⓵ 주요내용 설명

□ 논문명, 저자정보

논문명	Dual stem cell therapy synergistically improves cardiac function and vascular regeneration following myocardial infarction
저 자	박순정 박사(제1저자/건국대), 김리연 박사(제1저자/홍콩시립대), 박봉우(제1저자/가톨릭대), 이성훈(제1저자/홍콩시립대), 최성우 박사(서울대), 박재현(가톨릭대), 최종진 박사(건국대), 김석원 박사(포항공대), 장진아 교수(포항공대), 조동우 교수(포항공대), 정형민 교수(건국대), 문성환 교수(교신저자/前 건국대, 現 ㈜티앤알바이오팹), 반기원 교수(교신저자/홍콩시립대), 박훈준 교수(교신저자/서울성모가톨릭의대)

□ 연구의 주요내용

1. 연구의 필요성

○ 줄기세포 이식의 선행 연구에서 줄기세포는 세포 생착을 통해 주변 조직과 기능적인 통합을 이뤄야 하지만, 상반되게도 이식해주는 세포의 생착률은 현저하게 낮다. 따라서 초기 세포 생착의 성공에 관여하는 역할을 규명할 필요가 있었다.

○ 심장패치에 이용된 인간중간엽줄기세포는 혈관내피 성장인자(VEGF), 섬유아세포성장인자-2(FGF2) 등의 다양한 세포 성장 및 활성에 필요한 인자들을 보유하고 있는 세포로서, 혈관신생 및 세포 생존을 촉진하고 있다. 따라서 다양한 질환 모델에 치료제로서의 접목이 가능하다.

○ 이 연구에서는 줄기세포의 심장패치로 인해 이식된 유도만능줄기세포 유래 심근세포의 초기 생착률을 높이고, 손상된 조직에서의 세포 생존 및 기능 개선을 다양한 분석방법을 통해 변화되는 해당 기술을 활용해 기존 연구에서 제공하지 못했던 결과를 얻고자 했다.

○ 이는 향후 줄기세포 이식 시 본질적인 세포 생착이 중요한 역할을 규명함으로써 줄기세포 이식의 성공률 및 효율성을 높이는데 유용한 정보를 제공할 수 있을 것이다.

2. 연구내용

○ 연구팀은 돼지의 심장에서 얻은 세포외기질과 인간중간엽줄기세포를 이용하여 3D프린팅으로 패치를 제작하였다. 또한 인간유도만능줄기세포를 이용하여 심근세포를 생산하였다. 쥐의 심근경색 모델에 심장패치는 심장조직의 외벽, 심근세포는 심장내벽에 각각 이식 하였다. 쥐 심장의 초음파와 조직 분석을 통해 세포의 생착과 기능성을 확인하였다.

○ 조직 내에 생착 및 기능성을 확인하기 위해 심근세포에 녹색형광물질 유전자를 도입하여 이식을 진행하였다. 이식 후 약 8주 동안 심장 조직의 면역염색분석기법을 통해 간극결합(gap junction : 쥐의 심근세포와 이식해준 심근세포의 결합)을 통해 쥐 심장의 조직과 이식해준 심근세포가 잘 생착된 것을 확인 할 수 있었으며, 초음파를 통해 심장조직과 결합되어진 심근세포가 기능을 하는 것을 확인하였다.

○ 줄기세포이식에 이용된 인간중간엽줄기세포를 이용한 심장패치 체외에서 분석한 결과, 다양한 성장인자(VEGF, FGF2, HGF, Ang1, IL-1b, TGF $\beta 1$) 들과 돼지심장의 세포외기질을 통해 안정적으로 방출되는 것을 확인 하였다. 또한 위 성장인자들을 통해 심근세포의 성숙화가 진행되는 것을 확인하였다. 초기 분화된 심근세포들은 세포의 모양이 작고, 다양한 형태의 세포이지만, 성숙화된 심근세포는 세포의 모양이 커지고, 일정한 직사각형의 형태로 변화된 것을 조직 면역염색을 통해 분석하였다.

○ 그 결과, 심장패치를 이용해 이식해준 인간중간엽줄기세포에서 분비되는 다양한 성장인자의 영향으로 혈관 신생 또는 혈관의기능을 향상 시키는 미세환경을 제공해 주었다. 이 미세환경은 이식한 심근세포에 영향을 주어 손상된 심장조직 내에 초기 생착이 잘 이루어지면서 심근세포의 생존률이 높이며, 성인의 심근세포처럼 성숙화가 진행되면서 손상된 조직내에서 심근세포의 기능이 향상시키고 향상된 것을 체외, 체내의 연구를 통해 규명하였다.

