

④ 신경줄기세포의 원리와 응용

퇴행성 뇌질환 · 뇌졸중 치료의 희망 ‘신경줄기세포’

글 | 김재상 _ 이화여대 분자생명과학부 교수 jkim1964@ewha.ac.kr

인구의 노령화와 더불어 노인질환의 증가가 두드러지고 있다. 특히 알츠하이머병, 파킨슨병과 같은 퇴행성 뇌질환과 뇌졸중과 같이 중년 이후 빈도수가 급격히 늘어나는 신경계의 질병은 사회적 부담이 만만치 않을 것으로 예상되고 있다. 이러한 신경계의 질병은 신체적 장애를 가져올 뿐만 아니라 삶의 질과 인간의 존엄성을 크게 훼손시킨다는 점에서도 반드시 극복해야 할 대상이다. 그 동안의 노력에도 불구하고 이러한 병들은 증상 억제 이상의 원천적 치료가 불가능했다. 이는 뇌의 구조와 세포조직의 특성에 기인한 바가 크다. 따라서 새로운 개념의 치료방법이 강구되고 있으며, 그 중 하나가 바로 지난 몇 년 간 집중 조명을 받으며 때로는 논란의 대상이 되기도 했던 줄기세포이다.

성장 멈춘 성체에서도 부위에 따라 줄기세포 존재

줄기세포는 두 가지 특성을 가지고 있다. 첫째는 자가 재생 능력이다. 즉 줄기세포는 유사분열을 통해 자신과 같은 동일한 특성과 능력을 가진 세포를 만들 수 있다. 또 다른 특성은 분화된 세포를 만들 수 있다는 것이다. 분화된 세포는 모양, 크기, 기능이 줄기세포와 차이가 있으며 생체 내의 전체적인 생리 현상의 일부만을 담당하는 특화된 세포를 지칭한다. 줄기세포는 종류에 따라 생체 내에서 존재만 확인된 경우도 있고 시험관 내에서 배양이 가능한 경우도 있다.

배아단계에서 줄기세포의 역할은 자명하다. 한편으로는 새롭게 생성되는 장기에 필요한 무수한 분화된, 혹은 분화될 세포를 생성

해내는 것이고, 다른 한편으로는 그러한 세포의 원천이 되는 자기 자신을 복제하는 것이다. 그럼 과연 성체, 즉 외형적인 성장을 멈춘 개체의 몸 속에도 줄기세포가 존재할까? 그리고 그 기능은 무엇일까?

성체의 몸에서도 끊임없이 세포의 순환이 일어나고 있다는 사실은 오래 전에 이미 몇 가지 장기나 세포에 대해 알려져 있었다. 대표적으로 대장과 소장 표면 돌기에 존재하는 세포, 혈액세포, 피부세포 등을 들 수 있다. 이들 세포는 지속적으로 손실되며 줄기세포에서 분화된 새로운 세포로 대체되는 것으로 알려져 있다. 또한 간은 뛰어난 재생 능력을 가지고 있다는 것이 알려져 있으며 전체의 95%가 손실되어도 원래의 장기 크기로 재생되는 능력을 보유하고 있다. 이러한 사실은 성체에서도 부위에 따라 줄기세포가 존재하며, 필요에 따라 혹은 항상성을 위해 줄기세포가 중요한 역할을 한다는 것을 알려준다.

뇌, 항상성 유지 · 환경적응 위해 신경줄기세포 이용

오랫동안 절대다수의 신경과학자들은 뇌에서는 이러한 줄기세포가 존재하지 않는다고 믿어왔다. 이는 여러 가지 이유가 있지만 신경세포생물학의 창시자라고 볼 수 있는 카할 박사에 의해 확립된 일종의 도그마가 큰 역할을 하였다. 카할 박사는 성체단계의 뇌에서는 새로운 세포가 생성되지 않으며 오로지 세포의 사멸이 진행될 뿐이라고 하였다. 이 도그마는 1990년대에 이르러서야 도전 받기 시작했으며 실험 기법의 획기적 발전을 통해서만 가능했다. 실제로

고등 동물의 뇌에서 생성되는 세포는 상대적으로 극소수라는 것이 확인되어 카할 박사의 도그마는 기본적으로 옳다고 볼 수도 있다.

