

生物工學的技術에 의한「免疫蛋白質」의 生産과 展望(上)

金 宇 鎬

江原大学校 生命科学研究所

分子生物学(molecular biology)을 核心으로 하는 最近의 生命科学(life science)의 進展은 從來의 生命觀에 커다란 變革을 가져옴과 同時에 生命을 操作하는 새로운 技術의 開發을 招來케 하였다. 이들 技術은 医学, 農学 등을 包含하는 生物分野와 工学分野에 까지도 널리 應用되어 實用化의 期待와 더불어 社会的으로도 크게 影響을 끼치고 있다. 이와같은 生物(命)工学(biotechnology)의 第1彈은 大腸菌 등의 遺伝子操作(gene manipulation)에서의 分子水準으로의 再結合DNA技術(recombinant DNA technique)이며, 특히 사람의 insulin, interferon(IFN), 成長hormone 등의 大量生産과 結付되는 것으로서 注目되어 왔다. 또한 第2彈으로서는 細胞融合(cell fusion)을 始發로 하여 hybridoma(雜種融合細胞腫)를 만들어 monoclonal antibody(MAb)와 같은 有用蛋白質을 生産하는 것과 같은 細胞水準에서의 操作技術의 急速한 展開인 것이다. 그외에 卵子에 대한 核이나 遺伝子の 移植技術의 開發등에 의해서 動·植物의 發生·分化의 問題에도 새로운 빛이 投射되어, 마침내 核酸工学,

細胞工学 또는 免疫工学에 뒤이어 發生過程을 操作하는 發生工学이라는 用語까지도 誕生하기에 이르렀다.

本稿에서 記述되는 免疫蛋白質¹⁾(immunoproteins)이란 免疫機構에 関與하는 모든 蛋白質로서, 抗原物質(antigenic substances) 및 抗体(antibodies; Ig)와 interferon(IFN)을 爲始한 各種lymphokine, monokine, cytokine 등과 같은 蛋白質伝達物質(protein mediators) 등이 包含된다.

1. 抗原 - vaccine

Vaccine(豫防接種製劑)이란 病原微生物 또는 그들의 構成成分으로서 製造되어 人工적으로 獲得免疫을 生体에 附與하여 感染防禦에 利用할 目的으로 使用되는 製劑이다. vaccine은 普通 健康한 사람이나 動物에 接種되기 때문에 다른 一般医薬品과는 달리 그 製造에 있어 特殊한 技術과 施設을 要하며, 그 保存이나 取扱에 있어서도 極히 嚴格한 配慮가 要求된다.

予防接種(vaccination)이란 比較的 無害한 抗

原 (antigens)을 生体内에 導入하므로서 免疫系 (immune system)로 하여금 事前에 適當量의 抗体를 生産함과 同時에 그 抗原이 有害한 形態 (病原微生物, 毒素 등)로 再出現 하였을때는 抗体分子를 充分히 分泌시킬수 있을 程度의 數로 免疫担当細胞를 增加시키므로서 더욱 効果的인 免疫을 獲得할수 있도록 하는 方法이다. 勿論 予防接種은 그 自体가 危險해서는 不된다. vaccine으로 使用하는 微生物의 virulence (毒力)를 減弱시키고 또한 抗体의 產生을 誘發하는 能力을 破壞하지 않는 數種의 方法이 過去 2世紀間에 걸쳐 進展하였다.

近年 感染病에 대한 予防接種의 分野에 있어 劃期的인 일이 惹起되고 있다. 즉, 問題가 되고있는 各가지 感染病에 대해서 遺伝子操作方法으로서, 特異的인 防禦能을 갖는 無害한 物質을 生産하는 技術이 登場하고 있다.

