



(19) 대한민국특허청(KR)
(12) 공개특허공보(A)

(11) 공개번호 10-2025-0107419
(43) 공개일자 2025년07월14일

(51) 국제특허분류(Int. Cl.)

C12N 5/0783 (2010.01)

(52) CPC특허분류

C12N 5/0646 (2025.01)

C12N 2502/30 (2013.01)

(21) 출원번호 10-2024-0001985

(22) 출원일자 2024년01월05일

심사청구일자 2024년01월05일

(71) 출원인

인하대학교 산학협력단

인천광역시 미추홀구 인하로 100(용현동, 인하대학교)

(72) 발명자

송명관

인천광역시 미추홀구 인하로 100 (용현동, 인하대학교) 인하대학교 공과대학 생명공학과

권순조

인천광역시 미추홀구 인하로 100 (용현동, 인하대학교) 인하대학교 공과대학 생명공학과

(74) 대리인

특허법인정진

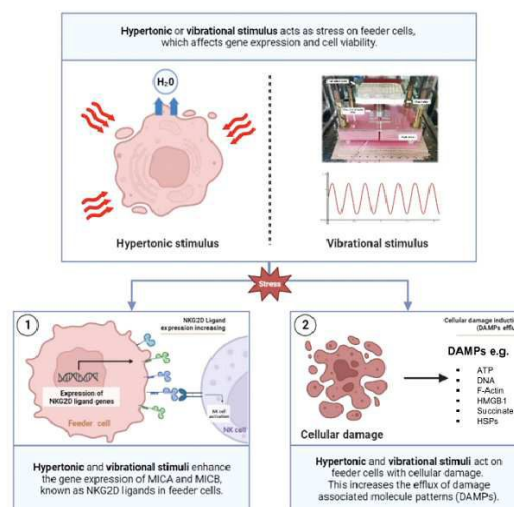
전체 청구항 수 : 총 5 항

(54) 발명의 명칭 고삼투 및 진동 자극에 노출된 배양보조세포를 통한 NK 세포의 효과적인 활성화 및 이의 용도

(57) 요약

본 발명은 본 발명에 따른 고장성(hypertonic)자극, 진동(vibrational)자극 또는 이들의 조합으로 자극된 배양보조세포는 NK 세포와 공배양시 NK 세포 매개 세포독성이 증가하여 NK 세포의 살상능력 증가, NK 세포 집합체의 크기 증가, MICA 및 MICB의 증진을 통한 NKG2D ligand의 상향발현, LDH 유출량의 증가와 같은 NK cell의 증식 또는 활성화를 유도하여 면역 활성 증진용 조성물 또는 세포치료제로서 활용될 수 있다.

대 표 도 - 도1



(52) CPC특허분류
C12N 2527/00 (2013.01)

이 발명을 지원한 국가연구개발사업

과제고유번호	1711163688
과제번호	66721-1
부처명	과학기술정보통신부
과제관리(전문)기관명	한국연구재단
연구사업명	기본연구
연구과제명	기계적 및 전기적 자극을 이용한 NK세포의 암세포 살상능력 증진 연구
과제수행기관명	인하대학교 산학협력단
연구기간	2022.03.01 ~ 2023.02.28

이 발명을 지원한 국가연구개발사업

과제고유번호	1345313821
과제번호	62394-1
부처명	교육부
과제관리(전문)기관명	한국연구재단
연구사업명	기본연구(교육부)
연구과제명	비강점막 조직상의 약물전달 효율성 증진 연구를 위한 물리적 및 전기적 자극 시스템

템

과제수행기관명	인하대학교 산학협력단
연구기간	2020.03.01 ~ 2020.05.31

명세서

청구범위

청구항 1

고장성(hypertonic)자극, 진동(vibrational)자극 또는 이들의 조합으로 자극된, NK 세포의 배양을 위한 배양보조세포.

청구항 2

제1항에 있어서,

상기 배양보조세포는 K562 세포인 것을 특징으로 하는, NK 세포의 배양을 위한 배양보조세포.

청구항 3

청구항 1항 또는 2항에 따른 배양보조세포를 포함하는 NK 세포 배양용 조성물.

청구항 4

고장성(hypertonic)자극, 진동(vibrational)자극 또는 이들의 조합으로 자극된 배양보조세포와 NK 세포의 집단을 공배양하는 단계를 포함하는, NK 세포의 활성화 방법.

