

비후각 상피의 신경 생성과 조절

가톨릭대학교 의과대학 은평성모병원 이비인후과학교실

김 지 선 · 김 병 국

Neurogenesis and Regulation of Olfactory Epithelium

Ji-Sun Kim, MD and Byung Guk Kim, MD, PhD

Department of Otorhinolaryngology-Head and Neck Surgery, Eunpyeong St. Mar's, College of Medicine,
The Catholic University of Korea, Seoul, Korea

The olfactory epithelium is capable of structural and functional recovery after injury through neurogenesis. Neurogenesis occurs via stem cells in the olfactory epithelium. Horizontal basal cells and globose basal cells in the basal layer of the epithelium have the characteristics of stem cells and progenitor cells of olfactory neurons. In order for the horizontal basal cells and globose basal cells to differentiate into olfactory neurons, distinct transcriptional factors are required at each stage. These transcription factors inhibit or synergize with each other or cells at each differentiation stage, regulating olfactory neurogenesis. Recently, the regulation of neurogenesis and development through epigenetic controls that change gene expression without changing the gene sequence have been studied. Studies of olfactory epithelium have helped to elucidate complex neurological systems including spinal cord and brain. In particular, features of neurogenesis will lead to medical advances in the treatment of central nervous diseases, which until this time have been considered impossible.

KEY WORDS: Neurogenesis · Olfactory epithelium · Olfactory neural stem cell · Basal cell · Transcription factor.

서 론

신경 생성(neurogenesis)은 오랜 기간 후각 상피의 특징으로 생각되어 왔다. 실제 후각 상피는 신경 생성을 통해 후각을 잃을 정도의 심한 손상을 받은 후에라도 구조적, 기능적 회복이 가능하다. 독성 물질 또는 화학 물질에 대한 노출로 인해 정상 후각 상피 세포의 손상 및 퇴화가 발생하게 되면 수일에서 수주 내에 남아있는 일부 기저 세포군에서 후각 상피를 증식 및 분화시킬 전구 물질들이 생성된다.¹⁾ 후각 신경 세포가 후각 상피에서 시작되고 후각 상피가 손상된 후 회복될 수 있다는 사실은 후각 상피 내에 신경 줄기세포가 존재함을 의미한다. 후각계는 이 신경 생성이라는 특징으로 인해 인

간의 신경계 중에서 가장 끊임없이 가변하는 영역으로 여겨지며, 이러한 과정은 심지어 노년기에서도 일어난다고 밝혀져 있다.²⁾ 고령화 사회와 함께 신경퇴행성질환의 관심이 높아진 현 시점에서, 노년기에서도 신경 생성이 일어나는 후각계에 대한 연구가 더욱 활발히 이루어질 것으로 생각된다. 진행될 연구들의 주된 관심 주제는 후각 신경 줄기세포가 될 것이고 실제 이와 관련된 기초 및 임상 연구들이 쏟아지고 있다. 최근에는 후각 신경 줄기세포가 후각 신경세포로 되기까지의 과정 중에 있는 대부분의 세포가 규명되었다.

본 종설에서는 후각 신경 생성과 그 기전에 대해 고찰하고, 그와 관련된 대표적인 연구들을 소개하고자 한다.

논문접수일: 2018년 10월 4일 / 수정완료일: 2018년 12월 3일 / 심사완료일: 2018년 12월 26일

교신저자: 김병국, 03312 서울 은평구 통일로 1021 가톨릭대학교 의과대학 은평성모병원 이비인후과학교실

Tel: +82-2-2030-4559, Fax: +82-2-2030-2833, E-mail: entkbg@gmail.com

후각 상피의 세포 구성

후각 상피는 지지세포(supporting cells), 후각신경(olfactory sensory neurons), 기저세포(basal cells)를 포함하는 세포구획을 가진 거짓층원주상피(pseudo-stratified columnar epithelium)이다(Fig. 1). 후각 상피의 최상층에는 지지세포와 다양한 미세융모세포(microvillar cell)가 있고, 중간층에는 성숙한 후각 신경세포와 미성숙한 후각 신경세포가 존재한다. 기저층과 좀 더 가까운 곳에 위치한 미성숙한 후각 신경세포는 축삭 연장을 포함한 성숙화 과정을 거쳐 상층의 성숙 후각 신경세포층에 위치하게 된다. 성숙 후각 신경 세포는 olfactory marker protein(OMP)을 포함한 성숙 신경 표지자들을 발현하고 성인 후각 상피의 75~80% 부피를 차지한다.³⁾ 비강 쪽으로 성숙 후각 신경세포의 10~20개의 부동 섬모가 위치하고 섬모막에 발현된 수용체에 후각 물질이 결합되면 세포 내 신호 전달 연쇄반응이 시작된다. 후각 신경 세포의 축삭은 기저부 쪽으로 후각 상피의 기저판(basal lamina)을 지나게 되고 신경 섬유속(fascicles)은 사상판(cribriform plate)을 지나 후구(olfactory bulb)에서 시냅스를 이룬다.⁴⁻⁶⁾

