

성체줄기세포를 이용한 재생공학

정 동 기*, 강 태 윤

제주대학교 동물자원과학전공

Regenerative Biotechnology Using Adult Stem Cells

Dong Kee Jeong, Tae Yoon Kang

Major of Animal Biotechnology Cheju National University

ABSTRACT

The goal of regenerative biotechnology is to restore cells, tissues, and structures lost or damaged by disease, injury, or aging. The current approaches are influenced by our understanding of embryonic development, of tissue turn over and replacement and by tissue engineering and stem cell plasticity being at the center of an open debate, with multiple hypothesis. This review main points are that scientists need to make an effort to understand the biological mechanism of stem cell plasticity and to characterize. Also, this may allow for the derivation of a human or another mammalian counterpart. At the same time, researchers need to ask themselves whether these phenomena, even if they do not occur physiologically, can be manipulated for therapeutic use.

서 론

생명공학의 발전은 21세기의 재생공학의 밝은 미래를 약속한다. 최근 배아줄기세포를 비롯한 성체줄기세포의 기능성이 규명되면서 기존의 이론으로만 언급되었던 재생공학의 새로운 학문적, 실용적 접근이 가능하게 되었다. 재생공학의 궁극적 목적은 사고 또는 질병에 의하여 손상되거나 손실된 세포, 조직 또는 신체의 일부를 회복하는 것이다. 그러나 현재까지의 기술적 발달은 배 발생 단계에서의 조직이나 기관의 극적 전환과 성체 동물에서의 장기대체 수준이었다. 그리고 일부에서 시도되고 있는 조직공학이나 줄기세포학에서의 접근이 대부분이다. 최근까지는 상처 입은 동물의 장기 교환이나 세포 이식 후 재생력에 대한 연구들이 실험적 차원에서 이루어지고 있으며 일부는 성공적으로 진행되고 있다(Alonso and Fuehs, 2003; Harada and Rodan, 2003; Radtke and Clevers, 2005). 이는 궁극적으로 사람에게 적용할 단계에서 중요한 시사점을 준다고 볼 수 있다. 본 총설에서는 이러한 접근의 최근 동향을 살펴보면서 동물자원 산업의 관점에서 기존의 식용으로만 사육되었던 대가축들이 단지 인간의 단백질 공급이 아닌 한 차원 더 높은 산업으로의

* Corresponding author : Dong Kee Jeong. Major of Animal Biotechnology College of Applied Life sciences Cheju National University 66 Jejudaehakno, Jeju, 690-756, Korea. E-mail:dkjeong@cheju.ac.kr

전환 가능성은 없는지를 살펴보고자 한다.

인간이 동물을 사냥하던 시기를 지나, 점차로 가축화하기 시작하고 인간과 같이 오랜 세월 살아왔고, 20세기 들어서면서 대규모화 되고 결국에는 과잉 생산의 단계가 21세기의 현실이다. 이러한 집단 사육 및 밀집사육의 환경적 재앙 또한 여러 가지 인수 공동 질병인 구제역, 광우병, 조류독감들을 통하여 인간의 삶이 위협을 받고 있다. 그렇다고 인간의 주요한 동물단백질 공급원인 동물산업 전반을 포기 할 수 없다고 본다. 이런 관점에서 돌파구를 찾을 필요가 있으며 이러한 관점에서 기르는 축산에서의 일정 부분을 방향 전환하여 재생공학과 동물산업, 특히 동물생명공학의 한 부분인 줄기세포와의 만남은 매우 매력적이라고 생각된다. 그러므로 본 총설에서는 재생공학과 대한 전반적인 지식과 어떻게 동물산업과 접목될 것인가를 최근 연구 동향을 통하여 살펴보고 미래의 동물산업이 지향해야 할 관점을 다루고자 한다.

본 론

재생공학의 연구 방향

재생공학이란 서론에서 밝혔듯이 손상된 장기를 새롭게 치료하는 의학이라고 소개했다. 현재 의학계에서 진행하고 있는 재생공학은 크게 세 가지의 관점에 구분할 수 있다(Fig. 1). 첫째는 새로운 신체구조의 재생을 위하여 줄기세포를 이식하는 것이다. 이는 이미 어느 정도 발달이 예정되어 있는 내재 조직에 새로운 줄기세포를 이식함으로써 방향성을 결정하여 주고, 자극을 통하여 재생을 유도하는 접근법이다(Brockes and Kumar, 2005). 이는 내재되어 있는 세포와의 긴밀한 협조가 이식한 줄기세포 사이에서 발생하며 이는 새로운 조직 또는 신체구조를 형성하는 안내자 역할을 담당하는 이론이다. 두 번째 접근법은 간단히 소개하면 시험관에서 배양한 줄기세포가 자체적으로 어떤 특정한 구조를 형성할 수 없기 때문에 골격 또는 특정 구조를 형성하게끔 새로운 구조를 함께 첨가하여 배양하는 방법이다(Imokawa

