

제대혈의 보관과 활용

이 영 호 | 한양대학교 의과대학 소아청소년과학교실

Storage and use of cord blood

Young-Ho Lee, MD

Department of Pediatrics, Hanyang University College of Medicine, Seoul, Korea

Cord blood (CB) has been used as an important source for hematopoietic stem cell transplantation and has been stored in public CB banks (CBBs) worldwide since the mid-1990s. Recently, the application of cell-based therapy using CB has expanded its clinical utility for various refractory diseases and immunologic diseases through the manufacture of mesenchymal stem cells or induced pluripotent stem cells and the isolation of mononuclear cells from CB. In this review, I briefly summarize the biologic characteristics and banking process of CB, as well as the current status of public and private CBBs. I also review the current status of stem cell transplantation and cell-based therapy using CBs. Finally, I suggest strategies of banking CBs in anticipation of future medical advances.

Key Words: Cord blood; Transplantation; Cell- and tissue-based therapy; Cryopreservation

서론

제대혈이란 임신 중에 태아의 심혈관계를 순환하다가, 분만 후에 태반과 탯줄로부터 얻을 수 있는 신생아의 혈액을 말한다. 제대혈이 최신 의학 분야에서 주목받기 시작한 것은 제대혈 속에 줄기세포가 다량 함유되어 있으며, 골수나 말초혈에 포함되어 있는 줄기세포에 비하여 세포증식 잠재력이 훨씬 더 강하다는 연구결과들이 보고된 1980년대 이후부터이다[1]. 제대혈을 이용한 지속적인 연구결과로서, 인간에게 처음 치료목적으로 사용된 것은 선천성 재생불량빈혈 환자의 형제 제대혈로서 조혈모세포이식을 시행하여 성공한 1988년 이후부터이다[2]. 버려지고 있던 제대혈에 대해

서 냉동보관의 필요성이 제기되고, 이를 보관하는 제대혈은행들이 전 세계적으로 생겨나기 시작하였으며, 제대혈은행에 보관되어 있는 제대혈을 이용하여 악성 혈액질환 및 유전성질환 등의 치료목적으로 전 세계적으로 매년 약 3,000명 내외의 환자들에게 이용되고 있다[3]. 한편, 최근에는 제대혈을 이용한 다양한 난치성질환의 치료를 위한 임상시험과 더불어 기초연구들이 많이 이루어지고 있다. 이러한 제대혈의 생물학적 특성과 임상적 적응증을 알아보고, 이를 활용하기 위한 제대혈은행과 제대혈의 미래 보관가치 등에 대하여 알아보기로 한다.

제대혈의 생물학적 특성

제대혈의 유핵세포 성분에는 혈액의 전구세포인 조혈모세포와 함께 연골, 지방세포 등의 전구세포인 중간엽줄기세포가 다량 포함되어 있다(Figure 1). 제대혈속에 있는 조혈모세포의 경우는 골수 혹은 말초혈에 포함되어 있는 조혈모세포

Received: August 13, 2018 Accepted: August 22, 2018

Corresponding author: Young-Ho Lee
E-mail: cord@hanyang.ac.kr

© Korean Medical Association

This is an Open Access article distributed under the terms of the Creative Commons Attribution Non-Commercial License (<http://creativecommons.org/licenses/by-nc/3.0>) which permits unrestricted non-commercial use, distribution, and reproduction in any medium, provided the original work is properly cited.

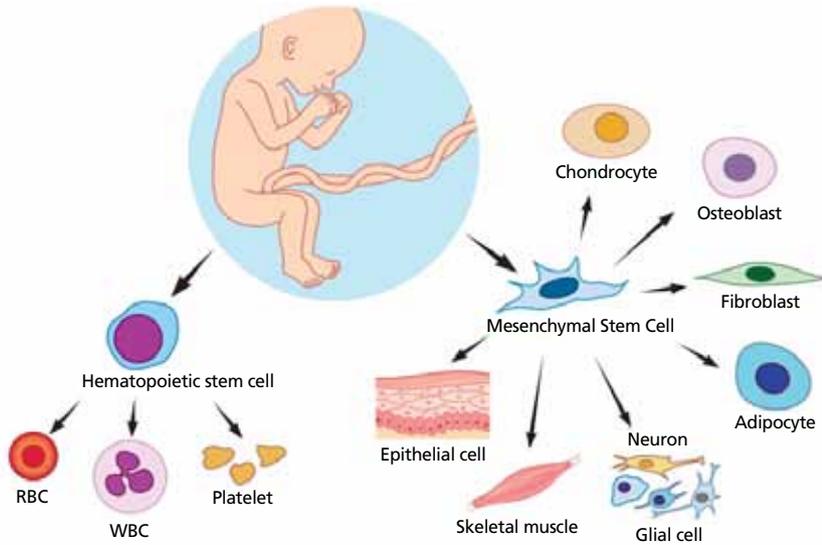


Figure 1. Cord blood contains hematopoietic stem cells as well as multipotent stem cells such as mesenchymal stem cells which have the ability to regenerate numerous tissue types. RBC, red blood cell; WBC, white blood cell.

포보다 증식능력이 훨씬 뛰어나기 때문에, 이를 이용하여 골수 및 말초혈에 있는 조혈모세포를 대신할 수 있는 중요한 자원으로 활용되고 있다. 더구나 제대혈 속에 포함되어 있는 중간엽줄기세포는 연골, 지방, 뼈 등으로 분화할 수 있는 능력뿐만 아니라, 면역조절물질들을 다량 분비하는 잠재력을 가지고 있기 때문에, 이를 활용하는 재생의료 분야에 많은 연구들이 진행되고 있다[4,5].

