

## 척수손상 후 세포이식에 의한 운동기능의 회복증진\*

### Improvement of Functional Recovery by Cell Transplantation after Spinal Cord Injury

이배환\*\*\* · 이경희\*\* · 성제경\*\*\* · 황세진\*\*\*\* · 김계성\*\*\*\*\*

Bae-Hwan Lee\*\*\* · Kyung-Hee Lee\*\* · Je-Kyung Seong\*\*\* · Se-Jin Hwang\*\*\*\* · Kye-Seong Kim\*\*\*\*\*

연세대학교 의과대학 임상의학연구센터\*\*

Medical Research Center, Yonsei University College of Medicine

서울대학교 수의과대학 해부 및 세포생물학교실\*\*\*

Department of Anatomy and Cell Biology, College of Veterinary Medicine, Seoul Nat'l University

한양대학교 의과대학 해부학교실\*\*\*\*

Department of Anatomy and Cell Biology, College of Medicine, Hanyang University

포천중문대학교 세포유전자치료연구소\*\*\*\*\*

Cell & Gene Therapy Research Institute, Pochon CHA University College of Medicine

**Abstract :** Acute spinal cord injury can produce neurologic injury with many physical, psychological and social ramifications. It has been shown that two separate components combine to produce neurologic damage in acute spinal cord injury : the primary and secondary injuries. The primary mediators of spinal cord injury include the actual mechanical tissue disruption which is a passive process that occurs immediately following the trauma. A secondary injury cascade follows which appears mediated by cellular and molecular processes working through complex mechanisms. Both the primary and secondary injury cascades produce cell death both in neuronal and supporting cell tissues. Recovery from central nervous system(CNS) disorders is hindered by the limited ability of the vertebrate CNS to regenerate injured cells, replace damaged myelin sheath, and re-establish functional neuronal connections. Of many CNS disorders including multiple sclerosis, stroke, and other trauma, spinal cord injury is one of the important diseases because of the direct association with the functional loss of the body. Previous studies suggest that substantial recovery of function might be achieved through regeneration of lost neuronal cells and remyelination of intact axon in spinal cord injury which is occurred frequently. As a therapeutic approach in spinal cord injury, recently, cell transplantation provides a potential solution for the treatment of spinal cord injury. This review describes the characteristics

\* 본 연구는 21세기 프론티어 세포융용연구사업단의 연구비 지원(SC12011, SC12012, SC12013)에 의해 수행되었음.

† 교신저자 : 이배환(연세대학교 의과대학 임상의학연구센터)

E-mail : bhlee@yumc.yonsei.ac.kr

TEL : 02-361-8316, 017-363-8316

FAX : 02-365-5861

of spinal cord injury and presents some evidence supporting functional recovery after cell transplantation following spinal cord injury.

**Key words** : spinal cord injury, cell transplantation, functional recovery

**요약** : 중추신경계는 일단 손상이 되면 손상된 세포의 재생, 손상된 수초의 회복, 신경계의 정상적인 연결 등의 제한성 때문에 그 회복이 매우 힘들다. 이러한 중추신경계의 중요한 손상으로는 다발성 경화증, 뇌졸중, 척수손상, 외상, 축삭의 탈수초화 등이 있다. 이전 연구들은 많은 발생빈도를 보이고 있는 척수손상에서 실질적인 척수의 기능적인 회복을 위해 손상된 척수신경의 재생과 축삭의 재수초화가 중요한 요인이라고 전하고 있다. 최근에는 이러한 척수손상에 대한 치료적 접근으로서 세포이식 기술이 하나의 해결책을 열어주고 있다. 따라서 본 논문에서는 척수손상의 특성을 살펴보고, 척수손상에 의한 기능장애에 대해 세포이식이 기능의 회복을 증진시킬 수 있다는 증거를 논의하고자 한다.

