

Natural Killer Cell and Cancer Immunotherapy

Hun Sik Kim

Department of Medicine, Graduate School, University of Ulsan College of Medicine, Seoul, Korea

Cancer remains the leading cause of death worldwide despite intense efforts in developing innovative treatments. Current approaches in cancer therapy are mainly directed to a selective targeting of cancer cells to avoid potential side effects associated with conventional therapy. In this respect, Natural killer (NK) cells have gained growing attention and are now being considered as promising therapeutic tools for cancer therapy owing to their intrinsic ability to rapidly recognize and kill cancer cells, while sparing normal healthy cells. NK cells play a key role in the first line of defense against transformed and virus-infected cells. NK cells sense their target through a whole array of receptors, both activating and inhibitory. Functional outcome of NK cell against target cells is determined by the balance of signals transmitted from diverse activating and inhibiting receptors. Despite significant progress made in the role of NK cells attack as a pivotal sentinel in tumor surveillance, the molecular has been that regulate NK cell responses remain unclear, which restricts the use of NK cells as a therapeutic measure. Accordingly, current efforts for NK cell-based cancer therapy have largely relied on the strategies that are based on the manipulation of inhibitory receptor function. However, if we better understand the mechanisms governing NK cell activation, including those mediated by diverse activating receptors, this knowledge can be applied to the development of optimal design for cancer immunotherapy by targeting NK cells.

Key Words: Killer Cells, Natural; Immunotherapy; Receptors, Immunologic; Activation Analysis

서 론

암은 한국인에서 단일질환으로 가장 높은 사망률을 보이며 더불어 막대한 사회적 경제적 부담을 유발하는 질환이다. 전통적인 치료방법인 수술, 방사선, 혹은 항암제 투여의 경우 비록 단기적으로 치료효과를 보이나 많은 부작용과 함께 장기적으로 면역력 저하에 의한 암의 재발 등 심각한 문제점들을 내포하고 있다. 최근 기존 항암치료법의 한계를 극복, 보완할 수 있는 치료법 중의 하나로 면역세포 치료제가 각광을 받고 있다. 다양한 면역세포 중 자연살해세포(natural killer cell, NK cell)의 경우 직접적으로 암의 발생,

증식, 전이 및 재발을 막는데 효과적이라는 사실이 밝혀져 최근 주목 받고 있다[1]. 현재 자연살해세포를 이용해 암을 치료하려는 다양한 임상연구들이 시도되고 있으며 유망한 결과들이 보고되고 있다. 그러나 자연살해세포 활성화 기전이 명확하지 않아 자연살해세포를 이용한 치료법은 매우 제한적인 방법들에 초점이 맞추어져 있다[2]. 따라서 자연살해세포 활성화 기전에 대한 정확한 이해가 수반된다면 좀 더 효과적인 방법들이 개발될 것으로 기대된다. 이 글에서는 항암치료에 있어 자연살해세포의 장점, 자연살해세포의 활성화 기전, 자연살해세포를 이용한 치료 연구동향을 중심으로 기술하였다.

Correspondence to: Hun Sik Kim
우138-736, 서울시 송파구 아산병원길 86,
울산대학교 의과대학 아산생명과학연구
원 1관 10층
University of Ulsan College of Medicine,
1-kgwan 10th floor, Asan Biomedical
Research Center, 86 Asanbyeongwongil,
Songpa-gu, Seoul 138-736, Korea
Tel: +82-2-3010-2207
Fax: +82-2-3010-5307
E-mail: hunkim@amc.seoul.kr

Received 12 November 2012
Revised 4 January 2013
Accepted 9 January 2013

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.

