

Korean Society of Stem Cell and Regenerative Medicine for Locomotor System

연골에 대한 줄기세포 치료

정세한 · 최종혁 · 정 민[✉]

연세대학교 의과대학 정형외과학교실

Stem Cell Therapy in Cartilage

Se-Han Jung, M.D., Chong-Hyuk Choi, M.D., Ph.D., and Min Jung, M.D., Ph.D.[✉]

Department of Orthopaedic Surgery, Yonsei University College of Medicine, Seoul, Korea

Cartilage injury is one of the common problems in a joint with a broad spectrum, from isolated articular cartilage defects to end-stage osteoarthritis. Cartilage has limited regenerative potential, which is more prominent in the elderly patients. Various surgical techniques are performed as treatments for articular cartilage defects. Nevertheless, all existing treatment methods for cartilage damage have their limitations. Hence, stem cell therapy in cartilage has attracted attention as a potential strategy. This review provides information on various stem cell therapies in cartilage currently performed in the orthopedic area. Research progress in this area and the future direction are also described.

Key words: osteoarthritis, cartilage, articular, regeneration, mesenchymal stem cell

서론

무릎의 연골 손상 질환은 흔한 질환 중의 하나로서, 단일 관절 연골 결손에서부터 인공관절 치환술을 요하는 말기 골관절염까지 광범위한 영역에 걸친 질환이다. 관절 연골 손상은 점차적으로 진행할 수 있으며, 일반 성인 인구의 5%~30% 정도가 골관절염의 영향을 받는다고 알려져 있다.^{1,2)} 관절 연골은 제한적인 재생 능력을 갖고 있어 손상된 이후 회복되는 데에 한계가 있으며, 이는 고령에서 더욱 두드러진다.³⁾ 그렇기 때문에 관절 연골 결손 치료에 있어 연골 재생에 관한 완전한 치료는 임상적으로 아직까지 난제로 남아있다.

현재 관절 연골 결손에 대한 수술적 치료로서 다양한 술식이 시행되고 있다. 가장 보편적으로 널리 사용되는 술식으로는 미세골절술(microfracture)이나 미세천공술(microdrilling)과 같은

골수자극술(bone marrow-stimulating procedures)이 있다. 그 외에 골연골 조직 자체를 이식(whole-tissue transplantation)하는 술식인 자가 골연골 이식술(osteochondral autograft transfer) 및 동종 골연골 이식술(osteochondral allograft)이 있다. 또한 세포 기반 치료(cell-based therapy)로 자가 연골세포 이식술(autologous chondrocyte implantation, ACI) 등이 1세대부터 시작되어 3세대로 점차 발전해 나가며 시행되고 있다. 미세골절술과 같은 골수자극술은 많은 연구들을 거쳐 보고된 바와 같이, 수술적 치료 이후 연골 결손 부위에 관절연골 본연의 초자연골보다는 섬유연골로 생성되는 것으로 알려져 있어 장기적으로 기능 감소가 초래될 수 있다.⁴⁾ 자가 골연골 이식술은 공여 부위 합병증에 대한 우려로 작은 관절 연골 결손에서 적용 가능하며, 복잡한 기하학적 요소들을 가지고 있는 이식 부위에는 연골 두께나 모양을 정확하게 맞추기가 힘들다는 단점도 있다. 또한 동종 골연골 이식술은 공여 조직을 구하기 힘들고, 현실적으로 국내에서는 시행이 제한적이다. 자가 연골세포 이식술은 조직학적으로 보다 양질의 초자연골을 생성하고, 장기 추시 결과 우수한 임상적, 기능적 결과를 갖는 것으로 보고되고 있다.^{5,6)} 하지만, 자가 연골세포 이식술 연골 배양 및 이식을 위한 연골 채취술이

Received February 27, 2023 Revised June 25, 2023 Accepted June 26, 2023

✉Correspondence to: Min Jung, M.D., Ph.D.

Department of Orthopaedic Surgery, Yonsei University College of Medicine, 50-1

Yonsei-ro, Seodaemun-gu, Seoul 03722, Korea

TEL: +82-2-2228-2181 FAX: +82-2-363-1139 E-mail: jmin1103@yuhs.ac

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-7527-4802>

추가적으로 필요하고, 연골 공여부위 합병증의 가능성, 상대적으로 비싼 비용 등이 단점으로 거론되고 있다. 이러한 여러 기존 치료들의 단점들을 고려할 때, 이상적인 관절 연골 결손 치료를 찾기 위한 노력이 지속적으로 이어지고 있으며, 이는 줄기세포 치료에 대한 관심으로 이어지고 있다.

본 종설에서는 현재 정형외과 영역에서 연골 손상에 대하여 시행하고 있는 줄기세포 치료, 즉 중간엽 줄기세포(mesenchymal stem cell, MSC)를 이용한 치료에 대한 기본적 정보와 분류에 대하여 기술하고, 현재까지 시행된 전임상 결과 및 임상적 적용, 나아가 추가적으로 진행되고 있는 연구 진행 상황과 향후 방향에 대하여 논하려 한다.

본 론

1. 연골 손상에 대한 줄기세포 치료

관절 연골 결손 치료의 맥락에서 줄기세포 치료는 대부분 중간엽 줄기세포를 이용한 치료를 의미한다. 중간엽 줄기 세포는 성체 다분화능 간질 세포(adult multipotent stromal cell)이며, 자기 갱신 능력(self-renewal)과 조골세포, 지방세포, 근육세포, 연골세포 등 여러 계통의 세포로 분화할 수 있는 능력을 가지고 있는 세포이다.⁷⁾ 이러한 다양한 계통의 세포로의 분화는 각 계통 특이 성장 인자 및 신호 전달 경로에 의해서 결정되게 되며, 연골세포 형성(chondrogenesis) 과정 또한 여러 전사 인자 신호에 의한 것으로 알려져 있다.^{8,9)} 중간엽 줄기 세포는 생체 내에서 골수, 지방 조직, 골막, 활막 등에서 일반적으로 발견되고, 임상적으로는 골수나 지방 등에서 채취한 줄기세포가 보편적으로 치료에 이용되고 있다.

중간엽 줄기세포는 직접적인 연골세포 형성 측면을 포함하여 여러가지 장점을 가지고 있어, 연골 손상 치료에 있어 적절한 대안으로 고려할 수 있다. 우선, 중간엽 줄기세포는 배양이 용이하고, 분화를 지속하면서도 자기 갱신 능력이 있다.¹⁰⁾ 둘째, 중간엽 줄기세포는 주변분비 활동(paracrine activity)이 있어, 성장 인

자와 사이토카인을 분비하여 연골세포 증식(proliferation)과 혈관생성(angiogenesis)을 촉진하는 것으로 알려져 있다.^{11,12)} 이 주변분비 활동에 의하여 분비된 vascular endothelial growth factor, transforming growth factor 등과 같은 인자들은 중간엽 줄기세포가 연골 병변으로의 이동(migration)을 돕는 역할도 하게 된다.¹³⁾ 마지막으로, 중간엽 줄기세포는 면역조절기능(immunomodulatory)이 있다고 알려져 있다. 중간엽 줄기세포의 성장 인자가 T세포를 억제하거나 B세포의 항체 생성을 억제하여 면역거부반응의 위험을 낮추는 것으로 보고된다.^{14,15)}

이와 같은 여러 장점들로 인하여 중간엽 줄기세포는 기존 관절 연골 결손 치료의 대안으로 시행되고 있으며, 많은 연구 또한 진행되어 왔다. Jovic 등¹⁶⁾이 보고한 바에 의하면 2021년 7월까지 중간엽 줄기세포에 관하여 등록된 임상 연구가 전세계적으로 총 1,000여가 넘었고, 최근에 들어서는 더 가파르게 늘어나는 경향을 보였다. 이 중 한국에서 시행된 연구는 총 78개로 중국과 미국에 이어 세 번째로 많은 임상 연구가 등록되어 있다. 근골격계 분야에 시행된 연구가 약 20%로 가장 많은 비중을 차지하고 있으며, 이 임상 연구 중 국내 개발된 동종 제대혈 중간엽 줄기세포 치료제에 대한 연구를 대표적으로 언급하기도 하였다. 이처럼 중간엽 줄기세포에 대한 국내 및 국제적 관심은 객관적인 수치에서도 드러나고있으며, 그 중심에는 연골 결손 치료를 포함한 근골격계 치료가 자리잡고 있다.