**주제어** : 척수손상, 세포이식, 기능회복

## 1. 서론

중추신경계는 일단 손상이 되면 손상된 세포의 재생, 손상된 수초의 회복, 신경계의 정상적인 연결 등의 제한성 때문에 그 회복이 매우 힘들다. 이러한 중추신경계의 중요한 손상으로는 다발성 경화증, 뇌졸중, 척수손상, 외상, 축삭의 탈수초화 등이 있다. 이전 연구들은 많은 발생빈도를 보이고 있는 척수손상에서 실질적인 척수의 기능적인 회복을 위해서는 손상된 척수신경의 재생과 축삭의 재수초화가 중요한 요인이라고 전하고 있다. 최근에는 이러한 척수손상에 대한 치료적 접근으로서 세포이식 기술이 하나의 새로운 방향을 제시할 수 있다.

특히 줄기세포는 인간 및 동물의 생명체가 되는 생명의 초기 단계 세포로, 이는 분화과정을 거쳐 심장, 뇌, 뼈 등 생체를 구성하는 모든 세포를 만들어 낼 수 있다. 이러한 줄기세포는 각종 세포로 전환할 수 있는 만능세포로 손상된 기관의 세포를 대체할 수 있어 알츠하이머병, 파킨슨병, 당뇨병, 심장병 등 각종 난치병 치료의 총아로 기대되고 있다. 또한 척수손상 환자의 치료에도 이용될 가능성이 많지만, 임상적으로 사용하기에는 아직 상당히 많은 난관이 남아 있다.

## 2. 척수손상

### 2.1 척수손상의 특성

척수손상(spinal cord injury)은 척수에 가해진 손상으로 인해 발생하는 것으로 오랫동안 연구자들과 임상가들의 주요한 관심사였다. 동물에서의 척수손상은 기계적, 물리적 외상(trauma)으로 인해 척수에서 급격한 변화가 진행되고[34, 35], 이것은 허혈(ischemia), 탈수초화(demyelination), 세포의 사망(cell death) 등의 현상을 통하여 내적인 생리적 균형이 무너지고 그 결과로 운동 장애가 발생하는 것으로 설명된다. 아급성 척수손상 후에는 척수에서 두 가지 손상 기전이 진행된다. 첫 번째로 발생하는 손상은 일차적인 기계적 손상이며, 두 번째는 일차적 손상에 의해 발생하는 이차적 손상이다[5, 9, 33]. 일차적 손상(primary injury)은 물리적인 손상에 의해 발생하는 것으로 인간의 경우는 척추의 골절이나 탈구가 일어나면서 척수 안으로 뼈나 디스크(disc)가 밀고 들어감으로써 발생하는 척수의 급성적 압박(acute compression)이나 열상(laceration)이 그 한 예가 된다. 동물 모델의 경우는 impactor rod가 떨어지거나 압박(compression), 짓누름(crushing)

등의 외상으로 인해 발생하는 기계적인 손상이 일차적 손상이 된다. 일차적 손상이 일어난 다음에는 척수에서 병리학적, 형태학적, 신경생리학적 변화가 발생하는데, 이것이 이차적 손상이므로 이차적 손상에서는 여러 가지 현상이 시간경과에 따라 진행된다. 이차적 손상에 수반되는 현상으로는 응혈(hemorrhage), 부종(edema), 신경세포의 괴사(neuronal necrosis), 탈수초화(demyelination), ATP 수준의 감소, 세포막 이온의 변화, 혈류 감소로 인한 허혈 등이 서로 복합적으로 작용하는 것으로 알려져 있다.

