

## 나노바디, 항체의약품 시장의 한계를 극복하다

‘나노바디(nanobody)’ 항체가 주목받고 있다. 고전 항체의약품의 한계를 극복하고  
미충족의 수요를 해결하기 위한 새로운 대안으로 떠오르면서다.

글 성승용 사페론 대표(서울대 의대 교수)

항체는 생명체의 면역세포인 B세포가 생성하는 단백질이다. 주로 바이러스, 세균 등 외부 병원성 물질과 결합해 이들의 감염력을 중화하거나 대식세포가 이 병원체들을 쉽게 잡아먹도록 돕는 역할을 한다. 또한 암세포의 표적 항원에 결합해 암세포를 살해하거나, 면역세포 표면에 붙어서 면역세포의 기능을 약화하거나 강화한다. 이러한 성질을 이용해 항체는 의약품으로 개발돼 왔다. 1975년 단일클론항체(monoclonal antibody) 제조법이 개발됐고, 안센은 1985년 세계 최초의 항체의약품을 개발했다. 이후 항체의약품 시장은 2021년 기준 200조 원이 넘는 규모로 빠르게 성장했다. 현재 다양한 질병의 치료를 위해 세계 각국에서 활발한 연구개발이 이뤄지고 있다. 하지만 고전 항체의약품의 본질적인 구조적 한계로 인해 다중 표적 항체나 약물결합 항체 등 신약 개발에는 많은 기술적 한계가 존재하고 있다.

### 고전 항체의약품 시장의 한계

고전 항체의약품의 3차 구조는 2개의 중쇄(heavy-chain) 단백질과 2개의 경쇄(light-chain) 단백질이 소수성 결합과 이황화 결합 등으로 단단히 연결된 ‘Y’자 형태다. 분자량

이 15만Da(달톤) 이상으로 크고 복잡한 구조를 형성한다. 따라서 유전공학적으로 재조합하거나 화학적으로 약물과 결합한 고전 항체는 구조적으로 불안정하다. 이에 물에 안 녹는 비수용성 응집체를 만들어 생산 수율이 낮고, 체내에서 전신염증 반응과 같은 부작용을 유발한다. 또한 크기가 큰 고전 항체는 조직 및 세포막 투과가 어렵기 때문에 목표한 조직 내로 약물이 전달되는 비율이 낮다. 뿐만 아니라 세포 내부로 침투하기 어려워 체액 내에 부유하거나 세포 표면에 위치한 단백질만을 표

적할 수 있다는 한계가 있다.

크기가 큰 단백질 구조에 의한 불안정성으로 인해 투여방법이 제한적이고, 제조가 어려워 보관 및 편의성에도 문제가 많아 결국 최종 가격이 매우 높을 수밖에 없다는 것이다. 이에 극복해야 할 한계점이 많고, 이러한 미충족 수요를 해결하기 위한 연구가 많이 진행되고 있다.

### 나노바디, 고전 항체보다 크기 작고 단순한 구조

다중 표적 항체치료제나 약물 결합 항체치료

### 나노바디를 이용한 미충족 의료수요 극복

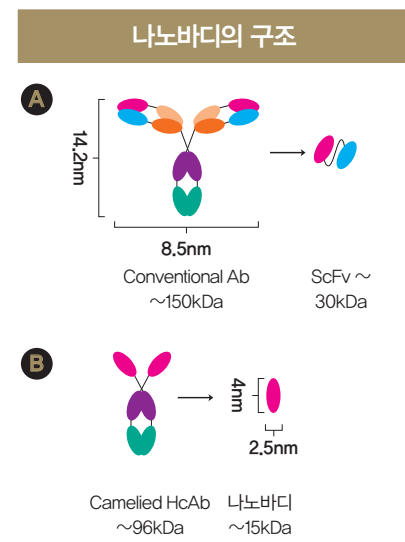
	미충족 의료수요(unmet needs)	나노바디
다루기 힘든 타깃	· 접근 어려운 에피토프에 낮은 접근성(150kDa 크기)	· 조직 침투성, 항원 접근성
항체치료제	· 면역 회피 > 약물 내성 · 항바이러스, 백신 개발 > ADE 부작용	· Fc에 의한 면역부작용 제거
이중항체	· 이중항체 구조 불안정성(중쇄-경쇄) > 제조 어려움 및 낮은 생산성	· 높은 용해도 및 안정성
제형	· 투여 방법의 제한(정맥주사, 피하주사)	· 높은 안정성, 투여 경로 다양화 · 반감기 조절
제조	· 생체 내 불안정성 및 이로 인한 독성 · 제조 및 품질 관리의 어려움	· 높은 안정성 · 제조원이 절감

자료 Theranostics 2019; 9(25):7772-7791

나노바디는 크기가 1만~3만Da 이하로 구조적 안정성과 수용성이 높다. 이로 인해 정제와 생산 효율이 높고 산성, 온도 등 여러 환경 요인에 대해 저항성이 강하다는 특성이 있다. 이에 고전 항체보다 응용성, 가격경쟁력이 우월해 시장에서 많은 주목을 받고 있다.

