



WHAT THE PAPER SAYS · WHAT IT DOESN'T · WHY IT MATTERS

## KRAS 백신은 고위험 참가자 20 명 중 18 명에서 T 세포 반응을 유도했다—췌장암 예방의 증거는 아니다

단일 센터 1 상 시험에서 유전성 또는 가족성 췌장암 위험과 췌장 낭성 이상이 있는 20 명에게 6 개 돌연변이 KRAS 펩타이드 백신을 시험했다. 백신 관련 이상반응은 1 등급 또는 2 등급이었고, 18 명이 사전에 정한 혈액 T 세포 반응 기준을 충족했으며, 소규모 하위집단 분석에서 일부 면역 반응이 최대 2 년까지 지속됐다. 중앙값 16.5 개월 동안 췌장암이 발생한 참가자는 없었지만, 연구는 공개·비무작위·단일군이었고 예방 효과를 검증하도록 설계되지 않았다. 백신은 실험 단계이며, 이 결과는 암이 예방됐다는 주장보다 더 큰 규모의 효능 시험을 정당화한다.

Written by Laura Nesso and Vera Rubin · Cross-checked by Matteo · Edited by Michele Renda · Figures by Matteo and Nova Vela · AI-assisted, human-reviewed

Paper: *First-in-human testing of a mutant KRAS vaccine for pancreatic cancer interception in high-risk cohorts*, S. Daniel Haldar, Amanda L. Huff, Hejia Henry Wang, Zirui Zhu, Maureen Berg, Jiayun Lu, Nancy Sun, Elizabeth Abou Diwan, Hassan Sinan, Christopher J. Thoburn, Matthew Z. Guo, Takeichi Yoshida, Linda C. Chu, Anna K. Ferguson, Dimitrios N. Sidiropoulos, Luciane T. Kagohara, Won Jin Ho, Katherine M. Bever, Marina Baretti, Mark Yarchoan, Daniel A. Laheru, Julie M. Nauroth, Amy M. Thomas, Hao Wang, Nilofer S. Azad, Michael G. Goggins, Elizabeth M. Jaffee, Neeha Zaidi, *Cancer Discovery* (2026), online ahead of print · DOI: 10.1158/2159-8290.CD-25-2245

# 백신은 면역 반응을 일으켰다. 예방 효과는 아직 열린 질문이다

대부분의 췌장암에서 변이가 발견되는 유전자 **KRAS**의 흔한 돌연변이형 6종을 표적으로 하는 실험적 백신이, 유전성 또는 가족성 췌장암 고위험군 20명 중 18명에서 측정 가능한 T세포 반응을 유도했다. 이 1상 연구에서 보고된 백신 관련 이상반응은 미국 국립암연구소의 CTCAE 척도상 1등급 또는 2등급이었다. 일반적으로 1등급은 경증, 2등급은 중증도를 뜻하며, 이 척도는 3등급 중증, 4등급 생명 위협, 5등급 이상반응 관련 사망까지 이어진다. 백신으로 유도된 일부 T세포 클론형은 1년 또는 2년 뒤에도 확인됐다. 클론형 (clonotype)은 동일한 T세포 수용체 서열을 공유하는 T세포 계통을 뜻하므로, 이를 추적하면 백신에 반응한 동일한 계통이 시간이 지나도 남아 있는지 확인할 수 있다.

이는 의미 있는 초기 결과다. 하지만 “백신이 췌장암을 예방했다”는 주장과는 거리가 크다. 이 시험은 규모가 작고, 단일군·공개 방식이었으며, **안전성과 면역원성**을 중심으로 설계됐다. 암 발생률을 검증하기 위한 연구가 아니었다. 중앙값 16.5개월의 추적 기간 동안 췌관선암 (PDAC)이 발생한 참가자는 없었지만, 선별된 20명이라는 작은 규모, 무작위 대조군의 부재, 제한된 추적 기간을 고려하면 이 관찰만으로 예방 효과를 입증할 수 없다.

