

항원제시세포를 이용한 암 치료제 개발전망

심 두 희 · † 이 재 화
신라대학교 생명공학과

(접수 : 2004. 8. 25., 게재승인 : 2004. 12. 1.)

The Prospective of Antigen-presenting Cells in Cancer Immunotherapy

Doo-Hee Shim and Jae-Hwa Lee†

Department of Bioscience and Biotechnology, College of Engineering, Silla University
801-1 Engineering Building 1-1 San, Kwaebop-dong, Sasang-gu, 617-736 Busan, Korea

(Received : 2004. 8. 25., Accepted : 2004. 12. 1.)

All around the world, the rate of attack of cancer diseases has been going up and the number of cancer patients has been increasing every year. Cancer can be divided into malignant tumor and benign tumor according to its growth appearance. Many studies and experiments have been conducted and the various treatment are being created to find the way to care malignant. Dendritic cells (DCs), which is an agent of cancer treatments by using an immune reaction in our body, plays an important role to present by a tumor antigen to cytotoxic T-cell and help them to attack the tumor cell directly. However there are some defects of this therapy. Soluble human leukocyte antigen-immunoglobulin fusion protein (HLA-Ig) based artificial antigen presenting cell (aAPC) as the antigen presenting cell (APC) which is complement and overcome some of the limitations of dendritic cell-based vaccines and ex vivo expansion of human T cells is new method for cancer therapy. In this article, we are reviewing the role of DCs and the treatment with it, and searching for the possibility of the new development of immunotherapy for cancer.

Key Words : Dendritic cell, immunotherapy, cancer, vaccine

서 론

2001년도에 발표된 보건복지부의 보고에 따르면 우리나라 인구의 5명중 1명이 암으로 사망한다는 통계가 나왔고, 그 수는 해마다 현저히 증가하고 있는 실정이다. 또한 세계보건 기구 (WHO)의 보고에 의하면 전 세계적으로 매년 6백만 명 이상이 암으로 생명을 잃고 있으며, 이는 전체 사망률의 13% 정도를 차지한다고 한다. 뿐만 아니라, 매년 천만 명 정도의 새로운 암 환자가 발생하는 것으로 추계되고 있으며, 최근 5년간 암으로 진단 받은 환자의 수는 전 세계적으로 약 2,300만 명에 이른다(1, 2).

종양의 사전적 의미로는 이상세포가 과잉으로 불어나서 생

긴 조직의 망울이다. 여기에는 양성종양과 악성종양 두 가지로 나누어 볼 수 있는데, 양성종양은 비록 비정상세포를 가지고 있기는 하나 신체 다른 부위나 주위 조직을 침범하는 특성이 없는 것으로, 대표적인 예로는 점이나 종기가 있다. 반면에 악성종양은 전이능력을 가진 세포로서 종양으로부터 떨어져 나와 주변 조직과 순환계를 침범하면서 전신으로 퍼지는 것을 말한다. 이러한 악성 종양을 암이라고 한다.

암은 발생하기 시작하여 임상적으로 문제가 되는 단계까지 도달하는데 보통 수년에서 수십 년의 시간이 걸린다. 그렇기 때문에 주로 노년기에서 많이 발생하게 되는데 현대에 들어서 생활환경이 개선되고 평균수명이 늘어나면서 인구의 노령화 현상이 짙어지게 되자 암의 증가율도 높아지게 되는 한 원인이 되었다. 그러나 이러한 암은 아직도 그 발생기전이 불확실하고, 그 종류가 다양하여 난치성 질병의 하나이다. 2000년 한 해 동안 전 세계에서 가장 많이 발생한 암은 폐암으로 전체 암 환자 990만 명 가운데 12.5%를 차지하고 있다. 그 다음으로는 위암, 유방암, 전립선암, 대장-직장암, 그리고 간암의 순이다. 암의 발생 양상은 지역에 따라 크게 차이를 보이고 있는데, 전 세계의 56% 암 환자가 발생하는 개발도

† Corresponding Author : Department of Bioscience and Biotechnology, College of Engineering, Silla University, 801-1 Engineering Building 1-1 San, Kwaebop-dong, Sasang-gu, 617-736 Busan, Korea

Tel : +82-51-999-5748, Fax : +82-51-999-5636

E-mail : jhalee@silla.ac.kr

상극에서는 위암, 폐암, 간암, 유방암, 자궁경부암의 순으로 나타나는데 비해서, 선진국에서는 폐암, 대장-직장암, 유방암, 위암, 그리고 전립선암의 순으로 나타나고 있다(2).

