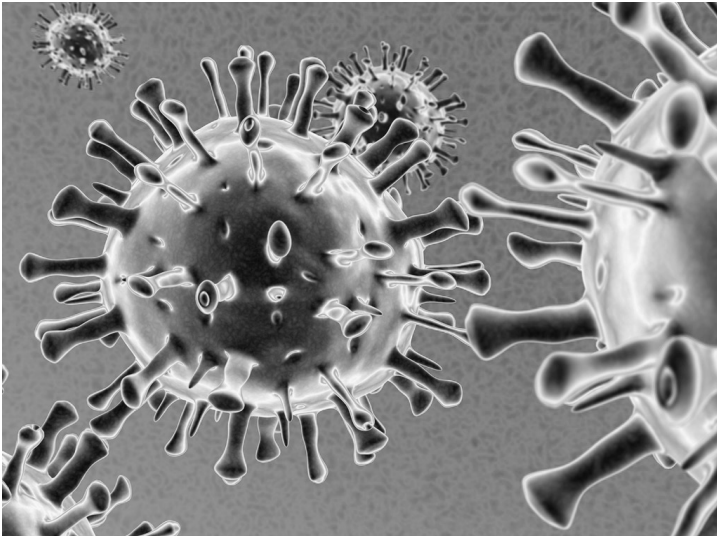


## 암환자에 대한 다방면 면역요법

| 다니엘 루빈 | 이명수 지금여기 번역위원 옮김 |

현재의 암치료 모델은 대부분 환자에게 초래되는 합병증이나 면역계를 고려하지 않고 주로 암세포를 파괴하는 데만 초점이 맞춰져 있으나 최근 면역계 활성화를 통한 새로운 요법이 등장하고 있습니다. 특히 이 글에는 2011년 노벨생리의학상을 수상한 테마인 "수지상세포의 후천성 면역반응 시스템"을 이용한 치료법이 소개되어 흥미롭습니다(편집자 주).



암환자는 면역신호전달경로와 세포 내 전달경로에 다수의 결함이 생기며 종양성장을 억제하는 경로에도 결함이 존재하는 것으로 잘 알려져 있다. 그러므로 종양 성장을 차단하고 재발을 억제하는 시도로 이러한 경로를 개선하는 치료가 반드시 필요하다. 이를 위해서는, 현재 널리 퍼져 있는 일반적인 암치료법은 적당하지 못하며[1] 따라서 다른 전략이 필요하다. 그런 의미에서 특이 면역요법은 적당한 환경에서는 매우 효과적인 전략이 될 수 있다.

궁극적으로는, 악성종양의 발생을 애초에 예방하고 악성종양을 지속적으로 제거하는 것은 역량 있는 면역기능에만 달려 있다. 방사선요법이나 화학요법과 같은 세포감퇴전략은 의도된 대로 종양을 신속하게 감퇴시키나, 내인성 면역반응의 생성이나 심지어 기능 자체에도 부정적인 영향을 미친다. 따라서 이러한 요법들이 자기방어기전을 저해하여 전염성 질병에 대한 민감성을 높일 뿐 아니라 암의 재발과 전이를 유발한다는 것은 놀라운 일이 아니다. (저자)

## 면역요법

특이 면역요법에서는 면역원성 제제를 조합, 사용하여 적절한 항암면역 반응을 일으킨다. 이러한 반응을 이끌어내려면 세포 매개성 면역 캐스케이드(cascade: 계단식 연결 반응)가 적절히 재확립되어야 한다. 면역계에는 2개의 주요 반응계가 있다. 하나는 체액성 면역이며 다른 하나는 세포 매개성 면역이다.[2] 체액성 면역은 주로 B림프구 경로의 활성화와 촉진에 관여하여 궁극적으로는 주어진 목표물에 대한 항체 생산과 분비로 이어진다.

세포 매개성 면역은 T세포 매개성 면역이라고도 하며 궁극적으로 T세포의 특이클론(specific clone)이 만들어진다. 이 특이클론 세포는 표적 펩타이드(peptide: 아미노산 화합물)를 갖고 있는 어떠한 세포라도 공격하여 파괴하도록 정해져 있다. 전달(presentation)이란, 성숙한 수지상세포(dendritic cell)가, HLA(human leukocytic

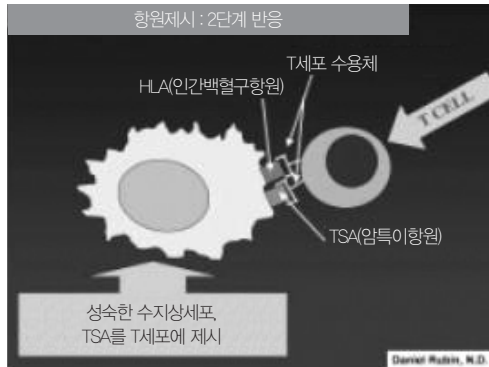


그림 1.

