

출생 후 뇌의 내인성 신경세포 생성

성균관대학교 의과대학 삼성서울병원 소아과

장 윤 실

Endogenous Neurogenesis in Postnatal Brain

Yun Sil Chang, M.D., Ph.D.

Department of Pediatrics, Samsung Medical Center,
Sungkyunkwan University School of Medicine, Seoul, Korea

Repair mechanisms in the postnatal and mature central nervous system(CNS) have long been thought to be very limited. However recent works have shown that the mature CNS contains neural progenitors, precursors, and stem cells that are capable of generating new neurons, astrocytes, and oligodendrocytes especially in germinative areas such as the subventricular zone of the lateral ventricles, the dentate gyrus of the hippocampus. These findings raise the possibilities for the development of novel neural repair strategies via mobilization and replacement for dying neurons of neural stem cells in situ. Indeed recent reports have provided evidences that endogenous stem cells are activated in response to various injuries, and in some injury models, limited neuronal replacement occurs in the CNS. Here, current understandings for endogenous neurogenesis and induction neurogenesis in postnatal CNS including neonatal brain are summarized and discussed. (**Korean J Pediatr 2005;48: 806-812**)

Key Words : Endogenous, Neural stem cell, Induction neurogenesis, Newborn, Adult

서 론

신경 줄기세포 (neural stem cell, NSC)란 신경계에 존재하면서 스스로 증식, 분화하여 포유류의 중심 신경계의 세 가지 주요 세포인 신경세포(neuron), 별아교세포(astrocyte) 및 희소돌기아교세포(oligodendrocyte)의 신경계 세포들을 생산할 수 있는 만능 분화능을 지닌 세포라고 정의할 수 있다¹⁾.

1960년대에 처음으로 Altman과 Das²⁾가 출생 후 성인 동물의 뇌에서 새로운 신경세포가 만들어진다는 증거를 보인 이후 1992년 Reynolds와 Weiss³⁾가 처음으로 성인 설치류의 뇌에서 신경 전구세포 및 줄기세포를 in vitro 상에서 분리해내었다. 이에 이어진 1990년대의 연구 결과들은 그 이전의 오랜 도그마를 깨고 출생 후 신경계에 신경 줄기세포가 존재한다는 사실을 확인시켜 주었다⁴⁾. 이는 출생 후의 성숙한 신경계의 기본 발달 이해를 위한 중요한 모델을 제시해 주었을 뿐만 아니라 난치성의 여러 중심 신경계 질환에서 이러한 과정을 촉진시키고 조절하는

새로운 치료법의 적용이 가능할 거라는 매우 획기적이고도 새로운 가능성을 열어 놓게 되었다. 이에 본 글에서는 출생 후 뇌에서 내인성 신경 줄기세포에 의한 내인성 신경세포 생성이 정상적 또는 비정상적 상황에서 어떻게 일어나며 향후 치료 적용 가능성이 있는지에 대하여 최근까지 알려진 연구 결과들을 통해 알아보고 아직은 초보 분야에 있는 신생(newborn) 뇌에서의 내인성 신경세포 생성의 연구에 대해서 간략히 기술해 보고자 하였다.

성인 포유류 뇌에서의 내인성 줄기세포 및 이에 의한 내인성 신경세포 생성

출생 후 뇌에서는 새로운 신경세포가 생성되지 않는다는 것이 최근까지의 오래된 정설이자 도그마였다. 성인 설치류의 전뇌에 활동적으로 분열 증식되는 세포가 있고⁵⁾ 해마의 치아이랑(dentate gyrus)의 전구세포에서 새로운 신경세포가 생성된다는²⁾ 사실이 이미 수십 년 전에 보고되었음에도 불구하고 최근에 들어서야 비로서 인간을 비롯한 모든 포유류의 뇌에 분열하고 증식하는 줄기세포가 있어 새로운 신경세포를 만들어내고 있음이 오랜 도그마를 깨고 알려지기 시작하였다. 인간을 비롯한 성인 포유류의 뇌에서 신경세포 생성은 주로 두 곳에서 일어나는

접수 : 2005년 7월 25일, 승인 : 2005년 7월 27일

책임저자 : 장윤실, 성균관의대 삼성서울병원 소아과

Correspondence : Yun Sil Chang, M.D., Ph.D.

Tel : 02)3410-3528, 3539 Fax : 02)3410-0043

E-mail : yschang@smc.samsung.co.kr

것으로 알려져 있는데, 전뇌의 뇌실하 지역(subventricular zone, SVZ)과 해마(hippocampus)의 치아이랑(dentate gyrus, DG)의 과립하 구역(subgranular zone, SGZ)이며 이들을 “신경세포 생성 지역(neurogenic region)”이라고도 한다(Fig. 1). 정상적으로 SVZ의 전구세포들은 전 이주 흐름(rostral migratory stream, RMS)이란 일정한 경로를 따라 장거리를 비스듬하게 앞쪽으로 이동하여 후부(olfactory bulb)에 도달하는데 RMS에서는 신경모세포(neuroblast)들이 일련의 연속적인 사슬 모양을 이루고 있으며 이 주위를 별아교세포가 둘러싸는 형태를 이루고 있고, 이들 미성숙 신경세포들에서는 polysialylated form of neural cell adhesion molecule(PSA-NCAM)이나 doublecortin(DCx) 등의 특징적 표현형들이 발현된다. 이동해온 미성숙 신경세포들은 후부에서 과립(granule) 세포와 과립주위(periglomerular) 세포로 분화하고 이들은 후부의 학습 및 감별기능과 연관되리라 여겨진다⁶⁾.

이에 비해 해마의 DG에서 발생한 전구세포들은 비교적 단거리를 이동하여 DG의 과립세포로 분화하여^{7, 8)} 해마의 회로에 편입되어 해마와 관련되는 학습과 기억 작용에 관여하는 것으로 여겨지고 있다⁹⁾. 이처럼 성인기에 새로 생성되어 회로에 편입되고 성숙하게 살아남은 신경세포들은 이전 발달기에 생성되었던 신경세포들을 안정되고 영구적으로 대체하는 것으로 알려져 있다¹⁰⁾.

