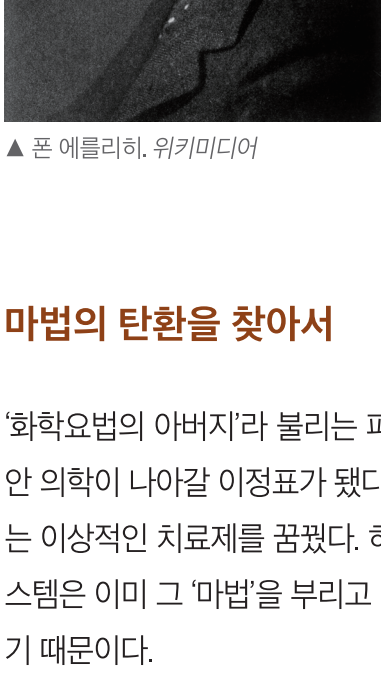


	우수성과	자가면역질환 치료제, OX40L x TNF 이중항체 IMB-101 1.7조 원 글로벌 기술수출 달성
	연구자	이정민 (아이엠바이오로지스 기업부설연구소 연구소장)

두 개의 열쇠로 면역의 문을 열다



▲ 폴 에를리히, 위키미디어

We must search for 'magic bullets'.

(우리는 '마법의 탄환'을 찾아야만 합니다.)

- 1908년 노벨상 수상자 폴 에를리히

마법의 탄환을 찾아서

'화학요법의 아버지'라 불리는 파울 에를리히 박사가 남긴 '마법의 탄환(Magic Bullet)'이란 단어는 지난 한 세기 동안 의학이 나아갈 이정표가 됐다. 에를리히 박사는 정상 세포는 건드리지 않고 병원균이나 암세포만 골라서 공격하는 이상적인 치료제를 꿈꿨다. 하지만 이 꿈이 현실이 되기까지는 생각보다 긴 시간이 필요했다. 우리 몸의 면역 시스템은 이미 그 '마법'을 부리고 있었지만, 인간이 그 기술을 모방해 약으로 만들어내는 건 전혀 다른 차원의 문제였기 때문이다.

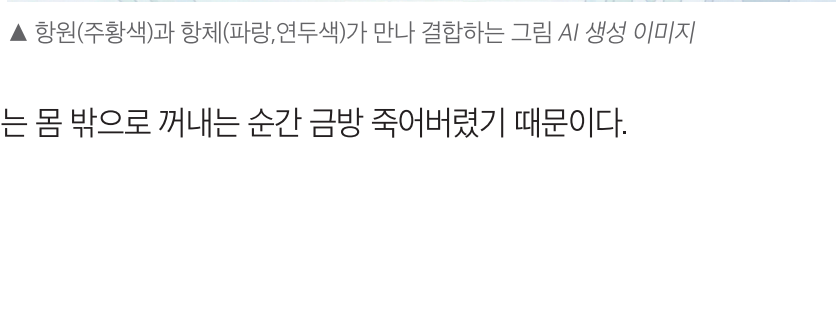
우리 몸은 외부에서 바이러스나 세균 같은 적, 즉 '항원'이 침입하면 이에 대항하기 위해 '항체'라는 무기를 만들어낸다. 항체는 Y자 모양의 단백질인데, 작동 원리는 열쇠와 자물쇠에 비유할 수 있다. Y자의 양팔 끝부분에는 적을 인식하는 레미타기 같은 부위가 있다. 이를 '항원 결합 부위'라고 한다. 놀랍게도 우리 몸의 면역세포 중 B세포는 침입한 적의 생김새에 맞춰 이 끝부분의 모양을 자유자재로 바꾼다. 마치 틱니 모양이 제각각인 열쇠와 비슷하다. 모양이 딱 맞는 항체를 만나면 항원은 꼼짝없이 잡혀 힘을 잃거나, 다른 면역 세포들의 먹잇감이 돼 사라진다.

과학자들은 이 정교한 우리 몸의 면역 시스템을 질병 치료에 이용하고 싶었다. 암세포 같은 특정 질병과 관련된 항원에만 딱 달라붙는 항체를 대량으로 만들어 몸에 넣으면,

그게 마법의 탄환이 될 것이기 때문이다.

