

# 도약연구사업(국가지정연구실) 최종보고서

① 부처사업명(대)	기초연구사업		보안등급(보안, 일반)	일반
② 사 업 명(중)	중견연구자지원사업		공개가능여부(공개, 비공개)	공개
③ 세부사업명(소)	도약연구사업			
④ 과제성격(기초, 응용, 개발)	기초	④-1 실용화 대상여부(실용화, 비실용화)		실용화
⑤ 과 제 명	국 문	면역조절제 및 암항원의 발굴을 통한 최적의 수지상세포 치료법 개발 연구		
	영 문	Studies on the optimal dendritic cell-based cancer therapy through the development of immunoregulator and tumor antigens		
⑥ 주관연구기관	부산대학교 산학협력단			
⑦ 협동연구기관				
⑧ 주관연구책임자	성 명	박 영 민	직급(직위)	교 수
	소속부서	의학전문대학원 미생물학 및 면역학교실	전 공	면역학

## □ 연구의 개요 및 필요성

1990년부터 시작된 유전자를 사용한 치료법(gene therapy)에 의해서 유전자가 약리학적인 제제(pharmacological agents)의 개념으로 사용되게 되었다면 이제는 수지상세포(dendritic cells, DC)를 이용한 입양면역요법(adoptive immunotherapy)의 대두로 세포가 약리학적인 제제로 사용될 수 있는 가능성이 열렸다. 따라서, 종양 및 면역질환에 대한 세포 면역요법(cellular immunotherapy)을 개발하기 위하여 DC에 대한 수요가 폭발적으로 증가할 것으로 전망된다.

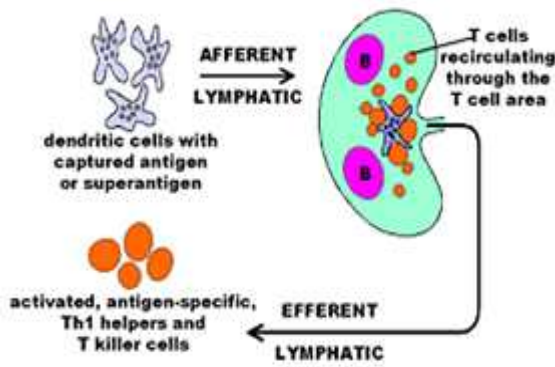


그림1. 수지상세포의 T 세포 활성화

DC는 가장 강력한 항원제시 세포로서 1차적인 세포성 면역 반응을 유발할 수 있는 유일한 세포이며, 골수에서 기원해서 미성숙한 형태로 혈류를 거쳐 체내 모든 기관에 이동해 간다(2). DC는 각 조직에서 주변의 항원을 채집하여 림프기관으로 가서 T 림프구에 항원을 제시한다(1)(그림 1). 미성숙한 DC는 CD40, CD54, CD86 등의 부신호(accessory signals) 전달에 필요한 cluster determinant(CD)가 표현되지 않아서 T세포를 활성화시키지는 못하지만 면역 반응을 유발하기 위해 꼭 필요한 항원을 포획하기 위하여 탐식작용을 할 수 있고, C형 lectin 수용체와 유사한 macrophage mannose 수용체, DEC-205 그리고 Fc $\gamma$ 과 Fc $\epsilon$  수용체 등의 adsorptive endocytosis를 매개하는 수용체들이 세포막에 잘 발현되어 있다. 따라서 다른 항원제시 세포들이 micromolarity 농도의 항원에 반응하는데 비하여 이들 미분화 DC들은 nanomolarity 또는 picomolarity 농도의 항원에 대하여 반응할 수 있다(28,11). 또한 대식세포의 경우, 탐식된 항원은 lysosome에서 아미노산 상태로까지 분해되어서 소량의 MHC-peptide 결합체를 세포 표면에 발현하는데 비해서 DC는 탐식된 항원의 분해를 최소로 하여 충분한 양의 MHC-peptide 결합체를 세포 표면에 발현시켜서 수 일간 안정한 상태로 유지시킬 수 있다. DC가 성숙해 감에 따라 면역반응이 유발되는데 이러한 성숙 과정은 여러 요소에 의해서 조절된다(29,25,4,30). DC는 항원에 대한 T 세포 반응

