

Development of Adult Stem Cell Therapy Products

Hyun Soo Kim

FCB-Pharmicell, Sungnam 462-120

1997년 미국 식품의약품 안전청이 세포치료제의 기준으로 *more than minimal manipulation*의 개념을 제시하였으며 대한민국 식약청도 2001년 12월 이를 고시하여 관리하고 있다. 즉 세포가 체외에서 특성이 바뀌는 조작을 실시할 경우 이를 세포 치료술이 아닌 세포치료제에 해당하는 것으로 판단하며 대한민국에서는 이에 해당하는 것이 선별-증식, 분화, 유전자 조작이다. 대한민국에서 주로 개발되고 있는 성체 줄기세포 기반의 세포치료제들은 이와 같은 KFDA의 관리하에 개발되고 있다. 주로 채취가 용이한 조혈 줄기세포와 간엽줄기세포가 그 대상이다. 세포의 근원으로는 제대혈과 골수 또는 가동화말초조혈줄기세포이다. 조직 재건 치료제와 면역 세포치료제가 주로의 목표로 생각된다. 성체 줄기세포의 *plasticity*가 알려지면서 많은 연구결과가 세포치료제로서의 가능성을 보여 주고 있으며 임상시험을 통하여 상업적 수준의 발달로 이어지고 있다. 다시 한번 언급하면 이번의 발표는 세포치료제의 개발로 단순히 추출된 세포의 재이식이나 냉동 저장 후 재이식과 같은 세포 치료술에 해당하는 것은 언급하지 않겠다. 본사가 신경재생 및 심근재생 치료제로 사용하는 것은 간엽 줄기세포를 주요 대상으로 한다. 간엽 줄기세포는 골수에 존재하며 조혈 기능을 도와주는 미세 환경을 제공하고 중간엽 기원의 세포인 골세포, 연골세포로 분화하는 것으로 알려져 있었다. 혈액학자들은 이를 이용하여 골수 이식 시 대량의 간엽 줄기세포를 동시에 이식하여 골수 이식의 효율을 높이려는 시도가 진행되고 있다. 외과 의사들에 의하여 팔 결손이나 연골 결손을 치료할 목적으로도 개발되고 있다. 국내에서는 골수 이식 후 면역 반응에 의한 이식편대숙주반응(*graft versus host disease, GVHD*)을 예방하기 위하여 공여자의 간엽 줄기세포를 동시 이식하는 방법이 1999년부터 사용되기 시작하였으며 점차 증가하는 추세인 것 같다. 최근 예방적 목적이 아니라 GVHD를 치료하기 위한 임상 시험이 식약청의 허가를 받아 진행되고 있다. 이것은 간엽 줄기세포가 면역 관용을 유도 할 수 있으며 자체가 면역 기능의 표적이 안될 수 있다는 이론에 근거한 것이다. 아직 팔결손이나 연골 결손을 간엽 줄기세포로 직접 치료하려는 임상 시험은 준비중에 있다. 간엽줄기세포의 증식성은 잘 알려져 있으며 배양 조건을 잘 유지하면 다량의 세포를 얻을 수 있다. 또한 골수채취액으로부터 거의 항상 얻을 수 있다는 장점으로 산업적 개발의 가능성이 높다. 더욱 최근 관심을 끄는 것은 신경 세포로의 분화능이나 심장 근육세포 또는 혈관 세포로의 분화능이다. 이를 이용하여 중증의 난치성 질환이며 사망률이 높은 질환인 신경계질환이나 순환기계 질환에 간엽줄기세포를 적용하는 것이다. 자가 이식이 항상 가능할 것으로 판단되어 동종 이식이나 이종이식의 범위에 드는 세포 치료제에 비하여 상업화 가능성이 높다. 식약청의 허가 기준만을 보더라도 비교적 꼭 필요한 요구사항이 적다. 예를 들어 동종 이식이나 이종 이식의 경우 발암성 및 면역 독성 등의 자료가 꼭 제출되어야 한다. 또한 자가 이식이 잠재적 감염질환의 전파와 면역 반응의 가능성이 없다는 장점이 추가 될 수 있다. 간엽 줄기세포는 HLA의 발현이 거의 없어 동종이나 이종 이식 시 급격한 면역 반응이 없으나 장기적 면역 반응의 가능성이 있다. 본사의 실험상 동물실험시 장기적으로는 이식된 세포가 각각의 장기에서 관찰되지 않아 일단 이식된 세포들이 분화되면 다시 항원성을 갖게 되어 면역 반응의 표적이 될 수 있다고 생각한다. 