



# 암 정복 생명연장의 꿈 실현한다

✎ | 고종성 \_ 한국화학연구원 항암제 연구센터장 jskob777@gmail.com

**암**은 많은 경우가 노령층에서 발생하고 있는데, 세계적으로 노령층 인구가 매년 증가함에 따라 65세 이상 고령화 인구가 2000년 7%에서 2020년 9%, 2050년에 16%로 예상된다. 이로 인한 중앙 발생률도 지속적인 증가가 예상된다. 2005년 6월에 발간된 '네이처 리뷰 캔서'는 2002년 1만1천 명에서 2020년 1만7천 명, 2050년 2만7천 명의 새로운 암환자가 발생할 것으로 예상했다. 특히 아시아나 남아메리카 같은 개발도상국의 암 발생은 선진국보다 크게 증가할 것으로 예측하고 있다. 한국의 경우 암은 사망 원인 1위를 차지하고 있으며(2006년 통계청 자료), 향후 환경문제, 수명연장, 식습관 등으로 암환자의 발생은 계속 증가할 것으로 예상된다. 특히 폐암, 위암, 간암, 대장암의 발생률이 높아 이들 치료제 개발이 시급하다.

## 지난 35년간 암 연구 괄목할 만한 성과 거듭

인체의 정상세포들은 성장, 분열, 사멸이 정교하게 조절되어 항상성이 유지된다. 그런데 유전적인 인자, 호르몬 등의 내부요인이

나 방사선, 발암물질 등의 외부요인에 의해 항상성이 파괴되어 세포가 무한정으로 분열·증식, 악성화해 타 조직으로 전이되면 신체 기능에 장애를 초래하여 결국 암에 걸려 사망에 이르게 한다. 일단 발병된 암은 암세포의 생존에 유리하게 악성화해 주변조직으로 침윤하고 결국 다른 장기로 이동하여 '전이' 하는 성질 때문에 치료가 어렵다.

1971년 미국의 닉슨대통령이 국가암관리법 서명 후 지난 35년 동안 암에 대한 연구는 급속한 진보를 거듭하여 많은 암 중 특이적 발암유전자들이나 암 억제 유전자들이 동정되었고, 이들 유전자들의 기능·기전연구를 통하여 새로운 치료법을 제시하고 있으나, 암은 여전히 인류가 넘어야 할 큰 숙제로 남아 있다. 지난 35년간 암 관련 대표적인 성과는 1975년 DNA염기서열 분석법 개발, 1976년 최초의 암유전자 발견, 1979년 p53 암 억제 유전자 발굴, 2001년 표적항암제 글리벡 혈액암 신약개발 성공, 2005년 자궁경부암 예방백신 성공을 들 수 있다. 특히 최근의 치료제 및 예방백신의 괄목할 만한 성공은 앞으로 암 정복을 통한 생명연장의 실현에 대한 자신감을 불어 넣고 있다.

현재 암 치료에 사용되고 있는 방법은 외과적 수술, 방사선치료, 약물치료 등 세 가지가 있다. 일반적으로 외과적 수술은 다양한 암 단계에서 적용될 수 있지만 암이 많이 진전되었거나 전이가 일어난 경우에는 외과적 수술만으로는 치료가 어려워 다른 방법과 병용하여 사용된다. 방사선 치료는 외과적으로 수술이 곤란한 부위나 방사선에 특히 민감한 암의 치료에 사용되는데, 약물치료와 병행하거나 외과적 수술전후에 사용될 수 있다. 화학요법치료제는 독성이

한국인의 사망원인 (2006년 통계청)

순 위	구 성 비
1	암(27.0%)
2	뇌혈관질환(12.3%)
3	심장질환(8.3%)
4	당뇨병(4.8%)
5	자살(4.4%)

큰 약으로 암세포를 파괴하는 것이다. 대표적인 약이 택솔, 5-FU, 시스플라틴 등이 여기에 속한다. 이러한 화학요법제는 정상조직에도 해를 입히기 때문에 치료를 받는 동안에 환자의 몸이 몹시 쇠약해진다.

