인간 배아줄기세포 연구의 최근동향

Recent Advances in Human Embryonic Stem Cell Research

윤 현 수 · 유 승 준 · 이 정 은 · 이 정 복 · 김 선 종 · 노 성 일
미즈메디병원 의과학연구소 줄기세포연구실
서울 강서구 내발산동 701−4
Hyun Soo Yoon, Ph.D. · Seung Jun Yoo, M.S. · Jeoung Eun Lee, M.S.
Jung Bok Lee, M.S. · Sun Jong Kim, M.S. · Sung Il Roh, M.D.
Division of Stem Cell Research
MizMedi Hospital Medical Research Center
E−mail : yoon@mizmedi.net · roh@mizmedi.net

Abstract

The 21st century is considered as the era of Biotechnology (BT). Recently, the regenerative medicine using stem cells has been recognized as the future medicine, especially for the devastating diseases such as neurodegenerative diseases, heart disease, diabetes, infertility and liver diseases. Human embryonic stem cells (hESCs) are at the center of the stem cell research due to its ability to proliferate unlimitedly without differentiation (self−renewal) and to differentiate into the derivatives of all three germ layers including germ cells with appropriate treatments (pluripotency). A total of 173 hESC lines have been derived since the first derivation by Thomson et al. in 1998, and 70 hESC lines are currently available for distribution including hESC line (Miz−hES1) established at the MizMedi Hospital. The major goal of hESC research is to provide basic and clinical clues for cell replacement therapy, whose targets are aforementioned incurable diseases. One of the landmarks in hESC research is the derivation of a hESC line from a cloned human blastocyst, which has recently been done by Korean scientists. This made it possible to overcome the issue of immune−mediated rejection following cell replacement therapy using hESCs. Guided differentiation of hESCs into specific cell types by treating growth factors and drugs or by genetic manipulation by using overexpression or an RNAi knockdown system is one of the most active research areas. Combined efforts towards the guided differentiation of hESC into specific cell types and the cloning of hESC from a cloned human blastocyst will overcome a list of diseases hitherto considered to be incurable.

Keywords : **Human embryonic stem cell; Cell replacement therapy; Pluriptency; Self−renewal**
핵 심 용 어 : 인간 배아줄기세포; 세포대체 치료; 진분화능; 자가증식

서 론

21세기는 생명공학의 시대로 일컬어지고 있으며, 최근에 부각되고 있는 재생의학(regenerative medicine)은 유전체학, 단백체학, 복제기술 및 생물정보과학 등의 기술을 바탕으로 인간의 난치성 질환 치료를 목표로 하고 있으며, 현재 전 세계적으로 활발한 연구가 진행되고 있다. 줄기세포를 이용한 세포대체치료(cell replacement therapy)의 기초 연구는 특히 최근에 괄목할만한 발전이 있었으며, 난치병 치료의 가능성을 높여주고 있어서 주목을 받고 있다. 줄기세포란 전구단계의 세포 상태에서 특정 기능을 가지는 세포로 분화할 수 있는 세포를 말하며, 인체의 여러 조직에서 존재하는 성체줄기세포와 수정란에서 유래하는 배아줄기세포의 두 종류로 구분될 수 있으며, 인체를 구성하는

모든 종류의 세포로 분화할 수 있는 인간 배아줄기세포는 줄기세포 연구의 중심에 있다고 할 수 있다.

인간 배아줄기세포는 체외 배엽성 세포(extraembryonic cells)를 제외한 모든 종류의 세포로 분화할 수 있는 전분화능(pluripotency)과 미분화 상태로 무한히 자랄 수 있는 능력(self-renewal)을 동시에 갖추고 있다. 현재 신경세포, 심근세포, 췌장 베타세포, 생식세포 및 간세포 등 다양한 세포로의 분화 연구가 활발히 진행되고 있으며, 최근 국내 연구진에 의해 복제된 인간 배아로부터 배아줄기세포주를 확립함으로써 그동안 염려되어 왔던 면역거부반응의 문제점을 없앨 수 있는 이상적인 세포대체 치료법이 머지않아 현실적으로 이루어질 것으로 기대된다.

