

Hematopoietic Stem Cells and Bone Marrow Microenvironment: Current and Emerging Concepts

Won Jong Lee^{1†}, Seong Hyun Park^{1†}, Jun Hee Park^{1†}, Seong Hwan Oh^{1†} and Dongjun Lee^{2*}

¹Department of Medicine, School of Medicine, Pusan National University, Yangsan 50612, Korea

²Department of Convergence Medicine, School of Medicine, Pusan National University, Yangsan 50612, Korea

Received January 5, 2022 /Revised January 24, 2022 /Accepted January 24, 2022

The functional distinction between stem and progenitor cells is well established in several tissues, particularly in the blood. There, hematopoietic stem cells preserve their self-renewal potential and reconstitution ability in the bone marrow niche. Bone marrow represents a unique setting in which to examine how stroma influences tissue function. It was the setting in which the experimental definition of a niche was first provided in mammalian stem cell biology and where clear evidence for non-cell-autonomous oncogenesis was first defined. The relationship between bone and blood is ancient as all animals since the divergence of fish that have bones and blood, make blood in their bones. This long coevolution engendered complex interrelationships, including the first proposed and first experimentally defined niche for stem cells in mammals. Multiple bone marrow stromal cell types serve as regulators of hematopoiesis, and the dysfunction of some causes myelodysplasia and leukemia. However, no comprehensive atlas of stromal subpopulations exists. Therefore, we think these data point to something of importance, such as how the needs and challenges of the organism become translated down to distinct cell types that critically govern specific functions within tissues and do so at the level of a single molecule. We think this will be of broad interest to those focusing on systems biology and the physiology of organisms, particularly those seeking a molecular basis for understanding cell and tissue behavior. We summarized the current and emerging concepts of hematopoietic stem cells and bone marrow niche.

Key words : Blood cancer, bone marrow microenvironment, hematological malignancy, hematopoietic progenitor cells, hematopoietic stem cells

서 론

혈액은 체내의 세포에 산소와 영양소를 공급하고 세포의 대사에 의해 발생하는 이산화탄소와 노폐물을 회수하여 운반하는 체액이다. 혈액은 액체성분인 혈장과 적혈구, 백혈구, 혈소판 등의 혈구로 이루어져 있다. 조혈작용은 유기체의 적혈구, 백혈구, 혈소판 등 모든 혈액 세포와 면역 세포를 생성하는 과정이다. 혈액 세포와 면역 세포는 수명이 짧아 평생 이를 보충해줘야 하며 이는 조혈 세포 계층의 최상위에 있는 골수 내 조혈줄기세포(Hematopoietic stem cell (HSC))에서 파생된다. 골수 내 조혈줄기

세포 니쉬(niche)는 특이적인 미세환경으로 조혈줄기세포의 유지 및 기능을 조절하는 역할을 한다. 니쉬는 조혈줄기세포의 자가재생(Self-renewal)와 분화(Differentiation)를 조절하여 혈액세포와 면역세포를 형성하는데 필수적인 조혈작용(Hematopoiesis)을 지속적으로 유지시킨다[26]. 1970년대에 골수 미세환경이 조혈줄기세포의 니쉬 개념으로 제시되었고, 니쉬는 조혈줄기세포의 자가복제 및 분화에 필수적인 요소들을 제공하는 역할을 한다. 또한 니쉬가 줄기세포의 휴지기(Quiescence)와 세포주기(Cell cycle)를 조절하고, 줄기세포에 조직의 정보를 제공하며, 줄기세포의 딸세포의 운명을 조절할 뿐만 아니라 줄기세포의 돌연변이 생성을 억제한다는 것이 밝혀졌다[19]. 이후 많은 연구들을 통하여 조혈줄기세포와 관련된 니쉬의 중요성이 알려지게 되었고, 조혈줄기세포와 니쉬 간의 상호작용을 이해할 수 있게 되었다.

지난 150년 간 평균수명이 지속적으로 증가하고 세계적으로 고령화가 진행됨에 따라, 노화에 따른 유기체 내 변화에 대한 연구는 계속 발전되어 왔다. 노화는 다양한 장기와 조직의 지속적인 기능 저하를 동반하며, 암 발병

[†]Authors contributed equally.

*Corresponding author

Tel : +82-51-510-8042, Fax : +82-51-510-8526

E-mail : lee.dongjun@pusan.ac.kr

This is an Open-Access article distributed under the terms of the Creative Commons Attribution Non-Commercial License (<http://creativecommons.org/licenses/by-nc/3.0>) which permits unrestricted non-commercial use, distribution, and reproduction in any medium, provided the original work is properly cited.

의 가장 높은 위험요인이기도 하다. 조혈시스템 역시 노화에 따라 조혈줄기세포의 기능, 수 및 혈액세포의 구성이 변경되며 빈혈, 적응 면역 감소, 혈액 악성 종양 같은 나이와 밀접한 혈액학적 질환들의 발병의 위험이 증가된다.

혈구세포는 분화 및 성숙 과정을 통해 일정 생존기간 후 파괴, 소실되어 평형 상태를 유지한다. 혈액질환은 이러한 평형 상태에 불균형이 일어난 경우이다. 혈액/조혈 조직의 암은 혈액이 만들어지는 골수에서 생기는 암이다 [16]. 혈액암은 비정상적인 혈구의 성장이 조절되지 않아 발생하는데, 크게 세 종류의 혈액암이 있는데, 백혈병, 림프종, 다발성골수종이 있다. 따라서 본론에서는 조혈줄기세포, 조혈줄기세포의 노화 연구, 골수 니쉬 및 혈액암에 대해 소개하고자 한다.

