



이종장기이식 및 줄기세포를 이용한 이식 연구의 현재와 미래*

Current Status and Future Perspectives of Xenotransplantation and Stem Cell Research in Transplantation Field

박 정 규 · 김 정 식 · 김 용 희 | 서울의대 미생물학교실 | Chung-Gyu Park, MD · Jung-Sik Kim, Ph.D · Yong-Hee Kim, MD
Department of Microbiology and Immunology, Seoul National University College of Medicine
E-mail : chgpark@snu.ac.kr

J Korean Med Assoc 2008; 51(8): 732 - 744

Abstract

The severe shortage of human organ donors is one of the biggest problems with organ transplantation. The solution for this problem would be development of artificial organs or mechanical devices, stem cell derived organs, and xenogeneic organs. Artificial organs may provide a short term life or functional support, but they cannot be considered as a life-long curative therapeutic modality in the near future. Although considerable efforts have been invested in the production of lab-grown organs using stem cells, clinical application of these organs will demand many years of research and investment. Currently, stem cells are clinically applied in cell replacement therapy. Therefore, xenotransplantation would be the most imminent solution for the organ shortage. Recent advances in our understanding of the mechanisms of xenograft rejection, zoonotic infections including PERV (porcine endogenous retrovirus), and production of α -1,3-galactosyltransferase-deficient pigs, put xenotransplantation closer to the clinical reality. At this stage, pancreatic islet xenotransplantation would be the first target for clinical application, the efficacy of which has been proven in non-human primate study and is waiting for the development of relatively non-toxic or clinically applicable immunosuppressive or tolerance-inducing regimens.

Keywords: Stem cell; Xenotransplantation; Pig; Genetic engineering; Regenerative medicine

핵심용어: 줄기세포; 이종이식; 돼지; 유전자 조작; 재생의학

* 이 연구는 보건복지부 보건의료기술진흥사업의 지원에 의하여 이루어진 것임(과제고유번호 : A040004).

* This study was supported by a grant from the National R & D Program for Cancer Control, Ministry of Health & Welfare, Republic of Korea(과제고유번호 : A040004).

서 론

말기 장기부전 환자를 치료할 수 있는 유일한 방법은 새로운 대체장기를 이식하는 것이다. 하지만 장기이식 대기자 수에 비하여 공여 장기의 수는 턱없이 모자란다. 장기기증 문화가 보편화 되어 있고 뇌사자 이식이 활성화되어 있는 미국의 경우 UNOS (United Network for Organ Sharing)의 통계에 따르면 장기이식 대기자 중 60%만 이식을 받고 이식을 받지 못한 환자 중 6,000여명 이상이 매년 사망하고 있다. 우리나라의 경우는 성인병의 증가, 사회의 고령화, 유교 문화, 핵가족의 영향으로 수급 불균형이 더욱 심한 편이다. 국립장기이식관리센터(KONOS)의 2007년 통계에 따르면 고형 장기의 경우 이식 대기자는 11,513명인 반면에, 이식 건수는 1,961건에 불과하여 11.5%의 이식률을 보이고 있으며 대기자 수는 점점 증가하는 추세이다. 때문에 최근 국내에서는 장기매매가 성행하고 있고 의료후진 국외에서 원정 장기 이식을 하는 경우도 있어서 사회적인 문제까지 일으키고 있다.

이렇듯 심각한 공여 장기 부족 문제를 해결할 수 있는 방법으로 생각되고 있는 것은 인공장기, 줄기세포를 이용한 장기, 이종장기 등이다. 인공장기의 경우 특정 형태의 장기부전에 효과적인 해결책을 제공할 수 있으나 가까운 시일 내에는 치료방법으로 사용되기 어려울 것으로 보인다. 1969년 미국 텍사스의 Dr. Cooley가 Dr. DeBakey가 개발한 인공심장을 47세 환자에게 이식하여 3일 생명을 연장시킨 것을 시작으로 기술 개발을 거듭하여 2000년 Dr. Jarvik이 개발한 인공심장을 옥스퍼드의 John Radcliffe Hospital에서 61세의 환자에게 이식하여 7년 동안 생명을 연장시킨 것이 가장 좋은 성적으로 기록되고 있다. 현재 인공심장은 장기이식 전의 bridge (Bridge-to-Transplantation, BTT)로써 주로 사용되고 있다. 최근 미국의 FDA (Food and Drug Administration)는 Thoratec사에서 개발한 Heart-Mate II (Left ventricular Assist System)를 advanced-stage heart failure의 경우에 사용할 수 있도록 Premarket approval을 승인했다.

줄기세포의 경우, 현재 면역적합성 줄기세포 공급원을 확

보하고 이를 다양한 조직으로 분화시켜 장기나 인체부위를 대체하려는 연구가 진행되고 있다. 그리고 이러한 조직치환(replacement) 기술은 주로 성체줄기세포(adult stem cell)를 이용한 조혈모세포(hematopoietic stem cell), 간엽줄기세포(mesenchymal stem cell), 신경줄기세포(neuronal stem cell), 췌장 줄기세포(pancreatic stem cell) 등을 위주로 하고 있다. 줄기세포를 이용한 또 다른 연구는 제대혈(umbilical cord blood derived stem cell) 및 간엽줄기세포가 가지는 다양한 면역기능 조절능력을 이용하는 것으로 자가면역질환, 장기이식에 있어 면역거부반응 억제를 위한 노력의 일환으로 진행되고 있다. 하지만 아직 장기별 분화에 대한 이론적 토대가 매우 부족한 실정이기 때문에 마친 가지로 실용화를 위해서는 오랜 연구기간이 필요할 것으로 생각된다(Table 1)(1). 따라서 현실적으로 장기 부족문제를 가장 빠르게 해결할 수 있는 방법이 이종장기 이식이라 볼 수 있다.

이종장기 이식

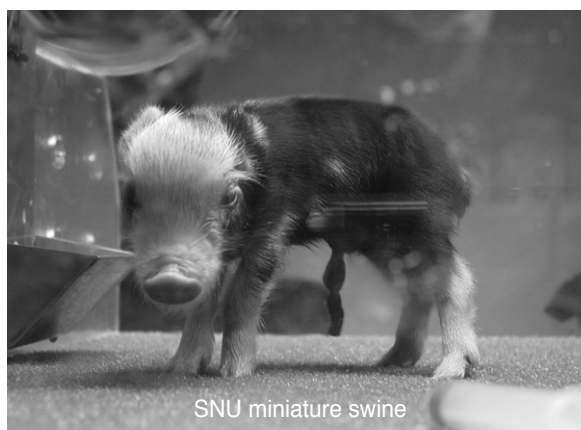
이종장기 이식은 부족한 장기를 무한정 공급할 수 있다는 점 뿐만 아니라 공여장기를 미리 준비하고 수여자도 미리 파악할 수 있으므로 뇌사자 장기에서 볼 수 있는 장기의 손상(2)이나 장기의 보관 기간이 길어짐으로써 발생할 수 있는 허혈-재관류 손상(ischemia and reperfusion injury)을 줄일 수 있고(3) 장기 공여 동물의 유전자 조작을 통하여 맞춤형 장기를 공급할 수 있다는 장점이 있다(4). 하지만 임상에 적용하기 위해서는 면역학적 거부반응, 인수공통감염 문제, 생리학적 부적합, 동물 장기를 이식받음으로써 발생되는 윤리적인 문제 등이 극복되어야 한다.

1. 공여동물의 선택

영장류는 다른 종에 비하여 사람과 계통학적으로 가깝다는 장점이 있다. 하지만 영장류는 번식이 까다롭고 사람과 장기의 크기가 다르며 중간 감염 전달의 위험이 크고 윤리적인 문제가 대두된다는 점에서 적합한 공여동물로 생각되지 않는다(5).

