

## 알레르기성 기도 질환의 동물모델에서 줄기 세포 치료

조규섭

부산대학교 의학전문대학원 이비인후과학교실

## Stem cell therapy in animal models of allergic airway diseases

Kyu-Sup Cho

Department of Otorhinolaryngology-Head and Neck Surgery, Pusan National University School of Medicine, Busan, Korea

Allergic airway diseases are characterized by T-helper type 2 (Th2)-skewed eosinophilic inflammation, mucus hypersecretion, and airway hyperresponsiveness. The excessive activation of Th2 cells due to insufficient suppression of regulatory T cells (Tregs) is thought to play a major role in the initiation and development of allergic airway disease. Several studies have shown that stem cells provide a significant reduction in allergic airway inflammation and improve lung function in animal models. The immunomodulatory effects of stem cells in allergic airway disease may be mediated by the up-regulation of Tregs and increases in several soluble factors, such as prostaglandin E2, transforming growth factor- $\beta$ , interleukin-10, and indoleamine 2, 3-dioxygenase. This review examines the current understanding of the immunomodulatory properties of stem cells and its therapeutic implication in allergic airway disease. Furthermore, we will discuss mechanisms by which stem cells inhibit allergic airway inflammation via immunomodulation from a Th2- to a Th1-biased response. (*Allergy Asthma Respir Dis* 2016;4:167-173)

**Keywords:** Stem cells, Immunosuppression, Allergic rhinitis, Asthma, Regulatory T lymphocytes

## 서론

줄기 세포(stem cell)는 인간의 몸을 구성하는 서로 다른 세포나 장기로 성장하는 일종의 모세포로 지속적인 자가 분열능(self-renewal)과 특정 세포로 분화할 수 있는 분화능(differentiation capacity)을 가지고 있으며, 손상된 조직을 재생할 수 있는 능력을 가지고 있을 뿐 아니라 면역체계를 구성하는 다양한 면역 세포의 기능을 조절할 수 있는 능력을 가지고 있다고 보고되었다.<sup>1</sup> 줄기 세포의 이러한 특징 때문에 다양한 질환에서 장기 및 조직의 손상에 대한 기능 회복을 목표로 활발한 연구가 진행되고 있으며,<sup>2,3</sup> 줄기 세포의 발달로 인류는 새로운 양상의 의료 형태를 꿈꾸게 되었다. 세포를 주입하면 그것이 '조직 손상이 있거나 염증이 있는 부위를 스스로 찾아가 치료 효과를 나타낸다'고 하는 새로운 치료, 즉 세포 치료를 경험하게 된 것이다.

줄기 세포는 기원하는 조직의 종류에 따라 크게 사람의 배아를 이용해 만들 수 있는 배아 줄기 세포(embryonic stem cell)와 혈구

세포를 끊임없이 만드는 골수 세포와 같은 성체 줄기 세포(adult stem cell)로 분류할 수 있다.<sup>2</sup> 배아 줄기 세포는 모든 세포와 조직으로 분화할 수 있는 만능성을 가지고 있고, 증식이 용이하여 다량의 세포를 확보할 수 있는 장점이 있지만 종양 발생 가능성과 윤리 문제가 크고 환자 맞춤형 치료제를 개발하기 어렵다는 문제가 있다. 성체 줄기 세포는 구체적 장기의 세포로 분화하기 직전의 원시 세포로 여기에는 조혈 줄기 세포(hematopoietic stem cell), 신경 줄기 세포(neural stem cell), 그리고 재생의학의 재료로 각광받고 있는 중간엽 줄기 세포(mesenchymal stem cell) 등이 있다. 중간엽 줄기 세포는 다능성(multipotent) 미분화 성체 줄기 세포로서 다양한 신체 조직에서 발견되며, 골모 세포, 연골모 세포, 지방 세포, 심근 세포, 골격 세포, 신경 세포 등을 포함하는 다양한 형태의 세포로 분화할 수 있을 뿐 아니라 최근에는 다중 분화능을 가진 것이 보고되면서 줄기 세포를 이용한 다양한 연구와 여러 질환의 치료에 가장 많이 사용되고 있다.<sup>4-7</sup>

중간엽 줄기 세포는 면역체계를 구성하는 다양한 면역 세포의

Correspondence to: Kyu-Sup Cho <http://orcid.org/0000-0002-4381-6996>  
Department of Otorhinolaryngology-Head and Neck Surgery, Pusan National University Hospital,  
Pusan National University School of Medicine, 179 Gudeok-ro, Seo-gu, Busan 49241, Korea  
Tel: +82-51-240-7824, Fax: +82-51-246-8668, E-mail: choks@pusan.ac.kr

\*This work was supported by the year 2016 clinical research grant from Pusan National University Hospital.

Received: February 9, 2016 Revised: March 2, 2016 Accepted: March 22, 2016

© 2016 The Korean Academy of Pediatric Allergy and Respiratory Disease  
The Korean Academy of Asthma, Allergy and Clinical Immunology

This is an Open Access article distributed under the terms of the Creative Commons Attribution Non-Commercial License  
(<http://creativecommons.org/licenses/by-nc/4.0/>).

