

REVIEW ARTICLE

소화기질환에서의 줄기세포를 이용한 임상연구와 줄기세포 치료의 미래

김태일

연세대학교 의과대학 내과학교실, 소화기병연구소

Clinical Trials with Stem Cells in Digestive Diseases and Future Perspectives

Tae Il Kim

Department of Internal Medicine, Institute of Gastroenterology, Yonsei University College of Medicine, Seoul, Korea

Many techniques for isolation, expansion and handling of stem cells are being developed rapidly, and preclinical evidence has shown the possibility to use this technology for refractory diseases in the near future. Among refractory digestive diseases, Crohn's disease and liver cirrhosis may be two main diseases where stem cell therapy can be applied for anti-inflammation and regeneration of tissue. Currently, with respect to these two diseases, clinical trials using hematopoietic stem cells and mesenchymal stem cells from bone marrow or adipose tissue have shown some evidence of clinical benefits to immune modulation, suppression of inflammation and regeneration of functional cells. However, for the development of practical stem cell therapy, we need more data on underlying mechanisms, effective subpopulation of stem cells and its sources, and effective parameters for monitoring and estimation. With technical advances, the research on embryonic and induced pluripotent stem cells will also contribute to the new therapeutic strategies for digestive regenerative medicine. In the future, a variety of stem cell therapies may be therapeutic options for refractory digestive diseases, but many technical challenges remain to be solved. (Korean J Gastroenterol 2011;58:139-143)

Key Words: Stem cell; Clinical trial; Digestive system disease; Crohn's disease; Liver cirrhosis

서 론

줄기세포의 임상적 적용은 아직 연구 단계에 있지만 여러 실험실 연구의 결과를 보면 그 유용성은 여러 난치질환에 있어 향후 중요한 치료 수단이 될 것임을 시사하고 있다. 치료 대상에 따른 임상적 적용으로는 재생의학적인 측면과 염증질환 및 종양성질환과 같은 특이 질환에 연관된 측면을 고려할 수 있다. 소화기질환에서의 재생의학적인 측면에서는 장조직 재생을 통한 장손상 복구와 간 재생을 이용한 간부전 치료 등이 있을 수 있고 방법적인 면에서 성체줄기세포를 이용하거나 배아줄기세포 또는 역분화를 이용한 유도만능줄기세포

(induced pluripotent stem cell) 등의 여러 가지 방법이 실험적으로 가능하지만 아직 실험실 연구 단계이다. 현재로서는 염증성 장질환과 간질환에서 염증억제 및 조직재생에 관련된 줄기세포 치료가 임상연구 및 적용에 좀 더 가까운 상황임으로 이에 대해서 알아보고자 한다.

본 론

1. 염증성 장질환에서 조혈모세포이식 치료의 적용 및 임상연구
크론병과 궤양성 대장염으로 대표되는 염증성 장질환의 경우 여러 생물학적 표적치료제가 개발되면서 기존 약제의 한계

© 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.

교신저자: 김태일, 120-752, 서울시 서대문구 성산로 250, 연세대학교 의과대학 내과학교실, 소화기병연구소

Correspondence to: Tae Il Kim, Department of Internal Medicine, Institute of Gastroenterology, Yonsei University College of Medicine, 250, Seongsanno, Seodaemun-gu, Seoul 120-752, Korea. Tel: +82-2-2228-1965, Fax: +82-2-393-6884, E-mail: taeilkim@yuhs.ac

Financial support: None. Conflict of interest: None.

를 극복하고 있으나 이제 표적치료제의 한계를 넘어설 새로운 약제가 필요한 상태이며, 그 대표적인 예가 세포치료이다. 궤양성 대장염은 불응성의 경우 수술적 절제로 치료가 가능하므로 염증성 장질환 치료를 1차 목적으로 하는 줄기세포 치료는 주로 불응성 크론병 치료에 대해 연구되고 있다.