세포사망은 크게 괴사(necrosis)와 apoptosis로 분류할 수 있다. Apoptosis는 1970년대 초 Kerr[18]가 세포사망(cell death)의 형태학적 연구에서 괴사와 대비하여 학계에 처음으로 발표하였다. 괴사가 세포의 수동적인 사고 사망(pathological and accidental cell death)에 해당되는 데 비하여 apoptosis는 능동적이고 계획된 세포사망(physiological and programmed cell death)이다[12]. 최근까지 발표된 연구에서는 손상부위에서 apoptotic cell과 DNA fragmentation을 관찰하여 apoptosis가 척수손상에 관여한다는 것을 밝혔으나, apoptotic cell의 발견되는 위치에는 이견이 있다. Li 등[24]은 척수백질에서 발생하며, 주로 신경교세포(glial cell)에서 발생한다고 보고하였으며, Liu 등[25]은 주로 척수의 회백질에서 경미한 척수손상 이후 발생하며, 신경세포 및 신경교 세포에서 발생한다고 보고하였다. 본 연구팀 또한 척수손상 부위에서 apoptotic cell을 관찰하였으며, 최근에는 손상 부위에서 아주 먼 거리에 위치한 뇌의 운동피질에서 apoptosis가 일어난다는 것을 관찰하였다[22]. 한편, 이차적 손상으로 인한 신경생리학적 변화는 탈수초화 및 축삭(axon) 수의 감소, 그리고 유발전위(evoked potentials ; EPs)의 급격한 감소로 나타난다. 이와 같이 일차적 손상과 이차적 손상은 손상된 척수에 관계된 감각 및 운동 부분의 장애를 일으키게 하여 신체 여러 부분에서 마비(paraphrasia)를 야기하게

된다.

그런데, 뇌와는 달리 척수는 백질(white matter)이 바깥쪽에 위치해 있고, 회백질(gray matter)은 안쪽에 위치해 있으며, 어떤 특정 척수 수준에서의 회백질은 그 수준에서 말초로 나가는 정보를 담당한다. 그러므로 특정 척수 수준에서 회백질이 손상되면, 그 수준에서의 기능만 영향을 받지만, 상하로 멀리 달리는 통로가 들어 있는 척수의 백질이 손상을 받으면, 손상된 수준 이하의 모든 수준에서 기능장애가 발생하게 된다[27].

## 2.2 척수손상에 대한 전기생리학적 진단

쥐에서 척수손상 후 기능의 회복을 측정하는데 체감각 유발전위(somatosensory evoked potential)와 운동 유발전위(motor evoked potential ; MEP)가 유용한 지표로 사용되고 있다[13, 30]. 특히, 척수에 가해진 손상으로 인해 발생하는 뇌의 운동신경계를 자극하여 발생하는 운동 유발전위는 근간에 임상적으로 운동신경계 기능의 측정 감시 및 진단 사용에 시도되고 있다. 이러한 인간에서의 척수손상에 의한 운동 기능 장애의 기전을 밝히기 위해 척수손상 동물모델이 필요하게 되었다. 쥐에 있어서 척수의 후삭(dorsal funiculus)은 대체로 상행성 구심 섬유(감각 섬유)로 구성되어 있다[11, 15, 32]. 나머지는 피질척수로(corticospinal tract)로서 이는 정교한 앞발가락 운동의 통제에 관여하는 것으로 생각된다. 그러므로 dorsal funiculus는 감각정보만 전달한다고 생각하기 쉬우나 운동 성분도 많이 포함되어 있는 것이다. 그렇지만 지금까지의 감각적 성분에 관한 전기생리학적 연구는 많이 수행되어 왔으나 운동 성분에 관한 것은 아직 잘 알려져 있지 않다. 뇌 용적이 작고 추체외로(extrapyrarnidal tract)가 상대적으로 잘 발달한 쥐와 같은 설치류에서는 자극방법이나 자극위치, 기록방법에 따라 MEP의 발생과 형태가 상이하며, 추체로 운동유발전위(pyramidal motor evoked potential ; PMEP)와 추

체의로 운동유발전위(extrapyramidal motor evoked potential ; EPMEP)가 혼입되어 포착되는 경우가 많아 흰쥐에서 운동유발전위에 관한 연구를 시행하는데 적지 않은 불편을 가져왔다. 이러한 문제점들을 해결하기 위하여 이경희[1] 등은 뇌피질의 한정된 부분만 자극할 수 있도록 특수하게 고안된 전극을 이용하여 척수가 손상된 동물에서 운동유발전위가 현저히 저하됨을 관찰한 바 있다.

