

최종보고서

[기관고유연구사업]

과제고유번호	1310370	연구분야 (코드)		지원 프로그램	창의 과제	공개가능여부 (공개, 비공개)	공개
연구사업명	국립암센터 기관고유연구사업						
연구과제명	자가유래 T 면역세포 치료제를 이용한 제 1상 임상 시험						
과제책임자	성명	이영주	소속	폐암연구과	직위	선임연구원	
세부과제	구분	과제명			과제책임자		
		성명	소속(직위)	전공			
	(1세부)						
	(2세부)						
	(3세부)						
총연구기간	2013년 1월~ 2015년 12월 (총 3년)	해당단계 참여 연구원 수	총: 20 명 내부: 18 명 외부: 2 명	해당단계 연구개발 비	연구비: 96,000 천원 민간: 0 천원 계: 96,000 천원		
		총연구기간 참여 연구원 수	총: 20 명 내부: 18 명 외부: 2 명	총연구개발 비	연구비: 336,000 천원 민간: 0 천원 계: 336,000 천원		
연구기간 및 연구비 (단위:천원)	구분	연구기간	계	국립암센터	기업부담금		
	계	2013.1~2015.12	336,000	336,000	소계	현금	현물
	제1차	2013.1~2013.12	120,000	120,000			
	제2차	2014.1~2014.12	120,000	120,000			
	제3차	2015.1~2015.12	96,000	96,000			
참여기업	참여기업명 :						
국제공동연구	상대국명:			상대국 연구기관명:			
위탁연구	연구기관명:			연구책임자:			

요약

1. 4-1BB를 이용한 항원 특이적 CD8 T 세포 면역치료법

Anti-4-1BB 항체를 이용하여 암항원의 특정 peptide에 의해 활성화된 CD8 T 세포만을 선택적으로 분리함으로써 항암 CD8 T 세포만을 분리, 대량증식 시켜 암환자에게 투여하는 암치료방법을 개발하였음.

2. 새로운 면역암치료 방법의 안전성 확보를 위하여 단계적으로 아래와 같은 3개의 1상 임상 연구들을 계획하고 시행하였음.

1) Epstein-Barr virus (EBV) latent membrane protein-2a (LMP2a) 특이적 자가 유래 CD8 T 세포면역치료요법의 제 1상 임상시험

-
- 2) 표준 치료에 실패한 진행성 고형암 환자에서 윌름스 종양 단백질 (Wilms tumor protein) 특이적 자가 유래 CD8 T 세포 면역치료요법의 제 1상 임상시험
 - 3) 표준 치료에 실패한 진행성 고형암 환자에서 human telomerase reverse transcriptase (hTERT) 특이적 자가 유래 CD8+ T 세포 면역치료요법의 제 1상 임상시험
3. 현재까지 21명의 악성 종양 환자가 4-1BB를 이용한 항원 특이적 CD8 T 세포 면역치료법을 임상 연구를 통하여 치료 받았으며 유의할 만한 이상 반응을 보이지 않았고 dose-limiting toxicity는 발견되지 않았음.
-

2015년 10월 29일

과제책임자 : 이영주 (인)

국립암센터원장 귀하

< 국문 요약문 >

<p>연구의 목적 및 내용</p>	<p><최종목표></p> <ul style="list-style-type: none"> - 국립암센터에서 자체 개발한 자가유래 T 면역세포 치료제의 안전성을 확보하고 적절한 용량 및 대상 환자를 선정하여 제 2상 임상 시험으로 진입. <p><연구 내용 및 방법></p> <ol style="list-style-type: none"> 1. 4-1BB를 이용한 항원 특이적 CD8 T 세포 면역치료법 Anti-4-1BB 항체를 이용하여 암항원의 특정 peptide에 의해 활성화된 CD8 T 세포만을 선택적으로 분리함으로써 항암 CD8 T 세포만을 분리, 대량증식 시켜 암환자에게 투여하는 암치료방법을 개발하였음. 2. 새로운 면역암치료 방법의 안전성 확보를 위하여 단계적으로 아래와 같은 3개의 1상 임상 연구들을 계획하고 시행하였음. <ol style="list-style-type: none"> 1) 1단계: Allo-antigen-specific T cell therapy <ul style="list-style-type: none"> - 제목: Epstein-Barr virus (EBV) latent membrane protein-2a (LMP2a) 특이적 자가 유래 CD8 T 세포면역치료요법의 제 1상 임상시험 - 진행 상태: 완료 (8명) 후 논문 출판 2) 2단계: Auto-antigen-specific T cell+ mild lymphodepletion+ IL-2 <ul style="list-style-type: none"> - 제목: 표준 치료에 실패한 악성 신경교종 환자에서 윌름스 종양 단백질 (Wilms tumor protein) 특이적 자가 유래 CD8 T 세포 면역치료요법의 제 1상 임상시험 - 진행 상태: 진행 중 (4/18 명 등록) 3) 3단계: Auto-antigen-specific T cell+ moderate lymphodepletion+ IL-2 <ul style="list-style-type: none"> - 제목: 표준 치료에 실패한 진행성 고형암 환자에서 human telomerase reverse transcriptase (hTERT) 특이적 자가 유래 CD8+ T 세포 면역치료요법의 제 1상 임상시험 - 진행 상태: 진행 중 (9/15 명 등록) 3. 현재까지 21명의 악성 종양 환자가 4-1BB를 이용한 항원 특이적 CD8 T 세포 면역치료법을 임상 연구를 통하여 치료 받았으며 유의할 만한 이상 반응을 보이지 않았고 dose-limiting toxicity는 발견되지 않았음.
------------------------	--

<p>연구개발성과</p>	<p><정량적 성과¹⁾></p> <table border="1" data-bbox="462 324 1396 459"> <thead> <tr> <th>구분</th> <th>달성치/목표치¹⁾</th> <th>달성도(%)</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>SCI 논문 편수</td> <td>1/1</td> <td></td> </tr> <tr> <td>IF 합</td> <td>4.008/4.0</td> <td></td> </tr> <tr> <td>기타 성과</td> <td></td> <td></td> </tr> </tbody> </table> <p>1. 국내외 학회 발표 2건 2. 3개의 임상 시험에서 21명의 피험자 등록</p> <p><정성적 성과></p> <ul style="list-style-type: none"> - 국립암센터가 자체적으로 연구 개발한 의약품을 임상시험에까지 돌입한 첫 사례가 되어 국내 기초 과학 연구자 및 임상 연구자들에게 좋은 모델이 될 것임. - 표준 치료법이 없는 난치성 암환자들에게 면역치료제라는 새로운 개념의 치료법의 가능성 제시 					구분	달성치/목표치 ¹⁾	달성도(%)	SCI 논문 편수	1/1		IF 합	4.008/4.0		기타 성과		
구분	달성치/목표치 ¹⁾	달성도(%)															
SCI 논문 편수	1/1																
IF 합	4.008/4.0																
기타 성과																	
<p>연구개발성과의 활용계획 (기대효과)</p>	<ol style="list-style-type: none"> 1. T세포를 기반으로 한 항암면역치료제의 안전성을 확인하고 권장 용량을 결정함으로써 제 2상 임상 연구로의 안전한 진입이 예상됨. 2. 제 1상 임상 연구를 통하여 여러 가지 암항원 중 부작용이 적고 보다 효과는 높은 항암면역치료제를 선택할 수 있어 제 2상 임상 시험에서의 성공률을 높일 수 있음. 3. 표준 치료법의 한계가 명확하고 예후가 좋지 않은 원발성 뇌종양, 재발된 혈액암, 불응성 고형암에서 고식적 항암제가 아닌 새로운 개념의 치료제의 가능성을 열어 줌. 4. 자가유래 T세포 주입을 기반으로하는 면역 치료제의 임상 연구의 platform 을 마련함. 5. 현재 활발히 연구되고 있는 암백신, 암항체 치료 등과 복합적으로 투여된다면 보다 면역세포치료의 목적을 효과적으로 달성할 수 있는 가능성이 있음. 6. 국립암센터가 자체적으로 연구 개발한 의약품을 임상시험에까지 돌입한 첫 사례가 되어 국내 기초 과학 연구자 및 임상 연구자들에게 항암제 개발의 좋은 모델이 될 것임. 																
<p>중심어 (5개 이내)</p>	면역치료	CD8 T 세포	4-1BB (CD137)	암항원	Telomerase												

< SUMMARY >

Purpose& Contents	<p>- To evaluate safety profiles of autologous T cell immunotherapy which was developed in National Cancer Center ,</p> <p>- To determine the proper dose and subjects of autologous T cell immunotherapy for phase II study</p>				
Results	<p>1. We developed a reliable method of 4-1BB-based selection and expansion of Ag-specific CD8⁺ T cells. We show that the protocol readily produces 1-2×10⁹ Ag-specific CD8⁺ T cells from 50ml of peripheral blood in a 4-week period.</p> <p>2. We conducted three phase I dose escalation trials of autologous Ag-specific CD8⁺ T cells immunotherapy.</p> <p>1) 1 stage: Allo-antigen-specific T cell therapy Phase I clinical trial of 4-1BB-based adoptive T cell therapy for Epstein Barr virus (EBV)-positive tumors : Completion (N=8), On submission of manuscript</p> <p>2) 2 stage: Auto-antigen-specific T cell+ mild lymphodepletion+ IL-2 Phase I clinical trial of 4-1BB-based adoptive Wilms Tumor protein-specific T cell therapy in refractory any solid cancers: On enrollment (4/18)</p> <p>3) 3 stage: Auto-antigen-specific T cell+ moderate lymphodepletion+ IL-2 Phase I clinical trial of 4-1BB-based adoptive human telomerase reverse transcriptase-specific T cell therapy in refractory any solid cancers: On enrollment (9/15)</p> <p>3. Total of 21 patients were enrolled into these studies. We could not find any serious adverse effects and dose-limiting toxicity</p>				
Expected Contribution	<p>- We can determine the proper dose and subjects of autologous T cell immunotherapy for phase II study</p> <p>- We can develop clinical trial platform for immunotherapy at first in Korea</p> <p>- We can provide new anti-cancer treatment which is effective and less toxic than cytotoxic chemotherapy</p>				
Keywords	immunotherapy	CD 8 T cell	4-1BB (CD137)	tumor antigen	Telomerase

< 목 차 >

1. 연구개발과제의개요	
2. 국내외 기술개발 현황	
3. 연구수행 내용 및 결과	
4. 목표달성도 및 관련분야에의 기여도	
5. 연구결과의 활용계획 등	
6. 연구과정에서 수집한 해외과학기술정보	
7. 연구개발과제의 대표적 연구실적	
8. 참여연구원 현황	
9. 기타사항	
10. 참고문헌	

<별첨> 자체평가의견서

※ 여러개의 세부과제로 과제가 구성된 경우 위 목차와 동일하게 세부과제별로 작성함

(I. 총괄과제, II. 제1세부과제, III. 제2세부과제.....)

