

生物工學的 技術에 의한 「免疫蛋白質」의 生産과 展望(下)

金 宇 鎬

(江原大学校 生命科学研究所)

2) 抗原 및 其他 分子의 解析: 細胞의 表面 抗原(surface antigens)은 매우 多種多樣 하여 細胞의 表面marker로서 極히 重要하다. 이와같은 細胞表面抗原을 認識하는 갖가지 MAb를 作製하여, 各種動物의 淋巴球subset의 分類, 淋巴球의 分化段階(分化抗原) 및 그 機能의 解析, 免疫學의 疾患의 解明에 利用될 것이며,^{16, 17, 74)} 臨床檢査에 까지도 利用되게 될것이다. 따라서 抗原의 精製 및 그 理·化學의 性狀의 決定이 可能하게 된다. 神經細胞表面을 認識하는 MAb의 作製도 試圖되고 있다.^{17, 74)}

한편 遺傳子再結合動物, 純系動物 혹은 突然變異株를 使用한 免疫方法을 取하므로써 體細胞表面抗原系나 腫瘍(癌)抗原등 只今까지 알려지지 않았던 物質의 遺傳學的解析이 크게 進展되게된 것도 MAb의 힘에 입은바 크다. 이들 대부분은 抗原성이 弱하거나 또는 매우 微量의 抗原밖에 없기때문에 免疫操作을 反復하여도 거이 抗体를 만들지 못하므로써 既存抗血清을 使用하는 方法으로서는 거이 그 解析이 不可能하였던 抗原들이다. 只今은 이들 抗原에 대해서는 大量의 MAb를 作製할수 있으며 抗原解析의 強力한 手段으로서도 必須的인 것이 되었다.

腫瘍(癌)免疫과 關聯하여 腫瘍特異抗原에 대

한 MAb를 作製하므로써 腫瘍抗原의 構造의 解析이 可能하며, 腫瘍特異抗原의 本態가 밝혀지고^{17, 74)} 더 나아가 前述한바와 같이 臨床診斷이나 治療에의 應用이 可能하게 되었다.^{28-30, 52, 64)}

이미 사람이나 其他 動物의 갖가지 腫瘍抗原에 대한 MAb가 作製되어 實驗되고 있다. 筆者도 담의 流行性腫瘍疾病인 Marek病으로부터 由來된 腫瘍細胞關聯表面抗原(MATSA)에 대한 MAb의 產生을 試圖한바 있다.⁷⁵⁾

組織의 移植에 있어 그 適合성을 check하고 typing하는(tissue typing) 方法으로 사람의 移植抗原(HLA)을 解析하는 MAb의 作製,^{16, 17, 19, 74, 76)}와 사람의 갖가지 型의 白血病을 識別하는(LST test*) MAb의 開發도 이미 이루어져^{17, 74, 77, 78)} 市販되고 있다(UCLA Tissue Typing Lab. 또는 Pel-Freez社). LST test用 monoclonal 抗血清은 現在 ml당 \$100~200이다. 대체로 MAb는 500~2,000倍 程度로 稀釋할수 있으며, 特殊한 MAb는 1 μ g당 約 \$1 정도라고 생각하면 된다. 따라서 BALB/C mouse 1匹당 5mg/ml의 比로 腹水 約 1~5 ml(MAb)를 取할수 있으므로 匹當 3 ml로 잡고 5匹이면 15ml(75mg) 이면 價格으로 \$75,000(약 56,250,000원) 이 된다.

生体内에서의 自己抗体的 產生에 의한 自己免疫病(autoimmune diseases)의 病因追究의 前提로서 自己抗体(抗DNA抗体)에 대한 自己抗原(DNA抗原)의 免疫化学的解析이 必要 不可缺하였던 것이나 hybridoma技法은 自己免疫疾患의 發症機構의 解明에도 새로운 길을 열어가고 있다.^{74, 79} 各種合成核酸을 使用하여 自己抗体 및 그 対応抗原에 관해서도 只今부터는 分子水準에서의 解析이 可能하게 된 것이다.

受容体(receptors) 分子의 種屬間 및 臟器間에 있어서의 差異 및 淋巴球表面受容体の 免疫反應의 發現機構에의 關聯性도 MAb의 利用으로 解明될수 있으며 또한 自己免疫疾患의 發病機構도 解析될 것이다.

診斷 및 治療項에서도 若干 言及한바와 같이 여러 virus 등에 대해서도 hybridoma clone을 多數 確立시켜 抗原의 解析 및 subtyping과 affinity chromatography法에 의한 抗原의 精製 등이 試圖되고 있다(例: B型 肝炎virus의 抗原을 typing하여⁸⁰ HBsAg로 vaccine을 試作하는 것등).

한편, 細胞内に 있는 各種 物質 즉, 生体巨大分子의 分布와 그 詳細한 機能을 解析하기 위해서 抗体分子를 生体内에 注入하는 方法이 MAb의 開發과 더불어 더욱 可能하게 되었다.⁸¹ 細胞内로의 巨大分子導入法을 大別하면, 媒体의 相異에 따라 liposome法, 赤血球ghost融合法, 直接注射하는 microinjection法 등이 있다.

抗体(Ig)란 複雑하고 巨大한 分子로서 大部分의 應用에 있어 그 分子의 적은 部分만이 實際로 必要하고 그 나머지部分은 別로 有用성이 없는 수가 있다. 典型的 Ig分子의 모양은 Y字形을 하고있어 그 蛋白質鎖의 大部分은 C(正常)領域이 차지하고 있다. 勿論 生体内에서 한 Ig分子가 細菌과 같은 한 外來侵入者와 만닥드리게 되면 免疫反應을 惹起시켜 그 侵入者를 中和시키는 것이 Ig分子의 C領域이다. 그러나 이것이 일어나기前 抗体는 우선 外來侵入者를 認識하고 實際로 그것과 結合해야 한다. 이와같은

標의 機能은 抗体分子의 V(可變)領域内の 微小한 部位 즉, "hyper-variable region" (高度可變領域)에 의해서 遂行된다. 그리고 MAb를 勵起시키게끔 하는 特定標的을 選擇케 하는 것도 이 H-V領域의 能力인 것이다. DNAX社는 이 H-V領域만을 떠어내는 所謂 "mini mono" 를 만들고저하는 實驗을 試圖하고 있다고 한다.⁸²

