



# 줄기세포의 신경계 임상적용 II: 성체줄기세포를 중심으로

김 승 현<sup>1,2\*</sup> | <sup>1</sup>한양대학교 의과대학 신경과학교실, <sup>2</sup>한양대학병원 세포치료센터

## Clinical application of adult stem cell therapy in neurological disorders

Seung Hyun Kim, MD<sup>1,2\*</sup>

<sup>1</sup>Department of Neurology, Hanyang University College of Medicine, <sup>2</sup>Cell Therapy Center, Hanyang University Hospital, Seoul, Korea

\*Corresponding author: Seung Hyun Kim, E-mail: kimsh1@hanyang.ac.kr

Received February 22, 2011 · Accepted March 10, 2011

Recent advance in the knowledge of stem cell biology and early success in preclinical studies have prompted scientists to design clinical trials for neurodegenerative disorders including amyotrophic lateral sclerosis (ALS), Alzheimer's disease (AD), and Parkinson's disease (PD). Instead of a cell replacement strategy aiming at unidirectional neuroregeneration, neuroprotective or immune-inflammatory modulations by autologous or allogeneic cell transplantation are becoming central themes in clinical trials. Although stem-cell therapy for intractable neurological disorders is an attractive strategy, numerous essential issues targeting not only safety, efficacy, and source controls, but also clinical protocols, and ethical, regulatory, societal, and cost-benefit effectiveness for stem-cell therapy should be addressed for successful clinical application. Recent promising animal and early clinical data for neurodegenerative disorders might overestimate the hope of stem cell therapy; however, hype is still present for clinical practice. For the successful application of novel stem cell therapy, it is necessary to follow each nation's FDA regulations and international guidelines for the clinical translation of stem cells.

**Keywords:** Adult stem cells; Neurodegenerative diseases; Clinical trial

### 서 론

줄기세포를 이용하여 신경계 질환을 치료하고자 할 때 그 개념은 크게 2가지로 대별된다. 첫째, 손상된 신경 세포 혹은 조직을 재생 혹은 재건한다는 개념과, 둘째, 줄기 세포의 고유특성으로 알려진 신경성장인자 및 항염증조절기능 등을 통한 신경보호효과를 기대하는 개념이다[1-3].

전자는 배아줄기세포, 신경줄기세포 등을 이용하여 동물 실험과 임상적 시도가 되고 있으며 이에 대해서는 다른 원고

에서 다루고 있는바, 본 특집에서는 후자의 개념인 신경보호 효과를 강조하여 성체줄기세포를 이용하여 신경계질환을 치료하고자 할 때 고려해야 할 사항 및 치료효과를 중심으로 알아보고자 한다.

현시점에서 임상적용 가능한 성체줄기세포에는 신경줄기 세포, 조혈모줄기세포, 중간엽 줄기세포 등이 있는데, 중간엽 줄기세포(혹은 간질세포)는 골수 및 체대혈 등에서 쉽게 얻을 수 있어 윤리적 문제가 없으며, 면역 거부반응이나 종양 형성 위험성이 적은 장점을 갖고 있다[4-6].

© Korean Medical Association

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.

줄기세포 시장규모 보고서에 의하면 줄기세포는 심장질환, 신경계질환, 암, 혈액질환, 당뇨 및 피부질환 등 다양한 질환에 적용 가능하며 2012년 시점에는 324억 달러의 시장성을 갖고 있으며, 이중 신경계 질환의 점유율은 전체 31.4%에 달하여 약 102억 달러의 시장성을 갖는다고 예측한다[7-8]. 실제 임상에서 사용하는 줄기세포 중 가장 많은 부분은 성체줄기세포이며, 이 세포는 골수 및 체대혈 이외에도 지방조직, 양수, 양막 및 체대 등과 같이 다양한 조직에서 쉽게 얻을 수 있다. 특히 환자 본인에서 채취한 성체줄기세포는 윤리적 문제와 이식에 따른 면역 거부반응이 없기 때문에 다른 줄기세포 분야에 비해 임상연구가 활발히 진행되고 있다[4-6].

그러나, 줄기세포치료술은 아직까지는 질환별 표준화 지침이 없고 이를 이용한 대규모 임상자료가 거의 없는 초보단계이므로, 과학적 근거 없이 과대포장된 기대감을 충족시키기 위해 무분별하게 줄기세포치료를 수행해서는 안된다는 것이 전문가의 의견이다[9-11]. 그럼에도 실제로는 다양한 신경계 질환을 대상으로 하여 수행된 일부 줄기세포치료연구에 대한 자료가 과장되고 왜곡되는 경향이 있는 것이 현실이다. 따라서 줄기세포를 이용한 임상연구는 이에 대한 규정 및 규제가 엄격히 이루어 져야 하는 것은 당연하지만, 줄기세포분야가 향후 국가 바이오산업의 미래전략사업 중 중요한 분야가 될 뿐 아니라 국가 성장동력이라는 점을 고려할 때, 규제에 걸맞는 기초 및 임상연구를 위한 전폭적인 지원이 뒷받침되어야 한다. 먼저, 성체줄기세포를 이용하여 신경계질환을 치료하기 위한 전략수립 및 임상연구의 방향설정을 하기위해 알아야 할 사항에 대해 기술하고자 한다.

### 신경계 퇴행성질환에서 줄기세포치료의 임상적용 전략

줄기세포를 자연적으로 존재하는 세포와 인위적으로 유도하는 세포로 크게 대별할 때, 전자에 해당하는 줄기세포에는 배아줄기세포, 태아줄기세포 및 성체줄기세포가 있으며, 후자에 속하는 것은 유도만능줄기세포(induced pluripotent stem cell, iPS)가 있다. 성체줄기세포가 갖는 장점은

배아 혹은 태아줄기세포에 비해 윤리적, 면역학적 문제점 없이 본인 조직에서 얻은 자가 줄기세포를 이용할 수 있다는 것이다. 자가조직을 통해 세포를 얻는다는 측면에서 본다면 iPS도 본인 조직에서 얻을 수 있으며 손상된 세포와 조직을 가장 합목적으로 재생할 수 있는 꿈을 실현할 수 있는 세포임에는 틀림없지만 아직은 유전자 조작 및 종양 형성 가능성이 내재되어 있어 임상 적용하기에는 아직 이르지만, 해당 질환의 병리기전 규명 혹은 신약개발을 위한 세포모델로 적합한 세포라고 볼 수 있다.

