

동산의료원 심포지움

암 연구에 있어서 면역학적 접근

1988. 6. 10

계명대학교 의학연구소

암연구에 있어서 면역학의 중요성

전북대학교 의과대학 미생물학교실

하 대 유

면역반응은 그 글자가 잘 나타내주고 있듯이 「역」 즉 전염병을 면하는 방어반응으로만 생각되어져 왔었다. 면역시스템은 자아와 비자아를 구별하는 능력을 가지고 있고 외부로부터 침입한 미생물이나 이물을 비자아로 인식하여, 이것들을 숙주로부터 배제한다.

종양은 DNA바이러스 및 RNA바이러스 등 종양발생바이러스(oncogenic virus)에 의해서 유도되기도 하고 Methylcholanthrene 및 Benzpyrene 등과 같은 화합물질 그리고 자외선 및 Millipore filter와 같은 물리적방법등에 의해서도 발생한다. 그 발병기전이야 어떻튼 종양세포는 여러가지 항원 및 Marker를 가지고 있기 때문에, 그 정도에는 차이가 있지만, 면역시스템에 의하여 인지되어 면역반응이 야기되는 경우가 많고, 뇌신경-내분비-면역회로 즉 신체의 복합적기능조절에 큰 영향을 미친다.

암연구에 있어서 면역학의 중요성을 간단히 말하면, 암의 immunopathogenesis를 알기 위하여 중요하며, 더욱 실제적으로는 암의 진단, 치료(immunotherapy) 및 예방(immunophylaxis)에 면역학적 방법과 이론이 응용되기 때문이라고 간단히 말할 수 있을 것 같으며, biotechnology와 더불어 날로 발전하고 있는 면역학적기술(immunotechnology)의 이용이 불가피하기 때문일것이라고 사료되기도 한다. 또한 암세포가 동물체내에 들어왔을 때 체내에서 생산되는 여러가지 lymphokines 및 monokines 등 여러가지 cytokines이 서로 작용하고, T임프구, 대식세포, natural

killer cell, killer cell 등이 활성화되어 Suppressor T Cell 및 Contrasuppressor cell도 관여하는 면역 회로(immunological circuit)에 변화를 일으키고 뇌신경-내분비-면역회로에도 영향을 미쳐 인체의 방어 능력에도 영향을 미치기 때문이라고 말할 수 있을 것이다.

더우기 종양에 대한 면역반응이 나타남에도 불구하고, 종양이 어떻게 면역으로부터 도피(immunological escape)하는가에 대한 본태 및 기전을 명확히 파악할 수 있다면 암을 치료할 수도 있을 것이다.

암의 치료에 특히 및 비특이성면역치료 접근법이 활발히 시도되고 있다. 즉 BCG, Phopionibacterium Acnes, Mycobarterial extract, O-432, bestatin, lipopolysaccharide 등 소위 biological response modifier (BRM) 그리고 levamisol, polynucleotide, dinitrochlorobenzene interferon, interleukin-2, tumor necrosis factor 등을 이용한 면역요법이 시도되고 있고, monoclonal antibody, immunotoxin 및 anti-idiotype antibody, idiopage 및 idiopage vaccine 등도 치료 및 예방에 그 이용이 시도되고 있다.

또한 암연구에 관련하여 면역학자 및 암연구자의 궁극적 목적을 전염병에서 백신을 만들어 친연두를 이지구상에서 소퇴시켰듯, 많은 귀중한 생명을 앗아가고 있는 암발생을 예방할 수 있는 "Cancer Vaccine"을 만들어 내는 것이다. 따라서 암의 연구에 있어서 면역학적연구는 대단히 중요하다고 말하여도 지나치지 않을 것이다.

Biological Response Modifier(BRM)의 임상시험과 그 계획

충남의대 내과학교실

김 삼 용

Biological Response Modifiers(BRM : 생물학적반응조절물질)은 암과 숙주와의 관계에서 숙주의 암에

대한 생물학적 반응을 조절 하므로서, 치료화과를 얻게되는 제제 혹은 방법으로 정의되고 있다. 생물

학적반응조절물질 혹은 BRM은 수술, 방사선치료 및 화학요법에 이어 암 치료에 대한 제4의 대책으로 최근 많은 관심과 희망의 대상이 되어 왔다.

BRM을 그 작용기전으로 분류해 보면,

1) 면역효과기구(effect mechanism)를 강화시키거나, 숙주방어의 매개물을 회복 혹은 증가시키는 등으로 숙주의 암에 대한 반응을 증강시키는 것,

2) 자연 혹은 재조합 형태로 항암반응 매개물을 보충하는 것.

3) 암세포의 숙주 면역기구에 대한 감수성을 높여 잘 조절되게 하든가

4) 암세포의 transformation을 감소시키거나 암세포의 분화를 촉진하여 분열하지 않는 성숙된 세포로 만들거나(Induction of differentiation)

5) 숙주가 기존의 치료방법인 항암화학요법 혹은 방사선치료를 더 잘 견디도록 하는 것 등이 있다.

여러 화학물질, 세포표면 항원, NK세포, Cytotoxic T세포, 항체, 각종 Cytokine(lymphotoxin, tumor necrosis factor 등)은 면역학적 기전으로 작용하며, Retinoic acid, 1,25 dihydroxy-vitamin D₃, gamma interferon 등은 분화유도물질(Inducers of differentiation)이 되겠다.

과거 25년간 화학요법제는 약 50만 종류가 screen되어 40개 만이 최종적으로 임상에서 항암효과가 인정되어 쓰이고 있으나, 한개의 항암제 개발에는 수백만불의 경비와 수년간의 시간과 노력이 요구되어 왔다. BRM은 약제에 비해 더 생리적인 물질이며 따라서 독성도 적을 수가 있고 생체내에 수용체등 그 작용근거가 내재한 까닭으로 항암제의 경우보다

많은 퍼센트의 BRM이 임상적 적용을 받을 가능성이 많다고 생각되고 있다. BRM의 모델격인 인터페론을 예로 외의 임상시험에서 고려해야 할 점을 살펴보면

첫째, 약제에 비하여 인터페론은 그 작용이 광범위하다는 점이다(Pleiotropy). 인터페론은 직접적인 세포독성이 있는가 하면 NK세포나 탐식세포를 활성화시키고 specific cytotoxic cell의 기능을 증가시키며 HLA나 tumor associated antigen 등 세포 표면항원의 표현을 증강시키는 등이다.

둘째, 반복투여시 그 반응이 저하되는 점이다. 즉 알파 인터페론의 반복 투여시 NK활성도는 차차 감소된다.

셋째, 간편한 전임상시험(preclinical study)를 고안하기가 어려운 점이다. 인터페론의 경우 species barrier때문에 rat에 사람 인터페론을 시험할 수가 없고, 따라서 시험관내 실험에 의존하거나 nude mouse에 사람 tumor를 xenograft하여 시험하게 된다.