이러한 치료법은 많은 생명을 구했지만, 그 심한 부작용으로 삶의 질이 나빠지는 경우가 많다. 그렇지만 세포독성치료제와 같은 화학요법치료제는 수많은 암환자 치료에 많은 역할을 하였다. 예를 들면 호치킨 병과 유방암을 포함한 몇 가지 암의 경우, 초기에 발견하기만 한다면 90% 이상의 환자 목숨을 구할 수 있다. 다행히 1990년대 이후 생명과학과 암 관련 생물학의 괄목할 만한 발전은 표적치료제라는 출현을 가능하게 하여 암 정복에 새로운 전기를 마련하고 있다.

### 새로운 치료모델 '표적치료제'의 출현

암 치료에 새로운 지평을 연 것은 만성골수백혈병 치료제인 글리벡의 성공이다. 글리벡은 암 원인 분자를 표적으로 하는 '표적치료'라는 새로운 치료모델을 제시했다. 만성골수성백혈병(CML)은 9번과 22번 염색체의 일부가 서로 교차된 유전자 변화로 인해 발생하는 것으로 밝혀졌다. 환자의 90% 이상이 티로신키나제인 Bcr-Abl 유전자에 돌연변이로 인하여 활성도를 증강시키고 조혈 세포 내의 신호전달 경로를 지속적으로 활성화시켜 백혈병을 유발한다는 사실을 발견하였다. 글리벡 탄생 이전에는 동종조혈모세포이식

이외는 다른 치료방법이 없었으나 이제는 90% 이상의 완치율을 보여주고 있다. 또 다른 예는 항체인 허셉틴이다. 유방암 환자의 30% 정도가 HER2 수용체가 과발현되는데, 이러한 환자는 기존의 화학요법으로 치료가 가능하지 않았으나, HER2의 작용을 허셉틴으로 억제시킴으로써 유방암 치료에 새로운 전기를 마련하였다.

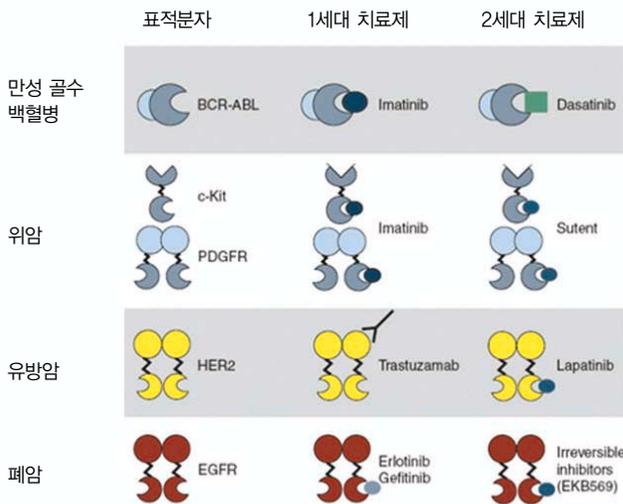
표적치료제가 지향하는 점은 암을 일으키는 분자만을 표적으로 하여 그 분자의 작용을 차단함으로써 암을 치료하는데 초점을 맞추고 있다. 표적치료제가 추구하는 점은 기존 화학요법제가 갖고 있는 독성을 줄여 환자의 치료율과 삶의 질을 높이는 것이다. 특히 암 세포 성장 신호전달 표적을 저분자 화합물이나 항체로 억제하면 암 세포의 성장을 지시하는 신호전달 경로가 차단되어 세포가 분열을 멈추기 때문에 암이 성장하지 못하게 된다.

또 다른 표적치료제의 접근 방법은 암세포의 성장에 필요한 산소나 영양분을 공급하는 혈관생성을 차단함으로써 암세포의 성장을 억제하는 치료제 개발이다. 한 가지 고려해야 할 점은 표적치료제는 맞춤형 명품 옷과도 같아 보통 옷보다 훨씬 많은 돈을 지불해야 한다는 것이다. 예를 들면 한 달 약값으로 어비투스(600만 원, 허셉틴은 400만 원, 아바스틴은 500만 원, 글리벡은 200만 원, 리투산은 200만 원)이 든다.

