

BA 405

2005 미래유망 사업화아이템 이슈분석

면역 치료제

항암 세포 면역 치료

박동운·전승표·손은화



한국과학기술정보연구원

머 리 말

21세기는 지식과 정보가 그 국가의 경쟁력을 좌우하는 지식기반 산업사회로 나아가고 있으며, 최고가 아니면 살아남을 수 없는 무한 경쟁시대가 되어가고 있습니다. 우리나라가 이러한 변화 속에서 생존하기 위해서는 국가경쟁력 강화가 필수 불가결한 것으로 인식되고 있으며, 이를 위해서는 선진국형 고부가가치 산업의 육성이 절실히 요구되고 있습니다.

이러한 시대적 요구 속에서 한국과학기술정보연구원에서는 우리나라가 지식기반 산업사회를 선도해 나갈 수 있도록, 미래유망 사업화 아이템을 도출·선정하고 이에 대한 심층분석정보를 제공하고 있습니다. 이를 통해, 국가 과학기술 확산은 물론 국제경쟁력을 극대화시키기 위해 노력하고 있습니다.

미래유망 사업화 아이템 이슈분석사업의 일환으로 출간되는 본 보고서는 암을 포함한 다양한 감염성 질환을 적용대상으로 하는 면역치료제에 대한 이슈 분석으로 국내 제약 산업 발전에 많은 기여를 할 것으로 기대되고 있습니다. 특히 면역치료제 제조 기술은 최근 기술적 진보로 표적 분자들이 대거 발굴됨에 따라 기존치료제로 완치가 불가능하였던 난치성 질환에 우수한 치료효과를 기대할 수 있는 치료 기술로 점차 그 활용 폭을 확대해 나가고 있습니다. 이와 같이 면역치료제 분야는 기술적 중요성을 가지고 있습니다.

본 보고서는 미래유망 사업화아이템의 도출과정 및 선정경위와 면역치료제에 대한 기술·시장의 분석, 항암 세포면역치료의 이슈 분석을 통해 체계적이고 심도 있는 분석정보를 제공하고자 하였습니다. 본 연구의 결과가 세포치료기술에 새롭게 진입하는 국내 과학자들에게 유익한 정보를 제공하고, 관련 과학기술정보를 국내에 확산시켜 관련 산업의 국제경쟁력 증대에 작으나마 도움이 되었으면 합니다.

끝으로 본 보고서는 박동운 연구원, 전승표 선임연구원, 삼척대학교 손은화 교수가 공동 집필한 것으로서, 이 분들의 노고에 감사드리며, 수록된 내용은 한국과학기술정보연구원의 공식의견이 아님을 밝혀두고자 합니다.

2005. 11.

한국과학기술정보연구원
원장 조영화

< 목 차 >

I. 서 론	1
1. 면역치료제의 개념	1
2. 분석방법	2
II. 선정 과정	5
1. 유망아이템 발굴/평가 프로세스	5
2. 면역치료제의 선정과정	14
III. 산업 시장 분석	23
1. 개요 및 특성	23
2. 동향 및 전망	27
IV. 이슈 분석(항암 세포면역치료)	33
V. 결 론	51
참고 문헌	53

< 표 목차 >

<표 1-1> 면역치료제의 대상질환	1
<표 1-2> 면역치료제의 기술 분류	2
<표 2-1> 정량-정성적 유망아이템 발굴 프로세스	12
<표 2-2> 유망성 평가지표별 평가기준	13
<표 2-3> 미국특허 C 코드 분야 정체코드 및 부상코드의 내용 및 특징	14
<표 2-4> 부상코드에서 추출된 유망아이템 후보군	19
<표 2-5> 유망아이템 선정평가표	22
<표 3-1> 면역치료제의 시장 현황 및 전망	23
<표 3-2> Innovatives approaches to immunotherapy	27
<표 4-1> 세포치료법 가능 질환 및 대상 환자 예상 수	34
<표 4-2> 항암 면역치료제 시장 현황 및 전망	36
<표 4-3> 새로운 면역치료를 이용한 항암제(암백신) 개발 동향	37
<표 4-4> 최근 개발되고 있는 수지상세포를 이용한 세포면역치료제	43
<표 4-5> T세포 이용한 항암 세포치료 개발 현황	44
<표 4-6> T세포가 인식할 수 있는 암세포에 의해 발현된 항체	45

< 그림 목차 >

<그림 2-1> 정성적 프로세스 개발 방법	8
<그림 2-2> 정성적 유망아이템 프로세스	9
<그림 2-3> 선정단계에서의 유망성 평가기준	10
<그림 2-4> 미국특허 C코드 분야의 정체코드 및 부상코드	15
<그림 2-5> 정체코드의 SOU 분석결과	16
<그림 2-6> 부상코드의 SOU 분석결과	16
<그림 3-1> 면역조절제의 세계시장규모 및 전망	24
<그림 3-2> 면역조절제 국내시장규모 예측	29
<그림 3-3> 면역치료제의 기술로드맵	31
<그림 3-3> 항암 면역치료제 시장 현황 및 전망	36

<그림 3-4> 2000년~2005년 새로운 면역치료를 이용한 항암제 시장 구도	39
<그림 3-5> NK세포를 이용한 항암 세포면역치료 기술	47
<그림 3-6> NK세포 분화과정	47

I. 서 론

1. 면역치료제의 개념

- 면역계는 복잡한 기전에 의해서 조절이 된다고 알려져 있으며 이상이 생길 경우 면역시스템에 불균형이 초래되어 각종 난치성 질병이 발생함. 면역치료제는 면역계에서 발생하는 불균형을 해소하여 정상상태로 회복·강화시켜 면역관련 질환을 치료하는 방법임.
- 면역치료제의 대상질환(target disease)은 <표 1-1>에서 보는 바와 같이 만성 B형, C형 간염, 결핵, AIDS와 같은 난치성 감염 질환과 흑색종, 대장암, 폐암, 간암, 자궁경부암 등과 같은 암(종양)질환, 자가 항원 면역 반응에 의한 자가면역 질환 등으로 구분할 수 있음.

<표 1-1> 면역치료제의 대상질환

구분	해당질환
(암)종양	흑색종, 대장암, 폐암, 간암, 자궁경부암
난치성 감염 질환	만성 B형, C형 간염, 결핵, AIDS
자가면역 질환	천식, 1형 당뇨병(소아당뇨병), 크론병, 궤양성 대장염, 류마티스 관절염, 경피증, 쇼그렌증후군, 다발성경화증, 낭창, Graves병, SLE(전신성홍반성낭창), 염증성 장질환(IBD), 건선(마른버짐), 근 무력증

2 면역치료제

- 난치성 질환 중에서도 AIDS와 암이 면역조절치료제의 주요 대상질환임.

- 면역치료제 개발 기술은 <표 1-2>에서 나타내는 바와 같이 생체 방어면역 시스템의 이용 방법에 따라 능동적 면역치료와 수동적 면역치료로 나눌 수 있음. 능동적 면역치료제에는 치료용 백신과 면역조절제가 있고 수동적 면역치료제에는 치료용 항체가 있음.

<표 1-2> 면역치료제의 기술 분류

구분	기술개발	세부 기술
능동적 면역치료	치료용백신	감염성 질환 치료용 백신 제조기술개발
		암치료용 세포치료 기술개발
	면역조절제	수용체 활용 면역조절제 제조기술개발
		개량형 사이토카인 제조기술개발
수동적 면역치료	치료용항체	신규 사이토카인 제조기술개발
		암치료용 항체 제조기술 개발
		자가면역질환 치료용 항체 제조기술 개발
		감염질환 치료용 항체 제조기술 개발

2. 분석 방법

- 본 연구에서는 21세기 차세대 신약으로서 각광받고 있는 면역치료제에 대하여 분석하였음.
- “II 선정 과정”에서는 미래 유망 사업 아이템으로서 면역치료제가 선정된 경위에 대하여 기술하였음. 사용된 주요 방법론은 기

술-산업 연계구조 및 특허 키워드 분석 등 KDD(Knowledge Discovery in Database)/KM(Knowledge Mapping)측면의 접근 방법론이었으며, 미국특허의 IPC 분류상 C코드를 대상으로 하였음.

- "III 산업 시장 분석"에서는 한국과학기술정보연구원(KISTI) 보유 문헌 분석, 국내외 조사전문기관의 발표자료 분석, 전문가 자문 및 업계실태조사 등의 방법을 통해 산업·시장의 동향을 파악하고 전망하였음.
- "IV 이슈 분석"에서는 독성 및 안전성에서 우수한 것으로 알려져 있는 항암 세포면역치료를 대상으로, 향후 시장규모 전망 및 시장의 특성을 살펴보고, 동 치료법에 사용되는 주요 세포별 상품화 연구개발 이슈를 분석하였음.

II. 선정 과정

1. 유망아이템 발굴/평가 프로세스

가. 프로세스 설계의 배경

- 미래 유망 사업아이템(이하 아이টে으로 칭함) 발굴 프로세스는 연구기관별 채택하는 방법론에 따라 상이하게 나타나고 있지만, 기본적으로 ① 환경분석(메가트렌드 분석), ② 유망 아이템 후보군 발굴, ③ 평가/우선순위결정으로 구성됨.
- 국내 주요 연구기관의 미래 유망아이템 발굴 방법론은 해외예측기관의 발표자료를 종합하는 방법 또는 전문가 위원회의 구성을 통한 정성적 접근방법 등이 매우 중요시되고 있음.
 - 해외의 경우는, 전문가 위원회의 활용이 매우 체계적인 것으로 파악되지만, 정성적 접근이 중요시되는 점은 국내의 경우와 크게 다르지 않음.
- 이러한 정성적인 전문가 위원회의 활용은 각종 의사결정에 있어서 장점이 많은 방법이지만 절차의 복잡성과 과도한 시간 및 비용 소요, 소수 전문가의 과도한 영향력 발휘에 의한 왜곡 등의

6 면역치료제

단점이 있음.

- 따라서 최근에는 전형적인 전문가 위원회 구성 방식 이외에 설문 통계분석, 기술연관분석(고병열, 2003), KDD(Knowledge discovery in database)/KM(Knowledge Mapping), Bibliometrics 등 보다 정량적이고 객관적인 방법이 주요 의사결정 시스템에 많이 도입되고 있음.
- 이 중에서 최근 주목받고 있는 방법은 방대한 과학기술정보를 수록한 과학기술 DB 데이터를 대상으로, Bibliometrics, Text mining, Mapping기법을 활용하여 보다 객관적인 사실을 도출하고자 하는 KDD방법임(Porter, 2004; 윤문섭, 2004, Yoon, 2005; 윤병운, 2005; NISTEP, 2003).
- 그러나, “미래 유망아이템”의 경우, 다양한 사회현상과 밀접하게 연관되어 있기 때문에 시스템화된 정량적 발굴 프로세스를 100% 적용하기란 사실상 어려운 점이 있음.
- 따라서, 효과적으로 미래유망 아이템을 발굴하기 위해서는 정성적 프로세스(주지한 바와 같은 단점이 존재하지만) 및 정량적 프로세스와 병행하여 사용할 필요가 있음.
- 이에 따라, 본 보고서에서는 유망아이템 발굴에 대한 정성적 프로세스와 정량적 프로세스를 모두 적용하였음.

