

지방유래줄기세포와 그 임상적 이용

정재호

영남대학교 의과대학 성형외과학교실

At the last decade of 20th century, the existence of Adipose-derived stem cells(ASCs) within fat tissue was discovered by a research team of Plastic Surgery in Pittsburgh University. With this historic event, the clinical application of adult stem cell became practical. Before the discovery of ASCs, many scientist have been working on bone marrow stem cells(BMSCs) with difficult problems of proliferating cells without compromising natural stemness in short period. The greatest advantage of ASCs over other types of adult stem cells is its large number when we harvest primarily. The number of stem cells within adipose tissue reaches more than hundreds of times compared with BMSCs contained in the same amount of bone marrow. The major role of 'regenerative medicine' in 21st century is based on cell therapy and ASC is going to take the core position.

Clinical fat graft, as fat injection, have been performed for one-hundred years and the mechanism of fat graft survival is not clearly understood. With the accumulation of knowledges related with ASCs, it becomes obvious that ASCs have great implications on clinical fat injection and the role of stem cells on fat graft survival is now actively under investigation. Many clinicians have their own favored methods of increasing fat graft survival but many of them are not based on scientific evidences. In this paper, I'd like to emphasize several scientific facts and popular biases which many plastic surgeons believe them as scientific facts.

Method of fat harvesting such as liposuction and surgical excision affects fat graft survival because of the predisposition of ASCs near vascular structure within fat tissue. Plastic surgeons believe fat graft donor site is important for graft survival but literature review shows no scientific evidences. Rather, fat graft survival is greatly different according to the recipient sites and it have been proven by many scientists. Detailed techniques of handling fat after harvesting, such as size of suction cannula, degree of negative pressure for liposuction, speed of centrifugation, washing as well as method of fat injection, may or may not influence the graft survival. We may greatly increase the fat graft survival by changing basic concepts of fat grafts as below; (1) cell-assisted lipotransfer, (2) grafting cultured preadipocytes, and (3) fat graft as fat cell suspension.

It is important to know the characteristics of ASCs for successful clinical application. There are several unique features of ASCs as a kind of adult stem cells which I believe a common characteristic of mesenchymal stem cells(MSCs). Cellular

Adipose Stem Cell and Its Clinical Application

Jae Ho Jeong, M.D.

Department of Plastic and Reconstructive Surgery, College of Medicine, Yeungnam University, Daegu, Korea

Address Correspondence : Jae Ho Jeong,
Department of Plastic and Reconstructive
Surgery, College of Medicine, Yeungnam
University Hospital, 317-1 Daemyung 5-dong,
Nam-gu, Daegu 705-717, Korea.
Tel: 053) 620-3482 / Fax: 053) 626-0705 /
E-mail: jhjeong@med.yu.ac.kr

plasticity is one of the most important feature of ASCs as in other adult stem cells and the cells also have a special function of immune modulation and immunosuppression. Strong angiogenic potential is another important nature of ASCs. In many reports, ASCs are known not only to be differentiated into osteoblast, chondrocytes, vascular endothelial cells, but also to be cardiomyocytes and neuronal cells.

In conclusion, the new knowledge of ASCs is going to impact on the regenerative medicine. To take the advantage of this new type of cells and utilize the cells, we need to understand the function of ASCs and future possibilities of ASCs. We plastic surgeons continue to stimulate the our curiosity and creativity, as well as our clinical inspiration.

Key Words: Adipose-derived stem cells, Stem cells, Fat graft, Fat injection

I. 서 론

지방성형술은 역사가 이미 100년이나 되었으며 그 동안 여러 차례의 부침을 거듭하여 오다가 최근 Coleman에 의해 좀 더 과학적이고 정교한 미세지방이식술(microstructural fat graft)가 개발되면서 수술결과에 대한 신뢰가 높아져 현재에는 가장 많이 시행되는 미용수술 중의 하나가 되었다. 20세기의 석양이 저물던 시기인 1998년 경에 미국 Pittsburgh 대학의 성형외과 의사들에 의하여 지방조직 내에 다량의 성체줄기세포(adipose-derived stem cell)가 있다는 사실이 처음 발견됨으로써, 이제 21세기를 맞이한 과학자들에게 지방조직은 새로운 의미를 지닌 한층 더 중요한 조직으로 다가오고 있다. 그것은 참으로 시기적절하면서도 의미있는 발견이었다. 왜냐하면 지난 수십 년간 다양한 조직재생능력을 가진 것으로 알려진 중간엽 줄기세포의 대표 주자였던 골수줄기세포를 임상에 적용하기 위해 연구해 오던 과학자들은 적은 수의 골수줄기세포를 증식시켜 이용하여야 하는 어려움에 봉착하였기 때문이다. 일반 시민들의 기대와 다르게 줄기세포치료분야의 진보는 더디기만 하여 애태우던 중에 뜻하지 않게 지방조직 내에서 유사한 성능의 중간엽 줄기세포를 대량으로 획득할 수 있는 길이 열린 것이다.