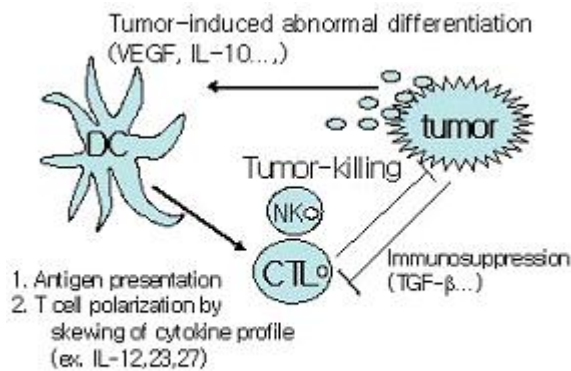


그림2. 암세포에 의한 DC 분화 억제 기전

(면역반응 유도)의 유도에 핵심적인 기능을 한다. 암환자에서는 DC의 기능이 저하되어 있어 정상적 항암 면역능을 유도하는 것이 어렵다. 지금까지 DC의 분화를 조절(활성화)하는 DC의 활성화물질들(LPS, TNF- $\alpha$ , IL-1 $\beta$ )은 많이 알려져 있으나 생체독성의 부작용으로 생체에의 직접적인 응용에 문제가 많다.

암세포에서 분비되는 여러 cytokines (IL-6, IL-10, M-CSF, GM-CSF), growth factors (VEGF), lipid metabolites (gangliosides, PGE2)등에 의해 DC 자체의 분화가 억제되어 상대적으로 환자에서의 immature DC가 증가된다. DC의 비활성화는 결국 암 증식에 필요한 중요한 면역감시기전의 회피를 유발하게 된다(그림 2). DC precursor가 미분화 DC를 거쳐 성숙형으로 분화를 하기위해서 여러 외부자극이 요구되는데 DC precursor는 GM-CSF, IL-4등의 존재하에서 Immature DC가 되고 이는 danger signal (LPS, 세균 DNA, CpG, 바이러스 dcRNA), TNF- $\alpha$ , CD40 ligand에 의해 성숙DC로 분화된다. 그러나 이러한 과정들은 앞에서 언급한 암세포 유래의 분화억제물질들에 의하여 신호전달이 억제된다. CD40 downstream 신호는 TRAF을 거쳐 NF- $\kappa$ B나 JNK/AP-1을 활성화 시키고 LPS나 CpG, dsRNA의 경우 주로 toll-like 수용체를 경유해 MEKK나 NIK를 활성화 시키고 이는 MKK3/6의 활성화와 P38 MAP kinase의 활성화로 이어지고, NIK는 IKK/NF- $\kappa$ B의 활성화로 이어져 결국 총괄적으로 세포의 증식의 억제조절/세포사멸, 세포주기의 조절과 분화를 촉진시키는 방향

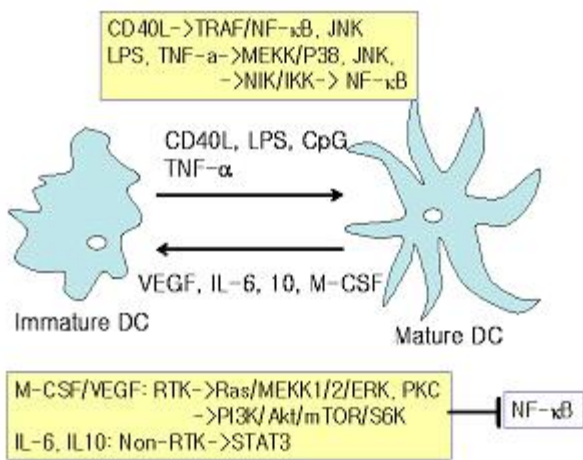


그림3. DC 분화 조절 기전에 관련된 신호전달계

으로 나아간다. 반면에 M-CSF, VEGF 등은 주로 receptor tyrosine kinase (RTK)에 의한 Ras/Erk/Elk-1 signal과 PI3kinase에 의한 Akt/S6kinase 신호가 중심이며, IL-6, IL-10등의 cytokine 수용체의 경우는 non-receptor cytosolic Tyrosine kinase (JAK)/STAT3 신호에 의해 분화를 유도한다. 또한 NF-κB신호의 경우 STAT3에 의해 억제되고 VEGF신호도 NF-κB신호를 저하시킨다. 결과적으로 이들 신호들은 세포의 증식을 증가시켜 세포주기의 arrest와 세포사멸을 감소시킨다 (17,10)(그림 3). 따라서 DC의 분화를 조절하는 신호 전달계의 명확한 규명과 물질의 발굴 및 그 물질의 작용기전을 명확히 이해하는 것은 수지상 세포를 이용한 세포 면역 치료에 중요한 관건이 되고 있다.