Table 1. Replacement of donor organ shortage (1)

Organs Replacement	Heart	Kidney	Liver	Lung
Allograft	Applied clinically	Applied clinically	Applied clinically	Applied clinically
Artificial organ (Mechanical)	Applied clinically	Under development	Applied clinically	Under development
Cell therapy	Under development	-	Under development	-
Tissue engineering	Under development	Under development	Under development	-
Artificial organ (Biological)	-	Under development	-	-
Xenograft	Under development	Under development	Under development	Under development


Figure 1. SNU miniature swine is breeding to meet the PHS guidelines for xenograft donor in Center for Animal Resource Development at Seoul National University College of Medicine under the qualified specific pathogen free condition. Gnotobiotic condition is established through hysterectomy followed by breeding in germ-free isolator.

많은 전문가들이 적합한 공여동물로 생각하는 것은 미니 돼지이다. 미니돼지는 성체의 경우 130kg 정도로 장기가 사람의 것과 크기가 비슷하고 생리적으로도 유사한 점이 많다. 또한 돼지는 번식이 빠르기 때문에 많은 장기를 공급할 수 있을 뿐만 아니라 거부반응을 극복하기 위해 필요한 유전자 조작을 빠른 시일에 적용할 수 있다는 장점도 있다. 사육 시설을 이용하여 무균화 할 수 있으므로 감염의 위험도 영장류나 사람 장기에 비해 훨씬 낮다(6, 7). 서울대학교 바이오맥스 산하 특수생명자원연구센터에서는 Minnesota miniature pig를(8) 미국으로부터 기증받아 무균화하였으며 이를 SNU strain으로 명명하여 미국 Public Health Service (PHS) 가이드라인에 따라 장기이식용으로 번식시키고 있다(Figure 1).

2. 면역학적 장벽

이종장기 이식을 임상에 적용하기 위해서 첫 번째 해결해야 할 문제가 면역학적 거부반응을 극복하는 것이다. 이종 장기에 대한 거부반응으로 초급성 거부반응(hyperacute rejection, HAR), 체액성 급성 거부반응(acute humoral xenograft rejection, AHXR), 세포매개성 거부반응(cell-mediated rejection, CMR)이 있다.

(1) 초급성 거부반응(HAR)

초급성 거부반응은 자연항체(natural antibody)에 의해 일어난다. 자연항체에 의해 혈청보체계와 혈액응고계의 활성화가 유도되어 수분 내에 이식 장기의 기능이 정지된다. 돼지를 포함한 대부분의 동물은 사람에는 없는 $\alpha 1,3$ -galactosyltransferase ($\alpha 1,3$ -GalT)를 가지고 있어서 이 효소에

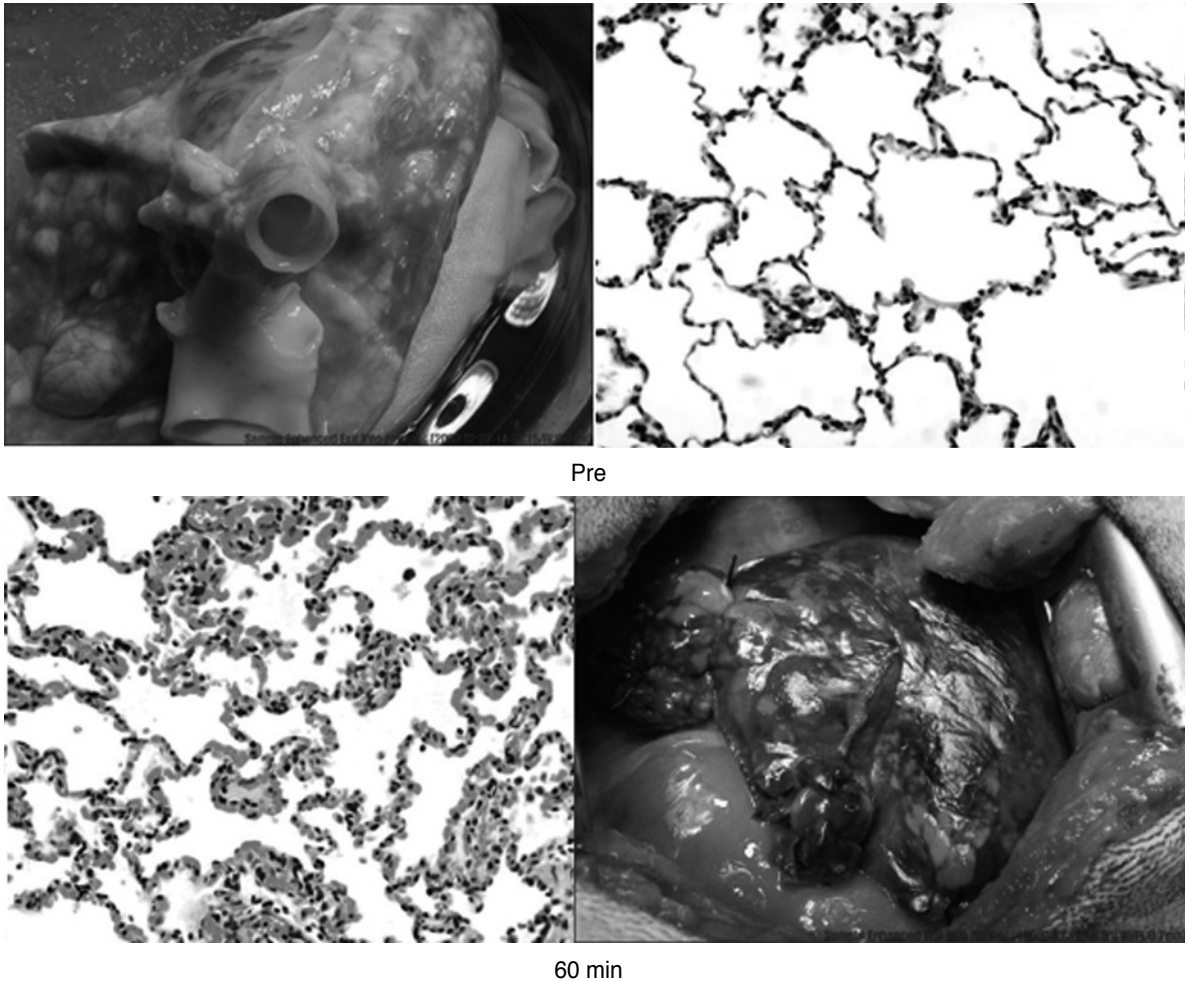


Figure 2. Histopathologic finding of AHXR in the pig lung 1 hour post transplantation to beagle dog. Massive hemorrhage, thrombosis, edema and infiltration of inflammatory cells were observed. As both pig and dog express α 1,3-Gal antigen, the antibody mediated rejection could be caused by anti-non-Gal antibodies.

의한 산물인 $\text{Gal}\alpha 1-3\text{Gal}\beta 1-4\text{GlcNAc}$ ($\alpha 1,3\text{Gal}$)을 세포 표면 단백질에 무수히 가지고 있게 된다. 초급성 거부반응에 관여하는 자연항체의 대부분은 이 $\alpha 1,3\text{Gal}$ 에 대한 항체이며(9) 사람의 자연항체의 80% 정도가 $\alpha 1,3\text{Gal}$ 을 인식한다(10). $\alpha 1,3\text{Gal}$ 은 많은 미생물에도 발현되어 있기 때문에 사람이 $\alpha 1,3\text{Gal}$ 에 대한 자연항체를 가지고 있는 것이 쉽게 설명된다(11). 초급성 거부반응이 빠른 시간 내에 강하게 일어나는 이유는 이미 생성되어 있는 자연항체에 의하여 항원-항체 복합체가 빠르게 보체계를 활성화시켜 직접 세포를

죽이거나 염증반응을 일으키고 혈액 응고반응을 활성화시키기 때문이다. 그 결과 장기내 심한 출혈과 혈액응고가 일어난다. 초급성 거부반응을 막기 위해서는 $\alpha 1,3\text{Gal}$ 에 대한 자연항체를 제거하거나 보체의 활성화를 억제해야 한다.

