

첨단 줄기세포연구 해외 가이드라인 조사연구 및 국내 가이드라인

목차

1. 해외 줄기세포 연구의 과학기술동향 및 정책동향	1
1) 과학기술동향	2
가. 배아줄기세포 연구	2
가) 배아줄기세포의 정의 및 특성	4
나) 원시생식세포와 배아 생식세포	3
다) 인간의 배아 줄기세포	7
라) 체세포복제배아	10
나. 성체줄기세포 연구	13
가) 성체 줄기세포의 분화능력	13
나) 줄기세포의 형성성 (Stem cell plasticity)	15
다. iPS 줄기세포 연구	24
가) iPS의 정의 및 특성	24
나) iPS 연구의 태동	25
다) 생쥐 세포의 역분화	26

라) 인간 세포의 역분화	29
마) 질병모델에의 응용	32
바) 앞으로 극복해야 할 문제점들	33
사) 최근의 역분화 기작에 대한 연구 발표들	35
2) 정책동향	36
가. 미국	아. 캐나다
나. 영국	자. 스위스
다. 독일	차. 이탈리아
라. 프랑스	카. 벨기에
마. 일본	타. 핀란드
바. 중국	파. 네덜란드
사. 싱가포르	하. 인도

2. 해외 가이드라인 분석	55
1) 주요임상가이드라인 분석	57
가. ISSCR 줄기세포 임상이행에 대한 가이드라인	57
나. 일본 인간줄기세포를 이용하는 임상연구에 관한 지침	62
다. 미국약전 세포치료제 및 유전자 치료제	64

3. 국내 가이드라인의 마련	70
1) 기존 가이드라인 수정사항 논의	70
2) 성체줄기세포/iPS의 윤리적 가이드라인 마련(임상적용 포함) 논의	80

부록

부록 1. 인간전분화능 줄기세포를 이용한 연구에 대한 국립보건원 연구지침	90
부록 2. 인간배아줄기세포 연구를 위한 미국립학술원 지침서(2005)	97
부록 3. ISSCR 인간배아줄기세포 연구를 위한 지침서	110
부록 4. ISSCR 줄기세포 임상이행에 관한 가이드라인	139
부록 5. 세포융용연구사업단 줄기세포연구윤리지침	171
부록 6. 일본 인간줄기세포를 이용하는 임상연구에 관한 지침	180

1. 국내외의 줄기세포 연구의 과학기술동향 및 정책동향

표 1. 줄기세포 연구의 요약

	현재	장점	한계
체세포 복제 배아줄기세포	실험실 연구 수준에서 환자의 체세포를 복제해 배아줄기세포를 만들어 냈음	면역 거부 반응 극복 배아줄기세포는 모든 종류의 세포로 분화할 수 있으며 분화 능력이 매우 뛰어나	동물실험이나 임상시험을 거치지 않아 정상세포로 분화여부 밝혀지지 않는 등 안전성 확보 되지 않았고 인간복제로 이어질 수 있다는 윤리적 비판을 받음
성체줄기세포	신장질환, 혈관질환, 당뇨, 간 질환 등에서 임상 연구 진행중	자신이나 주변 사람들에서 추출하므로 윤리적 문제가 적으며, 조직 접합성을 따져 추출하므로 면역 거부 반응 문제가 없음	추출되는 양이 적다는 약점이 있고 분화 능력에 한계가 있으며 배아줄기세포보다 분화 능력이 떨어짐
배아줄기세포 (잔여배아를 이용)	과킨슨병, 척수 질환 등에서 동물실험 진행중	분화 능력이 뛰어난 배아줄기세포 연구를 할 수 있다는 점	환자에게 이식했을 때 면역 거부 반응이 나타날 수 있고 잔여배아의 질이 떨어지는 것이 많아 연구에 이용하기 어려운 경우가 많음
유도만능성줄기세포 (역분화만능 줄기세포)	iPS 생성 및 기작에 대한 연구 및 척수 손상 등 일부 질환의 동물실험 진행	환자 면역 접합형 세포치료제 개발 가능하고 난자나 배아를 사용하지 않아 윤리적 논쟁 적음 분화능력이 성체줄기세포보다 좋음	아직 연구 역사가 짧아 진정한 배아줄기세포를 대체할 수 있을지 검증 부족하며 아직 충분한 연구가 필요

1) 과학기술동향

가. 배아줄기세포 연구

가) 배아줄기세포의 정의 및 특성

줄기세포(stem cell)란 신체내에 있는 모든 세포나 조직을 만들어 내는 기본적인 세포를 말한다. 줄기세포 자체는 아직 분화가 결정되지 않은 ‘미분화 세포’다. 즉 난자와 정자가 수정돼 처음 생긴 수정란은 분열을 거듭하고 세포수가 많아지게 되는데 이 과정에서 어떤 세포가 다리가 되는지, 뇌는 어떤 세포인지 등이 정해지지 않은 시기를 말한다. 이게 결정돼 특정한 세포로 진행될 때 이를 분화라고 한다. 우리 몸의 근육·뼈·내장·뇌·피부 등 신체 각 기관조직으로 전환될 수 있는 분화능력을 가진 줄기세포는 사람의 배아를 이용해 만들 수 있는 ‘배아줄기세포(복수기능 줄기세포)’와 혈구세포를 끊임없이 만드는 골수세포와 같은 ‘성체줄기세포(다기능 줄기세포)’로 나뉜다.

배아줄기세포에서 ‘배아(embryo)’는 생식세포인 정자와 난자가 만나 결합된 수정란을 의미하며 일반적으로 수정된 후 조직과 기관으로 분화가 마무리되는 8주까지의 단계를 가리킨다. 배아는 보통 5-7일 동안 세포분열을 거쳐 100-200여개의 세포로 구성된 ‘배반포 기배아(blastocyst)’로 발생돼 자뻘 자작상하게 되며 계속해서 세포분열과 분화 과정을 통해 인간 개체로 발생하게 된다. 배아줄기세포는 착상 직전 배반포기배아나 임신 8-12주 사이에 유산된 태아에서 추출한 줄기세포를 의미하yst으로, 인간으로 발생하는 세포이착상때문에 인체를 구성하는 모든 세포로 분화가 가능하다. 이 과정에서 줄기세포의 분화를 억제시켜, 210여개 장작로 발달할 수 있는 능력을 가진 원시세포를 유지시켜 준 상태를 배아줄기세포주(stem cell line)라고 한다.¹⁾

배아 줄기세포(ES cell)는 1980년대 생쥐의 착상 전 초기발생단계의 배아로부터 처음으로 확립되었다. 생쥐 배아 줄기세포는 교배 3.5일째 주머니배의 속세포덩이(배자모체, ICM)로부터 분리할 수 있다. 우선 면역수술 방법으로 영양막세포를 제거하여 속세포덩이를 분리한 후 몇일간 배양하면 군체가 형성된다. 그 후 배아 줄기세포의 군체를 분리해서 증식이 억제된 지지세포 위에 다시 분주하면 배아 줄기세포를 얻을 수 있다. 생쥐배아 줄기세포는 129/SV나 129/Ola로부터 전능성을 지닌 세포를 얻을 수 있다. 일반적으로

1) <http://stemcells.nih.gov/info/basics/basics3.asp>

지지세포는 배아 줄기세포를 분리 및 계대배양을 위해 필요하다. 지지세포는 배아줄기세포의 증식에 필요한 성장인자들을 공급하여 주고 배아 줄기세포의 분화를 억제한다. 주된 분화억제요소로는 백혈병억제인자(LIF)를 이용하여 생쥐의 경우 지지세포없이 LIF만 첨가하여도 미분화상태로 계속 증식할 수 있다. LIF는 다발형성 사이토카인(cytokine)으로 gp130 pathway에 작용하며, 이는 CNTF, OSM, IL-6 등의 사이토카인과 함께 배아 줄기세포가 다능성을 유지면서 증식할 수 있도록 해준다.

배아 줄기세포가 자연적인 분화를 억제하면서 자가증식이 계속해서 일어나게 하기위해 사용되는 지지세포는 보통 지지세포의 증식을 억제하는 mitomycin-c를 처리하거나 방사선을 조사한 섬유아세포인 STO cell 또는 생쥐배아섬유아세포를 이용한다. 배아 줄기세포는 지지세포 없이 LIF만 첨가하여도 자가 증식이 가능하지만 지지세포를 이용한 것에 비해 그 효율이 낮다. 배양배지에는 FBS를 첨가하는데 그 구성성분이 정확히 밝혀져 있지 않고 개체마다의 변이가 심하다. FBS에는 retinoids와 같은 배아 줄기세포의 분화를 일으키는 성분이 있기 때문에 배아 줄기세포의 자연적인 분화가 일어난다고 알려져 있다.

배아 줄기세포는 서로 응집된 작은 세포들이 지지세포 위에 군체를 형성하고 있는 것처럼 보인다. 배아 줄기세포는 핵-세포질 비율이 높고 핵인이 크다. 이는 전사 및 단백질 합성이 활발히 일어나고 있으며 세포 증식 또한 활발히 일어나고 있음을 말해준다. 배아 줄기세포는 미분화된 배아 줄기세포와 분화된 배아 줄기세포의 특징을 알기위해 사용되어질 수 있는 세포 표지인자를 발현한다. 미분화된 상태를 나타내는 표지인자는 생쥐 속세포형의 비특이적 alkaline phosphatase와 동일한 alkaine phosphatase이다. 일반적으로 다른 표지인자들은 ECMA-7, SSEA-1을 포함한 막단백질의 당쇄 부분을 말한다. 또한 Oct-4는 미분화된 배아세포와 배아 줄기세포에 대한 표지인자이다. 이러한 표지인자 각각은 배아 줄기세포의 분화를 억제한다.

배아 줄기세포는 특정 조건하에서 다능성을 지니고 있기 때문에 체외에서 여러 가지 종류의 세포로 분화되도록 유도될 수 있다. LIF나 지지세포들이 없으며, retinoic acid(RA), simethyl sulfoxide(DMSO)와 같은 분화 요소들이 첨가된 상태에서 증식된 높은 계대수의 세포들은 분화를 유도하기 위해 필요한 조건일지도 모른다. 배아 줄기세포는 비접착 표면에서 높은 세포 밀도로 배양되어질 때, 체내에서의 배아 발달과 매우 유사한 원형 배자모양체(embryoid body)를 형성한다. 배자모양체는 내배엽과 같은 세포의 외층과 중심공간(central cavity)을 발달시켜 남성 배자모양체를 형성한다. 이러한

세포들은 다시 붙어서 과성장할 때 심근, 혈도, 조혈줄기세포와 같은 조직으로 분화할 수 있다. 배아 줄기세포의 체외 분화는 세포주의 확립과 관련된 요인들을 연구하기 위한 모델이고, 파킨슨씨병과 같은 특정 인간 질병을 치료하기 위해 세포이식치료 개발에 이용되어진다.

배아 줄기세포는 체내에서도 역시 분화되어질 수 있다. 배아 줄기세포 또는 배자모양체가 면역결핍생쥐에 이식될 때, 매우 분화된 조직을 얻을 수 있다. 더욱더 중요한 것은 배아 줄기세포가 상실패나 주머니배의 강에 주입되어 질 수 있다는 것이다. 그 결과 배아 줄기세포는 생식선을 포함한 모든 조직으로 발달했으며 이를 통해 키메라 생쥐를 생산했다. 또한 모체로써 4배체 주머니배를 사용할 경우 배아 줄기세포는 배아의 완벽한 발달을 할 수 있었다. 그러나 이러한 과정은 그 효율이 매우 낮았으며 일정하지 않았다. 배아 줄기세포의 무한증식 및 다능성 유지는 배아 줄기세포를 동형체조합에 의해 유전자를 적중하는데 있어 매우 좋은 세포이게 해 준다. 그런 까닭에 가축에서의 배아 줄기세포주 확립은 형질전환동물의 생산을 향상시키고 전핵주입과 관련된 문제점들을 극복할 수 있게 해 줄 것이다.

배아 줄기세포의 분리는 쥐, 밍크, 토끼, 햄스터, 벵골원숭이, 양, 소, 돼지 그리고 인간에게서 시도되어져 왔다. 배아 줄기세포의 광범위한 다능성은 이러한 각각의 종에서도 확인되어져 왔으나, 단지 생쥐에서만 생식선 키메라가 생산되어졌다. 돼지 배아 줄기세포 유사세포들은 초기 돼지 배아로부터 유도되어져 왔으며, 이러한 세포들은 배양되면서 다능성을 잃어버렸다. 비록 키메라는 숙주 주머니배에 주입된 돼지의 속세포형으로부터 생산될지라도, 키메라 생산 능력은 돼지 속세포형이 체외 배양후 잃어버리게 된다. 이는 부적절한 배양 조건과 중간 양후 인 성장 요인에 대한 필요성 때문일지도 모른다. 그런 까닭에 배양 조건의 향상은 돼지로부터 다능성을 지닌 줄기 세포를 분리하기 위해 필요하다. 사람 LIF와 같은 이형 사이토카인은 돼지 속세포형의 분화를 억제하지 못하고, 돼지 배아 줄기세포를 분리하는데 있어 도움을 주지 못하는 것 같다. 더욱이, 가축으로부터 다능한 배아 줄기세포를 분리하는 과정은 동형 사이토카인을 사용한 LIF 신호전달체계의 적절한 조작에 달려있을지도 모른다.²⁾

나) 원시생식세포와 배아 생식세포

일반적으로 형질전환 가축을 생산하기 위해 이용되어지는 현재의 기술은

2) 이창규, 배아 줄기세포-연구현황 및 전망, 보건연구정보센터

DNA가 염색체에 임의적으로 삽입되어진다는 문제를 가지고 있다. 배아 줄기세포의 분리는 다양한 종에서 시도되어진 반면, 생식선 키메라 생산은 단지 생쥐에서만 성공했다. 다능성을 지닌 배아 줄기세포의 또다른 근원은 발달 중인 생쥐 태아의 원시생식세포로부터 유래된 배아생식세포이다.

생쥐 원시생식세포는 교배 7일 후 조직 비특이적인 alkaline phosphatase (TNAP)의 발현에 의해 확인되어진다. 원시생식세포는 원시선조(primitive streak) 앞쪽의 배자와 외배엽(extraembryonic mesoderm)에서 처음으로 확인되며, 배아발달 5일 이후에 배아생식선으로 이동한다. 원시생식세포가 교배 7.0-7.5일째에 확인되어질 때, 이들은 뒤창자(hindgut) 부위에 위치해 있다. 교배 9.5일째까지 원시생식세포는 뒤창자를 떠나기 시작해서 표적조직에 도달하기 전 등쪽 창자간막(dorsal mesentery)을 통해 이동한다. 교배 11.5일째에 거의 모든 원시생식세포는 비뇨생식용기(urogenital ridge)에 도달한다. 이동중 원시생식세포는 활발히 증식을 해서 교배 8.5일째에 50-100개의 세포에서부터 교배 12.5일째 25,000-30,000개의 세포수로 약 300배 정도 증가한다. 형태적인 차이는 수컷 정삭막(cord)에 배열된 생식세포와 암컷 생식선에서 임의적인 배열과 함께 교배 12.5일째까지 볼 수 있다. 교배 13일째에 수컷 생식세포는 암컷 원시생식세포가 감수분열에 들어가 M1 단계에서 휴지된 난모세포를 형성하기 시작하는 동안 분열이 정지된다. 태어난 후 수컷 생식세포는 정자형성을 재개하고, 난소의 난모세포는 완전히 성숙한 난자를 형성하고자 할 때 감수분열을 재개한다.

원시생식세포는 생식세포와 외배엽세포 모두에게서 확인된 TNAP, SSEA-1, F9, EMA-1, Oct-4, c-kit 이외의 많은 표지인자를 발현한다. TNAP의 기능은 아직 밝혀지지 않았으며, Oct-4는 세포의 전능성 유지와 관련된 전사요소이다. c-kit은 체외에서 원시생식세포의 생존과 증식에 중요 관련된 전사요소수소 수용체를 암호화하고 있다. 이러 관표지인자들은 점차적으로 생식세포주의 형성과 관련이 없는 외배엽에서부터 사라지게 된다. 이는 외배엽세포의 전능성 결여를 말해준다.

원시생식세포는 생식선을 trypsin-EDTA로 처리하고 이를 기계적으로 분해함으로써 분리되어질 수 있다. 체세포로부터 원시생식세포를 분리하기 위해서는 percoll gradient를 사용한다. 원시생식세포를 분리하기 위한 또다른 방법은 원시생식세포의 표지인자에 단클론 항체(monoclonal antibody)를 사용함으로써 면역학적인 친화력을 이용해 분리한다. 이러한 방법은 원시생식세포의 분리가 더욱더 정교하게 이루어질 수 있게 한다.

배양시 원시생식세포의 생존력은 배아 발달 시간에 의존적이다. 교배 11.5

일 이후 생식선에 도달한 원시생식세포는 지지세포없이 배양될 경우 제한된 시간동안만 생존한다. 반면에 군체를 형성하기 전 원시생식세포는 생존하기 위해 지지세포를 필요로 한다. 지난 10년간의 체외배양체계의 발달에도 불구하고 원시생식세포는 단지 일주일까지만 증식과 생존을 한다. 원시생식세포의 생존력은 원시생식세포가 STO, SI/SI4 m220, TM4와 같은 지지세포의 단층에서 공배양되어질 때 가장 좋다. 그러나 일반적으로 원시생식세포는 배아내에 존재할때만큼 오래동안 배양을 해야만 증식한다. 원시생식세포의 생존과 증식은 지지세포에 의해 지지되어진다. 이는 지지세포가 특성이 밝혀지지 않은 다른 요소들 뿐만아니라 SCF, LIF를 생산하기 때문이다. LIF, 수용성 SCF와 같은 성장인자의 첨가는 생존성을 향상시키지 않고 배양시 원시생식세포의 증식을 자극할 수 있다.

심지어 생존과 증식이 배양시 제한되어져 있을지라도, 원시생식세포는 효율적으로 배아생식세포로 분화되어질 수 있다. 배아 생식세포는 성장인자, LIF, SCF, bFGF, 지지세포와의 공배양을 혼합함으로써 확립되어질 수 있다. 초기에 원시생식세포는 지지세포 위에서 대략 8-10개의 세포 군체를 형성한다. 7-8일 후 이러한 군체는 생쥐 배아 줄기세포의 외형과 유사한 여러층의 응집(clump)을 형성하기 시작한다. 군체가 trypsin에 의해 분리되어 새로운 지지세포에 다시 공배양시켰을때, 이들은 무한히 계대배양을 할 수있을만큼 새로운 군체를 형성한다. 군체는 역시 AP, SSEA-1, Oct-4의 발현과 같은 생쥐 배아 줄기세포처럼 유사한 생화학적 특징을 가지고 있다. 원시생식세포는 체외에서 섬유아세포, 내배엽, 혈관내피세포, 근육세포와 같은 몇가지 세포 유형으로 분화될 수 있고, 배아모양체(embryoid body)도 형성한다. 체내에서 원시생식세포가 면역결핍생쥐(nude mouse)에 주입되었을 때 기형암종(tetratocarcinoma)으로 발달했다. 더욱더 중요한 것은 배아 생식세포가 주머니배에 주입되었을 때, 생식세포주를 포함한 키메라 형성에 공헌할 수 있다는 것이다.

돼지, 소, 토끼, 쥐의 원시생식세포는 외형과 면역조직화학(immunohistochemistry)에 의해 회수되고 특성화된다. 돼지의 원시생식세포는 SSEA-1 항체와 DBA, LTA를 포함한 몇 가지 렉틴(lectin)에 의해 18일째에 확인되어질 수 있다. 광학현미경과 전자현미경에 의해 돼지 원시생식세포는 생쥐의 원시생식세포처럼 똑같은 외형적 특징을 나타낸다. 소, 토끼, 쥐로부터 회수된 원시생식세포는 생쥐의 원시생식세포와 유사한 특징을 보여준다. 그러나 소 원시생식세포의 세포질 소포(cytoplasmic vesicle), 돼지 원시생식세포의 치밀소포(dense vesicle), 토끼 원시생식세포의 지방구처럼 원

시 생식세포의 중간 특이적인 특징이 있다.

가축으로부터 배아 생식세포의 확립은 시도되어져 왔다. 돼지의 원시생식 세포주는 몇몇 그룹에 의해 분리되어졌다. 돼지의 배아 생식세포 군체의 외형은 생쥐 배아 줄기세포와 유사하며, 다능성을 유지하고 있음을 확인시켜 주는 AP, SSEA-1를 발현한다. 돼지 원시생식세포로부터 배아 생식세포를 확립하기 위해서는 성장인자와 지지세포의 혼합이 반드시 필요하다. 그러나 돼지의 배아 생식세포는 단지 지지세포와 돼지 LIF를 사용하거나 단지 돼지 membrane bound SCF를 발현하는 지지세포를 사용함으로써 성공적으로 분리할 수 있다. 돼지 배아 생식세포의 유전자 변형이 수행되어지고, 이들은 GFP를 발현한다. 더욱더 중요한 것은 돼지 배아생식세포는 숙주 주머니배에 주입되었을 때 키메라 발달에 공헌할 수 있었다는 것이다. 추정된 소의 배아 생식세포의 분리는 보고 되었고, 인간 배아 생식세포는 최근에 확립되어졌다. 그러나 돼지, 소 이외의 가축으로부터 배아 생식세포의 확립과 유전자 변형에 대한 이전의 보고는 없다.³⁾

다) 인간의 배아 줄기세포

인간의 배아 줄기세포의 경우 분화제어를 위한 줄기세포 전능성 관련연구가 현재 계속적으로 진행되어, 2000년 인간 배아 줄기세포를 심근 및 조혈 모세포로 분화시키는 데 처음 성공하였다. 이어 인간 배아 줄기세포를 뇌, 피부, 간, 췌장, 근육, 뼈, 심근 및 조혈모세포들로 분화시킬 수 있었다는 연구가 보고되었다. 또한 인간 배아 줄기세포를 췌장-세포로 분화시키는데 성공하였으며, 상이한 방법을 이용하여 심근세포, 조혈모세포, 그리고 신경세포들로 분화 유도시켰다는 연구결과가 연속적으로 발표되었다. 또한, Geron사의 경우 대량으로 배아 줄기세포 유전자 발현 분석을 수행 중이며, 이를 통하여 줄기세포 분화 및 역분화 기전을 밝히려는 시도를 하고 있다.

줄기세포를 이용한 세포치료법은 난치병 치료에 효율적인 것으로 인식되고 있으며 1)체외에서 배아 줄기세포를 분화시킨 후 특정조직에 이식하는 방법과, 2) 배아 줄기세포를 직접 체내에 이식한 후 원하는 세포로 분화시키는 방법 등이 시도되고 있다. 이를 뒷받침하는 연구결과로는 배아 줄기세포를 신경축삭경화증(일명, 루-게릭병) 모델 랫트 척수에 이식하였을 때 시술케이스의 상당부분에서(약 70%) 신경운동기능이 회복되었다는 보고가 있었고, 또한 배아 줄기세포를 췌장-세포로 분화시켜 인슐린생산 및 모델동물 이식

3) 이창규, 배아 줄기세포-연구현황 및 전망, 보건연구정보센터

후 당뇨병이 개선되는 효과를 얻었다. 배아 줄기세포의 신경세포 분화유도 및 생쥐 뇌 이식을 통한 다양한 신경세포로의 분화유도에도 성공하였고 배아 줄기세포를 심근경색증 랫트에 이식하였을 때 이식세포의 7.3% 정도가 심장세포로 분화하였으며, 이식거부반응이 발생하지 않았다고 보고하였다. 최근에는 생쥐 배아 줄기세포를 신경 뉴런으로 분화시킨 후 파킨슨병 모델 동물에 이식하였을 때 증상개선이 가능하였다고 발표하였다.

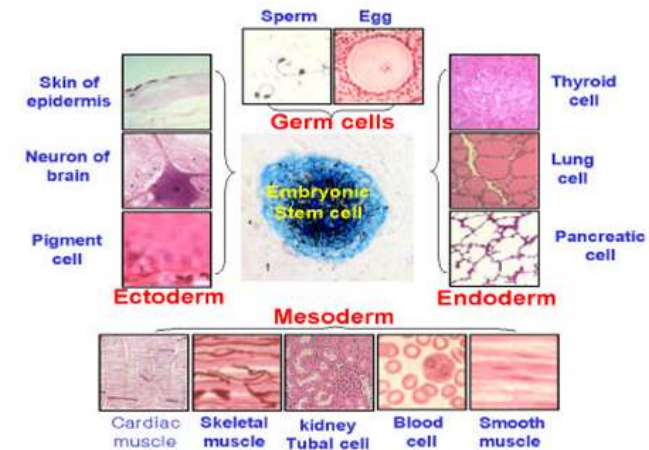


그림 1. 배아 줄기세포에서 분화 가능한 세포

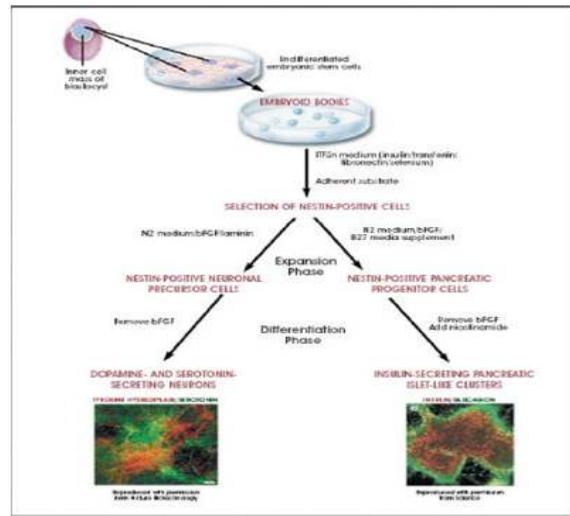


그림 2. 배아 줄기세포를 이용한 특정세포로의 분화

국내 연구진에 의하여 현재 수행되고 있는 전능성 배아 줄기세포 연구는 생쥐, 조류(닭) 소, 돼지 및 인간에서 진행되고 있다. 배아 줄기세포 연구내용을 분석하여 보면 인간의 경우 배아 줄기세포주 확립 및 생체이식에 의한 조직분화유도에 연구역량이 집중되어 있으며, 생쥐의 경우 체외분화, 키메라 생산 및 생식세포전이에 관한 다양한 연구가 이루어지고 있음을 알 수 있다. 지금까지 국내연구진에 의한 배아 줄기세포 연구업적을 살펴보면, 에 관한 복제기술 특허출원(2000. 8), 에 관한 줄기세포에서 줄기세포관한양 성공(2000. 11), 에 관한 줄기세포주 확립과 분화에 관한 연구분야 등에서 성과를 거두었으며, 현재 미 NIH에 총 6종의 에 관한 줄기세포주가 등록되어 있다. 이외에도 배아 줄기세포 장기배양법을 이용하여 심근, 신경, 뼈, 연골, 내장 등으로의 분화유도에 성공하였다. 배아 생식세포주 연구의 경우 동물 및 조류는 주로 세포주 확립분야에 연구가 집중되어져 있다. 특히 조류의 경우 키메라 생산 및 생식세포 전이까지 성공하였기 때문에 줄기세포의 신속한 산업적 이용이 기대되어진다.

2002년까지 국내에서는 줄기세포 관련 연구 총 11 과제가 진행되고 있었다. 각 연구단 별로 배아 및 성체줄기세포 연구들을 유관기업과의 연계 또는 단독적으로 추진하고 있으며, 발생공학, 생물학, 기초의학 등 줄기세포 수립

및 분화에 관련된 연구들이 소규모적이거나 상당히 체계적으로 진행되고 있다. 현재 성체줄기세포 분리·분화특성, 배아 줄기세포주 수립, 그리고 세포치료기술의 임상 전 실험 등이 진행되고 있으며, 일련의 연구성과로 배아 줄기세포주 확립의 국제적 인정, 첨단 성체줄기세포 분리·분화연구 및 임상적용, 인간 치료의학의 첨단화 등 지속적인 성과가 도출되고 있다. 이는 국가의 집중적 과학기술 투자가 얼마나 과학기술 발전 및 국가기술경쟁력 증진을 통한 국익증가에 도움이 되는지 단적으로 입증하고 있다.

배아 줄기세포 기원은 배반포기 수정란이므로 세포주 대량확보를 위하여 불임시술과정에서 생산된 잉여배아 사용이 필수적이다. 윤리적으로 수정란을 잠재적 인간이라고 가정할 때, 인간배아 사용은 일종의 범죄행위로 간주될 수 있기 때문에, 배아 줄기세포연구는 항상 윤리적 논쟁의 대상이 되어왔다. 일부국가에서는 인간배아 이용·관리에 대한 엄정한 기준을 적용하여 관련법령에 입각한 연구만을 허용하고 있다. 우리나라의 경우도 생명윤리 기본법 테두리 안에서 배아 줄기세포 연구가 진행되고 있으며, 수정란의 인위적 대량생산 및 이종간 핵 교잡행위, 그리고 인간 체세포복제 수정란의 모체이식 등을 엄격히 금지하고 있다. 따라서 배아 줄기세포 연구자들은 필수적으로 윤리측면을 고려한 적절한 연구를 수행하여야 한다.

줄기세포연구 특성에서 알 수 있듯이 배아 및 성체에서 분리한 전능·다능성 세포들은 인류복지증진을 위하여 해결하여야 될 각종 난치병 치료기술 개발을 위하여 적극적으로 이용될 수 있다. 줄기세포를 이용하여 손상된 체내 세포·조직 재생 및 종양조직의 정상조직 대체 등을 도모하는 첨단의료기술을 세포치료법 이라고 하며, 이의 개발을 위하여서는 줄기세포주의 확보 및 분화특성이 우선적으로 규명되어야 한다. 또한 인간 삶의 향상을 위한 각종 생명활성물질의 생산도 줄기세포 연구를 통하여 이루어질 수 있으며, 의·생물학 연구의 기반을 구축하는 질환모델동물개발도 줄기세포연구를 통하여 효율적으로 도모될 수 있다. 국내·외 동향분석을 종합하면 줄기세포연구는 일련의 연구 성과에도 불구하고 아직 시작단계인 것을 알 수 있다. 그럼에도 불구하고 치매, 파킨슨, 당뇨병 등과 같은 난치병을 극복할 수 있는 줄기세포이용 세포·조직치료법 개발 및 유용동물·조류생산 등이 주목되어 세계 각국의 치열한 경쟁 속에 진행되고 있다.⁴⁾

라) 체세포복제배아연구

4) 정형민, 줄기세포 연구동향, R&D 동향

배아줄기세포를 배양하는 방법에는 신선배아 또는 폐기처분될 냉동잔여배아를 이용하는 법, 인간의 체세포 핵을 핵이 없는 인간 난자에 이식하는 동종간 핵이식수술법 또는 동물 난자에 이식하는 이종간 핵이식기술법 등 네 가지 방법이 있다. 윤리적인 측면에서 신선 혹은 냉동잔여배아로부터 얻어진 줄기세포를 이용하는 연구가 좀 더 자유롭지만 환자에 이식시 면역거부반응이 생길 수 있다. 배아세포는 2주가 지나면 스스로 줄기세포로 급변하면서 다양한 신체장기로 분화해 가는데, 배아줄기세포가 장기이식에 비해 거부반응이 덜 일어난다고는 하지만, 이것이 배아줄기세포에서 얻은 장기이식에도 적용될지는 아직 미지수이다.

환자의 체세포 핵을 핵이 제거된 난자에 이식하는 동종간 핵이식술에 의해 얻는 배아줄기세포의 경우, 환자에서 유래된 조직이나 장기의 체세포를 이용하면 복제된 배아로부터 얻어진 줄기세포가 자신의 유전물질을 거의 완벽하게 갖고 있기 때문에 환자 본인에게 이식했을 때 이론상 거부반응이 일어나지 않을 것으로 추정된다. 그러나 환자의 질환이 유전자 이상에 의해 발생한 것이라면 그 비정상 유전자를 함유하고 있는 핵을 체세포 핵 이식에 사용하는 것은 바람직하지 않으며, 이식된 핵과 세포질 미토콘드리아내 유전물질과 상호작용에 대한 가능성을 갖고 있다.

배아줄기세포 중에서도 체세포핵이식기술을 사용하여 만든 ‘복제배아’는 이로부터 줄기세포를 추출할 수 있다면 여러 가지 연구 목적으로 사용할 수 있기 때문에 많은 관심의 대상이 되었다. 우리나라의 황우석은 2004년 이 연구에 성공하였다고 발표함으로써 세계적인 주목을 받았지만 이듬해 이는 결국 사실이 아닌 것으로 드러났고 그 뒤 체세포복제배아 줄기세포 연구는 세계적으로 크게 위축되었다.⁵⁾

2005년 황우석은 세계 최초로 체세포복제배아로부터 줄기세포를 수립하였다는 2004년 2월의 논문 발표 이후 이 기술을 더 발전시켜 11개의 환자 맞춤형 인간배아줄기 세포주를 확립하였다는 논문을 Science에 게재하였다. 이 연구가 주목 받은 이유는 인간 난자에 체세포핵을 이식할 때, 난치병 환자 자신의 체세포를 사용한다면 세포 치료나 조직 이식 때 일어날 수 있는 면역 거부반응 문제를 해결할 수 있기 때문이다. 이 연구는 전 세계적인 주목을 받았고 황우석은 다시한번 국민적 영웅이 되었으나 2006년 1월 서울대 조사 위원회에 의해 고의적인 조작으로 최종 판명되었다.

이 사건 후에 세계적으로 체세포복제배아연구를 포함한 줄기세포 연구는 큰 타격을 받았으나, 이 연구가 난치병 치료를 위한 대안이 될 수 있고 생명

5) 손은수, 세포치료의 연구동향, 기술동향분석보고서, KISTI

의 수수께끼를 풀기 위한 주요 연구방법이라는 사실로 인해 완전히 금지될 수는 없었다. 현재 체세포복제배아 연구를 합법적으로 수행할 수 있는 나라로는 벨기에, 영국, 핀란드, 스웨덴, 이스라엘, 중국, 싱가포르, 일본, 그리고 우리나라 등이 있으며 미국도 연방정부의 연구기금을 사용할 수 없던 것을 최근 지원가능하도록 하고 민간 차원의 연구도 물론 가능하다.⁶⁾

국내에서도 국가생명윤리심의위원회는 차바이오앤디오스텍이 신청한 체세포복제 방법을 이용한 ‘배아줄기세포’ 연구에 대해 조건부 승인을 의결했다. 체세포복제 방식의 연구를 통한 줄기세포 연구가 황우석사태 이후 3년 만에 재개되는 것이다.

이번 결정은 4가지 조건을 전제로 하고 있다. ① 연구의 내용에서 ‘질병을 치료할 수 있다’가 아닌 ‘줄기세포주 확립연구’로 변경할 것, ② 기관윤리위원회(IRB) 구성에 공정성을 제고할 것, ③ 난자기증동의를 다시 받을 것, ④ 동물실험 위주로 해서 난자 사용량을 최소화할 것 등이 전제 조건이다. 실질적인 연구승인에 있어 보다 철저한 관리감독과 불필요한 난자 사용을 억제해 달라는 것으로 요약할 수 있다.

이러한 결정은 전세계적 줄기세포 연구 활성화를 고려한 조치로 판단된다. 지난 3월 오바마 미국 대통령의 배아줄기세포에 대한 연방정부 자금지원제한 철폐는 전세계적인 줄기세포 연구 활성화의 근원이 되고 있다. 미국은 이미 2억 달러 규모의 배아줄기세포 연구지원 자금 집행을 고려중인 것으로 확인되며, 100여 개의 연구 그룹에 연구비 지원을 검토 중인 것으로 파악된다. 국가생명윤리심의위원회도 빠르게 변하고 있는 글로벌 시장의 동향을 고려해 이번 승인 결정을 한 것으로 판단된다.

하지만 체세포복제배아줄기세포도 아래와 같은 문제가 있다.

- ① 체세포복제 방식을 이용해 배아줄기세포를 확립하는 것 자체도 매우 어려운 과학적 과제
 - ② 체세포복제 방식이 아닌 일반 배아줄기세포 연구자체도 아직 임상시험에 진입하고 있지 못한 초기 단계인 점
 - ③ 암발생 위험성을 줄이기 위한 안전성(Safety) 연구가 수반되어야 하는 점
- 이번 조치를 통해서 줄기세포 산업 전반에 대한 정부와 민간의 투자가 보다 활성화 될 수 있을 것으로 전망된다.

