ORIGINAL ARTICLE

https://doi.org/10.22974/jkda.2024.62.3.001

투고일 : 2024. 1. 9 심사일 : 2024. 1. 19 게재확정일 : 2024. 1. 31

1

유치치수유래 줄기세포치료제의 조직재생 임상적용 위한 가능성 고찰

김병규[1,#], 윤지영[2,3,#], 신성진[3,5], 김형은[2], 이승민[2], 김해원[1,3,4,5], 이해형[1,3,4], 이정환[1,2,3,4,5]

[1]단국대학교 생체재료학교실, [2](주)셀앤매터 줄기세포물질 연구소, [3]단국대학교 조직재생공학연구원,
[4]단국대학교 나노바이오의학과 BK21 plus 재생의학 글로벌리서치센터, [5]MRC 메카노바이올로지 치의학연구 센터

ORCID ID
Byunggyu Kim, https://orcid.org/0009-0006-6041-7491
Ji-Young Yoon, https://orcid.org/0009-0003-0999-7716
Seong-Jin Shin, https://orcid.org/0000-0002-4140-5157
Hyung-Eun Kim, https://orcid.org/0009-0002-1165-3886
Seung Min Lee, https://orcid.org/0009-0008-3633-7760
Hae-Won Kim, https://orcid.org/0000-0001-6400-6100
Hae-Hyoung Lee, https://orcid.org/0000-0001-7224-5507
Jung-Hwan Lee, https://orcid.org/0000-0001-8678-5459

ABSTRACT

Clinical potential of deciduous teeth-derived dental pulp-derived stem cell therapy for tissue regeneration

Byunggyu Kim[1], Ji-Young Yoon[2,3], Seong-Jin Shin[3,5], Hyung-Eun Kim[2], Seung Min Lee[2], Hae-Won Kim[1,3,4,5], Hae-Hyoung Lee[1,3,4], Jung-Hwan Lee[1,2,3,4,5]

[1]Department of Biomaterials Science, College of Dentistry, Dankook University, [2]Institute for Stem Cell & Matters, Cell & Matter Corporation,
[3]Institute of Tissue Regeneration Engineering (ITREN), Dankook University,
[4]Department of Nanobiomedical Science and BK21 PLUS NBM Global Research Center for Regenerative Medicine, Dankook University,
[5]Mechanobiology Dental Medicine Research Center, Dankook University

Dental pulp stem cells are mesenchymal stem cells derived from the dental pulp tissue of permanent or deciduous teeth. Especially, stem cells from human exfoliated deciduous teeth (SHED) have an enhanced capacity than adult pulp stem cells counterpart for self-renewal (proliferation) and multilineage differentiation, being able to generate dentin/pulp-like complexes, neural cells, skin cells, chondrocytes, and osteogenic cells, among others. Their accessibility from routine dental procedures and lack of ethical concerns make SHED an attractive stem cell source for regenerative therapy. This paper reviews current preclinical and clinical research on the tissue regenerative potential of SHED-based therapies. In preclinical animal models and clinical trials, SHED transplantation have shown promise for bone regeneration and repair, neural regeneration, myocardial infarction treatment, inflammatory bowel disease, renal injury, liver fibrosis, diabetes mellitus, erectile dysfunction, skin wounds, muscle injury, and other conditions. Early-phase human trials further indicate the feasibility, safety, and efficacy of SHED based cell therapy for various disease introduced before. However, therapeutic effects from SHED injections vary greatly depending on cell source, delivery method, dose, and disease model or condition. Additional translational medicine studies for elucidating key therapeutic mechanisms of SHED and methodological advances in cell processing and delivery are needed to improve consistency. If the remaining challenges are addressed through rigorous research, SHED cell therapy may become versatile clinical (dental) materials for tissue repair and regeneration across a wide range of organs and disease states.

Key words : Dental pulp stem cells, SHED, Tissue regeneration, Cell therapy, Translational medicine, Dental materials

Corresponding Author
Jung-Hwan Lee, DDS, PhD, Prof.
Institute of Tissue Regeneration Engineering (ITREN), Dankook University,
Cheonan 31116, Republic of Korea,
Tel : +82 41 550 3081 / Fax : +82 41 559 7839 / E-mail : ducious@gmail.com

ACKNOWLEDGEMENT # 공동 제1저자로서 균등하게 기여함 (김병규, 윤지영)

FUNDING

This work was supported by the International Science & Business Belt support program (2023-SB-SB-0033), through the Korea Innovation Foundation funded by the Ministry of Science and ICT, and the Starting growth Technological R&D Program (S3282274) funded by the Small and Medium Business Administration(SMBA, This work was supported by the International Science & Business Belt support program(2023-SBSB-0033) through the Korea Innovation Foundation funded by the Ministry of Science and ICT, the Starting growth Technological R&D Program(S3282274) funded by the Small and Medium Business Administration(SMBA, Korea), and 2022R1F1A1063017).

Ⅰ. 서론

성인 치아와 유치의 치수에서 유래한 줄기세포는 재생치료를 위한 유망한 성체줄기세포 공급원으로 알려져 있다[1]. 성체줄기세포는 정자와 난자의 수정으로 생성된 배아줄기세포와의 구별을 위한 용어로, 발생이 끝난 상태에서도 몸 안에 남아서 활동하고 있는 줄기세포를 말한다[2,3,4]. 치수란, 단단한 치아의 바깥쪽을 이루는 법랑질과 상아질에 의해 보호되는 신경과 혈관이 있는 치아 내부 연조직으로, 신경치료시에 제거되는 조직이지만[5], 치수유래 줄기세포 또한 존재하고 있다[6]. 치수 유래 줄기세포가 유망한 이유는, 사람이 태어난 이후에 신체에서 채취할 수 있는 성체줄기세포 중에서 큰 수술없이 유치 자연 탈락, 과잉치 제거, 사랑니 및 교정을 위한 발치 시 등의 경우 치아를 얻을 수 있고, 손쉽게 치수줄기세포를 뽑을 수 있기 때문이다. 다른 성체줄기세포인 지방유래 줄기세포와 골수유래 줄기세포는 마취를 동반한 소수술이 필요하기에 쉽게 접근할 수 있는 줄기세포 공급원으로는 어려움이 있다[7,8,9]. 또한 태아가 태어날 시에 채취하는 제대혈 줄기세포의 경우 앞에 언급된 치수, 지방, 골수 유래 성체줄기세포에 비해 혈액 관련된 세포로의 분화가 월등히 뛰어나기에 전반적인 조직재생을 위한 활용성은 제한된다[10]. 치수, 지방, 골수 유래 성체줄기세포는 기본 발생학적으로 중간엽 줄기세포로 분류되며 뼈, 연골, 근육, 지방, 혈관으로의 분화가 가능해 재생이 필요한 조직에 이식 시 해당 조직을 이루는 세포로 줄기세포가 분화가 되어 조직재생 가능성이 높다[11]. 그중 치수유래 줄기세포는 근본적으로 외배엽-중배엽에서 발생되는 복합조직으로, 추가적으로 신경, 피부, 머리카락 등 외배엽 유래 조직으로의 분화능을 가지고 있어서 더욱 조직재생에 각광받고 있다[6].