<http://www.aard.or.kr>

기능을 억제하는 데 중요한 역할을 하며 이 중에서 T 세포, B 세포, NK세포의 기능과 증식을 억제하고 수지상 세포(dendritic cell)의 활동을 조절하며, 조절 T 세포의 반응을 유도하고 발현을 증가하는 역할을 한다.<sup>8,9</sup> 이러한 줄기 세포의 면역조절 효과는 여러 가지 질환에서 시도되었으며, 이식편대숙주병, 신장 이식, 간부전증, 자가면역 질환인 다발성 경화증, 전신 홍반성 낭창증, 자가면역성 뇌척수염증(autoimmune encephalomyelitis) 등의 동물과 임상 실험에서 그 효과가 증명되었고,<sup>9</sup> 최근에 알레르기성 기도 질환인 알레르기비염과 기관지 천식에서도 줄기 세포의 면역 치료 효과가 증명되었다.<sup>10-15</sup> 이에 본 연구에서는 조절 T 세포의 불완전한 억제에 의한 Th1/Th2 반응의 불균형이 주된 병인인 알레르기성 기도 질환에서 다양한 줄기 세포를 이용한 대표적인 연구 결과들을 소개하고 임상적인 적용에 대한 가능성에 대해 보고하고자 한다.

## 본 론

### 1. 알레르기성 기도 질환의 병인

알레르기비염과 천식은 동일한 아토피성 질환으로 유병률이 전 인구의 20% 정도를 차지할 정도로 매우 흔하며, 천식 환자의 70% 이상은 알레르기비염을 가지고 있고, 알레르기비염 환자의 30% 이상은 천식을 가지고 있어 서로 깊이 연관된 “one airway, one disease”의 속성을 가지고 있다.<sup>16,17</sup> 알레르기비염과 천식은 다양한 원인 항원과 이에 대한 특이 면역글로불린E에 의해 발생하며, 면역학적으로 호산구의 유출과 Th2 세포의 활성화를 특징으로 한다. 즉, 알레르겐에 특이적인 Th2 면역반응으로 Th2 세포에서 분비되는 IL-4, IL-5, IL-13과 같은 사이토카인에 의한 만성 호산구성 염증이다.<sup>18</sup> 조절 T 세포는 T 세포의 분화와 활성화를 조절하는 T 세포로 Th1과 Th2 반응 모두를 억제하여 두 반응 사이의 억제적인 균형을 유지하는 역할을 한다. 즉 조절 T 세포에서 분비되는 IL-10, transforming growth factor (TGF)- $\beta$ 는 Th2 반응을 증가시키는 IL-4, IL-5, IL-13, 그리고 Th1 반응을 증가시키는 interferon (IFN)- $\gamma$  등을 억제하는 역할을 한다고 알려져 있다. 최근에는 알레르기성 기도 질환의 병인에서 Th1/Th2 반응의 불균형뿐 아니라 조절 T 세포의 불완전한 억제가 과도한 Th2 반응에 중요한 역할을 한다고 보고되었다.<sup>19,20</sup>

### 2. 알레르기 비염에서 줄기 세포의 치료 효과

중간엽 줄기 세포는 다양한 형태의 세포로 분화할 수 있는 능력뿐 아니라 T 세포,<sup>21-23</sup> B 세포,<sup>21,22,24</sup> 그리고 수지상 세포(dendritic cell)<sup>21,22,25,26</sup>의 증식과 기능을 억제하여 강력한 면역 조절 효과를 가지고 있음이 동물 실험과 세포 배양 조건에서 보고되면서 중간엽 줄기 세포가 알레르기 질환의 치료에 새로운 대안이 될 수 있는 가능성을 보여 주었다. 마우스의 지방조직에서 중간엽 줄기 세포를

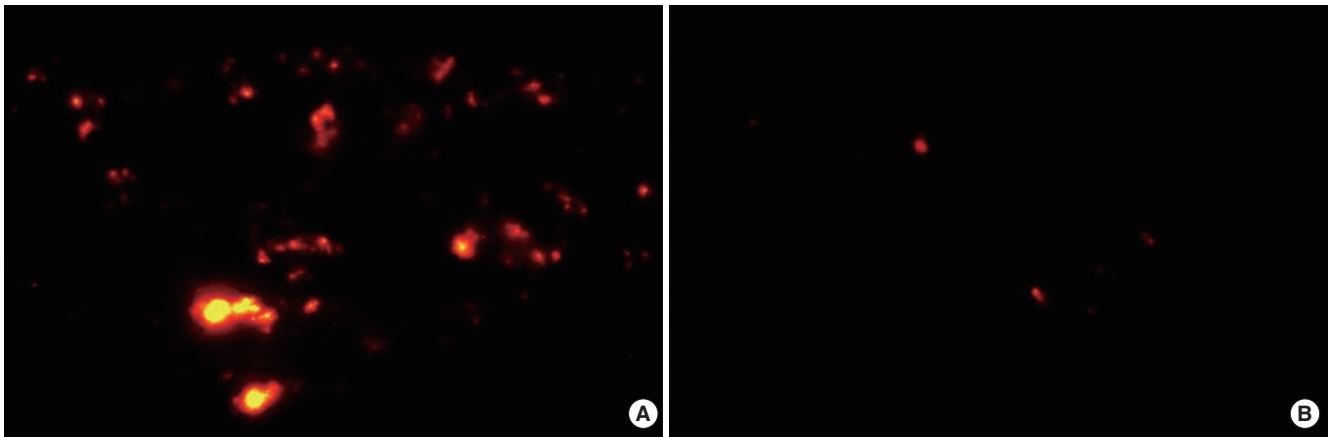
분리 배양하여 알레르기비염 마우스 모델에 정맥 주사하여 비강 점막에서 줄기 세포가 발견되는지를 조사한 연구에서 지방조직 유래 중간엽 줄기 세포는 대조군에 비해 알레르기비염을 유발한 비강 점막에서 더 많이 발견되었다.<sup>10</sup> 이러한 줄기 세포의 호밍(homing) 기능은 손상된 장기나 조직을 정확하게 찾아가는 능력으로 알레르겐에 대한 비강 점막에 있는 염증 세포에서 분비되는 사이토카인이나 케모카인이 비강 점막으로 줄기 세포의 유입(recruitment)을 향상키는 것으로 생각할 수 있다. 그리고 알레르기 염증으로 증가된 혈류량과 미세혈관누출(microvascular leakage)도 중요한 역할을 하리라 생각한다.

