

Cancer Stem Cells and the Tumor Microenvironment

Soo-Yeon Woo^{1†}, Hee-Seon Choi^{1†}, Kanghee Yoo^{2†}, Junseo Kim^{2†}, Yeolhee Yoon², Seungyeon Lee², Jaehyuk Choi², Kyeongho Kim², Kangjun Lee², Seunghyeon Hwang² and Dongjun Lee^{1,3*}

¹Department of Convergence Medicine, School of Medicine, Pusan National University, Yangsan 50612, Korea

²Department of Medicine, School of Medicine, Pusan National University, Yangsan 50612, Korea

³Transplantation Research Center, Research Institute for Convergence of Biomedical Science and Technology, Pusan National University Yangsan Hospital, Yangsan 50612, Korea

Received April 16, 2024 / Revised June 6, 2024 / Accepted June 10, 2024

Solid tumors are heterogeneous populations of multiple cell types. While the majority of the cells that comprise cancer are unable to divide, cancer stem cells have self-renewal and differentiation properties. Normal stem cell pathways that control self-renewal are overactivated in cancer stem cells, making cancer stem cells important for cancer cell expansion and progression. Dick first proposed the definition of cancer stem cells in acute myeloid leukemia, according to which cancer stem cells can be classified based on the expression of cell surface markers. Cancer stem cells maintain their potential in the tumor microenvironment. Multiple cell types in the tumor microenvironment maintain quiescent cancer stem cells and serve as regulators of cancer growth. Since current cancer treatments target proliferative cells, quiescent state cancer stem cells that are resistant to treatment increase the risk of recurrence or metastasis. Various signals of the tumor microenvironment induce changes to become a tumor-supportive environment by remodeling the vasculature and extracellular matrix. To effectively treat cancer, cancer stem cells and the tumor microenvironment must be targeted. Therefore, it is important to understand how the tumor microenvironment induces reprogramming of the immune response to promote cancer growth, immune resistance, and metastasis. In this review, we discuss the cellular and molecular mechanisms that can enhance immunosuppression in the tumor microenvironment.

Key words : Cancer, cancer stem cells, tumor microenvironment

서론

암은 전 세계 사망 원인 1위를 차지하고 있으며 암으로 인한 사망률은 꾸준히 증가하는 추세이다. 현재 암을 치료하기 위해 방사선 요법과 화학 요법을 사용하고 있으며, 방사선 요법과 화학 요법 시 동반되는 부작용을 줄이고 치료 효율을 높이기 위해 표적 치료와 면역 요법도 함께 사용되고 있다. 다양한 연구를 통해 치료제가 개발되었음에도 치료 후 높은 비율로 재발하고 있다. 방사선 요법과 화학 요법은 증식이 빠른 암세포를 표적하여 치료하지만, 비증식성 또는 증식 속도가 느린 암세포는 치료 후에도 제거되지 않고 재발의 원인이 된다. 이렇듯 대부

분 암은 증식 속도와 치료에 대한 저항성에 차이를 보이는 다양한 이질적인 세포 덩어리로 구성된다. 현재 암의 재발, 전이 및 치료 저항성은 암 치료의 주요 과제로 남아 있다.

이러한 치료 저항성 및 전이의 원인은 암 줄기세포(cancer stem cell, CSC)로 인한 것으로 밝혀졌다. 암 줄기세포는 줄기세포 특성을 가진 소수의 세포 집단으로 암 줄기세포 일부는 세포주기에 들어가지 않고 G0기의 휴면 상태를 유지하고 있어 치료 저항성을 가지며, 지속해서 자가 재생(self-renewal)하고 하위 세포로 분화(differentiation)하는 능력을 갖추고 있어 암 성장과 재발을 유도한다.

줄기세포는 니쉬(niche)라고 하는 미세환경에 존재하며, 줄기세포의 자가 재생과 분화 사이의 균형은 미세환경에 의해 조절된다. 또한 미세환경 내 세포 외 기질(extracellular matrix)은 줄기세포를 생존 신호에 근접하도록 미세환경 내에 고정하여 줄기세포가 미세환경에서 제공하는 요소들로 생존 및 유지될 수 있도록 한다[18]. 정상 줄기세포와 유사하게 암 줄기세포는 종양 미세환경(tumor microenvironment) 내 세포에 의해 조절된다. 종양 미세환경에는 다양한 면역세포, 섬유아세포, 내피세포,

*Corresponding author

Tel : +82-51-510-8042, Fax : +82-51-510-8526

E-mail : lee.dongjun@pusan.ac.kr

[†]These authors contributed equally to this work.

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.

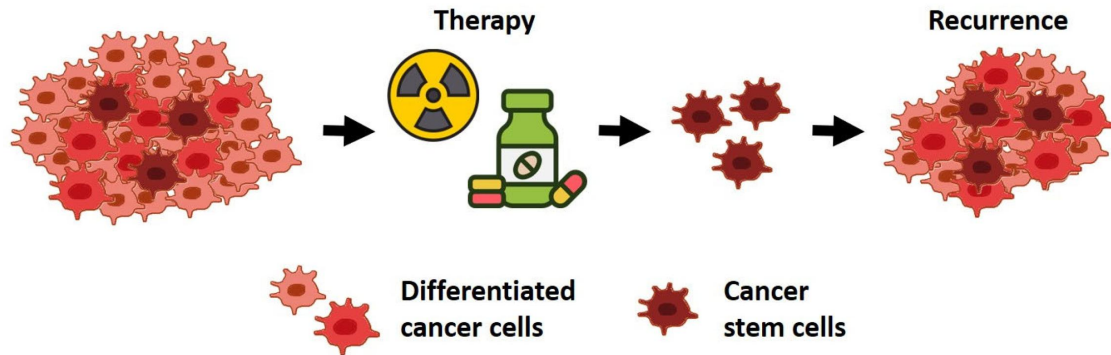


Fig. 1. Cancer stem cells account for tumor growth and relapse.