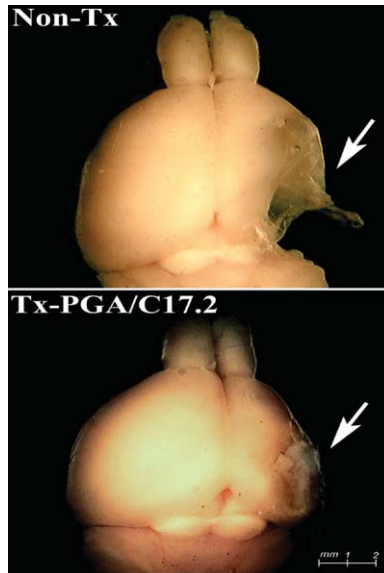
이제는 인간을 포함한 고등 동물의 성체 뇌에도 줄기세포가 존재한다는 것은 모두가 인정하는 바이며, 더불어 신경줄기세포의 특성과 역할의 규명, 그리고 응용에 관해 많은 연구가 활성화되어 있는 상태이다. 신경줄기세포는 최소한 실험적 환경에서 자가 재생과 더불어 신경세포와 신경교아세포를 생성할 수 있는 세포를 의미하며 뇌조직에 주입되었을 경우에도 비슷한 능력을 보이는 세포를 지칭한다. 동물에 따라 차이는 있지만 부분적으로 뇌는 항시적 재생순환 현상을 보이고 있다. 즉 신경 줄기세포는 뇌 내에서 필요한 새로운 세포를 공급하는 세포라고 정의할 수 있다.

흥미로운 것은 신경줄기세포의 활성 즉 생성이 유동적이라는 것이다. 즉 실험동물의 경우 환경적 자극과 운동에 의해서 신경줄기세포의 분열이 촉진되는 것이 관찰된 바가 있으며, 뇌졸중을 인위적으로 유발시킬 경우 역시 다수의 신생 신경세포가 관찰된다는 것이다. 이는 신경줄기세포가 단순한 발생의 잔재가 아닌 뇌의 항상성 유지와 환경 적응을 위해 이용되고 있다는 설을 뒷받침해준다. 나아가 뇌의 세포의 구성차원에서 소위 가소성을 보이는 장기라는 것을 말해주며, 따라서 사고 혹은 질병으로 인한 손상 역시 이론적으로는 치유가 가능하다는 것을 의미한다.

세포 공급원, 안전성, 네트워킹 문제로 응용 한계

앞에서 언급한대로 신경줄기세포를 이용한 뇌질환 치료는 원천적 치료가 될 수 있다는 점에서 일반적인 약물치료와는 차이점이 있다. 약물치료는 뇌질환의 경우 이른바 혈액뇌장벽이라고 하는 구조적 장벽에 의하여 제한받는 경우가 많다. 이에 비해 뇌 조직에 직접 적용할 수 있는 세포치료는 이러한 문제가 없을 뿐만 아니라 이론적으로 영구적 치료효과를 기대할 수 있다. 신경줄기세포가 적용될 수 있는 대표적인 호발성 뇌질환에는 뇌졸중, 알츠하이머병, 파킨슨병, 그리고 사고로 인한 척추장애 등이 있다.

이 중 파킨슨병은 병인이 잘 알려져 있고 구조적 결손이 간단하기 때문에 세포치료 방법 개발이 가장 앞서있는 병이라고 볼 수 있다. 파킨슨병은 중뇌의 흑질 도파민 신경세포의 파괴로 발병한다. 따라서 도파민 신경세포나 세포전구체를 도파민 신경세포의 타깃 부위에 이식하는 비교적 단순한 치료가 가능하다는 것이다. 이미 배아줄기세포나 신경줄기세포로부터 도파민 신경세포의 분화를



신경줄기세포 이식후 재생된 뇌

유도하는 방법은 상당히 발전되어 있으며 파킨슨병 모델 동물의 치료 실험에서는 상당한 효과를 보고 있다.

