특 집

줄 기 세 포

- 과학적 발전과 앞으로의 연구방향을 중심으로 -

강 길 선·이 상 진·이 일 우·이 해 방

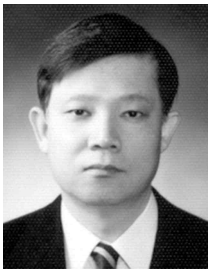
1. 서 론

1956년 방사선을 조사하여 치명적인 상태가 된 쥐에 건강한 쥐의 골수를 주사하여 생명을 되살린 실험이 수행되었다. 방사선은 혈액순환계를 망가뜨렸고 골수가 이식된 쥐의 생존은 이식된 골수에 의하여 혈액순환계가 복원된 것으로 해석되었으며, 복원의 근본원인은 수혜쥐의 지라 내에 기증된 세포군이 나타남으로 확인되었다.[1] 이 세포군은 지라에서 특별한 형태의 세포인 기증세포의 자리잡음과 더 나아가서 증식하여 제기능을 수행한 결과인데 특별한 형태의 세포는 후에 모든 세포의 근간이 된다는 뜻에서 간(幹)세포, 줄기세포, 기간세포 또는 만능세포(stem cells)라고 불려지게 되었다.

따라서 본고에서는 현재 직면한 문제로써 넓은 의미로 인간 질병에 대한 줄기세포 치료법을 어떻

강길선
1977~1981 인하대학교 고분자공학과 (학사)
1981~1985 인하대학교 고분자공학과 (석사)
1987~1998 한국화학연구원 생체의료고분자팀 선임연구원
1991~1995 아이오와주립대학교 생체의료공학과(박사)
1998~현재 전북대학교 고분자공학과, 유기신물질공학과 조교수

이상진
1991~1998 한남대학교 고분자공학과 (학사)
1998~2000 한남대학교 고분자공학과 (석사)
2000~현재 한양대학교 공업화학과 박사과정
한국화학연구원 생체의료고분자팀



이일우
1977~1981 카톨릭대학교 의과대학 (학사)
1977~1981 카톨릭대학교 대학원 (석사)
1977~1981 카톡릭대학교 대학원 신경외과 (박사)
1996~1998 하바드의대 소아병원 교환교수
1984~현재 카톨릭의대 신경외과 부교수

이해방
1964 동국대학교 화학과 (학사)
1966 동국대학교 화학과 (석사)
1974 유타대학교 재료공학과 (박사)
1974~1976 노스캐롤라이나 치과대학 선임연구원
1976~1984 밀턴로이사, 로드사, 켄달사, 책임연구원
1984~현재 한국화학연구원 생체의료고분자팀 책임연구원

Stem Cell : Scientific Progress and Future Research Direction
전북대학교 유기신물질공학과(Gilson Khang, Department of New Organic Materials, Chonbuk National University, 664 - 14, Dukjin, Chonju 561 - 756, Korea)
카톨릭대학교 대전성모병원 신경외과(Ilwoo Lee, Department of Neurosurgery, Catholic University, Medical College, 520 - 2, Taeheungdong, Jungku, Taejon 301 - 723, Korea)
한국화학연구원 생체의료고분자팀(Hai Bang Lee and Sang Jin Lee, Biomaterials Lab., KRICT, P.O.Box 107, Yusung, Taejon 305 - 600, Korea)

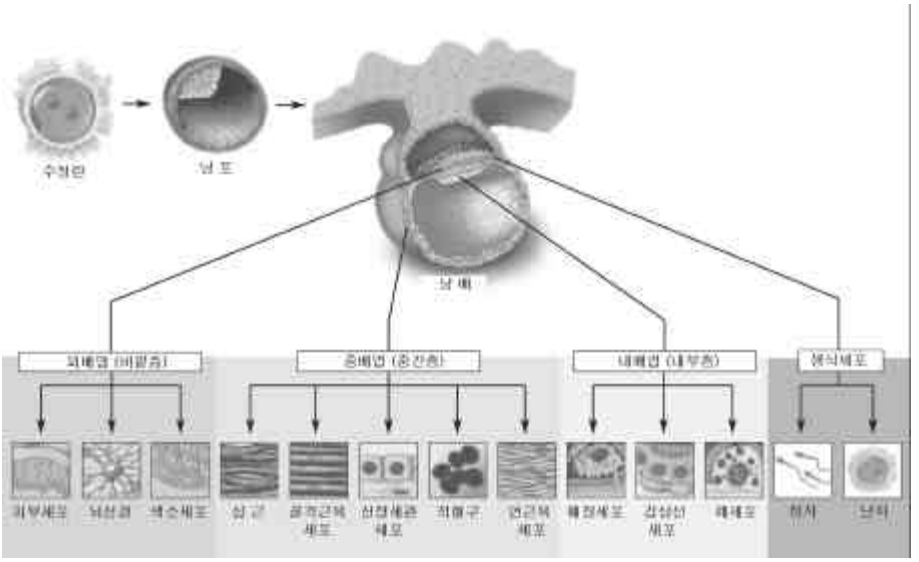


그림 1. 정자에 의해 수정된 난자로부터 인체의 각 기관으로 분리되어 나가는 과정을 나타낸 것으로 낭배의 위치에 따라서 인체의 각 기관으로 분화·발달해 나간다. 따라서 낭포내의 내부세포 덩어리가 인체의 모든 기관으로 분화됨을 암시하고 있다.

게 확대시킬 것인가 하는 문제와 또한 이들이 인체 내에서 기능을 하기 위한 결정적이며 중요한 역할은 어떠한 것이며, 환자 자신의 줄기세포를 이용하여 환자의 질환을 치유하기 위하여 어떠한 전략을 세우고 자극시켜야 되는가에 대하여 고찰하고자 한다.

2. 줄기세포는 무엇이며, 어떻게 발생 및 발달되는가?

줄기세포는 그들 자신이 체내의 어느 특정 위치에서도 특정 조직 또는 세포로 정확히 대체할 수 있는 독특한 특징을 가지고 있다. 또한 이들은 특정세포형태의 전구세포를 만들 수도 있으며, 예로써 혈액 내에서 이들이 적혈구, 백혈구 및 호중구 등을 포함하는 여러 혈액세포로 분화될 수 있다. 또한 이들 체내의 조직들은 잠복형태로 조직 내에 있는 줄기세포의 증식으로 인하여 죽거나 손상된 세포의 대체에 의하여 조직의 기능을 유지한다. 혈액 내에서 비교적 생존기간이 짧은 장기 - 예로써 1개월 정도가 되는 적혈구 세포 - 들은 혈액생성 즉, 조혈 줄기세포의 증식이 매우 활동적인 반면, 생존기간이 수년에 이르는 뇌 내의 신경세포 계통의 줄기세포의 활성도는 매우 낮다. 간장과 같은 장기의 줄기세포 활성도는 조직손상 또는 질환의 정도에 의하여 좌우된다. 줄기세포의 비교적 희소성 때문에 개개세포의 동일성을 증명하기가 어렵다. 이들의 존재는 지라 콜로니 생성 에세이 방법 등으로 존재한다는 확인만이 가능하였고, 최근에 이르러 성체줄기세포의 분리와 특성결정이 가능하게 되었다.