(2) 체액성 급성 거부반응(AHXR)

초급성 거부반응이 극복되었을 경우 그 다음 단계로 발생할 수 있는 면역거부 반응이 체액성 급성 거부반응이다. 이는 매우 낮은 수준의 항 $\alpha 1,3\text{Gal}$ 항체와 그 이외의(non- $\alpha 1,3\text{Gal}$) 이종항원에 대한 항체반응에 의한 것으로 수일 내

지 수 주 후에 발생한다(1). 종간의 차이로 인해서 혈청보체 억제인자들이 제대로 작용하지 못하는 경우에도 AHXR을 관찰할 수 있다(12). AHXR의 병리조건은 HAR과 많이 다르지 않다. 항체와 보체의 침착이 주요 소견으로 혈관의 혈전 형성과 부종(edema)이 관찰되고 혈관내피세포의 팽창과 파괴가 동반된다(Figure 2). 이로 인해 혈전혈관병증(thrombotic angiopathy)과 파종성 혈관내응고증후군(disseminated intravascular coagulation)이 특징적으로 나타난다(13). 큰포식세포(macrophage), 중성구(neutrophil), CD8+T 림프구 침윤이 관찰되고 소수의 자연살상세포(natural killer cell)도 관찰된다. 그러나 보체 활성화가 억제된 경우에도 AHXR이 발생되는데 이러한 결과들은 AHXR 발생에 보체 비의존성 경로가 작용한다는 것을 의미하며 주로 혈액응고 기전의 활성화에 의한 것이다(14). 이는 이종이식된 혈관내피의 응고조절인자가 다른 종의 응고 인자에 작용을 못하기 때문에 혈액응고체계가 활성화되고 혈관내 혈전생성이 일어나는 것이 더욱 활성화 되는 것으로 생각되며 그 중 Xa 인자 활성화를 조절하는 TFPI (tissue factor pathway inhibitor)의 생리학적 부적합성이 중요한 요인으로 알려져 있다(15). 그러나 최근 보고에 의하면 원숭이 세포에 발현된 돼지의 TFPI가 사람의 것과 유사하게 효과적으로 사람 Xa 인자의 활성화를 저해하여 혈액응고를 막을 수 있다는 사실이 밝혀졌다(16). 따라서 이종장기 이식에 따른 미세혈관 혈전증(microvascular thrombosis)의 원인으로 TFPI가 아닌 다른 응고 인자에 대한 연구가 필요하다.

(3) 세포매개성 거부반응

세포매개성 거부반응에 작용하는 세포로는 T 림프구, 자연살상세포(NK cell), 큰포식세포(macrophage), 중성구(neutrophil) 등이 있다. T 림프구는 직접 세포를 죽이기도 하고 사이토카인을 분비하여 다른 세포의 작용을 증가시키기도 한다. 자연항체와 B 림프구를 제거하고 보체의 활성화를 억제시켜도 돼지 심장을 바분원숭이에 이식할 경우 7일 정도 밖에 생존하지 못하지만(17) T 림프구를 억제했을 때 생존율이 의미있게 증가한다는(18) 사실은 T 림프구가 이식거부반응에 중요한 역할을 한다는 것을 의미한다. 자연살

상세포, 큰포식세포 등은 세포독성 작용을 증가시키는 경로(stimulatory pathway)와 감소시키는 경로(inhibitory pathway)를 가지고 있는데, 이종이식 환경에서는 감소시키는 경로가 상대적으로 작용을 하지 못하여 이러한 세포의 세포독성 작용이 증강되어 있게 된다. 자연살상세포의 경우 일반적으로 자신의 주조직적합항원(major histocompatibility complex, MHC)에 의해 활성화 억제 신호를 받는데, 이종이식의 경우 이식된 장기의 MHC가 자연살상세포의 억제수용체와 결합을 하지 못하므로 억제신호를 전달할 수 없고 또한 돼지 세포의 특정 항원(ULBP-1) 혹은 당단백 항원이 자연살상세포의 활성화 수용체인 NKG2D나 NKp44와 결합하여 직접 자연살상세포를 활성화시키기도 한다(19). 사람 큰포식세포 표면의 Galectin-3 수용체는 돼지세포의 $\alpha 1,3\text{Gal}$ 항원을 인식하여 활성화된다(20). 큰포식세포도 억제 수용체인 signal-regulatory protein α (SIRP α)를 가지고 있으며 CD47과 결합하여 억제 신호를 전달받는데 종간 차이로 인해 돼지 세포는 SIRP α 를 통한 억제 신호를 전달할 수 없어 큰포식세포를 활성화시키는 것으로 알려져 있다(21).

3. 면역학적 장벽의 극복

면역학적 장벽의 극복은 HAR, AHXR 극복을 위한 항체 매개 거부반응의 조절, 혈액응고 기전의 조절, 세포매개 거부반응 극복을 위한 T 림프구 조절이 중요하다.

(1) 항체매개 거부반응의 조절

항체매개 거부반응을 극복하기 위해서는 장기 수혜자로부터 자연항체와 자연항체를 생산하는 plasma cell 제거, 보체의 비활성화, 혈액응고 반응 억제 및 공여 장기로부터 자연항체와 결합하는 항원인 $\alpha 1,3\text{Gal}$ 을 제거하는 방법이 있다. 항 $\alpha 1,3\text{Gal}$ 자연항체를 제거하기 위해서 ex vivo hemoperfusion(22) 혹은 수용성 glycoconjugate를 투여하는 방법(23)이 오래 전부터 사용되어 왔다. 면역억제제(B 림프구를 제거할 수 있는 요법 포함)를 적절히 병용할 경우 수 주 동안 장기의 생존율을 높일 수 있어 HAR을 어느 정도 지연시킬 수 있으나 자연항체를 생산하는 세포를 완전히 제거하지 못해 결국 자연항체가 다시 만들어져서 AHXR에

의해 장기 이식거부 반응이 나타난다(24). 보체를 비활성화시킬 수 있는 방법으로 cobra venom factor를 사용하거나(25, 26) 보체조절단백질인 hDAF (decay accelerating factor), MCP (membrane cofactor), CD59 유전자 등을 단독 혹은 병합으로 발현된 형질전환 돼지의 장기를 사용할 수 있다(27). 그러나 이 방법도 항체매개 거부반응을 완전히 막을 수는 없다.

(2) 혈액응고 기전의 조절

혈액응고 활성화를 억제하기 위한 방법으로 헤파린 혹은 recombinant antithrombin III를 사용하면 혈관내 혈전 형성을 막고 이식 장기의 생존율을 높이는 효과가 있으나(28, 29) 이도 일시적이다. 최근 CD39 (ATP diphosphohydrolase)을 발현시킨 형질전환 생쥐에서 혈전 형성을 효과적으로 억제할 수 있다는 보고(30)가 있어 돼지 장기에 이를 발현시키면 효과적으로 혈액 응고 반응을 조절할 수 있을 것으로 기대하고 있다.

(3) $\alpha 1,3\text{Gal}$ Knock-out 돼지의 생산

HAR 및 AHXR에 $\alpha 1,3\text{Gal}$ 에 대한 자연항체가 주범이므로 이 항원을 제거한 공여 돼지 장기를 얻기 위한 노력은 계속 있어 왔다. 2002년 핵이식 기법을 이용해 $\alpha 1,3\text{Gal}$ 항원을 생성하는 효소인 $\alpha 1,3\text{Galactosyltransferase}$ (GalT) knockout 돼지를 생산하였고(31) 이 돼지로부터 신장을 바분 원숭이에 이식하고 면역관용 요법을 이용하여 장기의 생존율을 83일까지 연장하였다(32). Kuwaki 등은 GalT KO 돼지 심장을 바분 원숭이에 이식하고 anti-CD154 항체를 사용하여 생존 기간을 6개월까지 연장하였다(18). 적어도 HAR은 GalT KO 돼지를 이용하여 극복할 수 있다는 사실이 증명되었다. 그러나 이 경우에도 거부 반응이 일어난 장기에 보체 침착과 혈전혈관병증을 관찰할 수 있어 non- $\alpha 1,3\text{Gal}$ 항원에 대한 항체에 의한 혹은 혈액응고계의 이상에 의한 체액성 면역반응이 여전히 작용하고 있다는 사실을 알 수 있다.

