

The Potential Therapeutic Effects of Endothelial Progenitor Cells in Ischemic Cardiovascular Disease

Da Yeon Kim¹, Bo Min Kim², So Jung Kim², Jin Hee Choi² and Sang-Mo Kwon^{1*}

¹Department of Physiology, Laboratory for Vascular Medicine and Stem Cell Biology, Convergence Stem Cell Research Center, Medical Research Institute, Pusan National University School of Medicine, Yangsan 50612, Korea

²Pusan National University School of Medicine, Yangsan 50612, Korea

Received May 28, 2020 / Revised July 13, 2020 / Accepted July 15, 2020

Cardiovascular disease is one of the leading causes of death across the world, and gold-standard treatments such as percutaneous coronary intervention and artery bypass grafting have various limitations including myocardial damage and subsequent maladaptive cardiac remodeling. To overcome this, stem-cell therapies are emerging as a promising strategy for cardiovascular regeneration. Endothelial progenitor cells (EPCs) have high potential to proliferate and differentiate into endothelial cells for vascularization and tissue regeneration, and several clinical trials have explored EPC function in tissue repair in relation to clinical safety and improving cardiac function. Consequently, EPC has been suggested as a feasible stem-cell therapy. However, autologous EPC transplantation in cardiovascular disease patients is restricted by risk factors such as age, smoking status, and hypertension that lead to reduced bioactivity in the EPCs. New approaches for improving EPC function and stem-cell efficacy have therefore been suggested, including cell priming, organoid culture systems, and enhancing transplantation efficiency through 3D bioprinting methods. In this review, we provide a comprehensive understanding of EPC characteristics, therapeutic approaches, and the current state of clinical research into EPCs as stem-cell therapy for cardiovascular disease.

Key words : Cell priming, endothelial progenitor cells, ischemic cardiovascular disease, stem cell therapy

서 론

심혈관질환은 전 세계 사망률이 높은 질환 중 하나이다[10]. 허혈성 심혈관 질환을 치료하기 위해 경피적 관상동맥 중재술과 관상동맥 우회술이 표준치료법으로 시행되고 있으나, 약 5-40% 환자에게서 재협착과 혈전증 등의 증상을 보인다[5, 36]. 또, 말기 심부전 환자의 경우 심장 이식술, 혹은 기계적 좌심실 보조장치 이외에는 완치법이 없고, 심장이식술의 경우 공여 장기의 부족 등의 이유로 새로운 치료법의 개발이 절실히 요구된다. 최근에는 이러한 수술적 한계를 극복하기 위하여 줄기세포를 이용한 심장조직 재생 치료법에 대한 새로운 시도가 꾸준히 연구되고 있다.

허혈성 심혈관을 치료하기 위하여, 최근 혈관내피전구세포(Endothelial progenitor cell, EPC)의 혈관재생능에 대한 연구가 관심 받고 있다. EPC는 1997년 Asahara에 의해 처음 발견

되었으며, 성인 말초혈액에서 분리한 CD34/Fli1 양성 세포가 혈관내피세포(Endothelial Cell, EC)로 분화하고, 생체 내에서 직접 혈관 형성을 한다는 것이 밝혀졌다[3]. 이러한 혈관재생능을 바탕으로, 환자 유래 EPC의 임상적 이용가능성에 대한 연구가 시도되었다[38]. 하지만, 환자 유래 EPC는 환자 자신의 위험인자 즉, 고령, 흡연, 음주, 고혈압과 같은 기저질환 등의 이유로 양·질적 저하의 문제가 있어, 이를 활용한 줄기세포 치료제로서의 가능성에 한계가 있다. 이러한 문제를 극복하기 위하여, 최근에는 EPC의 생리학적 활성도를 높이면서 체외 대량 배양시킬 수 있는 새로운 접근법을 시도하고 있다.

본 논문에서는 심혈관질환 치료제로서 EPC 두 가지 종류의 주요 특징을 비교 분석하고, 이를 치료에 적용하는데 있어 필요한 세포 프라이밍 기술과 관련한 폭넓은 이해를 제공하고자 한다. 또한 혈관줄기세포 치료제로서 이식효율 증진을 위한 조직공학적인 기법을 이용한 오가노이드 전략과 3D 프린팅 기술, 그리고 임상적 적용을 통한 EPC의 세포치료제로서의 가능성과 연구동향을 소개한다.

본 론

EPC의 정의와 종류

EPC는 골수 내 동양혈관(sinusoids)과 순환하는 말초혈액에 존재하며, 허혈성 손상된 혈관으로 이동하여 EC로의 분화

*Corresponding author

Tel : +82-51-510-8075, Fax : +82-51-510-8076

E-mail : smkwon323@pusan.ac.kr

This is an Open-Access article distributed under the terms of the Creative Commons Attribution Non-Commercial License (<http://creativecommons.org/licenses/by-nc/3.0>) which permits unrestricted non-commercial use, distribution, and reproduction in any medium, provided the original work is properly cited.

를 통해 혈관 재생에 관여한다. 기존에는 배아 발달단계에서 혈관형성과정에서만 존재한다고 알려져 있었으나, 1997년 Asahara에 의해 성체 말초혈액에서도 CD34 양성으로 분리가 가능하며, 쥐의 하지허혈모델에서 혈관신생형성에 관여하는 것을 발견하였다[3]. 성인의 말초혈액을 배양하면 배양 기간에 따라 두 가지의 서로 다른 EPC를 발견할 수 있다. Early EPC는 배양 초기에 나타나며, 혈관으로의 직접 분화보다는 혈관재생에 필요한 다양한 인자들, 즉, Vascular Endothelial Growth Factor (VEGF), Placental Growth Factor (PlGF), Transforming Growth Factor- β (TGF- β), Thrombopoietin (TPO), Hepatocyte Growth Factor (HGF), Fibroblast Growth Factors (FGFs), Macrophage Migration Inhibitory Factor (MIF), Macrophage Colony Stimulating Factor (M-CSF), Interleukin-8 (IL-8) 와 같은 성장인자와 사이토카인을 분비하여 측분비의 방법으로 혈관형성에 관여한다[16]. 그 모양은 방추형으로 단핵구와 유사하며, 세포 성장에 있어 제한된 증식능력을 보인다[19]. 다음으로, 골수에서 유래되어 말초혈액을 순환하는 다른 형태의 EPC가 발견되었는데, 이 새로운 EPC는 단핵구 세포를 피브로넥틴/콜라겐에 2-4주 배양 후에 발견되어 late EPC로 분류되었다[34]. 한 보고에 따르면, early EPC의 일부 세포군은 late EPC로 분화된다고 한다[19]. Late EPC는 조약돌 모양의 모양으로 체대정맥내피세포(HUVEC)와 유사한 모양을 가지며, 사이토카인과 성장인자 분비보다는 EC로의 분화를 통해 혈관형성에 기여한다[15]. 30번에 달하는 복제능을 가지며, HUVEC과 비교해 10배나 빠른 증식능을 가진다[8]. Early EPC와 late EPC 모두 EC의 대표적 특징인 acetylated low-density lipoprotein (ac-LDL)를 흡수, Ulex europaeus agglutinin-I lectin (UEA-I) 결합, 그리고 산화질소를 생성한다는 특징을 보인다[34]. 산화 질소는 혈관 이완유도물질로서 eNOS (Endothelial Nitric Oxide Synthase)에 의해 생성되는데, 두 세포 모두 eNOS의 발현이 높아 산화 질소 생성양에는 별 차이가 없으나, VEGF 처리 시 Vascular Endothelial Growth Factor Receptor 2 (VEGFR2) 발현양 의존적으로 late EPC에서 NO 생성양이 더 증가한다는 보고가 있다[19].

