

## **Implantation of bone marrow mononuclear cells using fibrin gels enhances neovascularization in ischemia myocardium**

Ju Hee Ryu<sup>1,2</sup>, Il-Kwon Kim<sup>3</sup>, Seung-Woo Cho<sup>1,2</sup>, Myeong-Chan Cho<sup>4</sup>, Kyung-Kuk Hwang<sup>4</sup>,  
Shuguang Piao<sup>4</sup>, Hainan Piao<sup>4</sup>, Sang Hyun Lim<sup>5</sup>, Kyung Jong Yoo<sup>5</sup>, Yoo Sun Hong<sup>5</sup>,  
Cha Yong Choi<sup>2</sup>, Byung-Soo Kim<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Department of Chemical Engineering, Hanyang University

<sup>2</sup>School of Chemical Engineering, Seoul National University

<sup>3</sup>Brain Korea 21 Project for Medical Science, Yonsei University College of Medicine

<sup>4</sup>Department of Cardiology, College of Medicine, Chungbuk National University

<sup>5</sup>Cardiovascular Center, Yonsei University College of Medicine

전화 +82-2-2297-0838 FAX +82-2-2298-4101

### **Abstract**

Despite recent advances in the treatment of acute myocardial infarction, the ability to repair extensive myocardial damage is limited. Revascularization in ischemic myocardium is required to improve cardiac function and prevent further scar tissue formation. Bone marrow contains endothelial precursors that can be used to induce neovascularization in ischemic myocardium. To develop a new therapy for myocardial infarction, we investigated if implantation of bone marrow mononuclear cells (BM-MNCs) using biodegradable matrices could enhance neovascularization in ischemic myocardium. Eight weeks after implantation, the damaged myocardium implanted with BM-MNCs and fibrin gels exhibited significantly greater angiogenic responses than those implanted with either fibrin gels or BM-MNCs alone. Fibrin gels disappeared completely 8 weeks after implantation. Echocardiography revealed improved heart functions. These results suggest that implantation of BM-MNCs using fibrin gel matrix efficiently induces neovascularization and improved heart functions in ischemic myocardium.

### **서 론**

심근 세포는 손상 후에 재생되지 않으며 심근에는 근육을 이룰 수 있는 줄기

세포가 없기 때문에 심근은 다시 생성될 수 없는 것으로 알려져 있다. 따라서 손상된 심근을 대체하고 심장의 기능을 회복시키기 위해 줄기세포와 조직공학 연구가 활발히 진행되어지고 있다.<sup>1,2</sup> 최근에는 골수단핵세포를 손상된 허혈성 심장근육에 주입하여 심장의 기능을 향상시키고 신혈관 생성을 증가시킨다는 보고가 있다.<sup>3</sup> 본 연구에서는 골수단핵세포를 피브린 고분자와 함께 쥐의 손상된 허혈성 심장근육에 이식하여 심근의 재생을 시도하였다.

### 재료 및 방법

SD 래트로부터 골수단핵세포를 분리하여 별도의 배양과정 없이 피브린 고분자와 함께 cryo injury 방법으로 만들어진 쥐의 손상된 허혈성 심장근육에 이식하였다. 이에 대한 대조군으로서 피브린 고분자만 또는 골수단핵세포만 이식하여 비교되었다. 이식 후 8주 후에 심장의 기능이 향상되었는지를 조사하기 위해 심장초음파 검사를 하였고 화학 조직학 검사와 면역화학 조직학 검사를 실시하였다.

### 결과 및 고찰

형광현미경을 통해 이식한 골수단핵세포가 심장의 심근경색 부위에 위치하고 있음을 확인할 수 있었다. 화학 조직학 검사, 면역화학 조직학 검사를 통해 대조군에 비해 골수단핵세포와 피브린 고분자를 넣은 실험군에서 더 많은 신생혈관이 생성되었음을 확인하였다. 심장초음파 검사를 통해 골수단핵세포를 넣어준 실험군이 배지만 넣어준 대조군과 비교하여 심장의 기능이 더 향상된 것을 확인할 수 있었다.

### 요 약

본 연구에서는 손상된 심근의 재생을 위하여 골수단핵세포를 피브린 고분자와 함께 SD 래트에 이식하였고 8주 후에 신생혈관의 형성과 더불어 심장의 기능이 향상되었음을 확인할 수 있었다. 이 연구는 세포이식을 통한 조직 재생시 세포 이식용 매트릭스의 중요성을 보여준다. 환자 자신의 골수세포를 사용한다면 면역 문제가 없어서, 이 방법이 심부전 환자의 치료에 쉽게 이용될 수 있을 것이다.

### 참고문헌

1. Shinji Tomita, et al. (1999), "Autologous transplantation of bone marrow cells improves damaged heart function", *Circulation* **100**[supplIII], II-247-II-256.
2. Jonathan Leor, et al. (2000), "Bioengineered cardiac grafts", *Circulation*

102[supplIII], III-56-III-61.

3. Hiroshi Kamihata, et al. (2001), "Implantation of bone marrow mononuclear cells into ischemic myocardium enhances collateral perfusion and regional function via side supply of angioblasts, angiogenic ligands, and cytokines", *Circulation* **104**, 1046-1052.

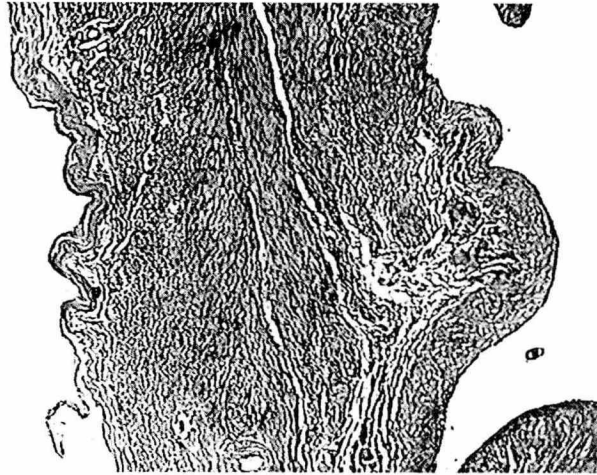


그림 1. 쥐의 손상된 허혈성 심장근육에 골수단핵세포를 피브린 고분자와 이식한 8주 후 심장근육의 Trichrome 염색 조직학 사진(cryo injury되어 섬유화된 부분은 푸른색으로 염색되는데 세포가 이식된 중간부분은 붉은 색으로 보이는 것으로 보아 살아있는 세포가 존재한다는 것을 확인할 수 있다).