



03 우리나라 줄기세포 연구의 현재와 미래 성체줄기세포·유도 만능줄기세포로 맞춤형 질병 치료



2011년 4월 27일 국가생명윤리심의위원회에서는 2010년 10월 5일 식품의약품안전청에 제출된 배아줄기세포로부터 분화된 망막색소상피세포 치료제를 대표적 실명질환으로 꼽히는 ‘황반변성’ 중 유전자의 돌연변이로 청소년기에 빈번히 발생하는 ‘스타가르트병(SMD)’ 환자를 대상으로 안전성과 내약성 평가를 위한 1상 임상시험을 허가하였다. 배아줄기세포를 난치성 질환에 국한하여 허용한 나라는 미국에 이어 2번째이며, 2009년 1월 미국 제론사의 척수손상에 대한 배아줄기세포 치료제 ‘GRNOPC1’에 이어 세계에서 두 번째로 국내의 차바이오앤디오스텍이 미국 ACT사와 공동으로 SMD와 건성노화로 인한 노인성 황반변성에 대한 배아줄기세포 치료제인 ‘MA09-hrPE’를 2010년 11월과 2011년 1월 미국 연방식품의약품(FDA)에서 각각 임상시험 허가를 받는데 이어 2011년 5월 우리나라 식품의약품안전청에서도 승인을 받은 것이다. 또한 2011년 6월 에프씨비파미셀사(주)는 급성 심근경색 질환 치료에 대한 골수 유래 중간엽줄기세포 치료제의 임상 2/3상 시험을 성공적으로 완료한 후 식품의약품안전청으로부터 같은 질환에 대한 세포치료제로 ‘하티셀그램-AMI’의 품목허가를 세계 최초로 받아 우리나라가 일부 줄기세포 연구 및 치료제 개발 분야에서 선두 그룹에 속해 있다는 것을 보여주고 있다.


최근 이러한 줄기세포 연구 및 치료분야에서의 괄목할 만한 성과는 연구자와 기업의 노력이 있었기 때문이었다. 그러나 그 배경에는 2000년 대 중반에 발생한 연구 및 논문 조작 문제로 유발된 총체적 위기에도 좌절하지 않고 이를 계기로 연구 지원 및 관리 체계를 개선한 후 지속적으로 연구지원을 하였을 뿐 아니라, 관련 법령 정비를 통해 윤리적인 연구 환경의 기반을 조성한 국가와 사회의 역할도 주효했다.

윤리적 문제 · 국가정책 변화로 생명윤리법 개정

국가적인 줄기세포 연구지원 활동의 내용은 2002년부터 2005년 말, 2006년 이후 현재까지로 크게 구분된다. 2001년 12월 과학기술부의 프론티어 연구 개발과제로 기획된 후 2002년 5월 발족된 ‘세포응용사업단’은 2002년도 국가과학기술자문회의에서 줄기세포 관련 산업이 국가 미래 산업의 하나로 선정됨에 따라 전폭적인 지원을 받게 되었고, 윤리적 문제로 지연되고 있는 선진국에 비해 경쟁력이 있다고 판단된 체세포핵이식 및 배아줄기세포 연구를 집중적으로 지원하였다. 이후 체세포핵이식 줄기세포 연구 분야의 성과가 국제적 경쟁력이 있고 임상 적용 가능성이 있다고 오관한 정부는 2005년도부터는 이에 대한 집중적인 육성과 임상시험을 대비한 ‘줄기세포 허브’를 설치하는 한편 ‘생명윤리및안전에관한법률’의 제정을 통해 생명윤리학적 논란에 휩싸인 체세포핵이식 및 배아줄기세포 연구에 대한 법률적 정당성을 부여하였다.

그러나 이후에 밝혀진 난자 수급과 관련된 윤리적 문제와 연구 및 논문 조작 문제로 인해 배아 및 체세포핵이식 줄기세포 연구 존립기반이 총체적으로 불투명해짐에 따라 ‘줄기세포 허브’를 백지화하고 ‘세포응용사업단’을 재정비하였다. 2006년 1월 개최된 ‘국정현안조정회의’를 기점으로 범부처별 줄기세포 추진 계획을 재정비해 통합 관리하기로 결정한 후 그해 5월 새로이 ‘줄기세포연구 종합추진계획안’을 확정하였고, 2008년 생명윤리법 개정 발효 후인 2009년 7월에 보다 구체적인 내용이 담긴 ‘줄기세포 연구 활성화 방안’을 수립하여 현재에 이르고 있다.