인간 배아줄기세포주의 확립 현황 및 배양

인간 배아줄기세포는 1998년 미국 위스콘신대학(University of Wisconsin, Madison)의 Thomson 박사 등에 의해 처음 확립이 되었다(1). 인간 배아줄기세포는 포배기 배아(blastocyst)의 내세포괴(inner cell masses, ICMs)로부터 유래하며, 지지세포(feeder cell)와 공배양함으로써 확립할 수 있다(그림 1). 미분화 상태를 유지하기 위해서 인간 배아줄기세포는 지지세포와의 공배양(coculture)이 필요한데 생쥐 배아섬유아세포(mouse embryonic fibroblast)가 가장 널리 쓰이고 있으며, 최근에는 동물성 병원체로부터 안전하게 배양하기 위한 한 방법으로 인간으로부터 유래된 세포를 지지세포로 이용하는 방법이 보고되고 있다(2~4). 인간 배아줄기세포의 배양을 위해서는 적정한 수의 지지세포를 깔아준 후 지지세포들이 배양접시에 붙고 나서 인간 배아줄기세포의 배양액으로 교환해 준다. 인간 배아줄기세포 배양액으로 교환

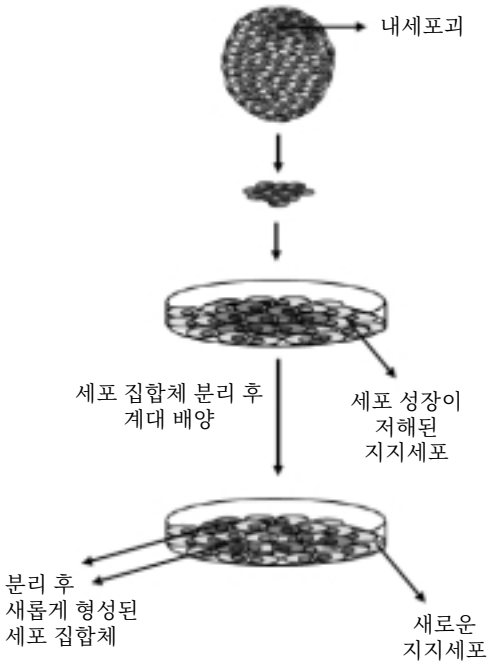


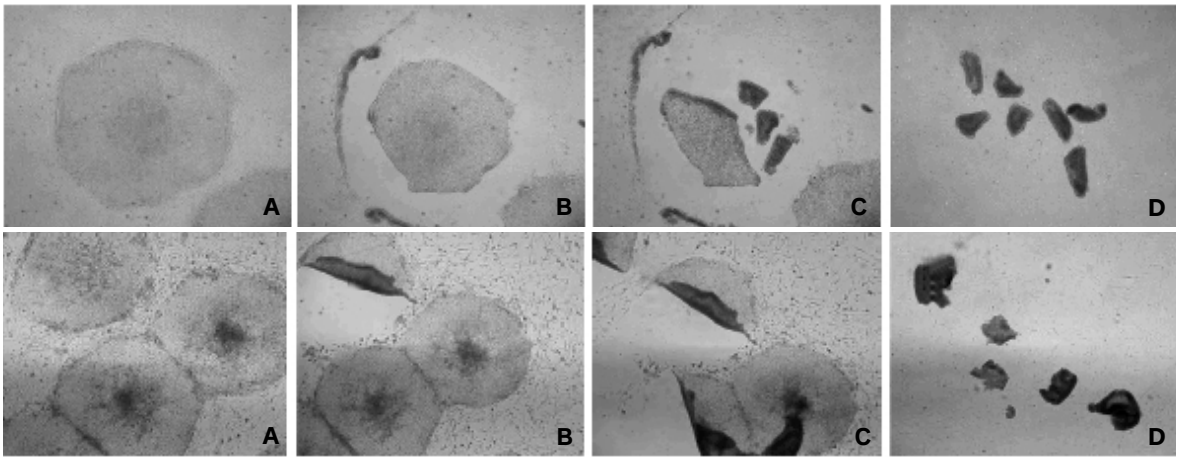
그림 1. 인간 배아줄기세포의 확립 및 유지

된 새로운 지지세포가 준비되면, 집합체로 자라고 있는 인간 배아줄기세포를 기계적인 방법을 통해 작은 집합체(clump)로 분리하여 새로운 지지세포 위로 옮겨서 배양하면 일정 시간 후에 다시 집합체로 자라게 된다. 이와 같은 방법을 반복적으로 수행함으로써 인간 배아줄기세포를 유지할 수 있고 많은 양의 세포를 만들 수 있다.

인간 배아줄기세포의 배양에 있어서 지지세포가 없는 상태에서 미분화 상태를 유지할 수 있다는 보고도 나오고 있어서 동물로부터 유래된 세포나 물질 등에 의한 바이러스 및 병원체로부터 안전한 세포 배양을 할 수 있음을 제시하였다(5~6). 하지만 장시간 동안 배양하는 데는 아직까지 지지세포와 함께 배양하는 것이 좋은 것으로 알려져 있다. 지지세포와 함께 미분화 유지를 위해 필요한 것은 생쥐 배아줄기세포의 경우 leukemia inhibitory fac-

표 1. 국내 및 국외의 인간 배아줄기세포주 확립 현황

연구기관	세포주수	분양 가능한 세포주수	미국국립보건원 연구비 수혜 여부	참고문헌
Advanced Cell Technology, Worcester, Massachusetts,USA,	4	2		(7)
BresaGen. Inc., Athens, Georgia, USA	4	3	수혜	(8)
Cell & Gene Therapy Research Institute(Pochon CHA University), Seoul, Korea	**2**	**0**		(7)
Cellartis AB, Göteborg, Sweden	27	8	수혜	(9)
CyThera, Inc., San Diego, California, USA	9	0		(7)
ES Cell International, Melbourne, Australia	6	6	수혜	(10)
