

Stem Cells in Regeneration of Bone, Cartilage and Nerve Injury

중간엽 줄기세포를 이용한 골재생의 임상적 활용

박찬우 • 임승재[✉] • 박윤수

성균관대학교 의과대학 삼성서울병원 정형외과학교실

Clinical Use of Mesenchymal Stem Cells in Bone Regeneration

Chan-Woo Park, M.D., Seung-Jae Lim, M.D.[✉], and Youn-Soo Park, M.D.

Department of Orthopedic Surgery, Samsung Medical Center, Sungkyunkwan University School of Medicine, Seoul, Korea

Owing to the recent advances in biological knowledge on stem cells, many efforts are being made to apply them to clinical practice. Although mesenchymal stem cells were first found in bone marrow aspirates, they are understood to be multipotent stromal cells that can be extracted from a variety of tissues, such as adipose, dermal, skeletal muscle, and umbilical-cord tissues. The osteogenicity of mesenchymal stem cells has been verified through various experiments and animal studies. Some successful bone regenerations have also been reported in difficult clinical situations, such as large bone defects, osteonecrosis, and nonunion. On the other hand, there are no standardized indications or application methods for each clinical situation, and convincing evidence of its efficacy and safety is still lacking. Bone regeneration therapies using mesenchymal stem cells are likely to expand further in the future, but there are some issues that need to be addressed in order for them to be recognized as standard treatments.

Key words: mesenchymal stem cell, bone regeneration, bone marrow, osteonecrosis, nonunion

서 론

지난 수십 년간 의생명과학분야에서 줄기세포(stem cell)에 대해 광범위한 연구가 이루어진 결과 줄기세포의 추출, 배양, 생장 및 분화 유도 등에 있어서 폭넓은 세포생물학적 지식이 축적되었다. 이에 따라 줄기세포가 실제 환자 치료에 있어서 어떤 도움이 될 수 있는지에 대해서도 관심이 고조되고 있다. 특히 골재생 분야에서는 그동안 줄기세포를 다른 분야에 비해 한발 앞서 임상에 적용시켜 왔다. 골조직은 우리 몸에서 재생 및 치유가 가장 잘 일어나는 조직 중 하나로 골절 후 자연적으로 일어나는 유합 과정이 그 대표적인 예이다. 하지만 위축성 불유합(atrophic nonunion), 큰 골결손이나 골수염, 골다공증, 골괴사(osteonecrosis) 등 자연적

인 골재생을 기대하기 어려운 경우들도 존재한다.^{1,2)} 이에 정형외과 수술에서는 이미 반세기 전부터 골이식(bone graft)을 시행해 왔으며 성공적인 골재생 결과를 보여왔다.^{2,3)} 이후에는 이를 확장하여 큰 골결손, 불유합, 골괴사 등에 골수 흡인물 또는 골수 유래 줄기세포를 이식하는 선구적인 치료들이 시작되었다.

줄기세포는 그 기원에 따라 크게 배아줄기세포(embryonic stem cell)와 성체줄기세포(adult stem cell)로 나눌 수 있다. 현재 골재생 치료에서 주로 이용되는 줄기세포는 성체줄기세포의 한 종류인 중간엽 줄기세포(mesenchymal stem cell)이다. 이 세포는 골수에서 추출된 조혈모세포(hematopoietic stem cell)의 성장 및 분화에 필수적인 역할을 하는 기질세포(stromal cell)로 처음 발견된 이후 다분화능(multipotency)이 점차 밝혀짐에 따라 하나의 줄기세포로 인정받게 되었다.³⁻⁶⁾ 골수에서 얻은 중간엽 줄기세포는 체외(*in vitro*) 및 체내(*in vivo*)에서 골형성능(osteogenicity)이 증명되었으며 실제 임상에서도 성공적인 골재생 사례들이 보고되고 있다. 또한 최근에는 중간엽 줄기세포를 이용한 골조직 공학(bone tissue engineering)이 자가골 이식을 대체할 수 있는 기술로 주목

Received May 8, 2019 Revised June 12, 2019 Accepted July 10, 2019

[✉]Correspondence to: Seung-Jae Lim, M.D.

Department of Orthopedic Surgery, Samsung Medical Center, 81 Irwon-ro, Gangnam-gu, Seoul 06351, Korea

TEL: +82-2-3410-1226 FAX: +82-2-3410-0061 E-mail: limsj70@gmail.com

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-7209-9690>

받고 있다.⁷⁻⁹⁾

이 종설에서는 중간엽 줄기세포에 대한 전반적 지식을 정리하고 이를 이용한 임상적 골재생의 성과와 한계 그리고 앞으로 해결해야 할 과제에 대해 중점적으로 논의해 보도록 하겠다.

본 론

1. 중간엽 줄기세포의 정의 및 특성

줄기세포란 본래 아직 분화되지 않아 다른 세포로 분화할 수 있는 배아줄기세포를 지칭하던 용어이다. 수정란이 세포분열을 통해 배반포(blastocyst)가 된 상태에서 내세포괴(inner cell mass)를 이루고 있는 세포 덩어리들은 개체의 모든 조직 세포로 분화가 가능하다.¹⁰⁾ 이에 러시아의 Alexander Maksimov는 1908년 이들 미분화 세포를 줄기세포라고 처음 지칭하였다.¹¹⁾ 하지만 한동안 활발히 연구되던 배아줄기세포는 치명적인 생명윤리적 문제를 불러일으키며 서서히 위축되었다. 배아줄기세포는 잠재적인 생명체인 배아를 희생시키며 특히 핵이 제거된 난자에 시행되는 체세포 이식 기술은 인간 복제로 쉽게 이어질 수 있기 때문이다.

