

## Role of Tumor-associated Macrophage in Tumor Microenvironment

Do Sik Min\*

Department of Molecular Biology, College of Natural Science, Pusan National University, Busan 609-735, Korea

Received July 26, 2018 / Revised August 20, 2018 / Accepted August 22, 2018

Cancer cells grow in an environment composed of various components that supports tumor growth. Major cell types in the tumor microenvironment are fibroblast, endothelial cells and immune cells. All of these cells communicate with cancer cells. Among infiltrating immune cells as an abundant component of solid tumors, macrophages are a major component of the tumor microenvironment and orchestrates various aspects of immunity. The complex balance between pro-tumoral and anti-tumoral effects of immune cell infiltration can create a chronic inflammatory microenvironment essential for tumor growth and progression. Macrophages express different functional programs in response to microenvironmental signals, defined as M1 and M2 polarization. Tumor-associated macrophages (TAM) secrete many cytokines, chemokines and proteases, which also promote tumor angiogenesis, growth, metastasis and immunosuppression. TAM have multifaceted roles in the development of many tumor types. TAM also interact with cancer stem cells. This interaction leads to tumorigenesis, metastasis, and drug resistance. TAM obtain various immunosuppressive functions to maintain the tumor microenvironment. TAM are characterized by their heterogeneity and plasticity, as they can be functionally reprogrammed to polarized phenotypes by exposure to cancer-related factors, stromal factors, infections, or even drug interventions. Because TAMs produce tumor-specific chemokines by the stimulation of stromal factors, chemokines might serve as biomarkers that reflect disease activity. The evidence has shown that cancer tissues with high infiltration of TAM are associated with poor patient prognosis and resistance to therapies. Targeting of TAM in tumors is considered a promising therapeutic strategy for anti-cancer treatment.

**Key words** : Cancer, macrophage, tumor-associated macrophage, tumor microenvironment

### 서 론

종양조직은 암세포가 주위의 기질조직(stroma)과 미묘한 상호작용을 유지하는 복잡한 조직이다. 대식세포(macrophage)는 종양기질조직의 중요한 성분으로서 암의 촉진과 전이에 관여하고 있다. 대식세포는 대부분의 조직에 존재하며 조직의 항상성을 유지하는 데에 중요한 역할을 하며, 암미세환경(tumor microenvironment)에서 가장 풍부하게 존재하는 세포이다. 암미세환경은 종양의 형성이 일어나는 과정중에 암세포의 성장을 지지해주는 복잡한 세포 생태계이다. 암미세환경에 존재하는 대식세포는 종양의 혈관 생성을 촉진하고 암세포의 이동 및 침윤등을 증가시킨다. 대식세포 이외에도 백혈구, 섬유아세포, 혈관내피세포들도 암미세환경을 구성하고 있으며 면역세포들이 암미세환경의 주요 구성성분이다. 이러한 면

역세포들이 암세포와 상호작용하여 종양의 개시, 성장, 전이에 영향을 준다[30]. 종양관련대식세포(tumor-associated macrophage, TAM)는 암미세환경에서 다양한 인자들을 조절하는 면역세포이다[7, 27]. 일반적으로 대식세포는 M1 과 M2 대식세포로 극성화 될 수 있다. 고전적으로 활성화된 대식세포(classically activated macrophage)는 M1으로 극성화된 대식세포로도 불리며, 인터페론 감마(IFN-gamma)와 같은 사이토카인에 의해 활성화되어 염증성 및 면역자극사이토카인(IL-12, IL-23)들을 생성하며 감염시 1형 보조 T 세포(Th1) 반응에 관여하고 있다. 종양관련 대식세포(TAM)는 M2로 극성화된 대식세포와 매우 유사하고, 대안적으로 활성화된 대식세포(alternatively activated macrophage)로 불리며, Th2 사이토카인(IL-4, IL-10, IL-13)에 의해 활성화된다. 종양관련대식세포는 염증과 암을 연결시키는데 중요한 역할을 하며, 암세포의 증식, 침윤(invasion), 전이(metastasis)를 증가시켜서 종양 신생혈관(tumor angiogenesis)을 촉진하고, T 세포에 의해 매개되는 항암 면역반응을 저해하여 종양진행을 유도하는 역할을 한다[4, 15]. 종양관련대식세포와 악성종양간의 상관성이 밝혀지고 있는 상황에서, 종양관련대식세포는 암의 잠재적 치료 표적뿐만 아니라 암의 진단과 예후를 위한 바이오 마커로서 인식되고 있다.

#### \*Corresponding author

Tel : +82-51-510-3682, Fax : +82-51-513-9258

E-mail : minds@pusan.ac.kr

This is an Open-Access article distributed under the terms of the Creative Commons Attribution Non-Commercial License (<http://creativecommons.org/licenses/by-nc/3.0>) which permits unrestricted non-commercial use, distribution, and reproduction in any medium, provided the original work is properly cited.

