



줄기세포의 심혈관계 임상적용

강 현 재 · 박 영 배 · 김 효 수* | 서울대학교 의과대학 내과학교실

Clinical application of stem cell in cardiovascular diseases

Hyun-Jae Kang, MD · Young-Bae Park, MD · Hyo-Soo Kim, MD*

Department of Internal Medicine, Seoul National University College of Medicine, Seoul, Korea

*Corresponding author: Hyo-Soo Kim, E-mail: hyosoo@snu.ac.kr

Received February 22, 2011 · Accepted March 10, 2011

Cardiovascular disease has been one of leading causes of death and has an increasing importance in Korea. However the current treatment modalities for cardiovascular disease have limited efficacy. To overcome the limitations of current therapies, stem cell therapy has been evaluated as a new therapeutic option. Most experience and achievements of stem cell therapy for clinical applications have come from bone marrow-derived stem cells. Recent meta-analyses showed that stem cell therapy is safe and effective for improving cardiac systolic functions in patients with acute myocardial infarction. However, the long term efficacy and effects on clinical outcomes need to be determined. Stem cell therapy for acute cardiovascular disease, especially for acute myocardial infarction, has a proven efficacy and safety in short term follow up. Newer stem cell sources and therapeutic approaches such as adjunctive therapy or pre-transplantation cultivation will be applied in this field to improve the efficacy of stem cell therapy. Stem cell therapy is a promising new therapeutic option for cardiovascular disease.

Keywords: Stem cell therapy; Cardiovascular diseases; Myocardial infarction

서 론

국내에서 심혈관 질환은 지속적으로 증가하고 있으며, 최근 치료법의 발전에도 불구하고 한국인의 주요한 사망 원인의 하나로 그 중요성은 더욱 커지고 있다. 그러나 심장이식을 제외한 다른 치료법은 심혈관 질환의 주요 병인들을 근본적으로 해결할 수 없고, 치료성적의 개선에 한계가 있는 상태이다. 이 같은 표준적인 치료법의 한계를 극복하기 위한 대안으로 줄기세포 치료법이 2000년대 초반부터 연구

되고 있으며, 줄기세포 치료법 중 가장 활발히 임상연구가 진행되고 있는 분야가 심혈관계 질환에 대한 치료법 개발이다.

이전까지 증식 및 재생이 불가능하다고 알려져 왔던 심근 세포도 분열 및 증식이 가능하며, 손상이 발생하는 경우 손상된 세포와 조직을 스스로 재생하려는 치료 기전이 인간의 생체 내에도 존재함이 알려졌다. 사람과 실험동물에서는 자연 재생능력이 질병상태를 회복시킬 정도로 충분치는 않다. 그러나 치유능력을 가진 줄기세포를 인위적으로 대량으로 손상부위로 이동시키고 조직 재생을 유도함으로써, 치료효

Table 1. Key randomized controlled trials for myocardial infarction

Study	Cell type	Sample size	Primary endpoint	Results
Chen, et al [1]	Bone marrow	69	LVEF by echocardiography	Improved LV systolic function
Wollert, et al [2]	Bone marrow	60	LVEF by MRI	Improved LV systolic function
Janssens, et al [3]	Bone marrow	67	LVEF by MRI	No effects
Lunde, et al [4]	Bone marrow	100	LVEF by SPECT, echocardiography, MRI	No effects
Schachinger, et al [5]	Bone marrow	204	LVEF by left ventriculography	Improved LV systolic function
Meluzin, et al [6]	Bone marrow	66	LVEF by SPECT	Improved LV systolic function
Kang, et al [7]	G-CSF + mobilized peripheral blood stem cell	82	LVEF by MRI	Improved LV systolic function in acute myocardial infarction

LVEF, left ventricular ejection fraction; MRI, magnetic resonance imaging; SPECT, single photon emission computed tomography; LV, left ventricular; G-CSF, granulocyte-colony stimulating factor.