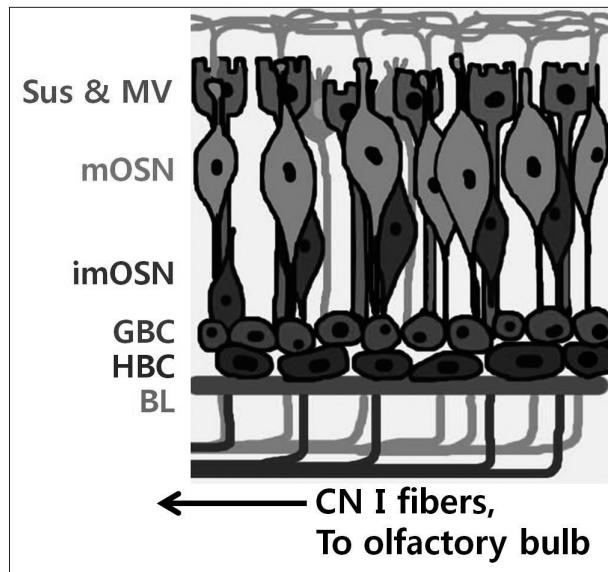


Fig. 1. Schematic illustration of the olfactory epithelium. Olfactory epithelium (OE) is a pseudostratified neuroepithelium, housing the cell bodies of mature olfactory sensory neurons (mOSN), as well as immature neurons (imOSN) produced from basal stem cells. Two populations of stem and progenitor cells, the globose basal cells (GBC) and the horizontal basal cells (HBC), support self-renewal of the OE, replacing neurons as needed. Glia-like sustentacular (Sus) and sensory microvillar (MV) cells are situated apically. Axons from OSNs exit the base of the OE and their fascicles project as the first cranial nerve (CN I) (Slightly modified from reference#1).

후각 상피의 기저층에는 기저세포가 존재하고 형태학적으로 수평 기저세포(horizontal basal cells)와 구상 기저세포(globose basal cells)로 구분된다. 이 두 가지 세포는 후각 상피의 재생과 연관 있으며 후각 신경의 줄기세포 및 전구세포의 특징을 나타낸다.⁷⁾

후각 상피의 줄기세포 관련 연구

조직에 상주하는 성체 줄기세포는 일반적으로 자가재생력(self-renewal)이 있는 집단으로, 조직의 모든 세포 유형이 될 수 있는 다능성을 가지고 있다. 이들은 또 다른 줄기세포를 만들기도 하고, 자가재생력을 잃고 특정 세포 계통으로 분화 가능한 자손세포(daughter cell)인 다능성 전구세포(multipotent precursors)와 이행 증폭세포(transit amplifying cells)가 되기도 한다.

여러 연구들에서 유전적으로 표지된 구상 기저세포와 그 자손세포를 분석한 결과, 구상 기저세포가 후각 신경세포로 분화할 수 있음을 확인하였다.⁸⁻¹¹⁾ 이후 형광 세포 분리법(fluorescence-activated cell sorting)으로 손상되지 않은 정상 마우스 후각 상피에서 구상 기저세포를 선택적으로 분석하였더니 구상 기저세포의 자손세포에는 자가 구상 기저세포, 후각 신경세포, 지지세포, 보우만 샘 및 관 세포와 심지어 호흡 원주 상피세포까지 포함되었다.¹²⁾

후각 상피세포에 대한 조직학적, 정량적 분석을 통해 수평 기저세포의 위치에 줄기세포가 존재한다고 제안한 연구들이 있었지만, 이들은 수평 기저세포가 줄기세포임을 명확히 증명하지 못하였다.¹³⁻¹⁵⁾ 유전학적으로 표지된 세포에 대한 계통 추적이 가능해지면서부터 수평 기저세포의 신경 줄기세포로서의 역할이 명확히 규명되었는데, 여기에 수평 기저세포가 keratin-5(Krt5)를 발현하는 특징이 이용되었다. Tamoxifen을 투여하였을 때에 Krt5를 발현하는 세포로 전사되는 LacZ 유전자를 가진 형질전환 마우스를 이용하였고, methyl bromide로 후각 상피 손상을 일으킨 마우스에게 Tamoxifen을 투여하였더니 Krt5 발현 세포가 후각 신경세포와 심지어 지지세포 혹은 미세융모세포 같은 후각 상피의 비신경세포에도 존재함을 확인하였다.¹⁶⁾ 이는 수평 기저세포가 후각 상피의 모든 세포로 분화될 수 있음을 의미하였다. 이와 비슷한 다른 연구에서는 후구절제술(olfactory bulbectomy)을 시행 받은 마우스를 대상으로 Krt5 양성 수평 기저세포의 전달 유전자를 조사하였다.¹⁷⁾ 특징적인 점은 앞의 연구들에서 화학적 손상 또는 후구절제술 후 수평 기저세포가 모든 종류의 상피세포로 분화되는 것은 확인하였지만, 후각상피에

손상이 가해지지 않은 상태에서는 상피세포 중 아주 일부만이 수평 기저세포에서 유래된다는 것이었다. 즉 심각한 손상을 받은 상태가 아니라면 후각 신경 재생에 수평 기저세포가 반드시 줄기세포의 역할을 하지는 않는 것이다. 정상 마우스의 후각상피를 이용한 다른 연구에서는 정상 후각 상피에서 분리된 수평 기저세포는 줄기세포의 특성이 부족하였다.¹²⁾ 또한 수평 기저세포에 손상유도 후각 신경세포 재생 (lesion-induced neuronal regeneration)을 위한 분화 신호를 수집하는 특유의 섬모가 있음이 밝혀졌다.¹⁸⁾

