



CAR-대식세포를 체내 유도하는 고행암 치료제

서울대학교 - 김병수 교수님

기술 분류	BT(LC0312. 유전자의약품)
기술 분야	암 치료제
적응증	간암, 폐암, 유방암, 대장암 등을 포함하는 고행암
기술 완성도 (TRL)	<input type="checkbox"/> 아이디어 단계 <input type="checkbox"/> 연구개발 진행단계 (추가실험 필요한 단계) <input checked="" type="checkbox"/> 연구개발 완료단계 (충분한 실험 데이터가 확보된 단계) <input type="checkbox"/> 전임상 단계 <input type="checkbox"/> 초기 임상(P1/2a) <input type="checkbox"/> 후기 임상(P2b/3)
관련특허	<p>I. 비바이러스성 유전자 전달체와 키메릭 항원 수용체 유전자의 결합체를 사용하여 키메릭 항원 수용체를 발현하는 키메릭 항원 수용체-대식 세포를 체외 및 체내에서 제조하는 방법, 그 방법에 의하여 제조된 키메릭 항원 수용체-대식 세포 및 그 세포의 용도</p> <p>(출원번호: 10-2021-0028253, 출원일자: 2021.03.03)</p>

01 기술 개요

기술 개요	CAR-M1 대식세포를 체내에서 유도하는 CAR-M1 유전자와 비바이러스성 유전자 전달체(지질 나노입자)의 결합체 및 이의 고행암 치료제 용도에 관한 것임
기술 특성	<p>본 기술은 CAR-M1 유전자와 비바이러스성 유전자 전달체의 결합체를 제작하고, 이를 체내에 주사하여 원 위치(in situ)에서 CAR-M1 대식세포를 유도함으로써 체외에서 CAR 발현 대식세포를 제작하는데 필요한 비용과 시간을 절감하는 방법을 제공함</p> <p>본 기술의 결합체로 유도되는 CAR 발현 M1 대식세포는 고행암에서 높은 항암 치료효과를 가지는바, CAR-T 세포치료를 대체하는 CAR 대식세포 기반 치료제로 이용될 수 있음</p>

	<ol style="list-style-type: none"> 1. 비바이러스성 유전자 전달체와 CAR 유전자의 결합체로 유도되어 제작된 CAR 발현 M1 대식세포의 암 세포 특이성 확인 2. 독성과 같은 부작용이 없음을 확인 3. 암 세포 사멸능 우수, 항암면역 활성화 확인 4. 복강 주사 후 우수한 항암효능 확인
기술 적용(활용) 가능분야	고형암 치료, 고형암 진단 등을 포함하는 암 진단 및 치료 분야에 적용 가능

02 기존 기술의 문제점

- 최근 미국 FDA 승인을 받은 키메라 항원 수용체(CAR) T 세포 치료법은 환자로부터 얻은 T 세포를 유전공학적인 방법을 통해 특정 암세포를 인식하여 제거할 수 있도록 만들어진 CAR-T 세포를 이용함
- 바이러스성 유전자 전달체를 이용하여 체외에서 제작한 CAR-T 세포 치료제는 현재 혈액암에서 높은 반응율 및 완치율을 보이고 있으나, 고형암에서는 치료 효능이 제한적이고, CAR-T 세포의 체외 제작에 시간과 비용이 많이 소요되는 단점이 존재함

