

## 심혈관 질환에서 혈관신생치료(Angiogenesis) : 현재와 미래

성균관대학교 의과대학 내과학교실, 삼성서울병원 순환기내과, 심혈관질환 분자치료연구실  
 최진호·김덕경

### Therapeutic Angiogenesis for Cardiovascular Diseases : The Present and Future

Jin-Ho Choi, MD and Duk-Kyung Kim, MD

Department of Internal Medicine, Sungkyunkwan University School of Medicine, Division of Cardiology,  
 Samsung Medical Center, Laboratory of Cardiovascular Molecular Therapy, Seoul, Korea

#### ABSTRACT

Recent experimental studies showed that angiogenesis can be stimulated by administration of angiogenic growth factors or supplementation of angiogenic stem cells. After extensive investigation in preclinical studies and recent clinical trials, therapeutic angiogenesis has been established as a potential method to salvage ischemic myocardial and limb disease patients who have no therapeutic options in current medicine. The safety and tolerability of therapeutic angiogenesis by gene transfer has been demonstrated in phase I clinical trials, and although early phase II studies of angiogenic gene therapy demonstrated limited evidence of efficacy, adequately powered, randomized, placebo-controlled phase II and III clinical trials will determine the utility of therapeutic angiogenesis by gene transfer. Supplement-side therapeutic angiogenesis by administration of angiogenic stem cells, especially endothelial progenitor cells from bone marrow, showed marked efficacy in both ischemic myocardial and limb disease in early phase II clinical trials. Endothelial progenitor cells not only support angiogenesis, but are also suggested to transdifferentiate into cardiomyocytes which might replace the lost myocardium. This review focuses on the use of angiogenic genes, protein, or adult stem cells for the treatment of ischemic cardiovascular disease and contrasts how far we have come in a short time with how far we still need to go before therapeutic angiogenesis becomes routine in cardiovascular medicine. (Korean Circulation J 2003;33(9):739-745)

**KEY WORDS** : Angiogenesis ; Gene therapy ; Stem cells.

#### 서론

오늘날에는 의학기술수준의 향상으로 장기간 생존하여 치료를 받는 심혈관질환 환자가 많아지면서 이전보다 질환의 중증도가 심해지는 양상을 보이고 있다. 허혈성심혈관질환에 대한 기존의 주된 치료방법은 약제투여를 중심으로 하는 내과적인 치료와 혈관에 대한 기

계적인 중재적 치료 및 외과적인 우회수술치료 세 가지이나, 이러한 치료를 모두 시행하여도 성과가 만족스럽지 못한 경우가 적지 않으며, 결국에는 사망에 이르거나 말초동맥질환 환자의 경우에는 사지를 절단하게 된다. 이러한 환자를 'no option patient'라고 하며 전체 심혈관질환 환자의 10~15% 가량을 차지한다. 이에 대하여 최근에 허혈 부위 주변의 조직으로부터 혈관신생 및 측부혈행의 발달을 촉진하여 허혈조직의 혈류를 확보하고 조직손상을 줄이고자 하는 치료전략인 혈관신생 치료가 대안으로 각광을 받고 있다.

혈관신생은 여러 인자들에 의하여 밀접하게 조절되

교신처 : 김덕경, 135-230 서울 강남구 일원동 50  
 성균관대학교 의과대학 순환기내과학교실  
 전화 : (02) 3410-3419 · 전송 : (02) 3410-3849  
 E-mail : dkkim@smc.samsung.co.kr

며 혈관내피세포의 증식을 촉진하거나 억제하는 여러 인자들의 균형에 따라 항상성이 유지된다. 또한 혈관도 세포로 이루어진 조직이므로 신생혈관이 생기기 위해서는 혈관을 만드는 세포의 공급이 필요하다. 이에 혈관신생 치료의 전략으로 혈관신생 촉진인자를 직접 또는 이의 유전자를 투여하는 방법이 1994년 이후 다수 시행되었으며 최근에는 혈관을 만드는 세포를 직접 투여함으로써 혈관신생을 촉진하고자 하는 방법도 시도되고 있다.

본 종설에서는 이러한 혈관신생 치료의 이론적인 바탕이 되는 혈관신생의 생물학 및 혈관신생 치료의 현황 및 전망에 관하여 논하고자 한다.

