

Stem Cell Biology, 최근의 진보

한창열

Recent Advancement in the Stem Cell Biology

Changyawl Harn

ABSTRACT Stem cells are the primordial, initial cells which usually divide asymmetrically giving rise to on the one hand self-renewals and on the other hand progenitor cells with potential for differentiation. Zygote (fertilized egg), with totipotency, deserves the top-ranking stem cell — the totipotent stem cell (TSC). Both the ICM (inner cell mass) taken from the 6 days-old human blastocyst and ESC (embryonic stem cell) derived from the in vitro cultured ICM have slightly less potency for differentiation than the zygote, and are termed pluripotent stem cells. Stem cells in the tissues and organs of fetus, infant, and adult have highly reduced potency and committed to produce only progenitor cells for particular tissues. These tissue-specific stem cells are called multipotent stem cells. These tissue-specific/committed multipotent stem cells, when placed in altered environment other than their original niche, can yield cells characteristic of the altered environment. These findings are certainly of potential interest from the clinical, therapeutic perspective. The controversial terminology “somatic stem cell plasticity” coined by the stem cell community seems to have been proved true. Followings are some of the recent knowledges related to the stem cell. Just as the tissues of our body have their own multipotent stem cells, cancerous tumor has undifferentiated cells known as cancer stem cell (CSC). Each time CSC cleaves, it makes two daughter cells with different fate. One is endowed with immortality, the remarkable ability to divide indefinitely, while the other progeny cell divides occasionally but lives forever. In the cancer tumor, CSC is minority being as few as 3-5% of the tumor mass but it is the culprit behind the tumor-malignancy, metastasis, and recurrence of cancer. CSC is like a master print. As long as the original exists, copies can be made and the disease can persist. If the CSC is destroyed, cancer tumor can't grow. In the decades-long cancer therapy, efforts were focused on the reducing of the bulk of cancerous growth. Now cancer therapy is changing to destroy the origin of tumor, the CSC. The next generation of treatments should be to recognize and target the root cause of cancerous growth, the CSC, rather than the reducing of the bulk of tumor. Now the strategy is to find a way to identify and isolate the stem cells. The surfaces of normal as well as the cancer stem cells are studded with proteins. In leukaemia stem cell, for example, protein CD 34 is identified. In the new treatment of cancer disease it is needed to look for protein unique to the CSC. Blocking the stem cell's source of nutrients might be another effective strategy. The mystery of stemness of stem cells has begun to be deciphered. ESC can replicate indefinitely and yet retains the potential to turn into any kind of differentiated cells. Polycomb group protein such as Suz 12 repress most of the regulatory genes which, activated, are turned to be developmental genes. These protein molecules keep the ESC in an undifferentiated state. Many of the regulator genes silenced by polycomb proteins are also occupied by such ESC transcription factors as Oct 4, Sox 2, and Nanog. Both polycomb and transcription factor proteins seem to cooperate to keep the ESC in an undifferentiated state, pluripotent, and self-renewable. A normal prion protein (PrP) is found throughout the body from blood to the brain. Prion diseases such as mad cow disease (bovine spongiform encephalopathy) are caused when a normal prion protein misfolds to give rise to PrP^{Sc} and assault brain tissue. Why has human body kept such a deadly and enigmatic protein? Although our body has preserved the prion protein, prion diseases are of rare

occurrence. Deadly prion diseases have been intensively studied, but normal prion problems are not. Very few facts on the benefit of prion proteins have been known so far. It was found that PrP was hugely expressed on the stem cell surface of bone marrow and on the cells of neural progenitor. PrP seems to have some function in cell maturation and facilitate the division of stem cells and their self-renewal. PrP also might help guide the decision of neural progenitor cell to become a neuron.

서 론

21세기는 genomics의 세기, proteomics의 세기, 그리고 stem cell biology의 세기가 될 것이라고 해도 과언이 아닐 것이다. 이 세 분야의 연구·개발·활용이 생명과학의 중심과제로 등장, 한편으로는 생명의 신비의 윤곽이 어느 정도 밝혀지고, 다른 한 편으로는 질병의 예방과 치료, 신약 개발, 노화 지연 등 인간의 건강 증진에 획기적인 성과가 있을 것이 예견된다.

Stem Cell과 용어 문제

Stem cell은 시원세포 (始原細胞, initial cell)로서, 세포가 계속 무한 분열, 한편으로는 자기와 똑같은 stem cell을 만들어서 (self-renewal) 증식 (proliferation)되고, 다른 한편으로는 특정 형질을 지닌 각 조직으로 분화 (分化, differentiation)되는 세포를 만드는 asymmetric division을 하는 original cell을 말 하는데, 모든 조직·기관을 구성하는 세포들의 원조 (元祖) 격인 세포라고 할 수 있다. 의학·동물학 분야에서는 거의 100년 동안 stem cell을 간세포 (幹細胞)라고 하고 의학·동물학의 각 서적과 용어집에는 물론, 영한사전 등에까지 모두 간세포로 되어 있는데, 수년 전부터 모 일간지에서 stem cell을 “줄기세포” 라고 용어가 바뀌어 보도되더니, 근래에는 전문분야의 인사들도 모두 줄기세포라고 부르고 있고, 최근 학술논문 조작사건이 터지면서 줄기세포라는 용어가 전 국민의 관심사로 되어 버렸다. 저자는 “줄기세포” 라는 용어가 적합하지 않다고 생각, 본문에서는 우선 원어 (原語) 그대로 stem cell을 쓰기로 한다.

식물학에는 stem cell이라는 용어가 없고 대신 기능면에서 stem cell 과 똑같은 것이 있는데, 식물학 각 분과학에

서는 이 것을 시원세포 (始原細胞, initial cell)라고 한다. 식물의 성장점, 더 정확하게는 눈 (bud) 의 정단분열조직 (apical meristem)을 vertical section해 보면, 벽돌을 옆으로 나란히 배열 (juxtaposition)한 것같이 보이는 층이 두 층 있는데 밖의 층인 표피층 (epidermis)을 흔히 tunica 제 1층 (약해서 L₁층)이라고 하고 표피 직하의 층인 hypodermal layer 또는 subepidermal layer 라고 하는 세포층을 흔히 tunica 제 2층 (L₂층)이라고 부르는데, 이 L₂층의 정단부의 몇 세포가 시원세포 들이다. 이 세포들은 asymmetrical division을 계속 해서 한편으로는 자기와 똑같은 것을 만들고 (self-renewal) 다른 한편으로는 식물 각 기관 (器官, organ) 즉 잎·액아·가지·줄기·화기 (花器)의 각 기관·조직으로 분화 (differentiation) 하는 분화세포를 만든다. 이 시원세포들이 의학·동물학의 stem cell에 해당 된다 (Figure 1). 그런데 근래에 생명과학 분야에서 stem cell의 위상이 급부상 되면서 식물학에서도 “시원세포” 라는 용어 대신에 “plant stem cell” 사용을 선호하는 사람들이 늘고 있다.

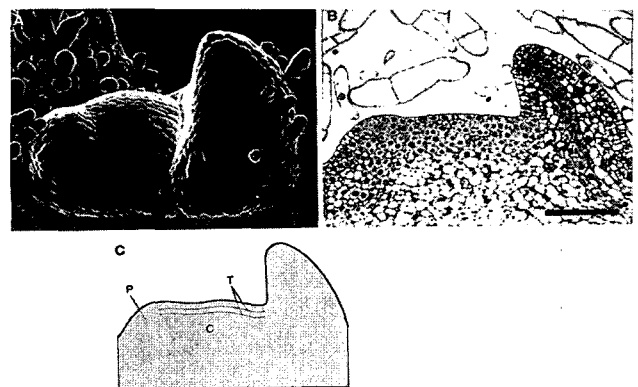


Figure 1. (A) Scanning electron micrograph of shoot apical meristem (SAM) of angiosperm. (B) Longitudinal section of SAM with two leaf primordia. Bar = 100 μ m. (C) Diagram of the apex illustrated in (B) showing the location of the different tissue regions: C, corpus; P, leaf primordium; T, tunica layer.

1-2 년 전 모 일간지에 식물 줄기에서 잎·가지·화기의 각 기관들이 생기고 줄기가 이들 기관의 기원이 되기 때문에 stem cell을 간세포라고 하지 않고 줄기세포라고 정정했다는 기사를 보았는데, 그 것은 큰 잘못이고 앞에서 언급한대로 줄기는 잎·액아·가지·화기의 각 부위와 더불어 눈의 L₂층 시원세포에서 유래된 것이고, 줄기의 기능은 뿌리에서 흡수한 수분, 잎·눈에서 만들어지는 각종 유기물들을 운반하는 수송로 역할과 상·하로 된 식물의 극성(極性, polarity)을 prop 하는 역할을 하는 등 기계적인 기능 밖에 없다. 즉 줄기에는 각 조직·기관을 만드는 시원세포가 없다는 것이다.

식물의 감수분열과 인간의 긴 감수분열 기간

인간의 경우 수정란이 세포분열을 거듭해서 어린 배 (embryo)가 되고 수정 약 6일 후 배반포 (blastocyst)로 자라서 자궁에 착상 (implant), 태아로 크고 출산 성인이 되면서 stem cell의 분화능 (potency)에 차이가 생김으로 유형 (類型)이 다른 여러 stem cell이 생기게 된다. 이런 stem cell의 종류를 설명하려면 인간·동물의 수정·배발생에 관한 것을 먼저 살펴봐야 하는데, 식물과 인간·동물 간에는 생식세포 형성에 필요한 감수분열에 몇 가지 큰 차이점이 있기에 우선 그 점을 먼저 생각해 보기로 한다.