免疫學領域에 있어서의 細胞融合/hybridoma 技術利用의 또한가지 topic은, 이 技術로 免疫担当細胞를 cloning하여 免疫系를 解析하는 일이다.^{15, 17, 19} 生体防禦機構의 中心的役割을 하고 있는 免疫系는 그 機能을 分担하는 몇가지 種類의 淋巴球로 構成되어 있다. 특히 免疫反應調節을 担当하는 胸腺由來淋巴球(T細胞) 에도 수많은 亞集團(subpopulations)이 存在하며 그 機能的役割을 달리하고 있다. 그러나 只今까지는 이들 T細胞機能을 解明할 方法이 거이 없었다고 볼수 있다. 그 理由는 T細胞가 機能적으로 強한 活性을 發現함에도 不拘하고 細胞集團으로서의 매우 近少하게밖에 檢出되지 못하므로서 그 物質論的接近方法에 커다란 障害가 되어왔다. 이들 問題를 解決한 것이 또한 細胞融合/MAb產生의 技術인 것이다. 즉, 特定의 機能을 갖는 T細胞를 cloning하는 것이 可能하게 되어, 그것이 產生하는 單clone性의 T細胞機能物質을 利用한 分子構成과 그 支配遺伝子에 관한 研究가 飛躍적으로 進展하게 되었기 때문이다. 또한 遺伝子操作技術의 免疫學에의 導入과 相反하여 이들 T細胞融合株로부터 T細胞機能을 code하는 遺伝子の 構造와 그 發現機構가 밝혀지므로서 免疫系의 人爲的統制가 分子나 遺伝子水準에서 可能할날도 멀지않은 것으로 期待되고 있다.

3) 生体微量物質 및 其他物質의 單離精製^{74, 79}: 生体内의 微量物質중에는 IFN 등과 같이 臨床적으로 重要하면서도 大量精製가 困難하였기 때문에 充分히 研究되지 못한 것이 적지 않다. 이와같은 微量物質의 精製에 MAb의 높은 特異성이 必須的인 것이 된다. Secher 등⁸³은 사람의

IFN에 대한 MAb를 作製하여 그것들을 bead들에 結合시켜 affinity chromatography를 行하므로써 粗製IFN을 一段階에서 5,000倍로 精製하는데 成功하였다. 더욱이 그들은 MAb를 使用하여 IFN의 새로운 檢定法⁸⁴⁾을 確立하였다. 같은 方法으로 IFN外에 T細胞因子(後迷)의 精製나 T細胞表面抗原의 單離도 試圖되고 있다.

또한 補體成分(C1q, C₃등)에 대한 MAb는 血清中の 補體量的 測定이나 精製, 그리고 構造解析에 利用되며 成長hormone이나 insulin 등의 hormone에 대한 MAb는 hormone의 定量에 劃期的인 銳敏方法으로 期待되고 있다. 各種 酵素 및 isozyme을 特異적으로 認識하는 MAb도 多數 報告되고 있다.⁸⁵⁾ 그 外에 여러가지 生体内活性物質에 대한 MAb가 作製되고 있으므로 그것들의 單離精製에는 MAb의 利用이 必要不可缺한 것이다. 또한 蛋白質이나 精製化學藥品의 純化에도 MAb의 應用이 始作되고 있다고 한다.

4) 其他: 細胞融合에 의한 hybridoma/MAb 產生技術은 마침내 莫大한 潛在力을 지니게 된 것으로 그 應用分野는 위에 記述한것 外에 妊娠阻止⁸⁶⁾, 解毒(無毒化), 廢水處理와 같은 分野에까지 擴大될 것이며, 殺虫劑의 純化 및 作物의 生産制禦와 같은 農業分野로의 應用도 提起되고 있다.

3. Interferon (IFN)⁸⁷⁻⁸⁹⁾

1957年以來 알려지게 된 IFN은 原來 virus 阻止物質⁹⁰⁾로서 virus 感染時 各種 細胞內에서 만 들어지는 糖蛋白質이며, 感受性細胞를 virus 抵

抗性의 狀態로 誘導할수 있다. 現在 IFN은 抗 virus作用外에 臨床적으로 크게 期待되는 強力한 免疫調節物質(immunomodulator), 細胞調節機能을 갖는 物質, 그리고 抗腫瘍(抗癌)物質로서 認識되고 있다(表 2). 抗virus作用은 IFN이 細胞에서 抗virus蛋白(AVP)遺伝子가 作動하여 virus遺伝子の 轉写, 翻譯 또는 virus粒子의 成熟을 阻害하는 것에 起因한다. IFN은 大量生産될수 있는 自然的 生体活性物質의 첫 開發例의 한가지로서 現在 合成될수 있게되므로써 全적으로 새로운 局面이 IFN의 研究와 開發(R & D)에 주어지고 있다.

IFN의 研究는 바야흐로 virus學, 免疫學, 細胞生物學, 分子生物學, 生化學, 核酸 및 蛋白質化學, 生理學, 腫瘍學 및 臨床的 研究에 있어 至極한 興味의 對象이 되고 있으며, 強力한 氣勢로 그 研究가 進展되고 있다. 한편에서는 抗癌效果에의 期待가 높아짐에 따라 많은 企業이 그 研究와 開發에 參加하는등 社會的 構造의 變化가 일어나고 있으며, 또다른 한편으로는 動物細胞의 分子 및 細胞生物學의 훌륭한 對象이 되고 있다.

그중에서도 1979~80年에 걸쳐 IFN의 cDNA가 cloning된것은 하나의 劃期的인 것이라 볼 수 있다.⁹¹⁻⁹³⁾

從來 IFN은 그 產生細胞의 種類에 따라서 白血球IFN, 纖維芽細胞IFN, Burkitt 淋巴瘤由來의 淋巴芽球(例: Namalva細胞^{94,95)}) IFN 및 免疫IFN(淋巴球)등으로 呼稱되었으나 現在는 表 3에서와 같이 α, β, γ 型IFN으로 統一되어 불리워지고 있다.^{87, 96, 99)}

表 2. IFN이 細胞에 대해서 갖는 生物學的 活性

抗virus活性 抗微生物活性 抗細胞增殖活性 蛋白質合成阻害作用 抗体產生에 대한 影響 遲延型過敏反應의 阻止 淋巴球의 Killer活性의 增強	Priming活性 (IFN產生促進作用) Tolerance活性 겹가닥RNA에 의한 毒性促進 Macrophage (M ϕ)의 活性化 食飮能의 亢進 抗体依存性細胞毒性 (ADCC)의 亢進
---	---

表 3. IFN의 種類 및 性状

IFN의 種類	主産生細胞	主誘發物質 (inducer)	分子量	pH2.0에서의 安定性	56°C에서의 安定性	種間交叉性(種特異性的의 逆)
α 型 (IFN- α)	末梢血白血球, 淋巴芽球 (Namalva細胞), 大腸菌特定株, L細胞 등	Sendai virus, NDV* 등	15,000 21,000	높음	높음	많음
β 型 (IFN- β)	纖維芽細胞, L細胞 등	Poly I : C**, NDV 등	22,000 36,000	높음	높음	적음
γ 型 (IFN- γ)	淋巴球 (T細胞 + M ϕ)	PHA***, PP D 등 (異種抗原)	約 40,000 約 6~70,000	낮음	낮음	적음

* NDV~Newcastle病virus, **Poly I : C~合成核酸인 polyriboisinic acid (I) 또는 polycytidylic acid (C), ***PHA~phytohemagglutinin (1種의 mitogen), ****PPD~purified protein derivatives (tuberculin精製蛋白質).