### 2.3 척수손상 후 기능 증진을 위한 약물의 효과

척수손상 후 신경 기능의 회복을 도모하고자 척수손상 모델에 여러 가지 약제를 투여한 후 신경 기능의 회복에 미치는 영향에 대하여 많은 연구가 진행되어왔다. 그동안 척수손상을 치료하는 데에 스테로이드 계열 약물이 사용되어 왔으며, 특히 methylprednisolone에 많은 관심을 기울여 왔다. Methylprednisolone은 synthetic glucocorticoid steroid계 약물로서 항염증 작용(antiinflammatory activity)을 촉진시키는 기능을 갖고 있다[8]. 척수손상 모델에서, 척수손상 후 free radical의 형성으로 lipid peroxidation이 일어나는데, methylprednisolone은 세포 내에서 칼슘의 축적과 neurofilament의 변성을 막음으로써, 척수의 이차적 손상과정에서 발생하는 lipid peroxidation을 억제하여 척수손상으로 인한 변화를 막는다는 연구 결과가 있다. Young [35]은 낮은 용량(15mg/kg)과 높은 용량(30mg/kg)의 methylprednisolone 투여시 2시간 이후에 모두 혈류량이 정상 쥐의 수준에 이르는 것을 보고하였고, Bracken 등[8]은 척수손상 환자에서 손상 후 8시간 내에 고용량의 methylprednisolone을 투여하면 신경 기능의 회복이 현저히 증진됨을 보고하였다. 따라서 methylprednisolone의 투여량과 투여시기가 척수손상을 치료하는 데 중요한 요인이 될 수 있다[16]. 또한 mexiletine은 sodium channel blocker로서 중추신경계의 백질 부위의 손상에 대해 보호적인 작용을 한다고 알려져 있다[31]. 이와

관련하여 본 연구진[2]은 척수에 gliotoxin을 주입하여 탈수초화된 동물에 mexiletine을 투여하면, 대조군에 비해 신경의 전도성이 향상된다는 것을 보고하였다. 그렇지만 이들 약물이 척수손상을 치료하는 데 있어서의 효과는 매우 제한적이며, 뚜렷한 기능 향상을 가져오기에는 부족하다. 그러므로 보다 실질적인 방안의 마련이 시급한 실정이다.

## 3. 척수손상 후 기능 회복에 대한 세포이식 효과

중추신경계의 신경세포는 일단 사멸이 시작되면 더 이상 재생이 되지 않기 때문에 신경손상으로 인한 장애는 매우 심각하며, 약물로 치료가 잘 되지 않아 근본적인 치료법의 혁신이 필요하다. 이때 세포를 이식하는 기술이 이용될 수 있는데, 세포이식의 일차적인 목표는 손상되어 없어진 세포를 대체하는 것이다[27]. 이러한 상황에서 줄기세포는 중추신경계와 말초신경계의 많은 질환의 치료로 새로운 잠재력을 보이고 있는데, 특히 척수손상으로 인한 장애를 치료하는 데 새로운 방향을 제시할 수 있다.

### 3.1 뇌질환 모델에서 줄기세포 이식 연구

#### 3.1.1 급성 뇌질환 손상

뇌질환을 치료하는 데 줄기세포의 이식이 많은 공헌을 할 수 있다는 보고가 있다. 예를 들면, Park 등[28]은 허혈성, 혐기성 손상으로 인한 뇌손상 모델로 오른쪽 경동맥(carotid artery)을 묶고 8% 산소에 노출시킨 후 신경줄기세포를 이식했을 때, 신경줄기세포가 뇌손상 부위로 이동하여 주요 신경세포형태로 분화됨을 보고하였다. 또한 Fukunaga 등[14]은 자발성 고혈압 쥐에 뇌허혈성세포사멸 모델인 MCAO(middle cerebral artery occlusion rat)를 만든 후 배아줄기세포(embryonic stem cell)를 선조체(striatum)에 이식한 결과 이식된 쥐의 행동검사와 조직학적 결과의 향상을 관찰하였는데, 행동