알레르기비염 마우스 모델에서 줄기 세포는 재채기와 코를 비비는 동작과 같은 알레르기 증상을 호전시켰으며, 비강 점막 조직에서 호산구의 침윤을 감소시켰다.<sup>10</sup> 줄기 세포 치료 이후에 Th2 면역 반응을 의미하는 알레르겐 특이 IgE와 IgG1/IgG2a는 감소하였고 Th1 면역반응을 의미하는 IgG2a는 증가하였다.<sup>10</sup> 또한 줄기 세포의 치료는 알레르기비염 마우스 모델에서 Th2 사이토카인(IL-4, IL-5)의 생산을 감소시켰으며, Th1 사이토카인(IFN- $\gamma$ )은 증가시켰다. 이는 정맥으로 주사한 줄기 세포가 알레르기비염 마우스 모델에서 알레르겐에 대한 Th2 면역반응을 Th1 면역반응으로 변화시킴에 의해 호산구의 침윤과 알레르기 염증을 억제한다고 할 수 있다.

최근의 연구에서 인체 유도 전능성 줄기 세포(human-induced pluripotent stem cells)가 골수 유래 중간엽 줄기 세포와 동일하게 알레르기 질환 마우스 모델의 코와 폐 점막에서 염증 세포의 침윤과 점액 생산을 감소시키고 코와 기관지 폐포 세척액에서 Th2 면역글로불린(IgE)과 Th2 사이토카인(IL-4, IL-5, IL-13)을 감소시키는 것을 확인할 수 있었다.<sup>11</sup> 알레르기비염 환자의 말초혈액 단핵 세포(peripheral blood mononuclear cells)와 인체 유도 전능성 줄기 세포 또는 골수 유래 중간엽 줄기 세포를 동시 배양하였을 때 줄기 세포 모두 림프구의 증식을 억제하고 조절 T 세포의 반응을 증가시켰으며, 말초혈액 단핵 세포의 상층액에서 사이토카인의 변화를 초래하였다.<sup>12</sup>

### 3. 천식에서 줄기 세포의 치료 효과

천식은 기도의 과민성, 점액의 과분비와 연관된 기도의 만성 염증성 질환으로 Th2 세포, B 세포, 비만 세포, 호산구가 천식의 병인에 중요한 역할을 한다.<sup>27</sup> 알레르기비염 마우스 모델에서와 마찬가지로 정맥으로 주사한 지방 조직 유래 중간엽 줄기 세포는 천식 폐에서 정상 폐에 비해 더 많이 발견되어 줄기 세포의 호밍 효과를 확인할 수 있었다(Fig. 1).<sup>13</sup> 줄기 세포는 천식 마우스 모델에서 기도 과민성과 폐 조직에서 호산구의 침윤을 유의하게 감소시켰으며, 기관지 폐포 세척액(bronchoalveolar lavage fluid)에서 알레르겐 유발 후 증가된 IL-4, IL-5, TGF- $\beta$ 1 수치를 의미 있게 감소시켰다.<sup>13</sup> 그뿐만 아니라 줄기 세포 치료는 기관지 폐포 세척액과 비장에서 IL-4



**Fig. 1.** Adipose tissue-derived stem cells labeled with Cell Tracker CM-Dil (red) were more intensively distributed within the lung of asthmatic mice (A) than control mice (B) (magnification,  $\times 200$ ).

양성  $CD4^+$  T 세포를 감소시키고 IFN- $\gamma$  양성  $CD4^+$  T 세포를 증가시켰다.<sup>13</sup> 이러한 소견은 정맥으로 주사한 줄기 세포가 Th2 세포를 억제함으로써 천식 마우스 모델에서 기도 과민성과 호산구 폐 염증, Th2 사이토카인의 생산을 억제함을 보여준다고 할 수 있다.

천식 마우스 모델에서 기도 내로 주입한 골수 유래 중간엽 줄기 세포는 기관지 폐포 세척액에서 호산구와 단핵구의 수뿐만 아니라 기도 과민성을 감소시켰으며, 폐 림프절에서 조절 T 세포와 기관지 폐포 세척액, 혈청에서 조절 사이토카인(IL-10, IL-12)의 수치를 유의하게 증가시켰다. 이는 줄기 세포가 천식 마우스 모델에서 조절 사이토카인과 조절 T 세포를 증가시킴으로써 기도의 염증과 폐 기능을 향상시킨다고 보고하였다.<sup>14,15</sup>