and Brockes, 2003). 이때 사용하는 구조를 scaffold라고 하고 이는 고분자 생리학적 폴리머로 만들 수 있으며 생체 내에서 흡수가 용이하다고 알려져 있다. 예를 들어 손가락이 절단된 동물을 이용하여 시험관에서 폴리머로 scaffold를 만든 후 이를 줄기세포와 공배양을 하게 되면 줄기세포가 scaffold내에서 성장과 분화를 거듭한다(Imokawa et al., 2004). 그리고 나서 이 손가락을 성형외과적으로 동물의 손과 유사하게 성형한 후 누드마우스에 이식하거나 동물의 신체 일부에 이식하고 angiogenesis 방법으로 혈관이 재생되도록 유도한 후 절단된 손가락에 봉합함으로써 손가락을 재생할 수 있다는 이론이다. 이와 유사한 연구가 최근 귀 또는 코를 폴리머로 성형한 후 누드마우스에서 자라게 하여 혈관을 유도시킨 후 성형하는 연구가 진행되고 있다. 그리고 재생공학의 마지막 접근 방법은 상처 입은 조직이나 기관 내에 남아있는 정상적인 세포가 스스로 재생할 수 있도록 보조해 주는 처리만 하는 것이다. 이는 직접 특정 세포를 이식하는 것은 아니며 기존의 세포가 왕성하게 재생되도록 특정 성장인자 또는 줄기세포가 활성화 되도록 유도하는 보조적 개념의 재생공학을 말한다. 이러한 과정은 성체동물에서 일어나는 현상이다. 그리고 부가적으로 조직 손상 또는 조직을 제거할 경우 특정 신호전달계가 재생의 신호를 시작하는 것은 틀림없는 것 같다. 양서류의 경우에는 도마뱀에서 트롬빈이라는 신호전달 물질이 지엽적으로 활성을 보이는데 이것은 혈액생성의 조절자이고 조직이 손상을 입었을 경우 강하게 발현하는 물질로 밝혀져 있을 뿐만 아니라 이미 분화된 세포가 세포분열의 S 단계(염색체 복제단계-DNA 복제)로 다시 들어가는 activator로서의 역할을 담당한다. 아마도 대동물, 척추동물에서도 이러한 신호전달 체계에 맞는 특정 단백질이 존재할 것으로 예상된다(Tanaka et al., 1999).

또 다른 재생공학에서 노력하고 있는 부분은 앞서 설명한 3가지 전략에 의하여 기존의 장기와 유사한 조직을 생성하였다고 하나 심장에서처럼 심근세포 뿐만 아니라 이 세포가 실제로 박동의 기능을 보유하고 있는지에 대한 심층 연구이다(Leor et al., 2005). 실제로 세포내에서 이러한 유

사한 기능의 세포를 추출하고 이를 이식할 경우에 객관적 지표가 나타내는 실제의 기능성 표지 인자의 개발 또한 중요한 요인이 되고 있다. 그러므로 본 총설에서는 일반적인 줄기세포의 분화 동향에 대한 언급과 더불어 줄기세포의 역동성(plasticity) 연구 결과들을 제시하고 동물생명공학과의 연계성에 대하여 논하여 보고자 한다.

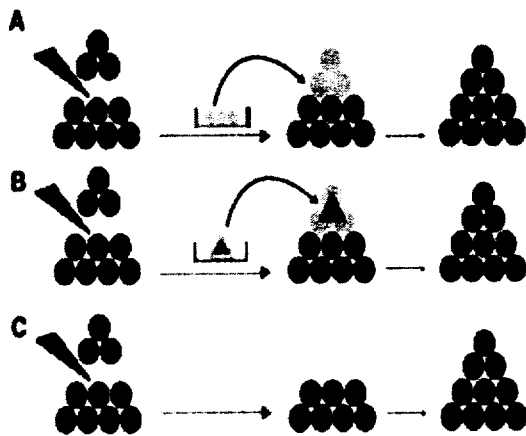


Fig. 1. Schematic of three approaches to regenerative medicine. (A) Implantation of stem cells (light green) from culture leads to the restoration of the structure. (B) Stem cells are provided with a scaffold(triangle) in order to guide restoration. (C) The residual cells of the structure are induced to make a regenerative response.

줄기세포 조직 재생의 범위

포유류에서의 조직재생에 대한 가설은 이미 19세기 중반 Conhheim 가설에 의하여 시작되었다(Cohnheim, 1867). 그는 모든 세포가 혈관으로부터 생성된다는 가설을 발표하였다. 이는 지금의 골수에서 혈액을 생성하는 이론으로 발전하게 되었다. 이러한 가설을 검증할 실험들이 발표되었는데, 치료조직이나 기관의 세포들이 혈액 또는 골수 유래 세포로부터 재생되는 결과가 초기 발표되었다. 그리고 점차 최근의 결과들은 비혈관계

세포들에서도 이러한 기능이 있음이 밝혀짐으로써 Cohheim의 가설을 증명하여 주었다(Tanaka, 1999). 이러한 세포들 또한 역동성(plasticity)과 다분화능을 가지고 있는데 이 세포들이 여러 기관으로부터 분리되었다. 그리고 일반적으로 배발생이나 상처 난 조직의 재생에는 그 조직 말단에 존재하는 limb 부위에서의 신호 전달이 중요한 역할을 한다. 이는 발생단계의 조직 말단과 성체에서의 조직 말단의 차이에 여러 가지 원인이 있을 수 있지만 적게는 2배에서 많게는 10배의 조직분화 또는 분열능력을 보유하게 된다. 특히, 도마뱀에서는 잘린 꼬리로부터 재생되는 능력의 시작은 직선방향으로 평상시 보다 10배의 기능 상승이 이루어지는 것으로 알려져 있다. 아마도 인간을 포함한 포유류 또는 대동물에서도 이와 유사한 기능의 물질이 존재할 것으로 믿고 현재 세계적으로 이에 대한 연구들이 진행되고 있다. 특히 morphogene 등의 농도 구배에 따른 조직의 재생에 밀접한 영향을 끼치는 것으로 밝혀져 있다(Gurdon and Bourillot, 2001; Tabata and Takei, 2004). 그리고 조직재생 및 발생학적 분화에 RA(retinoic acid)의 역할이 최근 밝혀지면서 많은 연구들이 이에 집중되어 이루어지고 있다. 그리고 또한 Shh(sonic hedgehog) 유전자의 경우 기관생성 및 조직생성에 있어 digit(방향성)를 결정하는 중요한 유전자로 알려져 있다. 만일, 이 유전자가 발현되지 못하거나 발현이 충분하지 못하면 기형의 조직재생이 일어날 수 있다는 연구 보고도 발표되고 있다. 특히, 마우스나 닭의 배자 연구에서 Shh의 세포내 노출 정도에 따라 방향성의 결정이 이루어지는 것이 확인되었다. 이러한 연구에서 보여주는 중요한 시사점은 세포의 농도 구배에 따른 조직의 재생은 일반적으로 라이간드의 역할이 아닌 특정 방향성을 지정하는 유전자의 역할에 따른 것임을 알 수 있다. 그러므로 닭의 경우에는 초기 배반포 세포의 분열은 재생 역순에 의하여 시작되고 후에 상처 난 부위의 재생은 초기 재생된 부위의 주위에 있는 일시적인 구조로부터 재생이 이루어짐을 알 수 있었다(Roy et al., 2000; Roy and Gardiner, 2002; Ahn and Joyner, 2004; Harfe et al., 2004).