1. 연구개발과제의 개요

1-1. 연구개발 목적

○ 국립암센터에서 자체 개발한 자가유래 T 면역세포 치료제의 안전성을 확보하고 적절한 용량 및 대상 환자를 선정하여 제 2상 임상 시험으로 진입한다.

1-2. 연구개발의 필요성

1) 악성 종양에서의 CD8 T세포를 이용한 입양면역세포치료법

체내의 면역 체계는 본질적으로 종양세포의 항원을 인지하여 증식을 억제할 수 있는 감시체계를 가지고 있지만 종양세포는 이러한 면역감시체계를 변형시켜 적절하게 반응하지 못하도록 함으로써 지속적으로 성장, 증식하게 된다. 예를 들어, 종양세포는 종양항원을 전달하는 매개체인 Class I 인체조직적합항원(MHC)의 발현을 감소시키거나 IL-10, VEGF, TGF와 같은 면역억제 사이토카인의 분비를 증가시켜 체내의 면역감시체계를 피한다. 따라서 새로운 항종양치료로서의 면역치료는 이러한 변경된 면역체계를 정상화시켜 종양 세포에 대한 거부반응을 유도하여 사멸시키는 치료 방법이다.

현재 임상적으로 수행되거나 시도되고 있는 면역치료는 크게 비특이적 방식과 특이적 방식으로 나눌 수 있다. 비특이적 면역치료는 BCG 혹은 사이토카인 등을 투여하여 이미 형성되어 있는 림프구 세포들의 반응을 증강시키는 것이다. 한편, 특이적 면역 치료는 다시 수동적인 방법과 능동적인 방법으로 구분되는데 수동적인 방법은 특이 종양항원을 인지하는 단일클론 항체 혹은 세포를 투여하는 것이며 능동적인 방식은 체내에서 자발적으로 면역 반응이 일어나도록 백신을 이용하는 것이다. CD8 T세포를 이용한 입양면역세포치료법은 특이적 수동적 면역치료법의 하나로 종양항원을 인식할 수 있는 활성 림프구들을 분리하여 생체 밖에서 증폭시킨 후 다시 체내로 주입하여 종양세포만을 선택적으로 사멸시키는 방법이다. 이 면역치료법의 장점은 궁극적으로 종양세포를 파괴할 수 있는 능력을 갖춘 작용세포인 T 세포를 직접 이용한다는 것이다. 따라서 다른 면역 치료법보다 빠른 시간 내에 직접적인 항암효과를 기대할 수 있으며, T 세포의 면역기억 형성기능으로 인해 항암효과는 평생 지속될 수 있다. 쉽게 체외에서 다량으로 증폭시킬 수 있으며 체내로 주입된 이후에는 종양 내로 침투하여 종양세포를 파괴하고 사이토카인 등을 분비하여 이차적으로 다른 항종양 면역세포를 모으거나 주위의 혈관세포의 파괴를 유도할 수 있다. CD8 T세포를 이용한 입양면역세포치료법은 악성흑색종 환자에서 많이 시도되었으며 전이성 악성흑색종 환자를 대상으로한 연구에서 약 50% 이상의 반응률을 보이고 있다. 이러한 치료 결과들을 바탕으로 현재 입양면역세포치료법은 상피성 악성종양까지 확대되어 시도되고 있다. 그러나 최근 시행된 입양면역세포치료법에 관한 연구들은 CD8 T 세포치료제의 한계를 또한 보여주었으며 이를 해결하기 위해서는 다음과 같은 전제 조건이 필요함을 시사하였다.

- 1) 부작용을 줄이고 항암효과를 증가시키기 위해 효과적인 항원 특이적 CD8 T 세포분리 및 증식
- 2) 지속적인 항암반응을 유도하기 위해서 대량생산된 CD8 T 세포의 면역기억 형성 능력 증진

3) 환자에게 투여한 CD8 T 세포가 생체 내에서 충분히 증식할 수 있는 조건을 형성

본 연구진은 항원 특이적 CD8 T 세포를 분리하여 대량으로 증식시키기 위한 새로운 방법으로 T 세포의 공동자극분자 (costimulatory molecule)인 4-1BB (CD137)가 활성화된 CD8 T 세포에 과발현하는 특징을 이용하여 "4-1BB를 이용한 항원 특이적 CD8 T 세포의 분리 및 증식"방법을 확립하여 임상시험에 적용하기 위한 실험 연구를 진행하였다.

2) 4-1BB를 이용한 항원 특이적 CD8 T 세포의 분리 및 증식

4-1BB는 T 세포의 공동자극분자 (costimulatory molecule)로, 항원에 감작된 T 세포가 활성화되면 세포 표면에 증가하는 단백질이다. 특히 4-1BB는 CD8 T 세포의 apoptosis 억제, 증식 촉진, 및 memory T 세포의 증가를 유도하는 신호이다 (표 1). 본 연구진은 말초혈액에서 펩티드를 이용하여 CD8 T 세포를 활성화시키고 항 4-1BB 항체를 이용하여 4-1BB를 발현하는 세포만을 분리함으로써 항원 특이적 CD8 T 세포만을 분리하는 "4-1BB를 이용한 항원 특이적 CD8 T 세포를 이용한 면역세포치료법"을 개발하였다.

<표 1> 4-1BB의 면역 효과

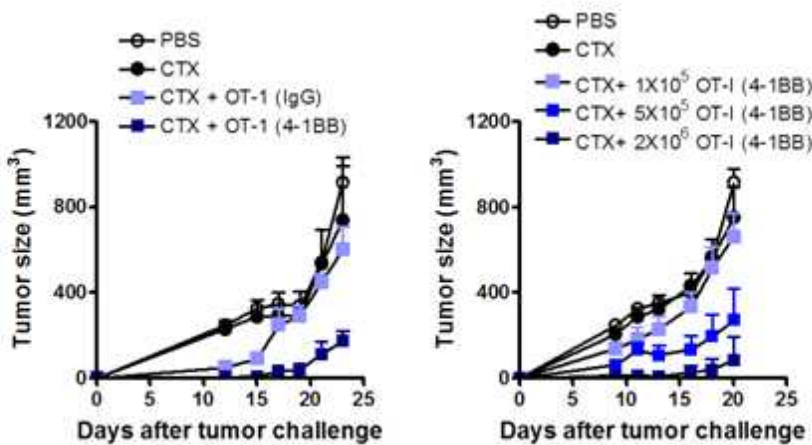
Cell type	Effects of 4-1BB triggering in vitro
CD8+ T cell	Inducible expression by TCR activation Enhanced proliferation Cell cycle progression Prevention of activation-induced cell death (AICD) Th1 cytokine production such as IL-2, IFN- γ , TNF- α Enhanced cytotoxic function Increased memory formation
Model	Effects of 4-1BB triggering in vivo
Tumor	Increased survival of tumor-bearing mice and suppression of tumor growth by enhancing CD8+ T cell response
Autoimmune disease	Inhibition of disease progress by suppressing antigen-specific CD4+ T cells
Colitis	Inhibition of disease progress by suppressing CD4+ T cells
Viral infection	Inhibition of viral spreading by enhancing CD8+ T cell response
Listeria infection	Protection of Listeria-infected mice
GVHD	Prevention of GVHD by suppressing CD4+ T response
Transplantation	Acceleration of graft rejection

3) 4-1BB를 이용한 항원 특이적 CD8 T 세포의 전임상시험

사람의 말초혈액세포로부터 분리, 증식한 면역세포를 생쥐에 투여할 경우, 투여된 세포가 이종간의 거부반응으로 인해 2시간 이내 모두 사멸하는 문제점이 있기 때문에, 특별히 대체할 수 있는 방법이 없을 경우, 동일한 조건에서 생산된 생쥐유래의 CD8 T 세포를 동종의 생쥐에 투여하여 전임상시험을 시행하는 것으로 식품의약품안전청과 협의하였다. 따라서, OVA 특이적 CD8 T 세포를 OT-I 생쥐로부터 분리하여 OVA 펩티드를 이용하여 동일한 방법으로 활성화 및 증식 시킨 후 암세포 (EG7)를 피하로 이식한 생쥐에 투여함으로써 독성, 효력, 분포 시험을 시행하였다.

독성시험 조건은 단독 및 반복 독성시험으로 구성되며, 투여되는 세포의 수는 사람의 몸무게와 투여될 예정의 세포수의 비례관계를 수식화하여 생쥐의 몸무게에 해당되는 세포 수를 구하며, 이것을 1x dose로 간주하였다. 따라서 반복 독성시험은 1x, 10x, 100x dose로 진행하며, 투여 횟수는 임상 시험 시 예상되는 세포 투여 횟수 +1으로 진행하였다. OVA 특이적 CD8 T 세포 투여량은 임상시험의 예정 용량인 2×10^8 개/65kg의 약 100 배에 해당하는 6×10^6 개/head을 고용량으로 설정하여 각각 0 개/head, 6×10^4 개/head, 6×10^5 개/head, 6×10^6 개/head의 4단계로 결정하였다. 각 단계에 암수 각각 10마리씩 배정하여 정맥 내 주사 방법으로 1회/일, 1 회/주, 4 주간 총 4 회 투여하였다. 이러한 생쥐를 이용한 독성시험에서 유의한 이상 반응은 없었다.

OVA 펩티드와 항 4-1BB 항체, 또는 대조군으로서 Rat IgG를 이용하여 증식된 OT-I CD8 T 세포를 준비하여 시클로포스파미드가 전 처리된 생쥐에 2×10^6 개/head 농도로 정맥 주사하여 효력검사를 시행하였다. 동시에 암세포 (EG7)를 피하로 이식하였다. 항-4-1BB 항체를 이용하여 증식된 CD8 T 세포는 효과적으로 암세포의 성장을 억제하였으며 암세포 성장 억제효과는 투여된 세포의 수와 비례하였다. (그림1).