과를 나타낼 수 있는 정도로 충분한 조직 재생을 유도할 수 있음이 동물실험을 통해 밝혀졌다. 심근재생뿐 아니라 줄기세포/전구세포를 통해 혈관신생(angiogenesis)이 이루어질 수 있음도 알려졌다. 이 같은 줄기세포의 분화 및 재생 능력을 이용하여 소실된 심장근육을 재생하고, 혈관신생을 통해 허혈조직의 혈류를 개선하려는 줄기세포 치료의 개념이 도입되었다.

줄기세포 치료의 작용기전

줄기세포는 분화되지 않은 상태로 있으면서, 스스로를 영구적으로 복제, 증식할 수 있으며 다양한 세포로 분화 가능한 세포이다. 전구세포(precursor or progenitor cell)는 좀 더 분화가 진행된 세포로 제한적인 자기 복제능을 가지며, 분화가 진행된 다양한 종류의 세포를 만들어 내지만, 자기 자신과 같은 세포를 복제해 내지는 않는다. 실제 다양한 줄기세포 및 전구세포를 이용한 전임상 연구에서는 실험실적 조건 혹은 실험동물의 생체 내에서 줄기세포가 심근세포나 혈관내피세포 등으로 분화 및 재생될 수 있음이 보고되어 왔다. 이 같은 결과를 바탕으로 줄기세포 치료는 소실된 조직이나 세포를 다분화능을 가진 줄기세포로부터 유래한 건강한 세포로 대체함으로써 질병상태를 개선 혹은 치유할 수 있다는 재생의학의 개념으로 연구가 시작되었다.

그러나 현재까지 주로 임상연구에서 이용되고 있는 성체

줄기세포를 이용한 줄기세포 치료의 효과는 직접적인 분화 및 조직 재생보다는 좀 더 간접적인 기전을 통해 주로 이루어지는 것으로 이해되고 있다. 장기간 추적 관찰의 결과 이식된 성체 줄기세포가 이식 후 생체 내에서는 장기간 생존하는 비율이 극히 낮음이 알려졌다. 이 같은 관찰을 바탕으로 골수기원의 줄기세포와 같은 성체줄기세포 이식의 경우는 이식된 줄기세포가 사이토카인의 분비 등 직간접적인 기전으로 조직 내에 존재하고 있던 줄기세포 및 전구세포를 자극 및 활성화시켜 치료효과를 나타내는 것으로 이해되고 있다. 이 같은 성체줄기세포 치료의 효능기전에 대한 이해는 생체 내에서 완전히 분화되고 수여자의 조직과 결합하여 장기적인 생존이 가능한 새로운 줄기세포 공급원을 발굴하고, 기존의 성체줄기세포의 치료효능을 강화하기 위한 새로운 치료법을 개발할 필요성을 제기하고 있다.

심혈관 질환에 대한 줄기세포 치료 임상연구

심혈관 질환에 대한 줄기세포 치료를 위해 연구되고 있는 성체줄기세포들은 골수기원의 줄기/전구세포, 제대혈 기원의 줄기세포, 지방조직 기원의 줄기세포, 심장줄기세포, 골격근 모세포 등을 들 수 있다. 주요한 심혈관계 질환에 대한 줄기세포 치료 임상연구결과들을 Table 1에 정리하였다.



1. 골수기원의 조혈모세포(Hematopoietic stem cell)

