

배아연구 및 줄기세포주 등록제도

Embryo research and stem cell registry

질병관리본부 생명과학센터 생명과학연구관리과

'줄기세포'란 배양이 가능한 조건하에서 지속적으로 증식이 가능하고 다양한 세포로 분화할 수 있는 세포로서, 줄기세포의 무한 증식능력과 다양한 세포로의 분화능력(pluripotency)은 인체내에서 질병 또는 노화 등으로 이상이 생긴 세포를 대체할 수 있을 것이라는 기대 속에 전 세계에서 가장 활발히 연구되고 있는 분야 중 하나이다. 줄기세포는 크게 4 종류로 구분될 수 있다. 첫째, 배아줄기세포는 체외수정으로 생성된 포배기(blastocyst) 배아의 내부 세포덩어리(inner cell mass)로부터 떼어낸 세포의 배양을 통해 수립된다. 둘째, 체세포복제 배아줄기세포는 핵이 제거된 난자에 체세포 유래의 핵을 주입한 후 만들어진 포배기 배아로부터 수립된 배아줄기세포로서 아직까지 인간에서 체세포복제배아줄기세포주는 수립된 바 없다. 셋째, 성체줄기세포는 출생 후부터 몸의 여러 조직에 미량으로 존재하면서 조직 내 손상된 세포 등을 대체하는 기능을 수행하는 세포로서, 제대혈에 존재하는 줄기세포 등이 여기에 속한다. 넷째, 유도다분화능줄기세포(induced pluripotent stem cell ; iPSC)는 피부세포와 같은 체세포에 줄기세포 유도 유전자인 Oct-4, Sox2, Klf4, c-Myc 등을 도입하여 줄기세포로 역분화시킨 세포이다.

이 가운데 특히 인간배아줄기세포를 수립하는 연구는 사람의 배아를 사용하는 윤리적인 측면이 고려되어 여러 나라에서 법이나 가이드라인으로 관리하고 있다. 우리나라는 2008년 6월 5일 개정된 「생명윤리 및 안전에 관한 법률(생명윤리법)」에서 2010년부터 인간 배아로부터 수립된 줄기세포주를 등록하도록 규정하고 있다. 이 글에서는 국내외 배아 및 줄기세포 연구관리 제도를 분석·소개하고자 한다.

인간배아줄기세포는 사람의 배아로부터 유래되었다는 윤리적 측면뿐만 아니라 연구나 치료의 목적으로 사용하기 이전에 세포주로서의 안정성 등 다양한 측면의 고려가 필요하다[1]. 배아줄기세포의 수립과정에서는 배아의 파괴가 수반되며 체세포복제배아줄기세포의 수립과정에는 난자가 사용되는 등 윤리적인 측면의 고려 사항이 있다. 미국은 배아의 파괴를 억제하고 기존에 수립된 줄기세포주를 이용한 분화기술 등 질병연구 쪽으로 연구방향을 유도하기 위한 목적으로 2001년 부시 대통령의 지시로 당시에 수립된 줄기세포주를 미국 국립보건원(National Institute of Health ; 이하 NIH)에서 등록한 바 있다.

배아줄기세포는 장기간의 배양기간을 거쳐야 하고, 발생 및 질병 기초연구 또는 치료목적의 세포치료제 개발 과정에서 줄기세포의 지속적인 계대 배양이 필요하기 때문에 이 과정에서 염색체의 안정성(Chromosomal stability)을 유지해야 한다. 또한 줄기세포를 미분화 상태로 유지함과 동시에 분화를 유도했을 때 신경세포나 근육세포 등 원하는 세포로 분화할 수 있는 능력을 가지고 있어야 한다.

줄기세포는 수립, 배양, 이용 등에 대한 특허와 관련된 지적소유권에 대한 기준이 나라별로 다르기 때문에 줄기세포를 이용한 치료제 개발 등의 본격적인 상업화 이전에 이러한 문제점들을 사전에 파악하여 대처할 필요가 있다. 현재 미국은 1998년 최초로 인간배아줄기세포주를 수립한 James Thomson 박사와 관련 기관인 Wisconsin Alumni Research Foundation(WARF) 등의 인간배아줄기세포주에 관한 특허를 인정하고 있는 반면, 유럽은 인간의 배아로부터 수립된 줄기세포주에 대한 특허를 인정하지 않는 정책을 유지하고 있다[2]. 현재 WARF가 Thomson 박사의 배아줄기세포주 수립 및 배양 등에 대하여 우리나라에서 특허를 출원해 놓은 상태이다.

