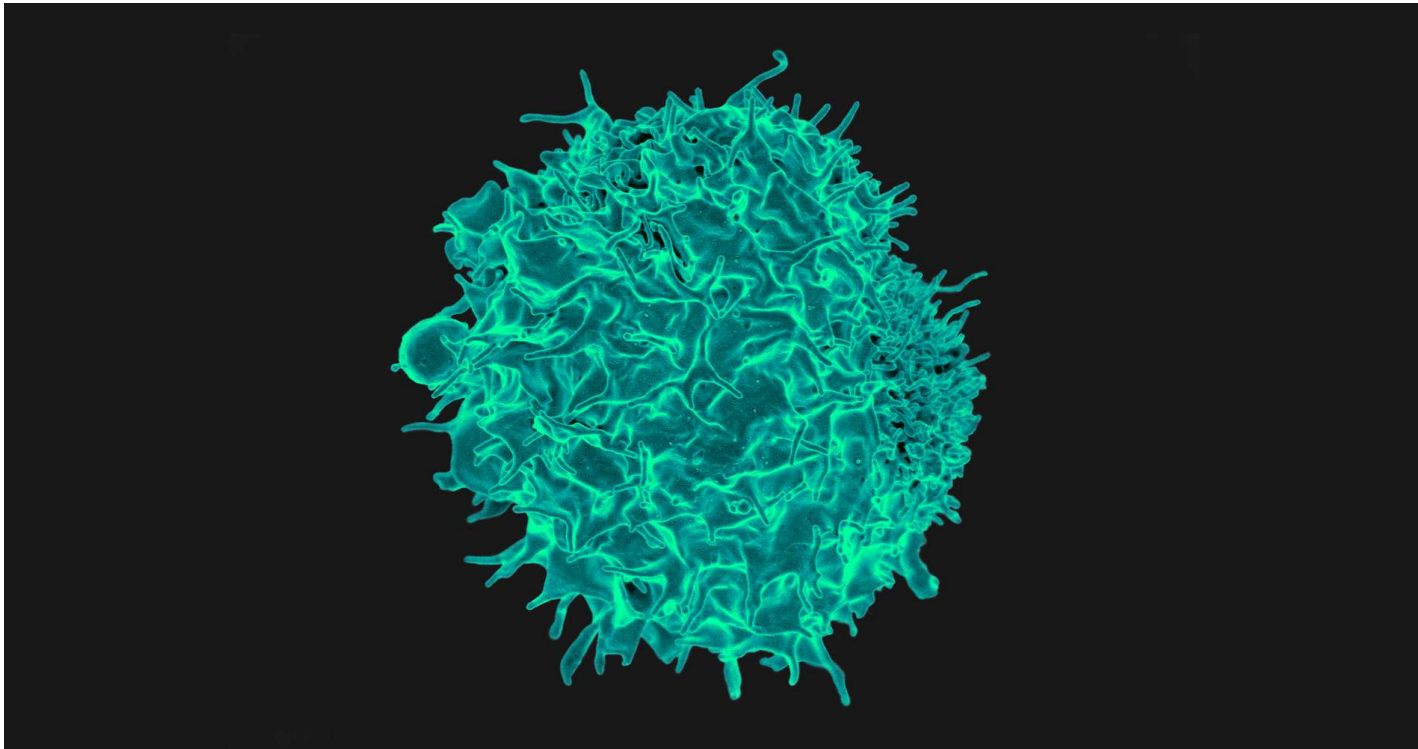


항암면역치료: 면역세포와 암세포의 대결

2020년 3월 13일

도준상



항암면역치료는 면역을 강화하여 암을 치료하는 새로운 개념의 항암치료법으로, 2010년대 이후 임상에서 크게 성공하면서 암 치료의 새로운 축으로 자리 잡고 있다. 본 글에서는 항암면역치료에서 핵심적인 역할을 하는 T 세포의 암 항원 인지 능력을 중심으로 대표적인 면역항암제인 면역관문억제제^{immune checkpoint blockade}의 성공 원인에 대해 간략히 살펴보고자 한다.

