

Phase II/III Clinical Trial of Autologous Differentiated Adipocytes

김 미 형
(주) 안트로젠

서 론

피부의 함몰된 흉터나 노화로 인하여 생긴 피부 주름을 개선하기 위하여 콜라겐이나 히알루론산 제품 등 전세계적으로 약 100여종에 이르는 다양한 치료제가 개발되어 이용되고 있다. 그러나 이들 대부분의 제품들은 알러지반응 등과 같은 부작용을 유발하거나 단기간 내에 재흡수되므로 안전성과 효과에 대한 환자 만족도가 낮고, 여러 번에 걸쳐 재시술해야 하는 단점이 있다. 또 다른 시술법으로는 자신의 체내에 있는 지방을 원하는 부위에 옮겨 이식하는 자가지방이식술이 보편화되어 있다. 자가지방이식술은 1890년대 처음 시술된 이후 오랜 기간 시술되어 왔으므로 이미 안전성이 확보되어 있기는 하나, 이식된 지방의 상당부분이 재흡수되어 효과가 지속적이지 않고 이식의 결과로 발생하는 멍, 붓기로 인하여 곧바로 일상생활로 복귀할 수 없으며 이식 지방의 오염으로 인해 이식부위의 괴사 및 섬유화가 일어나기도 하는 등 여러 가지 문제점을 가지고 있다. 그 원인으로는 지방흡입술로 얻은 지방조직을 간단한 원심분리과정만 거쳐 이식하므로 이식에 이용되는 지방조직의 순도가 낮으며 성숙한 지방세포는 쉽게 파괴될 뿐 아니라 이식 후 지방세포의 생착율이 낮고 상당수의 세포가 괴사되기 때문인 것으로 알려져 있다.

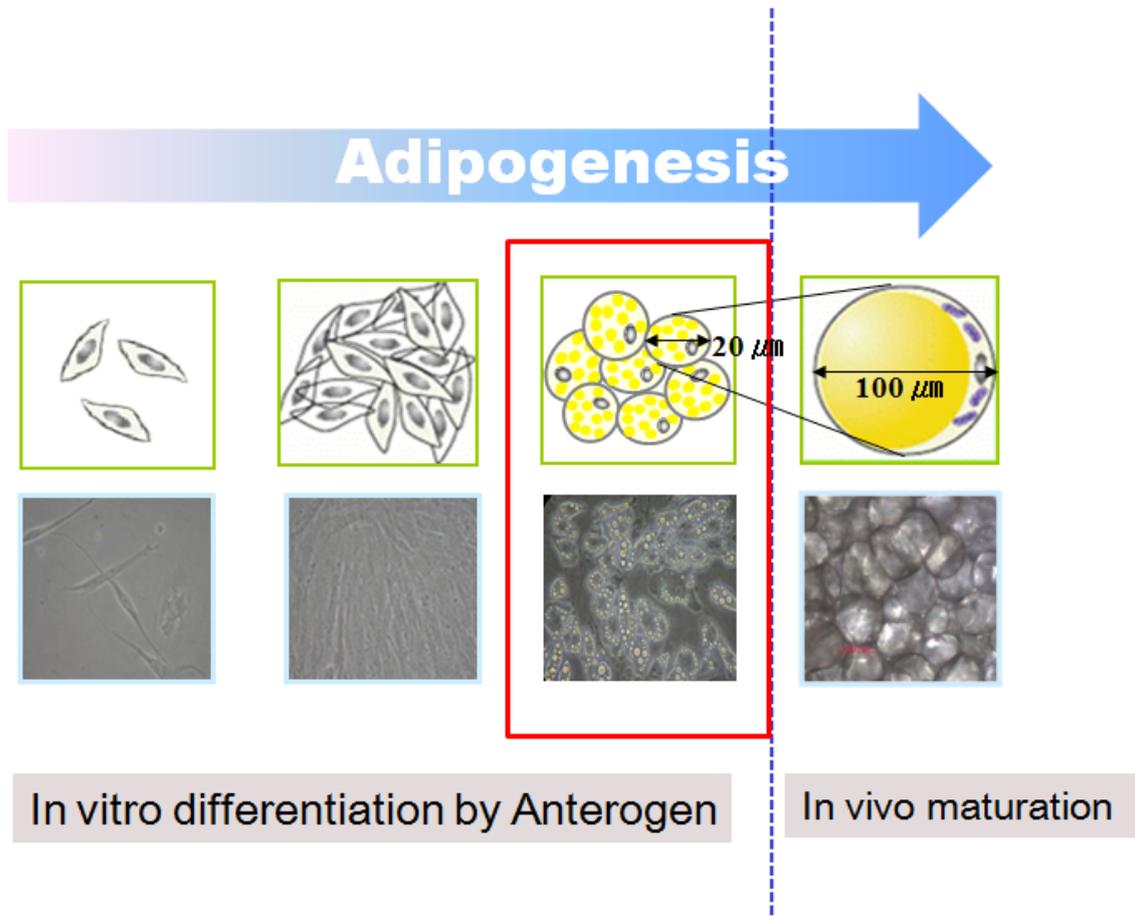
최근의 연구보고들을 통해 지방조직에 존재하는 지방조직 유래 줄기세포가 자가지방이식 후 부피유지에 중요한 역할을 하는 것으로 알려지면서 지방줄기세포에 대한 관심이 고조되고 있다. 지방조직에는 신체의 어느 부위에서보다 많은 줄기세포가 존재하고(동량의 골수에서 분리할 수 있는 줄기세포의 1,000배 이상), 지방줄기세포는 골수줄기세포와 같은 다분화능을 가지고 있어 연골, 뼈, 지방, 근육세포 등으로 분화할 수 있다. 특히 지방조직 유래 줄기세포는 체외에서 증식이 용이하고 적절한 배양조건에서 단일세포군으로 증식된 세포는 쉽게 지방세포로 분화하는 성질을 가지고 있어 지방전구세포로도 표현된다. 이러한 지방줄기세포를 이용하여 지방조직을 대체할 수 있는 지방세포치료제의 개발 가능성에 대한 연구가 전세계적으로 진행되고 있다.