포유류 동물의 줄기세포는 수정된 단개체 배아세포로부터 출발된다. 정자에 의하여 수정된 난자는 나팔관 부근에서 6일 정도를 걸쳐서 자궁으로 내려와 착상하게 되며, 이때 난자의 모양은 상실모양을 취하게 된다. 6 14일 정도에 난자의 겉모양은 움푹 들어간 형태를 취하며 태아로서 생존하는데 필요한 태반세포까지도 만들게 된다. 이때 낭배로부터 배아발생이 시작되는데 배아발생 층으로부터 인체 각 기관으로 분화해나간다(그림 1 및 표 1). 이 단개체 세포는 태아와 성체의 형태로 체내의 모든 세포로 생성되며, 태아가 성장하는데 양육시키는 태반과 같은 조직도 이 세포로부터 발생된다. 이러한 이유로 이 세포는 totipotent 세포 (전능세포, 全能細胞)라고 불린다. 개체발달은 특수한 형태의 세포로 세포분열, 세포운동 및 세포분화에 의하여 진행된다(그림 2). 새로운 세포형태의 출현이 해당하는 계통의 줄기세포의 형성에 의해 진행이 된다하더라도 이의 출발시점은 명확하지 않다. 만

표 1. 배아발생층에 따른 분화조직

배아발생층	분화조직
1. 내배엽	ㆍ 흉선 ㆍ 갑상선, 부갑상선 ㆍ 후두, 기관, 폐 ㆍ 방광, 질, 요도 ㆍ 위장기관 (간, 췌장 등 포함) ㆍ 위장기관내부 세포 ㆍ 호흡기관내부 세포
2. 중배엽	ㆍ 골수 (혈액) ㆍ 부신피질 ㆍ 임파조직 ㆍ 심근, 골격, 연근육 ㆍ 연결조직 (뼈, 연골 포함) ㆍ 비뇨생식기 ㆍ 심장 및 혈관계통
3. 외배엽	ㆍ 피부 ㆍ 신경조직 ㆍ 부신 수질 ㆍ 하수체 ㆍ 머리와 안면 연결 조직 ㆍ 눈, 귀
4. 생식세포	ㆍ 정자 ㆍ 난자

그림 2. 체외수정에 의하여 전능세포, 낭포를 거쳐서 태아로 변환되며, 인체로 성장된다. 수정된 난자는 전능하다 하며 이의 잠재성이 전부 total이라는 뜻이다. 수정된 후 1시간이내에 전능세포로 분할된다.

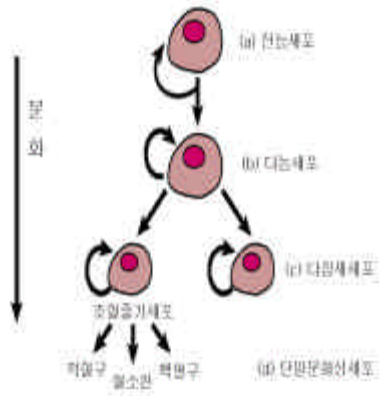


그림 3. 전능세포 (a)에서 다능세포 (b)로, 다능세포 (b)에서 다잠재세포 (c)로, 다잠재세포 (c)에서 단일분화성세포 (d)로 분화하는 모식도. 전능세포는 자궁에 착상시 태반세포를 분화시킬 수 있으나 다능세포는 이러한 능력이 없으며, 다능세포로부터는 다잠재세포 즉, 성체줄기세포인 조혈줄기세포, 신경줄기세포, 근육줄기세포 및 간엽줄기세포로 분화된다. 이 조혈줄기세포에서 적혈구, 혈소판, 백혈구 등으로 분화된다.

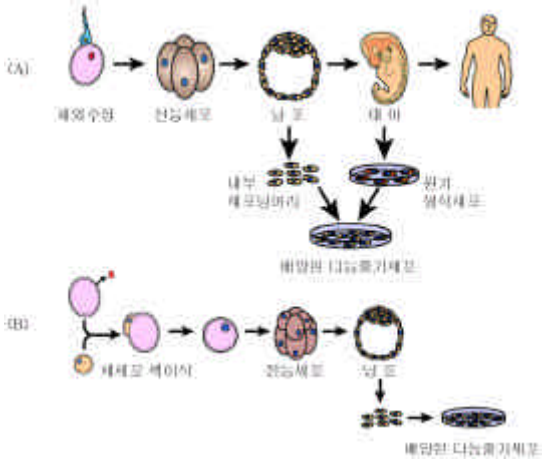


그림 4. 다능세포를 체외에서 제조하는 대표적인 두가지. (A) 냉동난자와 정자의 체외수정에 의한 방법, (B) 환자 자신의 체세포의 핵이식에 의한 방법으로 면역거부반응을 제거할 수 있다. ACT사가 시도한 단성생식법이기도 하다.

약에 줄기세포가 매우 이른 배아에서 형성이 된다면 이들은 분명히 이들의 성체 상대물과는 닮지 않았다. 따라서 성체줄기세포는 어떠한 특정세포로의 재분화에 의하여 생후반기에 생성되는 것으로 생각된다. 예를 들어 간재생은 난형세포라고 불리는 줄기세포의 활동에 기인하는 것으로 알려져 있고 이 난형세포가 간세포로 재분화하는 것으로 해석되고 있다.[2,3]

이러한 일련의 연구는 실험용 쥐에서부터 시작되었으나, 현재 대부분 포유동물의 모든 종의 배아 초기 또는 태아 생식세포로부터 배아줄기세포(ES, embryonic stem) 또는 배아생식세포 (원기생식세포, EG, embryonic germ)를 실험실적으로 생산할 수 있다. 이러한 상태에서 ES세포로부터 성체줄기세포를 얻을 수 있으나, 태반과 같은 외배아조직은 얻을 수 없다. 이러한 이유로 하여 pluripotent (다능세포, 多能細胞)라고 불린다.