이외에도 in vitro 실험의 연구결과에 의하면 신경 줄기세포는 성숙한 신경계 전역에 걸쳐 존재할 것으로 추론되고 있다. 내인성 신경세포 생성이 신경세포 생성지역이 아닌 포유류 뇌의 다른 지역 즉 “신경세포 비생성 지역(non-neurogenic area)”인 신피질(neocortex)¹¹⁾, 해마 CA1 지역¹²⁾, 연수 후부 미주신경 복합체¹³⁾, 척수¹⁴⁾, 편도(amygdala)¹⁵⁾, 흑색질(substantia nigra)¹⁶⁾, 줄무늬체(striatum)¹⁷⁾ 등에서도 매우 미미하게 일어나는 것이 개별 보고되고 있으나 한편으로는 이들 연구들에 대한 방법론상 문제들에 대한 반론 또한 제기되고 있다¹⁸⁻²⁰⁾.

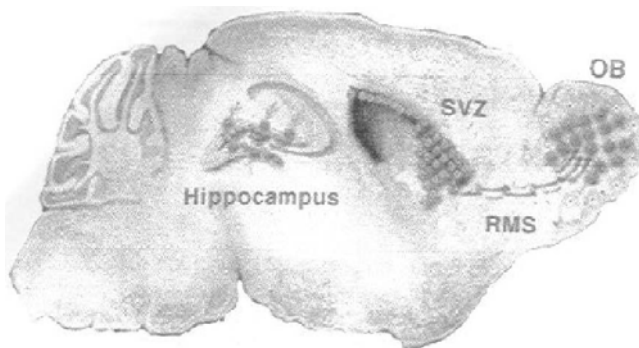


Fig. 1. Neurogenic zones of the mature mammalian central nervous system. Neural precursors generate neurons throughout life in the mammalian forebrain subventricular zone(SVZ), in which immature neurons arise and migrate through the rostral migratory pathway(RMS) to olfactory bulb(OB), and dentate gyrus of hippocampus(Adapted from Ref. 73).

이러한 모든 사실들은 이미 생성이 끝난 뇌에도 형성성(plasticity)이 있으며 또한 뇌세포 소실이 일어나는 여러 가지 병적인 상황에서 사용해 볼 수 있는 새로운 세포의 저장소가 있음을 알려주는 매우 획기적인 사실로 받아들여지고 있다.

신경 줄기세포 및 전구세포를 in vivo에서 연구하는 방법

in vivo상에서 세포의 줄기성(stemness)을 알아보는 방법은 기본적으로 분열하는 세포에 표식을 한 후 이 세포들이 신경세포 또는 교세포들로 분화하는 사실에서 추론한다. 이를 표식하는 방법으로 제일 먼저 사용된 것이 thymidine 및 이의 유사물로서 증식 표식자로 사용되었는데 분열하는 세포에 영구적으로 표식되어 분열 후의 세포까지도 표식이 전해지는 특징을 갖고 있다. 초기 연구들에서는 주로 thymidine이 사용되었는데 이는 세포 분열의 S기 동안 분열하는 세포의 DNA에 편입되어 이후 방사선 사진으로 찾아낼 수 있었다^{2, 7)}. 최근에는 thymidine 유사물인 bromodeoxyuridine(BrdU)가 주로 연구에 이용되고 있는데, 그 이유는 면역조직염색 방법으로 쉽게 검출되어 세포 특이 항원과 함께 이중, 삼중 표식이 가능하고 공초점 현미경(confocal microscopy) 분석⁸⁾이 용이하기 때문이다. 그러나 한편으로 thymidine 유사물과 BrdU의 사용에 있어 방법론적인 문제에 대해 의문점들이 제기되어 왔다. 그 중의 하나가 이들이 분열하는 세포들에만 표식 되는 것이 아니고 DNA의 수리(repair) 중에 있는 세포에도 편입되어 표식되는 것이 아니냐는 것인데 최근까지의 연구결과에 따르면 표준적인 BrdU 표식법으로 감지된 성인의 내인성 신경세포 생성이 DNA 수리 과정 중에 있는 세포들과 혼동될 염려는 적은 것으로 알려지고 있다²¹⁾. 그러나 문제는 병적인 상태에서 BrdU 표식을 할 때으로써, 죽어가는 신경세포가 무의미한 세포 주기에 들어갈 수 있어²²⁾ S기에 들어갈 수 있으므로 이때 BrdU의 편입 가능성이 있다는 것이다. 그러나 결국 이러한 세포는 곧 사멸하여 오래 생존할 수 없기 때문에²³⁾ 장기 생존 연구의 경우에 있어 혼동의 염려는 없을 것으로 여겨지고 있다.

다른 표식의 방법으로는 레트로 바이러스(retrovirus) 표식으로 분열하는 세포를 인지하고 green fluorescent protein(GFP) 계통 및 다른 정보제공 유전자를 발현시켜 인지 또는 전기생리학적 분석을 실시하는 방법들이 이용되고 있다^{9, 24)}.

뇌실하 지역(SVZ)의 신경세포 생성

SVZ는 태아기의 신경세포 발아지역(germinative area)의 잔재라고 할 수 있다. 발달과정에서 이 발아지역이 즉 뇌실의 가장 전부(rostral part)로 점점 좁아져서 성인기에 남아있게 된다²⁵⁾. 발달기의 SVZ에서는 세 종류의 신경계 세포가 다 생성되고 in vitro 상에서 분리된 SVZ의 줄기세포들에서 신경세포 뿐만 아니라 교세포(glial cell)도 만들어지는 것이 알려져 있으나³⁾

in vivo 상 성숙한 뒤에는 RMS를 통한 이주 끝에 신경세포 생성만 이루어지는 것으로 알려져 있다²⁶⁾.

