

보도자료



미래를 개척하는 지식 공동체



서울대학교
SEOUL NATIONAL UNIVERSITY

보도일시	즉시 보도
	2024. 1. 15.(월)
문의	연구책임자 석승혁 교수(02-740-8302) / 교신저자
	연구진 정혜원 연구조교수 / 제1저자

■ 제목/부제

제목	암 면역치료 효과를 향상시킬 수 있는 항암 치료 타겟 발굴
부제	종양 마크로파지 매개 면역억제 기전 규명

■ 요약

연구 필요성	<p>종양 마크로파지는 미세환경 내 상당수를 차지하는 주요 구성 세포로 혈관 신생 작용, 면역억제, 혈관 외 기질 (extracellular matrix) 조절 등을 통해 암세포에게 유리한 환경을 조성하여 암세포 성장 및 전이를 도와주는 것으로 알려짐. 현재 마크로파지에 대한 치료적 타겟팅은 주로 종양 미세환경 내 마크로파지를 제거하는 방식으로 접근하는데, 종양 미세환경에는 암세포를 제거하고 T세포를 활성화시킬 수 있는 염증성 마크로파지도 함께 존재하기 때문에, 마크로파지 제거 전략을 사용하면 면역억제성 마크로파지(적군)와 염증성 마크로파지(아군)가 함께 제거되어 타겟 외 전신 부작용 뿐만 아니라 T세포 활성화 및 항암 효능이 상대적으로 감소한다는 한계가 있음.</p>
연구성과/기대효과	<p>단일세포 전사체 분석을 이용하여 마크로파지 유무에 따른 종양 미세환경을 분석한 결과 마크로파지에 의해 종양 성장 초기 단계부터 T세포 면역 활성화 및 암세포의 전이능력이 조절되는 것을 밝힘. 이러한 마크로파지 매개 미세환경을 조성하는데 관여하는 핵심 인자 galectin-1을 발굴하여 종양 마우스 모델에서 검증함. 연구 결과를 토대로, 마크로파지 전체를 제거하는 전략 대신 마크로파지가 면역억제성 미세환경을 형성하는데 관여하는 가장 결정적 핵심 인자 galectin-1을 치료적 타겟으로 적용한다면 현 치료전략의 한계점을 극복하고 항암효과를 극대화 가능함.</p>

■ 본문

□ 석승혁 교수(서울대 의과대학 미생물학교실) 연구팀과 최홍운 교수(서울대병원 핵의학과) 연구팀은 단일세포 전사체를 이용하여 초기 종양 성장단계에서 관여하는 마크로파지 매개 미세환경을 다각도로 규명하였으며, 이를 통해 면역억제 환경 조성에 관여하는 핵심 인자를 발굴하였다.

□ 이번 연구는 한국연구재단 신약단 원천기술개발사업의 지원으로 수행되었으며 세계적 권위 국제 학술지 'Theranostics (인용지수: 12.4)' 에 1월 1일(월) 온라인판으로 게재되었다.

□ 최근 보고에 따르면, 항암제 시장의 연평균 성장률은 9~12%로 전체 항암제 분야 중 면역항암제는 2025년까지 500억 달러(57조 4,350억 원)까지 성장할 것으로 예측된다. 하지만 이러한 관련 제약시장의 급격한 성장에도 불구하고, 현재 항암 면역항암제의 가장 큰 시장을 차지하고 있는 anti-PD1/PD-L1 면역관문 억제제에 대한 치료 효율은 암종에 따라 차이가 있기는 하지만 평균적으로 20~30%로 보고되고 있다.

□ 면역관문 억제제를 비롯한 면역항암제에 대한 저항성의 원인으로 T세포 자체 외에도 T세포를 강력하게 조절하고 있는 면역억제성 세포인 마크로파지를 지목할 수 있다. 종양 마크로파지는 미세환경 내 상당수를 차지하는 주요 구성 세포로 혈관 신생 작용, 면역억제, 혈관 외 기질(extracellular matrix) 조절 등을 통해 암세포에게 유리한 환경을 조성하여 암세포 성장 및 전이를 도와주는 것으로 알려져 있다.

□ 현재 마크로파지에 대한 치료적 타겟팅은 주로 종양 미세환경 내 마크로파지를 제거하는 방식으로 접근하는데, 종양 미세환경에는 암세포를 제거하고 T세포를 활성화시킬 수 있는 염증성 마크로파지도 함께 존재하기 때문에, 마크로파지 제거 전략을 사용하면 면역억제성 마크로파지(적군)와 염증성 마크로파지(아군)가 함께 제거되어 타겟 외 전신 부작용 뿐만 아니라 T세포 활성화 및 항암 효능이 상대적으로 감소한다는 한계가 있다.

□ 본 연구진은 종양 미세환경 내 마크로파지에 의해 가장 결정적으로 조절 받게 되는 핵심 세포 및 타겟을 발굴하기 위해 유방암 모델에서 마크로파지 선택적 제거 약물 클로드르네이트를 주입한 뒤, 마크로파지 유무에 따른 종양 미세환경 내 암세포와 면역세포를 단일세포 전사체 기반 분석을 진행하였다.

□ 종양 내 마크로파지를 제거하였을 때 암세포와 T세포에서 가장 큰 변화가 관찰되었는데, 암세포는 전이 능력을 의미하는 epithelial-to-mesenchymal transition (EMT)이 감소하였으며 암세포를 공격하는 CD8 T세포의 수가 증가하였다. 이를 통해 마크로파지가 암 전이 및 면역억제 환경 조성에 주요 역할을 하는 것을 확인하였으며 마크로파지 의존적 조절 인자로 galectin-1이 관여하는 것을 종양 마우스 모델에서 검증하였다.

□ 마크로파지 전체를 제거하는 전략 대신 마크로파지가 면역억제성 미세환경을 형성하는데 관

여하는 가장 결정적 핵심 인자 galectin-1을 신규 타겟으로 조절한다면 현 매크로파지 타겟팅 치료전략의 한계점을 극복하고 종양 감소 및 기존 면역항암제의 치료 효율을 증대시킬 수 있을 것으로 기대한다.

□ 연구결과

Comprehensive characterization of early-programmed tumor microenvironment by tumor-associated macrophages reveals galectin-1 as an immune modulatory target in breast cancer

Hyewon Chung, Park Gyu-mil, Yi Rang Na, Yun-Sang Lee, Hongyoon Choi, Seung Hyeok Seok
(Theranostics 2024; 14(2):843-860. doi:10.7150/thno.88917)