검사로 Morris water maze를 사용하여, 이식받은 쥐의 경우 플랫폼에 도달하는 시간이 향상되었으며, 조직학적으로는 이식된 줄기세포가 신경세포로 분화한다는 것을 관찰하였다. 한편 Philips 등[29]은 뇌 외상(traumatic brain injury) 쥐 모델에 신경세포성장인자(nerve growth factor)를 분비하도록 형질을 전환시킨 해마의 progenitor cell을 손상 부위에 근접한 대뇌피질에 이식한 결과 행동적으로는 신경운동(neuromotor) 기능의 향상과 공간 기억 행동(spatial learning behavior)의 향상이 관찰되었으며, 해마 CA3 부위에서 신경세포의 사멸이 감소됨을 관찰하였다.

### 3.1.2 변성형 만성 뇌질환

세포의 이식 치료는 만성적으로 변성된 뇌질환을 치료하는 데에도 사용될 수 있는 가능성이 있다. 예를 들면, Anton 등[6]은 신경미분화세포를 Parkinson 씨 병의 쥐 모델에 이식하여 tyrosine hydroxylase (TH)의 분비가 증가함을 확인하였으며, Zigova 등[36]은 신경미분화세포를 6-OHDA로 손상시킨 쥐의 선조체에 이식한 후 1주, 3주, 5개월 후에 조직학적 검사를 한 결과, 이식된 세포가 여전히 살아있음을 확인하여 파킨슨 질병의 치료에 새로운 희망을 주었다. 또한, 최근에 Bjorklund 등[7]은 파킨슨 동물모델에 미분화된 배아 줄기 세포를 선조체에 이식한 결과, 중뇌의 도파민 신경세포 형상과 유사한 세포로 분화됨을 조직학적 검사로 확인하였고, 행동적 검사로서 파킨슨병 유도도 인한 운동 비대칭성(motor asymmetry)에서 기능적인 회복을 보였으며, 이러한 행동적 검사와 더불어 PET(positron emission tomography)과 MRI(magnetic resonance imaging) 영상에서도 회복이 관찰되었다. 이외에도 Kordower 등[20]은 Huntington 질병의 동물 모델로 quinolinic acid를 쥐의 선조체에 이식한 후, hNGF(신경성장인자)를 발현하는 형질 전환된 줄기세포를 이식한 결과 선조체 신경세포의 세포 사멸이 감소함을 확인하였다.

## 3.2 척수손상 모델에서 줄기세포 이식 연구

### 3.2.1 Demyelination disorders(탈수초 장애 모델)

다발성 경화(multiple sclerosis)는 중추신경계 뉴런 축삭의 수초가 없어지는 질환이다. 그렇지만 손상 받은 축삭은 끊어진 것이 아니며, 질환이 진행될수록 변성의 정도는 더욱 심해진다. 척수에서도 탈수초화로 인한 장애는 매우 심각하다. 이러한 질환을 치료하는 데에도 줄기세포가 이용될 수 있다. 이를테면, Brustle 등[10]은 줄기배아세포를 척수의 수초가 결핍된 형질 전환된 쥐에 이식했을 때 척수에 수초화가 일어나는 것을 관찰하였으며, Ader 등[3]은 수초를 형성하는 단백질 Myn과 Fyn 등이 결핍된 형질전환 쥐에 신경 전구세포(neural precursor cell)을 이식한 결과 이식 후 6개월에 희소돌기 아교세포(oligodendrocyte)와 수초가 형성됨을 관찰하였다. 또한 Akiyama 등[4]은 탈수초화 시킨 쥐의 척수에 인간에서 유래한 신경 전구세포를 이식하고 척수에서의 수초화를 조직학적, 전기생리학적 검사로 확인한 결과, 이식된 세포는 수초화를 일으켰고, 이 재생된 축삭은 거의 정상수준의 전도속도를 보여주었음을 관찰하였다.