遺伝子操作 (再結合DNA技術)에 의해서 合成된 抗原을 根底로한 새로운 純粹한 vaccine이 malaria와 같은 從來의 方法으로는 予防하기 어려웠던 感染病에 대한 挑戰手段으로 登場되었다.²⁾ 事實 只今까지 純粹한 vaccine이란 거의 없었다. 万若 純粹vaccine의 利用이 可能하다면, 從來의 vaccine의 逆效果部分을 減弱시키거나 그 投與方法 및 投與量의 問題도 變化시킬 것이다. 細菌의 外毒素(exotoxins)와 같은 몇가지 有毒蛋白質을 中和시킬수 있는 抗体의 產生도 試圖되고 있다. 遺伝子の cloning 技術으로 病原体 아닌 다를 微生物을 使用하므로서 不活化된 毒素 또는 그 断片으로 無毒한 것을 生産할수 있게 될 것이다.

生vaccine에 의해서 附与되는 免疫性은, 不活化된 抗原物質에 의해서 附与되는 것보다 높은 것이 常例이다. 이것은 多分히 살아있는 微生物이 長期間에 걸쳐 많은 抗原을 產生하며 連續的인 增強效果(booster effect)를 招來하기 때문일 것이다. 遺伝子操作으로 雜種이 된 微生物은 副作用이 없고 能力이 높은 抗原의 生産源

이 될수 있을 것이다. 그러나 人体에 使用될 이와같은 微生物은 政府의 嚴格한 規制나 條件에 適合해야 許可될 것이다. 한편 生vaccine의 使用에서 가끔 發生되는 問題때문에 微生物, 특히 virus粒子의 有効抗原物質만을 分離抽出하여 만드는 component vaccine³⁻⁵⁾ (subunit 또는 split vaccine이라고도 함)도 有効하지만 現在로서는 그 效率이 좋지못하며, 여러가지 複雜한 製造過程을 거쳐야 하는 것이 問題가 되고 있다.

Virus vaccine의 生産에 관해서 몇가지 例를 들어보면, 商業上 가장 重要한 것은 influenza (毒感) vaccine일 것이다. (美國에서는 1973~75년에 걸쳐 年平均 "flu" vaccine은 20,000,000 dose以上이었으며, 이것은 polio (小兒麻痺) vaccine의 年平均 25,000,000 dose보다는 적지만 "flu" vaccine쪽이 더 利得이 있었다는 것임).

Influenza virus가 防除되지 못하는 主된 理由는 病原virus가 抗原構造를 變化시키는 등 자주 突然變異를 일으키기 때문이다. Influenza virus의 抗原蛋白遺伝子を 「遺伝子銀行」(gene bank)에 保管하였다가 必要에 따라 使用하도록 하는 일이 舉論되었었고, 또한 몇가지 抗原을 code하는 遺伝子を 大腸菌 등에 導入시키므로서 ivaccine用 抗原物質을 만들어 낼수 있을것이라고 指摘되었었다.

遺伝子操作原理를 virus vaccine의 生産에 導入하는 試圖는 influenza, 口蹄疫 및 B型 肝炎 등에서 精力的으로 推進되고 있다. 이미 influenza vaccine에 대해서는 大腸菌 体内에서 數種類의 virus構造蛋白의 生合成에 成功하고 있다.⁶⁻⁷⁾ 從來 influenza의 component vaccine製造에는 濃縮精製한 virus粒子로부터 必要한 抗原物質을 分離精製하는 方法이 使用되고 있었으나, 前述한바와 같은 缺点이 있는 것이므로, 万若 大腸菌에서의 抗原物質의 生合成이 實用化된다면 이 問題의 解決에도 크게 도움이 될 것이다.

