

## 종양에 대한 숙주의 면역반응

한양대학교 의과대학 종양내과  
정 태준

### 1. 서론

암의 발생 및 성장은 숙주의 면역능과 밀접한 관계가 있을 것을 시사하는 증거들은 암환자를 관찰하면서 쉽게 찾을 수 있다. 첫째 일차성 면역결핍증환자에서 암의 발생빈도가 높다는 사실이다. 둘째 신장이식이나 다른 장기이식 수술후의 면역억제제를 계속 사용하는 환자에서 암의 발생, 특히 임파암의 발생빈도가 높다. 최근 관심의 대상이 되는 HIV-1바이러스에 의한 이차성 면역결핍증과 카포시 육종 및 여러 암의 관계는 잘 알려져 있다. 세째 드물기는 하지만 잘 증명된 암의 자연치유예가 보고되고 있는 바 이는 숙주의 면역반응이 주역할을 했을 것으로 생각된다. 네째 암의 빈도는 아직 면역이 성숙되지 못한 어린애와 면역이 쇠진된 노인에서 많다. 이상의 임상관찰만으로도 암과 면역과의 관계를 충분히 설명한다고 하겠다.

이러한 암은 결국 숙주의 면역반응과 이를 피하려는 암세포의 끊임없는 경쟁관계에서 파악되어야 하며 궁극의 치료방침도 이에 기준하여 세워져야 할 것이다. 암이 숙주의 면역반응을 피하려는 기전은 다음과 같이 요약될 수 있을 것이다. 첫째는 면역선택 (immunoselection)이다. 종양항원이 강한 암은 쉽게 숙주의 면역감시에 걸려 제거되므로 결국 항원성이 약한 암만 남아 자라게 될 것이고 이에 대한 숙주의 면역반응은 미약하거나 없을 가능성이 높다. 둘째는 면역관용의 형성이다. 항원성이 약한 종양의 계속된 자극은 결국 숙주의 면역세포를 소진시켜 더이상 면역반응을 못하게 만든다. 또한 태생기에 자궁내에 있는 여러 oncogenic virus에 피폭되거나 수유기에 엄마의 젖에 포함된 여러 바이러스 산물에 신생아가 폭로되므로 일찍 관용이 생기게 된다. 세째는 면역억제현상으로서 암유발 바이러스나 화학적 암유발물질들은 대개가 강한 면역억제 작용을 보유하고 있다. 네째는 순환기내로 종양항원이 떨어져 나가 면역blocking 현상이 일어나거나 종양항원과 숙주의 항체사이에 면역복합체가 생겨나며 이로 인한 억제T세포의 발현이다. 그외에도 암환자는 영양상태가 좋지않고 음성질소평형 (negative nitrogen balance)을 유지하게 되므로 면역세포의 활동이 활발하지 못한 상태이다. 이와같이 암은 숙주의 면역반응을 약화시키면서 자라게 된다. 따라서 암환자에서의 면역반응 측정은 매우 어려우며 면역치료도 큰 실효를 거두지 못하게 되는 것이다.

암의 치료는 결국 숙주의 일반적 면역반응을 회복 증강시키며 종양항원의 발현을 증폭시켜 종양에 대한 면역학적 효과기전이 작동되도록 유도하는 것이 바람직하다고 할 수 있다. 최근에는 종양항원에 대한 연구및 이에 대한 단클론 항체의 생산이 용이해져 이를 이용한 종양진단및 치료가 발전되고 있다.

본연제에서는 종양항원의 기능과 면역학적 인식, 종양에 대한 면역반응, 그리고 암세포 파괴의 효과기전을 설명함으로써 암치료의 향후 발전방향을 제시할까 한다.