본 론

1. 항암치료 연구동향

암은 현대의학이 정복하지 못한 대표적인 난치성 질환 가운데 하나이다. 전 세계적으로 연간 3천만 명의 암환자가 증가하고 있으며 한국인의 사망원인 1위는 지속적으로 암이 차지하고 있다. 아직까지 기존의 항암치료는 외과적 수술, 항암제 투여, 방사선 조사가 대세를 이루고 있다. 그러나 세포독성 등 심각한 부작용과 암의 전이·재발 등으로 인해 새로운 치료법의 개발이 절실히 요구되고 있다. 실제로 수술, 항암제 투여와 방사선 조사는 체력의 약화와 면역력 저하를 초래하며, 이러한 처치 후 몸속에 남아있는 암세포의 재발 및 전이를 촉진할 가능성이 크다. 암으로 사망하는 환자들의 대부분은 암이 재발되어 사망한다. 이에 따라 최근 개발되는 암 치료제의 경우 부작용 없이 선택적으로 암세포를 파괴하는데 초점이 맞춰지고 있다. 현재 주목 받고 있는 항암치료법의 연구 방향은 일차적으로 암세포를 기존 치료방법으로 최소화시킨 후 잔존해 있는 암을 세포면역요법 등에 의해 완전히 제거하는 것을 목표로 한다. 최근 암을 치료하기 위한 세포면역요법으로 암세포를 선택적으로 파괴하는 자연살해세포, 세포독성 T세포(cytotoxic T cell), 그리고 면역반응 유도에 중추적인 역할을 하는 수지상 세포(dendritic cell, DC)가 주목받고 있다. 세포면역요법은 인체의 면역감시(immune surveillance)기능에 관여하는 세포를 활성화시킴으로써 인체가 스스로 암세포를 제거하게 하는 인체 면역원리를 이용한 것이다.

2. 항암면역치료와 자연살해세포

다양한 항암면역세포 중 자연살해세포는 직접적으로 암세포의 발생, 증식, 전이를 억제할 뿐만 아니라 암의 재발에 중요한 암줄기세포(cancer stem cell)를 효과적으로 제거할 수 있어 항암면역치료제 개발 측면에서 많은 장점을 가지고 있다.

1) 자연살해세포(natural killer cell)

자연살해세포는 선천면역세포 중의 하나로 암세포에 대해 선택적인 세포독성을 보이는 세포다[3]. 자연살해세포는 다른 면역세포와 달리 암세포를 즉각적으로 감지하여 바로 제거할 수 있는데 이것은 자연살해세포 표면에 존재하는 다양한 면역수용체(immune receptor)를 통해 암세포와 정상세포를 구분할 수 있기 때문이다[4,5]. 많은 암환자의 경우 자연살해세포의 수나 항암활성에 결함이 발견되고 있으며 자연살해세포의 기능 이상은 이러한 암의 발생과 밀접한 관련을 가지고 있다고 알려져 있다. 또한 자연살해세포는 IFN- γ 나 TNF- α 같은 시토카인(cytokine) 생성을 통해 염증 및 면역반응을 조절 하는데 핵심적인 역할을 한다. 많은 연구를 통해 자연살해세포가 암세포 및 바이러스 감염 세포를 제거하는데 핵심적인 역할을 함이 규명되었으며 또한 골수이식, 태아의 착상 및 생

식조절에도 중요한 역할을 함이 밝혀지고 있다[1]. 더불어 자연살해세포는 수지상 세포, 대식세포(macrophage), T세포와의 직접적 상호작용 및 시토카인을 통한 간접적 상호작용을 통해 면역반응을 조절하는데도 핵심적인 역할을 한다. 이를 통해 염증질환, 자가면역 질환 및 천식 등 각종 난치성 질환의 발병에도 자연살해세포가 중요한 역할을 하고 있음이 속속 밝혀지고 있다.

2) 항암면역치료에 있어 자연살해세포의 장점

자연살해세포는 항암 면역치료제 개발 측면에서 다른 면역세포들에 비해 많은 장점을 가진다. 자연살해세포는 암세포의 발생, 증식, 전이를 억제할 뿐만 아니라 암의 재발에 가장 중요한 암줄기세포를 효과적으로 제거할 수 있다[6]. 암 줄기세포는 항암제와 방사선 치료에 강한 저항성을 가지며 일단 임상적으로 암이 완치된 뒤에도 수년 후에 다른 부위로 암이 전이·재발되는데 중요한 역할을 한다[7,8]. 즉 일시적으로 관해(remission)에 도달한 암환자가 수개월 또는 수년 후에 재발하는 것을 종종 보게 되는데, 이것은 항암제의 공격에 살아남은 암 줄기세포가 잠복상태에 있다가 다시 활발히 증식·분화하기 때문이다. 따라서 암 줄기세포를 제거한다면 암의 재발을 막고 효과적으로 치료할 수 있는 가능성이 크며 자연살해세포는 이러한 측면에서 큰 장점을 가진다[9,10]. 더욱이 여러 임상연구에서 친족이나 정상인에서 분리한 자연살해세포를 환자에 도입했을 때 다른 면역세포와 달리 면역거부 반응이 극히 적어 세포치료제로 개발 시에도 매우 안전하다[11].

