

말초신경병의 치료를 위한 신경줄기 세포의 임상 응용

박진모 · 최병옥

이화여자대학교 의과대학 신경과학교실

Clinical Applications of Neural Stem Cells for the Treatment of Peripheral Neuropathy

Jin-Mo Park, Byung-Ok Choi

Department of Neurology, Ewha Womans University School of Medicine, Seoul, Korea

Extraordinary advances in stem cell research have initiated an era of hope for strategies to treat intractable human diseases. Personalized regenerative treatment using stem cells is expected to accelerate continuous investment and research efforts throughout the world. Despite of their constraints, adult stem cells and embryonic stem cells have been used for cell transplantation for several intractable diseases. Besides adult and embryonic stem cells, the recent studies of induced pluripotent stem cells widened the possibility of patient-specific cell therapy, drug discovery, and disease modeling. This review focuses on the developments and potential applications of the stem cells for the treatment of peripheral neuropathy.

Key Words: Stem Cells; Induced Pluripotent Stem Cells; Median Neuropathy; Tissue Therapy

책임저자: 최 병 옥
우 158-710, 서울시 양천구 안양천로 1071
이화여자대학교 의과대학 부속 목동병원
신경과
Tel: +82-2-2650-2842
Fax: +82-2-2650-2563
E-mail: bochoi@ewha.ac.kr

투고일자: 2012년 5월 28일
심사일자: 2012년 6월 8일
게재확정일자: 2012년 6월 26일

서 론

줄기 세포는 자가 복제와 분화 능력을 기본 특징으로 하는 세포로서 크게 배아줄기세포(embryonic stem cell)와 성체줄기세포(adult stem cell)가 있으며 최근에는 분화된 체세포에 외부에서의 인위적인 자극에 의해서 모든 기관의 세포로 분화 가능한 배아줄기세포와 비슷한 전분화능을 획득한 세포인 역분화 줄기세포(induced pluripotent stem cell)가 줄기세포 분야에서 또 하나의 큰 축을 형성하고 있다[1-3]. 배아줄기세포, 성체줄기세포는 자연적인 산물인데 반하여 역분화 줄기세포는 체세포 생체 시계를 거꾸로 돌려 만든 인위적인 줄기세포이다. 1998년 최초의 인간배아줄기세포 확립한 이후 다수의 연구팀에 의해서 매우 다양한 특정세포로의 분화유도 기술개발이 이루어져 왔으며 난치성 질환의 치료를 위해 줄기세포를 이용하는 많은 연구들이 이루어지고 있다[1]. 이 중설에서는 여러 분야에서 이루어지고 있는 줄기세포를 이용한 치료 중에서 말초신경병증의 치료를 위한 임상응용에 대해서 알아보고자 한다.

본 론

배아줄기세포는 무한 증식능(indefinitive proliferation activity)과 모든 세포로 분화가 가능한 전분화능(pluripotency)을 지닌 세포를 말하며, 인간 배아줄기세포의 경우 1998년 Thomson 연구팀에 의해 최초로 확립되었다[1]. 배아줄기세포는 일반적으로 수정란의 발생 초기 단계인 배반포에서 내세포괴(inner cell mass)를 분리해 세포주를 확립하는데 자가 재생능력이 뛰어나 많은 양의 미분화 세포를 획득할 수 있다. 그리고 인간의 몸을 구성하는 외배엽, 중배엽, 내배엽으로의 분화능력이 뛰어나기 때문에 세포치료의 적합성을 보였으나 인간 배아를 이용해야 하는 점 때문에 윤리적인 문제로 이야기되고 있다. 또한 이러한 배아줄기세포는 이식을 했을 경우에 자기 세포가 아니므로 면역 반응(graft versus host reaction)을 일으킬 수 있으며 증식 과다로 인한 종양이 발생할 수 있다는 위험을 가지고 있다. 인간 배아줄기세포의 확립을 위해 이용되는 인간 배아는 연구를 허용하는 대부분의 국가에서 법적 또는 윤리적 가이드라인에 따라 철저하게 윤리성 검증 절차를 거쳐 기증받은 인

