

Application of Mesenchymal Stem Cells in Rhinologic Fields

Kyu-Sup Cho

Department of Otorhinolaryngology-Head and Neck Surgery, Pusan National University School of Medicine, Busan, Korea

비과 영역에서 중간엽줄기세포의 적용

조 규 섭

부산대학교 의학전문대학원 이비인후과학교실

Mesenchymal stem cells (MSCs) are adult stem cells which are present in a variety of adult tissues and reside in essentially all post-natal organs and tissues. MSCs represent an important stem cell population with multi-potent capabilities which may have high utility for translational clinical applications. MSCs can be isolated from a number of adult tissues and differentiate into several mesenchymal lineages both *in vitro* and *in vivo*, such as bone, cartilage, adipose tissue, and muscle. Because of their capacities of differentiation, MSCs have emerged as a promising source for therapeutic applications in tissue engineering and regenerative medicine. In addition to their multi-lineage potential, MSCs have been shown to possess the unique ability to suppress immune response and modulate inflammation. MSCs can inhibit natural killer cell function, modulate dendritic cell maturation, and suppress the allogeneic T-cell response by alternating the cytokine secretion profile of dendritic cells and T-cells induced by an allogeneic immune reaction. Therefore, MSCs have been reported to have anti-inflammatory and immunomodulatory effects in a variety of chronic inflammatory diseases. In this article, I review recent experimental data and discuss about the application of MSCs in rhinologic fields.

Korean J Otorhinolaryngol-Head Neck Surg 2014;57(4):207-13

Key Words Allergic rhinitis · Asthma · Immunosuppression · Mesenchymal stem cells · Nasal polyps · Nerve regeneration · Olfaction disorders · Respiratory mucosa.

Received April 14, 2013

Accepted July 19, 2013

Address for correspondence

Kyu-Sup Cho, MD, PhD

Department of Otorhinolaryngology-

Head and Neck Surgery,

Pusan National University

School of Medicine, 179 Gudeok-ro,

Seo-gu, Busan 602-739, Korea

Tel +82-51-240-7824

Fax +82-51-246-8668

E-mail choks@pusan.ac.kr

서 론

줄기세포(stem cell)는 인간의 몸을 구성하는 서로 다른 세포나 장기로 성장하는 일종의 모세포로 지속적인 자가분열능(self-renewal)과 특정 세포로 분화할 수 있는 분화능(differentiation capacity)을 가지고 있으며, 손상된 조직을 재생할 수 있는 능력을 가지고 있다. 줄기세포는 기원하는 조직의 종류에 따라 크게 사람의 배아를 이용해 만들 수 있는 배아줄기세포(embryonic stem cell)와 혈구세포를 끊임없이 만드는 골수세포와 같은 성체줄기세포(adult stem cell)로 분류할 수 있다. 수정한지 14일이 안 된 배아기의 세포인 배아줄기세포는 장차 인체를 이루는 모든 세포와 조직으로 분화할 수 있

기 때문에 전능세포 혹은 만능세포(pluripotent cell)로 불리며, 증식이 용이하여 다량의 세포를 확보할 수 있다는 장점을 가지고 있다. 그러나 종양 발생 가능성이 발견되었고 배아는 장차 태아로 자랄 수 있는 엄연한 씨앗이라는 점에서 배아를 이용하는 것에 대한 윤리적인 문제가 제기되고 있다. 성체줄기세포는 제대혈(태줄혈액)이나 성인의 골수와 혈액 등에서 추출해 낸 것으로, 뼈와 간, 혈액 등 구체적 장기의 세포로 분화하기 직전의 원시세포다. 여기에는 조혈줄기세포(hematopoietic stem cell)와 재생의학의 재료로 각광 받고 있는 중간엽줄기세포(mesenchymal stem cell), 신경줄기세포(neural stem cell) 등이 있다. 성체줄기세포는 증식이 어렵고 쉽게 분화되는 경향이 강한 대신에 여러 종류의 성체줄기세포를 사용하여 실제 의

학에서 필요로 하는 장기 재생을 할 수 있을 뿐 아니라 이식된 후 각 장기의 특성에 맞게 분화할 수 있는 특성을 가지고 있다. 특히 성체줄기세포는 배아줄기세포와 달리 골수와 뇌세포 등 이미 성장한 신체조직에서 추출하기 때문에 윤리적인 문제가 적다는 장점이 있다.¹⁾

중간엽줄기세포는 다능성(multipotent) 미분화 성체줄기세포로서 다양한 신체 조직에서 발견되며, 골모세포(osteoblast), 연골모세포(chondroblast), 지방세포(adipocyte), 심근세포, 골격세포, 신경세포 등을 포함하는 다양한 형태의 세포로 분화할 수 있어 줄기세포를 이용한 다양한 연구와 여러 질환의 치료에 가장 많이 사용되고 있다.²⁻⁵⁾ 이에 본 연구에서는 현재 비과 영역에서 중간엽줄기세포를 응용하여 진행되고 있는 대표적인 연구 결과들을 소개하고 임상적인 적용에 대한 가능성에 대해 보고하고자 한다.

