



줄기세포 Trend Watch No.2 (2019. 6. 1 ~ 8. 30)

학정협력위원회(정형민 위원장, 박한진 위원, 김무웅 위원)

[Contents]

이슈 브리프 : 줄기세포 관련 기술, 정책, 산업, 규제 등 주요 이슈 요약

- 중국 병원, 실험적 세포치료제 판매 및 의료실시 가능	2p
- 미국과 일본의 줄기세포 및 재생의료 정부투자 현황	5p
- 일본, 키메라 장기 연구에 관한 규제 개선	7p
- 바이오 인공장기를 위한 핵심기술, “오가노이드(organoids)”	12p
- ISSCR 2019를 통해 본 줄기세포 R&D 트렌드	16p

국내외 성과 : 언론 등에 보도된 줄기세포 분야의 국내외 주요 R&D 성과 정리

- 2019년 6월 성과	20p
- 2019년 7월 성과	21p
- 2019년 8월 성과	23p

동향 및 뉴스 : 줄기세포 동향자료와 뉴스에 관한 정보 제공

- 줄기세포 동향(방광 질환의 줄기세포 치료 등)	25p
- 줄기세포 뉴스	25p

분석 리포트 : 줄기세포 R&D 투자, 산업, 규제, 허가 등 심층정보 분석

- 글로벌 줄기세포치료제 시장현황 및 전망	27p
- 재생의료 규제동향	38p

이슈 브리프 : 줄기세포 관련 기술, 정책, 산업, 규제 등 주요 이슈를 정리

* 바이오인 홈페이지(www.bioin.or.kr) 내 BioINwatch로 발간되는 자료 중 줄기세포 관련 정보를 제공

<BioINwatch(BioIN+Issue+Watch): 19-40>

생명공학정책연구센터('19. 6. 11)

중국 병원, 실험적 세포치료제 판매 및 의료실시 가능

- ◇ 중국 보건부가 발표한 정책 초안에 따르면 우수병원에서는 규제당국의 승인을 받지 않은 세포치료제 판매 및 의료실시 가능. 2016년 사망 사건을 계기로 중단되었던 세포치료제 판매 재개는 세포치료제의 안전한 개발을 장려하기 위해 실시. 환자에게 잠재적으로 효과적인 치료법을 보다 빨리 접할 수 있게 되었다며 옹호하는 입장과 안전과 효과를 보장할 수 없다고 우려하는 의견이 공존
 - ▶ 주요 출처 : Nature, Chinese hospitals set to sell experimental cell therapies, 2019.5.2.; BRIC View 동향리포트, 면역항암제 개발 현황, 2019.3.5
- 중국의 전문의료 및 의료연구를 제공하는 우수병원(Grade 3A 병원) 1,400여개에서 규제당국의 승인받지 않은 세포치료제 판매 가능
 - 지난 2016년 희귀암 환자가 승인되지 않은 세포치료제 치료를 받다가 사망한 사건* 이후 승인되지 않은 세포치료제 판매를 제한
 - * 희귀암에 걸린 웨이쩌시라는 대학생이 바이두의 추천검색을 통해 알게 된 베이징의 한 병원에서 약 20만 위안(약 3,500만원)을 들여 면역세포치료를 받은 뒤 몇 달 후 사망
 - 해당 사건의 조사과정에서 항암 면역세포치료제가 임상시험조차 거치지 않은 치료제로 밝혀지며 중국 사회의 큰 파장을 일으킨 바 있음
 - 올해 3월 중국 보건부가 발표한 정책 초안에 따르면, 일부 병원에서는 암과 같은 질병을 치료하기 위해 임상시험을 거치지 않은 세포치료제를 판매할 수 있게 되며 향후 몇 개월 이내에 발효될 것으로 예상
 - 2016년 승인되지 않은 세포치료제의 판매를 금지한 이후 병원들은 임상 시험을 위해 참가자를 모집하는 것이 어려워졌고, 이에 세포치료제의 안전한 개발을 장려하기 위해 새롭고 명확한 규정이 필요
 - 규정에 따르면 Grade 3A 병원으로 알려진 전문의료 및 의료연구를 수행하는 1,400여개의 우수병원이 세포를 처리하고 임상시험을 진행하는데 전문 지식이 있음을 입증한 후에 세포치료제를 판매할 수 있는 면허를 신청
 - 면허가 있는 병원은 검토위원회를 설치하여 참가자와 실험적인 치료(Experimental therapies)의 임상연구를 감독하고, 위원회가 조사를 통해 치료법이 안전하고 효과적이라는 충분한 증거를 제시하면 병원에서 판매 가능
 - ※ 면허가 없는 병원과 기업들은 여전히 중국 식품의약품안전청에 승인받아야 하며, 임상시험도 실시해야 함

▶ 발표된 정책 초안은 옹호하는 입장과 우려하는 입장의 상반된 반응 야기

- 일부 과학자들은 말기 환자들에게 잠재적으로 효과적인 치료법을 보다 빨리 접할 수 있으며, 환자를 위험한 치료로부터 보호할 것이라고 말하고 있으나,
 - 일부에서는 치료법이 판매되기 전에 안전하고 효과적이라는 것을 보장하기 위한 규제가 충분한지에 대한 의문을 제기
 - ※ 베이징병원의 바이오치료센터장인 Ma Jie은 “이 제도는 환자에게 이익이 되는 세포치료에서 혁신과 산업을 촉진할 것이다”라고 말한 반면에, 호주 QIMR 버그호퍼 의학연구소의 암면역학자인 Rajiv Khanna는 “세포치료제 사용은 사례별로 결정되며, 최고의 병원이 자신의 재량으로 상업적 이익을 위해 세포치료제를 제공할 수 있는 규제 시스템에 대해서는 잘 모른다”고 말함
- 최근 주요국에서 세포·유전자치료제를 비롯한 첨단 바이오의약품에 대한 별도의 규정을 마련하여 환자의 안전을 도모하면서도 신속한 시장 진입 촉진
 - 미국은 '21세기 치유법(21st Century Cures Act)'으로 중증 질환의 미충족 의료 수요 해결을 위해 '첨단재생치료제(Regenerative Advanced Therapies)'에 대해서 2016년 12월부터 신속 인허가를 적용
 - ※ 미국 FDA는 첨단재생의약품(Regenerative Medicine Advanced Therapy, RMAT)에 대한 승인 가속화를 위해 새로운 가이드라인(초안 2개, 최종 2개)을 발표(2017.11). 환자에 유용한 신규 치료법의 승인을 앞당기는 한편, 증명되지 않은 치료법에 대한 안전성 감시를 강화하는 내용
 - ※ 미국 NIH와 FDA는 유전자치료제를 다른 의약품과 같은 수준으로 규제할 방침이라고 발표(2018.8.). 유전자치료제 분야가 급속하게 발전하고 있고, FDA가 700개 이상의 유전자치료제 INDs를 보유함에 따라 지난 40년간 유지해 온 유전자치료제 특별 관리감독 RAC(재조합 DNA 자문위원회, 1974년 구성)의 규제를 완화할 계획
 - ※ 위와 같은 방침에 따라 유전자치료제 임상시험 시 추가적으로 특별 관리감독을 위해 운영되었던 RAC의 역할은 유전체 편집, 합성생물학 등 신생 생명공학 분야의 자문역할로 조정될 예정
 - 유럽은 첨단의료제품에 대해 별도규정(Regulation No 1394/2007)을 2018년 12월부터 시행
 - ※ 유럽의 첨단의료제품(Advanced Therapy Medicinal Product, ATMP)은 세포치료제, 유전자치료제, 조직공학치료제, 복합첨단의료제품 등이 포함

- 일본은 2013년 약사법의 명칭을 의약품, 의료기기, 재생치료 및 세포치료제, 유전자치료제, 화장품의 품질, 유효성, 안전성 확보에 관한 법으로 개정. 개정된 약사법을 기반으로 '재생의료 등의 안전성 확보 등에 관한 법률' 제정
 - ※ 안전성이 어느 정도 입증된 상태에서 유효성의 가능성만 추정되면 조건부 시판 승인을 허가하는 것으로 하는 내용으로 기존의 약사법을 전면 개정
 - 국내 식약처에서도 2016년 '의약품의 개발지원 및 허가특례에 관한 법률' 제정과 '세포치료제 조건부 허가 운영지침'을 마련하였고,
 - * '획기적 의약품(중대한 또는 생명을 위협하는 질병)'과 '공중보건 위기대응 의약품(감염병, 생화학 무기 등)'의 지정 및 개발·허가지원 등을 주요 내용
 - '첨단재생의료 및 첨단바이오의약품 법률안' 제정 추진 중(2019.3. 복지위법안심사소위원회 통과)
 - * 첨단재생의료실시와 첨단바이오의약품의 승인, 관리 등에 관한 내용 포함
- 세포치료제의 한 유형으로 면역세포를 활성화시켜 암세포를 공격하는 면역항암제 분야는 지난해 노벨 생리의학상 수상으로 주목
- 면역항암제는 인체의 면역체계를 활성화시켜 자가면역력을 높여 면역세포가 암세포를 공격하도록 하는 치료법으로, 제3세대 암 치료제로 일컬어짐
 - 면역항암제는 면역관문억제제(immune checkpoint inhibitor), 면역세포치료제(immune cell therapy), 치료용 항체(therapeutic antibody), 항암백신(anticancer vaccine)으로 분류
 - ※ 면역세포치료제는 환자의 T 세포를 채취 후 강화시켜 다시 환자의 체내에 주입하여 암세포에 대한 세포성 면역을 강화시키는 의약품으로, NK 세포치료제, T세포 치료제, CAR-T 세포치료제 등이 있음
 - 특히 항암 면역세포치료제는 2017년 2건*의 CAR-T 치료제가 미국 FDA의 승인을 받으면서 업계의 관심이 고조
 - * 노바티스사의 킴리아(Kymriah)는 2017년 8월 최초의 CAR-T 치료제로 승인되었으며, 이후 길리어드사/카이트 파마사의 예스카타(Yescarta)는 같은해 10월 승인(CAR-T는 매우 고가의 의약품으로, 약가는 약 5억원)
 - 최근 미국 FDA에서의 CAR-T 치료제 승인을 계기로 항암 면역세포치료제를 비롯하여 다양한 질환에 대한 세포·유전자치료제 개발 활발

미국과 일본의 줄기세포 및 재생의료 정부투자 현황

◇ 최근 미국 NIH와 일본 AMED의 줄기세포 및 재생의료 관련 정부 R&D 투자는 각각 21억 달러(약 2.5조원)와 160억엔(약 1,750억원) 규모인 것으로 조사

• 주요 출처 : NIH 홈페이지(www.report.nih.gov), 일본 2019년 바이오관련 예산·개산 요구, 일본 수상관저(www.kantei.go.jp/)

■ 2018년 미국 NIH의 줄기세포 및 재생의료 관련 연구과제 수는 각각 4,779개, 2,629개이며, 연구비는 총 약 21억 달러(약 2.5조원) 규모

○ 2018년 미국 NIH 총 연구비 372억 달러(약 44조원)의 5.6% 수준이며, 전년(19억 달러) 대비 10% 증가

<미국 NIH 과제수 및 연구비 추이(2015년-2018년) 연구비 단위: 백만달러>

구분	2015년	2016년	2017년	2018년
줄기세포 과제수	3,919	4,037	4,275	4,779
재생의학 과제수	2,479	2,446	2,557	2,629
연구비 합계	1,648	1,756	1,914	2,113

¶ 줄기세포와 재생의료 과제 간에는 중복이 존재하나, 연구비 합계는 중복을 제거한 후 합산
출처 : https://report.nih.gov/categorical_spending.aspx

■ 2019년 일본 정부의 줄기세포 및 재생의료 관련 연구비는 160억엔 (약 1,750억원) 규모

○ 일본 의료분야 컨트롤타워인 AMED(일본의료연구개발기구)의 재생의료실현 프로젝트를 통해 줄기세포 및 재생의료 관련 연구 지원

- 2019년 AMED 총 연구비 1,515억엔(약 1.6조원)의 10% 수준이며, 2017년(147억엔) 대비 8.8% 증가

○ 최근 경제산업성의 재생의료·유전자치료의 산업화를 위한 기반기술 개발사업의 증액된 예산(14억엔)을 합칠 경우에 일본의 줄기세포 및 재생의료 연구비는 총 174억엔(약 1,900억원) 규모가 될 것으로 전망

- iPSC에서 분화된 각종 장기의 세포를 칩에 탑재하여 의약 후보물질의 평가방법 확립기술 등 개발 예정

AMED 재생의료실현프로젝트 주요내용(2019년)