최근의 연구들은 구상 기저세포와 수평 기저세포, 둘 다 후각상피의 줄기 세포임을 증명하였다. 일부 구상 기저세포들은 매우 느린 세포 주기를 보이는데 이것은 자가재생이 가능한 특징적인 줄기세포능(stemness) 중의 하나이다.¹⁹⁾ 앞에서 소개한 연구들을 종합해보면, 구상 기저 줄기세포는 후각 상피의 손상 후 신경 재생 외에 정상 후각상피 상태에서도 활성화 되어있고, 줄기세포, 다능성 전구세포 및 중간 신경세포를 포함한 다양한 단계의 혼합된 집단으로 존재하면서 재빠르게 후각 신경 줄기세포의 역할을 수행한다.²⁰⁾²¹⁾ 반면 수평 기저세포는 평상시에는 줄기세포로서의 역할을 하지 못하지만 후각상피에 손상이 발생하였을 때 활성화 과정을 거쳐 모든 후각 상피세포로 분화되는 다능성을 가지게 된다.¹⁸⁾ 수평 기저세포와 구상 기저세포, 두 세포 모두 신경 줄기 세포의 전형적인 세포 표지자인 Pax6(Paired box 6)와 Sox2(SRY related HMG box 2)가 양성이라는 점, 또한 수평 기저세포와 구상 기저세포의 중간 형태의 세포가 존재하고 methyl bromide에 의한 후각 상피 병변 유도로 발현되는 항원이 유사하다는 점¹⁹⁾²²⁾²³⁾ 등이 두 세포 모두 줄기 세포로서의 역할을 하고 있고 두 세포간에도 서로 영향을 주고 받는다는 것을 알려준다.

후각 신경의 재생과정

독성 물질, 물리적 자극 등과 같은 외인성 요인으로 후각 상피 및 후구의 손상이 발생하면 기저 전구세포와 기저세포에서 분화가 자극된다. 호르몬, 성장인자, 시냅스 공간 등의 내인성 요인들에 의해서도 신경세포의 성숙 및 생존이 조절된다.¹⁾ 미성숙 신경세포의 밀도가 높아지면 기저세포 분화는 억제되고, 상피층, 고유관 및 후구에서 발생되는 많은 측분비(paracrine) 및 자가분비(autocrine)되는 신호들이 관여하며 최종적으로 성숙 신경세포가 될 일부 세포가 선택된다. 한번 성숙된 후각 신경세포는 손상되기 전까지는 계속 살아서 기능을 한다.²⁴⁾

후각 신경 줄기세포인 구상 기저세포와 수평 기저세포가 후각 신경세포로 분화되기 위해서는 각 단계별 특징적인 전사 인자(transcriptional factor)가 필요하다. 먼저 후각 신경 줄기세포는 Pax6, Sox2, FoxG1(Forkhead box protein G1) 등의 전사 인자로 인해 후각 신경세포로 분화하기 위한 Sox2/Pax6 양성 전구세포(Sox2/Pax6+progenitors)가 된다.¹⁹⁾²⁵⁾²⁶⁾ 그 다음 단계인 다능성 전구세포(multipotent precursors), 신경 이행 증폭세포(neuron-committed transit amplifying cells), 중간 전구세포(intermediate precursors)가 차례로 되기 위해서는 Mash1(Mammalian Achaete Scute Homolog 1), Ngn1(Neurogenin 1), NeuroD1(Neural Differentiation 1) 등과 같은 전사 인자가 필요하다.²⁷⁻²⁹⁾ 중간 전구세포는 Lhx2 (LIM homeobox 2), Cux2(Cut-like homeobox 2) 등의 전사 인자를 통해 한번 또는 두 번의 세포주기를 거치면 미성숙 후각 신경세포로 분화되고,⁹⁾³⁰⁾ 이들은 역시 특정 전사인자로 인해 후각상피의 최상층과 기저층에 각각 수상돌기 및 축삭 연장을 하면서 성숙한 후각 신경세포가 된다. 이러한 일련의 후각 신경생성 과정은 미성숙/성숙 후각 신경세포의 비율에 따라 조절되고, 이는 STAT3(signal transducer and activator of transcription 3), NFI (nuclear factor I)와 같은 전사 인자들이 후각 신경의 성숙을 억제시키는 방법으로 일어난다.³¹⁾³²⁾ 각 분화 단계에 맞는 특징적인 전사 인자들이 활성화되어야만 후각 신경생성이 완성되는 것이다. 만약 Sox2/Pax6 양성 전구세포에서 신경생성 전사 인자가 아닌 Hes1 (Hairy and enhancer of split), Hes5와 같은 비신경세포 관련 전사 인자가 활성화되면 전구세포는 신경계통 세포로 분화되는 과정이 차단되고 지지세포나 보우만샘 또는 미세융모 세포로 되는 비신경세포 분화가 일어나게 된다.³³⁾³⁴⁾ 이 또한 각각의 최종 세포 완성을 위해서는 특징적인 전사 인자가 필요하다(Fig. 2).