줄기세포의 분화 동향

줄기세포는 콜로니를 형성하거나 또는 자가 증식을 진행하면서 분화세포 형태로 변화할 수 있는 세포이다. 그 동안은 성체 줄기세포에서 이러한 세포들이 각각의 성체 줄기세포가 생성된 기관 또는 조직 외에 다른 조직으로 분화 발달한다는 사실에 대해서는 몰랐다. 그러나 최근에 발표되는 여러 논문에서 성체 줄기세포가 동일한 embryonic germ layer 뿐만 아니라 다른 embryonic germ layer에서 유래한 세포일지라도 분화능력을 지니고 있음이 밝혀졌다(Weissman, 2000). 주로 골수로부터 분리된 다능 줄기세포가 근섬유, 간세포, 신경세포, 신경근세포 등으로 분화됨을 증명하였다. 그리고 이러한 다능세포, 이를 multipotent adult progenitor cells (MAPCs)라고 하는데 이 세포는 mesenchymal stem cell (이하 MSC라 한다)의 subpopulation으로 간세포 외에 여러 조직으로 분화능력을 가지고 있다(Jiang et al., 2004). 실제로 MSC를 포함한 성체줄기세포 치료의 예는 많다. 특히 뼈 골절에 있어 치유능력은 매우 탁월하다(Fig 2). 선천성 기형, 종양, 골감염, 골절미접합 상태에 있는 질환들을 치료할 수 있는 후보물질로 사용되고 있다. 이미 쥐 실험을 통하여 효과가 검증되었으며, 인간과 생화학적으로 연관이 높은 대동물 실험인 개에서도 bone and cartilage 재생에 효과적임이 증명되었다. 이후 최근 몇 년 사이에 이러한 골수 유래 줄기세포

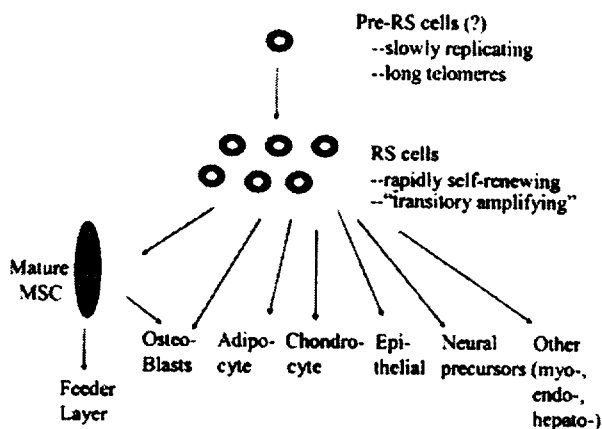


Fig. 2. Schematic summarizing relationship between subpopulations of MSCs and their differentiation to specific cell phenotypes.

포에 의한 다양한 장기에서의 분화능력을 증명한 실험들이 수없이 발표되었다. 또한 혈관 내에 존재하는 비 혈액성 전구세포들 또한 다세포 분화능 또는 특정 세포에 표적할 수 있는 능력이 밝혀졌다. 본 필자 또한 GFP 유전자가 전이된 줄기세포로부터 이식한 동물 실험에서 8가지 기관으로 분화된 세포를 추적하여 밝혀낸 바 있다. 특히, 주목할 것으로는 암컷 생식기인 난소에서도 높은 신호로 GFP 유전자가 발현됨을 확인할 수 있었다(미발표결과). 그리고 또 다른 연구로서 배아줄기세포 배양에서 성체의 신경세포를 분리하여 배아줄기세포와 공배양하였더니 이 키메라 세포에서 전능성을 획득했다는 연구보고가 있다(Fig. 3). 이는 우리가 일반적으로 이야기 하는 stemness를 단지 배아줄기세포와 공배양함으로써 공통의 신호, 줄기세포능을 유지시키는 특정물질을 공유함으로써 이 세포 또한 이러한 기능을 확보할 수 있다는 매우 재미있는 연구보고이다(Ying et al., 2002; Terada et al., 2002). 그리고 줄기세포의 분화능력을 좀 더 확인한 실험으로 주로 사용하고 있는 방법인 인위적 손상 조직 및 기관 분화 실험에서도 치료 효과가 나타났다. 이는 줄기세포의 최근 밝혀진 기능 중 하나인 외부 혈관으로 이식된 성체줄기세포가 다른 기관보다 손상된 기관 또는 조직으로 좀더 많은 줄기세포

