

동산의료원 심포지움

암 연구에 있어서 면역학적 접근

1988. 6. 10

계 명 대 학 교 의 학 연 구 소

## 암연구에 있어서 면역학의 중요성

전북대학교 의과대학 미생물학교실

### 하 대 유

면역반응은 그 글자가 잘 나타내주고 있듯이 「역」 즉 전염병을 면하는 방어반응으로만 생각되어져 왔다. 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 화학물질 그리고 자외선 및 Millipore filter와 같은 물리적방법등에 의해서도 발생한다. 그 발병기전이야 어떻든 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 있을것 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 있을것 같다.

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, immunotoxine 및 anti-idiotypic antibody, idiopage 및 idiopage vaccine 등도 치료 및 예방에 그 이용이 시도되고 있다.

또한 암연구에 관련하여 면역학자 및 암연구자의 궁극적 목적을 전염병에서 백신을 만들어 천연두를 이 지구상에서 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(effector mechanism)를 강화시키거나, 숙주방어의 매개물을 회복 혹은 증가시키는 등으로 숙주의 암에 대한 반응을 증강시키는 것,

2) 자연 혹은 제조합 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 D<sub>3</sub>, gamma interferon 등은 분화유도물질(Inducers of differentiation)이 되었다.

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 있었고 생체내에 수용체등 그 작용근거가 내재한 까닭으로 항암제의 경우보다

많은 퍼센트의 BRM이 임상적 적용을 받을 가능성이 많다고 생각되고 있다. BRM의 모델적인 인터페론을 예로 의의 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.

연구는 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, 더 나아가서 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 퇴치하려는 모든 시도를 의미하는 최근에 창출된 용어로서 그 쓰이는 범위가 매우 광범위하다. 그 예로 종양의 효과적인 치료를 위하여 암세포에 작용하여 암세포를 파괴할 수 있는 면역세포를 환자로부터 취하여 시험관 내에서 항암작용을 촉진시킨다음 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(oncodevelopmental antigen ; ODA)되기 때문일 것이므로 유전학자들은 오래전부터 암의 발생기전이나 암의 진단에 있어서 암세포의 유전자이상이나 염색체의 형태학적 변화에 대한 연구를 게을리하지 아니하였다. 그 결과 대장암 등의 세포는 태생기때에만 발현되어야할 유전자 또는 정상세포에서는 발현되지 아니하는 세포암유전자(protooncogene)가 발현된다는가 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 왕성한 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 표시시킨 다음 그 표시된 방사성물질의 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 세포 내부의 핵산물질의 정량적인 측정(DNA content analysis)이 가능해졌으며 핵산량의 측정치를 토대로 세포주기측정(cell cycle analysis)으로 컴퓨터를 이용한 수학적인 치료로 가능해졌다. 이러한 유식 세포분석분리기를 이용한 암세포의 핵산량 및 세포주기 수가 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.