antigen: 인간백혈구항원)의 도움을 받거나 또는 독립적으로, TSA(암특이항원, tumor-specific antigen)를 포획하여 T세포에 제시하는 과정을 말한다. 항체 매개성 면역과 세포 매개성 면역은 모두 사이토카인<sup>1)</sup>의 지배를 받는다. 기본적으로 내인성 사이토카인 양상의 편향에 따라 한쪽 경로가 우세해진다.[2]

표현형 편향이 2형 헬퍼 T세포( $T_{H2}$ )(인터루킨[IL]-5, IL-10, IL-13 등)의 사이토카인이면 항체 매개성 반응이 우세해진다. 반대로 1형 헬퍼 T세포( $T_{H1}$ )(IL-12, IL-1, 인터페론[IFN]- $\gamma$  등)의 사이토카인이면 세포 매개성 반응이 우세해진다. 그림2는 이 차이를 묘사한 것이다.

$T_{H1}$  경로와  $T_{H2}$  경로는 서로 억제 작용을 한다.[3] 그래서 말 그대로 혈중 사이토카인 농도를 변경함으로써 사이토카인계의 표현형 편향을 전환할 수 있다.[4] 면역요법전략 중 하나는 IL-12의 내인성 생산에 급증을 유발하는 것이다. 특히 무라밀 다당 글리칸(muramyl

1) 사이토카인(cytokine): 세포와 세포 사이의 정보전달물질로, 인터루킨(interleukin) 1,2,3...이나 인터페론감마(interferon- $\gamma$ ) 등 다양하다. 헬퍼 T세포가 다양한 사이토카인을 방출해 킬러 T세포, B세포, 매크로파지 등을 활성화한다.

polysaccharide glycan) 복합체의 경우, 경구투여된 무람산(muramic acid) 잔기는 이 활동을 억제한다.[5] 이러한 편향을 정하는 것이 항암면역요법의 성공에 중요하다.

일단 정해지고 나면 신체의 단핵구(monocyte)는 미성숙

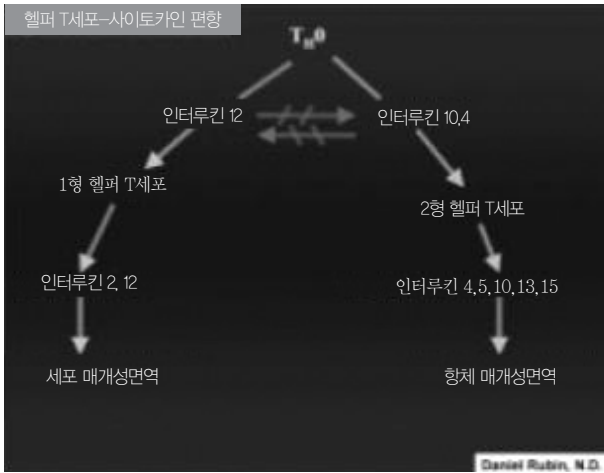


그림 2.

수지상세포로 전환되어[6~7] 혈중 유리 TSA와 암세포를 포식하여 제거한다.

그 다음에는 수지상세포가 성숙하여 전문 항원전달세포(professional antigen-presenting cell)로 바뀐다.[6~7] 성숙하지 않은 수지상세포는 항원을 제대로 전달하지 못하지만 성숙한 수지상세포는 강력한 항원전달자가 되어 “전문(professional)”이라는 명칭이 붙게 된다.[8] 항원전달은 적절한 항암면역 반응의 발달에 핵심적인 단계이다.

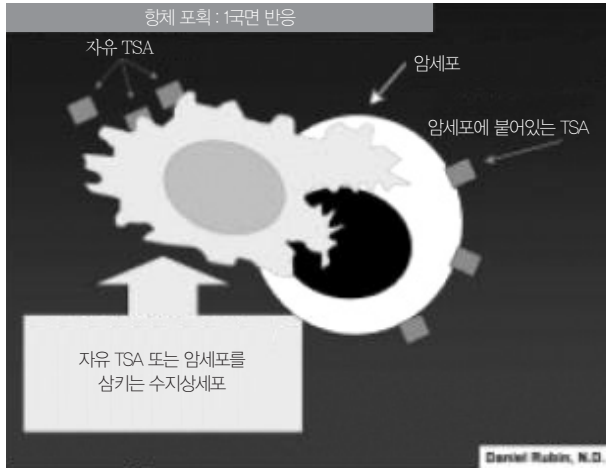


그림 3.