- 한편, KDD/KM 등의 활용을 통한 정량적 프로세스의 적용은 기술분석 및 기술기획 관련 정책제언에 주로 적용되어 왔으나, 유망아이템 발굴과 같은 산업/시장분석¹⁾ 측면으로의 활용은 현재까지 전무함.
- 따라서, 본 보고서에서의 정량적 프로세스는 이에 대한 최초의 시도로 볼 수 있음.
- 종합하면, 본 보고서에서 개발한 미래유망 아이템 발굴 프로세스는 정성적 프로세스 및 정량-정성적 프로세스로 나뉘어짐.
- 정성적 프로세스를 통하여 IT 및 관련 산업분야 15대 유망아이템을 발굴하였고, 정량-정성적 프로세스를 통하여 화학-금속-바이오 산업분야 15대 유망아이템을 발굴하였음.

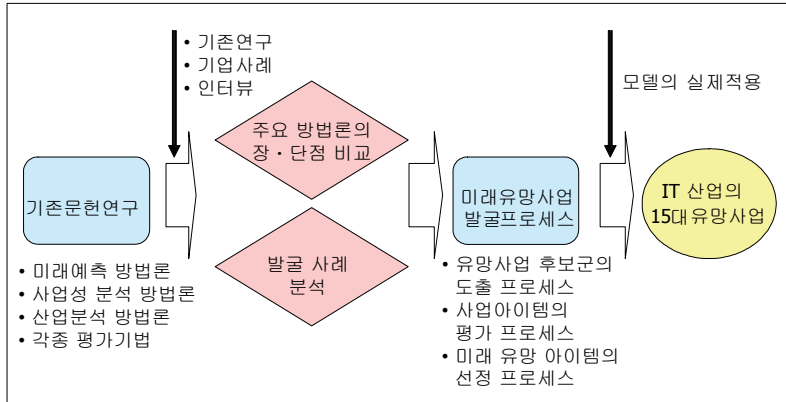
나. 정성적 프로세스

- 정성적 프로세스는 미래 유망사업의 선정과 관련한 국내외 각종 기관 및 컨설팅사의 방법론을 분석·비교하여 장단점을 파악한 후, 통합 프로세스를 고안하는 형식으로 개발하였음(<그림 2-1>).

1) 예를 들어, 산업구조분석, 시장수요예측, 시장기회/위협요인 분석, 메가트렌드 분석 등이 해당되며 “유망아이템의 발굴”은 이러한 다양한 산업/시장분석 방법론이 종합된 형태로 볼 수 있음.

8 면역치료제

<그림 2-1> 정성적 프로세스 개발 방법

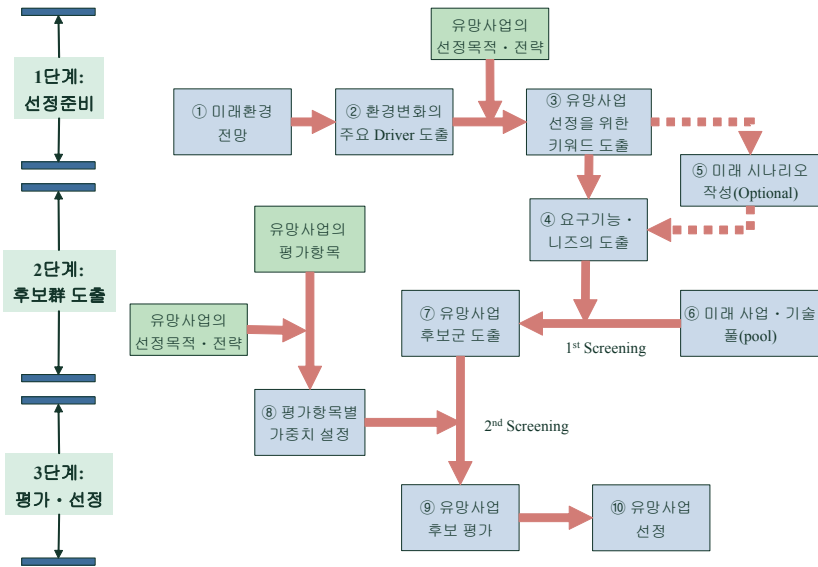


- 개발된 프로세스를 IT 및 관련산업에 적용하여 15대 미래유망사업 아이টে을 도출하였음.
- 문헌고찰, 사례연구, 전문가 브레인스토밍, 과거 시장자료 DB 분석 등의 연구방법을 주로 사용하였음.
- 정성적 유망아이테을 발굴 프로세스는 1) 선정준비, 2) 후보발굴, 3) 평가·선정의 3 단계에 걸쳐 총 10개의 세부모듈로 구성됨.2)
 - 선정준비 단계 : 미래환경전망, 환경변화의 주요 動因 도출, 유망사업 선정을 위한 키워드 도출
 - 후보발굴 단계 : 미래 시나리오 작성, 요구기능니즈 도출, 대상

2) 한국과학기술정보연구원과 삼성경제연구소가 공동으로 개발하였음.

산업의 미래 사업기술목록 작성, 유망사업 후보군 도출
 - 평가선정 단계 : 평가항목별 가중치 설정, 후보사업 평가, 유망사업 선정.

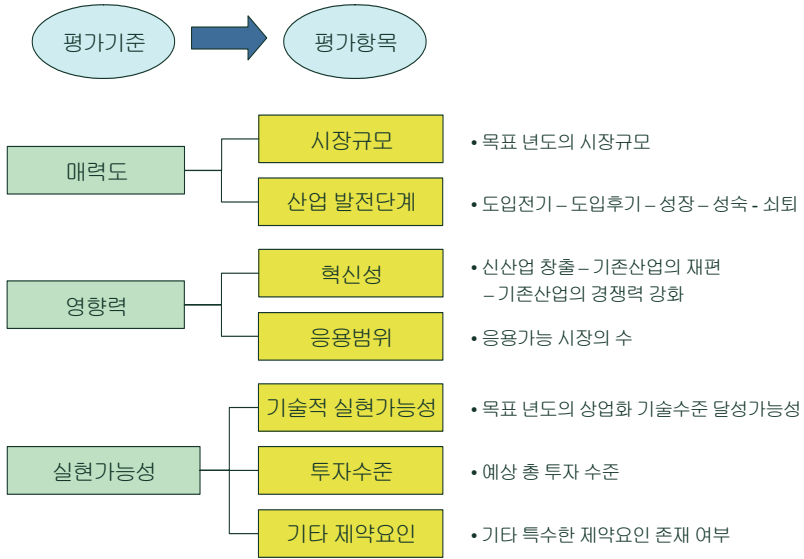
<그림 2-2> 정성적 유망아이템 프로세스



- 선정단계에서 유망성 평가기준은 매력도(시장규모 및 산업발전단계), 영향력(신사업 창출 가능성, 사업응용 범위), 실현가능성(국내 기술수준, 투자수준, 기타 제약요인)으로 설정하였음(<그림 2-3> 참조).

10 면역치료제

<그림 2-3> 선정단계에서의 유망성 평가기준



다. 정량-정성적 프로세스

- 동 프로세스의 개발은, 상용화에 근접한 기술을 파악할 수 있는 특허 DB에 미래 유망아이템의 후보군이 존재한다는 기본 개념에서 출발함.
- 대상 특허 DB는 미국특허이며, 이 중 IPC C 코드로 한정하였음. 즉, 산업분야로 볼 경우, 화학, 금속, 바이오 산업의 영역으로 볼 수 있음.
- 특허는 IPC라는 기술분류 체계를 따르고 있기 때문에, 이를 산업

/제품 분류 체계와 연관 지을 경우 매우 유용한 결과를 도출할 수 있음.

- 즉, 최근 들어 급격히 부상하고 있는 특허 분류코드 및 키워드들을 파악하고 이들을 산업/제품 분류체계에 대응시킬 경우 미래 유망아이템 후보군을 도출할 수 있고, 해당 기술/산업 분야의 메가트렌드를 파악할 수 있게 된다는 의미임.
 - 이는, “현 시점에서 기술혁신 활동이 활발한 기술분야와 연관된 산업/제품이 미래 유망산업/제품이 될 가능성이 높다”³⁾는 의미와 상통함.
 - 이상과 같이 후보군이 도출되면 간단한 평가지표를 사용하여 우선순위를 결정하였음.
- 이상의 기본 개념을 바탕으로 <표 2-1>과 같이 유망아이템 발굴 프로세스를 설계하였음⁴⁾.
- 기술-산업 연계구조 및 특허 키워드 분석 등 KDD/KM 측면의 접근을 시도한 것을 특징으로 함.

3) 가능성이 높다는 측면에서 유망아이템 후보군이라는 표현을 사용하였으며, 이후의 선정 단계에서 유망아이템을 최종 발굴한다.

4) 고병열, 노현숙, “기술-산업 연계구조 및 특허 분석을 통한 미래유망 아이템 발굴,” 기술혁신학회지, 8(2), 2005, 863-887.

12 면역치료제

<표 2-1> 정량-정성적 유망아이템 발굴 프로세스

단계	내용	방법론	
① 분석대상 선정	최근 10년간 출원빈도가 급증하는 IPC 분류코드 (부상코드)와 정체되어 있는 분류코드(정체코드)의 선정	· 특허추세분석	
② 메가트렌드 분석	부상코드와 정체코드의 IOM/SOU 분석을 통하여 기술혁신 추세변화가 산업에 미치는 영향을 분석	· IOM/SOU* 분석 (기술-산업연계구조 분석)	
③ 유망아이템 후보군 도출	부상코드 내에서, 1990년 대비 2000년에 새로이 출현한 키워드(부상키워드) 및 이들간의 동시발생분석 분석결과를 대상으로 하여 산업적으로 의미있는 아이템화하여 도출	· 키워드 분석 · 키워드 동시발생분석	
④ 유망아이템 선정	유망아이템 후보군을 대상으로 메가트렌드 부합도, 시장규모, 시장성숙단계, 기술의 혁신성 등의 평가지표를 사용하여 스크리닝	· 주요 평가지표를 사용한 평점모형	

정
량
적

정
성
적

주* : 캐나다 지적재산권 관리국에서는 1972년부터 1995년까지 출원된 30만건 이상의 특허에 대해서 각 기술의 IPC 분류 코드를 해당 기술이 개발된 산업(Industry of Manufacture : IOM)과 그 기술이 활용되어지는 산업(Sector of Use : SOU)으로 분류하였음. Yale 대학에서는 이를 차용하여 IPC 분류 코드가 특정 IOM-SOU 조합으로 분류될 확률을 계산하였고, IPC 분류에 따른 특허자료를 연관된 IOU-SOU 행렬로 변환하는 공정을 최종 완성하였음(Johnson, 2002).