<그림 1> 항 4-1BB를 이용한 OVA 특이적 CD8 T 세포의 효력 검사, CTX: 시클로포스파미드

분포시험에서는 3.32×10^5 개/head, 3.32×10^6 개/head의 OVA 특이적 CD8 T 세포를 투여하고 10일째 및 30일째에 각 실험군의 생쥐로부터 각 장기 및 이차 림프 기관들을 적출하여 투여된 CD8 T 세포의 비율을 결정하였다. 세포 투여 10일째는 투여된 CD8 T 세포 반응이 가장 강력한 시기로, 3.32×10^5 개/head의 CD8 T 세포가 투여된 경우, 일부 생쥐(수컷 #3, 암컷 #8)의 이차 림프

기관에서만 낮은 비율(0.1 - 0.2% 미만)로 검출되었다. 3.32×10^6 개/head의 CD8 T 세포가 투여된 경우, 대부분의 이차 림프 기관에서 투여된 CD8 T 세포가 1-5% 수준 내에서 검출되었다. 일부 암컷 (#7, #8, #9, #10)의 경우 투여된 CD8 T 세포가 0.1% 미만으로 검출되었지만, 이러한 현상은 분포실험에 사용된 생쥐간의 개체 차이인 것으로 판단되었다. 그 외의 장기 중에서는 폐에서만 0.5 ~ 7% 수준으로 투여된 CD8 T 세포가 검출되었으며 신장, 골수, 뇌, 간, 흉선, 심장, 생식기에서는 투여된 CD8 T 세포가 검출되지 않았다.

세포 투여 30일째는 투여된 CD8 T 세포 반응이 면역기억을 형성한 시기로, 작용기능을 나타내는 CD8 T 세포는 감소하고, 면역기억을 담당하는 일부 memory T 세포만 남게 된다. 3.32×10^5 개/head 로 CD8 T 세포를 투여한 경우, 모든 생쥐에서 투여된 CD8 T 세포가 검출되지 않았다. 3.32×10^6 개/head의 CD8 T 세포가 투여된 경우, 수컷 #1-5 생쥐의 이차 림프 기관에서만 투여된 CD8 T 세포가 2% 수준 내에서 검출되었다. 암컷의 경우 투여된 CD8 T 세포가 검출되지 않았지만, 이러한 현상은 분포실험에 사용된 생쥐 개체간의 면역기억 세포 형성능력 차이인 것으로 판단되었다. 그 외의 장기인 신장, 골수, 뇌, 간, 흉선, 심장, 생식기에서는 투여된 CD8 T 세포가 검출되지 않았다.

따라서 OVA 특이적 CD8 T 세포는 대부분 이차 림프 기관으로 이동하여 축적되고 증식하여 항암효과를 나타내는 것으로 판단되며, 일반적인 장기에 투여된 항원 특이적 CD8 T 세포가 축적되거나 증식하는 현상은 일어나지 않는 것으로 조사되었다.

4) 4-1BB 를 이용한 항원 특이적 CD8 T 세포의 임상시험 경험

현재 4-1BB를 이용한 항원 특이적 CD8 T 세포의 면역세포치료법 제 1상 임상시험이 Epstein-Barr virus (EBV) 관련 종양 환자를 대상으로 진행되고 있다 (NCCCTS-10-503). 이 연구는 공개, 비무작위, 단일기관 제 1상 임상시험으로서 EBV 발현이 확인된 표준 치료에 실패한 악성 종양 환자를 대상으로 EBV 항원인 LMP2a 특이적 자가 유래 CD8 T 세포 면역치료요법의 최대 내성 용량 및 권장 용량을 결정하려는 임상 시험이다. 이 연구에서 LMP2a 특이적 자가 유래 CD8 T 세포는 1회 정맥 주사를 통하여 투여되고 용량 증량 단계는 4단계로 이루어졌으며 Accelerated Titration Design에 따라 각 단계에 1명의 피험자가 배정되도록 계획되었다. 2012년 6월 30일 현재까지 총 5명의 피험자 (비인두암 3명, 악성 림프종 2명)가 T 세포 치료제를 투여 받았고 이상 반응 평가를 마쳤다. 5명의 피험자 모두에서 grade 1-4의 혈액학적 및 비혈액학적 이상 반응은 관찰되지 않았다. 5명의 피험자 모두 이전에 2회 이상의 항암화학요법을 받은 환자들이었으며 T 세포 투여 후 4주 이후에 시행한 종양 평가에서 2명의 환자에서 부분 반응을 보였다 (unconfirmed partial response 1명, confirmed partial response 1명). 현재 이 임상 시험은 마지막 용량 단계에서 피험자 모집을 지속하고 있으며 이후 이 연구를 통하여 결정된 권장 용량으로 제 2상 시험이 계획될 것이다.

<표 2> EBV 양성 종양 환자에서 EBV LMP2a 특이적 자가 유래 CD8 T 세포 면역치료요법의 제 1상 임상시험 진행 사항 및 종양 반응 평가

용량 단계	CD8 T 세포 수 (개/체표면적m ²)	피험자수	암종	종양 반응
1	0.5 x 10 ⁸	1	비인두암	PD
2	1.0 x 10 ⁸	1	호지킨 림프종	Unconfirmed PR
3	2.0 x 10 ⁸	1	NK/T 세포 림프종	confirmed PR
4	4.0 x 10 ⁸	1	비인두암	PD
		1	비인두암	PD

PR; progressive disease, PR; partial response

5) 면역치료제의 대상 항원으로서의 WT1 단백질

WT1 유전자는 소아에서 주로 발생하는 Wilms tumor 와 관련된 발암 유전자로서 세포의 증식과 분화, 자멸사, 기관의 발생에 관여하며, 여러 종류의 고형암 및 혈액암, 그리고 악성 신경교종에서도 과발현 되어 있다고 알려져 있다. WT1 양성 고형암으로는 위암, 전립선암, 담관계암, 비뇨기계암, 흑색종, 폐암, 육종암 등을 포함하고 있다¹¹. 이러한 WT1의 암과 관련된 특징들로 인해 WT1은 다양한 암의 면역치료에 적합한 표적으로 평가되고 있다. 많은 연구들이 WT1 단백질이 혈액암 뿐 아니라 다양한 고형암의 면역치료에 적합한 암항원임을 증명하고 있다.

Table 1. Overexpression of WT1 in solid tumors and hematological malignancies

Tumor type	Detection method of WT1 overexpression
Solid tumors	
Biliary cancer [15]	Immunohistochemistry
Bone and soft tissue carcinoma [16]	RT-PCR and immunohistochemistry
Brain tumor [15]	Immunohistochemistry
Breast cancer [12, 15, 17, 18]	RT-PCR, Southern blot, and immunohistochemistry
Cervical cancer [15]	Immunohistochemistry
Colon cancer [19]	RT-PCR and Western blot
Colorectal adenocarcinoma [20]	RT-PCR and immunohistochemistry
Colorectal cancer [15]	Immunohistochemistry
Desmoid tumor [21]	RT-PCR and immunohistochemistry
Endometrial cancer [15]	Immunohistochemistry
Esophageal cancer [15, 22]	RT-PCR and immunohistochemistry
Gastric adenocarcinoma [15]	Immunohistochemistry
Glioblastoma multiforme [23]	RT-PCR
Gynecological tumor [24]	Immunohistochemistry
Head and neck squamous cell carcinoma [25]	RT-PCR and immunohistochemistry
Lung cancer [11, 13, 15, 26]	RT-PCR and immunohistochemistry
Malignant melanoma [15]	Immunohistochemistry
Osteosarcoma [15]	Immunohistochemistry
Ovarian cancer [15]	Immunohistochemistry
Pancreatic cancer [15]	Immunohistochemistry
Pancreatic ductal adenocarcinoma [27]	Immunohistochemistry
Primary astrocytic tumor [28]	RT-PCR and immunohistochemistry
Primary thyroid cancer [29]	RT-PCR and immunohistochemistry
Prostate cancer [15, 30, 31]	Immunohistochemistry
Renal cell carcinoma [15, 32]	Northern blot and immunohistochemistry
Rhabdomyosarcoma [33]	RT-PCR and Western blot
Soft tissue sarcoma [15]	Immunohistochemistry
Testicular germ-cell tumor [34]	RT-PCR
Urothelial cancer [15]	Immunohistochemistry
Uterine sarcoma [35]	RT-PCR and immunohistochemistry
Hematological malignancies	
Acute lymphocytic leukemia [14, 36–41]	RT-PCR and immunohistochemistry
Acute myeloid leukemia [14, 36, 38, 42–44]	RT-PCR and immunohistochemistry
Chronic myeloid leukemia [36, 45]	RT-PCR and immunohistochemistry
Myelodysplastic syndrome [38, 42, 46, 47]	RT-PCR
Multiple myeloma [48, 49]	RT-PCR
Chronic eosinophilic leukemia [50]	RT-PCR

Abbreviations: RT-PCR, reverse transcription polymerase chain reaction; WT1, Wilms' tumor 1.

<표 3> WT1 과발현된 고형암과 혈액암

6) 면역치료제의 대상 항원으로서의 WT1단백질

성인의 정상 뇌 조직에서는 WT1 단백질이 거의 발현되지 않지만 악성 교모세포종 (WHO type IV)의 경우에는 약 80% 이상에서 과발현 되는 것으로 보고되고 있고, WT1단백질의 과발현 정도는 세포의 증식능력 및 세포의 악성 정도와 밀접하게 관련되어 있다는 것이 증명되었다. 또한 급성 백혈병 환자에서 WT1에 대한 체액성 혹은 세포성 면역 반응이 쉽게 유도되는 것으로 밝혀져 WT1단백질은 면역치료제의 좋은 대상으로 여겨져 왔다. WT1 펩타이드 백신은 WT1단백질이 과발현된 급성골수성백혈병 환자 1명에서 완전 관해를 유도하였으며 재발할 때까지 백신이 유도한 WT1 특이적 T 세포 클론이 말초 혈액과 골수에 높게 유지됨을 보였다. 5명의 소아 악성 종양 환자에게 투여된 WT1 펩타이드 백신은 주사 부위의 국소적 발적 이외에는 부작용이 없었으며 1명이 완전 관해를 보였다. 이와 같은 이전 연구들을 바탕으로 본 연구에서는 WT1 특이적 자가 유해 CD8 T 세포를 제로하여

이를 진행성 고형암 환자를 대상으로 한 임상 연구를 계획하였으며 WT1 특이적 자가유래 CD8 T 세포는 종양에 특이적으로 과발현되어 있는 WT1 단백질을 선택적으로 인식하여 종양 세포만을 공격함으로써 안전하고 효과적으로 암을 치료할 것으로 기대된다.