지방조직 내의 줄기세포의 발견은 의학을 연구하는 많은 과학자들에게 그야말로 임상에 적용할 수 있는 적절한 성체줄기세포를 대량으로 제공해 주는 의미 있는 사건이다. 뿐만 아니라 한층 심오하고 다양해진 지방조직의 효용성 덕택에 우리 성형외과의사들은 지금까지보다 더욱 확신을 가지고 지방조직을 이용한 진료에 임

할 수 있게 되었으며, 이것은 사실 아주 중요한 의미를 가지는 것이다. 지방조직 내의 다량의 성체줄기세포는 성형외과영역에서 요구되는 다양한 미용적 또는 재건기능을 수행할 수 있을 뿐 아니라, 창상의 치유, 허혈성 심장질환의 치료, 뇌졸중 후유장애의 치료, 당뇨병 하지 혈류부전 및 급·만성 신부전의 치료 등 그동안 현대의 학으로도 해결하지 못한 중증질환들을 성공적으로 치료하는데 결정적인 역할을 할 수 있을 것으로 기대되기 때문이다. 국제적으로도 지방유래줄기세포를 연구하는 과학자가 많지는 않은 편이지만, 2003년도에 결성된 International Federation of Adipose Therapeutics & Science (IFATS)는, 지방유래줄기세포를 주로 연구하는 연구자들의 국제학회로서, 짧은 기간에 지방유래줄기세포의 엄청난 잠재력을 밝혀내고 또 많은 과학자들에게 알리는데 큰 공헌을 한 것으로 판단된다.

저자는 성형외과 의사로서, 지방유래줄기세포를 처음 발견한 연구팀의 일원으로서 참가하여 최초로 지방유래 줄기세포의 연골분화를 유도하였으며, 지난 10년 동안 지방유래줄기세포를 치료목적으로 임상에 적용하는 방법에 관한 연구를 지속하여 이 줄기세포가 성체줄기세포로서의 특성을 보유하고 있고 다른 줄기세포보다 비교적 용이하게 대량으로 추출할 수 있으며, 인체의 여러 조직으로 분화될 수 있다는 사실을 다양한 동물실험을 통하여 직접 확인하였고, 임상에서 세포치료에 이용할 수 있는 가장 유리한 성체줄기세포라는 사실을 알게 되었다.

이 논문에서는 최근에 알려지기 시작한 지방유래 줄기세포의 임상적 의의, 추출 및 이용에 관한 내용을 정

리하여 보고하고자 한다. 이를 통하여 동료의사들에게 지방조직에 대한 이해가 증진되고, 실제 지방조직을 이용한 치료에서 유용한 도움이 되고, 또 지방유래줄기세포를 임상에서 다양하게 이용할 수 있게 되기를 바라는 바이다. 이제 지방유래줄기세포는 지방이식이나 창상치유 등 성형외과의 임상에서 긴요하게 사용될 수 있을 뿐 아니라, 21세기 재생의학을 실현하는 데 있어서 가장 중추적인 역할을 수행할 것으로 판단된다.

II. 지방조직이식과 지방유래줄기세포

누구나가 그러하듯이, 성형외과의사로서 지난 세월동안 지방이식을 포함한 수많은 수술을 시행하여 성공과 실패를 경험하며 나름대로 축적된 임상적 경험은 나로 하여금 소위 말하는 'know-how'라고 하는 나만의 방법을 만들게 하였고 나도 모르게 그것이 올바른 방법이라고 믿게 되었다. 그러나 지방유래줄기세포를 연구하게 되면서 실험적 방법론을 터득하면서 나는 내가 옳다고 생각하는 것들 중에 다수가 별로 과학적인 근거를 가지지 못한 막연한 것이거나 혹은 잘못된 믿음이라는 사실을 알게 되었다. 그래서 앞으로는 의사로서, 또 과학자로서 내가 가진 지식에 대해서는 과학적 근거를 확실하게 하여 오류에 빠지지 않도록 하여야겠다고 결심한 적이 있다. 특히 지방이식에 관해서는 성형외과의사들이 과학적 근거가 부족한 나름대로의 지식을 가지고 있는 경우가 많은 것으로 보인다. 최근에는 지방유래줄기세포가 발견되어 이들이 지방조직의 이식 후 생착과정에 많은 영향을 미친다는 새로운 사실들을 알게 되었다.

가. 이식을 위한 지방조직의 채취방법에 따른 차이점 - 지방흡인술/지방절제술

지방조직을 채취하는 방법에는 절제술에 의한 방법과 지방흡인술을 이용하는 방법이 있다. 언뜻 생각해 보면 이 두 가지 방법은 각각 채취된 지방덩어리의 크기만을 뿐이라고 생각하기 쉽다. 그러나 이 두 가지 방법으로 채취된 지방조직 내의 줄기세포 함유량이 다르다는 사실은 최근에 알려진 것이다. 지방흡인술은 보통 혈관조직은 남겨두고 지방조직만을 뽑아내는 것으로 알려져 있다. 반면에 절제술을 이용하는 방법은 혈관조직을 포함하여 지방조직을 절제해 내게 된다. 지방조직 내의 지방유래줄기세포는 주로 혈관주변에 존재하므로 지방흡인술로 채취한 지방조직 내에는 줄기세포의 함유량이

상대적으로 적은 것이다. 지방유래줄기세포는 이식 후 조직생착에 결정적인 혈관재생과정에 밀접하게 관련되어 있으므로 이 사실은 중요한 의미를 가지게 된다.