후각 신경 생성의 조절

줄기세포가 후각 신경세포가 되기까지 필요한 다양한 단백질 전사 인자들이 서로를 통제하거나 상승작용을 하면서 후각 신경생성이 조절된다. 후각 신경생성의 전사 조절은 배아부터 출생 후 성인이 되기까지 일생 동안 유사하게 일어난다.³⁵⁾ 줄기세포의 자가증식 및 생존을 조절하는 전사 인자들은 결정적인 순간에 적절한 세포를 만들어내는데, 특히 Sox2와 Pax6는 후각 상피에서 신경 계통 다능성 줄기세포를 유지하기 위한 필수적인 전사 인자로 후각 상피를 넘어 전체 신경계의 발아 영역(germinal zones)에서도 중요한 전

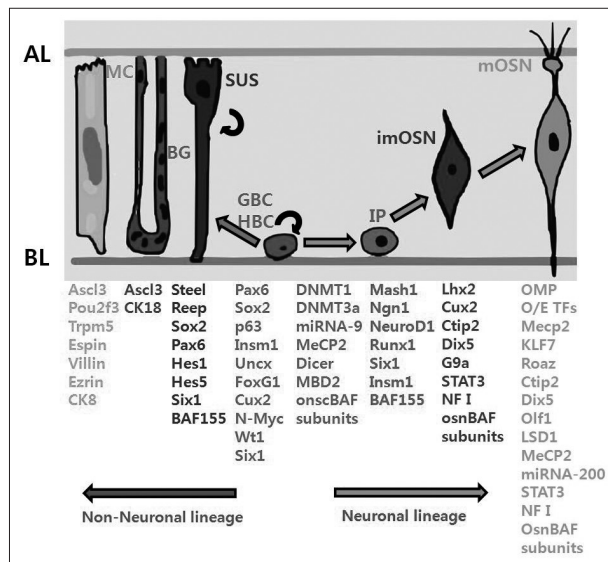


Fig. 2. Transcriptional regulation of cell specification in the olfactory epithelium. Progenitors including horizontal basal cells (HBCs) and globose basal cells (GBCs) require transcription factors (TFs) marked in green to be able to proliferate and survive. The neuronal lineage pathway begins with the expression of proneural TFs (such as Mash1 and Ngn1). Intermediate progenitors (IP) then differentiate under the control of differentiation TFs (such as Lhx2) to become immature olfactory sensory neuron (imOSN). imOSN subsequently undergo maturation by extension toward the apical (AL) and basal layer (BL) under the control of maturation TFs (such as OMP and O/E) to become mature sensory neurons (mOSN). Sox2/Pax6+progenitors can also choose a non-neuronal path to generate sustentacular (SUS) cells under the regulation of differentiation/maturation TFs (such as Steel and Hes1). Other non-neuronal derivatives of Sox2/Pax6+progenitors include Bowman's glands (BGs) and microvillar cells (MCs) specified by TFs marked in deep and light green respectively (Slightly modified from reference #44).

사 인자이다. 일반적으로 중추 신경계에서 Sox2를 발현하는 세포는 초기 전구세포 또는 줄기세포로 여겨진다.³⁶⁾ Sox2 발현 세포는 활발히 분열 중인 후각 상피의 상부층과 기저층에서 확인되고, 신경 계통 세포의 생성이 방해 받으면 Sox2의 과발현이 일어난다.³⁵⁾ Pax6 역시 후각 상피생성 과정에서 빠질 수 없는 전사 인자로, Pax6 변이 동물 모델에서는 코 기원 판(nasal placodes)이 생성되지 않는 모습을 보였다.³⁷⁾ Sox2와 Pax6는 서로 후각 상피에서 다능성 전구세포군의 증식 및 분화 균형을 조절하는 전사 조절 네트워크를 구성한다고 추정된다.

신경 생성 과정에서 Sox2/Pax6 양성 전구세포가 신경세포로 되는 운명으로 결정될 때에 Mash1이라는 또 다른 중요한 전사 인자가 발현되는데, 이는 신경의 정체성을 가지기 위한 분자 및 세포 프로그램을 개시시키는 역할을 한다.²⁷⁾³⁸⁾ 즉 Mash1 양성 전구세포들(Mash1+progenitors)은 신경세포로 분화하게 되는데, Mash1을 소실 시키면 후각 신경세포가 줄어들고 대신 지지세포의 비율이 높아져 후각상피가 얇아

지게 된다.³⁹⁾ Mash1 양성 전구세포는 Ngn1이라는 단백질의 발현을 통해 후각 신경세포로 분화된다. Ngn1 양성 세포(Ngn1+cells)는 중간 신경 전구세포로, 이 Ngn1의 변이 마우스는 Mash1의 발현에 문제가 없어도 후각 신경세포의 수가 현저히 감소하는 양상을 보였다.⁴⁰⁾

후각 신경세포로서 기능을 할 수 있도록 성숙화 과정에서 중요한 전사 인자들을 O/E(Olf/Ebf)라고 명칭한다. 성숙 후각 신경세포의 표지자로 알려진 OMP, Golf, OcNc, ACIII 등에는 O/E 전사 인자들의 결합부위가 풍부하게 존재하고, O/E 전사 인자들은 신경 성숙화와 기능 활성화를 위한 이러한 표지자들의 발현을 증가시키는 역할을 한다.⁴¹⁾⁴²⁾ NF I는 신경 성숙화와 관련된 유전자를 억제하는 인자로, 만약 OMP의 NF I 결합부위에 변이가 생기면 O/E 전사 인자들의 활성이 증가된다. 즉 O/E 전사 인자들과 NF I는 서로 길항 작용을 한다.³²⁾⁴³⁾