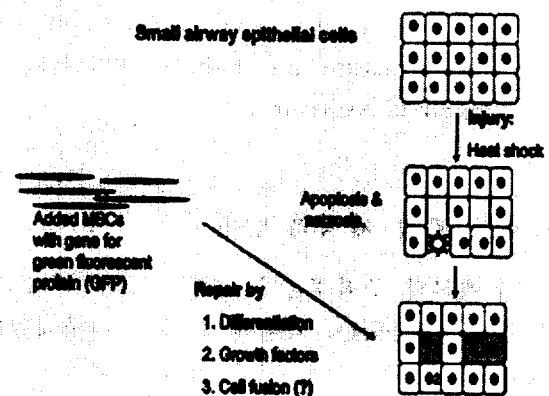


Fig. 3. Schematic showing that in the coculture system some MSCs differentiated directly into SAECs and others fused. In addition, the MSCs probably synthesized and secrete growth factors that enhance regeneration of epithelial and other cells.

가 빠르게 이동하는 것과 관계된다(Table 1, Table 2).

Table 1. Therapeutic application of MSCs in animal models

Indication	Animal model/route of delivery	MSC source	Result	Reference
Myocardial infarction	Mouse/direct injection	Lin ⁻ c-kit ⁺ bone marrow cells	De novo myocardium	Orlic et al. (2001)
Myocardial infarction	Immunocompetent Lewis rats/IV injection 1 week pre-infarction	C57BL/6 mouse MSCs	Donor-derived cardiomyocytes and angiogenesis	Saito et al. (2002)
Muscular dystrophy	<i>mdx</i> mouse/IV injection	Normal mouse muscle-derived MSCs	Partial restoration of dytrophin expression in affected muscle	Gussoni et al. (1999)
Lung fibrosis	Bleomycin (BLM)-sensitive C57BL/6 mouse/IV injection	BLM-resistant BALB/c mouse	Reduced inflammation and collagen deposition	Ortiz et al. (2003)
Spine fusion	Canine bone marrow-derived cells/cancellous bone matrix	Autologous	Improved bone grafting	Muschler et al. (2003)
Segmental bone defects	Athymic rat/ceramic carrier	Human MSCs	Enhanced bone formation and improved biomechanics	Bruder, Kurth, et al. (1998)
	Canine/ceramic carrier	Autologous MSCs	Enhanced bone formation	Bruder, Kurth, et al. (1998)
	Canine/ceramic carrier	Allogeneic MSCs	Enhanced bone formation	Rombouts and Ploenacher(2003)
Craniotomy defect	Immunocompromised mouse/gelatin sponge	Alloplastic transgenic mouse marrow stromal cells	>99% repair within 2 weeks	Krebsbach et al. (1998)
Tendon defect	Rabbit/contracted collagen gel	Autologous MSCs	Improved tendon biomechanics, structure and function	Young et al. (1998)
Meniscus	Caprine/intraarticular injection	Autologous MSCs	Enhanced tissue formation and reduced osteoarthritis	Murphy et al. (2003)

Table 2. Therapeutic application of MSCs

Indication	Source/route of delivery	Result	Reference
Myocardial infarction	AC133+ bone marrow cells/direct injection	Function enhanced in 4/6 and tissue perfusion improved strikingly in 5/6 patients	Al-Khaldi et al. (2003)
Osteogenesis imperfecta	Allogeneic bone marrow transplantation/infusion	New dense bone formation and engraftment of donor-derived cells in three patients	Horwitz et al. (1999)
Large bone defect	Autologous bone marrow stromal cells/scaffold	Enhanced bone repair in 1/1 patient	Quarto et al. (2001)
Metachromatic leukodystrophy (MLD) and Hurler syndrome	Allogeneic MSCs/infusion	Significant improvements in nerve conduction velocities in 4/6 MLD patients; no GVDH	Koc et al. (2002)
Severe idiopathic aplastic anemia	Allogeneic MSCs/infusion	Improved stroma in 1/1 patient	Fouillard et al. (2003)

성체줄기세포의 역동성(plasticity)

성체줄기세포의 역동성(plasticity)은 그들이 원래 속해있던 조직과 다른 성숙된 표현형을 가지는 것을 말한다. 이에 대한 정의는 배아 줄기세포와 달리 성체 줄기세포의 기존개념은 그 세포가 유래한 그 조직으로만 또는 그 조직이 속해 있는 germ layer로만 분화 가능하다는 것이었다. 그러나 최근 연구결과들은 이러한 가설을 뒤집는 결과들이 계속해서 발표되고 있다(Grove et al., 2004). 여러 가지 연구보고를 살펴보면 먼저 이 세포는 골격근 세포로 분화가 가능하다. 근육세포에는 근육 줄기세포라고 하는 satellite cell이 존재하는데 골수에서 유래한 성체 줄기세포를 분화시켜 쥐를 통한 연구의 결과, 이식한 골수 성체 줄기세포에서 유래한 세포가 근섬유 등을 구성하고 있는 결과를 발표하였다(Mauro, 1961). 그리고 한 다른 보고에서는 실험쥐에서 근육을 심하게 손상시킨 후 이 세포를 이식한

결과도 역시 재생의 가능성이 있음이 보고되었다(Moss and Leband, 1971; Campion, 1984).

현재 성체줄기세포는 큰 두 가지 논쟁의 중심에 있는데 그중 하나인 세포와 세포 사이에 융합설을 주장하는 그룹에서는 줄기세포가 기존의 조직 세포와 융합한 그 세포의 특징을 발현하면서 재생된다고 주장하고 있다(Ferrari et al., 1998). 그러나 또 다른 그룹에서는 이미 줄기세포에는 각 기관 자신이 유래하지 않은 기관 또는 조직으로 분화할 운명의 세포가 있어 이 세포를 중심으로 분화하면서 재생한다고 주장하고 있다. 두 가지 주장에서 각각 증거가 되는 연구가 계속 발표되고 있지만 아직 논쟁의 여지가 많이 있다.

