

암의 성장에 미치는 중간엽줄기세포의 효과

부산대학교 의학전문대학원 이비인후과학교실

박영대 · 이병주 · 신성찬

Mesenchymal Stem Cells in Laryngopharyngeal Cancer

Young-Dae Park, MD, Byung-Joo Lee, MD and Sung-Chan Shin, MD

Department of Otorhinolaryngology-Head and Neck Surgery, Pusan National University School of Medicine, Busan, Korea

서 론

줄기세포는 다분화능과 자가증식능을 지닌 세포로서 크게 배아줄기세포(embryonic stem cell)와 성체줄기세포(adult stem cell)로 나눌 수 있고 성체줄기세포는 다양한 조직에서 다양한 특성을 지닌 세포이기 때문에 조직 특이적 줄기세포(tissue-specific stem cells)로 이해할 수 있으며, 이 중 간엽줄기세포(MSC)를 지칭하는 용어는 중간엽줄기세포, mesenchymal stem cell 또는 mesenchymal stromal cell로 다양하게 사용된다. 중간엽줄기세포는 골수, 간, 근육, 지방, 피부 등 대부분의 결합조직에서 발견되고 있다. 중간엽줄기세포는 일반적으로 골수에서 흡입을 통하여 얻을 수 있지만, 골수에서 유래한 중간엽줄기세포는 분화 능력이나 증식 능력이 다른 줄기세포에 비하여 많이 떨어지고, 채취 과정이 침습적이라는 단점을 가지고 있다. 그래서 최근 골수를 대체할 수 있는 중간엽줄기세포의 근원에 대한 많은 연구가 이루어지고 있으며, 지방 조직, 활막, 근육, 진피, 피부, 망상골, 흉선 등 인체 내 많은 조직에서 중간엽줄기세포를 얻을 수 있음이 보고되었다. 특히 최근에는 이비인후과 영역 중 타액선, 구

개 편도, 아데노이드, 그리고 비강 점막에서 유래한 중간엽줄기세포가 보고되었다.

2006년 국제세포치료학회에서는 중간엽줄기세포에 대한 최소한의 정의로서 다음 세 가지를 제시한 바 있다.¹⁾ 첫째, 표준배양조건에서 배양할 때 바닥에 붙어 자라야 한다. 둘째, 세포 표면 인자로 CD105, CD73, CD90이 발현하여야 하며, CD45, CD34, CD14 또는 CD11b, CD79 α 또는 CD19, HLA-DR을 발현하지 않아야 한다.^{2,3)} 셋째, 시험관내에서 골세포, 지방세포, 연골세포로 분화해야 한다는 것이다.

성체줄기세포는 배아줄기세포에 비하여 면역거부반응이나 종양 형성 위험성이 적어 상대적으로 안전한 것으로 알려져 있으며, 채취에 따른 윤리적 문제가 없어 현지 점에서 임상적용이 가능한 세포로서 현재 다양한 질환을 대상으로 임상시험이 진행되고 있다.⁴⁾ 조혈줄기세포는 골수 이식에 이용되고 있으며, 신경줄기세포는 뇌졸중, 척수손상 및 파킨슨 씨 병 같은 신경퇴행성질환 등의 치료를 위해 연구가 진행되고 있다. 중간엽줄기세포는 골수 아세포, 연골아세포, 지방세포, 심근세포, 골격세포, 신경세포 등으로 분화할 수 있는 능력을 가지고 있어 주로 특정 세포로 분화를 유도하여 조직의 기능을 보완하는 목적으로 연구되고 있다.⁵⁻⁸⁾ 또한 최근에는 중간엽줄기세포가 암세포의 성장에 미치는 영향에 대해 활발한 연구가 진행되고 있는데 결과에 대해서는 아직 논란의 여지가 있어 여기에 대해 자세히 알아보려고 한다.