하지만 큰 난관이 있었다. 우리 몸에서 항체를 뽑아내려 하면, 수많은 종류의 항체가 뒤섞인 잡탕 항체, 즉 다중종항체짜를 얻을 수 없었다. 하나의 타깃만 노리는 순수한 항체를 공산품처럼 대량으로 생산하는

건 불가능에 가까웠다. 항체를 만드는 B세포는 몸 밖으로 꺼내는 순간 금방 죽어버렸기 때문이다.

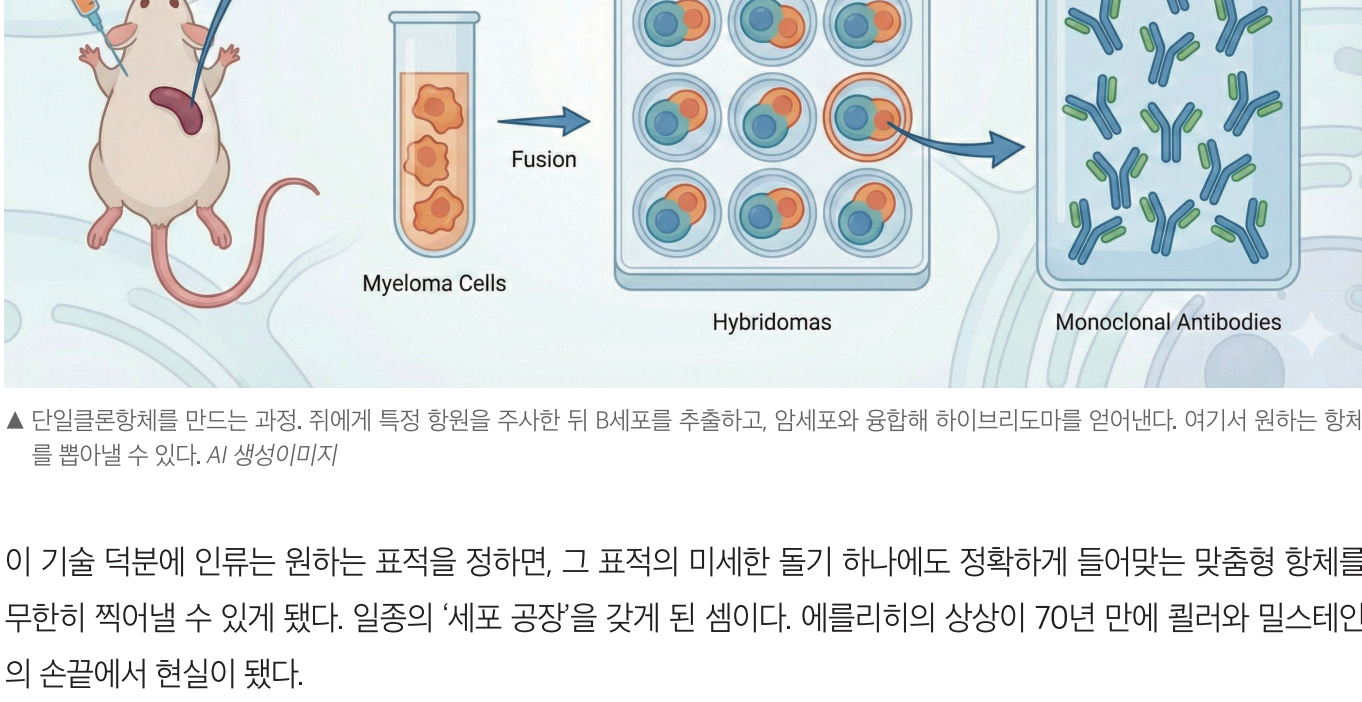


▲ 항원(주황색)과 항체(파랑, 연두색)가 만나 결합하는 그림 AI 생성 이미지

세포 공장을 만들다

이 난제는 1975년, 게오르크 뤼러와 세자르 밀스테인이라는 두 과학자의 기발한 아이디어로 풀렸다. 그들은 전혀 어울릴 것 같지 않은 두 세포를 강제로 융합시키는 실험을 진행했다. 바로 '항체를 만들지만 수명이 짧은 B세포'와, '항체는 못 만들지만 영원히 죽지 않고 증식하는 암세포'를 합친 것이다.

