

중간엽 줄기세포를 이용한 파킨슨 질환 치료전략

박현정 · 이필휴

연세대학교 의과대학 신경과학교실 · 연세대학교 의생명과학과 임상의학센터

Treatment Strategy for Parkinsonian Diseases Through Mesenchymal Stem Cells

Hyun-Jung Park, Phil Hyu Lee

Department of Neurology and Brain Research Institute, Yonsei University College of Medicine, Severance Biomedical Science Institute, Yonsei University, Seoul, Korea

Parkinsonian diseases including Parkinson's disease (PD) and multiple system atrophy (MSA) are neurodegenerative diseases representative of α -synucleinopathies characterized pathologically by α -synuclein-abundant Lewy bodies and glial cytoplasmic inclusions, respectively. Cell therapy using mesenchymal stem cells (MSCs) is attractive clinically because these cells are free from ethical and immunological problems. MSCs are present in adult bone marrow and represent <0.01% of all nucleated bone marrow cells. MSCs are multipotent, and differentiation under appropriate conditions into chondrocytes, skeletal myocytes, and neurons has been demonstrated thus far. According to recent studies, the neuroprotective effect of MSCs is mediated by the production of various trophic factors that contribute to functional recovery, neuronal cell survival, and endogenous regeneration of neural tissues. Additionally, MSCs appear to have immunoregulatory properties that can ameliorate the progression of disease. However, the therapeutic use of MSCs as neuroprotectives in PD and MSA has seldom been studied. Here we comprehensively review recent advances in clinical strategies using MSCs in PD and MSA, especially focusing on their neuroprotective properties in preventing or delaying disease progression and therapeutic potential for providing functional recovery.

Key Words: Mesenchymal Stem Cells; Therapeutics; Parkinsonian Disorders

서 론

파킨슨병은 중뇌의 도파민성 신경원의 소실로 인해 서동, 강직, 떨림 및 자세이상의 증상을 보이는 대표적인 퇴행성 신경계 질환이다. 병리적으로 파킨슨병은 α -synuclein으로 구성된 뉴이소체라는 단백질 응고물질이 세포에서 관찰된다[1]. 아직까지 파킨슨병의 정확한 병인은 알려지지 않았지만, 산화적 스트레스, proapoptotic 세포사멸 활성, 세포미토콘드리아의 기능 장애 및 신경염증성 반응으로 인한 세포사멸들이 주된 기전으로 추측되고 있다[1,2].

파킨슨병의 유병률은 외국 통계에 의하면 10만 명당 약 100-200명 정도이며 발병률은 10만 명당 약 10-20명/년으로 알려져 있으며,

나이가 들수록 증가하며 60세 이상 노인인구의 약 2%에서 발생하는 것으로 알려져 있고 국내 유병률과 발생률은 아직 구체적으로 알려진 바는 없으나, 대략 6-8만 명 내외로 추정하고 있다.

현재 파킨슨병에서 사용되는 대부분의 치료는 일차적으로 소실되는 도파민성 신경전달 물질을 외부에서 보충하고자 하는 시도로써 도파민 전구체인 레보도파 혹은 다양한 도파민성 수용체에 결합능을 지닌 도파민 효현제가 사용되고 있으나, 이는 증상을 완화하는 효과만을 지니며 파킨슨병의 진행을 근본적으로 변화시키지 못하고 있기 때문에 파킨슨병의 진행을 막는 신경보호 효과를 지닌 disease modifying 치료 전략 및 이의 개발이 시급하다. 이의 한 가지 후보물질로, 최근에 주목되고 있는 줄기세포치료는 이런 근

책임저자: 이 필 휴

우 120-752, 서울시 서대문구 연세로 50

연세대학교 의과대학 신경과학교실

Tel: +82-2-2228-1600

Fax: +82-2-393-0705

E-mail: phisland@chol.net

투고일자: 2012년 5월 30일

심사일자: 2012년 6월 8일

게재확정일자: 2012년 7월 18일

본적인 변화를 야기할 수 있는 치료제가 될 것이다. 그 중 성체줄기세포인 중간엽 줄기세포는 다양한 세포로 분화하는 능력과 함께 다양한 cytotrophic factor를 분비하여 신경보호 능력을 갖추고 있으며, 배아줄기세포와는 달리 윤리적인 면과 줄기세포치료의 큰 문제점인 면역세포의 반응을 최소로 줄일 수 있는 자가세포 주입을 할 수 있다는 장점을 가지고 있다.

본 종설에서는 기존 연구 결과를 바탕으로 파킨슨 질환에서 중

간엽 줄기세포의 신경보호 효과 및 이의 기전을 중심으로 서술할 것이다.

