

IX 간엽줄기세포를 이용한 COPD 치료

김유선¹, 오연목²

¹아산생명과학연구원, 울산대학교 의과대학, ²울산대학교 의과대학, 서울아산병원 호흡기내과 및 만성폐쇄성기도질환 임상연구센터

COPD는 폐기종과 만성세기관지염으로 나뉘며 대표적인 사망원인 질환이다. 대표적인 원인물질은 흡연이며 흡연과 같은 해로운 분진의 흡입에 의한 산화스트레스와 지속적인 염증반응으로 인해 폐조직의 파괴가 COPD의 주요 병인기전이다. COPD의 치료제는 기도폐쇄나 염증을 감소시키는 것이며 파괴된 폐조직을 재생하는 치료제는 존재하지 않는다. 간엽줄기세포는 여러 조직에서 분리 가능하며 다양한 조직으로 분화 가능한 장점을 가지고 있다. 간엽줄기세포의 항염증성, 면역조절능, 재생능 등의 특성으로 인해 다양한 질환 동물모델과 환자에게서 간엽줄기세포의 치료효과를 확인한 여러 연구가 있다.

COPD에서 간엽줄기세포의 치료효과평가는 COPD 동물모델과 COPD 환자에서 시도되었다. COPD 동물모델은 흡연, 엘라스테이즈, VEGF 저해제를 이용하여 만든다. 흡연과 엘라스테이즈 동물모델은 골수, 지방조직 유래 간엽줄기세포를 정맥, 기관 내 투여를 시도하였고 모두 간엽줄기세포의 COPD 치료효과를 확인하였다. COPD 환자에서 줄기세포의 치료효과 검증은 상반된 연구결과를 보인다. 동종 줄기세포를 혈관 내 투여한 경우 치료효과가 없었으며 G-SCF로 전처리 후 골수에서 얻은 자가 단핵세포는 COPD 환자에서 치료효과를 확인하였다.

간엽줄기세포를 이용한 COPD 치료는 동물모델에서 모두 성공적이었다. 임상시험에서 간엽줄기세포 혈관 투여에 따른 심각한 부작용은 없었으나 COPD 치료효과는 상반된 결과를 보인다.

Key Words: Chronic obstructive pulmonary disease, Mesenchymal stem cell, Cell therapy

Corresponding author: Yeon-Mok Oh, M.D., Ph.D.

Department of Pulmonary and Critical Care Medicine, Asthma Center, Clinical Research Center for Chronic Obstructive Airway Diseases, Asan Medical Center, 88, Olympic-ro 43-gil, Songpa-gu, Seoul 138-736, Korea

Tel: +82-2-3010-3136, Fax: +82-2-3010-4650, E-mail: ymoh@amc.seoul.kr

1. 서론

현재 COPD의 치료는 기도폐쇄, 염증반응을 감소시키는 것이므로 질환에 의해 파괴된 폐조직을 재생할 수 있는 치료제가 전무한 상태이다. 줄기세포는 항염증, 면역조절능, 조직재생 등 여러 역할을 한다고 알려져 있으며 COPD에서 역시 치료효과를 증명한 여러 연구가 있다. 본 종설은 COPD의 세포치료제로서 줄기세포의 연구 현황을 보고하고자 한다.

2. 본론

1) COPD의 병인기전

만성폐쇄성폐질환(chronic obstructive pulmonary disease, COPD)은 폐기종과 만성세기관지염으로 나뉘는 질환이

다. 전세계사망원인 5위에 이르는 대표적인 사망원인 질환이다¹. COPD의 주된 원인물질은 흡연이며, 흡연 외에 작업 중 발생하는 먼지나 대기오염에 의한 미세먼지 등의 공기 중 해로운 분진의 흡입이 원인이며, 흡입한 분진에 의한 산화스트레스, 지속적인 염증반응이 COPD의 주된 병인기전이다^{2,4}. 폐기종은 산화스트레스와 염증반응에 의해 증가한 protease 활성이 폐조직 내 세포외기질을 파괴시키고 폐세포의 세포사멸을 유도하여 지속적으로 파괴된 폐조직을 말한다. 현재 COPD의 치료는 기도폐쇄나 염증을 감소시키는 치료제를 사용하고 있으나⁵ 한 번 파괴된 폐조직을 재생하는 치료는 근본적으로 이루어지지 않고 있는 실정이다.

