

보도자료



서울대학교
SEOUL NATIONAL UNIVERSITY

보도일시	제한없음(즉시)
문의	치의학대학원 홍보담당자: 김시형(02-740-8607)
	연구단장/연구책임자 : 장미숙 교수 (02-740-8628) / 교신저자
	연구단/연구진 : 이민주 박사과정 대학원생 (02-740-8629) / 제1저자

■ 제목/부제

제목	국문	인간 중간엽 줄기세포로부터 분화된 유도 성상교세포의 신경가소성 증강 효능을 이용한 뇌경색 후유증 치료 및 기전 연구
	영문	Neuroplasticity-enhancing therapy using glia-like cells derived from human mesenchymal stem cells for the recovery of sequelae of cerebral infarction
부제	국문	뇌경색 후유증에서 성장인자 다량 분비 유도 성상교세포를 이용한 신경가소성 증강 연구
	영문	Enhanced neuroplasticity with ghMSC in post-stroke

■ 요약

연구 필요성	우리나라에서는 현재 고령화로 인해 뇌경색 환자가 급증하고 있지만, 기존 치료법은 급성기 치료에만 국한되어 전체 환자의 10% 미만에서만 효과를 보이고 있다. 특히, 혈전 용해술과 혈전제거술을 받은 환자의 절반 이상이 개선되지 않으며, 95% 이상의 환자는 재발 방지를 위한 약물치료를 받고 있지만, 50~80%는 심각한 후유증에 시달린다. 이러한 후유증은 매우 복잡한 병인 기전을 포함하고 있으므로, 단일 기전에 작용하는 기존 약물 치료는 만성 후유증 개선에 실패하고 있다. 줄기세포는 신경계의 손상되거나 손실된 세포를 대체할 수 있고, 다양한 병인 기전에 동시에 작용할 수 있는 능력 덕분에 뇌 질환과 같은 난치성 질환의 유망한 치료제로 주목받고 있다. 그러나, 현재의 줄기세포 치료제는 비용 대비 효능이 낮고, 뇌경색 후유증 등 만성 질환에서 치료 효과가 미미해 실제 임상에서 활용하기 어렵다. 현재 뇌경색 후유증을 치료할 수 있는 방법은 없으며, 지금까지 신약 개발을 위한 연구들이 모두 실패로 끝났다. 따라서, 안전성과 치료 효능이 강화된 세포치료제 개발이 절실히 필요한 상황이다.
연구성과/기대효과	본 연구의 주요 성과인 “성장인자를 다량으로 분비하는 유도 성상교세포 기반 줄기세포 치료법”은 기존 성체줄기세포 치료의 제한적인 치료 효과를 극복할 수 있는 뇌경색 후유증의 새로운 세포치료법으로, 새로운 치료 패러다임을 제시할 것으로 기대된다. 이를 통해, 기존 단일 타겟 치료법들의 한계를 극복하고, 뇌경색으로 인한 신경조직 손상을 신경세포 보호 및 신경가소성 증강 기전을 통해 효율적으로 치료할 수 있는 기술을 제공하며, 기존 치료의 부작용을 최소화하고 환자의 고통을 완화하여 사회적 적응력을 향상시킬 수 있다. 또한, 뇌경색 치료 분야에서 글로벌 기준에 부합하는 혁신적인 치료법을 개발함으로써, 고령화로 급증하는 뇌경색 환자와 그 가족들에게 새로운 희망을 제시할 수 있을 것이다. 더불어, 막대한 의료 및 사회경제적 비용을 절감하고, 차세대 줄기세포 치료제 개

	발의 기반 기술 확보 및 경제·산업적으로 막대한 부가가치를 창출할 수 있을 것으로 기대된다.
Abstract	Despite a dramatic increase in ischemic stroke incidence worldwide, effective therapies for attenuating sequelae of cerebral infarction are lacking. This study investigates the use of human mesenchymal stem cells (hMSCs) induced toward glia-like cells (ghMSCs) to ameliorate chronic sequelae resulting from cerebral infarction. Transcriptome analysis demonstrated that ghMSCs exhibited astrocytic characteristics, and assessments conducted <i>ex vivo</i> using organotypic brain slice cultures demonstrated that ghMSCs exhibited superior neuroregenerative and neuroprotective activity against ischemic damage compared to hMSCs. The observed beneficial effects of ghMSCs were diminished by pre-treatment with a CXCR2 antagonist, indicating a direct role for CXCR2 signaling. Studies conducted in rats subjected to cerebral infarction demonstrated that ghMSCs restored neurobehavioral functions and reduced chronic brain infarction in a dose-dependent manner when transplanted at the subacute-to-chronic phase. These beneficial impacts were also inhibited by a CXCR2 antagonist. Molecular analyses confirmed that increased neuroplasticity contributed to ghMSCs' neuroregenerative effects. These data indicate that ghMSCs hold promise for treating refractory sequelae resulting from cerebral infarction by enhancing neuroplasticity and identify CXCR2 signaling as an important mediator of ghMSCs' mechanism of action.
Journal Link	■ https://www.cell.com/molecular-therapy-family/molecular-therapy/fulltext/S1525-0016(24)00749-4 ■ https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/39563032/

