

줄기세포의 분화 결손으로 인한 노화와 암화

이미옥, 차혁진*

Mal-differentiation of Stem Cells: Cancer and Ageing

Mi-Ok Lee and Hyuk-Jin Cha*

접수: 2011년 2월 21일 / 게재승인: 2011년 5월 21일
© 2011 The Korean Society for Biotechnology and Bioengineering

Abstract: Adult stem cells, which have characteristic of self-renewal and multipotency, are specialized cell types, responsible for the tissue regeneration of the damaged tissue. Recent studies suggest that stem cells senescence (or stem cells' ageing) is closely associated with the variety of ageing-related phenotypes such as tissue atrophy, degenerative diseases and onset of cancers. During ageing, declining of stem cells function and subsequently occurring mal-differentiation of stem cells would be important to understand the biological process of development of ageing-related phenotypes such as tissue degenerations and cancers. This review focuses on the DNA damage stress as a cause of senescence of stem cells and their maldifferentiation, which is closely link to defect of regeneration potentials and neoplastic transformation. Understanding of molecular mechanisms governingsuch events is likely to have important implications for developing novel avenues for balancing tissue homeostasis longer period of time, further leading to 'Healthy ageing'.

Keywords: Maldifferentiation, adult stem cell, ageing, DNA damage, cancer, tumor suppressor, healthy ageing

1. 서론

의학의 발달로 인간 수명이 증가함에 따라 건강한 노년에 대

한 사회적 요구가 커지고 있다. 개체의 노화에 따라 다양한 장기의 손상과 재생능력이 감소하고 이로인해 다양한 퇴행성 질환이 유도되며, 또한 암의 발생빈도도 급격히 증가한다. 그러므로 노화의 분자 생물학적 특성과 진행 과정을 이해하는 것은 노화에 따른 다양한 질환 발생을 억제하고 건강한 노년을 유지하는 데 중요한 연구 과제일 수 있다. 하지만, 지금까지 오랜기간 생물학적인 노화에 대한 많은 연구가 진행되고 있지만, 노화에 대한 생물학적 이론들이 존재하지만 아직 노화에 대한 생물학적 이해는 부족한 실정이다.

최근 줄기세포에 대한 연구가 활발하게 진행되면서, 줄기세포의 세포 자체에 대한 이해가 높아짐에 따라, 손상된 조직의 재생을 담당하는 줄기세포 자체의 기능이상이 노화 진행에 따른 조직 재생 이상과 각종 퇴행성 질환 (Degenerative diseases) 발발과 밀접하게 연관될 수 있다는 가설이 대두되었다 [1,2]. 2007년 Nature지에 세포 노화 분야의 최고 권위자들인 Manuel Serreno 박사와 Maria A. Blasco 박사가 게재한 총설에서 제시된 바에 따르면, 성체줄기세포와 같이 개체가 태어난 후 장기간 체내에 일정 수준의 세포 수가 유지되는 세포 (상대적으로 긴 telomere 길이를 가져 [3] 생체내에서 장기간 존재할 수 있는)는 대사과정에서 발생된 활성산소를 포함한 다양한 자극들에 의해 DNA 손상이 축적되어지고, 이러한 DNA 손상이 축적된 성체줄기 세포는 세포분열이 정지 (cell cycle arrest) 되거나, 세포사멸 (apoptosis) 또는 세포 노화 (senescence)를 겪게된다. 개체의 노화 (Ageing)가 진행됨에 따라, 이러한 세포군이 증가하게 되면 결국에는 조직의 재생 능력이 떨어져 조직 항상성 유지가 되지 않아 개체의 노화와 그와 관련된 여러 퇴행성 질병을 유도하게 된다고 하였다. 반면 DNA가 손상된 줄기세포 중 극히 일부는 추가적인 DNA 변이 (DNA alteration)을 통한 돌연변이의 축적으로 (accumulation of mutation) 비정상적 분열이 야기되면 줄기세포 유래 종양세포가 될 수 있다는 가설을 제시하였다 [4]

서강대학교 자연과학대학 생명과학과
College of Natural Sciences, Dept. of Life Sciences, Sogang University, 1 Sinsu-dong, Mapo-gu, Seoul 121-742, Korea
Tel: +82-2-705-8114, Fax: +82-2-704-3601
e-mail: hjcha@sogang.ac.kr

(Fig. 1). 본 총설에서는 성체줄기세포의 노화와 암화에 관한 다양한 연구 논문들을 분석하여 노화와 암화에서 성체줄기세포의 역할을 규명하고, 그에 관련된 분자생물학적 기전을 분석해 보고자 한다.

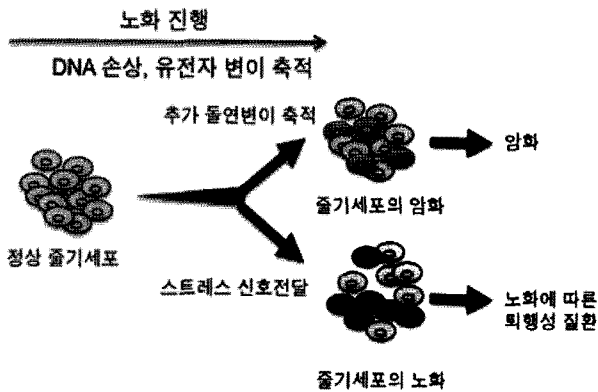


Fig. 1. Outlook on stem cells' tumorigenesis and cancer. As an individual undergoes aging, intrinsic stress signaling and response determine stem cells' fate due to accumulation of DNA damage and/or accumulation of genetic alteration. Stress response may induce cell cycle arrest, apoptosis leading to stem cells' aging but failure of onset of stress response due to additional mutation may also increase risk of tumorigenesis of stem or progenitor cells.