배아줄기세포와 달리 중간엽 줄기세포는 이러한 윤리적 논란으로부터 자유롭다. 1960년대 Friedenstein 등¹²⁻¹⁴⁾은 골수의 기질에서 조혈모세포의 분화 및 성장에 필수적인 미세환경(microenvironment)을 조성하는 역할을 하는 기질세포의 존재를 발견하였다. 이 세포는 섬유아세포와 비슷한 성질을 갖는 것으로 보여 섬유아세포의 전구세포(precursors for fibroblast)라고 명명되었다.¹⁵⁾ 이후 이 세포는 주변 조직에 부착하는 성질을 가지며 특정 조건에서 골아세포(osteoblast)로 분화할 수 있음이 확인되었다. 1980년대에는 골수 유래 기질세포가 지방세포(adipocyte)로도 분화할 수 있음이 밝혀졌으며 이와 유사한 세포들을 골수뿐만 아니라 간, 흉선, 비장 등에서도 얻을 수 있음이 알려졌다.¹⁶⁻¹⁹⁾ 1990년대부터 이 세포들은 다분화능을 갖는다는 점에서 중간엽 줄기세포라는 용어로 불리기 시작했다.⁴⁻⁶⁾ 하지만 일부 학자들은 이들이 배아줄기세포와 같이 전분화능(totipotency)을 갖춘 것은 아니기 때문에 진정한 의미에서의 줄기세포는 아니며 다능성 기질세포(multipotent stromal cell)로 부르는 것이 더 타당하다고 주장하였다.^{3,20)}

2006년 국제세포치료학회(International Society for Cellular Therapy)는 중간엽 줄기세포 혹은 다능성 기질세포를 다음과 같은 조건을 만족하는 세포들로 규정하였다.²¹⁾ 첫째, 표준적인 배양 조건에서 바닥에 부착되는 성질을 갖고 자기 재생(self-renewal) 능력이 있어야 한다. 둘째, 세포 표면 표지자 중 CD73, CD90, CD105를 발현하고, CD34, CD45, CD11B 또는 CD14, CD19 또는 CD79 α , HLA-DR의 발현이 없어야 한다. 셋째, 시험관 내에서 골아세포, 연골아세포(chondroblast), 지방세포로 분화하는 능력이 있어야 한다. 하지만 점차 다양한 조직으로부터 중간엽 줄기세포

를 추출하는 것이 가능해짐에 따라 과연 시험관 내에서의 이러한 특성이 임상적으로 이용 가능한 줄기세포로 인정되는 근거로 충분한지에 대해서는 아직까지 논란이 있다.³⁾

2. 중간엽 줄기세포의 다양한 기원

초기에는 골수에서 추출된 중간엽 줄기세포들만으로 골재생 연구가 시작되었다. 이들 세포를 동물 및 인체의 골결손 부위에 적용한 결과 높은 골형성능이 있음이 증명되었다.²¹⁻²³⁾ 면역능 조절하는 능력이 있어 자가이식(autotransplantation)뿐만 아니라 동종 이식(allogeneic transplantation)이 가능하다는 사실도 밝혀졌다.²⁴⁻²⁶⁾ 하지만 골수의 기질세포 중 실제로 0.001%에서 0.01% 정도만이 중간엽 줄기세포로 알려져 있다.⁶⁾ 충분한 골형성 효과를 내기 위해서는 줄기세포의 농도 및 양이 충분해야 하기 때문에 상당히 많은 양의 골수가 개체로부터 추출되어야 한다. 그러나 골수는 체내 양이 한정되어 있고 채취 과정에서 통증 및 합병증이 발생하기 쉽다. 또한 골수 유래 줄기세포를 적절히 분리하지 않을 경우 다분화능이나 자기 재생 능력이 제한될 수 있기 때문에 표준화된 정제 및 배양 과정이 필요하다.²⁷⁾

이후 많은 연구자들에 의해 골수에서뿐만 아니라 지방, 근육, 피부, 제대혈, 혈관주위 등 다양한 조직에서 중간엽 줄기세포를 얻을 수 있다는 사실이 밝혀졌다. 비록 각 세포의 기원에 따라 형태, 면역표현형(immunophenotype), 분화능 등에 미묘한 차이가 있기는 하지만 국제세포치료학회의 기준은 이들 대부분을 중간엽 줄기세포로 포용한다.²⁸⁻³⁰⁾ 이들 중 골수 다음으로 많이 연구된 세포는 바로 지방 유래 중간엽 줄기세포(adipose-derived mesenchymal stem cell)이다. 이 세포 역시 체외 및 체내에서 골형성능이 밝혀졌으며 골수 유래 세포에 비해 체외에서 잘 증식한다는 특징이 있다. 또한 지방흡입술(liposuction)을 통해 비교적 쉽게 얻을 수 있고 체내에 풍부하게 존재한다는 장점으로 인해 점차 활발히 이용되고 있다.³¹⁻³³⁾ 하지만 이 세포 역시 추출 후 특별한 분리, 정제, 증식 과정이 필요하며 골수 유래 줄기세포에 비해서는 체내에서 골형성능이 떨어지는 것으로 알려져 있다.^{34,35)}