크론병에서 유전적 소인이 알려지고 있지만 환자의 대부분은 여러 관련 유전자들이 복합적으로 작용하는 질환이다. 그러나 최근 interleukin-10 receptor (IL10R) 변이가 있는 크론병 환자에서 동종조혈모세포이식(allogeneic hematopoietic stem cell transplant) 치료 후 관해 유도 및 지속적 관해 유지가 가능했던 보고가 있어서 동종조혈모세포이식에 의한 중증 크론병에 대한 완치적 치료의 가능성을 보였으나,¹ 이것은 단일유전자 변이에 의한 질환에서 완치목적으로 시행된 내용이다. 여러 유전적 요인이 복합적으로 관여하는 자가면역질환을 포함한 중증 면역매개 염증성질환에 대한 조혈모세포이식 치료의 지침에서도 중증 합병증의 위험성 때문에 동종조혈모세포이식보다는 비골수과피 자가조혈모세포이식(nonmyeloablative autologous hematopoietic stem cell transplant)을 권장하고 있다.²

줄기세포를 이용한 염증성 질환의 치료로는 자가조혈모세포이식에 의한 치료 시도가 첫 번째이며, 류마티스관절염, 연소형특발성관절염, 다발성경화증, 그리고 염증성 장질환 등에서 시도되었다.³ 이 치료법은 환자의 질환 상태의 면역체계를 제거하고 다시 재구성한다는 의미에서 효과가 있다고 할 수 있지만 본인의 유전적 소인은 계속 남아있게 되므로 환경적 악화요인에 의해 질환이 재발될 수 있다. 따라서 자가조혈모세포이식 치료법이 동종조혈모세포이식보다 부작용이 적지만 반복적 사용시 보다 안전하게 시행하기 위해서는 더 많은 임상연구가 필요하다.

줄기세포 치료가 염증성 장질환의 효과적인 치료가 될 수 있는 가능성을 처음 시사한 것은 혈액질환 등 다른 이유로 조혈모세포이식을 받은 염증성 장질환 환자에서 염증성 장질환 증상이 호전됨이 알려지면서 부터이다. 1993년 비호치킨 림프종에 대한 자가조혈모세포이식을 시행받은 41세 여자 크론병 환자에 대한 보고가 이에 대한 첫 보고였고,⁴ 그 후 혈액암에 대해 조혈모세포이식을 시행받은 25명의 염증성 장질환의 보고가 있었다.⁵ 전체적으로 25명의 환자 중 22명에서 임상적 관해에 이르렀고, 2명만이 염증성 장질환 관련 약제를 계속 복용해야 했으며, 감염과 관련된 이식치료 관련 사망이 2예 있었다.

크론병 치료가 1차 목적으로 시행된 자가조혈모세포이식 치료의 임상효과에 대한 첫 문헌은 2003년에 보고되었고 4예 모두에서 관해를 유지하였으며,⁶ 이어서 중등도 이상의 불응성 활동성 크론병 환자 12명을 대상으로 한 1상 임상시험에서

11명이 18.5개월의 중간추적기간 동안 관해를 잘 유지하였고, 내시경적, 방사선학적 검사에서도 점차적인 호전 소견을 보였다.⁷ 1명에서만 이식치료 후 15개월에 재발되었고, 이식관련 사망은 없었다. 두 번째 1/2상 임상시험 결과는 2008년 보고되었고, 역시 면역억제제와 항 TNF 치료 및 수술적 치료에도 중등도 이상의 활성도를 보이는 크론병 환자 4명을 대상으로 했고, 자가조혈모세포이식 3개월 후 모든 환자가 임상적 관해에 도달하였으며, 16.5개월의 중간 추적기간 동안 3명의 환자에서 관해가 유지되었다.⁸ 이식관련 사망은 없었다. 크론병에서 조혈모세포이식 치료의 효과에 대한 기전은 아직 명확하지는 않지만, 초기에는 전처치 화학요법에 의한 기존의 자가반응 활동성 림프구의 소멸과 연관된 비특이적 효과가 관여할 것으로 생각되고 후기에 비로소 새롭게 재생 정착된 면역체계에 의해 장기간의 관해 효과가 나타날 것으로 본다. 현재 자가조혈모세포이식 치료의 효과와 기전에 대한 다음 단계의 연구로서, 전향적, 무작위배정 다기관 3상 임상연구인 Autologous Stem Cell Transplantation for Crohn's Disease (ASTIC) 임상시험이 European Crohn's and Colitis Organization (ECCO)와 European Group for Blood and Marrow Transplantation (EBMT)에서 진행되고 있다.