전사 인자를 통한 조절과는 다른 개념으로, 유전자 서열의 변화 없이 유전자 발현을 변화시키는 염색질 재구성(chromatin remodeling), 히스톤 변형(histone modification) 및 DNA 메틸화(methylation)와 같은 후성 유전학(epigenetic)적 방법을 통해서도 신경의 생성 및 발달이 조절된다(Table 1).⁴⁴⁾ 염색질 리모델러(chromatin remodelers)는 염색질의 구조를 응축된 상태에서 전사가 일어날 수 있는 탈응축 상태로 만든다. 이러한 염색질 리모델러는 전사 과정을 유지시키는 중요한 조절자 역할을 하는데, 일부 신경 질환은 이러한 염색질 리모델러의 장애로 발생하였다고 알려져 있다.⁴⁵⁾⁴⁶⁾ 후각 상피의 발달에 중요한 역할을 하는 염색질 리모델러로 CHD7(Chromodomain helicase DNA-binding protein 7)과 BAF(BRG1/BRM-associated factor) 복합체가 있다.⁴⁷⁾ 예를 들어 CHD7 변이 동물에서는 후각 신경 줄기세포의 분화에 문제가 생겨 후각 신경세포가 줄어들고 후구의 크기가 작아진다.⁴⁸⁾ CHD7의 변이는 CHARGE 증후군의 대표적인 원인으로 이는 CHARGE 증후군 환자들의 선천적 후각 기능 장애의 원인으로도 추정된다. 또 다른 후성 유전학적 신경 생성 조절 기전인 DNA 메틸화로 인한 유전자 침묵(gene silencing)은 신경 줄기세포의 분화 과정에서 필수적인 세포 현상으로, DNMTs(DNA methyltransferases)가 이 과정을 매개한다. DNMT1은 분화 중인 후각 신경 전구세포에 의해 유도되고 점진적으로 신경 생성을 제한하게 된다.⁴⁹⁾

알아본 바와 같이 후각 신경 생성 과정에서 세포의 증식, 분화, 생존 및 사멸을 조절하기 위해서는 다수의 신호 전달 경로에서 작동하는 다수의 요인들이 필요하다. 후각 상피와 고유층의 모든 세포들과 그들의 전사에 영향을 미치는 요인

Table 1. Studies of epigenetic factors in olfactory epithelium development

Factor	Gene family	Mutant/model	Cell type	Phenotype
BAF155	BAF complex	cKO	oNSCs, mOSNs	Reduced oNSC proliferation and differentiation
BAF170	BAF complex	cKO	mOSNs	Reduced OSN axonogenesis and maturation
CHD7	Chromodomain	Partial KO	ONSCs, OSN precursor cells	Reduced number of OSNs, disorganized OE ultrastructure
LSD1	Histone demethylase	KO	OSN	Loss of OR expression, failed OSN maturation
DNMT1	DNMT	KD	OE progenitors, OSN	Increased neuronal differentiation
DNMT3a	DNMT	KO, KD	OE progenitors	Disabled odorant-dependent gene activation in OSNs
miRNA-9	miRNA	KD	oNSCs, IPs, imOSNs, mOSNs	Impaired OSN differentiation and axonal targeting
miR-183	miRNA	KO	OE progenitors	Reduced number of mOSNs, irregular OSN morphology, reduced density of OSN dendritic knobs

cKO: conditional knock-out, dKO: double knock-out, cOE: conditional overexpression, KD: knock-down, OE: olfactory epithelium, oNSCs: olfactory neural stem cells, IPs: intermediate progenitors, im: immature, m: mature, OSNs: olfactory sensory neurons, OR: olfactory receptor (Slightly modified from reference#44)

들은 각자 신경세포로의 분화 및 생존에 관여하여 후각 신경세포의 수를 유지하는 역할을 수행한다.²⁴⁾

임상적 응용

후각 점막은 후각 기능에 영향을 미치지 않고도 표본 채취가 가능하여 후각 줄기 및 신경 전구세포, 후각 신경에 대한 연구들이 가능하다.⁵⁰⁻⁵³⁾ 후각 신경생성에 대한 연구를 통해 후각 상피에서 기원하는 후각 신경모세포종이 다능성 기저 줄기세포에서 기원하였을 수 있음을 확인하였다.²⁾ 또한 손상된 척수 및 뇌 질환에 대한 임상적 응용을 가능하게 하였다. 자가 후각 덮개세포(Olfactory ensheathing cells)를 손상된 척수에 이식한 임상시험들이 있다.⁵⁴⁻⁵⁶⁾ 후각 덮개세포가 척수 기능을 회복시키는 기전은 성장인자 제공, 직접적인 물리적 접촉, 축삭 발아 자극, 신경 수초화(myelination) 등으로 생각된다.⁵⁷⁻⁵⁹⁾ 후각 덮개세포 외에 후각 상피에는 앞에서 언급되었던 신경 재생에 기여하는 다양한 종류의 줄기 및 전구세포들이 있다. 나이가 들수록 후각 신경의 섬유화, 호흡상피로의 교체, 구상 기저세포의 부재 등으로 후각 기능 저하가 오게 되지만, 수평 기저세포는 일정량 유지되는 것으로 알려져 있다.⁶⁰⁾ 이 수평 기저세포를 활성화시키는 것이 잠재적인 치료 전략이 될 것이고, 생체 외에서 수평 기저세포를 다능성 세포 계통으로 분화시켜 자가 이식하는 연구들이 진행될 것이라 예상된다.⁶¹⁾

알츠하이머와 파킨슨 병 환자의 후각 점막에서 β -amyloid 축적과 tau 양성 신경돌기 같은 퇴행성 질환의 특징적인 조직학적 변화가 관찰되었고 이는 후각 기능 장애로 나타

났다.⁶²⁻⁶⁵⁾ 이외에도 조현병(schizophrenia) 환자의 후각 신경의 성숙/미성숙세포 구성 비율은 정상군과는 차이를 확인하였다.⁶⁶⁾ 이처럼 뇌 질환의 질병특이적인 변화들이 후각 점막에서 나타날 수 있으며, 후각 점막을 이용하여 중추신경계에 미치는 질환의 영향에 대해 세포 및 유전자 차원에서 연구할 수 있다. 후각 점막의 세포 대사산물 및 유전자의 단백질에 대한 연구를 통해 뇌 질환의 치료법을 개발하게 될 날이 올 것이라 예상된다.