혈관 주위 세포, 지방세포 등 다양한 세포가 존재하며 성장 인자 및 사이토카인을 통해 암 줄기세포와 상호 작용하여 암 발병에 중요한 역할을 한다.

수십 년 동안 암 치료 연구는 암세포 자체에만 초점을 맞춰 진행되었다. 하지만 이러한 치료 방법 때문에 종양 미세환경에 변화가 발생하여 오히려 암세포 확산과 전이를 촉진할 수 있음이 밝혀졌다[1]. 최근 20년 동안 종양 미세환경의 중요성을 인식하는 방향으로 연구가 진행되었다. 암과 환자 특성에 따라 종양 미세환경의 세포 구성 및 기능 상태가 달라지며, 종양 미세환경을 구성하는 다양한 세포는 종양을 억제할 수도, 촉진할 수도 있다. 따라서 암 줄기세포와 종양 미세환경 사이의 복잡한 상호 작용을 이해하는 것이 효과적인 암 치료법 개발에 중요하므로 본론에서 암 줄기세포와 종양 미세환경에 대해 소개하고자 한다.

본 론

암 줄기세포

암은 증식이 빠른 세포, 전이를 유도하는 세포, 치료에 대한 저항성을 가진 세포 등 능력이 다른 이질적인 세포들로 구성되어 있다. 암 줄기세포는 증식, 자가 재생, 분화 능력을 갖추고 있으며 종양 진행과 전이의 원인이다. 1994년 Dick에 의해 처음으로 암 줄기세포의 개념이 확인되었다. 급성 골수성 백혈병(acute myeloid leukemia, AML) 세포를 세포 표면 마커로 분류하여 중증 복합 면역 결핍 마우스에 이식하여 백혈병 줄기세포(leukemia stem cell, LSC)를 발견하였다[22]. 그 후 많은 연구자가 고형암에서도 암 줄기세포를 확인하였고 정상 줄기세포와 다른 암 줄기세포의 생물학적 특성을 발견하였다.

전체 암세포에서 암 줄기세포를 분리하는 것은 암 연구에 필수적이다. 암 줄기세포를 분리하는 대표적인 방법은 암 줄기세포에서 특이적으로 발현하는 세포 표면 마커를 식별하는 것이다. 백혈병 줄기세포의 경우 조혈 줄기세포(hematopoietic stem cell, HSC)와 공통으로 cluster of differ-

entiation 34 (CD 34)를 발현하지만, 조혈 줄기세포와 다르게 백혈병 줄기세포에서는 CD 38 발현이 손실된다. 또한 다양한 유형의 고형 암 줄기세포 마커 역시 밝혀지고 있다. CD 133과 CD 44는 여러 암 줄기세포에서 발현되며, 간암 줄기세포에서는 CD 90, 폐암 줄기세포에서는 ATP-binding cassette super-family G member 2 (ABCG2), 대장암 줄기세포에서는 CD 166이 특이적으로 발현된다[47]. 이러한 암 줄기세포 표면 마커를 발굴하는 것은 암을 진단할 때도 중요하지만 그 외에 암 표적 치료제 개발 및 치료 후 예후 평가에도 중요하다.

암 줄기세포 특성

정지 상태

현재 암 치료법으로 수술, 방사선 요법, 화학 요법이 가장 일반적으로 사용되고 있으며 방사선 요법과 화학 요법 대부분은 빠르게 증식하는 세포를 표적으로 하여 제거하는 방법이다. 하지만 치료 후에도 재발하는 환자들의 비율이 꽤 높다. 진행성 위암 환자의 40%, 2-3기 대장암 환자의 50%, 유방암 환자의 10%에서 재발이 발생하며, 폐암 환자의 50%는 이미 전이된 상태로 발견되어 치료가 힘들다고 한다. 이러한 재발의 원인은 빠르게 증식하는 세포를 제거하는 현재의 치료법 때문에 비증식성 또는 느리게 증식하는 암세포는 제거되지 않아 결국 재발의 원인이 된다.

암 줄기세포는 세포주기에 들어가지 않은 휴면 상태(quiescence state)로 유지된다. 휴면 상태는 줄기세포 기능을 보존하는 과정으로 조직 항상성 또는 손상에 의한 복구 시에 다시 세포주기로 들어갈 수 있다[43]. 휴면 상태의 세포는 G0-G1 단계에서 정지되어 있는데 이때 S 단계로 전환하는 cyclin-dependent kinases (CDK)의 활성을 억제하기 위해 CDK 억제제인 p27의 활성이 증가한다. 반대로 조직이 손상되어 복구가 필요할 경우 세포주기로 빠르게 진입한다[43]. G0기의 세포는 mammalian target of rapamycin complex 1 (mTORC1) 활성화에 의해 경고 단계인 G(alert) 단계로 진입하여 스트레스 조건에 신속하게 반응한

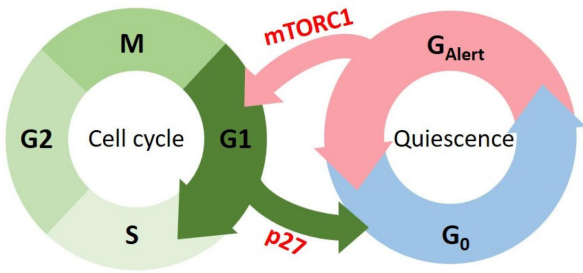


Fig. 2. Quiescence is essential for maintaining cancer stem cell function. Cancer stem cell quiescence is composed G0 phase and the G (alert) phase. G (alert) phase functions preparing for cell cycle entry, and mTORC1 activation is involved in this process. The other way quiescent cells are arrested is by activation of the CDK inhibitor p27.

다[41]. 따라서 재발을 억제하고 효과적인 암 치료를 위해서는 휴면 상태의 암 줄기세포를 세포주기로 진입시켜 치료되도록 해야 한다.

자가 재생 및 분화

암 줄기세포의 자가 재생 능력과 다양한 세포 유형으로 분화하는 능력은 암 진행에 필수적이다. 정상 줄기세포 자가 재생 및 분화 조절에 관여하는 다수의 유전자가 오히려 암 줄기세포를 유지하는 데 중요한 역할을 하는 종양 유전자로 확인되었다[30].