① 유전자 치료제에 활용되는 벡터

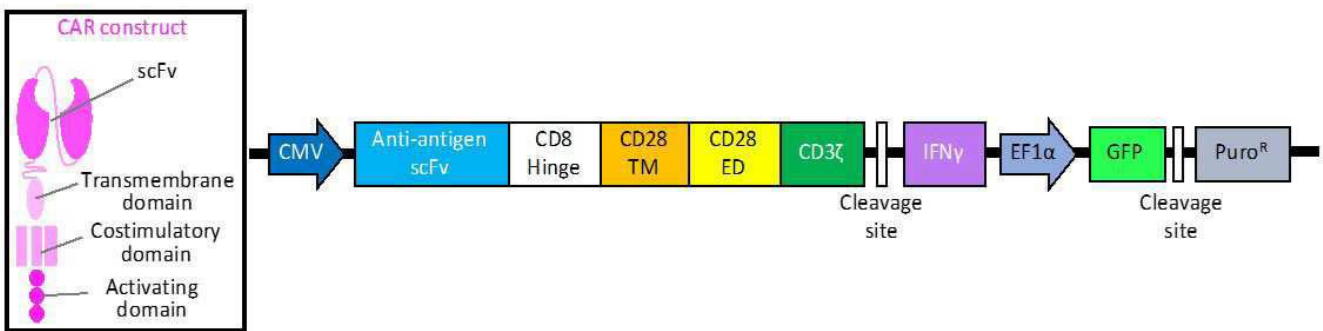
구분	바이러스성 벡터	비 바이러스성 벡터
종류	Adenovirus, AAV (Adeno-Associated Virus), HSV(Herpes Simplex Virus) 등	Naked DNA, Liposome, 고분자, 나노입자, Electroporation, Gene gun 등
장점	효과적인 유전자 도입 바이러스별로 안정적 혹은 일시적 발현유도 선택 가능	상대적으로 안전하게 유전자 도입 유전자 크기에 제한 없음
단점	안전성, 면역반응성 유발 가능 도입유전자 크기에 제한	유전자 도입의 상대적 비효율성 도입유전자의 발현이 일시적임

**출처: KISTI 마켓 리포트, 2017.08.05

- 따라서 고형암에도 높은 항암 치료효과를 보이는 CAR 발현 M1 대식세포 및 이를 이용한 치료제 개발 기술이 필요하고, 이를 제작하기 위한 비용과 시간을 절감하기 위한 기술 개발 또한 필요함

03 기존 기술 대비 우수성

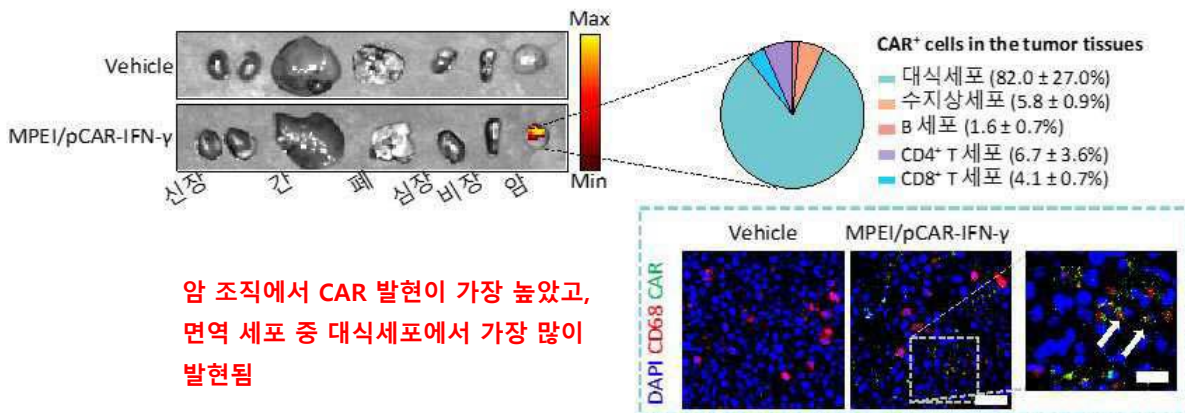
- ◇ 본 기술은 CAR 유전자와 비바이러스성 유전자 전달체의 결합체를 체내에 주사하여 체내에서 CAR-대식세포를 유도하는 기술에 관한 것으로, 이의 특성 및 고형암 치료 효과를 실험으로써 입증함
- ◇ CAR-T 세포는 고형암에 침투가 어렵고, 면역억제적 종양미세환경에서 CAR-T 세포의 활성이 떨어지는 바 고형암 치료 효능이 낮다는 문제점이 있으나, 대식세포는 암 조직으로 침투하는 성질을 가지고 있기 때문에 고형암 치료가 가능하다는 이점이 있음
- ◇ 본 기술은 유전자치료제에 관한 것으로, 기존 CAR-T 세포치료제 대비 치료제 제조비용이 월등히 낮은 바, 시제품의 생산/제조비용 절감이 가능함

