산학연 연구실 소개 (1)

# 차의과학대학교 줄기세포공학 연구실
# (Stem Cell Engineering Laboratory)

경기도 성남시 분당구 야탑동 502 야탑에이스코아 3층 (우: 463-840)
전 화 : 031) 8017-9415/9419
E-mail : soohong@cha.ac.kr, Homepage : http://stemcell-e.cha.ac.kr

연구책임자 | 이수홍 교수
차의과대학교
의생명과학과

## 1. 연구실 소개

본 연구실은 차의과학대학교 의생명과학과 줄기세포공학 연구실이다. 교수님 1분과 박사 후 연구원 3명, 석/박사과정 6명, 연구원 1명으로 구성되어 있다. 본 연구실에서는 성체 및 배아줄기세포와 최근 역분화 줄기세포 등의 다양한 줄기세포의 분화효율 증대와 조직공학적 기법을 적용한 조직재생 연구를 활발히 수행하고 있으며, 두 가지 목표를 가지고 연구에 매진하고 있다.

첫 번째 목표는 임상적용이 가시화되고 있는 골격계질환의 치료를 위해 필요한 골/연골세포를 환자치료에 적합할 정도로 대량으로 생산하는 기법을 확립하는 것이다. 이를 위해 자가유래 연골세포와 골/연골로 분화할 수 있는 지방유래 중간엽 줄기세포를 활용하여 다양한 연구를 수행하고 있다. 지난 수년간 여러 종류의 유전자(BMP signal 관련, TGF receptor, 노화억제 유전자 등) 의 조절을 통한 골/연골세포의 대량생산 가능성에 대한 가시적인 성과를 얻었고, 이를 *Biomaterials, Tissue Engineering, Cell Transplantation*와 *Journal of Controlled Release* 등의 저널에 보고한바 있으며, 최근에는 임상적용을 가속화하기 위해 유전자 조절방식이 아닌 새로운 접근방법도 시도하고 있다.

두 번째 목표는 미래의 세포치료제로 무한한 가능성을 인정받고 있는 배아/유도만능줄기세포를 임상적용 가능한 수준으로 대량 배양하는 기법을 확립하는 것이다. 이를 위해 다공성 막을 이용하여 줄기세포와 지지세포를 분리한 상태로 미분화 증식에 성공한바 있으며 이는 *Stem Cells*와 *Biomaterials*등의 저널에 보고된바 있다.

그 외에 patterning, electrospinning 등의 마이크로/나노 스케일의 미세환경 조절 기술로부터 세포배양 substrate를 제작하여 줄기세포의 미분화/분화를 평가하고 메커니즘을규명하는 연구(Macromolecular Bioscience)를 함께 진행하고 있다. 향후, 줄기세포와 조직공학은 두 개의 축으로서 재생의료분야에서 핵심적인 역할을 담당하게 될 것이다. 줄기세포와 조직공학을 함께 다루고 있는 본 줄기세포공학 연구실은 두 가지 학문의 융합을 통해 새로운 패러다임을 창조할 수 있는 다양한 기회를 제공할 수 있으리라 기대된다.