청구항 5

제4항에 있어서,

상기 배양보조세포는 NK 세포집합체(cell cluster), 자연살해세포(NK cell)의 표적세포살해능, 자연 살해 수용체 그룹 D(NKG2D)의 리간드 중 하나 이상의 발현, LDH 유출량 또는 자연살해세포의 활성을 증진시키는 것을 특징으로 하는, NK 세포의 활성화 방법.

발명의 설명

기술 분야

[0001] 본 발명은 고장성(hypertonic)자극, 진동(vibrational)자극 또는 이들의 조합으로 자극된, NK세포의 활성증진을 위한 배양보조세포에 관한 것이다.

배경 기술

[0003] NK cell은 우리 몸의 innate immune을 담당하는 세포로써, antigen presenting cell(APC)로부터의 항원 인지과정 없이 non-specific 세포 살상능을 나타낸다. 또한 T세포와 달리 TCR이나 CD3를 발현하지 않아 allogenic 이식을 하였을 때 면역거부반응이 적다고 알려져 있다. 이러한 NK cell이 가지고 있는 장점들로 인하여 세포치료제로써 T cell에 대한 대안으로 NK cell을 활용하려는 시도가 활발하게 이루어지고 있으나, NK 세포의 비교적 짧은 half-life로 인해 ex-vivo 상에서 충분한 양의 세포 증식이 어렵고 T cell보다 약한 세포 살상능으로 인해 임상적으로 세포치료제로 적용하기에 어려움을 겪고 있다. 이러한 NK세포의 단점을 극복하기 위하여 coculture with feeder cell, genetic engineering, culture optimization from bioreactor, and 동결보존배지의 개발 등 다양한 시도가 이루어지고 있으며, 특히 co-culture with feeder cell의 경우 ex-vivo 상에서 NK 세포 증식

을 위한 주된 전략으로써 주목받고 있다.

[0004] human leukemia cell line K562의 경우 other cell line에 비해 낮은 MHC-1 발현으로 인하여 NK세포를 보다 더 효과적으로 활성화시킬 수 있다고 보고되어, 1) genetic engineering을 통한 membrane bounded interleukin expression of K562, 2) mitomycin C chemical treated K562, and 3) X-ray or γ -irradiated K562 등 다양한 방법으로 효과적인 feeder cell line으로써 K562를 modification 하고자 많은 연구가 진행되고 있다. 다만 이러한 방법들은 유전자조작과정에서 의도치 않은 host genome의 의도치 않은 site에 전달유전자가 삽입되어 돌연변이 위험성의 존재, mitomycin C 같은 chemical을 세포에 처리하는 경우엔 chemical additive 와 feeder cell의 확실한 분리 및 정제 과정이 필요하다는 단점이 존재하여 좀 더 안전하고 간단한 방법의 모색이 필요하다.

[0005] NK cell의 activation pathway는 1) activation or inhibitory receptor pathway 과 2) Toll like receptor (TLR) pathway 가 알려져 있다. Activating receptor로 가장 잘 알려진 NKG2D는 MHC class I polypeptide-related sequence (MIC), UL16 binding protein(ULBP)을 ligand로하여 activation signal을 만들어낸다. 또 다른 activation pathway인 TLR은 NK cell surface나 endosome 내에서 expression되며, pathogen-associated molecular patterns (PAMPs) 및 Damage-associated molecular patterns (DAMPs)를 ligand로 인식하여 NK cell을 activation한다고 보고되었다. 또한, NKG2D ligand는 일반적으로 정상세포의 표면에서는 발현량이 현저히 낮으나, 외부 스트레스에 의하여 상향조절 된다고 보고되었다. 이러한 선행연구는 외부적 스트레스를 의도적으로 세포에 전달하면 NKG2D ligand를 인위적으로 상향발현 시킬 수 있음을 암시한다.

[0006] 적정 세기의 기계적인 자극은 우리 몸의 청각 및 촉각 감각 등을 위한 신호기로 작용하지만, 과도한 기계적 자극은 세포막의 완전성 및 탄력성 변화 및 세포 골격구조의 변화 등 세포에 스트레스로 작용하여 부정적인 영향을 끼칠 수 있다. 또한 고삼투 자극의 경우도 적절한 자극은 세포 내 이온수준을 변화시켜 새로운 신호를 발생시키지만, 과도한 자극은 세포의 모양 변화로 인한 세포막 장력의 변화, 세포 내 이온수준의 불균형 등 역시 세포에 스트레스로 작용하여 부정적인 영향을 끼칠 수 있다.

[0007] 이에 본 발명자들은 다양한 자극으로 세포가 자극된 배양보조세포에 대하여 연구하던 중, 외부적인 스트레스로 고장성(hypertonic)자극, 진동(vibrational)자극 또는 이들의 조합으로 자극된 배양보조세포를 통한 NK세포의 활성화 효과를 확인하여 본 발명에 이르게 되었다.