그림 3에서는 전능세포에 다능세포로 분화되는 과정을 나타낸 것이다. 그림 4에는 다능세포를 제

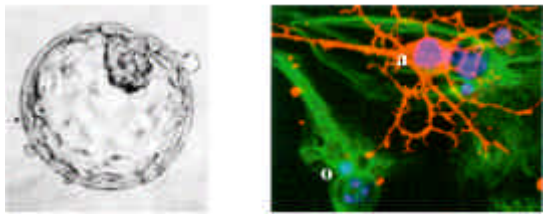
표 2. 세포의 종류

구 분	종류 및 특징
Totipotent cell 전능세포 全能細胞	ㆍ수정된 난자 ㆍ낭포 ㆍ태반세포까지도 분열을 해낼수 있는 단계의 세포
Pluripotent cell 다능세포 多能細胞	ㆍ낭포내 세포덩어리 ㆍ원기생식세포 (EG) ㆍ체세포 핵이식을 통한 다능줄기세포
Multipotent cell 다잠재세포 多潛在細胞	ㆍ대부분의 성체줄기세포 ㆍ조혈모세포 (골수, 탯줄, 태아, 배아유래) ㆍ신경줄기세포 (뇌, 척수) ㆍ각질줄기세포 ㆍ간엽줄기세포 (골수)
Unipotent cell 단일분화성세포 單一分化性細胞	ㆍ연골세포 ㆍ뼈세포 ㆍ피부세포 ㆍ신경세포 ㆍ각막세포 ㆍ후각세포 ㆍ슈반씨세포 ㆍ외 체내에 존재하는 모든 기분화세포

조하는 과정을 두가지의 경우로 나타내었다.[4] 첫번째는 버려진 냉동난자에 정자를 이용하여 체외수정한 후 낭포내의 내부세포 덩어리를 꺼내거나 태아에서 원기생식세포를 채취하여 다능줄기세포로 배양시키는 것이다(그림 4(A)). 두 번째로는 최근 어드반스드 셀 테크놀로지사 (ACT)에서 2001년 10월 13일에 시도되었던 체세포핵이식 방법 (단성생식법, parthenogenesis)에 의한 줄기세포 제조방법으로써 환자의 체세포를 떼어내어 핵이 제거된 난자에 융합시켜 전능세포로 분화시켜 낭포내의 내부세포 덩어리로부터 다능줄기세포로 배양시키는 것이다(그림 4(B)). 이때 배양시 원하는 세포로 즉, 인체장기의 원하는 조직ㆍ장기세포로 분화시키기 위하여 배양액내에 여러 싸이토카인류로 조절을 하면 multipotent(다잠재세포, 多潛在細胞)한 세포 즉, 최근에 성체줄기세포 (adult stem cell)를 얻을 수 있는데 이 뜻은 좀더 제한된 범위의 세포형태로 분화시킬 수 있기 때문이다. 이들 세포종류를 표 2에 간단히 정리하여 나타내었다.

3. 왜 줄기세포에 거는 기대가 큰가?

뇌가 호기심이 많은 줄기세포 생물학자에게 접근을 쉽게 허용하지 않은 이유는 무구조성이며, 뉴



(a) (b)

그림 5. 쥐로부터 만들어낸 낭포 (a)와 이 낭포내의 내부세포 덩어리로부터 분화해낸 희돌기교세포 (b, o)와 신경세포 (b, a).

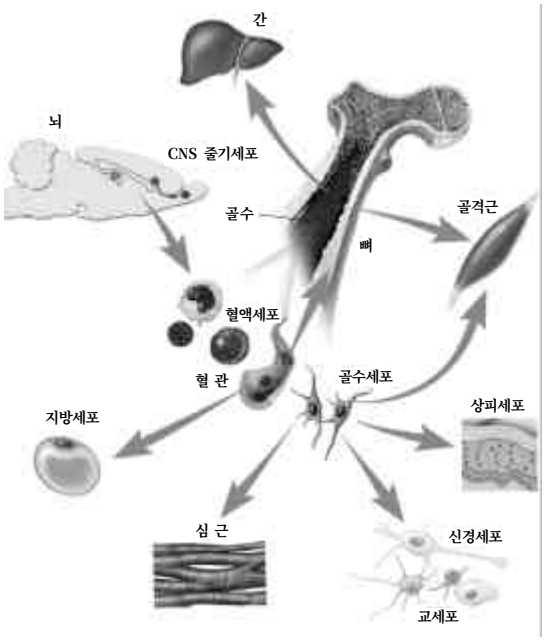


그림 6. 성체줄기의 근원에 상관없이 여러 가지 세포형태.

런이라고 불리는 신경세포는 아주 까다로운 세포로써 복잡하고 광역에 분포하여 있는 축삭과 수상돌기가 뻗어 있는 형태로써 쉽게 부서지거나 망가지기 때문이다. 최근까지도 성체 포유류 동물에서 신경조직의 재생이 일어나지 않으며, 줄기세포의 증식이 일어나지 않는다고 대부분의 과학자들이 믿고 있으나, 최근에 이 사실을 뒤집을 만한 혁명적인 몇몇 실험들이 시도되었다.

1992년 Reynolds와 Weiss는[5] 쥐의 뇌로부터 일련의 세포를 분리하였으며, 이 세포를 배양하고 그리고 신경체구라는 세포 응집체로 형성시키는데 성공하였다. 또한 어느 특정한 성장인자 화합물을 부가 또는 제거하는 배양조건의 조절로 뉴런과 회

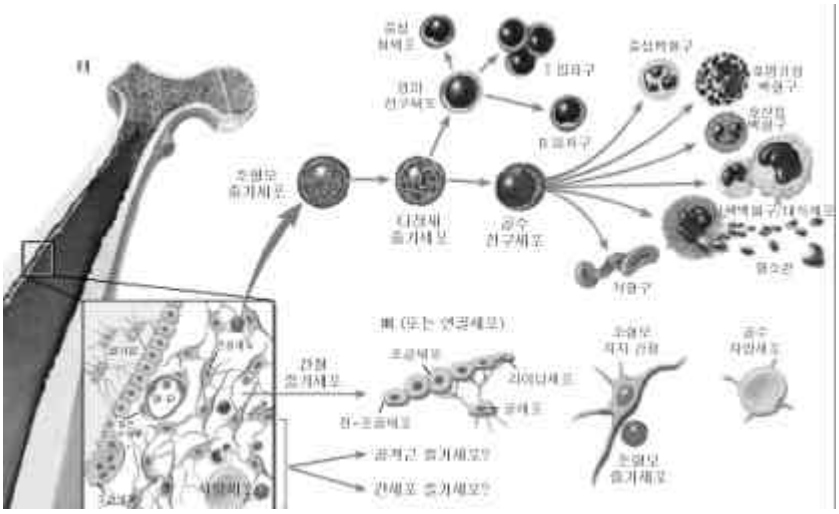


그림 7. 조혈모줄기세포와 stromal 줄기세포 분화 모식도.

돌기교세포라고 하는 두 종류의 뇌세포로 분화 유도하였다(그림 5). 이 실험은 최소한 하나의 줄기세포 형태가 장기간 배양에도 특정세포로 진작될 수 있다는 의미에서 시기 적절한 연구이었으며, 또한 대부분의 성체줄기세포의 주된 문제였다.

