

## 최근 척수손상 백서에서 인체지방조직유래 중간엽 줄기세포 이식 및 성장호르몬의 투여가 신경회복에 미치는 영향

이근철<sup>1</sup> · 문인선<sup>1</sup> · 허 정<sup>1</sup> · 권용석<sup>1</sup> · 김석권<sup>1</sup> · 손희동<sup>2</sup>

동아대학교 의과대학 성형외과학교실<sup>1</sup>, 뉴라인 성형외과<sup>2</sup>

The Effect of Human Adipose Tissue Derived Mesenchymal Stem Cells and Growth Hormone on the Recovery of Neurological Deficits due to Experimental Spinal Cord Injury in Rat

Keun Cheol Lee, M.D.<sup>1</sup>, In Sun Moon, M.D.<sup>1</sup>, Jung Heo, M.D.<sup>1</sup>, Yong Seok Kwon, M.D.<sup>1</sup>, Seok Kwun Kim, M.D.<sup>1</sup>, Hee Dong Son, M.D.<sup>2</sup>

<sup>1</sup>Department of Plastic & Reconstructive Surgery, College of Medicine, Dong-A University, <sup>2</sup>New line Plastic Surgery Clinic

**Purpose:** Human adipose tissue-derived mesenchymal stem cells(hATSCs) can be differentiated into multiple mesenchymal lineages, including bone, cartilage, and muscle. And growth hormone play important roles in the normal growth and development of the CNS. In this study, we explored whether the transplanted hATSCs and growth hormones could improve functional recoveries from rats with contusive spinal cord injury.

**Methods:** We divided 30 female rats, which were subjected to a weight driven implant spinal cord injury, into 3 groups with 10 rats each; Group A as a control group, group B with hATSCs transplantation on injured region, and group C with hATSCs transplantation and GH administration for 7 days. Then, we researched their neurologic functional recoveries before and 2, 4, and 8 weeks after transplantation using Basso-Beattie-Bresnahan (BBB) locomotor rating scale. And we checked Y-chromosome positive cells by FISH(Fluorescent in situ hybridization) to identify the survival of transplanted mesenchymal stem cells.

**Results:** After 4 weeks of transplantation, the group B and group C showed significant improvement of neurologic function on BBB locomotor rating scale in comparison with the group A(Group A:  $13.1 \pm 0.58$ ,

Group B:  $14.6 \pm 0.69$ , Group C:  $14.9 \pm 0.56$ ). Moreover, the group C displayed meaningful recovery of neurologic function after 8 weeks in comparison with group B (Group B:  $15.7 \pm 0.63$ , Group C:  $16.5 \pm 1.14$ ). The group A, the control one, improved for 5 weeks after injury, and had no more recovery. On the other hand, Group B and C showed the improvement of neurologic function continuously for 9 weeks after injury.

**Conclusion:** In this study, we found out that hATSCs transplantation have an effect on neurologic functional recovery of spinal cord injured rat and GH injection seems to bring the synergistic results on this good tendency.

**Key Words:** Human adipose tissue derived mesenchymal stem cells(hATSCs), Growth hormone, Spinal cord injury

### I. 서 론

척수손상은 손상 부위 이하의 운동, 감각, 자율신경 모두의 기능 이상을 유발할 수 있는 심각한 질환이다. 최근 척수손상 환자의 치료에 대해 지금까지 널리 쓰이고 있는 고식적인 재활치료와 함께 줄기세포 치료를 비롯한 여러 새로운 치료방법이 보고되고 있다. 골수조직 유래 중간엽줄기세포(mesenchymal stem cells; MSCs)는 골수에서 조혈모세포와 함께 발견되는 줄기세포로 일반적으로 조혈작용을 돕는 지지세포(stroma)로 알려져 있으나, 뼈, 연골, 근육세포, 그리고 신경세포를<sup>1</sup> 포함한 여러 가지 중배엽성 세포로 분화하는 능력이 있다. 이전의 연구결과에 따르면 MSCs를 척수손상 동물에 이식하여 신경 기능의 회복을 얻을 수 있었다.<sup>2</sup> 그러나 임상에서 골수조직유래 MSCs의 이용은 조직 채취시 공여부위(donor site)에서 통증 및 여러 합병증의 이환 가능성이 높으며, 얻을 수 있는 세포의 수도 제한적인 단점이 있다. 지방조직은 골수와 같이 중간엽(mesenchyme)에서 기원하며 여러 다양한 기질세포 집단을 포함하고 있다고 알려져 있다.<sup>3</sup> 최근의 실험실에서 인체지방조직유래 중간엽줄기세포(human adipose tissue derived mesenchymal stem cells; hATSCs)가 뼈, 연골, 지방, 그리고 근육 등 중간엽에서 기원한 다양

