

보도일시	배포 즉시 보도
	2024. 11. 28.(목)
문의	연구책임자 수의과대학 강경선 교수 (02-880-1246), 김다현 성신여대 교수 / 교신저자
	연구진 공다솜 연구원 / 제1저자

■ 제목/부제

제목	인간 혈관 오가노이드를 이용하여 처음으로 동맥경화증 모델링 및 약물평가법 제시 - 전임상 약물 스크리닝에 적합한 동맥경화 체외 모델 최적화 및 치료제 개발의 전기 마련 -
----	--

■ 요약

연구 필요성	<p>동맥경화증은 혈관벽에 플라크가 형성되어 혈관이 좁아지는 염증성 질환으로, 세계적으로 연간 65만 명의 죽음을 일으키는 허혈성 심혈관 질환의 가장 큰 유발 원인이다. 특히, 우리나라 성인의 약 40%가 이상지질혈증을 가지고 있으며 이는 동맥경화증의 주요 위험 요인으로 꼽힌다. 동맥경화증은 다양한 세포들이 관여하는 복합적인 기전에 의해 진행되므로 유전자 조작 마우스 모델을 이용한 질환 연구가 주로 이뤄지고 있으나, 동물모델을 이용한 연구는 인간과의 생리학적 차이점 및 생물학적 변인 통제의 어려움으로 인해 약물 효능 검증에서의 예측 정확도가 낮고, 충분한 개체 수 확보 등에 많은 돈과 시간이 소모되는 문제점이 있다.</p> <p>이에 적절한 인간화 체외 모델 개발을 통하여 신약 개발 및 치료제 발굴에 적합한 플랫폼의 필요성이 대두되었다. 최근 조직공학혈관을 이용한 초기 동맥경화증 질환 모델이 제시되었으나, 제한된 표현형과 대량발굴 스크리닝에 부적합하다는 한계점이 있었다. 차세대 질환 모</p>
--------	---

	<p>델로서 주목받는 유도만능줄기세포 유래 혈관 오가노이드는 자가 조립을 통해 미세혈관의 구조 및 기능적 특징을 더욱 효과적으로 모사 하며 혈관내피세포, 혈관평활근세포, 주피세포 및 면역세포 등으로 구성되어 복잡한 질환 미세환경을 높은 수득률로 모델링할 수 있지만, <u>면역세포의 수가 부족하고 관류 시스템을 추가 적용해야한다</u>는 한계점에 대한 극복이 필요하다.</p>
<p>연구성과/ 기대효과</p>	<p>개발된 동맥경화성 혈관 오가노이드 모델은 전임상 단계의 동맥경화성 치료제 대량 스크리닝에 활발히 활용될 수 있으며, 환자 유래 동맥경화 혈관 모델 제작을 통해 환자 맞춤형 약물 개발에도 활용 가능할 것으로 기대된다.</p>
<p>Abstract</p>	<p>Professor Kyung-Sun Kang's research team from the College of Veterinary Medicine at SNU has succeeded in developing an advanced in vitro model for atherosclerosis using iPSC-derived BVOs, which effectively replicate the complex pathophysiology of the disease, including endothelial dysfunction, inflammatory responses, and the progression to plaque formation.</p> <p>As modeling of atherosclerosis requires recapitulating complex interactions with vasculature and immune cells, previous in vitro models have limitations due to their insufficient 3D vascular structures. However, induced pluripotent stem cell-derived blood vessel organoids (BVOs) are applicable for modeling vascular diseases, containing multiple cell types, including endothelial and vascular smooth muscle cells self-assembled into a blood vessel structure. Atherosclerotic BVOs with a microenvironment associated with atherogenesis, such as shear stress, low-density lipoprotein, pro-inflammatory cytokine, and monocyte co-culture are successfully developed. In atherosclerotic BVOs, representative atherosclerotic phenotypes, including endothelial dysfunction, inflammatory responses, formation of foam cells and fibrous plaque, and moreover, calcification of the plaques are observed. To verify the drug response in this model, it is treated with clinically used lovastatin and confirm phenotype attenuation. Furthermore, the therapeutic efficacy of nano-sized graphene oxides (NGOs) is evaluated on atherosclerosis. Due to their anti-inflammatory effects, NGOs effectively alleviate the pathologic lesions in atherosclerotic BVOs by promoting macrophage polarization toward M2. These results suggest that atherosclerotic BVOs are advanced in vitro models suitable for drug discovery and elucidation of therapeutic mechanisms. From the perspective of precision medicine, this platform using patient-derived BVOs can be further employed for personalized drug screening in the future.</p>

