

## 발암의 면역학적 관점

고신의학대 이비인후과학교실

이 강 대

### Immunologic Aspect of Carcinogenesis

Kang Dae Lee, M.D.

Department of Otolaryngology, Kosin Medical College, Pusan, Korea

#### I. 서 론

종양면역학은 암세포를 면역계가 비자기로 인식한다는 대전제하에서 출발한다. 발암(carcinogenesis)은 암유전자의 과다발현, 전좌 및 돌연변이 등에 의한 암유전자의 활성화와 암억제 유전자의 결손 및 돌연변이에 의한 암억제 유전자의 비활성화로 발생한다. 이러한 과정은 자발적으로 일어나거나 혹은 화학적, 물리적 발암물질과 바이러스에 의해 유도된다. 정상 세포가 암세포로 형질전환되는 과정 중에는 면역계의 입장에서 보아 비자기로 보여지는 산물이 발생할 수 있고, 이러한 물질을 면역계는 종양항원으로 인식하여 암세포를 제거한다. 발암과정에 어떤 원인이 관계하느냐에 따라 면역원성이 달라질 수 있다. 발암에 대한 구체적인 기전은 다른 원고에서 다루질 것으로 생각되어 본 원고에서는 발암의 결과로 얻어질 수 있는 종양항원에 대한 면역학적인 관점에 대해 기술하고자 한다.

#### II. 발암의 과정

인간에서 발생하는 암의 원인에는 환경적인 요인과 유전적인 요인이 있다. 화학적 발암물질(chemical carcinogen)과 물리적 발암물질(physical carcinogen)

은 DNA에 돌연변이와 비정상적인 유전자 재배열을 일으킨다. 바이러스에 의한 발암은 바이러스 유전자의 도입에 의해 세포가 형질전환되어 암을 유발한다.

Howard Temin(1971년)은 암유전자는 형질전환을 유도하는 바이러스에만 유일하게 있는게 아니라 정상세포에서도 발견될 수 있음을 시사하였다. 실제로 retrovirus의 암유전자는 정상세포의 유전자로부터 얻어진 것으로 이들 정상 세포의 유전자를 원암유전자(proto-oncogene) 혹은 세포성 암유전자(cellular oncogene, c-onc)이라 하여 바이러스의 암유전자(viral oncogene, v-onc)와 구별된다. 1972년에 Huebner 와 Todaro는 발암물질 또는 바이러스가 원암유전자의 돌연변이나 유전적 재배열을 유발하여 이들 유전자의 정상적인 조절 기능을 변화시킴으로써 암을 유발하는 암유전자로 전환시킨다고 하였다. 정상조직에서의 항상성은 세포소멸과 균형을 이루는 적절한 세포증식에 의해 유지된다. 암환자에서는 이러한 세포의 증식과 소멸에 불균형이 발생한 것으로 정상세포가 암세포로 형질전환되는 데에는 세포증식에 관계하는 암유전자, 세포증식을 억제하는 암억제유전자(tumor suppressor gene), 세포고사(apoptosis, programmed cell death)를 조절하는 유전자가 관련되어 있다(Table 1).

Table 1. Functional classification of oncogenes NAME NATURE OF GENE PRODUCT

CATEGORY I: ONCOGENESIS THAT INDUCE CELLULAR PROLIFERATION	
<i>Growth factors</i>	
<i>sis</i>	A form of platelet-derived growth factor(PDGF)
<i>Growth factor receptors</i>	
<i>fms</i>	Receptor for colony-stimulating factor 1(CSF-1)
<i>erbB</i>	Receptor for epidermal growth factor (EGF)
<i>neu</i>	Protein related to EGF receptor
<i>erbA</i>	Receptor for thyroid hormone
<i>Signal transducer</i>	
<i>src</i>	Tyrosine kinase
<i>abl</i>	Tyrosine kinase
<i>Ha-ras</i>	GTP-binding protein with GTPase activity
<i>N-ras</i>	GTP-binding protein with GTPase activity
<i>K-ras</i>	GTP-binding protein with GTPase activity
<i>Transcription factors</i>	
<i>jun</i>	Component of transcription factor AP1
<i>fos</i>	Component of transcription factor AP1
<i>myc</i>	DNA-binding protein
CATEGORY II: ONCOGENESIS THAT INHIBIT CELLULAR PROLIFERATION	
<i>RB</i>	Supressor of retinoblastoma
<i>p53</i>	Nuclear phosphoprotein that inhibits formation of small-cell lung cancer and colon cancers
<i>DCC</i>	Supressor of colon carcinoma
<i>APC</i>	Supressor of adenomatous polyposis
<i>NF1</i>	Supressor of neurofibromatosis
<i>WT1</i>	Supressor of Wilm's tumor
CATEGORY III: ONCOGENESIS THAT REGULATE PROGRAMMED CELL DEATH	
<i>bcl-2</i>	Supressor of apoptosis