다양한 기원의 줄기세포를 이용하여 신경계질환을 치료하고자 하는 노력은 신경 및 파괴된 조직에 대한 재생시키려는 방향과 신경보호하려는 측면으로 크게 대별할 수 있다[12]. 이론적으로는 전자의 개념은 손상된 세포나 조직을 재건할 수 있다면 난치성질환을 앓고 있는 환자에게 매우 희망적이겠으나 실제로는 이런 치료법은 아직까지는 어려운 상황이다. 즉 각 질환별로 목표가 되는 신경세포가 달라, 파킨슨병에서는 도파민성 신경세포, 루게릭병에서는 운동신경세포 등이 필요하며 알츠하이머병이나 뇌졸중의 경우에는 손상되는 영역이 더욱 광범위하여 복구해야 할 세포나 조직이 더 복잡하게 된다[1,12-15]. 파킨슨병 모델에서도 도파민성 신경회로 외에도 비 도파민성 신경세포들의 중요성이 강조된다. 루게릭병에서도 척수내의 운동신경세포의 특징이 척수위치에 따라 분화되어야 하는 세포의 형태가 달라야 하는 이외에도 각 운동신경세포와 연결하는 신경간세포(interneuron)와의 신경회로 형성이 되어야 함은 물론 운동피질에서 척수까지의 긴 하행경로를 갖는 추체로의 손상을 모두 정상적으로 재건한다는 것은 줄기세포를 특정부위에 주입함으로써 기대하기에는 비현실적이라는 것을 인식해야 할 것이다. 따라서 이러한 배경은 줄기세포를 이용한 신경보호작용을 강조하는 방향으로 치료적 접근을 바꾸어야 한다는 이론적 근거가 된다.

특히 최근에는 파킨슨병, 근위축성측삭경화증(amyotrophic lateral sclerosis, 루게릭병), 알츠하이머병과 같은 신경계 퇴행성질환의 세포사멸기전이 해당 신경원세포의 사멸보다는 지지세포인 성상세포(astrocyte) 및 미교세포(microglia)의 역할이 강조되고 있다. 즉, 퇴행성질환에서 관찰

되는 세포사멸의 전통적 개념은 질환에 따라 취약한 신경세포(예: 파킨슨병, 흑질부 도파민 신경세포; 루게릭병, 운동신경세포)가 다르며 각 신경세포의 사멸이 가장 중요한 병리현상이라고 생각했다. 이 개념은 장기를 구성하는 각 세포가 자율적으로 기능(cell autonomy)을 하며 이 세포들이 모여 해당 장기의 역할을 하는 것이므로, 신경원세포(neuron)가 사멸하면 이에 따른 임상증상이 나타난다고 생각하는 것이다. 그러나 최근 연구에 의하면 신경원세포가 사멸하면서 병리현상이 진행되는 것은 신경원세포보다는 지지세포에 해당하는 신경교세포(glial cells; astrocyte, microglia)와 주위환경이 더 중요한 역할을 한다는 non-cell autonomous toxicity 이론이 더 강조되고 있다[16]. 따라서 줄기세포치료를 통해 사멸한 신경원세포만을 재생시켜서는 근본적 문제해결을 할 수 없으므로, 향후 치료방향은 병리현상의 과급과 진행에 관여하는 성상세포 및 미교세포의 기능을 호전시키고 주변 환경을 변화시켜주는 방향으로 전환되어야 할 것이다. 즉, 줄기세포를 이용한 치료는 재생이라는 개념도 중요하지만 신경원세포가 손상되는 기전을 조절하는 방향 혹은 부족한 신경보호인자를 전달해주는 매개체로 이용하는 방향으로 전환함이 논리적이다[17]. 즉, 줄기세포를 이용한 완치라는 개념보다는 줄기세포를 질환 경과를 조절하는 약물(disease modifying agent)로 사용하면 치료약물이 전혀 없는 난치성 신경계질환에 적용할 수 있는 잠재성 있는 치료법이라고 할 수 있다.

즉, 신경보호효과 개념을 성체줄기세포에 접목시키려는 이론적 근거는 다음과 같다. 줄기세포는 1) 내재성 신경발생(endogenous neurogenesis)능력을 활성화 할 뿐 아니라, 2) 신경재생인자 및 신경보호인자를 공급해주는 매개체로서 작용할 수 있고, 3) 면역염증반응을 완화하는 기능을 갖고 있다[1-6]. 이런 근거를 바탕으로 임상연구를 수행할 때 어떤 방향으로 할 것인가에 대해 알아보려 한다.

