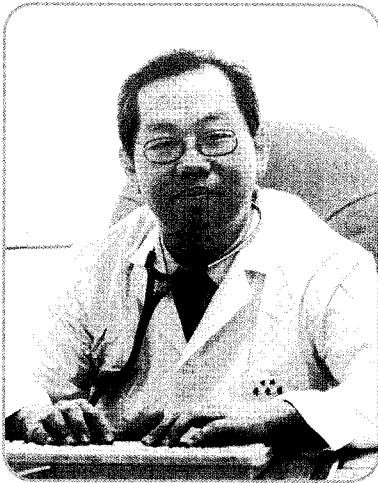


# 줄기세포를 이용하여 당뇨병을 극복한다?



유순집  
가톨릭대학교 성기병원 내분비 내과

인슐린 치료를 필요로 하는 당뇨병 환자에서는 당뇨병성 합병증의 발생을 예방하거나 합병증이 진행된 경우에는 기존의 고식적인 치료로 만족할 만한 효과를 거두기가 어려워 이상적인 새로운 치료 방법에 대한 기대가 높은 상태이다. 특히 췌도아식 대상자는 급증하고 있으나 공급 가능한 췌장은 한정되어 있어 이식에 필요한 췌도는 절대적인 부족 상태로 오직 일부 제 1형 당뇨병 환자에서만 제한적으로 췌도이식이 적용 가능하다. 따라서 충분한 췌도 이식원을 확보할 수 있는 췌도 이식원의 개발은 췌도이식의 가장 큰 목표라 할 수 있다.

본 난에서는 당뇨병 치료에서 시험관내 및 생체실험에서 줄기세포의 현황과 줄기세포를 이용하여 당뇨병을 극복하고자 하는 연구의 성과와 이에 따른 새로운 치료법에 대한 최근 내용을 고찰해 보고자 한다.

## 줄기세포

스스로 증식하며 여러 가지 방향으로 분화할 수 있는 능력을 가진 세포를 줄기세포라고 한다. 즉 심장, 혈관, 신경, 간세포, 혈액내 세포, 골, 연골, 피부 및 내분비세포 등 신체내 모든 세포로 분화될 수 있는 능력을 가지고 있는 세포를 말한다. 줄기세포는 태아기에 존재하는 배아 줄기세포와 성인에서 존재하는 성체 줄기세포로 크게 나누어 볼 수 있다.

## 배아 줄기세포와 당뇨병

전분화능 배아 줄기세포로부터 인슐린을 분비하는 베타세포로 분화를 시도한 연구로는 스페

인의 소리아 등이 선구자적인 역할을 하였는데 이들의 연구는 생쥐에서 태아 줄기세포를 얻어서 유전공학적인 방법으로 태아 줄기세포의 유전자를 일부 조작하였으며, 시험관내에서 배양하며 필요로 하는 세포를 인위적으로 선택하는 과정을 반복하여 마침내 인슐린을 분비하는 세포를 얻을 수 있었다. 이들은 이 세포를 당뇨병을 유발시킨 쥐의 비장에 이식하여 혈당을 정상적으로 유지시키는데 성공하였다.

이 연구는 기존에 지속적으로 분열이 가능하며 인슐린을 분비하는 세포를 개발하였던 방법을 배아줄기세포에 적용한 점에서 줄기세포 연구에 유전자치료법의 개념을 이용하여 좋은 성과를

도출한 연구라는 점에서 의의가 크다.

하지만 이들 연구에서는 미분화된 세포가 지속적으로 분화하여 종양을 발생할 수 있다는 문제점을 안고 있다. 전분화능 줄기세포에서는 윤리적인 문제가 제기되어 연구에 많은 어려움이 존재하고 있다.

### 성체 줄기세포와 당뇨병

출생후 발견되는 줄기세포로 전신의 다양한 조직에서 존재할 것으로 생각된다. 말초혈액, 뇌, 간, 췌장, 피하조직, 골격근, 심근에서 소량 존재하면서 각 장기의 손상시 해당 장기의 재생에 이용되리라 추정된다.

췌장에서는 췌관세포가 대표적인 성체줄기세포로 생각되며 그의 신경 줄기세포의 표지자로 알려진 네스틴이라는 단백질에 양성을 보이는 세포도 추정된다.

췌관 조직에서 인슐린을 분비하는 세포로 되는 췌도 전구세포의 특징은 뚜렷하지는 않으나 췌관 세포에서 인슐린 분비세포로의 분화가 잘 알려져 있어서 시험관내에서 인위적인 배양으로 증식과 분화가 유도되며 인슐린, 글루카곤 등의 호르몬과 인슐린 분비세포에서 반드시 필요한 유전자가 발현되었으며 인슐린 분비가 관찰되었다. 네스틴에 양성을 보이는 세포의 일부는 인슐린 분비세포를 포함한 췌장 내분비세포로 분화될 가능성을 가지며, 일부는 골수에서 유래한 미분화세포와 유사한 표현형을 가지고 있어 전분화능 성체 줄기세포의 일부라고 생각된다.