지방세포치료제의 개발 및 작용기전

(주)안트로젠은 2003년 8월 식품의약품안전청의 임상시험 허가를 받아 2004년 5월부터 2007년 3월까지 총 2년 11개월에 걸쳐 삼성서울병원성형외과에서 자가지방이식용 지방세포치료제(아디포셀®)의 임상시험을 실시하였으며 지방세포치료제 생산을 위한 무균생산시설을 갖추어 GMP 허가와 함께 2007년 8월 3일 최종 품목허가를 득하였다.

아디포셀은 지방조직에 포함되어 있는 stromal vascular fraction을 분리하고 지방줄기세포군으로 증식시킨 후 적절한 분화조건하에서 지방세포로 분화시킨 것으로 피부에 주사하여 피부의 함몰된 흉터나 노화로 인하여 생긴 피부주름 부위의 결손된 피하지방조직을 근본적으로 재생하는 세포치료제이다. 아디포셀은 체외배양과정을 통하여 순수하고 어린 양질의 지방세포만을 얻어 이식에 사용하므로 생착율이 높고 이식 부위에서 성숙하게 되므로 소량의 세포

를 이식하여 지속적으로 부피가 유지되는 치료 효과를 가진다. 즉 이식에 사용하는 지방세포 치료제는 평균 지름이 20~50 μm 의 미성숙지방세포로서 이식 후 체내에서 지름 100 μm 이상의 지방세포로 성숙하게 되므로 이를 부피로 환산하면 이식 전 세포부피 대비 약 8배 이상 부피가 증가하게 된다.



< 아디포셀의 분화과정 및 작용기전 >

임상시험

아디포셀의 안전성, 유효성 평가를 위하여 함몰된 흉터가 있는 환자를 대상으로 하는 제 2/3상 임상시험을 실시하였으며 치료효과를 객관적으로 평가하기 위한 방법으로 정밀한 삼차원 컴퓨터 스캐닝 방법을 도입하여 함몰흉터의 부피를 측정하고 유효성 평가를 실시하였다.

본 임상시험을 통해 이식 세포 용량은 흉터부피의 3/8으로 결정되었으므로 흉터부피대비 약 37% 부피에 해당하는 소량의 세포(아디포셀의 용량으로는 흉터부피와 동량)를 이식한 후 12주 동안 추적조사하였다. 평균 유효성은 약 74.6% 였으며 이식 후 약4주째부터는 이식부피가 안정화되어 12주까지 지속적으로 유지되었다. 기존에 시술되고 있는 지방이식술의 경우 이

식조직의 재흡수를 고려하여 필요부피의 약 130~150%에 해당하는 지방조직을 이식하고 이식 후 12주째 평균 유효성이 약 50%인 것에 비하여 아디포셀은 효과가 매우 뛰어난 것으로 나타났다. 아디포셀 이식 후 유효성(함몰 흉터 복원 효율) 측정 결과를 아래 그래프에 나타내었다. 뿐만 아니라 1년의 추가 추적조사를 실시한 환자 대부분은 임상시험 마지막 방문인 12주의 치료효과가 지속적으로 유지되는 것으로 나타났다. 이러한 결과는 기존의 치료방법인 자가지방이식술이나 필러보다 현저히 개선된 부피유지 효과를 나타내는 것이다.

아디포셀의 안전성 평가를 위하여 면역반응 발생여부, 혈청생화학, 혈액학적 분석법을 실시하였고, 매 방문 시 국부적인 이상반응 발생여부, 소절 발생, 감염, 의심되는 면역반응 검사, 신체 검사, 신체활력증후를 측정하였다. 아디포셀을 이식 받은 총 31명의 피험자 중 아디포셀과 관련된 특이할 만한 이상반응이나 부작용은 없었다.

결 론

최근 지방줄기세포는 성체줄기세포의 대표적 자원으로 인식되며 조직공학 및 재생의학분야에서 크게 주목받고 있다. 아디포셀은 이러한 지방줄기세포를 이용하여 지방조직 재생치료제로 개발되었으며 줄기세포를 분화시킨 세포로는 세계 최초로 허가받은 세포치료제이다. 본 임상연구가 향후 지방줄기세포를 이용한 재생의학 연구의 초석으로 이용될 수 있으리라 사료된다.