Notch

Notch 경로는 다양한 세포 과정에 영향을 준다. 포유동물은 4개의 Notch 단백질을 가지고 있고, Delta와 Jagged 리간드에 의해 활성화된다. Notch 경로는 줄기세포를 미분화 상태로 유지하여 줄기세포의 특성을 유지한다[40]. 신경계에서 Notch 경로는 전구세포의 증식과 분화를 조절하여 과도한 신경 발생을 방지한다. 또한 Notch 수용체를 발현하는 세포는 특정 계통으로 분화하도록 유도된다. 신경줄기세포는 Notch 활성화에 의해 신경 교세포로 분화된다. 또한 Notch 신호전달이 있는 림프구 전구체는 T 세포로 분화되는 반면, Notch 신호전달이 없는 림프구는 B 세포로 분화된다. 이러한 Notch 유전자는 종양 유전자로 전환될 수 있다. 조혈 전구세포에서 translocation associated notch homolog 1 (TAN1) 단백질 발현은 T 세포 급성 림프구성 백혈병(T-cell acute lymphoid leukemia, T-ALL)을 발생시키고, 유방암 줄기세포에서 Notch4 활성이 증가한다.

Wnt/ β -catenin

Wnt/ β -catenin 경로는 배아 발달 및 항상성 유지에 필요하다. Wnt 리간드가 막 수용체에 결합하여 활성화되면 β -catenin을 핵으로 전달하여 세포 증식 및 분화에 관여하

는 유전자 발현을 유도하여 세포 생존에 영향을 준다[26, 51]. 이러한 Wnt/ β -catenin 경로의 조절 장애는 암세포에 지속해서 자가 재생 특성을 부여하여 암 성장을 촉진하며, 치료 저항성을 갖도록 하여 치료 예후를 감소시키며, 사망률을 증가시킨다[3]. Wnt/ β -catenin 경로의 과다 활성화로 인해 대표적으로 대장암이 발생하며 폐암의 원인이 되기도 한다.

B-lymphoma Moloney murine leukemia virus insertion region-1 (BMI1)

BMI1은 노화와 연관된 polycomb repressive complex 1 (PRC1)의 구성원으로 여러 조직의 줄기세포의 자가 재생을 유지하는 데 필수적이다. 하지만 BMI1의 과발현은 종양 증식의 원인이 된다. BMI1은 조혈 줄기세포에서 발현하며 자가 재생을 조절하여 정상적인 조혈을 유지하지만, 백혈병 줄기세포에서도 발현되어 급성 골수성 백혈병을 유발한다[23, 38]. 또한 말초 및 중추 신경계에서 BMI1은 신경줄기세포의 자가 재생을 조절하고, 소뇌 발달에 필수적이지만 정상적으로 조절되지 않으면 신경 교종(glioma) 발병으로 이어진다[24, 33]. 그 외에도 폐암, 전립선암, 유방암, 대장암, 구강 편평 세포 암 등의 다양한 암 줄기세포에서 과발현되며, 암 줄기세포 자가 재생과 더불어 전이 및 낮은 치료 예후와 관련이 있다[29, 45].

종양 미세환경

암 줄기세포는 종양 미세환경 내에 상주하며 종양 미세환경을 구성하는 다양한 유형의 비암성 세포와 상호작용을 한다. 종양 미세환경은 암 줄기세포가 휴면상태를 유지하고 면역 작용을 회피할 수 있도록 하여 암 진행과 재발 가능성을 갖도록 하는 다양한 신호를 제공한다[5]. 종양 미세환경에는 다양한 면역 세포, 섬유아세포(cancer-associated fibroblast, CAF), 내피 세포(endothelial cell), 혈관 주위 세포(pericyte), 지방세포(adipocyte), 신경 세포(neuron)

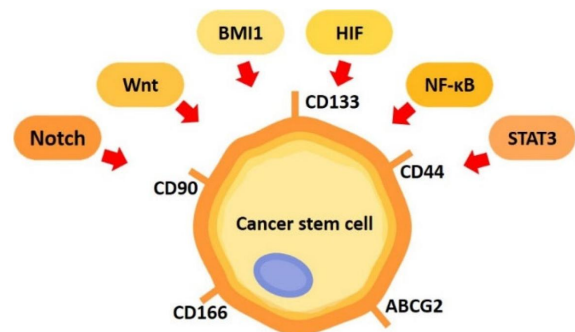


Fig. 3. Normal stem cell pathways that control self-renewal are excessively activated in cancer stem cells, so cancer stem cells important for the expansion of cancer cells and cancer progression.

와 같은 다양한 세포가 존재한다. 종양 미세환경을 구성하는 세포와 기능은 암이 발생한 조직, 암의 진행 단계, 환자의 특성에 따라 차이가 있으며, 암의 효과적인 치료를 위해 암 줄기세포와 종양 미세환경을 함께 표적으로 삼아 치료해야 한다.

종양 미세환경의 주요 세포

섬유아세포

섬유아세포는 중간엽 유래 세포 유형으로 조직의 구조를 유지하며, 손상에 반응하여 복구 역할을 한다. 정상 섬유아세포는 암 진행을 억제하지만, 암 관련 섬유아세포는 암 진행을 촉진한다. 암 관련 섬유아세포는 증식이 빨라지고 세포 외 기질(extracellular matrix, ECM)을 생산하며 stromal cell-derived factor 1 (SDF1), vascular endothelial growth factor (VEGF), platelet derived growth factor (PDGF)와 같은 사이토카인을 분비하여 암 세포와 면역 세포의 기능 변화를 유도한다[42]. 또한 섬유아세포에서 유래된 hepatocyte growth factor (HGF)가 수용체인 mesenchymal-epithelial transition (MET)을 활성화시켜 암 세포 성장과 전이를 유도하며 치료에 내성을 가지게 하여 낮은 치료 예후의 원인이 된다[19].

