

## 감염질환(infectious disease)과 종양면역(tumor immunity)에 있어서 수지상 돌기세포(dendritic cells)의 역할 (Role of dendritic cells in infectious disease and tumor)

김 광 동, 임 종 석\*

생명공학연구소 세포생물학연구실

### 서 론

외부로부터의 병원체에 의한 감염이나 암의 발생에 대항하는 숙주의 면역계는 크게 자연면역(innate immunity)과 획득면역(acquired immunity)으로 대별될 수 있다 (1). 자연면역은 병원체나 조직의 손상을 빠르게 인지하여 획득면역에 관여하는 세포에 위험을 알리는 신호를 보내는 능력을 지니고 있다. 이때 탐식세포나 자연살해세포 같은 다양한 세포군과, 보체(complement), 인터페론(interferon) 등이 관여하며, 자연면역은 병원체, 당쇄(carbohydrate), 또는 이중나선의 바이러스 RNA의 pattern을 인식하는 소위 패턴 인식수용체(pattern recognition receptor)를 이용한다고 알려져 있다 (2, 3). 그러나 생물의 면역계는 진화를 거치며 다양한 특정항원에 특이적으로 반응하는 능력을 가지게 되었으며, 이 결과 면역글로블린의 재배열을 통한 항원인식 능력을 지니게 되고, 이것은 면역기억으로 남아 항원의 재인식에 효과적으로 대처하는 능력, 즉 획득면역 기능을 소유하게 되었다. 이러한 정교하고 강력한 면역시스템이 잘 작동되기 위해서는 소위 항원을 제시해주는 세포(APC; antigen-presenting cell)에 의한 항원 제시와 면역세포의 기능조절이 필수적이다. 이러한 역할을 하는 면역세포가 오래 전부터 알려져 왔으나, 근래 90년대 들어 이제까지 알려지지 어떤 세포보다 더 전문적으로 이러한 역할을 수행하는 세포, 즉 수지상 돌기세포(dendritic cells)가 존재한다는 것이 알려지면서 이들의 특성이 새롭게 조명되고 있다 (4). 이 수지상 돌기세포는 항원을 접한 적이 없는 naive T cell을 자극시킬 수 있는 일차면역반응(primary immune response)을 유도하는 능력이 있으며 면역기억을 갖게 한다는 점에서 독특하고 유일한 면역세포로 분류될 수 있다 (5, 6). 본 고에서는 이 수지상 돌기세포의 특성 및 지금까지 연구, 보고된 감염면역과 종양면역에서 이들의 역할을 서술해보고, 이러한 지식이 병원균과 종양에 대항하는 면역계에서 갖는 의미를 간략히 살펴보고자 한다.

### 수지상 돌기세포의 특성

수지상 돌기세포는 그 이름에서 유추되듯이 표면에 불규칙한 나뭇가지 모양의 돌기를 가지며 뿔개가 썩어진 모양을 하고 있

는 비교적 크기가 큰 면역세포의 일종이다. 이 세포는 그 기원이 완전히 밝혀지지 않았지만 혈액간세포(hematopoietic stem cell)에서 유래되는 것으로 생각되고 있다 (Fig. 1) (7). 흥미로운 것은 분화과정에 따라 여러 종류의 수지상 돌기세포가 얻어질 수 있다는 점이며, 그 특성도 조금씩 차이를 보이고 있다. 그러나 공통적으로 항원을 받아들여 이를 가공하여 표면에 제시하는 능력이 뛰어나다는 특성을 지니며, 그 외에도 임파구를 활성화시키는데 관여하는 다양한 소위 costimulatory 분자들이나 세포간의 접촉에 관여하는 여러 종류의 분자를 표면에 많이 발현하고 있어 다른 면역세포들과 구분하여 전문적인 항원제시세포(professional APC)라고 불리우기도 한다. 또한 이 세포들은 단구세포(monocyte)나 대식세포(macrophage)와 유사한 점들을 가지지만, 표면항원의 발현양상이 구분되며, 항원의 전달 및 제시 능력이 훨씬 뛰어나다는 차이가 있다. 또 여러 종류의 특징적인 사이토카인(cytokine) 및 케모카인(chemokine)을 분비하여 염증성 면역반응에 관여하는 Th1(type-1 helper T cell) 임파구의 활성화를 일으킨다는 특징을 갖고 있다. 최근에는 골수성(myeloid)