## 항원전달

항원(TSA)을 T세포에 전달하는 것은 세포 매개성 면역 캐스케이드의 마지막에서 두 번째 단계에 해당한다. 최종 단계에서는 자극 받은 T세포가 활발하게 번식하여 T세포 “군대”가 생겨난다. 이 T세포 ‘군대’의 목표는 단 하나, 앞서 전달됐던 TSA를 갖고 있는 세포를 죽이는 것이다. 이러한 면역 반응의 두 국면은 그림4에 전반적으로 묘사되어 있다. 1국면이 기능하지 못하면 반응이 2국면으로 이어지지 않음을 알아두어야 한다. 가끔씩 암세포를 충분히 면역 공격하지 못하게 되는 경우는 2국면 전환이 결여되어 있기 때문이다. 1국면은 2개의 중요한 하위단계로 나뉘며 제대로 기능하지 못하면 면역반응의 진행을 억제하게 되어, 항원 포획이 결여되고 수지상세포의 성숙이 억제된다.

후자는 신세포암과 같은 특정한 종양의 표시이다.[9] 그 경우에 항원 포획은 문제가 되지 않으나, 종양에서 파생된 수용성 인자에 의해

수지상세포의 성숙이 억제된다.

전자의 경우, 문제는 항원 포획의 최 단계에 있다. 두 번째 그림에서 설명했듯이, 수지상 포식세포(dendritophage)가 항원을 섭취하지 못하면 세포 매개성 면역 캐스케이드가 진전되지 않는다.

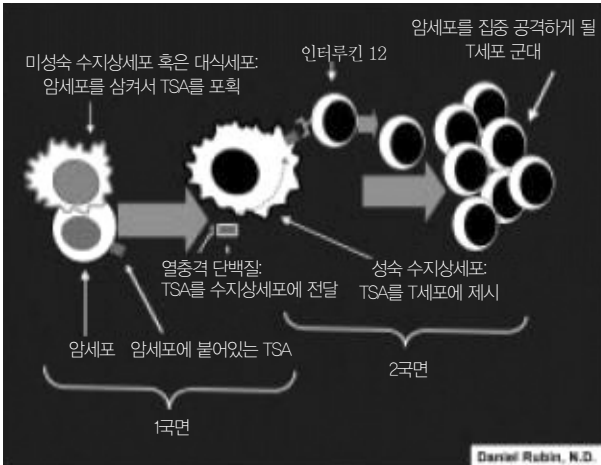


그림 4.

### 암세포의 면역원성

암 환자를 위한 면역요법의 주요 수칙은 암세포가 면역원성(면역계를 자극하는 성질)을 갖게 만들어 면역세포가 이 면역원성에 반응하도록 하는 것이다. 면역원성은 여러 가지 방법으로 유도할 수 있으나, 여기에서는 1) HSP(열충격 단백질, heat shock protein) 요법, 2) 혈관생성 및 림프관생성 억제, 3) 기존의 화학요법제제의 미세분할용량을 사용하는 방법, 이 세 가지에 집중할 것이다.

HSP는 모든 생명체의 세포에서 발견되는 작은 단백질이다.[10]

HSP는 고온 스트레스, 저온 스트레스, 산소 결핍 등 스트레스 상황에 있는 세포에서 생성된다. HSP는 이러한 스트레스를 받은 세포를 ‘수리하는 단백질’이며, 세포 내에서 다양한 기능을 수행한다. 일 로, 스트레스로 인해 변형이 일어난 큰 단백질을 재폴딩(refolding)해서 세포가 적절한 기능을 유지할 수 있도록 한다. 암세포 안에서 HSP는 비정상적으로 만들어진 단백질이나 펩타이드와 결합하여 세포 변연부로 운반하는 작용을 한다. 그 다음에는 “쓰레기 수거자(garbage collector)” 역할을 하면서 비정상 단백질 및 펩타이드를 세포 내의 다른 분자로 전달해 세포 표면으로 운반시켜 비정상 단백질 및 펩타이드 복합물이 세포 표면에 나타나고 이것을 면역계가 인지할 수 있도록 한다.

### 열충격 단백질(HSP, Heat Shock Proteins)

최근 HSP는 면역계에 관해 광범위한 기능성을 가지고 있다고 알려져 있다. 한 저자는 그 기능을 현실 세계에 빗대어 HSP를 면역계의 “스위스제 만능칼”[11]이라고 언급한 바 있다.

그림5는 면역계에 대한 HSP의 주요 영향을 기술한 것이다. 가장 중요한 점은 HSP가 세포 내부로 접근할 수 있다는 데 있다. TSA를 수지상세포로 전달할 때 HSP는 CD91이라고 부르는 특별한 문을 활용해 세포 내로 진입한다.[12] 일단 세포 내로 들어가면 HSP-TSA 복합체로부터 TSA가 유리되고 일련의 세포작용 단계를 거쳐 전신의 면역계가 TSA를 인지할 수 있도록 만든다. 그림 6-1~6-4에 순서를 나타내었다.

