

보도일시	즉시
	2022. 11. 28.(월)
문의	연구책임자 성노현 교수(02-880-7567) / 교신저자
	연구진 나진우 연구원(02-880-8803) / 제1저자

고형암의 면역세포치료에 핵심적인 킬러 T-세포 탈진 억제 및 탈진 T-세포 소생기술 제시

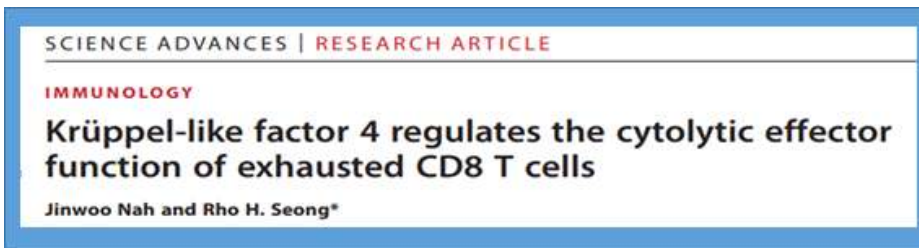
■ 요약

<p>연구 필요성</p>	<p>면역계는 체내에 발생하는 암세포를 인식하여 제거하는 기능을 가지고 있으며, 여기에는 특히 CD8 분자를 세포 표면에 발현하는 킬러 T세포 (CD8 T세포)가 그 중심적 역할을 수행한다. 최근 개발되어 부작용이 거의 없고 기존 항암제보다 치료 효과가 우월한 항암 면역관문억제제(항 PD-1/항 PD-L1 항체, 항 CTLA4 항체 등)도 모두 CD8 T 세포의 기능을 활성화시킴으로써 작용한다.</p> <p>그러나, 암 조직에 침투해 있는 이들 세포는 암 환경에 의한 만성적 자극을 받으면서 기능을 점차 잃게 되는 세포 '탈진(exhaustion)' 현상이 일어나는 것이 밝혀져 있다. 이들 T 세포는 더 이상 암세포를 제거하지 못하게 되고, 이는 암의 면역치료를 가장 큰 장애물로 여겨지고 있다. 실제 면역관문억제제의 치료 효율은 불과 15% 내외에 불과한데, 이는 CD8 T세포의 탈진현상에 의한 킬러 기능의 소실이 가장 큰 요인인 것으로 알려져 있다. 또한 고형암 치료를 위해 현재 개발중인 CAR-T 등을 비롯한 면역세포치료 기술도 이 탈진현상을 극복하여야만 하는 상황이다. 따라서 T세포의 탈진현상을 억제하거나 극복하는 것이 암의 면역치료에 핵심적 이슈로 최근 제기되어 있다.</p>
<p>연구성과/ 기대효과</p>	<p>본 연구결과는 1) 암세포 제거에 핵심적 역할을 하는 CD8 킬러 T 세포가 암조직 환경에서 탈진되어 그 살상기능을 잃게 되는 것이 암에 대한 면역치료기술 개발상의 큰 장벽인 상황에서, 탈진 현상을 억제하고 탈진 세포를 소생시킬 수 있는 새로운 조절유전자를 규명하였고, 2) 탈진 현상을 억제하며 탈진세포를 재활성화하는 플랫폼 기술로 개발될 경우, 현재 개발 진행 중인 고형암에 대한 암침윤 CD8 T세포(Tumor Infiltrating Lymphocytes: TIL) 치료기술, CAR-T 치료 기술, 혈액 CD8 T세포(Peripheral Blood T Lymphocyte: PBTL) 활용 치료기술 등, T세포 기반 면역세포치료 기술의 기반기술로 활용될 것으로 기대되어 그 의의가 있다.</p>

■ 본문

□ 서울대학교 생명과학부/유전공학연구소 성노현 교수와 나진우 연구원은 암조직 내에서 CD8 T 세포의 탈진과정을 억제하고, 이들 세포의 암세포 사멸 능력을 높여주며, 이미 탈진된 CD8 T 세포를 재활성화 시킬 수 있는 유전자를 최초로 규명하여 11월 25일 '사이언스(Science)'의 자매지인 '사이언스 어드밴시스(Science Advances)' 온라인 판에 발표하였다.

