

당뇨병 치료를 위한 돼지 췌도 이식 임상시험 공청회

일시 | 2018년 8월 29일 (수) 15:30

장소 | 서울대학교 의과대학 융합관
1층 양윤선홀

주최 | XRC 2단계 바이오이종장기개발사업단
Xenotransplantation Research Center

후원 | 보건복지부
Ministry of Health and Welfare

KHIDI
한국보건산업진흥원

당뇨병 치료를 위한 돼지 췌도 이식 임상시험 공청회 PROGRAM

15:30–15:40	인사말 바이오이종장기개발사업단 연구 성과 박정규 (서울대학교 의과대학 교수, 바이오이종장기개발사업단장)
15:40–16:00	당뇨병치료법으로써의 췌도 이식 윤건호 (가톨릭대학교 서울성모병원 교수)
16:00–16:30	당뇨병치료법으로써의 돼지 췌도 이식 김광원 (가천대학교 길병원 교수)
16:30–16:50	Coffee break
16:50–17:50	질의응답 및 자유토론 사회: 권복규 교수 (이화여자대학교 의과대학 교수) 패널: 김국일 과장 (보건복지부 보건의료기술개발과) 김성주 교수 (삼성서울병원) 김재현 교수 (삼성서울병원) 이은정 기자 (KBS) 박찬홍 (췌도 이식 환자)

당뇨병 치료를 위한 돼지 췌도 이식 임상시험 공청회 Contents

바이오이종장기개발사업단 연구 성과	
박정규 (서울대학교 의과대학 교수, 바이오이종장기개발사업단장) 01
당뇨병치료법으로써의 췌도 이식	
윤건호 (가톨릭대학교 서울성모병원 교수) 13
당뇨병치료법으로써의 돼지 췌도 이식	
김광원 (가천대학교 길병원 교수) 29
질의응답 및 자유토론	
권복규 (이화여자대학교 의과대학 교수) 43

당뇨병 치료를 위한 돼지 췌도 이식 임상시험 공청회

바이오이종장기개발사업단 연구 성과

박정규 (서울대학교 의과대학 교수, 바이오이종장기개발사업단장)



연자 소개



박정규

서울대학교 의과대학 교수
바이오이종장기개발사업단장

학력 및 경력

서울대학교 의과대학 의학사, 석사, 박사
Harbor-UCLA Research and Education Institute, Clinical Research Fellowship
University of Chicago, Research Associate
UCSF Diabetes Center, Visiting Scholar
바이오이종장기개발사업단 부단장
보건복지부 지정 서울대학교병원 영장류연구센터장
서울대학교 의과대학 의생명동물자원연구센터장
서울대학교 의과대학 연구부학장
서울대학교 의과대학 미생물학교실 주임교수
현 서울대학교 의과대학 미생물학교실 교수, 2단계 바이오이종장기개발사업단 단장

학회 활동

대한면역학회(회장 역임), 한국줄기세포학회(이사), 한국실험동물학회(부회장),
대한이식학회, 국제이종이식학회(평의원), 국제이식학회

수상 경력

2012. 명주왕의학상 (수상기관: 서울의대 서울대학교병원)
2013. 의당학술상 (수상기관: 대한의사협회, 의당학술재단)

바이오 이종이식의 현재와 미래

Xenotransplantation: How close we are to the Clinical Application?

사업단장 : 서울대학교의과대학 교수 박정규

XRC



Contents

- 1 이종이식이 왜 필요할까요?
- 2 이종이식이란?
- 3 성공적인 이종이식 임상 적용을 위해 극복되어야 할 난관
- 4 바이오이종장기개발사업단의 업적
- 5 돼지췌도이식 임상적용을 위한 계획



Contents

- 1 이종이식이 왜 필요할까요?
- 2 이종이식이란?
- 3 성공적인 이종이식 임상 적용을 위해 극복되어야 할 난관
- 4 바이오이종장기개발사업단의 업적
- 5 돼지췌도이식 임상적용을 위한 계획

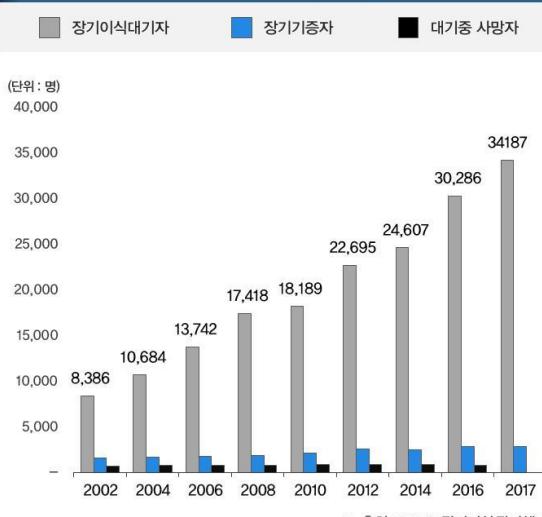


이종이식이 왜 필요할까요?

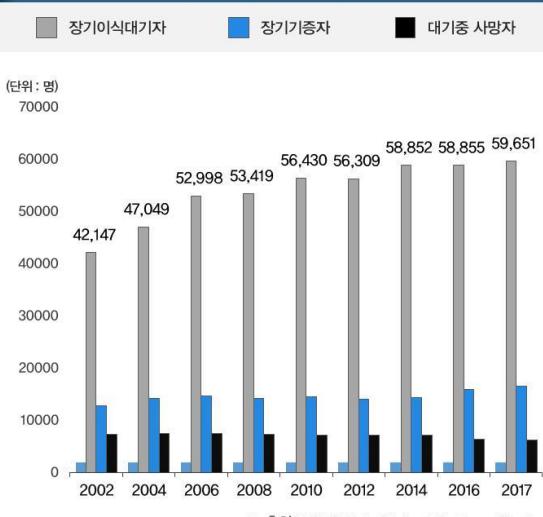
XRC 2단계 바이오이종장기개발사업단
Xenotransplantation Research Center

국내 및 미국 장기이식 관리센터 통계자료

국내 장기이식 현황



미국 장기이식 현황





이종이식이 왜 필요할까요?

XRC 2단계 바이오이종장기개발사업단
Xenotransplantation Research Center

불법 장기 이식, 인신매매 그리고 장기 암거래

연합뉴스

사람잡는' 중국 원정 불법 장기이식

중국 원정 장기이식 수술이 여전히 성행하고 있는 가운데 현지에서 신장이식 수술을 받은 우리나라 환자가 부작용으로 사망하는 등 피해가 발생해 주의가 요망된다

STOP ORGAN HARVESTING IN CHINA

THE STORY, almost too dreadful to believe, was first revealed in March 2006, when a woman claimed that her man, a 1,000-year-old Falun Gong practitioner, had been killed for their organs at the hospital in which she had worked. She also said that her husband, a surgeon at the same hospital, initially from the southeastern city of Shantou, had disclosed to her that he had removed corneas from the living bodies of 2,000 Falun Gong Practitioners.

After months of investigation, including undercover interviews with doctors throughout 12 provinces in China, we come to the regrettable conclusion that these allegations are true.

— David Kilgour, D.J. Kilgour, Secretary of State for Justice



World Health Organization

WHO 회보

Table 1. Transplant tourism web sites available 21 March 2007

Name of organization, web site	Location of transplantation	Transplant package
BEK-transplant(http://www.bek-transplant.com/joomla/index.php)	China	Kidney (US\$ 70,000) Liver (US\$ 120,000) Pancreas (US\$ 110,000) Kidney and pancreas (US\$ 160,000)
China International Transplantation Network Assistance Center(http://en.zoukishoku.com/)	China	Kidney (US\$ 65,000) Liver (US\$ 130,000) Lung (US\$ 150,000) Heart (US\$ 130,000)

중국, 파akistan, 필리핀 등지에서
장기 암거래가 이루어지고 있음

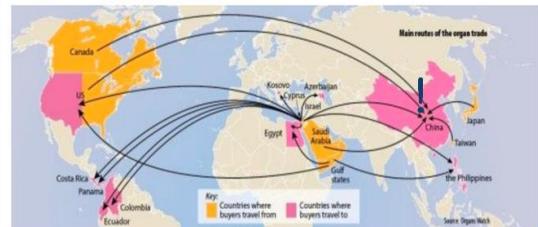
인간 장기 암거래

DIRECTORATE-GENERAL FOR EXTERNAL POLICIES

POLICY DEPARTMENT



이식용 장기 암거래의 국제 이동 경로



간 또는 신장 거래 가격 : USD 20,000 - 160,000



Contents

- 1 이종이식이 왜 필요할까요?
- 2 이종이식이란?
- 3 성공적인 이종이식 임상 적용을 위해 극복되어야 할 난관
- 4 바이오이종장기개발사업단의 업적
- 5 돼지췌도이식 임상적용을 위한 계획



이종이식이란?

XRC 2단계 바이오이종장기개발사업단
Xenotransplantation Research Center

이종이식의 역사



고대 이집트 → 1960 → 1984 → 1992 → 1995 → 1998 → 2018~2019



1963~1965
Kees Th. REUBITSMA,
CHIMPANZEE
KIDNEYS INTO 13
PATIENTS, JUST
BEFORE
HEMODIALYSIS ERA
(9 MONTHS)



1964
JAMES D. HARDY,
CHIMPANZEE HEART
INTO HUMAN
(2 HOURS) THE
HEART WAS TOO
SMALL



1984
BABY FAE, BABOON
HEART INTO BABY
BORN WITH
MALFORMED HEART
(20 MORE DAYS
FROM USE OF OXY)



1992
LIVER
TRANSPLANTATION,
BABOON LIVER AT U
OF PITTSBURGH
(2 MONTHS)



1995
JEFF GETTY, AIDS
PATIENT RECEIVED
BABOON BM CELLS
(SYMPTOM
IMPROVED, DIED IN
2006)

침팬지 신장을
사람에게 이식

침팬지 심장을
사람에게 이식

바분 원숭이 심장을
아기에게 이식

바분 원숭이 간을
사람에게 이식

원숭이 골수세포로
에이즈 치료

XRC 2단계 바이오이종장기개발사업단
Xenotransplantation Research Center



이종이식이란?