2. 성체줄기세포 특성

성체 줄기세포는 손상된 세포의 재생을 위해서 각 조직마다 존재하는 자기재생산 (self-renewal)과 다분화능 (multipotency)을 가진 세포를 말한다. 과거에는 각 세포의 수명이 짧아 세포의 교체 (turnover)가 자주 일어나는 혈액, 장 내피, 외피 등과 같은 장기에만 줄기세포가 존재하며, 세포 교체과정에서 조직 재생에 중요한 역할을 할것으로 생각되었으나, 분화 후 세포 성장이 일어나지 않는 (post-mitotic) 따라서, 세포 교체의 비율이 상대적으로 적은 간이나 근육, 뇌, 신장, 심장등의 장기에서도 줄기세포의 존재가 보고 되었으며 이러한 줄기세포가 이러한 조직 항상성에 중요 역할을 한다는 것이 다양한 연구결과를 통해 보고되고 있다 [5].

성체 줄기세포는 자기재생산, 다분화능 이외에도 특이적인 특성들을 가진다. 첫 번째로 조직에서 세포의 손실이 없는 경우 거의 모든 성체 줄기 세포는 휴지기 상태 (Quiescence state: G0)로 존재하다가, 세포재생이 필요해 지면 일시적으로 줄기세포성을 유지하는 세포분열 (자기재생산: self-renewal)이 유도된다 (Fig. 2). 한 개체의 일생동안 성체 줄기세포의 수는 일정 수준으로 유지되어야 하기 때문에, 줄기세포는 비대칭적 자기재생산 (Asymmetric self-renewal)을 통해 자기 자신과 동일한 줄기세포와 분화된 세포를 만들 수 있는 일시적 분열세포 (transient amplifying (TA) cells)로 세포분열을 하고, 다시 휴지기 상태로 돌아오는 과정을 통해 세포 분열 과정을 최소화하면서 줄기 세포군의 유지와 조직재생의 기능을 수행한다 [6]. 대부분의 조직에서 휴지기 상태로 발견되는 줄기세포는 이러한 특징적인 세포 주기 조절을 통해서 DNA

손상인자나 발암요인으로 부터 세포를 보호한다 [7,8]. 두 번째로 휴지기 상태의 줄기세포는 일반 세포들에 비해서 세포 내 대사작용이 적게 일어나고 있는 것으로 보고되었다 [9]. 이는 DNA 손상을 유도할 수 있는 대사 부산물 (예, 활성산소: Reactive oxygen species (ROS))의 생산을 최소화하기 위한 기전이 아닐까 추측된다. 종합해보면, 세포 분열과정중에 일어나는 텔로미어 (telomere) 손실을 일시적인 비대칭적 자기 재생산을 통해 최소화하고, 세포내 대사를 최소화함으로써, 조기 세포 노화 (premature cellular senescence) 과정을 유도하는 스트레스 신호 반응 (stress response) 발생을 최소화함으로써, 줄기세포는 개체의 일생동안 일정 수준의 세포 수를 유지 하면서 꾸준히, 안전한 조직재생을 도모하는 것으로 추측된다.

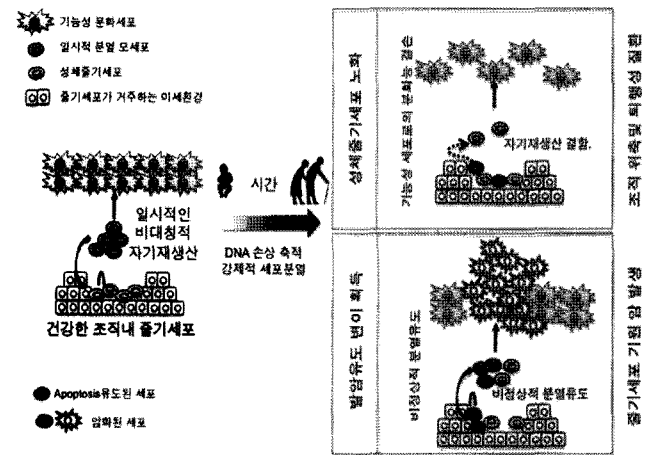


Fig. 2. Model of adult stem cells' tumorigenesis/aging process. Stem cells normally are responsible for tissue regeneration by transient asymmetric self-renewal, producing both a stem cell and a progenitor cell. However, as ageing, either accumulation of DNA damage or massive self-renewal of stem cells for recovery from severe tissue damage, induces mal-differentiation of stem cells (e.g cell cycle arrest or apoptosis), which subsequently causes loss of stemness. Therefore, control for tissue homeostasis is abrogated, leading to onset of tissue degeneration. In other hand, accumulation of genetic alteration to confer unlimited growth potential on stem cells and additional mutation on a variety of tumor suppressors would induce uncontrolled growth and differentiation of stem cells leading to formation of cancerous progenitor or stem cells.