1. 세포증식을 유도하는 암유전자  
 이 범주의 암유전자는 주로 세포증식을 유발하는 단백질을 만든다. *sis*는 platelet-derived growth factor를, 그리고 *fms*, *erb-B*, *neu*는 성장인자 수용체(growth-factor receptor)를 만든다. *src*와 *abl*은 tyrosine kinase를, *ras*는 GTP 결합 단백질을 암호

화하며 이들 유전자 산물은 신호전달(signal transduction)에 관계한다. *myc*, *jun* 그리고 *fos* 암유전자는 전사요소(transcription factor)를 암호화한다. 이들 암유전자중 어느 하나라도 과도하게 발현되면 조절되지 않는 증식이 야기된다.

## 2. 암억제유전자(tumor suppressor gene)

암억제유전자 혹은 anti-oncogene은 과도한 세포증식을 억제하는 기능을 한다. 즉 이들 암억제유전자의 비활성화는 세포의 조절되지 않는 증식을 야기한다. 암억제유전자의 원형은 Rb(망막아세포종양) 유전자이다. 유전적으로 Rb 대립유전자에 돌연변이가 있는 소아는 나머지 Rb 대립유전자의 불활성화만으로도 종양의 성장을 허용한다. 인체에서 발생하는 종양 중 가장 흔한 유전자의 이상은 아마도 p53의 돌연변이일 것이다. 소세포암의 90%이상과 유방암, 대장암의 50%이상이 바로 이 p53의 돌연변이와 관련있는 것으로 보인다.

## 3. 세포고사를 조절하는 유전자

암유전자의 세 번째 범주는 세포죽음을 조절하는 것이다. 이들 유전자들은 세포고사를 억제하거나, 유발하는 단백질을 암호화한다. 이 범주에 속하는 유전자가 bcl-2, 즉 anti-apoptosis gene이다. bcl-2는 조혈작용 동안의 세포생존 그리고 B 세포, T 세포의 생존을 조절하는데도 중요한 역할을 하는 것으로 알려져 있다. 흥미롭게도 E-B virus 가 bcl-2와 유사한 유전자를 가지고 있어서 세포소멸을 억제하는데 유사한 작용을 할 것으로 보여진다.

## 4. 암발생의 다단계 과정

발암은 일련의 체세포 돌연변이에 의해 정상 성장 중의 세포가 암 전단계로 변화한 후 암세포로 점진적으로 발달하는 다단계의 과정으로 생각된다.

암 전단계 세포와 암세포에서의 염색체 이상은 이러한 암의 발생과정에 많은 돌연변이가 있음을 시사한다. 이는 대장암에서의 발암의 다단계 과정에서 잘 알 수 있다. 대장암은 대·직장 상피의 양성 종양인 선종에서 시작되는데, 이런 암 전단계 종양 세포들이 자라면서 세포내 조직 체계가 점점 비조직화되어 비로소 악성의 형태로 변하게 되는 것이다. 대장암에서의 다단계 발암과정은 세가지 암억제유전자(APC, DCC, p53)의 소실 혹은 불활성화, 그리고 K-ras 암유전자의 활성화 등으로 나타난다고 본다(Fig. 1).