이러한 윤리적 문제의 발생과 국가의 정책 변화는 ‘생명윤리및안전에관한법률’의 개정 방향에도 영향을 끼쳐 체세포핵이식 배아줄기세포 연구 및 ‘줄기세포 허브’를 지원하는 법률 개정 작업을 중지하고 다양한 도덕적 판단의 집합체인 국가생명윤리심의위원회의 심의와 공청회를 통한



글 권혁한 미래와희망
산부인과의원 원장
khc3114@daum.net
글쓴이는 연세대학교 의과
대학 졸업 후 아주대학교
의과대학 산부인과 교수,
울지대학교 산부인과 교수,
울지대학교 의과학연구소
소장 등을 지냈다.



다양한 여론을 수렴한 후 2008년에 법률안을 개정하였다. 이로써 국제적인 생식세포 및 배아줄기세포의 연구 및 관리에 대한 윤리지침(국제줄기세포학회: ISSCR, 2007)을 충족시키게 되었다. 이후 2010년 2차 개정을 통해 체세포 핵이식 및 잔여배아를 이용한 배아줄기세포의 확립 단계는 이전같이 관리 감독을 철저히 하되 이미 확립된 배아줄기세포를 활용한 연구는 기관 내에서 자율적으로 관리하게 함으로써 배아줄기세포 연구의 규제를 완화하였다.

국내 줄기세포 치료제의 임상시험 현황 (식품의약품안전청, 2011년 6월 20일)

입상번호	제제명	분류 1	분류 2	대상질환	최초 승인일	단계
1	프로스트림	중증	제대혈 유래 간엽줄기세포	비말전 조혈모세포 이식보조	2008.03.05	1/2상 임상
2	카티스텝			무릎연골결손	2008.07.23	1상 임상 최종 허가 진행 중
3	뉴로스텝			미숙아 기관지폐 이형성증	2010.07.27	1상 진행 중
4	뉴로스텝	중증	제대혈 유래 간엽줄기세포	알츠하이머병 치료	2010.11.01	1상 진행 중
5	AMI-SM			빈혈증	2009.04.29	1상 임상
6	에디로탈라스주			크론병성 저투	2009.11.13	2상 진행 중
7	AMT-GASC	자가	지방 유래 줄기세포	연장 임상 진행 중	2010.03.16	연장 임상 진행 중
8	ALLO-ASC			복합성 저투	2010.06.10	2상 진행 중
				연장 임상 진행 중	2010.09.06	연장 임상 진행 중
9	ALLO-ASC	중증	크론병성 누공	2011.05.11	1상 진행 중	
10	에프씨비파미셀	자가	골수 유래 중간엽줄기세포	급성 뇌경색	2005.06.03	3상 진행 중
11	셀레스트렘-Stroke			급성 심근경색	2006.04.17	2/3상 임상 최종 허가 완료
12	셀레스트렘-Myite			만성 관수손상	2007.12.10	2/3상 진행 중
13	비스코스텔	자가	지방 유래 줄기세포	백기체형	2007.12.18	1/2상 진행 중
14	알만델-호인브스텔			희망성관절염	2008.05.19	1상 진행 중
15	알만델-이스트로스텔			관수손상	2009.04.29	1상 임상 2상 진행 예정
16	호미오세라라	중증	골수 유래 줄기세포	이식편대숙주질환	2010.08.31	1상 진행 중
17	호이스텔	자가	골수 유래 줄기세포	근위축성척삭경화증	2010.12.27	1/2상 진행 중
18	제대혈줄기세포 중증사립단	중증	제대혈 유래 간엽줄기세포	허저허혈증	2011.05.20	1상 진행 중
19	차바이오앤디오스텍	중증	배아줄기세포	스타카토병	2011.05.04	1상 진행 중