치수유래 줄기세포 중 특히 유치유래 줄기세포는 영어로 stem cells from human exfoliated deciduous teeth (SHED)로 명명된다[12]. 이렇게 SHED를 따로 명명한 이유는 유치의 치수에서 유래된 줄기세포는, 일반적으로 20세 이상에서 발치되는 성인치아 치수줄기세포에 비해 노화가 진행되지 않은 어린 상태의 치수줄기세포 추출이 가능하므로, 줄기세포의 성장능과 조직 분화능이 성인치아 치수줄기세포보다 뛰어나, 그 임상적 응용가능성을 매우 높게 보고 있기 때문이다[13]. 또한 유치는 성인 치아와 달리 자연탈락이 되기 때문에 탈락시기를 잘 맞춘다면 건강한 유치의 치수를 자연스럽게 얻을 수 있는 장점도 있다. 이에 세계적으로 SHED를 이용한 조직재생 임상연구가 활발히 진행되고 있다[14,15,16,17]. 조직재생 분야에서도 치아 및 구강악안면 영역인 치수재생, 치수재혈관화, 치근단 염증 치료, 치주염 치료, 구순구개열 치료에서부터 전신질환인 발기부전, 헌팅턴병, 간경화, 1형당뇨병, 그리고 탈모, 주근깨, 피부미용까지 다양한 영역에 임상연구가 진행되고 있다[18]. SHED가 아닌 일반치수줄기세포를

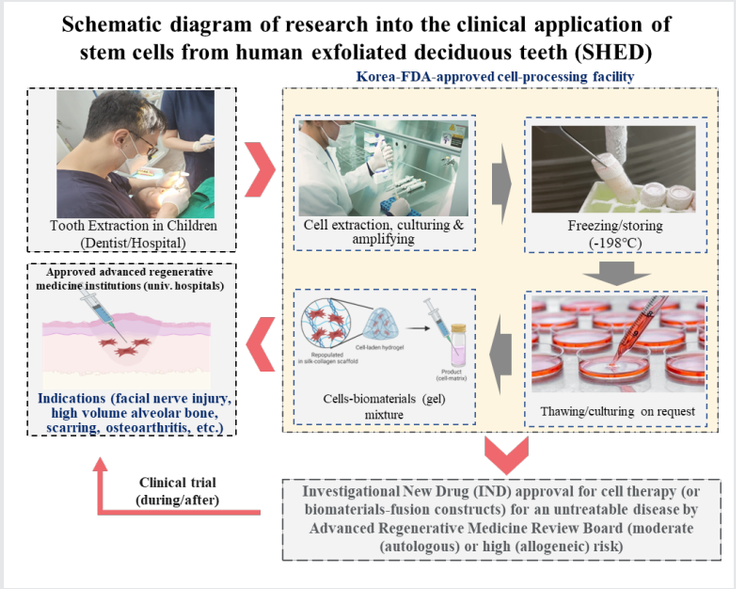


Fig. 1. Schematic diagram of research into the clinical application of stem cells from human exfoliated deciduous teeth (SHED).

활용한 임상연구를 합한다면, 치주염에 따른 잇몸뼈 소실 재생, 발치와 잇몸뼈 재생, 상악동 거상, 급성 및 만성 뇌졸증, 코로나바이러스감염증 치료까지 적용영역이 매우 다양하다[19].

현재 대한민국에서는 첨단재생의료 및 첨단바이오의약품법(이하 첨생법)이 2019년 법률 제정에 이어, 2020년 8월부터 본격 시행되고 있다. 첨생법은 (줄기)세포치료제, 유전자치료제(유전자 도입), 조직공학제제, 첨단바이오융복합제제(세포치료제+의료기기) 등을 이용한 첨단재생의료를 실용화하기 위한 법안이다(Fig. 1). 특히 난치성 희귀질환에 한해 안전성이 확보된 첨단치료제의 경우 실제 환자에게 적용하는 임상2상을 1년만에 시작할 수 있을 정도의 Fast-track을 만든 것이 골자이다[20]. 첨단재생의료는 인체세포를 직접 활용하기 때문에 기존의 의료법, 약사법, 의료기기법으로 제작 및 허가가 쉽지 않아서 줄기세포 강국인 한국에서의 개발이 타 선진국에 더딘 상황이었다. 이러한 가운데 재생의료에 관한 규제 정책이 없어 해외 원정을 통해 줄기세포 치료를 받는 희귀난치환자가 해마다 증가하였고, 이에 따른 사망, 부작용 사고가 이어지면서 안전관리 필요성이 제기되어, 2019년 법통과, 2020년 8월에 시행되기 이르렀다. 이러한 법안이 마련되면서 성체줄기세포를 이용한 조직재생에 대한 임상연구가 활발하게 진행되고 있다. 첨생법에 의한 임상연구허가서를 제출하는 첨단재생의료포털 방문해 보면 한 달에 6~10건의 임상시험에 대한 심사를 하고 있어 임상연구가 매우 활발하게 되고 있는 것을 알 수 있다[21]. 이에 구강조직

에서, 어쩌면 태어난 사람에게서 추출할 수 있는 줄기세포 중 가장 줄기세포능이 높다고 알려진 SHED를 이용한 조직재생을 위한 임상연구가 각광받고 있기에 이번 종설에서는 SHED로 명명되는 유치줄기세포의 줄기세포치료제로서의 임상적용을 위한 가능성을 고찰해보고자 한다.

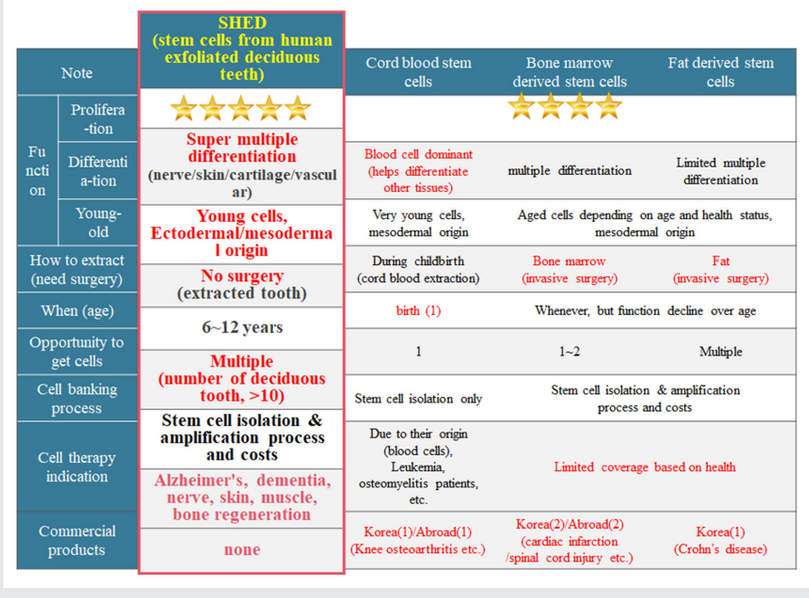
Ⅱ. 유치치수줄기세포의 특성

구강 내에서 채취할 수 있는 줄기세포로는 SHED를 포함한 치수줄기 세포이외에 구강상피세포, 치주인대줄기세포, 치낭 줄기세포, 치근단 줄기세포 및 탈락된 치아에서의 성체 줄기세포, 타액줄기세포 등이 있다[22,23]. 구강내에서 채취할 수 있는 줄기세포는 일반적으로 덜 침습적으로 채취를 할 수 있기에 환자친화적으로 줄기세포 획득이 가능한 장점이 있다. 이 중 SHED를 포함한 치수줄기세포가 뛰어난 줄기세포능과 앞서 말한 채취의 편의성으로 인해 다양한 조직재생 임상적용을 위한 연구가 상대적으로 많이 되어 있다.