혈관주위 줄기세포(perivascular stem cell)는 주피세포(pericyte)와 외막세포(adventitial cell)로 구성되며 골수 유래 또는 지방 유래 줄기세포들과 비슷한 성질을 갖는다.^{31,36,37)} 이 세포는 시간이 오래 걸리는 배양 및 정제 과정을 거치지 않고 형광 물질을 이용한 간단한 분류 과정만 거치면 바로 이용할 수 있다는 큰 장점이 있다.³⁸⁾ 실험 및 동물 연구를 통해 골형성능이 입증되었지만 아직까지 체내 안전성에 대해서는 충분한 검증이 이루어지지 않았다.^{8,31)}

제대혈(umbilical cord blood)은 출생 시 탯줄에서 얻을 수 있는 혈액으로 조혈모세포와 중간엽 줄기세포를 포함한다.³⁹⁾ 이 중 조혈모세포는 백혈병 등 혈액 중양 질환에서 골수 이식 대신 사용될 수 있다는 점에서 혈액학 분야에서 각광받고 있다.^{40,41)} 제대혈

에서 얻은 중간엽 줄기세포 역시 체외에서 높은 골형성능이 증명되었으며 이를 배양한 후 히알루론산 하이드로겔(hyaluronic acid hydrogel)과 혼합시킨 제품이 현재 무릎 연골 재생 치료에 이용되고 있다.^{42,43)} 골격근 유래 줄기세포(skeletal-muscle-derived stem cell) 또한 실험실 내에서 다분화능이 입증되었으나 골재생에 대한 임상 연구는 아직 부족한 단계이다.^{44,45)}

3. 줄기세포를 이용한 골재생의 임상적 성과

1) 골절의 불유합

장골(long bone)의 불유합은 정형외과 영역에서 오래된 난제이며 특히 골결손이 동반되어 있는 위축성 불유합의 경우 치료가 더욱 까다롭다. 이러한 상황에서 골수 흡인물은 오래 전부터 치료에 사용되었다. 1991년 Connolly 등⁴⁶⁾은 20명의 경골 불유합 환자들에게 경피적으로 골수 흡인물(bone marrow aspirate)을 주입한 결과 6개월에서 10개월이 지난 후 18명의 환자에서 방사선적 골유합을 얻을 수 있었다고 보고하였으며 이후 유사한 연구들을 통해 성공적인 결과들이 보고되었다.^{47,48)}

Liebergall 등⁴⁹⁾은 24명의 원위 경골 골절 환자들을 대상으로 무작위 대조 연구를 시행하였다. 그들은 환자 각각의 장골능(iliac crest)과 말초혈액에서 중간엽 줄기세포를 추출하여 배양한 뒤 혈소판 풍부 혈장(platelet rich plasma) 및 탈회 골기질(demineralized bone matrix)와 함께 골절부에 주입하였다. 그 결과 이를 주입하지 않은 대조군에 비해 유의하게 빠른 골유합을 얻을 수 있었다고 보고하였다. Ismail 등⁵⁰⁾은 장골의 위축성 불유합을 보였던 환자들을 대상으로 대조 연구를 시행하였다. 체외에서 증식시킨 자가 골수 줄기세포를 이식 받은 환자들에서 자가 장골(ilium)을 이식 받은 환자들에 비해 더욱 빠른 임상적, 방사선적 골유합을 보였다고 보고하였다. 중간엽 줄기세포의 효능 및 안전성에 대한 추가적인 증거들이 확보되어야 하겠지만 줄기세포를 활용한 골유합 시도는 당분간 더 활발해질 것으로 예상된다.

2) 대퇴골두 무혈성 괴사

괴사된 골조직을 되살리는 것은 불가능한 것으로 인식되었으나 대퇴골두 무혈성 괴사에서 급성 통증 및 골두의 붓기를 막기 위한 방법으로 중심 감압술(core decompression) 및 골이식술이 시행되어 왔다.^{51,52)} 여기에 착안하여 Hernigou와 Beaujean⁵³⁾은 중심부 감압술을 시행한 후 골수 흡인물을 괴사 부위에 주입하여 골재생을 유도하고자 하였다. 5년 이상 추시한 결과 145예의 초기 골괴사 중 136예에서 인공관절 치환술을 시행받지 않아도 될 정도로 경과가 호전되었다고 보고하였다.

이후 Gangji 등⁵⁴⁾은 18예의 붓기 전 골괴사 환자들을 대상으로 이중 맹검 연구를 시행하였다. 실험군은 중심 감압술과 함께 자가 골수 유래 단핵세포(monocyte)를 이식하였고, 대조군은 감압술만을 시행한 뒤 임상적, 방사선학적 결과를 비교하였다. 그 결

과 골수세포를 이식한 군에서 더 우수한 임상 결과를 보였으며 대퇴 골두의 붓기가 유의하게 적게 관찰되었다고 한다. Mao 등⁵⁵⁾은 78예의 대퇴골두 골괴사에서 형광투시법을 이용해 대퇴 내회선 동맥(medial circumflex femoral artery)에 골수 유래 줄기세포를 주입한 결과 72예에서 5년 후 만족할 만한 통증 호전 효과를 얻을 수 있었다고 하였다. Zhao 등⁵⁶⁾은 100명의 초기 골괴사 환자의 대퇴골 전자자부 및 장골능에서 추출한 줄기세포를 배양해 주입한 결과 우수한 치료 효과를 얻을 수 있었다고 하였다.