#### 4. 알레르기성 기도 질환에서 줄기 세포의 치료 효과 기전

줄기 세포가 알레르기성 기도 질환에서 면역 조절 효과를 보이는 기전에 대해서는 아직 명확하게 밝혀지지는 않았지만 일반적으로 줄기 세포와 여러 면역 조절 세포 간의 직접 접촉에 의하거나 활성화된 면역 조절 세포에서 분비되는 사이토카인에 반응하여 줄기 세포에서 분비되는 면역 조절 작용을 가지고 있는 여러 분비 물질에 의한다고 알려져 있다. 중간엽 줄기 세포에서 분비되는 면역 조절 물질에는 TGF- $\beta$ 1, hepatocyte growth factor, prostaglandin E2 (PGE2), IL-6, IL-8, indoleamine 2,3-dioxygenase (IDO), nitric oxide, IL-10 등이 밝혀져 있으며 이를 정리하면 다음과 같다(Table 1, Fig. 2).<sup>28-33</sup>

알레르기성 기도 질환의 병인에서 조절 T 세포의 불완전한 억제에 의한 과도한 Th2 반응이 중요한 역할을 하므로 알레르기성 기도 질환의 효과적인 면역 조절 치료를 위해서는 Th2 세포의 반응을 억제하고 조절 T 세포의 기능을 증가시키는 것이 필요하다고 할 수 있다. 최근 연구에서 제시된 알레르기 호흡기 질환에서 줄기 세포에 의한 면역 조절의 가능한 기전은 정맥이나 기도 내로 주입된

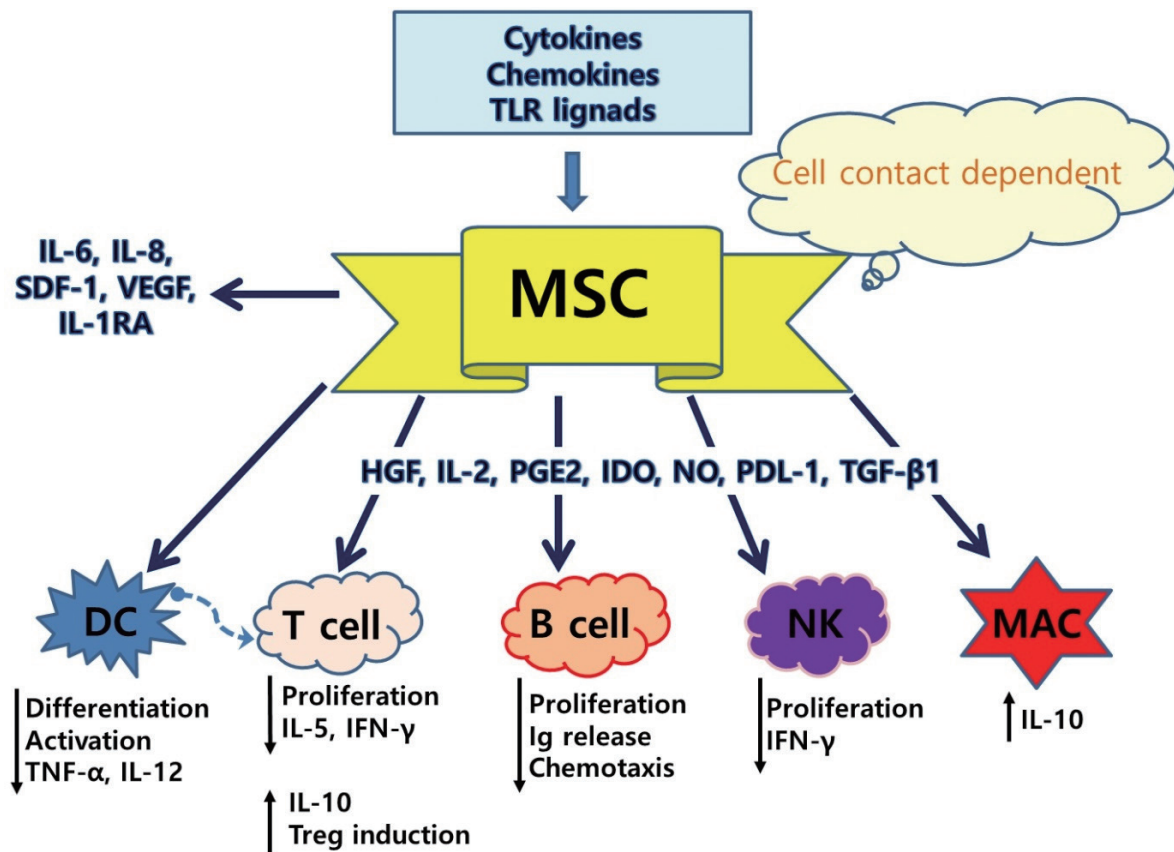
**Table 1.** Summary of soluble factors critical for mesenchymal stem cells-mediated immunosuppression

Factor	Function
iNOS	Inhibits T-cell proliferation
CCL2	Inhibits $CD4^+$ Th17 cells
IDO	Inhibits T-cell proliferation, promotes type II macrophage differentiation, impair NK cell activity
Semaphorin-3A	Inhibits T-cell proliferation
B7-H4	Inhibits T-cell activation and proliferation
HLA-G	Inhibits PBMC response
LIF	Inhibits T-cell proliferation
TSG6	Regulates macrophages, inhibits inflammation
Galectin(S)	Inhibits T-cell proliferation
HO-1	Inhibits T-cell response, induce IL-10 $^+$ Tr1 and TGF- $\beta^+$ Tregs
IL-6	Inhibit the differentiation of dendritic cells, inhibit T-cell proliferation
TGF- $\beta$	Induces Tregs, inhibits NK cell activation and function
IL-10	Inhibits T-cell response, decreases Th17 cell differentiation
PGE2	Induces Foxp3 $^+$ Tregs, inhibits NK cell function, induces type II macrophages, inhibit DC maturation
PD-L1/2	Inhibits Th17 cells, inhibits T-cell proliferation
FasL	Induces T-cell apoptosis