선행기술문헌

특허문헌

[0009] (특허문헌 0001) 대한민국 공개특허공보 제10-2019-0135912호

발명의 내용

해결하려는 과제

[0010] 본 발명은 고장성(hypertonic)자극, 진동(vibrational)자극 또는 이들의 조합으로 자극된, NK 세포의 배양을 위한 배양보조세포, 이를 포함한 배양용 조성물 및 NK 세포의 활성화 방법을 제공하는 것을 목적으로 한다.

[0011] 그러나 본 발명이 이루고자 하는 기술적 과제는 이상에서 언급한 과제에 제한되지 않으며, 언급되지 않은 또 다른 과제들은 아래의 기재로부터 당 업계에서 통상의 지식을 가진 자에게 명확하게 이해될 수 있을 것이다.

과제의 해결 수단

[0013] 본 발명은 일 실시예에 따르면, 고장성(hypertonic)자극, 진동(vibrational)자극 또는 이들의 조합으로 자극된, NK 세포의 배양을 위한 배양보조세포가 제공된다.

[0014] 본 발명에서 상기 배양보조세포는 K562 세포인 것을 특징으로 할 수 있다.

[0015] 본 발명의 다른 실시예에 따르면, 본 발명에 따른 배양보조세포를 포함하는 NK 세포 배양용 조성물이 제공된다.

[0016] 본 발명의 다른 실시예에 따르면, 고장성(hypertonic)자극, 진동(vibrational)자극 또는 이들의 조합으로 자극된 배양보조세포와 NK 세포의 집단을 공배양하는 단계를 포함하는, NK 세포의 활성화 방법이 제공된다.

[0017] 본 발명에서 상기 배양보조세포는 NK 세포집합체(cell cluster), 자연살해세포(NK cell)의 표적세포살해능, 자연 살해 수용체 그룹 D(NKG2D)의 리간드 중 하나 이상의 발현, LDH 유출량 또는 자연살해세포의 활성을 증진시키는 것을 특징으로 할 수 있다.

발명의 효과

[0019] 본 발명에 따른 고장성(hypertonic)자극, 진동(vibrational)자극 또는 이들의 조합으로 자극된 배양보조세포는 자연살해세포의 표적세포살해능과 활성화 수용체의 발현 증가등과 같은 면역 활성 효과를 가짐으로써 이를 유효 성분으로 포함하여 제조된 조성물은 다양한 분야에서 면역증강 및 항암활성의 증진을 위한 면역치료제로서 유용하게 활용될 수 있다.

도면의 간단한 설명

[0021] 도 1은 실시예 1 내지 3에 관한 것으로, 고장성(hypertonic)자극, 진동(vibrational)자극 과정을 간략하게 나타낸 도이다.

도 2는 실험예 1에 관한 것으로, 배양보조세포의 세포활성평가를 나타낸 도이다.

도 3은 실험예 2에 관한 것으로, 자연살해세포의 세포매개세포독성을 확인한 결과를 나타낸 도이다.

도 4는 실험예 3에 관한 것으로, 자연살해세포의 세포집합체 형성을 확인한 결과를 나타낸 도이다.

도 5는 실험예 4에 관한 것으로, NKG2D ligand 유전자 발현 분석 결과를 나타낸 도이다.

도 6은 실험예 5에 관한 것으로, 배양보조세포의 LDH발현량을 확인한 결과를 나타낸 도이다.

발명을 실시하기 위한 구체적인 내용

[0022] 이하, 보다 구체적으로 설명하기 위해 실시예를 들어 본 발명을 상세하게 설명하기로 한다.

[0023] 그러나, 하기 실시예는 예시적인 것으로, 본 발명의 범위가 이에 제한되는 것은 아니며, 달리 정의되지 않는 한, 기술적이거나 과학적인 용어를 포함해서 여기서 사용되는 모든 용어들은 본 발명이 속하는 기술 분야에서 통상의 지식을 가진 자에 의해 일반적으로 이해되는 것과 동일한 의미를 갖고 있다.

[0024] 또한, 본 발명을 설명함에 있어서 관련된 공지 기술에 대한 구체적인 설명이 본 발명의 요지를 불필요하게 흐릴 수 있다고 판단되는 경우 그 상세한 설명을 생략한다.

[0025] 본 발명의 일 실시예에 따르면, 고장성(hypertonic)자극, 진동(vibrational)자극 또는 이들의 조합으로 자극된, NK 세포의 배양을 위한 배양보조세포를 제공한다.

