

암줄기세포 : 근원적인 암치료를 위한 새로운 타겟

허정훈 · 김영호

고신대학교 의과대학 분자생물학면역학교실

Cancer Stem Cells : Novel Target for Fundamental Cancer Treatment

Jeonghoon Heo · Young-Ho Kim

Department of Molecular Biology and Immunology, Kosin University College of Medicine, Busan, Korea

Abstract

Typical cancer treatments including chemotherapy and radiation therapy has a limitation to eradicate cancer cells completely, which results in recurrence of cancer after treatment. Cancers have been known as morphologically and functionally heterogeneous population of cells. While majority of cells are the differentiated cancer cells that have limited proliferation, minority of cells, termed cancer stem cells have the ability to self-renew and to initiate cancer. Cancer stem cells express drug transporters and DNA repair systems, which allow a cancer stem cells to resist against chemotherapy or radiation therapy. To eradicate cancer completely, therefore, cancer stem cells rather than mature cancer cells should be targeted. This review describes the general concept and specific property of cancer stem cells and suggests novel strategies for cancer stem cell treatment.

Key words : cancer stem cell, chemotherapy, target, ABC transporter.

서 론

암은 현대인의 질병 중에 가장 세력이 지속적으로 확장되어오는 질병으로 암 정복을 위한 많은 나라에서 꾸준한 노력을 해오고 있다. 그러나 많은 노력에도 불구하고 여전히 암 발생 혹은 타겟을 위한 밝혀진 사실들이 빈약하다. 최근 치료약들의 개발이 다른 질병들에 비해 더딘 편이다. 치료법 개발의 어려운 점은 무엇보다도 암은 병원성이 외부로부터 들어온 것이 아니라 내부의 자아세포의 기능이상에 의해 생김으로써 우리 몸의 일차적이고 근본적이 방어기작이 면역계에 의한 제어가 상당히 어렵다는 것이다. 또한 암은 균일한 세포들로 구성되어진 것이 아니라 이질적인 세포들의 집합으로 구성되어 있다. 따라서 암을 정복하기 위한 타겟이 명확하지 않다.

현재까지 암을 치료하는 방법으로는 수술에 의한 직접적인 암조직 제거나 약물이나 방사선을 이용한 암세포 사멸 유도등이 있다. 특히 최근에 암세포의 진단 기술 등

의 발전으로 암의 조기 발견이 가능하게 되었으며 초기에 발견되어진 암들은 외과적 수술 혹은 약물, 방사선 치료에 상당한 효과를 보여주고 있는 것은 사실이다. 그러나 이러한 방법을 이용하여 암을 치료한 후에도 어느 정도 회복단계에 이르렀다가 다시 암의 재발생하거나 또는 다른 부위에서의 암이 발생하는 사례들이 종종 보고되어지고 있다.

기존의 암치료는 암조직내에 있는 세포들은 세포분열 능력이 왕성한 동일한 세포집단이라는 추정에서 화학물치료 혹은 방사선치료법들이 개발 수행되어져왔다. 즉 기존의 이러한 암 치료법들은 암세포가 다른 정상세포와 달리 무절제한 세포주기에 의한 왕성한 세포분열을 통해 암이 발생하며, 이러한 무절제적으로 왕성한 세포분열을 하는 암세포들을 타겟팅하는 방법들을 암을 퇴치하기 위한 방법들로 사용되어져 왔다. 그러나 암은 동일한 세포들로 구성되어 있는 것이 아니라 형태적 혹은 기능적으로 서로 다른 이질적인 세포들로 구성되어있다. 따라서 동일한 세포집단을 타겟팅하는 기존의 화학물질 혹은 방사선을 이용한 치료는 이질성을 갖는 세포들로 구성되어진 암을 근본적으로 치료하는 데 있어서 한계성을 가지

교신저자 : 허 정 훈
주소 : 602-702 부산광역시 서구 압남동 34번지
고신대학교 의과대학 분자생물학면역학 교실
TEL : 051-990-6413 FAX : 051-990-3081
E-mail : jeonghoonheo@kosin.ac.kr

고 있다.