장기간 배양이 해결되었다는 점에서 더욱 의미가 있었다. 더욱 중요한 것은 이 연구가 줄기세포의 특성 중 하나인 예측할 수 없는 적응성이라는 점에서 최근의 일련의 연구의 방아쇠가 되는 역할도 하였다.[6] 이 일을 더욱 발전시켜 Clark 등은[7] 신경세포 형태의 신경체구의 형성뿐만이 아니라, 이와는 관계없는 여러 가지 세포 형태인 신장, 간, 뼈 등의 세포로도 분화시킬 수 있다는 일련의 연구결과를 발표하였다(그림 6).[2] 이러한 드라마틱한 사실의 발견은 현재에 이르러는 여러 조직원으로부터 분리되는 여러 종류의 줄기세포의 증식으로 확장되기에 이르렀다. (1) 조혈줄기세포는 간과 근육을 형성시킬 수 있고(그림 7), (2) 신경줄기세포는 혈액, 근육, 신장, 피부, 폐 및 다른 세포를 형성시킬 수 있으며 (그림 8), (3) 근육줄기세포는 혈액, 뼈, 연골세포를 형성시키며, 마지막으로 (4) 간엽줄기세포는 물론 뼈와 연골세포를 형성시키기도 하지만 신경과 뇌세포를 형성시키기에 이르렀다(그림 9). 최근 일련의 실험에 있어서는 이러한 줄기세포가 신경퇴화 또는 대사질환을 갖는 동물모델에 이식하여 질환을 부분적으로 회복시키는 결과를 보여주기도 하였다. 예를 들어서 Yandava 등은[8] 뇌질환을 앓고 있는 쥐에 신경줄기세포의 주사에 의

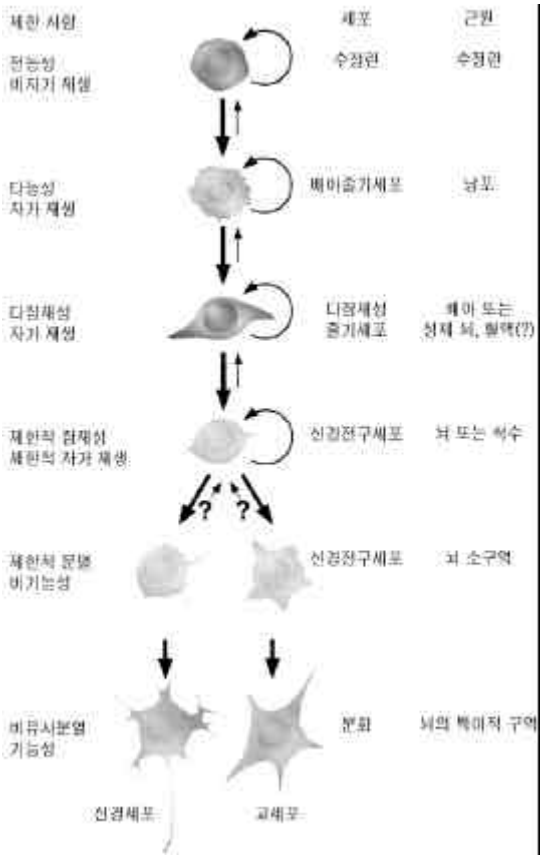


그림 8. 신경줄기세포의 분화과정.

해서 손상된 CNS 부분의 재생을 증진시키는 것을 성공시켰으며, Lagasse 등은[9] 간효소가 결핍된 쥐

그림 9. 간엽줄기세포의 각 세포로의 분화과정, 각 분화과정으로는 배양액에 여러 싸이토카인류로 조절할 수 있다.

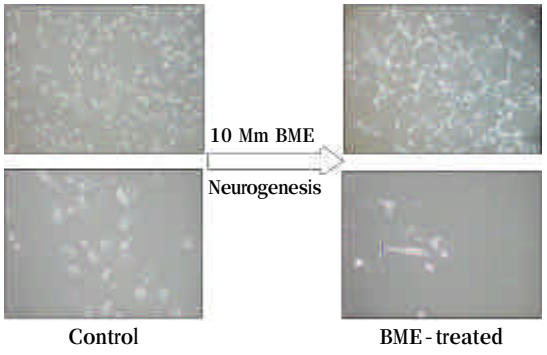


그림 10. 간엽줄기세포의 각 세포로의 분화과정, 각 분화과정으로는 배양액에 여러 싸이토카인류로 조절할 수 있다. 사람의 골수간엽줄기세포로부터 10 mM의 BME를 이용하여 신경세포로 분화되는 과정, 신경세포와 같은 형태의 bipolar와 multipolar한 모양이 발현되었음을 알 수 있다.

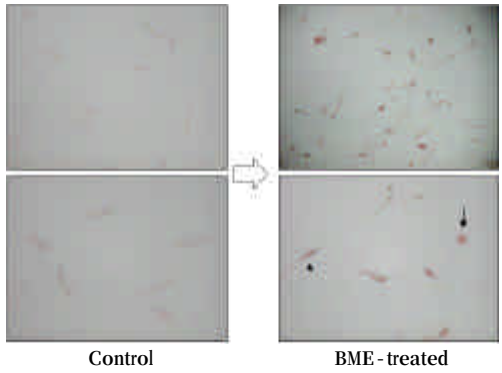


그림 11. 그림 10의 신경세포화한 간엽줄기세포를 면역화학적 염색법 (NSE 발현)으로 확인한 사진으로써 염색이 된 것으로 보아 신경세포로 분화되었음을 알 수 있다.

에 골수간엽줄기세포의 주사에 의해서 간의 기능을 회복시켰다.

그림 10과 11에는 본 연구자들에[10] 의하여 시도된 골수유래 간엽줄기세포로부터 10 mM의 BME를 이용하여 신경세포로 분화한 것으로써 신경세포 원형의 특징은 bipolar 혹은 multipolar한 세포로 분화되었음을 알 수 있으며, 이를 NSE (neuron specific enolase) 발현을 통한 면역화학법으로 염색을 통하여 전형적인 신경세포로 분화됨을 확인하였다. 이러한 일련의 연구에 있어서 비신경성세포의 분리 및 정제에 있어서 줄기세포의 동일성의 불확실성이 잔존하는 것은 사실인데, 이 예로는 신경줄기세포의 오염 등이다. 이러한 일련의 예는 줄기세포의 세포치료와 유전자 치료법에의 치료응용에 있어서 크나큰 잠재력이 있는 일련의 연구라 하겠다.

