



배아줄기세포의 임상적용

정 형 민^{1,2*} | ¹차의과학대학교 통합줄기세포치료연구센터, ²주)차바이오텐디오스텍

Clinical application of human embryonic stem cells

Hyung Min Chung, PhD^{1,2*}

¹CHA Stem Cell Institute of CHA University, ²CHA Bio & Diotech, Inc., Seoul, Korea

*Corresponding author: Hyung Min Chung, E-mail: stem_chung@naver.com

Received January 14, 2011 · Accepted February 2, 2011

Recent advances in stem cell biology, including the development of optimized cell type-specific culture systems, and the broader understandings of biochemical and molecular signals involved in cell self-renewal and differentiation have brought cell-based therapy closer to practical application. As of now, at least 250 adult stem cell therapies are being used or tested in clinical situations. Stem cells have two important properties that distinguish them from other types of cells; they can both proliferate without changing their phenotypes indefinitely, and they also can differentiate into one or more new kinds of cells depending on their culture conditions. Thus, stem cell therapy could be most effective for treating the diseases that are marked by the loss of cells. The typical examples are Parkinson's disease, Alzheimer's disease, diabetes, heart failure, blindness, spinal cord injury, and stroke. Additionally, stem cell derivatives can be used in drug discovery as well. In the last decade, various types of stem cells have been identified from preimplantation stage embryos, fetuses, placentas, and adult tissues. Moreover, it is now almost a common practice to produce induced pluripotent stem (iPS) cells from various adult somatic cells using only a few defined factors. Thus, it is feasible that patient-specific stem cells will be generated with less controversy in the near future. However, human embryonic stem (ES) cells firmly remain "the gold standard" because of their greatest potential to become any type of cell in the body. The vast knowledge obtained from human ES cell research in the past decade has made cell-based therapy more promising than ever. Even the recent establishment of iPS cell technology is the culmination of human ES cells research. In our laboratory, interesting human cardiovascular cells including endothelial precursor cells and beating myocardial cells, artificial blood cells, and retinal pigment epithelial cells were successfully differentiated and their therapeutic potential was confirmed after cell transplantation into animal models. Thus, here, the current research status of human embryonic stem cell-based therapy will be introduced and the future directions of stem cell applications in clinical trials will be discussed.

Keywords: Human embryonic stem cells; Cell therapy product; Differentiation

서 론

배아줄기세포(embryonic stem cell)는 무한 증식능(indefinitive proliferation activity)과 모든 세포로 분화

가능한 전분화능(pluripotency)을 지닌 세포로 정의되며 인간 배아줄기세포의 경우 1998년 미국의 Thomson 연구팀[1]에 의해 최초로 확립되었다. 인간 배아를 이용해야 하는 이

유로 생명윤리적 논란이 상존함에도 불구하고 많은 연구자

들은 배아줄기세포가 지닌 증식능과 분화능을 이용함으로써 손상된 조직 혹은 장기를 대체할 수 있을 것으로 예측하고 있다. 이러한 논리적 가설은 실제 2000년 이후 많은 연구보고를 통해 체외분화유도를 통해 다양한 세포를 생산할 수 있고 질병동물 모델을 이용한 연구를 통해 생체내 기능성 회복이 가능함을 입증하고 있다[2-4].

배아줄기세포를 이용한 세포 치료제의 개발은 줄기세포 분리 및 증식된 세포를 이식하는 대부분의 성체줄기세포 치료제와는 달리 다양하며 복잡한 과정을 통해 개발되어야 한다. 특히 동종 세포 치료제(allogenic cell therapy product)로서 세포이식 후 나타날 수 있는 면역거부반응의 문제를 해결해야 하고 전분화능 특성으로 인해 미분화세포의 혼합 시 나타날 수 있는 종양발생을 억제할 수 있는 세포제거 기술의 개발이 선행되어야 한다. 이러한 이유로 배아줄기세포 치료제의 개발은 성체줄기세포에 비해 상당히 지연되어 왔으나 2009년 미국에서 최초의 임상시험 허가승인을 필두로 이 분야의 연구는 최근 매우 활성화 되고 있는 실정이다. 본 종설에서는 인간배아줄기세포를 이용한 세포치료제 연구분야의 현황과 향후의 연구방향을 모색하고자 한다.