3. 자연살해세포 활성화와 면역수용체의 역할

자연살해세포는 항원 특이적 수용체가 없는 대신 활성을 유도하거나 억제하는 germ-line encoding된 다양한 면역수용체를 발현한다. 현재 많은 자연살해세포 수용체들이 발견되고 그 역할이 규명되고 있으나 계속 새로운 수용체의 존재 및 그 역할이 보고되고 있는 상황이다. 자연살해세포는 이들 수용체를 통해 표적세포(target cell)를 인식하고 이로써 유도되는 종합적인 신호전달 균형에 의해 그 활성이 조절된다[12-14]. 따라서 자연살해세포의 활성화 기전을 이해하기 위해서는 이런 다양한 수용체의 조합에 의해 자연살해세포의 활성이 어떻게 조절되는지 이해하는 것이 필수적이다.

1) 자연살해세포 활성화(activation) 수용체

자연살해세포 활성화 수용체는 주로 표적세포가 비정상 상태에 있을 때 발현하는 ligand들을 인식한다. 대표적으로 natural killer group 2 member D (NKG2D) 수용체의 경우 DNA 손상, 암 발생, 감염 시 발현이 증가되는 세포 내 분자인 UL16 binding proteins (ULBPs)와 MICA/B (사람), RAE1, H60, MULT1 (생쥐)을 감지한다[15-17]. 이 외에도 사람의 NKp46, NKp44, NKp30, 2B4, DNAM-1 활성화 수용체 등이 암의 발생을 감지하여 제거하는데 중요한 역

할을 한다[18-22]. 이 중 NKp46과 NKp44의 세포 내 ligand는 아직 규명되지 않았으며 NKp30는 B7-H6 [23], 2B4는 CD48 [24], DNAM-1은 PVR과 Nectin-2 [25]를 ligand로 인식한다. 또한 B세포에서 유래된 항체가 표적세포의 항원을 인식하여 결합하는 경우 이런 표적세포는 자연살해세포의 low-affinity Fc 수용체인 CD16에 의해 감지되며 강력한 활성이 유도되는 antibody-dependent cellular cytotoxicity (ADCC)에 의해 효과적으로 제거된다[4,13].

2) 자연살해세포 억제(inhibitory) 수용체

자연살해세포의 억제 수용체는 주로 표적세포의 표면에 항시적으로 발현되는 세포 내 분자의 존재 유무를 인지한다[5,26]. 대표적으로 자연살해세포는 MHC Class I에 특이적인 억제 수용체를 발현하는데 만일 표적세포가 MHC Class I이 결핍되어 있다면 자연살해세포의 활성을 억제할 수 있는 신호가 전달되지 못한다. 그 결과 자연살해세포는 “missing self”된 표적세포를 감지하여 제거한다[3]. 표적세포의 MHC Class I은 많은 경우 암의 발생이나 감염 같은 스트레스에 의해 그 발현이 감소된다. 자연살해세포에서 발현되는 MHC Class I 특이적 억제 수용체에는 사람의 killer cell immunoglobulin-like receptor (KIR)나 생쥐의 lectin-like Ly49 수용체, 공통적인 lectin-like CD94/NKG2A 수용체 등이 있다. 최근에는 표적세포의 MHC Class I 뿐만 아니라 non-MHC 분자들을 인식하는 다양한 억제 수용체도 발견되어 그 역할이 규명 중에 있다[26]. 대표적으로 사람의 NKR-P1A (LLT-1 인식), 생쥐의 NKR-P1B (Clr-b 인식) 등이 있다.