- 멸종 위기에 처한 종
- 번식이 어려움
- 윤리적 문제
- 동물원성 감염병의 높은 위험성



- 인간과 유사한 장기 크기
- 동물원성 감염병의 낮은 위험성
- 번식이 쉬움
- 유전자 조작이 용이하다

152 | NATURE | VOL 527 | 12 NOVEMBER 2015

NEW LIFE FOR PIG ORGANS

Gene-editing technologies have breathed life into the languishing field of xenotransplantation.

BY SARA REARDON

CHOICE CUTS

Researchers are racing to source an increasing variety of living tissues, including solid organs, from pigs. Many are attempting to genetically engineer the animals to reduce the risk of rejection and infection in humans.

폐

LUNG
A factory farm is being designed to produce 1,000 pig lungs per year.

신장

KIDNEY
A kidney with six genetic modifications supported a baboon's life for 2 months.

FEATURE NEWS

CORNEA
Pig corneas were approved for marketing in China in 2011.

각막

HEART
A genetically modified heart in a baboon's abdomen survived for 2.5 years.

심장

PANCREAS
Phase III clinical trials of insulin-producing pig islet cells are under way.

췌장

LIVER
Livers could be engineered to produce their own antibodies against primate immune cells.

환자에게 최적화된 건강한
장기 및 조직의 공급이 언제든지 가능함



Contents

- 1 이종이식이 왜 필요할까요?
- 2 이종이식이란?
- 3 성공적인 이종이식 임상 적용을 위해 극복되어야 할 난관
- 4 바이오이종장기개발사업단의 업적
- 5 돼지췌도이식 임상적용을 위한 계획



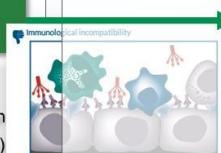
성공적인 이종이식을 위해 극복되어야 할 난관

XRC 2단계 바이오이종장기개발사업단
Xenotransplantation Research Center

성공적인 이종이식을 위해 넘어야 할 장벽

✓ 면역학적 장벽 (Immunological barriers)

- 초급성 면역 거부반응 (Hyperacute rejection)
- 급성 체액성 면역 거부반응 (Acute humoral xenograft rejection)
- 급성 세포성 면역 거부반응 (Acute cellular xenograft rejection)
- 만성 면역 거부반응 (Chronic xenograft rejection)



형질전환돼지



면역억제제

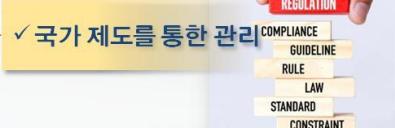


✓ 감염 위험 (Infectious risks)

- 동물원성 감염증 (Zoonosis)
- 돼지 내인성 바이러스 (PERV)



✓ 윤리적 문제점 (Ethical Problem)





Contents

- 1 이종이식이 왜 필요할까요?
- 2 이종이식이란?
- 3 성공적인 이종이식 임상 적용을 위해 극복되어야 할 난관
- 4 바이오이종장기개발사업단의 업적
- 5 돼지췌도이식 임상적용을 위한 계획



바이오이종장기개발사업단의 업적

XRC 2단계 바이오이종장기개발사업단
Xenotransplantation Research Center

최종목표

장기부족현상의 근본적 해결을 통한 국민보건의료 수준 향상

이종이식 임상적용 플랫폼 구축

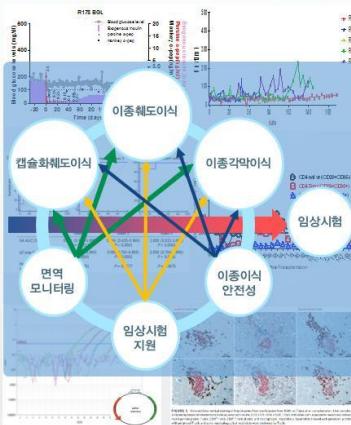
최적의 이종이식 공여 동물
무균돼지



- Designated pathogen free
- 세계유일의 Latent Virus-Free pig
- SNU miniature pig 확보

경쟁그룹 대비 최고 수준
IXA 국제 기준 부합

장기류 전임상시험



임상시험을 위한
전임상시험 결과 도출

임상시험 네트워크 구축

GMP 시설 내 췌도 분리



환자추적관리시스템 확립

Procedure	1회	2회	3회	4회	5회	6회	7회	8회	9회	10회	11회	12회	13회	14회	15회	16회	17회	18회	19회	20회	21회	22회	23회	24회	25회	26회	27회	28회	29회	30회	31회	32회	33회	34회	35회	36회	37회	38회	39회	40회	41회	42회	43회	44회	45회	46회	47회	48회	49회	50회	51회	52회	53회	54회	55회	56회	57회	58회	59회	60회	61회	62회	63회	64회	65회	66회	67회	68회	69회	70회	71회	72회	73회	74회	75회	76회	77회	78회	79회	80회	81회	82회	83회	84회	85회	86회	87회	88회	89회	90회	91회	92회	93회	94회	95회	96회	97회	98회	99회	100회	101회	102회	103회	104회	105회	106회	107회	108회	109회	110회	111회	112회	113회	114회	115회	116회	117회	118회	119회	120회	121회	122회	123회	124회	125회	126회	127회	128회	129회	130회	131회	132회	133회	134회	135회	136회	137회	138회	139회	140회	141회	142회	143회	144회	145회	146회	147회	148회	149회	150회	151회	152회	153회	154회	155회	156회	157회	158회	159회	160회	161회	162회	163회	164회	165회	166회	167회	168회	169회	170회	171회	172회	173회	174회	175회	176회	177회	178회	179회	180회	181회	182회	183회	184회	185회	186회	187회	188회	189회	190회	191회	192회	193회	194회	195회	196회	197회	198회	199회	200회	201회	202회	203회	204회	205회	206회	207회	208회	209회	210회	211회	212회	213회	214회	215회	216회	217회	218회	219회	220회	221회	222회	223회	224회	225회	226회	227회	228회	229회	230회	231회	232회	233회	234회	235회	236회	237회	238회	239회	240회	241회	242회	243회	244회	245회	246회	247회	248회	249회	250회	251회	252회	253회	254회	255회	256회	257회	258회	259회	260회	261회	262회	263회	264회	265회	266회	267회	268회	269회	270회	271회	272회	273회	274회	275회	276회	277회	278회	279회	280회	281회	282회	283회	284회	285회	286회	287회	288회	289회	290회	291회	292회	293회	294회	295회	296회	297회	298회	299회	300회	301회	302회	303회	304회	305회	306회	307회	308회	309회	310회	311회	312회	313회	314회	315회	316회	317회	318회	319회	320회	321회	322회	323회	324회	325회	326회	327회	328회	329회	330회	331회	332회	333회	334회	335회	336회	337회	338회	339회	340회	341회	342회	343회	344회	345회	346회	347회	348회	349회	350회	351회	352회	353회	354회	355회	356회	357회	358회	359회	360회	361회	362회	363회	364회	365회	366회	367회	368회	369회	370회	371회	372회	373회	374회	375회	376회	377회	378회	379회	380회	381회	382회	383회	384회	385회	386회	387회	388회	389회	390회	391회	392회	393회	394회	395회	396회	397회	398회	399회	400회	401회	402회	403회	404회	405회	406회	407회	408회	409회	410회	411회	412회	413회	414회	415회	416회	417회	418회	419회	420회	421회	422회	423회	424회	425회	426회	427회	428회	429회	430회	431회	432회	433회	434회	435회	436회	437회	438회	439회	440회	441회	442회	443회	444회	445회	446회	447회	448회	449회	450회	451회	452회	453회	454회	455회	456회	457회	458회	459회	460회	461회	462회	463회	464회	465회	466회	467회	468회	469회	470회	471회	472회	473회	474회	475회	476회	477회	478회	479회	480회	481회	482회	483회	484회	485회	486회	487회	488회	489회	490회	491회	492회	493회	494회	495회	496회	497회	498회	499회	500회	501회	502회	503회	504회	505회	506회	507회	508회	509회	510회	511회	512회	513회	514회	515회	516회	517회	518회	519회	520회	521회	522회	523회	524회	525회	526회	527회	528회	529회	530회	531회	532회	533회	534회	535회	536회	537회	538회	539회	540회	541회	542회	543회	544회	545회	546회	547회	548회	549회	550회	551회	552회	553회	554회	555회	556회	557회	558회	559회	560회	561회	562회	563회	564회	565회	566회	567회	568회	569회	570회	571회	572회	573회	574회	575회	576회	577회	578회	579회	580회	581회	582회	583회	584회	585회	586회	587회	588회	589회	590회	591회	592회	593회	594회	595회	596회	597회	598회	599회	600회	601회	602회	603회	604회	605회	606회	607회	608회	609회	610회	611회	612회	613회	614회	615회	616회	617회	618회	619회	620회	621회	622회	623회	624회	625회	626회	627회	628회	629회	630회	631회	632회	633회	634회	635회	636회	637회	638회	639회	640회	641회	642회	643회	644회	645회	646회	647회	648회	649회	650회	651회	652회	653회	654회	655회	656회	657회	658회	659회	660회	661회	662회	663회	664회	665회	666회	667회	668회	669회	670회	671회	672회	673회	674회	675회	676회	677회	678회	679회	680회	681회	682회	683회	684회	685회	686회	687회	688회	689회	690회	691회	692회	693회	694회	695회	696회	697회	698회	699회	700회	701회	702회	703회	704회	705회	706회	707회	708회	709회	710회	711회	712회	713회	714회	715회	716회	717회	718회	719회	720회	721회	722회	723회	724회	725회	726회	727회	728회	729회	730회	731회	732회	733회	734회	735회	736회	737회	738회	739회	740회	741회	742회	743회	744회	745회	746회	747회	748회	749회	750회	751회	752회	753회	754회	755회	756회	757회	758회	759회	760회	761회	762회	763회	764회	765회	766회	767회	768회	769회	770회	771회	772회	773회	774회	775회	776회	777회	778회	779회	780회	781회	782회	783회	784회	785회	786회	787회	788회	789회	790회	791회	792회	793회	794회	795회	796회	797회	798회	799회	800회	801회	802회	803회	804회	805회	806회	807회	808회	809회	810회	811회	812회	813회	814회	815회	816회	817회	818회	819회	820회	821회	822회	823회	824회	825회	826회	827회	828회	829회	830회	831회	832회	833회	834회	835회	836회	837회	838회	839회	840회	841회	842회	843회	844회	845회	846회	847회	848회	849회	850회	851회	852회	853회	854회	855회	856회	857회	858회	859회	860회	861회	862회	863회	864회	865회	866회	867회	868회	869회	870회	871회	872회	873회	874회	875회	876회	877회	878회	879회	880회	881회	882회	883회	884회	885회	886회	887회	888회	889회	890회	891회	892회	893회	894회	895회	896회	897회	898회	899회	900회	901회	902회	903회	904회	905회	906회	907회	908회	909회	910회	911회	912회	913회	914회	915회	916회	917회	918회	919회	920회	921회	922회	923회	924회	925회	926회	927회	928회	929회	930회	931회	932회	933회	934회	935회	936회	937회	938회	939회	940회	941회	942회	943회	944회	945회	946회	947회	948회	949회	950회	951회	952회	953회	954회	955회	956회	957회	958회	959회	960회	961회	962회	963회	964회	965회	966회	967회	968회	969회	970회	971회	972회	973회	974회	975회	976회	977회	978회	979회	980회	981회	982회	983회	984회	985회	986회	987회	988회	989회	990회	991회	992회	993회	994회	995회	996회	997회	998회	999회	1000회



