

“리더쉽 · 혁신적 발견이 면역질환 치료제 성공 앞당겨

산-학-기관 공동연구와 장기투자 통해 위험 분산 필요”

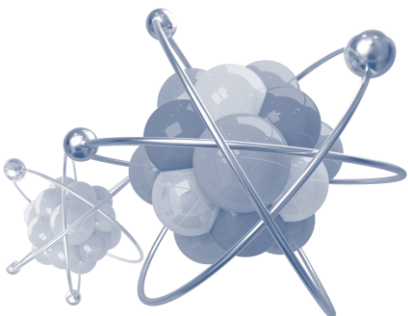
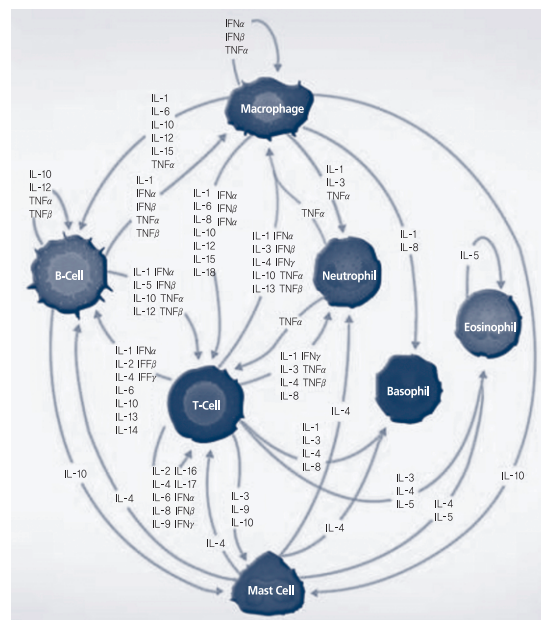
글_ 이현희 박사(머크 연구원)

외부 환경에 의해 우리 몸에 자극이 오게 되면 면역계는 그 항원의 종류에 따라 여러 다양한 세포들이 협동적으로 관여하여 신속하고 특이적인 면역반응을 나타낸다 (그림 1). 연구 기술의 발달과 함께 새로운 연구가 이루어짐으로 인해 면역계의 생리적 병리적 역할이 하나씩 규명되면서 그 복잡성은 더욱 더 심화되고 있다 (그림 2). 면역계가 제대로 그 기능을 하지 않을 경우 우리 몸은 감염이나 암과 같은 질병에 노출되고, 반면에 과도한 면역반응이 생기면 오히려 신체에 해를 입히는 자가 면역질환과 같은 질병을 일으킨다. 이러한 면역질환들은 현재까지 그 원인들이 명확하게 밝혀져 있지 않아 치료제 개발에 상당한 어려움을 주고 있다.

또한 환자가 가지고 있는 유전적인 배경이나 주위 환경 요인들로 인해 환자의 증상들이 다양하게 나타나고 있는 것도 극복해야 할 과제다. 그러므로 면역질환을 겨냥한 신약개발은 각 질병의 면역

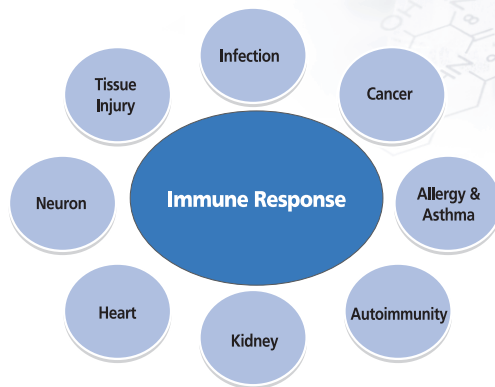
반응을 이해하고 중심이 되는 기전작용이나 타깃을 발견하는 것이 중요하다. 하지만 이러한 면역 타깃들이 지나치게 억제되거나 활성화되는 경우 예기치 않았던 다른 문제를 발생시킬 수 있으므로 메카니즘에 관련된 부작용들을 파악하고 약의 효능과의 관계를 이해하는 것이 필요하다. 면역질환은 한 환자에서도 그 질병의 발생과 진행에 따라 관련된 세포나 분비 단백질들이 다르게 나타나게 되는데 환자를 치료하는데 있어 이러한 면역계의 유동성을 이해하는 것이 매우 중요하다. 이러한 면역계의 유동성은 항원을 제거하고 그 과정에서 발생된 염증 반응을 조절하고 염증 세포나 분비 단백질의 균형을 유지하고 있으며 더 나아가 손상된 조직을 치유하는 데까지 그 역할

