

# 줄기세포

연세대학교 의과대학 내과학교실

## 송 시 영

고대 신화에서는 마치 신의 영역을 공유하고자 하는 인간의 헛된 욕망에 대해 경고하는 것처럼 영생을 얻고자 하는 많은 사람들이 엄청난 대가를 지불하는 것을 보여주고 있다. 파충류는 꼬리가 잘리면 다시 새 꼬리를 만들지만 인간은 왜 장기가 손상을 받았을 때 새로운 장기를 만들어 내지 못하는지에 대한 의문을 해결하고자 하는 바램은 아마도 가장 오랫동안 지속되어온 인간의 숙원이었을 것이다.

그러나 이제 막 21세기의 문턱에 들어서면서 지금까지는 신의 영역으로만 생각되어 오던 인간의 꿈이 실현될 날이 머지않은 않을 것이라는 확신을 갖게 된다. 손상된 조직은 물론 제 기능을 하지 못하는 장기를 건강한 장기로 새롭게 태어나게 할 치료의 길이 열리기 위한 많은 노력이 기울여지고 있다. 소위 줄기세포(간세포, 기간세포, stem cell)에 대한 최근의 연구를 통해 인간이 수천년 동안 갈구해왔던 꿈을 실현시킬 가능성에 점차 접근해 가고 있다.

유전자 치료의 표적세포로서 줄기세포를 이용한 치료법을 개발하거나, 줄기세포를 이용하여 biomaterial을 개발하기 위한 노력이 기울여지고 있다. 암 발생의 가장 초기세포가 될 것으로 추측되는 줄기세포의 역할 규명과 아울러 인체에서 다양한 줄기세포를 분리, 배양하는 기술적인 측면에서의 발전과 함께 이들 미분화 줄기세포가 최종 분화 단계에 이르기까지 관여하는 다양한 분자생물학적 기전을 규명하기 위한 연구가 활발히 진행되고 있다.

따라서 본 세미나에서는 최근들어 여러 분야에서 많은 관심이 기울여지고 있는 줄기세포에 대해 간략히 설명하며 소화기분야 특히 간질환의 치료를 위해 향후 이용될 수 있는 가능성을 소개하고자 한다.

## 줄기세포란 무엇인가 ?

줄기세포란 미성숙, 미분화 단계에 있는 세포로 하나 또는 몇몇 유형의 나뉠대로의 기능을 가진 특이 세포로 발달할 수 있는 잠재능을 갖고 있는 세포이며, 인간의 몸을 구성하는 서로 다른 세포나 장기로 성장 분화하는 데 필수적인 모세포라 할 수 있다. 생명체가 태어나기 위해서는 난자와 정자가 수정되어 형성된 수정란이 무수한 분열 증식을 통해 수 많은 세포를 형성하고, 궁극적으로는 조직, 장기를 구성하여 하나의 완성된 생명체를 탄생시킨다. 흔히 수정란(zygote)을 “totipotent” (Latin어 ‘totus’란 말에서 유래된 ‘entire’란 의미) stem cell로 불리우는데 이는 태아(embryo)는 물론 태아에 속하지 않은 부분인 태반까지를 포함하는 모든 세포를 형성할 수 있는 잠재능을 갖고 있기 때문이다 (그림 1). 발생이 진행되면서 세포들은 점차 특정한 세포계열로만 분화되도록 계열화 된다. 일례로 여러 종류의 줄기세포 중 뇌를 형성할 운명에 있는 줄기세포는 중추신경계를 구성하는 모든 종류의 neuronal 세포 또는 non-neuronal 세포로 분화하여 뇌를 형성하며, 간에 위치한 줄기세포는 간세포

또는 담관세포 등의 간 형성에 필수적인 세포들로 분화하여 간을 형성하게 된다. 생명체 형성과정 중에 줄기세포가 존재할 것이라는 것은 누구나 쉽게 짐작할 수 있으며, 이와같은 줄기세포가 성숙된 조직에서도 존재함이 최근들어 밝혀지고 있다. 편의상 생명체 형성과정중에 관여하는 줄기세포를 **embryonic stem cell**(태아줄기세포), 성숙된 조직에 존재하는 줄기세포를 **adult stem cell**(성체줄기세포)로 구분하여 부르기도 한다.

태아줄기세포는 수정란이 증식 분화하여 나뉘는대로의 특정 조직 또는 장기를 형성하는 세포로 분화되도록 규정되어지는 세포라 할 수 있으며 생명체 형성 과정이 진행되면서 줄기세포의 분화 방향은 보다 특이적인 기능을 가진 세포로 그 분화능이 축소되어진다. 한편, 성체줄기세포는 성숙된 조직에 존재하는 줄기세포로, 성인의 골수에 위치한 줄기세포(조혈모세포)가 백혈구, 적혈구, 혈소판 등의 혈액을 구성하는 다양한 세포들을 평생동안 끊임없이 생성하고 있고, 근육에 위치한 줄기세포는 필요에 따라 근육세포를 새롭게 형성함이 알려져 있다. 지금까지는 일반적으로 성체줄기세포가 위치한 장기에 특이적인 세포로만 증식, 분화된다고 생각되어져 왔으나 최근에는 전혀 다른 종류의 세포로도 분화가 가능함이 알려져 있다.