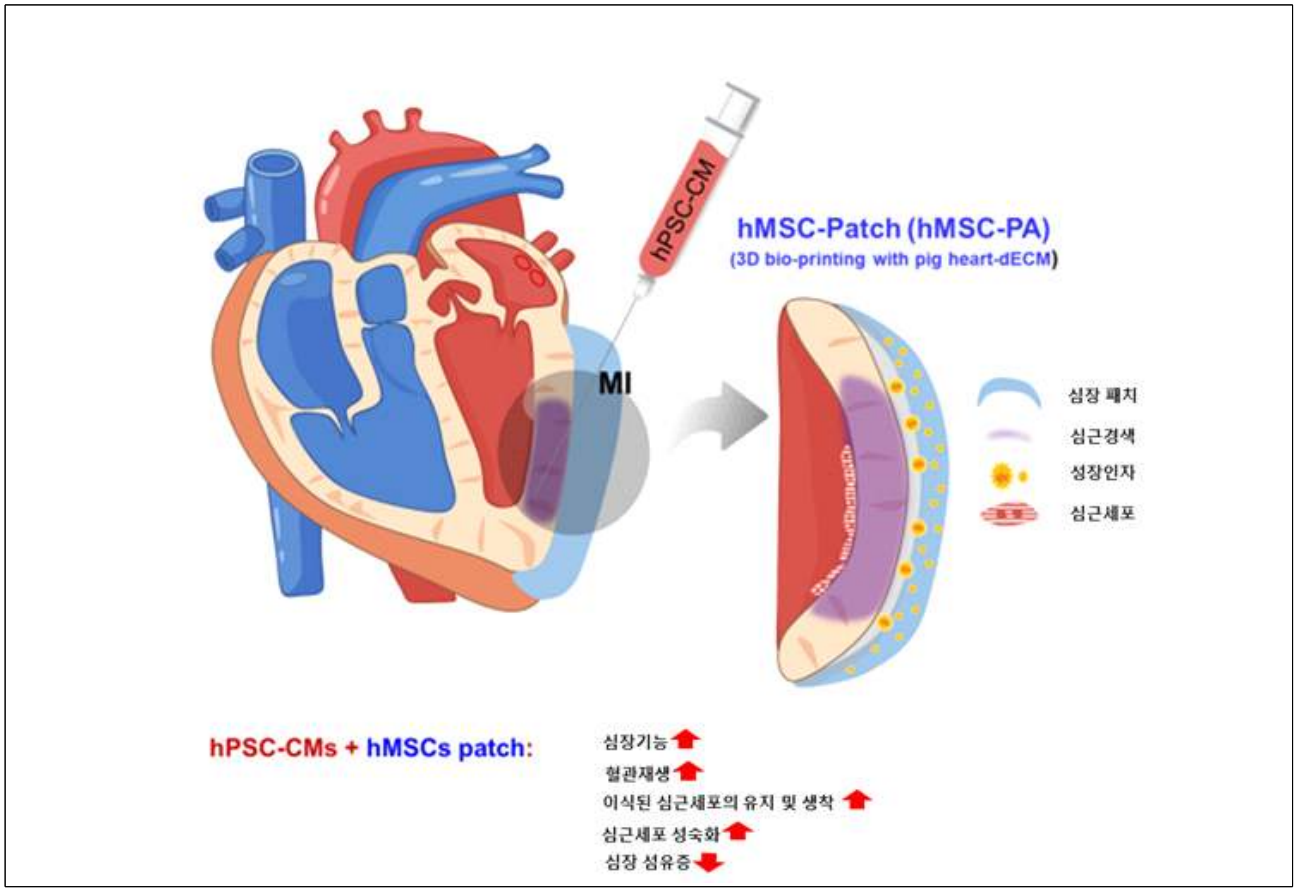
3. 연구성과/기대효과

○ 각기 다른 기능을 가진 다른 두 가지 유래가 다른 줄기세포를 손상된 심장 조직에 부착된 중간엽줄기세포 패치에서 분비되는 다양한 성장인자들의 자극을 통해 손상 조직의 주변 혈관이 재생 및 신생혈관이 빠르게 형성됨으로써 이식된 심근세포의 생착과 생존률을 높여 심장의 기능이 회복될 수 있음을 규명했다.

○ 줄기세포 이식 간의 세포접착 및 이식 성공률 향상이 기대된다.