2. 줄기세포 치료의 분류

연골 결손에 대한 중간엽 줄기세포 치료는 해당 줄기세포의 세포 공급원(cell source), 사용되는 줄기세포의 형태, 임상적 적용 방법에 따라 분류할 수 있다(Fig. 1).

1) 세포 공급원(cell source)에 의한 분류

줄기 세포는 골수(bone marrow), 지방 조직(adipose tissue), 활막(synovium), 제대혈(umbilical cord blood), 말초 혈액(peripheral blood) 등 다양한 조직에서 얻을 수 있다. 어떤 조직에

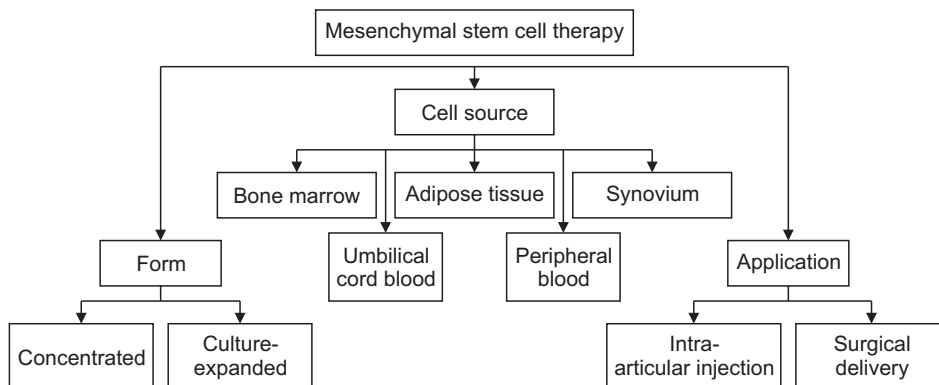


Figure 1. Classification of mesenchymal stem cell therapy.

서 얻어졌는가에 따라서 줄기세포는 각각 세포공급원에 따라 명명될 수 있다. 또한 세포 공급원에 따라서 세부적인 특성이 상이할 수 있으며 각각의 장단점을 지닌다.¹⁷⁾

2) 사용되는 형태에 의한 분류(culture expanded or concentrated)

여러 세포 공급원으로부터 적절하게 채취된 이후 줄기세포를 포함하는 흡인액(aspirate)은 원심분리(centrifugation)를 거쳐 농축액(concentrate) 형태가 되고 농축액(concentrate) 상태로 환자에게 적용될 수 있다. 또 다른 형태로는 얻어진 흡인액이나 조직에서 줄기세포에 대한 선택적 배양 과정을 거쳐 확장시킨 상태(culture-expanded)로도 사용될 수 있다. 줄기세포 치료를 다루는 많은 논문 등에서 배양 과정을 거치지 않은 농축액과 배양 과정을 거쳐 확장된 줄기세포 모두를 단순히 “줄기세포 치료”라는 이름 아래 혼용하는 경우가 빈번하다. 하지만 농축액의 경우 포함된 유핵세포 중 줄기세포는 세포 공급원에 따라 약 0.4%~4.0% 정도에 해당될 만큼 작은 분율(fraction)의 줄기세포를 포함하는 비균질(heterogeneous)의 세포 집단을 가지고,¹⁸⁾ 배양 확장된 줄기세포 현탁액은 상대적으로 균질한(homogeneous) 많은 양의 줄기세포를 포함하는 세포 집단을 가진다. 그렇기 때문에 각각의 형태의 줄기세포 치료법을 명명할 때에 이 두가지 형태를 정확히 나누어 사용하여야 한다. 예를 들어 가장 보편적으로 사용되고 있는 골수를 세포 공급원으로 하는 줄기세포 치료는 골수 유래 중간엽 줄기세포(bone marrow-derived mesenchymal stem cell, BM-MSC)와 골수 흡인 농축액(bone marrow aspirate concentrate, BMAC)을 사용한 치료로 구분되어야 할 것이다. 배양 확장된 줄기세포와 농축액은 각각 장단점이 존재한다. 배양 확장된 줄기세포는 줄기세포의 분율이 높을 수 있겠지만, 여러 단계를 거치면서 비용과 시간이 들고, 오염의 위험 등이 증가할 수 있다. 농축액 형태는 단순하고 적은 단계를 거친다는 점과 적은 줄기세포 함량에 비해 연골 형성에 긍정적인 영향을 줄 수 있는 풍부한 성장인자를 가지고 있다는 점이 장점으로 언급된다.¹⁹⁾ 이에 반해 적은 줄기세포와 비균질적인 세포 집단을 갖게 될 뿐만 아니라 환자나 채취된 조직의 상태, 농축 기계에 따라 농축액의 성분이 상이할 수 있기 때문에 효과에 대한 불확실성이 존재할 수 있다.^{19,20)} 치료의 형태에 따른 연골 재생 결과와 임상 결과의 차이에 대하여 두 치료를 직접적으로 비교한 연구는 현재까지 없는 상태이고, 이러한 장단점을 고려하여 환자에 따라 치료 결정이 이루어져야 할 것이다.

3) 임상적 적용 방법에 의한 분류(injection or implantation)

줄기세포 치료는 임상적 적용 방법에 따라서 관절강내 주사 방법과 수술적 치료를 통하여 병변 부위에 직접 이식하는 방법으로 나눌 수 있다. 관절강내 주사는 그 자체로 관절강내 직접 주사하

는 방법으로 특별한 마취 상태를 요하지 않고, 주사 제제가 준비된 상태라면 외래에서도 적용 가능한 방법이다. 수술적 치료로서 병변 부위에 직접 줄기세포를 적용하는 방법은 지지체(scaffold)나 보조제(adjutant)와 함께 관절 연골 결손 부위에 직접적으로 관절절개 혹은 관절경적으로 적용하는 것을 의미한다.

