

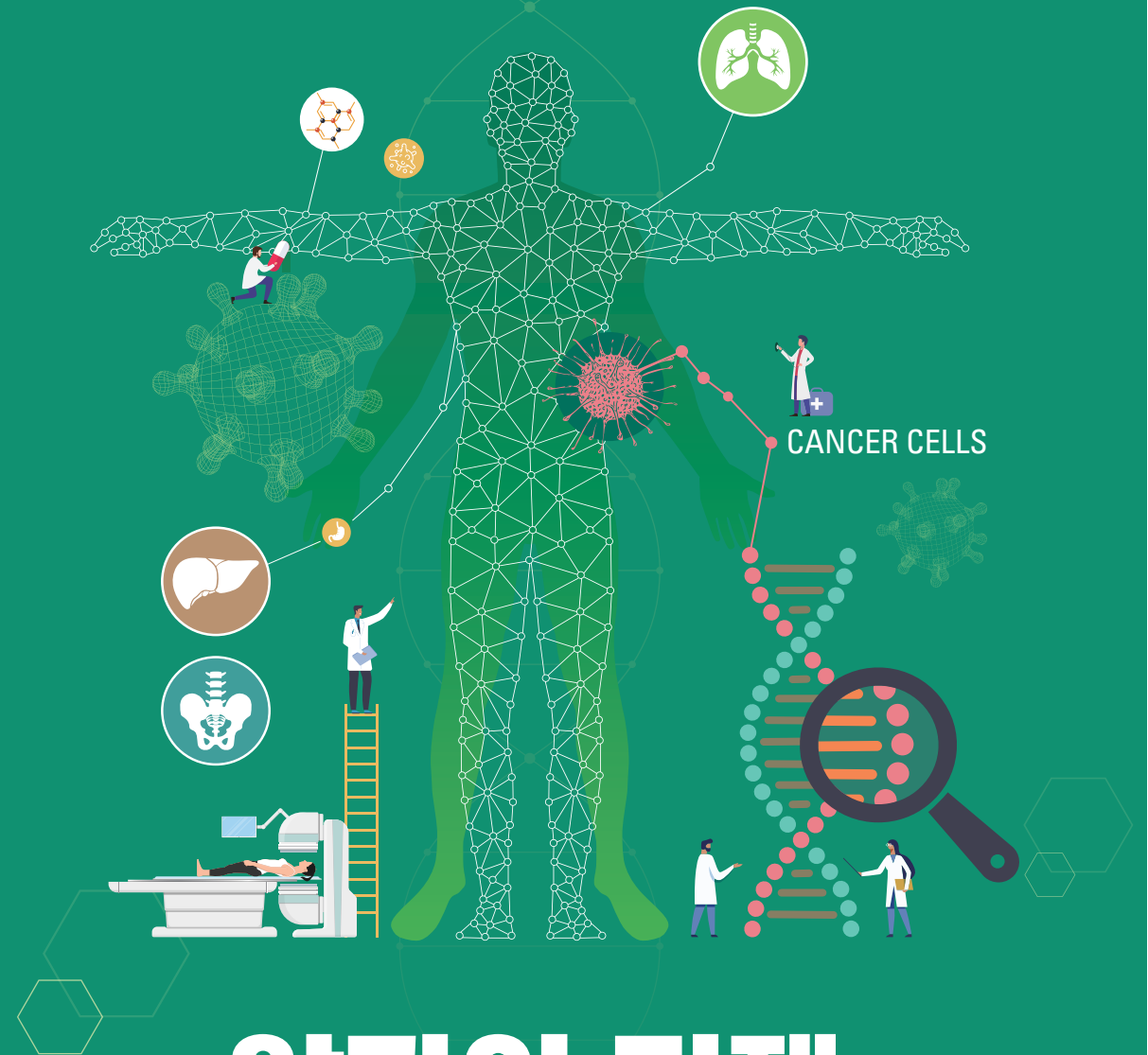


KAST 한국과학기술한림원
The Korean Academy of Science and Technology

(13630) 경기도 성남시 분당구 돌마로 42
Tel 031-726-7900 Fax 031-726-7909 E-mail kast@kast.or.kr



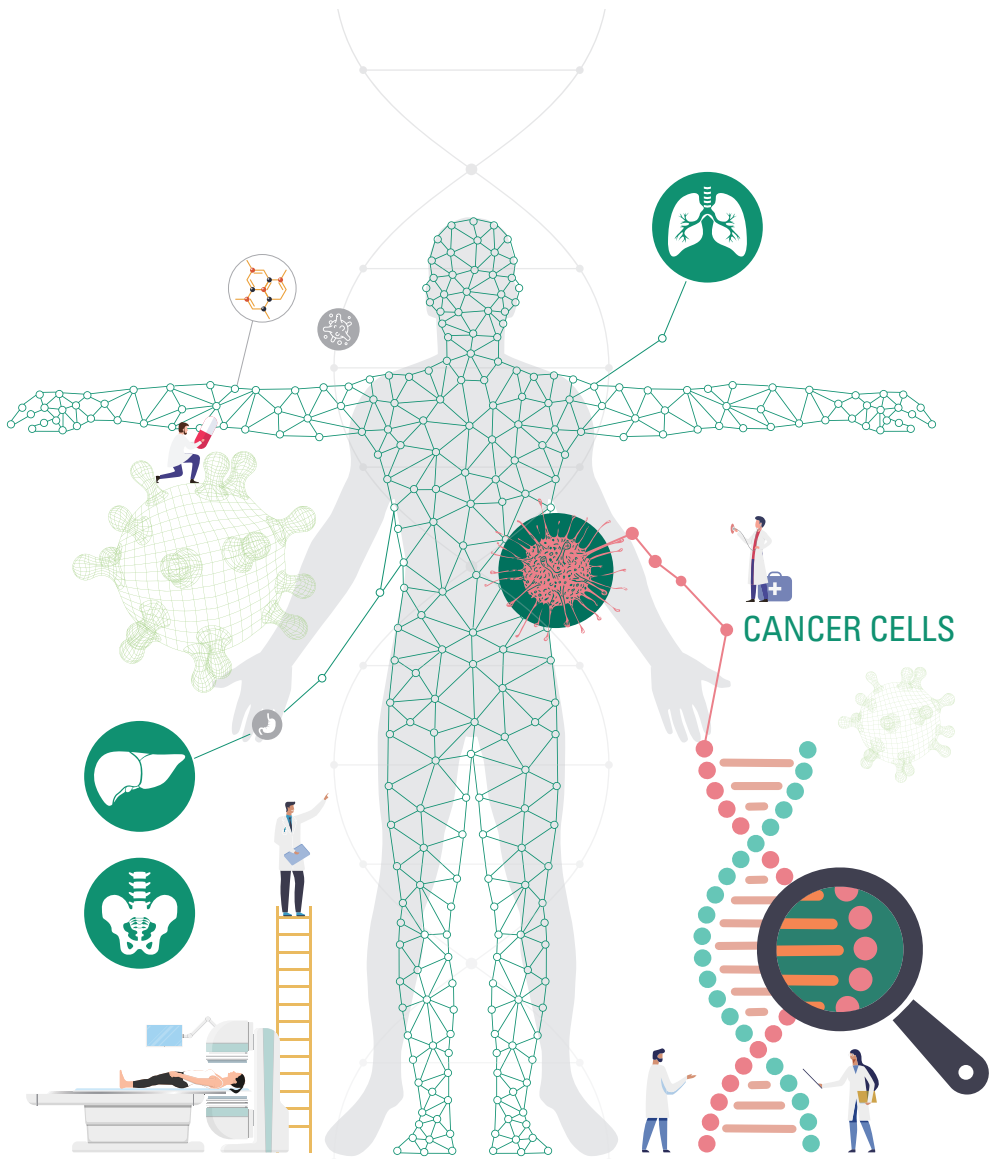
2020 Vol.03
차세대리포트



암과의 전쟁

암 정복을 향한 꿈의 치료법

KAST 한국과학기술한림원
The Korean Academy of Science and Technology



암과의 전쟁

암 정복을 향한 꿈의 치료법

펴낸곳

한국과학기술한림원
031)726-7900

펴낸이

한 민 구

발행일

2020년 12월

홈페이지

www.kast.or.kr

기획·편집

배승철 한림원 정책연구팀 팀장
이동원 한림원 정책연구팀 주임
조은영 한림원 정책연구팀 주임

콘텐츠

정현섭 사이언스타임즈 기자

디자인·인쇄

경성문화사
02)786-2999

이 보고서는 과학기술진흥기금 및 복권기금의 지원으로 제작되었으며,
모든 저작권은 한국과학기술한림원에 있습니다.