최근 여러 연구에서 암은 자가재생하는 줄기세포의 성질을 가지는 암줄기세포와 활발한 세포분열은 하지만 제한된 생존기간을 가진 암세포로 구성되어 있음을 보여주고 있으며, 암줄기세포는 암조직 내에 적은 수로 존재하면서 암생성을 유발할 수 있으며 기존의 항암치료에 대한 강한 저항성을 가지고 있어서 항암치료 후의 암 재발에 대한 원인을 제공하고 있는 것으로 알려져 있다. 따라서 기존의 분열능력이 왕성한 암세포를 타겟팅하는 치료전략과는 달리 좀 더 구체적으로 암 생성의 원인을 제공하는 암줄기세포를 타겟팅하는 치료전략이 암을 완전히 정복할 수 있는 대안으로 대두되고 있다. 본 고찰에서는 암줄기세포에 대한 개념 및 성질을 이해하고, 암조직으로부터 암줄기세포를 분리 동정할 수 있는 방법들과 여러 종류의 암으로부터 분리되어진 암줄기세포들의 성질을 이해함으로써 암줄기세포를 타겟팅 할 수 있는 치료전략 및 향후 전망들에 대해 살펴보고자 한다.

암줄기세포의 개념

우리 몸을 구성하고 있는 체세포는 재생능력, 분화정도, 분열능력에 따라 줄기세포(stem cells), 전구세포(progenitor cells), 그리고 특화세포(specialized cells)로 구분되어 질 수 있다. 특화세포는 각 조직에서 특정 기능을 수행하도록 분화되어진 세포로서 한 성체를 구성하는 대부분의 세포들이 특화세포들이다. 줄기세포는 비대칭분열(asymmetric division)에 의한 자가재생능력(self-renewal)으로 무한정으로 증식할 수 있는 능력과 특정기관이나 조직을 구성하는 여러 기능을 가지는 세포들로 분화되어질 수 있는 다분화 능력(multipotency)을 가진 세포로서 한 개체의 생존 기간 동안 정상적인 조직 항상성을 위한 세포교체, 그리고 여러 요인에 의한 조직손상으로부터 조직을 복구하고 상처를 회복하는 데 필요한 세포들을 제공하는 역할을 한다.

Lapidot 등¹⁾은 급성골수성백혈병(acute myeloid leukemia) 환자로부터 줄기세포의 특징인 자가재생능력을 가지는 세포를 분리함으로써 최초로 암줄기세포의 존재를 실험적으로 증명하였다. 정상적인 조직으로 둘러싸여 있으면서 형태적, 기능적으로 이질적인 세포들로 구성되어진 암이 어떤 세포로부터 유래되었는가에 대한 질문은 오래 전부터 있어왔다. 이러한 이질적인 세포들로

구성되어진 암발생을 설명하기 위한 두 가지 암발생 모델(Fig. 1)이 제시되었다²⁾. 첫째는 확률모델(stochastic model)로서 암 조직내의 모든 세포들은 암을 생성할 수 있는 동등한 잠재력을 가지고 있으면서 외적 요인 혹은 내적요인에 의해 행동양식이 무작위적으로 결정되어진다는 것이다. 따라서 이 모델에 따르면 암조직내에 있는 모든 세포들이 암을 생성할 수 있는 능력을 가지고 있으나 확률적으로는 낮다. 두 번째는 계급모델(Hierarchy model)로서 암조직내에는 뚜렷한 기능적 차이를 가지는 세포들이 존재하며 이들 중에는 암발생을 야기할 수 있는 소수의 자가재생능력을 가지는 세포군과 암발생을 야기할 수 없는 제한적인 세포분열능력을 가지는 세포군으로 구분되어질 수 있다는 모델이다. 즉 계급모델에서는 암조직내에 존재하는 모든 암세포가 암을 생성할 수 있는 능력을 가지는 것이 아니라 일부 소수의 자가재생능력을 가지는 세포만이 연쇄적 이식을 통해 암을 생성할 수 있는 능력을 가지고 있다. 이와같이 암조직 내에 소수로 존재하면서 이질성을 가지는 다양한 형태의 암세포로 분화하여 암조직을 형성할 수 있는 능력을 가지고 줄기세포와 같이 무한한 증식능력을 가진 자가재생능력을 가지는 세포를 암줄기세포라고 한다.