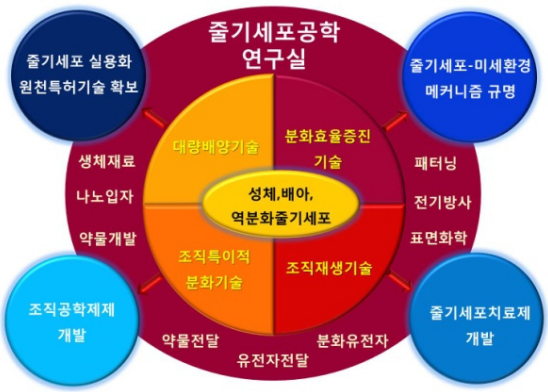



**그림 1.** 줄기세포공학 연구실 주요 연구내용.

## 2. 주요 연구 내용

### 2.1. 골/연골세포 대량생산 기법

#### 2.1.1. 노화억제 유전자를 이용한 연골세포 대량생산(자가 유래 연골세포 이용)

자가 유래 연골세포이식은 대량의 세포를 이식해야 한다. 이에 따라 충분한 세포의 확보를 위해 연골조직 채취 후 세포의 배양기간이 길어 질 수 있고, 세포 배양 기간 중 연골세포에 탈분화(dedifferentiation) 및 노화(senescence)가 이루어져 정상적인 기능을 가지는 관절연골을 재생시키지 못하는 경우가 자주 발생하게 된다. 따라서 이러한 자가 유래 연골세포이식 치료법의 문제점을 극복할 수 있도록 정상·탈분화 자가연골세포를 이용한 연골세포 치료제 개발 방법에 관한 연구가 절실히 요구된다.

본 연구에서는 연골세포의 배양기간이 길어짐에 따라 stress modulator gene인 Wip1(Wild type p53 inducible phosphatase)이 감소되는 것을 발견하였고, Wip1을 연골세포의 노화 및 탈분화를 지연시키는 인자로서 활용하여 연골조직 재생의 정도를 평가하였다.