2.1. 개체의 노화와 성체 줄기세포

기본적으로 정의된 노화의 징후는 조직 항상성 (tissue homeostasis)을 유지하고 외부 자극에 적절한 반응을 하는 다양한 장기의 기능성이 시간이 지남에 따라 감소하는 것이다 [10]. 각 장기의 기능 저하는 노화에 따라 발생하는 다양한 퇴행성 질환과 연관이 되어있는데, 이러한 조직 항상성 유지에 성체 줄기세포가 중요한 역할을 수행할 것으로 추측되며 이와 관련된 많은 연구결과들이 발표되었다 [5].

다양한 조직의 줄기세포군의 수나 기능의 감소가 노화된 개체에서 확인 되었고, 이러한 감소가 퇴행성 질환과 연관 관계를 가지는 것이 보고되었다. 예를 들어 골격근 (skeletal muscle)의 재생은 satellite cells (muscle stem cells)이라고 불리는 내재된 성체 줄기세포에 의해 유지되는 대표적인 조직

으로, 개체가 노화함에 따라 그 재생능력이 감소한다 [11]. 이는 근육 줄기세포의 노화와 관련된 현상으로, 개체의 노화가 진행되면서 근육 줄기세포의 분열능과 분화능에 변화가 오면서 전체적인 근육줄기 세포의 수가 감소할 뿐만 아니라 근육 세포군 (myogenic lineage)보다 섬유화 세포 (fibrogenic lineage)로 분화성이 커지게 되면서 근육이 줄어들고 지방이나 섬유화 세포가 그 자리를 대체해서 퇴행성 근육위축을 유발한다 [12].

조혈기관에서의 줄기세포 노화연구도 많이 수행되었다. 조혈기관의 연령에 따른 기능이상, 예를 들어 면역력 약화, 혈액종양, 골수 약화, 빈혈현상등은 많은 연구들에서 잘 알려져 있다 [13-15]. 또한 골수이식 생존률에 영향을 미치는 유일한 인자가 골수 제공자의 나이라는 사실은 조혈기관의 성체 줄기 세포인 조혈모 줄기세포 (Hematopoietic stem/progenitor cells)의 연령에 따른 기능저하를 예상할 수 있게 한다 [16]. 이러한 임상적 통계를외에도 다양한 실험동물에서의 결과도 연령에 따른 조혈모 세포의 기능저하를 분명하게 보여준다. 연령이 증가함에 따라 조혈모 세포군의 수가 반드시 감소하는 경향을 보이지는 않지만 기능적인 감소는 보여주는데, mobilization, homing, lineage 결정등에서 연령에 따른 차이를 보인다. 특히 나이가 든 개체에서는 면역기능을 담당하는 림프계열 (lymphoid lineage) 세포로의 분화보다 골수성 계열 (myeloid lineage)로의 분화 선택성 (differentiation preference)이 증가해서 조혈기관세포의 항상성 유지에 영향을 주고 면역력을 떨어뜨리는 원인이 된다 [10,17].

또한 신경계에서는 신경줄기세포 (Neural stem cells)의 개체수 뿐만 아니라 신경세포로의 분화능이 개체의 연령증가에 따라 감소되며 [18,19], 이는 연령에 따른 후각기관의 기능 약화나 기억력 감퇴 등과 연관되어 있다고 보고되었다 [20,21]. 이 외에도 류마티스성 관절염 (rheumatoid arthritis), 골 관절염 (osteoarthritis), 난치성 고혈압 (refractory hypertension) 등의 다양한 퇴행성 질환이 성체줄기세포의 분열능 감소와 그에 따른 세포군의 감소와 연관되어 있다는 것이 보고되었다 [22,23].

그렇다면, 줄기세포의 감소나 기능저하는 노화에 따른 현상일까 아니면 노화나 퇴행성 질환의 원인일까? 현재까지의 연구결과들은 이에 대한 분명한 답을 제시해 주지는 못하고 있지만 2009년 Eric J. Brown 박사 연구팀의 DNA 손상 인지 및 복구 과정에 필수적인 유전자인 Ataxia Telangiectasia and Rad3-related (ATR)의 mosaic mice를 이용한 연구에서 그 해답의 실마리를 제공해 주었다 [24]. 이 연구팀은 Inducible knock-out 시스템을 사용하여 ATR 결핍을 유도하여 특정 조직부위에 DNA 손상을 축적시켰을 때 손상된 조직이 일부 정상적으로 남아있는 성체줄기세포에 의해 다시 완전히 회복되지만, 그 과정에서 발생하는 줄기세포의 과도한 팽창으로 줄기세포군의 기능저하와 세포수 감소가 유도되고 결국에는 빠른 노화의 징후가 유도된다는 것을 보여주었다. 이는 줄기세포의 기능저하가 노화의 증상을 유도할 수 있음을 시사해주는 중요한 연구결과이다.