## 2. 종양항원의 생물학적 특성및 기능

인체의 모든 고형암중 악성 흑색종이 종양항원의 표현및 기능에 대해 가장 잘 알려진 암이다. 그림 1.에 보인 바와 같이 악성흑색종 세포에서는 7가지의 항원종류를 발견할 수 있다. HLA-DR항원은 특히 많이 발견되며 흑색종세포의 면역인식에 중요한 항원이다. 신경성장인자 (NGF), 상피성장인자 (EGF), 인슐린양 성장인자 (IGF), 섬유아세포 성장인자 (FGF)등에 대한 수용체는 autocrine이나 paracrine의 성장조절에 관여하며 암세포의 증식에 작용한다. 흑색종과 관련된 양이온 결합및 이송단백으로는 S-100 (calcium), ceruloplasmin (copper), tyrosinase (copper), p97 or melanotransferrin (iron)등이 있다. 세포와 세포간및 세포와 기질간의 작용에 관여하는 항원은 세그룹으로 나눌 수 있는 바 (1) intercellular adhesion molecule (ICAM-1)과 vitronectin수용체등 접착분자들, (2) GD<sub>2</sub>, GD<sub>3</sub>, 9-0 acetyl GD<sub>3</sub> 등 gangliosides, (3) fibronectin이나 gp250같은 세포외 기질단백이다. 이러한 흑색종 항원은 정상 색소세포에는 표현되지 않으나 배양중에 있는 정상 색소세포는 신경성장인자 수용체, melanotransferrin, 9-0-acetyl GD<sub>3</sub> 등 여러 종양항원을 가지게 된다. 이사실은 대부분 종양항원이 성장과 관련이 있으며 이들의 표현이 암의 진행정도를 반영하는 것은 아님을 시사하는 것이다.

사람의 glioma나 육종세포도 흑색종과 유사한 항원표현을 가진다. 반면 carcinoma세포의 주된 항원은 혈액형이나 혈액형과 연관된 탄수화물 구조이며 여러 다른 carrier에 붙어서 발견된다. 대장및 직장암세포에서 발견되는 sialylated Lewis<sup>a</sup>항원은 lactofucopentose II glycolipid로서나 type I mucin의 일부로서, 또는 상피성장인자의 수용체의 세포밖 구조로서 존재한다. 그러나 종양연관 탄수화물 구조의 역할은 아직 불분명하다.

최근 이와같은 종양항원을 관장하는 유전자의 분자클론화가 활발히 시도되고 있으므로 이들 항원의 생물학적 기능을 밝히게 될 단백질구조가 곧 알려질 것이다. 재분배 종양항원은 특이 적극면역 치료에 응용이 될 가능성이 크다.

## 3. 종양항원의 면역학적 인식

종양의 성장을 억제할 수 있는 면역반응의 유도를 위하여는 종양연관 항원의 인지가 선행되어야 한다. 암유발 바이러스에 의한 종양에 표현된 바이러스항원을

제외하고는 종양항원의 성격이 매우 모호하다. 바이러스이외의 예로 쥐의 화학물질 유발암을 보면 종양연관 항원이라고 말할 수 있는 것으로 이종(異種) 조직적합 항원, 태생기 항원의 재표현, 쥐 백혈병 바이러스 (MuLV)의 envelope gp70 항원과 숙주의 gp70항원의 재분배에 의한 신항원, 그리고 변형 유전자의 산물들이 있다.

Parmiani등은 이종 조직적합 항원의 부적당한 표현으로 종양거부를 일으킬 수 있다고 보고하였다. BALB/c의 YC임파암은 약한 항원성을 가지고 있는 데 자신의 MHC이외에 DBA/2와 B10.D2의 MHC를 표현하고 있다. 이는 실험실조건에서 항 DBA/2 나 항 B10.D2 면역세포에 의해 YC세포의 파괴를 증명할 수 있기 때문에 증명된다. 또한 YC세포를 저용량 복강내나 정맥내로 주입한 쥐에 항 DBA/2 비장세포를 입양하면 종양의 성장이 억제되는 것을 관찰할 수 있다. Ananthaswamy는 종양연관 항원으로 기능하는 새로운 class I MHC항원이 자외선으로 유발된 육종인 UV-1591에서 나타남을 보고하였다. 그리고 숙주의 원래 MHC와 새로운 class I MHC항원은 5-azacytidine이나 감마 인터페론의 투여로 항진된다고 한다. Weber등도 Methylcholanthrene (MCA) 유발 육종이 인터루킨-2치료에 예민한 이유도 class I MHC의 표현과 관계가 있다고 하였으며 실제 class I gene을 이입시키면 MHC의 class I이 결핍된 쥐의 흑색종에서 인터루킨-2에 대한 감수성이 증가되는 것을 관찰하였다.

