



첨단재생의료 임상연구소식

제6호
(2023.9.22)

다시 도약하는 대한민국
함께 잘사는 국민의 나라

첨단재생의료 연구계획 심의동향

지난 제7차 첨단재생의료 및 첨단바이오의약품 심의위원회(이하 심의위원회)(2023.7.27)에서는 화순전남대학교병원에서 제출한 1건, 제8차 심의위원회(2023.8.24.)에서는 서울대학교병원(다기관연구, 가톨릭 성빈센트병원 및 한양대학교병원 참여)과 가톨릭대학교 서울성모병원에서 제출한 2건의 연구계획을 적합 의결하였다.

7월에 적합 의결된 과제는 화순전남대학교병원의 '확장병기 소세포폐암 환자에서 1차 항암면역치료 후 자가유래 자연살해세포(Vax-NK/HCC) 공고요법의 항종양활성과 안전성을 평가하기 위한 임상연구'이다.

본 과제는 지난 6월 심의위원회에서 투여용 인체세포등의 구체적 공급계획, 연구대상자 선정기준 등에 대한 보완이 필요하다고 미의결한 과제로, 그에 따라 연구자가 추가로 제출한 연구대상자 선정기준에 대한 보완 설명과 세포 공급계획에 대한 구체적 계획 등에 대해 이번 심의위원회에서 인정되어 적합 의결하였다.

8월에 적합 의결된 첫 번째 과제는 서울대학교병원, 가톨릭 성빈센트병원 및 한양대학교병원이 공동으로 수행하는 '양성 종양 절제 후 연부조직 결손이 발생하여 기능적 또는 추상적 문제가 있는 환자 대상 기질혈관분획과 자가지방이식의 안전성 및 유효성 확인을 위한 임상연구'이다.

본 과제는 서울대학교병원을 주관기관으로 한 다기관 임상연구로 세 개 이상의 기관이 참여한 첨단재생의료 임상연구는 이번이 처음이다.

한편, SVF와 지방조직을 연부조직 결손 부위에 주입하므로 미용성형 목적의 연구로 판단될 수 있다는 문제가 제기되었으나 연구 목적을 "연부조직 부피 변화율과 지방 생착률 평가 및 기능적 장애 개선 여부와

정도 측정(기능장애 10%로 기준 제시)"으로 명확히 함으로써 이러한 문제는 해소되었다. 또한 다기관 연구이므로 연구대상자 선별, 평가 및 분석에 있어 더 객관적인 연구가 될 수 있다는 점도 적합 판정의 주요 요인이다.

두 번째 적합 과제는 가톨릭대학교 서울성모병원의 '재발성 교모세포종 환자에서 안전성 평가 및 효능 탐색을 위한 유전자 조작된 중간엽 줄기세포(B205)의 단일기관 임상연구'로, 국내 최초로 렌티바이러스 및 유전자 가위 기술(CRISPR/Cas9)을 이용하여 유전자를 도입하고 제거함으로써 항암 기능을 향상시킨 동종 골수 유래 중간엽줄기세포를 사용하는 유전자 치료 분야 임상연구이다.

본 과제는 연구자는 연구대상자 안전성 확보를 위해, 투여용량을 저용량으로 시작하여 투여 회차가 올라갈수록 점차 용량을 증가(피보나치(Fibonacci)방식)하도록 설계하고, 첫 환자에 대하여 1st cycle의 마지막 투여 이후 1개월 동안 안전성 모니터링 수행결과를 바탕으로 독립적인 데이터 모니터링 위원회(IDMC, Independent Data Monitoring Committee)의 의견을 수렴하여 2nd cycle을 진행하도록 연구계획에 제시하여 심의위원회에서 인정되어 적합 의결하였다.

해당 과제는 식약처 최종 승인 통보 후에 임상연구 실시가 가능하다.