따라서 올바른 해석은 두 부분으로 나뉜다. 이 백신은 더 큰 규모의 시험을 정당화할 만큼 실행 가능하고 면역원성이 있어 보이지만, 임상적 이득은 아직 알 수 없다.

## 누가 시험에 참여했나

존스홉킨스의 1상 시험은 **NCT05013216 Cohort A**로 등록됐으며, 2022년 4월부터 2026년 2월까지 20명을 등록했다. 참가자들은 일반적인 검진 인구가 아니었다. 가족력 또는 **생식세포계열 (germline)** 암 소인 변이에 근거한 사전 정의 고위험 기준을 하나 이상 충족했고, 모두 영상검사에서 췌장의 관내유두상점액종양 (IPMN)으로 분류되는 이상 소견이 있었다. 생식세포계열 변이는 종양에만 후천적으로 생긴 변이가 아니라 몸 전체 세포에 존재하는 유전된 DNA 변화를 뜻한다.

코호트의 연령 중앙값은 66.5세였다. 20명 중 17명은 PDAC에 걸린 1촌 친족이 있었고, 12명은 생식세포계열 변이를 보유했다. 가장 큰 췌장 낭종의 직경 중앙값은 0.7cm였다. 9명은 췌장의 여러 부위에 낭종이 있었다.

이러한 선별은 중요하다. 이 연구가 묻는 질문은 면밀히 추적되는, 이론적으로 위험도가 높은 집단에서 백신 접종을 견딜 수 있는지, 그리고 T세포를 훈련할 수 있는지도. 평균 위험군에서의 성능, 이미 췌장암이 있는 환자에서의 효과, 또는 더 넓고 다양한 인구에서의 결과를 알려 주는 연구는 아니다. 실제로 참가자 20명 중 19명이 백인이었다.

## mKRAS-VAX는 무엇인가

KRAS는 신호전달 단백질이다. KRAS가 계속 활성화된 상태로 남게 하는 변이는 PDAC의 90% 이상에서 초기 구동 변이로 나타나며, 췌장 전구 병변에서도 흔하다. **mKRAS-VAX**는 반복적으로 나타나는 6개 돌

연변이, 즉 G12V, G12A, G12R, G12C, G12D, G13D 를 포괄하는 합성 장쇄 펩타이드 혼합 백신이다. 펩타이드는 단백질의 구성 요소인 아미노산의 사슬이며, 여기서 각 “장쇄” 펩타이드는 하나의 돌연변이 부위를 포함한 21 개 아미노산 길이의 KRAS 조각이었다. **혼합형 (pooled)** 이라는 말은 참가자마다 서열을 맞춤 제작하는 대신, 미리 만든 6 개 조각을 하나의 기성 백신 전략으로 섞었다는 뜻이다.

참가자들은 1 주, 3 주, 5 주, 13 주에 총 네 차례 백신을 맞았다. 각 접종에서는 펩타이드 혼합물을 면역 자극 보조제 poly-ICLC 와 함께 여러 피하 주사 부위로 투여했다. **면역보조제 (adjuvant)** 는 백신 표적에 대한 면역 반응을 강화하거나 방향을 잡아 주는 보조 성분이며, poly-ICLC 자체가 KRAS 표적은 아니었다. 면역계에 가르치려 한 것은 “한 사람의 고유한 종양을 인식하라”가 아니라 “여러 췌장 전암성 병변에서 반복적으로 나타나는 공통의 돌연변이 KRAS 서열 집합을 인식하라”였다.

