# 수지상 세포를 이용한 종양 면역요법

충북대학교 의과대학 소아과학교실

박 현 진

# Dendritic Cell-Based Cancer Immunotherapy

**Hyeon Jin Park, M.D.**

*Department of Pediatrics, College of Medicine, Chungbuk National University, Cheongju, Korea*

## 서 론

지난 50년간 소아암은, 그 치료에 있어 많은 발전이 있었으나, 여전히 사고를 제외하고는 소아기 사망의 가장 흔한 원인이 되고 있다. 또한 소아암의 치료 성공률이 현저히 개선되었음에도 불구하고, 그 치료법들이 피할 수 없는 독성을 가지고 있어 장기적인 부작용과 이차 종양이 발생하기도 한다[1]. 따라서 독성이 적으면서, 완치율을 높일 수 있는 새로운 치료법이 요구되어 왔다. 최근 들어 면역학 분야의 발전으로 인체 면역 체계에 대한 많은 이해가 이루어졌고, 이를 바탕으로 한 면역요법이 새로운 종양치료법으로 그 입지를 굳혀가고 있다. 면역요법은 환자 자신의 면역 체계를 이용하므로써, 부작용이 적으면서 장기간의 항-종양 면역력을 획득할 수 있는 장점이 있다고 하겠다[2].

이러한 면역요법의 목표는 종양세포 혹은 종양항원을 인식하여 종양세포를 제거할 수 있는 종양-특이 세포살해 T 림프구(cytotoxic T lymphocytes, CTL)를 생성시키는 데 있다. 즉, 종양항원 펩티드가 주조직적합체(major histocompatibility complex, MHC)에 탑재(loading)되어 종양세포 자체 또는 항원제시세포에 의해 T 림프구에 제시되어 T 림프구를 활성화시키고 CTL로의 분화 및 CTL의 증가를 유도하게 된다. 하지만 대부분의 인체 종양은 상당량의 종양-연관 항원(tumor-associated antigens)을 표현함에도 불구하고 개체의 면역 감시를 피해 나간다. 이는 우선 종양항원의 특성과 관련이 있다. 종양항원은 대부분 태생기 동안 표현되거나, 정상세포에서 발현되기도 하는 자가 항원의 일부이거나, 면역반응 유발 정도가 매우 약한 항원이며, 때로는 그 epitope가 다량의 다당류에 의하여 숨겨져 있어 항원으로 인지되지 못하기 때문이다. 이런 종양항원들이 인지될 수 있는 경우에도 항원으로서 T 림프구에 제시되는 데에는 또 다른 장애가 있다. 종양세포에 의한 MHC 발현이 저조하거나, 종양항원이 종양세포 내에서 불완전하게 처리되어 MHC 분자와 약하게 결합하여 제시되거나, 아예 제시되지 못하는 경우이다. 또한 대부분의 종양세포는 항원제시에 필수적인 보조자극 분자(costimulatory molecules)를 표현하지 못하기 때문에 효과적으로 T 림프구 면역반응을 유도할 수 없다. 종양이 분비하는 억제성 사이토카인도 CTL의 활성화 및 분화를 억제하며, 종양이 해부학적으로 면역세포에 의한 감시 체계에서 격리되어 있거나, 진행된 전이성 종양에 의해 숙주의 면역 능력이 억제되는 것도 종양이 면역 감시를 피해 가는 기전들이다[3]. 따라서 효과적인 종양 백신의 개발은 종양-특이 항원(tumor-specific antigens) 즉, 표적 항원을 찾아내고, 그 종양항원에 대한 면역반응을 일으키기 위해 이러한 항원을 얼마나 효과적으로 T 림프구에 제시할 수 있느냐에 달려 있다.