6) 권복규, 안경진, 체세포복제배아 줄기세포의 최근 연구 동향과 관련 윤리지침, 생명윤리정책연구, 제1권 제1호

나. 성체줄기세포 연구

가) 성체 줄기세포의 분화능력

성체줄기세포는 배아줄기세포와 달리 사람의 피부나 골수, 탯줄혈액(제대혈) 등에서 얻을 수 있다. 성체줄기세포는 혈액을 구성하는 백혈구나 적혈구 세포처럼 정해진 방향으로만 분화하는 특성이 있다는 게 과학자들의 설명이다. 하지만 최근에는 뇌에서 채취한 신경 줄기세포를 근육세포, 간세포, 심장 세포로 전환할 수 있음이 알려지면서 성체줄기세포를 이용해 다양한 질병을 치료할 가능성도 밝혀지고 있다. 성체줄기세포를 이용한 임상시험은 척수마비 환자 등을 대상으로 활발히 진행되고 있다. 임상실적만 놓고 보면 배아줄기세포에 비해 훨씬 앞서가고 있는 형국이다. 특히 성체줄기세포는 면역 거부 반응 문제를 어느 정도 해결한 데다 안전성 측면에서도 큰 문제가 없어 앞으로 임상적용이 더 확산될 전망이다. 그러나 성체줄기세포는 줄기세포만큼 오래 살아있지 못하는 데다 채취되는 양이 매우 적어 실험실에서 수많은 계대배양을 통해 증식을 유도해야 하는 단점 때문에 임상에서 성공을 장담하기 어렵다는 주장도 있다. 반면 배아줄기세포는 그 수가 충분하기 때문에 몇 번의 배양만으로도 충분한 개체를 확보할 수 있다.⁷⁾

과거 많은 연구들은 배아 줄기세포는 전능성(totipotency)이 있는 반면, 성체 줄기세포는 이미 분화가 진행되어 한정된 세포들로만 분화하는 것으로 이해해 왔다. 그러나 이러한 비가역적, 고정적 줄기세포 분화 개념이 최근의 몇 가지 연구로 인하여 개념의 수정을 요구 받고 있다.

그 첫째로는 1998년 Geiger 등의 연구로, 이들은 성체의 줄기세포인 조혈모 세포가 태아발생 과정의 여건하에 태아발생에 관여할 수 있는지 보기 위하여 성인이 된 쥐의 조혈모 세포를 발생중인 배반포에 주입하였다. 그 결과 발생과정중의 거의 모든 단계, 즉 난황(yolk sac), 태아간, 성체의 골수에 대한 검사에서, 주입되었던 성인의 조혈모 세포가 발견되었다. 더구나 인간의 성인형 헤모글로빈인 베타 글로빈을 발현하는 쥐(transgenic mouse for beta globin)로부터 성인형 조혈모 세포를 이식하였을 때 이들에게서 태아형 헤모글로빈인 감마글로빈이 발현되는 것을 발견하였다. 즉 성체가 되어 발생과정이 완료된 성체 줄기세포가 특정한 미세환경(microenvironment) 하에서는 태생기의 세포분화과정을 다시 반복할 수 있다는 것이 제시되었다. 이는 Dolly의 복제 실험에서도 체세포의 핵을 이입했을 때 그로부터 한 개체의

7) <http://stemcells.nih.gov/info/basics/basics4.asp>

발생에 필요한 모든 유전적 발생과정이 가능하게 된 것과 동일한 증명이다. 따라서 이들 두 연구는 성체로 이미 분화가 진행된 세포라 할지라도 그들의 핵 내에는 발생과정에 필요한 세포로 역분화 되어 모든 종류의 세포를 생산해 낼 수 있는 유전적 정보를 아직도 보유하고 있으며 이들은 이러한 특수한 미세환경하에서 유전자 재편성(genetic reprogramming)이 될 수 있다는 것이 증명되었다.

또 다른 연구는 2000년 Clarke 등에 의한 연구로서, 이들은 성체가 된 쥐의 뇌로부터 뇌신경 전구체들의 집락에 해당하는 신경반구(neurosphere)를 발생중인 쥐의 배아 반포에 주입한 후 거기서 발생한 태아의 각 조직을 조사한 결과 주입된 신경반구의 세포는 그 본래 태생이 외배엽성 발생기원을 가졌음에도 불구하고 심장, 위, 내장, 원시신경삭(notocord), 신장전구체(mesonephron) 및 뇌에 해당하는 각종 발생기원의 세포를 모두 만들어 내는 것을 확인하였다. 이러한 성체 줄기세포의 분화능력에 대한 새로운 개념들은 한 개의 세포단위에서 이러한 과정을 증명한 2001년 Krause 등의 연구에서 더욱 확고히 수립되었다. 즉 성인 쥐의 골수에서 조혈모 세포를 분리한 후 이들을 PKH 로 세포막 염색한 후 다른 쥐에 이식하고, 이들에게 이식된 염색된 조혈모세포를 한계희석법을 이용하여 한 개씩 발생중인 배아반포에 주입함으로써 이들 세포의 분화과정을 추적하였다. 그 결과 이식된 단위 조혈모 세포들이 혈액을 비롯한 신체내의 거의 모든 장기를 구성하는 것이 한 개의 세포단위에서 증명되었다. 따라서 성체 줄기세포가 가지고 있는 분화의 잠재성은 과거 고전적 생물학이 가졌던 것과 같은 개념의 변화를 초래한 동시에 줄기세포의 정체성에 대한 개념의 재정립을 요구하게 되었다. 즉 과거에는 배아로부터 발생한 전능성 줄기세포(toti-potent stem cell), 중복성 줄기세포(multipotent stem cell), 장기특이적 줄기세포(tissue specific stem cell) 등이 각기 다른 특성을 가진 별도의 독립적인 세포단위(clonal identity)로 존재할 뿐 아니라 이들 각 세포의 클론에 따라 상이하게 주어진 분화능력과 자가재생산능력이 결정되어 있는 것으로 생각되었으나, 최근의 발생학적 형성에 대한 연구들로 인하여 독립된 실체로서의 줄기세포의 개념보다는, 주어진 microenvironment 와 장기특성에 따라 발생하는 세포의 특수한 기능(stem cell as a function) 으로서의 개념이 대두되기 시작하였다.⁸⁾

8) 오일환, 줄기세포 연구의 최신 동향, 보건연구정보센터

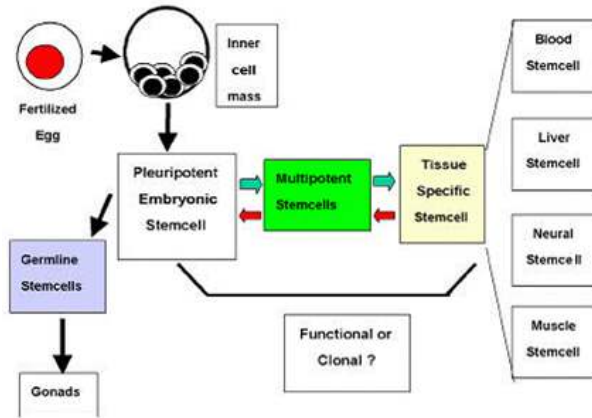


그림 3. Controversy in Stem Cell Identity

나) 줄기세포의 형성성 (Stem cell plasticity)

분화의 형성성은 한 개의 특수한 조직형을 띤 세포가 원래 기대되었던 세포가 아닌 다른 세포로 분화가 이루어지는 것을 의미한다. 성체 줄기세포에서 특이적으로 발생하는 분화의 형성성은 그 기전은 잘 알려져 있지 않음에도 불구하고 신체내 조직손상 등의 상황에서 활성화 된다는 점에서 세포치료학적 의미가 크다고 볼 수 있다. 성체 줄기세포에 의해 관찰된 분화의 형성성의 범위는 연구에 따라 그 예가 계속 증가하는 추세에 있다 그 대표적인 예를 보면 다음과 같다.

a. 골수와 간

2000년 Lagasse 등에 의한 연구에 의해 밝혀진 혈액세포에서 간세포로의 분화과정은 조혈모세포의 형성성에 대한 대표적인 예로 제시되고 있다. 이 연구에서는 FAH(fumaryl acetoacetate hydrolase)의 결핍에 의한 제 1형 타이로신 혈증이 있는 쥐를 모델로 사용하였는데, 이들은 NTBC를 투여하지 않으면 tyrosinemia 및 hepatotoxicity로 사망하게 되어 있는 동물이다.

이들에 대해 정상 쥐의 조혈모세포(Sca-1+ CD34+ CD45+)를 이식한 경우는 NTBC를 중단한 후에도 50% 가량의 실험군이 생존하였으며 이들 이식수여자의 간조직에서 공여자로부터 유래된 새로운 간세포형성이 일어나는 것이 보고되었다. 이러한 간세포의 재생은 전체 간조직의 30-50%에 이르는 것이 관찰되었으며, 특히 미분화된 조혈모세포(c-kit+ Sca-1+ Lin-)의 성질과 혈액세포(CD45+)의 특성을 갖춘 세포들에 의해 간세포 재생이 되고, 보다 분화된 세포(c-kit-, Lin+)에 의해서는 거의 발생하지 않음을 확인함으로써, 미분화된 조혈모세포가 직접 hepatocyte로 분화된 것임을 증명하였다. 이와 관련 최근 성체 줄기세포의 형성성에 대한 가능한 기전 중의 하나로 미분화 세포의 자연융합(spontaneous cell fusion)이 제시된 바 있다. 그러나 이러한 세포융합에 의한 전이분화는 1/10만 정도의 경우로 낮은 확률을 나타낼 뿐 아니라 미분화된 세포가 아닌 이미 분화된 골수의 세포와 융합이 일어난다(이하 참조). 따라서 분화된 세포에서는 발생하지 않고 오히려 미분화된 조혈모세포에서 간세포로의 전이분화가 일어난 것을 보이는 이 연구는 성체 줄기세포의 형성성이 적어도 세포융합에 의한 것은 아닐 것이라는 것을 제시함과 동시에 제한된 세포군(50-100 KTLS, 이하 참조)에 의해 혈액계와 간장이 동시에 재생되는 것을 보임으로써 조혈모세포에 의한 형성성의 대표적인 예로 보인다. 혈액세포에서 간세포로의 교차분화의 유사한 예로 2000년 Alison 등은 이와 같은 현상이 인간에서도 발생하는 것을 관찰하였다. 즉 남자의 골수를 이식 받은 여자환자의 간을 조사해 보았더니 Y 염색체가 양성인 간세포가 여성의 간에서 발견되었다. 또한 반대로 여성의 간을 남자에게 이식했을 때, 이식된 여성의 간장 일부에서 Y 염색체가 양성인 남성의 간세포가 나타났다. 즉 extra-hepatic tissue로부터 간세포(hepatic tissue)로의 분화가 장기 이식 과정에서 유도될 수 있다는 것이 인간모델에서 제시한 것으로 볼 수 있으나 이 경우는 제한적인 비율의 간재생(-5%)이 발견됨으로써, 이러한 분화의 유연성이 질환모델에 따라 다른 정도로 나타날 수 있음을 제시하고 있다.

b. 골수와 심혈관계

형성성에 관한 또 하나의 예로서는, 2001년 Orlic 등에 의한 심근재생 실험이다. 연구팀은 쥐의 관상동맥 결찰로 심근경색증을 유발하고, EGFP(enhanced green fluorescent protein)를 발현하는 다른 쥐의 조혈모세포(c-kit+ Lin-)를 이식하였다. 이식 9일 후 심근은 약 68% 가량이 EGFP

양성을 보인 세포들에 의해 재생되는 것이 보고되었다. 이 경우에도 역시 이러한 작용은 조혈모세포중 보다 미분화된 세포인 c-kit+ lin- 세포를 통해

발생하였으며, c-kit+lin- 세포를 주입하였을 때는 발생하지 않음으로써, 대표적인 성체 줄기세포에 의한 형성성의 예로 간주되고 있다. 인상적인 것은 심근경색이 일어난 주변부위로 직접 주사한 조혈모세포 뿐 아니라 G-CSF(granulocyte-colony stimulating factor)에 의해 말초혈액으로 조혈모세포를 가동화 시키는 것, 즉, 순환중인 조혈모세포의 가동숫자를 늘리는 것만으로도 비슷한 현상이 발생함을 보고하였다.

그러나 혈관폐쇄에 의해 발생한 심근경색증이 단지 심근만을 재생한다면, 혈류공급의 장애요인이 남아있는 한 심근의 허혈성 괴사 또는 심근의 위축에 의한 remodeling에 의해 결국 심부전증세가 초래될 수 있다. 이러한 관점에서, Orlic 의 모델에서 나타나듯, 골수세포 이식에 따른 심장의 재생효과가 심근내막, 심근, 심근외막뿐 아니라 새로운 혈관형성에 까지 미치고 있었다는 것은 흥미로운 소견이다. 이러한 과정에서 혈관재형성작용(neovascularization)은 순환중인 말초혈액 또는 골수에 혈관형성전구세포(Endothelial progenitor cell: EPC) 이 관여하는 것으로 알려져 있다. 이와 관련, Kocher 등은 CD34 양성 골수세포를 정맥주사하는 것으로도 허혈성 부위의 심장에 혈관신생작용(neovascularization)을 유발하여, 심근수축과 이완에서 기능성 개선을 보이는 것을 증명 하였다. 연구는 CD34 양성 세포 중 특히 GATA-2의 활성도와 CD117high 세포들이 주된 혈관신생작용을 담당하는 것을 보임으로써 CD34 양성 세포의 이식을 통한 종합적인 심장재생, 즉, 막힌 부위의 심혈관과 괴사부위의 심근이 동시에 재생될 수 있는 가능성을 제시하였다.

c. 골수와 신경계

조혈모세포를 방사선 조사된 숙주에 이식했을 때 이들 조혈모세포들이 뇌로 이동하여 신경세포를 만들어 낼 수 있다는 연구결과들이 제시되었다. Mezey등과 Brazelton 등에 의해 보고된 이 연구들은 이식된 조혈모세포들이 주로 microglial cell로 분화함으로써, hematopoietic origin의 범위내에 있지만 일부의 세포들은 신경세포에 고유한 표식자인 NeuN, neurofilament protein이나 astrocyte에 특이한 GFAP에 양성반응을 보이는 신경세포로 분화하기도 하는 것을 보고하였다. 특히 이들은 과거의 연구들과 달리 이러한 표식인자들이 이식된 세포의 기원을 나타내는 Y 염색체 등과 동일한 세포내

에서 발견되는 것을 confocal microscope 를 통하여 증명함으로써, 조혈모세포들이 실제 신경세포로 분화하는 현상am답한 소견을 확립하였다. 그러나 이들 골수에서 유래된 신경세포가 신경세포특이적 표식자내는 Y 지만 현미경적 소견상의 돌기가 일반적인 신경세포에 비해 매우 짧은데다가 이들 표식자내는 Y이 완전히 특이적이지는 않은현상am알려지면서 조혈모세포에서 신경세포로의 전이분화am답한 더욱 세심한 연구의 필요성이 대두되고 있는데, 특히 이들 조혈모세포로부터 유도된 신경세포들이 이식된 생체내에서 action potential을 유발하고, 신경전도작용을 재생할 수 있는지에 대한 기능적 측면의 연구에 더 많은 관심이 모아지고 있는 상황이다.

전이분화된 신경세포의 기능성과 관련, 최근 골수의 간엽 줄기세포가 신경계 세포로 분화할 수 있다는 것이 밝혀지면서, 이 과정이 실제 척수손상에 의한 마비증세의 회복에 응용될 수 있다는 것이 보고되었다. 즉, Hofstetter 등이 보고한 바에 의하면 척수손상이 발생한 후 1주일 후에 배양한 골수의 간엽 줄기세포를 손상받은 척수부위에 이식하면 이들 세포들이 손상으로 공동화 및 debris로 찬 척수손상부위를 연결하는 교량역할을 하고, 여기에 GFAP 또는 neurofilament 양성인 신경세포들이 침투하여 신경흥분전도를 회복함으로써 척수마비의 기능적 회복을 유도할 수 있다는 것을 제시하였다. 또한 Li 등은 cerebral stroke 에서도 골수의 간엽 줄기세포를 BrdU에 염색한 후 이식하였을 때, 전체 염색된 세포의 약 20% 정도가 허혈성 손상을 받은 뇌조직에 침투하며, 이중 약 5% 가량의 세포들이 신경세포로 분화됨을 발견하였다. 특히 이들은 염색되지 않은 세포들도 증식한 것을 관찰함과 동시에 이식되어 신경세포로 분화된 세포의 숫자에 비해 신경학적 검사에서 의미있는 기능회복이 일어나는 것을 관찰하게 됨에 따라, 이식되어 전이분화된 세포들은 신경계를 구성하는 세포를 재생하는 효과 이외에도 주변 내인성 뇌조직에 대해 자극을 하는 효과가 있을 수 있음을 시사하였다.

d. 기타 장기에서의 형성성

위에서 대표적으로 예시된 형성성 외에도 골수의 혈액 줄기세포는 신장세포, 근육세포, 골세포등으로 다양하게 분화할 수 있는 것이 보고되었다. 또한 혈액에서 비혈액계(non-hematopoietic) 장기로 뿐이 아니고, 신경계, 근육계 등 다른 장기에서 혈액으로 분화할 수 있다는 것이 보고됨으로써 성체 줄기세포의 분화의 유연성이 매우 다양한 형태로 일어나고 있는 것이 밝혀지게 되었다. 지금까지 밝혀진 성체 줄기세포의 유연성에 대한 주요 소견들은 그

림 5에 정리하였다.

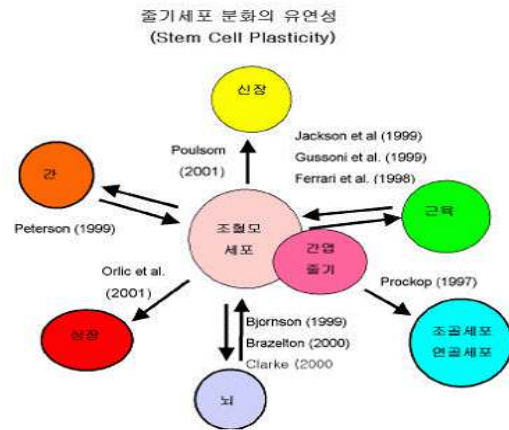


그림 4. 줄기세포의 형성성(Stem Cell Plasticity)

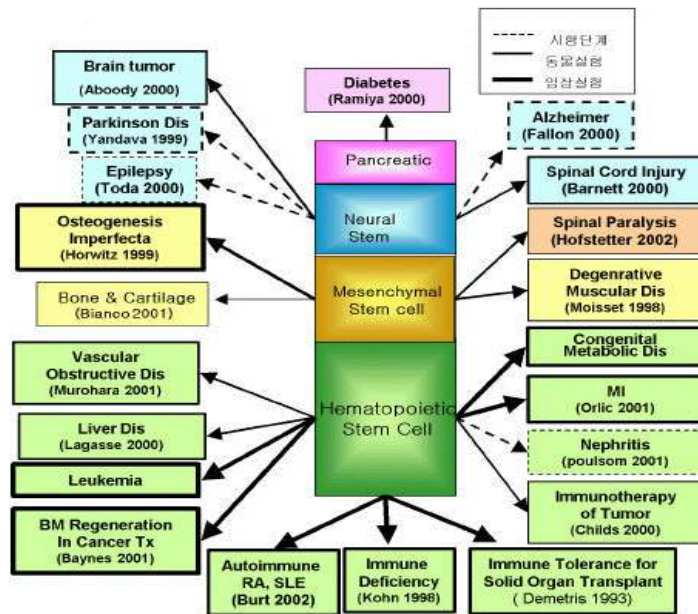


그림 5. Stem Cell Therapy in Medicine

e. 형성성의 한계

위에서 제시한 실험모델이외에도 다양한 형성성의 모델이 제시되고 있다. 그러나 이러한 형성성에 대한 보다 확고한 결론을 내리기 위해서는 보다 엄격한 기준에 의한 형성성을 증명할 수 있어야 할 것이나 현재 보고되고 있는 많은 관찰들은 아직 연구의 초기단계에서 발견된 것들이 많아 더욱 세밀한 검증을 거쳐야 할 것으로 보인다. 진정한 의미의 형성성이 성립하려면 1) 한개의 세포 또는 클론 단위에서 유래된 기대된 세포와 기대하지 않았던 세포가 동시에 생성됨을 증명할 수 있어야 하며 2) 그러한 형성성에 의한 전이분화가 충분한 빈도로 발생하여 쉽게 탐색가능할 정도의 양이 되어야하며 3) 전이분화된 세포들이 분화된 후 생체내에서 기능적 측면의 장기재생능을 보일 수 있어야 한다. 이러한 기준에서 볼 때, Lagasse 등의 모델에서는 골수세포들이 30-50%에 이르는 간세포로의 분화가 유도될 뿐 아니라, 50-100 개의 KTLS(c-kit+, Thylo, Lin-, Sca-1+) 중 CD45 양성세포(혈액세포)를 통해서도 예상되는 혈액계 및 간세포를 동시에 재구성 할 수 있었다는 점에서 이것이 다른 세포의 contamination 이나 이미 분화방향이 다른 두 종류의 세포의 혼합에 의해 일어났을 가능성을 배제하고 있어 상당히 근접한 예라 볼 수 있다. 또한 단일 세포단위의 조혈모세포 이식에서도, 이들 조혈모세포가 Lineage marker 음성인 미분화된 세포들 중 골수에 생착된 세포를 순수분리 함으로써 표식자 뿐 아니라 기능적인 측면에서도 혈액을 형성할 조혈모세포를 순수분리 하였고 이들을 통해 여러 장기를 형성할 능력이 있음을 단일세포 단위에서 근접한 것으로 해석할 수 있다.

반면, 일부의 모델에서는 그 숫자가 너무 적거나 전이 분화를 보이는 세포의 양이 경미함으로써 한계를 보이기도 하므로 연구가 더 진행되어야 하는데, 특히 이식된 후 전이분화된 이들 세포가 그 장기의 기능회복의 측면에서 장기특이적 동화 및 기여를 하는지에 대한 연구가 필요할 것으로 사료된다.

f. 형성성의 기전에 대한 가설들

- 미분화 줄기세포의 순환설(circulating stem cells) : 생체내에 미분화된 원시적인 줄기세포가 있어, 신체 각 부위를 순환하며 해당 장기에 잠재하고 있다가 그 장기의 특이적 세포형질로 분화할 수 있다는 가설이다.

이 가설은 이른바 circulating stem cell 또는 stem cell biology에 있어서의 Heisenberg의 법칙으로 통하기도 하는데, 조혈모세포와 근육세포사이의 전이분화의 예를 통해 뒷받침되고 있다. 즉 골수세포가 mdx 유전자에 결핍이 있는 쥐에 이식되었을 때 정상 MDX 유전자를 발현하는 근육세포가 생기는 것으로 미루어, 혈액세포가 근육 세포로 전이분화되는 것은 사실이지만 그 역이 성립하는지에 대해서는 이견이 있다는 것이다. Kawada 등은 동종 이형 세포표면 항체인 Ly5.1 mice의 골수를 Ly5.2를 표면항원으로 가지고 있는 쥐에 이식하여 골수재생에 있어 Ly5.1과 Ly5.2가 혼합된 chimeric mice를 형성하였다. 그 후, chimeric mice의 근육세포를 다시 다른 쥐에 이식했을 때 그 근육세포로부터 교차분화되어 발생하는 혈액세포는 Ly5.1 양성인 세포임을 밝힘으로써, 근육에서 혈액으로 교차분화되는 세포는 본래 공여자의 골수에서 기원한 것임을 밝혔다. 따라서 이 연구는 근육에서 줄기세포가 골수로부터 기원하여 순환하다가 근육세포에 정착하여, 근육줄기세포의 형태로 변환된 것임을 보임으로써, 줄기세포의 순환에 의해 다른 장기에서 혈액세포들이 유도되는, 이른바 줄기세포 순환설을 뒷받침 하고 있다. 그러나 이 연구에서는 혈액에서 근육으로 이동한 미분화 상태의 줄기세포가 근육에 존재하지만, 이들이 근육세포와 혈액세포로 동시에 분화할 수 있는 능력이 있는 bipotential 능력이 있어, 혈액에서 근육세포로 분화하고, 이들 근육세포가 다시 혈액으로 분화했을 가능성에 대해서는 배제하지 못하고 있다. 특히 Hoechst 33342 dye exclusion으로 나타나는 SP(side population) 세포는 혈액계와 근육계를 동시에 재생할 수 있는 세포임이 확인된 바 있어서, 이들에 대한 보다 정교한 추적이 필요한 상황이다. 이밖에도, 순환하는 줄기세포가 매우 원시적인 미분화상태의 줄기세포인 경우에는 각 장기마다 일정 숫자가 섞여 있지만, 이들이 다른 장기에 이식될 경우 그 장기특성에 맞는 세포로 분화되어 나타날 가능성을 뒷받침하는 미분화상태의 성체 줄기세포가 확인된 바 있다. 즉, Reyes 등은 지금까지 발견된 성체 줄기세포 보다 더욱 미분화상태인 세포로서, 골, 근육, 심근, 혈관내피세포 뿐 아니라 각종 신경계 세포(neuron, astrocyte, oligodendrocyte)로 분화할 수 있는 세포인 MAPC(multipotent adult progenitor cell) 이 골수에 존재함을 밝혔다. 그러나 현재 MAPC 와 같은 미분화세포가 형성성의 모델에서 나타나고 있는 세포들의 기원인지에 대해서는 알려져 있지 않으며, 클론 단위의 순환을 증명할 수 있을 때 까지 이러한 가설에 대한 가능성은 더욱 연구되어야 할 것이다.

- 교차분화(transdifferentiation) : 한가지 형질의 줄기세포가 다른 형질의 줄기세포로 변화하는 현상을 설명하는 기전으로 주어진 세포 특성이 다시 미분화 상태로 역분화(retro-differentiation) 을 한 후 다른 세포로 분화한다고 하는 가능성과, 역분화 과정을 거치지 않고 직접적 형질변환을 통하여 전이분화(trans-differentiation)를 하게 되는 두 가지 가능성이 대두되고 있다.

우선 역분화의 가능성으로서는, 전술한 바와 같이 체세포의 핵을 난자에 치환했을 때, 또는 발생 단계가 진행중인 embryo에 이식된 adult mice 의 세포변화의 예를 통해 보듯 genetic reprogramming에 의한 역분화가 발생 과정이 끝난 성체세포에서 일어날 수 있는 가능성이 제시되었다. 또한 제한된 범위이긴 하지만 주어진 lineage 내에서 발생하는 역분화도 분자적 기전이나 세포의 신호전달체계에 의해 유도할 수 있음이 제시되었다. Kondo 등은 oligodendrocyte 로 분화하도록 되어 있는 oligodendrocyte precursor cell(OPC) 들을 특정한 growth factor 의 조합에 노출시켰을 때 이들로부터 astrocyte, oligodendrocyte 등의 다양한 세포로 분화할 능력이 있고 자가 재생산을 할 수 있는 미분화 신경줄기세포가 유도되는 것을 보고하였다. 또한 조혈계에서는 B-lymphocyte의 commitment에 관여하는 pax 5 유전자가 결핍될 때 pro-B cell의 모든 특징을 갖춘 세포들이 다양한 종류의 다른 세포(T-cell, NK cell, neutrophil, dendritic cell) 로 분화할 능력을 갖춘 미분화 상태의 세포로 변환되는 것이 보고되었다.

전이분화의 두 번째 가능한 기전으로 추측되고 있는 형질전환에 의한 transdifferentiation은 이미 분화가 진행되어진 세포로부터 직접 다른 세포로 변환되는 것을 의미하는데, 대표적인 예로 Shen 등이 보고한 췌장으로부터 간세포(hepatocyte)로의 전이분화를 들 수 있다. 즉 dexamethasone 처치에 의해 췌장세포로부터 14일 이내에 hepatocyte 의 모든 특징을 가진 세포들이 유도되는 데 이 과정에서 c-EBP/beta 가 발현되는 것과 관련이 있음을 보고하였다. 중요한 것은 췌장세포로부터 유도된 세포주의 클론을 통해서도 비슷한 결과를 얻었을 뿐 아니라 c-EBP/beta 의 발현을 항진시킴에 의해 교차분화를 이룰 수 있다는 것을 보고함으로써, 이러한 교차분화가 혼합된 일부 hepatocyte에 의한 것이 아님과 동시에, 특정한 분자적 기전에 의해 유도될 수 있음을 제시하였다. 교차분화와 관련, 최근 이미 분화과정이 종료된 293T 세포가 cell extract에 의해 T-임파구와 유사한 세포로 전이

될 수 있음이 보고되었다. 이 보고에 의하면, CD3 수용체의 자극에 의해 활성화된 T-임파구의 세포추출액을 293T cell 이나 피부의 fibroblast를 일시적으로 permeablization 시킨 후 함께 배양하면, 활성화된 T-임파구에서 나타나는 제반의 전사인자(NF-kB, NF-AT, Oct-1 등)들이 선택적으로 import 되어 세포의 핵질 안으로 이동함을 증명하였다. 이와 함께, nucleosome remodeling complex 의 일부인 BAF complex 의 결합 및 IL-2 promoter 의 histone acetylation 등 nuclear reprogramming 이 일어날 수 있으며, 이로 인해 활성화된 T-임파구에서 나타나는 일련의 유전자 발현변화들이 동반될 수 있고 결과적으로, CD3, CD8, 및 T-cell receptor 의 발현과 IL-2 의 생산에 이르기 까지, 활성화된 T-lymphocyte가 가질 수 있는 기능적 변화가 reprogram 된 fibroblast 에서 유도될 수 있음을 증명하였다. 따라서 각 세포의 분화운명 결정과정은 각 세포형질에 특이한 적절한 배합의 전사인자들의 조합에 의해 규정될 뿐 아니라 일단 분화가 이루어진 세포에서도 이러한 조건이 주어지면 nuclear reprogramming에 의해 다른 형질의 세포로 교차분화될 수 있다는 것이 증명된 것으로 볼 수 있다.

그러나 이와 같은 미분화 세포로의 역분화나 nuclear reprogramming에 의한 세포형질 전환의 가능성이 지금까지 발견되어온 각종 성체 줄기세포의 형성에 있어 얼마나 관련되고 있는지는 아직 알려지지 않고 있으며, 단일 세포의 유전적 표시 등에 의한 연구가 더 진전되어야 할 것으로 보인다.

- 세포융합: 체세포의 특정한 조건 하에서의 genetic reprogramming이 관

Tada 등은 배아 줄기세포와 체세포를 융합시켰을 때 nuclear reprogramming 이 배아 줄기세포의 패턴쪽으로 유도되며, 이와 더불어 융합세포가 다능성(pluripotency)을 획득함을 보고 한 바 있다. 이러한 소견에 입각하여 Ying 등은 뇌에서 분리된 신경세포 또는 신경반구(neurosphere)와 배아 줄기세포를 함께 배양하여 융합세포를 생산하였다. 이들 배아 줄기세포와 체세포가 융합한 결과, 보고된 바와 같이 배아 줄기세포의 nuclear programming이 체세포의 genetic program에 비해 우세하여, 융합세포는 다시 배아 줄기세포의 특성쪽으로 유도되었다. 즉 융합세포는 미분화 상태의 유전자 발현양상(Oct-4 등)을 나타내며 Alkaline

phosphatase, stage-specific embryonic antigen(SSEA-1) 등의 면역학적 특성과 함께 다양한 세포로 분화하는 다능성(cardiomyocyte, neuron, extraembryonic endoderm 등)을 보였다. 또한 이들은 blastocyst 에 주입되었을 때 간을 비롯한 다양한 장기로 분화될 수 있음을 나타내었다.

비슷한 연구에서 Terada 등은 골수세포를 통하여 배아 줄기세포와 융합을 시도하여, 이들 융합세포가 4배체(tetraploidy) 혹은 6배체를 형성함으로써 체세포의 염색체와 배아 줄기세포의 염색체를 동시에 가지고 있으면서도, 배아 줄기세포와 비슷한 다능성 양상과 NOD/SCID mice에 주입되었을 때 teratoma를 유발하는 배아 줄기세포의 특징을 거의 보존함을 밝혔다.

즉 이러한 연구결과는 미분화 상태의 배아 줄기세포와 분화가 진행된 체세포의 융합에서 배아 줄기세포의 nuclear programming 쪽으로 따르게 된다는 것을 제시하였으며, 만일 이러한 세포융합이 성체 줄기세포에서도 일어난다고 가정했을 경우는 성체 줄기세포에서 나타나는 분화의 유연성도 이와 같은 융합된 세포의 분화다양성으로 오인할 수 있다는 가능성을 제시하였다. 그럼에도 극히 낮은 자연융합확률과 미분화된 조혈모세포에서는 융합이 잘 일어나지 않는 점으로 미루어 이러한 융합이 성체 줄기세포의 유연성을 설명하는 기전이 될 것으로 보이지는 않는다. 성체 줄기세포끼리 또는 분화된 체세포와 세포융합을 한다는 소견이 발견된 바 없다.⁹⁾

다. iPS 줄기세포 연구

가) iPS(유도만능줄기세포)

역분화 만능 줄기세포란 만능분화능(pluripotency)을 가지고 있지 않던 분화된 세포들이 인위적인 역분화 과정을 통해 만능분화능을 가지도록 유도된 세포들을 일컫는 말로서 유도만능줄기세포(iPS: induced Pluripotent Stem Cell)라고도 한다. 이들 세포들은 배반포에서 유래한 배아줄기세포와 비교해 볼 때 다음과 같은 유사성을 보이고 있다.

- 세포의 모양 (둥근 모양, 큰 핵과 인, 적은 세포질)과 자라는 속도 (배아 줄기세포의 분열시간: 17 hr)가 유사함
- 유전자 발현 (gene expression) 과 염색체 변형(chromatin modification) 패턴이 유사함

9) 오일환, 줄기세포연구의 최신동향, 보건연구정보센터

- c. 만능분화능을 가짐
- d. 면역 결핍 생쥐에서 teratoma 를 형성할 수 있음
- e. 생쥐의 배반포 (blastocyst)에 삽입시켰을 때 키메라 (chimera) 생쥐를 형성함
- f. 유전자의 생식선 전이 (germ line transmission)가 가능함

이들 역분화 만능줄기세포의 등장에 많은 사람들이 열광하는 데에는 이들 세포와 제작 기술의 의료기술적, 경제적, 사회적 파급효과가 크기 때문이다. 이 세포가 가지는 독특한 장점들을 정리해 보면 다음과 같다.