그림 6-1은 수지상세포에 TSA를 주입하는 제3의 기전을 예시해

### 열충격 단백질

- 항원 펩타이드와 결합
- HSP 항원 펩타이드 복합체가 포식세포 안에 들어감
- HSP를 동반한 항원 펩타이드가 CD8+T세포를 준비시켜, MHC1 경로에 접근케 한다.
- HSP는 매우 효과적이다. 펩타이드 질량이 마이크로그램에서 나노그램 수준까지에서도 면역 반응을 이끌어낸다.
- CD8+T세포 클론이 HSP를 동반한 CD8+에피토프(epitopes: 항원결정기)의 자극을 통해 발달된다.

Daniel Rubins, M.D.

그림 5.

준다. 수지상세포는 HSP를 TSA의 보호자로 활용함으로써, 유리 TSA를 포식해야 하는 과정이나, 암세포를 포식하여 제거하는 과정처럼 길고 예 지 소비적인 일을 생략하는 것이다. 이와 같이 HSP는 1국면 반응의 적절한 발달에 핵심적인 역할을 한다. 게다가 최근 HSP는 수지상세포의 성숙을 자극하여[13] 2국면 반응에도 역할을 하는 것으로 증명되었다. HSP 요법은 실행이 쉽다. 곧 HSP를 사람의 말 혈액 단핵세포에서 유도하고 수확하며 정량하여 TSA와 혼합한 뒤에 피부에 주입하면 된다. 피부에는 수지상세포의 일종인 랑게르한스 세포가 풍부하며, 상피세포의 3분의 1을 구성한다. 그 위치로 인해 랑게르한스 세포는 바이러스와 세균 등 감염원을 포함해 외부 항원에 가장 먼저 대항하는 세포이다. 이로 인해, 랑게르한스 세포는 접근이 쉬울 뿐만 아니라 항원을 주입하기도 쉽다. HSP-TSA 복합체를 피부에 주입하면 피부의 상주 수지상세포(resident dendritic cell)에 의해 섭취된다. 항원을 가진 미성숙 수지상세포는 인근의 림프절을 향해 더 깊은



곳으로 이주하여 궁극적으로는 세포독성 및 조력(helper) T림프구가 풍부하게 상주하는 림프절 실질에 항원을 전달한다. 이미 언급한 바와 같이, 수지상세포는 여러 사이토카인을 생산하고 분비하여 국소 및 전신의 면역반응을 진행시키고 강화하는 데에 도움을 준다.