제의 개발을 위해 고전 항체의 구조적 한계를 극복하기 위한 다양한 유전공학적·면역학적 연구가 계속돼 왔다. 융합(fusion) 또는 절편화(fragment) 방향으로 개선해 왔지만, 획기적인 발전을 보인 사례는 아직까지 없다. 이런 가운데 다양한 동물에서 각양각색의 구조를 가진 항체가 발견되면서 이를 응용한 항체치료제 개발이 주목을 받고 있다. 특히 고전 항체보다 작은 크기와 높은 구조적 안정성을 지닌 나노바디가 고전 항체치료제 개발의 한계점을 극복할 수 있는 새로운 대안으로 주목받고 있다.

나노바디는 낙타과 동물(낙타, 라마, 알파카 등)에서 발견되는 특수한 항체다. 2개의 경쇄 없이 단지 2개의 중쇄로만 구성된 항체(HCAbs·Heavy Chain only Antibodies)다. HCAbs의 항원을 인식하는 VHH(Variable Heavy chain domains of Heavy chain antibody)만을 재조합한 단백질이 나노바디다. 크기가 1만~3만Da 이하로 고전 항체 대비 5분의 1에서 10분의 1 크기의 단순한 구조를 가진다. 이 때문에 구조적 안정성과 수용성이 높은 장점을 가지고 있다. 이로 인해 정제와 생산 효율이 높고, 산성, 온도 등 여러 환경 요인에 대해 저항성이 강하다는 특성이 있다. 이에 고전 항체보다 응용성, 가격경쟁력이 우월해 시장에서 많은 주목을 받고 있다. 이와 더불어 유전공학을 통한 구조적·기능적 변환도 고전 항체에 비해 상대적으로 용이하다. 따라서 감염병 질환, 항암 치료 및 진단, 농축산물 검사, 분자생물학 연구소재 등 다양한 영역에서 의학 및 산업적 활용 가능성이 기대된다.



### 전 세계 11개 임상...

#### 150개 나노바디 파이프라인 개발 중

나노바디는 1989년 처음 발견됐다. 앞서 언급한 구조적 장점 때문에 첫 발견 이후 30여년이 채 되지 않았음에도 생명공학 연구 커뮤니티에서 주목을 받고 있다. 관련 연구도 빠르게 확산하고 있다. 나노바디 신약 개발은 염증, 유방암, 뇌종양, 폐 질환 및 감염성 질환 등 광범위한 질환 분야를 중심으로 차세대 신약 기술로 빠르게 성장하고 있는 추세다. 대표적인 건 최초의 나노바디 기반 치료제인 ‘카플라시주맵(Caplacizumab)’이다. 2018년 유럽의약품청(EMA) 승인과 2019년 미국 식품의약품국(FDA) 승인을 받았다. 이를 개발한 벨기에 아블링스(Ablynx)는 2018년 45억 3000만 달러 규모의 계약을 통해 사노피로

인수 합병됐다. 이를 통해 나노바디 기술에 대한 시장의 관심 또한 크게 증가하고 있다. 나노바디의 임상시험은 전 세계적으로 약 11개가 진행 중이며, 약 150개의 나노바디 파이프라인이 의약품 개발 단계에 있다. 현재 임상 및 비임상 단계의 나노바디 파이프라인들은 주로 항암과 항염증 분야를 표적 질환으로 개발이 진행되고 있다. 해외의 연구동향에 비해 국내의 나노바디 개발은 아직 초기 연구단계 수준에 머물러 있고, 참여기업도 많지 않은 상황이다. 국내에서는 사페론이 지난 10년간 나노바디 개발에 필요한 전주기적 기술 플랫폼을 안정화시키고, 이를 기반으로 항암 분야의 이중항체 나노바디 개발을 하고 있다. ①



#### 성승용

세계 최초로 염증개시 이론을 제시한 면역생물학계 세계적 권위자다. 서울대 의과대학을 졸업하고 동 대학에서 마생물 및 면역학 석사 박사 학위를 취득한 뒤, 현재까지 서울대 의과대학 교수로 재임 중이다. 2008년 서울대 학내 벤처로 사페론을 설립하고, 염증복합체 억제제 기술을 통한 항염증 치료제와 나노바디 치료제를 개발하고 있다.