본 론

중간엽줄기세포의 근원(Source)으로서 비부비동 점막의 유용성

중간엽줄기세포는 일반적으로 골수에서 흡입을 통하여 얻을 수 있지만, 골수에서 유래한 중간엽줄기세포는 분화 능력이나 증식 능력이 다른 줄기세포에 비하여 많이 떨어지고, 채취 과정이 침습적이라는 단점을 가지고 있다. 그래서 최근 골수를 대체할 수 있는 중간엽줄기세포의 근원에 대한 많은 연구가 이루어지고 있으며, 지방 조직,⁶⁾ 활막(synovial membrane),⁷⁾ 근육,^{8,9)} 진피(dermis),⁹⁾ 피부,¹⁰⁾ 망상골(trabecular bone),¹¹⁾ 흉선(thymus)¹²⁾ 등 인체 내 많은 조직에서 중간엽줄기세포를 얻을 수 있음이 보고되었다. 특히 최근에는 이비인후과 영역 중 타액선(salivary gland),¹³⁾ 구개 편도(palatine tonsil),¹⁴⁾ 그리고 비강 점막¹⁵⁾에서 유래한 중간엽줄기세포가 보고되었다. 하비갑개절제술을 시행 받은 환자의 하비갑개에서 채취한 비강 점막 유래 중간엽줄기세포는 접착성의 섬유아세포 형태로 군집을 형성하였으며, 전형적인 골수 유래 중간엽줄기세포와 마찬가지로 줄기세포 표면의 전형적인 양성 표지자인 CD29, CD44, CD73, CD90, CD105가 발현되었다. 그리고 지방세포, 골세포, 연골세포로의 분화와 함께 inflammatory signals에 반응하여 염증성 cytokines(IL-6, IL-8, macrophage migration inhibitory factor)를 분비하고 chemokine receptor가 발현되었다. 이러한 결과들은 비강 점막 유래 중간엽줄기세포가 조직 재생 의학을 위한 또 다른 줄기세포의 근원으로서의 가능성뿐만 아니라 국소 점막 면역(local mucosal immunity)에 중요한 기능을 할 수 있음을 보여준다고 할 수 있다. 또한 최근의 연구에 의하면 상악동 점막도 골세포로 분화가 가

능하고 뼈를 형성할 수 있는 능력이 있음을 보여주었다.^{16,17)}

알레르기 질환에서 지방 조직 유래 중간엽줄기세포의 효과

알레르기 비염과 천식은 동일한 아토피성 질환으로 유병률이 전 인구의 20% 정도를 차지할 정도로 매우 흔하며, 천식 환자의 70% 이상은 알레르기 비염을 가지고 있고, 알레르기 비염 환자의 30% 이상은 천식을 가지고 있어 서로 깊이 연관된 “one airway, one disease”라고 할 수 있다.^{18,19)} 알레르기 비염과 천식은 다양한 원인 항원과 이에 대한 특이 면역글로블린 E에 의해 발생하며, 면역학적으로 호산구의 유출과 Th2 세포의 활성화를 특징으로 한다. 즉, 알레르겐에 특이적인 Th2 면역 반응으로 Th2세포에서 분비되는 IL-4, IL-5, IL-13과 같은 사이토카인에 의한 만성 호산구성 염증이다.²⁰⁾

현재까지 항히스타민제, 스테로이드제, 류코트리엔조절제 등을 사용하는 약물 요법이 있지만 이들 치료의 대부분은 비특이적으로 염증반응을 감소시키는 것으로 근본적인 치료가 아니며, 여러 가지 부작용을 유발할 수 있다. 면역 치료는 알레르기 질환의 자연 경과를 바꿀 수 있는 유일한 치료법이지만 장기간 치료가 필요하고 모든 환자에서 효과가 있는 것이 아니며, 일부 환자에서는 심각한 부작용이 발생할 수도 있다.²¹⁾

