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

박 정 규

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
現 서울대학교 의과대학 미생물학교실 교수, 2단계 바이오이종장기개발사업단 단장

학회 활동

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

수상 경력

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

XRC 2단계 바이오이종장기개발사업단
Xenotransplantation Research Center

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

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

World Health Organization **WHO 회보**

Table 1. Transplant tourism web sites available 21 March 2007

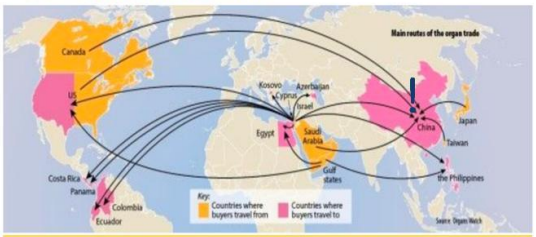
Name of organization, web site	Location of transplantation	Transplant package
BEK-transplant(http://www.bek-transplant.com/joomla/index.php)	China	Kidney (US$ 70 000)Liver (US$ 120 000)Pancreas (US$ 110 000)Kidney and pancreas (US$ 160 000)
China International Transplantation Network Assistance Center(http://en.zoukiishoku.com/)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

중국, 파키스탄, 필리핀 등지에서 장기 암거래가 이루어지고 있음

DIRECTORATE-GENERAL FOR EXTERNAL POLICIES
POLICY DEPARTMENT

인간 장기 암거래

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

국제이종이식학회 창설

INTERNATIONAL XENOTRANSPLANTATION ASSOCIATION

돼지췌도이식 ?

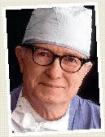
고대 이집트 ▸▸▸▸ ▸▸▸▸ 1960 1984 1992 1995 1998 ▸▸▸▸ 2018~2019

1963-1965

KEITH REEMTSMA, CHIMPANZEE KIDNEYS INTO 13 PATIENTS, JUST BEFORE HEMODIALYSIS ERA

(9 MONTHS)

침팬지 신장을 사람에게 이식



1964

JAMES D. HARDY, CHIMPANZEE HEART INTO HUMAN

(2 HOURS) THE HEART WAS TOO SMALL

침팬지 심장을 사람에게 이식

1984

BABY FAE, BABOON HEART INTO BABY BORN WITH MALFORMED HEART

(20 MORE DAYS FIRST USE OF CY)

바분 원숭이 심장을 아기에게 이식

1992

LIVER TRANSPLANTATION, BABOON LIVER AT U OF PITTSBURGH

(2 MONTHS)

바분 원숭이 간을 사람에게 이식

1995

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

원숭이 골수세포로 에이즈 치료

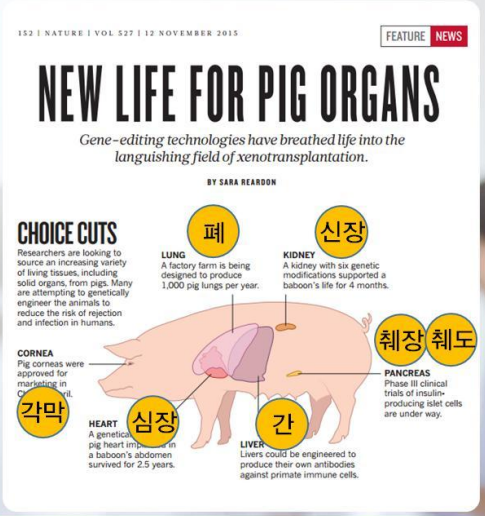
이종이식이란?

XRC 2단계 바이오이종장기개발사업단 Xenotransplantation Research Center

왜? 돼지 장기를 이용할까요?

- 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

FEATURE NEWS

NEW LIFE FOR PIG ORGANS

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

BY SARA REARDON

CHOICE CUTS

Researchers are looking 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 4 months.

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

각막 CORNEA Pig corneas were approved for marketing in

심장 HEART A genetic pig heart in a baboon's abdomen survived for 2.5 years.

간 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)

무균돼지 개발

✓ **윤리적 문제점** (Ethical Problem)

