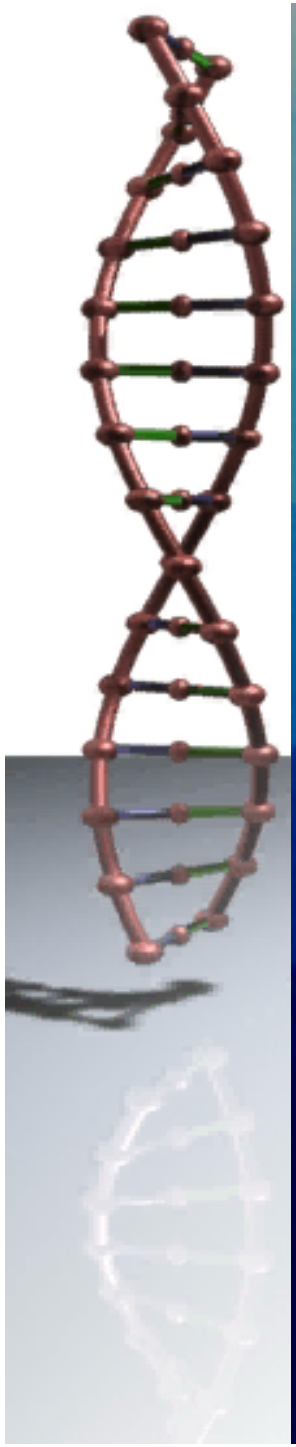


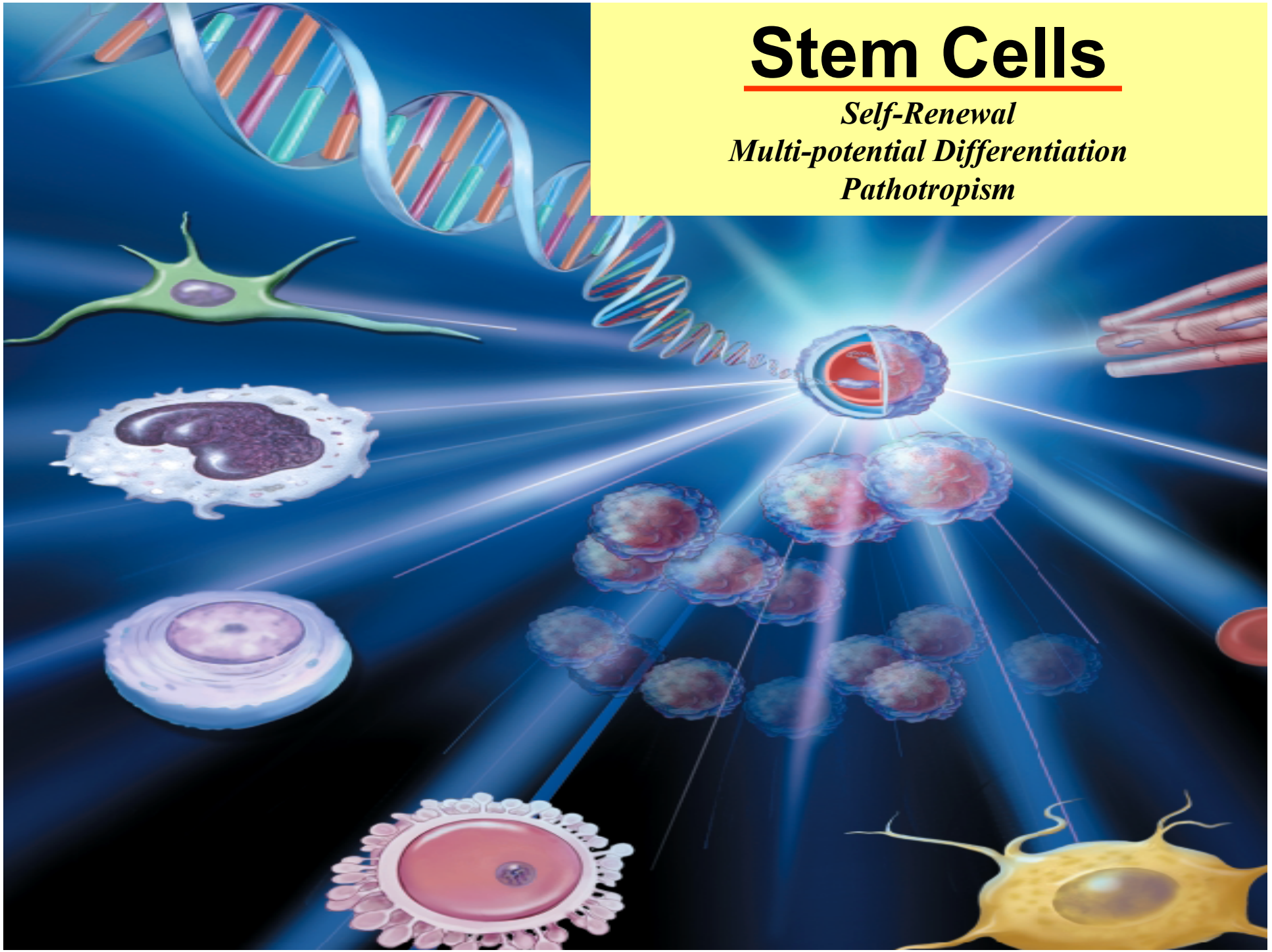
성체줄기세포의 현재와 미래

SIN-SOO JEUN

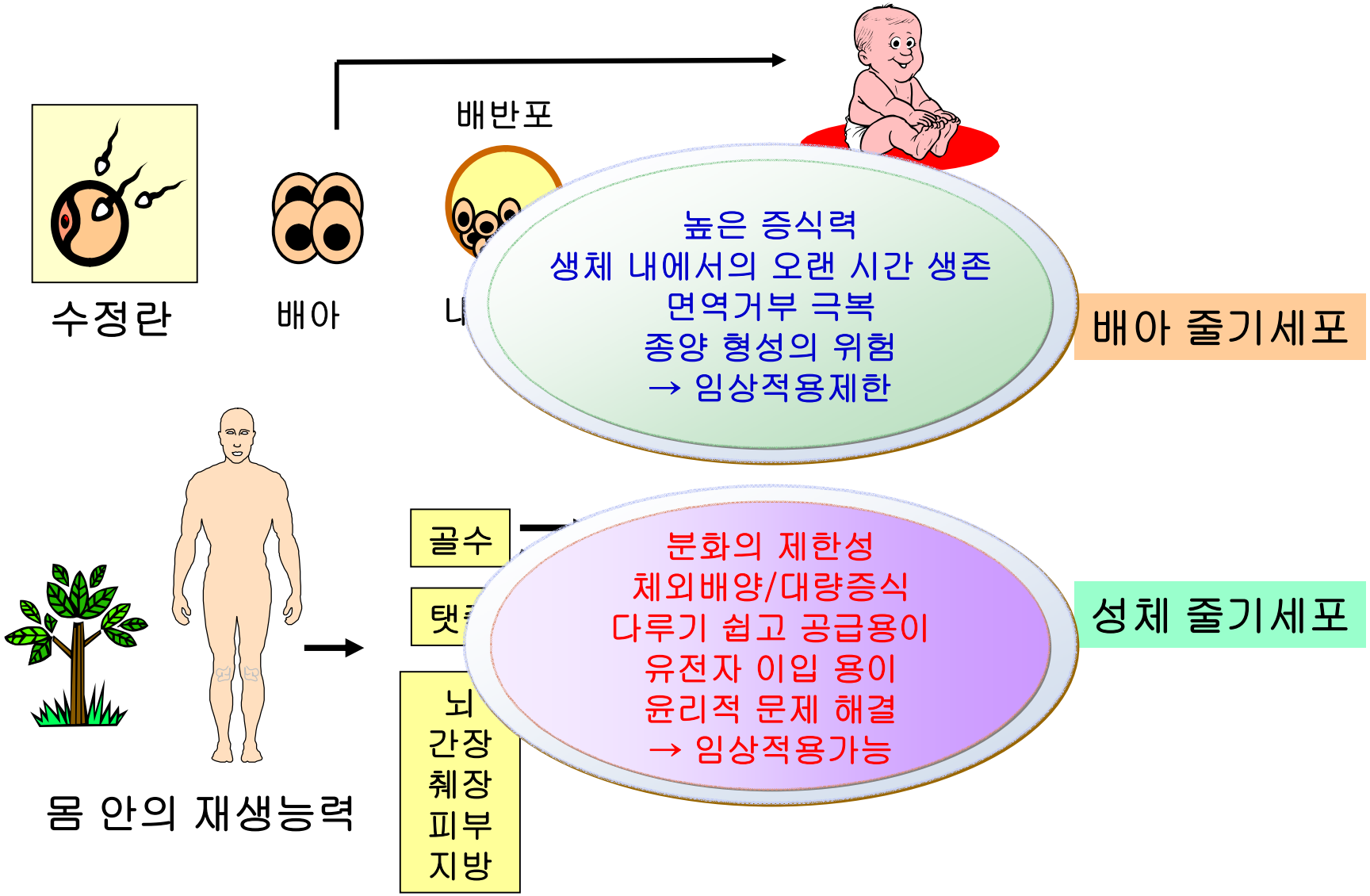
Dept. of Neurosurgery
The Catholic University of Korea

Stem Cells

Self-Renewal
Multi-potential Differentiation
Pathotropism



기원이 다른 두 종류의 줄기세포

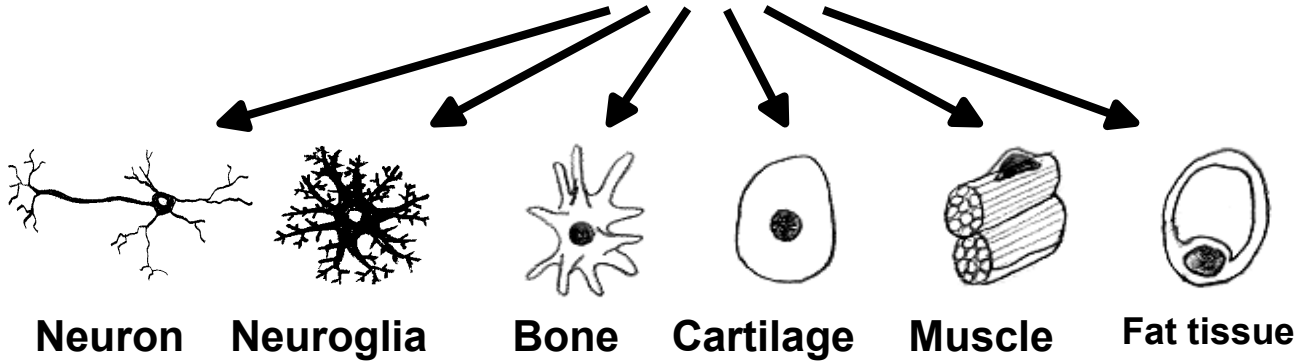


줄기세포의 가소성 (Plasticity)