교신저자 : 신성찬, 602-739 부산광역시 서구 구덕로 179
부산대학교 의학전문대학원 이비인후과학교실
전화 : (051) 240-7335 · 전송 : (051) 246-8668
E-mail : shinsc0810@gmail.com

본 론

중간엽줄기세포가 암세포의 증식을 증가시킨다는 연구

Zhu 등⁹⁾은 골수에서 유래한 중간엽줄기세포를 대장암 세포주와 함께 쥐에 주입한 실험에서 중간엽줄기세포와 함께 주입된 대장암 세포들이 높은 증식력, 풍부한 혈관형성 및 높은 전이능력 등을 보였다고 하였다. Djouad 등¹⁰⁾은 쥐의 흑색종 모델을 이용한 연구에서 B16 흑색종 세포를 중간엽줄기세포와 함께 피하주사 하였을 때 전신적인 면역억제 효과가 나타난다고 하였으며 결과적으로 in vivo에서 암세포 증식이 촉진된다고 보고하였다. 또한 Karnoub 등¹¹⁾은 인체 골수 유래 중간엽줄기세포와 유방암 세포주를 동시에 피하주사 한 실험에서 중간엽줄기세포에서 분비된 chemokine CCL5에 의해 암세포의

운동성, 침범, 전이 등이 촉진된다고 하였다. Song 등¹²⁾은 섬유육종과 위암 세포에서 중간엽줄기세포의 존재 여부에 따른 종양 증식을 in vitro, in vivo 모두에서 비교하여 중간엽줄기세포가 종양 증식을 촉진한다고 보고하였다. Zhang 등¹³⁾은 유방암 세포주와 전립선암 세포주를 골수 유래 중간엽줄기세포를 피하에 주사하였을 때 pro-angiogenic factor(macrophage inflammatory protein-2, vascular endothelial growth factor, transforming growth factor- β , IL-6 등)의 발현을 증가시켜 결과적으로 종양 증식을 촉진한다고 하였다.

그 밖에도 다양한 중간엽줄기세포와 암세포주를 이용한 연구를 Table 1에 요약하였다. 중간엽줄기세포가 암세포의 증식을 설명하는 메커니즘은 직접적인 또는 paracrine 효과에 의한 다양한 성장인자와 싸이토카인의 분비에 의한 증식능과 혈관신생능 촉진, apoptosis 억제 등

Table 1. 중간엽줄기세포의 암세포 증식 촉진 관련 연구들

Author	Isolation	Tumor model	Findings
Karnoub, et al	인체골수유래 중간엽줄기세포	유방암 (MCF/Ras, MDA-MB-231, MDA-MB-435, and HMLER)	1. Chemokine (CCL5) 분비 2. 종양 크기 증가(in MCF/Ras cell lines) 3. 전이 증가(in mouse in vivo)
Muehlberg, et al	인체 및 쥐의 지방유래 중간엽줄기세포	유방암(4T1 and MDA231)	1. Paracrine 효과(SDF-1/CXCR 분비) 2. 종양 크기 증가(in mouse in vivo)
Galie, et al	쥐의 지방유래 중간엽줄기세포	유방암(BB1)	1. 혈관 신생 2. 종양 발생 빈도 및 크기 증가(in mouse in vivo)
Djouad, et al	쥐의 골수유래 중간엽줄기세포	흑색종(B16)	1. 면역 억제 2. 종양 발생 빈도 증가(in mouse)
Kucerova, et al	인체지방유래 중간엽줄기세포	흑색종(A375 and M4beu), 다형성 교모세포종	1. VEGF and SDF-1a/CXCR4 signaling 2. Latency 감소 및 종양 크기 증가(melanoma xenografts in mouse) 3. 종양 증식 증가(in vitro)
Yu, et al	인체지방유래 중간엽줄기세포	폐암, 신경교종	1. Apoptosis 감소 2. 종양 크기 증가(in mouse in vivo)
Lin, et al	인체지방유래 중간엽줄기세포	전립선암(PC3)	1. 혈관 신생 및 tumoral CXCR4 조절 2. 종양 발생 빈도 및 크기 증가(in mouse in vivo)
Prantl, et al	인체지방유래 중간엽줄기세포	전립선암	1. 혈관 신생 및 혈관내피세포로 분화 2. 종양 크기 증가(in mouse in vivo)
Zhu, et al	태아 및 성인 골수유래 중간엽줄기세포	대장암	1. 혈관 신생 및 증식 촉진 2. 종양 발생 빈도 증가(in mouse in vivo)
Shinagawa, et al	인체골수유래 중간엽줄기세포	대장암(KM125M)	1. 혈관 신생 증가, apoptosis 감소 2. 종양 크기 및 전이 증가(in mouse) 3. 종양의 migration 및 invasion 촉진(in vitro)