발간사

2018년, 한국과학기술한림원은 젊은 과학자들의 생각과 아이디어를 담은 정책제안서인 ‘차세대리포트’를 신설했다. 그간 발간된 차세대리포트를 통해 ‘젊은 과학자를 위한 R&D정책’, ‘과학자가 되고 싶은 나라를 만드는 방법’, ‘수소사회’, ‘양자기술’ 등의 주제에 대해 우수한 젊은 과학기술인 그룹인 ‘한국차세대과학기술한림원(Young Korean Academy of Science and Technology, Y-KAST)’ 회원들의 목소리를 담았다.

특히 ‘영아카데미, 한국과학의 더 나은 미래를 위한 엔진’을 주제로 발간된 차세대리포트 2018-04호에서는 Y-KAST로 모인 젊은 과학기술인들은 어떤 목적을 향해 무슨 일들을 해나가야 하는지에 대한 설문조사와 소규모 인터뷰를 진행한 바 있다. 흥미롭게도 이들은 성별, 지역, 전공분야에 상관없이 일치된 바람을 드러냈다. Y-KAST는 정부와 젊은 연구자들 사이의 통로로 기능해야 하며 차세대 회원들은 후속세대 양성에 대한 깊은 책임감으로 미래를 위한 나침반이 되어야 한다고 입을 모았다.

3주년을 맞이한 올해의 차세대리포트도 이들이 제시한 두 개의 목표를 향해 나아갈 수 있는 발판이 되기를 바란다. 미래 핵심기술의 연구개발 이슈와 함께 해당 분야에서 우리나라가 확실한 우위를 선점하기 위해서는 어떤 정책적 지원이 필요한지 살펴보고, 이공계 인재들이 진로를 선택하는 데 있어 도움이 될 만한 생생한 정보를 전달하고자 한다.

이번 차세대리포트 2020-03호에서는 인류를 가장 두려움에 떨게 하는 질병 중 하나인 암의 치료방법에 대해 다뤄보고자 한다. 고대 이집트 시대에서부터 기록이 남아있는 암은 의학의 비약적인 발전에도 불구하고 완전히 정복되지 못하고 있다. 이에 현대 의료의 표준적인 치료법으로 꼽히는 외과적 수술, 항암제 및 방사선 치료 등을 살펴보고 꿈의 항암치료법으로 급부상하고 있는 방사선 중입자 치료, 표적항암 치료, 면역항암 치료 등에 대한 내용을 연구현장에서 활발히 활동하고 있는 차세대 과학자들을 통해 알아보고자 한다. 또한 전세계가 주목하는 이러한 연구를 선도하기 위해 나아갈 방향에 대한 목소리도 담았다. 이들이 제안하는 의견과 아이디어가 건강한 대한민국을 만드는데 조금이나마 기여할 수 있기를 기대한다

2020년 12월
한국과학기술한림원 원장
한 민 구



참여진 소개



김상우

연세대학교 의과대학 교수

의생명시스템정보학 분야를 대표하는 과학자로 생물정보학을 바탕으로 유전체를 연구하고 그 결과물을 실제 환자의 진단과 치료에 활용하는데 집중하고 있다. 실제 환자데이터를 이용하여 질병의 유전적 원인과 메커니즘을 규명하고, 정확하고 새로운 분석을 해낼 수 있는 알고리즘과 소프트웨어를 개발하는데 주력하고 있다. 이번 차세대리포트에서는 면역세포가 암세포를 적군으로 인식하여 공격하도록 만드는 치료법인 면역항암에 대해 소개하였으며, 기술이 갖는 한계와 더불어 극복 및 보완방안에 대해 설명했다.



김진성

연세대학교 의과대학 교수

방사선물리학 분야에서 많은 성과를 내고 있다. 국내 최초 중입자치료기의 도입 과정에서 중추적인 역할을 수행했으며 2022년 시작되는 중입자치료가 높은 완성도와 신뢰도를 갖출 수 있도록 국제적인 협력을 기반으로 활발히 움직이고 있다. 작은 사이즈의 원자 핵 알갱이를 높은 속도로 몸속으로 보내 암세포만 정밀하게 파괴하는 중입자치료의 연구현황, 향후 연구방향 등에 대해 이해하기 쉽게 소개하는 한편 치료 대중화를 위해 극복해야 할 과제에 대해 설명하고 해결 방안을 제안했다.



주영석

KAIST 의과학대학원 교수

종양유전체학 분야를 연구하고 있으며 유전체 기술을 이용하여 정상세포가 암세포로 진화하는 과정을 추적하고 있다. 암 수술조직 및 오가노이드(미니 장기)를 이용하여 발암원인 유전자 돌연변이와 이들이 세포에 미치는 기능적 영향을 연구하며, 최근에는 세포 유전체의 광범위한 파괴에 의해 폐암이 형성될 수 있다는 것을 제시하여 암의 예방, 진단, 치료 방법 개발에 기여하고 있다. 본 리포트에서는 암유전자 돌연변이를 집중적으로 공략하는 표적항암제의 등장배경과 주요특성, 연구현황 등에 대해 설명하고 R&D 역량 강화를 위해 필요한 요소를 제시했다.

들어가기

인류는 암을 정복할 수 있을까?

06

I

암 정복을 위한 3가지 치료법

- ❶ 중입자 치료, 암세포만 정확히 조준하여 파괴한다 09
- ❷ 표적항암, 암 유전체를 추적하는 맞춤형 치료 12
- ❸ 면역항암, 몸속 면역세포를 아군으로 만드는 치료법 15

II

3가지 치료법에 대한 정책 제안

- ❶ 높은 비용, 암 치료법 대중화의 걸림돌 19
- ❷ 의료 규제 완화, 암 정복을 위한 첫 단추 21
- ❸ 융합과 협력, 꿈의 치료법 현실화를 위한 필요조건 22
- ❹ 암 연구, 장기적인 관점으로 접근해야 24

인류는 암을 정복할 수 있을까?



인류를 가장 두려움에 떨게 하는 질병인 암은 통계적으로 성인 3명 가운데 1명꼴로 발병한다. 인류는 암을 정복하기 위한 전쟁을 계속하고 있으며, 부작용을 최소화하며 암세포를 효과적으로 제거하는 다양한 치료법을 개발하고 있다. 암 정복을 가능케 할 3가지 꿈의 치료법은 건강하고 행복한 삶을 향한 인류의 바람을 서서히 실현시키고 있다.

