

Recent advances in liver regeneration technology & the industry: Industialization of adult stem cell

김현수

파미셀

알코올이나 간염바이러스 등의 원인으로 간부전이 발생한다. 현재 간 이식이 간 기능을 회복시키는 최선의 방법이나 공여간의 부족, 고비용, 수술의 위험성으로 국내에서는 이식이 필요한 환자의 20%정도만 이식을 받을 수 있다. 미국의 경우에도 필요 환자의 40%정도가 이식을 받고 있다. 따라서 간 이식까지의 대기 기간을 유지하기 위한 방법(bridge)이나 더 나아가 이식을 대체(replacement) 할 수 있는 방법이 절대적으로 필요한 바, 세포 치료가 그 가능성으로 대두되고 있다. 대략 20년 전부터 줄기세포를 포함한 세포 치료요법이 발전되어오고 있다. 산업적으로 개발 할 수 있는 줄기세포는 간엽줄기세포이다. 중간엽 줄기세포(mesenchymal stem cell, MSC)는 골수기질줄기세포(marrow stromal stem cell)또는 골수 기질세포(marrow stromal cell)로도 불리는 대표적인 치료제용 세포이다. 이 세포는 골수 외에 지방, 제대혈 등 다양한 장기에서도 추출할 수 있다.

중간엽 줄기세포를 이용한 간 경화 세포 치료제 개발을 위한 산업 측면의 고려사항들과 준비과정을 설명하겠다. 1) 우선 골수, 지방 또는 제대혈 등 세포 추출원이 다르다면 같은 중간엽 줄기세포라도 다른 치료제로 구분되어 각각의 자체 개발 과정이 필요하다. 물론 다른 근원의 줄기세포가 어떤 것이 우월한가는 확인 할 방법이 없다. 최종 임상 결과가 약간의 정보를 줄 수 있을 것이다. 2) 간 경화는 바이러스성과 비 바이러스성으로 나눌 수 있다. 알코올성 간경화와 같은 비 바이러스성은 자가 줄기세포 치료제 개발이 가능하다. 바이러스 오염이 없기 때문이다. 바이러스성 간경화는 제조 과정의 바이러스 노출 위험성으로 인해 자가 줄기세포 치료제를 개발할 수 없어 정상인의 줄기세포를 이용하는 동종 치료제 개발이 시도되고 있다. 최근까지 산업화 수준의 동종 줄기세포 치료제는 한 공여자로부터 5,000-10,000명 분량의 세포 생산이 가능한 것으로 보고되고 있다. 이를 보고한 두 회사는 모두 3상 임상에서 실패하였는데 중요한 이유가 대량 생산을 위해 배양 기간이 길어지면서 줄기세포의 노화로 기능 감소가 일어나는 것과, 냉동 보관 및 해동 시 발생하는 세포 사멸이었다. 즉 초기 임상단계와 같은 품질을 유지할 수 없었기 때문이다.

줄기세포 치료제의 효과 기전으로, 분화하여 손상 받은 세포를 대체하는 현상을 주목한 것은 사실이다. 그러나 체외에서 배양된 줄기세포는 인체 내에 존재하는 줄기세포와 다르다. 다시 체내로 투여하였을 때 이식되지 않고, 단지 2-6개월 동안 표적 장기에 존재 하는 것으로 추정된다. 이러한 예측은 동종 골수 이식에서 공여자의 체외배양 중간엽 줄기세포 투여 시 6개월까지 세포의 존재가 확인되는 것으로 설명된다. 어느 동물 실험으로도 인체 내에서의 세포 잔존 기간을 증명할 수는 없다. 중간엽 줄기세포 치료제의 효

과를 설명하기 위해 가장 많이 받아들여지고 있는 기전은 투입된 줄기세포가 손상 받은 세포나 장기의 회복을 촉진키는 paracrine 및 autocrine 효과를 나타낸다는 것이다. 개발사들은 줄기세포 치료제 개발 과정에서 약품의 효과를 대변 할 수 있는 역가에 대한 실험법과 그 결과를 제시하여야 한다. 역가를 보여주는 정량적 실험법은 대부분 분비되는 단백질을 표적으로 삼는다. 간 경화 치료제 개발에서도 섬유화 억제와 간 세포 재생을 촉진시키는 단백질을 찾고 그 연관성을 역으로 확인한다. 동종 줄기세포 치료제 개발 시 공여자 줄기세포의 특성을 파악하여 좀 더 효과적인 공여자를 찾는데 사용될 수 있다. 문헌에 기록된 간세포 재생을 촉진시키는 단백질 한 가지 이상을 대상으로 합리적인 역가를 설정하게 된다. 지금까지의 간세포 재생 촉진 단백질의 효과는 대부분 급성 간부전의 형태인 부분 간 절제술 모델에서 보고되어 있다. 그러나 중간엽 줄기세포로부터 분비되는 단백질들은 만성적인 간세포 감소, 간섬유화와 과다한 염증 세포 침윤의 상태에서도 대부분 긍정적인 간세포 재생 효과를 보인다. 세계적으로 줄기세포 치료제 상업화 임상(IND) 제품은 5가지이다. 국내 및 중국과 인도의 회사들에서 진행되고 있는데 국내를 제외하고는 정확한 규정을 준수하는지 확인 할 수 없다. 간 경화와 간부전은 선진국에서도 큰 시장을 형성하고 있으나 선진국은 상업화 단계 줄기세포치료제 개발에 적극적으로 참여하지 않고 있는 것으로 확인된다. 따라서 간 질환 줄기세포치료제 시장은 제약 후발 주자인 대한민국이 글로벌하게 진출 할 수 있는 영역이라고 판단 된다.