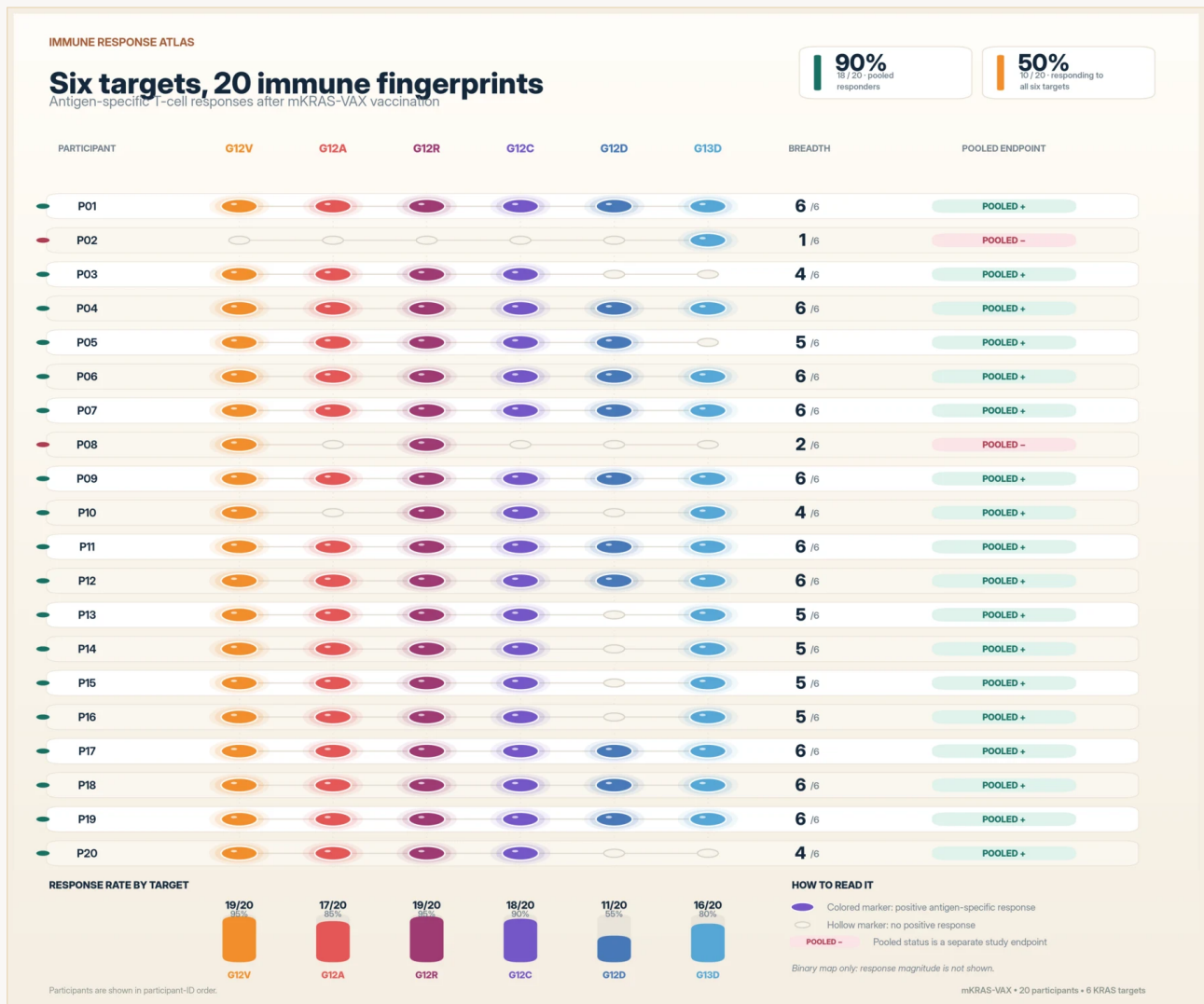
계획된 제형은 각 접종 때 동일한 6 개 돌연변이의 비개인화 혼합물을 사용했으며, 사람별 또는 방문별로 다시 설계하지 않았다. 제조상의 한 가지 예외가 있었다. 일부 투여분에서는 G12A 펩타이드가 빠졌지만, 논문은 4 회 중 최소 3 회 G12A 를 투여받은 참가자와 해당 펩타이드가 제외된 참가자 사이에서 G12A 반응에 유의한 차이가 없었다고 보고했다.

