

이익환 박사와의 美 현지 대담

# 「미국의 조직재생의학 연구동향」 생생 르포

글 | 전수진 박사 \_ 보스턴 총영사관 qsoojinchun@yahoo.com

**올**림포스를 통치하는 신 제우스의 명령을 어기고 헤파이스토스의 대장간에서 몰래 불을 훔쳐 인간에게 준 타이탄신인 프로메테우스는 그 징벌로 카프카스의 바위에 사슬로 묶이고 독수리가 밤사이에 다시 돌아나는 그의 간을 끊임없이 쪼아 먹는다는 고대 그리스 신화가 있다. 인류 최초로 인체 한 부분의 재생을 이야기하고 있는 이 신화가 단지 신화로 그치지 않고 현실로 재현되고 있는 분야가 바로 조직재생의학이다. 현재 심장, 신경, 간, 피부, 뼈, 연골, 혈관, 망막, 방광 등 인체의 여러 조직 및 기관에 관한 연구가 폭넓게 진행되어 오고 있으며, 피부조직과 같은 특정 조직 및 관련기술은 이미 상업화되어 있다.

이중 특히 세포치료요법과 조직공학을 포함한 다양한 접근방법을 통해 연구되고 있는 심장조직 재생공학은 미국내 전체 사망률 약 40%를 차지하고 있는 심혈관계 질환의 치료와 재발 방지에 희망을 안겨주고 있다.

이번호에는 줄기세포를 이용한 심장근육세포 재생에 관련된 연구를 20년 이상 해 온 이익환 박사와 함께 생명의학계의 혁신적인 신분야인 조직재생의학에 관하여 미국내 현황 및 산업화에 대하여 알아본다.

## ■ 조직재생의학분야는 1970년대에 탄생한 것으로 알려져 있는데 그 동기는 무엇이었나요?

살아있는 조직 및 장기를 한 사람의 몸으로부터 다른 사람의 몸으로 이식하는 기술이 인간의 생명을 구하는 혁신적인 치료기술로 부각됐지만 몇 가지 심각한 문제점도 아울러 제시돼 왔습니다. 그 문제점 중의 하나가 바로 이식에 필요한 기증 장기가 현저히 부족



간의 영원한 재생을 말해주고 있는 그리스 프로메테우스 신화

하다는 점이며, 이는 조직재생공학의 창시자로 여겨지는 매사추세츠 공과대학의 로버트 랭어 박사와 하버드의대의 조 버켄티 박사가 조직재생의학연구를 시작하게 된 동기가 되었습니다.

지금 이 순간에도 약 10만 명의 환자들이 이식 가능한 장기를 기다리고 있으며 간 및 심장이식을 기다리는 환자의 약 15%가 이식을 받지 못한 채 죽음에 이르고 있는 것이 현실입니다. 장기이식의 또 다른 문제는 장기 이식 후에 일어날 수 있는 이식 거부반응입니다. 이를 방지하기 위하여, 장기를 이식받은 환자는 지속적으로 면역억제제에 의존해야 하는데 이는 정상적인 면역반응을 저하시켜 콩팥 기능을 나빠지게 하는 등의 심각한 후유증과 합병증을 일으킵니다.

그러므로 파킨슨씨병, 당뇨병, 심근경색, 시력 상실질환 등의 퇴행성질환에 의해 손상된 조직 및 장기를 대체하기 위한 목적으로 줄기세포생물학, 조직공학, 분자생물학, 바이오-나노테크놀로지, 의료기계공학 등 복합적인 의학적 기술을 요하는 조직재생의학 분

아가 탄생하게 되었습니다.

■ 조직재생의학분야 중에서도 이 박사의 관심사인 심장재생 연구의 의학적 배경에 대해 설명해 주십시오.