성체줄기세포 유래 세포치료제 상업화 임박

국내에서는 2011년 6월 20일까지 총 18건(8개 기업)의 임상시험이 승인되었으며, 그 중 5건이 완료되었고 13건이 진행 중에 있다. 이 중 임상 치료제로서 활용이 임박한 단계에 있는 2상 및 3상이 진행 중이거나 완료된 줄기세포치료제는 6건으로 뇌경색, 심근경색, 척수손상, 무릎연골 결손, 치루 등을 대상으로 개발 중에 있다. 임상시험이 완료된 과제 중 에프씨비파미셀(주)는 자가 골수유래 중간엽줄기세포에서 추출한 심근경색증치료제 '하티셀그렘-AMI'의 임상3상을 완료하고 2011년 6월 식품의약품안전청으로부터 세포치료제로서 품목 허가를 세계 최초로 받았고, 메디포스트(주)는 동종 제대혈 유래 간엽줄기세포에서 추출한

연골 손상 치료제 '카티스텝'의 임상 3상을 종료하고 품목 허가 절차를 진행 중에 있다.

이러한 우리나라의 성체줄기세포의 후기 임상시험의 진행 내용은 2010년 2월 미국의 인터넷 사이트인 클리니컬트라이얼스 자료를 기초로 조사한 바이오폴라리스 사의 임상시험 대상 질환과 큰 차이를 보이지 않았다. 후기 임상시험의 수량적인 측면에서도 미국에 이어 스페인과 함께 2번째로 선진국에 비해 크게 뒤지지 않는 양상을 보여주고 있다.

이와 같이 성체줄기세포 유래 줄기세포치료제의 연구와 개발이 활발히 진행되어 상업화를 눈앞에 두고 있는 상황이지만 국내의 배아줄기세포에 대한 연구는 2005년 배아 및 체세포핵이식 줄기세포 사건으로 인한 연구지원 체제의 재정비와 생명윤리법 개정 등의 혼란으로 인해 연구가 침체되어 당분간 임상시험 단계까지 쉽게 도달하지 못할 것으로 인식되고 있었다. 그러나 2011년 4월 27일 국가생명윤리심의위원회에서는 차바이오앤디오스텍의 배아줄기세포로부터 분화된 망막색소상피세포 치료제인 'MA09-hRPE'의 안전성과 내약성 평가를 위한 1상 임상 시험에서 배아줄기세포 유래 세포치료제를 사용하는 것이 생명윤리법상 문제가 없다고 결정함으로써 2011년 5월 4일 식품의약품안전청에서는 국내에서 처음으로 1상 임상시험을 허가하였다. 이는 앞으로는 적법하게 개발되고 분화가 진행된 배아줄기세포 유래 세포치료제의 임상시험 승인은 성체줄기세포 치료제와 동일하게 식품의약품안전청이 '의약품임상시험관리기준'에 의해 단독으로 결정할 수 있다는 절차상의 의미를 내포하고 있어 앞으로 배아줄기세포 유래 세포치료제의 임상시험 진입은 한결 수월해질 것으로 보인다.

배아줄기세포 유래 세포치료제 연구도 탄력 받아

전 세계적으로 배아줄기세포의 연구현황은 특성인 만능성 분화능력으로 인해 발생하는 분

화 조절의 어려움, 분화된 이후의 역분화, 세포주 및 배양환경에 따른 일관성 없는 분화 및 증식 등의 많은 문제점을 완전히 해결하지 못하고 있다. 이로 인해 현재 전 세계 대부분의 배아 줄기세포 연구진들의 수준은 양질의 줄기세포주의 수립 및 특성 규명, 분화 조절 등 기초연구 및 전임상 단계에 머물러 있는 실정이다. 우리나라는 이 분야에서 어려움을 겪었음에도 불구하고 2010년 12월 기준으로 윤리성과 과학적 검증을 거쳐 등록 완료된 국내 수립 배아줄기세포주가 51종으로 2011년 6월 기준 미국의 NIH 공인 배아줄기세포주 128종에 비교할 때 결코 적지 않은 수량적 성취를 달성하고 있다.