## 줄기세포를 이용한 신경계질환 임상연구방향 설정 및 이론적 근거

줄기세포를 이용하여 신경계 질환에 대한 실제 임상연구

를 계획할 때 염두에 두어야 할 사항은 다음과 같다. 첫째, 국제줄기세포학회의 권고사항 중 중요한 항목은 줄기세포 치료에 따른 위험성과 효과의 득실을 고려하여 각 질환별로 조심스럽게 시도되어야 한다는 것이다. 즉, 현재 대중적인 치료약제가 있고 이를 통해서도 증상을 호전시킬 수 있으며 임상경과가 매우 완만한 질환인 경우는 굳이 줄기세포치료라는 위험성을 갖고 접근하는 것이 의미가 없다는 것이다. 그러나 줄기세포치료 단회 시술을 통해서 지속적으로 복용해오던 약물을 중단할 수 있고 비용대비 효용성이 높은 경우라면 고려할 가치가 있다. 반대로, 현재까지 아무런 치료방법이 없으며 급속히 진행하고 대체요법이 전혀 없는 난치성 신경계질환이라면 줄기세포치료가 부담감 있는 치료법이라도 이를 감수하면서 임상연구를 시도하는 것은 가치가 있다[1,9-11]. 줄기세포치료를 대한 결정을 신중히 해야 할 질환의 대표적인 예가 파킨슨병이나 알츠하이머병인데, 이 질환은 증상 발생 후 이 질환 자체로 생명이 단축되는 경우가 없으며 대중적 약물치료만으로도 상당기간 동안 효과를 얻을 수 있는 질환이므로 유효성이 아직까지 확실치 않은 줄기세포치료를 우선적으로 고려하는 것은 설득력이 없다. 즉, 줄기세포치료의 안전성, 유효성 및 비용대비 효용성을 고려하여 대상질환을 선정하여야 한다. 따라서 이러한 질환에 대한 줄기세포에 대한 계획은 모든 약제의 치료효과를 전혀 기대할 수 없는 상황이 되었을 때 차선책으로 기대하는 것이 타당하다. 이와 반대로 급속한 임상경과를 보이고, 대중치료 약제가 전혀 없는 질환인 루게릭병, 다계통위축증(multiple system atrophy, MSA)을 대상으로 줄기세포치료를 시도한다는 것은 누구나 납득할 수 있다. 그러므로 현 단계에서 줄기세포치료의 임상적용 대상 질환은 파킨슨병이나 알츠하이머병과 같이 대중치료 및 차선책이 있는 질환보다는 어떤 방법으로도 치료법이 마련되지 않은 난치성 신경계질환을 우선적으로 하는 것이 타당하다.

둘째, 병리기전에 입각하여 줄기세포 치료목적을 설정한 후 임상연구를 수행해야 한다. 줄기세포를 통해 파괴된 신경세포가 재생되고 손상된 조직이 재생되기를 바라는 것은 줄기세포를 통해 미래에 이루어져야 할 최종목표였음에도 이에 대한 선부른 기대를 갖고 수행되었다가 실패로 판명된

임상연구 중 가장 대표적인 것이 파킨슨병 환자를 대상으로 태아 신경줄기세포를 이식한 연구이다. 파킨슨병 환자에게 태아 신경줄기세포를 이식한 후 그 결과는 처음에는 효과가 있다고 보고되었지만[18], 이중맹검을 통한 임상연구에는 실패로 판명된 바 있다[19]. 이 연구는 줄기세포치료를 통해 얻고자 한 목표가 도파민 세포로의 성공적인 분화와 생존이었지만, 실제로는 성공적인 임상효과를 얻기 위해서는 분화된 도파민세포가 이론적으로 원하고자 한 신경회로망을 형성해야 함은 물론 도파민이외에도 세로토닌을 포함한 다른 신경전달물질을 분비해야 하는 세포로도 분화해야 하는데 이것이 간과되었다는 교훈을 얻은바 있다[19-21]. 또한 줄기세포에 대한 플라시보 효과가 보고되고 있어 임상연구를 통한 결과를 분석할 때 공개임상보다는 대조군이 설정된 임상연구가 병행되어야만 설득력 있는 임상연구라고 할 수 있다.

따라서 현 시점에서 줄기세포를 통해 얻고자 하는 목적을 손상된 신경조직의 재생이라는 측면보다는 줄기세포를 통해 신경보호작용을 하는 방향으로 임상연구를 설정할 때 더 설득력을 갖게 된다. 또한, 질환별로 병리현상과 발병기전이 상이하기 때문에 줄기세포의 종류, 주입 경로, 용량, 주입 횟수 등을 신중히 고려해야 수행하여야 한다.

셋째, 안정성과 유효성이 입증된 세포치료제라고 해도 임상치료를 계획할 때, 개발자 주도형 보다는 전문 임상가 주도형으로 임상연구가 기획되어야 한다. 즉, 질환별 병리기전 특징을 고려하여 질환 특이적 프로토콜을 마련해야 한다. 한국식약청에서는 줄기세포를 생물학적 제제로 정의하고 품목허가를 위해서는 독성 및 약리시험자료에 대한 규정이 마련되어 있으며 일반 신약개발 파이프라인을 통해 신규 약제가 승인되는 과정과 큰 차이점을 두고 있지 않다. 항생제등과 같은 일반 신약약제는 적응증을 단일질환군에 두고 있지만, 이와 달리 세포치료제는 동일한 제조공정을 통해 얻어졌음에도 개발자 측에서는 한 가지 질환뿐 아니라 다양한 질환에 적용하여 확대하고자 하고자 하는 것이 현실이다.

만일 임상가는 줄기세포가 생물학적 제제로 품목허가를 받는 과정과 그 특징을 충분히 이해하지 못하고 질환의 병리기전만을 고려하여 치료전략을 마련한다면 세포치료를 통해 얻고자 하는 목적을 달성할 수 없으므로 임상가라고 해도

줄기세포분야에 있어서는 아직 이 분야가 미개척분야인 점을 고려하여 기초연구에 대한 해박한 지식을 갖고 임상연구를 주도해야만 그 임상연구가 성공을 거둘 수 있을 것이라고 생각된다. 즉 임상가는 줄기세포를 이식하는 단순수술가가 아니고 해당질환의 병리기전에 기초한 상황별 임상프로토콜을 완성하고 평가하는 줄기세포치료의 주도적 역할을 해야 할 것이다. 즉 투여하고자 하는 줄기세포의 특징과 대상질환의 병리현상을 고려하여 투여경로, 용량, 투여 횟수 등을 정하여야 한다. 예를 들어 세포치료제를 정맥 내 주입을 할 것인지, 척수강 내 주입법을 선택할 것인지 혹은 대뇌실질 내, 뇌실 내 주입을 선택할 것인지를 선택하는 것과 용량 및 투여횟수 등 모든 절차에 대한 결정은 전문 임상가의 몫이 되어야 한다. 성체줄기세포를 이용하여 난치성 신경계질환에 대해 수행한 임상연구에 대해 개괄적으로 알아보고자 한다.