Received September 26, 2007

Revised December 3, 2007

**Address Correspondence:** Seok Kwun Kim, M.D., Ph.D., Department of Plastic & Reconstructive Surgery, College of Medicine, Dong-A University, 1, 3ga, Dongdaeshin-dong, Seo-gu, Busan 602-715, Korea. Tel: (051) 240-5413 / Fax: (051) 243-5416 / E-mail: sgkim1@dau.ac.kr

\* 본 논문은 2007년 제62차 대한성형외과학회 학술대회에서 구 연 발표되었음.

한 조직으로 분화가 가능하다고 하였으며<sup>4</sup> 신경계 전구 세포로의 분화 또한 가능하다는 것이 밝혀졌다.<sup>5,7</sup> 따라서 지방조직은 많은 양을 쉽게 얻을 수 있으며 공여부위에서 환자의 불편감과 통증이 적은 장점이 있어 골수 유래 중간엽줄기세포를 대체하여 사용이 가능할 것으로 생각된다.

그리고 뇌하수체에서 분비되는 성장호르몬은 중추신경계의 성장, 발달 및 그 기능에 중요한 역할을 하는 것으로 알려져 있는데, 그 작용이 주로 insulin-like growth factor-I(IGF-I)을 매개로 이루어진다. IGFs는 신경세포 및 교세포의 분화와 축삭의 성장을 촉진하는 신경보호 물질로서, 또한 강력한 세포자멸사(apoptosis)의 억제제로 알려져 있다.

저자들은 척수손상 백서의 손상부위에 인체지방조직 유래 중간엽줄기세포를 이식하고 성장호르몬을 투여하여 신경학적 기능의 개선여부를 관찰하여 그 결과를 보고하고자 한다.

## II. 재료 및 방법

### 가. 실험모델 제작

생후 7주, 체중 250-350g의 암컷 Sprague-Dawley계 백서 30마리(A군: 대조 손상군 척수손상 부위에 배지를 주입한 군 10마리, B군: 척수손상 부위에 인체지방조직 유래 중간엽줄기세포를 이식한 군 10마리, C군: 척수손상 부위에 인체지방조직유래 중간엽줄기세포를 이식하고 척수강 내에 성장호르몬을 매일 7일간 투여한 군 10마리)를 사용하였다. 척수손상을 유발하기 위해 실험동물의 제 8, 9 흉추의 척추 후궁절제술을 시행하여 경막을 완전한 상태로 노출시킨 후 척수손상 유발장치(impactor, NYU Spinal cord dropping device, USA)에 올려놓고 clamp로 척추돌기를 고정한 뒤, 25 mm지점에 직경 3.0

mm, 무게 10g인 rod를 위치시킨 뒤, rod를 떨어뜨려 척수손상을 유발하였다(Fig. 1). 손상 후 자발적 배뇨관리가 가능한 시점까지 매일 3회 백서의 복부를 압박하여 방광관리를 시행하였다. 손상정도의 표준화는 척수손상 후 신경학적 기능 회복의 척도로 이용되는 Basso-Beattie-Bresnahan(BBB) locomotor rating scale(Table I)을<sup>8</sup> 이용하여 손상 후 1일에 BBB score가 0-2점이었다가, 손상 후 1주일에 5-7점으로 호전된 중등도로 손상된 백서만을(A군: 5마리, B군: 5마리, C군: 6마리) 연구대상으로 하였다.

