

# 2017 ISSCR 학회 참관기

김 슬 하

서울대학교 화학생물공학부

E-mail: jsidl@snu.ac.kr

## 요약문

2017년 6월 14일~17일 미국 보스턴 컨벤션 센터에서 ISSCR이 개최되었다. Shinya Yamanaka, Magdalena Zernicka-Goetz, Daley, George Q., George Church 등 iPSCs와 hematopoietic stem cell, epigenetics, organoid 등 여러 분야의 유명인사들이 한 자리에 모여 강연했으며, concurrent 및 poster presentation 부문에도 무수히 많은 전세계의 연구자들이 참가하여 학회 기간 내내 활발한 의견 교류의 장을 형성했다.

**Key Words:** ISSCR, iPSC, ES, HSC

## 목 차

### I. 주요 발표 내용

#### 1. 6월 14일 주요 내용

PLENARY I: A DECADE OF HUMAN IPSCS FROM DISCOVERY TO CLINIC

PLENARY II: ORGANOGENESIS-MAKING TISSUES AND ORGANS

#### 2. 6월 15일 주요 내용

PLENARY III: STEM CELLS AND CANCER

#### 3. 6월 16일 주요 내용

PLENARY IV: CHROMATIN AND RNA BIOLOGY IN STEM CELLS

PLENARY V: STEM CELLS - STRESS, SENESCENCE AND AGING

#### 4. 6월 17일 주요 내용

PLENARY VI: TISSUE REGENERATION AND HOMEOSTASIS

PLENARY VII: FRONTIERS OF CELL THERAPY

### II. 총평



미국 동부의 항구도시인 보스턴에서 이번 학회는 개최되었다. 보스턴 컨벤션 센터는 바다 가까이에 위치해 다운타운에서 다리를 건너서 학회장에 입장하게 된다.



프로그램이 시작하지 않은 이른 아침에도 학회장에는 많은 사람들이 있었다. 많은 유명기업들이 참가해 다양한 이벤트와 신제품 설명회를 가졌고, 포스터 발표 세션이 되면 사람들로 이 강당이 꽉 찰 정도로 많은 사람들이 참가했다.

## I. 주요 발표 내용

### 1. 6월 14일 발표

#### PLENARY I: A DECADE OF HUMAN IPSCS FROM DISCOVERY TO CLINIC

##### 1) *PARTNERSHIP OF EMBRYONIC AND EXTRAEMBRYONIC STEM CELLS TO BUILD THE IMPLANTING MAMMALIAN EMBRYO IN VIVO AND IN VITRO.*

배아의 발달 과정에서 가장 큰 변화를 겪는 시기는, 수정란이 분화를 거치다가 모체의 자궁 내벽에 착상하는 순간이다. embryonic stem cell (ESC)과 extra-embryonic trophoblast stem cell (TSC)을 함께 ECM으로 만들어진 3차원 스캐폴드에서 배양하여, 착상 단계에 일어나는 현상들을 재현하는 데 성공하였다. ESC와 TSC는 Nodal signaling을 통하여 배아 발생과정을 진행시켰으며 ECM 3차원 스캐폴드가 배아 발생의 필수적인 self-organization을 유도하고 착상 과정을 재현하는 데 trigger를 제공함을 확인하였다.

##### 2) *EPIGENETIC REGULATION, STEM CELLS AND DISEASE RELEVANCE* - Jaenisch, Rudolf

Epigenetics, 즉 후성 유전은 DNA methylation 등 염기서열을 건드리지 않는 선에서 유전자 발현을 조절하는 기작에 집중하는 것이다. 그런데 DNA 메틸화를 확인하는 기존의 방법은 특정 순간의 메틸화된 양의 정도만을 확인할 수 있으므로 실시간 메틸화의 변화를 감지 할 수 없다. 본 연구진은 단일 세포 해상도에서 loci-specific DNA 메틸화 과정을 모니터링 할 수 있는 새로운 접근법을 확립했다. 또한 Tet1 또는 Dnmt3a 단백질의 catalytic 도메인을 catalytic inactive Cas9과 융합하여 DNA methylation을 편집할 수 있는 방법을 개발했다.

##### 3) *RECENT PROGRESS IN IPS CELL RESEARCH AND APPLICATION* - Yamanaka, Shinya

처음 iPSCs를 만드는 기술이 개발된 이후, 그보다 좀 더 효율적이고 안전한 기술들을 개발하려고 노력하고 있다. 기존 iPSCs는 Oct3/4, Sox2, c-Myc 및 Klf4의 4가지 유전자의 레트로 바이러스 형질 도입으로 만들어졌으나, 이후 염색체 손상을 일으키지 않는 episomal vectors를 이용한 방법을 개발했으며 발암성을 띄는 c-Myc을 대체할 수 있는 L-Myc을 사용하여 종양 형성 위험을 낮추는 방법을 제시했다. 또한 의학적 규제를 충족하기 위하여 recombinant laminin-based matrix와 동물 유래 성분이 없는(xeno-free) 배양 배지를 개발했다.