3. 각 중간엽 줄기세포의 특징과 임상 적용 및 결과

1) 골수: 골수 유래 중간엽 줄기세포, 골수 흡인 농축액

골수는 중간엽 줄기세포의 상대적으로 풍부한 세포 공급원이고 채취가 용이하기 때문에 골수 유래 중간엽 줄기세포는 가장 먼저 치료에 이용된 바 있으며,²¹⁾ 그 특성도 가장 잘 알려져 있다. 성인의 골수에는 다양한 분화 단계의 유핵 세포(nucleated cell)들이 존재하는데, 이 유핵 세포 중 중간엽 줄기세포는 극히 일부만 존재한다(0.001%~0.01%). 골수 내 성체 줄기세포 중 대부분은 중간엽 줄기세포보다는 조혈 줄기세포이기 때문이다.^{22,23)} 그렇기 때문에 임상적 적용을 위해서는 농축을 하거나 배양 확장을 시행하는 것이 효과적이다. 원심 분리를 통한 농축 과정을 거치면 골수 흡인액에 포함된 중간엽 줄기세포, 혈소판 및 연골 형성에 긍정적으로 작용하는 여러 성장 인자들의 농도가 유의미하게 증가한다고 보고된 바 있다(중간엽 줄기세포, 4.4배~41.2배).¹⁹⁾ 또한, 배양을 통한 확장 과정을 거치면 줄기세포의 농도가 100배에서 많게는 10,000배까지 확장될 수 있다. 골수 유래 중간엽 줄기세포나 골수 흡인 농축액에 포함된 골수 유래 중간엽 줄기세포의 장점으로는 상대적으로 강한 증식 능력, 좋은 연골형성능(chondrogenic potential)이 언급되고, 손상에 강해 비교적 저장과 운반에 용이하다는 장점도 가지고 있다.²⁴⁾ 이에 여러 가지 형태로 정형외과 영역에서 임상적으로 적용되고 있으며, 임상적 적용 결과 또한 대부분 우수한 것으로 보고되고 있다.²⁵⁾

(1) 골수 유래 중간엽 줄기세포의 임상 적용 및 결과

관절 연골 치료에서 골수 유래 중간엽 줄기세포의 적용은, 보고된 연구 결과들에 따르면 대부분 우수한 결과를 갖는 것으로 알려져 있다.²⁵⁾ Wakitani 등²⁶⁾은 근위경골절골술(high tibial osteotomy)과 동시에 관절 연골 병변 부위에 골수 유래 중간엽 줄기세포와 콜라겐 젤을 골막에 포매(embedding)하여 이식한 결과, 세포를 첨가하지 않은 군과 비교하였을 때 통증이나 기능적 점수에서는 유의미한 차이를 보이지는 않았지만, 관절경적 및 조직학적으로 우월한 결과를 보고하였다. Nejadnik 등²⁷⁾은 관절 연골 결손에 대하여 골수 유래 중간엽 줄기세포 치료와 자가 연골세포 이식술을 비교하는 연구를 시행하였는데, 임상 결과 상 유의미한 차이가 없다고 보고하였다. Wong 등²⁸⁾은 골수 유래 중간엽 줄기세포 주사 치료에 대하여 전향적으로 무작위배정 대조군 임상 시험을 시행하였다. 해당 연구에서는 내반 변형이 있는 골관절염 환자에서 근위경골절골술과 미세골절술을 함께 시행하고, 수술 후 3주째 골수 유래 중간엽 줄기세포와 히알루론산을 함

계 관절강내 주사하고 대조군으로 히알루론산만 주사한 환자군과 비교하였다. 연구 결과, 줄기세포 치료군에서 International Knee Documentation Committee (IKDC), Lysholm, Tegner 점수가 통계학적으로 유의미하게 우월한 결과를 얻었고, 추시 자기공명영상(magnetic resonance imaging, MRI)에서도 우월한 Magnetic Resonance Observation of Cartilage Repair Tissue 점수를 보였다. Lee 등²⁹⁾은 (1) 관절경적 미세골절술을 시행하며 골수 흡인을 시행하고 추후 골수 유래 중간엽 줄기세포를 배양 확장하여 외래에서 주사한 환자군과 (2) 부분 마취 하 1차적으로 골수 흡인 후 추후 2차적으로 배양 확장된 골수 유래 중간엽 줄기세포를 관절절개를 통해 수술적 이식한 환자군을 비교하였는데, 두 그룹에서 유의미한 차이를 얻지는 못했다.

(2) 골수 흡인 농축액의 임상 적용 및 결과

골수 흡인 농축액은 골수 유래 중간엽 줄기세포와 달리 한 번의 수술로 시행 가능하다는 장점을 가지고 있으며, 골수 유래 중간엽 줄기세포의 배양 확장 과정에서 필요한 비용과 시간, 오염과 유전적 불안정성의 가능성 등을 줄일 수 있기 때문에 매력적인 선택 방안일 수 있다. 골수 흡인 농축액은 비균질적인 세포 집단을 가지고 있으며, 이 중 중간엽 줄기세포는 적은 비율로만 포함하고 있는 단점이 있지만, 줄기 세포에 대하여 연골 수복 과정에 작용할 수 있는 다른 선조 세포(progenitor cell) 및 성장 인자들을 포함하기 때문에, 연골 결손 치료에 효과적일 수 있다.

연골 결손의 치료에 대한 골수 흡인 농축액의 사용은 문헌 고찰들을 통하여 그 임상 결과를 확인할 수 있다.^{30,31)} 대부분의 연구에서 단기간 혹은 중기간 추시 결과 매우 우수한 임상 결과를 나타내어, 골수 흡인 농축액이 연골 결손의 치료에 있어 효과적인 치료임을 시사하였다. 하지만 이면으로는 보고된 대부분의 연구들이 비교 연구보다는 사례군 연구(case series study)였으며, 높은 수준의 근거를 제공하는 연구는 드물었다. 수준 II의 비교적 높은 수준의 연구로서 Gobbi와 Whyte³²⁾는 골수 흡인 농축액을 히알루론산 기반 지지체와 함께 이식한 환자군과 미세골절술을 시행한 환자군을 비교하였다. 해당 연구에서 2년 및 5년 추시 결과, IKDC 객관적 점수상 골수 흡인 농축액을 시행한 환자군에서 더 우수한 임상 결과를 얻었다. 하지만 비교적 높은 수준의 연구임에도 불구하고 무작위 배정을 시행하지 않았고 시험자 가림(blinded) 및 독립된 평가 과정을 거치지 않았다. 또한 함께 동반된 수술 절차도 다양해서 방법론적으로 여러 잠재적 바이어스 가능성을 갖고 있다. 이처럼, 모든 종류의 줄기세포 치료 연구와 마찬가지로 골수 흡인 농축액과 관련된 연구에서도 더 높은 수준의 근거를 제공하는 연구들이 필요한 상황이다.