암을 치료하는 방법으로는 수술로 종양을 절제하는 외과적 치료와 암이 상당히 진행되어 수술이 불가능한 경우에 행해지는 방사선 요법, 그리고 항암약물화학요법의 세 가지로 나눌 수 있고, 오늘날은 한 가지 이상의 치료를 병행함으로써 그 치료효과를 높이고 있다. 방사선 요법은 1920년대에 이르러 처음으로 시도되었고, 1950년대 초에 코발트-60을 이용한 감마선이나 선형 Accelerator에서 나오는 X-선을 이용하게 됨에 따라 생체 내 깊은 부위에 있는 암을 피부나 정상조직에 손상을 거의 주지 않으면서도 치료를 할 수 있게 되어 암 치료율의 증가에 이바지하게 되었다. 이 요법은 감마선이나 X-선이 체내에서 순간적으로 조직 내의 DNA에 결손을 일으켜 재생 능력이 강한 정상세포는 보호되고 암 세포만이 주로 파괴 되도록 한다. 그러나 암의 크기가 커지게 되면 암 세포를 파괴시키는데 필요한 조사량이 많아져야 되기 때문에 이에 따르는 부작용이 문제가 된다(3). 항암약물화학요법을 시행할 때는 약제로 인한 독성이나 부작용 때문에 환자에 따른 사용 용량과 투여방법 또는 투여기간을 제한하게 된다. 이러한 독성이나 부작용들은 환자의 면역기능을 저하시킨다. 예를 들면, 항암화학요법 치료 중 나타나는 혈중 백혈구수의 감소, 기회감염 (opportunistic infection)의 증가, 다른 악성 종양의 발생 등이 그 대표적이다. 이러한 면역기능의 저하를 보완하고자 생물학적 반응 조절인자 (biologic response modifier)의 하나로써 여러 면역제제들이 개발, 또 사용되고 있으며(4), 앞으로도 지속적인 연구가 필요하다.

현재 새로이 개발되고 있는 암 치료제 중의 하나는 면역반응을 이용해 암을 치료하는 것이다. 종양 혹은 종양 유래의 생산물들과 면역세포들과의 면역반응은 면역세포가 외래항원을 인식하는 것과 같은 메커니즘으로 암세포의 증식을 인식해 이들을 파괴하는 면역반응이 시작된다(5). 면역반응을 이용하여 종양을 치료하는 데는 몇 가지 이점이 있는데, 이것은 일반적으로 동종의 성질을 가지고 있어 부작용이 적고, 한 번 면역반응이 시작되면 신체의 부위나 종류, 그리고 종양세포의 분화도와 상관없이 vaccine으로서의 효과를 나타낸다(6). AIDS vaccine을 비롯하여 vaccine에 대한 연구가 전세계적으로 이루어지고 있으며, 수년 동안 HIV-1 genome과 그 단백질이 인체 내의 면역반응을 통해 인식되는 항원으로 사용되고 있다. 여전히 이러한 연구들은 AIDS에 걸린 환자로부터 지속적인 T cell 반응을 유도하기 위해서 많이 사용되는 방법이기도 하다(7). 또 이러한 항원유래의 vaccine은 T cell이 관여하는 면역과 관련된 질병들로부터 인체를 보호한다. 각종 질병을 야기하는 tuberculosis, malaria, herpes simplex, papilloma, Epstein-Barr, 그리고 hepatitis C virus 같은 병원체의 유전자 서열과 항원단백질을 동정한 연구(8)가 있지만 이것만으로는 T cell 반응을 효과적으로 유도하기에는 미흡하다(9). 따라서 생리학적으로 더 효과적인 vaccine 운반체 및 보조제의 개발이 필요한 것이다.

그러면 어떠한 vaccine 보조제가 T cell 반응을 더 효과적으로 유도하는데 필요한 것인지가 의문점이 된다. 많은 연구 결과 면역반응을 증진시켜 종양을 치료할 수 있는 방법들이

제시되었다. 첫 번째로 종양유래의 세포를 항원으로 이용하여 항종양반응을 일으켜 종양을 감소시키게 하는 연구들이 있다. 1970년대부터 melanoma cell을 항원으로 이용하는 치료 가 행해져 왔고(10), 현대에 들어서는 이 항원에 Granulocyte-macrophage colony-stimulating factor (GM-CSF) 유전자를 도입하여 cytokine을 분비하도록 하여 생체 내에 투입하는 시도가 이루어지고 있다(11). 또한 종양항원과 결합하는 heat-shock protein을 이용한 방법(12)과, melanoma cell에서 HLA-A1-restricted peptide를 수용액상에 녹여서 환자에게 투입하는 방법(37), dendritic cells를 백신으로 활용하는 방법(25), 종양항원에 특이적인 cytotoxic T Lymphocytes (CTL)를 다량 증폭시켜 암 환자에게 투입하는 방법(13) 등이 있다.

여기서 주목할 것은 항원 특이적 면역반응을 일으키기 위해 자연적 보조제로써 dendritic cells (DCs)를 이용했다는 것이다. 항원제시세포 (antigen-presenting cells)인 DCs는 항원을 포획하고, 그들 단백질을 peptide 단위로 분해하여 MHC와 결합시킨 뒤 표면으로 항원을 제시하여 T cell을 활성화시키는 역할을 한다. 또한 DCs는 항원의 이동이나 특성 면역반응의 결과로써 적응면역 (adaptive immunity)을 조절하는 역할을 한다. DCs를 이용해 병원성 감염이나 종양의 치료를 위한 mice 모델에서 여러 가지 성공적인 실험데이터(14, 15)가 얻어지고 있다. 그러나 이러한 면역세포를 보조제로 사용한 vaccine이 동물실험에서는 소정의 성공을 거두었으나 암 환자에 대해서는 높은 재연성이 나타나지 않는 문제점을 가지고 있어(16) 앞으로 종양을 치료하기 위해서는 종양항원, 동물실험모델, 면역과 종양과의 관계에 대한 더 많은 연구가 필요하다고 하겠다.