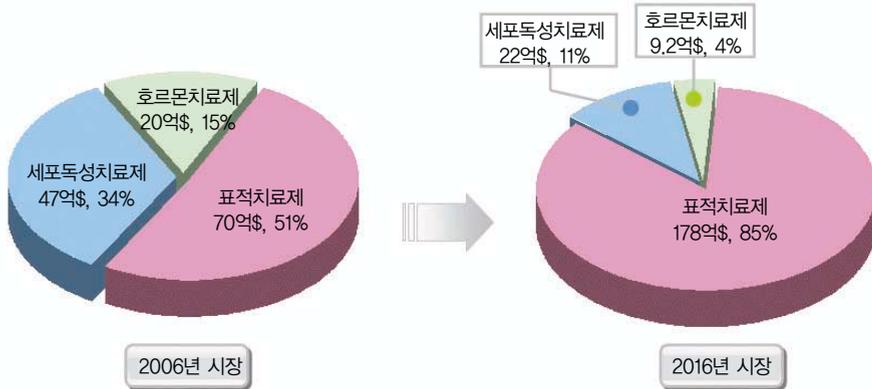
대표적인 표적치료제는 만성골수성백혈병에 글리벡(노바티스)과 스프라이셀(BMS), 비소세포폐암에 이레사(아스트라제네카)와 타세바(제넨테크), 유방암에 티커브(GSK), 신장암과 간암에 수넬트(화이자)와 넥사바(바이엘/오닉스) 등의 종양표적 저분자신약과 유방암에 허셉틴(제넨테크/로슈), 림프암에 리투산(아이텍 바이오젠), 대장암에 아바스틴(제넨테크/로슈)과 어비투스(임클론/BMS)를 들 수 있다.

### 고비용·부작용 문제 해결이 관건

핵심적인 발암과정을 선택적으로 억제해 암을 조절하겠다는 표적치료제의 시도는 분명 암 치료에 새로운 지평을 마련한 것이 사실이지만 아직 풀어야 할 숙제도 산적해 있다. 첫 번째로 대부분의 암은 발암과정이 아주 복잡해서 발암과정에서 결정적인 역할을 하면서도 암세포에만 주로 분포하는 적당한 표적인자를 찾기가 쉽지 않다. 하지만 이 문제를 해결하기 위한 많은 연구가 진행되고 있어 지속적으로 많은 표적인자가 발굴될 것으로 보인다. 두 번째는 내성의 발현이다. 한 가지 약을 오래 쓰다 보면 암세포는 다양한 기전을 통하여 저항성을 얻게 된다. 이것을 막기 위해서는 여러 표적인



표적치료제를 통한 항암제 개발 접근 방법 및 치료제: Imatinib (Gleevec), Dasatinip(Sprycel), Trastuzumab(Herceptin), Lapatinib(Tykerb), Erlotinib(Tarceva), Gefitinib(Irressa)



항암제 치료제 군별 시장 변화 추이(미국시장: Datamonitor, 2007)

자를 동시에 공격하면서 저항성이 생기기 전에 암을 없애야 한다.

현재 연구방향은 두 가지로 진행되고 있다. 한 가지는 표적치료를 다른 표적치료제나 기존의 항암제와 병합하는 카테일 요법이다. 암세포에는 한꺼번에 여러 개의 성장신호 스위치가 켜져 있으므로 여러 표적항암제를 병용하면 효과적인 치료가 가능하다는 연구결과가 나와 암 치료의 새로운 변혁이 예상된다. 현재 리톡산, 아바스틴, 허셉틴 등이 전통적 화학요법과 상승작용을 일으킨다는 임상결과가 보고되고 있다. 또 다른 방법은 여러 표적인자를 동시에 공격하는 단일 약물을 사용하는 것이다. 대표적인 약물은 수텐트로 4가지 표적인자를 동시에 공격한다. 이와 같은 방법은 치료가 광범위해서 효과적일 수 있지만 독성 때문에 그만큼 대가를 치러야 한다. 하지만 각 표적인자의 억제능의 균형을 잘 맞추는 치료제를 발굴하면 독성문제는 해결될 수 있을 것이다.