자료: 고병열, 노현숙, "기술-산업 연계구조 및 특허 분석을 통한 미래유망 아이템 발굴," 기술혁신학회지, 8(2), 2005, p.873.

- 발굴된 유망아이템 후보군으로부터 평가과정을 거쳐서 최종적으로 유망아이템의 우선순위를 결정하는 과정(④)은, 아이템의 매력도 및 영향력 등을 객관적으로 가늠할 수 있는 평가 지표를 도출한 후 이에 따라 후보아이템별로 평점을 부여하고 합산하는, 평점모형 방식으로 수행하였음.
- 이 단계에서는 DB의 정량적 활용이 어려워 기존의 모형(김은선 외, 2004; 삼성경제연구소, 2005)을 간략한 형태로 적용하였음(<표 2-2>).

<표 2-2> 유망성 평가지표별 평가기준

평가지표	평가 기준					
	5점	4점	3점	2점	1점	0점
세계 시장규모 (단위: 억달러)	300 이상	100 ~ 299	10 ~ 99	1 ~ 9	1 미만	
발전단계	성장기	도입후기	도입전기	성숙기		쇠퇴기
				현시점이 도입기인 경우	현시점이 성장기인 경우	
혁신성 ⁵⁾	Radical (신산업창출)		Disruptive (기존산업 재편)		Sustaining (기존산업의 경쟁력강화)	
메가트렌드 부합도	B2C화				부합	비부합
	바이오화				부합	비부합
	서비스화				부합	비부합

5) 기술의 혁신성이 높을수록 미래의 신산업 창출로 연결가능성이 높을 것으로 판단하여 높은 점수를 부여

2. 면역치료제의 선정과정

- 면역치료제는 바이오 산업에 속하는 아이템으로서, 앞서 제시한 프로세스 중 정량-정성적 프로세스를 통하여 발굴되었음.

가. 분석대상의 선정 : 특허추세 분석

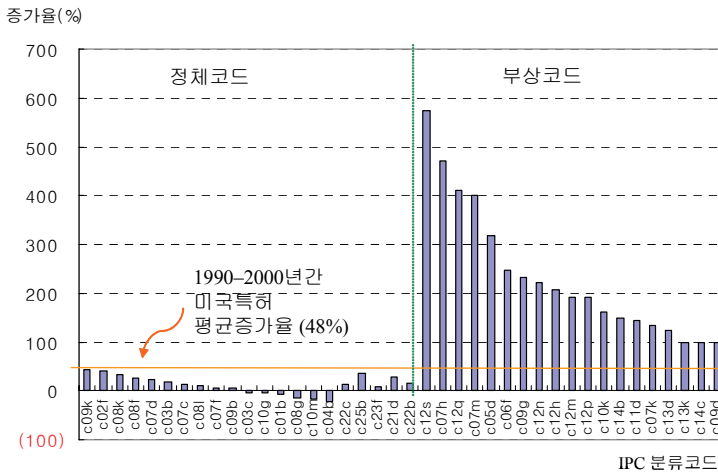
- 미국특허 IPC C 코드 분야의 전 특허를 대상으로 유망아이템을 발굴하는 것은 사실상 불가능하므로, 1990년~2001년까지의 출원 동향을 조사하여 부상코드와 정체코드를 파악하였음(<표 2-3>, <그림 2-4>).

<표 2-3> 미국특허 C 코드 분야 정체코드 및 부상코드의 내용 및 특징

구분	내용	특징
정체 IPC 분류코드군	1990~2000년간 미국 특허의 평균 증가율(48%)에 비해 낮은 증가율을 보이는 분류코드에 속한 기술	C09K, C02F, C08K, C08F, C22C 등 염료, 페인트, 불포화 고분자 화합물, 탄화수소유기 분해 증류정제 등의 전통적 화학공학 관련 기술군과 금속제조 정제, 표면금속 처리 등의 금속공학 관련 기술군을 포함.
부상 IPC 분류코드군	1990~2000년간 미국 특허의 평균 증가율(48%)에 비해 높은 증가율을 보이는 분류코드에 속한 기술	C12S, C07H, C12Q, C07M, C12N, C12H 등 당류, 유도체, 펩티드, 효소, 미생물 측정 시험 방법 등 유기화학 또는 생화학; 미생물학; 유전자공학 관련 기술군 포함.

- 부상코드 및 정체코드의 기준은 미국특허 전체의 1990~2000년 10년간 평균 증가율인 48%를 기준으로 하였으며, 사용한 프로그램은 한국과학기술정보연구원에서 개발한 기술문헌정보분석 S/W인 KITAS™이었음.

<그림 2-4> 미국특허 C코드 분야의 정체코드 및 부상코드



- 이후, 부상코드와 정체코드의 활용산업분야(SOU)를 분석하여 산업의 메가트렌드를 파악하고, 부상코드 내에서의 키워드 분석을 통하여 유망아이템 후보군을 발굴하였음.

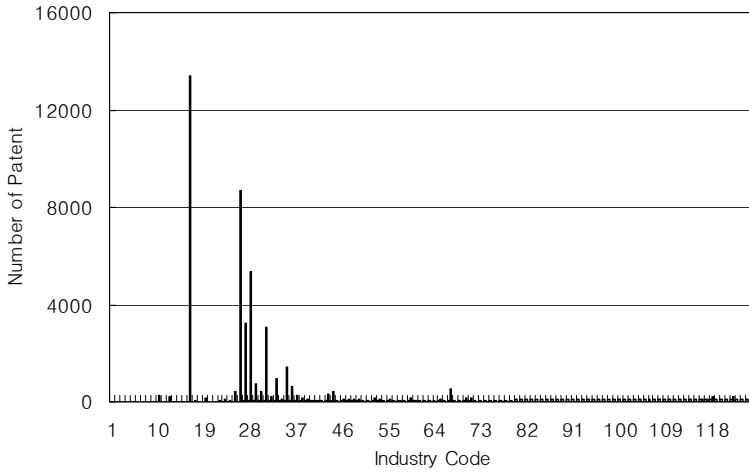
나. 메가트렌드 분석 : SOU 분석

- OTC 프로그램을 활용하여 특허기술 분류 코드를 기술이 활용

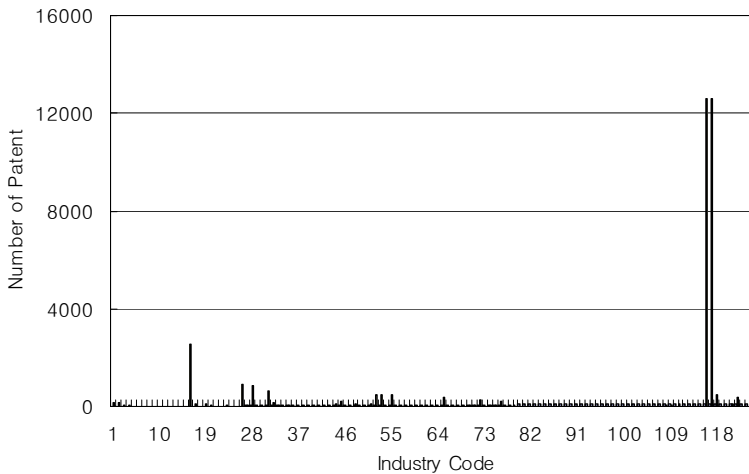
16 면역치료제

되는 산업분야(126개 ISIC 산업분류)로 변환하였으며, 그 결과는 <그림 2-5, 6>에 제시하였음.

<그림 2-5> 정체코드의 SOU 분석결과



<그림 2-6> 부상코드의 SOU 분석결과



- 1번부터 15번까지는 농림수산업이고, 16번부터 44번까지는 제조업 중 화학, 섬유, 금속에 해당하며, 45번에서 66번까지는 전자, 기계 산업, 그 이상은 유틸리티 및 서비스업에 해당됨.
- 분석결과 부상코드와 정체코드는 드라마틱하게 다른 SOU 경향을 보이고 있음을 알 수 있었음.
 - 정체코드는 기술이 개발된 산업분야(화합물 제조 분야, 20-30번대 산업코드)에서 대부분 활용이 이루어지는데 반해, 부상코드는 기술이 개발된 산업분야에서 활용되는 확률은 정체코드에 비해 대폭 줄었고, 타 산업, 즉, 116, 117번의 Health&Wellness 분야에 집중적으로 SOU가 분포되고 있음
 - 이 결과를 통해 화학산업의 향후 전개방향을 읽을 수 있음. 과거 주력산업이었던 정체코드는 B2B형 화학산업으로서, 타 산업과의 융합은 거의 일어나지 않은 반면, 향후의 경향은, 서비스 산업, 그 중에서도 웰빙시대의 건강분야와 직접 연결되는 바이오 관련 산업이 유망성이 높음이 제시되고 있음.⁶⁾
- 즉, 화학, 금속 및 바이오(IPC C코드) 분야의 미래 메가트렌드는 최근의 부상코드 관련 기술개발에 힘입어, “제조업의 서비스화, B2C 형 산업의 진전, 바이오 관련 산업 성장” 등의 키워드로 요약됨.

6) 최근 들어 해외컨설팅사 등에서 제조업의 서비스화의 유망성에 대한 논의가 많이 진행되고 있어, 본 연구의 결과를 반증함.

다. 유망아이템 후보군 도출 : 부상키워드 및 동시발생분석

- 유망 후보군 도출은 특히 부상키워드 분석과 추출된 키워드 간의 동시발생(co-occurrence)분석의 2단계를 통해 이루어졌음.

- 특히 부상키워드 분석과정
 - 부상분류코드에서 1990년에 발생한 키워드 및 2000년에 발생한 키워드를 자연어 처리 방식으로 추출하여 1990년 대비 2000년에 새로이 출현한 키워드(부상키워드)를 빈도수로 정렬
 - 이와 같은 방식으로 하여 도출한 키워드 중, 산업적으로 의미있는 아이템으로 볼 수 있는 키워드를 선별하여 도출

- 키워드 동시발생 분석과정
 - 첫 번째 단계인 키워드 분석에서 직접적으로 도출되지는 않지만 상호 동시발생하는 키워드간의 연관도 분석을 통해 산업적으로 의미있는 아이템을 간접적으로 추출하는 과정
 - 첫 번째 단계에서 추출된 1990년 대비 2000년에 새롭게 출현한 키워드들을 동시발생 매트릭스(co-occurrence matrix)를 활용, 연관있는 키워드들끼리 묶어 그룹화한 후, 각 그룹에서 유의미한 아이템을 추출해내는 방식
 - 각 그룹의 의미에 대한 검증을 위하여 키워드 그룹로부터 아이템을 추출하는 과정에서는 해당기술분야 전문가들의 의견 수렴

과정(peer review)을 거쳤음.