한편 사람의 B型肝炎virus는 培養細胞 등의 適當한 virus培養系가 없어, 現在 實用化段階에 이른 vaccine의 製造도 主로 HBs抗原 陽性의 人血清이 使用되고 있는 實情이다.⁸⁾ 따라서 大腸菌에서의 抗原物質의 生合成⁹⁾은 B型肝炎 vaccine의 大量生産을 위해서도 極히 有效한 方法이 될 것이다. 또한 사람의 A型肝炎이나 鉤虫感染과 같은 寄生虫病에 대한 vaccine製造에도 遺傳子의 cloning에 의한 抗原物質의 應用이 研究되고 있다고 하며, 癌의 治療에 關聯한 免疫性의 附与나 多發性硬化症과 같은 所謂 自己免疫病(autoimmune diseases)으로, 正常組織에 대해서 만들어지는 異常抗体의 中和도 이 方法으로 解決될 것이 期待된다.

再結合DNA技術에 의한 口蹄疫(FMD)vaccine도 試圖되고 있으나, 이 疾病에 대해서는 後述의 合成peptide에 의한 vaccine의 研究가 더욱 進展되고 있다.¹⁰⁻¹¹⁾ 事實 家畜의 FMD에 대한 vaccine은 全世界에서 年間 約8億回分이라는 大量으로 生産되어 使用되고 있다.

家畜의 FMD는 北美洲와 極東의 一部地域을 除外한 世界의 거의 모든 地域에서 蔓延되고 있어 風土病的的地域에서는 頻繁히 vaccine接種이 必要하게 된다. 既存方法으로는 危險성이 있는 virus가 vaccine속에 含有될 可能性이 있으며 때로 FMD의 發生은 不完全한 不活化vaccine이나, 製造場으로부터 漏出된 virus에 의하는 수가 있다. 分子水準에서의 抗原의 cloning을 利用하면 virus의 漏出危險性없이 相當히 싼 費用으로 安全性있는 vaccine을 生産할 수 있을 것이다. 그 可能性을 基礎로 하여 美國의 再結合DNA諮問委員會(RAC)는 農務省과 Genentech社와의 사이에 協同計劃으로 FMD virus(FMDV)의 genome의 一部를 cloning하여 純粹한 抗原을 生産하는 것을 許可하였다고 한다.¹⁾ 즉 FMDV의 RNA core중 VP₃蛋白을 code하는 RNA를 分離, DNA合成을 위한 RNA鑄型을 만들고, 한편 大腸菌으로부터 分離한 plasmid 속

에 VP₃特異的 DNA斷片을 再結合(recombination)시킨다. 이렇게 操作하여 雜種化된 plasmid를 다시 大腸菌속에 插入하면 增殖된 大腸菌들이 FMD vaccine으로서 利用될 수 있는 VP₃를 만들어 낸다. 宿主로서는 無害한 微生物株를 使用하는 것이며 virus나 感染性RNA를 생기기 하는 일은 없을 것이다. VP₃는 virus의 外被(envelope)에서 얻어지는 蛋白質로, FMD에 대해서 家畜을 免疫시키는 vaccine으로서 作動할 것이 期待되지만 遺工學的으로 操作된 VP₁는 낮은 免疫原性を 나타내었다는 報告도 있다.¹⁰⁾ 이것은 大部分의 蛋白質抗原決定基가 配列的이기보다 構造的(三次元)임을 推定케 하며, FMDV感染細胞나 破壞된 virus로부터 由來된 virus peptide는 大部分의 免疫原성을 喪失한다는 것에서 理解될 수 있다.

再結合DNA技法에 의한 새로운 型의 polio vaccine도 MIT의 Racaniello 및 Baltimore에 의해서 試圖되었다.¹¹⁾ 事實 只今까지 使用되고 있는 點突然變異(point mutation)로 virus遺傳子의 subunit가 變化된 Sabin vaccine중의 弱毒生virus는 幼兒를 通하는 동안에 그 毒力を 再獲得하는 수가 있다. 그러나 再結合DNA法에 의해서 만들어진 vaccine은 그와같은 毒力の 復歸가 不可能하게 된다. 이것은 麻痺症勢를 일으키는 遺傳情報를 지니는 polio virus 遺傳子를 永久히 變化시켜 所謂“合成”virus로 만드는 것이다. 즉, 그들은 polio virus RNA 가닥에 相補성이 있는 DNA가닥을 合成하였다(7,740 subunit를 지니는 cDNA). 이 合成DNA는 自然的인 polio virus와 마찬가지로 사람의 細胞에서 增殖되었으며, 麻痺症勢를 일으키는 遺傳情報를 完全히 缺如한 virus들이었다는 것이다.