2. 염증성 장질환에서 간엽줄기세포 치료의 적용 및 임상연구

최근 자가면역질환 및 여러 면역염증 관련 난치성 질환에서 간엽줄기세포(mesenchymal stem cell)를 이용한 치료가 염증반응 억제 및 재생 촉진의 효과를 보이면서 많은 관심을 일으키고 있다. 간엽줄기세포를 이용한 치료 개념은 조혈모세포이식 치료와는 다른 개념으로 조혈모세포이식에서 시행하는 전처치 화학요법 없이 간엽줄기세포를 정맥주입하며 주입된 세포의 일부가 손상조직으로 이동하여 여러 인자들의 국소적 측분비(paracrine) 생성과 면역억제에 의해 치료효과를 나타낼 것으로 생각한다. 여러 전임상연구에서 간엽줄기세포는 염증반응을 억제하는 세포로 분화하거나 자체에서 IL-10과 같은 염증억제 인자를 분비하여 항염증효과를 보였고, 손상된 소화관 상피세포의 복구를 촉진하며 새로운 혈관형성도 증가시키는 것으로 알려져 있다.⁹

간엽줄기세포의 임상적용은 골수이식 후 이식편대숙주반응 치료용으로 처음 시작되었고, 비교적 쉽게 분리하여 배양을 통해 증식시킬 수 있고, 골수공여자나 또는 다른 공여자로부터 골수 또는 지방조직 등에서 확보가 가능하며, 정맥주입 치료로서 이식편대숙주반응 환자의 약 94%에서 반응효과를 보였다.^{10,11}

불응성의 염증성 크론병에 대한 골수유래간엽줄기세포의 정맥 주입 치료에 대한 보고로는 동종골수유래 간엽줄기세포를 이용한 2상 임상시험에서 9명 중 3명에서 최소 100 이상의

크론병활동지수(CDAI)의 감소를 보였다.¹² 또한 자가골수유래 간엽줄기세포의 정맥주입을 이용한 1상 임상시험에서는 안정성은 확인하였지만 중증의 염증성 크론병 환자에 대해 뚜렷한 임상적 효과는 보이지 못하였다.¹³

간엽줄기세포는 체외증식이 용이하고, 체내 주입 시 면역이상 반응이 적음을 이용하여 자가간엽줄기세포의 이용에서 동종간엽줄기세포 이용으로 발전하면서 건강인에서 추출된 동종간엽줄기세포를 이용한 치료로서 치료 접근이 더 용이하게 될 것으로 기대된다. 현재 동종간엽줄기세포를 이용하여 중등도 활성 이상의 크론병을 대상으로 한 대규모 무작위, 이중맹검, 위약-대조 3상 임상시험이 진행되고 있다.

3. 지방유래 성체줄기세포를 이용한 난치성 항문누공의 국소치료

지방흡입술은 상대적으로 안전한 시술이고, 흡입된 지방조직에서 채취된 간질세포를 배양 및 증식시켜 자가지방유래 성체줄기세포(*autologous adipose-derived adult stem cell*)를 분리할 수 있다.¹⁴ 이렇게 분리 증식된 세포를 누공의 개구부 주위와 누공 트랙트에 직접 주입함으로써 누공성 크론병의 치료에 시험적으로 이용되고 있다.