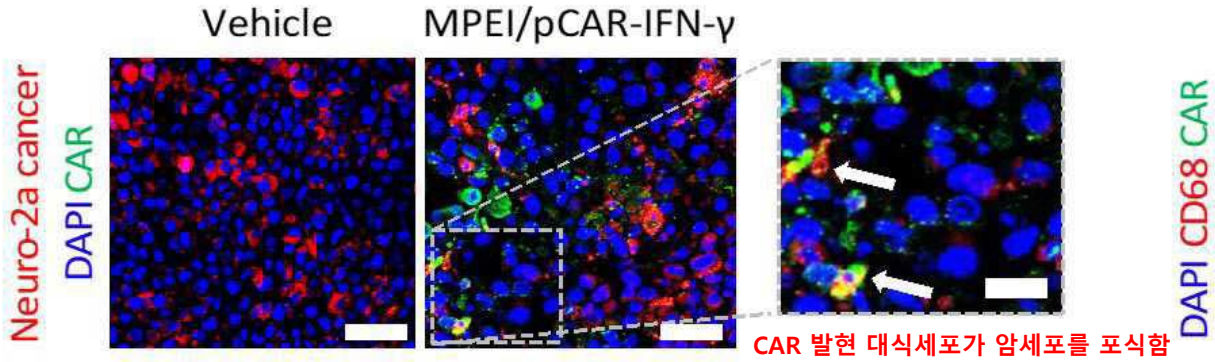


[비바이러스성 유전자 전달체와 키메라 항원 수용체(CAR) 유전자의 결합체 특성 확인]

1. 암세포 특이성

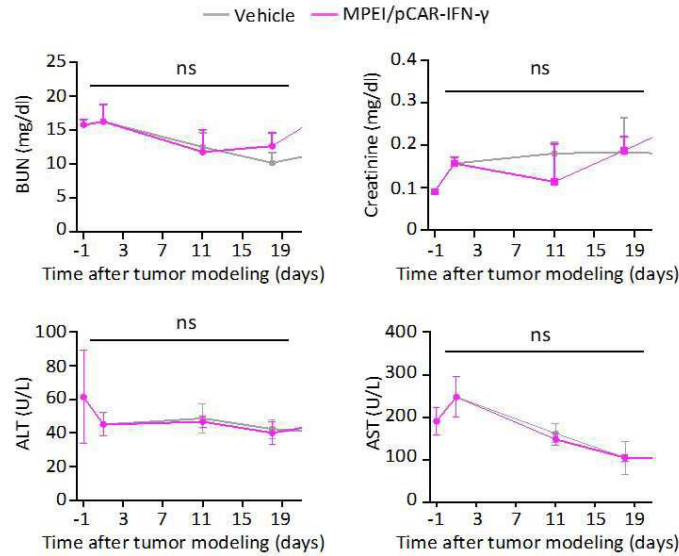
본 기술의 MPEI/pCAR-IFN- γ 를 주사한 마우스 장기 조직 내 CAR 발현 분석
: 암 조직 내 CAR 발현이 높음을 확인함