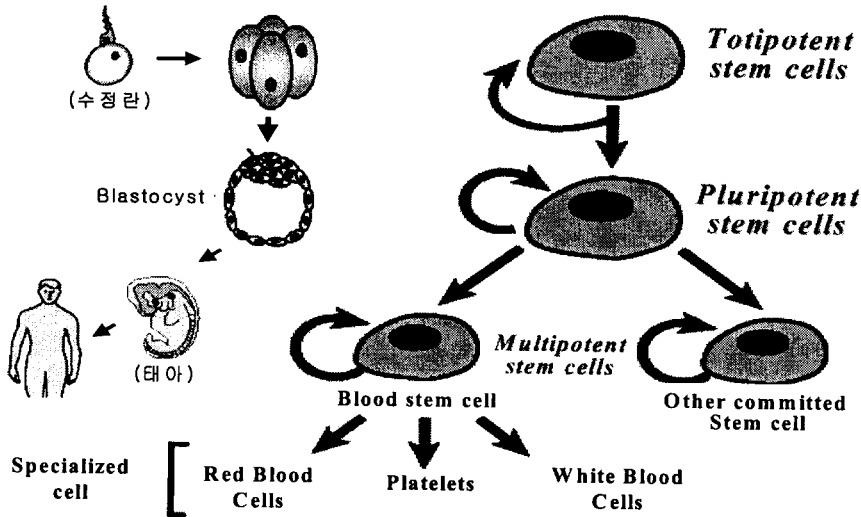


Figure 1. Types of various stem cells.

### Embryonic stem cells(태아줄기세포)

일종의 germ cell 종양인 teratoma 또는 teratocarcinoma에서는 모근, 치아, 상피세포 등 다양한 유형의 세포들이 관찰된다. 이는 이 종양을 유발하는 기원세포가 다양한 형태로 분화 성장할 수 있음을 의미하며 이에 관심을 갖고 있던 많은 과학자들은 mouse 발생 초기의 특정 기간동안에 나타나는 세포들이 무수한 종류의 세포 유형으로 분화, 성장할 수 있다는 사실을 알게 되었다. 이들 초기 태아줄

기세포 세포들을 태아로부터 분리하여 실험실내에서 배양이 가능하게 되었고, 이들 세포를 발생기 중에 있는 mouse 태아에 다시 삽입하였을 때 germ cell을 포함한 mouse 조직 구성에 필요한 모든 세포로 증식, 분화한다는 것을 알게 되었다. 이와같은 세포를 “pluripotent”(Latin어 ‘plures’란 말에서 유래된 ‘several’이란 의미) embryonic stem (ES) 세포라 불리우는데, 앞서의 “totipotent” zygote와의 차이점으로는 totipotent zygote는 태아는 물론 태아에 속하지 않은 부분인 태반까지도 형성할 수 있는데 반해 pluripotent ES 세포는 태아만을 형성한다는 차이점이 있다(그림 1). 태아줄기세포의 또 다른 유형으로는 embryonic germ (EG) 세포를 들 수 있으며, 이 세포는 발생기 후반기에 나타나기 시작한다.

실험실내에서 mouse 태아줄기세포를 배양하고 이를 이용해서 새로운 건강한 mouse를 탄생시키거나, 유전자 조작을 통하여 특정 유전자를 결손시킨 mouse를 생성해서 그 유전자의 특성을 연구하거나, 태아줄기세포가 조직, 장기로 분화하는 과정을 연구하는 등 실로 다양한 분야에서 활발하게 연구되고 있다. ES 및 EG 세포는 사람에서도 존재하며, 불과 수 년전부터 실험실내에서의 배양이 가능하게 되었다. 그러나 아직까지 인간의 태아줄기세포를 이용해서 새로운 인간을 탄생시키거나, 새로운 장기를 만드는 일은 세계 어디에서도 많은 윤리적 법적 문제를 갖고 있다. 인간의 태아줄기세포는 일반적으로 불임클리닉에서 여분의 수정란으로 부터 얻어지고 있다. 발생초기 태아가 단지 수 백개의 세포로 구성되어 있을 당시 이들 세포를 분리하여 실험실내에서 배양이 가능하게 되었으며, 이들 세포는 수 많은 다양한 유형의 세포로 분화가 가능하다.

인간 발생기 초기 세포를 이용한 연구의 주된 목적은 초기 인간 발생의 특징을 규명하고자 함과 아울러 태아줄기세포를 이용해서 체세포를 생성하기 위한 목적으로 크게 구분할 수 있다. 태아줄기세포를 연구함으로써 머지 않은 장래에 우리들은 세포가 어떻게 분화하여 조직 또는 장기를 생성하는지를 완벽하게 이해할 수 있게 될 것이다. 이런 연구를 통해 인간 건강에 도움을 줄 수 있는 측면은 실로 무한하다고 할 수 있다. Parkinson씨 병을 앓고 있는 환자를 치료하기 위해서 새롭고 건강한 neuron을 생성시킬 수도 있고, 암 발생 초기의 발생 과정을 이해함으로써 암의 조기진단법 또는 예방법을 개발할 수도 있게 될 것이다.