첫번째로 SHED는 타 성체줄기세포에 비해 증식능력이 뛰어나다. 줄기세포의 증식능은 줄기세포능력의 가장 큰 요소로 고려되어 세포치료제로서의 조직재생 능력을 예상할 때 가장 먼저 고려되는 특징이다. 조사된 골수유래 중간엽 줄기세포와 지방유래 중간엽 줄기세포는 기존 세포 대비 2배가 되는 증식시간이 각각 68~185 시간 및 40~45시간인 반면, SHED는 26~35시간으로 대략 2~3배 정도 증식시간이 짧다[24,25,26]. 성인치수줄기세포와 SHED의 증식능을 비교한 복수의 연구에 의하면, 10%~20% 정도 SHED가 더 빠르게 성장한다고 알려져 있다[27,28]. 이 의미는 줄기세포의 증식능이 2~3배 타 성체줄기세포에 비해 뛰어나다는 것을 말하며, 이는 많은 수의 세포가 필요한 세포치료제의 원료세표를 준비하는 데 훨씬 적은 시간과 비용이 더는 것을 의미한다(Fig. 2).

두번째로, SHED는 타 성체줄기세포에 비해 줄기세포의 다분화능이 우수하다. 지방 및 골수 성체줄기세포가 할 수 있는 뼈, 연골, 근육, 지방, 혈관으로의 분화능과 더불어 신경, 피부, 모발 등 외배엽 유래 조직으로도 분화가 가능하여, 다양한 조직에 대한 재생용 세포치료제 원료로서 활용성이 크다. 이러한 이유로 다양한 질병 동물질병모델에 SHED가 세포치료제로서 활용되어 좋은 결과를 나타내고 있다. 척수손상, 안면신경손상, 치매, 심근경색, 염증성 장질환, 당뇨병성 신장병, 간섬유화증, 근육손상, 뼈 재생 및 치수 revascularization을 포함한 다양한 구강 및 악안면 질환 등에 치료제로써 효과를 보이는 연구결과가 보고되고 있다[12,15,28].

세번째로 SHED는 면역조절능력이 뛰어나 주입된 주변 조직의 염증반응을 줄여주고, 면역거부 반응을 억제하는 효과가 입증되어 있다. SHED는 직간접적인 매카니즘을 통해 면역 조절 효과를 발휘할 수 있는데, 주로 활성화된 T 세포에서 세포 사멸을 유도하여 염증을 낮추는 것으로 알려져 있다[16,29,30]. 이는 SHED의 FasL의 발현과 관련이 있다. FasL은 세포사멸을 유도하는 표면 단백질로서 과도한 염증상황에 있는 T cell의 Fas receptor에 결합하여 T cell의 세포자멸사를 유도한다. 이로 인해 T cell의 세포가 줄어들면서 T cell의 과활성으로 인한 염증반응을 낮추는 것이다. SHED에서 FasL 발현을 하향 조절하면 면역 조절 능력이 손상됨을 밝혀 직접적인 매카니즘으로 밝혀진 바 있다. 또 다른 간접적인 매카니즘으로는 SHED가 배출하는 사이토카인들이 대식세포 같은 염증세포의 염증기전을 낮춘다는 것이다. 이러한 간접적인 매카니즘도 피부 섬유아세포의 치유를 효과적으로 개선하고 염증 반응을 약화시킨 SHED의 컨디셔닝 배지의 효과를 이용하여 증명되었다[31]. 이는 SHED 기반 세포 치료제의 이식편 거부반응을 줄이고, 자가/동종 이식 모두에 있어 생체적합성을 높일 수 있다는 장점으로 작용한다[29,32,33]. 이러한 면역조절능력은 다른 성체줄기세포에서도 발현되는데 줄기세



Note		SHED (stem cells from human exfoliated deciduous teeth)	Cord blood stem cells	Bone marrow derived stem cells	Fat derived stem cells
Function	Proliferation	★★★★★		★★★★	
	Differentiation	Super multiple differentiation (nerve/skin/cartilage/vascular)	Blood cell dominant (helps differentiate other tissues)	multiple differentiation	Limited multiple differentiation
	Young-old	Young cells, Ectodermal/mesodermal origin	Very young cells, mesodermal origin	Aged cells depending on age and health status, mesodermal origin	
How to extract (need surgery)		No surgery (extracted tooth)	During childbirth (cord blood extraction)	Bone marrow (invasive surgery)	Fat (invasive surgery)
When (age)		6~12 years	birth (1)	Whenever, but function decline over age	
Opportunity to get cells		Multiple (number of deciduous tooth, >10)	1	1~2	Multiple
Cell banking process		Stem cell isolation & amplification process and costs	Stem cell isolation only	Stem cell isolation & amplification process and costs	
Cell therapy indication		Alzheimer's, dementia, nerve, skin, muscle, bone regeneration	Due to their origin (blood cells), Leukemia, osteomyelitis patients, etc.	Limited coverage based on health	
Commercial products		none	Korea(1)/Abroad(1) (Knee osteoarthritis etc.)	Korea(2)/Abroad(2) (cardiac infarction /spinal cord injury etc.)	Korea(1) (Crohn's disease)

Fig. 2. Summary of basic characteristics of different types of after-birth stem cells including (stem cells from human exfoliated deciduous teeth (SHED).

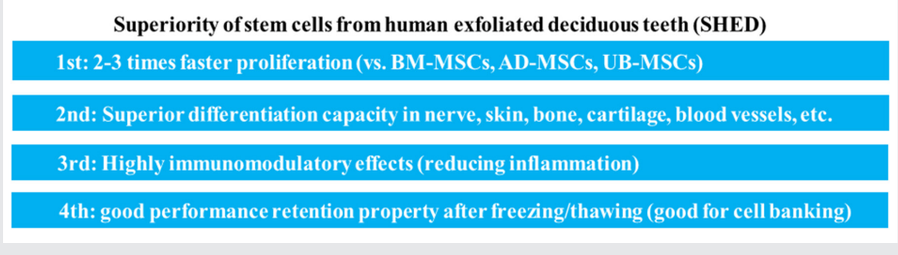


Fig. 3. Summary of superiority of stem cells from human exfoliated deciduous teeth (SHED) for cell therapy sources.

포능이 좋은 SHED에서 그 능력이 더 좋을 것으로 사료가 되지만 구체적인 비교 연구가 필요하다[34,35].

네번째로 SHED의 경우 세포치료제로서 필수적인 동결/해동 이후 유치줄기세포의 성능 유지력이 좋다. 일반적으로 줄기세포치료제는 줄기세포의 개수를 증폭시킨 이후 액체질소 -180도에 보관을 하고 있다가, 필요할 때 해동시켜서 사용하는 세포뱅킹시스템을 활용하고 있다. 이에 동결 및 해동 전 후의 줄기세포능이 유지되는 것이 매우 중요하다[17]. 문헌에 의하면 동결 전 SHED와 동결 후 해동한 SHED에서 증식능, 콜로니 생성률, 지방, 연골, 뼈 등으로의 분화능, 줄기세포의 특성을 결정하는 표면 단백질 발현등이 차이가 없음을 보고하였다. 반면, 제대혈세포 및 일반 성체줄기세포의 경우 증식시간이 최대 50% 정도 더 걸리는 것으로 보고가 되어있다[36,37,38]. 이러한 문제를 해결하고자 줄기세포 증식능 및 기타 줄기세포능을 동결 전후 유지시킬 수 있는 동결보존액에 대한 연구가 활발히 진행되고있다[39].

이와 같은 고증식능력, 다분화능, 면역조절능 및 동결/해동 성능 유지능의 4가지 특징을 가진 SHED는 줄기세포치료제로서의 가능성이 매우 높은 것으로 사료된다(Fig. 3).