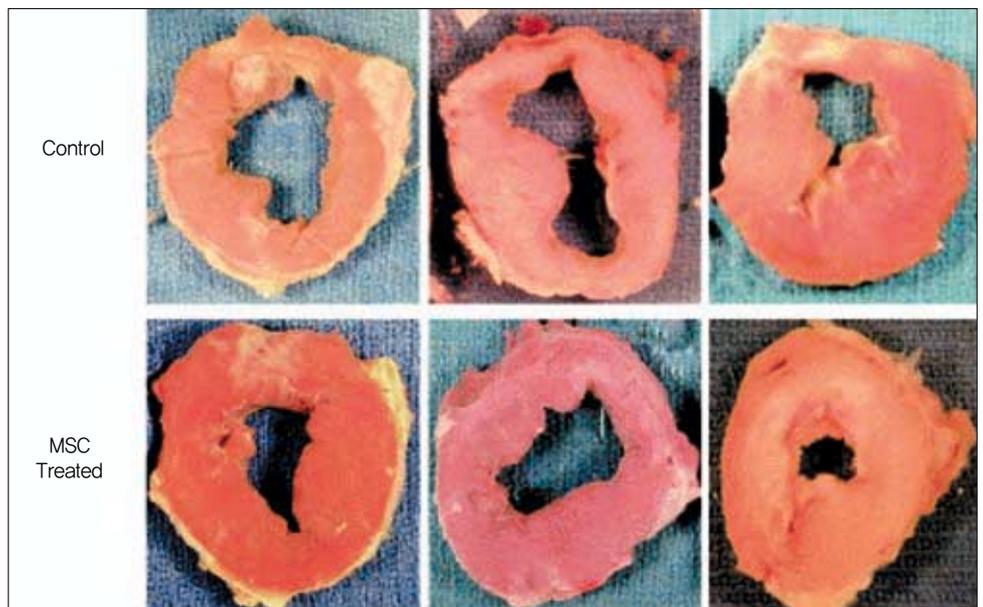
현재 미국내 사망 원인 질환 1위를 차지하고 있는 심혈관계 질환은 고혈압, 흡연, 불균형적인 식습관, 운동부족, 당뇨, 비만 등의 생활습관 및 유전적인 소인으로부터 온다고 봅니다. 일단 심혈관계 질환이 발생하여 심장조직의 일부가 손상되면 심장근육은 스스로 재생하는 능력이 없어 심장 일부분이 죽은 채로 남게 되어 심각한 임상적 문제를 일으키게 됩니다. 예를 들어, 심장발작으로 알려져 있는 심근경색은 주로 좌심실에 연결되는 관상혈관이 응혈이나 콜레스테롤 침착 등에 의해 막히면서 생기는 증상으로서 그 막힌 혈관에 연결된 심장근육부위에 혈액과 산소의 공급이 중단되어 근육세포가 죽게 되고 이러한 손상이 확대될 경우 심근경색 환자는 만성적인 심부전증 또는 치명적인 심장발작 재발 등의 위험부담을 안게 됩니다.

이러한 질환에 대한 현재 치료법은 막힌 관상혈관을 뚫어 더 이상의 병의 진행을 막는 방법이 가장 효과적이지만, 그렇더라도 이미 죽은 심장조직의 재생은 일어나지 않으므로 관상동맥이 계속 막혀 심근경색이 많은 부분에서 일어나게 되면 심장의 기능이 회복될 수 없을 정도로 저하되어 심장이식수술 외에는 방법이 없게 됩니다. 그러나 이 수술은 장기기증자 수가 한정되어 어려울 뿐만 아니라 복잡하고 비용도 많이 드는 수술입니다. 2003년에 발표한 미국 통계에 의하면 약 55만 명의 심장발작 환자 중에 겨우 2천 명 정도만이 심장이식수술을 받았으며, 그 환자들이 심장이식을 받지 못하는 경우에는 첫번째 심장발작 후에 5년 이상을 살 수 있는 확률이 40% 이하인 것으로 알려져 있습니다. 이에 따라 과학자들은 인공심장이나 심장 보조장치 등을 개발하고 있으며, 아울러 병든 심장조직을 회복시키기 위하여 줄기세포와 조직공학학을 이용한 심근조직재생연구도 활발히 하고