- 이상의 결과로 <표 2-4>와 같이 총 28건의 유망아이템 후보군이 추출되었음.

<표 2-4> 부상코드에서 추출된 유망아이템 후보군

코드	코드내용	1990	2000	증가율 (%)
c05d	무기질 비료, 이산화탄소생성비료	4	13	317
c06f	성냥의 제조	4	18	246
c07h	당류 및 유도체 뉴클레오티드 핵산	322	1859	470
c07k	펩티드	570	1310	134
c07m	유기화합물의 특정성질에 대한 인덱싱계열	3	13	400
c09d	피복조성물(예: 페인트)	188	408	100
c09g	광택제조성물, 왁스	9	31	232
c10k	일산화탄소함유기체 정제변성	7	13	163
c11d	세정조성물	270	702	145
c12h	알코올 세균제거	8	9	208
c12m	효소학 또는 미생물학을 위한 장치	95	298	191
c12n	미생물, 효소 보존-유지-증식	824	2707	223
c12p	발효 또는 효소를 사용하여 화학물질 합성	431	1311	191
c12q	효소, 미생물을 함유한 측정시험	314	1707	410
c12s	생물학적 유리분리 정제	3	27	575
c13d	당즙의 채취정제	6	14	125
c13k	포도당, 전화당, 유당, 맥아당	3	8	100
c14b	원피, 나피, 피혁의 기계적 처리	2	4	150
c14c	원피, 나피, 피혁의 화학적 처리	8	15	100
c23c	금속재료의 피복, 증착, 스퍼터링	457	1082	121
c30b	단결정 성장	101	226	104
합계		3629	11776	

(계속)

20 면역치료제

코드	부상키워드 분석	동시발생분석
c05d	토양오염방지제	친환경적 수처리
c06f	없음	없음
c07h	Biochip, Antisense치료제, 유전자치료제	진단키트, 유전자치료제, 유용단백질소재, DNA chip, 인공장기, 유전자변형작물
c07k	Apoptosis 치료제, 프로테오믹스, 면역치료제	세포치료제, 면역치료제, 바이오소재, 뇌질환치료제, 진단키트
c07m	없음	없음
c09d	상변화잉크	없음
c09g	없음	CMP 슬러리
c10k	없음	연료전지용 개질기
c11d	Biocide	없음
c12h	없음	없음
c12m	DNA chip, Bioremediation, Bioreactor	DNA chip, Lab-on-a- chip, Bioremediation, Proteomics
c12n	유전자치료제, DDS	유전자변형작물,
c12p	PCR-based detection(진단키트), 유전자재조합, 생분해성바이오소재	유전자변형작물, 생분해성바이오소재, 유전자치료제, DDS
c12q	Antisense치료제, Biochip, 유전자진단장치	Biochip, 바이오측정장비, 유용약물고속검색
c12s	없음	없음
c13d	없음	없음
c13k	없음	없음
c14b	없음	없음
c14c	없음	없음
c23c	Thermal barrier coating, RF plasma 기술, Low-k 물질, HDP-CDP	태양전지, Low-K물질
c30b	질화물반도체, 태양전지, LED, 실리콘 단결정, SIC, 단결정 웨이퍼	실리콘 단결정, 질화물 반도체, LED
합계(28)	24	4(중복제외)

- 본 프로세스는 화학 및 야금 관련의 C코드로부터 출발하였으나 유전자치료제, 면역치료제, 세포치료제, 바이오칩, 진단키트, 유전자 변형작물과 같은 바이오산업 중심의 유망 아이템이 다수 도출되었는데, 이는 C코드내 부상 코드군의 메가 트렌드인, 바이오 산업화, 서비스화, B2C화에 부합하는 결과로 해석됨.
- 면역치료제의 경우 c07k 코드의 키워드 동시발생 분석을 통해서 도출되었음.

라. 유망아이템 선정

- 전체 C코드로부터 추출된 부상코드의 키워드 및 동시발생 분석에서 추출된 28개의 후보 아이템 군에 대해 ① 시장규모, ② 시장 성숙단계, ③ 혁신성 및 ④ 메가트렌드 부합도에 따라 평점을 부여하였음(<표 2-5> 참조).
- 종합 평가결과 상위 10대 아이템은 모두 바이오 산업 내 아이템에 해당되어 2015년의 바이오 산업의 중요성을 반증함.
- 평가결과를 토대로, 상위 15대 아이템을 유망아이템으로 선정하였으며, LED의 경우 평가결과 15위에 랭크되어 이후 산업시장 분석 및 이슈분석을 수행하였음.

22 면역치료제

<표 2-5> 유망아이템 선정평가표

순위	아이템	시장 규모	성숙 도	혁신 성	소 계	메가트렌드부합성			총 점
						B2C화	Bio화	서비스화	
1	바이오 칩	4	5	5	14	0	1	0	15
2	유전자치료제	5	5	3	13	1	1	0	15
3	세포치료제	5	5	3	13	1	1	0	15
4	약물전달 시스템(DDS)	5	5	3	13	1	1	0	15
5	유용단백질 소재	5	4	4	13	0	1	0	14
6	면역치료제	5	5	2	12	1	1	0	14
7	뇌질환치료제	4	5	3	12	1	1	0	14
8	생분해성소재	4	5	3	12	1	1	0	14
9	유전자변형작물	4	4	4	12	1	1	0	14
10	프로테오믹스	3	5	4	12	0	1	0	13
11	태양전지	4	5	3	12	0	0	1	13
12	연료전지용 개질기	3	5	4	12	0	0	1	13
13	진단키트	4	4	3	11	1	1	0	13
14	인공장기	3	4	4	11	0	1	0	12
15	LED	4	5	3	12	0	0	0	12
16	LOC(Lab-on-a-chip)	3	4	4	11	0	1	0	12
17	유전자 진단장치	3	4	3	10	0	1	0	11
18	Bioreactor	3	5	2	10	0	1	0	11
19	질화물반도체	2	5	3	10	0	0	0	10
20	Bio-remediation	3	3	2	8	0	1	1	10
21	Biocide	3	0	2	5	1	1	0	7
22	저유전체(low-k)물질	1	2	2	5	0	0	0	5
23	CMP 슬러리	3	0	0	3	0	0	0	3
24	상변화잉크	-	-	0	0	0	0	0	0
25	토양오염방지제(중복)	-	-	-	-	-	-	-	-
26	차세대 반도체웨이퍼(중복)	-	-	-	-	-	-	-	-
27	Antisense 치료제(중복)	-	-	-	-	-	-	-	-
28	Apoptosis 치료제(중복)	-	-	-	-	-	-	-	-

주1) 25번 이하과제는 상위과제 및 정성적 프로세스 결과와의 중복도가 높아 평가를 수행하지 않았음.

주2) LOC의 경우 바이오칩과 유사성이 높아 제외하였음.

Ⅲ. 산업 시장 분석

1. 개요 및 특성

가. 시장의 개요

- 면역치료제의 시장은 <표 3-1>에서 나타내는 바와 같이 면역억제제(immunosuppressants), 증후개선제(symptom-relieving), 면역조절제(immunomodulating)으로 크게 분류할 수 있으며, <그림 3-1>에서 보는 바와 같이 가장 큰 시장 성장률과 규모를 나타내는 것은 면역억제제인 것으로 나타남.

<표 3-1> 면역치료제의 시장 현황 및 전망

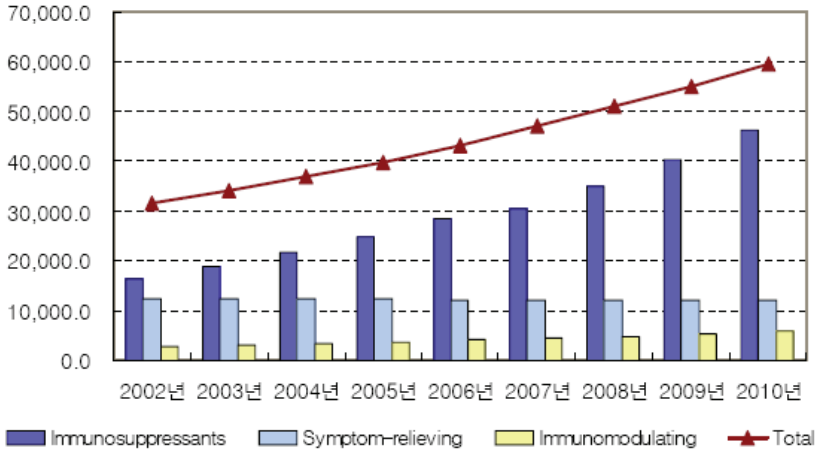
[단위 : 백만 달러, %]

구분	2003년	2005년	2007년	2010년	CAGR
면역억제제	18,860.6	24,896.1	30,505.0	46,263.2	14.9
증후개선제	13,376.4	12,307.5	12,239.0	12,136.9	-0.3
면역조절제	3,008.9	3,722.8	4,400.0	6,055.6	11.2
Total	34,112.5	39,924.5	47,144.0	59,691.7	8.2

자료: BBC, Inc. "Biotechnology Industry Review"2004.5. 면역조절제 개발 기술 동향, 한국보건산업진흥원, 2005.2, p.9.

24 면역치료제

<그림 3-1> 면역조절제의 세계시장규모 및 전망



자료: 면역조절제 개발 기술동향, 한국보건산업진흥원, 2005.2, p.9.

- 면역치료제의 시장 규모는 2003년 340억 달러 시장을 형성하고 있으며, 연평균 성장률 8.2%로 2010년에는 597억 달러 시장 규모로 전망되고 있음.
- 면역치료제의 시장규모는 치료용 항체의 경우에는 2002년 41.5억 달러이며, 항암 면역세포치료의 경우 6,800만 달러로 평가되고 있음.
- 현재 임상단계에 있지만 80여종의 치료용 항체가 대부분 승인되어 판매되는 올해 2005년경부터는 그 시장이 매년 큰 폭으로 증가할 것으로 예상됨.

- 2010년까지 치료용 항체는 120억 달러, 치료 백신은 15억 달러의 시장규모로 확대될 것으로 전망됨. 사이토카인은 2002년 현재 150억 달러의 시장을 형성하고 있으며 매년 10~20% 정도의 지속적인 성장을 할 것으로 예상됨.