간 착상 전 배아를 이용하여 확립된다. 대부분의 공여 배아는 불임 치료과정에서 발생되는 잉여배아를 기증 받게 되며 우리나라의 경우 '생명윤리 및 안전에 관한 법률'에 따라 불임부부가 임신 목적으로 체외수정 한 후 남은 잔여 배아를 이용하게 된다. 많은 연구자들은 인간 배아를 이용해야 하는 이유로 생명윤리적 논란이 있음에도 불구하고 배아줄기세포가 지닌 증식능과 분화능을 이용하여 손상된 조직 혹은 장기를 대체할 수 있을 것으로 기대하고 있다. 실제 2000년 이후에 나온 많은 연구보고를 보면 줄기세포는 체외분화유도를 통해 다양한 세포를 생산할 수 있고 질병동물 모델을 이용한 연구를 통해 생체 내 기능성 회복이 가능함을 확인하였다[8-10]. 배아줄기세포를 이식한 경우 나타날 수 있는 면역 문제에 대한 극복 방법으로는 체세포 복제 배아줄기세포와 같은 면역 거부 반응이 나타나지 않는 자가 배아줄기세포를 확립하거나 혹은 배아줄기세포 은행을 통해 다양한 면역원성을 지닌 줄기세포주를 확보하여 해결을 할 수 있으며, 일부 신경계에서 이루어지는 치료는 면역적으로 큰 문제가 되지 않을 수도 있다.

성체줄기세포는 성인의 특정 신체 조직에 존재하는 줄기세포를 말하며 인체 조직에는 골수, 말초혈액, 신경, 근육, 지방, 간, 피부 줄기세포 등이 존재하고 제대혈 줄기세포도 넓은 의미에서 성체줄기세포에 속한다[11-14]. 성체줄기세포는 배아줄기세포와 달리 윤리적인 문제가 적고, 조직적합성을 고려해 추출하면 면역거부반응을 해결할 수 있으며 종양 생성이 적다는 장점이 있지만, 체외증식의 한계로 많은 양의 미분화 세포를 얻을 수 없고 분화능력이 배아줄기세포에 비해 제한적이라는 단점을 보인다[15].

2006년 Yamanaka 연구팀은 생쥐 체세포에 배아줄기세포의 특성을 유지하는 24개의 후보 유전자들 중 *Oct4*, *Sox2*, *Klf4*, *c-Myc*의 4가지 유전자를 선별하여 레트로바이러스로 도입하여 무한 증식능과 전분화능을 가진 세포를 만들어 내는데 성공하였으며 이를 역분화 줄기세포 또는 리프로그래밍 줄기세포(reprogramming stem cell)라고 이름 붙였다[5]. 역분화(dedifferentiation)는 이미 분화된 세포들이 초기 미분화 상태로 되돌아가는 상태를 말하며 이러한 역분화 현상은 일련의 후생학적 역행과정인 '리프로그래밍(reprogramming)'을 통해 이루어진다. 따라서 역분화 줄기세포는 분화된 체세포에 외부에서의 인위적인 자극에 의해서 모든 기관의 세포로 분화 가능한 배아줄기세포와 비슷한 전분화능을 획득한 세포를 말한다. 이 연구팀은 1년 뒤 같은 방법을 통해 인간의 체세포에서도 역분화 줄기세포를 확립하였으며 신경, 심장세포로의 분화가 가능하다는 것을 보고하였고[7], 같은 해 Thomson 연구팀에서는 다른 유전자인 *Oct4*, *Sox2*, *Nanog*, *Lin28*을 이용하여 인간의 체세포에서 역분화 줄기세포를 확립하였다[6]. 자가조직을 통해 세포를 얻는다는 측면에서 본다면 역분화 줄기세포도 본인 조직을 통해 얻어진 세포인 만큼 면역 반응 없이 손상된 세포와 조직을 재생할 수 있는 세포임에는 틀림없지만 유전자 도입 방법에 있어 바이

러스가 매개가 되기 때문에 그로 인해 나타날 수 있는 부작용이 언급되고 있다. 또한 역분화 유전자 자체로부터 나타날 수 있는 종양 발생 가능성 때문에 임상 적용에는 이른 면이 있다[16]. 반면에 해당 질환의 병리기전 규명이나 신약개발을 위한 세포모델로는 적합한 세포라고 볼 수 있다.