최근에는 제대혈의 줄기세포 성분뿐만 아니라 조절 T 림프구나 자연살해세포들도 면역조절기능이 강하다고 알려져, 이를 활용하여 다양한 면역질환의 치료에 응용하기 위한 연구들도 진행되고 있다[6-8]. 나아가서, 제대혈의 유핵세포 뿐만 아니라, 분리된 혈장에 포함되어 있는 여러 면역조절 물질을 이용해서 아토피 치료 등 다양한 분야에 연구가 진행되고 있다[9].

제대혈의 채취 및 보관과정

1. 제대혈 채취요령

제대혈을 임상적으로 활용하기 위해서는 다량의 제대혈을 안전하게 채취하는 것이 중요하다. 대한혈액학회 및 보건복

지부에서 추천하였던 효율적인 제대혈 채취요령은 다음과 같다.

(1) 신생아가 분만되고 나면 가능한 한 신생아에 가까운 탯줄에 두 개의 지혈 클램프로 결찰 후 자른다.

(2) 태반만출이 되기 전에 태반 쪽에 연결된 탯줄의 원위부(탯줄 절단부위로부터 10-15 cm 떨어진 곳)를 제대정맥의 천자 위치로 결정한 다음, 남은 혈액을 거즈로 닦고 알코올 혹은 베타딘으로 소독한다.

(3) 제대혈 채취백 끝에 달린 주사침으로 제대정맥을 천자한다.

(4) 천자 후 제대혈 채취백을 산모보다 아래에 위치하도록 하여 중력에 의해

채혈 되도록 하고, 최대한 채취백의 2/3 이상 (100 mL 이상) 채우도록 노력한다. 채취시간은 약 2-5분이 소요되며, 채취가 진행되는 동안 산모의 혈액이 섞이지 않도록 한다.

(5) 가급적 많은 양의 제대혈을 채취하기 위해서는 아래의 방법들을 활용할 수 있다. 제대혈 채취량을 늘리거나 빠르게 진행시키기 위하여 탯줄을 쥐어짜서는 안된다.

① 제대혈을 채취하는 동안에는 채취바늘이 태반정맥 속에서 흔들리지 않도록 하여 가급적이면 일정한 음압이 지속적으로 유지되게 하는 것이 중요하다.

② 제대혈을 채취하는 동안에 채취바늘에 혈전이 생겨서 제대혈 채취가 지속적으로 되지 않는 경우도 있다. 따라서, 제대혈 채취가 일시적으로 중단되면, 채취바늘에 연결된 튜브 속의 혈액을 중력에 의하여 혈액백 속으로 흘러내리게 한 다음에 다시 한번 기다려보면 제대혈이 제대혈백 속으로 다시 흘러 내려오는 경우도 있다.

③ 제대혈이 계속해서 나오지 않을 경우 잠시 기다리거나, 산모의 복부를 몇 차례 압박한 후, 이전 채취부위의 근위부에 새로운 지혈클램프로 결찰하고, 지혈클램프 근위부를 소독한 다음, 제대정맥을 다시 천자하여 제대혈 채취를 계속할 수도 있다.

(6) 제대혈 채취 시작부터 채취가 완료될 때까지 채혈백

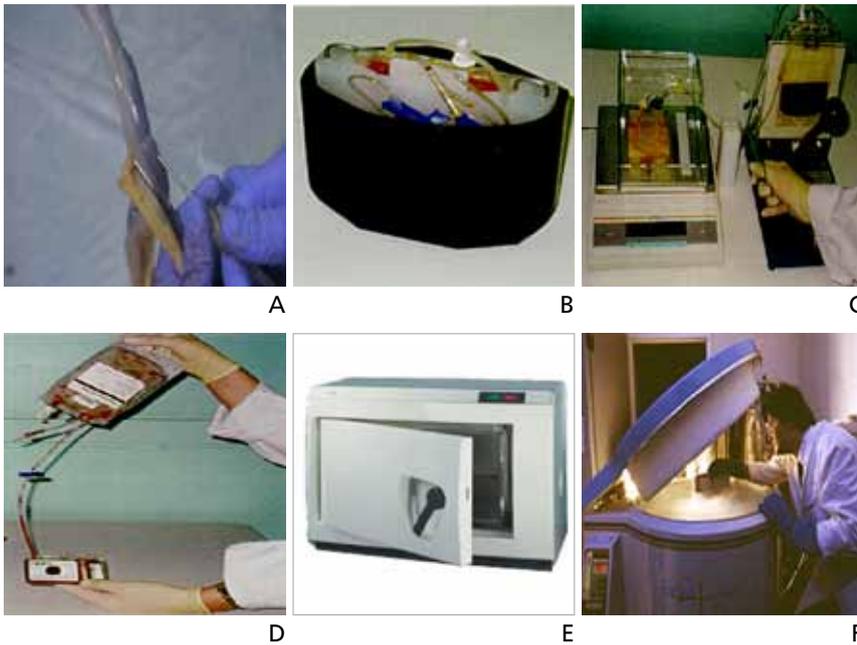


Figure 2. Cryopreservation process following separation of mononuclear cells from collected cord blood. (A) After removal of the newborn from the operative field, the free end of the cord was wiped with betadine to ensure sterility of the collections. While the placenta was still in utero, the umbilical vein is punctured and the cord blood (CB) is collected by gravity in the collection bag. (B) The CB unit is first centrifuged. (C) The white blood cell-rich supernatant is expressed into the original collection bag and the plasma discarded into the satellite bag after a second centrifugation, leaving a volume of about 25 mL. (D) Cryoprotectant, 10% dimethylsuloxide is mixed with separated mononuclear cells from CB. (E) Processed CB units are cryopreserved using an automated microprocessor-controlled rate freezer until -90°C . (F) At the end of the freezing procedure the cells are stored in the liquid phase of a liquid nitrogen freezer.