나. 시장의 특성

- 2001년에 생명산업 제품 중 연간 10억불 이상 매출을 보여 blockbuster drug이라 불리는 5개 품목 중 4개가 면역치료 관련 제품임.
- 인터루킨(interleukine), 인터페론(interferon), TNF(tumor necrosis factor; 종양괴사인자), 콜로니 자극인자(colony stimulating factor; CSF), EPO(erythropoietin) 등 사이토카인을 이용한 만성염증 질환이나 면역질환에 대한 치료제는 현재 생물 의약품 중 가장 큰 비중을 차지하며 거대한 시장을 형성하고 있음(2002년 150억불 이상 매출; 전체 생물 의약품 시장의 50% 이상).
- 현재 면역치료제의 제품들은 화학적 합성제품보다 바이오 제품의 개발에 더 많은 연구가 진행되고 있는 것으로 파악되며, 바이오 의약품으로의 면역치료제 성장률을 예상하면 10%를 상회할 것으로 판단됨.

26 면역치료제

- 치료용 항체와 백신은 성장잠재력이 무한하여, 2010년까지 연간 17.2%와 46.5% 성장, 각각 120달러와 15억달러의 시장규모를 형성할 것으로 예상됨(2002년도 치료용 항체와 백신의 전세계 시장은 각각 41.5억불과 6,800만불). 이는 화학치료제 시장의 연성장률 4.3%와 비교시 약 4~10배의 고성장을 나타내고 있음.
- 자가면역질환과 장기이식환자가 증가하고 있는 한편 면역조절제는 타치료제 보조요법제로 사용되는 경우가 많으므로 신규면역조절제의 개발은 파급효과가 큼.
- 케모카인 저해제(chemokine inhibitor)와 같은 고특이성 면역억제제는 2007년까지 류마티스관절염, 염증성 장질환, 천식치료제로 개발돼 10억 달러 이상 시장을 형성할 것으로 보임
- <표 3-2>에서 보는 바와 같이 1990년대 후반부터 최근까지 새로운 항바이러스치료제들은 특정한 암세포들을 타겟으로 하는 치료용 항체(MAb)와 함께 새로운 개념의 혁신적인 기술로 개발된 신약으로 선보여왔지만, 약물이 나타내는 인체 부작용, 독성 및 낮은 치료율, 내성바이러스의 출현 등 단점이 나타나고 있음.
- 이에 향후에는 기존의 화학치료제과 혁신치료제(innovatives)들인 치료항체, 치료백신, 유전자치료제 등을 병행투여하여 치료하는 임상요법들이 개발되어 치료제 패러다임의 변화를 가져올 것으로 예상되며 이들 새로운 약물군의 향후 성장 잠재력은 상당

히 커질 것으로 보임.

<표 3-2> Innovatives approaches to immunotherapy

Global players	Genentech, 쉐링-푸라우, 로슈, IDEC, 프로제닉, Imclone, Corixa, ISIS, Biomia, Cell Genesys
Innovative classes	
사이토카인	IntornA, ReferonA(IFN-α), Proleukin(aldelesleukin), Ontak(denileukin difitox)
치료용 항체	Rtuxan(rituzimab), MabThera(rituximab), Herceptin(trastuzumab), Panorex(edrecolonmb), Mylotarg(gentuzumab)
치료용 백신	Melacine(theraccine), MVax, OncoVax, Gastrimmune, Ceavac, Tehratope, ACT, GMK, SRL172, Provenge(개발중)
기타	Photofin
혈관신생작용 억제제(개발중)	Su5416, Neovastat, Manimastat, rhuMAb-VEGF, Iressa, IM862, Thabmid
유전자 치료 (개발중)	RPR/INGN201, ISIS3512, Genasense
Other novel approaches	+ Antisense technology(Genta, AM Biopharma, ISIS) + Liposomal encapsulation

자료: 치료용 백신 개발동향, 손종문 (주)제넥신/ 보건산업기술동향 2004, 봄 p14-20

2. 동향 및 전망

가. 해외

- 면역치료제 제조 기술의 대표적 선진국은 미국, 유럽의 선진국

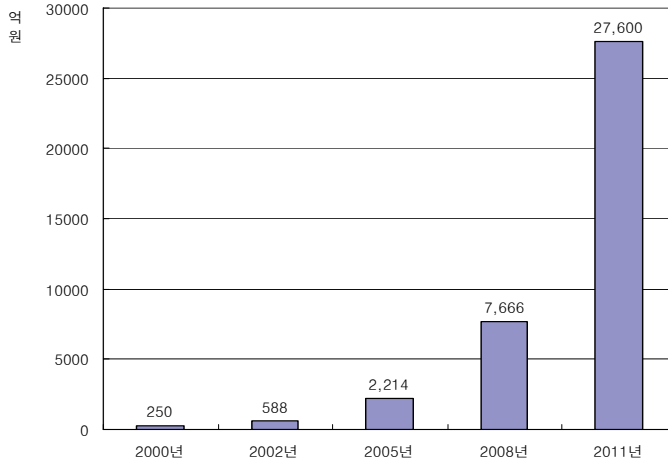
들이며, 대표적인 성공 사례로는 미국 IDEC社의 Zevalin이나 Abbott社와 Cambridge Antibody Technology社가 류마티스성 관절염 치료제로 공동으로 개발 중에 있는 완전 인간항체인 D2E7(adalimumab) 등이 있음.

- 최근 국외시장은 면역조절 단백질의 대부분이 치료용 항체 제제이고, 기존 제품의 매출액이 매년 20~50%의 급신장 추세이므로 2010년까지 황금기가 도래할 것으로 전망됨.
- 선진국 바이오 기업들은 기능성 유전체학(functional genomics), 단백질체학 및 생물정보학(bioinformatics)을 기반으로 새로운 작용기전을 갖는 면역조절제의 발견을 가속화하고 있으며, 이를 이용한 신규 면역조절제 탐색 및 개발을 실현화하려는데 노력함.

나. 국내

- 국내 면역질환치료제 시장은 <그림 3-2>에서 나타내는 바와 같이 연간 10~20% 상승세를 나타내며 2010년에는 2,500억원 정도 시장이 예상됨.

<그림 3-2> 면역조절제 국내시장규모 예측



자료: 산업자원부, 한국산업기술재단 국제산업기술협력 '단백질제품 기술로드맵'편, 2002.10.29. 자료를 바탕으로 KISTI 재작성.

- 사이토카인, 케모카인(chemokine) 및 치료용 항체를 포함하는 면역조절 단백질 국내시장은 2005년 2,214억원, 2011년 2조 7,600억원 정도이며, 이는 단백질 제품 국내시장규모의 40% 정도임.
- 자가항원 특이 T세포 분리 및 수용체 분석, 자가면역질환 특이적 타겟 발굴, 질환관련 유전자 및 단백질 분석 등 면역질환 기전에 관한 많은 연구 성과로 질환 타겟을 응용한 항체, 질환 특이적 진단키트 개발, 백신 및 백신 보조제 개발, 치료용 항체 개발 등이 가능해짐.
- 신제품 개발 단계중 제품개발 초기단계(upstream) 기술 및 기반 기술에 대해서는 선진국 수준에 근접하였으나, 제품개발 후반부

30 면역치료제

(downstream) 기술은 규모나 노하우 축적 면에서 선진국 혹은 경쟁국과 다소 격차를 보이고 있어 선진국 수준으로 발전하기 위해서는 시설 지원과 함께 기술력이 향상될 필요가 있음.

- 질환 특이성이 탁월한 타겟 발굴기술이 병행되고 있어 국내 독자적인 백신/항체 개발 여건이 성숙되고 있음.

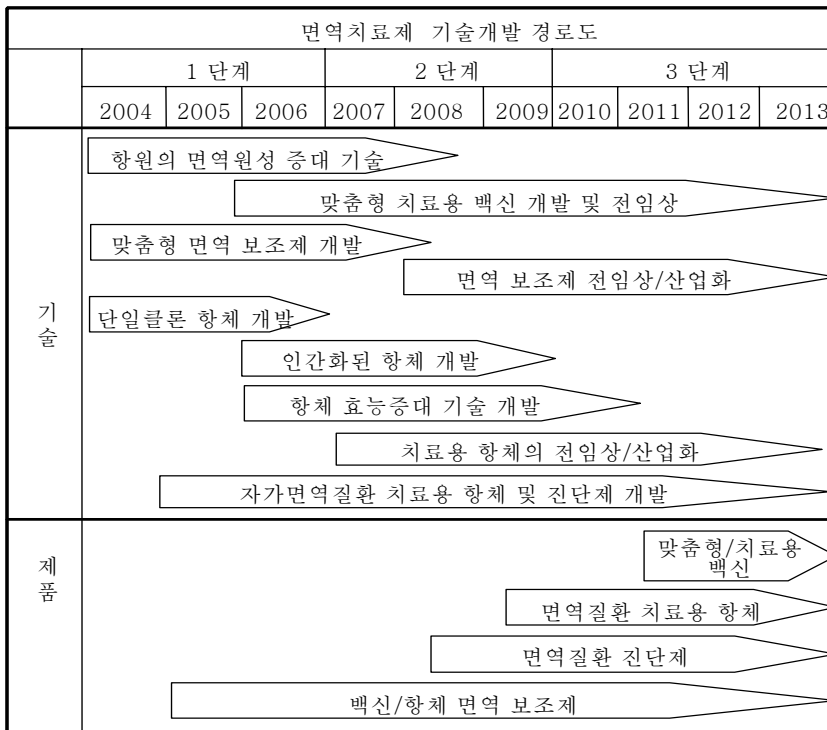
다. 향후전망

- 현재 국내 생물산업제품의 상당부분을 항생제, 항암제, 백신류, 호르몬제, 진단제가 차지하고 있으나 최근 들어 선진국에서 개발된 면역조절제, 면역치료제 등의 시장규모가 급속히 확장될 것으로 예상됨.
- 국내시장은 현재 개발중인 제품들이 출시되는 2005년부터는 치료용 항체 시장이 형성될 수 있을 것이며, 그 제품의 수가 매년 1~2개정도 출현될 것으로 전망됨.
- 치료용 항체는 다른 재조합 단백질 제품에 비해 개발기간이 짧아 2010년경에는 상당한 규모의 시장형성이 기대됨.

라. 기술로드맵

○ 면역치료제에 대한 기술로드맵은 <그림 3-3>과 같음.

<그림 3-3> 면역치료제의 기술로드맵



자료: 차세대성장동력 추진계획 과학기술부, 한국과학기술기획평가원 2003.11, p.180.