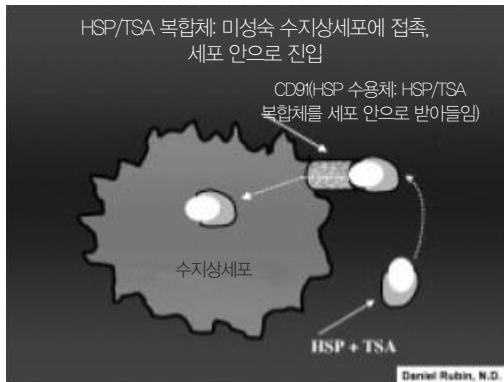


그림 6-1. HSP 순서도1: 수지상세포 표면에 접촉하여 진입

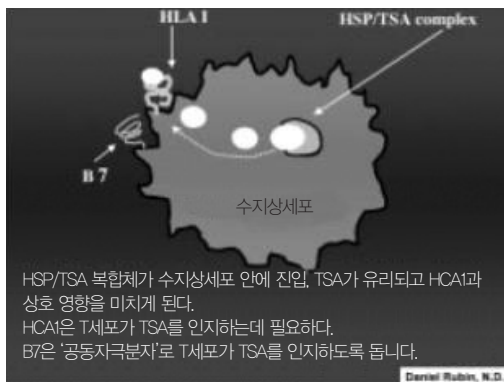


그림 6-2. HSP 순서도2: TSA 유리 및 운반

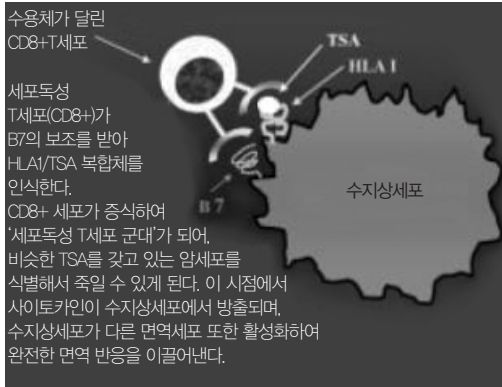


그림 6-3. HSP 순서도3: 세포독성 T세포가 TSA 인식

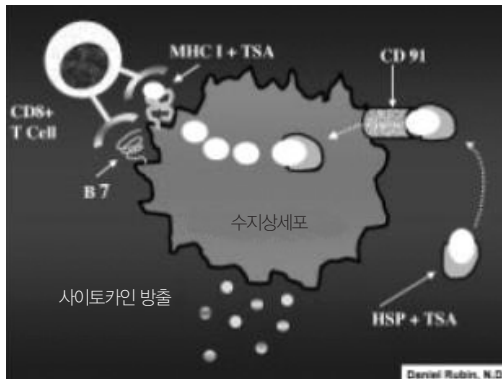


그림 6-4. HSP 순서도4: 사이토카인 유리

그림7의 “기본개념”은 면역요법 백신의 제작과 투여에 관한 단계를 종합하여 그린 것이다. 일단 TSA가 수확되고 정량화되면 HSP와 비공유 결합되고 그 결합물이 한 단위로서 주입된다. 1국면과 2국면 세포 매개성 캐스케이드는 세포 매개성 면역반응의 발달로 이어진다. 세포 매개성 면역반응은 종양에 가장 적합한 내인성 면역반응으로 여겨지고 있다.

## 혈관생성 억제

혈관생성 억제는 종양세포의 면역원성을 유도할 수 있는 또 다른 방법이다. 혈관생성(새로운 혈관의 성장)은 암에서 중요한 역할을 한다. 종양이 성장하고 전이되려면(확산되려면) 암세포에 영양을 공급하고 대사성 노폐물을 제거할 작은 혈관(모세혈관)과 같은 통로가 필요하기 때문이다. 모든 세포가 성장할 영양분을 필요로 하듯이 모든 세포는 노폐물을 제거해야 한다. 그런 노폐물은 대개 자가독성이 있기 때문이다. 그러므로 고형종양(solid tumor) 내의 새로운 혈관 성장은 암의 생존특성이다. 혈관생성과정을 차단하여 성장을 통제할 뿐 아니라 종양의 퇴축도 노릴 수 있다.

최근 림프관 생성은 종양 진행에서 인지된 현상으로 되었다. 림프관 생성이란, 새로 생성된 림프관의 발아를 뜻하며, 세포가 배출한 노폐물의 1차적 이동방식이다. 이러한 림프관은 원발성 종양세포

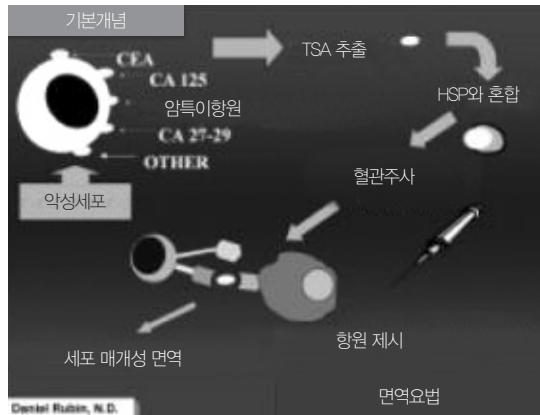


그림 7.



그림 8.

(primary tumor cell)의 전이경로로 사용되며 이러한 세포들은 전이성 침전소(metastatic deposit) 안에 숨게 된다. 암세포가 림프계를 통해 국소림프절로 확산되는 과정은 유방암 전파의 첫 단계이다.[15]

기존에는, 주로 림프혈관 특이표지자(marker)가 없어서 새로운 림프관의 생성에 대한 이해가 크게 제한되었다. 좀 더 최근에는 LYVE-1, prox 1, 포도플라닌(podoplanin)과 같이 림프관에 대한 새로운 특이표지자가 발견되어 이 새로운 분야의 연구가 진척을 보이게 되었다.[16] 이러한 표지자에 대한 검사결과는 아직 상업적으로 활용할 수 없다. 그러나 사람에서는 림프관 신생을 감지하기 위해 VEGFR-3(vascular endothelial growth factor receptor 3)라는 특이표지자 1개가 사용되고 있다. VEGFR-3의 리간드(ligand)인 VEGF-C와 VEGF-D는 종양의 림프관 신생과 림프관 전이를 촉진한다고 보고되어 있으며 이러한 과정은 VEGFR-3의 신호전달경로를 차단함으로써 억제되었다.[17] 유방암과 전립선암을 포함해 사람의 여러 종류의

암에서 VEGF-C(vascular endothelial growth factor C: 혈관 내피 성장 인자 C)의 발현은 림프절을 통한 전이와 관계가 있었다.[18] 게다가 VEGF는 면역기능을 억제하는 것으로 나타났다. 특히 VEGF는 수지상세포의 성숙을 억제한다. 이 기전은 암세포가 면역감시의 회피를 통해 스스로 성장할 수 있는 기전으로 알려져 있다.[18] 종양주위나 혈중 총 VEGF가 감소하면 면역억제가 약화되고 혈관신생이 감소한다. 이는 전이 가능성의 감소를 뜻하는 임상적 의미를 가진다. 마지막으로, 최근 연구에 따르면, 평균 16.5일 동안 다방면 면역요법을 받은 암환자를 대상으로 한 코호트 연구에서 혈장 VEGF가 감소 이 보고되었다.[19]