## 본 론

### 허혈과 혈관신생 촉진인자 및 혈관신생

체내에서 신생혈관은 주로 혈관폐쇄로 인한 허혈(ischemia)에 의하여 자극되어 형성된다. 이에 대한 분자생물학적인 주된 기전은 허혈에 의한 조직내 저산소 상태(hypoxia)에 의하여 HIF(hypoxia inducible factor) 전사인자가 VEGF(vascular endothelial growth factor) 유전자의 promoter 부위의 HRE(hypoxia response element)에 결합하여 이 유전자의 발현을 증가시키고 생성된 VEGF mRNA를 안정화시키는 것이다. VEGF 유전자는 이와 같이 허혈에 의하여 발현이 증가되며 생성된 VEGF는 혈관내피세포에 특이적으로 세포의 성장 및 이동을 촉진하고 혈관투과성을 증가시킨다.<sup>1)</sup> 혈관내피세포에 특이적으로 존재하는 VEGF 수용체인 VEGFR-1(Flt-1)과 VEGFR-2(Flk-1/KDR)도 허혈에 의하여 발현이 증가된다. VEGF 외에도 혈관신생을 촉진하는 효과가 있는 인자들의 종류는 대단히 많으며, 대표적인 것들로는 FGF(fibroblast growth factor), Del-1(Developmentally regulated endothelial locus) protein, HGF(hepatocyte growth factor), PD-EGF(platelet-derived endothelial growth factor), angiopoietin, TGF(transforming growth factor), EGF(epidermal growth factor) 등이 있다.<sup>2)3)</sup>

### 유전자나 단백질 주입에 의한 혈관신생 치료

하지 및 심장의 허혈 부위에 혈관신생 촉진인자 유전자나 단백질을 주입하여 혈관신생치료를 시도하는 임

상시험이 1994년에 시작된 미국의 Isner 그룹의 연구를 효시로 다수 시행되었다.

하지의 말초혈관질환 환자에 대해서는 naked plasmid DNA나 adenovirus 벡터를 이용하여 유전자를 동맥 내 또는 근육 내로 주입하여 허혈부위에 전달하는 치료들이 시행되었다. phVEGF165 유전자의 근육 내 주입치료는 제1/2상 임상시험 결과 안전성이 검증되었고 평균 6개월 추적관찰 시 임상 증상이 호전되고 평균 보행시간과 Ankle-Brachial Index(ABI)가 증가하였으며 혈관조영술 상 새로 형성된 측부혈관이 관찰되었다.<sup>4)</sup> 본격적인 제 2 상 임상시험으로는 170명을 대상으로 rFGF-2 단백질의 동맥내 주입치료를 시도한 TRAFFIC 연구가 있으며, 평균 보행시간과 Ankle-Brachial Index(ABI)이 유의하게 증가하는 효과를 보였다.<sup>5)</sup> 국내에서도 필자들의 말초동맥질환 환자에서 naked DNA를 이용한 VEGF165 유전자치료 제 1 상 임상시험에서 안정성이 증명되었으며, 희망적인 효과를 예측하게 하는 초기 결과를 얻을 수 있었다.

허혈성 심질환에 대해서는 naked VEGF165 유전자나 adenovirus 벡터를 사용한 VEGF121 유전자를 심근에 직접 주입하는 치료들이 시도되었으며,<sup>6)7)</sup> 결과가 발표된 제 2 상 임상시험으로는 Adenovirus5 FGF-4를 관동맥 내에 주입한 AGENT(Adenovirus GENE Therapy), rhVEGF 단백질을 관동맥 및 정맥 내로 주입한 VIVA(VEGF in Ischemia for Vascular Angiogenesis) 및 rFGF-2 단백질을 관동맥 내로 주입한 FIRST(FGF-2 Initiating Revascularization Support Trial) 등이 있다.<sup>8-10)</sup> 이들 연구에서는 안전성이 검증되었고, 객관적인 지표인 심근경색 발생율과 운동시간 유의하게 개선되지는 않았으나 협심증 증상이 감소하는 경향을 보였다.

현재까지 유전자나 단백질 투여에 의한 혈관신생 치료의 제 2 상 임상시험들을 보면 성적이 일정하지는 않다. 그러나 이들 연구에서 환자들의 증상이 유의하게 호전되었고 평가변수로 사용한 혈관조영술이나 말초동맥혈압, Ankle-brachial index 등의 방법이 정량적으로 재현성 높게 혈관신생을 평가하지는 못한다는 점을 고려해 보면, 향후 허혈하지의 통증의 해소와 허혈병변의 치유 및 하지절단율의 감소 등 최종적인 임상변수를 평가하는 보다 대규모의 무작위 대조군 임상연구로 치료효과가 검증될 것으로 기대된다.<sup>11)</sup> 또한 혈관이 만들

어지기 위해서는 많은 인자들의 상호작용이 필요하므로 VEGF나 FGF 이외에도 여러 인자들을 복합적으로 사용하는 “복합 동맥신생 유전자 치료(combined arteriogenic gene therapy)”가 보다 우수한 성적을 보일 것으로 기대되고 있다.<sup>12-14)</sup>