[0026] 상기 고장성(hypertonic)자극은 삼투압 자극이라고도 불리고, 세포용적을 감소시키고 세포내 ionic strength를 증가시키는 자극을 의미한다.

[0027] 예를 들어, 본 발명에서는 염화나트륨을 포함한 배양배지를 사용할 수 있다.

[0028] 상기 진동(vibrational)자극은 중력장(重力場) 내의 변위, 진폭, 진동수 변화에 따른 중력가속도 변화와 같은 힘으로 세포 내 스트레스를 유발시키는 것을 의미한다.

[0029] 예를 들어, 본 발명에서는 수직 진동 자극에 노출시키는 방법으로 진행될 수 있다.

[0030] 본 발명에서 사용되는 용어, “배양보조세포(feeder cells, 지지세포라고도 한다)”는 NK세포로부터 비자기(non-self)로 인식되어 NK 세포의 활성화신호를 자극하여 목적 NK 세포의 증식 및 세포독성 증진을 돕는 세포이다.

[0031] 예를 들어, 배양보조세포로는 유전자가 도입된 동물 세포주(cell line)나 각종 사이토카인이나 화합물이 처리된 말초혈 백혈구 세포(PBL), 자기 또는 타인의 말초혈 백혈구 세포, T 세포, B 세포 또는 다단핵구(monocyte) 등

이 있으며, 바람직하게는 유전자가 도입된 동물 세포주가 사용될 수 있으며,

[0032] 구체적으로, 본 발명의 상기 배양보조세포는 인간만성골수백혈병세포주의 하나인 K562 세포인 것을 특징으로 할 수 있다.

[0033] 본 발명의 다른 실시예에 따르면, 본 발명에 따른 배양보조세포를 포함하는 NK 세포 배양용 조성물을 제공한다.

[0034] 본 발명의 다른 실시예에 따르면, 고장성(hypertonic)자극, 진동(vibrational)자극 또는 이들의 조합으로 자극된 배양보조세포와 NK 세포의 집단을 공배양하는 단계를 포함하는, NK 세포의 활성화 방법이 제공된다.

[0035] 예를 들어, 배양 배지에서 NK 세포 집단과 배양 보조 세포 집단을 공배양하는 단계를 통하여 NK 세포의 결과적인 지속성 및/또는 세포 독성과 비교하여 NK 세포의 지속성 및/또는 세포 독성 중 하나 이상을 향상시킬 수 있다.

[0036] 이에 따라, 기존의 유전자 삽입에 따라 제조되는 배양보조세포 또는 화학적 물질처리에 따라 제조되는 배양보조세포가 가지는 돌연변이의 위험성, 복잡한 분리 및 정제과정과 같은 치명적인 단점을 극복하고 보다 안전하게 NK 세포의 활성화 방법을 제공할 수 있다.

[0037] 본 발명의 상기 배양보조세포는 NK 세포집합체(cell cluster), 자연살해세포(NK cell)의 표적세포살해능, 자연살해 수용체 그룹 D(NKG2D)의 리간드 중 하나 이상의 발현, LDH 유출량 또는 자연살해세포의 활성을 증진시키는 것을 특징으로 할 수 있다.

[0038] 이에 따라, 면역 활성화 증진용 조성물 또는 세포치료제로서 활용될 수 있으며, 예를 들어, 본 발명에 따른 NK 세포의 배양을 위한 배양보조세포를 포함한 배양용 조성물을 유효성분으로 포함하여 세포치료제로 제조될 수 있고, 통상적으로 사용되는 면역세포치료제로 활용될 수 있으며, 본 발명이 목적하는 효과를 유지하는 측면에서 이에 제한은 없다.

[0040] 이하 실시예를 통하여 본 발명을 더욱 상세하게 설명하기로 한다. 이들 실시예는 단지 본 발명을 예시하기 위한 것으로 본 발명의 범위가 이들 실시예에 의해 제한되는 것으로 해석되지는 않는다.

[0042] 실시예

[0043] 실시예 1: 고장성(hypertonic) 자극 전달에 따른 배양보조세포

[0044] K562 인간 백혈병 세포에 3시간 동안 고장성 자극을 지속적으로 노출하였다. 구체적으로, 염화나트륨(S0484, 삼진)을 포함한 고장성 세포배양배지(500mOsm/kg)를 이용하였으며 단일 샘플 마이크로 삼투압계(Fiske® 210, Massachusetts, USA)를 사용하여 배양 배지의 삼투질 농도를 측정하였다. 이때, 정확한 삼투압 값을 얻기 위해 측정을 3회 반복하였다.