### 나. 중간엽줄기세포의 배양 및 이식, 성장호르몬의 투여

성인 남자의 복부지방절제술을 통해 얻은 피하 지방 조직을 잘게 자른 후 지방조직과 동일한 양의 phosphate buffered saline(PBS)로 세척하여 혈액을 제거하였다. RPMI-1640(Hyclone, USA)과 Collagenase type I(Sigma, Germany)의 혼합배지에 넣고 37°C에서 60분 동안 소화(digest)과정을 거친 후 세포 부유액을 얻어서 2000 rpm에서 5분 동안 원심분리하였다. 얻어진 세포층은 Basal Medium for Human Mesenchymal Stem Cells, Mesenchymal Stem Cells Stimulatory Supplement 및 Basal Bovine Serum for Human Mesenchymal Stem Cells(StemCell Technologies, Inc., Vancouver, Canada)로 구성된 혼합배지에 10,000U/mL penicillin과 10,000 µg/mL streptomycin을 첨가하여 37°C, 5% CO<sub>2</sub> 배양기에서 배양하였다.

플라스크에 80% 이상 세포가 부착하여 자란 것을 확인한 후 0.5 mM ethylenediaminetetraacetic acid(EDTA)와 0.05% trypsin(Sigma, USA)로 세포를 떼어낸다. 떼어낸 세포를 세척한 후 MesenCult 배지(Basal Medium for Human Mesenchymal Stem Cells + Mesenchymal

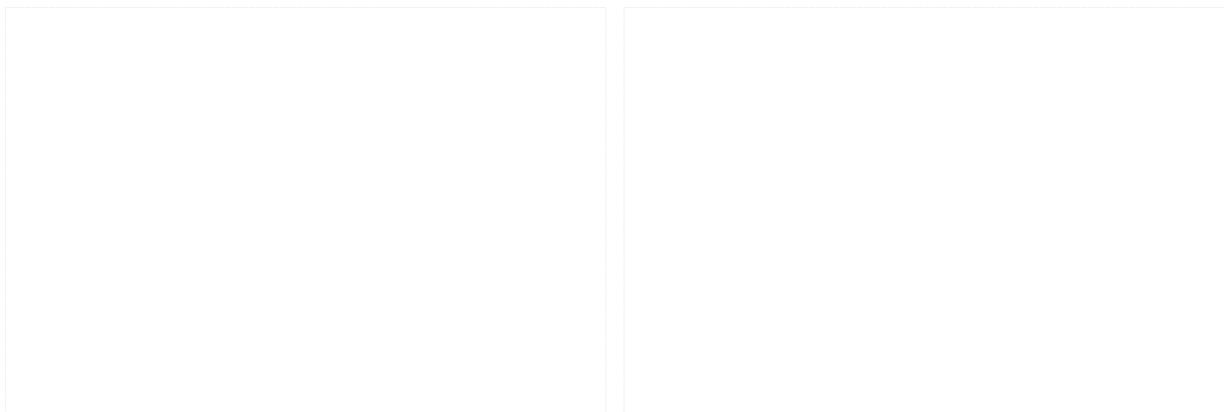


Fig. 1. The impact rod of the NYU Impactor.