✓ **국가 제도를 통한 관리**

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

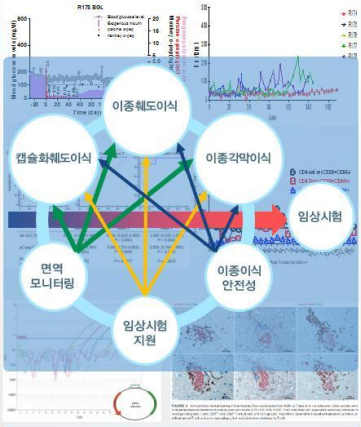
이종이식 임상적용 플랫폼 구축

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

영장류
전임상시험



임상시험을 위한
전임상시험 결과 도출

임상시험
네트워크 구축

GMP 시설 내 췌도 분리

환자추적관리시스템 확립

- 임상 적용을 위한 면역추적시스템 표준화
- 환자 선별 및 모니터링 체계 확립 및 지원

이종이식에 최적화

바이오이종장기개발사업단의 업적

XRC 2단계 바이오이종장기개발사업단 Xenotransplantation Research Center

최종목표 장기부족현상의 근본적 해결을 통한 국민보건의료 수준 향상

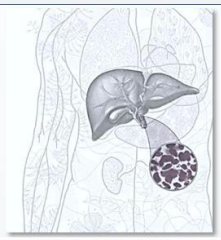
이종췌도, 이종각막이식

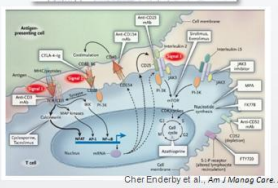
영장류 돼지췌도이식 전임상 시험

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

세계 최고의 전임상 연구결과

이종췌도이식

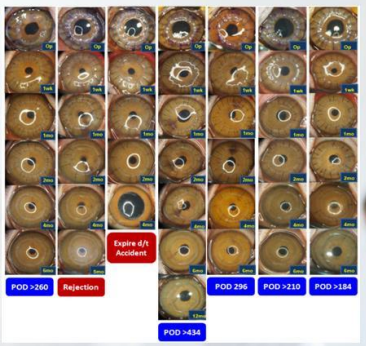




Cher Enderby et al., *Am J Manag Care.* 2015

세계 최초 임상시험 가능
면역억제요법 개발

이종각막이식



세계 최초 전층각막 이종이식
임상시험 준비 완료

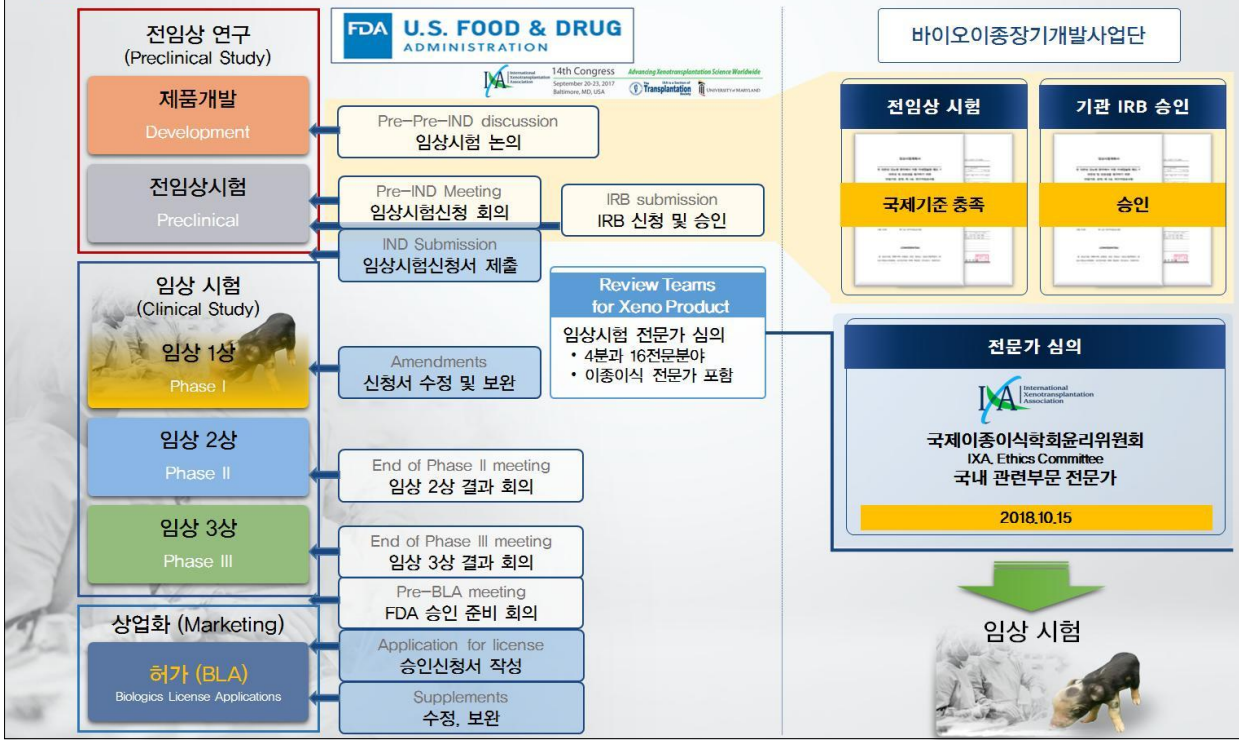
Contents

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

이종이식 임상시험 진행 과정



돼지췌도이식 임상적용을 위한 계획

XRC 2단계 바이오이종장기개발사업단 Xenotransplantation Research Center

장기부족현상의 근본적 해결을 통한 국민건강 증진

당뇨병 치료를 위한
돼지 췌도 이식 임상시험 공청회

당뇨병치료법으로써의 췌도 이식

윤건호 (가톨릭대학교 서울성모병원 교수)

연자 소개

윤 건 호

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 성의연구진흥실장
가톨릭중앙의료원 기획조정실장
보건산업진흥원 R&D 본부장
現 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

