

02 즐기세포 연구 현황과 전망

미래 재생의료, 신성장동력산업의 원동력 된다



줄기기세포는 크게 초기 수정란으로부터 유래된 배아줄기세포와 우리 몸을 이루고 있는 장기나 조직에 존재하는 성체줄기세포로 크게 나누어진다. 이들 줄기세포는 인체를 구성하는 세포로 분화가 가능해 난치질환을 치료할 수 있는 도구로서 매우 중요한 역할을 할 것으로 기대된다. 1981년 생쥐에서 최초로 보고된 배아줄기세포는 포배기 수정란의 내부세포괴로부터 유래한 줄기세포로서, 자가재생산 능력이 뛰어나 체외에서 무한정 배양증식이 가능하고 이론적으로 우리 몸을 구성하는 모든 세포로의 분화능력을 지닌 특성을 가지고 있다. 인간 배아줄기세포는 현행법상 불임치료에 성공하고 남은 수정란으로 만들어지는데, 이 때 수정란 파괴라는 점에서 생명윤리에 대한 논쟁이 되고 있다.

성체줄기세포는 여러 장기나 조직에 존재하고 이들 조직으로부터 분리하여 이용할 수 있는 줄기세포로서, 생명윤리적 문제가 적은 편이고 조직 적합성을 고려해 추출하면 이식면역거부반응에 대한 문제를 제거할 수 있는 장점이 있다. 그러나 성체줄기세포는 특성상 체외 배양이 까다로워 충분한 양의 줄기세포를 유지·확보하는데 어려움이 있고, 배아줄기세포에 비해 다양한 세포로의 분화능력이 떨어진다는 한계점이 있다.

역분화 줄기세포의 충격

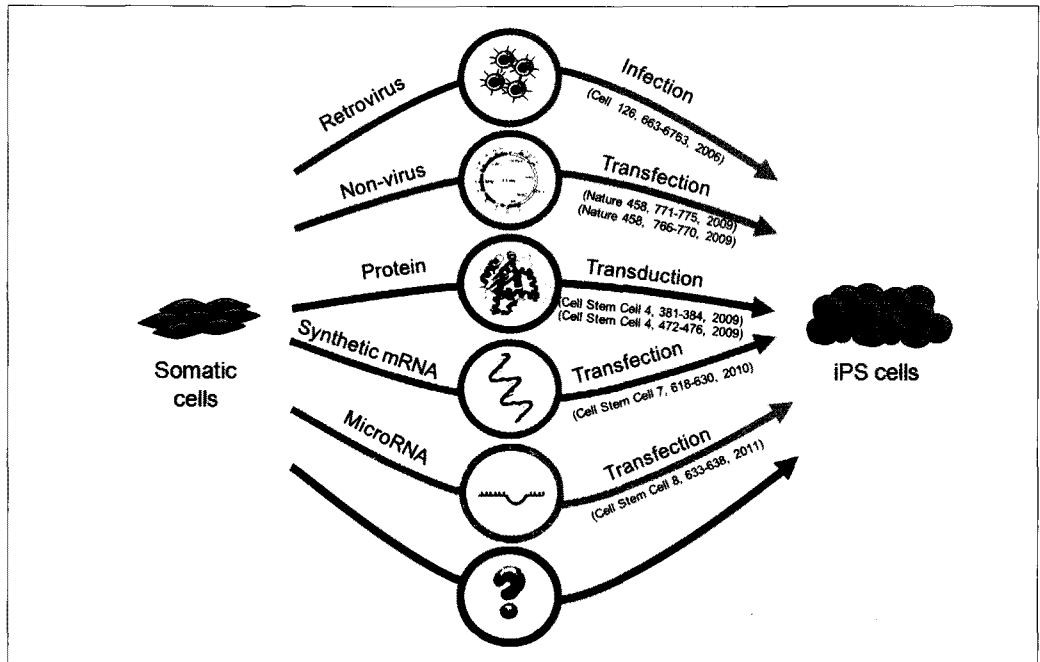
2006년 일본 교토대 야마나카 교수팀이 최초로 개발한 역분화 줄기세포(iPS cells)의 등장으로 줄기세포 연구의 경쟁은 더욱 치열해지고 있다. 역분화 줄기세포란 분화된 체세포가 Oct4, Sox2, Klf4, c-Myc 등 리프로그래밍 인자들의 인위적 발현에 의해 전분화능 상태로 되돌아간 줄기세포를 말한다. 분화된 체세포의 리프로그래밍은 발생 및 세포생물학자들에게 가히 충격적인 것이었다. 왜냐하면 정자와 난자의 생식세포가 수정된 후 이들 세포는 시간적·공간적으로 정교하게 조절되는 프로그램의 발생과정을 거쳐 새 생명체로 탄생하고, 한 생명체의 모든 세포는 최종 분화단계에서 궁극적으로 사멸하는 것으로 알려져 있었는데, 이들 분화된 체세포가 다시 전분화능을 획득할 수 있다니 어찌 충격적이지 않겠는가. 이들 역분화 줄기세포는 환자 체세포를 이용하여 환자맞춤형 줄기세포를 쉽게 만들 수 있고 배아줄기세포처럼 우리 몸을 이루고 있는 모든 세포로 분화할 수 있는 전분화능 특성을 가지고 있어 더욱 각광을 받고 있다.