Stem Cells Stimulatory Supplement)(StemCell Technologies, Inc., Vancouver, Canada)를 사용하여 계대 배양한 후 세포를 얻었다. 손상 부위 척수 내 줄기세포의 이식은 척수손상 후 1주일째에 제 8, 9 흉추 부위를 다시 노출한 후 B군에서는 hATSCs  $1 \times 10^5$  cells을 포함하고 있는 배지 20  $\mu$ L을 손상 부위 척수에 주입하였고, C군에서는 B군에서와 같은 방법으로 손상부위에 인체지방조직유래 중간엽줄기세포를 이식하였고 동시에 증류수에 녹인 성장호르몬 10  $\mu$ L(10  $\mu$ g/10  $\mu$ L)를 척수강 내로 7일 동안 투여하였다. 성장호르몬의 투여는 백서의 후두골 절골술 후 polyethylene tube(PE50; I.D. 0.58 mm/O.D. 0.965 mm, PE10; I.D. 0.11 mm/O.D. 0.61 mm, cley adams, USA)를 손상 받은 흉추 제 8-9번의 위치까지 삽입한 후 성장호르몬을 주입하였다. 대조 손상군인 A군 및 B군에서도 위와 같은 수술을 시행한 후 척수강 내로

증류수 10  $\mu$ L를 7일간 매일 투여하였다. 대조 손상 군을 포함하여 치료 군에서 중간엽줄기세포 이식 후 면역억거부 반응을 억제하기 위하여 세포이식 2일 전부터 실험이 종료되는 척수 손상 후 9주까지 cyclosporin A(1 mg/100 gm)를 매일 복강 내로 투여하였다.

다. 기능적 행동 평가

중간엽줄기세포 이식 전, 이식 후 2주, 4주, 8주에 실험동물에서 운동기능을 평가하였다. 척수손상 백서에서 후족의 움직임, 체중부하 및 보행양상의 변화를 1996년 Basso 등<sup>8</sup>이 제시한 21점 만점 척도인 BBB 척도를 이용하여 평가하여 신경학적 기능의 회복 정도를 관찰하였다(Table I). 측정은 실험자의 치료에 대한 편견을 배제하기 위해 서로 다른 두 측정자가 각각 측정한 평균치를 사용하였다.

Table I. Basso-Beattie-Bresnahan(BBB) Locomotor Rating Scale

--

## 라. 조직학적 평가

이식되어진 중간엽줄기세포의 생존여부를 관찰하기 위해 본원 임상병리과의 manual에 따라 Fluorescent in situ hybridization(FISH)법을 사용하여 Y-염색체 양성 세포를 확인하였다. 실험동물의 척수를 적출하여 10% formaline에 넣고 48시간 동안 고정된 뒤 FISH 슬라이드에 고정하였다. FISH 슬라이드를 37°C water jar(D.W + SSC × 20 + 0.1% NP40)에 30분간 넣어 둔 후 젖은 상태의 슬라이드를 70% 및 100% 에탄올에 각각 1분간 넣어서 탈수(dehydration)시켰다. 제작된 probe 10 µL (D.W 2 µL + buffer 7 µL + probe 1 µL)을 슬라이드에 떨어뜨린 후 커버글라스를 덮고 기포를 잘 제거한 다음 paper bond로 밀봉한 뒤 하룻밤 수세하고 45°C 물에 5개의 jar를 넣어 두었다. 각각의 jar의 성분은 50% Formamide (20 × SSC + DW + Formamide) 2개, 2 × SSC 1개, 2 × SSC + 0.1 40NP 1개이다. Paper bond를 제거한 슬라이드를 차례로 10분, 10분, 10분, 5분씩 넣어둔 뒤 실온에서 2 × SSC에 5분 넣어둔 후, 슬라이드를 꺼내어 DAPI (II) 10 µL 분주한 뒤 형광현미경을 관찰하였다. 중간엽줄기세포 이식 군(B군)과 성장호르몬을 함께 투여한 군(C군)에서 Y-염색체 양성 세포수를 영상분석기(image analyzer)를 이용하여 측정하여 평균치를 비교하였다.

## 마. 통계학적 분석

통계처리는 SPSS version 10.0 프로그램을 이용하였다. 대조 손상군(A군), 중간엽줄기세포 이식 군(B군), 그리고 중간엽줄기세포 이식 및 뇌척수액 내 성장호르몬 투여 군(C군)사이에서 운동기능 회복 정도의 비교는 ANOVA를 이용하여 비교 평가하였으며, 중간엽줄기세포 이식 군(B군)과 성장호르몬을 함께 투여한 군(C군)에서 Y-염색체 양성 세포 수의 비교는 Mann-Whitney 검정법을 사용하였다. 통계학적 유의수준은  $p$ 값을 0.05 이하로 하였다.