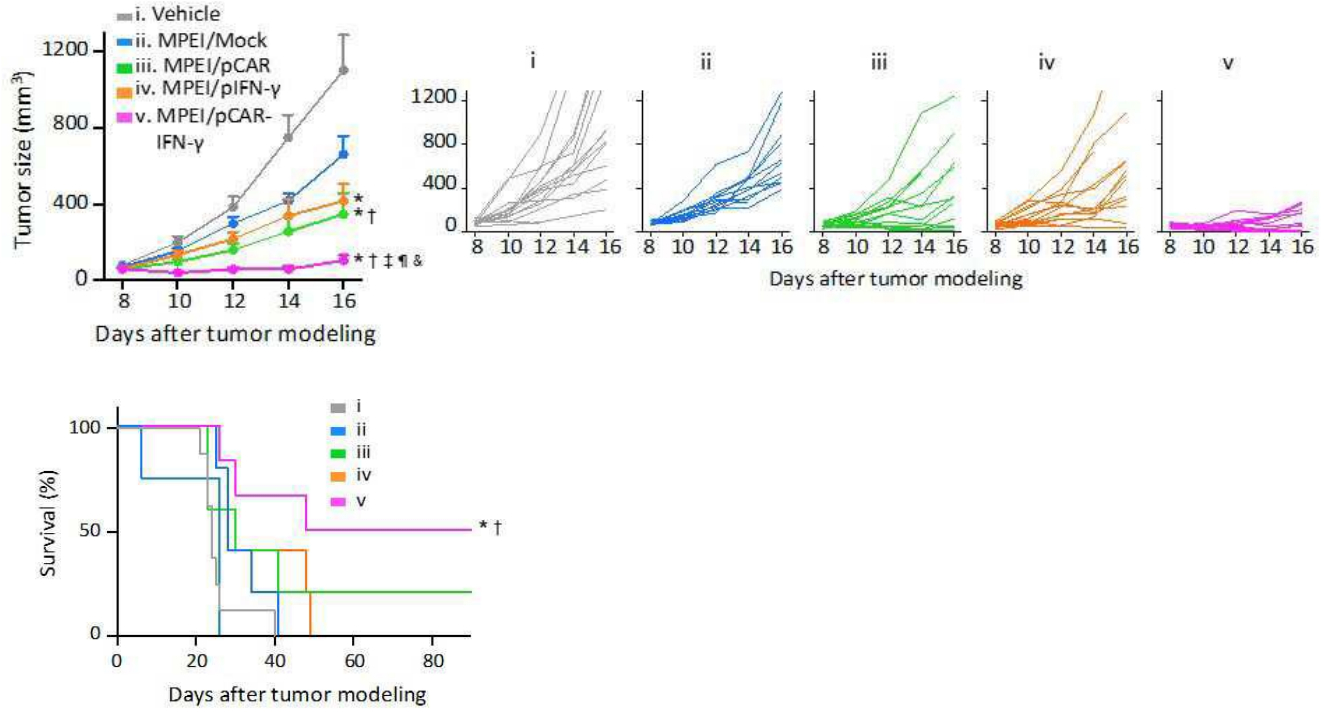
2. 독성 평가

Vehicle 을 처리한 마우스의 각 혈장 내 해당 효소들의 차이가 유의하지 않는 바, 독성이 거의 없음을 확인



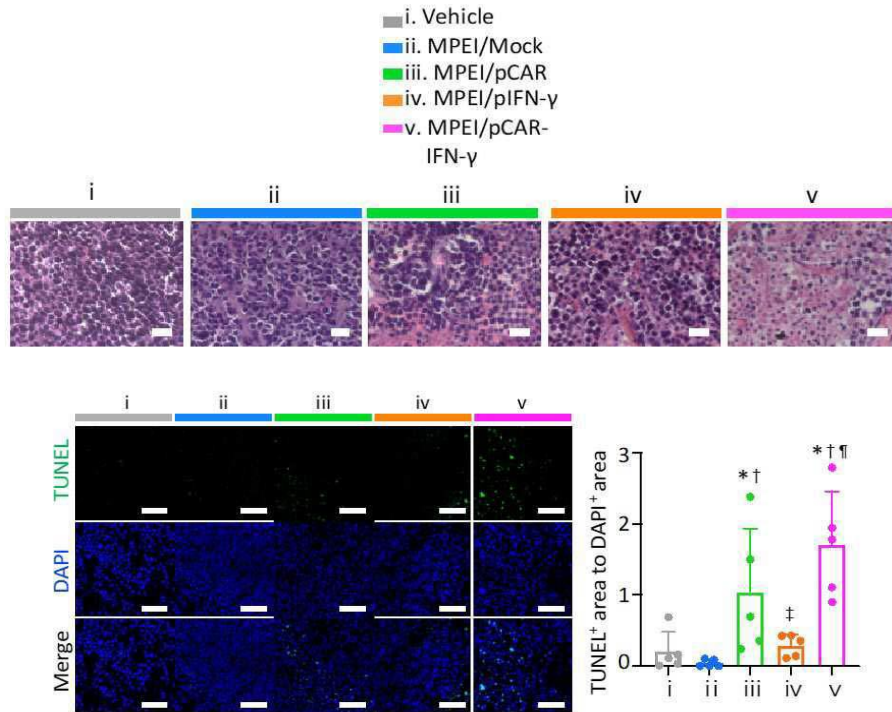
3. 암 성장 저해능

본 기술의 MPEI/pCAR-IFN- γ 를 처리한 그룹에서 가장 유의하게 암 성장이 저해되었고, 생존율도 증가함



