

배아간세포를 이용한 세포치료 Cell Therapy Using Embryonic Stem Cells

한양의대 생화학교실

이 상 훈

I. 세포치료의 개념

난치병으로 알려진 파킨슨씨병, 알츠하이머병 (노인성 치매), 척추손상에 의한 사지마비, 중풍 등의 뇌신경퇴행성 질환, 소아당뇨, 심근경색, 간경화, 백혈병 등은 각 조직을 구성하고 있는 세포의 영구적 손상 및 기능장애에 의해 초래되며, 이들 질병에 대한 근본적인 치료법은 아직 없다. 파킨슨씨병은 중추신경계 중뇌 (midbrain)에 도파민 분비 신경세포 (도파민성 신경세포)의 손실로 초래되며 이 환자에 도파민성 신경세포가 포함되어 있는 사산한 사람 태아의 뇌조직 일부를 이식 하였을 때 증상 호전을 보임으로서 처음으로 세포치료 (세포이식치료; 세포대체요법)의 개념이 도입되었다. 현재 이와 같이 세포손실로 초래되는 질병에 이들 질병에서 손실된 세포를 이식해주는 세포대체요법 (cell replacement therapy)이 이들 질병의 치료에 가장 근접한 치료법이라 의견을 같이 하고 있다.

II. 간세포 (Stem cells)를 이용한 세포치료

그러나 환자에게 이식할 세포를 태아 및 성인 조직으로부터 얻는데는 윤리적인 문제가 따를 뿐만 아니라, 많은 환자에게 필요한 만큼 충분한 양을 공급할 수 없다는 문제점이 있어 다른 경로로 세포를 공급할 수 있는 방법이 모색되어야 했다.

간세포 (stem cells)란 조직을 구성하며 기능을 담당하고 있는 세포로 분화 (differentiation)되기 전의 미분화 단계의 세포를 일컬으며, 특정 분화 자극 환경 (microenvironment)에 의해 특정 세포로 분화된다. 간세포는 성인이 된 후에도 대부분의 조직에 존재하여 정상적으로 병리적으로 발생하는 세포 손상시 분화가 유발되어 손실된 세포를 보충하게 된다. 근자에 들어와서 조혈간세포, 중배엽성 간세포, 신경간세포 등을 비롯하여 간세포를 실험실상에서 배양할 수 있는 기법이 개발되었는데 간세포는 일반세포와는 달리 세포분열에 의해 증식할 수 있어 다량의 세포를 얻는 것이 가능하며, 특정 자극에 의해 원하는 세포로 분화를 유도할 수 있다는 점에서 이를 이용한 세포 치료에 관심이 집중되고 있다.

1. 간세포를 이용한 세포치료의 한계점

그러므로 간세포 배양을 이용하면 환자에 필요한 세포를 원활하게 공급할 수 있을 것으로

보이나 몇 가지 문제점이 제시되었다. 대부분 조직에 존재하는 간세포는 장기간 배양시 세포 증식이 감퇴되는 경우가 많으며, 그 특성도 변질되어 분화를 유도하였을 때 원하지 세포로 분화가 진행되지 않는 경우가 많다. 또한 조직특이간세포의 경우 이미 상당히 분화과정이 진행되어 있어 초기 발생과정을 조절할 수 없으므로 배양 후 분화를 유도하였을 때 원하는 세포로의 분화가 일어나지 않는 경우 이를 해결할 방법이 전혀 없다. 예를 들어서 파킨슨씨병, 알츠하이머병, 척추손상 등의 대부분의 신경퇴행성 질환의 경우 파괴되어 없어진 신경세포 (neuron)의 이식이 필요하나, 성인 또는 후기 배아의 중추신경계에서 신경간세포 (neural stem cells; CNS stem cells)를 분리하고 이를 배양하여 분화를 유도할 때, 신경세포로 분화되기 보다는 glial cell (astrocyte)로 분화되어 버리므로 이 신경간세포를 신경퇴행성 질환의 세포대체요법에 사용하기에 어려운 점이 있다. 세포 공급의 문제와 더불어 세포대체술에 있어서 더욱 심각하게 고려해야 할 것은 이식된 세포가 그 조직에 얼마나 잘 결합하고 오래 생존할 수 있는가 하는 점이다. 지금까지 많은 동물 연구 결과 이식한 세포가 여러 원인으로 어느 정도 기간 후에 사멸해 버리는 문제점이 지적되어 왔으며, 공급자의 조직에서 분리한 분화된 세포나 일반 간세포를 사용할 경우 현재까지 이 문제점을 해결할 방법이 거의 없는 것처럼 보인다.