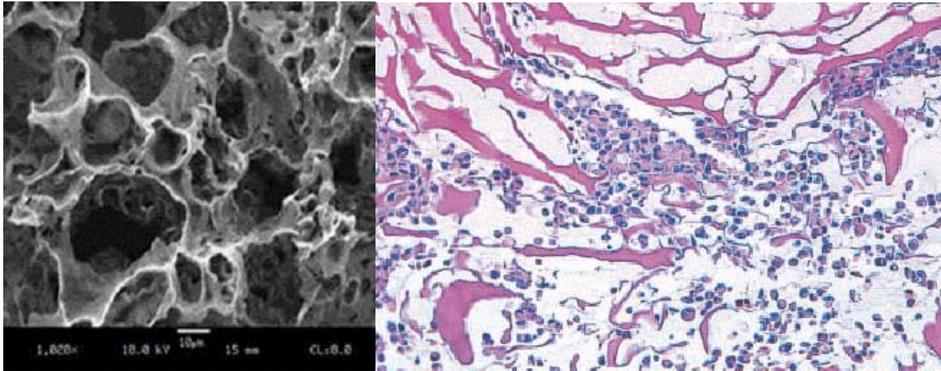
있습니다.

■ 그럼, 심장조직재생의학연구는 줄기세포생물학과 조직공학 양 분야의 임상적 및 과학적 성과를 중심으로 이루어지고 있겠네요. 현재 연구가 얼마나 성과가 있는지요?

그렇습니다. 심장근육세포는 거의 자가분열하지 않기 때문에 많은 연구자들은 골수와 같은 다른 조직의 줄기세포 또는 배아줄기세포를 경색된 부위에 직접 이식하는 기술을 연구해 오고 있습니다. 그러나 세포가 이식된 기관이나 조직의 주변 환경이 새로운 세포가 활착하기에 적합하지 못하여 이식된 줄기세포는 대부분 이식된 부위에서 생존하지 못하거나 생존하더라도 기능적인 세포로 분화하지 못하는 경우가 많다는 점이 문제시되어 왔습니다. 실제로, 현재 심장학 분야에서는 이식된 줄기세포의 0.5~5%만 생존하는 것으로 알려져 있습니다. 이식된 세포들이 정착하여 새로운 조직을 이루려면 이식된 세포들이 주변 조직의 세포들과 조화를 이룰 때까지 좀 더 오래 살아있어야 하고, 해당 기관에 적합한 구조에 맞추어 분화할 수 있도록 환경이 조성되어야 합니다. 그러므로 이를 위하여 이미 인간의 연골이나 뼈, 심장판막 등을 만드는데 성공적으로 이용되어 왔던 조직공학기술을 심장근육세포 재생에도 이용하려는 연구가 지난 수년간 이루어져 왔습니다.



돼지의 심장에 심근경색을 일으킨 후(위) 골수줄기세포를 이식하면(아래) 심장벽이 얇아지는 것이 중지되고 경색부위가 줄어들어 관찰된다.(Shake JG 등 Ann. Thorac. Surg., 2002)



현미경으로 본 스카폴드 내부 구조(왼쪽). 여기에 세포를 키운 후 잘라서 보면 스카폴드 공간 사이로 세포가 부착하여 자라는 것을 볼 수 있다.(Radisic 등. Biotechnol Bioeng., 2003)