향후 T 림프구의 조절을 통한 non- $\alpha 1,3\text{Gal}$ 항원에 대한 항체 생산 억제와 사람의 응고억제인자를 발현하게 만든 형질전환 돼지를(33) 사용하면 이러한 문제들을 극복할 수 있을 것으로 기대한다.

(4) T 림프구 조절

이종장기 이식에서 T 림프구 활성화를 억제하기 위해서는 동종이식 경우보다 더 강하게 면역억제제를 사용해야 한다. 따라서 이종장기 이식의 경우 면역억제제에 의한 합병증이 심각할 수 있으므로 면역관용을 유도 방법을 찾는 것이 중요하다. 면역관용을 유도하기 위해 co-stimulatory blockade방법이나 공여자수혈(donor-specific transfusion), 가슴샘 이식, 조혈모세포이식을 통한 transient mixed chimerism의 유도 등의 방법이 연구중에 있다(1). 이 중 현재까지 대동물실험에서 면역관용을 유도할 수 있는 방법은 가슴샘 이식과 mixed chimerism 유도가 유일하다(32).

4. 이종이식 임상 적용의 선두 주자: 이종체도 이식

이종체도 이식에서는 고형장기와 달리 HAR이 발생되지 않는다(34). 그 이유는 내분비기관으로서 체도는 $\alpha 1,3\text{Gal}$ 항원의 발현이 고형장기에 비해 5%에 불과하며 체도 분리과정 중 $\alpha 1,3\text{Gal}$ 항원이 주로 발현되어 있는 혈관 내피세포가 제거되며 이식 후 생착시에는 수혜자의 혈관에 의해 혈관 재형성이 일어나기 때문이다. 돼지체도를 사람에 이식한 예는 그동안 4예가 있었다(35). 1994년 스웨덴의 Groth 등이 fetal pig islet을 7명의 당뇨병 환자에 이식하였고(36) 2005년에는 중국의 Wang 등이 간동맥을 통해 fetal pig islet을 20명의 환자에게 이식하였다(Wang W, Zhaohui M, Bin Y et al. Intra-hepatic artery transplantation of newborn porcine islets (NPI) into 20 type 1 diabetic patients with steroids immunosuppression protocol (Abstract OP-056). Presented at the 10th Congress of the International Pancreas and Islet Transplantation Association in Geneva 2005). 그러나 2예 모두 FDA 및 International Xenotransplantation Association (IXA)의 가이드라인을 충족하지 않아 윤리적인 측면에서 몇 가지 문제를 안고 있다. 현재 가이드라인은 임상적용 전 반드시 영장류 실험을 수행하여 그 효과를 증명하고 인수공통 감염에 대한 모니터링을 실시하며 책임있는 국가 기관의 통제를 받으면서 실시할 것을 권고하고 있다. 2007년 Living Cell Technology사에서 개발한 캡슐화 체도는 뉴질랜드 보건

Table 2. Diseases theoretically curable with stem cells therapy in USA (2)

Disease	No. of patients
Circulatory system disease	58 million
Autoimmune disease	30 million
Diabetes	16 million
Osteoporosis	10 million
Cancer	8.2 million
Alzheimer's disease	5.5 million
Parkinson's disease	5.5 million
Severe burns	0.3 million
Traumatic spine injury	0.25 million
Congenital disorders (a year)	0.15 million

당국의 승인하에 현재 임상 2상 시험중에 있다.

이종체도이식 거부반응은 세포매개 거부반응이 주된 기전으로 특히 T 림프구가 중요한 역할을 한다. 그 외 체도가 혈액에 노출되면 체도에서 분비되는 tissue factor에 의해서 혈전형성, 혈액응고, 보체 활성화, 백혈구 침윤 등에 의해 체도가 파괴되는 immediate blood mediated inflammatory reaction (IBMIR)에 의해서 초기 체도 손실이 일어난다(37, 38). IBMIR의 경우 low molecular dextran sulfate를 이용하여 극복할 수 있다(39). 최근 Cardona 등 및 Hering 등은 각각 신생돼지체도 및 성체돼지체도를 원숭이의 간에 이식하고 co-stimulation blockade 및 면역억제요법을 사용하여 체도 생존을 180일 이상 유지하는 놀라운 성과를 보였다(40, 41). 두 경우 모두 임상 적용이 불가능한 강력한 면역억제 요법을 사용하였지만 영장류에서 돼지체도 이식으로 혈당을 충분히 조절할 수 있다는 효과를 보임으로써 앞으로 이종체도 이식의 경우 적절한 면역억제 요법 혹은 면역관용 유도법이 개발되면 바로 임상적용이 가능하게 되었다. 미국의 Hering 등은 이러한 결과를 바탕으로 2009년 돼지체도의 임상시험 계획을 발표한 바 있다. 국내에서도 서울대학교병원이 주축이 된 바이오이종장기개발사업단에서 이종체도 이식을 연구중에 있다. 사업단이 개발 보유하고 있는 SNU 미니돼지는 현재 알려져 있는 미니돼지 strain 중 체장 단위 면적당 가장 많은 체도를 생산하고 있으며(42) 현재 임상적용 가능한 면역억제 요법을 개발하기 위해 영장류 이식 실험을 실시하고 있다.

5. 종간감염전달 및 사회적 문제의 해결

In vitro 실험결과에 따르면 PERV (porcine endogenous retrovirus)가 사람세포를 감염시킬 수 있다는 보고가 있었지만 돼지 조직의 PERV가 사람에게 전해질 수 있다는 in vivo 결과는 아직 나오지 않았다(43). 그리고 PERV 이외의 다른 병원체가 사람에게 전해질 수 있는 가능성도 존재한다. Specific-pathogen free 돼지의 사용을 통하여 특정 병원균의 감염은 예방할 수 있으나(44), 알려지지 않은 무해한 돼지 미생물이 면역저하자에서 감염을 일으킬 수 있는 등의 가능성을 배제할 수는 없다. 이러한 문제를 해결할 수 있는 방법은 germ-free 혹은 gnotobiotic pig를 이용하는 것이다. 그러나 만약의 경우 발생할 수 있는 감염의 가능성을 고려하여 이종장기이식의 임상적용시 이종장기를 이식받은 환자는 평생 동안 감염에 대한 추적조사를 받아야 하고, 만일 실제로 감염이 발생한다면 이는 환자 개인에게 뿐만 아니라 지역사회에도 심각한 영향을 끼칠 수 있으므로 장기이식 환자에 대한 면밀한 추적이 꼭 필요하다. 이러한 환자의 불편은 이종장기 이식의 적용에 있어서 걸림돌로 작용할 수 있다.

동물의 장기를 이식받는 것에 대한 정체성의 혼란 및 윤리적 문제들이 사회적인 문제가 될 수 있는 소지가 있기 때문에 이종장기 이식에 대한 정확한 정보를 제공하는 교육 및 반대 여론에 대한 설득 또한 이종장기 이식의 임상 적용에 있어서 중요한 사안이다.