인류에 가장 큰 영향을 미치는 질병은 무엇일까? 오늘날 사망 원인 질환 1위는 단연 ‘암(악성신생물)’이다. 국민건강보험공단의 ‘최근 5년간(2015~2019년) 암 진료 현황’ 자료에 따르면, 2015년 125만 명이던 암 진료환자는 2019년 22%가 증가한 153만 명으로 집계됐다. 우리나라 국민의 기대수명은 2016년 기준 남자가 79세, 여자가 85세로 나타나는데, 기대수명까지 생존 시 암에 이환될 확률은 남자가 38.3%, 여자가 33.3%에 달한다. 통계적으로 성인 3명 중 1명은 평생 1번 이상 암에 이환되고, 4명 중 1명은 암에 의해 사망한다.

의학의 비약적인 발전에도 불구하고, 인류가 아직 암을 완전히 정복하지 못한 이유는 무엇일까? 효과적인 암 치료를 위해서는 조기 발견이 중요하다. 암은 직접적인 발병 시점이 불확실할 뿐만 아니라 초기에 증상이 당장 나타나지 않아 많은 경우 진행된 상태에서 발견된다. 암세포는 결국 다른 장기로 전이되어 우리 몸의 항상성을 깨뜨려 죽음에 이르게 하는데, 한번 전이가 되면 마치 앞질러진 물처럼 제어가 어려워져 치료가 매우 까다로워진다. 암세포는 DNA 돌연변이를 지속적으로 획득하고 빠르게 진화하는데, 이는 항암 치료로부터 내성을 획득하게 되는 주된 기전이다. 많은 항암치료는 정상적인 세포의 기능에도 직간접적으로 영향을 주기 때문에 치료 효과와 동시에 부작용을 동반하여 삶의 질을 떨어뜨린다.

암은 고대 이집트 시대부터 이미 그 기록이 남아있으며(기원전 3000년 경), 암의 진단 및 치료법 개발은 곧 의학의 역사였다. 현대 의학의 표준적인 암 치료법은 외과적 수술, 항암요법 및 방사선 치료 등 3가지로 구분할 수 있다. 이중 가장 직접적이면서 완치를 기대할 수 있는 치료법은 외과적 수술이다.

외과적 수술은 국소적인 암 조직을 물리적으로 절제해 내는 치료 방식이다. 마취술과 무균법의 발전으로 20세기 들어서 수술기술이 발전하였고 암 치료에도 응용되었다. 오랜 기간 임상 경험이 축적되면서 안전하고 효과적인 수술법이 개발되었고, 최근 들어서는 로봇이나 복강경 등을 활용한 최소 침습 수술도 가능하게 되었다. 하지만, 수술은 암이 진행되거나 다른 장기로 전이된 경우 절제하는 것이 의미가 없으며, 혹 환자의 전신 상태가 좋지 않을 때는 적용할 수 없다.

항암요법은 항암제를 사용하여 암을 치료하는 방식으로, 혈액을 따라 온몸에 있는 암세포에 항암제를 투여하여 작용토록 하는 ‘전신적인’ 치료 방법이다. 항암요법은 암 종류와 진행 정도에 따라 크게 세 가지 목적으로 시행되는데 △완치 목적으로 행하는 근치적 항암요법 △수술 전·후 암세포의 증식이나 활동을 저해할 목적으로 행하는 선행항암요법 및 보조항암요법 △암으로 인한 통증이나 증상을 완화하는 등의 목적으로 행하는 고식적 항암요법이 있다.

항암제는 개발된 시대와 주된 작용 방식에 따라 크게 세 개의 세대로 구분한다. 1940년대부터 개발된 1세대 항암제는 ‘화학항암제’(화학물질)이며, DNA의 합성이나 복제를 억제함으로써 암세포와 같이 세포 분열 속도가 빠른 세포들이 제대로 증식하지 못하게 만드는 ‘항증식제(antiproliferative)’다. 이들은 암세포처럼 빠르게 증식하는 정상 골수(혈액), 위장관의 상피세포, 모낭 세포 및 생식세포에도 손상을 입힌다. 그 결과, 화학항암제를 사용하면 빈혈, 탈모, 구토 등의 각종 부작용이 빈번하게 나타난다. 최근에는 암세포의 유전자 돌연변이를 공격하는 ‘표적항암제’(2세대 항암제) 및 면역체계를 활성화하여 암세포를 공격하는 ‘면역항암제’(3세대 항암제)가 개발되어 함께 사용되고 있다. 이들은 암세포를 특이적으로 저해하여 정상세포의 부작용이 적고 완치되는 환자도 보고되어 꿈의 치료법으로 급부상하고 있다.

방사선 치료는 고에너지 방사선을 암세포에 가하여 물리적으로 손상을 입히는 치료법이다. 노벨상을 2회 수상한 마리 퀴리가 시작한 암치료방법으로, 국소적으로 조사(照射)하여 정상세포를 최대한 보호하면서 암세포를 공격할 수 있다. 방사선 치료는 현재 크게 X선 치료와 입자 치료로 나뉘는데, 최근에는 치료 효과가 높고, 부작용이 적은 입자 치료가 주목받고 있다. 특히 입자 중에서도 무거운 입자를 이용하는 중입자(重粒子) 치료에 대한 관심이 높아지고 연구가 활발히 이루어지고 있다.

• 이번 차세대리포트에서는 꿈의 항암치료법으로 급부상하고 있는 **방사선 중입자 치료, 표적항암 치료, 면역항암 치료**에 대해 소개한다. 이 세 가지 치료법은 암세포만 선택적으로 공격하여 부작용을 최소화하면서도 완치를 기대할 수 있어, 암 정복을 위해 꼭 필요한 치료법으로서 전 세계가 주목하고 있다.

중입자 치료, 암세포만 정확히 조준하여 파괴한다



방사선 중입자 치료는 암세포만 정확히 타격한다.

탄소 속에 있는 중이온은 빛의 70%에 달하는 속도로 날아가

암세포를 중심으로 정밀한 탄착군을 형성한다.

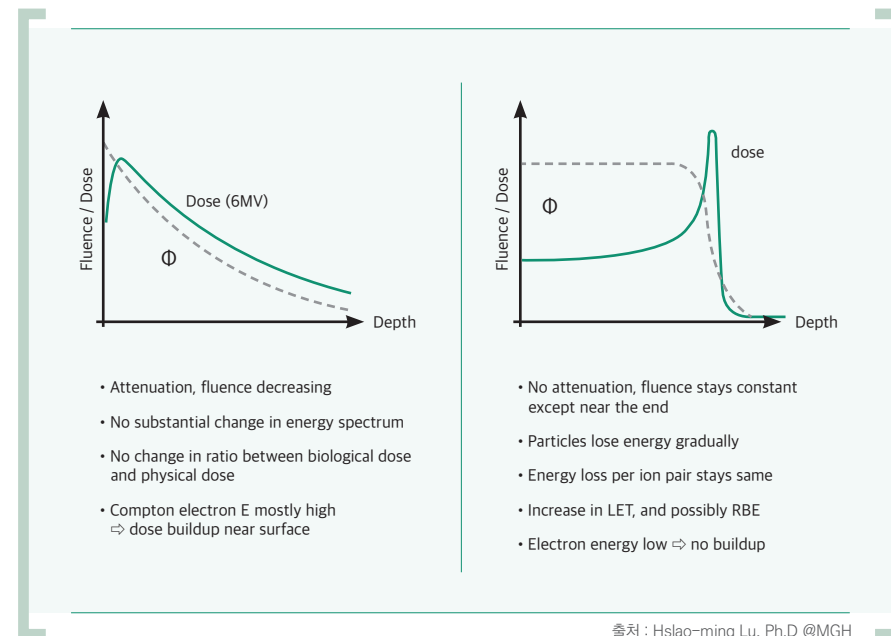
그리고 그 자리에서 에너지를 뿜으며 주변의 암세포를 효과적으로 사멸시킨다.