결과는 대성공이었다. 두 세포의 장점만을 가진 '하이브리도마(Hybridoma)'라는 잡종 세포가 탄생했다. 이 세포는 암세포처럼 무한히 증식하면서도, B세포처럼 원하는 딱 한 종류의 항체만을 끊임없이 뽑아냈다. 이것이 바로 '단일 클론항체' 생산 기술의 시초다.



▲ 단일클론항체를 만드는 과정. 쥐에게 특정 항원을 주사한 뒤 B세포를 추출하고, 암세포와 융합해 하이브리도마를 얻어낸다. 여기서 원하는 항체를 뽑아낼 수 있다. AI 생성 이미지

이 기술 덕분에 인류는 원하는 표적을 정하면, 그 표적의 미세한 돌기 하나에도 정확하게 들어맞는 맞춤형 항체를 무한히 찍어낼 수 있게 됐다. 일종의 '세포 공장'을 갖게 된 셈이다. 에를리히의 상상이 70년 만에 뤼러와 밀스테인의 손끝에서 현실이 됐다.

이 기술은 현대 의학의 풍경을 완전히 바꿨다. 특히 류마티스 관절염이나 건선 같은 자가면역질환 치료에 혁명적인 변화를 가져왔다. 우리 몸의 면역 세포가 나 자신을 공격해 염증을 일으키는 이 질환들을 잡기 위해 과학자들은 염증을 유발하는 핵심 물질인 TNF(Tumor Necrosis Factor, 종양괴사인자) 하나를 억제하는 '휴미라(아달리무맴)' 같은 블록버스터 약물을 만들어냈다.

하지만 마법의 탄환에도 한계는 있었다. 인체의 면역 시스템은 생각보다 훨씬 더 교묘하고 복잡했기 때문이다. 하나의 경로를 막으면 다른 우회 경로로 염증이 폭주하거나, 처음에는 효과가 있다가 시간이 지나면 내성이 생겨 듣지 않는 경우가 속출했다.

50년의 실패를 넘어 항암제 시장을 열다

과학자들은 자가면역질환을 잡기 위해 '한 손'이 아니라 '두 손'이 필요하다고 생각했다. 여기서 등장한 개념이 바로 '이중항체'다. 일반적인 항체가 한 가지 항원만 잡을 수 있다면, 이중항체는 서로 다른 두 가지 항원을 동시에 움켜쥐도록 설계된 인공 항체다.

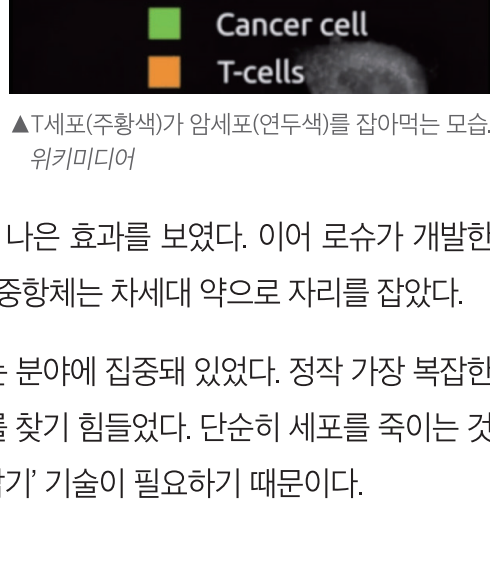
하지만 이 아이디어가 세상에 빛을 보기까지는 오랜 세월이 걸렸다. 두 개의 다른 항체를 하나로 합치는 과정에서 구조가 불안정해지거나 생산 수율이 떨어지는 등 기술적 장벽이 높았기 때문이다.

긴 침묵을 깨 2014년이었다. 다국적 제약사 얀센이 개발한 백혈병 치료제 '블린사이트'가 미국 FDA의 승인을 받으며 이중항체 시대를 열었다.

블린사이트는 한 손으로는 암세포를 잡고, 다른 한 손으로는 아군인 T세포를 잡아 물을 강제로 충돌시키는 전략으로 이전에 쓰던 약보다 더 나은 효과를 보였다. 이어 로슈가 개발한

혈우병 치료제 '헴리브라'가 등장해 전 세계적인 블록버스터가 되면서, 이중항체는 차세대 약으로 자리를 잡았다.

