해하여 세균 집단 내성 유발 -

□ 국내연구진이 다제내성균\* 치료 시 최후 처방 항생제로 사용되는 콜리스틴(Colistin)의 효과를 무력화하는 내성균의 기전을 발견해 다중미생물 감염치료에 새로운 전기를 마련하였다.

\* 다제내성균 : 수퍼박테리아라고도 불리며, 여러 종류의 항생제에 대한 내성을 동시에 가지고 있어 이 균에 감염되면 치료할 수 있는 항생제가 거의 없는 세균을 의미함.

□ 한국연구재단(이사장 이광복)은 차창준 교수(중앙대학교) 연구팀이 토양에서 분리한 병원균 스테노트로포모나스 말토피리아가 콜리스틴 항생제를 분해하고, 다중미생물 감염 시 일반적으로 치료가 가능한 병원균까지 집단 내성\*을 유발하는 원리를 규명했다고 밝혔다.

\* 내성 : 항생제의 공격에 저항하여 생존할 수 있는 약물 저항성으로, 일부 내성유전자는 수평적 전달이 가능해 다른 균으로 이동하여 내성을 전파함.

□ 콜리스틴은 수퍼박테리아로 알려진 녹농균, 아시네토박터 바우마니 등 다제내성균 감염 치료 시 마지막 단계에서 사용하는 항생제이다.

○ 2016년 중국 돼지농장에서 검출된 대장균에서 콜리스틴 내성 유전자(*mcr*)가 처음 보고된 이래 세계 각국 병원을 비롯해 하수 및 폐수처리장에서도 *mcr* 유전자 변이가 지속 출현하여 세계 공중보건을 위협해 왔다.

○ 그러나, 아직까지 효소에 의한 콜리스틴의 불활성화 기작은 규명되지 않았다.

□ 이에 연구팀은 세균 ‘스테노트로포모나스 말토피리아’의 단백질 분해 효소가 콜리스틴 항생제를 분해하여 항생제 내성을 유발함을 증명했다.

○ 또한 다제내성균인 녹농균 및 아시네토박터 바우마니와의 공동 배양 및 공동 감염 실험을 통해, 분해된 콜리스틴이 불활성화됨에 따라 일반적으로 치료가 가능한 다른 세균들까지 생존하여 집단 내성을 유발함을 확인하였다.

\* 스테노트로포모나스 말토피리아 : 강물, 토양, 동식물 등에 널리 서식하는 세균으로 폐렴, 낭포성섬유증 등의 호흡기 환자나 균혈증 환자에서 검출되는 기회성 병원균.

□ 한편 연구팀은 비교유전체 분석을 통해 콜리스틴 분해 유전자를 가지고 있는 스테노트로포모나스 말토피리아 세균이 이미 여러 나라 병원의 환자 호흡기에서 검출되고 있음을 경고했다.

○ 호흡기질환의 하나인 낭포성 섬유증 환자의 경우, 녹농균과 스테노트로포모나스 말토피리아 세균이 동시 감염되는 경우가 많다.

○ 일반적으로 녹농균은 콜리스틴으로 치료가 가능하지만, 스테노트로포모나스 말토피리아가 콜리스틴을 분해하면 집단 내성이 생겨 녹농균이나 다른 병원균의 감염 치료가 어려울 수 있다.

□ 연구팀은 이번 연구를 통해 발견한 콜리스틴 분해 유전자를 새로운 항생제 내성 유전자로 감시할 것을 제안했으며,

○ 다중미생물 감염 치료 시 미생물 군집 수준에서 집단 내성을 고려한 항생제 처방의 중요성을 강조하였다.

□ 과학기술정보통신부와 한국연구재단이 추진하는 중견연구사업의 지원으로 수행된 이번 연구의 성과는 미생물학 분야 국제학술지 ‘마이크로바이옴(Microbiome)’에 8월 19일 게재되었다.