시험의 공동 일차 평가변수는 안전성과 17 주 이내 혈액에서의 돌연변이 KRAS 특이적 T 세포 활성 변화였다. 백신 접종이 암 진단이나 사망을 줄이는지 검증할 통계적 검정력이나 설계를 갖춘 시험은 아니었다.

## 안전성과 면역 결과가 보여 준 것

20 명의 참가자에서 백신 관련 3 등급 이상의 이상반응은 보고되지 않았다. 주사 부위 반응은 85%, 피로는 70%, 오한은 40%, 독감 유사 증상은 40% 에서 나타났으며, 논문은 이들 이상반응이 자연적으로 호전됐다고 설명한다. 이는 초기 안전성 신호로는 긍정적이지만, 완전한 안전성 프로파일은 아니다. 20 명 규모의 연구로는 드물거나 늦게 나타나는 위해를 신뢰성 있게 발견할 수 없다.

백신이 혈액 T 세포를 훈련해 돌연변이 KRAS 를 인식하게 했는지 알아보기 위해 연구진은 접종 전후 채취한 혈액세포를 6 개 펩타이드에 노출하고 IFN-감마 ELISpot 분석으로 반응 세포 수를 측정했다. 20 명 중 18 명이 논문에서 사전에 정한 면역 반응자 기준, 즉 6 개 KRAS 항원 전체에 대한 혼합 반응이 2.5 배를 초과해 증가하는 기준을 충족했다. 혼합 반응의 증가 중앙값은 18.2 배였고, 범위는 1.8 배에서 167.1 배로 넓었다. 10 명은 6 개 항원 모두에 통계적으로 유의한 반응을 보였으며, 혼합 반응 기준에 미달한 두 참가자도 일부 돌연변이에는 반응했다.



10 명의 참가자는 6 개 돌연변이 특이 항원 모두에 유의한 T 세포 반응을 보였다. 별도의 혼합 반응 기준에 미달한 두 참가자도 선택된 1 개 또는 2 개 돌연변이에 반응했다.

Original chart —The Clean Paper; counts transcribed from Haldar et al., Cancer Discovery 2026, Figure 1f CC BY 4.0

반응의 크기는 돌연변이마다 같지 않았다. G12A, G12V, G12R 은 일반적으로 G12D 와 G13D 보다 더 큰 신호를 만들었다. 또한 다양한 HLA 유형에서 반응이 나타났는데, 이는 공통 펩타이드 혼합물이 사람마다 백신을 맞춤 제작하지 않고도 작동할 수 있다는 생각을 뒷받침하지만 입증하지는 않는다.

## “지속성”이라는 결론은 더 작은 하위집단에 근거한다

논문의 지속성 결과는 실제 데이터에 기반하지만, 추적이 길어질수록 분모가 작아진다.

16 명이 선택적 연례 혈액 채취를 위해 돌아왔고, 데이터 마감 시점까지 2 년 방문에 도달한 사람은 5 명뿐이었다. 직접 ex vivo 검사에서 16 명 중 3 명은 유의한 혼합 반응을 유지했고, 8 명은 적어도 하나의 KRAS 항원에 대한 유의한 반응을 유지했다. 연구진이 실험실에서 KRAS 펩타이드로 혈액세포를 증식시킨 뒤에는 장기 추적에서 검사한 5 명 모두에서 반응을 다시 검출했다. 이 절차는 빈도가 낮은 기억세포를 드러낼 수 있지만, 혈중에서 큰 반응을 직접 측정하는 것과는 다르다.