결론

후각 상피는 후각 신경이 주를 이루는 세포 집단을 통해 자체의 미세 환경을 생성, 유지 및 조절할 수 있음을 확인하였고, 이 과정에는 여러 전사인자들이 필요하였다. 또한 염색질 리모델러 및 DNA 메틸화와 같은 후성 유전학적 방법들이 관여하여 후각 신경생성을 위한 유전자 발현 및 후각 상피의 분화가 조절됨이 최근의 연구들에서 밝혀졌다. 그러나 아직까지는 후성 유전 인자들이 어떻게 전사 인자 및 신호 전달 경로와 상호작용 하는지는 알려져 있지 않다. 신경생성에 관여하는 전사 인자들 외에 이러한 후성 유전 인자들에 대한 정확한 역할과 기전이 밝혀지게 된다면 후각 신경세포의 증식, 분화, 성숙에 대한 이해도 완전해질 것이다. 그동안의 후각 상피의 신경생성과 관련된 연구들을 통해 척수나 뇌와 같은 복잡한 구조의 신경을 이해하는 데에 도움이 되어왔다. 앞으로는 유전자 편집과 단일 세포 분석과 같은 유전자 기술이 적용되어 후각 신경생성에 대해 좀더 밝혀질 것으로 예상되고, 더불어 인간의 전체 신경계의 발달 및 재

생에 대해 알게 될 날이 올 것이라 기대된다.

중심 단어 : 신경 생성 · 후각 상피 · 후각 신경 줄기세포 ·
기저세포 · 전사 인자.