중입자 치료는 방사선 치료의 일종으로 그 원리는 20세기 초부터 정립되었다. 마리 퀴리가 방사선으로 세포를 사멸시킬 수 있음을 실험을 통해 규명한 이래, 초기에는 코발트와 같은 동위원소를 사용하여 치료가 시작되었으며, 양성자 입자 빔(proton particle beam) 등 입자를 이용한 최초의 방사선 치료는 1954년 시행되었다. 뒤이어 1961년 선형가속기와 X선을 이용한 치료가 시작되었다. 이와 같은 고전적인 방사선 치료는 외부에서 조사(照射)한 방사선이 암이 위치한 심부 조직까지 가는 과정 중 중간에 위치한 정상조직에 흡수되어 치료 효과가 떨어질 수 있을 뿐만 아니라 정상세포에도 불필요한 손상이 일어나 부작용이 동반될 수 있다. 반면 중입자 치료는 탄소 속에 있는 중이온을 빛의 70%에 달하는 속도까지 끌어올려 초당 10억 개의 원자핵 알갱이를 몸속으로 보내 암세포만 정밀하게 선택적으로 파괴해, 치료 기간도 짧고 정상세포의 손상도 줄일 수 있어 부작용이 거의 없다.

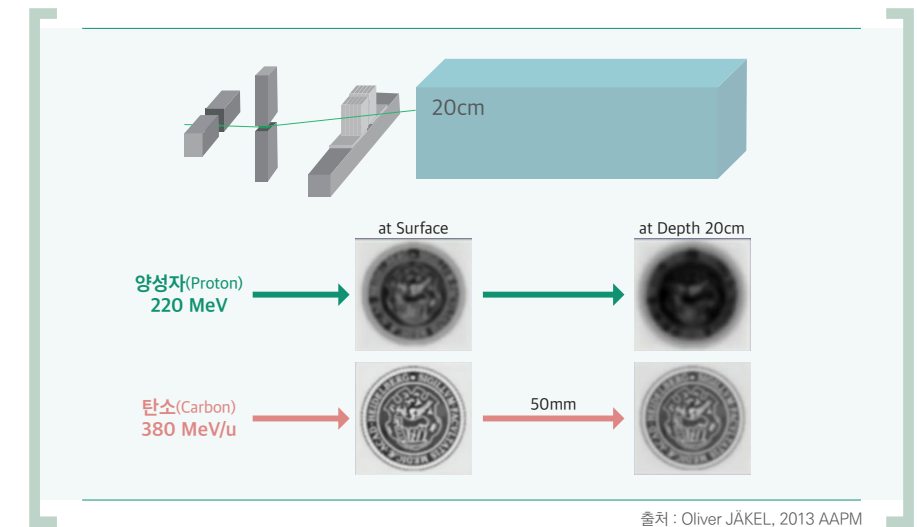
중입자가 심부의 암세포만 특이적으로 파괴할 수 있는 이유는 심부선량곡선(PDD)에서 나타나는 브래그피크(Brag peak)라는 특성 덕분이다. 브래그피크란 입자가 표면에서 일정한 에너지를 유지하다가 특정 깊이에서 산란하면서 모든 에너지를 한 번에 전달하는 특성을 말한다. 중입자가 갖는 이러한 특성을 통해 정상 생체조직에는 불필요한 에너지를 전달하지 않고, 목표한 깊이에 위치한 조직(암 조직)만 효과적으로 파괴한다. 반면, 입자가 아닌 파동의 특성을 갖는 X선을 치료에 이용할 경우에는 이러한 브래그피크 특성이 없어, 암 조직뿐만 아니라 표면조직을 비롯한 다른 정상 생체조직에 불필요한 에너지를 가하여 손상을 입히게 된다.

◆ ☆ 그림 1' X선과 중입자의 곡선 비교



입자의 브래그피크 특성은 무거운 입자(중입자)를 사용할수록 더 효과적으로 나타난다. 탄소와 같은 중입자는 양성자(수소)와 같은 가벼운 입자보다 더 높은 직진성과 에너지 전달력을 갖는다. 즉, 그로 인해 입자가 몸 안으로 들어가면서 퍼지는 반음영(penumbra)이 작아서 더 깊은 곳에 위치한 암 조직을 더 정밀하고 정확하게 타격할 수 있다. 또한, 같은 선량을 가하더라도 질량이 큰 중입자를 이용하면 높은 살상효과를 낼 수 있는데, 이는 암 치료 시간과 빈도를 줄일 수 있다.

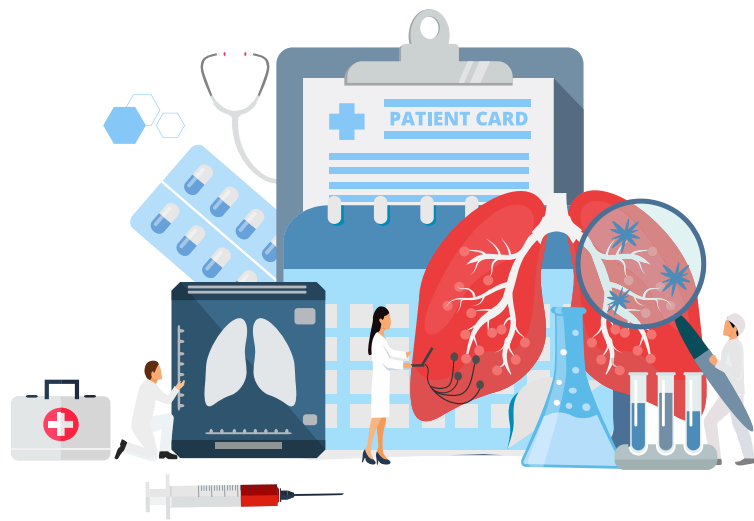
◆ ☆ 그림 2' 물 속에서의 반음영-양성자와 탄소의 차이



이처럼 방사선 입자를 짧은 시간 동안 높은 선량으로 가할 때, 정상조직은 피해가 없고 종양조직만 사멸되는 연구 결과들이 나오면서, 중입자 치료에 대한 관심은 점점 높아지고 있다. 최근에는 양성자 치료 부분을 포함하여 초고선량 방사선치료(FLASH)가 전 세계적으로 각광을 받고 있다.

하지만 중입자 치료를 비롯한 방사선 치료는 다른 치료방법(수술, 화학항암, 표적항암, 면역치료 등)과 복합치료를 진행하면 더 좋은 결과를 내는 경우가 많다. 따라서 현재 진행되고 있는 표적항암, 면역항암 치료와의 협업이 필수적이다.

표적항암, 암 유전체를 추적하는 맞춤형 치료



암 유전자들은 일반적으로 정상세포에서

세포 증식을 조절하는 생체 스위치 역할을 한다.

하지만 이들 유전자에 돌연변이가 생겨서 고장이 나면,

무분별하게 증식하는 암세포가 된다.

표적항암은 돌연변이를 저해함으로써 암세포의 성장을 막는다.

전신적으로 투여되는 항암제가 암세포만 특이적으로 공격하기 위해서는 암세포가 정상세포와 차별화되는 특성이 있어야 한다. 20세기에 초부터 이루어진 광범위한 연구 끝에, 정상세포가 암세포로 돌변(transformation)하는 이유는 세포 DNA의 돌연변이 때문이라는 것이 약 40년 전 규명되었다(1982년). 이론적으로 암발생 돌연변이는 암세포에만 존재하며, 따라서 항암제의 표적이 될 수 있다.