## 종양관련대식세포의 기능과 다양성

지금까지의 암 연구는 발암유전자와 암억제 유전자의 돌연변이에 의해 암이 생성된다는 측면에서 초점이 맞춰져 왔지만 암 미세환경에 존재하는 암세포가 아닌 세포들이 종양의 악성형질에 영향을 미친다는 사실이 최근에 밝혀지고 있다. 염증반응은 TNF-alpha, IFN-gamma, IL-6 등의 사이토카인 분자들의 분비를 통해 대식세포를 유입하여 상피세포들을 자극하여 발암과 관련있는 돌연변이를 유도하게 한다. 암이 유발되는 염증반응 환경에 있는 대식세포는 면역학적으로 활성화되어 있지만 암이 발생하게 되면 대식세포는 암 진행을 촉진하는 역할을 한다. 양성종양에서 악성종양으로 진행되는 종양 미세환경은, 다양한 성장인자와 사이토카인에 의해 1형 보조 T 세포(Th1) 형태의 염증반응에서 2형 보조 T 세포(Th2) 형태의 면역환경으로 변화되며, 이러한 변화는 염증세포와 암세포가 생성하는 인자들로 하여금 대식세포를 변화시켜 지속적인 돌연변이들이 축적되고 암생성을 촉진하게 된다.

## 종양관련대식세포의 근원

여러가지 종양에 존재하는 종양관련대식세포의 기원은 골수유래 단핵구(monocyte)들이 근원지라는 사실이 밝혀졌다. CSF1 (colony stimulating factor 1)이 대식세포의 분화를 조절하는데 주요한 인자이며 대식세포를 유입하는 역할을 한다. CSF1의 농도가 높은 종양은 예후가 좋지 않으며, CSF1은 종양 부위에 밀집한 조직에서 발현된다. 다양한 암 모델에서 CSF1 유전자의 손실은 종양관련대식세포의 상실로 인해 암의 발생, 지연 및 전이가 지연되는 것으로 알려져 있다. 발암유전자의 삽입에 의한 유방암 생쥐모델을 통한 연구에서, 유선상피세포에서 과발현된 CSF1이 대식세포의 유입을 증가시키고, 암의 발생을 촉진시킨다는 사실이 규명되었다. 모든 종류의 대식세포가 종양조직에 존재하지만 유입된 대식세포가 종양관련대식세포의 대부분을 차지하며 종양의 다양한 진행단계에 관여할 것으로 여겨진다. 골수로부터 유래된 말초혈액 단핵세포가, 암 미세환경에서 암세포와 기질세포(stromal cells)에서 생성되는 케마카인(chemokine)과 성장인자에 의해 국부적으로 유입되어 종양관련대식세포로 분화한다. CSF1이 대부분의 대식세포에 대한 주요 조절인자이고 화학유인성 인자(chemotactic factor)이다[9]. CSF1이 결손된 유방암 모델생쥐에 혈관내피세포성장인자(VEGF)를 증가시켰을 때 대식세포의 유입이 증가되고, 혈관신생과 함께 암의 진행과 악성화가 촉진된다. 혈관내피세포성장인자는 대식세포 전구체들을 유입시키며, IL4 존재시에 종양관련대식세포로 분화시키는 역할을 한다. 즉, CSF1과 혈관내피세포성장인자는 독립적으로 대식세포를 유입할 수 있는 것이다. 이러한 인자들을 제거시키게 되면 단핵구나 종양관련대식세포의 결손을 유발시켜 암의 진행

이나 악성화를 억제할 수 있다. 다양한 암에서, 특히 초기단계에 있는 대식세포의 기원은 아직 확실하지는 않으나, 종양관련대식세포의 기원, 유지 및 분화 그리고 작용기전을 이해한다면 암을 촉진하는 대식세포를 표적화하는 치료제 개발에 도움이 될것으로 여겨진다.