4. 세포치료법 (Cell Therapy)

미국 내에서만 1억 2천 8백만명이 만성적, 퇴화적 또는 급성 질환에 고통받고 있다. 대부분의 경우에는 아주 복잡하고 아직도 이해되지 않는 생화학적、물리학적 치료경로가 불분명하며, 이러한 질환은 전통적인 약물에 의한 약학적 치료나 단백질이나 펩타이드 등의 생물공학적인 치료법으로 치료할 수가 없다. 당뇨병으로 천6백만명의 환자들이

표 3. 현재 개발 중인 줄기세포 치료법의 현황

기 업	상 품	적용 증상	개발단계	시장크기 (원)
아스트롬 바이오사이언스사	Bone Marrow Therapy	화학요법	3 상	0 - 6,500 억
아스트롬 바이오사이언스사	Cord Blood Therapy	화학요법	3 상	0 - 6,500 억
아스트롬 바이오사이언스사	Dendritic Cell Therapy	암	전임상	2 조 6 천억 - 6 조 5 천억
어드반스 티슈 사이언스사	Dermagraft	당뇨병성 궤양	출시대기	6,500 억 - 2 조 6 천억
어드반스 티슈 사이언스사	Transcyte/Dermagraft TC	화상	출시대기	6,500 억 - 2 조 6 천억
애게라사	Stem Cell Technologies	N/A	전임상	13 조이상
알렉시온사	UniGraft	파킨슨씨병 중추신경질환	전임상	13 조이상
AVAX 테크놀로지사	B - Vax	암	2 상	2 조 6 천억 - 6 조 5 천억
AVAX 테크놀로지사	Chondrocyte Therapy	연골재생	전임상	6 조 5 천억 - 13 조
바이오 트란스플란트사	AlloMune System	이식거부	2 상	6,500 억 - 2 조 6 천억
바이오 트란스플란트사	XenoMune System	이식거부	전임상	6,500 억 - 2 조 6 천억
바이오벡터 세라퓨틱스사	CMV Cell therapy	N/A	전임상	2 조 6 천억 - 6 조 5 천억
브레사겐사	Stem Cell Therapies	파킨슨씨병	전임상	6,500 억 - 2 조 6 천억
셀 베이스드 델리버리사	BioArtificial Muscle	N/A	전임상	N/A
세루스사	Allogeneic cell immune therapy	이식거부	1 상	2 조 6 천억 - 6 조 5 천억
세루스사	Stem Cell Therapy	암	전임상	2 조 6 천억 - 6 조 5 천억
키메릭 세라피사	Allomax LK	이식거부	3 상	6,500 억 - 2 조 6 천억
큐리스사	Cell Based Therapies	당뇨병, I, II	전임상	2 조 6 천억 - 6 조 5 천억
사이프레스 바이오사이언스사	Cyplex	수술관계	2 상	6,500 억 - 2 조 6 천억
덴드레온사	Mylovenge	암	2 상	2 조 6 천억 - 6 조 5 천억
덴드레온사	APC - 8015	암	3 상	2 조 6 천억 - 6 조 5 천억
덴드레온사	Cancer Immunotherapy	암	전임상	2 조 6 천억 - 6 조 5 천억
디이아크린사	Human Liver Cells	간경화	1 상	6,500 억 - 2 조 6 천억
디이아크린사	Human Muscle Cells	N/A	1 상	13 조이상
디이아크린사	NeuroCell - FE	간질	1 상	6,500 억 - 2 조 6 천억
디이아크린사	NeuroCell - HD	헌팅톤씨병	1 상	6,500 억 - 2 조 6 천억
디이아크린사	NeuroCell - PD	파킨슨씨병	2 상	6,500 억 - 2 조 6 천억
디이아크린사	Porcine Cell Technology	신경계통	2 상	N/A
디이아크린사	HepatoCell	간부전 불치병	전임상	6,500 억 - 2 조 6 천억
디이아크린사	Porcine RPE cells	망막퇴화	전임상	2 조 6 천억 - 6 조 5 천억
디이아크린사	Porcine spinal cells	중추신경질환	전임상	13 조이상
엔셀사	Encellin XP	당뇨병 I	전임상	2 조 6 천억 - 6 조 5 천억
엔트레메드사	Theramed	N/A	전임상	N/A
겐자민사	DC - tumour fusion	암	2 상	2 조 6 천억 - 6 조 5 천억
게론사	Human Pluripotent cells	N/A	전임상	6,500 억 - 2 조 6 천억
게론사	Telomerase Vaccine	암	전임상	2 조 6 천억 - 6 조 5 천억
헤모졸사	HML - 115	암	전임상	2 조 6 천억 - 6 조 5 천억
이게네온사	IGN - 201	암	전임상	2 조 6 천억 - 6 조 5 천억
이뮤노디자인드 몰레큘스사	Dendritophages	암	2 상	2 조 6 천억 - 6 조 5 천억
이뮤노디자인드 몰레큘스사	MAK therapy	암	2 상	2 조 6 천억 - 6 조 5 천억
이뮤노디자인드 몰레큘스사	IDM - 1	암	3 상	2 조 6 천억 - 6 조 5 천억
잉카라 파마슈틱스사	Progenitor cells	감부전	전임상	6,500 억 - 2 조 6 천억
인플라매틱스사	LeukoVAX	퇴행성관절	2 상	6 조 5 천억 - 13 조
이노제네틱사	AutoDerm	화상	출시대기	6,500 억 - 2 조 6 천억
인트라셀사	OncoVAX - CL	암	출시대기	2 조 6 천억 - 6 조 5 천억
레이톤 바이오사이언스사	LBS - Neurons	빈혈	2 상	13 조이상
모덱스사	EpiDex	당뇨병성 궤양	2 상	6,500 억 - 2 조 6 천억
모덱스사	Insulin cell therapy	당뇨병, I	전임상	2 조 6 천억 - 6 조 5 천억
모덱스사	Encapsulated cell technology	암	전임상	2 조 6 천억 - 6 조 5 천억
뉴로노바사	Stem Cells	N/A	전임상	0 - 6,500 억
뉴로테크사	Encapsulated cell technology	N/A	2 상	N/A
뉴로테크사	Anaemia therapy	빈혈	전임상	2 조 6 천억 - 6 조 5 천억
뉴로테크사	NTC - 200	망막퇴화	전임상	2 조 6 천억 - 6 조 5 천억
뉴로테크사	NTC - 201	망막염	전임상	2 조 6 천억 - 6 조 5 천억
노스웨스트 바이오세라퓨틱스사	Dendritic cell vaccine	암	전임상	2 조 6 천억 - 6 조 5 천억
오니백스사	Onyvax - CR	암	2 상	2 조 6 천억 - 6 조 5 천억
올가노제네시스사	Apligraf	궤양	출시	6,500 억 - 2 조 6 천억
올가노제네시스사	Vitrix	창상치유	1 상	6,500 억 - 2 조 6 천억
올가노제네시스사	Tissue Engineered products	N/A	등록	N/A
오르텍사	Composite cultured skin	화상	등록	6,500 억 - 2 조 6 천억
오시리스 세라퓨틱스사	Allogen	화학요법	2 상	0 - 6,500 억
프로뉴런 바이오테크놀로지사	Autologous Macrophage therapy	중추신경질환	1 상	13 조이상
리서치 코퍼레이션 테크놀로지사	Sertoli Cells	당뇨병, I	전임상	2 조 6 천억 - 6 조 5 천억
스템셀사	Cell Based Therapies	간부전	전임상	6,500 억 - 2 조 6 천억
스템셀사	Neural stem cells	알쯔하이머, 파킨슨씨병	전임상	2 조 6 천억 - 6 조 5 천억
타카라 슈죠아	Dendritic vaccine	암	1 상	2 조 6 천억 - 6 조 5 천억
타게티드 제네틱스사	CellExSys	세포치료법	1 상	0 - 6,500 억
타이탄사	Spheramine	파킨슨씨병	2 상	6,500 억 - 2 조 6 천억
트랜스젠사	Cellular vectors	N/A	전임상	N/A
바소젠사	VAS - 981	이식거부	1 상	6,500 억 - 2 조 6 천억
바소젠사	VAS - 972 PST	전선치료	2 상	0 - 6,500 억
바소젠사	Cell Therapy	암	전임상	2 조 6 천억 - 6 조 5 천억
바소젠사	AVS - 971	재관류부전증	전임상	13 조이상
바소젠사	VasoCare PST	말초혈관질환	등록	13 조이상
자이트세라피사	Xcellerate	암, 신장간염	1 상	2 조 6 천억 - 6 조 5 천억