본 론

1. 중간엽 줄기세포의 특징

성체줄기세포의 일종인 골수유래 중간엽 줄기세포는 전체 골수

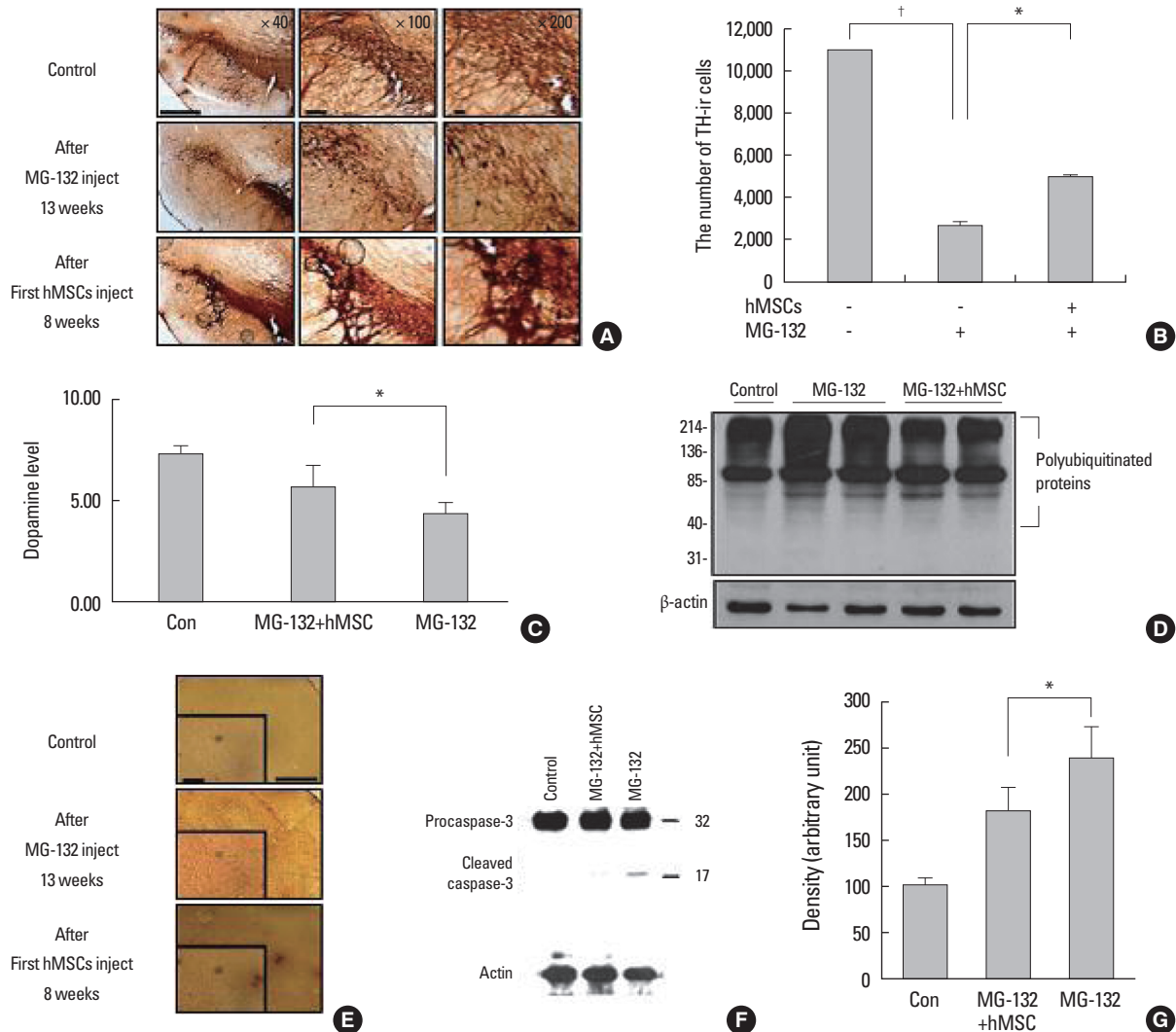


Fig. 1. Neuroprotective effects of human mesenchymal stem cells (hMSCs) in animal model of Parkinson's disease treated with MG-132. Immunohistochemical analysis showed that hMSC treatment dramatically reduced the decline in the number of TH-ir cells in the SN of MG-132-treated rats (A). Stereological analysis revealed that the number of TH-ir cells was significantly higher in the hMSC-treatment group than in the group treated with MG-132 alone ($n = 5$; $p < 0.05$, B). Dopamine levels in the striatum (as assessed by gas chromatography-mass spectrometry) were significantly lower in MG-132-treated rats than in controls ($p < 0.01$); however, hMSC treatment significantly increased the dopamine level in the striatum of MG-132-treated rats ($n = 5$; $p < 0.05$, C). MG-132 treatment resulted in the accumulation of polyubiquitinated proteins and a marked increase in OX-6 immunoreactivity; however, hMSC treatment markedly decreased the accumulation of polyubiquitinated proteins and OX-6 immunoreactivity in MG-132-treated rats (D and E). The level of the cleaved form of caspase-3 was significantly lower in rats treated with hMSCs (F) than in MG-132-treated rats ($n = 3$, G). Scale bar: 100 μ m. * $p < 0.05$, $^{\dagger}p < 0.01$. SN, substantia nigra; TH-ir, tyrosine-hydroxylase-immunoreactive. Ref. 15 with permission from Wiley.

세포의 0.01%를 차지하고 있으며, 연골세포, 골격세포, 신경세포 등으로 분화를 할 수 있는 다능성(multipotency) 세포이다[3,4]. 골수 유래 중간엽 줄기세포는 간엽성의 표지자(CD29 [beta1 integrin], CD90 [Thy-1], CD54 [intracellular adhesion molecule], CD44 [homing-associated cell adhesion molecule], CD71 [transferring receptor] 및 CD105 [SH2], SH3, Stro-1, CD13)들에 양성 염색을 보인다[5].

중간엽 줄기세포의 신경세포 보호작용으로는 첫째, 중간엽 줄기세포는 퇴행성 신경계 환경에서 다양한 neurotrophic factor를 분비하는 것으로 알려져 있으며 이를 통하여 신경세포의 생존 및 신경섬유의 재생에 기여한다[6]. Neurotrophic factor는 신경의 생존,

발달 및 분화에 관여하는 중요한 인자로 nerve growth factor (NGF), brain-derived neurotrophic factor (BDNF) 및 glial cell-derived neurotrophic factor (GDNF) 등이 포함된다. 이러한 neurotrophic factor는 도파민성 신경원의 소실 억제효과, neural stem cell의 도파민성 신경원으로의 분화 촉진 및 이식된 도파민성 신경원의 생존에 중요한 역할을 하는 것으로 알려져 있다[7]. 둘째, 중간엽 줄기세포는 면역조절 능력을 지니고 있어 다양한 면역 반응을 조절하는 것으로 알려져 있다. 퇴행성 뇌질환에서 신경염증은 신경세포사의 중요한 중개자 역할을 담당하게 되며, 신경염증의 조절은 퇴행성 신경계 환경을 조절하는데 중요한 전략 중의 하나이다. 중간엽 줄기세포는 cell-to-cell 매개를 통한 면역조절 효과뿐만이 아