줄기세포연구를 수행하는 국가들은 각기 그들의 종교적·문화적 환경에 따라 줄기세포 연구에 대한 다양한 관리 기준 및 제도를 운영하고 있다. 인간배아줄기세포주를 수립할 수 있도록 허용할 지 여부는 줄기세포주를 수립할 때 파괴되는 배아를 인격체로 간주하는 지, 그리고 줄기세포의 과학적 가치 및 질병 치료제로서의 가능성을 인정하는 지 등에 대한 그 나라 구성원들의 합의에 따라 법이나 지침 등으로 관리되고 있는 것으로 보인다.

미국은 부시 대통령의 지시로 2001년 당시에 수립된 줄기세포주를 이용하는 연구에 한해서만 연방정부 연구비를 지원할 수 있도록 하였으나, 2009년 3월 오바마 대통령의 행정명령으로 2001년 이후에 수립된

줄기세포주를 이용하는 연구도 연방정부 연구비를 지원할 수 있도록 하고 있다. 하지만 2009년 4월에 미국 NIH가 발표한 가이드라인(안)에 따르면 단성생식 및 체세포복제배아 등 연구용으로 생성된 배아로부터 수립된 줄기세포주에 대해서는 연방정부 연구비 지원을 제외하였다. 또한 배아로부터 줄기세포주를 수립하는 연구는 Dickey-Wicker Amendment(1996)에 의해 연방정부 연구비를 지원할 수 없다. 그러나 미국은 연방정부 연구비와는 별도로 캘리포니아 주 등에서는 줄기세포 연구 촉진을 위한 연구비를 조성하여 지원하고 있다.

영국은 2002년 세계에서 가장 먼저 인간 배아로부터의 줄기세포주 수립을 법적으로 허용한 나라이며, 2008년 개정된 「인간 수정 및 배아에 관한 법률(Human Fertilisation and Embryology Act 2008)」에서는 「인간 수정 및 배아관리청(Human Fertilisation and Embryology Authority ; 이하 HFEA)」의 승인 과정을 거쳐 동물의 난자에 인간의 체세포 핵을 이식하는 이종간 핵이식을 통한 배아줄기세포 수립에 관한 연구를 할 수 있도록 허용하는 등 줄기세포연구 분야의 제도적 허용범위를 넓게 운영하고 있다.

일본은 신야 야마나카 박사가 유도다분화능줄기세포(iPSC) 수립 방법을 개발(2006년)한 이후로 이 분야에 대한 지원을 강화하는 한편, 체세포복제배아줄기세포 수립 연구에 대해서도 일시적으로 연구를 허용하는 등 상황에 따라 가변적인 정책을 운영하고 있다[3].

그 밖에 인간배아줄기세포에 관한 모든 연구를 허용하고 있지 않는 아일랜드 등을 포함 몇 개 국가의 줄기세포연구에 관한 관리기준은 Table 1과 같으며, 인간배아줄기세포 연구에 관한 가이드라인은 Table 2와 같다[4].

Table 1. Difference of regulations governing stem cell research among nations.

	Study using imported stem cell	Deriving new human ES cell lines from excess IVF [†] embryos [*]	Deriving new lines through nuclear transfer [*]
Italy	○	×	×
Germany	○	×	×
United Kingdom	○	○	○
Ireland	×	×	×
Denmark	○	○	×
Canada	○	○	×
Korea	○	○	○

○: allow, ×: prohibit
 * : allow after licensing procedure by experts group or institutional review board
 † : in vitro fertilization

Table 2. Guidelines for human embryonic stem cell research

Guidelines	Provider	Year
Guidelines for Human Embryonic Stem Cells Research & Amendments	National Academy of Sciences(US)	2005 2007
The CIRM Medical & Ethical Standards Regulations	California Institute for Regenerative Medicine	2006
The Code of Practice	Human Fertilisation and Embryology Authority(UK)	1991
The ISSCR Guidelines for Human Embryonic Stem Cell Research	International Society for Stem Cell Research	2006
Guidelines for Human Pluripotent Stem Cell Research	The Canadian Institutes of Health	2006

※ 'Bioethics and Safety Act 2008' provides guidelines for embryo research, informed consent, registration/distribution/use of human embryonic stem cell.