◆ 목적

- 재생의료 안전성 확보를 위한 연구개발과 임상연구 및 임상시험의 활성화, 임상 품질의 세포주 정비, iPSC 등을 활용한 신약개발 연구 등을 실시하고 기업 등에 제품화 지원 및 실용화를 촉진

◆ 목표

- 2020년까지 ① iPSC 기술을 활용하여 제작한 신규 치료제의 임상 응용, ② 재생의료 관련 주변기기·장치의 실용화, ③ 재생의료 등 제품의 약사 승인 수 증가, ④ iPSC 기술을 응용한 의약품 심독성 평가법의 국제 표준화에 제언, ⑤ 임상연구 또는 시험으로 이행하는 대상질환의 확대 35건 달성을 목표

◆ 부처별 세부 프로그램

<문부과학성 : 재생의료의 조기 실현을 목표로 강력하게 연구를 추진>

- 재생의료 실현거점 네트워크 프로그램(89.9억엔)
 - * 안전한 iPSC 제공, 기초연구 추진, 질환 특이적 iPSC 활용을 촉진하여 난치병 연구나 창약연구를 가속

<후생노동성 : 재생의료의 임상시험 추진>

- 재생의료 실용화 연구사업(29.5억엔)
- 재생의료 임상연구 촉진기반 정비사업(4.0억엔)
- 의약품 등 규제조화·평가연구사업(4.1억엔)

<경제산업성 : 재생의료의 실현화를 지지하는 산업기반을 구축>

- 재생의료 및 유전자치료의 산업화를 위한 기반기술 개발사업(32.0억엔)
 - * 재생의료 등의 제품개발 체제의 구축지원, 균일한 세포를 안정적으로 제조하는 기술개발, iPSC 등을 활용한 의약 후보물질 안전성 등 평가기술 개발 (14억엔 증액 예정)

◆ 2019년 예산요구 포인트

- 기초부터 임상단계까지 지속적이고 일관된 지원을 실시, 재생의료 관련 사업을 위한 기반 정비 및 iPSC 등을 신약개발 지원 도구로서 활용을 위한 지원으로 신약개발 효율성 향상을 도모함

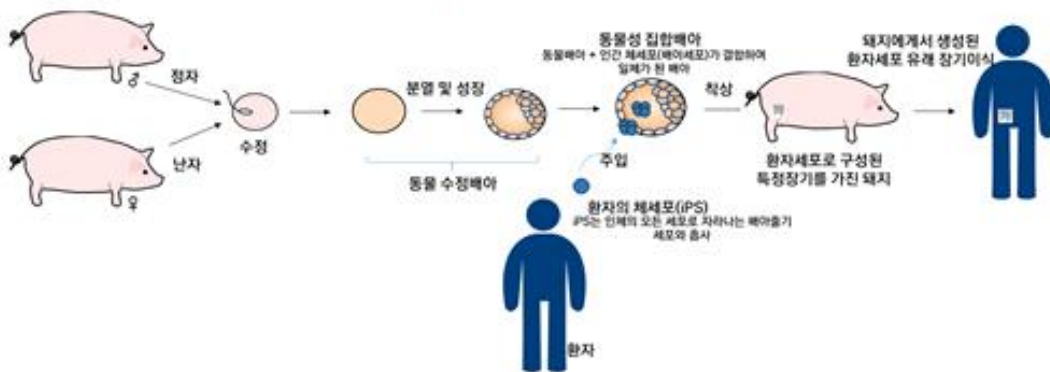
일본, 키메라 장기 연구에 관한 규제 개선

- ◇ 일본은 규제개선을 통해 재생의료 분야의 경쟁력을 확보하고자 하는 노력을 지속. 2019년 3월 「특정배아 취급에 관한 지침」의 개정을 통해 원시선(primitive streak, 原始線)이 나타난 이후의 배아 취급과 동물성집합배아의 동물 자궁 내 이식을 허용함으로써 연구 주도권 확보를 위한 노력을 강화
 - 주요 출처 : 문부과학성, 특정배아의 취급에 관한 지침, 2019.3.1.; 국가생명윤리정책원, 일본, 동물의 체내에서 인간의 장기를 길러낼 수 있도록 연구 규제 완화, 2019.3.11.; 조선일보, 돼지 몸에 인간장기...규제 줄줄이 풀고 달려드는 일본, 더 죄는 한국, 2019.4.25.

■ 'iPSC(역분화줄기세포) 기술을 활용한 이종장기 관련 연구(키메라 장기 연구)'는 장기이식 수요 부족을 해결하기 위한 대안으로 부상

- 키메라 장기 연구는 동물성집합배아*를 활용하여 인간의 조직을 가진 장기를 동물 체내에서 발현시키는 방법을 연구
 - * "하나 이상의 동물 배아와 인간의 체세포 또는 인간 수정배아의 배아세포가 집합하여 일체가 된 배아"를 의미(문부과학성, 2019)
 - ※ 인간의 iPSC를 특정 장기 관련 유전자가 차단된 동물의 배아에 주입, 동물 내 자궁에 이식하여 배아를 성장시키면 해당 동물은 인간의 장기가 발현하며 성장

< 동물성집합배아의 활용 >

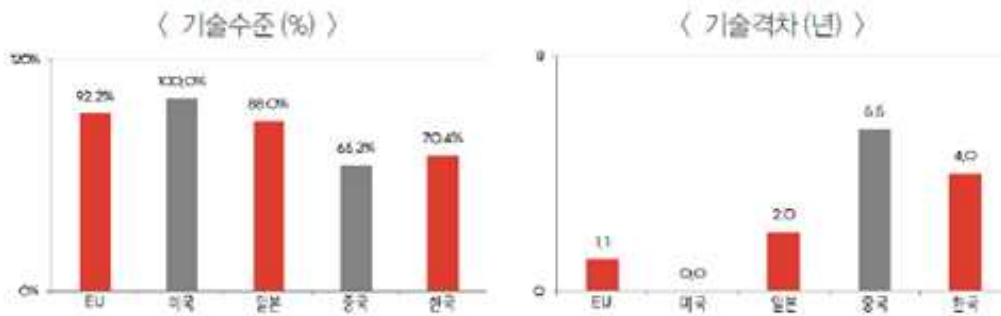


- 키메라 장기는 바이오 인공장기 중 하나로 부족한 장기수요를 보완하는 대안이 될 것으로 기대
 - 장기이식 수요 증가(장기이식 대기환자 수의 증가, 인구 고령화 등)에도 불구하고 장기기증자 수의 정체로 장기 공급이 매우 부족¹⁾

1) 과학기술정보통신부 한국과학기술기획평가원. (2018). 2017년 기술영향평가 결과보고 바이오인공장기의 미래.

- ※ 국내 장기이식 대기환자는 2016년 기준 30,286명으로 2000년 이후 약 5.7배 증가 하였지만, 연평균 장기 기증자 수는 2,000명대에 머물러 실제 이식을 받은 환자는 4,684명에 불과. 미국 역시 2017년 기준 장기이식 대기자 123,398명 중 장기기증자는 약 8,000명으로 실제 이식을 받은 환자는 약 16,000여명에 불과
- ※ 국내 전체 인구 중 65세 이상 인구의 비율은 2008년 10.2%에서 2017년 8월 14.0%로 3.8%p 증가하여 본격적인 '고령 사회'에 진입
- 키메라 장기는 환자의 iPSC를 활용하기 때문에 체내 면역 거부반응, 이종 간 감염병 우려를 줄일 수 있는 수단으로 시장 확대 예상
- ※ 향후 이종장기, 전자기기 인공장기 등 다른 유형의 바이오 인공장기와 안전성 및 윤리, 사회적 거부감 등을 고려하여 상호 대체 관계를 형성하면서 2016년 약 136억 달러 규모에서 2021년 약 608억 달러의 시장으로 성장할 것으로 예상
- 해당 분야의 연구가 상대적으로 자유로웠던 미국의 연구결과 및 기술수준이 가장 높은 것으로 평가
- ※ 2016년 KISTEP의 기술영향평가²⁾ 결과 키메라 장기를 포함하는 '바이오 인공장기 개발기술' 수준은 미국이 가장 높았으며, 한국은 약 70.4%의 기술수준, 약 4년의 기술격차를 가진 것으로 평가

< 이종장기, 세포기반 인공장기 기술수준 평가 >



자료 : 과학기술정보통신부-한국과학기술기획평가원, (2018), 2017 기술영향평가 보고서: 바이오 인공장기 기술

- 미국은 민간차원의 인간장기 연구가 가능하였으며, 상대적으로 다른 국가에 비해 자유로운 연구가 가능하였으며, 키메라 장기의 질병치료 가능성을 입증한 연구 결과로 NIH는 연구지원 확대를 결정
- ※ 2017년 인간의 줄기세포가 돼지 태아에서 성공적으로 성장한 것을 확인하였으며, 시궁 쥐의 몸에서 자란 생쥐의 췌장을 생쥐에 이식하여 당뇨병을 치료

2) 과학기술정보통신부-한국과학기술기획평가원, (2018), 2017 기술영향평가 보고서: 바이오 인공장기 기술

❑ 일본은 3월 1일 「특정배아 취급에 관한 지침」의 개정(규제개선)으로 동물성집합배아를 활용한 이종장기의 기초연구를 허용

- 일본은 기술발달에 따른 부작용과 다양한 의견을 고려하여 지침을 개정하였으며, 이를 통해 해당 분야의 주도권 확보를 위해 노력
 - 종합과학기술회 생명윤리전문조사회, 문부과학성 과학기술심의회 생명윤리 및 안전부회, 공청회 등을 통해 의견수렴과 지침검토 과정을 거침
 - * 2013년 8월 종합과학기술회의(현 종합과학기술혁신회의) 생명윤리전문조사회의 동물성집합배아에 대한 견해를 바탕으로 한 문부과학성 과학기술혁신회의 생명윤리 및 안전부회 특정배아 등 연구전문위원회의 지침 재검토
 - * 2018년 공청회(public comment)와 종합과학기술혁신회의 생명윤리전문조사회의 의견을 수렴하고, 배아의 성장을 제어하는 기술의 발달로 인간과 동물이 결합된 유기체를 생산할 위험이 적다는 판단에 따라 지침을 개정
 - 일본은 해외 석학이 연구를 지속할 수 있도록 규제들 개선, 연구의 주도권을 확보하고자 노력
 - * 도쿄대 나카우치 교수는 규제로 인한 키메라 장기 연구의 제약으로 2014년 이후 미국에서 연구를 지속하였으며 2017년 질병치료 가능성을 확인하는 연구성과를 도출. 이에 미국 정부는 관련 분야의 정부지원을 확대하였으며, 일본 정부도 나카우치 교수가 귀국하여 연구를 지속할 수 있도록 규제를 개선
- 규제는 연구의 목적, 동물성집합배아의 사용기한, 자궁 내 이식과 관련하여 개선
 - 연구목적 : 인간세포유래 내부 장기의 생산을 위한 기초연구에 한정하였던 연구를 ‘과학적 지식의 획득’을 위한 목적으로 수정
 - 사용기한 : 원시선 출현 전(14일 이내)까지 허용하였던 동물성집합배아 사용기한 제한을 폐지
 - 자궁 내 이식 : 인간과 동물 모두 불가능하였던 자궁 내 이식을 동물에 한해 가능하도록 규정을 완화

< 지침 내 복제배아별 주요 개정사항 비교 >

구분	인간복제배아		동물성집합배아	
	2009년	2019년	2009년	2019년
연구 목적	기초연구	좌동	기초연구	한정하지 않음
배아사용 기한	14일 이내	좌동	14일 이내	한정하지 않음
자궁이식 여부	인간, 동물 불가	좌동	인간, 동물 불가	인간 불가 동물가능

출처 : 국가생명윤리정책원, 2019. 수정.