줄기세포를 이용한 세포치료에 있어서 무엇보다도 중요한 요인은 이식되는 세포가 유전적으로 환자와 일치해야만 부작용 없이 효과적인 임상치료가 가능하다. 이러한 세포치료의 한계를 극복할 수 있는 방법으로서 체세포 핵이식을 통한 줄기세포의 생산이 유일한 대안으로 여겨져 왔으나, 체세포 핵이식 방법은 수정란을 만들기 위해 다량의 인간 난자를 필요로 하기 때문에 생명윤리적 논란이 되고 있으며 성공률이 매우 낮은 편이다. 이에 반해 역분화 유도(리프로그래밍) 방법은 체세포 핵이식과 마찬가지로 환자의 체세포를 이용하여 줄기세포를 만들지만, 인간 난자를 사용하지 않기 때문에 생명윤리적 논란을 피할 수 있으며 환자 개인의 체세포로부터 전분화능 줄기세포가 만들어지기 때문에 세포치료 시 이식면역거부반응을 극복할 수 있는 장점이 있다.

맨 처음 개발된 역분화 줄기세포는 중앙유전자 발현에 의한 중앙형성의 가능성이 제기되었으나 이를 극복하기 위해서 외래 유전자를 체세포 염색체에 삽입시키지 않고 역분화 줄기세포를 제작하는 여러 방법들이 개발되고 있다. 일단 전사인자 유전자를 도입한 후 역분화 줄기세포 제작 후 제거하는 방법, 전사인자 단백질을 직접 도입하는 방법, 전사인자 mRNAs를 도입하는 방



글 **한용만** KAIST 생명과학과 교수
ymhan@kaist.ac.kr
글쓴이는 건국대학교 축산학과 졸업 후 동대학원에서 석사학위를, KAIST 생물공학과에서 박사학위를 받았다. 한국생명공학연구원 책임연구원, 충남대 동물자원학부 겸임교수 등을 지냈으며, 현재 KAIST 줄기세포분화연구센터 소장 등을 겸임하고 있다.



▶▶ 체세포로부터 리프로그래밍을 유도하는 다양한 방법들. 체세포 내 리프로그래밍 인자들(Oct4, Sox2, Klf4, c-Myc)의 인위적 발현을 위해 레트로바이러스 이용, 비바이러스성 벡터(트랜스포존, 플라스미드 등) 이용, 단백질 도입, 합성된 mRNAs 도입, microRNAs 도입에 의한 리프로그래밍 유도 등 다양한 방법들이 개발되어 왔고 앞으로 새로운 방법도 예상된다.

