



림프종 - 임상

The Safety and efficacy of Autologous Natural Killer cell infusions for the Treatment of Malignant Lymphoma : Phase II trial

NKBIO, 2006

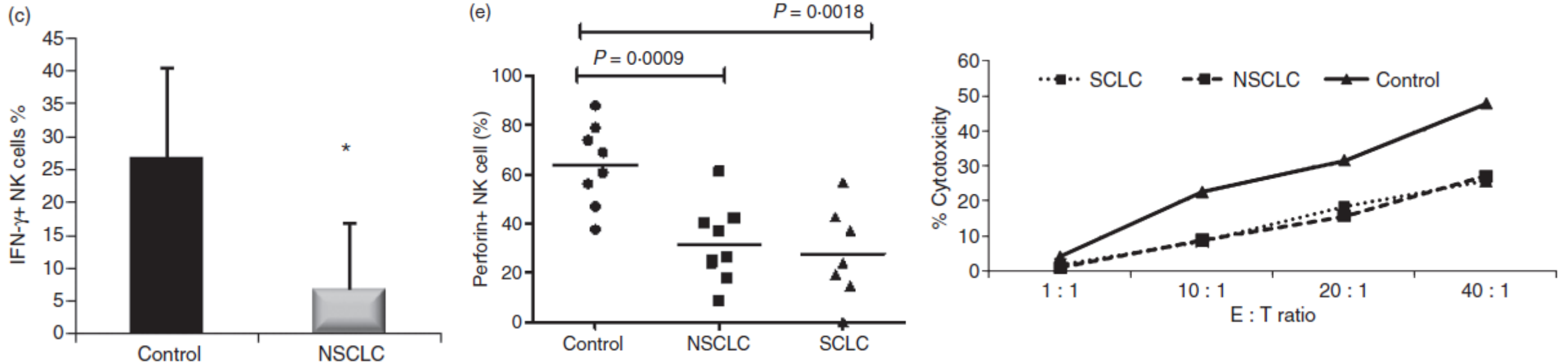
NK Therapy	
Patients	50 patients with Relapsed or refractory malignant lymphoma Previously untreated NK/T cell lymphoma
NK cell infusion	Autologous activated NK cell 2 x 10 ⁹ cells/100 mL IV x 5 times
Duration	between 1 st Mar. 2006 and 31 Dec. 2006
Results	Intermediate Tumor Response Assessment Power CR reached
	QOL (quality of life) Excellent
	Reduced non-hematologic complications Side effects Very few

“임상 2상 진행한 결과, NK 세포 치료를 받은 환자 50명 모두 전원 완전반응(CR)을 보임”

폐암 - 임상

Increased killer immunoglobulin-like receptor expression and functional defects in natural killer cells in lung cancer

Immunology, 2011



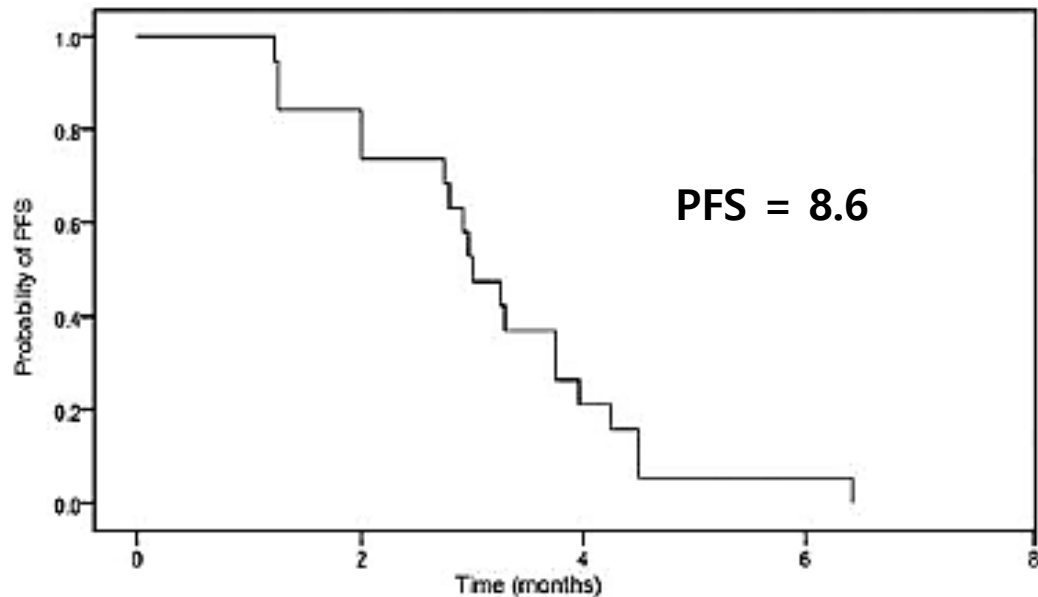
폐암 환자에서 NK 세포의 독성과 granzyme B의 발현이 감소되어 있었으며, T 세포 반응을 자극하는 NK 세포의 기능 감소에 의해 IFN- γ 의 생산이 감소되어 있음을 알 수 있다.

폐암 - 임상

A Trial of Autologous Ex vivo-expanded NK Cell-enriched Lymphocytes with Docetaxel in Patients with Advanced Non-small Cell Lung Cancer as Second- or Third-line Treatment: Phase IIa Study

Anticancer Res, 2013

The Kaplan Meier estimated progression-free survival



Tumor response to docetaxel and NK cell-enriched lymphocytes

항암 치료 후 환자 반응	환자 수 (% , 총 19명)
완전 반응 (CR)	0 (0)
부분 반응 (PR)	2 (10.5)
안정화 상태 (SD)	12 (63.2)
진행 (PD)	5 (26.3)

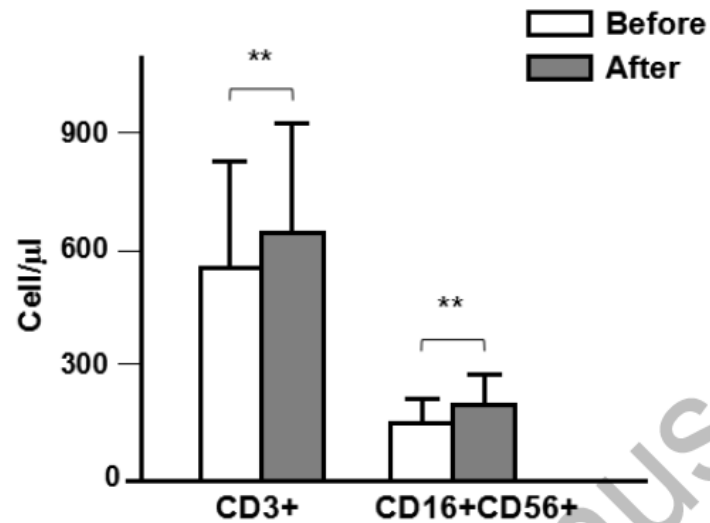
기존 항암 실패했던 비소세포성 폐암 환자에게 2차 또는 3차 항암 치료로 항암제 docetaxel과 자가 NK 세포 (최소 2.0×10^9 개)를 같은 날(2~6회) 투여 시, 1차 항암제 치료 실패 후 비소세포성 폐암 환자의 치사율이 높은데 비해 부분 반응 환자 비율 증가, 적은 부작용 보고, 무 진행 생존기간이 3배 가량 길어진 것 등의 효과를 나타내었다.