○ 일본 정부는 동물성집합배아의 취급요건 및 2단계 심사를 통해 연구윤리 준수를 유도

- 동물성집합배아 취급요건을 통해 연구의 금지사항과 조치사항을 규정

※ (금지사항) ① 동물성집합배아의 인간 자궁 내 이식 금지, ② 동물성집합배아를 이용하여 제작한 인간 생식세포와 다른 생식세포의 수정 금지, ③ 동물 자궁에 이식한 동물성집합배아로 만들어진 개체와 다른 개체 간 교배 금지

※ (조치사항) ① 지침에서 정하는 연구목적 관련 요건 충족, ② 동물성집합배아의 태내 이식에 따른 교잡개체 또는 교잡개체와 유사한 개체의 생성을 방지하기 위한 조치

- 기관 내 윤리심사위원회와 문부과학성 심사를 통해 지침 적합성 여부를 판단

※ 기관 내 윤리심사위원회 : 연구자가 신청한 사항의 지침 적합성 여부 확인

※ 문부과학성 : 연구자 신고내용의 지침 적합성 여부를 과학기술학술심의회 생명윤리 안전부회의 의견을 고려하여 판단하며, 적합하지 않은 경우 개선명령 및 벌칙(징역형, 벌금) 부과

■ 이 외에도 일본은 신약과 재생의약품(regenerative medicines) 개발 경쟁력을 높이기 위해 2014년 11월부터 '사키가케 지정(SAKIGAKE designation)' 제도를 시행 중³⁾

○ 사키가케 지정제도는 특정분야(전통의약품, 재생의약품 및 의료기기) 혁신 제품의 신속한 출시를 위한 목적으로 도입

- (신청요건) ① 절실히 필요한 질병 치료에 대한 혁신성, ② 탁월한 효과성(초기임상데이터 활용 가능), ③ 만성질환 등 심각한 질환의 치료 가능성, ④ 미충족 의학적 니즈의 해결, ⑤ 해당 질환에 허가된 의약품이 없거나 우수, ⑥ 일본에서 개발이 꾸준히 진행되거나 시장 또는 다른 시장과 동시에 제품을 도입할 의도가 존재

- (지정기준) ① 제품의 혁신성, ② 제품의 효과성에 대한 확실한 근거, ③ 일본이 개발의 초점을 주도하고 있다는 근거

- (지정절차) 우선검토(priority review)를 6개월 이내에 종료하는 등 사키가케 지정에서 후생성 허가까지 22~35개월 소요

○ 실제 일본 정부는 줄기세포 치료제의 개발 비용을 절감하고 시간을 단축

- 일본 정부는 2012년 교토대 야마나카 신야 교수의 노벨상 수상을 계기로 2014년 줄기세포 관련 규제를 개선

3) 이상수, 일본 사키가케(SAKIGAKE) 지정 시스템, 혁신제품의 시장 조기 출시를 위한 혁신적 제도, 의료기기 뉴스라인, 2019. 3. 25.

※ 이에 줄기세포 치료제 개발은 초기 임상만으로 허가를 받고, 이후 치료 경과를 살피며 부작용 여부를 감시하며 개발기간을 3년 가량 단축시켰으며, 그 결과 연구 비용 절감 효과가 발생

< 지침 내 복제배아별 주요 개정사항 비교 >

【Ordinal Review】



【Review under SAKIGAKE Designation System】



출처 : 이상수, 일본 사키가케(SAKIGAKE) 지정 시스템, 혁신제품의 시장 조기 출시를 위한 혁신적 제도, 의료기기 뉴스라인, 2019. 3. 25.

❏ 한국은 지난 5월 14일 건국대 기관생명윤리위원회에서 iPSC를 활용한 이종장기 관련 연구를 승인

○ 인간의 iPSC와 '메디 피그(면역결핍 돼지)'를 활용하여 인간의 고형장기 생산에 관한 연구를 승인한 세계 첫 사례⁴⁾

- 건국대 연구팀은 면역결핍 돼지의 고도화를 통해 돼지의 체내에서 인간의 면역체계를 가진 고형장기와 관련된 연구를 진행할 예정

※ 돼지의 면역체계를 구성하는 유전자인 RAG2와 인터루킨2 감마수용체가 제거된 면역결핍 돼지의 배아에 인간의 iPSC를 주입하여 대리모 돼지에 이식하고 성장, 출산시키는 순으로 진행됨. 이러한 과정을 거쳐 출산한 돼지는 인간의 면역체계와 고형장기를 가지게 됨

4) 이국현, 건국대, 돼지 몸에서 인간 장기 만드는 연구 승인, 뉴시스, 2019. 5. 14.

바이오 인공장기를 위한 핵심기술, "오가노이드(Organoids)"

- ◇ 최근 Science에서 오가노이드(organoids, 장기유사체)를 특집이슈로 다루었는데, 특히 포유류의 배(embryo) 발달 연구, 암 모델링 연구에서의 오가노이드 활용, 오가노이드의 자기조직화 능력, 칩 위의 오가노이드(organoids-on-a-chip)에 관해서 소개

• 주요 출처 : Science, Special issue, Organoids, Vol 364, Issue 6444, 07 June 2019

■ '오가노이드(Organoid)'란?

- 오가노이드(장기유사체, 유사장기라고도 함)는 줄기세포나 장기 기원세포로부터 분리한 세포를 3D 배양법으로 다시 응집·재조합하여 만든 장기 특이적 세포집합체로,

- 1) 모델로 하는 장기의 특이적 세포 구성
- 2) 장기가 지닌 특정 기능 재현
- 3) 실제 장기와 유사한 구조로 공간적 조직화 가능

* 2015년 MIT에서 선정한 10대 미래유망기술(Breakthrough Technologies)에 뇌 유사기관(Brain Organoids)가 선정된 바 있음

- 오가노이드는 자가조직화(Self-organization) 능력을 바탕으로 일반적인 배양 세포 보다 복잡한 생체의 장기를 모방할 수 있어, 초기 장기의 발달, 조직의 상호작용, 질병의 발생을 이해하는 좋은 3차원 모델로 활용될 것으로 기대
 - 하지만 현재 오가노이드 기술로는 실제 장기의 복잡한 생물학적, 물리학적, 화학적 환경을 반영하지 못하는 한계가 존재
 - 미세유체 시스템(microfluidic system)과 같은 생물공학적 접근은 오가노이드가 실제 장기와의 유사성을 높이는 기술이 될 것으로 전망
 - 성숙한 오가노이드 기술은 배아를 둘러싼 풀리지 않는 궁금증을 해결하고 나아가 손상된 인체 장기를 대신하는 바이오 인공장기로 발전 가능

■ 포유류 초기 배아(embryo) 발달 연구의 도구, 줄기세포 기반의 배아 오가노이드 모델

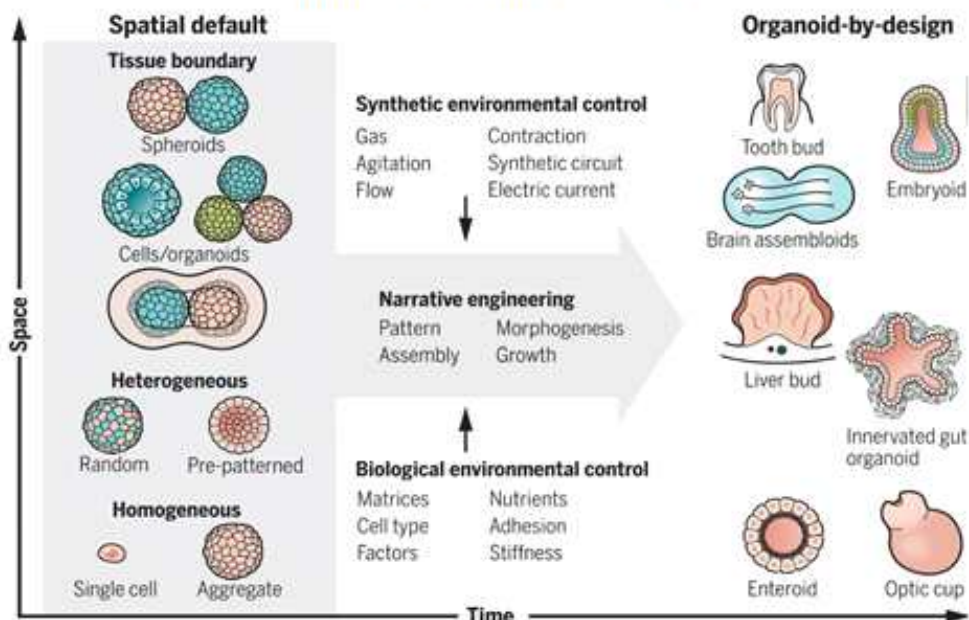
- 포유동물의 착상 후 배아 발달 단계는 배아의 크기가 매우 작고, 접근이 어려워 연구하기 어려웠으나,

- * 포유동물의 배아 발달은 수정(fertilization)으로 시작하고, 유사분열 이후 분화의 과정을 진행하며 다세포 배아(multicellular embryo) 단계로 진행
- 줄기세포를 이용하여 제작된 배아 및 태반 유사 구조체 등 **인공배아**(artificial embryo)를 기반으로 **인간의 초기 발달과정**에 대한 폭넓은 연구가 가능해짐
- ※ 줄기세포는 자기조직화 능력을 바탕으로 줄기세포 유래 인공배아는 배아 발생의 물리적 환경, 화학적 신호에 의한 복잡한 패턴링을 보여줌
- 하지만 *in vivo*에서 일어나는 현상을 완벽하게 모사하기 위해서는 발생 단계에서 실제 배아가 겪게 되는 물리·화학적 특성을 모사할 수 있는 *in vitro* 모델로 발전이 필요
- 또한 인공배아는 난임 연구를 포함한 다양한 난치병 연구에 넓게 사용될 수 있으나, 인간 배아줄기세포를 활용한 배 발생 연구를 어디까지 허용할 것인지에 대한 윤리적 고민도 함께 필요한 시점
- **오가노이드 기술을 활용한 암 모델링 연구**
- 줄기세포의 자기조직화 능력을 기반으로 **암 환자 조직으로부터 분리 제작한 암 오가노이드**(cancer organoids)는 환자의 특성을 모방하고, 증식 가능하여 개인의 **약물반응을 정확하게 예측하는 등 맞춤형의료에 활용 가능**
- * 암 환자로부터 분리된 조직 내의 성체줄기세포 또는 암줄기세포, 환자 유래 역분화 줄기세포로 제작한 3차원 구조체로서 암환자 조직의 특성을 반영
- 다양한 암 환자의 조직으로부터 분리 제작된 **암 오가노이드를 बैं킹하는 것은 암 오가노이드의 활용을 촉진시킬 수 있으며,**
- 더불어 CRISPR 기반의 유전자 편집기술은 암의 증식, 이동, 전이 등 중요한 암 발생 과정을 이해하는 데에 좋은 틀을 제공함에 따라 암 오가노이드 연구개발을 촉진
- 암 오가노이드는 인체 상피세포의 암화 과정을 대부분 모사하지만, 그 외 **암을 둘러싼 미세환경**(tumor microenvironments)까지 반영하지 못하고 있음
- * 암을 둘러싸고 있는 주위 환경으로, 혈관, 면역세포, 섬유세포, 이를 포함하는 세포외 기질을 포함
- 이러한 제한점을 해결하기 위해 **섬유세포, 면역세포 등을 추가한 공배양 기술**을 개발 추진 중
- 향후 암 오가노이드 제작에 드는 고비용, 장시간 등 제작의 효율성 증대 방안과 효과적인 미세환경 구축기술이 암 오가노이드 활용에 중요한 요소가 될 것으로 전망

▶ 디자인에 의한 오가노이드 성숙화 연구

- 초기 오가노이드 모델은 단순 상피조직으로만 이루어져 있거나 몇 종의 세포들이 무질서하게 혼재된 형태였으나, 최신 기술동향은 다층의 조직 구조 및 고차원 조직 기능을 가지는 오가노이드 제작기술로 발전
 - 오가노이드 연구의 주요 목표는 질병이나 노화된 장기를 대체할 수 있는 기술개발이지만, 현재 오가노이드 기술은 세포 구성, 조직 유사도, 성장, 기능측면에서 많은 기술적 진보가 필요한 상황
- 줄기세포의 자기조직화 능력을 이용한 현재의 오가노이드는 조직의 발달 정도가 태아기 장기와 유사하기 때문에 오가노이드 성숙화가 필요
 - 조직발생 과정의 복잡성과 기능적 성숙화는 서로 연계되어 있기 때문에 세포 다양성 엔지니어링 등을 통해 기능적 성숙화 유도 가능
- Biological history(또는 "narrative 서사")를 이용한 생물학과 공학의 융합으로 개발 가능한 차세대 오가노이드 기술로 Narrative engineering이 제안됨
 - * 세포집단의 형태-생태학적 행동은 현재의 상태뿐만 아니라 앞선 활동, 사건들에 의해서도 영향을 받기 때문에, 생물 시스템에서 'biological history(또는 narrative)'를 통제하는 것은 합성생물학, 생물제작, 생체재료 등 진화하는 엔지니어링의 통합적 설계에 활용 가능