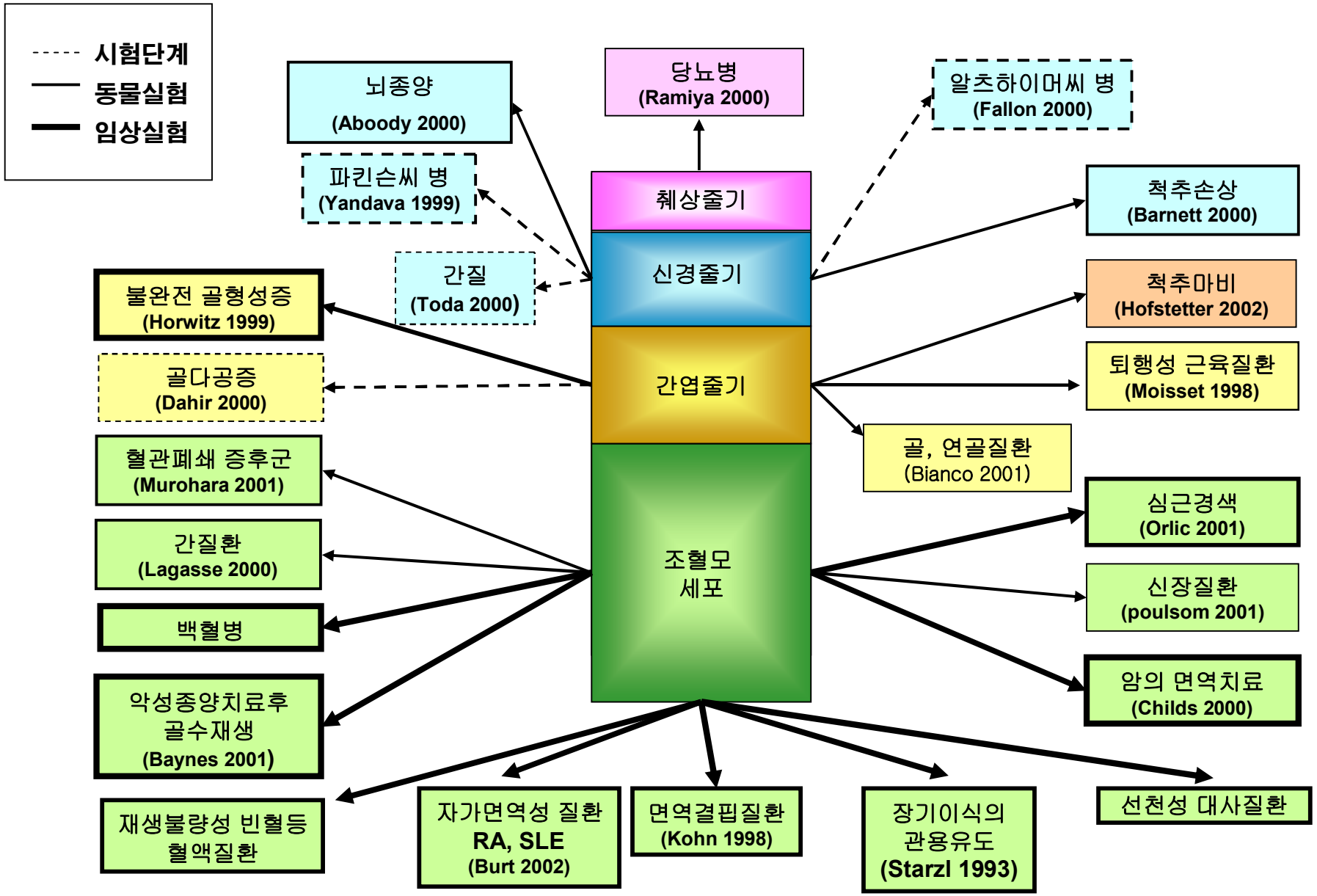
Embryonic stem (ES) cells

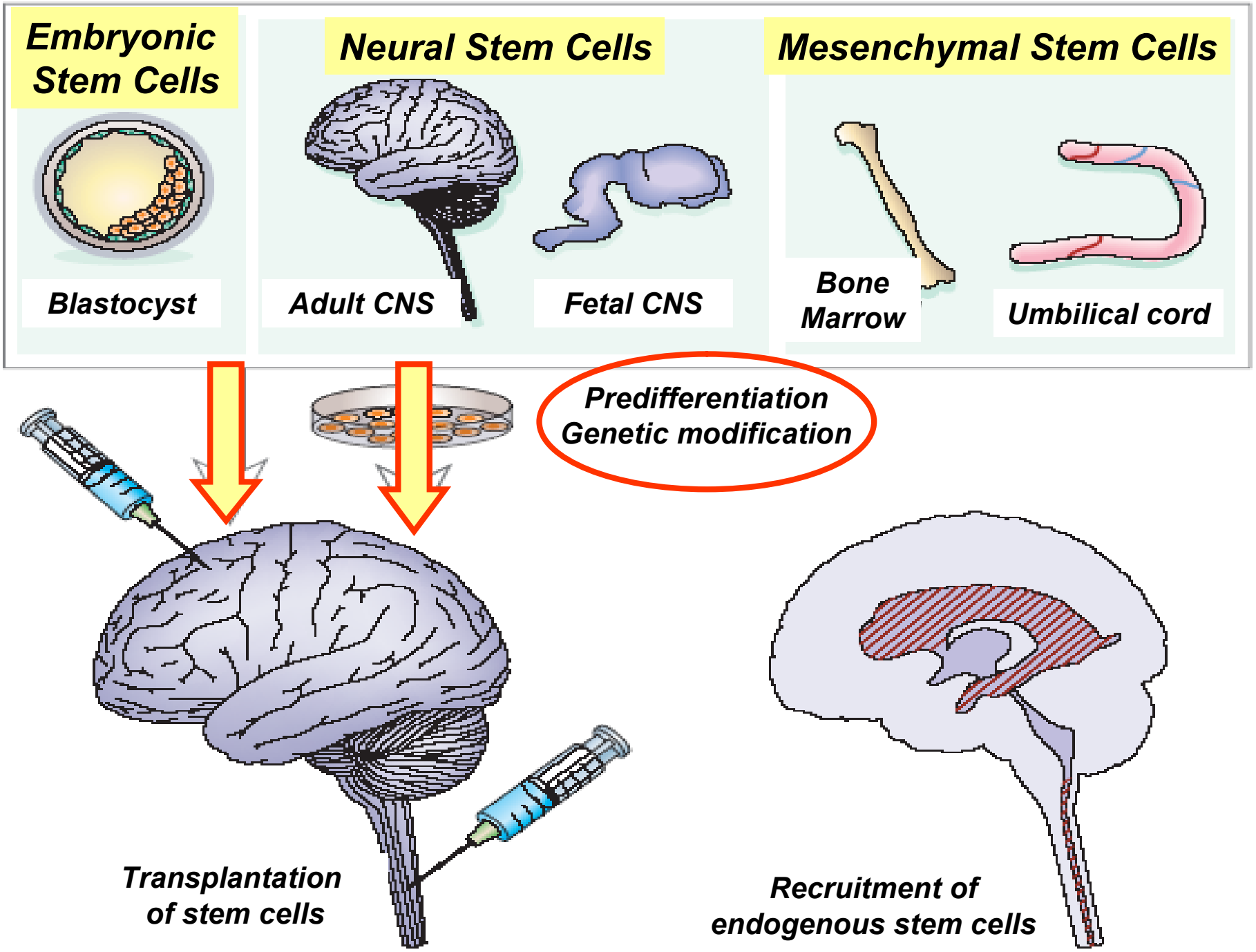
Adult stem cells

- Bone marrow mesenchymal stem cells
- Cord blood mesenchymal stem cells
- Neural stem cells



성체줄기세포의 의학적 이용




Embryonic Stem Cells
Neural Stem Cells
Mesenchymal Stem Cells
Blastocyst
Adult CNS
Fetal CNS
Bone Marrow
Umbilical cord
Predifferentiation
Genetic modification
Transplantation of stem cells
Recruitment of endogenous stem cells

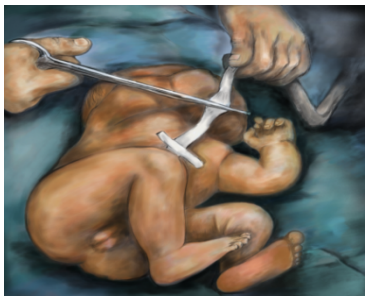
임상적용이 용이한 간엽줄기세포

- **Overcome**
  - **Harvest / Ethical**
  - **Immunological / Tumorigenesis**

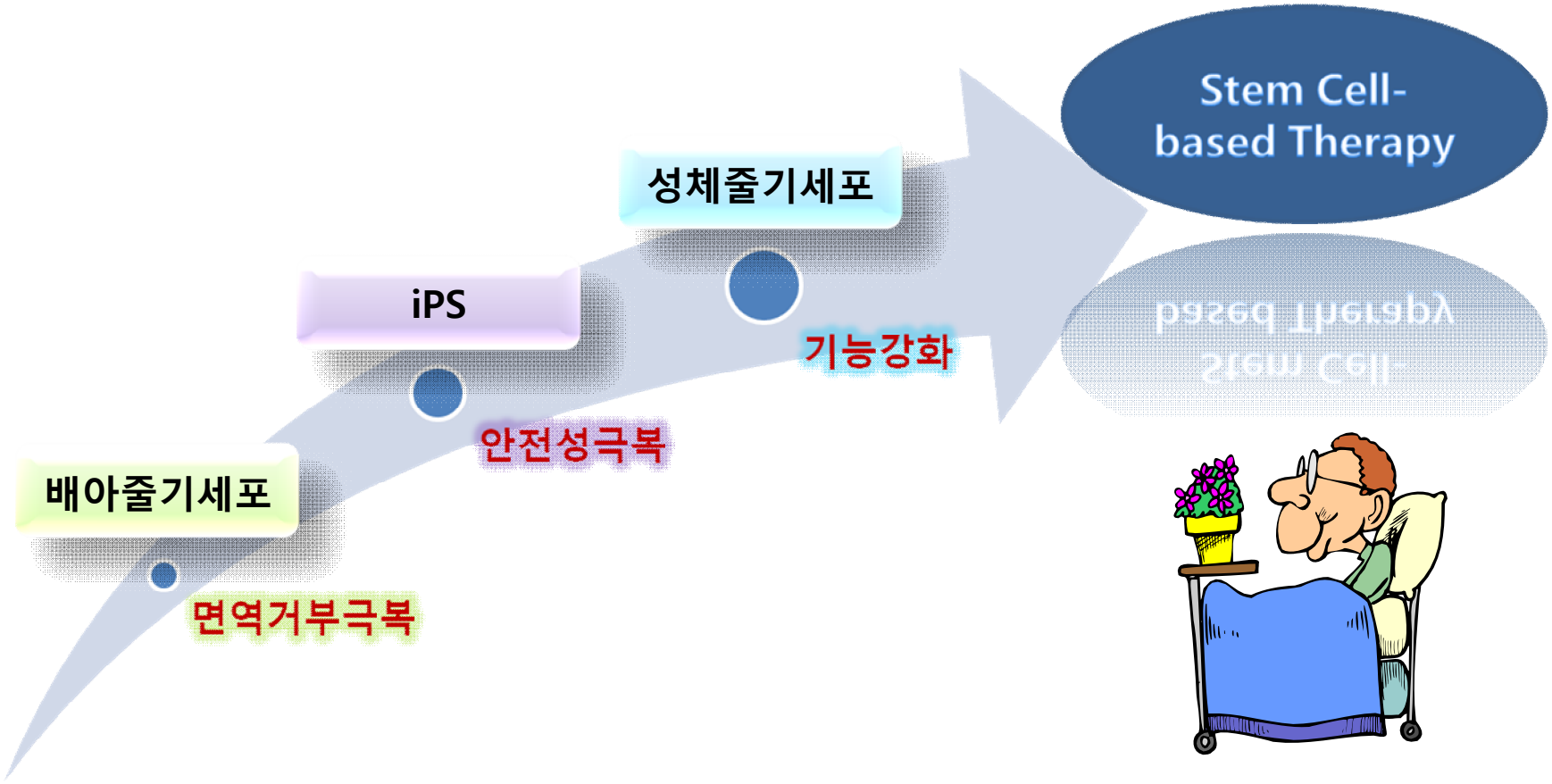
Mesenchymal Stem Cells (MSCs)