두 번째의 역동성은 성체 줄기세포의 심근세포 분화이다. 일부 국내의 의사들도 시도하고 있는 성체 줄기세포의 선천성 심장질환(acute myocardial infarction) 환자 치료 시도는 일부 매우 효과적인 결과를 보여주고 있다. 그리고 배아 줄기세포와

Table 3. Murine liver engraftment by hematopoietic stem cells

Publication	Yeae	Donor Marker (Reporter)	Recipient Treatment		Donor Hepaocytes (%)	Time after Injury
			BMTx	Liver Injury		
Petersen et al.	1999	Y-chromosome or CD26	Yes	2-AAF +CCl ₄	0.16	9 and 13 days
Thlese et al.	2000	Y-chromosome	Yes	None	2.2	24 weeks*
Lagasse et al.	2000	LacZ	Yes	FAH deficiency	30-50	28 weeks
Wagers et al.	2002	GFP	Yes	None	<0.0001	36 weeks*
Maller et al.	2002	Bcl-2	Yes	Fas-agonist antibody	0.05-0.8	8 weeks
Wang et al.	2002	LacZ	Yes	FAH deficiency	None	5 weeks
					30-50	22 weeks
Wang et al.	2003	hAlbumin or hck19	Yes	CCl ₄	NR	4 weeks
Terai et al.	2003	GFP	No †	CCl ₄	26	4 weeks
Kanzawa et al.	2003	GFP or LacZ	Yes	CCl ₄	None	4 and 8 weeks
		Y-chromosome	Yes	CCl ₄	<0.0001	4 and 8 weeks
		GFP or LacZ	No †	CCl ₄	None	4 and 8 weeks
		GFP	Yes	Urokinase expression	None	15 weeks
		GFP or LacZ	Yes	HBsAg exprssion	None	13-32weeks
		GFP	Yes	HBsAg exprssion +CDE	None	47weeks

Abbreviation: BMTx, bone marrow transplant; CD26, dipeptidyl peptidase IV; 2-AAF, 2-acetylaminofluorene; LacZ, ROAA26-β-galactosidase; FAH, fumarylaceticate hydrolase; hAlbumin, human albumin; hCK19, human cytokeratin 19; NR, not reported; HBsAg, hepattes B surface antigen; CDE, cholline deficient, ethionine-supplemented diet.

*Time after BMTx

†BM injected without total-body irradiation

마찬가지로 성체 줄기세포도 심장세포처럼 박동하는 세포로 분화가 가능함이 입증되고 있다 (Petersen et al., 1999; Tomita et al., 1999; Makino et al., 1999). 그러나 성체 줄기세포를 비롯한 모든 줄기세포에서 면역거부반응에 대한 해결책은 아직 뚜렷하게 나타나지 않고 있다. 심근세포 분화 연구에서도 많은 성체 줄기세포가 면역 거부 반응으로 생쥐실험에서 생존율을 저하시키고 있다. 그런데 놀랍게도 일부 세포에서는 내재된 심근세포와 동일한 기능을 보이는 세포가 발견되어 보고 되었다(Orlic et al., 2001; Fuchs et al., 2003; Perin et al., 2003).

그 다음으로 동양인을 비롯한 우리나라 사람들에게 많은 간질환에 대한 연구 보고를 살펴보면 간의 경우는 최소한 두 가지의 내부 시스템에 의하여 치료와 유지를 진행한다. 기본적인 간 재생 기능은 hepatocyte와 cholangiocyte라는 세포에 의하여 진행된다(Table 3). 그리고 간이 심각하게 손상되면 간세포는 분열을 멈추고 간줄기세포인 oval cell에 의하여 재생이 진행된다. 실험에서 증명된 사실은 면역 억제된 쥐를 대상으로 실시했을 때 골수 유래 성체 줄기세포를 이식한 간이 손상된 쥐로부터 oval cell이 회복되어 치료됨을 확인하였다. 그리고 간의 재생이 원활하게 이 세포들로부터 정상적인 hepatocyte가 만들어 짐을 증명할 수 있었다(Theise et al., 1999; Alison et al., 2000; Danet et al., 2002).

그밖에 실험들을 살펴보면 피부 세포 재생, 허파 재생, 위장, 콩팥 그리고 신경조직 분화에 이르는 다양한 역동성을 보여주는 연구결과들이 발표되었다. 성체줄기세포의 역동성을 증명하고 이를 임상 적용하기에는 아직 기술적인 문제가 많이 있다. 따라서 앞으로의 과제는 이러한 줄기세포를 탐지할 마커 개발이 시급하고, 내재된 세포와의 적합성 또는 상호작용 및 어울림 문제 또한 성공적인 이식과 재생 연구에 큰 과제라고 할 수 있다.

결 론

재생공학이란 학문이 최초로 시도된 시기는 중세 유럽에서 흑인 노예의 다리를 절단하여 주인의

다리와 교체 접합하여 주인을 살렸다는 한 장의 초상화 및 기록에서 찾아볼 수 있다. 이는 외과학으로 발전하여 지금의 의술이 되었다. 그러나 줄기세포라는 개념 및 이에 대한 연구들이 진행되면서 이미 50여 년 전에 백혈병 치료를 위한 골수 줄기세포의 이식에 대한 시도들이 진행되어 왔다. 또한 면역학이 동시에 발달하면서 줄기세포 연구에 많은 좋은 성과들이 실험쥐 또는 일부 사람에게서 치료의 예를 보여주고 있다. 최근 백혈병 치료에는 골수 이식이 보편화된 줄기세포 치료술로 생존율 또한 어느 다른 질환보다 높은 편이다.