#### 4) CELLULAR ANTHROPOLOGY: USING IPSC TO STUDY HUMAN EVOLUTION - Wysocka, Joanna

iPSC는 인간 질병이나 줄기세포 분화뿐 아니라 진화 메커니즘을 연구하는 데 매우 중요한 도구로 이용될 수 있다. 인간의 진화 과정에 대한 문제 해결뿐 아니라 기초 생리학의 연구에도 효과적으로 적용될 수 있는 hominid iPSC를 이용한 *in vitro* 분화 모델을 이용한 '세포 인류학 (cellular anthropology)'이라는 접근법에 대해 논의했다.

### PLENARY II: ORGANOGENESIS- MAKING TISSUES AND ORGANS

#### 1) ERNEST MCCULLOCH MEMORIAL LECTURE: IMMORTAL HEMATOPOIETIC STEM CELLS AND EPIGENETIC REGULATION - Goodell, Margaret A.

조혈모세포(Hematopoietic stem cells)는 자가 재생 및 분화 능력을 갖추고 있어 인간의 생애 동안 계속해서 혈액을 만들어낸다. 무수히 많은 유전적 요인이 조혈모세포의 활성화와 분화능에 영향을 미칠 수 있으며 그 중에서도 epigenetic regulation은 최근 특히 중요한 역할을 한다는 것이 밝혀지고 있습니다. DNA methyltransferase 3A (DNMT3A)의 손실은 쥐에서 조혈모세포의 재생을 촉진 할 수 있으며, DNMT3A의 돌연변이는 노화하는 인간의 clonal advantage와 연관되어 있음이 밝혀졌다. 이러한 DNMT3A의 손실이 조혈모세포의 무한한 증식능과 immortalization을 암성 세포화하지 않고 유도할 수 있음을 확인했다.

#### 2) STEM CELL-GROWN ORGANOID AS MODELS FOR HUMAN DISEASE - Clevers, Hans

장의 상피세포는 포유류에 있어 가장 빠르게 재생되는 곳이다. 본 연구진은 기존에 Lgr5를 결장암 세포에서 전사되는 Wnt 표적 유전자로 생각했으나, 2개의 knock-in alleles는 Lgr5의 배타적 발현을 보여줬다. 성체 생쥐에서의 lineage tracing을 통해 우리는 Lgr5+ve crypt base columnar cells (CBC)이 모든 상피세포들의 lineage를 죽을 때까지 생성할 수 있다는 것을 발견했다. Lgr5는 모낭, 신장, 간, 유선, 혀 및 위 상피를 포함하여 거의 모든 줄기세포들에 대한 특이적 마커로 발현되며, Lgr5+ve 줄기세포는 crypt-villus organoids 또는 mini-guts을 만드는 데 이용될 수 있다. 이 기술은 Lgr5가 강력한 줄기세포 성장인자인 R-spondin의 수용체라는 관찰 결과에 의해 만들어진 것이다.

#### 3) CEREBRAL ORGANOID: MODELLING HUMAN BRAIN DEVELOPMENT AND TUMORIGENESIS IN STEM CELL DERIVED 3D CULTURE - Knoblich, Juergen

인간의 두뇌에서 발생하는 질환들의 여러 종류가 살아있는 생물 모델에서 연구되어왔지만, 최근 실험에서는 동물 모델에서 쉽게 재현할 수 없는 여러 특성들을 제시되었다. 우리는 인간의 다능성 줄기세포를 분화 배양하여 3D organoids culture system을 개발했다. 이 대뇌 organoids는 대뇌피질을 포함하여 실제 인간의 뇌에서 발견되는 다양한 전구체 세포들과 구획들을 형성할 수



있었다. 우리는 환자에게서 유래한 iPS 세포를 사용하여 생쥐에서는 재현할 수 없었던 소두증을 모델링하는 데 성공했다. 여기서 소뇌의 단백질 CDK5RAP2의 소실과 신경분화 과정에서의 조기 성숙 과정이 관찰되었으며, 질병의 특이적인 phenotype을 설명할 수 있다.

## 2. 6월 15일 발표

### PLENARY III: STEM CELLS AND CANCER

#### 1) HEMATOPOIETIC STEM CELL DERIVATION FROM PLURIPOTENT STEM CELLS - Daley, George Q.

*In vitro*에서 다능성 줄기세포를 분화시켜서, 배아에서의 조혈모세포의 형성 및 분화과정을 연구할 수 있다. 여기에는 면역 결핍이나 혈액응고장애 등 혈액과 관련된 다양한 질환들에 대한 연구도 포함된다. 지금까지 연구되어 온 프로토콜은 myeloid lineages은 충분히 재현할 수 있고 NK, B, T cell들의 분화 및 발달에 대해서는 효과를 보였지만, 조혈모세포 분화의 각 단계에 대한 완전한 재현과 bona fide hematopoietic stem cells (HSC)을 생산하는 것은 아직 어렵다. iPSCs에서 HSCs를 유도하는 데에 필수적인 factor들과 기작을 확인하였다.