간엽줄기세포

- 획득이 용이함 (골수, 제대혈, 지방세포)
- 윤리적 문제 없고 임상 적용이 가능함
- 면역학적 거부반응 없음
- Quality control (QC) 가능
- 병소 부위로 이동능력이 있음



Back to the bench from clinic, but still more promising tool for cell therapy,

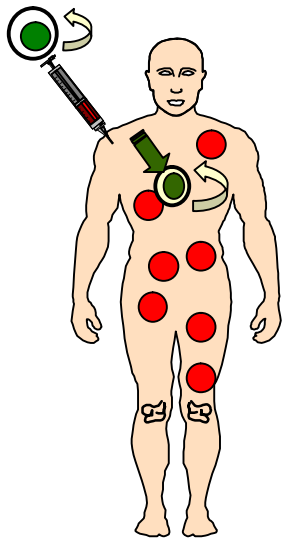


줄기세포 치료의 패러다임

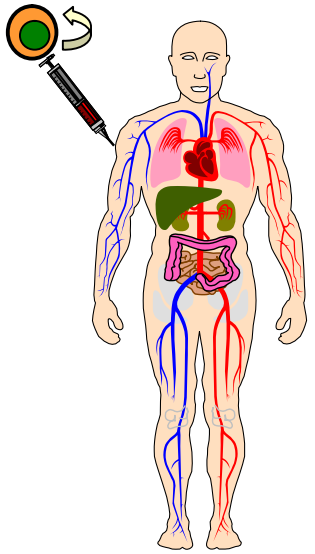
현재

목표

줄기세포



변형된 줄기세포



Inject cells as it is
Hoping cells to do the ‘Job’
Passive regeneration

Not satisfactory yet

Manipulate the cell fate
Make cells to do the ‘Job’
Active regeneration

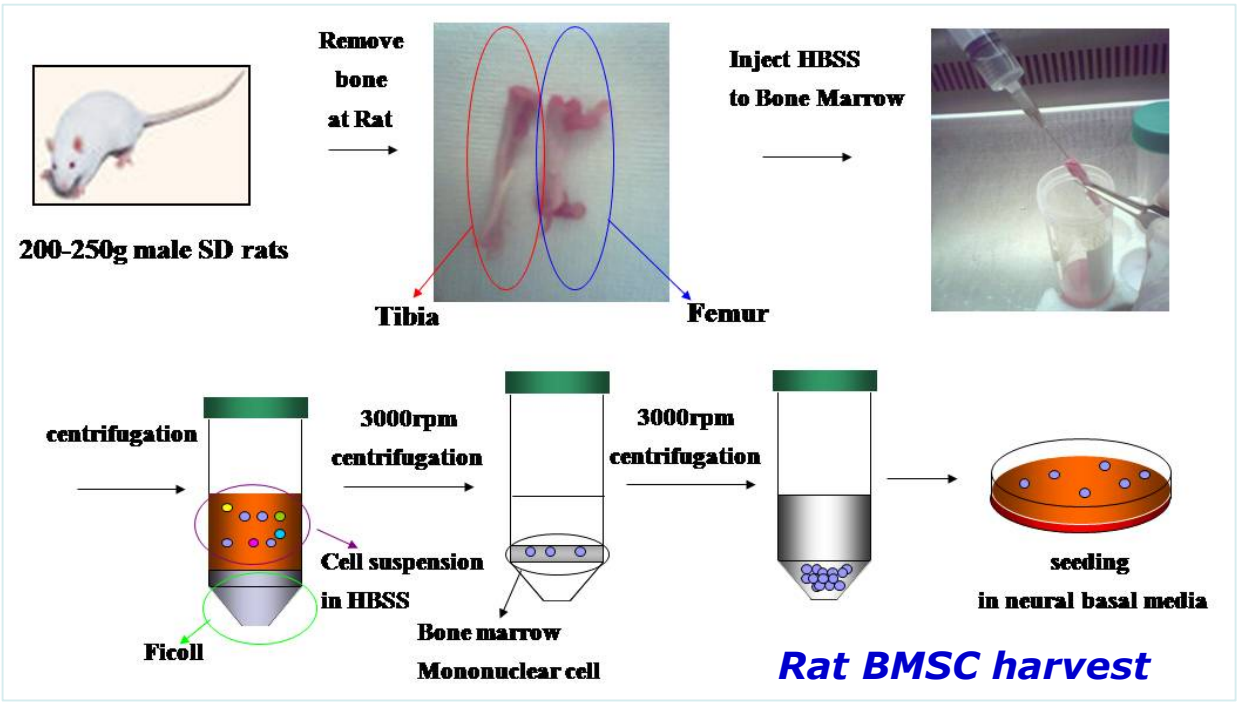
High-Performance
Cell Therapy

간엽줄기세포 치료 연구

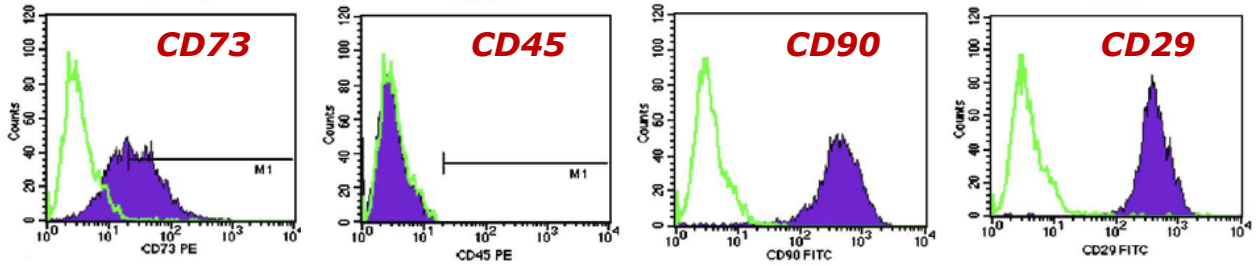
Application of genetically modified MSCs

- ✓ 뇌졸중 **(Stroke)**
- ✓ 척수손상 **(Spinal cord injury)**
- ✓ 골질환 **(Bone defect model)**
- ✓ 다발성경화증 **(Multiple sclerosis)**
- ✓ 뇌종양 **(Brain tumor)**