2) 지방 조직: 지방 조직 유래 중간엽 줄기세포, 지방 유래 기질 혈관 분획

인간의 지방 조직에서 분화능을 가지는 전구세포(precursor)의

발견은 1976년 처음 이루어졌다.³³⁾ 지방 조직 유래 중간엽 줄기세포(adipose tissue-derived mesenchymal stem cell, Ad-MSC)는 인간 지방 조직 흡인액의 기질 혈관 분획에서 처음 확인이 되었고, 배양 확장을 통해서 얻어졌다.³⁴⁾ 지방 유래 기질 혈관 분획(adipose tissue stromal vascular fraction, Ad-SVF)은 지방 조직이나 지방 흡인물의 원심 분리를 통해서 얻어진 지방 조직의 단핵 세포들의 분획이다. 지방 조직 유래 중간엽 줄기세포는 배양 확장을 통하여 얻어진 상대적으로 균질적인 세포 집단인데 반하여 지방 유래 기질 혈관 분획은 비균질적으로 여러 세포들을 포함하고 있으며, 이 세포들 중 지방 조직 유래 중간엽 줄기세포는 1%~10% 정도의 비율을 가지고 있는 것으로 알려져 있다.³⁵⁾ 지방 조직 유래 중간엽 줄기세포는 골수보다는 다양한 곳에서 반복적이고 최소침습적으로 얻어질 수 있는 지방조직에서 유래하기 때문에 임상적 사용에 장점을 지니고 있고, 골수에서와 같은 양의 흡인물이 포함하는 중간엽 줄기세포를 비교하였을 때 지방조직에서 골수에 비하여 약 500배 정도 더 많은 중간엽 줄기세포를 포함하고 있다.³⁶⁾ 하지만 지방 조직 유래 중간엽 줄기세포는 골수유래 중간엽 줄기세포와 비교한 연구에서 연골형성 능력이 더 열등한 것으로 보고된 바 있다.³⁷⁾

(1) 지방 조직 유래 중간엽 줄기세포의 임상 적용 및 결과

많은 연구에서 줄기세포 치료라고 언급하였지만, 엄밀한 기준을 가지고 확인을 하였을 때 대부분이 지방 유래 기질 혈관 분획을 이용한 연구였으며 배양 확장을 거쳐 얻어진 지방 조직 유래 중간엽 줄기세포를 이용한 연구는 많지 않았다. 한 연구에서는 복부 지방 조직으로부터 얻어진 지방 조직 유래 중간엽 줄기세포를 배양 확장하여 진단적 관절경 하에 주사하는 방식으로 지방 조직 유래 중간엽 줄기세포의 안전성과 효능을 확인하기 위한 1상 연구를 진행한 바 있다. 이어진 2상 연구에서는 9명을 대상으로 높은 용량의 지방 조직 유래 중간엽 줄기세포를 주사하였으며, 임상 결과를 확인하였을 때 특별한 부작용(adverse effect) 없이 환자들의 통증과 기능이 호전되었고, 연골 결손이 초자연골 형태로 수복되면서 크기가 줄어든 것을 확인하였다.³⁸⁾ 또 다른 한 연구에서는 복부 지방 조직 흡인물로부터 원심분리 및 배양 확장한 지방 조직 유래 중간엽 줄기세포를 주사하는 1상 연구를 시행하였으며, 이 연구에 참여한 환자들에서도 부작용 없이 환자들의 통증 및 기능 개선이 있었다.³⁹⁾

(2) 지방유래 기질 혈관 분획의 임상 적용 및 결과

지방 유래 기질 혈관 분획을 임상적으로 적용한 연구는 배양 확장시킨 지방 조직 유래 중간엽 줄기세포를 이용한 연구보다 많이 존재한다. 이 연구들 중 지방 유래 기질 혈관 분획을 주사한 환자군과 주사하지 않은 환자군에서 효과를 비교하는 몇몇 연구들이 있다. 한 연구에서는 골관절염 환자에서 관절경적 변연절제술(debridement)을 시행하고 슬개골하 지방 조직(infrapatellar fat pad)을 채취하여 지방 유래 기질 혈관 분획을 얻었다. 이

후 지방 유래 기질 혈관 분획과 혈소판 풍부 혈장(platelet rich plasma, PRP)을 함께 주사한 환자군과 혈소판 풍부 혈장만 주사한 환자군을 비교하였다.⁴⁰⁾ 양 군의 환자들은 임상 결과 상에 통계학적으로 유의미한 차이를 보이지는 않았지만, 수술 전과 비교한 기능 상의 호전 정도를 비교해보았을 때 줄기세포를 추가한 환자군에서 호전 정도가 큰 결과를 보였다. Kim 등⁴¹⁾이 시행한 연구에서는 거골 골연골 병변에 대하여 관절경적 미세골절술을 시행한 후 지방 유래 기질 혈관 분획을 주사한 환자군과 주사하지 않은 환자군을 비교하였다. 이때 지방 유래 기질 혈관 분획을 주사한 환자군에서 유의미하게 우월한 증상 호전을 보인다고 하였다.

3) 활막: 활막 유래 중간엽 줄기세포

활막 유래 중간엽 줄기세포(synovium-derived mesenchymal stem cell, Sy-MSC)는 2001년 무릎관절의 활막으로부터 처음 얻어졌다.⁴²⁾ 해당 연구에서 활막 유래 중간엽 줄기세포는 계대배양을 거듭하여도 세포 공여 개체의 연령과 관련없이 적은 세포 노쇠(cell senescence)를 보이고, 연골분화능과 증식률이 크게 감소하지 않는다는 장점을 보였다. 이후 특성에 관한 생체의 연구들에서 활막 유래 중간엽 줄기세포는 다른 조직에서 얻어진 중간엽 줄기세포보다 연골형성능이 우수한 것으로 밝혀졌다.⁴³⁾ 이를 바탕으로 연구자들은 동물 생체 시험을 진행하였는데, Koga 등⁴⁴⁾이 시행한 연구에서 토끼의 대퇴골 전측 골연골 결손에 활막 유래 중간엽 줄기세포를 이식한 결과, 연골이 광범위하게 형성되면서 연골 결손이 수복되는 것을 확인하였다. Lee 등⁴⁵⁾이 토끼를 이용하여 시행한 연구에서도 활막 유래 중간엽 줄기세포와 PRP를 함께 이식한 결과 골연골 결손이 성공적으로 회복되는 것을 확인하였다. 활막에서는 골수나 지방조직에서와 같이 농축액의 형태로 사용한 결과 보고를 찾지 못하였다.

최근 활막 유래 중간엽 줄기세포를 인간에 임상 적용한 연구 결과들이 보고된 바 있다. Akgun 등⁴⁶⁾은 무릎 연골 결손에 막 세포 구조물(membrane cell construct)을 이용하여 활막 유래 중간엽 줄기세포 이식과 자가 연골세포 이식술을 각각 시행한 환자군을 비교하여 2년 추시 결과를 보고하였다. 양측 환자군은 모두 추시 MRI 상 우수 혹은 매우 우수한 연골 수복 상태를 보였으며, 활막 유래 중간엽 줄기세포 환자군에서 유의미하게 우월한 주관적 기능 점수를 보여, 발전된 연골 결손 치료로서 잠재성을 보였다. Shimomura 등⁴⁷⁾은 사례군 연구로 5명의 환자에 대해 2단계 절차로 수술적 치료를 시행하였다. 첫 단계에서 관절경적 평가 및 생검을 시행하여 정확한 연골 병변의 크기와 활막 조직을 얻은 후, 두번째 단계에서 활막 유래 중간엽 줄기세포를 포함한 조직 공학적 구조물(tissue-engineered construct)을 제작하여 연골 결손 부위에 이식하는 수술을 진행하였다. 그 결과 우수한 임상 결과를 얻었으며, 이차적 관절경, 조직 검사 및 추시 MRI 검사

에서 우수한 연골 수복 결과를 얻었다.