그리고 배아 줄기세포에 비하여 분화능이 떨어진다는 단점 또한 MAPC에 의하여 가설이 깨지고 있다. 본 총설에서는 성체 줄기세포를 이용한 재생공학의 실제 연구에 및 임상에 관한 여러 가지 상황을 설명하고 있으며 이렇게 높은 응용 가능성에 대한 검토 및 문제점을 지적하고 동물산업에 있어 이러한 재생공학과 관련된 점을 서술하였다. 일반적으로 결론 지어보면 성체 줄기세포는 각기 다른 조직 안에 존재하는 특이한 줄기세포의 형태로 볼 수 있으며 이를 동물 모델을 통하여 검증하는데 동물산업의 큰 분야가 될 수 있을 것이라 사료된다. 그리고 동물 모델을 이용한 세포대 세포 융합기술을 좀 더 발전시킬 수 있을 것이라 생각되고 이것이 해결된다면 면역억제 또는 면역거부 반응의 문제를 좀 더 쉽게 해결 할 수 있을 것이다. 또한 성체 줄기세포는 유전적으로 재프로그래밍이 가능한 세포라 확신한다. 만일, 이것이 특정 환경에 노출되거나 또는 손상된 부위로 이동하였을 때 인위적으로 특정 환경을 조성시켜 준다면 우리가 원하는 조직의 재생 및 조직 거부 반응을 없앨 수 있으면서 transdifferentiation도 가능하다고 생각되며 이러한 결과들이 현재 발표되고 있다. 마지막으로 전능성을 가지고 있는 세포는 성체가 계속 세포 분열을 하는 한 존재한다고 생각한다(Wilmot et al., 1997). 이는 이 세포를 배반포에 이식했을 때 나타나는 germline chimera 현상을 통하여 설명되었다. 앞으로 동물산업은 이러한 재생공학의 한 부분으로 중요한 역할을 할 것으로 믿어 의심치 않는다. 현재 각기에서 진행되고 있는 이종장기 연구도 중요하지만 넘어야 할 산이 너무 많고 아직은 우리에게 많은

거부감을 가지고 있다. 이러한 연구 방향에서 성체줄기세포의 가능성은 자기이식, 동종이식 또는 융합기술 등이 동물산업에서 동물모델을 통하여 검증되고 안정성이 확보된다면 중요한 연구결과가 될 것이라 생각한다.

참고문헌

1. Ahn S and Joyner AL. 2004. Dynamic changes in the response of cells to positive hedgehog signaling during mouse limb patterning. *Cell* 20;118(4) : 505-516.
2. Alison MR, Poulosom R, Jeffery R, Dhillon AP, Quaglia A, Jacob J, Novelli M, Prentice G, Williamson J and Wright NA. 2000. Hepatocytes from non-hepatic adult stem cells. *Nature* 406 : 257.
3. Al-Khaldi A, Al-Sabti H, Galipeau J and Lachapelle K. 2003. Therapeutic angiogenesis using autologous bone marrow stromal cells : improved blood flow in a chronic limb ischemia model. *Ann Thorac Surg* 75(1) : 204-209.
4. Alonso L and Fuchs E. 2003. Proc. Stem cells in the skin : waste not, Wnt not. *Genes & Development* 15;17(10) : 1189-2001.
5. Brockes JP and Kumar A. 2005. Appendage regeneration in adult vertebrates and implications for regenerative medicine. *Science* 310 : 1919-1923.
6. Bruder SP, Kurth AA, Shea M, Hayes WC, Jaiswal N and Kadiyala SI. 1998. Bone regeneration by implantation of purified, culture-expanded human mesenchymal stem cells. *J Orthop Res* 16(2) : 155-162.
7. Champion DR. 1984. The muscle satellite cell : a review. *Int Rev Cytol* 87 : 225-251.
8. Cohnheim J. 1867. Ueber entzündung und eiterung. *Pathol Anat Physiol Klin Med* 40, 1-79.
9. Danet GH, Luongo JL, Butler G, Lu MM, Tenner AJ, Simon MC and Bonnet DA. 2002. ClqRp defines a new human stem cell population with hematopoietic and hepatic potential. *Proc Natl Acad Sci USA* 99 : 10441-10445.
10. Ferrari G, Cusella-De Angelis G, Coletta M, Paolucci E, Stornaiuolo A, Cossu G, and Mavilio F. 1998. Muscle regeneration by bone marrow-derived myogenic progenitors. *Science* 279 : 1528-1530.
11. Fouillard L, Bensidhoum M, Bories D, Bonte H, Lopez M, Moseley AM, Smith A, Lesage S, Beaujean F, Thierry D, Gourmelon P, Najman A, and Gorin NC. 2003. Engraftment of allogeneic mesenchymal stem cells in the bone marrow of a patient with severe idiopathic aplastic anemia improves stroma. *Leukemia* 17(2) : 474-476.
12. Fuchs S, Satler LF, Kornowski R, Okubagzi P, Weisz G, Baffour R, Waksman R, Weissman NJ, Cerqueira M, Leon MB and Epstein SE. 2003. Catheter-based autologous bone marrow myocardial injection in no-option patients with advanced coronary artery disease : a feasibility study. *J Am Coll Cardiol* 41 : 1721-1724.
13. Grove JE, Bruscia E and Krause D. 2004. Plasticity of bone marrow-derived stem cells. *Stem cells* 22 : 487-500.
14. Gurdon JB and Bourillot PY. 2001. Morphogen gradient interpretation. *Nature* 413(6858) : 797-803.
15. Gussoni E, Soneoka Y, Strickland CD, Buzney EA, Khan MK, Flint AF, Kunkel LM and Mulligan RC. 1999. Dystrophin expression in the mdx mouse restored by stem cell transplantation. *Nature* 401(6751) : 390-394.
16. Harada S, Rodan GA, 2003. Control of osteoblast function and regulation of bone mass. *Nature* 423(6937) : 349-355.
17. Harfe BD, Scherz PJ, Nissim S, Tian H,