암세포는 빠른 속도로 분열하는 세포이다. 정상세포의 세포 분열은 '체내 항상성 유지^{homeostasis}'라는 커다란 틀 안에서 다양한 분자에 의해 조절된다. 암세포는 이러한 항상성 유지에 중요한 역할을 하는 분자의 유전정보를 보관하고 있는 유전자에 치명적인 변이가 발생하면서 생긴다. 빠르게 분열하는 암세포는 커다란 덩어리, 즉 종양을 형성하게 된다.

1세대 항암제인 세포독성항암제는 암세포가 빠르게 분열한다는 특성을 이용하여 '세포 분열'을 표적으로 하여 개발되었다. 그렇지만 우리 몸에는 암세포 외에도 분열하는 많은 세포들이 존재하고, 이에 세포독성항암제는 암세포 외의 많은 정상세포를 손상시켜 심각한 부작용을 유발한다. 즉, 1세대 항암제는 암세포에 대한 특이성^{specificity}이 떨어져, 정상세포에도 많은 영향을 미치는 한계점을 가진다.

2세대 항암제인 표적항암제는 정상세포와 다른 암세포의 분자적 특성을 선별적으로 표적하여 1세대 항암제가 가지는 부작용을 최소화하고 항암 효능을 극대화시키기 위해 개발되었다. 이를 위해 표적항암제는 우선 암세포가 정상세포와 다른 유전자 특성, 즉 암세포 특이적 유전자 변이를 파악할 수 있어야 하고, 암세포 특이적 유전자 변이 중 암의 성장이나 발달에 중요한 역할을 수행하는 분자를 표적하여, 정상세포에 최소한의 피해를 주면서 암세포만 죽일 수 있어야 한다. 대표적 표적항암제인 노바티스의 글리벡^{Gleevec}은 암세포의 증식 신호전달에 중요한 역할을 하는 효소를 선택적으로 저해하는데, 2001년 미국 FDA의 승인을 받은 이후로 많은 암 환자의 수명을 연장하고 삶의 질을 개선해 주었다.

그런데 이처럼 암세포를 선별적으로 공격하는 전략은 많은 경우 재발한 암에는 표적항암제가 듣지 않는 ‘내성’의 문제가 발생하게 된다. 곧 내성은 표적항암제의 특이성이 가지는 장점의 반대급부이다. 만약 모든 암세포가 표적항암제가 표적하는 분자를 발현한다면 표적항암제는 모든 암세포를 억제·제거할 수 있을 것이다. 그렇지만 암이라는 질병은 그렇게 단순하지 않다. 종양 조직 내의 암세포는, 비록 많은 경우 동일한 암세포에서 유래하였지만, 각각의 암세포가 다른 분자 특성을 가진다. 이러한 종양 이종성^{tumor heterogeneity}은 표적항암제 내성의 중요한 요인으로 꼽힌다. 대다수의 암세포가 발현하는 이상 분자를 표적하면 해당 암세포는 억제·제거할 수 있지만, 해당 분자를 발현하지 않는 암세포가 있을 경우 이러한 암세포가 선별적으로 증식하게 된다. 혹은, 표적 분자를 발현하는 암세포가 추가적인 유전자 변이를 통하여 해당 분자를 더 이상 발현하지 않게 되면서 내성이 발생하기도 한다. 다양한 군집으로 이루어져 있으며 살아서 변화하는 암을 한 두 개의 분자를 선별적으로 표적하여 치료하는 것은 근본적으로 한계가 있을 수밖에 없다. 많은 분자를 동시에 표적하는 전략이 보다 효율적일 것이다.



그림1 2018 노벨생리의학상을 수상한 제임스 앨리슨^{James P. Allison}과 타스쿠 혼조^{Tasuku Honjo}

3세대 항암제로 불리는 면역항암제는 면역세포가 암세포를 인지하고 제거할 수 있다는 점에 착안하여 개발되었다. 암세포는 면역세포의 공격을 회피하고 억제하면서 발달한다. 면역항암제는 암세포에 대한 면역 반응을 강화하여 암세포를 제거한다. 지금까지 가장 크게 성공을 거둔 면역항암제인 면역관문억제제는 면역세포 중 가장 강력한 항암 효능을 가진 T 세포가 면역관문 분자를 통해 면역억제 신호를 받는 것을 차단하여, T 세포의 면역반응을 강화하는 메커니즘을 가지고 있다. 면역관문 분자는 평상시에 T 세포의 과도한 활성을 저해하여 T 세포가 정상세포를 공격하는 자