수지상 세포(dendritic cell, DC)는 1975년 Steinman 등에 의해 T 림프구에 의한 면역반응을 가장 효과적으로 유도할 수 있는 기능을 가진 세포로 알려지면서 항-종양 면역력을 유도할 수 있는 매우 중요한 세포로 밝혀졌다[4]. DC는 탐식작용 등을 통해 항원을 획득하고, 세포내에서 처리하여, MHC에 항원 펩티드를 탑재하여 표현하므로써 항원특이 T 세포 수용체를 가진 T 림프구의 활성화를 강력히 유도한다. 또한 DC는 활성화되면 IL-12를 발현하여 T 림프구의 자멸사(apoptosis)를 막고 T 림프구의 분화와 CTL 활성을 유도할 뿐 아니라 자연살해세포의 활성을 증가시켜 항-종양 면역력을 높이는 것으로 알려져 있다[5]. 그러므로 DC에 종양항원을 탑재시키고 이를 이용하여 T 림프구를 활성화시킨다면, 종양이 면역감시를 피해가는 기전을 차단하고 강력한 종양항원-특이 CTL를 유도하여 종양을 근본적으로 치료할 수 있는 가능성을 제시할 수 있을 것으로 생각된다. DC를 이용한 종양 면역요법의 효과는 실험동물 모델뿐 아니라, phase I, phase II 임상시험을 통하여 효과가 증명되고 있으나, 지금까지의 임상시험 결과가 주로 성인암에 국한되어 왔다. 따라서 DC의 특징과 DC를 이용한 종양 백신(이하 DC 백신)의 제조, 임상시험, 개선점 등을 살펴보고 소아종양에서의 활용 가능성을 살펴보고자 한다.

접수 : 2003년 9월 5일, 승인 : 2003년 9월 15일
책임저자 : 박현진, 충북대학교병원 소아과
Tel : 043)269-6043 Fax : 043)264-6620
E-mail : hjpark@chungbuk.ac.kr

## 수지상 세포의 종류

모든 인체 DC가 CD34+ 조혈모 세포에서 분화되기는 하였으나, 말초혈액이나 다양한 조직에서 분리되는 DC가 그 표현형이나 기능이 같은 하나의 단일 세포군은 아니며, 성숙단계에 따라서도 각기 다른 특징을 갖고 있다(Table 1)[6].

인체 DC 표면에는 다른 림프구 계열의 세포 표면 항원이 나타나지 않고, MHC class II의 발현이 높으며, 미성숙 DC는 CD1a가, 성숙 DC는 CD83의 발현이 높다. 또한 성숙 DC에서는 MHC class I, II, 보조자극분자(CD80, CD86, CD40 등), 세포유착분자(cell adhesion molecules; CD11a, CD11c, CD50, CD54, CD58, CD102 등)의 발현이 미성숙 DC에 비해 증가되고, 새로운 chemokine 수용체가 나타난다.

1990년대 후반부터 이러한 인체 DC를 체외에서 대량 생산할 수 있게 되면서 종양 백신의 발달에 박차가 가해졌는데, 체외에서 CD34+ 골수세포, 말초혈 조혈모 세포, 제대혈 또는 CD14+ 말초혈 단구로부터 서로 다른 사이토카인의 조합에 의해 인체 DC가 생성될 수 있으며, 백혈병세포도 DC로 분화될 수 있다[7-9].

CD34+ 조혈모세포를 DC로 분화시키기 위해서는 다양한 사이토카인, 즉 TNF-$\alpha$, GM-CSF, Flt3 ligand, CD40L, stem cell factor, TGF-$\beta$의 조합이 사용된다. CD14+ 말초혈 단구로부터 DC를 생성시킬 때보다 많은 세포를 얻을 수 있고 재조합 리트로바이러스 벡터를 통한 형질도입이 용이하나, 분화에 필요한 시간이 2배 이상 소요된다. CD14+ 말초혈 단구를 DC로 분화시킬 때에는 분반술로 얻어진 말초혈 단핵구나 말초혈 세포를 플라스틱 표면에 부착시키거나 CD14 magnetic bead 및 magnetic cell sorter를 이용하여 단구를 분리한 후, GM-CSF와 IL-4를 함께 사용하여 6-7일간 배양 후 DC를 얻게 된다. 대부분의 DC를 이용한 종양 백신에는 이 방법이 사용되며, 이렇게 얻어진 DC는 미성숙 DC의 특성을 갖게 되고, TNF-$\alpha$, IL-1, LPS, CD40L에 의해 더욱 성숙한 DC로 변화한다.