그러나 현재 이와같은 연구를 위한 가장 커다란 걸림돌은 과학기술의 한계성 보다는 윤리적인 측면에서의 규제라 할 수 있다. 인간을 질병으로부터 구한다는 차원에서의 태아줄기세포를 이용한 다양한 연구는 태초 이래 가장 신비로운 신의 영역을 범하는 과학기술이 될 것임이 분명하기 때문이다. 아마도 이와같은 윤리적인 문제점을 우회할 수 있는 가장 우선적이고도 효율적인 방향은 성인에서 존재하는 기간세포를 이용한 방안일지도 모른다.

## Adult stem cells(성체줄기세포)

인체 조직은 세포의 소실과 증식 사이의 역동적인 균형에 의해 조절된다. 이와같은 측면에서 아마도 모든 조직에는 그 조직에 특이적인 재생 및 수선을 담당하는 줄기세포가 존재할 것으로 추측된다. 이와같은 줄기세포들은 미분화 상태의 표현형을 띠며, 다양한 분화능을 갖고, 현저한 증식능을 갖는다는 점을 특징으로 한다. 이론적으로는 이와같은 줄기세포가 모든 인체 조직에 존재할 것으로 추측되고 있음에도 불구하고 아직까지 줄기세포의 존재가 규명된 장기는 소화관, 피부, 조혈기관, 간 및 유선 등의 몇몇 장기에 불과하며, 최근에는 중추신경계, 근골격계 및 체장에서도 줄기세포 관한 연구가

활발히 진행되고 있다.

방사선은 활발하게 분열 증식하는 세포에 보다 민감하다. 방사선에 과다 노출되었을 때 백혈병 발생율이 증가하는 것과 같이 조혈기관(hematopoietic system)의 백혈구 또는 적혈구는 방사선에 민감하게 작용하는데, 이와같은 발견이 결국 성인의 조혈기관에 줄기세포가 존재함을 규명하게 된 계기가 되었다. 조혈기관의 줄기세포는 단 하나의 세포가 백혈구, 적혈구, 혈소판 등 혈액을 구성하는 모든 세포로 분화 증식할 수 있으며, 평생 동안 골수에서 새로운 혈구세포를 생성하고 있다. 조혈기관을 통해 성인의 조직내에 줄기세포(조혈모세포)가 존재한다는 것이 규명되었다는 것은 실로 커다란 발견이라 할 수 있다.

이와같이 새로운 세포를 생산해 내는 역할은 분명 각각의 조직의 특징을 결정짓는 세포들로 증식, 분화할 수 있는 능력을 갖고 있는 줄기세포에 의해 이루어진다. 이는 성체기간세포가 어디에 위치해 있느냐에 따라 위치한 조직의 특성에 부합되는 세포로 분화할 수 있는 능력을 갖게 된다고 생각되어 “tissue determined stem cell”이라고도 불려지고 있다. 그러나 최근에는 줄기세포가 위치해 있는 조직에 해당되는 세포로만 분화하는 것이 아니라 전혀 다른 조직을 구성하는 세포로도 분화, 증식할 수 있음이 알려지고 있다.<sup>1,2</sup>

한편, 성인의 중추신경계에는 hippocampus 및 olfactory bulb 두 부위에 특히 많은 줄기세포를 함유하고 있다. 일반적으로 신경계 조직은 일단 손상을 받으면 재생이 거의 되지 않는데, 이는 성인의 중추신경계에 존재하는 기간세포의 증식, 분화능이 앞서 기술한 조혈모세포와는 차이가 있음을 의미한다. 그러나 실험실적으로는 중추신경계 줄기세포를 어렵지 않게 배양할 수 있으며, 적절한 조건하에서는 neuron, oligodendrocyte, astrocyte 등으로 분화시킬 수 있고, 말초신경계를 구성하는 세포로도 분화가 가능하다. Mouse의 중추신경 줄기세포는 근육, 혈액, 소화관, 간 및 심장으로도 분화가 가능하다.<sup>3</sup> 반대로 조혈모세포가 뇌세포로의 분화도 가능하다.<sup>4</sup> 이와같은 결과들은 성체줄기세포도 적절한 조건이 갖추어진 경우에는 태아줄기세포와 동일한 발생기 동안의 분화능을 갖고 있음을 의미한다. 그러나 아직까지도 태아줄기세포는 물론 성체줄기세포에서 특정한 계열의 세포로 분화하는 정확한 기전이 무엇인지에 대해서는 많은 연구가 필요하다.

태생기 간에서는 줄기세포가 담관세포 또는 간세포 모두로 분화할 수 있으며, 이와같은 줄기세포가 성숙한 간에서는 난원형세포(oval cell)의 형태로 존재한다. 비록 이와같은 원시 줄기세포 군락은 정상적인 상태에서는 매우 작은 수가 존재하나 암발생을 유도하는 다양한 약물에 노출되었을 경우에는 세포 군락이 증가하게 된다.<sup>5</sup>

최근에는 췌장에서 줄기세포의 존재를 확인하기 위한 연구에도 관심이 증가하고 있다. 간에서의 상피성 줄기세포의 규명은 췌장에서도 이와같은 줄기세포가 존재할 가능성을 시사하는 중요한 소견으로 생각된다. 왜냐하면 간도 췌장과 마찬가지로 발생학적으로 foregut에서 유래된 장기이며 장상피 또는 피부의 epidermis와는 달리 매우 느린 turn over rate를 보임에도 불구하고 상피성 줄기세포가 규명되었기 때문이다.