4. 자연살해세포의 활성화 기전

자연살해세포의 활성은 이들 세포에 존재하는 다양한 활성화 및 억제 수용체의 신호전달 균형에 의해 조절된다는 것이 알려져 있다. 정상세포의 경우 이들 세포에 존재하는 MHC Class I 등이 자연살해세포의 억제 수용체에 의해 인식되어 자연살해세포의 활성을 억제하므로 자연살해세포의 공격을 받지 않는다. 그러나 암세포나 감염된 세포의 경우 MHC Class I의 감소 또는 활성화수용체에 대한 ligand 증가를 통해 자연살해세포를 활성화시켜 이들 세포를 제거한다고 알려져 있다. 자연살해세포의 활성조절 기전은 초창기 자연살해세포의 억제 수용체가 표적세포의 MHC Class I을 인식하는지 여부에 따라 결정된다는 “missing-self model”이 주류를 이루었다. 이 모델에서는 자연살해세포의 KIR이나 CD94/NKG2A 같은 억제 수용체가 정상세포 표면의 MHC Class I을 인식하여 자연살해세포의 활성을 억제하나 암세포의 경우 억제 수용체에 대한 MHC Class I이 충분치 않아 자연살해세포의 활성이 유도된다는 것이다. 그러나 항암활성에 중요한 NKG2D, 2B4, DNAM-1, NCRs 등과 같은 다양한 활성화 수용체의 발견을 통해 자연살해세포의 활성은 표적세포에 결합한 다양한 활성화 및 억제 수용체에서 유

도된 전체 신호전달 균형에 의해 결정된다는 것이 알려지게 되었다(dynamic equilibrium model)[27]. 이는 자연살해세포 활성화에 활성/억제를 결정짓는 특정 한계점이 존재한다는 것을 의미하며 아직까지 이것이 어떻게 결정되는지는 모호한 상황이다[28]. 최근의 연구를 통해 많은 활성화 및 억제 수용체에서 유도된 신호가 공통적으로 guanine nucleotide exchange factor (GEF)인 Vav1을 조절한다는 것이 알려지고 있다[29,30]. 즉, 다양한 활성화 수용체는 Vav1의 인산화(phosphorylation)를 유도하며 반대로 inhibitory 수용체의 경우 Vav1의 탈인산화(dephosphorylation)를 유도하여 자연살해세포의 활성을 조절하게 된다. 그러나 ADCC를 유도하는 CD16의 경우 Vav1 대신에 Vav2와 Vav3의 인산화를 유도한다고 알려져 있어 활성화수용체에 따라 서로 다른 활성 조절 기전이 존재할 가능성이 크다[31]. 자연살해세포에는 B세포의 BCR, T세포의 T cell receptor (TCR) 같은 dominant 수용체가 존재하지 않기 때문에 다른 면역세포와 구별되는 활성화 기전이 존재할 것으로 예측된다. 따라서 항암활성에 중요한 특정 수용체 조합(NKG2D, 2B4, DNAM-1 등)을 통해 자연살해세포 활성화 기전을 연구하는 것은 자연살해세포 활성화 이해의 좋은 모델이 될 수 있으며 이에 대한 연구가 활발히 진행되고 있다[29,32,33].

5. 자연살해세포를 이용한 항암면역치료 연구동향

현재 자연살해세포를 이용한 항암면역치료의 경우 자연살해세포 억제 수용체에 초점이 맞추어져 있다[11,34]. 즉 자연살해세포 활성을 억제하는 억제 수용체의 기능을 차단함으로써 자연살해세포의 활성을 증진시키고자 하는 것이다. 이를 위해 수혜자의 major histocompatibility complex (MHC)와 일치하지 않는 기증자의 동종 자연살해세포(allogeneic NK cell)를 사용하거나 억제 수용체의 기능을 항체로써 차단하는 방법이 주로 사용되고 있다.

1) 동종 자연살해세포

동종 자연살해세포는 기증자와 수혜자의 MHC Class I 유전형이 다르기 때문에 기증자 자연살해세포의 억제 수용체(KIR 등)가 수혜자 MHC Class I을 인식하지 못함으로써 활성억제를 받지 않는다. 따라서 동종 자연살해세포의 경우 암세포에 여전히 존재할 수 있는 MHC Class I에 의한 활성억제에 자유로울 수 있어 그렇지 못한 환자 자신의 자연살해세포보다 좀 더 효과적인 항암활성을 나타낼 것으로 예상할 수 있다. 실제로 동종 자연살해세포가 항암 치료에 많은 장점을 가진다는 것은 처음 혈액암 환자 치료에 동종 조혈줄기세포이식(hematopoietic stem cell transplantation, HSCT)가 효과적이라는 사실로부터 알려지게 되었다[11,34]. 추가적인 연구를 통해 이러한 동종 조혈줄기세포이식에서 이식편대백혈병(graft-versus-leukemia, GVL) 반응의 많은 부분이 자연살해세포에 의한 것임이 알려지게 되었다. 이에 근거하여 실제로 건강한 기증자의 순

