

Characteristics and Application of Spermatogonial Stem Cells

류 범 용

중앙대 산업과학대학 동물자원학과

인간을 포함한 포유동물에 있어서 생식세포인 정자는 남성측 유전정보를 다음세대에 전달하는 매개체이다. 따라서 정자를 생산하는 일련의 복합적인 과정을 포함하는 정자형성과정 (spermatogenesis)은 종의 보존과 유전적 다양성에 있어서 필수적인 과정이다. 정자형성과정은 성체의 세포생산 시스템 중 가장 생산적인 과정으로서 인간의 경우 정상 성인 남성은 매일 100×10^6 개의 정자를 생산하는 것으로 알려져 있다 (Sharpe, 1994). 이와 같은 복합적이고 생산적인 정자형성과정에 있어서 정원줄기세포 (spermatogonial stem cells)는 남성의 생애 전반에 걸쳐 정자형성과정을 유지시키는 기본이자 토대를 제공하는 중요한 세포이다. 정원줄기세포는 여러 성체 줄기세포들이 지닌 특성과 같이 자가증식 (self-renewal) 능력과 분화 (differentiation) 능력을 지니고 있다. 정자형성과정의 첫 단계는 최종적으로 정자로 분화되는 다양한 단계의 분화된 daughter progeny를 생산할 수 있는 정원줄기세포의 분화기작의 결정 (fate decision)으로 부터 시작된다. 이론적으로 성체 rat 정소에 존재하는 하나의 정원줄기세포는 4,096개의 정자를 생산할 수 있는 능력을 지닌 것으로 알려져 있다 (Russell et al., 1990) 그러나 전반적인 정자형성과정의 효율은 생식세포 (germ cell)의 자연세포사 (apoptosis)로 인하여 약 10~25% 정도이기 때문에 실제로 생산되는 정자의 수는 이론적인 수보다 적은 양이 생산되는 것으로 보고되고 있다 (Barrat, 1995). 비록 현재까지 단일 정원세포 (single spermatogonia; A_s spermatogonia) 군 중 정원줄기세포가 존재한다고 알려져 있지만 아직까지 정확히 정원줄기세포를 구분할 수 있는 형태학적인 기준이나 마커로 활용될 수 있는 생화학적 혹은 분자생물학적 특성이 명확히 밝혀져 있지 않은 실정이다. 따라서 과거 여러 해 동안 정원줄기세포의 생물학적인 특성에 관한 연구들은 정원줄기세포를 구분하고 연구할 수 있는 분석기법이 개발되지 못한 관계로 형태학적인 관찰에 의지한 이론적인 지식에 의존되고 있었다. 1994년 Brinster 연구팀은 정소세포의 이식기법 (Figure 1)을 개발하여 포유동물의 정소에 정원줄기세포가 존재한다는 실증을 보임과 동시에 정원줄기세포의 기능적 특성을 직접적으로 연구할 수 있는 전기를 마련하였다. 이후 정원줄기세포 이식기법은 정원줄기세포의 생물학적인 특성과 활용법 개발에 있어서 필수적이고 가장 핵심적인 기술로 사용되고 있다. 최근에는 정원줄기세포의 이식을 통한 분석기법을 이용하여 정원줄기세포 특이 발현 표면항원 발굴을 통한 마커 시스템 개발, 정원줄기세포 수준에서의 유전자 조작을 통한 형질전환 동물생산, 정원줄기세포의 체외배양 기법개발, 정원줄기세포의 다분화능 검증 등과 같은 다양한 활용기법들이 개발되고 있다.