인간배아줄기세포의 확립과 특성규명

1. 인간배아의 확보

인간배아줄기세포는 Thomson 등[1]에 의해 최초로 확립되었으며 이후 다수의 연구자들에 의해 확립되어 현재 전세계적으로 최소 350-500종 이상이 확립되어 있는 것으로 알려져 있다. 인간배아줄기세포의 확립을 위해 이용되는 인간 배아는 연구를 허용하는 대부분의 국가에서 법적 또는 윤리적 가이드라인에 따라 철저하게 윤리성 검증절차를 거쳐 기증받은 인간 착상 전 배아를 이용하여 확립된다. 대부분의 공여 배아는 불임치료과정에서 발생하는 잉여배아를 기증받게 되며 우리나라의 경우 ‘생명윤리및안전에관한법률’에 따라 불임치료 후 냉동보관중인 잔여배아로 제한하고 있다. 기증받은 인간배아는 대부분의 경우 초기난할(cleavage)과정 단계에 있는 배아인 2-8 세포기 단계의 배아가 대부분이

며 일부는 착상직전 단계인 배반포(blastocyst) 배아도 이용된다.

2. 인간배아줄기세포의 확립과 특성규명

인간배아줄기세포 확립을 위해서는 동결 혹은 신선상태의 기증배아를 줄기세포를 확립할 수 있는 배반포 단계까지 발생할 수 있는 배지하에서 배양하면서 발생을 유도한다. 배반포 단계까지 발생된 배아는 인체로 발생할 수 있는 내부세포괴(inner cell mass)와 태반과 태막 등으로 발생할 수 있는 영양배엽세포(trophoblast cell)로 구분되는데 줄기세포 확립을 위해서는 내부세포괴만을 분리해야 한다. 내부세포괴는 면역화확요법 또는 미세분리법을 통해 분리하며 분리된 내부세포괴는 불활성화된 지지세포(feeder cell)에 올려 배양한다. 배양후 3-5일 정도부터 세포의 콜로니 형성을 관찰할 수 있으며 이후 형성된 콜로니는 계대배양을 통해 증식을 유도하면서 줄기세포 확립여부를 결정한다. 지지세포하에서 원형형태의 콜로니 형성을 보이고 세포의 핵이 70% 이상인 세포의 형태를 나타내게 되면 줄기세포로 판단하고 이들 세포에 대해 염색체 분석, 배아줄기세포 특이 유전자 발현, 세포표면 특이항체 발현, 삼배엽성 세포분화 및 생체내 이식후 테라토마 형성을 확인하므로써 최종적으로 인간 배아줄기세포를 확립한다.

3. 인간배아줄기세포의 면역원성

인간배아줄기세포는 세포치료제 관점에서 살펴보면 동종 줄기세포로 구분할 수 있다. 따라서 생체이식시 이식거부반응에 대한 대책을 반드시 고려해야 한다. 이를 극복할 수 있는 방법으로는 체세포복제배아줄기세포와 같은 면역거부반응이 나타나지 않는 자가 배아줄기세포를 확립하거나 혹은 다양한 배아줄기세포주 확립을 통해 다양한 면역원성을 지닌 줄기세포주를 확보하는 일이다. 또한 인간배아줄기세포는 미분화 상태나 혹은 분화가 종료된 세포라도 면역적합항원중 HLA type II 항원의 발현은 나타나지 않으며 HLA type I 항원 발현도 일반 체세포나 성체줄기세포에 비해 낮게 발현된다고 알려져 있다. 본 연구진은 2008년까지 확립에 성공한 27종의 인간배아줄기세포를 대상으로 한국인을 대표할