이 시술의 첫 문헌보고에서 대상환자는 다른 치료에 반응이 없는 직장-질 누공이 있는 33세 크론병 환자였으며, 누공 내부의 개구부를 봉합하고 지방유래줄기세포를 직장 점막에 주입하였고, 질 후벽 절제 및 질벽 재건 후 1주일 만에 완전 치유되었고, 3개월 추적관찰에도 누공 재발은 없었다.¹⁵ 1상 임상연구로는 누공성 크론병 환자 4명에서 9회의 지방유래줄기세포 국소 주입치료를 시행한 연구가 보고되었고, 3명의 직장-질 누공과 1명의 회음부 누공을 대상으로 한 연구였으며, 3예의 직장-질 누공 중 2예와 회음부 누공 예에서 8주 후 완전 치유된 소견을 보였다.¹⁶

그 후 지방유래줄기세포를 이용한 무작위 2상 임상연구로서 49명의 복합 항문누공 환자를 대상으로 하였고, 그 중 14예는 크론병 환자였으며, 대조군은 fibrin glue 단독 주입, 치료군은 fibrin glue와 함께 지방유래줄기세포 주입치료를 받았다.¹⁷ 전체 환자에서 치료군 24명 중 17명(71%)이 누공폐쇄 소견을 보였고, 대조군 25명에서는 4명(16%)만이 누공폐쇄 효과를 보였다. 크론병 환자만을 대상으로 보면 크론병 환자군의 수가 충분하지 못하여 통계적 유의성은 없었으나 치료군 7명 중 5예에서 누공 치유 소견을 보였고, 대조군은 7명 중 1예에서만 누공 치유 소견을 보였다. 지방유래줄기세포 주입과 연관된 중증의 이상 반응은 없었다. 정맥투여 등의 방법보다 국소치료법이라는 점에서 임상시험상 여러 장점을 기대할 수 있고, 난치성 크론병 항문누공에 대한 더 많은 환자수의 임상시험이 필요한 상태이다.

4. 간질환에서 줄기세포치료의 적용 및 임상연구

소화관에서 줄기세포 치료의 역할과 유사한 점이 있으나 간기능 회복의 측면에서 재생의학적인 면이 더 강조된다고 할 수 있다. 간질환에서는 1) 간경변에서 간섬유화 억제 및 간재생 촉진, 2) 면역관련 간 손상의 억제, 3) 인공간 또는 세포이식을 위한 줄기세포 유래 간세포 증식, 이상 3가지 측면에서 줄기세포 치료의 적용 범위를 고려할 수 있다.

간 손상 및 재생에서 줄기세포의 역할에 대해 여러 전임상 연구가 알려져 있고 아직 작용 기전이나 적절한 세포 조건 등에 대해 알려지지 않은 부분이 많지만 일부 자가골수유래 줄기세포를 이용한 임상연구에서 그 안전성과 일부 효과에 대한 보고가 있다.¹⁸

전이성 간암 및 간암으로 잔여 간기능이 충분치 않아 수술적 절제가 어려운 환자에서 일부 간문맥은 색전술로 폐쇄하고 나머지 분지로 자가 골수 유래 CD133 양성 세포를 주입하였을 때, 줄기세포 주입군에서 간의 부피가 더 빠르게 증가하였고 더 빨리 간 절제 수술을 받을 수 있게 된 보고가 있지만,¹⁹ 환자수가 적고, 대상환자의 나머지 간 실질은 정상 소견이었던 환자들로 간 질환 환자에서의 효과에 대한 연구가 필요하다.

간경변 환자에서 특히 세포군으로 분리되지 않은 자가골수유래 단핵세포를 그대로 주입하는 임상연구 결과에서는 Child's Pugh 점수 호전, 간 섬유화 감소, 간세포 증식 증가 등의 효과를 보여왔다.^{20,21} 향후 해당기전 및 질환별 맞춤 치료를 위해 간엽줄기세포 또는 조혈줄기세포 등 특정 세포군으로 분리하였을 때 그 효과에 대한 비교 연구가 필요하다.