이렇듯 초기 무혈성 괴사에서 줄기세포 치료가 통증을 완화시키고 붓기를 늦추는데 일부 효과가 있는 것으로 보고되고 있다. 하지만 이 치료가 실제로 골괴사의 자연 경과(natural course)를 바꿀 수 있는지에 대해서는 아직까지 논란이 있다.⁵⁷⁾ 대부분의 연구들은 연속된 증례보고들(case series)이며 상당수가 배양된 줄기세포가 아닌 골수 흡인물을 주입한 연구들이기 때문이다.^{53,58)} 사실 골수세포들 중 아주 일부만이 줄기세포이기 때문에 이를 적절히 분리, 배양하는 과정을 거치지 않으면 실제로 체내에 이식된 줄기세포의 농도는 매우 낮을 수 밖에 없다. 따라서 그 효과가 정말 줄기세포로 인한 것인지 아니면 동시에 이루어진 다른 치료법에 의한 것인지 명확히 판단하기 힘들다. 각 연구마다 동시에 이루어진 치료법이나 줄기세포의 주입법, 주입량 등이 다르다는 점도 치료 결과를 보편적으로 인정하는 데 한계로 작용한다.

3) 두개 안면부 골결손

외상 또는 질병으로 발생한 두개 안면부 골결손은 그 구조적 복잡성 및 미용적 문제로 인해 치료에 상당한 어려움이 따른다. 현재 가장 일반적인 치료는 자가 골이식을 통한 복원술이지만 종종 어려운 수술 술기를 요하며 골 공여부에 위해를 끼치는 경우가 많다. 최근 이를 대체하기 위해 골수 유래 줄기세포를 이용한 두개 안면부 골재생법들이 소개되었다.^{59,60)} 먼저 줄기세포와 성장인자, 무기질 등이 포함된 겔 성분의 운반체(carrier)를 결손부와 유사한 형태로 만든 티타늄 그물망(titanium mesh) 안에 넣은 뒤 혈류가 풍부한 근육 옆에 이식한다. 이후 체내에서 혈관이 부착된 뼈가 충분히 형성될 때까지 기다린 뒤 결손부에 골이식 및 혈관 이식을 시행하는 방법이다.

하지만 위의 방법은 오랜 체내 배양 기간을 거쳐야 하는 단점이 있다. 그에 따라 체외에서 배양된 줄기세포를 한번에 결손부에 이식하는 방법도 소개되었다. Sándor 등⁶¹⁾은 13명의 환자들의 복부 지방에서 채취한 줄기세포를 체외에서 10일에서 4주간 배양한 뒤, 생활성 유리(bioactive glass) 또는 베타 제3인산칼슘(β -tricalcium phosphate)과 함께 안면부 골결손부에 이식한 결과 10명의 환자에서 성공적인 골재생을 얻었다고 보고하였다. 결손 부위가 큰 환자들에게는 결손부의 3차원적 형상에 따라 티타늄 그물망을 설치한 뒤 줄기세포를 바로 이식하는 방법을 사용하기도 하였으며 약 10개월 후에는 치아 임플란트가 가능할 정도로 견고한

골이 형성되었다고 하였다. Lendeckel 등⁶²⁾도 이와 비슷한 방법을 통해 외상으로 발생한 큰 두개골 결손을 성공적으로 치료하였다고 하였다. 하지만 이들 연구 역시 적은 수를 대상으로 한 증례보고들이다. 골결손에서 줄기세포 치료의 유용성을 보다 확실히 증명하기 위해서는 보다 많은 환자들을 대상으로 한 잘 설계된 비교연구가 필요하다.

4) 척추 유합술

척추 수술 중 골유합이 필요한 경우 전통적으로 장골 등에서 채취한 자가골을 유합 부위에 이식해 왔으며 때로는 공여부에서 많은 양의 뼈가 희생되기도 하였다. 최근 들어 골수 유래 줄기세포를 이용한 방법도 자가 골이식만큼 효과적이라는 연구들이 소개되고 있다. Ajiboye 등⁶³⁾은 자가 골이식 대신 골수 유래 줄기세포와 성장인자에 담긴 탈회골기질을 80예의 척추 유합술에 적용한 뒤 방사선적 유합율을 측정하였다. 12개월 이상 추시한 결과 81.3%에서 후외측 유합(posteroslateral fusion)이 이루어졌고 92.5%에서 척추체간 유합(interbody fusion)이 이루어졌다고 보고하였다. 또한 줄기세포를 이용한 몇몇 가공 제품들이 척추 유합술에 사용될 수 있도록 미국 식품의약국(Food and Drug Administration, FDA)의 허가를 받아 판매되고 있다.⁶⁴⁾ 줄기세포 기술을 활용한 척추 유합술은 기존 수술법에 비해 수술 시간을 줄일 수 있고 공여부 통증 및 감염 등의 합병증을 줄일 수 있다는 장점으로 인해 앞으로 더욱 확대될 것으로 전망된다.