Early EPC는 다양한 세포 집단(heterogeneous population)으로 구성되어 있어 혈관내피세포의 표지자인 CD31, CD105, vWF, VEGFR2, Tie2도 높게 발현하지만, 동시에 단핵구 표지자인 CD14와 조혈세포의 표지자인 CD45, CD133도 높게 발현하고, 미분화 표지자인 CD34의 발현은 낮게 유지된다. Late EPC의 경우 상대적으로 균일한 세포로 구성되어 있으며, CD144, CD31, CD105, vWF, CD34, VEGFR2 (KDR), VE-cadherin 이 높게 발현하는 반면, early EPC에서 높게 나타났던 CD133, CD45, CD14은 거의 나타나지 않는다[7, 15]. Early EPC는 3-4 주의 짧은 수명을 보이는 반면에, late EPC는 12주 이상의 긴 수명을 보이고, 빠르게 증식한다. 또, 세포자살에 대한 저항성을 평가하기 위한 혈청영양공급이 제한된 상태에서 late EPC

가 세포자살에 대해 저항성이 큰 것이 보고되었다. 뿐만 아니라, late EPC는 early EPC에 비해 EC로의 편입(incorporation) 능력이 좋았으며, Matrigel 코팅 디쉬 내에서 배양 시 모세혈관과 같은 모양으로의 혈관형성능도 더 뛰어나다고 알려져 있다[19].

이러한 많은 차이점에도 불구하고, 하지 허혈 마우스 모델에 early EPC, late EPC를 이식 시 혈류 흐름도와 모세혈관 밀집도에 있어 두 그룹 간 결과가 유사하고, 두 세포 모두 혈관 재생에 좋은 효과를 보였다. early EPC는 IL-8, VEGF와 같은 혈관형성촉진인자를 분비하여 주변 EC의 증식과 생존을 유도하여 혈관재생을 촉진시켰고, late EPC는 높은 증식능을 기반으로 충분히 많은 양의 내피세포를 제공하여 혈관 신생을 향상시켰다. 이는, early EPC와 late EPC가 유전자 발현양상이나 증식능, 생존능이 모두 다르지만, 혈관 신생과정에서는 두 세포 모두 중요하다는 것을 의미한다[19].

EPC 프라이밍 기술

EPC의 뛰어난 혈관재생능을 바탕으로 EPC의 세포치료제로서의 적용 가능성에 대한 연구가 시도되고 있다. 하지만, 환자 유래 EPC는 양·질적 저하의 문제가 있어, 이를 극복하기 위하여 최근에는 EPC의 생리학적 활성도를 높이는 프라이밍 기술을 통해 그 한계를 극복하고자 하는 시도들이 보고되고 있다.

Fucoidan은 미역과 같은 갈조류에 함유된 다당류로 기존에 항암, 항바이러스, 항혈전, 항산화효과 및 면역조절과 같은 다양한 생물학적 활성 조절에 관한 연구가 보고되었다[4, 20, 39, 40]. 최근 연구 보고에 따르면, Fucoidan 은 EPC의 미분화 표지자인 CD34, c-Kit의 발현을 증가시키고 세포이동에 중요한 CXCR4의 발현도 증가시킨다고 알려져 있다[23]. 또, EPC의 노화를 억제하고, cyclin E, Cdk2, Cyclin D1, Cdk4과 같은 세포주기 관련 유전자 발현을 조절하여 노화된 EPC의 증식능

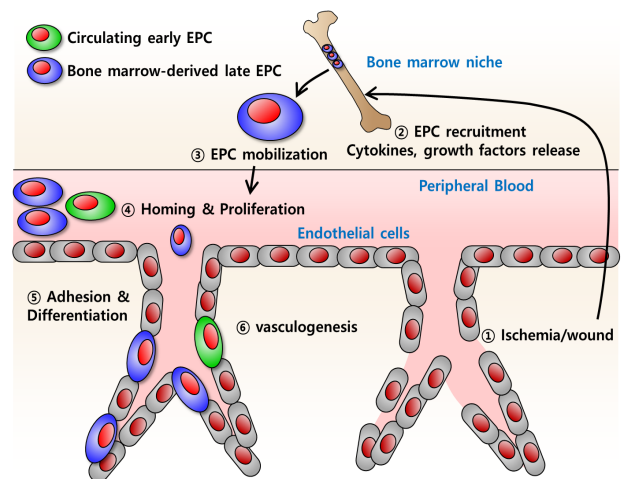


Fig. 1. The mechanism of EPC-mediated vasculogenesis.

을 조절한다. 이 과정에서 Akt, ERK의 인산화를 통한 세포신호전달체계의 활성화가 중요하며, 마우스 하지허혈모델에서도 Fucoidan 프라이밍에 의해 혈류흐름도와 혈관재생능이 한 다고 보고하였으며, 이를 바탕으로 Fucoidan이 혈관 재생을 증가시키는 새로운 전략이 될 가능성을 제시한다.

또 다른 세포 프라이밍 기법으로, Tauroursodeoxycholic acid (TUDCA)에 의한 EPC 혈관형성능 증진과 노화 억제에 관한 보고가 있다[8]. TUDCA는 담즙산의 일종으로, TUDCA 처리 시 미분화 세포 표지자인 CD34+/Sca-1+ 세포그룹이 증가하고, EPC 콜로니 형성능도 증가하는 것으로 나타났다. 이 과정에서 ERK와 Akt의 인산화를 통해 활성화되어, EPC의 혈관형성능과 세포 전이능이 증가되는 것을 관찰하였으며, p53, p21의 발현감소와 활성산소종을 억제시킴으로서 EPC의 노화도 억제시키는 것으로 나타났다. 마우스 하지허혈 모델에서 TUDCA는 허혈조직에 Flk-1+/CD34+, Sca-1+/c-Kit+와 같은 미분화 세포들의 이동을 유도함으로써 허혈조직의 혈관신생을 촉진시켜 최종적으로 혈류 흐름도를 개선시키는 결과를 보였다.

Oleuropein는 올리브오일 추출물로, 강력한 항산화 효과를 기반으로 다양한 생물학적 활성도를 높인다는 기존 보고가 있다[29]. 한 보고에 따르면, 혈관전구세포에 Oleuropein을 처리 시 항산화효소인 PrdxI, PrdxII의 발현을 증가시켜 활성산소종을 억제하고, ERK, Akt, e-NOS의 인산화를 증가시킨다고 알려져 있다[9]. 또, Oleuropein를 관류해주면 심근허혈모델의 심장보호 효과를 보이는데, 좌심실 이완기말 압력(LVDP)과 심수축력, 관상동맥 흐름이 개선되는 결과를 보였다.