< Narrative engineering 컨셉 >



출처 : Science, Special issue, Organoids, Vol 364, Issue 6444, 07 June 2019: 956-959, Organoids by design

- 공간 디자인 : 자기조직화 준비를 위한 공간 설계, 균질 집합체, 이질 집합체 제작 및 3D 바이오프린팅, 스캐폴드와 같은 생물공학적 접근을 이용한 공간 패턴링 방법 활용
- 생물학적 환경조성 : 생체 내 기관형성, 항상성 및 재생의 복잡성을 재현하기 위한 생물학적 조절인자 선택, 수용성 인자(Hedgehog, Wnt, FGF 등), 다양한 세포외기질(매트릭셀, 콜라젠 등) 및 경도 조절 등
- 합성 환경조성 : 조직공학, 합성생물학, 생물공학, 생체재료, 컴퓨터 모델링 같은 다양한 분야에서 연구되고 있는 합성 환경 조절인자의 설계, 관류, 물리·전기적 자극 등

■ **오가노이드의 미세환경 제어와 분석을 위한 칩(chip) 기술의 적용**

- 오가노이드 기술이 바이오의학의 새로운 영역으로 적용되기 위해서는 미세 환경의 생산, 제어 및 분석을 위한 혁신적인 엔지니어링 접근법이 필요
 - 미세조작(microfabrication)으로 제작된 organoid-on-a-chip은 인체 대부분 장기의 미세환경을 모사하는 성공적인 대안이 될 것으로 예측
 - 특히, 칩은 미세유체 시스템을 통해 기관형성 과정 동안 일어나는 영양 및 산소 분배, 물리적 상호작용을 제공하여 성숙하고 제어 가능한 오가노이드 제작에 기여
- Organoids-on-a-chip은 서로 다른 오가노이드 사이의 상호작용을 연구하기 위한 플랫폼으로 활용될 수 있으며, 이를 통해 약물 상호작용 등 인체 내 장기(organ) 간의 상호작용을 체외에서 연구 가능
 - 미세유체 시스템은 공학이 보유한 자동화, 고효율의 장점을 오가노이드 연구에 제공할 수 있으며, 바이오 센싱과의 결합으로 보다 오가노이드 연구의 재현성을 제고
- 약물 스크리닝, 맞춤형의료 등에 활용이 기대되는 Organoid-on-a-chip 기술은 미세유체 시스템 제작에 사용되는 소재가 저분자 화합물을 흡수하여 약물평가에 어려움을 야기
 - 향후 세포외기질의 능력을 대체할 수 있는 소재 개발이 Organoid-on-a-chip 기술개발의 주요 도전과제가 될 것으로 전망

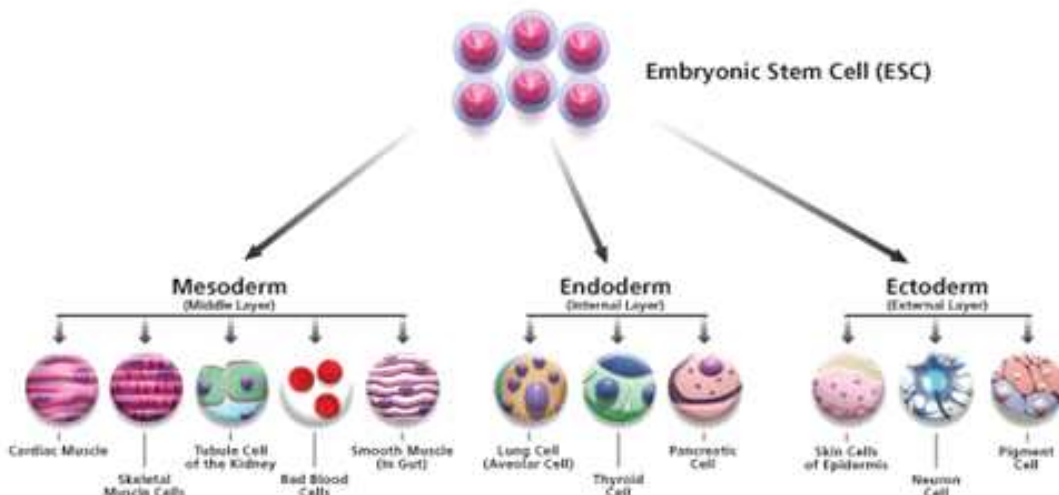
ISSCR 2019 를 통해 본 줄기세포 R&D 트렌드

◇ 지난 6월말 미국 LA에서 개최된 ISSCR(International Society for Stem Cell Research) 2019는 줄기세포의 기초·원천적인 연구주제와 임상·실용적인 R&D 내용을 동시에 다루는 흥미로운 컨퍼런스로서, 새로운 관점의 줄기세포 기초·원천적 연구성과와 활용 가능성을 제시

▣ 그간의 줄기세포 연구를 기반으로 다양하게 분화할 수 있는 줄기세포의 특성을 반영하여 세분화된 연구가 추진 중

- 줄기세포 분화형태 및 단계에 따라 중배엽(Mesoderm), 내배엽(Endoderm), 외배엽(Ectoderm)으로 세분화하여 활발한 기초 및 응용 연구결과를 발표
 - 다양한 세포, 조직과 장기로 분화 발달할 수 있는 만능성 줄기세포(배아 줄기세포 등)는 분화과정 중에 중배엽, 내배엽, 외배엽 줄기세포 단계를 거쳐 해당 조직과 장기를 형성
 - ※ 중배엽은 심근, 혈구, 연골, 비뇨생식기 등 근육과 뼈로 분화, 내배엽은 간, 폐, 위 등 내장기관으로 분화, 외배엽은 표피, 털, 신경, 뇌 등 피부 및 뇌신경계로 분화
 - 유도만능줄기세포(induced pluripotent cells, iPSCs) 발견을 계기로 다양한 줄기세포 기초연구 및 발생·분화연구가 활발하게 진행되었고, 이를 기반으로 세분화된 줄기세포 연구를 촉진
 - ※ 2012년 체세포 핵이식 및 유도만능줄기세포 발견의 공로로 영국의 존 거던(John Gurdon)과 일본의 야마나카 신야(Shinya Yamanaka) 교수가 노벨생리의학상을 수상

< 만능성 줄기세포의 초기 분화형태 >



출처 : BioModels Database(<https://www.ebi.ac.uk/biomodels-main/static-pages.do?page=ModelMonth%2F2010-06>)

○ ISSCR 2019에서는 주요 기초강연의 주제를 중배엽, 내배엽, 외배엽으로 구분하여 각 계통별 최근 연구성과를 발표

- 중배엽(Mechanisms and applications of mesodermal tissues) 관련 내용 : 만능줄기세포로부터 체외(*in vitro*)에서 신장을 형성하는 연구, 근육줄기세포의 활성화 연구, 조혈줄기세포의 자가재생산 등의 연구결과를 발표

- 내배엽(Stem cells and regeneration of endodermal organs) 관련 내용 : 신약 후보물질 스크리닝을 위한 유전자편집 간세포 연구, 간모세포 오가노이드 모델 및 세포치료제로의 활용 연구, 조직분화 및 질환연구를 위한 위장 오가노이드 등 내배엽 관련하여 질환모델 및 오가노이드 연구 활발

- 외배엽(From bench to bedside: Surface ectoderm, neural ectoderm and endocrine organs) 관련 내용 : 줄기세포 다이나믹스에 의한 피부 표피 확장 연구, 만능성 줄기세포를 이용한 인간 뇌 재생 연구, 리프로그래밍을 통한 신경 다양성 연구 등 발표

※ 만능성 줄기세포를 이용한 외배엽 계통의 세포로 분화된 줄기세포치료제 연구의 진전이 가장 빠른 속도로 이루어지고 있는데, 일본에서 iPSC를 이용하여 망막질환(2014년) 및 파킨슨병(2018년)에 대한 최초의 임상시험 실시

■ 줄기세포의 실용화 성과와 함께 이를 뒷받침하는 기초·원천 연구의 중요성을 강조하며, 과학적 연구성과를 비중 있게 다룸

○ 줄기세포는 분화·발생학 등 생명과학의 기초연구부터 질환 모델링을 통한 신약개발 응용, 줄기세포치료제 및 조직공학·장기 개발까지 바이오 R&D에 광범위하게 활용

- 줄기세포의 임상적, 활용적 연구성과와 이의 기반이 되는 기초적 연구 성과를 순차적으로 발표하며, 기초연구가 실용화로 원활히 연계되는 중개 연구가 중요하다는 것을 강조

※ 오가노이드 기술로 모발세포에서 모낭을 제작하여 탈모 해결 가능성을 제시하는 연구결과 발표(Karl Koehler, 미국 인디애나 대학)에 이어 줄기세포 기반의 오가노이드 형성 원리에 관한 기초연구 내용을 발표(Hans Clevers, 네덜란드 후브레르트 연구소)

○ 줄기세포의 다양한 분화 가능성을 반영하듯 줄기세포에 관한 광범위한 기초연구가 활발하게 추진 중

- 근골격 등 성체줄기세포 노화에 따른 재생력 감소에 대한 이해, 줄기세포 이질성(heterogeneity), 줄기세포 niche 등 미세환경, 암 줄기세포, 후성 유전학적 분화조절 등에 관한 연구 활발
- 단일세포 분석기술 발전에 따른 단일세포 생물학 연구 트렌드와 맞물려 그간 연구가 어려웠던 원리 규명에 관한 연구결과 발표
 - 직접교차분화(direct reprogramming, transdifferentiation, direct conversion) 메커니즘 관련하여 단일세포 맵핑을 통한 계통 추적, 단일세포 기반의 바이오인포매틱 플랫폼을 통한 세포전환 전사요소 발굴 등으로 세션 구성
 - * 직접교차분화 세션에서는 국내기관 소속 연구자 2명(동국대 김종필 교수, 서울대 강경선 교수/김다현 연구원)이 각각 직접교차분화에 관한 국내 우수성과를 발표
- 줄기세포의 본격적인 실용화와 임상 적용을 앞두고 교육, 윤리, 지불 정책 등에 많은 청중들이 몰리며 관심 집중
 - 미국 전역에서 줄기세포 치료를 제공하는 클리닉이 속속 생기는 상황에서 재생의료에 대해서 환자 뿐 만 아니라 임상의를 대상으로 한 교육과 컨설팅의 필요성을 강조
 - 재생의료 컨설팅 서비스(Regenerative Medicine Consultation Service, RMCS)로 축적된 데이터 분석을 통해 증명되지 않은 재생의료로부터 환자를 보호하고, 서비스를 향상시킬 수 있는 방안을 논의
 - * 미국 FDA가 미허가 줄기세포 치료를 제공하는 클리닉에 대한 금지명령을 내리고 있으나, 미국 내 700개 이상의 클리닉에서 소비자가 직접 의뢰(direct-to-consumer)하는 미허가 줄기세포 치료를 수행 중인 것으로 조사
 - * 이에 미국 메이오 클리닉(Mayo clinic)에서는 재생의료에 대한 교육, 오류정보 안내 등 재생의료를 고려하고 있는 환자들을 돕기 위해 2011년부터 재생의료 컨설팅 서비스(RMCS)를 실시
 - 또 다른 발표에서는 미국 남서부 지역 내 DTC 줄기세포 클리닉의 줄기세포 치료 광고가 과학적으로 증명된 것인지에 대해서 조사하여 클리닉에서 실시하는 치료의 과학적 근거를 담보할 수 있는 질의사항을 ISSCR에 제안
 - 재생의료는 현재 헬스케어 교육과 격차가 있기 때문에 차세대 재생의료 임상의 훈련 및 교육을 위한 커리큘럼 필요
 - 줄기세포·유전자치료제 등 혁신적 치료제의 지불 개혁을 위한 전략으로, 양(volume)에서 질(value)로의 이동이라는 주제로 발표