본 론

조혈줄기/전구세포

조혈줄기세포는 자가재생(Self-renewal)이 가능하며, 혈액세포와 면역세포로의 분화(Differentiation)가 가능하다 [26]. 조혈줄기세포는 분화 과정을 통해 조혈전구세포(Hematopoietic progenitor cell (HPC))를 생성하고, 조혈전구세포는 혈액세포와 면역세포로 분화한다. 조혈전구세포는 모든 종류의 혈액세포로 분화할 수 있지만, 조혈 줄기세포처럼 자가재생의 능력은 없다. 또한 조혈줄기세포의 이러한 능력 때문에 혈액암 환자 치료를 위한 방사선 조사 후 이식 치료에 사용된다. 이러한 조혈 줄기 세포 이식 치료 방법은 아직까지 혈액암에 대한 유일한 치료 요법으로 사용된다[15].

조혈줄기세포는 주로 골 내막(Endosteum)에 존재하는 골수에서 니쉬(Niche)라는 특정 미세환경에 존재하며, 니쉬에 존재하는 조혈줄기세포는 안정 상태(Steady state)에서 휴지기 상태(Quiescent state)를 유지한다. 하지만 출혈, 감염, 방사선 조사 등과 같은 자극으로 인하여 혈액세포가 감소하게 되면 조혈줄기세포는 정지 상태에서 빠져나와 증식 및 분화를 통해 조혈 시스템을 재구성한다. 조혈 줄기세포의 휴지기 상태와 증식 사이의 균형은 정상적인 조혈작용에 아주 중요하며, 이러한 작용 사이의 균형이 제대로 조절되지 않을 경우 조혈줄기세포가 고갈되거나 백혈병과 같은 혈액암을 유발할 수 있다(Fig. 1). 그렇기에 조혈줄기세포의 정지 상태와 증식 상태의 균형은 내재적, 외재적 메커니즘을 통해 엄격히 조절된다.

조혈줄기세포의 자가재생과 분화는 세포 내재적 메커니즘과 니쉬 세포로부터 받은 세포 외재적 신호를 통해 조절된다. 조혈줄기세포는 전사인자인 SATB1 [32]과 세포주기 조절자인 CDKN1A, GFI1 [35], 또는 전사 조절자인 MSI2 [10]와 같은 세포 내재적 신호에 의해 조절되며, 니쉬 세포로부터 분비되는 줄기세포 인자 Thrombopoietin

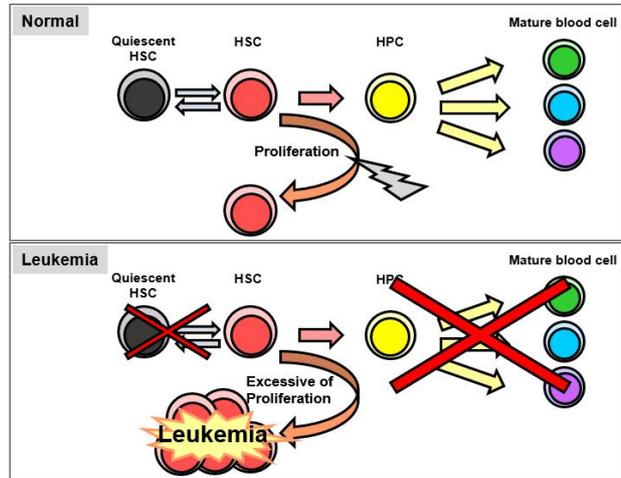


Fig. 1. Hematopoietic stem cell regulation in steady-state and hematological malignancy. This image exhibits the features of hematopoietic stem cell regulation between normal conditions and hematological malignancy.

과 같은 신호에 의해 자가 재생과 분화가 조절된다고 보고가 되고 있다[20](Fig. 2).

조혈줄기/전구세포와 노화

조혈줄기/전구세포 노화에 따른 수와 기능

혈액은 신체의 결정적인 자가 재생 조직이지만 노화에 의한 변형을 피해가지는 못한다. 노화는 조혈 계에서 발생하는 여러 임상 적으로 중요한 상태를 동반하며 적응 면역 체계의 감소 및 능력 저하, 특정 자가 면역 질환 발생률 증가, 혈액 악성 종양 증가, 연령 관련 빈혈 발생 증가 등이 포함된다[4]. 연령에 따른 조혈줄기세포의 기능적 잠재력의 감소는 마우스 모델을 통해 잘 알려져 있다. 노화된 조혈줄기세포는 젊은 조혈줄기세포에 비해 골수성 계통 편향을 보이며 이식 시 더 낮은 재구성 잠재력을 나타낸다[9]. 또한 대부분의 조직과 마찬가지로 조혈 계의 노화는 만성 및 급성 백혈병의 발생률 증가를 포함하여 악

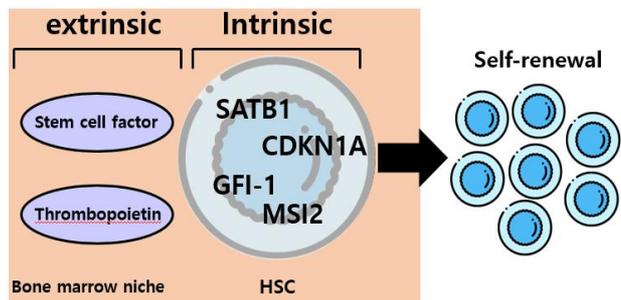


Fig. 2. Regulation of hematopoietic stem cells by intrinsic and extrinsic signaling pathway. This image exhibits the self-renewal process of hematopoietic stem cells by intrinsic and extrinsic signaling pathways.

