

## 이비인후과 영역에서의 줄기세포 연구

가톨릭대학교 의과대학 강남성모병원 이비인후과학교실  
김 성 원 · 박 경 호

### Stem Cell Research in Otolaryngology

Sung Won Kim, MD and Kyoung Ho Park, MD

Department of Otolaryngology-HNS, The Catholic University of Korea, College of Medicine, Seoul, Korea

#### 서 론

줄기세포란 자기 재생(self renewal)과 특정 세포로의 분화가 가능한 세포를 말한다. 모든 세포의 근간이 된다는 뜻에서 간(幹)세포, 줄기세포, 만능세포, stem cell 이라고도 불린다. 줄기세포는 그들 자신이 체내의 어느 특정 위치에서도 특정 조직 또는 세포로 정확히 대체할 수 있는 독특한 특징을 지닌다. 그리고 이들은 특정세포 형태의 전구 세포를 만들 수도 있다. 또한 잠복 형태로 조직 내에 존재하면서 특정한 상황에서 줄기세포의 활성으로 늙거나, 죽거나, 혹은 손상된 세포를 대체하여 조직의 기능을 유지한다. 이러한 특성을 이용하여 일반적인 치료로는 완치가 어려운 난치성 혈액질환, 면역학적 질환, 그리고 중추신경계 질환 등에서 줄기세포를 이용한 치료가 활발하게 이루어지고 있고, 괄목한 만한 성과가 보고되고 있다.

최근 이비인후과 질환과 관련해서도 줄기세포에 대한 많은 연구가 이루어지고 있으며, 특히 난청에 대하여는 배아줄기세포의 이식을 통해 청각회복과 유모세포의 재생이 보고되어 향후 줄기세포를 이용한 세포 치료 가능성을 보여 주었다.

본 논문에서는 현재 이비인후과 영역에서 이루어지고

있는 줄기세포 연구와 그 결과들에 대해 소개해 보고자 한다. 이를 통해 줄기세포를 이용한 이비인후과의 난치성 질환에 대한 세포 치료 임상적 적용과 조직 공학적 기법을 이용한 조직이나 장기 재생에 대한 가능성을 알아 보고자 한다.

#### 본 론

##### 비과 영역에서의 줄기세포 연구

비과 영역에서의 줄기세포 연구는 주로 후각과 관련하여 이에 대한 세포 치료를 목적으로 하여 이루어 지고 있다.

후각상피(olfactory epithelium)는 후각 수용체 신경원 세포(olfactory receptor neuron)이 있는 신경성 상피 조직으로, 여기에 존재하는 줄기세포나 전구세포들에 의해 일생 동안 지속적인 후각 수용체 신경원 세포의 재생이 이루어 지게 된다. 이러한 후각상피는 태아의 중추신경계를 이루는 신경 상피와 유사하며 두개강 내에 존재하는 신경 줄기세포나 전구세포들에 비해 접근이 용이해서 자가 세포치료(autologous cell therapy)를 위한 효과적인 신경세포 공여부위로 연구가 진행되어 왔고, 인체의 발달과 성체신경계통의 재생에 대한 줄기세포 활동과 역할, 신경발생을 조절하는 내외적 인자들의 작용을 연구하는 훌륭한 모델로 이용되고 있다.<sup>1,2)</sup>

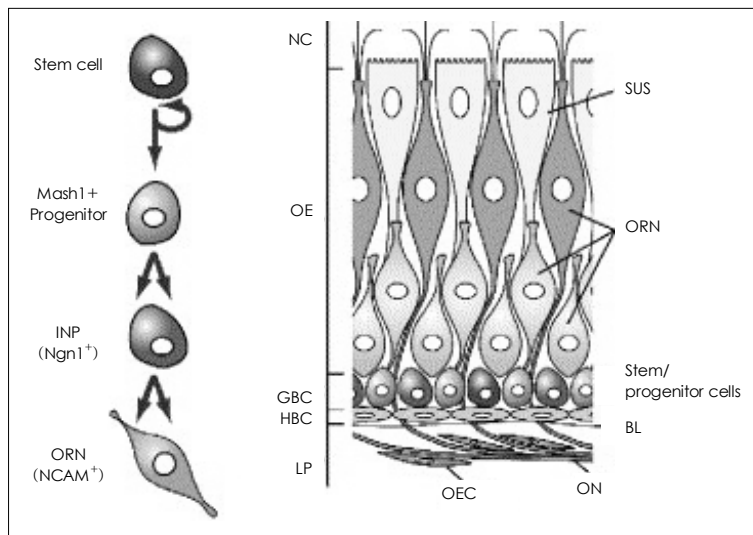
설치류 후각상피 줄기세포에 대한 연구에서, 후각상피의 기저부위에 위치하는 줄기세포들이 느리게 분열을 진행하여 이 부위 줄기세포의 수를 유지하고, 후각 수용체

교신저자 : 박경호, 137-701 서울 서초구 반포동 505  
가톨릭대학교 의과대학 강남성모병원 이비인후과학교실  
전화 : (02) 590-4933 · 전송 : (02) 595-1354  
E-mail : khpent@catholic.ac.kr