■ 그림 1. 외부환경에 의해 특이적인 면역반응



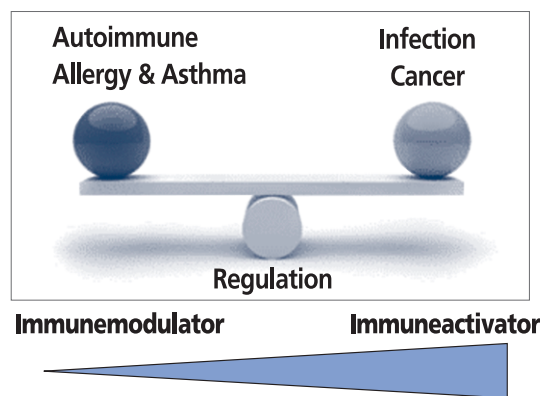
을 하게 된다. 이처럼 면역계가 복잡하다 보니 질병을 연구하기위한 동물 질병모델을 만들거나 새로운 타깃을 선정하는 과정, 더 나아가 임상 실험에서 환자를 정하는 단계에 까지 많은 어려움을 주고 있다. 이로 인해 기업들로서는 연구개발 비용이 증가하고 FDA 등 허가기관들의 안전성에 대한 요구가 높아지고 개발의 실패에 대한 불안감이 커져 신약개발을 위한 노력에 많은 어려움을 겪고 있다.

■ 그림 2. 면역계의 생리학적 병리학적 역할



면역질환의 원인과 증상에 대해 점점 더 이해하게 되고 진단 방법이 발달하면서 진단을 받는 환자의 수는 점점 증가하고 있으며 새로운 면역 관련 질환들이 많이 발견 되고 있어 이에 대한 연구와 투자가 필요하다. 기존의 많은 면역질환에 관련된 치료들은 주로 환자의 증상 완화나 스테로이드 계열의 약들이 주종을 이루고 장기적인 치료나 완치를 위한 약은 많지 않아 오히려 부작용으로 인해 환자들은 많은 고통을 겪고 있다. 하지만, 최근 새로이 발견된 타깃들에 관련된 연구들을 통해 이 복잡한 면역질환의 메커니즘이 밝혀지고 있고 실제로 많은 타깃들이 임상실험에서 그 유효성을 보여 주고 있다. 지금까지 임상에서 확인된 면역조절 신약들은 소수에 그치고 있으나 최근들어 사이토카인 항체와 그 신호기작에 관련된 kinase 타깃들이 속속 여러 질병에 적용되고 있다. 또한 예전에 실패했던 타깃들도 새로운 효능과 관련된 바이오마커의 발견과 특수 환자군의 선택을 통해서 좋은 임상 실험결과를 얻는 경우가 늘어나고 있다. 더욱이 염증세포나 단백질 타깃 이외에 조절기작과 관련된 타깃들에 대한 연구도 많이 진행되어 면역 반응의 균형을 잡아줌으로써 면역질환을 치료할 수 있는 유망한 타깃들이 늘어나고 있다 (그림 3).

■ 그림 3. 면역질환과 조절인자와의 관계



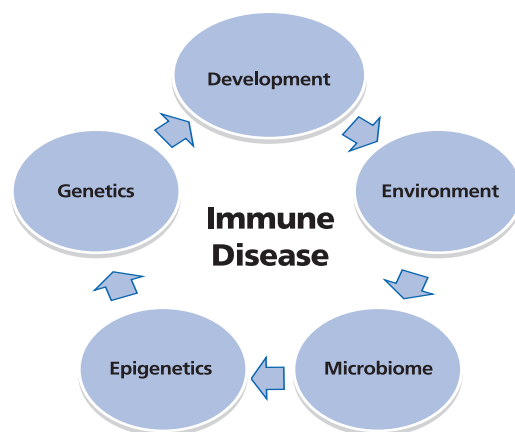
※ 출처 : <http://www.yummymummyclub.ca>

앞으로 면역질환을 위한 연구는 기존에 발견된 많은 타깃들과 새롭게 발견되는 타깃 간의 관계를 이해하고 상호간의 역할과 중복되는 기능 등을 파악하여 효능과 잠재된 부작용의 정도를 비교분석하는 접근법이 필요하며 이를 위해서는 질 좋은 데이터의 수집과 경험있는 연구자의 역할이 중요할 것으로 보인다.