암환자의 특이적인 면역반응을 이해할 수 있는 효율적인 중앙항원의 발굴 및 분석은 암 면역치료에서 핵심적인 연구 분야 임에도 불구하고 암 항원 백신 연구에 필요한 유용한 면역성 유전자의 수가 제한적일 뿐만 아니라 암 종과 그 항원성의 다양성 때문에 유용한 면역성 암항원 유전자의 동정에 기술적 어려움이 있다(20,5). 이러한 유전자의 발견과 database에 관한 연구들은 최종적으로 암 면역치료제 개발에 대한 중요 원천기술이므로, 외국에 비해 상대적으로 낙후된 한국 암 환자에서 분리한 새로운 면역성 유전자들에 관한 학문적, 기술적 우위를 확보하기 위해서는 특이성 유전자(항원)의 확보 및 면역 기능분석이 가장 중요한 실정이다. 위에서 기술한 면역조절제(adjuvants)와 암항원을 탑재한 DC에 의한 항암능은 직접적으로 세포상해 T세포(cytotoxic T cell, CTL)에 의해서 수행된다. 따라서 CTL의 활성 분석은 매우 중요하다.

세포상해 T세포(cytotoxic T lymphocyte, CTL)는 세포내 병원체의 조절에 중요한 적응면역계의 구성원이다. 주효(effector) CTL은 과립(perforin/granzyme)과 수용체(Fas/tumor necrosis factor) 매개 기전을 이용하여 표적세포의 사멸(apoptotic death)을 촉진하는 능력을 가지고 있다. 자연살세포(natural killer cell, NK) 세포 역시 세포사멸을 유도하나 CTL은 클론 특이 T세포 수용체(clonally unique T cell receptor, TCR)를 이용하여 항원을 인지하는 고도의 특이성을 가지는 점에서 구별된다. 세포용해능 외에도 CTL의 여러 다른 특성 때문에 항종양 면역의 매개자로서 의미가 있다 (그림 4). 첫째, CTL 표면에 MHC class I 분자의 광범위한 발현은 다양한 기원의 암에 작용할 수 있다. 둘째, CTL은 지속적으로 항원의 감지를 위하여 전신을 순환한다. 셋째, 표적의 인식에 고도로 민감해서 비록 하나의 single peptide-MHC class I complex라 할지라도 high-avidity 주효 CTL에 의하여 세포용해를 촉발시킬 수 있다(32). 넷째, CTL 역시 직간접적인 항종양효과를 갖는 interferon r의 생산과 같은 비용해성 효과기전도 가지고 있다(22,15). CTL이 최적으로 팽창(증식)하기 위해서는 두 가지의 조건이 필요하다. 첫째, CD4+ T 세포와 CD8+ T 세포는 다른 MHC에 의해서 제한되기 때문에 MHC class I 및 II에 의하여 에피토프(epitopes)의 제시가 가능하도록 DC가 항원을 가공처리하는 것이 필요하다. 둘째, TCR(signal 1)에 의하여 전달된 신호를 보충하는 적절한 보조자극신호(signal 2)가 제공되어야 한다. DC(APC)와 협조 T 세포(T helper cells, Th)에 의한 CTL 유도에 관한 모델로는 다음의 4가지가 제시되고 있다. 1) Passive model of three-cell interaction: 항원제시세포(Antigen-presenting cells, APC)가 항원(antigen, Ag)을 Th와 CTL로 동시에 제공하나 보조자극신호는 Th에만 제공하고, 보조자극신호를 제공받은 CD4+ Th가 IL-2를 생산하여 CTL을 활성화 시킴(37), 2) Model of sequential two-cell interactions: APC가 CD4+ Th에 보조자극신호를 제공하고 다시 CD4+ Th가 APC를 활성화 시켜 활성화 된 APC가 CTL을 활성화