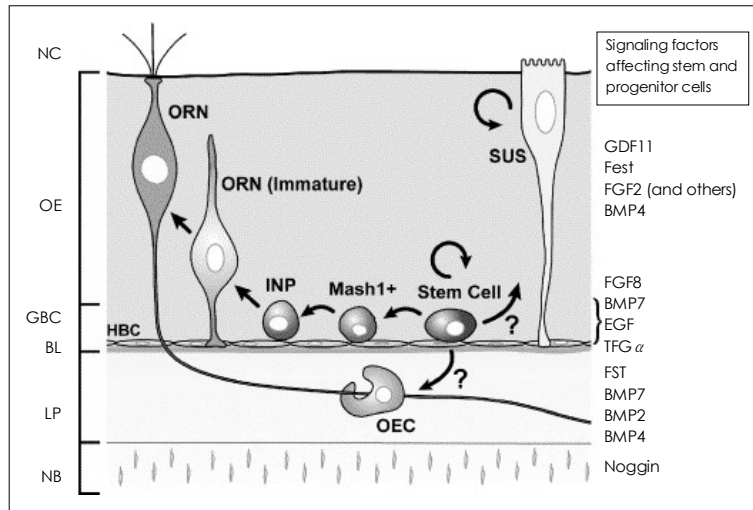
신경원으로 분화하는 전이 증폭 전구세포(transit amplifying progenitors ; *Mash1*-expressing progenitor, *Ngn1*-expressing immediate neuronal precursor)로 분화하여 이들 전이 증폭 전구세포의 수를 유지한다고 알려져 있다(Figs. 1 and 2).<sup>1)</sup> 이들 줄기세포들은 두 가지의 신경교세포들인 Sustentacular cell과 Olfactory ensheathing cell로도 분화할 수 있고, 구형기저세포(globose basal cell)의 형태로 존재하지만, 세포들의 위치와 유사분열 활동만으로는 줄기세포를 동정(identification)할 수 없으며, 줄기세포의 특수한 분자 표지자를 이용한 방법으로 구별할 수 있다(Figs. 1 and 2).<sup>1)</sup> 수평기저세포(horizontal basal cell)는 keratin intermediate filaments와 intercellular adhesion molecule(ICAM1)과 수많은 integrin이 발현되지만 휴지기에 있는 세포로 신경 줄기세포라기 보다는 높은 분화력을 갖는 세포들로서 줄기세포들이 후각 수용체 신경원 세포로 분화할 수 있도록 미세 환경을 조절하는 조력자의 역할을 하게 된다(Figs. 1 and 2).<sup>1)</sup> 그러나, 사람의 후각상피에 위치하는 세포들은 설치류의 수평기저세포와 구형기저세포와 같은 형태학적인 구분은 힘들고 이들 두 가지 세포의

특성을 모두 갖게 된다.<sup>3-6)</sup>

Calof 등<sup>7)</sup>이 포유류 후각 상피의 *in vitro* 배양 모델을 연구한 이래 후각 상피 유래 신경줄기세포에 대한 여러 연구들이 진행되었다. Wolozin 등<sup>8)</sup>은 사람의 후각 상피에서 세포를 분리 배양하여 clone을 형성시켰는데, 이 세포들은 신경전구세포나 줄기세포의 특징인 neuron-specific enolase, olfactory marker protein, neurofilament, growth associated protein 43에 양성이었으며, glial fibrillary acidic protein, keratin에 양성인 비신경성 세포의 특징도 보여 신경정신질환의 병태생리 연구를 위한 후각 상피 세포 배양의 유용성을 보고하였다. Pixley 등<sup>9)</sup>은 설치류 후각 상피에서 분리한 세포를 이용한 실험에서 neuron specific tubulin을 이용한 면역조직화학염색으로 후각 수용체 신경원을 동정하여, 줄기세포 존재의 가능성을 제시하였다. MacDonald 등<sup>10)</sup>은 FGF2가 성인이나 태생기 설치류 후각 상피의 외식편 배양(explant culture)에서 신경분화를 촉진하는 인자로 작용한다고 보고하였으며, Gong 등<sup>11)</sup>은 무혈청 배지에서 사람과 태생기 설치류 후각상피 유래 세포들을 배양하여 olfactory marker protein을 표지하는 후각 수



**Fig. 1.** Scheme of the neuronal differentiation pathway and histological arrangement of cells in mature OE. Neuronal stem cells give rise to transit amplifying progenitors that express *Mash1*, followed by immediate neuronal precursors (INPs), which express *Ngn1*. The INP divides and daughter cells differentiate into ORNs, which are distinguished by NCAM expression. SUS : Sustentacular cells, adjacent to the nasal cavity, ORN : olfactory receptor neuron layers, GBC : globose basal cell layer, containing stem cells and committed neuronal progenitors (*Mash1*+ progenitors and *Ngn1*+INPs), HBC : horizontal basal cell layer, LP : lamina propria, OEC : olfactory ensheathing cells, ON : olfactory nerve (axons of ORNs) (Exp Cell Res 2005;306:309-316).