iNOS, inducible nitric oxide synthase; CCL2, chemokine ligand 2; IDO, indoleamine 2,3-dioxygenase; NK, natural killer; HLA-G, human leukocyte antigen G; LIF, leukemia inhibitory factor; PBMC, peripheral blood mononuclear cells; TSG6, TNF- $\alpha$  stimulated gene/protein 6; HO-1, heme oxygenase-1; TGF- $\beta$ , transforming growth factor- $\beta$ ; IL, interleukin; PGE2, prostaglandin E2; DC, dendritic cells; PD-L1/2, programmed cell death 1 ligand 1/2; FasL, Fas ligand.

줄기 세포는 폐 부위로 이동을 하고 폐에서 IDO, TGF- $\beta$ , PGE2와 같은 물질들을 분비하고 이로 인해 조절 T 세포가 증가하고 IL-4 양성 T 세포가 감소하고 IFN- $\gamma$  양성 T 세포가 증가하여 폐 부위에서 호산구의 침윤 감소, IL-4, IL-5, IL-5와 같은 Th2 cytokine의 감소, Th1 cytokine의 증가, IL-10, TGF- $\beta$ 와 같은 regulatory cytokine





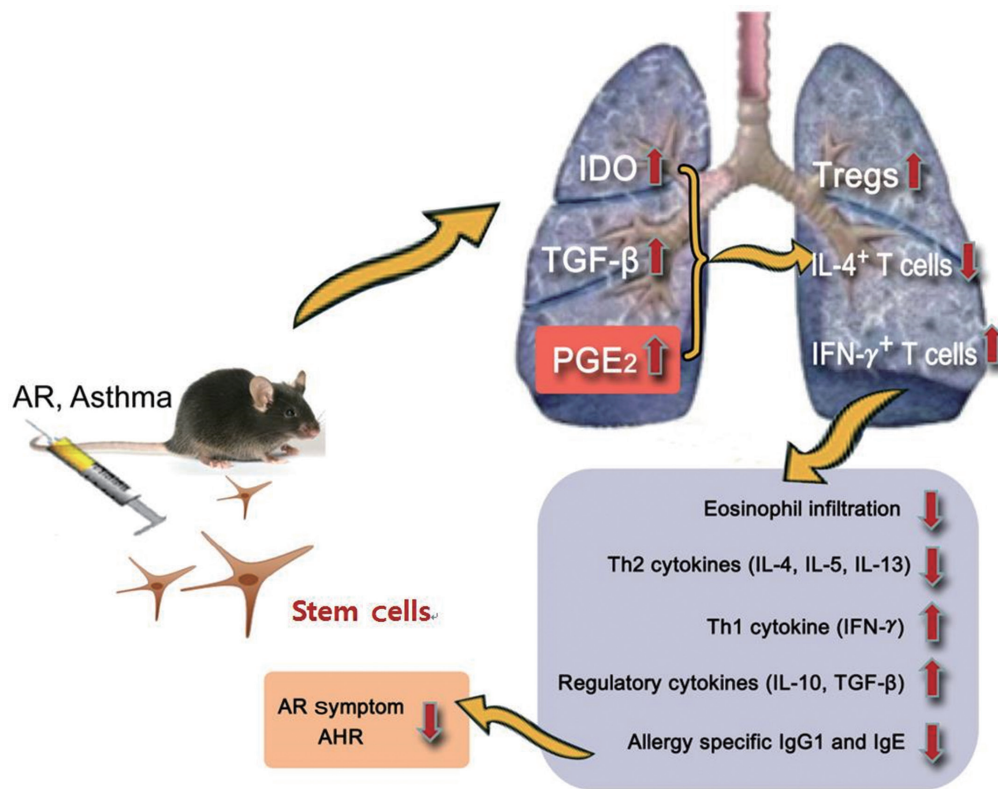
**Fig. 2.** Schematic illustration of the soluble factors for MSC-mediated immunosuppression. TLR, toll-like receptor; MSC, mesenchymal stem cell; DC, dendritic cells; HGF, hepatocyte growth factor; IL, interleukin; PGE2, prostaglandin E2; IDO, indoleamine 2,3-dioxygenase; NO, nitric oxide; PDL-1, programmed death ligand-1; TGF- $\beta$ 1, transforming growth factor- $\beta$ 1; SDF-1, stem cell derived factor 1; VEGF, vascular endothelial growth factor; IL-1RA, interleukin-1 receptor antagonist; TNF- $\alpha$ , tumor necrosis factor- $\alpha$ ; IFN- $\gamma$ , interferon  $\gamma$ ; Ig, immunoglobulin; NK, natural killer; MAC, macrophage. Adapted from Sueblinvong et al. Transl Res 2010;156:188-205.<sup>33</sup>