수 분리된 동종 자연살해세포를 체외에서 대량으로 배양하고 활성화시켜 암환자에 투여하는 많은 시도가 이루어지고 있으며 급성 골수성 백혈병(acute myeloid leukemia, AML), 다발성 골수종(multiple myeloma, MM) 등에서 효과적인 항암활성을 나타내었다. 하지만 MHC Class I이 완전히 불일치하는 동종 조혈줄기세포이식의 경우 환자에 따라 기대했던 항암활성이 나타나지 않는 경우가 많고 더불어 'conditioning regimen'에 포함된 면역억제제에 의한 감염 등 심각한 부작용들이 보고되었다. 더욱이 자연살해세포의 경우 최근 연구들을 통해 자연살해세포의 분화 시 충분한 항암활성 획득에 억제 수용체와 표적세포 MHC Class I의 상호작용('education' 혹은 'licensing' 과정)이 필요하다는 것이 알려지게 되었다 [35,36]. 따라서 충분한 항암활성을 갖는 성숙한 자연살해세포를 얻기 위해서는 기증자와 수혜자의 MHC Class I이 어느 정도 일치해야 할 것으로 예상되고 있다. 따라서 이러한 영향으로 현재 여러 MHC Class I 중 하나가 일치하는 반일치(haploidentical) 조혈줄기 세포이식과 자연살해세포를 혈액암 치료에 많이 시도하고 있으며 그에 따른 임상적 예후가 상대적으로 뛰어나다는 사실이 확인되고 있다[34,37,38]. 또한 동종 면역세포를 세포 치료제로 사용할 경우 수혜자 자신의 세포를 공격하는 이식편대숙주병(graft-versus-host disease, GVHD) 등의 부작용이 필연적으로 발생하는데 반해 동종 자연살해세포의 경우 그러한 문제점이 거의 보고되지 않았다. 이는 암세포와 달리 정상세포는 자연살해세포 활성화 수용체에 대한 ligand를 거의 발현하지 않아 자연살해세포 활성화를 유도하지 않는 것으로 이해되고 있다. 현재 동종 자연살해세포를 혈액암 외에 다른 고형암 들에도 세포 치료제로 사용하고자 하는 연구들이 활발히 시도되고 있다.

2) 자연살해세포 억제 수용체 특이적 항체

동종 자연살해세포 이식에 의한 치료법의 경우 많은 장점에도 불구하고 아직까지 임상적 예후가 나쁜 환자들에게 제한적으로 시술되고 있다. 더욱이 이식에 적합한 기증자를 찾는 것과 'conditioning regimen'에 의한 많은 부작용 등이 아직까지 큰 문제점으로 남아있다. 따라서 이러한 제약들을 극복하고 환자 자신의 자연살해 세포로도 안전하면서도 비슷한 효과를 얻을 수 있는 대안으로 개발된 것이 자연살해세포 억제 수용체에 특이적인 인간화 항체이다. 대표적으로 1-7F9로 불리는 단일 클론의 인간화 항체가 개발되었는데 이는 다양한 KIR 억제 수용체 중 MHC Class I C형의 대립형질(alleles)에 결합하는 모든 KIR2DL1,2,3 수용체들을 차단한다 [39]. 따라서 이 인간화 항체를 환자에 투여하게 되면 암세포에 남아있는 HLA-C 대립형질을 모두 차단하여 동종 자연살해세포와 비슷한 효과를 예측할 수 있다. 많은 AML, MM 세포의 경우 MHC Class I을 발현하고 있어 환자 자신의 자연살해세포의 경우 효과적인 항암활성을 기대할 수 없는 경우가 많다. 따라서 1-7F9 같은 억

제 수용체 차단 항체는 상기의 혈액암에서 MHC Class I에 의한 환자 자신의 자연살해세포 활성화억제를 차단 할 수 있으며 실제로 동물모델과 전임상에서 유망한 결과를 보여주었다[39].