혈관재생이 억제되면 세포에 필요한 영양분과 산소가 결핍된다. 이 때 세포는 세포자멸사(apoptosis),[14] 또는 세포예정사(programmed cell death) 과정에 접어든다. 세포가 자멸하게 되면 세포 표면에 특정 표지자가 나타나기 시작한다.[20] 보통은 세포의 인지질 이중막의 세포질 측에 존재하고 면역학적으로 가장 중요한 막결합성 분자인 포스파티딜 세린(Phosphatidyl serine)이 세포자멸사가 일어나는 동안 세포 외표면에 나타나게 된다. 이후 포스파티딜 세린(Phosphatidyl serine)은 포식세포에게 자멸한 세포에 접근하여 포식하라는 신호로 사용된다. 포식세포가 자멸사한 세포를 포식할 때 TSA도 무차별적으로 함께 포식된다. TSA가 포식세포 내부로 들어가면, TSA는 포식세포에게 포식된 유리 TSA와 동일한 과정으로 인식 및 처리된다. 이와 같이, 혈관생성 억제는 암세포의 막 특성 증대를 통한 간접적인 면역요법의 한 형태로 된다.

## 미세분할 화학요법(Microfractionated chemotherapy, MCT)

본 글의 초입에서 언급했듯이, 자가 종양 관련 항원에 대해 특이적으로 면역계를 활성화시키는 것이 악성종양의 재발을 방지할 수 있는 궁극적인 방법이다. 환자의 종양 부피가 큰 시기에는 이 치료법은 효과를 보기까지 너무 오래 걸린다. 따라서 좀 더 신속하게 작용하는 대사적 부피감소(metabolic-debulking) 전략이 필요하다. 미세분할 화학요법이란, 기존의 세포독성제제를 세포독성이 없는 용량으로 사용하는 방식이다. 이 요법에는 3개의 주요 목적이 있다. 미세분할방식을 통해 기존 제제가 전달되면 1) 혈관생성을 억제하고, 2) 종양세포의 세포자멸사를 유발하고, 3) 면역자극 효과를 얻을 수 있다. 도세탁셀(docetaxel), 파클리탁셀(paclitaxel), 빈카 알칼로이드인 빈플루닌(vinflunine: 항투블린제)의 3개 기존 제제가 혈관재생억제 효과가 있는 것으로 나타났다.[21~22] 이와 같이 혈관재생억제는 종양세포의 세포자멸사 유발 효과를 초래한다.


MCT(미세분할 화학요법)는 기존의 동일 제제의 용량조절법에 반하여 일반적인 치료를 실시한다. 기존 치료의 목적이 종양세포를 빠르게 소멸시키는 것이었다면, MCT의 목적은 미세하지만 꾸준한 세포자멸사 효과를 유발하는 것이기 때문이다. 앞서서도 말했듯이 이러한 방식으로 종양세포의 면역원성이 더욱 증가된다. 이러한 이유로 MCT는 면역요법 및 기타 제제를 사용함에 따라 생체반응조절(biological response modification, BRMP)을 통해 대체로 강화된다. 특이적인 항 TSA 면역반응의 유도는 즉시 일어나지 않으므로, MCT 모델은 이러한 면역반응이 유도될 수 있을 때까지

환자가 생존할 수 있도록 한다.<sup>23</sup> 미세분할법을 사용하여 환자의 면역계를 면역요법이나 다른 기전에 의한 자극에 반응할 수 있는 정상 상태로 유지하는 것이다.

마지막으로, MCT 자체는 자기생체반응조절기전(auto-BRMP mechanism)을 통해 작용한다. 과거에는, 미세소관 안정화(microtubule stabilization)의 특성을 갖는 항종양 활성을 가진 탁산(taxane: 주목나무 껍질에서 자연 추출된 항암제)이 유일한 체세포분열 억제제로 여겨졌다. 그러나 최근 탁산은 세포주기 정지와 관계없이 항종양 활성을 갖는 것으로 밝혀졌다.[21,24] 파클리탁셀의 경우, 비세포독성 용량으로 사용하면 혈중 TNF(tumor necrosis factor: 종양괴사인자)의 순환이 크게 증가되고 종양 유발 수용성 TNF 리셉터는 감소된다. 즉, 면역학적으로 활성이 있는 세포를 강화할 뿐 아니라, 그러한 세포 표면의 수용성 TNF 리셉터의 존재를 억제하는 작용을 제거한 것이다.