설치류 및 영장류 SVZ의 신경계 줄기세포 및 전구세포들이 RMS를 통해 비스듬히 사슬 모양으로 후부로 이주하는 것이 잘 알려져 있는데 반해 인간의 뇌에서는 SVZ에 줄기 및 전구세포의 존재가 확인되었으나 RMS를 통한 사슬 모양의 이주 가능성은 매우 낮다는 보고가 있었다²⁷⁾. 이러한 사실은 동물에서 입증된 사실을 인간의 경우에 직접 비교 적용하는 것이 매우 어렵고, 동물의 뇌 보다 훨씬 정교하고 복잡한 체계를 갖추고 있는 인간의 뇌에 새로 생성된 신경세포의 진입 자체가 그것이 이식에 의한 것이든 내인성 생성에 의한 것이든 쉽지 않을 것이라는 사실을 일깨워 주고 있는 소견이라 하겠다.

SVZ의 줄기세포 실체에 대해서는 많은 논란이 있어왔으나 최근에는 뇌실막밑(subependymal) 층에 존재하며 천천히 분열하고 별아교세포 모양을 하고 있으며 한 가닥의 섬모 돌기(ciliated process)를 뇌실 표면에 부착시킨 모양의 “B 세포”로 알려지고 있다^{25, 28)}. B 세포는 별아교세포의 특징적인 항원인 glial fibrillary acidic protein(GFAP)을 발현하며 빠르게 증식하는 미성숙 신경 전구세포인 “C 세포”로 분화한 후 신경모세포인 “A 세포”를 생성하는 것으로 알려져 있다²⁵⁾.

SVZ에서 성인성 신경줄기세포를 발견해 내는 데 아직도 방법론상 논란이 있으나 in vivo 및 vitro 상에서 조절, 증폭하는 실험을 통하여 뇌 재생을 위한 실험적 조절이 가능한지에 대한 수많은 연구들이 진행되고 있는 중이다.

In vitro 상에서 basic fibroblast growth factor(FGF-2)와 epidermal growth factor(EGF)가 주요한 증식 촉진제로 사용되고 있고^{29, 30)} in vivo 분열에도 매우 중요한 역할을 하리라 간주되고 있다. 실제로 SVZ의 분열하는 일부 소집단의 세포들에서 EGF 수용체가 발현되고³¹⁾ EGF 수용체 돌연변이의 경우 SVZ내의 줄기세포 및 전구세포의 증식 구획이 줄어드는 것이 보고되었다³²⁾. 더욱이 EGF 또는 FGF-2를 성인 설치류의 뇌에 여러 방식을 통해 투여하였을 때 SVZ의 전구세포의 증식이 증가되었다^{33, 34)}. 이외에도 in vivo 상의 실험들에서 다른 인자들 즉 Noggin³⁵⁾, vascular endothelial growth factor(VEGF)³⁶⁾, brain-derived neurotrophic factor(BDNF)^{37, 38)} 등의 뇌내 주입이 생리적인 내인성 신경세포 생성을 증가시킨다고 보고되었다. 이러한 성장 및 신경영양성 인자들 외에도 여러 가지 분자 또는 세포 외 조절 경로가 영향을 주는 것으로 알려져 있는데 예를 들어 전사 인자인 E2F139, homeobox 유전자 Vax1⁴⁰⁾, Musashi⁴¹⁾, glycosylated 형태의 cystatin C(CCg)⁴²⁾, orphan nuclear 수용체 TLX⁴³⁾ 등이 성인의 SVZ 신경세포 생성과 연관되는 것으로 알려져 있다. 또한 분리된 SVZ 전구세포들을 이식하였을 때 국소적인 세포 및 분자 환경이 그들의 분화에 중요한 영향을 미치는 것으로 보고되고 있어⁴⁴⁾ 내인성 신경성 줄기세포에 대한 조절을 통해 신경세포를 대치하는 치료가 이루어지기 위해서는 새로 생겨나는 신경세포의 적절한 분화와 편입에 대하

여 세포 및 분자 신호를 적합하게 제공하는 것이야말로 성공을 좌우하는 결정적 조건일 것으로 생각되고 있다.

해마에서의 신경세포 생성

해마에서의 신경세포 생성은 기억과의 관련성 때문에 현재까지 심도 깊게 연구되어 왔다⁴⁵⁾. 특징적으로 해마에서의 신경세포 생성은 생리학, 행동학적 변화 요소 즉, 노화⁴⁶⁾, 스트레스⁴⁷⁾, 학습⁴⁸⁾, 운동⁴⁹⁾ 등에 의해 조절되는 것으로 알려져 있다. DG의 SGZ에서 발생한 줄기세포는 과립세포층으로 이동하여 측삭을 CA3 영역으로 뻗는 과립신경세포로 분화하여 성숙한 전기생리학 특성을 보인다⁵⁰⁾. 설치류의 SGZ 세포들이 in vitro⁵¹⁾ 및 in vivo⁹⁾에서 줄기성을 보이는 것이 알려졌을 뿐만 아니라 영장류⁵²⁾ 및 사람^{53, 54)}에서도 이러한 사실이 증명되었다.

SGZ에서의 줄기세포의 표현형에 대한 연구에서 밝혀진 것은 증식세포들이 적어도 세 가지 종류로서 방사성 교세포(radial glia) 양 전구세포인 “B 세포 또는 type-1 세포”, nestin이 발현되는 “type-2 세포”, doublecortin 양성, nestin 음성인 “type-3” 세포로 이루어진다고 알려져 있다⁵⁵⁾. 해마에서의 신경세포 생성에 영향을 주는 물질들로 insulin growth factor-1(IGF-1)⁵⁶⁾, 부신피질 호르몬⁵⁷⁾, serotonin⁵⁸⁾ 등이 알려져 있다.