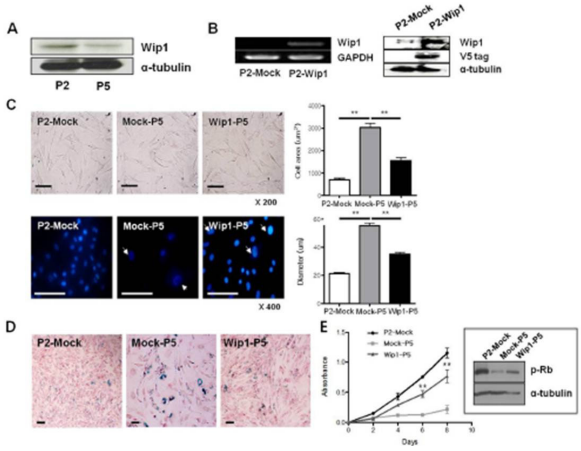



**그림 2.** 정상 연골세포에서 Wip1 유전자 도입으로 인한 탈분화 지연(*Biomaterials.*, 34, 2380 (2013)).

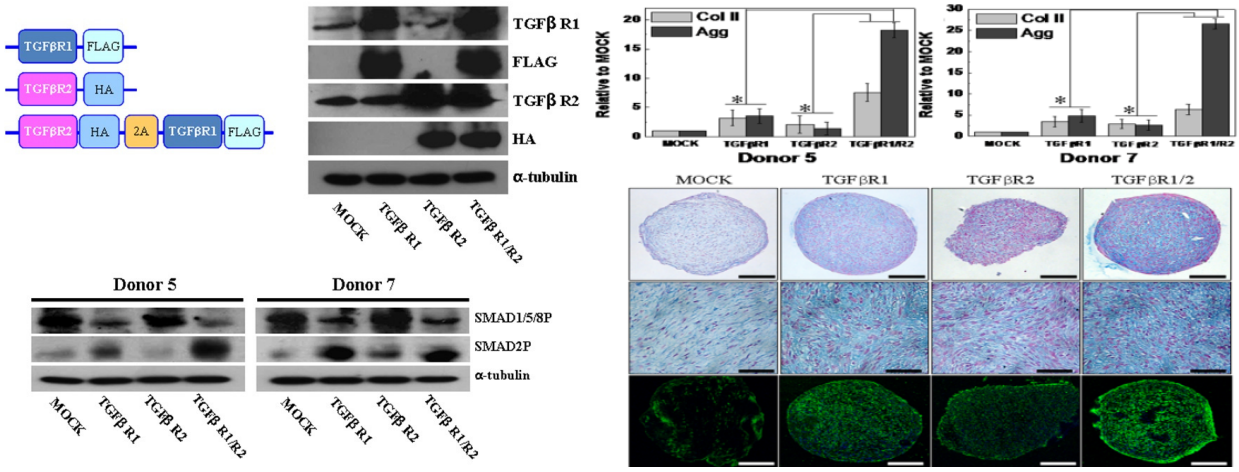



**그림 3.** TGF-$\beta$ receptor I/II 동시발현을 통한 연골분화증진 (*J. Control Release.*, 160, 577(2012)).

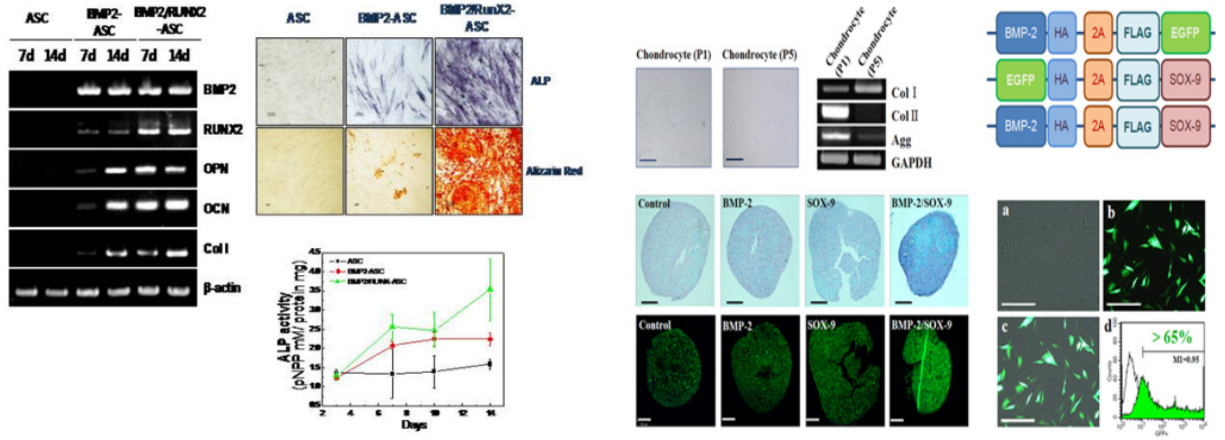



**그림 4.** Bicistronic expression vector 시스템에 의한 골(BMP2-Runx2) 혹은 연골(BMP2-Sox9) 분화증진 중간엽줄기세포주 확립(*Biomaterials.*, 31, 5652 (2010)).

#### 2.1.2. 수용체 조절을 통한 연골세포 분화 증진(중간엽 줄기세포 이용)

본 연구에서는 줄기세포의 분화를 조절하는 TGF-$\beta$ receptor I/II 동시조절을 통해 줄기세포의 외부환경에 대한 민감도를 조절하여 줄기세포의 연골세포 분화를 촉진하는 새로운 방법을 개발하였다. 본 연구는 기존의 ligand에 집중되던 연구에서 벗어나 receptor 자체의 조절만으로도 줄기세포의 분화를 조절할 수 있다는 새로운 가능성을 보여주었다.

#### 2.1.3. Bicistronic Vector System에 의한 유전자도입을 통한 골/연골 분화 촉진(중간엽줄기세포이용)

줄기세포 분화관련 특정 유전자의 동시발현 시스템을 활용하여 연골 및 골분화 효율이 증진된 중간엽줄기세포주를 확립하였다. 본 연구를 통해 기존의 개별 유전자 전달시스템에 비교하여 동일한 양을 갖는 두 개의 유전자를 세포에 도입할 수 있는 강력한 수단을 획득하였다.