넷째, 인터페론의 경우 생물학적 반응을 가장 적절하게 유도하는 용량이 반드시 높은 용량이 아닐 수 있기 때문에 phase I 시험에서 최대허용용량(maximum tolerated dose, MTD)의 결정뿐 아니라 최적 반응조절 농도(optimum biological response modifying dose, OBRMD)의 결정이 중요하다고 볼 수 있다.

연자는 화학요법제의 임상시험과 비교하여 BRM의 임상실험이 갖는 특수성을 고찰하고, BRM의 임상시험시 어떠한 생물학적 반응을 어떻게 측정(monitor)할 것인지, phase I 시험의 결과를 어떻게 phase II, III에 적용할 수 있는지에 관하여 논하고자 한다.

Interferon등 BRM치료시 암에 대한 효과판정 - DNA content analysis를 중심으로 -

원광대학교 의과대학 미생물학 및 면역학교실

정 헌 택

종양의 치료는 수세기에 걸쳐 인류의 숙원이며, 암의 퇴치에 대한 면역학적 방법은 수십년에 걸쳐 많은 면역학자들의 이상이 되어있다. 최근에 들어서 눈부시게 발전한 면역학적 지식은 종양에 대한 면역학적 접근이 암의 치료에 있어 가장 효과적인 방법을 제공하리라고 생각되어 왔지만 아직도 그 효과는 여러연구자들의 기대에 못 미치고 있는 실정이다. 그러나 최근 면역계를 이루는 많은 세포들이

분비하는 여러 물질들이 생체반응을 효과적으로 변화시킬 수 있음이 밝혀지면서 그런 물질들의 중요성이 인정되어 현재는 분자유전학적 방법을 총동원하여 그러한 물질들을 시험관내에서 합성하기에 이르렀다. 이러한 일련의 시도는 면역계의 핵심세포인 임파구만이 분비하는 것으로 알려진 Lymphokine를 면역계의 중심세포인 백혈구들이 만드는 interleukine으로, 더나아가서 생체의 항상성(Homeostasis)

을 유지하는데 공헌하는, 말초혈관 내피세포를 포함하는, 많은 종류의 세포가 생산하는 Cytokine으로의 커다란 진전을 초래하였다. 그러므로 초기 Lymphokine만이 알려졌던 때의 암의 면역학적 치료방법으로 구태의연한 상태에서 벗어나 여러 Cytokine을 이용하여 개체의 생물학적 모든 반응을 최대한으로 이용하려는 의도가 강력하였던 결과 그 이름도 달리 하여 생물학적 치료법(Biotherapy)이라고 불리우고 있다.

Biotherapy는 Lymphokine을 포함하는 수십종의 Biologicals(BLG) 및 면역반응을 포함하는 개체의 방어기전에 기여하는 모든 생물학적 반응을 촉진하는 생물반응조절물질(Biological Response Modifier : BRM) 등을 이용하여 종양을 가장 효과적으로 퇴치 하려는 모든 시도를 의미하는 최근에 창출된 용어로써 그 쓰이는 범위가 매우 광범위하다. 그 예로 종양의 효과적인 치료를 위하여 암세포에 작용하여 암세포를 파괴할 수 있는 면역세포를 환자로부터 취하여 시험관 내에서 항암작용을 촉진시킨 다음 다시 본래의 환자에 넣어주는 세포의 조작 등도 일종의 biotherapy이며 이와 같은 시도는 전형적인 항종양 세포로 면역요법으로 항암 작용이 강력하며 현재 가장 각광을 받고 있는 실정이다. 이러한 세포학적 방법의 기본적인 개념은 암세포를 공격하여 사멸시켜 버리는 면역세포의 기능을 항진시켜 각각의 세포들이 암세포를 전보다 더 능률적으로 대처하게끔 면역세포를 interleukin 등을 이용하여 분화를 촉진시키는 것이다. 즉 암환자의 혈액에서 백혈구를 분리한 후 시험관내에서 배양시 interleukin-2 등을 첨가하여 lymphokine-activated killer cells(LAKS)로 만든 다음 본래의 환자에게 다시 넣어주는 치료법으로 1984년 Rosenberg등에 의하여 처음 개발된 후 임상적으로 아주 심한 암의 치료에 시도되고 있으며 최근에는 한 걸음 더 나아가 암세포에 침윤한 임파구를 분리하여 시험관 내에서 배양하면서 분화시킨 다음 다시 넣어주는 치료법(tumor infiltrating lymphocytes : TILS)을 시도하기에 이르렀다.

위에서 언급한 biotherapy와 암의 외과적 절제를 제외한 고식적 종양요법인 화학요법이나 방사선요법 등은 모두 암세포가 정상세포와 다른 세포표면항원을 소유하거나 혹은 정상적인 대사가 아닌 방법으로 신진대사작용을 수행하기 때문인 바 이러한 형질의 비정상적인 발현은 암세포가 정상세포와 다른 유전자(mutant gene)를 가졌거나 정상세포에서는 발현이

안되는 유전자가 발현(oncod developmental antigen ; ODA)되기 때문일 것이므로 유전학자들은 오래전부터 암의 발생기전이나 암의 진단에 있어서 암세포의 유전자이상이나 염색체의 형태학적 변화에 대한 연구를 계울리하지 아니하였다. 그 결과 대장암 등의 세포는 태생기때에만 발현되어야 할 유전자 또는 정상세포에서는 발현되지 아니하는 세포암유전자(pro-oncogene)가 발현된다든가 아니면 Burkitt씨의 임파종세포와 같이 염색체간에 염색체의 일부가 위치의 전이(translocation)를 일으키고 있으며 비정상적인 혈청단백을 검출할 수 있는 혈청학적 방법이나 염색체 검사법은 어떤 종류의 암의 진단 혹은 치료의 효과 판정이 긴요하게 쓰이고 있다.