성 변형의 빈도 증가와 관련이 있다. 골수성 백혈병은 고령의 환자가 지배적이면서, 소아 백혈병은 림프 계통을 동반하는 경우가 많은 것을 보아, 조혈줄기세포의 연령 관련 변화가 직접적으로 조혈작용 관련 노화 질병에 영향을 줄 가능성이 제기되었다. 흥미롭게도 조혈줄기세포 노화는 AML, PML, ETO와 같은 골수성 백혈병 발병에 관여하는 유전자의 발현 증가를 보인다.

조혈줄기/전구세포 노화의 heterogeneity

마우스에서 노화된 조혈줄기세포 기능 저하에 대해서는 많이 보고되었으나, 이러한 줄기세포 노화에 기여하는 분자 매커니즘은 명확히 밝혀진 바가 없다. 그동안 조혈줄기세포 노화에 대한 연구는 필연적으로 조혈줄기세포의 heterogenous한 population의 한계로 진행이 되는데, 유세포분석기를 통해 조혈줄기세포 분리에도 purity가 낮으며, 이는 heterogenous한 population이 연령에 따라 증가한다고 입증되었기에 노화 분야에서 특히 주목하는 부분이다[13]. 연령에 따른 heterogenous한 조혈줄기세포 pool 분석에 단일세포 골수이식, 유세포분석기, 단일세포 전사체 시퀀싱 등을 통해 노화 표현형에 기여하는 조혈줄기세포 subset을 식별하고자 하는 연구가 진행 중에 있다. 특히 노화에 따라 골수성 분화를 지향하는 조혈줄기세포 클론이 노화에 따라 조혈줄기세포 pool을 점차적으로 채우는 현상을 보인다. 노화가 조혈줄기세포 pool의 클론 구성에 어떤 영향을 미치는지에 대한 여부는 아직 밝혀지지 않아 더 많은 연구가 요구된다.

노화된 조혈줄기/전구세포의 회복

노화 조혈줄기세포의 기능 변화에 대한 연구를 미토콘드리아의 대사적 환경에서 최근 진행이 되고 있다. 특히 조혈줄기세포 내의 미토콘드리아 막 전위에 따라 각각 젊은 조혈줄기세포와 노화된 조혈줄기세포의 특징 및 기능을 시사하였으며, 항산화제인 Mito-Q로 노령 마우스의 노화된 조혈줄기세포의 미토콘드리아 막 전위를 조절함으로써 회춘하는 효과를 보여, 노화에 따른 혈액 질병의 예방 및 치료 목적으로 Mito-Q의 임상학적 적용이 기대된다.

골수 내 미세환경

조혈줄기세포가 존재하는 골수 미세환경은 니쉬라 불리며 조혈줄기세포가 미분화 상태를 유지하도록 보호하며, 조혈줄기세포와 상호작용하여 다양한 신호 전달 단계를 통해 조혈줄기세포의 증식과 분화를 조절하여 정상적인 조혈을 유지한다[19]. 뼈를 형성하는 조골세포에 인접한 니쉬는 Angiopoietin1을 분비하여 조혈줄기세포의 휴지기 상태를 유지하고, 조혈줄기세포의 분화를 억제한다[1]. 또한 골수 혈관 내피세포에 인접한 CXCL12-abun-

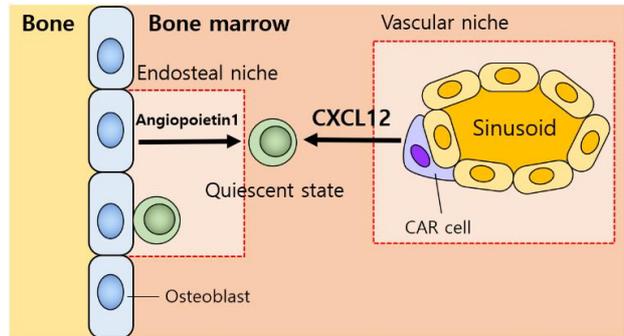


Fig. 3. The bone marrow niche. This image exhibits the bone marrow niche including the endosteal niche and vascular niche.

dant reticular (CAR) 세포에서 발현되는 CXCL12 역시 조혈줄기세포의 휴지기 상태를 유지하는데 필수 요소이다 [27](Fig. 3). 조혈줄기세포 니쉬는 세가지 부분으로 나누어 볼 수 있다. 조골세포 니쉬(Osteoblastic niche), 혈관 니쉬(Vascular niche), 조혈줄기세포의 이웃 세포이다.

조골세포 미세환경

조골세포는 골수에서 조혈줄기세포 니쉬의 중요한 구성 성분 중의 하나이다[6, 33]. 조골세포는 성숙한 세포와 미성숙한 세포가 섞여있으며, 뼈를 형성하는 세포로 중간엽 줄기세포로부터 만들어진다. 5-Bromodexyuridine (BrdU)를 장기간 *in vivo* 표지를 하여 대부분의 조혈줄기세포가 분열한다는 것을 알아냈다[33]. 그럼에도 불구하고 표지가 유지되는 세포들은 휴지기 상태의 세포이며, 이들은 몇 달 동안 남아있게 된다. 이를 통해 골수 세포는 휴지기의 조혈줄기세포와 분열하는 조혈줄기세포로 나누어 볼 수 있다. 휴지기 상태의 조혈줄기세포는 조골세포와 근접한 곳에 위치한다. *Bmpr1a* KO 마우스를 이용하여 Zhang 연구팀은 N-Cadherin⁺ spindle-shaped osteoblasts (SNO cells)가 느린 세포주기의 조혈줄기세포와 비슷한 것을 보였다 [33]. 그들의 연구는 골수에서 N-Cadherin을 발현하는 조골세포 세포가 조혈줄기세포의 니쉬로 작용하는 세포이며, N-Cadherin⁺ 세포의 수의 증가는 조혈줄기세포의 증가와 연관이 있는 것을 밝혔다. 또한 다른 그룹인 Visnjic 연구팀은 조골세포 결핍 마우스에서 조혈작용이 억제된다는 것을 보였다[31]. 이를 통해 조혈줄기세포에서 조골세포의 결합은 조혈작용을 억제한다는 것을 확인하였다.