4. 줄기세포를 이용한 골재생의 한계와 과제

이렇듯 중간엽 줄기세포를 이용한 골재생은 다양한 임상 상황에서 성공적인 사례들이 보고되었으며 다수의 임상 연구들이 현재 진행 중이다. 하지만 앞으로 줄기세포 치료가 보다 확실하고 안전한 치료법으로 인정받기 위해서는 해결해야 할 과제들이 있다.

먼저 체내에 이식된 줄기세포의 운명에 대한 세포 수준의 이해가 부족하다. 다수의 연구자들에 따르면 상당수가 생체 내에서 골아세포로 분화되지 못하고 사멸하는 것으로 보고되고 있다.^{3,65)} 만약 줄기세포가 직접 골조직을 형성하는 것이 아니라면 어떤 세포 작동법(cellular mechanism)을 통해 골형성이 이루어지는지 밝혀져야 한다.^{1-3,57,66)} 사이토카인(cytokine)을 주변분비(paracrine)하여 개체에 내재하는 줄기세포(endogenous stem cell)의 분화를 돕는 것인지 혈관 형성 등 골재생에 유리한 환경을 조성하는 것인지 아니면 다른 알려지지 않은 경로(pathway)를 활성화시키는 것인지 명확히 밝혀내야 한다. 향후 다양한 동물 모델을 활용한 광범위한 세포 추적 연구가 필요하며 이식된 줄기세포의 생존율 및 생존 기간을 높이기 위한 노력이 필요하다.

줄기세포의 체내 골재생능에 있어서 기존 치료법과 제대로 비교한 임상 연구 또한 아직 부족한 상태이다. 현재까지 임상에서 줄기세포 치료가 성공하였던 보고들은 대부분 자가 골이식을 통

해서도 비교적 성공적으로 치료되던 경우들이다. 줄기세포를 추출하고 분리, 배양하는 데에는 상당한 시간과 노력, 비용이 발생하기 때문에 기존 치료법에 대비해 뚜렷한 효과가 인정되어야 널리 이용될 수 있다. 더군다나 골수를 비롯한 체내 조직에 줄기세포가 내재되어 있다면 굳이 이를 따로 추출하고 배양하여 다시 체내에 주입하는 과정이 필요한지 의문이 생길 수 있다. 이에 답하기 위해서는 동일한 조건에서 다른 치료법과 비교한 잘 통제된 임상 시험(well-controlled clinical trial)을 필요로 한다. 이를 바탕으로 각 질환 별 치료 적응증, 필요한 세포수 및 적용 방법 등이 정립되어야 한다.

마지막으로 안전성에 대한 문제이다. 시험관 내에서 배양된 줄기세포가 골괴사나 불유합 부위의 저산소(hypoxia) 상황에 잘 적응하여 살아남을 수 있을지에 대한 우려가 있다.⁵⁷⁾ 이러한 상황에서 세포들은 흔히 활성산소(reactive oxygen species)를 생산하여 주변 조직을 파괴시키기 때문에 이와 관련된 안전성에 대해서도 중점적으로 연구되어야 한다. 중간엽 줄기세포는 일반적으로 배아줄기세포와 같은 전분화 세포들보다는 암 발생 위험성이 덜하다고 알려져 있다.⁶⁷⁾ 하지만 중간엽 줄기세포도 증식 과정 중 변이(mutation)가 발생할 수 있으며 일부 종양과 유사한 신호전달 경로(signaling pathway)를 이용하는 것으로 알려져 있다.⁶⁸⁾ 더군다나 아직 줄기세포를 추출, 배양, 보관, 운송, 관리하는 과정에서의 지침이 정립되어 있지 않아 운송 중 다양한 온도에 노출되어 세포가 변질될 가능성이 있으며 보관 용기 및 주변 환경에 따라 세포가 오염될 위험성도 존재한다.³⁾ 따라서 중간엽 줄기세포가 안전하게 이용되기 위해서는 이들의 체내 위험성에 대한 연구뿐만 아니라 모든 단계에서 안전하게 관리될 수 있도록 하는 표준화된 국제적 지침이 필요하다.

결론

중간엽 줄기세포의 골재생 능력은 그동안 여러 관찰 및 실험 연구를 통해 증명되어 왔다. 불유합, 골괴사, 골결손과 같이 임상적으로 어려운 상황에서 다양한 줄기세포 이식법을 통한 성공적인 사례들이 보고되었으며 일부는 제품화 되어 이용되고 있다. 하지만 아직까지 이식된 줄기세포의 체내 작동 원리에 대한 이해가 부족하며 기존 치료법 대비 효과에 대한 임상적 증거 역시 부족하다. 앞으로 줄기세포를 이용한 골재생이 일반적인 치료법으로 인정받기 위해서는 보다 객관적이고 치밀한 검증 과정이 필요하다. 향후 줄기세포의 체내 생존율 및 안전성을 향상시킬 수 있는 기술적 발전이 요구되며 줄기세포의 추출, 배양, 운송, 보관 등을 아우르는 표준화된 관리 지침 또한 확립되어야 한다.

CONFLICTS OF INTEREST

The authors have nothing to disclose.