의 증가, 알레르겐 특이 IgG1, IgE의 감소를 초래하여 알레르기비염과 천식의 증상을 호전시키고 기도 과민성을 감소시킨다고 할 수 있다(Fig. 3).<sup>34</sup> 특히 줄기 세포에서 분비되는 항염증 물질 중 PGE2와 TGF- $\beta$ 는 조절 T 세포의 분화와 증식에 중요한 역할을 한다고 보고가 되었다. 중간엽 줄기 세포는 자극이 없어도 본질적으로 PGE2와 TGF- $\beta$ 를 분비하지만 염증성 물질에 의해 분비가 증가된다.<sup>35</sup> 줄기 세포를 T 세포와 동시에 배양하면 PGE2의 농도가 증가하고 PGE2 생산 억제제인 indomethacine을 투여하면 줄기 세포에 의한 면역 조절이 감소되었다.<sup>31</sup> TGF- $\beta$ 에 대한 중화항체나 TGF- $\beta$ 1 결손 마우스에서 유래한 골수 유래 중간엽 줄기 세포를 사용한 경우 천식 마우스 모델에서 줄기 세포의 면역 조절 효과가 억제되었다.<sup>36</sup> PGE2 생산 길항제와 TGF- $\beta$  중화항체를 사용하여 PGE2와 TGF- $\beta$ 의 기능을 차단한 경우 지방 조직 유래 줄기 세포로 치료를 하더라도 기도 과민성, 폐 조직에서 호산구의 염증, 기관지 폐포 세척액과 폐 림프절에서 Th2 사이토카인, 혈청에서 알레르겐 특이 면역글로불린의 감소 효과가 나타나지 않았으며 줄기 세포에 의한 조절 T 세포의 증가도 나타나지 않았다.<sup>37</sup> 이러한 결과는 줄기 세포에

의한 알레르기성 기도 질환의 치료에는 줄기 세포에서 분비되는 PGE2와 TGF- $\beta$ 와 같은 면역 조절 물질들이 중요한 역할을 한다는 것을 의미한다고 할 수 있다.

## 5. 줄기 세포 치료의 한계점과 향후 연구 방향

지금까지의 모든 연구는 줄기 세포 자체에 의한 알레르기성 기도 질환 동물 모델에서 줄기 세포의 면역 조절 효과에 관한 연구에 집중되어 있었다. 하지만 줄기 세포 자체에 의한 치료는 실제 환자에서 정맥으로 투여를 하였을 때 아래와 같은 여러 가지 문제점이 있을 수 있다. (1) 세포를 주사하기 때문에 이로 인한 면역 적합성의 문제 또는 면역 거부 반응, (2) 전신적으로 투여를 하였을 때 대부분의 줄기 세포가 폐와 간 등의 전신 순환을 통해 줄기 세포가 소실되어 실제 표적 장기에 도달하는 양은 상당히 적을 수 있다는 점, (3) 줄기 세포 자체에 의한 종양의 발생 가능성, (4) 실제 표적 장기에 도달하는 세포의 양을 정확하게 모르기 때문에 투여하는 용량을 정확하게 산출하기 어렵다는 점, (5) 줄기 세포가 어떤 세포로 분화를 할지 모르는 장기간의 안전성 문제 등이다.



**Fig. 3.** Schematic presentation of possible immunomodulatory mechanisms of stem cells in allergic airway diseases. AR, allergic rhinitis; AHR, airway hyperresponsiveness; IDO, indoleamine 2,3-dioxygenase; IFN- $\gamma$ , interferon- $\gamma$ ; Ig, immunoglobulin; IL, interleukin; PGE<sub>2</sub>, prostaglandin E<sub>2</sub>; TGF- $\beta$ , transforming growth factor- $\beta$ ; Tregs, regulatory T cells.

최근 줄기 세포에서 분비되는 여러 가지 물질들(secretome)에 대한 분석 기술이 발전하면서 줄기 세포에서 분비되는 secretome에 대한 관심과 이에 대한 연구가 활발히 진행되고 있다. Secretome은 중간엽 줄기 세포에서 자가분비유도(autocrine induction) 또는 주변분비유도(paracrine induction)로 분비되는 물질을 말한다. 즉 중간엽 줄기 세포들이 병변부위에 노출되었을 때 미세환경(microenvironment)에 반응하여 다양한 치료 단백질을 분비한다는 것이다. 즉 중간엽 줄기 세포가 분비하는 다양한 단백질들이 병변부위를 회복시키는 작용을 말하며 이를 줄기 세포의 주변 세포 영향 효과(paracrine effect)라고 한다. 중간엽 줄기 세포가 분비하는 치료 단백질들은 혈관생성 인자(angiogenic factors), 성장 그리고 영양 인자(growth and trophic factors), 케모카인(chemokines), 전염증성 사이토카인(pro-inflammatory cytokine), 항염증 사이토카인(anti-inflammatory cytokines) 등을 포함하고 있으며(Table 2),<sup>38,39</sup> 이러한 치료 단백질을 이용하여 신경변성 질환, 심혈관 질환 등에 대한 치료 효능에 대해서는 보고가 되고 있어 알레르기성 기도 질환에서도 치료 단백질을 이용한 연구가 이루어 질 것으로 생각한다.