줄기세포를 이용한 이식연구

1990년 이후 줄기세포에 대한 연구에 많은 연구비가 투자되었다. 그러나 아직 줄기세포의 증식 기전과 분화 기전은 밝혀져 있지 않아 임상에 적용하기에는 많은 연구가 필요하다. 그러나 줄기세포의 분화능을 고려할 때 줄기세포를 이용한 치료 분야는 매우 다양하다(Table 2)(45). 줄기세포 연구와 더불어 조직의 재생 과정을 파악하여 손상된 조직이나 장기의 구조와 기능을 회복하는 재생의학(regenerative medicine) 분야도 연구가 활발히 진행되고 있으나(Table 3) 현재 심혈관 재생 및 피부 조직과 골, 연골 조직 정도가 임

Table 3. Regenerative medicine capabilities (according to International Foundation for Regenerative Medicine GmbH)

Organ	Used cells	Transplantation	Progress in application
Brain neurons	Stem cells	Cellular transplants	Clinical studies
Heart	Cardiomyocytes	Cellular transplants	Clinical studies
Heart valves	Endothelial cells, myofibroblasts	Biological scaffolding	Pre-clinical studies
Blood vessels	Endothelial cells	Prosthesis, biological scaffolding	Pre-clinical studies
Cardiac blood vessels	Endothelial cells	Prosthesis, cellular transplant	Applied clinically
Lung	Pneumocytes	Prosthesis, cellular transplant	Ongoing research
Liver	Pig/human hepatocytes	Hybrid bioreactor	Clinical studies
Liver	Hepatocytes	Cellular transplants	Ongoing research
Kidney	Mesangial cells	Cellular transplants	Ongoing research
Urinary bladder/ureter	Uroendothelial cells	Prosthesis	Pre-clinical studies
Pancreas	Pancreatic islets	Cellular transplants	Clinical studies
Small bowel	Enterocytes	Prosthesis, cellular transplants	Ongoing research
Skin	Keratinocytes, fibroblasts	Prosthesis, cellular transplants	Applied clinically
Bone	Osteoblasts	Prosthesis, cellular transplants	Applied clinically
Cartilage	Chondrocytes	Cellular transplants	Applied clinically
Connective tissue	Fibroblasts	Cellular transplants	Pre-clinical studies

상에 적용되고 있는 실정이다. 따라서 lab-grown organ을 임상에 적용하는 데는 상당한 시일이 요구될 것이다. 최근 Ott 등은 죽은 쥐의 심장에서 세포를 제거하고 이를 scaffolding으로 사용하여 신생 쥐의 심장 세포를 주입하여 2주 후 심장 박동이 가능한 심장을 만들었다(46). 이는 매우 주목할 만한 연구 결과로 cadaver heart를 scaffolding으로 환자의 골수세포를 줄기세포로 이용하여 환자와 MHC가 동일한 심장을 생산할 수 있는 가능성을 엿보게 한다.

1. 줄기세포의 종류와 특성

줄기세포를 이용한 세포치료제는 그 취득원에 따라 성체 줄기세포, 배아줄기세포(embryonic stem cell) 및 제대혈 줄기세포로 크게 분류할 수 있다. 성체 줄기세포는 이식 후 부작용이 적은 장점이 있는 반면 이식원 확보가 제한되어 있는 단점이 있다. 이에 반해 제대혈로부터 추출된 줄기세포는 배아 줄기세포에 비해 안전성이 확보될 뿐 아니라 윤리적인 문제를 피할 수 있고 기술적으로 원하는 양만큼의 줄기세포를 얻을 수 있어서 간엽줄기세포와 함께 성체 줄기세포의 대표주자라 할 수 있다(47).

최근에는 일본 동경대의 야마나카(Yamanaka Shinya) 등이 배아나 복제가 아닌 체세포의 역 분화(dedifferen-

tiation)를 통해 배아 줄기세포와 같은 유도만능세포(iPS, induced-Pluripotent cell)를 확립하였으며 이 세포는 윤리적 문제를 피할 수 있는 대안세포의 원천으로 많은 관심이 모아지고 있다(48).

2. 치료제로서의 성체 줄기세포

성체 줄기세포는 골수, 골격근, 지방조직, 심장, 혈관 벽, 뇌 그리고 폐, 간, 췌장, 소화기관, 피부, 망막, 유방, 난소, 고환 등의 상피세포 등 다양한 조직으로부터 얻을 수 있다(49).

골수에서 유래된 줄기/전구세포의 경우 조직재생 및 치료를 위해 간엽줄기세포, 조혈모세포, 내피전구세포(endothelial progenitor cell)를 이용하여 자가면역질환, 난치성 재생불량빈혈(aplastic anemia), 선천적 저혈소판증(thrombocytopenia), 골다공증(osteoporosis), 심혈관질환(cardiovascular disorder), 만성 염증성 창자병(chronic inflammatory bowel disorder, IBD), 당뇨병(diabetes), 백혈병(leukemia), 다발성 골수종(multiple myeloma), 홉킨스 림프종(Hodgkin's lymphoma), 악성 종양(malignant tumor) 등의 질환을 치료하려는 노력들을 하고 있다(50). 이들은 또한 연골, 뼈, 힘줄, 근육, 지방조직, 뇌, 폐, 심장, 췌장, 신장, 눈 등의 조직 재생 과정에 사용될 수 있음

이 여러 논문을 통해 그 가능성이 밝혀지고 있다(51).

지방조직으로도 또한 Processed lipoaspirate (PLA) 세포 또는 지방조직-유래 줄기세포(adipose tissue derived stem cell, ADSC)를 다량으로 쉽게 분리할 수 있다. 이를 이용하여 특히 뼈, 연골, 근골격계 질환, 근육퇴행위축(muscular dystrophy), 심혈관 질환, 신경계 질환, 당뇨병의 치료를 위해 시도되고 있다(52).

심근육세포의 주요성분인 cardiomyocyte의 재생을 위해 심장줄기/전구세포(cardiac stem/progenitor cell; CSCs)를 사용하거나, 생체내 활성화를 유도하고, 분화된 CSCs를 주입하는 전략 또한 심장 손상을 치료하는 중요한 전략이다. 이를 위해 유전자 조작 줄기세포를 이용하는 사례가 많은데 TNFR-변형 간엽줄기세포, VEGF165-발현 간엽줄기세포, angiogenin-발현 간엽줄기세포를 이용하여 허혈성 심장 질환(ischemic heart disease), 고혈압, 심근경색증(myocardial infarction)과 같은 심장 질환을 치료하려는 예가 이에 해당된다(53).

신경줄기세포는 전뇌의 측뇌실(lateral ventricle)의 lateral subventricular 지역(LSZ)과 해마(hippocampus)의 치아이랑(dentate gyrus)에서 발견된다. 몇몇 동물 질환 모델에서 이를 분리, 배양, 증식하여 이식한 경우 생체 내에서 신경이나 아교(glial) 세포로 분화하여 증상을 개선하는 효과가 있다(54). 이를 이용하여 파킨슨병(Parkinson), 알츠하이머병(Alzheimer), 루게릭병(Lou Gehrig), 헌팅턴(Huntington) 질환, 측두엽간질(temporal lobe epilepsy), 뇌졸중(stroke), 다발경화증(multiple sclerosis)과 같은 질환을 치료하고자 시도되고 있으나 아직은 동물모델을 중심으로 연구가 진행되고 있다(55).

췌장줄기/전구세포는 췌도 구역이나 도관지역에 위치해 있고 CK19high/low, nestin+, PDX-1+ 표지인자를 가지고 있는 것으로 알려져 있다. 췌장줄기세포를 증식하거나 생체 내에서 자극하여 1형 내지 2형 당뇨병을 치료하고자 하는 노력이 시도되고 있다(56). 이런 췌장의 인슐린 분비 베타 세포 전구세포는 또한 배아 줄기세포나 각종 성체줄기세포로부터 유도될 수 있음이 밝혀지고 있다(57). 이를 치료제로 이용하기 위해서는 임상적으로 당뇨 환자나 다른 사

람 췌장 질환들에 대해서 효과가 있음이 증명되어야 하는 과제가 남아있다.

3. 성체 줄기세포의 임상적용 사례

성체 줄기세포를 이용하여 임상실험이 진행된 분야는 간엽 줄기세포를 이용한 골형성이상, 조혈모세포를 이용한 혈액질환, 골수 재생, 백혈병/림프종, 면역결핍질환, 선천성 대사질환, 심근경색, 신장 질환, 암의 면역치료 등이 있으나 대부분의 줄기세포 치료 연구는 아직 초기 단계에 있다(47).

