

05 iPSC의 임상 적용 및 전망  
줄기세포 이식 후  
발암 가능성 '0'에 도전한다  
〈제보〉



**역**분화만능줄기세포(iPSCs)란 조직특이줄기세포 또는 조직세포에 역분화인자를 도입하여 역분화를 유도함으로써 제조된 줄기세포로서 배아줄기세포와 같이 어떤 조직세포로도 분화가 가능한 만능세포를 말한다.

**면역거부반응 없앤 역분화만능줄기세포**

백혈병 치료에 사용되고 있는 골수(조혈모세포) 이식 및 파킨슨병 치료에서의 도파민신경전구세포이식의 임상 경험을 통해 줄기세포를 이용한 세포 이식치료의 전망 및 다른 여러 퇴행성 질환으로 그 치료 범위가 확대될 가능성이 제시되었다. 실제로 여러 조직에서 조직특이줄기세포를 분리·배양하는 기법이 확립되고 사람 수정란으로부터 배아줄기세포를 확립·배양할 수 있게 되었으며, 줄기세포로부터 다양한 조직세포로의 분화법이 개발되었다. 개발된 배양·분화 기술을 이용하여 줄기세포 또는 줄기세포에서 분화된 세포를 여러 질환 동물 모델 및 일부 퇴행성질환 환자에게 이식하여 줄기세포 이식에 의한 치료 효과도 입증되었다.

그러나 줄기세포를 실제로 임상적으로 환자 치료에 적용할 경우, 환자 자신이 아닌 다른 사람 및 동물에서 유래된 세포를 이식하였을 때 면역거부반응에 의해 이식된 세포가 장기간 생존하지 못하고 사멸되어 치료효과가 감퇴 또는 지속되지 못하는 점이 문제였다. 이런 문제를 해결하기 위해서는 환자 자신에서 유래된 줄기세포 또는 최소한 환자 세포와 염색체가 동일한 줄기세포(이하 '환자맞춤형줄기세포')의 제조가 필요하게 되었다.

몇 년 전에 우리나라에서 이슈화되었던 사람 난자의 핵을 환자 유래 세포의 핵으로 치환하여 환자맞춤형줄기세포를 제조하려 했던 사건이 그 환자맞춤형줄기세포 제조를 위한 시도의 시초라고 볼 수 있다. 그러나 이 방법은 사람 난자를 사용하는 윤리적 문제와 아울러 현재 수준에서는 불가능한 방법으로 서울대 조사위원회에서 판명되었다. 그 이후 환자맞춤형줄기세포 제조를 위한 시도로 파세노제네시스 기법을 이용하는 방법, 정원세포를 이용하는 방법, 수정란에 염색체를 이식하는 방법, 핵융합을 이용하는 방법 등이 소개되었으나 어느 것도 실용화할 수 있는 수준은 아니었다.

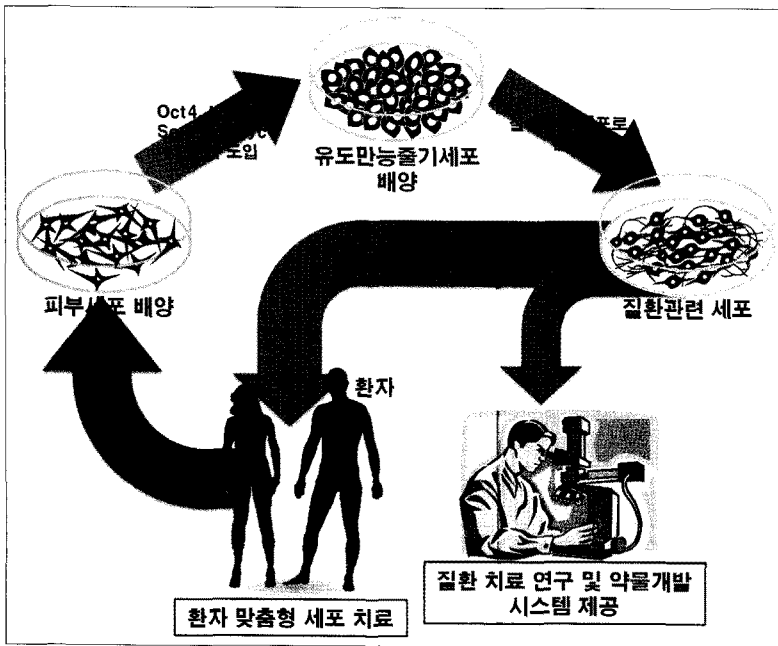
그러던 중 일본 교토대학의 야마나카 박사팀은 마우스 피부에 존재하는 섬유아세포에 레트로바이러스 벡터 시스템을 이용하여 4가지 역분화인자(Oct3/4, Sox2, c-Myc, Klf4)를 도입하고 역분화를 유도해 역분화만능줄기세포를 처음으로 제조하게 되었는데, 이렇게 만들어진 역분화만능줄기세포는 배아줄기세포처럼 다양한 조직세포로 분화할 수 있는 전분화능을 지닌 만능세포임이 입증되었다. 사람 세포로부터 또한 각종 환자세포로부터 역분화만능줄기세포가 제조되었으며, 현재 역분화만능줄기세포 제조 기법은 줄기세포 과학자들 사이에서 환자맞춤형줄기세포 이식 치료를 위한 연구에 널리 활용되고 있다.