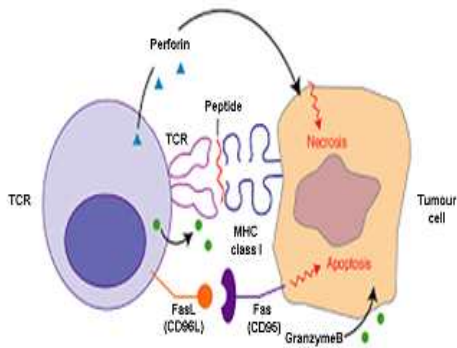


그림4. The cytotoxic T lymphocyte(CTL) response to tumor cell

를 이용한 암 항원의 생체내 전달에 의하여 특이 CTL의 유도가 가능해 짐에 따라 이제는 최적의 DC 항암 백신과 면역보조제의 개발 및 면역 방법, 이때 유도되는 CTL의 활성을 측정하는 프로토콜의 수립이 매우 중요하게 되었다.

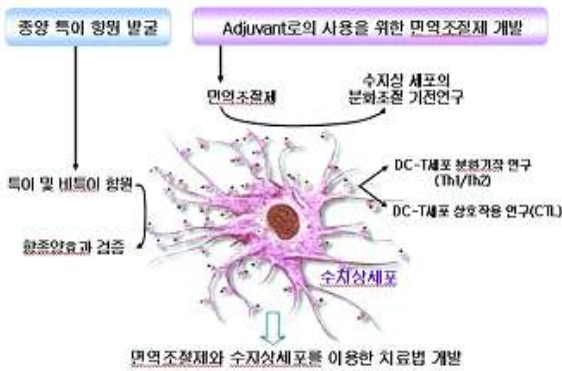


그림5. 기술의 개요도

암의 증상을 갖는 host의 특이적인 면역반응을 이해할 수 있는 효과적인 종양항원의 발굴 및 분석은 암 면역치료에서 핵심적인 연구 분야 임에도 불구하고 암 항원 백신 연구에 필요한 유용한 면역성 유전자의 그 수가 제한적 일뿐만 아니라 암과 그 항원성의 다양성 때문에 유용한 암 면역성항원 유전자의 동정에 기술적 어려움이 있다(7,19). 최근 Pfreundschuh 박사 그룹이 소개한 암환자 혈청에 존재하는 IgG에 반응하는 human tumor antigen 를 찾아내는 SEREX (Serological Analysis of Recombinant Tumor cDNA Expression Libraries) 라는 새로운 방법은 과거의 기술적 문제(제한된 유전자의 발견)를 극복하며, 체액성 (humoral)과 세포성(cellular) 면역반응을 인식하고 암의 면

역치료와 진단에 관련된 광범위한 종류의 종양 항원 유전자의 발견을 이끌었다(23). 현재 위와 같은 방법으로 지난 10여년동안 발견된 15암 종류에 대해서 약 1,400개 여종의 암 면역성 유전자 항원은 International Cancer Immunome Database(SEREX database)에 등록되어 있다(21). 이의 유전자의 발견과 database에 관한 연구들은 최종적으로 암 면역치료제 개발에 대한 중요 원천기술이므로, 외국에 비해 상대적으로 낙후된 한국 암환자에서 분리한 새로운 면역성 유전자들에 관한 학문적, 기술적 우위를 확보하기 위해서는 특이성 유전자의 확보 및 면역 기능분석이 가장 중요한 실정이다.

따라서 본 연구과제를 통해서 DC의 분화를 조절하고 부작용이 적은 면역조절물질의 개발과 한국 암환자로부터 암항원을 발굴하여 암항원 library를 구축함으로써 최적의 암면역요법의 개발을 최종 목표로 삼고자 한다(그림 5).

### ○ 연구개발의 필요성

가. 연구개발의 경제·사회·기술적 중요성

○ 기술적 측면

DC의 분화조절 물질의 개발 및 암항원 발굴을 기반으로 하는 세포 면역치료법 개발은

- 면역학과 세포생물학의 융합기술을 이용하여 최종적으로 임상에 적용할 수 있는 가장 중요한 핵심 기술임.
- Phytochemical library로부터 DC 분화조절물질을 탐색하여 면역조절제의 선도물질군을 확보하는 것이 필요.
- 한국인 환자로부터 중앙항원의 발굴과 면역 우성원성 에피토프의 확보는 암의 면역치료와 진단에 절대적으로 필요한 과제임.