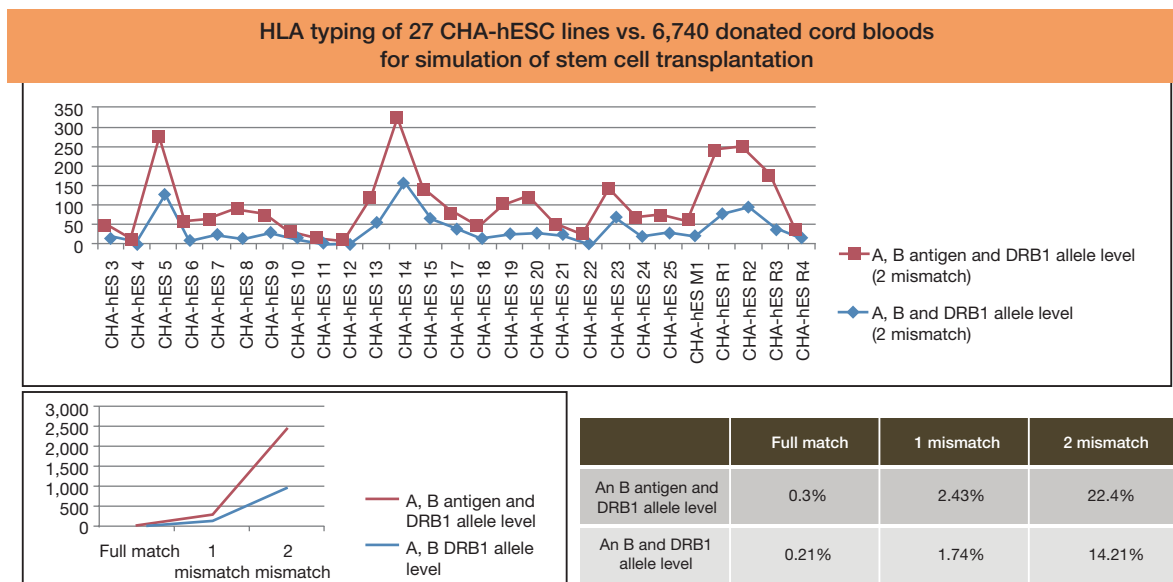


Figure 1. HLA typing of 27 CHA-human embryonic stem cell (hESC) lines vs. 6,740 donated cord bloods for simulation of stem cell transplantation.

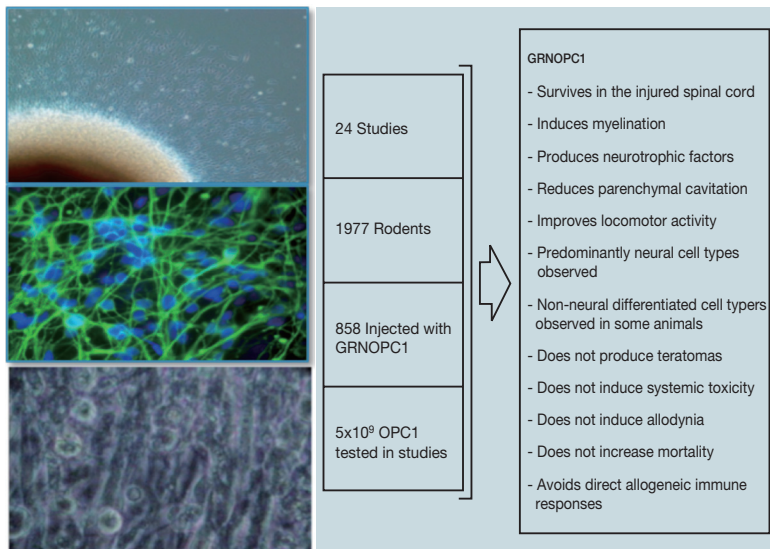
수 있는 6,740개의 제대혈에 대한 면역적합항원을 대비한 결과 27종의 줄기세포주로 한국인의 16-25%의 면역원성을 해결할 수 있음을 확인하였다(Figure 1) [5]. 따라서 약 100종의 세포주를 확보가능할 경우 한국인의 최소 80-90%이상 면역원성 일치 배아줄기세포주를 확보할 수 있다고 판단하였다.

인간배아줄기세포를 이용한 세포치료제 개발과정 및 척수손상 치료제 개발

인간배아줄기세포는 무한대 증식능과 전분화능을 지닌 줄기세포로서 체외에서 특별한 조작을 통해서 특정세포로 분화가 가능하다. 1998년 최초의 인간배아줄기세포 확립 성공 이후 다수의 연구팀에 의해서 매우 다양한 특정세포로의 분화유도 기술개발이 이루어져 왔다. 인간배아줄기세포를 이용한 세포치료제 개발에는 다음과 같은 몇 가지 중요한 기술적 문제를 해결해야만 하는 문제를 안고 있다. 세포치료제를 개발하기 위해서는 우선 치료제로 이용하고자 하는 특정세포로의 분화유도기술이 개발되어야 한다. 또한 특정세포로 분화된 세포 내에 미분화세포를 제거할 수 있는 기술을

만드시 개발해야 한다. 만약 미분화세포의 혼입이 이루어진 세포치료제를 생체 내 이식 시 발생할 수 있는 종양형성의 문제는 배아줄기세포 유래 세포치료제의 임상진입의 가장 큰 난관이기도 하다. 그리고 인간배아줄기세포는 현재까지는 모두 동종유래 세포치료제로서 환자에 적용하기 위해서는 면역원성 즉, HLA type이 일치한 배아줄기세포를 이용해야만 한다. 그러나 일부 신경계질환이나 안과질환 그리고 혈액등은 면역거부반응이 나타나지 않기 때문에 동종 세포치료제라고 하더라도 면역거부반응의 문제점을 해결할 수 있다. 다만 질병으로 인해 혈액뇌장벽(blood brain barrier) 등의 손상을 받은 경우 일정기간의 면역억제제 사용은 불가피하다. 마지막으로 배아줄기세포 유래 세포치료제 개발을 위해서는 다양한 질병모델 동물을 대상으로 하는 대란위의 안전성 및 독성 평가를 진행해야 한다. 세포치료제 개발 시 가장 우선적으로 고려해야 되는 사항으로서 인간 배아줄기세포 유래의 세포치료제의 개발선례가 없는 관계로 단회독성, 발암독성, 발암원성 및 분포독성 등의 안전성 시험을 반드시 진행해야 하면 동시에 대조약물 혹은 성체줄기세포 등과의 이식(혹은 투약)을 통해 약리적 동등성 혹은 우월