나. 흡인지방이식에서 공여부와 수혜부에 따른 차이점 - 복부 / 넓적다리

지방이식을 위하여 지방흡인술을 시행해 보면, 복부에서 추출한 지방은 색깔이 노랗고 혈액이 많이 포함된 데 비해서 넓적다리에서 추출한 지방은 색깔이 아주 옅은 노란색 또는 거의 흰색으로 보이며 혈액이 적게 포함된 것으로 보여 지방의 양상이 다르다는 것을 알 수 있다. 그래서 많은 성형외과 의사들이 공여부에 따라서 지방이식의 결과가 다르다고 알고 있는데 그것이 과학적인 사실인지는 아직 확실하지 않다. Ulmann 등¹, Rohrich 등²은 인체의 지방조직을 누드마우스에 이식하는 실험을 통하여 공여부에 따른 생존율의 차이가 없다고 보고하였다(2005). Karacaoglu 등³은 수혜부의 위치에 따라서 지방이식의 생존율에 큰 차이가 있으며, 근육상부(supramuscular)에서 피하부(subcutaneous)나 근육하부(submuscular) 보다 현저하게 높은 생존율을 보인다고 보고하였다(2005). Aygit 등⁴은 근육 내에 주입된 이식지방조직은 50% 이상 생존한다고 보고하였다(2004).

다. 지방흡인방법 및 처리방법이 이식지방의 생존율에 미치는 영향

지방을 채취하고 처리하는 방법은 지방조직내의 지방세포, 지방전구세포 및 지방유래줄기세포 등에 영향을 미치며 이로 인하여 이식 후의 생존율에 차이가 생기게 된다. 이와 같은 물리적인 자극이 성숙지방세포에 많은 영향을 미치는지, 아니면 전구세포나 줄기세포에 많은 영향을 미치는지는 연구된 바가 없으나 손상을 많이 받은 흡인지방조직을 원심분리하면 상부에 triglyceride로 구성된 기름의 양이 많아지는 것으로 보아 성숙지방세포의 손상이 많은 것으로 추측된다. 성숙지방세포는 세포질이 적은 전구세포나 줄기세포 보다 많은 지방을 함유하여 세포질이 풍선처럼 부풀어 있어서 더 쉽게 파괴될 것이라고 추측하는 것이 합리적인 것이다. Gonzalez AM 등⁵은 60 cc 주사기와 10 cc 주사기로 흡인채취한 지방조직을 실험실에서 조직분해하여 증식배양을 하여 관찰한 결과 10 cc 주사기로 흡인채취한 경우에서 지방세포 및 지방전구세포의 생존율이 높다고 발표하였다(2007). 이는 흡인채취할 때 가해지는 음압(negative pressure)에 의해

서도 지방조직이 손상 될 수 있다는 것으로써, 너무 강한 음압은 세포에 나쁜 영향을 미치게 된다. 음압이 큰 60 cc 주사기 보다 10 cc 주사기로 채취한 지방이 높은 생존율을 보이는 것이다. 흡인채취 시 큰 주사기로 강력한 음압을 가하는 경우에는 지방조직을 좀 더 쉽게 채취할 수 있을는지 모르나 흡인되는 지방조직에 많은 손상을 준다는 것을 알아야 할 것이다. Kaufman 등⁶은 공여부, 흡인방법, 국소마취, 원심분리, 공기노출, 성장인자 및 지방 재주입방법 등이 지방세포의 생존이나 이식지방의 생존율에 미치는 영향에 관한 문헌고찰에서 많은 의사가 조직손상이 적은 무딘 캐놀러(blunt cannula)를 사용하고, 성장인자를 추가하지 않고 세척없이 원심분리하는 방법, 그리고 여러 번의 반복적인 전·후진을 하면서 조금씩 지방 주입하는 방법을 선호하는 경향이 있다고 보고하였으나, 실제로 지방의 생존율에 대해서는 과학적으로 뒷받침되는 정량적인 자료는 아직 없다고 하였다(2007). 국소마취제의 사용은 이식지방의 생존율에 별 영향을 미치지 않으며, 정상적인 수술과정에서 지방조직이 잠시 공기 중에 노출되는 것도 마찬가지로 별 영향이 없는 것으로 보고되고 있다. 그러나 과도한 원심분리는 지방조직에 상당한 손상을 미치므로 적정수준을 넘는 원심분리는 이식지방의 생존율에 많은 영향을 미친다. 뿐만 아니라, 지방의 순도를 높이기 위하여 세척을 반복하는 것은 지방조직에 손상을 줄 수 있으며, 이식지방의 생착에 도움을 주는 지방유래줄기세포를 잃어버리는 결과를 초래할 수도 있으므로 좋지 않다. 지방이식의 생존율을 높이기 위하여 실험적으로 사용되는 각종 성장인자를 사용하려는 시도도 있으나, 가격이 비쌀 뿐만 아니라 이러한 성장인자의 적정용량이나 생물학적 안전성 등이 검증되어 있지 않으므로 아직까지는 임상에서 지방이식을 위하여 사용하는 것은 무리가 있다고 판단된다. 채취한 지방을 원하는 부위에 이식하기 위하여 주입하는 방법은 이식지방의 생존율에 많은 영향을 미치는 것으로 알려져 있다.