하지만 성공한 이중항체들은 대부분 암세포를 죽이거나 혈액 응고를 돕는 분야에 집중돼 있었다. 정작 가장 복잡한 면역 조절이 필요한 자가면역질환 분야에서는 여전히 뚜렷한 성공 사례를 찾기 힘들었다. 단순히 세포를 죽이는 것을 넘어, 과도한 면역을 낮추면서 정상 면역은 유지하는 고난도의 '균형 잡기' 기술이 필요하기 때문이다.

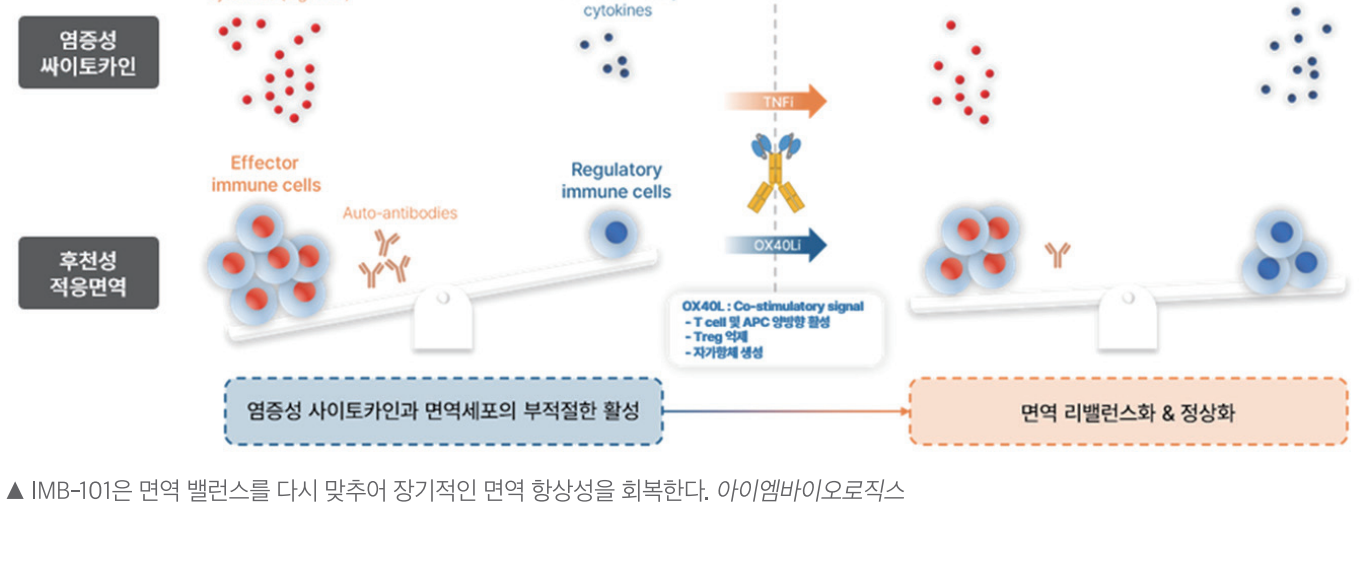


▲ T세포(주황색)가 암세포(연두색)를 잡아먹는 모습. 위키미디어

면역의 폭주를 잠재우는 두 개의 고배: IMB-101

최근 우리나라에서 이 균형잡기 기술로 전 세계를 놀라게 할 성과가 발표됐다. 1.7조 원 규모의 글로벌 기술수출을 달성한 IMB-101이 그 주인공이다. IMB-101은 자가면역질환 치료용 이중항체로, 국내 기술로 개발된 이중항체다.

자가면역질환은 염증 반응이 과도하게 일어나는 '결과'와, 면역 시스템 자체가 오작동하는 '원인'이 뒤섞여 더 큰 문제를 일으킨다. 이에 IMB-101은 그 둘을 모두 잡는 방식을 택했다. 기존의 치료제들이 염증이라는 불을 끄는 데 집중했다면, IMB-101은 불을 끄는 동시에 기름을 붓는 행위 자체를 막아버린다. 'TNF'와 'OX40L'이라는 두 가지 타깃을 동시에 조준한 것이다.