바이오이종장기개발사업단의 업적

XRC 2단계 바이오이종장기개발사업단
Xenotransplantation Research Center

최종목표

장기부족현상의 근본적 해결을 통한 국민보건의료 수준 향상

이종췌도, 이종각막이식

영장류 돼지췌도이식 전임상 시험

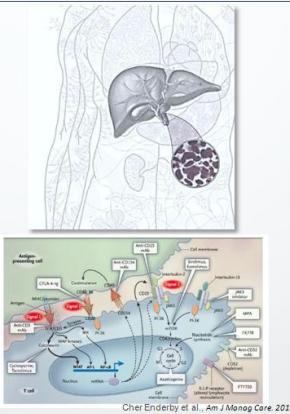


“돼지 췌도로 원숭이 당뇨억제..2년10개월 최장기록”
(연합뉴스, 12/14) 등 국내 언론에 17건 보도



세계 최고의 전임상 연구결과

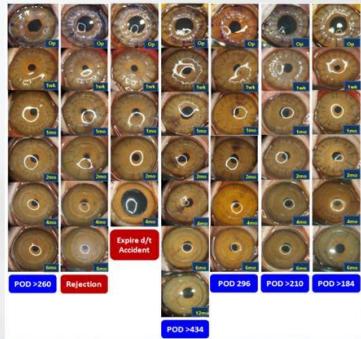
이종췌도이식



Cher Enderby et al., Am J Manag Care. 2015

세계 최초 임상시험 가능
면역억제요법 개발

이종각막이식



세계 최초 전종각막 이종이식
임상시험 준비 완료

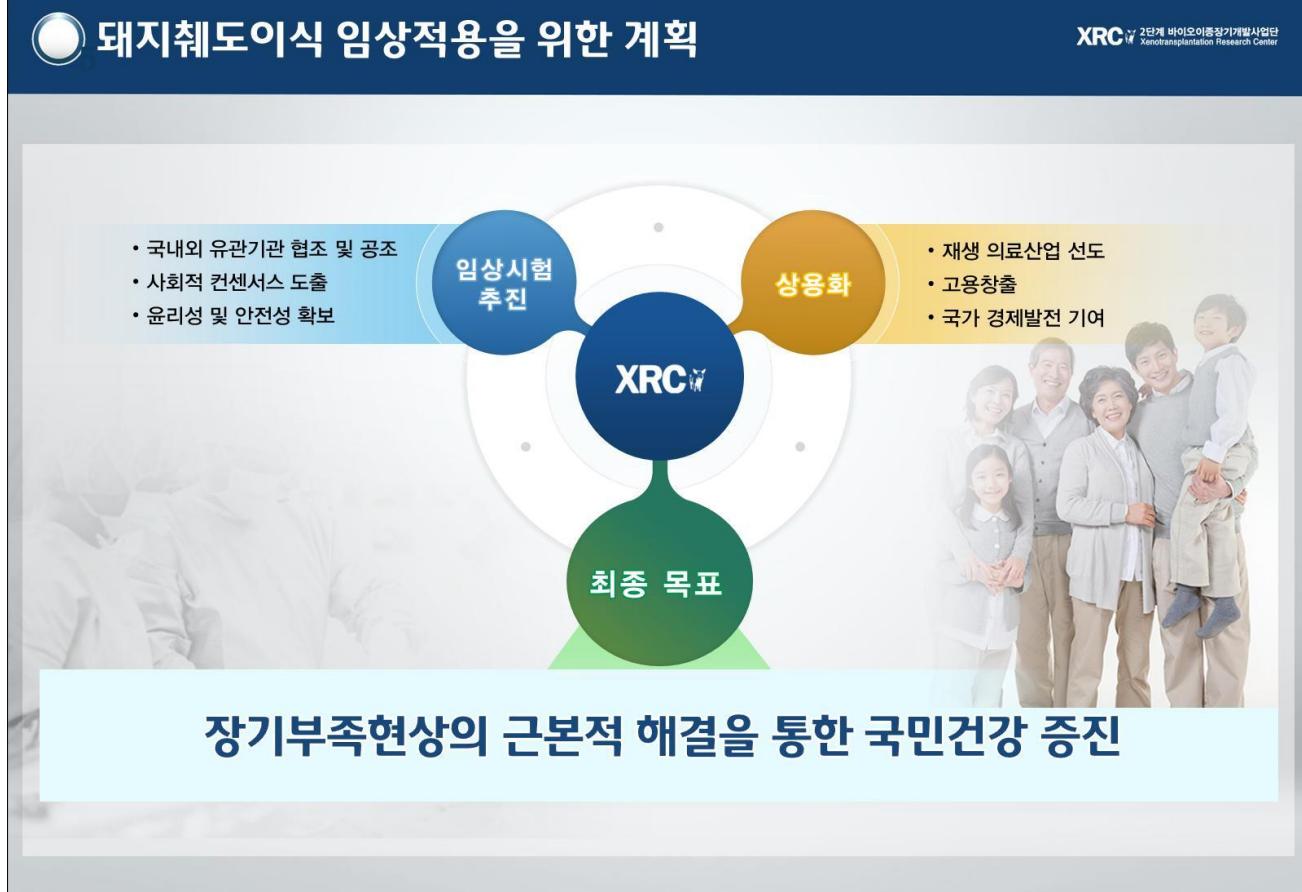
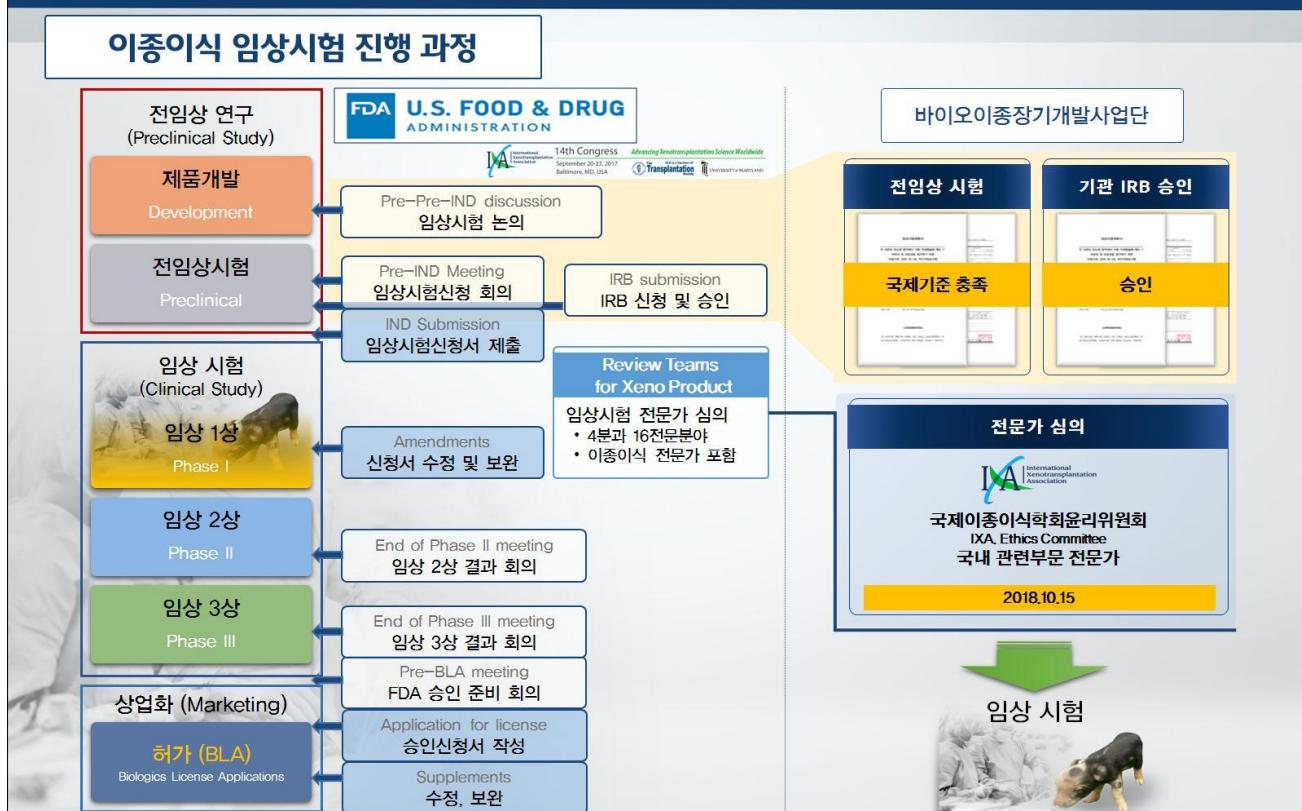