如何問에 遺工學的原理를 應用한 virus vaccine生産의 研究는 現在로서는 virus遺傳子의 構造研究가 進展된 virus에 限하는 것이지만 將來에는 여러 種類의 virus에 應用될 것으로 期待된다. 이 方法의 實用化에 의해서, 迷入virus

의 문제를 비롯하여 現在 virus vaccine生産領域에서 遭遇하고 있는 몇가지 문제가 解決될 것이다.

한편 最近 Bittle등¹²⁾은 FMDV의 polypeptide VP₁의 몇몇 部位에 一致하는 peptide를 化学적으로 合成하고, 그것들의 하나는 amino酸配列 141~160에 一致하는 것으로 Keyhole Limpet Haemocyanin (KLH)에 結合시켜 한 adjuvant와 더불어 投与하였을때 FMDV에 대한 中和抗体를 産生하였으며, 動物에서의 強毒virus에 의한 攻撃을 防禦한다는 것을 밝혔다. 즉, FMDV의 VP₁ polypeptide의 두 相異한 領域에 符合하는 化学적으로 合成된 peptide는 牛, 兎 및 모르뫓트에서 높은 水準의 血清型特異virus 中和抗体를 産生하였다는 것이다. 이 peptide의 一回接種은 強毒FMDV의 뒤이은 攻撃에 대해서 모르뫓트를 防禦하였다고 한다. 다시 말해서 virus nucleotide配列의 code에 符合된 化学的合成peptide인 合成vaccine으로 免疫操作 하므로써 FMD를 防禦하였다는 것이다.¹²⁻¹³⁾ 이것은 理論的인 것은 勿論 實際面에서 興奮할만한 結果이며, 멀지않은 將來에 最初의 合成vaccine으로서 獸醫分野에의 応用可能例가 될 것이다.

또한 病原성이 없는 vaccine을 만들어 내기 위해서 monoclonal antibody (MAB)로 virus의 微細한 抗原構造를 解析하여 感染防禦能이 높은 抗原만을 抽出하고져하는 試圖가 이루어지고 있다. 그 1例로 Wiktor등¹⁴⁾은 狂犬病virus에 대한 MAB를 만들어 狂犬病virus株의 微少한 抗原性的의 差를 分析하여, 感染防禦能은 높으나 病原성이 없는 vaccine株의 選定을 試圖하였다. 또한 Nussenzweig등¹⁵⁾은 같은 方法으로 malaria原虫의 抗原을 分離하고 이 抗原에 대한 vaccine效能을 實驗하였다.

이와같이 더욱 훌륭하게 改良된 vaccine의 生産을 위해서 各種 動物virus의 研究에 時急히 生物(命)工学技術이 導入, 応用되어야 할 것이

다.