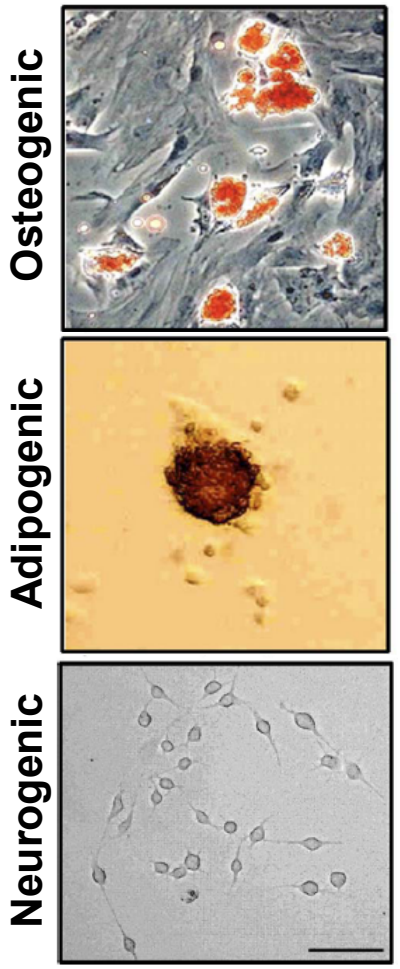
흰쥐의 골수유래 간엽줄기세포



Rat BMSC harvest

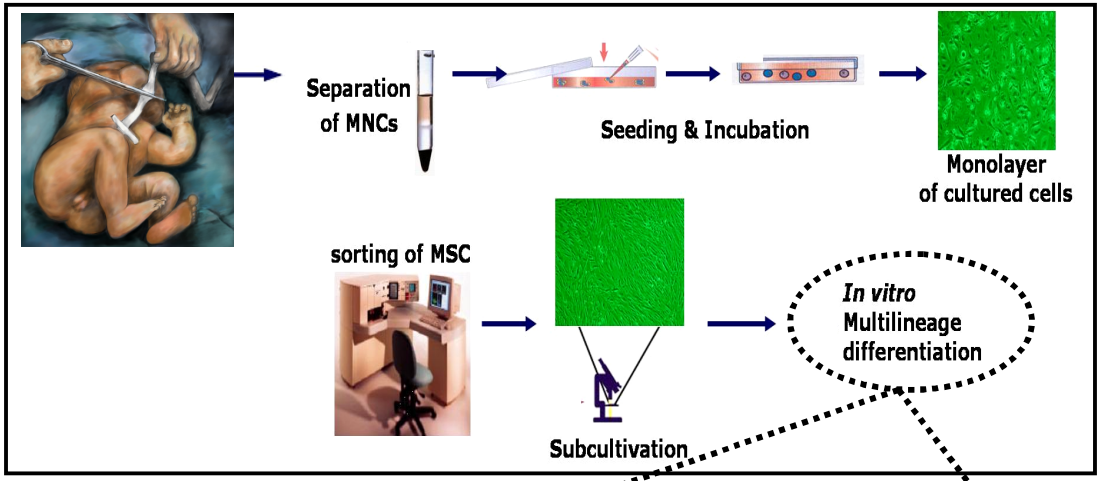


Phenotype



Differentiation

사람 제대혈유래 간엽줄기세포

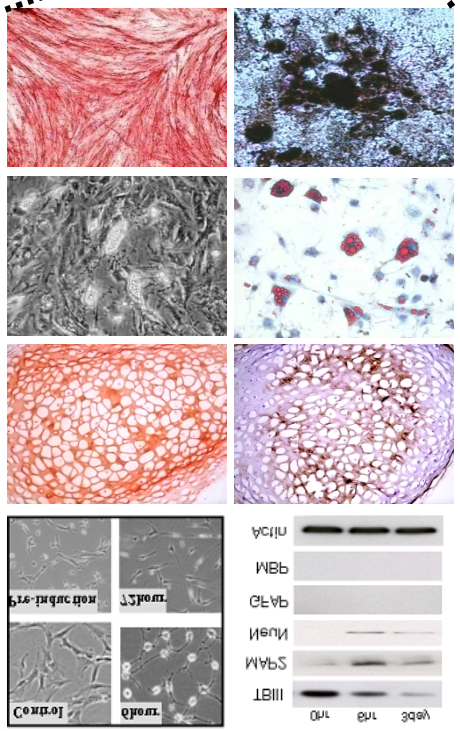


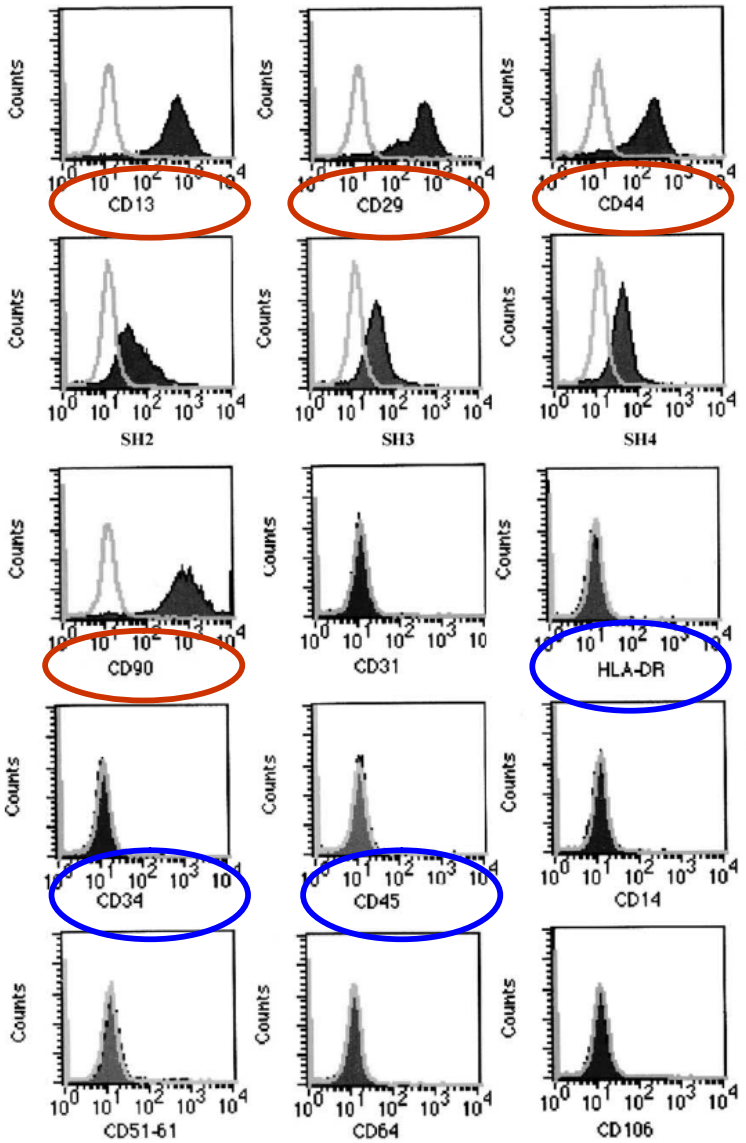
Osteogenic

Adipogenic

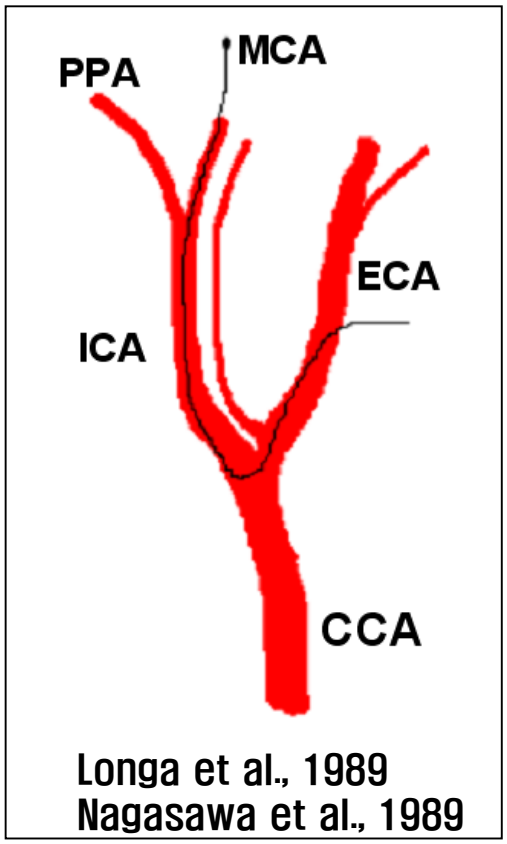
Chondrogenic

Neurogenic

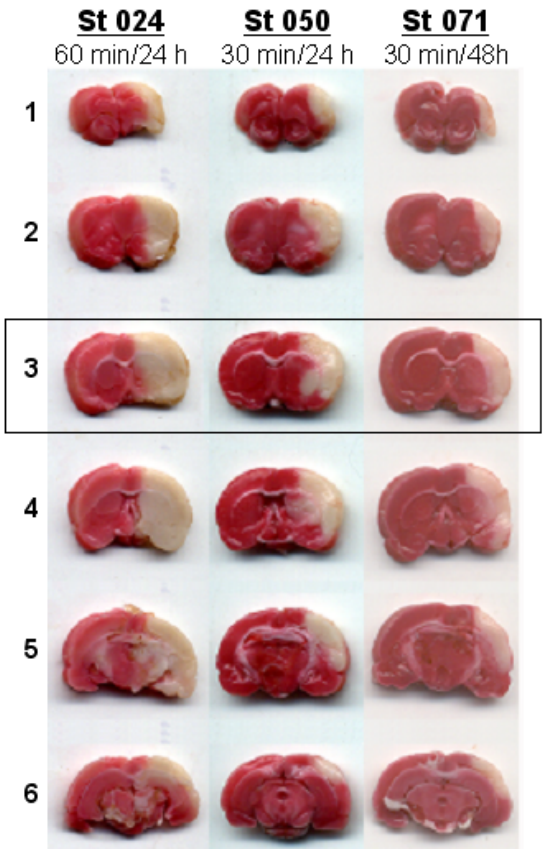




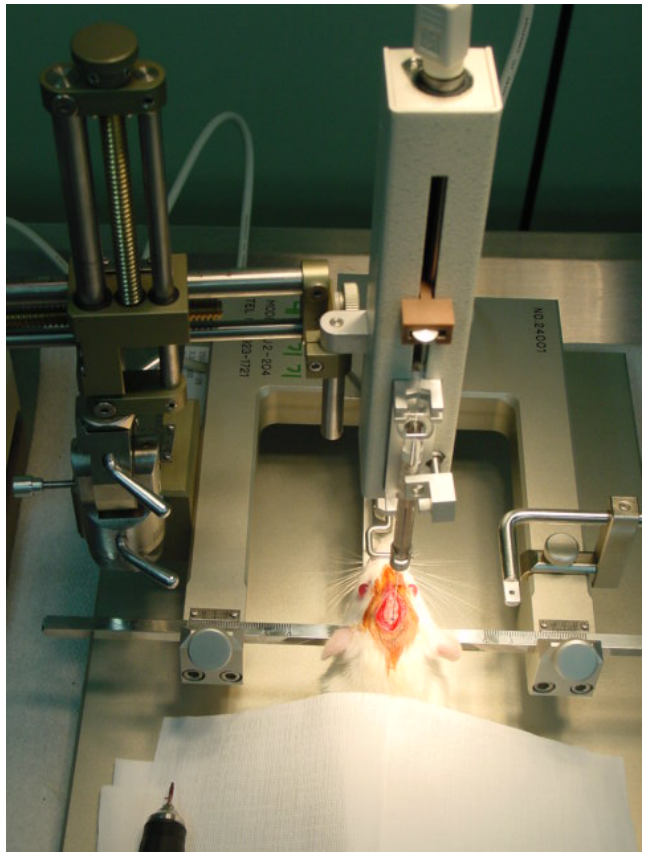
뇌졸중 (stroke) 동물모델



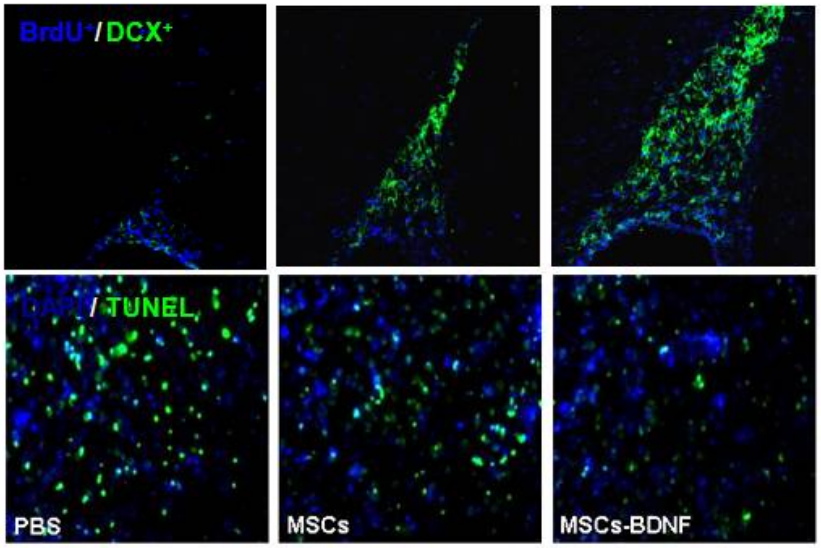
Longa et al., 1989
Nagasawa et al., 1989