뇌 손상에 대한 내인성 줄기세포의 반응 : 유도성 신경세포 생성(induction neurogenesis)

줄기세포가 출생 후의 성인 뇌에 존재한다는 사실은 뇌 손상이나 뇌 퇴행성 변화 시 신경세포 재생의 가능성을 시사해 주는 매우 획기적이고도 중요한 소견으로 과연 이러한 내인성 신경 전구 세포들이 뇌 손상에 어떻게 반응하는지를 알아보는 최근 연구 결과들이 잇달아 보고되고 있다. 이에 따르면 여러 가지 다른 종류의 뇌 손상이 뇌 전구세포에 미치는 영향은 매우 비슷한 양상을 보이는 것으로 알려져 있다(Fig. 2).

세포 분열 표식 및 형태학적 연구들을 통한 전구세포에 대한 연구에서 뇌 손상으로 피질 흡인⁵⁹⁾, 염증성 탈수초화⁶⁰⁾ 등의 물리적 손상, 지속적인 경련⁶¹⁾, 및 총체적 허혈⁶²⁾에 의한 뇌 손상이 해마의 DG의 세포 증식을 증가시켜 새로운 과립 신경세포로의 분화를 촉진시키는 것이 보고되었다.

한편, 뇌 손상 후의 SVZ의 전구세포들이 어떤 세포형태로 분화하는가에 대한 초기 연구들에서 국소 화학적 탈수초화⁶³⁾ 및 물리적 타격에⁶⁴⁾ 의한 뇌 손상의 경우 SVZ의 전구세포들이 RMS를 빠져 나와 교세포들로 분화함이 보고되었고 이에 반해 수술적 절단을 유도한 뇌 조직의 후부에서 전구세포들이 GABA 및 calretinin을 표현하는 신경세포로 분화되는 것이 보고되었다⁶⁵⁾. 한편 6-hydroxydopamine으로 유도한 파킨슨 모델에서 동측의 striatal SVZ 증식이 증가되고 신경세포 손상이 증가되는 것이 보고되었는데 이 모델에서 TGF- α 를 동측에 투여 받은

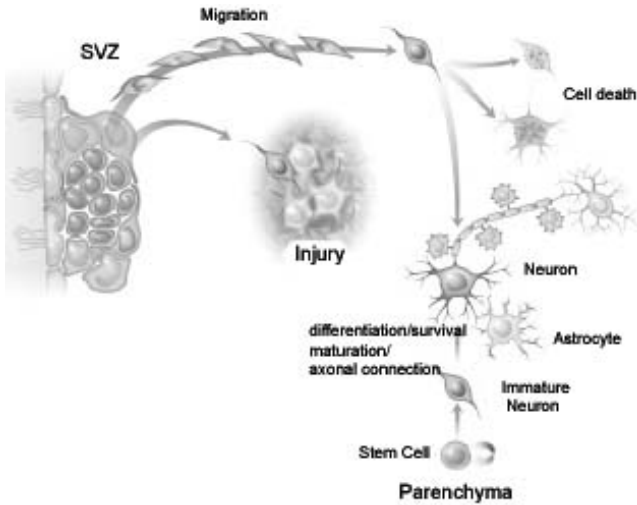


Fig. 2. Endogenous neural stem cells in repair. New neurons for replacement of dying neurons in injury and disease can be potentially derived from stem cells in the neurogenic zones, such as the SVZ. These new neurons have to undergo directed migration toward the lesioned CNS region. Alternatively, these new neurons may be derived from resident parenchymal neural stem cells. New neurons have to survive, differentiate/mature into site-specific functional neurons, and form appropriate axonal and dendritic connections in order to contribute to functional repair of the lesioned CNS region. Moreover, it is important to reconstitute other cell types of the lesioned CNS region, such as astrocytes and oligodendrocytes, which provide the necessary environment for neuronal function (Adapted from Ref. 79).

동측의 손상 striatum에로만 신경모세포가 이주하여 신경세포로 분화됨이 보고되었다⁶⁶. 이러한 소견은 전뇌 손상에 의해 SVZ 전구세포가 증식되고 정상 경로를 벗어나서 손상이 있는 곳으로 이주됨을 의미하고, 또한 신경 전구세포가 신경세포 및 교세포로 모두 분화할 수 있으며 손상 종류에 의해 유도되는 특수한 환경에 의해 좌우된다는 것을 시사하고 있다.

한편 지속적으로 보고되는 사실로서 일정한 손상의 기전이 striatal SVZ와 해마의 DG의 신경 전구세포에 동일한 영향을 준다는 것으로 지속 경련 및 허혈성 뇌손상, 그리고 물리적 뇌손상 등이 있는 경우 이 두 지역에서 일정 기간 지난 후 세포증식이 증가하고 이후 신경세포와 교세포가 생성되었다^{59, 60}. 또한 중요한 사실로서 새로 생성된 신경세포가 기존의 뇌 체계에 편입될 수 있다는 것인데 Magavi 등⁶⁷은 뇌 피질 4층의 피라미드 신경세포 퇴화 모델에서 신경세포의 apoptosis가 손상된 피질층의 신경세포 생성을 유도하며 또한 새로 생성된 BrdU 표식 세포의 모양이 피라미드 신경세포 모양을 보이고 역행(regrograde) 표식을 통해 장거리의 corticothalamic 연결의 일부를 이루고 있음을 보고하였다. 이러한 소견은 내인성 뇌 치유의 측면에서 매우 희망적인 소견이지만 실제적으로 기능적인 결과에 대해서는 아직까지 잘 알려져 있지는 않다. 또한 경련 유발 실험 동물 모델에서 해마의 DG 세포 증식 및 과립세포 형성이 증가할 뿐만 아니라^{61, 68} 전뇌의 SVZ에서의 신경 전구세포의 정상

적인 RMS를 통한 후부로의 이동에 있어 수와 속도가 증가하고 더욱이 상당부분의 신경모세포가 정상 코스를 벗어나 손상된 전뇌로 이동하는 것 또한 관찰되었다⁶⁹. 지속 경련은 또한 SVZ 후부에서 교세포 계통으로 한정된 전구세포의 증식을 촉진하고 손상된 해마로 이주하도록 하였다⁶⁹.