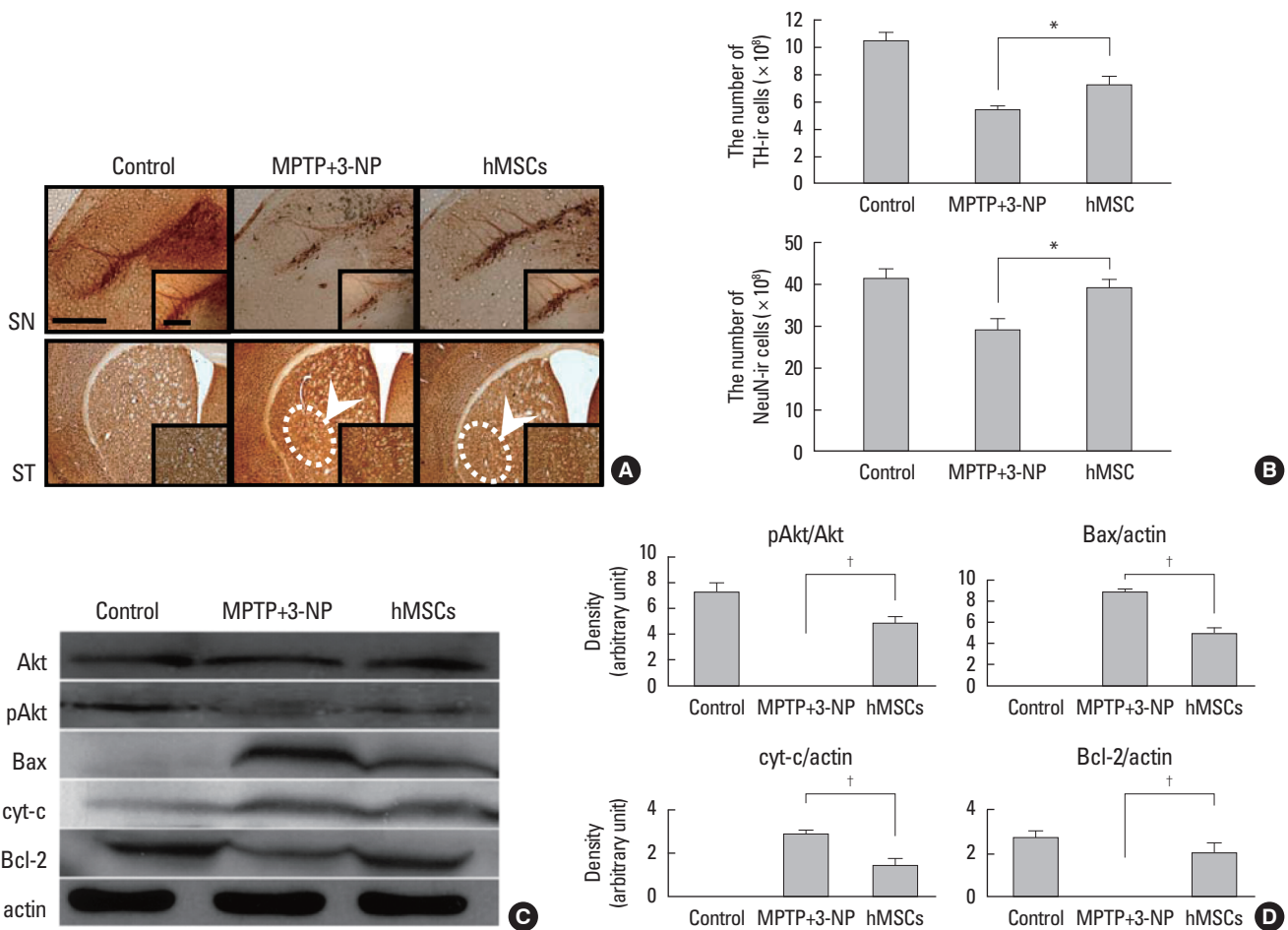


Fig. 2. Effects of cell therapy with human mesenchymal stem cells (hMSCs) on modulation of cell survival and death-signaling pathways in an animal model of multiple system atrophy-parkinsonism treated with MPTP and 3-NP. Immunohistochemical analysis showed that hMSC treatment significantly decreased the decline in the number of TH-ir and NeuN-ir cells in the substantia nigra (SN) and striatum (ST) of double-toxin treated animals (A). Stereological analysis revealed that the number of TH-ir and NeuN-ir cells was significantly higher in the hMSC-treated group than in the group treated with double toxin alone (B; $n=5$; $*p<0.05$). Scale bar: 100 μ m. Western blot analysis, performed 4 weeks after first double-toxin injection, showed that the p-Akt expression was significantly decreased in double-toxin-treated mice compared with controls. However, hMSC administration in double-toxin-treated mice increased p-Akt expression. hMSC treatment significantly decreased Bax expression in double-toxin-treated mice, whereas hMSC treatment significantly increased the expression of Bcl-2 in these mice. In addition, hMSCs significantly decreased the expression of cytochrome c, which was elevated after double-toxin treatment. (C, D; $n=3$; $^{\dagger}p<0.01$). Ref. 16 with permission from Cognizant Communication Corporation.

나라 면역 조절에 관여하는 수용성 인지 분비를 통해서도 면역체계를 조절한다[8-10]. 셋째, 중간엽 줄기세포는 신경세포로의 분화 혹은 융합을 통하여 신경재생과 함께 퇴행성 신경계 환경을 조절한다. 중간엽 줄기세포의 기능적 신경세포로의 분화능력에 대해서는 아직까지 확고한 증거로 정립되지는 않았지만, 기존의 동물실험들은 이식된 중간엽 줄기세포가 특정 퇴행성 신경계 질환의 특정 신경원으로 분화되는 간접적 증거들을 제시하고 있다[11-14].

이러한 중간엽 줄기세포의 특성들은 퇴행성 뇌질환에서 중간엽 줄기세포가 신경보호 효과를 지닐 가능성을 제시한다.

2. 파킨슨 질환 모델에서 중간엽 줄기세포의 세포보호 효과

최근 본 연구진은 proteasome inhibitor (MG-132)를 이용한 진행성 파킨슨병 모델을 이용하여 중간엽 줄기세포의 신경보호 효과 및 그 기전을 규명하였다[15]. 중간엽 줄기세포 치치군에서는 질환 대조군에 비하여 중뇌 도파민성 신경 세포사멸이 약 50% 이상 감소함을 *in vitro* 및 동물모델에서 확인하였다. 이러한 신경보호 효과는 첫째, 중간엽 줄기세포가 apoptotic 세포 사멸 활성화를 감소시키며, 둘째, 중간엽 줄기세포는 독성 단백질의 축적을 감소시키며(polyubiquitinated 단백질 감소), 셋째, microglia 활성화도 감소 과