※ [참고] "교모세포종"이란, 원발성 악성 뇌종양(신경세포종)으로 예후가 좋지 않고 성인 전체 뇌종양의 60% 이상을 차지하며 가장 공격적·침습적인 미분화 유형의 종양

[김진훈/박미영/이영기 사무관]

사무국이 Pick한 임상연구자!



가톨릭대학교 서울성모병원
배자성 교수

본 연구팀이 진행하는 “**호흡 기도(기관, Trachea) 재생을 위한 환자 맞춤형 바이오프린팅 기관 실용화 임상연구**”는, 첨단재생의료 및 첨단바이오의약품 안전 및 지원에 관한 법률이 시행된 후 줄기세포 및 성체세포, 생체재료와 정밀공학 기술이 결합한 **첫번째 고위험 융복합치료 분야 첨단재생의료 임상연구**로서 승인되었고 지난해 첨단재생의료 임상연구지원사업에서 선정되어 임상연구가 진행되고 있다.

연구팀은 2004년부터 사람 코에서 유래한 성체 줄기세포와 연골세포를 기반으로 3D 프린팅 정밀공학 기술이 접목된 세포 기반 3D 바이오프린팅 연구를 가톨릭대와 포스텍 연구진의 공동연구로 시작하였다. 2005년 포스텍 가톨릭대 의생명공학 연구원이 설립되면서 본 연구가 활성화되었으며, 2014년 보건복지부와 한국보건산업진흥원에서 지원하는 첨단의료기술개발사업 (바이오프린팅 실용화 기반기술개발)을 통해 가톨릭대학교 서울성모병원, 가천대학교, 포스텍과 티앤알바이오랩 공동연구팀에서 본격적인 연구를 진행하였고 이번에는 그동안 약 20년간의 연구개발 성과물을 실제 임상에 적용하는 임상 실용화 연구를 진행하는 것이다. 이 연구는 실제 세포를 프린팅하여 인공조직체를 제작하는 3D 바이오프린팅 방법으로 난치성 기관 결손 환자의 치료를 위해 동종 성체줄기세포 및 세포 기반 맞춤형 이식용 인공 기관을 제작, 이식하는 세계 최초의 개발 및 임상연구이다.

호흡과 밀접한 연관이 있는 기관은 기도의 제일 윗부분으로 목에서 흉부까지 연결된 튜브 형태의 구조로 갑상선암, 선천적 기형, 외상 및 장기간 호흡기 집중 치료로 인해 기관 삽관술을 받은 환자에서 기관이 좁아지거나 결손이 발생할 수 있다. 기관의 협착 및

결손에 대한 기존 치료법은 호흡 기능은 유지할 수 있지만 기관 골격 복원은 이루어지기 어렵다. 따라서 기관 골격 구조 재건과 함께 기관 기능을 유지할 수 있는 재건 방법이 절실히 요구되고 있으나 현재까지 대체 치료제가 없는 난치성 질환이다.

기존 연구는 생체고분자를 이용하여 외형이 유사한 인체 장기 모사체를 만들어 수술 시뮬레이션, 의치나 보청기 등의 보장구의 외형 제작 등 인체 이식용 의료기기를 제작하는 단순한 3D 프린팅이었다. 본 연구는 살아있는 세포를 3D 프린팅 기술을 이용해서 세포프린팅함으로써 활성을 갖는 인체 이식용 장기와 조직을 만드는 3D 바이오프린팅 방법으로 자가 세포가 아닌 다른 사람의 성체줄기세포와 세포를 사용하여 첨단바이오융복합제제를 개발하였다. 실제 인체에 이식하는 임상 실용화 과정은 성체줄기세포를 연구하는 줄기세포 연구진과 생체재료 전문 연구진, 정밀한 3D 프린팅 가공기술을 보유한 공학자, 새로운 첨단바이오의약품의 임상실용화 과정에 특화된 규제과학 연구진, 첨단바이오의약품의 GMP 공정과 품질관리 전문 연구진과 환자의 진료와 수술을 담당하는 임상의사의 다년간 협력 연구로 이루어졌다. 이러한 첨단바이오의약품 개발과정에는 개별 연구진의 개별 연구뿐만 아니라 개별 연구를 통합하여 협동 연구를 활성화할 수 있는 지원체계가 필요합니다. 또한 본 연구진이 소속된 연구기관과 같이 장기적인 목표로 의료기관 및 의과대학, 공과대학 및 전문연구소의 협동 연구기관의 운영이 필수적일 것이다.