이러한 결과를 바탕으로 3가지 물질을 카테일 혼합물로 장기간 처리하면, EPC의 증식능이 증가되고 세포 이동능, 침투력, 혈관형성능, 세포 생존을 또한 증가시키는 결과가 보고되어 기존의 EPC의 세포치료제로서의 한계를 극복할 수 있는 새로운 가능성을 제시한다[22].

In vitro organ 및 심장 오가노이드 이용 전략

앞서 기술한 세포 프라이밍 기술로 EPC의 생물학적 활성도와 세포 수를 늘려 기존의 한계를 극복하고자 하는 사례도 있지만, 최근에는 생체 내 심장조직을 모사하는 유사장기의 배양법 개발로, 오가노이드 기반 심혈관 치료 및 심장 재생에 초점을 맞춘 연구가 있어 이를 소개하고자 한다. 오가노이드란, 인체의 장기를 모사하는 줄기세포 배양시스템으로, 3차원 구조 배양법을 통해 자가 재생능과 자가 조직화를 가진 유사장기를 배양하는 시스템이다. 이는 기존의 2차원 구조 배양법이 체내 환경을 완벽히 구현해 내지 못한다는 단점을 극복하고, 인간의 장기와 가장 유사하게 모사하여, 새로운 줄기세포 배양법으로 각광받고 있다[30]. 현재 만능줄기세포 및 심근세포를 이용한 심장 오가노이드 모델링의 가능성을 제시하는 성공적인 연구들이 발견되고 있다. 한 연구에 따르면, 만능줄

기세포를 이용한 심장 분화 과정에서 낭배형성 단계의 Bmp/Smad 신호전달체계에 의해 첫번째 단계의 발달이 일어나고, 두번째 단계에서 Bmp로 유도되는 Wnt신호전달체계에 의해 심장으로의 발달이 진행되어, 보다 정확히 모사하는 심장 오가노이드 모델링을 제작했다고 보고하였다[1]. 또, 심장질환을 모사하는 심장 오가노이드에 대한 보고가 있는데, 심장 오가노이드에 국소적인 동결상해(cryoinjury)를 주어 심근경색 상태의 심장을 재현화 해냈다. 이 심장 오가노이드에 2주동안 근아세포와 ECM 형성 자극 물질을 주입하여 재생화 시키는 myoediting 과정을 통해 손상받은 주변 세포들의 조직 재생이 확인되었다고 한다 [37]. 이러한 심장 오가노이드 기술은 조직 재생을 연구하고 질병 상태를 모델링하고 표준 동물 모델 또는 인간 시험으로는 할 수 없는 질병 진행을 포착하는 새로운 생물학적 도구 역할을 한다는 점에서 큰 의의를 가진다. 하지만, 아직까지는 혈관을 포함하는 완벽한 심장 오가노이드 구현에 어려움이 있고, 또 심근/혈관 세포로의 성숙 및 분화 조절문제가 풀어야 할 숙제로 남아 있으며, 이것이 해결된다면 약물 스크리닝, 심장 독성평가, 약물에 의한 심근 재생효능 등을 확인할 수 있는 중요한 치료 전략이 될 수 있다.

3D 프린팅을 활용한 조직 재생 연구

현재 의학계에서 각광받는 기술 중 하나인 3D 프린팅은 세포를 하이드로 젤 타입의 바이오잉크에 봉입 후 분사 적층 기술을 이용하여 조직이나 장기를 프린팅 하는 기술로, 원하는 형태로 제작 가능하다는 장점을 가진다[14]. 특히, 줄기세포를 이용한 인공혈관은 이식제 거부 반응과 같은 기존 인공혈관의 한계점과, 줄기세포 이식 후 생착률 및 생존율 감소등의 한계를 극복할 수 있는 새로운 대안으로 제시된다. 최근 한 연구에 따르면, 돼지 혈관조직을 탈세포화 시켜 얻은 세포 외기질 성분과 알긴산을 이용하여 새로운 바이오 잉크 베이스를 제작하고, 여기에 EPC를 섞어 만든 인공혈관을 마우스 하지허혈 모델에 이식 시, 약 7배 이상 혈관재생에 효능 있음을 확인하였다[13]. 뿐만 아니라, 약물이 서서히 방출되는 시스템이 있어 혈관 형성유도제인 아토르바스타틴과 EPC를 혼합한 인공혈관을 이식 시, EPC 단독의 인공혈관보다 더 높은 혈관 재생능과 회복능을 보이는 것으로 나타났다. 이는 아토르바스타틴이 이식된 EPC의 생존율을 높이기 때문으로 확인된다.

EPC의 임상적 적용

허혈성 심혈관 질환에 EPC 혹은 혈관으로 분화 가능한 줄기세포의 이식이 임상적으로 안전하지에 대한 연구가 보고되고 있다. 한 연구에 따르면, 만성 허혈성 심혈관질환과 좌심실 기능장애를 가진 65명의 환자를 대상으로 자가 중간엽줄기세포 혹은 골수 단핵세포를 10개의 좌심실 부위에 투여한 후 1년동안 사망, 심근경색, 뇌졸중, 심부전악화로 인한 입원, 천공, 심장 눌림증 또는 지속성 심실성 부정맥 등을 추적 조사하

여 보고하였다. 이 때, 심각한 부작용의 발생률이 위약군에 비해 치료군에서 더 적었으며, 줄기세포 주사의 안전성에 대해 확인한 바 있다[17]. 또, 급성 심근경색 환자 126명과 허혈성 만성 심부전 환자 562명, 비허혈성 심부전 환자 87명을 대상으로 진행된 2상 PB-EPC에 관한 임상시험에서도 조혈세포의 관상동맥 내 투여가 안전성을 가지고 있음을 보고하였다[11].

혈관줄기세포의 혈관재생능에 대한 전임상 연구를 기반으로, 임상으로의 접근이 다양하게 시도되고 있다. 최근 한 보고에 따르면, 24명의 협심증 환자를 대상으로 한 이중 맹검 무작위 대조군 1/2a 임상시험에서, 자가 유래 CD34 줄기세포를 심근 내 주사 후 추적 관찰하는 연구가 보고되었다[26]. 환자를 위약 투여한 대조군과 CD34 줄기세포 주사한 치료군으로 나누어 진행하였고, 심근 내 10군데 주사하였다. 심근 내 주사에 의해 심근경색 발생이나 심장 효소 상승, 천공 또는 심낭 삼출을 초래하지 않았다. 연구 결과, 협심증의 빈도는 대조군의 환자들이 더 낮았으나, 이식 후 3개월째에는 대조군에 비해 CD34 줄기세포 치료군에서 협심증 증상의 현저한 감소를 보였으며, 이 결과는 6개월째 추적 관찰에서도 감소된 경향을 보였다. 니트로글리세린 사용의 경우 3, 6개월에서 두 그룹을 비교한 결과, 대조군에서는 니트로글리세린의 사용이 더 증가한 것에 비해 CD34 줄기세포 치료군에서는 감소하였다. 심장 단층 영상 검사(SPECT)의 결과도 치료군에서 더 좋은 결과를 얻었다. 이를 바탕으로 더 큰 임상시험인 2b상을 시행할 수 있는 타당성, 안전성 및 생체활성에 대한 증거를 제공하였다.