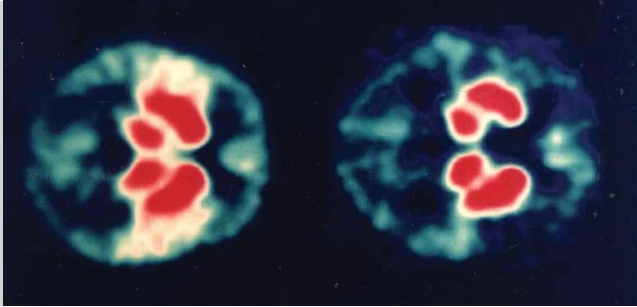
척추장애 역시 병인이 단순하기 때문에 동물 모델을 이용한 세포의 주입 치료가 시도되었으며 보행 능력의 향상이 보고된 바가 있다. 뇌졸중, 그리고 특히 알츠하이머병은 손상된 부위가 다양하고 광범위할 수 있어 줄기세포를 이용한 치료가 쉽지는

않을 것으로 보인다. 특히 동물모델과 인간 뇌의 크기와 기능의 차이를 고려할 때 줄기세포 혹은 신경세포의 단순 주입으로 해결될 문제가 아닐 것은 분명하다.

그렇다면 신경줄기세포를 이용한 치료에는 어떤 문제점들이 존재하는가? 가장 큰 문제는 세포의 공급원이다. 신경줄기세포는 배아나 성체의 뇌에만 존재하기 때문에 다른 인간의 뇌 조직을 파괴하지 않고는 구할 수 없는 세포이다. 물론 낙태된 태아나 사망한지 얼마 안 된 성체의 뇌에서 추출이 가능하나 역시 양의 한계가 있을 뿐만 아니라 윤리적 문제 역시 고려하지 않을 수 없다. 배아줄기세포를 신경줄기세포나 신경세포로 유도하는 방법은 가능하나 이 역시 배아줄기세포 자체의 공급원과 윤리문제가 해결되지 않은 상황에서 완벽한 해결책으로 보기 힘들다.

안전성 문제 역시 해결되지 않은 상태이다. 줄기세포치료의 가장 큰 북병은 암 발생일 것이다. 암세포와 줄기세포는 여러 가지 특성을 공유하며 생체 내에서 암을 유발시킨다는 보고는 여러 차례 있어왔다. 실제로 배아줄기세포를 직접 파킨슨병 모델 동물에 세포 치료제로 쓰였던 경우에는 상당수의 동물에서 암이 발생하여 안전한 방법이 아니라는 것이 증명되었다.

또 한 가지 큰 문제는 바로 네트워킹이다. 다른 어떤 장기보다도 뇌의 세포들은 다른 세포들과의 네트워킹을 통해 전체장기의 기능에 기여한다. 과연 생체 단계에 주입된 세포가 성공적으로 기존의



초기단계의 알츠하이머병

세포와 연계되어 원래의 뇌기능을 복구시킬 수 있는가? 이는 뇌의 가소성에 대한 현재 지식의 한계가 있는 상황에서 정확히 답하기는 힘들지만 뇌 내의 네트워크가 발생과정의 복잡 다양한 제어기전의 산물임을 고려할 때 낙관할 수 없는 문제라는 것이 일반적인 견해다.

역분화·분화전환 통해 세포공급원 극복 가능

최근의 연구 동향은 위에서 지적한 몇 가지 문제를 다루고 있다. 세포 공급원에 관해서는 역분화 혹은 분화전환을 통해 한 가지 유형의 세포를 다른 유형으로 유도하는 방법이 새롭게 떠오르고 있다. 즉 섬유아세포나 피부세포와 같은 지속적 자가공급이 가능한 세포를 배아줄기세포로 역분화시킨 뒤 이를 다시 신경줄기세포나 신경세포로 분화시킨다는 것이다. 역분화와 분화전환은 현재 줄기세포 연구 전 분야에 걸쳐 가장 큰 화두로 자리 잡고 있으며 윤리적 문제를 피해 갈 뿐 아니라 이식 거부 반응이 없는 환자 본인의 세포에서부터 시작된다는 점에서 미래의 모든 줄기세포 치료에 중요한 패러다임이 될 것으로 평가 받고 있다.