으로 생각된다(Table 1).¹⁴⁻²⁰⁾

중간엽줄기세포가 암세포의 증식을 억제시킨다는 연구

앞에서 언급한 연구와 정반대로 다양한 중간엽줄기세포가 암세포의 증식을 억제시킨다는 연구도 많이 보고되고 있다. Khakoo 등²¹⁾은 카포시 육종의 in vivo 모델에서 인체 골수유래 중간엽줄기세포를 정맥 주사한 결과 종양 증식이 억제되었고 in vitro에서 중간엽줄기세포가 Akt protein kinase의 활성화를 억제하는 것을 관찰하여 결론적으로 중간엽줄기세포가 암세포의 Akt activity를 억제하여 생체 내에서 종양 증식 억제 효과를 나타낸다고 하였다. Zhu 등²²⁾은 인체 지방유래 중간엽줄기세포와 인간 골수성 백혈병 세포주(K562)를 동시배양한 실험에서 중간엽줄기세포가 종양 성장을 억제한다고 하였는데, 이는 중간엽줄기세포에서 분비되는 DKK-1(dickkopf-1) 이 세포 내 신호 체계 중 하나인 WNT signaling pathway의

negative regulator로서 작용하기 때문이라고 설명하였다. Ohlsson 등²³⁾은 쥐의 골수유래 중간엽줄기세포(MPC-1cE)과 쥐의 대장암 세포주를 배양에 도움이 되는 gelatin matrix와 함께 쥐의 피하에 주사한 실험을 하였는데 결과적으로 mesenchymal progenitor cell이 종양 증식을 억제하였으며 이는 단핵구(monocyte)와 과립구(granulocyte)같은 염증세포들의 침윤을 유도하기 때문이라고 하였다. Qiao 등²⁴⁾은 인체 중간엽줄기세포를 간세포암 세포주(H7405, HEPG2)와 함께 동물에 주입한 연구에서 간암 형성의 잠복기 연장, 간암 크기 감소 및 Bcl-2, c-Myc, PCNA, surviving 등의 감소 결과를 보고하였는데, 이러한 결과는 Wnt signaling pathway와 연관이 있다고 하였다. 또 Ryu 등²⁵⁾은 고밀도로 배양된 지방 유래 중간엽줄기세포에서 type I interferon이 발현됨을 발견하였으며 이는 지방암 세포주에서 STAT1을 활성화시켜 종양 증식을 억제한다고 하였다.