■ 본문

서울대학교 치의학대학원 장미숙 교수 연구팀, 뇌경색 후유증 치료를 위한 혁신적 세포치료법 개발

- 서울대학교 치의학대학원 장미숙 교수 연구팀이 한양대학교 의과대학 고성호 교수 연구팀과 공동연구를 통해 세계적 권위의 과학 학술지 Molecular Therapy에 논문을 발표하였다 (제목: “Neuroplasticity-enhancing therapy using glia-like cells derived from human mesenchymal stem cells for the recovery of sequelae of cerebral infarction”). 장미숙 교수 연구팀은 유전자 조작 없이 화학적 리프로그래밍 (chemical reprogramming)을 통해 치료 효능이 향상된 줄기세포 치료제 (인간 중간엽 줄기세포 유도 성상교세포, glia-like human mesenchymal stem cells, ghMSCs)를 세계 최초로 개발하고, 이를 이용한 뇌경색 후유증 치료법의 효과를 입증하였다. 성상교세포는 뇌에서 신경세포 생존과 기능에 필요한 뇌 조직 환경을 조성하는데 매우 중요한 세포이다.
- 뇌경색은 심혈관 질환에 이어 전 세계적으로 사망 원인 2위를 차지하는 질병으로, 특히 허혈성 뇌경색은 전체 뇌경색의 80% 이상을 차지한다. 현재 혈전용해제와 같은 치료법이 존재하지만, 이러한 치료법은 발병 초기 단계에서만 효과적이며 약 50%의 환자는 기대한 치료 효과를 보지 못하고 있다. 또한, 기존 치료법은 이미 손상된 뇌 조직의 회복을 촉진하지 못하기 때문에 많은 환자가 신경학적 후유증에 시달리고 있다. 성인의 뇌는 손상 이후 재생 능력이 제한적이므로 뇌 조직 기능을 보존하거나 손상된 조직을 복구할 수 있는 혁신적 치료법 개발이 필요하다. 이에 따라, 여러 병리 기전을 동시에 타겟할 수 있는 줄기세포 기반 치료법이 유망한 대안으로 주목받고 있다. 그러나, 현재의 줄기세포 치료법은 경제성이 낮고 만성 질환에서는 치료 효과가 미미하므로, 국제 기준을 충족하기 어렵고 글로벌 시장 진출에도 한계가 있다. 따라서, 안전성과 치료 효과를 모두 갖춘 효율적인 줄기세포 치료법 개발이 시급

한 상황이다.