#### 혈관신생 : 용어의 정의

새로 혈관이 생기는 현상에 대하여 여러 용어들이 혼용되어 쓰이고 있다. 일반적으로 넓은 의미의 혈관신생(angio-genesis)은 혈관이 새로 생성되는 모든 현상을 지칭하나 혼동을 피하기 위하여 neovascularization으로 표기하기도 한다. 좁은 의미의 혈관신생 angiogenesis는 기존의 혈관을 구성하는 세포가 증식 이주하여 새로 혈관을 만드는 현상을 지칭하며, 맥관형성 vasculogenesis는 기존 혈관의 세포가 아닌 혈관을 만드는 전구세포에 의하여 혈관이 새로 생성되는 현상을 지칭한다.<sup>15)</sup>

#### 출생 전 발생과정의 혈관의 생성기전

태아의 성장과 장기의 형성에는 혈관의 형성과 혈액의 순환이 필수적이므로 혈관과 조혈기관은 발생과정에서 가장 먼저 형성되는 기관이다. 태아의 혈관형성은 공통의 조상세포인 혈관모세포 hemangioblast에서 조혈모세포 hematopoietic stem cell와 혈관전구세포 angioblast가 생성되어 만들어지는 혈도(blood island)로부터 시작된다. 혈도들은 서로 융합하며 주변에 위치한 세포는 혈관내피 세포로 분화하여 원시혈관총 primary vascular plexus을 형성하고 중앙의 세포는 혈액세포로 분화한다.<sup>16)</sup> 이와 같이 혈관과 혈액은 발생학적으로 같은 기원을 가지고 있는데, 흥미롭게도 성인에서도 이와 상응하는 면이 발견된다. 성인의 조혈모세포와 혈관내피전구세포에서는 Flk-1/KDR, Flt-1, Tie-1, Tie-2, CD34, CD31 등의 항원이 공통적으로 발현되며, 조혈모세포는 분화함에 따라서 이들의 발현을 상실하게 되는 반면에 혈관내피세포로 분화하는 세포들은 이들의 발현을 지속적으로 유지한다.<sup>17)18)</sup>

#### 출생 후 성인에서의 혈관생성기전 : 순환혈액 중의 내피전구세포(endothelial progenitor cell, EPC)의 존재

사춘기 이후의 성인에서는 여성의 성주기에 따르는 자궁내막에 국한된 일시적인 혈관신생 외에는 생리적인 환경에서 혈관신생이 관찰되지 않는다. 그리하여 출생 후

성인에서는 기존에 존재하는 혈관내피세포가 증식하고 이 동함으로써 일어나는 좁은 의미의 혈관신생 angiogenesis만이 존재한다고 생각되어 왔다. 그러나 최근에는 순환혈액 중에 내피세포로 분화되는 내피전구세포(endothelial progenitor cell, EPC)가 존재하며, 성체의 출생 후 혈관신생에서 기존의 내피세포의 증식 및 유지에 따른 좁은 의미의 혈관신생 angiogenesis 뿐 아니라 순환혈액 중의 EPC가 허혈부위에 회귀하여 새로 혈관을 만들어내는 맥관형성 vasculogenesis의 기전도 있음이 알려지게 되었다.<sup>18)</sup>

성인에서 조혈모세포가 골수 및 말초혈액 내에 존재하는 것과 마찬가지로 혈관내피세포로 분화하는 EPC도 골수 및 말초혈액 내에 존재한다. EPC가 혈중을 순환하며 발생과정에서 조혈간세포와 혈관전구세포가 공통기원을 가진다는 점으로 미루어 보아 EPC는 성인의 유일한 조혈기관인 골수에서 유래하는 것으로 생각된다. 동물시험에서 혈관내피세포에 특이적으로 발현되는 유전자(Flk-1/KDR, Tie-2)의 프로모터에 의하여 유도되는 beta-galactosidase를 발현하는 형질전환 마우스의 골수를 이용한 골수이식 마우스를 이용하여 악성종양, 하지허혈, 심근경색, VEGF pellet을 이용한 각막혈관신생, 자궁내막혈관신생 등의 모델을 만든 결과 각각의 혈관신생부위에서 beta-galactosidase 양성인 이식된 골수 유래의 내피세포가 확인되었다.<sup>19)</sup> 또한 말초혈액 중에는 혈관 내벽에서 떨어져 나온 성숙된 내피세포도 일부 존재하나, 골수 유래의 세포와 혈관 내벽 유래의 세포를 공여자와 수여자의 성염색체나 HLA의 차이로 서로 구별할 수 있는 골수이식환자에 대하여 연구한 결과 이식된 골수 유래의 내피전구세포가 혈중에 존재하고 혈관벽에 자신의 내피세포와 이식된 골수 유래의 내피세포가 공존하였으며 말초혈액에서 배양된 내피세포에서는 탈락된 내피세포에서 관찰되는 세포고사의 소견이 관찰되지 않아, 인간의 EPC는 골수 유래임이 증명되었다.<sup>20)</sup>