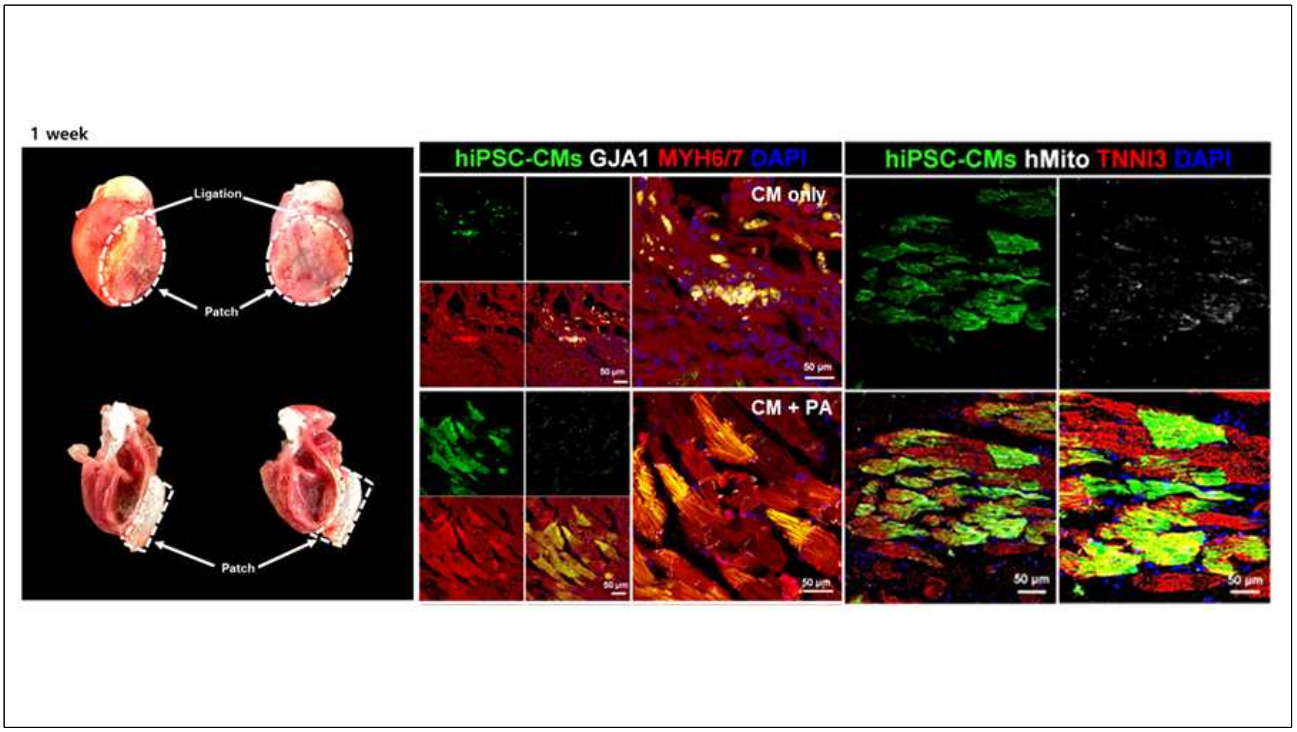
○ 줄기세포 기반 새로운 세포 치료법 개발 가능성을 제시하였다.

② 그림 설명



(그림1) 심장패치(중간엽줄기세포)와 심근세포(유도만능줄기세포) 이식을 이용한 심근경색 치료

두 가지 기능이 다른 줄기세포를 이용하여 초기 세포 생착 과정에 필요한 다양한 성장인자를 분비하고, 이로써 미세환경을 조절했다. 그 결과 혈관이 새롭게 생성되고 손상된 심장조직의 기능이 개선되었다.



(그림2) 심장패치(중간엽줄기세포)와 심근세포(유도만능줄기세포) 이식 후, 세포 생착 및 성숙화

심근경색 모델 심장조직에 심장패치와 심근세포를 이식 후, 조직을 분리하여 관찰했다. 심장패치의 부착여부, 손상된 심장조직에 이식된 심근세포의 생착, 성숙된 심근세포를 확인할 수 있다.

3 연구 이야기

□ 연구를 시작한 계기나 배경은?