4) 제대혈: 인간 제대혈 중간엽 줄기세포

인간 제대혈 중간엽 줄기세포(human umbilical cord blood mesenchymal stem cell, hUCB-MSC)는 수십년간 혈액 질환 등을 치료하는 데 사용되어 왔다. 그렇기 때문에 인간 제대혈 중간엽 줄기세포의 분리 방법, 증식, 분화능 등과 같은 특성이 많은 연구들을 통하여 잘 밝혀져 있다. 인간 제대혈 중간엽 줄기세포는 높은 증식률(proliferation rate)을 보이고 장기간 배양 확장에도 핵형이 유지되는 유전학적 안정성을 지닌다. 골수나 지방조직에서 얻어진 중간엽 줄기세포와 비교하였을 때 연골형성능과 면역조절능 면에서도 우월하거나 적어도 대등하다고 보고되었다.^{48,49)} 또한 가장 큰 장점으로는 면역원성(immunogenicity)이 작다는 것이다. 작은 면역원성은 동종 이식을 시행할 때 조직 적합성 검사를 필요로 하지 않기 때문에 동종 이식을 용이하게 한다. 이러한 특성들이 인간 제대혈 중간엽 줄기세포가 하나의 줄기세포 상품으로 사용 가능하게 한다.

최근 연구를 통하여 인간 제대혈 중간엽 줄기세포의 무릎 골관절염 치료에 대한 임상적 결과가 보고되었다. 1/2 상 임상 연구에서 인간 제대혈 중간엽 줄기세포와 히알루론산을 함께 골관절염 연골 결손에 이식한 결과 통증 및 기능이 호전되었으며, 7년 이상 추시 결과 유의미한 악화 소견을 보이지 않았다. 또한 조직학적 검사 및 MRI 검사상 유사 초자연골의 재생을 보이는 것을 확인하였다.⁵⁰⁾ 후속으로 이루어진 3상 무작위배정 대조군 연구에서 International Cartilage Repair Society (ICRS) 4단계 전측 관절 연골 결손에 대하여 인간 제대혈 중간엽 줄기세포를 이식한 환자군과 미세절골술을 시행한 환자군을 비교하였다. 수술 후 48주째 이차적인 관절경을 시행하였으며, 5년 동안 추시 관찰을 시행하였다. 48주째 시행한 관절경 검사상 ICRS 단계가 1 단계 이상 호전을 보인 비율은 인간 제대혈 중간엽 줄기세포 그룹에서 97.7%, 대조군에서 71.1%로 보고되어, 인간 제대혈 중간엽 줄기세포 그룹이 보다 향상된 연골 생성을 보였다. 또한, 단기 추시 결과 상에는 유의미한 차이를 보이지 않았지만 5년 추시 결과 임상적으로 통증과 기능 개선에 우월한 결과를 보였다.⁵¹⁾ 해당 연구에 참가한 환자들의 평균 연령은 약 55세 정도였으며, 해당 연구는 상대적으로 고령의 환자에 있어서 큰 전측 연골 병변에 대하여 인간 제대혈 중간엽 줄기세포가 효과적인 치료 방안일 수 있음을 시사하였다.

5) 말초 혈액: 말초 혈액 중간엽 줄기세포, 말초 혈액 선조 세포
쉽게 반복적으로 채취될 수 있는 말초 혈액도 선조세포(progenitor cell)를 포함하고 있기 때문에 현재 재생 의학에서 대체 세포 공급원으로 생각되고 있다. 그러나 말초 혈액의 선조세포 중 중간엽 줄기세포는 이 세포 집단에서 극히 일부이다.⁵²⁾ 말초혈액에

순환하는 중간엽 줄기세포가 있는데, 이들은 손상된 조직의 회복을 위하여 골수로부터 말초 혈액을 통하여 이동한다.⁵³⁾ 이러한 사실에 근거하여, 연구자들은 혈액 가동화(blood mobilization) 기술 등을 이용하여 말초혈관에 있는 선조세포들을 증가시킬 수 있기에, 연골 생성에 쓰일 줄기 세포의 공급원으로서 말초혈액의 가능성을 열어두었다.⁵⁴⁾ 또한 말초 혈액 중간엽 줄기세포(peripheral blood mesenchymal stem cell, PB-MSC)는 골수 유래 중간엽 줄기세포와 동등한 연골분화능을 가지는 것으로 보고되었고,⁵⁵⁾ 여러 동물 연구를 통해서 말초 혈액 중간엽 줄기세포가 연골 결손 치료에 효과적인 치료 방법이 될 수 있는 가능성을 보여주었다.^{56,57)}

임상적으로 관절 연골 결손의 치료를 위해 말초 혈액 선조 세포(peripheral blood progenitor cells, PB-PC)를 관절강내 주사한 몇몇 연구가 있었다.^{58,59)} 대표적인 한 연구에서는 미세천공술을 시행한 후 히알루론산과 함께 자가 말초 혈액 선조 세포를 주사하였고, 유사 초자연골(hyaline-like cartilage)이 수복되는 것을 확인하였다.⁵⁹⁾ 추가적으로 비교 연구를 시행한 결과, 미세천공술 단독으로 시행했을 때보다 말초 혈액 선조 세포를 추가적으로 주사하였을 때 더 우수한 연골 수복을 얻을 수 있었다.⁵⁸⁾

4. 최근 연구 진행 상황 및 향후 방향

1) 중간엽 줄기 세포 유래 엑소솜(mesenchymal stem cell derived exosome)

근래 심층적인 연구가 진행되면서, 중간엽 줄기세포의 주된 기능으로 다양한 물질을 분비함으로써 주변 다른 세포들에 신호를 전달을 하여 염증을 감소시키고 회복을 촉진하는 ‘주변 분비 활동(paracrine activity)’이 주목받고 있다.^{60,61)} 중간엽 줄기세포에서 분비되는 엑소솜(exosome)은 이 주변 분비 효과에 중요한 역할을 한다. 엑소솜이란 거의 모든 종류의 세포에서 분비되는 세포외 소포(extracellular vesicle)로, 여러 물질을 포함하고 있어 주변 세포에 다양한 신호 전달을 할 수 있는 매개체 역할을 한다. 이 엑소솜이 연골세포들 사이의 정보 전달에 관여하고 생리적 기능을 조절하는 것으로 보고되고 있으며 현재까지 연구 결과, 중간엽 줄기세포 유래 엑소솜의 연골 치료에서의 작용 기전은 다음과 같다. (1) 연골세포의 자멸사를 억제하면서 연골세포의 증식과 이동을 촉진한다. (2) 단백질 합성을 촉진하고 연골세포의 세포외 기질 분해를 억제한다. (3) 미토콘드리아 기능을 회복하여 연골세포 내 에너지 균형을 개선한다. (4) 면역 반응을 억제하고 대식세포를 조절하여 연골 수복을 촉진한다.⁶²⁾ 이러한 기전들을 바탕으로 중간엽 줄기세포 유래 엑소솜(MSCs-derived exosome)의 사용도 관절 연골 결손이나 골관절염의 치료에 잠재적인 후보로 관심을 받고 있다. 현재 중간엽 줄기세포 유래 엑소솜의 효능에 대한 연구는 예비 임상 단계에 있다. 아직 쥐에 시행한 연구가 대부분이고 상대적으로 큰 동물에 시행된 동물 연구

도 드문 상태이다. 인간에 대한 임상적 적용 단계까지는 아직 거쳐야 할 과정이 많고, 가장 적절한 적용 방법 또한 지속해서 연구되어야 할 것이다.