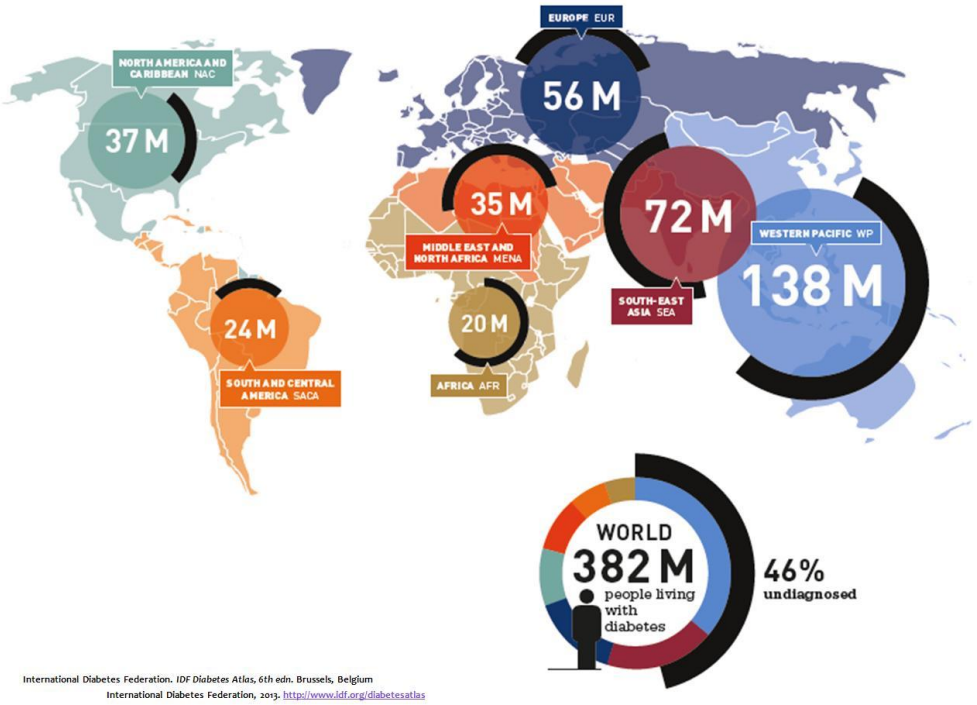
: 췌도 이식

윤건호 교수

가톨릭 대학교, 서울성모병원

내분비 내과

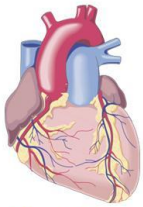
전세계 당뇨병 현황



International Diabetes Federation. *IDF Diabetes Atlas, 6th edn.* Brussels, Belgium
International Diabetes Federation, 2013. http://www.idf.org/diabetesatlas

매 10초 마다 당뇨병 합병증으로 1명이 사망

당뇨병의 합병증



Heart disease
by 2–4 fold[2]

Stroke
by more than 2–4 fold[2]

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 절단 술을 받음

...in the USA

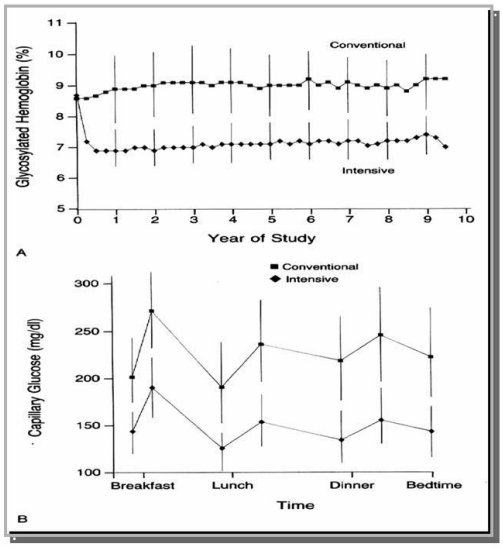
1. International Diabetes Federation. Diabetes Atlas, Fifth Edition: www.diabetesatlas.org. Accessed 25 June 2012. Estimated based on mortality data;
2. Adapted from: CDC 2011 National Diabetes Fact Sheet: http://www.cdc.gov/diabetes/pubs/estimates11.htm#12. Accessed June 2011.

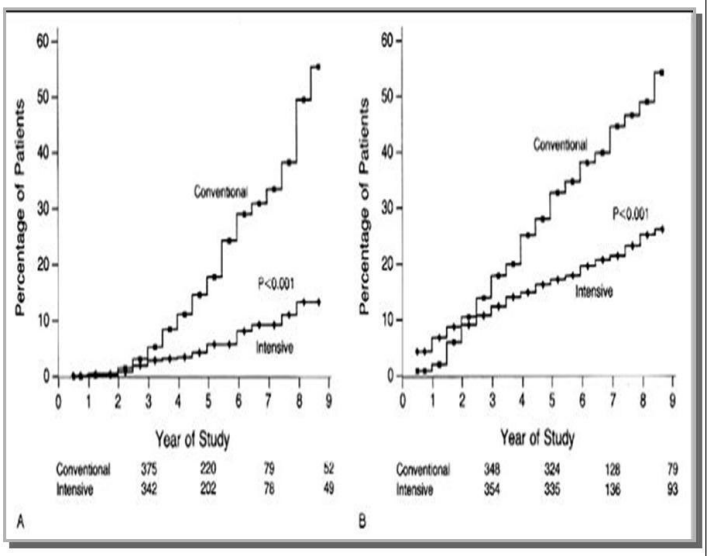
Global estimates for type 1 diabetes in children and adolescents (<20 years) for 2017

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?