1. 줄기세포를 이용한 말초신경병 치료

신경계질환은 다양하게 급만성으로 국소성 혹은 미만성으로 뇌 및 척수 등의 중추신경계나 말초신경계의 신경원 세포 혹은 교세포가 사멸하거나 기능부전을 보이는 광범위한 범주의 질환이다. 지금까지 이루어졌던 줄기세포치료의 많은 연구들은 줄기세포의 전분화능과 증식능을 이용하여 세포 구조학적 및 기능적으로 적절한 신경세포로 분화되어 기능부전을 보이거나 사멸한 신경 세포를 대체하고, 손상된 신경회로(neural circuitry)를 재건하여 신경 재생을 유도하는 가능성을 기대하면서 이루어졌다. 이런 점에서 실제 임상에서 사용하는 줄기세포 중 가장 많은 부분은 성체줄기세포이며, 이 세포는 골수 및 제대혈 이외에도 지방조직, 양수, 양막 및 제대 등과 같이 다양한 조직에서 쉽게 얻을 수 있다. 특히 환자 본인에서 채취한 성체줄기세포는 윤리적 문제와 이식에 따른 면역 거부반응이나 종양 형성의 위험성이 적기 때문에 다른 줄기세포 분야에 비해 임상연구가 활발히 진행되고 있다[17,18].

신경줄기세포는 미분화된 상태로 계속 증식하는 자가갱신을 보이고, 한 개의 줄기세포로부터 다양한 신경원 세포 및 교세포로 분화하는 분화의 다능성을 보이는 세포를 의미한다. 이러한 신경줄기세포는 태아기에서는 신경계 전반에 걸쳐 다양한 해부학적 부위에 존재하여 신경계를 형성하며, 한번 손상되면 재생되지 않는 것으로 알려져 있고 인간을 포함한 포유류의 성체 중추신경계에도 존재하여 일생을 통하여 증식·분화하여 새로운 신경원 및 교세포를 생성한다. 신경 줄기세포는 시험관 내에서 장기 배양할 수 있고, 생체 내 이식 시 공여세포는 생착, 이주 및 분화하여 숙주신경계에 통합되며, 외부 유전자를 발현하고, 이식 전 미리 신경원 및 교세포로 분화 유도할 수 있게 됨에 따라 신경계질환에서 본 세포를 이용한 신경재생치료 가능성에 관심이 증가하고 있다.

배아줄기세포를 이용한 세포치료제의 개발은 줄기세포 분리 및 증식된 세포를 이식하는 대부분의 성체줄기세포치료제와는 달리 다양하며 복잡한 과정을 통해 개발되어야 한다. 세포치료제를 개발하기 위해서는 우선 치료제로 이용하고자 하는 특정세포로의 분화유도기술이 개발되어야 하며 특히 동종 세포치료제(allogenic cell therapy product)로서 세포이식 후 나타날 수 있는 면역거부반응의 문제를 해결해야 하고 전분화능 특성으로 인해 미분화 세포의 혼합 시 나타날 수 있는 종양발생을 억제할 수 있는 세포 제거 기술의 개발이 선행되어야 한다. 이러한 몇 가지 문제로 배아줄기세포 치료제의 개발은 성체줄기세포에 비해 다소 지연되어 왔으나 2009