7) 면역치료제의 대상 항원으로서의 hTERT 단백질

Telomerase는 염색체 말단에서 telomeric DNA를 합성하는 효소로서 암 세포는 이 효소를 과도하게 활성화시켜 telomere 의존적 세포 사멸을 회피한다. Human telomerase reverse transcriptase (hTERT)는 이 효소의 catalytic subunit으로 대부분의 성인 체세포에서는 발현되지 않지만 암의 종류와 상관없이 전체 암 종의 85% 이상에서 과발현되어 있는 것으로 알려져 있다. 이러한 이유로 hTERT 항원은 면역 항암 치료법의 좋은 대상으로 여겨져 왔다. hTERT 1540 펩타이드 백신이 가장 먼저 전립선암과 유방암 환자를 대상으로 임상 시험이 진행되었으며 별다른 이상 반응 없이 충분한 CD8+ T세포 면역 반응과 일부 환자에서 임상적인 효능을 보였다. hTERT mRNA를 주입한 dendritic cell 백신은 다수의 hTERT 에피토프에 대한 강력한 면역 반응을 일으키며 진행성 췌장암 환자에서 완전 반응을 보이기도 하였다. 이와 같은 이전 연구들을 바탕으로 본 연구에서는 일반적인 종양 항원인 hTERT 특이적 자가 유래 CD8 T 세포를 제조하여 이를 진행성 고형암 환자를 대상으로 한 임상 연구를 계획하였으며 hTERT 특이적 자가유래 CD8 T 세포는 hTERT 단백질을 선택적으로 인식하여 종양 세포만을 공격함으로써 안전하고 효과적으로 암 세포를 공격할 것으로 기대된다.

8) T 세포 투여 전 면역결핍 유도 배경

CD8 T 세포를 이용한 임상면역세포치료의 초기 임상 시험에서는 체외에서 대량으로 배양된 T 세포가 체내에서는 일시적으로 존재하다가 사라짐으로써 지속적인 항암 효과를 보여주지 못하는 단점을 보였다. 이러한 현상은 투여된 T 세포가 증식할 수 있는 공간의 제한과 암세포를 둘러싼 immunosuppression system이 체외에서 배양된 T cell의 접근 및 활성화를 막기 때문이라고 생각되었다. 이에 따라 최근 연구에서는 T 세포 주입 전 면역결핍을 유도하는 전처치들이 실시되고 있다. 일시적 백혈구 감소(leukopenia)를 유도하여 주입된 T 세포가 체내에서 충분히 증식할 수 있는 공간을 마련하고 또한 CD8+ T 세포의 활동성에 영향을 줄 수 있는 면역 억제 T 세포와 면역 억제 사이토카인을 미리 제거할 수 있을 것으로 생각되었다. 이전 연구들에서는 lymphodepletion을 위하여 림프구 억제 효과를 갖는 항암제, 예를 들어 cyclophosphamide, fludarabine, anti-CD34 antibody 등을 사용하거나 전신 방사선 조사, 자가조혈모세포 이식 등과 같은 적극적인 lymphodepletion 방법을 이용하였다. 특히 미국 국립 암연구소의 Rosenberg 팀은 악성 흑색종 환자에서 T 세포 투여 전 면역 결핍의 강도가 높을수록 주입된 T 세포의 유지 기간과 수가 증가하여 환자의 생존 기간이 연장되었다는 보고를 하였다. 그러나 전신 방사선 조사나 자가조혈모세포 이식과 같이 면역 결핍의 강도가 높을수록 기회 감염 등의 안정성 문제가 같이 대두되어 이를 임상에서 모든 암종에 적용하기에 제한이 있다.

Cyclophosphamide는 Alkylating agent로서 혈액암 환자의 항암제나 자가면역질환 치료제로 널리 사용되는 약물로서 이 약물의 대사 작용 (PK/PD) 및 부작용이 이미 잘 알려져 있고 쉽게 림프구 감소를 유도하고 또 회복되어 대표적인 면역 치료법의 면역 결핍유도제로 사용되고 있다. 이 약물은 또한 항암 기능을 가진 CD8+ T 세포의 성장을 촉진할 수 있는 homeostatic cytokines을 증가시키고 면역 억제 T 세포는 감소시키는 면역 조절 작용을 한다고 알려져 있다. 이런 연구 결과들을 바탕으로 본 연구에서는 Cyclophosphamide를 T 세포 투여 이전에 면역결핍 제재로 사용할 것이다. Cyclophosphamide는 실제 혈액암 환자에서 관해 유도를 위해서는 40~50 mg/Kg/day

를 2~5 일간 투여하고 유지요법으로는 10~15mg/Kg/day 으로 7 일마다 투여 되며 유방암 환자에서는 다른 항암제와 같이 600 mg/m²으로 3 주마다 투여된다. Yee 등이 악성 흑색종 환자에서 진행한 Ag-specific CD8+ T 세포 임상 연구에서는 Cyclophosphamide 를 2 g/m²/day 를 T 세포 투여 전 2 일간 사용하였다. 이 연구에서는 96 시간 이내의 일시적인 G4 호중구 감소증과 림프구 감소증, 혈소판 감소증을 보였지만 심각한 부작용은 보고되지 않았고 투여된 T 세포의 생존 시간을 3 배 이상 연장시켰고 homeostatic cytokines 인 IL-7, IL-15 를 증가시켰다고 보고하였다. 본 연구의 대상 환자는 아시아인이며 폐암, 위암 등의 말기 환자로서 전신 상태가 좋지 않을 것으로 판단되어 본 연구에서는 이 보다 적은 용량인 1 g/m²/day 를 T 세포 투여 전 1 일간 사용할 예정이다. 이 용량에서의 cyclophosphamide 의 효과는 이 연구의 이차적인 목적으로 체외에서 배양되어 투여된 hTERT 특이적 CD8+ T 세포가 체내에서 증식하고 유지되는 지를 통하여 평가할 것이다.

9) lymphodepletion을 위한 Temozolomide 전처치의 배경

CD8 T세포를 이용한 입양면역세포치료의 치료 효과를 증가시키기 위하여 최근 연구에서는 T세포 주입 전 면역결핍을 유도하는 전처치들이 실시되고 있다. 일시적 면역결핍을 통해 체내에 존재하고 있던 면역 억제 T세포와 면역 억제 싸이토카인을 미리 제거한 후 활성화된 CD8 T세포를 주입하면 CD8 T세포가 면역 억제기전의 영향을 받지 않을 뿐 아니라, 체내에서 충분히 증식 할 수 있는 공간이 마련되기 때문이다. 이전 연구들에서는 lymphodepletion 을 위하여 림프구 억제 효과를 갖는 항암제, 예를 들어 cyclophosphamide, fludarabine, anti-CD34 antibody등을 사용하거나 전신 방사선 조사, 자가조혈모세포 이식 등과 같은 적극적인 lymphodepletion 방법을 이용하였다. 그러나 이러한 방법들은 현저한 림프구수 감소 등으로 인한 안정성의 문제가 같이 대두되어 임상에서 모든 암종에 적용하기에 제한이 있었다. Temozolomide는 악성 신경교종의 가장 효과적인 항암치료제로서 이 약제와 방사선 동시 투여는 새로 진단된 악성 신경교종 환자의 표준치료법이 되었다. 또한 temozolomide는 다핵구에 대한 영향 없이 선택적으로 단핵구만을 감소시키는 특징을 가지고 있고, 이러한 lymphodepletion은 암세포에 의한 면역 억제기전을 약화시켜, 항암 T 세포의 효력을 증가시킬 수 있다는 증거들이 발표되어 왔다. 실험실 연구에서 temozolomide를 낮은 용량으로 매일 지속적으로 투여하면 면역 억제 T 세포의 수가 감소함을 마우스 모델을 통하여 보였고, 실제 악성 신경 교종 환자를 대상으로 한EGFRvIII 펩타이드 백신의 제 2상 임상 연구에서 백신 투여 전 시행된 temozolomide으로 인한 lymphopenia 가 심할수록 백신이 유도하는 면역 반응의 강도가 세지는 것을 알 수 있었다. 이러한 이전 연구 결과들을 바탕으로 본 연구에서는T세포 주입 전lymphodepletion 방법으로 temozolomide 치료를 시행하고자 한다. Temozolomide치료는 이전의 다른 lymphodepletion 방법들과 비교하여 림프구 수 감소가 심하지 않다. 특히 본 연구는 temozolomide를 포함하는 표준 치료에 실패한 환자들을 대상으로 하기 때문에 temozolomide에 대한 안전성 프로파일을 미리 알 수 있을 것이다. 본 연구에서temozolomide는 직접적인 항종양효과를 위해 사용하는 것이 아니라 선택적으로 림프구 수를 감소 시키기 위하여 사용할 것이기 때문에 표준 용량 보다 낮은 용량으로 투여할 것이며 투여 기간은 2주로 한정 할 것이다. Temozolomide의 투여 용량은 한국에서 진행된 악성 신경 교종 환자를 대상으로 한 제 2상 임상 연구 결과를 바탕으로 50 mg/m² 으로 결정하였다.

10) T 세포 투여 후 사이토카인 투여의 배경

Interleukin-2 (IL-2)는 T세포와 NK 세포와 같은 effector 면역세포들의 증식을 유도하는 사이토카인으로서 신장암이나 악성 흑색종에서 치료제로도 사용된다. 이전 연구에서는 체외에서 배양된 T 세포를 투여 한 후 그 수가 급격히 감소하여 IL-2 가 없을 때 T세포는 평균 6.56 ± 0.82 일간 생존한다고 알려져 있다. 따라서 이후 연구자들은 T세포 투여 후 IL-2 주사가 T세포의 체내 생존 기간 연장에 도움이 되는 지를 연구하였다. 실제 IL-2가 신장암이나 악성 흑색종에서 치료제로 사용될 때의 용량은 $18\sim 28 \times 10^6$ U/m² 이다. Yee 등은 이 보다 50배 이상 낮은 용량인 0.25, 0.50, 1.0×10^6 U/m² 용량의 IL-2로서도 T세포의 체내 생존 기간을 16.78 ± 1.6 일로 증가함을 보였다. 본 연구에서는 T세포 주입 후 IL-2 투여를 실시 할 것이며 7일간 $250,000$ IU/m² 용량으로 매일 2회 (총 14회) SQ로 투여될 것이다.

11) CD8 T 세포의 최소 용량 단계의 결정

적절한 동물모델의 부재로 인해 항원 특이적 CD8 T 세포의 전임상시험이 생쥐 유래의 CD8 T세포를 동종의 생쥐에 투여하여 항암효과를 측정하는 방식으로 시행하였기 때문에 일반적인 항암제의 최소 용량 도출 방법을 이용할 수 없었다. 다만, 같은 제조 방식으로 만들어진 EBV LMP2a 특이적 자가 유래 CD8 T 세포를 이용한 제1상 임상시험에서 4.0×10^8 cell/m² 용량 단계까지 총 5명의 피험자가 참여하였는데 모든 피험자에게서 이상 반응은 보이지 않았다. 이 결과를 바탕으로 EBV 임상 연구에서 시험된 최고 용량의 25%에 해당하는 1.0×10^8 cell/m²를 최소 용량 단계로 결정하였다. 이전에 시행된 자가 항원을 대상으로 한 CD8 T세포 입양면역세포치료 임상 연구들에서 전처치, 사이토카인의 투여 등에 따라 다양할 수 있지만 대부분 1.0×10^9 cell/m² 에서 5.0×10^{10} cell/m² 의 T세포가 투여되었던 것을 (2011 AACR meeting, Steven A. Rosenberg) 감안한다면 본 연구에서 T 세포의 최소 용량은 적절할 것으로 생각된다.