Conclusions from IND-enabling nonclinical studies



Functional motor neuron

Figure 2. Geron initiates clinical trial of human embryonic stem cell-based therapy (courtesy of Geron Inc.). IND, industrialization of new drug.

성을 입증해야 한다. 이러한 복잡한 과정으로 인해 인간배아줄기세포 유래 세포치료제의 개발은 지연되어 오다 미국의 Geron사는 배아줄기세포로부터 희소돌기아세포(oligodendrocyte)로의 분화유도를 통해 이를 활용한 급성 척수손상 세포치료제를 미국 식약청으로부터 2009년 1월 최초로 승인을 받았다[6]. Geron사는 임상시험승인을 위해 24 종류의 다양한 시험법과 약 2,000여 마리의 동물을 대상으로 안전성, 독성 및 유효성 평가를 진행하였다(Figure 2). 이어 미국 ACT사와 차바이오텔리온은 공동으로 배아줄기세포 유래의 망막색소상피세포(retinal pigment epithelial cell)를 이용한 희귀난치병인 스타가르트병(Star-gardt's macular dystrophy)에 대한 미국 Food and Drug Administration (FDA) 임상승인을 2010년 11월에 노인성 황반변성증(age related macular dystrophy)에 대해서는 2011년 1월 미국 FDA 임상시험승인을 득하였다. 이로써 본격적인 인간배아줄기세포 유래 세포치료제의 임상진입이 이루어졌으며 실제 Geron사는 2010년 10월 Atlanta시의 병원 에서 척수손상 환자에 대한 최초의 세포이식을 진행하였다.

이처럼 인간배아줄기세포 유래 세포 치료제는 2010년을 기점으로 임상진입에 성공하여 기존의 다양한 성체치료제와 함께 난치성 질환의 치료수단으로서의 가능성을 평가할 수 있는 단계로 성숙하였다. 한 가지 흥미로운 사실은 인간배아줄기세포 유래 세포치료제 개발의 첫 번째 대상질환이 척수손상과 망막손상에 의한 실명증이라는 사실이다. 세포치료제 개발 연구진은 상기 두 가지 질병이 면역학적으로 거부반응이 나타나지 않는 중추신경계와 망막조직이라는 사실에 근거를 두어 우선 치료대상으로 선정하였다. 실제 임상시험을 위해서는 상기 두 가지 세포치료제는 세포이식 전과 후에 걸쳐 4-12주간의 저농도의 면역억제제를 환자에 투여하는 전략을 선택하고 있다.

배아줄기세포 유래 망막색소상피세포를 이용한 실명증 치료제 개발 현황

미국의 ACT사와 한국의 차병원그룹(차바이오텔리온)은 2004년도에 개발된 인간배아줄기세포 유래의 망막색소상피세포 분화기술을 개발하여[7] 2010년과 2011년에 스타가르트병과 노인성 황반변성증에 대한 미국 FDA 임상시험 승인을 득하였다. 망막은 광수용체(photoreceptor)의 기능조절, 비타민A의 대사조절, 광수용체에 대한 면역기능 조절 및 이온 및 저분자물질의 운반 등 다양한 기능을 수행하는 조직이며 망막손상에 의한 실명증은 대표적 실명의 원인으로서 망막조직의 직접적 손상에 의한 건성과 망막 내 혈관의 이상증식과 혈액의 침출로 인해 망막손상을 초래하여 나타나는 습성의 형태로 구분된다. 건성이 전체 망막손상의 90%를 차지하지만 습성의 항체치료제 또는 광치료법 등의 치료법의 존재에도 불구하고 건성의 망막질환은 특별한 치료제 개발이 없는 상황이다. 양사는 이러한 건성 망막변성에 의