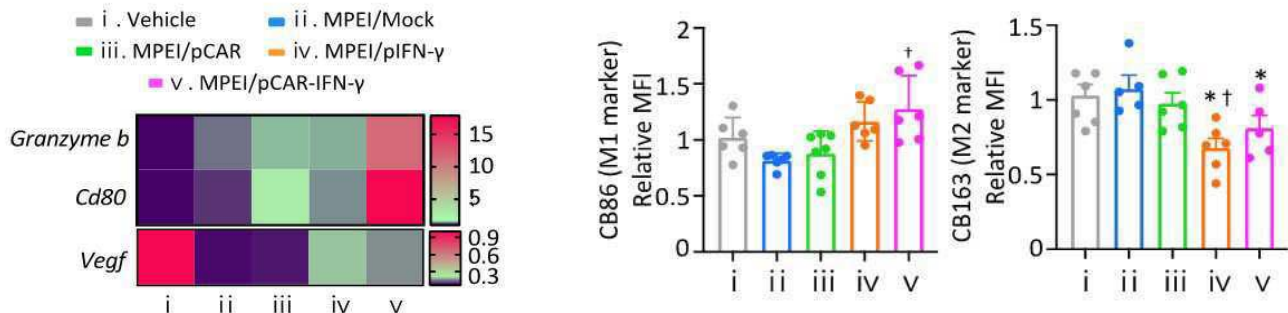
4. 사멸세포 관찰

암세포의 성장이 가장 저해된 MPEI/pCAR-IFN- γ 그룹에서 세포질 대비 세포핵 비율이 감소되어 가장 많은 사멸세포가 관찰됨



5. 항암기능 관련 면역세포 수 또는 기능 이상 확인

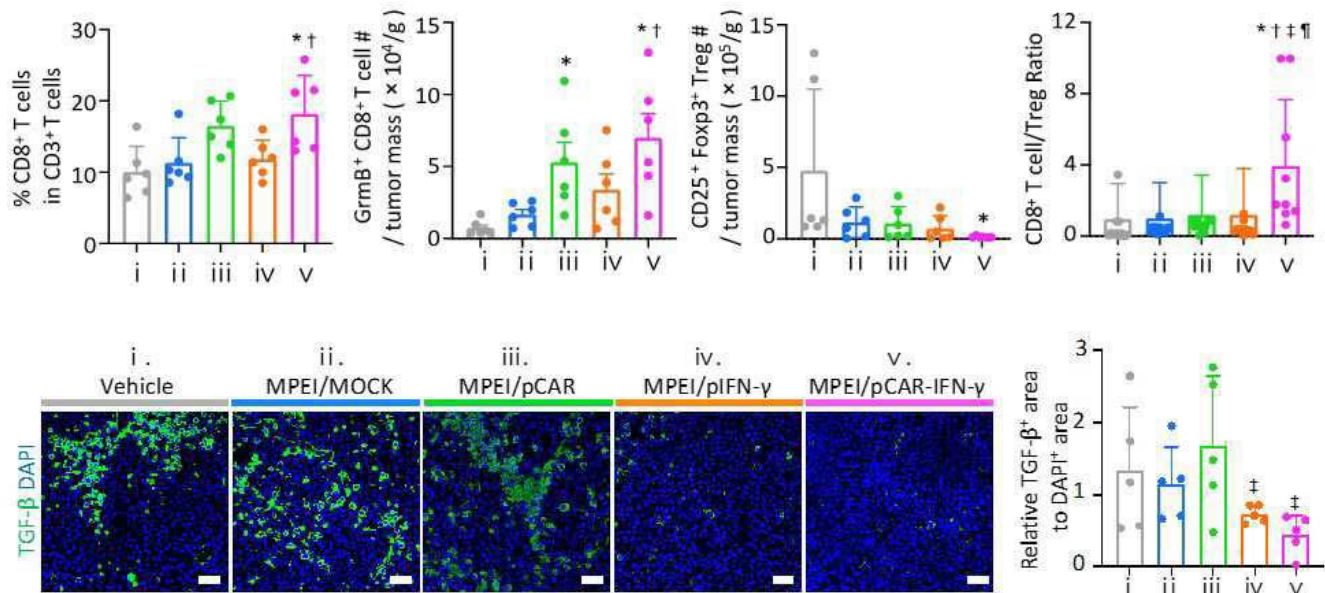