가장 많이 연구에 이용되는 세포군은 골수에서 직접 혹은 granulocyte-colony stimulating factor와 같은 동원 유도제를 이용하여 채취한, 여러 종류의 세포가 섞여있는 단핵세포군(mononuclear cells)이다. 이들 중 주로 CD34/CD-133/CD31 등을 발현하는 세포를 포함하는 조혈모세포의 표현형을 가진 세포들이 치료효능을 보이는 것으로 이해되고 있다. 최근에는 CD34/CXCR4 등을 발현하는 특정 세포군을 항체를 이용하여 선별한 후 세포치료에 이용한 연구들이 진행되고 있다. 골수에서 직접 채집된 세포 이외에도, 말초혈액에서 채집 후 배양된 혈관내피전구세포(endothelial progenitor cell)도 임상 연구에서 평가된 바 있다. 그러나 현재까지의 임상연구들의 효과들을 살펴보면 어느 세포를 이용하느냐와 무관하게 급성 심근경색증에 대해서는 유사한 정도 심기능을 개선시키는 효과를 보이는 것으로 이해되고 있다. 다만 진구성 심근경색증에서는 말초혈액에서 채집되거나 배양된 세포보다는 골수에서 직접 채집된 세포를 이용하는 경우에 좀 더 우월한 치료효과를 보이는 것으로 알려지고 있다. 지난 10여 년간의 연구를 통해 줄기세포에 대한 많은 부분이 규명되었음에도 불구하고, 아직까지 골수내의 조혈모세포 중 줄기세포 치료에서 주된 치료 효능을 보이는 줄기세포가 어떤 세포인지, 그리고 세포간의 어떤 상호작용을 통해 효능이 나타나는 지에 대한 이해가 충분하지는 못하다. 즉 어떤 세포들을 어떤 조합으로 이용하는 것이 가장 효과적인지에 대한 결론이 내려져 있지 않은 상태이다. 이 외에 다분화능 성체 전구세포(multipotent adult progenitor cells) 등 좀 더 높은 단계의 줄기세포가 골수 내에 존재함이 알려져 있으나 이를 이용한 임상연구 경험은 없으며, 효능이나 안전성이 검증되어 있지 못하다.

2. 중간엽 줄기세포(Mesenchymal stem cell)

중간엽 줄기세포 또한 줄기세포 치료에 중요한 역할을 할 것으로 기대되고 있다. 중간엽 줄기세포는 주로 골수나 지방조직, 그리고 제대혈 등에서 선별된 후 연구에 이용되고 있다. 그러나 실제 임상연구에서는 중간엽 줄기세포만을 선별하거나 배양하여 줄기세포 치료에 이용한 연구는 매우 수

가 적다. 중간엽 줄기세포가 골수 내에는 매우 낮은 비율로 존재하므로, 중간엽 줄기세포만을 직접 채집하여 바로 세포치료에 이용하기에는 충분한 수의 세포를 확보하기가 상대적으로 어렵다. 따라서 골수기원의 중간엽 줄기세포만을 선별 이용한 다수의 임상연구들은 배양을 통해 충분한 세포수를 확보한 후 임상시험에 이용하고 있다. 이에 비해 지방조직에서는 골수에 비해 상대적으로 용이하게 다수의 중간엽 줄기세포를 확보할 수 있는 것으로 알려지고 있다. 그러나, 현재 진행 중인 지방조직 줄기세포를 이용한 대부분의 연구도 선별된 중간엽 줄기세포를 이용하기보다는 다수의 중간엽 줄기세포를 포함하는 단핵구 세포층을 이용하는 방식으로 진행되고 있다. 중간엽 줄기세포는 면역 억제능을 가지고 있으며, CD80, CD87 등의 발현이 없고, MHC class I의 발현이 낮아 면역거부반응을 유발할 가능성이 낮다고 알려져 있다. 이에 따라 제대혈 줄기세포와 같이 젊고 건강한 줄기세포를 동종 이식해서 치료효과를 증대시키고, 즉각 사용이 가능한 세포치료제로 개발하려는 연구의 대상이 되고 있다. 일반적으로 CD166, CD44, CD 106, Stro-1 등의 발현을 표지자로 삼고 있으나, 표현형이나 세포의 특성에 대한 정의가 광범위하여 세포의 공급원 혹은 공여자에 따라 다른 특성을 보이는 경우가 많다. 그리고, 생체 내에서 직접적으로 심근세포로 분화하여 장기 생존하는 비율은 중간엽 줄기세포의 경우도 매우 낮은 것으로 알려져 있다.

3. 심장줄기세포(Cardiac stem cell)

2002년 심장에 줄기세포의 특성으로 인정되는 ABCG2 펌프를 가진 side population cell이 존재한다는 것이 보고된 후 c-Kit 양성/Lin 음성, 혹은 Sca-1 양성 세포, Islet-1 양성세포와 같은 다양한 심장 내 줄기세포가 존재함이 알려지고 있다. 이들과 같이 특정한 생물학적 특성으로 구분할 수 있는 줄기세포 이외에도, 심장조직을 생검 후 특수조건하에 배양해낸 cardiosphere라는 세포군이 심장을 구성하는 혈관내피세포, 평활근세포, 심근세포 등으로 분화 가능성이 보고되고 있어, 광의의 심장줄기세포의 하나로 받아들여지고 있다. 그러나 현재까지는 그 효능이나 안전성을 확인할 만한 임상연구 결과들은 보고되고 있지 않은 상태이다.