2) 중간엽 줄기세포 치료: 현재 문제점과 향후 연구 방향

중간엽 줄기세포 치료는 여러 전임상 및 임상 결과를 통하여 단기 추시 및 중기 추시 결과 상 우수한 임상적, 방사선학적, 조직학적 결과를 보이며 하나의 유망한 치료 방안으로 가능성을 보여주고 있다. 그렇지만, 그와 동시에 아직도 풀어야 할 많은 의문이 남아있다. 우선 중간엽 줄기세포를 이용한 치료에 대한 연구들에 있어, 연구 설계와 결과 보고의 일관성에 문제가 있을 수 있다. Piuzzi 등⁶³⁾이 조사한 바에 따르면, 미국의 수많은 의료기관에서 줄기세포를 이용한 치료는 환자에게 평균 5,000달러 이상의 많은 일회성 비용이 청구되고, 80% 이상의 환자가 이 치료로 인하여 증상 호전 및 우수한 결과를 갖는다고 한다. 하지만 판촉 부분에서 언급되는 치료 효과는 보고된 연구 문헌들의 결과와는 다소 차이가 있고, 이에 대하여 임상의로서 반드시 인지하여야 한다. 같은 맥락에서 줄기세포 치료에 관하여 근래에 들어 많은 임상 연구가 등록되고 있지만, 아직까지는 수준 I, II의 높은 단계의 근거를 제공하는 연구는 드물다. 무작위배정이나 잘 구조화된 대조군을 가지는 비교 연구가 드물고, 많은 연구에서는 방법론적으로 여러 잠재적 바이어스 가능성이 존재한다. 이에 추후 연구는 높은 수준의 근거를 제공할 수 있는 방향으로 이루어져야 할 것이고, 줄기세포 치료의 효능 및 안정성에 대한 단순 제시뿐만 아니라, 미세골절술, 골연골 이식술, 자가 연골세포 이식술과 같은 확립된 연골 수복 치료 방법들과의 비교 연구들을 통하여 임상적 적용에 보다 확실한 근거를 제공하여야 할 것이다. 또한, 줄기세포 치료에 있어서 세부적인 적용 방법에 대해서는 아직 확립된 바가 없는 상태이다. 주사 치료에 대해서는 단순한 효능뿐만 아니라 적정 용량, 연속 주사(serial injection)의 효과와 적정 주기 등에 대해서도 연구가 필요할 것이고, 수술적 이식을 시행하는 줄기세포 치료에 대해서도 적절한 이식 방법, 줄기세포의 적절한 보조제(adjutant)나 지지체(scaffold) 등을 찾는 연구가 필요할 것으로 생각된다.

3) 줄기세포 치료의 국내 현황

현재 국내에서는 농축액의 형태로 시행되는 골수 흡인 농축액과 동종 제대혈 중간엽 줄기세포인 카티스템이 빈번하게 사용되고 있다. 골수 흡인 농축액 치료는 2012년 신의료기술 고시 제 2012-1호에 의하여 15세 이상, 50세 이하 연령에서 외상, 박리성 골연골염으로 인한 2 cm²-10 cm² 크기의 연골손상(ICRS 3-4도)에 시행하는 비급여 치료로 고시되어 사용되고 있다. 골수용으로 국내 식품의약품안전청의 허가를 득한 원심분리기를 사용하여 농축액을 얻은 후, 콜라겐이나 히알루론산 막을 지지대로

사용하여 이식하는 방법을 사용한다.

카티스템은 퇴행성 또는 반복적 외상으로 인한 ICRS 4도에 해당하는 연골 병변에 대하여 사용이 허가된 허가사항에 해당하는 하나의 비급여 약제이다. 비급여 약제를 투여하는 행위 또한 비급여 치료로 분류되기 때문에 카티스템 약제를 투여하는 행위 또한 비급여 치료에 속한다.

이 외의 치료가 임상적으로 적용되어 상용화되기까지는 많은 절차가 거쳐야 될 것으로 생각된다. 국내 많은 기초연구가 진행되고 있지만, 실제 환자에게 임상적으로 적용된 경우는 많지 않다. 이전에 언급한 바와 같이 연세사랑병원에서는 지방 유래 기질 혈관 분획을 이용한 치료에 대하여 임상 결과를 발표한 바가 있다.^{40,41)} 이에 단기 우수한 통증 및 기능 점수 호전 결과를 얻었지만, 중장기 추시 결과 및 실제 연골 재생에 관한 평가가 필요하다. 이외 다양한 세포공급원의 중간엽 줄기세포를 이용한 치료에 대하여서도 추가적인 연구가 필요한 상황이다.

결론

중간엽 줄기 세포는 관절 연골 결손 치료의 새로운 대안으로서 잠재적 영역이다. 생체 외 연구뿐만 아니라 생체 내 동물 연구 등에서 중간엽 줄기 세포는 연골 형성을 촉진할 수 있는 것으로 밝혀졌고, 임상 적용 결과 또한 단기 추시, 일부에서는 장기 추시 상에서 우수한 임상적, 조직학적, 방사선학적 결과를 보이며 하나의 유망한 치료 방안임을 보였다. 하지만, 이러한 연구 결과들이 아직까지도 대부분 사례군 연구에 속하며, 표준화된 방법론 상에 있어 명확하게 정의된 대조군과의 비교를 통한 높은 수준의 연구는 드물었다. 최근 들어 줄기세포 치료에 대한 무작위 배정 대조군 연구 등이 시행되고 있으며, 향후 지속적인 연구를 통하여 중간엽 줄기 세포 치료의 효능과 안정성에 대한 이해에 더하여, 기존 표준 치료법들과의 비교를 통해 보다 확립된 연구 결과를 얻을 수 있을 것이다.

CONFLICTS OF INTEREST

The authors have nothing to disclose.

ORCID

Se-Han Jung, <https://orcid.org/0000-0001-8422-093X>
Chong-Hyuk Choi, <https://orcid.org/0000-0002-9080-4904>
Min Jung, <https://orcid.org/0000-0002-7527-4802>

REFERENCES

- Prieto-Alhambra D, Judge A, Javaid MK, Cooper C, Diez-Perez A, Arden NK. Incidence and risk factors for clinically diagnosed knee, hip and hand osteoarthritis: influences of age, gender and osteoarthritis affecting other joints. *Ann Rheum Dis.* 2014;73:1659-64.
- Cross M, Smith E, Hoy D, et al. The global burden of hip and knee osteoarthritis: estimates from the global burden of disease 2010 study. *Ann Rheum Dis.* 2014;73:1323-30.
- Bergman RJ, Gazit D, Kahn AJ, Gruber H, McDougall S, Hahn TJ. Age-related changes in osteogenic stem cells in mice. *J Bone Miner Res.* 1996;11:568-77.
- Mithoefer K, McAdams T, Williams RJ, Kreuz PC, Mandelbaum BR. Clinical efficacy of the microfracture technique for articular cartilage repair in the knee: an evidence-based systematic analysis. *Am J Sports Med.* 2009;37:2053-63.
- Henderson I, Lavigne P, Valenzuela H, Oakes B. Autologous chondrocyte implantation: superior biologic properties of hyaline cartilage repairs. *Clin Orthop Relat Res.* 2007;455:253-61.
- Beris AE, Lykissas MG, Kostas-Agnantis I, Manoudis GN. Treatment of full-thickness chondral defects of the knee with autologous chondrocyte implantation: a functional evaluation with long-term follow-up. *Am J Sports Med.* 2012;40:562-7.
- Brown C, McKee C, Bakshi S, et al. Mesenchymal stem cells: cell therapy and regeneration potential. *J Tissue Eng Regen Med.* 2019;13:1738-55.
- Goldring MB, Tsuchimochi K, Ijiri K. The control of chondrogenesis. *J Cell Biochem.* 2006;97:33-44.
- Wang T, Nimkingratana P, Smith CA, Cheng A, Hardingham TE, Kimber SJ. Enhanced chondrogenesis from human embryonic stem cells. *Stem Cell Res.* 2019;39:101497.
- Kolf CM, Cho E, Tuan RS. Mesenchymal stromal cells. Biology of adult mesenchymal stem cells: regulation of niche, self-renewal and differentiation. *Arthritis Res Ther.* 2007;9:204.
- Kuroda K, Kabata T, Hayashi K, et al. The paracrine effect of adipose-derived stem cells inhibits osteoarthritis progression. *BMC Musculoskelet Disord.* 2015;16:236.
- Keshtkar S, Azarpira N, Ghahremani MH. Mesenchymal stem cell-derived extracellular vesicles: novel frontiers in regenerative medicine. *Stem Cell Res Ther.* 2018;9:63.
- Fong EL, Chan CK, Goodman SB. Stem cell homing in musculoskeletal injury. *Biomaterials.* 2011;32:395-409.