내의 항응고제가 잘 혼합되도록 채혈백을 충분히 흔든다.

(7) 빗줄에서 혈액이 모두 빠져 투명하게 보이면, 제대정맥에서 주사침을 빼고 채취백과 연결된 튜브내의 제대혈이 백으로 흐르게 한 다음, 튜브의 조임쇠를 잠그고 제대혈의 채취를 마친다.

(8) 채취백과 연결된 주사침을 제거한 뒤, 혈액이 새는 것을 막기 위해 조임새 아래 부위를 두개의 매듭으로 묶은 후, 약 3분 정도 더 채취백을 흔들어 항응고제와 잘 섞이게 한다.

(9) 채취백과 보관백 겉면에 채취일시, 병원명, 채취자, 산모이름 등의 정보를 기록 후 제대혈은행으로 이송할 때까지 실온($4-25^{\circ}\text{C}$)에서 보관하며, 채취 후 36시간 이내에 이송될 수 있도록 한다.

(10) 산모의 혈액을 약 10-15 mL 채취하여 정보를 기록한 후 제대혈 보관백에 같이 보관한다.

2. 제대혈 보관과정

제대혈을 장기간 보관하기 위해서는 줄기세포 성분을 포

함하는 유핵세포(단핵구)만 분리해서 보관하는 것이 효율적이다(Figure 2). 따라서, 채취한 제대혈은 원심분리 및 Ficoll-Hypaque 등을 이용한 밀도차이 방법으로 혈장과 적혈구를 분리 및 제거한다. 분리된 단핵구에 냉동보존제인 10% DMSO (dimethyl sulfoxide)를 혼합하여 25 mL의 냉동백으로 이동시킨다.

분리된 단핵구의 냉동보관으로 인한 세포손상을 최소화하기 위하여 냉동백을 프로그램화 냉동기에서 단계적으로 서서히 -90°C 까지 저온으로 낮춘 다음에 -196°C 의 질소탱크에 장기보관하게 된다. 표준화된 방법으로 냉동보관된 제대혈은 장기간 보관가능하며, 현재까지의 객관적인 데이터에 의하면 최대 23.5년간 보관하였다가 해동을 한 경우라도 조혈모세포가 생존해있으며(전 세

계적으로 제대혈을 냉동보관하였다가 인간에게 사용하기 시작한 역사가 30년에 불과하기 때문에 23.5년까지의 연구결과가 있음), 조혈모세포이식을 위하여 사용하는데 지장이 없는 것으로 보고하고 있다[10]. 최근의 임상결과에서도 냉동보관 기간에 따라서 제대혈 조혈모세포이식(이하 제대혈이식)의 결과에는 영향이 없는 것으로 보고되고 있다[11].

제대혈은행

채취한 제대혈의 단핵구 성분을 장기보관하고 있는 곳이 제대혈은행이다. 제대혈은행은 보관주체 및 사용목적에 따라서, 기증제대혈은행과 가족제대혈은행으로 구분한다. 현재 우리나라의 경우에 기증제대혈은행 5곳, 가족제대혈은행은 18곳이 설립 운영되고 있으며, 산전진찰을 받고 있는 산부인과의에 문의하거나 제대혈은행에 직접 연락을 하면, 제대혈을 기증 혹은 위탁보관할 수 있는 절차를 안내받을 수 있다.

1. 기증제대혈은행

기증제대혈은행이란 버려지고 있는 제대혈을 조건없이 기증받아서 제대혈 유핵성분을 분리하여 냉동보관을 하고 있는 곳이다. 기증제대혈은 현재로서는 악성혈액질환이나 유전성 대사질환 등의 치료(조혈모세포이식) 목적으로 보관 및 불출되고 있다. 조혈모세포이식에 사용하기 위하여 보관하고 있는 기증제대혈은 유핵세포수가 많은 것이 임상성적에 가장 많은 영향을 미치기 때문에[12], 냉동보관 전에 제대혈에 함유된 총유핵세포수를 기준으로 냉동보관하고 있다. 조혈모세포이식에 주로 활용하기 위하여 보관하고 있는 제대혈의 최소 총유핵세포수는 나라마다 조금씩 다르지만, 미국의 경우에는 5억 개, 일본의 경우는 10억 개, 영국의 경우에는 14억 개 이상만 보관하도록 하고 있다. 우리나라에서도 2011년 ‘제대혈관리 및 연구에 관한 법률’이 제정된 이후에는 7억 개 이상의 총유핵세포수를 가지는 제대혈만 냉동보관하고 있으나[13], 기증제대혈의 활용도 등을 고려하여 기준을 10억 개 이상으로 상향조정 중에 있다. 또한, 기증제대혈은행에 보관하기 위해서는 총유핵세포 수 이외에 감염관련 검사 등 기본적인 보관조건을 충족하여야 하는데, 제대혈의 엄격한 품질관리를 위해서 국가적인 차원에서 정기적으로 제대혈은행에 대한 감사를 시행하고 있다.