라. 차세대 지방이식 기법

1) Cell-Assisted Lipotransfer

여분의 지방조직을 조직분해하여 얻은 지방유래줄기세포를 이식할 지방조직에 보태어 이식지방의 생존율을 높이고자 하는 방법이다. 예를 들면, 100 cc의 흡인지방을 이식하기 위해서는 200 cc의 흡인지방을 채취하여 100 cc를 조직분해하여 지방유래줄기세포를 얻은 다음,

나머지 100 cc의 흡인지방과 지방유래줄기세포를 혼합하여 주입하여 이식하는 방법이다.

2) Cultured preadipocytes

채취한 지방조직을 조직 분해하여 지방유래줄기세포를 얻은 다음, 이를 지방세포로 분화유도하여 비교적 순수한 지방전구세포로 구성된 세포치료제를 만들어 이식하는 것이다. 현재 국내에서 개발되어 상품화에 성공하였으며, 함몰반흔의 교정 등에 이용되고 있다.

3) Fat cell suspension(지방세포부유액)

지방조직을 제1형 collagenase로 분해하여 세포부유액을 만들어 생체 내에 주입하면 이식 후 생존율이 93-96%에 이르게 된다. 그러나 지방세포부유액의 이식만으로는 세포가 생착하더라도 지방이식에서 목표하는 부피효과를 얻기 힘들므로 적당한 특성을 가진 생체재료를 bead 형태로 만들어 지방세포, 지방전구세포 및 지방유래줄기세포 등을 부착시킨 다음, 이식하는 것이 목적을 달성하는 적절한 방법이 될 것이다. 시간이 경과하면서 부착된 세포들은 지방조직과 혈관조직으로 분화되면서 조직화되고 세포생체재료는 서서히 흡수되면서 점차 부피를 가진 지방조직을 형성하게 되는 것이다.

III. 지방유래줄기세포의 획득 및 증식배양

지방유래줄기세포는 이미 임상에서 이용되기 시작하였다. 그 추출방법은 이제 많은 논문에서 공개되어 기술되어 있고, 그다지 어려운 술기를 요하지도 않으므로 연구시설을 갖춘 대학병원에서는 비교적 수월하게 지방줄기세포를 획득할 수 있을 것이다. 다행스럽게도 흡인지방을 즉시 조직분해하여 지방유래줄기세포를 추출하는 기기가 국내 및 국외에서 이미 개발되어 조만간 시장에서 시판될 것으로 보인다. 개원가에서도 곧 이러한 기기를 이용하여 지방유래줄기세포를 손쉽게 임상에서 이용할 수 있을 것이다. 그렇다하더라도 지방줄기세포의 추출방법을 이해하고 있다면 상품화된 기기를 이용하기가 훨씬 수월할 것이라 판단된다.

가. 지방조직의 분해

흡인지방조직을 0.075% collagenase type I(Worthington, USA)으로 1시간동안 조직 분해하여 상층의 성숙지방세포층은 분리해내고, 하층의 간질세포분획(stromalvas-

cular fraction, SVF)을 얻는다. 간질세포분획을 1,340 rpm으로 원심분리하여 상층액을 버리고 가라앉은 세포구(cell pellet)만을 획득한다. 혼입된 적혈구를 파괴하기 위하여 세포를 재침전 시킨 후에 1X ELB(erythrocyte lysis buffer) 용액을 넣어 상온에서 10분간 두어 적혈구의 용혈을 유도하였으며, phosphate buffered saline(PBS)용액으로 2-3회 세척한 다음 원심분리기를 이용하여 다량의 지방전구세포, 혈관내피세포 및 지방유래줄기세포 등이 혼합된 세포군을 획득할 수 있다(Fig. 1). 순수한 지방유래줄기세포만을 분리해 내는 여러 가지 실험방법들이 가능하지만 시간과 비용이 많이 소요되므로, 가장 간단한 방법인 플라스틱 부착법(plastic adherence technique)을 이용하여 줄기세포를 선별해서 배양 할 수 있다. 플라스틱 부착법은 줄기세포가 배양접시에 잘 부착하는 특성

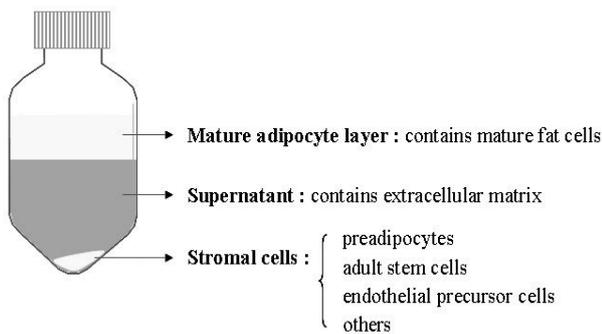


Fig. 1. After tissue digestion with type I collagenase, mature adipose tissue floats up at the top and lower stromal-vascular fraction(SVF) contains many different types of stromal cells and extracellular matrix. With centrifugation of SVF, stromal cells can be separated from supernatant containing extracellular matrix. Stromal cells include preadipocytes, endothelial progenitor cells, adipose tissue-derived stem cells.

을 이용하여 배양접시에 줄기세포를 부착시켜 분리해 내는 간단하면서도 효과적인 방법이다.