- 전이성 암 및 수술적 치료 후의 잔존암은 기존의 치료제로서는 완치가 불가능하기 때문에 인체의 세포 면역반응을 유도시키는 치료백신 혹은 면역세포치료제(수지상세포백신)와 면역조절제를 개발하여 치료 효과를 높이는 전략이 사용되고 있음.
- 질환의 예방 및 치료에 세포면역반응(cytotoxic T lymphocyte, CTL 반응과 T helper, Th1 협조세포 반응 및 regulatory T cell, Treg 증식반응)이 중요하므로 수지상세포(Dendritic cell, DC)에 의한 항암면역반응의 유도 와 면역조절제를 통해 암환자의 면역시스템을 증강시킬 수 있는 효과적인 기술개발과 그 질환의 진행억제 및 치료에 생체 면역반응이 어떻게 관여하는지의 면역학적 메카니즘의 분석이 선결되어야 함.
- DC는 세포성 면역반응을 유발할 수 있는 가장 강력한 항원제시 세포로서 다른 항원제시 세포들이 micromolarity 농도의 항원에 반응하는데 비하여 DC는 nanomolarity 또는 picomolarity 농도의 항원에 대하여 반응하며, 탐식된 항원의 분해를 최소로 하여 충분한 양의 MHC-peptide 결합체를 세포 표면에 발현시켜 수 일간 안정한 상태로 유지시킬 수 있다. DC가 성숙해 감에 따라 면역반응이 유발되는데 이러한 성숙 과정은 여러 요소에 의해서 조절된다(2,22,24,25). 따라서 DC의 분화를 조절하는 신호전달계의 명확한 규명과 물질의 발굴 및 그 물질의 작용기전을 명확히 이해하는 것은 수지상 세포를 이용한 세포면역치료에 중요한 관건이 되고 있음.
- 암환자의 특이적인 면역반응을 이해할 수 있는 효율적인 중앙항원의 발굴 및 분석은 암 면역치료에서 핵심적인 연구 분야임에도 불구하고 암 항원 백신 연구에 필요한 유용한 면역성 유전자의 수가 제한적일 뿐만아니라 암 종과 그 항원성의 다양성 때문에 유용한 면역성 암항원 유전자의 동정에 기술적 어려움이 있음(3,17). 최근 Pfreundschuh 박사 그룹이 소개한 암환자 혈청에 존재하는 IgG에 반응하는 human tumor antigen 를 찾아내는 SEREX (Serological Analysis of Recombinant Tumor cDNA Expression Libraries) 라는 새로운 방법은 과거의 기술적 문제(제한된 유전자의 발견)를 극복하며, 체액성(humoral)과 세포성(cellular) 면역반응을 인식하고 암의 면역치료와 진단에 관련된 광범위한 종류의 중앙 항원 유전자의 발견을 이끌었다(21). 현재 위와 같은 방법으로 지난 10여년동안 발견된 15암 종류에 대해서 약 1,400개 여종의 암 면역성 유전자 항원은 International Cancer Immunome Database(SEREX database)에 등록되어 있다(18). 이의 유전자의 발견과 database에 관한 연구들은 최종적으로 암 면역치료제 개발에 대한 중요 원천기술이므로, 외국에 비해 상대적으로 낙후된 한국 암환자에서 분리한 새로운 면역성 유전자들에 관한 학문적, 기술적 우위를 확보하기 위해서는 특이성 유전자의 확보 및 면역기능 분석이 가장 중요한 실정임.
- 면역조절제(adjuvants)와 암항원을 탑재한 DC에 의한 항암능은 직접적으로 세포상해 T세포(CTL)에 의해서 수행된다. 따라서 CTL의 활성 항진은 매우 중요하다. CTL은 세포내 병원체의 조절에 중요한 적응면역계의 구성원이다. 주효(effector) CTL은 과립(perforin/granzyme)과 수용체(Fas/tumor necrosis