Table 2. 중간엽줄기세포의 암세포 증식 억제 관련 연구들

Author	Isolation	Tumor model	Findings
Qiao, et al	인간태아피부유래 중간엽줄기세포	유방암(MCF-7)	1. Wnt signaling 2. Latency 증가, 종양 크기 및 전이 감소(in mouse in vivo & in vitro)
Otsu, et al	쥐의 골수유래 중간엽줄기세포	흑색종(B16F10)	1. 혈관 신생 억제 2. 종양 크기 감소(in mouse)
Maestroni, et al	쥐의 골수유래 중간엽줄기세포	루이스폐암, 흑색종(B16)	1. GM-CSF 로 인한 치료효과 증가 2. 종양 크기 및 전이 감소(in mouse)
Ohlsson, et al	쥐의 골수유래 중간엽줄기세포 (MPC1cE)	대장암(H1D1)	1. 염증성 침윤의 증가 2. 종양 크기 감소(in mouse in vivo)
Qiao, et al	인간태아피부유래 중간엽줄기세포	간세포암(H7402 HepG2)	1. Wnt signaling 2. 종양 크기 감소(in mouse in vivo & in vitro)
Lu, et al	쥐의 골수유래 중간엽줄기세포	간세포암, 림프종, 인슐린종	1. Apoptosis 증가 및 cell cycle arrest in G0/G1 phase 2. 복수 형성 감소(in mouse), 종양 성장 억제(in vitro)
Zhu, et al	인체지방유래 중간엽줄기세포	골수성 백혈병	1. DKK-1 분비 2. 종양 증식 억제(in vitro)
Secchiero, et al	인체골수유래 중간엽줄기세포	비호지킨 림프종	1. 혈관내피세포 apoptosis 2. Tumor burden 감소 및 생존 증가(in mouse)
Khakoo, et al	인체골수유래 중간엽줄기세포	카포시 육종	1. AKT signaling 2. 종양 크기 감소(in mouse in vivo & in vitro)
Cousin, et al	인체지방유래 중간엽줄기세포	췌장암	1. G1 arrest 2. 종양 크기 감소(in mouse in vivo & in vitro)
Dasari, et al	제대혈유래 중간엽줄기세포	신경교종	1. Upregulation of PTEN 2. 종양 크기 감소(in mouse in vivo & in vitro)

두경부암 영역에서 중간엽줄기세포의 영향에 대한 보고는 매우 드물다. Lim 등²⁶⁾이 만성편도염과 편도비대 환자들에게서 추출한 편도 유래 중간엽줄기세포와 하인두와 후두암에서 유래한 세포주를 공동배양한 연구에서 apoptotic cell death와 cell cycle의 G1 phase arrest를 유도함을 보고하였고 결과적으로 종양 증식 억제 효과가 있다고 하였다.

중간엽줄기세포와 암세포와의 관계에 대한 연구에서 다양한 성장인자와 사이토카인 분비의 변화에 의한 암세포의 증식 억제, 혈관신생능 억제, apoptosis 증가, cell cycle arrest 등에 의해 암세포의 성장이 감소한다고 보고하고 있다(Table 2).²⁷⁻³³⁾

결론

이처럼 중간엽줄기세포와 종양과의 상호작용에 관해 여러 연구가 현재 진행 중인데 종양 증식을 촉진하거나 억제하는 메커니즘이 다양하게 보고되고 있다. 또한 증식을 촉진하거나 억제한다는 상반되는 연구 결과가 보고되고 있는데 이는 실험에 사용된 동물 모델, 중간엽줄기세포의 추출 방법, 투여되는 중간엽줄기세포의 양과 투여 시점, 종양 모델, 투여 방법 등이 서로 다른 것이 원인으로 추정된다. 앞으로 더 많은 연구가 필요할 것으로 생각된다.

중심 단어 : 중간엽줄기세포 · 인후암.

본 연구는 2014년 부산대학교병원 임상연구비 지원으로 이루어졌음.

REFERENCES

- 1) Dominici M, Le Blanc K, Mueller I, Slaper-Cortenbach I, Marini F, Krause D, et al. Minimal criteria for defining multipotent mesenchymal stromal cells. *The International Society for Cellular Therapy position statement. Cytotherapy* 2006;8(4):315-7.
- 2) Pittenger MF, Mackau AM, Beck SC, Jaiswal RK, Douglas R, Mosca JD, et al. Multilineage potential of adult human mesenchymal stem cells. *Science* 1999;284(5411):143-7.
- 3) Honzczarenko M, Le Y, Swierkowski M, Ghiran I, Glodek AM, Silberstein LE. Human bone marrow stromal cells express a distinct set of biologically functional chemokine receptors. *Stem Cells* 2006;24(4):1030-41.