- a. 역분화 만능줄기세포를 이용하여 환자 면역 적합 형 세포치료제를 개발할 수가 있음
- b. 난자나 배아를 사용하지 않고도 만능줄기세포를 만들 수 있기 때문에 그동안 배아줄기세포 연구의 걸림돌이었던 종교적 그리고 생명 윤리적 논쟁을 잠재울 수 있음
- c. 환자 자신의 피부세포로 만능줄기세포를 만든 후 세포를 얻기가 어려운 기관인 뇌 나 심장 등의 세포로 분화를 시키게 되면 이 세포들을 이용하여 환자 자신의 뇌질환이나 심장질환의 원인 규명과 치료방법에 대한 연구를 할 수 있음
- d. 환자세포 유래 만능 줄기세포를 이용하여 환자 맞춤형 치료방법 개발, 신약 스크리닝이나 약물 독성 실험 등을 수행할 수 있음

하지만 역분화 만능 줄기세포 연구의 역사가 매우 짧기 때문에 이들 세포들이 진정한 배아줄기세포의 대체가 될 수 있는 지에 대한 충분한 검증은 아직 이루어지지 않은 상태이며 추후에 이에 대한 검증 결과들이 많이 쏟아져 나올 것으로 예상된다.¹⁰⁾

나) iPS 연구의 태동

원래 역분화 (dedifferentiation)는 왕성한 재생능력을 지닌 도마뱀과 같은 하등동물에서 발견 되는 현상으로서 꼬리나 사지 (limb) 그리고 심장 조직 등이 손상을 입었을 때 이미 존재하는 분화된 세포들이 초기 미분화 상태로 되돌아간 후 새로운 분화 조직을 형성하는 현상을 일컬어 왔다. 이러한 역분

10) 황동연, 역분화 만능 줄기세포, 분자세포생물학뉴스, 논단,

화 현상은 세포의 유전체의 후생학적인 변형(epigenetic changes)들이 고정되어 있는 것이 아니라 지워지고 다시 형성 될 수 있는 가역적 (reversible)인 과정이기때문에 가능한 것으로 생각되며 이러한 일련의 후생학적인 역행 과정을 “리프로그래밍 (reprogramming)”이 지 부른다. 포유류에서는 생식 변형(정자 및 난자)의 유전자들이 생식선 전이 (germ line transmission) 과정 중에서 genomic imprinting 이라는 후생학적인 변형을 거둬 함으로써 후생학적 가역성이 가능함 생각여 왔었는데, 직접적으로 난자(oocyte)에 존재하며 이는 인자들에 의해서 인위적 역분화가 가능함 생체임으로 각여준 예는 1996년 스코틀랜드 에딘버러의 로슬린 연구소의 이언 윌머트 (Ian Wilmut) 박사 팀에 의해 태어난 돌리라는 복제양의 경우라 말할 수 있다. 돌리의 복제는 분화 세포인 유선 (mammary gland) 세포의 핵 생핵이 제거된 난자(에 집어 넣음으로써 만들어 졌는데 이 사실은 난자자안에 존재하며 이던 리프로그래밍 후인자들에 의해 유선세포의 핵 내의 유전체가 미분화 상태로 되돌려 졌음을 의미고 다시또한 2005년에 하버드대학의 Eggan 박사의 실험실에서 인간eversible인간e섬유아8변형(human fibro그래밍 싹 집음합 선세포의 핵섬유아8변의 유전체가 배아줄기세포 내의 인자들에 의해 리프로그래밍 됨을 보고하였다. 이와 더불어 같은 해에 Collas 그룹에서는 배아줄기세포나 embryonic carcinoma 세포의 추출액을 처리하여 293T세포를 리프로그래밍 시킬 수 있음을 보고 하였다. 이러한 결과들은 난자뿐 만 아니라 배아줄기세포 내에도 역분화 유도 인자들이 존재하고 있다는 것을 시사해주고 있다.¹¹⁾

다) 생쥐 세포의 역분화

이러한 배경 하에서 일본 교토 대학의 Yamanaka 박사팀은 2006년 8월에 체세포의 인위적 리프로그래밍 유도방법에 대한 기념비적인 논문을 Cell 지에 발표 하였다. 이들은 배아줄기세포의 특성을 유지하는데 관여할 만한 수백개의 유전자들 중에서 순전히 educational guess 에 의하여24개를 선정하여 이들이 역분화 유도에 관여하는 지를 스크리닝 하였다. 이들이 사용한 리포터 세포주는 배아줄기세포에 특이적으로 발현되는 유전자인 Fbx15의 프로모터 뒤에 beta-galactosidase와 neomycin 내성 유전자의 융합단백질 유전자 카셀을 붙여 만든 knock-in 생쥐로부터 배아 섬유아세포 (mouse embryonic fibroblast, MEF) 세포를 배양하여 사용하였다. 이들 세포들에

11) 황동연, 역분화 만능 줄기세포, 분자세포생물학뉴스, 논단,

각각 다른 조합으로 24개의 후보 유전자들을 레트로바이러스를 이용하여 전달한 뒤 G418 내성을 가진 세포 콜로니들의 생성 여부를 조사하였다. 놀랍게도 c-Myc, Oct4, Sox2, Klf4 의 4 종류의 유전자를 넣어 준 경우에 G418 내성을 가진 콜로니가 많이 나왔고 이들 콜로니를 이루는 세포들은 역분화 만능줄기세포 (iPS cell) 라고 명명되었다. 분석 결과 iPS 세포들은 여러 측면에서 배아줄기세포와 유사한 성질을 보여주고 있는데 유전자의 발현양상, 배아줄기세포의 마커들의 발현, teratoma 형성 능력 및 만능분화능 보유, 세포배양 시 embryoid body(EB) 형성 등이 그 대표적인 예 이다. 7 주령 생쥐의 꼬리 섬유아 세포 (tail-tip fibroblast)에서 iPS 세포를 생성하는 실험을 수행 했을 때에도 3개의 G418 내성을 가진 콜로니를 얻을 수 있었고 분석 결과 이들 역시 배아줄기세포와 유사성이 많은 역분화 만능줄기세포임을 확인 할 수 있었다. 그렇지만 이 논문에서 Fbx15의 프로모터를 이용하여 선발(selection)된 iPS 세포들이 germ line chimera를 형성하지는 못하는 것으로 보아 완전한 상태의 iPS 세포로 되돌아간 것 같지는 않다. (하지만 이 그룹이 발표한 최근 논문에서는 Fbx15 프로모터로 선발한 섬유아 세포로부터 유래된biPS 세포들도 germ line chimera를 형성할 수 있다는 상반된 결과를 보고하였다.) 어쨌든 이 Yamanaka 팀의 놀라운 결과는 그 다음해인 2007년 여름에 발표된 세 편의 논문들에 의해 재현 되었다. 먼저 일본의 Yamanaka 팀은 이번에는 Nanog 라는 또 다른 배아줄기세포에 특이적으로 발현되는 유전자의 프로모터를 이용하여 녹색형광유전자(GFP)와 puromycin 내성 유전자를 발현시킬 수 있도록 transgenic 생쥐를 만든 뒤 이 생쥐로부터 MEF를 분리하고 여기에 앞의 4가지 유전자를 레트로바이러스를 이용하여 전달하였다. 이 후에 puromycin 항생제에 대한 내성을 가지는 콜로니 들을 선발 (selection)하여 분석한 결과 이들은 이전 논문에서 Fbx15 프로모터를 이용하여 선발한 iPS 콜로니들 보다 훨씬 더 배아줄기세포와 비슷함을 알 수 있었다. Nature 잡지의 같은 호에 발표된 미국 Jaenisch 박사팀의 논문에서는“IRES-GFP:Neo”유전자 카세트 생쥐의 Nanog 와 Oct4 유전자 뒤에 삽입한 knock-in 생쥐를 만든 후 MEF 와 TTF 세포들을 얻어 역시 c-Myc, Oct4, Sox2, 그리고 Klf4 유전자를 레트로바이러스를 이용하여 전달하였다. 흥미롭게도 Oct4 프로모터에 의해 얻어진 MEF 유래-iPS 세포의 콜로니의 수가 Nanog 프로모터에 의한 선발 방법 보다 3-10배 정도 적었지만 이들 콜로니들 중에서 만능배아줄기세포와 비슷한 콜로니의 비율은 2-3 배 정도 높은 것으로 나타났는데 이는 Oct4 프로모터가 Nanog 프로모터보다 훨씬 더 엄격한 (stringent) iPS 세포 선발

조건을 제시해 준다는 것을 시사해 주고 있다.

표 2. 생쥐세포로부터의 역분화 만능줄기세포 형성 연구

Papers	[유전자조작 방식] 사용한 세포	iPS cell 분석					
		도입유전자	염색체	유전자 전달	ESC와 유사성 분석방법 및 결과	암발생	기타
Takahashi & Yamanaka (Cell, Aug. 2006)	[Knock-in mouse] • MEF from Fbx15 ^{tg418/neo} • TTF from Fbx15 ^{tg418/neo}	• c-Myc • Oct4 • Sox2 • Klf4	G418 ^r	Retrovirus	• Morphology (+) • ESC markers (+/-) • CpG demethylation of ESC-specific genes (+/-) • Telomerase assay (+) • DNA microarray (+/-) • Teratoma (nude mice) (+) • in vitro 분화 (+)	ND	• Chimaera 형성 못함
Okita & Yamanaka (Nature, Jun. 2006)	[Transgenic mouse] • MEF from Tg:BAC-Nanog-GFP-IRES-Puro ^r	• c-Myc • Oct4 • Sox2 • Klf4	Puro ^r GFP ⁻	Retrovirus	• Morphology (+) • ESC markers (+) • CpG demethylation of ESC-specific genes (+) • DNA microarray (+) • Teratoma (nude mice) (+) • Germine transmission (+)	ND	• Chimaera 형성
Wernig et al. (Nature, Jun. 2007)	[Knock-in mouse] • MEF from Nanog-IRES-GFPneo or Oct4-IRES-GFPneo • TTF from Nanog-IRES-GFPneo or Oct4-IRES-GFPneo	• c-Myc • Oct4 • Sox2 • Klf4	418 ^r GFP ⁻	Retrovirus	• Morphology (+) • ESC markers (+) • Histone methylation (+) • DNA microarray (+) • Teratoma (SCID mice) (+) • Germine transmission (+) • Toleration to global DNA demethylation (+)	ND	• Chimaera 형성 • Silencing of virally-encoded genes at day4
Maheraliet al.(Cell Stem Cell, Jul. 2007)	[Knock-in mouse] • MEF from Nanog-GFP-IRES-Puro ^r • TTF from Oct4-GFP:Neo & Tg:tetOP-Oct4	• c-Myc • Oct4 • Sox2 • Klf4 • Dox	418 ^r GFP ⁻	Retrovirus	• Morphology (+) • ESC markers (+) • CpG demethylation of ESC-specific genes (+) • Histone methylation (+) • DNA microarray (+) • Teratoma (SCID mice) (+) • Germine transmission (+) • Global DNA methylation (+)	ND	• Chimaera 형성 • Reactivation silenced X inactivation in iPS cells • Random X inactivation on differentiation
Nakagawa et al.(Nature Biotechnology, Nov. 2007)	[Knock-in & transgenic mouse] • MEF from Tg: BAC-Nanog-GFP-IRES-Puro ^r • TTF from Tg: BAC-Nanog-GFP-IRES-Puro ^r • MEF from Fbx15 ^{tg418/neo}	• Oct4 • Sox2 • Klf4 [대체가능한 family members] • Sox1,3,15,18 • Klf1,2,5 • N- & L-Myc	GFP-Puro ^r GFP ⁻ G418 ^r	Retrovirus	• Morphology (+) • ESC markers (+) • Chimaera 형성 (+) • Teratoma (nude mice) (+) • in vitro 분화 (+)	No (0/26) Chimeras	• c-Myc이 없으면 iPS cell 형성 속도가 느림(항생제 selection을 14일 이후에 해야 함) (클로니는 30일 정도에 나타남) • c-Myc이 없으면 iPS cell 형성은 낮지만 false-positive 대비 iPS cell의 비율은 증가함
Wernig et al. (Cell Stem Cell, Jan. 2008)	[Knock-in mouse] • MEF from Nanog-neo or Oct4-neo	• Oct4 • Sox2 • Klf4	G418 ^r	Retrovirus	• Morphology (+) • ESC markers (+) • Chimaera 형성 (+) • Teratoma (SCID) (+) • Germine transmission (+)	Fewer (Need long term evaluation)	• G418을 늦게 넣어줘야 함 (day 28). iPS cell 형성 속도가 느리기 때문

또한 미국 하버드 의대의 Hochedlinger 팀도 이들과 매우 유사한 결과를 발표했는데, 이들 세 개의 논문들로 인하여 결국 Yamanaka 팀의 4개의 역분화 유도 유전자들에 의한 리프로그래밍 기술의 재현성이 확인되었다. 이들 2007년에 발표된 세편의 논문을 종합해 보면 2006년에 Yamanaka 팀이 사

용하였던 Fbx15 프로모터를 이용하여 iPS 세포를 얻는 방법보다 Oct4 나 Nanog 유전자 프로모터를 이용한 선발 (selection)시스템이 더욱 완전한 역분화 만능세포를 얻도록 해준다는 사실을 보여준다.

역분화 만능줄기세포에 대해 그 동안 줄곧 제시되어 왔던 의문점은 역분화 만능줄기세포가 정말로 목표로 했던 세포가 유전자의 도입으로 생성된 것인지 아니면 목표로 했던 target 세포와 혼재 해 있던 소량의 미분화 세포들로부터 유래된 것인지에 관한 의문이었다. 최근 또 다른 논문에서 Yamanaka 팀은 역분화 만능줄기세포가 타겟 세포인 간세포에서 유래된 것인지 그 주위에 존재하고 있는 미분화 세포들에 의한 것이 아니라는 확실한 증거를 제시하고 있다. 또한 이 논문에서는 생쥐의 간과 위 세포를 이용하여 역분화 만능줄기세포를 만드는데 성공함으로써 어떤 장기의 세포도 역분화 될 수 있는 가능성을 제시해 주고 있다.¹²⁾

라) 인간 세포의 역분화

인간배아줄기세포와 생쥐의 배아줄기세포 간에는“줄기세포성(stemness), 즉“자기증식(self-renewal)”과“만능분화능 (pluripotency)”을 유지하는 기작과 여기에 관여하는 인자들에 있어서 상당한 차이가 있을 것으로 생각 되고 있다. 예를 들면 leukemic inhibitory factor (LIF)-dependent gp130/JAK/Stat3 신호전달체의 활성화나 Ras/Raf/MEK/ERK 신호전달체계의 불활성화가 생쥐 배아줄기세포의 분화를 억제하고 자기증식을 촉진 시킨다는 보고가 있는 반면에 인간 배아줄기세포는 LIF의 영향을 받지 않으며 대신 bFGF가 자기증식에 중요한 역할을 한다는 것이 보고되었다. 또 다른 예로, Bone morphogenic protein (BMP) 신호전달체계는 LIF 와 함께 생쥐 배아줄기세포의 줄기세포성을 유지하는데 작용한다고 보고 되어있는데 이 BMP 신호전달체계는 Id (inhibitor of differentiation) 단백질 family의 발현을 유도함으로써 분화를 막고 자기증식을 유도 한다고 알려져 있다. 반면에 인간 배아줄기세포에서는 BMP가 분화에 중요한 역할을 수행한다고 알려져 있다. 이러한 차이점도 존재하지만 인간과 생쥐의 배아줄기세포에는 배아줄기세포성(stemness)을 유지하는데 공통적으로 적용하는 기작들도 존재하고 있음이 밝혀져 있다. 그 중 대표적인 것들이 배아줄기에 특이적으로 발현되는 전사인자들인 Nanog 와 Oct4를 중심으로 한 기작들 이다.

이처럼 종(species) 간의 상이한 줄기세포성 (stemness) 유지 기작들로 미

12) 황동연, 역분화 만능 줄기세포, 분자세포생물학뉴스, 논문,

루어 볼 때 생쥐와 인간의 분화된 세포를 역분화 시키는 기작 과 방법이 많이 다를 것이고 이를 규명하여 인간세포 리프로그래밍 유도 인자를 발굴하기까지는 상당한 시간이 걸릴 것이라는 것이 많은 전문가들의 예상이었다. 하지만 이러한 예측은 불과 4달 후의 Yamanaka 팀과 미국의 Thomson 팀의 논문들에 의해 여지없이 깨지게 되었다. 2007년 11월 말, Yamanaka 팀은 생쥐세포의 역분화에 사용하였던 4가지의 유전자를 역시 레트로바이러스를 이용하여 성인의 피부유래 섬유아세포 (adult dermal fibroblast), 섬유아세포 유사 활막세포 (fibroblast-like) 그리고 신생아 섬유아세포 (neonatal fibroblast)로부터 확립된 BJ 세포주에 발현 시켰고 그 결과 역분화 만능줄기세포 (iPS cell)를 만들 수 있었다. 인간의 분화된 세포로부터의 역분화 만능줄기세포의 형성은 이전의 생쥐세포에서의 경우와는 달리, 항생제 내성 유전자를 이용한 선발방법 (selection)을 사용하지 않고도 가능했는데 이는 형태적 특징 (morphological criteria) 만 가지고도 역분화 만능줄기세포의 형성을 감별할 수 있는 선행 연구 결과가 있었기에 가능하였다. 1998년에 인간배아줄기세포를 처음으로 분리해냈던 미국 Wisconsin 대학의 James Thomson 그룹은 Oct4 와 Sox2 이외에 Nanog 와 Lin28 등 4개의 유전자를, 유전자 조작된 hESC (Oct4-neor knock-in cell line)를 분화시켜 만든 CD45+ 세포와 IMR90 태아유래 섬유아세포 (ATCC, #CCL-186), 그리고 신생아의 포피 섬유아세포 (foreskin fibroblast; ATCC, #CRL-2097) 내에 발현시킴으로써 역분화 만능줄기세포를 얻을 수 있었다. 다른 팀과는 달리 이 그룹에서는 렌티바이러스를 사용하여 4가지 유전자들을 전달하였다. 또한 이로부터 되었다. 또한 이로부터 한 달 뒤 미국 하버드 의대의 George Daley 그룹에서도 인간세포의 역분화에 관한 논문을 발표했는데 이들도 역시 레트로바이러스를 이용하여 Yamanaka 팀의 4가지 유전자 (c-Myc, Oct4, Sox2, Klf4)들을 유전자 조작된 인간배아줄기세포 (hESC: Oct4-GFP:neor)를 분화시켜 만든 섬유아세포주 들과 ATCC에서 구입한 14주 된 낙태아의 폐에서 유래한 섬유아세포에 전달하여 역분화 만능줄기세포를 얻는데 성공하였다. 흥미로운 사실은 Yamanaka 팀의 4가지 유전자를 전달했을 때는 1x10⁵ 개의 배아 섬유아세포(embryonic fibroblast, dH1f)로부터 100여 개의 역분화 만능줄기세포를 얻은 데 반해 telomerase의 catalytic subunit을 만드는 TERT 유전자와 SV40 large Tag을 만드는 유전자를 동시에 같이 전달했을 때 (총 6개 유전자) 역분화 만능줄기세포의 생성 효율이 두 배 이상 증가 (250 iPS cells/1x10⁵ dH1f cells)한다는 사실이다. 이 사실은 효율적인 역분화 만능줄기세포 생성방법을 개발할 여지가 많다는 것을 의미한

다. 또 한 가지 눈길을 끄는 사실은 이 그룹에서는 태아의 피부 섬유아세포 (fetal skin fibroblast), 신생아의 포피 섬유아 세포(neonatal foreskin fibroblast)유래 세포주, 중간엽 줄기세포 (mesenchymal stem cell), 그리고 성인 피부 섬유아세포 (adult dermal fibroblasts)로부터는 Yamanaka 팀의 4가지 유전자로는 역분화 만능줄기세포를 얻을 수 없었고 TERT 유전자와 SV40 large Tag 까지 합하여 총 6가지 유전자를 전달했을 때만 역분화 만능줄기세포를 얻을 수 있었다. 이 점은 Yamanaka 팀의 결과와 차이가 있는데, 아마도 사용한 레트로바이러스 벡터의 종류, 세포의 기원과 상태, 프로토콜의 차이 등의 실험 상의 미묘한 차이에 기인하지 않았나 생각 되지만 좀 더 자세한 실험과 분석이 뒤따라야 할 것으로 생각된다. 마지막 한가지 간과하지 말아야 할 사실은 성체줄기세포인 bone marrow 유래 중간엽 세포 (mesenchymal stem cell)의 역분화가 다른 분화된 체세포들 보다 더 쉽게 일어나지 않다는 점이다. 이 사실은 역분화 기작이 분화되는 단계의 역순으로 되돌아가지 않고 전혀 독립적인 경로를 따라 이루어질 수 있는 가능성을 시사해주고 있다.

표 3. 역분화 실험결과

Papers	사용한 세포	iPS cell 분석			
		도입유전자	유전자전달	ESC와 유사성 분석 방법 및 결과	기타
Takahashi et al. (Cell, Nov. 2007)	• 36세 백인 여성의 얼굴 피부에서 유래한 섬유아 세포 (HDF) • 69세 백인 노인의 섬유아세포 유사 실험체 세포 (fibroblast-like synovial cell) • 신생아 포피 (neonatal foreskin)의 섬유아 세포로부터 유래한 세포주 (BJ)	• c-Myc • Oct4 • Sox2 • Klf4	Retrovirus	• Morphology (+) • ESC markers (+) • CpG demethylation of ESC-specific genes (+) • ESC-specific promoter assay in iPS cells (+) • DNA microarray (+) • Telomerase assay (+) • Teratoma 형성 (+) • in vitro 분화 (+)	• 10 iPS colonies from 5 x 10 ⁶ transduced HDF • 30 days for iPS colony formation
Yu et al. (Science, Nov. 2007)	• Oct4-neo knock-in hES 세포주로부터 분화되어 만들어진 CD45 ⁺ 세포 (iPS cell)의 G418 selection 가능 • IMR90 fetal fibroblasts • 신생아의 foreskin fibroblast	• Nanog • Oct4 • Sox2 • Lin28	Retrovirus	• Morphology (+) • ESC markers (+) • CpG demethylation of ESC-specific genes (+) • DNA microarray (+) • Teratoma 형성 (+)	• 57 iPS colonies from 6 x 10 ⁶ foreskin fibroblast • 198 iPS colonies from 9 x 10 ⁶ IMR90 cells
Park et al. (Nature, Dec. 2007)	• embryonic fibroblasts (dH11, dH1f) differentiated from H1-OGN (hESC: Oct4-GFP, neo) • Primary fetal lung fibroblasts, MRCS • Fetal skin fibroblasts, Detroit 551 • Neonatal foreskin fibroblasts, BJ1 • Bone marrow mesenchymal stem cell (33세 남성, Lonza로부터 구입) • Adult dermal fibroblasts, hFib2	• c-Myc • Oct4 • Sox2 • Klf4 • hTERT • SV40 largeT	Retrovirus	• Morphology (+) • ESC markers (+) • Histone methylation (+) • DNA microarray (+) • Teratoma 형성 (+) • CpG demethylation of ESC-specific genes (+)	• With 4 factors: 118 ± 35 iPS colonies from 1 x 10 ⁶ embryonic fibroblasts, dH1f • With 6 factors: 250 iPS colonies from 1 x 10 ⁶ embryonic fibroblasts, dH1f
Lowry et al. (PNAS, Feb. 2008)	• Neonatal foreskin fibroblasts, NHDF1 (from Lonza)	• c-Myc • Oct3/4 • Sox2 • Klf4 • Nanog	Retrovirus	• Morphology (+) • ESC markers (+) • DNA microarray (+) • in vitro 분화 (+)	• No chromosomal abnormality in iPS cells

이점도 아직은 뒷받침할 만한 충분한 결과가 없는 상태이지만 멀지 않아 이에 관한 실험 결과들이 나올 것으로 예상된다. 2008년 2월에 UCLA의 Plath 팀에서도 신생아의 포피 섬유아 세포 내에 Yamanaka 팀의 4가지 유전자와 Nanog 유전자를 합하여 총 5가지 유전자를 도입함으로써 역분화 만능줄기세포를 생성 했음을 발표하였다.

이상의 현재까지 발표된 역분화 실험결과들을 종합해 보면 (표2) 역분화 만능줄기세포의 생성에는 Oct4와 Sox2가 필수적인 역할을 하는 것 같고 그 외 인자들에 의해서 세포마다의 역분화 효율이 좌우되는 것으로 보인다. 또한 아직 밝혀지지 않은 역분화 유도 인자들이 상당수 있을 것으로 예상되며 또한 역분화의 master switch 역할을 하는 핵심 유전자가 존재할 가능성도 있기 때문에 이 부분에 대한 철저한 연구가 필요할 것으로 생각된다.

비공식적 정보에 의하면 역분화 만능줄기세포를 보다 높은 효율로 안전하게 제작하기 위한 새 유전자 발굴 작업은 미국에서만도 10개 이상 연구기관에서 활발히 행해지고 있다고 한다.¹³⁾

마) 질병모델에의 응용

서론에서 자세히 서술했듯이 역분화 만능줄기세포는 많은 장점들을 가지고 있는데 그 중 중요한 것들이 질병모델 제작을 통한 약물 스크리닝과 환자 면역 적합 형 세포치료제 개발이라고 할 수 있다. 최근에 이러한 개인 맞춤 치료법의 개발이 가능하다는 실례가 미국 MIT의 Jaenisch 팀에 의해 보고 되었는데, 이들은 인간의 globin 유전자로 치환된 humanized 생쥐의 겸상적혈구 빈혈증 모델 (hbS/hbS)의 꼬리로부터 얻은 섬유아세포 내에 Oct4, Sox2, Klf4, c-Myc 유전자들을 레트로바이러스로 전달, 발현시켜 역분화 만능줄기세포를 만들었다. 그리고는 이 역분화 만능줄기세포를 homologous recombination에 의한 유전자 targeting 방법으로 hbA/hbS 유전자형을 가지도록 변형시킨 후 hematopoietic progenitor 세포들로 분화시켜 다시 겸상적혈구 빈혈증을 가진 생쥐에 이식해 줌으로써 정상적인 적혈구가 생성되도록 하는데 성공하였다. 이 결과는 자기의 세포를 이용하여 역분화 만능줄기세포를 만들고 유전자를 교정한 후 분화시켜 이식해 줌으로써 면역 거부 반응없이 유전병을 치료할 수 있는 실례를 처음 보여주었다는 점에서 그 의의를 찾을 수 있다. 최근 소식에 의하면 게이오 대학의 오카노 사카에지 교수는 2008년 2월 25일 교토 시에서 열린 심포지엄에서 척추손상에 의해

13) 황동연, 역분화 만능 줄기세포, 분자세포생물학뉴스, 난단,

뒷 다리가 마비된 쥐에게 손상 후 9일 제에 역분화 만능줄기세포에서 분화시킨 신경전구세포를 이식시킨 결과 뒷다리에 체중을 실을 수 있을 정도까지 회복했으며 종양은 생기지 않았다고 발표했다고 한다. 앞으로 역분화 만능줄기세포를 이용한 세포치료법에 관한 연구가 가속화 될 전망이다.¹⁴⁾

바) 앞으로 극복해야 할 문제점들

인간 배아줄기세포와 역분화 만능줄기세포가 공통적으로 지니고 있는 문제점은 분화 후 이식했을 때 생길 수 있는 암발생을 어떻게 막을 수 있는가 하는 것이다. Yamanaka 팀의 보고에 의하면 생쥐의 역분화 만능줄기세포로부터 유래한 생쥐 자손의 20% 정도가 암을 형성 하였다고 한다. 이것은 적어도 두 가지의 요인으로 설명할 수 있다. 첫째는, 역분화 만능줄기세포를 유도하는 유전자들 중에 c-Myc 과 Klf4 와 같은 암 발생과 연관된 인자가 포함 되는데 이들 유전자가 염색체로 끼어 들어간 뒤 얼마 후 불발현화(silencing) 되어 존재하다가 나중에 어떤 자극에 의해서든 다시 활성화되어 발현하게 됨으로써 암을 유발할 가능성이 있다. 오래 전부터 c-Myc 단백질은 여러 종류의 암을 유발하는 것으로 잘 알려져 있으며 또한 p53-dependent apoptosis를 유발하는 것으로 알려져 있다. Klf4는 암 억제 유전자인 p53을 억제하면서 c-Myc에 의해 유도되는 apoptosis도 억제하는 것으로 알려져 있다. 이와 동시에 Klf4는 또한 p21 (cyclin-dependent kinase inhibitor 1A, Cip1)을 활성화 시켜 세포증식을 억제하는 기능도 가지고 있는 것으로 알려져 있다. c-Myc 단백질은 p21을 억제함으로써 Klf4의 세포증식 효과를 감감시키는 역할을 하기 때문에 c-Myc 과 Klf4의 균형이 역분화 만능줄기세포의 암 발생에 중요한 영향을 주는 것으로 생각된다. 두번째 가능성은 각 유전자를 발현하는 레트로바이러스가, 세포의 종류에 따라 차이가 있지만, 생쥐 배아 섬유아세포(MEF)의 경우에는 염색체 안에 5-8 군데 이상 끼어들어 간다고 알려져 있는데, 총 4 종류의 바이러스를 사용하기 때문에 역분화 만능줄기세포를 만드는 과정에서 적어도 20-30 군데의 염색체 내에 바이러스가 끼어들어 간다고 예상된다. 이 경우 바이러스 DNA 가 암 발생 억제에 중요한 유전자 (예: tumor suppressor gene 등) 들이나 세포의 기능에 중요한 유전자들의 가운데에 끼어 들어가 그 기능을 상실케 하면 암 유발이나 그 밖의 심각한 문제를 일으킬 수 있게 된다.

이상의 내용을 종합해 보면 안전성 측면에서 적어도 두 가지의 문제는 해

14) 황동연, 역분화 만능 줄기세포, 분자세포생물학뉴스, 논문,

결되어야 하는데 그 해결 방법에는 어떤 것이 있는지 살펴보도록 하자.

a. c-Myc 과 Klf를 사용하지 않고 역분화 만능줄기세포를 효율적으로 만드는 방법의 확립:

2007년 9월에 미국 UCSF의 연구자들이 암 발생률을 줄이는 방안으로 c-Myc 대신에 암을 덜 유발한다고 알려진 n-Myc을 사용하여 생쥐의 MEF를 iPS 세포로 만드는데 성공한 바 있다. 그리고 최근에 Yamanaka 팀과 Jaenisch팀이 아예 c-Myc 유전자를 빼고도 생쥐와 인간의 섬유아세포들을 리프로그래밍을 시킬 수 있다는 결과를 보고 하였다. c-Myc 유전자 없이 만들어진 생쥐의 역분화 만능줄기세포는 여러 측면에서 배아줄기세포와 차이가 없을 뿐 아니라 생식선 전이가 가능한 (germ line-competent) 키메라(chimera) 까지도 만들 수 있었다. c-Myc 없이 3가지 유전자로만 생성되는 역분화 만능줄기세포의 수는 c-Myc을 포함한 4가지 유전자를 도입했을 경우보다 생성되는 콜로니 수는 적었지만 그 대신 가짜 (false-positive) 콜로니 수가 훨씬 적음을 알 수 있었다. 또한 중요한 사실은 c-Myc을 사용하지 않고 생성한 역분화 만능줄기세포에서 유래한 생쥐 자손에서는 암이 전혀 생기지 않았다는 것이다. 또한 이미 앞에 서술한 바와 같이 Thomson 그룹에서는 Yamanaka 팀과는 달리 c-Myc 과 Klf4 대신 Nanog 와 Lin28을 사용하여 역분화 만능줄기세포를 만들었다. 이 유전자 구성은 암 발생 측면에서 보면 Yamanaka 팀의 유전자 구성보다 더 안전할 것으로 생각 된다.

b. 안전한 역분화 만능줄기세포 생성 방법의 개발:

2000년대 초반에 프랑스에서 X-염색체의 돌연변이로 생기는 중증 복합형면역결핍증(X-SCID)을 앓고 있던 10명의 어린이가 레트로바이러스를 매개체로 이용한 유전자 치료를 받다가 그 중 2명이 백혈병으로 사망하여 유전자 치료법에 큰 경종을 울렸던 사건이 있었다. 이는 레트로바이러스가 암발생과 관련된 염색체의 특정 부위에 끼어들어가 암을 유발한 것으로 분석되었다. 이렇듯 레트로바이러스나 렌티바이러스를 이용한 유전자 전달 방법은 이들의 유전물질이 염색체 안에 삽입이 되기 때문에 항상 위험요소를 갖고 있다. 이러한 측면에서 보면 역분화 유도 유전자들의 전달방법의 안전성 문제가 중요하게 대두가 된다. 최근 (2008년 2월) 일본의 Yamanaka 팀은 레트로바이러스를 통해 4개의 유전자들을 전달했을 때 간이나 위세포로 역분화 만능줄기세포를 만드는 경우 역분화 만능줄기세포 생성확률은 MEF와 비슷한 0.1% 이하였으나 피부 섬유아세포 보다 레트로바이러스가염색체에 끼어

들어갈 확률이 훨씬 적어 그만큼 암을 발생할 확률이 낮다는 내용의 결과를 Science 잡지에 보고하였다. 하지만 이 방법은 암 발생 확률을 낮출 뿐이지 해결책은 전혀 되지 못 한다.

역분화 만능줄기세포를 결국 인간의 세포치료법으로 사용하기 위해서 결국 해결해야 할 중요한 문제 중의 하나인 안전성 문제는 여러 가지 방법으로 극복 할 수 있을 것으로 기대되는데 그 방법들을 간단히 요약해 보면 다음과 같다.

- ㄱ. 염색체에 끼어들어가지 않는 episomal viral vector를 사용
- ㄴ. 유전자 대신에 단백질을 만들어 세포 내로 전달하는 방법을 사용
- ㄷ. 역분화를 유도하는 소분자 화합물 (small molecules)을 스크리닝 하여 발굴
- ㄹ. 물리적 자극이나 환경적 자극 등으로 역분화를 유도할 수 있는
- ㅁ. 다양한 기술의 개발

이에 덧붙여, 유전자 DNA를 역분화에 사용하는 경우에는 항상 철저한 분석 (southern blot, PCR 등)을 통하여 외부 DNA가 염색체의 어느 부위에 끼어 들어 갔는지에 대한 철저한 분석을 한 뒤에 안전성이 확인된 세포들만 선별하여 치료 목적으로 사용해야 할 것이다. 안전한 역분화 기술의 개발에 관한 세계적인 경쟁이 치열해 지고 있는데, 2008년 2월 26일에 뉴욕에서 열린 Stem Cell Summit 이라 불리 우는 산업계 미팅 (industry meeting)에서 미 캘리포니아에 위치한 PrimeGen이라는 바이오텍 회사가 탄소를 기초로 만든 입자에 역분화 유도 단백질이나 유전자를 붙여 인간의 피부, 신장, 그리고 망막세포들에 전달하여 역분화 만능줄기세포를 만드는데 성공했으며 역분화 만능줄기세포를 생성하는 기간도 1-2주 밖에 걸리지 않았다고 발표를 하였다. 아직은 논문으로 발표가 되지 않은상태이므로 자세한 내용은 기다려 봐야 알겠지만 이것이 사실이라면 안전성 문제에 있어서 상당한 진보를 한 것으로 평가할 수 있다.¹⁵⁾

사) 최근의 역분화 기작에 대한 연구 발표들

2008년 2월과 3월에 Cell Stem Cell에 발표된 두 개의 논문에서는 doxycycline (dox)-inducible 렌티바이러스를 사용하여 실험한 결과 생쥐의 섬유아세포가 역분화 만능줄기세포로 진행되는 과정은 pluripotency marker 들이 순차적으로 활성화되는 일련의 단계를 거친다는 사실을 보고하였다. 먼

15) 황동연, 역분화 만능 줄기세포, 분자세포생물학뉴스, 논단,

저 Jaenisch 팀의 결과에 의하면 미분화 섬유아세포가 iPS 세포로 진행되는 데는“alkaline phosphatase(AP) → stage-specific embryonic antigen 1 (SSEA1) →endogenous Nanog 와 Oct4 유전자”의 발현 순서를 거치며 이 중 AP 는 네 가지 유전자, Oct4, Sox2, Klf4, c-Myc를 섬유아세포 내에 발현시킨 뒤 3일부터 발현되기 시작하고, SSEA1 은 9일부터, 그리고 Oct4 와 Nanog는 16일부터 발현되기 시작하여 결국은 완전한 iPS 세포로 진행되었다. 이 결과에 의하면 적어도 12-16일간 동안은 4가지 유전자의 지속적인 발현이 있어야지만 완전한 iPS 세포를 형성할 수 있는 단계로 넘어가게 되고 그 이전에 이들 유전자의 발현이 멈추는 경우는 완전한 iPS 세포를 형성하지 못함을 보고하였다. 그 뒤를 이어 Hochedlinger 팀도 생쥐의 섬유아세포가 완전한 iPS 세포로 진행되는 데는 일련의 단계를 거치며, 외부에서 전달한 Oct4, Sox2, Klf4, c-Myc 유전자들의 지속적인 발현이 적어도 8일간은 지속되어야 완전한 iPS 세포 상태로 계속 진행될 수 있음을 발표하였다. 이러한 결과들은 불발현화 (silencing)가 쉽게 일어나는 레트로바이러스 보다는 불발현화 (silencing)가 덜 일어나는 렌티바이러스에 의한 유전자 전달이 iPS 세포 형성에 훨씬 더 효율적이라는 연구자들 사이에 형성 되어있는 비공식적인 동의와도 일치한다. 어쨌든 이 두 논문을 필두로 이제 본격적으로 역분화의 기작에 대한 구체적인 연구에 대한 경쟁이 시작되었다.¹⁶⁾

16) 황동연, 역분화 만능 줄기세포, 분자세포생물학뉴스, 논단,

2) 정책동향¹⁷⁾

표 4. 개체복제의 규제 (2004년 유네스코 보고서 참조)

구분	관련 국가 수
법에 의한 명시적, 묵시적 금지	30개 국가
지침에 의한 금지	5개 국가
현재 법제정, 개정을 진행 중	19개 국가
총계	54개 국가

표 5. 치료복제의 규제 (2004년 유네스코 보고서 참조)

허용		금지	
법규에 의한 명시적, 묵시적 허용	5개 국가	법규에 의한 명시적 묵시적 금지	11개 국가
가이드라인에 의한 명시적, 묵시적 허용	3개 국가	가이드라인에 의한 명시적, 묵시적 금지	1개 국가
현재 치료목적의 복제를 포함하는 법제정 혹은 개정이 진행중인 국가 : 10개국			

표 6. 인간 배아 줄기세포 연구와 관련된 각국의 입장

허용국		금지국	
영국, 벨기에, 스웨덴	치료 복제 허용	독일, 이탈리아	인간배아줄기세포 연구 제한 규정 존재, 인간배아줄기세포 추출은 불가하지만 수입은 가능
덴마크, 핀란드, 프랑스, 그리스, 스페인, 네덜란드	잔여배아로부터 새로운 인간배아 줄기세포 추출 허용 규정 존재	오스트리아, 리투아니아, 폴란드	인간배아줄기세포 연구 금지 법률 존재
에스토니아, 헝가리, 라트비아, 슬로베니아	인간배아줄기세포에 관한 특별한 규정은 없으나 일부 잔여 배아에 관한 연구 허용	아일랜드	연구용 배아의 사용에 관한 법률 미존재, 시험관 수정기술관련 규정도 없음
미국	민간지원의 활성화로 기존 연구되어왔으나 정부 차원의 줄기세포 연구 지원이 가능해짐. 배아 줄기세포연구 허용		
일본	배아복제 연구를 제한적으로 허용		
중국	치료목적의 복제연구 인정		

17) 정책동향은 생명공학정책연구센터에서 발간한 [줄기세포 연구에 대한 각국의 입법/지원 동향]을 참조하여 작성하였음.