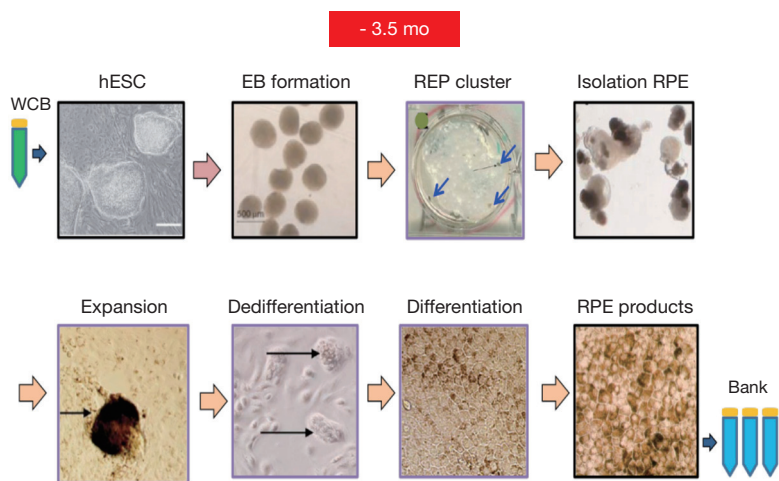


Figure 3. Generation of retinal pigment epithelial cells (RPEs) from human embryonic stem cells. WCB, working cell bank; hESC, human embryonic stem cell; EB, embryoid body.

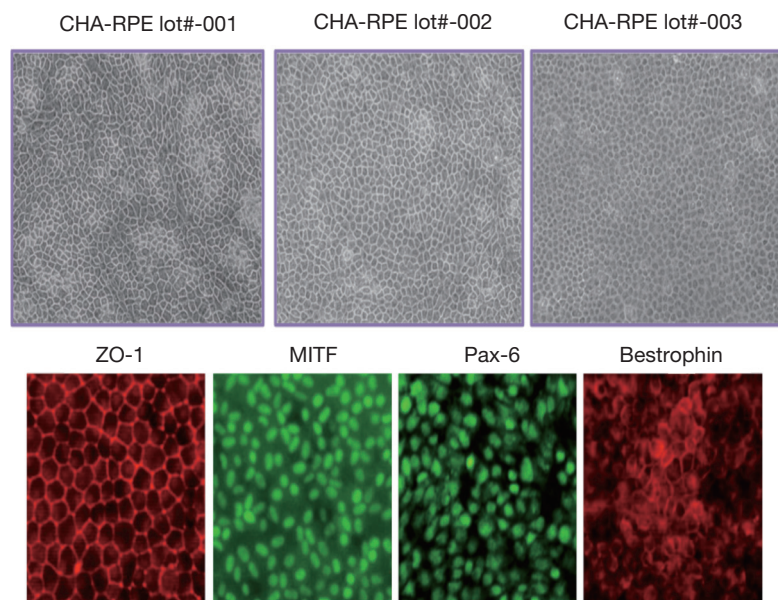


Figure 4. Morphological and immunohistochemical characterizations of human embryonic stem cell (hESC) derived retinal pigment epithelial cells (RPEs). Upper panel: *In vitro* differentiated human RPEs from hESCs (x100). Lower panel: molecular marker analysis of RPE from hESCs. Immunostaining with antibodies of human RPE cells, tight junction protein (ZO-1), microphthalmia associated transcription factor (MITF), Pax-6, and Bestrophin (x200).

한 실명증을 치료하기 위한 세포치료제 개발을 진행하였다. 배아줄기세포유래 세포치료제 개발을 위해 망막색소상피세포

포 제조공정 및 품질관리를 위한 기준 및 시험법을 작성하였고 이에 근거하여 제조한 망막색소상피세포에 대한 전임상 독성, 안전성 및 유효성 평가를 시행하였다(Figures 3-6).

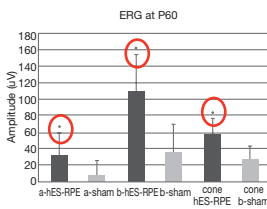
인간배아줄기세포를 이용한 망막색소상피세포 생산을 위해서 먼저 미분화 상태로 유지배양되는 배아줄기세포로부터 분화초기 단계인 배상체 형태로 일차 분화유도한 다음 이를 효소처리를 통해 단세포로 분리하고 1-1.5개월간 배양하면서 망막색소상피세포 전구체로 분화를 유도하였다. 분화유도된 전구체를 재차 배양과정을 통해 증식을 유도한 뒤 분화 및 성숙 배지하에서 최종적으로 망막색소상피세포를 생산하였다(Figure 3).