간암 - 임상

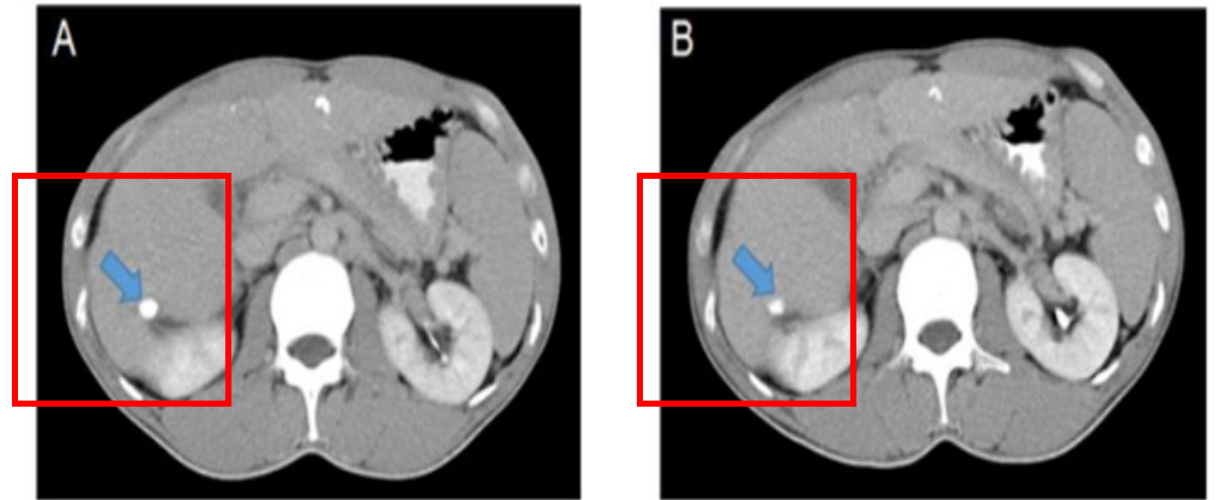
Effect of NK cell immunotherapy on immune function in patients with hepatic carcinoma : A preliminary clinical study

Cancer Biology & Therapy, 2017

NK 세포 치료 전, 후의 말초 혈액 내 T 세포와 NK 세포의 변화



NK 세포 치료 후, 질병 안정화 상태의 38세 재발성 환자의 치료 전(left), 3개월 후(right) CT 영상 : 종양 크기가 작아짐



총 16명에 대한 전이성, 재발성 간암 2-4기 환자에 대한 동종 NK 세포 면역치료 결과 치료 3개월 후 부분반응 18.8%, 질병 안정 50.0%, 질병 진행 반응 31.2%였다. 별다른 부작용은 없었으며 무반응 생존기간은 7.5개월이었는데 **NK 세포 치료 4회 이상 받은 환자가 4회 미만 치료받은 환자보다 무반응 생존기간이 유의하게 길었다.**

식도암 - 임상

Role of NKG2D ligand on NK cell immunotherapy in advanced esophageal cancer patients after operation

Chinese J of Clin Oncol, 2013

	Time to progression (month)	Overall survival (month)
Chemotherapy only	5.00	11.00 (9.38-12.62)
MICA- group : Chemo + NK	5.80	10.4 (8.77-12.02)
MICA+ group : Chemo + NK	9.90	16.9 (11.67-22.12)

식도암세포에 MICA를 발현하는 환자 그룹에서 NK 세포치료를 병행한 결과 항암제로 인해 발생하는 백혈구 감소증, 말초신경독성이 완화되었고 **종양진행시간과 전체 생존기간의 유의한 연장을 나타내었다** ($P < 0.05$).

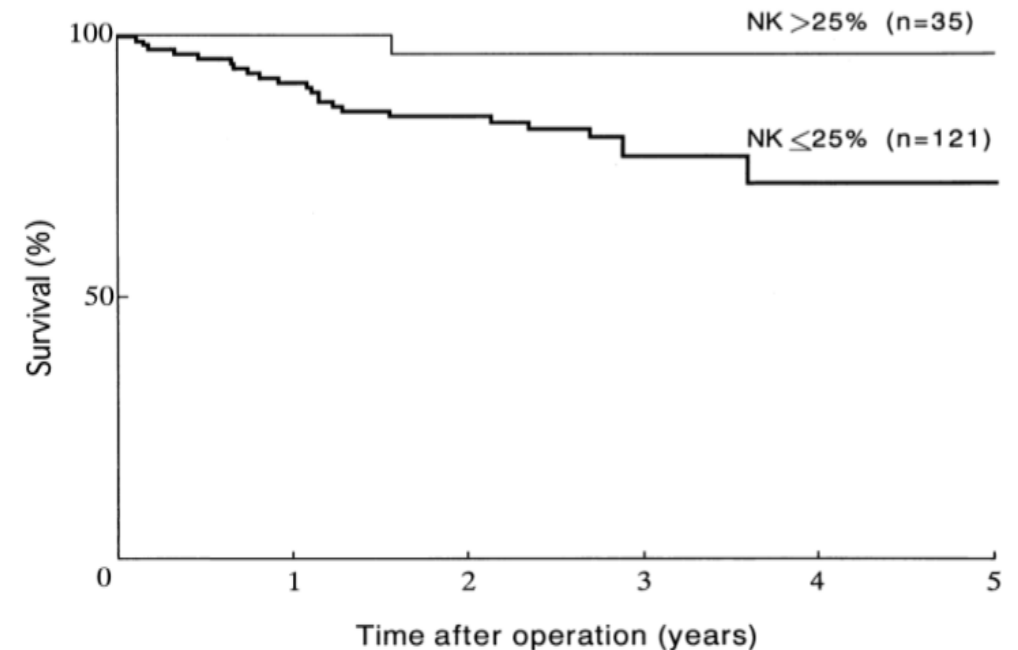
진행성 식도암 환자에게 화학요법과 함께 자가 유래 NK 세포치료를 병행한 결과, NK 세포의 활성화수용체인 NKG2D가 인식하는 암 세포의 ligand인 MICA를 제시하는 암 세포를 가진 환자 그룹에서 부작용이 거의 나타나지 않으면서 환자의 면역 체계를 강화하여 생존율과 종양진행시간을 연장시키는 효과를 관찰하였다.

위암 - 임상

Prognostic Significance of Natural Killer Cell Activity in Patients With Gastric Carcinoma: A Multivariate Analysis

THE AMERICAN JOURNAL OF GASTROENTEROLOGY, 2001

1. NK 세포 활성이 있는 환자의 경우 5년 생존율이 94.6% (활성 > 25%)으로 NK 세포 활성이 낮은 환자 72.3% (활성 > 25%)보다 높았다.
2. NK 세포 활동이 종양의 크기 및 진행과 관련이 있음을 보여주었다.
3. 수술 전, NK 세포 활성의 측정은 위암 환자의 예후와 후속 임상 관리에 적절할 수 있다.