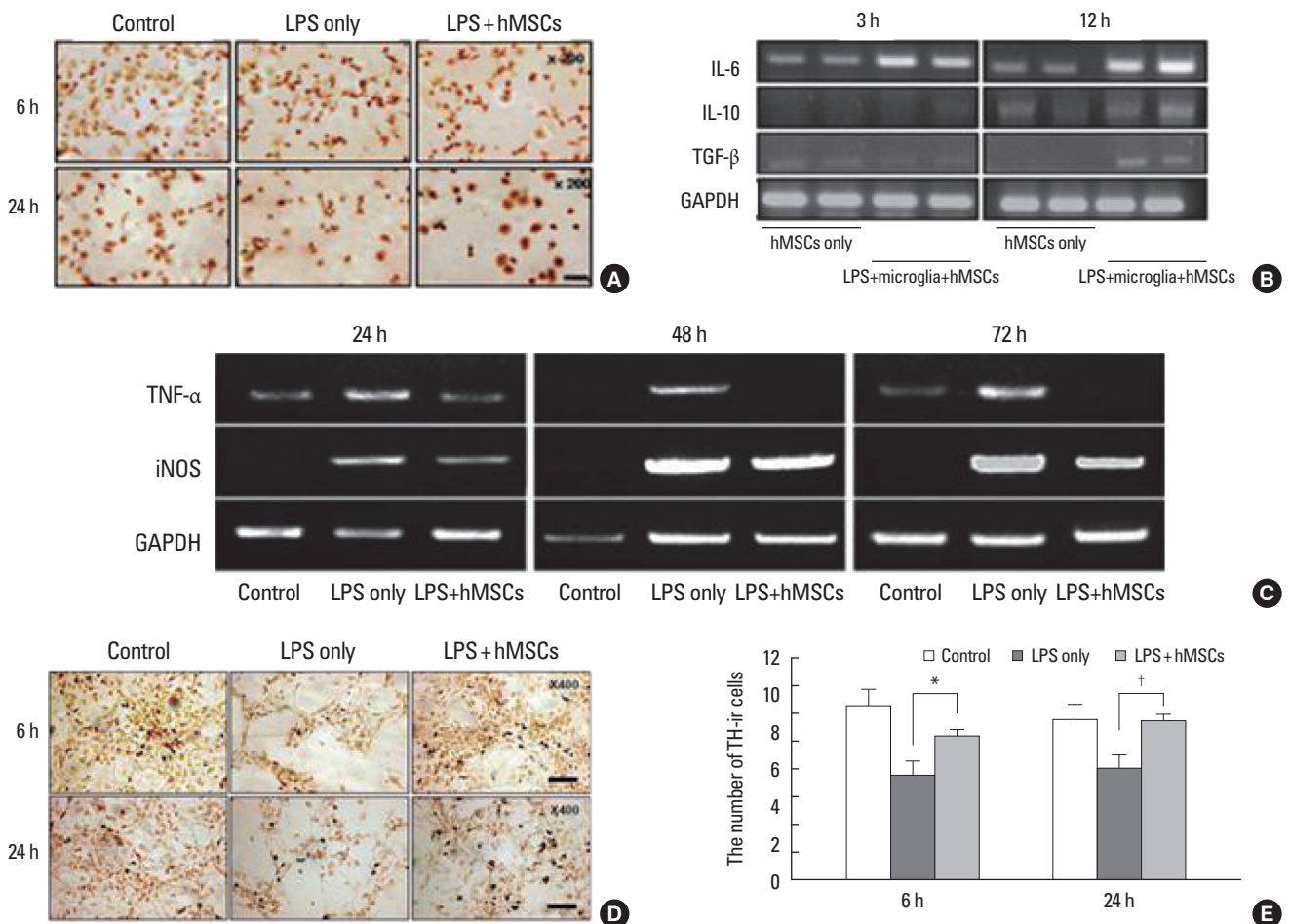


Fig. 3. Modulation of neuroinflammation by human mesenchymal stem cells (hMSCs) in co-culture systems. To identify soluble factors associated with modulation of microglial activation, we analyzed expression of IL-6, IL-10, and TGF-β in hMSCs co-cultured with LPS-stimulated microglia and hMSCs alone. The introduction of hMSCs significantly decreased the number of process-bearing activated microglia at 6 and 24 h following hMSC treatment (A). When hMSCs were co-cultured with LPS-stimulated microglia, IL-6 expression was significantly increased at 3 and 12 h, and IL-10 and TGF-β expressions were significantly increased at 12 h compared with hMSCs alone (B; $n = 5$). Microglia from primary cultures were treated with LPS for 4 h and then co-cultured with vehicle or hMSCs in a Transwell. After 24, 48, and 72 h, culture supernatants and cells were collected for RT-PCR. LPS treatment significantly induced mRNA expression of TNF-α and iNOS compared with the control group, whereas co-culture with hMSCs showed significant reductions in TNF-α and iNOS mRNA expression (C) when compared with those treated with LPS alone at 24, 48, and 72 h. Co-cultures of microglia and mesencephalic neurons were treated with LPS for 4 h and then co-cultured with vehicle or hMSCs in a Transwell. LPS treatment resulted in a significant loss of TH-ir cells, whereas co-culture with hMSCs significantly decreased the loss of TH-ir cells (D). Stereological analysis revealed that the number of TH-ir cells was significantly higher in the hMSC-treated group than in the group treated with LPS alone (E; $n = 5$, * $p < 0.05$, † $p < 0.01$). Scale bar: 100 μm. Ref. 17 with permission from Wiley.

정 등 다양한 기전을 매개로 이루어짐을 확인하였다(Fig. 1) [15]. 아울러 난치성 파킨슨 질환인 다계통 위축증(multiple system atrophy) 파킨슨 형 동물모델에서 중간엽 줄기세포는 상기 기전과 더불어 cell death 및 cell survival 관련 signaling pathway 활성화 과정을 통하여 신경보호 효과를 나타냄을 확인하였다(Fig. 2) [16].

따라서, 파킨슨 질환모델에서 중간엽 줄기세포는 비정상 단백질 축적 및 제거의 불균형과 이를 통한 신경세포의 cell death 및 cell survival 간의 불균형으로 대표되는 퇴행성 신경세포사의 미세환경을 조절하는 기능을 통하여 신경보호 효과를 나타내는 것으로 추정된다.

3. 중간엽 줄기세포의 신경염증 조절 효과를 통한 도파민성 신경원 보호

전술한 바와 같이, 신경염증은 파킨슨병의 세포사멸 환경의 확대 재생산에 중요한 매개자 역할을 담당하여 퇴행성 신경 병변을 가속화시키는 역할을 한다. 따라서 이의 조절을 통한 신경 세포사멸의 환경 조절은 중요한 치료 전략 중의 하나이기 때문에, 본 연구진은 지질다당류(lipopolysaccharide, LPS)로 유도된 in vitro와 in vivo 신경염증 모델에서 중간엽 줄기세포의 신경염증 조절 효과를 통한 도파민성 신경원 보호를 확인하였다[17]. LPS로 활성화된 microglia와 중간엽 줄기세포를 공배양한 in vitro 모델에서는, 중간엽

줄기세포가 microglia 활성화를 조절하고 이를 통하여 염증성 인자인 tumor necrosis factor- α (TNF- α)와 induced nitric oxide synthase (iNOS)를 감소시켰으며 또한 중간엽 줄기세포에서 항염증성 인자인 interleukin-6 (IL-6), interleukin-10 (IL-10), transforming growth factor- β (TGF- β)들이 분비가 항진되었다(Fig. 3). 또한 microglia와 중뇌의 도파민성 신경세포의 공배양 모델에서 중간엽 줄기세포는 microglia 활성화 억제를 통하여 도파민성 신경세포의 사멸을 50% 이상 감소시켰다(Fig. 3) [17].