임상 2상 시험으로 이중 맹검 무작위로 시행된 연구에서 난치성 협심증 환자 167명을 대상으로 자가 CD34 줄기세포 투여군과 위약 투여군으로 나누어 연구를 진행하였고, 허혈성 심근조직 10군데에 투여하였다. 투여 후 6개월째와 12개월째로 추적 관찰하였고, 주간 협심증 빈도는 6개월(6.8 ± 1.1 대 10.9 ± 1.2 , $P=0.020$) 및 12개월(6.3 ± 1.2 대 11.0 ± 1.2 , $P=0.035$)에서 대조군보다 저용량 그룹에서 유의하게 낮았고, 고용량 투여군에서는 협심증의 빈도는 낮아졌지만 유의하지 않았다. 운동량 내성에 있어서도 대조군보다 저용량 투여군에서 유의하게 향상되었으며(6개월: 139 ± 151 대 69 ± 122 초, $P=0.014$; 12개월: 140 ± 171 대 58 ± 146 초, $P=0.017$), 고용량 그룹에서는 유의하지 않지만 향상이 나타났다. 이를 바탕으로 자가 유래 CD34 줄기세포가 협심증 빈도를 감소시킨다는 유의미한 결과를 얻을 수 있다[25].

이를 뒷받침 하는 또 다른 연구결과가 보고되었다. 좌심실 구혈률(LVEF)이 약 40% 미만인 33명의 허혈성 심근병증 환자를 대상으로 CD34 줄기세포의 치료 효능에 대한 임상 연구가 진행되었다[31]. 우선 1단계로 환자들을 6개월 동안 최적화된 의학적 치료를 한 뒤, 2단계로 자가 유래 CD34 줄기세포를 심내막에 투여 후 6개월간 추적 관찰하였다. 말초혈액의 CD34 줄기세포는 G-CSF에 의해 동원되었고 apheresis를 통해 수집되었으며 심근에 주입되었다. 1단계에서 2명의 환자가 사망하

였지만 2단계에서는 치사율을 보이지 않았다. 또, 1단계에서는 유의미한 결과를 얻을 수 없었다. LVEF (from $25.2 \pm 6.2\%$ to $27.1 \pm 6.6\%$; $P=0.23$), 심근 활성화 정도를 반영하는 N-terminal pro B-type natriuretic peptide (NT-proBNP, from 3322 ± 3411 to 3672 ± 5165 pg/ml; $P=0.75$) 또는 6분간 걷기 테스트 (from 373 ± 68 to 411 ± 116 m; $P=0.17$). 하지만, CD34 줄기세포를 투여한 2단계 치료에서는 LVEF (from $27.1 \pm 6.6\%$ to $34.9 \pm 10.9\%$; $P=0.001$), 6분간 걷기 테스트 (from 411 ± 116 to 496 ± 113 m; $P=0.001$), 그리고 NT-ProBNP (from 3672 ± 5165 to 1488 ± 1847 pg/ml; $P=0.04$)가 유의미하게 개선되는 것을 확인하였다.

CD34 뿐 아니라, CD133 줄기세포에 의한 임상적용에 대한 연구도 보고되었는데, 협심증 환자에서 CD133 줄기세포의 심내막 주사에 의한 혈관신생 효능과 안전성 및 타당성 평가가 진행되었다[21]. 무작위, 이중 맹검, 다기관 대조 시험으로 환자를 대조군과 CD133 줄기세포 치료군으로 나누어 연구를 수행하였다. 일차적인 평가기준은 CD133 줄기세포의 심내막 주사에 의한 심장 및 뇌혈관의 부작용을 측정하였고, 이차적인 평가기준은 효능에 대한 분석이었다. 28명의 환자를 19명의 치료군과 9명의 대조군으로 나누었고, 6개월째에 각 그룹당 1명의 환자가 심실세동을 보였고 사망했다. 유효성 평가에 있어 그룹간의 유의미한 차이는 없었으나, 본 연구결과는 협심증 환자에서 CD133 줄기세포의 심내막 주사의 가능성과 안전성을 제시하였다.

환자 자가 유래 EPC의 이식이 임상적으로 유의미한 결과를 보여주고 있으나, 환자 유래 EPC는 고령, 흡연과 같은 위험인자로 인해 그 기능이 저하되어 있어 자가 이식에 한계가 있다. 이를 극복하고자 최근에는 eNOS 유전자 조작을 통해 EPC의 생물학적 활성도를 높여 급성 심근경색의 치료 효능을 개선하려는 시도가 보고되고 있다[35].

비허혈성 확장성 심근병증 환자에서 심근관류에 대한 CD34 줄기세포 이식 효과를 조사한 연구가 보고되었다. 21명의 환자를 대상으로 CD34 줄기세포를 관상동맥에 투여하였고, 줄기세포 치료에 대한 임상적 유효성 평가는 LVEF > 5%의 변화를 기준으로 하였다. 결론적으로 CD34 줄기세포 이식은 비허혈성 확장성 심근병증 환자에서 향상된 심근관류를 유도할 수 있으며, 초기 심근 관류 결손이 덜 심한 환자는 CD34 줄기세포 이식에 반응할 확률이 높아질 수 있음을 보고하였다 [24].

EPC를 이용한 스텐트 치료

급성 심근경색증 환자의 자가 골수유래전구세포(BMCs) 투여 후 효능평가를 위한 임상적 시도가 보고되었다. 이는 이중 맹검 위약 대조군 무작위 연구인 REPAIR-AMI trail로 18-80세에 ST 분절 상승 심근경색을 경험했던 환자 204명을 대상으로 실시하였으며 103명의 대조군과 101명의 BMC 치료군으로 나

누어 진행되었다. 급성 ST분절 상승 심근경색 후 성공적으로 스텐트 삽입 재수술이 된 환자에게 3-7일 후 무작위로 BMC 또는 위약 배지를 경색 동맥으로 투여하였다. 4개월과 12개월 후 경과 관찰을 하였고, 사망자는 위약군에서 8명, BMC 투여군에서 2명으로 나타났고, 심근경색의 재발 및 심부전에 대한 입원율은 BMC 투여군에서 현저히 감소되었다(p=0.006). 또, 재시술 필요성은 위약군에서 37명의 환자에서 38회 필요했으며 BMC 투여군에서는 22명의 환자에서 25회 재시술이 필요하여 유의하게 감소하는 경향을 보였다[32].