간엽줄기세포 주입치료는 전임상 동물 실험에서 주로 면역억제 및 조절 기능에 의한 효과임을 보여왔지만, 간 재생과 관련된 효과도 일부 보고되고 있다. 1/2상 임상시험 결과로 간경변 환자에서 자가 간엽줄기세포 주입에 의한 효과가 보고되고 있지만 아직 환자수가 적고 대조군 없이 진행된 연구로서 추가적인 연구가 필요하다.²²

세포 주입 방법에서도 일반 정맥주입과 간문맥 또는 간동맥을 통한 간 내 직접 주입 방법이 있으며, 직접 주입에 의한 효과의 우월성은 증명되지 않았지만 정맥주입이 좀 더 안전한 방법으로 보고되고 있다.²³⁻²⁵ 정맥주입 후 주입세포의 간내 정착 기전에 대한 연구와 함께 안전하고 효과적인 주입 경로에 대한 비교연구도 필요한 상태이다.

줄기세포 치료 임상시험에 적합한 환자의 선택 또한 중요하며, 간 이식이 필요한 환자로서 적은 정도의 간재생 및 호전만으로도 효과를 뚜렷이 볼 수 있는 환자가 적절할 것이다. 이상과 같이 줄기세포치료에 대한 많은 시도는 있으나 아직 간손상의 종류와 정도에 따라 줄기세포의 종류를 선택하여 적

용할 수 있는 맞춤형 치료에 이르기까지는 많은 임상연구가 필요하다.

결 론

소화기질환으로서 현재까지 줄기세포 치료의 임상적용에 적당한 대표적인 질환으로는 크론병 또는 간경변 등이 있고, 일부 임상적 효과의 증거가 늘어나고 있다.

면역관련 염증질환에서 이용되어온 자가조혈모세포이식 치료는 염증성 장질환 특히 크론병에서 현재 대규모 3상연구가 진행되고 있으며, 또한 간엽줄기세포를 이용한 치료 역시 대규모 3상연구가 진행되고 있어 그 결과가 향후 염증성 장질환에 대한 임상적 적용에 중요한 영향을 미칠 것으로 생각된다. 간엽줄기세포를 이용한 국소주입치료법도 크론병 등 난치성 복합 항문누공에서 적용할 수 있는 기대되는 치료법이다. 간경변에 대한 골수유래 줄기세포 치료에 대해서도 일부 1/2상 임상시험 결과에서 그 효과가 보고되고 있으며, 기전연구와 함께 대상질환과 사용되는 줄기세포의 종류에 따른 많은 환자를 대상으로 한 연구가 필요한 상태이다. 향후 이러한 줄기세포 치료가 기존의 여러 치료 방법들과 비교되어야 하고, 다양한 형태의 줄기세포 치료법들 간의 비교 연구도 필요한 시점이다.

비록 줄기세포치료법이 기전적으로 흥미롭지만 아직 임상적 적용으로는 해결해야 할 여러 문제점이 있다. 세포치료의 경우 일반적인 약제의 약물동력학적 특성 연구에 비교하여 필요한 세포수, 투여 간격, 세포의 이동 및 분화 등에서 정량적 평가가 쉽지 않다. 또한 이러한 임상시험에 있어서 명확한 임상치료 목표 표적을 정하고, 일정한 세포특성의 세포군을 분리 확보하는 것이 중요하며, 특히 자가 또는 동종 등의 간엽줄기세포의 유래 및 종류를 명확히 정의하고 체외 세포증식 조건 및 임상시험 프로토콜 등을 표준화하여 진행하는 것이 중요하다.