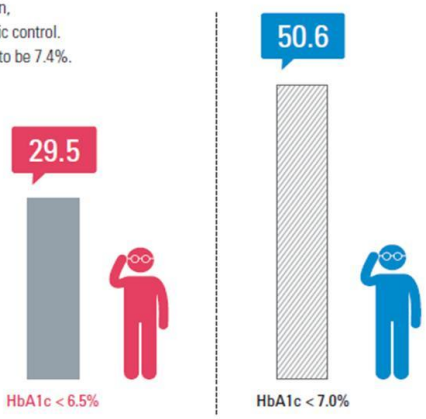


우리나라의 당뇨병 치료현황

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

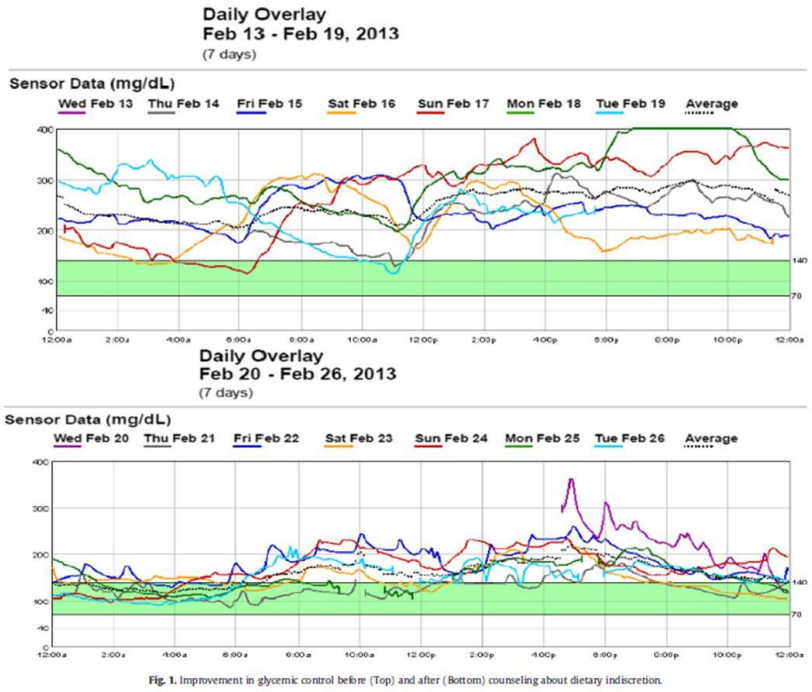


Fig. 1. Improvement in glycemic control before (Top) and after (Bottom) counseling about dietary indiscretion.

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

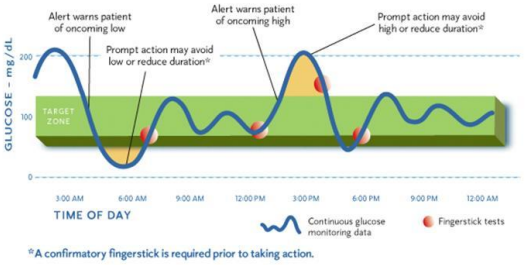
중증 저혈당은 당뇨병 환자의 사망과 연결되어 있다

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

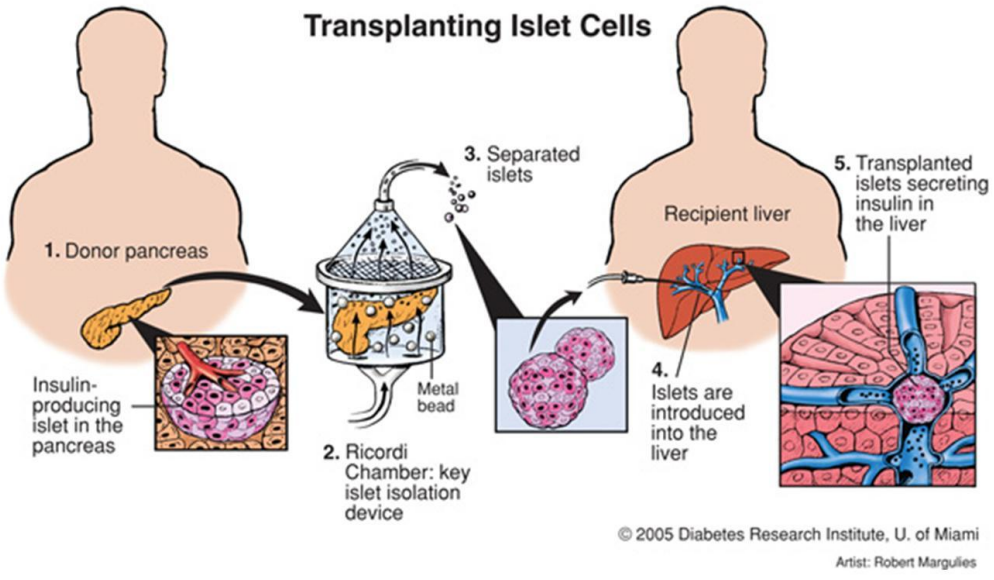
N Engl J Med 2010;363:1410-8

현재 사용되고 있는 인공 췌장기



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

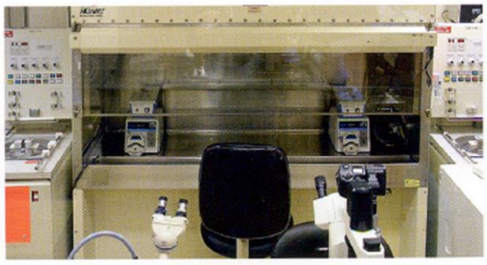
췌도이식의 모식도



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

Organ procurement

Transfer to GMP facility



Biological Safety Cabinet (BSC)