기증제대혈은행에 보관되어 있는 제대혈 수는 전세계적으로 약 750,000단위가 되며, 이러한 각국의 기증제대혈은 WMDA (World Marrow Donor Association)의 데이터센터에 등록이 되어 있어서, 자국의 제대혈은행뿐만 아니라 검색 결과에 따라서는 외국의 기증제대혈을 이용하여 조혈모세포 이식을 시행할 수도 있다. 이러한 기증제대혈을 이용하여 제대혈이식을 시행하였던 사례는 세계적으로 매년 약 3,000례 정도씩 이루어지고 있다[3]. 우리나라의 경우는 1997년부터 제대혈은행이 설립되기 시작하였으며, 2011년 ‘제대혈관리 및 연구에 관한 법률’ 시행 이후부터는 국가예산으로 일부 지원되는 국가지정 제대혈은행 5곳에 약 50,000단위의 기증제대혈이 보관되어 있다.

2. 가족제대혈은행

가족제대혈은행은 신생아 자신과 가족을 위하여 사용할

수 있도록 보관금액을 받고 위탁보관하여 주는 곳이다. 가족제대혈은행은 상업적인 목적으로 미국을 비롯하여 전 세계적으로 운영되고 있으며, 우리나라에서도 1997년부터 생겨나기 시작하여 현재 17곳의 가족제대혈에 약 500,000단위 이상의 제대혈이 보관되어 있다. 가족제대혈은행의 필요성 및 품질관리에 대한 의구심 등도 많이 있어 왔지만, 우리나라의 경우에는 2011년 제정된 ‘제대혈관리 및 연구에 관한 법률’을 근거로 국가적인 차원에서 모든 제대혈은행의 보관제대혈에 대한 품질관리를 시행하고 있다. 한편 가족제대혈은행에 위탁보관할 필요성에 대해서도 논란이 있기는 하지만, 현재의 보편화된 치료방법인 조혈모세포이식에 활용하기 위하여 보관한다기보다는, 미래의학에서의 활용 잠재성을 보고 생물학적 보험 개념으로 보관한다는 것이 오히려 합당할 것으로 생각한다. 따라서, 제대혈을 위탁보관하기를 원하는 경우에는 각 제대혈은행들의 보관조건 및 혜택 등을 꼼꼼히 따져본 뒤에 자신의 조건에 맞는 제대혈은행을 선택하면 될 것이다.

제대혈의 활용

제대혈에는 혈액을 만들어내는 조혈모세포와 연골, 뼈 등을 만들어낼 수 있는 중간엽줄기세포가 들어있기 때문에 임상 혹은 연구 분야에 많이 활용되고 있다. 여기에서는 임상적으로 많은 데이터가 뒷받침 되어 활용되고 있는 제대혈이식 분야에 대해서 설명하고, 현재 임상시험 단계로 진행 중인 분야와 기초연구 분야에 대해서는 미래의학에서의 제대혈의 가치와 잠재력 부분에서 언급하기로 한다.

앞서 제대혈은행에서 설명하였지만, 제대혈은 활용되는 주체에 따라서 타인의 기증제대혈을 활용하는 경우와 가족제대혈은행에 보관되어 있는 자가제대혈을 이용하는 경우가 있다. 향후 의학의 발전에 따라 제대혈의 활용도에 많은 변화가 예상되지만, 현재로서는 조혈모세포이식 분야에서는 거의 대부분이 기증제대혈을 주로 사용하고 있으며, 자가제대혈을 이용하는 경우는 아주 드물다. 즉, 가족제대혈은행에 보관되어 있는 자가제대혈을 이용해서 조혈모세포

이식 분야에 이용된다는 이야기는 결국 자가 골수 혹은 자가 말초혈 조혈모세포이식을 시행할 수 있는 경우라면 모두 사용할 수 있을 것이다. 그러나, 환자 자신의 골수나 말초혈을 이용한 자가 조혈모세포이식은 림프종이나 일부 고형종양에는 적용되고 있지만, 급성 혹은 만성백혈병의 경우나 유전성 질환 등에는 고식적인 치료에 비하여 치료성이 월등히 향상되지도 않으면서, 비혈연 조혈모세포이식에 비하여 결과가 좋지 않기 때문에 적용증이 점차 줄어들고 있다.

결론적으로, 기증제대혈의 경우에는 보관기준이 적절하다면 타인 조혈모세포이식을 위하여 아주 필요한 자원이다. 그러나 가족제대혈의 경우에는 일부 조혈모세포이식에 사용된 경우도 드물게 있으나 이러한 희박한 가능성을 보고 보관할 가치가 있는가에 대해서는 부정적인 시각이 많다. 그렇지만 다음 장에서 설명할 미래의학에 대한 보관가치에 대해서는 긍정적으로 고려해 볼만할 것이다.

1. 제대혈이식의 역사 및 배경

제대혈 속에 조혈모세포가 포함되어 있으며, 이를 냉동 보관 후 해동하여도 조혈모세포의 기능에는 변화가 없다는 연구결과를 토대로, 세계적으로는 1988년 프랑스에서 선천성 재생불량빈혈 환자의 동생으로부터 제대혈을 채취하여 조혈모세포이식에 첫 성공을 하였다. 국내에서는 이로부터 10년 뒤인 1998년에 개발된 백혈병 환자의 동생 제대혈을 이용한 성공적인 첫 조혈모세포이식이 이루어졌다[14]. 그 이후로 세계적으로는 매년 3,000명 정도의 제대혈이식이 이루어지고 있으며, 국내에서는 현재까지 약 500명 이상의 환자들에게 제대혈이식이 시행되었다. 제대혈이식은 이전의 골수 혹은 말초혈을 이용하는 조혈모세포이식과는 치료원리나 과정에는 거의 차이가 없다[15]. 즉, 조혈모세포의 자원으로서 골수, 말초혈, 혹은 제대혈 중 어느 곳의 조혈모세포를 활용하는가에 따라서 조혈모세포의 특성차이로 인한 임상경과 등에 있어서 약간의 차이가 있을 뿐이다. 따라서 제대혈이식이 가능한 대상질환은 특별한 것이 아니라, 기존의 골수 혹은 말초혈 조혈모세포이식의 대상이 되었던 백혈병, 림프종같은 악성혈액질환을 비롯하여 재생

불량빈혈과 같은 비악성 혈액질환, 그리고 선천성 면역결핍질환이나 유전성대사질환에 적용되고 있다고 이해하면 된다.