DCs를 이용한 이러한 연구들이 농후해 지는 가운데, 본 총설에서는 항원제시세포를 이용한 암 치료제의 개발동향을 기초해 향후 vaccine 개발에서 이들이 어떻게 이용될 지를 전망하고 그 발전가능성을 논해보고자 한다.

암과 면역과의 관계

암은 앞에서 서술한 바와 같이 이상세포가 비정상적으로 불어나 주위조직으로 침투해 나가는 질환이다. 그러나 이 이상세포도 기본적으로 숙주세포와 동일한 세포이기 때문에 면역계에 의해서 인식되는 것이 쉽지 않다. 그러므로 악성세포들을 제거하거나 파괴하기 위해서는 종양유래의 세포들과 정상세포들 간의 구별이 필수적이다. 종양유래의 세포와 정상세포의 구별방법으로 현재 사용되고 있는 것은 숙주의 면역세포들로부터 종양에 대한 면역반응을 유도해내는 것이다.

종양은 그들 특유의 방법으로 우리 몸의 면역반응을 없애거나(17), 내성을 가지게 되거나(18), 항원 특이 세포를 억제하는 작용(19), 혹은 항원을 잃음으로써 면역반응을 피해간다. 게다가 종양 항원들은 일반적으로 항원능력이 약하다. 따라서 암 세포 안에서 잠복해 있는 성질을 가지거나 혹은 항원이 배출된다고 하더라도 그 양이 면역세포들에 의해서 검출되기 힘들다. 더욱이 암 세포가 어느 정도 자라게 되면 그들은 독특한 환경을 만들어 항원제시 세포들이 활동을 할 수 없도록 방해한다. 암 세포들이 점점 커지면서 유전적인 안정성을 획득하게 되면 다양성이 증가되어 면역반응을 피하는 기작을 더 많이 가지게 되고, 따라서 이들 암세포가 파괴되

는 일도 더욱 줄어들게 된다(6).

포유동물의 면역반응은 그 매개물질에 따라 체액성 면역반응 (Humoral immune response)과 세포성 면역반응 (Cellular immune response)으로 구분하는데 체액성 면역반응은 주로 B cell이 분비하는 항체에 의해서 조정되는 반응을 말하고 세포성 면역반응은 면역세포들이 외부의 물질을 인식하여 면역활성을 나타내는 것을 말한다. 그러나 B cell이나 항체, 호중구, 또는 TNF 같은 조정물질들은 종양세포의 성장에 중요하지 않다는 연구가 있었다(6). 반면에 암 항원은 인체 내에서 세포성 면역반응을 일으킨다는 연구가 1989년 Knuth 등에 의해 발표되었다(20). 세포성 면역반응에 관계하는 면역세포들로는 Macrophage와 T cell의 아형들인 helper T cell (Th-cell), CTL, NK cell 등이 있다. 따라서 T cell 유래의 세포들이 암을 치료하기 위해 중요한 역할을 한다고 생각된다. 또한 1994년에 발표된 O'Doherty U 등의 연구에 따르면 암에 대항하여 체액성 반응과 세포성 반응이 모두 일어나지만, CTL이 항종양 특이 면역 반응의 주된 효과세포라는 것이 관찰되었다(21). CD8⁺ CTL은 세포내에서 만들어져 MHC class I에 의해 제시되는 항원 peptide를 인식한다. 그러나 단순히 인식만으로는 CTL을 활성화 시키거나 면역 반응을 증진 시키기에는 부족하다. Macrophage나 DCs같은 항원제시세포들은 인체 내 침입한 항원을 endocytosis나 phagocytosis 등의 방법으로 포획하고 MHC class II와 결합시켜 포획된 항원 조각들을 세포표면으로 제시함으로써 CD4⁺ Th-cell이 인식할 수 있는 항원성 peptides를 제공해 준다(22). CD4⁺ Th-cell의 성숙과 분화는 CD8⁺ CTL의 성숙에 영향을 미친다. 따라서 CTL과 Th-cell의 분화와 이들의 상호작용은 세포성 면역반응을 활성화시켜 암 항원을 보다 효과적으로 제거하는데 필수적인 것으로 생각된다.