## 골수유래 간엽줄기세포를 이용한 루게릭병 임상연구

루게릭병은 알츠하이머병 및 파킨슨병과 함께 대표적인 신경계 퇴행성 질환 중 하나로서 중추신경계 중 운동신경계만을 선택적으로 침범하는 질환이다. 즉, 척수 및 뇌간 운동신경 지배를 받는 근육의 약화 및 근위축 등의 하위운동원징후와 강직 등의 상위운동원징후를 특징으로 하며 증상 발생 후 2-3년 내에서 전신 및 호흡 마비까지 진행되는 질환이다[22]. 이 질환은 10만 명 당 1-2명이 발생하는 희귀난치성 질환으로 본 연구팀의 보고와 국내 건강보험심사평가원 자료를 근거로 할 때 2010년 국내환자는 약 1,500-2,000명 정도로 추정된다[23].

1994년 mutant human Cu/Zn-superoxide dismutase를 이용한 루게릭병모델이 소개된 이후 이 모델을 이용하여 새로운 약제의 개발을 위한 노력에도 현재까지 약효가 입증된 것은 riluzole이나 이 약제의 효과에도 의문이 제기될 정도로 치료약제가 없어 루게릭병은 줄기세포를 이용한 치료적 시도가 절실히 요구되었던 질환중 하나이다[24]. 줄기세포를 주입했을 때 실험동물모델에서 운동기능과 생존기간



이 연장된다는 것이 밝혀지면서 다양한 줄기세포를 이용하여 유효성을 극대화 시키는 방안이 마련되면서 루게릭병 환자에 대한 임상연구의 기반을 마련하게 되었다[24-27].

줄기세포를 이용한 루게릭병 환자에 대한 임상적 접근은 2001년 Janson 등[25]에 의해 최초로 보고되었는데 3명의 루게릭병 환자를 대상으로 말초혈액에서 분리한 CD34+ hematopoietic stem cell을 이용하여 각기 다른 용량의 줄기세포를 투여하여 주관적인 임상적 호전은 보인바 있었으나 객관적인 지표로서는 효과를 입증하지 못하였다. 이후 동종 조혈모줄기세포를 이용한 골수이식방법으로 수행한 임상연구에서는 그 효과가 뚜렷하지 않았지만 줄기세포가 뇌실질 내로 이동한다는 것을 규명하여 줄기세포가 약물 전달도구로서 사용될 수 있는 가능성을 제시한 바 있다[17]. 최근 이태리의 Mazzini 연구팀[26]은 자가 골수유래 중간엽 줄기세포를 척수내로의 직접주입 후 안정성을 입증한 1상 임상연구를 보고하였다. 그러나 이 방법은 후추개방 후 척수로 자가 골수유래 줄기세포를 넣은 침습적인 치료방법을 사용해야 하는 문제점이 제기된다. 본 연구팀에서는 이런 문제점을 보완하여 비침습적인 방법인 척수강 내 반복주입 요법을 통해 의미 있는 결과를 도출하였는데 3단계의 연구 디자인을 통하여 임상연구를 수행하였다.

첫째 단계에서는 응급입상을 통하여 루게릭병환자 중 줄기세포치료에 대한 효과가 기대되는 군에 대한 모색을 하였으며, 둘째 단계에서는 연구자 임상(식약청승인 Bio-47, 기관윤리위원회 승인 05-452)을 통하여 경막 내 주입을 통하여 자가 골수유래 중간엽줄기세포의 치료적 효과를 분석한 후 치료에 대한 반응을 분석하였으며, 셋째 단계에서는 루게릭병 환자의 골수에서 유래된 줄기세포와 정상인의 골수에서 얻어진 줄기세포의 차이점이 무엇인지를 분석하여 향후 줄기세포 치료의 방향성을 제시하고자 하였다.

응급입상 및 연구자 임상을 수행 시 고려한 사항은 1) 비 임상연구 결과를 통해 경막 내 주입을 통한 비침습적인 치료법도 효과가 있었음을 통해 비침습적인 방법을 통해 시술방법으로 인한 환자의 부담을 최소화 하고자 하였으며, 2) 신경보호효과를 기대하는 치료법이며 상당수의 줄기세포가 오랫동안 척수강 내에 존재하지 않을 것이라는 가정 하에

2회 반복치료를 시행하였으며, 3) 3개월간의 도입기를 두고서 임상진행경과를 관찰한 후 치료 후의 임상경과를 비교함으로써 치료효과를 객관적으로 평가하고자 하였다[27].

응급입상의 목적은 적정 환자군 선정 및 계대배양 조건과 최적의 주입경로와 용량결정을 하는 것이었는데 응급입상을 통해 얻을 수 있었던 결과는 초기 환자에서만 효과가 명확하였을 뿐 진행된 환자군에서는 환자들의 기대치는 매우 높았음에도 치료효과는 거의 없었다. 응급입상의 연구결과 및 루게릭병 동물모델 연구를 통해, 환자선정 기준, 신경보호효과를 극대화하기 위한 최적배양조건[28], 투여경로 및 용량 결정 유효성을 극대화하기 위한 조건을 확립한 바 있다[29]. 37례의 루게릭병 환자에서 수행된 연구자 임상에서 세포치료 후 3개월 이상의 추적관찰이 가능하였던 26례의 환자자료만을 분석했을 때 비치료군에 비해 치료군에서 질환 경과 악화속도가 감소하는 결과를 보였다[27]. 2011년 현재, 연구자 임상연구를 마친 후의 37례 자료분석에 의하면 임상경과에 조금이라도 변화가 있는 경우를 반응군이라고 정의하였을 때 전체 37명중 19명에서 치료적 반응이 있어 (미발표자료) 세포치료를 통해 임상경과에 변화를 보였던 환자는 51.4%였다.