그러나 암이 암인 이유 중에 가장 핵심적인 요소는 암세포가 양성종양 세포에 비하여 너무 빨리 분열하는 것이고 정상세포와 비교할 때 세포의 분열에 있어서 조절기능이 마비된 것인 바 이렇듯 무절제한 세포의 분열은 그 구성체인 핵산의 합성에 의존한다. 암세포가 정상세포에 비하여 핵산의 합성이 왕성함은 자명하나 왕성한 핵산합성능력을 측정하여 암의 진단 혹은 예후에 이용하려는 연구는 그 노력에 비교할 때 최근까지만해도 별 진전이 없었다. 생체내 혹은 시험관내에서 암세포의 증식에 따르는 핵산의 합성에 필요불가결한 네개의 염기중에 하나를 방사성물질로 표지시킨 다음 그 표지된 방사선물질의 양을 측정하여 세포분열속도의 척도로 삼는 방법은 그 정확성에 비하여 검사에 걸리는 시간이나 검사의 어려움 때문에 임상적으로 암의 진단 혹은 예후판정에 그리 많이 쓰이지 못하고 있는 실정이다. 그러나 최근 유식세포분석분리기(Flow cytometer ; FCM)의 고안, 단크론 항체(monoclonal antibody)의 개발 및 새로운 형광물질(fluorochrome)의 발견 등에 힘입어 세포내부의 핵산물질의 정량적인 측정(DNA content analysis)이 가능해졌으며 핵산량의 측정치를 토대로 세포주기측정(cell cycle analysis)으로 컴퓨터를 이용한 수학적인 처리로 가능해졌다. 이러한 유식 세포분석분리기를 이용한 암세포의 핵산량 및 세포주기가 수 많은 세포에서 단시간에 정확히 측정되므로 임상적으로 암의 진단, 예후 및 치료의 효과 판정에 급속히 이용되고 있는 실정이다. 이에 연자는 암치료에 있어서 biotherapy의 기본개념, BLG 혹은 BRM의 하나인 interferon의 면역반응에 미치는 영향 및 항암효과, FCM의 기본 원리 및 FCM을 이용한 세포의 핵산량 및 세포주기 측정법을 소개하고자 한다.

Tumor necrotic factor(TNF)의 항암효과

한양대학교 의과대학 내부학교실

정태준

서 론

활성화된 임파세포의 배양액에서 발견된 면역조절물질 및 항암 인자에 대한 보고가 최근 25년사이에 눈에 띄게 증가되었다. 이러한 비특이적 인자들을 「림포카인」(lymphokine) 또는 더 넓게 된 「싸이토카인」(cytokine)이라고 부르며 특이적 면역반응의 복잡하고 역설적인 관계에 있어 이런 비특이적 「림포카인」의 역할은 매우 중요하며 흥미있는 분야이다. 이 연구의 획기적인 발전은 1981년에 인체「감마 인터페론」(HuIFN- γ)의 보체 핵산(cDNA)을 「클론」해내는데 성공함으로서 비롯 되었다. 이어서 생물학적 활성을 가진 단백인 「인터루킨」-2(IL-2)와 쥐의 IFN- γ 에 대한 유전자도 「클론」화되어 1980년대는 「클론」의 시대가 된 셈이다. 1984년 서독에서 열린 제4차 국제「림포카인」학회에서는 이 유전재조합 「싸이토카인」의 수가 더욱 증가되어 IL-1, 종양괴사 인자 α (TNF- α), 그리고 종양괴사 인자 β (전에는 임파독소라 칭했음, TNF- β)도 포함되게 되었다. 그중 특히 종양괴사인자(TNF)의 생체내 역할은 혈청에서 분리된 TNF제제에 오염된 lipopolysaccharide (LPS)의 직접작용일 것으로 추정되어 왔기 때문에 어느 「림포카인」보다도 논쟁의 여지가 많았다.

1984년 말 Genentech회사 연구진에 의한 TNF- α 및 β 의 「클론」화는 LPS와 무관한 TNF의 종양괴사 능력을 확신하게 하였으며 특히 TNF의 변형 및 종양세포에 대한 선택적 독작용은 TNF가 종양 면역치료의 미래에 중요한 제제가 될 것임을 시사하고 있다. 현재 TNF의 인체에 대한 부작용시험인 제1단계 연구가 끝나고 제2단계 연구가 진행중인 바 이 기회에 TNF의 역사를 되돌아 보고 미래를 정립하려는 의도에서 이 단백질의 항암작용과 면역통제능에 대해 토론하고자 한다.

I. 종양괴사 인자의 역사

INF의 존재에 대한 처음 기술은 박테리아 감염증

에서 회복한 환자와 박테리아 독소를 치료목적으로 주사받은 환자에서 관찰되는 종양의 출혈성괴사 현상을 보고한 Coley와 Bruns가 시작이다. 구체적인 동물실험은 1931년 Gratia와 Linz 및 1943년 Shear 등에 의한 것으로 박테리아 내독소(endotoxin)가 쥐에 이식한 암조직의 출혈괴사를 유도할 수 있음을 증명한 것이다. 이때 내독소 자체는 실험상 암세포에 직접적인 독성을 나타내지 않음도 입증이 되어 내독소에 의해 유도 생산된 어떤 물질에 의한 항암작용일 것임이 암시되었다.

그러나 출혈괴사의 구체적 기전은 1952년 Algire에 의해 유도된 저혈압이 혈관붕괴를 일으켜 출혈을 동반한 암괴사가 유발될 것이라고 보고 하였다.

1975년 Garswell등은 BCG감염을 시킨 쥐에 내독소를 주입하면 혈청내에 암괴사를 일으킬 수 있는 물질이 증가됨을 실험상으로 증명해 내었다. 그들은 이 물질을 처음으로 종양괴사 인자라고 명명하였고, 내독소에 의한 암괴사는 내독소에 의해 활성화된 탐식세포에서 생산되는 TNF에 의한 것이라고 주장하였다. 이 TNF는 실험실 조작에서 여러 변형된 세포나 암세포에 선택적으로 독성을 나타낸다 알려졌다. 최근 Williamson등과 Rubin등은 B세포에서 TNF와 유사한 인자가 생산됨을 보고하였다.

Carswell의 보고이전에도 항암능을 보유하는 또 다른 물질이 보고되었다. 즉 1960년의 Govaerts와 1961년 Rosenthal and Moon은 특이감작 동물의 임파구가 同鍾의 표적세포를 용해할 수 있음을 보고한 것이다. 1968년에는 항원이나 Mitogen에 의해 자극된 임파구가 생산하는 세포독성인자가 입증되었으며 처음에는 이인자를 임파구 세포독성 인자 (lymphocyte cytotoxic factor)라 하였으나 후에 Granger에 의해 임파독(lymphotoxin)이라고 명명되었다가 최근에 TNF- β 로 통일되었다.

II. 종양괴사 인자의 순수분리

사람의 말초혈액 단핵세포에서 接着세포는 BCG와 내독소에 의해 자극되면 종양괴사를 일으키는 물질을

생산한다. 이 물질은 역시 BCG와 내독소로 처치한 쥐의 혈청에서 발견된 쥐의 TNF와 유사함이 알려졌다. HuTNF- α 라고 명명된 이 물질에 대한 항체는 또한 L929세포에 대한 세포독성을 완전 중화하며 HuTNF- β 의 작용을 봉쇄하지는 못하였다.