본 연구에서는 코막힘 증상의 치료를 위해 다빈도로 시행되는 코 하비갑개 수술 과정에서 폐기되는 인체 조직을 재활용해서 새로운 기능성 성체줄기세포 공급원으로 사용하였고, 인체 초자연골 재생을 위한 성체 연골세포도 다빈도 코중격 수술 과정에서 폐기되는 인체 연골조직에서 분리 배양하여 사용하였다. 향후 추가로 진행될 각종 난치성 질환에 대한 첨단바이오의약품의 개발과정에서 새로운 인체 성체줄기세포 및 성체세포 마스터/제조용 세포은행으로서의 코 유래 줄기세포와 연골세포의 활용 가능성도 확인할 수 있었다.

융복합 연구 연구동향:

첨단재생의료 전략에 의한 신장조직 재생 및 신기능 회복



차의과학대학교 특훈교수
한 동근

신장은 우리 몸에서 혈액 속의 노폐물을 걸러주는 여과 기능과 전해질의 항상성 유지에 핵심적인 역할을 하는 기관이다. 이러한 신장이 다양한 원인에 의해 기능이 저하되면 신체 대사물질 및 독성물질이 체내에 축적되어 생명을 위협할 수 있다. 이러한 상태를 신부전증이라고 하며, 특히 사구체 여과율이 10% 이하인 말기신부전의 상태에서는 인공신장술이라 불리는 투석 치료와 신장이식술로 대표되는 신(腎)대체 치료법을 시행해야 한다. 투석 치료는 일시적으로 신장의 여과 기능을 대체할 수 있는 인공신장기를 통해 혈액을 여과시켜주는 방법인데, 심혈관계 합병증 유발 등 여러 한계점이 존재한다. 이에 비해 근본적인 치료법인 신장이식은 생체 이식 또는 뇌사자 이식을 통해 조직적합성이 확인된 정상적인 기능의 신장을 환자의 몸에 이식하여 정상적인 신기능을 회복할 수 있게 하는 방법이다. 그러나 평생 면역억제제를 복용해야 하므로, 그에 따라 발생할 수 있는 부작용과 7832(이식대기자): 747(뇌사자 이식수)(2021년 기준)이라는 비율에서 볼 수 있듯이 신장이식 대기자 수와 신장이식 수술이 시행된 수의 차는 크고 이 비율은 매년 증가한다.

만성신부전을 포함하여 비가역적으로 신장 기능이 소실되는 신장병 환자에게 투석 및 이식으로 한정되는 신(腎)대체 치료법만이 존재하는 현실에서, 투석으로 인한 부작용과 이식 신장의 면역 거부반응에 의한 기능 저하 등은 꾸준히 개선되어야 할 한계점으로 지적된다. 초고령화 사회로의 진입의 목전에서 국내에서는 성인 9명중 1명꼴인 460만 명이 신장 관련 질환을 앓고 있고 세계 투석시장은 계속 증가하여 2024년 약 35조 원에 이를 것으로 예상된다.

꾸준히 증가하는 만성신부전 환자들의 근본적인 치료를 위하여 기존 치료법의 한계를 극복할 수 있는 재생의학적 접근이 필요하고 첨단재생의료를 위한 관련 융복합 연구가 수행되고 있다. 재생의료에 기반한 다양한 융복합 연구를 접근 방법에 따라 분류하면, 기존에 존재하는 신장의 조직 재생을 유도해서 기능회복을 가능하게 하는 전략과 새로운 신장을 형성하여 외부에서 이식해주는 방법으로 크게 나눌 수 있다.