Contents

- 1 이종이식이 왜 필요할까요?
- 2 이종이식이란?
- 3 성공적인 이종이식 임상 적용을 위해 극복되어야 할 난관
- 4 바이오이종장기개발사업단의 업적
- 5 돼지췌도이식 임상적용을 위한 계획

돼지췌도이식 임상적용을 위한 계획

XRC 2단계 바이오이종장기개발사업단
Xenotransplantation Research Center



당뇨병 치료를 위한 돼지 췌도 이식 임상시험 공청회

당뇨병치료법으로써의 췌도 이식

윤건호 (가톨릭대학교 서울성모병원 교수)



연자 소개



윤건호

가톨릭대학교 서울성모병원 교수

■ 학력 및 경력

가톨릭대학교 의과대학 의학사, 석사, 박사

내과 전문의 / 내분비대사내과 분과 전문의

Joslin Diabetes center in Harvard medical College

가톨릭중앙의료원 유헬스사업단 단장

가톨릭대학교 서울성모병원 진료부원장

가톨릭대학교 성의연구진홍실장

가톨릭중앙의료원 기획조정실장

보건산업진흥원 R&D 본부장

현 가톨릭대학교 의료정보학교실 주임교수 및 내분비대사내과 교수

■ 학회 활동

유헬스 산업활성화포럼위원

대한내과학회, 한국지질동맥경화학회, 대한당뇨병학회, 내분비학회 평위원

식품의약품안전청 의약품심사자문단 내분비계분과 자문위원

보건복지부 의료정보정책 자문위원

정밀의료 사업단 운영위원회 위원장

AI기반 정밀의료 솔루션(닥터앤서) 추진단 위원

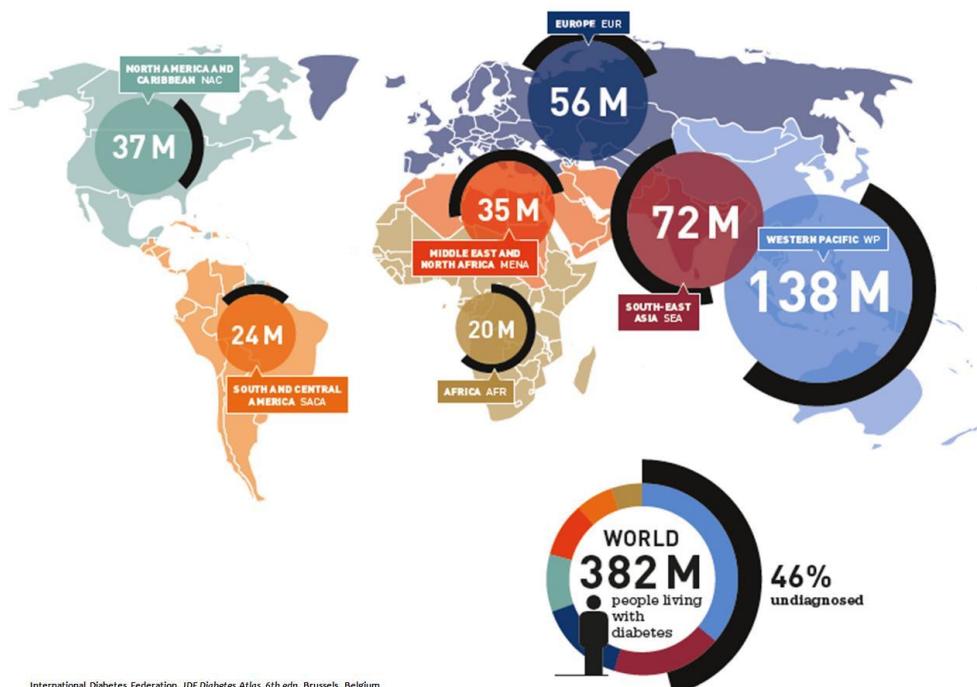
당뇨병 완치를 위한 여정

: 췌도 이식



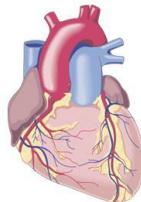
윤건호 교수
가톨릭 대학교, 서울성모병원
내분비 내과

전세계 당뇨병 현황



매 10초마다 당뇨병 합병증으로 1명이 사망

당뇨병의 합병증

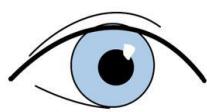


Heart disease
by 2-4 fold²

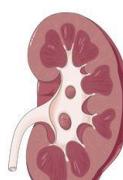


Stroke
by more than 2-4 fold²

오늘 하루 만에, 17,280 명의 환자가 당뇨병이 발병됨...



62 명이 당뇨병으로 인한
심각한 시력장애



137 명이 새로
신장투석을 시작함



186 명이 사지 손상으로
인한 절단술을 받음

...in the USA

1. International Diabetes Federation. Diabetes Atlas, Fifth Edition: www.diabetesatlas.org. Accessed 25 June 2012. Estimated based on mortality data;
2. Adapted from: CDC 2011 National Diabetes Fact Sheet: <http://www.cdc.gov/diabetes/pubs/estimates11.htm#12>. Accessed June 2011.

Global estimates for type 1 diabetes in children and adolescents (<20 years) for 2017

IDF region

Population (<15 years) 1.94 billion

Population (<20 years) 2.54 billion

Type 1 diabetes in children and adolescents (<15 years)

Number of children and adolescents with type 1 diabetes 586,000

Number of new cases of type 1 diabetes per year 96,100

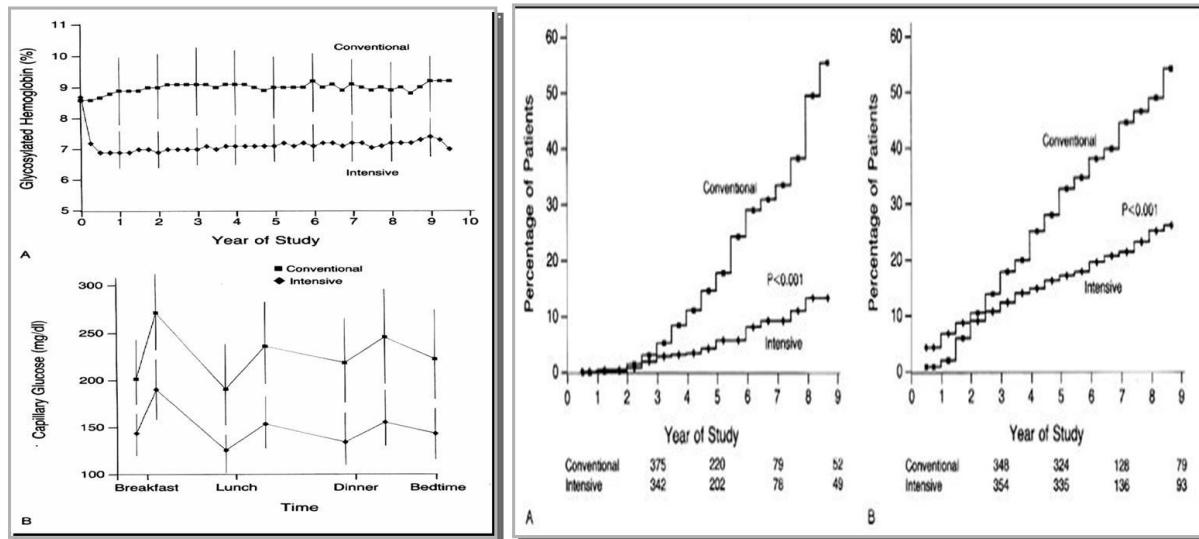
Type 1 diabetes in children and adolescents (<20 years)

Number of children and adolescents with type 1 diabetes 1,106,200

Number of new cases of type 1 diabetes per year 132,600

IDF Diabetes Atlas - 8th Edition

당뇨병의 합병증 : 예방이 가능할까요?