2. 抗体 Monoclonal antibody (MAB)¹⁵⁻²⁴⁾

生体の 免疫系는 導入된 外來의 모든 것을 抗原으로서 認識하며, 그것과 特異적으로 反應하는 淋巴球(抗体産生細胞) clone들을 出生時부터 備置하고 있다고 보고 있다. 한 抗原物質이라 할지라도 2種以上の 特異성이 相異한 抗原決定基를 지니는 수가 많으므로, 한 抗原物質로 動物을 免疫시키면 生体内에 産生되는 抗体는 매우 不均質하여 單一의 抗原決定基와만 反應하는 抗体分子를 얻을수 없게 된다. 이와같은 각 抗原決定基와 1對1로 對應하는 각각의 細胞를 clone(細胞分枝系)이라고 한다. 오랜 觀察로 미루어 抗原의 種類는 적어도 10⁶序列以上이며, 따라서 生体内에는 그 數에 對應할만한 10⁶~10⁸程度의 淋巴球clone이 存在한다고 보고 있다. 따라서 抗原刺戟은 抗原特異적으로 反應할 수 있는 受容體(receptors)를 갖는 한個의 淋巴球만을 選擇적으로 增殖·分化시키며 그 淋巴球集團은 한 種類의 特異抗体를 産生하게 된다. 따라서 既存의 抗血清속에 含有되는 抗体는 각각의 抗原決定基에 대한 mono(單)clone antibody (MAB)의 集合인 poly(多)clone antibody라고 할 수 있다. 最近까지도 사람이나 다른 動物의 血液으로부터 얻어지는 既存抗血清 (polyclone antibody 含有)은 願치 않는 成分(抗体)을 含有하고 있으므로 여러가지 問題點을 나타내었다. 그러나 지난 6~7年사이에 抗体는, 以前에는 不可能하였던, 高度로 純粹(均質)하며 特異성을 지니는 狀態로 培養細胞에서 얻어지게끔 되었다.

1975年 Kohler와 Milstein²⁵⁾은 長期間에 걸친 細胞培養이 困難한 淋巴球와 骨髓腫(myeloma)細胞를 polyethylene glycol (PEG)로 融合시키므로써 特異抗体 즉, MAB를 (半)永久的으로 *in vitro*에서 繼續 産生할수 있는 hybridoma를 誕生시킨 것이다. 이것이 最近 눈부시게 發

展하고 있는 生物工学중에서도 所謂 遺傳工学 (嚴密한 意味의 再結合DNA技術)과 어께를 겨누어 많은 分野에서 應用되고 있는 細胞融合技術인 것이다.

이와같은 技術의 免疫學領域으로의 導入은 現代免疫學의 革命的進展을 促進하게끔 하고 있다.

融合細胞는 融合媒體 (Sendai virus, PEG 등)를 媒介로 하여 相異한 두種類의 細胞를 融合시키므로써 생겨난 細胞이므로 理論적으로는 한 細胞質속에 正常染色體數의 倍의 染色體를 갖는 雜種細胞이다. 따라서 2個 細胞의 遺傳子를 同時에 갖기 때문에 兩細胞의 機能의 特性, 表現型 (phenotype)을 同時에 發現하게 되는 것이다. 즉, 只今까지 地球上에 存在하지 않았던 새로운 機能을 갖는 合成細胞가 誕生하는 것이다. 더욱이, 抗体產生細胞 (淋巴球)와 腫瘍細胞 (骨髓腫)와의 融合細胞인 hybridoma (人造腫瘍細胞)는 抗体를 產生할 수 있는 正常淋巴球의 性狀과 持續적으로 培養될 수 있는 (immortalized) 特性을 兼備하게 되는 것이다.

理論적으로는 願하는 特異抗体 즉, MAb를 產生하는 hybridoma를 任意로 作製하는 것이 可能하며, 또한 한번 確立된 株化細胞 (established cell line)는 液體窒素 tank 등에 半永久的으로 凍結保存할 수 있으며, 必要에 따라 언제든지 再次 增殖시킬 수 있기 때문에 完全히 同一한 力價, 같은 特異성을 지니는 純度 높은 抗体를 大量으로 容易하게 入手할 수 있게끔 되었다.

半導體의 開發이 眞空管技術을 누르고 電子工學의 새로운 길을 導入한 것 처럼 hybridoma/MAb 產生技法의 開發도 免疫化學技術의 概念을 修正하였다. 이 새로운 技術의 가장 直接的인 놀라운 樣相은 抗体活性의 正確한 測定法의 出現인 것이다. 즉, 精密免疫化學의 길이 開拓된 것이다. Hybridoma 技法에 의해서 產生될 수 있는 各가지 MAb의 診斷檢索劑로서, 治療 및 藥劑傳達의 標的裝置로서, 또한 純化劑 등으로서

의 活用面이나 應用성을 간추려 展望해 본다.