1-3. 연구개발 범위

- 임상 연구

2. 국내외 기술개발 현황

- 최근 새로운 항암치료 방법으로써 면역치료가 활발히 크게 각광을 받고 있으며 그 중에 PD-1, PD-L1 immune check point inhibitor 는 대규모 임상 시험 이후 흑색종, 폐암 등에서 FDA 사용 허가를 받은 상태임. 그러나 본 연구의 치료제와 같은 T 세포 치료제는 아직 임상 시험을 진행하거나 허가를 받은 것이 없는 상태임.

3. 연구수행 내용 및 결과

3-1. Epstein-Barr virus (EBV) latent membrane protein-2a (LMP2a) 특이적 자가 유래 CD8 T 세포면역치료요법의 제 1상 임상시험

○ 마지막 시험 용량 단계에서 6명의 피험자를 등록하려 하였으나 마지막 1명의 대상 피험자를 찾을 수 없어서 5명의 피험자가 마지막 시험 용량 단계에서 시험하는 것으로 임상 시험 종료함 (표 4). 총 8명의 피험자에서 세포 치료제가 투여 되었으며 DLT는 발생하지 않아서 MTD용량은 마지막 단계의 용량인 4.0×10^8 /BSA 로 결정됨.

	Dose I	Dose II	Dose III	Dose IV	Dose IV	Dose IV	Dose IV	Dose IV
Cancer type	NPC	HL	NKT	NPC	NPC	HL/DLBCL	NKT	NPC
Initial	KHS	HCS	KMS	SME	PHA	JBR	HPS	PJH
Sex & age	F/63	M/61	F/63	M/47	M/39	F/66	F/69	M/50
Prior treatments	Chemo × 4	Chemo Radio Auto-BMT	Chemo Radio	Chemo × 2	Chemo Radio	Chemo × 3	Chemo	Chemo
Infused T cell #	0.875×10^8	1.75×10^8	3.5×10^8	7.0×10^8	7.0×10^8	7.0×10^8	7.0×10^8	7.0×10^8
Infusion date	2011.06.30	2011.07.28	2011.09.30	2011.12.22	2013.07.11	2012.11.08	2012.12.28	2013.09.12
Toxicity	None	None	None	None	None	None	None	None
Response	PD	PR	CR	PD	PD	PR	CR	Monitoring

표 4. EBV 양성 악성 고형암 환자를 대상으로 한 EBV T세포 치료제의 제 1상 임상 연구 진행 사항

○ 결과는 journal of immunotherapy 에 출판됨.

3-2. 표준 치료에 실패한 악성 신경교종 환자에서 윌름스 종양 단백질(Wilms tumor protein) 특이적 자가 유래 CD8 T 세포 면역치료요법의 제 1상 임상시험

○ WT1 T 세포치료제 제조공정 개발 (그림. 2) 및 시험생산을 통해 악성신경교종 암환자를 대상으로 하는 WT1 T 세포치료제의 제1상 임상시험승인신청 완료함.

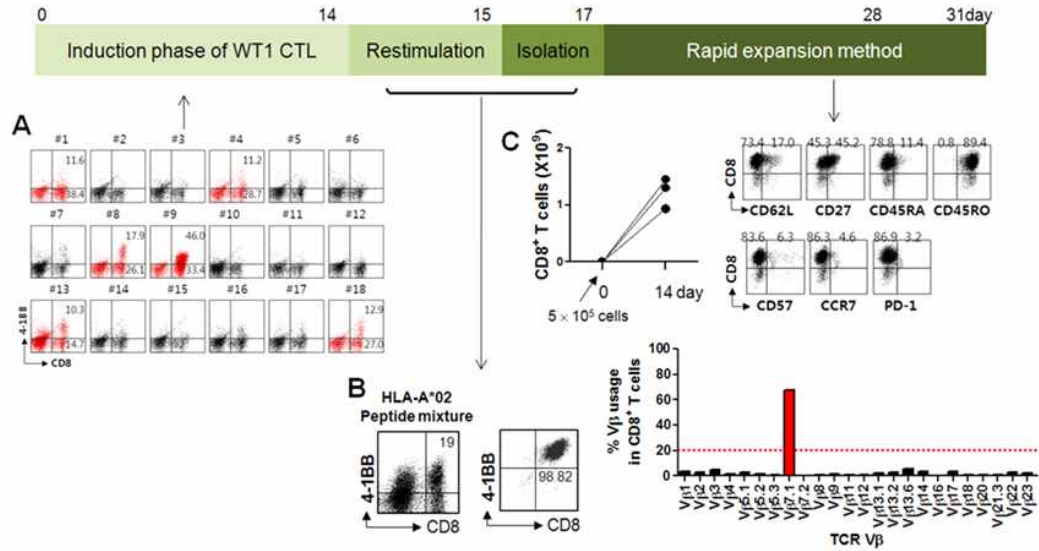


그림 2. 4-1 BB-base isolation and expansion of WT1-specific CD8 T cells

○ 표준치료를 실패한 glioblastoma 환자를 대상으로 안전성과 유효성을 평가하는 것으로 제1상 임상시험계획을 수립. 치료단계는 아래의 표와 같이 설정되었으며, 각 치료단계 당 3명의 환자가 배정되는 것으로 계획 (표4). 첫 번째 단계는 안전성 평가를 위해 WT1 T 세포만을 투여하는 것으로 설계하였으며, 이후 WT1 T 세포 투여 2주전부터 Temozolomide를 50mg/m²용량으로 경구 투여하여 부분적인 면역결핍이 유도되도록 한 후, 제조된 WT1 T 세포 투여를 계획함.

치료 단계	Temozolomide (Day -14~ Day-1)	CD8 T 세포 수 (개/체표면적m ²)
1	0	1.0×10 ⁸
2	50 mg/m ²	1.0×10 ⁸
3	50 mg/m ²	2.0×10 ⁸
4	50 mg/m ²	4.0×10 ⁸
5	50 mg/m ²	8.0×10 ⁸

표 4. 악성 교종 환자를 대상으로 한 WT1 T세포 치료제의 제 1상 임상 연구의 용량 단계

○ 악성신경교종환자를 대상으로 위티앤티셀의 제1상 임상시험을 2013년 4월 첫 피험자 투여를 시작으로 현재까지 4명의 피험자를 대상으로 위티앤티셀 투여 및 추적관찰 완료 (표 5). 악성신경교종환자의 경우, WT1 항원에 대한 사전선별검사 (epitope screening)을 통해 위티앤티셀의 제조적합성을 사전에 평가하고 있음. 사전선별검사를 통해 약 40% 수준의 제조적합성 결과가 나타나고 있지만, 악성신경교종환자의 예후가 급격히 나빠지거나 의식불명상태 비율이 높아, 선별검사 통과, 위티앤티셀제조, 투여까지의 약 7-8주 기간을 무사히 견디지 못하는 환자가 많아 임상시험의 등록 속도가 예상하는 것에 미치지 못함.

Dose step	I- (1)	I- (2)	I- (3)	II- (1)
Cancer type	Glioblastoma	Glioblastoma	Anaplastic Oligodendroglioma	Glioblastoma
Initial	ABS	PYS	JHC	YYR
Sex & age	M/38	F/55	M/40	F/61
Prior treatments	Chemo× 15 Op × 3 RT × 1	Chemo×4 Op × 1 RT × 2	Chemo×6 Op × 3 RT × 1	Chemo×6 Op × 2 RT × 2
Infused T cell/m ²	1.0 x 10 ⁸	1.0 x 10 ⁸	1.0 x 10 ⁸	1.0 x 10 ⁸
Infusion date	2013.04.12	2013.09.19	2013.11.08	2014.01.03
Adverse effect	None	None	None	None
8-week Response	PD	SD	SD	PD
TTP (weeks)		8	76+	
Secondary IFN-γ peak				

표 5. 악성 교종 환자를 대상으로 한 WT1 T세포 치료제의 제 1상 임상 연구 진행 사항

- 위티앤티셀을 투여한 4명의 환자에서 Grade 1-4 의 이상 반응은 나타나지 않았으며, 1단계 세번째 피험자 (2013.11.08 투여)의 경우, 위티앤티셀 투여만으로 질병 상태가 현재 까지 안정화된 상태로 time to progression 은 76주임.
- 각 피험자에 대한 면역학적 모니터링을 통해, clinical outcome과 피험자의 면역반응과의 관련성에 대한 평가를 진행 중.
- 위티앤티셀의 제1상 임상시험계획변경 신청
 - WT1 항원은 악성신경교종 뿐 아니라, 폐암 등을 포함한 다양한 고형암에서도 발현되는 것으로 알려져 있음.
 - WT1 항원에 대한 T 세포반응이 악성신경교종 이외의 암환자에서도 검출되는지 확인하기 위해 30명 이상의 폐암환자 혈액으로부터 PBMC를 분리하여 WT1 epitope screening을 수행하였으며, 약 40%의 환자에서 WT1-specific T 세포 반응이 유도 되고 있음을 확인.
 - 이를 근거로 현재 악성신경교종에만 적용 가능한 위티앤티셀의 적용증을 모든 고형암으로 변경하는 것과 IL-2 병용하는 것으로 임상시험계획 수정.
 - 제1상 임상시험 승인 후, 1단계 위티앤티셀만을 투여하는 단계는 완료하였으며, 2단계 temozolomide 투여를 통한 부분적인 lymphodepletion 유도 후 위티앤티셀을 투여하는 단계에 진행 중. 2단계 첫 번째 악성신경교종 환자에 대한 면역학적모니터링을 수행한 결과, temozolomide 투여를 통해 혈액내 lymphocyte의 비율이 40% 정도 감소한 것으로 나타났으며 (그림 3A), CD4+ T 세포 및 CD14+ monocyte가 가장 큰 폭으로 감소하였음 (그림 3B). 그러나 일시적 면역결핍을 유도한 후 위티앤티셀 (CD8+ T 세포)을 투여하여도 혈액내 CD8 T 세포의 비율에는 큰 변화가 없는 것으로 조사되었음 (그림 3B; red circle). 이러한 현상은 환자에게 투여된 위티앤티셀이 생체내에서 기대 수준으로 증식하지 못함을 의미함. 이러한 현상이 유발되는 가장 큰 이유는 high dose IL-2 조건하에서 배양된 위티앤티셀이 암환자에게 투여 후, IL-2 농도가 낮은 환경에 적응하지 못하고 사멸하기 때문인 것으로 추정됨.
 - 따라서 암환자에게 투여한 위티앤티셀이 생체내에서 유지/증식하기 위해서는 세포 투여 후, IL-2의 투여가 필수적임을 시사함.
 - 2014.04 식약처 최종승인 받은 hTERT-specific T 세포치료제 (TERTiNT Cell;

티앤티셀)의 제1상 임상시험계획에 IL-2의 병용투여가 포함되어 있음. 따라서 기존의 위티앤티셀 임상시험계획을 변경하여, temozolomide 복용을 통해 일시적 면역결핍을 유도하는 조건과 함께 IL-2를 병용 투여하는 조건으로 임상시험계획 변경 신청을 진행.