가면역질환을 억제하는 중요한 기능을 한다. 그렇지만 교활한 암세포는 면역관문 분자를 이용하여 항암면역반응을 억제하며 발달한다. 암세포에 대한 T 세포의 면역 반응을 강화하여 암을 치료하는 면역관문억제제는 최근 10년간 폐암, 피부암 등의 다양한 암종의 치료에 큰 성공을 거두었다. 면역관문억제제의 기초 연구부터 임상으로의 중개까지 전 과정에 걸쳐 혁혁한 공을 세운 제임스 엘리슨^{James P. Allison}박사와 타스쿠 혼조^{Tasuku Honjo}박사는 2018년 노벨생리의학상을 수상했다.

그렇다면 T 세포는 어떻게 암세포를 인지하고, 암세포와 정상세포를 구분할까? T 세포는 암세포 항원을 아주 민감하게 인지할 수 있는 항원 수용체인 T 세포 수용체^{T cell receptor, TCR}를 발현한다. 사람은 2.5×10^7 가지가 넘는 항원 특이성을 가지는 다양한 TCR을 가지고 있다. 즉, T 세포는 2세대 항암제인 표적항암제가 가지는 '특이성'에 더하여 '표적의 다양성' 또한 갖고 있는 것이다. 이러한 TCR의 다양성^{diversity}은 종양 이종성을 극복할 수 있는 근본적인 해법이 될 수 있다.

//

요약하면 T 세포는 TCR의 다양성을
위해 개별 클론의 크기를 최소로 유
지하지만,

빠른 세포 분열로 필요한 클론의 T 세
포를 대량생산하여 효율적으로 항원
특이적 면역 반응을 일으킨다.

//

T 세포는 '항원 특이적' 면역반응을 일으키는 세포이다. 다양한 종류의 병원균과 암세포를 상대하기 위해서는 TCR의 다양성이 크면 클수록 유리하다. 그렇지만 우리 몸속의 T 세포의 수는 제한되어 있으므로, TCR의 다양성이 커지면 반대로 동일한 TCR을 발현하는 T 세포의 수, 혹은 클론^{clone}의 크기는 작아지게 된다. 또한 우리 몸을 구성하는 세포의 총 수는 제한되어 있다. 체중 70 kg 정도인 어른의 총 세포 수는 약 4×10^{13} 개다. 이 중 T 세포의 수는 약 3×10^{11} 개로 추산된다. (실험용 생쥐의 T 세포 총 수를 측정하여 사람과 생쥐가 체중 당 T 세포의 수가 같다고 가정하고 역산한 값이다.) 이 두 숫자를 놓고 보면 우리 몸의 총 세포 중 T 세포가 차지하는 비중이 대략 1% 정도임을 알 수 있다. 이 숫자는 분단국가인 대한민국의 인구 대비 군인의 비율과 비슷하다. 우리 몸이 T 세포에 꽤 많은 자원을 투자하고 있음을 알 수 있는 숫자이다.

T 세포의 총 수($\sim 3 \times 10^{11}$)를 TCR의 종류($> 2.5 \times 10^7$)로 나누면 동일한 TCR을 발현하는 T 세포의 수, 즉 클론의 크기가 수천 개 정도임을 알 수 있다. T 세포의 총 수는 많지만, TCR의 다양성을 높이려 하다 보니 한 클론의 크기만으로 보면 상당히 작은 수의 T 세포가 우리 몸의 특정 항원에 반응하는 셈이다. T 세포는 한 클론의 크기가 작다는 한계점을 '빠른 세포 분열 속도'로 극복한다. 자신의 TCR에 반응하는 항원을 지닌 병원균이나 암세포가 존재한다는 것을 인지

한 T 세포는 6시간에 1번 정도의 빠른 세포 분열을 통해 4일 이내 수만 배 이상으로 클론의 크기를 불린다. 요약하면 T 세포는 TCR의 다양성을 위해 개별 클론의 크기를 최소로 유지하지만, 빠른 세포 분열로 필요한 클론의 T 세포를 대량생산하여 효율적으로 항원 특이적 면역 반응을 일으킨다.