태생기 항원도 종양항원처럼 작용할 수 있다. Coggin등의 보고에 의하면 x-ray 유발 쥐육종, 임파암, 백혈병등에서 44kD의 태생기항원을 증명하였으며 cross immunization실험에서 이는 종양항원처럼 immunogenic cross protective antigen이라고 한다. Thomsen-Friedreich(TF)항원같은 혈액형 연관 항원은 일반적으로 면역성이 매우 미약하지만 종양항원의 기능을 한다고 한다. 즉 Henningsson등은 합성 TF항원에 혈청알부민이나 keyhole limpet hemocyanin을 붙임으로서 지연형 과민반응을 유도할 수 있었다. 더우기 TF-HSA로 면역을 한 쥐에서는 TF를 표현하고 있는 TA3-Ha 종양의 이식이 성공되지 못한다고 한다.

특히 MCA 유발 육종인 Meth A 종양에서는 종양연관 항원을 쉽게 세포질 분획에서 분리해낼 수 있었는데 바 항원성이 가장 활발한 분획은 gp96이었다. 이러한 항원은 앞으로 종양백신의 개발 및 기타 면역치료에 효과적으로 이용될 수 있을 것이다. 이는 상당히 면역성이 강한 종양연관 항원이며 MuLV gp70항원과는 전혀 관련이 없다고 한다. 이 항원이 유전자 변이의 산물인지 또는 암 클론에서 우연히 선택된 이미 존재하던 항원인지는 더 연구되어야 할 것이다.

#### 4. 암환자의 면역상태

암환자에서 발견되는 세포매개 면역반응의 저하는 바로 입양세포나 면역조절제 (BRM, biological response modifiers) 투여를 통한 면역치료의 시도가 실패하는 이유이기도 하다. 실제 진행성 종양이 있어 종괴의 크기가 큰 암환자에서 말초혈액 단핵구 (PBMC, peripheral blood mononuclear cells)를 채취하여 인터루킨-2 (IL-2, interleukin-2)로 자극을 하였을 때는 림포카인 활성화 살해세포 (LAK, lymphokine-activated killer cells)를 만족할 만큼 생성해내지 못한다고 한다. 암환자의 PBMC를 IL-2와 IFN- $\gamma$ 로 함께 자극하면 세포독성을 증강시킬 수 있다고

하지만 이것도 IFN- $\gamma$ 가 LAK세포생성에 co-factor로 작용하기 때문이 아니고 IFN- $\gamma$ 의 단핵구에 대한 활성화증가 때문이다. Whiteside등은 전이성 간암환자에서 얻은 TIL은 비전이 간암환자의 TIL보다 실험실내 증식이 더 어렵다고 보고하고 있다. 이와같은 암환자의 면역저하는 어떤기전에 의해 생기는 지 확실히 밝혀지지는 않았지만 몇가지 추측이 가능하다. 첫째는 세포독성 임파구의 전구세포가 기능적 결합을 가지고 있기 때문일 가능성이 있다. 임파암 환자의 NK세포는 NK표적세포와 결합은 하지만 세포독성의 lethal hit phase에서 작동이 안된다. 두번째는 혈관내에 순환하는 면역억제 인자에 의한 억제이다. 이와같은 억제인자들이 두경부암환자에서 발견되며 암의 진행정도에 따라 농도도 많아지며 치료에 대한 반응과도 연관이 깊다고 한다. 세번째는 면역세포 표면의 항원변화이다. 유방암환자의 T세포나 non-T세포의 IL-2수용체는 정상인보다 훨씬 저하되어 있다고 한다. 암환자에서는 세포성 면역만이 저하되는 것이 아니다. 대장암에서 분리한 대식세포의 화학유주 반응도 정상 대장조직의 점막내 대식세포보다 감소되어 있다. 이러한 현상은 아마도 종양세포가 생산하는 억제인자나 또는 종양세포 주위에 침윤하는 억제세포들의 영향일 가능성이 높다.

종양내나 주위의 백혈구를 보면 종양의 종류에 따라 또는 종양의 진행정도에 따라 침윤세포의 종류나 기능이 다름을 알 수 있다. 예를 들면 전이된 악성 흑색종에서 얻은 TIL은 CD3+ 이며 CD4/CD8 비율이 0.6정도된다. 이세포를 실험실내에서 IL-2로 확장을 시키면 5일후의 세포독성 세포는 CD8+, CD4-이며 자가종양에 특이적으로 세포독성을 나타낸다. 반면 신장암에서 얻은 TIL은 증식하는 데 10 - 14일이 걸리며 40일이 되어야 최대로 증식을 한다. 또한 대부분 세포가 CD3+, CD8+이며 IL-2수용체 및 MHC class II 표현이 매우 높다. 이신장암의 TIL은 자가종양뿐 아니라 동종종양에도 세포독성이 있어 흑색종의 TIL인 종양특이 CTL과는 달리 LAK 세포에 가까운 성격을 가지고 있다. 이와같이 종양의 종류나 진행정도에 따라 숙주의 종양에 대한 면역반응은 제각각이다. 따라서 효과적인 면역치료를 위해서는 개별적으로 종양에 대한 면역반응 및 특성을 이해하여 계획을 세워야 할 것이다.