■ 본문

- 서울대학교 수의과대학 강경선 교수 연구팀은 생체 혈관을 모사한 혈관 오가노이드 내 동맥경화증 표현형 재현에 최초로 성공하였으며, 이를 활용하여 나노 크기의 산화그래핀의 면적 조절을 통한 치료 효능을 확인하였다.
- 혈관 오가노이드는 분화 과정을 통해 구조적, 기능적으로 생체와 유사한 미세 혈관을 대량 생산해낼 수 있는 차세대 기술이다. 이 모델은 내피세포, 혈관평활근세포, 주피세포 등으로 구성되어 혈관 미세환경을 모사할 수 있지만, 면적 세포가 부족한 모델이라는 한계점이 있다.
- 이에 연구팀은 동맥경화반 형성에 주요한 역할을 하는 단핵구를 공배양하고, 회전배양기에서 배양하며 저밀도 지단백질 및 친염증성 사이토카인을 처치하는 모델링 기술을 통해 **혈관 오가노이드 내 동맥경화를 유발**하였다.
- 동맥경화성 혈관 오가노이드 모델은 내피 기능 장애, 염증 반응, 거품세포 및 섬유성경화반 형성, 혈관 석회화 등의 대표적인 동맥경화증 표현형을 나타냈으며, 고지혈증 치료제인 로바스타틴을 처치 시 섬유성경화반 형성이 억제되는 등 동맥경화 모델의 약물 반응성을 검증하였다.
- 연구진은 해당 모델을 활용하여 꿈의 신소재라 불리는 나노 산화 그래핀의 동맥경화증에 대한 치료 효능을 검증하였다. 나노 산화 그래핀은 대표적인 동맥경화증의 단계별 병증을 크게 완화시키는 효과를 보였다. 또한 그래핀 유도체가 동맥경화반 축소와 관련이 있는 항염증성 M2 대식세포로의 전환을 촉진하는 효능 기전을 밝혀내었다.
- 연구팀의 이 같은 연구 성과는 세계적 국제학술지인 **‘어드밴스드 헬스케어 메터리얼즈 (Advanced Healthcare Materials)’ (IF=10)**에 11월 24일 게재되었다. 본 학술지는 Wiley지가 발행하는 국제학술지로 JCR rank 5% 이내의 최우수학술지이다.
- **본 연구는 범부처 재생의료기술사업단(사업단장 조인호)의 지원으로 수행되었습니다.**
- 연구결과

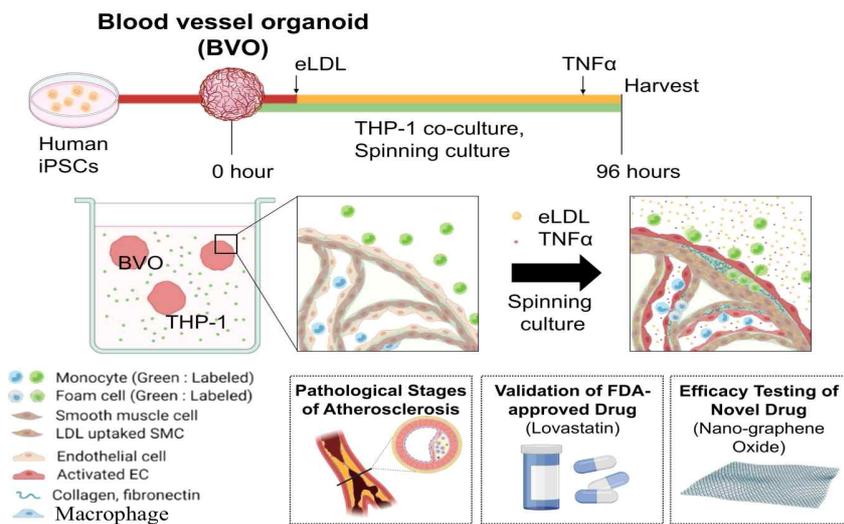
In vitro modeling of atherosclerosis using iPSC-derived blood vessel organoids

*Dasom Kong, Jae-Chul Ryu, Nari Shin, Seung-Eun Lee, Nam Gyo Kim,
Hee-Yeong Kim, Min-Ji Kim, Jungju Choi, Da-Hyun Kim*, Kyung-Sun Kang**

(Advanced Healthcare Materials, *Published*)

본 연구에서 유도만능줄기세포에서 유래한 혈관 오가노이드는 자가 조립된 3차원 혈관 구조를 형성하며, 혈관내피세포와 평활근세포 등 다양한 세포 유형을 포함하고 있어 기존 2차원 동맥경화 모델의 한계를 극복할 수 있음. 연구팀은 혈관 오가노이드를 활용하여 저밀도 지단백질, 염증성 사이토카인, 전단 응력, 단핵구 공배양등의 환경을 적용한 동맥경화 모델을 개발하여 내피세포 기능 장애, 염증 반응, 거품세포 및 섬유성경화반 형성, 석회화와 같은 대표적인 동맥경화 표현형을 확인함. 또한 개발한 모델을 활용하여 로바스타틴 등의 기존 약물에 대한 효능을 확인하고, 나노사이즈 산화그래핀의 M2 대식세포 분극 촉진을 통한 항염증 효능 및 효과적인 동맥경화증 병변 개선 결과를 밝힘.

□ 그림설명



(그림1) 혈관 오가노이드를 이용한 동맥경화증 모델링 및 약물 평가

유도만능줄기세포에서 유래한 혈관 오가노이드(BVO) 제작 후 단핵구 공배양, 회전배양, 산화 저밀도 지단백질 및 TNF α 처치를 통해 동맥경화를 모델링 한다.

동맥경화성 혈관 오가노이드는 거품세포 형성, 섬유성경화반 형성, 플라크 석회화와 같은 질환 표현형을 나타내며 로바스타틴 및 나노사이즈 산화그래핀과 같은 치료제의 효능 평가에 적용 될 수 있다.