- 서울대학교 치의학대학원 장미숙 교수 연구팀은 한양대 의대 고성호 교수 연구팀과의 기존 공동 연구 (Son et al., Glia-Like Cells from Late-Passage Human MSCs Protect Against Ischemic Stroke Through IGFBP-4. Molecular Neurobiology. 2019)에서 ghMSCs가 급성 뇌경색 동물 모델에서 뛰어난 치료 효과를 보이는 것을 확인한 바 있다. 이번 연구에서는 뇌경색이 지속되어 후유증을 나타나는 아급성~만성 뇌경색 동물 모델에서 ghMSCs를 이용해 신경세포의 재생과 회복을 촉진하고, 신경가소성을 증강함으로써 새로운 치료법을 제시하는 데 목표를 두었다. 장미숙 교수 연구팀은 ghMSCs의 분화 방법을 확립하고, 유전자 발현 분석을 통해 약 300개의 ghMSC 차등 발현 유전자를 확인했으며, 그중 8개의 성장교세포 관련 마커와 약 20개의 세포 보호 및 성장인자 관련 유전자를 발굴했다 (서울대 의과대학 김종일 교수 연구팀과 공동연구). 그리고, 발굴된 표적 분자인 CXCR2를 통해 ghMSCs 이식 후 산소-포도당 결핍 뇌 조직 절편에서 세포 보호와 신경 재생 효과를 확인했다. 또한, 한양대학교 고성호 교수 연구팀과의 공동 연구를 통해, 뇌경색 후유증 동물 모델에서 ghMSCs가 뇌 조직 재생과 신경 회로 회복에 미치는 효과를 MRI 및 행동 실험을 통해 입증했다. ghMSCs는 뇌 경색 부위를 최대 4주간 감소시키고, 신경 손상을 완화해 동물 행동 개선 효과를 보였다. 또한, CXCR2 억제제를 사용했을 때 이러한 효과가 감소하는 것을 통해 CXCR2 신호전달이 ghMSCs의 치료 핵심 역할을 한다는 점을 확인했다.
- 이번 연구는 장미숙 교수 연구팀이 개발한 “성장교세포 특성을 가진 치료 효능 강화 줄기세포 (ghMSCs)”가 기존 중간엽 줄기세포에 비해 우수한 신경 보호 및 재생 효과를 가지며, CXCR2 경로를 통해 뇌 조직 재생과 신경가소성 증강 기능을 발휘함을 입증하였다. ghMSCs는 손상된 조직에서 신경 보호, 성장인자 분비, 수상돌기 성장 촉진 등을 통해 뇌 손상 회복과 신경학적 후유증 개선 효과를 보였다. 이는 유전자 조작 없이 기능이 강화된 안전하고 효율적인 세포치료법으로, 뇌경색 후유증으로 고통받는 환자들에게 효율적인 치료법을 제공할 수 있을 것으로 기대된다. 더불어, 차세대 줄기세포 치료제 개발의 기반 기술을 확보하고, 향후 경제적·산업적 부가가치 창출에도 기여할 것으로 기대된다.
- 이 연구는 보건복지부 산하 보건산업진흥원 첨단의료기술개발사업 (과제명: 성장인자 다량 분비 성장교세포로 분화 유도된 치료효능 강화 중간엽 줄기세포를 이용한 뇌경색 후유증 치료제 개발 및 허가용 기업주도 Phase I/IIa 임상시험계획 승인)의 지원을 받아 수행되었으며, 해당 연구는 세계적 권위의 MEDICINE, RESEARCH & EXPERIMENTAL 분야의 최상위 국제 학술지 Molecular Therapy (IF=12.1)에 게재되었다.

□ 연구결과

Molecular Therapy

Available online 19 November 2024

In Press, Journal Pre-proof

Original Article

Neuroplasticity-enhancing therapy using glia-like cells derived from human mesenchymal stem cells for the recovery of sequelae of cerebral infarction

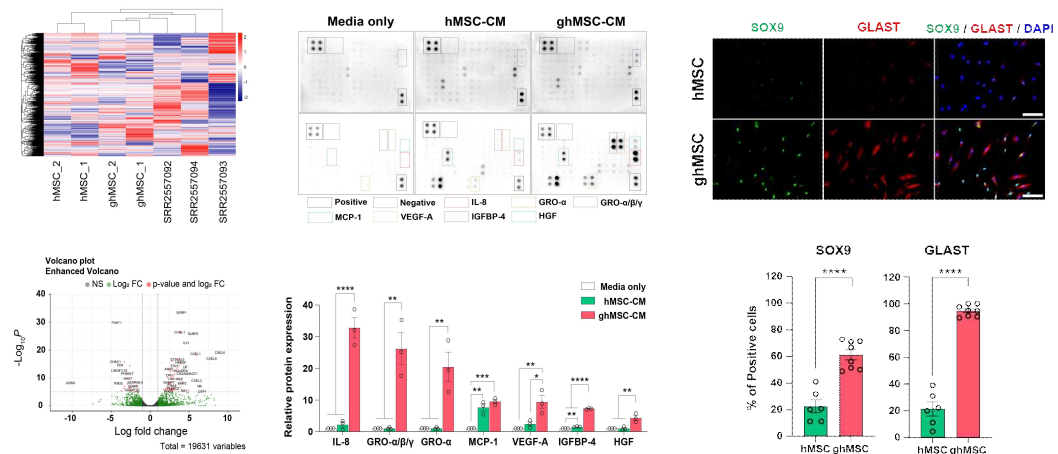
Eun Ji Lee^{1,†}, Min-Ju Lee^{2,†}, Ye Jin Ryu¹, Sang-Hyeon Nam², Rokhyun Kim^{3,4}, Sehyeon Song^{2,5}, Kyunghyuk Park³, Young Jun Park³, Jong-Il Kim^{3,4,6}, Seong-Ho Koh^{1,7}, Mi-Sook Chang^{2,5,8,*}