#### 2) INTEGRATED FUNCTIONAL AND MOLECULAR ANALYSES OF INDIVIDUAL HUMAN HEMATOPOIETIC STEM CELLS - Eaves, Connie J.

인간의 조혈모세포로부터 혈액을 구성하는 각 세포들이 만들어지는 과정을 추적하는 것은 생각보다 쉽지 않다. 현재는 surface phenotype에 의존하여 세포들의 분화나 계통을 나누는 방법은 만들어지는 세포들의 종류에서 heterogeneity를 지우고 정확성을 떨어트린다. 본 연구진에서는 3차원 세포 클러스터 형태로 조혈모세포를 배양하며 분화시켜 구획 별로 달라지는 세포들의 표면 마커들 뿐 아니라 CD34+ 제대혈 세포들의 mass cytometry를 이용하여 여러 신호 전달 중간체나 전사인자 등의 발현을 다차원적으로 추적 및 분석하여 분화 순서와 방향을 파악했다. 이러한 결과를 바탕으로, CD34+ CD38- CD45RA- CD90+ CD49f+ 집단 내의 CD33+ 세포의 새로운 하위 집합을 확인했다. 이 결과는 인간의 조혈 과정을 조절하는 내재성, 외인성 기전을 확인하는 왜곡되지 않은 접근법을 제시한 것이다.

#### 3) CANCER CELL OF ORIGIN AND TUMOR HETEROGENEITY - Blanpain, Cédric

종양의 heterogeneity를 설명하기 위한 여러 이론들이 제시되었는데, 여기서 우리는 피부 표피와 유선의 다른 lineage에서 oncogenic activation과 추적이 가능한 유전자 조작 마우스 모델을 새로 만들어내 어떤 세포로부터 암이 시작되는지에 따라 종양의 heterogeneity가 달라지는지를 평가했다. Interfollicular epiderma와 follicle stem cell 중 어디서 유래했는지에 따라 암의 phenotype이 달라지며, 이로부터 암세포가 어디에서 유래되었는지에 따라 종양의 heterogeneity와

분화, EMT, 치료 및 전이에 대한 저항성을 조절하는 기초적인 분자 기작을 조절한다는 것을 확인했다.

#### 4) *MODELING HISTONE MUTANT BRAIN TUMORS IN PLURIPOTENT STEM CELLS* - Tabar, Viviane

히스톤 돌연변이로 발생한 뇌종양은 젊은 환자에서 발생하며 일반 뇌종양과는 다른 성질을 보인다. H3K27M 종양은 시상 하부에서 pons까지의 midline에서만 발생하지만 H3G34R/V 종양은 젊은 사람의 cortex에서만 발생한다. 이러한 돌연변이는 수용체 티로신 키나아제 증폭 또는 돌연변이와 종종 함께 발생하기도 한다. 다능성줄기세포(hPSC)에서 발생하는 신경전구세포(NPCs)는 이러한 뇌종양 질환의 모델링을 위한 훌륭한 플랫폼을 제공하는데, hPSC에서 유래한 NPC으로 뇌종양 모델을 생성하여 히스톤 돌연변이로 인해 발생하는 암 기전에 대한 더 깊은 이해와 연구를 돕는 플랫폼을 마련하였다.

#### 5) *THE METABOLIC REGULATION OF STEM CELL FUNCTION AND LEUKEMOGENESIS* - Morrison, Sean J.

실험실에서 배양하는 줄기세포의 분화 방향은 metabolite의 양에 따라 달라진다는 것은 이미 밝혀진 사실이지만, 생체 내에서 정상적인 조직 내에 존재하는 줄기세포의 기능을 조절하는 데에 어느 정도로 이런 metabolite들이 관여하는지는 밝혀지지 않았다. 본 연구진은 생체 내에서 ascorbate의 농도가 조혈모세포에서 가장 높고 분화과정을 거치면서 점점 감소한다는 것을 알아냈다. ascorbate의 결핍은 dioxygenase tumor suppressor인 Tet2의 기능이 감소함에 따라 조혈모세포의 frequency와 기능이 증가를 유도하며, 이는 Flt3ITD leukaemic mutations를 가진 조혈모세포, 혹은 조혈전구세포들이 일반 조혈모세포들보다 ascorbate가 고갈된 환경에서 잘 버티게 해 주고 leukaemogenesis를 촉진시킨다. 즉, ascorbate는 조혈모세포 안에 저장되어 Tet를 활성화하고 leukaemogenesis를 저해한다.