혈관 내피세포

신생 혈관 형성은 혈액을 통해 단백질, 세포, 산소, 체액을 운반할 수 있도록 하여 암 조직 성장에 큰 영향을 준다. 종양 미세환경 내 혈관 내피세포는 혈관 신생 방식 외에도 조직 내 기존 혈관이 변형되거나, 내피 전구 세포가 이동 후 분화되어 생성되기도 하여 종양 미세환경 내 혈관 이질성을 나타낸다[10]. 암 종양 내부의 저산소증은 암 세포에서 혈관 내피 성장인자(vascular endothelial growth factor A, VEGFA)를 분비하여 혈관 신생을 촉진한다[6]. 암이 진행될수록 VEGFA가 지속적으로 분비되어 종양 미세환경에서 혈관 신생이 계속적으로 이루어져 무질서하고 구불구불한 혈관이 생성되며, 혈류가 고르지 않아 저산소증이 발생할 수 있고 약물 전달이 제대로 되지 않아 암 치료 효능을 감소시킨다[28]. 또한 면역 세포의 이동과 종양 미세환경으로 들어올 수 있도록 조절하는 혈관 내피 세포의 부착분자의 발현이 종양 미세환경 내 혈관 내피 세포에서 감소되어 면역 세포의 침투를 막는다[16]. 반대로 programmed death-ligand 1 (PD-L1)과 같은 면역 체크포인트 분자의 발현은 증가하여 면역 억제를 유도한다.

면역세포

면역 세포는 감염과 손상으로부터 조직을 보호하는 역할을 한다. 암 세포는 일반적으로 선천성 면역 세포에 의해 제거되며 적응성 면역 세포에 의해 추가적으로 암 세포의 성장 억제가 이뤄진다. 하지만 종양 미세환경은 다

양한 세포의 기능을 이용하거나 변경하여 면역 세포를 회피하고 억제하여 암의 진행에 유리하게 만든다. 종양 미세환경을 구성하는 다양한 세포 유형의 역할과 암의 진행에 따라 세포 기능이 어떻게 변화하는지 소개하고자 한다.

자연살해세포(natural killer cell, NK cell)

자연살해세포는 선천 면역을 담당하는 세포로 수지상 세포에서 분비되는 케모카인에 의해 염증이 있는 부위나 암 조직으로 이동해 major histocompatibility complex (MHC) class I을 인식하여 비정상 세포를 제거하는 강력한 항암 능력을 가지고 있다. 하지만 암 진행에 따른 암세포 내 변화에 의해서 자연살해세포의 기능이 달라진다[4]. 암 초기에는 암세포를 식별하고 제거하여 전이를 억제하지만[14], 암이 진행되면 종양 미세환경에서 prostaglandin E2 (PGE) 발현을 증가시켜 자연살해세포의 활성화를 억제한다[21]. PGE 외에도 interleukin 10 (IL10), transforming growth factor-beta (TGF-β)를 분비하여 자연살해세포 활성화를 억제한다[27]. 최종적으로 자연살해세포는 활성화 수용체보다 억제 수용체를 발현하게 되어 암 진행을 촉진한다[14].

대식세포(Macrophage)

종양 관련 대식세포(tumor associated macrophage, TAM)는 식세포작용으로 암세포를 직접 제거하거나 종양 억제 면역 반응을 활성화한다. 하지만 암이 진행될수록 암세포의 생존과 증식을 촉진하고, 혈관 신생, 면역세포 반응 억제를 유도하여 암 진행과 전이에 기여한다[13]. 대식세포는 높은 가소성을 가지고 있어 종양 미세환경의 신호에 반응하여 다양한 하위집단의 표현형으로 분화할 수 있다[31]. 단백질의 C-C chemokine receptor type 2 (CCR2)에 암 세포에서 분비되는 C-C motif chemokine ligand 2 (CCL2)가 결합하여 대식세포로 분화되며, 분화된 종양 관련 대식세포는 저산소증 유발 인자(hypoxia-inducible factor, HIF)를 분비하여 종양 내부의 혈관 신생을 촉진하고 면역 억제에 필요한 VEGFA, IL10, Arginase-1을 분비한다[34].

수지상세포(Dendritic cell)

수지상세포는 종양 미세환경에서 유래된 항원을 인식한 후 T 세포에 제시하여 적응성 면역반응을 활성화시키는 항원 제시 세포이다. 수지상세포는 conventional type 1 dendritic cell (cDC1) 및 conventional type 2 dendritic cell (cDC2)와 plasmacytoid DC (pDC)로 나뉜다. cDC1은 세포 내 항원을 처리하고 제시하며 종양 유래의 항원을 MHC I 분자를 통해 CD8+ T 세포에 제시함으로써 면역반응을 형성한다[44]. cDC2는 MHC II 관련 항원을 CD4+ T 세포에 제시하여 T helper type 1 cell (Th1), T helper type 2 cell

(Th2), T helper type 17 cell (Th17)로 분화하도록 촉진하며, pDC는 type I 인터페론의 주요 생산자이다[39]. 그러나 종양 미세환경은 면역 반응을 피하기 위해 면역 회피 메커니즘을 활성화한다. 암 세포는 C-C motif chemokine ligand 4 (CCL4) 발현을 감소시켜 수지상세포가 종양 미세환경 내로 들어오지 못하도록 하고[46], 수지상세포 발달과 증식에 필수적인 FMS-like tyrosine kinase 3 ligand (FLT3L) 활성을 억제한다[36]. 또한 종양 미세환경은 수지상세포의 소포체 스트레스를 촉진해서 MHC class I 복합체가 세포 표면으로 이동하는 것을 억제하여 T 세포 활성화를 감소시키고[49], type I 인터페론 생성 역시 억제한다[7].