이 연구를 통해 줄기세포치료가 임상경과에 도움을 줄 수 있다는 것은 확인하였지만 기대치만큼의 획기적인 결과는 아니었다. 모든 환자에서 효과가 나타나지 않은 것은 유전적 혹은 환경적 요인 등 개개인에 대한 반응성의 차이점이 있을 수 있다는 가정과 환자자신의 줄기세포가 건강한 동종 줄기세포에 비해 이동능 혹은 기능적인 차이가 있지는 않을까 하는 의문이 제기되었다. 루게릭병이 운동신경계를 선택적으로 침범하는 질환이라고 알려졌지만 운동신경계 이외에도 다른 중추신경계도 침범할 수 있고 산화성손상이 운동계 이외에도 광범위하게 나타날 수 있다는 증거[30] 등을 미루어 정상인의 골수에서 얻은 줄기세포와 루게릭병환자의 세포와 차이가 있을 것이라는 가정 하에 그 차이점을 분석하였다. 정상인의 줄기세포에 비해 루게릭병환자의 줄기세포는 항염증인자, 신경성장인자 및 보호인자가 현저히 감소되어 있을 뿐 아니라 이동능력에도 차이가 있음을 확인하여 [31] 자가줄기세포를 이용한 임상시험이 다양한 장점이 있

음에도 한계점이 있다는 것을 알 수 있었다. 현시점에서는 자기줄기세포를 통해 치료를 하는 것이 윤리적인 문제와 면역학적인 문제를 피하면서 할 수 있는 최선의 방법이지만 줄기세포를 이용한 임상연구에서 그 치료효과를 극대화시키기 위한 노력은 다양한 각도에서 이루어져야 한다. 향후 방향은 자기줄기세포를 이용한 치료효과를 극대화시키기 위한 현재 치료방법의 개선, 건강한 동종줄기세포를 이용한 치료를 위한 방법이 마련되어야 하며, 나아가서는 유전자 병합 치료, 줄기세포를 이용한 약물전달 매개 방법 등이 모색되고 있고, 배아줄기세포 및 iPS를 이용한 치료가 안전성이 확립되는 시점에는 이를 통한 적극적인 치료법이 임상에 적용할 수 있는 시기가 오리라 기대한다.

### 알츠하이머병에 대한 줄기세포 치료

신경계퇴행성질환 중 가장 대표적인이며 치매의 가장 흔한 원인 중 하나인 알츠하이머병의 병인은 아직까지도 명확하지는 않지만 병리적으로 가장 큰 특징은 타우의 과인산화와 연관된 신경세포내의 neurofibrillary tangle과 세포외부의 아밀로이드 반의 침착이다[32]. 이 질환에 대한 약물학적인 접근은 병리기전적인 측면에서는 비정상적인 아밀로이드의 형성을 억제하는 방향과 타우의 과인산화를 억제하는 방향으로 요약되며, 대증적인 치료를 위해서는 아세틸콜린을 증가시켜주기 위한 방향으로 항콜린성 약제들이 개발되어 있으나 병리적 기전에 기초한 약물들의 개발은 현재 시험 단계에 있으며 대증적 치료를 위한 약제는 임상적 효과가 초기에는 많은 효과가 있으나 질환의 경과가 진행함에 따라서는 그 효과가 매우 제한적이다. 이런 상황은 알츠하이머병에 대한 줄기세포를 통한 접근을 시도하게 된 배경이 된다.

가장 대표적인 연구로 Blurton-Jones 등[33]은 신경줄기세포(neural stem cell)를 유전형질전환동물모델의 해마부위에 주입한 후 인지기능의 향상을 보고한 바 있는데, 줄기세포를 통해 얻어진 효과는 아밀로이드 혹은 타우와 연관된 병리현상에 대한 변화가 아니고 신경보호인자에 보호효과에 의한 효과라고 해석한 바 있다. 즉 이런 접근도 위에서 언급한 신경재생보다는 신경보호효과에 근거한 치료라고 할

수 있다. 또한 알츠하이머병에서의 줄기세포치료를 통해 얻을 수 있는 장점은 면역-염증의 조절을 통한 항염증반응을 기대함으로써 질환의 경과를 호전시킬 수 있는 장점이 부각된다. 즉 알츠하이머병에서의 줄기세포가 손상된 신경세포를 재생시키지는 못하더라도 신경성장인자의 분비 및 항염증반응 등을 통한 신경보호효과를 기대하는 방향으로 진행된다면 의미 있는 임상결과도 기대된다[33,34]. 그러나 세포의 주입경로를 어떤 경로를 택할 것이며 주입할 세포의 종류 및 양, 주입 횟수 등에 대한 충분한 전임상연구자료를 통해 효과는 극대화 위험은 최소화하는 방향의 치료법을 개발해야 할 것이다.

### 파킨슨병에 대한 줄기세포 치료

파킨슨병의 발병기전은 아직까지 명확하게 밝혀져 있지 않지만 가장 중요한 병리조건 중 하나는 흑질부 도파민 신경원 세포의 소실과 루이소체가 발견된다는 것이다. 파킨슨병의 내과적 치료기간은 L-dopa를 흑질부에 생존하고 있는 도파민세포에 도달하게 하여 도파민으로 전환시키는 것과 신경보호적인 측면에서 항산화제 및 도파효현제 등을 사용하는 것인데 이런 내과적 치료는 질환 말기시점에 가서 생존하는 도파민 세포가 거의 소실되면 치료효과는 없어지게 된다. 이런 측면을 고려하여 파킨슨병에 대한 줄기세포치료의 역사는 다른 질환에 비해 비교적 일찍 시작하였고 줄기세포를 이용하여 도파민 신경원 세포로의 분화에 대한 연구가 다른 분야에 비해 눈부시게 앞서가고 있다.

투여한 줄기세포가 도파민 신경세포만으로 성공적으로 분화한다고 해서 비 운동성 증상까지는 호전시킬 수 없다는 교훈을 얻은 이후에 많은 전임상 및 임상연구가 이 분야에서 진행되어 왔다[35-42].