**Fig. 2.** A model of the OE neural stem cell and its derivatives, plus the extrinsic factors that regulate stem and progenitor cells within the OE microenvironment. Stem cells self-renew and also give rise to *Mash*<sup>+</sup> progenitors, which will eventually give rise to ORNs, through an INP stage (neuronal fate). OE stem cells may also give rise to SUS and OEC cell lineages (glial fates). HBCs may be an important part of the OE stem cell niche, creating a neurogenic environment for the adjacent basal layer where stem cells reside. Signaling molecules (both proneurogenic and antineurogenic) are found in different regions : GDF11, Fst, FGF2, and BMP4 found throughout OE ; FGF8, BMP7, EGF, and TGF- $\alpha$  in the basal compartment ; Fst, BMP7, BMP4, BMP2, and noggin in the LP and/or developing nasal bone (NB) (Exp Cell Res 2005;306:309-316).

용체 신경원으로 분화시켰다. Sicard 등<sup>12)</sup>은 설치류의 비중격 후각 상피에서 분리한 세포들을 상피성장인자 (epidermal growth factor)를 포함한 무혈청 배지에서 배양하여 면역조직화학 염색으로 SUS1 양성인 지지세포와 keratin 양성인 수평기저세포가 자라는 것을 확인하였고, 이 세포들을 계대배양하거나 기계적인 자극을 가한 후에 형태와 면역학적으로 분화를 관찰하였을 때 새롭게 형성된 양극성 세포들이 S100, Glial fibrillary acidic protein (GFAP<sup>-</sup>), neural cell adhesion molecule (N-CAM<sup>+</sup>), microtubule-associated protein 5 (MAP5<sup>+</sup>)에 양성 조건을 보여 후각 수용체 신경원 세포가 비신경성 전구세포인 keratin 양성 수평기저세포로부터 분화될 수 있다고 보고하였다. 무혈청 배지에서 후각상피의 기저세포와 지지세포를 배양한 실험에서 fibroblast growth factor 2 (FGF2)는 구형기저세포의 증식을 유도하고, tumor growth factor beta 2 (TGF $\beta$ 2)는 구형기저세포가 신경원 세포로 분화되는 것을 촉진하며 platelet derived growth factor (PDGF)는 분화된 신경원의 생존을 증진시키는 역할을 하며,<sup>13)</sup> 후각 상피 세포의

*in vitro* 배양 시 가해진 기계적인 자극에 의해서도 신경 전구세포들이 후각 수용체 신경원세포로 분화되어 후각 상피의 손상에 대한 신경 재생의 기전으로 설명될 수 있다.<sup>4)</sup>

내시경하에서 상비갑개에 있는 점막을 생검하는 방법이 가장 효율적으로 신경 전구세포나 줄기세포를 분리해 내는 방법으로 공여자의 후각 손상없이 안전하게 시행할 수 있는 방법으로 알려져 있으며,<sup>14)</sup> Viktorov 등<sup>15)</sup>은 사람 후각상피의 일차 단층배양에서 anti-nestin antibody에 반응하는 줄기세포를 확인하였고, 혈청함유 배지에서 신경성장인자인 FGF2와 NGF (nerve growth factor)를 첨가하여 배양했을 때 신경구 (neurosphere) 형성을 관찰하였는데, 신경구에서 분리한 세포들을 NGF 없이 장기간 배양해도 분화된 신경원으로 분화되는 것을 관찰하여 줄기세포에서 분화된 신경교세포에서 분비되는 성장인자에 의해 후각 수용체 신경원이 분화될 수 있다고 하였다. 그러나 후각 줄기세포나 전구세포들을 성장인자로 자극하면서 부유구 (free-floating sphere) 형태로 배양하면 후각 상피 줄기세포나 전구세포의 내재적인 성질로 인해 증식이 매우 느려 이러한 한계를 극

복하는 것이 향후 신경 줄기세포의 공급원으로서 후각 상피의 이용을 가능하게 할 것이다.<sup>4)</sup>

**두경부 영역에서의 줄기세포 연구**

두경부 영역에서의 줄기세포 연구는 두경부암과 관련한 종양줄기세포(cancer stem cell) 연구와 이를 이용한 치료에 중점을 두고 있으며, 이와 함께 두경부에 존재하는 성체줄기세포 그리고 두경부 수술 후의 조직 재건과 관련된 조직 재생을 위한 줄기세포 연구가 이루어지고 있다.