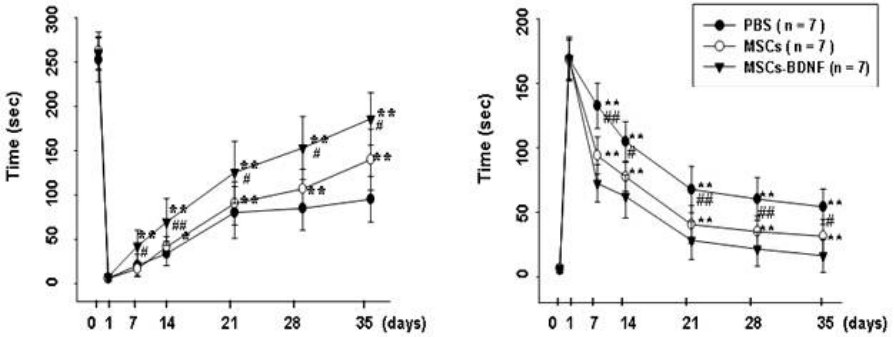


TTC staining

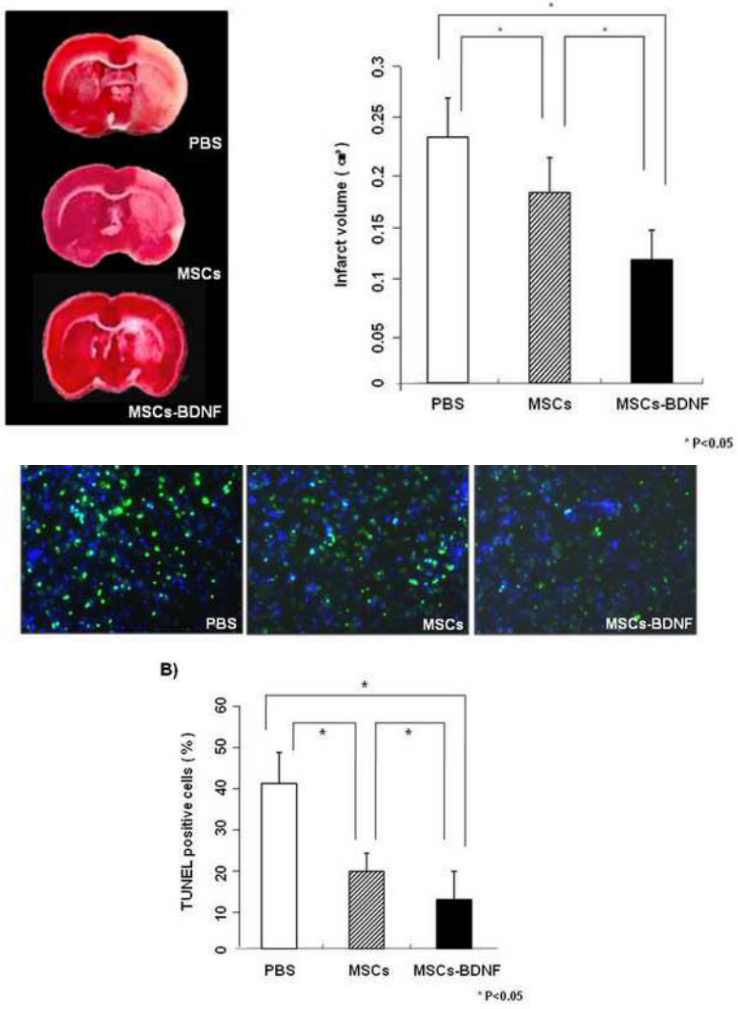


MSC-BDNF의 뇌졸중 치료효과



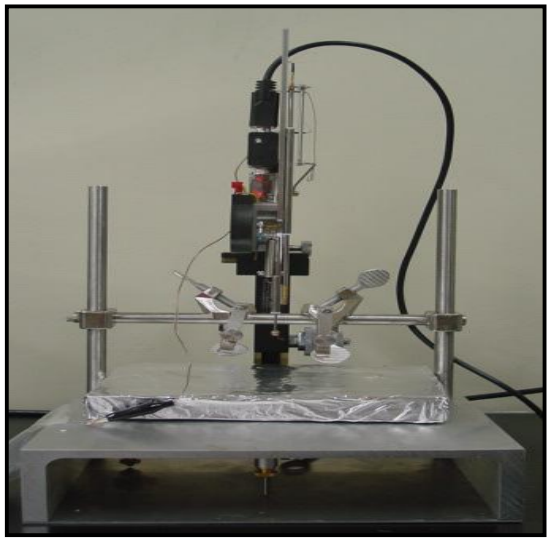


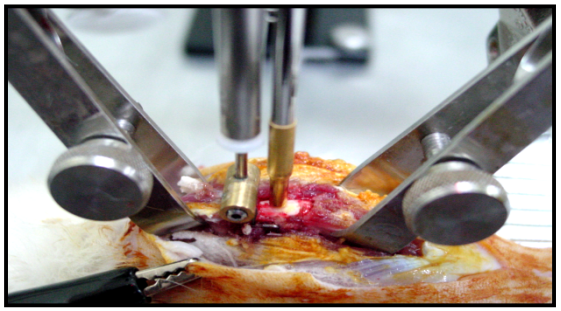
Human UCB-MSCs

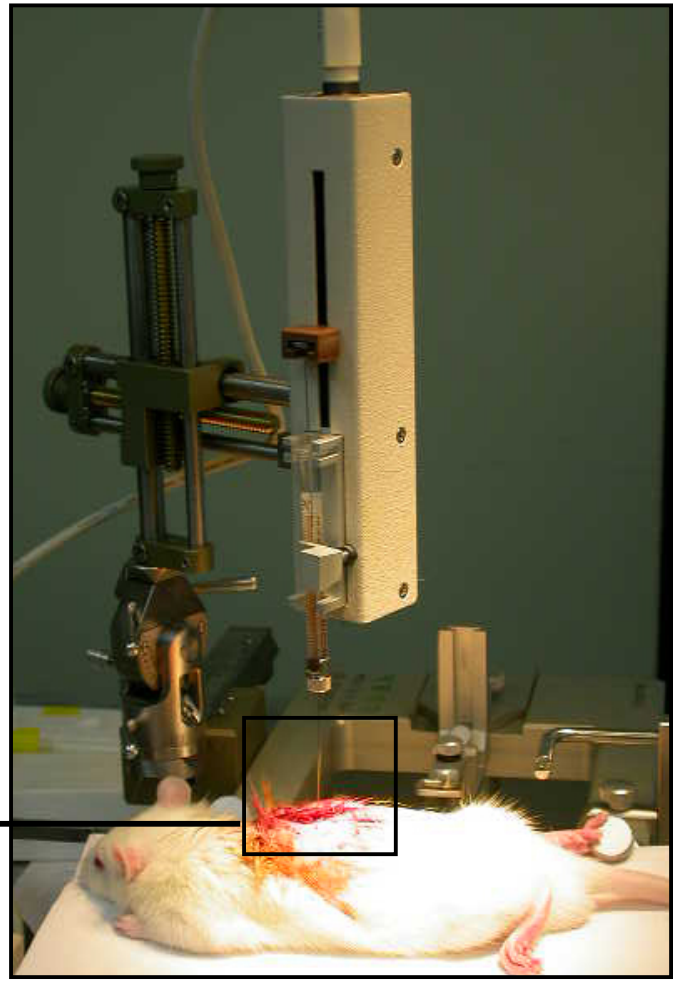


Rat BMSCs

척수손상 동물모델

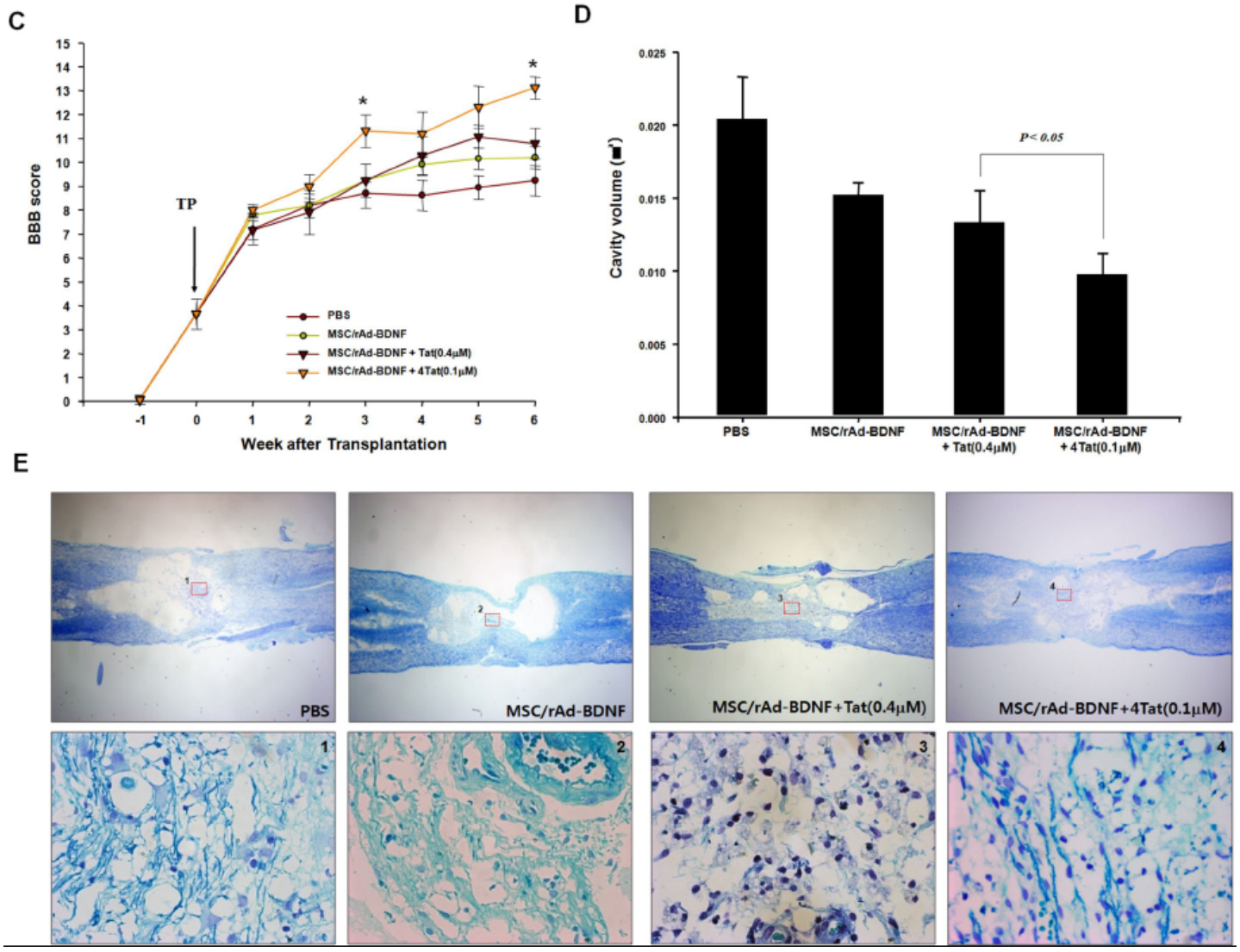






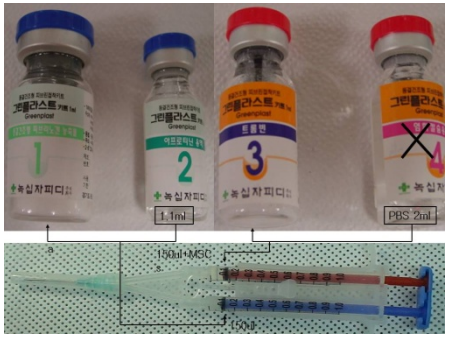
MSC injection

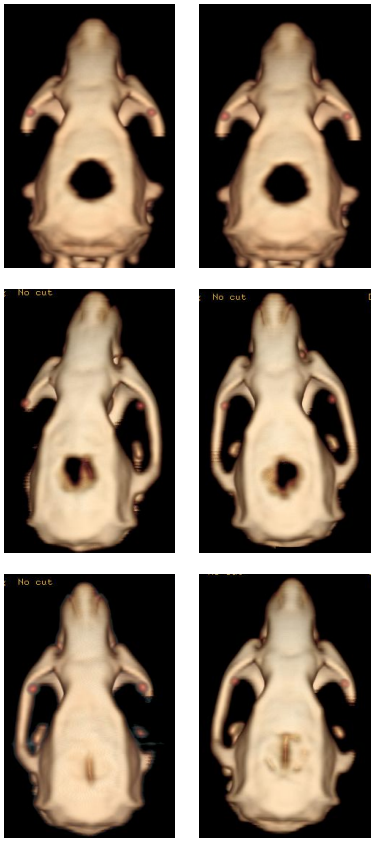
MSC-BDNF의 척수손상 치료효과



Gene Therapy (2010) Jeun et al.

골결손 모델 및 MSC-BMP2 치료효과





Control

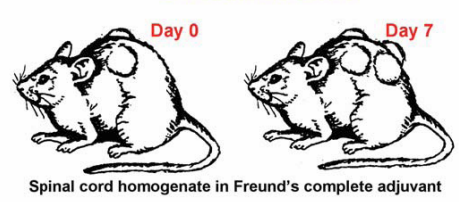
Greenplast + MSCs

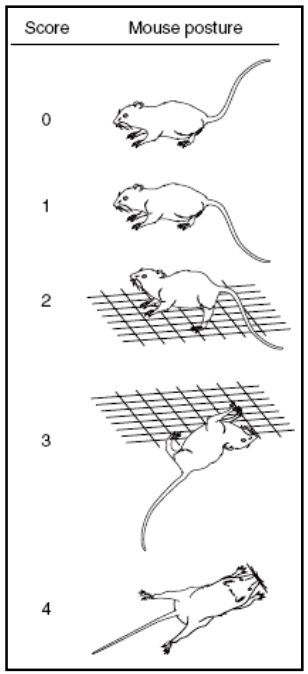
Greenplast + MSCs/BMP-2

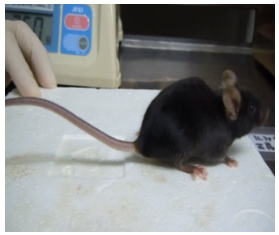
<4 wks after TP>

Rat BMSCs/rAd-BMP2 suspended in Greenplast

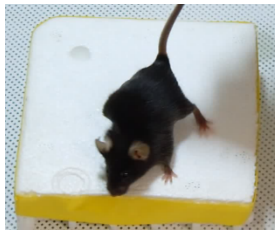
다발성경화증 동물모델 및 MSC-IFNβ 치료효과







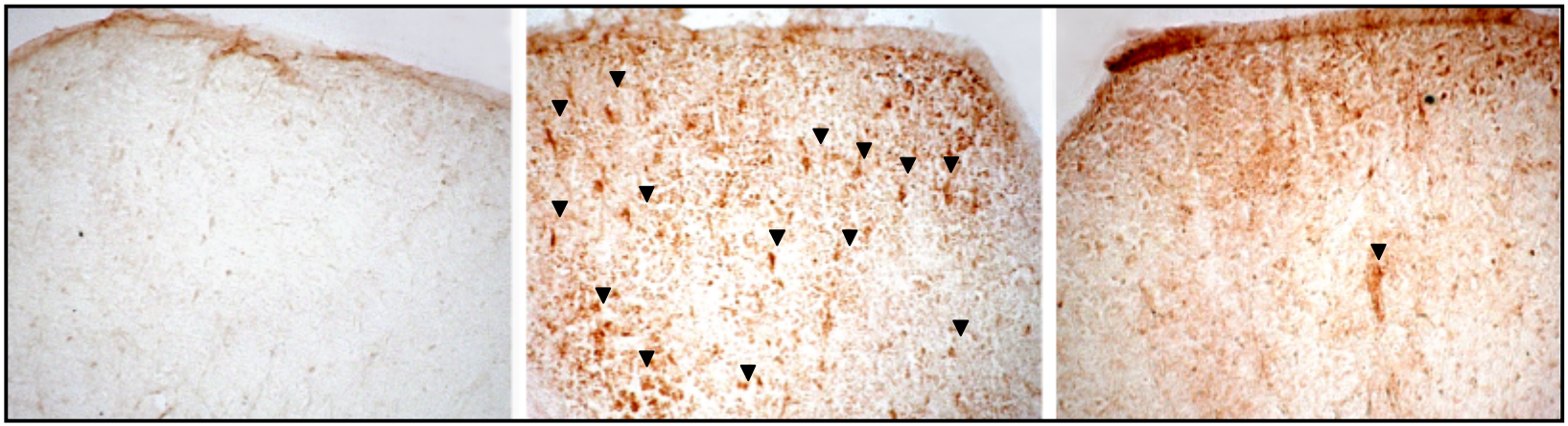
<Naive>



<EAE>

PBS

MSC



Normal

EAE

Clinical Application
: Stroke Patient with hUCB-MSC

당신의 참여가 대한민국의 힘입니다!

KFDA 식 품 의 약 품 안 전 청 KFDA

수신자 (경유) 강남성모병원 신경외과 전신수 02-3482-1853

제목 임상시험용의약품의 응급상황 사용승인(제대혈유래 사람간엽줄기세포)

1. 귀하가 2004.12.29자 우리청에 제출한 척수손상, 척수공동증(사지 부전마비) 환자 김태운(남 40세, 주민등록번호: 650120-1250029)의 임상시험용의약품의 응급상황 사용승인신청과 관련입니다.