IFN을 産生시키기 위해서는 우선 細胞에 virus나 核酸 또는 其他 物質과 같은 誘發物質 (inducers)과 適當한 産生條件이 必要하다. IFN遺伝子를 지니고 있는 細胞는 通常 이 遺伝子의 發現이 抑制狀態에 있으나 誘發物質이 細胞를 刺戟하면 이 抑制로부터 遺伝子가 解放되어 그 機能을 發現하여 IFN蛋白質을 合成하게 된다.

오래前부터 白血球로부터 IFN을 産生해오고 있으나 正常白血球는 그 分離에 많은 時間과 努力을 要하며 또한 培養되지 못하는 缺点이 있다. 사람의 正常二倍體纖維芽細胞에 poly I : C 등과 같은 겉가닥RNA를 使用하여 超誘發條件下에서 誘發시키면 高力價의 IFN을 産生할수 있다는 것이 報告되었다.¹⁰⁰ 따라서 그후 이와같은 細胞의 大量培養裝置가 여러가지로 考察, 開發되었다.¹⁰¹ IFN은 種特異性 (species specificity)이 있기때문에 사람IFN은 사람細胞로부터, 다른 動物은 同一種의 動物細胞로부터 生産하지 않으면 안된다. 增殖性이 優秀한 mouse의 株化細胞系처럼 사람에서도 Burkitt淋巴腫由來의 淋巴芽球樣細胞인 Namalva細胞⁹⁹가 樹立되어 持續적으로 培養이 可能해지므로서 α 型IFN의 量産化가 實現되고 있다. 그러나 이와같은 細胞는 分明히 癌原性 (carcinogenesis)을 지니고 있으므로서 이들 細胞로부터 만들어진 IF

N을 사람에게 臨床적으로 利用할때는 精製, 純化 등에 의한 그 安定性的의 問題가 充分히 檢討되어야 할 것이다.

한편, 사람의 IFN産生을 위한 細胞를 大量으로 確保하는 方法의 한가지로, 動物生體를 빌려 細胞를 增殖시키는 것이 考察되고 있다.¹⁰² 즉, 미리 抗淋巴球血清으로 免疫抑制시켜놓은 新生hamster에 人淋巴芽球 (急性白血病細胞)인 BALL-1을 移植시켜 커다란 腫瘍塊를 形成시키는 것이다.¹⁰³ 한個 腫瘍塊는 그 直徑이 數cm에 이르므로 그 속에는 數十億個의 淋巴芽球가 包含되어 있으며, 이것을 in vitro系에서 培養한다는 것이다. 培養液 및 添加하는 牛胎兒血清 (FCS)의 費用을 考慮한다면 매우 經濟的이라 할수 있다. 細胞培養으로 IFN을 産生시킬때와 같은 異種血清의 混入이 없으며, hamster蛋白質이 混入되어있지 않다는 것이 證明되었다고 한다. 또한 高單位의 IFN- α 을 持續적으로 産生하는 細胞株를 正常入臍帶血 淋巴球와 胎兒脾臟淋巴球로부터 樹立하는데 成功하였다는 報告¹⁰⁴도 있다.

IFN- α 는 免疫의 刺戟에 의해서 淋巴球로부터 産生되는 것으로, 免疫系에 있어서의 調節因子로서의 役割이 示唆되고 있다. 또한 IFN- α 및 - β 에 比해서 IFN- γ 은 抗細胞增殖¹⁰⁵과 抗腫瘍活性^{106, 107}이 높다고 하며, 臨床的의 応用

面에서도 期待되고 있다. 그러나 그 產生에는 新鮮한 淋巴球가 必要한것 등의 制約이 있기때문에 効率좋은 產生系가 確立되어있지 못하며 IFN- α 및 - β 에 比해서 그 研究가 뒤지고 있는 現狀이다.

IFN의 精製 및 性狀의 究明은 發見直後 부터 試圖되었으나 오랫동안 좋은 成果를 얻지 못했다. 精製의 困難함에 더하여 여러가지 系로부터 產生되는 IFN에 따라 그 分子量이나 等電點 등이 매우 多樣하므로써 1970年代初까지는 IFN分子的 性質, 種類에 관해서 混沌된 狀態였다. 1970年後半에 이르러 이와같은 弱點이 改善되므로써 事態는 急進展하였다. 즉, 사람과 mouse의 數種의 IFN이 完全히 精製되었고,^{87, 89} 多種多様하던 分子가 α , β , γ 의 3型으로 整理되었으며^{87, 89} 1980년에 들어서면서 再結合DNA 技術에 의해서 사람의 α 및 β 型 IFN의 amino酸 配列이 決定되어^{88, 94} α 型에는 10種以上の 亞型이 存在한다는것 등이 밝혀져 커다란 進展이 이룩되었다. 이렇게하여 IFN의 分子實體의 研究는 새로운 時代를 맞아 臨床의 応用을 包含한 IFN研究의 全般에 걸쳐 轉機를 이룩하게 된 것이다.

지난 數年間 많은 發展을 거듭한 遺伝子操作(再結合DNA)技術은 IFN研究分野에 있어서도 革命的이라 할만큼의 進展을 보여주었다.^{91, 95, 100} 무엇보다도 前述한 바와같이 強한 衡擊을 준것은 사람의 IFN mRNA를 逆轉寫한 cDNA가 大腸菌에서 clone化된 것이라고 하겠다. 즉, 사람의 白血球나 2倍體纖維芽細胞로부터 分離한 α 및 β 型 IFN의 mRNA로부터 copy遺伝子인 cDNA가 合成되어 抗体인 plasmid에 再結合되어 大腸菌에 다시 挿入되므로써 IFN을 產生하게 된것이다. 또한 그것에 의해서 分子實體 및 遺伝子の 構造에 관한 重要한 知見이 蓄積되었고 또한 大量生産의 길이 열려가고 있는 것이다.