인간을 포함 동물은 감수분열에 의해 난세포·정세포 등 생식세포 (gamete)가 만들어지지만 식물에서는 감수분열해서 포자 (spore)가 생기는데, 화기수술의 약 (葯) 안에는 소포자 (microspore)가, 암술 자방내의 배주 안에는 대포자 (megaspore)가 생긴다. 이 포자들은 곧 발아해서 배우체 (gametophyte) 세대의 식물체를 만들고 그 안에 정·난세포 등 생식세포를 형성한다. 소포자는 세포분열을 해서 한 개의 영양세포 (vegetative cell)를 만들고 그 안에 두개의 정세포를 가지게 된다. 이것을 웅성배우체 (male gametophyte)라고 하지만 우리는 이것을 예부터 화분 (pollen)이라고 불러왔다. 암술 배주 안의 대포자는 몇 번 핵분열을 해서 난장치 (egg-apparatus)와 융합극핵 (fusion nuclei)으로 된 자성 (♀)의 배우체를 만드는데, 난세포가 수정되면 배 (胚, embryo)로 자라기 때문에 이것을 오래 전부터 배가 자라는 주머니 즉 배낭 (embryo sac)이라고 불러왔다.

이와 같이 고등식물에서는 감수분열해서 대, 소포자가 되고 이들이 발아해서 된 자, 웅성배우체에 난·정세포 등 생식세포 (gamete)가 생기는 것이다. 소포자가 한번 세포분열해서 영양세포에 정세포가 포함된 웅성배우체가 된 것을 발아라고 부르는 것은 적합하지 않지만 엄연한 “발아 (germination)”이고, 영양세포 하나에 정세포 두개가 포함되어 있는 것을 우리는 꽃가루라고 부르지만 이 현미경적 미소체는 엄연한 배우체 세대의 독립된 식물체이다. 고등식물로 진화되면서 배

우체 세대는 극도로 퇴화, 꼭 필요한 정세포·난세포·극핵만 가지게 되었고 영양조직 (vegetative tissue)이나 기관은 전부 퇴화되고 화분에서는 영양세포 하나만 남고, 배낭의 경우는 퇴화조직이나 다름없는 반쪽조직 (antipodal tissue) 밖에 남지 않았다. 그러나 하등식물로 내려갈수록 배우체 세대가 두드러지게 발달하는데 태선류 (bryophytes)의 이끼 (moss)나 조류 (藻類, algae)의 김 (laver) 같은 것은 그 자체가 배우체 세대의 식물체이다.

오늘의 고등식물은 초본·목본식물, 목본도 수 10년 사는 관목 (shrub), 수 100년을 사는 임목 등 고목식물 (tree), 초본도 일년생·다년생 식물 등으로 분화되었는가 하면 번식도 종자로 번식하는 것, 영양기관으로 번식하는 것들이 생겨났다. 이런 다양한 식물 중에서 우리 온대지방에 가장 적응하게끔 진화한 식물로서 일년생 초본으로 종자번식을 택한 것이 있는데, 이런 일년생 초본식물은 우리 농작물을 위시해서 주변식물의 주종을 이루고 있다. 일년생 초본 식물의 감수분열은 개화하기 전 10일 전후해서 3-4일 걸려서 일어나지만 인간의 경우는 감수분열 기간이 대단히 길다. 남자의 정충모세포에서 정충이 생기는 감수분열은 28일이 걸리고, 여자 난모세포의 감수분열은 극히 서서히 진행되어 10여년이 소요된다.

여자는 10대 초반부터 40대 후반까지 약 40년 동안에 400여 개의 난세포를 난소에서 방출하는데, 이 난세포는 복강을 통해서 수란관 (oviduct)의 윗 부위로 흘러간다. 난세포 방출 시기는 월경주기 (월경 시작 일부터 다음의 월경 시작일 까지)인 28일간의 중간이 된다. 그런데 난세포를 만드는 감수분열이 여아 (女兒)가 아직 어머니 배속의 태아로 있을 때에 이미 시작되고 있다고 하니 놀라 지 않을 수가 없다. 태아가 출산될 때에는 감수분열 제 1분열 전기 (prophase)가 끝난 상태이고, 사춘기에 이르면서 제 1분열이 끝난다.

태아 출생 시 난모세포의 수는 약 200만개나 되지만 유년기에 대부분 소실, 잔여 난모세포의 영양분으로 쓰이고, 사춘기에 이르면 난모세포의 수는 약 4만개로 줄어든다. 난모세포가 감수 제 2분열을 하게 되면 주변의 난모세포들은 분열하는 난모세포를 둘러싸고 일종의 주머니 모양으로 변하는데, 이것을 여포 또는 난포 (follicle)라고 한다. 여포는 2차 분열을 하는 난모세포의 영양 관장, 보호 역할을 하고, 제 2 감수분열이 끝날 무렵 난소 표면으로 돌출한 여포는 터지면서 난세포를 복강으로 방출하는데, 이것이 배란 (ovulation)이다. 복강에 방출된 난은 복강벽의 섬모 (cilia)의 작용으로 수란관 속으로 흘러 들어가서 수란관 윗 부위에서 남자가 질강에 사정할 정충을 맞이할 준비를 하고 있다. 정충들은 길이가 약 10cm 되는 수란관을 3mm/min 의 속도로 난세포가 기다리고 있는 곳을 향해서 올라간다. 정충이 난세포 안으로 들어가려면 먼저 난세포의 벽을 효소로 분해해야하는데, 먼저 수란관

을 올라온 수백마리의 정충들은 난벽을 분해하는 작업을 하고 실지 난세포 안으로 들어가서 수정시키는 정충은 후에 수란관을 올라온 것이다. 난세포는 정충이 침입하면서 감수분열을 끝내고 진짜 난세포가 되는 것이다. 앞에서 “난” 이 배란된다는니, “난” 이 수란관으로 유도된다는니, 수란관 상부에서 “난세포”가 정충을 기다린다는 했지만 이때의 난세포는 완성된 난세포가 아니고 난모세포의 감수분열 말기 상태의 것이다. 감수분열은 정충이 난세포 안으로 침입하면서 끝나고 진짜 난세포가 되는 것이다. 이와 같이 여자의 난모세포 감수분열은 태아기 때에 시작, 사춘기에 정충이 침입하면서 끝나는 등 실로 10여년이 소요된다.

여포가 파열, 배란을 마친 후에는 여포가 쭈그러지고 그 안에 지방이 차게 되는데, 지방 빛이 황색으로 변해서 황체 (corpus luteum 또는 lutein)라고 부른다. 여포가 황체로 변하면서 hormone을 분비하는 기관 (organ)으로 탈바꿈을 한다. 황체 hormone은 임신을 되게 하고 유산을 방지하는데 큰 역할을 한다. 만일 난세포가 수정이 안 되고 수태가 없으면 황체는 퇴화 소실되고 대신 다음의 배란을 위해 여포가 새로이 생긴다.

수정란의 배발생

난소 (ovary)는 자궁 위의 좌우 골반 깊숙한 곳에 하나씩 두개가 있지만 배란은 좌우 어느 한쪽에서 한 개만 되고, 양쪽 난소에서 동시에 배란이 되는 일은 극히 드물다. 배란은 월경 주기 28일의 중간에 일어나는데, 배란된 날로부터 다음의 월경이 시작되는 날까지의 14일은 거의 일정, 변화가 없지만, 월경주기 전반부 14일은 여자의 건강상태, 스트레스 기타 주변 환경요인에 따라 변동되는 수가 있어 주기 28일에 변화가 생길 수 있다.

난세포 (앞에서 설명한대로 아직 정식 난세포가 아니고 감수분열 제 2분열 말기의 난모세포이지만)는 수란관의 상단부 나팔모양으로 버러진 부위에서 정충을 기다린다. 난은 배란된지 12-24시간 안에 수정되고 수정란은 계속 세포분열을 하면서 10cm 길이의 수란관을 흘러 내려가고 수정 후 6일 만에 자궁벽에 착상하게 된다. 수정란은 비교적 규칙적으로 세포분열을 해서 2-세포기, 4, 8, 16, 32, 64-세포기 배 등을 만들어 초기의 어린 배에서는 세포가 정확히 배수로 증가한다. 수정란의 첫 분열은 시간이 오래 걸려 30 시간 가까이 되어 2-세포기 배가 되지만 그 후로는 분열시간이 정상화되면서 단축된다. 세포수가 약 30개로 된 어린 배로 자랐을 때 자궁 가까이 접근하게 되는데, 이때 배의 외관이 뽕나무 열매 오디 (mulberry)와 같다고 해서 상실배 (桑實胚, morula)라고 부른다. 수정 후 6일정도 경과해서 세포가 60여 개로 된 어린 배

를 배반포 (blastocyst)라고 하는데, 배반포는 자궁 점막 속에 착상하고 영양막 (trophoblast)이 자라서 자궁 내막과 합작, 태반을 형성, 모체에서 영양분을 공급 받게 된다. 수정란이 6일간 분열하면서 수란관을 내려오고 자궁에 도달, 착상 될 때까지의 영양은 난세포에 비축되었던 영양분과 자궁선 (子宮腺)에서 나오는 분비물로 충당한다.

Totipotent Stem Cell

수정란은 세포분열을 거듭, 한편으로는 자기와 똑같은 능력의 세포를 만들고, 다른 한편으로는 분화세포를 만들어 인체 모든 기관·조직을 형성할 수 있게 한다. 즉 수정란은 전형적인 stem cell의 능력을 갖추고 있는 셈이다. 그리고 인체 모든 조직·기관을 만드는 분화세포를 만들 수 있는 potency를 가지고 있기 때문에 전능성 (totipotent)의 stem cell이라고 할 수 있다. 수정란뿐 아니라 8-세포기 이전의 초기 어린 배의 세포들도 수정란과 같은 전능성을 지니고 있다. 수정란, 어린 초기배의 몇 세포들을 totipotent stem cell 약자로 TSC라고 한다. 생물이 발생·성장해서 각종 조직·기관을 형성하는데, 소요되는 여러 종류의 분화세포들의 선구체 격인 세포가 stem cell 이다.