케모카인(Chemokine) 또는 Chemo-attractive protein은 조혈줄기세포의 이동성과 연관이 있으며, 조혈줄기세포와 기질세포(Stromal cell)와의 상호작용과도 연관이 있다. 케모카인 중 SDF1으로도 알려진 CXCL12는 homing과 관련이 있다고 보고가 되어 있다. SDF1 또는 그 수용체인 CXCR4의 유전자를 deletion 했을 때 정상 태아 심장 조혈작용은 일어났지만, 조혈세포에 의한 골수 engraftment는

나타나지 않았다[21, 29]. 사람의 조혈전구세포에서 CXCR4의 과발현은 누드마우스에서 Engraftment를 증가시키며, CXCR4 중화항체는 Engraftment를 억제시키는 효과를 보였다[24]. 그러나 CXCR4는 휴지기 상태의 조혈줄기세포에서는 발현되지 않는다고 알려져 있기 때문에, 조혈줄기세포 Engraftment와 연관 있는 인자와 조골세포 니쉬에서의 adhesion molecule과는 다르다. Adhesion molecule인 ALCAM과 OSTEOPOINTIN은 조골세포에 의해 발현되어지고, 조혈줄기세포-조골세포 상호작용에서 연관이 있을 것으로 보인다[2]. 또한 골수 니쉬에서 BMP, NOTCH ligand, Angiopoietins와 같은 extrinsic factor는 조혈줄기세포-조골세포 상호작용에 관여할 것으로 여겨진다[6, 33].

혈관 미세환경

혈관 니쉬는 발생단계 중 Embryonic stage 및 Adult stage로 나누어 볼 수 있다. Embryonic stage는 조혈줄기세포와 내피세포(endothelial cells)의 상호작용이 긴밀하게 이루어져 있으며, 광범위한 연구가 이어져 오고 있다. 하지만 Adult stage에 대해서는 정확히 알려지지 않았다. Embryonic stage에서 조혈세포와 내피세포는 일반적인 전구세포인 혈관모세포(hemangioblast)로부터 형성된다. Runx1⁺ 내피세포는 Aorta-Gonad-Mesonephros (AGM)과 태반(Placenta)에서 조혈줄기세포를 생성할 수 있다[23]. 내피세포와 조혈줄기세포는 CD31, CD34, CD133, FLK1, TIE2를 함께 발현하고 있다[25]. 조혈줄기세포는 그들 스스로 혈관형성을 유도하는 Ang1을 분비 하며[28], 혈관형성 인자인 FGF를 생성하는 해마에서 내피세포는 신경줄기세포와 함께 위치한다[12]. 더불어 혈관 내피 전구세포(Vascular endothelial progenitor cells)는 심장과 췌장의 기관 형성에 필수적이다[17, 18].

Adult stage에서의 내피세포와 골수 조혈줄기세포 간의 연관성은 아직 잘 알려지지 않았다. 골수에서 유도된 내피전구세포(BM-derived endothelial progenitor cells, EPCs)는 출생 후의 혈관생성 과정에 관여한다[3]. 골수에서의 혈관 니쉬에 대한 모델이 제시되었는데, 조골세포 지역에서 발현되는 MMP9의 활성화가 골수의 기질세포로부터 세포막의 Kit ligand가 쪼개지게 된다. 이후 수용성 Kit ligand는 세포주기 시작과 조혈줄기세포의 활성성을 촉진한다[14]. 따라서, 골수에서 혈관 니쉬는 조혈줄기세포의 활동성 또는 증식과 분화가 이루어지는 장소임을 알 수 있다. VEGF와 Ang1와 같은 혈관생성인자들은 조혈줄기세포의 유지에 중요한 역할을 한다. VEGF는 혈관형성과 조혈작용에 중요한 조절자로서, Geber 연구팀은 내부 자가분비 메커니즘(Internal autocrine loop mechanism)을 통해 VEGF가 조혈줄기세포를 조절한다는 것을 밝혔다[11]. 조골세포 니쉬에서 조혈줄기세포는 휴지기 상태로 스스로를 유지하는 반면에 혈관 니쉬에서는 조혈줄기

세포와 조혈전구세포들은 분열한다. 조혈세포들의 이동은 조골세포 니쉬에서 줄기세포와 함께 시작되고, 증식과 분화를 통해 진행되며, 마지막에는 성숙의 단계가 된다. 이러한 세포 이동을 통해 세포들은 혈관 니쉬를 향해 이동하게 된다.

이웃세포

골수의 대식세포(Macrophage)는 조혈줄기세포의 니쉬를 형성하는데 필수적이라고 보고되었다. CD169⁺ 대식세포는 조혈줄기세포의 휴지기 상태에 필요하지만[8], 대식세포의 역할은 명확하지 않아 조혈줄기세포 니쉬의 중요한 인자가 될 수 있을 것이라 여겨지며 지속적인 연구가 이루어지고 있다. 거대핵세포(Megakaryocyte) 또한 조혈줄기세포의 니쉬를 조절한다. 골수에서 거대핵세포가 제거되면 조혈줄기세포의 수가 증가한다[5, 34]. 출혈이 있는 마우스에서 조혈줄기세포가 보상적으로 증가하게 만들고, 혈액에 RBC를 주입하면 보상적인 증가는 제한된다는 결과를 얻었다[7]. 거대핵세포는 조혈줄기세포의 증식을 두가지 메커니즘으로 제한한다는 것이 제안되었는데, 첫번째 메커니즘은 거대핵세포가 CXCL4을 생성하여, 조혈줄기세포의 증식을 억제한다는 것이고[5], 두번째 메커니즘은 TGFβ를 통해 조혈줄기세포의 휴지상태를 조절한다는 것이다[34].