Ⅲ. 조직 재생을 위한 유치줄기세포기반 세포치료제 개발 전략

SHED기반 조직재생 방법은 크게 세포만을 주입하는 방법과 세포-생체소재 복합체를 이용하는 방법으로 구분할 수 있다. SHED 주입법은 단순히 세포현탁액을 조직결손부위에 직접 주입하는 방식으로, 시술의 용이성 측면에서 장점이 있다. 하지만 주입된 줄기세포가 원하는 조직재생부위에 존재하는 확률이 낮으며, 줄기세포가 주사기를 통과할 때 받는 전단응력(Shear stress)으로 인해 세포가 10~20%가 사멸하여 생존율이 낮아지고, 살아서 주입되는 세포도 이 때의 전단응력 stress로 인해 reactive oxygen species(ROS)가 증가됨으로 세포치료제로서의 효과를 감소시킬 수 있다는 단점이 있다[40]. 줄기세포가 조직재생에 도움을 주기 위해서는 살아 있는 줄기세포가 최대한 많이 원하는 조직재생부위에 도달하여 한다. 줄기세포의 조직재생능은 크게 1) 그 자리에서 원하는 조직으로의 분화, 2) 줄기세포에서 주변환경에 맞게 사이토카인 및 성장인자를 방출하는 측분비로 주변 세포의 염증 및 분화를 조절하여 기여하는 것, 이렇게 2가지로 나눌 수 있다[23,41,42]. 그러므로 줄기세포치료제를 현탁액으로 조직재생을 위해 주입하는 경우 원하는 위치에 최대한 살아있으면서 활동성이 좋은 줄기세포를 전달하는게 관건이다. 세포 주입 후 혈관 신생이 부족하여 영양분이 부족한 상태에서도 줄기세포가 생존해야 하는 조직재생 극대화를 위한 줄기세포의 특성과도 연관이 있다.

이러한 줄기세포만을 이용해 재생을 유도하는 단점을 극복하기 위해 다양한 천연/합성 고분자 생체소재들이 세포치료제와 복합화 되는 연구가 진행되어왔다. 콜라겐, 피브린, 알지네이트, 실크 등의 천연고분자 기반 하이드로젤과 Gelatin methacryloyl(GeLMA), PLGA, PCL등의 합성고분자 소재를 이용한 이식용 스캐폴드가 그 예시이다[43,44]. 이들 소재들은 세포 접착 및 세포외 기질로서 기능을 하며, 다공구조 및 공극을 통한 영양분 공급도 가능하다. 또한 일부 소재는 혈관신생, 염증 조절, 분화 촉진 인자 등의 성장인자를 저장/방출할 수 있어 줄기세포와 더불어 조직재생능을 시너지 있게 증가시킬 수 있다[45,46]. 또한 이러한 소재에 항산화능력 및 항균능력을 증가시킬 수 있는 원소를 활용한다면 조직재생에 필요한 다양한 효과를 낼 수 있다. 예시로 Ce와 Cu 원소들은 항산화 효과를, Ag, Cu, Co는 항균 효과를, Si, Co, Cu는 혈관생성 효과를, Sr, Mg 등은 뼈생성 효과를 기대할 수 있는 원소들이다[47,48,49]. 이러한 원소들이 이온 및 원소 자체로 줄기세포와 같이 이식하는 생체재료에 들어가게 되면 줄기세포의 재생능을 극

대화시킬 수 있는 미세환경 조절이 가능하다. 또한 줄기세포만으로 조직재생시킬 곳의 부피를 만들기에는 한계가 있는데 이것을 극복할 스캐폴드 역할을 같이 전달되는 생체재료가 해줄 수 있다. 예를 들어, 하이드로젤의 경우 앞서 세포현탁액만 주사기로 전달할 경우 전단응력으로 죽게 되는 10~20% 세포와 병리적인 ROS가 올라가는 상황을 해결하여, 죽는 세포를 거의 없게 만들고 병리적인 ROS가 올라가는 상황도 피할 수 있게 한다[50,51]. 단, 이러한 줄기세포 전달용 생체재료의 경우 의료기기로서 허가를 미리 받았더라도, 같이 이식하는 줄기세포와의 직접적인 생물학적 반응을 미리 검사하여 안전성과 유효성을 다시한번 깊이 있게 평가해야 할 것이다.

SHED치료제의 안정적인 임상적용을 위해서는 우선 cGMP기준에 부합하는 세포생산/관리 체계구축이 필요하다. 여기에는 줄기세포분리-배양-증폭-저장-해동-운반 등 전 과정에 걸친 표준작업지침 수립, 세포표지/정

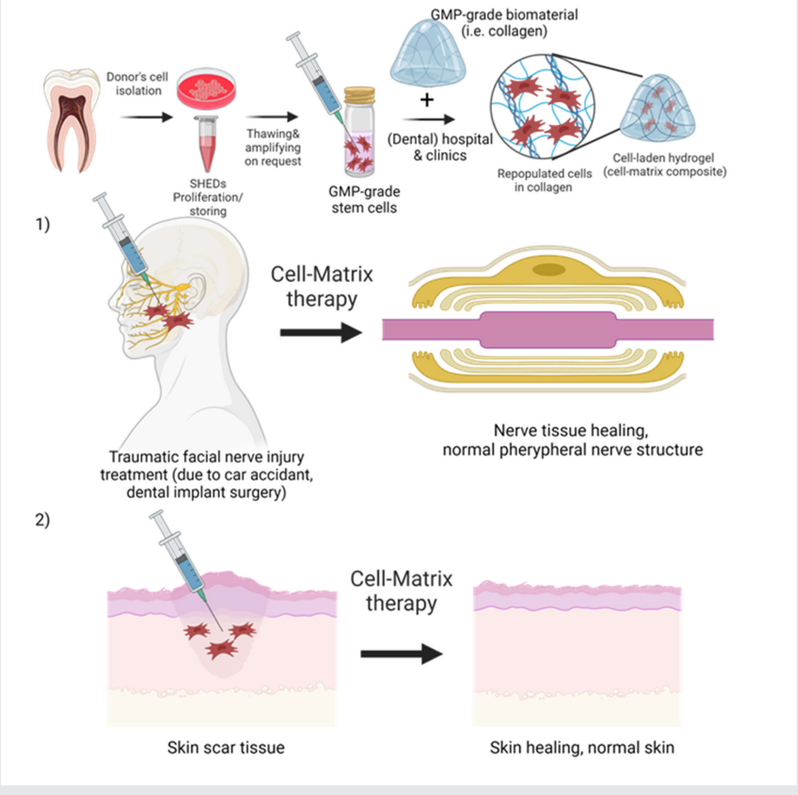


Fig. 4. Schematic images of SHED and biomaterials delivery for tissue regeneration. Traumatic facial nerve injury and scarred skin are selected as applications.

량/생물학적 특성 확인이 포함된다[52]. 다음으로 동물실험 모델을 통한 전임상시험으로 치료효과 및 비임상시험을 통한 생체안정성평가가 수행되어야 한다. 구체적으로 생체안전성 평가는 발암성, 이상분포, 독성, 면역원성 등에 대한 철저한 검토가 요구된다. 첨단바이오의약품의 품목허가/심사 규정(2020년)과 줄기세포치료제 종양원성 평가 가이드라인(2022년)이 식약처에서 재정되어서 연구자들이 세포치료제의 안전성을 확보하고 임상연구에 활용할 수 있도록 도움을 주고 있다. 마지막으로 실제 임상적용 시에는 IRB심의승인과 엄격한 윤리기준 충족이 전제되어야 한다.