최근의 연구결과 중 주목을 끄는 것으로 허혈성 뇌손상은 성인 설치류의 뇌의 신경세포 증식을 크게 증가시키는 것으로 알려져 있다. 성인 설치류에서 일과적으로 국소성 또는 총체적 허혈을 유도했을 때 해마의 DG 전구세포 증식이 증가한 후 DG를 이루는 세포로 분화함이 보고되었다⁷⁰. 또한 성인 백서의 중뇌동맥 결찰 뇌졸중 모델에서 SVZ의 전구세포 증식이 증가됨이 보고되었는데 최근 Arvidsson⁷¹ 및 Parent 등^{72, 73}의 연구에 따르면 SVZ에서 뇌 손상 지역으로 뚜렷한 경사를 이루며 전구 세포들이 이주하였으며 또한 일정기간 후, striatum에 적절한 표현형을 보이는 신경세포로 분화된다고 하였다. 이는 손상되어 파괴된 뇌 지역에 뇌 줄기세포에서 연유된 새로운 신경세포가 손상지역을 대체하고 재생될 수 있는 가능성을 보여주는 매우 중요한 소견으로 간주되고 있다. 이처럼 뇌 손상에 대한 내인성 뇌 줄기세포의 증식, 이주, 분화의 변화 양상을 “내인성 신경세포 생성 (induction neurogenesis)”이라 명명하기도 하는데⁷⁴ 이러한 소견은 뇌 손상 환자에서 유도성 신경세포 생성을 목표로 하는 새로운 미래의 치료법이 열릴 수 있음을 시사하는 주요한 사실로 받아들여지고 있다.

신생 동물에서 뇌 손상 후의 내인성 신경 줄기세포의 행동 양상

신생동물에 있어서의 내인성 신경줄기세포의 행동 양상에 대한 연구는 성인 동물 연구에 비해 초보적인 수준이다. Suzuki 등⁷⁵은 출생 직후 신생 설치류의 SVZ 전구세포들이 계통에 따라 다른 이주 경로를 보이고 있다고 보고하였다. 즉 교세포의 전구세포는 방사적(radial) 형태로 백질과 피질로 이주하여 별아교세포 및 희소돌기세포로 분화하고, 신경계 전구세포들은 SVZ 전장에 걸쳐 앞뒤 양방향으로 이주하여 주로 후부의 간신경세포(interneuron)로 분화한다고 하였다. 성인보다 뇌 줄기 세포의 이동성과 형성성의 면에서 더 유리할 것으로 예상되는 신생 동물의 뇌손상에 대한 줄기세포의 in vivo 반응에 대해서는 아직까지 약간의 이견을 보이고 있는 실정이다. Levison 등⁷⁶은 저산소성 허혈성 뇌손상이 신생 쥐에서 SVZ와 그 지역의 전구세포들을 감소시킨다고 보고하였다. 이에 반해 Plane 등⁷⁷은 저산소성 허혈성 뇌손상을 출생 후 10일의 신생 마우스에서 유도한 결과 성인 설치류의 허혈성 손상에서 나타난 것처럼 SVZ의 크기를 증가시키고 또한 손상 지역의 전구세포가 증가함을 보고하였는데 특이할 점은 성인 설치류의 실험과는 달리 전구세포가 분화되어 손상지역의 신경세포로 분화되는 것은 관찰할 수 없다고 하였다. 이어서 Chang 등⁷⁸이 생후 10일의 신생 백서에서

일시적인 중뇌등맥 폐색을 시행한 신생아 뇌졸중 모델에서 뇌 줄기세포 및 전구세포의 발원지인 SVZ가 허혈-재관류 손상에 반응하여 그 크기가 증가하고 그 크기의 증가가 뇌 손상 정도에 비례함을 보고하여, 신생동물에서도 내인성 줄기세포로부터의 유도성 신경세포 생성 가능성이 강력히 시사되고 있다. 그러나 이렇게 증가된 줄기세포 및 모세포가 손상된 지역으로 이동하여 뇌 재생에 관여할 수 있는지, 또한 이들의 증식, 이주, 및 신경세포로의 분화와 이를 촉진시키는 기전에 대한 연구 자체는 아직 초보적인 단계에 머물고 있어 향후 추가 연구들이 필요한 실정이다.

결론

출생 후 뇌의 내인성 신경세포 생성에 관여하는 뇌 줄기세포 및 전구세포에 대한 연구는 별다른 치료법이 없는 중심신경계 질환에 있어 재생과 치유라는 미래의 새로운 치료법 적용에 대한 기대와 아울러 출생 후 뇌의 근원적인 기능을 다시 이해하여 질병의 기전적 접근을 시도하는데 도움이 되는 매우 중요한 분야로 떠오르고 있다⁷⁹⁾. 출생 후 포유류의 뇌에서 새로이 신경세포가 만들어지거나 삽입이 가능하며, 또한 기능적 동화 유도가 가능하다는 것이 알려지고, 세포 및 분자적 조절을 통해 뇌 자체 내에서의 내인성 신경세포 생성 및 생체 밖에서의 뇌 전구세포의 증식, 분화 조절의 가능성 또한 옛보임에 따라 뇌 손상 치료의 측면에서 재생 및 치유법에 대한 기대가 커지고 있는 것이 사실이다. 이와 아울러 전형적인 내인성 신경세포 생성이 SVZ와 해마의 DG에서 주로 일어나지만 최근의 연구결과에 따르면 뇌 전역에 걸쳐 미미한 수준이나 뇌 줄기 세포 및 전구세포가 존재할 것으로 보이기 때문에 내인성 뇌 줄기세포 조작을 통한 신경세포 충원이 미래에는 가능하지 않을까 기대되고 있다.