Geron Corporation	7	0		(7)
Göteborg University, Göteborg, Sweden	16	0		(7)
Harvard University, Cambridge, Massachusetts, USA,	17	15		(11)
Karolinska Institute, Stockholm, Sweden	6	0		(7)
Maria Infertility Hospital Medical Institute / Maria Biotech Co. Ltd, Seoul, Korea	**7**	**0**		(12)
King's College, London, UK	3	0		(7)
Mendel University of Agriture and Forestry, Brno, Czech Republic	7	3		(7)
MizMedi Hospital, Seoul, Korea	**15**	**15**	**수혜**	(13)
National Center for Biological Sciences/Tata Institute of Fundamental Research, Bangalore, India	3	0		(7)
Peking University Third Hospital	2	0		(24)
Reliance Life Sciences, Mumbai, India	7	0		(7)
Royan Instutute, Teheran, Iran	1	0		(14)
Russian Academy of Science, Moscow, Russia	3	0		(7)
Samsung Cheil Hospital, Seoul, Korea	**2**	**0**		(7)
Seoul National University, Seoul, Korea	**8**	**5**		(7)
Technion—Israel Institute of Technology, Haifa, Israel	5	2	수혜	(15)
University of California, San Francisco, California, USA	2	2	수혜	(7)
University of Helsinki, Helsinki, Finland	4	4		(7)
University of Newcastle upon Tyne, Newcastle	1	0		(16)
University Hospital of Odense, Denmark	1	0		(7)
University of Sheffield, Sheffield, UK	1	0		(7)
Wisconsin Alumni Research Foundation, Madison, Wisconsin, USA	5	5	수혜	(1)
Total	**175**	**70**		



상) 기계적 분리 하) 효소적 분리(Collagenase Type IV)

그림 2. 인간 배아줄기세포의 계대 배양

tor(LIF)를 첨가해 주는 것에 반해 인간 배아줄기세포의 경우 배양액에 basic fibroblast growth factor(bFGF)를 첨가해 주는 것이다.