“NK 세포 활성이 높은 위암 환자의 경우 활성이 낮은 위암 환자보다 5년 생존율이 높음을 알 수 있음”

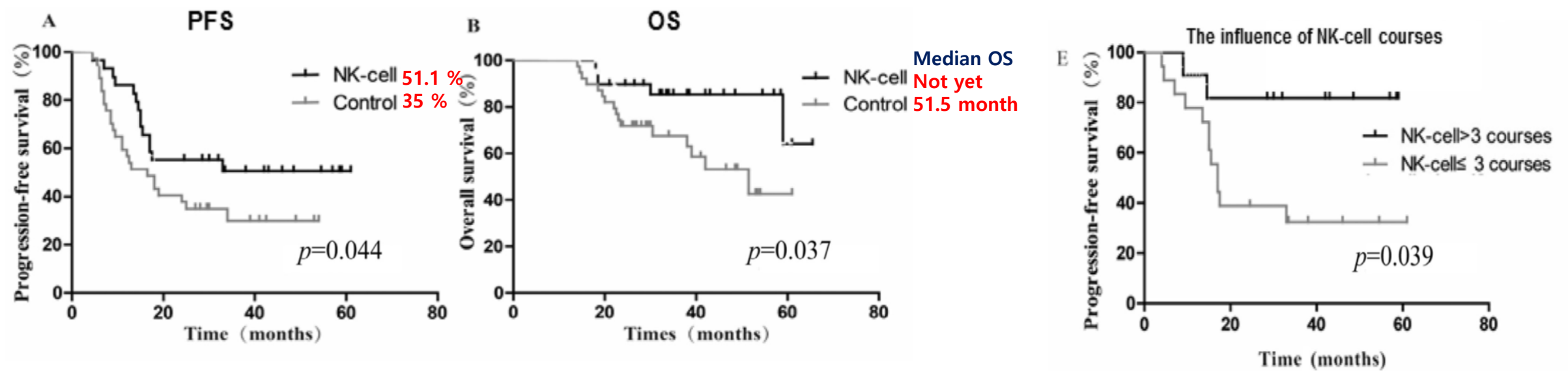


NK cell Therapy

대장암 - 임상

Adoptive transfer of natural killer cells in combination with chemotherapy improves outcomes of patients with locally advanced colon carcinoma

Cytotherapy, 2018



<2010-2016 cohort study>

국소 진행 된 대장암 환자에서 화학 요법과 NK 세포 치료 요법을 병용하여 치료하였을 때, **부작용이 있는 재발을 예방하였고, 장기 생존이 가능**했다. 특히, 미분화 암 종의 치료에 효과적이었으며, 유의한 부작용은 보고되지 않았다.

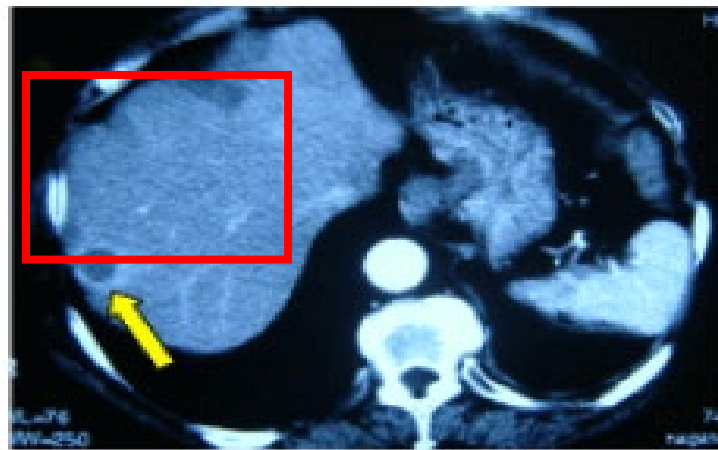
대장암 - 임상

After the surgeries for colorectal cancer and lung metastasis, the third metastasis was detected in the liver, but could not be treated with surgery

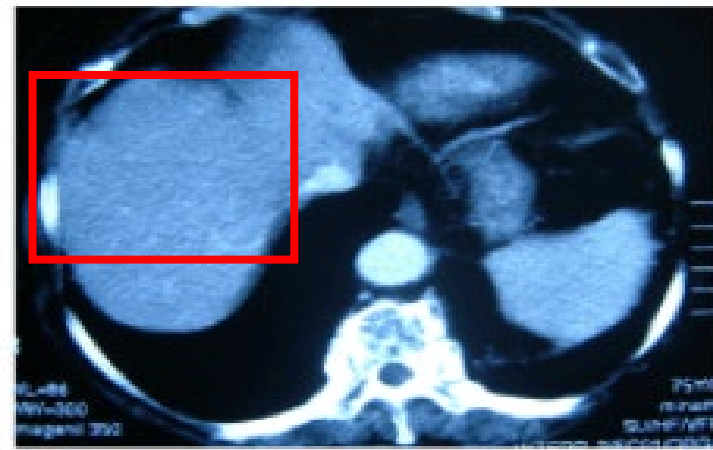
<http://www.nco-clinic.jp>

1. 대장암 수술 5개월 후에는 폐 전이, 14개월 후에는 간 전이가 발생하여 이를 절제하는 수술을 받았다.
2. 림프절 전이가 있었기에 항암제 등 4가지를 보조 요법으로 사용하였다.
3. 간에서 다발성 전이가 발견되어 화학 요법을 사용했지만 부작용으로 중단되었다.
4. 항암제를 TS-1로 전환한 후, 고활성 NK 세포 치료를 시작하였다.
5. 고활성 NK 세포 5회 투여 후, CT 영상에서는 간 전이가 대부분 사라지고 림프절 전이가 더 작아졌음을 확인하였다 (Photo 1).

Photo 1 Colorectal cancer, liver metastases



Before treatment



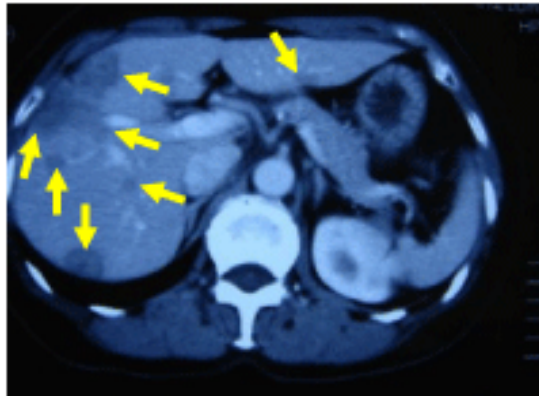
After treatment

유방암 - 임상

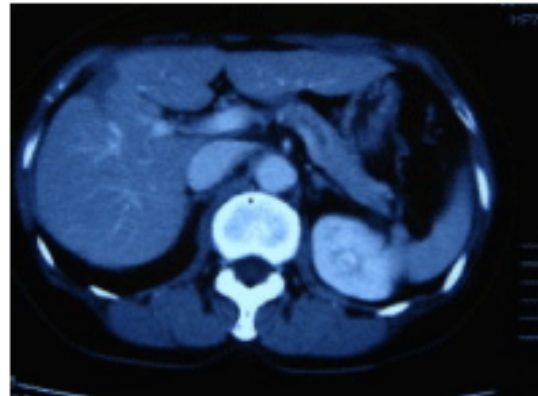
After total mastectomy, local recurrence of breast cancer and multiple hepatic metastases were observed