DCs의 면역학적 역할

비록 내재면역이 초기감염에서 숙주의 방어 작용기작의 시발점이 되지만, 이것은 또한 내재면역과 적응면역에 있어서 중요한 상관관계가 있다는 것이 밝혀졌다(25). 내재면역과 적응면역을 연결해주는 교량역할을 하는 것 중의 하나가 Dendritic cells이다. DCs는 신경세포처럼 세포질이 세포중심으로부터 뻗어져 나온 돌기구조를 하고 있어서 붙여진 이름이다. 이들 세포는 이들이 존재하는 조직에 따라 다른 형태와 기능을 가지고 있는데, 특히 피부와 점막조직에 있는 DCs를 Langerhans cells (LCs)이라고 부른다(23). LCs는 표피조직에 모여 있으며 면역글로불린과 보체에 표면 수용체를 전해주는 역할을 한다. 또한 그들은 면역작용을 하여 외부환경과 경계되는 표피벽에서 항원물질을 처리하며, Th-cell에 항원을 제공하는 역할을 한다(24). 사람의 DCs는 혈액을 통해서 온몸을 순환한다. 말초혈액에는 적어도 두 종류의 DCs가 있다(21)고 알려져 있는데, 일반적으로 GM-CSF와 IL-4의 존재 하에서 단핵구로 배양된 세포에서 유래한 DCs를 DC1이라 하고, I형 IFN을 생산하는 DC2 전구체가 있는 혈액에서 바로 분리해낸 DCs를 형질세포유래 DCs 혹은 DC2라고 한다(26).

DCs는 그 성숙여부에 따라서 두 가지 성질을 가지고 있다. 우선 미성숙 DCs는 항원포획에는 높은 활성을 띠나 세포내

에서 세포내 과립물질이 아닌 외부의 물질을 MHC 분자들과 결합하여 세포 밖으로 제시하여 T cell을 자극하는 데는 높은 활성을 띠지 못한다. 숙주방어작용에서 미성숙 DCs는 또한 외부감염과 pathogen associated molecular patterns (PAMPs)을 훌륭하게 감지한다. 그러나 TNF와 Toll-like receptors가 결합함으로써 미성숙 DCs의 항원포획작용을 중단시키고 DCs를 성숙시킨다(23). 여기서 두 번째 특징인 DCs의 항원제시세포로서의 역할이 나타나게 된다. 외부에서 들어온 단백질이 빠르게 MHC class II와 결합하는 동안에 MHC class I은 항원단백질과 함께 세포조직 밖으로 제시된다(27). MHC와 결합하는 T cell epitope들에 대한 연구를 통해 이들에 대한 특성이 밝혀지게 되었는데 MHC class I 분자에 결합하는 CD8⁺ CTL epitope은 주로 아미노산 8개 또는 9개로 구성되고 peptide의 양쪽 말단이 MHC 분자와의 결합에 중요하게 작용한다. 이와 달리 MHC class II 분자와 결합하는 CD4⁺ Th-cell epitope은 아미노산 13-25개로 MHC class I에 비해 다소 길이가 길지만 실제 결합에 참여하는 부분은 8-9개의 양쪽 말단 잔기로 한정되어 있으므로, peptide의 양쪽 말단들을 구성하는 아미노산은 훨씬 다양하다(28).

DCs가 가진 여러 가지 독특한 특성들은 그들이 외부 항원을 방어하는 T cell을 증폭시키는 항원제시세포가 되기 위한 필수적인 성질들이다(29). 그 특성들은 감염조직에서 항원을 획득하여 2차 림프조직으로 운반하고 그들을 Th-cell이나 CTL 활성화에 필요한 공동인자 특히 CD families를 제공한다. CD는 cluster of differentiation의 약자로 면역세포들이 세포표면에 가지고 있는 표면 분자구조를 가리킨다. 이들은 세포집단을 구분하는데 사용되며 human CD antigen designation은 300여종 가까이 알려져 있어 (<http://www.researchd.com/rdicdabs/cdindex.htm>) 이들 인자들 간의 상호작용에 관한 연구가 더욱 많이 필요하다. 발표된 여러 논문들에 따르면 이들 공동인자들은 T cell 공동 세포표면 발현인자인 CD3, Th-cell 표면 발현분자인 CD4, CTL 표면 발현인자인 CD8, B cell이나 DCs와 같은 항원제시세포의 표면에서 발현되어 CD4⁺ Th-cell의 활성화를 유도하는 분자인 CD40(30), CD23, CD25(31), CD28(32), TLR receptor(25), B7 등이 있다.

위와 같은 다양한 receptors에 의해서 DCs는 다양한 항원들을 인식한다. 따라서 DCs는 항원을 포획하고 포획된 항원을 T cell에 제공함으로써 T cell 반응을 유도하여 적응 면역 반응을 시작하는데 효과적인 수단이라 할 수 있다(29).

DCs를 이용한 면역치료

DCs는 병원균이 침입하는 곳에 자리 잡아 항원을 포획하고 2차 림프조직으로 이동하여 Th-cell과 CTL을 자극한다(33). 종양유래의 항원을 동정하는 실험들은 주로 melanoma 환자들을 대상으로 생식세포암유전자 (cancer germ-line genes)에 의해 만들어지는 항원 혹은 색소세포성의 각기 다른 항원들을 vaccine으로 사용하였다. 몇몇의 항원모델들로서는 항원성 peptide 조각이나 단백질, 항원을 code하는 염기서열을 가지고 있는 재조합 바이러스, 그리고 peptides 조각을 첨가한 DCs가 사용되고 있다.