한편 IFN - α^{100} 에 관한 그와같은 方法의 試

圖는 α 및 β 型과는 달리 量的供給의 困難性과 더불어 그 精製에 관한 研究도 뒤쳐져지므로써 部分構造의 解析도 未完狀態였으나 最近 相當히 進展을 보이게 되었다. 즉, 數많은 다른 lymphokine이나 因子를 含有하고 있는 粗IFN의 使用代身에 더 훌륭한 IFN- γ 의 精製法이 開發되었고 抗血清作製도 可能하게 되었으며,^{109, 110} Gray등¹¹¹은 처음으로 사람의 IFN- γ 遺伝子를 成功的으로 cloning해냈고 細菌 및 猿細胞에서 그것의 cDNA配列을 發現시켰다. IFN- γ 은 刺戟된 淋巴球에서 放出되는 peptide性 媒介物質로서 一般的으로는 lymphokine의 一種으로 看做되고 있는 것이다.

특히 T淋巴球의 增殖을 刺戟하는 interleukin-2 (IL 2)라는 因子는 特異的細胞毒性 或은 助力的活性을 지니는 T淋巴球clone의 產生源으로 利用되고 있다.¹¹²

이와같이 人爲的으로 作製된 IFN產生能을 지니는 微生物의 增殖이 安定되어 있고 사람IFN 遺伝子の 脱落 등의 問題도 적게된다면 微生物工業的方法에 의한 IFN의 大量生産도 可能할 것이며, 經濟的으로도 細胞培養에 의한 量産과는 比較가 되지 못할 것이다. 그러나 이 方法은 아직도 技術的으로는 若干 未備點이 있는 것으로 보이며, 커다란 可能性과 더불어 危險性도 內包한다고 본다. 人爲的으로 育種되었다고 볼수 있는 이들 微生物이 合成하는 IFN의 安定性이나 有効性的의 確認에는 아직도 時間이 必要할 것이다. 따라서 今後 當分間은 細胞培養法에 의한 IFN產生技術과 遺伝子操作法에 의한 그것과 並行하여 開發되어 갈것으로 생각된다.

IFN은 細胞가 產生하는 virus增殖抑制因子로서 發見되었으나 그後 20余年의 研究過程에서, 序頭에서 記述한바와 같이, 細胞增殖의 抑制效果, 그외에 理象的으로 매우 多彩로운 生物學的作用이 報告되어 왔다. 近年 IFN의 精製技術이 進展되어 高純度の sample을 使用할 수

있게되므로서 IFN分子에 대한 特異抗体도 使用할수 있게 되었다. 그 結果 in vitro에서 抗virus活性最少單位로서도 IFN이 갖가지 免疫系에 作用하며, 그것들은 IFN特異的이라는 것도 確認되게끔 되었다. 또한 生体防禦의 非特異的初期反應으로부터 抗原特異的 免疫反應의 全經過를 통하여 IFN은 macrophage (M ϕ), T, B 및 NK淋巴球 등의 多數免疫系細胞에 誘導되어 끊임없이 免疫反應에 關與하고 있다는 것도 밝혀져가고 있다.⁸⁹⁾ 따라서 IFN은 淋巴球나 M ϕ 가 產生하는 lymphokine, cytokine 등과 같은 蛋白質 傳達物質(다음項 參照)과 마찬가지로 重要한 免疫調節因子^{108, 109)}로서의 地位를 獲得한 것으로 보인다. 그러나 IFN의 生理的役割이나 그 作用機轉에 관해서는 아직도 不明한 點이 많다.

IFN의 臨床的應用^{87, 89)}이 過去 數年間에 걸쳐 脚光을 받게된 것은 그 量産과 精製技術이 進展되었으며, 持續적으로 一定量의 IFN이 供給되는 態勢가 거이 갖추어지기 때문일 것이다. 그러나 最近까지도 Finland의 Cantell 등¹¹³⁾이 만든 白血球IFN(IFN- α)이 世界에서 唯一하게 實用化되고 있는 IFN이었으나 그後 急速히 各國에서 그 製造가 增加되므로서 IFN의 臨床應用的 飛躍的發展이 期待되고 있는 것이다.

結論적으로 IFN의 基礎研究가 相當히 進展되기는 하였으나 아직도 解明되어야 할 基本的 問題가 數多하다. 즉, 1) IFN의 生理的役割에 관한 知見이 缺乏되어 있어 細胞機能에 대한 그 多元的調節作用을 例擧하나 그것은 大體로 細胞水準에서의 觀察로서, 살아있는 動物体内에서 細胞의 增殖이나 分化가 IFN에 의해서 調節된다는 直接的證據는 드물다. 免疫反應과의 關聯성이 그 한가지 突破口로 보고 있으나 그 方面의 많은 研究에도 不拘하고 生体內에서의 IFN의 意義를 잡아내지 못하고 있는 形便인것 같다. 2) 現在 IFN의 研究는 圧倒적으로 사람IFN, 그리고 다음이 mouse IFN에 기우러져 있으나 다른 動物種에 대한 IFN에도 깊은 関心

을 기울여야 할것이다. 사람에의 應用model이라는 點에서 뿐만 아니라 比較生物學과 系統發生的인 視野를 넓혀가야 하기 때문이다. 3) 研究者에게 있어 가장 切實한 것은 純粹한 IFN, 특히 單一分子種으로부터 構成되는 試料나 抗体(특히 MAb)를 入手하기 어렵다는 點이다. 이와같은 基本的資材가 容易하게 具備된다면 갖가지 不必要한 混亂을 避하면서 더욱 IFN의 研究에 拍車를 加할수 있게 될 것이다.

4. 蛋白質性傳達物質 - lymphokine, cytokine 및 monokine^{87, 89, 114)}

Lymphokine이란 感作(sensitized) 淋巴球를 對應抗原으로 刺戟하거나 갖가지 mitogen(分裂因子)으로 刺戟한 경우에 淋巴球內에서 產生되어 培養液中에 放出되는 生物學的活性 갖는 可溶性物質로서 抗体인 Ig와는 相異한 物質이다. 그러나 넓은 意味에서는 淋巴球以外의 細胞 즉 macrophage (M ϕ)나 其他 培養細胞가 產生하는 生物學的活性을 갖는 可溶性의 物質도 이 範疇에 들며, 万若 生体内에서 恒常 細胞끼리 自己를 認識하여 免疫反應(immune response) 反應의 方向決定을 하는 因子가 存在한다면 그것도 亦是 그 範疇에 들어가게 될 것이다.

事實, 強力한 抗原 또는 mitogen으로 刺戟된 白血球 특히 淋巴球는 다른 白血球에 대해서 큰 影響을 미치는 mediator(傳達物質)를 分泌한다는 것이 오래前부터 알려져 왔다. 그들은 細胞運動性의 變化, 炎症性細胞의 活性化 및 細胞增殖의 惹起 등 多樣한 生物學的活性을 지닌다. 또한 어떤 lymphokine은 각종의 正常·非正常標的細胞들에게 毒性影響을 미칠수 있으며, 免疫系自体를 크게 調節할수 있다. 즉, 抗体를 產生하는 B淋巴球의 能力을 促進하는 "helper"(助力者) 因子들과 그 活性을 減少시키는 "suppressor"(抑壓者) 因子들이다. 大部分의 경우 각종 lymphokine이 同時에 그 活性을 發現하는 것으로 믿어진다. 이들 lymphokine은 nanogr-

am (1百万分の 1gm)量과 같은 微量으로도 有効하나 實驗室에서 産出시킬때 細胞의 同化 및 異化作用에 의한 다른 産物들로 汚染되기 쉬운 것이다.