이외의 현실적인 문제는 환자가 부담해야 하는 비용과 효과의 문제다. 표적치료제는 장기적으로 투약해야 하기 때문에 환자가 상당한 비용을 부담해야 한다. 치료비용, 효과문제를 해결하는 중요한 방법은 표적치료제가 효과가 클 것으로 예측되는 환자를 선별하는 것이다. 치료율이 좋은 환자를 예측할 수 있다면 많은 수의 환자가 고비용과 부작용을 감수하며 불필요한 치료를 받지 않아도 되기 때문이다. 치료율이 높을 수 있는 환자의 진단이 가능하면 임상개발 시 많은 수의 환자를 모아 임상실험을 할 필요 없이 적은 수의 환자를 모집하여 임상실험을 가능하게 하면 신약개발 비용을 줄임으로써 개발된 신약의 가격을 낮출 수도 있다.

**표적치료제, 10년 후 전체 81% 차지 예상**

2006년 상위 20대 종양치료제 중 가장 많은 시장을 차지하고 있

는 계열은 세포독성종양치료제로 전체의 34%, 표적치료제 51%, 호르몬제 15%를 점유하고 있으나, 10년 후에는 표적치료제가 전체의 81%를 차지할 것으로 보인다. 그 배경에는 글리벡, 이레사, 타세바, 티커브, 수텐트, 넥사바, 스프라이셀 등의 종양표적 저분자신약과 허셉틴, 리톡산, 아바스틴, 어비투스과 같은 종양표적 항체신약 등의 적응증 확대와 지속적인 표적지향으로

혁신적 종양치료제가 상품화되어 기존시장이 아닌 신규시장을 창출함으로써 종양치료제 시장이 급격히 성장하고 있기 때문이다. 또한, 진단기술이 발달함에 따라 적기에 수술요법 및 약물요법을 실시함으로써 환자의 생존기간이 연장되고 동시에 장기치료 및 병용요법치료가 증가추세에 있어 향후 지속적인 시장 확대가 가능하기 때문이다.

현재 나와 있는 표적치료제의 적응증의 확대 혹은 효과가 있을 수 있는 상황 등에 대한 여러 연구가 종료되면 치료영역이 많이 넓어질 것이다. 또 기존의 약제뿐 아니라 새로운 표적치료 약제도 속속 개발되어 임상연구가 진행될 것으로 예상된다. 그러나 이러한 약제가 실제로 사용되기까지는 앞으로도 최소한 수년이라는 시간이 필요하고, 효과를 입증하기 위해서는 더욱 많은 시간이 필요할 것이다. 최근 암에 대한 기초연구와 임상연구의 발전 속도를 감안하면 표적치료제는 아주 이상적이고 효과적인 치료일 수 있다. 더불어 환자치료에 있어 해결해야 할 문제들이 많이 남아 있지만 암 줄기세포연구와 암 표적지향적 유전자 치료연구, 나노 약물전달에 의한 암세포 특이적 약물전달 등이 해결되면 암 정복에 대한 행보는 더욱 빨라질 것이다. 우리나라도 그 동안 축적된 암유전체연구, 프로테오믹연구, 그리고 다국적 기업과의 임상연구 경험이 종합적으로 발휘되어 글로벌 종양 신약개발을 위한 국가적 글로벌 경쟁력이 있는 항암제 도출 연구개발사업이 절실한 상황이다. ㉔



글쓴이는 서울대학교 화학교육과 졸업 후 한국과학기술원 화학과에서 석사학위를, 캘리포니아공대에서 박사학위를 받았다. 스크립스 연구소 선임연구원, U.C. 버클리 방문연구원, LG생명과학 의학연구소 소장 등을 지냈다.