

GIST, 퍼스트 인 클래스 면역항암제 GENA-104 기능 규명

암세포에서 과발현 관찰되는 신규 타깃 CNTN4 억제 확인

기존 면역항암제에 반응 없는 환자 치료할 신약 개발 기대

- 의생명공학과 박한수 교수(㈜지놈앤크퍼니 대표) 연구팀, 암세포에서 과발현되는 CNTN4와 면역세포에서 발현되는 APP의 상호작용에 의한 항암 면역 기전 규명
- 신규 면역항암 타깃 CNTN4 억제하는 GENA-104 개발하고 항암 효능 증명... 국제학술지 《Science Immunology(IF=17.6, JCR 상위 2.2%)》 게재



▲ (윗줄 왼쪽부터) GIST 의생명공학과 박한수 교수, 지놈앤크퍼니 차미영 소장, 지놈앤크퍼니 전부남 수석, (아랫줄 왼쪽부터) GIST 의생명공학과 김수정 학생, GIST 의생명공학과 김윤재 학생

마이크로바이옴(체내 미생물 군집) 신약개발 기업 '㈜지놈앤크퍼니'와 GIST 박한수 교수 연구팀이 새로운 면역항암제의 치료 가능성을 제시했다. 특히 이번에 개발된 신규 타깃 면역항암제는 기존 면역항암제에 반응하지 않던 환자에게도 긍정적인 효과를 보일 것으로 기대된다.

광주과학기술원(GIST, 총장 임기철)은 의생명공학과 박한수 교수와 박 교수의 창업기업 '㈜지놈앤크퍼니(홍유석, 배지수, 박한수 각자대표)' 공동연구팀이 신규 면역항암 타깃인 CNTN4와 그 상호작용 파트너인 APP(아밀로이드 전구체 단백질) 간의 면역시냅스*에서의 상호작용을 규명하고, CNTN4를 억제하는 항체 GENA-104를 개발하여 기존 면역항암제의 치료 효능을 높일 수 있다는 연구 결과를 발표했다고 밝혔다.

* 면역시냅스: T세포와 항원제시세포(APC) 간의 신호 전달을 위해 형성되는 구조로, 면역 반응 조절에 중요한 역할을 한다.

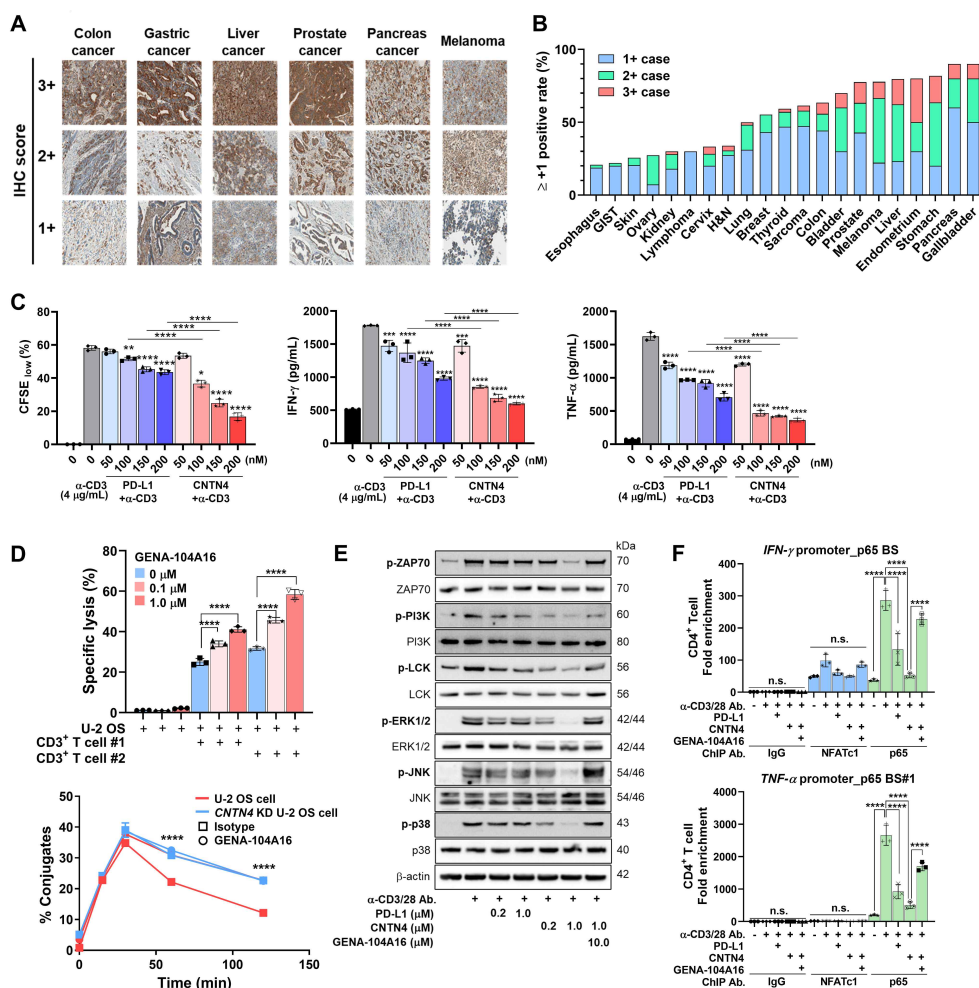
면역관문 단백질* 간의 상호작용을 조절해 환자의 면역 시스템을 활성화하는 '면역항암제'는 표준 항암 치료법 중 하나로 사용되고 있지만, 치료 효과가 있는 것으로 알려진 암종(癌腫)에서도 약 20~30%의 환자만이 반응을 보이고 **대부분의 환자에게는 내성이 생겨 암이 재발하는 한계가 있다.**