[0046] 실시예 2. 진동 (vibrational) 자극 전달에 따른 배양보조세포

[0047] K562 인간 백혈병 세포를 61Hz에서 3시간 동안 60초 자극 및 60초 휴식의 반복적인 부하 패턴 (50% duty cycle)로 수직 진동 자극에 노출시킨 다음, 5% CO₂ 인큐베이터에서 배양하였다. 이때, 진동 강도 값은 하기의 식 (1)을 사용하여 계산하였다.

[0048]
$$g = \frac{2\pi^2 F^2 D}{G}$$
 (식(1) (는 중력 가속도(1= 9.80665m/s²), F는 진동 주파수(Hz), D는 진동의 피크 간 변위(m), G는 상수(G = 9.80665). 미터법).

[0050] 실시예 3. 고장성(hypertonic) 및 진동 (vibrational) 자극 전달에 따른 배양보조세포

[0051] 상기의 실시예 1 및 2의 방법을 이용하여 K562 인간 백혈병 세포에 동시에 자극을 전달하였다.

[0052] 또한, 대조군 세포는 고장성 또는 진동자극에 노출되지 않은 K562 인간 백혈병 세포를 의미한다.

[0054] 실험예 1. 배양보조세포의 세포활성 평가

[0055] 고장성(hypertonic) 및 진동(vibrational)자극이 K562 배양보조세포에 충분한 외부 스트레스원으로 전달되었는지 평가하기 위하여, 실시예 1 내지 3에 따른 배양보조세포를 trypan blue assay를 통하여 상대적으로 살아있는 세포의 농도를 측정하여 도 2에 결과로 나타내었다.

[0056] 도 2를 참조하면, 대조군 대비 실시예 1(hypertonic stimulus), 실시예 2(vibrational stimulus) 및 실시예 3(co-stimulus of hypertonic and vibration) 모두 살아있는 세포의 농도가 감소하는 것을 확인할 수 있었다.

[0057] 구체적으로, 실시예 1(Hypertonic stimulus)의 경우 약 9%, 실시예 2(vibrational stimulus)의 경우 약 46%, 및 실시예 3(co-stimulus of hypertonic and vibration)의 경우 약 56% 감소한 것을 확인할 수 있었다.

[0058] 따라서, 실시예 2 및 3에 따른 배양보조세포의 경우 세포활성이 유의미하게 감소하는 것을 알 수 있었다.

[0060] 실험예 2. NK cell 표적세포살해능력 평가

[0061] NK cell 매개 세포독성을 평가하기 위하여, NK cell 과 실시예 1 내지 3에 따른 배양보조세포를 3:1 E/T ratio 으로 약 24h 동안 공배양을 진행하고 LDH assay를 통해 표적세포 살해정도를 계산하여 도 3에 결과로 나타내었다.

[0062] 또한, 외부 스트레스 자극을 전달하지 않은 대조군에 대한 NK 세포 매개 세포독성(Control)를 1로 상대 정량으로 설정하였다.

[0063] 도 3을 참조하면, 대조군과 대비하여 실시예 1(hypertonic stimulus에 노출시킨 K562 feeder cell)을 NK cell 과 공배양 하였을 경우 1.3배 증가하고, 실시예 2(vibrational stimulus group에 노출시킨 K562 feeder cell)를 NK cell과 공배양 하였을 경우 1.52배 증가하며, 실시예 3(hypertonic stimulus 과 vibrational stimulus 두 자극을 동시에 노출시킨 K562 feeder cell)을 NK cell과 공배양 하였을 때 2.08배 증가하는 것을 확인할 수 있었다.

[0064] 따라서, 실시예 1 내지 3에 따라 외부 자극을 받지 않은 K562배양보조세포에서보다 자극을 전달받은 K562배양보조세포가 NK cell에 보다 효과적으로 인식되어 공격받음을 확인할 수 있었으며, 실시예 3에 따라 자극을 전달받을 경우 현저하게 높은 NK cell 매개 세포독성을 보이는 것을 확인할 수 있었다.

[0066] 실험예 3. NK 세포집합체(cell cluster) 형성 평가

[0067] NK cell 활성화로 인한 cell cluster 형성의 변화를 확인하기 위하여 CellTracker제 Green CMFDA (5-chloromethylfluorescein diacetate)를 사용하여 도 4에 결과로 나타내었다.