REFERENCES

- Walmsley GG, Ransom RC, Zielins ER, et al. Stem cells in bone regeneration. *Stem Cell Rev.* 2016;12:524-9.
- Fisher JN, Peretti GM, Scotti C. Stem cells for bone regeneration: from cell-based therapies to decellularised engineered extracellular matrices. *Stem Cells Int.* 2016;2016:9352598.
- Grayson WL, Bunnell BA, Martin E, Frazier T, Hung BP, Gimple JM. Stromal cells and stem cells in clinical bone regeneration. *Nat Rev Endocrinol.* 2015;11:140-50.
- Caplan AI. Mesenchymal stem cells. *J Orthop Res.* 1991;9:641-50.
- Wakitani S, Saito T, Caplan AI. Myogenic cells derived from rat bone marrow mesenchymal stem cells exposed to 5-azacytidine. *Muscle Nerve.* 1995;18:1417-26.
- Pittenger MF, Mackay AM, Beck SC, et al. Multilineage potential of adult human mesenchymal stem cells. *Science.* 1999;284:143-7.
- Yousefi AM, James PF, Akbarzadeh R, Subramanian A, Flavin C, Oudadesse H. Prospect of stem cells in bone tissue engineering: a review. *Stem Cells Int.* 2016;2016:6180487.
- James AW, Zara JN, Corselli M, et al. An abundant perivascular source of stem cells for bone tissue engineering. *Stem Cells Transl Med.* 2012;1:673-84.
- Bose S, Roy M, Bandyopadhyay A. Recent advances in bone tissue engineering scaffolds. *Trends Biotechnol.* 2012;30:546-54.
- Boroviak T, Loos R, Bertone P, Smith A, Nichols J. The ability of inner-cell-mass cells to self-renew as embryonic stem cells is acquired following epiblast specification. *Nat Cell Biol.* 2014;16:516-28.
- Kumar R, Sharma A, Pattnaik AK, Varadwaj PK. Stem cells: an overview with respect to cardiovascular and renal disease. *J Nat Sci Biol Med.* 2010;1:43-52.
- Friedenstein AJ. Precursor cells of mechanocytes. *Int Rev Cytol.* 1976;47:327-59.
- Friedenstein AJ, Lalykina KS. Thymus cells are inducible to osteogenesis. *Eur J Immunol.* 1972;2:602-3.
- Friedenstein AJ, Petrakova KV, Kurolesova AI, Frolova GP. Heterotopic of bone marrow. Analysis of precursor cells for osteogenic and hematopoietic tissues. *Transplantation.* 1968;6:230-47.
- Friedenstein AJ, Deriglasova UF, Kulagina NN, et al. Precursors for fibroblasts in different populations of hematopoietic cells as detected by the in vitro colony assay method. *Exp Hematol.* 1974;2:83-92.
- Lanotte M, Scott D, Dexter TM, Allen TD. Clonal preadipocyte cell lines with different phenotypes derived from murine marrow stroma: factors influencing growth and adipogenesis in vitro. *J Cell Physiol.* 1982;111:177-86.
- Hunt P, Robertson D, Weiss D, Rennick D, Lee F, Witte ON. A single bone marrow-derived stromal cell type supports the in vitro growth of early lymphoid and myeloid cells. *Cell.* 1987;48:997-1007.
- Pietrangeli CE, Hayashi S, Kincade PW. Stromal cell lines which support lymphocyte growth: characterization, sensitivity to radiation and responsiveness to growth factors. *Eur J Immunol.* 1988;18:863-72.
- Whitlock CA, Tidmarsh GF, Muller-Sieburg C, Weissman IL. Bone marrow stromal cell lines with lymphopoietic activity express high levels of a pre-B neoplasia-associated molecule. *Cell.* 1987;48:1009-21.
- Caplan AI. Mesenchymal stem cells: time to change the name! *Stem Cells Transl Med.* 2017;6:1445-51.
- Dominici M, Le Blanc K, Mueller I, et al. Minimal criteria for defining multipotent mesenchymal stromal cells. The International Society for Cellular Therapy position statement. *Cytotherapy.* 2006;8:315-7.
- Maiti SK, Ninu AR, Sangeetha P, et al. Mesenchymal stem cells-seeded bio-ceramic construct for bone regeneration in large critical-size bone defect in rabbit. *J Stem Cells Regen Med.* 2016;12:87-99.
- Killington K, Mafi R, Mafi P, Khan WS. A systematic review of clinical studies investigating mesenchymal stem cells for fracture non-union and bone defects. *Curr Stem Cell Res Ther.* 2018;13:284-91.
- Plock JA, Schnider JT, Zhang W, et al. Adipose- and bone marrow-derived mesenchymal stem cells prolong graft survival in vascularized composite allotransplantation. *Transplantation.* 2015;99:1765-73.
- Wang M, Yuan Q, Xie L. Mesenchymal stem cell-based immunomodulation: properties and clinical application. *Stem Cells Int.* 2018;2018:3057624.
- Gebler A, Zabel O, Seliger B. The immunomodulatory capac-