2) 간엽줄기세포

간엽줄기세포는 줄기세포의 한 종류로 윤리적 문제가 없어 가장 많은 연구가 진행 중이며 의료분야의 적용도 상대적으로 쉽다. 약 40년 전 골수에서 섬유아세포와 유사한 모양의 비조혈모세포를 분리하였고 이러한 세포가 콜로니 형성능이 있으며 뼈, 기질, 조혈조직 등으로 분화할 수 있음을 증명하였다^{6,7}. 간엽줄기세포는 골수 뿐 아닌 체대혈, 태반, 지방조직 등 여러 조직에 존재하여 분리 가능하다⁸. 간엽줄기세포는 1) plastic adherence, 2) 표면 마커로는 세포 표면에 CD73, CD90, CD105가 발현되고 CD14, CD34, CD45, MHCII의 발현이 되지 않고, 3) self-renew와 분화능 이렇게 세 가지의 특징으로 정의할 수 있다⁸.

줄기세포의 치료 효과는 대표적으로 항염증반응, 면역조절능, 조직재생능으로 알려져 있다. 줄기세포에서 분비하는 prostaglandin 2, TGF- β 1, IL-10는 줄기세포의 항염증반응과 면역조절능을 가능하게 한다. 때문에 다양한 염증질환 동물모델에서 줄기세포가 치료효과가 있고 면역질환에서 역시 줄기세포의 치료효과를 증명하였다^{9,11}. 줄기세포는 또한 성장인자와 케모카인을 분비하여 세포의 증식이나 신생혈관생성에 관여하며 주로 줄기세포에서 분비하는 hepatocyte growth factor (HGF), epithelial growth factor (EGF), basic-fibroblast growth factor (FGF-2), vascular endothelial growth factor (VEGF) 등이 이에 관여한다고 알려져 있다⁸.

3) COPD 동물모델에서 간엽줄기세포의 치료효과

COPD의 동물모델은 흡연, 엘라스테이즈, VEGF-저해제를 이용하여 만들며 주로 흡연과 엘라스테이즈를 이용한 동물모델을 사용한다. 흡연은 COPD의 주된 원인물질이므로 이를 이용한 동물모델은 사람의 COPD와 가장 유사한 병인기전으로 만들 수 있으나, 4개월 이상의 긴 시간이 소요되고 한 번 파괴된 폐조직은 다시 재생이 되질 않는 사람과 다르게 흡연 유도 동물모델의 경우 일정 시간이 지나면 자연 재생되는 단점이 있다¹². 엘라스테이즈 모델은 1~2주면 동물모델이 만들어 지고 엘라스테이즈의 농도에 따라 질환의 정도를 조절할 수 있으나 사람의 COPD 병인기전 중 일부에 제한적인 질환 모델이다¹³.

흡연 유도 COPD 동물모델에서 간엽줄기세포의 치료효과는 다양한 연구에서 검증되었다(Table 1). 대표적인 연구로 흡연한 DBA/2J마우스에 지방조직 유래 간엽줄기세포를 정맥 투여한 결과 흡연에 의한 염증반응은 감소하고 폐세포의 세포사멸이 감소하였고 폐조직 파괴(폐기종)도 감소함을 확인하였다¹⁴. 또한 Rat 흡연 동물모델에서 역시 골수 유래 간엽줄기세포를 정맥 투여하여 폐기종의 감소, 폐세포의 세포사멸 감소를 확인하여 줄기세포의 치료효과를 관찰하

Table 1. MSCs therapeutic effects in cigarette smoke induced COPD animal model

| MSCs source | Animal model | Route/dose/time | Outcome/mechanism | Ref. |
|-----------------|------------------------------|--|---|------|
| Human-MSC | 16 wk smoking in DBA/2J mice | Intravenously/ $3 \times 10^5/12$, 14 wk 때, 2회 | Decrease in Inflammation, apoptosis BM suppression | 14 |
| Rat BMC, BM-MSC | 24 wk smoking in rat | Intravenously/ 6×10^6 (BMC), 6×10^5 (BM-MSC)/24 wk 때, 1회 | Decrease in apoptosis Increase in cell proliferation Paracrine effects of MSC | 15 |
| Rat BM-MSC | 11 wk smoking in rat | Intratracheal/ $6 \times 10^6/7$ wk 때, 1회 | Decrease in proinflammatory cytokine, protease Increase in growth factor | 16 |

