



## 암면역치료

### 이준행 교수/단장

전남대학교 의과대학  
미생물학교실  
/임상백신연구개발사업단

#### 학력

1978-1984 전남대학교 의학사  
1984-1986 전남대학교 의학석사  
1986-1992 전남대학교 의학박사

#### 경력

1984-1989 전남대학교 의과대학 미생물학교실 조교  
1990-1992 중앙의무시험소 미생물과장  
1993-현재 전남대학교 의과대학 전임강사/조교수/부교수/교수  
2001-2006 국가지정연구실 분자미생물병인론연구실 PI  
2005-현재 임상백신연구개발사업단 단장

#### 수상실적

2006. 11. 대통령 표창  
2009. 6. 전남대학교 총장상  
2013. 12. 전남대학교 총장상

#### 연구분야

미생물이 어떤 분자생물학적 기전을 통해 우리 몸에서 병을 일으키는지를 구명하는 분자미생물병 인론을 비브리오패혈증을 모델을 이용하여 연구해왔고, 그 연구결과에 기반하여 최근 10여년 동안에는 백신과 암면역치료 연구에 매진하고 있음.

# 암면역치료

## [누구나 다 암에 걸릴 수 있다.]

암은 비정상적인 세포들이 증식하여 사람 몸의 다른 부위로 퍼져나가거나 전이하여 궁극적으로는 죽음에 이르게 하는 병이다. 암은 새롭게 발생하는 종괴라는 의미에서 신생물(neoplasm) 또는 종양(tumor)라는 이름으로 불리기도 한다. 암세포들은 (1) 특정한 증식 신호가 없어도 증식하고 분열하며, (2) 증식 중지신호가 있어도 아랑곳 없이 지속적으로 증식하고 분열하며, (3) 일정 숫자의 분열 후 작동되는 세포사멸 프로그램에 저항하며, (4) 영양분이 있는 한 무한정 분열하며, (5) 새로운 혈관을 생성시키며, (6) 주위 조직으로 침습하거나 멀리 떨어져 있는 장기로 전이하는 특성을 공통적으로 지닌다. 거의 대부분의 경우 암세포는 정상세포로부터 유래하는데, 정상세포가 분열하는 과정에서 여러 가지 물리화학적 인자들에 의해 유전자에 돌연변이가 발생하고, 돌연변이된 세포들 중 대부분은 사멸하지만 그 중 증식능력이 항진된 세포들이 암을 발생시킨다. 단일 돌연변이에 의해 암으로까지 발전하는 경우는 드물고, 여러 가지의 돌연변이가 축적되는 과정에서 돌연변이 세포들의 암화(carcinogenesis)가 일어난다고 밝혀져 있다.

거의 대부분(90-95%)의 암은 환경인자들에 의해 발생하고 나머지 5-10%는 유전적 소인에 의한다고 알려져 있다. 가장 흔한 발암 환경인자로는 흡연(25-30%), 음식과 비만(30-35%), 감염증(15-20%), 방사선(10%) 등을 들 수 있으며, 그 외 스트레스, 대기오염, 운동부족 등도 원인이 될 수 있다고 보고되고 있다. 인류는 그 환경에서 돌연변이를 일으키거나 발암물질로 작용할 수 있는 수많은 물리화학적 인자들 노출되고 있어서 모든 인간은 잠재적으로 암환자가 될 가능성을 갖고 살아간다. 끊임없이 발생하는 돌연변이와 발암과정에 우리들의 몸은 속수무책으로 노출되어 있기 만 한 것은 아니다. 우리 몸의 면역계(immune system)는 정상세포에서 일어나는 돌연변이와 발암 변화를 끊임없이 감시하고 있다가 그러한 이상 세포들이 생성되면 신속하게 제거하는 기능을 수행하고 있다. 이러한 면역감시체계(immunosurveillance)가 노화나 다른 병적 원인으로 망가져서 제 기능을 하지 못하면 암발생의 위험이 증가하게 된다.