## 종양관련대식세포의 극성화

대식세포는 M1 대식세포와 M2 대식세포로 분극화(polarization)를 통해 서로 다른 기능을 수행한다. M1을 분극화시키는 물질은, LPS와 인터페론 감마가 있으며, M1 대식세포는 염증을 촉진시키는 역할을 하고 세균사멸능력과 종양을 공격하는 효능이 높으며, iNOS 단백질의 발현이 증가되어 있어 M1 대식세포의 마커유전자로 알려져 있다. M2 대식세포를 분극화시키는 물질은 IL-4와 IL-10 등이 있으며, M2 대식세포는 염증을 억제하는 물질들을 분비함으로써 항염증 효과가 있고 세균을 사멸시키는 능력은 낮고 종양의 형성을 촉진하는 능력이 높으며, ARG1 단백질의 발현이 증가되어 M2 대식세포의 표지유전자로 알려져 있다. 암 미세환경내에서 종양관련대식세포의 기능에 입각해볼 때, 종양관련대식세포는 일반적으로 M2와 유사한 대식세포의 특성을 가지고 있어 항염증 사이토카인, scavenger 수용체, 혈관신생인자들의 발현이 M1 대식세포와 비교해 볼때 증가되어 있다. 이러한 항염증사이토카인은 면역억제 미세환경을 리프로그래밍시켜서 종양관련대식세포 유래의 신생혈관인자와 단백질분해효소의 생성과 함께 종양의 진행을 촉진시킬수 있다. 종양관련대식세포는 종양관련대식세포가 존재하는 특정 미세환경으로부터의 신호를 받으며, 종양관련대식세포의 극성화에 영향을 주는 인자들이 알려져 있다. 종양관련대식세포는 종양의 단계마다 각기 다른 형질을 나타낸다. 종양의 초기에는 종양관련대식세포는 NF-κB 신호를 활성화시키며 M1과 유사한 역할을 한다. 그러나, 종양의 성장 동안 종양관련대식세포는 NF-κB 신호의 활성이 억제되고 M2와 유사한 형질로 변환된다. 암의 침투와 이동 단계에서 IL-4를 발생시키는 CD4+ T 세포와 종양세포에 의해 종양관련대식세포는 M2 대식세포로 전환되고 종양세포의 침투를 도와주는데 중요한 역할을 한다. 종양관련대식세포는 다양한 종양의 각기 다른 단계에서 화학치료요법, 방사선 치료, 단일클론 항체를 이용한 혈관 타겟 치료, 면역치료의 효 유효율을 조절한다. M1 형질은 종양의 초기 단계에서 암을 공격하는 역할을 하고, M2 형질은 암의 성장과 전이를 유도하기 때문에 암 면역 치료 방법의 좋은 표적이 될 수 있다. 그러나, M1과 M2 대식세포를 특이적으로 제거하여 대식세포의 분극화가 암 촉진에 미치는 영향에 대한 조절기전 연구가 규명되어야 할것이다.

## 종양유래인자와 암 미세환경

암세포로부터 유래된 몇가지 인자들이 대식세포 분극화를

감소시킬 수 있다. 대장암세포로부터 유래된 CSF1은 대식세포의 유입과 재교육을 유도한다[32]. 케모카인인 CCL2, CCL3, CCL14는 대식세포의 증식을 촉진시킬 수 있다[19]. IL-10은 대식세포에서 염증성 사이토카인과 케모카인의 생성을 억제시킬 수 있다[2]. IL-4는 CSF1과 함께 작용하여 M2 대식세포 극성화를 유도한다[34]. 암세포유래의 미세입자가 종양의 진행을 촉진하기 위해 종양관련대식세포의 극성화를 매개한다는 사실이 최근에 밝혀졌다[22]. 전립선암 유래의 항균 펩타이드가 대식세포를 M2 유사형질로 재교육 시킨다[6]. 저산소상태의 암세포에서 유래된 oncostatin M은 대식세포를 M2로 극성화된 형질로 분화시킨다[31]. 말초혈액에 존재하는 단핵구세포가 종양으로 유입된다면, 암 미세환경은 단핵구를 종양관련대식세포로의 분화를 촉진시킨다. Type 2 사이토카인인 IL-4와 IL-10는 종양형질로 전환되는 대식세포의 극성화를 유도한다[31].

**종양관련대식세포에 의한 종양의 촉진**

종양미세환경이 혈관의 신생을 통하여 산소와 영양분 그리고 노폐물을 효과적으로 처리하여 종양의 크기를 일정 크기 이상으로 증가시킴으로써 종양의 성장에 도움을 준다. CSF1 (colony stimulating factor 1)에 의해 조절되는 대식세포는 혈관신생인자라고 알려진 VEGF의 발현조절을 통하여 혈관신생 스위치(angiogenic switch)를 조절하며, 대식세포에서 유래된 Wnt7b는 혈관내피세포들을 자극시켜서 VEGF의 발현을 증가시킴으로써 혈관신생을 촉진시킨다. Tie2를 발현하는 대식세포들은 Tie2의 리간드인 ANG2를 발현하는 혈관내피세포를 통해 혈관표면에 배열 되어있다. 혈관 벽을 따라서 배열되어 있는 Tie2를 발현하는 대식세포 집단은 암세포의 혈관내 침윤과 같은 악성형질을 증가시킨다. 대식세포는, 암세포에서 분비되는 CSF1과 대식세포에서 유래된 EGF등의 성장인자들의 근거리분비를 통해 암세포의 이동과 침윤을 조절한다. 이러한 조절현상이 암세포와 대식세포가 콜라겐 줄기를 따라서 혈관벽 근처에 무리를 이루도록 도와준다. 대식세포는 암의 침윤을 증가시키는 Osteonectin (SPARC), Cathepsin, TGF-beta들의 발현을 증가시키며, 암세포의 침윤과 혈관의 밀도를 증가시킴으로써 혈중에 순환중인 암세포의 수를 증가시키고 전이 또한 증가시키는 효과를 보여준다(Fig. 1) [24]. 따라서 종양관련 대식세포들을 제거하게 되면, 순환하는 암세포의 수를 감소시키고 암의 전이를 억제 할 수 있다. 전이를 위한 종양 미세 환경(TMEN)으로 명명 된 대식세포, 내피세포 및 종양세포로 구성된 해부학적 구조는 조직학적 절편에서 인식 가능하며 유방암이 전이될 수 있는 가능성을 예측할 수 있다[28]. 일단 혈관 신생 스위치의 장벽을 극복하면, 종양은 빠르게 침투할수 있는 특성을 가지게 되며 이 때부터 악성으로 분류하게 된다. 이것은 아마도 면역 시스템이 돌연변이 유전자의 산물