GMP Facility

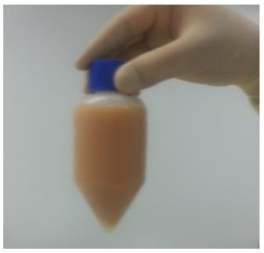
remove other tissues

Clean with antiseptics

Liberase digestion

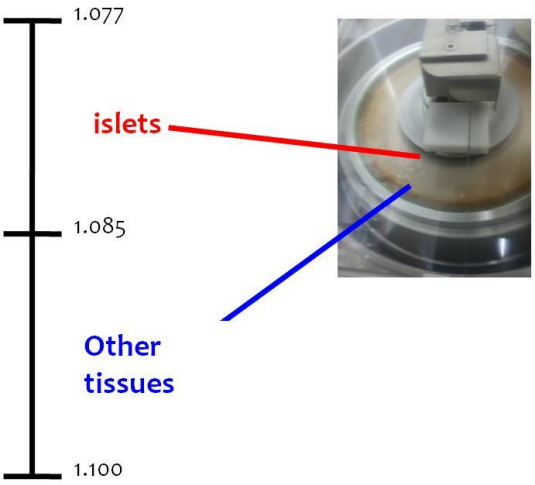
Divide pancreas

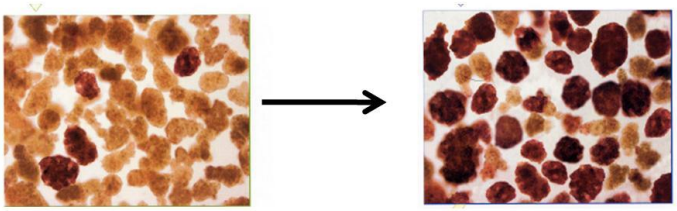
Physical digestion in Ricordi Chamber



Digestive tissue

COBE 2991 Cell Processor
Density gradient separation of islets





Purified 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

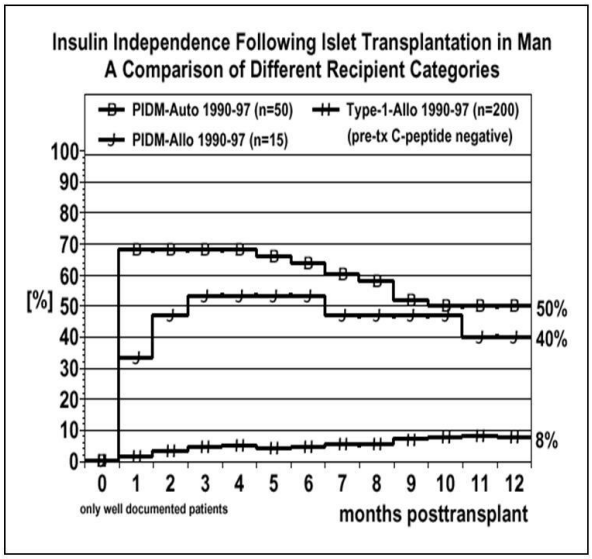
췌도이식의 역사

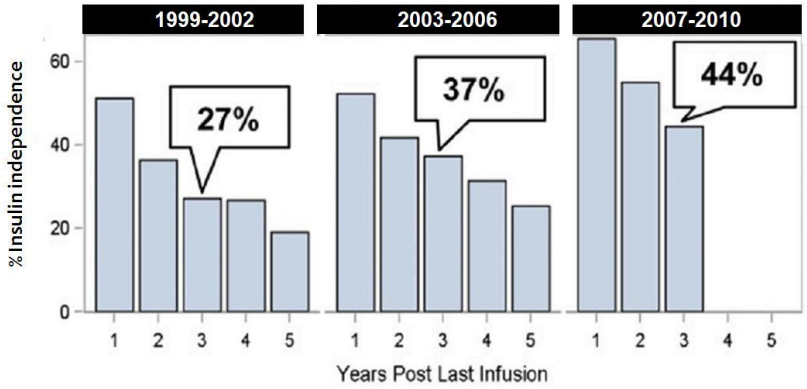
- 1894, Dr. Williams
  - 잘게 부순 양의 췌장을 당뇨병성 혼수 환자에 이식
- 1972, Drs. Ballinger and Lacy
  - 생쥐 췌도 분리 및 이식을 통한 당뇨병 완치
- 1989, Dr. Camillo Ricordi
  - Ricordi chamber: 자동화된 사람 췌도 분리 장치 개발
- 1990, Dr. Sharp et al.
  - 최초로 제1형 당뇨병 환자 완치 달성
- 2000, Dr. Shapiro et al.
  - Edmonton Protocol: cure 7 diabetic patients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

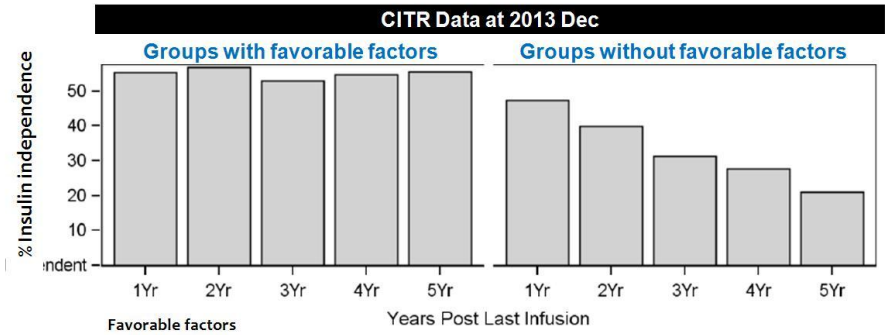
2000년 Edmonton group의 혁신

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

NEJM July 2000







Favorable factors
Age ≥ 35yrs
Insulin requirement < 0.43 U/kg
T cell depletion immunosuppressant
TNF-alpha blocked