3) 면역억제 및 약물학적 억제

동종 자연살해세포 이식에 의한 또 하나의 문제는 이식된 자연살해세포가 수혜자에서 오랫동안 지속되지 않는다는 점이다. 이를 극복하기 위해 이식 후에 자연살해세포 증식을 유도할 수 있는 시토카인 IL-2를 주기적으로 넣어주는 방법이 시도되었다. 그러나 IL-2는 자연살해세포 외에도 항암면역 반응을 억제하는 조절 T세포(Treg)를 증폭할 수 있기 때문에 큰 문제점이 될 수 있다[34,40]. 따라서 이를 극복하기 위해 자연살해세포에 선택적으로 작용하여 증식 및 활성화를 유도할 수 있는 IL-15이 대안으로 시도되고 있다. 또 하나 자연살해세포 억제 수용체가 비록 자연살해세포 활성화 및 정상세포와 암세포를 구분하는데 핵심적으로 작용하나 언급한 바와 같이 자연살해세포 활성화에는 활성화 수용체에 의한 활성화 신호전달이 필수적이다. 다양한 고형암 및 급성 림프구성 백혈병(acute lymphoblastic leukemia, ALL)의 경우 자연살해세포 활성화 수용체에 대한 ligand가 불충분하여 자연살해세포 활성을 효과적으로 유도하지 못함이 보고되고 있다. 따라서 암세포에서 활성화 수용체에 대한 ligand 발현을 증진시키거나 자연살해세포 자체의 활성을 증진시킬 수 있는 방법들이 모색되고 있다[34]. 이러한 노력의 결과로 몇몇 항암제(5-FU, Ara-C, cisplatin)의 경우 고유의 항암 활성화와 별개로 암세포에서 자연살해세포 활성화 수용체(NKG2D 등)에 대한 ligand 발현을 증진시킬 수 있음이 보고되고 있다. 최근 다발성 골수종 등의 치료에 사용되고 있는 bortezomib, lenalidomide (Revlimid)의 경우도 암세포에서 이러한 ligand들을 발현시킬 수 있음이 보고되었다. 하지만 이러한 항암제의 경우 경우에 따라 자연살해세포의 활성을 직접적으로 억제할 수 있음도 보고되어 어떻게 효과적으로 자연살해세포 기반의 항암면역치료를 활용될 수 있을지 추가적인 연구가 필요한 상황이다.

결론

현재 자연살해세포를 이용하여 다양한 암을 치료하기 위한 연구가 전 세계적으로 활발하게 진행되고 있으며 사람을 대상으로 한 임상연구 또한 큰 가능성을 보여주고 있다. 그러나 이러한 중요성에도 불구하고 자연살해세포의 활성화 기전이 명확하지 않아 이를 새로운 치료제로 개발하는데 있어 큰 걸림돌이 되고 있다. 언급한 바와 같이 자연살해세포 활성화의 가장 큰 특징은 다양한 활성화 및 억제 수용체의 특정 조합을 통해 그 활성이 유도된다는 것이다. 다른 면역세포와 구별되는 이런 차이점 때문에 아직까지 다양한 수용체로부터 유도된 활성화 신호가 어떻게 통합되어 자연살해세

포 활성을 조절하는지 모호한 상황이다. 따라서 기존의 자연살해세포를 이용한 항암치료는 IL-2같은 시토카인으로 자연살해세포를 배양하여 증진된 항암활성을 갖는 lymphokine activated killer (LAK) 세포를 만들거나 자연살해세포의 활성을 억제하는 억제 수용체의 활성을 차단하기 위해 동종 자연살해세포 또는 항체 등으로 억제 수용체를 차단하는 것이 대세였다. 그러나 이들 방법은 암 종류에 따라 효과가 없거나 개인별 치료효과의 차이 및 지속성 등 여러 문제점이 나타나고 있다. 따라서 자연살해세포를 이용한 항암면역치료법 개발은 자연살해세포의 억제 수용체뿐만 아니라 활성화 수용체, 암세포에서 자연살해세포 수용체 ligand의 발현 조절 등 다각도에서 접근할 필요가 있다. 특히 아직까지 자연살해세포 활성화 수용체의 다양성 및 활성화 신호의 복잡성으로 자연살해세포 활성화 수용체를 통한 활성화 기전에 대한 이해가 미흡한 편이다. 따라서 자연살해세포의 정확한 활성화 기전을 바탕으로 자연살해세포의 면역 활성을 최적화한다면 다양한 암을 보다 효과적으로 치료할 수 있는 방법이 개발될 수 있을 것으로 기대된다.

ACKNOWLEDGEMENTS

This study was supported by a National Research Foundation of Korea Grant from the Korean Government (NRF-2012-0003453) and by the National R&D Program for Cancer Control (1220030).