이와같이 lymphokine과 cytokine^{87, 116)}은 過去 10年間 免疫學의 周辺分野로부터 明白히 밝혀지기 始作한, 白血球로부터 産生되는 免疫調節分子(immunoregulatory molecules)로서 蛋白質傳達物質(protein mediator)인 것이다.

IFN의 첫發見數年後 Wheelock는 mitogen刺戟淋巴球가 IFN을 産生하기는 하나, virus로 惹起된 古典的IFN (Type I)은 免疫IFN (Type II : 今日의 IFN- γ)과는 相異하다는 것을 報告하였으며⁸⁷⁾, 이 免疫IFN은 現在 lymphokine의 一種인 것으로 알려져 있다. 現在의 lymphokine研究結果는 1970年代 中盤에 始作되었던 것이며, concanavalinA (Con A) 또는 phytohae-

magglutinin (PHA)과 같은 mitogen인 植物lectin으로 刺戟된 正常淋巴球가 그와같은 因子들의 産生源인 것이다.

Lymphokine은 그 生物學的活性的 差와 學問的發展換機의 相異로서 2群으로 大別할수 있다. 즉, 1) Dumonde등¹¹⁶⁾에 의해서 提唱된 以來 細胞性免疫의 model인 遲延型allergy反應의 局所에는 円形細胞의 浸潤, 浮腫, 組織障害 등이 보인다 이들 反應을 일으키는 一次의 媒體라고 생각되며, in vitro에서 이들 反應을 再現하고 細胞性感作의 有無나 遲延型allergy反應의 發現機構를 鮮明하고저하는 研究에 利用되고 있다 (表 5). 2)은 免疫反應에 關與하고 있는 lymphokine이다(表 6). 즉, 이들 lymphokine은 T細胞依存性抗原에 대한 抗体産生에는 T細胞의 補助가 必要하며 이 補助效果는 helper T細胞가 産生하는 液性因子에 의하여 媒介되는것 같다는

表 5. 細胞性免疫反應의 發現에 關與하는 lymphokine (WHO)

A. Macrophage (Mϕ)에 作用하는 因子	(反應特性)
1. M ϕ 遊走阻止因子 (MIF)	(M ϕ 遊走阻止)
2. M ϕ 凝集因子 (MAF)	(M ϕ 凝集)
3. M ϕ 走化因子 (MCF)	(M ϕ 遊走促進)
4. M ϕ 抵抗因子	
5. 細胞親和性抗体	
B. 淋巴球에 作用하는 因子	
1. 淋巴球轉換(幼若 또는 分裂) 因子 (BF 또는 MF)	(淋巴球의 幼若轉換促進)
2. 淋巴球增強因子 (PF)	(淋巴球의 DNA合成促進)
3. Helper (助力者) 因子	(B淋巴球의 抗体産生에 協力)
4. Suppressor (抑压者) 因子	(B, T淋巴球의 免疫機能調節)
C. 顆粒球에 作用하는 因子	
1. 阻止因子	(多形核白血球의 遊走阻止)
2. 走化因子	(好酸球의 遊走促進)
D. 培養細胞에 作用하는 因子	
1. 細胞毒性因子 (Lymphotoxin; LT)	(各種培養細胞에 毒性)
2. 增殖阻止因子 (PIF)	(各種培養細胞의 增殖을 阻止)
3. Cloning阻止因子 (CLIF)	(HeLa細胞의 分裂抑制)
4. Virus抑制因子=IFN (以上은 in vitro系)	(各種培養細胞에서의 virus增殖을 抑制)
E. 生体内 (in vivo)에서 作用하는 因子	(皮膚에 單球集積性的 炎症反應)
1. 皮膚反應因子 (SRF)	
2. M ϕ 消失因子	(腹腔M ϕ 의 減少)

表 6. 免疫応答에 關與하는 lymphokine

I. 淋巴球由來因子

- 1) 抗原刺戟에 의해서 産生되는 因子
 - a) Helper因子 : 抗原特異的因子, 抗原非特異的因子
 - b) Suppressor因子 : " "
- 2) Allo(同種)抗原刺戟에 의해서 産生되는 因子(抗原非特異的)
 - a) Helper因子
 - b) Suppressor因子
 - c) Killer T細胞誘導因子
- 3) Mitogen刺戟에 의해서 産生되는 因子(抗原非特異的)
 - a) Helper因子
 - b) Suppressor因子

II. M ϕ 由來因子(抗原非特異的的helper因子)

- 1) 抗原刺戟에 의해서 産生되는 因子
- 2) Mitogen刺戟에 의해서 産生되는 因子

Dutton¹¹⁷⁾의 研究에 發端한 것이며, 그後 免疫 応答의 導入, 応答의 調節, Killer T細胞에의 導入 등의 免疫担当細胞 相互作用으로 重要한 役割을 하는 因子가 多數 發見되게 되므로서 脚光을 받게되었다.

이와같이하여 1978년까지 lymphokine은 적어도 두가지 分子實體로 定義되게 되었다. 그 하나는 M ϕ 또는 單球(monocytes)의 産生物인 "淋巴球活性因子"로서 그 活性에 緣由하여 "interleukin-1"(IL 1 : monokine)으로도 이름부쳐졌으며 最近에 同質性的의 것으로 純化¹¹⁸⁾ 되기도 하였다. 다른 한가지는 胸腺淋巴球, 細胞毒性 淋巴球 및 T排除B淋巴球에 影響을 미치는 것으로 여러가지 名稱이 있으나, 그중에서 T細胞發育因子나 胸腺細胞刺戟因子 등은 interleukin-2 (IL 2 : cytokine)으로 命名되고 있다. T細胞의 增殖을 刺戟하는 IL 2는 特異的인 細胞毒性 또는 helper活性을 지니는 T細胞clone의 産生源으로 利用되고 있다.¹¹⁹⁾

또한 成熟helper T細胞와 關聯하는 酵素(20- α corticosteroid dehydrogenase) 活性을 惹起하는한 可溶性伝達物質에 대해서 Hapel 등은 IL 3라고 命名하고 있다.¹²⁰⁾ IL 3 및 IL 2는 모두 Con A刺戟正常脾細胞培養上清液에 存在하므

로서 ion交換chromatography法으로 分離可能하다는 것이다.¹²¹⁾

現在 lymphokine은 約100種의 相異한 構成成分을 含有하는 것으로 보고 있으며, cytokine은 胸腺hormone의 源泉인 胸腺에 關聯하는 數種의 構成成分을 含有하나 lymphokine과 같은 效果를 지니는 것으로 보고있다. 또한 monokine은 單球由來의 lymphokine과 類似한 因子인 것이다. lymphokine, 單球由來姉妹因子인 monokine 및 胸腺由來因子인 cytokine등의 作用을 充分히 理解하는 것은 基礎免疫에 있어서 매우 重要하다.