중간엽줄기세포는 다양한 형태의 세포로 분화할 수 있는 능력 뿐 아니라 T세포,²²⁻²⁴⁾ B세포,^{22,23,25)} 그리고 수지상 세포(dendritic cell)^{22,23,26,27)}의 증식과 기능을 억제하여 강력한 면역 조절 효과를 가지고 있음이 보고되면서 중간엽줄기세포가 알레르기 질환의 치료에 새로운 대안이 될 수 있는 가능성을 보여주었다. 마우스의 지방 조직에서 중간엽줄기세포를 분리 배양하여 알레르기 비염 마우스 모델에 정맥 주사한 후 비강 점막에서 줄기세포가 발견되는지 그리고 비강 점막에 정착된 줄기세포가 어떤 면역조절효과를 보이는지를 연구하였다.²⁸⁾ 지방 조직 유래 중간엽줄기세포는 대조군에 비해 알레르기 비염을 유발한 비강 점막에서 더 많이 발견되었으며(Fig. 1), 이러한 소견은 알레르겐에 대한 비강 점막에 있는 염증세포에서 분비되는 사이토카인이 비강 점막으로 줄기세포의 유입(recruitment)을 향상키는 것으로 생각할 수 있다. 그리고 알레르기 염증으로 증가된 혈류량과 미세혈관누출(microvascular leakage)도 중요한 역할을 하리라 생각된다. 줄기세포는 알레르기 비염 마우스 모델에서 재채기와 코를 비비는 동작과 같은 알레르기 증상을 호전시켰으며, 비강 점막 조직에서 호산구의 침윤을 감소시켰다. 본 연구의 혈청에서 조력(helper) T세포의 사이토카인에 의해 조절되는 알레르겐 특이 IgE, IgG1, IgG2a는 알레르기 유발 군에서 대조군에 비해 증가되었다가 줄기세포 주사 치료 이후에 Th2 면역 반응을 의미하는 IgE와

Fig. 1. Adipose tissue-derived stem cells labeled with Cell Tracker CM-Dil (red) were more intensively distributed within the nasal mucosa of allergic rhinitis mouse model (A) than control mouse (B)(magnification, $\times 200$).

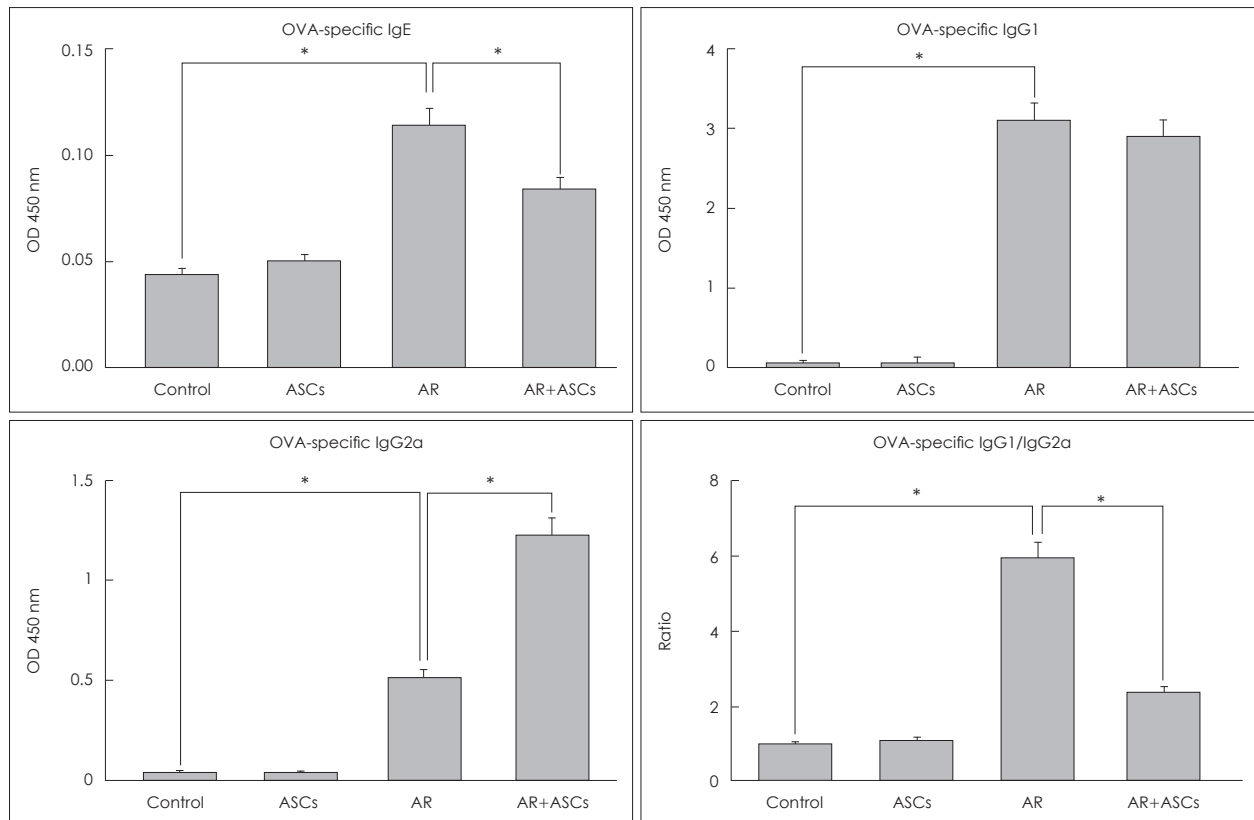
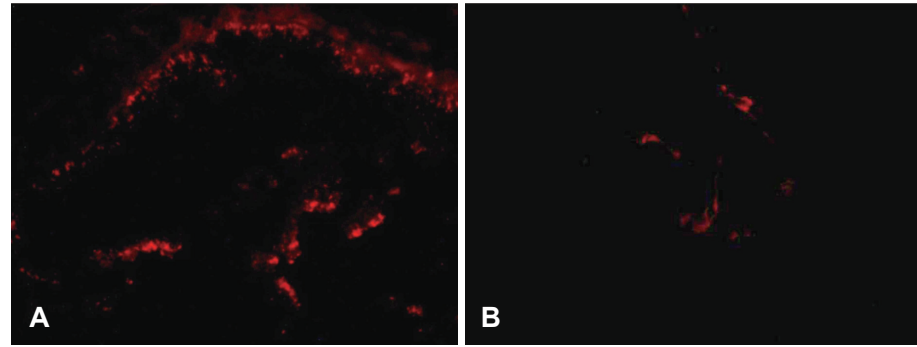