4. 골격근모세포(Skeletal myoblast, satellite cell)

골격근 모세포는 미분화 상태의 근육전구세포로서 근육 손상 등의 자극에 의해 활성화되어 근육세포로 분화된다. 허혈에 강하며, paracrine 효과를 통해 혈관신생에 기여할 수 있다는 장점이 있다. 그러나 임상적용을 위해서는 골격근채취 후 증식 및 배양에 약 3-4주가 소요되므로 급성기 질환에는 이용이 불가능하다. 또한 혈관 내 전달을 할 경우 혈관폐색을 유발할 가능성이 높아 근육 내 주입법을 통해 이식이 이루어지게 된다.

골격근모세포의 경우 심근세포와의 전기생리학적 결합을 유지하지 못함으로 인해 심근과의 동기화된 수축을 기대할 수 없고, 부정맥을 유발할 수 있다는 점 등이 문제가 되고 있다. 특히 이식 초기(대부분 1개월 이내)에는 치명적인 심실성 부정맥을 유발할 수 있는 가능성이 제기되고 있고, 이에 대처하기 위하여 이식 초기에는 항부정맥제나 삽입형 제세동기의 시술이 권유되고 있다. 국내에서도 2007년부터 2상 임상연구가 진행된 바 있다. 수술적으로 근육모세포를 이식하는 비교적 대규모 연구인 Myoblast Autologous Grafting in Ischemic Cardiomyopathy 연구는, 97명의 환자가 모집된 상태에서 중간 분석을 한 결과 환자를 더 모집해도 심기능 개선효과가 증명될 가능성이 낮다는 이유로 연구가 조기 중단되었다[8]. 수술적 이식 이외에도 도관을 이용한 경피적 이식법이 임상연구에 적용되고 있다. 최근에는 단순히 세포를 배양 후 이식하는 단계에서 벗어나, 유전자 조작 등을 통해 세포의 치료효능을 강화하기 위한 연구들이 진행되고 있다.

심혈관 질환에 대한 줄기세포 치료의 발전방향

최근 연구성과들을 살펴보면 줄기세포 치료가 심혈관 질환에서 임상적인 효능을 가지고 있음을 확인할 수 있다. 그러나 줄기세포 치료의 일반화를 위해서는 여러 측면에서 많은 의문들이 규명될 필요가 있는 상태이다. 임상적 적용을 위해 우선적으로 고려되어야 할 부분은 줄기세포 치료의 효능평가이다. 심장질환의 줄기세포 치료의 경우 가장 널리

이용되고 있는 효능지표는 심장의 수축기 기능(좌심실 구출률, left ventricular ejection fraction)의 변화이다. 메타분석의 결과를 살펴보면 급성심근경색증환자에서 줄기세포 치료를 통해 기대할 수 있는 심기능 개선의 효과는 2-3%의 좌심실 구출률 개선이다[9]. 과연 이 정도의 효능의 개선이 어떤 임상적 의미를 가지는지, 더 나아가 좌심실 구출률 개선의 정도가 줄기세포 치료의 효과를 제대로 반영할 수 있는 지표인지에 대해서는 알려져 있지 않다. 2-3%의 정도의 좌심실 구출률 개선에도 불구하고 메타분석에서는 줄기세포 치료가 사망이나 심근경색증의 발생과 같은 심혈관계 위험도를 낮출 수 있는 것으로 보고되고 있으며, 줄기세포 치료의 심장의 수축기 개선효과가 세포치료 후 1-2년 뒤에는 소실되는 경우들이 보고되에도 불구하고 임상적인 효능은 3-4년 이상 지속될 수 있음이 보고되는 등 새로운 효능지표의 개발이 요구되고 있다. 궁극적으로는 줄기세포 치료가 심혈관 질환자의 임상적 예후를 개선할 수 있는지에 대한 평가를 위한 대규모 임상연구가 필요한 상태이다.