줄기세포가 가지는 다양한 분화능력은 발생, 분화, 조직 재생 등의 원리를 이해하기 위한 좋은 모델로 활용 가치가 높을 뿐 아니라, 기존의 약제로 해결하지 못한 질병의 치료 도구(세포치료제)로서의 가능성이 무한함에도 불구하고 동시에 앞으로 해결해야 할 많은 문제들을 안고 있다. 이러한 줄기세포의 가치를 이용하고 가능성을 충분히 활용하기 위해서는 신뢰할 수 있는 줄기세포주 관련 정보의 통합 및 관리 체계가 필요하게 되었다. 이러한 필요에 따라 줄기세포 연구자들은 줄기세포주 등록(Registry)체계를 통해 줄기세포주의 특성 등에 관한 전반적인 정보를 교환하고 있다. 현재 운영 중인 줄기세포주 등록 사이트와 제공되는 정보는 Table 3, 4와 같다[1].

Table 3. Human embryonic stem cell registries.

Registries	NIH registry	Stem cell community	International stem cell forum (ISCF)	European hESC registry (hESCReg)	International stem cell registry at Umass
Year launched	2001	2005	2006	2008	2008
Number of cell lines	78	260	59	234	120
hESC bank or affiliation	National Stem Cell Bank at Wicell, NIH Stem Cell Unit (SCU)	Scripps Research Institute	UK Stem Cell Bank collected and prepared antibodies for distribution to participating labs	Collaborations between UK Stem Cell Bank, Barcelona Stem Cell Bank and Berlin-Brandenburg Center for Regenerative Therapies	Umass hESC Bank
Funding source	NIH	Donations	ISCF membership comprises 21 medical research funders	6th Framework Programme for Research and Technological Development of the European Commission	Massachusetts Life Sciences Center
Characteristics	<ul style="list-style-type: none"> Side-by-side characterization of lines by SCU Restricted to 78 approved cell lines 	<ul style="list-style-type: none"> Currently lists the most cell lines Limited data per cell line 	<ul style="list-style-type: none"> Side-by-side characterization of cell lines by 20 labs using uniform methods Restricted to 59 cell lines 	<ul style="list-style-type: none"> Rating of cell lines about information available in registry Amount of registry information is dependent on cell banks and research groups 	<ul style="list-style-type: none"> Provenance information Data accrual for unpublished cell lines

- NIH registry : stemcells.nih.gov/research/registry/
- Stem cell community : stemcellcommunity.org
- ISCF : www.stemcellforum.org
- hESCReg : www.hescreg.eu
- Umass : www.umassmed.edu/iscr

Table 4. The informations provided by registries.

Registry	Informations	Contents
NIH	Karyotype SSEA-1, SSEA-3, SSEA-4, TRA 1-60, TRA 1-81, Oct-4, Alkaline phosphatase	XX/XY +/-
Stem cell community	Karyotype SSEA-1, SSEA-3, SSEA-4, TRA 1-60, TRA 1-81, Oct-4, Alkaline phosphatase	XX/XY +/-
ISCF	Karyotype Gene expression(LDA data, Expression profile of 99 genes) Protein expression(A2B5, NCAM, GCTM2, TG343, SSEA1, SSEA3, SSEA4, TG30, Thy1, W6/32, TRA-1-81, TRA-1-85, TRA-2-49, TRA-2-54, GD2, GD3, TRA-1-60, iso control protein) Microbiology data(sterility & mycoplasma)	XX/XY Chip data -/+ /++ /+++ /++++ +/-
hESCReg	Karyotype Differentiation(in vitro, in vivo) Gene expression(RT-PCR) (Nanog, Oct-4, Rex-1, hTERT) Protein expression(IHC /HC) (ALPL, OCT-4, SSEA-1, SSEA-3, SSEA-4, TRA 1-60, TRA 1-81)	XX/XY (passage #, Yes/No) Yes/No (Embryoid body/Teratoma) +/- +/-
Umass	Genotype(Amelogenin, CSF1PO, D12S317...) HLA typing(MHC-I & MHC-II) Gene or protein expression (AC133/CD133, Alkaline phosphatase, BCRP, CD9/TG30, CD90/THY-1, Cripto/TGDF-1, GDF3, Genesis/FoxD3, Nanog, Oct-4/Pou5F1, Rex-1/Zfp-42, SSEA-3, SSEA-4, Sox-2, TRA 1-60, TRA 1-81, TRAP, UTF-1, hTERT, CD130, SSEA-1)	XX/XY STR data MHC-I(A,B,C loci alleles) MHC-II(DBQ1, DRB1 loci alleles) +/-