2.2. 줄기세포 암화

2000년대에 이르러 다양한 종양조직에서 줄기세포성 (stemness)

를 유지하는 소수의 세포가 발견되고, 이러한 줄기세포성을 갖고 있는 일부 세포들이 종양 조직의 세포들을 분화를 통해 재생산할 수 있다는 종양세포 (cancer stem cells)이론이 종양 연구 분야에서 큰 화두로 여겨져왔다 [25,26]. 특히 종양 조직의 이성질성 (heterogeneity: 다양한 종류의 세포로 구성되어 있음)은 종양 조직의 다양한 세포의 근원이 종양성을 지닌 세포로부터 기인될 수 있음을 예상하게 해주는 현상이다. 이와 같이 줄기세포가 종양의 원인일 수 있음을 증명하는 연구 논문들이 1980년대에 이미 발표되었다 [27,28]. 하지만, 비대칭성 자기재생성을 지닌 줄기세포는 소위 ‘불멸의 DNA가닥’을 지니고 있어서, DNA 변이를 최소화 할 수 있다는 불멸의 가닥 가설 (immortal strand hypothesis)이 1975년부터 정설로 받아들여지고 있어 [29,30], 성체줄기세포의 ‘암화’는 상대적으로 발발되기 어려운 현상으로 믿어져왔다. 이러한 불멸의 가닥 가설은 성체줄기세포를 이용한 세포치료의 안정성 (tumor free)에 대한 주요한 논거가 되어 왔다.

하지만, 최근 Sean J. Morrison 박사 연구팀에 의해 적어도 조혈모세포에서 이러한 ‘불멸의 DNA 가닥’의 존재가 부정되면서 [31], 불멸의 가닥 가설에 대한 재고가 진행되고 있다 [32,33]. 따라서, 성체줄기세포의 DNA 변이 축적과 이로 인한 ‘암화’의 가능성은 현재 진행형이며, 많은 연구자들이 일부 종양형성의 원인세포로서 줄기세포의 역할에 대해 활발히 연구중이다. 예를 들어, 최근에 백혈병 (acute myeloid leukemia)이 CD34+/CD38- 표지인자를 갖는 조혈모세포로부터 유래한다는 논문에서 최초로 줄기세포의 이상이 실제 암의 기원임을 증명하였다 [34]. 하지만 실제 암의 90% 이상을 차지하는 고형암에서 줄기세포의 특성을 가진 세포가 분리된 것은 2003년 부터이다 [35]. 그 이후 많은 종류의 종양 세포에서 줄기세포의 특성을 가진 일부 세포군 (종양줄기세포)이 발견되었지만, 그 기원에 대한 논란은 여전히 진행중이다 [36]. 하지만 2007년 Olivier Delattre 박사 연구팀에서 유잉육종 (Ewing sarcoma: ET)에서 ET 특이적 발현 유전자인 EWS-FL1의 발현 억제시 중간엽줄기세포로의 특성이 보인다는 내용을 발표하여 ET가 중간엽줄기세포에서 기인했을 가능성을 보여주었으며 [37], 이후 EWS-FL1 과발현된 중간엽 줄기세포가 ET와 같은 특성의 암세포로 형질전환 될수 있음이 증명되었다 [38,39]. 그 외에도 장 (intestine)에 위치한 cryptic stem cells [40]이 장암 (intestinal cancer), 뇌 (brain)에 일부 존재하는 신경줄기세포 (neural stem cells) [41]가 성상 세포종 (Astrocytoma), 전립선 재생을 담당하는 Lumina epithelial stem cells이 전립선암 [42], 피부 모낭 줄기세포 (skin follicle bulge stem cells)이 피부 편상 상피암 (squamous skin cancer) [43], 피부 기저 세포암 (skin basal cell carcinoma) [44]의 원인 세포임이 증명되었다.

현재까지의 연구들은 줄기세포가 종양의 기원이 되는 주요 세포인가라는 질문에 일부 종양모델을 제외하고 분명한 답을 제시해 주지는 못하지만, 줄기세포가 다양한 자극에 의해 암화 될 수 있는 가능성을 가진 세포임을 분명하게 보여주고 있으며, 줄기세포의 특성을 공유하는 종양내 일부 세포군이 종양의 발달에 중요 역할을 하고 있다는 것을 말해준다.