골수 유래 억제 세포(Myeloid-derived suppressor cell)

골수 유래 억제 세포는 만성 감염이나 암이 진행되는 과정에서 골수 세포가 급격하게 감소되어 비정상적으로 골수 생성이 촉진되어 생성되는 미성숙 세포 집단이다[12]. 골수 유래 억제세포는 주로 단핵구 세포와 호중구 세포로 구성된다[52]. CXC motif chemokine receptor 2 (CXCR2)와 CXC motif chemokine receptor 4 (CXCR4)에 의해 암 세포 주위로 모여든 골수 유래 억제 세포는 matrix metalloproteinase-8 (MMP8) 및 matrix metalloproteinase-9 (MMP9)를 생성하여 혈관 신생을 촉진하고 암 세포 성장을 돕는다[48]. 또한 종양 미세환경 내 골수 유래 억제세포는 T 세포 활성화에 필수 아미노산인 L-시스테인을 제한하고, PD-L1을 발현하여 T 세포 활성화를 억제한다. 또한 TGF- β 를 분비하여 B세포, NK 세포 등 다른 면역 세포 활성도 억제하여 암세포의 면역 회피 반응을 촉진시킨다[52].

CD8+ T 세포

CD8+ T 세포는 T세포 수용체(T cell receptor, TCR)를 암세포에 의해 발현되는 MHC 펩타이드 복합체에 결합하여 암세포를 항원으로 특이적으로 인식하여 항종양 면역 반응을 유도하는 세포이다. 수지상세포가 항원을 제시하면 CD8+ T세포는 interleukin-2 (IL-2), interleukin-12 (IL-12) 및 interferon gamma (IFN- γ)를 생성하며, tumor necrosis factor-related apoptosis-inducing ligand (TRAIL)의 생성을 통해 세포독성 능력을 지닌 세포로 활성화될 수 있다[32]. CD8+ T 세포는 granzyme과 perforin 및 FAS ligand-FAS 매개의 세포사멸을 통해 표적세포를 파괴한다[9]. 하지만 종양 내에 기능 장애나 소진된 표현형의 CD8+ T 세포는 Lymphocyte-activation gene 3 (LAG-3), T-cell immunoglobulin and nucin domain-3 (TIM-3), programmed cell death protein 1 (PD-1)과 같은 면역 체크포인트 분자를 높게 발현하며, 암세포에서 발현하는 PD-L1과 상호작용

하여 정상적인 항종양면역반응을 하지 못해 종양의 성장을 촉진시킬 수 있다[17].

CD4+ T 세포

CD4+ T 세포는 종양 미세환경에서 항종양 면역반응을 담당하는 CD8+ T 세포의 활성화를 직접적 또는 간접적으로 돕는다. 활성화된 CD4+ T 세포는 IL-2를 분비하여 CD8+ T 세포를 직접 활성화한다[2]. CD4+ T 세포는 수지상세포를 조절 및 유지하여 CD8+ T 세포의 반응에 간접적으로 도움을 제공하여 CD4+ T 세포의 CD 40 리간드와 수지상세포 표면에서 발현되는 CD 40의 상호작용을 통해 CD8+ T 세포의 IFN- γ 분비 신호 경로를 유도한다[15]. 또한 CD4+ T 세포는 IFN- γ 및 tumor necrosis factor alpha (TNF- α)와 같은 사이토카인을 생성하는데, CD4+ T 세포의 하위 Th1 표현형으로 분극화되고 직접적인 항암 면역 활성을 갖는다[20].

조절 T 세포(Regulatory T cell)

조절 T 세포는 CD4+ T 세포의 하위 유형이며 자가항원에 대해 면역관용 반응을 조절하여 항암성을 유지한다. 혈액이나 림프조직에서 5-10% 정도의 비율을 유지하고 있지만, 종양 미세환경에서는 전체 T 세포의 50%를 차지할 정도로 종양조직 내에 축적된다[35]. 종양 내의 저산소 환경으로 인한 비정상적인 혈관계의 조성은 종양 관련 대식세포에서 C-C motif chemokine ligand 22 (CCL22) 및 C-C motif chemokine ligand 28 (CCL28)의 발현을 증가시켜 조절 T 세포의 축적을 유도한다[8]. 또한 조절 T 세포는 IL-10, TGF- β , interleukin-35 (IL-35)를 통해 CD4+ T 세포 및 CD8+ T 세포의 기능 및 활성화를 억제하여 항암 면역 반응을 방해한다[25].

B 세포

B 세포는 종양 미세환경에서 B 세포 표면에 발현하고 있는 B 세포 수용체(B cell receptor, BCR)를 통해 종양 조직에서 유래된 항원을 인식하여 B 세포를 발달시키고 항원 특이적인 항체를 생성하는 반응을 촉진하여 항암 면역작용을 한다. 또한 종양 조직에서 정상적인 기능을 하지 못하게 된 CD4+ T 세포와 CD8+ T 세포에서 B 세포를 모집하는 케모카인인 CXC motif chemokine ligand 13 (CXCL13)을 발현하고 B 세포가 T 세포를 돕는 역할을 한다[50]. 유방암에서 유래된 종양 침윤 B 세포는 면역 억제성 사이토카인인 IL-10 및 TGF- β 의 발현이 증가되어 있고[11] 전이성 난소 종양에서는 granulocyte colony stimulating factor (GM-CSF), IFN- γ , IL-12, CXC motif chemokine ligand 10 (CXCL10)의 분비를 통해 대식세포, 수지상세포, T 세포를 자극하고 종양조직으로 유인할 수 있는 CCL3, CCL4, CCL5 등의 케모카인 분비를 통해 종양조직

으로의 침윤을 유도할 수 있어[37] 종양 유형에 따라 항암 면역 반응을 억제할 수도 있고 항암 면역 반응을 매개하는 면역세포들의 축적을 유도할 수도 있다.