**'악성종양 유발 세포기능 이상' 극복해야**

역분화줄기세포는 바이러스를 이용하여 역분화유도인자를 도입해 제조되었기 때문에 임상적으로 환자치료에 사용하는 데는 두 가지 측면에서 안전상 문제가 있다. 먼저 사용된 역분화인자가 악성종양(암)을 유발할 수 있다는 점인데, 이는 조직세포가 세포분열이 왕성한 미분화세포로 변이돼 암이 발생된다는 점을 생각하면 쉽게 이해할 수 있다. 그러므로 역분화줄기세포로부터 유래된 세포를 환자에 이식한 후 이식세포에서 역분화유도인자가 지속적으로 발현되면 질병을



글 이상훈 한양대학교  
의과대학 생화학교실 교수  
leesh@hanyang.ac.kr  
글쓴이는 한양대학교 의과  
대학 의학과 졸업 후 동대  
학원에서 석사·박사학위를  
받았다.



▶ 역분화만능줄기세포의 임상적 적용

치료하기보다는 오히려 이식부위에 악성종양을 유발할 수 있다.

다음은 바이러스를 사용함으로써 초래될 수 있는 문제점이다. 실제로 역분화유도인자를 도입하는데 사용하는 바이러스는 인체에 병을 유발하는 유전자를 제거한 돌연변이 바이러스이기 때문에 인체에 직접적으로 병을 유발하지는 않으나, 바이러스 유전자가 세포 염색체에 무작위로 삽입되는 특성이 있어 이로 인해 제조된 역분화만능줄기세포는 예측할 수 없는 세포 기능 이상을 초래할 수 있다는 점이다. 실제로 최근 일련의 논문을 통해 바이러스 벡터를 사용하여 제조된 역분화만능줄기세포 유전자와 세포기능에 다양한 이상 소견을 보고된 바 있다. 그러므로 역분화 유도 효율을 높이고자 하는 노력과 함께 안

전한 역분화만능줄기세포를 확립하고자 하는 방향으로 역분화만능줄기세포 제조방법의 개선이 이루어지고 있다.

### 난치성 질환의 환자맞춤형세포 이식 치료

역분화만능줄기세포의 임상적·치료적 적용을 살펴보면, 첫째, 난치성 질환의 환자맞춤형 세포 이식 치료에 적용할 수 있다. 앞에서 언급한대로 면역거부반응 등의 문제로 동물이나 다른 사람에서 유래된 줄기세포를 임상적으로 환자 치료에 적용할 수 없다. 환자의 신체 일부(주로 피부에 있는 섬유아세포)에서 조직세포를 분리·배양하고 역분화 유도 인자를 도입하여 역분화를 유도하여 역분화만능줄기세포를 제조할 수 있다.

이 역분화만능 줄기세포는 모든 조직세포로 분화할 수 있는 전분화능을 가지는데, 환자에게 필요한 조직세포로 분화를 유도하고 환자의 병변 부위에 다시 이식하면, 이식된 세포는 환자 자신에서 유래된 세포이므로 면역거부반응의 문제를 유발하지 않게 된다. 예를 들어 뇌에 존재하는 중요한 세포인 도파민신경세포가 결손되어 있는 파킨슨 환자로부터 피부 섬유아세포를 분리·배양하여 역분화만능줄기세포를 만든 후 도파민 신경세포로 분화시켜 분화된 세포를 파킨슨환자의 뇌에 이식하는 것이다. 이와 같이 역분화만능세포는 환자맞춤형줄기세포 이식 치료에 적용될 수 있다.