- McMahon AP and Tabin CJ. 2004. Evidence for an expansion-based temporal Shh gradient in specifying vertebrate digit identities. *Cell* 118(4) : 517-528.
18. Horwitz EM, Prockop DJ, Fitzpatrick LA, Koo WW, Gordon PL, Neel M, Sussman M, Orchard P, Marx JC, Pyeritz RE and Brenner MK. 1999. Transplantability and therapeutic effects of bone marrow-derived mesenchymal cells in children with osteogenesis imperfecta. *Nat Med* 5(3) : 309-313.
 19. Imokawa Y and Brockes JP. 2003. Selective activation of thrombin is a critical determinant for vertebrate lens regeneration. *Curr Biol* 13(10) : 877-881.
 20. Imokawa Y, Simon A and Brockes JP. 2004. A critical role for thrombin in vertebrate lens regeneration. *Philos Trans R Soc Lond B Biol Sci* 359(1445) : 765-776.
 21. Jiang Y, Jahagirdar BN, Reinhardt RL, Schwartz RE, Keene CD, Ortiz-Gonzalez XR, Reyes M, Lenvik T, Lund T, Blackstad M, Du J, Aldrich S, Lisberg A, Low WC, Largaespada DA and Verfaillie CM. 2004. Pluripotency of mesenchymal stem cells derived from adult marrow. *Nature* 418(6893) : 41-49.
 22. Kanazawa Y and Verma IM. 2003. Little evidence of bone marrow-derived hepatocytes in the replacement of injured liver. *Proc Natl Acad Sci USA* 100 Suppl 1 : 11850-11853.
 23. Koc ON, Day J, Nieder M, Gerson SL, Lazarus HM and Krivit W. 2002. Allogeneic mesenchymal stem cell infusion for treatment of metachromatic leukodystrophy (MLD) and Hurler syndrome (MPS-IH). *Bone Marrow Transplant* 30(4) : 215-222.
 24. Krebsbach PH, Mankani MH, Satomura K, Kuznetsov SA and Robey PG. 1998. Repair of craniotomy defects using bone marrow stromal cells. *Transplantation* 66(10) : 1272-1278.
 25. Lagasse E, Connors H, Al-Dhalimy M, Reitsma M, Dohse M, Osborne L, Wang X, Finegold M, Weissman IL and Grompe M. 2000. Purified hematopoietic stem cells can differentiate into hepatocytes in vivo. *Nat Med* 6(11) : 1229-1234.
 26. Leor J, Amsalem Y and Cohen S. 2005. Cells, scaffolds, and molecules for myocardial tissue engineering. *Pharmacol Ther* 105(2) : 151-163.
 27. Makino S, Fukuda K, Miyoshi S, Konishi F, Kodama H, Pan J, Sano M, Takahashi T, Hori S, Abe H, Hata J, Umezawa A and Ogawa S. 1999. Cardiomyocytes can be generated from marrow stromal cells in vitro. *J Clin Invest* 103 : 697-705.
 28. Mallet VO, Mitchell C, Mezey E, Fabre M, Guidotti JE, Renia L, Coulombel L, Kahn A and Gilgenkrantz H. 2002. Bone marrow transplantation in mice leads to a minor population of hepatocytes that can be selectively amplified in vivo. *Hepatology* 35(4) : 799-804.
 29. Mauro A. 1961. Satellite cells of muscle skeletal fibers. *J Biophys Biochem* 9 : 493-495.
 30. Moss FP and Lebond CP. 1971. Satellite cells as the source of nuclei in muscles of growing rats. *Anat Rec* 170 : 421-435.
 31. Murphy JM, Fink DJ, Hunziker EB and Barry FP. 2003. Stem cell therapy in a caprine model of osteoarthritis. *Arthritis Rheum* 48(12) : 3464-3474.
 32. Muschler GF, Nitto H, Matsukura Y, Boehm C, Valdevit A, Kambic H, Davros W, Powell K and Easley K. 2003. Spine fusion using cell matrix composites enriched in bone marrow-derived cells. *Clin Orthop Relat Res* 407 : 102-18.
 33. Orlic D, Kajstura J, Chimenti S, Limana F, Jakoniuk I, Quaini F, Nadal-Ginard B, Bodine DM, Leri A and Anversa P. 2001. Mobilized bone marrow cells repair the infarcted Heart, improving function and