인위적으로 인간의 EPC를 면역거부반응이 없는 동물에 조직허혈을 만들고 순환혈액에 주입하면 허혈부위에 회귀하고 혈관신생과정에 참여하여 조직허혈을 증가시킨다.<sup>21)</sup> 임상에서 EPC는 급성심근경색증, 운동중의 협심증환자, 개심수술이나 심한 화상 등 조직허혈이 생기는 상황에서 VEGF와 함께 증가하며, VEGF 유전자 투여에 의해서도 EPC가 증가한다.<sup>22)23)</sup> 이와 같이

EPC는 조직의 허혈이나 VEGF 등 외부로부터 투여된 혈관신생인자에 반응하여 골수로부터 순환혈액으로 동원되고 국소허혈부위에 회귀하여 혈관신생에 참여하는 세포이다.

### 세포 투여에 의한 혈관신생 치료

동물의 조직 허혈에 대한 혈관신생모델에서 늙은 동물은 젊은 동물보다 혈관신생이 현저하게 지연되며, VEGF 유전자치료를 통한 반응도 그러하다.<sup>24)</sup> 또한 당뇨병이나 고콜레스테롤혈증의 투여 또는 ApoE -/- knockout에 의한 고지질혈증 모델에서 야생형에 비하여 혈관신생이 지연된다.<sup>25-27)</sup> 이는 주로 허혈조직에서 VEGF 등 혈관신생 촉진인자의 발현이 감소하여 생기는 것으로 설명되나, 노화나 당뇨병 및 고콜레스테롤혈증에서 산화질소(NO) 생성의 감소 등 내피세포의 기능장애는 VEGF를 투여하여도 완전히 회복되지는 않는다.<sup>28)</sup> 이러한 사실들은 혈관신생치료의 전략에 있어서 두 가지 중요한 점을 암시한다. 첫째는 혈관신생촉진인자의 투여는 고령, 당뇨병, 고콜레스테롤혈증 등 조직 허혈에 대한 내인성 혈관신생촉진인자의 발현이 충분하지 못한 환자에서 혈관신생 및 측부혈관의 성장을 촉진할 것이라는 점이며, 둘째는 이러한 혈관신생촉진인자가 제 기능을 발휘하기 위해서는 이 리간드에 민감하게 반응하고 혈관을 만들어내는 세포가 허혈 부위에 존재하여야 혈관신생이 된다는 점이다.

또한 기존의 유전자나 단백질 투여에 의한 혈관신생 치료 전략은, (1) 허혈 부위는 이미 허혈에 의하여 혈관신생자극이 충분히 이루어지고 있는 상태이므로 유전자나 단백질 주입으로 혈관신생자극이 추가적으로 강화되기 어렵고, (2) 주입된 단백질이나 유전자의 효과가 지속적이지 못하므로 신생혈관이 소멸될 수 있으며, (3) 유전자나 단백질의 효과가 지나치게 강하거나 약하면 오히려 불안정한 혈관을 형성하여 상태를 악화시킬 수 있고, (4) 허혈 부위의 혈액공급이 제한되어 있으므로 혈관신생에 참여하는 골수 유래의 내피전구세포의 공급이 부족할 수 있다는 한계점이 있다.

이러한 관점에서 혈관신생에 관여하는 세포를 허혈부위에 공급하여 혈관신생 치료를 시도하는 세포 치료(cell therapy) 전략을 생각할 수 있다. 혈액 중의 EPC의 수는 전체 단핵구(monocyte)의 약 1/1000로 매우 적으므로 말초혈액 보다 미분화세포들이 많이 존재하는 골

수나 제대혈을 사용하는 것이 보다 우수한 치료적 혈관신생의 효과를 기대할 수 있다.<sup>29)</sup> 현 시점에서는 자가이식이 가능하여 윤리적 문제가 없는 골수의 세포를 직접 채취 또는 G-CSF로 말초혈액으로 대량 동원하여 얻고 이를 허혈부위에 투여하는 방법이 가장 현실적인 치료방법으로 생각된다.

세포를 이용한 혈관신생치료 임상시험은 2002년에 일본의 TACT study 그룹이 처음 보고하였다. 이는 대조군을 둔 제 2 상 임상시험으로서 하지허혈환자에서 500 mL의 자가골수액을 추출하고  $0.7\sim 2.8 \times 10^9$ 개의 단핵구를 30 mL로 농축한 후 40군데에 나누어 근육내 주입을 시행한 결과 4주 후 ABI, 경피산소분압, 안정성 동통 및 보행거리 등이 모두 유의하게 호전되었고 이러한 성적이 24주 후까지도 유지되었다.<sup>30)</sup> 하지허혈환자에서 골수 외에 G-CSF로 동원한 말초혈액의 세포를 투여한 임상시험도 긍정적인 결과를 보이고 있으며,<sup>31)</sup> 국내에서도 필자들의 병원을 포함한 여러 시설에서 직접 골수나 G-CSF를 사용하여 말초혈액으로 동원시킨 세포를 버거씨 병 환자에 투여하는 임상시험이 진행 중이다.