III. 세포치료에 가장 적합한 배아간세포

배아간세포 (Embryonic Stem cells)란 수정란이 자궁 내막에 착상하기 전 발생 매우 초기 단계인 포배기의 inner cell mass에서 분리해낸 세포이다. 배아간세포는 이론적으로 태아 (개체)를 구성하는 모든 조직의 세포로 분화될 수 있는 잠재력 (pluripotent)을 지닌다는 점에서 분화의 영역이 그 조직의 세포로만 한정된 일반 간세포 (tissue-specific stem cells)와는 구분된다. 이 배아간세포는 1981년 마우스에서부터 최초로 분리에 성공하였으며, 근자에 들어와서는 사람의 수정란으로부터 그 배아간세포의 분리에 성공함으로써 (Thomson et al, 1998; Reubinoff et al, 2000) 배아간세포의 임상적 적용에 대한 관심이 더욱 집중되고 있다. 배아간세포 이외에 배아간세포와 같이 pluripotent한 분화 잠재력을 지닌 다른 간세포로는 후기 배아의 germinal ridge에 존재하는 primordial germ cells에서 분리한 embryonic germ (EG) cells과 생식세포 (germ cell)를 면역결핍쥐 (nude mouse)에 주사하여 생긴 tetratocarcinoma에서 분리한 embryonal carcinoma (EC) cells을 들 수 있다.

배아간세포는 한번 분리한 후 freezing-thawing 방법에 의해 영구히 보관이 가능하며, 이론적으로 배아간세포는 모든 세포로 분화가 가능한 간세포이므로 이 세포 하나만으로도 조직으로부터 세포의 분리과정 없이 어떤 질환의 세포치료에도 사용될 수 있다. 또한 배아간세포는 오랜 배양 증식 후에도 그 증식 및 분화 잠재력이 변형되지 않으므로 이 세포를 세포치료에 사용할 경우 세포 공급의 문제가 완전히 해결된다. 또한 배아간세포는 매우 초기 발생 단계의 간세포이므로 초기 단계에 결정되는 인자들의 조절이 가능하며, 배아간세포는 일반 간세포와는 달리 이 세포에 특정 유전자를 도입하여 과발현을 유도한다든지 특정 유전자의 대치, 변형 등의 유전자 조작이 용이하므로 특정 세포의 분화에 관여하는 유전자의 조작에 의해 특정 세포로의 효율적인 분화 유도가 가능하다. 세포를 이식했을 때 이식된 세포가 사멸하는 기전으로는 면역거부반응, 주변 조직으로부터의 성장인자 (growth factor) 공급의 결핍 등을 들 수 있으며 배아간세포로의 유전자 조작에 의해 이런 문제점들을 해결할 수 있다. 예를 들어 면역거부반응은 면역거부반응을 유발

시키는 유전자 (Histocompatibility gene) 등을 변형 또는 대치시키는 등으로 해결될 수 있으며, 성장인자 공급의 결핍의 문제점은 성장인자 유전자의 도입에 따른 과발현을 유도함으로써 가능하여진다. 그 이외에 면역거부반응을 억제하기 위해 histocompatibility 유전자에 다른 사람 배아간세포 은행을 운영하는 방법과 nuclear transfer법을 이용한 therapeutic cloning법을 이용하는 것도 가능하다. 이러한 점에서 배아간세포는 각종 질환의 세포대체요법을 위한 가장 완벽한 세포임에는 틀림이 없다.

