

성체줄기세포은행을 이용한 뇌신경계질환치료의 접근

도병록¹, 강성구²

¹(주)휴림바이오셀 부설연구소

²인제대학교 생명공학부

20세기 말 Tomson 등에 의해 미분화세포이며 무한 자가증식이 가능하고 특정 조건에서 다양한 기능을 가진 세포로 유도분화가 가능한 인간의 배아유래줄기세포가 알려진 이래 인체의 다양한 조직에서 각기 다른 특성을 지닌 다양한 성체유래줄기세포들이 속속 발견되었고 최근에는 인공적으로 체세포에 특정 유전자를 도입하여 배아줄기세포와 유사한 기능을 가지는 인공다능성줄기세포(iPS)의 유도에 성공하였다.

현재 제대혈 줄기세포를 이용한 백혈병 치료를 시작으로 다양한 줄기세포를 이용한 세포치료제가 개발되었거나 개발 중에 있으나, 골수이식 등에서 잘 알려진 바와 같이 세포이식 시 면역거부반응을 극복하기 위해서는 다양한 줄기세포의 확보가 매우 중요하다. 그러나 치료를 위해 줄기세포를 공여 받는 경우 뿐 아니라 자신의 줄기세포를 이용하는 경우에도 나이 및 건강 상태에 따라 사용가능한 줄기세포의 수와 질이 차이가 남이 보고되어 향후 개발될 다양한 세포치료제의 개발 및 효용성 증대를 위해 가장 중요한 요인의 하나가 다양한 줄기세포의 확보 및 관리임이 강조되고 있다.

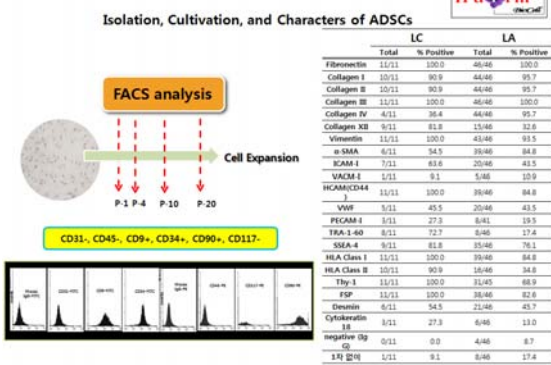
그러나 줄기세포는 체세포와는 달리 냉동보존이 어렵고 해동 후 쉽게 죽거나 분화하는 경향을 띠며, 또 계대배양과정 중에 쉽게 분화될 수 있는 특징 때문에 본래 그대로의 줄기세포 특성을 완벽하게 보전하면서 안정적으로 장기보존할 수 있는 방법의 개발이 중요하다. 줄기세포를 이용한 다양한 바이오신약, 장기 및 세포치료제의 개발에는 그 원료에 해당하는 다양한 줄기세포의 대량 확보가 전제되어야 하며, 이를 위해서는 효율적인 줄기세포의 냉동보존방법의 개발 및 다양한 줄기세포의 효율적인 이용을 위한 줄기세포은행의 설립이 필수적이다.

본 연구에서는 냉동보존된 사람의 중간엽유래줄기세포를 이용한 동물실험을 통해 현재 세계적으로 높은 유병률을 보이는 뇌신경계질환 치료제의 개발가능성을 타진하고 줄기세포은행의 효용성을 확인하고자 하였다. 또한, 사람의 중간엽줄기세포의 하나로 알려진 지방유래줄기세포와 제대유래줄기세포를 분리 및 증식시켜 분화 능력 및 특성을 분석하였으며, 냉동보존 전후 세포의 능력의 변화를 확인하고 동물에 이식하여 그 효능을 평가함으로써 안전한 줄기세포은행 확립 가능성을 확인하고자 하였다.

연구결과 지방유래줄기세포의 경우 40회 이상 연속분열이 가능함을 확인하였으며, 유세포 분석을 통하여 20계대에 이르기까지 세포표면항체의 발현양상에 큰 변화가 없음을 확인하였다. 또한 냉동 전후에도 증식 및 분화능력에 차이가 없음을 확인하였다.