2.3. 줄기세포 노화/암화의 분자적 기작

노화에 따른 세포 손상의 원인으로 단백질이나 DNA와 같은 세포내 고분자 물질의 손상 축적이 제기되었다 [45]. DNA 손상을 복구하는 세포내 시스템이 존재하지만, 완벽히 복구되지 못하고 축적되어 유전적 변이 (genetic mutation)가 세포내 축적 되기도 한다. 특히 성체 줄기세포와 같이 일생의 긴 시간동안 유지되는 세포의 경우 장기간동안 다양한 환경적 영향 (발암물질에 대한 노출, 방사선 조사, 활성산소 영향 등등)에 의해 DNA 손상이 누적될 가능성이 높아진다. 실제로 인간의 노화동안 조혈모세포 (Hematopoietic stem cells: HSCs)에 DNA 손상축적 된다는 사실이 보고되었다 [46]. 시간이 지남에 따라 누적된 DNA 손상과 그로 인한 DNA 손상 신호 발생 (DNA damage stress signaling)은 DNA 손상 반응 (DNA damage response: DDR)을 일으키게 되는데, 이러한 DNA 손상 반응을 매개하는 다양한 암억제 신호 (Tumor suppressors)의 활성화가 줄기세포의 세포노화 및 세포사멸을 통해 줄기세포의 줄기세포성을 억제한다 [47]. DNA 손상이 줄기세포의 기능저하를 유발한다는 가설에 대한 연구는 다양한 DNA 손상 복구/반응 관련 유전자의 변이를 가진 쥐 모델에서 수행되어졌다. DNA 손상 복구에 주요한 유전자가 결핍되었던 생쥐 모델을 통해 DNA 손상을 축적시켰을 경우 골수의 조혈모세포의 증대한 기능적 결손이 나타남이 보고되었다 [48-50]. 또한 상동 재조합 (Homologous recombination)을 통해 손상된 DNA 복구에 결정적인 역할을 담당하는 DNA 복구 복합체 복합체 (DNA damage repair complex)의 대표적인 유전자인 RAD50의 유전자 결손이 있는 생쥐 모델에서도 골수 형성저하증 (Bone marrow hypoplasia)가 유발된 것으로 보아, DNA 손상 신호와 골수 줄기세포와의 줄기세포성과는 밀접한 연관성을 유추할 수 있다 [51]. 정상적인 노화를 겪은 쥐에서 분리된 조혈모 세포에서는 DNA 손상의 신호로 사용되는 히스톤 단백질의 인산화형태인 γ -H2AX foci (히스톤 H2AX 단백질의 serine 139 아미노산의 인산화형태)가 관찰됨으로서 실제 노화된 성체줄기세포에 DNA 손상이 축적되어 있음을 확인하였다 [52] (Fig. 3). 외부에서 방사선 조사, 또는 항암제 (DNA 손상 유도 항암제)에 의한 노출로 DNA 손상이 발생되었을 경우 조혈모세포의 조기 노화가 발생하고, 조혈모세포의 줄기세포성을 저해함이 보고되었다 [53]. 이러한 일련의 실험결과는 조혈모세포와 같은 성체줄기세포의 줄기세포성 유지에 DNA 복구과정이 필요하며, DNA 손상이 성체줄기 세포의 감소 및 기능저하를 유도할 수 있다는 것을 말해준다. 대표적인 DNA 손상 인지/복구관련 유전자의 결손이 쥐 모델과 일부 유전병 (블룸증후군: Bloom syndrome, 워너증후군: Werner syndrome)을 지닌 사람에서 조기노화를 유도한다는 점으로 미루어 볼 때 [54], DNA 손상 축적에 의한 조기노화와 줄기세포능 감소사이의 상관관계 가능성을 시사하지만, 이에 대한 연구는 미비한 실정이다 [55].

DNA 손상에 의한 줄기세포 노화와는 별도로, Brown교수팀의 ATR mosaic KO mice를 이용한 연구결과에서 보면, 과도한 조직재생의 필요에 의해 과도한 줄기세포의 분화 유도가 필요하게 되었을 경우, 줄기세포의 손실 (depletion of stem cells' pool)과 개체의 조기 노화 (Premature ageing) 특징이

병행되는 것으로 보아, 줄기세포의 강제적 분화 유도가 줄기세포의 기능저하 및 재생력의 감소 더 나아가 노화 현상과 밀접한 연관성이 있음을 보여준다 [24]. 이 외에도 노화에 주요한 역할을 담당하는 Telomere의 결손 [56]이나, 활성산소에 의한 산화적 스트레스 (ROS mediated oxidative stress), 식이제한 (Caloric restriction) 등 개체의 노화에 관여하는 여러 인자들이 줄기세포에 미치는 영향에 대한 연구들도 현재 활발히 진행중이다 [10].

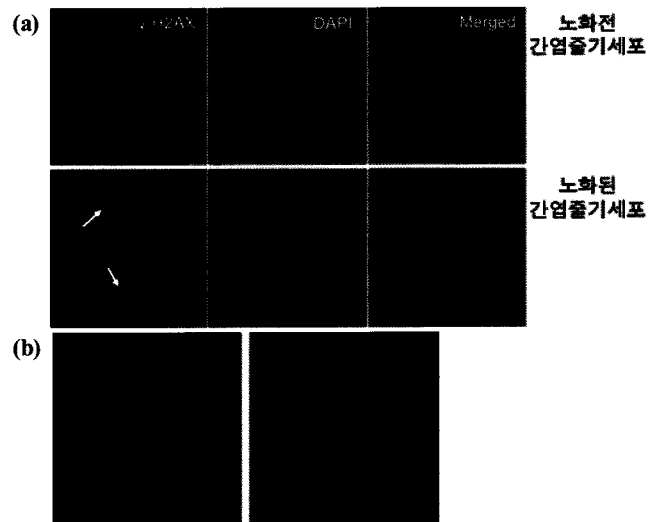


Fig. 3. DNA damage response of senescent mesenchymal stem cells. (A) Pre or post-senescent mesenchymal stem cells stained by (white arrows) as an indicator of DNA damage (B) Image of pre-senescent mesenchymal stem cells (left) and post-senescent mesenchymal stem cells (right) stained with γ -red counterstained with DAPI (blue) (X600).