표 7. 인간배아줄기세포연구에 관한 EU회원국의 규제

입법구분	오스트리아	벨기에	덴마크	독일	스페인	프랑스	그리스	아일랜드	이탈리아	룩셈부르크	네덜란드	포르투갈	스웨덴	영국
법에 의해 배아줄기세포의 획득 허용	O				O	O					O		O	O
인간배아줄기세포 획득금지(법에 따라 수입은 허용)				O										
인간배아줄기세포 획득금지	O	O	O	O	O	O								
특별한 규정 없음										O		O		
법에 의해 줄기세포 획득을 위한 인간배아제작 허용														O
유럽이 사회의 비준과 법에 의해 연구목적과 줄기세포획득을 위한 인간배아제작 금지	O	O	O	O	O	O	O		O	O	O			

표 8. 생명윤리관련 법의 국가간 비교

국가명	법률명칭	배아연구	배아복제	비고
미국	인간복제금지법	줄기세포연구 정부지원 허용	복제허용 (태내이식 금지)	03년 하원가결
	줄기세포연구증진법안	정부차원의 배아줄기세포 및 줄기세포 연구 지원	치료용 복제허용	09년 오바마정부 승인
영국	인간수정 및 발생학법 - 세계최초 인간배아연구 허용	14일까지 허용	치료목적의 복제연구 허용 *04년 법적 최초 승인	90년 제정 01년 개정
프랑스	인체존중에관한법률	허용	5년 한시적 허용	94년 제정 04년 개정 인간배아연구허용
독일	배아보호법	금지	금지	92년 제정 05년 법개정
일본	인간에 관한 복제 기술 등의 규제에 관한 법률(00)	허용	복제허용 (태내이식금지)	01년 줄기세포 수립 및 사용 지침마련, 06년 임상적용 관련 지침마련
중국	보조인간생식에 관한법(03)	허용	생식용복제금지 치료목적에서의 인간복제 배아 제작 허용	03년 정비
캐나다	인간생식 및 유전공학에 관한법(97) 생식의료법(04)	허용	금지	04년 생식의료법제정

스페인	보조생식기술에 관한법	14일까지 허용	금지	98년 제정
스위스	줄기세포연구지원법(04)	줄기세포연구는 허용	금지	04년 국민투표로 확정
이스라엘	복제반대법	허용	지침 요건하 허용	98년 제정

가. 미국

가) 인간복제 금지에 관한 정부입법안 하원 통과(2003.2)

2001년 7월 인간복제금지법안 하원에서 가결되어 인간배아 복제를 전면 금지하는 법안과 생식목적의 복제는 금지하되 질병치료를 위한 연구용 복제는 허용하는 법안이 동시에 상원에 상정('01.10 상원에서 폐기)하였다. 2003년 2월 말 미 하원은 생식용 인간 복제와 치료용 인간 복제를 금지하는 법안을 통과시켰다.

※ 「인간복제금지법」 주요 내용

- ‘인간복제를 하거나 시도하는 경우, 인간복제를 시도하는데 참가하는 경우, 인간복제 배아나 배아에서 도출된 생산물을 어떤 목적으로든 거래하는 경우’는 모두 불법적인 것으로 간주한다. (2003년 인간복제금지법 H.R.534)
- 위 규정 위반시 최고 10년형의 징역형 또는 100만 달러 이상의 벌금형에 처한다.
- 미국의 배아 줄기세포연구는 연방정부의 자금지원을 받는 연구에 대해서 국립보건원의 지침과 기준에 따라 규제를 받고 있음
 - 연구에 사용될 수 있는 배아 줄기세포에 한정하고 기증자의 동의를 얻어야 하며 금전적인 보상이 없어야 함
 - 국립보건원은 연구용 줄기세포주를 등록받아 유지하고 있으며, 연구자금을 요청할 때는 등록된 줄기세포주를 명기해야 함
- National Academies는 '05.4.26 인간 배아 줄기세포연구 지침을 공표하고 이를 준수하도록 권고하고 있음
 - 민간전문가를 포함한 관련 전문가로 구성된 감독위원회 설치 및 동 위

원회에 의한 연구 제안서의 적합성 사전 검토

- 연구용 배아세포의 상업적 거래금지 및 지침준수를 위한 기구설치, 외부 감시제도강화 등을 규정하고 있음
- 미국은 연방자금 지원을 제한하고 있으나 배아연구에 대한 비연방기금을 직접 규제하는 것은 주정부임.
 - 연방 정책에도 불구하고 많은 주에서 경쟁력 유지 및 과학자들의 해외이동을 막기 위해 독립적으로 줄기세포연구를 장려하거나 기금을 조성함

나) 2005년 5월 미 하원 ‘배아줄기세포 연구 증진 법안’ 가결

- 연방정부의 예산지원을 받아 줄기세포 연구에 사용되는 배아수를 8천개로 대폭 늘리는 것을 골자로 함(상원에 계류 중)
 - 연방정부 재정지원은 불임시술목적으로 생성된 잉여배아에서 추출된 줄기세포연구에 한정
 - 배아 기증자의 서면동의와 자금착상 금지를 조건으로 하고 있음.
 - 부시 대통령은 이 법률안에 대해 거부권 행사를 시사함.

다) 주정부의 줄기세포 관련 동향

- 캘리포니아주(州)는 '04년 11월 ‘주민발안71’ 법안 통과로 줄기세포 연구에 10년간 30억불 투자(연간 3000억원 투자)
 - 캘리포니아 재생의학연구소(California Institute for Regenerative Medicine)를 새로 설립해 향후 10년간 배아줄기세포연구에 30억 달러를 국채 할당
 - 기금은 캘리포니아 내에 위치한 설비 및 과학자들만 사용 가능하며 개체복제에 기금을 사용할 수 없을 수 있으나 치료용 복제에는 사용 가능
- 위스콘신주(州)는 복제를 금지하려는 주의회와 줄기세포 연구를 장려하려는 주정부 사이에 의견 대립이 있음.
 - 2005년 6월 위스콘신 주의회는 개체 및 치료용 복제를 금하는 법안을 통과
 - 그러나 주정부는 향후 5년 동안 줄기세포는 물론 재생의학, 분자의학, 신경과학, 암연구를 수행하는 연구 등에 105백만 달러를 투자할 계획임
- 뉴저지주(州)는 '04년 인간개체복제는 금지했으나 줄기세포연구를 위한 배아복제는 허용(NJ Permanent Statutes, Title 26:2Z-2)

- 주의회는 2005년 6월, 1,150만 달러의 주예산을 할당하여 뉴저지의 줄기세포연구소(Stem Cell Institute of New Jersey) 설립하는 법안을 통과
- 메사추세츠(州)는 '05년 인간배아줄기세포와 치료용 복제 관련 연구를 허용하는 법안(Senate 35-2, House 117-37)을 승인
- 코네티컷주(州)는 '05년 향후 10년 동안 인간배아줄기세포 연구에 1억 달러를 지원하는 법안에 서명
- 오하이오주(州)는 2003년 설립된 줄기세포와 재생의학센터(Center for Stem Cell and Regenerative Medicine)에 1,950만 달러를 지원
 - 2005년 6월 주지사는 인간배아줄기세포연구에 연구 기금 사용을 금하고 있는 정부예산 법안을 거부함으로써 2001년 8월 부시정부정책 이전에 만들어진 인간배아줄기세포도 주정부의 기금을 받을 수 있게 됨
- 메릴랜드, 일리노이, 델라웨어, 펜실베이니아, 텍사스, 뉴욕, 플로리다를 포함한 기타 주에서도 줄기세포 관련 법안 마련 및 지원에 대해 활발한 움직임을 보임.

라) 오바마 정부의 배아줄기세포 지원 허용

- 09년 버락 오바마 대통령이 조지 부시 전 대통령이 2001년에 이미 만들어진 것 이외의 배아줄기세포를 이용한 연구에 연방자금 지원을 금지하는 조치를 취한 것에 대하여 그러한 연구제한을 해제하는 내용의 행정명령에 서명. 행정명령은 의회의 동의를 필요로 하지 않아 바로 효력을 갖고 미국의 배아줄기세포 연구 활성화가 기대됨.
 - NIH 연구비 지원 가능 인간배아줄기세포주는 임신목적으로 생성된 배아 중 임신의 목적으로 사용되고 남은 잔여배아로부터 수립되어야 하며, 배아의 기증에 관한 서면동의서가 있어야 함
 - 인간 배아로부터 인간배아줄기세포주를 수립하는 연구는 연구비 지원이 금지되어있음(Dickey Amendment)
 - 체세포복제배아, 단성생식배아, 연구를 목적으로 생성된 배아로부터 수립된 줄기세포주는 NIH 연구비 지원대상에서 제외됨

나. 영국

가) 1990년에 「인간수정·배아연구법」 제정('91.4 시행)

- 1등 법에 기초하여 HFEA(Human Fertilization and Embryology Authority)가 인간배아 취급에 대해 규제
 - 97년 복제양 돌리를 복제함으로써 세계적인 이슈를 제기함
 - 세계 최초로 인간 배아연구 허용을 제도화 함
 - 배아와 관련된 임신치료, 배아의 저장, 인간배아 연구 등 규제·관리
- 1체외에서 인간배아를 제조, 저장, 사용 등 관련된 모든 연구는 HFEA의 승인이 필요
- 1배아의 제조, 성장에 대한 지식을 증가시키기 위한 아래 5개 분야 연구를 제한적으로 허용
 - ① 불임치료 기술발전 ② 선천성 질병 원인 규명
 - ③ 유산에 대한 지식 증대 ④ 효과적인 피임법 개발
 - ⑤ 체내 착상 전 배아의 유전자 비정상 탐지기법 개발

나) 2001년 「연구목적에 대한 인간배아수정 규정 (Human Fertilization and Embryology(Research Purpose) Regulations) 개정

- 치료목적 범위 내에서 인간 복제배아 제작을 허용
 - 치료목적의 인간 배아 연구를 위해 3가지 분야(배아육성에 대한 지식 증대, 심각한 질병에 대한 지식증대, 심각한 질병 치료법 개발)를 추가 허용
- 정자·난자·배아 제공에 의한 생식보조의료가 인정되었고, 대리임신에 대해서도 영리를 목적으로 하지 않는 한 인정되고 있음

다) 2001년 12월 「인간수정·배아연구법」을 개정하여 자발적으로 기증된 인간배아를 사용하는 연구는 엄격히 제한된 목적을 위해 허용

- 개정 내용
 - 불임치료의 발전, 선천성 질병의 원인 탐구, 유산의 원인 탐구, 피임 기법의 발전, 유전적 비정상의 검사를 위한 경우에는 14일 이내의 수정란에 대한 조작 및 사용가능

라) 인간재생복제법 2001 (Human Reproductive Cloning Act 2001)

- 세포핵치환법 등 모든 방법에 의한 인간 복제를 금지
- 상기 기존 법령에 의거 기존의 배아복제연구 등은 허용하지만 인간의 재생복제는 금지함

마) 2004년 8월 세계 최초 인간 복제배아 연구 허가

- 2001년 배아복제 연구를 제한적으로 허용하는 법을 제정한지 3년만에 세계 최초의 복제배아 줄기세포 실험 승인
 - 연구기관 : 뉴캐슬 대학의 미오드라 스토코비치 박사(Miodrag Stojkovic) 연구팀
 - 내 용 :
 - 스토코비치 박사는 돌리 양 복제 때 사용된 것과 같은 세포 핵 이식방법을 사용해 수십 개의 인간배아를 복제할 계획
 - 복제된 인간배아는 당뇨병 치료를 위한 줄기세포를 추출하는 데 이용
- ※ 영국 인간배아수정국(HFEA) 연구위원회를 통해 승인

바) 인간배아수정법에 대한 보건부장관의 자문협의 착수(2005.8)

- 인간배아관련기술 및 기법 규제에 대한 자문협의
<3대 이슈>
 - ① 의학 목적의 태아 선별에 관한 규칙
 - ② 체외수정에 대한 완화된 규정의 적용범위
 - ③ 보조임신으로 출생한 아이의 복리 보호의 최선 방법

사) 인간수정태생법 개정 방침 발표(2005.8)

- 최신 생명공학 기술성과를 반영한 70개 분야 핵심이슈에 대한 사회적 합의도출을 목적
 - 부모의 아기 성별 선택권 보장
 - 태아 성감별 및 선택 출산 허용(아들이나 딸만을 둔 가정)
 - 배아 단계에서의 유전자 조작 허용
 - 기존까지는 배아 단계에서의 유전자 조작은 '금지'해 왔으나 향후

‘실험실연구’에 대해 허용할 방침

- 착상 전 유전진단(PGD) 검사 허용
 - 기존에는 낭포성섬유증, 헌팅턴병, 선종성폴립증 등 유전질환에만 검사허용
 - 건강한 아기 출산을 장려하기 위해 PGD검사의 허용범위 확대 추진
- 인간배아와 동물배아를 섞은 키메라(이중배아) 연구 제한적 승인
 - 2003년 중국 연구진 - 인간과 토끼의 유전자 혼합된 배아 생성
 - 미국 스탠포드 연구진 - 쥐의 태아에 인간의 뇌 줄기 세포 주입

아) 배아연구계획 허가 신청 절차

- 특정 연구계획에 대해 동료 심사를 포함한 인간배아수정국의 심의로 허가 및 규제
 - 허가 받은 기관이라도 해당 배아연구만 가능하며 그 외의 배아 연구시 허가취소 및 형사처벌

자) 인간배아수정국(HFEA)에 의한 연구 허가 현황

- 1991년 이래 141건 연구 허가신청 중 136건 허가(77건 완료)
- 2001년 영국하원의 배아연구 허가 확대로 허가 건수 증가
 - 19개 연구소에서 28건 연구과제 승인(배아연구 11건, 배아복제 줄기세포연구 2건)
- 유산 태아조직에서 배아줄기세포 연구는 인간배아수정국의 허가절차 생략으로 윤리위원회의 심의 후 승인으로 수행

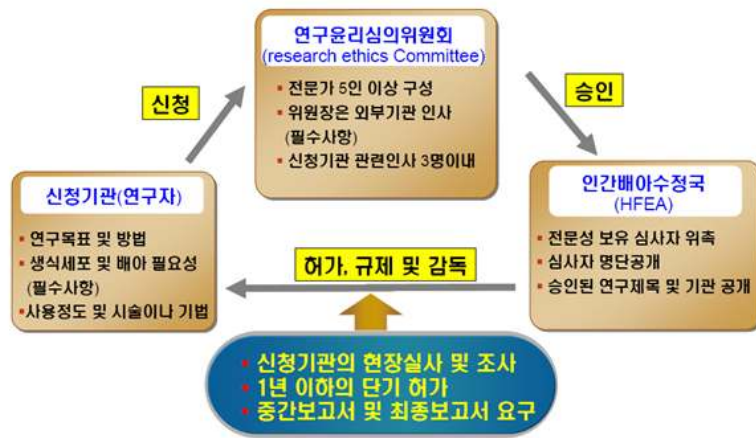


그림6. 배아연구 신청 및 허가 절차

다. 독일

가) 1984년 연방법무성에「벤다위원회(Benda-Kommission)」를 설치하여 인공수정에 대한 문제점을 검토

나) 1990년 배아호보법 제정

- 생식보조의료 목적 이외의 인간 수정배아 제작·이용 금지
 - 특정 배아, 태아, 인간 등과 같이 유전정보를 갖는 인간배아의 제작을 금지하고 있으며, 어떠한 목적으로도 인간 복제배아 제작을 인정하지 않는다고 명시함
 - 주요 금지사항
 - 난자가 채취된 여성의 임신 이외의 목적으로 난자를 인공적으로 수정시키는 행위
 - 1주기에 여성에게 이식할 예정수를 초과하는난자를 수정시키는 행위
 - 임신 목적 이외에 배아를 제작, 이용, 육성하는 행위
 - 본인의 동의 없는 배아의 이식

- 배아의 양도, 배아의 유지 목적 이외의 획득, 이용
- 임신 성립 이외의 목적으로 인간배아를 체외에서 발생시키는 행위
- 인간복제배아, 키메라배아 및 하이브리드배아의 제작

다) 2002년 5월 인간배아줄기세포의수입과사용에관한법 시행

라) 2002년 7월 줄기세포법(Stammzellgesetz) 발표

- 잉여배아로부터 수립된 인간배아줄기세포의 수입에 대해 원칙적 금지하였지만, 엄격한 제한 하에 일부 예외 인정
 - 줄기세포법 : '02년 1월 이전에 임신목적으로 생산된 배아를 통해 추출된 줄기세포에 대한 수입연구만 허용
- 감독 기관의 승인을 받으면 2002년 1월 1일 이전에 잔여 배아로 만들어진 배아줄기 세포 수입허용

마) 2005년 5월

- 독일 슈뢰더 총리는 2년 내에 복제관련 법규 정비를 통해 제한적으로 배아줄기세포연구 허용방침 시사
 - 연방교육과학부 : 줄기세포연구를 위한 국가전략 제시 추진

라. 프랑스

가) 1994년 생명윤리법(인체의 존중에 관한 법률, Loi relative au respect du corps humain)을 제정

- 동 법은 「인체존중법」 「이식·생식법」 「기명 데이터법」의 총칭이며, 구체적으로는 이들 법률에 의해 민법, 형법, 보건의료법전 등의 개정이 이루어졌음.
- 동 법은 복제기술로 직접 언급하고 있지는 않지만, 유전병 예방, 치료목적 이외의 유전자조작을 금지함으로써 인간 복제개체 제작을 금지하고 있음
 - 생명윤리법 주요 내용
 - 인간선별의 조직화를 목적으로 하는 우생학적 처치행위 금지 (위반자는 20년의 신체형)
 - 상업적 또는 연구목적으로 인간배아의 생성·취득·사용행위 금지 (위반자는 7년의 금고형 또는 70만 프랑의 벌금)

나) 02년 1월, 줄기세포연구 승인에 관한 윤리법안 하원 통과, 상원 상정 추진

다) 02년 4월, 줄기세포연구 조건부 승인

- 국립 과학연구소의 인간세포 생물학실"에서 요청한 인간 줄기세포의 2가지 cell line 수입 및 실험용 활용에 대한 허가
 - 미국, 영국 등에서는 줄기세포 연구가 진행되고 있으나 프랑스에서는 아직 그 수행을 위한 법적 기준이 준비 중이며 이러한 상황 때문에 프랑스에서의 줄기세포연구가 지장을 받고 있다는 인식을 반영한 것임

<4가지 조건>

- ① in vitro 수정된(therapeutic cloning된 줄기세포는 제외) 4세포기까지 연구 가능
- ② 단지 의학적 연구를 목적으로 하는 경우
- ③ 수정란 증여 부부의 명확한 동의
- ③ 부부가 어떠한 경제적 대가없이 무료 기증의 경우

라) 2004년 7월 생명윤리법 개정안 국회통과

- 개체복제를 금함(생식용, 치료용 불문)
- 하지만 배아의 파괴를 수반하는 인간배아연구를 승인함
- 현존하는 배아에 대하여 향후 5년 동안 배아연구를 위한 복제연구를 제한적으로 승인함

마. 일본

체세포복제배아연구 금지, 잔여배아연구만 제한적으로 허용

가) 1997년 9월, 내각총리대신 자문기구인 과학기술회의 산하에 「생명윤리위원회」를 설치

- 이 위원회는 '99년 12월, 인간복제는 별칙을 수반하여 금지하여야 한다고 건의

나) 2000년, 「인간에관한복제기술등의규제에관한법」 공포

- 인간복제배, 인간동물교잡배, 인간성융합배 또는 인간성집합배를 인간 또

는 동물의 태내에 이식 금지

- 특정배의 취급은 문부성의 지침 준수

다) 2001년 9월, 위 법률에 근거한 「인간ES세포의수립등사용에관한지침」 발표

- 일정한 제한 하에 연구목적의 인간배아 연구를 허용
- 「인간ES세포의수립등사용에관한지침」주요내용
 - 인간 ES세포의 추출기관의 시설, 기술적 수준, 윤리심사위원회의 설치 등 기준과 추출된 ES세포의 유지·관리, 사용기관에 배분 등에 관한 규정
 - 인간 수정란 제공의료기관의 요건
 - 인간ES세포의 사용기관에 대한 요건
 - 연구의 타당성 연구기관 내 심사 후 국가가 확인하는 이중심사 마련

라) 2002년 4월, 문부과학성은 교토 대학이 신청한 인간배아줄기세포의 제작을 인정(일본 내 연구인정 최초사례)

- ES 세포의 소재가 되는 수정란은 교토대학 부속병원과 토미바시 시민병원에서 제공
- 참고
 - 일본에서는 주로 해외에서 만들어진 인간 ES세포를 사용해서 연구가 행해져 왔음
 - 그러나 연구의 실용화 단계에서 특히 문제가 발생할 우려가 있었음
 - 계획에서는 03년에 교토대 에서 제작에 성공한 ES세포를 사용하기로 결정함
 - 일반의 인간 ES세포연구와 같이 문부과학성의 전문위원회에서 개별심사 추진

마) 2004년 6월, 임상 응용이 아닌 기초연구에 한해 인간배아복제 연구 제한적 허용(문부성 산하 생명윤리위원회)

- 배아복제에 보수적이던 일본도 배아복제실험을 조건부 허용한 것은 전세계가 연구 필요성에 대해 자각하기 시작했다는 것을 의미
- 줄기세포등의 연구를 위한 배아 생산을 허용함으로써 과학자들이 해당 연구를 근거로 지적재산권을 취득할 수 있게 함
- 허용범위

- 난치병 치료를 위한 기초연구
- 인간배아복제 재료인 미수정란 입수 방법, 의료에 기여하는 정도를 평가해 연구중단을 권고하는 제도 등 세부지침이 마련되기까지는 임상응용이 아닌 기초연구로 제한한 것이 특징

바) 2004년 7월, 종합과학기술회의에서 체세포복제배아연구를 일정한 조건 하에 허용한다는 방향 설정('04. 7)

- ※ ①유효한 치료법이 없는 질환 치료를 목적으로하는 ②임상단계에 이르지 않은 기초연구에 한해 ③관련 제도가 준비된 후 체세포복제배아 연구 허용
- 이에 따라 문부과학성에서 '특정배아 취급지침' 개정 추진 중

사) 인간줄기세포이용 임상연구기관 지침 제정 추진('05.12)

- 후생노동성 주관 하에 인간배아줄기세포를 이용하여 실험을 수행중인 임상연구기관에 대한 실험지침을 제정 중

바. 중국

가) 2003년에 정비된 보조인간 생식기술에 관한 법률에서는 인간 개체복제의 제작을 금지하고 있음

- 같은 해(03년) 정비된 보조인간 생식기술 윤리원칙에서는 안전성을 확립할 때까지 불임치료에 대한 복제기술 적용은 인정하지 않지만, 치료목적의 복제연구를 인정

나) 줄기세포 지원 프로그램 운영

- 국가 차원에서 줄기세포 지원 프로그램으로 973계획, 863계획 등 과학기술부의 중대 과학기술프로젝트와 중국과학원 프로젝트 등을 통해 지원
 - 연구자 개인적 차원에서는 국가자연과학기금위원회의 전문기금 등을 통해 세부연구 과제를 신청 받아 지원
- ※ 973계획 : 인간배아 생식줄기세포의 분화 및조직줄기세포의 가능성 연구

사. 싱가포르

가) 2002년 발표된 인간 배아성 줄기세포, 인간 복제개체 제작, 치료목적 클

로닝에 있어서의 윤리, 법률, 사회문제 보고서

- 다른 방법이 없을 경우 엄격한 조건 하에서 인간 수정배아 제작을 인정하고 있음.
- 동 보고서는 인간 개체복제 제작은 금지하고 있는 한편, 치료목적 복제는 엄격한 조건 하에서만 인정하고 있음
- 인간 배아복제와 줄기세포 추출을 위해 최고 14일까지 배아를 생존시킬 수 있도록 허용.

나) 연구촉진 정책과 과감한 정부자금 지원이 초기 단계의 줄기세포 분야를 육성하는데 기여

- 소아당뇨병 연구 국제재단과 공동으로 싱가포르 내에서의 줄기세포 연구를 지원하는 3백만 달러 규모의 기금을 발족
- 2004년 5월에는 생명공학 연구 인력과 가족들이 연구와 생활을 할 수 있도록 만든 리조트 스타일의 바이오폴리스(Biopolis)를 공개

아. 캐나다

가) 2004년 5월 생식의료법을 제정

- 출산 목적으로 생산되었으나 필요가 없어 연구용으로 기증된 배아를 이용한 줄기세포 등의 연구를 허용하는 법률을 발효
- 생식의료목적 이외의 인간 수정배아 제작은 금지
 - 규제에 입각한 연구목적의 인간 수정배아 이용은 허가제임
- 인간 복제배아제작은 생식의료법에 의해 금지되어 있음
- 일정한 규제와 승인을 받을 경우 배아 연구 가능

자. 스위스

가) 2004년 11월 세계 최초로 국민투표를 통해 법안 통과

- 인간배아의 복제는 금지하되 배아줄기세포 연구는 허용하기로 결정
- 윤리적인문제로 인해 논란이 많은 줄기세포 연구 관련 법안을 국민투표에 회부시켜 가결시킨 세계 최초의 국가라는 점에서 이슈로 부각됨

차. 이탈리아

가) 1997년 5월에 제정된 법령에 의거하여 인간 및 동물복제 실험은 일시적으로 금지하고 있음

나) 2005년 배아연구금지 완화에 대한 입법에 대한 국민투표가 정족수 미달로 부결('05. 6.13/투표율 25.9%, 정족수 50%+ 1)

※ 교황 베네딕트 16세의 투표불참 호소 영향

카. 벨기에

가) 2003년 5월 '시험관 내 배아연구' 관련법을 제정하였으며 생식용 인간 복제는 원칙적으로 금지, 예외적인 경우를 제외하고는 연구목적의 인간 수정배아 제작을 금지하고 있음

- 그러나, 잉여배아의 경우는 연구목적 달성을 위한 경우에 인간 수정배아의 제작·이용을 인정하고 있음

나) 인간 복제개체 제작은 법에서 금지하고 있지만, 치료 목적 및 과학적 연구목적의 인간 복제배아제작을 인정하고 있음

- 이 경우, 복제 이외에는 다른 방법이 없을 것과, 한정된 장소에서의 실시 등과 같은 엄격한 제한이 부과됨

타. 핀란드

가) 1999년에 제정된 핀란드 '의학연구법'에 따라 연구목적의 인간 수정배아 제작은 금지하고 있으나, 잉여배아 이용은 인정함

나) 인간 복제개체 제작은 핀란드 '의학연구법'에 의해 금지됨

"배아나 배우자의 유전자조작 연구는 금지되어 있으나, 종종 유전병 치료나 방지를 위한 연구목적의 경우는 이들 조작을 인정하고 있다는 점에서 치료목적의 인간복제배아 제작도 용인될 수 있음

파. 네덜란드

가) 2002년에 제정한 '배아법'에 따라 5년간 임신 유도 이외의 연구목적에서 인간 수정배아의 제작·사용을 금지하고 있음

- 그 후, 생식보조의료와 함께 유전성 질환, 선천성 질환, 이식의료 목적의 연구에서 배아를 제작·사용하는 것을 인정하게 되었음

나) 배아법은 인간 복제개체 제작을 금지하고 있으며, 2002년부터 5년간 인간 복제배아 제작도 금지하고 있음

- 5년 후 유전성 질환, 선천성 질환, 이식질환 목적의 연구에서 배아를 제작·사용할 수 있다는 점에서 실질적인 인간 복제배아 제작이 가능하게 됨

하. 인도

가) 2000년에 정비된 '생물의학연구윤리지침'에서는 인간 복제개체 제작을 금지하고 있음.

- 치료목적의 복제연구에 관해서는 정부의 생명윤리위원회에 의해 그 정도를 고려하여 복제 연구에 대한 길을 열어 놓았음

2. 해외 가이드라인 분석

1) 주요임상가이드라인 분석

성체줄기세포와 iPS만을 따로 규정하는 지침이나 가이드라인은 현재 아직 없다. 다만 배아줄기세포와 성체줄기세포, 태아줄기세포, iPS를 모두 포함하는 줄기세포의 임상적용과 관련해서는 세포치료제라는 각국의 식약청과 같은 기관의 규정이 존재한다. 사실상 전세계적으로 배아줄기세포의 임상시험이 제대로 실시된 바 없고, 역분화만능줄기세포는 아직 연구가 초기단계에 머물러 있어 뚜렷한 규제방안의 핵심을 파악하지 못하고 있는 것도 사실인 것으로 보인다.

따라서 해외 가이드라인으로는 앞서 정책동향에서 언급한 내용을 참고하면서 그 밖에 임상적용 관련 해외의 가이드라인만 이 장에서 논의하고자 한다.

표 9. ISSCR, 영국, 일본의 임상 가이드라인 비교

- * ISSCR 줄기세포 임상이행에 대한 가이드라인
- * 일본 인간줄기세포를 이용하는 임상연구에 관한 지침
- * 미국약전 세포치료제 및 유전자 치료제

구분	ISSCR	일본	미국
목적	줄기세포 기초연구가 임상시험으로 이행될 수 있도록 연구자, 임상 의학자, 규제자 모두가 준수해야 할 과학, 임상, 윤리의 일반 원칙에 기초한 권고사항 제시	인간 줄기세포 임상연구와 관련된 모든 자가 준수하여야 할 사항을 정하는 것	세포치료제 및 유전자 치료제의 제조, 시험, 투여와 관련된 주요 쟁점과 현재의 "최선의 기준"(best current practices)을 요약
적용범위	인간줄기세포, 기타 전 분화능줄기세포에서 나온 치료제, 태아줄기세포나 체세포(성체)줄기세포에 대한 새로운 응용법, 조혈줄기세포, 기타 줄기세포를 표준치료법 이외의 방식으로 응용하는 경우와 관련	사람의 성체줄기세포를 이용하여 특정 질환'의 치료를 위한 연구를 목적으로 인간 줄기세포를 사람의 체내에 이식 또는 투여하는 것(태아 내지 사체에서 채취한 인간 줄기세포를 이용하는 임상연구 제외)	조제 방식과 상관없이 살아 있는 세포나 핵산 절편을 갖고 있는 모든 제제를 포함

<p>된 임상이행연구 (a) 세포 처리 및 제조 과정; (b) 전임상연구; (c) 임상시험</p>	<p>대상질환 : 중증질환</p>	
<p>(a) 세포 및/또는 세포주는 저장될 것이라 진술. 가능한 경우 저장기간 명시; (b) 향후 새로운 사용에 대한 추가 동의를 구하기 위해서, 또는 추가 시료나 정보를 위해 공여자에게 연락을 취해도 되는지 여부; (c) 공여자는 감염성 질환 및 유전병 검사를 받는 것; (d) 공여된 세포는 유전자 조작 될 수 있다는 진술; (e) 이타적 목적을 위한 지정 공여(directed altruistic donation)를 제외하고 세포이식의 수혜자에 대한 어떤 제한 없이 공여가 이뤄진다는 진술; (f)보유되는 정보 공개, 개인정보 보호 조치에 대해 설명. 적절한 경우 공여자 정보의 폐기 날짜를 기재함. (g) 수행되는 유전체 검사의 종류와 유전체 정보의 취급 방식에 대한 설명; (h) 세포, 세포주, 또는 기타 줄기세포 치료제가 향후 상업적 가능성 설명, 상업적 지적재산권이 해당 기관에 귀속되는지 여부에 대해 알림.</p>	<p><제공동의> ① 인간 줄기세포 임상연구의 목적, 의의 및 방법 ② 인간 줄기세포 임상연구를 실시하는 기관명 ③ 인간 줄기세포의 채취에 이해 예기되는 위험 ④ 제공을 거부하는 것은 자유라는 것 및 인간 줄기세포의 채취에 비동의시 어떤 불이익을 받지는 않는다는 것. ⑤ 언제라도 동의를 철회할 수 있는 것. ⑥ 무상에 의한 제공인 것. 단 제공시에 발생하는 실비는 이에 해당하지 않는다. ⑦ 건강피해에 대한 보상의 유무(인간 줄기세포 임상연구에 수반하는 보상이 있는 경우에는 당해 보상의 내용을 포함한다.) ⑧ 기타 제공자의 개인정보보호 등에 관하여 필요한 사항 <피험자동의> ① 인간 줄기세포 임상연구의 목적, 의의 및 방법 ② 인간 줄기세포 임상연구를 실시하는 기관명 ③ 인간 줄기세포 임상연구에 의하여 예기되는 효과 및 위험(종래 연구성과 포함.)</p>	<p><제공동의> 인체유래물제공시 어떤 조직을 제공하며 그 조직의 용도가 무엇인지 기술</p>

		<p>④ 다른 치료법의 유무, 내용, 당해 치료법에 의하여 예기되는 효과 및 위험과 이들 치료법과의 비교</p> <p>⑤ 피험자 거부의 자유, 비동의시 어떤 불이익을 받지는 않으며, 또한 종래의 치료가 계속되는 것.</p> <p>⑥ 언제라도 동의를 철회할 수 있는 것.</p> <p>⑦ 건강피해에 대한 보상의 유무(인간 줄기세포 임상연구에 수반한 보상이 있는 경우에는 당해 보상의 내용을 포함한다.)</p> <p>⑧ 기타 피험자의 개인 정보 보호 등 필요한 사항</p>	
불허사항	특정 집단이나 개인이 합리적이고 정당한 근거 없이 줄기세포연구에서 배제되어서는 안 된다.	해외사용기관에 대한 분양의 경우 다른 기관에 대한 재분양 또는 양도 금지	
규제제안	세포치료제와 사용목적(자가이식 vs. 동종이식, 최소 조작된 세포치료제 vs. 고도로 조작된 세포치료제, 상동부위사용 vs. 비상동부위사용)에 따른 위험 정도에 따라 규제와 감독 수준이 정해져야 한다. 국가, 지역, 기관 차원의 규제기구를 수립할 것을 강력히 권고	임상연구 기관의 자율적 통제를 근간 연구자 → 연구책임자 → 연구기관의 장으로 이어지는 내부적 보고 체계와 윤리심사위원회의 심사 등이 감독 체계의 핵심 국가기관에 의한 감독의 요소(예컨대 후생노동대신의 의견 청취 절차 및 그에 대한 보고 절차) 일부존재	FDA는 개발 초기 단계에서 제조업체가 FDA와 협의하여 명확히 하도록 권고, 규정은 생명공학의약품에 대한 21 CFR을 참조. 품질 관련 영역의 ICH 가이드라인 참조. 조직채취는 미국조직은행연합회(AATB)의 동종 조직 확보에 관한 가이드라인 참조.
특성	종양 치료 등 독성 치료를 위한 치료계획을 마련할 것 권고 규제·감독 기관은 (a) 공개토론, 위원회 구성, 감독위원회 평가절차	해외 연구기관과 공동으로 국외에서 실시하는 임상연구에 대해서도 적용. 사자(死者)에 관한 정보는 보호되어야 할 개인	일반적인 세포치료제에 대해 논의하고 있고 그 안에 줄기세포 치료가 포함됨. 유효성, 안전성 위주의 가이드라인

	등에 공동체와 환자권익단체가 참여하도록 (b) 윤리 쟁점에 대한 공개토론 기회를 제공, (c) 해당 기관이 정의원칙을 집행하도록 평가 과정에 포함	정보에 해당하지 않음. 다만, 사자(死者)에 관한 정보가 동시에 유족 등 살아있는 개인과도 관련이 있는 것일 때는 보.	
비교	GMP 절차를 준수할 것을 권장	「인간 또는 동물유래 성분을 원료로 제조된 의약품의 품질 및 안전성 확보에 대하여」(2000년 12월 26일 의약발 제1314호 후생성의약품안전국장 통지) 규정 준수	USP(미국약전)에 추가적인 조건 및 방법 기재 필요

가. ISSCR 줄기세포 임상이행에 대한 가이드라인

<p>(요약)</p> <ul style="list-style-type: none"> • 임상적용 : 줄기세포나 그 파생물을 포함한 전임상시험 또는 임상시험 • 해당 줄기세포 종류 : (a) 인간줄기세포나 기타 전분화능줄기세포에서 나온 치료제, (b) 태아줄기세포나 체세포(성체) 줄기세포에 대한 새로운 응용법, (c) 조혈줄기세포나 기타 줄기세포를 표준치료법 이외의 방식으로 응용하는 경우 • 동의서에 들어갈 내용 : <ul style="list-style-type: none"> (a) 세포 및/또는 세포주는 저장될 것인 진술. 가능한 경우 저장 기간 명시 (b) 향후 새로운 사용에 대한 추가적인 동의를 구하기 위해서, 또는 추가적인 시료(혈액이나 기타 임상 샘플)나 정보를 요청하기 위해 공여자에게 연락을 취해도 되는지 여부 (c) 공여자는 감염성 질환 및 유전병 검사를 받는다는 점 (d) 공여된 세포는 유전자 조작 될 수 있다는 진술 (e) 이타적 목적을 위한 지정공여(directed altruistic donation)를 제외하고 세포이식의 수혜자에 대한 어떤 제한 없이 공여가 이뤄진다는 진술 (f) 의학 정보와 기타 관련 정보 등 보유되는 정보에 대해 공개하고 개인의 프라이버시와 비밀 보호를 위해 취하는 특별 조치에 대해 공개함.

적절한 경우 공여자 정보의 폐기 날짜를 기재함.

(g) 수행되는 유전체 검사의 종류와 유전체 정보의 취급 방식에 대한 설명

(h) 세포, 세포주, 또는 기타 줄기세포 치료제가 향후 상업적인 잠재성을 지닐 수 있다는 점을 알리고, 상업적 지적재산권이 해당 기관에 귀속되는지 여부에 대해 알림.