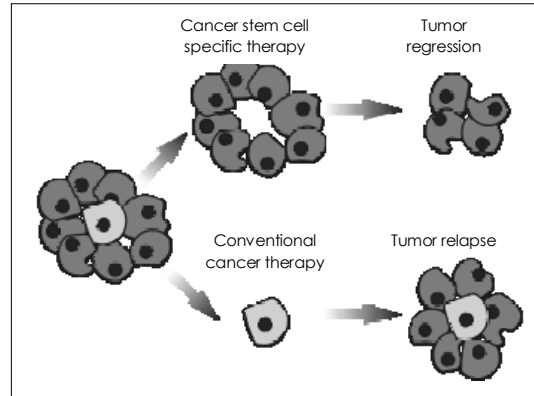
**성대 줄기세포에 대한 연구**

Kanemaru 등<sup>16)</sup>은 골수유래 중배엽줄기세포를 형광 물질로 표시한 뒤 1% hydrochloric acid atecollagen과 함께 성대에 주사하고 2개월 후에도 형광 물질로 표시된 다량의 중배엽줄기세포가 존재하는 것을 관찰하여 주사된 중배엽줄기세포가 증식하여 조직재생에 관여한다고 보고하여 성대 질환에 자가줄기세포 치료의 가능성을 보고하였고, 많은 수의 줄기세포나 전구 세포들이 포함되어 있는 side population cell (SP cell)이 성대 내에 존재하는 것이 밝혀졌으며,<sup>17)</sup> 후두근육에서 분리한 근육 줄기세포가 대둔근에서 분리한 체근육 줄기세포보다 증식 정도가 높은 것으로 알려져 있어 성대에 위치하는 근육줄기세포를 이용한 성대 재생에 대한 연구가 시도되고 있다.<sup>18)</sup>

**Cancer stem cells in head & neck cancer**

종양줄기세포(cancer stem cell, CSC)은 종양세포의 아집단(subpopulation) 중에서 줄기세포와 같은 특징을 가지는 세포군들은 지칭하며, 종양을 형성하는 능력을 가지고 있다. 종양 내 이러한 줄기세포로 인해 일반적인 항암치료에도 불구하고 재발과 전이를 일으켜 새로운 종양을 형성한다고 알려져 있다. 따라서 종양줄기세포를 목표로 하는 치료를 개발하여 특히 전이성 암에서의 생존율과 삶의 질을 향상시키고자 하는 노력이 이루어지고 있다(Fig. 3).

최근에는 두경부 편평상피암에서도 종양줄기세포가 분리되어 보고되었고, 유용한 표지자(surface marker)가 제시되었다. 그러나 종양 형성과정에서의 분자 수준



**Fig. 3.** Conventional chemotherapies kill differentiated or differentiating cells, which form the bulk of the tumor but are unable to generate new cells. A population of cancer stem cells, which gave rise to it, could remain untouched and cause a relapse of the disease. By selectively targeting cancer stem cells, tumors will regress without relapse.

에서의 기전과 종양줄기세포에 대한 표지자 확인과 세포 수준의 치료를 위한 기전에 대한 연구가 필요하다.<sup>19,20)</sup>

**두경부 영역의 조직 공학과 재생의학**

두경부암 수술 후의 장애나 선천적인 장애가 있는 경우 가장 좋은 치료방법은 자가 조직의 이식을 이용해 재건하는 것이다. 그러나 공여부의 한계로 그 결과들은 제한적이다. 그래서 줄기세포와 조직 공학, 유전자 치료를 이용한 재생의학적 방법을 통해 수술 후 혹은 선천적 장애에서의 그 이용이 기대되고 있다.

특히 피부, 골 조직, 연골을 이용한 연구와 임상적 적용이 이루어지고 있다. 일부 연구에서는 큰 성과를 거두고 있는 있는데 그 예로서 선천성 이개 결손에서의 이개 재건, 기관 연골의 재건 그리고 조직 공학적 지지체를 이용한 하악골 재건 등이 보고되고 있다.<sup>21,22)</sup> 이와 함께 두경부암에서의 방사선 치료 후의 발생한 구강 건조의 치료를 위해 줄기세포, 성장인자, 그리고 유전자 치료 방법을 이용한 침범의 기능적 재건도 시도되어지고 있다.<sup>23)</sup>

**이과 영역에서의 줄기세포 연구**

이과적 줄기세포 연구는 주로 난청에 대한 세포 치료와 관련하여 줄기세포의 이식과 유전자 치료, 그리고 고막과 내이에 존재하는 내재줄기세포(somatic stem cell)

에 대한 연구와 이를 이용한 세포 치료 연구가 큰 줄기를 차지하고 있다.<sup>24)</sup> 줄기세포를 이용한 조직 공학적 연구는 앞서 언급한 바와 같이 이개 재건을 위한 연골 형성 등에 관한 연구 결과들이 보고되고 있다.

Somatic stem cell in the ear

포유류에서 후천적으로 발생한 난청은 와우에서 일어난 감각세포의 비가역적 소실에 의하며 난청에 의한 장애는 영구적이라 알려져 있다. 반면 손상된 전정 기관에서는 일부지만 새로운 유모세포의 재생이 일어난다고 알려졌다. 그러나 일련의 연구에서 전정기관 외에 청각 기관에서도 줄기세포가 존재한다는 사실이 알려졌다.

Li 등<sup>25)</sup>은 평형기관인 난형낭반의 감각신경세포층에서 줄기세포가 존재함을 처음으로 증명하였다. 이들 줄기세포들은 다른 줄기세포와 같이 자가 재생(self-renewal)이 가능하였고, 또한 특정 세포로의 분화 능력을 가진 구(sphere)를 형성하였고 유모세포로도 분화가 되었다. 이와 함께 *in vitro*와 *in vivo* 실험에서 외배엽인 신경세포뿐만 아니라 심장, 간, 신장 등의 내배엽 및 근육과 같은 중배엽 기원의 세포로도 분화가 가능하였다. 이는 난형낭반에서 분리한 줄기세포가 다잠재능성(pluripotent)을 가졌으며 배양 조건에 따라 다양한 세포로의 분화를 유도할 수 있어 매우 중요한 의미를 가진다.