1) 疾病의 診斷 및 治療: 感染病의 診斷 및 治療에 대한 戰略으로서 MAb의 臨床應用의 可能性은 가장 期待되는 點이다. MAb는 單一의 抗原決定基를 認識하는 抗体로서, 細菌이나 virus 感染症, 原虫 및 寄生蟲病, 癌 등의 診斷과 治療에 널리 應用될 수 있을 것이다.

診斷에 있어서는 말할 것도 없이 各가지 病原體에 대한 MAb를 作製하여 抗原抗体反應의 特異성을 利用, 各種方法으로 病原體를 檢索診斷할 수 있다. 또한 어떤 流行하는 病原體의 變異株의 抗原分布를 探索할 수 있다 (例: influenza virus A²⁸). 그리고 어떤 virus의 微細抗原構造를 分析하여 感染防禦能이 높은 抗原만을 抽出하므로써, 前述한 바와같이 病原性 없는 vaccine을 만들 수 있다 (例: 狂犬病^{14,27}).

各種疾病의 診斷에 있어 MAb 應用의 훌륭한 方法의 한가지는 放射線同位元素 画像法^{28,30} (RI imaging)이다. 즉, 生體에 RI 標識 MAb를 投与하여 全身 imaging 등으로 動態 画像를 解析하는 것이다. 특히 生體內的 特定腫瘍 (癌)의 分布 (局在)를 正確히 捕捉할 수 있으며, 또한 白血病이나 淋巴腫과 같은 造血臟器腫瘍의 細胞診에 그 有用성이 期待된다.

MAb의 治療에의 應用에 있어 考慮할 點은, 抗体의 起源動物種, 抗体의 class 및 subclass 그리고 抗原特異性 및 結合性 등에 관한 것이다. 現在 가장 흔히 만들어지고 있는 MAb는 mouse 由來骨髓腫細胞와 免疫 mouse의 脾臟淋巴球로 融合된 hybridoma로부터 產生된 것이므로, 사람이나 其他 動物에 대해서는 異種의 抗体가 되며, 이와같은 異種 MAb를 使用할 때 이것에 對應하는 抗体가 다시 產生될 可能性이 높다는 것을 考慮해야 한다 (특히 사람의 경우).

MAB로의 治療對象이 되는 疾病은 virus 및 細菌感染症, 原虫 및 寄生蟲病의 寄生體, 癌 등이 主이나 各種 免疫疾患에의 應用도 模索되고 있다. 現在 많이 報告되고 있는 것³¹⁻⁴² 으로서

는 influenza virus, B型肝炎virus, 紅痘virus, EBvirus, 狂犬病virus, 乳癌 및 白血病virus 와 그 關聯抗原에 대한 MAb이나, 그 외에 많은 病原体 및 그 構成成分이나 其他物質에 대한 MAb產生도 報告되고 있다(歐美, 日本等地的 여러 会社が 이미 각가지 MAb를 生産하고 있으나, 現在로서는 다만 實驗目的으로 販賣하고 있음).

細菌에 대한 MAb의 作製는 그 報告가 적으며 A群連鎖球菌의 表面抗原인 M蛋白質에 대한 것⁴³⁾이 있으며, toxoplasma⁴⁴⁾ 및 malaria原虫抗原⁴⁵⁾에 대한 MAb의 作製가 報告되고 있다. 이들에 대해서 診斷応用性이 檢討되고 있으나 아직 臨床的治療에의 応用은 報告된것 같지않다.