T 세포 수용체 염기서열 분석은 더 작은 하위집단을 대상으로 더 깊이 들어갔다. G12D와 G12V에 대해 연구진은 엄격한 농축 기준을 사용해 **추정되는 (putative)** 백신 유도 클론형을 정의하고, 항원별로 참가자 3명씩에서 이를 추적했다. 여기서 “추정되는”이라는 말은 돌연변이 KRAS 자극 뒤 나타난 시점과 선택적 증식을 근거로 추론했다는 뜻이지, 각 수용체가 KRAS에 결합한다는 사실을 직접 검사해 입증했다는 뜻이 아니다. 초기 접종 단계 클론형의 중앙값 18.6%가 1년 또는 2년 뒤에도 반응성을 유지했다. 이는 백신과 연결된 일부 면역 기억이 지속됨을 뒷받침하지만, 그 세포들이 췌장 전구 조직에 도달했거나 병변이 암으로 진행되는 것을 막았다는 사실을 보여 주지는 않는다.

## 낭종 비교는 탐색적 분석이지 효능 결과가 아니다

중앙값 16.5개월의 추적 뒤, 백신을 맞은 20명 중 PDAC가 발생하거나 수술이 필요한 고위험 병변이 생긴 사람은 없었다. 고무적인 관찰이지만 예방 효과로 해석하기에는 불충분하다. 시험에는 무작위 대조군이 없었고, 코호트는 작았으며, 췌장암이 발생하는 데는 여러 해가 걸릴 수 있다.

연구진은 추적 영상이 있는 백신 접종자 16명을 대상으로 사후 영상분석도 수행했다. 작은 낭종 3개는 사라진 것으로 보였고, 3개는 최소 2mm 줄었다. 이에 따른 감소 또는 소실 비율 37.5%는 별도로 구성한 비접종 감시 코호트의 6.8%보다 높았으며, 보고된 Fisher의 정확검정 p값은 0.01이었다. Fisher의 정확검정은 표본 수가 작은 빈도표에서 비율을 비교하는 방법이다. 차이가 없다는 모형 아래에서는 이 정도 이상으로 불균형한 분할이 우연히 나타날 확률이 약 1%라는 뜻이다. 그러나 이것이 사후적이고 비무작위인 비교의 한계를 고치거나 연관성을 인과관계로 바꾸지는 않는다. p값이 무엇을 말할 수 있고 무엇을 말할 수 없는지에 대한 쉬운 설명은 임상 결과 읽기 안내서를 참고하라.

이 비교는 가설을 만들어 낼 뿐, 백신 효능을 입증하지 않는다. 배정은 무작위가 아니었고, 분석은 사후적이었으며, 백신 접종자 4명에게는 추적 영상이 없었다. 사라진 낭종은 약 4mm로, 측정과 영상 변동성이 중요할 만큼 작았다. 저자들은 기술적 영상 효과를 배제할 수 없으며, 표본과 추적 기간이 너무 제한적이어서 면역 반응을 낭종의 안정성이나 PDAC 발생률과 연결할 수 없다고 명시한다. 가장 흔한 전구 병변인 PanIN은 일반 영상검사에서는 보통 보이지 않으며 직접 측정되지 않았다.

### 여기서 1상과 면역원성이 의미하는 것

**1상 (Phase I)**은 주로 내약성, 실행 가능성, 생물학적 활성을 보는 초기 인체 시험이라는 뜻이다. 예방 효과를 확립하는 단계가 아니다.

**면역원성 (immunogenicity)**은 백신이 표적에 대해 측정 가능한 면역 반응을 일으켰다는 뜻이다. T 세포 반응은 이 전략에 필요한 단계지만, 암 위험이 낮아졌음을 증명하는 임상 결과가 아니라 대리 실험실 지표다.