1. 배아간세포의 임상 적용을 위한 연구의 동향

사람 배아간세포는 최근에야 분리에 성공하였으므로 신경세포로의 분화 이외에 배양접시상에서 다른 특정 세포로의 분화를 증명했다든지, 동물실험을 통해 사람 배아간세포의 임상 적용 가능성을 타진한 보고는 아직 없으며 지금까지의 연구는 거의 마우스 배아간세포를 이용하여 이루어져 왔다. 현재까지 마우스 배아간세포로부터 배양접시상에서 조혈세포, 심근세포, 인슐린분비췌장세포 및 신경세포로의 분화가 증명되어 이들 세포 파괴로 인해 발생하는 백혈병, 심근경색증, 소아당뇨병 및 각종 신경퇴행성 질환을 위한 세포대체요법에 사용될 가능성이 시사되었다. 이와 아울러 몇몇 실험동물쥐에서 배아간세포로부터 분화된 세포를 이식하여 그 치료 효과를 입증한 보고는 다음과 같다. Brustle 등의 연구 (Brustle et al, 1999)에 의하면 배아간세포로부터 수초 (myelin)을 생성하는 세포인 oligodendrocyte로의 분화를 유도한 후 이를 실험동물쥐에 이식하였을 때, myelin의 생성이 증가하고 실험동물쥐에서의 증상의 호전을 보였다 하였다. 또한 Soria 등의 연구 (Soria et al, 2000)에 의하면 배아간세포로부터 인슐린 분비 세포로 분화시키고 이를 분리하여 당뇨병 모델 쥐에 이식하였을 때 혈당량이 현저히 조절된다고 보고하였다. 척추손상에 의한 사지마비는 가장 심각한 병 중의 하나이며, McDonald 등의 연구 (Madonald et al, 1999)에 따르면 배아간세포로부터 분화된 신경세포를 척추손상을 받은 쥐에 이식함으로써, 척추손상에 따른 운동장애의 현저한 개선을 보인다 하였다. 최근에 배아간세포로부터 도파민성 신경세포로의 효율적인 분화법이 개발되었는데 (Lee et al, 2000), 이 연구에 의하면 한개의 배양접시로부터 700만개 이상의 도파민성 신경세포가 생산됨으로써 이 시스템을 파킨슨씨병의 치료에 이용할 경우 세포 공급의 문제점이 완전히 해결될 뿐만 아니라 배아간세포에 가능한 유전자 조작을 통하여 이식 후 생존효율 증가시키는 전략도 가능하게 되었다. 또한 이 세포를 파킨슨 모델 쥐에 이식하였을 때 뚜렷한 증상 호전을 보이고 있다 (unpublished data).

참 고 문 헌

- Brustle O, et al. Embryonic stem cell-derived glial precursors: a source of myelinating transplants. *Science* 1999; 285: 754-6.
- Lee SH, et al. Efficient generation of midbrain and hindbrain neurons from mouse embryonic stem cells. *Nat Biotech* 2000; 18: 675-9.
- McDonald, et al. Transplanted embryonic stem cells survive, differentiate and promote recovery in injured rat spinal cord. *Nat Med* 1999; 5: 1410-2.
- Reubinoff BE, et al. Embryonic stem cell lines from human blastocyst: somatic differentiation in vitro. *Nat*

Biotech 2000; 18: 399-404.

Soria B, et al. Insulin-secreting cells derived from embryonic stem cells normalize glycemia in streptozotocin-induced diabetic mice. *Diabetes* 2000; 49: 157-62.

Thomson JA, et al. Embryonic stem cell lines derived from human blastocyste. *Science* 1998; 282: 1145-7.