## 수지상 세포의 항원 제시 기능

미성숙 DC는 식작용이나 수용체를 통한 세포내이입(endocytosis)을 통하여 항원을 포획하여, 세포 내의 일련의 과정을 통하여 항원을 가공후 MHC에 항원 펩티드를 탑재하여 T 림프구에 제시하게 된다. 항원을 가공하는 과정과 함께 DC는 점점 성숙하게 되어 식작용과 세포내이입에 사용되는 수용체를 잃고, MHC class I, II, 보조자극 분자, 세포유착 분자의 발현이 증가되고, 새로운 chemokine 수용체를 발현하여 주변 림프절의 T 림프구가 풍부한 지역으로 이동하여 T 림프구에 항원을 제시하므로써 T 림프구 면역반응을 일으키게 된다.

DC는 새로운 항원과 이미 감작된 항원을 효과적으로 포획하여 가공후 항원을 CD8+ CTL 뿐 아니라 CD4+ T 림프구에도 제시하며, 항원 제시에 필수적인 MHC class I과 II, 보조자극분자, 세포유착분자를 높게 표현한다. 또한 DC는 MHC class II와 결합하여 CD4+ T 림프구를 활성화시키는 외인성 단백질 항원들로부터 유래된 펩티드도 MHC class I에 의해 제시(교차제시; cross presentation)할 수 있는 능력을 가지고 있어 CTL 전구세포인 CD8+ T 림프구를 교차자극(cross priming) 할 수 있다는 특징을 가지고 있다[10]. 따라서 DC는 현재까지 알려진 가장 강력한 항원제시 세포이며, 이외에도 자연살해세포와 대식구와의 상호작용을 통하여 다양한 면역반응을 일으키게 한다.

## 종양항원

임상에서 시행된 DC 백신은 전술한 바와 같이 체외에서, CD14+ 말초혈 단구로부터 DC를 대량 생성 후 종양항원을 탑재하고, 종양항원이 탑재된 DC를 인체에 주입하여 그 효과를 면역검사와 임상 반응으로 판정하였다.

따라서 DC를 이용한 면역요법을 위해서는 종양항원을 확인하는 것이 무엇보다도 중요하다고 할 수 있다[11]. 종양항원은 특정 암에서만 발현되는 종양-특이 항원과 종양에 대한 면역치료의 목표가 될 수 있는 종양-관련 항원으로 분류될 수 있다.

**Table 1.** Human Dendritic Cell Populations

| | | |
|---|---|---|
| Peripheral blood | | |
| Myeloid | $CD11c^{+}$ $CD83^{-}$ $CD33^{+}$ $IL^{-}3R^{lo}$ (DC1) | Stimulate Th1 cells |
| Lymphoid | CD11c− CD83− CD33− IL−3Rhi (DC2) | Stimulate Th2 cells |
| Secondary lymphoid tissues including lymph node | | |
| IDC | $CD11c^{+}$ $CD83^{+}$ $CD33^{+}$ IL−$3R^{lo}$ acc. mol.$^{++}$ | Stimulate Th1 cells |
| Germinal center | $CD11c^{+}$ $CD4^{+}$ | Stimulate memory T cells; B−cell responses |
| Plasmacytoid | $CD11c^{-}$ $CD83^{-}$ $CD33^{-}$ IL−$3R^{hi}$ | Stimulate Th2 cells/self tolerance |
| Skin & peripheral tissue | | |
| Epidermal | $CD1a^{+}$ acc. mol.lo | Ag uptake and processing |
| Dermal | $CD1a^{-}$ $CD32^{+}$ acc. mol.$^{lo}$ | Ag uptake and processing |