- 식약처 세포유전자치료과와 임상시험계획 변경 협의 완료되어, 기관 IRB 신청/승인 완료 되었으며, 식약처 임상시험계획변경신청 완료.
- 식약처 최종 승인 후, 위티앤티셀의 임상시험계획은 아래와 같은 단계로 진행될 것이며, IL-2의 병용투여로 인해 4-5단계에서 위티앤티셀의 치료효과가 극대화될 것으로 기대 (그림 4).

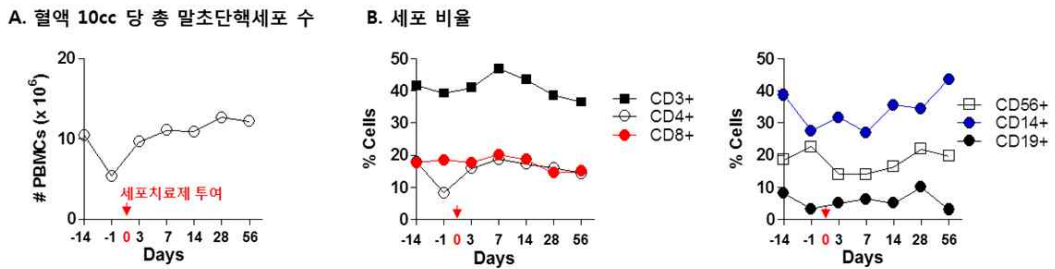


그림 3. Immunological monitoring of patients received WTiNT cell after temozolomide treatment

변경 전			변경 후			
치료 단계	Temozolomide (Day -14~Day-1)	CD8 T 세포 수 (개/세포면적m ²)	치료 단계	Temozolomide (Day -14~Day-1)	CD8 T 세포 수 (Day 0)	IL-2 (Day 0~+7) (BIU/day)
1	0	1.0 x 10 ⁸	1	0	1.0 x 10 ⁸ /m ²	0
2	50 mg/m ²	1.0 x 10 ⁸	2	50 mg/m ²	1.0 x 10 ⁸ /m ²	0
3	50 mg/m ²	2.0 x 10 ⁸	3	50 mg/m ²	4.0 x 10 ⁸ /m ²	0
4	50 mg/m ²	4.0 x 10 ⁸	4	50 mg/m ²	4.0 x 10 ⁸ /m ²	250,000 IU/m ²
5	50 mg/m ²	8.0 x 10 ⁸	5	50 mg/m ²	8.0 x 10 ⁸ /m ²	250,000 IU/m ²

그림 4. 위티앤티셀의 임상시험계획 주요 변경 사항.

3-3. 표준 치료에 실패한 진행성 고형암 환자에서 human telomerase reverse transcriptase (hTERT) 특이적 자가 유래 CD8+ T 세포 면역 치료요법의 제 1상 임상시험

- hTERT T 세포치료제 제조공정 개발 및 시험생산을 통해 진행성 고형암을 대상으로 하는 hTERT T 세포치료제의 제1상 임상시험승인신청 완료함.
- 표준치료에 실패한 진행성 고형암 환자를 대상으로 안전성과 유효성을 평가하는 것으로 제1상 임상 시험계획을 수립. 치료단계는 아래의 표와 같이 설정되었으며, 각 치료단계 당 3명의 환자가 배정되는 것으로 계획 (표 6). 첫 번째 단계는 안전성 평가를 위해 hTERT T 세포만을 투여하는 것으로 설계하였으며, 이후 hTERT T 세포 투여 3일전 cyclophosphamide 를 1,000mg/m²용량으로 주사 투여하여 부분적인 면역결핍이 유도되도록 한 후, 제조된 WT1 T 세포 투여를 계획함. 이후 세 번째 단계부터 T세포 투여 후 IL-2 250, 000 IU/m²을 총 14회 투여하기 계획됨.

용량 단계	Cyclophosphamide (Day -3)	CD8 T 세포 (Day0)	IL-2 (Day0~Day+7)(BID/day)
1	0	4.0x10 ⁸ /m ²	0
2	1g/m ²	4.0x10 ⁸ /m ²	0
3	1g/m ²	4.0x10 ⁸ /m ²	250,000 IU/m ²
4	1g/m ²	8.0x10 ⁸ /m ²	250,000 IU/m ²

표 6. 진행성 고형암 환자를 대상으로 한 hTERT T세포 치료제의 제 1상 임상 연구의 용량 단계

- 2014년 4월부터 2015년 9월까지 용량 증량 단계 3 단계까지 총 8명의 시험대상자 (폐암 3명, 대장암 2명, 흑색종 1명, 육종 1명, 유방암 1명)가 T 세포 치료제를 투여 받았고 이상 반응 평가를 마쳤다. 2명의 Grade1 의 발열, 1명의 Grade 2 의 오한, 1명의 Grade 2 의 오심, 1명의 Grade 2 의 전신통증, 2명의 Grade3 의 호중구감소증이 관찰되었으나 이외의 혈액학적 및 비혈액학적 이상 반응은 관찰되지 않았으며 용량 제한 독성은 관찰되지 않았으며 아직 최대 내성 용량은 결정되지 않았다. T 세포 치료제를 투여 받고 반응 평가가 가능했던 7명의 시험 대상자 중 2명에서 15.6 주, 33 주의 안정성 반응을 보였다 (표 7).

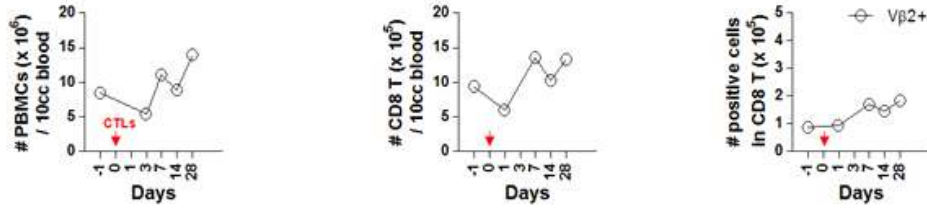
Dose step	I- (1)	I- (2)	I- (3)	II- (1)	II- (2)	II- (3)	III- (1)	III- (2)
Cancer type	Lung cancer (SCLC)	Colon cancer	Fibro-sarcoma	Melanoma	Rectal Cancer	Breast cancer	Lung cancer (NSCLC)	Lung cancer (NSCLC)
Initial	KMK	KSJ	LYN	KUS	JWS	LHK	KKS	KDS
Sex & age	M/59	M/61	F/53	M/68	M/51	F/66	F/61	M/44
Prior treatments	Chemo × 1	Chemo × 4 Op × 1 RT × 1	Chemo × 5	Chemo × 3 Op × 3	Chemo × 4 Op × 1	Chemo × 9 RT × 1	Chemo × 3	Chemo × 4 Op × 1
Infused T cell/m ²	4.0 × 10 ⁸	4.0 × 10 ⁸	4.0 × 10 ⁸	4.0 × 10 ⁸	4.0 × 10 ⁸	4.0 × 10 ⁸	4.0 × 10 ⁸	4.0 × 10 ⁸
Infusion date	2014.05.30	2014.07.11	2014.09.04	2014.11.27	2014.12.18	2015.01.09	2015.02.06	2015.08.28
Adverse effect	None	None	None	Fever G1 Chilling G2 Neutropenia G3 Neck LN↑ G1	None	Pain G2	None	Nausea G2 Fever G1 Neutropenia G3 Leukopenia G3
8-week Response	PD	SD	PD	PD	PD	SD	PD	
TTP (weeks)		15.6				25.7+		
Secondary IFN-γ peak				Yes		Yes		

표 7. 진행성 고형암 환자를 대상으로 한 hTERT T세포 치료제의 제 1상 임상 연구 진행 사항

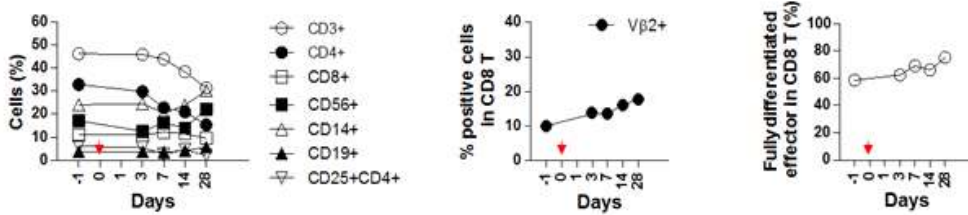
○ 면역학적 추적관찰

- 항암 T 세포치료제를 포함한 면역치료제는 그 효력이 발생하는 시기가 환자에 따라 다양하게 나타난다는 특성이 있으며, 많은 경우 투여 후 6개월이나 1년 후에도 효력이 발생하는 경우가 발생
- 따라서 터티앤티셀의 효력을 예측할 수 있는 방법을 찾기 위해, 터티앤티셀 투여 전 및 후로 피험자의 혈액을 주기적으로 채혈하여 면역학적 추적관찰을 수행함으로써, 터티앤티셀의 효력을 예측 할 수 있는 parameter를 연구.
- 터티앤티셀 투여 -1, 3, 7, 14, 28, 56, 112, 168일에 채혈하여 혈액내 세포 및 cytokine의 양을 분석.
- 분석항목: 혈액 10cc당 PBMC의 수, 혈액 10cc당 CD8 T 세포 수, 혈액 10cc 당 항원 특이적 CD8 T 세포 수 및 비율, CD3/CD4/CD8/CD56/CD14/CD19/Treg의 비율, effector CD8 T 세포비율, serum cytokines (IL-2, IL-4, IL-10, IL-12, TNF, IFN-g, IL-1b, IL-6, IL-8), 항원재자극 후 cytokine의 발현양
- 두번째 피험자 (C714-03)에 대한 면역학적 모니터링 결과: 터티앤티셀 투여 후, 총 PBMC의 양이 증가하는 추세로 나타났으며, 그에 따라 CD8 T 세포의 수도 증가 추세인 것으로 나타났음. 투여된 터티앤티셀의 주요 TCRvb subtype인 Vb2+ CD8 T 세포의 비율 및 숫자 역시 증가 추세인 것으로 나타났음. 특별히 증가된 serum cytokine은 없는 것으로 조사되었음. 특이 할 만한 모니터링 결과, PMA/ionomycin 또는 TERT peptide 재자극 후 배양상층액내 cytokine의 양을 측정한 결과, IFN-g의 발현양이 꾸준히 증가하고 있는 것으로 나타났음 (그림. 5).