factor) 매개 기전을 이용하여 표적세포의 사멸(apoptotic death)을 촉진하는 능력을 가지고 있다. CTL은 클론 특이 T세포 수용체(clonally unique T cell receptor, TCR)를 이용하여 항원을 인지하는 고도의 특이성을 가진다. 세포용해능 외에도 CTL의 여러 다른 특성 때문에 항종양 면역의 매개자로서 의미가 있다(그림 4). 첫째, CTL 표면에 MHC class I 분자의 광범위한 발현은 다양한 기원의 암에 작용할 수 있다. 둘째, CTL은 지속적으로 항원의 감지를 위하여 전신을 순환한다. 셋째, 표적의 인식에 고도로 민감해서 비록 하나의 single peptide-MHC class I complex라 할지라도 high-avidity 주효 CTL에 의하여 세포용해를 촉발시킬 수 있다(26). 넷째, CTL 역시 직간접적인 항종양효과를 갖는 interferon- $\gamma$ 의 생산과 같은 비용해성 효과기전도 가지고 있다(8,20). CTL이 최적으로 팽창(증식)하기 위해서는 두가지의 조건이 필요하다. 첫째,  $CD4^+$  T 세포와  $CD8^+$  T 세포는 다른 MHC에 의해서 제한되기 때문에 MHC class I 및 II에 의하여 에피토프(epitopes)의 제시가 가능하도록 DC가 항원을 가공처리하는 것이 필요하다. 둘째, TCR(signal 1)에 의하여 전달된 신호를 보충하는 적절한 보조자극신호(signal 2)가 제공되어야 한다. DC(APC)와 협조 T 세포(Th)에 의한 CTL 유도에 관한 모델로는 다음의 4가지가 제시되고 있다(그림6).

A. Passive model of three-cell interaction:

항원제시세포(Antigen-presenting cells, APC)가 항원(antigen, Ag)을 Th와 CTL로 동시에 제공하나 보조자극신호는 Th에만 제공하고, 보조자극신호를 제공받은  $CD4^+$  Th가 IL-2를 생산하여 CTL을 활성화 시킴(15).

B. Model of sequential two-cell interactions: APC가  $CD4^+$  Th에 보조자극신호를 제공하고 다시  $CD4^+$  Th가 APC를 활성화 시켜 활성화 된 APC가 CTL을 활성화 시킴(23).

C. Model of sequential two-cell interactions by  $CD4^+$  Th-APC: APC가 MHC class I-Ag complexes와 costimulatory molecules을 IL-2를 생산하는 Th에 직접 전달함으로써 APC로 전환시켜 (Th-APC)이 Th-APC가 CTL을 활성화 시킴(7).

D. New dynamic model of sequential two-cell interactions by  $CD4^+$  Th-APC: APC가 MHC class I-Ag complexes와 costimulatory molecules과 동시에 MHC class II-Ag complexes도 IL-2를 생산하는 Th에 직접 전달함으로써 APC로 전환시켜(Th-APC)이 Th-APC가 CTL을 활성화 시킨다(29)는 이론으로 4번째 모델이 가장 설득력을 얻고 있으므로 이 모델을 이용한 면역조절제의 탐색과 면역세포(CTL 및 Treg)의 조절기전을 통한 항암능의 분석이 필요함.

○ 면역세포와 암세포의 전투는 역동적이고 긴 과정으로 면역계가 암세포 증식을 억제하고 제거하는데 실패하는 요인들로는, 첫째, 면역학적 인지의 회피나 MHC분자의 하향조절, 둘째, Treg이나 다른 억제세포에 의한 면역억제, 셋째, 염증부위의 대식세포와 같은 선천면역계 세포에 의한 암 발생과 진행의 촉진 등이 다(28).  $CD4^+$   $CD25^+$  regulatory T세포(Treg)는 특이표지자로서 FoxP3(X-chromosome-encoded forkhead/winged helix transcription factor)를 발현하는 면역억제세포의 중요한 아형으로 암의 발생 및 항암 면역관용에 중요한 역할을 한다. Treg은 암을 지닌 개체에서 수가 증가하며 이를 제거시 암 면역치료의 효율을 증가시키는 것으로 알려져 있다. Treg은 DC에서 NF- $\kappa$ B의 활성을 억제함으로써 DC의 성숙과 기능을 억제하며 이는 TGF- $\beta$ 와 IL-10 등의 싸이토카인, Smad 경로 및 STAT3 등이 관련되어 있다. Treg의 면역반응 조절, 특히 항암면역반응에서 차지하는 중요한 역할에도 불구하고 이들에 대한 natural ligands 및 조절기전에 대한 연구는 이제 시

작이다. 따라서 Treg 와 DC의 상호작용을 규명함으로써 항암 면역요법의 효율을 개선 시킬 수 있는 새로운 전략의 수립이 필요함(9). 따라서 최적의 DC 항암 백신의 개발을 위해서는 DC 분화 조절기전의 규명과 면역조절제(보조제)의 개발 및 암환자에서 많이 생성되는 면역조절 T 세포 (regulatory T cell, Treg)의 억제기전 규명과 저하된 CTL의 활성화 증진 연구가 매우 중요하게 되었다.