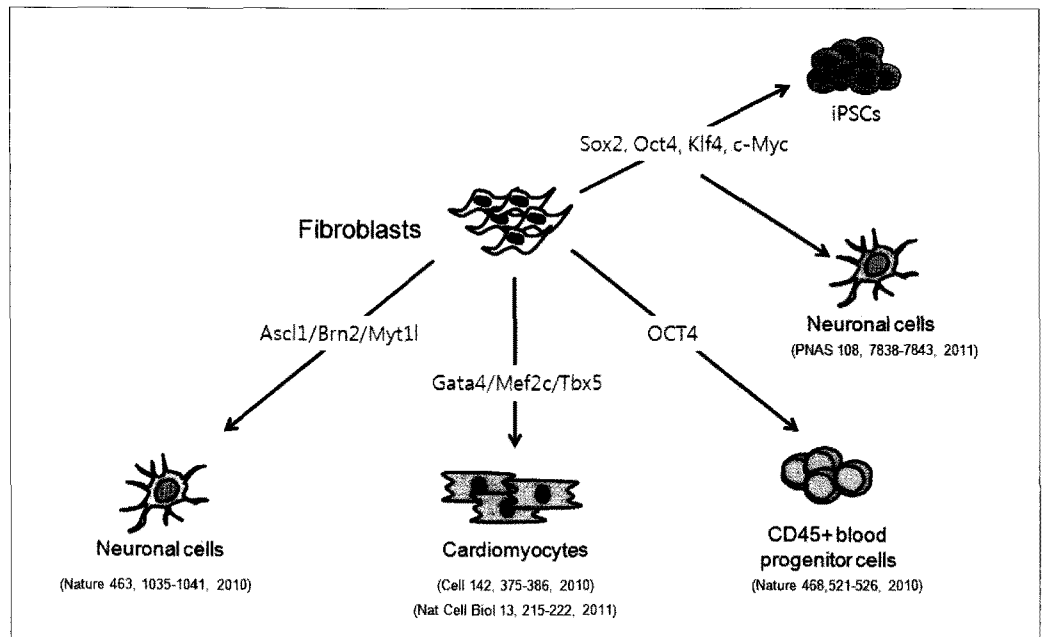
법, 전분화능 관련 microRNAs의 조절로 리프로그래밍을 유도하는 방법들이 개발되고 있다. 최근 이러한 리프로그래밍 개념은 체세포로부터 전분화능 상태까지 되돌리는 것이 아니라 체세포로부터 목적으로 하는 특정세포로 유도하는 교차분화에도 활용되고 있다. 이와 같이 체세포 리프로그래밍 기술은 줄기세포 연구뿐만 아니라 생명과학 기초학문 분야에도 획기적 발전을 가져올 수 있는 기술로서 각광을 받고 있다.

세계는 왜 줄기세포 연구에 열광하는가?

미국과 일본 등 선진국은 왜 줄기세포 연구에 열광하는가? 이에 대한 단순한 답은 이 분야 연구의 의학적·산업적 가치가 매우 크기 때문이라고 할 수 있다. 전분화능 줄기세포는 미래 재생 의료에 핵심이 되는 세포치료 이외에도 신약개발, 질환 발병원인 규명, 인간 발생과정의 이해 등에 좋은 재료로 활용될 수 있다.

그러나 현재 전분화능 배아줄기세포나 역분화 줄기세포를 세포치료 임상에 적용하기 위해서는 아직 해결해야 할 문제점들이 있다. 무엇보다도 전분화능 줄기세포를 이용한 세포치료 시 종양발생의 위험성이 제기되고 있다. 줄기세포를 이용한 세포치료가 현존하는 난치질환을 치료할 수 있는 가장 좋은 방법이라 할지라도 종양발생 등 또 다른 심각한 문제점을 일으킨다면 소용이 없게 된다. 따라서 이러한 종양발생의 위험성이 제거된 후에야 줄기세포를 이용한 세포치료의 길로 들어서게 될 것이다. 또한 향후 줄기세포의 대량생산 및 특정세포로의 분화에 대한 표준화를 확립하는 것도 세포치료의 보편화를 위해서는 중요하다. 유감스럽게도 줄기세포로부터 특정 세포로의 효율적 유도방법들이 아직 보편화되어 있지 않다.