Table 2. MSCs therapeutic effects in elastase induced COPD animal model

| MSCs source | Animal model | Route/dose/time | Outcome/mechanism | Ref. |
|-------------|------------------------------------|---|---|------|
| BM-MSC | 0.01 U/g body mass in C57BL/6 mice | Intratracheal/ $5 \times 10^5/2$ wk 때, 1회 | Decrease in IL-1 β Increase in HGF, EGF and SLPI | 17 |
| BM-MSC | 4.0IU in C57BL | Intravenously/ $2.8 \times 10^6/3$ wk 때, 1회 | Decrease in MMP9 Infusion of MSC into lung tissue | 18 |

Table 3. Stem cell therapeutic effects in COPD patient (Clinical trial)

| MSCs | Route/dose/time | Study design | Outcome | Ref. |
|------------------|---|--|--|------|
| Allogenic MSC | Intravenously/ 100×10^6 /four monthly infusion | Placebo controlled, randomized trial 62 patient Follow-up: 2 years after the first infusion | No significant differences in PFT or quality of life | 19 |
| Autologous BM-MC | Intravenously/ 1×10^8 /kg/1회 | G-SCF s.c injection before the BM harvest 4 patient Follow-up: 3 years after infusion | Improvement in spirometry | 20 |

였다¹⁵. 해당 연구에서는 줄기세포 배양액 역시 줄기세포와 같은 치료효과를 나타냄을 확인하여 줄기세포에서 분비하는 물질이 질환의 치료에 중요함을 강조하였다. 최근 연구에 따르면 흡연에 의한 줄기세포의 치료 효과는 TNF- α , IL-1 β , IL-6 등의 염증성 사이토카인의 분비능과 metallo matrix protease (MMP)의 감소, VEGF, TGF- β 1과 같은 성장인자의 증가에 의해 나타난다고 한다¹⁶.

엘라스테이즈 유도 COPD 동물모델에서의 간엽줄기세포 치료효과 역시 여러 연구에서 검증되었다(Table 2). C57BL/6J 마우스에 엘라스테이즈로 유도한 COPD 동물모델에서 골수 유래 줄기세포를 기관지로 투여하여 치료효과를 관찰하였고 이는 IL-1 β 등의 염증성 사이토카인의 분비 감소, HGF, EGF 등의 성장인자 증가, secretory leukocyte peptidase inhibitor (SLPI)의 증가에 의한 것으로 확인하였다¹⁷. 또한 골수 유래 줄기세포를 엘라스테이즈로 유도한 COPD 동물모델에 정맥투여하여 폐조직 파괴와 MMP의 감소를 확인한 연구도 있다¹⁸.

VEGF-저해제로 유도한 COPD 모델은 VEGF의 신호전달체계 저해를 통한 세포사멸이 유도되는 동물모델로 COPD 병인기전 중 극히 일부의 가설에 부합하는 동물모델이다. 하지만 해당 동물모델에서 지방 조직 유래 간엽줄기세포를 정맥주사하였을 때 폐세포의 세포사멸 감소에 의한 폐조직 파괴 감소를 확인할 수 있었다¹⁴.

4) 줄기세포 치료효과와 임상시험

COPD 환자에서 간엽줄기세포의 치료효과를 임상시험 완료한 연구는 현재 두 가지이다(Table 3). 62명의 환자에 위약 대조군을 포함하고 동종 간엽줄기세포를 투여한 무작위 연구에서 간엽줄기세포의 전신 투여 후 2년 동안 관찰 연구하였다. 연구 결과 동종 간엽줄기세포는 환자에 안전하고 부작용은 없지만 pulmonary function test (PFT)나 삶의 질을 향상시키지는 못하였다¹⁹. 이외에 4명의 COPD 환자에 자가 골수 단핵세포를 투여하여 줄기세포의 치료효과를 시도한 임상시험도 진행되었다²⁰.

3. 결론

COPD 동물모델에서는 동물의 종(mouse, rat), 동물모델의 종류, 투여한 간엽줄기세포의 기원, 간엽줄기세포의 투여 방법, 투여 용량은 차이가 있으나 모든 연구에서 간엽줄기세포는 COPD 동물모델에서 치료효과가 있음을 확인하였다. 하지만 COPD 환자에서 간엽줄기세포는 임상시험의 다양한 변수에 따라 치료효과가 불분명하였다.