현재까지는 골수 또는 지방 등의 성체조직에서 추출한 여러 특성의 성체줄기세포를 이용하여 염증조절 및 조직재생의 간접적인 효과를 이용하였지만, 줄기세포를 이용한 치료 적용은 여러 측면에서 가능하다. 아직은 실험실 단계이지만 배아 줄기세포 또는 환자의 피부 등 다른 성체세포로부터 유도된 유도만능줄기세포를 이용하여 원하는 장기로의 재분화를 유도하여 간세포 이식, 소장조직 재건 등에 이용할 수 있을 것이다.²⁶⁻³⁰ 환자의 세포에서 유도된 유도만능세포의 경우 배아줄기세포보다 안전할 것으로 생각되지만 조직 내에서 항상성을 유지하며 기능을 할지, 종양 등의 위험성은 없는지 등 추가적인 연구가 필요하다. 그리고 특정 유전질환 환자의 경우, 환자의 다른 세포에서 유도된 유도만능줄기세포를 이용하여 해당

질환 장기로 분화시킴으로써 질환모델을 시험관 수준에서 만들어 병인 및 치료에 대한 연구가 가능할 수 있다.²⁶ 또한 추출된 간엽줄기세포가 종양에도 잘 침윤됨을 이용하여 간엽줄기세포에 유전자 조작에 의한 특이 치료 인자의 발현을 유도하여 간엽줄기세포가 종양에 침윤하여 치료 물질을 발현하여 항종양 효과를 얻을 수 있도록 간엽줄기세포의 특징을 이용한 다양한 치료도 실험실 연구에서 좋은 효과를 보이고 있다.

이상과 같이 현재 임상시험으로서 적용 가능한 줄기세포 종류 및 치료방법의 범위는 아직 극히 일부이며, 더 많은 미개척 분야와 정립되어야 할 연구분야가 남아 있으므로 향후 난치성 소화기질환에 적용될 새로운 치료법의 개발이 기대된다.

REFERENCES

1. Glocker EO, Kotlarz D, Boztug K, et al. Inflammatory bowel disease and mutations affecting the interleukin-10 receptor. *N Engl J Med* 2009;361:2033-2045.
2. Gratwohl A, Passweg J, Bocelli-Tyndall C, et al. Autologous hematopoietic stem cell transplantation for autoimmune diseases. *Bone Marrow Transplant* 2005;35:869-879.
3. van Bekkum DW. Experimental basis of hematopoietic stem cell transplantation for treatment of autoimmune diseases. *J Leukoc Biol* 2002;72:609-620.
4. Drakos PE, Nagler A, Or R. Case of Crohn's disease in bone marrow transplantation. *Am J Hematol* 1993;43:157-158.
5. García-Bosch O, Ricart E, Panés J. Review article: stem cell therapies for inflammatory bowel disease - efficacy and safety. *Aliment Pharmacol Ther* 2010;32:939-952.
6. Craig RM, Traynor A, Oyama Y, Burt RK. Hematopoietic stem cell transplantation for severe Crohn's disease. *Bone Marrow Transplant* 2003;32(Suppl 1):S57-S59.
7. Oyama Y, Craig RM, Traynor AE, et al. Autologous hematopoietic stem cell transplantation in patients with refractory Crohn's disease. *Gastroenterology* 2005;128:552-563.
8. Cassinotti A, Annaloro C, Ardizzone S, et al. Autologous haematopoietic stem cell transplantation without CD34+ cell selection in refractory Crohn's disease. *Gut* 2008;57:211-217.
9. Uccelli A, Mancardi G, Chiesa S. Is there a role for mesenchymal stem cells in autoimmune diseases? *Autoimmunity* 2008;41:592-595.
10. Fang B, Song YP, Liao LM, Han Q, Zhao RC. Treatment of severe therapy-resistant acute graft-versus-host disease with human adipose tissue-derived mesenchymal stem cells. *Bone Marrow Transplant* 2006;38:389-390.
11. Le Blanc K, Frassoni F, Ball L, et al. Mesenchymal stem cells for treatment of steroid-resistant, severe, acute graft-versus-host disease: a phase II study. *Lancet* 2008;371:1579-1586.
12. Onken JE, Gallup D, Hanson J, et al. Successful outpatient treatment of refractory Crohn's disease using adult mesenchymal stem cells. *ACG 2006 Final Program Book* 2006:121.
13. Duijvestein M, Wildenberg ME, Vos AC, et al. S40 Phase I results of intravenous autologous bone marrow derived mesenchymal

