

요약문

* 이종이식의 현황 및 필요성

- 1990년 ~ 2000년 사이에 활발히 진행되던 이종이식의 임상시험은 돼지 리트로 바이러스 (porcine endogenous virus, PERV) 의 감염 우려 때문에 대부분 중단되었음
- 이후 시행된 돼지세포 혹은 조직에 노출되었던 환자들의 장기간 추적 조사에서 돼지 리트로 바이러스가 인체에서 검출되지 않아서 이종이식이 비교적 안전한 치료법인 것이 확인되었음
- 피막화 이종췌도이식 (encapsulated islet xenotransplantation)이 최근 러시아에서 시술허가를 받았고, 호주, 뉴질랜드, 아르헨티나 등 3개국에서 임상 2상 시험이 진행되고 있음
- 국제보건기구 (WHO)에서 이종이식에 대한 의정서를 채택하였고, 미국, 한국을 비롯한 다수 국가에서 이종이식에 대한 가이드라인을 발표함으로써 이종이식 임상시험 진입 가능성이 높아지고 있음
- 이종이식은 비교적 거부반응이 적은 췌도, 각막, 심장 판막 및 도관 등에서 고형장기로 점진적으로 확대해가는 것으로 국제 이종이식학회 (International Xenotransplantation Association)와 전문가들 사이에 공감대가 형성되었음
- 당뇨병 치료에는 혈당강하제 (oral hypoglycemic agent), 인슐린 (insulin) 주사 등이 이용되고 있으나, 모두 혈당을 생리적으로 조절하지는 못하여 당뇨병 합병증 과 저혈당이 발생하므로, 생리적 혈당 조절이 가능한 췌도 이식 임상 시험이 활발히 진행되고 있으나, 췌도 공급이 원활치 못한 상황임
- 이식용 각막은 현재는 수급이 원활하나 가까운 장래에 인구 고령화, 라식 시술 등의 대중화로 이식이 가능한 각막의 공급이 감소하여, 수요를 충족하지 못하게 될 것으로 예상됨
- 이종췌도 및 이종각막은 이러한 공급부족 현상을 해결할 수 있는 가장 현실적인 방안임

* 국내 이종 장기 연구 현황 분석

- 교육과학기술부 “바이오신약장기사업단” 과 보건 복지부 “바이오이종장기개발사업단” 의 장기간에 걸친 공동 연구를 통하여 이종 이식의 영장류 시험을 완료하고, 연구자 임상 시험 단계 진입 단계에 이르렀음
- 두 개의 부처의 각 사업단은
 - (1) 무균 미니 돼지의 유지 및 계대 : 공동
 - (2) 이식용 형질전환 무균미니돼지 생산 : 교과부
 - (3) 이종이식용 신규 면역억제제 개발 및 공급 : 교과부
 - (4) 소동물 및 영장류 시험을 통한 신규 면역억제제와 기존 면역억제제 병합 protocol