대체적으로 줄기세포를 체내에 이식하였을 때 세포의 생착률에 의해 결과가 다르게 나타난다. 체내에 이식된 세포는 각종 면역세포의 공격을 받아 생존률이 매우 낮아진다. 이를 극복하여 이식된 세포가 안정적으로 생착, 생존하고 세포의 기능이 지속적으로 유지될 수 있는 방법을 모색하였다. 심장 외벽에는 돼지의 세포외기질과 인간중간엽줄기세포를 이용한 패치를 제작하여 이식하고, 심장 내벽에는 심근세포를 주사기를 통해 이식하였다. 인간중간엽줄기세포에서 분비되는 다양한 성장인자들이 심장 내벽에 이식된 심근세포의 생착 및 생존률을 높여 손상된 심장조직의 기능이 개선될 것으로 판단하여 연구를 시작하게 되었다.

□ 연구하면서 어려웠던 점이나 장애요소는 무엇인지? 어떻게 극복(해결)하였는지?

인간유도만능줄기세포를 심근세포로 분화 유도하고, 세포 표지 인자를 염색하여 이식한 후, 8주 동안 변화를 지켜보았다. 실험 완료 후, 이식된 세포가 인간의 심근세포인지 쥐의 심근세포인지를 정확하게 구분해달라는 뒤늦은 요청을 받아서 당혹스러웠다. 인간유도만능줄기세포에 GFP (녹색형광물질)을 도입하여 다시 분화/이식한 후, 8주 동안 변화를 지켜보았다. 똑같은 실험을 두 번 진행하였으며 비슷한 결과를 얻었다.

□ 이번 성과, 무엇이 다른가?

실제로 허혈성 심장질환의 치료방법 개발을 위하여 단일 종류의 줄기세포 또는 각기 다른 두 종류의 줄기세포들을 여러 가지 유형의 생체물질과 함께 심장에 전달(제형화하여 심장근육에 주사하거나 패치형태로 심장에 부착)하는 연구결과가 보고된 적이 있었다. 그러나 기존 연구와 달리, 이 연구는 심장근육과 혈관을 동시에 치료할 수 있는 종합적인 치료법이며, 두 종류의 주요 줄기세포를 두 가지 경로(세포 심근주사와 패치형)를 통해 효과적으로 전달하는 최초의 연구다.

□ 실용화된다면 어떻게 활용될 수 있나? 실용화를 위한 과제는?

인간중간엽줄기세포 기반 심장패치와 유도만능줄기세포 유래 심근세포를 활용한 병용치료법 개발은 심근과 혈관을 동시에 재생시키는 차세대 복합줄기세포 치료 플랫폼이다. 이식된 유도만능줄기세포 유래 심근세포의 생존 및 성숙을 기대할 수 있으므로 기존 단일 줄기세포 치료제의 한계를 극복할 수 있다. 또한 중증 허혈성 심장질환에 의해 손상된 심근세포 재생함으로써 심장기능 회복의 근본적 치료를 기대할 수 있다. 약물/이식 등의 기존 치료법으로 완치가 불가능한 중증 난치성 심장질환 환자들에게 새로운 치료기회를 부여할 수 있을 것으로 기대된다. 다만 이 병행 치료법은 유도만능줄기세포 유래 심근세포를 주입하고 인간중간엽줄기세포 기반 심장패치를 성공적으로 이식하기 위해 다소 복잡한 기술 및 외과 수술을 필요로 한다. 이 병행치료법을 최대한 활용할 수 있도록, 보다 간결하고 안전한 수술 방법 개발이 필요하다.

④ 연구자 소개

<박훈준 교수, 교신저자>

1. 인적사항

○ 소 속 : 가톨릭대학교 내과학교실 순환기학

○ 전 화 : 02-2258-6035

○ e-mail : cardioman@catholic.ac.kr

2. 학력

○ 1991 ~ 1997 가톨릭대학교 의학과 학사

○ 2006 ~ 2008 가톨릭대학교 내과학교실 석사

○ 2009 ~ 2012 가톨릭대학교 내과학교실 박사

3. 경력사항

○ 2009 ~ 2014 가톨릭대학교 내과학교실 조교수

○ 2012 ~ 2013 미국 에모리대학교 박사후연구원

○ 2014 ~ 2019 가톨릭대학교 내과학교실 부교수

○ 2019 ~ 현재 가톨릭대학교 내과학교실 정교수

4. 전문분야 정보

○ 순환기학 (중재, 심부전)

○ 줄기세포학 (심장재생, 미세환경)

5. 연구지원 정보

○ 2016 ~ 2019 과학기술정보통신부·한국연구재단 기초연구사업(신진연구)