이 같은 적절한 평가를 위한 노력과 함께 줄기세포의 치료의 효능을 개선하기 위한 노력 또한 요구되고 있다. 줄기세포 치료의 효능을 증강시키기 위한 노력은 주로 줄기세포 전달방법의 개선, 생존 및 효능 개선을 위한 병합치료법의 개발, 그리고 새로운 줄기세포의 발굴로 구분될 수 있다. 세포전달 효율의 강화를 위한 가장 대표적인 방법으로 세포지대나 인공 심근 조직의 형태로 세포를 이식하기 위한 조직공학적인 방법이 연구되고 있으며, 세포의 효능을 강화하기 위한 방법으로 물리적 에너지, 유전자 혹은 싸이토카인 등을 세포치료에 병합하는 방법이 널리 연구되고 있다. 그리고 새로운 줄기세포를 발굴하기 위한 연구 중 최근에 가장 주목을 받고 있는 방법은 섬유원모세포 등 분화된 자가세포를 재프로그래밍하여 다분화능세포로 만든 후 이를 원하는 세포로 재분화시켜 줄기세포 치료에 사용하고자 하는 induced pluripotent stem cell (iPSC)을 이용하는 연구가 활발히 이루어지고 있다. 새로운 치료법들의 현재 개발단계를 살펴보면 조직공학적인 기술을 적용한 치료법이나 병합치료법은 임상시험에서 평가되고 있는 단계이나 iPSC에 대한 연구는 아직은 전임상 연구단계에 머물고 있다.



결 론

현재까지의 연구결과들을 살펴볼 때 줄기세포 치료가 조만간에 새로운 치료로서 자리잡을 가능성은 확인되고 있다. 그러나 현재까지는 세포치료를 일반화하기에는 효능이나 안전성에 대한 자료가 부족하다. 그리고 생물학적 제제의 특성상 환자 개인 및 치료법이나 시술자에 의한 차가 매우 크다는 점을 고려할 때 세포치료의 일반화를 논할 때는 좀 더 신중한 자세가 필요하다고 생각된다. 현 시점에서는 효능 개선을 위한 노력을 진행함과 동시에, 적응증의 선별을 통해 환자의 특성에 따라 최적화된 치료법을 확립하는 노력이 필요하다고 하겠다.

Acknowledgement

This study was supported by the grants from stem cell research center (SCRC 4130).