성체 줄기세포는 윤리적인 문제가 없으며 환자 자신의 몸에서 추출하여 다시 본인에서 이식할

경우 면역반응을 피할 수 있으며 원하는 세포나 조직으로 재생이 배아 줄기세포보다 용이할 것이라는 점에서 이점을 가지고 있다.

### 기타의 가능성

전신을 순환 이동하는 전분화능을 가진 줄기세포의 존재 가능성이 제기되고 있다. 췌관에서부터 새로운 췌도가 형성되는 것이 아니고 순환하는 줄기세포들이 췌관에 도달하여 자연적으로 노화된 세포를 대체하며 새로운 췌도를 만든다는 가설도 있다. 전분화능을 가진 성체 줄기세포에서 췌장 내분비세포로 분화됨이 아직 보고된 바 없으며 췌장내 순환하는 줄기세포의 존재 여부도 보고된 바 없지만 이들에서 췌장 내분비세포로의 분화 가능성이 제기되고 있다.

췌장 전구세포를 성체 간에서 찾으려는 시도가 진행되고 있다. 시험관내에서 간세포와 담관세포를 만들어 간줄기세포로 간주되는 특정 간세포는 생체내에서 간에 화학적 손상을 주게되면 증식한다. 이 특정 간세포의 증식을 유도한 뒤 분

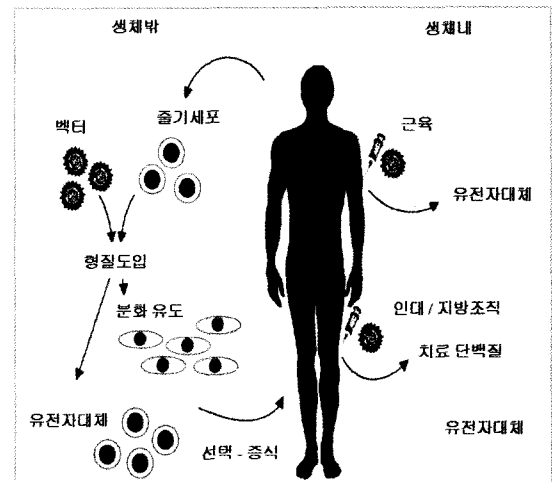


그림. 줄기세포를 이용한 당뇨병 치료의 모식도

리하여 시험관내에서 배양할 경우 인슐린을 분비하는 췌도와 유사한 모양을 이루며 인슐린을 포함한 내분비호르몬과 베타세포의 표지자가 관찰된다. 인위적으로 당뇨병을 발생시킨 생쥐에 이들 세포를 이식하여 혈당 감소가 관찰되었다. 향후 성체 줄기세포로 추정되는 세포들의 정확한 성격을 명백히 규명하는 연구가 지속되어야 할 것이다.



### 줄기세포로부터 췌도 혹은 췌도 대체이식원 개발 과정에 극복해야 할 과제

줄기세포로부터 개발된 이식원들의 기원과 특성이 명확하게 파악되어야 한다.

호르몬 유전자 발현, 호르몬 분비, 초미세구조 및 세포 기능 등의 다양한 면에서 베타세포와 유사성이 있어야 하며 당뇨병이 유발된 동물 실험을 통하여 혈당조절 효과가 명백히 증명되어야 한다.

이러한 개발 과정에서 극복되어야 할 가장 중요한 과제로는 안정성이다. 유전자의 조작은 게

놈의 불안정성을 유발할 수 있어 무한정 증식과 인슐린 분비 소실 등을 유발할 수 있다.

배아줄기세포는 게놈의 안정성이 유지되어 생쥐와 사람에서 배아줄기세포로부터 얻은 베타세포를 이식한 경우 베타세포 절편으로부터 종양형성은 피할 수 있지만, 췌도이식절편에 배아줄기세포에서 유래된 미분화된 세포가 포함되어있는 경우에 이식후 일부에서 기형종의 발생이 알려진 바 있다.

이는 줄기세포의 특성상 분화가 유도되지 않은 세포가 지속적으로 증식하여 종양형성이 가능하다는 점에서 많은 주의를 필요로 한다.

둘째는 이식에 따른 면역반응 발생이다. 이는 일반적인 이식의 공통적인 문제점으로 면역억제제의 사용이 현재로는 불가피하다.