14. Zahari W, Hashim SN, Yusof MF, et al. Immunomodulatory effect of cytokines in the differentiation of mesenchymal stem cells: a review. *Curr Stem Cell Res Ther.* 2017;12:197-206.
15. Ng J, Hynes K, White G, et al. Immunomodulatory properties of induced pluripotent stem cell-derived mesenchymal cells. *J Cell Biochem.* 2016;117:2844-53.
16. Jovic D, Yu Y, Wang D, et al. A brief overview of global trends in MSC-based cell therapy. *Stem Cell Rev Rep.* 2022;18:1525-45.
17. Zamudio-Cuevas Y, Plata-Rodríguez R, Fernández-Torres J, et al. Synovial membrane mesenchymal stem cells for cartilaginous tissues repair. *Mol Biol Rep.* 2022;49:2503-17.
18. Jang Y, Koh YG, Choi YJ, et al. Characterization of adipose tissue-derived stromal vascular fraction for clinical application to cartilage regeneration. *In Vitro Cell Dev Biol Anim.* 2015;51:142-50.
19. Schäfer R, DeBaun MR, Fleck E, et al. Quantitation of progenitor cell populations and growth factors after bone marrow aspirate concentration. *J Transl Med.* 2019;17:115.
20. Filardo G, Madry H, Jelic M, Roffi A, Cucchiari M, Kon E. Mesenchymal stem cells for the treatment of cartilage lesions: from preclinical findings to clinical application in orthopaedics. *Knee Surg Sports Traumatol Arthrosc.* 2013;21:1717-29.
21. Pittenger MF, Discher DE, Péault BM, Phinney DG, Hare JM, Caplan AI. Mesenchymal stem cell perspective: cell biology to clinical progress. *NPJ Regen Med.* 2019;4:22.
22. Centeno CJ, Busse D, Kisiday J, Keohan C, Freeman M, Karli D. Regeneration of meniscus cartilage in a knee treated with percutaneously implanted autologous mesenchymal stem cells. *Med Hypotheses.* 2008;71:900-8.
23. Pittenger MF, Mackay AM, Beck SC, et al. Multilineage potential of adult human mesenchymal stem cells. *Science.* 1999;284:143-7.
24. Barry F, Boynton RE, Liu B, Murphy JM. Chondrogenic differentiation of mesenchymal stem cells from bone marrow: differentiation-dependent gene expression of matrix components. *Exp Cell Res.* 2001;268:189-200.
25. Park YB, Ha CW, Rhim JH, Lee HJ. Stem cell therapy for articular cartilage repair: review of the entity of cell populations used and the result of the clinical application of each entity. *Am J Sports Med.* 2018;46:2540-52.
26. Wakitani S, Imoto K, Yamamoto T, Saito M, Murata N, Yoneda M. Human autologous culture expanded bone marrow mesenchymal cell transplantation for repair of cartilage defects in osteoarthritic knees. *Osteoarthritis Cartilage.* 2002;10:199-206.
27. Nejadnik H, Hui JH, Feng Choong EP, Tai BC, Lee EH. Autologous bone marrow-derived mesenchymal stem cells versus autologous chondrocyte implantation: an observational cohort study. *Am J Sports Med.* 2010;38:1110-6.
28. Wong KL, Lee KB, Tai BC, Law P, Lee EH, Hui JH. Injectable cultured bone marrow-derived mesenchymal stem cells in varus knees with cartilage defects undergoing high tibial osteotomy: a prospective, randomized controlled clinical trial with 2 years' follow-up. *Arthroscopy.* 2013;29:2020-8.
29. Lee KB, Wang VT, Chan YH, Hui JH. A novel, minimally-invasive technique of cartilage repair in the human knee using arthroscopic microfracture and injections of mesenchymal stem cells and hyaluronic acid--a prospective comparative study on safety and short-term efficacy. *Ann Acad Med Singap.* 2012;41:511-7.
30. Cotter EJ, Wang KC, Yanke AB, Chubinskaya S. Bone marrow aspirate concentrate for cartilage defects of the knee: from bench to bedside evidence. *Cartilage.* 2018;9:161-70.
31. Cavinatto L, Hinckel BB, Tomlinson RE, Gupta S, Farr J, Bartolozzi AR. The role of bone marrow aspirate concentrate for the treatment of focal chondral lesions of the knee: a systematic review and critical analysis of animal and clinical studies. *Arthroscopy.* 2019;35:1860-77.
32. Gobbi A, Whyte GP. One-stage cartilage repair using a hyaluronic acid-based scaffold with activated bone marrow-derived mesenchymal stem cells compared with microfracture: five-year follow-up. *Am J Sports Med.* 2016;44:2846-54.
33. Van RL, Bayliss CE, Roncari DA. Cytological and enzymological characterization of adult human adipocyte precursors in culture. *J Clin Invest.* 1976;58:699-704.
34. Zuk PA, Zhu M, Mizuno H, et al. Multilineage cells from human adipose tissue: implications for cell-based therapies. *Tissue Eng.* 2001;7:211-28.
35. Astori G, Vignati F, Bardelli S, et al. "In vitro" and multicolor phenotypic characterization of cell subpopulations identified in fresh human adipose tissue stromal vascular fraction and in the derived mesenchymal stem cells. *J Transl Med.* 2007;5:55.
36. Parker AM, Katz AJ. Adipose-derived stem cells for the regeneration of damaged tissues. *Expert Opin Biol Ther.* 2006;6:567-78.