## 5. 종양항원으로서의 암유전자 산물

많은 종양은 세포의 암유전자에 의해 암호화되는 종양항원을 발현한다. 이러한 항원은 상응하는 원암유전자에 의해서도 만들어지기 때문에 정상세포에도 존재한다. 대부분의 경우에 있어서 암유전자 산물과 원암유전자 산물 사이에 질적인 차이는 없다. 그러나 암유전자 산물의 양적인 증가는 면역계에 의해 인지될 수 있다. 예를 들어, 인체의 유방암 세포는 암유전자 산물인 Neu 단백질인 성장인자 수용체의 발현이 증가되어 있는 반면에 정상 성인의 세포는 매우 적은 양의 Neu 단백질을 발현한다. 이러한 Neu 단백질 발현의 양적인 차이로 면역계는 정상세포를 손상시키지 않고 유방암 세포를 인지하여 선택적으로 제거할 수 있다.

일부 종양에서는 정상 단백질과 질적으로 다른 암유전자 산물을 발현하는것으로 알려졌다. 예를

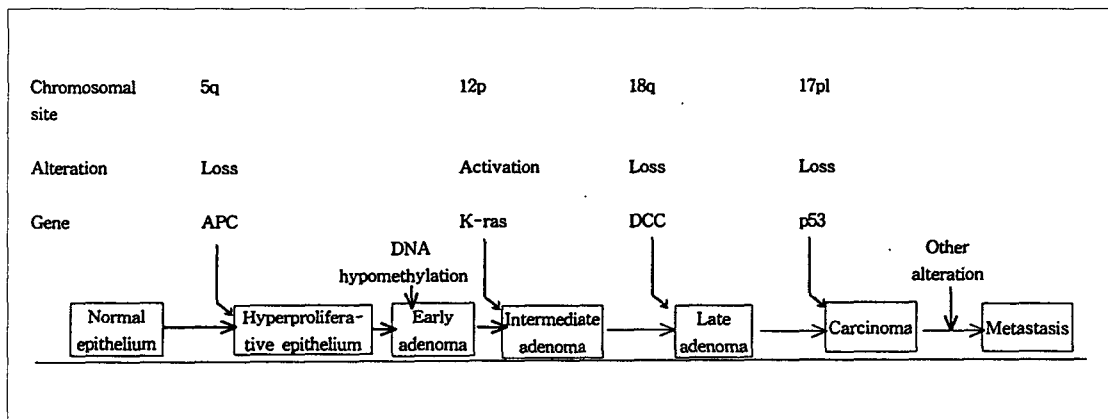


Fig. 1. Model of sequential genetic alteration leading to metastatic colon cancer.