세계 최초의 표적항암제는 2001년 노바티스에서 출시한 글리벡(성분명 이마티닙)이다. 글리벡은 암 특이적인 BCR-ABL 돌연변이를 표적하여 만성골수성백혈병의 생존률을 90%까지 상승시켰다. 뒤이어 유방암의 ERBB2 유전자 증폭을 표적하는 허셉틴(성분명 트라스트주맙), 폐암의 EGFR 유전자 돌연변이를 표적하는 이레사(성분명 제피티닙) 등의 개발이 이어져 큰 성공을 거두었다.

인간 유전체(genome)에 존재하는 약 2만 개의 유전자 가운데 변이가 일어나면 정상세포를 암세포로 돌변시킬 수 있는 ‘암 유전자’는 약 300-500개 정도인 것으로 추산된다. 당연히게도 이러한 유전자들은 정상세포에서 암을 일으키기 위해 존재하는 것은 아니다. 암 유전자들은 정상적으로 세포 분열이나 증식에 관여하는 역할을 주로 담당한다. 세포 분열이 필요하면 올라가고 필요 없으면 내려가는, 세포증식을 조절하는 일종의 생체 스위치인 셈이다. 정상세포에서는 이들 스위치가 여러 인자들에 의해 매우 정교하게 조절된다. 하지만 DNA 복제과정에서의 실수나 외부 발암물질에 노출됨으로써 생성되는 유전체 돌연변이는 통제 기전을 무너뜨려 조절되지 않는 ‘고장 난 스위치’로 돌변한다. 이렇게 고장난 스위치를 획득한 세포는 무분별하게 증식하고 주변 조직에 침투하거나 원격 장기에 전이될 수 있는 능력을 얻게 된다.

표적항암제는 돌연변이가 일어난 유전자를 집중적으로 공략해 암이 더 이상 성장하지 못하도록 막는다. 암 유전자 돌연변이는 암세포에만 존재하기 때문에, 이론적으로 이들이 부재한 정상세포에 손상을 주지 않는다. 따라서 1세대 항암제(화학항암제)에서 발생하는 많은 부작용이 표적항암제에서는 거의 나타나지 않는다.

이와 같은 표적항암을 가능케 하기 위해서는 각각의 환자에서 암세포를 유발시킨 원인 돌연변이를 명확히 검출할 수 있어야 한다. 같은 폐암이라도 환자마다 원인 돌연변이가 다를 수 있기 때문이다. 이를 위하여 2007년 상용화된 차세대 유전체 해독 기술(DNA 서열 분석기술)이 암 진료에 급속하게 응용되고 있으며 ‘개인 맞춤 정밀의료 시대’가 도래하고 있다. DNA 서열분석기술의 혁신은 눈부시다. 2001년 휴먼게놈프로젝트가 막 끝났을 때, 유전체를 분석하는 데 필요한 비용은 1000억 원(\$100M)을 상회하였다. 차세대 유전체 해독 기술을 이용하면 이에 필요한 비용은

2020년 현재 100만 원이 채 되지 않으며 그 발전은 아직도 진행 중이다. 본 기술을 이용해 개인 암 조직의 DNA 변이 정보를 값싸게 읽고 빠르게 분석해냄으로써, 암을 유발시킨 돌연변이를 명확히 알 수 있게 되었다. 그리고 이를 바탕으로 개개인의 암에 대한 최적의 표적항암 치료제를 선별하는 것이 가능해졌다.

그러나 표적항암 치료도 여러 극복해야 할 한계점들이 있다. 차세대 유전체 해독 기술 덕분에 암 특이적 돌연변이 검출은 용이해졌지만 환자마다 다양한 돌연변이 각각을 표적하는 항암제를 개발하는 것은 매우 힘들고 더딘 작업이다. 암 돌연변이는 규명되었지만, 그에 맞는 약은 개발되지 못한 경우가 허다하다. 운 좋게 그에 맞는 표적항암제가 있어 투약하여 효과를 봤다고 하더라도 마치 내성 박테리아처럼 표적항암제에 저항성을 갖는 암세포들이 나타나 암이 재발하는 경우도 빈번하다. 또한 암세포만을 특이적으로 공격한다는 이론과는 달리 실제로는 환자에 따라 부작용이 나타나기도 한다.

이와 같은 실제적인 한계들을 극복하고 치료법을 고도화하기 위해 많은 과제가 수행되어야 한다. 수많은 환자들이 지닌 암세포의 유전체 돌연변이에 대한 다양성을 이해하고, 이를 데이터베이스화하는 연구가 필요하다. 또한 개별 환자들에서 발생한 암세포들의 실험실 모델을 확보해야 하며, 다수의 암 환자에게 얻는 조직이나 세포를 실험실에서 키워 세포주를 만들고, 암세포 은행을 구축할 필요가 있다. 표적항암 치료제가 개발되더라도, 실험실에서 약물반응성을 테스트할 수 있는 모델이 없다면 실질적으로 임상에서 사용하기 어렵기 때문이다.

표적항암 치료법은 이러한 과제들을 잘 해결한다면 발전 가능성이 무궁무진하다. 미래에 하나의 암 치료법으로 모든 것을 해결할 수 있는 날이 오기 전까지는 표적항암 치료 또한 환자에 따라서 방사선 치료, 면역항암 치료 등과의 복합치료 연구가 지속되어야 할 것이다.

면역항암, 몸속 면역세포를 아군으로 만드는 치료법



암세포는 몸속에 원래 있던 세포가 변이한 것이어서,
면역세포가 적으로 인지하기 어렵다.

면역항암은 우리 몸속 면역세포로 하여금

암세포가 적군임을 일깨워 공격하도록 유도하는 치료법이다.

면역세포는 암세포만 가지고 있는 신항원을 근거로

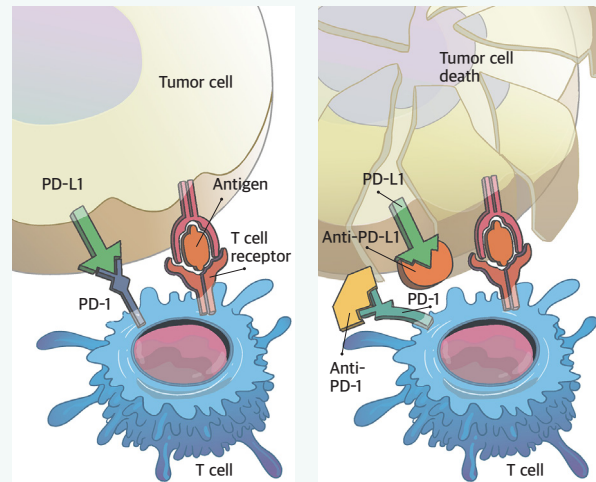
암세포를 효과적으로 선별하여 공격한다.

면역항암은 면역세포가 암세포를 적군으로 인식하여 공격하도록 만드는 치료법이다. 이를 통해 수술로 제거하기 까다로운 암세포도 효과적으로 제거할 수 있다. 면역항암은 중입자 치료, 표적항암의 뒤를 잇는, 암 정복에 대한 희망을 주는 최신 치료법이다.

우리 몸에는 T세포, B세포, NK세포 등 다양한 면역세포가 있어서 외부의 침입자를 공격한다. 면역세포들은 항원(antigen)이라는 물질을 통해 몸 외부의 침입자를 구별한다. 면역세포가 암세포를 침입자로 인식하고 공격하게 하는 것이 면역항암의 원리이자 목표이다.