- 4) Tuan RS, Boland G, Tuli R. *Adult mesenchymal stem cells and cell-based tissue engineering. Arthritis Res Ther* 2003;5(1):32-45.
- 5) Delorme B, Charbord P. *Culture and characterization of human bone marrow mesenchymal stem cells. Methods Mol Med* 2007;140:67-81.
- 6) Liu TM, Martina M, Huttmacher DW, Hui JH, Lee EH, Lim B. *Identification of common pathways mediating differentiation of bone marrow- and adipose tissue-derived human mesenchymal stem cells into three mesenchymal lineages. Stem Cells* 2007;25(3):750-60.
- 7) Titorencu I, Jinga V, Constantinescu E, Gafencu A, Ciohodaru C, Manolescu I, et al. *Proliferation, differentiation and characterization of osteoblasts from human BM mesenchymal cells. Cytotherapy* 2007;9(7):682-96.
- 8) Bhagavati S, Xu W. *Isolation and enrichment of skeletal muscle progenitor cells from mouse bone marrow. Biochem Biophys Res Commun* 2004;318(1):119-24.
- 9) Zhu W, Xu W, Jiang R, Qian H, Chen M, Hu J, et al. *Mesenchymal stem cells derived from bone marrow favor tumor cell growth in vivo. Exp Mol Pathol* 2006;80(3):267-74.
- 10) Djouad F, Ponce P, Bony C, Tropel P, Apparailly F, Sany J, et al. *Immunosuppressive effect of mesenchymal stem cells favors tumor growth in allogeneic animals. Blood* 2003;102(10):3837-44.
- 11) Karnoub AE, Dash AB, Vo AP, Sullivan A, Brooks MW, Bell GW, et al. *Mesenchymal stem cells within tumour stroma promote breast cancer metastasis. Nature* 2007;449(7162):557-63.
- 12) Song B, Kim B, Choi SH, Song KY, Chung YG, Lee YS, et al. *Mesenchymal stromal cells promote tumor progression in fibrosarcoma and gastric cancer cells. Korean J Pathol* 2014;48(3):217-24.
- 13) Zhang T, Lee YW, Rui YF, Cheng TY, Jiang XH, Li G. *Bone marrow-derived mesenchymal stem cells promote growth and angiogenesis of breast and prostate tumors. Stem Cell Res Ther* 2013;4(3):70.
- 14) Muehlberg FL, Song YH, Krohn A, Pinilla SP, Droll LH, Leng X, et al. *Tissue-resident stem cells promote breast cancer growth and metastasis. Carcinogenesis* 2009.
- 15) Galiè M, Sorrentino C, Montani M, Micossi L, Di Carlo E, D'Antuono T, Calderan L, et al. *Mammary carcinoma provides highly tumorigenic and invasive reactive stromal cells. Carcinogenesis* 2005;26(11):1868-78.
- 16) Kucerova L, Matuskova M, Hlubinova K, Altanerova V, Altaner C. *Tumor cell behaviour modulation by mesenchymal stromal cells. Mol Cancer* 2010;9:129.
- 17) Yu JM, Jun ES, Bae YC, Jung JS. *Mesenchymal stem cells derived from human adipose tissues favor tumor cell growth in vivo. Stem Cells Dev* 2008;17(3):463-73.
- 18) Lin G, Yang R, Banie L, Wang G, Ning H, Li LC, et al. *Effects of transplantation of adipose tissue-derived stem cells on prostate tumor. Prostate* 2010;70(10):1066-73.
- 19) Prantl L, Muehlberg F, Navone NM, Song YH, Vykoukal J, Logothetis CJ, et al. *Adipose tissue-derived stem cells promote prostate tumor growth. Prostate* 2010;70(15):1709-15.