IDC : interdigitating cells, acc. mol. : accessory molecule expression

종양 백신에 의한 면역요법은 흑색종에서 주로 시도되고 있는데, 이는 서양인에 빈발하는 피부암종으로, 비교적 초기부터 침습 및 전이가 빈번하고, 말기환자의 경우에 효과적 치료법이 거의 없기 때문이라고 생각된다. 따라서 일찍부터 면역요법이 시도되었고, 종양-특이 혹은 종양-관련 항원 및 그 펩티드가 오래전에 알려졌으며, 특히 HLA-A2에 의하여 제시되는 다양한 펩티드(epitope)가 확인된 바 있다. 종양-특이 혹은 종양-관련 항원 및 그 펩티드로는 MAGE-1, MAGE-3, MUC1, Her-2/neu, tyrosinase, CEA, Melan-A/MART 등이 있으며, 이런 펩티드를 변형하여 면역반응을 강화하기도 하였다. 하지만 이런 펩티드 사용시 단점은 특정 HLA haplotype을 가지는 환자에서만 사용이 가능하다는 것이다. 최근에는 주로 항원 펩티드를 이용한 흑색종에 대한 DC 백신이 여러 기관에서 활용되고 있다.

하지만 흑색종을 제외하면 대부분의 종양은, 종양항원에 대한 연구가 미미하여, 활용 가능한 항원 및 항원 펩티드가 거의 밝혀진 것이 없다. 그러므로 다양한 제공원으로부터 DC에 종양항원을 탑재하려는 노력이 진행되고 있고, 그 효과를 평가 중에 있다. 종양항원의 제공원으로 전체 종양세포를 사용하고자 하는 시도가 있는데, 종양 융해물(tumor lysates), 자멸사 또는 괴사한 종양세포, DC와 종양세포를 융합한 종양-DC 하이브리드를 사용하는 것이다. 이 제공원들은 종양-관련항원이나 환자의 MHC haplotype을 규명하지 않고도 사용할 수 있으므로, 임상에서 보다 많은 환자에서 DC 백신을 적용할 수 있는 잠재성을 가지고 있다.

이 밖에도 종양세포 혹은 종양으로부터 분리한 cDNA나 mRNA을 리트로바이러스나 아데노바이러스 벡터와 같은 재조합 바이러스를 통하여 DC에 형질 도입하는 방법이 사용되기도 한다(Table 2).

## 수지상 세포를 이용한 종양 백신의 제조

일반적으로 DC 백신의 개발 및 제조에는 다음의 요소들을 고려하여야 한다.

**Table 2.** Delivery of Tumor Antigens into Dendritic Cells

| |
|---|
| Defined or known tumor−associated antigens |
| Antigenic peptides (synthetic or eluted) |
| Soluble protein |
| cDNA or RNA encoding tumor−associated antigens |
| Recombinant viruses (adenoviruses, vaccinia, or retroviruses) |
| Whole tumor vaccine |
| Dendritic cells differentiated from malignant cells (AML, CML) |
| Tumor lysates |
| Apoptotic or necrotic tumor cells |
| Tumor RNA |
| Hybrid cells |
| Heat shoct proteins |
| DC−derived exosomes |

### 1. 수지상 세포의 수확, 분리 및 성숙

전술한 대로 다양한 기원세포로부터 인체 DC를 분화 유도할 수 있으나, 대개의 임상 시도에서는 분반술에 의해 얻어진 말초혈 단핵구 중 단구를 분리한 후, GM-CSF와 IL-4로 6-7일간 배양하여 미성숙 DC를 수확한다. 또한 CD34+ 조혈모세포를 전구세포로 이용하기도 한다. 항원의 종류 및 항원의 탑재 방법에 따라, 이렇게 수확된 미성숙 DC를 이용하거나, 다양한 DC 성숙인자에 의하여 분화된 성숙 DC를 이용하기도 한다[7-9].

### 2. 종양항원의 탑재

종양의 종류에 따라 다양한 종양항원이 사용되는데, 체외에서 배양하여 수확한 DC에 확인된 종양항원을 여러 가지 형태로 탑재한다. 종양세포를 사용하는 경우, UVB 또는 X선 조사, 가열, 냉동과 해동의 반복 등 종양항원을 준비하는 방법에 따라 DC 백신의 효과가 다르게 보고되었다. 면역반응을 효과적으로 유발하는 방법에 대한 연구 결과에 따라, 종양항원에 대한 면역반응을 효과적으로 유발하거나 증강시키기 위해 종양항원을 탑재하는 방법이 다양하게 시도되고 있다[12].