Malgrange 등<sup>26)</sup>과 Wang 등<sup>27)</sup>은 갓 태어난 rat (P0)의 organ of Corti에서 성체줄기세포를 분리 배양하여 보고하였다. 이들은 줄기세포의 표지자 중의 하나인 nestin에 양성 반응을 보이는 otosphere를 형성하였고, myosin VIIA 양성인 유모세포와 p27(KIP1) 양성인 supporting cell로 분화되는 것을 관찰하였다. 이들 연구는 postnatal organ of Corti에 줄기세포가 존재하는 것을 확인한 것이며, 이로부터 유모세포와 supporting cell의 재생이 이루어지는 것을 보여주어 와우의 재생 능력 가능성을 보여주었다. 그러나 출생 후 시간 경과에 따라 그 수가 점차 감소하며 일정 시기 이후에는 발현되지 않는다고 하였다.<sup>28)</sup>

Helge Rask-Andersen<sup>29)</sup>와 Bostrom 등<sup>30)</sup>은 기니아 피그와 인간의 와우신경절(spiral ganglion)에서 특이적인 신경원세포와 신경교세포로 분화될 수 있는 신경줄기세포를 분리 배양하는데 성공하였다. 배양 과정에

서 얻어진 신경줄기세포는 신경구(neurosphere)의 형태를 가지고 있었으며, 줄기세포의 표지자인 nestin과 BrdU에 양성 반응을 보였다. 내이 특이적인 신경원세포(neuron)와 신경교세포(Schwann cell)로 분화되는 것을 형광면역화학검사 등을 통해 확인하였다. 그리고 이들 분화된 세포들은 신경절 형태의 신경세포군을 형성함을 video microscope 이용하여 확인할 수 있었다. 이와 같이 내이의 청각기관과 전정기관에는 제한된 수와 능력을 가지지만 내재된 성체줄기세포가 존재한다. 이 줄기세포는 출생 후 점진적으로 소실된다는 점과 손상된 조직에서 제한된 회복을 보이지만 이를 이용하여 세포 재생과 기능적 회복을 시도할 수 있는 가능성을 시사하고 있다.

최근 저자는 내이의 감각기관 외에 기니아 피그의 고막에서도 성체신경줄기세포를 분리 배양하여 보고하였고, 이 역시 신경세포들로 분화가 가능하였으며 자기 재생이 가능하였다(Fig. 4).<sup>31)</sup> 시료의 채취가 어렵고 사람에게 줄기세포 연구를 위해 실제로 적용하기에는 많은 장애를 유발할 수 있는 내이 기관보다 손쉽게 줄기세포를 얻을 수 있으며 면역학적으로도 유리한 자가 고막을 이용한 세포치료 연구가 기대되며, 이러한 고막에서의 줄기세포 분리 배양은 향후 임상적으로도 매우 유용한 줄

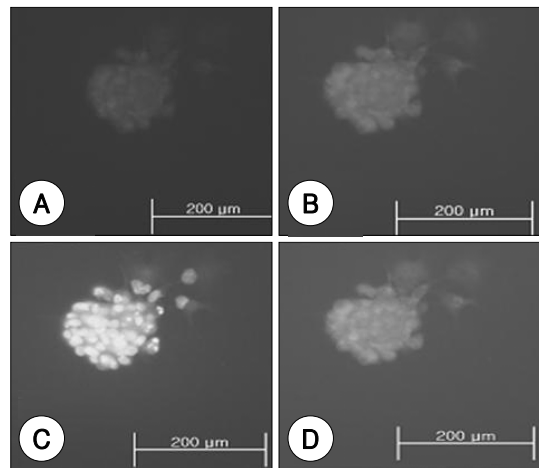


Fig. 4. Cultured cells from guinea pig tympanic membrane after 3 passages in neurosphere medium (×200). Bromodeoxyuridine (BrdU, red, A) & nestin (green, B) staining for neurospheres. Nuclear staining by 4,6-diamidino-2-phenylindole (DAPI) in blue (C). Neurosphere co-expressed both markers, BrdU and nestin (merged, D).

기세포의 공급원이 되어줄 것으로 생각된다.

#### 난청에 대한 줄기세포치료 연구

줄기세포를 이용한 난청에 대한 치료 연구는 활발히 이루어지고 있으며 배아줄기세포를 이용한 연구에서는 이식 후 청각학적 기능 회복이 보고되고 있다. 그리고 앞서 언급한 바와 같이 내이에 존재하는 성체줄기세포에 대한 연구와 성체신경줄기세포, 그리고 골수의 간엽줄기세포를 이용한 임상 연구가 활발하다.