- ity of mesenchymal stem cells. *Trends Mol Med.* 2012;18:128-34.
27. Jin YZ, Lee JH. Mesenchymal stem cell therapy for bone regeneration. *Clin Orthop Surg.* 2018;10:271-8.
28. Bourin P, Bunnell BA, Casteilla L, et al. Stromal cells from the adipose tissue-derived stromal vascular fraction and culture expanded adipose tissue-derived stromal/stem cells: a joint statement of the International Federation for Adipose Therapeutics and Science (IFATS) and the International Society for Cellular Therapy (ISCT). *Cytotherapy.* 2013;15:641-8.
29. Jin HJ, Bae YK, Kim M, et al. Comparative analysis of human mesenchymal stem cells from bone marrow, adipose tissue, and umbilical cord blood as sources of cell therapy. *Int J Mol Sci.* 2013;14:17986-8001.
30. Kern S, Eichler H, Stoeve J, Klüter H, Bieback K. Comparative analysis of mesenchymal stem cells from bone marrow, umbilical cord blood, or adipose tissue. *Stem Cells.* 2006;24:1294-301.
31. Asatrian G, Pham D, Hardy WR, James AW, Peault B. Stem cell technology for bone regeneration: current status and potential applications. *Stem Cells Cloning.* 2015;8:39-48.
32. Yu G, Floyd ZE, Wu X, Halvorsen YD, Gimble JM. Isolation of human adipose-derived stem cells from lipoaspirates. *Methods Mol Biol.* 2011;702:17-27.
33. Aust L, Devlin B, Foster SJ, et al. Yield of human adipose-derived adult stem cells from liposuction aspirates. *Cytotherapy.* 2004;6:7-14.
34. Im GI, Shin YW, Lee KB. Do adipose tissue-derived mesenchymal stem cells have the same osteogenic and chondrogenic potential as bone marrow-derived cells? *Osteoarthritis Cartilage.* 2005;13:845-53.
35. Hayashi O, Katsube Y, Hirose M, Ohgushi H, Ito H. Comparison of osteogenic ability of rat mesenchymal stem cells from bone marrow, periosteum, and adipose tissue. *Calcif Tissue Int.* 2008;82:238-47.
36. Crisan M, Corselli M, Chen WC, Péault B. Perivascular cells for regenerative medicine. *J Cell Mol Med.* 2012;16:2851-60.
37. James AW, Zara JN, Zhang X, et al. Perivascular stem cells: a prospectively purified mesenchymal stem cell population for bone tissue engineering. *Stem Cells Transl Med.* 2012;1:510-9.
38. Corselli M, Crisan M, Murray IR, et al. Identification of perivascular mesenchymal stromal/stem cells by flow cytometry. *Cytometry A.* 2013;83:714-20.
39. Weiss ML, Troyer DL. Stem cells in the umbilical cord. *Stem Cell Rev.* 2006;2:155-62.
40. Cairo MS, Wagner JE. Placental and/or umbilical cord blood: an alternative source of hematopoietic stem cells for transplantation. *Blood.* 1997;90:4665-78.
41. Rocha V, Gluckman E; Eurocord and European Blood and Marrow Transplant Group. Clinical use of umbilical cord blood hematopoietic stem cells. *Biol Blood Marrow Transplant.* 2006;12(1 Suppl 1):34-41.
42. Yang SE, Ha CW, Jung M, et al. Mesenchymal stem/progenitor cells developed in cultures from UC blood. *Cytotherapy.* 2004;6:476-86.
43. Park YB, Ha CW, Lee CH, Yoon YC, Park YG. Cartilage regeneration in osteoarthritic patients by a composite of allogeneic umbilical cord blood-derived mesenchymal stem cells and hyaluronate hydrogel: results from a clinical trial for safety and proof-of-concept with 7 years of extended follow-up. *Stem Cells Transl Med.* 2017;6:613-21.
44. Li H, Johnson NR, Usas A, et al. Sustained release of bone morphogenetic protein 2 via coacervate improves the osteogenic potential of muscle-derived stem cells. *Stem Cells Transl Med.* 2013;2:667-77.
45. Usas A, Mačiulaitis J, Mačiulaitis R, Jakubonienė N, Milašius A, Huard J. Skeletal muscle-derived stem cells: implications for cell-mediated therapies. *Medicina (Kaunas).* 2011;47:469-79.
46. Connolly JF, Guse R, Tiedeman J, Dehne R. Autologous marrow injection as a substitute for operative grafting of tibial nonunions. *Clin Orthop Relat Res.* 1991;266:259-70.
47. Garg NK, Gaur S, Sharma S. Percutaneous autogenous bone marrow grafting in 20 cases of ununited fracture. *Acta Orthop Scand.* 1993;64:671-2.
48. Goel A, Sangwan SS, Siwach RC, Ali AM. Percutaneous bone marrow grafting for the treatment of tibial non-union. *Injury.* 2005;36:203-6.
49. Liebergall M, Schroeder J, Mosheiff R, et al. Stem cell-based therapy for prevention of delayed fracture union: a randomized and prospective preliminary study. *Mol Ther.* 2013;21:1631-8.
50. Ismail HD, Phedy P, Kholinne E, et al. Mesenchymal stem cell implantation in atrophic nonunion of the long bones: a translational study. *Bone Joint Res.* 2016;5:287-93.
51. Steinberg ME, Larcom PG, Strafford B, et al. Core decompression with bone grafting for osteonecrosis of the femoral