### 3.2.2 외상형 척수손상 모델

인간에서 외상형 척수손상은 일상생활에서 많이 발생할 수 있는 형태로서 그 장애는 매우 심각하다. 이와 같은 외상형 척수손상을 치료하는 데에도 세포의 이식기법이 많은 공헌을 할 수 있다. 일찍이 McDonald 등[26]은 외상형 척수 손상을 쥐에 일으킨 후 2-5 주 후 줄기세포를 이식하여 행동적 검사와 조직검사를 시행한 결과 쥐 뒷다리(hindlimb)에서 stepping의 회복을 보였으며, 이식된 세포는 신경세포와 성상세포, 희소돌기 아교세포로 분화함을 보여주었다. 또한 Himes 등[17]은 neurotrophin-3 (NT-3)을 발현하도록 형질 전환시킨 신경줄기세포를 척수 T8을 반절단한 쥐의 Clarke's 핵에 이식하였다. 이식한 신경줄기세포는 NT-3을 분비하였으

며, 이식을 받은 쥐의 Clarke's 핵에서 신경세포의 손상이 감소를 확인하였다. 한편 외상성 척수손상이라 하더라도 탈수초화 현상이 일어나는 데 착안하여, Lee 등[23]은 아급성 척수손상 모델 쥐에게 신경아교세포의 전구세포인 O-2A(oligodendrocyte-type2 astrocyte)세포를 주입하여 운동장애로부터 기능 회복이 현저히 증진됨을 보고하였다. 또한 최근 Kim 등[19] 및 Lee 등[21]은 인간배아 줄기세포를 척수손상 동물에 이식하였을 때, 행동 및 전기생리학적으로 기능의 증진 효과가 발생함을 관찰하였다.

#### 4. 결론

현재까지 줄기세포를 이용한 치료법이 실용화되지는 못했지만, 줄기세포를 이용하여 당뇨병 치료를 위한 췌장세포를 만드는 데 성공하였으며, 백혈병 치료를 위한 조혈세포, 신경장애 치료를 위한 신경세포 등이 만들어질 수 있다는 것이 밝혀졌다. 특히 척수장애 환자들은 아직 마땅한 치료법이 개발되지 못함으로써 평생 동안 장애자로서 일상생활에서 많은 고통을 받고 있는데, 이러한 측면에서 기존 치료법으로 전혀 완치가 되지 않는 신경질환에 줄기세포를 이용한 세포치료가 성공적으로 개발되면, 신경질환, 특히 척수장애로 고통받고 있는 사람들의 신체 기능회복에 많은 기여를 할 수 있을 것으로 기대된다.

#### 참고문헌

- [1] 이경희, 김은정, 윤진선, 정세경, 김은신, 이배환 (2003). 척수 손상에 따른 운동 및 체감각 유발 전위의 변화. *응용미약자기에너지학회지*, 1(1), 1-9.
- [2] 이경희, 이배환 (2001). Gliotoxin에 의한 척수 뉴런의 손상이 운동유발전위에 미치는 영향, *한국뇌학회지*, 1(2), 187-194.
- [3] Ader, M., Schachner, M., & Bartsch, U. (2001). Transplantation of neural precursor cells into the dysmyelinated CNS mutant mice deficient in the myelin-associated glycoprotein and Fyn tyrosine kinase, *European Journal of Neuroscience*, 14, 561-566.
- [4] Akiyama, Y., Honmou, O., Kato, T., Uede, T., Hashi, K., & Kocsis, J. D. (2001). Transplantation of clonal neural precursor cells derived from adult human brain established functional peripheral myelin in the rat spinal cord, *Experimental Neurology*, 167, 27-39.
- [5] Allen, A. R. (1911). Surgery of experimental lesion of spinal cord equivalent to crush injury of fracture dislocation, *JAMA*, 50, 941-952.
- [6] Anton, R., Kordower, J. H., Maidment, N. T., Manaster, J. S., Kane, D. J., & Rabizadeh, S. (1994). Neural-targeted gene therapy for rodent and primate hemiparkinsonism, *Experimental Neurology*, 127, 207-218.
- [7] Bjorklund, L. M., Sanchez-Pernaute, R., Chung, S., Andersson, T., Chen, I. Y., McNaught, K. S., Brownell, A. L., Jenkins, B. G., Wahlestedt, C., Kim, K. S., & Isacson, O. (2002). Embryonic stem cells develop into functional dopaminergic neurons after transplantation in a Parkinson rat model, *Proceedings of National Academy of Science U.S.A.* 99(4), 2344-2349.
- [8] Bracken, M. B., Shepard, M. J., Collins, W. F., Holford, T. R., Young, W., Baskin, D. S., Eisenberg, H. M., Flamm, E., Leo-Sunners, L., Maroon, J., Marshall, L. F., Perot, P. L., Jr., Piepmeier, J., Sonntag, V. K. H., Wagner, F. C., Willberger, J. E., & Winn, H. R. (1990). A randomized controlled trial of methylprednisolone or naloxone in the treatment of acute spinal cord injury: Results of the Second National Acute Spinal Cord Injury Study. *New England*