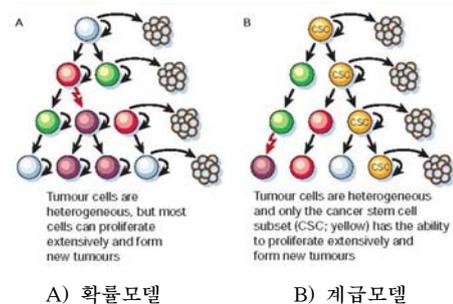


Fig. 1. 종양의 이질성에 대한 모델²⁾

암줄기세포의 특징과 역할

일반적으로 줄기세포는 다른 세포들과 구분할 수 있는 뚜렷한 두가지 특징을 갖는다. 첫째 특징은 비대칭 세포분열(asymmetric division)을 통한 자가재생(self-renewal)능력을 가짐으로써 무한증식이 가능하다는 것이다. 즉 하나의 줄기세포는 세포분열시 자기 자신과 동일한 성질을 가지는 세포 하나와 다른 형태로 변화되어진 성질을 가지는 딸세포가 생성되어진다. 이러한 자가재생능력은

줄기세포의 풀을 무한정으로 유지하는 역할을 한다. 줄기세포의 두 번째 특징은 어떤 특정 기능을 가지는 세포를 생성할 수 있는 분화능력을 가진다는 것이다. 줄기세포 자체는 특정한 기능적 역할을 하지 않지만 외부적 혹은 내부적 자극에 의해 특정한 기능을 수행할 수 있는 세포로 분화할 수 있다.

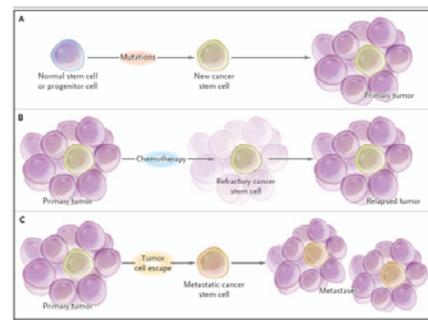
또 다른 줄기세포의 특징은 줄기세포에서는 다른 세포들과 달리 특정 ABC 막수송단백질의 발현이 상당히 높다는 것이다. 조혈줄기세포 (Hematopoietic stem cell)는 많은 양의 ABCG2 막수송단백질을 발현하지만 성숙한 혈액세포에서는 ABCG2 유전자가 억제되어 있다³⁾. ABC 막수송단백질들은 ATP의 가수분해 에너지를 이용하여 세포로부터 약물들을 능동적으로 세포밖으로 배출하는 역할을 한다. 따라서 이 ABC 막수송단백질들은 세포에 치명적인 약물들로부터 줄기세포를 보호하는 역할을 한다. 줄기세포는 방사선에 대해서도 상당한 저항성을 갖는다. 유선에 존재하는 줄기세포는 다른 세포들보다 방사선에 대한 저항성이 높다는 것이 증명되었고, 이것은 Wnt/ β -catenin pathway의 과발현등에 의해 기인하는 것으로 알려져있다⁴⁾. 이로 줄기세포의 방사선 저항성이 증가한 저항성을 갖는다. 그 외에도 줄기세포는 DNA 복구 기작이 상당히 발달해 있으면서 세포사멸에 대한 강한 저항성을 나타낸다. 암줄기세포는 자가재생능력, 분화능력, 막수송단백질들의 과발현, 그리고 방사선 저항에 관한 신호전달경로의 발달등 정상줄기세포와 상당히 유사한 특징들을 가지고 있지만, 정상줄기세포와 구분되어지는 암줄기세포의 특징으로 1) 무절제한 자가재생능력 2) 분화시 정상세포가 아닌 암을 구성하는 암세포로 분화능력을 가진다 (Table 1).

