

## 02 \_ 배아줄기세포

# ‘배아줄기세포’ 일부 기술은 세계 최고 수준

글 | 이상호 \_ 고려대학교 생명과학대학 교수 sangho@korea.ac.kr · 김계성 \_ 한양대학교 의과대학 교수 ks66kim@hanyang.ac.kr

**배**아줄기세포란 수정란의 배반포 단계에서 내세포괴로부터 유래한 전분화능 세포이다. 이러한 배아줄기세포는 성체줄기세포에 비해 실험실에서 많은 세포를 얻을 수 있고 분화능이 좋다는 것이 장점이지만 줄기세포 이식시 면역거부 반응, 종양생성을 일으킬 수 있다는 것이 단점이기도 하다.

### 국내 연구팀 인간배아줄기세포주 40여종 확립

1981년 쥐 수정란의 배반포로부터 배아줄기세포가 최초로 수립된 이래 1998년 인간 잉여 수정란으로부터 인간 배아줄기세포의 수립 방법이 보고됐다. 이러한 줄기세포주들은 면역 추출법에 의해 내세포괴를 분리하고 쥐에서 유래한 지지세포와 공배양하는 방식으로 수립되었다. 이 방식은 이후 많은 인간 배아줄기세포주의 수립에 기반 기술로 활용되고 있으나 쥐에서 유래한 지지세포를 사용하지 않거나 동물 유래의 여러 성분을 포함한 배양 조건 등으로 인해 실제 임상에 적용하기에는 어려운 면이 있다. 배아줄기세포주에는 잉여 수정란으로부터 수립된 배아줄기세포주 이외에 체세포 복제를 통한 복제배아줄기세포주가 있다. 이는 이론적으로 환자와 동일한 유전자 체계를 가진 배아 줄기세포를 만드는 방법으로 면역거부반응을 극복할 수 있는 좋은 대안으로 고려돼 왔다. 하지만 체세포 복제 배아줄기세포주의 확립은 전세계적으로도 아직 성공하지 못한 상태이고, 윤리적 검토가 더 필요한 분야이기도 하다.

1998년 미국 톰슨 박사 연구팀에 의해 수정란 유래 인간 배아줄기세포주가 최초로 확립된 이래 전세계적으로 수백 종의 인간 배아줄기세포주가 확립되어 있으며, 지금도 전세계에서 지속적으로 확립하고 있다. 인간 배아줄기세포 연구는 현재 배양기술, 세포의 동결·보존법, 지지세포연구, 동물유래 인자를 배제한 배양조건 확립, 유전자 조작법 개발 등의 연구가 활발히 진행중이다. 특정 세포

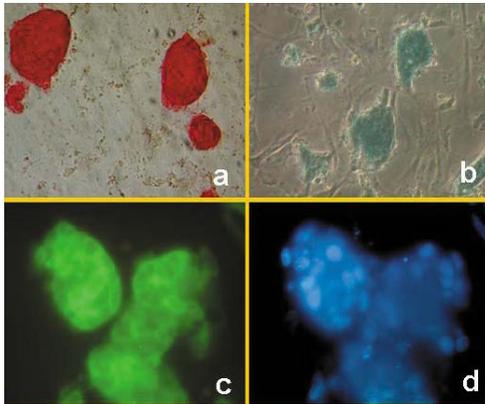
로의 분화기술 연구는 아직까지 기초적인 결과만 제시되는 단계이며, 대부분 난치성 질환치료 목적의 세포분화를 타깃으로 집중적으로 연구되고 있는 상황이다. 현재 면역 문제해결을 위해 이른바 핵이식에 의한 맞춤형 줄기세포에 대한 연구가 이루어지고 있으나 아직 성공을 거두고 있지 못하고 있는 실정이며 난자 취득의 윤리적 문제가 있어 탈분화, 정원줄기세포 등에 의해 맞춤형 줄기세포를 생산하려는 연구가 시도되고 있다.

국내 배아줄기세포 연구는 수정란 유래 인간 배아줄기세포주 확립 및 배양기술 분야에서 세계적 수준의 기술력을 보유하고 있다. 현재 국내 3~4개의 연구팀에 의해 40여 종의 인간 배아줄기세포주가 확립되어 있다. 특정세포로의 분화유도 기술은 선진국에 비해 아직 초보단계이나 신경세포로의 분화기술은 나름대로 경쟁력을 보유하고 있다. 기술의 핵심성이 높고 진입 장벽이 높은 조직 특이적 분화 유도기술의 개발과 이식시 종양생성 억제 기술 개발이 연구의 국제적 경쟁력 제고를 위해 절실한 상황이라 할 수 있다.

### 임상적용 가능한 기술개발이 관건

앞에서 언급한 대로 배아줄기세포의 경우 성체줄기세포가 보유하지 못한 장점을 가지고 있긴 하나 성체줄기세포와는 달리 임상 적용에 한계점이 많고, 윤리적인 문제를 극복해야 한다는 문제를 안고 있다. 하지만 국내 배아줄기세포 연구 수준이 외국에 비교하여 크게 뒤지지 않고 앞으로의 발전 가능성이 타분야에 비해 높으므로 이에 대한 체계적인 연구 투자 및 전략이 필요한 상황이다. 인간 배아줄기세포 연구에서 주도적인 위치에 도달하기 위해서는 다음과 같은 분야별 연구전략이 요구된다.