처음에는 사람의 말초혈액 접착세포로부터 얻을 수 있는 이 단백질의 양이 제한되어 있어서 TNF의 순수분리와 특성연구가 매우 어려웠다. 따라서 조혈장기에서 유래된 많은 인체 세포주에 대한 HuTNF- α 생산능을 조사하게 되었다. 그 결과 HL-60과 U937이 발암 촉진물질인 Phorbol Myristate Acetate (PMA)로 자극되면 HuTNF- α 를 생산해냄을 알게 되었다. HuTNF- α 의 생산은 HL-60세포의 PMA자극 후 2시간이면 시작이 된다. 따라서 HL-60 세포주가 TNF단백의 순수분리와 cDNA클론에 이용되었다. 다시 말하면 HL-60에 의해 생산된 HuTNF- α 는 DEAE-cellulose 크로마토그라피, Mono Q fast protein 액체 크로마토그라피, 및 反轉 高成能 크로마토그라피에 의해 순수한 물질로 분리되었다.

이와같이 HL-60에 의해 생산된 HuTNF- α 는 분자량이 약 17,000「달톤」되는 단백질이다. 이 단백질에 대한 유전자「클론」은 PMA로 활성화된 HL-60세포에서 얻은 oligo(dT)-primed poly(A⁺)PNA를 이용하여 약 200,000개의 클론에 대한 cDNA library를 준비할 수 있게되어 가능하였다. 자연적인 HuTNF- α 의 NH₂ 말단쪽 「아미노」산 배열을 cDNA로 부터 얻은 「아미노」산 배열과 비교하여 보니 157개의 「아미노」산 체언앞에 76개의 殘氣가 선행함을 알수 있는데 이는 아마도 TNF의 분비와 관련이 있는 듯하다. cDNA배열로 부터 계산된 정확한 분자량은 17,356달톤이며 이는 SDS-PAGE에서 얻은 HL-60의 HuTNF- α 단체에서 계산한 것과 같다. 이와같이 얻은 재조합 인체 TNF- α (rHu-TNF- α)를 함유하고 있는 (pTNFtrp)plasmid가 주입된 E·coli의 추출물은 SDS-PAGE에서 HL-60로부터 생산된 HuTNF- α 와 동일한 遊從현상을 보이며 L929를 이용한 생물학적 검정에서 뚜렷한 세포 독성을 나타내었다.

쥐의 TNF- α 도 인체에서와 마찬가지로 쥐의 탐식 세포주를 검정하는 것으로 시작되었다. 여러 세포주 중 PU5-1.8세포주가 일정하게 MuTNF를 분비함이 알려졌다. PMA와 5시간동안 배양한 Pu5-1.8세포주에서 얻은 mRNA를 사용하여 MuTNF- α 의 cDNA 「클론」이 확인되었다. 이 「클론」에 지시된 「아미노」산 배열은 rHuTNF- α 의 「아미노」산 배열과 약 79%의

동일성을 유지하였다. MuTNF- α 의 cDNA에 의한 단백질도 156개의 「아미노」산으로 구성된 성숙된 MuTNF- α 앞에 79개의 「아미노」산 배열이 선행함을 알수 있다. rMuTNF- α 의 세포독성도 L929세포주를 이용하여 검정되었다.

HuTNF- β 는 정상세포에는 세포독성이 없고 종양 세포만 선택적으로 억압하는 물질이 mitogen으로 자극된 단핵구의 배양액에서 관찰됨으로써 연구되었다. 최근 HuTNF- β 의 순수 분리는 PMA로 자극한 RPMI-1788(B임파 아세포) 세포주의 배양에서 얻었다. rTNF- β 는 171 「아미노」산을 가지고 분자량이 약 18,660「달톤」이다. 자연적 TNF- β 는 재조합 물질과는 달리 분자량이 약 25,000「달톤」이 되는데 이는 아마도 제62 「아미노」산 위치의 glycosylation 때문이라고 추측된다. HuTNF- β 도 제6염색체에 있는 단일 유전자에 의해 지배된다. HuTNF- β 의 크기는 15,000에서부터 150,000까지 다양한 것으로 보고되고 있는데 이는 단백응집이나 파괴로 인한 현상이라고 생각된다.

III. HuTNF- α , HuTNF- β 사이의 동일성

HuTNF- α 와 HuTNF- β 의 「아미노」산 배열을 비교하여 보면 서로 약 35%가 동일구조로 되어있고 보존 대체를 고려하면 51%가 같다고 할 수 있다. 특히 排性水인 탄산기쪽의 「아미노」산은 매우 잘 보전되어 있는 것으로 봐서 바로 탄산기쪽이 두 단백의 생물학적 작용에 중요함을 암시한다. HuTNF- β 는 cysteine이 있지만 HuTNF- α 와 MuTNF- β 는 제69번과 101번 위치에 두개의 cysteine을 가지고 있어서 분자내 disulfide결합을 이루고 있다.

N-glycosylation site가 없는 HuTNF- α 와는 달리 HuTNF- β 는 62번 위치에 glycosylation site가 있는 것이 다른 점이다. 더욱이 HuTNF- α 와 MuTNF- α 사이에는 약 79%에서 「아미노」산의 구조적 동일성을 보인다.

rMuTNF- α 도 Asp-7에 N-glycosylation site를 가지고 있어서 자연적 MuTNF가 당단백임을 암시한 前의 보고와 일치한다. 쥐의 탐식세포 주인 J774.1에서 최근 분리된 「싸이토카인」인 Necrosin도 결국 MuTNF- α 와 같은 것임이 알려졌다.

IV. 생물학적 특성

1) 재조합 TNF- α 와 β 의 생체내 작용

HuTNF- α 와 β 의 종양괴사는 methycolanthrene에 의해 유도된 BALB/C의 Meth-A육종을 이용한 생체

검증에 의해 측정되어 왔다. 즉 평균 0.75cm 직경의 Meth-A 육종이 皮내에 있는 CB6F1 암쥐(암세포 주사후 7-10일)에게 여러 농도의 HuTNF- α 나 HuTNF- β 를 정맥주사한다. 대조군에 대해서는 생리식염수만을 주사한다. 24시간 후 종양의 출혈괴사 정도를 평가한다. TNF- α 와 β 에 대한 괴사능은 상호 거의 비슷하다. 또한 종양괴사는 TNF의 근육주사, 복강내 주사, 또는 직접 종양내 주사로도 일어난다.

2) HuTNF- α 와 β 의 실험실적 생물학적 성상

Sugarman 등은 23종의 인체암종과 12종의 쥐 암종에 대한 실험실내 검증을 실시하였다. 35종의 세포주 중 TNF- α 는 63%의 세포주에 대해 활성이 있었다. 그러나 이 실험을 통하여 두 가지 새로운 사실이 얻어진 것이다. 첫째 HuTNF- α 는 5종의 정상 인체 섬유아세포주의 성장을 촉진한다는 사실이다. 이는 TNF- α 가 정상세포기능의 통제에 중요한 역할을 함을 암시하는 것이다. 두 번째로 TNF와 IFN의 상승적 항암효과가 알려졌으며 이는 TNF의 세포독성에 대한 암세포의 감수성을 증가시키기 위한 INF의 작용을 암시한다. 최근에는 IFN- γ 가 친화계수를 증가시킴이 없이 자궁경부암 세포인 ME-180의 TNF- α 수용체 수를 2-3배 증가시킨다는 보고가 있었다. 수용체 수의 증가가 TNA- α 와 IFN- γ 의 상승작용을 설명하는 계기가 되었다. 그러나 수용체 수의 증가가 TNF- α 와 항암 화학요법제사이의 상승적 항암효과를 설명하지는 못한다.