2003년부터 CD34 항체가 코팅된 바이오공학적인 스텐트(GENOUS 스텐트)의 개발이 시작되었다[33]. CD34 항체는 체내 순환하는 CD34 EPC를 스텐트 표면에 부착시켜 혈관의 재생반응을 촉진시킨다. 한 연구결과에 따르면, CD34항체 코팅된 스텐트를 돼지 관상동맥 모델에 GENOUS 스텐트를 삽입한 전임상 연구에서 스텐트 단독에 비해 GENOUS 스텐트가 내피화를 향상시킨다는 연구 결과가 있다[28]. 이를 바탕으로 임상시험이 진행되었는데, 기능성 내피세포를 갖는 스텐트의 빠른 내피화가 혈전증을 예방하고 재협착을 감소시키는지 평가하기 위해 고안되었다. 신생 병변이 관찰된 관상 동맥 질환을 가진 16 명의 환자를 대상으로 진행되었으며, EPC가 부착될 수 있는 스텐트를 이식한 뒤, 9개월간 추적 관찰하였다. 이상반응(Major adverse cardiovascular events, MACCE)은 한 환자의 혈관재생술로 6.3% 비율을 나타냈고, 클로피도그렐 1개월 치료 외에는 MACCE가 없었다. 이 연구결과를 바탕으


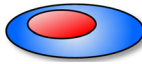
로 EPC 부착가능한 스텐트의 이식이 안전하고 실행 가능하다는 것을 입증하였다[2].

EPC가 포함된 스텐트와 다른 약물의 병용 치료에 대한 임상적 시도가 보고되었다. 한 연구에 따르면, GENOUS 스텐트 사용시 스타틴의 병용 요법이 EPC의 고정에 더 도움이 되어 혈관 재생에 영향을 미칠 수 있는지에 대한 연구가 진행되었다[12]. 관상동맥에 신생 병변이 관찰된 환자 100 여명을 대상으로 한 다기관 시험에서, 스타틴의 병용 요법이 EPC의 스텐트 내 부착에 영향을 줄 수 있었지만 혈관조영술 결과를 개선하지 못했다는 결과를 보였고, 스타틴이 스텐트 내 재협착 형성의 감소에 기여하지 않는다는 결과를 보고하였다. 또 파크리탁셀 코팅 풍선혈관성형과 EPC 스텐트의 치료의 병용 치료에 대한 효능성 연구가 있다[41]. 신생 병변이 있는 관상동맥 120명의 환자를 대상으로 진행되었으며, 파크리탁셀 코팅 풍선혈관성형과 EPC 스텐트를 함께 사용한 군은 EPC 스텐트 단독 사용군보다 재협착의 빈도가 낮았으며, 스텐트 혈전증의 확률도 낮아 관상동맥질환에 더 효과적임을 보고하였다.

EPC의 양·질적 향상 치료

전기 제 2상 임상시험 연구에서 EP의 제한점인 양·질적 저하, 기능장애 및 노화를 해결하기 위하여 Thymosin β4 전처리 EPC 이식의 기능성, 안전성을 검증하기 위해 급성 ST분절 상승 심근경색증 환자 10명을 EPC 이식군 5명과 Thymosin β4 전처리된 EPC 처리군 5명으로 나누어 평가하였다. 연구결

Table 1. The comparison between early EPC and late EPC

	 Early EPC	 Late EPC
Morphology	Spindle-shaped cells	Cobblestone-shaped cells
Proliferation capacity	Low CD34+/- CD133+ CD14+ CD45+ CD115+ CD144-	High CD34+ CD133- CD14- CD45- CD115- CD144+
Surface marker	VE-cadherin+/- CD31+ vWF+ VEGFR2+ CD105+ up-take Ac-LDL UEA-1 lectin binding Nitric Oxide production (high level of eNOS)	VE-cadherin+ CD31+ vWF+ VEGFR2+ CD105+ up-take Ac-LDL UEA-1 lectin binding Nitric Oxide production (high level of eNOS)
Cytokine secretion	Yes (VEGF, TGF-β, TPO, HGF, FGF, M-CSF)	No
<i>In vitro</i> tube formation	Lack vessel formation ability	Good vessel formation ability
<i>In vivo</i> vascular repair capacity	Contribute to vascular regeneration	Contribute to vascular regeneration

과는 6개월 후 심장초음파 및 CT로 평가되었으며 6분 걷기를 통해서 심장기능을 평가하였다. 6개월 추적관찰 후 Thymosin β 4 전처리된 EPC 처리군은 대조군에 비해 LVEF와 SV가 현저히 향상되었고, 6분 도보거리도 증가한 결과를 보였다[42]

말초동맥질환 환자 44명을 대상으로 한 전향적 이중 맹검 무작위 위약 임상 대조실험에서는 실로스타졸이 EPC의 이동과 증식을 강화시킨다고 보고하였다. 실로스타졸은 항혈소판 및 혈관 확장 작용이 있는 약물로 말초동맥질환 환자에서 혈관신생 바이오마커를 증가시켜 EPC의 이동과 증식을 향상시킬 수 있다고 발표하였다[6].

PIC를 받고 스테로이드 주입술을 받은 42명의 환자를 대상으로 한 2상 임상시험에서 단홍주사제(단삼, 홍화로 구성되는 중약 주사제)를 받은 시험군과 대조군으로 나누어 진행되었다. EPC 동원에 단홍주사제의 특성을 조사하기 위해 12명의 건강한 지원자가 정맥 내 한번 주사받았고, 다른 12명의 건강한 지원자는 7일동안 주사 받았다. 결과적으로 단홍주사제 시험군에서는 협심증 증상이 개선되었다. 단홍주사제는 골수에서 Akt, eNOS 및 MMP-9의 발현을 상향 조절함으로써 EPC 이동을 촉진시키고, 이런 작용을 통해 내피손상을 경감시키고 내피 수복을 촉진하는데에 효과적임을 검증하였다[18].

인종에 따른 치료 효과

말초동맥질환환자 210명을 대상으로 시행한 PROPEL (Progenitor Cell Release Plus Exercise to Improve Functional Performance in PAD) 임상시험에서 백인 141명, 흑인 64명으로 6개월동안 러닝머신운동 + GM-CSF, 운동 + 위약, 주의집중 + GM-CSF, 주의집중 + 위약의 4그룹으로 나누어 치료반응에 대한 인종의 영향을 연구화하였다. 26주간의 추적조사를 통해 GM-CSF가 6분간의 도보 변화에 미치는 영향에 대해서 조사하였고, GM-CSF는 PAD가 있는 백인에서 6분 도보거리를 향상 시켰지만 흑인에게는 아무런 효과가 없었다는 결과를 보고하였다. 이 연구를 통해 PAD와 다른 허혈성 혈관질환에서 GM-CSF를 포함한 다른 종류의 혈관줄기세포 치료에서 인종적인 차이에 대한 연구도 더 많이 필요할 것으로 보인다[27].