LPS의 중뇌 주입을 통한 in vivo 모델에서는 중뇌의 광범위한 microglia의 활성화와 함께 도파민성 신경원의 광범위한 소실이 관찰되었다. 반면, 중간엽 줄기세포 주입은 활성화된 microglia에 의한 중뇌 도파민 신경세포의 사멸을 현저히 감소시켰고 동시에 중뇌에서 TNF- α 와 iNOS 발현의 감소를 유도하였다(Fig. 4) [17]. 이 결과들은 중간엽 줄기세포의 염증조절 효과에 의한 세포사멸의 감소가 신경보호 효과의 중요한 기전임을 제시한다.

4. 중간엽 줄기세포의 파킨슨병 모델에서 신경재생 (Neurogenesis) 증진 효과

발달 단계의 뇌뿐만 아니라 성인의 뇌에서도 신경재생이 일어나는 것으로 알려져 있으며[18,19], 대표적인 해부학적 위치로 sub-ventricular zone (SVZ)과 해마(hippocampus)의 치아이랑(detate

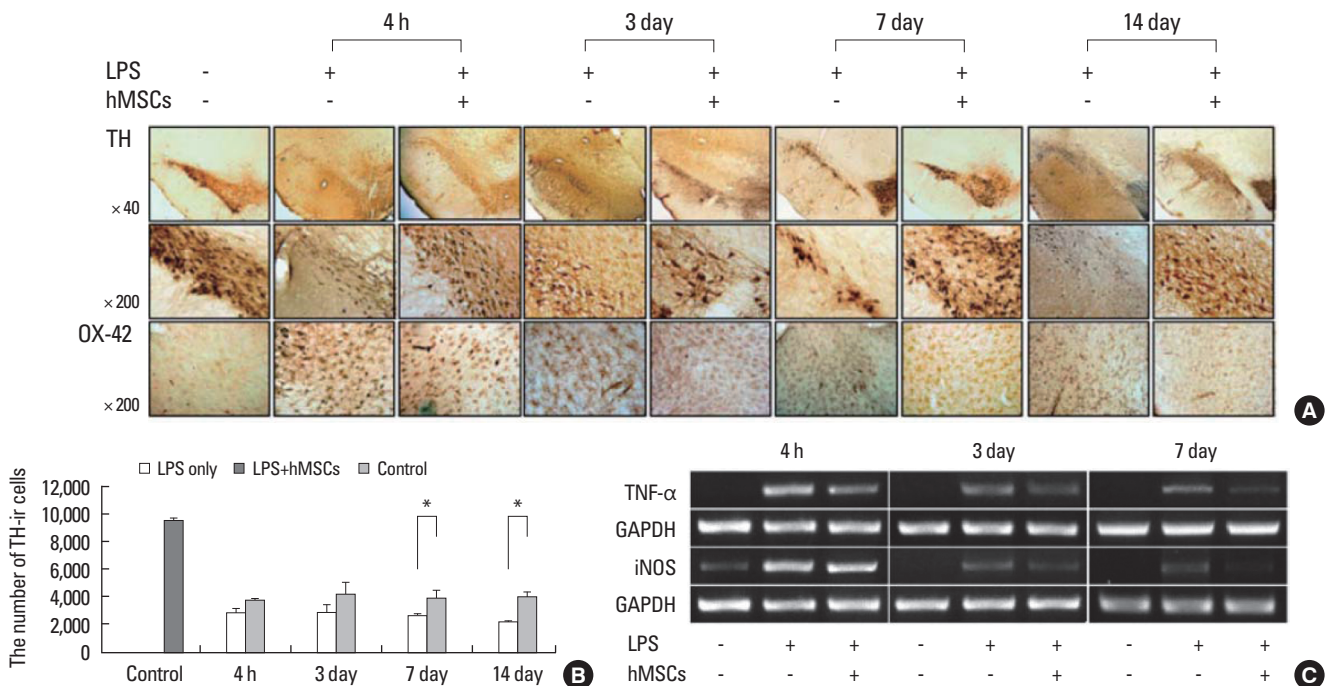


Fig. 4. The protective effect of human mesenchymal stem cells (hMSCs) against lipopolysaccharide (LPS) and MPTP-induced damage to dopaminergic neurons in the substantia nigra (SN). The hMSCs treatment considerably reduced the loss of TH-ir cells and microglial activation induced by LPS stimulation in the SN (A). On stereological analysis, hMSC treatment significantly decreased the loss of TH-ir cells at 7 and 14 days following LPS stimulation (B; $n=5$, $*p<0.05$). The hMSC administration significantly downregulated the LPS-induced increase in the expression of TNF- α and iNOS mRNA at 3 days after LPS stimulation (C). Ref. 17 with permission from Wiley.

gyrus) 내 subgranular zone (SGZ)에서 발생한다[20]. 이러한 신경 재생은 새로운 신경세포의 재생과 더불어 손상된 뇌 부위로 새로운 신경세포를 편입시킨다. 다양한 연구들에 의하면, 파킨슨병에서

SVZ 및 hippocampus에서 신경재생이 저하되어 있으며, 이는 growth factor 분비의 감소와 SVZ에 위치한 신경줄기세포 안에 α -synuclein의 축적, 도파민의 결핍에 기인한다[21-23].