또한 역분화를 거치지 않고도 신경세포로 유도할 수 있는 세포 역시 보고된 바 있다. 여기에는 골수나 지방조직에 존재하는 소위 중배엽줄기세포가 해당된다. 이들은 주로 조골세포, 근육세포, 연골세포 등의 중배엽성 세포로 분화하나 적절한 배양 방법 혹은 전사인자의 발현을 통해 신경세포로 분화가 가능하다는 것이다. 최근 '네이처' 학술지에 발표된 논문에 의하면 인슐린을 분비하는 췌장 세포를 다른 세포에서 분화전환을 통해 유도할 수 있다고 한다. 가까운 미래에는 역분화와 분화전환을 통한 신경줄기세포와 신경세포의 생성이 가장 활발한 연구 분야가 될 것으로 기대된다.

다른 하나의 주요 동향은 줄기세포 응용의 목표 조정이다. 초기의 목표가 신경질환의 완치였다면 최근에는 예방의 도구로서, 증상

의 완화제로서, 그리고 다른 치료제의 보조로서 생각하기 시작했다는 것이다. 흥미로운 것은 척추장애 모델 동물의 경우 주입된 세포가 운동신경 세포로 분화하지 않았다는 것이고 그럼에도 불구하고 보행능력의 회복이 관찰되었다는 것이다. 이는 신경교아세포나 심지어는 다른 유형의 세포도 모종의 치료역할을 할 수 있다는 것을 의미하며, 신경조직 손상 이후 일어나는 자연적 복구를 보조하거나 잔재하는 신경세포를 보호하는 역할을 하는 것으로 해석되고 있다. 따라서 치료효과의 기전에 대한 연구가 이루어지면 좀 더 조직적 세포치료 혹은 예방 방법이 가능해질 것으로 기대된다.

유전자 치료 등 다른 치료법과 융합 연구 기대

줄기세포의 발견은 세포치료를 하는 재생의학이라는 새로운 분야를 열어놓았다. 그 동안에 이루어진 줄기세포의 기능분석과 제어 기술 개발로 조만간 실제치료에 상당한 효과를 볼 것으로 예측된다. 신경줄기세포의 발견과 뇌의 가소성 확인을 통해 뇌질환 치료도 줄기세포의 활용이 가능한 경우로 인식되고 있다.

미래 연구의 주요 주제는 세포의 증식과 분화를 제어하는 방식의 개발이다. 여기에는 신경줄기세포 자체의 특성에 관한 연구와 다른 유형의 세포를 신경줄기세포와 신경세포 혹은 신경교아세포로 유도하는 기술 모두가 포함된다. 또 다른 중요한 연구의 방향은 신경발생학이다. 배아의 신경발생과정은 성체에서 일어나는 세포 순환 현상보다 분석하기 쉬운 면이 있다. 신경발생 중에 일어나는 현상, 즉 증식, 분화, 이동, 사멸, 네트워크 등에 대한 이해는 줄기세포의 제어에 필수적인 요소가 될 것이다.

추가로 줄기세포를 다른 치료 방법과 융합하는 것이 주요 동향이 될 것이다. 대표적인 예로 유전자 치료를 들 수 있다. 즉 단순 세포 주입이 아닌 효소나 호르몬을 분비하도록 유전자 치료가 된 세포를 이용한다는 것이다. 세포치료가 기존의 약물치료 및 행동치료와도 융합될 수 있음은 물론이다.

뇌질환으로 고통 받는 환자를 위해, 그리고 다가오는 고령화 시대에 피치 못할 사회적 부담을 최소화하기 위해 지금 필요한 것은 무엇보다도 지속적인 연구이다. 이는 뇌가 자아의 총화임을 생각했을 때, 그리고 존엄성이 지켜지는 삶이 우리 모두가 바라는 삶을 생각했을 때 무엇보다도 중요한 노력이다. ⑤



글쓴이는 하버드대학 화학과 졸업 후 MIT에서 생물학 박사학위를 받았으며 캘리포니아공대에서 박사 후 연구원을 지냈다.