Pluripotent Stem Cell

수정 후 6일이 된, 자궁 착상 직전의 배반포를 종단 (vertical section)해 보면 빈 주머니 같이 외곽 조직만 형성되고 가운데는 비어 있는데 이 빈 공간에 20-25 개의 세포로 된 세포 덩어리가 있다. 이 덩어리를 내세포집단 이라고 부르기도 하지만 inner cell mass의 약자 ICM가 더 널리 사용되고 있다. ICM을 구성하고 있는 세포들은 수정란과 거의 맞먹는 전체형성능이 있는 stem cell 인데 수정란과의 차이는 수정란 유래의 배반포는 자궁에 착상을 할 수 있으나 ICM 유래의 배반포는 자궁벽에서 태반 형성이 안 되어 자궁착상이 안 된다는 것이다. 수정란, 수정란 유래의 초기 유배 (幼胚)의 세포들을 totipotent stem cell이라고 하는데 대해, ICM의 세포들을 pluripotent stem cell 이라고 해서 구별하고 있다.

Embryonic Stem Cell

배반포 배에서 ICM을 꺼내서 기내배양, 증식시킨 세포들을 embryonic stem cell 약해서 ESC 라고 하는데, 이 ESC는 배반포의 ICM과 같은 정도의 다분화능 (pluripotency)을 가지고 있어, 생쥐에서는 지난 20여 년간, 인간의 경우는 최근 6-7년간 각종 기초연구 재료로서 이 ESC를 사용 해왔다. Evans

and Kaufman과 Martin은 1981년 동시에 생쥐에서 pluripotent한 ESC를 얻었는데, 이 ESC는 지난 20여 년간 각종 기초 연구 하는데, 유전자 재조합 생쥐 만드는데 이용되었다. 1998년에는 Thomson et al이, 또 2,000년에는 Reubinoff et al이 인간 배반포에서 ICM을 꺼내서 pluripotent한 ESC를 만드는데 성공하자 학계·종교계·윤리 분야에서는 희망과 우려가 섞인 엇갈린 반응을 나타내고 논쟁과 혼란이 벌어졌다. ESC를 이용해서 인간의 각종 분화세포를 대량 만들어서 퇴행성, 난치병 환자에게 이식, 치료가 가능하게 되었다는 희망이 보이는 반면, ESC를 얻기 위해 생명 있는 인간의 배아를 파괴함으로써 생명의 존엄성 모독, 윤리적 위배라는 비난을 받게 되었다.

인간의 embryo에서 ICM를 분리, ESC를 증식 하는 것은 사람에서 pluripotent한 stem cell을 얻는 가장 적합한 방법이지만 수정란을 사용하기 때문에 도덕적·윤리적 문제 등으로 연구가 법적으로 제약을 받게 된다. 그러나 이런 법적 제약을 받지 않는 일반 포유동물에서는 최근 몇 년 단 기간 내에 활발히 기초연구가 이루어 졌고, 엄청난 성과를 쌓았다.

ICM·ESC를 이용해서 pluripotent한 세포를 대량 증식, 냉동 보관해 두었다가 필요할 때에 해동해서 쓸 수 있고, 특수 조직세포로 분화시킬 수 있는 방법들이 속속 개발되고 있다. 기초 연구 성과의 한 예를 들면 다음과 같다. 사람의 pluripotent한 세포를 면역력이 약화된 생쥐에 주입하면 기형 암 종양 (teratocarcinoma)을 형성하고, 또 이들 세포에서 내배엽 (a-fetoprotein⁺), 중배엽 (actin⁺), 외배엽 (N-CAM⁺)성 세포를 분화시킬 수 있다. Pluripotent stem cell은 세포표면에 SSEA-3, SSEA-4, TRA-1-81라는 항원을 가지고 있고 또 phosphatase 효소를 지니고 있다. Pluripotency를 유지 하는 데는 Oct-3/4라는 POU domain을 지니는 전사인자와 telomerase 효소가 크게 작용한다. Oct-3/4는 초기의 배아나 원시생식세포 등 에는 있으나 분화가 진행되면서 감소한다. Oct-3/4가 결손된 생쥐에서는 ICM이 형성되지 않는다.

Multipotent Stem Cell (또는 Adult Stem Cell)

수정란 즉 접합자 (zygote)는 세포분열을 거듭해서 배 (embryo)·태아가 되고 유아·성인이 되면서 각 분화된 조직에는 수정란 유래의 stem cell이 포함되게 되는데, 발생 각 단계에 따라 stem cell의 potency에 차등이 생긴다. 수정란은 totipotent한 stem cell로서 모든 조직·기관으로 분화될 수 있고 어린 배의 stem cell은 수정란의 potency보다는 약화되고 태아·어린이·성인의 각 기관의 조직 안에 있는 multipotent stem cell은 분화능력이 훨씬 감소되어 특정 기관 조직으로만 분화 된다 (Gage, 2000). 이런 stem cell은 특정 분화세포로만 분화하게끔 세포의 운명이 어느 정도 결정 (committed)되어

있다고 할 수 있다. 가령 조혈모세포 (hematopoietic stem cell)는 림프구·백혈구·적혈구·혈소판 등 각종 혈액세포로만 분화되고, 신경간세포 neural stem cell은 신경세포·별아교세포 (astrocyte)·희소돌기아교세포 (oligodendrocyte) 등 신경조직을 구성하는 세포들로 분화된다. 근육조직에 있는 stem cell, 위장벽 상피조직의 stem cell 모두가 그 기관·조직에 필요한 분화세포들 만들 만들어 낸다.

이와 같이 multipotent stem cell은 특정 조직의 특이형질의 세포만을 만들도록 되어 있지만, 분화배지를 바꾸어 주면 전혀 다른 조직·기관의 세포로 분화 할 수 있는 잠재력을 가지고 있다는 것이 알려졌다. 가령 신경모세포 (neural stem cell)는 신경조직을 구성하는 각종 세포로 분화 하지만, 이것을 동물의 골수에 이식하면 조혈모세포 (hematopoietic stem cell)로 탈바꿈을 해서 골수세포·림프구·혈구세포들을 형성하게 된다는 것이다. Hematopoietic stem cell은 골수에서는 골수세포·림프구·적혈구·백혈구 등으로 분화하지만, 조건을 달리 해주면 간·골격근·내장근 세포 등으로 분화되고, 간엽모세포 (mesenchymal stem cell)는 골수 관여의 세포이지만 분화배지 여하에 따라서는 뼈·연골·근육·결합조직·신경조직 등의 세포로 분화 될 수도 있다.

Stem Cell의 활용

ICM의 세포나 ESC들은 대량 증식, 냉동 해 두었다가 필요한 때에 꺼내서 해동 (thawing)시켜 각종 조직·기관으로 분화 할 수 있는 분화세포를 만들 수 있다. 각종 분화 세포로 분화시킬 수 있는 분화배지들이 속속 만들어지고 있고, 분화배지의 기술혁신이 눈부시게 빨리 이루어지고 있다.

인간을 포함한 포유동물은 수정·배발생 등이 체내에서 이루어지기 때문에 배발생에 관한 생리·생화학적 연구 등 dynamic한 기초연구 수행에 지장이 많았지만, 이제부터는 기내 배양한 세포를 재료로 하기 때문에 연구하기가 훨씬 쉬워졌다. 또한 ICM의 재료로는 시험관 아기를 얻기 위해 많이 준비해 두었던 폐기 처분 할 잉여 배반포기의 배를 쓰기 때문에 윤리적 비난의 대상이 되는 일도 없다. Stem Cell로부터 얻은 세포·조직의 균일한 집단은 약물·독성검사의 대상 재료로 쓸 수 있어, 신약개발에는 귀중한 재료가 된다.

그런데 Stem Cell의 활용 중 가장 기대되는 분야는 훼손된 조직을 대체 할 수 있는 세포·조직을 대량 얻을 수 있게 되었다는데 있다. 가령 권투선수 Muhammad Ali가 앓고 있는 퇴행성 뇌질환인 Parkinson 병 같은 것도 쉽게 고칠 수 있을 것이다. 이 병은 신경 전달물질인 dopamine을 생산하는 신경세포가 죽음으로써 유발되는데, ICM 이나 ESC로부터 도파민성 신경세포분화를 하게하는 방법을 고안 해 내서 도파민

성 신경세포를 다량 얻어 Parkinson 병 환자의 뇌에 이식 할 수 있다.

장기이식 수술에서 흔히 보듯이 우리 몸 안으로 바이러스·세균·이질단백질·이질조직 등이 들어오면 우리 몸의 면역 체계에서는 거부 반응을 나타내고, 이물질들을 공격한다. 이런 거부반응을 억제하기 위해 장기이식에서는 면역체계 억제제를 사용하는데, 억제제 사용으로 면역력이 감퇴되면 암세포를 비롯한 각종질병에 대해 무방비 상태가 되어 각종 질병에 시달리게 된다. 분화세포를 주입해서 난치병 치료를 하는 cell therapy나 tissue engineering의 경우도 거부반응이 문제된다. 그런데 거부반응을 없애기 위해 환자의 미분화 (undifferentiated) 체세포핵을 핵이 제거된 난세포에 주입, 핵치환된 난세포에서 얻어진 배반포기의 세포들을 분화배지에 배양, 분화 세포를 얻어서 쓸 수 있지만, 이 경우 에는 절차가 복잡한데다가 핵치환 난세포가 순조롭게 세포분열을 거쳐 배반포기 까지 자라는 경우가 많지 않아 효율이 낮다.