## 5. 종양에 대한 면역학적 효과기전

최근 우리 몸의 면역체계와 종양에 대한 면역학적 방어기전에 대한 이해가 깊어짐에 따라 종양에 대한 면역학적 치료의 발전이 어느 때보다도 돋보이고 있다. 그러나 항암 면역기전은 효과세포의 다양성, 활성화의 상태 및 상호작용의 복잡성, 그리고 항체나 다른 보조세포와의 연결등이 겹쳐 있어 쉽게 면역치료의 계획을 세우기가 어려운 형편이다. 면역체계내에서의 일련의 이런 변화와 함께 또한 암세포 자체의 특성에 따라 항암반응의 결과는 달라지게 될 것이다. 즉 암의 조직소견, 분포위치 및, 크기, 그리고 암세포의 면역능, 면역억제 물질의 생성능 및, 억제세포의 유도능등이 암종에 따라, 개체에 따라 다르기 때문이다. 이런 복잡한 상호작용의 결과는 항암작용의 활성화쪽으로 나타나거나 반대로 항암 면역반응의 억제현상으로 나타날 수도 있다. 따라서 항암작용에 관계되는 효과세포의 각각에 대한 특성 및 작용기전의 이해는 매우 중요하다.

(1) 암살해능을 가진 효과세포의 종류

항암 방어기전에 관여하는 효과세포의 종류는 다양하겠지만 직접 암 살해능에 관계되는 기전은 크게 두가지로 나누어 진다. 첫째는 고전적인 세포독성 T 임파구 (cytolytic T lymphocytes, CTL)이다. CTL은 흉선의존성이며 항원특이성이 매우 높고 면역기억이 있으며 조직적합 항원 (major histocompatibility complex antigen, MHC antigen)의 통제를 받는 점이 특징이다. 이 임파구는 CD3 항원군을 표현하고 있고  $\alpha/\beta$  T세포 항원수용체 (TCR)를 통하여 항원을 인지하게 된다. CTL은 암특이 면역반응, 특히 virus에 의한 암에 대한 작용이 매우 강력하다. 그러나 이세포는 암세포에 대한 제1선 방어나 항암저항에 중심역할을 하지는 않는다. CTL은 암살해능을 나타낼 수있기 전에 미리 감작과정이 필요하다. 따라서 암세포에 처음부터 신속하게 작용할 수는 없다. CTL은 또한 면역성이 높은 종양에 주로 살해능을 보인다. 그러나 사람의 종양은 대부분 실험종양과는 달리 면역성이 매우 미미하므로 실제 CTL이외의 세포의 작용을 받을 가능성이 높다 하겠다. 또한 흉선이 없는 쥐나 정상 흉선을 가진 쥐나 자연발생 암과 발암물질로 유도한 암에 대해서는 같은 정도의 항암능을 보이는 점으로 봐서도 CTL이외의 세포가 항암작용에 중요하게 관여함을 시사한다고 하겠다.

항암 방어기전의 두번째는 자연살해 세포에 의한 기능이며 우리몸의 종양 감시 체계에 직접 관여하는 세포이다. 즉 미리 항원에 의한 감작이 없이도 신속하게 암살해능을 보이며 면역성이 없는 종양에 대해서도 항암능을 나타내므로 넓은 범

Table1. Natural Effector cells의 종류

효과세포	성상
NK cells	NKH1/Leu19+, CD16+, CD3-, TCR- LGL
K cells	항체의존성, activity mediated primarily by NK cells
NC cells	Differ from NK cells in surface phenotype, sensitivity to immunomodulation, spectrum and time of target killing, and ontogeny.
MHC unrestricted T cells	CD3+, TCR+
Macrophage and Monocytes Granulocytes	Divergent from NK cells, morphologically, phenotypically, and functionally.
LAK	Primarily interleukin-2 activated NK cells
TIL	Activated NK cells or MHC unrestricted T cells

위의 항암능이 있다. 또한 MHC의 제한을 받지 않는다. 이러한 공통점에도 불구하고 자연살해 세포는 한가지 세포가 아니며 표현형이나 모양이 다양하다 (Table 1). 최근에는 특히 이런 자연살해 세포를 이용한 면역치료가 광범위하게 발달하고 있으며 효과세포의 특성연구도 활발하다.