Fig. 2. Serum allergen specific-antibody responses in an experimental allergic rhinitis (AR) model. Allergen-specific IgE, IgG1, and IgG2a levels were higher in the AR group than in the control group. IgE and the ratio of IgG1/IgG2a were significantly decreased and IgG2a were significantly increased by adipose tissue-derived stem cells (ASCs) administered intravenously in the AR+ASCs group. * $p<0.05$. OVA: ovalbumin.

IgG1/IgG2a는 감소하였고 Th1 면역 반응을 의미하는 IgG2a는 증가하였다(Fig. 2). 호산구의 침윤에서 Th1과 Th2 사이토카인은 상호 길항작용을 하며, 선택적인 Th2 반응의 억제 가 알레르기 질환에서 호산구 침윤을 억제하는 데 중요하다고 할 수 있다.^{20,29)} 본 연구에서 줄기세포의 치료는 알레르기 비염 마우스 모델에서 Th2 사이토카인(IL-4, IL-5)의 생산을 감소시켰으며, Th1 사이토카인(interferon(IFN)- γ)은 증가시켰다(Fig. 3). 이는 정맥으로 주사한 줄기세포가 알레르기 비염 마우스 모델에서 알레르겐에 대한 Th2 면역 반응을 Th1 면역 반응으로 변화시킴에 의해 호산구의 침윤과 알레르기 염증을

억제한다고 할 수 있다.

천식은 기도의 과민성, 점액의 과분비와 연관된 기도의 만성 염증성 질환으로 Th2세포, B세포, 비만세포, 호산구가 천식의 병인에 중요한 역할을 한다.³⁰⁾ 알레르기 비염 마우스 모델에서와 마찬가지로 정맥으로 주사한 지방 조직 유래 중간엽줄기세포는 천식 마우스 모델에서 기도 과민성과 폐 조직에서 호산구의 침윤을 유의하게 감소시켰으며(Fig. 4), 기관지 폐포 세척액(bronchoalveolar lavage fluid)에서 알레르겐 유발 후 증가된 IL-4, IL-5, TGF- β 1 수치를 유의하게 감소시켰다.³¹⁾ 뿐만 아니라 줄기세포 치료는 기관지 폐포 세척액과 비

장에서 IL-4 양성 CD4⁺ T세포를 감소시키고 IFN- γ 양성 CD4⁺ T세포를 증가시켰다.³¹⁾ 이러한 소견은 정맥으로 주사한 줄기세포가 Th2세포를 억제함으로써 천식 마우스 모델에서 기도 과민성과 호산구 폐 염증, Th2 사이토카인의 생산을 억제함을 보여준다고 할 수 있다.