### 3. 6월 16일 발표

## PLENARY IV: CHROMATIN AND RNA BIOLOGY IN STEM CELLS

#### 1) *THE DEVELOPMENTAL DYNAMICS OF X-CHROMOSOME INACTIVATION* - Heard, Edith

여성의 조기 발달 과정에서 2개의 X염색체로 인한 정보 과잉 현상을 막기 위한 하나의 염색체의 비활성화는 필수적인 후성 유전 현상이다. 본 연구진은 한 핵 내에 존재하는 2개의 X염색체에 대한 다른 기작(활성화-비활성화)이 어떻게 진행되는지, 그리고 어떤 상황에서 역전되는지에 관심을 가지고 연구했다. X 염색체 비활성화는 전 염색체에서 일어나는 염색질의 재조직과 gene silencing을 일으키는 non-coding Xist RNA를 포함하는데, 이번 연구에서 X염색체의 비활성화가 필수적인 것인지, 비활성 X 염색체를 형성하고 다시 활성화시키는 메커니즘이 무엇인지

확인했다.

## 2) *THE DIVERSITY AND FUNCTION OF LONG NONCODING RNAs* Chen - Ling-Ling

Long noncoding RNAs (lncRNAs)는 길이가 200 nt보다 긴 RNA polymerase II-derived noncoding transcripts를 포함한다. lncRNA는 mRNA처럼 보이지만, 많은 lncRNA는 특이한 방법으로 그들의 말단을 형성한다. 본 연구진은 최근 snoRNA-ended lncRNAs와 같이 특이한 형태를 가진 원형, 선형 RNA의 발현을 확인했다. 이러한 RNA들 중 어떤 것들은 인간의 배아줄기에서 높은 빈도로 발현되며, 신경발달장애나 Prader-Willi syndrome (PWS)같은 특이한 질환과 관련있으리라는 것을 암시한다. SPA와 SLERT에 집중하여 이 snoRNA-ended lncRNAs에 대해 분석한 내용을 다뤘다.

## 3) *RNA TAILING IN THE REGULATION OF MATERNAL TRANSCRIPTOME* - Kim, V. Narry

척추 동물의 초기 발달 과정에서 mRNA의 안정성과 번역과정이 조절되는 방법에 대해서는 아직 많이 알려져 있지 않다. RNA 존재량과 3'말단의 프로파일링을 통해 mRNA uridylation이 모체 mRNA 분해의 시작보다 앞선다는 것을 발견했다. 이러한 발견은 마우스, 개구리 및 생선 배아에서 일관되게 관찰되어 척추 동물의 mRNA 분해 과정에서 공통적으로 uridylation이 중요한 역할을 함을 암시한다. 인간의 mRNA uridylation 효소로 확인된 TUT4 (Zcchc11)와 TUT7 (Zcchc6)이 knock down되면 모체의 mRNA 제거가 지연되어 제브라피쉬와 개구리 모두에서 발달 장애를 일으킨다. 짧은 poly-(A)를 갖는 모체의 mRNA는 TUT4 및 TUT7에 의해 우선적으로 분해되지만 긴 poly-(A)를 갖는 모체 mRNA는 uridylation에 덜 영향을 받는다는 것을 밝혔다.

## 4) *CHROMOSOME NEIGHBORHOODS AND GENE CONTROL IN HEALTH AND DISEASE* - Young, Richard

개별적인 세포의 특성은 염색체 구조의 맥락에서 전사인자와 염색질 조절인자에 의해 조율된다. 유전자와 조절인자들은 insulated neighborhood라고 불리는 DNA loop 안에 함께 존재하고, 유전자 조절의 구조적, 기능적 단위로 존재한다. Insulated neighborhood는 loop anchor라고 불리는 떨어진 2개의 DNA 자리에 결합하여 상호작용하는 CTCF 단백질에 의해 형성된다. 이러한 insulated neighborhood의 구조와 기능, 그리고 질병과 사람의 건강에 미치는 영향에 대해 발표하였다.

## 5) *ISSCR TOBIAS AWARD LECTURE: NORMAL AND LEUKEMIC HUMAN HEMATOPOIETIC STEM CELLS: CLONAL ASSAYS MATTER* - Dick, John E.