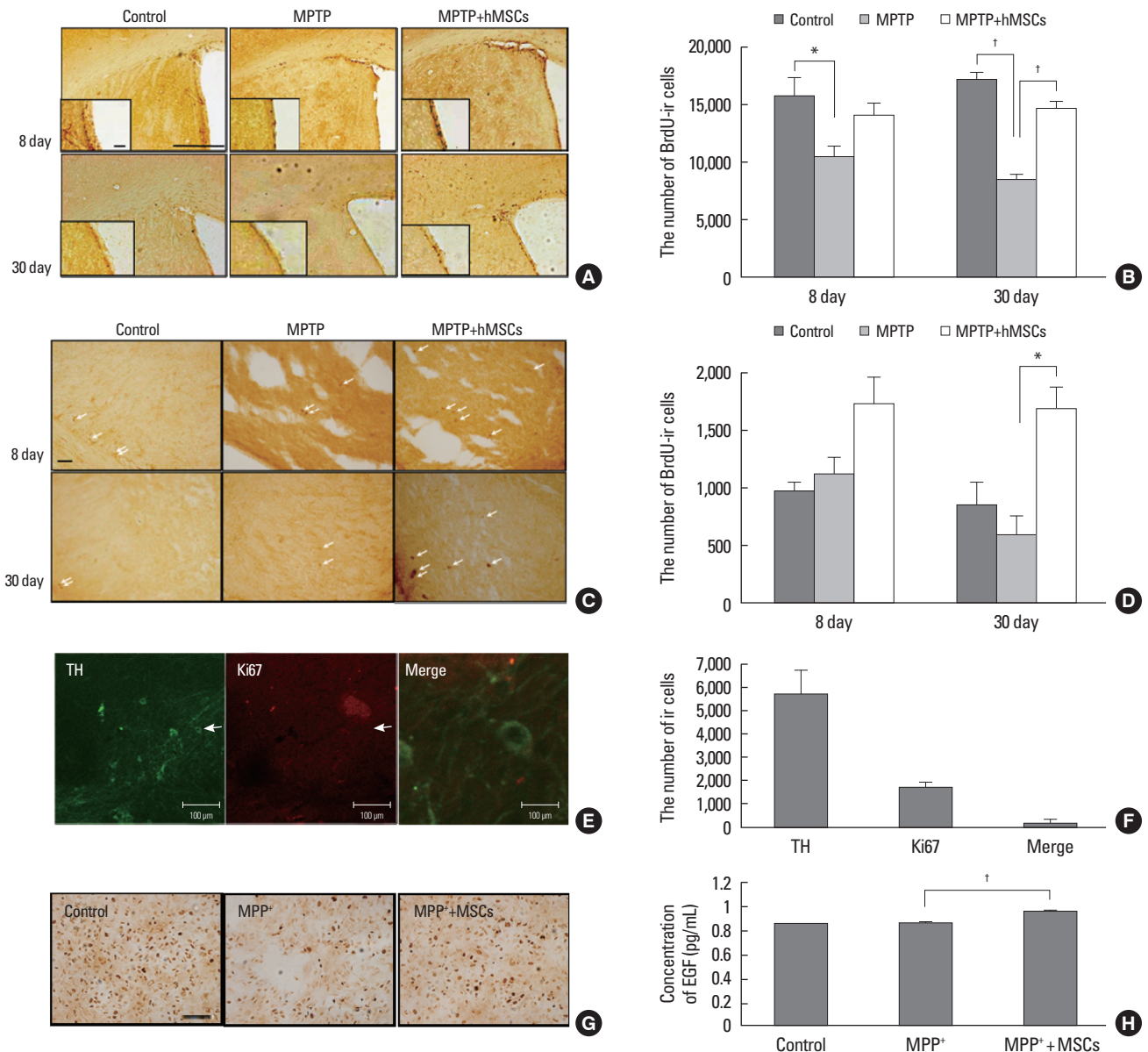


Fig. 5. Effect of human mesenchymal stem cells (hMSCs) on neurogenesis in Parkinsonian model. hMSC treatment prominently increased the number of BrdU-ir cells in the subventricular zone (SVZ) and substantia nigra (SN) of MPTP-treated PD animal models (A, C). Stereological analysis revealed that the number of BrdU-ir cells in the SVZ was significantly greater in the hMSCs-treated group compared with the MPTP-only-treated group at 30 days after MPTP injection (B, D; * $p < 0.05$, $^{\dagger}p < 0.01$). Brain tissue in the SN areas was double immunostained with Ki67 and TH at 22 days after last BrdU injection. Ki67 and TH-ir cells were not detected in the SN of MPTP-induced PD animal model; however, double-stained cells were notably observed in the SN of hMSCs-treated PD animals (E). On stereological analysis, the number of double-stained cells in the SN was 189 ± 52 , which roughly corresponded to 10% of the total number of Ki67-ir cells (F). To investigate the effect of hMSCs on the survival of NPCs obtained from the SVZ, the NPCs were cocultured with hMSCs using a Transwell after MPP⁺ treatment. The MPP⁺ administration induced marked loss of NPCs compared with the controls, whereas coculture with hMSCs resulted in a significant reduction in the loss of NPCs (G). The level of EGF in the medium of NPCs cotreated with hMSCs was significantly higher compared with that of MPP⁺-only treatment (H; $n = 3$; $^{\dagger}p < 0.01$). Scale bar: 100 μ m. Ref. 24 with permission from Cognizant Communication Corporation.

따라서 이러한 내적 신경재생 능력의 조절 및 이를 이용한 치료 기법의 개발은 퇴행성 뇌질환 치료전략에서 또 하나의 중요한 부분이다. 이를 위하여 본 연구진은 중간엽 줄기세포의 신경재생 조절 능력을 아급성 파킨슨 동물모델을 이용하여 확인하였다[24]. 1주 동안 1-methyl-4-phenyl-1,2,3,6-tetrahydropyridine (MPTP)를 20 mg/kg 로 주입한 후 중간엽 줄기세포를 꼬리정맥을 통해 1×10^6 개를 주입하였으며, 그 후 SVZ와 흑질(substantia nigra, SN)에서의 신경세포 재생 정도를 bromodeoxyuridine (BrdU) 염색법을 통해 확인하였다. 파킨슨 모델에서 현저히 감소된 SVZ 및 SN의 BrdU 양성 세포는 중간엽 줄기세포를 투여한 군에서는 현저히 증가되었다.

또한, SN에서 증가된 proliferation 양성 세포는 dopaminergic phenotype을 보이고 있어 부분적으로 도파민성 신경으로 분화됨을 알 수 있었다. 신경전구세포(neural progenitor cells, NPCs) 배양을 통한 in vitro 모델에서 중간엽 줄기세포가 신경재생에 중요한 역할을 담당하는 epidermal growth factor (EGF)의 발현을 증가시킴으로 신경재생을 조절한다는 사실을 규명하였다(Fig. 5) [24].