TNF의 주된 생물학적 작용은 실험실내 조건에서 여러 중성구의 기능에 영향을 미치는 것이다. 중성구에 INF- γ 와 TNF- β 를 함께 처리하면 단독사용보다 훨씬 강한 효과가 있다고 한다. 또한 TNF- α 는 중성구가 内皮세포에 부착하는 것을 촉진함도 보고되었다. 중성구가 미생물 감염에 대한 숙주반응, 염증반응, 종양감시 및 면역통제기전에 관여함을 생각할 때 위의 관찰은 매우 중요한 의미가 있다. 중성구가 실험실적 조건에서 내피세포의 상해를 중개할 수 있다는 사실은 TNF의 항암능과 중성구 활성화를 연관지으려는 시도에 충분한 이유를 제공해 준다. TNF에 의해 활성화된 중성구가 혈관상해를 유발하여 생체내 암괴사를 일으키는데 역할을 할 가능성은 앞으로 규명해야 할 중요한 과제이다.

현재까지의 보고를 종합해 보면 TNF는 생체내에서나 실험실적 조건에서 항암효과를 나타내며 인체 중성구기능에 대한 면역조절 효과가 있다. 이러한 사실은 TNF로 치료한 환자의 항종양 효과 반응을

평가하는데 도움이 될 뿐 아니라 종양 성장억제와 관련한 면역기능의 통제효과를 규명하는데 중요하다. 실제 TNF- α 와 - β 의 실험적 생물학적 성상에 대한 연구는 다른 「림포카인」이나 내독소가 오염되지 않은 순수한 단백질로서 TNF가 생산가능케 된 후인 최근 3~4년 사이이다.

Biological activities of tumor necrosis factors

Induces hemorrhagic necrosis of tumors
Induces IL-1 production
Activates neutrophil functions
Suppresses lipoprotein lipase activity in adipocytes
Induces cachexia in animals
Induces cytotoxic/chtostatic effects on tumor cell lines
Synergizes with interferon- γ to enhance antitumor activities
Enhances proliferation of normal diploid fibroblasts
Stimulates bone resorption
Inhibits proliferation of hematopoietic progenitor cells
Alters cell cycle progression of tumors
Enhances efficacy of certain chemotherapeutic drugs
Involved in endotoxin-induced shock
Antiviral activity
Stimulates cartilage degradation
Modulates endothelial cell functions
Stimulates HLA-A, B, and DR expression

TNF의 항암효과이외에 부가하고 싶은 것은 종양이나 만성간염증과 관련하여 나타나는 惡液質의 병인에 있어 TNF의 역할이다. 악액질과의 연관은 LPS로 자극된 탐식세포에서 생산되는 Cachectin이라는 물질이 lipoprotein 활성을 억제한다는 사실에서부터이다. Cachectin과 TNF는 결국 동일한 물질임이 알려졌다. 최근에는 IFN과 IL-1도 lipoprotein lipase 합성을 억제한다는 보고가 있다. 그러나 재분배 TNF는 물론 고농도에서는 독작용이 있지만 저농도로 반복주사하면 쥐에서 악액질을 일으키지 않는다고 한다. 또한 TNF로 치료한 환자에서도 실제 악액질은 보고되지 않았다. 악액질이란 단백질 및 지방대사가 관련된 복잡한 대사상태로서, TNF는 LPS나 세균감염에서와는 달리 단백분해나 근육의 Prostaglandin 합성을 증가시키지 않았다.

V. 임상실험

TNF의 제1단계 독성시험의 인체에서 시행되기

시작했다. 주된 부작용으로는 발열, 오한, 무력감 및 저혈압등으로서 LPS, IL-2 또는 IFN으로 치료한 환자에서 관찰된 것과 유사하다. 이 제1단계 실험동안 항암효과도 때때로 관찰되었으나 제2단계 실험에 끝나야 종양에 대한 TNF의 반응이 확실해 질 것이다. 그러나 이미 설명한 바와 같이 TNF와 IFN의 상승 효과등을 생각하면 「림포카인」의 병합요법이 앞으로 개발되어야 할 과제이다. 특히 nude mice에 인체 난소종양을 이식한 후 IFN- γ 와 TNF의 병합요법을 시행한 결과 매우 고무적인 결론을 얻게 되었다.

결 론

실험쥐의 혈청내에서 발견한 종양파사 물질과 활성화된 임파세포의 배양액에서 추출된 세포독성인자에 대한 연구에서 출발하여 두개의 서로 다른 종양파사 인자인 TNF- α 와 TNF- β 의 유전 재조합 물

질이 순수하게 생산되기 시작했다.

이 두 물질은 제6염색체에 있는 두 유전자에 의해 지배되며 「아미노」산 배열의 유사성을 보이며 같은 수용체를 공유한다. 종양파사능이외에도 이 두 물질은 유사한 생물학적 작용을 가지고 있다. 다양한 생물학적 작용은 TNF가 면역학적 및 생리적恒常性을 유지하는데 중요함을 암시한다.

TNF는 염증 및 면역반응에 관하여는 복잡다단한 Signal의 연결망의 일부로 이해되어야 하며 조혈幹細胞의 적당한 평형을 유지하도록 도와준다. 따라서 이면역망에 관여하는 각개의 「림포카인」을 생체내 주입하고 그 효과를 판단해 내기는 매우 어렵다. TNF나 TNF항체를 치료제로 개발해 가기 위해서는 TNF의 생리적 역할과 특히 감염증, 종양 또는 퇴행 질환의 병인에 있어 이의 중요성에 대한 분명한 인식이 따라야 할 것이다.

Adoptive Immunotherapy of cancer using LAK cells

경희대학교 의과대학 부속병원 소아과 및 암센터

최 용 륙

서 론

일반적으로 면역에는 능동면역과 수동면역이 있고 또한 특이성 면역과 비특이성 면역이 있듯이 암의 면역요법 또한 마찬가지이다. 암의 제거에 이용되는 면역현상은 암세포에 특이한 항체를 이용하는 체액면역이 아니라 면역세포를 이용한 세포성 면역이다. 입양면역요법(adoptive immunotherapy)이란 이미 준비된 림프구나 대식세포등의 면역세포를 외부에서 투여하는 수동면역을 의미한다.