특히 성체줄기세포를 이용한 신경보호작용에 대한 연구를 활발히 진행되어 중간엽줄기세포[35], 후각점막세포[36], 신경줄기세포[37,40]를 이식함으로써 신경보호효과 및 파킨슨증상의 호전을 동물모델에서 확인한 바 있다. 최근에는 배아줄기세포 및 iPS로부터 중뇌도파민 신경세포를 분화시킴으로써 치료적 효과를 본 결과 등은 향후 줄기세포치료가

신경재생적 측면에서 매우 고무적인 결과를 도출하리라 기대한다[38,39]. 최근 국내 연구팀에서 의해 배아줄기세포로부터 도파민 줄기세포를 분화시킬 때 최적의 배양조건 및 유전자 조절방법 등을 통해 종양 없이 안전한 세포를 분화시키고자 하는 세포분화의 표준화 연구방법은 향후의 이 분야 줄기세포 치료에 대한 미래전망을 밝게 하는 기초연구라고 할 수 있다[42]. 한편 파킨슨병에 대한 성체 신경줄기세포에 대한 연구에 대한 회의와 한계점으로 인해 이를 극복하기 위한 임상에 접목하기 위한 기초연구가 활발한 가운데, 실제 임상에서 줄기세포를 이용한 치료적 관심을 끌고 있는 질환군은 파킨슨플러스 증후군이다. 이 질환은 파킨슨병의 특이증상 외에 소뇌증상, 자율신경계 증상들이 복합되어 있으며 대표적인 질환군으로 MSA가 있다. MSA는 파킨슨병과 달리 급속한 진행경과를 보이고 대증적인 약물치료가 전혀 없는 난치성 신경계질환 중 하나이다[43]. 국내연구진은 MSA 환자 11명을 대상으로 자가 골수유래 중간엽줄기세포를 경동맥 주입 및 정맥 내 3회 반복주입요법을 시행한 후 치료방법에 대한 안정성과 유효성을 객관적으로 규명한 바 있다[44,45]. 이 연구는 MSA 환자군에 대한 자가 성체줄기세포를 이용한 치료적 가능성을 전문 임상가 주도형으로 대상환자 선정부터 평가방법 및 세포선정단계까지 잘 기획된 연구라고 판단되며 임상적 호전을 보인 기전을 동물모델을 통해 밝힌 바 있는데, 줄기세포치료는 MSA 동물모델에서 신경재생적 측면보다는 염증반응의 억제 효과, 세포 생존 및 사멸신호에 대한 조절을 통해 신경보호작용을 한다는 것을 규명하였다[46]. 향후 다양한 줄기세포 및 시술방법에 대한 새로운 고안 등을 통해 획기적인 치료발전이 있기를 기대한다.

## 결 론

줄기세포를 이용한 신경계질환에 대한 임상연구는 질환별 표준화된 지침이 없으며 그 유효성에 대해서도 아직까지는 매우 초보적인 수준이지만 성체줄기세포의 신경보호효과를 이용한 임상연구가 국내외적으로 루게릭병, 파킨슨병, 알츠하이머병, 뇌졸중 및 다발성경화증을 대상으로 활발히 진행되고 있다. 줄기세포를 이용한 임상연구가 성공적으로

수행되고 난치성 신경계 질환의 표준화된 치료법으로 자리매김을 하기 위해서는 임상가와 세포개발 기초연구자간의 상호 긴밀한 정보교환을 통해 질환별로 합목적이며 윤리규정을 준수하는 치료프로토콜을 개발하는 것이 필요하다. 2011년 현시점에서 줄기세포치료를 이용한 임상치료는 자가 혹은 동종 성체줄기세포에 국한되어 있지만 머지않아 배아줄기세포 및 iPS 등을 이용하여 치료효과를 극대화 할 수 있는 치료법이 개발되리라 기대한다.

## Acknowledgement

This study was supported by a grant of the Korean Health Technology R&D Project, Ministry for Health, Welfare & Family Affairs, Republic of Korea (A101712).

**핵심용어:** 성체줄기세포; 신경계 퇴행성질환; 임상시험

## REFERENCES

1. Lindvall O, Kokaia Z. Stem cells in human neurodegenerative disorders: time for clinical translation? *J Clin Invest* 2010;120: 29-40.
2. Dantuma E, Merchant S, Sugaya K. Stem cells for the treatment of neurodegenerative diseases. *Stem Cell Res Ther* 2010;1:37.
3. Koh SH, Kim KS, Choi MR, Jung KH, Park KS, Chai YG, Roh W, Hwang SJ, Ko HJ, Huh YM, Kim HT, Kim SH. Implantation of human umbilical cord-derived mesenchymal stem cells as a neuroprotective therapy for ischemic stroke in rats. *Brain Res* 2008;1229:233-248.
4. Keene CD, Ortiz-Gonzalez XR, Jiang Y, Verfaillie CM, Low WC. Therapeutic application of bone marrow-derived stem cells in neurologic injury and disease. In: Sanberg CD, Sanberg PR, editors. *Cell therapy, stem cells, and brain repair*. Totowa (NJ): Humana Press; 2006. p. 163-197.
5. Sanchez-Ramos J, Song S, Cardozo-Pelaez F, Hazzi C, Stedeford T, Willing A, Freeman TB, Saporta S, Janssen W, Patel N, Cooper DR, Sanberg PR. Adult bone marrow stromal cells differentiate into neural cells in vitro. *Exp Neurol* 2000; 164:247-256.
6. Jiang Y, Jahagirdar BN, Reinhardt RL, Schwartz RE, Keene CD, Ortiz-Gonzalez XR, Reyes M, Lenvik T, Lund T, Blackstad M, Du J, Aldrich S, Lisberg A, Low WC, Largaespada DA, Verfaillie CM. Pluripotency of mesenchymal stem cells derived from adult marrow. *Nature* 2002;418:41-49.
7. Stem cell research and application skill. *Biotech Policy Research Center* 2008;3:21-23.