현재, 심장조직재생 관련 조직공학은 대체적으로 두 가지 주요 요소에 관한 연구에 주력하고 있는데, 첫째, 죽은 세포를 대체하여 심장의 근육조직으로 발전할 수 있는 줄기세포를 개발하는 일이며, 둘째는, 심장 근육에 이식된 세포들이 대부분 분화되지 않고 죽으므로 이를 극복하기 위해 많은 연구그룹들은 이식한 줄기세포를 조직내에 균등히 배분시키고 주변의 심장근육세포 및 혈관세포들과 빈틈없이 기능적으로 연결되어 원활한 심장기능을 하게끔 3차원적인 모양을 유지시켜주는 골격, 즉 ‘스카폴드’를 줄기세포에 적합하도록 함께 개발하는 일입니다. 스카폴드의 구조는 스펀지처럼 구멍이 많고 서로 연결되어 있으므로 혈관 분포 및 세포간의 상호작용을 용이하게 해주며 그 재료 자체가 줄기세포들이 부착하고 분화하기에 용이한 물질인 콜라젠 또는 파이브로넥틴 등이 섞여 있는 수용성 젤 혹은 용해성 폴리에스테르 등의 합성물질 등으로 이루어져 있습니다. 이러한 스카폴드는 일정 기간이 지난 뒤에는 생체로 흡수되는 성질의 물질이 있기 때문에 현재 관련 연구자들은 심근경색 부위에 세포와 함께 이식되었을 때 효과적으로 세포를 이식부위에 활착시키고 이식 후 세포의 증식과 분화를 도와주는 최적의 스카폴드를 개발하기 위해 노력하고 있습니다.

또한, 작은 용적에서 단시간에 많은 세포를 증식시킬 수 있는 세포배양기도 조직공학 및 화학공학 기술을 이용하여 개발중인데 어떤 세포배양기는 기계적인 자극도 세포에 줄 수 있도록 고안되어, 거기서 배양된 세포가 심장에 이식되었을 때 심장근육의 수축이완 환경에 즉시 적응하여 생존율이 높아질 수 있다는 이론적 장점을 갖고 있기도 합니다. 그러나 현재까지는 배아줄기세포나 혹은 갓 태어난 동물의 심장근육세포를 추출하여 이런 세포배양기에서 스

카폴드와 함께 배양하여 박동하는 인공조직을 만들었으므로 기술에 대한 기초검증이 된 정도이며, 만약 임상에 사용하기에 문제가 없는 세포와 스카폴드를 이용하여 박동하는 심장근육을 만들어 낸다면 획기적인 발전이 될 것이라 생각합니다.

**■ 현재 진행되고 있는 조직공학연구 중에도 특히 줄기세포연구는 극복해야 할 여러 가지 문제점이 있을 것으로 생각합니다. 어떠한 난점들이 있는지요?**

현재 심장조직 재생목적으로 연구되는 줄기세포는 대부분이 성체줄기세포로서, 골격근 기원의 근육줄기세포, 혈액기원의 각종 조혈모세포와 더불어 제대혈 기원의 줄기세포 등의 효능이 연구되고 있습니다만 이러한 연구의 결과들이 임상적으로 응용되기까지는 아직도 많은 연구가 이루어져야 할 것으로 생각합니다. 그 예로, 골격근에서 추출한 성체줄기세포를 이용하여 심근세포를 재생하겠다는 목적하에 1999년에 프랑스에서 처음 시도된 임상실험은 확실한 동물실험 결과 없이 성급히 시도되었다 하여 미국과 유럽의 심장학회에서 논란이 많았습니다.

현재 이론적으로 확립되지 않은 줄기세포 특유의 특성들 가운데 세포이식에 관련된 부분들에 관한 연구가 특히 집중적으로 이루어지고 있습니다. 그 중 하나가 줄기세포가 과연 면역반응을 일으키지 않는지에 관한 연구입니다. 줄기세포는 이론적으로는 조직특유의 면역인자가 발현되기 전의 세포이므로 면역반응이 없다는 논리이나, 실제로 시험관에서 배양을 한 줄기세포도 이식 후에 면역반응이 없는지는 잘 알려져 있지 않으며, 성체줄기세포의 면역성에 관해서는 더욱 알려져 있지 않습니다. 줄기세포가 만약 면역반응이

없다면 한 종류의 줄기세포를 다량 배양하여 보관하고 있다가 응급 환자에게 즉시 이식할 수 있으므로 효과적이겠으나, 현재까지는 심장에 이식된 줄기세포의 95% 이상이 이식 직후 죽으므로, 면역 거부반응에 대한 의문은 그대로 남아있다고 볼 수 있습니다.