분화된 망막색소상피세포의 특성분석을 위해 면역분석과 유전자 발현 등의 분석을 시행한 결과 인체 유래의 망막세포와 동일함을 입증하였으며 동시에 염색체의 안전성, 마이코플라스마 부정시험, 무균시험, 엔도톡신시험 및 외래바이러스 부정시험 등의 제조공정에 따른 품질검사를 진행하였다.

분화유도된 망막색소상피세포의 독성, 안전성 및 유효성평가를 위해 설치류 동물모델을 대상으로 하는 전임상시험을 진행한 바, 일차 효력평가분석에서 세포이식된 동물에서 망막색소상피세포 이식군의 경우 유의하게 시력의 기능이 유지됨을 확인할 수 있었다[8,9].

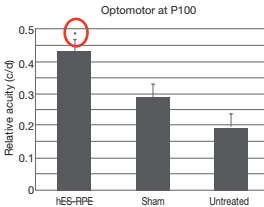
최적의 기능성을 유지할 수 있는 효력시험을 위한 dose finding 시험에서 이식하는 세포의 수를 5,000개부터 200,000개 세포를 이식한 다음 기능성을 조

ERG

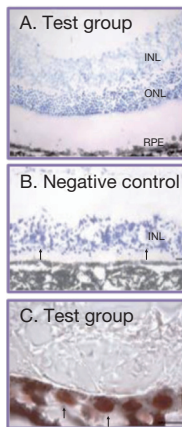


ERG response at P60: amplitude (uV)			
	α -wave (outer)	β -wave (inner)	β -cone wave
Negative control	5	38	28
Test group	35	110	59

Optomotor test



	Test product	Cycles/degree
Negative control	Untreated	0.21±0.03
Test group	hEs-RPE	0.42±0.03
Positive control (normal)	Untreated	0.6



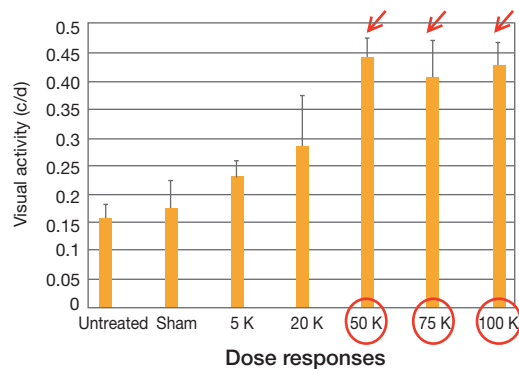
타나지 않음을 재차 확인하였다. 또한 안구에 이식한 세포가 다른 조직이나 기관으로 이동하지 않는다는 것을 입증하기 위한 분포독성시험에 있어서도 세포이식 후 6개월 이상 이식한 안구 외에 다른 안구를 비롯한 어떠한 장기에도 세포의 이동이 이루어지지 않음을 입증하였다.

상기 이러한 다양한 시험분석을 바탕으로 2010년 3월 인간배아줄기세포 유래 망막색소상피세포 치료제에 대하여 미국 보건성은 스타가르트병에 대한 희귀의약품(orphan drug)으로 등재하였으며 동년 10월 임상 1/2상 허가승인, 2011년 1월 황반변성증에 대한 임상 1/2상 허가승인을 받게 되었다. 망막손상에 의한 실명증에 대한 세포치료제의 경우 다른 질환에 비해 임상시험 기간이 비교적 짧기 때문에 성공적인 임상시험이 이루어질 경우 세포치료제의 상용화는 조속히 실현가능할 것으로 판단된다.

인간배아줄기세포를 이용한 인공혈액 개발현황

혈액은 혈구세포와 혈장성분으로 구분되며 의료시장에서 가장 기초적인 의료자원이다. 혈장성분의 경우 1980년 이후 상업화가 촉진되어 다양 종류의 혈장성분이 개발되었으나 적혈구와 혈소판과 같은 혈액세포는 전적으로 헌혈 등을 통해 공급하는 것이 현실이다. 전세계적으로 혈액의 공급은 절대적으로 부족한 것으로 알려져 있고 매년 4,500-9,000만 리터 이상의 혈액의 공급이 부족한 것으로 알려져 있다. 특히 다양한 혈액의 감염으로 인한 의료사고의 빈발은 안전한 혈액의 수급시스템의 구축이 절실한 실정이다. 줄기세포 연구분야에서는 만능성을 지닌 인간배아줄기세포로부터 적혈구와 혈소판을 생산하고자 하는 노력이 지속되어 왔다. 적혈구나 혈소판의 경우 핵이 없는 세포이기 때문에 이식시 면역 거부반응의 문제가 나타나지 않고 만약 Rh-와 O형의

Optomotor test results



Group	Untreated	Sham	5 K	20 K	50 K	75 K	100 K	Normal rat
Cycle/degree	0.16	0.18	0.24	0.28	0.44	0.41	0.43	0.6

Figure 6. Optima dose finding results in human embryonic stem cells derived retinal pigment epithelial cells in dystrophic Royal College of Surgeons rats.