조혈모세포 분화의 표준 모델이 여전히 메인 패러다임으로 광범위하게 사용되고 있지만, 최근 이러한 모델의 개념에 대한 많은 변화가 있었다. 예를 들어, 림프구(T, B, NK)로 분화할 수 있는

가장 초기의 전구세포는 골수형성세포로의 분화 가능성을 가지고 있다. 또한 oligopotent progenitor 세포들이 성인의 골수를 구성하는 계층 구조에서 무시할 만한 구성성분이라는 것을 발견했다. 즉, multipotent 세포들이 unipotent 세포들로 곧바로 분화한다는 것이다. 이러한 데이터는 인간의 조혈세포들의 계층구조가 2개의 층(two-tier)으로 나뉜다는 가설을 지지하는데, top-tier는 HSCs나 MPPs 같은 multipotent cell을 포함하고, bottom-tier는 unipotent progenitor로 구성된다. 가장 윗층에 존재하는 LSCs는 스스로 재생하여 bulk tumor cell을 만들어낼 수 있고, HSCs처럼 xenograft를 형성할 수 있고 quiescent(휴지기)상태의 세포이기 때문에 화학요법에 둔감하다. 본 연구진은 LSCs가 유전적으로 다양하며 아주 복잡한 evolutionary pathway에 따라 다양한 서브클론을 가진다는 사실을 확인했다.

## PLENARY V: STEM CELLS - STRESS, SENESENCE AND AGING

### 1) EPIGENETIC MECHANISMS OF STEM CELL AGING AND REJUVENATION - Rando, Thomas

많은 조직에서 줄기세포 기능이 연령에 따라 감소하며 이는 비가역적인 현상이다. 하지만 이렇게 노화된 세포가 youthful systemic milieu에 노출되면 노화된 phenotype에 변화가 생길 수 있다는 것이 알려졌다. 이러한 발견은 노화된 세포의 phenotype이 후성유전에 의하여 얼마나 영향을 받을 수 있는지에 대한 의문을 제기하는데, 이에 대해 본 연구진은 줄기세포의 노화과정에서 염색질 변형 패턴의 변화를 발견했다. 특히 전사 자리의 repressive mark에 풍부한 H3K27me3이 눈에 띄게 증가함을 발견했다.

### 2) STEM CELLS ORCHESTRATES HAIR FOLLICLE AGING PROGRAM - Nishimura, Emi

모낭은 털을 만들어내는 데 특화된 피부의 부속 기관이다. 머리카락 줄기 세포(HFSCs)와 멜라닌 줄기세포(Melanocyte stem cells, McSC)는 포유류 모낭에 존재한다. 조직 노화의 메커니즘을 이해하기 위해, 우리는 생쥐 및 인간의 모낭과 그 기본 메커니즘의 노화 관련 변화를 연구했습니다. hemidesmosomal transmembrane collagen (COL17A1)이 분해되면서 줄기세포가 변화를 일으켜 비정상적인 분화 및 고갈을 초래하고 이것이 전형적인 머리카락 노화의 phenotype을 가져온다는 것을 발견했다. 또한, HFSCs에서 COL17A1를 강제로 발현시켜 이러한 phenotype의 발현을 예방할 수 있음을 발견했다.

### 3) AGE-RELATED CHANGES TO STEM CELLS AND THE STEM CELL NICHE - Jones, Leanne

세포의 주기의 진행이나 DNA 손상, 후성유전 등으로 인하여 성체 줄기세포의 활성화와 기능은 변화할 수 있다. 그러나 이러한 줄기세포의 노화 기작은 잘 알려져 있지 않다. 본 연구진은 줄기세포 노화를 조절하는 기전을 밝혀 내고 세포 및 조직의 노화가 장수에 어떻게 영향을 주는지 탐구하는 모델로 *Drosophila melanogaster*를 이용하여 우리는 생식선과 장의 줄기세포에 대한



연령에 따른 변화를 비교하고 대조하며, 이를 막기 위한 전략을 탐구하고, 인간의 내장 줄기세포에 이러한 전략들을 적용했다.

#### 4) *SIRTUINS, NAD<sup>+</sup> AND STEM CELLS* - Guarente, Leonard P.

SIR2와 관련 유전자(sirtuins)는 다양한 종에서 대사, 후성유전학 및 노화를 연결하는 NAD-dependent deacylases다. Sirtuins은 또한 식이 요법이나 칼로리 제한(CR)에 의해 얻게 되는 긴 수명의 원인이기도 하다. 이번 연구에서는 노화에서 NAD<sup>+</sup> 대사과정의 중요성을 강조하고, NAD<sup>+</sup>의 감소가 수명을 제한한다는 것을 보여준다. 그 이유는 이것이 sirtuin inactivation를 초래하기 때문이다. 이번 발표에서 장의 줄기세포(ISCs)에서의 SIRT1의 역할과 niche cell (paneth cell)이 발하는 신호에 대해 어떤 반응을 보이는지, 그리고 칼로리 제한에 따라 ISC에서 SIRT1과 mTORC1이 활성화됨을 밝혔다. 그리고 ISC의 숫자와 기능이 노화에 따라 줄어들게 되는데, NAD<sup>+</sup> 전구물질로 SIRT1/mTORC1의 재활성화로 이런 ISC의 감소를 막을 수 있음을 보였다.