많은 면역계 타깃들과 메커니즘 중에서 각 면역 질환에 맞는 타깃을 선정하기란 쉬운 일이 아니다. 우선 기존에 연구되거나 임상에서 검증된 타깃들의 성공과 실패를 자세히 들여다 보는 것이 중요하다. 이 과정을 통해 새로운 메커니즘이나 타깃을 찾을 수 있고, 만약 실패한 타깃의 경우에는

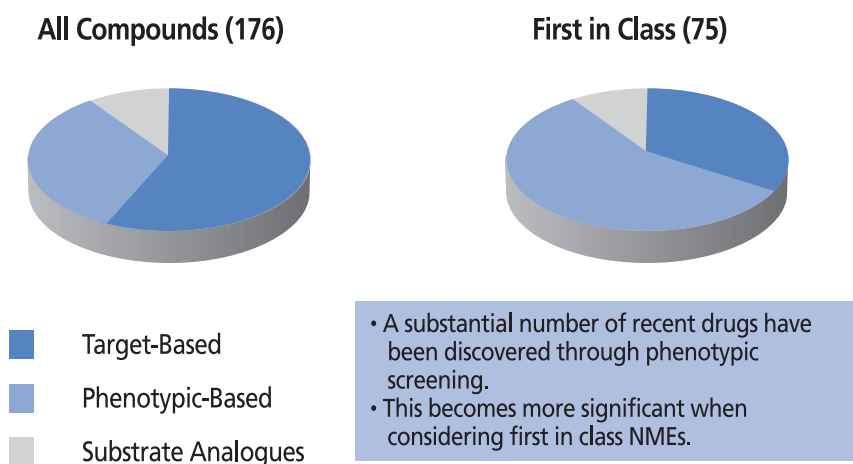
그 원인이 메커니즘이나 타겟에 관련된 것인지, 아니면 사용된 신약후보물질이나 임상에서의 문제인지를 파악하여 연구개발 여부를 결정하면 된다. 면역학은 기술개발과 다른 학문과의 연계를 통해 계속적으로 발전하는 학문이므로 각 타겟에 대한 장기적인 투자와 연구를 통해 다양한 타겟들을 관찰할 필요가 있다 (그림 4). 신약개발을 위한 방법들이 계속 변화하고 있고, 다시 표현형에 근거한 접근법 (Phenotypic-based approach)에 대한 관심이 증가하고 있는 지금, 기업의 새로운 타겟에 대한 노력과 이를 뒷받침 해줄 수 있는 새로운 기술들이 잘 접목될 수 있도록 하는 것도 신약개발 성공을 위한 중요한 요소가 될 수 있다 (그림 5).

■ 그림 4. 면역질환 관련 요소들



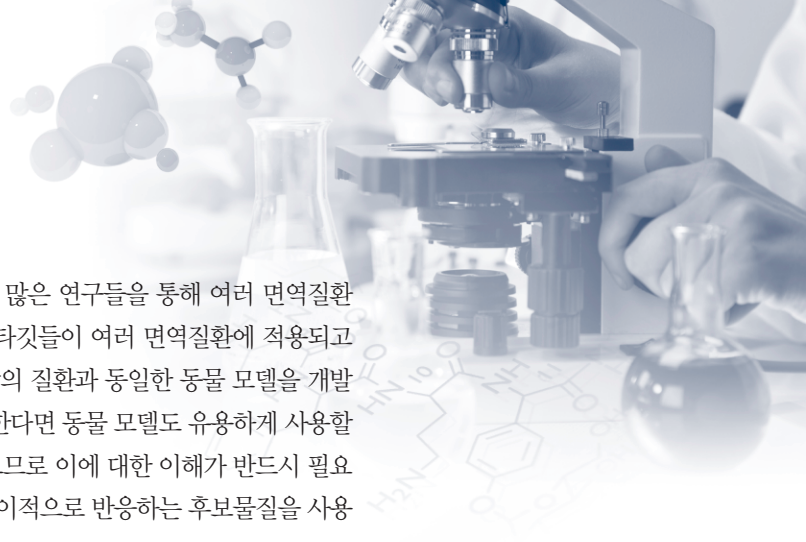
개발된 후보 물질이 다양한 면역계의 작용기작, 즉 어느 세포와 메커니즘에 얼마만큼의 영향을 주는 지에 대해 명확히 이해를 하면, 효능을 향상시키고 면역관련 타겟들과 연관되어 있는 부작용을 낮추는 것이 가능하다. 그리고 전임상 연구과정에서 동물과 사람의 면역계의 차이로 인해 발생하는 문제를 피하기 위해 사람의 질환에 맞는 동물모델과 환자의 조직이나 세포 등을 활용해 더 나은 선도 및 후보 물질을 선정하면 된다. 또한 이러한 발견들을 많은 유전학적 증거들과 함께 병행한다면 더 나은 타겟선정이 가능할 것으로 보인다.