### (2) NK 세포

1976년 자연살해 세포에 대한 기술이 Herberman등에 의해 발표된 이래 항암 자연 방어기전에 있어 NK(natural killer)세포의 역할은 가장 많이 연구되었을 것이다. 이세포는 LGL(large granular lymphocytes)의 형태를 가지며 CD3 complex를 표현하지 않고 T세포 수용체 유전자의 재배열이 없다는 특징을 가지고 있다. 따라서 NK 세포는 T세포와는 달리 T세포 수용체를 통하여 표적세포 (암세포)를 인지하는 것이 아니다. 대부분의 NK세포는 NKH1/Leu19 항원을 가지며 IgG에 대한 저친화 수용체 (CD16 항원)를 가지고 있다. 물론 NK세포는 CD16과는 관계없이 세포독성을 나타내지만 CD16은 항체의존성 세포독성 (antibody mediated cell mediated cytotoxicity)의 수행에 중요하다. NK 세포는 골수에서 처음 생성되거나 흉선을 거치지 않고 말초혈액에 들어간다. 그러나 비장, 폐, 간, 복강, 소장 및, 기관지 조직에서도 발견된다. NK세포는 여러동물에 다 분포되어 있어 사람뿐 아니고 하등 무척추 동물에서도 발견된다. 이러한 NK세포의 분포를 보아도 이세포가 종족의 보존과 기본 방어기전에 중요할 것임을 암시한다 하겠다.

NK세포의 가장 중요한 기능은 아마도 종양의 성장과 전이에 대한 저항능일 것이다. 물론 NK 세포의 항암기능에 대한 동물실험 증거는 많이 있지만 실제 임상 예에서도 그증거는 쉽게 찾아 볼 수 있다. 중증의 임파종식 질환 환자에서는 NK 활성도가 감소되어 있으며 고형종양 환자중 NK 활성도가 낮은 환자는 생존율도 낮다. 더욱이 최근에는 LAK(lymphokine activated killing) 현상의 주세포는 NK세포라고 알려져 있다.

그외에도 감염증에 대한 방어, 조혈세포나 임파세포의 성장조절, 그리고 여러 가지 활성물질 (cytokine)의 생산에도 NK세포가 관여한다. 즉 인터페론, 인터루킨-1, 인터루킨-2, 종양괴사 물질, 임파독성 물질, B세포 성장인자, 조혈세포의 colony stimulating factor(CSF)들이 NK에 의해 만들어 진다. NK세포도 단일종류는 아니며 활성의 정도에 따른 기능차이도 있으므로 이들 다양한 기능이 NK세포의 어느 종류가 관여하는 지는 더 연구되어야 한다.

### (3) MHC 무제한 T 임파구

말초 혈액의 T임파구중에 일부는 자발적인 MHC 무제한 세포독성능을 나타내므로 NK와 그성상이 매우 유사함이 알려져 있다. 이 임파구도 K562와 같은 NK에 감수성이 강한 표적세포에 대한 독성을 나타내며 NK 세포처럼 NKH1/Leu19항원을 표현하고 있어 과연 NK세포와 같은 것인지, 또는 T세포 계열인지 분간하기 어렵다. 그러나 많은 실험적 증거들이 이 두세포 사이의 차이를 분명히 밝히고 있다. NK 세포와는 달리 MHC 무제한 T임파구는 CD3항원과 함께  $\alpha/\beta$ 나  $\gamma/\delta$ 의 T세포 수용체쇄(TCR chain)를 표면에 가지고 있다. 일반적으로  $\alpha/\beta$  TCR을 가진 T임파구는

전감작이 없이도 세포독성을 나타내는 기능을 가지며  $\gamma/\delta$  TCR을 가진 T임파구는 암세포 표적에 독성을 나타내기 위하여 활성화과정을 거쳐야 된다. CD3+, NKH1/Leu19+ 인 T임파구는 CD8와 CD4를 함께 표현하고 있다. 그러나 최근에는 CD8-, CD4- 인 변형도 알려지고 있다. NK세포와 MHC 무제한 T임파구 사이의 또다른 차이점은 세포독성능에 있다. NK세포는 MHC 무제한 T임파구에 비해 훨씬 더 강한 독성능이 있다. 이러한 여러이유로 MHC 무제한 T임파구는 NK세포로 분류되지 않으며 다만 NK-like T 임파구라 부르기도 한다.