- 기존의 양-기반(volume-based)과 행위별수가제(fee-for-service) 의료상환 시스템은 고가치(high value), 고비용(high cost)의 혁신적 치료제에 부적합하기 때문에 가치 기반의 새로운 지불전략이 필요
- 줄기세포 유래 면역세포치료제 개발 가능성, 줄기세포 연구 데이터 및 재생의료 임상 데이터의 DB화 등이 이슈로 파악
- 줄기세포로부터 분화된 범용성 CAR-NK(자연살해세포, Natural Killer Cell)와 동종 CAR-T 세포치료제 연구내용에 많은 관심
 - 자연살해세포(Natural Killer Cell, NK cell)는 환자가 아닌 건강한 타인의 세포를 사용할 수 있기 때문에 기성품(off-the-shelf) 형태의 면역세포 치료제 개발에 이상적
 - * 2017년 2개의 CAR-T 치료제가 미국 FDA의 승인을 받았으나, 환자 자신의 T세포를 이용하여 복잡한 유전적 엔지니어링 과정을 거쳐야 하는 CAR-T 치료제는 고가의 개인 맞춤형 치료제로서 산업화의 허들로 작용
 - * 미국의 HebeCell사는 인간 iPSC를 혈관내피 전구세포로 전환시킨 뒤, NK세포로 분화시켜 모든 환자에게 적용 가능한 off-the-shelf CAR-NK 생산 플랫폼을 발표
- 일본 재생의료 데이터베이스(National Regenerative Medicine Database, NRMD)를 소개하였는데, NRMD는 재생의료 대규모 임상 데이터 등록 시스템으로 임상연구에서 시판 후 조사까지의 데이터를 제공
 - 이외 Stemformatics라는 줄기세포 생물학자와 생물정보학자 간의 협력을 기반으로 한 웹사이트를 소개(호주 멜버른대학)

숫자로 보는 ISSCR 2019

- ◆ 100개 이상의 기업, 4,000명의 참가자, 200명 이상의 발표자, 20시간 이상의 네트워킹, 1,600개의 포스터 발표
 - 전시부스, 세미나 외에도 잡 매칭, 런천미팅(여성과학자, 젊은연구자 모임 등)과 네트워킹 회의(Science Advocacy & Communications Seminar, 주니어 연구자 소셜 나이트 등)로 다양한 프로그램 마련



국내외 성과 : 언론 등에 보도된 줄기세포 분야의 국내외 주요 R&D 성과 정리

* 바이오인 줄기세포콘서트 홈페이지(www.bioin.or.kr/konscrt) 내 KoNSCRT 지식에 매월말 게시되는 국내외 주요성과 정보를 제공

<2019. 6월>

□ 해외 주요 연구성과

○ 일본의 주요 연구성과

- 액체풀을 이용해 조혈모세포* 대량 배양법 개발(도쿄대 줄기세포생물학 야마자키 사토시 특임준교수팀, '19.6.4)
 - * 혈액세포를 공급하는 조혈줄기세포
 - 쥐 배아줄기세포를 이용해 휴먼상태의 난포세포 체외 배양* 성공(규슈대 생식생물학 하야시 카츠히코 교수팀, '19.6.5)
 - * 배양할 시 산소농도를 대기의 약 1/4(5%)까지 낮추고 생체 내부와 유사한 환경을 만든 결과, 3주간 휴먼상태의 난포세포 생성
- ※ Proceedings of National Academy of Sciences 게재

□ 국내 주요 연구성과

○ 줄기세포 관련 실용화 기반기술 성과

- 비만세포 과립*을 이용해 줄기세포의 염증제어능력 향상 기술 개발(부산대 김형식 교수, 서울대 강경선 교수, 이병철 박사 공동연구팀, '19.6.3)
 - * 아토피 피부염의 발병원인, 비만세포 과립에 줄기세포가 노출되면 기존에 보유하고 있는 염증제어능력(치료효능)이 향상되는 사실 확인
- ※ Proceedings of National Academy of Sciences 게재
- 줄기세포 이송 및 이식이 가능한 스케폴드 마이크로 로봇* 개발(DGIST 로봇공학전공 최홍수 교수팀, '19.6.9)
 - * 정확한 양의 줄기세포 기반 치료세포를 신체조직 및 장기에 정밀하게 이식 가능
- ※ Science Robotics 게재
- 괴사성 공막염* 치료법 발견(중앙대학교병원 김지택 교수, 제일안과병원 김재찬 교수 공동연구팀, '19.6.11)

- * 눈의 흰자(공막) 일부가 까맣게 변하는 괴사성 병변, 연구진은 괴사성 공막염 치료를 위한 연골막 이식의 안구 복원 효과는 연골막의 중배엽 줄기세포 영향이라 판단하여 향후 중배엽 줄기세포의 실험적 규명 연구 계획

※ The Ocular Surface 게재

- 줄기세포 시술의 삼차신경통* 치료 효과 확인(Stem cell Treatment & Research Institute, 97.7 B&H 의원 공동연구팀, '19.6.11)

- * 삼차신경(이마, 뺨, 턱으로 가는 세 가닥의 신경)이 뇌 안에서 갈라져 나올 때 주위의 혈관이 신경을 압박해 통증이 나타나는 현상

- 유전적으로 안전한 직접교차분화 유래 인간 신경줄기세포 제작(강스탬 바이오텍, '19.6.12)

※ Molecular Therapy-Nucleic Acids 게재

○ 줄기세포 관련 특허 성과

- 세포 크기에 따른 간엽줄기세포 배양방법에 대한 캐나다 특허 취득 (메디포스트, '19.6.26)

<2019. 7월>

□ 해외 주요 연구성과

○ 미국의 주요 연구성과

- 인간 줄기세포를 이용해 머리카락 성장 기술* 개발(샌포드버넌프레비스 의학연구소, '19.7.2)

- * 인간 줄기세포를 이용해 쥐 실험에서 자연스러운 모양의 모발을 기르는데 성공

○ 기타 국가의 주요 연구성과

- 줄기세포를 특정 기관 및 조직으로 유도하는 치료법 개발(영국 브리스틀대 세포분자의학 애덤 페리만 교수팀, '19.7.4)

※ Chemical Science 게재

- 중간엽줄기세포를 이용해 항암 단백질이 암세포의 새 혈관 생성을 제어하는 기전 규명(스페인 바르셀로나 생체의학연구소 앙헬 네브레다 박사팀, '19.7.18)

※ Nature Communications 게재

□ 국내 주요 연구성과

○ 줄기세포 관련 기초·기전연구

- 환자 iPSC를 이용해 확장성 심근병증 발병 원인 규명 및 표적 제시 (성균관대 이재철 교수팀, 미국 스탠퍼드대 공동연구팀, '19.7.18)

※ Nature 게재

- 복합 줄기세포*로 심장기능 회복 과정 규명(가톨릭대 박훈준 교수, 홍콩 시립대 반기원 교수, 티엔알바이오랩 문성환 이사 공동연구팀, '19.7.22)

* iPSC, 중간엽 줄기세포

※ Nature Communications 게재

○ 줄기세포 관련 실용화 기반기술 성과

- iPSC로부터 심근세포 분리 및 다량 채취 기술 개발(서울대병원 순환기내과 김효수 교수팀, '19.7.4)

※ Circulation 게재

- 여드름 흉터에 레이저 치료와 줄기세포배양액 치료 병행이 효과적임을 확인(삼성서울병원 피부과 이종희 교수팀, '19.7.16)

※ Journal of Dermatological Treatment 게재

- 인간 전분화능 줄기세포를 이용해 인간 간 모델 제작(한국생명공학연구원 줄기세포융합연구센터 손명진 박사팀, '19.7.23)

※ Journal of Hepatology 게재

- 3D 프린터로 제작한 식도에 인간유래 간엽줄기세포를 이식·배양 후 실험동물에 이식 성공(서울대병원 정은재, 인제대 신정욱 교수 공동연구팀, '19.7.25)

※ Tissue Engineering 게재

- 중간엽줄기세포의 크론병 치료효능 강화* 확인(강스템바이오텍, '19.7.31)

* 염증성 사이토카인인 인터루킨-1베타와 인터페론-감마를 인간 제대혈 유래 중간엽줄기세포에 처리해 크론병 치료효능 증가 확인

※ Tissue Engineering and Regenerative Medicine 게재

○ 줄기세포 관련 특허 성과

- 줄기세포 효능을 높인 배양방법에 관한 유럽특허* 취득(메디포스트, '19.7.24)
 - * 간엽줄기세포의 배양방법(Method for culturing mesenchymal stem cells)
- 암줄기세포 성장을 억제하는 펩타이드를 개발해 유럽특허 등록(나이베, '19.7.25)
 - * 암줄기세포의 성장억제용 항암 기능성 펩타이드 및 그 용도(Anti-Cancer Peptide for Inhibition of Proliferation on the Cancer Stem Cells and Use Thereof)

<2019. 8월>

□ 해외 주요 연구성과

○ 미국의 주요 연구성과

- 면역관문억제제를 줄기세포 이식과 결합해 사용하는 방법 개발(마운트 시나이병원 조슈아 브로디 박사팀, '19.8.5)
 - * 면역관문억제제를 줄기세포이식과 결합해 사용하면 T세포가 증가해 암을 죽이는 면역반응이 10배 증가되는 것을 발견
- ※ Cancer Discovery 게재

○ 기타 국가의 주요 연구성과

- 인간 배아줄기세포를 이용한 심근세포 기능 강화 방법* 발견(영국 케임브리지대학 심혈관 재생의학연구소 산자이 시나 교수팀, '19.8.5)
 - * 인간 배아줄기세포로 심근세포와 심외막 세포를 제작하여 심근에 동시 이식 시 심근세포 기능이 강해지는 사실 확인
- ※ Nature Biotechnology 게재
- 텔로미어*가 배아줄기세포 분화에 영향을 미치는 사실 확인(스페인 국립 중앙암연구소(CNIO) 마리아 블라스코 박사팀, '19.8.21)
 - * 염색체 말단의 염기서열 반복 부위로, 염색체 손상이나 염색체 간 비정상적 결합을 방지하는 기능 수행
- ※ eLife 게재

□ 국내 주요 연구성과

○ 줄기세포 관련 기초·기전연구

- 조혈줄기세포 이동에 관여하는 단백질* 규명(고려대 전태훈 교수팀, '19.8.6)
 - * polycomb 단백질이 골수 내 미세 환경을 변하시켜 조혈줄기세포가 말초로 이동하는 과정을 돕는 사실을 밝힘

- 줄기세포 이식 생착률을 높여주는 단백질* 규명(서울대 한호재 교수팀, '19.8.15)
 - * 미세소관 운송 단백질(BICD1)
 - ※ Cell Death & Disease 게재
- 위 점막을 재생하는 줄기세포 존재 및 특성 규명(DGIST 김충경 교수팀, 오스트리아 Institute of Molecular Biotechnology 구분경 박사, 영국 캠브리지대 Benjamin D. Simons 교수 공동연구팀, '19.8.19)
 - ※ Cell Stem Cell 게재

○ 줄기세포 관련 실용화 기반기술 성과

- 줄기세포를 치료 부위에 흩어지지 않게 삽입하는 주사제* 개발(한국과학기술연구원 생체재료연구단 송수창 책임연구팀, '19.8.11)
 - * 줄기세포가 퍼지지 않게 하이드로젤(Hydrogel)을 섞은 주사제 개발
- 신장 조직의 재생효과를 향상시키는 생체모방 생분해성 고분자 지지체 개발(차의과학대학교, 미국 시카고대학교 공동연구팀, '19.8.20)
 - * 조직재생을 위한 거의 모든 생분해성 지지체에 적용 가능한 플랫폼 원천 기술로, 사업화 시 줄기세포 치료제 및 오가노이드 기술 등에 응용가능
- 성체줄기세포와 miRNA 활용한 심근경색 치료법* 개발(가톨릭관동대 바이오융합연구원, '19.8.27)
 - * 성체줄기세포를 분리·정제한 뒤 성체줄기세포가 몸속에서 제 역할을 하도록 돕는 마이크로리보핵산(miRNA)을 병합, 심근경색 동물모델에 투여한 결과 50% 정도 회복

○ 줄기세포 관련 특허 성과

- 태반 유래 중간엽 줄기세포 관련 국내특허* 획득(차바이오텍, '19.8.12)
 - * 향상된 산후 부착형 세포 및 그의 용도(태아줄기세포 가운데 태반의 양막에서 유래한 중간엽 줄기세포에 대한 것)
- 줄기세포 활용 발모 촉진* 관련 국내 및 일본특허 동시 취득(인스코비, '19.8.21)
 - * 특정 조건 하에 배양한 줄기세포를 체내이식용기(캡슐)를 통해 생체에 이식하는 방법이 발모 효과를 증진시키는 사실 확인
- iPSC 제작 관련 미국특허권* 취득(셀리버리, '19.8.24)
 - * iPSC 제작을 위한 세포투과성 역분화 유도인자 등에 대한 것

동향 및 뉴스 : 줄기세포 동향자료와 뉴스에 관한 정보 제공

- * 바이오인 줄기세포콘서트 홈페이지(www.bioin.or.kr/konscrt) 내 줄기세포뉴스와 동향 메뉴에 게시되는 정보를 제공
- * 제목에 링크가 연결되어 있으니 클릭하여 자세한 내용을 확인하시기 바랍니다.