먼저 중추신경계의 해마의 치상핵이나 뇌실 주위에서 분리한 성체신경줄기세포를 이용하여 난청 동물 모델에 시행한 이식 실험에서 이식된 줄기세포가 감각상피층과 와우신경절 등에서 생착되었고, 생착 부위에 특이적인 세포로 분화됨을 확인하였다.<sup>32,33)</sup> 그러나 실제적으로 중추신경계에서 줄기세포를 얻기가 어렵다는 문제와 동종 세포 이식의 경우 면역학적 거부 반응 등의 문제가 있어 임상적으로 적용하기에는 한계가 있을 것으로 보인다.

골수에 존재하는 간엽줄기세포가 중배엽성의 세포뿐만 아니라 외배엽인 신경세포로 분화될 수 있음이 밝혀져 난청환자에 대한 치료 연구에 이용될 수 있음을 보여주었다.<sup>34,35)</sup> 난청 동물 모델에서 와우 내에 이식된 골수 간엽줄기세포는 와우의 다양한 부위 즉 scala tympani, scala vestibuli, spiral ligament, stria vascularis, modiolus, spiral ganglion, 와우 신경 등에 생착 되었으며, 일부 생존된 세포들은 신경원세포와 신경교세포 특이 표지자가 발현되어 이들이 기관 특이적인 신경 세포로 분화가 될 수 있음을 알 수 있었다. 따라서 자가 간엽줄기세포의 생존과 이동 그리고 분화는 각종 내이 질환에서 치료적 목적으로 사용될 수 있는 가능성을 보여주었다.<sup>36)</sup> 또한 최근의 일부 연구 결과에서는 골수의 조혈모세포도 그 자체의 paracrine effect를 통해서 허혈성 손상을 입은 와우에 대해 유모세포 피사를 방지할 수 있다는 논문이 발표되어 조혈모세포가 난청에 대한 새로운 세포치료의 연구 대상으로 부각되었다.<sup>37)</sup>

배아 줄기세포를 이용한 난청에 대한 세포치료 연구는 Li 등과 Ito 등에 의해 많은 연구 성과가 보고되었다. Li 등은 쥐 수정란의 배아줄기세포로부터 내이 전구세포(inner ear progenitor cell)로 분화시키고 이로부터 내이에 특이적인 신경세포와 유모세포로 분화시키는데

성공하여 이를 보고하였다.<sup>38)</sup> 이들 전구세포와 분화된 세포들은 발생 과정 중에 나타나는 내이 유모세포 특이 표지 유전자(hair cell specific marker gene)를 가지고 있었고, 유모세포의 특징적인 표지자인 transcription factor Math 1 (murine atonal homologue 1)과 유모세포의 발생과 성숙, 유지에 필요한 Brn3.1이 발현되었다. 그리고 유모세포의 구조와 관계된 단백질인 myosin VIIA, parvalbumin 3, espin 등도 발현하였다. 따라서 이러한 결과들은 배아줄기세포를 이용하여 유모세포의 재생을 시도할 수 있다는 것을 보여주었다. 이와 함께 Ito 등<sup>39)</sup>은 배아의 뇌 조직(해마, hippocampus)으로부터 신경 줄기세포를 분리, 배양하여 이들을 실험적으로 난청 동물 모델에 주입하여 신경세포의 재생과 줄기세포의 생착을 확인하고, 이들로부터 내이 특이적인 세포들로 분화됨을 확인하여, 배아로부터 얻은 중추신경계의 신경 줄기세포가 내이 내에서 유모세포로 분화할 수 있음을 확인하는데 큰 의미가 있다고 할 수 있다.

이와 같이 유모세포의 재생과 함께 와우신경절(spiral ganglion) 내의 신경원세포의 재생이 난청에 대한 세포 치료 연구에 있어 중요한 목표가 될 수 있다. 배아줄기세포로부터 얻은 신경줄기세포를 이용한 이식 실험에서 이식된 줄기세포가 와우신경절에 생착되며, 이렇게 생착된 줄기세포들은 신경원세포와 신경교세포(Schwann cell)로 분화됨이 증명되었다.<sup>40)</sup> 그리고 이들 세포들에서 신경성장인자의 발현이 증가됨이 확인되었으며, 이와 같은 신경줄기세포 이식에 의한 와우의 기능적 회복은 신경원세포의 증가에 기인할 수도 있으나 신경교세포에 의한 신경성장인자(neurotrophic factor) 분비와 관련이 있을 수 있다고 알려져 있다.<sup>41)</sup> 실제로 신경원세포의 생존과 성장에 있어 신경교세포의 존재가 필수적이며 이들로부터 분비되는 신경성장인자가 신경 자체의 활성화와 기능적 유지에 필수적이다.

따라서 줄기세포의 이식에 따른 해부학적 세포 재생과 기능적 회복은 줄기세포 자체의 생착과 내이 특이적인 세포로의 분화, 그리고 세포 융합(fusion) 등을 통하여 이루어지며 이와 함께 줄기세포 자체와 분화된 세포에 의한 지속적인 신경성장인자의 국소적 공급으로 줄기세포 이식에 따른 소기의 목적을 달성할 수 있다고 생각된다.

## 결론

최근 이비인후과 영역에서도 줄기세포를 이용한 난치성 질환의 치료를 위한 연구가 활발히 이루어졌으며 일부에서는 임상 적용을 위한 단계에 도달하였다. 향후 기존의 치료법에 더하여 줄기세포를 이용한 치료가 환자들의 삶의 질을 향상시킬 수 있으리라 생각된다.