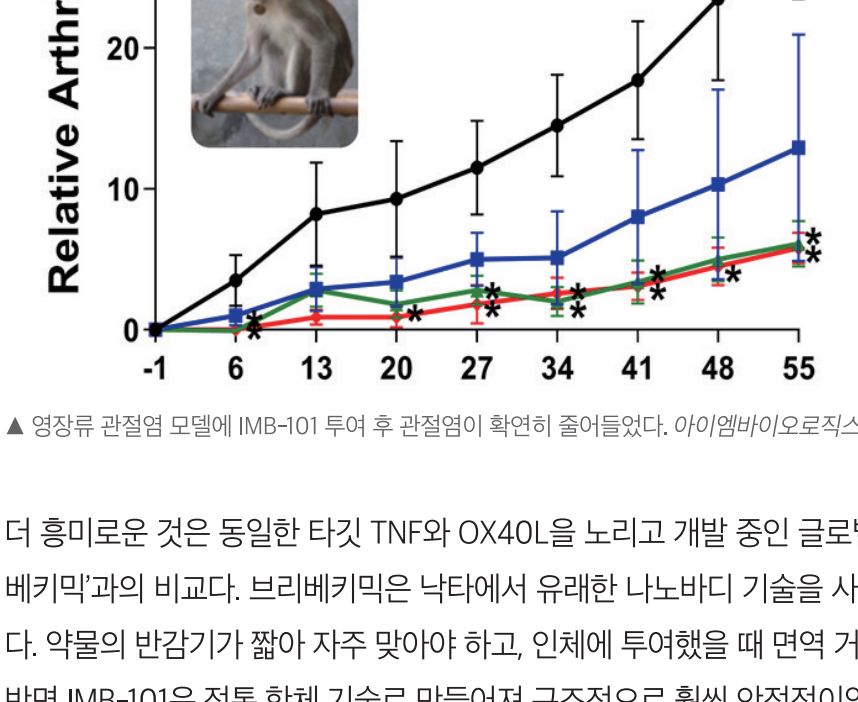


▲ IMB-101은 면역 밸런스를 다시 맞추어 장기적인 면역 항상성을 회복한다. 아이엠바이오로지스

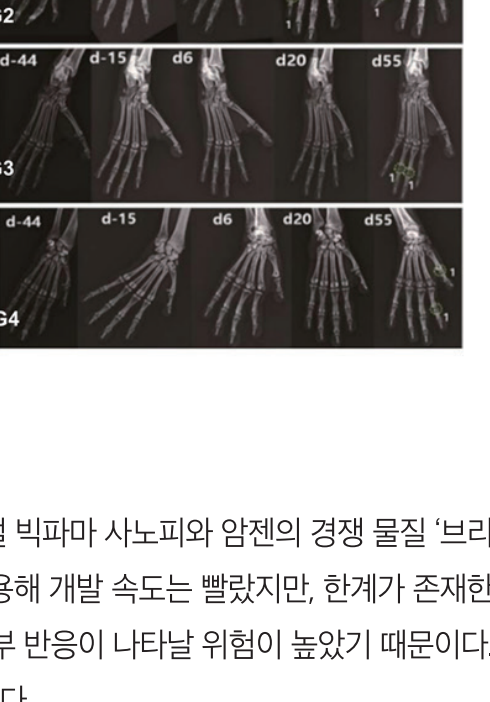
첫 번째 타깃인 TNF는 대표적인 염증성 사이토카인이다. 류마티스 관절염 환자의 관절에서 뼈와 연골을 파괴하고 통증을 유발하는 주범이다. IMB-101은 TNF를 억제하여 당장 환자를 괴롭히는 염증 증상을 신속하게 완화한다. 여기까지는 기존 치료제와 비슷하다. 하지만 IMB-101의 또다른 무기는 두 번째 타깃인 'OX40L(OX40 Ligand)'에 있다. OX40L은 우리 몸의 적응면역을 담당하는 T세포를 활성화시키는 스위치 역할을 한다. 자가면역질환 환자들은 이 스위치가 고장 나 T세포가 과도하게 흥분해 있는 상태다. IMB-101은 OX40L에 결합하여 T세포의 과잉 활성을 조절한다. 즉 단순한 염증 억제를 넘어 무너진 면역 체계의 균형을 다시 맞추는 근본적인 치료를 시도하는 것이다.