결 론

EPC는 허혈성 심근병증 발생 시 허혈성 조직으로 이동하여 증식 및 혈관내피세포로의 분화를 통해 조직의 재생을 돕는다. 이러한 EPC는 두 가지 세포로 분류되는데, early EPC는 혈관형성에 관련된 사이토카인을 분비하여 측분비의 방법으로 혈관형성에 관여하고, late EPC는 직접 혈관내피세포로의 분화를 통해 혈관수복을 돕는다는 점에서 차이가 있다. 이 두 세포는 유전자 발현, 증식능, 혈관 분화능 등에서 다른 성질을 보이지만, 마우스에 이식 시 두 세포 모두 혈관재생을 촉진시키는 결과를 보여 혈관 신생과정에서 두 세포 모두 중요하다

는 것을 보인다. 이러한 혈관재생능을 바탕으로 EPC의 임상로의 적용이 시도되고 있고, 임상적 안전성과 유의미한 개선도를 보여, 허혈성 심혈관 질환을 치료하기 위한 세포치료제로서의 가능성을 나타낸다. 임상시험결과에서 이식된 EPC는 심장의 LVEF, NT-ProBNT, 6분간 걷기 테스트 등 심기능의 주요 지표들이 개선되는 효과를 보이고, 협심증의 빈도를 유의미하게 낮춘다. 하지만, 허혈성 심근병증 환자의 경우 고령, 흡연과 같은 위험 인자로 인해 환자의 EPC의 기능이 이미 양·질적으로 저하되어 있어 자가 이식에 한계가 있다. 이를 극복하고자 최근에는 환자유래 EPC의 eNOS 유전자 발현 조절, 혹은 다른 약물과의 병용 투여치료 등으로 EPC의 생물학적 활성도를 높여 치료 효능을 개선화 하려는 시도가 있다. 또, EPC의 줄기세포 기능 증진을 위한 약물 프라이밍 기법과, 오가노이드를 이용한 새로운 줄기세포 배양법을 구축하는 등 새로운 시도도 보고되고 있다. 뿐만 아니라, 줄기세포의 이식 시 발생하는 생착률 감소 문제를 해결하기 위해 3D 프린팅을 이용한 인공혈관의 개발 등 생물공학적 방법이 연구되고 있다. 이미 일본과 유럽에서는 오가노이드, 스케폴드 및 3D프린팅을 이용해 생물학적으로 안전성이 높고 재생 및 분화능이 높은 줄기세포가 생착하여 효율적인 혈관으로 사용할 수 있는 모델들이 많이 소개된 바 있다. 앞서 소개한 오가노이드를 이용한 인공심장의 무한한 가능성과 3D프린팅 기술을 사용해서 생착률과 재생능력이 뛰어난 인공혈관을 이용한다면 EPC의 발전 가능성은 궁극적으로 무한할 것으로 전망된다.

감사의 글

이 논문은 부산대학교 기본연구지원사업(2년)의 지원에 의하여 수행되었음.

The Conflict of Interest Statement

The authors declare that they have no conflicts of interest with the contents of this article.

References

- Andersen, P., Tampakakis, E., Jimenez, D. V., Kannan, S., Miyamoto, M., Shin, H. K., Saberi, A., Murphy, S., Sulistio, E., Chelko, S. P. and Kwon, C. 2018. Precardiac organoids form two heart fields via Bmp/Wnt signaling. *Nat. Commun.* 9, 3140.
- Aoki, J., Serruys, P. W., van Beusekom, H., Ong, A. T., McFadden, E. P., Sianos, G., van der Giessen, W. J., Regar, E., de Feyter, P. J., Davis, H. R., Rowland, S. and Kutryk, M. J. 2005. Endothelial progenitor cell capture by stents coated with antibody against CD34: the HEALING-FIM (Healthy Endothelial Accelerated Lining Inhibits Neointimal Growth-