그러나 아직까지는 줄기세포를 이용한 치료를 사람에게 적용하기에는 해결해야 할 많은 장애물이 남아있다. 이에 대해서는 보다 많은 연구가 필요하며, 치료에 따른 기능적, 해부학적 치료 결과를 객관적으로 판단할 수 있는 방법의 개발도 필요하다. 또한 줄기세포 치료에 따른 부작용과 합병증에 대한 대비책을 마련하는 것도 중요하다. 그리고 현실적으로 줄기세포를 이용한 치료가 이루어질 수 있는 법적, 제도적 장치를 마련하는 것도 시급히 이루어져야 하며, 배아줄기세포와 관련해서는 윤리적인 문제의 동의가 필요하리라 생각된다.

**중심 단어** : 이비인후과 · 줄기세포.

### ■ 감사문

본 논문은 2007년 가톨릭대학교 세포치료사업단 연구비의 지원으로 이루어져 이에 감사 드립니다.

### REFERENCES

- 1) Beites CL, Kawaguchi S, Crocker CE, Calof AL. Identification and molecular regulation of neural stem cells in the olfactory epithelium. *Exp Cell Res* 2005;306:309-16.
- 2) Barraud P, He X, Caldwell MA, Franklin RJ. Secreted factors from olfactory mucosa cells expanded as free-floating spheres increase neurogenesis in olfactory bulb neurosphere cultures. *BMC Neurosci* 2008;18:24.
- 3) Hahn C, Han L, Rawson NE, Mirza N, Borgmann-Winter K, Lenox RH, et al. In vivo and in vitro neurogenesis in human olfactory epithelium. *J Comp Neurol* 2005;483:154-63.
- 4) Feron F, Mackay-Sim A, Andrieu L, Matthaehi KI, Holley A, Sicard G. Stress induces neurogenesis in non-neuronal cell cultures of adult olfactory epithelium. *Neuroscience* 1999; 88 (2):571-83.
- 5) Savchenko EA, Andreeva NA, Dmitrieva TB, Viktorov IV, Chekhonin VP. Culturing of specialized glial cells (olfactory ensheathing cells) of human olfactory epithelium. *Bull Exp Biol Med* 2005;139 (4):510-3.
- 6) Othman M, Lu C, Klueber K, Winstead W, Roisen FJ. Clonal analysis of adult human olfactory neurosphere forming cells. *Biotech Histochem* 2005;80 (5-6):189-200.
- 7) Calof AL, Chikaraishi DM. Analysis of neurogenesis in a mammalian neuroepithelium: Proliferation and differentiation of an olfactory neuron precursor in vitro. *Neuron* 1989; 3:115-27.
- 8) Wolozin B, Sunderland T, Zheng BB, Resau J, Dufy B, Barker J, et al. Continuous culture of neuronal cells from adult human olfactory epithelium. *J Mol Neurosci* 1992;3 (3):137-46.
- 9) Pixley SK. Characterization of olfactory receptor neurons and other cell types in dissociated rat olfactory cell cultures. *Int J Devl Neuroscience* 1996;14 (7/8):823-39.
- 10) Macdonald KP, Murrell WG, Bartlett PF, Bushell GR, Mackay-Sim A. FGF2 promotes neuronal differentiation in explants cultures of adult and embryonic mouse olfactory epithelium. *J Neurosci Res* 1996;44 (1):27-39.
- 11) Gong Q, Liu W, Srodon M, Foster TD, Shipley MT. Olfactory epithelial organotypic slice cultures: A useful tool for investigating olfactory neural development. *Int J Devl Neuroscience* 1996;14 (7/8):841-52.
- 12) Sicard G, Feron F, Andrieu JL, Holley A, Mackay-Sim A. Generation of neurons from a nonneuronal precursor in adult olfactory epithelium in vitro. *Ann N Y Acad Sci* 1998; 30:223-25.
- 13) Newman MP, Feron F, Mackay-Sim A. Growth factor regulation of neurogenesis in adult olfactory epithelium. *Neuroscience* 2000;99 (2):343-50.
- 14) Winstead W, Marshall CT, Lu C, Klueber KM, Roisen FJ. Endoscopic biopsy of human olfactory epithelium as a source of progenitor cells. *Am J Rhinol* 2005;19:83-90.
- 15) Viktorov IV, Savchenko EA, Chekhonin VP. Spontaneous neural differentiation of stem cells in culture of human olfactory epithelium. *Cell Technol Biol Med* 2007;4:596-601.
- 16) Kanemaru S, Nakamura T, Omori K, Kojima H, Magruffov A, Hiratsuka Y, et al. Regeneration of vocal fold using autologous mesenchymal stem cells. *Ann Otol Rhinol Laryngol* 2003;112:915-20.
- 17) Yamashita M, Hirano S, Kanemaru S, Tsuji S, Suehiro A, Ito J. Side population cells in the human vocal fold. *Ann Otol Rhinol Laryngol* 2007;116 (11):847-52.
- 18) Walz PC, Hiatt KK, Naida M, Halum SL. Characterization of laryngeal muscle stem cell survival and proliferation. *Laryngoscope* 2008;118:1422-6.
- 19) Prince MEP, Allies LE. Cancer stem cells in head & neck squamous cell cancer. *J Clin Oncol* 2008;26:2871-5.
- 20) Bianchini A, Ciorba A, Pelucchi S, Piva R, Pastore A. Head and neck cancer: the possible role of stem cells. *Eur Arch Otolaryngol* 2008;265:17-20.
- 21) Goessler UR, Hormann K, Riedel F. Tissue engineering with chondrocytes and function of the extracellular matrix. *Int J Mol Med* 2004;13 (4):505-13.
- 22) Ciorba A, Martini A. Tissue engineering and cartilage regeneration for auricular reconstruction. *Int J Pediatr Otorhinolaryngol* 2006;70 (9):1507-15.
- 23) Kagami H, Wang S, Hai B. Restoring the function of Salivary gland. *Orl Dis* 2008;14 (1):15-24.
- 24) Park KH. Regenerative cell therapy research for the deaf patients. *Tiss Eng Reg Med* 2008;5 (1):44-50.
- 25) Li H, Liu H, Heller S. Pluripotent stem cells from the adult