5. 난치성 파킨슨 질환에서 중간엽 줄기세포의 신경보호 효과—임상연구

최근 자가유래 중간엽 줄기세포를 이용한 이중맹검 임상연구에

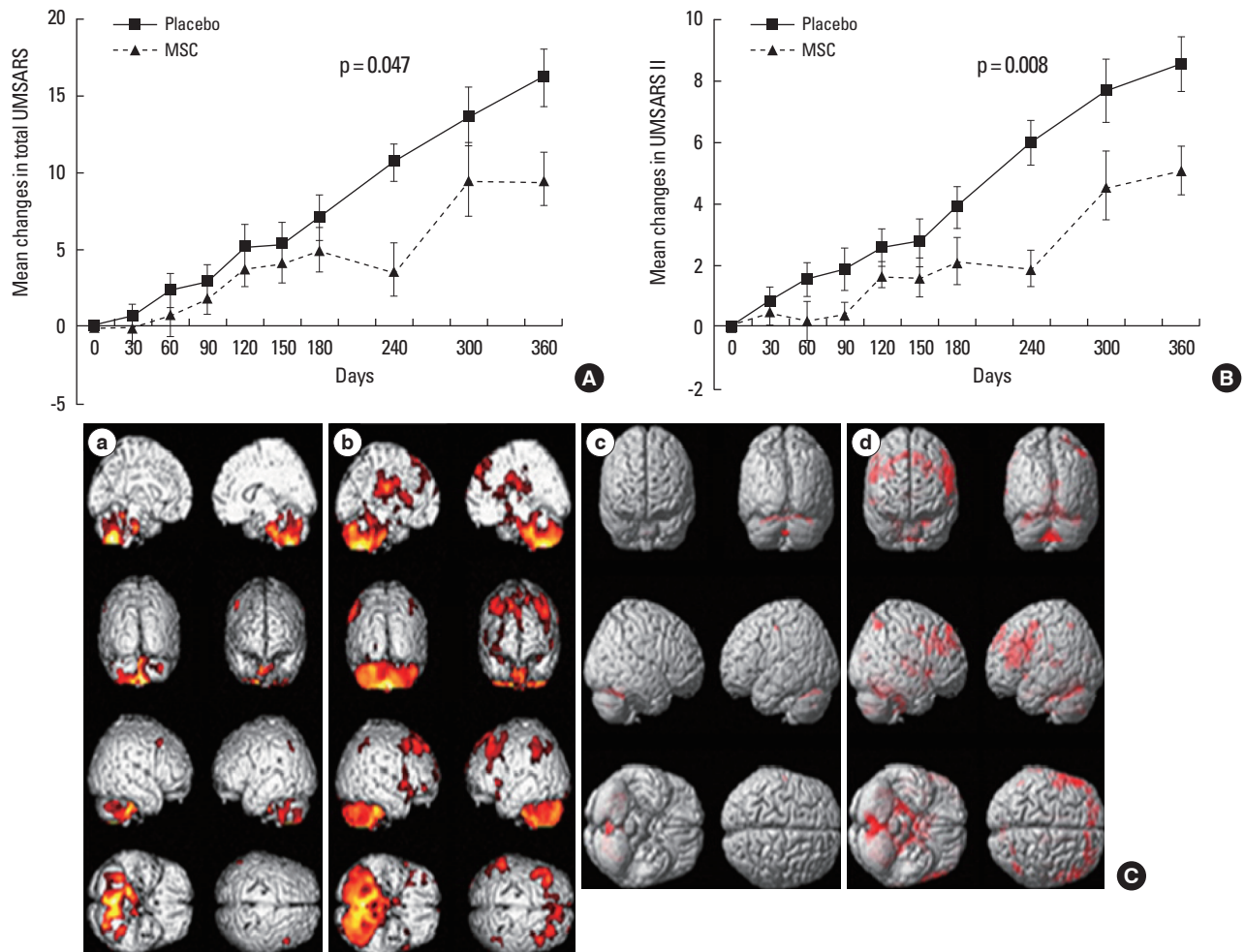


Fig. 6. Neuroprotective effects of autologous mesenchymal stem cells in patients with multiple system atrophy. Changes in unified multiple system atrophy rating scale (UMSARS) scores from baseline through the follow-up period, according to treatment group. The graphs demonstrate a significant interaction effect between treatment group and time, indicating that the MSC-treated group had a much lesser increase in total UMSARS (A) and UMSARS II scores (B) compared with the placebo-treated group. Change in cerebral glucose metabolism and gray matter density from baseline (D0) to day 360 (D360) in the mesenchymal stem cell (MSC) and the placebo groups. Areas of decreased cerebral metabolism and gray matter density at D360 relative to D0 are illustrated in the MSC group (C-a and c) and placebo group (C-b and d). In both groups, cerebral glucose metabolism and gray matter density in the cerebellum were significantly decreased at 360 days compared with baseline. However, the placebo group showed more extensive areas of decreased cerebral glucose metabolism and gray matter density in the cerebellum and also in various cerebral cortex regions, particularly the frontal lobe, compared with the MSC group. The bars indicate the standard error. Ref. 25 with permission from Wiley.

서 난치성 파킨슨 질환에서 중간엽 줄기세포의 신경보호 효과가 규명되었다[25]. 중간엽 줄기세포의 동맥내 주입 및 뒤이은 3회의 정맥 내 주입을 하였고 줄기세포 투여군과 위약 대조군 간 12개월의 뇌영상을 이용한 신경손상 정도 및 인지기능의 변화 정도를 비교하여 줄기세포 투여군의 신경보호 효과를 확인하였다. 중간엽 줄기세포 투여군에서는 위약 대조군에 비하여 12개월간 신경학적 결손의 정도가 의미있게 감소함을 알 수 있었다(Fig. 6) [25]. 또한 MRI와 PET를 이용한 뇌영상에서 초기대비 12개월 후 뇌위축 및 뇌 대사랑 감소가 위약 대조군에 비하여 중간엽 줄기세포 투여군에서 현저히 줄어들었다(Fig. 6). 마지막으로 12개월 후 인지기능의 저하도 중간엽 줄기세포 투여군에서 대조군에 비하여 의미있게 감소하였다. 이 결과는 기존의 개방표지 임상연구에서 규명된 중간엽 줄기세포의 치료효과를 뒷받침하는 것으로 상기 전술한 중간엽 줄기세포의 신경조직에 대한 다면적 효과들에 기인하는 것으로 생각된다.

안정성 측면에서도 중간엽 줄기세포 투여와 직접 연관된 심각한 부작용은 관찰되지 않았다. 아울러, 중간엽 줄기세포의 동맥내 주입과 연관된 허혈성 병변의 발생을 동맥내 주입 24시간 후 diffusion MRI로 확인하였다. Diffusion 영상에서 작은 병변의 발생빈도는 중간엽 줄기세포 투여군과 대조군에서 차이가 없었다. 다만, 중간엽 줄기세포 투여 환자 1예에서 일시적인 신경학적 결손을 보여, 추후 보다 큰 규모의 연구가 필요할 것으로 보인다.