최근의 연구에서는 인체 유도 전능성 줄기세포(human-induced pluripotent stem cells)가 알레르기 질환 마우스 모델의 코와 폐 점막에서 염증세포의 침윤과 점액 생산을 감소시

키고 코와 기관지 폐포 세척액에서 Th2 면역글로불린(IgE)과 Th2 사이토카인(IL-4, IL-5, IL-13)을 감소시키는 것을 확인할 수 있었다.^{32,33)} 천식 마우스 모델에서 기도 내로 주입한 골수 유래 중간엽줄기세포는 기관지 폐포 세척액에서 호산구와 단핵구의 수 뿐만 아니라 기도 과민성을 감소시켰으며, 폐 림프절에서 조절 T세포와 기관지 폐포 세척액, 혈청에서 조절 사이토카인(IL-10, IL-12)의 수치를 유의하게 증가시켰다. 이는 줄기세포가 천식 마우스 모델에서 조절 사이토카인(regulatory

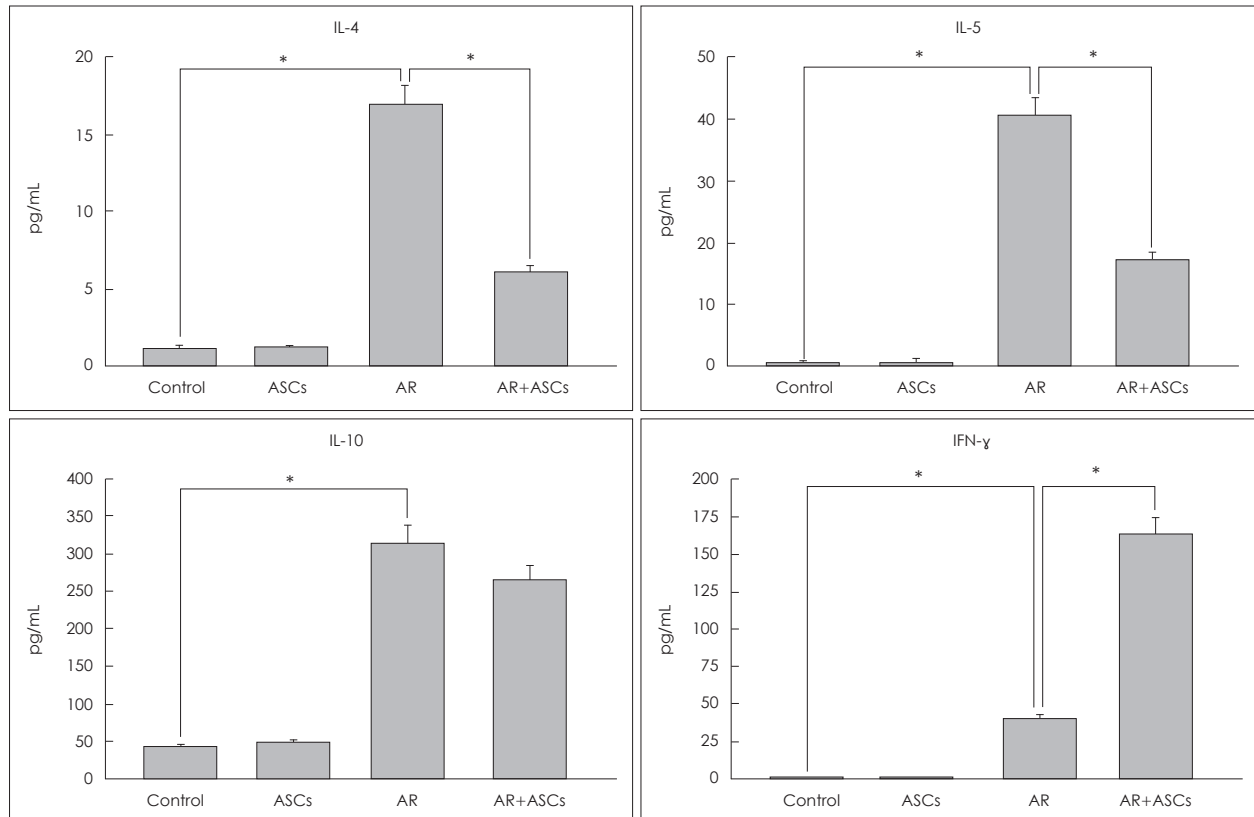


Fig. 3. Cytokine responses in the supernatants of spleen in an experimental allergic rhinitis (AR) model. IL-4, IL-5, and IL-10 levels were significantly higher in the AR group. IL-4 and IL-5 levels were significantly decreased and IFN- γ levels were significantly increased by adipose tissue-derived stem cells (ASCs) administered intravenously in the AR+ASCs group. * p <0.05. IFN: interferon, IL: interleukin.