종양 면역학의 발달과 함께 항암 치료법의 하나로서 면역요법에 대한 연구에 커다란 진전이 이루어져 1970년대 동물실험에서는 종양 특이항원(tumor specific antigen)에 대한 세포성 면역반응을 통해 종양의 성장을 억제하거나 종양을 소실시킬 수 있었다. 그러나 이러한 동물실험의 치료모델을 인체에 성공시키는 데에는 여러가지 문제점이 있다. 즉 사람의 종양에서는 종양 특이항원의 발견이 어렵거나, 종양의 항원성이 미약하고, 종양에 면역시킬 면역학적 동계(syngeneic)의 공여자(donor)를 구할 수가

없으며, 항원에 특이적으로 감작된 림프구를 다양 구하기가 어려운 문제점이 있어 인체의 종양에 대한 면역요법은 암의 치료에 그다지 공헌을 못하고 있었다. 그러나 1980년 이러한 문제점을 극복하여 비특이적으로 활성화된 림프구를 통해 암세포를 파괴할 수 있음이 동물실험에서 증명 되었다. 시험관내에서 림프구를 Interleukin-2 (IL-2)와 함께 배양하면 어느 특이 항원에의 감작이 필요없이 비특이적으로 림프구가 활성화되고 이 활성화된 세포(lymphokine-activated killer cell; LAK cell)는 자연살세포(natural killer cell; NK cell)와 다른 세포로 HLA 제한성이 없고, 신선한 종양세포 및 배양된 종양세포를 파괴하나 정상세포 및 정상 기간세포(normal stem cell)에는 영향을 미치지 않으며, 파괴할 수 있는 종양세포의 종류는 자연 살생세포에 내성이 있는 종양세포를 포함하여 매우 광범위함이 증명되었다. 따라서 앞에서 언급한 사람에서의 입양면역요법을 시행하는 데의 장애요인을 극복할 수 있게 되었고 현재 LAK 세포를 이용한 항암 입양면역요법에 대해 제2상 및 제3상의 임상실험(phase II & III study)이 우리나라를 포함하여 여러나라에서 시행되고 있다.

Interleukin-2(IL-2)

1976년 Morgan 등에 의해 처음 발견된 T세포 성장인자(T cell growth factor; TCGF)는 1979년 림포카인 국제학회에서 Interleukin-2(IL-2)로 명명되었다.

IL-2의 분자량은 15,000 dalton인 glycoprotein으로 mitogen이나 항원에 의해 조력 T세포(helper T cell)에서 생산되는 림포카인(lymphokine)의 일종이다. IL-2는 T림프구를 장기간 배양하고 증식시킬 수 있게 하여주고 그 외 여러가지 면역조절작용을 갖는 물질이다.

1983년 Tanaguchi 등이 사람 IL-2의 nucleotided sequence를 완전히 밝혔으며 현재 미국, 일본에서 유전자 재조합술(recombinant DNA technology)에 의한 IL-2의 물질특허 신청을 세계 각국에 내놓은 상태이고 국내에서는 한국과학기술원(KAIST)에서 금년 봄부터 recombinant IL-2의 대량생산 및 정제가 가능하게 되었다.

Human LAK cells

LAK세포의 전구세포(precursor)에 관하여는 아직 논란이 있으나 LAK세포는 하나의 균일하고 독특한 계통의 세포라기보다 IL-2에 대한 반응으로 생긴 여러 아형의 림프구가 일으키는 복합적인 현상의 결과이며 이들 중 활성화된 자연 살세포(NK cell)가 가장 중요한 역할을 하는 것으로 생각된다. Table 1은 자연 살세포와 항원 특이성을 갖는 CTL과 LAK세포의 특징을 비교한 표이다. 림프구를 IL-2와 함께 배지에서 3~5일간 배양시키면 적정한 암세포 파괴능을 갖는 LAK세포가 생산되며 생체내에 IL-2를 주입하여 체내에서 LAK세포의 생산을 유도할 수도 있다. Table 2는 자연살세포에 저항을 보이는 암세포들에 대한 LAK세포의 파괴능을 보여준다.

LAK 세포의 임상응용

LAK세포를 생체에 투여하여 암을 치료하는 입양면역요법이 효과가 있음이 동물실험을 통하여 증명되었으나 이러한 동물실험의 모델을 사람으로 옮겨 같은 효과를 얻고자 할 때, LAK세포와 종양세포의 비율을 40 : 1내지 50 : 1이상으로 해야 충분한 종양파괴 효과를 기대할 수 있으므로 LAK세포의 수는 약 10개 이상이 필요할 것으로 생각된다. 이러한 대량의 LAK세포를 얻기 위하여 cell separator를 이용하여 lymphapheresis를 시행함으로 대량의 림프구를 수획하고 있으나 LAK세포 투여만으로는 현재까지

만족할만한 치료효과를 얻지 못하였다. 저자도 1985년부터 말기 암환자에게 LAK세포만의 치료를 시도하였었고 결과는 일시적인 호전내지는 예상생존기간의 연장을 기대할 수 있을 뿐이었다.

한편 동물실험에서 LAK세포와 IL-2를 같이 체내 투여한 경우에는 둘중 한가지만을 투여한 경우보다 월등한 종양파괴 능력을 보여 만족할 만한 암 치료 효과를 기대할 수 있음이 보고되었고 이러한 사실은 사람에게서도 시되어 1985년 12월 Rosenberg 등이 LAK세포와 IL-2의 동시 체내투여에 의한 항암 입양면역요법의 임상보고를 처음 하였으며 1987년 이들의 치료성적의 결과는 Table 3과 같다.

이와 같은 치료에는 부작용도 고려하여야 하며 정리하면 Table 4와 같다. 임상적으로 문제시 되는 부작용중 가장 혼란 부작용은 오한과 발열이고 가장 장애가 되는 부작용은 capillary leak syndrome에 의해 체액의 축적에 따른 저혈압, 폐부종, 복수, Azotemia이다. 따라서 앞으로의 부작용을 감소시키고, 면역기능 억제인자의 제거에 대한 방법이 강구되고 국소치료법의 개발 및 한국인 체형에 맞는 치료법이 개발되면 치료효과를 더욱 높일 수 있을 것이다. 현재 저자의 암센타에서 시도되고 있는 protocol은 Fig. 1과 같다.

LAK세포를 이용한 입양면역요법은 현재 제2상 연구(phase II study)에서 제3상 연구(phase III study)로 넘어가는 단계에 있으며 즉 종양파괴인자(Tumor Necrosis Factor; TNF)나 단일클론항체등과 같은 다른 면역치료제와 병용을 하거나(combined immunotherapy), 수술, 방사선요법 및 화학요법과 병행하는 다각적인 치료(multimodality therapy)의 방법을 강구할 시기이다. 동물실험에서는 화학요법과 입양면역요법의 병행으로 또는 여기에 외과적 요법을 병행한 다각적인 치료로 항암 치료효과를 높이고 있다. LAK세포와 IL-2를 이용한 입양면역요법만으로 기존의 수술, 방사선 및 화학요법에 반응을 보이지 않던 암 환자를 치유한 예가 있으나 입양면역요법만으로 치료하려면 비용도 많이들고 성공률도 낮으므로 수술수 재발방지의 보조요법이나 주 종괴를 제거한 후 남은 종괴의 치료에 응용하여 즉 수술로 종괴를 줄이고 화학요법 및 방사선 요법으로 암세포의 증식을 억제시킨후 LAK세포의 주입으로 남은 암세포를 파괴하여 현재의 암치료 수준보다 더욱 재발율을 낮추고 완치율을 높이는 방안이 강구될 수 있을 것이다.