## 결론

종양세포에 대한 내인성 면역반응의 불능은 환자를 궁극적으로 사망에 이르게 한다. 현재의 종양학 치료모델은 대부분 환자에게 초래되는 합병증이나 면역계를 거의 고려하지 않고 악성종양의 성장을 신속히 파괴하는 데에만 집중하고 있기 때문에 이 점에 대해서는 거의 관심을 두지 않는 것으로 보인다. 그러나 최근, 환자의 면역계를 지원하고 기능을 되찾게 하는 요법의 발전으로 인해 암환자의 생리학을 기반으로 한 치료에 돌파구가 마련되었다. 지금까지의 치료 중심의 세포독성 패러다임에서 환자 중심의 생리학적 패러다임으로 전환

따라 이러한 기술이 현재 기술을 대체할 것이라고 믿는다.<sup>25</sup> 의학의 엄청난 발전에도 불구하고, 우리는 아직까지 인체의 경이롭고 정교한 작동방식을 부분적으로만 파악하고 있을 뿐이다. 질병의 복잡성이 점차 증가함에도 불구하고 그에 맞서 공격하려는 시도는 신비로움의 경지에서 서성거리고 있을 뿐이다. 암은 생리학적으로 최대한 개인화된 치료가 필요한 질병이다. 심지어 질병에서도 인체의 신비와 아름다움에 꾸준히 찬사를 보내야 한다. (끝) 

- 이 글은 'Mechanisms of Multimodal Immune Therapy for People with Cancer'에서 발췌하였습니다.
- 이 글은 미내사의 허락없이 무단 전재나 재배포를 할 수 없습니다.

저자 | **다니엘 루빈(Daniel Rubin)** | 다니엘 루빈 박사는 의료 및 임상연구임원으로 임명되던 1999년부터 Aidan Clinic에서 근무해 왔다. 환자 치료와 함께 실험적으로나 임상적으로도 종합적이고 새로운 면역요법을 개발하는 데에 중요한 역할을 맡고 있다. 그는 AIDS 프로젝트 아리조나의 의료프로그램, Being Alive Wellness Center의 의료임원을 역임했으며, 2곳의 자연의학대학에서 겸임임상교수로서 학생들의 멘토가 되었다. 미국자연의학협회의 회원이며 협회의 연 회의에서 자주 강연을 맡는다. 아이오와대학에서 석사, 아리조나 템페의 사우스웨스트 자연의과대학에서 자연의학 박사학위를 받고 레지던트 기간을 마쳤다. Rubin 박사는 학술적 및 전문적 자리에서 자주 강연을 맡고 있다. 아시아, 미국에서도 암, 면역학, HIV에 대해 강연했다. 그는 글렌코, 일리노이주 시카고 노스 쇼어 교외에서 태어나고 자랐다.

역자 | **이명수** | 한국 한의학 연구원, 지금여기 번역위원



## 참고문헌

- [1] Morton DL, Ollila DW, Hsueh, EC, Essner R Gupta RK. 세포감량수술과 항원보강 면역요법: 전이성 흑색종에 대한 새로운 관리 패러다임(Cytoreductive Surgery and Adjuvant Immunotherapy: A New Management Paradigm for Metastatic Melanoma). *CACancerJClin* 1999;49:101-116.
- [2] Constant SL and Bottomly K. TH1 및 TH2 CD4+ 세포반응 유도: 대체접근법(Induction of TH1 and TH2 CD4+ cell responses: the alternative approaches). *AnnuRevImmunol* 15:297-322,1997.
- [3] <http://www.stanford.edu/~smithr/science/apc.html>.
- [4] Romano CC, Mendes-Giannini MJ, Duarte AJ, Benard G. 파라록시디오이데스진균증 환자에서 내인성 IL-10의 중화와 IL-12 로 인한 in vitro 항원 특이적 세포면역억제의 전환(IL-12 and neutralization of endogenous IL-10 revert the in vitro antigen-specific cellular immunosuppression of paracoccidioidomycosis patients). *Cytokine* May 7, 2002;18(3):149-57.
- [5] Riordan NH, Meng X, Taylor P, Riordan HD. 그람양성세균(MPGC)의 세포벽 추출물이 사람의 면역계와 동물의 중앙 성장에 미치는 효과 (Effects of cell wall extracts of gram positive bacteria (MPGC) on human immunity and tumor growth in animals). Presented at ComprehensiveCancerCare 2000, Arlington, VirginiaJune, 2000.
- [6] RomaniN, Reider D, Heuer M, Ebner S, Kampgen E, Eibi B, et al. 사람의 혈액에서 성숙한 수지상세포 생산, 임상적 적용가능성을 고려한 개선된 방법 (Generation of mature dendritic cells from human blood. An improved method with special regard to clinical applicability). *JImmunolMeth* 196:137-51,1996.
- [7] Reddy A, Sapp M, Feldman M, Subklewe, Bhardwaj N. 단핵구 처리한 배지는 사람의 수지상세포의 최종성숙 매개에 있어서 지정된 사이토카인보다 더욱 효과적이다 (A monocyte conditioned medium is more effective than defined cytokines in mediating the terminal maturation of human dendritic cells). *Blood* 90:3640-3646,1997.
- [8] <http://www.cat.cc.md.us/~gkaiser/microrlo/unit3/intro/ apc/macrodendritic/macdendritic.html>.
- [9] Troy AJ, Summers KL, Davidson PJ, Atkinson CH, Hart DN. 신세포암에서

