

융합

Weekly TIP

Technology · Industry · Policy

개인 맞춤형 임상시험이 가능한 오가노이드 기술

소아영 | 융합연구정책센터



Industry

Technology

Policy

개인 맞춤형 임상시험이 가능한 오가노이드 기술

소아영 | 융합연구정책센터

01

선정배경

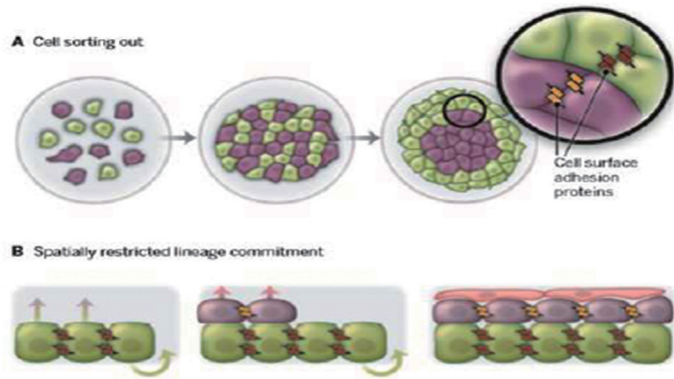
- 환자의 줄기세포를 배양하여 뇌의 초기단계 유사기관 제작이 가능하다는 장점 때문에 개인 맞춤형 임상시험 재료 및 방법론으로 각광
 - ※ 2015년 MIT에서 선정한 10대 미래유망기술(Breakthrough Technologies)에 뇌 유사기관(Brain Organoids)이 선정
- 최근 유럽 등 선진국을 중심으로 동물 실험 규제가 점차 확대되고 있어, 실험동물을 대체하고 실험실 내에서 인체 내와 유사한 환경을 모사할 수 있는 연구가 필요
 - 인간과 동물 사이에 존재하는 중간체가 크기 때문에 인간세포를 직접 이용한 **생체이식용 장기개발**에도 활용 가능
- 3D 바이오 프린팅 기술 및 첨단 소재기술 등 **융합기술의 발달**로 개인 맞춤형 장기를 제작하여 대체할 수 있는 **재생의학**에 대한 기대수요 증가
 - ※ 세계경제포럼(WEF, '16)에서 3D 프린팅과 생명공학이 결합한 바이오 프린팅 기술을 새로운 부가가치 창출분야로 전망

02

개요

- **(개념)** 실제 장기의 구조와 기능을 일부 닮았다는 의미로 실제 장기의 구조 및 기능 일부가 조직 또는 기관의 형태와 기능을 재현할 수 있는 작은 배양체
 - **인공장기*** 기술의 한가지 형태로 장기유사체, 유사장기라고도 부르며, 줄기세포나 장기 특이적 기원세포로부터 분리한 세포를 3차원 배양법으로 응집하거나 재조합하여 만든 세포 집합체
 - * 인간의 신체 장기 대응을 위해 인간 이외 동물의 장기를 이용하거나 생체 공학 기술을 토대로 하여 만들어 내는 인위적, 기계적 장치나 장기
 - 모델로 하는 장기의 특이적 세포를 포함하고, 장기가 지닌 특정 기능을 재현할 수 있어야 하며, 실제 장기와 유사한 형태로 공간적 조직화가 가능해야함

▼ 그림1. 오가노이드 형성과정



※ 이미지 출처: 보건산업 동향조사 및 이슈발굴 분석

- **(활용영역)** 인간의 발생과정 및 질병 발병 기전에 대한 심층적 이해, 질병모형과 신약개발의 플랫폼 구축, 인공 장기 개발에 활용되어 손상된 장기의 치료·재생 등에 활용
 - 기관과의 상호작용, 환경과의 상호작용, 약물에 의한 영향 등의 연구 시 생체 실험보다 간단하면서도 생체 내의 복잡한 환경의 영향을 단순화하여 측정하기 용이한 데이터를 얻을 수 있음
 - 특히, 암환자로부터 얻은 줄기세포로 형성한 오가노이드를 활용하여 개인의 유전적 차이를 반영한 항암제 약물 효과검사 가능