지금까지 보고된 성숙한 췌장의 줄기세포에 관한 연구들은 거의 대부분 소도세포 중 인슐린을 분비하는  $\beta$ -세포에 관한 보고인데, 이들 결과는 성장한 췌장내에는 다분화능을 갖고 있는 줄기세포 또는 원조세포(progenitor cell)가 존재하며 이들 기원세포의 분화를 자극하는 여러 조건하에서 소도세포로 분화할 수 있다는 점으로 요약될 수 있다. 즉 인슐린을 분비하는  $\beta$ -세포를 포함한 새로운 소도세포가 조직손상을 받은 후 증식되며(islet neogenesis 또는 nesidioblastosis), 이는 발생과정과 동일하게

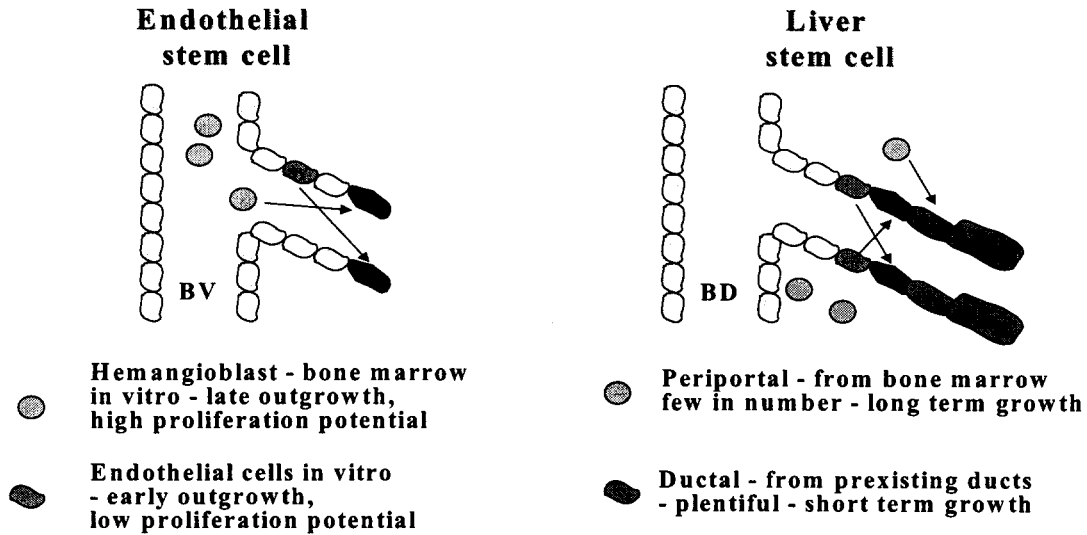
췌관 상피세포내에 존재하는 줄기세포로부터 хол몬을 생성하는 소도세포로 분화되기 때문으로 생각되고 있다. 그러나 아직 이렇게 새로이 생성된  $\beta$ -세포가 기존의 소도내에 존재하고 있던  $\beta$ -세포의 단순한 증식에 의한 것인지 또는 다른 세포로부터 새롭게  $\beta$ -세포의 군락이 형성된 것인지는 확실하지 않다. 또한 이와같은 과정이 태생기때의 췌세포 분화개념과 동일한 줄기세포로부터 새롭게 생성된 것인지 또는 이미 완전히 분화된 어떤 세포가 소도세포로 이행분화(transdifferentiation) 된 것이지에 대해서도 논란이 있다. 이와같은 연구 결과들은 당뇨병 환자에서 줄기세포의 소도세포로의 분화를 자극하여 인슐린 분비를 촉진시킴으로서 당뇨병을 치료해보고자 하는 목적으로 진행된 연구들이다. 한편 최근에는 만성췌장염 또는 췌장암에서 관찰되는 췌관상피세포의 증식이 췌장 선방세포에 위치한 줄기세포의 증식에 기인함이 규명되어 내분비 췌장은 물론 외분비 췌장 질환에 있어서도 줄기세포의 역할에 대해 관심이 증가하고 있다.<sup>6</sup>

포유동물은 약 20 여 종류의 somatic 성체줄기세포를 갖고 있을 것으로 생각되고 있다. 아마도 머지 않은 미래에 태아줄기세포 이외의 줄기세포의 확보방안으로 보다 여러 세포로 분화가 가능한 성체 줄기세포의 규명이 가능해 질 것으로 생각되며, 이와같은 방안은 아마도 태아줄기세포를 이용한 연구의 윤리적인 측면을 우회할 수 있는 길로 생각된다. 그러나 이런 방안도 궁극적으로는 태아줄기세포가 어떻게 분열하고 분화하는지를 규명함으로써 보다 손쉽게 접근할 수 있다.