□ 연구결과

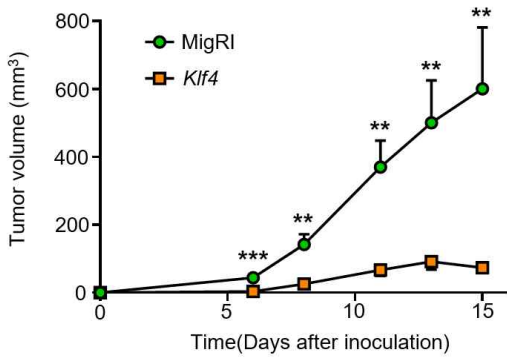


성 교수와 나 연구원은 암 조직에 침투한 CD8 T 세포 활성을 조절하는 핵심 인자로 KLF4 가 작용하며, KLF4 를 통해 CD8 T 세포가 암 조직 내에서 탈진되지 않고 효과적으로 암세포를 제거할 수 있음을 최초로 증명하였다 (그림1 참조). 또한, KLF4 가 발현된 CD8 T 세포는 분열이 증가하여 증식함과 더불어 암세포 제거에 필수적인 세포독성물질의 분비가 크게 증가하였던 반면, KLF4 발현이 결손된 CD8 T 세포의 경우, 세포독성물질의 분비 및 세포증식이 감소하였다. 뿐만 아니라, 암조직 내에서 이미 탈진되어 세포사멸 기능을 소실한 CD8 T세포에 KLF4를 발현 유도하였을 때, 이들 세포가 소생되어 세포사멸 기능이 다시 활성화되는 것을 확인하였다. 이는 그 동안 탈진된 세포는 그들의 유전체가 후성유전적으로 변경되어 고정되어 있어, 이들을 재활성화시켜 사멸 기능을 회복할 수는 없을 것으로 믿어 왔던 것을 뒤집는 획기적 결과이다. 이와 더불어, 임상적으로도 실제 암환자에서 KLF4 발현이 높을수록 이들의 생존 예후가 뛰어나며, KLF4의 발현이 높을수록 면역관문억제제의 치료 효과도 크게 증가하는 것으로 나타났다 (그림2 참조).

본 연구는 암 조직 내로 침투하는 CD8 T 세포가 지속적으로 활성을 높게 유지하는 데에 KLF4 가 필수적이라는 것과, 대다수의 CD8 T 세포들은 탈진 현상을 겪으며 KLF4의 발현을 계속 유지하지 못하고 활성을 잃어버린다는 것, 그리고 KLF4의 발현으로 암조직 내에서 이미 탈진된 세포를 소생시킬 수 있다는 것을 최초로 증명함으로써, 이를 활용한 면역세포치료제 개발의 새로운 전환점을 마련한 것으로 평가된다. 특히, 고형암 치료를 위하여 현재 개발 진행 중인 암침윤 T세포 (TIL) 이용 면역세포치료 기술, CAR-T 면역치료기술, 혈액 CD8 T세포 (PBTL) 활용 치료기술 등이 반드시 확보해야 하는 탈진현상극복을 위한 핵심 플랫폼기술로 발전할 수 있을 것으로 기대된다.

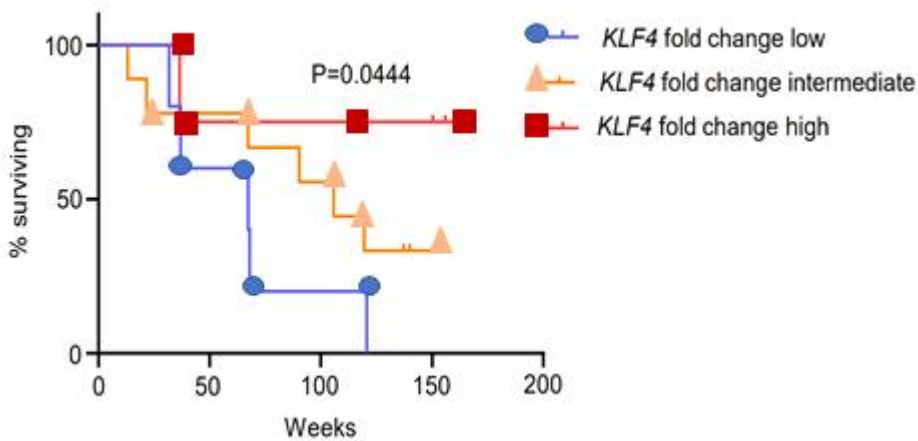
본 연구는 과학기술정보통신부와 면역세포치료기술 개발 벤처회사인 메드진테라퓨틱스(MedGene Therapeutics, Inc)의 지원을 받아 수행되었다.

(결과 그림 1)



(설명: KLF4 를 발현하는 CD8 T세포와 대조군 CD8 T세포의 암 형성 억제에 대한 작용 비교)

(결과 그림2)



(설명: 항 PD-1 항체 치료 암환자 중 KLF4의 발현 유도가 높은 환자가 생존율이 더 높음)

□ 연구자

- 성 명 : 성노현
- 소 속 : 서울대학교 생명과학부/유전공학연구소 교수
- 연락처 : 02-880-7567, rhseong@snu.ac.kr