<http://www.nco-clinic.jp>

Photo 1 Local recurrence, multiple hepatic metastases

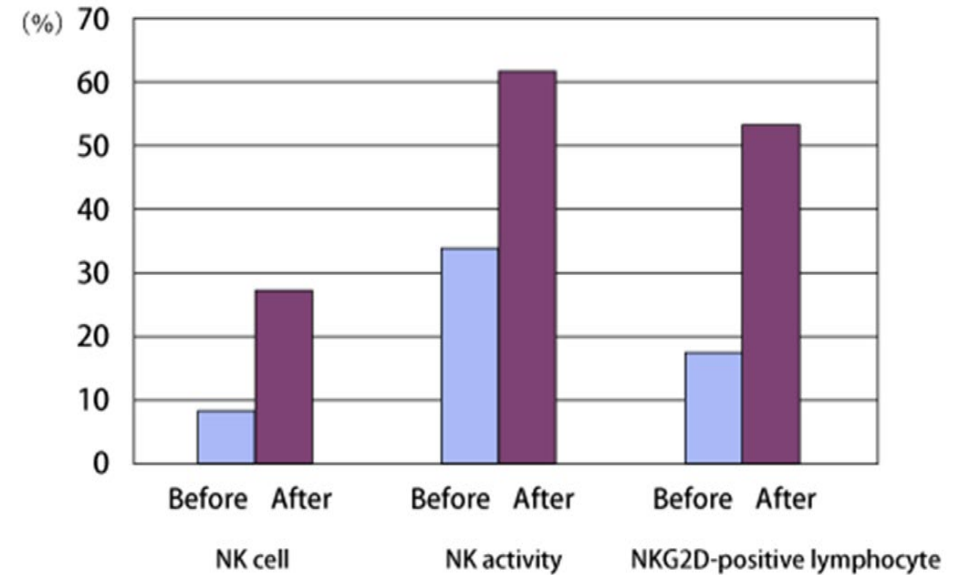


Before treatment



After 5 months of treatment

Figure Change in lymphocytes in the blood before and after the treatment



유방암 전체 절제 수술 후에 다발성 전이가 발생한 환자에게 항암제와 NK 세포 치료제를 같이 적용하여 치료하였을 때, 5개월 후에 산란된 전이도 사라진 것을 확인할 수 있고, NK 세포 비율은 치료 전 8.7%에서, 투여 10번 만에 27.6%로 3배 증가함으로써 NK 세포의 활동성도 약 2배 가까이 증가하였다. **NK 세포 치료가 항암제와 함께 사용될 때 치료에 매우 효과적인 것을 보여준다.**



NK cell Therapy

난소암 - 임상

Natural Killer Cell Activity and Progression-Free Survival in Ovarian Cancer

Gynecol Obstet Invest, 1993

산부인과에서 근치적 수술로 치료받은 진행 상피성 난소암 환자 17 명을 대상으로 NK cell 치료를 받은 후 추적 기간 동안 병의 진행을 확인

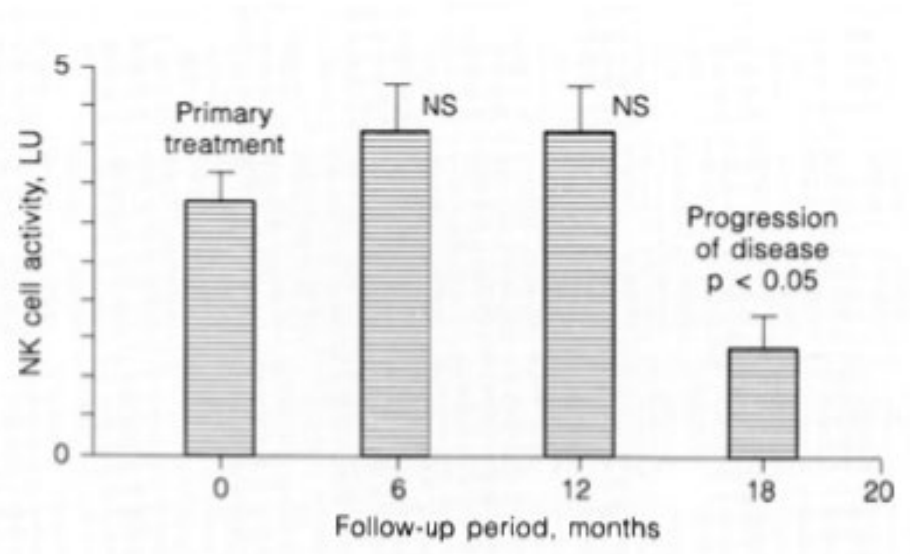


Fig 1. Decrease of NK cell activity at the time of disease progression

Table 1. NK cell activity of PBLs (at the time of primary treatment) in patients who had disease progression and in patients with disease-free survival

Disease progression	Number of cases	NK activity, LU (mean ± SD)	p
Yes	8	3.31 ± 0.7	< 0.05
No	9	7.18 ± 1.34	

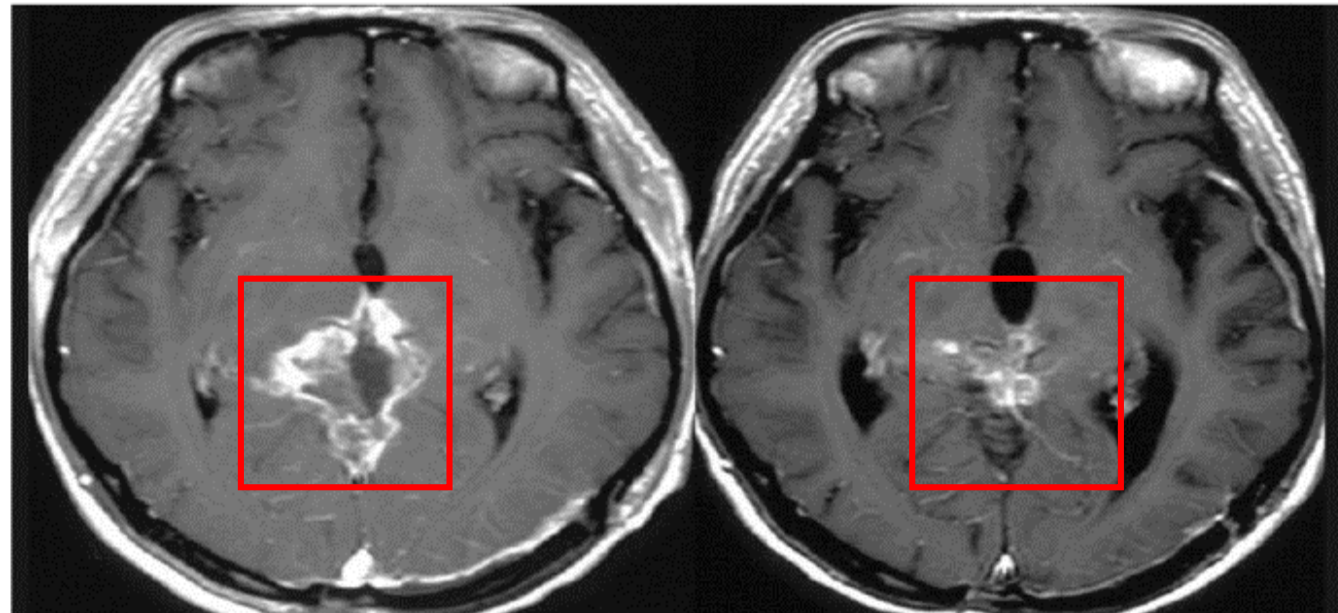
외과적 치료 당시, 기초 NK 세포 활성의 평균값은 재발하거나 질병의 진행이 있었던 환자에서 유의하게 낮았다.