최근 7-8년 동안에 가축을 위시해서 각종 포유동물 핵치환 (nuclear transfer) 기술에 의해 핵을 제공한 개체와 똑같이 닮은 clone 개체를 만들 수 있게 되었고, 의학·축산학·농학을 위시한 생명공학 전 분야에 엄청난 기술 혁신을 가져 올 것이라고 mass communication 등에서 대서특필해 왔는데, 핵치환 기술의 밝은 면만 보도되고 뒤의 어두운 면은 보도되지 않았다. 수많은 시도에서 정상에 가까운 개체가 태어나는 것은 1-2% 밖에 안 된다. 핵치환된 난세포가 난할 (卵割)도 안 하는 것. 배로 자라다가 죽는 것·태아의 비정상·출산 후 조로 (早老)·조사 (早死)·체구의 대형화 등의 이상 (異常)이 심하다. 오늘날 이 분야의 학자들의 공통된 의견은 “핵치환에 의해 clone을 만들 수 있는 것은 사실이지만, 이 기술을 활용하려면 아직 오랜 시일이 필요하다. Clone을 만들어 내는 것보다, 왜 잘 안 되는지 왜 비정상 개체가 생기는지, 수정란의 유전자들이 일사불란하게 연쇄 발현되는 것과 같이 핵치환 난세포의 유전자 발현을 reprogramme 시킬 수 있는 방법이 무엇인지 등 기초연구가 절대 필요하다”라 는 것이다.

수정란은 핵 genome에 programme 되어 있는 대로 유전자들이 연쇄 발현해서 배발생·태아기·출산·유아기 등을 거쳐 성인이 된다. 핵치환 난세포의 genome도 수정란의 것과 같이 reprogramme 되어 하는데 체세포 핵이 어느 정도 미분화인가에 따라 순조로운 reprogramme 여하가 결정될 것이다. 각 조직의 multipotent stem cell의 핵이 가장 미분화 상태이지만 성체 조직 stem cell의 핵 DNA 는 오랜 기간 살아오는 동안에 돌연변이 등 손상이 누적되어 유전자의 이상, 발현의 이상이 있을 수 있다. 핵치환 난 세포가 배반포기 까지만 자라 면 ICM 재취, ESC를 만들어 cell therapy, tissue engineering 용으로 쓸 수 있으나, 소요되는 많은 난세포를 어떻게 구하는

가가 문제된다. 여자는 10대 초반 사춘기에서 시작, 40 대 후반까지 매월 한 개 꼴로 배란을 하는데, 특정 hormone 주사를 하면 일시에 약 15개의 난세포를 방출하게 할 수 있다. 그러나 이 hormone은 몸에 부작용을 일으키기 때문에 난세포를 쉽게 구할 수가 없고, 돈이 필요한 여성들에서 고가를 지불하고 구득해야 하니 난세포 매매 행위가 되어 윤리적으로 비난의 대상이 될 수 있다. 난핵 치환에서 더 큰 문제는 배반포기 까지 키운 어린 배에서 ICM 재취, ESC 배양 등을 하기 때문에 인간의 경우 어린 배 즉 생명체의 파괴가 되어, 위법 행위가 될 수 있다.

환자의 손상된 조직, 쇠약 퇴화되는 난치병 치유에 환자의 체세포를 이용하는 난세포 핵치환은 cell therapy에서 거부반응이 없어서 이상적인 기술 같지만 현 단계로는 성공률이 극히 낮다는 것 이외에도 난세포 대량 구득난, 위법·윤리 도덕적 문제 등이 있고 또 환자병세가 악화되기 전에 신속히 처리해야 한다는 어려움 등이 있다.

Multipotent Stem Cell 의 활용

Stem cell 은 그 유형 (類型) 에 따라 분화능력에 차이가 생긴다. 수정란과 같이 전능성의 stem cell 이 있는가 하면 수정란 정도는 못되지만 ICM 의 세포들이나 ESC 과 같이 다분화 능력의 stem cell도 있다. 또 배 (胚)가 자라서 태아·신생아·유년기 어린이·성인이 되면서 수정란의 전능성 stem cell 의 분화능은 점점 감퇴되어 각 기관·조직에 분포되어 있는 흔히 adult stem cell이라고도 불리 우는 multipotent stem cell 은 어떤 특정 조직의 세포로만 분화될 수 있게 된다;

Multipotent stem cell중에서도 조혈모세포 (hematopoietic stem cell, 약해서 HSC)는 재취·분리·배양·증식 등이 다른 adult stem cell에 비해 모두 쉬워서 기초연구·이용 등이 많이 이루어진 편이다. 백혈병 (leuchemia) 치료의 경우, 방사선 처리·화학요법 등으로 골수제거 (myeloablation)를 해서 잔류 leukemic cell을 줄이고, 정상의 HSC를 정맥주사로 골수에 주입, 새로운 정상 조혈 system으로 복원을 하는 것이다.

그런데 근래에 일부 특정세포로만 분화되게끔 committed 된 이런 multipotent stem cell도 분화배지 여하에 따라서는, 다시 말해서, 미세환경 (microenvironment)을 바꾸어 주면 원래 에 분화될 조직·기관과는 전혀 관계가 없는 다른 세포로 분화될 수 있다는 것이 속속 알려지면서, stem cell 의 연구나 활용 분야에서는 획기적인 일이 버려질 것이 예견된다.

조혈모세포는 림프구·적혈구·백혈구·혈소판 등 혈액세포로 분화 되게끔 운명지어져 있지만, 이 stem cell을 근육조직 분화배지에 옮기면 근육을 만드는 여러 세포로 분화 된다는 것이다. 이런 현상을 근위축증 (muscular dystrophy) 환자

의 치료에 이용할 수 있다. 환자 자신의 조혈모세포로부터 건 강한 근육세포들을 분화시켜, 무제한 증식시킨 세포를 반복 이식, 근위축증을 치유한다는 것이다. 환자 자체의 stem cell을 썼으니, 거부반응도 없고 면역력 억제제의 사용도 필요 없다.

소화기관 상피조직의 stem cell에서 혈액 세포들을 분화시 키고, 근육 조직의 stem cell에서 신경세포를 분화시킬 수 있 다는 것은 adult stem cell은 우리가 기왕에 생각하고 있던 것 보다 훨씬 더 다양한 조직세포로 분화할 수 있는 잠재 능력을 지니고 있다고 볼 수 있다. 금후 이런 multipotent (adult) stem cell 이 실용화되게 되면, 난세포에서 배발생시켜 ICM 채취 · ESC 배양 등을 안 해도 되니 윤리 · 도덕적 위배 등의 비난 도 없을 것이고, 환자 자신의 adult stem cell을 이용하니 거부 반응, 면역력 억제제 사용 등도 없어질 것이다. 또 환자의 체 세포핵을 제핵된 난세포에 치환해서 ICM 이나 ESC를 이용 할 필요도 없으니, 막대한 양의 난세포를 구하기 위해 고생하 고 난세포 매매라는 비난을 받을 필요도 없고 또 핵치환 이라 는 까다로운 일을 안 해도 될 것이다. 금후 multipotent stem cell에 의한 cell therapy, tissue engineering 등이 난치병 치료 방법으로 정착, 의료기술에 혁신을 가져올지도 모른다.

그러나 조직 · 기관 내에 stem cell의 수가 많지 않고, 나이 를 먹음에 따라 조직 내 stem cell의 수와 기능이 감퇴되고, 계대 배양하는 동안에 stem cell DNA에 이상이 생겨 변이세 포, 세포의 노화 등이 생길 수도 있고, 모든 조직에 stem cell 이 반듯이 있는지도 확실치 않고, adult stem cell에 대한 기초 연구가 많이 이루어져 있지 않아서 불확실성이 많다. 또 환자 의 병이 돌발적으로 생겼을 때, 환자 자신의 stem cell을 단시 간 내에 분리 · 증식 · 분화시키고, stem cell의 결합 검증 등이 이루어져야 하는데, 그것이 쉬운 일이 아닐 것 이다.

그럼에도 불구하고 adult stem cell은 여러 가지 유리한 점 이 많아서, 분자생물학 분야의 기초연구 재료로, 또 당뇨병 · 근위축증 · 심근이상 · Parkinson 병 등, 치매 · 퇴행성 관절염 등 난치, 만성질환의 획기적 치료법으로 등장할 날이 올 것 이라 기대 된다.

생명체의 천연수명

곤충들은 교미 (mating) 후 수컷은 곧 죽고, 암컷은 산란 후 죽는 경우가 많다. 바다에서 몇 년 자란 연어는 산란기에는 힘들게 강을 거슬러 올라가 태어난 곳에 가서 산란 후 죽는 다. 거미 중에는 교미 후 암컷이 수컷을 잡아먹는 것이 있는 데, 산란을 위한 영양 보충용으로 필요하고, 수컷은 암컷의 먹이가 되는 것을 당연한 운명적인 것처럼 받아 드린다.

모든 생명체는 마지막 생식이 끝나면 곧 죽던 가 얼마 더 살다 죽는다. 생식이 끝나면 세포분열도 없고, 유전자 발현도

둔해지던 가 또는 몇던 가하고, 유전자 발현이 안 되니 단백 질 합성도 안 되고, 세포 · 조직 · 기관의 기능이 쇠퇴 · 정지되 는데, 이 모든 것이 genome 안에 programme 되어 있는 대로 일사분란하게 이루어진다.