MPEI/pCAR-IFN- γ 처리 후 마우스 내 항암 기능과 관련된 면역세포의 수 혹은 기능이 유의하게 증가됨



6. 항암 면역 활성화 확인

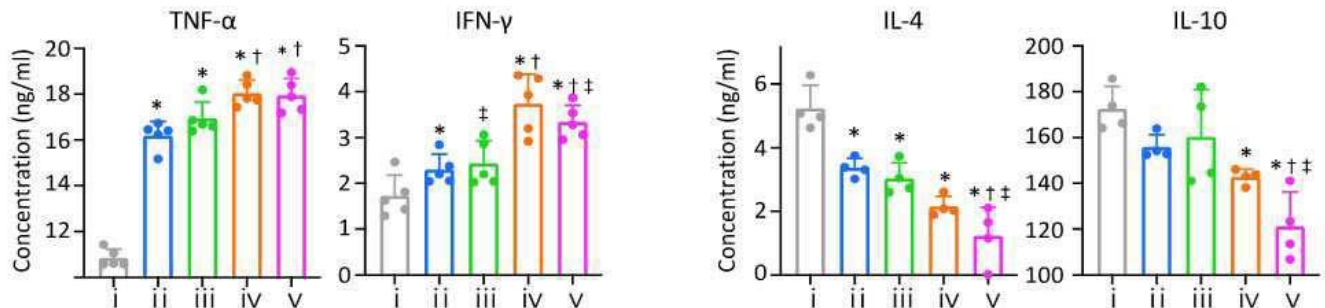
MPEI/pCAR-IFN- γ 처리 그룹에서 암을 공격하는 활성화된 세포독성 T 세포의 수 및 기능이 증가되어 있고, 항암면역을 방해하는 조절 T 세포(Treg)은 양이 가장 감소됨을 통해 항암 면역이 활성화됨을 확인함