이러한 면역항암제의 저항성을 극복하기 위해 새로운 면역항암 타깃을 발굴하고, 해당 타깃을 단독으로 또는 기존 면역항암제와 병용해 치료하는 연구가 활발히 진행되고 있다.

* **면역관문 단백질:** Immune Checkpoint Protein이라 불리며, 면역세포의 표면에 발현되는 단백질로 다른 면역세포의 단백질과 결합하여 활성화되고 면역 반응의 조절에 관여한다. 대표적으로 PD-1/PD-L1와 CTLA-4가 있다.

연구팀은 신규 타깃 CNTN4가 위암, 간암, 췌장암 등 다양한 암종에서 과발현되어 있으며, 면역 세포인 T세포에 결합하는 경우 T세포의 증식과 단백질 면역조절제인 사이토카인(IFN- γ , TNF- α)의 분비를 억제하는 것을 확인하였다.

반면, T세포에 CNTN4를 결합시킬 때 CNTN4를 억제하는 항체인 GENA-104를 함께 처리하여 공동 배양한 결과, **CNTN4에 의해 억제되었던 T세포의 증식과 사이토카인 분비가 회복되었다.** 또한, CNTN4는 T세포 수용체(TCR)의 신호 전달과 전사인자의 핵 내 이동을 억제하는데 GENA-104가 이를 중화시켰다. [그림 1]