37. Im GI, Shin YW, Lee KB. Do adipose tissue-derived mesenchymal stem cells have the same osteogenic and chondrogenic potential as bone marrow-derived cells? *Osteoarthritis Cartilage*. 2005;13:845-53.
38. Jo CH, Lee YG, Shin WH, et al. Intra-articular injection of mesenchymal stem cells for the treatment of osteoarthritis of the knee: a proof-of-concept clinical trial. *Stem Cells*. 2014;32:1254-66. Erratum in: *Stem Cells*. 2017;35:1651-2.
39. Pers YM, Rackwitz L, Ferreira R, et al. Adipose mesenchymal stromal cell-based therapy for severe osteoarthritis of the knee: a phase I dose-escalation trial. *Stem Cells Transl Med*. 2016;5:847-56.
40. Koh YG, Choi YJ. Infrapatellar fat pad-derived mesenchymal stem cell therapy for knee osteoarthritis. *Knee*. 2012;19:902-7.
41. Kim YS, Park EH, Kim YC, Koh YG. Clinical outcomes of mesenchymal stem cell injection with arthroscopic treatment in older patients with osteochondral lesions of the talus. *Am J Sports Med*. 2013;41:1090-9.
42. De Bari C, Dell'Accio F, Tylzanowski P, Luyten FP. Multipotent mesenchymal stem cells from adult human synovial membrane. *Arthritis Rheum*. 2001;44:1928-42.
43. Sakaguchi Y, Sekiya I, Yagishita K, Muneta T. Comparison of human stem cells derived from various mesenchymal tissues: superiority of synovium as a cell source. *Arthritis Rheum*. 2005;52:2521-9.
44. Koga H, Muneta T, Ju YJ, et al. Synovial stem cells are regionally specified according to local microenvironments after implantation for cartilage regeneration. *Stem Cells*. 2007;25:689-96.
45. Lee JC, Min HJ, Park HJ, Lee S, Seong SC, Lee MC. Synovial membrane-derived mesenchymal stem cells supported by platelet-rich plasma can repair osteochondral defects in a rabbit model. *Arthroscopy*. 2013;29:1034-46.
46. Akgun I, Unlu MC, Erdal OA, et al. Matrix-induced autologous mesenchymal stem cell implantation versus matrix-induced autologous chondrocyte implantation in the treatment of chondral defects of the knee: a 2-year randomized study. *Arch Orthop Trauma Surg*. 2015;135:251-63.
47. Shimomura K, Yasui Y, Koizumi K, et al. First-in-human pilot study of implantation of a scaffold-free tissue-engineered construct generated from autologous synovial mesenchymal stem cells for repair of knee chondral lesions. *Am J Sports Med*. 2018;46:2384-93.
48. Berg L, Koch T, Heerkens T, Bessonov K, Thomsen P, Betts D. Chondrogenic potential of mesenchymal stromal cells derived from equine bone marrow and umbilical cord blood. *Vet Comp Orthop Traumatol*. 2009;22:363-70.
49. Zhang X, Hirai M, Cantero S, et al. Isolation and characterization of mesenchymal stem cells from human umbilical cord blood: reevaluation of critical factors for successful isolation and high ability to proliferate and differentiate to chondrocytes as compared to mesenchymal stem cells from bone marrow and adipose tissue. *J Cell Biochem*. 2011;112:1206-18.
50. Park YB, Ha CW, Lee CH, Yoon YC, Park YG. Cartilage regeneration in osteoarthritic patients by a composite of allogeneic umbilical cord blood-derived mesenchymal stem cells and hyaluronate hydrogel: results from a clinical trial for safety and proof-of-concept with 7 years of extended follow-up. *Stem Cells Transl Med*. 2017;6:613-21.
51. Lim HC, Park YB, Ha CW, et al. Allogeneic umbilical cord blood-derived mesenchymal stem cell implantation versus microfracture for large, full-thickness cartilage defects in older patients: a multicenter randomized clinical trial and extended 5-year clinical follow-up. *Orthop J Sports Med*. 2021;9:2325967120973052.
52. Wexler SA, Donaldson C, Denning-Kendall P, Rice C, Bradley B, Hows JM. Adult bone marrow is a rich source of human mesenchymal 'stem' cells but umbilical cord and mobilized adult blood are not. *Br J Haematol*. 2003;121:368-74.
53. Roufosse CA, Direkze NC, Otto WR, Wright NA. Circulating mesenchymal stem cells. *Int J Biochem Cell Biol*. 2004;36:585-97.
54. Kassis I, Zangi L, Rivkin R, et al. Isolation of mesenchymal stem cells from G-CSF-mobilized human peripheral blood using fibrin microbeads. *Bone Marrow Transplant*. 2006;37:967-76.
55. Chamberlain G, Fox J, Ashton B, Middleton J. Concise review: mesenchymal stem cells: their phenotype, differentiation capacity, immunological features, and potential for homing. *Stem Cells*. 2007;25:2739-49.
56. Fu WL, Zhou CY, Yu JK. A new source of mesenchymal stem cells for articular cartilage repair: MSCs derived from mobilized peripheral blood share similar biological characteristics in vitro and chondrogenesis in vivo as MSCs from bone marrow in a rabbit model. *Am J Sports Med*. 2014;42:592-601.
57. Hopper N, Wardale J, Brooks R, Power J, Rushton N, Henson F. Peripheral blood mononuclear cells enhance cartilage repair in in vivo osteochondral defect model. *PLoS One*. 2015;10:e0133937.

58. Saw KY, Anz A, Siew-Yoke Jee C, et al. Articular cartilage regeneration with autologous peripheral blood stem cells versus hyaluronic acid: a randomized controlled trial. *Arthroscopy*. 2013;29:684-94.
59. Saw KY, Anz A, Merican S, et al. Articular cartilage regeneration with autologous peripheral blood progenitor cells and hyaluronic acid after arthroscopic subchondral drilling: a report of 5 cases with histology. *Arthroscopy*. 2011;27:493-506.
60. Zhang Y, Pan Y, Liu Y, et al. Exosomes derived from human umbilical cord blood mesenchymal stem cells stimulate regenerative wound healing via transforming growth factor- β receptor inhibition. *Stem Cell Res Ther*. 2021;12:434.
61. Brennan M \acute{A} , Layrolle P, Mooney DJ. Biomaterials functionalized with MSC secreted extracellular vesicles and soluble factors for tissue regeneration. *Adv Funct Mater*. 2020;30:1909125.
62. Yu H, Huang Y, Yang L. Research progress in the use of mesenchymal stem cells and their derived exosomes in the treatment of osteoarthritis. *Ageing Res Rev*. 2022;80:101684.
63. Piuze NS, Ng M, Chughtai M, et al. The stem-cell market for the treatment of knee osteoarthritis: a patient perspective. *J Knee Surg*. 2018;31:551-6.

대한운동계즐기세포재생의학회

연골에 대한 줄기세포 치료

정세한 · 최종혁 · 정 민[✉]

연세대학교 의과대학 정형외과학교실

무릎의 연골 손상 질환은 흔한 질환 중의 하나로서, 단일 관절 연골 결손에서부터 말기 골관절염까지 광범위한 영역에 걸친 질환이다. 관절 연골은 제한적인 재생 능력을 갖는다고 알려져 있으며, 이는 고령에서 더욱 두드러진다. 현재 관절 연골 결손의 치료를 위하여 여러가지 술식이 시행되고 있다. 하지만 현재 시행되고 있는 술식들은 각각의 단점을 가지고 있다. 그렇기 때문에 잠재적인 치료 방법으로 줄기세포 치료가 더욱 관심을 받고 있다. 이 종설에서는 현재 연골에 시행되고 있는 다양한 줄기세포 치료에 대한 정보를 기술하고, 추가적으로 진행되고 있는 연구의 현상향과 향후 방향에 대하여 논하려 한다.

색인단어: 골관절염, 관절연골, 재생, 중간엽 줄기세포

접수일 2023년 2월 27일 수정일 2023년 6월 25일 게재확정일 2023년 6월 26일

[✉]책임저자 정 민

03722, 서울시 서대문구 연세로 50-1, 연세대학교 의과대학 정형외과학교실

TEL 02-2228-2181, FAX 02-363-1139, E-mail jmin1103@yuhs.ac, ORCID <https://orcid.org/0000-0002-7527-4802>