또한 암 조직 내 암성장을 돕는 Treg의 분화에 관여하는 TGF- β 면적이 감소함



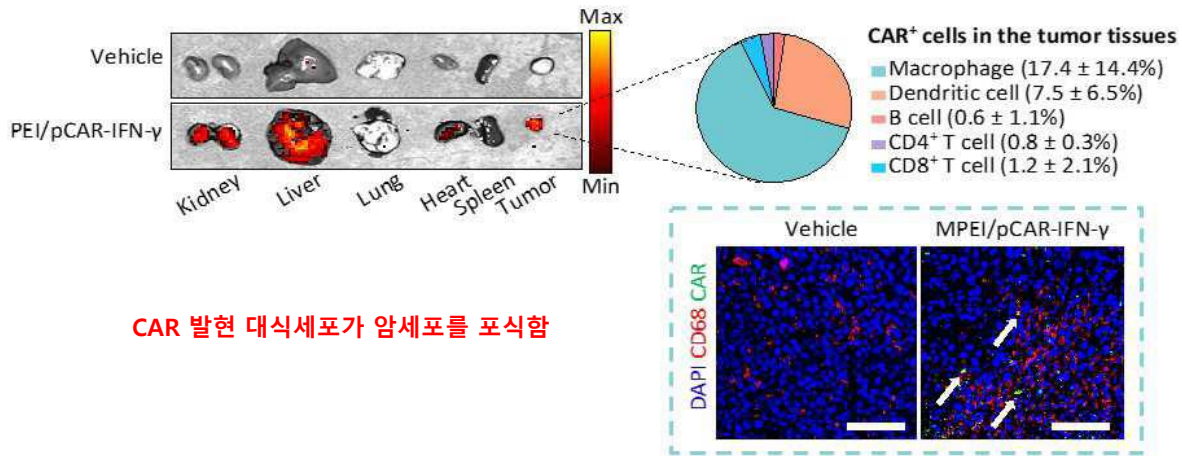
7. 항암 기능 관련 인자 조절

암 조직 내에 항암 기능에 관여하는 염증인자(TNF- α , IFN- γ)의 양은 증가했고, 항암 기능을 저해하는데 관여하는 인자(IL-4, IL-10)의 양은 감소함을 확인함