Table 1. 정상줄기세포와 암줄기세포의 성질 비교

정상줄기세포	암줄기세포
절제한 자가재생	무절제한 자가재생
분화하여 정상조직 형성	분화하여 암조직 형성
다른 조직부위로 이동	다른 부위로 암전이
긴 생존력	긴 생존력
세포사멸에 대한 저항성	세포사멸에 대한 저항성

정상줄기세포가 조직내에 소수로 존재하면서 외적 혹은 내적요인에 의해 새로운 특정세포로 분화되어지므로서 손상되거나 노후한 조직을 복구하여 재생시키듯이 암줄기세포의 역할도 크게 세가지로 구분할 수 있다 (Fig. 2). 즉 첫째는 정상줄기세포 혹은 전구세포들의 돌연변

이에 의해 새로운 암조직을 생성할 수 있다 (암 발생). 두 번째로는 일차적으로 생성되어진 암조직들이 화학약물 혹은 방사선 치료로 인해 붕괴되었을 때 이러한 화학물질이나 방사선치료에 저항성을 가지는 암줄기세포들이 급속히 세포분열과 분화에 의해 붕괴된 암조직을 다시 복구하여 암을 재발시킬 수 있다 (암 재발). 세 번째로는 암조직내에 존재하는 암줄기세포가 암조직으로부터 탈하여 다른 부위로 이동하여 새로운 암조직을 생성할 수 있다 (암 전이).



A) 일차종양 형성 B) 암의 재발 C) 암의 전이
Fig. 2. 암줄기세포의 역할¹⁸⁾

이러한 암줄기세포의 특징과 역할 때문에 암을 치료하기 위한 기존의 화학물질 혹은 방사선 치료법들은 암줄기세포를 근본적으로 제거할 수 없었다. 따라서 암의 재발 혹은 암전이에 대한 근본적인 치료를 위해서는 암줄기세포들을 특이적이고 효과적으로 타겟팅하여 제거할 수 있는 새로운 치료전략들이 개발되어야 할 것이다.

암줄기세포의 기원과 동정

암조직내에는 소수로 존재하면서 줄기세포의 성질을 가지고 암세포로 분화되어지는 암줄기세포가 존재한다는 사실들이 보고되어지고 있지만 암줄기세포의 기원에 대해서는 거의 알려지고 있지 않다. 암줄기세포의 기원에 대한 가설로는 정상줄기세포의 돌연변이에 의해 암줄기세포의 발생이다. 줄기세포의 특징 중에 하나는 자가 재생 능력에 의한 오랜 수명이다. 따라서 상대적으로 짧은 수명을 가지는 성숙세포들과는 달리 오랜 수명을 가지는 줄기세포는 단계적이고 지속적인 유전적 변화들이 세포내에 끊임없이 축적되어 질 확률이 상당히 높으며, 이러한 유전적 변화의 축적이 정상줄기세포를 암줄기세

포로 전환시킬 수 있다. Yilmaz 등이 보고한 정상줄기세포의 자가재생경로의 조절이상으로 인한 암줄기세포의 발생에 대한 연구결과는 이러한 정상줄기세포의 유전적 변화에 의한 암줄기세포의 발생에 대한 가설을 뒷받침해 준다⁵⁾. 또 다른 가설로는 성숙한 세포 혹은 비교적 높은 세포분열능력을 가지는 세포들이 줄기세포의 특징인 자가재생능력을 획득하여 암줄기세포가 되는 것인데, 쥐의 섬유아세포에 인간 암유전자를 전이시킴으로써 전구세포가 암줄기세포로 전환되어지는 것이 증명되어졌다⁶⁾.