둘째, 역분화만능줄기세포는 질병 치료를 위한 사람 질병 모델 시스템 구축 및 신약개발 스크리닝에 이용할 수 있다. 생명과학의 가장 중요한 목표는 인간 질병을 이해하고 그 예방 및 치료 방법을 개발하는데 있다. 여러 측면에서 인간과 유사하다는 점과 실험의 용이성으로 주로 쥐를 대상으로 연구가 진행되어 왔으나 이에서 얻은 정보가 실제로 인간에게 적용되지 못하는 경우가 많다. 또한 인간의 질병을 이해하기 위해 확립된 질환 동물 모델도 인간의 질병을 정확하게 대변하지는 못한다. 그러한 이유로 신약개발과정 중 실험동물모델에서 그 약효가 검증된 약물이 실



제 환자에서 그 약효를 검증하는 전임상단계에서 약효 검증에 실패하는 경우가 대부분(90%)이다. 이런 문제로 인간과 환자의 검체를 대상으로 연구하는 것이 가장 바람직하나 그것이 불가능한 경우가 대부분이다.

다시 한 번 파킨슨병을 예로 들어보면, 파킨슨병이 중뇌 도파민 신경세포가 손상돼 발생한다는 점에서 파킨슨병을 이해하고 치료법을 개발기 위한 연구에는 환자의 도파민 신경세포가 필요하다. 그러나 뇌 깊숙이 존재하는 도파민 신경세포를 환자로부터 얻기도 힘들 뿐만 아니라 확보했다 해도 배양되지도 않는다. 이런 문제점은 역분화 기법을 이용하여 역분화만능줄기세포를 확립함으로써 해결할 수 있다. 즉 환자로부터 채취가 용이한 피부세포를 획득하고 역분화유도로 역분화만능줄기세포를 확립한 후 환자 질병관련 세포(파킨슨병의 경우 도파민신경세포)로 분화시켜 분화된 세포로 연구할 경우, 그 얻은 정보가 환자의 질병을 이해하고 치료법을 개발하는데 보다 직접적인 정보가 될 수 있다. 실제로 최근에 몇몇 질환 환자로부터 분화줄기세포를 제조하고 질병관련세포로 분화시켜 질병 기전의 일부를 연구한 논문들이 속속 출간되고 있다. 또한 신약개발의 첫단계인 약물 스크리닝하는 작업에 질병관련 환자세포를 사용함이 가장 적합하며, 환자유래 역분화만능줄기세포는 약물 스크리닝 작업에 최적세포를 대량으로 공급할 수 있다.

### 역분화 유도 효율 높이는 연구도 필수

역분화줄기세포의 임상적용의 문제점으로는 역분화줄기세포의 안정성과 역분화유도 효율의 문제점을 들 수 있다. 역분화만능줄기세포는 암을 유발할 수 있는 바이러스 등을 이용해 역분화유도인자를 도입하여 제조한다는 점에서 세포를 환자에게 이식할 때 문제를 일으킬 수 있다. 이 때문에 바이러스를 사용하지 않고 역분화만능줄기세포를 제조하는 방법, 발암가능성이 높은 역분화유도인자를 다른 인자로 대체하거나 도입될 역분화 유도 인자수를 최소화하고자 하는 연구들이 진행되고 있다. 아울러 환자유래 세포로부터 효율적으로 역분화만능줄기세포를 제조하기 위해 역분화 유도 효율을 높이는 연구도 필수적이다.

줄기세포 이식치료 자체가 가진 문제점도 해결해야 한다. 먼저, 줄기세포는 증식하는 세포이므로 줄기세포를 이식할 때 이식된 세포의 증식에 의한 암 발생 가능성은 가장 우선적으로 해결돼야 한다. 줄기세포로부터 질병관련 세포로 효율적으로 분화시키는 기술이 개발되었으며 줄기세포로부터 분화된 세포 이식 시 암 발생을 막을 수 있다. 그러나 줄기세포로부터 이식 대상 세포로 효율적으로 분화시켜 이식한다 하더라도 아직까지 분화되지 않은 줄기세포를 완벽하게 제거하는 효율적인 방법은 개발되지 않아 줄기세포를 이용한 세포이식의 현재 기술 수준에서는 이식 후 발암가능성을 완전히 제거했다고 볼 수 없다.

둘째, 줄기세포로부터 분화된 분화세포의 기능에 관한 문제이다. 줄기세포에서 분화된 세포가 이식된 후 완벽하게 조직 특이적 기능을 보여주지 못함으로써 이식 후 치료 효과가 미약한 경우가 많다. 그러므로 조직 특이 세포로 효율적인 분화법 개발 연구와 함께 분화된 조직 세포의 조직 특이적 성숙 및 기능획득을 도모하기 위한 연구도 필수적으로 따라야 할 것이다. ㉔