우리나라는 2005년부터 시행된 생명윤리법에 의해 잔여배아를 이용하는 연구는 동의절차를 거쳐 발생학적으로 원시선(primitive streak)이 나타나기 전까지에 한하여 불임치료법 개발이나 희귀난치병의 치료를 위한 체외 연구(in vitro study) 등에 이용할 수 있도록 규정하고 있다. 여기서 '잔여배아'란 불임치료 목적으로 체외수정시술을 위해 생성된 배아 중 임신의 목적으로 이용하고 남은 배아를 말한다.

잔여배아를 이용하여 배아연구를 하고자 하는 경우에는 생명윤리법 시행규칙 제7조에서 정하는 시설, 장비, 인력을 갖추어 '배아연구기관'으로 등록한 후 보건복지가족부장관에게 배아연구계획서를 제출하여 승인을 얻어야 한다. 보건복지가족부로 제출된 배아연구계획서는 배아 전문가, 줄기세포연구 전문가, 생명윤리 및 법률 전문가 등 14인으로 구성된 배아연구계획심의 자문위원단(위원장: 질병관리본부장)의 심의와 자문을 거쳐 보건복지가족부장관이 승인하게 된다(Figure 1).

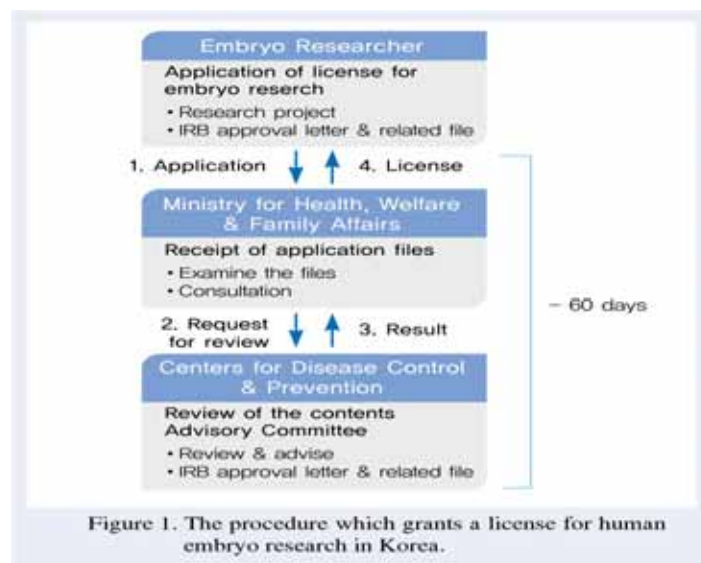


Table 5. Registration, distribution and use of Stem cell in the revised Bioethics and safety Act 2008. The articles about registration of stem cell will be effective from January 1, 2010.

제 20조의 2(줄기세포주의 등록)

- ① 줄기세포주를 수립(樹立)하거나 수입한 자는 그 줄기세포주를 제20조의 3에 따라 제공하거나 제20조의 4에 따라 이용하기 전에 보건복지가족부령으로 정하는 바에 따라 그 줄기세포주를 보건복지가족부장관에게 등록하여야 한다.
- ② 보건복지가족부장관은 줄기세포주의 등록을 신청한 자가 다른 중앙행정기관의 장으로부터 과학적 검증을 받은 경우에는 제1항에 따른 등록을 하는 데에 그 검증자료를 활용하여야 한다.
- ③ 보건복지가족부장관은 제1항에 따라 줄기세포주를 등록한 자에게 줄기세포주의 검증 등에 든 비용의 전부 또는 일부를 지원할 수 있다.

제20조의 3(줄기세포주의 제공)

- ① 제20조의 2에 따라 줄기세포주를 수립하거나 수입한 자가 그 줄기세포주를 제공하려면 보건복지가족부령으로 정하는바에 따라 기관위원회의 심의를 거쳐야 한다.
- ② 제1항에 따라 줄기세포주를 제공한 자는 보건복지가족부령으로 정하는 바에 따라 보건복지가족부장관에게 줄기세포주의 제공현황을 보고하여야 한다.
- ③ 제1항에 따라 줄기세포주를 제공하는 경우에는 무상으로 하여야 한다.
- ④ 제1항부터 제3항까지의 규정에 따른 줄기세포주의 제공 및 보고, 경비의 산출 방법 등에 필요한 사항은 보건복지가족부령으로 정한다.