Table 1. Contrasting attributes of LAK cells, NK cells and CTL

Characteristic	Lytic activity		
	NK	LAK	CTL
Development	Fresh PBL	Expressed days 2,3	Not expressed until days 5,6
Stimulus	None. Interferon angemnts	IL-2	Specific antigen
Specificity of cytotoxicity	Bone marrow: leukemia cells	Fresh solid tumors (+ all NK targets)	Specific and tigen-expressing cells
Precursor location	TDL- PBL+	TDL+, spleen+, PBL+, tumor+ BM+	TDL unknown PBL+
Serologic phenotype of effector	LKM1+ OKT3- OKT8-	OKM1- OKT3+ OKT8+ LEU1+ OKT4- 4F2+	OKM1- OKT3+ OKT8+ LEU1+ OKT4- 4F2+
Serologic phenotype of precursor	OKM1+ OKT3- LEU1- OKT11+ OEU7+	OKM1- OKT3- LEU1- OKT9- OKT10- TAC- OKT11-	OKM1- OKT3+ LEU1+

Table 2. Fresh human tumors are insensitive to NK but sensitive to LAK

Patient	Lytic units per 10^7 effectors*		
	K562* fresh PBL+	Auto Tu** fresh PBL+	Auto Tu** LAK +
Melanoma	190	<1	1560
Leiomyosarcoma	120	<1	200
Synovial cell sarcoma	13	<1	1000
Liposarcoma	3	<1	62
Synovial cell sarcoma	15	<1	20
Rhabdomyosarcoma	16	<1	154
Malignant fibrous histiocytoma	7	<1	154
Sarcoma	147	<1	60
Sarcoma	50	<1	169
Sarcoma	50	<1	2

Grimm EA, Rosenberg SA: The human lymphokine activated killer cell phenomenon. In Pick E, Candy M(eds): Lymphokine, vol 9, pp. 279-311. New York, Academic Press, 1983.

* One lytic unit is defined as the number of effector cells that can cause 33% lysis of 5×10^3 tumor cells.
Fresh PBL were tested at 100:1 effector-to-target ratios and lower.

**Target cells.

+Effector cells.

Table 3. Response to immunotherapy in patients with advanced cancer*

Diagnosis	Total evaluable ⁺	LAK cell plus IL-2						IL-2					
		CR	PR	MR	CR+PR	CR+PR+MR	Total evaluable ⁺⁺	CR	PR	MR	CR+PR	CR+PR+MR	
		number of patients(percent)						number of patients(percent)					
Renal-cell cancer	36	4	8	7	12(33)	19(53)	21	1	0	0	1(5)	1(5)	
Melanoma	26	2	4	1	6(23)	7(27)	16	0	5	1	5(31)	6(38)	
Colorectal cancer	26	1	2	1	3(12)	4(15)	0	—	—	—	—	—	
Non-Hodgkin's lymphoma	2	1	1	0	2(100)	2(100)	0	—	—	—	—	—	
Sarcoma	6	0	0	0	0	0	0	—	—	—	—	—	
Adenocarcinoma of lung	5 ⁻	0	0	0	0	1(20)	1	0	0	0	0	0	
Other	5 ⁺	0	0	0	0	0	2 ⁺⁺	0	0	0	0	0	
	106	8	15	10	23(22)	33(31)	46	1	5	1	6(13)	7(15)	

* CR denotes a complete response-complete disappearance of tumor. PR, a partial response → 50 percent decrease in the sum of the products of the perpendicular diameters of all lesions; and MR, a minor response—a 25 to 49 percent decrease in the sum of products.

+ Two treated patients not included(one died as a result of therapy and one was lost to follow-up).

++ Three treated patients not included(died as a result of therapy).

† One patient each with ovarian cancer, esophageal cancer, gastrinoma, breast cancer, and an unknown primary tumor.

++ One patient with ovarian cancer, and another with breast cancer.

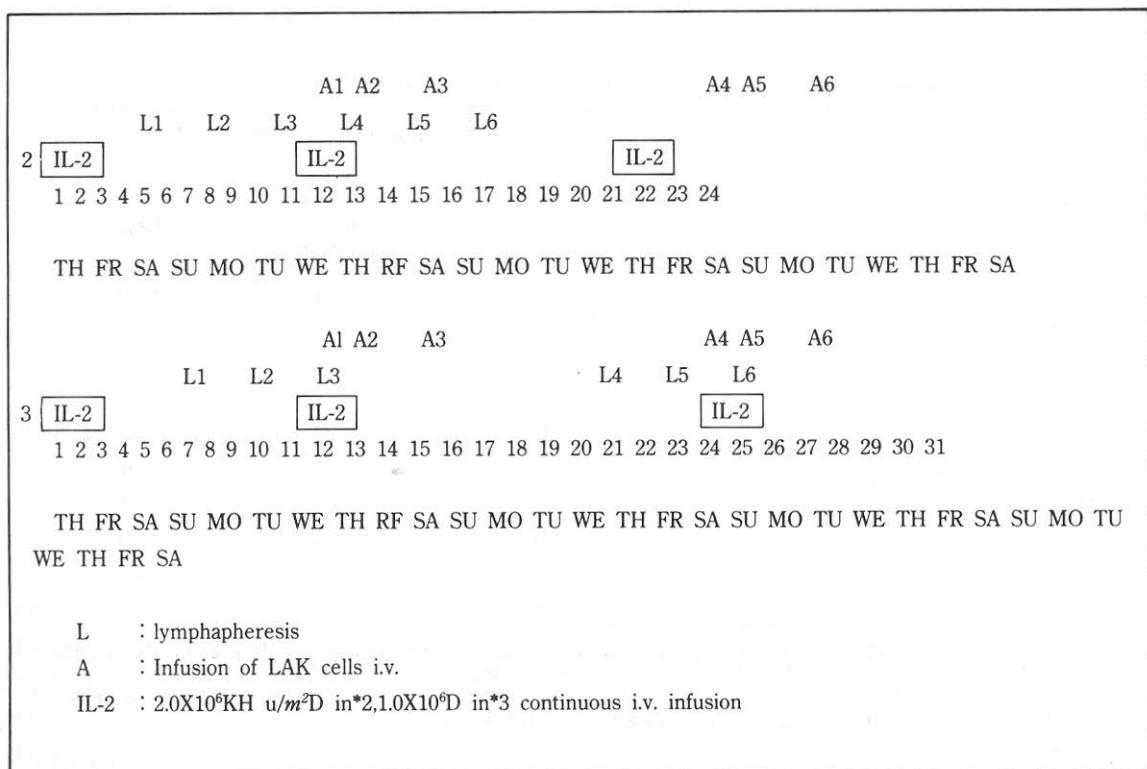


Fig. 1. Clinical protocols for the immunotherapy of human cancer with LAK cells pluser IL-2.