## 주요내용 설명

<작성 : 중앙대학교 시스템생명공학과 차창준 교수>

논문명	Colistin-degrading proteases confer collective resistance to microbial communities during polymicrobial infections
저널명	Microbiome
키워드	Colistin (콜리스틴), Antimicrobial resistance (항생제 내성), Colistin-degrading protease (콜리스틴 분해 단백질 효소), Collective resistance (집단 내성), Polymicrobial infection (다중미생물 감염), <i>Stenotrophomonas maltophilia</i> (스테노트로포모나스 말토피리아)
DOI	<a href="https://doi.org/10.1186/s40168-022-01315-x">https://doi.org/10.1186/s40168-022-01315-x</a>
저자	차창준 교수(교신저자/중앙대학교), 이도훈 박사(제1저자/중앙대학교), 차주희 박사(제1저자/중앙대학교), 김대위 박사(제1저자/전북대학교), 이기현 박사(공저자/중앙대학교), 김용석(공저자/중앙대학교), 오효영(공저자/차의과대학교), 조윤희 교수(공저자/차의과대학교)

### 1. 연구의 필요성

- 콜리스틴 항생제는 수퍼박테리아로 알려진 녹농균 (*Pseudomonas aeruginosa*), 아시네토박터 바우마니 (*Acinetobacter baumannii*) 등의 그람 음성 다제내성균의 감염치료에 가장 마지막으로 사용되는 항생제이다.
- 2016년 중국의 돼지 농장에서 검출된 대장균에서 콜리스틴 내성 유전자 (*mcr*)가 보고된 이래로 전 세계 각국의 병원에서 *mcr* 유전자 변이들이 지속적으로 출현하고 있으며, 이들 유전자가 하수 및 폐수처리장에서 검출이 되고 있다. 그밖에 유사한 콜리스틴 내성기작이 보고되었지만, 현재까지 콜리스틴의 효소에 의한 불활성화 기작은 규명되지 않았다. 따라서 그람음성 다제내성균의 최후의 처방 항생제인 콜리스틴에 대한 새로운 내성 유전자의 출현은 세계 공중보건에 심각한 위협이 된다.