REFERENCES

- Vivier E, Tomasello E, Baratin M, Walzer T, Ugolini S. Functions of natural killer cells. *Nat Immunol* 2008;9:503-10.
- Terme M, Ullrich E, Delahaye NF, Chaput N, Zitvogel L. Natural killer cell-directed therapies: moving from unexpected results to successful strategies. *Nat Immunol* 2008;9:486-94.
- Karre K, Ljunggren HG, Piontek G, Kiessling R. Selective rejection of H-2-deficient lymphoma variants suggests alternative immune defence strategy. *Nature* 1986;319:675-8.
- Lanier LL. NK cell recognition. *Annu Rev Immunol* 2005;23:225-74.
- Long EO. Negative signaling by inhibitory receptors: the NK cell paradigm. *Immunol Rev* 2008;224:70-84.
- Castriconi R, Daga A, Dondero A, Zona G, Poliani PL, Melotti A, et al. NK cells recognize and kill human glioblastoma cells with stem cell-like properties. *J Immunol* 2009;182:3530-9.
- Magee JA, Piskounova E, Morrison SJ. Cancer stem cells: impact, heterogeneity, and uncertainty. *Cancer Cell* 2012;21:283-96.
- Chen J, McKay RM, Parada LF. Malignant glioma: lessons from genomics, mouse models, and stem cells. *Cell* 2012;149:36-47.
- Pietra G, Manzini C, Vitale M, Balsamo M, Ognio E, Boitano M, et al. Natural killer cells kill human melanoma cells with characteristics of cancer stem cells. *Int Immunol* 2009;21:793-801.
- Yong AS, Keyvanfar K, Hensel N, Eniafe R, Savani BN, Berg M, et al. Primitive quiescent CD34+ cells in chronic myeloid leukemia are targeted by in vitro expanded natural killer cells, which are functionally enhanced by bortezomib. *Blood* 2009;113:875-82.
- Vivier E, Ugolini S, Blaise D, Chabannon C, Brossay L. Targeting natural killer cells and natural killer T cells in cancer. *Nat Rev Immunol* 2012;12:239-52.
- Bryceson YT, Long EO. Line of attack: NK cell specificity and integration of signals. *Curr Opin Immunol* 2008;20:344-52.
- Bryceson YT, March ME, Ljunggren HG, Long EO. Activation, coactivation, and costimulation of resting human natural killer cells. *Immunol Rev* 2006;214:73-91.
- Lanier LL. Up on the tightrope: natural killer cell activation and inhibition. *Nat Immunol* 2008;9:495-502.
- Raulet DH, Guerra N. Oncogenic stress sensed by the immune system: role of natural killer cell receptors. *Nat Rev Immunol* 2009;9:568-80.
- Eagle RA, Trowsdale J. Promiscuity and the single receptor: NKG2D. *Nat Rev Immunol* 2007;7:737-44.
- Guerra N, Tan YX, Joncker NT, Choy A, Gallardo F, Xiong N, et al. NKG2D-deficient mice are defective in tumor surveillance in models of spontaneous malignancy. *Immunity* 2008;28:571-80.
- Gilfillan S, Chan CJ, Cella M, Haynes NM, Rapoport AS, Boles KS, et al. DNAM-1 promotes activation of cytotoxic lymphocytes by nonprofessional antigen-presenting cells and tumors. *J Exp Med* 2008;205:2965-73.
- Halfteck GG, Elboim M, Gur C, Achdout H, Ghadially H, Mandelboim O. Enhanced in vivo growth of lymphoma tumors in the absence of the NK-activating receptor Nkp46/NCR1. *J Immunol* 2009;182:2221-30.
- Balsamo M, Scordamaglia F, Pietra G, Manzini C, Cantoni C, Boitano M, et al. Melanoma-associated fibroblasts modulate NK cell phenotype and antitumor cytotoxicity. *Proc Natl Acad Sci U S A* 2009;106:20847-52.
- Fauriat C, Just-Landi S, Mallet F, Arnoulet C, Sainty D, Olive D, et al. Deficient expression of NCR in NK cells from acute myeloid leukemia: Evolution during leukemia treatment and impact of leukemia cells in NCRdull phenotype induction. *Blood* 2007;109:323-30.
- Dong Z, Cruz-Munoz ME, Zhong MC, Chen R, Latour S, Veillette A. Essential function for SAP family adaptors in the surveillance of hematopoietic cells by natural killer cells. *Nat Immunol* 2009;10:973-80.
- Brandt CS, Baratin M, Yi EC, Kennedy J, Gao Z, Fox B, et al. The B7 family member B7-H6 is a tumor cell ligand for the activating natural killer cell receptor Nkp30 in humans. *J Exp Med* 2009;206:1495-503.
- Brown MH, Boles K, van der Merwe PA, Kumar V, Mathew PA, Barclay AN. 2B4, the natural killer and T cell immunoglobulin superfamily surface protein, is a ligand for CD48. *J Exp Med* 1998;188:2083-90.
- Bottino C, Castriconi R, Pende D, Rivera P, Nanni M, Carnemolla B, et al. Identification of PVR (CD155) and Nectin-2 (CD112) as cell surface ligands for the human DNAM-1 (CD226) activating molecule. *J Exp Med* 2003;198:557-67.
- Kumar V, McNerney ME. A new self: MHC-class-I-independent natural killer-cell self-tolerance. *Nat Rev Immunol* 2005;5:363-74.
- Vivier E, Raulet DH, Moretta A, Caligiuri MA, Zitvogel L, Lanier LL, et al. Innate or adaptive immunity? The example of natural killer cells. *Science* 2011;331:44-9.
- Holmes TD, El-Sherbiny YM, Davison A, Clough SL, Blair GE, Cook GP. A human NK cell activation/inhibition threshold allows small changes in the target cell surface phenotype to dramatically alter susceptibility to NK cells. *J Immunol* 2011;186:1538-45.
- Kim HS, Das A, Gross CC, Bryceson YT, Long EO. Synergistic signals for natural cytotoxicity are required to overcome inhibition by c-Cbl ubiquitin ligase. *Immunity* 2010;32:175-86.
- Stebbins CC, Watzl C, Billadeau DD, Leibson PJ, Burshtyn DN, Long EO. Vav1 dephosphorylation by the tyrosine phosphatase SHP-1 as a mechanism for inhibition of cellular cytotoxicity. *Mol Cell Biol* 2003;23:6291-9.
- Cella M, Fujikawa K, Tassi I, Kim S, Latinis K, Nishi S, et al. Differential