허혈성 심질환에서는 독일 연구진의 TOPCARE-AMI 연구에서 20명의 급성심근경색증 환자에 50 mL의 골수 또는 250 mL의 말초혈액에서 얻은 단핵구를 발병 4일 후 관동맥내로 주입하고 4개월 후 추적 검사 결과 대조군에 비하여 좌심실조영술과 초음파로 측정된 좌심실기능 및 PET로 평가한 생존심근영역이 유의하게 증가하였다.<sup>32)</sup> 미국과 브라질에서는 14명의 심한 허혈성심부전 환자에 대하여 NOGA 시스템을 이용하여 경피적으로 심내막 하부에 50 mL의 골수로부터 얻은 단핵구를 주입하여 4개월 후 추적 결과 좌심실수축기능이 평균 20%에서 29%로 유의하게 증가함을 보였다.<sup>33)</sup> 이러한 골수 세포에 의한 심기능의 호전은 세포에 의한 혈관신생 작용 외에 일부는 골수 단핵구의 일부 또는 EPC가 심근세포로 분화하기 때문으로 생각되고 있으며, 따라서 세포 치료는 허혈성 심질환의 주요 문제인 혈류공급과 심근상실의 회복을 동시에 해결할 수 있는 치료전략으로 각광을 받고 있다. 국내에서도 필자들의 병원을 포함한 여러 시설에서 골수 또는 G-CSF로 동원한 말초혈액의 단핵구를 허혈심근에 직접 또는 관동맥 내로 주입하여 혈관신생 및 심근재생을 시도하는 제1/2상 임상연구가 진행 중이다.

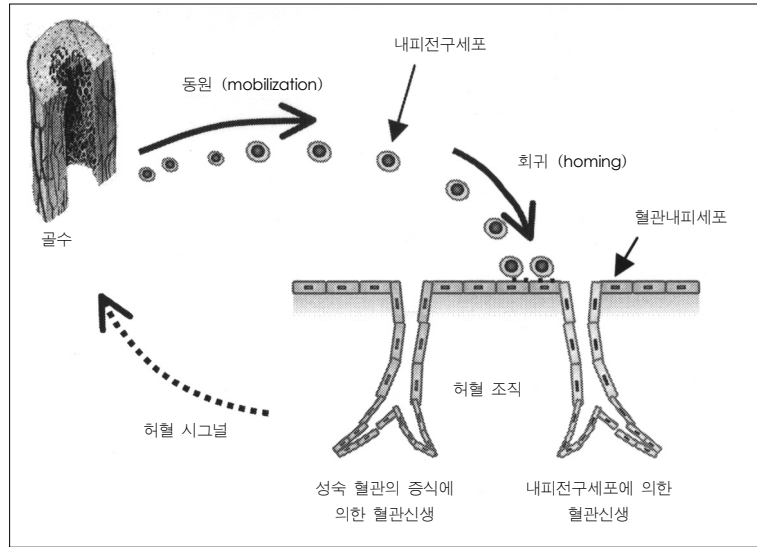


Fig. 1. Contribution of endothelial progenitor cell (EPC) to angiogenesis.

이와 같이 세포 투여에 의한 혈관신생치료 임상시험은 우수한 성과를 보이고 있으나 혈관신생 효과를 더욱 높이기 위하여 많은 노력들이 경주되고 있다. EPC가 성인의 혈관신생에서 어느 정도의 비율을 차지하는가는 분명하지 않으나 마우스의 피하에 스폰지를 이식한 혈관신생 동물모델에서는 혈관신생에 참여한 세포 중 골수 유래의 세포는 약 10%에 불과하였다.<sup>34)</sup> 이는 EPC의 투여로도 혈관신생에 참여하는 전체 세포 중 10%만이 조절될 것이라는 것을 시사한다. 또한 세포치료에 사용되는 단핵구에는 여러 종류의 세포들이 존재하는데 혈관신생에 관여하는 EPC의 비율은 골수에서도 약 2% 미만으로 극소수이다. 이에 세포 투여에 의한 혈관신생 효과를 극대화하기 위하여 체외에서 골수세포를 배양하여 증식시켜 투여하거나, 골수에서 줄기세포를 CD34나 AC133 등의 표지자를 이용하여 선택하여 고농도로 농축하여 투여하는 방법들이 시도되고 있다. 또한 VEGF나 HIF-1 $\alpha$  등 혈관신생 촉진인자 유전자를 EPC에 도입하여 EPC의 혈관신생능력을 높이고 EPC의 회귀기능을 이용하여 허혈부위에 국소적으로 유전자를 발현시키는 전략도 연구되고 있다.<sup>35)</sup>