- 20) Shinagawa K, Kitadai Y, Tanaka M, Sumida T, Kodama M, Higashi Y, et al. *Mesenchymal stem cells enhance growth and metastasis of colon cancer. Int J Cancer* 2010;127(10):2323-33.
- 21) Khakoo AY, Pati S, Anderson SA, Reid W, Elshal MF, Rovira II, et al. *Human mesenchymal stem cells exert potent antitumorigenic effects in a model of Kaposi's sarcoma. J Exp Med* 2006;203(5):1235-47.
- 22) Zhu Y, Sun Z, Han Q, Liao L, Wang J, Bian C, et al. *Human mesenchymal stem cells inhibit cancer cell proliferation by secreting DKK-1. Leukemia* 2009;23(5):925-33.
- 23) Ohlsson LB, Varas L, Kjellman C, Edvardsen K, Lindvall M. *Mesenchymal progenitor cell-mediated inhibition of tumor growth in vivo and in vitro in gelatin matrix. Exp Mol Pathol* 2003;75(3):248-55.
- 24) Qiao L, Xu Z, Zhao T, Zhao Z, Shi M, Zhao RC, et al. *Suppression of tumorigenesis by human mesenchymal stem cells in a hepatoma model. Cell Res* 2008;18(4):500-7.
- 25) Ryu H, Oh JE, Rhee KJ, Baik SK, Kim J, Kang SJ, et al. *Adipose tissue-derived mesenchymal stem cells cultured at high density express IFN- β and suppress the growth of MCF-7 human breast cancer cells. Cancer Lett* 2014;352(2):220-7.
- 26) Lim YS, Lee JC, Lee YS, Lee BJ, Wang SG. *Growth Inhibitory effect of palatine tonsil-derived mesenchymal stem cells on head and neck squamous cell carcinoma cells. Clin Exp Otorhinolaryngol* 2012;5(2):86-93.
- 27) Qiao L, Xu ZL, Zhao TJ, Ye LH, Zhang XD. *Dkk-1 secreted by mesenchymal stem cells inhibits growth of breast cancer cells via depression of Wnt signalling. Cancer Lett* 2008;269(1):67-77.
- 28) Otsu K, Das S, Houser SD, Quadri SK, Bhattacharya S, Bhattacharya J. *Concentration-dependent inhibition of angiogenesis by mesenchymal stem cells. Blood* 2009;113(18):4197-205.
- 29) Maestroni GJ, Hertens E, Galli P. *Factor(s) from nonmacrophage bone marrow stromal cells inhibit Lewis lung carcinoma and B16 melanoma growth in mice. Cell Mol Life Sci* 1999;55(4):663-7.
- 30) Lu YR, Yuan Y, Wang XJ, Wei LL, Chen YN, Cong C, et al. *The growth inhibitory effect of mesenchymal stem cells on tumor cells in vitro and in vivo. Cancer Biol Ther* 2008;7(2):245-51.
- 31) Secchiero P, Zorzet S, Tripodo C, Corallini F, Melloni E, Caruso L, et al. *Human bone marrow mesenchymal stem cells display anti-cancer activity in SCID mice bearing disseminated non-Hodgkin's lymphoma xenografts. PLoS One* 2010;5(6):e11140.
- 32) Cousin B, Ravet E, Poglio S, De Toni F, Bertuzzi M, Lulka H, et al. *Adult stromal cells derived from human adipose tissue provoke pancreatic cancer cell death both in vitro and in vivo. PLoS One* 2009;4(7):e6278.
- 33) Dasari VR, Kaur K, Velpula KK, Gujrati M, Fassett D, Klopfenstein JD, et al. *Upregulation of PTEN in glioma cells by cord blood mesenchymal stem cells inhibits migration via downregulation of the PI3K/Akt pathway. PLoS One* 2010;5(4):e10350.