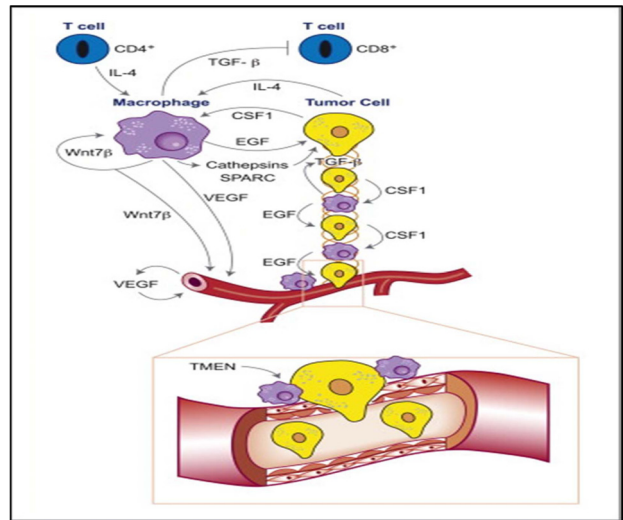


Fig. 1. Tumor-Associated Macrophages in the Primary Tumor Promote Malignancy [24].

에 접근하거나 침입으로 인한 조직 손상을 인식하기 때문에 아마도 획득된 면역계의 강화된 결합과 관련이 있을 것이다[8, 12]. 대식세포 및 수지상 세포(dendritic cells)는 MHC-1 분자를 발현하며, 항원을 T 세포에 전달하는데 관련이 있다. MHC 분자뿐만 아니라, 대식세포는 예정세포 사멸 단백질 억제 수용체(PD-1)의 리간드 및 세포독성 T 림프구 항원 4(CTLA-4)를 발현한다. PD-1과 CTLA-4의 활성화는 T 세포 및 B 세포의 수용체 신호전달을 억제하며, 이들 세포의 독성 기능을 저해한다. PD-1의 리간드인 PD-L1 및 PD-L2는 다양한 세포에서 차별적으로 발현되며, PD-L1은 T 세포, B 세포, 대식세포, 수지상세포를 포함한 면역세포에서 발현되며, PD-L2의 발현은 항원 제시 세포(APC)에서 국한된다. PD-L2의 발현은 CSF1, IL-4 및 INF-gamma에 의해 단구 및 대식 세포에서 유도된다 [20].

PD-L1과 PD-L2의 발현은 종양관련 대식세포와 골수유래 억제세포(MDSC, myeloid derived suppressor cells)에 의해 조절된다[3, 11]. 최근 저산소증 종양 부위의 MDSC 및 종양관련대식세포가 저산소증 유도성 인자 1-alpha (HIF-1alpha) 신호 전달의 결과로서 PD-L1의 발현을 증가 시킨다는 사실이 보고되었다[23]. 교모세포종(glioblastoma) 환자의 혈액에서 유래한 단핵구에서 건강한 정상인의 단핵구보다 더 많은 양의 PD-L1을 발현하였으며, 정상인의 단핵구에 교모세포종 암세포를 키운 배지를 처리하면 PD-L1의 발현이 증가된다는 사실이 밝혀졌다. 그러나 종양 미세 환경의 수많은 세포들이 PD-L1을 발현하기 때문에 종양관련대식세포에서 PD-1 ligand 발현의 특이적인 영향을 밝히는 것은 어렵다[13]. 따라서, PD-1 및 PD-1 리간드 신호가 생체 내에서 종양관련 대식세포의 면역 억제 활성화에 기여하는지 여부는 아직 밝혀지지 않았다. 종양관련 대식세포는 CD4+ 및 CD8+ T 세포의 effector