최근 면역항암의 열풍은 면역관문억제제(immune checkpoint inhibitor)의 성공으로부터 시작되었다. 면역관문억제제는 T세포가 암세포를 인식하여 공격을 시작했음에도 불구하고, PD-1, PD-L1, CTLA-4와 같은 면역관문 단백질 때문에 그 공격이 억제되어 있는 상태인 암을 목표 대상으로 삼는다. 즉 면역관문 단백질을 방해함으로써 억제되어 있던 공격을 재개시키는 것이다.(그림 3)

◆ ★ 그림 3' 면역관문억제제의 작용원리



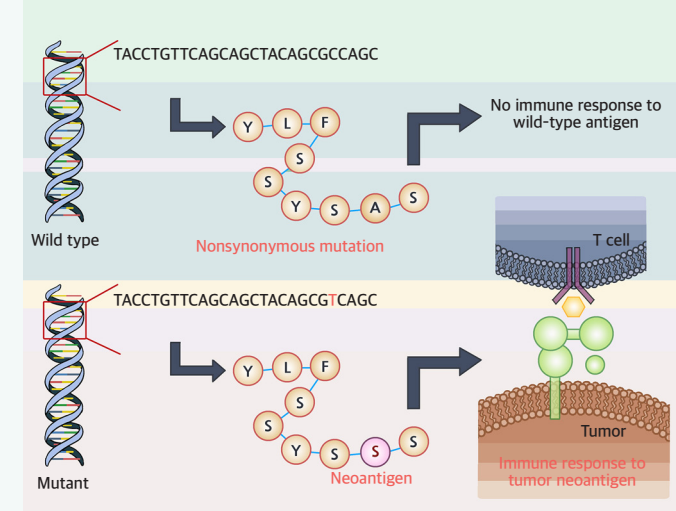
(좌) T세포가 암세포의 항원을 인지했음에도 면역관문 단백질(PD-1)에 의하여 공격이 억제되어 있음.
(우) 면역관문 단백질을 막아주는 물질 (Anti-PD-1, Anti-PD-L1)을 투여함으로써, T세포의 공격을 재개.

출처: 미국 National Cancer Institute 홈페이지

면역관문억제제는 흑색종(melanoma), 폐암 등에서 환자의 생존을 늘리고, 일부 환자에서는 완치에 가까운 효과를 보여주었다. 하지만, 치료의 효과를 보는 환자의 비율은 암종에 따라 큰 차이가 있으며, 높은 경우에도 20%를 넘기기 어렵다. 면역관문억제제는 암세포가 적으로 인식되어 있는 상황이 필요한데, 암세포는 환자 자신의 몸속에 원래 있던 세포가 변이한 것이어서, 체내의 면역세포가 정상세포와 구별할만한 항원이 드물기 때문이다.

더 많은 사람들이 면역항암치료의 효과를 보기 위해서는 암세포만이 가지고 있는 항원을 찾아내는 것이 중요하다. 암세포는 생성 및 성장 과정에서 수많은 유전변이를 일으키는데, 유전변이는 유전자 서열을 변화시키고, 나아가 단백질의 아미노산 서열까지 바꿔놓는다. 아미노산 서열이 달라진다는 것은 우리 몸에 없던 단백질 조각이 새로 생겼음을 뜻하는 것인데, 이 단백질 조각은 정상세포는 가지고 있지 않은, 오롯이 암세포만 가지고 있는 것이기 때문에 새로운 항원이 될 수 있다. 이를 신항원(neoantigen)이라고 부른다.(그림 4) 면역세포가 암세포에서 새로 생긴 신항원을 추적하도록 한다면 암세포만 선별하여 공격하게 만들 수 있는 것이다.

◆ ★ 그림 4' 돌연변이에 의해 신항원이 만들어지는 과정



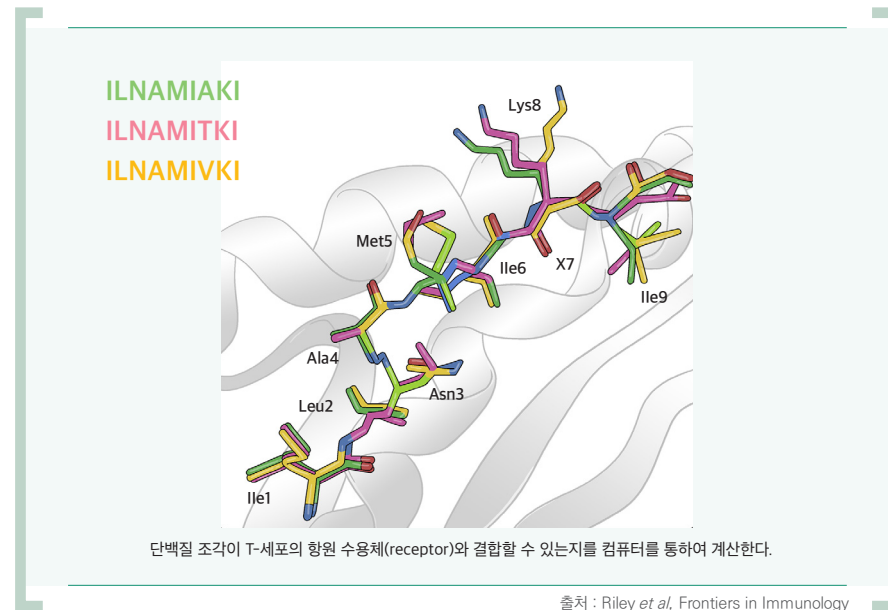
DNA 돌연변이는 새로운 단백질을 만들고, 이 중 일부는 T세포와 반응하는 신항원이 된다.

출처: Braun et al, clinical cancer research 2015

신항원을 밝혀내는 것은 사실 매우 어렵다. 먼저 환자의 암세포가 가진 돌연변이가 무엇인지 정확히 알아낼 수 있어야 한다. 이후엔 돌연변이가 어떠한 단백질 변화를 만들어낼지 예측해야 한다. 그리고 새로 얻게 된 단백질 조각을 알아내면, 환자가 가진 고유의 구조적 적합성 단백질의 형태를 알아내서, 이것과 해당 단백질이 반응할 지를 예측해야 한다. 이러한 과정에서는 특정한 규칙이 없기 때문에 고려해야 할 변수가 매우 많다.

따라서 신항원을 찾기 위한 알고리즘 및 소프트웨어를 개발하는 것이 중요한 연구로 주목되고 있다. 암세포의 유전자에 변이가 생기게 되면, 그 변이는 단백질의 서열을 바꾸고 결과적으로 새로운 모습의 단백질이 생기게 되는데, 그러한 단백질을 일정 길이의 조각(8-11 아미노산) 단위로 잘라 면역반응을 예측한다. 면역반응은 환자가 가진 인간백혈구항원(HLA)의 종류에 따라, 그리고 T세포의 생성과정에 따라 달라지므로, 여러 상황에서 면역반응을 예측할 수 있도록 기계 학습 모델을 개발하여 진행한다.(그림 5) 국내에서는 네오랩시(Neopepsee)라는 알고리즘이 개발되었고, 이를 실제로 환자에게 적용하기 위해 임상시험도 준비하고 있다.

◆ ☆ 그림 5' 기계 학습 원리를 이용하여 신항원을 예측하는 모습



이렇게 신항원을 정확히 탐지하기 위해서는 우선 많은 데이터를 쌓아야 한다. 기계 학습은 활용할 수 있는 데이터가 많을 때 성능이 정확해지기 때문이다. 현재까지는 면역 반응을 실제 일으키는 신항원에 대한 정보가 충분하지 않아 기계 학습 모델의 예측 성능에 한계가 있다.