제목	출처	등록일
동향(국내외 전문기관 및 학회에서 발간한 관련 보고서와 자료)		
조혈줄기세포의 이동에 관여하는 단백질 규명	한국연구재단	2019.8.12
복합 줄기세포를 활용한 심근경색 치료법 개발	한국연구재단	2019.7.29
줄기세포 배양 관련 배양액, 성장인자, 소재 등의 국산 제품 개발 동향	생물학연구정보센터(BRIC)	2019.7.2
방광 질환의 줄기세포 치료	한국분자세포생물학회	2019.6.20
뉴스(국내외 언론사에서 보도된 관련 뉴스와 기사)		
"바이오시밀러 한국 최고..일본 재생의료 따라잡는데 집중"	메디파나	2019.8.27
"생명의 '블랙박스' 텔로미어, 배아줄기세포 유전자도 제어"	연합뉴스	2019.8.21
위 점막 재생 돕는 위샘 줄기세포 역할 규명	동아사이언스	2019.8.20
이식된 줄기세포 생명력 높이는 단백질 원리 규명	동아사이언스	2019.8.16
KIST, 줄기세포 보호·효과 극대화 주사법 개발	조선비즈	2019.8.12
"첨단재생의료법으로 제2의 인보사 사태 방지 가능"	청년의사	2019.8.8
첨생법 준비하는 복지부 "재생의료·바이오 1조원 투입"	데디컬타임즈	2019.8.8
히딩크덕에 인보사파문에도 불티나는 줄기세포치료제	이데일리	2019.8.7
면역관문억제제+줄기세포이식, 치료 저항성 비호지킨 림프종에도 효과	메디게이트	2019.8.7
어렵게 첨단재생의료법 통과됐지만 갈리는 여론	데일리메디	2019.8.4
제약·바이오 업계 숙원 '첨단바이오법' 국회 통과..재생의료 육성 기반 마련	전자신문	2019.8.3
줄기세포로 신약 효과 검증하는 인공간 만든다	동아사이언스	2019.7.23

재생의료 강국으로 떠오른 일본…"2014년 제도 마련 후 폭발적 성장"	청년의사	2019.7.17
심장근육 줄기세포 2배 더 얻는 방법 개발	서울경제	2019.7.8
세계 최초 심근줄기세포 표지자 규명…심장 줄기세포, 유전자 치료 가시화	메디컬월드	2019.7.5
"원하는 부위에 줄기세포 유도하는 치료법 처음 개발"	연합뉴스	2019.7.4
韓·美·日 기업 `줄기세포·재생의료` 국경 뛰어넘는 투자	디지털타임즈	2019.6.30
쥐 몸에서 인간 모발 성장…美 연구팀, 줄기세포 실험 성공	나우뉴스	2019.6.28
[칼럼] 알코올성 간경화, 간이식 필요없는 자가 줄기세포 치료 주목	뉴스포인트	2019.6.28
"줄기세포 규제에 임상연구 어려워...첨단바이오법 국회통과 서둘러야"	서울경제	2019.6.13
[IF] 머리카락 굵기 로봇에 줄기세포 배양, 원하는 신체 조직까지 정확 하게 이송	조선비즈	2019.6.13
[건강의학정보] 노화를 되돌리는 줄기세포 치료! 어디까지 왔을까?	건강다이제스트	2019.6.12
줄기세포 이식 마이크로 로봇 개발…뇌질환 치료 새 길	조선비즈	2019.6.9
日 연구팀, 줄기세포 활용 지방간염 걸린 '미니 간' 재현	연합뉴스	2019.5.31

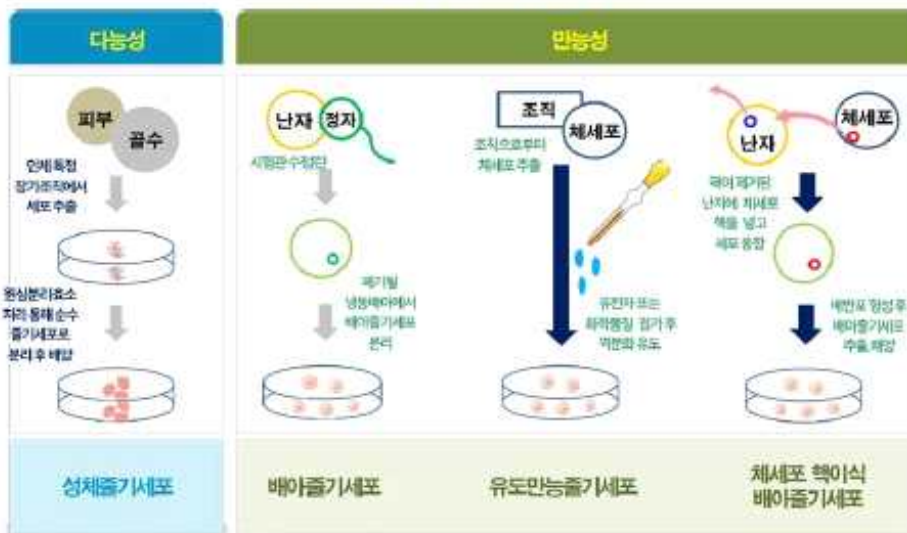
분석 리포트 : 글로벌 줄기세포치료제 시장현황 및 전망

* 생명공학정책연구센터가 Frost & Sullivan에 의뢰한 보고서를 기반으로 작성하였으며, 바이오인 홈페이지(www.bioin.or.kr) 내 BioIndustry(No.132 2018-11)로 발간

1. 줄기세포 및 줄기세포치료제 정의

- 줄기세포(Stem cell)란 조직분화 과정에서 볼 수 있는 '미분화 세포'로서, 인체를 구성하는 다양한 조직으로 분화 가능한 세포
 - 줄기세포는 분화능력(Differentiation), 자가복제능력(Self-renewal), 호밍효과(Homing effect) 등의 고유한 특성*을 지님
 - * 줄기세포는 이론적으로 모든 종류의 기능세포로 분화가 가능하며(Differentiation), 스스로 자기와 동일한 형태 및 능력을 가진 세포로 복제할 수 있으며(Self-renewal), 정맥 내 투여시 손상된 부위를 스스로 찾아갈 수 있음(Homing effect)
 - 분화 가능성을 기준으로 210여개 모든 인체세포로 분화 가능한 '만능성 줄기세포'와 3 ~ 5개 특정 세포로만 분화 가능한 '다능성 줄기세포'로 구분 가능
 - 줄기세포를 분리하는 세포원 및 생성 방식에 따라 '성체줄기세포(Mesenchymal Stem Cells, MSCs)', '배아줄기세포(Embryonic stem cell, ESC)*', '유도만능줄기세포(Induced Pluripotent Stem Cells, iPSC)로 구분 가능
 - * 배아줄기세포는 '배아 유래'와 '체세포 핵이식'을 통해 생성 가능

< 줄기세포 분류 및 생성 과정 >



출처 : 생명공학정책연구센터, 글로벌 줄기세포 시장 전망 2017-2025, 2017.6

□ 줄기세포치료제는 재생의학(Regenerative Medicine)에 속하며, 최근 유전자가 조작되어 기능이 강화된 형태의 줄기세포치료제 개발 활발

○ 재생의학은 인간의 세포와 조직, 장기를 대체하거나 재생시켜서 원래의 기능을 할 수 있도록 복원시키는 의학 및 의료 분야

- 재생의학은 세포치료제, 유전자치료제, 조직공학, 저분자화합물 및 바이오의약품 등 4개 분야로 분류

< 재생의학 분류 및 세부내용 >

분야	세부 내용
세포치료제 (Cell Therapy)	<ul style="list-style-type: none"> • 손상되었거나 질병이 있는 세포/조직을 회복시키기 위해 살아있는 세포를 사용하여 재생을 유도 • 이 세포들은 신약개발과 독성검사, 바이오마커 등에도 이용됨
조직공학 (Tissue Engineering)	<ul style="list-style-type: none"> • 생물학적 대체 이식재를 개발하는 분야로 합성물질, 생체적합 물질, 지지체 등을 포함
유전자치료제 (Gene Therapy)	<ul style="list-style-type: none"> • 질병의 상태를 바꾸도록 처리될 수 있는 변형된 유전자를 세포에 전달
저분자 화합물 및 바이오의약품 (Small Molecules and Biologics)	<ul style="list-style-type: none"> • 세포의 재생적 특성을 회복하기 위하여 이 세포들을 자극할 수 있는 화학의약품과 세포 구성 물질이 사용

출처 : Frost&Sullivan, The New Age of Regenerative Medicine, 2015.7, 생명공학정책연구센터 재가공

< 재생의학과 줄기세포치료제의 범위 >



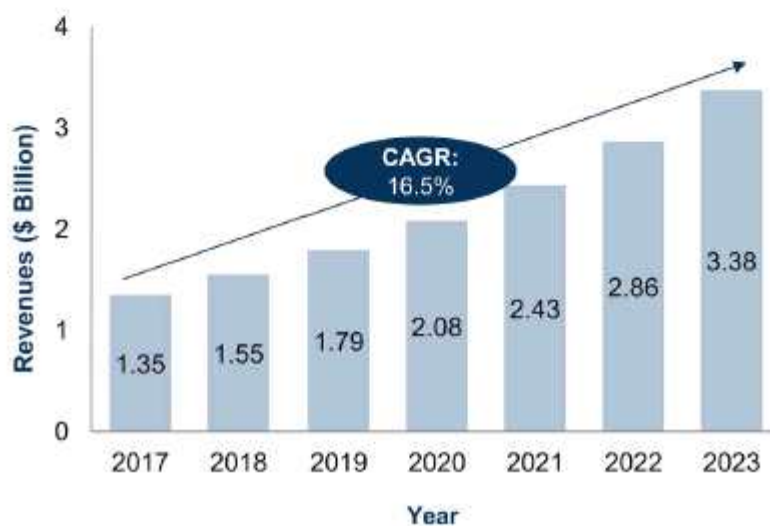
출처 : 생명공학정책연구센터, Global Stem Cell Industry Outlook(Frost & Sullivan 분석), 2018.11

2. 줄기세포치료제 시장 현황 및 전망

1) 전체 시장과 지역별 시장 현황 및 전망

- 글로벌 줄기세포치료제 시장은 2017년부터 13.5억 달러에서 연평균 16.5%로 성장하여 2023년에는 33.8억 달러 규모에 이를 것으로 예상
- 다양한 질병치료를 위해 자가 또는 동종의 지방유래줄기세포(Adipose Derived Stem Cells, ADSCs)*, iPSCs 및 성체줄기세포를 기반으로 하는 줄기세포치료제에 대한 수요가 점차 증가하는 추세이며,
 - 치료효과가 높은 줄기세포-유전자치료제와 같은 병용요법이 FDA의 빠른 승인을 유도하는 추세
 - * 성체줄기세포로서 낮은 면역원성과 높은 면역억제 성질을 가지고 있으며 최소 침습적 절차를 통해 쉽게 확보 가능
- 급속도로 성장하는 줄기세포치료제 시장은 정부지원이 증가함에 따라 혁신적인 치료제 및 치료기술을 도입한 벤처기업에게 중요한 기회를 제공
- 줄기세포 및 세포·유전자치료제의 상업적 생산이 증가함에 따라 완전통합시스템, 단일사용 생물 반응기와 같은 폐쇄시스템 및 cGMP 생산을 위한 독점적인 일회용 제품 생산 증가 예상
 - 현재 벡터 생산 등을 위한 대규모 제조시설 미비로 줄기세포를 포함한 세포·유전자치료제 생산이 제한된 상황

< 글로벌 줄기세포치료제 시장 현황 및 전망(2017-2023년, 단위: 십억달러) >



출처 : 생명공학정책연구센터, Global Stem Cell Industry Outlook(Frost & Sullivan 분석), 2018.11

- 미국은 엄격한 규제에도 불구하고 가장 많은 임상시험을 진행 중이며, 일본은 개정된 규정으로 줄기세포치료 연구를 가속화
- 큰 규모의 세포치료제 회사를 가장 많이 보유한 미국은 줄기세포치료제의 후기 임상시험 횟수의 최고치 기록
- 영국과 독일은 미국 다음으로 중요한 줄기세포치료제 시장으로, 현재 줄기세포 치료 연구가 유럽 전역으로 확산
- 일본의 조건부 승인 정책*은 줄기세포치료 연구를 촉진시키고 있으며, 국제적인 파트너십을 유인
 - * 병·의원에서 허가받지 않은 줄기세포치료제라도 의사 책임 하에 시술 허용하며 일정 정도의 안전성이 있다고 판단될 경우 효능이 어느정도 입증된 상태에서 세포치료제를 7년간 시장에서 판매 허용하고 이후 유효성 확인하도록 지원
- 중국 정부의 외국인 투자, 협력 및 파트너십에 대한 규제 완화로 환자 풀(pool)의 확대와 줄기세포치료제 시장 성장을 촉진
- 한국 정부는 줄기세포치료제에 대한 높은 투자 및 벤처 지원이 있으나, 민간 펀드의 제한과 규제 문제 존재