## III. 결 과

## 가. 기능적 행동 평가

척수손상 백서에서 인체지방조직유래 중간엽줄기세포를 이식한 군(B군) 및 성장호르몬을 함께 투여한 군(C군)에서 시간이 지남에 따라 대조 손상 군(A군)에 비하여 기능적 회복 정도가 유의하게 향상된 것을 관찰하였다. A군의 경우 손상 후 1주에 BBB 점수가  $7.33 \pm 0.82$ , 3주에  $11.7 \pm 0.67$ , 5주에  $13.1 \pm 0.58$ 로 손상 후 약 5주(이식 후 4주)까지는 신경기능의 회복을 보였으나 손상 후 9주에는  $13.2 \pm 0.61$ 로 나타나 손상 후 5주 이후로는 더 이상의 회복 없이 고정된 형태를 보였다. 반면에 B군에서는 손상 후 1주에 BBB 점수가  $7.41 \pm 0.78$ , 3주에  $11.3 \pm 0.72$ , 5주에  $14.6 \pm 0.69$ , 9주에  $15.7 \pm 0.63$ 로 나타났으며 C군에서는 손상 후 1주에 BBB 점수가  $7.37 \pm 0.21$ , 3주에  $10.9 \pm 0.54$ , 5주에  $14.9 \pm 0.56$ , 9주에  $16.5 \pm 1.14$ 으로 나타났다. 따라서 B군 및 C군은 손상 후 9주까지 지속적인 기능적 회복을 보이는 것으로 나타났다. 시점별 운동 기능의 회복 정도는 손상 후 3주째(이식 후 2주)까지 각 군 간의 유의한 차이가 없었으나, 손상 후 5주(이식 후 4주)부터는 B군 및 C군이 A군에 비해 유의한 기능적 호전을 보였다(A군:  $13.1 \pm 0.58$ , B군:  $14.6 \pm 0.69$ , C군:  $14.9 \pm 0.56$ )( $p < 0.05$ ). 또한 B군과 C군 사이의 비교에서는 손상 후 5주(이식 후 4주)까지는 BBB 점수가 각각  $14.6 \pm 0.69$ ,  $14.9 \pm 0.56$ 으로 유의한 차이를 보이지 않았으나, 손상 후 9주(이식 후 8주)째 평가한 BBB 점수가 각각  $15.7 \pm 0.63$ ,  $16.5 \pm 1.14$ 으로 C군에서 유의한 호전 양상을 나타냈다( $p < 0.05$ )(Table II).

## 나. 조직학적 평가

배양된 hATSCs는 위상차현미경에서 섬유아세포와 비

Table II. Comparison of Functional Recovery for All Groups over Time

Time after injury(week)	BBB scores		
	Group A	Group B	Group C
1	$7.33 \pm 0.82$	$7.41 \pm 0.78$	$7.37 \pm 0.21$
3	$11.7 \pm 0.67$	$11.3 \pm 0.72$	$10.9 \pm 0.54$
5	$13.1 \pm 0.58$	$14.6 \pm 0.69^*$	$14.9 \pm 0.56^{*†}$
9	$13.2 \pm 0.61$	$15.7 \pm 0.63^*$	$16.5 \pm 1.14^{*†}$

Values are mean ± standard deviation.

BBB: Basso-Beattie-Bresnahan locomotor rating scale, Group A: Media infusion group, Group B: Human adipose tissue derived mesenchymal stem cells(hATSCs) transplantation group, Group C: hATSCs transplantation and growth hormone infusion group.

\*: comparison between Group A and B,  $p < 0.05$ ,

†: comparison between Group A and C,  $p < 0.05$ ,

‡: comparison between Group B and C,  $p < 0.05$ .