특히 줄기 세포 배양액에 포함되어 있는 여러 가지 치료 단백질을 이용한 연구는 세포가 없는 치료(cell-free therapy)이기 때문에 앞에서 설명한 줄기 세포를 사용하여 발생할 수 있는 모든 문제점

**Table 2.** Proteins detected in the mesenchymal stem cell secretome

Type	Proteins
Angiogenic factors	Angiogenin
	Angiopoietin
	Vascular endothelial growth factor
Growth and trophic factors	Brain-derived neurotrophic factor
	Epidermal growth factor
	Fibroblast growth factors
	Giant cell line-derived neurotrophic factor
	Hepatocyte growth factor
	Insulin like growth factor I
	Nerve growth factor
	Placental growth factor
	Platelet-derived growth factor
Pro-inflammatory cytokines	Interferon- $\gamma$
	Interleukin-12
	Interleukin-1 $\alpha$
	Interleukin-2
	Tumor necrosis factor- $\alpha$
Anti-inflammatory cytokines	Interleukin-10
	Interleukin-13
	Macrophage migration inhibitory factor
	Transforming growth factor- $\beta$

을 해결할 수 있을 뿐 아니라 줄기 세포에 의한 생물학적 가변성을 최소화할 수 있고 항상 일정하게 농도를 정할 수 있어 일정한 효과를 예측할 수 있다는 장점이 있어 향후 중간엽 줄기 세포를 이용한 연구는 줄기 세포 자체보다도 줄기 세포에서 자가분비 또는 주변분비유도로 분비되는 secretome을 이용한 연구로 진행될 가능성이 많다고 생각한다.

## 결론

현재 국내에서는 총 55건의 세포 치료제가 임상 시험 중이거나 완료되었는데, 이 중 17건이 줄기 세포 치료제이며 이에는 1건의 배아 줄기 세포 치료제가 포함되어 있다. 알레르기성 기도 질환에서 줄기 세포에 대한 연구는 아직 초기 단계에 있지만 지금까지의 연구 결과를 통해 줄기 세포는 알레르기성 기도 질환에서 면역 조절 효과를 보이고 새로운 치료제로서의 가능성을 보여주었다. 줄기 세포에 의한 면역 조절 효과는 줄기 세포 자체뿐 아니라 줄기 세포에서 분비되는 여러 치료 단백질이 중요한 역할을 하므로 줄기 세포 배양액에서 분비되는 여러 단백질에 대해 많은 연구가 이루어지고 이에 대한 연구 결과가 축적이 된다면 지속적으로 유병률과 사회경제적 비용이 증가함에도 불구하고 근본적인 치료가 되지 않는 알레르기성 기도 질환에서 새로운 면역 조절 치료제로 치료 방향의 패러다임 자체를 바꿀 수 있을 것으로 생각한다.

## REFERENCES

- Uccelli A, Moretta L, Pistoia V. Mesenchymal stem cells in health and disease. *Nat Rev Immunol* 2008;8:726-36.
- Tuan RS, Boland G, Tuli R. Adult mesenchymal stem cells and cell-based tissue engineering. *Arthritis Res Ther* 2003;5:32-45.
- Law S, Chaudhuri S. Mesenchymal stem cell and regenerative medicine: regeneration versus immunomodulatory challenges. *Am J Stem Cells* 2013;2:22-38.
- Delorme B, Charbord P. Culture and characterization of human bone marrow mesenchymal stem cells. *Methods Mol Med* 2007;140:67-81.
- Liu TM, Martina M, Hutmacher DW, Hui JH, Lee EH, Lim B. Identification of common pathways mediating differentiation of bone marrow- and adipose tissue-derived human mesenchymal stem cells into three mesenchymal lineages. *Stem Cells* 2007;25:750-60.
- Titorencu I, Jinga V, Constantinescu E, Gafencu A, Ciohodaru C, Manolescu I, et al. Proliferation, differentiation and characterization of osteoblasts from human BM mesenchymal cells. *Cytotherapy* 2007;9:682-96.
- Bhagavati S, Xu W. Isolation and enrichment of skeletal muscle progenitor cells from mouse bone marrow. *Biochem Biophys Res Commun* 2004;318:119-24.
- Shi M, Liu ZW, Wang FS. Immunomodulatory properties and therapeutic application of mesenchymal stem cells. *Clin Exp Immunol* 2011;164:1-8.
- Ma S, Xie N, Li W, Yuan B, Shi Y, Wang Y. Immunobiology of mesenchymal stem cells. *Cell Death Differ* 2014;21:216-25.
- Cho KS, Park HK, Park HY, Jung JS, Jeon SG, Kim YK, et al. IFATS collection: immunomodulatory effects of adipose tissue-derived stem cells in an allergic rhinitis mouse model. *Stem Cells* 2009;27:259-65.
- Sun YQ, Deng MX, He J, Zeng QX, Wen W, Wong DS, et al. Human pluripotent stem cell-derived mesenchymal stem cells prevent allergic airway inflammation in mice. *Stem Cells* 2012;30:2692-9.
- Fu QL, Chow YY, Sun SJ, Zeng QX, Li HB, Shi JB, et al. Mesenchymal stem cells derived from human induced pluripotent stem cells modulate T-cell phenotypes in allergic rhinitis. *Allergy* 2012;67:1215-22.
- Park HK, Cho KS, Park HY, Shin DH, Kim YK, Jung JS, et al. Adipose-derived stromal cells inhibit allergic airway inflammation in mice. *Stem Cells Dev* 2010;19:1811-8.
- Ge X, Bai C, Yang J, Lou G, Li Q, Chen R. Intratracheal transplantation of bone marrow-derived mesenchymal stem cells reduced airway inflammation and up-regulated CD4<sup>+</sup>CD25<sup>+</sup> regulatory T cells in asthmatic mouse. *Cell Biol Int* 2013;37:675-86.
- Ge X, Bai C, Yang J, Lou G, Li Q, Chen R. Effect of mesenchymal stem cells on inhibiting airway remodeling and airway inflammation in chronic asthma. *J Cell Biochem* 2013;114:1595-605.
- Boulay ME, Boulet LP. The relationships between atopy, rhinitis and asthma: pathophysiological considerations. *Curr Opin Allergy Clin Immunol* 2003;3:51-5.
- Togias A. Rhinitis and asthma: evidence for respiratory system integration. *J Allergy Clin Immunol* 2003;111:1171-83.
- Wilson MS, Taylor MD, Balic A, Finney CA, Lamb JR, Maizels RM. Suppression of allergic airway inflammation by helminth-induced regulatory T cells. *J Exp Med* 2005;202:1199-212.
- Shi HZ, Qin XJ. CD4CD25 regulatory T lymphocytes in allergy and asthma. *Allergy* 2005;60:986-95.
- Jaffar Z, Sivakuru T, Roberts K. CD4+CD25+ T cells regulate airway eosinophilic inflammation by modulating the Th2 cell phenotype. *J Immunol* 2004;172:3842-9.
- Puissant B, Barreau C, Bourin P, Clavel C, Corre J, Bousquet C, et al. Immunomodulatory effect of human adipose tissue-derived adult stem cells: comparison with bone marrow mesenchymal stem cells. *Br J Haematol* 2005;129:118-29.
- Yanez R, Lamana ML, García-Castro J, Colmenero I, Ramirez M, Bueren JA. Adipose tissue-derived mesenchymal stem cells have in vivo immunosuppressive properties applicable for the control of the graft-versus-host disease. *Stem Cells* 2006;24:2582-91.
- Glennie S, Soeiro I, Dyson PJ, Lam EW, Dazzi F. Bone marrow mesenchymal stem cells induce division arrest anergy of activated T cells. *Blood* 2005;105:2821-7.
- Corcione A, Benvenuto F, Ferretti E, Giunti D, Cappiello V, Cazzanti F, et al. Human mesenchymal stem cells modulate B-cell functions. *Blood* 2006;107:367-72.
- Ramasamy R, Fazekasova H, Lam EW, Soeiro I, Lombardi G, Dazzi F. Mesenchymal stem cells inhibit dendritic cell differentiation and function by preventing entry into the cell cycle. *Transplantation* 2007;83:71-6.
- English K, Barry FP, Mahon BP. Murine mesenchymal stem cells suppress dendritic cell migration, maturation and antigen presentation. *Immunol Lett* 2008;115:50-8.
- Cohn L, Elias JA, Chupp GL. Asthma: mechanisms of disease persistence and progression. *Annu Rev Immunol* 2004;22:789-815.
- Aggarwal S, Pittenger MF. Human mesenchymal stem cells modulate allogeneic immune cell responses. *Blood* 2005;105:1815-22.
- Beyth S, Borovsky Z, Mevorach D, Liebergall M, Gazit Z, Aslan H, et al. Human mesenchymal stem cells alter antigen-presenting cell maturation and induce T-cell unresponsiveness. *Blood* 2005;105:2214-9.
- Sato K, Ozaki K, Oh I, Meguro A, Hatanaka K, Nagai T, et al. Nitric oxide