참 고 문 헌

1. Soriano JB, Rodríguez-Roisin R. Chronic obstructive pulmonary disease overview: epidemiology, risk factors, and clinical presentation. *Proc Am Thorac Soc* 2011;8:363-7.
2. Roth M. Pathogenesis of COPD. Part III. Inflammation in COPD. *Int J Tuberc Lung Dis* 2008;12:375-80.
3. Mak JC. Pathogenesis of COPD. Part II. Oxidative-antioxidative imbalance. *Int J Tuberc Lung Dis* 2008;12:368-74.
4. Abboud RT, Vimalanathan S. Pathogenesis of COPD. Part I. The role of protease-antiprotease imbalance in emphysema. *Int J Tuberc Lung Dis* 2008;12:361-7.
5. Calverley PM, Anderson JA, Celli B, Ferguson GT, Jenkins C, Jones PW, et al; TORCH investigators. Salmeterol and fluticasone propionate and survival in chronic obstructive pulmonary disease. *N Engl J Med* 2007;356:775-89.
6. Friedenstein AJ, Chailakhyan RK, Latsinik NV, Panasyuk AF, Keiliss-Borok IV. Stromal cells responsible for transferring the microenvironment of the hemopoietic tissues. Cloning in vitro and retransplantation in vivo. *Transplantation* 1974;17:331-40.
7. Friedenstein AJ, Gorskaja JF, Kulagina NN. Fibroblast precursors in normal and irradiated mouse hematopoietic organs. *Exp Hematol* 1976;4:267-74.
8. Murphy MB, Moncivais K, Caplan AI. Mesenchymal stem cells: environmentally responsive therapeutics for regenerative medicine. *Exp Mol Med* 2013;45:e54.
9. Aggarwal S, Pittenger MF. Human mesenchymal stem cells modulate allogeneic immune cell responses. *Blood* 2005;105:1815-22.
10. Iyer SS, Rojas M. Anti-inflammatory effects of mesenchymal stem cells: novel concept for future therapies. *Expert Opin Biol Ther* 2008;8:569-81.
11. Uccelli A, Moretta L, Pistoia V. Mesenchymal stem cells in health and disease. *Nat Rev Immunol* 2008;8:726-36.
12. Churg A, Sin DD, Wright JL. Everything prevents emphysema: are animal models of cigarette smoke-induced chronic obstructive pulmonary disease any use? *Am J Respir Cell Mol Biol* 2011;45:1111-5.
13. Antunes MA, Rocco PR. Elastase-induced pulmonary emphysema: insights from experimental models. *An Acad Bras Cienc* 2011;83:1385-96.
14. Schweitzer KS, Johnstone BH, Garrison J, Rush NI, Cooper S, Traktuev DO, et al. Adipose stem cell treatment in mice attenuates lung and systemic injury induced by cigarette smoking. *Am J Respir Crit Care Med* 2011;183:215-25.
15. Huh JW, Kim SY, Lee JH, Lee JS, Van Ta Q, Kim M, et al. Bone marrow cells repair cigarette smoke-induced emphysema in rats. *Am J Physiol Lung Cell Mol Physiol* 2011;301:L255-66.
16. Guan XJ, Song L, Han FF, Cui ZL, Chen X, Guo XJ, et al. Mesenchymal stem cells protect cigarette smoke-damaged lung and pulmonary function partly via VEGF-VEGF receptors. *J Cell Biochem* 2013;114:323-35.
17. Katsha AM, Ohkouchi S, Xin H, Kanehira M, Sun R, Nukiwa T, et al. Paracrine factors of multipotent stromal cells ameliorate lung injury in an elastase-induced emphysema model. *Mol Ther* 2011;19:196-203.
18. Longhini-Dos-Santos N, Barbosa-de-Oliveira VA, Kozma RH, Faria CA, Stessuk T, Frei F, et al. Cell therapy with bone marrow mononuclear cells in elastase-induced pulmonary emphysema. *Stem Cell Rev* 2013;9:210-8.
19. Weiss DJ, Casaburi R, Flannery R, LeRoux-Williams M, Tashkin DP. A placebo-controlled, randomized trial of mesenchymal stem cells in COPD. *Chest* 2013;143:1590-8.
20. Stessuk T, Ruiz MA, Greco OT, Bilaqui A, Ribeiro-Paes MJ, Ribeiro-Paes JT. Phase I clinical trial of cell therapy in patients with advanced chronic obstructive pulmonary disease: follow-up of up to 3 years. *Rev Bras Hematol Hemoter* 2013;35:352-7.