한편 암줄기세포의 실체와 생물학적 특징을 밝혀내기 위해서는 이질적인 세포들로 구성되어진 암조직에서 암줄기세포를 순수하게 분리해내는 것이 중요하다. 현재까지 암조직으로부터 암줄기세포만을 순수하게 분리 동정할 수 있는 방법은 알려져 있지 않으나 주로 두가지 방법에 의해 암줄기세포를 포함하고 있는 세포군을 분리해 낼 수 있다. 하나는 세포표면의 특정항원인자를 이용하여 암줄기세포군을 분리하는 것이다(Fig.3). 급성골수혈액암(acute myeloid leukemia, AML)에 걸린 환자로부터 CD34+CD38- 세포표면마커 항원을 이용하여 최초로 암줄기세포를 분리 동정하였다¹⁾. 전체 AML 세포군에서 flow cytometry로 분리된 CD34+CD38- 세포군들을 면역결핍마우스(NOD/SCID)에 이식하여 leukemia가 발생하는 것을 증명하였다. 그 후 CD44+CD24- 세포표면항원인자를 이용하여 유방암⁷⁾에서 암줄기세포군을 분리동정함으로써 고형암에서도 세포표면항원인자를 이용하여 암줄기세포를 포함하는 세포군들을 분리할 수 있음을 증명하였으며, 다른 고형암들에서 세포표면항원인자를 이용한 암줄기세포군들이 분리동정되었다 (Table 2). 그러나 모든 형태의 암에서 암줄기세포 특이적 세포표면항원인자들이 밝혀져 있지는 않다. 암줄기세포 특이적 세포표면항원인자들이 밝혀져 있지 않은 암조직에서의 암줄기세포군의 분리는 약물막수송단백질의 발현에 따른 약물의 능동적 배출능력을 이용한다 (Fig.4). 줄기세포에서 ABCG2 막수송단백질의 과발현은 세포내로 유입된 DNA 염색제인 Hoechst 33342의 능동적 배출을 야기한다. 따라서 FACS를 이용하여 세포내로 유입된 Hoechst 33342를 능동적으로 배출할 수 있는 세포군과 배출할 수 없는 세포군을 분리하여 면역결핍마우스에 연속적으로 이식한 결과 Hoechst 33342를 능동적으로 배출하는 세포군 (Side population)이 면역결핍마우스에서 암을 유발시킨다는 것이 폐암¹³⁾, 간암¹⁴⁾, 위암¹⁵⁾, 식도암¹⁶⁾에서 증명되어졌다.

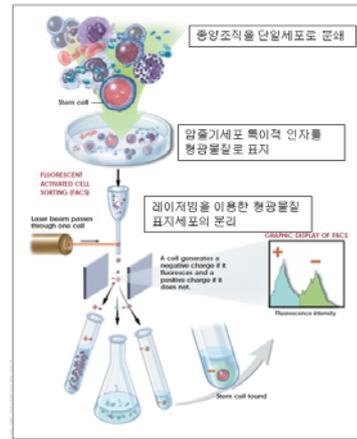


Fig. 3. 세포표면항원인자를 이용한 암줄기세포의 분리

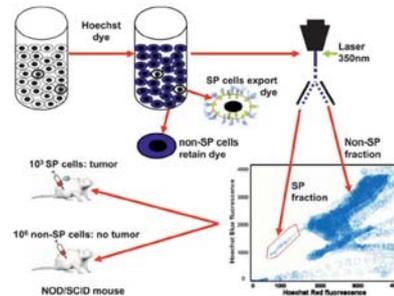


Fig. 4. Side population 분석을 이용한 암줄기세포의 분리¹⁹⁾

Table 2. 암줄기세포의 세포표면마커들

암종류	암줄기세포 표면 마커	참고문헌
급성골수성혈액암	CD34+CD38-	1
유방암	CD44+CD24-/low	7
뇌암	CD133+	8
전립선암	CD44+	9
두경부암	CD44+	10
대장암	CD133+	11
췌장암	CD44+CD24+ESA+	12

암줄기세포의 임상적 중요성

암 조직내에 있는 세포들은 세포분열능력이 왕성한 동일한 세포집단이라는 추정에서 따라 동일한 세포집단을 타겟팅하는 기존의 화학물질 혹은 방사선을 이용한 치료는 이질성을 갖는 세포들로 구성되어진 암을 근본적으로 치료하는 데 있어서 한계성을 가지고 있으며 이러한 한계성은 암줄기세포의 존재에 기인한다는 사실들이 밝혀지고 있다. 따라서 암줄기세포의 발견은 임상적으로 주요한 의미를 갖는다. 첫째, 이질성을 갖는 다양한 세포들로 구성되어진 암을 근본적으로 치료하기 위한 실질적인 타