대량의 지방조직을 분해하여 많은 수의 줄기세포를 획득하기 위해서는 보다 전문적인 지방조직분해기가 필요한데, 최초의 지방조직 분해기는 1997년 미국 Pittsburgh 대학에서 개발되었으며, 최근 미국과 한국에서 세계 최초의 기계화된 지방조직 분해기가 개발되어 상품화를 준비 중이다(Fig. 2).

나. 지방유래줄기세포의 증식배양

획득한 지방유래줄기세포는 70 um Nylon Mesh를 이용하여 여과시켜서 결체 조직 등의 세포외 기질을 제거하였으며, 1,340 rpm으로 10분간 원심분리하여 최종 침전물을 분리하였다. 추출된 세포는 10% FBS(fetal bovine serum; Gibco, USA), 1% 항생제(Penicillin-streptomycin; Gibco, USA)를 함유한 Dulbecco's modified Eagle medium(DMEM; Gibco, USA)배양액으로 37°C, 5%의 CO₂ 배양기에서 배양하였다. 배양증식한 세포가 과밀상태(confluent state)에 도달하면 0.25% Trypsin-EDTA (Gibco, USA)로 세포를 분리하여 계대 배양하였다.

IV. 지방유래줄기세포의 특성 및 임상적 이용 가능성

환자의 지방조직에서 얻어진 세포외기질(extracellular matrix)을 농축시켜 충전재로 개발할 수 있다면, 이 얼마나 매력적인 사실일까? 사실 이 분야는 내가 아직 연구에 손도 대보지 못한 상태이다. 조직분해후의 상층액 내에는 세포외기질이 다량으로 녹아 있어서 이를 추출한다면, 현재 미

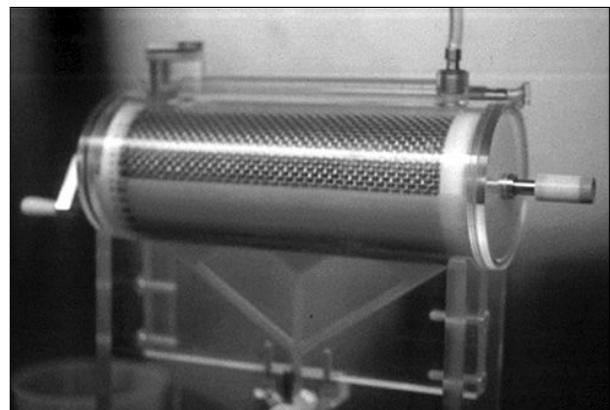
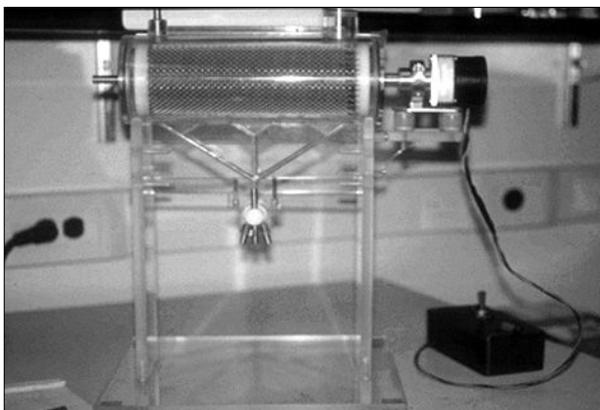


Fig. 2. The first adipose tissue dissociator developed by research team of Pittsburgh university in 1996-1997.

용수술에서 많이 사용되는 충전재료(filler material)를 만들어 낼 수 있을 것이다. 그러나 같고 다듬지 않으면 아무리 훌륭한 옥돌도 그냥 하나의 돌맹이일 뿐인 듯, 누군가가 이 사실에 흥미를 가지고 연구개발하는 정성이 필요할 것이다.

가. 지방유래줄기세포의 다양한 분화능력(cellular plasticity)

이 분야는 대한성형외과학회에서도 이미 많은 발표가 있었으므로, 우리 회원 여러분들이 이미 잘 알고 있는 사실일 것으로 생각된다. 지방조직에서 채취한 지방유래줄기세포를 이용하여, 연골세포, 골모세포, 지방세포, 근육세포, 신경세포 등으로 분화시키는 기술들은 이미 국제적으로 많은 발표를 통해 알려져 보편화되어 있다(Fig. 3). 분화된 이들 세포를 이용하여 조직공학적으로 연골조직,⁷ 골조직 및 지방조직 등도 만들어 낼 수 있으며 그 결과가 이미 국내외에서 논문으로 발표된 바

가 있다.^{8,9}

나. 지방유래줄기세포의 면역학적 특성

성체줄기세포의 여러 가지 특성 중에서 아주 특이한 것 중의 하나는 면역학적인 특성이다. 지방유래줄기세포는 중배엽성 성체줄기세포의 특성인 면역조절기능(immunomodulatory function) 또는 면역억제기능(immunosuppressive function)을 보유하고 있다.^{10,11} MHC(major histocompatibility complex)의 중요한 항원성인 HLA-DR이 결여되어 있어서 동종이식 또는 이종이식을 하여도 심각한 거부반응을 일으키지 않으며, 본래의 줄기세포로서의 역할을 잘 수행한다. 이는 향후에 지방유래줄기세포를 임상에서 세포치료제로 광범위하게 사용하게 되는데 있어서 중요한 요인으로 작용할 것이다. 물론 자가이식이 선호되고 또 중요한 방법이 되겠지만, 필요에 따라서 환자들에게 동종이식도 쉽게 시행할 수 있으므로 더욱 활발하게 세포치료를 적용할 수 있을 것으로