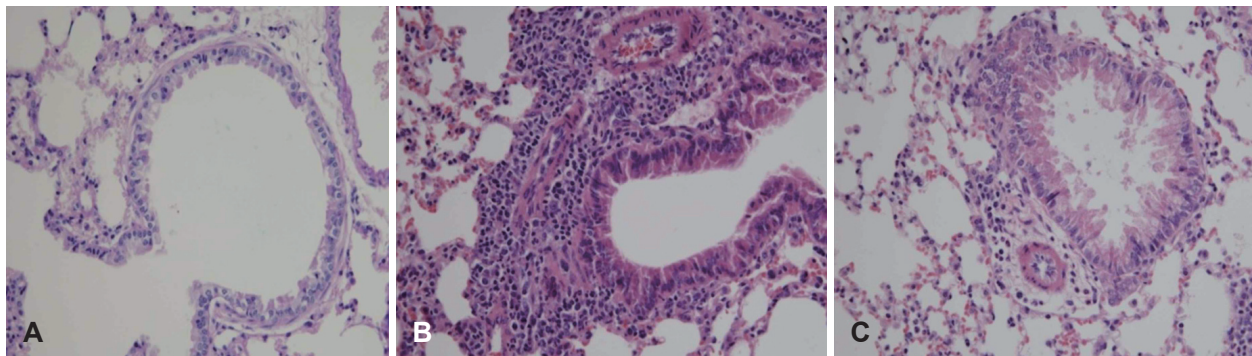


Fig. 4. Histology of lung in an experimental bronchial asthma (BA) model. The control group (A) had no inflammatory changes. The BA group (B) showed a significant amount of peribronchial and perivascular eosinophilic infiltration. Eosinophilic infiltration was significantly reduced after adipose tissue-derived stem cells (ASCs) treatment in BA+ASCs group (C)(hematoxylin and eosin stain, $\times 200$).

cytokine)과 조절 T세포(regulatory T cell)를 증가시킴으로써 기도의 염증을 억제하여 폐 기능을 향상시킨다고 보고하였다.^{34,35)}

중간엽줄기세포가 알레르기 질환에서 면역 조절 효과를 보이는 기전에 대해서는 아직 명확하게 밝혀지지는 않았지만 일반적으로 줄기세포와 여러 면역 조절 세포 간의 직접 접촉에 의하거나 활성화된 면역 조절 세포에서 분비되는 사이토카인에 반응하여 줄기세포에서 분비되는 면역 조절 작용을 가지고 있는 여러 soluble factor에 의한다고 알려져 있으며, TGF- β 1, hepatocyte growth factor, prostaglandin E2, IL-6, IL-8, indoleamine 2,3-dioxygenase, nitric oxide, IL-10 등이 밝혀져 있다.³⁶⁻⁴⁰⁾

알레르기 질환에서 줄기세포에 대한 연구는 아직 초기 단계에 있지만 줄기세포의 면역 조절 기전에 대한 많은 연구가 이루어지고 이에 대한 연구 결과가 축적된다면 줄기세포가 알레르기 질환의 치료에 있어 새로운 대안이 될 수도 있을 것으로 생각된다.

비용에서 지방 조직 유래 중간엽줄기세포의 면역 조절 효과

비용은 비부비동 점막의 만성 염증성 질환으로 비폐색, 비루, 후각의 감소와 미각의 변화, 두통, 등의 증상을 초래할 수 있고 삶의 질을 감소시킬 수 있다.⁴¹⁾ 다양한 치료 방법에도 불구하고 전제 비강과 부비동에 걸쳐 광범위하게 발생한 범발성 비용이거나 아스피린 과민증, 천식, 낭포성 섬유증과 동반되는 경우 재발률이 상당히 높으며 아직까지 명확한 발병 기전은 알려져 있지 않다. 조직학적으로 비용은 점막 고유층의 심한 부종과 상피 내 배세포 증식, 기저층의 비후와 많은 수의 염증세포, 특히 호산구의 침윤을 특징으로 하며,⁴²⁾ 호산구의 침윤은 림프구와 비만세포에 의해 일어나고, 이 과정에는 다양한 사이토카인이 작용하지만 특히 IL-4, IL-5의 증가와 함께 Th2 면역 반응이 주된 작용을 하는 것으로 알려져 있다.^{43,44)}

그러므로 강력한 면역 억제 효과를 가지고 있는 중간엽줄기세포가 알레르기 질환과 비슷한 호산구의 침윤에 의해 특징지어지는 비용 조직에서도 면역 조절 효과를 가지고 있을 것이라는 가정 하에 예비 연구를 시행하였다. 만성비부비동염 및 비용을 가지고 있는 환자 20명에서 비용 조직을 채취한 후 비용 조직에서 침윤된 세포들을 분리하여 지방 조직 유래 중간엽줄기세포와 함께 배양한 후, 비용 조직에서 T 림프구의 분획과 사이토카인의 발현 양상을 비교 분석하였다. 호산구성 비용에서 줄기세포는 CD4+와 CD8+ T세포와 Th2 사이토카인(IL-4, IL-5)을 유의하게 감소시켰으며, Th1 사이토카인(IFN- γ , IL-2)과 조절 사이토카인(TGF- β , IL-10)은 유의하게