제20조의 4(줄기세포주의 이용) ① 제20조의 2에 따라 등록된 줄기세포주는 체외에서 다음 각 호의 연구 목적으로만 이용할 수 있다.

1. 질병의 진단·예방 또는 치료를 위한 연구
2. 줄기세포의 특성 및 분화에 관한 기초연구
3. 그 밖에 심의위원회의 심의를 거쳐 대통령령으로 정하는 연구
 - ① 제1항에 따라 줄기세포주를 이용하려는 자는 해당 연구계획에 대하여 보건복지가족부령으로 정하는 바에 따라 기관위원회의 심의를 거쳐 해당 기관의 장의승인을 받아야 한다. 승인을 받은 연구 계획서의 내용 중 대통령령으로 정하는 중요한 사항을 변경하는 경우에도 또한 같다.
 - ② 제2항에 따라 승인 또는 변경승인을 받은 자는 보건복지가족부령으로 정하는 바에 따라 그 사실을 보건복지가족부장관에게 보고하여야 한다.
 - ③ 제2항에 따라 승인을 받은 자는 줄기세포주를 제공한 자에게 제공받은 줄기세포주의 이용계획서를 제출하여야 한다.
 - ④ 제2항에 따라 연구를 승인한 기관의 장은 연구를 하는 자가 연구계획에 적합하게 연구를 실시하도록 감독하여야 한다.

지난 2008년 말까지 승인된 배아연구계획은 79과제(줄기세포주를 이용하는 연구과제 포함)이며, 이 가운데 잔여배아를 사용하여 줄기세포주를 수립하는 연구계획은 8과제이다. 이들 과제에서 사용된 잔여배아 수는 총 772개이며, 사용된 잔여배아로 부터 수립된 줄기세포주는 21개 주(2008년 말 기준)인 것으로 보고되고 있다. 생명윤리법 시행 이전부터 2008년 말까지 국내에서 수립된 것으로 보고된 전체 인간배아줄기세포주는 약 70개 주이며, 이중에서 국내 줄기세포 연구자들에게분양되어 연구에 사용되고 있는 줄기세포주는 약 10개 주인 것으로 파악되고 있다.

국내에서 배아연구를 통해 수립된 줄기세포주의 과학적·윤리적 신뢰성을 높이고, 수립된 줄기세포주에 대한 정보 제공으로 국내 줄기세포 연구가 활성화 될 수 있도록 하기 위하여 2008년에 개정된 생명윤리법에서는 줄기세포주 등록제를 2010년부터 시행하도록 규정하고 있으며, 이중 줄기세포주와 관련된 주요 내용은 Table 5와 같다. 또한 개정된 법률에서는 인간배아줄기세포주를 이용하는 연구에 대하여 자체 기관생명윤리심의위원회의 승인으로 연구가 가능하도록 하였다. 현재 보건복지가족부와 질병관리본부는 줄기세포주 등록제 시행에 대비하여 생명윤리법 시행령, 시행규칙을 정비하고, 줄기세포 연구자 설문, 시범사업, 전문가 자문 등을 통해 줄기세포주 특성분석 항목 등 등록에 필요한 사항들을 마련하고 있다. 이를 통해 앞으로 국내에서 수립된 줄기세포주에 대한 정보를 통합하고 검증하여 국내 수립 줄기세포주들의 신뢰성을 높여 전 세계 연구자들에게 신뢰할 수 있는 줄기세포주가 될 수 있도록 관리해 나갈 예정이다.

참고문헌

1. Human embryonic stem cell registry: Value, challenges and opportunities. 2008. Journal of Cellular Biochemistry 105, 625-32
2. New Guidance on the patentability of embryonic stem cell patents in Europe. 2009. Nature Biotechnology 27, 338-9
3. Japan to allow limited human embryonic cloning. 2008. Nature 453, 577
4. International stem cell environments: a world of difference. 2009. Nature Reports Stem Cells (Online published)
5. 「생명윤리 및 안전에 관한 법률」 제9100호. 개정 2008. 6. 5.