

보도자료

| | |
|------|------------------------|
| 보도일시 | 즉시 보도 |
| | 2023. 9. 8.(금) |
| 문의 | 연구책임자 의과대학 석승혁 교수 |
| | 연구진 서울대병원 나이랑 교수/ 제1저자 |

■ 제목/부제

| | |
|----|-----------------------------|
| 제목 | 마크로파지 세포치료제의 새로운 시대 |
| 부제 | 마크로파지 세포치료제 개발 현황과 미래 비전 제시 |

■ 요약

| | |
|--------------|--|
| 연구 필요성 | 최근 chimeric antigen receptor-macrophage therapy (CAR-M)가 미국에서 HER2+ 유방암 환자를 대상으로 임상 1상 시험에 들어가면서 마크로파지 세포치료제에 대한 관심이 증가하였다. 이외에도 다양한 심장질환과 근골격계 질환, 중추신경계 질환에서 마크로파지 세포치료제에 대한 임상시험이 진행중에 있다. 이에 본 종설에서는 마크로파지가 세포치료제로서 가지는 장단점을 기술하고 개발 현황을 분석하였다. 또한 극복해야 할 사안을 밝히고 미래지향적 세포치료제 원료로서 마크로파지의 개발 방향에 대한 의견을 제시하였다. |
| 연구성과/ 기대효과 | 마크로파지를 세포치료제로 적용하고자 하는 임상시험은 clinicaltrials.gov 기준으로 총 11건으로 집계되었다. 2021년 이전 등록 혹은 출원된 특허는 총 212건으로 적용증은 암이 1위, 감염성질환이 2위, 재생의료가 3위이다. 유전자변형 마크로파지와 유전자변형 마크로파지가 거의 비슷한 비율을 차지하였다. 2019~2023년 마크로파지 세포치료제 개발 관련하여 총 263건의 논문이 검색되었다. 눈에 띄는 전임상 연구는 CSF2RA/RB 유전자 변이를 가지고 있는 pulmonary alveolar proteinosis 환자의 호흡기마크로파지를 정상마크로파지로 교체해주는 컨셉을 갖는데, 뛰어난 결과로 미뤄볼 때 유전적으로 폐포단백질을 앓고 있는 어린이들을 위해 좋은 치료법이 개발될 수 있으리라 기대된다. 퇴행성 신경질환도 중요한 적용증 중 하나로, 줄기세포가 central nervous system으로 잘 침투하지 못하는 반면 마크로파지는 효율적으로 침투가 가능하므로 신경재생용으로 좋은 결과가 예상된다. 임상적용을 위한 가장 큰 장벽은 마크로파지의 가소성 즉 plasticity이다. 체내에서 오래 살아남는 장점이 있는 반면 주위 환경에 따라 표현형이 바뀌는 특성 때문에 염증성 환경에서 염증을 가속화 할 수 있는 표현형을 획득할 수 있다. 이를 극복하기 위하여 장기간 표현형을 고정시킬 수 있는 유전자 조작방안을 제시하였다. |
| Journal Link | A new era of macrophage-based cell therapy Experimental & Molecular Medicine (nature.com) |

■ 본문

□ 서울대학교 석승혁 교수 (의과대학 미생물학교실) 연구팀과 서울대학교병원 나이랑 교수 (융합의학과)는 마크로파지 세포치료제의 현황과 유용성 및 장단점을 기술하고, 오랜 기간 선천면역을 연구해 온 경험을 바탕으로 다양한 질환에서 사용될 수 있는 마크로파지 세포치료제의 미래 전망에 대한 의견을 본 종설에서 피력하였다.

□ 이번 연구는 서울대학교병원 집중육성연구과제 (과제번호 0320223010, 0320210190) 사업 및 한국연구재단 중견연구자지원사업(NRF-2021R1A2C2010219)의 지원으로 수행되었으며 세계적 권위 국제 학술지 'Experimental and molecular medicine (인용지수: 12.172)' 에 9월 1일 온라인판으로 게재되었다.

□ 최근 HER2 positive breast cancer 환자를 대상으로 chimeric antigen receptor-macrophage therapy(CAR-M)가 미국에서 임상 1상 시험에 들어가면서 마크로파지 세포치료제에 대한 관심이 증가하였다. CAR-M은 CAR-T와는 다르게 고형암에 대한 침투력이 높고 암세포에 대한 직접적인 탐식 및 제거능력을 보유하고 있어 뛰어난 면역항암치료제 후보로 기대감을 모으고 있다.

□ 마크로파지를 세포치료제로 개발하고자 하는 노력은 종양에서뿐만 아니라 다양한 재생결핍성 난치성 질환에서도 이미 시도되어오고 있다. 임상 3상 시험으로 Anal fistula, osteonecrosis, limb ischemia가 적응증에 올라있고, 현재 MACI라는 autologous chondrocyte를 무릎연골재생 치료제로 판매하고 있는 Vericel 에서는 dilated cardiomyopathy 환자를 대상으로 Ixmyelocel-T라는 마크로파지 세포치료제 임상 2상 시험을 진행중에 있다. Vericel 사는 마크로파지가 항염성과 혈관 재생능력을 가지고 있어 손상된 조직을 재건하는 데에 뛰어난 효과를 보인다고 설명한다. 또한 2019년 영국 에딘버러 대학에서는 자가유래 마크로파지에 대한 간경화 임상 1상 시험을 성공적으로 진행한 바가 있다.

□ 마크로파지는 환자의 혈액과 골수로부터 쉽게 분화가 가능하여 autologous cell source에 대한 접근이 쉽고, 제대혈의 혈액줄기세포에 대한 체외 증식과 분화를 통하여 allogenic cell source에 대한 접근도 비교적 쉬운 편이어서 세포치료제로서의 기본 조건을 갖추고 있다. 더불어 면역세포로서 목적 장기로의 유주에 능하고 내재적으로 조직의 리모델링과 항염유발을 위한 사이토카인을 분비하는 등 재생을 위한 전반적인 자체 기전을 가진다. 일반적인 resident macrophage의 수명이 일 년 이상인 것을 고려할 때 치료적 목적으로 주입한 마크로파지가 오랜 생존을 보일 것 또한 예측할 수 있다.

□ 그러나 주위 환경에 민감하게 반응하여 자신의 표현형을 쉽게 바꾸는 매크로파지의 특성상 염증 환경에 투입한 매크로파지가 염증성 표현형을 획득하여 염증을 악화시킬 가능성이 있기 때문에, 세포치료제로 개발될 매크로파지는 안전성에 대한 주의 깊은 검증이 필요하다.

□ 이를 극복할 수 있는 한 가지 방안은 염증성 표현형 획득에 필요한 유전자를 CRISPR/CAS9 system을 통하여 변이를 일으키는 것으로, 본 연구진은 높은 효율로 염증성 유전자를 제거하고 안전한 사람 매크로파지 세포치료제를 획득하는 기술을 확립한 바 있다. 또한 유전자 조작 조직 재생성 매크로파지의 조직재생효과를 전임상 모델에서 검증하였고, 이를 기반으로 차세대 재생 촉진용 세포치료제 개발을 제안하였다.

□ 연구결과

A new era of macrophage-based cell therapy

연구자: 나이랑, 김상화, 석승혁 (Exp Mol Med, 2023)