생식에 의해 다음의 세대가 태어났는데도 어버이 세대가 죽지 않고 살아 있으면 종족의 생존과 진화에 분리하다. 어버 이 세대가 죽지 않으면 서식 공간과 먹이를 위해 어버이 세대 와 후대 (后代, filial generation) 간에 쟁탈전이 버려지게 되 기 때문에 후대를 위해 임무가 끝난 어버이 세대가 물러나는 것이다. 이보다 더 심각한 것은 어버이 세대와 자손 세대가 같은 공간에 공존하게 되면 두 세대간에 근친 교배가 일어나 서 열악형질 (劣惡形質)의 homo recessive 개체들이 태어 날 기회가 많아 종족의 진화에 불리해진다. 인간이 사육하는 야 생동물에서 백사 (白蛇) · 백호 (白虎) · 흰 사슴 등 albino 개체가 잘 생기고, 인간이 오랜 세월 개과동물 이리 (늑대)를 사 육해 온 결과 사납고 강력한 야생의 유전자 개체들은 모두 도 태되고 체격 · 체력 · 지능이 모두 허약해진 온순한 애완 동물 로 변해 버렸는데, 근친교배 (inbreeding)에 의한 결과이다.

모든 생명체는 생식연령 중 또는 그 이전에 생식계 (germ line)에 일어나는 유전자 돌연변이는 후대에 유전이 되지만 생식이 끝난 후에는 어떤 좋은 돌연변이가 생겨도 후대에 유 전이 안 되어 아무 쓸모가 없다. 즉 생물 진화의 견지에서 보 면 생식 연령을 끝낸 개체들은 그 종족의 gene pool에 아무 공헌도 못하고, 살아 있을 필요가 없다는 이야기 이다. 또한 생명체 genome 의 유전적 조성 (genetic composition)이 생식 에 적합한 것, 강력한 생식력을 갖게 하는 유전자를 가진 것 들이 살아 남는데 유리하고, 반면 이런 강력한 생식 유전자 들은 생식이 끝난 개체들에는 부정적으로 작용하는 수도 있 을 것이다.

Chimpanzee · gorilla · orangutan 등 유인원 (anthropoid), 원 시 인간들은 공동선조에서 태어났고, 이들의 천연수명은 40-50세 정도였을 것이다. 마지막 생식이 끝난 후 출산 된 어 린 것이 자립할 때까지 몇 년 더 살다가 genome에 programme 되어있는 대로 죽었을 것이다. 그런데 지혜로운 (sapient) 유 전자들을 가진 인간은 문명사회를 건설, 문명인간으로 신분 을 격상시키는 방향으로 진화를 하면서 천연수명 40-50세를 80여세로, 거의 배나 증가 시켰다.

생식 연령이 지난 후의 유전자 발현 둔화, 단백질 합성 감 퇴, 세포분열 정지, 세포 · 조직의 쇠퇴와 기능 약화, 각 내분 비 조직의 쇠퇴에 의한 hormone들의 생산 감소 및 불균형, 면 역력 감퇴 등은 genome 내에 내장되어 있는 유전정보의 발현 감퇴 등이 programme 대로 이루어지고 있다는 증거이다. 원 시인간 시절 천연수명 40-50대는 오늘의 문명 인간에게는 중 년에 해당된다. 문명 인간은 이 중년 현상을 식생활 개선, 의

료기술 혁신, 신약 개발 등으로, 80여세 까지 연장시켰다. 현대의 인간에게는 40-50 대의 post reproductive age는 지식·교양·학문·기술·경험 등 모든 면에서 완숙, 사회인으로 중요한 일을 할 수 있는 시기인데 이 시기가 노화·면역력 감퇴·퇴행성 만성 성인병에 시달리게 되는 시기이기도 하다.

인류의 선조 원시인간은 먹을 것이 있을 때 많이 먹어 지방으로 비축, 식량부족·추위에 대비하고, 저축지방 소비를 극소화하기 위해 동굴에서 하는 일 없이 지냈다. 즉 음식을 게걸스럽게 많이 먹어 비만해지고 태만한 생활을 하는 방향으로 진화를 했다. 게걸스럽게 많이 먹고 태만해지는 유전자를 우리는 원시인간에서 물려 받았기 때문에 우리는 잠시라도 방심하면 비만해지게 되어 있다. 이런 천하고 상스러운 유전자를 오늘의 생물학에서는 “mean” gene이라고 한다. 천연수명 40-50세의 원시인간에게는 비만은 절대로 필요한 것이지만 수명 80세의 현대인에게는 비만은 건강의 최대의 적으로 저주의 대상이 되고 있다. 원시인간 시절의 여자는 난소·난세포·태아를 따뜻이 보온하기 위해, 자라는 태아에 충격을 안주고 유산을 방지하기 위해 즉 shock·proof 용으로 하복부 비만, hip에 지방 대량 비축은 절대로 필요했고, 하복부·hip 비만유전자가 진화에 유리 했을 것이다. 원시생활에서는 저축지방이 없는 오늘의 날씬한 8등신 미인형은 적응력 약화로 자연도태 되어, 후대를 남기는 기회가 적었을 것이다. Stem cell의 수, stem cell DNA의 telomere의 길이, telomerase 효소 합성능력 여하 등은 천연수명 40-50세에 맞게 진화되었고, stem cell DNA에 돌연변이 축적도 별 문제가 안 되었을 것이다.

오늘의 우리 인간의 유전자는 원시인간 시절과 별로 달라진 것이 없는데, 현대인의 life style·사고방식·식생활·정신적 육체적 stress 등은 급변했고 각종 pollutant 등 환경은 엄청나게 악화되었다. 즉 우리의 유전자 조성과 생활양식·환경과는 맞지 않는다는 것이다. 그런데도 우리는 우리 천연수명 40-50세를 80세로 연장 시켰으니 40-50세 중년 후의 각종 노화현상이 큰 걱정거리로 부상되고 있다.

노 화

앞에서 언급한 바와 같이 생식이 끝난 어버이 세대는 모든 것을 다음 세대에 물려주고 사라진다. 모든 것이 genome에 programme 되어 있는 데로 진행 되는데, 생물 진화에 있어서 한 과정이다. 생물 중에서 인간만은 자연사 연령 40-50세를 배로 늘려 80여세를 살게 만들었는데, 자연사 즉 인간 중년기에 나타나는 유전자 발현둔화·단백질 합성감소·세포 조직 기관의 기능 저하·세포분열 정지·hormone 생산 감소 및 불균형·면역력 약화 등이 자연사의 요인이지만 노화 유발 원

인도 된다. 이 노화 현상이 40여세에서 50여세에 이르기까지 서서히 진행된다. 흔히 노화의 원인을 호르몬 분비 이상·유해산소·telomere 길이 감소 등으로 설명하고 있지만, 이런 것들은 2차적 현상이다. 내분비 조직 기능 저하로 hormone 분비 이상에 관해서는 앞에 설명했으니 생략하고 여기서는 유해산소, (활성산소), DNA 의 말단 telomere에 관해서 설명하기로 한다.

유해산소

체내 신진대사 과정에서 흔히 유해산소라고 부르기도 하는 활성산소가 발생하는데, 이 불안정 상태의 유해산소는 세포내의 단백질, 지방 등 여러 물질을 변질 시키고 DNA에 돌연변이를 일으키고 암세포를 만들고 지방이 많은 세포막을 망가뜨리는 등 광기를 부린다. 그런데 모든 생명체는 각기 체내에서 자체 생산되는 항산화효소 SOD, GPX, CoQ10 등 항산화물질 (antioxidant)로서 유해산소를 무력화시켜, 산화의 해를 면하게 되어 있다. 그런데 인간만은 문명인간·산업사회를 만들면서 식생활과 life style 이 원시인간 시절과 크게 달라지고, 주변 환경은 악화, 체내에 유해산소 발생이 급증, 자체 생산하는 항산화물질 만으로는 역부족, 오늘날의 인간은 유해산소의 바다에 살고 있다고 해도 과언이 아닐 정도로 우리 체내에는 유해산소가 많이 발생한다. 유해산소는 노화의 최대 적이고 각종 만성질환 유기의 원인으로 인식되고 있고, 식품·영양학 분야에서는 항산화물질을 많이 포함하고 있는 식품을 먹으라고 권장하고 있다.

산소의 소비량이 많을수록 체내 유해산소 발생량이 많아진다. 남성보다 여성이 더 장수하는 것은 활동량이 적어 유해산소를 여자가 적게 만들기 때문이고 직업운동선수 보다 목사·신부·중 등 성직자가 30%나 더 오래 사는 것도 같은 이유에서 이다. 100세 이상 장수하는 부락은 산소가 희박한 Andes, Himalayas 등 고산지대에 있고 가만히 있어도 산소 소비가 많은 열대지방에는 장수 마을이 없다. 체내 유해산소 발생을 막게 하는 요인으로는 자외선 기타 방사선·공해·흡연·과음·육체적 stress·분노 근심 실망 공포 비통 등 정신적 stress·과식·과격한 운동·수면부족·염증 등이다. 면역력이 약해지면 각종 질병에 걸리기 쉬워지는데, 면역력 약화 요인으로는 고령·자외선에 의 노출·과격한 운동·영양 결핍·공해·HIV (AIDS virus) 그리고 stress인데, 이들 요인은 체내에 엄청나게 많은 유해산소를 발생케 한다. 즉 유해산소 발생 요인이 면역력도 약화 시킨다는 것이다. 면역체계만 완벽하면 대상포진 (Herpes 병) virus, B형 간염 virus 등 불치의 악성 virus 도 꿈작 못하고 병증이 나타나지 않고 장수 할 수 있는데, 유해산소 체내발생 억제이 중요하다.