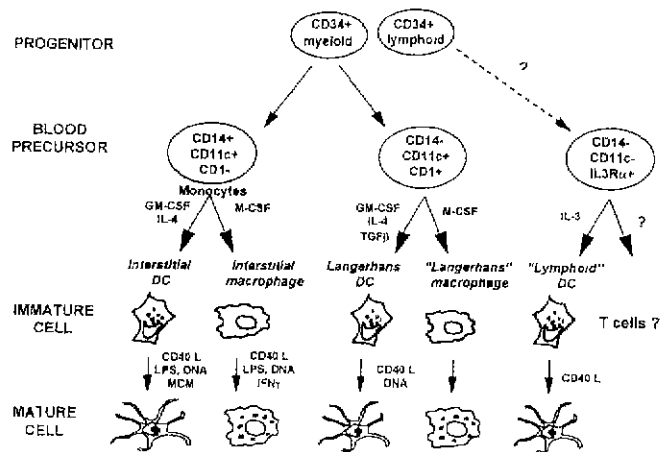


Fig. 1. 사람에서의 수지상 돌기세포의 분화과정  
혈액간세포로부터 3 종류의 수지상 돌기세포가 분화되는 과정을 모식적으로 잘 나타내고 있다 (Ref. 7).

수지상 돌기세포와 달리 임파성(lymphoid) 수지상 돌기세포는 면역억제에 관여한다는 연구 결과들이 활발히 보고되고 있어 면역자극뿐만 아니라 면역기능의 전반적인 조절에 수지상 돌기세포가 관여하는 것으로 생각되고 있다 (8, 9).

이들은 체내에서 대단히 적은 수(혈중 단핵세포의 약 0.1% 이하)로 존재할 뿐만 아니라 수지상 돌기세포 특이적인 표지자가 발견되지 않은 이유로 이들을 순수 분리하는데 어려움을 겪어왔으나, 현재는 시험관내에서 싸이토카인을 이용하여 수지상 돌기세포로 분화시켜 비교적 다량으로 배양하는 방법들이 개발되어 수지상 돌기세포의 특성연구나 응용연구가 활발하게 이루어지고 있다 (10).

### 감염면역에서의 수지상 돌기세포

말초 조직 내에서 수지상 돌기세포는 항원포획 능력이 뛰어난 미성숙(immature) 상태로 존재하는데 병원체 자체나 염증성 자극 또는 염증성 산물을 만나게 되면 성숙(mature) 상태의 수지상 돌기세포로 변하여 임파조직으로 이동하는 능력을 지니게 되어 그곳에서 항원 특이적인 T 임파구를 활성화시킨다. 이러한 특성이 이들로 하여금 감염에 대항하는 면역계에서 중요한 역할을 수행하게 하는데, 피부나 점막, 혈액 등에 다양한 형태로 수지상 돌기세포가 존재하고 있는 이유이기도 하다.

#### ① 바이러스 감염과 수지상 돌기세포

90년대 초 연구자들이 수지상 돌기세포에 관심을 갖게 된 이유는 이 세포가 HIV의 잠복기를 설명하는 reservoir기능을 하는 것으로 알려졌기 때문이다 (11). 실제로 많은 연구결과들이 수지상 돌기세포 내에서 HIV의 replication을 증명하고 있으며 (12-14), 점막이나 피부, 혈액 등 여러 HIV 감염경로에 존재하는 수지상 돌기세포가 이러한 역할을 하는 것으로 보인다 (15-18). 수지상 돌기세포가 발현하고 있는 다양한 표면 분자는 HIV가 수지상 돌기세포와 결합하는데 도움을 줄뿐만 아니라, 또한 수지상 돌기세포가 T 임파구와 결합하여 임파구를 활성화시키는 데 효과적으로 작용하므로 이러한 특성이 HIV에 의한 T 임파구의 감염경로를 이해하는데 중요한 단서를 제공하고 있다 (19-21). 최근의 한 연구결과는 이제까지 이해하기 어려웠던 HIV의 감염경로를 설명해줄 수 있는 새로운 분자가 수지상 돌기세포에 특이적으로 발현되며, DC-SIGN으로 명명된 이 분자가 실제로 HIV의 수지상 돌기세포와의 결합과 HIV의 T 임파구로의 감염을 도와주는 역할을 한다는 것을 보여주었다 (22). 이러한 연구 결과들은 HIV의 감염경로에서 수지상 돌기세포가 중요한 조절자의 역할을 한다는 점을 입증하였으며, 현재까지도 뚜렷한 성과를 보이지 못하고 있는 HIV 감염에 의한 AIDS의 예방 또는 치료용 백신의 개발에 기여할 수 있는 단서들을 제공하고 있다.