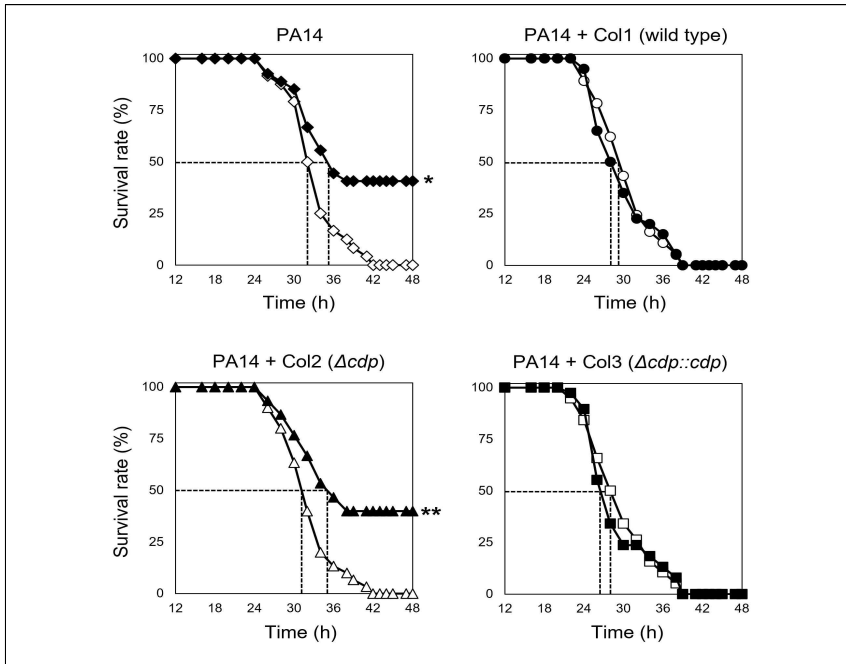
### 2. 연구내용

- 토양 환경에서 기회성 병원균인 스테노트로포모나스 말토피리아 (*Stenotrophomonas maltophilia*)를 분리하여 이 세균의 후기 성장기에 발현되는 protease (단백질 분해효소)에 의해 콜리스틴이 분해됨을 확인하였으며, 단백질 분해효소가 결손된 돌연변이 균주를 사용하여 이 효소가 항생제 내성을 유발함을 증명하였다.
- 콜리스틴에 감수성을 가진 그람 음성 다제내성균인 녹농균 (*P. aeruginosa*)과 아시네토박터 바우마니 (*A. baumannii*)와의 공동배양 및 공동감염 실험을 통해, 스테노트로포모나스 말토피리아 (*S. maltophilia*)의 단백질 분해효소가 콜리스틴을 분해하여 감수성을 가진 미생물이 사멸되지 않고 살아남게 되는 집단내성이 유발됨을 증명하였다.
- 또한, *S. maltophilia*의 비교유전체 (comparative genomics) 분석을 통해 콜리스틴 분해 유전자를 가지고 있는 *S. maltophilia* 세균이 이미 여러 나라 병원의 환자 호흡기에 출현하고 있다고 경고하였다.
  - \* 항생제 : 세균을 죽이는 물질로 세균 감염 시 치료에 사용됨. (예, 페니실린, 카바페넴, 콜리스틴 등)
  - \* 다제내성균 : 여러 개의 항생제에 내성을 나타내는 세균. 치료가 어려우며 수퍼박테리아로 알려짐.

### 3. 연구성과/기대효과

- 본 연구를 통해 콜리스틴 항생제의 효소에 의한 불활성화 기전을 규명하였다.
- 다제내성균인 *P. aeruginosa*는 일반적으로 콜리스틴으로 치료할 수 있는데, 낭포성섬유증 환자의 경우 *S. maltophilia* 세균과 동시 감염되는 경우가 많다. 이때 *S. maltophilia* 세균이 콜리스틴을 분해해 버린다면 집단내성이 유발되어 치료가 가능한 *P. aeruginosa*나 다른 병원균도 감염치료가 어려울 수 있다. 따라서, 연구팀이 처음으로 발견한 콜리스틴 분해 유전자를 향후 새로운 항생제 내성 유전자로 감시해야 하며, 다중미생물 감염치료 시 미생물 군집 수준에서 이러한 집단내성을 고려한 항생제 처방이 중요하다고 경고하였다. 따라서, 이번 연구 결과로 향후 다중미생물 감염치료에 새로운 전기를 마련할 것으로 기대된다.