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

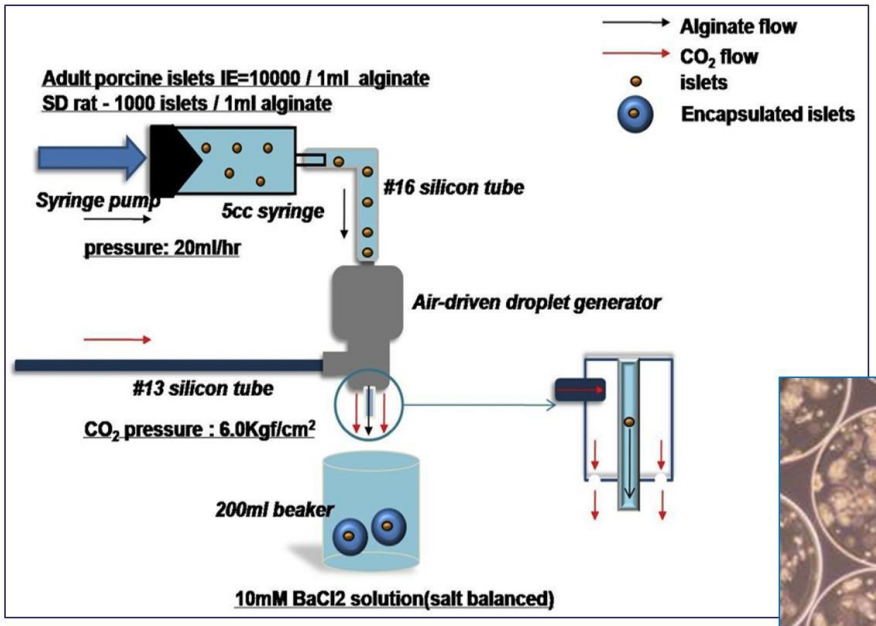
Edmonton's breakthrough 이후

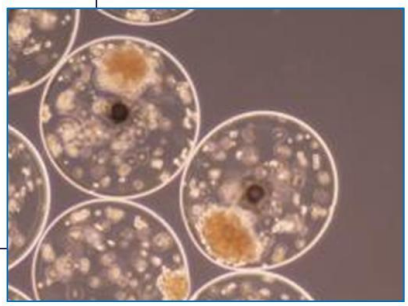
- 췌도이식
  - 전세계적으로 비슷한 임상 성적을 보고하고 있음
  - 점차 이식의 성적이 개선됨
  - 그러나 이식 환자 수는 답보상태
- 심각한 장애 요인
  - 공여 췌장의 절대적 부족
  - 고비용으로 임상 적용에 부담
  - 이식 후 면역억제제의 비용과 부작용

우리의 꿈 !

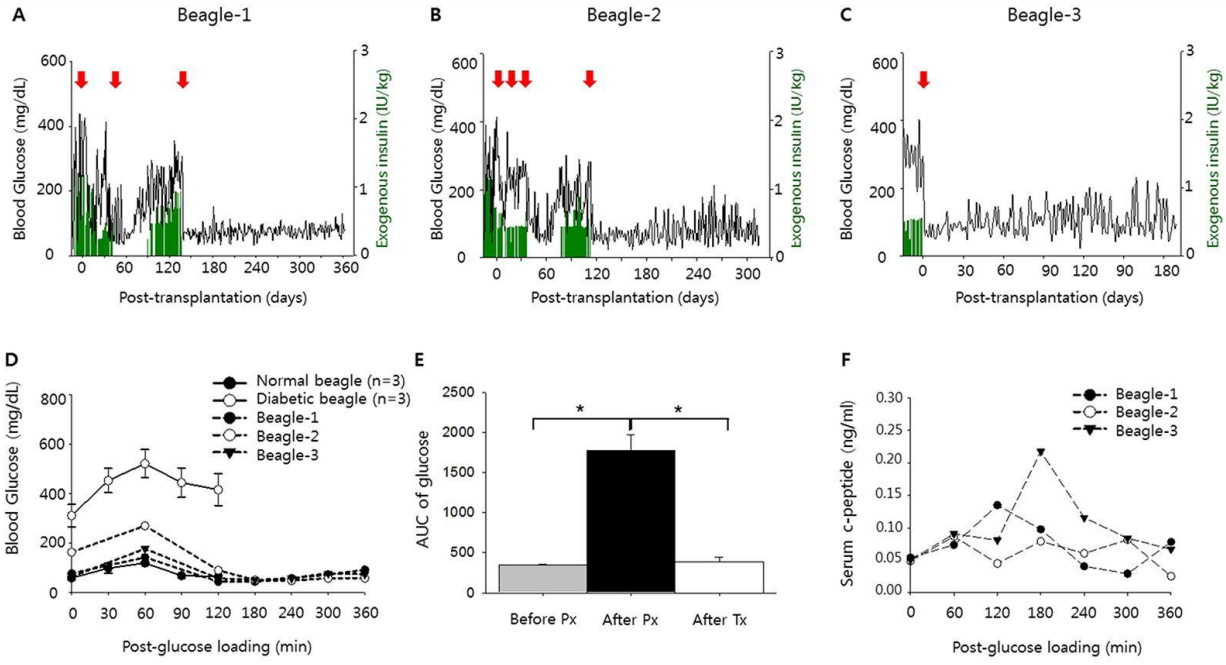
- 이식에 가능한 무한정한 이식원의 개발
  - 줄기세포: 배아줄기세포, 유도만능 줄기세포, 성체줄기세포..
  - 다른 이식원은?: **돼지 췌도**
- 면역 거부반응의 극복
  - 면역 차단기구: macro, microencapsulation
- 새로운 이식원과 면역 거부반응 조절의 결합