Telomere 와 telomerase

세포분열에서는 핵 안의 유전물질의 균등분배가 중요하기 때문에 DNA의 replication 이 선행된다. 가늘고 긴 DNA 분자들로서는 분열에 지장이 있어 DNA 분자들은 coiling, folding, looping 등의 과정을 거쳐 짧고 굵게 농축되는데, 이것을 예부터 염색체라고 했다. 농축된 것이 염색체, 펼쳐진 것이 DNA 이니 두 용어는 동의어이다. 염색체의 형태나 구조는 광학현미경하에서는 상세히 볼 수 있어 20세기 전반부 염색체에 기초한 유전학 즉 세포유전학이 화려하게 등장, 인기과학으로 유전학 발전에 크게 공헌했다. 그 당시에도 염색체의 말단부 telomere의 구조가 관심의 대상이 되었는데 McClintock는 옥수수, Muller는 초파리를 재료로 해서 각각 염색체의 말단부 end-end fusion 이 안되도록 end-capping 의 기능이 있다는 것을 알았다. 20세기 후반 분자생물학이 등장하면서 DNA 분자의 말단 즉 telomere 구조가 자세히 밝혀졌는데, Blackburn and Gall (1978)은 원생동물 *Tetrahymena* 의 DNA 말단은 G base 가 많은 TTGGGG 단위의 copy 가 반복되어 있다는 것을 알아냈다. 이런 반복구조는 진핵생물의 DNA 같이 선상 (linear) 으로 된 것에서는 말단이 붕괴 안 되도록, recombination이나 fusion이 안 일어나도록 보호기능을 한다.

Telomere 부위의 구조는 특이한데, 몇 개의 base로 된 짧은 단위의 simple-sequence repeat의 microsatellite DNA로 되어 있다. 가령 인간의 telomere는 TTAGGG 단위로 된 DNA 가 250-1,500 copy 반복 배열되어 있는데 조직·기관에 따라 copy 수가 다르다. 이런 염색체 말단구조는 대단히 conservative 해서 모든 척추동물은 모두 인간의 것과 똑같이 TTAGGG 로 되어 있다. 식물 DNA telomere에 대해서는 아직 많이 조사가 안 되어서 확실하지 않지만 현재까지 조사된 식물은 모두 TTTAGGG로 동일하다. 세포가 분열 할 때 마다 telomere의 끝 부분이 짧아지는데, 이 현상을 연구하는데 쓰인 재료가 원생동물인 *Tetrahymena*이었는데, 이 하등 동물의 telomere 반복단위는 TTGGGG이다. 하등의 원생동물에서 오늘의 고등 포유동물이 태어나기 까지 오랜 지질연대를 거쳤지만 반복단위는 TTGGGG에서 TTAGGG로 G가 A로 바뀌었을 뿐이니 얼마나 telomere의 구조가 conservative 한가를 알 수 있고, 이 반복 단위가 얼마나 중요한 것인가도 알게 한다.

DNA 가 한 번 더 복제될 때에는 짧은 길이의 RNA primer 의 도움이 필요한데, 새로 생긴 DNA 사슬의 한 쪽 끝 telomere 의 RNA primer가 붙었던 곳에는 5'end의 빈자리가 생긴다. DNA 의 합성은 5'에서 3'의 방향으로 이루어지기 때문에 5'end의 빈자리를 메울 방법이 없다. 즉 세포가 분열할 때마다 RNA primer의 길이 만큼 DNA가 짧아 진다는 이야기이다. DNA 길이가 분열할 때마다 짧아지면 세포는 죽고 조

직도 망가지겠지만 정충·난세포 등 생식세포를 만들 germ line의 세포들은 telomere의 5'end의 빈자리를 메우는 방법이 있어 빈자리가 원상 회복 되어 DNA가 짧아지는 일은 안 생긴다. Germ line에서는 telomerase라는 효소를 만드는 유전자가 발현되는데, 이 효소는 단백질과 RNA와의 복합체이다. Telomerase에 결합된 RNA에 의해 DNA의 5'end가 메워지게 되는데, 그 상세한 기구는 저자의 별도 논문 “감수분열, 최근의 진보 2” (미발표)에 설명되어 있으니 참고하길 바란다. 일반 체세포이지만 telomere 끝이 짧아지지 않는 특예가 또 있는데, 암세포가 그 것이다. 암세포에서도 telomerase 효소 유전자가 발현되어 세포가 분열해도 생식세포처럼 telomere 끝이 짧아지지 않는다. 인간의 일반 체세포를 시험관에서 배양 하면 수십 회 분열하다가 분열을 멈추는데, 암세포는 죽지 않고 무한정 분열을 계속 한다. 유명한 예가 HeLa cell이다. 이 세포는 1950 년대 초에 자궁암에 걸린 여자의 암 조직에서 떼어 내서 세포배양으로 증식, 세계 각국 암 연구기관에 분양, 배양토록 했는데, 50여년을 지낸 현재까지도 세포분열을 하고 있다. 이 여인의 이름이 Henrietta Lacks (영명은 Helen Lane)이어서 initial을 따서 HeLa cell이라고 했다.

염색체 즉 DNA의 telomere 반복 DNA 구조는 유전자가 아니기 때문에 떨어져 나가도 별 영향이 없다. 또 조직·기관에 따라서는 세포분열을 많이 하는 곳·적게 하는 곳 등이 있어서 부위별로 DNA 반복 회수가 많은 곳·적은 곳이 있다. 인간의 경우는 TTAGGG 단위로 된 DNA가 부위에 따라 250-1,500 copy 반복 되어 있다. 모든 생명체는 생식 후 곧 천연사 하기 때문에 DNA 길이가 짧아 저도 비유전자 DNA인 반복 DNA 가 짧아지기 때문에 죽을 때까지 별 문제가 안 생기지만 인간 만은 천연수명 40여세를 80여세로 연장시켰기 때문에 문제가 될 수 있다. 성체의 조직·기관의 분화세포를 만드는 시원 (始原, initial) 세포는 multipotent stem cell이다. 문제는 이 stem cell의 DNA telomere도 분열할 때마다 짧아지는지 아니면 telomerase 효소합성으로 복원 되는지? 또 각 조직의 stem cell 은 그 생명이 길기 때문에 base에 돌연변이가 생길 기회가 많을 것이고 돌연변이 축적이 조직·기관의 분화 (分化, differentiation)에 영향을 끼치지 않을까? 인간의 stem cell은 천연수명 40-50세와 균형이 맞게 진화 했다. 70-80세가 되었을 때 telomere의 길이나 telomerase 효소 합 성능은 어떤지 등의 의문이 생긴다.

Stem Cell과 노화

일생 동안에 세포가 받는 손상의 축적이 핵심 기관의 기능을 저하시켜, 노화·수명 단축 등이 생길 수 있다. 각 조직에는 각기 고유의 stem cell이 있고 이것이 오랜 기간 살면서 분

열해서 한편으로는 자기와 똑같은 미분화세포인 stem cell을 만들고, 다른 한편으로는 조직 고유의 분화세포를 만들어 낸다. 그런데 이 stem cell은 오랜 기간 사는 동안에 세포내외의 각종 유해 독성 요인에 노출되게 되는데, 받는 손상이 축적되게 된다. 예를 들면 피부 조직의 stem cell들은 계속 자외선에 노출되게 되고, 암 환자의 골수 hematopoietic stem cell은 약물 치료를 할 때마다 약의 유독성분의 공격을 받게 된다. Stem cell은 생체 내에서 가장 오래 사는 세포이기 때문에 이 세포에 손상 등 잘못이 생기면 그 영향은 여러 모로 엄청나게 크다. Stem cell 에 이상이 생겨 생명체가 받는 악영향 중 가장 큰 것은 노화와 암세포의 발생이다.

유해산소 (활성산소)는 세포내의 여러 물질을 변질시키고 세포막을 망가뜨리고 DNA에 돌연변이를 일으키는 등 광기를 부리기 때문에, 오늘날 유해산소는 노화·만성 성인병 질환의 최대의 적이라고 인식 되고 있다. 산화대사 (oxidative metabolism)는 세포내 소기관인 mitochondria 안에서 일어나기 때문에 이 소기관이나 mtDNA가 유해산소에 의해 받는 손상은 특히 심하다. mtDNA 에 돌연변이가 특히 많이 생기고 DNA의 origin of replication에 변화가 일어나기도 한다.

우리 몸의 모든 기관에서 오래된 세포는 새로운 세포로 대체되는데, stem cell 이 있기에 가능하다.

체내에 종양이 생기고 노화현상이 생기는 것은 각 조직에 있는 stem cell 의 수 변화와 이 세포들의 기능이 충분한지 여하와 깊은 관계가 있다. 상피조직의 예를 보면 stem cell의 수를 증가시키고 기능을 활성화 시키는 데는 telomere 의 길이와 telomerase 효소의 catalytic component 즉 촉매 구성 요소인 Tert가 결정적으로 작용한다. Telomerase는 RNA component (TER)와 역전사효소 (TERT)와의 복합체인데, 짧은 길이의 RNA component를 주형으로 하고 TERT를 촉매로 해서 DNA의 3'-end에 상보적인 DNA 사슬을 만들게 되어 있다. Telomerase 는 telomere terminal transferase를 합친 말이다. Telomere의 길이가 짧아지면 stem cell 의 동원이 억제되고 모발의 생장이 잘 안되고 stem cell 의 증식도 잘 되지 않는다. 또 telomere의 길이에 변화가 없어도 telomerase의 Tert 가 과잉 발현되면 stem cell 동원이 왕성해지고 텔 발생이 촉진되고 stem cell 의 분열도 촉진된다.

우리 체내 기관 (器官)의 체온·화학적 성분 등이 평형을 유지하게끔 조절되는 것을 항상성 (homeostasis)이라고 하는데, 항상성의 핵심 process 는 stem cell을 있던 곳에서 나오도록 동원하는 것이다.