4. 치료제로서 유전자조작 성체 줄기세포의 가능성

간엽 줄기세포를 정맥주사를 통해 동물에 주입을 하면 대부분 허파에 걸리게 되지만 일부는 염증 부위, 림프구, 간, 뼈, 뇌 등 다양한 기관으로 이동할 수 있다. 또한 간엽 줄기세포는 암 조직으로 이동하여 암 기질의 중요한 구성요소가 될 수 있다(58). 이러한 조직 특이적 이동능력을 이용하여 특정 유전자가 조작된 줄기세포 주입함으로써 특정질환을 치료하려는 연구가 동물모델에서 시도되고 있다. VEGF-발현 간엽줄기세포를 이용하여 myocardial rat infarction 모델에서 심장기능을 개선하거나(59), BMP2 발현 간엽줄기세포를 이용하여 뼈 형성을 촉진하거나, 인터페론-베타(interferon-beta) 발현 줄기세포를 암 치료에 이용하고자 하는 연구가 이에 해당된다고 할 수 있다(60).

5. 줄기세포의 면역관용유도기술을 이용한 장기/세포이식

성체 줄기세포를 이용한 면역관용유도기술은 골수이식, 세포이식 및 장기이식시 거부반응 억제, 자가면역질환(예; 1형 당뇨병)의 치료 등에 응용될 수 있는 분야이다. 예를 들어 간엽 줄기세포를 이용하면 면역 조절능으로 인해 이식대 숙주병(graft-versus-host disease, GVHD)이 개선된다고 보고하고 있다(61). 하지만 이는 몇몇 실험동물모델(예; 자가면역 뇌척수염(experimental autoimmune encephalomyelitis), 동종간 심장이식 모델, 피부이식 등을 이용한 기초적 연구단계의 수준에 머물러 있으며 그 기전도 정확하게 밝혀지지 않고 있어 앞으로 해결되어야 할 많은 과제를 남기고 있다.

6. 국내 기술개발 동향

국내의 줄기세포를 이용한 세포치료제 기반기술은 주로 세포 복제 및 유전자 전달체 기술부분에 대하여 선진국 수준의 산업화 능력을 보유하고 있는 것으로 보이지만 분화에 관한 연구는 상당히 미진한 편이다(47). 국내에서 임상시험 중이거나 허가된 세포치료제는 2007년 13종으로 발표되고 있으며(KFDA, 2007.6), 메디포스트의 연골세포치료제 ‘카디스템’, 셀론텍의 성체 줄기세포 유래 ‘오스템’, ‘콘드론’ 등이 이에 해당된다고 할 수 있다. 또한 메디포스에서 개발한 조혈모세포 생착치료제 ‘프로모스템’, 뇌줄기세포치료제 ‘뉴로스템’과 파미셀의 골수유래 뇌줄기세포치료제 ‘MSC1’, 심근경색치료제 ‘MSC2’, 그리고 융터치료제 ‘퀵셀’ 또한 이에 해당된다.

국내의 제대혈 및 중간엽 줄기세포의 기능 연구는 최근 배아 줄기세포 다분화 능력조절 유전자 규명(62), PKC 억제제에 의한 새로운 줄기세포 분화기술의 확립(63), SIRT1과 배아 줄기세포의 분화에 대한 관계 규명(64) 등 분화기전에 대한 원천적 기술 확보에 대한 연구가 다각도로 진행되고 있다.

결론

이종장기 이식 분야는 빠르게 발전하고 있다. 많은 노력을 통하여 이종장기 이식 거부반응의 기전을 파악하고 이를 극복하기 위한 형질전환 돼지의 생산 등으로 초급성 거부반응이 극복되었고 이와 함께 적절한 면역억제 혹은 면역관용요법을 사용하면 장기간 이종 장기의 생존을 유도할 수 있음을 영장류 실험을 통해서 증명하였다. 돼지 이식의 경우 아주 가까운 미래에 임상 적용이 시도될 예정이다. 그러나 이러한 과학적 발전과 더불어 안전성의 확보와 윤리적인 문제의 해결도 같이 병행되어야 한다. 이종장기 이식을 받는 환자의 경우 시술이 가지고 올 위험성과 이익의 형평성을 철저히 고려해야 할 것이다. 이러한 측면에서 IXA에서 제시된 가이드라인(65)과 WHO에서 채택한 이종이식에 관한 가이드라인(resolution 57.18)(66)은 이종이식의 임상적용시 반드시 고려되어야 한다. 국내에서도 권복규 등이 “시민

합의회”의 형식을 빌어 한국 국민의 이종장기 이식에 대한 의식을 조사한 결과 “이종이식에 관한 적절한 법제도가 확립된 후 임상적용을 하는 것이 좋다”는 결론을 도출한 바 있다.

올해로 인간 배아줄기세포가 만들어진 지 10년이 되었다. 환자치료를 위해 줄기세포를 이용한 사례들이 많아지고 있으나 아직은 다른 치료방법이 없는 환자를 대상으로 하는 경우가 대부분이다. 세포치료제로서 줄기세포는 향후 생체 내 안전성, 표준화된 치료법, 사회 윤리적 문제 등 해결해야 될 난제가 아직 많이 남아있다. 하지만 자신의 줄기세포를 이용하여 본인이 필요로 하는 장기를 만들 수 있다면 아마 가장 이상적인 장기 공급원이 될 것이다. 그동안에는 이종장기가 적어도 BTT (Bridge-to-Transplantation)의 역할을 수행하여 많은 생명을 구할 수 있고 큰 사회 경제적 이득과 파급효과를 얻을 수 있을 것으로 기대한다.

참고문헌

1. Yang YG, Sykes M. Xenotransplantation: current status and a perspective on the future. *Nature reviews* 2007; 7: 519-531.
2. Pratschke J, Wilhelm MJ, Kusaka M, Basker M, Cooper DK, Hancock WW, Tilney NL. Brain death and its influence on donor organ quality and outcome after transplantation. *Transplantation* 1999; 67: 343-348.
3. Laskowski I, Pratschke J, Wilhelm MJ, Gasser M, Tilney NL. Molecular and cellular events associated with ischemia/reperfusion injury. *Ann Transplant* 2000; 5: 29-35.
4. Salama AD, Delikouras A, Pusey CD, Cook HT, Bhargal G, Lechler RI, Dorling A. Transplant accommodation in highly sensitized patients: a potential role for Bcl-xL and alloantibody. *Am J Transplant* 2001; 1: 260-269.
5. Cooper DK, Gollackner B, Sachs DH. Will the pig solve the transplantation backlog? *Annual review of medicine* 2002; 53: 133-147.
6. Fishman JA. Infection in xenotransplantation. *Journal of cardiac surgery* 2001; 16: 363-373.
7. Fishman JA. Infection and xenotransplantation. Developing strategies to minimize risk. *Annals of the New York Academy of Sciences* 1998; 862: 52-66.
8. Setcavage TM, Kim YB. Variability of the immunological state of germfree colostrum-deprived Minnesota miniature piglets. *Infection and immunity* 1976; 13: 600-607.