고통받고 있고 이들에 치료비용으로만 년간 182조원이 소요되고 있다. 파킨슨씨병과 알쯔하이머병이 각각 50,000명과 500만명이 고통받고 있으며, 심장병과 고혈압, 뇌일혈 등에 200여만명에 년간 370조원의 치료비가 투입되는 것으로 추산되고 있다. 이러한 일련의 대표적인 질환은 헌팅톤씨병, 만성 난치성 고통증, 근육무력증, 골다공증, 간질병 등을 들 수 있다. 이러한 질환은 고령층이 증가됨에 따라서 재정적인 지원과 국민들의 짐이 증가되는 것 또한 사실이다. 이러한 이유로 인하여 여러 세포치료기업에서 줄기세포를 이용하여 상품화하려는 시도는 점점 증가되고 있다. 표 3에는 여러 회사들의 현재 연구개발 진행현황을 나타내었다.[11]

전통적인 세포치료방법은 예로부터 익히 발달된 치료법이다. 수혈과 골수이식은 아주 널리 성행되고 있고, 최근에 간세포의 이식이 Crigle - Najjor 신드롬을 앓고 있는 10세의 여아에게 이식되었다. 간세포는 간문정맥을 통하여 주입되었고 이로서 대사질환이 부분적으로 증진되어 11개월 이상 생존하였다.[12] 최근의 체외에서 세포배양 기술의 진보에 따라 세포이식술의 전망이 증가되었다. 현재 피부세포의 배양이 가능해졌고, 이의 냉동보관이 용이해짐에 따라 화상환자들에게 세포를 종이형태로 제공할 수 있게 되었다. 이러한 일련의 연구에 있어서 이식된 세포의 장기간 생존이 현재 문제로 남아 있지만, 이식된 세포의 방어기능의 훌륭한 성능과 주위의 상처영역에 남아 있는 세포들을 자극하여 세포증식을 촉진함이 밝혀졌다.

표 4에는 이식에 유망한 세포들을 예를 들었다. 대부분의 예에서 보듯이 세포형태의 본성이 건강한 기증에 의하여 체외 배양을 걸쳐 세포수를 팽창시키는 방법으로 되어 있는데 대부분의 세포들은 간단하게 성장되지 않기 때문에 줄기세포 또는 이들의 선모세포 등이 매력적인 대안으로 떠오르고 있다. 최근에 전임상 연구가 실험용 쥐 세포를 사용하여 좋은 예를 보이고 있다.

췌장내의 베타세포의 기능의 이상에 따른 당뇨병의 세포치료에 있어서 시체에서 채취한 랑거한씨 세포의 이식술이 성공을 거두고 있으나,[13] 제공자의 제한점이 문제가 되고 있다. Lumelsky 등은[14] 쥐의 ES세포로부터 여러 가지의 배양조건으로 조절하여 3차원 배양한 결과 췌장세포와 같은 외양이 보였으며, 베타세포보다 낮은 인슐린 생산율을 보였다. 이 세포를 당뇨병이 걸린 쥐의 피하에 주사하였더니, 대조군보다 나은 체중 유지율을 보였다. 그러나 원천적 치료는 되지 않았는데 이는 인슐린 분비의 최적점을 찾지 못한 것뿐이라고 주장하고 있다.

표 4. 세포치료에 요구되는 특수한 세포형태

세포형태	증 상
심근세포	심근경색이후 심장치료
랑거한세포	1 형 및 2 형 당뇨병
혈관내피세포	동맥경화 및 뇌일혈 후 혈관치유
연골	골다공증, 류마티스성 관절염, 퇴행성 관절염 치료
섬유아세포 및 표피세포	상처치유 및 화상치유
간세포	간염 및 간경화
호흡기상피세포	폐암, 폐기종, 진폐증
망막상피세포	모반 퇴화증 치료

심장관상동맥 질환은 모든 심혈관 계통 사망률의 50%이상을 차지하며, 심장마비원인의 40%를 차지하고 있다. Orlic 등은 심근경색을 일으킨 쥐의 심장에 골수 유래 줄기세포를 주사 투입하였더니, 심근의 40%이상이 치료되었다[15]. 또한 Kocher 등은[16] 사람의 골수줄기세포를 이용하여 심근경색 쥐의 심장기능을 30 40%이상 치료하였다는 보고를 하였다. 이 경우 이식된 세포는 쥐의 꼬리부분에 주사를 통하여 투여하였더니, 이들 줄기세포가 손상된 심장부분으로 찾아가 신생혈관화를 촉진하고 결국은 심장조직의 생성을 촉진하는 것으로 해석하고 있다. 이러한 결과는 어느 특정한 줄기세포가 특정 질환조직 부위에 자동적으로 찾아가 치료하는 줄기세포의 잠재성을 나타내는 고무적인 결과로써 앞날의 무궁무진한 가능성을 나타내는 것이다. Kocher 등은[16] 이 실험의 결과로 줄기세포의 두 가지 양면성을 가지고 있다고 유추하였다. 첫 번째는 줄기세포의 능력은 질환부위를 저절로 찾아가는 능력과 두 번째로는 질환 주변세포와 서로 교감하여 치료과정을 돕거나 지휘하는 능력이다.

이러한 줄기세포의 특성은 아주 중요한 치료장점을 제공한다. 첫 번째로는 체내에 간단한 정맥주사로서 줄기세포의 희귀효과로 병변주위를 찾아가서 치료할 수 있는 효과를 갖고 있다. 두 번째로는 줄기세포의 주된 역할중의 하나인 줄기세포 중개과정을 통한 조직보존과 자기 조절능력이 많은 안정성을 제공하고 또한 다른 unipotent(단일분화성 세포)한 세포와 치료양상을 사용하는 것 이상의 이익을 갖고 있다. 세 번째로 줄기세포는 특정분화인자 발현을 위한 조직재건의 자극목적으로써 또는 조직

특이성 암종양을 파괴하는 목적으로써 원하는 조직에 표적화된 유전자를 이용할 수 있다. 예로써 Aboody 등은[17] 유전공학적으로 변형된 신경줄기세포를 정맥주사에 의하여 악성뇌종양 모델 쥐에 투여하여 80% 이상의 감소효과를 보였다.