#### (4) LAK 세포

T세포 성장인자 (T cell growth factor, interleukin-2)는 신선 암세포에 대한 임파구의 독성능을 유도시킨다는 사실은 이미 Lotze등에 의해 1981년부터 알려져 왔다. 재조합 IL-2의 사용으로도 같은 결과를 나타낸다고 한다. 인체 암의 치료에 이현상이 효과적으로 이용될 가능성이 높아지자 많은 연구가 이분야에서 이루어 졌다. 처음에는 이에 관여하는 세포가 NK와 다른 임파구의 독특한 작용이라고 생각하고 LAK세포라 명명하였다. 그러나 말초혈액이나 비장 또는 골수세포에서 유도된 LAK 기능의 대부분은 CD16+, NKH1/Leu19+, CD3- 인 NK세포에 의한다는 것이 최근의 결론이다. 그러나 NK세포뿐 아니고 MHC 무제한 T 임파구인 CD3+, NKH1/Leu19+ 세포도 LAK 기능에 관여한다고 한다. 물론 위에 설명한대로 T-LAK는 NK-LAK에 비해 세포독성능이 다소 떨어진다. 말초혈액내의 LAK활성과 마찬가지로 흉선세포 유래 LAK 활성화도 NKH1+, CD3- 와 NKH1+, CD3+ 인 임파구 양자에 의해 매개된다.

따라서 LAK는 여러 효과세포들이 참여하는 기능적 활성이며 LAK활성의 생성을 위한 배양조건과 조직의 종류에 따라 달라진다.

#### (5) 점착 IL-2활성 임파구

NK세포의 일부는 IL-2로 활성화한후 24시간이 되면 plastic에 부착되는 성질이 있다. 이런 LGL세포를 IL-2 활성 점착 임파구 (A-LAK)라 부르며 높은 암세포 파괴능을 보유하고 있고 IL-2에 의한 증식도 매우 빠르다. 관해상태에 있는 백혈병 환자의 말초혈액에서 생성한 A-LAK의 세포독성은 비점착 LAK에 비해 훨씬 높다고 Lotzova등은 보고하고 있다. A-LAK세포도 NK와 같이 NKH1/Leu19+, CD3-인 경우가 대부분이며 일부 CD3+도 있다고 한다. A-LAK가 NK세포의 subpopulatio인지 또는 활성화된 NK세포인지는 아직 확실치 않으나 후자의 설명이 맞을 것 같다.

Percoll을 이용하여 순수 분리한 LGL형태의 NK세포는 말초혈액 임파구보다 세포독성능이 약 50배 강하다고 한다. 여기에 IL-2를 넣고 배양을 하면 세포독성 효과는 더욱 증가하는데 7일간 배양후에도 NK세포가 일반 임파구에 비해 12배, 14일간 배양후에는 6배 높다고 한다. 즉 IL-2활성 임파구를 이용한 임상면역치료에도 말초혈액 임파구를 사용하는 것보다는 분리된 NK세포를 사용하는 것이 유리함을 시사한다.

## (6) 암 침윤 임파구

인체의 여러 암조직내에서 T임파구나 NK세포가 관찰되는 것은 흔한 일이다. 그러나 이들 세포들은 기능적으로 불활성 상태에 있다. 최근에는 이와같은 암침윤 임파구 (tumor infiltrating lymphocytes, TIL)도 IL-2와 함께 배양하면 높은 세포독성능을 획득한다고 알려져 있으며 이미 이런 TIL을 이용한 임상면역 치료의 효과에 대한 임상실험이 진행중이다.