### 3 levels of cells in hepatic lineage in response to injury or carcinogenesis

	Number	Proliferation time	Differentiation potential	Induction
Hepatocyte	Numerous	Rapid	Hepatocyte	Partial hepatectomy Centrolobular injury - CCl <sub>4</sub> , - Dimethylnitrosamine(DEN)
Ductular progenitor cell	Less numerous	Intermediate	“Bipolar” - Hepatocyte - Cholangiocyte	Centrolobular injury N-2-acetylaminofluorene (AAF)
Periductular stem cell	Rare	Long	Multipotent	Periportal injury - Allyl alcohol - Choline-deficiency models

## Endogenous and exogenous stem cell



### 임상적인 활용 가능성 및 문제점

줄기세포를 연구하는데에는 여러 가지 목적이 있을 수 있다. 이중 가장 중요한 목적은 세포치료 (cell replacement therapy)에의 활용이라고 할 수 있으며, 이미 조혈모세포를 이용한 골수이식술이 임상에서 널리 이용되고 있다. 간경화에 의한 간기능 부전, 췌장 외분비기능 저하에 의한 영양실조, 췌장 내분비 기능 부전에 의한 당뇨병, 심근경색으로 인한 심부전, 심한 화상으로 생명을 위협받고 있는 환자 등의 다양한 경우에서 장기 이식술에 따른 문제점을 피하고 각각 간세포, 췌장 선방세포, 췌도 beta 세포, 심장근육세포 및 피부 세포 등으로 분화할 수 있는 줄기세포를 새롭게 공급해 줌으로써 고통받고 있는 수 많은 환자를 구할 수 있을 것으로 기대된다.

세포치료는 뇌질환의 치료에도 획기적인 기여를 할 수 있을 것으로 기대된다. Mouse에서 발생중이거나 성숙한 뇌조직에 중추신경 기간세포를 주입했을 경우에 neuron 및 glial 세포로 분화하며 이들 세포는 기존의 뇌세포들과 조화를 이루어 기능을 수행함이 알려져 있다. 이와같은 결과는 neuron의 소실로 특징지어지는 다양한 뇌질환의 치료에 커다란 도움을 줄 수 있을 것으로 기대된다. 일찍이 뇌질환에서 줄기세포를 이용한 치료법은 Parkinson씨 병에서 비롯되었다. 태아 뇌로부터 얻어진 줄기세포를 이용하여 Parkinson씨 병을 앓고 있는 환자의 일부 뇌기능을 회복시킬 수 있다는 보고도 있다.<sup>7</sup> 그러나 이와같은 접근 방법은 앞서 언급했듯이 윤리적인 문제 및 기술적인 문제 모두를 안고 있다. 실험실적으로 mouse 중추신경계 줄기세포로부터 neurotransmitter dopamine을 생성하는 세포로 분화 증식하는 모세포의 배양 성공은 이와같은 방법을 해결해 줄 수 있는 방법일 수 있다.<sup>8</sup> 그러나 이와같이 성숙조직에 존재하는 줄기세포들은 dopamine을 생성하는 neuron으로 분화하는 능력을 지속적으로 유지하기가 어려우며 임상적으로 활용하기에 충분한 수의 세포를 다량으로 확보하기가 어렵다는

문제점도 갖고 있다. 이는 비단 중추신경계 줄기세포에만 국한되지 않고 대부분의 성체 줄기세포에서 필요한 만큼의 다량의 줄기세포를 확보하고자 할 때 해결해야 할 문제점이다.

Pluripotent ES 세포는 체세포 줄기세포에 비해 많은 장점을 갖고 있다. 즉 세포 배양을 통해 무한히 증식시킬 수 있다는 점이며, 이는 필요로 하는 세포를 다량으로 손쉽게 얻을 수 있다는 장점이 있다. 그러나 아직까지 세포배양을 통해 mouse의 태아줄기세포가 다양한 형태로의 세포 유형으로 분화할 수 있다는 것 이외에 인간의 태아줄기세포에 대해서는 거의 알려진 바 없다. 인간 태아줄기세포를 이용해서 어떤 조건이 간세포로 분화시키며 또 어떤 조건이 담도세포로의 분화를 유도하는지와 같이 줄기세포가 각각의 특정 세포로 분화하는데 필요한 정확한 조건에 대한 규명이 절실히 요구된다.<sup>9</sup>

임상활용을 위해 충분한 수의 성체줄기세포를 얻기 위한 또 다른 방법으로는 줄기세포의 불멸화를 생각할 수 있다. 암 연구를 위해 널리 사용되고 있는 불멸화(immortalized) 세포는 실험실내에서 무한히 다량으로 배양할 수 있다. 성체줄기세포에도 성장을 촉진하는 유전자를 이입시켜서 불멸화를 유도할 수 있으며 불멸화된 줄기세포가 나뉠대로의 분화능을 갖고 있다면 치료에 이용할 수 있다. 일례로 불멸화된 인체 간세포를 급성 간기능 부전 상태의 백서의 간에 주입했을 때 백서의 간에서 성공적으로 착상에 성공하였다는 보고는 매우 고무적이다.<sup>10</sup> 그러나 불멸화된 줄기세포를 사용했을 경우에는 종양이 발생할 가능성이 높다는 문제점이 있으며, 이를 해결하기 위해 약물에 의해 활성화되는 cell-suicide 유전자를 동시에 이입하여 나뉠대로의 역할을 충분히 수행하게 한 후 세포를 사멸시키는 방법도 고려될 수 있다.

줄기세포를 이용한 임상 활용의 가장 주된 목적이 세포치료 이긴 하나 아직 시작단계에 불과하고 향후 이런 분야의 실용화가 현재 우리가 예측하지 못하는 다양한 장점 및 단점에 직면할 가능성이 높은 것도 사실이다.

우리가 앞으로 고려해야할 또 다른 측면은 다양한 줄기세포를 실험실내에서 분리 배양해서 다시 주입하는 번거로움을 피하고 신체에 존재해 있는 상태에서 줄기세포의 증식 및 분화를 촉진시키는 방안을 모색하는 것이다. 이는 윤리적, 기술적인 문제점을 모두 피하고 보다 효율적으로 치료법을 개발할 수 있는 하나의 방안으로 생각된다.