전 세계적으로 허혈성 뇌졸중의 발생률이 급격히 증가하고 있지만, 뇌경색 후유증에 대한 효과적인 치료법은 여전히 부족한 상황이다. 본 연구에서는 “성상교세포 특성을 가진 인간 중간엽 줄기세포(ghMSCs)”를 활용하여 뇌경색 후유증을 개선할 가능성을 연구하였다. 전사체 분석 결과, ghMSCs는 성상교세포의 특성을 나타냈으며, 뇌조직 절편(ex vivo) 실험에서 ghMSCs는 hMSCs 보다 우수한 신경 재생 및 신경 보호 효과를 보였다. 이 효과는 CXCR2 길항제를 전처리했을 때 감소하였으며, 이는 ghMSCs의 치료 효과에 CXCR2 신호 전달이 핵심 기전으로 작용함을 시사한다. 아급성~만성 단계의 뇌경색 흰쥐 모델에 ghMSCs를 이식한 결과, 신경 행동 기능이 회복되고 뇌경색 부위가 용량 의존적으로 감소했으며, 이러한 효과는 hMSCs보다 우수하였다. 또한, CXCR2 길항제를 사용했을 때 ghMSCs의 치료 효과가 억제되었고, 기전 연구를 통해 ghMSCs의 신경 재생 효과가 신경가소성(neuroplasticity)의 증강에 기인한다는 사실이 확인되었다. 본 연구 결과는 ghMSCs가 신경가소성을 향상시켜 뇌경색 후유증을 치료할 수 있는 유망한 가능성을 갖고 있음을 시사하며, CXCR2 신호 전달이 ghMSCs의 작용 기전에서 중요한 역할을 한다는 점을 확인하였다.

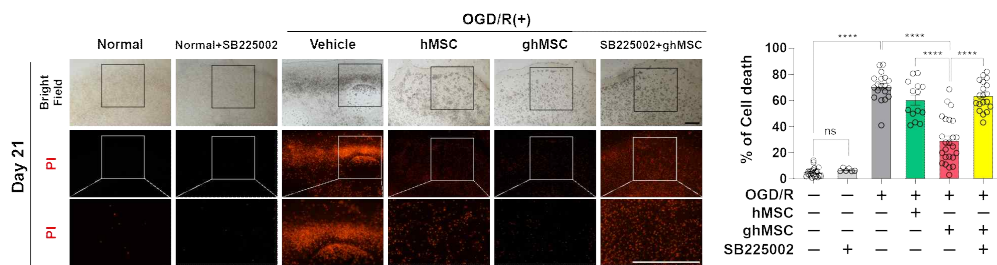
□ 용어설명

- hMSCs : Human mesenchymal stem cells (인간 중간엽 줄기세포)
- ghMSCs : Glia-like cells derived from hMSCs (유도 성상교세포)
- CXCR2 : C-X-C Motif Chemokine Receptor 2 (케모카인 수용체)
- pAkt :Phosphorylated Akt (세포 생존에 관여하는 인자)
- MAP2 : Microtubule-associated protein 2 (신경 재생에 관여하는 인자)
- GAP43 : Growth-associated protein 43 (신경 재생에 관여하는 인자)
- PSD95 : Postsynaptic density protein 95 (시냅스 가소성에 관여하는 인자)
- SYP : Synaptophysin (시냅스 가소성에 관여하는 인자)