Telomerase 효소의 촉매 기본단위인 Tert는 성체 조직의 stem cell 의 특정 부위에서 발현되는데, 이런 조직에서 만들어지는 telomerase의 양은 늘어 가면서 telomere의 길이가 짧아지는 것을 막을 정도로 충분한 것이 못 된다. 선천성 각질

이상병, 골수과피 등에 의한 재생불능성 빈혈증 등은 telomerase를 만드는 유전자의 돌연변이에 의해 생기는데, telomere의 길이가 짧아지면서 조직 재생력이 조기에 정지된다. 이것은 성체에 있어서 telomerase의 양 여하가 기관 항상성에 영향을 준다는 것을 뜻한다. Telomerase 결핍증 연구에 쓰이는 실험동물 이 조기에 노화되고 stem cell 증식이 감소되는 것을 보아도 telomere의 길이와 telomerase가 기관 항상성 유지에 중요하다는 것을 알 수 있다.

동물의 상피조직 (epidermis, 표피)의 stem cell은 모낭 (hair follicle)의 볼록한 부위에 위치해 있는데, telomere의 길이가 짧아지면 상피조직에서 stem cell의 동원이 억제되고 모낭의 팽창부에 stem cell 들이 남아있고 stem cell의 증식도 안 된다. 반대로 Tert가 과도하게 발현되면 상피 stem cell 동원은 증가되고 모낭의 팽창부에는 stem cell의 수가 감소되고 stem cell의 수 증식은 현저히 향상되지만 조직에는 종양이 형성된다. Stem cell telomere 길이, telomerase 효소의 양은 암 발생·노화 현상등과 관계가 깊다.

Stem Cell의 Niche

조직에서 stem cell들이 있는 곳을 niche라고 하는데 일종의 microenvironment 이다. 한 개의 stem cell은 asymmetric division을 해서 self-renewal과 분화세포 전구체 (progenitor)를 만들지만 분화세포는 후에 조직·기관을 형성할 많은 세포를 만들어야 하기 때문에 transit amplifying cell (TA cell)이라는 중간 증식 단계를 거쳐서 세포 수를 증가시킨다. Stem cell은 특수조직으로 되어 있는 niche라는 microenvironment 하에 있고 주변 조직이 둘러 싸고 있는데, stem cell의 유지 (maintenance)는 niche 세포조직과 stem cell간의 signal에 의해 조절 된다 (Watt and Hogan, 2000, Singh and Bhalla, 2006).

초파리 수컷 고환 (testis)안의 germ-line stem cell (GSC)은 여러 종류의 세포들이 둘러싸고 있는데, 그 중에서 hub cell들이 niche 역할을 하고 있다. 한 GSC niche 안에는 7-15개 정도의 GSC 가 있는데 그 중 한 개의 GSC가 asymmetric division을 했을 때 hub cell 과 접촉해 있는 세포는 GSC로 남아 있게 되고 hub cell과 분리된 것은 정충모세포로 분화된다. 암컷 난소에서는 GSC 바로 위에 있는 cap cell들이 GSC를 위한 유지 signalling을 하는데 GSC가 유지 되려면 cap cell과의 접촉이 필요하다. 이와 같이 stem cell의 유지에는 niche의 hub cell, cap cell 등과의 기계적 접촉이 필요하다.

생쥐 상피조직의 epithelial stem cell은 피부 모낭 (hair follicle) 피지선 (sebaceous gland) 바로 밑의 볼록한 부위 (bulge region)에 있는데, 이곳이 stem cell의 niche이다. Stem cell은 세포분열해서 bulge niche에서 나와 상, 하로 이동하면

서 TA cell 과정을 거쳐 증식된다. 창자나 신경조직의 niche 안의 stem cell들도 주변 microenvironment 와 stem cell과의 signalling으로 유지되고 있다.

식물의 stem cell은 성장점의 정단분열조직 (shoot apical meristem 약자로 SAM)의 L₂층 정상부에 몇 개의 세포군으로 되어 있는데, asymmetric division, self-renewal, differentiated cell 등을 거치게 되는 것은 동물·인간의 stem cell의 경우와 똑같고 stem cell을 regulation 하는 유전자 ZWILLE/PINHEAD 와 동물·인간의 stem cell maintenance 관여 유전자와도 똑같다.

식물에서는 개개의 세포가 모두 totipotency를 보유하고 있고 분화된 세포도 기내배양을 하면 탈분화되어 미분화 상태가 되고 미분화된 세포는 쉽게 재분화 되어 완전한 식물체가 된다. 그러나 이렇게 탈분화시킨 미분화 세포는 totipotency는 가지고 있으나 stem cell이 가지고 있는 asymmetric division·self-renewal·differentiated progenitor cell 형성 등은 없다. 동물 stem cell 의 그런 특징은 성장점의 분열조직 즉 SAM의 tunica 제 2층 (L₂) 의 몇 개의 세포만이 가지고 있고 SAM의 특수 구조가 동물 stem cell의 niche에 해당된다. SAM의 구조는 방사영역 (radial domain), 뚜렷한 세포층 (cell layer), 그리고 동심원대 (concentric zone) 등으로 되어 있고 central zone 중심에 stem cell 들이 있다. 주변 domain들은 분화나 기관 형성 등에 관여한다. SAM 의 stem cell niche를 둘러싸고 있는 세포들에서 signal이 나가고 이 signal에 의해 stem cell 이 미분화 상태를 유지할 수 있게 된다. Arabidopsis에서는 stem cell 과 바로 밑에 있는 organizing centre (OC)의 세포와 사이의 signalling에 의해 stem cell 이 유지되고 있다.

인간을 포함해서 동물은 일단 성체 (adult)가 되면 그 이상 자라지 않는다. 즉 생장이 정지된다. 그러나 각 기관·조직의 세포들은 분열능이 있고 신선하다. 그것은 각 조직의 오래된 세포들은 사라지고 분열능이 있는 신선한 세포로 대체되기 때문이다. 이 신선한 세포의 공급원은 각 조직에 있는 stem cell들이다. 동물·인간과는 달리 식물은 생명이 다할 때까지 계속 자란다. 뿌리는 밑을 향해 뻗어 나가고 shoot는 위를 향해 자라면서 잎·액아·줄기·화기 등을 만든다. 그리고 자라는데 필요한 세포의 공급원은 shoot 끝의 SAM의 시원세포 즉 stem cell 들이고 뿌리 끝 (root tip)의 분열조직의 stem cell 들이다. Shoot tip과 root tip의 stem cell들은 동물·인간의 조직의 stem cell 과 구조·기능이 똑같다. Stem cell에서 만들어지는 분화세포에 의해 조직·기관을 형성한 세포들은 분열능을 상실하고 신, 구의 세포 교대도 없다. 20세기 초 stem cell 을 간 (幹)세포라고 번역한 것은 그 세포가 근간 (根幹) 즉 원천이라는 뜻에서였다. Stem cell에서 계속 새로운 세포를 공급해 준다는 뜻에서이다. 식물에서 그런 세포는 분열조직

의 시원세포 (initial cell) 뿐이다. 식물 줄기에는 그런 역할의 세포가 있지도 않고, 분열능이 없고 목질화 되어 죽은 거나 별 차이가 없는 조직으로 줄기가 되어있고 줄기의 기능도 수분·영양분의 수송로, 식물을 위로 향하게 받쳐주는 prop역이 전부이다. Stem cell을 줄기세포라고 개정한 것은 큰 잘못이다.

암종 Stem Cell

성인의 상피조직 (epithelial tissue)에는 암이 잘 생기는데, 여기에 속하는 대표적인 암으로는 대장암·폐암·유방암·전립선암 등이 있다. 우리 몸 각 기관·조직에 stem cell 이 있어서 한편으로는 자기와 똑같은 것을 만들고, 다른 한편으로는 조직 고유의 분화세포를 만들어 증식하는데, 이와 똑같은 일이 암 종양에서도 일어난다. 생명체라는 것은 고도로 조직화된 것이어서 세포분열도 organized division을 하기 때문에 분열해서 생긴 것이 분열 전의 것과 같고, 분열해서 생긴 두 낭세포도 똑같다. 그러나 암 종양덩어리를 구성하고 있는 세포들은 조직화되어 있지 않고 세포들도 loose association 상태로 서로 굳은 연관성이 없고 세포 분열시 심한 염색체 이상까지 생겨 세포마다 유전물질이 서로 다르고 반 독립적이다. 종양의 부위에 따라 염색체의 조성이 서로 달라서 암 종양은 유전물질로 보면 대단히 heterogeneous하다고 할 수 있다. 식물에서는 이러한 세포의 덩어리를 callus라고 한다.

그런데 암 종양세포의 집단에는 기능면에서도 서로 다른 두 종류의 세포가 있는데, 그 하나는 cancer stem cell 약자로 CSC이고 다른 한 종류는 일반 보통 암세포이다. 암 종양 덩어리 안에서 CSC는 그 수가 극히 소수 (3-5%)이고, 종양은 거의 대부분 일반 암세포로 구성되어 있다. 우리 몸 여러 조직의 stem cell과 같이 CSC는 비상칭 (非相稱)의 세포분열을 해서 한편으로는 CSC 자신과 똑같은 소수의 tumorigenic stem cell을 만들고 다른 한편으로는 다수의 nontumorigenic cell 즉 일반 암세포를 만든다. 앞에서는 암세포들은 염색체 level에서 heterogeneous하다고 했는데, 기능면에서도 CSC와 일반 암세포로 종양이 구성되어 있어 heterogeneous하다. 일반 조직의 세포들은 세포분열 할 때 마다 염색체의 telomere 길이가 짧아지지만 암 종양세포는 두 종류 모두 telomerase 유전자가 발현되어 짧아진 부위가 수복되어 염색체 말단이 짧아지는 일이 없고, 죽지 않고 오래 산다. CSC 는 일반 조직의 stem cell의 mutated form이라고 보면 된다.