이러한 현실적인 면을 감안할 때, 누구에게나 면역 거부반응이 없는 보편적인 줄기세포를 연구 개발해 내는 것도 흥미로운 과제라 생각합니다. 이점에서 체세포핵이전기술 및 유전자 조작을 통해 만들어진 인간배아줄기세포가 다분화능, 생산능, 면역 거부반응의 최소화라는 점에서 기초연구에 가장 이상적인 줄기세포 모델로 확립되리라 여겨집니다. 그러나 이러한 줄기세포기술이 조직재생분야에서 임상 응용기술로 확립되기 위해서는 몇몇 과제가 선행되어야 하며 그 중 해결해야 할 가장 기본적인 과제로서는 바로 줄기세포의 특성구명, 분화 조절 메커니즘 등 줄기세포 자체의 생물학적 원리에 대한 과학적 입증이라고 믿어집니다.

이런 과학적 발전은 여러 종류의 줄기세포 연구에 응용이 될 것이며 따라서 성체줄기세포의 임상적 발전 등을 통하여 인간배아줄기세포를 둘러싼 생명윤리적인 문제를 우회 극복할 수 있으리라 여겨집니다.

나아가, 현재 진행되고 있는 줄기세포치료와 관련된 비즈니스 모델은 병원내에서 환자 개인을 대상으로 하기 때문에 약품의 대량 생산을 비즈니스 모델로 하는 제약산업에서는 줄기세포 비즈니스 모델을 확립하는 데는 시간이 걸릴 것으로 생각되며, 미식약청의 조직재생의학에 대한 규정의 조정 및 그 적용도 앞으로 발전시켜 나아가야 할 부분으로 보고 있습니다.

## ■ 미국내 심장 조직재생분야의 현황과 더불어 미래의 전망에 대하여 어떻게 보시는지요?

먼저 미국 식약청에서는 만약 심장에서의 세포이식이 개흉수술을 하지 않고도 이루어질 수 있다면 비교적 단순한 치료가 될 수 있을 것으로 보고, 또 현재까지의 세포치료 결과가 그 치료목적 하나만을 위해 개흉수술을 허락할 만큼 그 결과가 뚜렷하지 않으므로 가능하면 개흉을 하지 않고, 캐서터 등을 이용한 이식법을 권하고 있습니다. 그러나 현실적으로 캐서터로는 경색부위에 골고루 혹은 근육층 깊숙하게 세포를 주입하지 못한다는 점, 경색부위를 확실히 찾지 못한다는 점, 체외에서 3차원적으로 구성된 조직을 이식하지 못한다는 등의 문제로 인하여 심장조영술과 세포이식방식에 대한 연구도 세포치료법의 일환으로 활발히 진행되고 있습니다. 이와 더불어 심장세포 치료시에 심장박동 보조장치의 장착도 미식약청이 권하고 있어, 캐서터와 심장보조장치를 생산하는 심순환관련 의료기기 회사들이 큰 관심과 함께 이 분야에 가담하고 있습니다.

한편, 현재의 세포치료는 단순히 분리된 세포를 주입하는 방식이라서, 앞에서 말한 바와 같이 3차원적인 조직공학 기술을 이용하면 이식된 세포의 생존과 분화에 더 나은 결과를 보일 것이라는 기대도 있어, 이미 여러 곳에서 관련 기술들이 개발되고 있습니다. 조직공학을 이용하면, 단순 세포배양에서는 시도하기 힘든 세포간 상호작용, 기계적 자극에의 순응, 세포와 세포외물질(ECM)간의 작용 등 세포의 생존과 분화에 직접적 영향을 미치는 요인들을 이용하고 조절할 수 있으므로 기존의 단순한 세포배양 기술로 생산된 세포를 이식하는 것보다 훨씬 좋은 결과를 보일 것으로 기대되고 있습니다.

