

Abstract Submission No. : IL-9067

만능유도줄기세포 유래 콩팥 오가노이드를 이용한 신장질환 모델링

Byung Ha Chung

The Catholic University of Korea, Seoul St. Mary's Hospital, Korea, Republic of

"오가노이드 (Organoids)"란 "실제 장기의 구조와 기능을 일부 닮았다"는 의미로 실제 장기의 구조 및 기능 일부가 조직 또는 기관의 형태와 기능을 재현할 수 있는 작은 배양체를 의미한다. 실제 오가노이드는 기관과의 상호작용, 환경과의 상호작용, 약물에 대한 영향 등의 연구 시 생체 실험보다 간단하면서도 생체내의 복잡한 환경의 영향을 단순화하여 측정하기 용이한 데이터를 얻을 수 있음. 특히 환자 개인 유래 줄기세포를 이용하여 환자 맞춤형 오가노이드 제작이 가능하여 개인의 차이를 반영한 맞춤형 약물 효과 검사가 가능하다. 오가노이드는 다양하게 조절된 환경에서의 줄기세포 분화 과정 연구를 바탕으로 유전 정보나 전사체, 단백질 분석법을 결합하여 조직의 발생과 항상성 유지, 질병 발생 및 진행에 대한 결정적인 정보를 밝히는 데 기여할 것으로 크게 기대되고 있다. 따라서 3차원 배양기술 및 줄기세포 분화 기술의 결합으로 탄생한 오가노이드 제작 기술은 2차원 세포의 실험 편의성과 동물모델의 생체 대응성을 적절히 갖춘 최적의 질환 모델링 기술이라 할 수 있다. 실제 이러한 이유로 뇌, 콩팥, 심장, 간, 장 등의 다양한 장기에 대한 오가노이드 제작 기술이 확립되어 다양한 연구가 진행 중이며, 유도만능줄기세포를 이용한 콩팥 오가노이드 제작 연구는 호주 멜버른 대학의 Little 교수팀에서 세계 최초로 성공하였고, 이후 미국, 유럽, 일본 등에서 활발히 진행되고 있음. 오가노이드 분화 프로토콜은 기본적으로 사람 콩팥 발생시 미세 환경에서 발생하는 생체 내 신호를 모사하는 데 있으며, 전 세계적으로 4개의 그룹에서 독자적인 프로토콜을 개발하여 콩팥 오가노이드 제작 연구를 수행하고 있다. 콩팥 오가노이드 제작 프로토콜은 그룹별로 많은 차이를 보이나, 기본적으로 유도만능줄기세포에서 GSK3 β 및 FGF 신호 전달 경로를 조절하여 콩팥 오가노이드로 분화를 유도하며, 콩팥 오가노이드는 인간 태아 네프론(nephron, 신장단위)에 있는 도관, 세관 및 사구체의 형태와 세분화된 구조를 재현해 낸다. 따라서, 인간 신장 발달 및 관련 질병을 연구하는 데 적합한 3차원 모델을 제공하여, 이전 모델(2차원 단층 모델, 짧은 시간만 반응하는 3차원 응집체, 마우스 섬유아세포와 공동 배양)의 한계를 극복해 줄 것으로 기대되고 있다. 콩팥 질환의 모델링과 관련하여 미국 시애틀 University of Washington의 Freedman 교수 연구팀이 상염색체우성 다낭성 신증 (Autosomal dominant polycystic kidney disease)의 형태학적 유전적 특징을 보유하고 있는 오가노이드 제작에 성공한 바 있다. 정상 오가노이드와 비교하여 다낭성 신증 오가노이드는 다낭성 신증 환자에서 관찰되는 다양한 크기의 물혹 (cyst)를 보여, 대표적인 유전성 신장질환 모델링의 성공 사례로 꼽힌다. 그 외에도 일본의 Nishinakamura 교수팀에서 족세포 (podocyte)이상 사구체 질환의 형태학적 특징을 보이는 오가노이드 제작에 성공하여, 질환의 병태생리 연구 및 신약 개발 플랫폼으로의 가능성을 제시한 바 있다. 본 연구자는 위에 언급한 미국 워싱턴 대학교 (University of Washington)의 줄기세포 재생연구소 (Institute for Stem cell and Regenerative Medicine)의 Benjamin S. Freedman 교수 연구팀에서 방문 연구를 통하여 PODXL-GFP-knock in iPSC 제작 및 이를 활용한 PODXL-GFP 오가노이드 제작 연구, 만성 콩팥병 발생 연관 유전자인 APOL1 variant 오가노이드를 이용한 만성 콩팥병 모델링 연구를 수행한 바 있으며, 본 발표를 통하여 연구 결과를 공유하고자 한다.