- head. *Clin Orthop Relat Res*. 2001;386:71-8.
52. Pierce TP, Jauregui JJ, Elmallah RK, Lavernia CJ, Mont MA, Nace J. A current review of core decompression in the treatment of osteonecrosis of the femoral head. *Curr Rev Musculoskelet Med*. 2015;8:228-32.
 53. Hernigou P, Beaujean F. Treatment of osteonecrosis with autologous bone marrow grafting. *Clin Orthop Relat Res*. 2002;405:14-23.
 54. Gangji V, Hauzeur JP, Matos C, De Maertelaer V, Tounouz M, Lambermont M. Treatment of osteonecrosis of the femoral head with implantation of autologous bone-marrow cells. A pilot study. *J Bone Joint Surg Am*. 2004;86:1153-60.
 55. Mao Q, Jin H, Liao F, Xiao L, Chen D, Tong P. The efficacy of targeted intraarterial delivery of concentrated autologous bone marrow containing mononuclear cells in the treatment of osteonecrosis of the femoral head: a five year follow-up study. *Bone*. 2013;57:509-16.
 56. Zhao D, Cui D, Wang B, et al. Treatment of early stage osteonecrosis of the femoral head with autologous implantation of bone marrow-derived and cultured mesenchymal stem cells. *Bone*. 2012;50:325-30.
 57. Im GI. Stem cell therapy in osteonecrosis of the femoral head. *Hip Pelvis*. 2018;30:135-7.
 58. Hernigou P, Flouzat-Lachaniette CH, Delambre J, et al. Osteonecrosis repair with bone marrow cell therapies: state of the clinical art. *Bone*. 2015;70:102-9.
 59. Warnke PH, Springer IN, Wiltfang J, et al. Growth and transplantation of a custom vascularised bone graft in a man. *Lancet*. 2004;364:766-70.
 60. Mesimäki K, Lindroos B, Törnwall J, et al. Novel maxillary reconstruction with ectopic bone formation by GMP adipose stem cells. *Int J Oral Maxillofac Surg*. 2009;38:201-9.
 61. Sándor GK, Numminen J, Wolff J, et al. Adipose stem cells used to reconstruct 13 cases with cranio-maxillofacial hard-tissue defects. *Stem Cells Transl Med*. 2014;3:530-40.
 62. Lendeckel S, Jödicke A, Christophis P, et al. Autologous stem cells (adipose) and fibrin glue used to treat widespread traumatic calvarial defects: case report. *J Craniomaxillofac Surg*. 2004;32:370-3.
 63. Ajiboye RM, Eckardt MA, Hamamoto JT, Plotkin B, Daubs MD, Wang JC. Outcomes of Demineralized bone matrix enriched with concentrated bone marrow aspirate in lumbar fusion. *Int J Spine Surg*. 2016;10:35.
 64. Ammerman JM, Libricz J, Ammerman MD. The role of Osteocel Plus as a fusion substrate in minimally invasive instrumented transforaminal lumbar interbody fusion. *Clin Neurol Neurosurg*. 2013;115:991-4.
 65. Dupont KM, Sharma K, Stevens HY, Boerckel JD, García AJ, Guldberg RE. Human stem cell delivery for treatment of large segmental bone defects. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 2010;107:3305-10.
 66. Musacchio E, Veronese N. Bone regeneration in the stem cell era: safe play for the patient? *Clin Rheumatol*. 2017;36:745-52.
 67. Foroutan T, Najmi M, Kazemi N, Hasanlou M, Pedram A. Lower oncogenic potential of human mesenchymal stem cells derived from cord blood compared to induced pluripotent stem cells. *Int J Organ Transplant Med*. 2015;6:99-104.

줄기세포를 이용한 골 및 연골, 신경 조직 손상의 재생

중간엽 줄기세포를 이용한 골재생의 임상적 활용

박찬우 • 임승재[✉] • 박윤수

성균관대학교 의과대학 삼성서울병원 정형외과학교실

최근 줄기세포에 대한 생물학적 지식의 발전으로 인해 이를 실제 환자의 치료에 적용시키기 위한 다양한 노력들이 이루어지고 있다. 중간엽 줄기세포는 골수 흡인물로부터 처음 발견되었으나 현재는 지방, 피부, 근육, 제대혈 등 다양한 조직으로부터 추출될 수 있는 다능성 기질세포로 이해되고 있다. 그동안 중간엽 줄기세포의 골형성능은 여러 실험 및 동물 연구를 통해 증명되었으며 골결손, 골괴사, 불유합 등의 어려운 임상 상황에서 일부 성공적인 골재생 결과들이 보고되고 있다. 하지만 아직까지 각 질환별 적응증이나 표준화된 적용법이 마련되어 있지 않으며 효능 및 안전성에 대한 객관적 증거가 부족한 상태이다. 중간엽 줄기세포를 이용한 골재생은 앞으로 더욱 확대될 가능성이 높으나 표준적인 치료로 인정받기 위해서는 아직 해결되어야 할 과제들 또한 남아 있다.

색인단어: 중간엽 줄기세포, 골재생, 골수, 골괴사, 불유합

접수일 2019년 5월 8일 수정일 2019년 6월 12일 게재확정일 2019년 7월 10일

[✉]책임저자 임승재

06351, 서울시 강남구 일원로 81, 삼성서울병원 정형외과

TEL 02-3410-1226, FAX 02-3410-0061, E-mail limsj70@gmail.com, ORCID <https://orcid.org/0000-0002-7209-9690>