“질병 진행을 나타낸 환자의 NK 세포 활성은 이전과 비교하여 질병 재발 시점에서 유의한 감소를 보임”

뇌종양 - 임상

Autologous Natural Killer Cell Therapy for Human Recurrent Malignant Glioma

Anticancer research, 2004



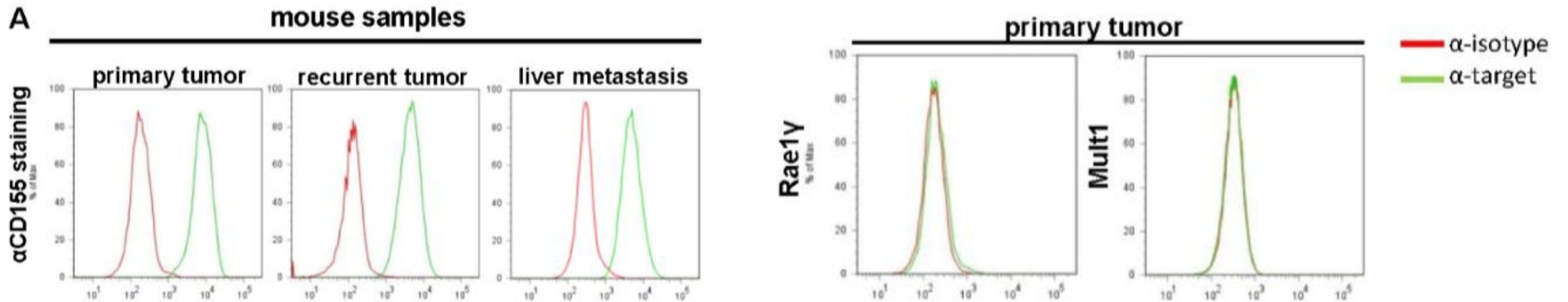
재발성 뇌종양 환자에 4개월 간격으로 자가 NK 세포 투여 (1회 : 51억 개, 2회 : 46억 개) 치료 전(left), 치료 후(right) MR image. 자가 NK 세포 치료가 재발성 신경 교종의 종양 크기를 감소하는데 효과적이다.

췌장암 - *in vivo*

Perioperative, spatiotemporally coordinated activation of T and NK cells prevents recurrence of pancreatic cancer

American Association for Cancer Research, 2017

Coordinated perioperative immunotherapy for resectable PDAC



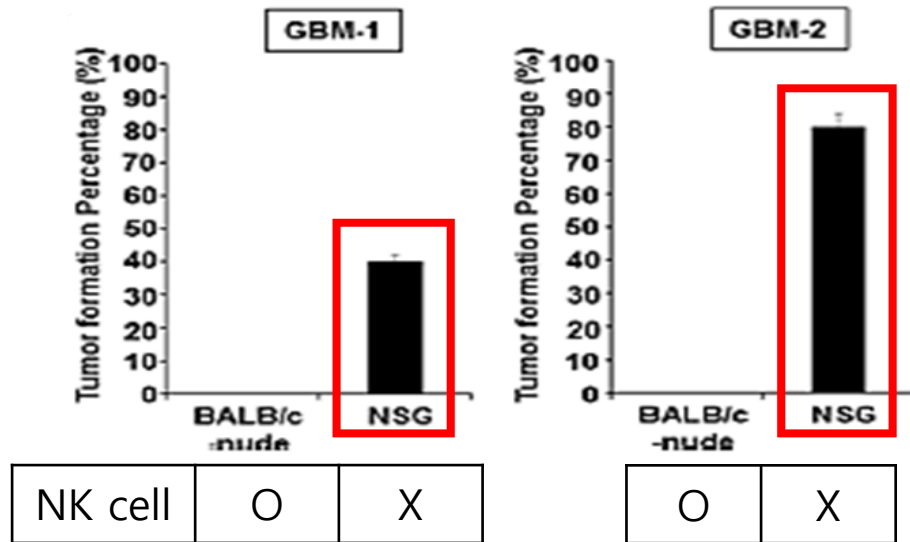
종양 내 NK 세포 ligand 발현 조사 결과, Rae1r, Multi1은 발현되지 않았으나 재발성 종양 및 간 전이, 원발성 종양 물질로부터 유래된 종양세포에서 CD155의 높은 발현이 나타난다. CD155는 NK 세포의 활성화 수용체 중 하나인 DNAM-1의 ligand로서, DNAM-1의 수가 증가하게 되면 CD155를 인식해 살상 기능을 하게 된다.

“췌장암 세포 표면의 CD155 ligand 과발현을 NK 세포 활성화 수용체 DNAM-1이 인식해 살상시킴”

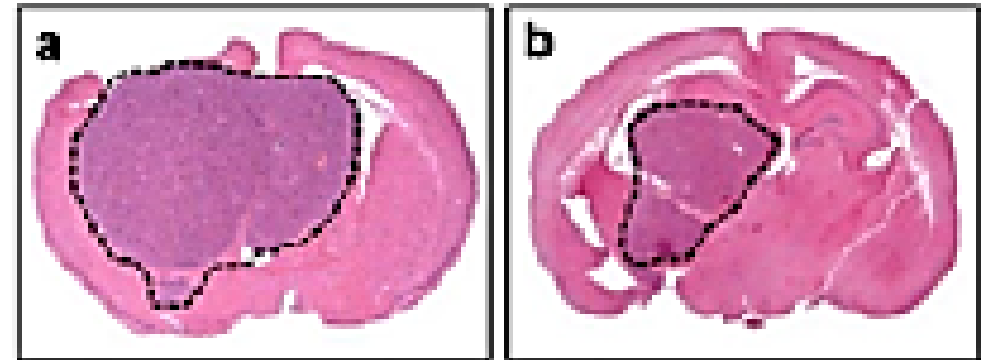
뇌종양 - *in vivo*

Natural killer (NK) cells inhibit systemic metastasis of glioblastoma cells and have therapeutic effects against glioblastomas in the brain

BMC Cancer, 2015



뇌종양 세포 투여 후 폐암 전이 실험에서 NK 세포가 있는 마우스에서는 폐암 전이가 되지 않으므로 NK 세포가 종양의 전이를 막는 중요한 역할을 한다.