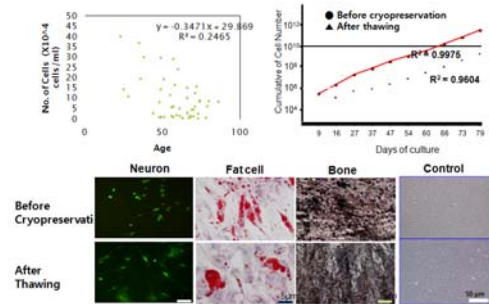
지방유래줄기세포 및 제대유래줄기세포의 콜린성 및 도파민성 신경분화에 있어서도 *in vivo*, *in vitro* 공히 냉동보존 전후 세포에서 모두 분화가 가능함을 확인하였다.

Characteristics of adipose-derived stem cells

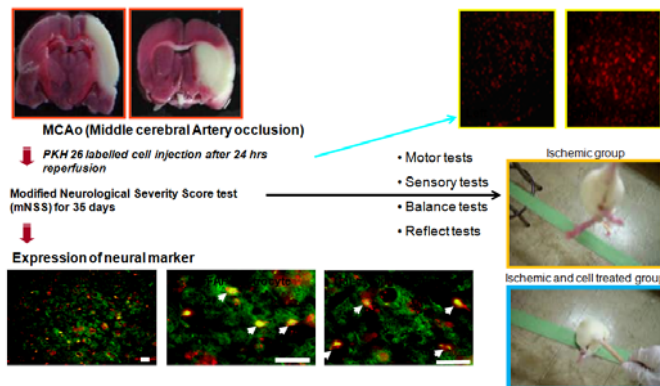


Biopreservation of lipoaspirated fat tissue or ADSCs

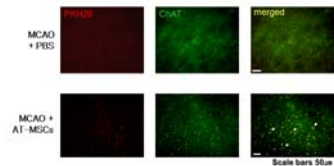
Comparative analysis of morphology, growth pattern and differentiation potency after cryopreservation



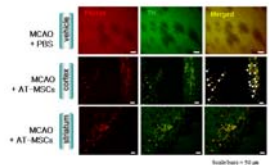
Intravenous injection of hMSCs derived from ADSC and umbilical cord in rat ischemic brain model



Differentiation of AT-MSCs into cholinergic neurons after transplantation into the Basal nucleus of Meynert



Differentiation of AT-MSCs into dopaminergic neurons after transplantation into the striatum



연구 결과 비록 동물실험을 통해 성체줄기세포은행을 이용한 뇌신경계질환 치료의 가능성이 확인되었지만 안전하고 효율적인 뇌신경계 세포치료제의 확립을 위해서는 향후 다양한 임상연구를 통하여 이식 후 인체 내 생존율과 안전성, 기능 유지, 면역학적인 거부반응 억제 등의 연구가 지속적으로 진행되어야 할 것이다.

치료적 목적으로 줄기세포의 사용가능성은 본 연구의 결과에서 뿐 아니라 조혈줄기세포의 이식 성공에 의해 이미 증명되었고 현재 다양한 줄기세포를 이용한 여러 가지 질병치료를 위한 세포치료제의 임상연구가 진행되고 있어 새로이 발견되거나 정립된 줄기세포의 안정적인 장기보존 방법의 정립 및 줄기세포은행의 효율적 운영이 최우선적으로 해결되어야 할 과제 중 하나로 부상하였다. 그러나 줄기세포은행의 핵심이 각각의 줄기세포에 대한 특성화된 냉동보관이므로 이를 위한 항동결단백질 등과 같은 새로운 냉동보존액 및 첨가제의 발굴, 각 줄기세포에 적절한 새로운 냉동보존방법의 개발 등이 지속적으로 진행되어야 할 것이다.

참고문헌

Barberi T, Klivenyi P, Calingasan NY, Lee H, Kawamata H, Loonam K, Perrier AL, Bruses J, Rubio ME, Topf N, Tabar V, Harrison NL, Beal MF, Moore MA, Studer L (2003) Neural subtype specification of fertilization and nuclear transfer embryonic stem cells and application in parkinsonian mice. Nat Biotechnol 21:1200-7.

Taylor MJ (2007) Biology of cell survival in the cold: The basis for biopreservation of tissues and organs. Baust JG and Baust JM, In: Advances in biopreservation. CRC press, Boca Raton, pp 15-62.

Woodbury D, Schwarz EJ, Prockop DJ, Black IB (2000) Adult rat and human bone marrow stromal cells differentiate into neurons. J Neurosci Res 61:364-70.