슷한 모양으로 배지 바닥에서 자라는 것을 확인할 수 있

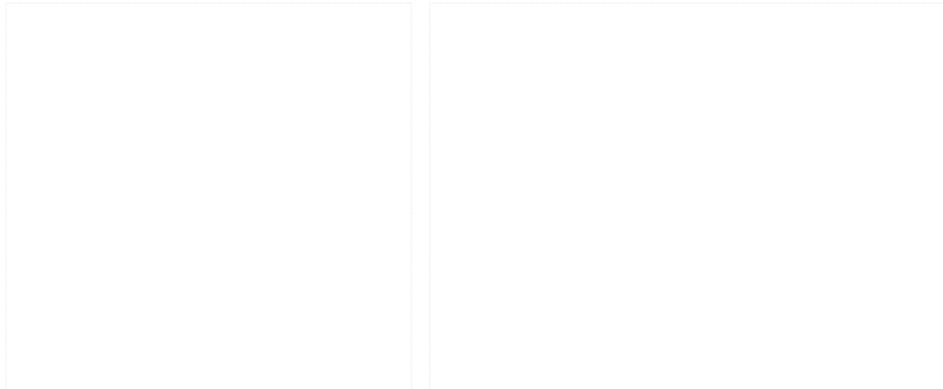


Fig. 2. The histology of a human adipose tissue derived mesenchymal stem cells. (Left) The cells exhibited a fibroblast-like morphology in phase-contrast microscope(original magnification, × 100), (Right) Wright-giemsa stained smear(× 1000).

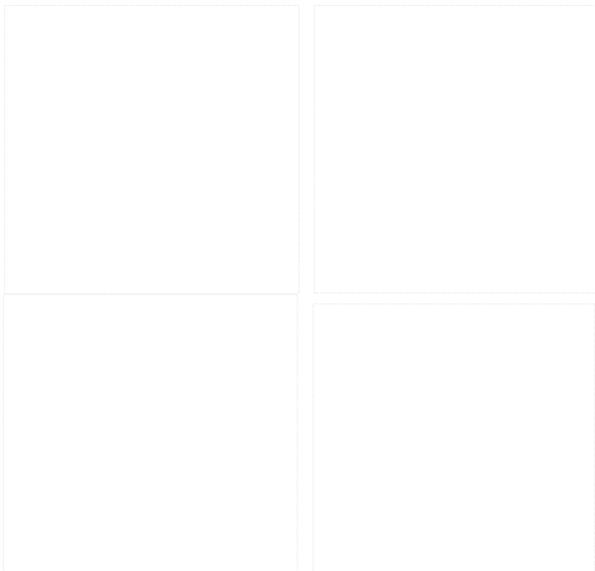


Fig. 3. Human adipose tissue derived mesenchymal stem cells (hATSCs) samples were examined by flowcytometry. hATSCs expressed CD73, CD105, CD166 which is considered to be a marker for mesenchymal stem cells. In contrast, the hematopoietic lineage marker CD45 was not expressed. (Above, left) Control. (Above, right)(Below, left & right) hATSCs group.

었다(Fig. 2). 유세포분석기(flow cytometry) 분석에서 중간엽줄기세포의 표지자인 CD73, CD105, CD166 등이 표현되며 조혈세포 표지자인 CD45는 표현되지 않았다(Fig. 3).

다. 형광제자리 부합화 검사(Fluorescent *in situ* Hybridization)

중간엽줄기세포 이식 8주 후 척수손상 중심부 분절에서 주로 손상 경계부위에 분포하고 있는 Y-염색체 양성 세

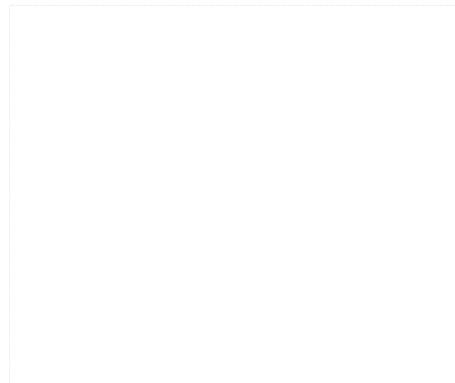


Fig. 4. Immunohistochemistry of Y-chromosome positive cells around the injury site(original magnification, × 100; inset, × 200).