개발 : 복지부

의 공동 연구 구조를 확립하였고, 이를 토대로 연구를 진행하였음

- ICAM-1에 결합하여 수지상 세포의 활성화를 억제하는 MD3 항체와 염증세포의 침윤을 억제하는 CD154 항체, 임상적으로 적용 가능한 용량의 전신적 면역억제제인 rapamycin 투여만으로 영장류 시험에서 이종체도 이식후 대부분의 실험군 개체가 혈당을 1년 동안 정상적으로 유지할 수 있었으며, 이는 현재까지 보고된 이종체도 이식에서 임상시험 진입에 가장 근접한 결과로 평가되고 있음
- 돼지를 이용한 이종이식 임상시험을 진입하기 위한 국제적/국내적 기준인 5년 이상의 무균 상태 관리 규정을 충족시켰으며, Swine Leukocyte Antigen (SLA)유전자 검사를 통하여 SLA homozygote miniature pig line을 구축하여, 추후 영장류 및 임상 시험에 수월하게 이용할 수 있도록 하였음
- Alpha 1,3-galactosyltransferase 유전자가 적중되어 초급성 면역거부반응 (hyperacute immune rejection)을 일으키지 않는 무균 미니돼지를 개발하였으며, 이는 세계적으로 3개 연구진에 국한된 성과임
- 염증세포의 이식조직 침윤 (diapedesis) 을 효과적으로 억제할 수 있는 VCAM-1 항체를 개발하여, 항체 9회 단독 투여만으로 strain이 다른 마우스 동종 체도 이식 모델에서 모든 마우스의 혈당을 100일 이상 정상으로 유지시켰음
- 지나치게 고가이어서 이종이식에 사용하기 어려운 eculizumab (Soliris) 보다 시험관내 보체활성화 시험 (complement dependent cell cytotoxicity, CDC)에서 더 보체 활성 억제에 더 효과적이고, 다른 epitope에 결합하여 eculizumab의 특허를 침해하지 않는 C5 중화항체를 개발하였음
- C5a에 결합하여 C5a의 세포막 수용체 결합을 억제하는 항체를 세계 최초로 개발하였음
- 체도세포 상피간엽세포전이 (endothelial mesenchymal transition, EMT)와 이식 체도 주위 세포의 섬유화 (fibrosis)를 유도할 수 있는 인자로서 gremlin을 발견하였음
- 무균미니돼지의 체도, 각막, 도관을 비롯한 다양한 세포 및 조직의 당질 분석을 통하여 database를 구축하여 alpha-Gal 이외의 거부 반응 유도 인자를 발견하고 지적재산권을 확보하는 기반을 마련하였음

* 이종이식 원천 기술 확보 및 신규 사업 구성 전략

- 효과적인 공동 연구가 가능하였던 교육과학기술부 “바이오신약장기사업단” 과 보건복지부 “바이오이종장기개발사업단” 의 공동 연구 체제를 유지하여, 중복투자를 방지하고, 연구 효율을 극대화 하여, 최단기간에 임상시험단계에 진입하는 것을 시도하는 것이 바람직함
- 이종체도이식 분야에서 국제적 경쟁력을 확보한 항 ICAM-1 항체 (MD3)의 세포주개발, 독성, 약동학시험 등 전임상 시험을 통하여 이종체도 임상시험에 이용될 수 있도록 할

필요가 있음

- CD154와 CD40와의 상호작용을 억제하면서, 혈소판 활성화를 유도하지 않는 항체 혹은 저해제 개발을 시도할 필요가 있음
- 부작용이 없는 CD154 혹은 CD40 저해제 개발이 용이하지 않을 경우를 대비하여, 이식된 이종조직으로 염증세포의 침윤을 억제할 수 있는 기타 저해제 개발이 필요하며, 확보된 VCAM-1 항체의 효과를 영장류에서 검증할 필요가 있음
- 투여된 췌도의 1/2 이상의 손실을 유도하는 급성혈액성면역반응 (instant blood mediated immune reaction IBMIR)을 억제할 수 있도록 이미 확보한 C5 보체 중화 항체 및 C5a 보체 항체의 영장류 시험을 진행할 필요가 있음
- 이식된 췌도세포의 수명을 연장시키기 위하여 췌도세포 및 이식 췌도 주위 세포의 상피간엽세포전이 저해제를 확보할 필요가 있음
- 돼지를 이용한 이종이식 임상시험을 진입하기 위한 국제적/국내적 기준인 5년 이상의 무균 상태 관리 규정을 충족하고 있는 SLA homozygote miniature pig line을 유지할 필요가 있음
- Alpha 1,3-galactosyltransferase 유전자가 적중되어 초급성 면역거부반응 (hyperacute immune rejection)을 일으키지 않는 무균 미니돼지에 거부반응을 억제할 수 있는 유전자를 삽입한 복합형질 전환 미니돼지 생산을 시도할 필요가 있음