여러 종류의 암종(신장암, 난소암, 두경부암)에서 채취한 TIL을 IL-2로 활성화시키면 효과적인 항암독성을 일으킨다고 실험실 실험에서 보고가 되고 있으나, 문제는 이 항암독성이 이종암(allogeneic cancer)에 대한 것이고 실제 자가암 세포 (autologous tumor cells)에 대해서는 아무 작용도 하지않는다는 것이 알려졌다. 항암작용이 있는 TIL의 특성도 NK세포처럼 CD3-, CD5-, CD16+, NKH1/Leu19+ 인 것과 MHC의 제한을 받지않는 NKH1/Leu19+, CD3+인 T임파구라고 한다. 결국 암조직에서 고도의 특이성을 가진 자가 T임파구만을 골라내어 증식시키려던 원래의 목표는 달성되지 못한 셈이다. 한가지 예외가 악성 흑색종에서의 TIL로서 이는 상당히 특이적인 T세포 매개 항암 반응을 보인다고 한다. 앞으로의 과제는 보다 특이적인 항암작용을 가진 TIL의 증식을 위한 적정조건 확립이다.

TIL의 세포독성능과 성장특성을 IL-2로 활성화된 말초혈액 임파구와 비교해 보면 세포독성이나 표적세포의 spectrum은 거의 비슷한데 in vitro에서의 증식력은 TIL이 훨씬 강하다고 한다.

## 6. 결론, 항암치료에의 응용

지금까지의 토론에서 우리는 IL-2로 활성화한 NK세포가 항암작용이 강함을 알았다. 또한 생체내에서 NK세포만의 선택적 활성화나 in vitro에서 분리하여 활성화한 NK세포를 이용한 임상면역 치료가 지금까지의 말초혈액 단핵구를 이용한 치료보다 효과적임을 알았다. 숫자는 적더라도 고도의 세포독성을 가진 NK세포를 저농도의 IL-2와 함께 배양하는 것이 아마도 가장 적절한 항암효과를 얻는 방법인 것 같다. 이와같은 방법은 또한 IL-2로 야기되는 심한 독성의 방지도 좋다.

암치료법중 면역치료는 우리의 면역계의 기능을 이용하는 방법이다. 면역계는 암의 발생초기에 몇몇 안되는 암세포를 미리 인지하여 파괴할 수 있도록 계획되어 있다. 따라서 항암 면역효과 기전도  $10^6$  이하의 적은 암세포수에 효과적으로 작용하도록 되어 있다. 즉 암환자에 대한 면역치료 대책은 minimal disease를 대상으로 하여야 한다는 뜻이다. 진행성 암의 경우는 면역치료를 다른 치료법 (화학요법, 수술, 방사선치료)과 병행하였을 경우 효과를 기대할 수 있을 것이다.

암 면역치료의 또하나의 문제점은 어떤 면역치료법을 선택하느냐 하는 것이다. 즉 적극면역이나, 피동면역이나, 임상면역이나. 이선택은 환자의 면역상태, 암종류, 면역조절제의 특성에 따라 고려되어야 한다. 환자의 면역상태가 나쁘거나 면역세포의 수가 절대적으로 부족하거나 암과 관계된 면역반응 억제요인이 존재하는 경우는 적극면역 요법이 성공하기는 어려울 것이다. 이러한 경우 면역세포의 체외 활성화와 증식을 이용한 임상요법이 좋다. 성공적인 면역치료 계획을 세우기 위하여는 환자의 면역상태와 임상상을 잘 평가하여야 하고 면역계와 암세포사이의 상호작용및 면역조절제의 작용에 대한 충분한 지식이 따라야 할 것이다.