전분화능 줄기세포는 조직특이적 신약개발 및 독성시험에도 활용될 수 있다. 그동안 치료제



▶▶ 체세포 리프로그래밍 기술의 응용. 최근들어 특정세포 특이 유전자의 발현과 배양조건 변화로 신경세포, 심근세포, 혈액전구세포 등으로 유도하는 체세포 리프로그래밍 연구가 활성화 되고 있다.

개발과정에서 독성, 안전성 및 효능성 시험에 조직 특이적 인간 특정세포를 사용할 수 없어서 대부분 치료제들이 부작용을 나타내는 것으로 알려져 있다. 향후 줄기세포로부터 분화된 신경세포, 혈액세포, 간세포 등 조직 특이적 세포들이 신약개발과정 및 독성시험에 활용된다면, 오늘날의 치료제보다도 더욱 안전하고 고효능성의 신약 개발이 가능할 것이다. 더욱이 특정 질환의 환자 체세포로부터 유래된 역분화 줄기세포는 특정질환의 발병기전 원인을 밝혀내고, 이를 바탕으로 환자 맞춤형 신약개발에도 크게 공헌할 것으로 기대된다.

또한 유전질환 환자의 체세포로부터 유래된 역분화 줄기세포는 현재까지 알려지지 않은 인간 질환의 원인을 밝히는 데에도 매우 유용하다. 그동안 유전질환이나 암 관련 연구는 주로 특정 유전자가 제거된 형질전환생쥐를 개발하여 수행해 왔는데, 종종 특정질환의 표현형이 인간의 경우와 일치하지 않는다는 것이다. 이에 반해 유전질환 환자로부터 만들어진 역분화 줄기세포는 특정세포로 분화시키는 과정에서 질환의 발병원인을 규명할 수 있는 좋은 연구재료로 활용될 수 있다. 아울러 이러한 과정에서 밝혀진 질환원인 및 발병기전의 이해를 바탕으로 특정 유전질환 치료에 적합한 신약을 개발하는 데에도 좋은 모델이 될 수 있다.

국내 개발 인간 배아줄기세포주 52종 등록

줄기세포 연구의 국가경쟁력을 선도하기 위해서는 연구비의 집중 투자, 우수 연구인력의 양성, 사회적 공감대를 이루는 생명윤리 등 여러 요소가 조화롭게 뒷받침되어야 한다. 미국, 일본, 유럽 등 선진국들은 다른 생명공학분야보다도 줄기세포 연구에 전략적으로 투자를 확대하고 있는 실정이다.

미국은 NIH에서 2010년에 약 11억 달러의 연방연구비를 투자하고 있으며, 각 주정부 차원에서도 줄기세포 연구에 막대한 투자를 하고 있다. 예로서, 캘리포니아주에서만 10년간 30억 달러

를 즐기세포 분야에 투자계획을 하고 있으며, 미시간주, 코네티컷주, 캔자스주 등 다른 주에서도 투자를 적극적으로 하고 있다. 더욱이 2009년 3월 미국 오바마 정부는 그동안 부시정부에서 규제해왔던 인간 배아줄기세포 연구의 제한을 철폐하였고, 이어서 NIH에서 2억 달러의 연구비를 추가로 투자하는 등 즐기세포 연구에 발 빠른 행보를 보이고 있다. 이외에 벤처 및 다국적 회사들에 투자를 포함한다면 미국의 즐기세포 연구비 투자는 가히 천문학적이라 할 수 있다.