9. Galili U, Rachmilewitz EA, Peleg A, Flechner I. A unique natural human IgG antibody with anti-alpha-galactosyl specificity. *The Journal of experimental medicine* 1984; 160: 1519-1531.
10. Good AH, Cooper DK, Malcolm AJ, Ippolito RM, Koren E, Neethling FA, Ye Y, Zuhdi N, Lamontagne LR. Identification of carbohydrate structures that bind human antiporcine antibodies: implications for discordant xenografting in humans. *Transplantation proceedings* 1992; 24: 559-562.
11. Galili U. Interaction of the natural anti-Gal antibody with alpha-galactosyl epitopes: a major obstacle for xenotransplantation in humans. *Immunology today* 1993; 14: 480-482.
12. Shimizu I, Smith NR, Zhao G, Medof E, Sykes M. Decay-accelerating factor prevents acute humoral rejection induced by low levels of anti-alphaGal natural antibodies. *Transplantation* 2006; 81: 95-100.
13. Gollackner B, Goh SK, Qawi I, Buhler L, Knosalla C, Daniel S, Kaczmarek E, Awwad M, Cooper DK, Robson SC. Acute vascular rejection of xenografts: roles of natural and elicited xenoreactive antibodies in activation of vascular endothelial cells and induction of procoagulant activity. *Transplantation* 2004; 77: 1735-1741.
14. Ramírez P, Montoya MJ, Ríos A, García Palenciano C, Majado M, Chávez R, Muñoz A, Fernández OM, Sánchez A, Segura B, Sansano T, Acosta F, Robles R, Sánchez F, Fuente T, Cascales P, González F, Ruiz D, Martínez L, Pons JA, Rodríguez JI, Yélamos J, Cowan P, d'Apice A, Parrilla P. Prevention of hyperacute rejection in a model of orthotopic liver xenotransplantation from pig to baboon using polytransgenic pig livers (CD55, CD59, and H-transferase). *Transplantation proceedings* 2005; 37: 4103-4106.
15. Schulte am Esch J, 2nd, Rogiers X, Robson SC. Molecular incompatibilities in hemostasis between swine and men-impact on xenografting. *Ann Transplant* 2001; 6: 12-16.
16. Lee KF, Salvaris EJ, Roussel JC, Robson SC, d'Apice AJ, Cowan PJ. Recombinant pig TFPI efficiently regulates human tissue factor pathways. *Xenotransplantation* 2008; 15: 191-197.
17. Davila E, Byrne GW, LaBrecche PT, McGregor HC, Schwab AK, Davies WR, Rao VP, Oi K, Tazelaar HD, Logan JS, McGregor CG. T-cell responses during pig-to-primate xenotransplantation. *Xenotransplantation* 2006; 13: 31-40.
18. Kuwaki K, Tseng YL, Dor FJ, Shimizu A, Houser SL, Sander-son TM, Lancos CJ, Prabharasuth DD, Cheng J, Moran K, Hisashi Y, Mueller N, Yamada K, Greenstein JL, Hawley RJ, Patience C, Awwad M, Fishman JA, Robson SC, Schuurman HJ, Sachs DH, Cooper DK. Heart transplantation in baboons using alpha1,3-galactosyltransferase gene-knockout pigs as donors: initial experience. *Nature medicine* 2005; 11: 29-31.
19. Forte P, Lilienfeld BG, Baumann BC, Seebach JD. Human NK cytotoxicity against porcine cells is triggered by NKp44 and NKG2D. *J Immunol* 2005; 175: 5463-5470.
20. Yi S, Hawthorne WJ, Lehnert AM, Ha H, Wong JK, van Rooijen N, Davey K, Patel AT, Walters SN, Chandra A, O'Connell PJ. T cell-activated macrophages are capable of both recognition and rejection of pancreatic islet xenografts. *J Immunol* 2003; 170: 2750-2758.
21. Wang H, VerHalen J, Madariaga ML, Xiang S, Wang S, Lan P, Oldenberg PA, Sykes M, Yang YG. Attenuation of phagocytosis of xenogeneic cells by manipulating CD47. *Blood* 2007; 109: 836-842.
22. Taniguchi S, Neethling FA, Korchagina EY, Bovin N, Ye Y, Kobayashi T, Niekrasz M, Li S, Koren E, Oriol R, Cooper DK. In vivo immunoadsorption of anti-pig antibodies in baboons using a specific Gal (alpha)1-3Gal column. *Transplantation* 1996; 62: 1379-1384.
23. Ye Y, Neethling FA, Niekrasz M, Koren E, Richards SV, Martin M, Kosanke S, Oriol R, Cooper DK. Evidence that intravenously administered alpha-galactosyl carbohydrates reduce baboon serum cytotoxicity to pig kidney cells (PK15) and transplanted pig hearts. *Transplantation* 1994; 58: 330-337.
24. Alwayn IP, Xu Y, Basker M, Wu C, Buhler L, Lambrechts D, Treter S, Harper D, Kitamura H, Vitetta ES, Abraham S, Awwad M, White-Scharf ME, Sachs DH, Thall A, Cooper DK. Effects of specific anti-B and/or anti-plasma cell immunotherapy on antibody production in baboons: depletion of CD 20- and CD22-positive B cells does not result in significantly decreased production of anti-alphaGal antibody. *Xenotransplantation* 2001; 8: 157-171.
25. Leventhal JR, Dalmaso AP, Cromwell JW, Platt JL, Manivel CJ, Bolman RM 3rd, Matas AJ. Prolongation of cardiac xenograft survival by depletion of complement. *Transplantation* 1993; 55: 857-865; discussion 65-66.
26. Kang HJ, Lee G, Kim JY, Lee SH, Wi HC, Hwang PG, Chung DH, Kim YT. Pre-treatment of donor with 1-deamino-8-d-arginine vasopressin could alleviate early failure of porcine xenograft in a cobra venom factor treated canine recipient. *Eur J Cardiothorac Surg* 2005; 28: 149-156.
27. Lambrechts D, Sachs DH, Cooper DK. Discordant organ xenotransplantation in primates: world experience and current status. *Transplantation* 1998; 66: 547-561.
28. Cowan PJ, Aminian A, Barlow H, Brown AA, Dwyer K, Filshie RJ, Fisicaro N, Francis DM, Gock H, Goodman DJ, Katsoulis J, Robson SC, Salvaris E, Shinkel TA, Stewart AB, d'Apice AJ. Protective effects of recombinant human antithrombin III in pig-to-primate renal xenotransplantation. *Am J Transplant* 2002; 2: 520-525.
29. Byrne GW, Schirmer JM, Fass DN, Teotia SS, Kremers WK, Xu H, Naziruddin B, Tazelaar HD, Logan JS, McGregor CG. Warfarin or low-molecular-weight heparin therapy does not prolong pig-to-primate cardiac xenograft function. *Am J Transplant* 2005; 5: 1011-1020.