#### 혈관신생 치료법의 향후 전망

위와 같이 혈관신생 치료법은 성과를 보이고 있고 많은 임상연구가 진행되거나 계획 중이나 이 방법이 보다 확고한 치료법으로 자리잡기 위해서는 많은 문제점들

이 해결되어야 한다. 우선 혈관신생 촉진인자나 세포의 투여에 의하여 어떠한 기전으로 혈관신생이 촉진되는가 더욱 자세히 규명되어야 하겠다. 보다 많은 혈관신생인자들이 밝혀져야 하며 기존의 혈관신생유전자로 알려진 유전자들에 대해서도 여러 혈관신생유전자 상호간에 어떤 작용을 하는지에 대해서 밝혀져야 하겠다. 세포의 투여에 의한 혈관신생 촉진기전으로는 세포가 직접 혈관신생에 참여하고 세포에서 여러 혈관신생 촉진인자가 분비되어 혈관신생 효과를 나타내는 것으로 생각되고 있으나 아직까지 밝혀지지 않은 점들이 많다. 특히 전임상시험에서 동물모델에 투여한 세포의 추적관찰기간이 짧으므로 과연 투여한 세포가 장기간 조직 내에서 혈관을 형성하고 있는지 아니면 혈관의 형성과정에서 일시적으로 참여하고 숙주의 혈관세포가 성장함에 따라서 사라지며 추가적인 투여를 필요로 하는가 밝혀져야 하겠다. 두 번째로 효과적인 혈류 공급을 위해서는 모세혈관이 아닌 세동맥 이상의 근성동맥(muscular artery)이 형성되어야 하는데 이러한 혈관의 형성에는 어떠한 성장인자나 세포가 필요한가에 대해서 아직 잘 알려진 바가 없다. 세 번째로 혈관신생 치료에 의하여 원하지 않는 다른 부위에 혈관신생을 일으켜 암의 전이나 당뇨병성 망막증의 악화 및 동맥경화 죽종의 과열과 같은 부작용을 일으킬 수 있으므로, 혈관신생 치료의 효과가 허혈부위에만 국소적으로 발휘되는 것이 바람직하다. 네 번째로 현재까지는 아직 보고가 없으나 특히 허혈심

근에 투여한 세포가 혈관 외에 지방이나 골 및 섬유화 세포 등 다른 조직으로 분화할 가능성이 있으므로 이에 대하여 면밀한 연구가 필요하겠다. 다섯 번째로 다른 임상연구들과 마찬가지로 실제로 임상에 널리 응용되기 위해서는 대규모의 3상 임상시험의 결과가 필요하다.

## 결론

혈관신생치료의 개념은 오래 전부터 있었으나 근래의 눈부신 분자생물학과 세포공학의 발전에 따른 여러 혈관신생 촉진인자의 발견 및 혈관신생에 관여하는 세포의 규명으로 말미암아 비로소 실용화되었다. 혈관신생 치료법은 기존의 치료로는 효과를 볼 수 없던 환자에게 새로운 치료 방법의 길을 열었을 뿐 아니라, 분자생물학 및 세포공학의 발달이 실제 임상치료에 응용됨을 보여주는 좋은 본보기로서 허혈성심혈관질환의 치료의 새로운 패러다임을 제시하였다는데 중요한 의미가 있다. 앞으로 혈관신생치료가 더욱 발전하여 효용성이 인정받게 되면 치료의 대상이 이른바 no optional patient에 게만 국한되는 것이 아니라 일반 환자들에게도 기존의 방법을 대처하거나 또는 병행되는 보조적인 치료로도 사용될 수 있을 것이다.

**중심 단어** : 혈관신생 ; 유전자치료 ; 줄기세포.

본 논문은 과기부 국가지정연구실(NRL) 사업의 연구비(M1-0203-00-0048 to DK Kim)로 이루어 졌음.