기능을 억제하는 사이토 카인, 케모카인 및 효소들을 분비한다. nTreg 세포에 의해 발현되는 CCR4, CCR5, CCR6, CCR10의 케모카인 수용체는 종양의 미세 환경으로의 이동에 관여한다[23]. 종양관련대식세포는 종양의 미세 환경에서 L-아르기닌을 고갈시킴으로써 T 세포 활성을 억제한다. 산화 질소 합성 효소(NOS)와 아르기닌 분해 효소(ARGI)는 대식세포들의 활성화 상태에 따라 대식세포에 의해 차별적으로 분비되는 것으로 밝혀진 L-아르기닌 이용 효소이다[5]. 종양관련대식세포는 ARG1를 다양한 인간 암 및 마우스 암 모델에서 미세 환경으로 분비한다[10, 29]. ARG1는 L-아르기닌을 요소 및 L-오르니틴으로 분해하여 종양의 미세환경을 고갈시킨다. L-아르기닌은 T 세포 기능에 필수적이며, ARG1의 발현은 M2 대식세포라고 불리는 항염증성 대식세포의 특징으로 간주된다. 종양관련대식세포의 세포 표면 수용체, 분비된 사이토카인, 케모카인 및 효소들의 분비는 이들 종양 미세 환경에서 Treg 세포의 유입, 활성화 및 면역작용 세포들을 억제하는데 중요한 역할을 한다고 한다(Fig. 2) [24]. 대식세포는 숙주방어를 촉진하는데 중요한 역할을 하지만, 지속적으로 대식세포가 활성화시에 숙주 손상과 면역조절 장애 및 질병을 초래할 수 있다. 종양관련대식세포는 암의 개시, 촉진, 면역억제, 전이를 포함하여 종양의 진행에 중요한 역할을 하고 있다, 종양관련대식세포는 염증과 암을 연결시키는 기능을 갖고 있다. 염증성 미세환경은, 발생중인 종양 상피세포, 염증성미세환경에 있는 대식세포와 같은 면역세포내에서 유전적 불안정성(genetic instability)을 촉진시킨다. 종양관련대식세포로부터 유래된 염증성 사이토카인인 IL-23과 IL-17이 종양의 진행과 밀접하게 관련이 있다는 사실이 보고되었다[16]. 간에 존재하는 대식세포인 쿠퍼세포(Kupffer cells)는 NFkB 의존적인 신호전달 기전을 통하여 간암을 촉진하는 증식인자를 생성한다[14]. 게다가,

종양관련대식세포 유래의 IL-6가 STAT3 신호전달을 통해서 간암의 발생과 진행을 촉진시킨다[17]. 이러한 결과는 종양에 유입된 대식세포가 암의 개시 및 촉진에 중요한 역할을 하고 있다는 사실을 제시한다. 종양관련대식세포는 종양조직에서 주요 면역조절세포로 작용하며, 암 미세환경에서 세포독성 T 세포(cytotoxic T cells, CTL)반응을 억제하는 역할을 하고 있다. 종양관련대식세포에 의한 CD4+ T 세포의 억제는, 활성 산소를 생성시키는 iNOS (inducible nitric oxide synthase)와 arginase I을 통한 arginine의 대사에 의존적이다[21]. 종양관련대식세포에서 생성된 IL-10은, 단핵구에서 보조자극분자인 PD-L1의 발현을 증가시켜 세포독성 T 세포의 반응을 억제시킬 수 있다[18]. 이러한 결과들은 종양관련대식세포에서 생성된 다양한 인자들이 종양미세환경에서 T 세포의 기능을 억제할 수 있다는 것을 의미한다. 게다가 종양관련대식세포는 전이를 증가시키는 인자들을 제공하고 악성 환경을 조성하며, 종양신생혈관(tumor angiogenesis)에 관여하는 인자들을 생성함으로써 종양의 개시와 촉진에서 중요한 역할을 하고 있다 (Fig. 3) [26]. 지금까지 종양관련대식세포의 종양촉진 기전에는 만성염증, 면역억제, 신생혈관형성, 침윤 및 전이 등이 알려져 있다(Fig. 4) [25].

### 암의 바이오마커 및 치료표적으로서 종양관련 대식세포

다양한 암조직에서 종양관련대식세포에 의해 종양이 촉진되며, 종양관련대식세포가 많이 존재할수록 암환자의 생존율이 낮아 예후가 좋지 않는 것으로 보고되어[33], 종양관련대식세포를 표적화하는 접근은 암을 치료할 수 있는 새로운 전략이라 여겨진다. 따라서 종양관련세포는 종양의 진단 및 예후 마커로서 작용할 뿐만 아니라 치료표적이 될 수 있음을 시사한다. 항암요법에 사용중인 표준 항암치료제와 함께 종양관련대식세포를 표적화 할 수 있는 치료요법을 병용한다면 항암효능을 증가시킬 수 있을 것으로 기대된다.

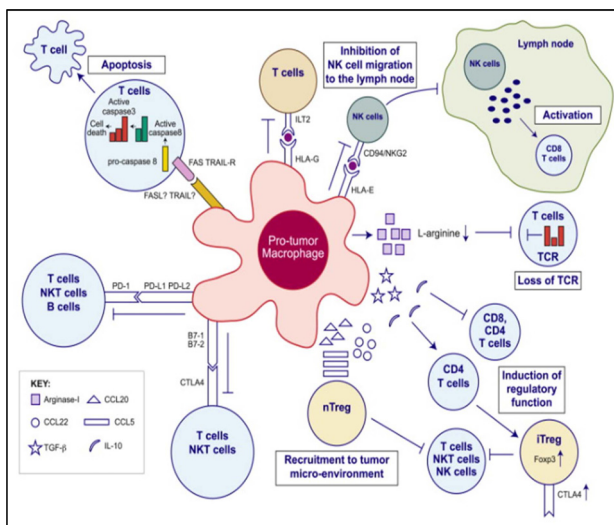


Fig. 2. Protumor Macrophage Mechanisms of Effector Cells Inhibition [24].