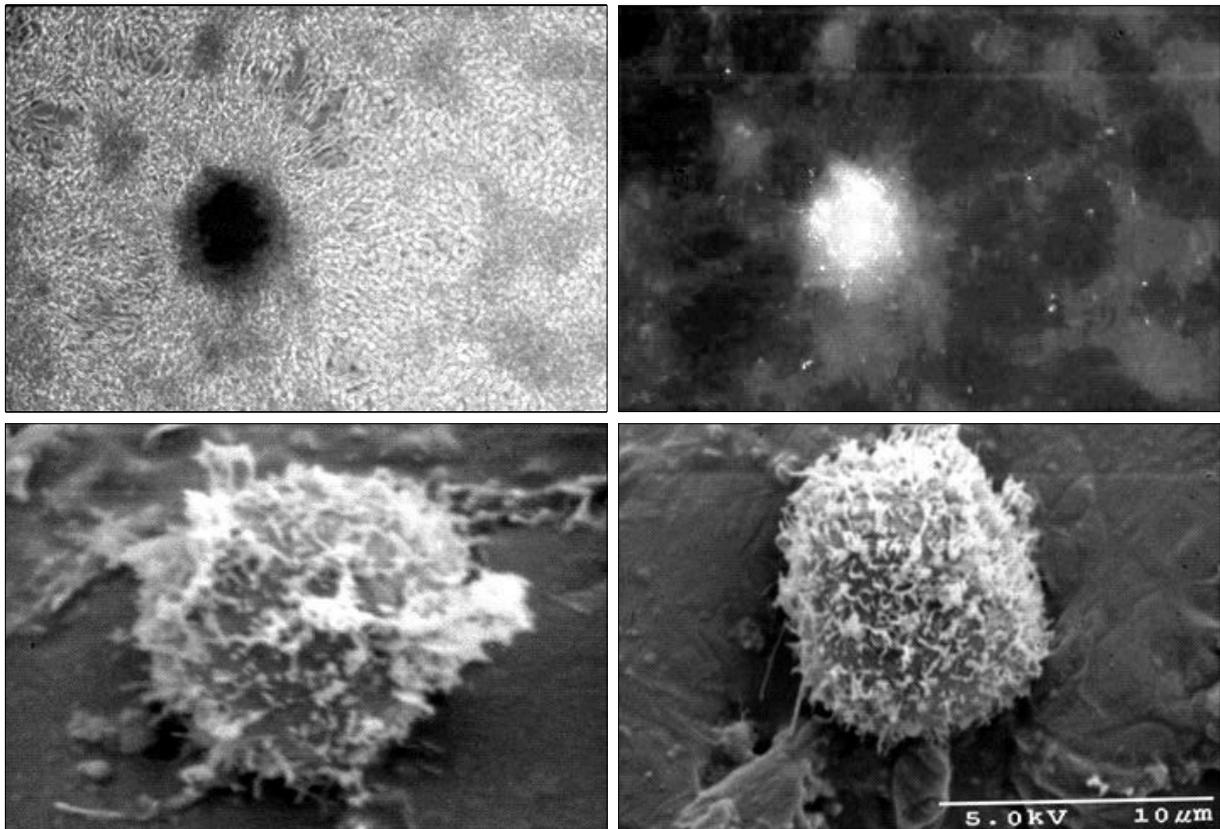


Fig. 3. Chondrogenic differentiation of adipose tissue-derived stem cells. (Above, left) High-density micro-mass culture for the induction of chondrogenic differentiation. (Above, right) Positive expression of Collagen type II in Immunofluorescence study. (Below) Scanning electron microscopy showing chondrocytes differentiated from adipose tissue-derived stem cells.

판단된다.

다. 지방유래줄기세포의 임상적 이용가능성

1) 지방유래줄기세포를 이용한 혈관생성

지방조직분해에서 얻어진 간질세포들 중에는 혈관생성에 좋은 효과를 보이는 혈관내피세포와 성체줄기세포가 다량으로 포함되어 있으므로, 허혈성 심장질환이나 혈관질환으로 인한 허혈성 하지(ischemic limb)에 사용하여 심장근육이나 하지의 혈관생성을 증가시켜 허혈로 인한 증상을 급격히 완화시켜주는 것으로 밝혀졌다. 뿐만 아니라, 이 때 투여된 줄기세포는 허혈로 인해 손상되어 약화된 심장근육층에서 심근세포로 분화되므로 궁극적으로 심장기능을 회복시킬 수 있는 것으로 알려져 있다.

2) 급성 및 만성 신부전의 치료

저자는 지방유래줄기세포를 급성 및 만성 신부전 동물모델에 투여하여 신부전의 치료에 결정적인 역할을 할 수 있다는 사실을 확인하였다. 또한 급성 신부전에서는 지방유래줄기세포가 혈관재생을 통하여 치료효과를 발휘하며, 만성 신부전에서는 지방유래줄기세포가 세뇨관 및 간질의 재생을 통한 사구체 기능회복을 유도하여 치료효과를 나타낸다는 것을 확인하였다.