8. Research Impact Technologies. Stem cell research: a market insight report. Andhra Pradesh (India): Research Impact Technologies; 2008.
9. Daley GQ, Hyun I, Lindvall O. Mapping the road to the clinical translation of stem cells. *Cell Stem Cell* 2008;2:139-140.
10. Hyun I, Lindvall O, Ahrlund-Richter L, Cattaneo E, Cavazzana-Calvo M, Cossu G, De Luca M, Fox IJ, Gerstle C, Goldstein RA, Hermeren G, High KA, Kim HO, Lee HP, Levy-Lahad E, Li L, Lo B, Marshak DR, McNab A, Munsie M, Nakachi H, Rao M, Rooke HM, Valles CS, Srivastava A, Sugarman J, Taylor PL, Veiga A, Wong AL, Zoloth L, Daley GQ. New ISSCR guidelines underscore major principles for responsible translational stem cell research. *Cell Stem Cell* 2008;3:607-609.
11. Mathews DJ, Sugarman J, Bok H, Blass DM, Coyle JT, Duggan P, Finkel J, Greely HT, Hillis A, Hoke A, Johnson R, Johnston M, Kahn J, Kerr D, Kurtzberg J, Liao SM, McDonald JW, McKhann G, Nelson KB, Rao M, Regenberg A, Siegel AW, Smith K, Solter D, Song H, Vescovi A, Young W, Gearhart JD, Faden R. Cell-based interventions for neurologic conditions: ethical challenges for early human trials. *Neurology* 2008;71:288-293.
12. Boucherie C, Hermans E. Adult stem cell therapies for neurological disorders: benefits beyond neuronal replacement? *J Neurosci Res* 2009;87:1509-1521.
13. Mimeault M, Hauke R, Batra SK. Stem cells: a revolution in therapeutics-recent advances in stem cell biology and their therapeutic applications in regenerative medicine and cancer therapies. *Clin Pharmacol Ther* 2007;82:252-264.
14. Mimeault M, Batra SK. Concise review: recent advances on the significance of stem cells in tissue regeneration and cancer therapies. *Stem Cells* 2006;24:2319-2345.
15. Kim SU, de Vellis J. Stem cell-based cell therapy in neurological diseases: a review. *J Neurosci Res* 2009;87:2183-2200.
16. Iliava H, Polymenidou M, Cleveland DW. Non-cell autonomous toxicity in neurodegenerative disorders: ALS and beyond. *J Cell Biol* 2009;187:761-772.
17. Appel SH, Engelhardt JI, Henkel JS, Siklos L, Beers DR, Yen AA, Simpson EP, Luo Y, Carrum G, Heslop HE, Brenner MK, Popat U. Hematopoietic stem cell transplantation in patients with sporadic amyotrophic lateral sclerosis. *Neurology* 2008;71:1326-1334.
18. Lindvall O, Brundin P, Widner H, Rehncrona S, Gustavii B, Frackowiak R, Leenders KL, Sawle G, Rothwell JC, Marsden CD, Bjorklund A. Grafts of fetal dopamine neurons survive and improve motor function in Parkinson's disease. *Science* 1990;247:574-577.
19. Olanow CW, Goetz CG, Kordower JH, Stoessl AJ, Sossi V, Brin MF, Shannon KM, Nauert GM, Perl DP, Godbold J, Freeman TB. A double-blind controlled trial of bilateral fetal nigral transplantation in Parkinson's disease. *Ann Neurol* 2003;54:403-414.
20. Lang AE, Obeso JA. Challenges in Parkinson's disease: re-toration of the nigrostriatal dopamine system is not enough. *Lancet Neurol* 2004;3:309-316.
21. Lang AE, Obeso JA. Time to move beyond nigrostriatal dopamine deficiency in Parkinson's disease. *Ann Neurol* 2004;55:761-765.
22. Ince PG, Lowe J, Shaw PJ. Amyotrophic lateral sclerosis: current issues in classification, pathogenesis and molecular pathology. *Neuropathol Appl Neurobiol* 1998;24:104-117.
23. Baek W, Park A, Kim HY, Kim SH. Amyotrophic lateral sclerosis in Korea: clinical characteristics and prognostic factors. *J Korean Neurol Assoc* 2011;29:16-24.
24. Silani V, Cova L, Corbo M, Ciammola A, Polli E. Stem-cell therapy for amyotrophic lateral sclerosis. *Lancet* 2004;364:200-202.
25. Janson CG, Ramesh TM, During MJ, Leone P, Heywood J. Human intrathecal transplantation of peripheral blood stem cells in amyotrophic lateral sclerosis. *J Hematother Stem Cell Res* 2001;10:913-915.
26. Mazzini L, Ferrero I, Luparello V, Rustichelli D, Gunetti M, Mareschi K, Testa L, Stecco A, Tarletti R, Miglioretti M, Fava E, Nasuelli N, Cisari C, Massara M, Vercelli R, Oggioni GD, Carriero A, Cantello R, Monaco F, Fagioli F. Mesenchymal stem cell transplantation in amyotrophic lateral sclerosis: a phase I clinical trial. *Exp Neurol* 2010;223:229-237.
27. Kim HY, Paek JY, Park HK, Choi MR, Yoon HS, Kim KS, Kim SH. Efficacy and safety of autologous bone marrow-derived mesenchymal stem cell treatment in patients with amyotrophic lateral sclerosis. *J Korean Neurol Assoc* 2009;27:163-169.
28. Choi MR, Kim HY, Park JY, Lee TY, Baik CS, Chai YG, Jung KH, Park KS, Roh W, Kim KS, Kim SH. Selection of optimal passage of bone marrow-derived mesenchymal stem cells for stem cell therapy in patients with amyotrophic lateral sclerosis. *Neurosci Lett* 2010;472:94-98.
29. Kim H, Kim HY, Choi MR, Hwang S, Nam KH, Kim HC, Han JS, Kim KS, Yoon HS, Kim SH. Dose-dependent efficacy of ALS-human mesenchymal stem cells transplantation into cisterna magna in SOD1-G93A ALS mice. *Neurosci Lett* 2010;468:190-194.
30. Kim SH, Engelhardt JI, Henkel JS, Siklos L, Soos J, Goodman C, Appel SH. Widespread increased expression of the DNA repair enzyme PARP in brain in ALS. *Neurology* 2004;62:319-322.
31. Cho GW, Noh MY, Kim HY, Koh SH, Kim KS, Kim SH. Bone marrow-derived stromal cells from amyotrophic lateral sclerosis patients have diminished stem cell capacity. *Stem Cells Dev* 2010;19:1035-1042.
32. Price DL, Sisodia SS. Cellular and molecular biology of Alzheimer's disease and animal models. *Annu Rev Med* 1994;45:435-446.
33. Blurton-Jones M, Kitazawa M, Martinez-Coria H, Castello NA, Müller FJ, Loring JF, Yamasaki TR, Poon WW, Green KN, LaFerla FM. Neural stem cells improve cognition via BDNF in