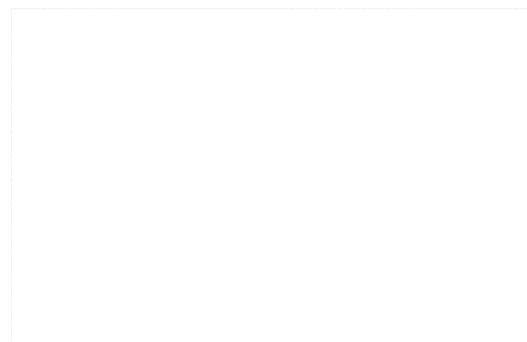


Fig. 5. Comparison of the number of Y-chromosome positive cells in human adipose tissue derived mesenchymal stem cells(hATSCs) transplantation group(Group B) and hATSCs transplantation and growth hormone infusion group(hATSCs + GH)(Group C)( $p>0.05$ ).

포를 확인하였다(Fig. 4). B군과 C군에서 Y-염색체 양성 세포 수는 C군에서 다소 증가되어 있었으나 통계학적으로 유의한 차이는 없었다(Fig. 5).

## IV. 고찰

척수손상은 손상 이하 부위에 운동 및 감각 기능의 상실뿐만 아니라 근위축을 초래하고 각종 합병증을 야기하는 중대한 질환이다. 실험적 척수손상 후 조직학적 변화는 손상 후 최초 2-3시간 동안에 척수의 회백질(gray matter) 부위에 괴사가 일어나기 시작하고, 그 후 점차로 백질(white matter)로 퍼져 3-4시간 후에야 손상된 척수 조직을 식별할 수 있게 된다. 척수 부종은 24-48시간에 최고도로 심해지고 점차적인 탈수와 축삭의 손실(axonal loss)이 진행되어 종국에는 척수조직의 완전파괴가 일어난다.<sup>9</sup> 성장호르몬은 중추신경계의 성장, 발달 및 기능에 관여하는 주요 조절 호르몬으로 그 작용은 주로 IGF-I에 의해 매개되는 것으로 알려져 있다. 성장호르몬이 뇌보호 효과를 나타내기 위해서는 체내로 투입된 성장호르몬이 혈뇌장벽(blood-brain-barrier)을 통과해야만 가능한데, 성장호르몬의 경우 그 분자량이 매우 커서 혈뇌장벽의 통과가 불가능하여 높은 혈중 농도에도 불구하고 뇌척수액에서는 낮은 농도로 유지된다고 한다. 따라서 본 실험에서는 이러한 혈뇌장벽에 의한 영향을 최소화하고 성장호르몬의 효과를 최대화하기 위해 척수강내 투여법을 사용하여 백서에게 성장호르몬을 투여하였다. 중간엽줄기세포를 이용하여 신경학적 기능의 회복을 향상시키고자 한 연구를 살펴보면 Chopp 등<sup>2</sup>은 척수손상 백서에서 골수조직유래 중간엽줄기세포를 이식한 후 운동 기능의 향상을 보고하였다. 지방조직유래 중간엽 줄기세포를 이용한 연구로는 Kang 등<sup>10</sup>이 중대 뇌동맥 경색을 유발한 백서에서 인체지방조직유래 중간엽줄기세포를 이식한 후 기능적 회복을 향상시켰다고 보고하였다. 손상 초기 척수조직에는 혈액세포 및 염증세포들이 침범하므로 이 시기에 세포를 이식하는 것은 손상자체에 의한 세포독성으로 이식된 세포의 생존율을 감소시킬 수 있어, 손상 후 1주에 세포이식과 성장호르몬을 주입하였다. 손상된 척수 내에서 이식된 세포의 존재를 확인하였지만 실제적으로 신경세포로 분화하여 신경계 기능을 담당하였는지에 대해서는 명확히 증명하지 못했다. 줄기세포 이식 후 8주째에 평가한 운동기능에서 성장호르몬을 함께 투여한 군이 줄기세포만을 이식한 군 보다 운동기능이 현격히 개선된 것은 척수 손상 시 성장호르몬이 신경 기능 회복에 중요한 역할을 하는 인자라고 생각할 수 있다. 그러나 투여한 성장호르몬이 어떠한 기전으로 손상부위에서 신경 기능의 개선을 가져오는지에 대해 향후 보다 더 많은 연구가 필요할 것으로 생각된다.