홍역 바이러스(measles virus)는 면역억제를 야기하는 또 다른 바이러스의 하나이다. 홍역 바이러스의 감염은 간단한 증상과 함께 일정기간의 면역억제(immune suppression)를 일으키지만, 면

역기능의 저하에 의해 경우에 따라서는 박테리아나 진균류에 의한 심각한 2차 감염이 야기되기도 하기 때문에 문제가 된다. 실제로 홍역 바이러스는 점막, 피부 및 혈액 내에서 다양한 형태로 존재하는 수지상 돌기세포를 감염시킬 수 있으며, 이로 인해 수지상 세포의 기능이 저하되어 T 임파구를 자극하는 능력이 떨어지는 것을 알 수 있다 (23-25). 나아가 홍역 바이러스는 수지상 돌기세포의 분화에 영향을 주거나, 세포사멸을 유도하기도 한다고 알려지고 있다 (26-28). 흥미로운 사실은 감염된 수지상 세포 주위에는 많은 T 임파구가 모여 합포세포(syncytia)라 불리는 거대한 다핵(multinucleated) 세포들을 만들어낸다는 점인데, 이런 특성은 수지상 돌기세포가 HIV와 유사하게 홍역 바이러스의 감염경로 상에서 바이러스의 reservoir 및 바이러스의 전파체로서의 역할을 할 것으로 추측하게 하고 있다 (29). 홍역 바이러스의 수지상 돌기세포 감염은 바이러스가 체내의 항바이러스 면역반응을 회피하고 오히려 감염에 의한 병의 진행을 도와주는 역할을 한다는 점에서 수지상 돌기세포가 면역자극능력과 반대의 역할을 하는 셈인데, 이 경우에 수지상 돌기세포가 바이러스에 대항하는 예방적 반응을 일으키는 면역능을 매개할 수 있는가는 현재 알려지지 않고 있다 (30).

기도 점막부위의 감염을 일으키는 influenza virus도 수지상 돌기세포를 감염시켜 면역반응을 일으키는 대표적인 바이러스이다. 수지상 돌기세포는 인플루엔자 바이러스 감염에 의해서 항감염 면역을 유도하는 능력이 증가되게 되는데, 이러한 특징은 인플루엔자 바이러스가 감염되는 다른 항원표현 세포인 대식세포와 구분되는 것으로 알려져 있다 (31). 인플루엔자 바이러스는 수지상 돌기세포를 활성화시켜 싸이토카인의 생성을 유도하며, 바이러스 특이적으로 감염세포 살상능력이 있는 CD8<sup>+</sup> T 임파구를 활성화시켜 이 바이러스에 대한 면역반응을 유도한다 (32-34). 이외에도 cytomegalovirus에 의한 감염에 대항하는 면역반응에서 수지상 돌기세포가 중요한 역할을 하는 것으로 보고되고 있으며 (35, 36), 중두 바이러스(vaccinia virus) 역시 이 세포를 감염시켜 이 세포의 변화를 일으키는 것으로 알려졌다 (37). 감기 증상을 일으키는 아데노 바이러스도 수지상 돌기세포를 활성화시켜 세포성 면역을 유도하도록 하는 능력이 있음이 알려져 있어 (38), 이런 특성이 면역증강을 위해 수지상 돌기세포에 유전자를 도입하는데 유전자 치료의 소재로 아데노 바이러스가 좋은 수단이 될 수 있는 근거를 제공한다고 생각된다. 그 외에도 C형 간염 바이러스 같은 특정 바이러스는 감염의 결과 수지상 돌기세포의 면역자극능력에 손상을 일으키기도 하여 다양한 방식으로 바이러스가 수지상 돌기세포와 반응한다는 것을 보여주고 있다 (39). 바이러스와 수지상 돌기세포의 상호반응이 면역억제 또는 면역증강을 보인다는 사실은 바이러스에 대한 면역기능을 조절하는 수지상 돌기세포의 중요성을 보여주며, 바이러스의 감염경로나 증식의 기전을 이해하는데 많은 지식을 줄 것으로 기대된다. 이러한 지식은 앞으로 바이러스에 의한 감염을 효과적으로 차단하는 기술을 개발하는데 도움이 될 것이라 여겨진