상기 과정들을 통과한 후에 비로소 SHED치료제의 실제환자 적용이 가능하며, 여기서도 질병 특이적 맞춤전략 개발의 필요성이 제기된다(Fig. 4). 예를 들어 잇몸뼈 수직증강, 치수 재생, 치주염, 턱관절장애 등의 병변은 발병기전 및 조직파괴 정도의 차이가 있어, 병변부위의 특성과 중증도를 고려한 최적의 SHED기반 세포치료제의 양 및 전달 재료 및 주입 경로 등의 프로토콜 설정이 필요하다[53,54]. 구강내 조직재생 뿐만 아니라 SHED 치료제로 각광받는 분야인 SHED의 우수한 신경세포로의 분화능을 이용한 치매, 파킨슨, 척수신경손상, 안면신경손상, 뇌신경손상 같은 신경성 병변에 적용하는 연구와 뛰어난 SHED의 연골 분화능을 바탕으로 한 연골 재생에 관한 연구가 활발히 진행되고 있다. 보다 나은 치료결과를 얻기 위해서는 이 분야의 더 많은 연구가 이루어져야 할 것이다.

Ⅳ. 유치줄기세포의 줄기세포치료제 원료로서의 안정성

살아있는 세포, 조직 등의 인체유래물을 원료로 사용하는 재생의료제품은 구조와 작용기전이 불확실하여 제조공정과 제품 규격, 품질 기준을 표준화하기 어렵고 안전성과 유효성을 평가하고자 할 때도 동물실험만으로는 한계가 있다[55]. 하지만 이러한 재생의료제품은 희귀난치병을 적응증으로 하는 경우가 많아 임상시험에 필요한 환자수의 확보에 제약이 따른다[56]. 따라서 재생의료 분야에 대해 기존의 의약품과는 다른 분류체계와 규제를 마련해야 할 필요가 있다.

유럽에서는 2007년부터 재생의료제품을 ATMP(Advanced Therapy Medicinal Product)로 정의하기 시작하였으며, 일본과 미국에서도 각각 2013년, 2016년에 재생의료제품에 대한 분류와 제도를 신설하였다[57,58,59]. 위 제도들의 공통적인 특징은 재생의료 분야에 대해 별도의 규제 기준을 마련하고 인허가와 임상연구를 분리하여 관리한다는 것이다[60]. 이는 재생의료제품의 특성상 존재할 수밖에 없는 위험을 체계적으로 추적관찰 하는 동시에 조기 임상연구를 통해 환자의 질병 치료기회를 확대하기 위한 것이다.

국내에서는 「첨단재생의료 및 첨단바이오의약품 관련 법률(첨단재생바이오법)」이 2019년 8월에 제정되고 2020년 8월에 시행되었다. 첨단재생의료 분야에 특화된 안전관리체계를 구축하는 것이 주된 목적이며, 이에 따라 세포치료제를 비롯한 재생의료제품을 '첨단바이오의약품'으로 규정하여 관리하고 있다. 앞서 언급한 해외 사례와 같이 기존의 임상시험과는 별개로 '첨단재생의료 임상연구'를 제도화하여 사람을 대상으로 하는 학술 목적의 연구를 지정된 재생의료기관에서 실시할 수 있도록 하였다(Fig. 5)[61].

'인체세포등 관리업'과 '첨단재생의료세포처리시설(이하 세포처리시설)'도 첨단바이오재생법의 시행에 따라 신설된 항목이다. '인체세포등'은 인체에서 유래한 세포, 조직 및 장기 또는 이를 조작, 처리한 것을 의미한다. 첨단재생바이오법에 따라 인체세포등을 첨단바이오의약품의 원료로 공급하고자 할 경우에는 식약처에 인체세포등 관리업에 대한 허가를 받아야 하며, 인체세포등을 처리하여

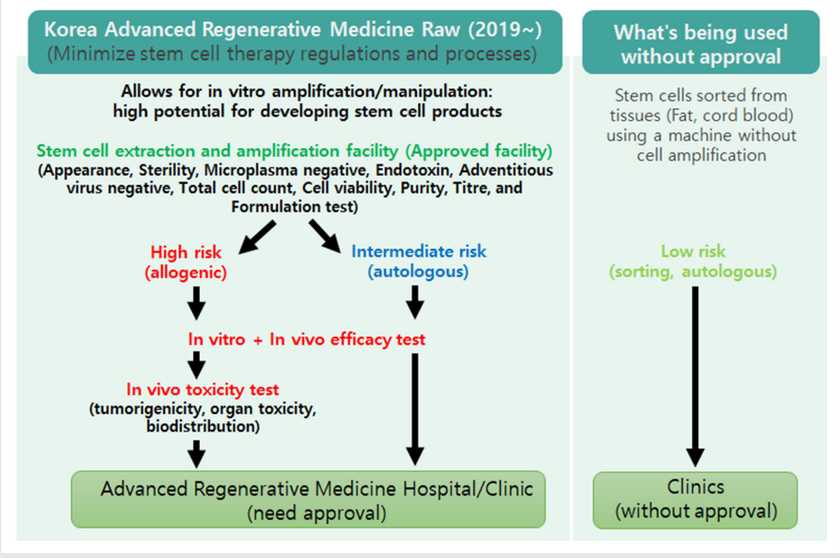


Fig. 5. Flow of SHED cell therapy approval depending on the risk factor with safety tests in each step.

재생의료기관에 공급하는 업무 역시 식약처로부터 허가받은 세포처리시설에서 수행되어야 한다[62]. 이러한 제도들은 첨단바이오의약품의 전주기에 대한 체계적인 관리를 통해 품질과 안전성을 확보하기 위한 것이다. 재생의료기관에 공급하기 전에 '인체세포등 관리업'과 '첨단재생의료세포처리시설'에서는 직접 실험 또는 검증된 기관의 외주를 통해 성상시험, 무균시험(완제품 미생물(세균 및 진균) 오염여부), 마이크로플라스마 부정시험, 엔도톡신 시험, 외래성 바이러스 부정시험, 총 세포수시험, 세포생존율시험, 순도시험, 역가시험, 제제학적 시험 등이 수행되어야 한다[63].

보건복지부에서는 첨단재생바이오법에 의한 '세포치료제(Cell Therapy Product)'를 사람 또는 동물의 살아 있는 세포를 체외에서 배양·증식하거나 선별하는 등 물리적, 화학적 또는 생물학적 방법으로 조작하여 제조한 의약품으로 정의하고 있다. 다만, 생물학적 특성이 유지되는 범위에서 단순분리, 세척, 냉동, 해동 등의 최소한의 조작을 통하여 제조된 것으로서 총리령으로 정하는 것은 제외한다. 그 이유는 이러한 소독된 상태의 기기 안에서 최소한의 조작을 거친 줄기세포들은 안정성에 문제가 없다고 판단, 현재도 임상에서 활용되는 것이기 때문이다[64].

사람의 세포는 자가(autologous) 또는 동종(allogenic) 세포가 사용될 수 있다. 자가세포는 환자 자신으로부터 추출된 세포를 이용하는 것으로, 주입 후 면역거부반응에 대한 위험은 적지만, 세포의 분리와 충분한 수량을 얻기 위한 배양에는 상당한 시간(수주)이 소요된다. 또한, 환자

유래의 세포를 쓰기 때문에 모든 환자에서 동일한 효과를 기대하기 어렵고, 환자의 상태에 따라 줄기세포의 품질이 달라질 수 있다는 단점이 있다[65]. 반면 동종세포를 사용할 경우, 이미 준비된 세포를 활용할 수 있어 선택 가능성이 높고, 짧은 시간 내에 치료용 세포준비가 가능하다는 이점이 있다[66]. 이런 이점들에도 불구하고 자가세포가 아닌 경우 면역거부반응에 대한 우려를 피할 수 없다. 물론, 여러 세포 후보군 중 줄기세포, 특히 중간엽 줄기세포는 동종 면역반응에 면역억제효과를 보인다고 알려져있고, 특히 SHED를 포함한 치수줄기세포(DPSC)가 골수유래줄기세포(BMSC)보다 뛰어난 면역억제효과를 보인다고 보고된 바 있지만, 100% 면역억제효과를 기대할 순 없기에, 이를 극복하기 위해 면역억제제에 투여와 같은 해결책이 제시되고 있다. 하지만, 다양한 부작용이 우려되어 다른 해결책에 대한 제시가 필요하다.