전 세계적으로 확립된 인간 배아줄기세포주는 175종에 달하며, 그 중 34종이 국내 연구진에 의해 확립되었고 현재 분양 가능한 세포주는 70종에 달한다. 그 중 미국 정부의 승인을 받아서 국립보건원(National Institutes of Health)으로부터 연구비를 지원받고 있는 세포주는 미즈메디병원에서 확립된 세포주(Miz-hES1)를 비롯하여 7개 기관에서 확립된 21종의 세포주이다(표 1)(7~16).

인간 배아줄기세포의 계대 배양은 세 종류의 방법을 통해 이루어진다. 첫번째 방법은 미즈메디병원을 비롯한 국내 연구진들에 의해 주로 쓰이는 방법으로 기계적인 분리방법(mechanical dissociation, 그림 2상)이다. 이 방법은 세포를 선별하여 계대 배양할 수 있다는 장점을 가지고 있다. 두번째 방법은 콜라겐 분해효소(collagenase type IV)를 처리하는 효소적 분리방법(enzymatic dissociation)이며, 전 세계적으로 가장 많이 쓰는 방법이다. 빠른 계대 배양이 장점이지만 세포를 선별할 수 없다는 단점을 가지고 있다(그림 2하). 세번째 방법은 트립신(trypsin)을 처리하는 방법이며, 콜라겐 분해효소를 이용한 방법과 유사하다.

복제된 배아로부터 인간 배아줄기세포의 확립

인간 배아줄기세포를 난치병 치료용 목적으로 이식수술을 할 경우에 생길 수 있는 문제는 수술 수혜자와 치료세포간의 면역거부반응을 들 수 있는데, 그동안 제시되어왔던 복제된 줄기세포의 확립을 통해 면역거부 반응이 없는 세포치료가 국내 연구진에 의해 현실화 되었다(17). 서울대 황우석, 문신용 교수팀과 5개 기관(미즈메디병원, 가천 길병원, 한양대, 순천대, 미시간주립대)의 공동 연구로 진행된 이 프로젝트는 공여자의 동의 하에 얻은 난자로부터 탈핵(enucleation)을 한 후, 체세포의 핵을 삽입하여 복제된 배아로부터 인간 배아줄기세포를