■ 그림 5. Target and Phenotypic-based Approaches



※ 출처 : Swinney and Anthony, Nature Reviews Drug Discovery, 2011, 10, 507-519

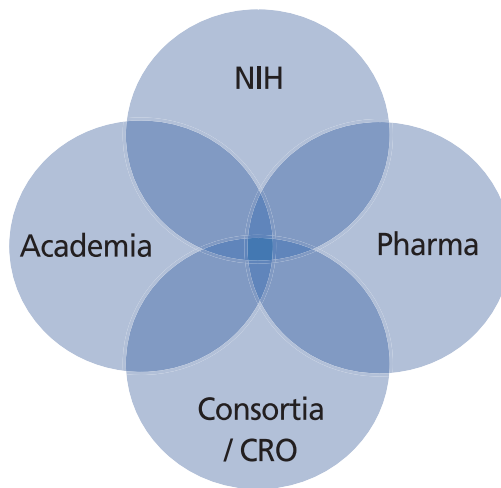
앞서 언급한 것과 같이 면역계는 다양한 세포와 분비 단백질의 역할을 통해 그 기능을 하며 면역 관련 질환에 있어 다양한 반응성을 나타내기 때문에 진단이 어렵고 같은 질환내에서도 여러 환자군



이 존재하는 경우가 많다. 하지만 이러한 복잡성에도 불구하고 많은 연구들을 통해 여러 면역질환이 갖는 공통성과 세부적인 메커니즘이 밝혀짐에 따라 다양한 타겟들이 여러 면역질환에 적용되고 있다. 다른 질환에서와 마찬가지로, 면역질환 연구를 위해 사람의 질환과 동일한 동물 모델을 개발하는 일은 쉽지 않지만 기존의 모델들을 유전학적 정보와 병행한다면 동물 모델도 유용하게 사용할 수 있다. 또한, 많은 면역관련 타겟들이 부작용을 내재하고 있으므로 이에 대한 이해가 반드시 필요하다. 특히 내재된 부작용을 최소화 하기 위해서는 타겟에만 특이적으로 반응하는 후보물질을 사용하는 것이 중요할 것으로 본다. 이를 위해

서 Biologics나 small molecule과 같은 다양한 방법을 사용하여 타겟이 받는 영향을 정의하고 분석하는 일이 필요하다. 면역질환을 위한 신약개발 타겟의 선정과정은 많은 자본과 시간, 새로운 기술이 요구되므로 기업과 학교 정부기관 등이 서로 협력하여 비용과 실패의 위험 부담을 나누는 것이 필요하며 많은 양의 데이터를 효율성 있고 빈틈없이 관리 분석하는 것도 중요하다 (그림 6). 또, 면역질환의 염증요소를 제거하는 노력뿐만 아니라 면역계의 균형을 잘 맞추어 줄 수 있는 접근법도 새로운 종류의 치료법으로 조만간 대두될 것으로 보인다.

■ 그림 6. 성공적인 신약개발을 위한 산학공동연구 노력



최근 임상에서 성공을 거둔 사례를 보면 신약연구 초기에 부터 산-학연구소 간의 공동연구와 장기투자 연구를 통해 신약으로 승인 받은 것들이 있다. 또한, 실패했던 메커니즘의 타겟들에 대해서도 새로운 연구를 통해 적합한 환자군과 치료지표들을 활용하여 좋은 임상 결과를 얻기도 하였다. 이들 사례들을 보면서 필자는 신약연구에서 리더십의 역할과 연구자들의 혁신적인 발견이 하나가 된다면 면역질환 치료제의 성공적인 개발을 앞당길 수 있을 것으로 본다. □