결론

수십 년 동안 암 치료 연구는 암세포 자체에만 초점을 맞춰 진행되었다. 하지만 암세포 자체에만 치우친 치료 방법 때문에 재발률이 높고 이로 인해 사망률도 증가했다. 최근 몇 년간 암 연구가 지속되면서 암 줄기세포와 종양 미세환경을 대상으로 하는 치료가 유망한 전략으로 밝혀졌다. 암 줄기세포는 정상 줄기세포 신호를 조절하여 자가 재생 능력을 가지고 있으며, 이를 이용하여 줄기 세포 신호를 표적으로 하는 치료제 개발이 이루어지고 있다. Notch 경로를 억제하는 anti-DLL4 antibody를 이용하여 대장암과 난소 암 치료제를 개발하고 있으며, Wnt/ β -catenin 경로에서 β -catenin 길항제를 개발하여 골수성 악성 종양 환자에서 치료 효과를 확인하고 있다. 또한 종양 미세환경을 치료 표적으로 삼는 치료제 개발 연구도 진행되고 있다. 종양 미세환경 내에 존재하는 다양한 세포들은 다양한 신호 전달을 유도하여 혈관계와 세포 외 기질을 개조하여 면역 반응을 회피하고, 암 전이와 재발을 촉진하도록 한다. CXCL12는 CXCR4를 활성화하여 종양 미세환경에서 혈관 신생을 촉진하여 암 진행을 가속화하는데 CXCL12 억제제를 이용하여 혈관 신생을 억제하여 암을 치료하는 방법도 임상 시험 단계에 있다.

따라서 암 진행에 따른 종양 미세환경의 변화와 암 줄기세포의 자가 재생에 관여하는 메커니즘을 이해하는 것이 새로운 암 치료제 개발에 중요하다. 현재까지 활발한 연구가 진행되고 있고 임상 시험을 통해 암 치료의 유망한 발전이 이어지고 있지만 아직 암 줄기세포와 종양 미세환경을 표적으로 삼는 치료제 개발에는 해결해야 할 문제들이 많은 실정이다. 고체 암 종양에서 암 줄기세포를 효과적으로 분리해내고 암 줄기세포를 조절하는 요소와 종양 미세환경과의 상호작용 메커니즘을 밝혀 부작용이 적고 치료 효과가 좋은 암 치료제 개발을 위한 연구가 활발히 진행되기를 기대해본다.

감사의 글

이 논문은 2023~2025년도 부산대학교 기본연구비지원 사업(2년)에 의하여 연구 되었음.

The Conflict of Interest Statement

The authors declare that they have no conflicts of interest with the contents of this article.

References

1. Barker, H. E., Paget, J. T., Khan, A. A. and Harrington, K. J. 2015. The tumour microenvironment after radiotherapy: mechanisms of resistance and recurrence. *Nat. Rev. Cancer*. **15**, 409-425.
2. Borst, J., Ahrends, T., Bąbała, N., Melief, C. J. and Kastenmüller, W. 2018. CD4+ T cell help in cancer immunology and immunotherapy. *Nat. Rev. Immunology*. **18**, 635-647.
3. Bugter, J. M., Fenderico, N. and Maurice, M. M. 2021. Mutations and mechanisms of WNT pathway tumour suppressors in cancer. *Nat. Rev. Cancer*. **21**, 5-21.
4. Chan, I. S. and Ewald, A. J. 2022. The changing role of natural killer cells in cancer metastasis. *J. Clin. Invest.* **132**, doi. No. 10.1172/JCI143762.
5. Chen, K., Zhang, C., Ling, S., Wei, R., Wang, J. and Xu, X. 2021. The metabolic flexibility of quiescent CSC: Implications for chemotherapy resistance. *Cell Death Dis.* **12**, 835. doi. No. 10.1038/s41419-021-04116-6.
6. De Palma, M., Biziato, D. and Petrova, T. V. 2017. Microenvironmental regulation of tumour angiogenesis. *Nat. Rev. Cancer* **17**, 457-474.
7. Demoulin, S., Herfs, M., Delvenne, P. and Hubert, P. 2013. Tumor microenvironment converts plasmacytoid dendritic cells into immunosuppressive/tolerogenic cells: insight into the molecular mechanisms. *J. Leukoc. Biol.* **93**, 343-352.
8. Facciabene, A., Peng, X., Hagemann, I. S., Balint, K., Barchetti, A., Wang, L. P., Gimotty, P. A., Gilks, C. B., Lal, P. and Zhang, L. 2011. Tumour hypoxia promotes tolerance and angiogenesis via CCL28 and Treg cells. *Nature* **475**, 226-230.
9. Farhood, B., Najafi, M. and Mortezaee, K. 2019. CD8+ cytotoxic T lymphocytes in cancer immunotherapy: A review. *J. Cell Physiol.* **234**, 8509-8521.
10. Ferrara, N. and Kerbel, R. S. 2005. Angiogenesis as a therapeutic target. *Nature* **438**, 967-974.
11. Garaud, S., Buisseret, L., Solinas, C., Gu-Trantien, C., de Wind, A., Van den Eynden, G., Naveaux, C., Lodewyckx, J. N., Boisson, A. and Du villier, H. 2019. Tumor-infiltrating B cells signal functional humoral immune responses in breast cancer. *JCI insight* **4**, doi. No. 10.1172/jci.insight.129641.
12. Groth, C., Hu, X., Weber, R., Fleming, V., Altevogt, P., Utikal, J. and Umansky, V. 2019. Immunosuppression mediated by myeloid-derived suppressor cells (MDSCs) during tumour progression. *Brit. J. Cancer.* **120**, 16-25.
13. Güç, E. and Pollard, J. W. 2021. Redefining macrophage and neutrophil biology in the metastatic cascade. *Immunity* **54**, 885-902.
14. Hanna, N. and Burton, R. C. 1981. Definitive evidence that natural killer (NK) cells inhibit experimental tumor metastases *in vivo*. *J. Immunol. (Baltimore, Md.: 1950)* **127**, 1754-1758.
15. Hor, J. L., Whitney, P. G., Zaid, A., Brooks, A. G., Heath, W. R. and Mueller, S. N. 2015. Spatiotemporally distinct