면역거부반응을 일으키는 원리에 대해 살펴보면, 인간의 몸은 인간 백혈구항원 (Human leucocyte antigen, HLA)의 일종인 주조직 적합복합체(MHC, major histocompatibility complex, MHC) Class I 및 II, 그리고 CD40, CD80, CD86과 같은 보조 자극 분자들이 면역원성을 결정하여, 이의 일치율에 따라 면역거부의 가능성이 달라진다. 일반적으로 동종 유래 장기 이식의 경우 HLA-A와 B(MHC class I의 일종) 그리고 HLA-DR(MHC class II의 일종) 의 6개 쌍의 일치율을 검사하여 이식편대숙주질환의 발생가능성을 염두하고 이식 수술을 진행한다. 이러기에 면역거부반응에 대한 대책으로 여러 기증자로부터 뱅킹된 세포의 HLA 자료를 확보해두고 환자가 필요시 동형접합 HLA를 많이 가진 기증자로부터 추출된 세포치료제를 찾는 것이 효율적이고 혁신적인 동종세포치료제의 치료 방법이 될 수 있으며, 실제로 영국, 일본 등에서 이와 같은 뱅킹사업을 시행 중에 있다[69]. 일반적으로 SHED를 포함한 중간엽 줄기세포는 MHC Class I 및 II, 그리고 CD40, CD80, CD86과 같은 보조 자극 분자들이 발현이 매우 낮아 일반적인 조직보다 면역반응이 적으며, 특히 SHED는 HLA-DR(MHC class II의 일종)가 존재하지 않고, HLA-A와 B의 4개의 쌍 중 1개의 매칭만으로도 이식이 가능하다고 알려져 있다. 부모 자식간의 HLA-A와 B 4쌍의 매칭은 항상 50% (절반) 이상이 되기에 세대간 동종이식시 면역일치 가능성이 매우 높고[70], 그 자체가 T cell를 타겟하여 면역억제능력(IDO1 또는 FasL 매개)이 뛰어나기에 동종세포치료제로 많이 각광받는 세포공급원으로 알려져 있다[71,72].

또한, 세포 자체 뿐만 아니라 줄기세포 배양 시에 영양분 공급을 위해 주로 사용되는 FBS (fetal bovine serum, 우태혈청) 도 면역반응을 유발할 수 있는데[73], 이는 인간의 면역계가 이물질로 반응하여 일어나는 것으로, 인간에게 투여했을 시 프리온이나 아직 확인되지 않은 인수공통전염병 또한 전달 될 수 있다는 위험성이 있다[74]. 현재 우리나라를 포함 유럽, 캐나다 등에서 임상 제품 생산 시 FBS의 사용을 규제하고 있지는 않지만, 배양과정에서 사용했을 경우, 순도시험으로 설정하거나 공정 밸리데이션의 일부로 수행하여 최종산물에서 해당 물질을 최소화하여야 한다[63]. 이에 대한 해결책으로 역시 순도시험 등으로 관리되어야 하지만, 무혈청 화학조성배지나 Human plate lysate(HPL) 같은 인간유래 물질의 사용으로 대체되고 있다[75].

위와 같이 면역거부반응을 일으키는 성분들에 대한 제거가 이루어진다 하더라도, 세포 자체의 안전성평가는 시행되어야 한다. 다른 사람의 세포를 이용하는 동종치료의 경우 최소조작을 제외하고 고위험군에 속하는데, 고위험 첨단재생의료 연구계획 승인 절차 및 방법 등에 관한 규정에 따르면[76], 세포치료제로서 임상연구가 진행되기 위해서는 종양원성시험, 독성시험, 체내 분포도 시험 등에 관한 비임상시험 안정성 결과 자료를 전문 임상시험수탁기관에서 수행하여 제출되어야 한다. 중위험인 자가줄기세포치료제의 경우 비임상시험 안전성 결과 없이, 유효성을

증명할 수 있는 세포 및 동물실험을 통해 임상시험연구를 승인 받을 수 있다.

이와 같이 각각의 장단점 및 안전성문제 등을 고려했을 때, 환자가 건강한 상태인 어릴 때 자가 SHED를 추출하고 충분한 수의 세포를 확보한다면 일반적인 자가 줄기세포치료의 단점을 극복하는 해결책이 될 것으로 기대된다. 환자가 건강한 6세~13세에서 나온 줄기세포를 활용할 수 있기 때문에 SHED 뱅킹은 현재로서 가장 유망한 전략이라 할 수 있다[15]. 또한 자가활용 뿐만 아니라, 가족 및 동종세포 활용에서도 SHED 뱅킹은 낮은 면역원성으로 그 임상적 활용가능성이 높은 것으로 사료된다[14].

V. 결론

SHED는 치아 발거수술 시 쉽게 확보 가능한 윤리적으로 상대적으로 안전한 세포로, 안전성과 효과 측면에서 재생의학적 임상응용 가능성이 크다. 더불어 3차원 바이오프린팅 기술의 발전으로 SHED-소재 복합체를 이용한 맞춤형 조직치료도 미래에는 가능해질 것으로 사료된다. 하지만 아직 해결해야 할 문제들도 많다. 좋은 SHED 치료제를 만들기 위해 세포의 정확한 선별 및 기준 적용에 대한 연구가 필요하며, 이 세포를 안전하게 저장하고 해동할 수 있는 프로토콜도 적립이 되어야 한다. SHED를 이용한 조직재생이 동물 및 사람에서 나타난다고 하더라도, 치료의 정확한 작용기전 규명이 필요할 것이며, 질병에 맞게 최적의 세포치료 프로토콜 개발을 위해 더 많은 전임상/임상연구가 이루어져야 한다. 현재까지 SHED 및 구강조직유래 줄기세포를 이용한 임상연구시험이 국내에서는 되고 있지 않기에 많은 관심과 R&D투자가 필요할 것이다. 급변하는 의료환경 속에서 SHED 치료제 중개임상 및 임상연구가 지속적으로 이루어진다면 그 임상적용은 더욱 확대될 것으로 기대되고, 제2의 임플란트처럼 국내 치과 의료시장에 활력소를 마련해 줄 수 있을 것이다.

참고문헌

1. Gronthos S, Mankani M, Brahim J, Robey PG, Shi S. Postnatal human dental pulp stem cells (DPSCs) and. Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America. 2000;97(25):13625-30.
2. Thomson JA, Itskovitz-Eldor J, Shapiro SS, Waknitz MA, Swiergiel JJ, Marshall VS, et al. Embryonic stem cell lines derived from human blastocysts. Science. 1998;282(5391):1145-7.
3. Squillaro T, Peluso G, Galderisi U. Clinical Trials With Mesenchymal Stem Cells: An Update. Cell Transplant. 2016;25(5):829-48.
4. Hass R, Kasper C, Bohm S, Jacobs R. Different populations and sources of human mesenchymal stem cells (MSC): A comparison of adult and neonatal tissue-derived MSC. Cell Commun Signal. 2011;9:12.
5. La Noce M, Pain F, Spina A, Naddeo P, Montella R, Desiderio V, et al. Dental pulp stem cells: State of the art and suggestions for a true translation of research into therapy. Journal of Dentistry. 2014;42(7):761-8.
6. Gronthos S, Brahim J, Li W, Fisher LW, Cherman N, Boyde A, et al. Stem cell properties of human dental pulp stem cells. J Dent Res. 2002;81(8):531-5.
7. Trounson A, McDonald C. Stem Cell Therapies in Clinical Trials: Progress and Challenges. Cell Stem Cell. 2015;17(1):11-22.
8. Bunnell BA, Flaat M, Gagliardi C, Patel B, Ripoll C. Adipose-derived stem cells: isolation, expansion and differentiation. Methods. 2008;45(2):115-20.
9. Pittenger MF, Mackay AM, Beck SC, Jaiswal RK, Douglas R,

참고문헌

Mosca JD, et al. Multilineage potential of adult human mesenchymal stem cells. Science. 1999;284(5411):143-7.