사한 결과 50,000개의 세포를 이식하는 경우 가장 우수한 시력유지 효과를 확인할 수 있었다(Figure 6) [8]. 한편, 세포치료제의 안전성과 독성을 판별할 수 있는 발암성 시험은 질병모델 동물에 대해 세포이식 후 40주간 모니터링을 통해 세포이식군에서 테라토마를 비롯한 어떠한 종양형성도 나타나지 않음을 입증하였으며 이식하는 세포에 0.01-1%까지 미분화세포를 혼합시켜 세포이식 시에도 종양발생이 나

인간배아줄기세포로부터 인공혈액의 생산이 가능할 경우 전세계 누구나 수혈가능한 ‘universal blood donor’의 구축이 가능하다는 점에서 의미가 있다. 미국 보스턴 소재의 Stem Cells & Regenerative Medicine International (SCRMI)사는 2008년 최초로 인간배아줄기세포로부터 혈액-혈관형성전구세포(hemangioblast)로의 분화기술을 개발하고 이를 이용하여 인공 적혈구를 생산하는 성공하였다[10]. 이들은 한 개의 배양접시에서 100억 개 정도의 적혈구를 생산할 수 있는 수율을 얻을 수 있었으며 전체 생산된 적혈구 중 60%정도는 탈핵이 이루어진 정상 적혈구임을 입증하였다. 이들 분화유도된 적혈구는 실제 적혈구와 유사한 생화학적 특성을 나타내었으며 실제 적혈구로서의 기능을 입증하기 위해 산소운반능력, 보어효과 분석 및 혈관 내 압력에 대한 내성 시험 등을 시행한 결과 정상적혈구와 유사함을 입증하는 결과를 발표하였다. 이 기술은 정상혈액의 경우 전체 적혈구의 95% 이상이 탈핵이 이루어진 적혈구이어야 하는데 아직 탈핵율이 60-70% 수준으로 기술적 개선이 필요하며 또한 적혈구의 대량생산 시스템을 구축하는 난제를 안고 있다.

한편, 혈소판(platelet)은 혈액응고와 상처치유 등을 담당하는 혈액세포로서 적혈구와 함께 수혈하는 중요한 혈액세포이다. 혈소판은 외상, 화학요법, 방사선치료 또는 장기이식 등 혈소판이 감소되어 수혈이 필요한 다양한 환자들에게 중요한 치료가 되어왔지만, 대량의 혈소판 요구와 수명의 한계점으로 인해 수혈 공급을 하기에는 끊임없이 부족하다. 최근 SCRMI사는 인간배아줄기세포로부터 생체기능성을 갖는 혈소판 생산에 성공한 연구보고를 발표하였다[11]. 이들은 인간배아줄기세포로부터 거핵세포(megakaryocyte)를 생산하고 이를 분화조절 함으로써 혈소판을 생산하는데 성공하였다. 실제 분화유도된 혈소판은 체내 혈액 혈소판과 구조적, 형태학적으로 동일하고, 트롬빈에 의해 활성화되고 혈전을 형성하는 것과 같은 모든 기능 특성을 가진다. 특히 생쥐의 혈관벽을 레이저를 이용하여 손상을 초래한 뒤 분화유도된 혈소판과 정상 혈액내 혈소판을 각각 수혈한 결과 수혈된 혈소판은 약 5-20초 내에 혈관 상처부위에서는 혈소판 혈전형성을 유도되었고, 새롭게 생성된 혈전이 미세순환

으로 인해서 제거되는 과정을 실시간으로 관찰할 수 있다. 따라서 정상 인간 혈액 혈소판과 같이 인간배아줄기세포 유래의 혈소판은 혈소판 특이적인 메커니즘을 통해 생쥐의 혈소판 혈전을 통합하는 것을 발견했다. 이러한 결과는 향후 적혈구와 함께 혈소판 생산을 통해 안전한 혈액의 공급이 가능함을 입증하는 결과로서 향후 대량생산시스템의 구축 등의 기술적 문제를 해결한다면 혈액시장의 새로운 패러다임을 바꿀 수 있을 것으로 기대된다.