**Table 1.** 수지상 돌기세포를 이용한 중앙 치료용 백신 임상연구 현황 (Ref. 72)

Malignancy	Antigen	Antigen construct	DC type	Institution
Breast, colorectal, Pancreas, lung, Melanoma	Tumor derived	Autologous tumor cell lysate	GM-CSF + IL-4 cultured monocytes	Uni. of Michigan
Breast, colorectal, Lung	Mutant Ras derived	Ras peptides	GM-CSF + IL-4 cultured monocytes	Vanderbilt
Breast, colorectal, Lung	Mutant p53	p53 DNA	GM-CSF + IL-4 cultured monocytes	Vanderbilt
Breast, colorectal	CEA	HLA-A2 restricted peptide CAP-1	CF-CSF + IL-4 cultured monocytes	USC
Lung, colorectal	CEA	HLA-A2 restricted peptide CAP-1	FL mobilized, density purified DC	Stanford
Lung	CEA	HLA-A2 restricted peptide CAP-1	GM-CSF + IL-4 cultured monocytes	Duke
Lung	CEA	CEA RNA	GM-CSF + IL-4 cultured monocytes	Duke
Melanoma	gp100, Mart-1, and tyrosinase	HLA-A2 restricted peptides	GM-CSF + IL-4 cultured monocytes	Uni. of Zurich
Melanoma	gp100, Mart-1, and tyrosinase	HLA-A2 restricted peptides	GM-CSF + IL-4 cultured monocytes or CD34 <sup>+</sup> cells	Univ. Pittsburgh
Melanoma	gp100, Mart-1, and tyrosinase	HLA-A2 restricted peptides	GM-CSF + IL-4 cultured monocytes	NCI
Melanoma	gp100, Mart-1, MAGE-3 and tyrosinase	HLA-A2 restricted peptides cells	GM-CSF + TNF- $\alpha$ cultured CD34 <sup>+</sup>	Baylor
Melanoma	gp100, and tyrosinase	HLA-A2 restricted peptides	GM-CSF + IL-4 cultured monocytes	USC
Multiple myeloma	Immunoglobulin idiotype	Purified protein	Dendreon density purified DC	Stanford
Multiple myeloma	Immunoglobulin idiotype	Purified protein	Dendreon density purified DC	Dendreon (multicenter)
Non-Hodgkins Lymphoma	Immunoglobulin Idiotype	Recombinant protein	Density purified DC	Stanford
Prostate	Xenogeneic PAP	Recombinant protein	Density purified DC	Stanford
Prostate	PSM	HLA-A2 restricted peptides	GM-CSF + IL-4 cultured monocytes $\pm$ adjuvant GM-CSF	Northwest Biotherapeutics (multicenter)
Prostate	PAP	Recombinant fusion protein	Dendreon density purified DC	Dendreon (multicenter)
Prostate	Tumor derived	Autologous tumor cell lysate	GM-CSF + IL-4 cultured monocytes	UCLA

예방 및 치료수단이 없는 난치성 질환의 경우 수지상 돌기세포를 응용한 특이적 면역반응 유도용 백신의 개발은 많은 기대가 되는 연구분야라고 할 수 있겠다. 그러나 수지상 돌기세포는 공통된 특성을 가지는 것뿐만 아니라 다양한 조직에서 고유한 다른 특성을 갖는 형태로 존재한다는 사실을 상기해보면, 여기에서 언급한 수지상 돌기세포의 특성 묘사는 수지상 돌기세포 모두를 포괄하기에 부족하다고 할 수 있다. 대표적인 경우가 기능적으로 면역반응을 유도하는 수지상 돌기세포와 면역관용을 유도하는 수지상 돌기세포가 존재할 수 있다는 가능성이다 (83). 또한 이들 세포는 세포성 면역과 체액성 면역을 조절하는 Th1 type의 T 임파구와 Th2 type의 T 임파구를 선별적으로 활성화시킬 수 있는 능력이 있는 것으로 알려지고 있어 이러한 다양한 반응이 수지상 돌기세포의 또 다른 subtype들에 의한 것인지 아니면 이들이 존재하는 조직 내에서의 환경에 의해 특징적인 표현형으로 나타나는 것인지 현재로서는 알려지지 않고 있다. 이러한 지식들이 축적되어야 각각의 질환에 특이적으로 적용 가능한 백신의 형태가 디자인 될 수 있을 것이며, 이를 통해서 필요한 면역반응이 유도되고 조절 가능한 반응이 얻어질 수 있을 것이다. 앞으로 수지상 돌기세포에 대한 genomic study가 활발히 진행되어 수지상 돌기세포의 heterogeneity가 규명되어 상세히 이들 세포를 규정할 수 있게 된다면 수지상 돌기세포에 특이적인 생물학적 기능을 설명하고 정의하는데 많은 도움이 될 것이다. 이렇게 된다면 장차 수지상 돌기세포가 특정 항원에 대한 면역반응을 유도하는 백신으로, 또 면역반응을 손쉽게 조절할 수 있는 조절자로 사용 가능한 영리한 세포로서 광범위하게 이용될 수 있을 것으로 예측된다.