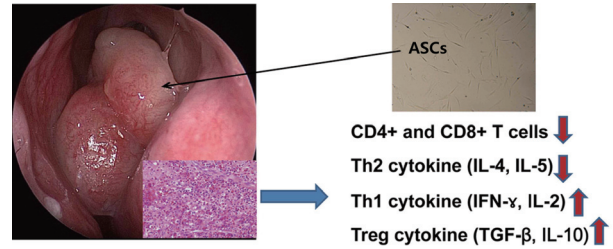


Fig. 5. Immunomodulatory effect of adipose tissue-derived stem cells (ASCs) on T-lymphocytes and cytokine expression in nasal polyposis (NP). ASCs significantly decreased the proportions of CD4+ and CD8+ T cells and Th2 cytokines [interleukin (IL)-4, IL-5], but increased Th1 cytokines (IFN- γ , IL-2) and regulatory cytokines (TGF- β , IL-10) in NP tissue. IFN: interferon.

증가시켰다(Fig. 5). 결론적으로 호산구성 비용 조직에서도 줄기세포는 활성화된 T세포와 Th2 면역 반응을 하향 조절(down-regulation) 함으로써 면역 조절 효과를 보이는 것을 확인할 수 있었다. 물론 본 연구는 *in vitro* 연구이기 때문에 *in vivo*에서는 다른 결과를 보일 수 있지만 면역 조절 기전에 대한 연구가 조금 더 활성화 된다면 추후에 난치성의 재발성 비용에서 효과적인 치료 방법이 될 수도 있을 것으로 생각된다.

후각장애에 대한 줄기세포 연구

후각장애는 감각 기관의 가장 흔한 질환 중 하나로 삶의 질과 밀접하게 관련되어 있다. 후각에 대한 분자학적 기전은 최근에 밝혀졌지만 후각장애에 대한 명확한 발병 기전은 아직까지 알려져 있지 않다. 후각 소실의 주원인인 비부비동염, 상기도 감염, 두부 외상 모두 후각 수용 신경세포(olfactory receptor neurons)의 변성(degeneration)과 괴사를 초래할 수 있으며, 후각 신경상피에서 재생이 일어나지 않으면 영구적인 후각 소실이 일어나게 된다.⁴⁵⁾ 후각 신경상피의 기저층에 있는 세포가 신경 줄기세포로 밝혀졌으므로,⁴⁶⁾ 이 세포의 양적, 기능적 회복이 치료에 있어 중요하다고 할 수 있다.

3-methylindole의 복강 내 주사에 의해 후각 소실을 유도한 마우스에 비강 내로 후구(olfactory bulb)에서 분리 배양한 신경 줄기세포를 주사한 후 음식 탐색 검사(food finding test)를 이용하여 후각 기능을 평가하였다. 신경 줄기세포를 주사한 마우스에서 후각 기능이 향상된 것을 확인할 수 있었으며, 조직 검사에서도 green fluorescent protein 양성 세포가 신경 줄기세포를 주사한 마우스의 후각 신경상피에서 관찰되는 것을 확인할 수 있었으며, olfactory marker protein의 발현이 신경 줄기세포를 주사한 마우스에서 높게 발현되는 것을 확인할 수 있었다.⁴⁷⁾ 지방 조직 유래 중간엽줄기세포는 후각 신경을 절단하여 무후각증을 초래한 쥐 모델에서 후각 상피세포의 재생과 후각 수용 신경세포로의 분화를 촉진시키는 것을 확인할 수 있었으며,⁴⁸⁾ 골수에서 유래한 줄기세포도 후구

변성을 가진 P20 돌연변이 마우스에 주사하였을 때 후각이 회복되는 것을 확인할 수 있었다.⁴⁹⁾

결론

줄기세포는 스스로 자가 증식 능력이 있으며 적당한 환경에서 여러 세포로 분화할 수 있고 염증을 억제하는 면역 조절 기능 때문에 임상 질환의 다양한 부분에서 장기 및 조직의 손상에 대한 기능 회복을 목표로 활발한 연구가 진행되고 있으며 줄기세포의 발달로 인류는 새로운 양상의 의료 형태를 꿈꾸게 되었다. 세포를 주입하면 그것이 '조직 손상이 있거나 염증이 있는 부위를 스스로 찾아가 치료 효과를 나타낸다'고 하는 새로운 치료, 즉 세포치료를 경험하게 된 것이다. 특히 성체줄기세포인 중간엽줄기세포의 경우는 이미 몸 안에 있던 세포를 주입하는 것이니만큼 이물 반응이 덜하고 윤리적인 문제를 피할 수 있어 온갖 종류의 질환에 대한 세포치료를 활발히 연구되고 있다. 최근에는 이비인후과 질환과 관련해서도 다양한 줄기세포를 이용한 다양한 방법의 치료법에 대한 연구가 이루어지며 많은 연구 성과들이 나오고 있고 줄기세포의 기초 생물학 및 이식치료 연구가 빠른 속도로 발전하고 있어 향후 실제 임상에서 사용 가능한 줄기세포 이식 치료기술의 개발이 이루어지고 있다. 그러므로 이비인후과, 특히 비과 분야에서도 여러 난치성 질환에 기존의 치료법에 대하여 줄기세포를 이용한 치료가 향후에 난치성 질환의 치유를 통해 환자 삶의 질을 향상시킬 수 있으리라 기대된다.