겟이 드러났다는 것이다. 기존의 약물치료나 방사선 치료 등은 세포분열이 왕성한 암세포들은 사멸시킬 수 있으나, 암생성의 원인이 되는 암줄기세포들을 사멸시키지 못한다. 따라서 암줄기세포를 직접 사멸시키지 않고서는 재발되어지는 암을 치료할 수가 없다. 결국 암의 근본적인 치료의 목표는 암줄기세포가 되어야한다. 둘째는 암줄기세포의 화학물질이나 방사선 내성에 대한 원인들을 밝혀지고 또한 암줄기세포의 존재를 확인할 수 있는 세포표면항원들이 밝혀짐에 따라 암줄기세포를 특이적으로 타겟팅할 수 있는 구체적인 치료법들이 개발되어질 수 있다. 셋째는 암줄기세포군의 존재와 암의 진행양상의 상관관계를 규명함으로써 암줄기세포와 관련된 유전자군들을 임상적으로 이용할 수 있을 뿐만 아니라, 환자의 암의 진행정도에 따라 맞춤형 치료전략도 개발되어질 수 있다.

암줄기세포 특이적 치료법 개발현황

기존의 항암치료법들은 대부분의 암세포들은 사멸시킬 수 있으나 소수의 암줄기세포들은 사멸시키지 못한다. 따라서 암의 근본적인 치료를 위해서는 암줄기세포를 특이적이고 효율적으로 타겟팅할 수 있는 새로운 치료법들이 개발되어야 한다. 암줄기세포를 특이적으로 타겟팅하기 위해서는 암줄기세포의 특이적 성질을 이용한 전략들이 제시되어지고 있다 (Fig. 5). 첫째, 암줄기세포를 직접 타겟팅하는 것이다. 암줄기세포 특이적 DNA checkpoint kinases, Notch signaling pathway, NFκB signaling

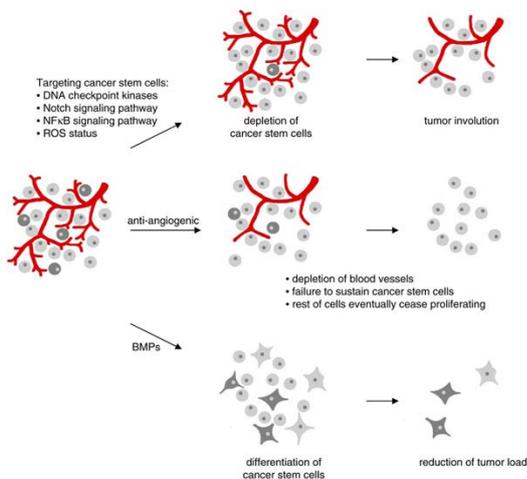


Fig. 5. 암줄기세포를 타겟팅하는 새로운 암치료 전략²⁰⁾

pathway, ROS status 등을 타겟팅하여 암줄기세포를 직접 사멸시킴으로써 암조직을 고갈시키는 것이다. 둘째는 암줄기세포의 서식지를 타겟팅하여 암줄기세포가 더 이상 존재할 수 없도록 하는 것이다. 셋째는 암줄기세포의 분화를 유도 자극함으로써 암줄기세포의 풀(pool)을 고갈시키는 것이다. 예를 들면 BMP는 뇌암줄기세포의 분화를 촉진시킬 수 있다. 따라서 BMP 처리는 뇌암줄기세포들의 분화를 촉진하여 뇌암줄기세포의 풀(pool)을 고갈시킴으로써 암줄기세포에 의한 암형성능력을 약화시킬 수 있다¹⁷⁾.