- interactions with dendritic cell subsets facilitates CD4+ and CD8+ T cell activation to localized viral infection. *Immunity* **43**, 554-565.
16. Huinen, Z. R., Huijbers, E. J., van Beijnum, J. R., Nowak-Sliwinska, P. and Griffioen, A. W. 2021. Anti-angiogenic agents-overcoming tumour endothelial cell anergy and improving immunotherapy outcomes. *Nat. Rev. Clin. Oncol* **18**, 527-540.
 17. Jiang, Y., Li, Y. and Zhu, B. 2015. T-cell exhaustion in the tumor microenvironment. *Cell Death Dis.* **6**, e1792-e1792.
 18. Jones, D. L. and Wagers, A. J. 2008. No place like home: anatomy and function of the stem cell niche. *Nat. Rev. Mol. Cell Bio.* **9**, 11-21.
 19. Junttila, M. R. and De Sauvage, F. J. 2013. Influence of tumour micro-environment heterogeneity on therapeutic response. *Nature* **501**, 346-354.
 20. Kennedy, R. and Celis, E. 2008. Multiple roles for CD4+ T cells in anti-tumor immune responses. *Immunol. Rev.* **222**, 129-144.
 21. Knudsen, N. H. and Manguso, R. T. 2020. Tumor-derived PGE2 gives NK cells a headache. *Immunity* **53**, 1131-1132.
 22. Lapidot, T., Sirard, C., Vormoor, J., Murdoch, B., Hoang, T., Caceres-Cortes, J., Minden, M., Paterson, B., Caligiuri, M. A. and Dick, J. E. 1994. A cell initiating human acute myeloid leukaemia after transplantation into SCID mice. *Nature* **367**, 645-648.
 23. Lessard, J. and Sauvageau, G. 2003. Bmi-1 determines the proliferative capacity of normal and leukaemic stem cells. *Nature* **423**, 255-260.
 24. Leung, C., Lingbeek, M., Shakhova, O., Liu, J., Tanger, E., Saremaslani, P., Van Lohuizen, M. and Marino, S. 2004. Bmi1 is essential for cerebellar development and is overexpressed in human medulloblastomas. *Nature* **428**, 337-341.
 25. Liu, C., Workman, C. J. and Vignali, D. A. 2016. Targeting regulatory T cells in tumors. *FEBS. J.* **283**, 2731-2748.
 26. Liu, J., Xiao, Q., Xiao, J., Niu, C., Li, Y., Zhang, X., Zhou, Z., Shu, G. and Yin, G. 2022. Wnt/ β -catenin signalling: function, biological mechanisms, and therapeutic opportunities. *Signal Transduct. Target. Ther.* **7**, 3. doi. No. 10.1038/s41392-021-00762-6.
 27. López-Soto, A., Gonzalez, S., Smyth, M. J. and Galluzzi, L. 2017. Control of metastasis by NK cells. *Cancer cell* **32**, 135-154.
 28. Lugano, R., Ramachandran, M. and Dimberg, A. 2020. Tumor angiogenesis: causes, consequences, challenges and opportunities. *Cell Mol. Life Sci.* **77**, 1745-1770.
 29. Lukacs, R. U., Memarzadeh, S., Wu, H. and Witte, O. N. 2010. Bmi-1 is a crucial regulator of prostate stem cell self-renewal and malignant transformation. *Cell stem cell* **7**, 682-693.
 30. Lytle, N. K., Barber, A. G. and Reya, T. 2018. Stem cell fate in cancer growth, progression and therapy resistance. *Nat. Rev. Cancer* **18**, 669-680.
 31. Mantovani, A., Marchesi, F., Malesci, A., Laghi, L. and Allavena, P. 2017. Tumour-associated macrophages as treatment targets in oncology. *Nat. Rev. Clin. Oncol.* **14**, 399-416.
 32. McClory, S., Hughes, T., Freud, A. G., Briercheck, E. L., Martin, C., Trimboli, A. J., Yu, J., Zhang, X., Leone, G. and Nuovo, G. 2012. Evidence for a stepwise program of extrathymic T cell development within the human tonsil. *J. Clin. Invest.* **122**, 1403-1415.
 33. Molofsky, A. V., Pardal, R., Iwashita, T., Park, I. K., Clarke, M. F. and Morrison, S. J. 2003. Bmi-1 dependence distinguishes neural stem cell self-renewal from progenitor proliferation. *Nature* **425**, 962-967.
 34. Na, Y. R., Kwon, J. W., Chung, H., Song, J., Jung, D., Quan, H., Kim, D., Kim, J. S., Ju, Y. W. and Han, W. 2020. Protein kinase A catalytic subunit is a molecular switch that promotes the pro-tumoral function of macrophages. *Cell Rep.* **31**, doi. No. 10.1016/j.celrep.2020.107643.
 35. Núñez, N. G., Tosello Boari, J., Ramos, R. N., Richer, W., Cagnard, N., Anderfuhren, C. D., Niborski, L. L., Bigot, J., Meseure, D. and De La Rochere, P. 2020. Tumor invasion in draining lymph nodes is associated with Treg accumulation in breast cancer patients. *Nat. Commun.* **11**, 3272. doi. No. 10.1038/s41467-020-17046-2.
 36. Ohm, J. E., Shurin, M. R., Esche, C., Lotze, M. T., Carbone, D. P. and Gabrilovich, D. I. 1999. Effect of vascular endothelial growth factor and FLT3 ligand on dendritic cell generation *in vivo*. *J. Immunol.* **163**, 3260-3268.
 37. Olalekan, S., Xie, B., Back, R., Eckart, H. and Basu, A. 2021. Characterizing the tumor microenvironment of metastatic ovarian cancer by single-cell transcriptomics. *Cell Rep.* **35**, doi. No. 10.1016/j.celrep.2021.109165.
 38. Park, I. K., Qian, D., Kiel, M., Becker, M. W., Pihalja, M., Weissman, I. L., Morrison, S. J. and Clarke, M. F. 2003. Bmi-1 is required for maintenance of adult self-renewing haematopoietic stem cells. *Nature* **423**, 302-305.
 39. Plesca, I., Müller, L., Böttcher, J. P., Medyouf, H., Wehner, R. and Schmitz, M. 2022. Tumor-associated human dendritic cell subsets: Phenotype, functional orientation, and clinical relevance. *Eur. J. Immunol.* **52**, 1750-1758.
 40. Radtke, F. and Raj, K. 2003. The role of Notch in tumorigenesis: oncogene or tumour suppressor? *Nat. Rev. Cancer* **3**, 756-767.
 41. Rodgers, J. T., King, K. Y., Brett, J. O., Cromie, M. J., Charville, G. W., Maguire, K. K., Brunson, C., Mastey, N., Liu, L. and Tsai, C. R. 2014. mTORC1 controls the adaptive transition of quiescent stem cells from G0 to GAlert. *Nature* **510**, 393-396.
 42. Sahai, E., Astsaturay, I., Cukierman, E., DeNardo, D. G., Egeblad, M., Evans, R. M., Fearon, D., Gretchen, F. R., Hingorani, S. R. and Hunter, T. 2020. A framework for advancing our understanding of cancer-associated fibroblasts. *Nat. Rev. Cancer.* **20**, 174-186.
 43. Santos-de-Frutos, K. and Djouder, N. 2021. When dormancy fuels tumour relapse. *Commun. Biol.* **4**, 747. doi.