30. Dwyer KM, Robson SC, Nandurkar HH, Campbell DJ, Gock H, Murray-Segal LJ, Fiscaro N, Mysore TB, Kaczmarek E, Cowan PJ, d'Apice AJ. Thromboregulatory manifestations in human CD39 transgenic mice and the implications for thrombotic disease and transplantation. *The Journal of clinical investigation* 2004; 113: 1440-1446.
31. Lai L, Kolber-Simonds D, Park KW, Cheong HT, Greenstein JL, Im GS, Samuel M, Bonk A, Rieke A, Day BN, Murphy CN, Carter DB, Hawley RJ, Prather RS. Production of alpha-1,3-galactosyltransferase knockout pigs by nuclear transfer cloning. *Science* 2002; 295: 1089-1092.
32. Yamada K, Yazawa K, Shimizu A, Iwanaga T, Hisashi Y, Nuhn M, O'Malley P, Nobori S, Vagefi PA, Patience C, Fishman J, Cooper DK, Hawley RJ, Greenstein J, Schuurman HJ, Awwad M, Sykes M, Sachs DH. Marked prolongation of porcine renal xenograft survival in baboons through the use of alpha1,3-galactosyltransferase gene-knockout donors and the cotransplantation of vascularized thymic tissue. *Nature medicine* 2005; 11: 32-34.
33. Crikis S, Cowan PJ, d'Apice AJ. Intravascular thrombosis in discordant xenotransplantation. *Transplantation* 2006; 82: 1119-1123.
34. Groth CG, Korsgren O, Tibell A, Tollema J, Möller E, Bolinder J, Ostman J, Reinholt FP, Hellerström C, Andersson A, Siemionovic CJ. Xenogeneic islet transplantation. *Xenotransplantation* 1999; 6: 1-5.
35. Rood PP, Buhler LH, Bottino R, Trucco M, Cooper DK. Pig-to-nonhuman primate islet xenotransplantation: a review of current problems. *Cell transplantation* 2006; 15: 89-104.
36. Groth CG, Korsgren O, Tibell A, Tollema J, Möller E, Bolinder J, Ostman J, Reinholt FP, Hellerström C, Andersson A. Transplantation of porcine fetal pancreas to diabetic patients. *Lancet* 1994; 344: 1402-1404.
37. Bennet W, Groth CG, Larsson R, Nilsson B, Korsgren O. Isolated human islets trigger an instant blood mediated inflammatory reaction: implications for intraportal islet transplantation as a treatment for patients with type 1 diabetes. *Upsala journal of medical sciences* 2000; 105: 125-133.
38. Bennet W, Sundberg B, Lundgren T, Tibell A, Groth CG, Richards A, White DJ, Elgue G, Larsson R, Nilsson B, Korsgren O. Damage to porcine islets of Langerhans after exposure to human blood in vitro, or after intraportal transplantation to cynomolgus monkeys: protective effects of sCR1 and heparin. *Transplantation* 2000; 69: 711-719.
39. Goto M, Johansson H, Maeda A, Elgue G, Korsgren O, Nilsson B. Low molecular weight dextran sulfate prevents the instant blood-mediated inflammatory reaction induced by adult porcine islets. *Transplantation* 2004; 77: 741-747.
40. Cardona K, Korbitt GS, Milas Z, Lyon J, Cano J, Jiang W, Bello-Laborn H, Hacquoil B, Strobert E, Gangappa S, Weber CJ, Pearson TC, Rajotte RV, Larsen CP. Long-term survival of neonatal porcine islets in nonhuman primates by targeting costimulation pathways. *Nature medicine* 2006; 12: 304-306.
41. Hering BJ, Wijkstrom M, Graham ML, Hårdstedt M, Aasheim TC, Jie T, Ansate JD, Nakano M, Cheng J, Li W, Moran K, Christians U, Finnegan C, Mills CD, Sutherland DE, Bansal-Pakala P, Murtaugh MP, Kirchhof N, Schuurman HJ. Prolonged diabetes reversal after intraportal xenotransplantation of wild-type porcine islets in immunosuppressed nonhuman primates. *Nature medicine* 2006; 12: 301-303.
42. Kim JH, Kim HI, Lee KW, Yu JE, Kim SH, Park HS, Park CG, Ihm SH, Ha J, Kim SJ, Lee HK, Ahn C, Park KS. Influence of strain and age differences on the yields of porcine islet isolation: extremely high islet yields from SPF CMS miniature pigs. *Xenotransplantation* 2007; 14: 60-66.
43. Fishman JA, Patience C. Xenotransplantation: infectious risk revisited. *Am J Transplant* 2004; 4: 1383-1390.
44. Garkavenko O, Muzina M, Muzina Z, Powels K, Elliott RB, Croxson MC. Monitoring for potentially xenozoonotic viruses in New Zealand pigs. *Journal of medical virology* 2004; 72: 338-344.
45. Rowinski W. Future of transplantation medicine. *Ann Transplant* 2007; 12: 5-10.
46. Ott HC, Matthiesen TS, Goh SK, Black LD, Kren SM, Netoff TI, Taylor DA. Perfusion-decellularized matrix: using nature's platform to engineer a bioartificial heart. *Nature medicine* 2008; 14: 213-221.
47. Biotech Policy Research Center. Report for patent map. *Trend in industry*, 2007: 45.
48. Yamanaka S. Pluripotency and nuclear reprogramming. *Philos Trans R Soc Lond B Biol Sci* 2008; 363: 2079-2087.
49. Rowinski W. Future of transplantation medicine. *Ann Transplant* 2007; 12: 5-10.
50. Murielle Mimeault, Surinder K. Batra. Recent Progress on Tissue-Resident Adult Stem Cell Biology and Their Therapeutic Implications. *Stem Cell Rev* 2008; 4: 27-49.
51. Bryder D, Rossi DJ, Weissman IL. Hemato-poietic stem cells: the paradigmatic tissue-specific stem cell. *American Journal of Pathology* 2006; 169: 338-346.
52. Schaffler A, Buchler C. Concise review: adipose tissue-derived stromal cells-basic and clinical implications for novel cell-based therapies. *Stem Cells* 2007; 25: 818-827. 14.
53. Dhawan J, Rando TA. Stem cells in postnatal myogenesis: molecular mechanisms of satellite cell quiescence, activation and replenishment. *Trends in Cell Biology* 2005; 15: 666-673.
54. Watts C, McConkey H, Anderson L, Caldwell M. Anatomical perspectives on adult neural stem cells. *Journal of Anatomy* 2005; 207: 197-208.

55. Lim DA, Huang YC, Alvarez-Buylla A. The adult neural stem cell niche: lessons for future neural cell replacement strategies. *Neurosurgery Clinics of North America* 2007; 18: 81-92.
56. Koblas T, Zacharovová K, Berková Z, Mindlová M, Girman P, Dovolilová E, Karasová L, Saudek F. Isolation and characterization of human CXCR4-positive pancreatic cells. *Folia Biologica (Praha)* 2007; 53: 13-22.
57. Bonner-Weir S, Weir GC. New sources of pan-creatic beta-cells. *Nature Biotechnology* 2005; 23: 857-861.
58. Hall B, Andreeff M, Marini F. The participation of mesenchymal stem cells in tumor stroma formation and their application as targeted gene delivery vehicles. *Handb Exp Pharmacol* 2007; 180: 263-283.
59. Tang J, Xie Q, Pan G, Wang J, Wang M. Mesenchymal stem cells participate in angiogenesis and improve heart function in rat model of myocardial ischemia with reperfusion. *Eur J Cardiothorac Surg* 2006; 30: 353-361.
60. Studeny M, Marini FC, Champlin RE, Zompetta C, Fidler IJ, Andreeff M. Bone marrow derived mesenchymal stem cells as vehicles for interferon- β delivery into tumors. *Cancer Res* 2002; 62: 3603-3608.
61. Ringdén O, Uzunel M, Rasmusson I, Remberger M, Sundberg B, Lönnies H, Marschall HU, Dlugosz A, Szakos A, Hassan Z, Omazic B, Aschan J, Barkholt L, Le Blanc K. Mesenchymal stem cells for treatment of therapy-resistant graft-versus-host disease. *Transplantation* 2006; 81: 1390-1397.
62. Choi SC, Kim GH, Lee SJ, Park E, Yeo CY, Han JK. Regulation of activin/nodal signaling by Rap2-directed receptor trafficking. *Dev Cell* 2008; 15: 49-61.
63. Yang YJ, Lee HJ, Choi DH, Huang HS, Lim SC, Lee MK. Effect of scopolamine on neurite outgrowth in PC12 cells. *Neurosci Lett* 2008; 440: 14-18. Epub 2008 May 18.
64. SIRT1 regulates apoptosis and Nanog expression in mouse embryonic stem cells by controlling p53 subcellular localization. *Cell Stem Cell* 2008; 2: 241-251.
65. Sykes M, d'Apice A, Sandrin M. Position paper of the Ethics Committee of the International Xenotransplantation Association. *Xenotransplantation* 2003; 10: 194-203.
66. Sykes M. Commentary: World Health Assembly resolution 57.18 on xenotransplantation. *Transplantation* 2005; 79: 636-637.



Peer Reviewers Commentary

이식용 장기 부족 현상은 최근 의학적, 과학적 및 사회 경제적으로 중요한 문제 중 하나로 대두되고 있다. 이 논문은 대체 장기로서 활용 가능성이 높은 이종이식과 줄기세포 연구에 대해 소개하면서 각 연구의 발전 상황, 남아있는 기술적인 난제들 그리고 임상 적용에 이르기까지 넘어야 할 사회적, 윤리적 문제점들에 대해 잘 기술한 종설이다. 최근 십여년간 형질전환 돼지의 생산, 줄기세포의 확립 및 역 분화 성공 등 큰 학문적 진전이 있었으나 임상적 효과에 대한 과학적 증명 과 치료효과 대비 의학적, 사회적 위험에 대한 신중한 고려가 선행되어야 한다는 점을 잘 지적하고 있다. 또한 이종장기 이식의 경우 장기 확보가 수월하고 시술이 쉬워 다른 대체 장기가 개발될 때까지 생존을 연장해주는 연결 시술로 활용될 가능성이 매우 높으나 아직 면역학적인 거부 반응, 인수공통 감염 문제, 윤리적 문제 등 해결해야 할 문제점들을 제시하고 있다. 또한 줄기세포 연구의 경우에는 상대적으로 문제점은 적으나 기능적 장기 확보를 위해 더욱 많은 연구가 필요한 상황으로 보고 있다.

[정리: 편집위원회]