그러나 질환이나 손상을 입은 뇌 부위에 내인성 줄기세포를 재배치 분화하여 치유에 사용할 수 있다는 기대가 현실로 이루어지기 위해서는 앞으로 넘어야 할 난관이 산재하다. 특히 뇌 줄기세포 및 전구세포에 대한 세포 및 분자학적 조절 경로를 통한 특정 계열로의 분화에 대한 발달된 연구가 선행되어야 할 뿐만 아니라 신경 줄기세포와 그를 둘러싸고 있는 미세 환경과의 복잡한 상호 작용 규명에 대한 연구가 지속되어야 할 것이다. 이러한 연구과정 중에서 성인과는 여러 면에서 다른 신생 뇌에 대한 다각도의 연구 또한 병행되어 신생 뇌의 손상 기전 및 치료에 새로운 지평을 열 수 있으리라 기대된다.

References

- 1) Gage FH. Mammalian neural stem cells. *Science* 2000;287:1433-8.
- 2) Altman J, Das GD. Autoradiographic and histological evidence of postnatal hippocampal neurogenesis in rats. *J Comp Neurol* 1965;124:319-35.

- 3) Reynolds BA, Weiss S. Generation of neurons and astrocytes from isolated cells of the adult mammalian central nervous system. *Science* 1992;255:1707-10.
- 4) Taupin P, Gage FH. Adult neurogenesis and neural stem cells of the central nervous system in mammals. *J Neurosci Res* 2002;69:745-9.
- 5) Allen E. The cessation of mitosis in the central nervous system of the albino rat. *J Comp Neurol* 1912;22:537-68.
- 6) Gheusi G, Cremer H, McLean H, Chazal G, Vincent JD, Lledo PM. Importance of newly generated neurons in the adult olfactory bulb for odor discrimination. *Proc Natl Acad Sci USA* 2000;97:1823-8.
- 7) Cameron HA, Woolley CS, McEwen BS, Gould E. Differentiation of newly born neurons and glia in the dentate gyrus of the adult rat. *Neuroscience* 1993;56:337-44.
- 8) Kuhn HG, Dickinson-Anson H, Gage FH. Neurogenesis in the dentate gyrus of the adult rat: age-related decrease of neuronal progenitor proliferation. *J Neurosci* 1996;16:2027-33.
- 9) van Praag H, Schinder AF, Christie BR, Toni N, Palmer TD, Gage FH. Functional neurogenesis in the adult hippocampus. *Nature* 2002;415:1030-4.
- 10) Dayer AG, Ford AA, Cleaver KM, Yassaee M, Cameron HA. Short-term and long-term survival of new neurons in the rat dentate gyrus. *J Comp Neurol* 2003;460:563-72.
- 11) Gould E, Reeves AJ, Graziano MS, Gross CG. Neurogenesis in the neocortex of adult primates. *Science* 1999;286:548-52.
- 12) Rietze R, Poulin P, Weiss S. Mitotically active cells that generate neurons and astrocytes are present in multiple regions of the adult mouse hippocampus. *J Comp Neurol* 2000;424:397-408.
- 13) Bauer S, Hay M, Amilhon B, Jean A, Moysse E. In vivo neurogenesis in the dorsal vagal complex of the adult rat brainstem. *Neuroscience* 2005;130:75-90.
- 14) Yamamoto S, Yamamoto N, Kitamura T, Nakamura K, Nakafuku M. Proliferation of parenchymal neural progenitors in response to injury in the adult rat spinal cord. *Exp Neurol* 2001;172:115-27.
- 15) Bernier PJ, Bedard A, Vinet J, Levesque M, Parent A. Newly generated neurons in the amygdala and adjoining cortex of adult primates. *Proc Natl Acad Sci USA* 2002;99:11464-9.
- 16) Zhao M, Momma S, Delfani K, Carlen M, Cassidy RM, Johansson CB, et al. Evidence for neurogenesis in the adult mammalian substantia nigra. *Proc Natl Acad Sci USA* 2003;100:7925-30.
- 17) Bedard A, Cossette M, Levesque M, Parent A. Proliferating cells can differentiate into neurons in the striatum of normal adult monkey. *Neurosci Lett* 2002;328:213-6.
- 18) Kornack DR, Rakic P. Cell proliferation without neurogenesis in adult primate neocortex. *Science* 2001;294:2127-30.
- 19) Koketsu D, Mikami A, Miyamoto Y, Hisatsune T. Nonrenewal of neurons in the cerebral neocortex of adult macaque monkeys. *J Neurosci* 2003;23:937-42.
- 20) Frielingsdorf H, Schwarz K, Brundin P, Mohapel P. No evidence for new dopaminergic neurons in the adult mammalian substantia nigra. *Proc Natl Acad Sci USA* 2004;101:10177-82.