3. 결론

과거 많은 연구자들이 노화와 암의 발생은 서로 상반된 조절에 의해 유도된다고 생각했다 [57]. 하지만 최근의 연구결과들은 노화와 암 발생의 분자적 기전이 공통점과 상반성을 모두 가지고 있음을 시사해 준다 [4,58]. 본 총설에서 다룬 줄기세포의 노화나 암화에도 이러한 기본적인 규칙성이 그대로 존재하고 있는 것을 확인할 수 있다 [4]. 노화나 암화의 경우 근본적인 원인은 같을 것으로 추측되나 손상의 종류나 반응에 따라 서로 다른 결과가 유도된다. 구체적으로 살펴보면, 줄기세포의 노화나 암화의 공통적인 원인은 줄기세포의 손상 또는 이상에 의한 정상적인 분화력의 상실 (분화결손: Maldifferentiation)이라고 할 수 있다. 건강한 줄기세포는 자기재생산과 분화, 휴지기의 엄격한 성장 조절을 통해서 조직 항상성을 유지한다. 하지만 오랜시간 생체내에서 살아있는 줄기세포에 DNA 손상이 축적되면 이러한 줄기세포의 성장 조절 및 분화조절 기작에 문제가 생기는데, 손상에 따라 암억제신호를 활성화 시키는 경우 세포의 분열정지나, 세포사멸등이 유도되어 줄기세포 분화에 의한 조직재생산 능력이 떨어지는 반면, 줄기세포 성장이 비정상적으로 증가하면 암

발생확률이 증가한다. 이렇듯 줄기세포는 장기간 분화/분열 능력을 유지하기 때문에 필연적으로 생기는 위험도가 커지는 만큼 다양한 메커니즘을 통해 위험성을 배제하도록 프로그램 되어 있지만 (상대적으로 높은 DNA 복구 능력, 높은 휴지기 상태 유지, 세포 분열의 최소화, 상대적으로 낮은 대사작용으로 대사적 스트레스 최소화), 다양한 원인으로 인해 (조직 재생산의 loading, 방사선/carcinogen의 노출에 의한 DNA 손상, 개체의 노화) 손상 받아 분화 결손 과정이 일어나면 노화나 암화의 과정을 통해 개체에 큰 영향을 미친다. 그러므로 DNA 변이 축적 등의 줄기세포 손상의 원인을 최소화 하는 것이 장기간 조직 재생력을 유지하는 ‘건강한 노화 (Healthy ageing)’를 유지할 수 있는 길이라고 할 수 있다.