Alginate microencapsulation method



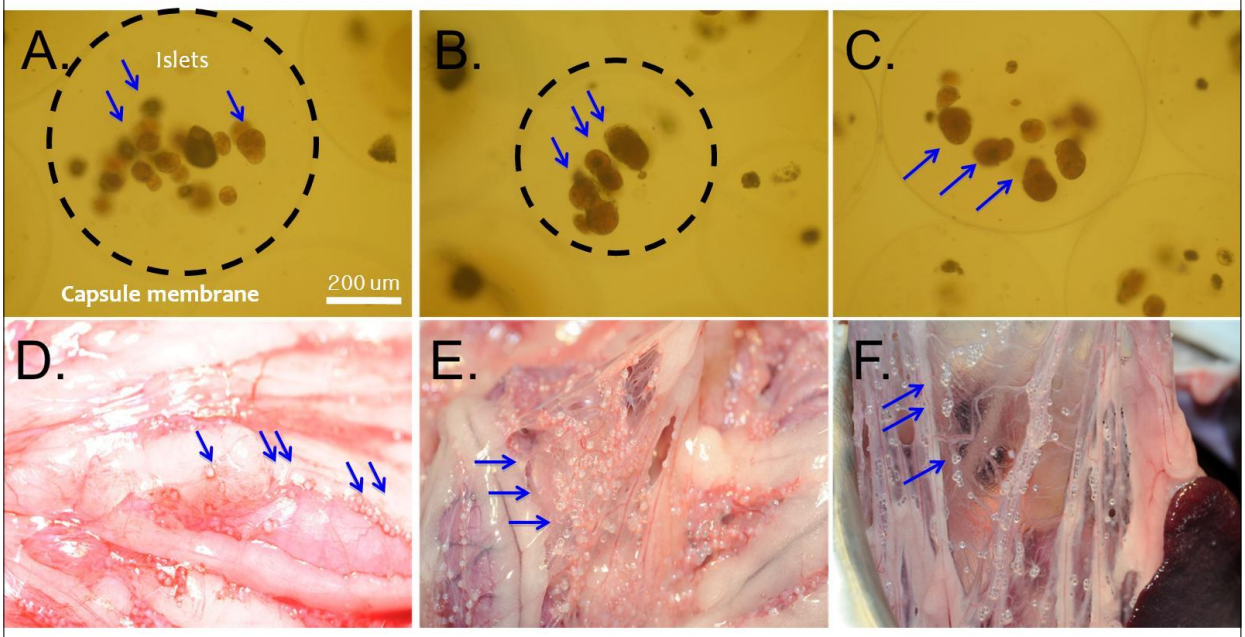


Alginate-Chitosan double coating technique



Unpublished data

Graft at Endpoint
: Dithizone staining and grafted capsules



A-C: Dithizone Stain
D-F: Grafted capsules in omentum

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 의과 대학 내과 교수(내분비대사)
카나다 칼가리 의과 대학 당뇨병 연구소 박사 후 연구원 (1986)
삼성서울병원 내과 (내분비대사) 전문의, 분과장, 과장
성균관 대학교 의과 대학 내과 교수, 주임교수, 교무부학장
現 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 면역치료가 필요하다.

- 이식 후 면역치료로 인한 위험과 이식으로 인한 혜택을 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

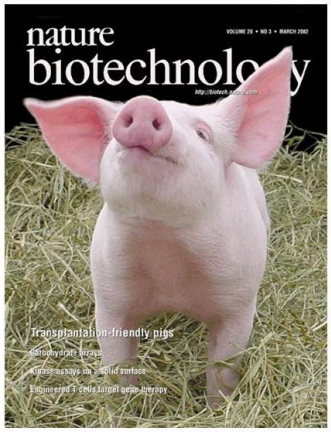
당뇨병 합병증의 개선

- 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

빠른 시간내 사용가능

- 심장
- 신장
- 간
- 소장
- 폐

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 위험율 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 효과가 있는가 ?
  - 최소한 연속적으로 6건 중 4건의 영장류실험에서 최소 6개월(최대 12개월)이상 효과가 있는가?
  - 영장류에서 우려할 만한 부작용은 없는가?
  - 영장류에 확립된 면역 프로토콜이 사람에게 이용가능한가?

- 돼지에게서 발생하는 치명적인 감염병은 없는가?
  - 인수공통감염병 (박테리아 혹은 바이러스)
  - PERV (돼지 내인성 레트로바이러스)

- 사회적 합의가 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 췌도세포 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

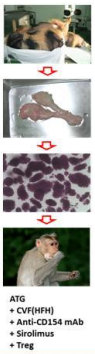
"이종 췌도세포 이식 후에 감염병이나 PERV의 발생이 없었다 "

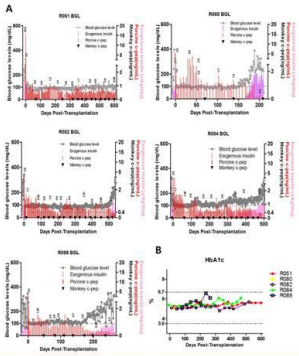
전임상시험의 확실한 효과

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?