特異성과 그 純도가 높은 MAb의 開發에 의해서 癌의 免疫療法이 가장 希望의으로 追求되게 되었다. 癌退治를 위한 第3의 “魔法의 彈丸”(magic bullet)이 될것이라고까지 期待되고 있다.⁴⁶⁻⁴⁷⁾ 特異的인 治療法이 開發되지 못하므로서 只今까지의 癌의 診斷이나 治療法에는 많은 問題가 있었다. X線, 抗癌劑 등이 癌細胞以外の 正常細胞로의 侵襲이 매우 크기때문에 診斷이나 治療의 効率, 精度가 떨어졌으며 副作用도 컸던 것이다. 그러나 MAb는 單一特異性的 抗体이기 때문에 正常細胞와는 反應하지 않고 腫瘍細胞하고만 反應하도록 選別이 可能하므로, 只今까지의 癌診斷 및 治療時 생기는 問題點을 一舉에 解決할 것이라 하여도 過言은 아

닐 것이다. 더욱이 特異的인 抗腫瘍MAb에 化學的修飾을 行하여 抗体活性을 保全한 그대로 放射線物質이나 抗癌劑 또는 特定毒素 등을 結合시켜 새로운 機能을 갖는 MAb分子를 만들수 있는 것이다. 즉, 抗体의 特異성과, 藥劑, 毒素 또는 放射性物質 등의 細胞殺傷作用을 結合시키므로서 正常細胞에는 影響을 미치지 않고 癌細胞만을 選別的으로 効率 좋게 殺害하는 點을 目標로 한 것이다. 이와같은 方法은 MAb와 같이 抗原에 대한 特異성이 높고 不純物을 含有하지 않은 경우에 있어서 비로서 利用될 수 있는 것이다. 이와같은 応用例가 美國에서는 報告되고 있지만, 勿論 人体応用時는 事전에 動物model⁴⁸⁻⁵¹⁾을 使用하여 充分한 檢討 즉, pilot study가 이루어져야 할 것이다.

癌治療에의 MAb의 利用法으로서는 ① 特異的인 抗癌MAb를 그대로 投与하는 것과 ② 前述한 바와 같이 特異抗癌MAb에 放射線 同位元素(RI), 抗癌劑 또는 細胞毒 등을 結合시켜 그것을 仲介로하여 이들 抗癌物質을 癌細胞에 選別的으로 輸送하는 方法, ③ 特異抗癌MAb修飾liposome(人工脂質膜小胞)을 利用하여 抗癌物質을 細胞內로 移入하는 方法등이 있다(後者の 두方法을 “pin point癌治療法”이라고도 함).

MAb-毒素結合體(immunotoxins)의 利用에 있어서는 主로 細胞毒인 diphtheria細菌毒素 와 蓖麻子毒素인 ricin이며, 이들 細胞毒은 細胞內

(表 1) MAb-毒素結合體의 癌에의 応用

Monoclone抗体 (MAb)	毒素(또는 抗癌劑)	腫瘍(癌)	實驗系
抗Thy-1	Ricin	Mouse白血病	in vitro, in vivo
抗IgD	Ricin	Mouse B細胞 白血病	in vitro, in vivo
抗人白血病(JS)	Ricin	人急性淋巴芽球性白血病(Nalm-1)	in vitro
抗mouse乳癌	Ricin	MM46 乳癌細胞	in vitro, in vivo
抗人乳癌	Ricin	人乳癌細胞	in vitro
抗人大腸·直腸癌	Diphtheria毒素	人大腸·直腸癌細胞	in vitro
抗rat α-fetoprotein(家兔IgG)	(Daunomycin)	Rat肝癌細胞(AH66)	in vitro, in vivo
抗mouse乳癌	(Liposome-actinomycin D)	MM46 乳癌細胞	in vitro, in vivo

에 들어가 蛋白質合成을 阻害하여 毒性을 發揮하는 polypeptide A chain과, 細胞膜上의 galactose에 親和性을 가지며 A chain이 細胞와 結合하는 것을 補助하는 다른 또하나의 polypeptide B chain으로 이루어져 있으며, A chain과 B chain은 -S-S-基로 結合되어 있다. 이 B chain代身에 MAb를 A chain과 結合시켜 抗原選擇的으로 毒素을 抗原細胞(標的癌細胞)에 輸送할 目的으로 各々 MAb-毒素結合체가 合成되어 그 抗癌作用이 檢討되고 있다.⁵²⁻⁶⁴⁾ (表 1 參照).