3) 지방유래줄기세포를 이용한 백혈병의 치료

쥐를 대상으로 한 실험에서 지방유래줄기세포가 조혈기능을 할 수 있다는 사실도 이미 증명되었다. 쥐의 골수가 모두 파괴될 정도의 치사량의 방사선을 조사한 후에, 미리 채취한 지방유래줄기세포를 복강 내에 투여하여 다수의 쥐들이 살아남는다는 것을 확인하였다. 검사 결과, 생존한 쥐들은 혈액생성기능을 회복하여 마치 골수이식을 받은 것과 같은 결과를 보였다는 것이다. 즉, 현재 백혈병의 치료를 위하여 골수이식을 통한 골수줄기세포이식을 시행하듯이, 지방유래줄기세포를 이식하여도 비슷한 효과를 기대할 수 있다는 것이다.

현재까지의 실험결과를 보면, 골수에서 줄기세포를 채취하는 것보다 지방조직을 채취하여 줄기세포를 얻는 것이 훨씬 수월하고 유용한 줄기세포의 수도 더욱 많이 얻을 수 있으므로, 향후에는 백혈병의 치료방법이 달라질 수도 있겠다. 하지만, 지방유래줄기세포가 실제로 방사선으로 완전히 파괴된 골수에서 얼마나 효과적으로 생착되어 정상 골수조직을 재생하고 혈액을 생산하게 될지 등에 관해서는 아직 더 많은 연구가 필요할 것이다.

4) 피부의 회춘효과 및 반흔교정효과

환자의 안면부에 지방주입술을 시행한 경험이 많은 성형외과의사들은 예상치 않았던 효과를 발견하고 놀라게 되는 경우가 자주 있다. 주름이 많고 탄력이 없어져 있던 환자의 얼굴피부가 지방주입술을 시행 받은 후에는 아주 눈에 띄 정도로 피부의 탄력이 회복되고 윤기가 나면서 젊어진 듯한 효과를 경험하는 것이다. 이는 지방주입술의 결과로 피하조직 내에 주입된 지방에 의한 부피증가로 피부가 팽팽해지는 것으로 설명할 수 있지만, 노련한 성형외과의사들은 이미 그 변화가 주입된 지방의 부피만으로 생기는 것 이상이라는 것을 눈치 채고 있다. Coleman 등¹²은 아직 과학적인 증거를 내보이면서 설명할 수는 없지만, 지방조직의 주입 후에 노화된 피하조직에서 조직이 재생되고 노화된 피부에 탄력이 증가되는 등의 효과가 지방유래줄기세포에 의한 것이라고 주장하였다(2006). 지방주입 후 피하조직 내에서 파괴된 지방세포로부터 유리된 생체활성물질들(cytokines, growth factors)이 피부변화에 영향을 미칠 수도 있을 것이다.

5) 지방유래줄기세포를 이용한 창상치유

지방유래줄기세포의 특징 중의 하나인 혈관생성기능을 성형외과적으로 이용하면, 인공진피 내로의 육아조직형성을 유도하는데 이용할 수도 있고, 만성창상에서 육아조직을 촉진하고, 조직의 혈행을 개선하는 목적으로 사용할 수도 있으며, 피판의 지연치치(delay procedure) 등에 응용될 수도 있을 것이다. 이외에도 조직재생의 원천인 성체줄기세포를 성형외과분야에서 이용할 수 있는 가능성에 대해서 말하고자 한다면, 아마도 너무 많은 지면이 필요할 것이다.

6) 지방유래줄기세포의 냉동보관

영하 20도의 주방용 냉동고에 보관된 냉동지방조직은 약 1년간 냉동 후에도 해동하면 약 10 - 15%의 살아있는 세포를 확인할 수 있으며, 냉동 시에 조직보존액을 첨가하면 생존율을 더욱 높일 수도 있다. 세포질이 큰 성숙지방세포는 냉동과 해동과정에서 쉽게 손상되므로 냉동 및 해동과정을 거친 후에 생존하는 세포는 대부분 세포질이 적은 지방유래줄기세포/지방전구세포 동일 것이다. 최근에 냉동지방을 이용하여 지방이식에 사용하였다가 합병증이 발생하여 주치의가 소송에서 패소한 일이 발생한 이후로 냉동보관된 흡인지방의 이용에 관

하여 이견이 많은 것을 알고 있지만, 저자는 스스로 시행한 실험 및 임상결과를 통하여 분명히 말할 수 있다. 냉동보관된 흡인지방을 임상에서 이용하는 것은 신선한 흡인지방에 비하여 생착률은 낮지만 분명히 치료효과가 있다. 뿐만 아니라, 냉동과정에서 생존하는 세포 수가 10 - 15% 미만인데 비하여 냉동지방주입의 임상효과는 그보다 훨씬 좋은 결과를 보이는 것에 대해서는 아직 과학적으로 설명할 수 없다. 아마도 줄기세포의 재생효과와 관련이 있으리라 추측하지만, 앞으로 실험적 증명이 필요한 부분이다.

현재 수술실에서 환자로부터 분리된 많은 양의 지방 조직은 대부분 버려지는 폐기물이 된다. 배출되는 대량의 지방조직에는 많은 성체줄기세포가 포함되어 있는데, 이제 여러 회원들도 알게 되었다시피, 이들 줄기세포는 그냥 버려지기에는 너무나 아까운 보물들이며, 지금 재대혈은행이 가동되고 있듯이 이 세포를 냉동보관을 하는 사업이 필요하다는 것은 자명한 사실이다.