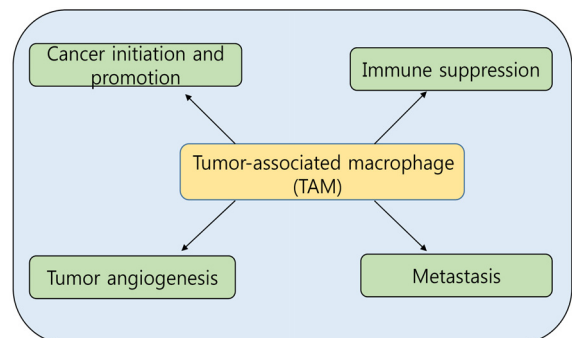


Fig. 3. Role of tumor-associated macrophage in tumor micro-environment.

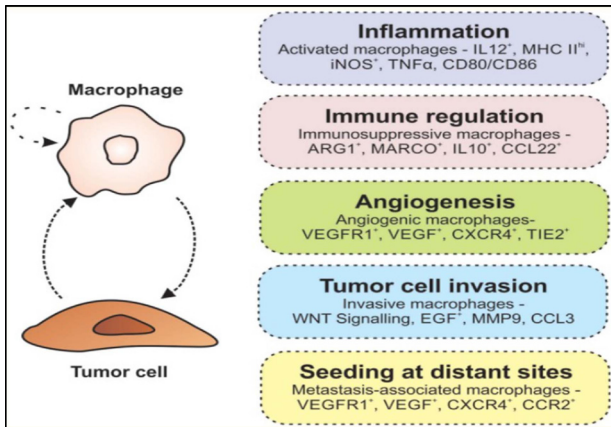


Fig. 4. Macrophages promote tumorigenesis [25].

### 결론

종양조직의 암 미세환경에 존재하는 종양관련대식세포(TAM)이 암의 개시, 진행, 전이를 유도하는 역할을 하기 때문에 종양 관련대식세포는 생물학적인 항암 치료 요법의 매력적인 표적이 될 수 있다. 종양관련대식세포를 제거하거나 기능을 억제시키는 방법은 암이 성장하고 전이가 진행되는 과정을 효과적으로 제한시킬 수 있으며 기존의 항암치료 요법과 병합치료를 이용한다면 효과적인 항암치료방법이 될 수 있을 것으로 기대된다.

### 감사의 글

이 과정은 부산대학교 기본연구지원사업(2년)에 의하여 연구되었음.

### References

1. Adeegbe, D. O. and Nishikawa, H. 2013. Natural and induced T regulatory cells in cancer. *Front. Immunol.* **4**, 190-203.
2. Ambade, A., Satishchandran, A., Saha, B., Gyongyosi, B., Lowe, P., Kodys, K., Catalano, D. and Szabo, G. 2016. Hepatocellular carcinoma is accelerated by NASH involving M2 macrophage polarization mediated by hif-1α induced IL-10. *Oncoimmunology* **5**, e1221557.
3. Belai, E. B., de Oliveira, C. E., Gasparoto, T. H., Ramos, R. N., Torres, S. A., Garlet, G. P., Cavassani, K. A., Silva, J. S. and Campanelli, A. P. 2014. PD-1 blockage delays murine squamous cell carcinoma development. *Carcinogenesis* **35**, 424-431.
4. Bingle, L., Brown, N. J. and Lewis, C. E. 2002. The role of tumour-associated macrophages in tumour progression: implications for new anticancer therapies. *J. Pathol.* **196**, 254-265.
5. Biswas, S. K. and Mantovani, A. 2010. Macrophage plasticity

and interaction with lymphocyte subsets: cancer as a paradigm. *Nat. Immunol.* **11**, 889-896.