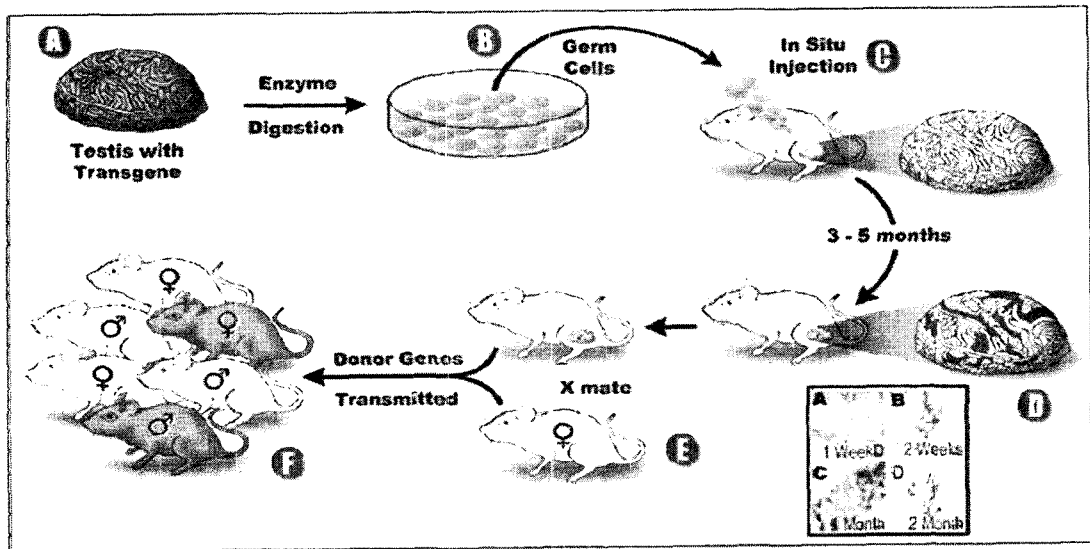


Figure 1. 정원줄기세포의 이식 및 분석 기법 모식도 (Brinster 2002). A-B) 이식기법을 통한 정원줄기세포의 농도 및 활성도를 조사하기 위하여 lac-Z 유전자와 같은 reporter 유전자를 발현하는 형질전환동물의 정소세포를 donor로 사용함. 그림의 푸른색 정소는 X-gal 염색을 통하여 lac-Z 유전자의 발현이 확인된 상태를 나타냄. 따라서 이식 후 X-gal 염색을 통하여 donor 유래 세포들의 관찰이 가능함. 형질전환동물의 정소로부터 효소 처리법을 이용하여 정원줄기세포가 함유된 정소세포 회수. C) 준비된 recipient 동물의 정소에 미세세포주입술을 이용하여 회수된 정소세포이식. D) 이식 3~5개월 후 recipient 동물의 정소를 회수하여 염색한 후 이식된 donor 유래 정원줄기세포의 활성도를 조사. 이식된 정소 세포들 중 정원줄기세포만이 유일하게 세정관내에서 증식/확장될 수 있으며, 정자형성 과정 중 다양한 단계의 분화된 세포들을 생산할 수 있음. 또한 각각의 정원줄기세포는 각각의 세정관내에서 증식/확장되고 분화된 세포들을 생산하는 특성을 지님에 따라 상기 그림과 같은 이식 기법을 이용하여 정원줄기세포의 활성도 및 수적인 분석이 동시에 가능함. E) 분석을 실시하지 않을 경우 암컷과 교미를 통하여 donor 정원줄기세포에서 유래된 유전형질을 지닌 산자 생산. 삽입그림 A-D) 이식 후 시간 경과에 따른 recipient 세정관내에서 정원줄기세포의 증식/확장 및 분화된 생식세포의 생산 양상.

참 고 문 헌

- Barratt CLR. Spermatogenesis. In "Gametes: The Spermatozoon" (J.G. Grudzinskas and J.L. Yovich, ed.), pp. 250-267. Cambridge University Press, New York. 1995.
- Russel LD, Ettlin RA, Hikim AP, Clegg ED. Mammalian spermatogenesis. In "Histological and Histopathological Evaluation of the Testis," pp. 1-40. Cache River Press, Clearwater, FL. 1990.
- Sharpe R. Regulation of spermatogenesis. In "The Physiology of Reproduction" (E. Knobil and J.D. Meill, eds.), pp. 1363-1434. Raven, New York. 1994.
- Brinster RL, Zimmermann JW. Spermatogenesis following male germ line transplantation. Proc. Natl. Acad. Sci. USA 1994; 91: 11298-302.
- Brinster RL, Avarbock MR. Germline transmission of donor haplotype following spermatogonial transplantation. Proc. Natl. Acad. Sci. USA 1994; 91: 11303-7.
- Brinster RL. Germline stem cell transplantation and transgenesis. Science 2002; 296: 2174-6.