## [면역반응은 어떻게 일어나는가?]

면역반응은 자기(self)와 비자기(non-self)를 구분하여 자기를 보전하기 위해 일어나는 모든 생체 작동기작을 일컫는다. 자기에 대한 위협요인에 반응하는 '개체 내재적 방어반응(intraorganismic defense reaction)'이 바로 '면역반응'이다. 이 방어반응은 인식(recognition), 처리(processing), 반응(reaction)의 3단계로 일어난다. 비자기(nonsel)는 면역반응에 관여하는 세포들이나 활성분자들에

의해 이물질로 인식된다. 선천면역(innate immunity)에 관여하는 세포나 활성분자들은 비자기 항원(nonsel antigen)의 분자패턴(molecular pattern)을 인식한다. 여기에 관여하는 세포들로는 자연살해세포(NK cell, natural killer cell), 대식세포(macrophage), 수지상세포(dendritic cell), 호중구(neutrophil) 등이 있다. 혈청 내 보체(complement)도 선천면역에 관여한다. 적응면역반응(adaptive immunity)에 관여하는 림프구(lymphocyte)들과 항체(antibody)는 비자기 항원 각각의 상세한 모양이나 아미노산 서열 등을 세세하고, 정확하게 인식하는 능력을 지니고 있다.

감염증이나 암을 퇴치할 수 있는 효과적 면역반응이 유도되기 위해서는 선천면역계와 적응면역계의 세포들이나 활성분자들이 조화롭게 상호작용을 해야만 한다. 암 발생의 아주 초기 단계에 양 면역계 세포들이 제대로 역할을 하면 암세포들이 제거되어 정상상태로 되돌아간다. 그러나 면역계가 감당할 수 없을 정도로 빨리 암세포가 성장하면 살아남는 암세포의 숫자가 증가한다. 이 경우 암세포들은 면역계를 속이거나, 면역세포들을 자신을 공격하지 못하도록 길들여서 계속 증식하게 된다. 암덩어리가 발견되는 단계는 거의 대부분의 경우 면역억제 종양미세환경(tumor microenvironment)이 형성되어 면역계가 암을 쉽게 제거하기 어려운 상황에 빠져 있다. 이러한 상황에 대한 과학적 연구가 지난 수십 년 동안 진행되어왔고, 축적된 연구결과들 덕분에 어떤 인자들이 종양미세환경의 면역억제에 관여하는지에 대하여 많이 알려지게 되었다. 특히 암세포들은 적응면역반응 특징 중 여섯 번째 퇴축/항상성 특성을 자신들에게 유리하게 사용함으로써 자신을 면역세포들로부터 보호한다. 림프구는 활성화되는 순간부터 퇴축시계가 활성화되기 시작한다. 즉 활성화되는 T 림프구는 PD-1이라고 하는 억제수용체의 발현이 시작되고 자극이 계속될수록 발현 정도가 상승한다. 암세포는 PD-1과 특이적으로 결합하는 리간체인 PD-L1을 다량 발현하여 활성화된 T 림프구가 자신을 죽이려 오면 PD-1과 결합하여 퇴축신호를 보내 세포독성 T 림프구를 불활성화시킴으로써 면역반응을 회피한다. PD-1을 면역관문(checkpoint)이라 하며, 이를 억제하면 억제된 항암면역반응을 되살릴 수 있다는 사실이 최근 연구에 의해 증명되었다.

### **[암은 어떻게 면역계를 속이는가?]**

정상인에서도 암이 발생할 수 있는 이유로는 (1) 많은 종양들이 숙주의 면역반응으로부터 벗어나기 위한 특화된 생존 기작을 가지고 있고, (2) 종양세포들이 원래 숙주의 정상세포로부터 유래하기 때문에 정상세포와 유사한 특성을 아직 많이 가지고 있으며, 면역원성(immunogenicity)이 병원성 미생물들과 비교해 낮기 때문이다. 따라서 많은 자연발생(발암 바이러스 감염 등이 아닌) 종양들이 아주 미약한 정도의 면역반응 밖에 유발하지 못한다. (3) 빨리 증식하고 주위로 퍼져나가는 성질을 종양의 경우에는 증식 및 확산 속도가 면역계의 암세포 제거 속도를 넘어서기 때문에 면역반응에 의해 퇴치되지 못한다. 종양면역학자들은 이러한 암세포들의 면역회피 기작을 역전시키거나 무력화시켜 암치료효과를 높이려는 노력을 경주하고 있다.