## 4. 6월 17일 발표

### PLENARY VI: TISSUE REGENERATION AND HOMEOSTASIS

#### 1) *THE ISSCR DR. SUSAN LIM AWARD FOR OUTSTANDING YOUNG INVESTIGATOR LECTURE: TISSUE LOGIC IN THE AIRWAY EPITHELIUM: NICHEs, NOTCHES, CIRCUITS, HETEROGENEITY, AND PLASTICITY* - Rajagopal, Jayaraj

기도의 상피세포는 줄기세포, 전구 세포 및 사후 분열 분화 세포의 3가지 lineage로 크게 나눌 수 있다. 따라서 이 모델은 항상성 유지와 손상 이후의 재생 과정에서 기도를 구성하는 세포들 간의 상호작용을 연구하는 데 필요한 가장 낮은 단계의 복잡성을 가진다. 이 세 가지 세포들의 차이점과 새로운 기능에 대한 연구 결과를 발표했다.

#### 2) *THE CELLULAR AND MOLECULAR BASIS FOR REGENERATION IN PLANARIANS* - Reddien, Peter W.

플라나리아는 신체의 작은 조각으로부터 전체 신체를 다시 만들어낼 수 있기 때문에 세포 재생 연구 모델로 오래 전부터 이용되어왔다. 이런 완전한 성체를 만들어내는 정보와 메커니즘이 성체 플라나리아에 존재해야 하는데, 이는 다분화능 줄기세포를 포함한 neoblast라 불리는 세포들을 포함한다. Neoblast는 특정 재생 인자의 발현에 의해 다른 lineage로 분화할 수 있다. 이 연구에서는 플라나리아의 눈에 주목했는데, 눈의 존재 여부가 플라나리아의 눈 전구 세포의 생산을 조절하는 것이 아니라는 것을 발견했다. 플라나리아의 눈 쪽에 부상을 입게 되면, 근처의 neoblast가 눈의 전구세포를 만들어낼 수 있는 환경을 만들어주고, 눈을 만들 수 있는 세포들은 낮은 비율로 일정하게 생겨나 눈을 재생시킨다는 것을 확인했다.

### 3) *TISSUE CORRECTION OF ABERRANT GROWTH PRESERVES HOMEOSTASIS* - Greco, Valentina

건강한 조직의 세포도 상당히 많은 돌연변이를 일으키는데 이 중에서 비정상적인 phenotype을 가지는 경우에도 이를 포함한 조직이나 장기들이 정상적으로 기능하는 원리는 아직 밝혀져 있지 않다. 본 연구에서는 Wnt/ $\beta$ -catenin을 활성화한 줄기 세포로 피부 상피세포의 fate를 추적하기 위해 intravital imaging을 이용했다. 이로부터 피부의 조직 구조를 변화시키는 경우 그 크기에 의존하지 않는다는 것을 확인했다. 정상적인 사람의 세포는 조직에서 활발하게 돌연변이 세포들을 제거하는데, Oncogenic Hras에서 생성된 조직의 이상이나 돌연변이들도 보정될 수 있음이 확인되었다.

### 4) *DETERMINATION OF CELL FATE IN THE VERTEBRATE RETINA* - Cepko, Constance

중추 신경계(CNS)의 세포 조성의 복잡성을 이해하는 한 가지 접근 방법은 혈통 관계를 결정하는 것이다. 이 연구들은 망막 전구 세포(retinal progenitor cells, RPCs)가 다능성이며 하나 이상의 세포 유형으로 분화될 수 있고, 개별 RPC에서 파생된 세포의 수와 유형이 매우 다양함을 보여주었다. 최신 연구는 근본적으로 분열하는 RPC가 망막 신경 세포의 매우 특수한 아형으로 나아간다는 점에서 몇 가지 중요한 근거들을 제시했다. 이러한 분열 세포는 특정 유전자의 발현 등을 통하여 구별되며, 이는 RPC의 single cell RNA 분석에 의해 밝혀졌다. 흥미롭게도 RPC로부터의 Notch signal의 계승뿐 아니라, 새로 만들어진 세포에서도 Notch1의 전사와 번역이 필요했다.

### 5) *MCEWEN AWARD FOR INNOVATION LECTURE: FOUR DECADES OF RESEARCH ON SKIN STEM CELLS* - Fuchs, Elaine

줄기세포가 어떻게 재생과 분화의 균형을 유지하는지를 확인하기 위해 피부 모낭에 존재하는 줄기세포들을 대상으로 연구하였다. 정상적인 성인의 피부에서는 이들 줄기 세포가 주기적으로 활성화되어 모발을 만들어내고, 부상을 입으면 이동하여 피부 표피를 복구시킨다. 외부 신호가 조직 발달, 항상성, 활성화, 분극화 및 이동을 제어하는 염색질 및 전사과정의 변화를 어떻게 유발하는지 분석했다.