최근 캐나다 에드몬튼에서 시행된 제 1형 당뇨병에서의 성공적인 췌도이식 배경에는 기존에 불가피하게 이식억제에 사용되던 약제 중 여러 부작용을 동반하는 부신 피질호르몬을 투여하지 않은 것이 췌도이식의 진보에 중요한 점이 되었다. 이와 같이 새로운 면역치료제의 개발이 지속적으로 진행되어야 한다. 이외에도 말초 면역관용유도 및 면역차단기구의 개발로 혈관내 췌도 이식기구, 췌도의 미세캡슐화 등과 같은 이식에 대비한 장치가 필요하다.

셋째로 줄기세포로부터 얻은 인슐린을 분비하는 세포를 고혈당을 유발시킨 동물에 이식하여 혈당을 개선시킨 일부 성공적인 결과가 알려져 있다. 하지만 저혈당의 위험 때문에 혈당 농도 변화에 따른 세밀한 인슐린 분비 조절이 필요하다.

### 줄기세포에서 얻은 대체 췌도이식원의 다양한 활용

시험관내에서 환자 자신의 세포가 아닌 기증자의 배아줄기세포의 분화를 유도하여 이로부터 얻은 분화된 조직을 환자에 이식할 수 있다. 즉 배양된 배아(혹은 성체) 줄기세포, 췌장 전구세포 및 췌도 등에서 인위적으로 분화를 유도하여 인슐린을 분비하는 세포를 만들어 이식에 이용할 수 있다. 이 경우는 지속적으로 면역억제치료를 시행해야하는 단점이 있다.

복제양에 이용된 방법과 유사한 방법으로는 환자 자신의 체세포 핵을 핵이 제거된 기증된 난자에 넣는 핵치환을 통해 환자 자신의 배아줄기세포를 만들어 이로부터 배타세포를 분화시킬 수 있다. 하지만 이와 같이 체세포를 이용한 핵치환법은 많은 국가들에서 엄격하게 법적으로 규제하고 있다.

환자 골수에서 줄기세포를 얻어 뼈의 재생에 이용하려는 연구가 최근 시행되고 있는 것과 마찬가지로 골수세포를 이용하여 췌도 혹은 배타세포의 재생에 이용이 가능하다면 자신의 세포를 이용하였기 때문에 면역억제요법을 피할 수 있는 장점이 있을 것이다.

자신 혹은 기증자의 조직을 얻은 후 줄기세포를 분리하여 시험관내에서 증식시킨 뒤 인슐린 분비세포로 분화시킨 다음 다시 자신의 간에 이식하는 방법, 혹은 제 1형 당뇨병 환자에서 전분화능 줄기세포를 얻어 줄기세포가 손상된 조직으로의 귀향하는 성질을 이용하여 혈관 내로 투여하는 방법 등도 고려될 수 있다. 이때 줄기세포에서 배타세포 혹은 췌도로 되려는 경향이 높은 전구세포만을 선택적으로 순수 분리하거나

이식후 생체 내에서 지속적으로 새로운 근원으로 존재하도록 줄기세포의 증식 및 분화를 촉진하는 물질의 투여가 필요할 것으로 생각된다.

### 당뇨병을 완치할 수 있는 날이 하루 빨리 도래하길...

줄기세포를 이용하여 췌도이식에 부족한 췌도 혹은 췌도의 기능을 대체할 수 있는 이식원이 다양하게 개발되고 있다.

최근 사람 배타세포주, 동물과 사람의 배아 혹은 성체 줄기세포를 이용한 실험 모델로부터 희망적인 연구 결과들이 보고되어 있다. 이러한 연구 성과들은 아직까지는 직접적으로 사람에게 적용하기에는 이른 상태이며 앞으로 해결해야할 많은 기술적이며 윤리적인 어려움이 남아있다. 췌도이식 분야에 분자유전학, 유전자 치료 개념 및 줄기세포 연구 등이 다양한 형태로 융합되어 새로운 췌도 대체이식원을 개발하기 위한 많은 연구가 진행되고 있으며 진화된 복합적 치료개념이 태동하고 있다.

앞으로 췌장 발생을 완벽히 이해할 수 있는 연구, 안전하고 향상된 기능을 가지는 새로운 유전자 전달 방법의 개발, 완벽한 유전자의 조절이 가능한 정교한 유전공학 기술 및 췌도분화와 증식을 유도하는 새로운 약제나 프로토콜에 대한 연구가 성공적으로 진행되어 이상적인 췌도 대체이식원을 개발할 수 있을 뿐만 아니라 새로운 치료 패러다임을 도출해 낼 수 있는 날이 성큼 다가올 것이다.

당뇨병 환자들이 이러한 이상적인 치료법으로 당뇨병을 완치할 수 있는 날이 하루 빨리 도래하기를 기원해 본다. ✎