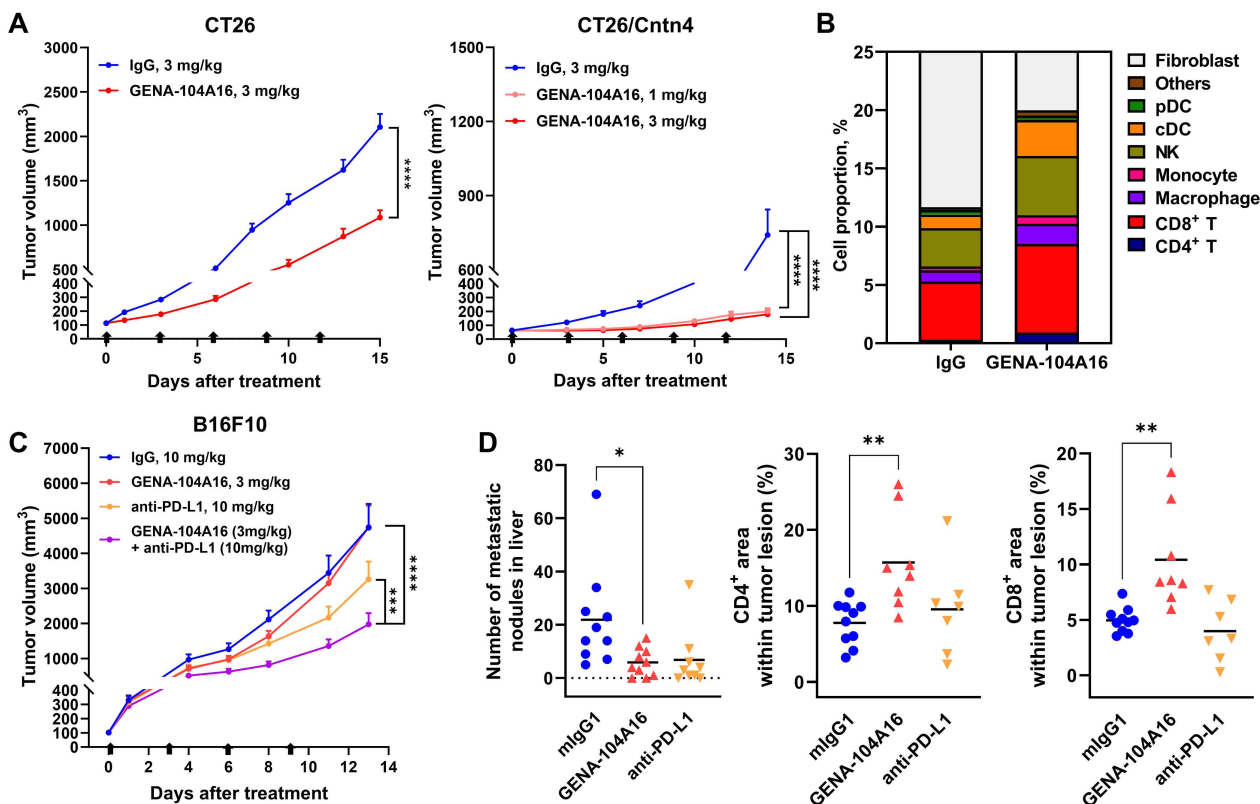


▲ **CNTN4의 T세포 억제 효과 및 GENA-104에 의한 중화 효과 확인:** 다양한 암종에서 CNTN4 과발현 되어있으며, CNTN4가 T세포에 결합하는 경우 T세포의 증식과 사이토카인 분비를 억제하였음. 해당 T세포 억제 효과는 GENA-104 처리에 의해 다시 회복되었음.

GENA-104를 암동물 모델에 투여했을 때 종양이 크게 감소하는 것을 확인하였으며, 전임상 결과에 따르면 CT26* 종양 모델에서 대조군에 비해 **종양 성장 억제율이 약 50%**로 나타났다. 특히 CNTN4가 과발현된 CT26/Cntn4* 종양 모델에서는 **약 75%의 종양 성장 억제율**을 보였으며, 이는 **CNTN4의 발현 정도와 종양 감소율이 비례함**을 시사한다. 이러한 결과는 **GENA-104가 CNTN4에 의한 T세포 억제 작용을 효과적으로 상쇄하고, 종양 모델에서 강력한 치료적 잠재력을 가진다는 것을 의미한다.** [그림 2]

* **CT26:** 마우스 유래 대장암 세포주로, 주로 면역 항암 연구에서 종양 모델로 사용된다.

* **CT26/Cntn4:** CT26 암세포주에 CNTN4를 과발현시킨 세포주이다.