最近 lymphokine 등은 臨床免疫 및 腫瘍學者들에게도 매우 興味로운 事項이 되고 있다. IFN이 免疫療法劑로서의 價値가 評價되고 있지만 各種 lymphokine이나 monokine 등도 類似한 潛在力을 지니고 있는 것이다. lymphokine은 多分히 癌이나 免疫折衷患者(immunocompromised patients)에 대한 免疫応答을 刺戟시키는데 利用될 可能性이 높다. 이와같은 蛋白質因子들은 患者(畜)自身の 腫瘍細胞를 特異的으로 攻撃하게끔 細胞毒性的인 淋巴球를 發生시키는 道具役割을 할 것이며, 白血病 및 다른 癌이나 血液疾患의 處置로서의 骨髓移植의 成功可能性

을 增進시키기 위한 成分治療(component therapy) 役割도 할 것이다.

1979年 美國의 生物學的反應應用program (BRM) 小委員會는 이들 因子의 一部가 癌의 治療에 多分히 커다란 可能性을 지닐것이라고 結論을 내렸다.¹¹⁾ 그럼에도 不拘하고 이것들을 研究室에서, 또한 臨床적으로 試驗하는데 있어 充分한 量이 供給되지 못하고 있다. 그러나 分子cloning法에 의해서 糖蛋白의 生産이 可能하게 된다면 充分한 量이 얻어지게 될것이다. 糖蛋白의 工業的 生産에 利用될수 있는 系는 아직 存在하지 않으나 이 生産에는 酵母(yeast)가 가장 有望한 微生物이 될 것으로 보고 있다. 한편 Gillis 등^{11b)}과 kishimoto^{11c)}는 免疫蛋白質 產生方法中 hybridoma 技法에 의한 사람 및 쥐의 lymphokine (IL 2)의 產生 및 純化에 관해서 報告하고 있다. 또한 相異한 免疫機能, 즉 IgE 特異的 抑制因子, 抗原特異的 抑制因子, 갖가지 非特異的 lymphokine (IL 2 : TRF)을 產生하는 mouse T細胞 hybridoma의 作製와 azaguanin 耐性的 사람 T細胞 白血病細胞株 CEM을 어미 T腫瘍細胞를 써서, 갖가지 免疫制禦因子를 產生하는 사람의 T細胞 hybridoma의 確立이 報告되고 있다.^{12a)}

一般的으로 lymphokine이나 hormone 등의 蛋白質은 그 生産量에 限界가 있으므로 그 正體를 把握하기 위해서는 遺傳子cloning (再結合DNA) 技術이 効力を 發揮할수 있는 分野이다. IFN 研究의 急速한 進展이 이 蛋白質의 有用성에 대한 社會的要求를 充足시키고져 하는데 있는 것 과 마찬가지로 前述한바와 같이 lymphokine 의 어떤 것은 抗腫瘍性物質로서 IFN과 同等한 期待를 갖기 始作한 것으로 보인다. 그러므로 lymphokine의 研究는 이제부터 遺傳子の 水準에서 急速한 進展이 이룩될 것으로 予見된다. 따라서 lymphokine 遺傳子の 研究는 사람이나 其他 動物의 生體防禦機構를 分子水準에서 解明하는 하나의 커다란 課題임을 疑心할 余地가 없

다.^{12b)}

實際的인 遺傳子cloning 技術은 普遍的인 것이므로, mRNA→cDNA→染色體遺傳子……와 같은 cloning 技術은 모든 遺傳子에 共通的이라 할수 있다. 말할것도 없이 遺傳子cloning에 있어 가장 중요한 것은 mRNA의 含量이 얼마나 높은가, 또는 蛋白質의 同一性證明이 어느 程度 容易한가 하는 出發點에서의 問題일 것이다. 이들 問題點이 克服된다면 그 뒤부터는 時間이 問題라고 하여도 過言은 아닐 것이다. 將次 여러가지 lymphokine의 微量蛋白質의 遺傳子가 cloning된다면 그 蛋白質을 再結合DNA 技術에 의해서 微生物 등에 量産케 하는것이 可能하게 될 것이다. 더구나 cloning된 遺傳子를 써서 蛋白質을 만들게하는 것이므로 다른 lymphokine 등의 混合物를 念慮할 必要도 없게되며, 따라서 더욱 明確히 이들 蛋白質의 機能을 探索할수 있게 될것이다. 이미 Gray 및 Goeddel^{12c)}에 의해서 PHA 등으로 誘發되는 lymphokine의 遺傳子の 하나인 IFN- γ 遺傳子の 構造가 밝혀지고 있다.

〈參 考 文 獻〉

1. Office of Technology Assessment, Congressional Board of the 97th Congress: Impacts of Applied Genetics - Micro-organisms, Plants, and Animals. OTA, Wash. D. C., 1981.
2. Yoshida, N. et al.: Science 207:71-73, 1980.
3. Laver, W. G. & Webster, R. G.: Virology 69:521-522, 101976.
4. Bachmayer, H.: Intervirology 5:260-272, 1975.
5. Van der Marel, P. & Van Wezel, A. L.: Develop. Biol. Standard. 42:94-98, 1979.
6. Emtage, J. S. et al.: Nature 238:171-174, 1980.
7. Lai, C. -J. et al.: Proc. Nat. Acad. Sci. USA. 177 :210-214, 1980.
8. Zuckerman, A. J.: Inf. Dis. 143:301-304, 1981.
9. Charnay, P. et al.: Nature 286:893-895, 1980.
10. Kleid, D. G. et al.: Science 214:1125-1129, 1981.
11. Genetic Engineering News, Vol. 2, No. 1, (Jan./Feb.) p. 8, 1982.
12. Bittle, J. L., et al.: Nature 298:30-33, 1982.
13. Beale, J.: Nature 298:14-15, 1982.