References

1. Van Zant, G. and Y. Liang (2003) The role of stem cells in aging. *Exp. Hematol.* 31: 659-672.
2. Snyder, E. Y. and J. F. Loring (2005) A role for stem cell biology in the physiological and pathological aspects of aging. *J. Am. Geriatr. Soc.* 53: S287-S291.
3. Flores, I., A. Canela, E. Vera, A. Tejera, G. Cotsarelis, and M. A. Blasco (2008) The longest telomeres: a general signature of adult stem cell compartments. *Genes Dev.* 22: 654-667.
4. Finkel, T., M. Serrano, and M. A. Blasco (2007) The common biology of cancer and ageing. *Nature* 448: 767-774.
5. Rando, T. A. (2006) Stem cells, ageing and the quest for immortality. *Nature* 441: 1080-1086.
6. Watt, F. M. and B. L. Hogan (2000) Out of Eden: stem cells and their niches. *Science* 287: 1427-1430.
7. Hodgson, G. S. and T. R. Bradley (1984) *In vivo* kinetic status of hematopoietic stem and progenitor cells as inferred from labeling with bromodeoxyuridine. *Exp. Hematol.* 12: 683-687.
8. Passegue, E., A. J. Wagers, S. Giuriato, W. C. Anderson, and I. L. Weissman (2005) Global analysis of proliferation and cell cycle gene expression in the regulation of hematopoietic stem and progenitor cell fates. *J. Exp. Med.* 202: 1599-1611.
9. Rossi, D. J., D. Bryder, J. M. Zahn, H. Ahlenius, R. Sonu, and A. J. Wagers, I. L. Weissman (2005) Cell intrinsic alterations underlie hematopoietic stem cell aging. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* 102: 9194-9199.
10. Sahin, E. and R. A. Depinho (2010) Linking functional decline of telomeres, mitochondria and stem cells during ageing. *Nature* 464: 520-528.
11. Hawke, T. J. and D. J. Garry (2001) Myogenic satellite cells: physiology to molecular biology. *J. Appl. Physiol.* 91: 534-551.
12. Brack, A. S., M. J. Conboy, S. Roy, M. Lee, C. J. Kuo, C. Keller, and T. A. Rando (2007) Increased Wnt signaling during aging alters muscle stem cell fate and increases fibrosis. *Science* 317: 807-810.
13. Lichtman, M. A. and J. M. Rowe (2004) The relationship of patient age to the pathobiology of the clonal myeloid diseases. *Semin. Oncol.* 31: 185-197.
14. Linton, P. J. and K. Dorshkind (2004) Age-related changes in lymphocyte development and function. *Nat. Immunol.* 5: 133-139.
15. Guralnik, J. M., R. S. Eisenstaedt, L. Ferrucci, H. G. Klein, and R. C. Woodman (2004) Prevalence of anemia in persons 65 years and older in the United States: evidence for a high rate of unexplained anemia. *Blood* 104: 2263-2268.
16. Kollman, C., C. W. Howe, C. Anasetti, J. H. Antin, S. M. Davies, A. H. Filipovich, J. Hegland, N. Kamani, N. A. Kernan, R. King, V. Ratanatharathorn, D. Weisdorf, and D. L. Confer (2001) Donor characteristics as risk factors in recipients after transplantation of bone marrow from unrelated donors: the effect of donor age. *Blood* 98: 2043-2051.
17. Rossi, D. J., C. H. Jamieson, and I. L. Weissman (2008) Stem cells and the pathways to aging and cancer. *Cell* 132: 681-696.
18. Kuhn, H. G., H. Dickinson-Anson, and F. H. Gage (1996) Neurogenesis in the dentate gyrus of the adult rat: age-related decrease of neuronal progenitor proliferation. *J. Neurosci.* 16: 2027-2033.
19. Encinas, J. M., T. V. Michurina, N. Peunova, J. H. Park, J. Tordo, D. A. Peterson, G. Fishell, A. Koulakov, and G. Enikolopov (2011) Division-coupled astrocytic differentiation and age-related depletion of neural stem cells in the adult hippocampus. *Cell Stem Cell* 8: 566-579.
20. Enwere, E., T. Shingo, C. Gregg, H. Fujikawa, S. Ohta, and S. Weiss (2004) Aging results in reduced epidermal growth factor receptor signaling, diminished olfactory neurogenesis, and deficits in fine olfactory discrimination. *J. Neurosci.* 24: 8354-8365.
21. Drapeau, E. and D. Nora Abrous (2008) Stem cell review series: role of neurogenesis in age-related memory disorders. *Aging Cell* 7: 569-589.
22. Colmegna, I., A. Diaz-Borjon, H. Fujii, L. Schaefer, J. J. Goronzy, and C. M. Weyand (2008) Defective proliferative capacity and accelerated telomeric loss of hematopoietic progenitor cells in rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum.* 58: 990-1000.
23. Oliveras, A., M. J. Soler, O. M. Martinez-Estrada, S. Vazquez, D. Marco-Feliu, J. S. Vila, S. Vilaro, and J. Lloveras (2008) Endothelial progenitor cells are reduced in refractory hypertension. *J. Hum. Hypertens* 22: 183-190.
24. Ruzankina, Y., C. Pinzon-Guzman, A. Asare, T. Ong, L. Pontano, G. Cotsarelis, V. P. Zediak, M. Velez, A. Bhandoola, and E. J. Brown (2007) Deletion of the developmentally essential gene ATR in adult mice leads to age-related phenotypes and stem cell loss. *Cell Stem Cell* 1: 113-126.
25. Roggli, V. L., R. T. Vollmer, S. D. Greenberg, M. H. McGavran, H. J. Spjut, and R. Yesner (1985) Lung cancer heterogeneity: a blinded and randomized study of 100 consecutive cases. *Hum. Pathol.* 16: 569-579.
26. Klein, C. A., T. J. Blankenstein, O. Schmidt-Kittler, M. Petronio, B. Polzer, N. H. Stoecklein, and G. Riethmuller (2002) Genetic heterogeneity of single disseminated tumour cells in minimal residual cancer. *Lancet* 360: 683-689.
27. Fialkow, P. J., G. B. Faguet, R. J. Jacobson, K. Vaidya, and S. Murphy (1981) Evidence that essential thrombocythemia is a clonal disorder with origin in a multipotent stem cell. *Blood* 58: 916-919.
28. Sell, S. and H. A. Dunsford (1989) Evidence for the stem cell origin of hepatocellular carcinoma and cholangiocarcinoma. *Am. J. Pathol.* 134: 1347-1363.
29. Cairns, J. (1975) Mutation selection and the natural history of cancer. *Nature* 255: 197-200.
30. Karpowicz, P., C. Morshead, A. Kam, E. Jervis, J. Ramunas, V. Cheng, and D. van der Kooy (2005) Support for the immortal strand hypothesis: neural stem cells partition DNA asymmetrically *in vitro*. *J. Cell Biol.* 170: 721-732.
31. Kiel, M. J., S. He, R. Ashkenazi, S. N. Gentry, M. Teta, J. A. Kushner, T. L. Jackson, and S. J. Morrison (2007) Haematopoietic