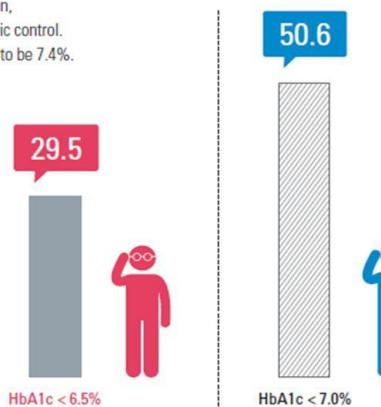
우리나라의 당뇨병 치료현황

GLYCEMIC CONTROL

<30%

- Less than 30% of patients with diabetes have reached their target blood glucose level.
- Even if applying the recommendation of HbA1c < 7% given by the American Diabetes Association, only about half are under adequate glycemic control.
- The mean glycated hemoglobin was found to be 7.4%.

GLYCEMIC CONTROL
Defined as glycated hemoglobin less than 6.5% based on treatment guideline set by Korean Diabetes Association.



Korean Diabetes fact sheet. 2015

당뇨병 환자의 일중 혈당 변화

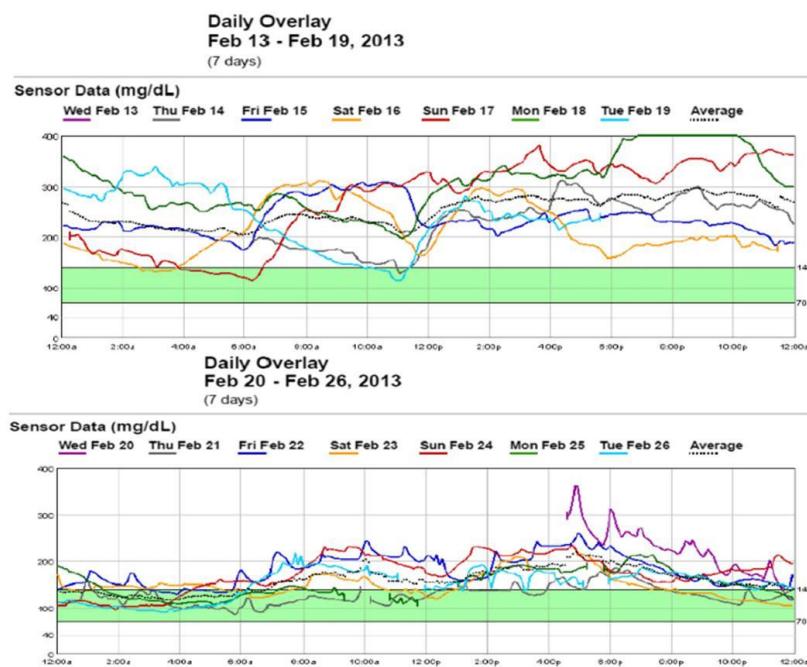


Fig. 1. Improvement in glycemic control before (Top) and after (Bottom) counseling about dietary indiscretion.

R. Vigersky, M. Shrivastav / Journal of Diabetes and Its Complications 31 (2017) 280–287

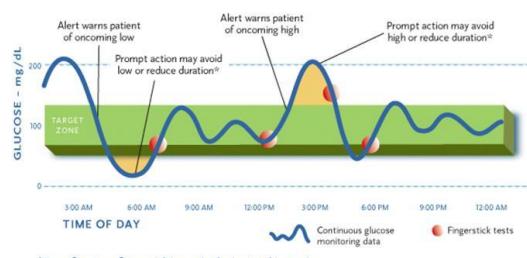
중증 저혈당은 당뇨병 환자의 사망과 연결되어 있다

Table 3. Hazard Ratios for Incident Vascular Outcomes and Death among Patients Who Had Severe Hypoglycemia as Compared with Those Who Did Not.*

Clinical Outcome and Interval after Hypoglycemia	No. of Events	Hazard Ratio Adjusted for Treatment Assignment (95% CI)	P Value	Hazard Ratio Adjusted for Multiple Covariates (95% CI)†	P Value
Macrovascular events	1147	4.05 (2.86–5.74)	<0.001	3.45 (2.34–5.08)	<0.001
3 mo		3.27 (1.22–8.73)	0.02	3.55 (1.32–9.54)	0.01
6 mo		2.61 (1.17–5.83)	0.02	2.75 (1.22–6.19)	0.01
Microvascular events	1131	2.39 (1.60–3.59)	<0.001	2.07 (1.32–3.26)	<0.001
3 mo		2.90 (1.09–7.74)	0.03	1.96 (0.63–6.17)	0.24
6 mo		3.24 (1.62–6.50)	<0.001	2.41 (1.07–5.43)	0.03
Death from any cause	1031	4.86 (3.60–6.57)	<0.001	3.30 (2.31–4.72)	<0.001
3 mo		10.4 (6.02–18.00)	<0.001	5.86 (2.97–11.60)	<0.001
6 mo		7.28 (4.50–11.80)	<0.001	4.28 (2.36–7.75)	<0.001
Death from cardiovascular cause	542	4.87 (3.17–7.49)	<0.001	3.78 (2.34–6.11)	<0.001
3 mo		6.25 (2.34–6.70)	<0.001	5.35 (1.94–14.80)	<0.01
6 mo		4.20 (1.74–10.10)	<0.01	3.57 (1.43–8.90)	0.01

N Engl J Med 2010;363:1410-8

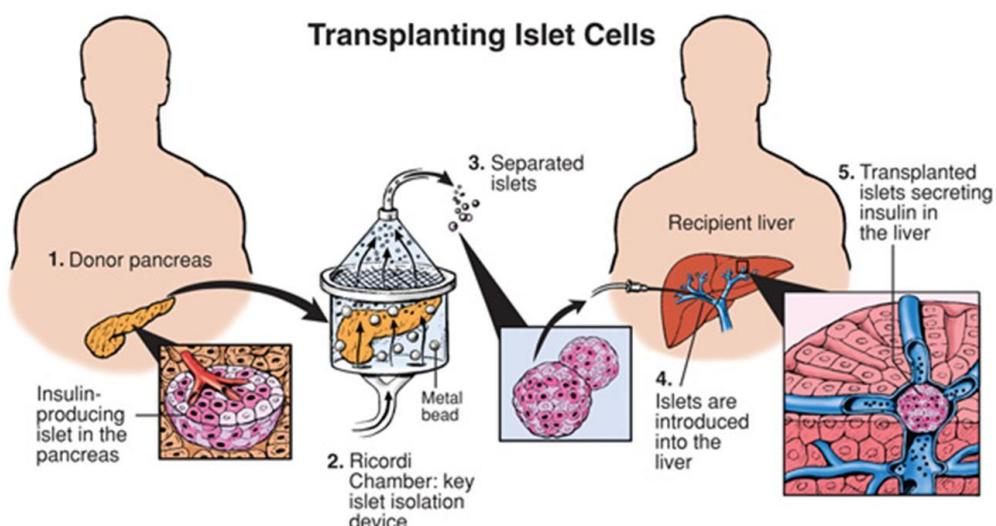
현재 사용되고 있는 인공 췌장기



*A confirmatory fingerstick is required prior to taking action.

the Guardian Real-Time (Medtronic MiniMed, Northridge, CA),

췌도이식의 모식도



Islet transplantation could be a promising treatment modality to overcome the insulin therapy problems.



Organ procurement



Biological Safety Cabinet (BSC)

GMP Facility



remove other tissues



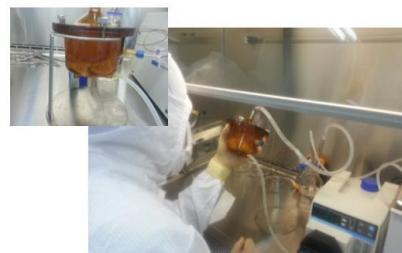
Clean with antiseptics



Liberase digestion



Divide pancreas



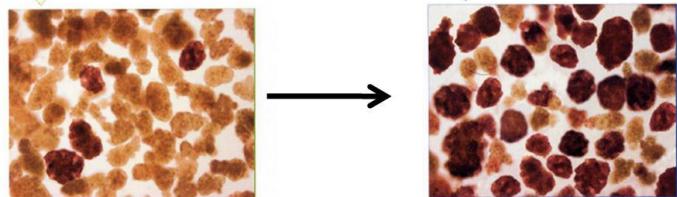
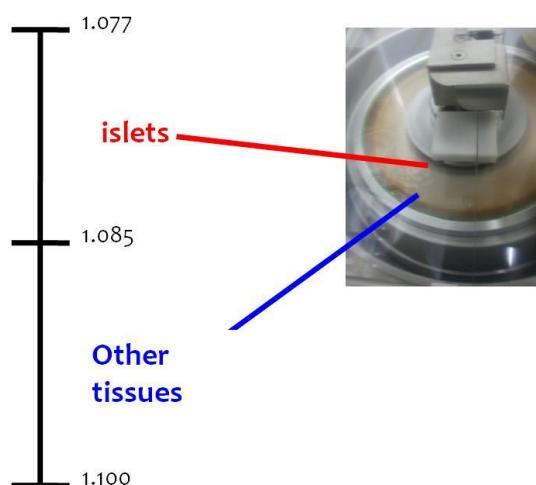
Physical digestion in Ricordi Chamber



Digestive tissue



COBE 2991 Cell Processor
Density gradient separation of
islets



- call to recipient
- transplant islets with 72 hours after isolation

- intraportal injection of isolated islets
- discharge after confirming lack of acute complications