- 21) Palmer TD, Willhoite AR, Gage FH. Vascular niche for adult hippocampal neurogenesis. *J Comp Neurol* 2000;425:479-94.
- 22) Yang Y, Mufson EJ, Herrup K. Neuronal cell death is preceded by cell cycle events at all stages of Alzheimer's disease. *J Neurosci* 2003;23:2557-63.
- 23) Kuan CY, Schloemer AJ, Lu A, Burns KA, Weng WL, Williams MT, et al. Hypoxia-ischemia induces DNA synthesis without cell proliferation in dying neurons in adult rodent brain. *J Neurosci* 2004;24:10763-72.
- 24) Carleton A, Petreanu LT, Lansford R, Alvarez-Buylla A, Lledo PM. Becoming a new neuron in the adult olfactory bulb. *Nat Neurosci* 2003;6:507-18.
- 25) Tramontin AD, Garcia-Verdugo JM, Lim DA, Alvarez-Buylla A. Postnatal development of radial glia and the ventricular zone(VZ): a continuum of the neural stem cell compartment. *Cereb Cortex* 2003;13:580-7.
- 26) Luskin MB. Restricted proliferation and migration of postnatally generated neurons derived from the forebrain subventricular zone. *Neuron* 1993;11:173-89.
- 27) Sanai N, Tramontin AD, Quinones-Hinojosa A, Barbaro NM, Gupta N, Kunwar S, et al. Unique astrocyte ribbon in adult human brain contains neural stem cells but lacks chain migration. *Nature* 2004;427:740-4.
- 28) Doetsch F, Caille I, Lim DA, Garcia-Verdugo JM, Alvarez-Buylla A. Subventricular zone astrocytes are neural stem cells in the adult mammalian brain. *Cell* 1999;97:703-16.
- 29) Gritti A, Cova L, Parati EA, Galli R, Vescovi AL. Basic fibroblast growth factor supports the proliferation of epidermal growth factor-generated neuronal precursor cells of the adult mouse CNS. *Neurosci Lett* 1995;185:151-4.
- 30) Gritti A, Parati EA, Cova L, Frolichsthal P, Galli R, Wanke E, et al. Multipotential stem cells from the adult mouse brain proliferate and self-renew in response to basic fibroblast growth factor. *J Neurosci* 1996;16:1091-100.
- 31) Doetsch F, Petreanu L, Caille I, Garcia-Verdugo JM, Alvarez-Buylla A. EGF converts transit-amplifying neurogenic precursors in the adult brain into multipotent stem cells. *Neuron* 2002;36:1021-34.
- 32) Tropepe V, Craig CG, Morshead CM, van der Kooy D. Transforming growth factor-alpha null and senescent mice show decreased neural progenitor cell proliferation in the forebrain subependyma. *J Neurosci* 1997;17:7850-9.
- 33) Craig CG, Tropepe V, Morshead CM, Reynolds BA, Weiss S, van der Kooy D. In vivo growth factor expansion of endogenous subependymal neural precursor cell populations in the adult mouse brain. *J Neurosci* 1996;16:2649-58.
- 34) Wagner JP, Black IB, DiCicco-Bloom E. Stimulation of neonatal and adult brain neurogenesis by subcutaneous injection of basic fibroblast growth factor. *J Neurosci* 1999;19:6006-16.
- 35) Lim DA, Tramontin AD, Trevejo JM, Herrera DG, Garcia-Verdugo JM, Alvarez-Buylla A. Noggin antagonizes BMP signaling to create a niche for adult neurogenesis. *Neuron* 2000;28:713-26.
- 36) Jin K, Zhu Y, Sun Y, Mao XO, Xie L, Greenberg DA. Vascular endothelial growth factor(VEGF) stimulates neurogenesis in vitro and in vivo. *Proc Natl Acad Sci USA* 2002;99:11946-50.
- 37) Zigova T, Pencea V, Wiegand SJ, Luskin MB. Intraventricular administration of BDNF increases the number of newly generated neurons in the adult olfactory bulb. *Mol Cell Neurosci* 1998;11:234-45.
- 38) Pencea V, Bingaman KD, Wiegand SJ, Luskin MB. Infusion of brain-derived neurotrophic factor into the lateral ventricle of the adult rat leads to new neurons in the parenchyma of the striatum, septum, thalamus, and hypothalamus. *J Neurosci* 2001;21:6706-17.
- 39) Cooper-Kuhn CM, Vroemen M, Brown J, Ye H, Thompson MA, Winkler J, et al. Impaired adult neurogenesis in mice lacking the transcription factor E2F1. *Mol Cell Neurosci* 2002;21:312-23.
- 40) Soria JM, Tagliatela P, Gil-Perotin S, Galli R, Gritti A, Verdugo JM, et al. Defective postnatal neurogenesis and disorganization of the rostral migratory stream in absence of the *Vax1* homeobox gene. *J Neurosci* 2004;24:11171-81.
- 41) Kanemura Y, Mori K, Sakakibara S, Fujikawa H, Hayashi H, Nakano A, et al. Musashi1, an evolutionarily conserved neural RNA-binding protein, is a versatile marker of human glioma cells in determining their cellular origin, malignancy, and proliferative activity. *Differentiation* 2001;68:141-52.
- 42) Taupin P, Ray J, Fischer WH, Suhr ST, Hakansson K, Grubb A, et al. FGF-2-responsive neural stem cell proliferation requires CCg, a novel autocrine/paracrine cofactor. *Neuron* 2000;28:385-97.
- 43) Shi Y, Chichung Lie D, Taupin P, Nakashima K, Ray J, Yu RT, et al. Expression and function of orphan nuclear receptor TLX in adult neural stem cells. *Nature* 2004;427:78-83.
- 44) Clarke DL, Johansson CB, Wilbertz J, Veress B, Nilsson E, Karlstrom H, et al. Generalized potential of adult neural stem cells. *Science* 2000;288:1660-3.
- 45) Kempermann G, Jessberger S, Steiner B, Kronenberg G. Milestones of neuronal development in the adult hippocampus. *Trends Neurosci* 2004;27:447-52.
- 46) Seki T, Arai Y. Age-related production of new granule cells in the adult dentate gyrus. *Neuroreport* 1995;6:2479-82.
- 47) Gould E, Tanapat P, McEwen BS, Flugge G, Fuchs E. Proliferation of granule cell precursors in the dentate gyrus of adult monkeys is diminished by stress. *Proc Natl Acad Sci USA* 1998;95:3168-71.
- 48) Gould E, Beylin A, Tanapat P, Reeves A, Shors TJ. Learning enhances adult neurogenesis in the hippocampal formation. *Nat Neurosci* 1999;2:260-5.
- 49) Ra SM, Kim H, Jang MH, Shin MC, Lee TH, Lim BV, et al. Treadmill running and swimming increase cell proliferation in the hippocampal dentate gyrus of rats. *Neurosci Lett* 2002;333:123-6.
- 50) Jessberger S, Kempermann G. Adult-born hippocampal neurons mature into activity-dependent responsiveness. *Eur J Neurosci* 2003;18:2707-12.
- 51) Palmer TD, Takahashi J, Gage FH. The adult rat hippocampus contains primordial neural stem cells. *Mol Cell Neurosci* 1997;8:389-404.
- 52) Gould E, Reeves AJ, Fallah M, Tanapat P, Gross CG, Fuchs E. Hippocampal neurogenesis in adult Old World primates. *Proc Natl Acad Sci USA* 1999;96:5263-7.