이 경우 같이 고려하여야 하는 약리학적 작용기전이 이식된 세포가 각각의 장기 세포로 분화되어 기능을 발휘한다는 이론과 이식된 세포가 기존의 남아 있는 세포들의 재건에 영향을 주어 약리학적 효과가 나타난다는 이론이 있다. 물론 많은 학자들이 후자의 이론을 더 주장하나 아직은 두 가지 효과가 같이 존재 할 것이라는 생각이 우세하다. 간엽 줄기세포의 이식을 이용한 세포 치료제는 줄기세포 자체를 이식하는 방법과 분화를 유도한 세포치료제로 사용할 수 있다. 발표된 임상 시험의 자료들은 미 분화세포를 이식한 결과들도 임상적 기능회복을 나타낸다는 결과들을 보고하고 있다. 비교적 최근의 대규모 임상 연구로서 중국에서 시행된 급성 심근경색증에서의 비교 연구도 급성 심근 경색 증 후 골수 채취로부터 얻은 간엽 줄기세포의 이식이 비교 군에 비하여 치료군 환자들이 심장 기능회복을 보여준 것으로 발표 되었다. 이 부분에서 고려하여야 할 문제가 세포치료제의 규정상 분화를 유도하여 특성이 변한 세포들을 확인하는데 아직 부족한 점이 있다. 간단하게 설명하면 인체내에 존재하는 신경세포나 근육세포가 간엽 줄기세포로부터 유도된 세포와 동질 한 것을 확인하는 데에 아직 확고한 방법이 없다는 것이다. 이런 분화된 세포들의 발암성과 같은 장기적 안전성이 확보되지 않았다는 것이 또한 식약청의 입장이다. 분화유도 되어 특성이 바뀐 경우 몇 가지 꼭 제출되어야 할 자료를 충족시키기에는 아직 부족한 점이 많아 본사(FCB-pharmicell)에서도 간엽 줄기세포 자체를 임상 시험에 투입하고 있다. 이러한 세포치료제는 기존의 화학적 구조를 갖고 있는 약품이나 생물학적 제제들과는 달리 동물 실험의 결과를 인간에 적용시키기 어렵다. 실제 인간에게는 인간 유래의 세포가 사용되지만 이 세포를 이용한 동물실험의 결과 중 임상적 효과는 제외하더라도 흡수, 분포, 대사, 배설의 자료가 이용되기는 힘들다는 것이다. 약리 효과면에서도 동물의 줄기세포를 이용한 동물실험이 인간의 줄기세포를 이용한 임상 시험의 자료로 사용될 수 있는가? 또는 인간의 줄기세포를 동물에 적용하여 약리 모델의 결과를 얻는 것이 타당한가? 라는 질문이다. 간엽 줄기세포의 경우만을 예로 들더라도 면역 반응이 매우 적다는 장점이 있지만 이종간의 실험자체를 성공하여도 종에 따라 줄기세포의 특성이 다를 수 있다는 것이 문제점이다. 기존의 약품들은 제조 과정에서 투입된 물질들의 부정 시험을 거쳐 오염이 없음을 확인 할 수 있다. 그러나 세포 치료제는 세포의 증식이나 분화 과정에 투입된 물질들의 오염이 없음을 최종 생산물에서 없다는 것만으로는 부족 할 수 있다. 이유는 이미 투입된 물질들이 세포내로 침투하였거나 그 물질들로 인하여 발생한 세포의 변화를 모두 확인하거나 예측 할 수는 없기 때문이다. 세포치료제에 오염 물질이 없음을 확인하는 부정 시험뿐만 아니라 사용되는 물질이 인간에 투입되더라도 안전한 물질인가에 대한 확인이 필요할 것이며 잠재적인 독성 물질이나 발암성의 물질 등은 사용이 억제 되어야 한다. 세포치료제의 역가를 평가하는 것은 매우 어렵다. 이유로는 아직 기능적 회복의 기전에 대하여 확실하지 않은 면이 있으며 얼마의 세포가 얼마의 손상된 기능을 회복시키거나 얼마의 암세포를 죽일 수 있는가를 정량화 하는 것은 어려운 문제이다. 아직 대한민국의 개발사들은 전진적 투여를 할 수 있는 줄기세포 기반 치료제에 대하여 적절하게 역가를 측정하는 방법에 대하여 구체적인 제시를 못하고 있다. 생물학적 제제 생산 기준만을 세포 치료제에 적용하는 것은 통과하기 어려운 점이 많아 시가의 변화가 필요하다. 이상에서 언급한 개발상의 문제점들은 대한민국의 개발사와 식약청의 관점에서 나타난 것들이다. 다른 국가와 문화에서는 다른 문제점들이 발견될 수 있으며 경우에 따라서는 상당히 완화된 정책에 따라 환자들에게 치료의 기회가 주어 질 수 있다.