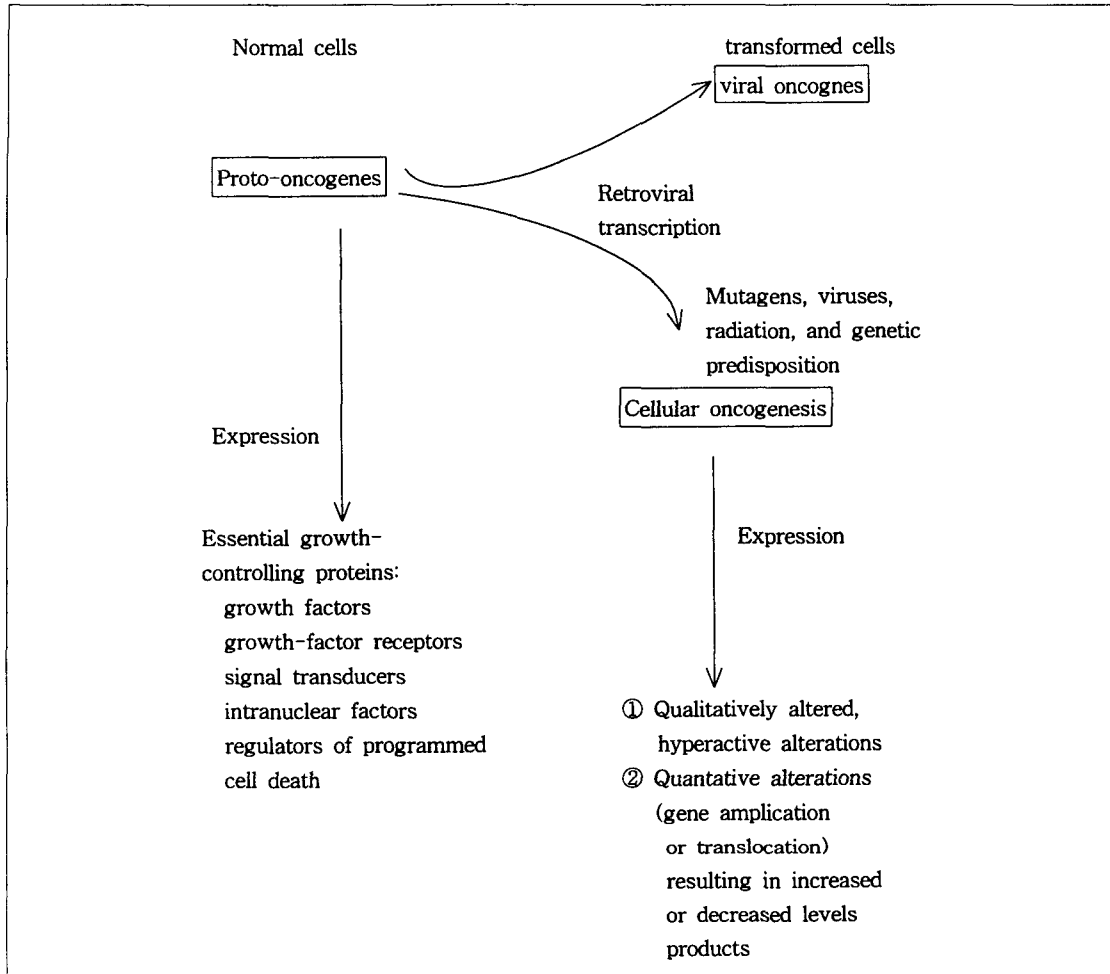


Fig. 2. Conversion of proto-oncogenes into oncogenes can involve mutation, resulting in production of qualitatively different gene products, or DNA amplification or translocation, resulting in increased or decreased expression of gene products.

들어, ras 암유전자의 single-point mutations이 전립선암에서 검출되었다. 이러한 암유전자 산물의 질적인 변화가 면역계에 의해서 종양특이항원으로 효과적으로 인지될 수만 있다면, 암유전자 산물을 이용한 면역치료가 가능해질 것이다(Fig. 2).

### III. 종양항원

앞서 기술한 것처럼 발암의 과정에서 세포의 성

장에 관련된 단백질 혹은 돌연변이에 의해 생성된 산물중 적어도 일부는 면역학적인 측면에서 보면 정상세포와 암세포의 구별을 가능하게 한다. 따라서 잠재적으로는 면역계의 공격에 의해 제거될 수 있는데, 이와같은 산물을 종양면역학에서는 종양항원으로 생각한다. 종양면역학이란 종양세포의 항원과 이 항원에 대한 면역 반응을 다루는 분야이다. 종양 항원에는 종양특이항원(tumor specific antigen)과 종양연관항원(tumor associated antigen)이 있다.

Table 2. Immune response to methylcholanthrene (MCA) or poyoma virus (PV)

TRANSPLANTED KILLED TUMOR CELLS	SOURCE OF LIVE TUMOR CELLS FOR CHALLENGE	TUMOR GROWTH
CHEMICALLY INDUCED		
MCA-induced sarcoma A	MCA-induced sarcoma A	-
MCA-induced sarcoma A	MCA-induced sarcoma B	+
VIRALLY INDUCED		
PV-induced sarcoma A	PV-induced sarcoma A	-
PV-induced sarcoma A	PV-induced sarcoma B	-
PV-induced sarcoma A	SV40-induced sarcoma C	+

### 1. 종양특이항원

종양특이항원은 돌연변이에 의해 변화된 세포 단백질들을 만들어내는 종양세포에만 나타나지만 정상 세포에는 없는 항원이다. 종양특이항원은 화학적 혹은 물리적 발암인자 그리고 일부의 바이러스에 의해 발생된 종양에서 확인되었다. 자연적으로 발생한 종양(이들중 실제로 많은 수에서 환경적 발암인자에 의해 유도되었겠지만)에서는 종양특이항원을 찾아내는 것은 극히 어려웠다. 그러나 분자 생물학의 발전에 따라 흑색종, 유방암, 백혈병, 림프종, 폐암 환자의 림프절에서도 종양 특이적 T 세포와 항체를 동정할 수 있게 되었다.