### 3. 종양항원을 탑재한 수지상 세포의 투여 일정 및 투여방법

대부분의 임상시험에서는 종양항원이 탑재된 DC를 대개 3-4주 간격으로 2번에서 6번 투여하였고, 한 회당 투여되는 DC는 $10^6$-$10^7$개였으며, $10^9$개까지 투여한 경우도 있었다. 대개 외래에서 투여되었으며, 중대한 독성은 관찰되지 않았다. 아직까지 주입된 DC의 수와 임상반응과의 관련성은 확실하지 않다.

종양항원이 탑재된 DC를 인체에 주입하는 방법으로 정맥주사, 피하주사, 피내주사, 림프절내 주사, 종양내 주사 등의 다양한 경로가 이용되며, 각 경로에 따른 면역반응의 차이를 비교하는 연구도 진행되고 있다[13].

### 4. 면역반응의 확인

종양항원을 탑재한 DC를 이용하여 종양에 대한 면역반응을 유도한 후, 유도된 면역반응의 정도 및 항-종양 효과를 계측하는 것이 매우 중요하다. 원발병소 및 전이성 종양 자체의 변화를 추적 관찰하는 것이 가장 간단하면서도 분명한 항-종양 면역반응의 확인 방법이 되겠지만, DC 백신을 시도한 초기단계에서 향후의 면역반응 효과 여부를 예상하는 지표가 될 수 있는 초기 면역반응 계측은 매우 어렵고, 종양의 크기가 매우 적거나 혹은 다른 치료에 의하여 종양의 존재여부를 임상적으로 확인하기 힘든 미세 잔존암 상태와 같은 경우에는 종양 백신에 의한 면역반응이 효과적으로 유도되고 있는지를 평가하는 방법을 개발하는 것이 반드시 필요하다. 현재 시도되고 있는 방법으로는 ① 종양항원과 함께 감작시킨 항원(예; KLH 등)에 대한 피부반응 검사, ② 종양-특이 CTL의 세포살해능을 체외에서 확인하는 검사, ③ CTL에 의하여 생성되는 IFN-$\gamma$의 양을 세포질내 염색 후 유세포분석하거나 ELISPOT 검사를 통해 측정하는 방법, ④ 혈액내

CD8+ T 림프구의 수를 측정하는 MHC tetramer 검사 등이 활용되고 있다[14, 15].

## 수지상 세포 종양 백신을 이용한 임상시험

### 1. 비호지킨 림프종

1996년 Hsu 등이 최초로 종양항원을 탑재한 DC를 이용한 임상 시험의 결과를 발표하였다[16]. 이들은 항암 화학요법에 반응하지 않는 4명의 B-세포 비호지킨 림프종의 종양 조직에서 생성된 idiotype protein을 획득한 후, 이를 말초혈로부터 얻어진 자가 DC에 탑재하였다. 이 DC를 4차례 주입한 후 그 반응을 관찰하였는데, 모든 환자에서 종양에 대한 세포 면역반응이 확인되었을 뿐 아니라, 임상적으로 의미있는 종양의 퇴화를 얻을 수 있었다.

### 2. 흑색종

흑색종에 대하여 다양한 DC 백신이 시도되어 왔다. 최근 진행된 흑색종 환자에서 시행된 phase I 임상시험에 의하면 DC에 여러 항원 펩티드를 동시에 탑재하였다. 즉, MAGE-1, MAGE-3에서 유래된 HLA-A1 제한 펩티드와 MART-1, gp100, tyrosinase에서 유래된 HLA-A2 제한 펩티드를 동시에 탑재하였다. 14명 중 2명의 환자에서 임상적인 종양의 소실을 보였으며, 6명의 환자에서 면역반응이 확인되었다[17]. 이 밖에 대장암, 직장암, 비소세포 폐암, 유방암, 난소암, 전립선암, 악성 교종 등에서 DC 백신이 시도되었고, 그 결과가 보고되고 있다[11, 18].