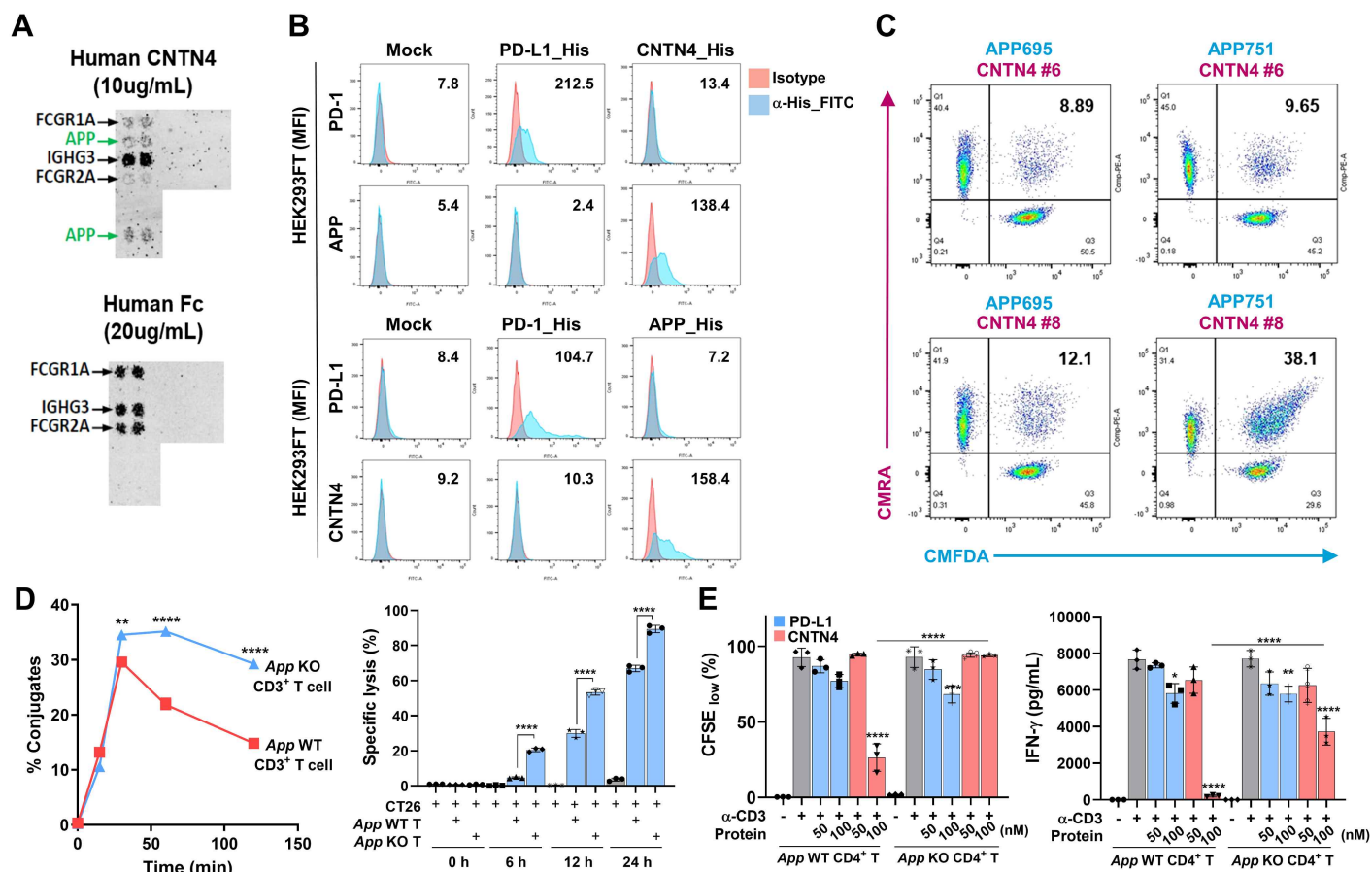
▲ **GENA-104에 의한 항암 효과 확인:** 암동물모델을 이용한 전임상시험을 통해 GENA-104 투여가 종양성장을 억제하고, 암조직으로의 T세포 침투를 증가시킴을 확인하였음. 또한, 기존의 면역항암제 (anti-PD-L1)와의 시너지 효과를 보였음.

또한 연구팀은 **CNTN4가 T세포 표면에 발현하는 APP와 상호 작용함**으로써 **T세포 억제에 관여**한다는 사실을 확인하였다. GENA-104 치료는 App WT* T세포에서는 세포독성을 증가시켰으나, App KO* T세포에서는 그 효과가 일어나지 않았다.