- Journal of Medicine, 322, 1405-1411.
- [9] Braugher, J. M., Duncan, L. A., & Chase, R. L. (1985). Interaction of lipid peroxidation and calcium in the pathogenesis of neuronal injury, *CNS Trauma* 2, 269-283.
- [10] Brustle, O., Jones, K. N., Learish, R. D., Karram, K., Choudhary, K., Wiestler, O. D., Dunkan, I. D., & McKay, R. D. (1999). Embryonic stem cell-derived glial precursors: a source of myelinating transplants, *Science*, 285, 754-756.
- [11] Davidoff, R. A. (1989). The dorsal columns, *Neurology*, 39, 1377-1385.
- [12] Dickson, D. W. (1995). Apoptosis in the brain physiology and pathology, *American Journal of Pathology*, 146(5), 1040-1044.
- [13] Fehling, M. G., Tator, C. H., Linden, R. D., & Piper, I. R. (1987). Motor evoked potentials recorded from normal and spinal cord-injured rats, *Neurosurgery*, 20, 125-130.
- [14] Fukunaga, A., Uchida, K., Hara, K., Kuroshima, Y., & Kawase, T. (1999). Differentiation and angiogenesis of central nervous system stem cells implanted with mesenchyme into ischemic rat brain, *Cell transplantation*, 8(4), 435-441.
- [15] Glendinning, D. S., & Vierck, C. J. Jr. (1993). Lack of a proprioceptive deficit after dorsal column lesions in monkeys. *Neurology*, 43, 363-366.
- [16] Hall, E. D. (1992). The neuroprotective pharmacology of methylprednisolone. *Journal of Neurosurgery*, 76, 13-22.
- [17] Himes, B. T., Liu, Y., Solowska, J. M., Snyder, E. Y., Fisher, I., & Tessler, A. (2001). Transplants of cells genetically modified to express neutrophin-3 rescue axotomized Clark's nucleus neurons after spinal cord hemisection in adult rats, *Journal of Neuroscience Research*, 65, 549-564.
- [18] Kerr, J. F. R. (1971). Shrinkage necrosis: a distinct mode of cellular death, *Journal of Pathology*, 105, 13-20.
- [19] Kim, U. J., Lee, B. H., Kim, E. J., Lee, K. H., Kim, E. S., & Kim, K. S. (2003). Improvement of functional recovery by transplantation of human embryonic stem cells after contusion spinal cord injury in the rat, *제6차 한국뇌신경과학회 학술대회*, 063, 19-20.
- [20] Kordower, J. H., Chen, E., Winkler, C., Fricker, R., Charles, V., & Messing, A. (1997). Grafts of EGF-responsive neural stem cells derived from GFAP-hNGF transgenic mice: trophic and tropic effects in a rodent model of Huntington's disease, *Journal of Comparative Neurology*, 387, 96-113.
- [21] Lee, B. H., Kim, E. J., Cho, H. J., & Lee, K. H. (2003). Functional recovery after transplantation of human embryonic stem cells in contusion spinal cord injury model of rats. *The Society for Neuroscience 33rd Annual Meeting*, New Orleans, USA, 275.8.
- [22] Lee, B. H., Lee, K.H., Kim, U. J., Yoon, D. H., Sohn, J. H., Choi, S. S., Yi, I. -G., & Park, Y. G. (2004). Injury in the spinal cord may produce cell death in the brain. *Brain Research*, in press.
- [23] Lee, K. H., Cho, H. J., Shim, D. M., & Lee, B. H. (2003). Effects of glial transplantation on functional recovery following acute spinal cord injury, *The Society for Neuroscience 33rd Annual Meeting*, New Orleans, USA, 275.6. 2003.
- [24] Li, G. L., Brodin, G., Farooque, M., Funa, K., Holtz, A., Wang, W.L., Olsson, Y. (1996). Apoptosis and expression of Bcl-2 after compression trauma to rat spinal cord, *Journal of Neuropathology and Experimental Neurology*,