## V. 결 론

본 연구에서는 골수조직유래 중간엽줄기세포의 사용 시 발생하는 단점을 극복하는 방법으로 환자의 불편감과 통증이 적고 많은 양을 쉽게 얻을 수 있는 인체지방조직유래 중간엽줄기세포를 사용하여 척수손상 백서에서 신경학적 기능회복을 관찰하였으며 또한 성장호르몬을 함께 투여한 경우 상승효과를 나타낸 것으로 생각되어진다. 또한 성장호르몬은 이식한 인체지방조직유래 중간엽줄기세포(hATSCs)의 유지 및 생존에도 긍정적인 영향을 준 것으로 생각되어진다.

## REFERENCES

1. Sanchez-Ramos J, Song S, Cardozo-Pelaez F, Hazzi C, Stedeford T, Willing A, Freeman TB, Saporta S, Janssen W, Patel N, Cooper DR, Sanberg PR: Adult bone marrow stromal cells differentiate into neural cells *in vitro*. *Exp Neurol* 164: 247, 2000
2. Chopp M, Zhang XH, Wang L, Chen J, Lu D, Lu M, Rosenblum M: Spinal cord injury in rat: treatment with bone marrow stromal cell transplantation. *Neuroreport* 11: 3001, 2000
3. Yoo G, Yea BH, Rhie JW, Kwon H, Wee SS, Ahn ST: Growth and differentiation of preadipocytes in alginate and collagen gel. *J Korean Soc Plast Reconstr Surg* 27: 386, 2000
4. Zuk PA, Zhu M, Mizuno H, Huang J, Futrell JW, Katz AJ, Benhaim P, Lorenz HP, Hedrick MH: Multilineage cells from human adipose tissue: implications for cell-based therapies. *Tissue Eng* 7: 211, 2001
5. Safford KM, Hicok KC, Safford SD, Halvorsen YD, Wilkison WO, Gimble JM, Rice HE: Neurogenic differentiation of murine and human adipose-derived stromal cells. *Biochem Biophys Res Commun* 294: 371, 2002
6. Ashjian PH, Elbarbary AS, Edmonds B, DeUgarte D, Zhu M, Zuk PA, Lorenz HP, Benhaim P, Hedrick MH: *In vitro* differentiation of human processed lipoaspirate cells into early neural progenitors. *Plast Reconstr Surg* 111: 1922, 2003
7. Pittenger MF, Mackay AM, Beck SC, Jaiwal RK, Douglas R, Mosca JD, Moorman MA, Simonetti DW, Craig S, Marshak DR: Multilineage potential of adult human mesenchymal stem cells. *Science* 284: 143, 1999
8. Basso DM, Beattie MS, Bresnahan JC: A sensitive and reliable locomotor rating scale for open field testing in rats. *J Neurotrauma* 12: 1, 1995
9. Zhang HY: Alteration of apoptosis in acute spinal cord injured rat with methylprednisolone treatment. *Yonsei Graduate Univ* 1: 72, 2000
10. Kang SK, Lee DH, Bae YC, Kim HK, Baik YS, Jung JS: Improvement of neurological deficits by intracerebral transplantation of human adipose tissue-derived stromal cells after cerebral ischemia in rats. *Exp Neurol* 183: 355, 2003