## 줄기세포의 분화 조절인자

줄기세포가 어떤 기전으로 증식, 분화하는지를 이해한다는 것은 줄기세포를 이용한 임상적 활용에 가장 중요한 측면이며, 무수한 외부 자극이 단계적이며 복합적으로 관여할 것으로 생각된다. 일례로 미성숙 B 세포는 interleukin-7의 존재하에서는 미성숙 상태로 유지 조절되나, interleukin-7이 없을 경우에는 성숙한 B 세포로 분화한다. 아울러 미성숙 B 세포에서 중요한 transcriptional factor의 하나인 Pax5가 소실되면, 배양액에 첨가하는 cytokine의 조합에 따라 dendritic cell (antigen presenting cell) 또는 대식세포(macrophage)로 분화하기도 한다. 그러나 아직까지도 줄기세포의 분화과정에 대해서는 보다 많은 연구가 필요하다.

체장이 발생학적으로 형성되는 과정을 살펴보면 줄기세포의 분화과정에 관여하는 조절인자들의 역할에 대한 간접적인 이해에 도움이 될 것으로 생각되어 간략히 소개하고자 한다. 체장은 크게 세 종류의 세포로 구성되어 있다. 첫째는 홀몬을 분비하는 소도세포(islet cell)가 있으며 여기에는 분비하는

홀몬의 종류에 따라  $\alpha$ -세포,  $\beta$ -세포,  $\delta$ -세포 및 PP 세포 등으로 구분된다. 둘째는 췌장 외분비 기능의 주된 역할을 하고 있는 zymogen을 함유한 선방세포(acinar cell)와 셋째는 선방세포에서 분비된 물질을 장관으로 배출하는 데 필요한 관상 구조를 형성하는 췌관세포(ductal cell)를 들 수 있다. 태생기 췌장 형성시기에는 내배엽에서 발생한 pancreatic budding으로 부터 먼저 췌관을 형성하면서 이들 췌관에 위치한 기간세포로 부터 다양한 기능을 갖는 외분비 및 내분비 세포로 분화된다. 최근들어 몇몇 세포 lineage에 국한된 전사인자들이 새롭게 규명되면서 췌장 줄기세포의 역할규명에 새로운 접근이 가능하게 되었다. 이들 전사인자들에는 Pdx1, Pax6, Pax4, Nkx 6.1 NeuroD 및 Ptf1 등이 포함되며,<sup>11,12</sup> 이중 Pdx1, Pax6 및 Pax 4 등의 homeodomain 단백질은 췌장 줄기세포 생물학의 핵심적인 역할을 하고 있다. 특히 Pdx1 또는 Pax6 유전자가 없는 경우에는 mice나 인체 모두에서 췌장이 형성되지 않음이 규명되었다.

Pdx1 유전자는 Xenopus X1Hbox8 유전자와 상동유전자로 IPF-1 (insulin promotor factor-1), STF-1 (somatostatin transcription factor-1), 및 IDX-1 (islet-duodenum homeobox gene-1) 등의 이름으로도 불리워져 왔는데, insulin 및 somatostatin 유전자의 전사를 조절하며, 최근들어 이 유전자가 췌장 및 십이지장에 국한되어 발현되고 췌장 발생에 중요한 역할을 한다고 알려지면서 Pdx1 (pancreatic and duodenal homeobox gene-1)이라 불려지고 있다. Pdx1 knock-out mice는 췌장 형성 초기단계에서 췌장 발생이 정지되어 단지 pancreatic bud의 흔적만이 관찰되고, amylase 또는 insulin을 분비하는 분화 세포가 전혀 관찰되지 않는다. 더욱이 최근에 Pdx1 유전자의 초점성 돌연변이가 동반된 여자 환자에서 췌장이 형성되지 않음이 보고되어 이 유전자의 역할을 더욱 뚜렷이 증명해주고 있다.<sup>13</sup>

Mouse의 췌장 발생 중 Pdx1 단백질은 태생기 9.0일에 Pax6의 발현과 함께 췌관세포에 위치한 줄기세포에서 발현되기 시작하며, 태생기 13.5일까지는 췌관세포에 비교적 균등하게 분포되어 있다. 태생기 13.5일 경에는 Pax6는 지속적으로 발현되면서 Pdx1 발현이 소실된 세포가 출현하게 되는데 이 세포는 후일 glucagon을 분비하는  $\alpha$ -세포로 분화하며, Pax6 및 Pdx1 발현과 함께 Pax4 전사인자를 새롭게 발현하는 세포는 후일 insulin을 분비하는  $\beta$ -세포로 분화하게 된다(그림 2).

이와같이 줄기세포가 다양한 세포로 분화되기 위해서는 발생과정 중 각 단계별로 분화를 위해 필요로 하는 여러 요인들이 순차적으로 작용을 하여 성숙조직에서 관찰할 수 있는 완전한 기능을 가진 세포로 분화를 할 수 있게 된다. 물론 췌장의 예에서 처럼 다양한 전사인자들의 역할도 중요하지만, 이런 변화는 줄기세포 주변의 extracellular matrix (ECM)에 존재하는 다양한 growth factor, hormone, cytokine 등이 핵심적인 역할을 할 것으로 생각되고 있다.