DCs를 이용한 암의 면역학적 치료는 동물실험을 통해서 새로운 방법들이 계속 개발되고 기존의 방법들은 개선되고

있으며, 미국을 비롯한 유럽 등지의 암 연구 센터에서는 이미 많은 임상연구가 진행되고 있는 실정이다. 다른 치료에 실패한 말기 암 환자에서 시행된 지금까지의 보고에 의하면 약 10%의 환자에서 완치가 되는 효력을 보였으며, 약 20-30%의 환자에서 적어도 질병의 진행이 느려지거나 정지되는 결과를 보여 DCs를 이용한 암 면역치료가 매우 효과적인 치료법임이 입증되고 있다. DC-tumor융합세포가 암 환자의 치료에 효과적이라는 발표가 있었고(34), 여러 형태의 종양 세포를 DCs에 주입시키는 가장 효과적인 방법을 찾기 위한 실험이 실험실 수준에서 이루어지고 있기도 하다(35). Nestle 등은 DCs를 IL-4와 GM-CSF가 존재하는 시험관에서 배양하여 종양항원과 결합시켜 melanoma 제 4기에 있는 환자에게 투여하였더니 각각의 환자에서 종양을 억제할 수 있는 면역반응이 일어났고 다른 시기의 환자들에게 투여했을 경우에도 유사한 결과를 얻었다(36). 또한 위암을 앓고 있는 8명의 환자들에게 MAGE-3 HLA-A2-restricted peptides나 HLA-A2-restricted peptides 둘 중 하나를 처리한 DCs를 환자에게 투여하여 나타나는 반응을 관찰하였다(37). 그 결과 8명의 환자 중 4명의 환자에서 peptides 특이적 CTL 반응이 보였고 7명의 환자에서 종양 marker가 줄어드는 것을 볼 수 있었으며, 3명의 환자에서 종양이 퇴화되는 것이 관찰되는 것을 볼 수 있었다.

DCs를 이용한 치료법의 단점

DCs를 보조제로 사용해 종양을 치료한 몇몇의 환자들에게서 종양크기의 감소가 이루어졌으나 이것은 환자들의 소수집단에서만 유효했으며, 모든 환자들에게 일관성 있게 나타나는 것은 아니라는 것이 관찰되었다(38). 그 이유를 두 가지로 볼 수 있는데, 하나는 이 vaccine이 종양을 억제시킬 만한 적절한 T cell 반응을 이끌어내지 못한다는 것이고 다른 하나는 종양의 수나 그들 육종이 T cell의 활동을 방해하거나 완전히 억제하는 특성을 가지고 있는 것이다. 예를 들면, 항원을 제시하는 기작이 결여되어 있거나 종양항원이 T cell 억제인자인 TGF- β 를 분비하는 것 등이다. 따라서 종양치료를 위해 사용하는 vaccine은 이것이 얼마만큼 T cell 분화에 효과적인 것인지에 따라 그 효용성을 판단해 볼 수 있을 것이다.

현재 사용되고 있는 DCs를 이용하여 암을 치료하는 경우에서의 문제점으로는 다음과 같은 것들이 있다. 우선 많은 수의 DCs를 배양하는 것에 대한 기술적인 어려움과 DCs 개개의 receptors의 다양성이 문제점이 되고 있다(39). 환자를 치료 시 충분한 CTL을 유도해 내기 위해서는 동종의 DCs가 요구되나, 이들 DCs는 그 특성상 환자가 어떠한 질병 예를 들어, 다양한 myeloma 항원이나 유방암, 전립선암과 같은 그 질병에 따라 분화정도가 다르고, 이러한 치료를 행하기 이전에 환자에게 행해진 치료의 종류와 환자 개개의 몸 상태에 따라서 그 특성이 달라지기 때문에 T cell을 유도해 내는 *ex vivo* 실험에서 여러 가지 제한이 따른다(40). 지속적으로 CTL 반응을 이끌어 낼 수 있는 영속성의 부족, 치료과정에서 필요한 노동력을 포함해 DCs의 분화나 성숙에 필요한 cytokines의 비용을 계산하면 한 환자 당 \$30,000가 넘는 것(41-44) 등이 문제점이 되고 있다.

마지막으로 암에 걸린 환자들에게서 얻어진 종양 특이적 T

cell은 종종 역기능을 가지고 있다. Peter 등에 의하면 같은 환자에서 분리해 낸 T cell이 EBV-plused 된 항원에 대해서는 반응을 보이지만 암 항원에 대해서는 반응하지 않는다는 결과가 있었다(19). 이러한 T cell들은 IFN- γ 의 분비능력이 결여되어 있어 목적하는 암 항원을 파괴시킬만한 능력이 없다. 그러므로 항원제시세포들은 종양항원을 특이적으로 파괴시키는 능력을 가지고 있는 CTL의 분화를 효과적으로 촉진시켜야 한다. 따라서 DCs 보다 더욱 효과적이고 지속성이 오래가는 항원제시방법이 요구되고 있으며, 그 중 한 가지 대안으로 DCs의 특성을 가지도록 인공적으로 만들어진 항원제시세포 (artificial antigen-presenting cells; aAPCs)로, 이것은 특정 항원에 특이적인 면역반응을 이끌어내도록 만들어진 세포이다.