## PLENARY VII: FRONTIERS OF CELL THERAPY

### 1) *KEYNOTE ADDRESS: TECHNOLOGIES FOR READING AND WRITING OMES* – George Church

게놈 규모의 읽기, 쓰기 및 테스트(일명 GP-Write)는 방대한 가능성을 가지고 있다. 수백만 개의 오가노이드에서 "variants of unknown significance" (VUS)를 테스트하거나, 이종이식, 바이러스 저항성 등을 연구하는 데 용이하다. 방대한 인간 전사인자 라이브러리(TF-ome)는 많은 종류에 세포들에 대해 높은 효율로 원하는 방향으로의 분야를 가능하게 하며, "In situ sequencing"

(FISSeq)를 이용하여 오가노이드나 복합 조직의 형성 유도 및 디버깅을 가능하게 한다.

2) *JOHN MCNEISH MEMORIAL LECTURE: EVOLVING GENE THERAPY FOR PRIMARY IMMUNODEFICIENCIES* - Thrasher, Adrian

유전자 치료법에 이용되던 레트로 바이러스는 유전자 전달에 매우 효과적이지만, 랜덤하게 유전자들의 불활성, 활성화가 일어나기 때문에 부작용이 크다. 이를 해결하기 위해 차세대 자가 불활성화 gammaretroviral 및 lentiviral 벡터를 이용한 임상 시험이 보고되었으며 SCID-X1, Wiskott-Aldrich 증후군 및 ADA-SCID를 포함한 조혈 질환에 대한 유전자 치료법의 가능성을 분명히 보여준다. 유전적 돌연변이를 정확하게 교정하기 위한 동종 재조합(homologous recombination) 또는 유전자 복구(gene repair)를 포함한 새로운 기술은 효율성과 독성의 한계가 해결되면 새로운 유전병 치료법의 하나로 이용될 수 있다.

3) *REPLACING NEURONS BY TRANSPLANTATION IN THE DISEASED HUMAN BRAIN* - Lindvall, Olle

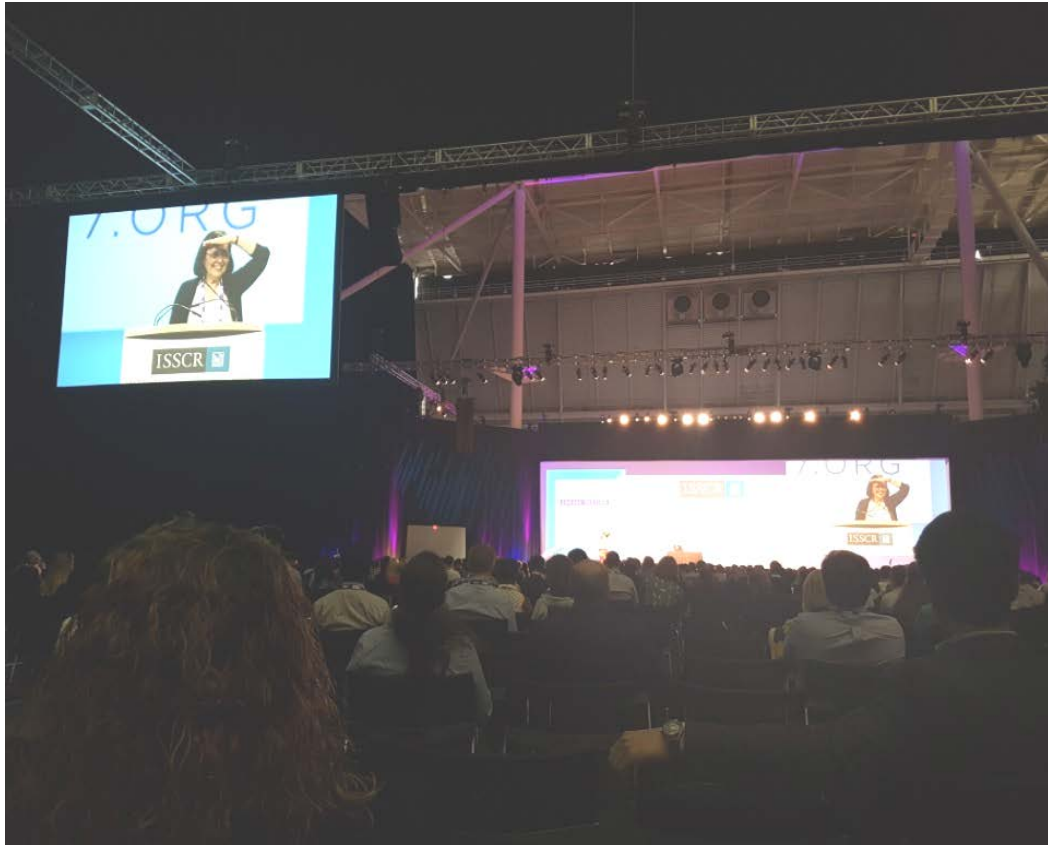
이식된 도파민성 뉴런이 도파민 방출을 회복하며 어떤 경우에는 장기적으로도 해당 뇌 손상의 개선을 유도할 수 있다는 것을 확인했다. 이식된 뉴런은 이소성 부위에 위치하고 있음에도 불구하고 숙주 뇌에 기능적으로 통합되어 있다는 증거를 확인했다. 뇌졸중을 겪은 뇌에서 쥐 대뇌 피질에 이식된 인간 iPS 세포에서 유도된 신경세포로의 시냅스 연결이 피부와 코의 피부 자극으로 활성화된다는 증거를 보여주었다. 따라서 뇌졸중에 영향을 받는 숙주 뇌는 이식된 인간 줄기세포에서 유도된 뉴런의 활동을 조절할 수 있으며 이러한 뉴런은 손상된 피질 회로에 통합될 수 있으나, 접근법의 임상 번역에서 필요한 단계가 될 뇌졸중에서 세포 이식 후 기능적 개선에 뉴런 교체가 기여한다는 것이 입증되어야 한다.