혈액암

혈액암은 혈액이 생성되는 골수에서 시작되며, 골수에서 조혈줄기세포는 백혈구, 적혈구, 혈소판으로 발달하는데 비정상적인 혈액 세포가 생성되면 통제되지 않는 성장으로 인해 정상 혈액 세포의 발달과 기능조절을 방해한다[16]. 혈액암은 장기에 종양이 생기는 고형암과 다르게 암세포가 혈액을 타고 우리 몸 구석구석을 돌아다닌다. 혈액암은 백혈병(Leukemia), 림프종(Lymphoma), 다발성골수종(Multiple myeloma)로 분류할 수 있다. 백혈병은 혈액암으로 몇몇 백혈병 세포들은 다른 세포의 느린 발달에 비해서 아주 빨리 성장한다. 대부분의 백혈병은 55세 이상부터 진단되지만, 15세 이하의 청소년, 어린이들에게도 자주 관찰된다. 림프종은 림프구가 비정상적으로 발달해 림프종 세포가 되어 발생한다. 이것들은 림프절과 다른 조직에서 빠르게 증가한다. 일반적인 림프종 중에는 호지킨 림프종, 비호지킨 림프종, AIDS 관련 림프종, 원발성 중추 신경계 림프종이 있다. 다발성 골수종은 형질 세포(Plasma cell)에서 발생하는 암이다. 정상적인 형질 세포들은 항체들을 생성한다. 하지만 비정상적인 골수종이 발달하면 항체 생성을 방해하고 면역반응을 감소시킨다.

백혈병

백혈병은 백혈구의 기능 장애 및 비 정상적인 증식을

특징으로 하는 혈액 질환으로, 세포 분화 정도에 따라 급성 또는 만성으로 분류될 수 있으며, 골수구(Myeloid) 또는 림프구(Lymphoid)로 분류될 수 있다[16].

• **급성 림프구성 백혈병(Acute lymphoblastic leukemia (ALL))**: ALL은 림프성 기원의 백혈구가 정상적인 B세포, T 세포로 발달하지 않고 증식할 때 발생한다. 소아에서 가장 흔한 백혈병으로 소아의 최대 80%, 성인의 경우 20%를 차지한다. ALL의 특징은 림프 전구 세포의 분화 및 증식과 관련된 염색체 이상 및 유전적 변화이다. 성인의 경우 75%의 사례가 B 세포 계통의 전구체에서 발생하며, 나머지 사례는 악성 T 세포 전구체로 구성된다.

• **급성 골수성 백혈병(Acute myeloid leukemia (AML))**: 급성 골수성 백혈병은 골수성 세포 기원의 모세포의 증식을 특징으로 하며, 성인에게서 발생하는 백혈병 중 80%를 차지하는 가장 흔한 백혈병이다. 이것은 골수에서 미성숙한 모세포의 클론이 확장되어 비 정상적인 골수 계통의 줄기세포 전구체(적혈구, 혈소판, 백혈구, B cell, T cell)의 형성 및 골수 부전을 초래한다. 급성 골수성 백혈병은 조혈과 관련된 유전자의 돌연변이가 특징이다. 이러한 돌연변이는 말초 혈액과 골수에서 미분화 골수 전구체의 클론 확장을 초래하여 비정상적인 적혈구가 생성되고 골수 부전을 초래한다. 최근 연구에 따르면 나이가 들면서 축적되는 일련의 반복적인 조혈 줄기 세포 유전적 변화에서 발생할 수 있다.

• **만성 림프구성 백혈병(Chronic lymphoblastic leukemia (CLL))**: 만성 림프구성 백혈병은 서서히 진행되는 질병으로 성숙한 것으로 보이는 비정상적인 림프구가 림프절에서 정상 세포를 침범하는 질병이다. 혈액, 골수, 림프절에서 림프구 수가 증가하고 간, 비장에 퍼지고 비대해 진다. 림프구의 종류에 따라 B세포성과 T세포성으로 구분된다. 대부분의 경우는 60-70세 사이에 발생한다.

만성 골수성 백혈병(Chronic myeloid leukemia (CML)):
만성 골수성 백혈병은 골수에서 myeloid cell의 비정상적인 증식과 이러한 세포들이 혈액에 축적되는 백혈병의 한 형태로 mature granulocyte를 증식시키는 조혈줄기세포의 장애이다. 특히 9번 염색체의 ABL gene과 22번 염색체의 BCR gene 부분이 translocation되면서 BCR-ABL gene이 탄생하게 된다. BCR-ABL은 세포주기를 제어하여 세포 분열을 가속화하고, DNA repair를 억제하므로 BCR-ABL 단백질의 작용은 만성 골수성 백혈병의 원인이 된다. BCR-ABL도 Tyrosine kinase activity을 가지고 있어 CML의 치료제로 TK inhibitor인 Imatinib을 사용하고 있고, 25-60세 사이의 사람들에게서 발생한다.