- First In Man) Registry. *J. Am. Coll. Cardiol.* **45**, 1574-1579.
3. Asahara, T., Murohara, T., Sullivan, A., Silver, M., van der Zee, R., Li, T., Witzenbichler, B., Schatteman, G. and Isner, J. M. 1997. Isolation of putative progenitor endothelial cells for angiogenesis. *Science* **275**, 964-967.
 4. Atashrazm, F., Lowenthal, R. M., Woods, G. M., Holloway, A. F. and Dickinson, J. L. 2015. Fucoidan and cancer: a multifunctional molecule with anti-tumor potential. *Mar. Drugs* **13**, 2327-2346.
 5. Buccheri, D., Piraino, D., Andolina, G. and Cortese, B. 2016. Understanding and managing in-stent restenosis: a review of clinical data, from pathogenesis to treatment. *J. Thorac. Dis.* **8**, E1150-E1162.
 6. Chao, T. H., Tseng, S. Y., Chen, I. C., Tsai, Y. S., Huang, Y. Y., Liu, P. Y., Ou, H. Y., Li, Y. H., Wu, H. L., Cho, C. L., Tsai, L. M. and Chen, J. H. 2014. Cilostazol enhances mobilization and proliferation of endothelial progenitor cells and collateral formation by modifying vasculo-angiogenic biomarkers in peripheral arterial disease. *Int. J. Cardiol.* **172**, e371-374.
 7. Cheng, C. C., Chang, S. J., Chueh, Y. N., Huang, T. S., Huang, P. H., Cheng, S. M., Tsai, T. N., Chen, J. W. and Wang, H. W. 2013. Distinct angiogenesis roles and surface markers of early and late endothelial progenitor cells revealed by functional group analyses. *BMC Genomics* **14**, 182.
 8. Cho, J. G., Lee, J. H., Hong, S. H., Lee, H. N., Kim, C. M., Kim, S. Y., Yoon, K. J., Oh, B. J., Kim, J. H., Jung, S. Y., Asahara, T., Kwon, S. M. and Park, S. G. 2015. Tauroursodeoxycholic acid, a bile acid, promotes blood vessel repair by recruiting vasculogenic progenitor cells. *Stem Cells* **33**, 792-805.
 9. Choi, S. H., Joo, H. B., Lee, S. J., Choi, H. Y., Park, J. H., Baek, S. H. and Kwon, S. M. 2015. Oleuropein prevents angiotensin II-mediated: Human vascular progenitor cell depletion. *Int. J. Cardiol.* **181**, 160-165.
 10. Collaborators, G. B. D. C. o. D. 2018. Global, regional, and national age-sex-specific mortality for 282 causes of death in 195 countries and territories, 1980-2017: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2017. *Lancet* **392**, 1736-1788.
 11. De Rosa, S., Seeger, F. H., Honold, J., Fischer-Rasokat, U., Lehmann, R., Fichtlscherer, S., Schachinger, V., Dimmeler, S., Zeiher, A. M. and Assmus, B. 2013. Procedural safety and predictors of acute outcome of intracoronary administration of progenitor cells in 775 consecutive procedures performed for acute myocardial infarction or chronic heart failure. *Circ. Cardiovasc. Interv.* **6**, 44-51.
 12. den Dekker, W. K., Houtgraaf, J. H., Onuma, Y., Benit, E., de Winter, R. J., Wijns, W., Grisold, M., Verheye, S., Silber, S., Teiger, E., Rowland, S. M., Ligtenberg, E., Hill, J., Wiemer, M., den Heijer, P., Rensing, B. J., Channon, K. M., Serruys, P. W. and Duckers, H. J. 2011. Final results of the HEALING IIB trial to evaluate a bio-engineered CD34 antibody coated stent (GenousStent) designed to promote vascular healing by capture of circulating endothelial progenitor cells in CAD patients. *Atherosclerosis* **219**, 245-252.
 13. Gao, G., Lee, J. H., Jang, J., Lee, D. H., Kong, J. S., Kim, B. S., Choi, Y. J., Jang, W. B., Hong, Y. J., Kwon, S. M. and Cho, D. W. 2017. Tissue engineered bio-blood-vessels constructed using a tissue-specific bioink and 3D coaxial cell printing technique: A novel therapy for ischemic disease. *Adv. Funct. Mater.* **27**.
 14. Gopinathan, J. and Noh, I. 2018. Recent trends in bioinks for 3D printing. *Biomater. Res.* **22**, 11.
 15. Goretti, E., Rolland-Turner, M., Leonard, F., Zhang, L., Wagner, D. R. and Devaux, Y. 2013. MicroRNA-16 affects key functions of human endothelial progenitor cells. *J. Leukoc. Biol.* **93**, 645-655.
 16. He, T., Smith, L. A., Harrington, S., Nath, K. A., Caplice, N. M. and Katusic, Z. S. 2004. Transplantation of circulating endothelial progenitor cells restores endothelial function of denuded rabbit carotid arteries. *Stroke* **35**, 2378-2384.
 17. Heldman, A. W., DiFede, D. L., Fishman, J. E., Zambrano, J. P., Trachtenberg, B. H., Karantalis, V., Mushtaq, M., Williams, A. R., Suncion, V. Y., McNiece, I. K., Ghersin, E., Soto, V., Lopera, G., Miki, R., Willens, H., Hendel, R., Mitrani, R., Pattany, P., Feigenbaum, G., Oskouei, B., Byrnes, J., Lowery, M. H., Sierra, J., Pujol, M. V., Delgado, C., Gonzalez, P. J., Rodriguez, J. E., Bagno, L. L., Rouy, D., Altman, P., Foo, C. W., da Silva, J., Anderson, E., Schwarz, R., Mendizabal, A. and Hare, J. M. 2014. Transendocardial mesenchymal stem cells and mononuclear bone marrow cells for ischemic cardiomyopathy: the TAC-HFT randomized trial. *JAMA* **311**, 62-73.
 18. Hu, Z., Wang, H., Fan, G., Zhang, H., Wang, X., Mao, J., Zhao, Y., An, Y., Huang, Y., Li, C., Chang, L., Chu, X., LiLi, Li, Y., Zhang, Y., Qin, G., Gao, X. and Zhang, B. 2019. Danhong injection mobilizes endothelial progenitor cells to repair vascular endothelium injury via upregulating the expression of Akt, eNOS and MMP-9. *Phytomedicine* **61**, 152850.
 19. Hur, J., Yoon, C. H., Kim, H. S., Choi, J. H., Kang, H. J., Hwang, K. K., Oh, B. H., Lee, M. M. and Park, Y. B. 2004. Characterization of two types of endothelial progenitor cells and their different contributions to neovasclogenesis. *Arterioscler. Thromb. Vasc. Biol.* **24**, 288-293.
 20. Irhimeh, M. R., Fitton, J. H. and Lowenthal, R. M. 2009. Pilot clinical study to evaluate the anticoagulant activity of fucoidan. *Blood Coagul. Fibrinolysis* **20**, 607-610.
 21. Jimenez-Quevedo, P., Gonzalez-Ferrer, J. J., Sabate, M., Garcia-Moll, X., Delgado-Bolton, R., Llorente, L., Bernardo, E., Ortega-Pozzi, A., Hernandez-Antolin, R., Alfonso, F., Gonzalo, N., Escaned, J., Banuelos, C., Regueiro, A., Marin, P., Fernandez-Ortiz, A., Neves, B. D., Del Trigo, M., Fernandez, C., Tejerina, T., Redondo, S., Garcia, E. and Macaya, C. 2014. Selected CD133(+) progenitor cells to promote angiogenesis in patients with refractory angina: final results of the PROGENITOR randomized trial. *Circ. Res.* **115**, 950-960.
 22. Kim, Y. J., Ji, S. T., Kim, D. Y., Jung, S. Y., Kang, S., Park, J. H., Jang, W. B., Yun, J., Ha, J., Lee, D. H. and Kwon, S. M. 2018. Long-term priming by three small molecules is a promising strategy for enhancing late endothelial progeni-