CSC는 암종양의 master print와도 같아서 자기와 똑같은 copy를 계속 만들고 혈액을 통해서 다른 곳으로 전이, 정착하고 증식, 새로운 종양을 만든다. 즉 종양이 악성으로 되는 것도 CSC 때문이고, 재발과 전이 (metastasis)가 되는 것도 CSC 때문이다. 암 치료분야에서는 30여년이라는 오랜 세월종양

덩어리의 bulk를 줄이는데 target를 두었는데, 일반 암세포가 종양의 대다수이기 때문에 이들이 죽어 종양의 bulk가 줄어들지만 암 발생의 원흉인 CSC가 표적이 되는 수가 적어서 재발·전이가 되곤 했다. 백혈병 (leukemia)을 보아도 1970년대 이래 가진 노력에도 불구하고 사망률은 여전하다. 그간 방사선 치료·약물요법 모두 개량되어 더 정교한 방법, 더 순한 약물들이 개발되었고 또 Gleevec, Herceptin 같은 신약도 개발되고 암세포만을 골라 공격하는 치료법도 생겼으나 사망율을 낮출 수는 없었다. 종양의 bulk를 shrink 하는 치료법 보다는 CSC를 찾아내서 죽이는 방향으로 치료법이 달라져야 한다.

세포들은 세포막 표면에 항원 등 단백질을 붙이고 있다. 암 질환 중에서도 백혈병이 가장 많이 연구 되었는데 leukemia stem cell의 표면에는 CD 34라는 단백질이 있다는 것을 밝혀냈다. CD 34가 많은 백혈병세포와 그 단백질이 없는 백혈병세포를 각각 면역력 결핍 생쥐에 주사 했더니 CD 34가 많은 세포를 주사한데서는 기형암덩어리 (teratocarcinoma)가 생겼지만 CD 34가 없는 세포 주사 구에서는 암 종양이 안 생겼다고 한다. CSC에만 unique한 단백질을 가진 세포를 찾아내서 죽이는 방법을 개발해야 한다. 암 stem cell에만 독특하게 있는 단백질을 알아내면 전이하는 암세포는 stem cell이기 때문에 파괴해 버리기 쉽다. 또 일반 암세포와는 다르게 CSC는 특이한 영양분만을 필요로 하는 경향이 있어서, 그 영양분 공급을 차단해서 CSC를 제거할 수도 있다.

Stem Cell의 Stemness

무엇이 embryonic stem cell (ESC)로 하여금 한편으로는 replication 해서 self-renewal하고 다른 한편으로는 각종 분화 세포로 발달할 수 있는 잠재력을 가지게 하는지? 최근 polycomb group protein 들이 ESC의 발생 (development)과 분화에 관계하는 수백 개의 regulatory gene들의 발현을 억제 (silencing)해서 stem cell을 undifferentiated state로 있게 하고 stemness를 유지할 수 있게 한다는 것이 밝혀졌는데, polycomb group protein들이 발생관여 유전자들을 suppress 한다는 것은 인간·쥐·초파리에서 뿐 아니라 기타의 여러 생물체에서도 마찬가지라는 것이다.

Polycomb group protein의 하나인 Suz 12 단백질이 30억 bp로 된 인간 genome의 target gene들에게 binding 되고 떨어지지 않게 해서 Suz 12 단백질에 의해 suppress 되는 유전자들을 identity 할 수 있게 되었다 (Holden, 2006). 그런데 polycomb에 의해 silencing 되는 ESC regulatory gene의 대부분은 ESC의 transcription factor 인 Oct 4, Sox 2, Nanog들과도 결합을 한다는 것을 알았다. 즉 polycomb, transcription factor의 두 단백질이 협력해서 regulatory gene들을 억누르고, ESC를

undifferentiated state로 만들고 pluripotency를 유지하게 하고 self-renewal 할 수 있게 만든다.

이런 연구 결과는 금후 세포집단의 유전자들을 인간이 원하는 방향으로 발현될 수 있게, 즉 신경세포집단을 insulin을 만드는 췌장세포로, 발현 방향을 바꿀 수 있게 할 수도 있다는 것을 뜻한다.

Prion Protein

Prion 단백질 (PrP)은 평범한 일반 단백질과 같은 것으로 혈액·뇌 조직 뿐 아니라 전신에 퍼져 존재하지만 이 단백질이 일단 misfolding 되면 악당으로 변해서 뇌 조직을 공격해서 소의 광우병 (mad cow disease) 같은 무서운 질병을 일으킨다. Prion 단백질 질환은 단백질 구조 변화에 의한 전염성, 퇴행성 신경 질환인데, 뇌의 해면상 퇴화·신경세포 감소·성상 (星狀) 신경세포 종양 등이 병증이고, 세포의 정상 prion 단백질 (PrP)이 형태가 달라져서 PrP^{Sc}가 되면서 뇌에 장애를 일으킨다. 이 group에 속하는 병으로는 소의 광우병이라고 칭하는 해면상 뇌질환 (spongiform encephalopathy), 면양·염소의 중추신경 질환인 진정병 (scrapie), 인간의 치명적 불면증 (fatal insomnia), 동 New Guinea 원주민의 치명적 뇌신경 질환인 쿠루 (kuru) 병, 크로이츠펠트야콥 병 등이 있다. 모두 무서운 병이기 때문에 많이 연구되었지만 흔한 병은 아니다. PrP가 misfold 되어 형태적으로 달라지면 뇌질환을 일으키지만 정상 상태로서는 어떤 역할을 하는지! 우리 몸 전체에 걸쳐 존재하는 걸로 보아 어떤 유익한 기능을 할 것이라고 보지만 그 생리적 기능이 무엇인지 아직 거의 모르고 있다. 현재 알려져 있는 사실 또는 추정되는 기능은, PrP는 골수 stem cell 이나 신경세포가 될 progenitor stem cell 의 세포막 표면에 많이 부착되어 있다는 것이다 (Couzin, 2006). 조혈모세포 (HSC)의 세포분열·세포 성숙·self-renewal등에 도움을 주고, HSC 의 surface marker 구실도 할 것이다. 신경세포·신경계 stem cell의 막 표면에도 많은데, 신경모세포에서 신경세포가 형성되는데 어떤 역할을 한다고 보고 있다.

인용문헌

- Al-Hajj M, Clarke MF (2004) Self-renewal and solid tumor stem cells. *Oncogene* 23: 7274-7282
- Bell DR, Zant GV (2004) Stem cells, aging, and cancer : inevitabilities and outcomes. *Oncogene* 23: 7290-7296
- Blackburn E (2001) Switching and signaling at the telomere. *Cell* 106: 661-673
- Blanpain C, Lowry WE, Geoghegan A, Polak L, Fuchs E (2004) Self-renewal, multipotency, and the existence of two cell populations within an epithelial stem cell niche.

- Cell 118: 635-648
- Braun KM, Niemann C, Jensen UB, Sundberg JP, Silva-Vargas V, Watt FM (2003) Manipulation of stem cell proliferation and lineage commitment: visualization of label-retaining cells in whole mounts of mouse epidermis. *Development* 130: 5241-5255
- Couzin J (2006) The prion protein has a good side? You bet. *Science* 311: 1091
- Flores I, Cayuela ML, Blasco MA (2005) Effects of telomerase and telomere length on epidermal stem cell behavior. *Science* 309: 1253-1256
- Gage FH (2000) Mammalian neural stem cells. *Science* 287: 1433-1438
- Giri RK, Young R, Pitstick R, DeArmond SJ, Prusiner SB, Carlson G (2006) Prion infection of mouse neurospheres. *Proc Natl Acad Sci* 103: 3875-3880
- Golding MC, Long CR, Carmell MA, Hannon GJ, Westhusin M (2006) Suppression of prion protein in livestock by RNA interference. *Proc Natl Acad Sci* 103: 5285-5290
- Harn C (2000) Mammalian cloning by nuclear transfer, stem cell, and enzyme telomerase. *Korean J Plant Tissue Culture* 27: 423-428
- Harrington L (2004) Does the reservoir for self-renewal stem from the ends? *Oncogene* 23: 7283-7285
- Holden C (2006) Gene-suppressing proteins reveal secrets of stem cells. *Science* 312: 349
- Lange TD (2001) Telomere capping - One strand fits all. *Science* 293: 1075-1076
- Shay JW, Wright WE (2005) Senescence and immortalization: role of telomeres and telomerase. *Carcinogenesis* 26: 867-874
- Singh MB, Bhalla PL (2006) Plant stem cells carve their own niche. *Trends in Plant Sci* 11: 241-246
- Steele AD, Emsley JG, Ozdinler PH, Lindquist S, Macklis JD (2006) Prion protein (PrP^C) positively regulates neural precursor proliferation during developmental and adult mammalian neurogenesis. *Proc Natl Acad Sci* 103: 3416-3421
- Tumber T, Guasch G, Greco V, Blanpain C, Lowry WE, Rendl M, Fuchs E (2004) Defining the epidermal stem cell niche in skin. *Science* 303: 359-363
- Watt FM, Hogan BLM (2000) Out of Eden: stem cells and their niches. *Science* 287: 1427-1430
- Zant GV, Liang Y (2003) The role of stem cells in aging. *Experimental Hematology* 31: 659-672
- Zhang CC, Steele AD, Lindquist S, Lodish HF (2006) Prion protein is expressed on long-term repopulating hematopoietic stem cells and is important for their self-renewal. *Proc Natl Acad Sci* 103: 2184-2189

(접수일자 2006년 6월 1일, 수리일자 2006년 6월 11일)