일본의 경우, 범부처 차원의 재생의료 분야에 연간 약 109억 엔 정도 지원하고 있는데, 역분화 즐기세포 연구에만 2009년 예산을 45억 엔 책정하는 등 즐기세포 연구 분야에 집중적 투자를 하고 있다. 유럽의 경우, 10년간 약 65조 원의 즐기세포 공동연구비를 계획하고 있다. 영국은 'UK 즐기세포 계획'에 약 2조 원의 투자를 계획하고 있으며, 독일은 역분화 즐기세포에만 연구비를 기존 500만 유로에서 1천만 유로로 대폭 증가시켰다.

선진국에서는 연구비 투자와 아울러 국가차원의 즐기세포은행 구축 및 세계 임상표준화 지침을 마련하는 등 미래 즐기세포의 실용화에 대비하고 있다. 2004년 영국 즐기세포 은행을 필두로 미국에서도 2005년 국가줄기세포은행을 구축하여 즐기세포 연구에 안정적 지원을 꾀하고 있다.

국내의 경우, 본격적인 즐기세포 분야의 연구는 교육과학기술부 21세기 프론티어 사업의 일환으로 2002년 시작된 세포응용연구사업으로부터 시작되었다고 볼 수 있다. 지난 10여년간의 프론티어 연구사업을 통하여 국제경쟁력을 갖출 수 있는 기반구축을 하는데 크게 기여해 왔다. 예로서, 국내에서 개발된 다수의 인간 배아줄기세포주의 특성을 규명하였고, 검증 프로토콜을 확립하여 국내 연구자들에게 안정적으로 공급하고 있으며, 특정세포로의 분화 프로토콜 확립, 전문인력 양성 등 즐기세포 연구관련 인프라가 구축되었다. 아울러 보건복지부에서는 '생명윤리 및 안전에 관한 법률'에 의거하여 2010년 1월부터 인간 배아줄기세포의 등록을 의무화하여 현재 까지 국내에서 개발된 인간 배아줄기세포주가 52종 등록돼 있다(<http://kscri.nih.go.kr>).

2015년 즐기세포분야 글로벌 TOP5 진입

정부에서는 즐기세포 연구 분야의 국가 기술경쟁력 제고를 위해 2006년 '줄기세포연구 활성화 방안'을 수립하였고, 2009에는 2015년 '줄기세포분야 글로벌 TOP 5 진입'을 위한 범부처 국가차원의 즐기세포 활성화 전략을 제시하였다. 구체적으로 2009년 402억 원의 즐기세포 연구비를 2014년 1천200억 원으로 3배 이상 확대 투자하고, 세계 TOP 수준의 5개 이상 연구팀을 육성하여 세계 5위권에 진입한다는 야심찬 계획이다. 절대적 연구비 규모에서는 아직 선진국에 비해 적은 수준이지만, 미래 유망기술 및 융합기술에 선택과 집중을 통한 전략적 접근으로 충분히 국가경쟁력을 구축할 수 있을 것이다.

이제 즐기세포 분야의 세계적 선도의 발판을 마련하기 위해서 우리나라 즐기세포 연구자들을 포함한 생명과학자들의 보다 헌신적인 노력과 창의적 연구가 요구되고 있는 시점이다. 즐기세포 연구 분야는 국제적으로도 아직 태동기에 있고, 다양한 원천기술의 확보 가능성이 높으며, 미래 재생의료 및 신성장동력산업의 원동력으로서 잠재력이 매우 크기 때문에 현 시점에서 집중 투자해야 한다. 인내와 끈기를 필요로 하는 즐기세포 연구는 우리나라 연구자들에게 가장 적합한 분야이기에 열정을 가지고 매진한다면 국가경쟁력 구축은 물론 세계를 선도할 수 있는 관련 기술을 개발할 수 있을 것이다. 멀지않은 장래에 실현될 재생의료 시대에 우리나라에서 개발된 즐기세포 기술로 세계 인류가 의료복지 혜택을 누리는 멋진 꿈을 그려본다. ㉑