## REFERENCES

- 1) Semenza GL. *Surviving ischemia: adaptive responses mediated by hypoxia-inducible factor 1*. *J Clin Invest* 2000; 106:809-12.
- 2) Hirsch DD, Pantely GA. *Therapeutic angiogenesis: just the basic fact (or)s, please*. *J Am Coll Cardiol* 1997;29:1107-8.
- 3) Sellke FW, Ruel M. *Vascular growth factors and angiogenesis in cardiac surgery*. *Ann Thorac Surg* 2003;75:S685-90.
- 4) Baumgartner I, Pieczek A, Manor O, Blair R, Kearney M, Walsh K, Isner JM. *Constitutive expression of phVEGF165 after intramuscular gene transfer promotes collateral vessel development in patients with critical limb ischemia*. *Circulation* 1998;97:1114-23.
- 5) Lederman RJ, Mendelsohn FO, Anderson RD, Saucedo JF, Tenaglia AN, Hermiller JB, Hillegas WB, Rocha-Singh K, Moon TE, Whitehouse MJ, Annex BH. *Therapeutic angiogenesis with recombinant fibroblast growth factor-2 for intermittent claudication (the TRAFFIC study): a randomized trial*. *Lancet* 2002;359:2053-8.
- 6) Losordo DW, Vale PR, Symes JF, Dunnington CH, Esakof DD, Maysky M, Ashare AB, Lathi K, Isner JM. *Gene therapy for myocardial angiogenesis: initial clinical results with direct myocardial injection of phVEGF165 as sole therapy for myocardial ischemia*. *Circulation* 1998;98:2800-4.
- 7) Rosengart TK, Lee LY, Patel SR, Sanborn TA, Parikh M, Bergman GW, Hachamovitch R, Szulc M, Kligfield PD, Okin PM, Hahn RT, Devereux RB, Post MR, Hackett NR, Foster T, Grasso TM, Lesser ML, Isom OW, Crystal RG. *Angiogenesis gene therapy: phase I assessment of direct intramyocardial administration of an adenovirus vector expressing VEGF121 cDNA to individuals with clinically significant severe coronary artery disease*. *Circulation* 1999;100:468-74.
- 8) Grines CL, Watkins MW, Helmer G, Penny W, Brinker J, Marmur JD, West A, Rade JJ, Marrott P, Hammond HK, Engler RL. *Angiogenic Gene Therapy (AGENT) trial in patients with stable angina pectoris*. *Circulation* 2002;105:1291-7.
- 9) Henry TD, Annex BH, McKendall GR, Azrin MA, Lopez JJ, Giordano FJ, Shah PK, Willerson JT, Benza RL, Berman DS, Gibson CM, Bajamonde A, Rundle AC, Fine J, McCluskey ER. *The VIVA trial: vascular endothelial growth factor in Ischemia for Vascular Angiogenesis*. *Circulation* 2003;107:1359-65.
- 10) Simons M, Annex BH, Laham RJ, Kleiman N, Henry T, Dauerman H, Udelson JE, Gervino EV, Pike M, Whitehouse MJ, Moon T, Chronos NA. *Pharmacological treatment of coronary artery disease with recombinant fibroblast growth factor-2: double-blind, randomized, controlled clinical trial*. *Circulation* 2002;105:788-93.
- 11) Baumgartner I. *Intramuscular vascular endothelial growth factor gene therapy: fact or fiction?* *Am J Med* 2003;114:156-7.
- 12) Xin X, Yang S, Ingle G, Zlot C, Rangell L, Kowalski J, Schwall R, Ferrara N, Gerritsen ME. *Hepatocyte growth factor enhances vascular endothelial growth factor-induced angiogenesis in vitro and in vivo*. *Am J Pathol* 2001;158:1111-20.
- 13) Chae JK, Kim I, Lim ST, Chung MJ, Kim WH, Kim HG, Ko JK, Koh GY. *Coadministration of angiopoietin-1 and vascular endothelial growth factor enhances collateral vascularization*. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 2000;20:2573-8.
- 14) Visconti RP, Richardson CD, Sato TN. *Orchestration of angiogenesis and arteriovenous contribution by angiopoietins and vascular endothelial growth factor (VEGF)*. *Proc Natl Acad Sci U S A* 2002;99:8219-24.
- 15) Carmeliet P. *Mechanisms of angiogenesis and arteriogenesis*. *Nat Med* 2000;6:389-95.
- 16) Hirschi K, Goodell M. *Common origins of blood and blood vessels in adults? Differentiation* 2001;68:186-92.
- 17) Yamashita J, Itoh H, Hirashima M, Ogawa M, Nishikawa S, Yurugi T, Naito M, Nakao K. *Flk1-positive cells derived from embryonic stem cells serve as vascular progenitors*. *Nature* 2000;408:92-6.
- 18) Asahara T, Murohara T, Sullivan A, Silver M, van der Zee R, Li T, Witzenbichler B, Schatteman G, Isner JM. *Isolation of putative progenitor endothelial cells for angiogenesis*. *Science* 1997;275:964-7.
- 19) Asahara T, Masuda H, Takahashi T, Kalka C, Pastore C, Silver M, Kearne M, Magner M, Isner JM. *Bone marrow origin of endothelial progenitor cells responsible for post-*