림프마

Lymphoma는 lymphocyte가 비 정상적으로 발달할 때 lymphoma 세포가 된다. 이러한 세포들은 lymph node 혹은

다른 조직에서 뭉친다. 림프종은 림프구 계에서 발생하는 머리와 목 부위에서 나타나는 종양이다. 악성 림프종은 호지킨림프종과 비호지킨 림프종(NHL)으로 나뉜다. NHL은 두경부에서 발생하는 악성 종양의 약 5%를 차지한다

다발성 골수종

형질세포(Plasma cell)는 항원을 공격하는 항체를 생산한다. 다발성 골수종은 형질세포가 비정상적으로 분화, 증식되어 나타나는 혈액암이다. 이 골수종세포가 종양을 형성하고 골수를 침범하며 적혈구, 백혈구 등을 감소시킨다. 정확한 원인은 알려져 있지 않지만 CMYC, NRAS, KRAS 와 같은 종양 유전자의 유전적 이상이 형질 세포 증식에 영향을 미칠 수 있다.

골수증식종양(Myeloproliferative neoplasm)

골수의 활동이 병적으로 활발해져 적혈구, 백혈구, 혈소판이 현저하게 증가하고, 골수의 섬유화로 인해 조혈작용이 정상적으로 이루어지지 않는 질환이다. 질환의 원인은 JAK2, CALR, MPL와 같은 특정 유전자 변이이다

골수형성이상증후군(Myelodysplastic syndrome)

골수에서 형성이상(Dysplasia)과 말초혈액에서 정상 백혈구, 적혈구, 혈소판의 감소를 특징으로 하는 질환이다. 말초 혈액 세포 감소증이 나타나고 급성 골수성 백혈병으로 발전할 수 있다. MDS에서 mutation된 유전자에는 SF3B1, TET2, RUNX1, JAK2 등이 있다.

혈액암에서의 신호전달체계

mTOR-AKT pathway

mTOR 신호전달체계는 다양한 세포 외부의 자극에 의해서 활성화되며, mTOR의 활성화는 mTORC1과 mTORC2 complex에 의해 조절된다. mTOR1 complex는 mTOR, RAPTOR, mLST8, DEPTOR, PRAS40로 구성되어 있으며, mTORC2 complex는 mTOR, RICTOR, mLST8, PROTOR로 이루어져 있다. 대부분의 AML 환자에게 AKT 인산화가 발견된 관찰 결과이며, 여러 연구에서 전체 생존율의 저하와 관련이 있다[22].

JAK-STAT pathway

JAK-STAT 신호전달 경로는 세포의 증식, 자연사, 분화와 면역적 반응에 생리학적으로 중요한 조절자이다. STAT 단백질은 6가지가 있는데 그 중 STAT5가 조혈작용에서 중요한 역할을 하고, STAT5 활성화는 혈액 암을 발생시키는 데에 중요한 부분이다. 특히 STAT5는 BCR-ABL로 유발되는 CML, FLT3 ligand 돌연변이로 유발되는 AML 등에서 관련 있다고 알려져 있다[30].

결 론

현재 조혈줄기세포 이식(Hematopoietic stem cell transplantation (HSCT))은 여러 혈액학적 질환에 대한 유일한 치료 방법이다. 악성 림프종은 T 세포 바이러스, 후천성 면역결핍 바이러스, 만성 C형 간염 바이러스 등 바이러스와 연관이 있는 것으로 알려졌다. 장기이식 후 면역억제 치료를 받는 환자에게 악성 림프종의 발생가능성이 높다. 백혈병은 담배의 다양한 독성물질, 벤젠, 페탄올 같은 화학물질에 자주 노출되었을 때 발생 위험도가 증가하며, 다운증후군, 클라인펠터 증후군 등 염색체 이상 질환에 걸린 환자에서 발병률이 높다. 다발성 골수종 역시 정확한 원인은 밝혀지지 않았지만, 방사선이나 화학물질을 자주 접하는 사람에게서 많이 발병한다.

혈액암은 항암 약물치료를 병행하며, 항암약물치료로 호전되지 않는 환자에게는 조혈줄기세포이식을 통해 진행하며, 만성 백혈병의 경우 예후가 좋지 않거나 재발의 가능성이 높기 때문에 최근에는 새로운 치료방법(Immunotherapy-targeting immune checkpoint)에 대해 연구가 진행되고 있다. 면역관문(Immune checkpoint)는 면역체계의 조절자로 Immune checkpoint 표적을 자극함으로써 암세포에 대해 스스로를 보호할 수 있다. Immune checkpoint를 억제하는 것은 면역 자극에 대한 과잉 면역 반응을 약화시킬 수 있는데, Immune checkpoint molecule인 PD1 (Programmed death-1)과 CTLA4 (Cytotoxic T lymphocyte-associated protein 4)를 차단하는 것은 T cell proliferation을 조절하고 종양 발생 환경에서 면역체계의 복구에 효과적이다. 특히 PD1을 차단하는 니볼루맵(Nivolumab)은 호지킨 병(Hodgkin lymphoma) 환자에 효과적이다.

그리하여 조혈줄기세포에서 자가 재생에 관여하는 메커니즘을 이해하는 것은 백혈병과 같은 혈액암에 대한 새로운 치료법을 개발하는데 중요하다. 많은 연구를 통해 조혈줄기세포를 조절하는 요소들이 확인되었지만 아직까지 생체 외에서 유지하고 확장하는 것은 여전히 어려운 현실이며, 조혈줄기세포를 조절하는 요소와 메커니즘을 밝혀 내기 위한 많은 연구가 진행되기를 기대해본다.

감사의 글

이 논문은 2021~2023년도 부산대학교 기본연구비지원 사업(2년)에 의하여 연구 되었음.

The Conflict of Interest Statement

The authors declare that they have no conflicts of interest with the contents of this article.