년 미국에서 최초의 임상시험 허가승인을 받은 이후 이 분야의 연구는 최근 활성화되고 있다. 미국의 Geron사는 배아줄기세포로부터 희소돌기아세포(oligo-dendrocyte)로의 분화유도를 통해 이를 활용한 급성 척수손상 세포치료를 미국 식약청으로부터 2009년 1월 최초로 승인을 받았으며[19], 2010년 10월 Atlanta시의 병원에서 척수손상 환자에 대한 최초의 세포이식을 진행하였다. 인간 배아줄기세포는 기본적으로 성체줄기세포치료제와는 달리 체외에서 특정세포로 분화 및 증식을 유도하는 과정을 거치게 되며 대부분의 경우 세포이식 경로도 손상부위에 직접 이식하는 즉, 줄기세포의 귀소(homing)작용을 이식을 통해 해결하는 과정을 이용한다. 이식된 공여세포는 숙주 신경세포에 통합되어 신경접합을 형성하고 적절한 신경전달물질을 분비하여 국소 재신경지배(reinnervation)를 형성한다. 중추신경계 이식 시 신경축에 걸쳐 광범위하게 이주하므로 국소성 및 미만성 신경계 질환에 있어서도 손상 혹은 결함을 보이는 세포, 효소, 신경 영양인자, 신경전달물질, 수초(myelin), 세포외기질(extra-cellular matrix), 세포표면물질 등을 제공할 수 있다. 또한 공여세포뿐만 아니라 숙주 신경세포의 생존, 이주, 분화, 재생 등에 영향을 미치는 다양한 신경영양인자(nerve growth factor [NGF], brain-derived neurotrophic factor [BDNF], neurotrophin-3 [NT-3], neurotrophin-4/5 [NT-4/5], vascular endothelial growth factor [VEGF], basic fibroblast growth factor [bFGF], glial cell-derived neurotrophic factor [GDNF] 등)를 분비한다[20-26]. 미국 Stem Cells Inc.는 유전성 희귀 신경질환인 신경 세로이드 라 이포푸스신증(neuronal ceroid lipofuscinosis) 환아를 대상으로 미국 식약청 공식 허가 하에 인간 신경줄기세포를 뇌에 이식하는 임상 1상 시험을 진행하였고, 이식 1년 후 안전성에 특별한 문제점이 없다고 보고하였으며, 향후 장기간에 걸쳐 환자의 안전성과 질병 경과를 관찰 중에 있고, 최근에는 또 다른 희귀 유전성 신경질환인 백질장애질환(leukodystrophy) 환아를 대상으로 인간 신경줄기세포 이식 임상 1상 시험이 진행 중이다[27].

이러한 신경계 질환의 줄기세포 치료는 주로 중추신경계에 국한되었는데, 이는 면역학적으로 거부반응이 적은 중추신경계에 줄기세포를 척수 내로의 직접 주입이나 척수강 내 반복 주입하여 줄기세포의 귀소작용으로 생착을 기대할 수 있기 때문이다. 이에 반해 미만성으로 나타나는 말초신경질환의 경우에는 이러한 방법으로 생착을 기대하기 힘들며, 말초혈액으로 신경줄기세포를 투입하는 경우에 직접 면역 반응에 노출되는 문제가 있어 연구에 있어서 큰 제한점으로 남아있다. 따라서 말초신경질환의 경우에는 앞으로 다루게 될 질병모델을 이용한 신약개발이나 역분화 줄기세포의 유전자 이상을 직접 교정해서 환자에게 재 투여하는 치료가 더욱 중요한 부분이 될 것이다.