참고문헌

- 1) Lapidot T, Sirard C, Vormoor J, Murdoch B, Hoang T, Caceres-Cortes J, Minden M, Paterson B, Caligiuri MA, Dick JE : A cell initiating human acute myeloid leukaemia after transplantation into SCID mice, *Nature* 367:645-648, 1994
- 2) Reya T, Morrison SJ, Clarke MF, Weissman I : Stem cells, cancer, and cancer stem cells. *Nature* 414:105-111, 2001
- 3) Scharenberg, C.W., Harkey MA, Torok-Strob B : The ABCG2 transporter is an efficient Hoechst 33342 efflux pump and is preferentially expressed by immature human hematopoietic progenitors. *Blood* 99:507-512, 2002
- 4) Woodward WA, Chen MS, Behbod F, Alfaro MP, Buchholz TA, Rosen JM : WNT/beta-catenin mediates radiation resistance of mouse mammary progenitor cells. *Proc Natl Acad Sci USA* 104:618-623, 2007
- 5) Yilmaz OH, Valdez R, Theisen BK, Guo W, Ferguson DO, Wu H, Morrison SJ : Pten dependence distinguishes hematopoietic stem cells from leukemia-initiating cells. *Nature* 441:475-482, 2006
- 6) Rizvi AZ, Swain JR, Davies PS, Bailey AS, Decker AD, Willenbring H, Grompe M, Fleming WH, Wong MH : Bone marrow-derived cells fuse with normal and transformed intestinal stem cells. *Proc Natl Acad Sci USA* 103:6321-6325, 2006
- 7) Al-Hajj M, Wicha MS, Benito-Hernandez A : Prospective identification of tumorigenic breast cancer cells. *Proc Natl Acad Sci USA* 100:3983-3988, 2003
- 8) Singh SK, Clarke ID, Terasaki M, Bonn VE, Hawkins C, Squire J, Dirks PB : Identification of a cancer stem cell in human brain tumors. *Cancer Res.* 63:5821-5828, 2003
- 9) Collins AT, Berry PA, Hyde C, Stower MJ, Maitland NJ : Prospective identification of tumorigenic prostate cancer stem cells. *Cancer Res.* 65:10946-10951, 2005
- 10) Prince ME, Sivanandan R, Kaczorowski A, Wolf GT, Kaplan MJ, Dalerba P, Weissman IL, Clarke MF, Ailles LE : Identification of a subpopulation of cells with cancer stem cell properties in head and neck squamous cell carcinoma. *Proc Natl Acad Sci USA* 104:973-978, 2007
- 11) Ricci-Vitiani L, Lombardi DG, Pilozzi E, Biffoni M, Todaro

- M, Peschle C, De Maria R : Identification and expansion of human colon-cancer-initiating cells. *Nature* 445:111-115, 2007
- 12) Li C, Heidt DG, Dalerba P, Burant CF, Zhang L, Adsay V, Wicha M, Clarke MF, Simeone DM : Identification of pancreatic cancer stem cells. *Cancer Res* 67:1030-1037, 2007
 - 13) Ho MM, Ng AV, Lam S, Hung JY : Side population in human lung cancer cell lines and tumors is enriched with stem-like cancer cells. *Cancer Res* 67:4827-4833, 2007
 - 14) Chiba T, Kita K, Zheng YW, Yokosuka O, Saisho H, Iwama A, Kakauchi H, Taniguchi H : Side population purified from hepatocellular carcinoma cells harbors cancer stem cell-like properties. *Hepatology* 44:240-251, 2006
 - 15) Haraguchi N, Inoue H, Tanaka F, Mimori K, Utsunomiya T, Sasaki A, Mori M : Cancer stem cells in human gastrointestinal cancers. *Human cell* 19:24-29, 2006
 - 16) Wang J, Guo LP, Chen LZ, Zeng YX, Lu SH : Identification of cancer stem cell-like side population cells in human nasopharyngeal carcinoma cell line, *Cancer Res* 67:3716-3724, 2007
 - 17) Piccirillo SG, Reynolds BA, Zanetti N, Lamorte G, Binda E, Broggi G, Brem H, Olivi A, Dimeco F, Vescovi AL : Bone morphogenetic proteins inhibit the tumorigenic potential of human brain tumour-initiating cells. *Nature* 444:761-765, 2006.
 - 18) Jordan CT, Guzman ML, Noble M : Cancer stem cells. *New Engl. J. Med.* 355:1253-1261, 2006
 - 19) Forbes SJ, Alison MR : Side population (SP) cells : Taking center stage in regeneration and liver cancer? *Hepatology* 44:23-26, 2006
 - 20) Tang C, Ang BT, Pervaiz S : Cancer stem cell; target for anti-cancer therapy. *FASEB J.* 21:1-9, 2007