Interleukin-2 Receptor의 활용 using LAK cells

계명대학교 의과대학 해부학교실

장 성 익

휴지기(G_0 phase)에 있던 T임파구는 항원이나 분열촉진제 등에 의하여 세포환(cell cycle)내로 들어가서 TFR(transferrine receptor)의 도움을 받아 DNA를 합성하고 세포분열을 한다. 이때 항원이나 분열촉진제(PHA등)등에 의해 자극을 받으면 interleukin-2가 분비되는데 이 물질은 호르몬과 비슷한 성장 인자이다. 이때 IL-2에 대한 특수 수용체인 interleukin-2 receptor가 발현한다. IL-2는 항암 면역요법의 본체로 최근에 매우 각광을 받고 있는 물질이다. 대체로 IL-2는 T임파구를 증식시키는 작용외에 B임파구의 증식, LAK세포 및 NK세포의 유도 뿐만 아니라 어떤 조양에서는 면역을 억제 시키기도 하고 현재는 암유전자(특히 c-myc)와 관계가 있는 것으로 알려지고 있다. 이렇게 다양한 기능을 가진 IL-2를 이용하기 위해서는(특히, 실험실에서) IL-2 receptor에 대한 이해와 이 수용체의 유전학적인 표현기전을 이해한다는 것은 매우 중요하다고 생각되며 앞으로 IL-2 R를 이용하여 암 연구에 보다 효과있는 결과를 얻지 않을까 생각한다.

IL-2 수용체는 분자량이 55,000으로서 251개의 아미노산으로 구성되어 있는데 대부분은 세포막 밖에 항원에 대한 접합체로 존재하며 일부는 세포막에 있고 나머지 소수(13개의 아미노산)는 세포질내에 존재하여 자극 전도의 신호를 전달하는 것으로 알려져 있다. 한편 핵산은 intron의 양에 따라 2가지 종류(1.5kb, 3.4kb)가 있는데 mRNA전사기능은 같다. IL-2 수용체 유전자는 8개의 exon과 7개의 intron으로 구성되어 있으며 DNA in situ hybridization 기술로서 IL-2 수용체 유전자의 위치가 사람에서는 염색체 제10번의 단원에 존재함이 확인되었다. 이 부위는 암 유전자가 위치해 있지 않고 ATL세포에서도 이 부위에 대한 염색체 이상은 아직 보고된 것이 없다. 정상 T세포에서는 exon 1에 promoter가 있음이 증명되어 있지만 ATL세포에서는 IL-2R에 대한 mRNA의 전사가 IL-2가 없어도 계속되는 것으로 보아 제3의 promoter가 있고 또한 이 promoter를 조절하는 것이 따로 있지 않나 추측하고 있다. exon2와 exon4가 항

원에 대한 부착부위이고 exon7은 세포막에 exon8은 세포질 내에서 자극을 전달하는 것으로 알려져 있다. IL-2 수용체와 관련하여 최근에는 T임파구에 독특하게 존재하는 분자량이 70,000인 제2의 수용체가 따로 있음이 확인되었는데 이 물질은 p70단백질로서 T세포가 항원에 감작되어 분열을 시작할 때 세포막에서 핵 내로 자극을 전달시키는 물질이 아닌가 추측하고 있다. 아직 이 물질에 대한 단크론 항체는 만들어져 있지 않다. DNA재 조합 기술에 의하여 IL-2 수용체 유전자를 HeLa세포에 삽입시킨 결과 HeLa세포 표면에 IL-2에 대한 특수 항체인 anti-Tac이 저 친화성이지만 부착됨이 확인되었으나 nouthern blot 기술로서 IL-2의 mRNA전사 기능은 거의 볼 수 없었다. 즉 IL-2가 세포막에 부착되어도 이 물질에 대한 신호체계가 없으면 핵 내에 신호를 보낼 수 없다는 증거이다. 일반적으로 성장인자의 수용체는 ligand receptor 복합체를 형성하고 Phosphorylation 하며 고 친화력과 저친화력을 나타내나 대부분은 고 친화력으로 signal이 전해지는 것이 특징이다. IL-2에 대한 저 친화력은 T세포에만 독특하게 존재하는 단백질 즉 세포막으로부터 자극을 전달해 주는 물질을 보충하면 고 친화력을 나타낼 수 있다고 추측하며 앞으로 주된 연구 과제가 될 수 있을 것으로 본다. 한편 현재까지 IL-2 수용체는 T세포 외에도 B세포, 단구, 중추신경계에 있는 oligodendrocyte와 피부의 Langerhans 세포에서도 존재함이 증명되었다. 한편 용해성 IL-2 수용체가 활성화된 T세포로 부터 분비됨이 발표되어 매우 관심을 모으고 있다. 이 용해성 IL-2R은 분자량이 40,000으로서 55,000의 IL-2R과 다르나 IL-2를 완전히 부착시키는 기능을 갖고 있다. 이 용해성 IL-2R은 HTLV-1으로 감염시킨 세포에서 특히 많이 분비되며 ATL, Hodgkin's病, Sezary증후군, 급, 만성 임파구 백혈병, 면역 결핍증 환자 기타 류마티스 관절염 등에서 증가되어 있음이 보고되어 있다. 대체로 면역이 결핍된 환자에서 SIL-2R이 증가된다는 사실은 앞으로 IL-2R의 면역학적 중요성을 나타낸다고 하겠다. IL-2R과 암유전자의 관계도 매우

흥미있는 사실로서 특히 c-myc 유전자를 활성화 시킨다. C-myc은 암의 악성과 전이에 관여하는 암 유전자로서 IL-2를 주면 이 유전자가 활성화 된다. C-myc외에도 C-myb, C-fos 등 signal effector 암 유전자도 활성화 되고 일부 세포질에서 작용하는 몇몇 암유전자도 활성화 시킨다고 보고 되어있다.

앞으로 IL-2 receptor에 대한 고 친화력 및 저 친

화력의 기전을 밝히고 IL-2 receptor 유전자 표현을 어떻게 조절할 것이며 IL-2가 세포막에 부착되어 어떻게 핵내로 신호를 전달하는가의 기전, soluble IL-2 receptor와 surface IL-2 receptor의 차이점, 그리고 여러가지 oncogene과 IL-2 receptor의 역학관계 등이 밝혀지면 더 확실한 기전을 갖고 IL-2 receptor를 활용할 수 있을 것이다.