첫째, 임상적용 가능한 배양기술의 개발이다. 현재 대부분의 인간 배아줄기세포주의 배양은 동물유래 인자 및 동물유래 지지세포



세포이식 후 분화된 배아줄기세포의 운명을 침투적 / 비침투적으로 추적할 수 있도록 만들어진 마우스 ES세포주. LacZ(b)와 형광유전자(c)를 동시에 나타내는 추적장치를 갖고 있다. 추적 리포터 유전자에도 불구하고 콜로니를 정상적으로 형성하며, ES세포 마커인 alkaline phosphatase (a)를 보여준다. 형광세포의 핵을 동시에 보여 주고 있다.(d)

의 사용에 의존하고 있다. 따라서 동물 유래 인자 배제 배양법 개발과 인간유래 지지세포의 사용, 더 나아가 지지세포 배제 배양법을 개발해야 임상적용이 가능한 줄기세포의 확립과 배양이 이루어질 수 있다.

둘째, 면역적합성 줄기세포확립 연구를 다양화할 필요가 있다. 현재 국내에서 진행되고 있는 면역적합성 줄기세포의 수립 연구는 대부분 체세포 복제에 의한 배아줄기세포주의 확립에 집중되어 있다. 그러나 현실적으로 동물 복제에 대한 기술력은 국제적으로도 인정을 받고 있지만 이 기술이 복제 배아줄기세포의 수립으로 연결되지는 못하고 있다. 뿐만 아니라 이 연구가 인간 난자의 공여가 바탕이 되어야 하므로 윤리적인 문제를 내포하고 있다. 국내 상황상 이 연구를 위한 법령의 개정 및 제도의 완비를 위해서는 다소 시간이 걸릴 것으로 예상되므로 그 동안에 동물 난자를 이용해 복제배아줄기세포 확립 기술에 대한 효율성 증대 연구가 요구된다. 한편 난자를 사용하지 않고 탈분화 기술, 정원줄기세포를 이용한 면역적합성줄기세포주 확립에 관한 연구도 대안으로 제안되고 있다. 이외에도 단성생식 배아줄기세포주의 확립, 배반포 이전 단계의 할구로부터 배아줄기세포주 확립 등 좀 더 다양한 연구를 통하여 면역적합성 줄기세포를 확립하는 연구가 진행되어야 할 것이다.

셋째, 줄기세포의 특성구명 및 특정세포로의 분화유도 기술을 개발하는 연구가 지속적으로 이루어져야 한다. 인간 배아줄기세포의 기초연구로서 줄기세포의 자가 재생산 기전이나 초기 분화능 분석 등 배아줄기세포 자체의 특성 규명에서도 노력을 기울여야 한다. 또한 배아줄기세포를 난치병 환자 치료에 적용할 수 있도록 특정세포로 효율적으로 분화시키는 기술을 개발하는 연구 역시 반드시 이루어져야 할 것이다. 이러한 연구는 특히 분화조건 및 기능성 유전자 발현 조절을 통한 신경계, 심혈관계, 내분비계 등의 특정세

포 분화유도 기술, 특정세포로의 분화촉진 혹은 억제에 관련된 유전자, 단백질 및 신호전달기전 분석, 특정세포의 대량 생산기술, 특정세포의 표식인자 발굴 및 이를 이용한 분화세포의 순수 분리정제 기술 개발 등을 포함하게 될 것이다. 이 분야는 신경세포로의 분화를 제외하곤 국내 기술이 국제 수준에 비해 많이 뒤처지는 분야로 평가받고 있어 배아줄기세포 연구 분야의 국제 경쟁력 확보를 위해서 반드시 필요하다.

넷째, 이식세포의 안정성 및 기능성 확보 기술 확립은 배아줄기세포를 환자 치료 목적으로 사용하기 위해 반드시 넘어야 하는 장애물이다. 분화과정 중 '잔존 미분화세포'의 존재는 종양생성에 중요한 요소이므로 이들에 대한 선택적 세포사멸조절 연구가 요구된다. 또한 분화된 세포의 이식 후 생체내에서의 '생존율 향상'을 위한 전처리 기술은 이와 병행하여 수행되어야 한다. 이식 효율을 높이고 안정성을 확보하는 필수 기술 개발을 위해 구체적으로 이식세포의 순도 및 절대적인 숫자, 면역적합성과 조성, 이식조건 및 이식경로의 최적화, 동물모델에서의 분포, 생착 후 기능성 유지, 손상기능의 회복 확인을 통한 이식세포의 효능 검증 등에 대한 연구가 절실히 요구되고 있다.

수정란 유래 인간 배아줄기세포 연구는 7~8년의 짧은 역사를 가지고 있다. 수정란 유래 줄기세포와 유사한 줄기세포주로서 체세포 복제 배아줄기세포주, 단성생식에 의한 줄기세포주, 정원줄기세포 유래 줄기세포주, 탈분화에 의한 줄기세포주 등이 있다. 이러한 유사 줄기세포주들은 면역 문제를 해결하는 차원에서 연구가 이루어지고 있으나 아직 전세계적으로 초보적인 수준에 머무르고 있는 실정이다. 그리고 이런 모든 줄기세포주들은 기본적으로 수정란 유래 줄기세포주처럼 분화 과정을 거쳐야 사용될 수 있는 것이다. 따라서 줄기세포주 확립은 단지 연구의 시작에 불과하다는 것을 간과해서는 안될 것이다. 수정란 유래 배아줄기세포주 연구에서 얻은 경험을 바탕으로 이러한 유사줄기세포주 연구, 그리고 더 나아가 임상적용 가능한 기술 등에서 선진국과 어깨를 나란히 할 수 있기를 기대해 본다. ⑤⑦



글쓴이 이상호는 런던대학교에서 박사학위를 받았으며, 영국 MRC 실험발생학 및 기형학 연구소 연구원을 지냈다. 현재 한국발생생물학회 부회장을 맡고 있다.



글쓴이 김계성은 서울대 수의과대학에서 박사학위를 받은 후 포천중문의대 조교수를 지냈다.