- **안전성 확인** : 공여자는 감염성 질환 검사와 유전병 검사도 받고, 줄기세포치료제 개발 과정에서 세포치료제의 동일성과 효능을 측정하는 대리 지표(surrogate marker)의 유효성을 확인. 세포의 배양이나 보존에 사용되는 동물유래 성분을 인체성분이나 합성성분으로 바꾸기
- **품질과 안전성 확보 기준 마련** : 세포배양 과정에서 허용되는 최소 변화에 관한 공통된 참조표준(reference standards)을 마련하고, 세포치료제와 사용목적(자가이식 vs. 동종이식, 최소 조작된 세포치료제 vs. 고도로 조작된 세포치료제, 상동부위사용 vs. 비상동부위사용)에 따른 위험 정도에 따라 규제와 감독 수준이 정해야 함. 환자 이식용 세포의 출시기준(release criteria)이 정해져야 함.
- **준수사항** : 세포의 공여, 채취, 검사, 암호화, 처리, 줄기세포효능 보존, 저장, 분양에 관한 적절한 품질관리체계를 개발 및 GMP 절차를 준수. 유전자 복구 또는 유전자 변형을 포함하는 세포제제는 유전자치료 및 세포치료에 관한 가이드라인을 모두 준수. 충분한 전임상연구가 수행되어야 하며 필요시 큰 동물모델을 이용한 연구계획서도 함께 개발. 임상시험에 사용될 세포는 먼저 시험관 연구와 (임상조건과 조직의 생리작용을 검사하기 위한) 동물 연구에서 잠재적 독성을 평가하기 하기 위해 엄격히 특성화되어야 함.
- **줄기세포 임상연구자 필수 이행 사항** :
 - (a) 다음 사항을 평가함에 있어 다른 연구자와 인간피험자연구 심의위원회와 협력하고, 과학적 전문지식을 공유.
 - i. 임상연구에 사용될 세포의 생물학적 특성
 - ii. 세포들이 적절한 생산기준에 맞춰 발달했는가 여부
 - iii. 안정성과 효능 평가를 위한 동물모델 및/또는 기타 모델에서 나온 전임상 데이터
 - iv. 입수 가능한 경우, 단기 및 중기간의 안전성, 그리고 장기적 영향에 관한 지속적 관찰을 다룬 초기 임상 데이터.
 - (b) 세포증식 및/또는 종양 발달, 동물물질 노출, 바이러스 벡터에 연관

된 위험, 미지의 위험 등 줄기세포시술이 갖는 위험에 대해 다룸.

(c) 환자가 다른 합리적인 대안적 치료를 이용할 수도 있기 때문에 환자에게 줄기세포 임상연구에 참여함으로써 얻는 혜택에 대해 아주 명확히 설명해 줘야 한다. 충분한 설명에 근거한 동의과정에서 세포시술이 새롭고 실험적이란 점을 알려줘야 한다. 줄기세포 임상시험에서 환자가 치료 효과에 대해 잘못된 생각을 가질 수 있기 때문에 특히 이 점을 강조.

(d) 연구자, 연구의뢰자, 줄기세포연구 수행기관이 경제적 이해관계나 경제외적 이해관계를 갖는지에 대해 공개.

(e) 건강에 미치는 장기적 효과를 확인하기 위해 피험자를 모니터링하고, 피험자 의료정보를 보호.

(f) 유해사례를 명확하게 적시에 효과적으로 보고하기 위한 계획을 수립.

(g) 종양 치료 등 독성 치료를 위한 치료계획을 마련해야 한다. 이 계획에는 연구 관련 손상에 대한 명확한 보상 계획도 포함.

(h) 연구 참여 결과 합병증을 얻은 환자에게 보험이나 기타 재정적·의료적 자원을 적절히 제공할 수 있다는 점을 보증.

- **줄기세포 임상시험심사위원회** : 줄기세포연구의 독특한 측면과 다양한 임상분야의 적용시험을 평가할 수 있는 전문성을 갖추고, 심의와 감독이 기관, 지역, 국가 차원에서 수행되든, 또는 연구자가 계약연구기관(CRO)의 서비스를 이용하든 상관없이 이 심의와 감독 과정은 연구자로부터 독립된 것이어야 함.
- **줄기세포 임상연구의 전문가 심의에 필요한 지식** : (a) 임상시험으로 이행 근거가 된 전임상 시험관연구 및 생체연구, (b) 임상시험 계획서의 과학적 토대, 계획된 분석 종료점(endpoint)의 적절성, 통계적 고려사항, 피험자보호와 관련된 질환 문제.
- **피험자 선발** : 위험을 확인하고 감소시키고 이익에 대해 현실적으로 기술하되 지나치게 강조하지 않기. 위험을 최소화하고, 결과 분석 능력을 극대화하며, 피험자 개인과 사회에 이롭도록 피험자를 선발. 특정 집단이나 개인이 합리적이고 정당한 근거 없이 줄기세포연구에서 배제되어서는 안 됨.
- **줄기세포 치료 원칙** : 기존 치료법에 비해 임상적으로 경쟁력이 있거나 월등히 뛰어나야 한다. 이미 효과 있는 치료법이 존재한다면, 줄기세포치료법은 그 위험도가 낮아야하며 전임상시험에서 강점을 증명해야 함. 효과 있는 치료법이 없으며, 질병이 심각한 경우, 특히 질병이 장애와 생명위험을 초래할 경우 줄기세포 실험시술이 갖는 위험성이 정당화 됨. 줄

기세포치료법을 해당 집단에서 입수 가능한 최상의 치료법과 비교하는 임상연구가 수행되어야 함.

• **혁신적인 기술을 수반하는 임상시험의 설명 :**

(a) 줄기세포에서 유래한 새로운 세포치료제가 기존에 인간에게 시험된 적이 없다는 점, 그리고 연구자도 이 치료제가 기대효과를 낼지 알지 못한다는 점을 환자가 알도록 함.

(b) 약리제제나 삽입형 의료장치와 달리 세포기술은 몸에서 분리되지 않고, 환자에게 평생 유해효과를 일으킬 수 있다. 세포이식의 비가역성에 대해 환자에게 명확히 설명.

(c) 피험자들의 가치 판단을 존중하기 위해 세포의 출처를 알려 준다.

(d) 임상시험 각 단계별로 환자의 이해 여부를 확인한다. 이상적으로는 동의 획득 과정에서 서면 시험이나 구두 퀴즈를 통해 피험자의 이해 정도를 평가.

(e) 인간피험자연구 심의위원회는 동의 서식이 불확실성과 위험을 정확히 기술하고, 임상시험이 갖는 실험적 성격을 명확히 설명하는지 확인.

• **임상시험심사위원회 보고사항 :** 데이터 감시 계획, 유해사례 보고와 지속적인 통계 분석

• **참여철회 :** 조직화된 순서로 처리, 피험자에 대해 장기간에 걸친 건강 모니터링을 실시하고, 이에 따른 지속적인 프라이버시 보호책도 마련

• **피험자 사망시 :** 사망 시 세포작상의 정도, 형태·기능적 결과에 관한 정보 수집을 위해 부분 또는 전체 부검을 실시해도 되는지 동의를 구하고, 부검에 관해 문의할 때는 문화적 민감성과 가족들의 감정을 고려

• **데이터 수집 :** 임상시험 참여자들의 인구학적 특성, 사회경제적 특성, (해당될 경우) 보상 수준, 연구 참여로 야기된 손상의 성격과 정도에 대한 경험적 데이터를 수집, 세포기술의 승인과 보험보상과 같은 정책 결정에 유용한지 평가하는데 사용.

• **결과발표 :** 긍정적, 부정적 결과는 물론 유해사례까지 모두 발표. 먼저 전문적인 학술회의나 전문가 심의를 받는 과학 저널에 연구 결과를 발표

• **검증되지 않은 줄기세포 기술할 수 있는 경우 :**

(a) 다음 절차를 포함한 서면 계획서가 있다

i. 기술의 성공가능성을 합리적으로 설명하는 과학적 근거와 정당화. 효능과 안전성을 실증한 전임상 증거 포함

ii. 현존하는 치료법과 비교하여, 제기된 줄기세포기술이 시도되어야 하는 이유를 설명함

iii. 'Section 4-세포 처리 및 제조'에서 논의된 대로 이식될 세포 유형의 충분한 특성화와 그 특징

iv. 보강제(adjuvant drug), 약물, 외과 기술 등 세포가 투여되는 방식;

v. 세포치료의 효과와 유해효과를 평가하기 위한 계속 치료와 데이터 수집 계획.

(b) 서면계획서가 해당 기술과 이해관계를 갖지 않는 해당 분야 전문가의 심의를 거쳐 승인.

(c) 임상 및 행정부분 지도자들이 새로운 의학기술 시험을 지지하며 기관이 새로운 기술에 대해 책임.

(d) 모든 인력들이 적절한 자격을 갖추고 있으며, 기술이 수행될 기관은 적절한 설비와 전문가 심의 절차 및 품질관리감시 체계를 갖추고 있다

(e) 환자가 검증되지 않은 기술이란 점과 그 위험과 이익에 대해 이해한 후 자발적으로 충분한 설명에 근거한 동의.

(f) 시기적절한 치료와 필요한 경우 심리치료 등 유해사례에 대한 조치가 마련.

(g) 기술로 합병증을 얻은 환자에게 보험이나 기타 재정적·의료적 지원을 적절히 제공.

(h) 임상의학자는 개별 환자에 대한 경험을 토대로 보편적인 지식 증진에 기여. 이를 위해서는 다음 사항을 실천.

i. 체계적이고 객관적인 방식으로 결과를 확인.

ii. 부정적 결과와 유해사례 등을 포함한 결과물을 과학적 공동체에 알려 비판적인 심의가 가능하도록. (예를 들면, 전문가 회의에 초록 형태로 제출하거나, 전문가 심의를 받는 저널에 발표함)

iii. 소수 환자를 대상으로 시험한 후 시기적절한 방식으로 정식 임상시험으로 이행.

• **규제·감독 기관 :** (a) 공개토론, 위원회 구성, 감독위원회 평가절차 등에 공동체와 환자권익단체가 참여하도록 하며, (b) 윤리 쟁점에 대한 공개토론 기회를 제공하며, (c) 해당 기관이 정의원칙을 집행하도록 함.

• **사회적 이익 최대화 방안 :** 국가기관의 정책결정과정에 일반국민이 참여하도록 하고, 줄기세포치료법의 주요한 치료효과가 검증된 경우줄기세포 치료제 및 진단법의 사용권 면허를 내주는 연구기관 및 기타 기관들은 지적재산의 사용권 계약에 빈곤국 국민들에게 적절한 가격으로 이를 제공 요건을 포함하도록 함.

(a) 유전적으로 다양한 출처에서 확립된 세포주를 갖춘 줄기세포 보관소

(collections)가 설립되어야 함.

(b) 연구자와 기관 간의 협력 구조는 양측이 최대한 공정한 역할을 하고 공동역량과 사회적 이익을 증진시키기 위한 방식으로 조직.

(c) 공평한 접근이 중요하다. 환자, 제공자, 지불인, 기업, 정부 등 이해관계자들이 공평하다고 여기는 재정조건과 사업모델에 따라 접근 방식은 달라진다. 따라서 ISSCR은:

- i. 대안적인 모델과 조건을 찾고, 이를 평가하기 위한 이해관계자 간의 공개적 논의를 장려.
- ii. 줄기세포 진단 및 치료법에 대한 공평하고 광범위한 접근을 위해 지적재산권, 사용권계약(licensing), 제품개발, 공적자금지원 등의 대안 모델에 대한 개발 및 평가를 장려.

◇ ISSCR의 임상적용에 관한 가이드라인은 윤리적인 부분과 임상시험에 관한 안전성과 기술적인 부분에 대한 제안으로 이루어져 있다. 사실상 임상시험에 관한 세부적인 사항들은 세포치료제라는 규정을 두고 FDA에서 규율하고 있다. 우리나라에서도 식약청에서 이와 관련된 규정을 마련 중 이다.

그러나 안전성과 기술적인 규율이 포함하지 못하는 사회적 이익 분배의 방안이나 동의서에 포함되어야 할 내용, 철회방안 등에 대한 규정은 따로 마련해 둘 필요가 있다. 이러한 기준 마련에 이 ISSCR의 가이드라인을 참조하여 국내현실에 맞게 가감한다면 충분한 지침이 마련될 것으로 보인다.

나. 일본 인간줄기세포를 이용하는 임상연구에 관한 지침

(요약)

- **적용범위** : 인간줄기세포를 이용하는 임상연구, 그러나 진단 또는 치료만을 목적으로 한 의료행위나 태아(사태를 포함한다.)에서 채취된 인간 줄기세포를 이용한 임상연구는 이 규정에 해당하지 않음.
- **대상질환** : 위독하여 생명을 위협하는 질환, 신체의 기능을 현저하게 손상하는 질환 또는 일정 정도 신체의 기능 혹은 현태를 손상하는 것에 의해 QOL(생활의 질)을 현저하게 손상하는 질환. 인간 줄기세포 임상연구에 의한 치료효과가 현재 가능한 다른 치료와 비교하여 뛰어난 것으로 예측되는 것. 피험자가 보기에 인간 줄기세포 임상연구의 치료에 의해 얻는 이

익이 불이익을 상회한다고 충분히 예측되는 것.

- **기본원칙** : 유효성 및 안전성의 확보, 윤리성의 확보, 충분한 정보에 의한 동의(informed consent)의 확, 품질 등의 확인, 공중위생상의 안전배려, 정보의 공개, 개인정보의 보호

• 실험계획서 기재 사항 :

- ① 인간 줄기세포 임상연구의 명칭
- ② 연구책임자 및 기타 연구자의 성명 및 당해 임상연구에 대해 맡은 역할
- ③ 연구기관의 명칭 및 그 소재지
- ④ 인간 줄기세포 임상연구의 목적 및 의의
- ⑤ 대상질환 및 선정이유
- ⑥ 피험자 등의 선정기준
- ⑦ 인간 줄기세포이 종류 및 그 채취, 조제, 이식 또는 투여의 방법
- ⑧ 안전성에 대한 평가
- ⑨ 인간 줄기세포 임상연구의 실시가 가능하다고 판단한 이유
- ⑩ 피험자 등에 관한 충분한 정보에 의한 동의(informed consent)의 절차
- ⑪ 충분한 정보에 의한 동의(informed consent)의 설명사항
- ⑫ 단독으로 충분한 정보에 의한 동의(informed consent)를 부여하는 것이 곤란한 자를 피험자 등으로 하는 인간 줄기세포 임상연구에서는 당해 임상연구를 행하는 것이 필요불가결한 이유 및 대략자의 선정방침
- ⑬ 피험자 등에 대하여 중대한 사태가 생기는 경우의 대처방법
- ⑭ 인간 줄기세포 임상연구 종료 후의 추적 조사의 방법
- ⑮ 인간 줄기세포 임상연구에 수반한 보상의 유무(인간 줄기세포 임상연구에 수반한 보상이 있는 경우에는 당해 보상의 내용을 포함한다.)
- ⑯ 개인정보보호의 방법(연락가능한 익명화 방법을 포함한다.)
- ⑰ 기타 필요한 사항

• 실험계획서 첨부자료 :

- ① 연구자의 약력 및 연구업적
- ② 6에서 정하는 연구기관의 기준에 합치하는 연구기관의 시설현황
- ③ 인간 줄기세포 임상연구에 이용하는 인간 줄기세포의 품질 등에 관한 연구성과
- ④ 비슷한 인간 줄기세포 임상연구에 관한 내외의 연구상황
- ⑤ 인간 줄기세포 임상연구의 개요를 가능한 한 평이한 용어를 사용하여 기재한 요지

⑥ 충분한 정보에 의한 동의(informed consent)의 설명문서 및 동의문서 양식

⑦ 기타 필요한 자료

- **윤리심사위원회** : 일반적인 임상시험심사위원회와 유사함.
- **인간 줄기세포의 채취** : 제공자가 사망한 경우, 사체로부터 인간 줄기세포를 채취하는 경우에는 유족으로부터 충분한 정보에 의한 동의(informed consent)를 받는다. 또한 인간 줄기세포의 채취는 당해 제공자가 인간 줄기세포의 제공을 생전에 거부하지 않은 경우에 한함. 수술 등으로 적출된 인간 줄기세포를 이용하는 경우, 수술을 받은 환자 또는 대리인으로부터 충분한 정보에 의한 동의(informed consent)를 받는다. 또한 수술 등이 인간 줄기세포의 채취목적에 우선하여 행해져서는 안된다. 제공자에게 이식 또는 투여를 행하는 경우, 인간 줄기세포의 채취를 위한 수술을 행할 수 있다.
- **인간 줄기세포의 제조단계에서의 안전대책** : 품질관리 시스템, 세균, 진균, 바이러스 등에 의한 오염의 위험성 배제
- **이식 또는 투여단계에서의 안전대책** : 인간 줄기세포에 관한 정보관리, 피험자의 치료 및 기록 등의 보존, 피험자에 관한 정보의 파악

◇ 일본의 인간줄기세포를 이용하는 임상연구에 관한 지침은 사실상 태아에서 추출한 줄기세포를 제외하여 성체줄기세포는 해당하지 않는 것으로 분류하고 있다. 따라서 인간배아줄기세포에만 해당하는 것으로 보아도 무방하겠다. 그리고 일본의 이 지침은 FDA의 세포치료제 규정의 맥락과 유사하여 관리와 임상시험 절차, 안전관리 등에 초점을 맞추고 있다.

다. 미국약전 세포치료제 및 유전자 치료제¹⁸⁾

미국 약전 세포치료제 및 유전자치료제

서론

18) 2006년 식약청에서 발간한 생물의약품평가 자료집 참고

공통 용어 정의

세포치료제

세포치료제는 질병, 기능 이상, 상실 상태인 환자의 세포 기능을 대체, 증진, 또는 변형하는 살아 있는 세포를 구비한 제제를 의미한다. 화학요법 및 방사선요법으로 파괴된 골수를 대체하기 위한 골수 이식이 대표적인 세포치료제의 한 예이다. 또한 이들 제품은 체세포치료제라고도 부르는데, 비생식성 세포를 제품에 사용하기 때문이다. 이외에도 세포를 생체 물질과 결합시킬 수 있다. 예를 들어 피부 또는 표피 세포를 콜라겐 기질에서 배양시켜 세포층을 생산해, 부상이나 화상 부위를 치료하는데 활용할 수 있다. 세포치료제의 예를 정리하면 표 1과 같다.

표 1. 세포치료제의 예

적응증	제품
골수 이식	줄기세포 및 전구세포 증식, 줄기세포 및 전구세포 선별, 질병(암) 상태 세포 제거를 위한 장치 및 시약
암	면역 반응 유도를 위하여 암 특이적 펩타이드에 노출된 포, 수지상 세포, 또는 대식세포 면역 반응 유도를 위하여 사이토카인을 주입하고 방사선을 시킨 자가 또는 동종 암 세포
통증	엔도르핀 또는 카테콜아민 분비 세포 (중공섬유로 캡슐화)
당뇨	글루코오스 농도에 따라 인슐린을 분비하는 캡슐 상태 세포
상처 치료	생체 적합성 매트릭스 상의 자가 각질세포 또는 동종 또는 유아세포 시트
조직 복구	피부 섬유아세포 시트에 층을 이루고 있는 동종 각질세포 시트
무릎 연골의 국소 결손	자가 연골세포
연골 유래 구조 뼈 복구	생체 적합성 매트릭스의 자가 또는 동종 연골세포 생체 적합성 매트릭스의 중간엽 줄기세포
신경변성질환	동종 또는 이종 신경 세포
간 보조 (일시적, 간 이식 또는 회복까지)	체외 중공섬유 시스템의 동종 또는 이종 간세포
감염성 질병	활성 T 세포

세포치료제의 세포 제공원으로 3종류가 있다. (1) 환자 자신의 세포(자가세포치료제), (2) 다른 사람의 세포(동종세포치료제), (3) 돼지, 영장류, 소 같은 동물 유래 세포(이종세포제). 자가 세포는 환자 자신이 거부 반응을 보이지 않지만, 결손, 기능 이상, 질병 상태에 있기 때문에 치료 용도로 활용할 수 없다. 이런 경우에는 동종 및 이종 세포를 사용할 수 있다. 동종 세포는 이종 세포만큼 강력한 거부 반응을 유발하지 않는다는 장점이 있다. 원하는 특성을 지닌 사람 세포를 구할 수 없거나 사람 제공자의 확보가 제한적인 경우에 이종 세포를 활용한다. 세포치료제는 환자 세포와 항체가 이종 세포를 죽이지 못하게 하는 장치로 캡슐화를 하여 만들기도 한다. 그러나 이종 세포는 동물로부터 유래하는 전염병을 전파시킬 가능성이 있다. 기원에 상관없이 줄기세포의 파악 및 증식에 많은 연구가 집중되고 있는데, 줄기세포는 투여 이후나 제조 과정에서 분화가 일어나도록 조작할 수 있기 때문이다. 새로 분리한 세포보다는 세포주가 더 바람직한데, 세포주를 대상으로 바이러스, 종양 발생성, 기타 특성을 광범위하게 검사할 수 있기 때문이다. 또한 세포주는 제공자간 편차를 최소화함으로써 항상적이고 재현성 있는 제품을 보장한다.

세포치료제는 DNA 또는 기타 핵산 처리로 변형하여 유전자 발현 패턴을 변경시킬 수 있다. 유전자치료와 세포치료를 결합시킨 이런 새로운 제품은 "생체의 유전자치료제(ex vivo gene therapy product)"이라 부른다. 일반적으로 세포를 환자에서 취하고 체외에서 변형한 다음에, 그 환자에게 다시 투여한다.

세포치료제의 제조 과정에는 몇 가지 문제점이 있으며, 이 부분은 이 챕터의 다른 섹션에서 설명한다. 첫째, 세포를 사후 멸균 또는 여과할 수 없기 때문에, 세포를 죽이지 않고 미생물이나 바이러스를 제거하거나 불활화하기가 쉽지 않다. 둘째, 제조에 투입되는 모든 원료가 세포와 연관된 상태로 남아 있을 가능성이 있다. 모든 원료의 적격성평가 및 구입 절차는 안전하고 효과적인 제제 생산에 매우 중요하다. 셋째, 세포치료제의 보관 또한 문제이다. 장기 보관하기 위해서는 일반적으로 동결을 하는데, 이때 일부 세포치료제는 동결 시에 기본 특성이 변할 수 있다. 분화된 기능을 지닌 세포가 특히 그렇다. 이런 종류의 제품은 제조 공정 완료 이후 몇 시간, 또는 길게 잡아도 며칠 이내에 환자에게 투여해야 한다. 넷째, **제제를 가능한 신속하게 투여해야 할 위급한 임상적 필요가 있을 수 있다.** 다섯째, 일부 제품의 배치 크기는 1회 투여 용량에 해당된다. 매우 적은 양만이 생산된다.

마지막 3개 문제점 때문에 기존의 분석 방법(특히 무균, 마이코플라즈마, 역가 시험)을 적용하기 어렵다. 이들 분석 방법은 시간이 오래 걸리며 소용량에는 맞지 않기 때문이다. 이런 기존의 분석을 실시하더라도, 빠른 출시가 요구되는 제품인 경우에는 결과를 제때 확보하기 어렵다. 이들 제품은 새롭고 신속하며, 또는 소용량에 적용되는 방법으로 얻은 결과에 근거하여 출하되기도 한다. 현재는 이런 방법에 대한 공식 기준은 없다. 하지만 총칙과 21 CFR 610.9에 제시되어 있는 바와 같이, 동등성이 증명되는 경우에는 공정서 수계 시험 방법 이외의 다른 대체 방법을 활용할 수 있다. 새로운 방법이 적절하게 밸리데이션되면, 그 방법들도 공정서에 포함될 것이다.

목적 및 구성

세포치료제 및 유전자치료제의 임상적 활용, 이의 제조 공정, 분석 방법(확인, 용량, 역가, 순도, 안전성 분석)이 급속하게 발전하고 있으며, 제품 자체만큼이나 다양하다. 여기서는 세포치료제 및 유전자치료제의 제조, 시험, 투여와 관련된 주요 쟁점과 현재의 "최선의 최신 기준"(best current practices)를 요약하여 정리한다. 현재 상용화되어 있는 물품에 중점을 둔다. 하지만 상용화된 제품 이외에도, 임상 시험 물품의 생산과 규제 대상이 아닌 기타 용도(예, 골수 이식)에 대한 부분도 다룬다. 상용화된 제품과 임상 시험 물품은 접근 방식이 다를 수 있으므로, 그런 부분을 구분하여 표시한다.

생산에 관한 세부 사항은 명확히 규정하지 않고 특정 최종 제품에 적용될 수 있는 공적 표준을 개발하는 것이, 공정서가 취한 관점이었다. 기존의 방법이나 표준이 적용될 수 있는 부분을 명확히 규정하기 위해 많은 노력을 기울였다. 세포치료제와 유전자치료제에 적용되는 새로운 방법 또한 강조하여 기술한다. 새로운 방법들이 적절하게 밸리데이션되면, 이후 개정판에 포함시킬 예정이다.

제품이 다양하고 그에 따라 제제별로 고려해야 할 특별한 사항이 있다. 우선 제조 부분은 3개 섹션으로 나눈다. 첫 번째 섹션인 "제조 개요"는 제조 및 공정 개발의 일반적인 측면을 설명한다. 나머지 두 개 제조 섹션은 "세포치료제의 제조"와 "유전자치료제의 제조"이다. "유전자치료제의 제조" 섹션은 유전자 벡터의 설계에 관한 내용도 포함한다. 제조 섹션 다음에 "현장 제조 및 투여" 부분을 배치했는데, 클리닉에서 이들 제품을 취급하려면 일반적인 병원에는 없는 시설과 전문성이 필요할 수 있기 때문이다. 보관, 운

송, 표시 사항과 관련된 내용은 "보관 및 운송"과 "표시 사항" 부분에서 다룬다. "규정, 표준, 신규 방법"에서는 기존의 가이드라인을 요약 정리하고, 제제 품질 평가를 위한 새로운 방법의 개발과 밸리데이션 필요성을 강조하여 설명한다. 마지막으로 "용어 정의 및 약어 해설" 섹션에서는 이 분야에서 흔히 사용되며 이 문서에서 언급하고 있는 주요 약어와 용어를 정리하고 그 의미를 설명한다.

규정, 표준, 새로운 방법

규정 및 표준 요약

세포 및 유전자치료제 관련 기술이 다양한 참고문헌으로 발표되었으며 급속하게 발전하고 있다. 이들 제품은 제조 및 사용 방식에 따라 의약품, 생물학적약품, 또는 의료용구로 규제될 수 있으며, 규제 대상이 전혀 아닐 수 있다. 이들 기술의 새로운 접근 방식 때문에 규제 담당 FDA 센터가 어디인지 파악하기 어려울 수 있으며, FDA는 개발 초기 단계에서 제조업체가 FDA와 협의하여 명확히 하도록 권고하고 있다. 규정은 생명공학의약품에 대한 것과 동일하다. 일반 기준은 21 CFR을 참조한다. 연방 정부는 "고려 사항 (PTC, Points to Consider)" 또는 "안내서 (Guidance documents)" 등 많은 가이드라인을 발행했다(www.fda.gov 참조). 품질 관련 영역의 ICH 가이드라인 문서가 세포 및 유전자치료제 적격성평가와 직접적으로 관련이 있으며(www.ifpma.org/ich1.html), 이들 문서 가운데 일부는 USP 25의 총칙에 포함되어 있다. NIH(National Institutes of Health)는 "재조합 DNA 분자 관련 연구 가이드라인(Guidelines for Research Involving Recombinant DNA Molecules)"(<http://www4.od.nih.gov/oba/guidelines.html> 참조)을 발행했는데, 이 가이드라인에 의하면 NIH의 자금 지원을 받는 기관이 실시하거나 후원하는 임상 연구 또는 시험을 포함하는 모든 연구를 NIH가 검토하게 되어 있다. 이 가이드라인은 많은 유전자치료제에 적용된다. 미국조직은행 연합회 (AATB)는 동종 조직 확보에 관한 가이드라인을 개발했다. PHS(Public Health Service)는 NIH, FDA, CDC(Centers for Disease Control and Prevention), HRSA(Health Research Services Administration)와 함께 이종이식제제의 사용에 관한 가이드라인을 개발했다(Draft Public Health Service (PHS) Guideline on Infectious Disease

Issues in Xenotransplantation, August 1996). 이외에도 ASTM도 조직 관련 의약품 표준을 개발하고 있다.

새로운 방법의 필요성

세포 및 유전자치료제의 경제적인 상업화를 위해서는, 제품 품질 평가를 위한 새로운 방법의 개발과 밸리데이션이 필요하다. USP는 적절하게 밸리데이션이 된 새로운 방법도 채택할 예정이다. 마찬가지로 참조 표준이나 참조 물질이 필요하고 활용 가능하면, USP에 포함시켜 각종 임상 시험 사이의 비교 분석과 원료, 공정 성분, 공정 불순물에 대하여 이들 제품의 제조업체가 참고로 활용할 수 있게 할 예정이다.

◇ 미국약전의 세포치료제에 관한 규정은 국내의 식약청 세포치료제 규정과 같은 맥락으로 전임상시험이나 임상시험에 적용하기 위한 검체 및 실험 방법, 시설, 원료 등의 유효성과 안전성에 관련된 사항을 규정하고 있다. 일부 동의서를 받아야 한다는 언급을 하고 있으나 자세한 규정은 없다. 윤리적인 세부사항들의 가이드라인은 FDA, NIH, CDC,HRSA 등 타 기관에서 개발한 가이드라인을 참조하도록 하고 있다.

3. 국내 연구를 위한 가이드라인 검토 및 마련

1) 기존 가이드라인 수정사항 논의

* 생명윤리법상 규정

표 10. 자문위원의 의견 요약

과도한 규제이다	더 규제가 필요하다
B (줄기세포연구자) : 기관위원회나 권위있는 위원회 심의만으로 연구 진행이 가능해야 한다.(복지부 승인 폐지요구)	C : 여성의 난자를 실험 물질로 하는 연구는 금지하여야 한다.
F (줄기세포연구자) : 배아연구가 잔여 배아연구와 체세포복제배아 연구로 국한되어 기술적 개발단계에 맞지 않고 사용불가능한 잔여난자로 체세포복제연구를 수행하는 것은 현실성이 없다. 기확립된 줄기세포에 대한 연구규제는 철폐해야 한다.	A : 과도한 규제는 아니지만 구체적인 규제 방식이 없다.
D : 인간중 정체성에 대한 정리가 필요하며 동물 난자에 인간 체세포핵이식 연구를 허용해야 한다.	E : 부분적으로 과도한 부분도 있지만 규제가 필요한데 없는 부분도 있다.

대부분의 전문가와 연구자들은 배아/체세포복제배아/단성생식 배아 등 난-정자/배아를 활용하는 줄기세포연구에 대해 현재 생명윤리법에서 규율하고 있는 것이 적합하지 않다고 생각하고 있다.

그러한 의견은 두 가지 의미로 나뉘는데 한쪽은 국제 기준에 비해 과도한 연구 규제를 하고 있으며 법이 충분히 줄기세포 연구에 대한 이해 없이 배아의 윤리적 측면에만 집중해 타당성이 없는 규정이 다수 있다는 의견이다.

그리고 그 반대편에는 종교계와도 같은 입장으로 여성의 난자를 실험 물질로 연구하는 것 자체를 허용해서는 안 된다고 생각하는 입장이다.

이러한 의견 차이는 현재로서는 생명과학기술의 세계적 선점을 두고 과학

계의 의견이 일견 더 우세한 듯 보이나 과학계의 의견대로 수정보완하기에는 아직 사회적 합의를 찾지 못한 것으로 보인다.

서면자문에 응해준 자문위원의 의견을 정리해 보면, 일단 모든 자문위원이 생명윤리법이 부적합하다고 생각했다. 부적합한 이유에 대해서는 아래와 같이 언급했다.

B : 생윤법의 경우 국제 기준에 비해 과도하게 배아/체세포복제배아/단성생식배아 등에 대한 연구를 규제하고 있다고 생각합니다. 특히 기관 위원회 또는 권위 있는 위원회 심의만으로는 연구 진행이 불가하고 보건복지부장관의 승인 또는 신고, 등록 후 연구가 가능하다는 것은 연구의 자율성을 훼손하고 자발적인 책임감을 과도하게 규제하는 것이라 생각합니다.

D : 연구에 대한 기본적인 규제가 철학적인 입장 차이를 충분히 반영하지 못하고 있다. 개인적으로는 인간중 정체성에 대한 문제를 정리할 필요가 있다고 봅니다. 현재 연구 범위에서 동물 난자에 인간 체세포핵이식을 하는 부분을 금지하고 있는데, 인간중 정체성이라는 논의가 이 부분까지 미치는 것인지 의문이 있습니다. 개인적으로는 이 부분은 허용해야 한다고 봅니다.

F : 국내 가이드라인의 적합성을 고려하기 전에 법 제정 당시의 환경적 요인에 의한 상당부분에 있어서의 과학적 상식에 어긋나는 항목들이 다수 포함되어 있다고 생각됨. 또한 법률과 하부의 시행령, 시행규칙에 포함되는 내용이 혼재되어 있어 항상 법 개정의 필요성이 상존하는 시스템이 되어 있는 불합리성을 지니고 있는 법률안이라고 판단됨.

예로 생명윤리법의 가장 큰 목적은 생식세포, 배아 및 유전자 연구에 있어 생명윤리적 측면에서 이들의 특별한 존재성을 인식하며 동시에 생명과학의 발전을 촉진하고자 하는 양면적 측면의 목적으로 제정된 법률안이지만 실제로는 근원적 문제인 생식세포 및 배아의 윤리적 측면에 몰입하다보니 지나친 규제와 연구자체의 규제에 많은 비중을 두는 법률로 이루어졌음.

실례로 배아연구의 경우 기술적 난이도로 구분할 경우 일반 잔여배아 -> 처녀생식 배아 -> 체세포복제배아의 순으로 기술적 난이성을 지님에도 불구하고 생명윤리법은 일반잔여배아의 연구와 체세포복제배아 연구로 국

한하여 기술적 개발단계를 한 단계 뛰어넘는 구조를 가지고 있음.

체세포복제배아 연구의 경우 연구에 허용되는 난자의 항목 (12조 2항의 2)의 경우 실제 체세포복제 배아연구 자체가 불가능한 미성숙 또는 난자상태가 좋지 않아 수정을 포기하는 난자, 수정에 실패하여 포기하는 난자, 난소적출 등을 통해 얻어지는 난자 등 과학자라면 누구나 알 수 있는 연구에 사용 불가능한 난자를 이용하여 체세포복제 연구를 수행하라는 과학적 상식이 전혀 없는 연구의 범위를 정하고 있음. 또한 이러한 규정을 배아전문위원회라고 하는 전문가 그룹에 의해 설정했다는 것 자체가 세계적인 조롱을 받을 수 있는 내용임.

국외의 경우 체세포복제 또는 배아연구를 위해 난자의 기증을 유상으로 구입하는 것을 허용하는 추세이며 이러한 경우가 아니라 하더라도 세계적으로 줄기세포 연구의 규제를 완화는 정책기조를 보이고 있다는 점을 간과해서는 아니 됨.

연구의 범위 등은 연구역사가 매우 짧고 현재 시시각각으로 새로운 연구 방법 및 기술이 개발되는 상황에서 시행령 또는 시행규칙으로 다루어야 함에도 불구하고 굳이 법률로 규정함으로서 항시 개정의 논란을 제공하는 상황으로 전개되고 있음.

◇ B 와 F 는 줄기세포 연구자로서 그 입장을 감안할 때 연구를 진행하고 발전시키는 과정에 있어 많은 불편과 어려움을 느끼고 이러한 의견을 낸 것으로 생각되며 실제 연구자입장에서 생명윤리법상의 규제가 과도하며 불합리하다고 느끼는 것이 일반적이라면 윤리적 문제를 감안한 테두리 안에서 연구의 활성화를 위한 개정은 이루어져야 한다고 볼 수 있다. D 는 줄기세포 연구자가 아닌 의료윤리 및 의료법 관련 학자로 일부 과도한 규제가 있다고 지적했다.

위와는 반대의견으로 C 는 더 강한 연구금지를 주장하기도 했다.

C : 적합하지 않다고 생각합니다. 여성의 난자를 실험 물질로 하는 연구는 여성을 물질화하고 난자 생산을 위한 도구로 전락시키는 것으로 어떠한 이유로도 허용을 하여서는 안 된다고 생각합니다.

◇ C 의 의견은 가톨릭 종교계의 의견과도 유사한 부분이 있다. 이는 사실상 배아줄기세포연구를 금지하길 원하는 입장으로 현실적으로 적용하기 어려운 부분이 있다.

◇ 위와 같은 줄기세포 연구의 규제완화와 규제강화의 상반된 입장 차이는 그동안 지속된 공청회와 토론회를 거치면 수없이 논의되었지만 이렇다 할 합의점을 찾지 못한 상태이다.

그러나 자문위원이 제기한 의견 중 특별히 고려해 볼 사항으로는 다음과 같다.

① B 의 기관 위원회 또는 권위 있는 위원회 심의만으로는 연구 진행이 불가하고 보건복지부 장관의 승인 또는 신고, 등록 후 연구가 가능하다는 것은 고려해볼 필요가 있다고 본다.

② D 의 의견처럼 인간중 정체성에 대한 문제도 정리할 필요가 있다고 본다. 현재 연구 범위에서 금지하고 있는 동물 난자에 인간 체세포핵이식을 하는 부분도 인간 난자의 파괴에 대한 윤리적 문제와 연구의 용이성, 그리고 치료제로서의 생산 가능성 등을 타진해보면서 보다 긍정적인 합의를 도출해 낼 수 도 있을 것이다.

③ 법률과 하부의 시행령, 시행규칙에 포함되는 내용이 혼재되어 있어 항상 법 개정의 필요성이 상존하는 시스템이 되어 있는 불합리성을 지니고 있는 법률안이라는 F 의 의견은 특히 눈여겨 볼 필요가 있다.

④ 배아연구의 경우 기술적 난이도로 구분할 경우 일반 잔여배아 -> 처녀 생식 배아 -> 체세포복제배아의 순으로 기술적 난이성을 지님에도 불구하고 생명윤리법은 일반잔여배아의 연구와 체세포복제배아 연구로 국한하여 기술적 개발단계를 한 단계 뛰어넘는 구조라는 점도 고민해볼 필요가 있다.