I.T	1x10 ³ cells (36% ↓)	1x10 ⁴ cells (57% ↓)
I.V	1x10 ⁵⁻⁶ cells	1x10 ⁷ cells

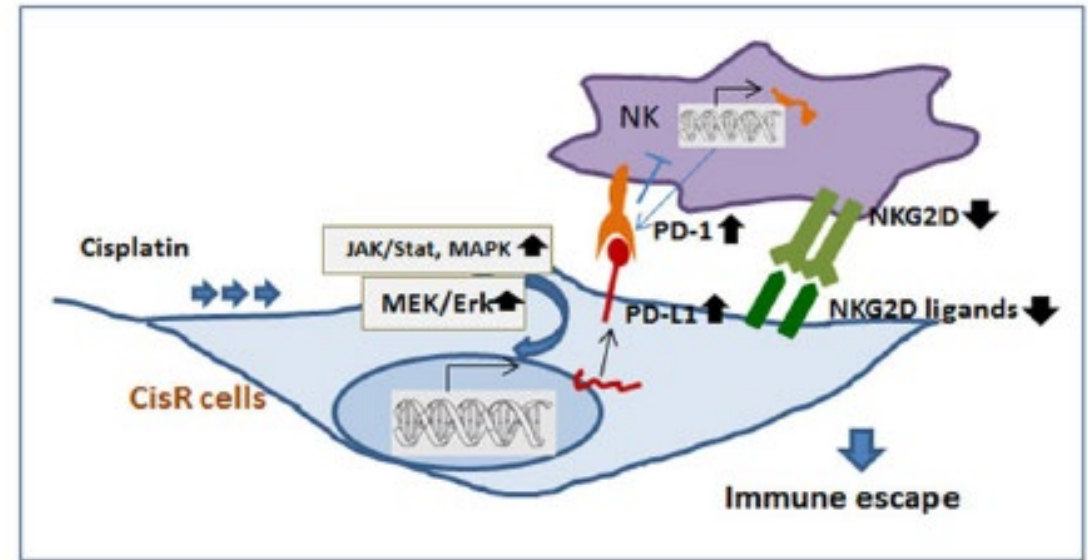
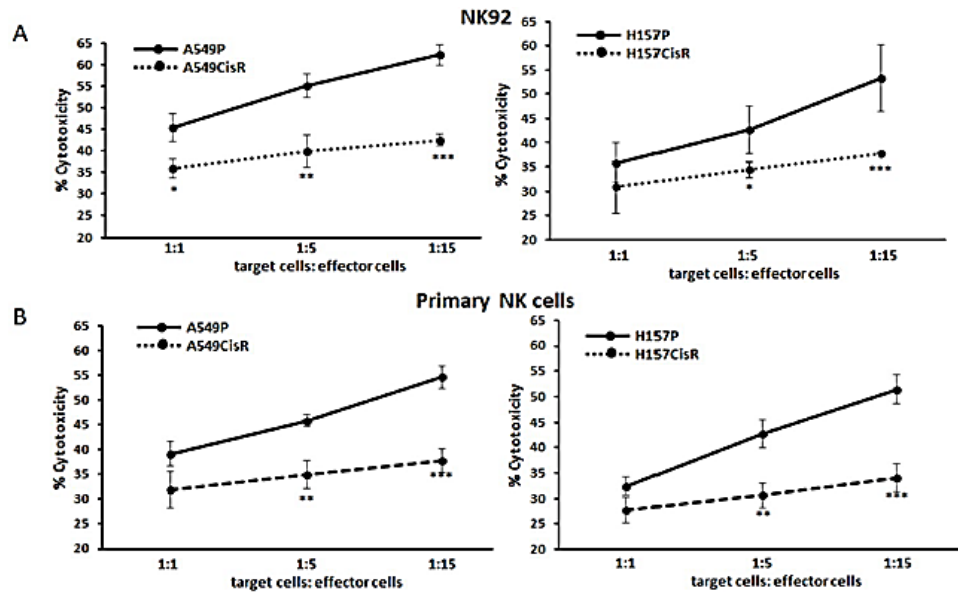
1주일 간격으로 총 3번 1천만 개의 NK cell 혈관 투여 시 병변 부위에 침투되어 종양크기 57% 정도 감소의 항종양 효과를 나타내었다.

“NK 세포는 종양의 전이를 막고 종양의 크기를 줄이는데 중요한 역할”

폐암- *in vivo*

A Enhancing NK cell-mediated cytotoxicity to cisplatin-resistant lung cancer cells via MEK/Erk signaling inhibition

Nature Scientific Reports, 2017

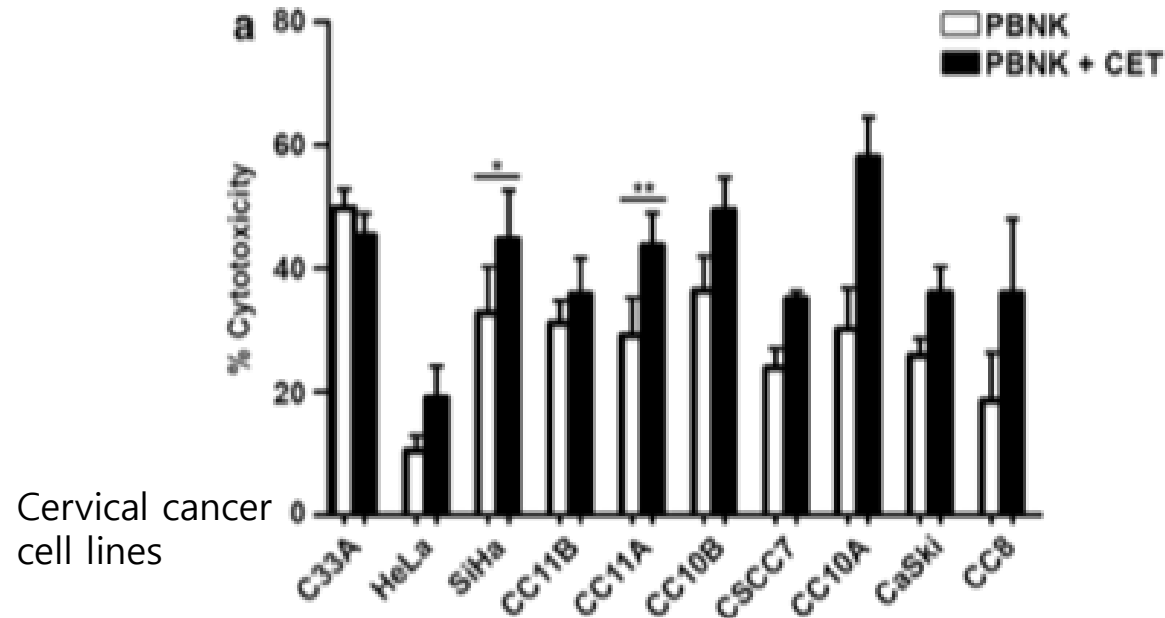


항암제인 Cisplatin에 내성을 지닌 비소세포성폐암 세포주 A549CisR, H157CisR을 제작하여 NK92(NK cell line)와 혈액에서 분리된 NK 세포를 투여하여 항암 효과를 본 결과, 폐암세포주 뿐만 아니라 Cisplatin 내성을 가진 세포주에도 높은 항암 효과를 나타내었다. Cisplatin 내성을 가진 세포주들은 PD-1(면역 회피) 항원의 발현이 높았는데 PD-1이나 PD-L1 항체를 첨가하므로 더욱 높은 NK cell의 cytotoxicity를 보였다. 이는 MEK/Erk 유전자신호전달체계가 이 효과에 있어 중요한 역할을 나타냄을 확인하였다.