2. 신경줄기세포를 이용한 환자 맞춤형 신약개발

역분화 줄기세포의 경우에는 배아줄기세포와는 달리 동물모델에서의 성공에도 불구하고 아직 세포치료에 이용되고 있지 않는데, 역분화 줄기세포를 이용한 세포치료 기술은 아직 안전성에 대한 해결되지 않은 문제를 몇 가지 가지고 있기 때문이다. 역분화 줄기세포는 배아줄기세포와 같이 기형종을 형성하는 경향이 있으며 현재의 분화방법 또한 분화되지 않은 미분화 세포들이 포함되어 있다[28]. 그리고 대부분의 환자 맞춤형 역분화 줄기세포는 바이러스의 벡터주입을 통해 만들어지고 있기 때문에 이러한 바이러스를 이용하는 방법은 인간에게 적용 시 감염이 문제가 될 수 있으므로 아직까지는 역분화 줄기세포를 세포치료에 이용하는 것은 시기적으로 이르다. 따라서 전이유전자를 배제한 새로운 환자 맞춤형 역분화 줄기세포의 생산이 중요한 과제가 된다. 환자에서 얻은 피부조직을 통해 얻어진 줄기세포는 환자의 유전적인 돌연변이의 특성을 그대로 가지고 있기 때문에, 신경세포로 분화시켰을 경우 환자의 질병 특성을 그대로 가지는 신경세포주를 얻을 수 있다. 고령에 발병하는 알츠하이머치매 혹은 파킨슨병 같은 경우 체외에서 몇 주 정도 배양된다고 해서 세포의 성격이 비슷할 수 있는지 문제가 될 수 있다. 이는 파킨슨병 환자로부터 유래한 역분화 줄기세포에서 얻어진 신경세포가 정상 신경세포와 비교했을 때 이상이 발견되지 않음으로써 많은 질병들이 세포 스스로의 이상보다는 많은 다른 세포들과의 상호작용을 통해 발생한다는 것을 추정하게 한다[29]. 그러나 유전성 말초신경병의 대표적인 샤르코-마리-투스병(Charcot-Marie-Tooth disease, CMT)의 경우는 단일유전자 질환으로 환자의 피부세포에서 유래한 역분화 줄기세포를 체외에서 분화시켜 그 병을 재현하는 '질병모델'을 만들 수 있으며, 이 질병모델을 통해 질병을 치료하는 신약을 만들 수 있다. 척수근위축증, 가족성 자율신경 실조증(familial dysautonomia), 레오파드 증후군(LEOPARD syndrome)을 겪는 환자로부터 유래한 역분화 줄기세포를 이용해서 환자들이 보여준 세포의 이상증상과 똑같은 증상을 체외에서 재현하였으며, 체외에서 배양된 세포에 이들 질병을 위한 실험 약물을 처리했을 때 호전되는 현상을 보였다[30-32]. 이러한 결과를 볼 때 역분화 줄기세포는 치료약이 없는 많은 다른 질병들에 있어서 환자 맞춤형 신약개발의 하나의 방법으로써 난치성 환자들에게 도움이 될 수 있을 것이다. 최근 CMT 환자의 피부조직에서 섬유모세포를 분리하여 역분화 줄기세포를 만드는 연구가 진행 중이며, 역분화 줄기세포에서 신경세포를 분화를 유도하여 질병모델을 구축하고 이를 통해 CMT의 치료제 개발에 사용되고 있다(Fig. 1).

3. 줄기세포를 이용한 유전성 말초신경병의 치료

난치병이나 유전적 질환을 갖는 환자의 피부세포로부터 역분화 줄기세포를 제작하고 그 환자가 가지는 유전자 부위를 정상으로 만든 후에 필요한 세포로 분화시켜 환자 몸에 이식함으로써 정상적