즉, CNTN4는 APP와의 상호작용을 통해 **T세포 수용체(TCR)의 신호전달을 방해**하고 **TCR-MHC 결합을 약화시켜 T세포의 활성화를 저해**한다는 것을 확인하였다. [그림 3]

* **WT**: Wild type이라 불리며, 유전자 변형이나 돌연변이가 없는 자연 상태의 생물 또는 세포를 의미한다.

* **KO**: Knockout을 나타내며, 특정 유전자를 무력화시켜 해당 유전자가 가진 기능을 차단하는 기술을 의미한다.

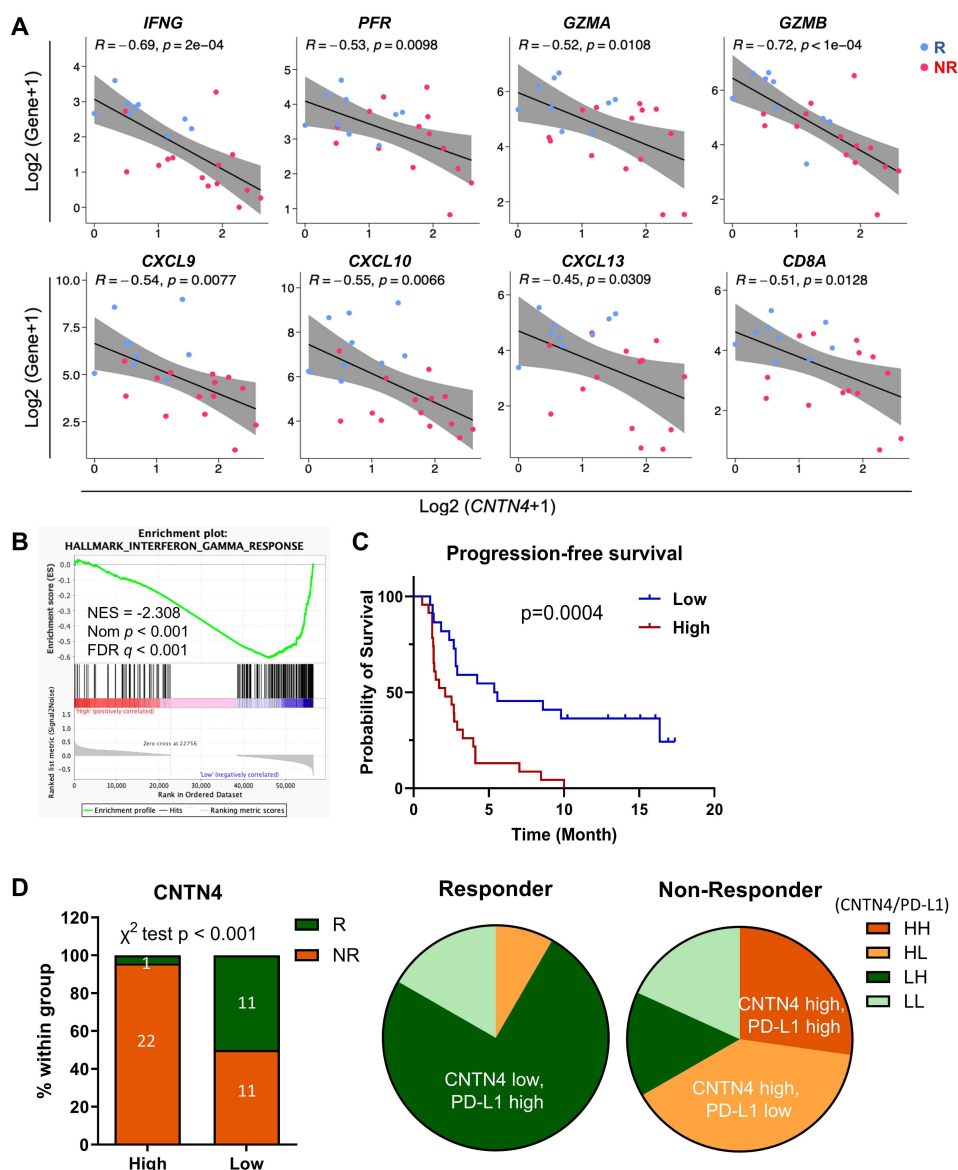


▲ **CNTN4-APP의 상호작용을 통한 T세포 억제 기전 규명**: 암세포에 발현하는 CNTN4가 T세포에 발현하는 APP와의 상호작용하였음. APP KO T세포에서는 CNTN4에 의한 T세포 억제 효과가 사라지는 것을 확인하였음.