[0068] 도 4를 참조하면, 대조군과 공배양된 NK cell의 형광 이미지와 대비하여 실시예 1 내지 3에 따른 배양보조세포와 공배양된 NK cell의 형광 이미지에서 확연하게 NK cell cluster의 크기가 증가하는 것을 확인할 수 있었다.

[0069] 구체적으로, NK cell cluster의 크기는 실시예 1(hypertonic hock), 실시예 2(vibrational stimulus) 및 실시예 3(co-stimulus of hypertonic and vibration)의 순서대로 증가하는 것을 확인할 수 있었다. 또한, 형광 이미지로 나타난 형광의 정도를 정량하여 그래프로 나타내었을 때 대조군 대비 각각 1.06배, 1.09배 및 1.13배 증가된 것을 확인할 수 있었다.

[0070] 따라서, 실시예 1 내지 3에 따라 외부 자극을 전달받은 K562 배양보조세포가 자극을 받지 않은 K562 배양보조세포에서 보다 NK cell cluster의 크기를 더욱 증가시키는 것을 확인할 수 있었으며, 실시예 3에 따라 자극을 전달받을 경우 가장 우수하게 NK cell cluster의 크기를 증가시키는 것을 확인할 수 있었다.

[0071] 이는 실시예 1 내지 3에 따른 배양보조세포가 NK cell을 보다 효과적으로 activation 시킨다는 것을 의미하는 것이다.

[0073] 실험예 4. 배양보조세포의 NKG2D ligand 유전자 발현

[0074] 실시예 1 내지 3에 따른 외부자극이 NKG2D ligand 로 알려진 MIC 및 ULBP 유전자를 상향발현 시켰는지 확인하고자 RT-qPCR을 수행하였으며 도 5에 결과로 나타내었다.

[0075] 도 5를 참조하면, 실시예 1 내지 3 모두 MIC 및 ULBP 유전자를 상향발현 시킨 것을 확인할 수 있었다.

[0076] 구체적으로, 대조군과 대비하여 실시예 1의 경우 MICA의 발현이 약 1.82배 실시예 2의 경우 MICA의 발현이 약 1.64배, 실시예 3의 경우 MICA의 발현이 약 2배증가하는 것을 확인할 수 있었다. 특히, 실시예 3의 경우 MICB의 발현도 약 1.97배 증가되는 것으로, NKG2D ligand 상향발현 효과가 가장 뛰어난 것을 알 수 있었다.

[0077] 따라서, 실시예 1 내지 3에 따라 외부 자극을 전달받은 K562 배양보조세포가 자극을 받지 않은 K562 배양보조세포에서 보다 다양한 NKG2D ligand 관련 유전자가 상향 발현되는 것을 확인하였으며, 특히 두 자극을 동시에 노출시킨 실시예 3의 경우 효과가 우수한 것을 확인할 수 있었다.

[0079] 실험예 5. 배양보조세포의 LDH유출 평가

[0080] 실시예 1 내지 3에 따른 배양보조세포가 NK cell을 효과적으로 활성화시키는 두번째 원인으로써, 실시예 1 내지 3에 따른 배양보조세포의 DAMP 방출 변화를 분석하고자 하였다. 구체적으로, DAMPs의 유출은 세포의 손상정도와 비례하므로, 세포 손상에 대한 marker 로써 lactate dehydrogenase (LDH)를 선정하여 DAMPs의 유출정도를 분석하여 도 6에 결과로 나타내었다.