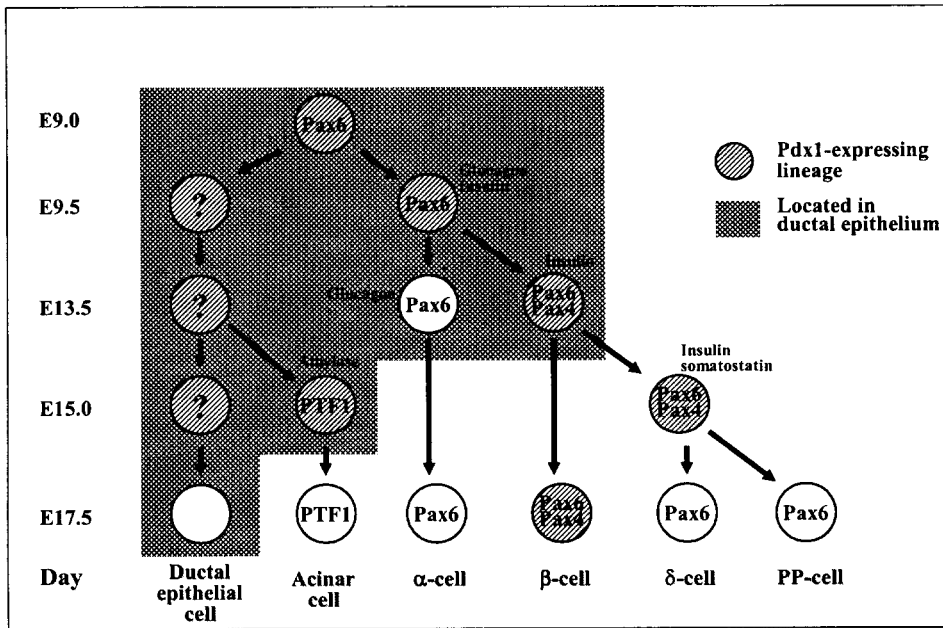


Figure 2. A model of cell lineage differentiation in murine pancreas.

## 줄기세포와 암

줄기세포의 역할은 발생학적 측면 이외에도 생물학 또는 의학의 여러 분야에 적용이 가능하며, 특히 암의 발생과 관련하여 여러 측면에서 고려될 수 있다.

단일 세포에서 유래할 것으로 생각되고 있는 암은 정상적인 기전으로 조절되지 않는 무한한 세포 증식이 종괴를 형성하고 결국에는 환자를 죽음에 이르게 한다. 그러나 동일한 암 종괴 안에서도 세포 분화도를 비롯한 여러 특성이 각각의 암세포마다 상이함은 단일 세포에서 유래된 암세포들의 증식 분화 양상이 항상 획일적이지 않다는 것을 의미하며, 이는 줄기세포가 무한히 증식을 하면서 다양한 유형으로 분화하는 과정과 흡사한 개념으로 생각될 수 있다.

이와같은 현상을 설명해 줄 수 있는 대표적인 예로 앞서 기술한 teratoma 또는 teratocarcinoma와 같은 종양을 들 수 있다. 물론 teratoma 또는 teratocarcinoma는 모두 germ cell 기원의 종양이지만, somatic cell 기원의 종양에서도 이와같은 사실을 추측케 해 주는 경우를 임상에서 드물지 않게 접할 수 있다.

간에 화학물질을 이용하여 만성적인 손상을 가하거나 발암물질을 투여하면 간조직에서 세담관 세포의 구조를 보이는 소위 난원형세포(oval cell)의 증식을 관찰할 수 있다. 난원형세포는 난원형의 핵과 세포소기관의 발달이 미미한 세포질을 함유하고 있으며 아직 확실하지는 않으나 canal of Hering과 terminal ductule을 연결하는 세포들 중에, periduct의 소세포 중에, 또는 간실질과 문맥 사이의 limiting plate에 존재할 것으로 생각되고 있다. 이들 난원형세포는 간모세포의 후대세포로 성숙조직에 존재하는

줄기세포이며 여러 성장인자 및 cytokine에 의해 세포증식과 분화를 촉진받아 간 재생에 중요한 역할을 하고, 암 발생에도 관여하여 간암세포의 전구세포로서 역할을 할 것으로 생각되고 있다. 난원형세포가 간세포암의 전구세포가 될 것으로 생각되는 근거로는 간세포암의 종양표지자로 널리 사용되고 있는 alpha-fetoprotein의 단백 및 mRNA를 발현한다는 점을 들 수 있다. 간에 발생하는 암에는 조직학적으로 여러 유형이 있지만 대표적인 두가지로는 간세포암(hepatocellular carcinoma)과 담관세포암(cholangiocarcinoma)을 들 수 있다. 그런데 임상적 특징이나 조직학적으로 간세포암 또는 담관세포암으로 각각을 뚜렷하게 구분짓기 어려운 경우를 경험할 수 있는데 이는 간세포암 또는 담관세포암이 난원형세포로 부터의 분화과정 중에 각각의 세포 유형으로 특징지어지는 전구세포에서 발생하였을 가능성이 있음을 시사한다.