V. 결 론

이제 머지않아 지방유래줄기세포는 지방성형술에서 점차적으로 구체적인 의미로 다가오게 될 것이다. 지방성형술 뿐만 아니라, 화상을 비롯한 난치성 창상의 치유에서, 외상으로 파괴된 조직의 재생과 노화의 극복/회춘에서 우리들은 줄기세포를 적극적으로 이용하게 될 것이다.

지방조직 내에 뜻밖에도 대량의 성체줄기세포가 존재한다는 새로운 사실을 발견하게 된 것은 순전히 성형외과의사들의 호기심에서 비롯된 것이다. 다들 동의하고 너무나 잘 알다시피, 대부분의 우리 성형외과의사들의 핏속에 공통적으로 흐르고 있는 표현인자(phenotype)가 있다. 나는 그것을 다음과 같이 세 가지로 정의하고 싶다. 첫째로, 그것은 어떤 문제를 해결하는 새로운 방법론을 추구하는 창의력, 둘째로, 새로운 지식이나 방법을 임상에 적용해 보려는 탐구심, 그리고 마지막으로, 새로운 사실에 대해 알고 싶어 하는 학문적 호기심이 바로 그것이다. 이 세 가지 특성은 우리들의 선배 성형외과의사들로 하여금 미세수술에 도전하여 유리피판술을 도입하게 하였고, 두개안면성형술(craniofacial surgery)을 개발하게 하였으며, 조직확장술(tissue expansion)을 개발하게 하였다. 뿐만 아니라 우리들로 하여금 극미세수술(super-microsurgery)에 도전하여 천공지피판을 개발하게 하고, 조직공학(tissue engineering)을 도입하게 만들

었으며, 급기야 지방유래줄기세포를 발견하게 하였다.

나는 우리들의 핏속에 흐르는 이 독특하고도 자랑스러운 성형외과의 특성을 슬기롭게 유지하고 잘 발전시켜 나아가는 것이야말로 우리 성형외과의 미래를 굳건히 하는 가장 중요하고도 효과적인 전략이라고 판단한다. 앞으로 우리의 후배들이 성형외과학을 어떤 모습으로 바꾸어 나갈 것인지 자못 기대가 크고 흥미롭다.

REFERENCES

1. Rohrich RJ, Sorokin ES, Brown SA: In search of improved fat transfer viability: a quantitative analysis of the role of centrifugation and harvest site. *Plast Reconstr Surg* 113: 391, 2004
2. Ullmann Y, Shoshani O, Fodor A, Ramon Y, Carmi N, Eldor L, Gilhar A: Searching for the favorable donor site for fat injection: *in vivo* study using the nude mice model. *Dermatol Surg* 31: 1304, 2005
3. Karacaoglu E, Kizilkaya E, Cermik H, Zienowicz R: The role of recipient sites in fat-graft survival: experimental study. *Ann Plast Surg* 55: 63, 2005
4. Aygit AC, Sarikaya A, Doganay L, Top H, Cakir B, Firat MF: The fate of intramuscularly injected fat autografts: an experimental study in rabbits. *Aesthetic Plast Surg* 28: 334, 2004
5. Gonzalez AM, Loboeki C, Kelly CP, Jackson IT: An alternative method for harvest and processing fat grafts: an *in vitro* study of cell viability and survival. *Plast Reconstr Surg* 120: 285, 2007
6. Kaufman MR, Miller TA, Huang C, Roostaien J, Wasson KL, Ashley RK, Bradley JP: Autologous fat transfer for facial recontouring: is there science behind the art? *Plast Reconstr Surg* 119: 2287, 2007
7. Jeong JH: Chondrogenic differentiation of human adipo-derived precursor cells. *J Korean Soc Plast Reconstr Surg* 27: 136, 2000
8. Zuk PA, Zhu M, Mizuno H, Huang J, Futrell JW, Katz AJ, Benhaim P, Lorenz HP, Hedrick MH: Multilineage cells from human adipose tissue: implications for cell-based therapies. *Tissue Eng* 7: 211, 2001
9. Planat-Bernard V, Silvestre JS, Cousin B, André M, Nibbelink M, Tamarat R, Clergue M, Manneville C, Saillan-Barreau C, Duriez M, Tedgui A, Levy B, Pénicaud L, Casteilla L: Plasticity of human adipose lineage cells toward endothelial cells: Physiological and therapeutic perspectives. *Circulation* 109: 656, 2001
10. McIntosh K, Zvonic S, Garrett S, Mitchell JB, Floyd ZE, Hammill L, Kloster A, Di Halvorsen Y, Ting JP, Storms RW, Goh B, Kilroy G, Wu X, Gimble JM: The Immunogenicity of human adipose-derived cells: temporal changes *in vitro*. *Stem Cells* 24: 1246, 2006
11. Le Blanc K, Ringdén O: Immunomodulation by mesenchymal stem cells and clinical experience. *J Intern Med* 262: 509, 2007
12. Coleman SR: Structural fat grafting: more than a permanent filler. *Plast Reconstr Surg* 118: 108S, 2006