6. Cha, H. R., Lee, J. H., Hensel, J. A., Sawant, A. B., Davis, B. H., Lee, C. M., Deshane, J. S. and Ponnazhagan, S. 2016. Prostate cancer-derived cathelicidin-related antimicrobial peptide facilitates macrophage differentiation and polarization of immature myeloid progenitors to protumorigenic macrophages. *Prostate* **76**, 624-636.
7. Chen, Y., Zhang, S., Wang, Q. and Zhang, X. 2017. Tumor-recruited M2 macrophages promote gastric and breast cancer metastasis via M2 macrophage-secreted CHI3L1 protein. *J. Hematol. Oncol.* **10**, 36-49.
8. Coussens, L. M. and Pollard, J. W. 2011. Leukocytes in mammary development and cancer. *Cold Spring Harb. Perspect. Biol.* **3**, a003285.
9. De, I., Steffen, M. D., Clark, P. A., Patros, C. J., Sokn, E., Bishop, S. M., Litscher, S., Maklakova, V. I., Kuo, J. S., Rodriguez, F. J. and Collier, L. S. 2016. CSF1 overexpression promotes high-grade glioma formation without impacting the polarization status of glioma-associated microglia and macrophages. *Cancer Res.* **76**, 2552-2560.
10. Doedens, A. L., Stockmann, C., Rubinstein, M. P., Liao, D., Zhang, N., DeNardo, D. G., Coussens, L. M., Karin, M., Goldrath, A. W. and Johnson, R. S. 2010. Macrophage expression of hypoxia-inducible factor-1 alpha suppresses T-cell function and promotes tumor progression. *Cancer Res.* **70**, 7465-7475.
11. Duraiswamy, J., Freeman, G. J. and Coukos, G. 2013. Therapeutic PD-1 pathway blockade augments with other modalities of immunotherapy T-cell function to prevent immune decline in ovarian cancer. *Cancer Res.* **73**, 6900-6912.
12. Gajewski, T. F., Schreiber, H. and Fu, Y. X. 2013. Innate and adaptive immune cells in the tumor microenvironment. *Nat. Immunol.* **14**, 1014-1022.
13. Greaves, P. and Gribben, J. G. 2013. The role of B7 family molecules in hematologic malignancy. *Blood* **121**, 734-744.
14. Greten, F. R. and Karin, M. 2004. The IKK/NF-kappaB activation pathway- a target for prevention and treatment of cancer. *Cancer Lett.* **206**, 193-199.
15. Grivnennikov, S. I., Greten, F. R. and Karin, M. 2010. Immunity, inflammation, and cancer. *Cell* **140**, 883-899.
16. Grivnennikov, S. I., Wang, K., Mucida, D., Stewart, C. A., Schnabl, B., Jauch, D., Taniguchi, K., Yu, G. Y., Osterreicher, C. H., Hung, K. E., Datz, C., Feng, Y., Fearon, E. R., Oukka, M., Tessarollo, L., Coppola, V., Yarovinsky, F., Cheroutre, H., Eckmann, L., Trinchieri, G. and Karin, M. 2012. Adenoma-linked barrier defects and microbial products drive IL-23/IL-17-mediated tumour growth. *Nature* **491**, 254-258.
17. Kong, L., Zhou, Y., Bu, H., Lv, T., Shi, Y. and Yang, J. 2016. Deletion of interleukin-6 in monocytes/macrophages suppresses the initiation of hepatocellular carcinoma in mice. *J. Exp. Clin. Cancer Res.* **35**, 131-142.
18. Kuang, D. M., Zhao, Q., Peng, C., Xu, J., Zhang, J. P., Wu, C. and Zheng, L. 2009. Activated monocytes in peritumoral stroma of hepatocellular carcinoma foster immune privilege and disease progression through PD-L1. *J. Exp. Med.* **206**,