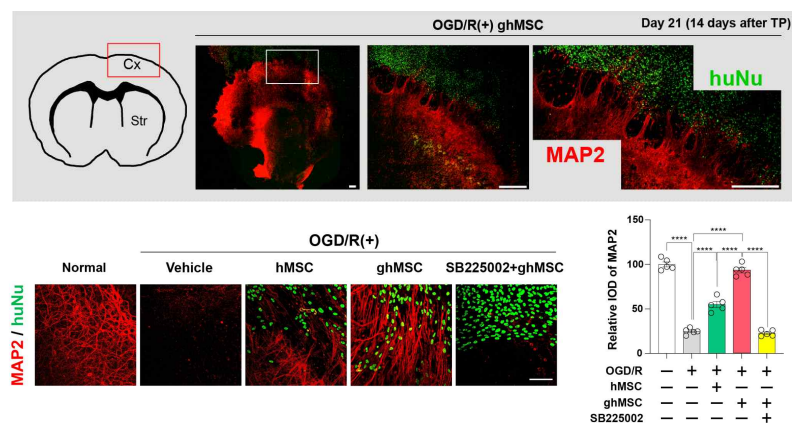
□ 그림설명



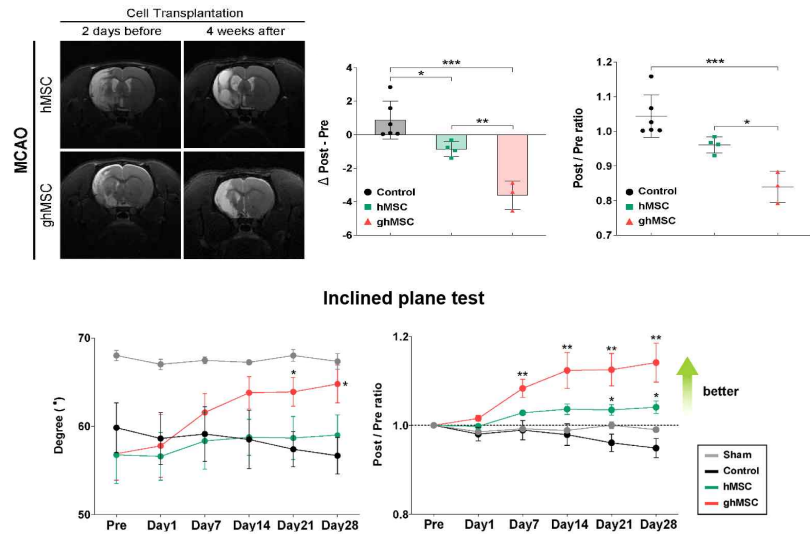
[그림 1. ghMSCs의 전사체학 및 단백질 분석을 통한 특성 확립 및 차등 발현 유전자 발굴]



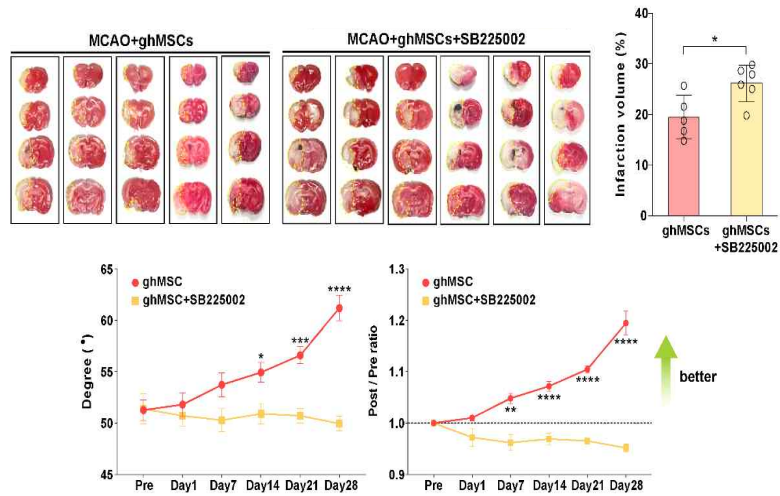
[그림 2. 뇌경색 후유증 뇌 조직 절편 모델에서 ghMSC 이식 후 CXCR2 신호 전달을 통한 세포 보호 효과]



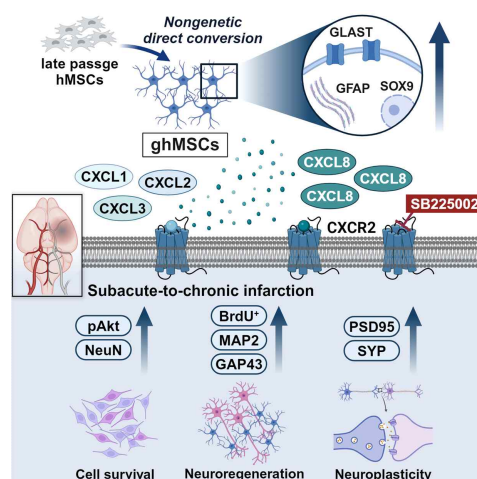
[그림 3. 뇌경색 후유증 뇌 조직 절편 모델에서 ghMSC 이식 후 CXCR2 신호 전달을 통한 수지상 세포의 증가]



[그림 4. 뇌경색 후유증 동물 모델에서 ghMSC 이식 후 뇌경색 부위 감소(위) 및 신경학적 후유증 완화(아래) 효과]



[그림 5. 뇌경색 후유증 동물 모델에서 ghMSC 이식 후 신경가소성 증강 확인 및 관련 기전 규명]



[그림 6. ghMSC의 CXCR2 신호 활성화를 통한 세포 생존, 신경 재생 및 신경가소성 증강 메커니즘]