2. 제대혈이식의 장단점

골수나 말초혈을 이용하는 다른 조혈모세포이식에 비하여 제대혈이식의 장점도 많지만, 해결해야 할 단점도 있다 [16]. 제대혈의 장점으로는 골수나 말초혈 조혈모세포에 비하여 채취하기가 간편하며 안전하다. 그리고, 신생아 혈액인 제대혈은 소아나 성인의 골수나 말초혈에 비하여 바이러스에 감염되어 있을 가능성이 현저히 낮기 때문에, 조혈모세포이식 후에 거대세포바이러스 감염과 같은 부작용의 발병빈도가 줄어들 수 있다. 또한, 제대혈에 포함되어 있는 림프구의 면역원성이 낮기 때문에 조직적합항원(human lymphocyte antigen, HLA) 6개 중에서 1-3개 틀리더라도 조혈모세포이식의 중요한 합병증인 이식편대숙주병의 발병빈도와 중증도가 현저히 낮다는 장점이 있다. 나아가서는 HLA가 1-3개 틀린 것까지 이식에 사용할 수 있으므로 골수나 말초혈조혈모세포 기증자를 찾는 것보다 높은 확률로 이식에 적합한 제대혈을 선택할 수 있다는 장점이 있다.

제대혈이식의 단점으로는, 첫째, 채취할 수 있는 제대혈의 용량이 제한적이기 때문에, 조혈모세포이식을 하기 위하여 정맥주입되어야 하는 환자체중당 필요한 유핵세포수가 상대적으로 부족할 수 있는 성인 등에는 사용이 제한적일 수 있다. 이를 극복하기 위하여 많은 연구들이 이루어지고 있으며, 현재로서는 HLA가 유사한 제대혈 2단위를 선택하여 동시에 주입하는 2단위 제대혈이식이 가능하게 됨으로써, 체중이 많이 나가는 소아 혹은 성인에서도 제대혈이식이 활발히 이루어지고 있다[17]. 둘째, 제대혈에 포함되어 있는 조혈모세포가 골수나 말초혈에 포함되어 있는 조혈모세포보다 좀 더 원시적이고 미분화된 세포이기 때문에, 제대혈이식 이후에 생략될 때까지의 시간이 많이 소요된다는 단점이 있다. 즉 골수나 말초혈조혈모세포이식의 경우에는 이식 후 10-19일이 지나면 호중구가 500/mL 이상 증가되는 생착소견을 보이지만, 제대혈이식의 경우에는 호중구

생각때까지 약 25일정도 소요된다. 따라서, 호중구 및 혈소판이 생착되기전까지 세균감염이나 출혈로 인한 사망률이 높아질 수 있다[16]. 이렇게 생착기간이 지연되는 것을 극복하기 위해서도, 중간엽줄기세포와 동시 투여하는 방법이나, 제대혈의 일부를 체외증폭시킨 다음에 정맥주입하는 방법, 제대혈을 정맥으로 주입하는 대신에 골반뼈 속으로 직접 주입하는 등의 여러 가지 방법에서의 연구들이 진행되고 있다[18-21].

3. 제대혈이식 성적

제대혈은 골수나 말초혈과 더불어서 조혈모세포이식을 위한 귀중한 자원으로 활용되고 있으며, 제대혈이식에 대한 전체적인 치료성적은 골수나 말초혈 조혈모세포이식을 했을 때와 비교하더라도 생존율에 있어서는 큰 차이를 보이지 않고 있다. 우리나라에서도 2013년 다기관 임상연구 결과에 의하면 전체 생존율이 약 50%에 불과하여 기존의 골수나 말초혈 조혈모세포이식에 비하여 치료성적이 다소 저조하였지만[15], 전 세계적인 제대혈이식의 발전에 힘입어 최근에는 치료성적이 많은 향상을 가져오고 있다. 이식을 해야 하는 경우에 어떤 조혈모세포를 선택하는 것이 유리한지는 환자의 질병 상태에 따라 다를 수 있기 때문에, 조혈모세포의 종류에 따른 장단점을 고려하고, 비교적 정형화된 가이드라인에 근거하여 이식의사가 최종 결정하는 것이 가장 바람직할 것이다.