10. Shahrokhi S, Menaa F, Alimoghaddam K, McGuckin C, Ebtekar M. Insights and hopes in umbilical cord blood stem cell transplantations. J Biomed Biotechnol. 2012;2012:572821.
11. Tae SK, Lee SH, Park JS, Im GI. Mesenchymal stem cells for tissue engineering and regenerative medicine. Biomed Mater. 2006;1(2):63-71.
12. Miura M, Gronthos S, Zhao M, Lu B, Fisher LW, Robey PG, et al. SHED: stem cells from human exfoliated deciduous teeth. Proc Natl Acad Sci U S A. 2003;100(10):5807-12.
13. Cordeiro MM, Dong Z, Kaneko T, Zhang Z, Miyazawa M, Shi S, et al. Dental pulp tissue engineering with stem cells from exfoliated deciduous teeth. J Endod. 2008;34(8):962-9.
14. Arora V, Arora P, Munshi AK. Banking stem cells from human exfoliated deciduous teeth (SHED): saving for the future. J Clin Pediatr Dent. 2009;33(4):289-94.
15. Mahdavi-Jouibari F, Parseh B, Kazeminejad E, Khosravi A. Hopes and opportunities of stem cells from human exfoliated deciduous teeth (SHED) in cartilage tissue regeneration. Front Bioeng Biotechnol. 2023;11:1021024.
16. Liu Y, Wang L, Liu S, Liu D, Chen C, Xu X, et al. Transplantation of SHED prevents bone loss in the early phase of ovariectomy-induced osteoporosis. J Dent Res. 2014;93(11):1124-32.
17. Lee HS, Jeon M, Kim SO, Kim SH, Lee JH, Ahn SJ, et al. Characteristics of stem cells from human exfoliated deciduous teeth (SHED) from intact cryopreserved deciduous teeth. Cryobiology. 2015;71(3):374-83.
18. Song WP, Jin LY, Zhu MD, Wang H, Xia DS. Clinical trials using dental stem cells: 2022 update. World J Stem Cells. 2023;15(3):31-51.
19. Tsutsui TW. Dental Pulp Stem Cells: Advances to Applications. Stem Cells Cloning. 2020;13:33-42.
20. 이정환. 제2의 임플란트를 기대하며(첨생법). 치의신보. 2023 2023.09.13.
21. 첨단재생의료포털 [Available from: https://www.k-arm.go.kr/main.do.
22. Shi X, Mao J, Liu Y. Pulp stem cells derived from human permanent and deciduous teeth: Biological characteristics and therapeutic applications. Stem Cells Transl Med. 2020;9(4):445-64.
23. Vu HT, Yoon JY, Park JH, Lee HH, Dashnyam K, Kim HW, et al. The Potential Application of Human Gingival Fibroblast-Conditioned Media in Pulp Regeneration: An In Vitro Study. Cells. 2022;11(21).
24. Petrenko Y, Vackova I, Kekulova K, Chudickova M, Koci Z, Turnovcova K, et al. A Comparative Analysis of Multipotent Mesenchymal Stromal Cells derived from Different Sources, with a Focus on Neuroregenerative Potential. Sci Rep. 2020;10(1):4290.
25. Zweigerdt R, Olmer R, Singh H, Haverich A, Martin U. Scalable expansion of human pluripotent stem cells in suspension culture. Nat Protoc. 2011;6(5):689-700.
26. Li J, Xu SQ, Zhao YM, Yu S, Ge LH, Xu BH. Comparison of the biological characteristics of human mesenchymal stem cells derived from exfoliated deciduous teeth, bone marrow, gingival tissue, and umbilical cord. Mol Med Rep. 2018;18(6):4969-77.
27. Naz S, Khan FR, Khan I, Zohra RR, Salim A, Mohammed N, et al. Comparative analysis of dental pulp stem cells and stem cells from human exfoliated teeth in terms of growth kinetics, immunophenotype, self-renewal and multi lineage differentiation potential for future perspective of calcified tissue regeneration. Pak J Med Sci. 2022;38(5):1228-37.
28. Wang H, Zhong Q, Yang T, Qi Y, Fu M, Yang X, et al. Comparative characterization of SHED and DPSCs during extended cultivation in vitro. Mol Med Rep. 2018;17(5):6551-9.
29. Li P, Ou Q, Shi S, Shao C. Immunomodulatory properties of mesenchymal stem cells/dental stem cells and their therapeutic applications. Cell Mol Immunol. 2023;20(6):558-69.
30. Dave JR, Tomar GB. Dental Tissue-Derived Mesenchymal Stem Cells: Applications in Tissue Engineering. Crit Rev Biomed Eng. 2018;46(5):429-68.
31. Chin YT, Liu CM, Chen TY, Chung YY, Lin CY, Hsiung CN, et al. 2,3,5,4'-tetrahydroxystilbene-2-O-beta-D-glucoside-stimulated dental pulp stem cells-derived conditioned medium enhances cell activity and anti-inflammation. J Dent Sci. 2021;16(2):586-98.
32. Gao X, Shen Z, Guan M, Huang Q, Chen L, Qin W, et al. Immunomodulatory Role of Stem Cells from Human Exfoliated Deciduous Teeth on Periodontal Regeneration. Tissue Eng Part A. 2018;24(17-18):1341-53.
33. Yamaza T, Kentaro A, Chen C, Liu Y, Shi Y, Gronthos S, et al. Immunomodulatory properties of stem cells from human exfoliated deciduous teeth. Stem Cell Res Ther. 2010;1(1):5.
34. Vacaru AM, Mazilu AM, Dumitrescu M, Fenyo IM, Gafencu AV, Vacaru AM. Treatment with Mesenchymal Stromal Cells Overexpressing Fas-Ligand Ameliorates Acute Graft-versus-Host Disease in Mice. Int J Mol Sci. 2022;23(1).
35. Zhao Y, Wang L, Jin Y, Shi S. Fas ligand regulates the immunomodulatory properties of dental pulp stem cells. J Dent Res.