5. 그러면 무엇이 문제인가?

줄기세포 치료법 전략에 당면한 문제는 엄청나게 많은데 이들 대부분이 초반기이기는 하지만 전통적인 세포치료법에도 적용이 되는 이야기이다. 예를 들어 세포가 환자로부터 얻을 수 없다면 타환자로부터의 채취과정이 어떠한 바이러스와 병원균으로부터의 감염경로와 암발생 가능성으로부터 확실해져야 한다. 이러한 확실한 과정이 인증된 후에 장기보관이나 이에 따른 세포의 재활생 성공률이 보장되어야 한다. 면역응답반응의 변형이 된다던지, 환자로부터의 줄기세포 확보가 힘들다면 장기간에 이르는 부작용이 따른다 하더라도 화학적 면역억제 요법이 필요하게 된다. 이외에도 각 치료요법과 질환에 따라서 많은 문제가 산재하여 있는 것은 사실이다.

6. 성체줄기세포 (Adult Stem Cell)

성체줄기세포를 치료에 충분한 양만큼 얻기는 힘

표 5. 골수유래 성체줄기세포로부터 분화되는 세포의 종류와 배양액의 조건

분화세포	배양액 조건	확 인 마 커	
		분자수준	세포수준
지방세포	① 덱사메타손 + 이소뷰틸메틸잔틴 ② 덱사메타손 + 이소뷰틸메틸잔틴 + 인도메타신 + 인슐린 ③ 덱사메타손 + 인슐린	PPAR γ 2 C/E BP β aP2 아딥신 렙틴 리포프로테인 리파제	세포질 지질축적
연골세포	① TGF β_3 + 아스코빅산 ② TGF β_1 + 아스코빅산	Cbfa - 1 콜라겐 II, IX 어그리칸	프로테오글리칸 콜라겐 II, IX
뼈세포	① 덱사메타손 + β - 글리세롤포스페이트 + 아스코빅산	Cbfa - 1 알칼라인포스파타제 뼈시알로프로테인 오스테노폰틴 오스테오칼신 콜라겐 I	무기물화 매트릭스 생성
건세포	① BMP - 12	콜라겐 II 프로테오글리칸	기계적 물성
조혈세포	① 하이드로코티손 + 말혈청 ② 조혈줄기세포	ND	$CD34^+$세포의 조혈모세포로 분화 성능측정
골격근세포	① 5 - 아자싸이티딘	MyoD Myf 5, 6 MEF - 2 마이오제닌 MRF 4 마이오신	다핵위축세포
연근세포	① PDGF - BB	ASMA 메타빈귤린 칼포닌 h - 칼데스몬 연근액틴	ND
심근세포	① bFGF	GATA 4, 6 심근트로포닌 I, C 육종성 - 액틴 ANP	ND
성상세포	① DMSO + 덱사메타손	신경교섬유질산성단백질 섬유소중간체	신생뇌로의 집적도
회돌기교세포	① PDGF + EGF + 리놀레인산	갈락토셀레브로사이드 뉴로필라멘트 튜불린 빌 시냅토피신	ND

들다. 따라서 가장 관심이 있는 성체줄기세포는 조혈모 줄기세포이다.[18] 이 세포는 현재 탯줄의 제대혈에 있으며, 몇몇 기업에서 냉동 보관하였다가 기증자가 질환이 나타났을 때 해동하여 찾아다 사용하는 형태를 취하고 있다.[19] 조혈줄기세포는 체외배양에서 증식이 되지 않으며, 생존하지 않는다. 따라서 현재의 배양방법이 개선되지 않는 한 환자의 태아에서 수거된 탯줄을 사용한 치료방법에 있어서 제한요소가 될 것이다. 반면 성체신경줄기세포의 경우에는 세포치료에 있어서 세포의 수가 문제가 되지 않으므로 성공율이 높다할 수 있다. 그러나 장기간 배양에 있어서 세포의 분화능력에 영향을 끼칠 수 있다.[20] 성체줄기세포의 적응성에 있어서 이식하는 동안에 이들이 노출되는 서로 다른 미세한 영향에 대하여 변화될 수 있다. 만약에 치료응용 중에 이러한 본성을 조절할 수 없는 변화가 세포에서 나타난다면 조직복원 중에 예기치 않은 변성세포와 같은 출현도 배제치 않을 수 없다.

마지막으로 대부분 세포치료에 있어서 줄기세포를 원하는 세포의 형태로 변환시켜야만 하는 경우가 많다.[21,22] 표 5에는[2] 골수유래 간엽성체줄기세포에 여러 가지 원하는 세포로 분화시키는데 배양액내에 사용되는 여러 가지 싸이토카인류의 조절에 의해서 지방세포, 연골세포, 뼈세포, 건세포, 조혈세포, 골격근세포, 연근세포, 심근세포, 성상세포 및 희돌기교세포 등으로 분화됨을 보여 이들 세포의 잠재성을 예측할 수 있다. 이러한 의미로 원래는 골수유래 간엽성체줄기세포는 다잠재세포로 분류되나, 각 배엽을 넘는 분화능력으로 인하여 다능세포로까지 승격시켜 분류되기도 한다. 또한 이 성체줄기세포는 타세포에 비해 분리정제와 대량배양이 비교적 용이해 널리 연구되고 있다. 줄기세포로부터 원하는 특정세포형태로의 많은 수의 생산은 주된 도전영역이라고 생각될 수 있는데 이는 배양중에 줄기세포의 경향이 동시에 많은 다른 종류의 세포형태로 분화될 수 있기 때문이다. 어떤 특수한 한 종류의 세포형태로 대량전환 및 분화는 정교한 세포선택 또는 정제방법만의 현존하는 기술로는 달성될 수 없기 때문이다.

7. 배아줄기세포

Lee 등은[23] 배양된 성체신경줄기세포로부터는 도파민을 생산할 수 있는 신경세포로 분화시킬 수 있으나, 배아줄기세포로부터는 도달할 수 있다는 연구를 수행하였다. 이 일련의 연구는 배아줄기세포의 무제한적 성장 잠재력과 다능세포성을 보여주는 것이다. 그러나 이도 성체줄기세포와 함께 배양시에 아주 정확한 세포형태의 생산을 유도하는 배양환경을 조절하여 미분화된 배아줄기세포와 함께 오염되는 것을 방지해야 한다. 이는 종종 기형암 종으로 발전되기 때문이다. 배아줄기세포는 성인에게서는 발견되지 않기 때문에 면역체계에 이상이 야기될 것이며, 이 또한 피할 수 없다. 그러나 원리적으로는 크로닝에 의하여 피할 수 있다.[24,25] 환자의 건강한 세포로부터 체세포 핵이식 크로닝 과정 (돌리양 복제과정)을 걸쳐서 환자 자신의 세포와 면역적으로 동일하게 배아세포를 주문자 생산식으로 제조하여야 한다. 그러나 현재 이 방법은 상업적으로 응용하기에는 비용이 많이 들며, 불충분하다. 게다가 가장 중요한 문제는 배아세포 자체가 인간개체로 봐야 되느냐, 아니냐 하는 윤리적 문제에 직면해 있어 여전히 제한적이다.[26,27] 이러한 제한점으로 인하여 배아줄기세포보다는 성체줄기세포의 연구가 주도할 것이라는 예견이 지배적이기도 하다.