(1) 화학적, 물리적 발암물질로 유도되는 종양항원 methylcholanthrene과 자외선은 암세포주를 만드는데 광범위하게 사용되어졌다. 유전적으로 동일한 계통의 동물에 화학적 발암물질인 methylcholanthrene으로 유도된 암세포주의 죽은 세포를 주입한 후, 나중에 같은 종류의 암세포주를 주사하더라도 특이적인 면역학적 반응으로 인하여 암이 발생되지 않는다(Table 2). 자외선조사는 DNA

손상을 일으키고 동시에 국소적으로 면역기능을 약화시켜 암을 유발하지만 자외선에 의해 유발된 암은 매우 면역원성이 높다. 종양특이항원은 많은 수에서 세포막 단백질이 아니라 세포질 단백질로서 종양세포의 표면에 MHC 제1항원분자와 함께 항원펩타이드로서 세포독성 림프구에 의해 인식된다.

### (2) 바이러스에 의해 유도되는 종양항원

바이러스에 의한 발암은 바이러스에 의해 새 유전 물질이 인체 세포에 삽입되고 그에 따라 바이러스성 단백질이 발현되므로 형질전환된 세포가 면역체계에 의해 인지될 수 있으므로 종양면역학에서는 특별한 관심거리이다. 화학적으로 유도된 종양과는 달리 바이러스에 의해 유발된 종양은 같은 바이러스에 의해 유발되는 모든 종양과 공유되는 종양항원을 발현한다. 예를 들면, 생쥐에 polyoma로부터 유도된 종양의 죽은세포를 주입하였을때, 이 생쥐는 이후에 어떠한 종류의 polyoma로부터 유도된 살아 있는 종양세포를 주입하더라도 면역 반응을 일으킨다(Table 2).

## 2. 종양연관항원

종양항원의 대부분은 종양세포에 유일하지 않고 정상세포에도 또한 존재한다. 이러한 종양연관항원은 면역계가 아직 미숙하여 반응을 하지 못하는 태아기의 정상세포에서 발견되었으나 정상 성인에서는 발견되지 않는 항원들이거나 또는 정상 세포에서는 매우 낮은 수준으로 발견될 수 있지만 종양 세포에서는 극히 높은 수준으로 발견되는 것이다. 후자의 종류에는 성장인자와 성장인자 수용체를 포함한 암유전자 산물을 들 수 있다. 일부 성장인자수용체는 종양세포에서 의미있게 증가된 수준에서 발견되어 종양연관항원으로 제공될 수 있다. 예를 들면, 여러 종류의 암세포에서 epithelial growth factor receptor가 정상세포에서 보다 100배의 수준으로 발견된다.

## IV. 암치료로의 응용

질병에 대해 우리 몸을 보호하는 면역계의 탁월한 능력은 의학자들로 하여금 암 면역치료라는 새로운 형태의 치료방법의 개발에 대한 희망을 가지게 했다. 면역계는 비자기(nonself)라고 생각되는 물질을 찾아내기 위하여 항상 정찰하고 있고 여러 종류의 백혈구로 구성되어 있다. 암면역치료는 면역계를 보강하여 암세포를 제거하게끔 만드는 것으로 종양특이항원이 존재한다면 이론적으로는 암세포의 선택적인 제거가 가능하여 이상적인 암치료방법이 될 수 있다. 현재까지 여러 형태의 암면역치료법의 개발과 임상적 시도가 이루어지고 있는데 immune response modifier, 단클론성 항체(monoclonal antibody), 세포독성 림프구의 유도 등이 많이 연구되고 있다.