Case #2



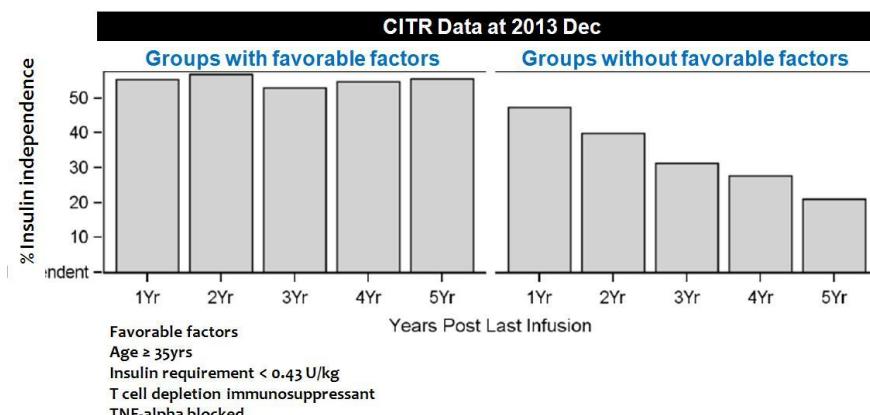
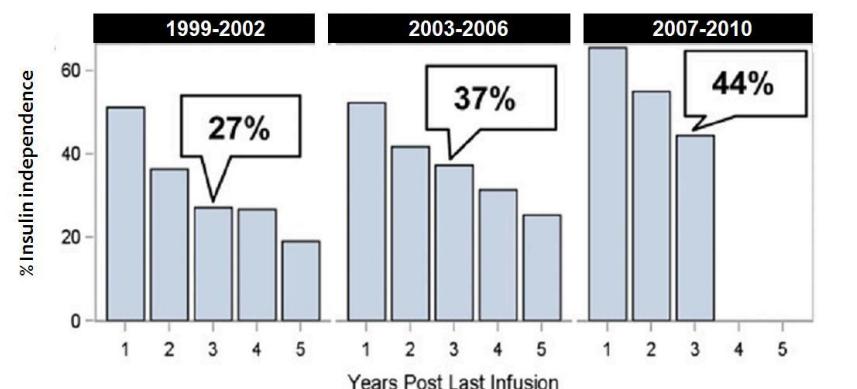
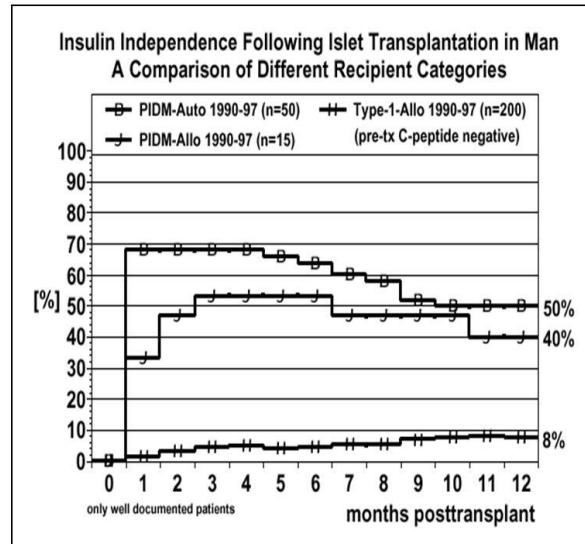
췌도이식의 역사

- 1894, Dr. Williams
 - 잘게 부순 양의 췌장을 당뇨병 성 혼수 환자에 이식
- 1972, Drs. Ballinger and Lacy
 - 생쥐 췌도 분리 및 이식을 통한 당뇨병 완치
- 1989, Dr. Camillo Ricordi
 - Ricordi chamber: 자동화된 사람 췌도 분리 장치 개발
- 1990, Dr. Sharp et al.
 - 최초로 제1형 당뇨병 환자 완치 달성
- 2000, Dr. Shapiro et al.
 - **Edmonton Protocol: cure 7 diabetic patients for 1 year**

2000년 Edmonton group의 혁신

- 7 diabetic patients
- mean follow-up: 12 mos
- Results
 - complete cure in all patients
 - no complications
 - admission: 12 hrs

NEJM July 2000



Diabetes Care 2012;35:1436-1445
8th Collaborative Islet Transplant Registry (CITR) Report

Edmonton's breakthrough 이후

- **췌도이식**

- 전세계적으로 비슷한 임상 성적을 보고하고 있음
- 점차 이식의 성적이 개선됨
- 그러나 이식 환자 수는 답보상태

- **심각한 장애 요인**

- 공여 췌장의 절대적 부족
- 고비용으로 임상 적용에 부담
- 이식 후 면역억제제의 비용과 부작용

우리의 꿈 !

- 이식에 가능한 무한정한 이식원의 개발

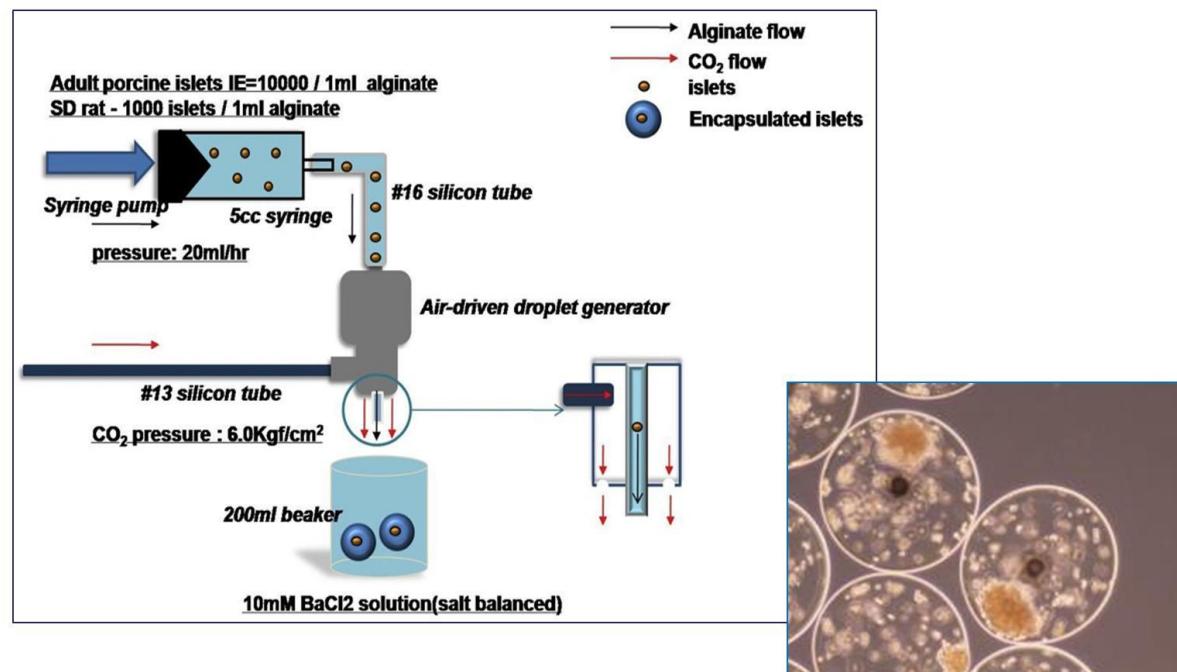
- 출기세포: 배아출기세포, 유도만능 출기세포, 성체출기세포..
- 다른 이식원은?: **돼지 췌도**

