

## 연구 결과 개요

최근 Embryonic stem cells (ESCs) 특이적인 전사인자를 이용하여 체세포를 ESCs와 동일한 상태 즉 유도만능줄기세포 (induced pluripotent stem cells, iPSCs)로 reprogramming이 가능하게 되었다. 그러나 특정 체세포에서 특이적으로 발현하는 전사인자들을 도입, 전혀 다른 형질을 가진 adult stem cells로의 직접 리프로그래밍 여부는 아직 알려진 바 없다.

최근 분화된 체세포에 reprogramming 유전자 (Oct4, Sox2, Klf4, c-Myc) 또는 세포 특이적인 전사유전자들을 적용하여 신경세포, 심근세포, 혈액전구세포, 간세포, 외배엽줄기세포로의 직접 리프로그래밍의 유도가 성공적으로 이루어졌다. 기존의 연구에 따르면, 신경세포 특이적인 전사유전자 및 microRNA를 적절히 조합하여 생쥐와 인간의 fibroblast를 다양한 신경세포로 직접 리프로그래밍이 가능함이 밝혀졌다.

이러한 유도신경세포 (induced neurons, iN cells)는 신경세포와 유사한 유전자 발현 양상은 물론 활동전위를 발생시킬 수 있었으며 이 결과는 체외에서 직접 리프로그래밍을 통해 생산된 유도신경세포가 체내 유래 신경세포와 기능적으로도 매우 유사하다는 것을 보여준다. 그러나 자기재생능 (self-renewal) 없는 유도신경세포는 체외에서 일정기간 이상 배양이 어렵고 따라서 충분한 양의 세포를 확보할 수 없기 때문에 직접 리프로그래밍에 관여하는 분자 세포학적 기전을 이해하기 어렵고 나아가 세포치료에 필요한 충분한 양의 세포를 얻어내는 것이 현실적으로 불가능하다. 현재까지 가장 잘 알려진 성체줄기세포인 신경줄기세포 (Neural stem cells; NSCs)는 자기재생능은 물론 신경세포 (neurons), 성상세포 (astrocytes), 희돌기교세포 (oligodendrocytes) 로의 분화능력을 갖추고 있다. 따라서 섬유아세포의 신경줄기세포로의 직접 리프로그래밍은 궁극적으로 신경세포뿐만 아니라 신경 관련 세포들을 대량 확보할 수 있는 기술로 적용 가능하다.

본 연구진은 신경줄기세포 특이적인 전사유전자와 줄기세포 특이적 전사유전자를 적절히 조합하여 fibroblast를 기능성을 구비한 유도신경줄기세포 (induced neural

stem cells, iNSCs)로 직접 리프로그래밍에 성공하였다.

iNSCs는 뇌 조직에서 유래된 신경줄기세포와 형태학적 특성, 자기재생능, 후생학적 상태, 체내와 체외 분화능에서 매우 유사하였다. 또한 본 연구진은 fibroblast에서 iNSCs로의 직접 리프로그래밍이 체세포 특이적인 유전자의 발현이 시간이 지남에 따라 비활성화되는 점진적 방식 (gradual process)으로 이루어짐을 발견하였다. 따라서 이 연구결과는 체세포를 실질적으로 자기재생능과 정상적인 기능성을 겸비한 성체줄기세포로의 직접 리프로그래밍을 유도한 첫 번째 연구사례로 사료된다.

## 용 어 설 명

### 1. 세포줄기세포(Cell Stem Cell)지

- Cell지의 자매지인 Cell Stem Cell지는 줄기세포분야 최고 권위(인용지수 impact factor 26.967)지로서 주로 다양한 줄기세포에 대한 연구내용을 다룬다.

### 2. 배아줄기세포(Embryonic stem cells, ESCs)

- 수정란에서 유래 가능한 줄기세포로서, 전분화능 (pluripotency, 전능성)을 가지고 있어서 우리 몸을 구성하는 모든 종류의 세포로 분화 가능한 세포이다.

### 3. 유도만능줄기세포(Induced pluripotent stem cells, iPSCs)

- 체세포에 4가지 전사 유전자 (Oct4, Sox2, Klf4, c-Myc)를 도입하여 만든 세포로서 전분화능을 비롯한 다양한 측면에서 배아줄기세포와 유사한 세포이다. 2006년 일본 교토대학의 신야 야마나카 연구진이 개발하였다.

### 4. 리프로그래밍(Reprogramming)

- 일반적으로 분화가 이루어진 체세포를 여러 가지 실험적 방법을 이용 다시 배아줄기세포화 시키는 방법이다. 최근 체세포를 전혀 다른 형태의 체세포로 바꾸어 주는 과정 역시 직접 리프로그래밍(Direct reprogramming, Direct conversion, Transdifferentiation)이라고 부른다.

### 5. 신경줄기세포 (neural stem cells, NSCs)

- 뇌조직이나 척수에서 유래 가능한 성체줄기세포로서 자기재생능을 가지며 신경, 성상세포, 희돌기교세포로 분화가 가능한 다능성을 가진다.