Artificial Antigen-Presenting Cells

DCs의 단점을 보완한 aAPC system의 장점은 T cell의 유도 및 분화에 일관성을 지닌다는 것이다(9, 32). 이들은 HLA-Ig 분자에 CTL과 결합할 수 있는 anti-CD28과 공동인자 CD3를 가지고 있다(39, 40). HLA 분자에 항원 특이적 peptides를 붙여 만들어진 가용성의 물질이 원하는 CTL에 직접적으로 작용하도록 만든 aAPC에 관한 연구가 있다(40). 고정된 aAPC를 기초한 가용성의 HLA 복합체들은 DCs의 여러 가지 단점을 보완한다. 항원과 HLA 복합체는 공동자극인자를 통해서 항원 특이적 T cell을 분화하는데 실용적인 실험방법들을 제공한다. 이 실험에서는 aAPC와 DCs가 melanoma 유래의 항원과 CMV 유래의 항원과 결합 시 얼마만큼의 T cell의 반응성을 유도하는지를 실험결과로 나타내었다. 그 결과 aAPC가 DCs에 비해 32.6% 더 높게 T cell의 반응을 유도한다는 결과가 나타났다. 또한 HLA-Ig-based aAPC를 사용한 결과 2개월 이상의 지속적인 배양 후에도 그들의 특이성이 사라지지 않고 T cell 반응을 지속적으로 이끌어낼 수 있다는 결과를 얻었다. HLA-Ig 분자와 anti-CD28 항원을 magnetic beads에 결합한 실험(45), HLA tetramer를 기초로 하여 Th-cell을 자극하는 aAPC에 관한 연구(32), aAPC에 여러 가지 CD분자들을 결합시켜 종양세포를 퇴화시키는 실험 등이 행해졌다(39). 이러한 결과 aAPC는 DCs와 비교할 때 다양한 세포 유래의 항원 단백질에 대해 특이적인 CTL을 보다 효과적으로 유도해내는 것으로 나타났다.

또한 aAPC는 DCs와는 다르게 T cell의 분화를 유도하는데 있어서 다양한 donor와 긴 시간에서 그 성질이 변하지 않고 일정하게 유지된다(22, 38, 45). 게다가 CTL을 자극시키는데 환자의 몸 상태가 다르더라도 비슷한 효과를 나타내며, 다량의 aAPC를 쉽게 얻을 수 있다는 이점이 있다. 따라서 기술적인 면에서 DCs보다 훨씬 조작성이 수월할 것이고 경제적으로도 효과적인 것으로 기대하고 있다.

향후 전망

새로운 면역치료 요법이 많이 개발되고 있지만 암을 치료하거나 외부의 감염으로부터 생기는 질병들을 완전히 치료하기에는 여전히 미흡하다. 따라서 보다 효과적인 면역학적 치료 방법들을 개발하기 위한 연구가 필요하다. DCs는 인체 내에서 외부의 침입에 대응하여 면역작용을 시작하는 시발점이

라 할 수 있다. 따라서 DCs를 이용한 면역치료법들이 연구·개발되고 있으며 앞으로도 많은 발전 가능성을 가지고 있다. 그러나 이러한 치료법의 단점들이 속속 지적되고 있어 이들을 극복하기 위한 대안이 필요하다. 예를 들면, DCs는 미생 물과는 달리 장시간 배양 시에 그 성질이 변화한다는 것은 앞에서도 지적한 바 있다. 따라서 DCs의 보존과 배양에 많은 노동력과 비용이 드는데, 이러한 문제점을 극복하기 위한 대안으로 DCs의 분화속도를 늦추는 메커니즘을 찾아내어 분화가 잘 이루어지지 않는 환경에서 실험을 한 뒤 인체에 vaccine으로써 투입시키는 방법이나 *in vitro*에서 분화능 억제 방법, 보존 기술의 향상, 분화는 되었으나 활성을 잃지 않는 방법을 개발하는 등 다른 방법들을 궁구해 볼 수 있을 것이다.

aAPCs의 경우 DCs와 비교해 CTL반응을 유도하는 정도를 관찰 결과 aAPC는 *in vitro* 실험에서 DCs와 같이 CTL반응을 효과적으로 유도(40)하거나 혹은 더 좋은 효과를 냈다(45). 그러나 이 실험이 *in vivo*에서도 높은 가능성을 보이는 지에 대해서는 지속적인 연구가 필요할 것이다. HLA-Ig을 기초한 aAPC는 그 조작성이 쉽고 높은 생산성과 다양성, 그리고 인체에 투입할 경우 일관성 있는 치료 결과를 나타내기 때문에 미래의 vaccine으로 효과적일 것이라고 기대되고 있다. 따라서 앞으로는 aAPC가 가지는 표면분자 특히, 좀 더 강하게 CTL과 결합할 수 있고, 외부 유래의 항원을 더 빠르게 인지할 수 있는 receptors에 대한 연구와 지속적인 개발이 필요하다고 하겠다.