EARLY REPORT | VOLUME 352, ISSUE 9129, P695-699, AUGUST 29, 1998

Purcha

No evidence of infection with porcine endogenous retrovirus in recipients of porcine islet-cell xenografts

Dr Walid Heneine, PHD • Annika Tibell, MD • William M Switzer, MPH • Paul Sandstrom, PHD • ... Louisa E Chapman, MD • Thomas M Folks, PHD • Carl G Groth, Prof • Show all authors

DOI: https://doi.org/10.1016/S0140-6736(98)07145-1

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

이종 췌장세포이식을 위한 선행 조건

- **영장류를 이용한 전임상실험에서 확실한 효과가 있는가 ?**
  - 최소한 연속적으로 6건 중 4건의 영장류실험에서 최소 6개월(최대 12개월)이상 효과가 있는가?
  - 영장류에서 우려할 만한 부작용은 없는가?
  - 영장류에 확립된 면역프로토콜이 사람에게 이용가능한가?

- **돼지에게서 발생하는 치명적인 감염병은 없는가?**
  - 인수공통감염병 (박테리아 혹은 바이러스)
  - PERV (돼지 내인성 레트로바이러스)

- **사회적 합의가 있는가? 윤리적인 일인가? 국가적으로 허용되는가?**

누구에게 이식하는가?

" 이종 췌장세포이식을 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 췌장기(인슐린 펌프)로도 혈당조절이 안되는 환자
- 이미 신장이식을 받았거나, 신장이식이 예정되어 면역치료를 받고있는 환자

어떤 돼지의 췌장세포를 이식하나?

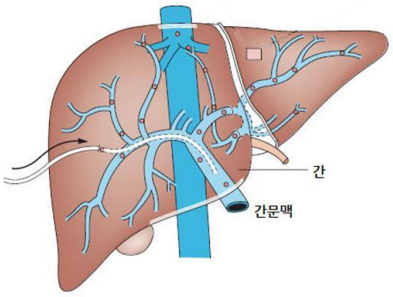
SNU 미니돼지 (SNU miniature pig)

- 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

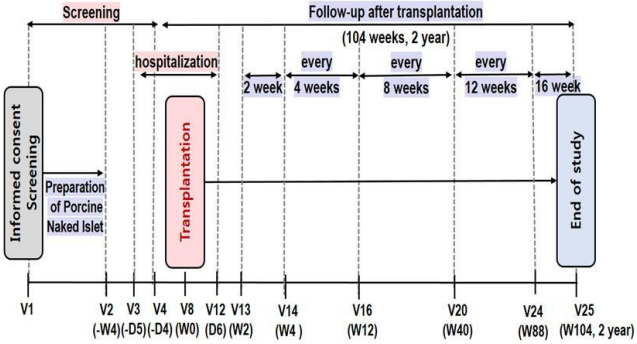
어디에 이식하나?

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



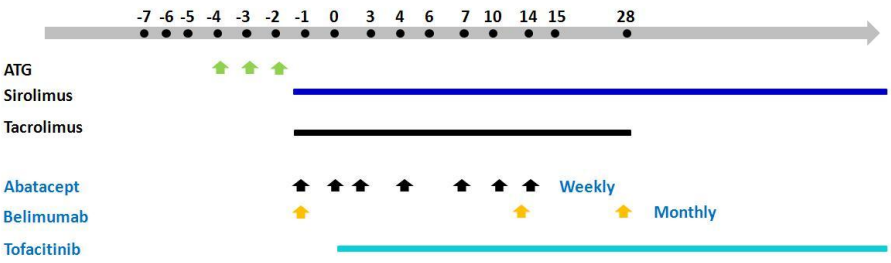
이종 췌장세포이식 프로세스



- 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(IXA)의 윤리성 검토**
- **병원 임상시험위원회의 검토**
- **내분비내과 전문위원회를 통한 안전성 및 효능의 평가**

동종 췌장세포이식은

당뇨병의 완치를 위한 가장 확실한 선택입니다.

무균돼지를 이용한 이종 췌장세포이식은

동종이식의 단점을 극복할 수 있는 가장 진보적인 선택입니다.

THANK YOU
for your
ATTENTION!

당뇨병치료법으로써의 돼지췌장세포 이식

가천의대 길병원 김광원

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

권 복 규 이화여자대학교 의과대학 교수

학력 및 경력

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

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

패널 소개

김 국 일 보건복지부 보건의료개발과장

김 성 주 삼성서울병원 외과 교수

김 재 현 삼성서울병원 내과 교수

이 은 정 KBS 과학전문기자

박 찬 홍 췌도 이식 환자

MEMO

XRC
Xenotransplantation Research Center
2 단 계 바 이 오 이 종 장 기 개 발 사 업 단

MEMO

XRC
Xenotransplantation Research Center
2 단 계 바 이 오 이 종 장 기 개 발 사 업 단

MEMO

XRC
Xenotransplantation Research Center
2 단 계 바 이 오 이 종 장 기 개 발 사 업 단

MEMO

XRC
Xenotransplantation Research Center
2 단 계 바 이 오 이 종 장 기 개 발 사 업 단

MEMO

XRC
Xenotransplantation Research Center
2 단 계 바 이 오 이 종 장 기 개 발 사 업 단

MEMO

XRC
Xenotransplantation Research Center
2 단 계 바 이 오 이 종 장 기 개 발 사 업 단

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)