- a transgenic model of Alzheimer disease. *Proc Natl Acad Sci U S A* 2009;106:13594-13599.
34. Zhongling F, Gang Z, Lei Y. Neural stem cells and Alzheimer's disease: challenges and hope. *Am J Alzheimers Dis Other Demen* 2009;24:52-57.
  35. Dezawa M, Kanno H, Hoshino M, Cho H, Matsumoto N, Itokazu Y, Tajima N, Yamada H, Sawada H, Ishikawa H, Mimura T, Kitada M, Suzuki Y, Ide C. Specific induction of neuronal cells from bone marrow stromal cells and application for autologous transplantation. *J Clin Invest* 2004;113:1701-1710.
  36. Murrell W, Wetzig A, Donnellan M, Féron F, Burne T, Mee-deniyi A, Kesby J, Bianco J, Perry C, Silburn P, Mackay-Sim A. Olfactory mucosa is a potential source for autologous stem cell therapy for Parkinson's disease. *Stem Cells* 2008;26:2183-2192.
  37. Yasuhara T, Matsukawa N, Hara K, Yu G, Xu L, Maki M, Kim SU, Borlongan CV. Transplantation of human neural stem cells exerts neuroprotection in a rat model of Parkinson's disease. *J Neurosci* 2006;26:12497-12511.
  38. Kim JH, Auerbach JM, Rodríguez-Gómez JA, Velasco I, Gavin D, Lumelsky N, Lee SH, Nguyen J, Sanchez-Pernaute R, Bankiewicz K, McKay R. Dopamine neurons derived from embryonic stem cells function in an animal model of Parkinson's disease. *Nature* 2002;418:50-56.
  39. Wernig M, Zhao JP, Pruszak J, Hedlund E, Fu D, Soldner F, Broccoli V, Constantine-Paton M, Isacson O, Jaenisch R. Neurons derived from reprogrammed fibroblasts functionally integrate into the fetal brain and improve symptoms of rats with Parkinson's disease. *Proc Natl Acad Sci U S A* 2008;105:5856-5861.
  40. Shim JW, Park CH, Bae YC, Bae JY, Chung S, Chang MY, Koh HC, Lee HS, Hwang SJ, Lee KH, Lee YS, Choi CY, Lee SH. Generation of functional dopamine neurons from neural precursor cells isolated from the subventricular zone and white matter of the adult rat brain using Nurr1 overexpression. *Stem Cells* 2007;25:1252-1262.
  41. Lee HS, Bae EJ, Yi SH, Shim JW, Jo AY, Kang JS, Yoon EH, Rhee YH, Park CH, Koh HC, Kim HJ, Choi HS, Han JW, Lee YS, Kim J, Li JY, Brundin P, Lee SH. Foxa2 and Nurr1 synergistically yield A9 nigral dopamine neurons exhibiting improved differentiation, function, and cell survival. *Stem Cells* 2010;28:501-512.
  42. Hwang DY, Kim DS, Kim DW. Human ES and iPS cells as cell sources for the treatment of Parkinson's disease: current state and problems. *J Cell Biochem* 2010;109:292-301.
  43. Wenning GK, Colosimo C, Geser F, Poewe W. Multiple system atrophy. *Lancet Neurol* 2004;3:93-103.
  44. Lee PH, Kim JW, Bang OY, Ahn YH, Joo IS, Huh K. Autologous mesenchymal stem cell therapy delays the progression of neurological deficits in patients with multiple system atrophy. *Clin Pharmacol Ther* 2008;83:723-730.
  45. Lee PH, Park HJ. Bone marrow-derived mesenchymal stem cell therapy as a candidate disease-modifying strategy in Parkinson's disease and multiple system atrophy. *J Clin Neurol* 2009;5:1-10.
  46. Park HJ, Bang G, Lee BR, Kim HO, Lee PH. Neuroprotective effect of human mesenchymal stem cells in an animal model of double toxin-induced multiple system atrophy-parkinsonism. *Cell Transplant* 2010 Nov 5 [Epub]. DOI: 10.3727/0963-68910X540630.

### Peer Reviewers' Commentary

줄기세포 신경계질환의 임상적응에 관하여 필자는 줄기세포에 대한 기본적인 과학적 이해뿐 아니라, 최근 많은 논란의 가운데 있는 임상적응에 관하여 기초연구, 의료 기술적 및 윤리적 측면에서도 중용적 접근을 하고 있다. 아울러 줄기세포의 치료에 있어서 성체줄기세포를 선호한 것으로 보이며, 이는 배아 또는 태아줄기세포가 갖는 윤리적 문제와 유도만능줄기세포가 갖는 유전자조작에 따른 위험성을 원천적으로 배제하고자 하는 임상진의 최선의 선택으로 생각하며, 그 기전을 일부 신경세포의 재생보다는 신경보호, 내재성 신경발생 능력 활성화 및 면역 염증반응 완화에 주력한 점도 기초과학적 연구에 바탕을 둔 올바른 선택으로 받아들여질 수 있겠다. 또한 임상적응에 있어서 대상 질환 및 환자의 병태생리학적 기반을 두고 우선적으로 적용 선택해야 한다고 지적한 점, 의료 기술적인 문제뿐 아니라 줄기세포 치료 관련 현행 법규에 대한 정확한 이해 역시, 동 연구를 시행하는 많은 연구자들이 주목해야 할 점으로 생각한다. 이는 특히 현재의 특별한 치료법이 없는 희귀 난치성질환에 근 시간 안에 적용이 가능한 잠재성 높은 치료 접근법이라 판단된다.

[정리:편집위원회]