결 론

중간엽 줄기세포는 세포사의 조절, 신경염증의 조절, proteasome 기능 조절 및 cell survival signaling 항진 기전을 통하여 파킨슨 질환에 대한 신경보호 효과를 보인다. 이러한 신경 보호기전과 더불어 난치성 파킨슨 환자에서의 신경보호 효과 규명은 향후 중간엽 줄기세포 치료가 파킨슨 질환을 포함한 퇴행성 뇌질환에서 disease modifying 치료 전략으로서 중요한 역할을 담당할 것으로 예측된다. 향후 중간엽 줄기세포의 세포사멸 감소와 통한 신경보호 조절 인자 규명과정을 통하여 치료 효과를 극대화할 수 있는 방안이 필요할 것이다.

ACKNOWLEDGEMENT

This study was supported by a grant from the Korea Healthcare technology R&D Project, Ministry for Health, Welfare and Family Affairs, Republic of Korea (A091159).

REFERENCES

1. Moore DJ, West AB, Dawson VL, Dawson TM. Molecular pathophysiol-

- ogy of Parkinson's disease. *Annu Rev Neurosci* 2005;28:57-87.
2. von Bohlen und Halbach O, Schober A, Kriegelstein K. Genes, proteins, and neurotoxins involved in Parkinson's disease. *Prog Neurobiol* 2004;73: 151-77.
3. Pittenger MF, Mackay AM, Beck SC, Jaiswal RK, Douglas R, Mosca JD, et al. Multilineage potential of adult human mesenchymal stem cells. *Science* 1999;284:143-7.
4. Woodbury D, Schwarz EJ, Prockop DJ, Black IB. Adult rat and human bone marrow stromal cells differentiate into neurons. *J Neurosci Res* 2000;61:364-70.
5. Minguell JJ, Erices A, Conget P. Mesenchymal stem cells. *Exp Biol Med* (Maywood) 2001;226:507-20.
6. Bonuccelli U, Del Dotto P. New pharmacologic horizons in the treatment of Parkinson disease. *Neurology* 2006;67:S30-8.
7. Barry FP, Murphy JM. Mesenchymal stem cells: clinical applications and biological characterization. *Int J Biochem Cell Biol* 2004;36:568-84.
8. Krampers M, Pasini A, Pizzolo G, Cosmi L, Romagnani S, Annunziato F. Regenerative and immunomodulatory potential of mesenchymal stem cells. *Curr Opin Pharmacol* 2006;6:435-41.
9. Karussis D, Kassir I, Kurkalli BG, Slavin S. Immunomodulation and neuroprotection with mesenchymal bone marrow stem cells (MSCs): a proposed treatment for multiple sclerosis and other neuroimmunological/neurodegenerative diseases. *J Neurol Sci* 2008;265:131-5.
10. Nauta AJ, Fibbe WE. Immunomodulatory properties of mesenchymal stromal cells. *Blood* 2007;110:3499-506.
11. Blondheim NR, Levy YS, Ben-Zur T, Burshtein A, Cherlow T, Kan I, et al. Human mesenchymal stem cells express neural genes, suggesting a neural predisposition. *Stem Cells Dev* 2006;15:141-64.
12. Barzilay R, Kan I, Ben-Zur T, Bulvik S, Melamed E, Offen D. Induction of human mesenchymal stem cells into dopamine-producing cells with different differentiation protocols. *Stem Cells Dev* 2008;17:547-54.
13. Offen D, Barhum Y, Levy YS, Burshtein A, Panet H, Cherlow T, et al. Intrastriatal transplantation of mouse bone marrow-derived stem cells improves motor behavior in a mouse model of Parkinson's disease. *J Neural Transm Suppl* 2007;133-43.
14. Ye M, Wang XJ, Zhang YH, Lu GQ, Liang L, Xu JY, et al. Therapeutic effects of differentiated bone marrow stromal cell transplantation on rat models of Parkinson's disease. *Parkinsonism Relat Disord* 2007;13:44-9.
15. Park HJ, Lee PH, Bang OY, Lee G, Ahn YH. Mesenchymal stem cells therapy exerts neuroprotection in a progressive animal model of Parkinson's disease. *J Neurochem* 2008;107:141-51.
16. Park HJ, Bang G, Lee BR, Kim HO, Lee PH. Neuroprotective effect of human mesenchymal stem cells in an animal model of double toxin-induced multiple system atrophy parkinsonism. *Cell Transplant* 2011;20:827-35.
17. Kim YJ, Park HJ, Lee G, Bang OY, Ahn YH, Joe E, et al. Neuroprotective effects of human mesenchymal stem cells on dopaminergic neurons through anti-inflammatory action. *Glia* 2009;57:13-23.
18. Eriksson PS, Perfilieva E, Bjork-Eriksson T, Alborn AM, Nordborg C, Petersen DA, et al. Neurogenesis in the adult human hippocampus. *Nat Med* 1998;4:1313-7.
19. Luskin MB. Restricted proliferation and migration of postnatally generated neurons derived from the forebrain subventricular zone. *Neuron* 1993; 11:173-89.
20. Doetsch F, Hen R. Young and excitable: the function of new neurons in the adult mammalian brain. *Curr Opin Neurobiol* 2005;15:121-8.
21. Borta A, Hoglinger GU. Dopamine and adult neurogenesis. *J Neurochem* 2007;100:587-95.
22. Crews L, Mizuno H, Desplats P, Rockenstein E, Adame A, Patrick C, et al. Alpha-synuclein alters Notch-1 expression and neurogenesis in mouse

- embryonic stem cells and in the hippocampus of transgenic mice. *J Neurosci* 2008;28:4250-60.
23. Winner B, Rockenstein E, Lie DC, Aigner R, Mante M, Bogdahn U, et al. Mutant alpha-synuclein exacerbates age-related decrease of neurogenesis. *Neurobiol Aging* 2008;29:913-25.
24. Park HJ, Shin JY, Lee BR, Kim HO, Lee PH. Mesenchymal stem cells augment neurogenesis in the subventricular zone and enhance differentiation of neural precursor cells into dopaminergic neurons in the substantia nigra of a Parkinsonian model. *Cell Transplant*. Forthcoming 2012.
25. Lee PH, Lee JE, Kim HS, Song SK, Lee HS, Nam HS, et al. A randomized trial of mesenchymal stem cells in multiple system atrophy. *Ann Neurol* 2012;72:32-40.