## 참고문헌

1. Kath, R. and Herlyn, M. Molecular biology of tumor antigens. *Current Opinion in Immunol.* 1:863-866, 1989.
2. Herlyn, M., Menrad, A., Koprowski, H. Structure, function, and clinical significance of human tumor antigens. *J. Natl. Cancer Inst.* 82:1883-1889, 1990.
3. Hotta, H., Ross, A.H., Huebner, K., Isobe, M., Wenderborn, S., Chao, M.V., Ricciardi, R.P., Tsujimoto, Y., Croce, C.M., Koprowski, H. Molecular cloning and characterization of an antigen associated with early stages of melanoma tumor progression. *Cancer Res.* 48:2955-2962, 1988.
4. Ho, J.J.L., Chung, Y.S., Fujimoto, Y., Bi, N., Ryan, W., Yuan, S.Z., Byrd, J.C., Kim, Y.S. Mucin-like antigens in a human pancreatic cancer cell line identified by murine monoclonal antibodies SPan-1 and YPan-1. *Cancer Res.* 48:3924-3931, 1988.
5. Parmiani, G., Graziolo, I., Sensi, M., Colombo, M.P., Rodolfo, M. Treatment of a low immunogenic experimental tumor with alloactivated or tumor-immune lymphocytes. *Biochim. Biophys. Acta.* 907:163-174, 1987.
6. Ananthaswamy, H.N. Regulated expression of tumor-specific and MHC class I antigens in an ultraviolet radiation-induced murine skin cancer. *J. Invest. Dermatol.* 90:263-266, 1988.
7. Weber, J.S., Jay, G., Tanaka, K., Rosenberg, S.A. Immunotherapy of a murine tumor with interleukin-2. Increased sensitivity after MHC class I gene transfection. *J. Exp. Med.* 166:1716-1733, 1987.
8. Coggin, J.H. Jr., Rohrer, S.D., Leinbach, E.D., Hester, R.B., Liu, P.I., Heath, L.S. Radiation induced lymphoblastic lymphomas/leukemias and sarcomas of mice express conserved, immunogenic 44-kilodalton oncofetal antigen. *Am. J. Pathol.* 130:136-146, 1988.
9. Henningson, C.M., Selvaraj, S., MacLean, G.D., Suresh, M.R., Noujaim, A.A., Longenecker, B.M. T cell recognition of a tumor-associated glycoprotein and its synthetic carbohydrate epitopes: stimulation of anticancer T cell immunity in vivo. *Cancer Immunol. Immunother.* 25:231-242, 1987.
10. Srivastava, P.K. and Old, L.J. Individually distinct transplantation antigens of chemically induced mouse tumors. *Immunol. Today* 9:78-83, 1988.
11. Monson, J.R.T., Ramsden, C.W., Giles, G.R., Brennan, T.G., Guillou, P.J. Lymphokine activated killer (LAK) cells in patients with gastrointestinal cancer. *Gut* 28:1420-1425, 1987.
12. Sedman, P.C., Ramsden, C.W., Brennan, T.G., Giles, G.R., Guillou, P.J. Augmentation of lymphokine activated killer cell activity in patients with gastrointestinal cancer. *Br. J. Surg.* 75:591-594, 1988.

13. Muhonen, T., Teerenhovi, L., Saksela, E. Increased number of functionally defective large granular lymphocytes in lymphoma patients. *Nat. Immun. Cell Growth Regul.* 6:57-64, 1987.
14. Yamanaka, N., Harabuchi, Y., Himi, T., Kataura, A., Immunosuppressive substance in the sera of head and neck cancer patients. *Cancer* 62:1293-1298, 1988.
15. Hakim, A.A. Peripheral blood lymphocytes from patients with cancer lack interleukin-2 receptors. *Cancer* 61:689-701, 1988.
16. Guillou, P.J. The immunological status of the cancer patient. *Current Opinion in Immunol.* 1:913-916, 1989.
17. Lotze, M.T. and Resenberg, S.A. The immunologic treatment of cancer. *CA* 38:68-94, 1988.
18. Lotzova, E. and Ades, E.W. Natural immune killer cells - definition, heterogeneity, lytic mechanism, functions and clinical application. *Highlights of the Fifth International Workshop on Natural Killer Cells, Hilton Head Island, N.C. Natl. Immun. Cell Growth Regul.* 8:1-9, 1989.
19. Herberman, R.B. Interleukin-2 therapy of human cancer - potential benefits versus toxicity. *J. Clin. Oncol.* 7:1-4, 1989.
20. Topalian, S.L., Solomon, D., Avis, F.P., Chang, A.E., Freerksen, D.L., Linehan, W.M., Lotze, M.T., Robertson, C.N., Seipp, C.A., Simon, P., Simpson, C.G. Resenberg, S.A. Immunotherapy of patients with advanced cancer using tumor infiltrating lymphocytes and recombinant interleukin-2, a pilot study. *J. Clin. Oncol.* 6:839-853, 1988.
21. Carlow, D.A., Kerbel, R.S., Elliott, B.E. Failure of expression of class I major histocompatibility antigens to alter tumor immunogenicity of a spontaneous murine carcinoma. *J. Natl. Cancer Inst.* 81:759-767, 1989.
22. Cioce, V., Castronovo, V., Shmookler, B.M., Garbisa, S., Grigioni, W.F., Liotta, L.A., Sobel, M.E. Increased expression of the laminin receptor in human colon cancer. *J. Natl. Cancer Inst.* 83:29-36, 1991.