⑤ 체세포복제배아 연구의 경우 연구에 허용되는 난자의 항목 (12조 2항의 2)의 경우 실제 체세포복제 배아연구 자체가 불가능한 미성숙 또는 난자상태가 좋지 않아 수정을 포기하는 난자, 수정에 실패하여 포기하는 난자, 난소적출 등을 통해 얻어지는 난자 등 연구에 사용 불가능한 난자를 이용하여 체세포복제 연구를 수행하라는 것은 현실성이 없는 규정이다.

또한 생명윤리법 상의 규제가 과도한가 여부에 대한 의견도 상반된 입장을 보였다.

◇ 생명윤리학자들은 과도하지 않다고 생각하는 의견이 주로 있었다. 그러나 구체적인 규제 방식의 부재나 부분적으로 일부는 과도하고 일부는 부족하다는 의견도 있었다.

B : 과도합니다. 기관심의위원회와 국가생명윤리심의위원회 (또는 산하 전문위원회) 심의 과정이면 충분하다고 판단됩니다. 이런 과정 후에 또다시 기관장의 승인을 받는다는 것은 필요 이상의 과도한 규제입니다. 생윤법 및 지침도 이런 수준에서 정비되어야 한다고 생각합니다.

F : 현재의 법률은 개정안에 상당한 완화를 하였음에도 불구하고 여전히 규제 일변도의 법률안이라고 판단됨. 배아를 연구하는 자와 배아줄기세포를 연구하는 자가 공히 생명윤리법의 관리감독하에 연구를 진행해야 하는 것이 근원적 규제라고 판단됨. 개정안에서 그동안의 배아연구를 위해 반드시 연구기관 등록과 연구계획의 승인 및 관리감독을 받아야 하는 규정이 완화되었다고 하나 법률안에서는 언제든지 국가기관의 요청을 통해 연구관리감독을 및 규제를 할 수 있는 시스템을 지니고 있음. 이는 근본적으로 생식세포, 배아와 이로부터 제작된 배아줄기세포를 동일한 생명윤리 시각으로 보는 윤리와 과학의 시각의 차이에서 비롯된 것으로 이러한 규제환경하에서 줄기세포 분야의 연구 활성화를 기대한다는 것 자체가 무리수임. 따라서 생명윤리적 시각을 축소하여 생식세포와 배아를 실제 사용하는 연구에 대한 관리감독을 엄격하게 하고 그 외 기 확립된 줄기세포에 대한 연구규제는 철폐해야 하는 것이 옳다고 판단됨.

◇ 그러나 줄기세포 연구자들은 매우 과도하다고 느끼고 있었다. 특히 관리감독 시스템이 매우 과도하다고 느끼고 있었다. 현재와 같은 제도하에서는 연구의 활성화가 어렵다고 느끼고 있었다. 절차는 단순화 시키되 규제항목과 요건을 엄격하게 하는 것이 필요할 것으로 생각된다.

◇ 생명윤리법의 규제방식과 강도는 연구진작 뿐 아니라 관리감독의 효율성을 위해서도 좀 더 간편하고 단순하게 만들 필요성은 있다. 그러나 그 관리감독의 목적과 규제요건 및 항목은 더 강조해도 모자람이 없다고 하겠다.

* 세포응용사업단의 성체줄기세포관련 연구윤리지침

아래는 세포응용사업단의 줄기세포 연구윤리 지침 중 성체줄기세포와 임상 적용에 관련된 규정이다.

- 배아줄기세포, 성체줄기세포, 태아줄기세포 모두 포함하는 지침
- 임상적용과 관련된 안전성과 유효성 등은 식약청의 세포치료제 규정에 따라야 함.
- 성체줄기세포연구와 관련된 모든 연구가 IRB의 심의와 승인을 거쳐야 함

제4장 성체줄기세포의 확립과 사용

제16조(성체줄기세포 연구기관)

성체줄기세포를 확립하거나 사용하여 연구하기 위해서는 세포응용연구사업단에서 정한 줄기세포 연구기관의 자격을 갖추어야 한다.

제17조(사업단 승인 심사요건)

성체줄기세포를 사용한 연구의 연구계획서는 다음의 각 호의 요건을 갖추어 세포응용연구사업단 윤리위원회의 승인을 얻어야 한다.

- 1) 이 연구지침에서 정하는 줄기세포연구의 유의사항을 준수한다는 확약
- 2) 이 연구지침에서 정하는 줄기세포 연구기관의 자격을 갖추었다는 증빙 자료
- 3) 조직 제공자의 서면동의서 양식 및 동의취득 절차에 대한 기술
- 4) 줄기세포 분리/연구 계획서, 서면동의서 등 소속 기관 IRB의 요구에 따라 제출한 심의/승인 자료(IRB 승인조건 등이 포함된 승인 공문 사본 포함)

5) 공여 받은 조직을 이용한 연구의 경우는 제공자(기관)의 연구관련 조직/세포 등을 무상 또는 실비에 따라 제공한다는 확약

제18조(서면 동의의 내용)

조직 제공자의 서면동의에는 다음 각 호의 내용이 포함되어 있어야 한다.

- 1) 조직 등은 세포치료를 목적으로 줄기세포의 분리로 연구에 이용될 것임을 명시
- 2) 인간조직 제공자의 개인 신상의 정보는 이 지침이 정하는 바에 의해서 누출되지 않을 것임을 명시
- 3) 분리, 확립된 줄기세포는 연구를 위하여 장기간 동안 보존될 것임을 명시
- 4) 줄기세포의 연구결과가 상업적으로 활용될 수 있음과 이 경우에도 제공자에게는 금전적 또는 이와 유사한 보상이 없음을 명시
- 5) 줄기세포의 연구는 조직 제공자에게 직접적인 의료 혜택을 제공하는 것이 아님을 명시
- 6) 조직은 동의서에 명시된 연구내용과 다른 연구목적으로 이용되지 않을 것임을 명시
- 7) 해당 연구는 모든 연구과정 및 계획서 등이 IRB 등의 심의/승인을 거쳐 이루어진 것임을 명시
- 8) 법에 따라 유전정보의 획득, 관리가 이루어질 것이라는 점을 명시
- 9) 동의권자는 실험이 개시되기 전까지는 동의를 철회할 수 있음을 명시

제19조(태아유래 줄기세포 등)

- ① 태아에서 유래한 줄기세포의 경우는 성체줄기세포의 규정을 준용한다.
- ② 태아유래 줄기세포 연구에는 제1항의 규정에도 불구하고 다음 각 호의 요건이 추가로 요구된다.
 - 1) 법에 의해 적법하게 임신중절 된 태아라는 임신중절 의료기관의 확인서
 - 2) 태아로부터 줄기세포를 확립하여 연구하는 것에 대한 태아 부모의 동의서. 단 부가 확인되지 않은 경우에는 모의 동의를 요함

③ 제대혈로부터 줄기세포를 확립하여 연구하는 경우에는 산모와 그 배우자의 동의를 조직제공자의 동의로 간주한다.

제5장 기타 유의사항

제20조(임상적용 연구기준)

- ① 세포대체요법(Cell Replacement Therapy)을 포함하는 줄기세포연구의 임상적용 시도는 생물학적 제제의 임상시험에 준한다.
- ② 줄기세포 연구의 임상적용을 위해서는 식품의약품안전청이 정하는 생물학적 제제의 안전성/유효성 심사기준 및 KGCP(의약품 임상시험 관리기준)에 의거하여 식품의약품안전청의 허가를 득하여야 한다.
- ③ KGCP(의약품 임상시험 관리기준) 해당 연구는 모든 연구과정 및 계획서 등이 IRB 및 사업단 윤리위원회 등 연구의 유관 관리기관의 심의/승인을 거쳐 이루어짐을 명시하고 그 기준에 합당하게 진행하여야 한다.
- ④ 임상적용 연구자는 임상용으로 개발된 줄기세포주의 품질을 보장하고 위험을 관리하기 위해 주의를 기울여야 한다. 세포응용연구사업단은 이를 위한 별도의 임상시험관리지침을 제정할 수 있다.

◇ 세포응용사업단의 성체줄기세포 연구에 대한 관리지침은 국내에서 거의 없는 태아줄기세포를 포함한 성체줄기세포의 연구에 대한 윤리지침이다. 그러나 세부국내내용이 빠진 개괄국내수준의 지침이며 동의서를 제외하고는 성체줄기세포의 윤리적 문제에 대해 보다 면밀히 규정하고 있지 않다.

규정에 따르면 동의서에는 연구의 목적을 서술하고, 개인정보보호에 대해 설명하고, 조직은 동의서에 명시된 연구내용과 다른 연구목적으로 이용되지 않을 것이며 해당 연구는 모든 연구과정 및 계획서 등이 IRB 등의 심의/승인을 거쳐 이루어진 것이고, 법에 따라 유전정보의 획득, 관리가 이루어질 것이라는 점, 동의권자는 실험이 개시되기 전까지는 동의를 철회할 수 있음을 명시해야한다. 줄기세포의 연구결과가 상업적으로 활용될 수 있음과 이 경우에도 제공자에게는 금전적 또는 이와 유사한 보상이 없음도 명시해야 하는데, 여기까지는 일반적인 다른 연구동의서와 유사하다.

그런데 분리, 확립된 줄기세포는 연구를 위하여 장기간 동안 보존될 것임을 명시하고, 줄기세포의 연구는 조직 제공자에게 직접적인 의료 혜택을 제공하는 것이 아님을 명시하는 부분은 줄기세포 연구의 특징적인 동의사항이

라고 볼 수 있다.

그리고 임상적용과 관련된 부분은 줄기세포 연구의 임상적용을 위해서는 식품의약품안전청이 정하는 생물학적 제제의 안전성/유효성 심사기준 및 KGCP(의약품 임상시험 관리기준)에 의거하여 식품의약품안전청의 허가를 득하도록 정하고 있다. 이는 식약청에서 개정중인 세포치료제의 기준을 따르게 될 것이므로 더 이상 논의하는 것이 의미가 없을 것이다.

2) 성체줄기세포/iPS의 윤리적 가이드라인 마련(임상적용 포함) 논의

* 임상적용에 관한 가이드라인의 필요성

표 11. 임상적용 가이드라인 필요성 논의 요약

필요하다	불필요하다
E : 새로운 기술에 대한 탄력적 대처가 가능한 체계가 필요하다.	A : 식약청 관할임
	B : 배아관련 연구와 iPS 연구는 임상적용단계가 아니므로 아직 이르다.
	F : 세포치료제 임상적용은 전세계적으로 식약청의 임상허가 규정으로 규제한다.

◇ 성체줄기세포/iPS의 임상적용과 관련된 부분은 연구자별로 이견을 보이기도 했지만 기본적으로 FDA에서도 세포치료제라는 규정으로 규제를 하고 있고 우리나라 식약청에서도 이에 대한 지침을 준비 중이기 때문에 그에 따르면 될 것으로 보인다. 그러나 식약청의 지침이 나오면 그것을 분석하여 윤리적으로 부족한 부분이 있을 시에 그것을 보충하는 정도의 가이드라인 마련은 필요할 것이다.

다음은 전문가들의 자문 내용이다.

A : 임상적용은 식약청 KGCP관할임
B : 배아 관련 연구의 경우 아직 임상 적용 단계가 아니므로 현재로서는 바꾸어야 할 부분은 없어 보입니다.
D : 지난 황우석사건에서 문제가 되었던 인간난자를 이용한 치료복제가 부분적으로 허용되고 있습니다. 현재 법률은 인간 SCNT에 집중한 나머지 연구 범위에서 동물 난자에 인간 체세포핵이식을 하는 부분도 금지하고 있는데 이 부분은 허용하는 것이 타당하다고 봅니다

E : 새로운 기술에 대한 탄력적인 대처가 가능한 체제가 필요

F : 이미 2009년 1월 미국의 Geron사는 배아줄기세포 유래 척수손상세포 치료제의 임상시험 허가를 승인한바가 있고 ACT사는 실명치료제를 11월에 FDA 임상승인 신청할 예정에 있는 등 배아줄기세포유래의 치료제에 대한 임상적용이 개시되었음. 이러한 사실은 그동안 논란이 되고 있는 배아줄기세포의 안전성 문제 (암 발생가능성 등)가 해결되었음을 암시하는 것이며 배아줄기세포 연구자들 중에 분화유도와 순수분리된 세포가 생체내 이식시 암발생이 이루어진다는 사실을 인정하는 과학자는 이제 없음. 10년전 발표된 배아줄기세포의 특성규명 중 하나인 테라토마 분석 결과를 이용하여 여전히 배아줄기세포 유래의 세포치료제는 안전하지 못하다는 주장은 시대착오적 생각임을 간과해서는 아니됨.

면역거부 반응 문제도 면역거부반응이 없거나 매우 적은 척수손상, 실명증, 인공혈액 등이 우선적으로 개발되고 있다는 것이 하나의 예라고 판단되며 무조건적인 문제를 부각하는 것이 문제가 되고 자칫 일반인들에게 암발생을 유발시키는 것 같은 오해를 조장할 수 있음을 알아야 함. 성체줄기세포 중에서도 장기간 증식을 유도한 세포를 이식할 경우 테라토마와 같은 양성종양이 아닌 테라토칼시노마 (teratocalcinoma)와 같은 악성종양이 발생한다는 논문도 발표되고 있어 세포치료제의 안전성 문제에 있어 성체줄기세포도 자유롭지는 않음.

세포치료제 임상적용은 단순히 한국에만 국한되는 것이 아니고 전세계적으로 시행되고 있는 연구개발임. 따라서 임상적용의 가이드라인을 포함한 규정은 국제적 수준에 부합되도록 정해야 향후 개발된 기술의 국제화에 도움이 된다고 판단됨. 이를 위해서는 국외의 세포치료제 인허가 관련 다양한 사례 파악과 규정의 변화등을 상시 모니터링할 수 있는 조직구축이 식약청에 기구로 존재해야 함. 이미 ICH 등의 규정이 국제수준으로 정리되어 있음.

* 성체줄기세포/iPS의 윤리적 문제

표 12. 성체줄기세포/iPS의 윤리적 문제 의견 요약

A	인체유래물, 유전자검사, 임상시험과 관련된 윤리적 문제
B	피험자 동의, 검체획득과정의 윤리적 문제
C, D, E	윤리적 문제가 없다고 할 수 없다.
F	기본적으로는 윤리적 문제 없음. 임상시험과 관련된 문제는 존재.

◇ 성체줄기세포와 iPS연구와 관련된 윤리적 문제와 관련하여 전문가들은 인간의 배아를 사용하지 않긴 하지만 윤리적으로 문제가 없는 것은 아니라고 말하고 있다. 특히 A 는 인체유래물이기 때문에 그와 관련된 여러 가지 윤리적 문제들이 있다고 말했고, 유전자 검사와 임상시험 등과 관련된 문제들이 있다고 지적했다. 특히 줄기세포 연구자인 B 는 피험자 동의와 검체 획득 과정에서 윤리적인 문제가 발생하며 획득한 검체의 상용화에 따르는 문제가 많으므로 이에 대한 구체적인 지침이 필요하다고 했다. 그런데 또 다른 줄기세포 연구자인 F 는 기본적으로는 윤리적 문제가 없으나 세포치료제로 이용하는 임상적용의 문제에 있어 배아줄기세포와 마찬가지로 적용되는 윤리적 문제들이 있다고 지적했다.

전문가의 의견을 종합해보면 단순히 성체줄기세포만이 가지는 윤리적인 문제라기보다 인체유래물을 채취하여 줄기세포를 제조하고 임상적용하는 과정에서 윤리적인 문제들이 발생한다고 보고 있으며 이는 다른 인체 유래물을 이용한 연구에도 유사하게 적용되므로 별도로 고려할 사항은 아니라는 것이다.

아래는 성체줄기세포와 iPS연구에 관련된 윤리적 문제에 대한 전문가의 답변이다.

A : 인체유래물, 유전자검사, 임상시험 등과 관련된 윤리문제 있음

B : 성체줄기세포의 경우 피험자 동의와 검체 획득 과정에서 많은 생명윤리 또는 연구윤리적인 문제가 발생하고 있다고 판단됩니다. 특히 획득된 검체를 동의 없이 상용화할 경우 이익의 분배 등과 관련한 문제가 빈번하리라 생각합니다. 이에 대한 구체적인 지침이 필요합니다.

C : 성체줄기세포라고 반드시 윤리적인 문제가 없는 것은 아니다.

D : 누구도 윤리적으로 문제가 없다고 말하지는 못할 것입니다. 하지만 그렇다고 연구를 금지해야 한다는 결론이 자동적으로 도출되지는 않을 것입니다.

E : 윤리적 문제가 있다.

F : 기본적으로는 윤리적 문제가 없음. 다만 이를 질병의 치료목적으로 이용하기 위해서는 어느 국가에서든 반드시 이식하는 세포치료제의 안전성, 독성 및 유효성 검증 (비임상시험)을 거쳐 임상승인을 받아야 하고 또 임상 1상~3상에 이르는 안전성, 유효성 검증을 거쳐 시판허가를 받아야 상용화가 가능함. 따라서 세포치료제의 기원이 배아든, 성체든 아니면 iPS 든

간에 이러한 규정을 따르지 않는 것이 윤리적 문제를 가지고 있다고 판단해야함.

*** 국내의 성체줄기세포와 iPS연구자들이 국내 가이드라인 및 생명윤리법에 대해 제기하는 문제**

아래는 전문가의 답변이다.

A : 규제를 안 해줘서 고맙다고 생각

B : 인지하고 있는 사항 없습니다.

C : 없음

D : 구체적인 문제점 제기 부분은 잘 알지 못합니다. 하지만 배아연구와 비슷한 문제가 있을 것으로 생각합니다.

E : 특별히 없는 것으로 압니다

F : 잘 모르겠음.

◇ 위와 같이 현재 연구자들이 인지하고 있는 규정은 없으며 오히려 규제가 없어서 고맙다는 인식도 가지고 있다고 나왔다. 생명윤리법이 배아줄기세포와 체세포복제배아 줄기세포에만 초점을 맞추고 있어 비슷한 유형의 윤리적 문제가 발생함에도 불구하고 열외로 하고 있는 것은 문제가 된다.

앞으로 생명윤리법이 성체줄기세포와 iPS 연구까지도 포함하여 검체획득과 동의서 획득 및 철회 보장 등에 대한 윤리적 규제가 적용이 가능하도록 해야 하며 임상시험과 치료에 관련된 사항은 식약청의 지침이 윤리적 사항까지 빠지지 않고 포함하도록 만들어야 할 것이다.

*** 외국의 성체줄기세포/iPS(유도만능성 줄기세포)에 대한 별도의 제도**

◇ 전문가들조차도 별도의 제도는 인지하고 있는 것이 별로 없었다. FDA의 세포치료규정과 ISSCR의 임상적용 규정들 정도를 인지하고 있었다.

아래는 전문가의 답변이다.

A : 세포치료제에 대해서는 FDA의 상세한 규정들이 있음

B : 인지하고 있는 사항 없습니다.

C : 없음

D : 아직 따로 공부를 못해보았습니다. 다만 iPS에 관한 논문은 읽은 것이 있습니다. 이후 ISSCR에서 이 부분을 정리하고 있는 것으로 알고 있습니다.

E : 줄기세포에 관한 ISSCR가이드라인은 성체줄기세포/iPS도 대상으로 함

F : 생식세포/배아연구에 대해 법률로서 정해져 있는 국가는 전체 배아연구를 허용하는 국가중에서는 영국과 한국이 유일함. 그 외의 거의 모든 국가에서는 세포치료제 (줄기세포와 비줄기세포 포함) 개발에 대한 가이드라인 수준에서 자발적 규제 형태로 조절하고 있으며 임상적용을 위해서는 별도의 해당국의 식약청 (FDA)등과 같은 전문기관에서 규약으로 통제하고 있음. 특히 세계적으로 ICH 등과 같은 규정을 통해 전세계 세포치료제의 개발에 대한 regulation을 공통분모로 하여 각국의 현실에 맞는 규정을 설정하고 있음. 국내의 경우도 식약청에서 ICH에 준하는 규정에 의거한 세포치료제의 인허가를 담당하고 있음.

◇ 전문가들이 별도의 규정을 인지하고 있지 못할 만큼 사실상 성체줄기세포/iPS 만을 대상으로 하는 규정은 없었다. 가장 대표적인 ISSCR의 가이드라인도 배아줄기세포를 포함한 성체줄기세포, 태아줄기세포 및 iPS까지 모든 줄기세포연구를 아우르는 가이드라인을 만들고 있다. 임상적용과 관련된 부분은 앞에서 언급한 바와 같이 해당국의 식약청에서 규율하고 있다.

따라서 국내에도 별도의 규정을 마련하는 것이 필요할 것이냐에 대해 확실한 결론이 내려지지는 않는다.

*** 식약청의 임상적용 지침 외에 별도의 성체줄기세포 및 iPS에 대한 가이드라인 필요성**

표 13. 성체줄기세포/iPS의 별도 가이드라인 필요성 논의

필요함		필요하지 않음	
A : 인체유래물 취득 시 동의, 피험자 보호, GMP 규정, 기술을 할 수 있는 의사와 의료기관의 자격, IRB 심의사항, 기술 부작용에 따르는 보상 책임, 동의서 관련 내용 필요		D : 동물 난자에 대한 인간 체세포핵이식 실험을 허용하면 이에 준하여 iPS 적용가능하므로 별도의 고시 필요 없고 생명윤리법상 정리가능	
C : 성체줄기세포/iPS 획득과정에 윤리적 정당성 확보 및 감염성질환, 유전질환, 암 등 의학적 검토과정 필요		B : 성체줄기세포 획득과정, 체외 배양 과정이 안전하고, 생산된 줄기세포가 유효한 기능을 가지고 있는지 검증방안이 식약청 세포치료제 지침에 포함되면 충분함	
E : 줄기세포의 일반적 사항과 임상시험과 관련된 일반된 규제 및 임상등급 줄기세포에 관한 기준 마련 필요			
방법	1. 생명윤리법하에 세부항목으로 추가 2. 고시나 가이드라인, 지침으로 별도 발간	방법	1. 생명윤리법 상 수정 후 적용 2. 식약청 세포치료제 보완

아래는 전문가의 답변이다.

A : 필요함. 인체유래물 취득 시 동의, 피험자 보호, GMP규정, 기술을 할 수 있는 의사와 의료기관의 자격, IRB심의 사항, 기술 부작용에 따르는 보상 책임, 동의서 관련 등 상당히 많음
B : 별도의 지침이 필요하리라 생각하지 않습니다. 다만 세포치료제에 대한 지침에 이에 대한 사항이 각각의 범위 및 내용에 맞게 정리되어 포함되면 족하다고 생각합니다. 성체줄기세포의 경우 획득과정이 투명한지, 체외 배양 등의 과정이 안전하고 이렇게 생산된 치료제가 유효한 기능을 가지고 있는지 검증할 수 있는 방안이 지침에 포함되어야 합니다.

iPS의 경우도 제작 방법이 인체에 유해하지 않고 안전한지 검증이 필요하고 체외 배양, 분화 등의 과정에서 인체에 유해한 환경에 노출되지 않는지 그리고 기능적을 유효한지 검증할 수 있는 방법이 포함되어야 합니다.

C : 필요하다고 생각합니다. 치료제로서 임상적용 이전에 성체줄기세포나 iPS의 획득과정에 윤리적인 정당성을 담보할 수 있는 내용을 담은 가이드라인이 마련되어야 한다고 생각합니다.

만일 줄기세포가 타인으로부터 증여된 것에서 기원한다면 반드시 감염성질환의 위험과 유전질환, 암 등 질병의 발생 여부에 대한 적절한 의학적 과학적 검토 과정이 포함되어야 한다.

무분별한 임상실험의 난발을 방지하기 위하여 임상시험 대상 질병에 대한 적절한 과학적 평가 절차가 반드시 포함되도록 하여야 한다.

D : 생명윤리및안전에 관한법률에서 연구 범위를 금지하는 연구 범위를 조정해야 합니다. 동물 난자에 대한 인간 체세포핵이식 실험을 허용하고, 제한된 경우에 인간난자를 이용한 치료복제를 인정한다면, 이에 준하여 iPS에 대한 적용을 인정할 수 있을 것입니다. 결국 iPS를 이용하여 치료복제를 인정할 것인가라는 점이 문제인데, SCNT와 동일하게 갔으면 합니다. 인간복제는 당연히 아직 금지하여야 할 부분입니다. 현재 약사법이나 식약청 고시가 “세포치료제”라는 이름으로 규제 항목을 정하고 있습니다. 따로 임상시험에서 배아줄기세포에 대한 규제를 하고 있지 않습니다. 저는 생명윤리법에서 정리하면 되고 구태여 따로 고시 등을 만들 필요는 없다고 봅니다. 유사한 부분들이 많기 때문입니다. 하지만 따로 규제할 필요성이 나타나면 그렇게 해도 됩니다. 현재의 진행 사항에 비추어 보면 기존 “세포치료제”에 관한 고시에서 해당 부분을 추가하는 방식으로 고치는 것이 혼동을 막기 위하여 도리어 나은 방법이 아닐까 합니다.

E : 필요함. 전분화능 줄기세포의 일반적 사항(생식세포 분화 규제 등)과 임상시험과 관련된 일반된 규제 혹은 임상등급 줄기세포에 관한 기준 마련 등의 가이드라인이 필요함

F : 세포치료제는 다른 의미의 바이오신약임. 따라서 신약 개발을 위해서 필수적으로 개발기관(연구자)이 수행해야 하는 세포치료제의 안전성, 독성, 유효성에 대한 자료 (비임상시험)를 인허가 기관 (한국의 경우 식약청)에 제출하여 승인 받아야 임상시험을 받을 수 있고 임상 1~3상에 이르는 임상시험을 통해 세포치료제의 안전성 및 효능을 입증해야만 시판허가를 받아 상용화가 가능한 과정을 지니고 있음. 이는 전 세계 세포치료제 개발의 동통사항이며 한국도 예외가 아니고 비교적 엄격한 규정을 지니고 있는 국가 중 하나임. 따라서 굳이 새로운 규정을 통해 세포치료제 개발의 별도의 가이드라인을 설정할 이유가 없음.

현재 활발히 연구되고 있는 iPS 연구도 매우 초기단계의 연구이기 때문에 이들 세포로부터 개발되는 세포치료제의 임상시험을 위해서는 언급한

비임상 시험을 반드시 거쳐야 하기 때문에 굳이 이에 대한 별도의 가이드라인은 필요치 않다고 판단됨.

◇ A 는 별도로 인체유래물 취득 시 동의, 피험자 보호, GMP규정, 기술을 할 수 있는 의사와 의료기관의 자격, IRB심의 사항, 기술 부작용에 따르는 보상 책임, 동의서 관련 등이 포함된 가이드라인이 필요하다고 했다.

C 는 치료제로서 임상적용 이전에 성체줄기세포나 iPS의 획득과정에 윤리적인 정당성을 담보할 수 있는 내용을 담은 가이드라인이 마련되어야 한다고 했고, 감염성질환의 위험과 유전질환, 암 등 질병의 발생 여부에 대한 적절한 의학적 과학적 검토 과정이 필요하다고 했다.

E 는 줄기세포의 일반적 사항(생식세포 분화 규제 등)과 임상시험과 관련된 일반된 규제 혹은 임상등급 줄기세포에 관한 기준 마련 등의 가이드라인이 필요하다고 했다.

A 와 C, E의 의견은 ISSCR의 가이드라인처럼 모든 줄기세포연구에 포함되는 사항이므로 현재의 생명윤리법하에 세부항목으로 추가할 수 있는 사항이다. 별도의 지침마련보다는 현재 생명윤리법상에 성체줄기세포와 iPS에 관한 항목을 넣는 것이 더 바람직할 것으로 보인다.

◇ D 는 동물 난자에 대한 인간 체세포핵이식 실험을 허용하고, 제한된 경우에 인간난자를 이용한 치료복제를 인정한다면, 이에 준하여 iPS에 대한 적용을 인정할 수 있을 것이며 생명윤리법에서 정리하면 되고 구태여 따로 고시 등을 만들 필요는 없다고 봤다.

D 의 의견은 체세포핵이식에 대한 논란이 있기 때문에 쉽게 합의할 수 있는 문제는 아니다. 그러나 iPS의 적용을 인정할 수 있는 한 방안으로 볼 수 있다. D 역시 별도의 규정마련보다는 현재 생명윤리법상의 수정보완을 통한 규제 마련이 적절하다는 입장이다.

◇ B 는 성체줄기세포의 경우 획득과정이 투명한지, 체외 배양 등의 과정이 안전하고 이렇게 생산된 치료제가 유효한 기능을 가지고 있는지 검증할 수 있는 방안이 식약청의 세포치료제 지침에 포함되면 족하다고 했고, F 는 세포치료제의 임상시험을 위해서는 세포치료제의 안전성, 독성, 유효성 시험(비임상시험)을 반드시 거쳐야 하기 때문에 굳이 이에 대한 별도의 가이드라

인은 필요치 않다고 판단된다고 했다.

줄기세포연구자들은 식약청의 가이드라인이 이를 포함하면 된다고 생각하고 별도의 규제마련에 대해 상당한 거부감을 표명했다. 그러나 C 의 의견처럼 임상시험 이전에 발생하는 윤리적 문제들도 있고 줄기세포 연구자체에 해당하는 윤리적 문제들이 있기 때문에 별도로 생명윤리법에서 규제할 필요는 있을 것이다.

* 결론

전문가들의 의견을 종합해본 결과 임상적용과 관련된 부분은 식약청의 세포치료제 지침에서 규율하게 될 것이고 이와 관련해서 부족한 윤리적인 문제들은 생명윤리법상에 기본 원칙을 정의하도록 하는 방법과 식약청의 세포치료제 지침에 포함되도록 하는 방안이 있다.

그리고 성체줄기세포와 iPS의 윤리적 가이드라인이 필요한가에 대해서는 필요하다는 의견이 지배적이었고 줄기세포 연구자들도 별도의 가이드라인 마련에는 부정적이었지만 필요성은 느끼고 있었다. 그러나 그 가이드라인의 마련에 대해서는 의견이 분분했다.

가이드라인을 마련하는 방법과 관련하여 크게 세 가지 의견으로 나뉘었는데 1) 첫째는 생명윤리법하에 성체줄기세포와 iPS 연구를 규제할 수 있는 근거조항을 만들고 시행규칙이나 별도의 고시를 두겠다고 고을 규제하는 것이고 2) 둘째는 별도의 성체줄기세포와 iPS 연구와 관련된 가이드라인을 마련하는 것이며 3) 셋째는 식약청의 세포치료제 규정안에 윤리적인 사항까지 포함하도록 만드는 것이다.

세 가지 의견 중 가장 현실적이고 설득력 있는 것은 첫 번째 안으로 생명윤리법상에 모든 줄기세포 연구를 아우르는 윤리적 조항과 임상적용시 발생하는 윤리적 문제들을 추가하는 것이 바람직하겠다.

전문가들이 제안한 그 안에 포함되어야 할 내용으로는 다음과 같다.

- ① 성체줄기세포나 iPS의 획득과정에 윤리적인 정당성을 담보할 수 있는 내용
- ② 줄기세포 생성을 위해 인체유래물 취득 시 동의와 관련된 내용
- ③ 피험자 보호와 관련된 내용
- ④ 줄기세포 연구시설의 GMP규정

- ⑤ 시술을 할 수 있는 의사와 의료기관의 자격
- ⑥ IRB(줄기세포 임상시험심사위원회) 심의 사항
- ⑦ 시술 부작용에 따르는 보상 책임
- ⑧ 동의서 양식과 철회의 절차
- ⑨ 감염성질환의 위험과 유전질환, 암 등 질병의 발생 여부에 대한 적절한 의학적 과학적 검토 절차
- ⑩ 줄기세포의 일반적 사항(생식세포 분화 규제 등)과 임상시험과 관련된 일반된 규제 혹은 임상등급 줄기세포에 관한 기준

위와 같은 사항들은 물론, ISSCR에서 제안하는 모든 줄기세포 연구의 윤리적 문제를 아우르는 내용인, 동의서에 들어갈 내용, 줄기세포 임상연구자 필수 이행 사항, 피험자 선발, 줄기세포 치료 원칙, 혁신적인 시술을 수반하는 임상시험의 설명, 검증되지 않은 줄기세포 시술할 수 있는 경우, 사회적 이익 최대화 방안 등과 같은 사항들이 함께 논의되어 포함되어야 할 것이다.

부록 1. 인간전분화능 줄기세포를 이용한 연구에 대한 국립보건원 연구지침

인간전분화능줄기세포(Human Pluripotent Stem Cell)를 이용한 연구에 대한 국립보건원 연구지침(미국, 2002)
(2000년 8월 25일 제정, 65 FR 51976)
(2000년 11월 21일 수정, 65 FR 69951)

국립 보건원(이하 NIH)은 이에 최종적인 ‘인간전분화능줄기세포를 이용한 연구에 대한 국립보건원 연구지침’을 공포한다. 이 연구지침은 이 분야의 NIH 기금 연구가 윤리적이고 합법적인 방법에 의해 수행되었음을 확인할 수 있는 절차를 수립한다. 이 연구지침은 2000년 8월 25일부터 효력이 있다. 1999년 1월 NIH가 실시한 인간 배아와 태아조직으로부터 추출한 인간전분화능줄기세포를 이용한 연구에 대한 일시적 정지조치(모라토리움)는 2000년 8월 25일부터 해제한다. 연구지침 초안에 대한 대중의 논평(Public Comments) 요약: 1999년 12월 2일, NIH는 대중의 논평을 받을 목적으로 ‘연방 공보’에 인간전분화능줄기세포(이하 hPSCs)에 관한 연구에 대한 연구지침 초안을 발표했다. 이 논평 기간은 2000년 2월 22일로 종료되었다.

인간전분화능줄기세포를 사용한 연구에 대한 국립보건원 연구지침

I. 연구지침의 범위

이 연구지침은 인간배아(전문적으로 인간배아줄기세포라 하는) 혹은 인간 태아조직(전문적으로 인간배아생식세포라 하는)으로부터 추출한 인간전분화능줄기세포를 사용하는 연구에 대해 국립보건원(NIH)의 기금을 출연한 경우에 적용한다. 이 연구 지침의 목적에 관하여, ‘인간전분화능줄기세포’는 자가 복제하고, 인간배아나 인간태아조직으로부터 추출되며, 제3초기생식세포층의 세포와 조직으로 발달하는 것으로 알려진 세포이다. 비록 인간전분화능줄기세포는 배아나 조직세포로부터 추출될 수 있으나, 그러한 줄기세포는 배아 그 자체는 아니다. 이 연구지침에 따라 기금이 지원되는 NIH 연구는 1)인간 태아조직 또는 2)시험관 수정의 결과이며, 임상적 필요를 초과했으며, 중배엽이 형성되는 단계에 이르지 않은 인간배아로부터 추출된 인간전분화능줄기세포에 관한 것이다. 42 연방규정집(CFR) 제52.4조에 따라, 이 연구지침

은 인간전분화능줄기세포를 사용한 연구에 관한 NIH 기금을 요청할 때 다음 사람들이 구비하여야 하는 문서화와 확인서들을 규정한다: (1)현존 기금을 이용하고자 하는 수급인, (2)행정적으로 또는 경합적으로 추가지원을 요청하는 수급인, (3)지원서나 제안서를 제출하는 지원자나 원내 연구자들. NIH 기금은 태아조직으로부터 인간전분화능줄기세포를 추출하기위해 사용될 수 있다. NIH 기금은 인간배아로부터 인간전분화능줄기세포를 추출하기 위해 사용될 수는 없다. 이 연구지침은 또한 NIH 기금지원에 부적격한 영역으로 인간전분화능줄기세포 연구의 특정 영역을 명시하고 있다.

II. NIH 기금지원에 적격한 인간전분화능줄기세포를 사용한 연구에 대한 연구지침

A. 인간배아로부터 추출한 인간전분화능줄기세포의 활용

1. NIH에 제출

인간 배아로부터 추출한 인간전분화능줄기세포를 이용한 연구를 목적으로 기존기금을 이용하고자 하거나 행정적 추가지원을 요청하거나, 혹은 새로운 NIH 기금을 신청하려 하는 원내 혹은 원외 연구자들은 다음을 NIH에 제출해야 한다.

- 이 연구지침의 제 II.A.2에 명시된 조건에 따라 전분화능줄기세포가 인간배아로부터 추출되었다는 것과 그 기관이 그것을 확인하기 위해 지속적으로 문서화할 것이라는 내용의 기관의 책임 있는 직원이 서명한 확인서;
- 이 연구지침 제 II.A.2.e에 명시된 충분한 정보에 근거한 동의의 규준에 부합하는, 충분한 정보에 근거한 동의서 샘플(환자를 식별할 수 있는 정보를 제거한) 및 충분한 정보에 근거한 동의 과정에 대한 서술서;
- 배아로부터 인간전분화능줄기세포를 추출하기 위해서 사용된 과학적 프로토콜의 개요;
- 추출 프로토콜에 대한 기관윤리심사위원회(IRB) 승인의 문서화;
- 이 연구에 사용될 줄기세포는 기증에 의해서, 또는 줄기세포의 운반, 절차진행, 보전, 품질 관리 및 보관과 관련한 합당한 비용을 초과하지 않은 비용지불에 의해서, 보유하였거나 보유할 것임을 확인하는 문서;
- 인간전분화능줄기세포 사용을 제안하는 연구 제안서 혹은 개별 하위 프로젝트의 제목;
- 인간전분화능줄기세포를 사용하는 제안된 연구가 이 연구지침의 제III절에

명시된 것과 같이 NIH 기금지원에 부적격한 종류의 연구가 아니라는 확인서;

- 이 연구지침의 제IV절에 명시된 대중의 심사 및 다른 감독 절차를 수행하는 데 필요한 것으로서, 이 절의 단락 A.1 에 따라 제출된 모든 재료의 노출에 대한 연구책임자의 서면 동의

2. 인간배아로부터 추출한 인간전분화능줄기세포의 사용에 대한 조건

인간배아로부터 추출한 전분화능줄기세포를 활용한 연구는 오로지 그 세포가 생식 치료의 목적으로 만들어졌으며 그러한 치료를 요하는 개인의 임상적 필요를 초과한 인간배아로부터 (연방 기금 없이) 추출되었을 때에만 NIH 기금을 사용하여 수행될 수 있다.