- 55, 280-289.
- [25] Liu, X. Z., Xu, X. M., Hu, R., Du, C., Zang, S. X., McDonald, J. W., Dong, H. X., 쨌, Y. J., Fan, G. S., Jacquin, M. F., Hsu, C. Y., Choi, D. W. (1997). Neuronal and glial apoptosis after traumatic spinal cord injury, *Journal of Neuroscience*, 17, 5395-5406.
- [26] McDonald, J. W., Liu, X. Z., Qu, Y., Liu, S., Mickey, S. K., Turetsky, D., Gottlieb, D., & Choi, D. W.. (1999) Transplanted embryonic stem cells survive, differentiate and promote recovery in injured rat spinal cord, *Nature Medicine*, 5, 1410-1412.
- [27] Myckatyn, T. M., Mackinnon, S. E., & McDonald, J. W. (2004). Stem cell transplantation and other novel techniques for promoting recovery from spinal cord injury, *Transplant Immunology*, 12, 343-358.
- [28] Park, K. I., Liu, S., Flax, J. D., Nissim, S., Stieg, P. E., & Snyder, E. Y. (1999). Transplantation of neural progenitor and stem cells: developmental insights may suggest new therapies for spinal cord and other CNS dysfunction. *Journal of Neurotrauma*, 16(8), 675-687.
- [29] Philips, M. F., Mattiasson, G., Wieloch, T., Bjorklund, A., Johansson, B. B., Tomasevic, G., Martinez-Serrano, A., Lenzlinger, P. M., Sinson, G., Grady, M. S., & McIntosh, T. K. (2001). Neuroprotective and behavioral efficacy of nerve growth factor-transfected hippocampal progenitor cell transplants after experimental traumatic brain injury. *Journal of Neurosurgery*, 94(5), 765-774.
- [30] Ross, I. B., & Tator, C. H. (1993). Spinal cord blood flow and evoked potential responses after treatment with nimodipine or methylprednisolone in spinal cord injured rats, *Neurosurgery*, 33, 470-477.
- [31] Stys, P. K., & Lesiuk, H. (1996). Correlation between electrophysiological effects of mexiletine and ischemic protection in central nervous system white matter, *Neuroscience*, 71(1), 27-36.
- [32] Wall, P. D. (1970). The sensory and motor role of impulses travelling in the dorsal columns towards cerebral cortex, *Brain*, 93, 505-524.
- [33] Young, W. (1992). Role of calcium in central nervous system injury, *Journal of Neurotrauma*, 9, s9-s25.
- [34] Young, W. (1993). Secondary injury mechanism in acute spinal cord injury, *Journal of Emergency Medicine*, 11, 13-22.
- [35] Young, W. (1997). Experimental spinal cord injury therapies, 4th International Neurotrauma symposium (Proceedings), PS8-2.
- [36] Zigova, T., Pencea, V., Betarbet, R., Wiegand, S. J., Alexander, C., Bakay, R., & Luskin, M. B. (1998). Neuronal progenitor cells of the neonatal subventricular zone differentiate and disperse following transplantation into the adult rat striatum, *Cell Transplantation*, 7, 137-156.