- 면역 거부반응의 극복

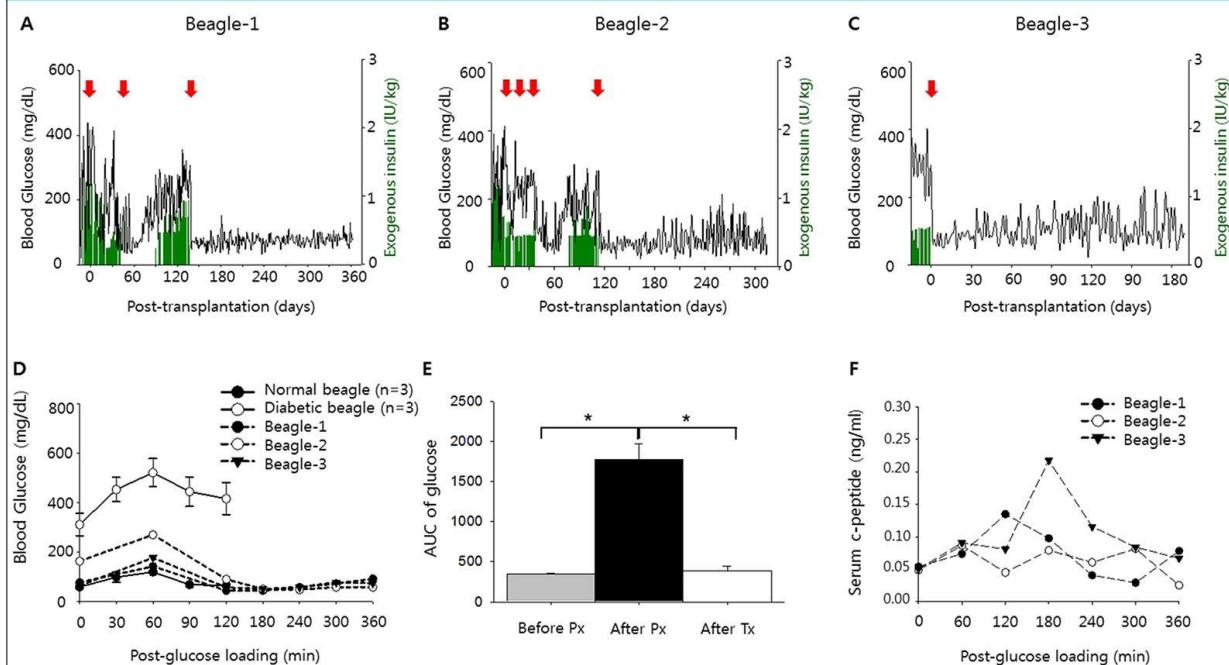
- 면역 차단기구: macro, microencapsulation

- 새로운 이식원과 면역 거부반응 조절의 결합

Alginate microencapsulation method

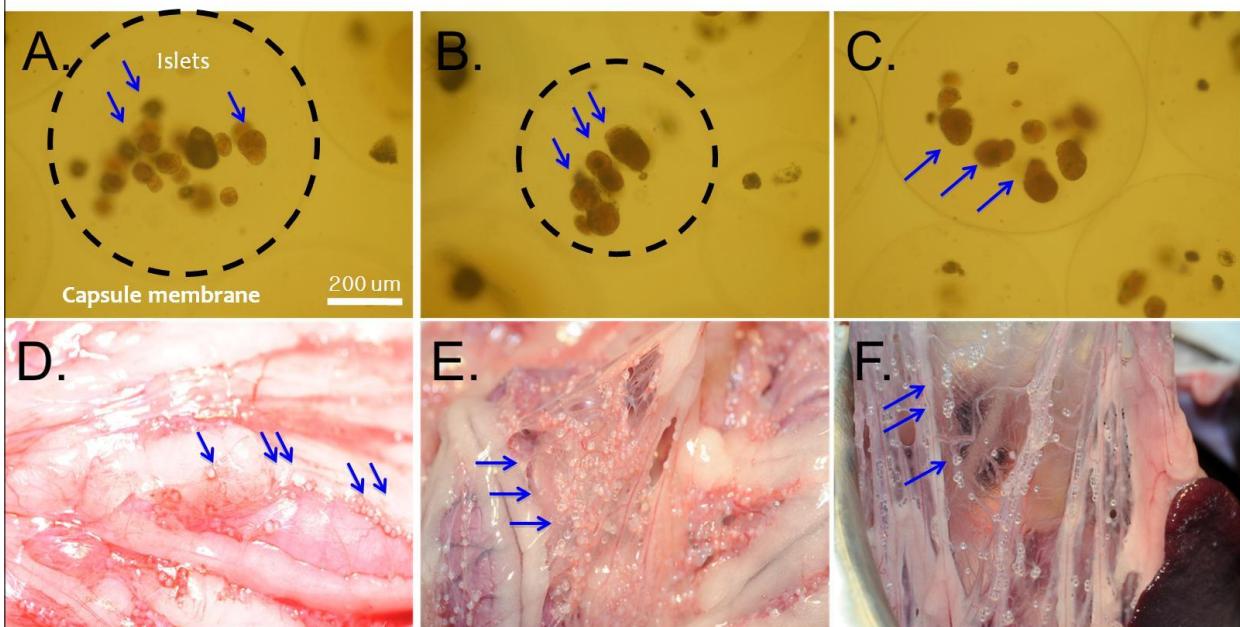


Alginate-Chitosan double coating technique



Unpublished data

Graft at Endpoint : Dithizone staining and grafted capsules



Unpublished data

*Is beta-cell replacement for
diabetes on the horizon?*

당뇨병 치료를 위한 돼지 췌도 이식 임상시험 공청회

당뇨병치료법으로써의 돼지 췌도 이식

김광원 (가천대학교 길병원 교수)



연자 소개



김 광 원

가천대학교 길병원 교수
가천대학교 길병원 내분비 센터장

| 학력 및 경력

서울대학교 의과대학 및 서울대학교 대학원 (석,박사)
서울대학교병원 인턴 및 레지던트(내과)
군의관, 육군 소령
경희대학교 의과대학 내과 교수(내분비대사)
캐나다 칼가리 의과대학 당뇨병 연구소 박사 후 연구원 (1986)
삼성서울병원 내과 (내분비대사) 전문의, 분과장, 과장
성균관대학교 의과대학 내과 교수, 주임교수, 교무부학장
현 가천대 길병원 교수 및 내분비 센터장

| 학회 활동

대한 내과 학회 회장
대한 당뇨병 학회 회장, 이사장
대한 내분비 학회 회장
대한 갑상선 학회 회장
대한 골대사 학회 회장
대한 비만학회 회장
대한 지질-동맥 경화 학회 회장
한국 조직공학-재생의학회 회장, 명예회장
제 11차 세계 당뇨병 면역학회 조직위원장

당뇨병치료법으로써의 돼지췌장세포 이식

가천대학교 길병원

김광원 교수

췌장세포 동종이식 (사람에서 사람에게)

어떤 환자에게 할 수 있나?

- 인슐린 결핍이 있는 환자
- 자주 발생하는 심각한 저혈당이 환자 (저혈당 무감지증 환자)
- 심각하게 혈당이 요동을 치는 기존의 치료로 조절이 불가능한 환자
- 이미 신장이식을 받았거나, 신장이식이 예정되어 면역치료를 하고있는 환자

동종이식은 이식 후 **면역치료**가 필요하다.

- 이식 후 면역치료로 인한 **위협**과 이식으로 인한 **혜택**을 고려하여 이식 시행

동종 췌장세포 이식의 혜택

우수한 혈당 강하 효과

- 정상인과 비슷한 인슐린 분비 양상
- 저혈당없이 혈당의 정상화

삶의 질 향상

- 잦은 저혈당의 공포에서 해방 (저혈당으로 인한 사망위험 감소)
- 인슐린, 약물치료 없이 정상혈당 유지

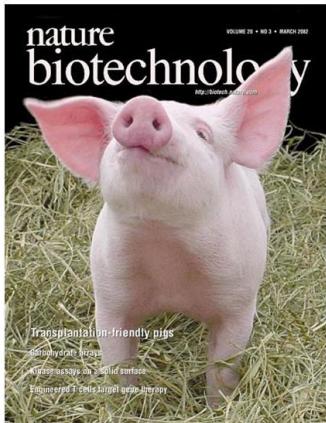
당뇨병 합병증의 개선

- 진행된 당뇨병 합병증의 개선
- 신장병, 망막증, 심혈관 합병증의 회복

그러나, 동종 췌장세포이식은 ?

- **췌장세포이식에 적합한 면역억제 치료가 필요하다.**
 - 부작용(감염, 암발생위험, 신장기능약화)이 적은 면역억제제
 - 췌장소도 기능에 영향이 적은 면역억제제의 사용
 - 최소량의 면역억제제로 부작용 경감
 - 지속적으로 좋은 면역억제제가 개발되고 있음.
- **이식에 필요한 췌장세포를 분리 할 장기가 부족하다.**
 - 많은 수의 췌장세포이식이 성공에 중요한 요소
 - 많은 췌장이 필요 (2~3개의 췌장/1인)
 - 시간에 따라 췌장세포기능 약화 (서서히 사멸)

장기 부족의 해결 = 이종이식



미래에 인간장기를 대체한 이종장기의 공급원

- 췌장세포
 - 뇌세포
 - 적혈구
 - 각막조직
 - 심장
 - 신장
 - 간
 - 소장
 - 폐
- } 빠른 시간내 사용가능
- } 성공에 시간이 필요

왜 돼지를 이종 췌장세포의 공여동물로 사용하는가?

- 쉽게 구할 수 있고 가격이 저렴하다.
- 쉽게 번식하고, 새끼를 많이 낳는다.
- 사람의 췌장세포와 비슷하다. (인슐린 분비양상도 비슷함, 정상혈당도 비슷함)
- 사람의 인슐린과 비슷한 구조 (51개의 아미노산 중 1개만 다르다)
- 과거 수십년간 돼지에서 추출한 인슐린으로 당뇨병을 치료해온 경험이 있다.
- 많은 양의 세포가 필요한 췌장세포이식에 적합하다.

이종 췌장세포이식의 장점

- 많은 양의 췌장세포를 여러 번 이식 가능
- 병원균이 없는 돼지 이용 (감염병의 위험을 최소화)
 - 알려진 인수공통 감염균을 완전히 제거한 “병원균 제어 돼지”
 - 알려진 균이 전혀 없는 청정한 환경에서 사육
 - 향후 돼지의 바이러스(PERV)를 제거한 돼지 사용
- 유전자 변형을 통해 면역억제제 사용을 최소화
 - 향후 유전자 조작을 통해 인간유전자를 지닌 돼지 사용
 - 이종면역 유발 유전자를 제거한 돼지 사용

이종 췌장세포이식을 위한 선행 조건

- 영장류를 이용한 전임상실험에서 **확실한 효과**가 있는가?
 - 최소한 연속적으로 6건 중 4건의 영장류실험에서 최소 6개월(최대 12개월) 이상 효과가 있는가?
 - 영장류에서 우려할 만한 부작용은 없는가?
 - 영장류에 확립된 면역 프로토콜이 사람에게 이용 가능한가?
- 돼지에게서 발생하는 **치명적인 감염병**은 없는가?
 - 인수공통감염병(박테리아 혹은 바이러스)
 - PERV (돼지 내인성 레트로바이러스)
- **사회적 합의**가 있는가? **윤리적인 일인가?** **국가적으로 허용되는가?**

외국의 이종 췌장세포 이식 논문



Live encapsulated porcine islets from a type 1 diabetic patient

9.5 yr after xenotransplantation

Elliott RB, Escobar L, Tan PL, Muzina M, Zwain S, Buchanan C.
Xenotransplantation. 2007 Mar;14(2):157-61.