## 이익환 박사는 누구?



이익환 박사(ikewlee@yahoo.com)는 경북대와 연세대 생물학과에서 학사 및 석사과정을 이수하였고 분자 생물학으로 미국 조지아 대학에서 박사를 받았다.

그 후 하버드 의대-베스 이스라엘 병원에서 자신이 연구 개발한 기술을 이전 받아 미국 보스턴과 벨기에 브뤼셀에서 줄기세포분야의 바이오텍

회사(Cellentech, Inc.와 Cardio3,SA)를 설립하여 심장근육세포 재생에 관련된 연구사업을 조직공학 및 임상관련 동물실험 등을 중심으로 진행하였다. Cellentech사의 CEO로 재임중인 이박사는 줄기세포를 이용한 조직공학은 미국 보건복지부 연구비를 받아 진행하였고, 줄기세포의 심순환기 관련 연구는 벨기에 정부의 중소기업 육성기구로부터 부분적 재정지원을 받아, 벨기에 OLV 병원의 심장과 임상팀 및 대학병원 연구팀들과 함께 전임상 동물실험을 포함한 심근재생 관련 연구개발을 추진하고 있다.

다. 줄기세포의 종류도 다양하게 조사되고 있는 바, 혈액에서 유래한 각종 조혈모세포, 골수줄기세포, 골격근의 줄기세포, 제대혈 유래의 줄기세포, 지방조직 유래의 줄기세포, 그리고 최근에는 심장 자체에서 유래된 심장특이 줄기세포 등 심근치료에 응용될 수 있는 줄기세포는 다양하게 조사되어 임상에 시도되고 있으며, 이와 더불어 새로운 세포분리 기술도 병행개발되고 있습니다.

또한, 이식된 세포가 환부에서 정상적인 세포로 남아있는지, 주변의 정상세포에 비정상적으로 융합하지는 않는지, 융합을 한다면 정상적 심근세포융합과 어떻게 다른지, 이미 경색된 환부조직에는 어떤 영향을 주는지, 주변의 세포들과 조화롭게 박동을 할 수 있는지, 복잡하게 얽힌 심근섬유에 그 구조를 맞추어 활착이 가능한지, 심장 외 다른 기관으로 전이되지는 않는지 등 중요한 의문들이 남아있어서 임상적으로 널리 쓰일 수 있는 심근세포치료법이 개발되려면 아직 오랜 세월이 더 걸릴지도 모르는 현실입니다. 하지만, 심장이식이나 인공심장을 제외하고는 현재로서는 세포이식만이 죽어가는 심장에 대한 유일한 근본적 해결책으로 여겨지므로 많은 심장과 의사들과 과학자들이 적극적으로 이 분야의 발전에 참여하고 있습니다. 따라서 줄기세포를 이용한 심장조직재생은 유효한 세포의 분리, 배양, 분화, 이식, 그리고 이식 후의 예후 등을 총괄적으로 염두에 두고 그 치료법을 개발해야 하는 총체적 기술로 이해되어야 하며, 바로 이런 점 때문에 공학 분야가 현저히 발전한 한국적 배경이 이 산업 발전에 큰 역할을 하리라 여겨지기도 합니다.