또한 많은 조사에서 우리나라가 배아줄기세포의 분화와 관련된 기초 및 전임상 연구에서 선진국에 비해 많이 뒤떨어졌다고 지적해왔으나 2010년 국내 연구진(세포응용연구사업단, 연세대 김동욱 교수팀)에 의해 개발된 전분화능 줄기세포의 신경세포로의 분화 방법이 국제 줄기세포 포럼에서 표준화 프로토콜로 채택되었다는 점, 차바이오펜디오스틱 공동 연구팀이 세계 최초로 적혈구(2009년)와 혈소판(2011년)의 분화 유도를 성공했고, 2010년과 2011년 미국 제론사에 이어 세계에서 두 번째로 배아줄기세포 유래 세포치료제에 대한 미국 연방식품의약품(FDA)과 한국 식품의약품안전청 임상시험 승인을 받았다는 점은 연구 재정부 이후 매우 짧은 기간에 회복되어 선진국에 거의 육박하는 수준까지 도달했다는 단적인 예라고 할 수 있겠다.

그러나 2005년 1월부터 2010년 12월 31일 까지 승인된 배아줄기세포 연구는 배아줄기세포 수립연구 8건, 배아줄기세포를 이용한 기초 및 전임상 연구는 82건이며, 이를 통해 2001년 1월부터 2010년 12월 까지 등재된 국제적인 논문 수는 361편으로 세계 8위권에 해당됨으로써 미국(42346편), 일본(1268편), 독일(861편), 영국(832편), 중국(672편)에 비해 아직 차이가 많다. 줄기세포 연구와 함께 분화와 관련된 기초연구와 전임상 단계의 연구 분야에 대한 많은 노력과 지원이 필요한 실정이다.

2009년 체세포핵이식 배아줄기세포 연구 재개

체세포핵이식 배아줄기세포 연구 분야는 2008년 10월 일부 계획을 수정 보완한 후 재신청한 차의과학대학 차병원의 줄기세포주 수립에 대한 연구 계획을 몇 차례 보완 후 재심의를 거쳐 2009년 4월 29일 국가생명윤리심의위원회에서 승인함으로써 2006년 3월 황우석 박사의 연구와 논문 조작 혐의에 따른 연구 승인 취소 이후 3년 만에 재개되었다. 2011년 6월을 기준으로 연구진은 체세포핵이식 배아줄기세포주를 수립하지는 못했으나 잔여 동결 혹은 미성숙 난자만을 사용하여 해동 후 성숙난자 구축률(39.9%, 141/354)에는 제한이 있었으나 체세포핵이식 후 난자의 활성화 비율 및 배반포 발생률이 90.9%(159/175), 61.1%(107/175)로 나타나 신선 난자를 사용하고 있는 2008년 미국의 스티마젠사와 2009년 중국팀의 배반포 발생률(23%, 22%)에 비해 상당히 높은 수준을 보이고 있다. 그러나 2006년 이전에 진행된 체세포핵이식 배아줄기세포 연구에 대한 조사 과정에서 드러난 2천여 개 난자를 사용하고도 줄기세포 수립을 못했다는 점과 수립된 대다수의 체세포핵이식 배아에서의 각인 검사 결과 후생학적인 메틸기 변이가 다수 발생하는 것을 고려할 때 체세포핵이식 배아줄기세포주 수립에 대한 연구 실효성에 의문이 제기되고 있는 실정이다.

역분화줄기세포로 환자 맞춤형 특정세포 생산

줄기세포를 이용한 세포치료에 있어서 무엇보다도 이식되는 세포가 면역학적으로 환자와 일



치해야만 임상치료가 가능하다. 이러한 세포치료의 한계를 극복할 수 있는 방법으로서 체세포 핵이식을 통한 줄기세포의 개발이 유일한 대안으로 여겨져 왔다. 그러나 이 방법은 줄기세포를 개발하기 위해 다량의 인간 난자가 필요하기 때문에 기원세포의 확보에 많은 어려움이 따르고 생명윤리적 논란의 대상이 되고 있다. 또한 아직까지 사람의 체세포 핵을 이용한 핵이식 배아 줄기세포 제조에 성공하지 못함으로써 연구에 대한 전망은 매우 불투명한 상태이다.