< 글로벌 줄기세포치료제 규제 및 정책 현황 >



출처 : 생명공학정책연구센터, Global Stem Cell Industry Outlook(Frost & Sullivan 분석), 2018.11

2) 줄기세포치료제의 주요 파이프라인 현황

- 대부분의 줄기세포치료제 허가 제품은 피부과 및 근골격계 질환 치료 분야이나, 종양 및 신경질환 등 다양한 질환 치료제가 주요 파이프라인에 포함
- 심혈관 및 신경계 관련 치료제 출시를 앞두고 있으며, 근골격계 질환에서 다양한 초기단계 임상 파이프라인 존재

3. 줄기세포치료제 산업의 영향요인

1) 성장 촉진 및 저해 요인

- 줄기세포치료제 시장은 공공 및 민간의 R&D 지원 확대와 동시에 신흥시장의 등장 등으로 시장 성장이 촉진 될 것으로 기대
- 하지만 엄격한 규제와 윤리적 문제, 안전성 이슈 등이 줄기세포치료제 시장의 성장 저해 요인으로 작용할 가능성 존재

< 줄기세포치료제 산업의 성장 촉진 및 저해 요인 >

구분	요인	세부내용
성장 촉진 요인	신흥 시장의 등장	<ul style="list-style-type: none"> • 중국, 한국과 같은 신흥시장의 등장은 의료관광을 촉진시키고 새로운 치료 솔루션을 제공 • 배아줄기세포와 골수이식 분야는 가장 각광받고 있는 분야
	R&D 지원 증가	<ul style="list-style-type: none"> • R&D에 대한 정부투자 및 민간펀딩이 초기 및 후기 임상시험을 지원 가능 • 전 세계 8개 주요 줄기세포 연구기관 중 4개가 줄기세포치료제 연구의 선도국가인 미국에 존재
	인구 고령화	<ul style="list-style-type: none"> • 줄기세포치료제는 오래되고 손상된 세포 및 조직 대체, 항노화 등의 효과로 인해 건강노화에 기여
성장 저해 요인	엄격한 규제	<ul style="list-style-type: none"> • 새로운 줄기세포치료제를 생물학적 제제로 분류하는 FDA의 엄격한 규제는 전반적인 제품 출시를 지연시키는 요인 • 미국을 제외한 그 외 국가들의 불명확하고 정의되지 않은 엄격한 규제로 연구 및 제품 출시를 방해
	안전성 이슈	<ul style="list-style-type: none"> • 줄기세포치료제는 장기적인 안전성과 효능에 관한 자료가 부족하여 다양한 질환치료 잠재력 가지고 있음에도 불구하고, 암 유발 가능성 내포 • 한국과 같이 승인되지 않은 미용관련 일부 줄기세포시술이 기존의 줄기세포치료제 제품에 부정적 영향
	윤리적 문제	<ul style="list-style-type: none"> • 배아줄기세포의 사용은 배반포의 파괴를 수반하며, 이는 인권 침해 등의 윤리적 문제 초래 • 시장은 인권문제가 발생되지 않는 인간배아줄기세포를 생산하기 위한 혁신적 기술개발 요구

출처 : 생명공학정책연구센터, Global Stem Cell Industry Outlook(Frost & Sullivan 분석), 2018.11

2) 도전 및 기회 요인

- 높은 치료비용, 까다로운 제조 프로세스 등이 줄기세포치료제 산업에 주요한 도전과제로 인식
- 하지만 최근 기술혁신을 통해 세포의 대량생산 및 기타 유망한 분야로의 활용 가능성 확대 등이 시장 성장의 기회요인으로 작용할 것으로 기대

< 줄기세포치료제 산업의 도전 및 기회 요인 >

구분	요인	세부내용
시장 도전 요인	고가의 치료비용	<ul style="list-style-type: none"> • Kymriah와 Yescarta에서 출시된 줄기세포치료제는 30만-50만 달러 사이의 가격으로 적절한 상환 없이 판매되어 많은 환자의 접근을 제한
	기증자 부족	<ul style="list-style-type: none"> • 동종 줄기세포 유래의 치료제 개발이 추진되면서 충분한 기증자 부족으로 세포 배양 및 후속 치료제 개발에 제약
	중앙에 치중된 편당	<ul style="list-style-type: none"> • 중앙에 치중된 자금지원으로, 심혈관계, 신경계 및 근골격계 질환에 대한 전반적인 임상시험 자금 조달이 부족
	까다로운 제조 프로세스	<ul style="list-style-type: none"> • 제조 타임 라인 준수가 중요한 세포치료제 개발에서 제조 프로세스에 대한 충분한 실시간 정보가 부족하면 생산이 지연되고, 제품 변동성에 영향을 미칠 수 있음
시장 기회 요인	기술 혁신	<ul style="list-style-type: none"> • 인간 배아를 파괴하지 않고 피부세포를 배아줄기세포와 유사하게 리프로그래밍하는 유도만능줄기세포(iPS) 제작기술의 진보 • 세포 선별 및 세포 배양기술의 최근 개선으로 줄기세포 생존 및 생체 이용률 향상과 성체줄기세포의 대량 생산 가능
	신약 개발 분야에 활용 확대	<ul style="list-style-type: none"> • 목표질환 확인, 질병기작 및 대사경로 등의 연구개발에 활용 ※ 줄기세포 유래 간세포는 독성학 및 신진대사 연구에 활용 • 줄기세포 기반 신약개발 플랫폼은 신약 후보물질 스크리닝의 신기술로 부상되고 있으며, 이를 통한 새로운 수익 창출 기대
	기타 유망한 응용 분야 확대	<ul style="list-style-type: none"> • (오가노이드) 하버드 줄기세포연구소는 쥐 배아줄기세포를 심근세포로 분화하여 전기 충격에 반응하는 심장조직 생산 • (희귀질환) 줄기세포치료법을 통해 Alport syndrome*으로 인한 신장 결함 치료 가능성 제시 * 알포트증후군: 유전성 신장질환으로 신장 증상 외에도 난청, 눈 이상 등 다른 장기의 이상을 동반하는 증후군

출처: 생명공학정책연구센터, Global Stem Cell Industry Outlook(Frost & Sullivan 분석), 2018.11

4. 줄기세포치료제 산업의 기업활동 및 발전전망

1) 주요기업 협력사례 및 혁신기업 활동

- 최근 줄기세포치료제 시장에서 다수의 인수합병 및 파트너십의 체결로 줄기세포치료제 산업의 주요 플레이어 활동 변화
- 줄기세포치료제 산업의 주요 플레이어들은 치료적, 지리적 및 기술적 전문지식을 습득하기 위해 M&A를 추진 중이며, 틈새시장에서 활동 중인 중소·벤처기업과의 협력 활발

< 최근 주요기업 M&A 및 파트너십 체결 사례(2018년) >

업체명	유형	주요내용
CRISPR Therapeutics & Viacyte, Inc.	전략적 협업	<ul style="list-style-type: none"> • Viacyte가 개발한 유전자조작 동종이형 줄기세포치료제의 개발, 상용화 협력에 초점 • 웨장 계통 줄기세포치료제를 개발하여 환자에게 안전하고 효율적으로 전달하는 것을 목표
Collect Biotechnology & Cell2in	동의	<ul style="list-style-type: none"> • Collect Biotechnology는 자사의 기술 플랫폼인 ApoGraft와 Cell2in의 독점기술인 FreSHtracer를 결합하여 과학적 평가를 수행하기 위해 Cell2in과 계약을 체결 • 협력연구는 형광염료를 사용하여 줄기세포 품질을 모니터링하여 산화 스트레스 상태를 분석하는 것을 목표로 추진
Sanofi & Evotec	R&D 협상	<ul style="list-style-type: none"> • 당뇨병 줄기세포치료제 개발을 위한 두 번째 협업으로써 두 기업은 당뇨병 환자를 위한 베타세포 대체치료 연구의 선두주자로 부상 <p>※ Sanofi은 Evotec에게 300만 유로 지급</p>
Cynata Therapeutics & University of New South Wales	연구협업	<ul style="list-style-type: none"> • Cynata는 NSW 대학과 공동으로 관상 동맥질환을 목표로 하는 줄기세포치료제를 개발할 예정 • 독점적인 Cymerus ™ 기술 플랫폼을 사용하여 중간엽 줄기세포 기반 치료제 개발을 목표

업체명	유형	주요내용
Athersys & Healios	라이선싱 협상	<ul style="list-style-type: none"> Athersys는 2,000만 달러의 라이선스 비용 외 로열티를 받고 MultiStem®*을 개발하고 상용화할 권리를 Healios에 부여 심혈관계, 신경계, 염증 및 면역질환 영역에서 여러 가지 개별 질병 및 상태를 치료하기 위한 독점적인 줄기세포치료제
Mesoblast & Tigenix	라이선싱 협상	<ul style="list-style-type: none"> Mesoblast는 Tigenix에게 지방유래 중간엽 줄기세포치료제인 CX601의 사용 및 전세계 상용화에 대한 글로벌 특허 라이선스를 부여 ※ Tigenix는 개발을 위해 계열사 및 제 3 자에게 하위 라이선스 부여 가능
AstraZeneca & SWIBCo	전략적 협업	<ul style="list-style-type: none"> AstraZeneca는 Procella Therapeutics와 함께 Smartwise의 카테터 주입방법과 줄기세포 기술을 사용하여 심혈관계 질환에 대한 새로운 카테터* 기반 치료법을 개발할 예정 병을 다루거나 수술을 할 때 인체에 삽입하는 의료용 기구 ※ Procella와 Smartwise는 SWIB Holdings의 자회사
Anika Therapeutics & Institute of Integrative biology	연구협업	<ul style="list-style-type: none"> Anika Therapeutics는 골관절염 치료를 위한 주사용 중간엽 줄기세포치료제를 개발하기 위해 Institute of Integrative Biology와 3년간의 연구협력을 진행할 예정

출처 : 생명공학정책연구센터, Global Stem Cell Industry Outlook(Frost & Sullivan 분석), 2018.11

□ 미국, 유럽, 일본 등 주요국에서 줄기세포치료제 혁신기업 사례 도출

- 특히, 세계 최초의 동종 줄기세포치료제를 개발한 국내기업 메디포스트는 근골격계, 신경계 등 광범위한 치료 영역에 강력한 파이프라인을 보유

< 주요 줄기세포치료제 혁신기업 사례 >

업체명(국가)	주요내용
<p>DiscGenics (미국)</p>	<ul style="list-style-type: none"> • 척추질환에 중점을 두고 동종 줄기세포 배양 제조 플랫폼 개발 및 특허권 확보 • 차별화된 줄기세포를 사용하여 치료제를 개발하고 있으며, 일반의약품으로 사용할 수 있는 세포치료제 개발에 노력 • 세계적으로 24건의 특허를 보유하고 있으며, IDCT* 프로그램에 대한 민간자금으로 2,170만 달러의 강력한 특허 지원 * DiscGenics의 첫번째 세포치료제 제품 후보
<p>Cynata Therapeutics (호주)</p>	<ul style="list-style-type: none"> • 저비용으로 상업적 규모의 중간엽 줄기세포를 포함한 세포치료제 제조를 지원하는 최첨단 기술 플랫폼인 Cymerus™를 개발 • 이 기업의 선도제품인 CYP-001*은 미국 FDA로부터 희귀의약품으로 지정 받음 * 이식편대숙주병 줄기세포치료제
<p>Tigenix (벨기에)</p>	<ul style="list-style-type: none"> • 독점적인 기술 플랫폼을 통하여 안정적인 세포주 제공과 동시에 기증자로부터 지방 유래 줄기세포를 보다 쉽게 분리할 수 있는 기술 보유 • 선도제품인 Alofisel(2018년 유럽승인)은 크론병에 대하여 기존 치료제에 비해 효율성이 증진되었으며, 질병 재발율도 감소된 것으로 평가
<p>JCR Pharmaceuticals (일본)</p>	<ul style="list-style-type: none"> • 1975년 설립된 제약회사로, 재생의약 시장에서 위상을 강화하고자 노력 • 급성 이식편대숙주병에 대한 TEMCELL의 일본출시를 위해 Mesoblast*와 라이선스 계약을 체결 * 호주의 재생의약회사
<p>Medipost (한국)</p>	<ul style="list-style-type: none"> • 근골격계, 신경계 등 광범위한 치료 영역에 강력한 파이프라인을 갖춘 한국을 대표하는 줄기세포치료제 개발 기업 • CARTISTEM은 식약처에서 상업적 용도로 승인한 세계 최초의 동종 줄기세포치료제