**인터셉션 (interception)**은 고위험 또는 전암성 상태에서 암으로 진행되는 과정을 막으려는 접근을 뜻한다. 여기서는 연구 프로그램의 목표이지, 이 시험에서 입증된 결과가 아니다.

## 이 연구가 입증하지 않은 것

- mKRAS-VAX 가 췌장암을 예방한다는 사실을 **보여 주지 않는다**. 효능 평가변수가 확립되지 않았고, 무작위 대조군이 없었으며, PDAC 의 자연 경과에 비해 16.5 개월은 짧다.
- “참가자 중 PDAC 가 발생한 사람이 없었다” 는 사실이 백신 접종 때문에 생겼음을 **보여 주지 않는다**. 고위험군 20 명에서 이 짧은 기간 동안 예상되는 암 발생 수는 불확실하며, 치료가 없어도 적을 수 있다.
- 백신이 전암성 낭종을 축소하거나 없앴다는 사실을 **보여 주지 않는다**. 낭종 비교는 사후적이고 비무작위였으며, 잘 맞춘 대조군이 아니라 별도로 구성된 감시 코호트를 비교 대상으로 사용했다. 접종자 4 명은 추적 영상이 없었고, 결과는 약 4mm 로 측정 및 영상 변동성의 영향을 받을 만큼 작은 낭종에 좌우됐다.
- 이것이 승인된 백신이라는 뜻이 **아니다**. mKRAS-VAX 는 여전히 실험적이며, 한 센터의 좁게 선별된 코호트에서 시험됐다.
- 평균 위험군, 활동성 PDAC 환자 또는 모든 유전성 위험군에 대한 이득을 **확립하지 않는다**.
- 혈액 T 세포가 췌장에 들어가 조직의 전구세포를 인식했거나 낭종 변화를 일으켰다는 사실을 **보여 주지 않는다**. 별도의 수술 전 기회창 (window-of-opportunity) 코호트가 조직 수준의 질문을 다룰 예정이다.
- 장기 안전성이나 지속성을 **확정하지 않는다**. 드문 위해를 찾으려면 더 큰 코호트가 필요하며, 가장 강한 1~2 년 면역 분석은 작은 하위집단과 실험실 증식을 사용했다.

## 근거는 얼마나 탄탄한가?

좁은 의미의 1 상 결론에 대해서는 근거가 상당히 강하다. 논문은 20 명 코호트의 단기 안전성 자료를 보고했고, 18 명이 사전에 정한 혈액 기반 면역반응 기준을 충족했으며, 여러 분석법에서 돌연변이 KRAS 반응성 T 세포의 존재와 일부 지속성이 뒷받침됐다.

임상적 이득에 대한 근거는 약하다. 연구 설계 자체가 이를 추정하도록 만들어지지 않았기 때문이다. 시험의 성공 기준은 안전성과 혈액 면역표지자의 변화였다. 안전성 평가변수는 단기 내약성을 다루고, 면역원성은 임상적 이득의 대리 지표다. 어느 쪽도 암이 예방됐음을 입증하지 않는다. PDAC 가 발생하지 않았다는 관찰, 낭종 비교, 그리고 “인터셉션” 이라는 표현은 통제된 장기 연구를 수행해야 할 이유로 받아들여야지, 그런 연구를 대신하는 증거로 받아들여서는 안 된다. 또한 이 연구는 단일 센터의 연구자 주도 시험이었으며, 일부 면역학 실험에는 참가자가 3~5 명만 포함됐다.

관련 이해상충도 눈에 띄게 남겨 둘 필요가 있다. 여러 저자는 KRAS 펩타이드 또는 T 세포 수용체와 관련된 특허 출원을 보고했고, 일부 저자는 Adventris 를 포함한 생명공학 및 제약회사와의 자문, 연구 또는 기타 관계를 공개했다. 이러한 공개가 측정 결과를 무효화하지는 않지만, 독립적 재현과 통제된 효능 시험의 중요성을 더 높인다.