먼저 신장 조직의 재생 및 신기능 회복을 유도할 수 있는 전략은 주로 줄기세포의 도입을 통해 그 가능성을 높여려 하고 있다. 신장 조직은 발생이 완료된 후에는 스스로 재생되지 않는 특성이 있기 때문에 주입한 줄기세포에 의해 손상된 조직을 대체할 수 있도록 한다. 최근에는 줄기세포에 의한 부작용을 최소화하면서 그 기능을 대체할 수 있는 엑소좀(exosome) 등과 같이 줄기세포의 다양한 분비물(secretome)에 의한 주변분비효과(paracrine effect, 세포가 신호전달물질 등을 분비하여 주변세포의 변화를 유도)를 기대하는 시도도 활발히 진행되고 있다. 더불어, 세포 또는 세포 분비물의 기능을 최대화하는 동시에 부작용을 최소화하여 신장 조직 재생을 극대화할 수 있는 다양한 생체재료가 함유된 지지체를 도입한 융복합재료도 크게 각광을 받고 있다.

다음으로 이식이 가능한 새로운 신장을 형성하기 위한 전략으로 탈세포화 과정을 통해 이종의 조직에서 신장 조직을 형성할 수 있도록 하는 방법과 바이오잉크와 생체재료 잉크의 반복적이고 정확한 축적으로 복잡한 구조의 신장 조직을 형성하도록 하는 3D/4D 프린팅 기술을 활용한 방법도 활발히 연구되고 있다. 현재로서는 복잡한 구조의 신장 조직을 성공적으로 재현한 프린팅 기술이 보고되고 있지는 않지만, 급속도로 발전하는 바이오프린팅 기술이 가까운 미래에 가능하게 할 것이라는 기대가 있다. 또한 줄기세포로부터 신장을 구성하는 다양한 세포로 분화시켜 3차원적 세포 집합 형태인 오가노이드를 형성하여 손상된 신장을 대체할 수 있는 장기로 발전시키는 시도도 진행되고 있는데, 분화를 통해 신장을 구성하는 다양한 조직 형성은 가능하지만, 아직은 주변의 관련 혈관 등과의 상호작용에 의한 본래 신장의 기능을 실현할 수 없는 등의 한계점을 극복하기 위한 계속된 연구가 필요하다.

따라서 융복합 연구를 통하여 재생의료 관점에서의 신장조직 재생 및 신기능 회복을 위해 도입되는 물질들의 생체친화성과 더불어 도입 세포의 면역 적합성을 높여 단·장기적인 부작용을 최소화할 수 있는 전략은 물론이고, 신장의 일부분만을 대체하는 것이 아닌 신장의 네프론 및 요관 등을 포함하는 신장 조직의 온전한 구조적 재생 및 대체를 통해 신기능 회복을 가능하게 하는 다양한 융복합 연구가 시도되어야 한다.

알면 쓸모있는 심의내용 알쓸심



- 임상연구 실시방법 : 투여경로 및 투여방법,
투여계획(투여량, 투여횟수 및 주기) -
[김수원/김진훈/이영기 사무관]

✓ 용량 증량(dose escalation) 설계

- 연구계획에 설정한 투여용 인체세포등의 투여 용량에 대해 근거와 타당성이 입증되어야 한다. 안전하고 효과적인 치료 용량이 반드시 확인되어야 하고, 가능한 경우에는 최소 유효성 용량도 결정되어야 한다. 이를 위해 대표적으로 잘 확립된 용량증가(dose-escalation) 방법을 사용하는데, 예를 들어, 약 3배에 상당하는 반로그(half-log) 단위로 용량을 증가시키는 방법이 종종 이용된다. 다만, 취약한 부위(중추신경계, 심근 등)에 투여되는 경우 통상적인 투여용량 결정시험은 실시가 어려우므로 비임상 연구 결과들을 근거로 타당성이 입증되면 치료 효과를 나타낼 수 있는 용량으로 임상연구를 진행하는 것이 적절할 수도 있다.