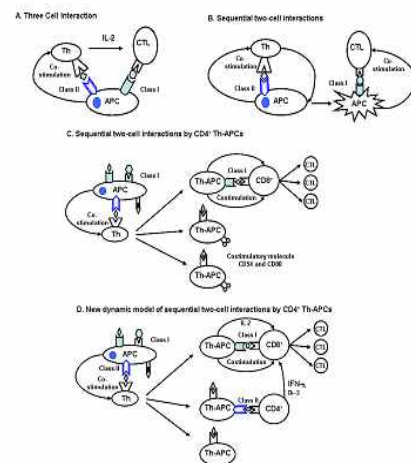


그림6. DC(APC)와 협조 T 세포(Th)에 의한 CTL유도에 관한 모델

### ○ 경제 · 산업적 측면

- 본 연구개발 결과로 유용한 면역조절제와 면역성 종양항원 발굴이 이루어진다면
- 원천적 자원의 가치를 가지며, 암 면역에 관한 기초 학문의 발달을 가져올 것임
- 발굴된 면역조절제와 암항원의 특허화로 지적재산권을 확보함으로써 부가가치의 창출이 기대됨.
- 암연구의 활성화 및 전문인력의 양성으로 생명과학 관련 기술혁신 및 관련 산업의 진흥에 기여할 수 있음.

- 1990년대부터 시작된 유전자를 사용한 치료법(gene therapy)에 의해서 유전자가 약리학적인 제제(pharmacological agents)의 개념으로 사용되게 되었다면 이제는 수지상세포(dendritic cells, DC)를 이용한 입양면역요법(adoptive immunotherapy)의 대두로 세포가 약리학적인 제제로 사용될 수 있는 가능성이 열렸다. 따라서, 종양 및 면역질환에 대한 세포면역요법(cellular immunotherapy)을 개발하기 위하여 DC에 대한 수요와 면역조절제의 개발 필요성이 폭발적으로 증가할 것으로 전망됨.
- 현재 우리나라는 인구의 고령화가 급속히 진행되고 있으며, 흡연인구가 많고, 스트레스, 환경 오염 등의 증가에 의해 암 및 면역질환 등이 증가되는 추세에 있다. 암 질환이 중요한 또 다른 이유는 다른 우리나라 주요 사망원인인 뇌혈관질환, 심장질환에 의한 사망은 지난 10여년 동안 감소하는 반면에 암으로 인한 사망은 지속적으로 증가하고 있다는 점이다.
- 암 발생 및 사망의 지속적인 증가는 사회·경제적으로도 큰 부담을 주고 있다. 암 환자 진료건수는 매년 증가하여 지난 2002년 1년간 2,015,545건 (입원:427,934건, 외래:1,587,611건)이 발생하여 전체 진료건수의 약 0.6%를 차지하였으며, 암으로 지출된 의료비는 2002의 경우 총 9,272억 원이 발생하여 총 의료비의 6.3%를 차지하고 있다. 암 환자 및 가족의 생산력 손실까지를 고려할 때 사회 경제적으로 큰 부담을 줄 것으로 판단된다(암센터 통계자료).
- 최근 효용성이 속속 보고되고 있는 면역세포(DC 및 CTL)를 이용한 보다 효율적인 세포요법을 개발하여 환자에 적용함으로써 암으로 인한 사망률을 획기적으로 감소시킬 수 있을 것으로 판단되며, 경제적 측면에서도 획기적인 암관련 의료비용의 절감이 예상된다.
- 다양한 유용자원(천연물)으로부터 면역조절물질을 탐색함으로써 의약활성을 갖는 새로운 선도물질의 물질특히 획득 및 치료제 개발을 위한 관련 산업계와의 공동 연구를 통해 약학, 제약학, 약리학 및 독성학

등 관련 산업의 활성화에 기여할 수 있다.

- 세계적으로 암 환자에서 발현하는 유용한 원천유전자 및 암항원의 발견을 위해 지속적 연구 투자를 하고 있다. 이들 유전자 및 암항원의 분리는 기초과학뿐 만 아니라 응용과학에서 그 파급효과가 지대하기 때문에 각 나라에서 경제적 자원 측면에서 genomics와 그 이후의 proteomisc에 관한 연구가 활발히 이루어지고 있다.