미래의학에서 제대혈의 가치와 잠재력

제대혈이 인간의 질병치료에 사용된 것은 조혈모세포이식 분야에서 시작되었다. 그러나 최근에는 제대혈로부터 안전하게 풍부한 줄기세포를 얻을 수 있다는 장점덕분에 이를 이용한 기초의학 연구나 임상시험 등에 사용되고 있다. 대표적인 것이 제대혈에서 중간엽줄기세포를 분리배양하여 연골재생치료제를 개발한 것이라 할 수 있다[22]. 그 이외에도 제대혈 중간엽줄기세포를 이용하여 퇴행성 신경계 질환, 폐질환, 조혈기관, 당뇨병 등 재생의학 분야의 다양한

질환에 대한 세포치료제를 개발하고 있다. 이와 같이 난치성 신경계 질환을 치료하기 위하여 줄기세포를 이용한 세포 치료제 개발에 관한 많은 연구가 이루어지고 있지만, 아무런 세포조작을 하지 않은 제대혈을 직접 정맥주입해서 신경세포를 재생시키기 위한 임상시험들도 많이 이루어지고 있다. 대표적으로는 뇌성마비 환자들에게 자가제대혈을 정맥주입하여 신경세포 재생에 긍정적인 데이터들을 보고하고 있다[23]. 나아가서는 자가 제대혈뿐만 아니라, 타인제대혈을 이용하여 신경재생치료를 하기 위한 임상시험도 시작단계에 있다[24]. 이렇게 제대혈을 직접 정맥주입함으로써 신경세포의 재생효과를 기대하는 기전에 대해서는 명확히 알려져 있지 않지만, 제대혈 줄기세포가 신경세포로 분화해서 재생효과가 나타난다기보다는 제대혈 세포들이 가지고 있는 다양한 면역조절물질들에 기인한 것으로 생각하고 있다[25,26].

최근에는 제대혈에 들어있는 세포들 중에서 항염증성 기능을 많이 가지고 있는 조절 T 림프구, 자연살해세포 등 다양한 세포들을 분리 증폭하여 세포 치료목적으로 활용하기 위한 많은 연구들도 진행되고 있다[6-8,27]. 따라서 자가 제대혈이든 타인 제대혈이든 보관되어 있는 제대혈을 활용하여 다양한 난치성 질환들을 정복하기 위한 많은 연구들이 이루어지고 있기 때문에, 보관제대혈에 대한 활용도가 현재는 아주 낮지만 미래의학에서의 활용도 증가는 기대할 만한 것이다. 한편 과거 체르노빌 원전사고 이후와 마찬가지로, 특수한 상황으로서의 핵전쟁 혹은 원전사고와 같은 방사능 피폭사고 등의 예기치 못한 국가재난 상태(조혈기능 저하의 집단발병)가 발생하였을 때를 대비해서라도 국가적인 차원에서 제대혈을 보관관리하는 것이 필요할 것이다.

결론

제대혈은 조혈모세포이식이나 세포치료의 중요한 자원으로 환자치료에 아주 긴요하게 사용되고 있다. 나아가서는 각종 세포치료제 개발 등을 위한 많은 연구결과가 임상

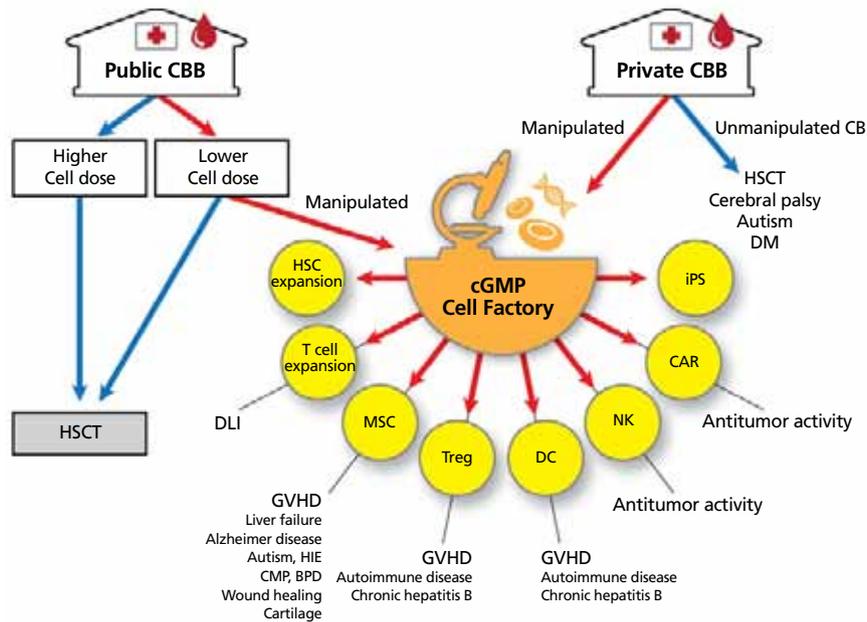


Figure 3. Suggested business model for public and private cord blood banks (CBBs) operating as current good manufacturing practice (cGMP) cell factories. The total nucleated cell counts of cord blood (CB) banking guidelines need to be increased to enhance the utilization rate of stored CBs in public CBBs, and private and public CB samples with low cell doses should be released for use in clinical trials in transplant settings as well as non-transplant settings. cGMP cell factories could manipulate fractionated CBs and generate cellular products that could be released for cell therapies. HSCT, hematopoietic stem cell transplantation; DM, diabetes mellitus; HSC, hematopoietic stem cell; DLI, donor lymphocyte infusion; MSC, mesenchymal stem cell; GVHD, graft versus host disease; HIE, hypoxic ischemic encephalopathy; CMP, cardiomyopathy; BPD, bronchopulmonary dysplasia; Treg, regulatory T; DC, dendritic cell; NK, natural killer; CAR, chimeric antigen receptors; iPS, induced pluripotent stem cell.