그러나 난자의 세포질에 존재하는 물질들이 체세포 핵을 역분화시킬 수 있다는 것은 세포 유전체의 발현 양상이 후생학적으로 고정되어 있지 않고 가역적 과정, 즉 '리프로그래밍'이 가능하다는 중요한 단서를 제공했다. 2006년 일본 교토대학의 야마나카 신야 교수 연구팀과 2007년 톱슨 연구팀에서는 Oct-4, Sox2, Klf4, c-Myc, 또는 Oct-4, Sox2, Nanog, Lin28의 네 가지 유전 인자만을 분리하여 레트로바이러스와 렌티바이러스 시스템을 통해 세포 내에 도입 후 발현시키면 후성적 역분화가 일어나 만능성을 획득하게 되어 배아줄기세포의 특성과 유사하게 미분화 상태를 유지하고 적절한 신호에 의해 조직세포로 분화할 수 있다는 것이 보고되었다. 이는 인간 배아 및 체세포핵이식 줄기세포를 대체할 수 있는 후보로서 윤리적 문제없이 환자의 체세포만을 이용해 면역 거부반응이 없이 질병을 치료할 수 있는 점에서 획기적이라고 할 수 있다.

최근 유도 만능줄기세포의 연구는 미국과 일본을 중심으로 기초연구의 단계를 벗어나 전임상 단계로 접어들고 있다. 2008년 미국 MIT의 재니시 연구팀의 겸상적혈구 빈혈증을 갖고 있는 인간화 마우스 모델의 치료, 2008년 일본 게이오 대학의 오카노 교수 연구팀에 의한 효과적인 생쥐 척추 손상의 치료 결과가 그 대표적인 예로서 이에 관한 연구는 전 세계적으로 더욱 가속될 것으로 전망된다.

최근에는 한발 더 나아가 2010년 미국의 스탠퍼드 대학 의과대학 줄기세포생물학-재생의학연구소 연구팀이 쥐의 피부세포에 신경세포와 관련된 특정 유전자(Ascl1, Brn2, Myt1l)를 주입하여 줄기세포를 거치지 않고 신경세포로 직접 전환되는 것을 발표하였다. 2011년 스웨덴 룬드 대학의 말린 파르마르 박사는 섬유아세포에 있는 전사인자를 과발현시켜 직접 신경세포로 전환한 후, 다시 도파민을 만드는데 관여하는 유전자(Lmx1a, FoxA2)를 발현시켜 도파민 생산 뇌세포를 만드는 데도 성공했다고 밝혀 역분화와 관련된 연구는 줄기세포를 수립하는 단계를 생략하고 직접적으로 환자 맞춤형 특정세포를 생산하는 획기적인 단계로 진입하고 있는 추세이다.

국내에서는 체세포핵이식 배아줄기세포에 오도되어 유도 만능줄기세포 연구가 다소 뒤쳐진 감이 있으나 2009년 차병원 통합 줄기세포 치료 연구소 김광수 교수, 2010년 국내 프론티어연구개발사업의 세포응용연구사업단의 연구팀 등은 각각 세계 최초로 유전자 사용 없이 관련 단백질 도입만으로 체세포를 역분화시켜 유도 만능줄기세포로 전환하는 기술을 신규 개발하여 유전자 변형에 따른 종양 발생 가능성이 없이 줄기세포를 수립하는 방법을 개발하였다. 또한 한양대학교 이상훈 교수 공동 연구팀은 2011년에 단백질로 안전하게 만든 사람 역분화 줄기세포를 도파민 신경세포로 분화시킨 후 파킨슨병 모델 쥐에 이식하여 증상이 호전되는 것을 확인하여 발표하는 등 최근 국내에서도 역분화 줄기세포에 대한 연구가 활성화되고 있는 실정이다.

■ 다각적인 지원보다 선택·집중지원이 유리

줄기세포 연구는 멀지않은 미래에 결손·손상된 조직을 대체할 수 있는 특정 세포나 조직의

대량생산이 가능하게 함으로써 당뇨병, 암, 알츠하이머, 파킨슨병 등 난치성 질환의 새로운 세포 치료제 개발과 동종 장기이식 대신 신체나 장기를 원상 복구할 수 있는 신재생의학 발달에 크게 기여할 것은 분명하다. 또한 난치성 환자에게서 채취한 줄기세포로 질병모델을 확립하게 되면 동 질병에 대한 병리생리학적 연구가 가능해지고 신약의 개발과 관련된 약효와 독성 실험을 체 외에서 정확하고 편리하게 수행할 수 있게 됨으로써 치료의학뿐만 아니라 기초의학에 미칠 영향도 매우 클 것으로 예측되고 있다.