2. 위와 관련하여 제출된 서류를 검토한 결과 '의약품임상시험계획승인지침(식약청고시제2004-51호, 2004.07.19)' 제12조 규정에 적합하다고 사료되는 바, 메디포스트(주)에서 개발중인 '제대혈유래 사람간엽줄기세포'의 응급상황 사용을 승인하니 아래 사항을 준수하시기 바랍니다.

3. 동세포치료제의 사용은 귀하의 책임하에 사용되는 것임을 유념하시기 바라며 "의약품임상시험계획승인지침(식약청고시제2004-51호)" 제13조에 따라 동의약품의 사용 완료후 6개월 이내에 대상환자에게 발생한 이상반응, 치료효과 및 안전성에 대한 추적결과 등을 수집하여 공급처에 그 결과를 제출하시고 만약 예상하지 못한 중대한 이상반응이 발생한 경우에는 신속히 우리청(생물의약품과)에 보고하시기 바랍니다.

4. 아울러, 금번 승인결과는 향후 동일 또는 유사 사례에 자동 적용되는 것이 아니며 개별환자의 상황에 따라 식약청의 승인대상이 됨을 알려드리고 또한 동사례가 반복되거나 많아지는 경우 '제대혈유래 사람간엽줄기세포'의 임상사용은 과학적인 안전성·유효성 평가가 완료된 이후에 사용되는 것이 바람직한 것으로 사료됩니다. 끝.

식 품 의 약 품 안 전

13 cases

당신의 참여가 대한민국의 힘입니다!

KFDA 식 품 의 약 품 안 전 청 KFDA 식품의약품안전청

수신자 강남성모병원 신경외과 전신수 02-3482-1853
(경유)

제목 임상시험용의약품의 응급상황 사용승인(제대혈유래 사람간엽줄기세포)

1. 귀하가 2004.12.29자 우리청에 제출한 척수손상, 척수공동증(사지 부전마비) 환자 김태운(남 40세, 주민등록번호: 650120-1250029)의 임상시험용의약품의 응급상황 사용승인신청과 관련입니다.

2. 위와 관련하여 제출된 서류를 검토한 결과 '의약품임상시험계획승인지침(식약청고시제2004-51호, 2004.07.19)' 제12조 규정에 적합하다고 사료되는 바, 메디포스트(주)에서 개발중인 '제대혈유래 사람간엽줄기세포' 의 응급상황 사용을 승인하니 아래 사항을 준수하시기 바랍니다.

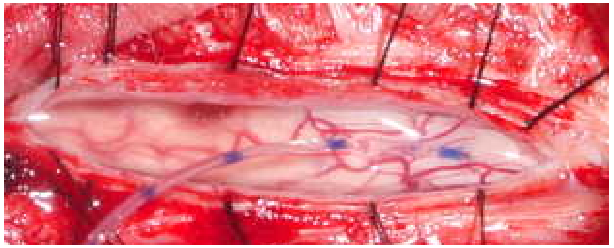
3. 동세포치료제의 사용은 귀하의 책임하에 사용되는 것임을 유념하시기 바라며 "의약품임상시험계획승인지침(식약청고시제2004-51호)" 제13조에 따라 동의약품의 사용 완료후 6개월 이내에 대상환자에게 발생한 이상반응, 치료효과 및 안전성에 대한 추적결과 등을 수집하여 공급처에 그 결과를 제출하시고 만약 예상하지 못한 중대한 이상반응이 발생한 경우에는 신속히 우리청(생물의약품과)에 보고하시기 바랍니다.