MAb修飾liposome의 利用에 있어서는 人工脂質膜小胞인 liposome (直徑 1 μ m以下)은 細胞膜과의 親和性이 높아 細胞內로의 物質移入의 方途로 利用되고 있다. 그속에 藥劑, 酵素, 遺傳情報物質 등을 封入하여 carrier⁶⁵⁻⁶⁷⁾ (運搬體:担體)로서 使用할수 있으며, targeting 方途로는 MAb를 이 liposome 表面에 結合시키고 藥劑 등을 選擇的으로 標的細胞에 輸送할수 있는 可能性이 열리고 있다. Hashimoto 등⁶⁸⁻⁶⁹⁾은 IgM MAb을 還元하여 얻어지는 SH基保有 subunit를 SH基反應試藥을 封入한 liposome 表面에 結合시키는 方法을 考案하여 그것을 癌治療에 應用하고 있다. 즉, 抗癌劑인 actinomycin D를 liposome膜속에 녹여 封入한 다음 그 表面에 MM抗原에 대한 MAb를 結付시켰다.

이 liposome은 MM抗原陽性的의 乳癌細胞에 特異的으로 結合하여 乳癌細胞를 破壞하였다. 治療試驗에서도 actinomycin D 單獨投與에 比하여 越等히 높은 效果를 나타내는 것이 確認되었다 한다.

다른 方法으로는 α -fetoprotein(AFP)에 대한 MAb와 daunomycin을 結合시켜 rat의 移植

肝癌에 作用시켰던바 有效하였다는 報告⁷⁰⁾ 도 있다. 그 外에 腫瘍治療問題에 있어 各々 藥劑 및 毒素의 MAb運搬體 (마치 核彈頭를 運搬하는 誘導彈처럼)가 여러가지로 實驗되고 있다.⁵²⁾

특히 사람에 대한 MAb의 臨床治療의 例에 있어서 그 單獨投與效果는 크게 期待되지 못하는 것으로 보인다. 末分化淋巴球性白血病 關聯抗原에 대한 MAb(Ab 89)를 25~150mg 投與한 白血病患者治療效果는 一過性이 있으며 著効가 없었다고 한다.⁷¹⁾ 異種인 mouse抗体에 의한 副作用은 確認되지 않았으나 抗体에 의해서 破壞된 白血病細胞로부터의 遊離抗原때문에 다음번에 投與한 MAb가 中和되어버리는 것이 明確한 治療效果를 얻지 못하는 理由중의 한가지일 것이라는 것이다. 또한 MAb와의 結合에 의해 抗原이 細胞內에 取入되어 細胞表面에서 抗体에 對應하는 抗原이 消失하는 現象(抗原modulation)이 있으므로 다음번에 投與한 MAb의 效能이 發揮되지 못하는 수도 있다는 것이다. MAb-毒素結合體 등의 사람에 대한 臨床治療例는 아직 報告되어 있지 않은 것으로 보인다.

그러나 MAb의 治療에의 應用은 今後 넓은 分野에서 檢討될 것이다. 그러기 위해서는 더욱 抗原選擇的인 MAb를 얻어야 하며 mouse, rat 등의 齧齒類를 除外한 同種(例:人-人, 鷄-鷄 등)의 骨髓腫 또는 그 類似細胞와 抗体產生細胞(淋巴球)에 의한 種別MAb產生系의 樹立이 必要하다.⁷²⁻⁷³⁾

癌의 경우에는 癌胎兒性抗原(CEA, AFP 등), 또는 特殊한 受容體(fransferrin receptor 등)를 標的抗原으로 하여 使用하는 方向도 可能할 것으로 생각된다.