- 53) Kukekov VG, Laywell ED, Suslov O, Davies K, Scheffler B, Thomas LB, et al. Multipotent stem/progenitor cells with similar properties arise from two neurogenic regions of adult human brain. *Exp Neurol* 1999;156:333-44.
- 54) Eriksson PS, Perfilieva E, Bjork-Eriksson T, Alborn AM, Nordborg C, Peterson DA, et al. Neurogenesis in the adult human hippocampus. *Nat Med* 1998;4:1313-7.
- 55) Kempermann G, Wiskott L, Gage FH. Functional significance of adult neurogenesis. *Curr Opin Neurobiol* 2004;14:186-91.
- 56) Trejo JL, Carro E, Torres-Aleman I. Circulating insulin-like growth factor I mediates exercise-induced increases in the number of new neurons in the adult hippocampus. *J Neurosci* 2001;21:1628-34.
- 57) Cameron HA, Gould E. Adult neurogenesis is regulated by adrenal steroids in the dentate gyrus. *Neuroscience* 1994;61:203-9.
- 58) Brezun JM, Daszuta A. Depletion in serotonin decreases neurogenesis in the dentate gyrus and the subventricular zone of adult rats. *Neuroscience* 1999;89:999-1002.
- 59) Szele FG, Chesselet MF. Cortical lesions induce an increase in cell number and PSA-NCAM expression in the subventricular zone of adult rats. *J Comp Neurol* 1996;368:439-54.
- 60) Calza L, Giardino L, Pozza M, Bettelli C, Micera A, Aloe L. Proliferation and phenotype regulation in the subventricular zone during experimental allergic encephalomyelitis : in vivo evidence of a role for nerve growth factor. *Proc Natl Acad Sci USA* 1998;95:3209-14.
- 61) Parent JM, Lowenstein DH. Mossy fiber reorganization in the epileptic hippocampus. *Curr Opin Neurol* 1997;10:103-9.
- 62) Liu J, Solway K, Messing RO, Sharp FR. Increased neurogenesis in the dentate gyrus after transient global ischemia in gerbils. *J Neurosci* 1998;18:7768-78.
- 63) Nait-Oumesmar B, Decker L, Lachapelle F, Avellana-Adalid V, Bachelin C, Van Evercooren AB. Progenitor cells of the adult mouse subventricular zone proliferate, migrate and differentiate into oligodendrocytes after demyelination. *Eur J Neurosci* 1999;11:4357-66.
- 64) Holmin S, Almqvist P, Lendahl U, Mathiesen T. Adult nestin-expressing subependymal cells differentiate to astrocytes in response to brain injury. *Eur J Neurosci* 1997;9:65-75.
- 65) Alonso G, Prieto M, Chauvet N. Tangential migration of young neurons arising from the subventricular zone of adult rats is impaired by surgical lesions passing through their natural migratory pathway. *J Comp Neurol* 1999;405:508-28.
- 66) Fallon J, Reid S, Kinyamu R, Opole I, Opole R, Baratta J, et al. In vivo induction of massive proliferation, directed migration, and differentiation of neural cells in the adult mammalian brain. *Proc Natl Acad Sci USA* 2000;97:14686-91.
- 67) Magavi SS, Leavitt BR, Macklis JD. Induction of neurogenesis in the neocortex of adult mice. *Nature* 2000;405:951-5.
- 68) Gray WP, Sundstrom LE. Kainic acid increases the proliferation of granule cell progenitors in the dentate gyrus of the adult rat. *Brain Res* 1998;790:52-9.
- 69) Parent JM, Valentin VV, Lowenstein DH. Prolonged seizures increase proliferating neuroblasts in the adult rat subventricular zone-olfactory bulb pathway. *J Neurosci* 2002;22:3174-88.
- 70) Jin K, Minami M, Lan JQ, Mao XO, Bateur S, Simon RP, et al. Neurogenesis in dentate subgranular zone and rostral subventricular zone after focal cerebral ischemia in the rat. *Proc Natl Acad Sci USA* 2001;98:4710-5.
- 71) Arvidsson A, Collin T, Kirik D, Kokaia Z, Lindvall O. Neuronal replacement from endogenous precursors in the adult brain after stroke. *Nat Med* 2002;8:963-70.
- 72) Parent JM, Vexler ZS, Gong C, Derugin N, Ferriero DM. Rat forebrain neurogenesis and striatal neuron replacement after focal stroke. *Ann Neurol* 2002;52:802-13.
- 73) Parent JM. Injury-induced neurogenesis in the adult mammalian brain. *Neuroscientist* 2003;9:261-72.
- 74) Abrahams JM, Gokhan S, Flamm ES, Mehler MF. De novo neurogenesis and acute stroke: are exogenous stem cells really necessary? *Neurosurgery* 2004;54:150-6.
- 75) Suzuki SO, Goldman JE. Multiple cell populations in the early postnatal subventricular zone take distinct migratory pathways : a dynamic study of glial and neuronal progenitor migration. *J Neurosci* 2003;23:4240-50.
- 76) Levison SW, Rothstein RP, Romanko MJ, Snyder MJ, Meyers RL, Vannucci SJ. Hypoxia/ischemia depletes the rat perinatal subventricular zone of oligodendrocyte progenitors and neural stem cells. *Dev Neurosci* 2001;23:234-47.
- 77) Plane JM, Liu R, Wang TW, Silverstein FS, Parent JM. Neonatal hypoxic-ischemic injury increases forebrain subventricular zone neurogenesis in the mouse. *Neurobiol Dis* 2004;16:585-95.
- 78) Chang YS, Mu D, Wendland M, Sheldon RA, Vexler ZS, McQuillen PS, et al. Erythropoietin improves functional and histological outcome in neonatal stroke. *Pediatr Res* 2005;58:106-11.
- 79) Lie DC, Song H, Colamarino SA, Ming GL, Gage FH. Neurogenesis in the adult brain : new strategies for central nervous system diseases. *Annu Rev Pharmacol Toxicol* 2004;44:399-421.