- 어른(70kg)의 총 세포수 ~ 4×10^{13} [5]
- 어른의 총 T 세포수 ~ 3×10^{11} [8]
- 한 사람이 보유한 TCR의 종류 $> 2.5 \times 10^7$ [7]
- 동일한 TCR을 발현하는 T 세포수의 평균(평균 클론 크기): 수천

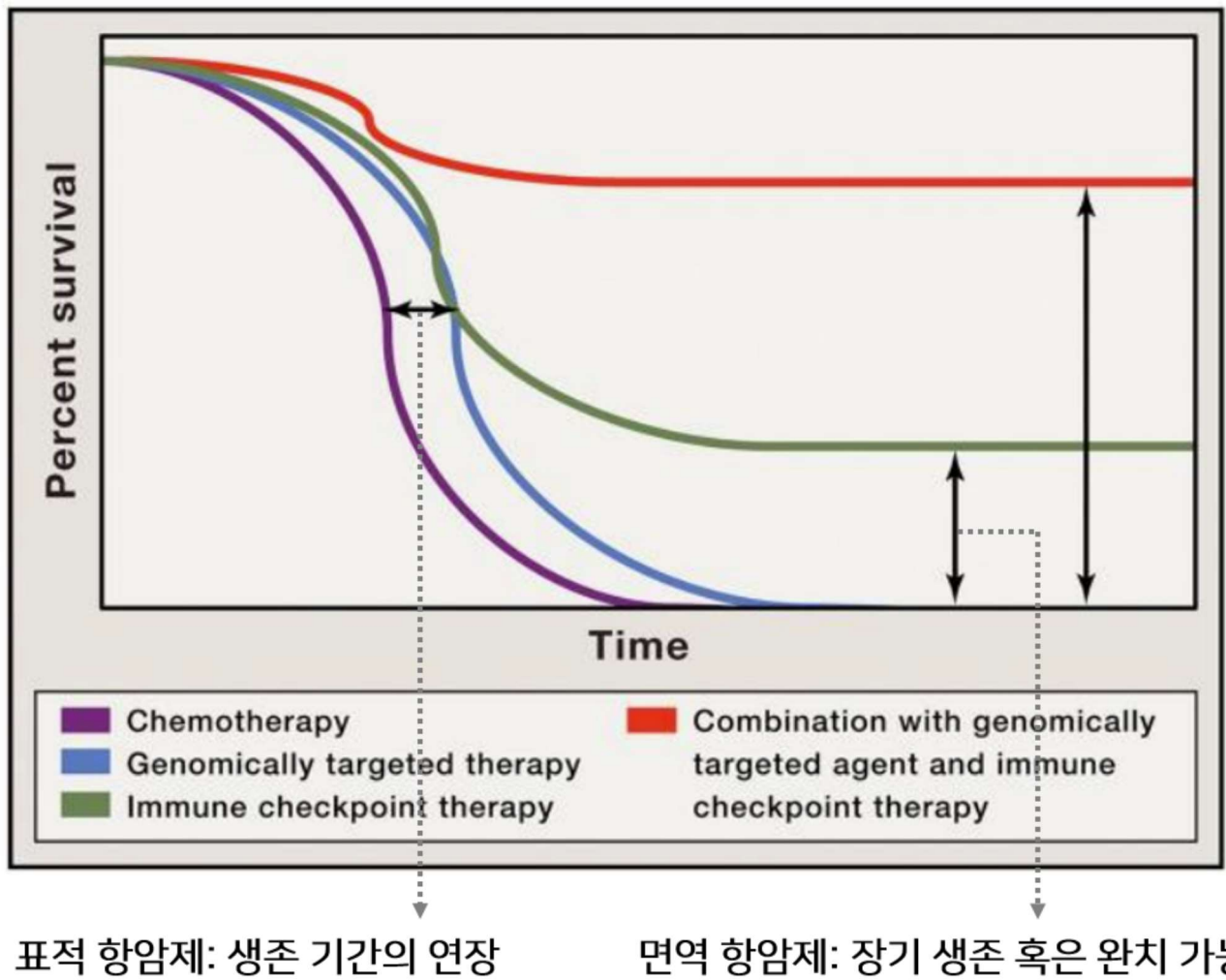


그림2 Sharma and Allison, *Cell* 161 (2015)