- 연구목적에 위한 인간배아의 기증에는, 임상적 필요가 초과한 인간배아의 기증이 자발적이었으며 금전적 기타 다른 유인이 없었다는 것에 대한 확증이 제공되어야 한다. 수정클리닉 및/혹은 이와 연계된 실험실은 그러한 유인이 가능하지 않다는 것을 입증하는 특정한 문서화된 방침이나 관행을 이행하여야 한다.
- 생식치료를 목적으로 배아를 생산하는 결정과 전분화능줄기세포를 추출하기 위한 연구목적으로 임상적 필요가 초과한 인간배아를 기증하는 결정 사이에는 명확한 구별이 있어야 한다. 생식치료를 위한 배아의 생산과 관련된 결정은 연구에 있어 인간전분화능줄기세포를 추출하거나 활용하고자 하는 연구자들의 영향으로부터 자유로워야 한다. 이 때문에 생식치료를 책임진 참여의사와 인간전분화능줄기세포를 활용할 목적으로 추출하고/하거나 제안하는 연구원은 동일인이어서는 안 된다.
- 연구에 기증된 인간배아가 생식치료를 요하는 개인의 임상적 필요를 초과했다는 것을 확증하고 잠재적 기증자에게 생식치료를 위한 배아의 생산과 연구목적에 위한 기증결정 사이의 시간을 줄 수 있도록, 오로지 냉동인간배아만이 인간전분화능줄기세포를 추출하기 위해 사용될 수 있다. 또한, 생식치료를 시술받고 있는 개인은 오로지 임상적 필요를 초과한 배아의 처분을 결정하는 시간에만 전분화능줄기세포를 추출하기 위한 인간배아의 기증에 대한 동의에 관해 교섭이 시작되어야 한다.
- 인간배아의 기증은 배아로부터 추출된 세포를 이식받을지도 모르는 개인과 관련되어떠한 제한이나 지정이 없이 이루어져야 한다.
- 생식치료를 요하고 있으며 인간전분화능줄기세포 연구목적에 위해 임상적

필요를 초과한 인간배아를 기증하기로 선정된 개인으로부터 충분한 정보에 근거한 동의를 얻어야 한다. 충분한 정보에 근거한 동의 절차에는, 연구목적으로 그들의 배아를 기증할 것인지 아닌지를 결정하는 것과 관련하여 다음의 정보에 대한 잠재적 기증인과의 논의가 포함되어야 한다.

충분한 정보에 근거한 동의는 다음의 사항을 포함하여야 한다.

- (i) 배아가 인간세포이식연구를 포함할 수 있는 연구를 목적으로 한 인간전분화능줄기세포를 추출하기 위해 사용될 것이라는 진술
 - (ii) 기증은 배아로부터 추출한 세포이식을 받을 수도 있는 개인에 관하여 어떠한 제한이나 지정 없이 이루어진다는 진술
 - (iii) 기증인과 관련된 식별체를 통하거나 혹은 직접적으로 배아의 기증인을 확인 할 수 있는 정보가 인간전분화능줄기세포의 추출이나 사용 전에 제거할 것인지 여부에 대한 진술
 - (iv) 추출된 세포 및/혹은 세포주는 수년간 보존될 수 있다는 진술
 - (v) 인간전분화능줄기세포에 관한 연구의 결과가 상업적으로 이용될 가능성에 대한 고지 및 기증인은 그러한 미래 상업적 개발로 인해 재정적, 혹은 어떤 다른 혜택을 받지 않을 것이라는 진술
 - (vi) 연구는 기증인에게 직접적인 의학적 혜택을 제공하는 것이 아니라는 진술
 - (vii) 기증된 배아는 여성의 자궁에 이전되지 않을 것이며 인간전분화능줄기세포 추출절차 이후에는 생존하지 않을 것이라는 진술
- f. 추출 프로토콜은 45 연방규정집 제46.107조, 제46.108조 또는 21 연방규정집 제 56.107조와 제56.108조에 있는 FDA 규정에 따라 IRB에서 승인을 받아야 한다.

B. 인간태아조직으로부터 추출된 인간전분화능줄기세포의 활용

1. NIH 제출

태아조직으로부터 추출한 인간전분화능줄기세포를 사용하는 연구를 목적으로 기존 기금을 이용하고자 하거나 행정적 추가지원을 요구하거나, 혹은 새로운 NIH 기금지원을 신청하는 원내 혹은 원외의 연구자들은 다음을 NIH에 제출해야 한다.

- a. 이 연구지침의 제 II.A.2에 명시된 조건에 따라 전분화능줄기세포가 인간

태아 조직으로부터 추출되었다는 것과 그 기관이 그것을 확인하기 위해 지속적으로 문서화할 것이라는 내용의 기관의 책임 있는 직원이 서명한 확인서;

- b. 이 연구지침 제 II.A.2.e에 명시된 충분한 정보에 근거한 동의의 규준에 부합하는, 근거한 동의의 규준에 부합해서 샘플(환텔 증식별할 수 있는 정보 증 제거한) 및 거한 동의의 규준에 부합하는, 근거한 동의의 서술서;
 - c. 태아조직으로부터 인간전분화능줄기세포를 추출하기 위해서 사용된 과학적 프로토콜의 개요;
 - d. 추출 프로토콜에 대한 기관윤리심사위원회(IRB) 승인의 문서화;
 - e. 이 연구에 사용될 줄기세포는 기증에 의해서, 또는 줄기세포의 운반, 절차 진행, 보존, 품질 관리 및 보관과 관련한 합당한 비용을 초과하지 않은 비용지불에 의해서, 보유하였거나 보유할 것임을 확인하는 문서;
 - f. 인간전분화능줄기세포 사용을 제안하는 연구 제안서 혹은 개별 하위 프로젝트의 제목;
 - g. 인간전분화능줄기세포를 사용하는 제안된 연구가 이 연구지침의 제III절에 명시된 것과 같이 NIH 기금지원에 부적격한 종류의 연구가 아니라는 확인서;
 - h. 이 연구지침의 제IV절에 명시된 대중의 심사 및 다른 감독 절차를 수행하는 데 필요한 것으로서, 이 절의 단락 A.1에 따라 제출된 모든 재료 노출에 대한 연구 책임자의 서면 동의
2. 태아조직으로부터 추출한 인간전분화능줄기세포의 활용 조건

- a. 인간배아로부터 추출한 전분화능줄기세포와는 달리, 보건사회복지부 기금이 태아 조직으로부터 전분화능줄기세포를 추출하는 연구 및 그러한 세포를 활용하는 연구를 지원하는 데 사용될 수 있다. 그러한 연구는 42 연방법령집(U.S.C). 제 289g-2(a) 조항의 태아조직연구와 관련된 연방법률상의 제한과 45 연방규정집 제46.210조에 의해 규율된다. 또한, 실험의 초기 단계에서 태아조직으로부터 추출된 세포는 후에 인간태아조직이식연구에 사용될 수 있으므로, NIH 정책은 인간태아조직으로부터 전분화능줄기세포를 추출하거나 활용하는 것에 관련된 모든 NIH 기금 연구가 42 U.S.C. 제289g-1 항 및 42 U.S.C. 제289g-2(b).항에 규정된 태아조직이식연구법령 또한 준수할 것을 요구하고 있다.
- b. 충분한 정보에 근거한 동의

정책 문제로서, 태아조직으로부터 인간전분화능줄기세포를 추출하거나 활용하는 NIH 기금 연구는 태아조직이식연구에 적용되는 충분한 정보에 근거한 동의법(42 U.S.C. 제289g-1) 및 다음의 조건들을 따라야 한다. 충분한 정보에 근거한 동의 절차에는, 연구목적으로 태아조직을 기증할 것인지 아닌지를 결정하는 것과 관련하여 다음의 정보에 대한 잠재적 기증인과의 논의가 포함되어야 한다.

충분한 정보에 근거한 동의는 다음의 사항을 포함하여야 한다.

(i) 태아조직이 인간세포이식연구를 포함할 수 있는 연구를 목적으로 한 인간전분화능줄기세포를 추출하기 위해 사용될 것이라는 진술

(ii) 기증은 태아조직으로부터 추출한 세포이식을 받을 수도 있는 개인에 관하여 어떠한 제한이나 지정 없이 이루어진다는 진술

(iii) 기증인과 관련된 식별체를 통하거나 혹은 직접적으로 태아조직의 기증인을 확인할 수 있는 정보가 인간전분화능줄기세포의 추출이나 사용 전에 제거할 것인지 여부에 대한 진술

(iv) 추출된 세포 및/혹은 세포주는 수년간 보존될 수 있다는 진술

(v) 인간전분화능줄기세포에 관한 연구의 결과가 상업적으로 이용될 가능성에 대한 고지 및 기증인은 그러한 미래 상업적 개발로 인해 재정적, 혹은 어떤 다른 혜택을 받지 않을 것이라는 진술

(vi) 연구는 기증인에게 직접적인 의학적 혜택을 제공하는 것이 아니라는 진술

c. 추출 프로토콜은 45 연방규정집 제46.107조, 제46.108조 또는 21 연방규정집 제 56.107조와 제56.108조에 있는 FDA 규정에 따라 IRB에서 승인을 받아야 한다.

III. NIH 기금지원에 부적격한 인간전분화능줄기세포 관련 연구영역

NIH 기금지원에 부적격한 연구 영역은 다음과 같다.

A. 인간배아로부터 전분화능줄기세포의 추출

B. 인간전분화능줄기세포가 인간배아를 생산하거나 기부하기 위해 활용되는 연구

C. 생식치료의 목적보다는 연구목적으로 생산된 인간배아로부터 추출된 전분화능줄기세포를 활용한 연구

D. 인간전분화능줄기세포가 체세포핵이식 즉 인간 혹은 동물난자에 인간체세포핵을 이식하는 것을 이용하여 추출된 연구

E. 체세포핵이식, 즉 인간 혹은 동물 난자에 인간체세포핵을 이식하는 것을 이용해 추출된 인간전분화능줄기세포를 활용한 연구

F. 인간전분화능줄기세포가 동물배아와 결합된 연구

G. 인간전분화능줄기세포가 인간의 생식복제를 목적으로 체세포핵이식과의 결합에 사용된 연구

IV. 감독

A. NIH 인간전분화능줄기세포심사회의(HPSCRG)는 인간전분화능줄기세포의 사용을 목적으로 한 기금지원 신청에 대해 연구지침의 준수에 관한 문서화를 심사한다. 이 실무회의는 기금지원신청이 사전에 심사되지 않았고 HPSCRG에 의해 승인되지 않은 인간전분화능줄기세포주를 사용할 목적일 경우에는 공개적인 모임을 개최하여야 한다.

B. 신규 또는 경합적 지속(재개) 혹은 경합적 추가지원의 경우, 연구지침 준수에 관한 모든 문서화는 HPSCRG에 의해 심사되며, 모든 지원서는 과학적 공과에 관해서 과학심사회의(Scientific Review Group)에 의해 심사된다. 기존의 기금의 사용을 요청하거나 행정적 추가지원에 대한 지원을 신청하거나 혹은 원내 제안서인 경우에는, 연구소 및 센터 직원이 연구의 진행을 허가하기 이전에 연구지침의 준수에 관한 심사와 결정을 위해 HPSCRG로 자료를 송부하여야 한다.

C. NIH는 지원서 및 심사된 제안서의 숫자와 모든 지급된 지원서와 기존기금을 사용한 추가지원 혹은 행정적 승인들 그리고 원내 프로젝트의 제목이 포함된 연간 보고서를 작성하여야 한다.

D. HPSCRG 회원은 인간전분화능줄기세포를 사용한 연구에 대한 NIH 연구지침에 대한 수정 및 인간전분화능줄기세포 정책평의회 개최의 필요성에 관하여 NIH에 권고할 수 있는 자원으로 봉사하여야 한다.

부록 2. 인간배아줄기세포 연구를 위한 지침서(2005)

Guidelines for Human Embryonic Stem Cell Research
NATIONAL ACADEMIES GUIDELINES FOR RESEARCH ON HUMAN
EMBRYONIC STEM CELLS
인간 배아줄기세포 연구를 위한 국립학술원 지침서

- 1.0 서론
- 2.0 제도적인 배아줄기세포 연구 감독 위원회의 설립
- 3.0 인간배아줄기세포 생산을 위한 생식세포, 배반포 또는 세포의 조달
- 4.0 인간배아줄기세포주의 유도
- 5.0 인간배아줄기세포주 은행화와 배급
- 6.0 인간배아줄기세포주의 연구 목적의 사용
- 7.0 국제적 협력연구
- 8.0 결론

1.0 서론

이 장(章)에서 우리는 전체 보고서를 통해 나타나는 권고사항을 모아서 형식화된 지침으로 환원하고자 한다.

이 지침은 인간 배아줄기세포 (human embryonic stem cell; 이후 hES)의 유도, 조달, 은행화, 그리고, 배아줄기세포의 이용에 초점을 맞춘다.

이들 지침은 일반적인 생명의학 (biomedical) 연구에 있어서 책임이 무겁고 윤리적으로 민감한 방안인 hES 세포와의 연구를 보장하는 것에 있어서 요구되는 제반 규제를 감독하는 과정을 제공한다. 국립 학술원은 대학, 기업, 또는 다른 사실 연구기관을 포함하는 학술 공동체에 적용하기 위해 이 지침서를 배포한다.

1.1(a) 본 지침서에 적용대상

본 지침서는 아래사항에서 발생되는 모든 hES의 유도와 hES를 이용한 연구에 적용된다.

- (1) 산부인과 불임클리닉에서 불임시술을 위해 만들어진 후 연구 목적으로 제공되는 배반포

- (2) IVF(in vitro fertilization; 체외수정)을 사용하는 연구를 위해서 특정적으로 만들어진 배반포

- (3) 난자에 체세포 핵치환 (NT; nuclear transfer)을 통해 생산된 배반포

본 지침은 인간이외의 동물을 이용한 줄기 세포 연구에는 적용되지 않는다.

본 보고서에서 언급된 대부분의 지침과 관련사항은 다음과 같은 인간줄기세포 연구의 다른 영역에도 보편 적용된다.

- (1) 인간 성체줄기세포를 이용한 연구
- (2) 태아로부터 유래된 태아줄기세포와 배아생식세포를 이용한 연구 이러한 연구는 연방 법령제약 42 U.S.C. 289g-2(a)와 연방 조례 45 CFR 46.210에 의거하여 적용된다.

이와 같은 줄기세포를 재료로 사용하는 기관과 연구자들은 각자의 연구와 관련이 있는 각각의 조약들을 충분히 고려해야할 의무가 있다.

1.1(b) 핵치환의 생산적(생식적) 이용

이 지침서는 또한, 국립학술원이 "인간의 생산적 복제는 이제 실현되어서는 안된다. 이는 매우 위험하고 실패 가능성이 크기 때문이다"라고 권고한 2002년의 "과학과 의학연구 측면에서의 인간 복제 (Scientific and Medical Aspects of Human Reproductive

cloning)"에서 언급한 핵치환의 생산적 이용에는 적용되지 않는다. 비록 이 지침서가

인간의 생산적 복제에 대해서는 특별하게 언급하지 않지만, 국립학술원은 지속적으로

현재는 인간의 생산적 복제를 위한 연구가 행해져서는 안 된다는 입장을 고수할 것이다.

1.2 인간 배아줄기세포 (hES)의 연구 범주

이 지침서는 연구의 범주를 다음과 같이 규정한다.

- (a) 현재 위임된 관련성이 있는 연구 학회의 검토와 적당한 통지 후에 허용할 수 있다.
- (b) 본 지침의 Section 2.0에서 기술된 배아줄기 세포 연구 감독 (ESCRO) 위원회에 의한 추가적인 검토 후에 허용할 수 있다.
- (c) 현재 수행되어서는 안 된다

인간 배아줄기세포 (hES) 연구는 일부 관점에서 매우 민감한 사안이기 때문에, 많은 경우에 본 지침은 학회와 개인이 이미 따라야 하는 법률이나 규정의 더 높은 표준 설정이 요구되어진다.

1.2(a) 현재 위임된 학회의 검토 후의 인간 배아줄기세포 (hES) 연구의 허용

배아줄기세포 연구감독 위원회 (ESCRO)나, 이에 준하는 조사 집단(Section 2.0에 기술된)에 의해서 이전에 유도된 인간배아줄기세포 (hES)의 순수한 시험관내 실험의 사용은 허용되며, 다음과 같이 i) 세포주의 출처, ii) 이들의 유도에 있어 적합한 동의에 대한 정보, 그리고, iii) 공인 검토위원회 (IRB), 공인 동물 보호와 이용 협의회 (IACUC), 또는 공인 생물안전성위원회 (IBC), 이에 준하는 평가위원회에 필요한 검토의 대한 동의의 근거에 대한 문서를 받아야 한다.

1.2(b) 추가적인 검토와 승인 이후에 한정적인 배아줄기세포 (hES)의 연구 허용

- (1) 어떠한 방법으로든지, 새롭게 배아줄기세포를 확립할 경우
- (2) 배아, 태아, 또는 출산 이후의 발달 등 모든 단계에서 인간배아줄기세포의 비인간 동물에 도입을 포함하는 연구: 인간의 세포를 비인간 조직에 적용함으로써 예측가능한 양상이나, 발생효과는 특별히 주의가 요구된다.
- (3) 어느 것에서 배반포, 배우체, 또는 hES가 유래된 체세포의 기증자가 쉽게 조사가가능하거나, 조사자에게 알려 질수 있는 연구의 경우

1.2(c) 현재 허용되어서는 안 되는 인간 배아줄기세포 (hES)의 연구

다음과 같은 형태의 연구는 현 시점에서 허용되어서는 안 된다.

- (1) 유도 방법에 상관없이 14일 이상 되거나, 원시발생선 (primitive streak) 이 형성되기 이전인 모든 사람의 배아의 시험관내 배양을 포함한 연구는 우선적으로 허용되지 않는다.
 - (2) 인간배아줄기세포의 비인간 영장류 배반포로의 도입 또는 어떠한 배아줄기세포의 인간배반포로의 도입에 관한 연구는 허용되지 않는다.
- 추가적으로 :
- (3) 어떠한 발생단계든 간에 hES를 도입한 어떤 동물도 태어나도록 허락받아서는 안된다.

1.3 연구자와 학회의 의무

모든 학술적 연구자와 그들의 학회는 그들의 분야와 상관없이 그들이 행하는 일에 있어 가져야할 책임의식은 전문적인 표준과 성실성에 부합해야 한다. 특히, 인간배아줄기세포(hES)를 연구하는 모든 사람들은 자체적이고, 개인적으로 제공된 배우체, 배반포, 또는 체세포와 공공의 관심사에 민감한 인간배아를 포함한 연구에 대한 문제에 관해서 감독기구와 긴밀한 관계를 유지해야 한다.

2.0 공공의 인간배아줄기세포 연구감독 위원회의 설립

인간배아줄기세포의 유도와 이용에 관계된 모든 이슈에 대한 감독을 하기 위해서와, 인간배아줄기세포 연구에 종사하는 연구자들에게 효과적인 교육을 촉진하기 위해서, 각각의 인간배아줄기세포를 연구하는 학회에서는 배아줄기세포 연구감독 위원회 (ESCRO)를 설립해야만 한다.

그 위원회는 배아줄기세포 연구에 있어서 발생생물학, 줄기세포 연구, 분자생물학, 윤리적, 법적 이슈에 전문가적인 의견을 대변할 수 있는 공공 또는 개인적인 대표들로 구성되어야 한다.

위원회는 학술적, 의학적, 윤리적으로 타당한가를 전문적으로 검토해야 하며, 연구 자원에 요구되는 특별한 조약안을 위해 요구되는 다양한 다른 검토와의 절충을 필요로 한다.

기존에 존재하는 배아줄기세포 감독 위원회 (ESCRO)의 기능을 수행할 수 있으며, 이 보고서에서 설명된 다양한 역할 수행하기 위해서 언급된 전문성

을 대변할 수 있어야 한다.

예를 들면, 학회는 IRB의 회원 가운데에서 ESCRO 위원회를 구성하기 위한 위원을 선발할 수 도 있다. 그러나, ESCRO 위원회는 IRB에 종속되어 활동하는 산하기구나, 위원회가 되어서는 안된다. 또한, 많은 hES 연구에는 IRB 검토를 필요로하지 않는다.

ESCRO 위원회는 다음과 같은 의무사항을 가진다.

- 1) 인간배아줄기세포주의 유도과 tkdydd 관련된 모든 사항으로 전체적으로 감독할 수 있어야 하며,
- 2) 연구방법에 있어 과학적인 장점을 검토 인정 할 수 있어야하며,
- 3) 모든 관련성이 있는 규정과 이 지침을 바탕으로 모든 hES 세포 연구를 승인하도록 검토해야 한다.
- 4) 기관의 연구자에 의해서 유도되거나, 도입되는 모든 줄기세포를 위원회에 등록하도록 해야 하며,
- 5) hES 세포 연구에서 수반된 연구자 교육을 원활히 수행해야 한다.

3.0 인간배아줄기세포 생산을 위한 배우체, 배반포 또는 세포주의 조달

3.1 연방 조약 45 CFR 46.107에 의거한, 공공 감독 위원회(IRB)는 인간배아줄기세포를

생산하기 위해서 공급되는 배우체와 배반포, 체세포를 검토하여 관리할 의무가 있다.

이는 불임클리닉에서 사용되고 남아서 공급되는 잉여 배반포에도 해당되며, 연구 목적으로 시험관에서 만들어진 배반포와 난자, 정자, 체세포 핵치환, 자성생식(난자만을 이용하여 배아를 생산하는 기술), 융성생식 (정자만을 이용하여 배아를 생성하는 기술) 등을 통해 유도된 배아줄기세포에도 적용된다.

3.2. 기부를 위한 동의는 각각의 기증자로부터 기부의 때에 얻어져야 합니다. 비록, 의사의

상담과 임상적인 진료 후에 기부를 결정하고, 기부된 배반포의 경우에도 사전에 충분한 동의가 있어야 하며, 실제 인간배아줄기세포 유도에 사용함에 동의가 있어야 하며, 배아줄기세포 유도에 사용될때까지, 배반포에 대한 권

리는 기부자에게 있음을 숙지해야한다.

3.3 기증자의 배우체가 시험관내 수정 (IVF)에 사용되어 생겨난 배반포의 경우, 기증자의 동의 없이 연구에 이용될 수 있다.

3.4a. 임상적인 목적 이외의 연구에 목적을 기본으로 기증된 배반포에 대해서는 어떠한 경우에도 금전적인 거래가 있어서는 안 된다. 또한, 연구를 위해 제공되는 기부행위에 앞서서 그 비용에 대한 협의가 공여자와 수여자간의 금전적 협의가 이루어 저서는 안 된다.

3.4b. IRB(기관생명윤리위원회)에 의해 결정된 바와 같이 특정한 연구목적(예 : 핵 전이

(Nuclear Transfer))으로 호르몬 주입을 통해 난모세포를 채취하는데 참여한 여성들에게는 이러한 시술절차에 필요한 직접적 경비에 대해서만 보상될 수 있다. 현금을 비롯한 일체의 보상도 연구목적의 난모세포 공여자에 대해 제공되어서는 안된다. 이와 마찬가지로, 핵 전이에서 사용되어 지는 연구목적의 정자기증이나 체세포 공여자에게도 일체의 금전적 보상이 제공되어서는 안된다.

3.5. 기증자의 (연구목을 위한 기증을 위해서는) 자발적인 선택을 우선으로 해야 하며, 이후 인간배아줄기세포 연구에 있어서 발생하는 영향과 연구자들에게서 유래되는 영향으로부터 자유로워야 한다. 실제 시행되더라도 불임시술에 있어 사용되는 것이나, 인간배아줄기세포를 유도하기 위한 연구자에 대한 책임을 일체 기부자는 공유하지 않는다.

3.6. 인간배아줄기세포 연구를 위해 기증되는 배우체와 배반포에 있어서, 기증자는 다음과같은 최소한에 정보에 대한 동의서가 작성되어 하며, 그 동의서는 다음과 같은 내용을 포함하여야 한다.

- a. 자신이 제공한 배우체나, 배반포가 사람에 이식을 포함한 인간배아 줄기세포 연구에 이용될 것이라는 사실에 대한 동의 진술.
- b. 자발적인 기증의 경우를 제외하고, 배아줄기세포 유도를 위해서 사용되는 기증에 대한 어떠한 제약이나, 강요가 없었다는 진술
- c. 인간배아줄기세포 연구에 종사하는 연구자와 동일한 기증자인지 아닌지에 대한 진술.

- d. 만일 동일인일 경우에는 이후 세포주 연구에 필요해서 추가적으로 요구되어지는 사항에 대해서 관련된 모든 사실에 대한 진술이 필요하다.
- e. 인간배아줄기세포 연구계획에 참여하는 연구자는 기증, 조달, 배양, 그리고 세포의 저장을 최적화하기 위한 충분한 연습이 필요하며, 연구에 있어 세포주에 대한 이력을 추적할 수 있게끔, 정보를 수집하는 반면, 이에 대한 기밀을 유지해야 하는 의무에 대한 동의 진술.
- f. 인간배아줄기세포 유도를 위한 이러한 진술들은 여러 해 동안 유지될 지도 모른다.
- g. 그 줄기세포가 이후 인간과 비인간 동물 모델에서 유전자 조작을 이용한 연구에 이용될 수 있을 지도 모른다는 진술.
- h. 이후 기증자의 세포로부터 유래된 배아줄기세포의 상업적 이용과 그 가능성에 있어서 어떠한 재정적인 이익을 추가적으로 받지 않겠다는 진술.
- i. 자발적인 기증을 제외하고, 기증자가 어떠한 의학(의료)적인 이익을 받기 위한 목적으로 제공하지 않는다는 진술.
- j. 인간배아줄기세포를 유도하는 과정에서 제공된 배아는 실질적으로 파괴된다는 진술.
- k. 연구를 위한 배아의 기증을 거부한 이루어도 잠재적으로 이후 다른 잠재적인 기증자의 공급 관리에도 어떠한 영향을 미치지 않는다는 진술.
- l. 기증에 있어 위험성이 수반된다는 진술. .

추가적으로 기증자는 배아줄기세포 연구에 필요한 몇몇 선택적인 요구사항에 대한 동의서를 작성하여야 한다. 예를 들면, 그들이 원치 않는다 하더라도 핵치환 등의 배아줄기세포 유도를 위한 연구 실험에 재료로 사용될 수 있다는 것에 대한 동의 등이 필요하다. 이러한 동의의 과정은 기증자의 결정이 존경받는 것을 보증하기 위해 연구에 어떠한 과정에도 반대 의사가 없음을 충분히 고려해야 한다.

3.7. 인간 배아줄기세포에 관련되어 종사하는 병원의 직원이나, 연구자들은 배우체나, 배반포를 기증한 기증자의 정보제공에 따른 보안과 기밀 유지에 있어 주의해야하는 의무가 있다. 이러한 특권은 기증자나 수여자에 대한 관리로 확장되어서는 안 된다.

3.8. 배아줄기세포 연구원들은 불임시술팀에게 불임 시술에 필요한 최적의

양이외의 난자를 생산하는 것을 요구해서는 안 된다. 기증자의 동의를 얻거나, 재료 제공에 있어서 불임클리닉이나, 제3자를 통한 금전거래의 가능성이 있어서는 안 된다 (전문적인 지불조건하에 공급되는 경우를 제외한다.).

4.0 인간배아줄기세포의 유도

4.1. 허가를 위한 ESCRO 위원회에 새로운 인간배아줄기세포주 유도에 대한 허가를 요청하는데 있어서 기증되는 배나 배반포는 반드시 그 배아의 조달 과정 (위 Section 3.0 참조)을 IRB 감독하에 실시하였다는 증거를 포함하여야 한다.

4.2. 새로운 인간배아줄기세포 생산에 적용되는 어떠한 방법이든, 분명하게 명시되어야 하며, 이용되는 배아와 배반포의 숫자에 대한 정확한 제시가 요구된다.

4.3. 새로운 세포주 확립에 대한 허가를 신청하거나, 주어진 이전에 연구팀은 인간을 비록한 비인간 동물 배아줄기세포의 유도와 배양에 충분한 훈련을 받은 전문가이어야 한다.

4.4. 인간 또는 비인간 동물의 난자를 이용하여 수행하는 핵치환 실험을 배아줄기세포 생산을 위해 수행할 때는 그에 따른 실험방법은 강력한 이론적 배경과 학술적 근거에 바탕을 둔 것이어야 한다. 배아줄기세포 연구를 위해 기부된 난자에 대한 대안을 개발하기 위한 연구를 포함하는 제안은 지속적으로 격려되어야 한다.

4.5. 핵치환 (인간 혹은 비인간 난자를 사용하는 문제에 불문하고), 자성생식, 자성생식으로생산된 인간배아는 어떠한 방법을 이용 하였느냐에 관계없이 모두 인간 또는 인간이외의 동물의 자궁에 이식되어 14일 이상 발달되거나, 원시줄기형성까지 양성되어서는 안 된다는 것은 일차적으로 고려해야할 문제이다.

4.6. 새로운 인간배아줄기세포의 수립에 있어 연구자들은 생산된 세포주에 대한 특성 분석, 가치 분석, 저장, 새로운 세포주로의 분양 등에 대한 방법 등에 대한 제반정보를 문서화할 의무가 있으며, 이를 식별 가능한 코드로 암

호화하여 특정 정보에 대한 비밀을 유지할 필요가 있다 (Section 5.0 참조)

5.0 인간배아줄기세포의 은행화와 공급

인간배아줄기세포를 포함한, 생물학적 재료에 대한 은행화에 대한 모델로 기존의 은행화된몇몇의 생물학적 재료를 들 수 있다. 가장 연관성이 있는 모델로 영국의 줄기세포 은행을 들 수 있다. 다른 그룹에 의해 수립된 지침은 기증자의 동의에 대한 필요성과 윤리적이고 법률적이고 과학적인 필요성에 입각하여 모니터링하는 데 대한 시스템에 초점을 맞추고 있으며, 일반적으로 윤리적인 원리를 고수하는 것을 원칙으로 한다. 인간배아줄기세포의 연구가 발달하고 확장되어짐에 따라서, 신뢰성있게 세포를 저장할 수 있으며, 이를 관리 가능한 기관이나, 은행의 필요성이 대두되고 있다. (이들 은행에서는 앞서 언급한 바와 같이 윤리적으로 문제가 없는 기증자로부터 공급받은 세포주를 확보하여야 하며, 연구에 있어 안정성과 높은 과학적 기준에 부합되는 설비와 기술을 확보해야하고, 인간 배아줄기세포주에 대한 연구에 있어 학술적으로 중심이 되는 저장소를 설립해야한다.) 이들은 또한, 세포 저장에 높은 윤리의식과 법적, 학술적 기준을 제공할 수 있는 공동협력 기구와의 협의를 통해 운영되어야 한다. 최소한, 학회에 등록된 세포주는 유지될 수 있어야 한다.

5.1 인간배아줄기세포를 은행화하거나 은행화에 계획중인 기관은 배아줄기세포 확립과 은행 설립에 있어 IRB에 의해서 제공된 과정을 통해 검증된 공여자에게서 제공된 재료를 보증하는 일원화된 지침을 가지고 있어야 하며, 세포의 관리와 분배에 있어 추적 가능한 시스템을 확립하는데 일원화된 지침을 설립되어야 한다.

5.2 모든 종사자는 hES 세포주를 저장하는 것에 다음과 같은 표준을 고려해야 한다.

- a. 정책과 감독의 목적을 위한 위원회의 설립과 은행업과 철수에 대한 분명하고 규격화된조약의 설립
- b. 아래의 사항을 포함하여 다음과 같은 문서가 연구자와 세포주에 대해서 요구된다.
 - i. 기증자 동의 양식의 복사본
 - ii. 조달 과정의 기관의 검토 위원회의 승인에 대한 증명

- iii. 감염성 질병에 대해 스크리닝한 결과를 포함하여, 검색 가능한 기증자의 의학적 정보
- iv. 그 기증자에 대한 임상적, 또는 진단상에 사용가능한 의학 정보
- v. 세포 배양조건에 관한 중요한 정보 (배양액, 세포배양 계대수, 안전성 정보 등을 포함).
- vi. 사용가능한 세포주의 특성 (세포의 핵형과 유전적 표시 마커)

저장소는 이와 같은 배양조건이나, 다른 항목 기준에 부합되지 않는다면, 거부할 권리를 가진다.

- c. 아래의 사항을 포함한 재료에 대한 코드나 식별할 수 있는 정보를 만들어 기증자의 사생활을 보호할 수 있는 보안 유지를 할 수 있어야 한다.
 - i. 기밀성 (암호화된 시스템)을 유지하는 데 대한 개요
 - ii. 그 저장소에 저장된 주요한 세포주의 기원이 되는 기증자 정보에서부터의 추적 가능한 정보와 이를 관리할 수 있는 보안 시스템
 - iii. 정책적으로 임상적으로 중요한 정보를 기증자에서 전달할 수 있도록 하는 관리체계가 필요하다.
- d. 은행 기관이 보유해야하는 실제 표준
 - i. 각각의 시료에 대한 특징을 동정할 수 있도록 지정
 - ii. 세포주를 특성화하는 과정
 - iii. 세포주의 증식과 유지 그리고 저장하는 과정
 - iv. 세포주의 품질 보증과 이를 관리하는 시스템
 - v. 은행으로부터 사용가능한 세포주에 대한 과학적인 기술과 자료를 검색할 수 있는 웹사이트
 - vi. 세포주 이용에 있어 전체적으로 검토, 감독할 수 있는 과정
 - vii. 선박 등을 이용하여 전달될 때, 세포주의 배송상태를 추적할수 있는 과정.
 - viii. 사용 승인에 대한 인증 시스템
 - ix. 예산안
 - x. 지적으로 단기간의 정책을 표현 할 수 있는 시스템
 - xi. 재료의 제공에 있어 사용자와 공여자의 동의를 얻기 위해서 명확한 재료 사용건의에 동의서 (MTA)
 - xii. 세포주 관리와 분배 대한 의무와 책임에 대한 각서
 - xiii. 원료의 처분을 위한 시스템

- e. 배아 줄기세포 연구 감독 위원회나 재료 수여자 학회에 준하는 인증된 기관에 한정적으로 재료를 공급할 수 있는 명백한 공급 기준이 마련되어야 한다.

6.0 인간배아줄기세포의 연구적 이용

한번 유도된 인간 배아줄기세포는 배아줄기세포 감독위원회와 다른 관련된 위원회 ESCRO를 통해 (IACUC와 IBC 또는 방사선 안전 위원회와 같은) 연구자와 연구 학회는 지속적으로 연구에 있어 감독이 이루어져야 한다.

6.1. 학회(기관)는 세포가 수입되었거나, 국내에서 생성되었든 간에 모든 인간 배아줄기세포에 대한 세포주 기원에 문서 조사를 요구해야 한다.

학회는 세포의 조달 과정의 IRB 승인의 증거를 포함해서 공지하여야 하며, 윤리적이고 법률적인 조달의 기본적인 방침에 대한 고수하여야 한다. 다른 기관으로부터 수입된 세포주의 경우에는 배포주의 유도 과정에서 적용된 기준에 대해서 충분히 조사하여야 한다.

6.2. 이미 코드화되어 (공식적으로 인정된 세포주) 검토된 세포주의 유도와 시험관내 사용은 위 6.1 항에 명시된 요구사항에 적용되지 않는다.

6.3. 인간배아줄기세포를 사용하여 연구를 수행하고 있는 각각의 기관은 등록된 사용자가 모두 hES의 사용에 있어 지침을 충분히 고려하여야 하며, 등록된 배아줄기세포의 사용과 관리에 있어 변경되는 지침이나, 규제들에 대해서 심사숙고할 필요가 있다.

6.4. 인간배아줄기세포를 이용한 일련의 실험 방법과 과정들은 동물 복지 차원의 검토를 위해 지역의 IACUC에 승인을 요하며, ESCRO 위원회는 인간의 재료로 생산된 키메라 (혼성체)에 대한 고려사항을 감독해야한다. (Section 1.2(c)(3)의 키메라 관리에 대한 지침)

6.5 인간배아줄기 세포에서 분화된 세포를 이식한 동물의 경우 넓은 의미의 ESCRO 위원회 감독사항에서 제외되며, 만일 이식된 세포가 수여동물의 뇌 등의 조직으로 분화되어 기여할 경우, 이에 대한 학술적인 검증과 검토가 필요하며, 반드시 비인간성세포로 발달 중임을 명시해야 한다.