○ 2019 ~ 현재 과학기술정보통신부·한국연구재단 바이오의료기술개발사업

<반기원 교수, 교신저자>

1. 인적사항

○ 소 속 : Department of Biomedical Sciences,
City University of Hong Kong

○ 전 화 : 85-2-9380-7301

○ e-mail : kiwonban@cityu.edu.hk

2. 학력

○ 2010년 Department of Physiology, University of Toronto

○ 2016년 Division of Cardiology, Emory University (박사후연구원)

3. 경력사항

○ 2016 ~ 현재 Department of Biomedical Sciences, City University of Hong Kong

4. 전문분야 정보

○ Cardiac regenerative medicine and Cardiovascular stem cell biology

<문성환 교수, 교신저자>

1. 인적사항

○ 소 속 : 前 건국대학교 의학과, 現 티앤알바이오팹

○ 전 화 : 031-606-4516

○ e-mail : sunghwanmoon@kku.ac.kr,
sunghwanmoon@tnrbiofab.com

2. 학력

○ 2008년 차의과학대학교 박사 (분자발생학)

○ 2008 ~ 2009 미국 에모리대학교 박사후연구원

3. 경력사항

○ 2018 ~ 현재 티앤알바이오팹 바이오사업부 이사

○ 2013 ~ 2018 건국대학교 의학과 부교수

○ 2009 ~ 2013 차바이오텍 R&D연구본부 차장

4. 전문분야 정보

○ 생명공학 (전분화능줄기세포 치료기전 연구)

<박순정 박사, 제1저자>

1. 인적사항

○ 소 속 : 건국대학교 의학과 줄기세포교실
○ 전 화 : 02-453-9012
○ e-mail : parksoonjung@gmail.com

2. 학력

○ 2016년 건국대학교 박사 (줄기세포중개의학)
○ 2016 ~ 현재 건국대학교 박사후 연구원

3. 경력사항

○ 2014년 한국줄기세포 학회 우수 포스터 상
○ 2006 ~ 2013 강남차병원 및 ㈜차바이오텍 연구원

4. 전문분야 정보

○ 생명공학 (인간줄기세포유래 심근 및 혈관세포 응용분야 및 치료기전 연구)

<김리연 박사, 제1저자>

1. 인적사항

○ 소 속 : University of ottawa heart institute
○ 전 화 : +1-613-327-7149
○ e-mail : riyoun.kim@gmail.com

2. 학력

○ 2009 ~ 2016 Doctor of philoshy in chemical and biological engieering, Cell biology(Bone), Seoul National University
○ 2004 ~ 2007 Master of Medical Science, Immunology, Yonsei University

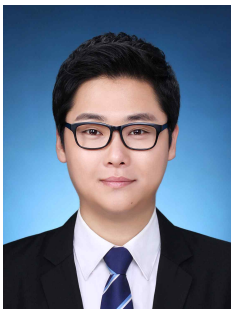
3. 경력사항

○ 2017 ~ 현재 Post-doctorate, Post-doctorate fellow, Cardiac metabolism, University of Ottawa Heart Institute
○ 2017 Post-doctorate, Senior Research Assitant, Cell biology (Cardiac Stem cell), City University of Hong Kong

4. 전문분야 정보

○ 생명공학 (비만, 당뇨병 질병의 유전 및 대사조절에 관련한 심장기능 분석)

<박봉우 박사과정, 제1저자>



1. 인적사항

○ 소 속 : 가톨릭대학교 줄기세포재생의학 전공
○ 전 화 : 02-2258-7835
○ e-mail : bwpark@catholic.ac.kr

2. 학력

○ 2015년 건국대학교 학사 (축산학)
○ 2017년 ~ 가톨릭대학교 박사과정 재학중

3. 경력사항

○ 2017년 가톨릭 생명의과학 학술제 우수 포스터
○ 2018년 가톨릭 생명의과학 학술제 최우수 포스터

4. 전문분야 정보

○ 생명공학 (허혈성 심근질환 치료기전 연구)

<이성훈 박사과정, 제1저자>

1. 인적사항

○ 소 속 : 홍콩시립대학교 의생명과학과
○ 전 화 : +85-2-3442-4474
○ e-mail : shbio1027@gmail.com

2. 학력

○ 2007년 건국대학교 석사
○ 2017 ~ 현재 홍콩시립대 의생명과학과 박사과정

3. 경력사항

○ 2014 ~ 2015 건국대학교 응용생화학과 연구원
○ 2016년 가톨릭 대학교 순환기내과 연구원
○ 2017 ~ 2020 홍콩정부장학금(Hong Kong PhD. Fellowship Scheme)

4. 전문분야 정보

○ 심혈관 재생 (줄기세포를 이용한 심근경색 치료 방안 연구)