참고문헌

1. Fearon, D.T., and Locksley, R.M., 1996. The instructive role of innate immunity in the acquired immune response. *Science* 272: 50-53.
2. Brightbill, H.D., Libraty, D.H., Krutzik, S.R., Yang, R.B., Belisle, J.T., Bleharski, J.R., Maitland, M., Norgard, M.V., Plevy, S.E., Smale, S.T., Brennan, P.J., Bloom, B.R., Godowski, P.J., and Modlin, R.L., 1999. Host defense mechanisms triggered by microbial lipoproteins through toll-like receptors. *Science* 285: 732-736.
3. Aliprantis, A.O., Yang, R.B., Mark, M.R., Suggett, S., Devaux, B., Radolf, J.D., Klimpel, G.R., Godowski, P., and Zychlinsky, A., 1999. Cell activation and apoptosis by bacterial lipoproteins through toll-like receptor-2. *Science* 285: 736-739.
4. Steinman, R.M., 1991. The dendritic cell system and its role in immunogenicity. *Annu. Rev. Immunol.* 9: 271-296.
5. Hart, D.N., 1997. Dendritic cells: unique leukocyte pop-

- ulations which control the primary immune response. *Blood* 90: 3245-3287.
6. Bell, D., Young, J.W., and Banchereau, J., 1999. Dendritic cells. *Adv. Immunol.* 72: 255-232.
7. Banchereau, J., Briere, F., Caux, C., Davoust, J., Lebecque, S., Liu, Y.-J., Pulendran, B., and Palucka, K., 2000. Immunobiology of dendritic cells. *Annu. Rev. Immunol.* 18: 767-811.
8. Kronin, V., Winkel, K., Suss, G., Kelso, A., Heath, W., Kirberg, J., von Boehmer, H., and Shortman, K., 1996. A subclass of dendritic cells regulates the response of naive CD8 T cells by limiting their IL-2 production. *J. Immunol.* 157: 3819-3827.
9. Suss, G., and Shortman, K., 1996. A subclass of dendritic cells kills CD4 T cells via Fas/Fas-ligand-induced apoptosis. *J. Exp. Med.* 183: 1789-1796.
10. Inaba, K., Inaba, M., Romani, N., Aya, H., Deguchi, M., Ikehara, S., Muramatsu, S., and Steinman, R.M., 1992. Generation of large numbers of dendritic cells from mouse bone marrow cultures supplemented with granulocyte/macrophage colony-stimulating factor. *J. Exp. Med.* 176: 1693-1702.
11. Grouard, G., and Clark, E.A., 1997. Role of dendritic and follicular dendritic cells in HIV infection and pathogenesis. *Curr. Opin. Immunol.*, 9: 563-567.
12. Granelli-Piperno, A., Finkel, V., Delgado, E., and Steinman, R.M., 1999. Virus replication begins in dendritic cells during the transmission of HIV-1 from mature dendritic cells to T cells. *Curr. Biol.* 9: 21-29.
13. Granelli-Piperno, A., Delgado, E., Finkel, V., Paxton, W., and Steinman, R.M., 1998. Immature dendritic cells selectively replicate macrophage-tropic (M-tropic) human immunodeficiency virus type 1, while mature cells efficiently transmit both M- and T-tropic virus to T cells. *J. Virol.* 72: 2733-2723.
14. Knight, S.C., and Patterson, S., 1997. Bone marrow-derived dendritic cells, infection with human immunodeficiency virus, and immunopathology. *Annu. Rev. Immunol.* 15: 593-615.
15. Pope, M., 1999. Mucosal dendritic cells and immunodeficiency viruses. *J. Infect. Dis.* 179 Suppl 3: S427-430.
16. Blauvelt, A., 1997. The role of skin dendritic cells in the initiation of human immunodeficiency virus infection. *Am. J. Med.* 102(5B): 16-20.
17. Compton, C.C., Kupper, T.S., and Nadire, K.B., 1996. HIV-infected Langerhans cells constitute a significant pro-