기계 학습을 통한 예측 이후에는 예측된 신항원, 즉 단백질 조각을 실제로 합성하여 면역치료를 진행하여야 한다. 합성된 단백질 조각을 환자에게 주입하여 면역을 형성시키는 암 백신(cancer vaccine)과 채취한 환자의 면역세포가 해당 단백질을 가진 세포를 공격하도록 강화시켜 다시 주입하는 입양세포전달(adoptive cell therapy)이 대표적인 기술이다. 면역세포가 환자의 정상세포는 놓아두고 암세포만 공격하게 만들기 위해서는 이 모든 과정에서 여러 변수를 고려한 최적화가 이루어져야 한다.

지금까지 살펴본 3가지 치료법은 단독으로 시행되는 경우도 있지만, 상황에 따라 적절히 조합되어 치료를 진행하는 것이 일반적이다. 각 치료법을 발전시켜 나가면서, 적절한 조합을 통해 최선의 치료방법을 찾아내기 위해 전 세계적인 연구가 계속되고 있다.

II. 3가지 치료법에 대한 정책 제언

높은 비용, 암 치료법 대중화의 걸림돌



암을 정복하기 위한 3가지 치료법이 대중화되기 위해서는 높은 치료비용을 어떻게 극복할 것인가가 관건이다. 중입자 치료의 경우 현재 일본 및 독일 등에서 환자가 지불하는 금액은 약 1억 원에 달하는 것으로 알려져 있다. 국내에 중입자 센터가 도입되면 이보다는 적은 금액으로 치료가 가능할 것으로 예상되지만, 치료비용을 줄이기 위한 정부와 의료기관의 다각적인 노력은 계속되어야 할 것이다. 또한, 중입자 방사선 치료센터 건립에 수천 억 원의 비용이 소요된다는 것도 치료법이 대중화되는 데에 걸림돌이 되고 있다. 장기적인 안목에서 국가 차원의 지원이 필요한 이유다. 현재 우리나라에서는 연세대학교 신촌 세브란스 병원(서울) 및 동남권원자력의학원(부산)에 중입자 치료센터가 건립되고 있는데, 일본과 다른 나라에서 지원하는 것 이상으로 지속적인 연구지원이 필요하다. 특히 최근 의료 인공지능을 비롯한 다양한 연구들과 융합되는 방사선치료기술이 도입되고 있으므로, 이러한 부분의 투자를 통해 세계적으로 선도하는 중입자 치료기술을 확보하고 개선할 필요가 있을 것으로 예상된다.

표적항암 또한 치료제가 상당히 고가에 가격이 형성되고 있으며, 의료보험이 적용되지 않는 경우가 많다. 따라서 특정한 표적항암제에 좋은 치료반응을 보일 환자를 미리 예측하고 이에 따라 처방하는 저비용 고효율의 정밀 종양진료 시스템을 구축하는 것이 시급하다. 유전체 기술을 이용해 암을 일으키는 새로운 표적 돌연변이를 지속적으로 발굴하고 이를 표적으로 하는 항암 표적치료제를 개발하며, 이에 대한 약물 반응을 체계적으로 정리해 데이터베이스화한다면 표적항암제의 치료 효과를 지속적으로 상승시킬 수 있을 것으로 예상된다.

면역항암은 면역관문억제제를 제외하면, 기존의 약물과는 다르게 치료를 기성품화(off-the-shelf)하기가 매우 어렵다. 만들어진 하나의 약을 많은 사람에게 일률적으로 사용하기가 힘들다는 것이다. 따라서 환자별 암의 상태 및 유전체 검사 결과에 따라 치료제를 새로 만들어내는 것에 준하는 작업이 필요하다. 면역관문억제제도 1년에 1억 원 가량의 비용이 드는 고가의 치료인데, 암 백신이나 세포치료 등은 그것보다도 더 높은 비용을 요구할 가능성이 높다. 이렇게 면역항암에도 여러 기술적 한계가 있지만 대부분은 연구결과가 축적되며 차츰 극복될 것으로 기대하고 있다.

마지막으로 가장 효과적인 암 대응전략은 예방과 조기 발견이라는 점을 잊어서는 안된다. 우리는 감염질환에서 감염을 막거나(예방 및 백신), 초기에 발견하여 치료하려고 노력한다. 진행된 감염은 매우 치료하기 어렵다. 암도 마찬가지이다. 흡연 등 암을 유발시킬 수 있는 환경 원인을 제거하고, 검진을 통해 조기 발견하여 치료함으로써 완치를 꾀하여야 한다. 진행된 암을 완치하는 것은 매우 어려운 작업이다.

의료 규제 완화, 암 정복을 위한 첫 단추

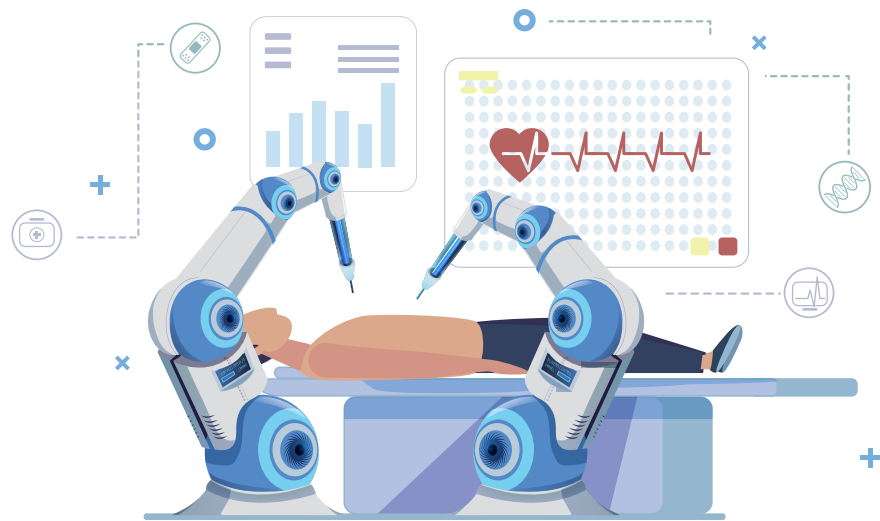


암 치료법의 발전을 위해서는 규제의 합리적인 완화와 유연한 운영도 필요하다. 인간의 개인정보는 매우 엄격하게 통제되어 연구의 범위가 실험실 수준에 머물러 있다는 안타까움이 현장에서 제기된다. 암유전체 분석의 경우 기본적으로 생명 정보를 규명해내는 작업이기 때문에 연구 중에 개인의 유전체정보를 불가피하게 다룰 수밖에 없음에도 동일하게 엄격한 규제가 적용되어 많은 제약을 받고 있다. 암유전체 돌연변이의 체계적 발굴이나 환자별 암세포 모델 구축은 현재 큰 비용을 치루지 않고도 가능할 정도로 높은 단계에 와있음에도 연구의 확장이 어려운 상황이다. 미국이나 유럽의 TCGA(The Cancer Genome Atlas)나 ICGC (International Cancer Genome Atlas), HCMI(Human Cancer Models Initiative)처럼 우리도 신약 개발이나 정밀의료 시스템 구축에 핵심이 되는 자원의 활용도를 높일 수 있도록 공적인 차원에서 노력해야 한다.

임상시험 허가를 받는 과정에서도 많은 어려움이 제기된다. 새로운 치료법을 환자에게 적용하기 위해서는 임상시험 허가를 받아야 하는데 우리나라는 규정이 해외에 비해 다소 보수적인 경향이 있어 허가를 받기가 쉽지 않다. 허가를 위해서 안정성·효용성에 대한 증거자료를 만들어야 하고, 이러한 자료를 만들려면 임상시험을 해야 하는 진퇴양난의 상황이 계속되고 있다. 이 때문에 많은 연구자와 개발자 및 환자들이 치료를 위해 우리나라를 떠나는 사례가 많아지고 있다. 안정성을 최우선으로 하되, 실제 치료법에 대한 개발 자체가 막히지 않도록 해야 한다.