또는 암세포들이 정상 면역반응이 발생하는 것을 적극적으로 방해하기도 한다. 대표적인 것이 위

에 언급한 대로 암세포들이 면역퇴축(immune contraction)에 관여하는 PD-1 수용체의 리간드인 PD-L1을 직접 발현하여 살해 T 림프구를 퇴축시키는 경우이다. 또한 암세포의 항원성이 낮기 때문에 항원제시세포로부터 조력 T 림프구로 항원이 제시될 경우 동시자극분자(costimulatory molecule)의 발현이 낮아 다른 억제 수용체인 CTLA-4가 자극되어 면역억제가 일어나기도 한다. 이 외에 흔히 관찰되는 것으로는 암세포가 면역반응을 억제하는 TGF- $\beta$  같은 억제 사이토카인을 분비하여 T 림프구는 물론 대식세포와 수지상세포 등의 작용을 억제하는 기전이 있다. 또 다른 기전으로는 암세포가 종양미세환경으로 전문적으로 면역억제 작용을 하는 조절 T 림프구(regulatory T lymphocyte)를 불러들여 광범위한 면역억제효과를 나타낸다. 원래 대식세포는 직접적으로 비자기 암세포를 죽이는 역할을 한다고 알려져 있었지만, 최근 연구결과에 따르면 종양관련대식세포(TAM, tumor associated macrophage)는 오히려 암세포에 포섭되어 암세포의 증식을 도와주고, 전이를 일으키려는 암세포가 용이하게 혈관벽을 통과하도록 도와주기도 한다. 암 덩어리가 커지면 커질수록 종양미세환경의 면역반응 중심추가 억제 방향으로 심하게 기울어지기 때문에 면역치료는 물론 화학요법 등 다른 치료방법들이 효과를 나타내지 못하게 된다.

## [어떻게 면역반응으로 암을 치료할 수 있을까?]

### (1) 암백신

암항원을 적절한 면역증강제(아주반트, adjuvant)와 혼합하여 투여함으로써 항암면역반응을 유도함으로써 암을 미리 예방하거나 이미 암이 발생한 경우 치료효과를 기대하는 면역치료법이다. 바이러스에 의해서 발생하는 암의 경우에는 면역원성이 강한 바이러스 항원을 표적으로 하기 때문에 좋은 예방 및 치료효과가 나타난다. 또는 가장 강력한 항원제시세포인 수지상세포에 암항원을 처치하여 활성화시킨 세포백신이 사용되기도 한다.

### (2) 관문저해제 – 종양미세환경의 면역억제 신호들을 차단함으로써 항암면역 증진시키는 면역치료법

림프구 퇴축 또는 활성화 억제에 관여하는 PD-1이나 CTLA-4 신호전달계를 억제하는 단클론항체 면역치료제가 최근 가장 뜨거운 각광을 받고 있다. 서구인들에 있어 호발하면서도 난치성 암인 악성흑색종의 치료효과를 획기적으로 개선하여 예전에는 속절없이 사망할 수밖에 없었던 환자들의 생명을 구제하고 있다. 이 면역치료제는 암항원을 찾을 필요 없이 이미 암환자 몸에는 암세포를 비자기로 인식해서 면역반응이 발생하였으나, 암세포들이 분비하는 여러 가지 방해물질, 퇴축 관문신호(checkpoint signal) 리간드, 면역억제성 종양미세환경 등에 의해 효과적인 암면역반응이 일어나지 못하고 있다는 전제하에 관문 면역억제 신호를 차단함으로써 강력한 면역반응을 되살려내는 치료법이다.

### (3) 항암항체 치료법

지난 수십 년 동안 암면역학자들은 치료표적으로 사용할 수 있는 암항원을 찾아내기 위해 많은 노력

을 경주해왔다. 그 결과 유방암, 림프종, 백혈병, 난소암, 악성 흑색종, 신경아세포종 등에 대한 치료항체가 개발되었고, 실제 임상에서 사용되고 있다. 이들 항체 대부분은 생쥐에서 단클론항체로 제조하여 활성을 검증한 후 인간화(humanization)를 거쳐 약으로 개발되었다.