REFERENCES

- Choi R, Goldstein BJ. Olfactory epithelium: Cells, clinical disorders, and insights from an adult stem cell niche. *Laryngoscope Invest Otolaryngol* 2018;3:35-42.
- Holbrook EH, Wu E, Curry WT, Lin DT, Schwob JE. Immunohistochemical characterization of human olfactory tissue. *Laryngoscope* 2011;121:1687-701.
- Farbman AI, Margolis FL. Olfactory marker protein during ontogeny: immunohistochemical localization. *Dev Biol* 1980;74:205-15.
- Ronnett GV, Moon C. G proteins and olfactory signal transduction. *Annu Rev Physiol* 2002;64:189-222.
- De Lorenzo AJ. Electron microscopic observations of the olfactory mucosa and olfactory nerve. *J Biophys Biochem Cytol* 1957;3:839-50.
- Frisch D. Ultrastructure of mouse olfactory mucosa. *Am J Anat* 1967;121:87-120.
- Schwob JE. Neural regeneration and the peripheral olfactory system. *Anat Rec* 2002;269:33-49.
- Caggiano M, Kauer JS, Hunter DD. Globose basal cells are neuronal progenitors in the olfactory epithelium: a lineage analysis using a replication-incompetent retrovirus. *Neuron* 1994;13:339-52.
- Calof AL, Chikaraishi DM. Analysis of neurogenesis in a mammalian neuroepithelium: proliferation and differentiation of an olfactory neuron precursor in vitro. *Neuron* 1989;3:115-27.
- Goldstein BJ, Schwob JE. Analysis of the globose basal cell compartment in rat olfactory epithelium using GBC-1, a new monoclonal antibody against globose basal cells. *J Neurosci* 1996;16:4005-16.
- Schwob JE, Huard JM, Luskin MB, Youngentob SL. Retroviral lineage studies of the rat olfactory epithelium. *Chem Senses* 1994;19:671-82.
- Chen X, Fang H, Schwob JE. Multipotency of purified, transplanted globose basal cells in olfactory epithelium. *J Comp Neurol* 2004;469:457-74.
- Mackay-Sim A, Kittel P. Cell dynamics in the adult mouse olfactory epithelium: a quantitative autoradiographic study. *J Neurosci* 1991;11:979-84.
- Mahanthappa NK, Schwarting GA. Peptide growth factor control of olfactory neurogenesis and neuron survival in vitro: roles of EGF and TGF-beta s. *Neuron* 1993;10:293-305.
- Satoh M, Takeuchi M. Induction of NCAM expression in mouse olfactory keratin-positive basal cells in vitro. *Brain Res Dev Brain Res* 1995;87:111-9.
- Leung CT, Coulombe PA, Reed RR. Contribution of olfactory neural stem cells to tissue maintenance and regeneration. *Nat Neurosci* 2007;10:720-6.
- Iwai N, Zhou Z, Roop DR, Behringer RR. Horizontal basal cells are multipotent progenitors in normal and injured adult olfactory epithelium. *Stem Cells* 2008;26:1298-306.
- Joiner AM, Green WW, McIntyre JC, Allen BL, Schwob JE, Martens JR. Primary Cilia on Horizontal Basal Cells Regulate Regeneration of the Olfactory Epithelium. *J Neurosci* 2015;35:13761-72.
- Guo Z, Packard A, Krolewski RC, Harris MT, Manglapus GL, Schwob JE. Expression of pax6 and sox2 in adult olfactory epithelium. *J Comp Neurol* 2010;518:4395-418.
- Schwob JE. Restoring olfaction: a view from the olfactory epithelium. *Chem Senses* 2005;30 Suppl 1:i131-2.
- Goldstein BJ, Fang H, Youngentob SL, Schwob JE. Transplantation of multipotent progenitors from the adult olfactory epithelium. *Neuroreport* 1998;9:1611-7.
- Suzuki J, Sakurai K, Yamazaki M, Abe M, Inada H, Sakimura K, et al. Horizontal Basal Cell-Specific Deletion of Pax6 Impedes Recovery of the Olfactory Neuroepithelium Following Severe Injury. *Stem Cells Dev* 2015;24:1923-33.
- Schwob JE, Youngentob SL, Mezza RC. Reconstitution of the rat olfactory epithelium after methyl bromide-induced lesion. *J Comp Neurol* 1995;359:15-37.
- Alan MS, James SJ, James ES. Neurogenesis in the Adult Olfactory Epithelium. In: Doty RL editor. *Handbook of Olfaction and Gustation*. 3rd ed. John Wiley & Sons;2015.
- Packard AI, Lin B, Schwob JE. Sox2 and Pax6 Play Counteracting Roles in Regulating Neurogenesis within the Murine Olfactory Epithelium. *PLoS One* 2016;11:e0155167.
- Duggan CD, DeMaria S, Baudhuin A, Stafford D, Ngai J. Foxg1 is required for development of the vertebrate olfactory system. *J Neurosci* 2008;28:5229-39.
- Gordon MK, Mumm JS, Davis RA, Holcomb JD, Calof AL. Dynamics of MASH1 expression in vitro and in vivo suggest a non-stem cell site of MASH1 action in the olfactory receptor neuron lineage. *Mol Cell Neurosci* 1995;6:363-79.
- Shaker T, Dennis D, Kurrasch DM, Schuurmans C. Neurog1 and Neurog2 coordinately regulate development of the olfactory system. *Neural Dev* 2012;7:28.
- Packard A, Giel-Moloney M, Leiter A, Schwob JE. Progenitor cell capacity of NeuroD1-expressing globose basal cells in the mouse olfactory epithelium. *J Comp Neurol* 2011;519:3580-96.
- Berghard A, Hagglund AC, Bohm S, Carlsson L. Lhx2-dependent specification of olfactory sensory neurons is required for successful integration of olfactory, vomeronasal, and GnRH neurons. *Faseb J* 2012;26:3464-72.
- Yu Y, Ren W, Ren B. Expression of signal transducers and activator of transcription 3 (STAT3) determines differentiation of olfactory bulb cells. *Mol Cell Biochem* 2009;320:101-8.
- Behrens M, Venkatraman G, Gronostajski RM, Reed RR, Margolis FL. NFI in the development of the olfactory neuroepithelium and the regulation of olfactory marker protein gene expression. *Eur J Neurosci* 2000;12:1372-84.
- Cau E, Gradwohl G, Casarosa S, Kageyama R, Guillemot F. Hes genes regulate sequential stages of neurogenesis in the olfactory epithelium. *Development* 2000;127:2323-32.
- Wittmann W, Iulianella A, Gunhaga L. Cux2 acts as a critical regulator for neurogenesis in the olfactory epithelium of vertebrates. *Dev Biol* 2014;388:35-47.
- Donner AL, Episkopou V, Maas RL. Sox2 and Pou2f1 interact to control lens and olfactory placode development. *Dev Biol* 2007;303:784-99.
- Sarkar A, Hochedlinger K. The sox family of transcription factors: versatile regulators of stem and progenitor cell fate. *Cell Stem Cell* 2013;12:15-30.
- Collinson JM, Quinn JC, Hill RE, West JD. The roles of Pax6 in the cornea, retina, and olfactory epithelium of the developing mouse embryo. *Dev Biol* 2003;255:303-12.
- Krolewski RC, Packard A, Jang W, Wildner H, Schwob JE. Ascl1 (Mash1) knockout perturbs differentiation of nonneuronal cells in olfactory epithelium. *PLoS One* 2012;7:e51737.
- Murray RC, Navi D, Fesenko J, Lander AD, Calof AL. Widespread defects in the primary olfactory pathway caused by loss of Mash1 function. *J Neurosci* 2003;23:1769-80.
- Cau E, Casarosa S, Guillemot F. Mash1 and Ngn1 control distinct