### 3. 소아 고형암

표준치료가 실패한, 재발한 소아 고형암 환아 15명을 대상으로 한 phase I 임상시험이 시행되었다[19]. 분반술로 얻은 말초혈 단핵구에서 이용하여 단구를 분리한 후, GM-CSF와 IL-4를 함께 이용하여 미성숙 DC를 획득하였다. 이 DC에 자가 종양세포의 용해물을 종양항원의 제공원으로 탑재한 후 DC를 피내 주사하였다. 환자들은 섬유육종(1명), 신경모세포종(3명), Ewing 육종(2명), Wilms 종양(1명) 등 다양하였으며, 이 중 7명은 조혈모세포이식 후 재발한 경우였다. 평가가 가능한 10명의 환자 중 1명에서 전이된 종양이 사라졌으며, 5명의 환자는 더 이상 종양의 진행이 없었으며, 이 중 백신 치료 당시 미세잔존암 상태였던 3명의 환자는 16-30개월간 재발이 없는 상태였다. 이 보고를 통하여 이미 고용량 화학요법을 시행받은 소아 환자에서도 DC가 충분량 획득되며, 부작용 없이 DC 백신을 투여할 수 있고, 그 효과를 기대할 수 있다는 것이 확인되었다.

### 4. 백혈병

주로 만성 골수성 백혈병(chronic myelogenous leukemia, CML)에서 많은 연구가 있어 왔는데, CML 세포가 DC가 기원하는 조혈모세포에서 유래하며, CML 세포가 DC로 분화될 수 있고, 이런 CML 세포로부터 기원한 DC가 자가 CML 세포를 공격하는 T 림프구를 생성한다는 것이다. CML 세포로부터 분화된 DC는 종양항원을 내재하고 있고, CML 항원을 탑재할 수도 있는 장점이 있다.

자가 백혈병 DC를 말초혈액 조혈모세포이식 후 만성기의 CML 환자에게 투여하여 말초혈과 골수에서 필라델피아 양성 세포가 감소하였으며, 자가 백혈병 DC를 bcr-abl peptide로 탑재 후 주입한 임상시험에서는 세포면역성 반응은 관찰되었으나, 임상 반응은 관찰되지 않았다고 하였다[20]. 최근 급성 골수성 백혈병 세포로부터도 DC가 분화되었으며, 이를 이용하여 체외에서 종양-특이 CTL을 생성할 수 있다는 것이 확인되었다.

## 수지상 세포를 이용한 종양 백신의 새로운 시도

### 1. 체내 수지상 세포 종양 백신의 제조

현재까지의 모든 DC 백신들은 체외에서, DC를 생성 후 다시 체내로 주입하였는데 이는 매우 많은 노력과 비용이 드는 과정으로, 체내에서 DC를 생성하여 이 과정을 생략하고자 하는 연구가 이루어졌다. 최근 들어 골수 성장인자인 Flt3 ligand가 림프절, 비장 등에서 DC의 수를 증가시킨다고 알려지면서 동물모델에서 Flt3 ligand를 DC 활성인자 및 종양항원과 함께 주입하여 체외에서의 조작 없이 체내에서 항-종양 면역력이 획득되었다고 보고하였다. 이런 연구들을 바탕으로 체외로 DC를 분리하고 성숙시키는 과정 없이 체내에서 더 효과적으로 DC 백신을 생성할 수 있는 길이 열릴 것으로 기대된다[21, 22].