- cells are permissive to the complete replicative cycle of human cytomegalovirus. *J. Gen. Virol.* 81: 393-399.
37. Drillien, R., Spehner, D., Bohbot, A., and Hanau, D., 2000. Vaccinia virus-related events and phenotypic changes after infection of dendritic cells derived from human monocytes. *Virology* 268: 471-481.
  38. Rea, D., Schagen, F.H., Hoeben, R.C., Mehtali, M., Havenga, M.J., Toes, R.E., Melief, C.J., and Offringa, R., 1999. Adenoviruses activate human dendritic cells without polarization toward a T-helper type 1-inducing subset. *J. Virol.* 73: 10245-10253.
  39. Kanto, T., Hayashi, N., Takehara, T., Tatsumi, T., Kuzushita, N., Ito, A., Sasaki, Y., Kasahara, A., and Hori, M., 1999. Impaired allostimulatory capacity of peripheral blood dendritic cells recovered from hepatitis C virus-infected individuals. *J. Immunol.* 162: 5584-5591.
  40. Rescigno, M., Citterio, S., They, C., Rittig, M., Medaglini, D., Pozzi, G., Amigorena, S., and Ricciardi-Castagnoli, P., 1998. Bacteria-induced neo-biosynthesis, stabilization, and surface expression of functional class I molecules in mouse dendritic cells. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* 95:5229-5234.
  41. Rescigno, M., Granucci, F., Citterio, S., Foti, M., and Ricciardi-Castagnoli, P., 1999. Coordinated events during bacteria-induced DC maturation. *Immunol. Today* 20: 200-203.
  42. Inaba, K., Inaba, M., Naito, M., and Steinman, R., 1993. Dendritic cells progenitors phagocytose particulates, including bacillus Calmette-Guerin organisms, and sensitize mice to mycobacterial antigens in vivo. *J. Exp. Med.* 178: 479-488.
  43. Pancholi, P., Mirzam A., Schauf, V., Steinman, R.M., and Bhardwaj, N., 1993. Presentation of mycobacterial antigens by human dendritic cells: lack of transfer from infected macrophages. *Infect. Immun.* 61: 5326-5332
  44. Henderson, R.A., Watkins, S.C., and Flynn, J.L., 1997. Activation of human dendritic cells following infection with *Mycobacterium tuberculosis*. *J. Immunol.* 159: 635-643.
  45. Tascon, R.E., Soares, C.S., Ragno, S., Stavropoulos, E., Hirst, E.M., and Colston, M.J., 2000. *Mycobacterium tuberculosis*-activated dendritic cells induce protective immunity in mice. *Immunology* 99: 473-480.
  46. Thurnher, M., Ramoner, R., Gastl, G., Radmayr, C., Bock, G., Herold, M., Klocker, H., and Bartsch, G., 1997. *Bacillus Calmette-Guerin* mycobacteria stimulate human blood dendritic cells. *Int. J. Cancer* 70: 128-134.
  47. Kim, K.D., Lee, H.G., Kim, J.K., Park, S.N., Choe, I.S., Choe, Y.K., Kim, S.J., Lee, E., and Lim, J.S., 1999. Enhanced antigen-presenting activity and tumour necrosis factor-alpha-independent activation of dendritic cells following treatment with *Mycobacterium bovis* bacillus Calmette-Guerin. *Immunology* 97: 626-633.
  48. Ramoner, R., Rieser, C., Herold, M., Klocker, H., Bartsch, G., Stenzl, A., and Thurnher, M., 1998. Activation of human dendritic cells by bacillus Calmette-Guerin. *J. Urol.* 159: 1488-1492.
  49. Demangel, C., Bean, A.G., Martin, E., Feng, C.G., Kamath, A.T., and Britton, W.J., 1999. Protection against aerosol *Mycobacterium tuberculosis* infection using *Mycobacterium bovis* Bacillus Calmette Guerin-infected dendritic cells. *Eur. J. Immunol.* 29: 1972-1979.
  50. Sieling, P.A., Jullien, D., Dahlem, M., Tedder, T.F., Rea, T.H., Modlin, R.L., and Porcelli, S.A., 1999. CD1 expression by dendritic cells in human leprosy lesions: correlation with effective host immunity. *J. Immunol.* 162: 1851-1858.
  51. Yrlid, U., Svensson, M., Johansson, C., and Wick, M.J., 2000. *Salmonella* infection of bone marrow-derived macrophages and dendritic cells: influence on antigen presentation and initiating an immune response. *FEMS Immunol. Med. Microbiol.* 27: 313-320.
  52. Yrlid, U., and Wick, M.J., 2000. *Salmonella*-induced apoptosis of infected macrophages results in presentation of a bacteria-encoded antigen after uptake by bystander dendritic cells. *J. Exp. Med.* 191: 613-624.
  53. Filgueira, L., Nestle, F.O., Rittig, M., Joller, H.I., and Groscurth, P., 1996. Human dendritic cells phagocytose and process *Borrelia burgdorferi*. *J. Immunol.* 157: 2998-3005.
  54. Hacker, H., Mischak, H., Miethke, T., Liptay, S., Schmid, R., Sparwasser, T., Heeg, K., Lipford, G.B., and Wagner, H., 1998. CpG-DNA-specific activation of antigen-presenting cells requires stress kinase activity and is preceded by non-specific endocytosis and endosomal maturation. *EMBO J.* 17: 6230-6240.
  55. Hartmann, G., Weiner, G.J., and Krieg, A.M., 1999. CpG DNA: a potent signal for growth, activation, and maturation of human dendritic cells. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* 96: 9305-9310.
  56. Behboudi, S., Chao, D., Klenerman, P., and Austyn, J., 2000. The effects of DNA containing CpG motif on dendritic cells. *Immunology* 99: 361-366.
  57. Akbari, O., Panjwani, N., Garcia, S., Tascon, R., Lowrie,