※ [참고] "세포유전자 치료제 초기 임상시험 디자인 가이드라인" (식약처, 2015.11)/ "줄기세포 치료제 평가 가이드라인 [민원인 안내서]" (식약처, 2018.11)

예1) 해당 임상연구가 사람을 대상으로 하는 First-in-Human 임을 고려하여, 1st cycle에서는 비임상시험의 독성자료를 근거로 도출된 투여 용량의 1/4 투여량으로 시작하여 점차 양을 증가하는 변형된 피보나치(Fibonacci) 방식의 용량 증가 방법(Dose escalation)을 연구자가 제시하여 심의위원회에서 인정

예2) 용량 증량 투여방법 설계(3+3 dose escalation design)에서 저용량, 중용량 및 고용량별 투여농도 간격이 2배에 불과하여 심의위원회에서 투여용량의 설계 적정성에 대한 구체적인 근거 제시요청

✓ 투여경로·투여방법·투여계획 및 근거

- 투여용 인체세포등이 안전하고 효과적으로 투여될 수 있도록 적절한 투여경로, 투여방법, 투여계획 등을 설정하고 그에 대한 근거를 기술해야 한다.

예1) 동종 제대유래줄기세포를 이용한 비임상시험의 투여경로(정맥)와 임상연구계획의 투여경로(도관)가 다르므로, 심의위원회는 타액선 도관 투여 시 안전성에 대한 근거요청

예2) 히알루론산과 줄기세포를 투여 전 혼합하여 관절강 내로 투여하는 방법의 안전성에 대하여 심의위원회에서 추가 소명요청

※ 심의위원회 심의내용은 이후 심의 시 선례로 작용하나 위원회 논의과정에서 이전과 달리 심의할 수 있습니다.



자주 묻는 질문

연구계획 변경

Q 최종 적합 또는 승인받은 연구계획을 변경하여 임상연구를 실시하려고 합니다. 변경 사항에 대해 사무국에 보고를 해야 하나요?

A 네, 그렇습니다.

「첨단재생의료 연구계획 작성 제출 및 심의등에 관한 규정」제8조에 따라 모든 연구계획 변경 사항은 사무국에 보고하게 되어있습니다.

연구자께서는 연구계획 변경시 "첨단재생의료포털(www.k-arm.go.kr)"에 안내되어있는 '연구계획 변경 신청서' 및 '연구계획 변경사항 대비표'등을 구비하셔서 포털을 통해 신청하시면 됩니다.

※ 첨단재생의료포털 > 알림마당 > 자료실

Q 연구계획 변경사항에 대한 처리 절차는 어떻게 되나요?

A 연구계획 변경사항의 중요도에 따라 처리 절차가 나뉩니다.

먼저, 사무국에 보고된 변경사항에 대해 전문위원회에서 중요사항의 변경인지 여부를 판단합니다. 이 중, 연구책임자 외 인력변경 및 단순 오타자수정은 사무국에서 바로 처리할 수 있습니다.

중요사항의 변경이 포함되어 있다면, 심의위원회에서 변경심의를 진행하고, 중요사항의 변경이 아니라면 전문위원회 검토 후 연구계획 변경이 확정됩니다.

Q 연구계획 변경 신청 이후, 어떤 변경사항이 심의위원회 심의를 받게 되는지 언제 알 수 있나요?

A 전문위원회의 개최 직후, 전문위원회에서 중요사항의 변경이라 판단한 항목과 심의위원회에 상정될 예정인 사실을 첨단재생의료포털을 통해 안내드립니다.

[김수원 사무관]

발행처 보건복지부 첨단재생의료 및 첨단바이오의약품 심의위원회 사무국 서울특별시 중구 한강대로 416 서울스퀘어 11층

Tel 02-6456-8404 ~ 5

Fax 02-6456-8413