공개된 임상 데이터 및 RNA 시퀀싱(sequencing) 데이터 분석을 통해 **기존 면역항암제 비반응 환자군에서는 PD-L1*보다 CNTN4가 높게 발현한다는 사실을 확인**하였고, **CNTN4 발현이 높을수록 생존율은 낮아 더 나쁜 예후를 보였다.**

이러한 결과는 CNTN4 억제 항체인 **GENA-104가 기존 면역항암제에 반응하지 않던 환자들을 대상으로 효과를 기대할 수 있는 치료제로서의 가능성이 높다는 것을 의미**한다. 또한, APP 역시 비반응 환자군에서 높게 나타났는데, 이는 **CNTN4-APP 축이 면역 억제를 유도할 수 있다는 것을 시사**한다. [그림 4]

* **PD-L1**: 면역세포와 결합하여 면역반응을 억제하는 리간드로, 주로 종양세포에서 발현되어 T세포의 공격을 피하게 하는 역할을 한다.



▲ **CNTN4 발현에 따른 임상적 의미 확인:** 기존 면역항암제 반응군 대비 비반응 환자군에서 CNTN4가 높게 발현하였고, 다양한 면역 관련 지표와 CNTN4 발현 사이에 음의 상관관계를 보였음. 또한, CNTN4 발현이 높을수록 더 나쁜 예후를 나타냈음.

박한수 교수는 "이번 연구 성과는 신규 타깃인 CNTN4에 대한 연구 결과가 공신력 있는 국제학술지에 게재되면서 **면역학 분야 전문가들로부터 연구 성과의 우수성을 인정받았다**"며, "나아가 CNTN4 억제 항체인 '**GNEA-104**'에 대한 성공 가능성을 학술적으로 입증했다는 데 의의가 있다"고 밝혔다.

GIST 의생명공학과 박한수 교수가 지도하고 (주)지놈앤크퍼니 전부남 박사, GIST 의생명공학과 김수정·김윤재 박사과정생이 함께 수행한 이번 연구는 범부처 신약개발 사업·한국연구재단·GIST연구원 과제의 지원을 받았으며, 국제학술지 《사이언스 이뮤놀로지(Science Immunology)》*에 2024년 10월 11일 온라인 게재되었다. <끝>

* **사이언스 이뮤놀로지(Science Immunology):** 세계 3대 학술지인《Science》의 자매지로 면역학 및 종양 면역학 분야에서 세계적으로 권위 있는 학술지이다. IF 17.6, JCR 상위 2.2%의 높은 영향력 지표를 보이고 있다.

논문의 주요 정보

1. 논문명, 저자정보

- 저널명 : Science Immunology
JCR ranking 2.2% (4/181), IF 17.6 (2023년 기준)
- 논문명 : Contactin-4 suppresses anti-tumor T-cell responses by engaging amyloid precursor protein
(<https://doi.org/10.1126/sciimmunol.adk7237>)
- 저자 정보 : 전부남(공동 제1저자, 지놈앤컴퍼니), 김수정(공동 제1저자, GIST 의생명공학과), 김윤재(공동 제1저자, GIST 의생명공학과), 유현경(공저자, 지놈앤컴퍼니), 박창호(공저자, 지놈앤컴퍼니), 김기현(공저자, 지놈앤컴퍼니), 하영은(공저자, 지놈앤컴퍼니), 김경연(공저자, 지놈앤컴퍼니), 김현욱(공저자, 지놈앤컴퍼니), Karolina A. Palucka(공저자, The Jackson Laboratory for Genomic Medicine), Charles Lee(공저자, The Jackson Laboratory for Genomic Medicine), 차미영(공동 교신저자, 지놈앤컴퍼니), 박한수(공동 교신저자, GIST 의생명공학과)