- stem cells do not asymmetrically segregate chromosomes or retain BrdU. *Nature* 449: 238-242.
32. Lansdorp, P. M. (2007) Immortal strands? Give me a break. *Cell* 129: 1244-1247.
 33. Rando, T. A. (2007) The immortal strand hypothesis: segregation and reconstruction. *Cell* 129: 1239-1243.
 34. Bonnet, D. and J. E. Dick (1997) Human acute myeloid leukemia is organized as a hierarchy that originates from a primitive hematopoietic cell. *Nat. Med.* 3: 730-737.
 35. Al-Hajj, M., M. S. Wicha, A. Benito-Hernandez, S. J. Morrison, and M. F. Clarke (2003) Prospective identification of tumorigenic breast cancer cells. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* 100: 3983-3988.
 36. Bjerkvig, R., B. B. Tysnes, K. S. Aboody, J. Najbauer, and A. J. Terzis (2005) Opinion: the origin of the cancer stem cell: current controversies and new insights. *Nat. Rev. Cancer* 5: 899-904.
 37. Tirode, F., K. Laud-Duval, A. Prieur, B. Delorme, P. Charbord, and O. Delattre (2007) Mesenchymal stem cell features of Ewing tumors. *Cancer Cell* 11: 421-429.
 38. Riggi, N., M. L. Suva, D. Suva, L. Cironi, P. Provero, S. Tercier, J. M. Joseph, J. C. Stehle, K. Baumer, V. Kindler, and I. Stamenkovic (2008) EWS-FLI-1 expression triggers a Ewing's sarcoma initiation program in primary human mesenchymal stem cells. *Cancer Res.* 68: 2176-2185.
 39. Miyagawa, Y., H. Okita, H. Nakajima, Y. Horiuchi, B. Sato, T. Taguchi, M. Toyoda, Y. U. Katagiri, J. Fujimoto, J. Hata, A. Umezawa, and N. Kiyokawa (2008) Inducible expression of chimeric EWS/ETS proteins confers Ewing's family tumor-like phenotypes to human mesenchymal progenitor cells. *Mol. Cell Biol.* 28: 2125-2137.
 40. Barker, N., R. A. Ridgway, J. H. van Es, M. van de Wetering, H. Begthel, M. van den Born, E. Danenberg, A. R. Clarke, O. J. Sansom, and H. Clevers (2009) Crypt stem cells as the cells-of-origin of intestinal cancer. *Nature* 457: 608-611.
 41. Alcantara, S. Llaguno, J. Chen, C. H. Kwon, E. L. Jackson, Y. Li, D. K. Burns, A. Alvarez-Buylla, and L. F. Parada (2009) Malignant astrocytomas originate from neural stem/progenitor cells in a somatic tumor suppressor mouse model. *Cancer Cell* 15: 45-56.
 42. Wang, X., M. Kruithof-de Julio, K. D. Economides, D. Walker, H. Yu, M. V. Halili, Y. P. Hu, S. M. Price, C. Abate-Shen, and M. M. Shen (2009) A luminal epithelial stem cell that is a cell of origin for prostate cancer. *Nature* 461: 495-500.
 43. Lapouge, G., K. K. Youssef, B. Vokaer, Y. Achouri, C. Michaux, P. A. Sotiropoulou, and C. Blanpain (2011) Identifying the cellular origin of squamous skin tumors. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* 108: 7431-7436.
 44. Youssef, K. K., A. Van Keymeulen, G. Lapouge, B. Beck, C. Michaux, Y. Achouri, P. A. Sotiropoulou, and C. Blanpain (2010) Identification of the cell lineage at the origin of basal cell carcinoma. *Nat. Cell Biol.* 12: 299-305.
 45. Kirkwood, T. B. (2005). Understanding the odd science of aging. *Cell* 120: 437-447.
 46. Rube, C. E., A. Fricke, T. A. Widmann, T. Furst, H. Madry, M. Pfreundschuh, and C. Rube (2011) Accumulation of DNA damage in hematopoietic stem and progenitor cells during human aging. *PLoS One* 6: e17487.
 47. Sharpless, N. E. and R. A. DePinho (2007) How stem cells age and why this makes us grow old. *Nat. Rev. Mol. Cell Biol.* 8: 703-713.
 48. Navarro, S., N. W. Meza, O. Quintana-Bustamante, J. A. Casado, A. Jacome, K. McAllister, S. Puerto, J. Surrallés, J. C. Segovia, and J. A. Bueren (2006) Hematopoietic dysfunction in a mouse model for Fanconi anemia group D1. *Mol. Ther.* 14: 525-535.
 49. Reese, J. S., L. Liu, and S. L. Gerson (2003) Repopulating defect of mismatch repair-deficient hematopoietic stem cells. *Blood* 102: 1626-1633.
 50. Prasher, J. M., A. S. Lalai, C. Heijmans-Antonissen, R. E. Ploemacher, J. H. Hoeijmakers, I. P. Touw, and L. J. Niedernhofer (2005) Reduced hematopoietic reserves in DNA interstrand crosslink repair-deficient Ercc1^{-/-} mice. *EMBO J.* 24: 861-871.
 51. Morales, M., J. W. Theunissen, C. F. Kim, R. Kitagawa, M. B. Kastan, and J. H. Petrini (2005) The Rad50S allele promotes ATM-dependent DNA damage responses and suppresses ATM deficiency: implications for the Mre11 complex as a DNA damage sensor. *Genes Dev.* 19: 3043-3054.
 52. Rossi, D. J., D. Bryder, J. Seita, A. Nussenzweig, J. Hoeijmakers, and I. L. Weissman (2007) Deficiencies in DNA damage repair limit the function of haematopoietic stem cells with age. *Nature* 447: 725-729.
 53. Wang, Y., B. Schulte, A. LaRue, M. Ogawa, and D. Zhou (2006) Total body irradiation selectively induces murine hematopoietic stem cell senescence. *Blood* 107: 358-366.
 54. Vijg, J., R. A. Busuttill, R. Bahar, and M. E. Dolle (2005) Aging and genome maintenance. *Ann. NY Acad. Sci.* 1055: 35-47.
 55. Park, Y. and S. L. Gerson (2005) DNA repair defects in stem cell function and aging. *Annu. Rev. Med.* 56: 495-508.
 56. Jaskelioff, M., F. L. Muller, J. H. Paik, E. Thomas, S. Jiang, A. C. Adams, E. Sahin, M. Kost-Alimova, A. Protopopov, J. Cadinanos, J. W. Horner, E. Maratos-Flier, and R. A. Depinho (2011) Telomerase reactivation reverses tissue degeneration in aged telomerase-deficient mice. *Nature* 469: 102-106.
 57. Campisi, J. (2003) Cancer and ageing: rival demons? *Nat. Rev. Cancer* 3: 339-349.
 58. Serrano, M. and M. A. Blasco (2007) Cancer and ageing: convergent and divergent mechanisms. *Nat. Rev. Mol. Cell Biol.* 8: 715-722.