### ■ 마지막으로 심근세포치료법과 관련된 연구동향과 연구 그룹들에 대해 소개해 주십시오.

줄기세포를 이용한 심장의 세포치료법은 1990년대 중반에 인디애나 대학의 로렌 필드, 맥길 대학의 레이 치우 등 몇 학자들이 배아줄기세포나 골격근 유래의 줄기세포 등을 이용한 동물실험을 함으로써 시작되었으나, 실제로 임상에 시도되기는 1999년에 필리페 메나시가 골격근의 줄기세포를 이용하여 심근경색 환자에게 시술한 것이 처음입니다. 그 뒤 2007년 현재에 이르기까지 13개 정도의 그룹들이 각종 줄기세포를 이용하여 임상실험을 하는 것으로 미국 심장학회와 FDA에 보고되었으며, 30편 이상의 논문을 통하여 그 임상실험 결과들이 이미 보고되었습니다.

그러나 대부분의 임상실험들이 옳은 대조군이 없거나 통계적 해석이 불가능한 형태로 진행되어 아직도 세포치료법의 임상적 효과에 대해서는 논란이 많습니다. 가장 먼저 임상실험을 주도하였던

메나시 그룹조차도 젠자임-메트로닉간의 합작회사를 통하여 임상 2상 실험을 300여 명의 환자를 목표로 미국에서 진행하였으나 중간 평가 결과 소기의 목적을 달성할 수 없었던 것으로 판단하여 임상 2상 실험을 2006년 중지하였습니다. 이는 세포치료법이 계속 발전하고 있고 그 메커니즘이 아직 밝혀져 있지 않은 상황이므로 대규모의 임상실험이 시기상조인 상황에서 어쩔 수 없는 결과로 여겨지고 있습니다. 한국에서는 서울대학의 김효수 교수팀이 심장인자를 환자에 주사하여 골수줄기세포를 환자 자신의 체내에서 스스로 증폭, 확산시킨 뒤에 관상혈관 안으로 조혈모세포를 주입, 심장에 도달케 함으로써 심장기능을 회복시키는 창의적인 방법을 임상에 시도하였으나, 이 역시 환자의 관상혈관에 시술한 스텐트의 내벽이 좁아지는 부작용이 발견되어 임상실험을 자체 중단하고 더 나은 방법을 개발하고 있는 중입니다.

임상에 무관하게 기초연구를 하는 대표적인 그룹은 뉴욕 바할라 의대의 피에로 안베르사, 컬럼비아 의대의 실비우 이테스쿠, 뉴욕 의 고든 켈러, 인디애나대의 로렌 필드, 텍사스 의대의 마이클 슈나이더, 스탠퍼드의 로버트 로빈스, 하버드 의대의 켄 치엔 팀 등이 있으며 배아줄기세포나 심장기원의 심장특이 줄기세포 등에 관해서 활발한 연구가 진행되고 있습니다.

직접 심근을 재생하지는 않지만 심장에 혈관을 많이 생성시켜 심근의 생존을 향상시키고 장기적으로 환자 자신의 골수에서 이전 되는 세포가 서서히 심근으로 변환될 수 있는 환경을 조성하겠다는 아이디어로 기초연구를 하는 팀들도 있는데, 다펜스 의대의 마이클 사이먼스, 워싱턴 D.C.의 팀 키나드와 스티븐 엡스타인 팀, 코넬 의대의 샤현 라피 등이 대표적인 그룹으로 보고 있습니다.

또한, 박동하는 심근조직을 조직공학적 기술을 이용하여 개발하고 있는 연구팀은 독일의 토마스 에센하젠 팀, 컬럼비아 의대의 고다나 부냐-노바코빅 팀, 피츠버그대의 윌리엄 와그너 팀, 터론토 의대의 리, 와이젤 그룹, 도쿄여자의대의 오카노 데루오 팀 등이 있습니다. ⑤



글쓴이는 일본 오사카 대학의 신경과학분야에서 박사학위를 받았으며, 하버드 의대 연구원과정을 거쳐 현재 주 보스턴 총영사관에서 생명과학 및 BT 전문가로 활동하고 있다. 현재 관련 바이오 웹사이트([http://www.kcgboston.org/index\\_bio01.asp](http://www.kcgboston.org/index_bio01.asp))를 운영중이다.