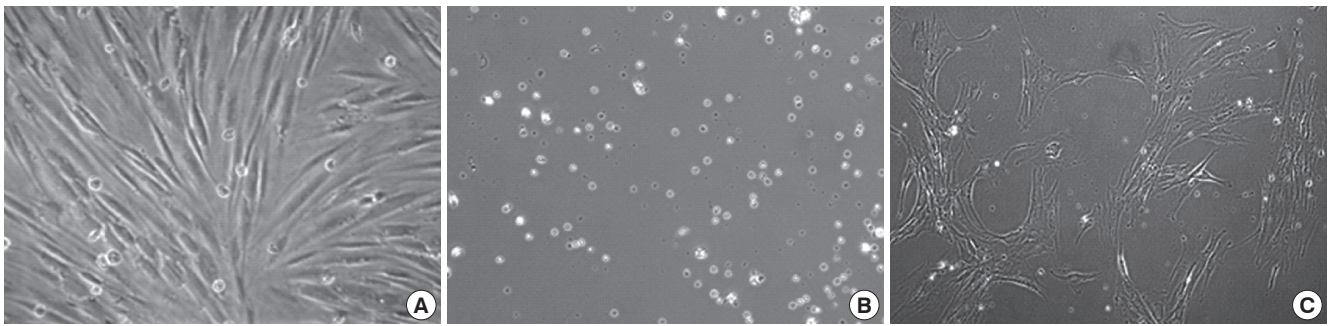


Fig. 1. Preparation of induced pluripotent stem cells for Charcot-Marie-tooth disease. (A) control human fibroblast, (B) control human lymphocyte, (C) Charcot-Marie-Tooth patient fibroblast (Original magnification $\times 100$).

으로 기능을 재생시킬 수 있는 맞춤형 치료가 가능해진다. 마우스를 이용한 실험에서 유전적 장애를 역분화 줄기세포로 치료하는 것이 실현 가능하다고 제안하고 있다. 미국 MIT의 Jaenisch 연구팀은 겸상적혈구빈혈증(sickle cell anemia)의 동물 모델에서 역분화 줄기세포가 유전적 결함을 치료해내는데 사용할 수 있다고 보고하였다[33]. 즉, 겸상적혈구빈혈증 마우스의 피부 세포로부터 역분화 줄기세포를 제작하여 이를 유전적으로 변형한 후, 조혈모세포의 전구체로 분화시켜 다시 마우스에 이식한 결과 정상적인 적혈구를 생성하는 것을 확인하였다. 이러한 접근을 통해 원인 돌연변이 치료가 가능해 진다면 돌연변이가 알려져 있는 인간의 어떠한 질병에도 적용 될 수 있다고 기대해 볼 수 있다.

4. 신경줄기세포 임상응용에서의 과제

신경줄기세포의 임상적 적용을 위해서도 아직 많은 연구가 필요한데, 우선 신경계 발달과정의 신경줄기세포에서 각종 다양한 전구세포 및 특이 신경세포로의 분화기전 규명과 줄기세포 특이표지인자의 발굴이 필요하며 신경줄기세포의 증식, 성장, 분화기전 연구를 통하여 세포이식에 충분한 수의 신경세포를 안전하게 대량 배양 및 증식하고 적절한 신경세포로의 분화유도 기술을 확립하는 것이 필요하다. 이식된 신경줄기세포가 신경계 내에 생착, 이주, 분화 및 숙주 신경계에 통합되는 분자생물학적 기전을 규명하고 내인성 신경줄기세포에 의한 신경계 재생기전을 규명하여 신경치료에 이용할 필요가 있다. 또한 각각의 난치성 신경계질환의 병태 생리에 따른 기능적 이식술을 개발하고 여러 종류의 줄기세포가 신경질환의 세포치료제로써의 안전성 및 유효성을 비교평가하고 다양한 원인에 의한 복합 퇴행성 신경계질환에서 줄기세포를 이용한 세포치료와 더불어 다양하고 다원적인 치료법으로 이어지는 전략개발 등에 대한 연구들이 함께 진행되어야 할 것이다.

결 론

현재 줄기세포를 이용한 치료는 완성된 기술이라 볼 수 없고 몇

가지 해결해야 할 문제가 남아 있으나, 많은 관심과 다양한 연구가 진행 중이므로 앞으로 재생의학, 신약개발 및 희귀 난치성 신경질환 분야에서 중요한 역할을 할 것으로 생각된다. 그러나 이러한 줄기세포의 이용에 앞서 줄기세포 임상적용에 필요한 단계적인 기초연구 및 임상연구가 이루어져야 하며, 공동의 이정표를 설정하고 그에 앞서 임상시험 연구가 사회전반에 영향을 나타내기 전에 윤리적, 사회적 규범들의 확립도 필요하다. 머지않아 현대의학의 한계를 극복한 맞춤의료 시대에 줄기세포를 통한 치료가 다가올 것으로 기대된다.