### (5) 항암 면역세포치료

항암면역반응을 일으키는 림프구를 효과적으로 자극할 수 있는 수지상세포를 암환자에서 분리하여 암항원을 처치하고, 활성을 강화시키는 사이토카인을 처리하여 강력한 효능을 가지게 한 후 다시 환자의 몸에 넣어주어 암을 억제하게 하는 치료법을 2015년 최초로 미국 FDA가 허가하였다. 최초에는 다른 치료법에 반응을 하지 않는 전립선암에만 허가가 되었으나 최근 많은 다른 종류의 암에 대해서도 임상시험이 시행되고 있으며, 국내에서도 여러 종합병원과 벤처회사들이 유사한 면역세포치료법을 개발하여 임상시험하고 있다.

정상세포와 다른 세포가 발견되면 감작과정 없이 즉시 공격하여 사멸시키는 자연살해세포(NK cell)도 중요한 면역세포치료제로 개발되었다. 우리 혈액 내에는 전체 순환 림프구 중 10-15% 달하는 세포가 자연살해세포 활성을 나타낸다. 이 NK 세포들은 분리하여 적절한 사이토카인 등으로 활성화시켜 암치료에 사용하는 면역세포치료법이 개발되어 있고, 다양한 종양치료에 응용되고 있다.

세포독성 림프구를 세포치료에 사용하는 치료법도 오래 전부터 꾸준히 시도되고 있다. 초창기에는 혈액 내에서 림프구를 분리하고 인터류킨 2를 처치하여 증식시킨 후 암환자에 다시 넣어주는 치료를 시도했으나, 너무 심한 부작용이 발생하여 더 이상 사용되지는 않는다. 이런 치료법을 고안한 배경은 순환 림프구 중 상당한 숫자의 암항원 반응성 림프구가 있을 것이라는 가설에 기반하여 증식 사이토카인인 인터류킨 2를 넣어 다량 증식시키면 그 림프구 숫자가 늘어나 다시 환자에 주입해주었을 경우 원하는 항암면역반응이 나타날 것이라는 가설이었다. 실제 그런 결과도 관찰되었지만 문제는 다른 림프구들도 많이 증식하여 그들이 몸 안에서 심각한 염증을 초래하여 심한 경우 사망에 이르게 하였다. 이를 극복하기 위해 고안된 것이 종양침습림프구(TIL, tumor infiltrating lymphocyte)를 이용하는 방법이다. 종양조직에는 상당 숫자의 림프구가 발견되는데 이 중에는 암세포를 죽일 수 있는 림프구가 많이 있을 것이므로 이 림프구를 증식시키면 암치료효과가 나타날 것이라는 가설에 기반하여 개발되었고 실제 좋은 효과들이 많이 보고되고 있다. 그러나 이 역시 다수의 기술적 난관이 존재하여 기술을 확보하고 있는 소수의 전문병원에서만 시행되고 있다.

가장 최근에는 유전공학을 이용하여 세포독성 T 림프구에 암항원 인식 단클론항체를 발현시키고 이 항체가 항원과 결합하면 T 세포수용체(TCR, T cell receptor)가 결합된 것 같이 신호가 전달되도록 하여 암세포를 공격하게 하는 CAR (chimeric antigen receptor) T cell이 개발되어 여러 가지 암을 완치시킨 임상시험 결과들이 보고되고 있다. 이제까지 개발된 암치료법 중 가장 강력한 것으로 평가되며, 많은 거대 제약회사들이 이 분야에 투자와 연구를 경주하고 있어 괄목할 만한 발전이 기대되고 있다. 그러나 이 역시 부작용이 보고되고 있으며, 혈액암에는 우수한 효과를 나타내지만 고형암에 대해서는 아직

개선의 여지가 많다.

### **[결론]**

면역치료법의 개발로 암치료 성적이 획기적으로 개선되고 있고, 암면역치료는 암치료법의 주류(main stream)가 되었다. 그 결과 대부분의 암이 걸리면 얼마지 않아 사망하게 되는 치명적인 질환이 아니라 당뇨병이나 고혈압 같은 만성질환으로 개념이 변화해 가고 있다. 그러나 몇 가지 암은 아직도 진단 후 몇 년 이내에 거의 사망하는 난치성 질환으로 남아 있고, 최근 개발된 우수한 암면역치료법에 반응하지 않는 환자들도 다수 존재하기 때문에 더 많은 연구와 개발이 수행되어야 할 것이다.