요 약

전 세계적으로 암의 발병률의 증가하고 있고 또한 그 수는 해마다 증가하는 실정이다. 암은 성장양상에 따라 악성종양과 양성종양으로 나뉘는데 암으로 구분되는 악성종양을 치료하기 위한 여러 가지 치료법들이 시행되고 또 개발되고 있다. 그중에서 dendritic cells (DCs)는 인체 내 면역반응을 이용하여 암을 치료하는 방법으로 적응면역에 관여하는 cytotoxic T cell (CTL)에 항원을 제시하여 CTL로 하여금 종양세포를 직접적으로 공격하도록 도움을 주는 역할을 한다. 그러나 여기에는 여러 가지 단점이 있다. 이 단점을 보완하기 위한 새로운 방법으로 artificial antigen-presenting cell (aAPC)을 이용한 치료법이 개발되고 있다. 가용성의 human leukocyte antigen-immunoglobulin fusion protein (HLA-Ig)를 기초한 aAPC은 DCs의 단점을 보완한 항원제시세포로써 DCs보다 더욱 효과적으로 CTL반응을 유도해 낼 것으로 기대한다. 본 총설에서는 이 DCs의 역할과 이들을 이용한 암 치료법에 대해서 논하고 그 개발 가능성에 대해서 알아보도록 하겠다.

감 사

본 연구의 저자인 심두희는 한국산업기술재단의 지역혁신인력양성사업에서 인건비 지원을 받아 수행되었으며 이에 감사드립니다.

REFERENCES

1. International Agency for Research on Cancer-WHO. Cancer research for cancer control. IARC, Lyon, France, 2001.
2. Yoo, K. Y. and H. R. Shin (2003), Cancer Epidemiology and Prevention, *Kor. J. Epidem.* **25**(1), 1-15.
3. Suh, H. S. and M. D. (1993), The Role of Radiation Therapy in Cancer Management, *Inje. Med. J.* **4**(3), 253-258.
4. Bae, J. M. and J. P. Kim (1998), Effect of adjuvant immunochemotherapy on immunologic function of gastric cancer patients, *Kor. Sur. Society* **55**(2), 190-197.
5. Finn, O. J. (2004), Tumor immunology Tumor immunology at the service of cancer immunotherapy, *Curr. Opin. Immunol.* **16**, 1-3.
6. Gunzer, M. et al. (2001), Dendritic cells and tumor immunity immunology, *Immunology* **13**, 291-302.
7. Singh, M. and D. O'Hagan (1999), Advances in vaccine adjuvants, *Nat. Biotechnol.* **17**, 1075-1081.
8. Schijns, V. E. (2000), Immunological concepts of vaccine adjuvant activity, *Curr. Opin. Immunol.* **12**, 456-463.
9. Krueger, C. et al. (2004), Quality and quantity: new strategies to improve immunotherapy of cancer, *TRENDS in Mol. Med.* **10**(5), 205-208.
10. Hsueh, E. C., R. K. Gupta, K. Qi, D. L. Morton (1998), Correlation of specific immune responses with survival in melanoma patients with distant metastases receiving polyvalent melanoma cell vaccine, *J. Clin. Oncol.* **16**, 2913-2920.
11. Soiffer, R. et al. (2003), Vaccination With Irradiated, Autologous Melanoma Cells Engineered to Secrete Granulocyte-Macrophage Colony-Stimulating Factor by Adenoviral-Mediated Gene Transfer Augments Antitumor Immunity in Patients With Metastatic Melanoma, *J. Clin. Oncol.* **21**(17), 3343-3350.
12. Belli, F. et al. (2002), Vaccination of Metastatic Melanoma Patients With Autologous Tumor-Derived Heat Shock Protein gp96-Peptide Complexes: Clinical and Immunologic Findings, *J. Clin. Oncol.* **20**(20), 4169-4180.
13. Antonia, S., J. J. Mule, and S. Weber (2004), Current developments of immunotherapy in the clinic, *Curr. Opin. Immunol.* **16**, 1-7.
14. Pulendran, B., K. Palucka, and J. Banchereau (2001), Sensing pathogens and tuning immune responses, *Science* **293**(5528), 253-256.
15. Banchereau, J. and R. M. Steinman (1998), Dendritic cells and the control of immunity, *Nature* **392**, 245-252.
16. Finn, O. J. (2003), Cancer vaccines: between the idea and the reality, *Nat. Rev. Immunol.* **3**(8), 630-641.
17. Wick, M. et al. (1997), Antigenic cancer cells grow progressively in immune hosts without evidence for T cell exhaustion or systemic anergy, *J. Exp. Med.* **186**(2), 229-238.
18. Enk, A. H., H. Jonuleit, J. Saloga, and J. Knop (1997), Dendritic cells as mediators of tumor-induced tolerance in metastatic melanoma, *Int. J. Cancer.* **73**(3), 309-316.
19. Lee, P. P. et al. (1999), Characterization of circulating T cells specific for tumor-associated antigens in melanoma patients, *Nat. Med.* **5**, 677-685.
20. Knuth, A., T. Wolfel, and E. Klemann et al. (1989), Cytolytic T-cell clones against an autologous human melanoma: specificity study and definition of three antigens by immunoselection, *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* **86**(8), 2804-2808.
21. O'Doherty, U. et al. (1994), Human blood contains two subsets of dendritic cells, one immunologically mature and the other immature, *Immunology* **82**, 878-884.
22. Jefford, M., E. maraskovsky, J. Cebon, and I. D. Davis (2001), The use of dendritic cells in cancer therapy. *Lancet Oncol.* **2**, 343-353.
23. Jung, S. (2004), Good, Bad and beautiful-the role of dendritic cells in autoimmunity, *Autoimmunity Rev.* **3**, 54-60.