### 1. immune response modifiers

biological response modifier에는 IL-1 IL-2, interferon(alpha, beta, gamma), tumor necrosis factor 와 colony stimulating factor(CSF) 등이 있으며 이들은 서로 다른 단계의 면역반응에 작용한다. interleukin은 림프구를 활성화 시키는데 IL-2는 흑색종이나 신장암을 가진 환자에서 단독 투여 또는 체외에서 IL-2로서 처리된 환자의 림프구와

같이 병용투여 되었을 때 효과적이라고 알려져 있다. interferon은 T 세포와 대식세포(macrophage)를 모두 자극함으로써 면역계에 작용한다. tumor necrosis factor(종양괴사인자)는 직접적으로 종양세포를 공격하거나 죽인다. CSF는 골수에서 적혈구와 백혈구의 생성을 촉진 함으로써 질병과 싸우는데 도움을 주고 또한 방사선 치료나 화학요법에서 오는 골수억제를 방지할 수 있게 해 준다.

### 2. 단클론성 항체(monoclonal antibody)

면역학에 있어서 가장 중요한 발전 중의 하나는 많은 양의 순수 항체를 생산할수 있는 능력을 갖게 되었다는 것이다. 단클론성 항체는 암세포를 정상세포와 구별시키는 종양항원을 증명하는 강력한 도구로 이용된다. 방사선 동위원소와 결합되었을 때 진단적으로 사용될 수도 있다. 또 항암제나 세포독성물질과 부착하였을 경우는 선택적으로 암을 제거할 수 있다.

### 3. 세포독성 림프구(cytotoxic T lymphocyte, CTL)

면역계가 종양세포를 인식하고 제거하는 데에는 세포독성 림프구가 가장 중요한 역할을 할 것으로 알려져 있다. 세포독성 림프구에 의한 암 면역반응을 간략히 기술하면 다음과 같다. 세포질내에서 종양항원과 같은 내인성 단백질 분해 효소에 의해 9-10개의 아미노산으로 구성된 펩타이드로 분해된다. 이 항원 펩타이드는 내형질세포 표면의 펩타이드 운반체에 의해 내형질세포막으로 운반되어 HLA 제일항원분자와 결합된다. 이 결합체는 세포막으로 이동되어 T 세포에 자신의 항원을 제시하게 된다. CTL이 종양세포를 인식하는 데에는 종양세포의 HLA 제일항원분자와 종양세포 내부에서 만들어진 항원 펩타이드의 동시 인식이 필요하다. 즉 종양항원이 세포내부에 많이 존재하더라도 HLA 제일항원분자와 결합을 하지 못하면 CTL은 종양세포를 인식하지 못한다는 것이다. 그리고 CTL이 종양세포를 인식한다고 하더라도 CD4+ Helper T 세포로부터의 IL-2등의 cytokine의 도움이 있어야 활성화되고 증식되어 효과적으로 종양세포를 제거할 수 있게 된다. 이와같은 CTL의 유도는 백신 또는 adaptive immunotherapy에 의해

얻어질 수 있다.

## V. 요약

실험실에서 면역세포가 종양세포를 죽일 수 있다든가 혹은 드물지만 암 환자에서 암이 자연적으로 소실되었다는 임상적 보고 그리고 AIDS 환자와 같은 면역계의 장애를 가진 환자에서 Kaposi 육종, 특정 형태의 림프종이 더 잘 생긴다는 것 등으로 미루어 보면 동물이나 인간에 발생하는 암에 대해 어느 정도의 면역반응이 일어나는 것은 분명하다. 인체는 규칙적으로 암세포를 생산하지만 면역계에 의해 제거되는 것으로 추측된다. 그러나 아직도 면역계가 어떻게 암을 억제하는지 그리고 면역계가 암발생을 억제하는데 왜 실패하는지에 대해서는 정확히 모르고 있다. 이러한 의문점들은 앞으로 종양 면역학이 규명해야 할 과제이다.