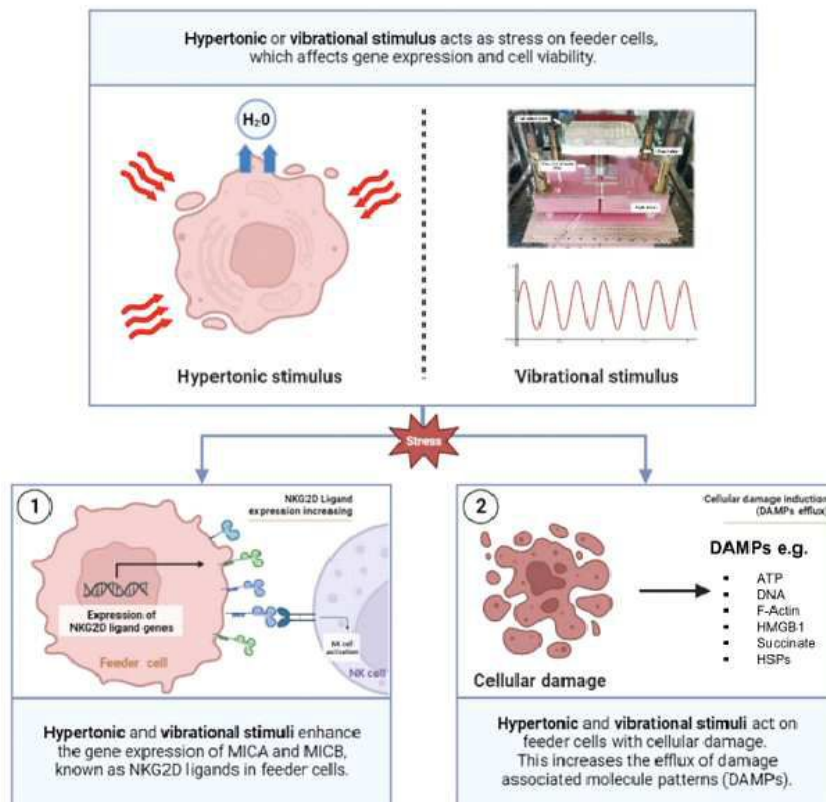
[0081] 도 6을 참조하면, 대조군의 LDH 유출 정도를 1로 상대 정량 하였을 때, 실시예 1(hypertonic stimulus)은 1.36배, 실시예 2(vibration)는 1.80배 및 실시예 3(co-stimulus of hypertonic and vibration)은 1.92배의 LDH가 배지내로 유출된 것을 확인할 수 있었다.

[0082] 따라서 상기 실험예 1 내지 4와 유사한 결과를 나타내는 것으로, 실시예 1 내지 3에 따라 자극에 노출된 배양보조세포는 상대적으로 많은 양의 DAMPs의 유출로 NK cell의 활성화를 증진시킬 수 있음을 알 수 있다.

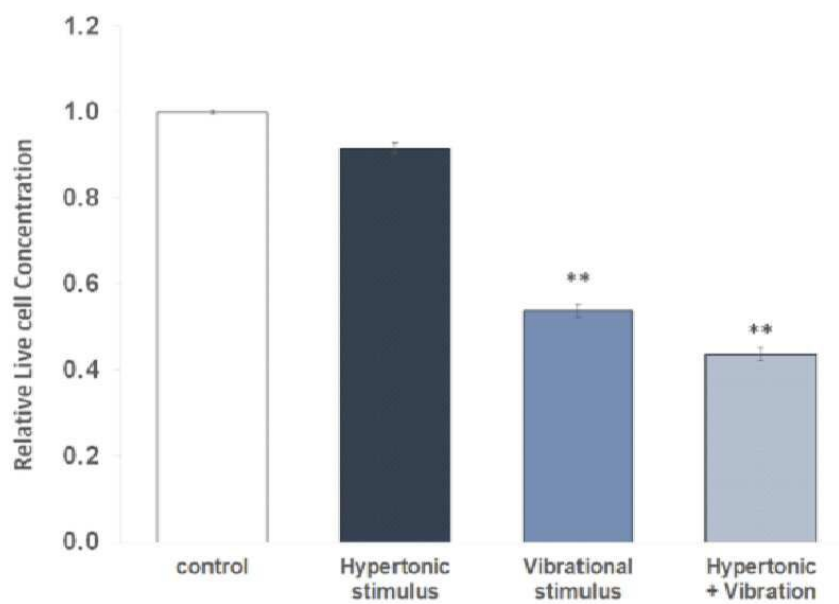
[0084] 종합적으로, 본 발명에 따른 고장성(hypertonic)자극, 진동(vibrational)자극 또는 이들의 조합으로 자극된 배양보조세포는 MICA 및 MICB를 포함하는 NKG2D ligand의 상향발현, LDH 유출량의 증가로 인해 NK cell를 보다 효과적으로 활성화를 유도하며, NK cell와 공배양시 NK cell의 표적세포 살상능력 증가, NK cell cluster크기 증가의 결과를 초래하므로 면역 활성 증진용 조성물로서 활용 가능할 것으로 사료된다.