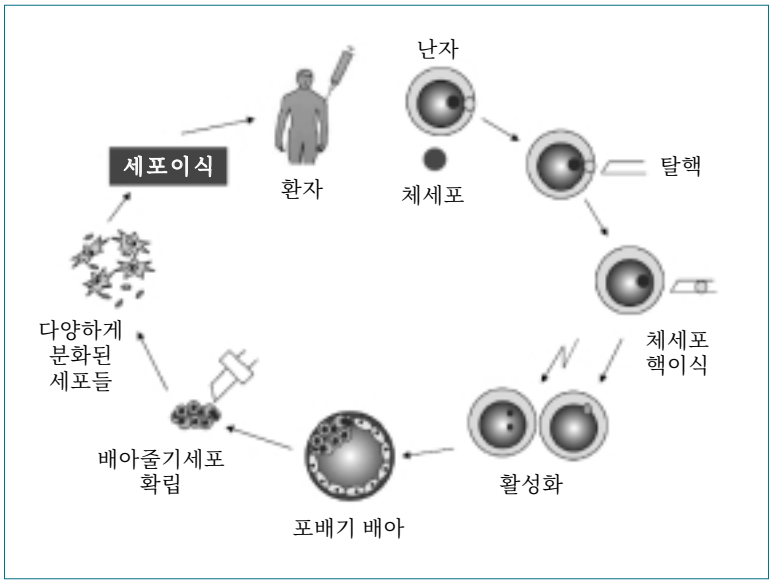


그림 3. 복제된 배아로부터 인간 배아줄기세포의 확립

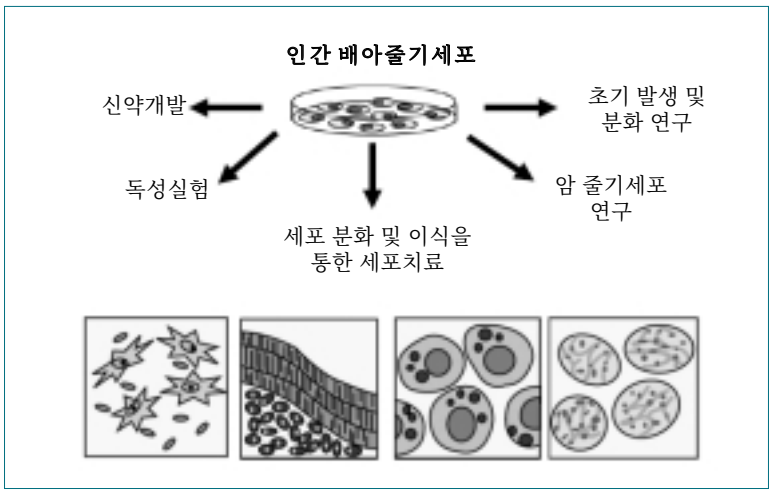


그림 4. 인간 배아줄기세포의 다양한 유용성

확립하는 것으로, 2003년에 확립이 되어서 현재 1년 이상 배양되고 있다(그림 3, SCNT-hES1). 이상적인 세포치료를 가능하게 한 이 업적은 전 세계적인 관심을 받고 있으며, 특히 이로부터 분화된 세포를 이용한 세포치료의 성공은 인류를 난치병으로부터 벗어날 수 있는 세상으로 한층 다가서게 할 것으로 기대된다.

인간 배아줄기세포를 이용한 세포대체치료

세포대체치료에 쓰일 수 있는 세포는 다음과 같은 특징을 가지고 있어야 한다. 첫번째, 대량으로 얻을 수 있어야 하고, 두번째, 인체에 이식되어 고유의 기능을 나타내야 하고, 세번째, 인체 내에서 안전해야 하고, 네번째, 순수한 세포가 만들어져야 하며, 마지막으로 이식시 면역거부반응이 일어나지 않아야 한다. 이와 같은 조건을 충족시키는 적합한 세포 중의 하나로 인간 배아줄기세포를 들 수 있다.

인간 배아줄기세포의 연구는 1998년 처음 확립된 이후 최근 몇년 사이에 눈부신 발전을 하고 있다. 특히 세포치료의 기초연구 및 전 임상단계까지 진전을 이루고 있다. 가장 활발히 연구가 이루어지고 있는 분야는 신경세포, 심근세포, 췌장 베타세포(pancreatic β-cell)를 들 수 있고, 그 외에 조혈세포, 간세포, 생식세포 등의 연구도 이루어지고 있다. 그 밖에 인간 배아줄기세포로 만들 수 있는 세포와 그를 이용해서 치료가 가능한 질환은 표 2에서 기술한 바와 같이 다양하다.

최근까지 인간 배아줄기세포를 이용하여 보고된 연구

표 2. 인간 배아줄기세포를 통해 만들 수 있는 세포와 치료 가능한 질환

필요한 세포	질 환
신경세포	파킨슨씨병, 헌팅턴씨병, 알츠하이머병, 근위축성 축색경화증, 간질, 뇌졸중, 루게릭병
심근세포	심장마비, 퇴행성 심장 질환, 심부전증
췌장베타세포	당뇨병
척수신경세포	척수외상 및 마비
생식세포	불임
간세포	B형, C형 간염, 간경화
피부세포	화상, 궤양, 만성 피부상처
혈관내벽세포	죽상동맥경화
연골세포	퇴행성 관절염
골세포	골다공증
조혈세포	빈혈, 면역결핍증, 백혈병
근육세포	근육성 영양실조증
호흡상피세포	낭포성 섬유증, 폐암
부신피질세포	부신부전증
망막색소 상피세포	노인성 황반