“9.5년간 이종 췌장세포 이식을 통해 1형 당뇨병 환자를 치료했다”



Microbiological safety of the first clinical pig islet

xenotransplantation trial in New Zealand

Wynyard S, Nathu D, Garkavenko O, Denner J, Elliott R.
Xenotransplantation. 2014 Jul-Aug;21(4):309-23.

“이종 췌장세포 이식 후에 감염병이나 PERV의 발생이 없었다”

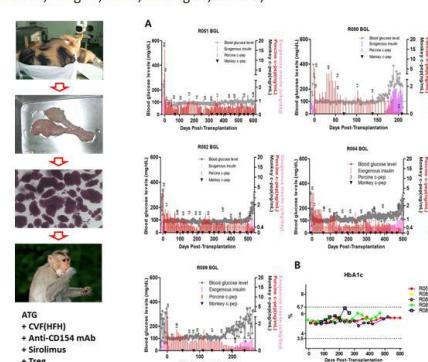
전임상시험의 확실한 효과



Long-Term Control of Diabetes in Immunosuppressed Nonhuman Primates (NHP) by the Transplantation of Adult Porcine Islets

Shin JS, Kim JM, Kim JS, Min BH, Kim YH, Kim HJ, Jang JY, Yoon IH, Kang HJ, Kim J, Hwang ES, Lim DG, Lee WW, Ha J, Jung KC, Park SH, Kim SJ, Park CG
Am J Transplant. 2016 Jun;16(6):1941

“이종 췌장세포(돼지)를 이식하여
연속적으로 5마리에서
최소 6개월 최장 2년간
면역억제제를 사용하여 혈당조절이 됐다.”



치명적인 감염증은 있는가?



“사람에게 돼지 태아 췌장세포를 이식한 후 4~7년 동안 PERV 의 감염증거가 없었다.”

이종 췌장세포이식을 위한 선행 조건

- 영장류를 이용한 전임상실험에서 확실한 효과가 있는가? **Yes!**
 - 최소한 연속적으로 6건 중 4건의 영장류실험에서 최소 6개월(최대 12개월)이상 효과가 있는가?
 - 영장류에서 우려할 만한 부작용은 없는가?
 - 영장류에 확립된 면역프로토콜이 사람에게 이용 가능한가?
- 돼지에게서 발생하는 치명적인 감염병은 없는가? **Yes!**
 - 인수공통감염병 (박테리아 혹은 바이러스)
 - PERV (돼지 내인성 레트로바이러스)
- 사회적 합의가 있는가? 윤리적인 일인가? 국가적으로 허용되는가? **?**

누구에게 이식하는가?

“이종 체장세포이식을 임상적으로 이용할 때,
안전하고 효과적인 대체 치료법이 없거나,
임상적으로 이득이 있을
심각하거나 생명을 위협하는 증상을 지닌 환자를 대상으로 시행한다.”

(The clinical development of xenogeneic cell based products should involve initially patients with **serious or life threatening disease** for who adequately safe and effective alternative therapy are not available, or where there is a potential for a clinical relevant benefit.)

Xenotransplantation 2016; 23: 3-75

이식이 가능한 환자군

인슐린 결핍이 있는 환자 중에

- 자주 발생하는 심각한 저혈당이 있는 환자 (저혈당 무감지증 환자)
- 심각하게 요동치는 혈당으로 기존의 치료로는 조절이 불가능한 환자
- 다회 인슐린 치료, 인공 체장기(인슐린 펌프)로도 혈당조절이 안되는 환자
- 이미 신장이식을 받았거나, 신장이식이 예정되어 면역치료를 받고있는 환자

어떤 돼지의 췌장세포를 이식하나?

SNU 미니돼지 (SNU miniature pig)

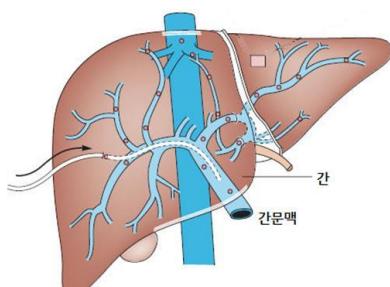
- 1949년에 미국 미네소타대학의 Hormel 연구소에서 개발
- 1973~ 1984: 미국 뉴욕의 Sloan Kettering Institute SPF pig facility
- 1984~2004: 미국 시카고의 Chicago Medical school SPF pig facility
- 2004년: 미국 시카고대학 -> 서울대학교 특수생명자원센터 SPF pig 사육실로 이동
- 2004~현재: 서울대학교 특수생명자원센터 SPF pig 사육실



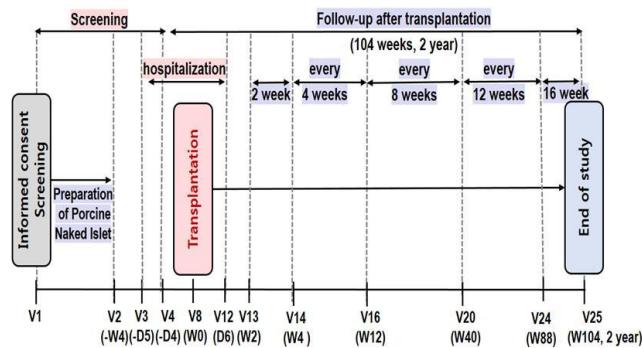
어디에 이식하나?

동종이식과 같은 방법으로 이식

- 무균돼지의 선정
- 청정시설에서 돼지 췌장세포 분리
- 10,000 EIQ/체중으로 무균 포장
- 이식 병원으로 이송
- 영상의학과에서 시술을 통해 간문맥에 주입관을 삽입하여 췌장세포를 이식



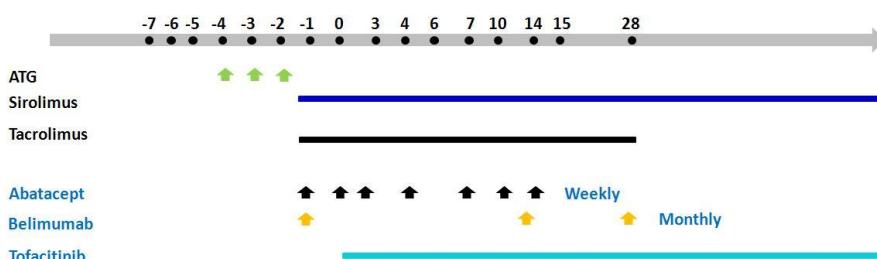
이종 췌장세포이식 프로세스



- 환자의 선정
: 2~3회의 숙려기간 (2~3개월)
- 선별검사 (암, 만성감염병, 간, 신장질환)
- 이식을 위한 입원
 - 이식 전 검사
 - 이식을 위한 면역억제치료
 - 돼지췌장세포 이식
 - 면역억제에 따른 부작용 관찰
- 퇴원 후 외래 경과 관찰 (2년까지 집중관찰)
- 이후 사망시까지 경과 관찰

이식에 사용하는 면역억제치료제

Timeline



전임상에서 성공적으로 사용된 동일 한 면역억제제를 사용
(사람에 맞게 용량 변경)

환자의 장기 추적관찰

임상기간 동안 및 임상기간 이후에도 장기간 동안 관찰이 필요

- 이식췌장세포의 기능 확인
- 면역억제제 부작용 여부 확인
- 감염병(인수공통감염, PERV의 발생)

이종췌도 이식의 사회적 합의는 진행하고 있는가?

- 국가생명윤리심의위원회의 심의안건 상정
 - 윤리적 측면과 안전성 관점에서 심의 필요
 - 국생위 전체회의에 동일 사안 보고 후 심의사항여부 결정 여부
 - 기초자료제공 후 국생위에서 심의 진행
- 국제 이종장기 협회(IKA)의 윤리성 검토
- 병원 임상시험위원회의 검토
- 내분비내과 전문위원회를 통한 안전성 및 효능의 평가

동종 췌장세포이식은
당뇨병의 완치를 위한 가장 확실한 선택입니다.



무균돼지를 이용한 **이종 췌장세포이식**은
동종이식의 단점을 극복할 수 있는 **가장 진보적인 선택**입니다.



THANK YOU
for your
ATTENTION!

당뇨병치료법으로써의 돼지췌장세포 이식

가천의대 길병원 김광원



G 가천대 길병원
Gachon University Gil Medical Center

당뇨병 치료를 위한 돼지 췌도 이식 임상시험 공청회

질의응답 및 자유토론

사회 : 권복규 (이화여자대학교 의과대학 교수)



당뇨병치료를 위한 돼지 췌도 이식 임상시험 공청회 질의응답 및 자유토론

사회자 소개

권복규 이화여자대학교 의과대학 교수

학력 및 경력

서울대학교 의과대학 의학사, 석사, 박사(의사학)
한국학중앙연구원 철학박사(한국철학)
현 이화여자대학교 의과대학 의학교육학교실 교수

<의료윤리교육방법론(로도스, 2015)> 외 의료윤리, 의학교육에 관한 다수 저서, 역서 및 국내외 논문 발표

패널 소개

김국일 보건복지부 보건의료개발과장

김성주 삼성서울병원 외과 교수

김재현 삼성서울병원 내과 교수

이은정 KBS 과학전문기자

박찬홍 췌도 이식 환자

MEMO



MEMO



MEMO



MEMO



MEMO



MEMO



당뇨병 치료를 위한 돼지 췌도 이식 임상시험 공청회

발행일 · 2018년 8월

발행처 · 2단계 바이오이종장기개발사업단 사무국
서울특별시 종로구 이화장길 71
서울대학교 의과대학 국제관 203호
Tel: 02-740-8557~8
Fax: 02-747-0017
E-Mail: xrc@xenokorea.org
www.xenokorea.org

제 작 · 동양기획 (02-2272-6826)