## 사 진 설 명

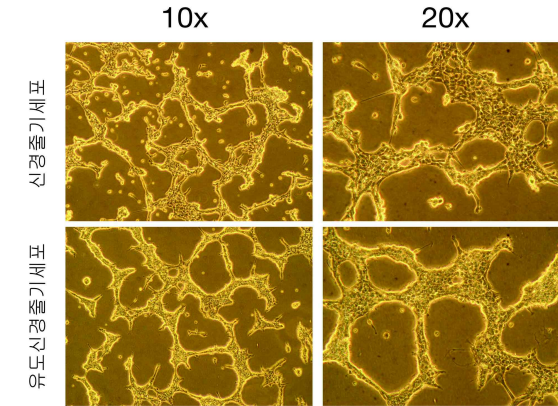


그림 1. 직접 리프로그래밍 기법으로 생산된 유도신경줄기세포. 체외에서 장기간 배양이 가능하여 자기재생능을 획득했음이 증명되었으며, 형태학적으로 뇌조직 유래 신경줄기세포와 매우 유사함.

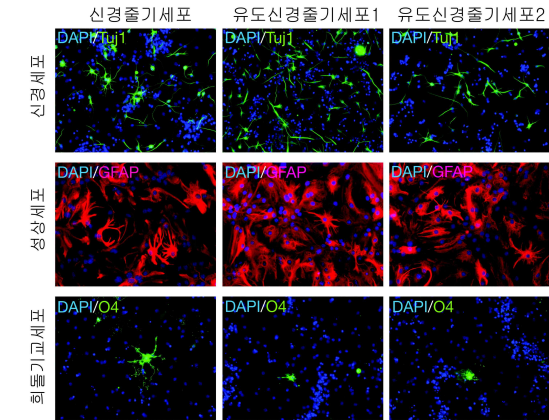


그림 2. 유도신경줄기세포의 체외 분화능. 직접 리프로그래밍을 통해 생산된 유도신경줄기세포가 신경세포, 성상세포, 희돌기교세포로 분화가 이루어져 정상적인 분화능을 가지고 있음이 증명됨.

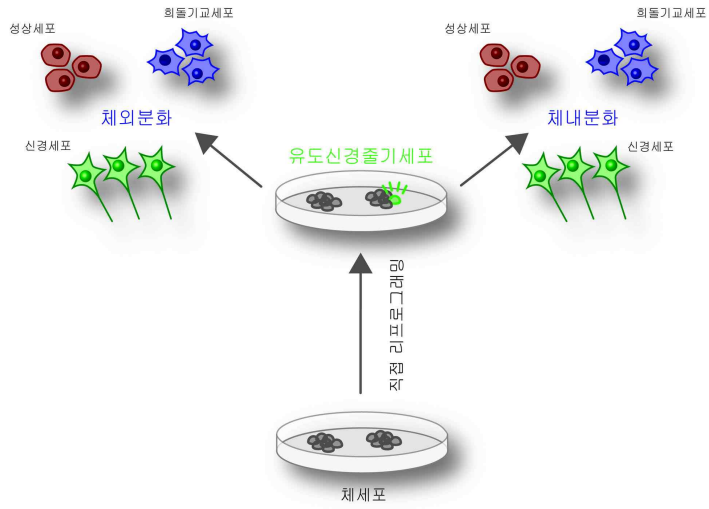


그림 3. 유도신경줄기세포로의 직접 리프로그래밍 기법 모식도.  
 체세포에 신경줄기세포 특이적인 유전자를 도입, 체외와 체내에서 정상적인 분화  
 능을 가진 유도신경줄기세포의 생산이 이루어짐.



(사진설명) 한동욱 교수(왼쪽)가 학생에게 유전자 클로닝 과정을  
 설명하고 있다.



(사진설명) 한동욱 교수(왼쪽 세 번째) 연구팀

## 한동욱 교수 이력 사항

### 1. 인적사항

- 소 속 : 건국대학교 의학전문대학원 줄기세포교실
- 전 화 : 02-2049-6222
- e-mail : dwhan@konkuk.ac.kr



### 2. 학력

- 1994-2001 건국대학교 학사 (축산학)
- 2001-2003 건국대학교 석사 (가축번식학)
- 2005-2008 건국대학교 박사 (생명공학)

### 3. 경력사항

- 2008 - 2011 독일 Max Planck 연구소, 박사후 연구원
- 2011 - 현재 건국대학교, 총장석학교수
- 2011 - 현재 건국대학교 의학전문대학원 줄기세포교실 부교수

### 4. 전문 분야 정보

#### - 연구 분야

- 1) 생쥐의 배아줄기세포와 외배엽줄기세포, 인간 배아줄기세포를 기반으로 하는 전분화능의 기작에 대한 연구
- 2) 유도만능줄기세포의 생산과 역분화 기전에 대한 연구
- 3) 유도만능줄기세포를 이용한 신약개발과 질병발생 기작에 대한 연구
- 4) 체세포를 다른 형태의 체세포 혹은 성체줄기세포로 직접 리프로그래밍을 유도하기 위한 연구
- 5) 직접 리프로그래밍 기법을 이용 임상수준의 유도만능줄기세포와 성체줄기세포의 생산에 대한 연구
- 6) 역분화 과정과 생식세포의 발달, 분화과정 그리고 개체의 발달과정에서 수반되는 후생유전학적 리프로그래밍의 기작에 대한 연구