두 마리 토끼를 잡은 IMB-101

IMB-101은 현재 시장을 지배하고 있는 블록버스터 약물들은 물론, 개발 중인 글로벌 경쟁 약물들과의 비교에서도 압도적인 격차를 보였다. 먼저 전 세계 매출 1위 의약품이었던 '휴미라(아달리무맴)'와의 비교다. 영양류 관절염 모델 실험 결과, IMB-101은 휴미라 대비 4분의 1 용량만 투여해도 더 뛰어난 치료 효과를 보였다. 손가락 관절의 부종과 열감이 현저히 줄어들었으며, 무엇보다 관절염의 치명적 결과인 연골 파괴 정도가 개선됐다. 또한 병을 악화시키는 자가항체 생성률까지 감소시켜 질병의 진행 자체를 늦추는 효과를 보였다.



▲ 영양류 관절염 모델에 IMB-101 투여 후 관절염이 확연히 줄어들었다. 아이엠바이오로지스



더 흥미로운 것은 동일한 타깃 TNF와 OX40L을 노리고 개발 중인 글로벌 빅파마 사노피와 얀센의 경쟁 물질 '브리베키믹'과의 비교다. 브리베키믹은 낙타에서 유래한 나노바디 기술을 사용해 개발 속도는 빨랐지만, 한계가 존재한다. 약물의 반감기가 짧아 자주 맞아야 하고, 인체에 투여했을 때 면역 거부 반응이 나타날 위험이 높았기 때문이다.

반면 IMB-101은 정통 항체 기술로 만들어져 구조적으로 훨씬 안정적이었다.

그 결과는 안전성 측면에서 결정적인 차이를 만들어냈다. 임상 1a상 결과, 약물 관련 이상 반응 발생률이 브리베키믹은 13.8%였던 것에 비해 IMB-101은 3.3%로 낮게 나타난 것이다. 또한, 독성이 나타나지 않는 최대 용량도 경쟁 물질 대비 2배 이상 높았다. 훨씬 더 안전하게 고용량을 투여할 수 있다는 뜻이다. 효능을 나타내는 유효 용량도 1.3 mpk(mg/kg)로, 3~10 mpk 정도인 경쟁 물질보다 훨씬 적은 양으로도 충분한 효과를 냈다. 즉, 신약개발 시장에서 '안전성'과 '강력함' 두 마리 토끼를 모두 잡은 셈이다.

이러한 기술력을 바탕으로 IMB-101은 현재 미국에서 환자를 대상으로 용량을 늘리며 안전성과 유효성을 확인하는 임상 1b상을 진행 중이다. 피하주사 제형으로 개발돼 환자가 집에서 스스로 투여할 수 있도록 했고, 류마티스 관절염뿐만 아니라 화농성 한선염 등 다양한 자가면역질환으로 영역을 확장하고 있다.

에를리히가 꿈꿨던 '마법의 탄환'은 2014년 블린사이트를 통해 항암 분야에서 먼저 현실이 되었고, 이제 IMB-101을 통해 더 정교하게 진화했다. 항암제에 머물러 있던 이중항체 기술의 영토를 자가면역질환으로 확장시킨 이 시도가 자가면역질환 치료의 패러다임을 어디까지 바꿀지를 눈앞에서 지켜볼 수 있을지 기대된다.

《》 미니 인터뷰

Q 이번 연구성과가 갖는 가장 큰 의미는 무엇인가요?

A IMB-101은 국내 최초로 자가면역질환을 대상으로 한 이중항체가 임상에 진입한 사례입니다. 특히 구조적 불안정성을 해소하고 피하주사 제형으로 개발해 자가투여가 가능하도록 설계했습니다. 이로써 환자들의 편의성을 높입니다.

또 자가면역질환은 반응성 확인에 보통 6개월 이상이 걸려 치료 변경에 수년이 걸리기도 합니다. 그 사이 장기 조직 손상이 발생하면 회복이 어려워 환자의 삶에 큰 부담이 됩니다. 그런데 IMB-101은 환자별 차이가 적고 높은 반응을 보이기 때문에 맞는 약을 찾는 데 걸리는 시간을 줄일 수 있습니다. 이처럼 피하제형의 편의성과 높은 반응률이 환자 편의성과 삶의 질 향상에 직접적으로 기여할 것이라 봅니다.