IV. 이슈 분석

1. 세포면역치료의 개념

- 세포면역치료법이란 환자의 혈액에서 얻은 백혈구를 수지상 세포 등 원하는 면역세포로 분화시키고 이를 다시 환자 몸에 주입함으로써 면역 관련 질환을 치료하는 것으로, 이 치료법은 면역 반응 조절 치료에 우수한 효과를 보이고 독성시험 및 안전성 면에서 우수하다고 평가되고 있음.
- “세포치료제(cell therapy product)”는 세포와 조직의 기능을 복원하기 위하여 살아있는 자가(autologous), 동종(allogenic), 혹은 이종(xenogenic)의 세포를 체외에서 증식, 선별하거나 여타한 방법으로 세포의 생물학적 특성을 변화시키는 일련의 행위를 통하여 치료, 진단, 예방의 목적으로 사용하는 의약품을 말함(식품의약품안전청 고시 제2003-26호 제2조).
- 세포치료제는 자신 또는 다른 사람의 정상세포를 배양해 환자에게 주입하는 것으로 탯줄혈액에서 추출한 줄기세포, 조혈모세포, 면역세포 등을 이용한 치료법이 포함됨.

34 면역치료제

- 세포치료제는 사용하는 세포의 종류에 따라 체세포 치료제와 줄기세포 치료제로 크게 나눌 수 있음.
 - 체세포치료제의 예로는 관절연골재생의 자가연골세포, 피부재생의 표피세포, 당뇨병 치료의 islet 세포, 파킨슨씨병의 fetal neuronal 세포, 암 및 면역 질환의 자연살해세포(natural killer cell, NK세포), 세포독성 T세포, 각막 이식용 세포 등이 있음.
 - 줄기세포치료제는 줄기세포를 사람으로부터 분리한 후 분화·증식하여 손상된 장기의 기능을 대체할 수 있는 기능성 세포치료제나 항암면역치료제(예, 수지상세포) 등으로 사용될 수 있음.

- 실제로 세포치료법이 가능한 질환 및 대상 환자의 예상 수는 미국에서만도 <표 4-1>과 같이 1억2천만명에 이룸.

<표 4-1> 세포치료법 가능 질환 및 대상 환자 예상 수

질환	환자수
자가면역질환	3,000만명
당뇨병	1,600만명
골다공증	1,000만명
암(종양)	820만명
알츠하이머병	400만명
파킨슨씨병	150만명
화상	30만명
척수손상	25만명
선천성 기형	15만명
전체	1억 2천8백만명

자료: Perry D. Patients' voices: the powerful sound in the stem cell debate. Science. 2000;287(5457):1423.

2. 항암 세포면역치료

- 최근 암을 치료하기 위한 면역요법으로 암세포를 특이적으로 파괴하는 수지상세포, T세포, NK세포의 활성을 인위적으로 조절하는 치료용 암백신(cancer vaccine)의 개발이 시도되고 있음.
- 암세포들을 탐색하여 파괴하는 면역능력을 나타내는 면역감시기능(immune surveillance)은 virus 감염과 연관된 암세포의 성장을 조절하는데 결정적인 역할을 하는 것으로 알려져 있음.
 - 그러나 자연적으로 발생하는 암세포들의 경우에는 복합적인 유전자 돌연변이들에 의해 인체내 면역감시기능이 정상적으로 반응하지 못하게 하거나, 인체내 면역반응을 억제하는 물질을 스스로 분비하거나 암세포에 대한 항체생성을 방해함으로써 인체가 효과적으로 암세포를 제거하지 못하게 하고 있음.
- 세포 면역요법은 인체의 면역감시기능에 관여하는 세포를 활성화 시킴으로써 인체가 스스로 암세포를 제거하게 하는 인체 면역원리를 이용한 것임.
- 환자의 저하된 면역기능을 향상시키기 위해 환자의 골수에서 줄기세포를 추출해 면역세포로 분화, 활성화시켜 다시 환자에게 주입해 암과 대항하는 면역력을 높여주는 치료가 개발되어 기존의 항암 부작용이 거의 없는 이상적인 방법으로 제시되고 있음.

3. 항암 세포면역치료 시장 규모 및 특징

- 면역치료제의 대상 질환 중에서 암치료용 면역치료제의 시장을 살펴보면 <표 4-2>에서 나타내는 바와 같이 2003년에 146억 달러의 시장을 형성하고 있으며, 연평균 성장률이 11.4%로서 <그림 4-1>에서 보는 바와 같이 2010년에 약 300억 달러 시장을 형성할 것으로 전망됨.

<표 4-2> 항암 면역치료제 시장 현황 및 전망

[단위 : 백만 달러, %]

구분	2003년	2005년	2007년	2010년	CAGR
세계시장규모	14,677.0	16,299.0	21,870.0	29,503.4	11.4

자료: BBC, Inc. "Biotechnology Industry Reveiw"2004.5. 면역조절제 개발 기술 동향, 한국보건산업진흥원, 2005.2, p.10.

<그림 4-1> 항암 면역치료제 시장 현황 및 전망



자료: 면역조절제 개발 기술동향, 한국보건산업진흥원, 2005.2, p.11.

- 항암제 시장은 1990년대 후반에 접어들면서 전신에 작용하기보다는 암세포들에만 특이적으로 작용하는 모노클로날 항체(monoclonal antibody) 등 획기적인 치료제들이 속속 출현함에 따라 엄청난 변화(sea change)에 직면하고 있는 상황임. 이에 따라 최소한 당분간은 이들 새로운 치료제들이 세포 독성 약물이나 생물반응 조절제, 호르몬제 등이 기존의 항암제들과 함께 사용되는 형국이 펼쳐질 것으로 보여지고 있음.
- 최근에는 <표 4-3>에서 보여주는 바와 같이 체내 면역계와 함께 작용해 암을 공격하는 “암백신”이라 부르는 항암 세포면역치료의 새로운 개념 제품들이 출현하기 시작했음.

<표 4-3> 새로운 면역치료를 이용한 항암제(암백신) 개발 동향

회 사 명	약 물	작용 기전	개발 단계
Ribi ImmunoChem	Melacine	흑색종 백신	등록전 단계
AVAX Tech.	M-Vax	암세포 표면 항원성 증가	임상3상
Imclone System	BBC-2	흑색종 표면 GDB 항체	임상3상
Progenics	GMK	흑색종 백신	임상3상
AVAX Tech.	O-Vax	환자 암세포 자체 백신	임상2상
AVI BioPharm	CTP-37	합성 접합 백신	임상2상
Bristol-Myers Squibb	MGV	Ganglioside 접합 백신	임상2상
Cantab	TA-HPV	제조합 백신 바이러스	임상2상
Biomira	Therotope Muc-1	암세포 Mucine	임상1상
Therion Biologics	TBC-CEA	제조합 백신 바이러스	임상1상

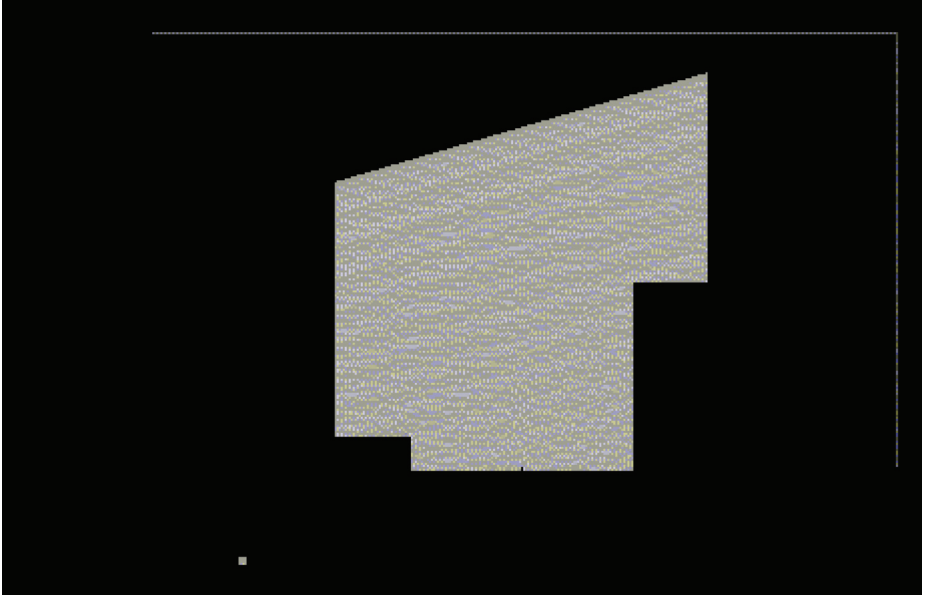
자료 : 바이오매거진, www.biportal.or.kr/bodo/bodo_view.html

- 오늘날 항암제 시장에서는 역동적인(dynamic) 변화가 ‘현재진행형’으로 일어나고 있으며, 이처럼 획기적인 치료약물들이 향후

10여년간 항암제 시장의 구도를 크게 뒤바꿔 놓을 것이라는 전망임.

- 미국의 비즈니스 커뮤니케이션스社(BC)는 항암제 시장이 연평균 12.5%의 성장률을 지속해 오는 2005년도에 이르면 267억달러 규모를 상회할 것으로 보인다고 추정함.
- BC는 보고서에서 2005년 말까지 총 134종의 새로운 약물들이 항암제로 발매될 것이며, 이로 인해 세계 항암제 시장은 75%나 확대될 것으로 보고함 (여기서 새로운 약물이란 획기적인 신약 또는 기존 약물들의 새로운 제형 및 적응증 허가사례 등을 포괄하는 개념임)
- BC는 또 <그림 4-2>에서 나타내는 바와 같이 기존에 발매되고 있는 제품들이 총 132억 1000만달러의 매출실적을 올리면서 전체 시장의 90% 가까이를 점유할 것으로 예측한 뒤 기존 제품들의 시장이 매년 6.6% 안팎의 성장을 지속해 2005년도에는 182억 달러에 육박하는 규모로 확대될 것이라고 밝힘.
- BC는 항암 세포면역치료를 포함하여, 혈관신생성 억제제, 새로운 모노클로날 항체 제품, 기존 항암제의 제형 개량 등을 통해 획기적인 신약들이 장차 항암제 시장에 상당한 변화를 촉발할 것이라고 강조함. 이는 결론적으로 전체 항암제 시장의 볼륨이 2000년에서 2005년 사이에 2배로 확대될 것으로 예측하는 것임.

<그림 4-2> 2000년~2005년 새로운 면역치료를 이용한 항암제 시장 규모



자료 : 약업신문, “세계 항암제시장 2005년 267억달러”, 2001년 7월 5일자.

4. 항암 세포면역치료법에 사용되는 주요 세포들

- 인체의 면역기능, 특히 항암기능에 중요한 역할을 하는 세포에는 수지상세포와 T세포, 자연살해(NK) 세포가 있음.
- 항암 세포 면역치료에 사용되는 첫 번째 방법은 수지상 세포를 이용하는 것으로, 환자의 혈액내에서 단구(monocyte)를 뽑아내 활성화 처리해 수지상세포로 만든 뒤 집어넣는 것임. 이때 수지상 세포는 혈액 내에서 림프구를 자극하여 암세포를 제거함.