ACKNOWLEDGMENTS

This study was supported by the grant of the National Project for Personalized Genomic Medicine, Ministry for Health & Welfare, Republic of Korea (A111218-GM07), and the Ewha Global Top 5 Grant 2011 of Ewha Womans University.

REFERENCES

1. Thomson JA, Itskovitz-Eldor J, Shapiro SS, Waknitz MA, Swiergiel JJ, Marshall VS, et al. Embryonic stem cell lines derived from human blastocysts. *Science* 1998;282:1145-7.
2. Mimeault M, Batra SK. Recent progress on tissue-resident adult stem cell biology and their therapeutic implications. *Stem Cell Rev* 2008;4:27-49.
3. Park IH, Zhao R, West JA, Yabuuchi A, Huo H, Ince TA, et al. Reprogramming of human somatic cells to pluripotency with defined factors. *Nature* 2008;451:141-6.
4. Shi Y, Do JT, Despons C, Hahm HS, Scholer HR, Ding S. A combined chemical and genetic approach for the generation of induced pluripotent stem cells. *Cell Stem Cell* 2008;2:525-8.
5. Takahashi K, Yamanaka S. Induction of pluripotent stem cells from mouse embryonic and adult fibroblast cultures by defined factors. *Cell* 2006;126:663-76.
6. Yu J, Vodyanik MA, Smuga-Otto K, Antosiewicz-Bourget J, Frane JL, Tian S, et al. Induced pluripotent stem cell lines derived from human somatic cells. *Science* 2007;318:1917-20.
7. Takahashi K, Tanabe K, Ohnuki M, Narita M, Ichisaka T, Tomoda K, et