자궁암 - *in vivo*

High-efficiency lysis of cervical cancer by allogeneic NK cells derived from umbilical cord progenitors is independent of HLA status

Cancer Immunol Immunother, 2017



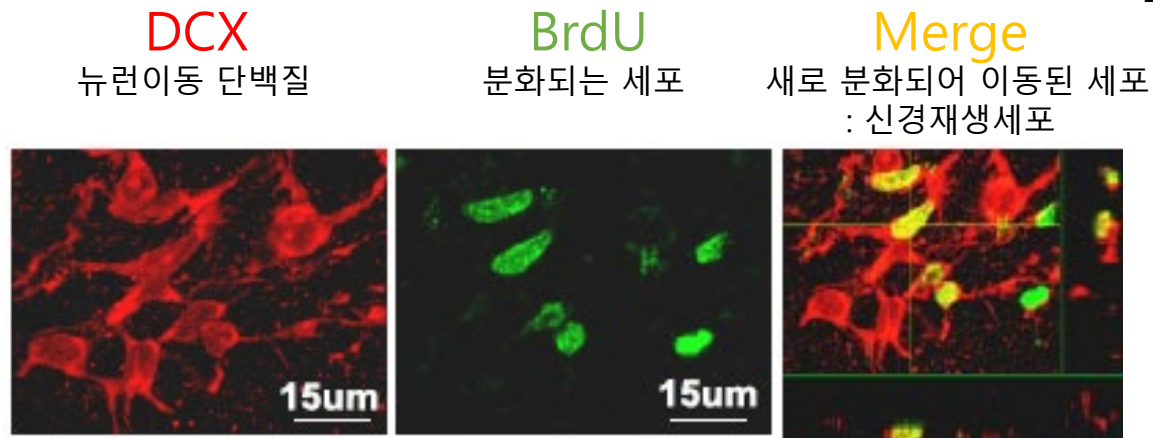
HPV(인간 유두종 바이러스) 유형을 대표하는 10 개의 자궁경부암 세포 주에서 PBNK 단독과 PBNK와 CET의 병용 요법을 연구했고, **PBNK를 CET와 함께 사용 할 경우 더 좋은 효과가 나타날 수 있는 가능성을 볼 수 있었다.**

CET : Cetuximab (EGFR을 억제) - 항암제
PBNK : Peripheral blood natural killer cells

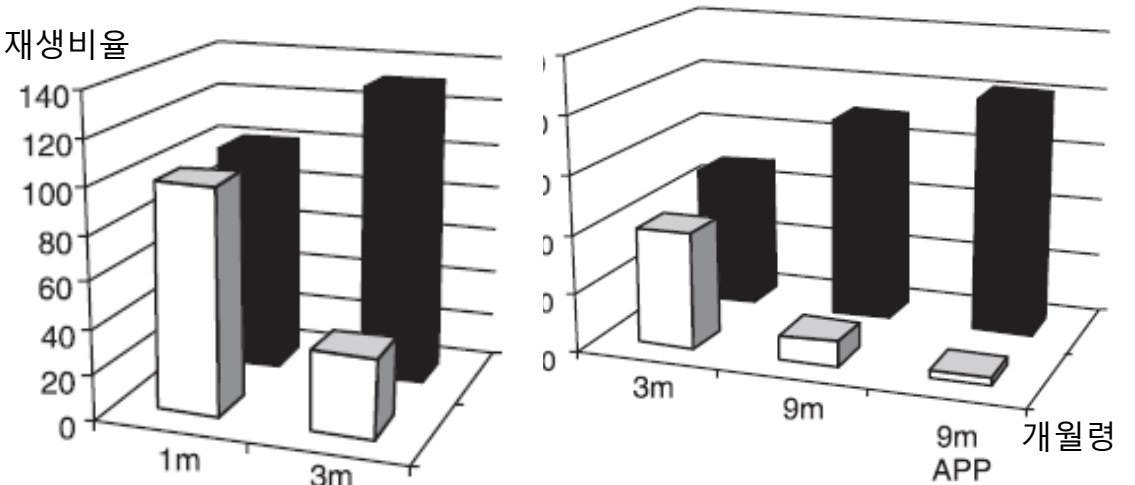
알츠하이머 - *in vivo*

IFN-gamma enhances neurogenesis in wild-type mice and in a mouse model of Alzheimer's disease

FASEB J, 2008



신경재생비율



흰기둥 : 정상마우스
검은기둥 : IFN- γ 발현 유전자 이식 마우스

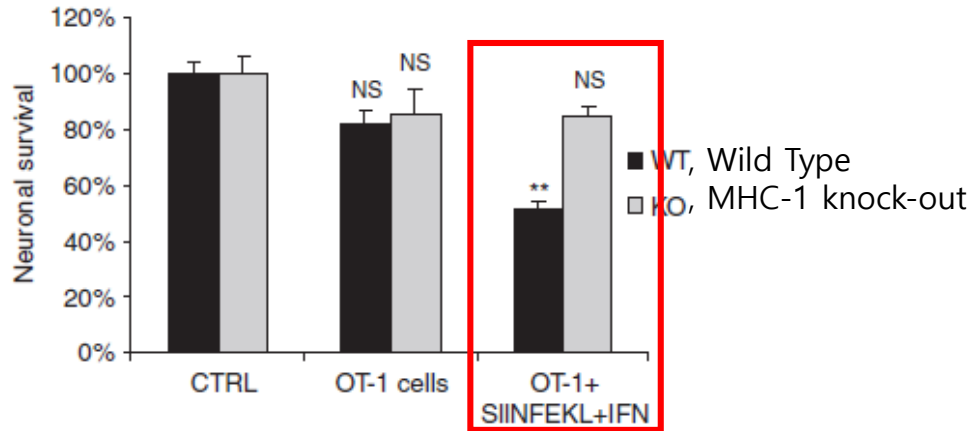
IFN- γ 발현 유전자 이식 마우스에서 나이가 들어갈수록 신경재생비율이 오히려 더 늘어나고 알츠하이머 유발 유전자 이식 마우스에서는 그 영향이 최대였다(검은 기둥). **NK 세포에서 분비되는 과량의 IFN- γ 는 알츠하이머 질환 환자의 신경 재생에 도움이 될 수 있다.**

파킨슨 병 - *in vivo, in vitro*

MHC-I expression renders catecholaminergic neurons susceptible to T-cell-mediated degeneration

Nat Commun, 2014

산화적 자극 (L-DOPA)에 의한 중뇌의 도파민 뉴런에서의 MHC-1 유도



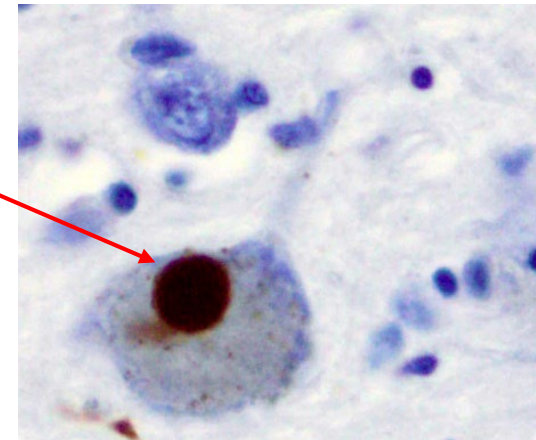
신경세포 중 MHC-I 항원을 제시하는 것이 있는데 이를 유도했을 때 T 세포가 자신의 뉴런을 사멸시키는 것이 실험적으로 증명되었다.
 파킨슨병이 자가면역으로 인한 질환일 수 있는 가능성을 나타낸다.