40 면역치료제

- 두 번째는 T세포 또는 NK세포를 활성화시켜 체내에 주입하는 것이 방법으로 이 요법을 통해 T세포 수는 1백~1천배로 늘어남.
- 항암 세포 면역요법의 가장 큰 장점은 자신의 세포를 활용하기 때문에 부작용이 없다는 것으로, 면역세포가 눈에 보이지 않는 미세한 암세포를 쫓아가 공격하므로 눈에 보이지 않는 치료 후 남은 잔류암을 없앤다는 것임.

가. 수지상세포

- 수지상세포(dendritic cell)는 암세포를 체내 면역계가 인식할 수 있도록 보조하는 항원제시세포(APC; antigen presenting cell)의 한 종류로, 암세포 표면의 항원을 분해하여 항원결정기를 T 세포에 제시함으로써 CTL 반응을 유도하게 하는 역할을 함.
- 수지상세포에 의한 항암치료는 환자의 말초혈액으로부터 채취·분리한 수지상 세포의 전구세포를 암항원으로 활성화 시킨 후 다시 체내에 넣는 방법으로 이식에 대한 면역거부반응이 적고, 기존 화학요법제인 항암제가 가졌던 독성문제를 해결하고, 다양한 암종류에 대한 암특이항원에 대하여 세포반응을 유발할 수 있어 암세포에 특이적으로 작용할 수 있음.
- 특히, 전이(metastasis)된 암세포까지 치료할 수 있을 것으로 전망하고 있으며, 수술 후 잔류 미세암 제거가 가능해 재발 방지

에도 큰 효과를 보일 것으로 기대하고 있음.

- 이 기술은 선진국을 중심으로 활발하게 진행되고 있으나 아직 상용화 단계는 아니며 국내에서도 이를 위한 연구를 진행하고 있음. 다음과 같은 임상결과가 보고됨.
 - IL-4와 GM-CSF이 포함된 배양액에서 종양항원 펩타이드 또는 종양세포 파쇄물로 자극되어진 단핵구 세포에서 유래하는 수지상세포를 4기 흑색종 환자 16명에게 사용한 결과 2명은 완전 반응을 보였고 3명은 부분 반응을 보임.
 - gp100과 MART-1 펩타이드로 자극한 단핵구 세포에서 유래하는 수지상세포를 백신으로 사용한 경우는 7명중 1명이 부분반응을 나타냈으며 1명은 세포성T 림프구(CTL) 반응을 나타냄.
 - MAGE-3 HLA-A2 펩타이드 또는 HLA-A24 펩타이드로 자극한 단핵구 세포에서 유래하는 수지상세포를 8명의 진행성 위암환자에게 험한 결과 4명은 펩타이드 특이적 CTL 반응을 나타냈고 7명은 종양인자가 감소했으며 3명은 종양 감소가 나타남.
 - AGE-3A1 펩타이드로 자극한 단핵구 세포에서 유래하는 수지상세포를 백신으로 사용하여 11명의 4기 흑색종 환자에게 적용한 결과 6명은 질환이 나아졌고 8명은 효소결합면역분석에서 펩타이드 특이성 CTL 전구체가 증가함.
 - NF- α 로 성숙시킨 후 HLA-A1+ MAGE-1 펩타이드와 MAGE-3 펩타이드 또는 HLA-A2+ Melan-A, gp100, 티이로시네이즈 펩타이드로 자극한 CD 34+ 줄기세포로부터 유래한 수지상세포를 백

42 면역치료제

신으로 하는 경우, 악성 흑색종 환자 14명 중 2명이 항암반응을 보였으며 4명이 펩타이드 특이성의 지연된 과민반응을 보임

- CD 34+ 선구체에서 유래한 수지상세포를 백신으로 하는 경우 11명 중 3명이 완전 반응을 보였고 이러한 임상 반응은 면역 반응과 연계된 것임을 확인함.
 - 칼시노엠브리오닉 항원(CEA)인 CAP-6D 펩타이드를 Flt 3 리간드(수상세포 성장인자)존재 하에서 첨가한 수지상세포를 12명의 HLA*0201형 폐암 또는 직장암 환자에게 적용하였는데 7명이 CEA와CAP-6D에 대해 용융활성(Lytic Activity)을 나타내었고 5명은 종양이 축소됨.
- 수지상세포 백신은 자가 유래 암세포 백신과 같이 개개 환자에 대하여 특이적이며, 환자 개개인으로부터 분리하여 배양 후 투여되기 때문에 제조하기가 어렵고 비용이 많이 든다는 단점이 있으나, <표 44>에서 나타내는 바와 같이 현재 그 효능이 우수하여 melanoma 환자 외에도 prostate cancer, lung cancer 등에 대한 임상 시험이 시도되고 있음.

나. 세포성 T세포

- T세포를 이용한 항암 면역세포치료는 T세포의 타입, 효과기(effector)의 기능, 세포들이 종양부위에 도달할 수 있는 능력, 그리고 세포들이 숙주의 면역억제나 내성을 극복할 수 있는 능력에 달려 있음.

<표 4-4> 최근 개발되고 있는 수지상세포를 이용한 세포면역치료제

materials	company	property
다발성골수종백신 APC8020	Dendreon사(미국), 기린비루(일본)	환자의 혈액에서 수지상세포를 분리하여 특이단백질인 이디오타입으로 활성화하여 환자체내로 재투여함. 임상1상(02)
전립선단백질 APC8015	"	전립선암 항원과 수지상세포를 이용한 암백신. 공동개발, 임상시험중(02)
Provenge	Dendreon사(미국)	전립선암을 대상으로 한 수지상세포요법. 임상3상(02)
Mylovenge	"	다발성골수종을 대상으로 한 수지상세포요법. 임상2상(02)
APC8024	"	유방암, 난소암, 대장암을 대상으로 한 수지상세포요법. 임상1상(02)
ex vivo 텔로메라제·암백신	Geron사(미국)	수지상세포 등 항원제시세포를 환자로부터 분리하고 체외에서 텔로메라제 단백질단편이나 텔로메라제 항원을 세포내에서 생산하기 위한 핵산으로 처리하여 환자에게 다시 주입하는 방식의 암면역요법.
수지상세포/암 항원백신	Genzyme Molecular Oncology사(미국), Massachusetts 종합병원(미국)	환자의 수지상세포에 Melan-A/Mart-1과 gp100라는 두개 항원을 제시하여 백신으로서 재주입하는 ex vivo 백신을 양성흑색종환자에 투여. 임상1/2상(02)
수지상세포·암 세포융합 유방암백신	Genzyme Molecular Oncology사(미국), Beth Israel Deaconess 의료센터(미국), Dana-Farber 암연구소(미국)	환자의 종양세포와 수지상세포를 화학적으로 융합하여 백신으로서 이용한 말기유방암 대상의 임상1/2상시험
다발성골수종 대상의 수지상세포 백신	Aastrom Biosciences사(미국), Stanford대학(미국), 미국 국립위생연구소	다발성골수종에 대한 신형 수지상세포 백신의 임상계획
DC-I 세포치료 키트	Aastrom Biosciences사(미국), 동사의 유럽지사인 Zellerasa	사람 수지상세포의 ex vivo 제조를 위한 DC-I 세포치료키트의 유럽내 시판허가
DCVax-Prostate	Northwest Biotherapeutics사(미국)	전립선암을 대상으로 한 수지상세포백신. 임상1/2상 종료
DCVax-Brain	"	글리오블라스토마를 대상으로 한 수지상세포백신. 임상2상.
IL13과 수지상세포를 이용한 암백신(IDD3)	Sanofi-Synthelabo사(프랑스), Immuno-Designed Molecules사(프랑스)	멜라노마를 대상으로 한 암백신. 임상2상 종료(02) 암 면역요법의 개발판매를 목적으로 제휴. Sanofi사는 IDM사의 세포치료제로부터 최대 20품목 선택키로 함.
수지상세포치료	동경대학의과학연구소(일본)	세포를 분리하는 유닛을 이용하여 분리한 미숙한 수지상세포를 유전자를 도입하지 않고 암환자에게 투여하는 실험 개시
CpG 올리고뉴클레오티드	Coley Pharmaceutical사(미국)	CpG 올리고뉴클레오티드를 이용하여 수지상세포 활성화. 특허등록

44 면역치료제

- 항암 활성이 있는 T세포의 이식은 종양 침투 림프구 및 항체-특이적 혹은 종양-특이적 세포독성 T림프구 등으로 나눌 수 있음. 이 외에 동종 조혈 줄기세포 이식을 하고 있는 환자에서 동종공여 T세포들의 이식편대 종양 효과가 있다는 보고가 있음.
- 바이러스-반응성 혹은 종양-반응성 T세포를 주입하여 면역 효과 기 기능을 추가하는 것이 바이러스성 질병과 암 치료에 높은 특정성을 보여줌.
- 동종조혈제 줄기세포의 이식 후 재발한 백혈병 환자에게 증여 T세포를 주입하였을 때 대부분의 환자의 병세가 진정되었다는 증거가 나타나고 있음.
- 실제 T세포를 이용한 항암세포치료 요법이 미국과 일본에서 시도되었으며 그 결과를 <표 4-5>에서 정리하였음.

<표 4-5> T세포 이용한 항암 세포치료 개발 현황

물질	회사	특징
활성화 자가 임파구 移入요법	瀬田 클리닉(일본)	진행 암환자에 대해 세포면역요법이 30%이상 효과를 얻었음, 139중례 중 완전관해4예, 부분관해23예, 최저 6개월 이상 변하지 않은 환자가 15예임('01)
악성흑색종환 자에 T세포 養子 이식	미국 국립암연구소(NC I)	NCI의 Rosenberg는 체외에서 환자 T세포와 암세포단편을 배양, 양자이식하고 암과 싸우는 T세포중심으로 환자의 면역계를 재구축하는 치료를 악성흑색종환자 13명에 적용, 6명에서 종양50%이상 축소함, 이식세포는 4개월 이상 생존함('02)
세포치료제 Xcellerated T Cells	Xcyte Therapies사(미국)	15명의 호르몬요법 불응성 전립선암 환자를 대상으로 안전성과 효과를 검토하는 임상1/2상 개시('02), 환자자신의 T세포를 체외로 꺼내어 활성화한 다음 재주입함

- 세포 독성 T세포에 의하여 인식되는 항체를 코드화하는 유전자를 분리하는 방법이 설립된 후 많은 항체들이 면역 치료 표적으로 합당한지를 알기 위하여 확인되었으며, <표 4-6>에 나타난 바와 같이 이들의 특성이 조사되었음

<표 4-6> T세포가 인식할 수 있는 암세포에 의해 발현된 항체

종양항체 그룹	이름	암타입
바이러스-관련 종양항체	HPV E6와 E7	목암종
유전자돌연변이 혹은 염색체 재정리 생성물	EBV LMP-1, EBVNA-1 BCR/ABLE PML/RARA TEL/AML1	Hodgkin 병, 상 인두암 만성 골수성 백혈병 급성 전골수구 백혈병 급성림프구모세포 백혈병 흑색종
정상 유전자의 과잉 발현 생성물	Beta Katenin MUM-1-3, CDK-4, hTERT CEA Her-2/neu WT-1	흑색종 ~90%의 종양 상피세포 종양 유방 및 타 상피세포암 백혈병과 상피종양
조직-특이성 분화 항체	Tyrosinase, melan A gp100, TRP-1, TRP-2	흑색종
	PSA	전립선암
배아 단백질	MAGE, BAGE, GAGE MY/ESO-1	흑색종과 타 상피종양
유전형 단백질	면역글로블린 고리	B non-Hodgkin 질병림프종, 다중골수종

다. NK 세포

- NK 세포는 림프구의 항암 기능을 활성화시키거나 촉진시키는 보완적인 역할을 하는 B세포나 T세포와는 달리 병균에 감염된

세포나 암세포에 직접적으로 공격하여 제거함.