결론

인간배아줄기세포는 전분화능 줄기세포로서 다양한 세포로 분화가 가능한 특성으로 인해 가장 이상적 세포치료제 공급원으로 인식되고 있다. 생명윤리적 논란에도 불구하고 대부분의 국가나 거대 제약사들이 지속적인 연구개발을 지원하는 이유도 새로운 세포치료제로서의 가능성 그리고 신약 개발 등의 다른 의학과학 분야의 응용가능성을 높게 평가한 이유라 판단된다. 인간배아줄기세포는 기본적으로 성체줄기세포 치료제와는 달리 체외에서 특정세포로 분화 및 증식을 유도하는 과정을 거치게 되며 대부분의 경우 세포이식 경로도 손상부위에 직접 이식하는 즉, 줄기세포의 귀소(homing)작용을 이식을 통해 해결하는 과정을 이용한다. 따라서 생착과 기능회복의 효율이 높을 것으로 예상되지만 복잡한 개발과정과 연구개시의 지연 등으로 세포치료제의 임상진입이 2010년 말에야 이루어진 신규 세포치료제라고 할 수 있다. 향후 다양한 질환에 대한 세포치료제 개발이 본격적으로 진행될 것으로 기대되며 결과적으로 기존의 성체줄기세포 유래 세포치료제와 더불어 다양한 임상시험 경험을 통해 난치성 및 노인성 질환을 해결할 수 있는 의료적 대안으로 활용될 수 있을 것으로 예상된다.

핵심용어: 인간배아줄기세포; 세포치료제; 분화

REFERENCES

1. Thomson JA, Itskovitz-Eldor J, Shapiro SS, Waknitz MA, Swiergiel JJ, Marshall VS, Jones JM. Embryonic stem cell lines derived from human blastocysts. Science 1998;282:1145-1147.
2. Draper JS, Andrews PW. Embryonic stem cells: advances to-

- ward potential therapeutic use. *Curr Opin Obstet Gynecol* 2002;14:309-315.
3. Lerou PH, Daley GQ. Therapeutic potential of embryonic stem cells. *Blood Rev* 2005;19:321-331.
 4. Xu C. Progress and prospects of human pluripotent stem cell research. *Curr Stem Cell Res Ther* 2010;5:205-206.
 5. Lee JE, Kang MS, Park MH, Shim SH, Yoon TK, Chung HM, Lee DR. Evaluation of 28 human embryonic stem cell lines for use as unrelated donors in stem cell therapy: implications of HLA and ABO genotypes. *Cell Transplant* 2010;19:1383-1395.
 6. Phase I trial of GRNOPC1 [Internet]. Menlo Park (CA): Geron Corporation [cited 2010 Oct 11]. Available from: <http://geron.com/GRNOPC1Trial/grnopc1-sec1.html>.
 7. Klimanskaya I, Hipp J, Rezai KA, West M, Atala A, Lanza R. Derivation and comparative assessment of retinal pigment epithelium from human embryonic stem cells using transcriptions. *Cloning Stem Cells* 2004;6:217-245.
 8. Lund RD, Wang S, Klimanskaya I, Holmes T, Ramos-Kelsey R, Lu B, Girman S, Bischoff N, Sauvé Y, Lanza R. Human embryonic stem cell-derived cells rescue visual function in dystrophic RCS rats. *Cloning Stem Cells* 2006;8:189-199.
 9. Lu B, Malcuit C, Wang S, Girman S, Francis P, Lemieux L, Lanza R, Lund R. Long-term safety and function of RPE from human embryonic stem cells in preclinical models of macular degeneration. *Stem Cells* 2009;27:2126-2135.
 10. Lu SJ, Feng Q, Caballero S, Chen Y, Moore MA, Grant MB, Lanza R. Generation of functional hemangioblasts from human embryonic stem cells. *Nat Methods* 2007;4:501-509.
 11. Lu SJ, Li F, Yin H, Feng Q, Kimbrel EA, Hahm E, Thon JN, Wang W, Italiano JE, Cho J, Lanza R. Platelets generated from human embryonic stem cells are functional in vitro and in the microcirculation of living mice. *Cell Res* 2011;21:530-545.



Peer Reviewers' Commentary

본 논문은 최근 주목받고 있는 줄기세포공학의 지금까지의 발전동향과 향후개발가능성을 소개하고 있는 논문이다. 배아줄기세포를 이용한 세포치료기술 개발현황을 중심으로 최근 급격하게 발전하고 있는 유도만능 줄기세포의 확립과 활용에 대한 식견을 소개하고 있다. 배아줄기세포를 활용한 세포치료기술의 경우 인간의 난치병치료에 이용되는 예를 구체적으로 설명하고 있기 때문에, 첨단임상치료기술의 최근의 괄목할 만한 발전을 파악할 수 있겠다.

[정리:편집위원회]