- tive strategies: DCs engineered to secrete IL-12 are a potent vaccine in a murine model of an intracellular infection. *J. Immunol.* 163: 3890-3897.
78. Zheng, L., Huang, X.L., Fan, Z., Borowski, L., Wilson, C.C., and Rinaldo, C.R., 1999. Delivery of liposome-encapsulated HIV type 1 proteins to human dendritic cells for stimulation of HIV type 1-specific memory cytotoxic T lymphocyte responses. *AIDS Res. Hum. Retroviruses* 15: 1011-1020.
79. Ludewig, B., Oehen, S., Barchiesi, F., Schwendener, R.A., Hengartner, H., and Zinkernagel, R.M., 1999. Protective antiviral cytotoxic T cell memory is most efficiently maintained by restimulation via dendritic cells. *J. Immunol.* 163: 1839-1844.
80. Ludewig, B., Ehl, S., Karrer, U., Odermatt, B., Hengartner, H., and Zinkernagel, R.M., 1998. Dendritic cells efficiently induce protective antiviral immunity. *J. Virol.* 72: 3812-3818.
81. Su, H., Messer, R., Whitmire, W., Fischer, E., Portis, J.C., and Caldwell, H.D., 1998. Vaccination against chlamydial genital tract infection after immunization with dendritic cells pulsed ex vivo with nonviable *Chlamydiae*. *J. Exp. Med.* 188: 809-818.
82. Zhang, D., Yang, X., Lu, H., Zhong, G., and Brunham, R.C., 1999. Immunity to *Chlamydia trachomatis* mouse pneumonitis induced by vaccination with live organisms correlates with early granulocyte-macrophage colony-stimulating factor and interleukin-12 production and with dendritic cell-like maturation. *Infect. Immun.* 67: 1606-1613.
83. Starzl, T.E., and Zinkernagel, R.M., 1998. Antigen localization and migration in immunity and tolerance. *N. Engl. J. Med.* 339: 1905-1913.



임 종 석

1982년 서울대학교 약학대학 약학과 졸업  
 1984년 서울대학교 대학원 약학과 졸업  
 1987-1992년 독일 국립암연구소(DKFZ) 면역학 연구실 연구원  
 1992년 하이델베르크 대학교 약학과 이학박사  
 1992-1994년 생명공학연구소 위촉연구원  
 1994-1996년 원자력병원 선임연구원  
 1996-2000년 생명공학연구소 선임연구원  
 현 재 생명공학연구소 세포생물학연구실 책임연구원