▼ 표1. 오가노이드 활용 분야

목적	활용내용
질병치료	· 질병 모델링, 약물 효력 테스트, 장기 대체 치료법(organ replacement therapy) 등 · 희귀 질병 환자로부터 얻은 줄기세포로 형성한 오가노이드를 통해 생체 내 연구 한계로 파악하지 못한 질병 관련 메커니즘 연구 가능
약물효력 테스트	· 사람을 통한 약물 시험이 초래할 심각한 부작용 문제 또는 동물실험에서는 발견되지 못했던 유해성이 인간에게 유해하게 영향을 미칠수 있는 기존 약물 효력 테스트의 한계 극복 가능
세포 또는 기관 자체를 대체	· 오가노이드를 형성시켜 체내에 이식(transplantation), 장기의 기능을 재현

03

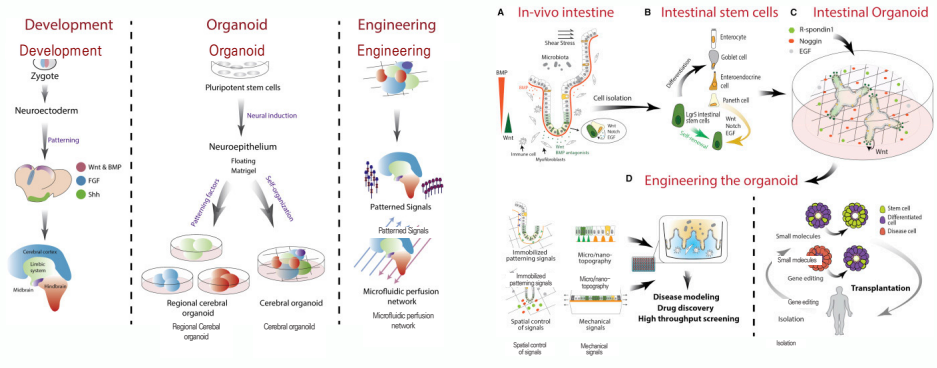
해외 R&D 사례

미국

- 알츠하이머 치매나 뇌졸중 등 뇌신경질환 연구의 효율성을 높일 수 있는 '미니 뇌' 제작(존스홉킨스 '16.2)
- iPS세포로 만든 오가노이드 뇌를 이용해 Zika 바이러스발병 원리를 연구(존스홉킨스 공동연구 '16.4, Cell)
- 실험쥐의 위장과 심이지장 사이 상피세포로 iPSC* 세포를 만든 뒤 인슐린을 분비하는 베타세포로 분화시켜 인공 위장을 제작하여 쥐에 이식 성공(하버드 대 연구팀, '16.2, Cell stem cell)

* 줄기세포가 아닌 다 분화된 체세포에 인위적인 자극을 통해 우리 몸을 이루는 모든 세포로 분화 가능한 배아줄기세포와 같은 능력을 가지게 된 세포

그림2. 뇌 오가노이드와 장 오가노이드



※ 이미지 출처: Cell Stem Cell, Engineering Stem Cell Organoids

일본

- (인공 귀) 환자의 iPSC세포를 배양해 연골세포를 만든 후, 사람의 귀 형상을 만들어 실험용 쥐에 이식 성공(도쿄대-교토대 공동연구, '16.1)
- (인공 눈) 사람 눈의 외배엽 세포에서 얻은 iPSC세포를 눈을 구성하는 여러 세포로 분화시켜 인공 눈 조직을 배양해 눈 먼 토끼에게 이식시킨 결과 시력을 회복(오사카대, '16.3, Nature)

▶ 그림3. 인공 귀를 이식한 쥐와 인간 세포로 만든 각막 인공 눈을 이식한 토끼 눈



▶ 영국

- 자궁내막 조직에서 세포를 채취해 배양한 자궁내막 오가노이드 제작(캠브릿지, '17.4, Nature cell biology)

04

국내 R&D 현황

▶ 국내에서는 인체 반응 예측과 연구용 실험동물 감소를 위해 오가노이드와 생체적합성 재료를 융합한 조직공학 및 인공조직 연구개발 활발

※ 최근 줄기세포 기반 지지체, 인공장기 칩 등의 연구 추진 중

- 안전성평가연구소에서는 독성 평가 모델, 대량 세포 제작, 3차원 배양 등 공통 기반 기술을 개발

※ 온도감응성 고분자를 이용해 개발한 '3D 스페로이드 형성·배양법' 을 통해 생명과학 연구기자재 개발 기업에 기술이전 및 Nature Materials 게재

- 한국생명공학연구원은 실험동물 대체용 인공실험체(NOCS)구현 사업을 통해 실험동물 대체를 위한 오가노이드 기반 시험법을 개발 중

※ 배양접시를 층층이 쌓아 3차원(3D)으로 만든 새로운 순환배양기 개발을 통해 각각의 오가노이드를 담은 배양접시들이 관으로 연결되어 체내 장기들이 혈관으로 연결되어 있는 형태를 구현