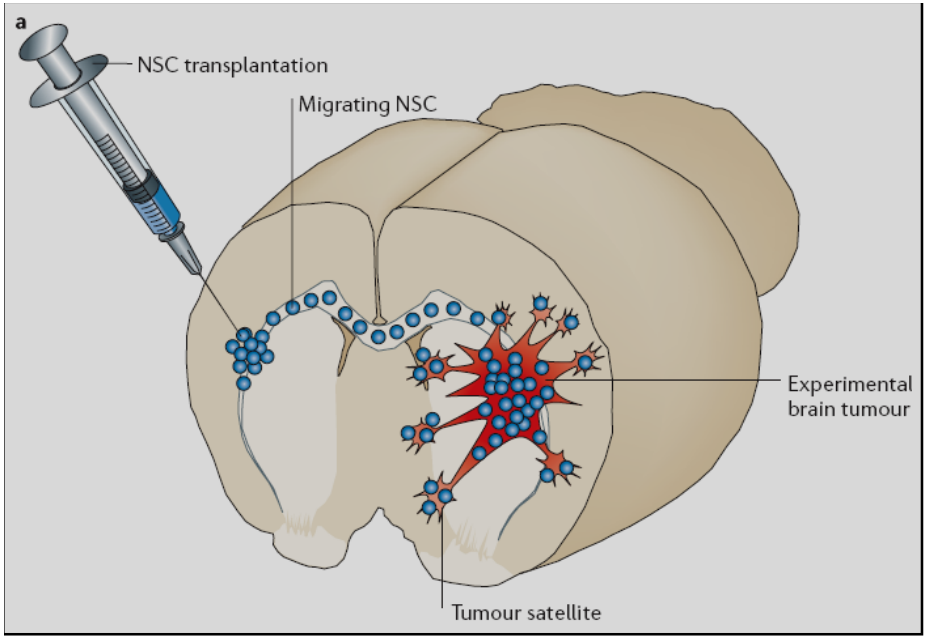
4. 아울러, 금번 승인결과는 향후 동일 또는 유사 사례에 자동 적용되는 것이 아니며 개별환자의 상황에 따라 식약청의 승인대상이 됨을 알려드리고 또한 동사례가 반복되거나 많아지는 경우 '제대혈유래 사람간엽줄기세포' 의 임상사용은 과학적인 안전성·유효성 평가가 완료된 이후에 사용되는 것이 바람직한 것으로 사료됩니다. 끝.