- requirements for Vav proteins in DAP10- and ITAM-mediated NK cell cytotoxicity. *J Exp Med* 2004;200:817-23.
32. Bryceson YT, Ljunggren HG, Long EO. Minimal requirement for induction of natural cytotoxicity and intersection of activation signals by inhibitory receptors. *Blood* 2009;114:2657-66.
33. Kim HS, Long EO. Complementary phosphorylation sites in the adaptor protein SLP-76 promote synergistic activation of natural killer cells. *Sci Signal* 2012;5:ra49.
34. Romagne F, Vivier E. Natural killer cell-based therapies. *F1000 Med Rep* 2011;3:9.
35. Kim S, Poursine-Laurent J, Truscott SM, Lybarger L, Song YJ, Yang L, et al. Licensing of natural killer cells by host major histocompatibility complex class I molecules. *Nature* 2005;436:709-13.
36. Anfossi N, Andre P, Guia S, Falk CS, Roetynck S, Stewart CA, et al. Human NK cell education by inhibitory receptors for MHC class I. *Immunity* 2006;25:331-42.
37. Aversa F, Tabilio A, Velardi A, Cunningham I, Terenzi A, Falzetti F, et al. Treatment of high-risk acute leukemia with T-cell-depleted stem cells from related donors with one fully mismatched HLA haplotype. *N Engl J Med* 1998;339:1186-93.
38. Ruggeri L, Capanni M, Urbani E, Perruccio K, Shlomchik WD, Tosti A, et al. Effectiveness of donor natural killer cell alloreactivity in mismatched hematopoietic transplants. *Science* 2002;295:2097-100.
39. Romagne F, Andre P, Spee P, Zahn S, Anfossi N, Gauthier L, et al. Preclinical characterization of 1-7F9, a novel human anti-KIR receptor therapeutic antibody that augments natural killer-mediated killing of tumor cells. *Blood* 2009;114:2667-77.
40. Waldmann TA. The biology of interleukin-2 and interleukin-15: implications for cancer therapy and vaccine design. *Nat Rev Immunol* 2006;6:595-601.