규정이 너무 엄격하면 새로운 기술이 꽃필 수 있는 환경이 조성되기 어렵다. 기술의 발전에 발맞추어 규제를 유연하게 운영하면서 새로운 비전을 제시하는 작업이 필요하며 사회적 합의를 이끌어 내기 위한 소통이 적극적으로 이뤄져야 한다.

융합과 협력, 꿈의 치료법 현실화를 위한 필요조건



‘융합 연구’라는 단어는 암에 대한 기초 연구에서부터 치료법 개발까지 가장 중요한 키워드로 떠오르고 있다. 암 정복을 위해서는 임상 연구뿐만 아니라, 기초 의과학 연구, 의료장비 개발, 빅데이터와 인공지능의 활용, 바이오제약 등 다학제 연계 협력이 필수적이다.

중입자 치료의 경우에는 다양한 각도에서 중입자를 환자에게 조사(照射)하기 위해서는 초전도자석 등을 이용한 겐트리(Gantry)라는 하드웨어가 필요하다. 이러한 의료기기를 개발하기 위해서는 가속기/물리/기계 분야와의 융합연구가 필수적이다. 또한, 컴퓨팅 기술과의 융합도 중요하다. 최근에는 다양한 물리·생물학적인 연구결과를 토대로 입자 방사선 치료 선량을 정확히 계산하는 알고리즘도 개발되고 있다. 선량에 대한 오차를 줄이고, 새로 추가되는 생물학적인 효과들에 대한 최신 정보를 수렴한 새로운 계산방법에 대한 필요성이 부각되고 있기 때문이다. 의료 빅데이터, 인공지능을 활용해 방사선 치료의 전체적인 효과를 높이고 예후를 예측하는 연구도 각광을 받고 있다.

이러한 융합연구를 위해서는 다양한 분야의 전문가 집단이 협력해야 한다. 집단 간 장벽을 무너뜨리고 긴밀하게 상호작용할 수 있는 인프라 구축과 관련 정책 마련, 연구 분위기 조성 등이 요구되고 있다. 최근 우리나라도 임상 의과학자와 기초 의과학자(비의사 출신)가 협력할 수 있는 인프라와 정책이 많이 강화되고 있다. 암 치료 연구가 더 이상 의사만의 것, 기초 의과학자만의 것이 아니라, 다학제 전문가들이 서로 머리를 맞대야 한다는 인식이 점차 커지고 있는 셈이다.

이러한 추세에 맞춰 융합 마인드를 지닌 실력있는 젊은 임상 의과학자와 기초 의과학자들이 많이 배출되어야 할 것으로 판단된다. 우선 임상 의과학자들이 연구자로서의 역량을 발휘할 수 있도록 정책적인 지원과 문화적인 개선이 필요하다. 단순히 의사로서만 머물게 할 것이 아니라, 임상 경험을 바탕으로 암 치료법 연구에 적극 참여할 수 있도록 다양한 동기부여 장치를 마련해야 한다. 아울러 기초 의과학자에게는 의사가 아니더라도 의학 연구에 참여할 수 있는 기회와 함께 의학 지식을 습득할 수 있는 체계적인 교육을 제공해야 한다. 온라인 강의를 활용하여 학교·학과 사이에 양질의 교육을 공유하는 것도 하나의 방법으로 제시되고 있다. 또한, 각 융합 분야 간 언어를 이해할 수 있도록 돕는 교육들도 필요할 것이다.

암 연구, 장기적인 관점으로 접근해야

암 치료법 연구는 긴 안목의 기획과 집중적인 연구개발 투자가 요구된다.

우리나라는 과제 중심의 단기 연구 문화가 강해, 장기적이고 집중적인 연구에는 다소 불리한 분위기가 조성되어 있다. 방사선 중입자 치료 선진국으로 발돋움한 일본은 1984년부터 국가연구소인 NIRS를 설립해 중입자 치료기를 설치하고, 적극적인 운영 및 연구 개발을 통해 중입자 치료를 선도하는 국가로 자리 잡았다. 나아가 가속기 산업도 세계적인 수준으로 이끌고 있고, 물리·생물 등의 분야에서도 파생연구로 많은 성과를 내고 있다. 또한 범국가적 차원에서 중입자임상시험(Japan Carbon-ion Radiation Oncology Study Group Trial)도 지원·관리하고 있어 안정적인 연구 환경을 조성하고 있다. 단기적인 성과에 집중하기보다 장기적인 투자를 통해 성과를 낸 대표적인 사례라고 볼 수 있다.

한편, 우리나라는 논문을 중심으로 연구 성과를 평가하는 문화가 있어, 이러한 장기적인 연구를 어렵게 만들기도 한다. 암유전체 분석과 같은 거대 연구를 수행하기 위해서는 과학자의 평가 방법을 혁신해야 할 것으로 판단된다. 꼭 논문을 쓰지 않아도 필요한 일을 성실히 수행한 사람들이 정당하게 평가받는 시스템이 필요하다. 논문은 새로운 발견이 바탕이 되어야 하기에 과학자들이 논문 주제를 찾아 끊임없이 움직여야 한다. ‘publish or perish(출판하지 않으면 사라진다)’라는 말이 있을 정도로 논문을 쓰지 못하면 임용이나 승진 등 많은 곳에서 불이익을 받을 수 있다. 하지만, 모든 연구자들이 ‘새로운 발견’을 위해서만 움직인다면, 정작 사회적으로 필요한 일에 대해서는 등한시하는 아이러니가 발생할 수 있다. 좀 더 장기적인 관점에서 연구에 접근할 수 있도록 합리적인 평가 제도를 구축하는 것이 필요하다.

차세대리포트

2018 젊은 과학자들을 위한 R&D 정책은 무엇인가(上)
젊은 과학자들을 위한 R&D 정책은 무엇인가(下)
과학자가 되고 싶은 나라를 만드는 방법
영아카데미, 한국 과학의 더 나은 미래를 위한 엔진
10년 후 더 건강한 한국인을 위해 필요한 과학기술은 무엇인가?

2019 머신러닝, 인간처럼 보고 생각하고 예측하라
수소사회, 과학기술이 만들어가는 미래
양자기술, 과학은 끝없이 증명할 뿐이다

2020 뉴로모픽칩, 인간의 뇌를 담은 작은 반도체
대학의 미래, 젊은 과학자의 시선으로 바라보다

한국과학기술한림원은,

대한민국 과학기술분야를 대표하는 석학단체로서 1994년 설립되었습니다. 1,000여 명의 과학기술분야 석학들이 한국과학기술한림원의 회원이며, 각 회원의 지식과 역량을 결집하여 과학기술 발전에 기여하고자 노력해오고 있습니다. 그 일환으로 기초과학연구의 진흥기반 조성, 우수한 과학기술인의 발굴 및 활용 그리고 정책자문 관련 사업과 활동을 펼쳐오고 있습니다.

한림석학정책연구는,

우리나라의 중장기적 과학기술정책 및 과학기술분야 주요 현안에 대한 정책자문 사업으로 한국과학기술한림원 회원들이 직접 참여함으로써 과학기술분야 및 관련분야 전문가들의 의견을 담고 있습니다. 한림연구보고서, 차세대리포트 등 다양한 형태로 이루어지고 있으며 국회, 정부 등 정책 수요자와 국민들에게 필요한 정보와 지식을 전달하기 위하여 꾸준히 노력하고 있습니다.

한국과학기술한림원 더 알아보기

홈페이지
www.kast.or.kr

블로그
kast.tistory.com

포스트
post.naver.com/kast1994

페이스북
www.facebook.com/kastnews