- 1327-1337.
19. Li, Y., Zheng, Y., Li, T., Wang, Q., Qian, J., Lu, Y., Zhang, M., Bi, E., Yang, M., Reu, F., Yi, Q. and Cai, Z. 2015. Chemokines CCL2, 3, 14 stimulate macrophage bone marrow homing, proliferation, and polarization in multiple myeloma. *Oncotarget* **6**, 24218-24229.
  20. Loke, P. and Allison, J. P. 2003. PD-L1 and PD-L2 are differentially regulated by Th1 and Th2 cells. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*. **100**, 5336-5341.
  21. Lu, T., Ramakrishnan, R., Altiok, S., Youn, J. I., Cheng, P., Celis, E., Pisarev, V., Sherman, S., Sporn, M. B. and Gabrilovich, D. 2011. Tumor-infiltrating myeloid cells induce tumor cell resistance to cytotoxic T cells in mice. *J. Clin. Invest.* **121**, 4015-4029.
  22. Ma, R., Ji, T., Chen, D., Dong, W., Zhang, H., Yin, X., Ma, J., Liang, X., Zhang, Y., Shen, G., Quin, X. and Huang, B. 2016. Tumor cell-derived microparticles polarize M2 tumor-associated macrophages for tumor progression. *Oncimmunology* **5**, e1118599.
  23. Noman, M. Z., Desantis, G., Janji, B., Hasmim, M., Karray, S., Dessen, P., Bronte, V. and Chouaib, S. 2014. PD-L1 is a novel direct target of HIF-1 $\alpha$ , and its blockade under hypoxia enhanced MDSC-mediated T cell activation. *J. Exp. Med.* **211**, 781-790.
  24. Noy, R. and Pollard, J. W. 2014. Tumor-associated macrophage: From mechanisms to therapy. *Immunity* **41**, 866-879.
  25. Poh A. H. and Ernst, M. 2018. Targeting macrophages in Cancer: From Bench to bedside. *Front Oncol.* **8**, 49-65.
  26. Qian, B. Z. and Pollard, J. W. 2010. Macrophage diversity enhances tumor progression and metastasis. *Cell* **141**, 39-51.
  27. Quail, D. F. and Joyce, J. A. 2013. Microenvironmental regulation of tumor progression and metastasis. *Nat. Med.* **19**, 1423-1437.
  28. Rohan, T. E., Xue, X., Lin, H. M., D'Alfonso, T. M., Ginter, P. S., Oktay, M. H., Robinson, B. D., Ginsberg, M., Gertler, F. B., Glass, A. G., Sparano, J. A., Condeelis, J. S. and Jones, J. G. 2014. Tumor microenvironment of metastasis and risk of distant metastasis of breast cancer. *J. Natl. Cancer Inst.* **106**, 1-11.
  29. Sharda, D. R., Yu, S., Ray, M., Squadrito, M. L., De Palma, M., Wynn, T. A., Morris, S. M. Jr. and Hankey, P. A. 2011. Regulation of macrophage arginase expression and tumor growth by the Ron receptor tyrosine kinase. *J. Immunol.* **187**, 2181-2192.
  30. Teng, F., Tian, W. Y., Wang, Y. M., Zhang, Y. F., Guo, F., Zhao, J., Gao, C. and Xue, F. X. 2016. Cancer-associated fibroblasts promote the progression of endometrial cancer via the SDF-1/CXCR4 axis. *J. Hematol. Oncol.* **9**, 8-23.
  31. Tripathi, C., Tewari, B. N., Kanchan, R. K., Baghel, K. S., Nautiyal, N., Shrivastava, R., Kaur, H., Bhatt, M. L. and Bhadauria, S. 2014. Macrophages are recruited to hypoxic tumor areas and acquire a pro-angiogenic M2-polarized phenotype via hypoxic cancer cell derived cytokines Oncostatin M and Eotaxin. *Oncotarget* **5**, 5350-5368.
  32. Wang, H., Shao, Q., Sun, J., Ma, C., Gao, W., Wang, Q., Zhao, L. and Qu, X. 2016. Interactions between colon cancer cells and tumor-infiltrated macrophages depending on cancer cell-derived colony stimulating factor 1. *Oncimmunology* **5**, e1122157.
  33. Yang, L., Wang, F., Wang, L., Huang, L., Wang, J., Zhang, B. and Zhang, Y. 2015. CD163+ tumor-associated macrophage is a prognostic biomarker and is associated with therapeutic effect on malignant pleural effusion of lung cancer patients. *Oncotarget* **6**, 10592-10603.
  34. Zhao, P., Gao, D., Wang, Q., Song, B., Shao, Q., Sun, J., Ji, C., Li, X., Li, P. and Qu, X. 2015. Response gene to complement 32 (RGC-32) expression on M2-polarized and tumor-associated macrophages is M-CSF-dependent and enhanced by tumor-derived IL-4. *Cell Mol. Immunol.* **12**, 692-699.

## 초록 : 암 미세환경에서 종양관련대식세포의 역할

민도식\*

(부산대학교 자연과학대학 분자생물학과)

암세포는 종양의 성장을 지지하는 다양한 성분으로 구성되어 있는 환경에서 자란다. 암 미세환경에 존재하는 주요 세포들은 섬유아세포, 내피세포, 면역세포들이며 이들세포들은 암세포들과 서로 소통을 하고 있다. 종양조직에 유입된 면역세포중에서 대식세포가 종양미세환경의 주요성분으로서 다양한 면역현상들을 조절한다. 면역세포 유입에 의한 암축진과 항암효과 간의 복잡한 균형은 종양의 성장과 진행에 필요한 만성염증 환경을 생성시킬 수 있다. 대식세포는 M1과 M2 극성화로 규정된 미세환경 신호에 반응하여 기능적으로 다른 프로그램을 작동시킬 수 있다. 종양관련대식세포는 다양한 사이토카인, 케모카인, 단백질분해효소들을 분비함으로써 암 신생혈관형성, 증식, 전이 및 면역억제를 촉진시킨다. 최근에, 종양관련대식세포는 암줄기세포와 상호작용하여 종양의 진행, 전이 및 항암제 내성을 유도하는 것으로 알려져 있다. 종양관련대식세포는 암 미세환경을 유지하기위해 면역억제 기능을 획득하며, 종양의 이질성과 가소성의 특성을 갖고 있어 암관련인자 및 감염등의 노출에 의해 서로 다른 극성형질로 리프로그래밍된다. 종양관련대식세포는 기질인자의 자극에 의해 암특이적인 케모카인들을 생성하기 때문에 케모카인은 질병의 활성을 반영하는 바이오마커로 작용할 수 있다. 종양조직에 종양관련대식세포가 많이 유입될수록 환자의 예후가 좋지 않으며 항암치료에 대한 저항성이 생긴다. 따라서 종양에서 대식세포를 표적화하는 항암치료는 유망한 치료전략이 될 수 있다.