- 수지상세포의 최소동원과 활성화 (Minimal recruitment and activation of dendritic cells within renal cell carcinoma). *ClinCancerRes* 1998 Mar; 4(3):585-93.
- [10] <http://www.antigenics.com/tech/hsp/>
- [11] Srivastava PK, Amato RJ. HSP: 암과 전염병에 대항하는 “스위스제 군용칼” 백신 (Heat shock proteins: the ‘Swiss Army Knife’ vaccines against cancers and infectious agents). *Vaccine* 2001 Mar 21;19(17-19):2590-7.
- [12] Basu S, Binder RJ, Ramalingam T, Srivastava PK. CD91은 gp96, hsp90, hsp70, 칼레티큘린의 공통수용체이다 (CD91 is a common receptor for heat shock proteins gp96, hsp90, hsp70, and calreticulin). *Immunity* 2001 Mar; 14(3):303-13.
- [13] Kuppner MC, Gastpar R, Gelwer S, Nossner E, Ochmann O, Scharner A, Issels RD. 수지상세포 성숙에서 hsp70의 역할: 미성숙 수지상세포의 성숙을 유도하나, 단핵구 전구체로부터의 수지상세포 분화는 감소시킨다 (The role of heat shock protein (hsp70) in dendritic cell maturation: hsp70 induces the maturation of immature dendritic cells but reduces DC differentiation from monocyte precursors). *EurJImmunol* 2001 May;31(5):1602-9.
- [14] <http://www.moffitt.usf.edu/pubs/ccj/v6n5/article2.htm>
- [15] Mattila MM, Ruohola JK, Karpanen T, Jackson DG, Alitalo K, Harkonen PL. VEGF-C 유발 림프관신생은 정위 MCF-7 종양의 림프절 전이와 관계가 있다 (VEGF-C induced lymphangiogenesis is associated with lymph node metastasis in orthotopic MCF-7 tumors). *IntJCancer* 2002 Apr 20;98(6):946-51.
- [16] Cunnick GH, Jiang WG, Gomez KF, Mansel RE. 림프관신생과 유방암 전이 (Lymphangiogenesis and breast cancer metastasis). *HistolHistopathol* 2002;17(3):863-70.
- [17] Kubo H, Cao R, Brakenhielm E, Makinen T, Cao Y, Alitalo K. VEGFR-3 신호전달의 차단은 마우스 각막의 림프관신생으로 유도된 섬유아세포 성장인자-2를 억제한다 (Blockade of vascular endothelial growth factor receptor-3 signaling inhibits fibroblast growth factor-2-induced lymphangiogenesis in mouse cornea). *ProcNatlAcadSciUSA* 2002 Jun 25; 99 (13) : 8868-73.
- [18] Ohm JE, Carbone DP. 종양 관련 면역결핍 증개자로서의 VEGF (VEGF as a mediator of tumor-associated immunodeficiency). *ImmunolRes* 2001;23(2-

3):263-72.

- [19] Daniel Rubin, N.D. Letter to the Editor of TownshendLetter forDoctorsandPatients, July, 2002. AidanClinic, Tempe, AZ.
- [20] Dini L, Ruzittu MT, Falasca L. 세포자멸사 하는 세포의 인식과 포식 작용 (Recognition and phagocytosis of apoptotic cells). ScanningMicrosc 1996;10(1):239-51; discussion 251-2.
- [21] Vacca A, Ribatti D, Iurlaro M, Merchionne F, Nico B, Ria R, Dammacco F. Docetaxel과 Paclitaxel 간의 혈관생성억제효과 비교 (Docetaxel versus Paclitaxel for antiangiogenesis). JHematotherStemCellRes 2002 Feb ;11(1):103-18.
- [22] Kruczynski A, Hill BT. 빈플루닌, 임상용으로 개발된 최신 빈카 알칼로이드: 전임상 항암특성 리뷰 (Vinflunine, the latest Vinca alkaloid in clinical development. A review of its preclinical anticancer properties). CritRevOncolHematol 2001 Nov; 40(2):159-73.
- [23] Charles Knouse, D.O. 개인적인 의사교환, August 2002.
- [24] Chan OT, Yang LX. Taxane의 면역학적 효과(The immunological effects of taxanes). CancerImmunolImmunother 2000 Jul; 49(4-5):181-5.
- [25] 저자의 개인적 의견.