- No. 10.1038/s42003-021-02257-0.
44. See, P., Dutertre, C. A., Chen, J., Günther, P., McGovern, N., Irac, S. E., Gunawan, M., Beyer, M., Händler, K. and Duan, K. 2017. Mapping the human DC lineage through the integration of high-dimensional techniques. *Science* **356**, eaag3009.
 45. Shimono, Y., Zabala, M., Cho, R. W., Lobo, N., Dalerba, P., Qian, D., Diehn, M., Liu, H., Panula, S. P. and Chiao, E. 2009. Downregulation of miRNA-200c links breast cancer stem cells with normal stem cells. *Cell* **138**, 592-603.
 46. Spranger, S., Bao, R. and Gajewski, T. F. 2015. Melanoma-intrinsic β -catenin signalling prevents anti-tumour immunity. *Nature* **523**, 231-235.
 47. Su, C., Zhang, J., Yarden, Y. and Fu, L. 2021. The key roles of cancer stem cell-derived extracellular vesicles. *Signal Transduct. Target. Ther.* **6**, 109.
 48. Veglia, F., Sanseviero, E. and Gabrilovich, D. I. 2021. Myeloid-derived suppressor cells in the era of increasing myeloid cell diversity. *Nat. Rev. Immunol.* **21**, 485-498.
 49. Veglia, F., Tyurin, V. A., Mohammadyani, D., Blasi, M., Duperret, E. K., Donthireddy, L., Hashimoto, A., Kapralov, A., Amoscato, A. and Angelini, R. 2017. Lipid bodies containing oxidatively truncated lipids block antigen cross-presentation by dendritic cells in cancer. *Nat. Commun.* **8**, 2122.
 50. Workel, H. H., Lubbers, J. M., Arnold, R., Prins, T. M., van der Vlies, P., de Lange, K., Bosse, T., Van Gool, I. C., Eggink, F. A. and Wouters, M. C. 2019. A transcriptionally distinct CXCL13+ CD103+ CD8+ T-cell population is associated with B-cell recruitment and neoantigen load in human cancer. *Cancer Immunol. Immun.* **7**, 784-796.
 51. Yu, F., Yu, C., Li, F., Zuo, Y., Wang, Y., Yao, L., Wu, C., Wang, C. and Ye, L. 2021. Wnt/ β -catenin signaling in cancers and targeted therapies. *Signal Transduct. Target. Ther.* **6**, 307. doi. No. 10.1038/s41392-021-00701-5.
 52. Zhou, J., Nefedova, Y., Lei, A. and Gabrilovich, D. 2018. Neutrophils and PMN-MDSC: Their biological role and interaction with stromal cells. *Semin. Immunol.* **35**, 19-28.

초록 : 암줄기세포와 종양 미세환경에 대한 고찰

우수연^{1*} · 최희선^{1*} · 유강희^{2*} · 김준서^{2*} · 윤열희² · 이승연² · 최재혁² · 김경호² · 이강준² · 황승현² · 이동준^{1,3*}

(¹부산대학교 의과대학 융합의학교실, ²부산대학교 의과대학 의학과, ³양산부산대학교병원 장기이식센터)

고형암은 여러 세포 유형의 이질적인 집단으로 구성되며, 암줄기세포는 자가 재생과 분화의 특성을 가지고 있다. 암줄기세포에서는 자가재생을 조절하는 줄기세포 신호전달체계가 과도하게 활성화되어 있어 암줄기세포는 암세포의 증식과 암 진행에 중요하다. 암줄기세포의 정의는 급성골수성백혈병에 의해 처음 제안되었으며, 다양한 연구를 통해 세포 표면 표지 발현에 따라 암 줄기세포를 분류할 수 있게 되었다. 또한, 암줄기세포는 종양 미세환경에서 잠재력을 보존하고 있고, 다양한 종양 미세환경 세포 유형은 정지상태의 암줄기 세포를 유지하고 암 성장의 조절자 역할을 한다. 현재 사용되는 암 치료 방법은 증식성 세포를 표적으로 하기 때문에 치료에, 저항성을 가지는 휴지기 상태의 암 줄기세포는 재발이나 전이의 위험을 증가시키며, 종양 미세환경의 다양한 신호전달체계는 혈관계와 세포 외 기질을 리모델링함으로써 종양 지지 환경으로의 변화를 유도한다. 따라서, 암을 효과적으로 치료하려면 암줄기세포와 종양 미세환경을 표적 치료해야 하며, 종양 미세환경이 어떻게 면역 반응의 재프로그램을 유도하여 암의 성장, 면역 저항성 및 전이를 촉진하는지 이해하는 것이 중요하다. 따라서 본 총설을 통해 종양 미세환경에서 면역억제를 강화할 수 있는 세포 및 분자 메커니즘에 대한 현재 및 새로운 개념을 요약하고자 한다.