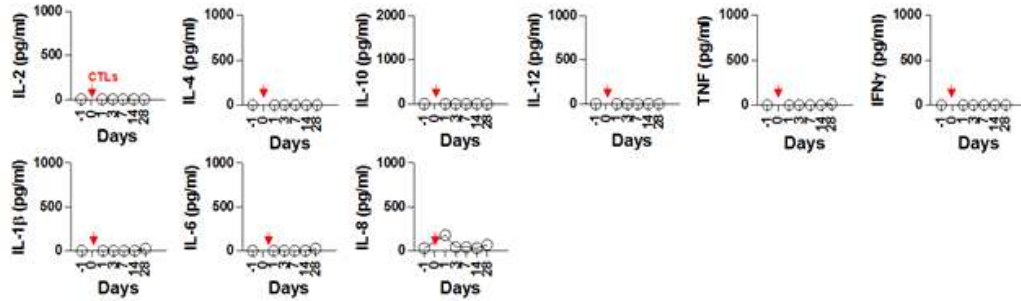
A. 혈액 10cc 당 총 말초단핵세포 수 B. 혈액 10cc당 CD8 T 세포 수 C. 혈액 10cc당 항원 특이적 CD8 T 세포 수



D. 세포비율 E. 항원 특이적 CD8 T 세포 비율 F. 완전 분화된 effector CD8 T 세포 비율



G. Serum cytokine 생산량



H. 항원 재 자극에 의한 cytokine 생산량

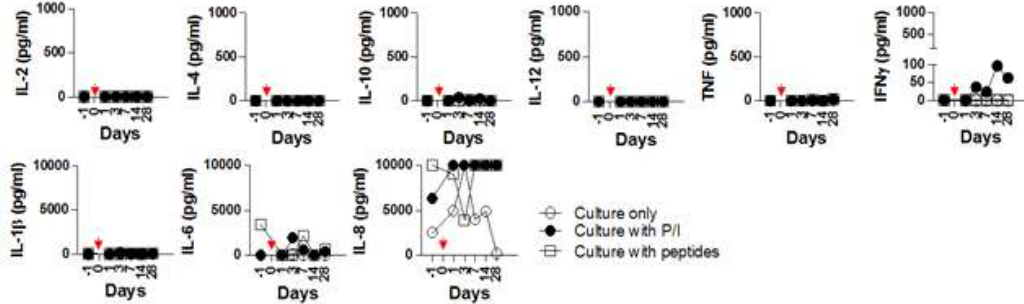


그림 5. Immunological monitoring of patients received TERTiNT (C714-03)

4. 목표달성도 및 관련분야 기여도

년도	목 표	달성도/ 비중 (%)	내 용
1차년도 (2013)	- EBV T 세포치료제 제 1상 임상 시험 완료	40/50	<ul style="list-style-type: none"> ▪ 피험자 선별검사: 5명 등록 ▪ 1명의 임상시험 피험자 등록
	- WT1 T 세포치료제 제 1상 임상 시험 착수 및 진행 (I)	40/50	<ul style="list-style-type: none"> ▪ 피험자 선별검사: 5명 등록 ▪ 2명의 임상시험 피험자 등록 ▪ 2013년 12월까지 2-3명의 추가 피험자 등록 예정 (투여 예정)
2차년도 (2014)	- EBV T 세포치료제 제 1상 임 상 시험 완료	0/10	<ul style="list-style-type: none"> ▪ 피험자 선별검사: 3명
	- WT1 T 세포치료제 제 1상 임상 시험 진행 (II)	0/50	<ul style="list-style-type: none"> ▪ 피험자 선별검사: 6명 ▪ 피험자 등록: 0명
	- hTERT T 세포치료제 제1상 임상시험 착수 및 진행 (I)	70/40	<ul style="list-style-type: none"> ▪ 피험자 선별검사: 21명 ▪ 피험자 등록: 7명 ▪ 2013년 12월까지 2-3명의 추가 피험자 등록 예정 (투여 예정)
3차년도 (2015)	- WT1 대상 제 1상 임상 시험 계획 변경안 승인	10/10	<ul style="list-style-type: none"> ▪ 식약처 변경안 승인
	- WT1 T 세포치료제 제 1상 임상 시험 착수 및 진행 (III)	10/50	<ul style="list-style-type: none"> ▪ 피험자 선별검사: 12명 ▪ 피험자 등록: 1명
	- hTERT T 세포치료제 제1상 임상시험 진행 (II)	70/40	<ul style="list-style-type: none"> ▪ 피험자 선별검사: 12명 ▪ 피험자 등록: 7명

년도	평가의 착안점	자 체 평 가
1차년도 (2013)	본 연구과제는 암 항원 특이적 T 세 포치료제의 안전 성 및 유효성을 임상에서 평가하 는 것을 목표로 함.	<ul style="list-style-type: none"> - EBV T 세포치료제는 제1상 임상시험 완료까지 1명의 피 험자 등록만이 남은 상태로 피험자를 선별하기 위해 지속 적으로 후보자들을 선별 중. - WT1 T 세포치료제는 올해 상반기 피험자 선별요건에 부 합되지 않는 피험자들이 많아 임상시험 진행이 늦어졌지 만, 하반기부터 정상적으로 임상시험이 진행되고 있음.
2차년도 (2014)		<ul style="list-style-type: none"> -EBV 제 1상 임상 시험을 완료함. -WT1 제 1상 임상 시험의 문제점을 제고한 계획변경안 마 련. 승인 절차를 밝고 있음. -hTERT 제 1상 임상 시험의 착수 하여 예상 보다 빠르게 임상 시험이 진행되고 있음.
3차년도 (2015)		<ul style="list-style-type: none"> -WT1 제 1상 임상 시험의 문제점을 제고한 계획변경안 승 인을 마쳐 이후의 임상 연구 진행이 순조롭게 진행할 수 있는 기반 마련함. - IL-2 의 공급 차질에도 불구하고 hTERT 제 1상 임상 시 험은 목표치를 달성함.

5. 연구결과의 활용계획

- 항암면역치료제의 안전성을 확보하고 권장 용량을 결정함으로써 제 2상 임상 연구로의 안전한 진입이 예상된다.
- 제 1상 임상 연구를 통하여 여러 가지 암항원 중 부작용이 적고 보다 효과는 높은 항암면역치료제를 선택할 수 있어 제 2상 임상 시험에서의 성공률을 높일 수 있음.
- 표준 치료법의 한계가 명확하고 예후가 좋지 않은 원발성 뇌종양, 재발된 혈액암, 불응성 고형암에서 고식적 항암제가 아닌 새로운 개념의 치료제의 가능성을 열어 줌.
- EBV 특이적 자가 유래 CD8 T 세포 면역치료요법 1상 임상 연구에서는 새로운 용량증량 방법인 Richard Simon' s Accelerated Titration Design이 사용되는데 면역치료제나 표적 항암제와 같이 부작용인 적을 것으로 예상되는 항암치료들이 효과적인 농도까지 증량되는 데 걸리는 시간을 안전하게 절약할 수 있을 지 확인할 수 있음.
- WT1 특이적 자가 유래 CD8 T 세포 면역치료요법 1상 임상 연구를 통하여 뇌가 면역학적으로 격리되어 있다는 과거의 개념들을 반증하고 다양한 방법의 면역치료제들이 충분히 면역반응을 유도할 수 있으며 이러한 면역반응이 항종양 효과로 이어질 수 있다는 것을 증명할 수 있음.
- WT1 특이적 자가 유래 CD8 T 세포 면역치료요법 1상 임상 연구에서는 세포 주입 전 2주간의 테모달 복용의 lymphodepletion 방법을 도입하였는데 그동안 이론적으로는 타당하였으나 그 부작용으로 인하여 실제 임상에서 시도하기 어려웠던 lymphodepletion 과정을 부작용이 적을 것으로 생각되는 방법으로 변경함으로써 임상에서 사용할 수 있는 새로운 lymphodepletion 를 제시할 수 있음.
- 자가유래 T세포 주입을 기반으로하는 면역 치료제의 임상 연구의 platform 을 마련함.
- 현재 활발히 연구되고 있는 암백신, 암항체 치료 등과 복합적으로 투여된다면 보다 면역세포 치료의 목적을 효과적으로 달성할 수 있는 가능성이 있음.
- 국립암센터가 자체적으로 연구 개발한 의약품을 임상시험에까지 돌입한 첫 사례가 되어 국내 기초 과학 연구자 및 임상 연구자들에게 항암제 개발의 좋은 모델이 될 것임.