#### ○ 사회 · 문화적 측면

현재 우리나라는 인구의 고령화가 급속히 진행되고 있으며, 흡연인구가 많고, 스트레스, 환경 오염 등의 증가에 의해 암 및 면역질환 등이 증가하는 추세에 있어 이들 질환에 의한 사회경제적 비용의 지출이 급증하고 있다. 따라서 암치료 체계의 구축으로 부족한 보건의료자원의 효율적 활용과 효과를 극대화 할 수 있음은 물론 암을 정복함으로써 국민의 보건복지 및 삶의 질 향상에 기여할 수 있을 것이다

- 전 세계적으로 매년 천만 명의 인구가 암에 걸리며 그 가운데 650만 명이 사망하고 있어 앞으로 25년 안에 암 발생 인구가 약 3천만 명으로 늘어나고 이중 2천만 명의 인구가 암으로 사망할 것으로 예상된다. 국내의 경우 지난 2002년 건강보험 대상자(4,670만명) 중 암으로 진료를 받은 사람은 총 291,820명으로, 이 가운데 남자가 148,266명으로 여자(143,554명)보다 많은 것으로 조사되었다. 증가일로에 있는 암의 치료법(세포면역치료법)의 개발은 암의 치료효율을 높여 선진복지사회로의 전환에 커다란 기여를 하게 될 것임.

### □ 연구결과의 활용 방안

- DC 분화조절제의 물질 특허권 확보 및 여타 면역질환 조절제로서 활용;  
DC의 분화를 조절할 수 있는 저독성으로 생체에도 투여가능한 면역증강제의 개발 know-how는 다른 면역계세포의 활성을 조절할 수 있는 선도물질 창출 연구에 응용 가능한 필수 기술임.
- 면역세포와 종양세포 사이의 상호기전을 이해할 수 있는 학문적인 도구가 마련됨
- CTL 활성의 정확한 모니터링 기법은 타 면역질환의 연구에도 적용될 수 있음
- 항암제 개발을 위한 선도물질의 확보 및 기업으로의 기술 이전과 제품화;  
일반 암세포만 표적으로 이용해 온 기존의 암 치료보다 암의 발병과 유지, 재발에 핵심구실을 하는 DC기반 암 치료에 초점을 맞춘 본 연구의 결과물은 새로운 항암제 개발에 직접적인 정보를 제공할 수 있음.
- 암항원과 암 면역유전자의 database화와 특허화로 암 진단 kit 개발 및 항암백신에의 응용;  
암의 정복은 사회적으로 매우중요한 과제이며 그 차세대 대안으로 부작용 없는 암 면역치료제의 개발은 예측 가능한 진단 키트의 연구와 더불어 생물학적 기능성 연구는 과학 기술 발전에 크게 기여하리라 사료되며, 본 연구 결과에서 파생되는 결과는 암 면역 관련 학문적 및 임상적 치료법에 지대한 영향을 미칠 것으로 예상된다.



- 암 환자를 대상으로 한 임상시험에 응용함으로써 암 치료율의 향상 및 의료비 등의 대폭 경감
- 본 과제는 사람에게 적용할 T 세포 에피토프를 결정 할 실험에 사용될 다량의 암환자의 PBMC(암환자 피로 부터)를 확보하는데 매우 어려움이 있어 T 세포 백신 개발 연구자들의 협력과 관계 당국의 관심히 필요 함. 따라서 추가 연구의 필요성이 있음.

## □ 관련 해외과학기술정보

- 국외 기술 현황으로는 미국의 Stanford 대학, Duke 대학, Rockfeller 대학, Michigan 대학, 유럽의 독일 Goettingen 대학, 오스트리아 Innsbruck 대학, 스위스 Zurich 대학, 그리고 일본의 국립암센터, Tokyo 대학, Keio 대학 등에서 **악성 흑색종, 전립선암, 신장암, 대장암, 췌장암, 비소세포성 폐암등을 대상으로 임상을 수행**하고 있음.
- 또한 Dendreon, Genzyme, Schering-Plough, Kirin, Takara 등의 기업체에서도 수지상 세포를 이용한 치료제의 개발 및 임상시험을 활발히 수행중에 있으며, 미국의 Dendreon사의 경우는 전립선암 환자를 대상으로 수지상세포 치료제에 대한 제3상 임상연구가 최근에 종료되어 상품화 단계에 이르고 있는 실정임.