▶ 그림4. 오가노이드 R&D 예시



※ 이미지 출처: 매일경제, '16.7.15

- 체내에서 조직이 재생되면서 고분자 지지체가 생분해되어 자기혈관으로 대체되는 혈관 시스템, 태반 기능과 질환 연구에 활용 가능한 인공 태반 칩(organ-on-a-chip), 줄기세포 분화 조절 지지체를 개발하여 여러 장기에 응용하는 연구 진행 중

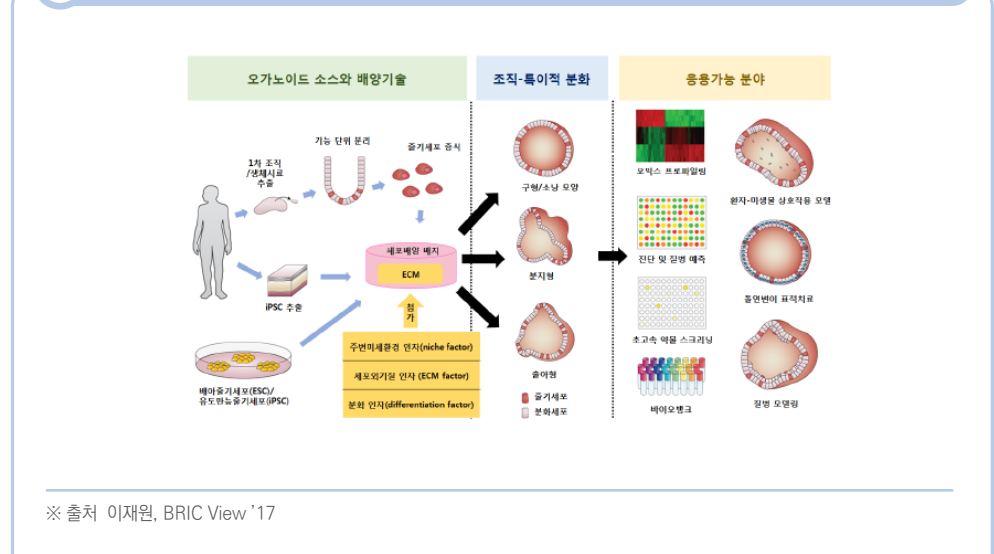
* 분당서울대병원 연구팀이 산모와 태아 간의 영양분 교류를 포함한 태반의 구조와 기능을 미세한 형태로 모방한 인공 태반 칩 개발(15.7)

05

결론 및 시사점

- 오가노이드는 다양하게 조절된 환경에서의 줄기세포 분화 과정 연구를 바탕으로 유전정보나 전사체, 단백질 분석법을 결합하여 조직의 발생과 항상성 유지, 질병에 대한 결정적인 부분을 밝히는 데 기여
- 그러나 오가노이드 유지·배양기술이나 생체시스템을 대체할 만한 기능화 된 오가노이드 개발분야는 현재 초기 연구단계 수준
 - 향후 기술개발 후 현실적인 활용을 위해서는 국가별 규제 개선 등 제도적 기반에 대한 고려가 필요
- 사람 생체 내 조직 구성을 정확히 재현하는 오가노이드 형성 과정은 기초 연구 도구에서부터 응용연구의 플랫폼까지 여러 분야 융합을 통한 다양한 적용이 가능

▶ 그림5. 오가노이드의 생성, 분화 및 응용



참고

- 신약개발을 위한 초고속 스크리닝을 위한 모델, 환자-맞춤형 표적 치료 뿐 아니라, 재생의학 관련 소재 및 조직 공학 분야와의 융합을 통해 개인 맞춤형 인공지능 기술 발전의 토대가 될 수 있는 원천기술 개발 필요



참고자료



1. BRIC View(2017), 사람의 발생과 질병에 대한 생체 외 모델로서 오가노이드
2. KOSEN Expert Review (2017), 줄기세포 오가노이드 엔지니어링
3. KEIT PD 이슈 리포트 (2017), 오가노이드 이해와 고속 3차원 이미징 기술
4. BioInwatch(2016), 줄기세포 기반의 오가노이드 R&D 동향
5. 한국보건산업진흥원(2016), 보건산업 동향조사 및 이슈발굴 분석