References

1. Arai, F., Hirao, A., Ohmura, M., Sato, H., Matsuoka, S., Takubo, K., Ito, K., Koh, G. Y. and Suda, T. 2004. Tie2/angiopoietin-1 signaling regulates hematopoietic stem cell quiescence in the bone marrow niche. *Cell* **118**, 149-161.
2. Arai, F., Ohneda, O., Miyamoto, T., Zhang, X. Q. and Suda, T. 2002. Mesenchymal stem cells in perichondrium express activated leukocyte cell adhesion molecule and participate in bone marrow formation. *J. Exp. Med.* **195**, 1549-1563.
3. Asahara, T., Murohara, T., Sullivan, A., Silver, M., van der Zee, R., Li, T., Witzenbichler, B., Schatteman, G. and Isner, J. M. 1997. Isolation of putative progenitor endothelial cells for angiogenesis. *Science* **275**, 964-967.
4. Beerman, I., Maloney, W. J., Weissmann, I. L. and Rossi, D. J. 2010. Stem cells and the aging hematopoietic system. *Curr. Opin. Immunol.* **22**, 500-506.
5. Bruns, I., Lucas, D., Pinho, S., Ahmed, J., Lambert, M. P., Kunisaki, Y., Scheiermann, C., Schiff, L., Poncz, M., Bergman, A. and Frenette, P. S. 2014. Megakaryocytes regulate hematopoietic stem cell quiescence through CXCL4 secretion. *Nat. Med.* **20**, 1315-1320.
6. Calvi, L. M., Adams, G. B., Weibrecht, K. W., Weber, J. M., Olson, D. P., Knight, M. C., Martin, R. P., Schipani, E., Divieti, P., Bringhurst, F. R., Milner, L. A., Kronenberg, H. M. and Scadden, D. T. 2003. Osteoblastic cells regulate the haematopoietic stem cell niche. *Nature* **425**, 841-846.
7. Cheshier, S. H., Prohaska, S. S. and Weissman, I. L. 2007. The effect of bleeding on hematopoietic stem cell cycling and self-renewal. *Stem Cells Dev.* **16**, 707-717.
8. Chow, A., Lucas, D., Hidalgo, A., Mendez-Ferrer, S., Hashimoto, D., Scheiermann, C., Battista, M., Leboeuf, M., Prophete, C., van Rooijen, N., Tanaka, M., Merad, M. and Frenette, P. S. 2011. Bone marrow CD169+ macrophages promote the retention of hematopoietic stem and progenitor cells in the mesenchymal stem cell niche. *J. Exp. Med.* **208**, 261-271.
9. de Haan, G. and Lazare, S. S. 2018. Aging of hematopoietic stem cells. *Blood* **131**, 479-487.
10. Fox, R. G., Park, F. D., Koechlein, C. S., Kritzik, M. and Reya, T. 2015. Musashi signaling in stem cells and cancer. *Ann. Rev. Cell Dev. Biol.* **31**, 249-267.
11. Gerber, H. P., Malik, A. K., Solar, G. P., Sherman, D., Liang, X. H., Meng, G., Hong, K., Marsters, J. C. and Ferrara, N. 2002. VEGF regulates haematopoietic stem cell survival by an internal autocrine loop mechanism. *Nature* **417**, 954-958.
12. Gotohda, N., Iwagaki, H., Itano, S., Horiki, S., Fujiwara, T., Saito, S., Hizuta, A., Isozaki, H., Takakura, N., Terada, N. and Tanaka, N. 1998. Can POSSUM, a scoring system for perioperative surgical risk, predict postoperative clinical course? *Acta. Med. Okayama* **52**, 325-329.
13. Gustafsson, K. and Scadden, D. T. 2019. Growing old in the age of heterogeneity: the perils of shifting clonality. *Curr. Opin. Hematol.* **26**, 222-227.