- survival. *Proc Natl Acad Sci USA* 98 : 10344-10349.
34. Orlic D, Kajstura J, Chimenti S. 2001. Bone marrow cells regenerate infarcted myocardium. *Nature* 410(6829) : 701-705.
 35. Ortiz LA, Gambelli F, McBride C, Gaupp D, Baddoo M, Kaminski N and Phinney DG. 2003. Mesenchymal stem cell engraftment in lung is enhanced in response to bleomycin exposure and ameliorates its fibrotic effects. *Proc Natl Acad Sci U S A* 100(14) : 8407-8411.
 36. Perin EC, Dohmann HF, Borojevic R, Silva SA, Sousa AL, Mesquita CT, Rossi MI, Carvalho AC, Dutra HS, Dohmann HJ, Silva GV, Belem L, Vivacqua R, Rangel FO, Esporcatte R, Geng YJ, Vaughn WK, Assad JA, Mesquita ET and Willerson JT. 2003. Transendocardial, autologous bone marrow cell transplantation for severe, chronic ischemic heart failure. *Circulation* 107 : 2294-2302.
 37. Petersen BE, Bowen WC, Patrene KD, Mars WM, Sullivan AK, Murase N, Boggs SS, Greenberger JS and Goff JP. 1999. Bone marrow as a potential source of hepatic oval cells. *Science* 284 : 1168-1170.
 38. Petersen BE, Goff JP, Greenberger JS and Michalopoulos GK. 1998. Hepatic oval cells express the hematopoietic stem cell marker Thy-1 in the rat. *Hepatology* 27(2) : 433-445.
 39. Prockop DJ, Gregory CA and Spees JL. 2003. One strategy for cell and gene therapy : Harnessing the power of adult stem cells to repair tissues. *Proc Natl Acad Sci USA* 100 : 11917-11923.
 40. Quarto R, Mastrogiacomo M, Cancedda R, Kutepov SM, Mukhachev V, Lavroukov A, Kon E and Marcacci M. 2001. Repair of large bone defects with the use of autologous bone marrow stromal cells. *N Engl J Med* 344(5) : 385-386.
 41. Radtke F and Clevers H. 2005. Self-renewal and cancer of the gut : two sides of a coin. *Science* 307(5717) : 1904-1909.
 42. Rombouts WJ and Ploemacher RE. 2003. Primary murine MSC show highly efficient homing to the bone marrow but lose homing ability following culture. *Leukemia* 17(1) : 160-170.
 43. Roy S, Gardiner DM and Bryant SV. 2000. Vaccinia as a tool for functional analysis in regenerating limbs : ectopic expression of Shh. *Dev Biol* 218(2) : 199-205.
 44. Roy S and Gardiner DM. 2002. Cyclopamine induces digit loss in regenerating axolotl limbs. *J Exp Zool* 293(2) : 186-190.
 45. Saito T, Kuang JQ, Bittira B, Al-Khaldi A and Chiu RC. 2002. Xenotransplant cardiac chimera : immune tolerance of adult stem cells. *Ann Thorac Surg* 74(1) : 19-24; discussion 24.
 46. Stocum D. 2004. Tissue restoration through regenerative biology and medicine. *Adv Anat Embryol Cell Biol* 176 : III-VIII, 1-101, back cover.
 47. Tabata T and Takei Y. 2004. Morphogens, their identification and regulation. *Development* 131(4) : 703-712.
 48. Tanaka EM, Drechsel DN, Brockes JP. 1999. Thrombin regulates S-phase re-entry by cultured newt myotubes. *Curr Biol* 9(15) : 792-9
 49. Terada N, Hamazaki T, Oka M, Hoki M, Mastalerz DM, Nakano Y, Meyer EM, Morel L, Petersen BE and Scott EW. 2002. Bone marrow cells adopt the phenotype of other cells by spontaneous cell fusion. *Nature* 416(6880) : 542-545.
 50. Terai S, Sakaida I, Yamamoto N, Omori K, Watanabe T, Ohata S, Katada T, Miyamoto K, Shinoda K, Nishina H and Okita K. 2003. An in vivo model for monitoring transdifferentiation of bone marrow cells into

- functional hepatocytes. *J Biochem* 134(4) : 551-558.
51. Theise ND, Saxena R, Portmann BC, Thung SN, Yee H, Chiriboga L, Kumar A and Crawford JM. 1999. The canals of Hering and hepatic stem cells in humans. *Hepatology* 30 : 1425-1433.
 52. Theise ND, Nimmakayalu M, Gardner R, Illei PB, Morgan G, Teperman L, Henegariu O and Krause DS. 2000. Liver from bone marrow in humans. *Hepatology* 32 : 11-16.
 53. Tomita S, Li RK, Weisel RD, Mickle DA, Kim EJ, Sakai T and Jia ZQ. 1999. Autologous transplantation of bone marrow cells improves damaged heart function. *Circulation* 100 : II247-II256.
 54. Wagers AJ, Sherwood RI, Christensen JL and Weissman IL. 2002. Little evidence for developmental plasticity of adult hematopoietic stem cells. *Science* 297(5590) : 2256-2259.
 55. Wang X, Foster M, Al-Dhalimy M, Lagasse E, Finegold M and Grompe M. 2003. The origin and liver repopulation capacity of murine oval cells. *Proc Natl Acad Sci USA* 100 Suppl 1 : 11881-11888.
 56. Wang X, Montini E, Al-Dhalimy M, Lagasse E, Finegold M and Grompe M. 2002. Kinetics of liver repopulation after bone marrow transplantation. *Am J Pathol* 161(2) : 565-574.
 57. Weissman IL. 2000. Stem cells : units of development, units of regeneration, and units in evolution. *Cell* 100(1) : 157-168.
 58. Wilmut I, Schnieke AE, McWhir J, Kind AJ and Campbell KH. 1997. Viable offspring derived from fetal and adult mammalian cells. *Nature* 385 : 810-813.
 59. Ying QL, Nichols J, Evans EP and Smith AG. 2002. Changing potency by spontaneous fusion. *Nature* 416(6880) : 545-548.
 60. Young RG, Butler DL, Weber W, Caplan AI, Gordon SL and Fink DJ. 1998. Use of mesenchymal stem cells in a collagen matrix for Achilles tendon repair. *J Orthop Res* 16(4) : 406-413.
 61. 배시현, 양연주, 최종영, 윤승규, 윤건호. 간질환에서 줄기세포의 전망. *조직공학및 재생의학회지* 2005. 2(3) : 226-234.