## 왜 중요한가

췌장암은 완치 가능성이 있는 치료를 하기에는 너무 늦게 발견되는 경우가 많다. KRAS 변이는 일찍 발생하고 여러 전구 병변에서 반복되므로, 침윤성 암이 생기기 전에 사용할 수 있는 “기성품형 (off-the-shelf)”

면역 전략의 매력적인 표적이다. 이번 시험은 초기 관문 하나를 넘었다. 소규모 고위험 코호트에서 펩타이드 혼합물은 중증의 백신 관련 독성을 일으키지 않았고, 대부분에서 의도한 T 세포 신호를 만들었다.

다음 관문은 훨씬 높다. 연구진은 이 반응이 관련 췌장 조직에 도달하고, 안전하게 지속되며, 더 크고 적절히 통제된 집단에서 임상적으로 의미 있는 결과를 바꾼다는 사실을 보여 줘야 한다. 그때까지 이것은 유망한 면역공학 결과이지, 예방 효과의 결과는 아니다.

## 핵심 요약

단일 센터 1 상 시험에서 가족성 또는 생식세포계열 췌장암 위험과 췌장 낭성 이상이 있는 20 명에게 6 개 돌연변이를 표적으로 하는 KRAS 펩타이드 백신을 투여했다. 백신 관련 이상반응은 1 등급 또는 2 등급이었고, 18 명이 사전에 정한 돌연변이 KRAS 특이적 T 세포 반응 기준을 충족했다. 더 작은 규모의 추적 분석에서는 일부 참가자에서 최대 2 년까지 지속되는 반응 또는 추정되는 백신 유도 클론형이 발견됐다. 중앙값 16.5 개월 동안 PDAC 가 발생한 참가자는 없었지만, 시험은 단일군·비무작위였고 예방 효과를 검증하도록 설계되지 않았다. 백신은 실험 단계이며, 이 연구는 더 큰 효능 시험을 뒷받침하지만 췌장암이 예방됐다는 주장을 뒷받침하지는 않는다.

## 과장 없이 보면

**논문이 보여 주는 것:** 선별된 고위험 참가자 20 명에서 mKRAS-VAX 와 관련된 3 등급 이상의 이상반응은 보고되지 않았고, 20 명 중 18 명에서 사전에 정한 혈액 T 세포 반응이 나타났다. 일부 면역 반응과 추정되는 백신 유도 클론형은 이후 방문에서도 검출됐다.

**유망하지만 아직 입증되지 않은 것:** 이러한 T 세포가 췌장 전구 병변에 유용한 면역 감시를 제공하고, 궁극적으로 PDAC 발생률을 낮출 수 있다는 가능성.

**보여 주지 않는 것:** 췌장암 예방, 임상적 효능, 승인, 일반 인구에서의 이득, 조직 수준에서의 전암세포 살상, 또는 대규모 인구에서의 장기 안전성.

**주요 한계:** 참가자 20 명, 단일 센터, 공개·비무작위·단일군 설계, 짧은 중앙 추적 기간, 효능 평가변수 부재, 비무작위 비교군을 사용한 사후 낭종 분석, 선택적 장기 방문과 작은 면역분석 하위집단, 대부분 말초혈액에 한정된 측정.

**일반 독자는 어느 정도 신뢰해야 하나?** 이 작은 코호트에서 백신이 내약성이 있고 면역원성이 있었다는 결론에는 중간 정도의 신뢰를 가질 수 있다. 그러나 췌장암을 예방한다는 주장에는 신뢰도가 매우 낮아야 한다. 이 연구는 그 질문에 답할 수 있는 방식으로 설계되지 않았기 때문이다.

---

## 출처

Haldar et al., First-in-human testing of a mutant KRAS vaccine for pancreatic cancer interception in high-risk cohorts, Cancer Discovery (2026)

<https://doi.org/10.1158/2159-8290.CD-25-2245>

ClinicalTrials.gov, NCT05013216

<https://clinicaltrials.gov/study/NCT05013216>