핵심용어: 줄기세포; 심혈관질환; 심근경색증

REFERENCES

1. Chen SL, Fang WW, Ye F, Liu YH, Qian J, Shan SJ, Zhang JJ, Chunhua RZ, Liao LM, Lin S, Sun JP. Effect on left ventricular function of intracoronary transplantation of autologous bone marrow mesenchymal stem cell in patients with acute myocardial infarction. *Am J Cardiol* 2004;94:92-95.
2. Wollert KC, Meyer GP, Lotz J, Ringes-Lichtenberg S, Lippolt P, Breidenbach C, Fichtner S, Korte T, Hornig B, Messinger D, Arseniev L, Hertenstein B, Ganser A, Drexler H. Intracoronary autologous bone-marrow cell transfer after myocardial infarction: the BOOST randomised controlled clinical trial. *Lancet* 2004;364:141-148.
3. Janssens S, Dubois C, Bogaert J, Theunissen K, Deroose C, Desmet W, Kalantzi M, Herbots L, Sinnaeve P, Dens J, Maertens J, Rademakers F, Dymarkowski S, Gheysens O, Van Cleemput J, Bormans G, Nuyts J, Belmans A, Mortelmans L, Boogaerts M, Van de Werf F. Autologous bone marrow-derived stem-cell transfer in patients with ST-segment elevation myocardial infarction: double-blind, randomised controlled trial. *Lancet* 2006;367:113-121.
4. Lunde K, Solheim S, Aakhus S, Arnesen H, Abdelnoor M, Egeland T, Endresen K, Ilebakk A, Mangschau A, Fjeld JG, Smith HJ, Taraldsrud E, Grøgaard HK, Bjørnerheim R, Brekke M, Müller C, Hopp E, Ragnarsson A, Brinchmann JE, Forfang K. Intracoronary injection of mononuclear bone marrow cells in acute myocardial infarction. *N Engl J Med* 2006;355:1199-1209.
5. Schachinger V, Erbs S, Elsasser A, Haberbosch W, Hambrecht R, Holschermann H, Yu J, Corti R, Mathey DG, Hamm CW, Suselbeck T, Assmus B, Tonn T, Dimmel S, Zeiher AM; REPAIR-AMI Investigators. Intracoronary bone marrow-derived progenitor cells in acute myocardial infarction. *N Engl J Med* 2006;355:1210-1221.
6. Meluzin J, Mayer J, Groch L, Janousek S, Hornáček I, Hlinomaz O, Kala P, Panovsky R, Prasek J, Kaminek M, Stanicek J, Klabusay M, Korístecký Z, Navrátil M, Dusek L, Vinklářová J. Autologous transplantation of mononuclear bone marrow cells in patients with acute myocardial infarction: the effect of the dose of transplanted cells on myocardial function. *Am Heart J* 2006;152:975.e9-975.e15.
7. Kang HJ, Lee HY, Na SH, Chang SA, Park KW, Kim HK, Kim SY, Chang HJ, Lee W, Kang WJ, Koo BK, Kim YJ, Lee DS, Sohn DW, Han KS, Oh BH, Park YB, Kim HS. Differential effect of intracoronary infusion of mobilized peripheral blood stem cells by granulocyte colony-stimulating factor on left ventricular function and remodeling in patients with acute myocardial infarction versus old myocardial infarction: the MAGIC Cell-3-DES randomized, controlled trial. *Circulation* 2006;114 (1 Suppl):1145-1151.
8. Menasché P, Alfieri O, Janssens S, McKenna W, Reichenspurner H, Trinquart L, Vilquin JT, Marolleau JP, Seymour B, Larghero J, Lake S, Chatellier G, Solomon S, Desnos M, Hagege AA. The Myoblast Autologous Grafting in Ischemic Cardiomyopathy (MAGIC) trial: first randomized placebo-controlled study of myoblast transplantation. *Circulation* 2008;117:1189-1200.
9. Lipinski MJ, Biondi-Zoccai GG, Abbate A, Khianey R, Sheiban I, Bartunek J, Vanderheyden M, Kim HS, Kang HJ, Strauer BE, Vetrovec GW. Impact of intracoronary cell therapy on left ventricular function in the setting of acute myocardial infarction: a collaborative systematic review and meta-analysis of controlled clinical trials. *J Am Coll Cardiol* 2007;50:1761-1767.



Peer Reviewers' Commentary

본 논문은 심장이식의 보완 또는 대체 치료법으로서의 가치와 중요성을 가진 줄기세포를 이용한 심혈관질환의 임상 치료 현황 및 향후 연구 방향에 대해 기술하고 있다. 저자가 기술한 대로 골수 유래 줄기세포 및 골격근모세포를 이용한 최근 10여 년 동안의 임상 연구에 대한 메타 분석 결과, 약 2-3% 정도의 심근 기능 증진 효과만을 나타내고 있다. 향후 심혈관질환의 줄기세포 요법이 안정적인 임상 치료 기술로 자리잡기 위해서는 다양한 줄기세포 공급원의 확보, 분화 유도 기술 개발, 세포 이식 방법 및 생착율의 개선, 생체내 줄기세포 탐지 기술 개발, 유전자 치료와 조직 공학 기술을 접목한 치료 효능의 증진 연구와 더불어 염증 및 면역 반응, 부정맥 발생과 종양세포의 생성 억제 등에 대한 연구를 통한 안전성을 확보해야 할 것이다.

[정리:편집위원회]

자율학습 2011년 4월호 (근시의 수술적 치료) 정답

1. ①

2. ①

3. ②

4. ③

5. ②

6. ②

7. ①

8. ①

9. ①

10. ②