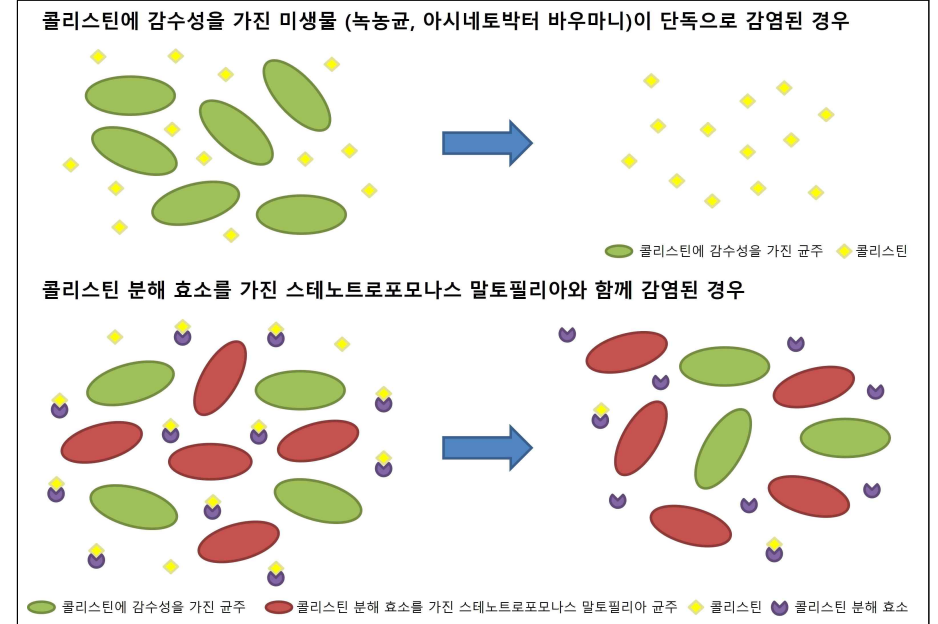
## 그림 설명



(그림1) 동물모델에서 공동감염 시 콜리스틴 분해효소를 생성하는 *S. maltophilia* 균주의 영향을 받는 콜리스틴의 항균 효능

- *S. maltophilia* 야생형 균주(Col1), 콜리스틴 분해효소 유전자가 결손된 균주(Col2), 결손균주에서 분해유전자가 다시 회복된 균주(Col3)와 *P. aeruginosa* (PA14)를 사용하여 초파리 공동감염을 실시하였다.
- *P. aeruginosa* 단독 감염(좌상단)의 경우 및 결손 균주와 공동 감염(좌하단)된 초파리의 경우, 콜리스틴 처리 후 초파리가 생존하였다. 하지만 콜리스틴 분해효소가 있는 야생형 균주(우상단)나 회복균주(우하단)가 공동감염된 경우는 콜리스틴이 분해되어 *P. aeruginosa*가 사멸하지 못해 초파리가 생존하지 못하였다. 즉, 항생제 처방 효과가 없어지는 결과를 초래한다.

그림설명 및 그림제공 : 중앙대학교 차창준 교수



(그림2) 콜리스틴 분해효소에 의한 미생물 군집 수준에서의 콜리스틴 집단 내성

- 콜리스틴에 감수성을 가진 *P. aeruginosa*, *A. baumannii*와 같은 병원균이 단독으로 감염되었을 경우, 콜리스틴 처방에 의해 병원균이 모두 사멸하게 된다.
- 하지만 콜리스틴 분해효소를 가진 *S. maltophilia* 균주와 함께 감염된 경우, 콜리스틴 분해효소에 의해 콜리스틴이 분해되어 병원균이 사멸하지 못하고 살아남게 되는 집단내성이 발생하게 된다.

그림설명 및 그림제공 : 중앙대학교 차창준 교수

## 연구 이야기

<작성 : 중앙대학교 차창준 교수>

### □ 연구를 시작한 계기나 배경은?

본 연구실은 환경미생물을 활용하여 항생제를 포함한 다양한 환경 오염물질의 효소적 분해를 연구하고 있다. 최근 항생제 내성이 전 세계적으로 문제가 됨에 따라 항생제 내성의 기원이라고 지목되고 있는 환경에서의 항생제 내성 연구의 중요성이 강조되고 있다. 더불어 다제내성균 감염의 최후 처방 항생제 중 하나인 콜리스틴의 내성 유전자 (*mcr*)가 최근에 보고되었다. 이에 따라 환경에서 다제내성균 감염의 최후 처방 항생제 중 하나인 콜리스틴을 분해하는 새로운 내성 기전 및 유전자를 확인하기 위해 연구를 진행하게 되었다.

### □ 연구 전개 과정에 대한 소개

2017년에 토양 시료에서 다제내성균의 최후 처방 항생제인 콜리스틴에 높은 내성을 보이는 스테노트로포모나스 말토필리아를 분리하였으며, 해당 균주의 단백질 분해효소에 의해 콜리스틴이 분해되는 것을 확인하였다. 야생형 균주에서 단백질 분해효소를 제거한 결손균주와 분해효소를 재도입한 회복균주를 제작하여 해당 단백질 분해효소가 콜리스틴 내성의 결정인자임을 확인하였다. 나아가 녹농균 및 아시네토박터 바우마니와 같은 병원균과의 공동배양 및 공동감염 실험을 통해 단순히 콜리스틴에 대한 내성뿐만 아니라, 콜리스틴에 감수성을 가진 다른 병원균들도 살리게 되는 집단내성을 부여할 수 있음을 확인하였다. 또한 비교유전체 분석을 통해 콜리스틴 분해 단백질 효소가 이미 다른 스테노트로포모나스 말토필리아 균주에 널리 퍼져있음을 확인하였다.

### □ 이번 성과, 무엇이 다른가?

기존의 항생제 내성의 연구는 미생물 단일 개체(균주)를 대상으로 연구가 주로 진행되었다. 하지만 본 연구는 미생물 단일 개체 수준에서의 신규 항생제 내성을 확인했을 뿐만 아니라, 나아가 내성을 가진 단일 균주가 항생제에 감수성을 가진 미생물 군집 전체에 내성을 부여하는 미생물 군집 수준에서의 집단내성을 규명하였다.

### □ 꼭 이루고 싶은 목표나 후속 연구계획은?

본 연구는 동물모델을 사용하여 콜리스틴 분해효소에 의해 콜리스틴의 항균효과가 사라지는 것을 확인하였지만, 실제로 임상에서도 이와 같은 현상을 확인해야 하는 추가 과제가 남아있다.