도면

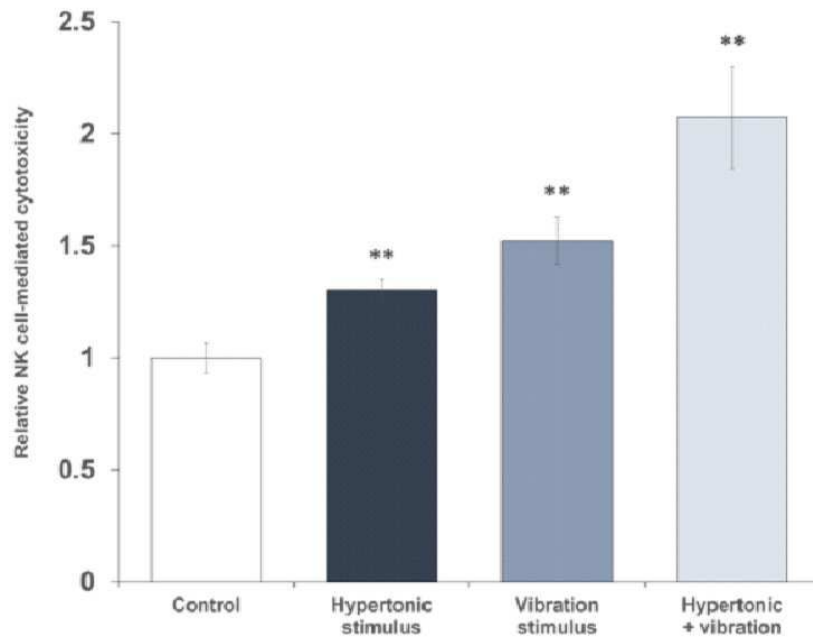
도면1



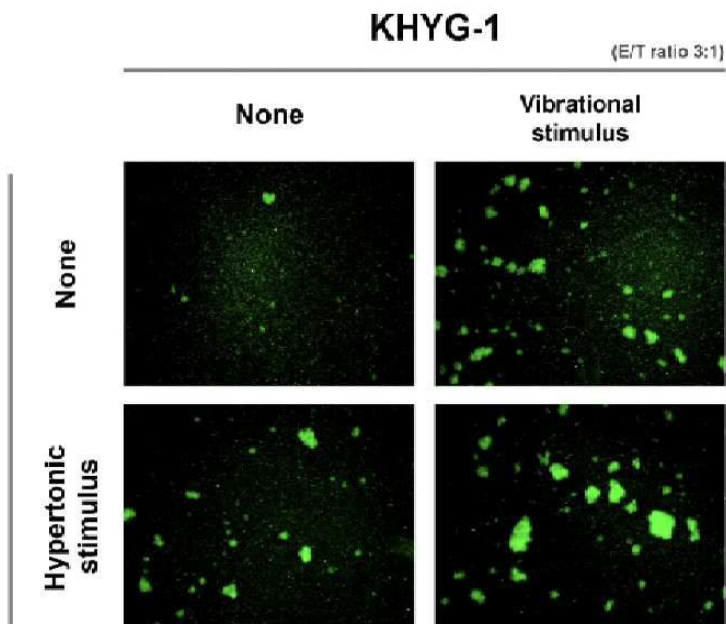
도면2



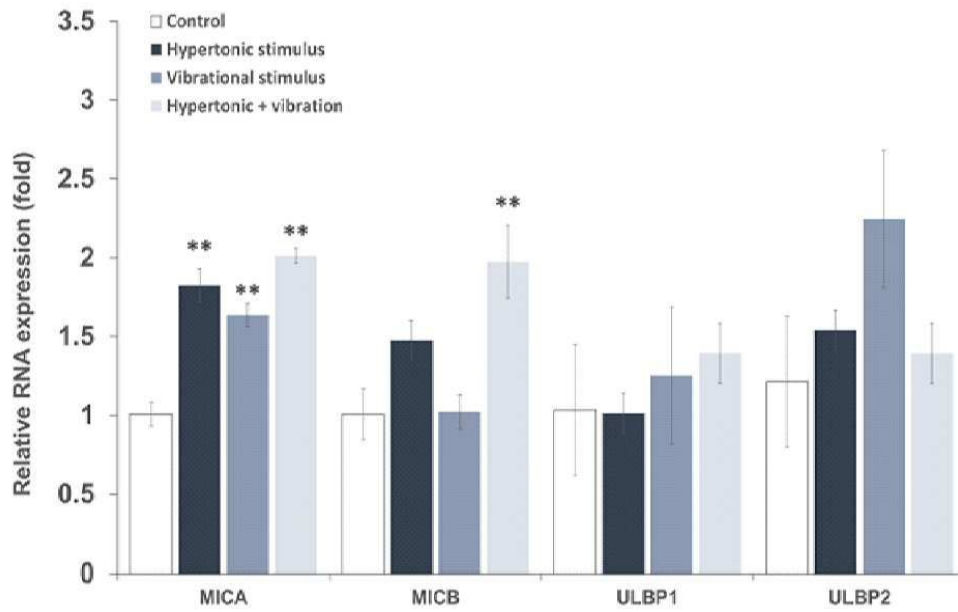
도면3



도면4



도면5



도면6