14. Heissig, B., Hattori, K., Dias, S., Friedrich, M., Ferris, B., Hackett, N. R., Crystal, R. G., Besmer, P., Lyden, D., Moore, M. A., Werb, Z. and Rafii, S. 2002. Recruitment of stem and progenitor cells from the bone marrow niche requires MMP-9 mediated release of kit-ligand. *Cell* **109**, 625-637.
15. Hoggatt, J., Kfoury, Y. and Scadden, D. T. 2016. Hematopoietic stem cell niche in health and disease. *Annu. Rev. Pathol.* **11**, 555-581.
16. Krause, D. S. and Scadden, D. T. 2015. A hostel for the hostile: the bone marrow niche in hematologic neoplasms. *Haematologica* **100**, 1376-1387.
17. Lammert, E., Cleaver, O. and Melton, D. 2001. Induction of pancreatic differentiation by signals from blood vessels. *Science* **294**, 564-567.
18. Matsumoto, K., Yoshitomi, H., Rossant, J. and Zaret, K. S. 2001. Liver organogenesis promoted by endothelial cells prior to vascular function. *Science* **294**, 559-563.
19. Morrison, S. J. and Scadden, D. T. 2014. The bone marrow niche for haematopoietic stem cells. *Nature* **505**, 327-334.
20. Morrison, S. J. and Scadden, D. T. 2014. The bone marrow niche for haematopoietic stem cells. *Nature* **505**, 327-334.
21. Nagasawa, T., Hirota, S., Tachibana, K., Takakura, N., Nishikawa, S., Kitamura, Y., Yoshida, N., Kikutani, H. and Kishimoto, T. 1996. Defects of B-cell lymphopoiesis and bone-marrow myelopoiesis in mice lacking the CXC chemokine PBSF/SDF-1. *Nature* **382**, 635-638.
22. Nepstad, I., Hatfield, K. J., Gronningsaeter, I. S. and Reikvam, H. 2020. The PI3K-Akt-mTOR signaling pathway in human Acute Myeloid Leukemia (AML) cells. *Int. J. Mol. Sci.* **21**, 2907.
23. Ottersbach, K. and Dzierzak, E. 2005. The murine placenta contains hematopoietic stem cells within the vascular labyrinth region. *Dev. Cell.* **8**, 377-387.
24. Peled, A., Petit, I., Kollet, O., Magid, M., Ponomaryov, T., Byk, T., Nagler, A., Ben-Hur, H., Many, A., Shultz, L., Lider, O., Alon, R., Zipori, D. and Lapidot, T. 1999. Dependence of human stem cell engraftment and repopulation of NOD/SCID mice on CXCR4. *Science* **283**, 845-848.
25. Rafii, S., Lyden, D., Benezra, R., Hattori, K. and Heissig, B. 2002. Vascular and haematopoietic stem cells: novel targets for anti-angiogenesis therapy? *Nat. Rev. Cancer* **2**, 826-835.
26. Scadden, D. T. 2006. The stem-cell niche as an entity of action. *Nature* **441**, 1075-1079.
27. Sugiyama, T., Kohara, H., Noda, M. and Nagasawa, T. 2006. Maintenance of the hematopoietic stem cell pool by CXCL12-CXCR4 chemokine signaling in bone marrow stromal cell niches. *Immunity* **25**, 977-988.
28. Takakura, N., Huang, X. L., Naruse, T., Hamaguchi, I., Dumont, D. J., Yancopoulos, G. D. and Suda, T. 1998. Critical role of the TIE2 endothelial cell receptor in the development of definitive hematopoiesis. *Immunity* **9**, 677-686.
29. Tokoyoda, K., Egawa, T., Sugiyama, T., Choi, B. I. and Nagasawa, T. 2004. Cellular niches controlling B lymphocyte behavior within bone marrow during development. *Immunity* **20**, 707-718.
30. Tolomeo, M., Meli, M. and Grimaudo, S. 2019. STAT5 and STAT5 Inhibitors in Hematological Malignancies. *Anticancer Agents Med. Chem.* **19**, 2036-2046.
31. Visnjic, D., Kalajzic, Z., Rowe, D. W., Katavic, V., Lorenzo, J. and Aguila, H. L. 2004. Hematopoiesis is severely altered in mice with an induced osteoblast deficiency. *Blood* **103**, 3258-3264.
32. Will, B., Vogler, T. O., Bartholdy, B., Garrett-Bakelman, F., Mayer, J., Barreyro, L., Pandolfi, A., Todorova, T. I., Okoye-Okafor, U. C. and Stanley, R. F. 2013. Satb1 regulates the self-renewal of hematopoietic stem cells by promoting quiescence and repressing differentiation commitment. *Nat. Immunol.* **14**, 437-445.
33. Zhang, J., Niu, C., Ye, L., Huang, H., He, X., Tong, W. G., Ross, J., Haug, J., Johnson, T., Feng, J. Q., Harris, S., Wiedemann, L. M., Mishina, Y. and Li, L. 2003. Identification of the haematopoietic stem cell niche and control of the niche size. *Nature* **425**, 836-841.
34. Zhao, M., Perry, J. M., Marshall, H., Venkatraman, A., Qian, P., He, X. C., Ahamed, J. and Li, L. 2014. Megakaryocytes maintain homeostatic quiescence and promote post-injury regeneration of hematopoietic stem cells. *Nat. Med.* **20**, 1321-1326.
35. Zhu, J., and Emerson, S. G. 2002. Hematopoietic cytokines, transcription factors and lineage commitment. *Oncogene* **21**, 3295-3313.

초록 : 골수 미세환경에서 조혈줄기세포의 기능조절에 대한 고찰- 현재 및 새로운 개념이원종^{1*} · 박성현^{1*} · 박준희^{1*} · 오성환^{1*} · 이동준^{2*}(¹부산대학교 의과대학 의학과, ²부산대학교 의과대학 융합의학교실)

줄기세포와 전구세포 사이의 기능 분석은 여러 조직 특히 혈액에서 잘 확립되어 있다. 특히 조혈줄기세포는 골수 니쉬에서 자가재생능 및 재구성능을 가지고 있으며, 골수 내 기질세포는 조직 기능 조절에 큰 영향을 미친다. 최근 연구에서는 포유동물 줄기세포의 기능은 니쉬 세포 내에서 실험적으로 처음 증명되었고, 특히 미세환경에 의해 종양발생이 가능하다는 증거를 나타내고 있다. 고대에서부터 뼈와 피의 관계는 생체 내 필수불가결인 관계로 진화 과정을 거쳐 포유류의 줄기세포에 대해 최초로 제안되었고, 실험적으로 증명된 니쉬세포를 포함한 미세환경과의 복잡한 상호 관계를 규명하였다. 여러 골수 기질세포는 조혈줄기세포의 기능 조절을 하며, 일부의 기능장애는 골수 이형성 및 백혈병을 유발할 수 있다. 현재까지 여러 기질세포에 대한 맵핑이 되지 않아 현재 많은 연구자들이 단일 분자 수준에서 개개의 기질세포 유형을 파악하는 데이터가 필요하다고 주장하고 있으며 이를 바탕으로 골수 내 조혈줄기세포의 특정 기능을 파악할 수 있다고 볼 수 있다. 따라서 본 총설을 통해 조혈줄기세포 및 미세환경에 대한 이전 연구들의 흥미로운 문제를 논의하고, 조혈줄기세포와 골수 니쉬에 대한 현재 및 새로운 개념을 요약하고자 한다.