에 적용되면 재생의료 분야나 각종 난치성질환 치료에 더욱 활용도가 높아질 것이다. 제대혈을 이용한 임상적용이나 기초연구를 활성화시키기 위해서는 기증제대혈은행에 대한 국가적인 차원에서 보다 적극적인 예산지원과 관리감독이 필요할 것이다. 또한 가족제대혈은행의 경우에도 제대혈의 품질은 국가에서 철저히 관리하면서, 소비자들에게는 미래의학에 대한 제대혈의 잠재성과 같은 정확한 의료정보를 제공해준 다음에 보관 결정을 할 수 있는 기회를 제공해야 할 것이다. 나아가서 제대혈의 효율적인 활용을 증대시키기 위해서는 Figure 3에서와 같이, 기증제대혈은행의 경우에는 기증제대혈 유핵세포수의 보관기준을 상향조정시킴과 동시에, 가족제대혈은행의 경우에는 cGMP (current good manufacturing practice) 시설을 활용한 세포치료 공장시스템을 이용하여 각종 난치성 질환을 치료할 수 있는 비즈니스 모델로 재정립할 필요가 있을 것이다.

찾아보기말: 제대혈; 제대혈이식; 세포치료; 제대혈은행

ORCID

Young-Ho Lee, <https://orcid.org/0000-0003-1498-2773>

REFERENCES

1. Broxmeyer HE, Douglas GW, Hangoc G, Cooper S, Bard J, English D, Army M, Thomas L, Boyse EA. Human umbilical cord blood as a potential source of transplantable hematopoietic stem/progenitor cells. *Proc Natl Acad Sci U S A* 1989; 86:3828-3832.
2. Gluckman E, Broxmeyer HA, Auerbach AD, Friedman HS, Douglas GW, Devergie A, Esperou H, Thierry D, Socie G, Lehn P, Cooper S, English D, Kurtzberg J, Bard J, Boyse EA. Hematopoietic reconstitution in a patient with Fanconi's anemia by means of umbilical-cord blood from an HLA-identical sibling. *N Engl J Med* 1989;321:1174-1178.
3. World Marrow Donor Association [Internet]. Leiden: World Marrow Donor Association [cited 2018 Jul 30]. Available from: <https://collaboration.wmda.info/>.
4. Huss R. Isolation of primary and immortalized CD34-hematopoietic and mesenchymal stem cells from various sources. *Stem Cells* 2000;18:1-9.
5. Rizk M, Aziz J, Shorr R, Allan DS. Cell-based therapy using umbilical cord blood for novel indications in regenerative the-