- al. Induction of pluripotent stem cells from adult human fibroblasts by defined factors. *Cell* 2007;131:861-72.
8. Draper JS, Andrews PW. Embryonic stem cells: advances toward potential therapeutic use. *Curr Opin Obstet Gynecol* 2002;14:309-15.
9. Lerou PH, Daley GQ. Therapeutic potential of embryonic stem cells. *Blood Rev* 2005;19:321-31.
10. Xu C. Progress and prospects of human pluripotent stem cell research. *Curr Stem Cell Res Ther* 2010;5:205-6.
11. De Bari C, Kurth TB, Augello A. Mesenchymal stem cells from development to postnatal joint homeostasis, aging, and disease. *Birth Defects Res C Embryo Today* 2010;90:257-71.
12. McKenna DH, Brunstein CG. Umbilical cord blood: current status and future directions. *Vox Sang* 2011;100:150-62.
13. Rizzoti K. Adult pituitary progenitors/stem cells: from in vitro characterization to in vivo function. *Eur J Neurosci* 2010;32:2053-62.
14. Fraser JK, Schreiber RE, Zuk PA, Hedrick MH. Adult stem cell therapy for the heart. *Int J Biochem Cell Biol* 2004;36:658-66.
15. Fukuda H, Takahashi J, Watanabe K, Hayashi H, Morizane A, Koyanagi M, et al. Fluorescence-activated cell sorting-based purification of embryonic stem cell-derived neural precursors averts tumor formation after transplantation. *Stem Cells* 2006;24:763-71.
16. Okita K, Ichisaka T, Yamanaka S. Generation of germline-competent induced pluripotent stem cells. *Nature* 2007;448:313-7.
17. Keene CD, Ortiz-Gonzalez XR, Jiang Y, Verfaillie CM, Low WC. Therapeutic application of bone marrow-derived stem cells in neurologic injury and disease. In Sanberg CD, Sanberg PR, eds. *Cell therapy, stem cells, and brain repair*. Totowa (NJ): Humana Press; 2006:163-97.
18. Sanchez-Ramos J, Song S, Cardozo-Pelaez F, Hazzi C, Stedeford T, Willing A, et al. Adult bone marrow stromal cells differentiate into neural cells in vitro. *Exp Neurol* 2000;164:247-56.
19. Safety Study of GRNOPC1 in Spinal Cord Injury [Internet]. Menlo Park (CA): Geron Corporation [cited 2012 May 11]. Available from: <http://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT01217008?term=GRNOPC1&rank=1>
20. Park KI, Teng YD, Snyder EY. The injured brain interacts reciprocally with neural stem cells supported by scaffolds to reconstitute lost tissue. *Nat Biotechnol* 2002;20:1111-7.
21. Teng YD, Lavik EB, Qu X, Park KI, Ourednik J, Zurakowski D, et al. Functional recovery following traumatic spinal cord injury mediated by a unique polymer scaffold seeded with neural stem cells. *Proc Natl Acad Sci U S A* 2002;99:3024-9.
22. Ashton RS, Banerjee A, Punyani S, Schaffer DV, Kane RS. Scaffolds based on degradable alginate hydrogels and poly (lactide-co-glycolide) microspheres for stem cell culture. *Biomaterials* 2007;28:5518-25.
23. Cullen DK, Stabenfeldt SE, Simon CM, Tate CC, LaPlaca MC. In vitro neural injury model for optimization of tissue-engineered constructs. *J Neurosci Res* 2007;85:3642-51.
24. Tysseling-Mattiace VM, Sahni V, Niece KL, Birch D, Czeisler C, Fehlings MG, et al. Self-assembling nanofibers inhibit glial scar formation and promote axon elongation after spinal cord injury. *J Neurosci* 2008;28:3814-23.
25. Pluchino S, Zanotti L, Rossi B, Brambilla E, Ottoboni L, Salani G, et al. Neurosphere-derived multipotent precursors promote neuroprotection by an immunomodulatory mechanism. *Nature* 2005;436:266-71.
26. Lee JP, Jeyakumar M, Gonzalez R, Takahashi H, Lee PJ, Baek RC, et al. Stem cells act through multiple mechanisms to benefit mice with neurodegenerative metabolic disease. *Nat Med* 2007;13:439-47.
27. Study of HuCNS-SC cells in patients with infantile or late infantile Neuronal Ceroid Lipofuscinosis (NCL) [Internet]. Bethesda (MD): U. S. National Institute of Health [cited 2012 Apr 25]. Available from: <http://www.clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT00337636?term=batten&rank=4>.
28. Wernig M, Zhao JP, Pruszak J, Hedlund E, Fu D, Soldner F, et al. Neurons derived from reprogrammed fibroblasts functionally integrate into the fetal brain and improve symptoms of rats with Parkinson's disease. *Proc Natl Acad Sci U S A* 2008;105:5856-61.
29. Soldner F, Hockemeyer D, Beard C, Gao Q, Bell GW, Cook EG, et al. Parkinson's disease patient-derived induced pluripotent stem cells free of viral reprogramming factors. *Cell* 2009;136:964-77.
30. Ebert AD, Yu J, Rose FF, Jr., Mattis VB, Lorson CL, Thomson JA, et al. Induced pluripotent stem cells from a spinal muscular atrophy patient. *Nature* 2009;457:277-80.
31. Lee G, Papapetrou EP, Kim H, Chambers SM, Tomishima MJ, Fasano CA, et al. Modelling pathogenesis and treatment of familial dysautonomia using patient-specific iPSCs. *Nature* 2009;461:402-6.
32. Carvajal-Vergara X, Sevilla A, D'Souza SL, Ang YS, Schaniel C, Lee DF, et al. Patient-specific induced pluripotent stem-cell-derived models of LEOPARD syndrome. *Nature* 2010;465:808-12.
33. Hanna J, Wernig M, Markoulaki S, Sun CW, Meissner A, Cassady JP, et al. Treatment of sickle cell anemia mouse model with iPS cells generated from autologous skin. *Science* 2007;318:1920-3.