- steps of determination and differentiation in the olfactory sensory neuron lineage. *Development* 2002;129:1871-80.
- 41) Kudrycki K, Stein-Izsak C, Behn C, Grillo M, Akeson R, Margolis FL. Olf-1-binding site: characterization of an olfactory neuron-specific promoter motif. *Mol Cell Biol* 1993;13:3002-14.
 - 42) Lee AC, He J, Ma M. Olfactory marker protein is critical for functional maturation of olfactory sensory neurons and development of mother preference. *J Neurosci* 2011;31:2974-82.
 - 43) Baumeister H, Gronostajski RM, Lyons GE, Margolis FL. Identification of NFI-binding sites and cloning of NFI-cDNAs suggest a regulatory role for NFI transcription factors in olfactory neuron gene expression. *Brain Res Mol Brain Res* 1999;72:65-79.
 - 44) Sokpor G, Abbas E, Rosenbusch J, Staiger JF, Tuoc T. Transcriptional and Epigenetic Control of Mammalian Olfactory Epithelium Development. *Mol Neurobiol* 2018;55:8306-27.
 - 45) Sokpor G, Xie Y, Rosenbusch J, Tuoc T. Chromatin Remodeling BAF (SWI/SNF) Complexes in Neural Development and Disorders. *Front Mol Neurosci* 2017;10:243.
 - 46) Lessard J, Wu JI, Ranish JA, Wan M, Winslow MM, Staahl BT, et al. An essential switch in subunit composition of a chromatin remodeling complex during neural development. *Neuron* 2007;55:201-15.
 - 47) Bachmann C, Nguyen H, Rosenbusch J, Pham L, Rabe T, Patwa M, et al. mSWI/SNF (BAF) Complexes Are Indispensable for the Neurogenesis and Development of Embryonic Olfactory Epithelium. *PLoS Genet* 2016;12:e1006274.
 - 48) Layman WS, McEwen DP, Beyer LA, Lalani SR, Fernbach SD, Oh E, et al. Defects in neural stem cell proliferation and olfaction in Chd7 deficient mice indicate a mechanism for hyposmia in human CHARGE syndrome. *Hum Mol Genet* 2009;18:1909-23.
 - 49) MacDonald JL, Gin CS, Roskams AJ. Stage-specific induction of DNA methyltransferases in olfactory receptor neuron development. *Dev Biol* 2005;288:461-73.
 - 50) Andrews PJ, Poirrier AL, Lund VJ, Choi D. Safety of human olfactory mucosal biopsy for the purpose of olfactory ensheathing cell harvest and nerve repair: a prospective controlled study in patients undergoing endoscopic sinus surgery. *Rhinology* 2016;54:183-91.
 - 51) Holbrook EH, Rebeiz L, Schwob JE. Office-based olfactory mucosa biopsies. *Int Forum Allergy Rhinol* 2016;6:646-53.
 - 52) Choi D, Li D, Law S, Powell M, Raisman G. A prospective observational study of the yield of olfactory ensheathing cells cultured from biopsies of septal nasal mucosa. *Neurosurgery* 2008;62:1140-4.
 - 53) Feron F, Perry C, McGrath JJ, Mackay-Sim A. New techniques for biopsy and culture of human olfactory epithelial neurons. *Arch Otolaryngol Head Neck Surg* 1998;124:861-66.
 - 54) Feron F, Perry C, Cochrane J, Licina P, Nowitzke A, Urquhart S, et al. Autologous olfactory ensheathing cell transplantation in human spinal cord injury. *Brain* 2005;128:2951-60.
 - 55) Mackay-Sim A, Feron F, Cochrane J, Bassingthwaighe L, Bayliss C, Davies W, et al. Autologous olfactory ensheathing cell transplantation in human paraplegia: a 3-year clinical trial. *Brain* 2008;131:2376-86.
 - 56) Lima C, Pratas-Vital J, Escada P, Hasse-Ferreira A, Capucho C, Peduzzi JD. Olfactory mucosa autografts in human spinal cord injury: a pilot clinical study. *J Spinal Cord Med* 2006;29:191-203.
 - 57) Li Y, Carlstedt T, Berthold CH, Raisman G. Interaction of transplanted olfactory-ensheathing cells and host astrocytic processes provides a bridge for axons to regenerate across the dorsal root entry zone. *Exp Neurol* 2004;188:300-8.
 - 58) Woodhall E, West AK, Chuah MI. Cultured olfactory ensheathing cells express nerve growth factor, brain-derived neurotrophic factor, glia cell line-derived neurotrophic factor and their receptors. *Brain Res Mol Brain Res* 2001;88:203-13.
 - 59) Chung RS, Woodhouse A, Fung S, Dickson TC, West AK, Vickers JC, et al. Olfactory ensheathing cells promote neurite sprouting of injured axons in vitro by direct cellular contact and secretion of soluble factors. *Cell Mol Life Sci* 2004;61:1238-45.
 - 60) Holbrook EH, Leopold DA, Schwob JE. Abnormalities of axon growth in human olfactory mucosa. *Laryngoscope* 2005;115:2144-54.
 - 61) Duan D, Lu M. Olfactory mucosa: a rich source of cell therapy for central nervous system repair. *Rev Neurosci* 2015;26:281-93.
 - 62) Lee JH, Goedert M, Hill WD, Lee VM, Trojanowski JQ. Tau proteins are abnormally expressed in olfactory epithelium of Alzheimer patients and developmentally regulated in human fetal spinal cord. *Exp Neurol* 1993;121:93-105.
 - 63) Crino PB, Martin JA, Hill WD, Greenberg B, Lee VM, Trojanowski JQ. Beta-Amyloid peptide and amyloid precursor proteins in olfactory mucosa of patients with Alzheimer's disease, Parkinson's disease, and Down syndrome. *Ann Otol Rhinol Laryngol* 1995;104:655-61.
 - 64) Mundinano IC, Caballero MC, Ordonez C, Hernandez M, DiCaudo C, Marcilla I, et al. Increased dopaminergic cells and protein aggregates in the olfactory bulb of patients with neurodegenerative disorders. *Acta Neuropathol* 2011;122:61-74.
 - 65) Arnold SE, Lee EB, Moberg PJ, Stutzbach L, Kazi H, Han LY, et al. Olfactory epithelium amyloid-beta and paired helical filament-tau pathology in Alzheimer disease. *Ann Neurol* 2010;67:462-9.
 - 66) Arnold SE, Han LY, Moberg PJ, Turetsky BI, Gur RE, Trojanowski JQ, et al. Dysregulation of olfactory receptor neuron lineage in schizophrenia. *Arch Gen Psychiatry* 2001;58:829-35.