- rapy and immune modulation: an updated systematic scoping review of the literature. *Biol Blood Marrow Transplant* 2017;23:1607-1613.
6. Brunstein CG, Miller JS, McKenna DH, Hippen KL, DeFor TE, Sumstad D, Curtsinger J, Verneris MR, MacMillan ML, Levine BL, Riley JL, June CH, Le C, Weisdorf DJ, McGlave PB, Blazar BR, Wagner JE. Umbilical cord blood-derived T regulatory cells to prevent GVHD: kinetics, toxicity profile, and clinical effect. *Blood* 2016;127:1044-1051.
 7. Mehta RS, Shpall EJ, Rezvani K. Cord blood as a source of natural killer cells. *Front Med (Lausanne)* 2016;2:93.
 8. Marek-Trzonkowska N, Mysliwiec M, Dobyszuk A, Grabowska M, Derkowska I, Juscinska J, Owczuk R, Szadkowska A, Witkowski P, Młynarski W, Jarosz-Chobot P, Bossowski A, Siebert J, Trzonkowski P. Therapy of type 1 diabetes with CD4(+)CD25(high)CD127-regulatory T cells prolongs survival of pancreatic islets: results of one year follow-up. *Clin Immunol* 2014;153:23-30.
 9. Schaub B, Tantisira KG, Gibbons FK, He H, Litonjua AA, Gillman MW, Weiss S, Perkins DL, Gold DR, Finn PW. Fetal cord blood: aspects of heightened immune responses. *J Clin Immunol* 2005;25:329-337.
 10. Broxmeyer HE, Lee MR, Hangoc G, Cooper S, Prasain N, Kim YJ, Mallett C, Ye Z, Witting S, Cornetta K, Cheng L, Yoder MC. Hematopoietic stem/progenitor cells, generation of induced pluripotent stem cells, and isolation of endothelial progenitors from 21- to 23.5-year cryopreserved cord blood. *Blood* 2011;117:4773-4777.
 11. Mitchell R, Wagner JE, Brunstein CG, Cao Q, McKenna DH, Lund TC, Verneris MR. Impact of long-term cryopreservation on single umbilical cord blood transplantation outcomes. *Biol Blood Marrow Transplant* 2015;21:50-54.
 12. Otsubo K, Nosaki K, Imamura CK, Ogata H, Fujita A, Sakata S, Hirai F, Toyokawa G, Iwama E, Harada T, Seto T, Takenoyama M, Ozeki T, Mushiroda T, Inada M, Kishimoto J, Tsuchihashi K, Suina K, Nagano O, Saya H, Nakanishi Y, Okamoto I. Phase I study of salazosulfapyridine in combination with cisplatin and pemetrexed for advanced non-small-cell lung cancer. *Cancer Sci* 2017;108:1843-1849.
 13. Lee YH, Kwon YH, Hwang K, Jun H, Lee MA, Jang HI, Nah JH, Koo HH, Hwang TJ. Analysis of stored and transplanted cord blood units from KoreaCORD: reappraisal of banking guidelines and selection strategy. *Transfusion* 2013;53:123-127.
 14. Lee YH, Cho NC, Je KH, Han H, Han JY, Kim JS, Kim HJ, Cho B, Kim HK. Successful sibling cord blood stem cell transplantation for relapsed acute mixed lineage leukemia. *Korean J Hematol* 1999;34:471-476.
 15. Yoo KH, Lee SH, Sung KW, Koo HH, Chung NG, Cho B, Kim HK, Kang HJ, Shin HY, Ahn HS, Baek HJ, Han DK, Kook H, Hwang TJ, Kim SY, Lee YH, Hah JO, Im HJ, Seo JJ, Park SK, Jung HJ, Park JE, Lim YJ, Park SS, Lim YT, Yoo ES, Ryu KH, Park HJ, Park BK. Current status of pediatric umbilical cord blood transplantation in Korea: a multicenter retrospective analysis of 236 cases. *Am J Hematol* 2011;86:12-17.
 16. Eapen M, Rubinstein P, Zhang MJ, Stevens C, Kurtzberg J, Scaradavou A, Loberiza FR, Champlin RE, Klein JP, Horowitz MM, Wagner JE. Outcomes of transplantation of unrelated donor umbilical cord blood and bone marrow in children with acute leukaemia: a comparison study. *Lancet* 2007;369:1947-1954.
 17. Wagner JE Jr, Eapen M, Carter S, Wang Y, Schultz KR, Wall DA, Bunin N, Delaney C, Haut P, Margolis D, Peres E, Verneris MR, Walters M, Horowitz MM, Kurtzberg J; Blood and Marrow Transplant Clinical Trials Network. One-unit versus two-unit cord-blood transplantation for hematologic cancers. *N Engl J Med* 2014;371:1685-1694.
 18. Mehta RS, Saliba RM, Cao K, Kaur I, Rezvani K, Chen J, Olson A, Parmar S, Shah N, Marin D, Alousi A, Hosing C, Popat U, Kebriaei P, Champlin R, de Lima M, Skerrett D, Burke E, Shpall EJ, Oran B. Ex vivo mesenchymal precursor cell-expanded cord blood transplantation after reduced-intensity conditioning regimens improves time to neutrophil recovery. *Biol Blood Marrow Transplant* 2017;23:1359-1366.
 19. Kiernan J, Damien P, Monaghan M, Shorr R, McIntyre L, Fergusson D, Timmouth A, Allan D. Clinical studies of ex vivo expansion to accelerate engraftment after umbilical cord blood transplantation: a systematic review. *Transfus Med Rev* 2017;31:173-182.
 20. Bari S, Seah KK, Poon Z, Cheung AM, Fan X, Ong SY, Li S, Koh LP, Hwang WY. Expansion and homing of umbilical cord blood hematopoietic stem and progenitor cells for clinical transplantation. *Biol Blood Marrow Transplant* 2015;21:1008-1019.
 21. Okada M, Tasaka T, Ikegame K, Aotsuka N, Kobayashi T, Najima Y, Matsuhashi Y, Wada H, Tokunaga H, Masuda S, Utsu Y, Yoshihara S, Kaida K, Daimon T, Ogawa H. A prospective multicenter phase II study of intrabone marrow transplantation of unwashed cord blood using reduced-intensity conditioning. *Eur J Haematol* 2018;100:335-343.
 22. 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;6:613-621.
 23. Lee YH, Choi KV, Moon JH, Jun HJ, Kang HR, Oh SI, Kim HS, Um JS, Kim MJ, Choi YY, Lee YJ, Kim HJ, Lee JH, Son SM, Choi SJ, Oh W, Yang YS. Safety and feasibility of countering neurological impairment by intravenous administration of autologous cord blood in cerebral palsy. *J Transl Med* 2012;10:58.
 24. Min K, Song J, Kang JY, Ko J, Ryu JS, Kang MS, Jang SJ, Kim SH, Oh D, Kim MK, Kim SS, Kim M. Umbilical cord blood therapy potentiated with erythropoietin for children with cerebral palsy: a double-blind, randomized, placebo-controlled trial. *Stem Cells* 2013;31:581-591.

25. Rah WJ, Lee YH, Moon JH, Jun HJ, Kang HR, Koh H, Eom HJ, Lee JY, Lee YJ, Kim JY, Choi YY, Park K, Kim MJ, Kim SH. Neuroregenerative potential of intravenous G-CSF and autologous peripheral blood stem cells in children with cerebral palsy: a randomized, double-blind, cross-over study. *J Transl Med* 2017;15:16.
26. Koh H, Hwang K, Lim HY, Kim YJ, Lee YH. Mononuclear cells from the cord blood and granulocyte colony stimulating factor-mobilized peripheral blood: is there a potential for treatment of cerebral palsy? *Neural Regen Res* 2015;10:2018-2024.
27. Berglund S, Gertow J, Uhlin M, Mattsson J. Expanded umbilical cord blood T cells used as donor lymphocyte infusions after umbilical cord blood transplantation. *Cytotherapy* 2014; 16:1528-1536.

Peer Reviewers' Commentary

이 논문은 30년 전 시작된 제대혈 조혈모세포이식 이후 주목을 받게 된 제대혈과 제대혈은행의 역할 및 제대혈의 활용에 대해 설명하고 있다. 제대혈의 생물학적 특성, 채취 및 보관과정, 그리고 제대혈은행의 종류를 이해하기 쉽게 설명해 주고 있으며, 제대혈이식의 치료성적을 소개하고 미래의학에서의 가치와 잠재력을 소개하고 있다. 이 논문은 현재 우리나라에서 정체되어 있는 제대혈 이식 및 그 활용에 대한 현재 상황을 바탕으로 전향적인 제대혈 활용에 대한 시각을 제공함으로써 독자들에게 유익한 정보가 될 것으로 판단된다.

[정리: 편집위원회]