T 세포가 인지하는 암세포의 항원은 암세포의 유전자 변이에서 유래한다. 암세포의 유전자 변이가 정상세포와는 다른 암세포의 분자적 특성인 암 항원으로 발현되는 것이다. 암항원은 2세대 항암제인 표적항암제의 표적이 되기도 한다. 그러나 표적항암제는 하나의 항암제가 하나의 암 항원을 표적하는데, 이러한 단순한 표적 전략은 종양 이종성 및 추가적인 유전자 변이로 인해 무력화되기 십상이다. 그렇기에 표적항암제의 치료 효능은 일반적으로 [그림2]에서 보는 것과 같이 환자의 생존율의 중간값을 얼마나 연장하였는가로 평가한다. 반면 면역항암제는 임상에서 반응하는 일부 환자가 장기 생존하거나 완치되는, 질적으로 다른 효능을 보여주었다. TCR의 다양성은 면역항암제가 갖는 놀라운

효능의 근원 중 하나다. 종양 이종성과 암세포의 지속적 유전자 변이도 2.5×10^7 이상인 TCR 다양성으로 대응할 수 있다. 암세포가 바뀌면 T 세포도 바뀐 암세포를 상대할 수 있는 TCR을 발현하는 클론을 증폭하여 바뀐 암세포를 대적할 수 있는 것이다.

이러한 관점에서 보면, 암세포의 유전자 변이가 많을수록 많은 암 항원을 발현하게 되고, 이는 보다 다양한 TCR을 가지는 T 세포의 면역반응을 유발하게 될 것이다. 그러므로 유전자 변이가 많은 암이 면역항암제 치료에 더 잘 반응할 것이라는 예상을 할 수 있다. 2010년대 중반, 면역관문억제제가 다양한 암종의 임상시험에 경쟁적으로 투여된 덕분에, 이러한 예상을 실증적으로 분석하여 입증하는 것이 곧 가능해졌다. 실제로 암의 유전자 변이 정도와 면역관문억제제의 반응률은 대부분의 암종에서 강한 상관관계를 가진다는 내용의 논문이 2017년에 발표되었다. 자외선이나 흡연 등에 의해 생기는 피부암과 폐암은 유전자 변이가 많은 대표적인 암종인데, 면역관문억제제가 가장 성공적으로 적용되는 암종이기도 하다.