T cells from patients with Parkinson's disease recognize α -synuclein peptides

Nature, 2017

α -synuclein의 파킨슨 유발은 자가면역반응에 의한 것

루이소체의 α -synuclein



뇌세포 사이에 신경전달을 돕는 단백질인 α -synuclein이 도파민 신경세포 내 축적되면 파킨슨이 유발되는데, α -synuclein에 의해 활성화된 T cell이 자신의 뉴런을 병원균으로 인지하게 해 공격하게 하는 자가면역 반응을 유발할 수 있다.

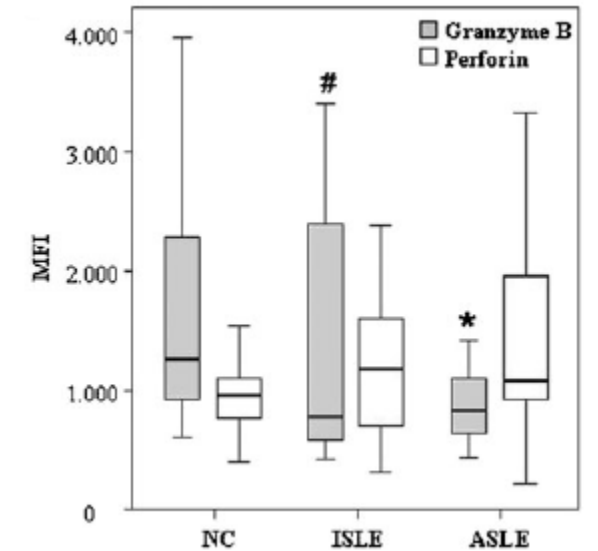
“인체 내 면역반응을 조절하는 IFN- γ 분비하는 NK cell 투여는 자가면역반응을 조절할 가능성 존재”

자가면역질환 : 전신홍반성낭창 (루푸스) - 임상

NK cells dysfunction in systemic lupus erythematosus: relation to disease activity.

Clin Rheumatol. 2012

		Normal Control	Inactive SLE	Active SLE
WBC	Cells/ul	7,273±1,737	7,077±2,405	6,294±1,989*
NK cell	%	3.3±1.8	1.8±1.0	1.4±1.2*
	Cells/ul	240.0±150.0	120.0±80.0*	90.0±60.0*
CD56 ^{bright}	%NK	6.2±3.6	9.3±8.1	7.6±6.0
	Cells/ul	14.0±7.0	9.0±6.0*	7.0±6.0*
CD56 ^{dim}	%NK	93.8±3.6	90.7±8.0	92.4±6.1
	Cells/ul	220.0±150.0	110.0±70.0*	80.0±60.0*



*, p<0.05

말초혈액 속 NK 세포의 수와 비율이 특히 활동성 루푸스 환자에게서 많이 감소되어 있다. 또한 Granzyme B의 발현 역시 정상인 대조군 환자에게서보다 루푸스 환자들에게서 감소되어 있다.

“대량으로 활성화된 NK 세포의 주입은 루푸스 환자에 효과적”

자가면역질환 : 류마티스 관절염, 쇼그렌 증후군 - 임상

A significantly impaired natural killer cell activity due to a low activity on a per-cell basis in rheumatoid arthritis

Mod Rheumatol, 2009

	NK 세포 수 (/ul)	NK 세포 비율 (%)	E:T 비율에 따른 NK 세포 활성화 (% lysis)			NK 세포 활성화 (세포 용해 unit)	
			50:1	20:1	10:1	LU	LU/NK cell
류마티스 관절염	267 ± 371*	13.3 ± 9.5*	21.6 ± 14.1**	11.9 ± 8.2**	6.9 ± 4.8**	26.0 ± 18.5**	0.21 ± 0.16*
쇼그렌 증후군	133 ± 82**	9.1 ± 4.3**	29.8 ± 13.1**	19.4 ± 22.9**	8.5 ± 5.6**	39.8 ± 39.1**	0.37 ± 0.34
정상인 대조구	298 ± 196	15.5 ± 6.8	52.6 ± 19.5	30.0 ± 16.7	16.7 ± 10.5	106.5 ± 110.5	0.34 ± 0.22

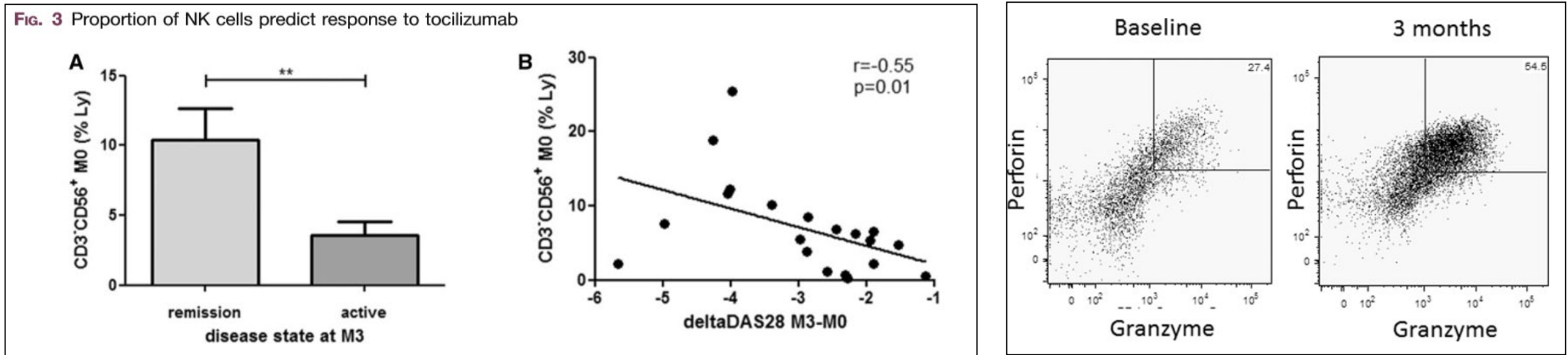
류마티스 관절염 환자와 쇼그렌 증후군 환자의 NK 세포의 수, 비율, cytotoxicity 활성이 정상인 대조구에 비해 유의하게 떨어져 있다. 또한, NK 세포의 빠른 면역 반응 기작에 중요한 NKG2D, NK 세포에 신호전달에 중요한 CD244 NK 세포의 수용체 발현이 류마티스 관절염과 쇼그렌 증후군 환자에서, 그리고 NK 세포 활성화에 중요한 CD16는 류마티스 관절염 환자에서 정상 대조구에 비해 유의하게 줄어 들어있다.

“NKG2D 등의 활성화 수용체를 지닌 NK 세포의 보충 치료는 자가면역질환 환자 치료에 효과적”

자가면역질환 : 류마티스 관절염 - 임상

High levels of natural killer cells are associated with response to tocilizumab in patients with severe rheumatoid arthritis

Rheumatology, 2015



- 혈중 NK 세포의 비율이 낮으면 류마티스 관절염의 염증 수치인 DAS28가 높은 것으로 보아 NK세포가 류마티스 관절염으로부터 보호하는 역할을 한다.
- Tocilizumab를 통해 류마티스 관절염이 완화된 그룹에서 말초 혈액 중 NK 세포 비율이 증가된 것이 관찰되었다.
- 또한, RA 환자에서 Tocilizumab 치료 후, NK 세포의 perforin 함량이 증가한다.

“NK 세포의 수와 높은 활성이 류마티즘 관절염 치료에 효과적”