식 품 의 약 품 안 전

Clinical Application
: SCI Patient with hUCB-MSC

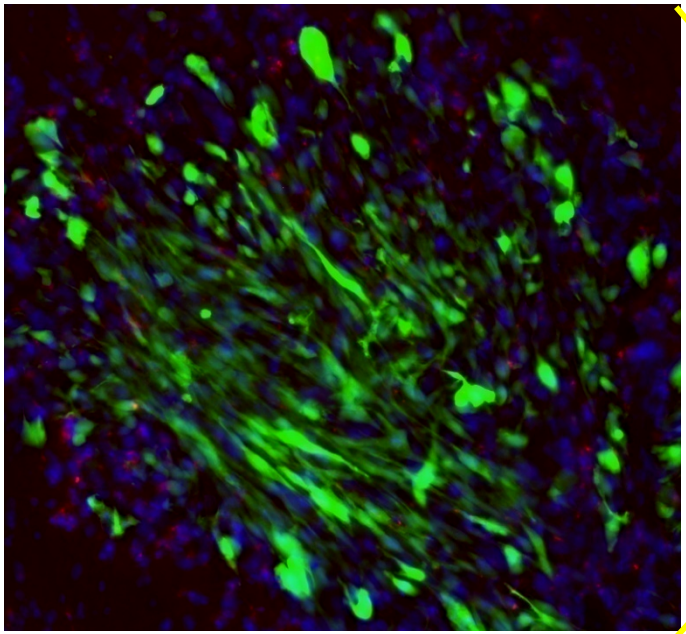
4 cases

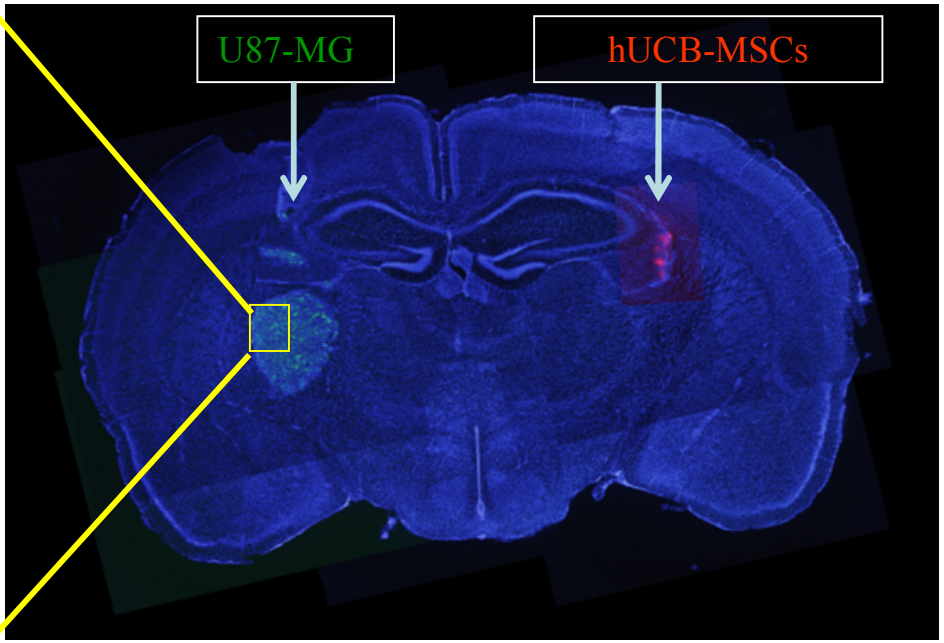




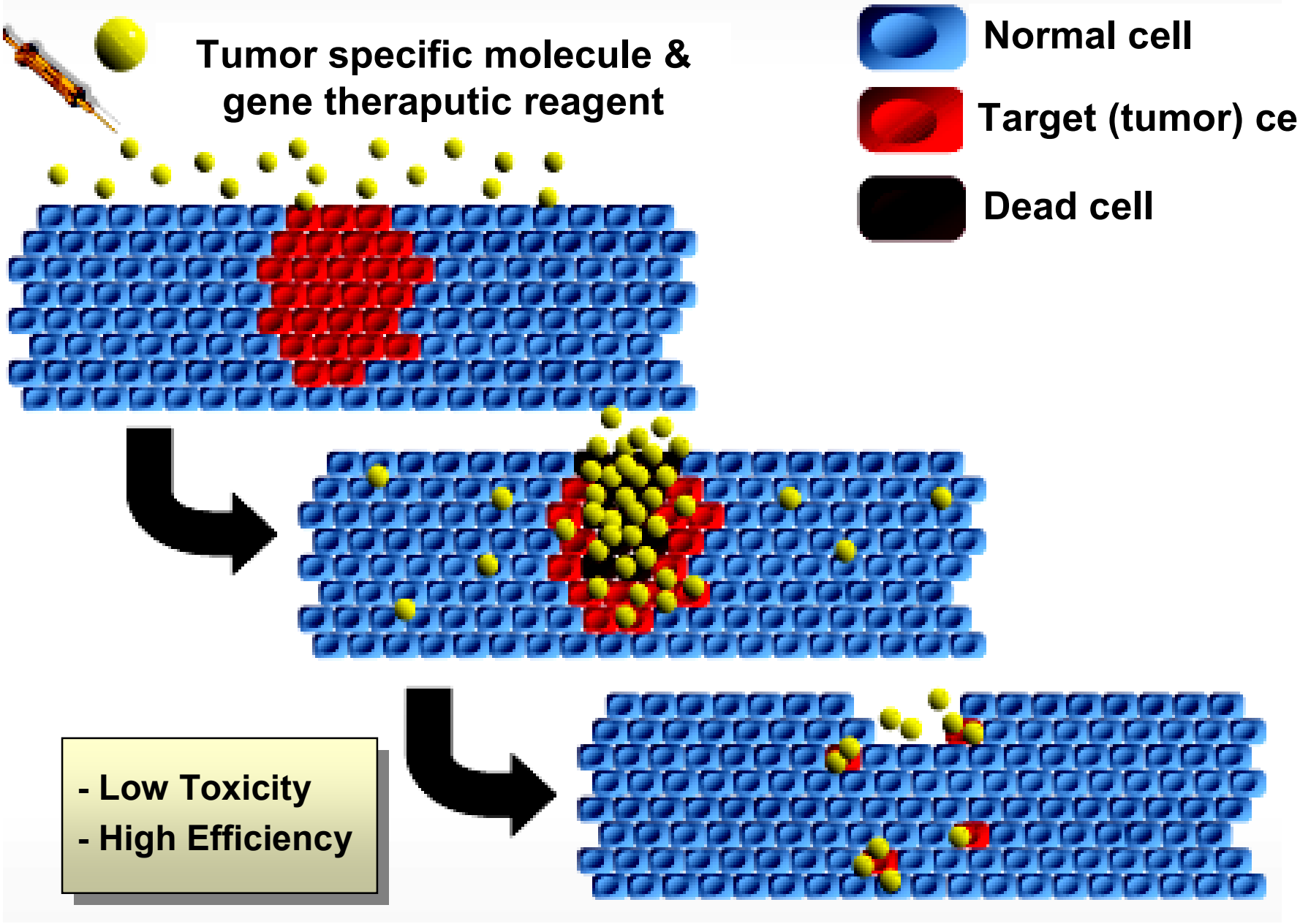
Tropism

vehicle for gene therapy

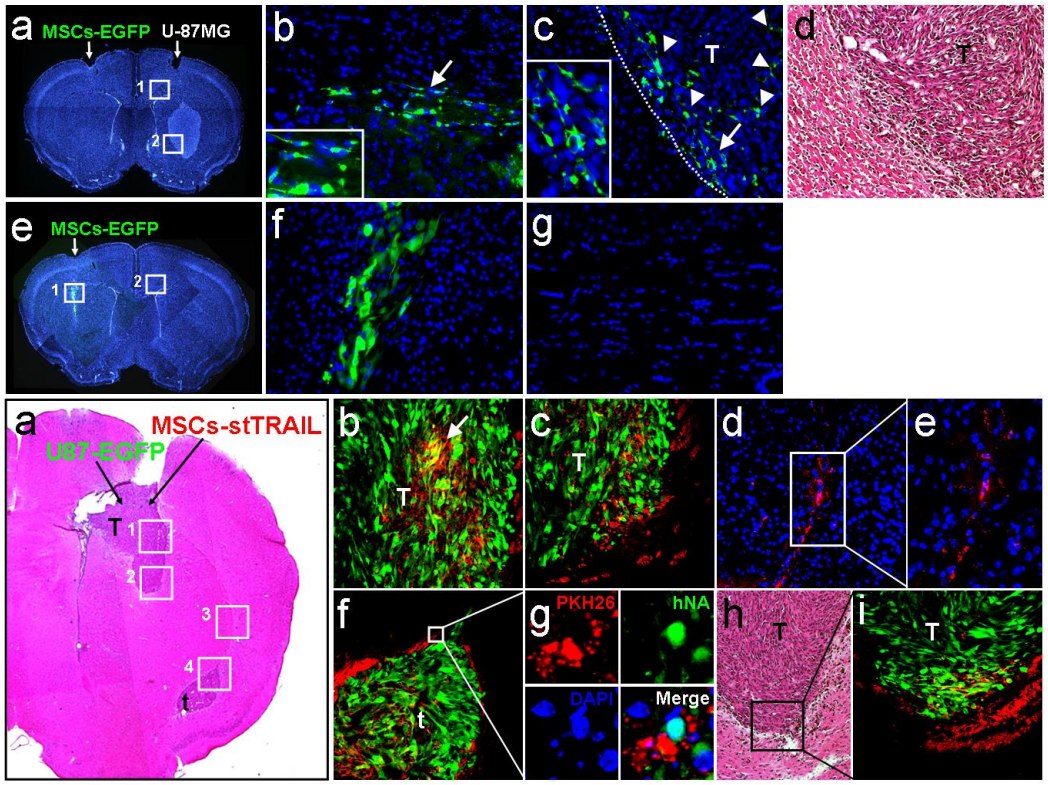




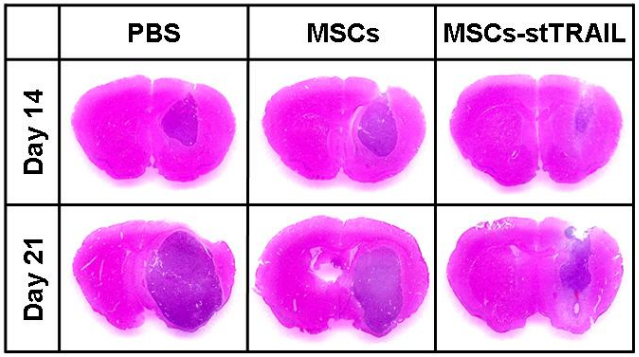
뇌종양의 표적유전자치료

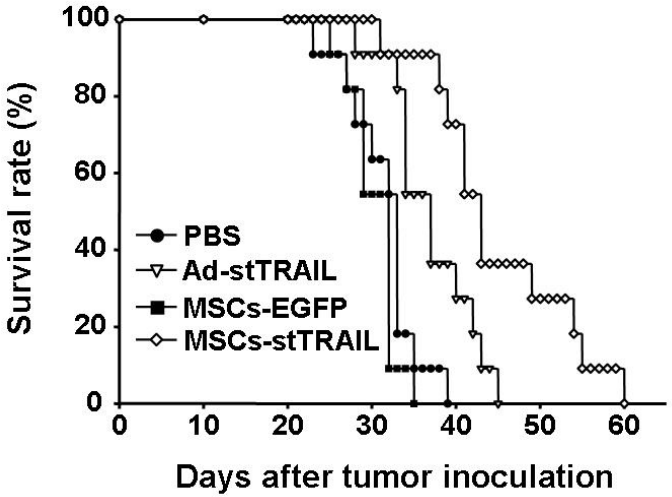


MSC-TRAIL의 뇌종양 치료효과



Migratory capacity

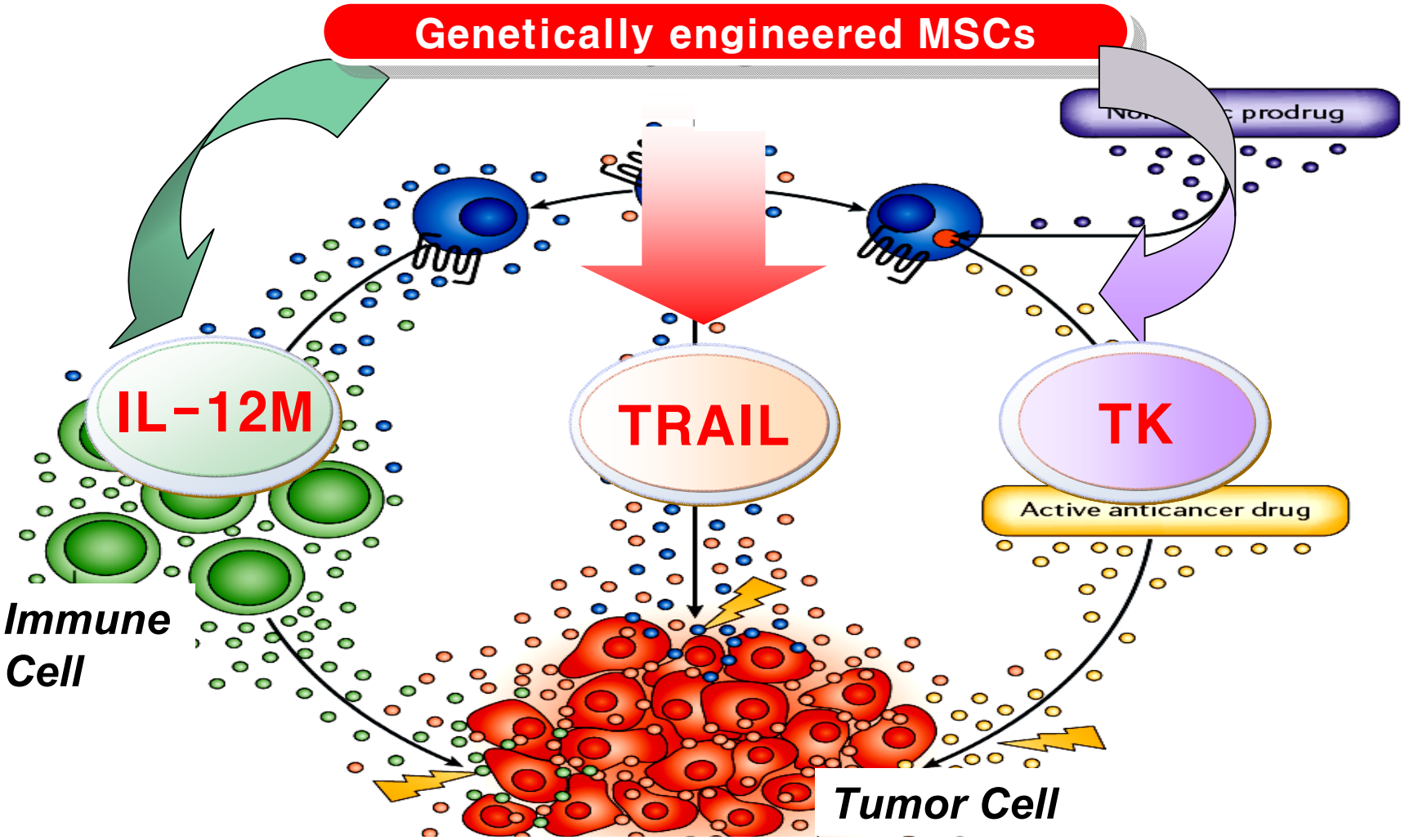




Therapeutic efficacy

Cancer Research (2008) Jeun et al.

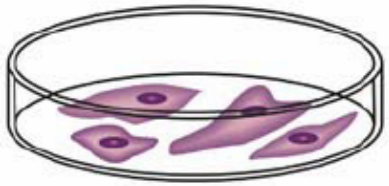
간엽줄기세포를 이용한 뇌종양 치료전략



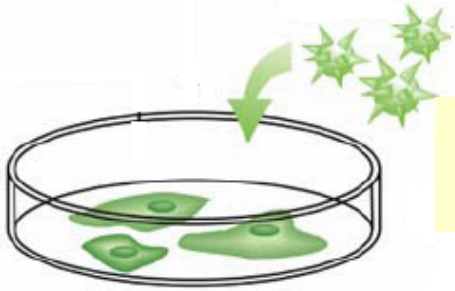
간엽줄기세포를 이용한 뇌종양 치료전략

뇌종양세포에 치료효과를 보이는 유전자의 재조합 아데노바이러스 제작 및 생산

Ad/TRAIL,
Ad/IL-12M



MSC

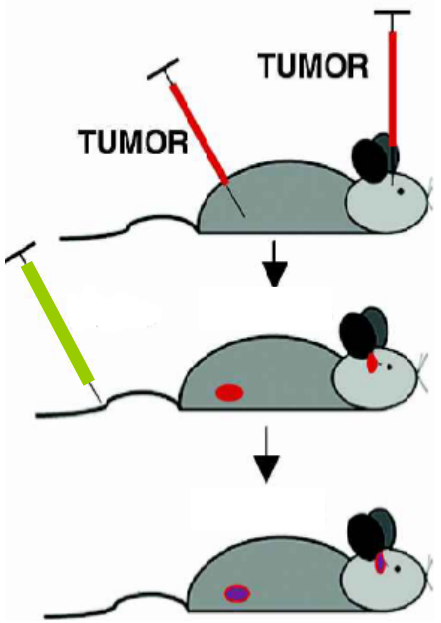


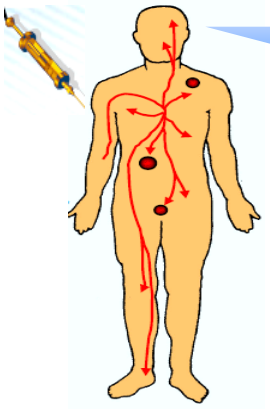
형질전환 MSC
(genetically modified)

뇌종양세포에 tropism을 보이는 최적의 간엽줄기세포 확보

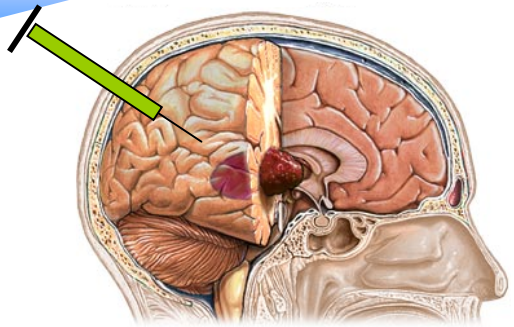
PTD 및 electroporation을 이용한 MSC로의 유전자 전달의 최적화

동물모델에서 세포 유전자 치료제의 유효성, 독성 검증





임상프로토콜을 기반으로한 IND허가



이행성암연구특별프로그램 (암정복추진연구개발사업)

Acknowledgments

Lab of Neurosurgery

Jung Yeon Lim, PhD

Seong Muk Kim, PhD

Sang In Park

Chang Hyun Jeong

Ji Hyeon Oh

Chung Heon Ryu

Soon A Park

Sun Hwa Park

Jin Ae Jun