### 2. 동종 종양 백신과 DC 백신의 병합

DC 백신에서 종양항원이 규명되지 않은 경우 자가 종양조직을 이용하여 DC 백신이 시행되고 있다. 이 방법의 가장 큰 단점은 충분량의 종양항원을 계속 제공할 만큼 환자 개개인의 종양을 획득하기가 어렵다는 점이다. 따라서 다른 사람의 종양이나 동종 종양세포주(allogeneic tumor cell lines)를 면역원으로 사용하고자 하는 동종 종양 백신이 시도되었다. 이럴 경우 다양한 종양-관련 항원을 언제라도 제공할 수 있으며, 많은 환자에게 필요한 백신을 생산할 수 있고, 종양 특이 항원에 대한 면역반응보다 훨씬 강한 종양에 대한 반응을 유발시킬 수 있다는 것이다. 하지만, 동종 종양세포(주)는, 종양세포와 환자의 MHC가 일치하지 않으므로, 종양항원이 환자의 면역계에 의해 효과적으로 인지되지 못하며, 동종 MHC를 가지는 세포는 숙주의 이형반응(alloreactive) T 림프구에 의해 빠르게 제거된다는 문제점이 있다. 이러한 동종 종양과 연관된 항원제시 문제는, 면역반응이 주입된 종양세포에 대한 직접적인 반응이 아니라 숙주의 항원제시세포에 의해 제시되는 종양-특이 항원에 의해 유도될 수 있다면, 환자와 종양세포간의 MHC의 일치는 무의미하다고 할 수 있다.

최근 들어 DC의 역할이 밝혀지면서 동종 종양세포주를 직접 주입하지 않고 DC에 동종 종양세포주의 융해물을 탑재 후 DC를 주사하여 종양에 대한 효과를 평가하고자 하였다. 쥐의 흑색

종 모델에서 DC가 동종 종양과 동형 종양(syngeneic tumor)사이에 공유된 항원의 면역성을 증폭시킬 수 있다는 것이 명백해졌으며, DC와 동종 종양 백신의 병합 요법은 개개인의 종양 조직을 조작할 필요 없이 특정 종양항원을 요구하지 않으므로, 앞으로 DC 백신의 많은 한계점을 극복할 수 있으리라 기대된다[23].

## 결 론

종양에 대한 DC 백신의 효과는 환자의 특성, DC 백신의 제조방법 등에 따라 결과에 차이가 있지만, 대부분에서 분명한 항-종양 효과를 보인다고 보고되고 있다. 하지만 지금까지 시행된 대부분의 DC 백신은 말기 암환자에서만 시도되고 있어 실질적 효과를 판정하고 이에 따른 결론을 도출하기는 이르다고 하겠다. 그럼에도 DC 백신은 성인에 있어서는 종양의 면역원성에 관계없이 많은 종양에서 다양한 방법으로 시도되고 있으며, 그 중 몇몇 종양에서는 확고한 치료법으로 자리 잡아가고 있고, 국내에서도 기초 연구 단계를 넘어 임상에서도 시도되고 있다. 소아암에서는 비록 많은 시도가 이루어지지는 않았으나, 성인암에서의 임상 시험의 결과를 바탕으로 활발한 연구 및 임상시험이 계속된다면 소아암 환자의 생존율을 더욱 향상시킬 수 있을 것으로 기대된다.

새로운 인체 종양항원의 규명은 종양 백신 개발의 매우 중요한 기반이 되고 있다. 인체 종양항원의 구성은 매우 복잡하고 여러 종류의 단백질에서 기원하는 많은 펩티드로 구성되어 있다. 따라서 인체 종양항원을 규명하고자 하는 노력이 계속되어야 할 것이며, 앞으로 종양 백신의 성공적 시행을 위하여 가장 효과적 백신 전략의 적정화, 환자군의 선택, 적절한 임상 시험 디자인 등에 대한 연구가 요구되어진다.