미래 산업적 가치를 예측한 미국, 일본, EU, 영국 등 선진국들은 이미 2000년대 초부터 매년 우리나라의 5~30배 정도의 연구비를 투자하여 줄기세포의 수립, 효과적 선별 표식자의 개발, 표준화된 분화조절 방법, 줄기세포의 분화 유연성 기전 등의 줄기세포 연구의 기반 원천기술을 개발해 왔다. 최근에는 이를 바탕으로 유도 만능줄기세포의 확립과 분화 유도에 성공했을 뿐 아니라 전임상 연구까지 진행되고 있으며, 줄기세포를 유전공학 및 생체공학과 융합하여 유전자 및 암 치료제 개발, 인공 조직 및 장기 개발 분야까지 그 영역을 확대하고 있는 실정이다.

우리나라도 2000년도 초반의 우여곡절을 겪은 후 줄기세포분야에 대한 국가적 기술주도권 확보를 목표로 2006년부터 2015년도까지의 줄기세포연구 종합추진계획을 수립·추진 중에 있다. 그 내용은 줄기세포와 관련된 원천 기술 확보, 실용화 촉진을 위한 체계적인 임상연구, 줄기세포 은행 설립 및 인력개발을 위한 인프라 구축, 윤리적 연구환경 조성을 위한 제도 정비 및 교육 강화 등에 중점을 두고 지원하겠다는 것으로 선진국의 추진 내용과 크게 다를 바 없다. 정부부문 연구지원 규모는 2006년도 258억 원에서 2010년 490억 원, 2011년에는 616억 원이 책정되었고 이후 매년 증액하여 2015년에는 1천200억 원까지 확대될 계획이지만 민간부문의 연구비를 포함하더라도 선진국에 비해 매우 적은 액수이다. 그러므로 우리의 여건과 세계적인 연구 동향을 고려하면 전방위적인 다각적인 연구 지원보다는 향후 난치병 치료와 신재생의료 분야에서 핵심적인 역할을 할 것으로 예측되는 연구분야를 선택하여 집중 지원하는 것이 향후 우리나라 줄기세포 연구 및 치료제 개발 분야에서 경쟁력을 확보하고 원천기술을 확보하는데 매우 중요하다.

어떤 줄기세포가 앞으로 난치병 및 재생 의학 분야의 핵심적인 세포치료제로 활용될지 정확하게 예상하는 것은 매우 어렵다. 그러나 줄기세포 간의 특성과 함께 현재 의료기술의 활용 가치 평가 기준인 효율성, 안전성, 편리성, 반복성, 경제성, 윤리성 등의 원칙을 함께 고려하여 판단할 경우 각각의 줄기세포의 미래 가치와 그 활용성을 대략적으로는 예측해볼 수 있다. 그러므로 기원세포 확보의 수월성, 세포주 확립 수율, 분화 능력과 조절 가능성, 면역적 거부 유발 여부, 유전체 불안정성, 종양 형성 등 부작용, 치료에 드는 제반 비용의 적정성 여부, 환자에 대한 균등 기회 제공 가능성, 치료제 수급과 사용의 편리성, 기원 세포의 생명윤리적 문제 등의 변수는 향후 줄기세포 유래 세포치료법이 난치병 및 재생 의학 분야의 핵심 치료 방법으로 정립되는 과정에서 그 대상이 되는 줄기세포를 선택하는 중요한 기준으로 고려될 것이다.

향후 줄기세포에 대한 연구의 방향은 성체줄기세포와 유도 만능줄기세포를 중심으로 진행될 가능성이 높다. 대신 성체줄기세포의 분화 능력의 약점과 역분화 줄기세포의 안전성을 극복하기 위해서 배아 및 체세포 줄기세포의 분화 유연성과 역분화 기전에 대한 보조적 연구는 반드시 필요하다. 또한 줄기세포가 치료제로서의 모든 조건을 갖추었다고 하더라도 세포단위의 치료제로는 치료 영역이 매우 제한적일 수밖에 없다. 난치병 및 재생 치료를 할 경우 줄기세포를 유전적으로 가공을 하거나 신소재와 결합시켜 특정 장기 형상으로 가공한 줄기세포를 이용하는 융합 기술도 줄기세포 치료의 현실화를 위해선 반드시 중점적으로 개발할 필요가 있다. **ST**