참고문헌

2012;91(10):948-54.
36. Dariolli R, Bassaneze V, Nakamuta JS, Omae SV, Campos LC, Krieger JE. Porcine adipose tissue-derived mesenchymal stem cells retain their proliferative characteristics, senescence, karyotype and plasticity after long-term cryopreservation. PLoS One. 2013;8(7):e67939.
37. Al-Saqi SH, Saliem M, Quezada HC, Ekblad A, Jonasson AF, Hovatta O, et al. Defined serum- and xeno-free cryopreservation of mesenchymal stem cells. Cell Tissue Bank. 2015;16(2):181-93.
38. Inc. INA. STEM-CELLBANKER®EX GMP grade [Available from: https://www.iwaichem.com/products/cell-culture/cryopreservation/stem-cellbanker-ex-gmp-grade/.
39. Jaiswal AN, Vagga A. Cryopreservation: A Review Article. Cureus. 2022;14(11):e31564.
40. Princen K, Marien N, Guedens W, Graulus GJ, Adriaensens P. Hydrogels with Reversible Crosslinks for Improved Localised Stem Cell Retention: A Review. Chembiochem. 2023;24(20):e202300149.
41. Rajabzadeh N, Fathi E, Farahzadi R. Stem cell-based regenerative medicine. Stem Cell Investig. 2019;6:19.
42. Kwon SG, Kwon YW, Lee TW, Park GT, Kim JH. Recent advances in stem cell therapeutics and tissue engineering strategies. Biomater Res. 2018;22:36.
43. Buitrago JO, Patel KD, El-Fiqi A, Lee JH, Kundu B, Lee HH, et al. Silk fibroin/collagen protein hybrid cell-encapsulating hydrogels with tunable gelation and improved physical and biological properties. Acta Biomater. 2018;69:218-33.
44. Kurian AG, Singh RK, Patel KD, Lee JH, Kim HW. Multifunctional GelMA platforms with nanomaterials for advanced tissue therapeutics. Bioact Mater. 2022;8:267-95.
45. Lee JH, El-Fiqi A, Mandakhbayar N, Lee HH, Kim HW. Drug/ion co-delivery multi-functional nanocarrier to regenerate infected tissue defect. Biomaterials. 2017;142:62-76.
46. Lee JH, Mandakhbayar N, El-Fiqi A, Kim HW. Intracellular co-delivery of Sr ion and phenamil drug through mesoporous bioglass nanocarriers synergizes BMP signaling and tissue mineralization. Acta Biomater. 2017;60:93-108.
47. Mandakhbayar N, Ji Y, El-Fiqi A, Patel KD, Yoon DS, Dashnyam K, et al. Double hits with bioactive nanozyme based on cobalt-doped nanoglass for acute and diabetic wound therapies through anti-inflammatory and pro-angiogenic functions. Bioact Mater. 2024;31:298-311.
48. Lee CS, Singh RK, Hwang HS, Lee NH, Kurian AG, Lee JH, et al. Materials-based nanotherapeutics for injured and diseased bone. Prog Mater Sci. 2023;135.
49. Bayaraa O, Dashnyam K, Singh RK, Mandakhbayar N, Lee JH, Park JT, et al. Nanoceria-GO-intercalated multicellular spheroids revascularize and salvage critical ischemic limbs through anti-apoptotic and pro-angiogenic functions. Biomaterials. 2023;292.
50. Lee JH, Kim HW. Emerging properties of hydrogels in tissue engineering. J Tissue Eng. 2018;9:2041731418768285.
51. Davaa G, Hong JY, Lee JH, Kim MS, Buitrago JO, Li YM, et al. Delivery of Induced Neural Stem Cells Through Mechano-Tuned Silk-Collagen Hydrogels for the Recovery of Contused Spinal Cord in Rats. Adv Healthc Mater. 2023;12(7):e2201720.
52. Giancola R, Bonfini T, Iacone A. Cell therapy: cGMP facilities and manufacturing. Muscles Ligaments Tendons J. 2012;2(3):243-7.
53. Silva M, Daheron L, Hurley H, Bure K, Barker R, Carr AJ, et al. Generating iPSCs: translating cell reprogramming science into scalable and robust biomanufacturing strategies. Cell Stem Cell. 2015;16(1):13-7.
54. Facklam AL, Volpatti LR, Anderson DG. Biomaterials for Personalized Cell Therapy. Adv Mater. 2020;32(13).
55. 박소라. 첨단재생의료 관련 법 및 규제의 국내외 동향. 대한의학회. 2018.
56. 김민우. 첨단재생의료법의 입법 동향과 시사점. 생명, 윤리와 정책. 2019;3(2):1-18.
57. Knoepfler PS. From bench to FDA to bedside: US regulatory trends for new stem cell therapies. Adv Drug Deliv Rev. 2015;82-83:192-6.
58. Hara A, Sato D, Sahara Y. New Governmental Regulatory System for Stem Cell-Based Therapies in Japan. Ther Innov Regul Sci. 2014;48(6):681-8.
59. Detela G, Lodge A. EU Regulatory Pathways for ATMPs: Standard, Accelerated and Adaptive Pathways to Marketing Authorisation. Mol Ther Methods Clin Dev. 2019;13:205-32.
60. Qiu T, Hanna E, Dabbous M, Borislav B, Toumi M. Regenerative medicine regulatory policies: A systematic review and international comparison. Health Policy. 2020;124(7):701-13.
61. 첨단재생의료 및 첨단바이오의약품 안전 및 지원에 관한 법률, (2023).
62. 식품의약품안전처. 「첨단재생바이오법」자주묻는 질의응답집. 2022.
63. 식품의약품안전처. 세포치료제 품질관리 시험항목 설정 가이드라인. 2023.
64. 첨단재생의료 및 첨단바이오의약품 안전 및 지원에 관한 법률, (2023).
65. Frey NV, Lazarus HM, Goldstein SC. Has allogeneic stem cell

참고문헌

cryopreservation been given the 'cold shoulder'? An analysis of the pros and cons of using frozen versus fresh stem cell products in allogeneic stem cell transplantation. Bone Marrow Transplant. 2006;38(6):399-405.

66. Li C, Zhao H, Cheng L, Wang B. Allogeneic vs. autologous mesenchymal stem/stromal cells in their medication practice. Cell Biosci. 2021;11(1):187.
67. Pierdomenico L, Bonsi L, Calvitti M, Rondelli D, Arpinati M, Chirumbolo G, et al. Multipotent mesenchymal stem cells with immunosuppressive activity can be easily isolated from dental pulp. Transplantation. 2005;80(6):836-42.
68. Kadyk LC, Okamura RM, Talib S. Enabling allogeneic therapies: CIRM-funded strategies for immune tolerance and immune evasion. Stem Cells Transl Med. 2020;9(9):959-64.
69. Collart-Dutilleul PY, Chaubron F, De Vos J, Cuisinier FJ. Allogenic banking of dental pulp stem cells for innovative therapeutics. World J Stem Cells. 2015;7(7):1010-21.
70. Le Blanc K, Tammik C, Rosendahl K, Zetterberg E, Ringden O. HLA expression and immunologic properties of differentiated and undifferentiated mesenchymal stem cells. Exp Hematol. 2003;31(10):890-6.
71. Ringden O, Uzunel M, Rasmusson I, Remberger M, Sundberg B, Lonnies H, et al. Mesenchymal stem cells for treatment of therapy-resistant graft-versus-host disease. Transplantation. 2006;81(10):1390-7.
72. Le Blanc K, Frassoni F, Ball L, Locatelli F, Roelofs H, Lewis I, et al. Mesenchymal stem cells for treatment of steroid-resistant, severe, acute graft-versus-host disease: a phase II study. Lancet. 2008;371(9624):1579-86.
73. Diez JM, Bauman E, Gajardo R, Jorquera JI. Culture of human mesenchymal stem cells using a candidate pharmaceutical grade xeno-free cell culture supplement derived from industrial human plasma pools. Stem Cell Res Ther. 2015;6(1):28.
74. Pilgrim CR, McCahill KA, Rops JG, Dufour JM, Russell KA, Koch TG. A Review of Fetal Bovine Serum in the Culture of Mesenchymal Stromal Cells and Potential Alternatives for Veterinary Medicine. Front Vet Sci. 2022;9:859025.
75. Subbiahanadar Chelladurai K, Selvan Christyraj JD, Rajagopalan K, Yesudhason BV, Venkatachalam S, Mohan M, et al. Alternative to FBS in animal cell culture - An overview and future perspective. Heliyon. 2021;7(8):e07686.
76. 식품의약품안전처. 고위험 첨단재생의료 연구계획 승인 절차 및 방법 등에 관한 규정. 2023.