- stromal cell treatment in refractory Crohn's disease. *J Crohn's & Colitis Suppl* 2010;4:34.
14. Zuk PA, Zhu M, Mizuno H, et al. Multilineage cells from human adipose tissue: implications for cell-based therapies. *Tissue Eng* 2001;7:211-228.
 15. García-Olmo D, García-Arranz M, García LG, et al. Autologous stem cell transplantation for treatment of rectovaginal fistula in perianal Crohn's disease: a new cell-based therapy. *Int J Colorectal Dis* 2003;18:451-454.
 16. García-Olmo D, García-Arranz M, Herreros D, Pascual I, Peiro C, Rodríguez-Montes JA. A phase I clinical trial of the treatment of Crohn's fistula by adipose mesenchymal stem cell transplantation. *Dis Colon Rectum* 2005;48:1416-1423.
 17. Garcia-Olmo D, Herreros D, Pascual I, et al. Expanded adipose-derived stem cells for the treatment of complex perianal fistula: a phase II clinical trial. *Dis Colon Rectum* 2009;52:79-86.
 18. Houlihan DD, Newsome PN. Critical review of clinical trials of bone marrow stem cells in liver disease. *Gastroenterology* 2008;135:438-450.
 19. Fürst G, Schulte am Esch J, Poll LW, et al. Portal vein embolization and autologous CD133+ bone marrow stem cells for liver regeneration: initial experience. *Radiology* 2007;243:171-179.
 20. Terai S, Ishikawa T, Omori K, et al. Improved liver function in patients with liver cirrhosis after autologous bone marrow cell infusion therapy. *Stem Cells* 2006;24:2292-2298.
 21. Kim JK, Park YN, Kim JS, et al. Autologous bone marrow infusion activates the progenitor cell compartment in patients with advanced liver cirrhosis. *Cell Transplant* 2010;19:1237-1246.
 22. Kharaziha P, Hellström PM, Noorinayer B, et al. Improvement of liver function in liver cirrhosis patients after autologous mesenchymal stem cell injection: a phase III clinical trial. *Eur J Gastroenterol Hepatol* 2009;21:1199-1205.
 23. Couto BG, Goldenberg RC, da Fonseca LM, et al. Bone marrow mononuclear cell therapy for patients with cirrhosis: a Phase 1 study. *Liver Int* 2011;31:391-400.
 24. Salama H, Zekri AR, Bahnassy AA, et al. Autologous CD34+ and CD133+ stem cells transplantation in patients with end stage liver disease. *World J Gastroenterol* 2010;16:5297-5305.
 25. Lyra AC, Soares MB, da Silva LF, et al. Infusion of autologous bone marrow mononuclear cells through hepatic artery results in a short-term improvement of liver function in patients with chronic liver disease: a pilot randomized controlled study. *Eur J Gastroenterol Hepatol* 2010;22:33-42.
 26. Rashid ST, Corbineau S, Hannan N, et al. Modeling inherited metabolic disorders of the liver using human induced pluripotent stem cells. *J Clin Invest* 2010;120:3127-3136.
 27. Sullivan GJ, Hay DC, Park IH, et al. Generation of functional human hepatic endoderm from human induced pluripotent stem cells. *Hepatology* 2010;51:329-335.
 28. Jozefczuk J, Prigione A, Chavez L, Adjaye J. Comparative analysis of human embryonic stem cell and induced pluripotent stem cell-derived hepatocyte-like cells reveals current drawbacks and possible strategies for improved differentiation. *Stem Cells Dev* 2011;20:1259-1275.
 29. Inamura M, Kawabata K, Takayama K, et al. Efficient generation of hepatoblasts from human ES cells and iPS cells by transient overexpression of homeobox gene HEX. *Mol Ther* 2011;19:400-407.
 30. Spence JR, Mayhew CN, Rankin SA, et al. Directed differentiation of human pluripotent stem cells into intestinal tissue in vitro. *Nature* 2011;470:105-109.