- mouse inner ear. *Nat Med* 2003;9 (10): 1293-9.
- 26) Malgrange B, Belachew S, Thiry M, Nguyen L, Rogister B, Alvarez ML, et al. Proliferative generation of mammalian auditory hair cells in culture. *Mech Dev* 2002;112 (1-2): 79-88.
  - 27) Wang Z, Jiang H, Yan Y, Wang Y, Shen Y, Li W, et al. Characterization of proliferating cells from newborn mouse cochleae. *Neuroreport* 2006;17 (8):767-71.
  - 28) Martinez-Monedero R, Oshima K, Heller S, Edge AS. The potential role of endogenous stem cells in regeneration of the inner ear. *Hear Res* 2007;227 (1-2):48-52.
  - 29) Rask-Andersen H, Bostrom M, Gerdin B, Kinnefors A, Nyberg G, Engstrand T, et al. Regeneration of human auditory nerve. In vitro/in video demonstration of neural progenitor cells in adult human and guinea pig spiral ganglion. *Hear Res* 2005;203 (1-2):180-91.
  - 30) Bostrom M, Anderson M, Lindholm D, Park KH, Schrott-Fischer A, Pfaller K, et al. Neural network and "ganglion" formations in vitro: a video microscopy and scanning electron microscopy study on adult cultured spiral ganglion cells. *Otol Neurotol* 2007;28 (8):1109-19.
  - 31) Park KH, Park SN, Kim BY, Bae SC, Kim JK, Seong YH, et al. Isolation and culture of adult neural stem cells from guinea pig tympanic membrane. *Korean J Otorhinolaryngol-Head Neck Surg* 2008;51 (1):28-32.
  - 32) Ito J, Kojima K, Kawaguchi S. Survival of neural stem cells in the cochlea. *Acta Otolaryngol* 2001;121 (2):140-2.
  - 33) Hu Z, Wei D, Johansson CB, Holmstrom N, Duan M, Frisen J, et al. Survival and neural differentiation of adult neural stem cells transplanted into the mature inner ear. *Exp Cell Res* 2005;302 (1):40-7.
  - 34) Kopen GC, Prockop DJ, Phinney DG. Marrow stromal cells migrate throughout forebrain and cerebellum, and they differentiate into astrocytes after injection into neonatal mouse brains. *Proc Natl Acad Sci* 1999;96 (19):10711-6.
  - 35) Woodbury D, Schwarz EJ, Prockop DJ, Black IB. Adult rat and human bone marrow stromal cells differentiate into neurons. *J Neurosci Res* 2000;61 (4):364-70.
  - 36) Naito Y, Nakamura T, Nakagawa T, Iguchi F, Endo T, Fujino K, et al. Transplantation of bone marrow stromal cells into the cochlea of chinchillas. *Neuroreport* 2004;15 (1):1-4.
  - 37) Yoshida T, Hakuba N, Morizane I, Fujita K, Cao F, Zhu P, et al. Hematopoietic stem cells prevent hair cell death after transient cochlear ischemia through paracrine effects. *Neuroscience* 2007;145 (3):923-30.
  - 38) Li H, Roblin G, Liu H, Heller S. Generation of hair cells by stepwise differentiation of embryonic stem cells. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 2003;100 (23):13495-500.
  - 39) Ito J, Murata M, Kawaguchi S. Regeneration and recovery of the hearing function of the central auditory pathway by transplants of embryonic brain tissue in adult rats. *Exp Neurol* 2001;169 (1):30-5.
  - 40) Coleman B, Hardman J, Coco A, Epp S, de Silva M, Crook J, et al. Fate of embryonic stem cells transplanted into the deafened mammalian cochlea. *Cell Transplant* 2006;15 (5): 369-80.
  - 41) Iguchi F, Nakagawa T, Tateya I, Kim TS, Endo T, Taniguchi Z, et al. Trophic support of mouse inner ear by neural stem cell transplantation. *Neuroreport* 2003;14 (1):77-80.