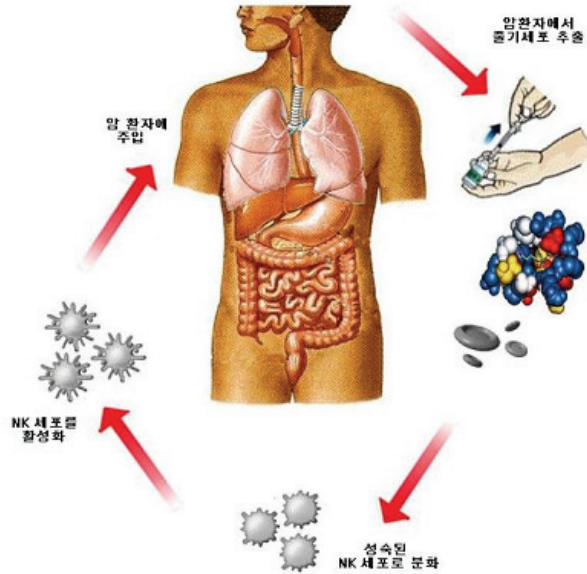
- 림프구에서 NK세포가 차지하고 있는 비율은 5~10%이며, 정상인의 경우 NK세포 수는 약 50~1,000억 개인 것으로 알려져 있음.
- 암환자의 경우 NK세포 수가 매우 적고 기능이 극히 저하되어 있음.
- NK세포는 암세포의 발생, 증식, 전이를 억제할 뿐만 아니라 자가면역질환 등 각종 난치성 질병과 다른 면역세포의 기능조절에도 중요한 역할을 한다는 것이 최근 의학계의 보고임.

○ <그림 4-3>에서 나타내는 바와 같이 환자의 골수로부터 줄기세포를 추출해 NK세포 분화시키고 활성화시켜 환자의 몸에 다시 주입하기 때문에 면역거부반응이 거의 없어 수술, 항암제, 방사선 요법 등 기존의 방법으로 치료하지 못한 말기 암 환자들도 치료가 가능할 것으로 기대함.

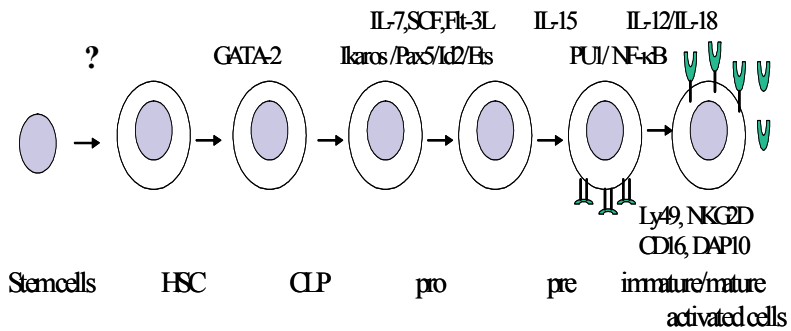
○ 최근의 관심은 줄기세포가 NK세포로 분화하는 과정에 모아지고 있어 이에 중요한 분화유전자를 찾아 역할과 기능을 연구하는데 집중되고 있음.

- 국내 연구진에 의해 <그림 4-4>에서 설명하는 바와 같이 성체줄기세포에서 NK세포로 분화하는데 중요한 역할을 하는 VDUP1 유전자가 보고되었음. (자료 : VDUP1 is required for the development of natural killer cells. Immunity. 2005, 22(2):195-208)

<그림 4-3> NK세포를 이용한 항암 세포면역치료 기술



<그림 4-4> NK세포의 분화과정



- 7) NK 세포는 조혈줄기세포(HSC)로부터 분화하는데 전구체(CLP)를 거쳐 미성숙한 NK 세포로 분화된다. 이후 사이토카인인 IL-15 등이 있으면 성숙된 NK 세포로 최종 분화된다. 이 과정에 여러 성장인자가 관련하는데 VDUP1이 결핍되면 미성숙 단계의 NK 세포가 만들어지지 않는다.

48 면역치료제

- NK세포는 암뿐만 아니라 자가면역질환 등 각종 난치성 질병과 다른 면역세포의 기능 조절에도 중요한 역할을 한다는 것이 최근 의학계의 보고임.

5. 항암 세포면역치료법 개발의 문제점

- 항암 세포면역치료의 가장 큰 걸림돌은 가격임.
 - 면역활성제인 사이토카인 수입가가 비싸 환자 부담이 6회 2천만~3천만원에 이름.
 - 일본 세포면역치료의 유효율은 28%. 환자 4백12명을 6회 치료한 뒤 3년여 조사한 결과, 암세포가 안보이는 완전관해 4례, 부분관해 29례, 진행이 멈춘 사례가 18례로 보고됨.
- 세포치료제를 인체에 적용하기 위해서는 안전성·유효성에 대한 검증을 받고 적법한 절차를 거쳐 사용이 되어야만 함.
 - 세포치료제 개발에 대한 기술과 시설에 대한 검증도 필요함. 첨단기술을 검증할 식품의약품안전청의 규정이 없기 때문에 안전성이 확보되지 않은 세포치료제 임상시험이 늘어나면서 환자 피해가 우려됨.
- 항암 세포면역치료는 이론적으로 완벽하지만 환자에게 보편적으

로 적용하기엔 아직도 난제가 많음. 세포면역치료에 반응하지 않는 환자가 있음(70%).

V. 결 론

- 면역치료제는 암치료의 근본적인 저변 치료법으로 평가되고 있음.
 - 수술, 항암제 투여와 방사선 조사는 전신의 악화와 면역력 저하를 초래하여, 오히려 몸 속에 존재하는 암세포의 재발 및 전이가 쉬워지면서 치료에 어려움이 있음.
 - 따라서 현재 우선적인 면역치료법의 연구 방향은 세포 독성의 화학요법 치료 후 곧바로 면역을 회복하게 하는 것임. 따라서 세포독성 항암 치료의 보조요법으로 최소 여분의 종양을 제거하는 목표로 사용됨.
- 항암 세포면역치료는 기존 항암 치료제의 부작용을 없애고 면역력을 증강시켜 효율적인 암 치료를 할 수 있는 신기술로 각광 받고 있음.
 - 암을 제거하기 위해서 수지상세포, CTL, 활성화된 T helper 세포(HTL), B 세포 등의 면역세포들간의 유기적인 상호작용과 줄기세포로부터 면역세포로의 분화능에 대한 중요성을 인식하고 있음.
- 그러나, 종양면역학의 발전에도 불구하고, 암과 면역반응과의 관계에 대한 규명은 부족한 상태이며, 특히 암을 치료하기 위

52 면역치료제

한 세포면역요법은 아직도 제한적이며, 임상시험의 단계를 벗어나지 못하고 있음.

- 이에 다양한 암에 대하여 보다 효과적인 active specific immunotherapy 전략 발전에 박차를 가하고 있음.
- 항암 세포면역치료는 예방목적 또는 암절제 수술 후 재발 방지 목적에 대하여 안정성과 유효성의 입증에 중요한 관문으로 인식되고 있음.

참고 문헌

1. Melero I, Bach N, Chen L: Costimulation, and ignorance of cytotoxic T lymphocytes in immune responses to tumor antigens. *Life Sci* 60(23);2035-2041, 1997
2. Mocellin S, Rossi CR, Nitti D: Cancer vaccine development: on the way to break immune tolerance to malignant cells. *Exp Cell Res* 299(2);267-278, 2004
3. Jager E, Jager D, Knuth A: CTL-defined cancer vaccines: perspectives for active immunotherapeutic interventions in minimal residual disease. *Cancer Metastasis Rev* 18(1);143-150, 1999
4. Finn OJ: Cancer vaccines: between the idea and the reality. *Nat Rev Immunol* 3(8);630-641, 2003
5. Parajuli P, Sloan AE: Dendritic cell-based immunotherapy of malignant gliomas. *Cancer Invest* 22(3);405-416, 2004
6. Robinson HL: DNA vaccines: basic mechanism and immune responses (Review). *Int J Mol Med* 4(5);549-555, 1999
7. Schuler G, Schuler-Thurner B, Steinman RM: The use of dendritic cells in cancer immunotherapy. *Curr Opin Immunol* 15(2);138-147, 2003
8. Rini B: Recent clinical development of dendritic cell-based immunotherapy for prostate cancer. *Expert Opin Biol Ther* 4(11);1729-1734, 2004

9. Ferlazzo G, Munz C: NK cell compartment and their activation by dendritic cells. *J Immunol.* 1333-1339, 2004
10. *Immunobiology : The Immune System in Health and Disease(3rd)*, Charles A. Janeway, Jr., Current Biology Ltd., 1997.
11. Perry D. Patients' voices: the powerful sound in the stem cell debate. *Science.* 2000;287(5457):1423.
12. 보건산업기술 동향, 2002년 겨울호, 85-91
13. 차세대 성장동력 추진계획 공청회, 2003. 11. 한국과학기술평가원, p 32-47.
14. 「산업기술혁신 5개년 계획」 산업별보고서 바이오신약/장기편, 2003.12, 산업자원부 p. 3-10, p 29-35.

저자 소개

박 동 운

- 공학 석사
- 현, 한국과학기술정보연구원 연구원
- 저서 : 기술사업기회 분석연구 시리즈 - 지능형 로봇 등

전 승 표

- 공학 석사
- 현, 한국과학기술정보연구원 선임연구원

손 은 화

- 박사
- 현, 삼척대학교 전임강사