Q 언제부터 IMB-101을 개발하셨나요?

A 타깃 발굴은 2015년 시작했습니다. 당시 동일 기전으로 자가면역질환 의약품을 개발하는 기업은 전 세계에 단 한 곳도 없었습니다. 우리는 모델 항체를 통해 작동 가능성을 검증하는 것에서 출발해, 가설을 하나하나 세우고 실험으로 증명하며 단계적으로 진전시켰습니다. 매 단계마다 새로운 길을 개척하는 도전이었습니다.

Q 이중항체는 지난 50년간 여러 번 시도됐지만 번번이 실패했습니다. IMB-101 개발에서 이전 시도들과 '결정적으로 달랐던 선택'은 무엇이었나요?

A 그동안 자가면역질환을 타겟으로 한 이중항체 연구들은 주로 비슷한 성격의 염증 유발 인자들을 동시에 막는 수준에 머물러 있었습니다. 하지만 이런 방식은 단일 항체보다 효과가 크게 뛰어나지 않거나, 우리 몸에서 약물을 공격하는 항체(ADA)가 생기는 등의 문제가 있어서 상업적인 성공을 거두기 어려웠습니다.

저희가 개발 중인 이중항체는 차원이 다릅니다. 단순히 나쁜 신호를 차단하는 데 그치지 않고, 무너진 면역 체계의 균형을 되찾아주는 혁신적인 기전을 바탕으로 합니다. 자가면역질환은 암과 달리 여러 갈래의 복잡한 신호들을 적절히 조절하는 것이 핵심인데, 저희 기술은 바로 이 점에 최적화되어 있습니다. 또한 환자 편의성을 고려한 피하주사 제형 개발이 용이하고 안전성 또한 뛰어납니다. 이에 기존 치료제의 한계를 넘어서는 성공적인 모델이 될 것입니다.

Q IMB-101을 시장에서 만나기까지 어떤 과정들이 남아 있나요?

A 신약이 시장에 출시되기 위해서는 안전성과 유효성 탐색, 그리고 환자 대상 대규모 안전성 및 유효성 검증하는 3단계 임상시험을 거쳐야 합니다. 자가면역질환은 면역체계가 과활성화되어 자기 조직을 공격하는 질환군으로, 100여 종 이상의 다양한 질환을 포함합니다.

IMB-101은 OX40L과 TNFα를 동시에 억제하는 이중특이적 항체로, 염증을 완화하고 면역 균형을 회복하는 기전을 기반으로 합니다. 이러한 특성 덕분에 IMB-101은 화농성 한선염(Hidradenitis Suppurativa)을 시작으로 류마티스 관절염 등 TNF 억제제 적응증 영역에서 단계적으로 임상을 확대할 계획입니다. 현재 미국에서 건강인을 대상으로 한 임상 1b상을 진행 중이며, 후속 임상을 순차적으로 진행해 상업화할 예정입니다. 상업화 시점은 약 5~7년 후로 목표하고 있습니다.

Q 이번 연구를 진행하는 과정에서 가장 결정적인 순간을 꼽는다면?

A 아이엠바이오로지스를 창업한 순간입니다. 연구를 이어가던 중에 기업 환경이 급변하면서 잠시 어려움이 있었습니다. 기존 회사가 타 기업에 인수되면서 과제를 지속하기 어려워졌고, 결국 연구팀은 아이엠바이오로지스를 창업하며 프로젝트를 독립적으로 이어가는 결단을 내렸습니다. 이 선택은 단순한 생존이 아니라, 국내 기술로 만든 글로벌 신약을 개발하겠다는 꿈을 향한 도전이기도 했습니다. 앞으로도 그 꿈을 이루기 위해 끊임없이 도전할 계획입니다.



▲ 아이엠바이오로지스 단체 사진. 아이엠바이오로지스

글 고선아(김을빛콘텐츠연구소 대표) 외

기획 한국과학기술기획평가원(김주희 외)

본 원고는 과학기술정보통신부가 선정된 2025 국가연구개발 우수성과 100선 최우수성과에 대한 이해를 돕고자 작성되었습니다.