## 참 고 문 헌


1) Leung W, Hudson MM, Strickland DK, Phipps S, Srivastava DK, Ribeiro RC, et al. Late effects of treatment in survivors of childhood acute myeloid leukemia. J Clin Oncol 2000;18:3273-9.
2) Topalian SL, Solomon D, Avis FP, Chang AE, Freerksen DL, Linehan WM, et al. Immunotherapy of patients with advanced cancer using tumor infiltrating lymphocytes and recombinant interleukin-2 : A pilot study. J Clin Oncol 1988; 6:839-53.
3) Foss FM. Immunologic mechanisms of antitumor activity. Semin Oncol 2002;29 Suppl 7:5-11.
4) Steinman RM, Adams JC, Cohn ZA. Identification of a novel cell type in peripheral lymphoid organs of mice. IV. Identification and distribution in mouse spleen. J Exp Med 1975;141:804-20.
5) Banchereau J, Steinman RM. Dendritic cells and the control of immunity. Nature 1998;392:245-52.
6) Reid CD. Dendritic cells and immunotherapy for malignant disease. Br J Hematol 2001;112:874-87.
7) Markowicz S, Engleman EG. Granulocyte-macrophage colony-stimulating factor promotes differentiation and survival of human peripheral blood dendritic cells in vitro. J Clin Invest 1990;85:955-61.
8) Young JW. Dendritic cells: expansion and differentiation with hematopoietic growth factors. Curr Opin Hematol 1999; 6:135-44
9) Choudhury A, Gajewski J, Liang JC, Popat U, Claxton DE, Kliche KO, et al. Use of leukemic cells for the generation of antileukemic cellular cytotoxicity against Philadelphia chromosome-positive chronic myelogenous leukemia. Blood 1997;89:1133-42
10) Albert ML, Sauter B, Bhardwaj N. Dendritic cells acquire antigen from apoptotic cells and induce class I-restricted CTLs. Nature 1998;392:86-9.
11) Brossart P, Wirths S, Brugger W, Kanz L. Dendritic cells in cancer vaccines. Exp Hematol 2001;29:1247-55.
12) Strome SE, Voss S, Wilcox R, Wakefield TL, Tamada K, Flies D, et al. Strategies for antigen loading of dendritic cells to enhance the antitumor immune response. Cancer Res 2002;62:1884-9.
13) Nestle FO, Alijagic S, Gilliet M, Sun Y, Grabbe S, Dummer R, et al. Vaccination of melanoma patients with peptide or tumor lysate-pulsed dendritic cells. Nat Med 1998; 4:328-32.
14) Mosca PJ, Hobeika AC, Clay TM, Morse MA, Lyerly HK. Direct detection of cellular immune responses to cancer vaccines. Surgery 2001;129:248-54.
15) Wolchok JD, Chapman PB. How can we tell when cancer vaccines vaccinate? J Clin Oncol 2003;21:586-7.
16) Hsu FJ, Benike C, Fagnoni F, Liles TM, Czerwinski D, Taidi B, et al. Vaccination of patients with B cell lymphoma using autologous antigen-pulsed dendritic cells. Nat Med 1996;2:52-8.
17) Mackensen A, Herbst B, Chen JL, Kohler G, Noppen C, Herr W, et al. Phase I study in melanoma patients of a vaccine with peptide-pulsed dendritic cells generated in vitro from CD34+ hematopoietic progenitor cells. Int J Cancer 2000;86:385-92.
18) Engleman EG. Dendritic cell-based cancer immunotherapy. Semin Oncol 2003;30 Suppl 8:23-9.
19) Geiger JD, Hutchinson RJ, Hohenkirk LF, McKenna EA, Yanik GA, Levine JE, et al. Vaccination of pediatric solid tumor patients with tumor lysate-pulsed dendritic cells can expand specific T cells and mediate tumor regression. Cancer Res 2001;61:8513-9
20) Takahashi T, Tanaka Y, Nieda M, Azuma T, Chiba S, Juji T, et al. Dendritic cell vaccination for patients with chronic myelogenous leukemia. Leuk Res 2003;27:795-802.
21) Fong L, Hou Y, Rivas A, Benike C, Yuen A, Fisher GA, et al. Altered peptide ligand vaccination with Flt3 ligand expanded dendritic cells for tumor immunotherapy. Proc Natl Acad Sci USA 2001;98:8809-14.
22) Merad M, Sugie T, Engleman EG, Fong L. In vivo manipulation of dendritic cells to induce therapeutic immunity. Blood 2002;99:1676-82.
23) Melcher A, Todryk S, Bateman A, Chong H, Lemoine NR, Vile RG. Adoptive transfer of immature dendritic cells with autologous or allogeneic tumor cells generates systemic antitumor immunity. Cancer Res 1999;59:2802-5.