14. Wiktor, T. J. & Koprowski, H.: Proc. Nat. Acad. Sci. USA. 75:3938-3942, 1978.
15. Melchers, F., et al. eds.: Lymphocyte Hybridomas. Spring-Verlag, N. Y., 1979 (pp. 246).
16. Kennett, R. H., et al. eds.: Monoclonal Antibodies. Hybridomas: A New Dimension in Biological Analyses. Plenum Press, N. Y., 1980 (pp. 423)
17. Hammerling, G. J., et al. eds.: Monoclonal Antibodies and T-Cell Hybridomas. Perspectives and Technical Advances. Elsevier, N. Y., 1981 (pp. 587).
18. Fwllows, R. E. & Eisenbarth, G. S. ed.: Monoclonal Antibodies in Endocrine Research. Raven Press, N. Y., 1981 (pp. 200).
19. Hurrell, J. G. R., ed; Monoclonal Hybridoma Antibodies: Techniques and Applications. CRC Press, Boca Raton, 1982 (pp. 231).
20. 金宇鎬: 大韓獸醫師會誌 17(3):47~60, 1981.
21. 金宇鎬: 農村振興庁主催 遺伝工学심포지움集. p. 9-1~31, 1982(3.18~19).
22. 金宇鎬: 江原大学校山地畜産研究所報 第1輯 p. 3~10, 1982.
23. 金宇鎬: 薬師公論, 1982. 10. 28. p. 21.
24. Kim, U.-H.: Proc. 3rd Congress FAVA (Special Lecture). 15-18, June 1982, Seoul. (p. 43-51).
25. Kohler, G. & Milstein, C.: Nature 256:495-497, 1975.
26. Koprowski, H., et al.: Proc. Nat. Acad. Sci. USA. 7:2985-2988, 1977.
27. Sethi, K. K. & Brandis, H.: Ann. Immunol. (Inst. Pasteur). 132C:29-41, 1981.
28. Order, S. E., et al.: Cancer Res. 40:3001-3007, 1980.
29. Ballou, B., et al.: Science 206:844-847, 1979.
30. Khaw, B-A. & Haber, E.: In "Monoclonal Antibodies and T-Cell Hybridomas. Perspectives and Technical Advances." (Hammerling et al. ed.). Elsevier, 1981. (p. 238-242).
31. Gerhard, W., et al.: Proc. Nat. Acad. Sci. USA. 75:1510-1514, 1978.
32. Koprowski, H., et al.: Proc. Nat. Acad. Sci. USA. 74:2985-2988, 1977.
33. Togash, T., et al.: Arch. Virol. 67:149-157, 1981.
34. Croce, C. M., et al.: Nature 288:488-489, 09080.
35. Wands, J. R., et al.: Proc. Nat. Acad. Sci. USA. 78:1214-1219, 1981.
36. Shouval, D., et al.: Proc. Nat. Acad. Sci. USA. 79:650-654, 1982.
37. Wands, J. R., et al.: Proc. Nat. Acad. Sci. USA. 79:1277-1281, 1982.
38. Hoffman, G., et al.: Proc. Nat. Acad. Sci. USA. 77:2979-2983, 1980.
39. Qualtiere, L. F., et al.: Proc. Nat. Acad. Sci. USA. 79:616-620, 1982.
40. Colcher, D., et al.: Cancer Res. 41:1451-1459, 1981.
41. Tam, M. R., et al.: Cancer Res. 40:3850-3853, 1980.
42. Hasty, D. L., et al.: J. Exp. Med. 155:1010-1018, 1982.
43. Araujo, F. G., et al.: Infect. Immunity 30:12-16, 1980.
44. Perrin, L. H., et al.: Clin. Exp. Immunol. 41:91-96, 1980.
45. Maeda, T. & Watanabe, T.: Oncologia 1:128-139, 1982.
46. Davies, T.: Nature 289:12-13, 1981.
47. Science (News & Comment). 214:1326-1327, 1981.
48. Rosenberg, S. A. & Terry, Q. S.: Cancer Res. 25:323-338, 1977.
49. Weiss, D. W.: Cancer Treat. Rep. 64:481-485, 1980.
50. Stern, P. L., et al.: Cell 14:775-783, 1978.
51. Herlyn, D. M., et al.: Cancer Res. 40:717-721, 1980.
52. Moller, G. ed.: Immunological Reviews 62 (Antibody Carriers of Drugs and Toxins in Tumor Therapy). Munksgaard, Copenhagen, 1982 (pp. 216).
53. Masuho, Y. & Hara, T.: Gann 71:759-764, 1980.
54. Vitetta, E. S., et al.: Immunol. Rev. 62, 1982 (p. 159-183).
55. Youle, R. J. & Neville, Jr., D. M.: Proc. Nat. Acad. Sci. USA. 77:543-548, 1980.
56. Houston, L. L. & Nowinski, R. C.: Cancer Res. 41:3913-3917, 1981.
57. Raso, V., et al.: Cancer Res. 42:457-464, 1982.
58. Krolic, K. A., et al.: Nature 295:604-605, 1982.
59. Seto, M., et al.: J. Immunol. 128:201-205, 1982.
60. Casellas, P., et al.: Eur. J. Cell Biol. 22:775-779, 1980.
61. Krolick, K. A., et al.: Cancer Immunol. Immunotherapy 12:39-41, 1981.
62. Gilliland, D. G., et al.: Proc. Nat. Acad. Sci. USA. 77:4539-4543, 1980.
63. Raso, V. & Griffin, T.: Cancer Res. 41:2073-2078, 1981.
64. Jansen, H. E., et al.: In "Monoclonal Antibodies and T-Cell Hybridomas." (Hammerling, et al. ed.), Elsevier, 1981 (p. 229-237).
65. Schaefer-Ridder, M., et al.: Science 215:166-168, 1982.
66. Leserman, L. D., et al.: Nature 228:602-604, 1980.
67. Huang, A., et al.: J. Biol. Chem. 255:8015-8018, 1980.
68. Hashimoto, Y., et al.: In "Liposome Technology", (Greporiadis, ed.), CRC Press, Florida, in press.
69. Hashimoto, Y.: 個人書信, 未発表(投稿中).
70. Tsukada, Y., et al.: Proc. Nat. Acad. Sci. USA. 79:621-625, 1982.
71. Nadler, L. M., et al.: Cancer Res. 40:3147-3154, 1980.
72. Croce, C. M., et al.: Nature 288:488-491, 1980.
73. Croce, C. M., et al.: In "Monoclonal Antibodies and T-Cell Hybridomas." (Hammerling, et al. ed.), Elsevier, N. Y., 1981 (p. 432-444).
74. Sevier, E. D., et al.: Clin. Chem. 27:1797-1806, 1981.
75. 金宇鎬: 江原大学校 研究論文集(科学・技術編) 第16輯:

- 69~83, 1982.
76. Møller, G. ed.: Immunological Reviews 47:Hybrid Myeloma Monoclonal Antibodies against MHC Products. Munksgaard, Copenhagen, 1979 (pp.252).
 77. Deng, C., et al.: Lancet 1:10-11, 1982.
 78. Linker-Israeli, M., et al.: J. Immunol. 127:2474-2477, 1981.
 79. 小池隆夫:細胞工学. 1巻1号 35~38, 1982.
 80. Wands, J.R., et al.: Proc. Nat. Acad. Sci. USA. 78 1214-1218, 1981.
 81. 山泉 克:細胞工学, 1巻1号:65~71, 1982.
 82. Economist (Nov. 14, 1981 issue): Science & Technology Column. "Biotechnology", p. 109.
 83. Secher, D. S. & Burke, D. C.: Nature 285:446-450, 19 80.
 84. Secher, D. S.: Nature 290:501-503, 1981.
 85. Slaughter, C.A., et al.: Proc. Nat. Acad. Sci. USA 78:1124-1128, 1981.
 86. Wright, L. J., et al.: Nature 294:415-417, 1982.
 87. Gresser, I., ed.: Interferon 2, 1980. Academic Press, London, 1980, pp. 99.
 88. Jour. Interferon Res. (Stewart II, W.E. ed.), Vol. 1 (1980-81) - Vol. 2 (1981-82), Quart., Mary Ann Liebert, Inc., N. Y.
 89. インターフェロン研究の進歩(蛋白質, 核酸, 酵素, 別冊No. 25), 1981. 共立出版社 (pp. 376).
 90. Isaacs, A. & Lindenmann, J.: Proc. Royal Soc. B147 :285-287, 1957.
 91. Nagata, S., et al.: Nature 284:316-318, 1980.
 92. Taniguchi, T., et al.: Nature 285:547-549, 1980.
 93. Mantei, N., et al.: Gene 10:1-10, 1980.
 94. Taniguchi, T., et al.: Proc. Nat. Acad. Sci. USA. 77:5230-5233, 1980.
 95. Wheelwright, J.: Life (May 1980), p. 48-58.
 96. Kleine, G., et al.: Int. J. Cancer 103:44-49, 1972.
 97. Strander, H., et al.: J. Clin. Microbiol. 1:116-119, 1975.
 98. Stewart, II. W. E., et al.: Nature 286:110-111, 1980.
 99. Stewart, II. W. E., et al.: J. Interf. Rus. 1:vi-vii, 1980.
 100. Vilcek, J. & Ng, M. H.: J. Virol. 7:588-594, 1971.
 101. Feder, J. & Tolbert, W. R.: Sci. Amer. 248 (1):36-43, 1983.
 102. Miyoshi, I., et al.: Cancer 40:2999-3004, 1977.
 103. Miyoshi, I., et al.: Nature 267:843-846, 1977.
 104. 佐藤 威:インターフェロン研究の進歩(蛋白質, 核酸, 酵素, 別冊 No.25) p. 38~48, 1981. 共立出版社. 198
 105. Blalock, J. E., et al.: Cell. Immunol. 49:390-395, 19 80.
 106. Crane, J. R., Jr., et al.: J. Nat. Cancer Inst. 61: 871-874, 1978.
 107. Salvins, S. B., et al.: J. Nat. Cancer Inst. 55:1233-1237, 1975.
 108. Epstein, L. B.: Nature 295:453-454, 1982.
 109. de Ley, M., et al.: Eur. J. Immunol. 10:877-883, 1980.
 110. Langford, M. P., et al.: J. Immunol. 126:1620-1624, 1981.
 111. Gray, P. M., et al.: Nature 295:503-508, 1982.
 112. Paekan, V.: Nature 294:689-690, 1981.
 113. Cantell, K. & Hirvonen, S.: J. Gen. Virol. 39:541-546, 1978.
 114. Cohen, S., et al. eds.: The Biology of the Lymphokines. 1979, John Wiley, N. Y., pp. 618.
 115. Bigazzi, P. E., et al.: Am. J. Pathol. 80:69-77, 1975.
 116. Dumonde, O. C., et al.: Nature 224:38-40, 1969.
 117. Dutton, R. W., et al.: Progr. Immunol. 1:355-360, 1971.
 118. Gillis, S., et al.: Hybridoma 1(2):181, 1982 (Abst. 1st Ann. Cong. Hybridoma Res. 15-17, 1982, L. A.).
 119. Kishimoto, T.: Hybridoma 1(2):179, 1982 (Abst. 1st Ann. Cong. Hybridoma Res., Feb. 15-17, 1982, L. A.).
 120. 岡田全司:免疫'82(代謝第19巻 11月 臨時増刊号):211-218, 1982.
 121. 谷口維紹:免疫'82(代謝第19巻 11月 臨時増刊号):231-240, 1982.
 122. Gray, P. W. & Goeddel, D. V.: Nature 298:859-863, 1982.

Perspectives for the Production of "Immunoproteins" by Biotechnology

Uh-Ho Kim

The Institute of Life Science,
Kangwon National University

Within the past decade, a dynamic new technology has captured the interest of scientists and entrepreneurs alike. Using methods collectively referred to as "biotechnology", scientists are manipulating the element most basic to all life—the genetic code. An underlying unity and maneuver-ability of life itself, which had been unknown and unsuspected, has been revealed. Developments in the field have made it possible to perform feats of genetic engineering—altering the hereditary information within any organism in much the same way a construction engineer changes a building's structure and function by moving beams and walls.

Biotechnology including gene manipulation and cell technology has been heralded as providing possible cures to the world's greatest ills: eradication and prevention of many diseases; an end to world hunger through food crops that can fertilize themselves; production of cheap, clean energy from continuously renewable sources; removal of dangerous pollutants from rivers and oceans.

It is no wonder that investors, industry and academia have been aroused by the prospects of biotechnology. Great financial, as well as scientific, benefits have been forecast.

Thus, biotechnology has been called the "electronics of the 80s". It has spawned nearly 300 new companies with research, products and clientele centered around the new technology. Every year hundreds of genetic engineering and related biotechnology patents are being issued in the United States alone.

The unravelling of the bewildering process of immune response in human and animal systems have also been witnessed during the last decade. Biotechnology is currently dominating the studies of vaccines and monoclonal antibodies including other immunoproteins but successful commercial development of these new techniques will require the scale-up skills of technology to produce the quantities that will be required on a worldwide scale.

Thus, in medicine, biotechnology will have an increasing importance in the production of new and improved products that will contribute to the well-being of mankind. Such benefits must not be limited only to the developed nations and it must be hoped that the new medically related biotechnologies can be transferred in some form to the more needy developing countries where diseases are still such crippling forces.

The perspectives for production of immunoproteins such as vaccines (antigens), monoclonal antibodies, interferon and lymphokines (immunoregulatory compounds produced by white blood cells) by biotechnology are briefly reviewed.