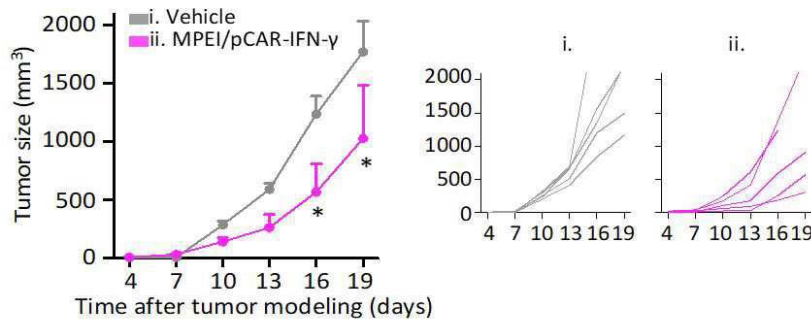


8. MPEI/pCAR-IFN- γ 의 복강주사 후 암 치료 효과 확인

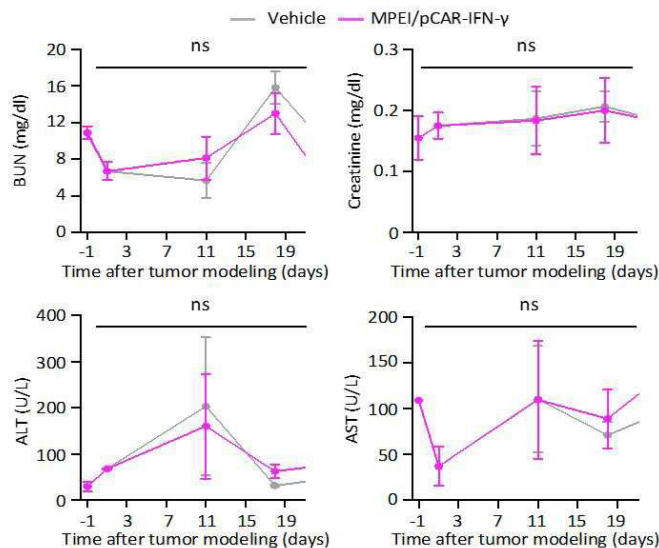
복강 주사하였을 때도 상당 수의 나노입자가 암조직에 축적되고, 암 조직 내 대식세포에서 CAR 발현이 확인됨



복강 주사하였을 때도 암에 직접 주사하였을 때와 유사하게 암 성장 억제 효과가 있음을 확인함



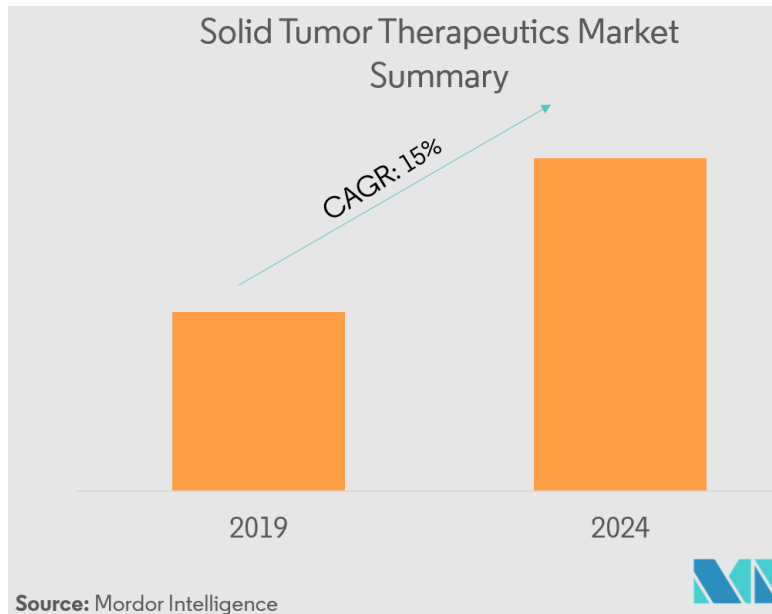
복강 주사 후에도 체내에서 대조군 대비 유의한 독성을 가지지 않는 것을 확인함



04 시장 현황

◇ 고형암 치료제 시장 전망

- 고형 종양 치료제는 유방암, 폐암, 대장 암, 전립선 암, 자궁 경부암 등 다양한 암을 특이 적으로 치료하는 의약품이며, 고형 종양은 일반적으로 낭종이나 액체 영역을 포함하지 않는 비정상적인 조직 덩어리임



**출처: <https://www.mordorintelligence.com/industry-reports/solid-tumor-therapeutics-market>, 2021.04.05

- 고형암 치료제 시장은 예측 기간 동안 15 %의 CAGR 으로 성장할 것으로 전망되고 있으며, 고형암 치료제 시장의 성장을 담당하는 주요 요인으로는 증가하는 암 발병률로 예상되고 있음
- 면역 요법은 부작용을 최소화하고 치료 효능을 극대화하는 탁월한 약력 학적 특성으로 인해 암 치료에서 두드러지고 있는바, 암 치료에 대한 수요가 더욱 증가될 것으로 예상됨

*출처: <https://www.researchandmarkets.com/reports/4828522/global-solid-tumor-cancer-treatment-market-size>

05 기술 문의처

구분	기관명	담당자	직급	연락처	e-mail
연구자	서울대학교	김병수	교수		
기술권리자	서울대학교 산학협력단	성의진	전문위원	02-880-2038	jin987@snu.ac.kr