24. Martins, M. T. and A. L. Witzel, *et al.* (2004), Dendritic cell sarcoma of the oral cavity, *Oral. Oncol.* **40**, 341-347.
25. Dallal, R. M. and M. T. Lotze (2000), The dendritic cell and human cancer vaccines, *Curr. Opin. Immunol.* **12**, 583-588.
26. Carbone, F. R. and W. R. Heath (2003), The role of dendritic cell subsets in immunity to virus, *Curr. Opin. Immunol.* **15**, 416-420.
27. Steinman, R. M. and M. Pope (2002), Exploiting dendritic cells to improve vaccine efficacy, *J. Clin. Invest.* **109**(12), 1519-1526.
28. Hwang, J. W., M. Kim, K. Kim (1998), T cell epitope analysis of structural protein of adenovirus, *Kor. J. Immunol.* **20**(4), 435-442.
29. Banchereau, J., R. M. Steinman (1998), Dendritic cells and the control of immunity, *Nature* **392**, 245-252.
30. Yuji, T., T. Masatoshi *et al.* (2003), T-cell-dependent antitumor effects produced by CD40 ligand expressed on mouse lung carcinoma cells are linked with the maturation of dendritic cells and secretion of a variety of cytokines, *Cancer Gene Ther.* **10**, 451-456.
31. Terabe, M. and J. A. Berzofsky (2004), Immunoregulatory T cells in Tumor Immunity, *Curr. Opin. Immunol.* **16**, 1-6.
32. Maus, M. V., J. L. Riley, and C. H. June *et al.* (2003), HLA tetramer-based artificial antigen-presenting cells for stimulation of CD4+ T cells, *Clin. Immunol.* **106**, 16-22.
33. Bozza, S. and L. Romani *et al.* (2004), Dendritic cell-based vaccination against opportunistic fungi, *Vaccine* **22**, 857-864.
34. Kjaergaard, J., K. Shimizu, and S. Shu (2003), Electrofusion of syngeneic dendritic cells and tumor generates potent therapeutic vaccine, *Cell. Immunol.* **255**, 65-74.
35. Thumann, P. I. Moc and L. Jenne *et al.* (2003), Antigen loading of dendritic cells with whole tumor cell preparations, *J. Immunol. Methods* **277**, 1-16.
36. Nastle, F. O., S. Alijagic, and M. Gilliet *et al.* (1998), Vaccination of melanoma patients with peptide- or tumor-lysate pulsed dendritic cells. *Nat. Med.* **4**, 328-332.
37. Sadanaga, N. *et al.* (2001), Dendritic cell vaccination with MAGE peptides is a novel therapeutic approach for gastrointestinal carcinomas, *Clin. Cancer. Res.* **7**, 2277-2284.
38. Boon, T. and B. V. Eynde (2003), Tumor Immunology, *Curr. Opin. Immunol.* **15**, 129-130.
39. Yan, X., B. D. Johnson, and R. J. Orentas (2004), Murine CD8 lymphocyte expansion *in vitro* by artificial antigen-presenting cells expressing CD137L (4-1BBL) is superior to CD28, and CD137L expression on neuroblastoma expands CD8 tumor-reactive effector cells *in vivo*, *Immunology* **112**(1), 105-116.
40. Orchard, P. J. *et al.* (2002), Clinical-scale selection of anti-CD3 /CD28-activated T cells after transduction with a retroviral vector expressing herpes simplex virus thymidine kinase and truncated nerve growth factor receptor, *Hum. Gene Ther.* **13**(8), 979-988.
41. Ruffini, P. A. and L. W. Kwak (2001), Immunotherapy of multiple myeloma, *Semin. Hematol.* **38**, 260-267.
42. Ratta, M. *et al.* (2002), Dendritic cells are functionally defective in multiple myeloma: the role of interleukin-6, *Blood* **100**, 230-237.
43. May, K. F., Jr., L. Chen, P. Zheng, and Y. Lui (2002), Anti-4-1BB monoclonal antibody enhances rejection of large tumor burden by priming survival but not clonal expansion of tumor-specific CD8+ T cells, *Cancer Res.* **62**, 3459-3465.
44. Bella, S. D. *et al.* (2003), Altered maturation of peripheral blood dendritic cells in patients with breast cancer, *Br. J. cancer.* **89**, 1463-1472.
45. Oleike, M. *et al.* (2003), *Ex vivo* induction and expansion of antigen-specific cytotoxic T cells by HLA-Ig-coated artificial antigen-presenting cells, *Nature* **9**(5), 619-625.