6.6. hES를 이용하는 실험에 있어 생산되는 유도체와 다른 다능성 세포는 성체 키메라 생산을 위해 비인간 동물에 이식되는 것이 가능하며, 이때, 보다 주의 깊은 고려가 필요하다. 이식된 세포가 뇌로 발달될 경우 중요한 기능적인 기여의 고려사항은 검토의 주된 초점이 된다. (Section 1.2(c)(3) 참조)

6.7. 인간배아줄기세포의 비인간 포유동물 배반포에 도입하는데 있어서, 다른 실험에 필요한 정보를 제공할 수 있는지에 대한 고려를 해야 한다. (Section 1.2(c)(2)와 1.2(c)(3)의 키메라 생산과 관리에 대한 규제 조건 참조)

6.8. 연구목적에 이용하기 위해 존재하는 인가배아줄기세포는 줄기세포를 다른 환자에 치료목적으로 적용하거나, 이후 태아 발달로 가는 연구에 이용되는 것이 아니라면, IRB의 검토를 필요로 하지 않는다.

7.0 국제적 연구협력

7.1 만일 미국내의 연구자가 국외의 연구자와 공동 협력 연구가 요구되어진다면, ESCRO 위원회는 외국의 연구기관에 대해서 이 지침에 대한 숙지와 동의를 요구할 수 있으며, 이를 바탕으로 외국의 연구 기관의 인증이 가능하여 전 과정을 ESCRO 위원회 감독하에 수행한다는 조건으로 공동 연구에 기회를 부여 할 수 있다.

8.0 결론

hES 세포 연구를 위한 실질적인 공공의 지원과 많은 비공식적인 기금 제공자가 증가하고, 공식적으로 주입법부와 주의회에 의해 줄기세포 연구가 합법화되어 가는 추세에서 이들을 감독하고 관리하는 지원차원의 지침 마련이 필요하다.

이러한 무제한 적인 기금 조성과 지원이 형성되는 시기에 감독 기구와 감독 제도가 없다면, 이 지침은 사회적인 문제로 대두되는 이슈와 윤리적 법적 문제에 대한 재고를 도와줄 것으로 기대되며, 원활한 연구진행과 또한 이후 평가 위원회에 대한 재보증이 가능할 것이다.

이 지침이 심각하게 받아들여지는 것을 보장하기 위해서 hES 세포 연구 지원자들과 자금제공을 하는 스폰서들, 연구 학회, 관련성이 있는 감독 위원회, 전문직종의 관련 종사자들, 그리고 과학 전문 잡지 등은 본 지침에 따라 일치된 정책과 연구 수행을 통해 발전을 모색해야 한다.

연구 기금제공자와, 관련 전문직 종사자, 학술 잡지, 검토기관의 위원 들은 이 지침으로서 사회에 중요한 이슈의 결정권자가 되는 것이며, 원활하고, 윤리적 법적 배아줄기 세포 사용을 위해 적절한 승낙과 적절한 금지 조치를 연구자에게 강제적으로 적용할 수 있다.

예를 들면, 조약안이 쇄신을 위해 재검토될 때 ESCRO와 IRB가 승낙의 증거를 요구하게 될 것이므로, 연구 지원을 위한 세포주 이용을 재검토할 때 자금 공급자에 대한 승인 등을 평가해야 한다. 학술지는 본 지침에 따른 승인사항과 증거가 연구 결과 발표에 수반되어 이를 같이 제출할 것을 요구할 것이다. 각각의 주와 개인적인 연구 주체는 hES 연구에 있어 감독 관리의 필요성이 지속적으로 제기되는 것에 있어서 국가의 노력은 매우 중요하게 될 전망이다. 인간배아줄기세포 연구에 있어 임상적인 응용과 실제 연구 수행에 있어 공공의 정책과 규제는 여러해 동안 매우 유동적일 것이다. (필요에 의해서 바뀔 것이다.) 따라서, 국가 차원의 기본적인 바탕이 설립되어야 한다고 위원회는 믿으며, 정기적으로 그 정책의 적당함과 제안된 지침의 평가를 문서화 하여 지속적으로 배아줄기세포 연구에 있어서 논의하는 포럼을 제공해야 한다. 새로운 정책과 표준은 현재 불명확한 논점에 대한 것일지도 모르나, 이 지침은 과학적으로 그 사회에서 보장되어야 하며, 독립적으로 전문가들 간의 숙고가 이루어져야 하는 필요성이 있다고 판단한다.

부록 3. ISSCR 인간배아줄기세포 연구를 위한 지침서

인간배아줄기세포 연구를 위한 지침서



Guidelines for the Conduct of Human Embryonic Stem Cell Research

Version 1: December 21, 2006

국제줄기세포학회
(International Society for Stem Cell Research)

- 차 례 -

1. 줄기세포 연구의 정당성 및 목표
2. 본 위원회의 임무
3. 과학용어
4. 적용범위
5. 연구수행에 관한 책임
6. 인간개체복제에 대해서
7. 국제적 공동연구와 관련된 쟁점 및 ISSCR의 역할
8. 감독에 관한 권고사항
9. 집행방식
10. 연구범주
11. 시료의 획득
12. 인간줄기세포주의 확립, 보관, 분양
13. 분쟁 해결
14. 지침의 지속적인 검토
15. 감사의 말

1) 줄기세포연구의 정당성과 목적

- 1.1) 세포생물학, 발생생물학 및 유전학 분야에 뿌리를 두고 있는 줄기세포 연구는 조직의 형성과 유지에 관한 근원적인 문제에 대한 해답을 찾고자 한다. 최초의 줄기세포는 이미 발달된 조직과 기관으로부터 분리됐고, 현재는 조직과 기관의 발생을 위해 실험적, 임상적으로 사용되고 있다.
- 1.2) 인간배아줄기세포의 분리, 다양한 세포와 조직을 발생시킬 수 있는 가능성을 지닌 다양한 형태의 줄기세포 확립 등 최근의 발생학적 발견에 힘입어 줄기세포연구 분야는 급속도로 성장하고 있다.
- 1.3) 줄기세포연구는 질병의 기전을 규명하는 새로운 접근법을 포함하고 있으며, 줄기세포에 작용하는 신약 개발과 함께, 현재 치료가 불가능한 치명적인 유전병, 악성질환, 퇴행성 질환에 대한 세포대체요법을 제시할 수도 있다. 줄기세포연구는 기초지식을 증진시키고, 의학에 지대한 영향을 미칠 것임이 분명하다. 줄기세포연구의 목적은 생의학계 전반이 받아들이고 있으며, 전 세계에서 다양한 과학계의 지지를 얻고 있다. 장기적 목표로는 지식의 진보와 함께 전 세계가 적당한 비용으로 사용할 수 있는 새로운 임상수단을 통해 인류 건강을 증진시키고, 각종 질병과 질환, 고통을 감소시키는 것이 포함된다.
- 1.4) 국제줄기세포학회(ISSCR)는 줄기세포연구자의 목표를 지지하며, 연구 혁신과 교육, 과학 지식과 연구 시료의 자유로운 교환 등을 도모하기 위해 존재한다.

2) 본 위원회의 임무

- 2.1) 각국의 상이한 과학, 문화, 종교, 윤리, 법은 인간 발생 초기 단계에 대한 인식 및 인간배아와 배아줄기세포 연구의 수행방법에 영향을 미친다. ISSCR은 투명하고, 윤리적이며, 책임 있는 과학실험이 이루어질 수 있도록 인간줄기세포연구에 대한 타당한 고려와 적절한 감독을 시행할 것을 요청한다.
- 2.2) 본 ISSCR 위원회의 임무는 인간줄기세포연구와 관련된 윤리적 원칙과 행동 준칙을 명확히 규정하는 지침을 마련하는 것이다.

2.3) 본 지침의 목적은 인간줄기세포연구가 엄격한 연구 윤리 기준에 맞춰 수행되도록 과학자의 책임을 강조하고, 전 세계 모든 인간줄기세포연구자들이 준수해야 하는 일관된 연구절차를 장려하고자 하는 것이다.

3) 과학용어

3.1) ISSCR은 줄기세포연구와 관련된 용어들이 정확하고 명확하게 사용되도록 하고, 줄기세포 연구에 관한 담론에서 연구자와 일반 대중에게 용어의 의미와 정확한 용례에 대해 교육하고자 노력한다. 줄기세포연구의 가치를 논의하기 위해서는 특정 용어의 의미와 용법, 그리고 용어의 생물학적 의미에 대한 공통된 이해를 가지고 있어야 한다. 우리는 빠르게 발전하는 과학 분야의 관행 상 전문용어의 기술적인(descriptive) 한계를 인식하고 있으며, 가장 정확한 용어를 적절한 상황에 적용하고자 노력하고 있다. 우리는 본 지침서에서도 부록에 실린 용어집에 근거해 가장 정확한 용어를 채택하기 위해 노력했다.

4) 적용범위

4.1) 연구에 있어 가장 기본적인 윤리적 요건은 해당 연구자로부터 독립된 위원회가 연구의 심사와 승인을 하고, 참여자가 자발적이고 충분한 정보에 근거한 동의를 하는 것이다. 인간피험자에 관한 지침과 규정은 이미 전 세계적으로 잘 정립되어 있다. 이런 원칙들은 1947년 뉘른베르크 강령(Nuremburg code), 1964년 헬싱키 선언과 그 개정안, 1979년 벨몬트 보고서, 2002년 인간 대상 생의학 연구에 관한 국제윤리지침서(The International Ethical Guidelines for Biomedical Research Involving Human Subjects), 2005년 유네스코 생명윤리와 인권 보편선언(UNESCO Universal Declaration on Bioethics and Human Rights) 등 세계적으로 인정받은 연구윤리 지침 등에 명확히 제시되어 있다. 또 실험동물과 유해 시료의 사용에 대한 규정도 이미 잘 정립되어 널리 사용되고 있다. 본 지침은 줄기세포연구에만 관련된 쟁점 즉, 인간발생에서 착상 전 단계와 관련된 줄기세포연구, 인간 전분화능 줄기세포주의 확립 또는 사용에 관한 연구, 이러한 세포를 동물 수용체(animal host)와 혼합시킬 수 있는 실험의 범위 등에 관련한 사안에 초점을 맞추고 있다.

4.2) 본 지침은 인간발생의 착상 전 단계에서 나온 세포와 조직의 획득, 보관, 분배 및 사용. 줄기세포연구를 위한 생식세포와 체세포조직(somatic tissue)의 획득, 인간 만능세포 또는 인간 전분화능세포 또는 인간 전분화능 줄기세포주의 사용을 규율한다.

4.3) 본 지침은 인간줄기세포 연구자들이 윤리적이고 투명한 방식으로 연구를 수행하고 연구 시료를 함께 나누어야 함을 강조한다.

4.4) 본 지침은 허용 불가능한 연구, 현재 의무화된 심사 하에 허용 가능한 연구, 허용되나 별도 감독이 필요한 연구의 범주를 구분할 기준을 정한다. 본 지침은 허용 가능한 연구 범주 각각에 대해 요구되는 심사와 감독의 성격을 규정한다.

4.5) 본 지침은 동물줄기세포연구 또는 만능이나 전분화능을 가지고 있지 않고 조직으로서의 잠재성만 가지고 있는 인간체세포줄기세포(human somatic stem cells)에는 적용되지 않는다. 이러한 종류의 줄기세포는 본 지침이 다루는 것과 같은 종류의 문제를 제기하지 않는다.

4.6) 본 지침은 현재 형태로는 획득과 관련해 특수한 문제를 야기하는 다양한 종류의 태아줄기세포에도 적용시키기에는 불완전하다. 차후의 개정판은 태아줄기세포와 관련된 보다 구체적인 내용을 포괄할 수 있을 것이다.

5) 연구수행에 관한 책임

5.1) 과학의 성공과 발전을 위해서는 국제적 공동 연구와 연구자 간의 상호신뢰가 필수적이며, 또한 장려되어야 한다. 서로 다른 법역에 속한 과학자들이 공동으로 연구를 수행할 때는 줄기세포연구를 다루는 각국의 법률과 규정이 다르기 때문에 여러 가지 문제가 야기될 수 있다. 이 지침의 기본 원칙은 어떤 줄기세포연구이든 이 연구가 수행되는 국가 또는 지역에서 적용되는 법률과 규정에 따라야 하며, 연구 수행 장소에 관계없이 개별연구자에게는 특정 법률과 규정이 적용될 수 있다는 점을 인식하고 존중해야 한다는 것이다.

5.2) 연구자는 해당 국가의 제정법 및 지침을 준수할 책임을 지닌다. 줄기세포

연구를 지원하는 기관은 연구자가 관련 규정과 지침을 인식하도록 적절한 교육과 훈련을 실시하기 위한 조치를 취해야 한다. 면책을 받으려면, 기관은 해당 연구자들을 위해 관련 사안에 대한 법적 자문을 구해야 한다.

5.3) 과학자와 임상의학자는 인간줄기세포연구와 이 연구가 의학발전에 기여할 가능성에 대해 투명하고 진실한 태도를 가져야 한다. 성공에 대한 비현실적 기대감을 조장하지 않고, 환자가 충분한 인식 없이 인간줄기세포연구의 실험 대상으로 나서는 것을 방지하기 위해 과학자와 임상의학자는 기초 연구와 전임상 연구, 임상시험의 목적을 분명히 밝혀야 한다. 연구자는 안전하고 효율적인 치료법을 확립하기 위해서 요구되는 과학적이고 임상적인 증거를 획득하기 위한 여러 단계에 대하여 일반대중을 교육할 책임이 있다.

5.4) 줄기세포연구에 대해 양심적 거부의를 가진 학생이나 연구원에게 연구 참여를 요구해서는 안 되며, 이들은 이로 인해 어떤 처벌을 받거나, 평가에 있어서 부당한 차별을 받아서는 안 된다. 줄기세포연구에 대해 양심적 거부 의사를 가진 의료진에게 공여자의 정보를 제공하거나 혹은 배아, 생식세포, 또는 체세포의 연구목적 사용을 위한 공여 동의서를 확보하는 일에 참여할 것을 요구해서는 안 된다. 하지만 이 특전이 공여자의 치료행위에까지 연장되지는 않는다.

6) 인간개체복제에 대해서

6.1) 인간개체복제는 핵이식 또는 핵리프로그래밍을 통해 체외에서 생성된 인간배아를 자궁에 착상시켜 임신 혹은 출산하려는 행위로 정의된다. 현재의 과학적, 의학적 안전에 관한 우려를 감안했을 때 인간개체복제를 하려는 시도는 금지되어야 한다.

7) 국제적 공동연구와 관련된 쟁점 및 ISSCR의 역할

7.1) 국제적 공동연구에서는 지적재산의 소유권 및 관리권 문제가 발생할 수 있다. 일반적 원칙에 따라 ISSCR은 과학적 지식과 시료의 공개적인 교류를 지지하는 입장이다. 이런 교류를 통해 연구를 확대하고, 혁신을 추구하며, 인간줄기세포연구의 성과를 누구나 이용할 수 있게 됨으로써 공공의 이익을 더욱 증진시킬 수 있다. 국제적 공동연구에 적용되는 상이한 법역의 다양한

법률과 규정을 감안하건대, 지적재산권 문제는 협력하는 당사자 간에 보호 제도 또는 그들 각각 법역의 해당 법률과 규정을 고려하여 협상하도록 하는 것이 최선이다. 그럼에도 불구하고 우리는 가능한 강력하게 다음 원칙을 지지하는 바이다. 인간시료를 이용한 연구는 인류 모두에게 소중하다. 과학의 합리적 관행은 비영리 연구에 참여하는 모든 자격 있는 연구자들에게 연구 시료를 어떤 장애도 없이 배포할 것과 정당하고 합리적인 조건으로 모든 인류에게 그 이익을 분배할 것을 요구한다.

7.2) 전분화능 인간 줄기세포주는 연구를 위한 중요한 수단이며, 실험 데이터의 복사와 과학적 공동연구는 과학적 발전에 있어 매우 중요하다. ISSCR은 다음 사항을 권고하는 바이다. 인간줄기세포연구 참여 기관은 공공 기관, 민간 기관, 학술 기관 또는 다른 어떤 기관이든 상관없이 본 지침과 해당 법에 따라 연구자가 부적절한 재정적 제한 또는 부적절한 행정적인 제약 사항 없이 과학적으로 건전하고 윤리적인 목적으로 앞서 기술한 연구 시료에 접근할 수 있도록 하는 절차를 개발해야 한다. ISSCR은 앞서 기술한 기관들이 지적재산권을 영리조직에 양도할 경우, 연구 공동체가 소외되지 않고 접근할 수 있는 권한을 유지하고, 공공의 이익을 주된 목적으로 증진시킬 수 있도록 모든 가능한 주의를 기울일 것을 촉구한다. ISSCR은 다음 원칙을 지지한다. 즉 인간줄기세포연구에 참여하는 특권을 부여 받기 위한 전제조건으로 연구자는 비영리적 연구를 수행하는 생의학연구 공동체가 쉽게 시료에 접근할 수 있어야 한다는 점에 동의해야 한다. 배송료와 같은 처리비용은 세포를 제공하는 연구자에게 지나친 재정적 부담을 주지 않기 위해 수령자가 지불해야 한다.

7.3) ISSCR은 인간줄기세포연구자가 자신이 확립한 인간줄기세포를 국가, 또는 국제적인 보관기관에 제출할 것을 장려하는 바이다. 이 기관은 국경을 넘어 이 소중한 연구 수단을 더욱 광범위하게 배포하기 위해 공개적인 분양을 허용할 것이다. 과학자와 줄기세포은행은 국제적 공동연구가 원활하게 이루어지도록 표준운영절차를 마련하기 위해 협력해야 한다.

7.4) 인간줄기세포연구의 국제적 윤리기준과 관행을 정립하는 과정에서 세계 여러 나라의 사람들이 줄기세포연구의 과학과 윤리, 그리고 그 적용 가능성에 대해 솔직하고 현실적인 태도로 대화할 수 있도록 공동 노력을 기울여야 한다.

8) 감독에 관한 권고사항

8.1) 인간 배아나 배아세포 등 인간발생의 착상 전 단계와 관련되거나, 인간 만능 세포나 인간 전분화능 세포를 혼입하여 동물 키메라를 만드는, 인간배아 줄기세포연구에 관한 모든 실험은 연구의 특수성을 평가할 수 있는 역량을 갖춘 특별 감독 체제 또는 기구의 심사와 승인 그리고 지속적인 감시를 받아야 한다. 연구자는 줄기세포연구감독(SCRO) 절차를 통해 승인을 얻어야 한다.

8.2) 만약 심사가 전체적으로 효과적이고, 공정하고, 엄격하게 이루어진다면, 심사는 기관 차원 또는 지역, 국가 또는 국제적 차원의 감독 체제 또는 기구에 의해 시행되거나, 또는 여러 차원이 합쳐진 결합체에 의해 실시될 수 있다. 공동 협력 심사에 여러 기관이 함께 참여할 경우, 즉 심사의 특정 부분을 위임하여 시행할 경우에는 그 기관이 이 기준을 충족시킬 경우에만 공동심사는 허용된다. 심사가 철저히 실행된다는 전제 하에, 인간줄기세포연구만이 갖는 고유하고 민감한 요소와 관련된 심사는 중복 심사 보다는 한 번의 심사가 더 바람직하다. 심사가 특히 포괄적인 것으로 계획되지 않았다면, SCRO 절차는 다른 의무적인 심사, 예를 들어 인간피험자 연구 참여, 동물 관리 감독, 바이오 안전성 등을 평가하는 기관 심사를 대체해서는 안 된다. 줄기세포연구에 참여하는 기관은 기관 후원으로 수행되는 연구가 적절한 심사를 받았음을 보증할 수 있는 절차를 마련해야 한다.

8.3) 심사는 다음 사항의 평가를 포함해야 한다.

i) 연구계획서의 과학적 타당성과 가치:

인간배아, 또는 만능 세포 또는 전분화능 세포를 사용하는 연구는 과학적 엄밀성을 보장하기 위해 과학적 목표와 수단이 철저히 검토되어야 한다. 앞서 언급한 시료를 사용하는 연구에 대해서는 적절한 과학적 정당성이 요구된다.

ii) 연구자의 전문 지식과 기술:

앞서 서술한 실험을 수행하려는 연구자가 적절한 전문지식과 기술을 가졌거나 혹은 필요한 훈련을 거쳤는지를 확인해야 한다. 이는 소중한 연구자료

를 가장 효율적으로 이용하기 위해서이다. 새로운 인간배아줄기세포주의 확립 또는 인간배아를 사용한 연구를 위해 필요한 전문적 지식과 기술에는 동물에서 배아줄기세포확립 경험과 인간배아줄기세포의 배양과 관리 능력이 포함된다.

iii) 윤리적 허용성과 정당성:

연구가 투명하고 책임 있는 방식으로 진행됨을 보증하기 위해 연구 목표는 윤리적 틀 안에서 평가되어야 한다. 연구계획서는 대안적 방법에 대한 논의, 요구한 인간시료를 사용해야만 하는 근거, 제안한 방식을 사용하는 근거, 그리고 동물모델이 아닌 인체 실험을 수행해야 하는 근거를 제시해야 한다.

8.4) SCRO 기능을 담당하는 체제 또는 기구는 지침을 해석하고, 연구절차를 규정하며, 이행여부를 감시할 책임이 있다.

8.4a) SCRO 기능은 감시, 정기 심사, 연구 계속을 위한 재승인 등의 책임을 부담한다.

8.4b) SCRO는 연구계획서가 허용 가능한지 여부를 판단할 책임이 있다.

8.5) SCRO 참여자의 구성과 적절한 전문분야, 객관성 및 책임에 관한 권고 사항

8.5a) 해당 연구에 직접적으로 참여하지 않는 과학자를 포함해 해당 지식과 기술을 가진 과학자 또는 의사. 관련 지식과 기술에는 줄기세포생물학, 보조생식술, 발생학 그리고 임상의학 분야가 포함된다.

8.5b) 해당 연구의 도덕적 정당성과 함의를 해석할 수 있는 능력을 가진 윤리학자

8.5c) 해당 연구와 관련된 해당 국가의 법률에 정통한 위원이나 자문위원

8.5d) 일반 시민으로서 해당 기관과 고용 또는 보수 관계에 있지 않은 자. 이는 줄기세포연구로 혜택을 받을 수 있는 연구대상자나, 환자, 환자 주변 사람들의 견해와 요구를 적절히 이해하고 있으며, 시민사회의 규범을 이해하고, 공

정한 사람이어야 한다.

8.5e) SCRO 기능을 하는 체제 또는 기구를 구성하는 책임을 지닌 사람은 심사 절차의 진실성을 해칠 가능성이 있는 이해관계의 충돌을 인식하고, 이와 같은 충돌을 없애고자 노력해야 한다. SCRO 절차의 참여 예정자는 공정성과 정치적 영향으로부터의 독립성을 바탕으로 선발되어야 한다.

8.6) 인간줄기세포연구에 참여하는 기관은 학술 또는 영리 기관과 무관하게 기관 내 또는 기관 외부에서 시행될 적절한 SCRO 절차를 결정해야 한다. 이 절차에 의해 연구자는 인간줄기세포연구 활동의 심사, 승인, 감시를 받게 된다.

9) 집행방식

9.1) 신중하고 투명한 대화를 통해 인간줄기세포연구의 윤리적 기준과 관행에 대한 합의를 도출하여야 신뢰를 통한 국제적 공동연구의 수행이 가능해지며, 이는 세계 어느 곳에서 연구가 수행되든 과학계의 인정을 받을 수 있도록 하는 데 결정적 역할을 한다. 이 기준과 관행은 줄기세포분야 모든 연구자들에게 적용될 수 있는 포괄적인 행동 지침으로 통합돼야 한다. 특히 과학 출판물의 책임자 또는 교신저자들은 인간줄기세포연구 과정에서 행동지침을 준수하였는지를 보증할 책임과 그들 각각의 연구기관이나 프로젝트에서 일하는 하위 연구자들을 감독할 책임이 있다. 줄기세포연구기관은 이들 기관의 후원으로 연구를 진행하는 연구자들, 특히 하위 연구자들에게 이러한 기준과 관행에 대한 최신 정보를 지속적으로 제공하려는 노력을 해야 한다.

9.2) 학술지의 편집인은 ISSCR의 줄기세포연구에 대한 국제 지침(International Guidelines For Stem Cell Research)을 준수하였다는 진술서, 또는 이와 동등한 지침 또는 해당 규정을 준수했다는 진술서와 적합한 SCRO 승인절차 이후에 연구가 이루어졌다는 진술서를 요구해야 한다.

9.3) 연구비 신청자, 특히 연구를 수행하는 개별 과학자들은 연구비를 요청한 해당 연구가 윤리적, 법적으로 해당 지역 및 국가의 규정에 부합하며, 또한 ISSCR의 지침서를 준수했음을 증명하는 충분한 증거자료를 연구비 지원기

관에 제시해야 한다. 연구비 지원기관은 본 지침 또는 이와 동등한 지침을 준수하겠다는 서약을 해야 하며, 해당 기관의 연구비를 지원받는 이들도 같은 서약을 할 것을 요구해야 한다.

9.4) 인간줄기세포연구에서 통일된 기준과 관행의 실천을 위해 ISSCR은 학회 웹사이트에서 줄기세포연구용 인간시료(생식세포, 배아, 조직) 획득을 위해 필요한 충분한 정보에 근거한 동의서 건본과, 시료의 공유와 배포를 위해 필요한 물질양도각서(Material Transfer Agreement) 건본을 다운로드 할 수 있게 했다(부록참조).

10) 연구의 범주

적절한 고려 하에 줄기세포연구가 진행되고, 세계적으로 과학자들 간의 연구 절차가 일관성을 유지하며, SCRO 심사 대상이 될 과학 연구의 성격을 구체화하기 위해 우리는 구체적인 연구범주를 제안한다.

10.1) 범주 1: 전면적인 SCRO 심사는 면제받는 실험으로, 현행 법규 하에서 기존 기관 위원회의 심사로 허용 가능한 실험들.

이런 실험들에는 이미 존재하는 인간배아줄기세포주를 이용하여, 세포배양만 하는 실험 또는 면역결핍쥐에서 기형종(teratoma) 형성을 분석하는 것과 같이 통상적이고 표준적인 연구 활동과 관련된 실험들이 포함된다. 이러한 연구를 수행하는 기관은 a) 이러한 연구가 인간조직 연구, 동물실험, 바이오안전성, 방사능 등을 관찰하는 위원회에 의해 합당하게 심사를 받으며, b) SCRO 체제 또는 기구에 의한 전면적인 심사는 요구되지 않는다는 것을 결정하는 체제를 마련할 것을 우리는 권고한다. 이러한 체제는 사용될 인간배아줄기세포주의 출처가 검토됐으며, 본 문서에 제시된 원칙에 따라 사용이 허용된다는 것과 이 연구가 과학적, 법적, 윤리적 규범을 따르고 있음을 결정하는 것을 포함한다.

10.2) 범주2: SCRO 기능과 같이 줄기세포연구 관련 사안들을 다루기 위해 특별히 구성된 체제나 기구의 포괄적인 심사를 추가로 받은 후에만 허용되는 연구형태.

이런 형태의 연구는 과학적 정당성, 연구의 사회적 윤리적 측면에 대한 고려, 동일한 연구 목적 달성을 위해 다른 방법을 택하지 않은 근거를 보다 충분히

설명하도록 하는 규정을 요구한다. 인간 피험자로부터 충분한 정보에 근거한 동의를 얻어야 하는 연구라면, 인간 피험자의 처우가 국제적 규범과 해당 국가의 법규 및 그 밖의 규정 또는 지침에 따르는지를 심사해야 한다. 이런 형태의 연구를 심사할 경우 공여자의 유전적, 의학적 정보보호를 고려해야 한다. 이런 심사는 보통 기관 심사위원회 또는 이에 상응하는 기구가 실시하지만, SCRO가 기관 심사위원회의 권한을 존중하고, 해당 기능의 중복을 피한다면 SCRO 절차의 일부로서도 실시될 수 있다.

10.2a) 어떤 수단을 이용하든 새로운 인간 전분화능세포주를 확립하는 연구 형태.

10.2b) 만능 세포나 전분화능 세포를 확립해 낸 배반포, 생식세포, 또는 체세포를 제공한 공여자의 신원을 연구자가 쉽게 확인하거나 알 수 있는 연구.

10.2c) 인간 만능 세포나 전분화능 줄기세포를 착상 전 단계의 인간 배아와 융합시키는 연구. 이런 실험은 어떠한 경우에도 체외에서 14일 이상 혹은 원시선 형성 시점 이후까지 발달을 진행시켜서는 안 된다. 어느 것이든 먼저 발생한 것을 기준으로 한다.

10.2d) 인간 만능 세포나 전분화능 세포로부터 유래한 세포를 살아있는 인간 피험자에게 이식하는 임상 연구.

10.2e) 인간세포를 이용해 동물 키메라를 생성하는 연구. 이런 연구에는 만능 세포나 전분화능 인간 줄기세포를 수정 후, 태아 단계, 또는 출산 후 발달 단계의 동물에게 도입하는 것 등을 포함한다.

- i) 우리는 동물 키메라 연구가 긴 역사를 가지고 있으며, 세포와 조직 및 기관의 기능을 이해하는데 과학적으로 필수적이며 유효한 방법이며, 치료제를 평가하는 전임상 연구에서 핵심적인 사항임을 알고 있다.
- ii) 인간 세포를 지닌 동물 키메라와 관련된 두 가지의 중요한 생물학적 우려가 있다. 즉 키메라화 결과 정도와 키메라화 된 조직의 종류이다. 인간 세포를 동물 발생단계의 초기에 도

입할수록 발생 과정에서 광범위하게 통합될 가능성이 커진다. 또 발생 후기 단계에서 훨씬 많은 수의 세포를 도입했을 경우에도 마찬가지로 결과가 나타난다. 일반적으로 대뇌피질이나 생식선의 키메라화가 가장 우려된다.

- iii) SCRO 체제나 기구는 이런 종류의 연구 형태를 검토할 때 동물 연구를 감독하는 해당 체제나 기구와 의사소통이 이뤄져야 하며, 아래 사안에 각별한 주의를 기울여야 한다. A) 인간세포의 동물조직으로의 통합 및 분화의 양상과 영향 B) 동물의 종, 특히 각별한 검토가 필요한 영장류 동물이다. 대뇌피질이나 생식선의 키메라화를 유발하는 연구는 특별한 심사가 요구된다. 인간생식세포와 동물 생식세포의 결합으로 동물의 몸 안에서 수정이 발생할 가능성은 아주 희박하지만, 일반적으로 동물 키메라들은 자연적인 방법으로도 인공적인 방법으로도 산자(offspring)를 낳는 것이 허용되어서는 안 된다. 만약 이러한 동물의 산자가 필요한 매우 강력한 과학적 타당성이 제기된다면, 심사위원회는 이런 실험을 수행하는 것이 적절한지 여부를 숙고해야 한다. 의도하지 않은 인간 대 인간 수정(human-human fertilization)의 발생을 사전에 방지하기 위해, 어떤 경우에도 이러한 키메라 간 교배는 허용되어서는 안 된다.

10.3) 범주 3: 압도적인 과학적 근거가 부족하거나 심각한 윤리적 우려를 야기한다는 폭넓은 국제적 합의가 있어 현재 수행되어서는 안 되는 연구.

이런 형태의 연구에는 다음이 포함된다 :

10.3a) 확립 방식에 관계없이 수정 후 단계의 인간 배아 또는 인간기관의 특징 (organismal potential)이 나타날 수 있는 조직화된 세포구조를 14일 이상이나 원시선 형성 시기까지-어떤 상황이 먼저 발생하는지에 관계없이-체외에서 배양하는 연구.

10.3b) 인간 만능 세포나 전분화능 세포를 포함한 연구의 산물(products)을 인간 또는 영장류 동물의 자궁에 이식하는 연구.

10.3c) 생식세포를 형성할 가능성이 있는 인간 세포를 지닌 동물 키메라 간의 교배 연구.

11) 시료의 획득

인간 생식세포, 착상전 배아 그리고 체세포의 획득은 인간줄기세포 연구의 수행에 필수적이다. 인간줄기세포 연구를 수행하는 전문 학자들의 국제 공동체는 인간 생체 시료가 전 세계적으로 승인된 연구윤리의 원칙에 따른 방식으로 획득된다는 점을 보증해야 한다. 인간줄기세포 연구의 수행에 적용되는 가장 중요한 윤리 원칙은 개인이 자유로운 의사와 충분한 정보에 근거하여 연구 참여 여부를 결정할 수 있어야 한다는 것이다. 인간배아줄기세포 연구에 있어 일반 대중은 연구에 필요한 인간 생체 시료를 제공함으로써 참여한다. 사람들은 연구에 참여할 수 있는 공정한 기회를 얻어야 하며, 공정하고 형평에 맞는 대우를 받아야 한다. 더욱이, 개인의 프라이버시와 개인 정보는 최대한 보호되어야 한다. 특히 중독적인 지위에 있거나 또는 전적으로 자발적인 동의를 하기에는 능력이 부족한 취약한 사람들이 획득 과정 중에 착취당하지 않도록 하기 위해 신중을 기해야만 한다. 인간을 대상으로 하는 연구에 있어서 확립된 정의의 원칙에 따라, 그러한 시료를 제공하는 사람들과 연구로 인해 이익을 얻을 가능성이 가장 큰 사람들 사이에는 합당한 관계가 있어야 한다. 마지막으로, 연구에 참여하도록 하는 부당한 유인 또는 기타 부당한 압력에 의해 동의 절차의 자발적 성격이 훼손되지 않아야 한다.

11.1) 시료의 획득에 대한 기관 심사: 줄기세포 연구에 사용될 모든 생식세포, 배아, 또는 체세포의 획득에 앞서 특정 기관, 지역, 또는 국가 단위의 엄격한 심사가 이루어져야 한다. 여기에는 불임클리닉으로부터 임상에 필요한 정도를 초과한 난모세포 또는 배아의 획득, 연구목적의 인공수정으로 만든 수정란 또는 배아의 획득, 처녀생식, 수정생식, 핵이식 또는 기타 체세포 리프로그래밍을 통해 만능 세포 또는 전분화능 줄기세포주를 만드는 데 필요한 난모세포, 정자 또는 체세포의 획득 등이 포함된다. 모든 단계의 심사는 취약한 사람들이 자신의 중독적 지위 또는 완전한 자발적 동의에 필요한 능력의 부족으로 인해 착취당하지 않았고, 동의는 자유로운 의사와 충분한 정보에 기초한 것이며, 인간 시료를 공급하도록 하는 부당한 유인 또는 기타 부당한

압력이 없었다는 것을 확실히 해야 한다.

11.2) 공여와 동의의 동시성: 연구 시료의 공여를 위한 (최종) 동의는 연구팀에 시료를 전달하기로 한 시점에 얻어야 한다. 사전 동의는 있으나 다시 동의를 얻기는 거의 불가능한 시료를 사용하기 위해서는 SCRO 절차 또는 해당 기구를 통한 엄격한 심사를 거쳐 승인을 받아야 한다. 연구에 배아를 사용하려면 정자와 난자 공여자의 동의를 모두 얻어야 한다. 시료가 연구에 실제로 사용되기 전에는 동의를 철회할 수 있는 권리가 있다는 사실이 공여자에게 고지되어야 한다.

11.3) 충분한 정보에 근거한 동의: 연구자는 "충분한 정보에 근거한 동의 (informed consent)" 개념을 전달할 때 그러한 동의를 실제로 얻었다는 점을 보증하는 데 주의를 기울여야 한다. 동의 절차에서는 언어장벽과 피험자의 교육 수준이 고려되어야 한다. 인간줄기세포 연구 목적의 시료 획득을 위한 동의차에서는 건전하고 통일된 기준의 채택을 위해, ISSCR 획득자가 ISSCR 웹사이트(<http://www.isscr.org>)에서 다운로드할 수 있는 견본 서식을 마련하였다. 이 견본은 특정 연구 분야에 맞도록 수정될 필요가 있다.

11.3a) 충분한 정보에 근거한 동의의 문서와 절차는 최소한 다음의 사항을 포함하여야 한다. 이는 특정 연구 프로젝트에 맞게 변형될 수 있다 :

- i) 시료가 연구를 목적으로 한 만능 또는 전분화능 세포의 확립에 사용될 것임.
- ii) 시료가 연구를 목적으로 한 만능 또는 전분화능 세포를 확립하는 과정에서 파괴될 것임 (단, 인간배아줄기세포 생성을 위한 할구 적출을 위해 배아를 생검하는 경우처럼, 특정 연구 프로토콜이 연구 시료를 완전한 상태로 유지하고자 할 때는 그렇지 않다. 이러한 경우는 시료가 "파괴될 것"이라는 설명보다 "파괴될 수 있다"는 설명이 적절하다).
- iii) 확립된 세포 또는 세포주는 수년간 보관되어 미래의 연구를 위해 사용될 수 있으며, 그 연구가 어떠한 것인지는 대부분 현재로서는 예측할 수 없음.
- iv) 세포 또는 세포주는 세포의 유전적 조작 또는 (동물 모델에서 인간과 비-인간 세포의 융합으로 말미암아) 인간-동물 키메라의 생성을 포함하는 연구에 사용될 수 있음.
- v) 공여는 자がい식의 경우를 제외하고는, 확립된 세포의 이식을 받을 사