- natal vasculogenesis in physiological and pathological neovascularization. Circ Res 1999;85:221-8.*
- 20) Lin Y, Weisdorf DJ, Solovey A, Hebbel RP. *Origins of circulating endothelial cells and endothelial outgrowth from blood. J Clin Invest 2000;105:71-7.*
  - 21) Kalka C, Masuda H, Takahashi T, Kalka-Moll WM, Silver M, Kearney M, Li T, Isner JM, Asahara T. *Transplantation of ex vivo expanded endothelial progenitor cells for therapeutic neovascularization. Proc Natl Acad Sci U S A 2000;97:3422-7.*
  - 22) Shintani S, Murohara T, Ikeda H, Ueno T, Honma T, Katoh A, Sasaki K, Shimada T, Oike Y, Imaizumi T. *Mobilization of endothelial progenitor cells in patients with acute myocardial infarction. Circulation 2001;103:2776-9.*
  - 23) Gill M, Dias S, Hattori K, Rivera ML, Hicklin D, Witte L, Girardi L, Yurt R, Himmel H, Rafii S. *Vascular trauma induces rapid but transient mobilization of VEGFR2 (+)AC133 (+) endothelial precursor cells. Circ Res 2001;88:167-74.*
  - 24) Rivard A, Fabre JE, Silver M, Chen D, Murohara T, Kearney M, Magner M, Asahara T, Isner JM. *Age-dependent impairment of angiogenesis. Circulation 1999;99:111-20.*
  - 25) Jang JJ, Ho HK, Kwan HH, Fajardo LF, Cooke JP. *Angiogenesis is impaired by hypercholesterolemia: role of asymmetric dimethylarginine. Circulation 2000;102:1414-9.*
  - 26) Lerman OZ, Galiano RD, Armour M, Levine JP, Gurtner GC. *Cellular dysfunction in the diabetic fibroblast: impairment in migration, vascular endothelial growth factor production, and response to hypoxia. Am J Pathol 2003;162:303-12.*
  - 27) Weis M, Heeschen C, Glassford AJ, Cooke JP. *Statins have biphasic effects on angiogenesis. Circulation 2002;105:739-45.*
  - 28) Murohara T, Asahara T, Silver M, Bauters C, Masuda H, Kalka C, Kearney M, Chen D, Symes JF, Fishman MC, Huang PL, Isner JM. *Nitric oxide synthase modulates angiogenesis in response to tissue ischemia. J Clin Invest 1998;101:2567-78.*
  - 29) Murohara T, Ikeda H, Duan J, Shintani S, Sasaki K, Eguchi H, Onitsuka I, Matsui K, Imaizumi T. *Transplanted cord blood-derived endothelial precursor cells augment postnatal neovascularization. J Clin Invest 2000;105:1527-36.*
  - 30) Tateishi-Yuyama E, Matsubara H, Murohara T, Ikeda U, Shintani S, Masaki H, Amano K, Kishimoto Y, Yoshimoto K, Akashi H, Shimada K, Iwasaka T, Imaizumi T. *Therapeutic angiogenesis for patients with limb ischaemia by autologous transplantation of bone-marrow cells: a pilot study and a randomised controlled trial. Lancet 2002;360:427-35.*
  - 31) Inaba S, Egashira K, Komori K. *Peripheral-blood or bone-marrow mononuclear cells for therapeutic angiogenesis? Lancet 2002;360:2083.*
  - 32) Assmus B, Schachinger V, Teupe C, Britten M, Lehmann R, Dohert N, Grunwald F, Aicher A, Urbich C, Martin H, Hoelzer D, Dimmeler S, Zeiher AM. *Transplantation of Progenitor Cells and Regeneration Enhancement in Acute Myocardial Infarction (TOPCARE-AMI). Circulation 2002;106:3009-17.*
  - 33) Perin EC, Dohmann HF, Borojevic R, Silva SA, Sousa AL, Mesquita CT, Rossi MI, Carvalho AC, Dutra HS, Dohmann HJ, Silva GV, Belem L, Vivacqua R, Rangel FO, Esporcette R, Geng YJ, Vaughn WK, Assad JA, Mesquita ET, Willerson JT. *Transendocardial, autologous bone marrow cell transplantation for severe, chronic ischemic heart failure. Circulation 2003;107:2294-302.*
  - 34) Crosby JR, Kaminski WE, Schattman G, Martin PJ, Raines EW, Seifert RA, Bowen-Pope DF. *Endothelial cells of hematopoietic origin make a significant contribution to adult blood vessel formation. Circ Res 2000;87:728-30.*
  - 35) Iwaguro H, Yamaguchi J, Kalka C, Murasawa S, Masuda H, Hayashi S, Silver M, Li T, Isner JM, Asahara T. *Endothelial progenitor cell vascular endothelial growth factor gene transfer for vascular regeneration. Circulation 2002;105:732-8.*