한편, 위암, 대장암, 식도암 등을 포함하는 소화관암은 암으로 인한 사망 원인 중 가장 높은 빈도를 보이는 장기의 암이며, 이들 소화관 상피세포는 세포의 소실과 세포의 증식 사이의 역동적인 균형에 의해 조절된다. 소화관 점막은 crypt으로 구성되며 이들 crypt 하나 하나는 약 250 여개의 상피세포로 구성되어 있다. Crypt을 구성하는 세포는 줄기세포에서 증식된 자세포들이 점차 소화관 내강에 가까운 곳으로 이동하면서 소화관 상피세포로서의 완전한 기능을 수행할 수 있는 세포로 분화해 나간다. 따라서 충분히 분화되어 소화관 상피세포로서의 기능을 수행할 수 있는 완성된 세포들은 crypt에서 소화관내강에 가장 근접한 부분에 위치하게 된다. 일정기간이 지나면 이들 세포는 세포고사(apoptosis)의 기전으로 소화관 내강으로 탈락되어 그 수명을 다하게 되며, 탈락된 상피세포를 보충하기 위해서 줄기세포에서는 끊임없이 새로운 세포를 생성하게 된다. 줄기세포의 crypt 내 위치는 부위에 따라 차이가 있는데 위에서는 crypt의 중앙부에, 대장에서는 crypt의 최하단에, 소장에서는 crypt 최하단 바로 상부에 위치하면서 앞서의 기능을 수행하게 된다.<sup>14,15</sup>

소화관암 발생에 있어서도 다른 암과 마찬가지로 다양한 암유전자 또는 억제암유전자의 작용에 의해 암이 발생한다. 물론 소화관암의 암화과정을 설명하기 위해서는 여러 측면에서의 접근 방법이 있을 수 있고, 여기에는 crypt의 상단에 위치해 있는 분화된 세포가 그 수명을 다하고서도 세포고사에 의해 탈락제거 되지 못하고 오랜 시간 존재하면서 유전자 변이가 초래되어 암이 발생한다는 가설도 있을 수 있다. 그러나 소화관 crypt을 구성하는 세포들의 역동적인 재생 및 생성 과정을 생각할 때에는 암유전자 또는 억제암유전자의 돌연변이를 초래하는 다양한 발암물질의 주된 표적세포가 분화를 완전히 마치고 일정기간이 지난 후 탈락될 세포이기 보다는 지속적으로 crypt의 저변에 위치하면서 항상 자기 보전능을 갖고 있는 줄기세포일 가능성이 높다.

아직까지 암 발생에 있어서 줄기세포의 역할에 대한 연구는 극히 초보적인 단계에 불과하다. 그러나 향후 줄기세포가 암화 과정에 미치는 정확한 역할을 규명할 수 있게 된다면 암의 병태생리를 이해하는 데에 커다란 도움을 줄 수 있음은 물론 새로운 예방법 및 치료법 개발에도 널리 이용될 수 있을 것으로 기대된다.

## 참 고 문 헌

1. Jackson KA, Mi T, Goodell MA. Hematopoietic potential of stem cells isolated from murine skeletal muscle. Proc Natl Acad Sci, USA 1999;96;14482-14486.
2. Malcolm M. "Turning brain into blood" - clinical applications of stem-cell research in neurobiology and

- hematology. *New Engl J Med* 1999;341:605-607.
3. Clarke DL, Johansson CB, Wilbertz J, et al. Generalized potential of adult neural stem cells. *Science* 2000;288:1660-1663.
  4. Eglitis MA, Mezey E. Hematopoietic cells differentiate into both microglia and macroglia in the brains of adult mice. *Proc Natl Acad Sci, USA* 1997;94:4080-4085.
  5. Strain AJ, Crosby HA. Hepatic stem cells. *Gut* 2000;46:743-745.
  6. Song SY, Gannon M, Washington MK, et al. Expansion of Pdx-1 expressing pancreatic epithelium and islet neogenesis in transgenic mice overexpressing transforming growth factor  $\alpha$ . *Gastroenterology* 1999;117:1416-1426.
  7. Olanow CW, Kordower JH, Freeman TB. Fetal nigral transplantation as a therapy for Parkinson's disease. *Trnds Neurosci* 1996;19:102-109.
  8. Studer L, Tabar V, McKay RD. Transplantation of expanded mesencephalic precursors leads to recovery in parkinsonian rats. *Nature Neurosci* 1998;1:290-295.
  9. Weiss MJ, Orkin SH. Perspectives series: Molecular medicine in genetically engineered animals: In vitro differentiation of murine embryonic stem cells: new approaches to old problems. *J Clin Invest* 1996;97:591-595.
  10. Kobayashi N. *Science* 2000;287:1258-1262.
  11. Sander M, German MS. The beta cell transcription factors and development of the pancreas. *J Mol Med* 1997;75:327-340.
  12. Edlund H. Transcribing pancreas. *Diabetes* 1998;47:1817-1823.
  13. Stoffers DA, Zinkin NT, Stanojevic V, et al. Pancreatic agenesis attributable to a single nucleotide deletion in the human IPF1 gene coding sequence. *Nature Genetics* 1997;15:106-110.
  14. Booth C, Potten CS, Robey PG. Gut instincts: thoughts on intestinal epithelial stem cells *J Clin Invest* 2000;105:1493-1499.
  15. Wong WM, Wright NA. Cell proliferation in gastrointestinal mucosa. *J Clin Path* 1999;52:321-333.