내용을 정리하여 소개하면 우선 가장 많은 연구가 진행되어온 분야는 신경세포로 분화시켜서 신경 질환을 치료하는 연구 분야를 들 수 있다. Reubinoff 등(10)이 처음으로 신경세포로의 분화를 보고한 이후, 높은 효율로 신경세포를 분화시키는 방법이 최근 소개되었고(18), 각종 줄기세포 관련 학회에서는 인간 배아줄기세포로부터 만들어진 신경세포를 동물 질환모델에 이식하여 손상된 부분을 회복시키는 연구가 발표되고 있다. 인간 배아줄기세포의 심근세포로의 분화 연구는 Mummery 등(19)이 심근세포로의 자발적 분화를 처음 보고한 이후, 현재는 여러 가지 방법으로 분화를 유도하고 있으며, 이 역시 각종 학회에서 세포 이식에 의한 심근 질환의 회복에 대해 보고되고 있다. Assady 등(20)은 인간 배아줄기세포로부터 췌장 베타세포(pancreatic β-cell)로의 분화를 처음으로 소개하였고, 그 이후 동물 질환모델을 이용하여 동물 질환모델에 이식하여 고혈당을 정상으로 회복시키는 단계까지 와있다.

인간 배아줄기세포의 다양한 유용성

인간 배아줄기세포의 유용성은 세포대체치료 뿐만 아니라 인체를 대상으로 하는 신약 개발에 실험 모델로 쓰일 수 있으며, 각종 물질의 인체에 대한 독성을 대신 테스트할 수 있는 모델 시스템으로도 쓰일 수 있다.

또한 기초연구 분야에 있어서는 각각의 세포 또는 조직으로 분화하는 과정을 연구하는 데 인간 배아줄기세포가 좋은 모델로 쓰일 수 있으며 발생학 연구에 많은 기여를 할 수 있을 것으로 보인다.

현재 미국, 영국 등 선진국에서는 줄기세포를 이용하여 암의 기원을 찾는 데 연구력을 쏟고 있으며, 줄기세포가 그 근원이 된다는 연구가 활발히 진행되고 있다. 즉 암의 재발과 다른 조직으로 전이한 후에 다른 종류의 암이 생기는 원인이 줄기세포라고 제시되고 있고, 현재 연구가 활발히 진행되고 있다(21). 따라서 줄기세포를 이용한 암 연구는 암의 근원을 밝히는 데 중요한 역할을 할 것으로 보이며, 또한 근본적인 치료가 가능할 것으로 기대된다.

인간 배아줄기세포 연구의 개선점 및 전망

인간 배아줄기세포로부터 유도 분화된(guided differentiation) 세포로 치료를 하기 위해서는 엄청난 양의 순수 분리된 세포가 필요하다. 따라서 효율이 높은 방법을 통한 대량 생산이 필수적인데, 현재까지 알려진 방법을 소개하자면 대체로 두 가지 정도로 나눌 수 있다. 첫번째

로는 특정 세포로의 분화를 유도하는 데 관여하는 성장인자, 촉진제 및 저해제 등을 처리함으로써 원하는 세포로의 분화를 유도하는 방법이 있으며, 두번째로는 분화에 중요한 유전자를 과발현시키거나 발현을 억제한 후 항생제로 선별하여 얻어진 순수한 세포를 배양하는 방법이 있다. 현재까지는 첫번째 방법이 주로 행해지고 있지만, 두번째 방법이 보다 효율적이고 안정적일 것으로 기대되며, 아직 극복해야 할 단계들이 남아 있으나 현재 많은 진전을 보이고 있다. 그리고 체내에서의 조직 및 세포 발생의 환경을 조성해 주기 위해서 3차원적으로 분화를 유도시키는 방법도 시도되고 있다. 현재 쓰이고 있는 것은 생중합체(biopolymer) 소재의 폴리머(22) 및 단백질 스캐폴드(peptide scaffold)(23) 등이 있다. 마지막으로 인간 배아줄기세포를 이용한 세포치료에서 중요한 것은 이식을 통한 질환의 직접적인 치료기술을 개발하는 것으로 현재까지는 주로 생쥐를 비롯한 소동물 등의 질환모델을 이용하고 있으며, 앞으로는 사람에 가까운 영장류 질환모델(primate disease model)을 이용하는 것이 필요할 것이다.