## References

1. Allison JP, Huarwitz AA, Leach DR : *Manipulation of costimulatory signals to enhance antitumor T-cell responses. Curr. Opin. Immunol. 7 : 682, 1995*
2. Brock N, Schieder B, Stekar J, et al : *Experimental investigations into the carcinogenic effect of antitumor and immunosuppressive agents. J Cancer Res Clin Oncol 115 : 309, 1989.*
3. Carbone DP, Mintz JD : *Antioncogenes and human cancer. Annu. Rev. Med. 44 : 451, 1993*
4. Challis GB, Stam HJ : *The spontaneous regression of cancer : A review of cases from 1900 to 1987. Acta Oncologica 29 : 545, 1990.*
5. Cohen JJ : *Apoptosis. Immunol. Today 14 : 136, 1993*
6. Emersion TC : *Spontaneous regression of cancer. Ann NY Acad Sci 114 : 721, 1964.*
7. Evans CH, Dipaolo JA, Heinbaugh JA : *Immunomodulation of the lymphoresponsive phases of carcinogenesis : mechanisms of natural immunity. J Natl Cancer Inst 69(3) : 737-740, 1982*
8. Fisher MS, Kripke ML : *Suppressor T lymphocytes control the development of primary skin cancers in ultraviolet-irradiated mice. Science 216(4550) : 1133-1134, 1982*
9. Foley EJ : *Antigenic properties of methylcholanthrene-induced tumors in mice of strain of origin. Cancer Res 13 : 853, 1953.*
10. Fraumeni JJ, Hoover R : *Immunosurveillance and cancer : epidemiologic observations. Natl Cancer Inst Monogr 47 : 121-126, 1977*
11. George JT, Spooner RA, Epenetos AA : *Applications of monoclonal antibodies in clinical oncology. Immunol. Today. 15 : 559, 1994*
12. Hanna MJ, Szakal AK, Peters LC : *The balance of host immunocompetence in chemical carcinogenesis and "nonspecific" immunotherapy. Recent Results Cancer Res 52 : 114-136, 1975*
13. Haran GN : *Summary : modification of immunity and carcinogenesis. Natl Cancer Inst Monogr 35 : 211-213, 1972*
14. Houghton G, Amos DB : *Immunology of carcinogenesis. Cancer Res 28 : 1839-1840, 1968*
15. Kores R, Weiss JW, Weisburger JH : *Immune suppression and chemical carcinogenesis. Recent Results Cancer Res 52 : 65-75, 1975*
16. Kripke ML, Lofgreen JS, Beard J, et al : *In vivo immune responses of mice during carcinogenesis by ultraviolet irradiation. J Natl Cancer Inst. 59(4) : 1227-1230, 1977*
17. Pawelec G, Kalbacher H, Bruserud O : *Tumor-specific antigens revisited : Presentation to the immune system of fusion peptides*

- resulting solely from tumor-specific chromosomal translocations. *Oncol Res* 4 : 315-320, 1992.
18. Payne CM, Berstein H, Berstein C : *Role of apoptosis in biology and pathology : resistance to apoptosis in colon carcinogenesis. Ultrastruct Pathol* 19(4) : 221-248 1995
  19. Prehn RT : *Relationship of tumor immunogenicity to concentration of the oncogen. J Natl Cancer Inst* 55 : 189, 1975.
  20. Prehn RT : *The relationship of immunology to carcinogenesis. Ann N Y Acad Sci* 164 : 449-457, 1969
  21. Sugimura T. : *Multistep carcinogenesis : a 1992 perspective. Science* 258 : 603, 1992
  22. Tevethia SS, Rapp F : *Comparative immunology of carcinogenesis by DNA viruses. Contemp Top Immunobiol* 6 : 1-69, 1977
  23. Topalian SL, Solomon D, Rosenberg SA : *Tumor-specific cytolysis by lymphocytes infiltrating human melanomas. J. Immunol.* 142 : 3714, 1989
  24. Vogelstein B, Dinzler KW : *The multistep nature of cancer. Trends Genet.* 9 : 138, 1993
  25. Williams GT, Smith CA, N. J. McCarthy NJ et al : *Apoptosis : final control point in cell biology. Trends Cell Biol.* 2 : 263, 1992