출처 : 생명공학정책연구센터, Global Stem Cell Industry Outlook(Frost & Sullivan 분석), 2018.11

2) 줄기세포치료제 산업의 향후 발전전망

- 관련기술의 진보와 규제혁신, 혁신기업들의 활발한 활동 등을 통해 향후 줄기세포치료제 시장 성장이 촉진될 것으로 예상
- 최근 배양기술 및 유전자편집기술 등의 발전이 미래 줄기세포치료제 산업에 긍정적인 영향을 끼칠 것으로 예상
 - 세포 배양기술의 향상으로 인한 우수한 치료결과는 시장 성장을 촉진하며 동종 줄기세포치료제의 출현은 줄기세포치료제 시장의 트렌드를 바꿀 것으로 예상
 - 빠르고, 간편하며 경제적인 유전자편집 도구인 CRISPR/Cas9 기술을 이용하여 줄기세포치료제 개발 가속화
- ※ AroTect™는 최첨단 줄기세포 기반 치료제 개발을 지원하여 줄기세포에 대한 유전자편집을 지원
- 줄기세포치료제 개발 다양화로 질환치료의 폭이 확대될 것으로 전망
 - 이종특이 항체와 같은 새로운 치료제는 종양치료 분야에서 정밀의학의 발전을 지원하며, iPSCs, MSCs 및 ADSCs는 동종 간의 새로운 치료제 및 치료기술로 재인식
- 줄기세포치료제 수요 증가는 생산 및 제조 자동화를 요구하며, 결과적으로 디지털 솔루션 형태의 프로세스 자동화에 대한 수요가 동시에 증가
 - Promethera Lifesciences는 Shibuya와 협력하여 높은 처리량, 상업 규모 및 임상 수준의 제조 플랫폼을 개발함으로써 생산 역량 확대에 노력 중
- 재생의약에 대한 조건부 승인 정책 구현을 통해 보다 빠르고 쉽게 제품 출시를 지원할 것으로 전망되며,
 - 보험약가 적용 등 가치기반 지불을 통해 줄기세포치료제에 대한 환자의 접근성을 제고시킬 수 있을 것으로 예상
- 취약한 상환 구조에도 불구하고 일본, 중국 및 한국과 같은 국가는 이 지역의 규제 정책 변화로 인해 보다 줄기세포치료제 개발에 진화적인 주요 투자국가로 부상할 것으로 예상
 - 일본의 PMD* 정책은 국외 투자자들을 일본으로 유인하는 요인으로 작용
- * Pharmaceutical and Medical Devices Act
- 전문성을 높이고자 하는 시장 리더들은 틈새시장에 진출 중인 중소 플레이어들을 대상으로 M&A 활동이 많아질 것으로 전망
 - JCR Pharma는 일본에서 Temcell 출시를 위해 Mesoblast와의 협력 진행

분석 리포트 : 재생의료 규제동향

* 자료 제공 : 첨단 세포조직공학제제 평가기반 연구단(ACTER, 18172MFDS182)

1. 제품 신규 승인(Zolgensma)

- 노바티스(원 개발사는 AveXis, Inc.)의 유전자치료제 Zolgensma가 아래의 사항에 대하여 지난 2019년 5월 31일에 희귀의약품으로 시판 승인을 받음.
 - 주원료 일반명: onasemnogene abeparvovec-xioi
 - 적응증: 생존운동신경원(survival motors neuron 1, SMN1) 유전자에 이대립 인자성(bi-allelic) 돌연변이를 가진 2세 미만의 소아환자에서 발생한 척수근위축증
 - 제품 요약: 아데노관련바이러스(AAV) 벡터(cytomegalovirus enhancer와 chicken-β-actin hybrid promoter로 조절)를 기반으로 사람 SMN 유전자를 전달하는 유전자치료제.
 - 용법 및 용량: 체중 kg 당 1.1×10^{14} 벡터유전자(vg) 단회 IV 투여
- 규제검토 이력
 - 2013년 8월: 최초 IND 접수
 - 신속심사권(Fast Track) 획득
 - 2013년 9월: 희귀의약품(Orphan Drug) 지정
 - 2016년 7월: 혁신치료제(Breakthrough Therapy) 지정
 - 2018년 8월: 희귀소아질환(Rare Pediatric Disease) 지정
 - 2018년 10월: 허가신청(BLA) 접수
 - 2018년 11월: 우선심사(Priority Review)대상
 - 2019년 2/4월: 120일 안전성 유효성 업데이트 및 현재 진행 중인 3상 임상시험의 추가 안전성 유효성 업데이트
 - 2019년 5월: 조건부 시판 승인(약물 감시 계획 이행, 2019년 12월 31일까지 일부 CMC 관련 자료 보완)
- 임상시험 정보
 - 1상 임상시험 1건: 공개, 단일군, 용량 증량 시험, 15명의 소아 환자 대상.
 - 3상 임상시험(진행 중): 공개, 단일군(과거 대조군과 비교) 시험, 21명의 소아 환자 대상.
 - 동정적 사용을 위한 임상 프로그램(Expanded Access Program)
 - 승인 시점에서 유효성은 1상 임상시험 결과와 진행 중인 3상 임상시험의 중간 결과, 안전성은 이들 두 임상시험의 결과와 함께 동정적 사용 임상 프로그램에서 확인된 결과를 종합 검토함.
 - 시판 후 약물감시: 임상시험 참여자들을 포함하여 최소 500명의 환자를 대상으로 15년 동안 안전성 장기 추적(첫 5년 동안 1년에 1회 내원 확인, 나머지 10년

동안 1년에 1회 전화 추적)

□ 규제 전략

○ 현재 FDA는 의학적 미충족 수요(medical unmet need)에 대응하기 위한 치료제가 소정의 기준을 충족하는 경우 4종의 규제적 지원제도를 활용할 수 있으며, Zolgensma는 적응증의 특수성과 임상적 유효성을 통해 이 4종의 제도를 모두 적용 받은 사례임.

- 1) 혁신치료제(Breakthrough Therapy): 중대질환 대상의 치료제로, 현존 치료법 대비 상당한 개선의 가능성이 있는 경우. 개발 과정 중 FDA가 규제적, 과학적 자문을 집중적으로 제공하고 순차 심사의 혜택 제공.
- 2) 신속심사(Fast Track): 중대질환 대상의 치료제로, 미충족 의학적 수요의 충족 잠재력이 있는 경우. 개발 과정 중 FDA가 규제적, 과학적 자문을 제공하고 순차 심사의 혜택 제공.
- 3) 우선심사(Priority Review): 중대질환 대상의 치료제로, 현존 치료법 대비 유의한 개선을 가져올 가능성이 있는 경우. 심사 시점에 판단하며, 해당될 경우 심사 기간 단축.
- 4) 조건부 승인(Accelerated Approval): 중대질환 대상의 치료제로, 현존 치료법 대비 의미있는 유익성을 제공할 경우. 대리 평가변수 또는 중간 평가결과로 안전성 유효성 확증시험(3상) 결과가 제출되지 않은 상태에서 승인. 일반적으로 항암제와 희귀질환 대상 치료제가 이에 해당됨.

□ 데이터 조작(manipulated data) 발견 및 그에 대한 조사

- 개발사인 AveXis는 5월 24로 승인을 받은 후, 6월 28일자로 FDA에 일부 비임상 자료가 조작되었음을 알림.
- 조작 내용은 임상시험에 사용된 2종의 제형간 동등성(comparability) 입증에 사용된 시험법(in vivo murine potency assay) 일부와 관련된 것으로 알려졌으며, FDA는 해당 사항이 1상 시험 결과 해석에 영향을 미쳤을 가능성은 있으나, 제품의 전반적 안전성 유효성에 대한 결론은 그대로 유효한 것으로 발표함.
- 개발사는 해당 사실을 제품이 승인되기 이전인 3월에 이미 인지하고 있었음이 확인되었으며, FDA는 이에 범죄사실(criminal penalties)로 적시하고 경고를 발부한 상태임.

2. 미국(첨단재생의료제품, RMAT)

□ 배경

- 21세기 치유법(21st Century Cures Act) Section 3033에서 정한 바에 따라 재생의료제품(regenerative medicine therapy, RMT) 중 일정 기준을 충족하는 경우 첨단재생의료제품(regenerative medicine advanced therapy)으로 지정하고 규제적 지원을 받을 수 있도록 하였음.

- FDA는 이를 이행하기 위해 2016년 식품의약품화장품법에 관련 조항을 신설하고, 2018년 중증질환을 대상으로 하는 재생의료제품의 신속 개발 프로그램에 대한 지침 초안을 발표한 데 이어 2019년 2월 해당 지침을 최종 확정했음.

* Guidance for Industry: Expedited Programs for Regenerative Medicine Therapies for Serious Conditions (February 2019)

- 첨단재생의료제품(RMAT) 지정을 받기 위해서는 다음 요건을 “모두” 충족해야 함.
 - 1) 중대질환 대상
 - 2) 식품의약품화장품법에서 정한 재생의료제품
 - 3) 해당 질환에 대한 미충족 의학적 수요를 충족할 가능성이 있음을 보여주는 신청 품목에 대한 예비 임상근거 존재
- RMAT 지정 시 받을 수 있는 규제적 혜택
 - RMAT 지정 시 혁신치료제(Breakthrough Therapy)에 주어지는 것과 동등한 규제 자문 지원이 제공됨.
 - 각각의 제도가 요구하는 요건을 추가로 충족할 경우, 기존에 FDA가 운영하는 규제 지원 제도들(신속심사, 혁신치료제로 지정, 우선심사, 조건부 승인 대상)이 될 수 있음.
- 결론
 - 재생의료제품인 경우 혁신치료제(현존 치료법 대비 상당한 개선을 보여야 함)에 비해 좀 더 완화된 조건(미충족 의학적 수요를 충족할 가능성이 있음을 보여야 함)으로 혁신치료제와 같은 수준의 개발단계 지원을 받을 수 있도록 대상이 확대된 효과는 있음.
 - 그러나, 실제 심사 기간 단축이나 심사 우선권 확보, 특히 조건부 승인의 적용을 받기 위한 요건은 여전히 기존의 다른 모든 의약품과 마찬가지로 동일하게 적용됨.
 - 제출되어야 하는 예비 임상자료의 경우에도 기존 제도권을 벗어나 어떤 새로운 경로의 임상적 적용을 통해 얻을 수 있을 것으로 해석할 수 있는 근거는 없으며, 확고한 과학적 수준의 자료가 요구되고 있음.

3. 호주(자가유래 세포 및 조직 제품 규제 수준 강화)

- 배경
 - 호주 규제당국(TGA)은 자가유래 세포 및 조직과 관련된 당국 규제가 과학기술의 발전에 따른 추가적 안전성 우려가 발생하고 있음을 인지함.
 - 2015~2016년 자가유래 사람 세포 및 조직제품 규제와 관련하여 대대적인 공청회를 실시하고 그 결과를 토대로 2018년 7월, 관련 규제를 일제 정비하였음.

- 주요 내용
 - 기존에는 ‘자가유래로 동일 의료시술자 또는 그의 감독 하에 생산된 세포 및

조직을 단일적응증에 대하여 단일 치료과정에 치료적 목적으로 적용하는 경우'에는 TGA 승인 없이 투여가 가능했으며, 이에 대한 소비자 직접 광고도 가능하였음.

- 개정된 법규에 따르면 원내 제조로 자가유래 세포 및 조직을 사용하는 경우는 TGA 규제가 면제되고, 원외에서 제조될 경우 최소조작, 동종목적 사용, 단일 시술 중 단일 적응증에 모두 해당하는 경우에는 일부 면제, 그 이외에는 TGA가 생물학적제제로 규제함.
- 모든 경우에 있어서 소비자를 대상으로 한 직접 광고는 금지됨.