결 론

인간 배아줄기세포를 이용한 세포대체치료는 21세기 의료분야에 혁신을 일으킬 수 있을 것으로 기대된다. 줄기세포 연구의 많은 발전에도 불구하고, 면역거부반응이 없는 세포치료를 위하여 복제된 인간 배아로부터 배아줄기세포를 얻으려면 많은 인간의 난자가 필요한 것이 현실인데, 인간 배아줄기세포로부터 난자를 만들어서 필요한 만큼 공급하는 것도 방법이 될 수 있다. 인간 배아줄기세포의 보다 효율적인 분화 기술의 확립도 해결되어야 할 과제라 할 수 있다. 아울러 위의 치료용 복제기술(therapeutic cloning)이 생명복제(reproductive cloning)로 이어지는 것을 막기 위한 윤리적 장치도 중요한 사회문제가 되고 있다. 국내에서는 '생명윤리및안전에관한법률'이 국회를 통과하여 2005년 1월부터 시행될 예정이다. 한편 전 세계적인 추세는 배아 연구 뿐만 아니라 난치병의 이상적인 치료를 목적으로 한 배아복제에 대한 연구를 의학적 효용성 때문에 기본적인 윤리적 장치를 가지면서 지원하고 있는 상황이다. 현재 국내의 인간 배아줄기세포주의 확립, 배양, 체세포 복제 및 초기 배아의 발생 조절 기술은 세계적인 수준에 도달해 있으나, 그 외의 분화 및 다른 기초연구는 부족한 부분이 많다. 특히, 분화 유도 기술 및 줄기세포의 표식인자 발굴 등의 연구가 더 필요하다. 따라서 본격적인 연구를 위한 투자가 필요하며 난치성 질환의 치료를 위한 분화 및 이식 기술의 발전이 함께 이루어진다면 한국이 인간 배아줄기세포 연구를 이끌어 가는 나라가 될 수 있을 것이며 인류 복지 증진에 큰 기여를 할 수 있을 것으로 기대된다.

참 고 문 헌

1. Thomson JA, Itskovitz－Eldor J, Shapiro SS, Waknitz MA, Swiergiel JJ, Jones JM, et al. Embryonic stem cell lines derived from human blastocysts. Science 1998 ; 282 : 1145 - 7
2. Amit M, Margulets V, Segev H, Shariki K, Laevsky I, Itskovitz－Eldor J, et al. Human feeder layers for human embryonic stem cells. Biol Reprod 2003 ; 68 : 2150 - 6
3. Hovatta O, Mikkola M, Gertow K, Strmberg A, Inzunza J, hrlund－Richter L, et al. A culture system using human foreskin fibroblasts as feeder cells allows production of human embryonic stem cells. Hum Reprod 2003 ; 18 : 1404 - 9
4. Lee JB, Lee JE, Park JH, Kim SJ, Kim MK, Yoon HS, et al.