7. 연구개발과제의 대표적 연구실적

번호	구분 (논문/ 특허/ 기타)	논문명/특허명/기타	소속 기관명	역할	논문게재지/ 특허등록국가	Impact Factor	논문게재일 /특허등록일	사사 여부	특기사항 (SCI여부/인용횟수 등)
1	논문	Phase I clinical trial of 4-1BB-based adoptive T cell therapy for Epstein Barr virus (EBV)-positive tumors	국립암센터	참여 저자	Journal of Immunotherapy	4.008	2016	단독 사사	SCI
2	학회 발표	Phase I clinical trial of 4-1BB-based adoptive T cell therapy for Epstein Barr virus (EBV)-positive tumors	국립암센터	참여 저자	2014년도 대한 혈액학회 추계학술대회		2014	단독 사사	구연 발표, 최우수 연제상
3	학회 발표	A case of refractory metastatic breast cancer responding to 4-1BB-based adoptive T cell therapy specific to hTERT	국립암센터	교신 저자	The 6th meeting of Asian Cellular Therapy Organization		2015	단독 사사	포스터 발표, Young Investigator Award

10. 참고문헌

1. Costello, R.T. et al. (1999) Tumor escape from immune surveillance. *Archivum immunologii et therapiae experimentalis*, 47, 83-88.
2. June, C.H. (2007) Principles of adoptive T cell cancer therapy. *Journal of Clinical Investigation*, 117, 1204-1212.
3. Pollok, K.E. et al. (1993) Inducible T cell antigen 4-1BB. Analysis of expression and function. *The journal of immunology*, 150, 771-781.
4. Cannons, J.L. et al. (2001) 4-1BB ligand induces cell division, sustains survival, and enhances effector function of CD4 and CD8 T cells with similar efficacy. *The journal of immunology*, 167, 1313-1324.
5. Clark, A.J. et al. (2007) Wilms tumor 1 expression in malignant gliomas and correlation of isoforms with p53 status. *Journal of neurosurgery*, 107, 586-592.
6. Gaiger, A. et al. (2000) Immunity to WT1 in the animal model and in patients with acute myeloid leukemia. *Blood*, 96, 1480-1489.
7. Ochsenreither, S. et al. "Wilms Tumor Protein 1" (WT1) peptide vaccination-induced complete remission in a patient with acute myeloid leukemia is accompanied by the emergence of a predominant T-cell clone both in blood and bone marrow. *Journal of immunotherapy*, 34, 85-91.
8. Muranski, P. et al. (2006) Increased intensity lymphodepletion and adoptive immunotherapy--how far can we go? *Nature Clinical Practice Oncology*, 3, 668-681.
9. Banissi, C. et al. (2009) Treg depletion with a low-dose metronomic temozolomide regimen in a rat glioma model. *Cancer immunology and immunotherapy*, 58, 1627-1634.
10. Kong, D. et al. Phase II trial of low-dose continuous (metronomic) treatment of temozolomide for recurrent glioblastoma. *Neuro-oncology*, 12, 289-296.

자체평가의견서

1. 과제현황

		과제번호	1310370		
사업구분	기관고유연구사업				
연구분야				과제구분	단위
사업명	기관고유연구사업				주관
총괄과제	자가유래 T 면역세포 치료제를 이용한 제 1상 임상 시험			총괄책임자	이영주
과제명	자가유래 T 면역세포 치료제를 이용한 제 1상 임상 시험			과제유형	응용
연구기관	국립암센터			연구책임자	이영주
연구기간 연구비 (천원)	연차	기간	연구비	민간	계
	1차년도	2013.01.01-2013.12.31	120,000		
	2차년도	2014.01.01.-2014.12.31	120,000		
	3차년도	2015.01.01.-2015.12.31	96,000		
	계	2013.01.01.-2015.12.31	336,000		
참여기업					
상대국	상대국연구기관				

※ 총 연구기간이 5차년도 이상인 경우 셀을 추가하여 작성 요망

2. 평가일 :

3. 평가자(과제책임자) : 이영주

소속	직위	성명
국립암센터	선임연구원	이영주

4. 평가자(과제책임자) 확인 :

본인은 평가대상 과제에 대한 연구결과에 대하여 객관적으로 기술하였으며, 공정하게 평가하였음을 확약하며, 본 자료가 전문가 및 전문기관 평가 시에 기초자료로 활용되기를 바랍니다.

확약	
----	--

I. 연구개발실적

※ 다음 각 평가항목에 따라 자체평가한 등급 및 실적을 간략하게 기술(200자 이내)

1. 연구개발결과의 우수성/창의성

■ 등급 : (아주우수, 우수, 보통, 미흡, 불량)

아주우수

2. 연구개발결과의 파급효과

■ 등급 : (아주우수, 우수, 보통, 미흡, 불량)

우수

3. 연구개발결과에 대한 활용가능성

■ 등급 : (아주우수, 우수, 보통, 미흡, 불량)

우수

4. 연구개발 수행노력의 성실도

■ 등급 : (아주우수, 우수, 보통, 미흡, 불량)

보통

5. 공개발표된 연구개발성과(논문, 지적소유권, 발표회 개최 등)

■ 등급 : (아주우수, 우수, 보통, 미흡, 불량)

미흡

II. 연구목표 달성도

년도	목 표	달성도/ 비중 (%)	내 용
1차년도 (2013)	- EBV T 세포치료제 제 1상 임상 시험 완료	40/50	<ul style="list-style-type: none"> ▪ 피험자 선별검사: 5명 등록 ▪ 1명의 임상시험 피험자 등록
	- WT1 T 세포치료제 제 1상 임상 시험 착수 및 진행 (I)	40/50	<ul style="list-style-type: none"> ▪ 피험자 선별검사: 5명 등록 ▪ 2명의 임상시험 피험자 등록 ▪ 2013년 12월까지 2-3명의 추가 피험자 등록 예정 (투여 예정)
2차년도 (2014)	- EBV T 세포치료제 제 1상 임상 시험 완료	0/10	<ul style="list-style-type: none"> ▪ 피험자 선별검사: 3명
	- WT1 T 세포치료제 제 1상 임상 시험 진행 (II)	0/50	<ul style="list-style-type: none"> ▪ 피험자 선별검사: 6명 ▪ 피험자 등록: 0명
	- hTERT T 세포치료제 제1상 임상시험 착수 및 진행 (I)	70/40	<ul style="list-style-type: none"> ▪ 피험자 선별검사: 21명 ▪ 피험자 등록: 7명 ▪ 2013년 12월까지 2-3명의 추가 피험자 등록 예정 (투여 예정)
3차년도 (2015)	- WT1 대상 제 1상 임상 시험 계획 변경안 승인	10/10	<ul style="list-style-type: none"> ▪ 식약처 변경안 승인
	- WT1 T 세포치료제 제 1상 임상 시험 착수 및 진행 (III)	10/50	<ul style="list-style-type: none"> ▪ 피험자 선별검사: 12명 ▪ 피험자 등록: 1명
	- hTERT T 세포치료제 제1상 임상시험 진행 (II)	70/40	<ul style="list-style-type: none"> ▪ 피험자 선별검사: 12명 ▪ 피험자 등록: 7명

년도	평가의 착안점	자 체 평 가
1차년도 (2013)	본 연구과제는 암항원 특이적 T 세포치료제의 안전성 및 유효성을 임상에서 평가하는 것을 목표로 함.	<ul style="list-style-type: none"> - EBV T 세포치료제는 제1상 임상시험 완료까지 1명의 피험자 등록만이 남은 상태로 피험자를 선별하기 위해 지속적으로 후보자들을 선별 중. - WT1 T 세포치료제는 올해 상반기 피험자 선별요건에 부합되지 않는 피험자들이 많아 임상시험 진행이 늦어졌지만, 하반기부터 정상적으로 임상시험이 진행되고 있음.
2차년도 (2014)		<ul style="list-style-type: none"> -EBV 제 1상 임상 시험을 완료함. -WT1 제 1상 임상 시험의 문제점을 제고한 계획변경안 마련. 승인 절차를 밝고 있음. -hTERT 제 1상 임상 시험의 착수 하여 예상 보다 빠르게 임상 시험이 진행되고 있음.
3차년도 (2015)		<ul style="list-style-type: none"> -WT1 제 1상 임상 시험의 문제점을 제고한 계획변경안 승인을 마쳐 이후의 임상 연구 진행이 순조롭게 진행할 수 있는 기반 마련함. - IL-2 의 공급 차질에도 불구하고 hTERT 제 1상 임상 시험은 목표치 이상으로 달성함.

III. 종합의견

1. 연구개발결과에 대한 종합의견

- 본 연구는 새로운 치료법의 요구가 절실한 진행성 암 환자들에게 기존의 항암화학치료가 아닌 안전하고 효과적인 항암치료법으로서의 T 세포 면역 치료제를 제안할 수 있는 의학적, 기술적, 임상 시험 등의 행정적 기반을 마련할 수 있는 연구가 되었음.

2. 평가 시 고려할 사항 또는 요구사항

- 국내 세포치료제를 기반으로 한 임상 시험이 전무한 상태에서 그 기준안을 마련해 가면서 임상 시험을 허가를 받고 진행해 나감.

3. 연구결과의 활용방안 및 향후조치에 대한 의견

- 항암면역치료제의 안전성을 확보하고 권장 용량을 결정함으로써 제 2상 임상 연구로의 안전한 진입이 예상됨.
- 제 1상 임상 연구를 통하여 여러 가지 암항원 중 부작용이 적고 보다 효과는 높은 항암면역치료제를 선택할 수 있어 제 2상 임상 시험에서의 성공률을 높일 수 있음.
- 표준 치료법의 한계가 명확하고 예후가 좋지 않은 원발성 뇌종양, 재발된 혈액암, 불응성 고형암에서 고식적 항암제가 아닌 새로운 개념의 치료제의 가능성을 열어 줌.
- EBV 특이적 자가 유래 CD8 T 세포 면역치료요법 1상 임상 연구에서는 새로운 용량증량 방법인 Richard Simon' s Accelerated Titration Design이 사용되는데 면역치료제나 표적 항암제와 같이 부작용인 적을 것으로 예상되는 항암치료들이 효과적인 농도까지 증량되는 데 걸리는 시간을 안전하게 절약할 수 있을 지 확인할 수 있음.
- WT1 특이적 자가 유래 CD8 T 세포 면역치료요법 1상 임상 연구를 통하여 뇌가 면역학적으로 격리되어 있다는 과거의 개념들을 반증하고 다양한 방법의 면역치료제들이 충분히 면역반응을 유도할 수 있으며 이러한 면역반응이 항종양 효과로 이어질 수 있다는 것을 증명할 수 있음.
- WT1 특이적 자가 유래 CD8 T 세포 면역치료요법 1상 임상 연구에서는 세포 주입 전 2주간의 테모달 복용의 lymphodepletion 방법을 도입하였는데 그동안 이론적으로는 타당하였으나 그 부작용으로 인하여 실제 임상에서 시도하기 어려웠던 lymphodepletion 과정을 부작용이 적을 것으로 생각되는 방법으로 변경함으로써 임상에서 사용할 수 있는 새로운 lymphodepletion 를 제시할 수 있음.
- 자가유래 T세포 주입을 기반으로하는 면역 치료제의 임상 연구의 platform 을 마련함.
- 현재 활발히 연구되고 있는 암백신, 암항체 치료 등과 복합적으로 투여된다면 보다 면역세포치료의 목적을 효과적으로 달성할 수 있는 가능성이 있음.
- 국립암센터가 자체적으로 연구 개발한 의약품을 임상시험에까지 돌입한 첫 사례가 되어 국내 기초 과학 연구자 및 임상 연구자들에게 항암제 개발의 좋은 모델이 될 것임.

IV. 보안성 검토

o 연구책임자의 보안성 검토의견, 연구기관 자체의 보안성 검토결과를 기재함

※ 보안성이 필요하다고 판단되는 경우 작성함.

1. 연구책임자의 의견

--

2. 연구기관 자체의 검토결과

--