4) *RETINAL CELL THERAPY USING IPS CELLS* - Takahashi, Masayo

2014년 9월에 iPS 유래 세포를 이용한 치료를 처음으로 시도했는데, 노화로 인한 황반변성(AMD)이 타겟 질병이었다. AMD는 망막 색소 상피(retinal pigment epithelium, RPE)의 노화(senescence)에 의해 유발되기 때문에 손상된 RPE를 iPS 세포로 만든 정상적인 젊은 RPE로 대체하고자 하는 것이 기술의 목표였다. 첫 번째 임상 연구에서는 환자의 피부 섬유 아세포에서 iPS 세포를 만들어 RPE로 분화시키고, 세포의 순도, 기능 및 다양한 유전자 검사를 수행했다. 면역 결핍 마우스를 사용하여 안전성을 확인하기 위해 다양한 실험을 수행했다. 단일 세포 RT-PCR을 사용하여 플라스미드 잔유물 및 유전자 변형을 평가했다. 우리는 수술 후 1년 후의 결과를 추적했는데, 이식된 RPE 세포는 2년 동안 면역거부반응을 일으키거나 종양이 발생하지 않았다. 본 연구진은 동종 iPS-RPE 세포 현탁액 및 시트 및 자가 iPS-RPE를 사용하여 2017년 2월에 허가 받은 새로운 이식 치료법을 준비하고 있다.

## 5) MAKING PANCREATIC ISLET CELLS FOR DIABETICS AND DIABETES RESEARCH - Melton, Douglas

Melton 연구소의 연구는 제1형 당뇨병에 대한 새로운 치료법을 찾는 데 중점을 둔다. 췌장 베타 세포가 어떻게 만들어지고 어떻게 자가면역반응의 타겟이 되는지 이해하기 위해 췌장의 발달과정을 분석하였다. 가장 최근에 우리는 인간줄기세포(ES 및 iPS)를 기능성 췌장 베타 세포로 시험관 안에서 대량으로 분화시키는 방법을 보고했다.



plenary lecture 때에는 큰 홀에 가득 찬 의자가 모자랄 정도로 사람들이 많이 모였으며, 강연대에서 멀리 앉은 사람들을 위해 많은 보조모니터들이 준비되어 있어 강연을 듣는 데에는 불편함이 없었다.

## II. 총평

이번 학회는 줄기세포 분야에서 전 세계적으로 가장 권위있고 규모가 큰 학회답게 줄기세포 분야의 가장 중요한 최신 연구들을 한 자리에서 볼 수 있었다. 내로라 하는 줄기세포 분야의 전문가들이 한 자리에 모여 각자의 성과와 과학자들이 새롭게 밝혀나가야 하는 의문점들을 다시금 제시해 주었다. 이번 학회는 보스톤에서 열린 만큼 하버드와 보스턴 children's hospital 연구진들이 다수 참여했는데, 가장 중요한 키워드는 조혈모세포의 분화 유도과 iPSC를 이용한 오가노이드 형성이었다. 그리고 다양한 치료법들의 임상결과와 더불어 single cell sequencing을 통한 암이나 조직의 heterogeneity를 분석하는 것도 중요한 주제들 중 한 갈래였다고 말할 수 있다.



2018 년 ISSCR 학회 장소는 호주 멜버른이다.□

The views and opinions expressed by its writers do not necessarily reflect those of the Biological Research Information

김슬하(2017). 2017 ISSCR 학회 참관기. BRIC View 2017-C06.

Available from <http://www.ibric.org/myboard/read.php?Board=report&id=2798> (Aug. 02, 2017)

Email: [member@ibric.org](mailto:member@ibric.org)

※ 본 콘텐츠는 **invitrogen** **applied biosystems** 의 후원으로 작성되었습니다.