Establishment and maintenance of human embryonic stem cell lines on human feeder cells derived from uterine endometrium under serum—free condition. Biol Reprod 2004 (In press)

5. Amit M, Shariki C, Margulets V, Itskovitz—Eldor J. Feeder layer— and serum—free culture of human embryonic stem cells. Biol Reprod 2004 ; 70 : 837 - 45
6. Carpenter MK, Rosler ES, Fisk GJ, Brandenberger R, Ares X, Rao MS, et al. Properties of four human embryonic stem cell lines maintained in a feeder—free culture system, Dev Dyn 2004 ; 229 : 243 - 58
7. International Society for Stem Cell Research homepage
8. Mitalipova M, Calhoun J, Shin S, Wininger D, Schulz T, Stice S, et al. Human embryonic stem cell lines derived from discarded embryos. Stem Cells 2003 ; 21 : 521 - 6
9. Heins N, Englund MCO, Sj blom C, Dahl U, Tonning A, Semb H, et al. Derivation, Characterization, and Differentiation of Human Embryonic Stem Cells. Stem Cells 2004 ; 22 : 367 - 6
10. Reubinoff B, Pera M, Trounson A, Bongso A. Embryonic stem cell lines from human blastocysts : somatic differentiation in vitro. Nature Biotechnology 2000 ; 18 : 399 - 404
11. Cowan CA, Klimanskaya I, McMahon J, Atienza J, Witmyer J, Melton DA, et al. Derivation of embryonic stem—cell lines from human blastocysts. N Engl J Med 2004 ; 350 : 1353 - 6
12. Park SP, Lee YJ, Lee KS, Ah Shin H, Cho HY, Lim JH, et al. Establishment of human embryonic stem cell lines from frozen—thawed blastocysts using STO cell feeder layers. Hum Reprod 2004 ; 19 : 676 - 84
13. Park JH, Kim SJ, Oh EJ, Moon SY, Roh SI, Yoon HS. Establishment and maintenance of human embryonic stem cells on STO, a permanently growing cell line. Biol Reprod 2003 ; 69 : 2007 - 14
14. Baharvand H, Ashtiani SK, Valojerdi MR, Shahverdi A, Taee A, Sabour D. Establishment and in vitro differentiation of a new embryonic stem cell line from human blastocyst. Differentiation 2004 ; 72(5) : 224 - 9
15. Amit M, Itskovitz—Eldor J. Derivation and spontaneous differentiation of human embryonic stem cells. J Anat 2002 ; 200 : 225 - 32
16. Stojkovic M, Lako M, Strachan T, Murdoch A. Derivation, growth and applications of human embryonic stem cells. Reproduction 2004 ; 128 : 259 - 67
17. Hwang WS, Ryu YJ, Park JH, Park ES, Lee EG, Moon SY, et al. Evidence of a pluripotent human embryonic stem cell line derived from a cloned blastocysts. Science 2004 ; 303 : 1669 - 74
18. Pera M, Andrade J, Houssami S, Reubinoff B, Trounson A, Mummery C, et al. Regulation of human embryonic stem cell differentiation by BMP—2 and its antagonist noggin. J Cell Sci 2004 ; 117 : 1269 - 80
19. Mummery C, Ward D, van den Brink CE, Bird SD, Doevendans PA, Pera M, et al. Cardiomyocyte differentiation of mouse and human embryonic stem cells. J Anat 2002 ; 200 : 233 - 42
20. Assady S, Maor G, Amit M, Itskovitz—Eldor J, Skorecki K, Tzukerman M. Insulin Production by Human Embryonic Stem Cells. Diabetes 2001 ; 50 : 1691 - 7
21. Al—Hajj M, Becker MW, Wicha M, Weissman I, Clarke M. Therapeutic implications of cancer stem cells. Cur Opin in Genetic Dev 2004 ; 14 : 43 - 7
22. Levenberg S, Huang NF, Lavik E, Rogers AB, Itskovitz—Eldor J, Langer R. Differentiation of human embryonic stem cells on three—dimensional polymer scaffolds. Proc Natl Acad Sci USA 2003 ; 100 : 12741 - 6
23. Semino CE, Merok JR, Crane GG, Panagiotakos G, Zhang S. Functional differentiation of hepatocyte—like spheroid structures from putative liver progenitor cells in three—dimensional peptide scaffolds. Differentiation 2003 ; 71 : 262 - 70
24. 2004 Seoul Symposium on Stem Cell Research