- plays a critical role in suppression of T-cell proliferation by mesenchymal stem cells. *Blood* 2007;109:228-34.
31. Cui L, Yin S, Liu W, Li N, Zhang W, Cao Y. Expanded adipose-derived stem cells suppress mixed lymphocyte reaction by secretion of prostaglandin E2. *Tissue Eng* 2007;13:1185-95.
  32. Cho KS, Roh HJ. Immunomodulatory effects of adipose-derived stem cells in airway allergic diseases. *Curr Stem Cell Res Ther* 2010;5:111-5.
  33. Sueblinvong V, Weiss DJ. Stem cells and cell therapy approaches in lung biology and diseases. *Transl Res* 2010;156:188-205.
  34. Cho KS, Park MK, Kang SA, Park HY, Hong SL, Park HK, et al. Adipose-derived stem cells ameliorate allergic airway inflammation by inducing regulatory T cells in a mouse model of asthma. *Mediators Inflamm* 2014;2014:436476.
  35. English K, Ryan JM, Tobin L, Murphy MJ, Barry FP, Mahon BP. Cell contact, prostaglandin E(2) and transforming growth factor beta 1 play non-redundant roles in human mesenchymal stem cell induction of CD4+ CD25(High) forkhead box P3+ regulatory T cells. *Clin Exp Immunol* 2009;156:149-60.
  36. Nemeth K, Keane-Myers A, Brown JM, Metcalfe DD, Gorham JD, Bundoc VG, et al. Bone marrow stromal cells use TGF-beta to suppress allergic responses in a mouse model of ragweed-induced asthma. *Proc Natl Acad Sci U S A* 2010;107:5652-7.
  37. Cho KS, Lee JH, Park MK, Park HK, Yu HS, Roh HJ. Prostaglandin E2 and Transforming Growth Factor- $\beta$  Play a Critical Role in Suppression of Allergic Airway Inflammation by Adipose-Derived Stem Cells. *PLoS One* 2015;10:e0131813.
  38. Kupcova Skalnikova H. Proteomic techniques for characterisation of mesenchymal stem cell secretome. *Biochimie* 2013;95:2196-211.
  39. Kim HO, Choi SM, Kim HS. Mesenchymal stem cell-derived secretome and microvesicles as a cell-free therapeutics for neurodegenerative disorders. *Tissue Eng Regen Med* 2013;10:93-101.