8. 결 론

최근 5년 동안 줄기세포에 관한 연구는 관심의 초점이 되었으며, 현재에는 많은 임상 예들로 시도되고 있다(표 3). 현재 임상 중 관심이 있는 것은 돼지의 태아 신경세포를 이용하여 파킨슨씨병을 치료하려는 시도로 15명의 환자에 이식하여 좋은 차도를 보이고 있다.[28] 또한 인간 배아세포에 대한 연구에 대하여 가장 관대한 허용을 보이는 국가는 영국으로 나타나고 있고 제일 앞선 연구를 하는 것도 사실이다. 줄기세포 연구에 대한 회의론자들은 성공적인 줄기세포 치료를 위한 완전한 기능이 환부주위의 세포회복의 자극을 과연 100%로 하는지에 대하여 의문을 보내고 있고 실제로 상업화를 위한 가장 큰 걸림돌인 것도 사실이다. 또한 각국의 식품의약안전청에서의 규율 또한 복잡해지고 특히 분비되는 단백질이나 펩타이드 약물과 관련이 될 때는 더욱 그러하다. 국부적인 회복 활성도를 제고하고 자극하는 줄기세포의 능력은 이들 세포로부터 분비되는 생화학 분자의 활성도에 비례할 것이며,

이러한 인자들과 타겟이 동일할 때만이 해당 연구의 목적에 부합될 것이다.

표 3에서도 나타내었듯이 성체줄기세포를 위주로한 줄기세포의 연구에 있어서 구미각국의 다국적 대기업에 의한 투자열기는 그 어느 때보다도 뜨겁다. 그만큼 장래에 대한 잠재력 역시 크다할 수 있다. 현재 대부분의 연구가 분자생물학자를 위주로 하여 산업화 초기단계에 있는바 공학적인 경영마인드를 제고하여야 할 필요가 있다. 우리 나라에서도 동물복제와 시험관 아기의 경험을 바탕으로 여러 연구기관에서 연구에 박차를 가하고 있다. 이에 보건복지부에서는 중점연구단으로 2001년부터 5개팀을 선정하여 지원하고 있고 과학기술부에서는 2002년도에 프론티어사업으로 년간 90억원씩 10년에 걸쳐 지원을 계획하고 있다.[29]

본 연구는 기초과학을 위주로 여러 학문이 집합적으로 연구하는 이른바 다학제간 연구이다. 각 학문영역의 장점을 살려서 융합을 효과적으로 수행한다면 기초기반기술이 단단한 우리 나라의 기술이 결코 구미선진각국에 뒤지지 않을 것으로 믿는다. 그렇게 되면 생물공학산업의 대열에 세계와 나란히 할 것이며 결과적으로 국민보건증진에 이바지할 것이다.

감사의 글 : 본 총설은 산업자원부의 차세대 및 보건복지부·정보통신부의 IMT-2000 (01-PJ11-PG9-01NT00-0011)의 지원으로 이루어져 감사드립니다.

참 고 문 헌

1. J. Till and E. McCulloch, *Radiat. Res.*, 14, 1419 (1961).
2. "Stem Cells : Scientific Progress and Future Research Directions", NIH, 2001.
3. J. J. Minguell, A. Erices, and P. Conget, *Exp. Biol. Med.*, 226, 507 (2001).
4. J. B. Cibelli, R. P. Lanza, M. D. West, and C. Ezzell, *Scientific American*, p. 4, January (2002).
5. B. Reynolds and S. Weiss, *Science*, 255, 1707 (1992).
6. E. Fuchs and J. Segre, *Life Cell*, 100, 143 (2000).
7. D. Clarke, C. Johansson, and J. W. Berty, *et al.*, *Science*, 288, 1660 (2000).
8. B. Yandava, L. Billinghurst, and E. Snyder, *Proc. Nat'l Acad. Sci., USA*, 96, 7029 (1999).
9. E. Lagasse, H. Conners, and M. AlDhalimy, *et al.*, *Nature*, 6, 1229 (2000).
10. G. Khang, S. J. Lee, I. Lee, and H. B. Lee, unpublished data.
11. A. Colman, *Drug Discovery World*, p. 66, Summer (2001).
12. I. Fox, J. Chowdury, and S. Kaufman, *et al.*, *New Eng. J. Med.*, 338, 1422 (2000).
13. J. Shapiro, J. Lakey, and E. Ryan, *et al.*, *New Eng. J. Med.*, 327, 230 (2000).
14. N. Lumelsky, O. Blondel, and P. Laeng, *et al.*, *Science*, 292, 1389 (2001).
15. D. Orlic, J. Kajstura, and S. Chimenti, *et al.*, *Nature*, 410, 701 (2001).
16. A. Kocher, M. Schuster, and M. Szabolcs, *et al.*, *Nat. Med.*, 7, 430 (2001).
17. K. Aboody, A. Brown, and N. Rainov, *et al.*, *Proc. Nat'l. Acad. Sci., USA*, 97, 12846 (2000).
18. R. M. Kline, *Scientific American*, p. 42, April (2001).
19. www.cordblood.med.ucla.edu.
20. R. Mckay, *Nature*, 406, 361 (2000).
21. G. Khang, I. Lee, J. M. Rhee, and H. B. Lee, *Polym. Sci. Tech.*, 12, 239 (2001).
22. G. Khang, I. Lee, J. M. Rhee, and H. B. Lee, *Polym. Sci. Tech.*, 12, 527 (2001).
23. S. Lee, N. Lumelsky, and L. Studer, *et al.*, *Nature Biotech.*, 18, 675 (2000).
24. R. Lanza, J. Cibelli, and M. West, *Nat. Med.*, 9, 975 (1999).
25. J. Guradon and A. Colman, *Nature*, 402, 743 (1999).
26. A. Colman and J. Burley, *EMBO Reports*, 2, 2 (2001).
27. R. Green, "The human embryo research debates : Bioethics in the vortex of controversy", Oxford Univ., Press, 2001.
28. C. Freed, P. Greene, and R. Breeze, *et al.*, *New Eng. J. Med.*, 344, 710 (2001).
29. www.kistep.re.kr.