- tor cell bioactivities. *Mol. Cells* **41**, 582-590.
23. Lee, J. H., Lee, S. H., Choi, S. H., Asahara, T. and Kwon, S. M. 2015. The sulfated polysaccharide fucoidan rescues senescence of endothelial colony-forming cells for ischemic repair. *Stem Cells* **33**, 1939-1951.
 24. Lezaic, L., Socan, A., Poglajen, G., Peitl, P. K., Sever, M., Cukjati, M., Cernelc, P., Wu, J. C., Haddad, F. and Vrtovec, B. 2015. Intracoronary transplantation of CD34(+) cells is associated with improved myocardial perfusion in patients with nonischemic dilated cardiomyopathy. *J. Card. Fail.* **21**, 145-152.
 25. Losordo, D. W., Henry, T. D., Davidson, C., Sup Lee, J., Costa, M. A., Bass, T., Mendelsohn, F., Fortuin, F. D., Pepine, C. J., Traverse, J. H., Amrani, D., Ewenstein, B. M., Riedel, N., Story, K., Barker, K., Povsic, T. J., Harrington, R. A., Schatz, R. A. and Investigators, A. C. 2011. Intramyocardial, autologous CD34+ cell therapy for refractory angina. *Circ. Res.* **109**, 428-436.
 26. Losordo, D. W., Schatz, R. A., White, C. J., Udelson, J. E., Veereshwarayya, V., Durgin, M., Poh, K. K., Weinstein, R., Kearney, M., Chaudhry, M., Burg, A., Eaton, L., Heyd, L., Thorne, T., Shturman, L., Hoffmeister, P., Story, K., Zak, V., Dowling, D., Traverse, J. H., Olson, R. E., Flanagan, J., Sodano, D., Murayama, T., Kawamoto, A., Kusano, K. F., Wollins, J., Welt, F., Shah, P., Soukas, P., Asahara, T. and Henry, T. D. 2007. Intramyocardial transplantation of autologous CD34+ stem cells for intractable angina: a phase I/IIa double-blind, randomized controlled trial. *Circulation* **115**, 3165-3172.
 27. McDermott, M. M., Polonsky, T. S., Guralnik, J. M., Ferrucci, L., Tian, L., Zhao, L., Stein, J., Domanchuk, K., Criqui, M. H., Taylor, D. A., Li, L. and Kibbe, M. R. 2019. Racial differences in the effect of granulocyte macrophage colony-stimulating factor on improved walking distance in peripheral artery disease: The PROPEL randomized clinical trial. *J. Am. Heart Assoc.* **8**, e011001.
 28. Nakazawa, G., Granada, J. F., Alviar, C. L., Tellez, A., Kaluza, G. L., Guilhemier, M. Y., Parker, S., Rowland, S. M., Kolodgie, F. D., Leon, M. B. and Virmani, R. 2010. Anti-CD34 antibodies immobilized on the surface of sirolimus-eluting stents enhance stent endothelialization. *JACC. Cardiovasc. Interv.* **3**, 68-75.
 29. Nediani, C., Ruzzolini, J., Romani, A. and Calorini, L. 2019. Oleuropein, a bioactive compound from *Olea europaea* L., as a potential preventive and therapeutic agent in non-communicable diseases. *Antioxidants (Basel)* **8**, 578.
 30. Nugraha, B., Buono, M. F., von Boehmer, L., Hoerstrup, S. P. and Emmert, M. Y. 2019. Human cardiac organoids for disease modeling. *Clin. Pharmacol. Ther.* **105**, 79-85.
 31. Poglajen, G., Sever, M., Cukjati, M., Cernelc, P., Knezevic, I., Zemljic, G., Haddad, F., Wu, J. C. and Vrtovec, B. 2014. Effects of transendocardial CD34+ cell transplantation in patients with ischemic cardiomyopathy. *Circ. Cardiovasc. Interv.* **7**, 552-559.
 32. Schachinger, V., Erbs, S., Elsasser, A., Haberbosch, W., Hambrecht, R., Holschermann, H., Yu, J., Corti, R., Mathey, D. G., Hamm, C. W., Suselbeck, T., Werner, N., Haase, J., Neuzner, J., Germing, A., Mark, B., Assmus, B., Tonn, T., Dimmeler, S., Zeiher, A. M. and Investigators, R. A. 2006. Improved clinical outcome after intracoronary administration of bone-marrow-derived progenitor cells in acute myocardial infarction: final 1-year results of the REPAIR-AMI trial. *Eur. Heart J.* **27**, 2775-2783.
 33. Sethi, R. and Lee, C. H. 2012. Endothelial progenitor cell capture stent: safety and effectiveness. *J. Interv. Cardiol.* **25**, 493-500.
 34. Tagawa, S., Nakanishi, C., Mori, M., Yoshimuta, T., Yoshida, S., Shimojima, M., Yokawa, J., Kawashiri, M. A., Yamagishi, M. and Hayashi, K. 2015. Determination of early and late endothelial progenitor cells in peripheral circulation and their clinical association with coronary artery disease. *Int. J. Vasc. Med.* **2015**, 674213.
 35. Taljaard, M., Ward, M. R., Kutryk, M. J., Courtman, D. W., Camack, N. J., Goodman, S. G., Parker, T. G., Dick, A. J., Galipeau, J. and Stewart, D. J. 2010. Rationale and design of Enhanced Angiogenic Cell Therapy in Acute Myocardial Infarction (ENACT-AMI): the first randomized placebo-controlled trial of enhanced progenitor cell therapy for acute myocardial infarction. *Am. Heart J.* **159**, 354-360.
 36. Thani, K. B., Al-Moosa, F., Murad, E., Al-Moosa, A., Alalawi, M. E. and Al-Sindi, H. 2015. Stent Thrombosis after rescue percutaneous coronary intervention in acute ST-segment elevation myocardial infarction. *Open Cardiovasc. Med. J.* **9**, 127-132.
 37. Voges, H. K., Mills, R. J., Elliott, D. A., Parton, R. G., Porrello, E. R. and Hudson, J. E. 2017. Development of a human cardiac organoid injury model reveals innate regenerative potential. *Development* **144**, 1118-1127.
 38. Wang, C. H., Huang, P. H., Chen, J. W., Lin, S. J., Lee, M. F., Yang, N. I. and Cherng, W. J. 2013. Clinical application of endothelial progenitor cell: Are we ready? *Acta Cardiol. Sin.* **29**, 479-487.
 39. Wang, W., Wu, J., Zhang, X., Hao, C., Zhao, X., Jiao, G., Shan, X., Tai, W. and Yu, G. 2017. Inhibition of influenza a virus infection by fucoidan targeting viral neuraminidase and cellular EGFR pathway. *Sci. Rep.* **7**, 40760.
 40. Wang, Y., Xing, M., Cao, Q., Ji, A., Liang, H. and Song, S. 2019. Biological activities of fucoidan and the factors mediating its therapeutic effects: A review of recent studies. *Mar. Drugs* **17**, 183.
 41. Wohrle, J., Birkemeyer, R., Markovic, S., Nguyen, T. V., Sinha, A., Miljak, T., Spiess, J., Rottbauer, W. and Rittger, H. 2011. Prospective randomised trial evaluating a paclitaxel-coated balloon in patients treated with endothelial progenitor cell capturing stents for de novo coronary artery disease. *Heart* **97**, 1338-1342.
 42. Zhu, J., Song, J., Yu, L., Zheng, H., Zhou, B., Weng, S. and Fu, G. 2016. Safety and efficacy of autologous thymosin beta4 pre-treated endothelial progenitor cell transplantation in patients with acute ST segment elevation myocardial infarction: A pilot study. *Cytotherapy* **18**, 1037-1042.

초록 : 허혈성 심혈관 질환의 치료제로서 혈관내피전구세포(EPC)의 가능성에 대한 고찰

김다연¹ · 김보민² · 김소정² · 최진희² · 권상모^{1*}

(¹부산대학교 의과대학 줄기세포융합연구센터 혈관의학 및 줄기세포학 연구실, ²부산대학교 의과대학)

허혈성 심혈관질환은 전 세계적으로 치사율이 높은 질병 중 하나이다. 이를 치료하기 위해 수술적 방법이 시행되고 있으나, 손상된 심근조직 회복의 어려움과 수술 후 부작용의 한계가 남아있다. 이러한 한계점을 극복하기 위해, 최근 줄기세포를 기반으로 한 심혈관질환의 세포치료제가 각광받고 있는데 그 중에서도 특히 혈관내피전구세포(EPC)는 높은 증식능과 분화능을 기반으로 손상된 혈관을 재생하고, 주변 조직의 재생을 돕는다는 장점이 있다. 또, EPC는 임상적으로 안전하며, 환자의 심근 기능을 회복시켜주기에 잠재적인 심혈관질환 치료제로서의 가능성이 대두되었다. 하지만, 환자 유래 EPC를 이용한 치료법은, 고령, 흡연 여부, 기저질환 등의 이유로 환자의 EPC 기능이 저하되어 있어, 그 치료 효능을 기대하기 어렵다. 따라서, 최근에는 세포 프라이밍 기법, 오가노이드 배양법과 같이 EPC의 생리학적 활성도를 올리는 체외 배양법의 개발과 3D 바이오프린팅 기법을 이용한 EPC의 이식 효율을 높여 치료 효능을 개선시킬 수 있는 새로운 접근법이 연구되고 있다. 본 연구에서는 EPC의 특징과 세포치료제로서의 임상적용 가능성에 대해 살펴보고자 한다.