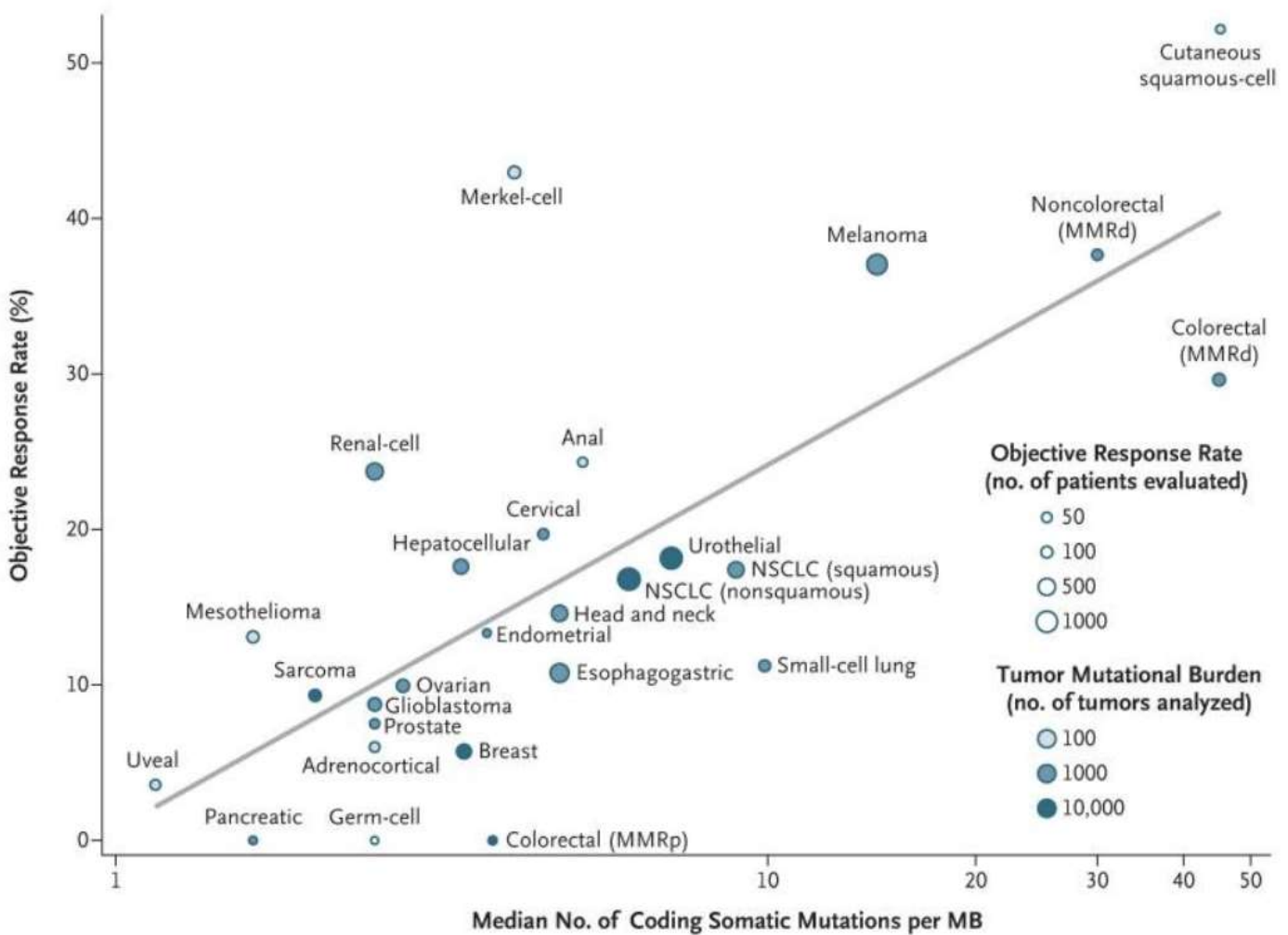


그림3 Yarchoan, Hopkins, Jaffee, *NEJM* 377 (2017)

하지만 [그림3]의 그래프를 보면 면역관문억제제의 반응률을 나타내는 Y축의 최대값이 50 이하임을 알 수 있다. 즉, 가장 반응률이 좋은 흑색종 Melanoma(피부암의 일종)의 경우에도 절반 이하의 환자만이 면역관문억제제의 혜택을 본다는 것이다. 전체 암종으로 볼 때 대략 20% 정도의 암 환자가 면역관문억제제에 반응한다. 이는 면역항암제가 획기적인 신약이기는 하지만 만병통치약은 아니라는 것을 의미한다.

TCR의 다양성은 종양 이종성을 극복하고 암을 치료할 수 있는 우리 몸이 가진 강력한 무기이다. 면역관문억제제는 이러한 강력한 무기를 회피하는 암의 방어선 중 아주 중요한 한 가지를 제거해 암 치료에 획기적인 발전을 가능하게 하였지만, 아직 80% 이상의 암이 다양한 면역회피 기전으로 면역항암제에 내성을 보이고 있다. 최근에는 이러한 한 계점을 극복하기 위하여 다양한 약재를 함께 투여하는 병용투여법이 활발하게 개발하고 있다.

참고문헌

1. 도준상, 『면역항암제를 이해하기 위한 최소한의 것들』, 바이오스텍테이터, 2019.
2. D. Hanahan, and R.A. Weinberg, The hallmarks of cancer, *Cell* **100**, 57 (2000).
3. A. Ribas, and J.D. Wolchok, Cancer immunotherapy using checkpoint blockade, *Science* **359**, 1350 (2018).
4. M. Yarchoan, A. Hopkins, and E.M. Jaffee, Tumor mutational burden and response rate to PD-1 inhibition, *The New England Journal of Medicine* **377**, 2500 (2017).
5. R. Sender, S. Fuchs, and R. Milo, Revised estimates for the number of human and bacteria cells in the body, *PLoS Biology* **14**, e1002533 (2016).
6. M.M. Davis, and P.J. Bjorkman, T-cell antigen receptor genes and T-cell recognition, *Nature* **334**, 395 (1988).
7. T.P. Arstila *et al.*, A direct estimate of the human $\alpha\beta$ T cell receptor diversity, *Science* **286**, 958 (1999).
8. M.K. Jenkins, H.H. Chu, J.B. McLachian, and J.J. Moon, On the composition of the preimmune repertoire of T cells specific for peptide-major histocompatibility complex ligands, *Annual Review of Immunology* **28**, 275 (2010).