### 2.2. 배아줄기세포 대량생산

#### 2.2.1. 다공성막을 이용한 배아/유도만능 줄기세포주의 미분화 배양

배아/유도만능 줄기세포 배양과정에서 지지세포에 처리되는 세포성장억제제 및 공배양 과정 중 효소처리는 줄기세포에 유전자변형을 유발하여 향후 줄기세포의 임상적용에 큰 장벽이 될 수 있다. 다공성막을 이용한 줄기세포 배양방법은 세포성장억제제 및 효소처리 없이도 안정적으로 배아줄기세포의 증식을 가능케 하는 새로운 배양방법이다.

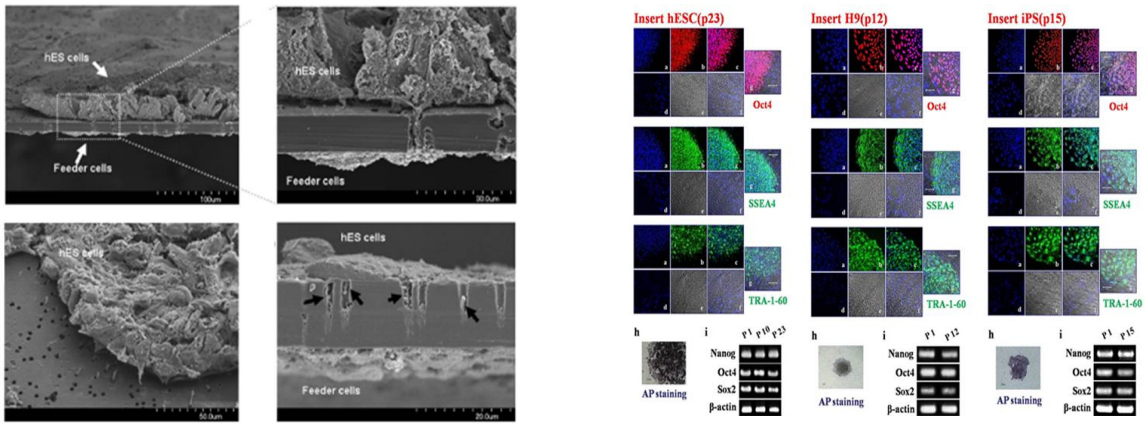



**그림 5.** 다공성막을 이용한 배아/유도만능 줄기세포의 미분화 배양(*Biomaterials*., 31,8012(2010)).

## 3. 줄기세포공학 연구실 구성원 소개

**이 수 홍** | 연구책임자

전 공 : Biomaterial, Tissue engineering, Stem cells

e-mail : soohong@cha.ac.kr

**권 대 기** | Post Doc.

전 공 : Human ESC and iPS

e-mail : daekee@hanmail.net

**Sajjad Ashraf** | Ph. D. candidate

전 공 : Senescence, Tissue regeneration

e-mail : sajjadashraf471@gmail.com

**강 광 식** | M.S candidate

전 공 : Electrospinning nanofiber

e-mail : kkangsgi@nate.com

**박 광 숙** | Ph. D. candidate

전 공 : Surface topology for stem cell differentiation

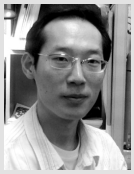
e-mail : soooook7424@hanmail.net

**문 보 경** | M.S. candidate

전 공 : Surface topology for stem cell differentiation

e-mail : m881119@nate.com

## 3. 줄기세포공학 연구실 구성원 소개



**안 종 찬** | Post Doc.

전 공 : Stem cell signaling

e-mail : bioart96@gmail.com

**Arai Yoshie** | Ph. D. candidate

전 공 : Nanocarrier, Stem cell differentiation

e-mail : ruddo_v@naver.com

**차 병 현** | Post Doc.

전 공 : Tissue regeneration by gene delivery

e-mail : charishyun@hanmail.net

**김 진 수** | Ph. D. candidate

전 공 : Human ESC, Tissue engineering

e-mail : winner21cj-s@hanmail.net

**권 현 정** | Researcher

전 공 : Stem cell differentiation

e-mail : hoyadrem@naver.com