그러나 실험실에서 이루어진 연구 결과를 임상에서 사용하기 위해서는 안전성과 효과에 대한 엄격한 평가가 전제되어야 할 뿐 아니라 임상에 적용하기 위해 아직 넘어야 할 문제들이 남아있다. 줄기세포 이식에 있어 낮은 생착률의 문제, 생착한 곳에서 원하는 세포로의 분화 문제, 그리고 인접 세포들과의 상호 작용, 면역학적 거부 반응 등은 앞으로 연구를 통해 해결해 나가야 할 점이다. 또한 치료에 따른 기능적, 해부학적 치료 결과를 객관적으로 판단할 수 있는 방법의 개발과 임상적으로 줄기세포를 사용하는 데 따른 제도적 장치를 마련하는 것도 해결해야 할 숙제이다.

Acknowledgments

This work was supported by the year 2013 clinical research grant from Pusan National University Hospital.

REFERENCES

- 1) Tuan RS, Boland G, Tuli R. Adult mesenchymal stem cells and cell-based tissue engineering. *Arthritis Res Ther* 2003;5(1):32-45.
- 2) Delorme B, Charbord P. Culture and characterization of human bone marrow mesenchymal stem cells. *Methods Mol Med* 2007;140:67-81.
- 3) Liu TM, Martina M, Hutmacher DW, Hui JH, Lee EH, Lim B. Identification of common pathways mediating differentiation of bone marrow- and adipose tissue-derived human mesenchymal stem cells into three mesenchymal lineages. *Stem Cells* 2007;25(3):750-60.
- 4) Titorencu I, Jinga V, Constantinescu E, Gafencu A, Ciohodaru C, Manolescu I, et al. Proliferation, differentiation and characterization of osteoblasts from human BM mesenchymal cells. *Cytotherapy* 2007;9(7):682-96.
- 5) Bhagavati S, Xu W. Isolation and enrichment of skeletal muscle progenitor cells from mouse bone marrow. *Biochem Biophys Res Commun* 2004;318(1):119-24.
- 6) Zuk PA, Zhu M, Mizuno H, Huang J, Futrell JW, Katz AJ, et al. Multilineage cells from human adipose tissue: implications for cell-based therapies. *Tissue Eng* 2001;7(2):211-28.
- 7) De Bari C, Dell'Accio F, Tylzanowski P, Luyten FP. Multipotent mesenchymal stem cells from adult human synovial membrane. *Arthritis Rheum* 2001;44(8):1928-42.
- 8) Bosch P, Musgrave DS, Lee JY, Cummins J, Shuler T, Ghivizzani TC, et al. Osteoprogenitor cells within skeletal muscle. *J Orthop Res* 2000;18(6):933-44.
- 9) Young HE, Steele TA, Bray RA, Hudson J, Floyd JA, Hawkins K, et al. Human reserve pluripotent mesenchymal stem cells are present in the connective tissues of skeletal muscle and dermis derived from fetal, adult, and geriatric donors. *Anat Rec* 2001;264(1):51-62.
- 10) Shih DT, Lee DC, Chen SC, Tsai RY, Huang CT, Tsai CC, et al. Isolation and characterization of neurogenic mesenchymal stem cells in human scalp tissue. *Stem Cells* 2005;23(7):1012-20.
- 11) Nöth U, Osyczka AM, Tuli R, Hickok NJ, Danielson KG, Tuan RS. Multilineage mesenchymal differentiation potential of human trabecular bone-derived cells. *J Orthop Res* 2002;20(5):1060-9.
- 12) Rzhabinina AA, Gornostaeva SN, Goldshtein DV. Isolation and phenotypical characterization of mesenchymal stem cells from human fetal thymus. *Bull Exp Biol Med* 2005;139(1):134-40.
- 13) Rotter N, Oder J, Schlenke P, Lindner U, Böhrnsen F, Kramer J, et al. Isolation and characterization of adult stem cells from human salivary glands. *Stem Cells Dev* 2008;17(3):509-18.
- 14) Janjanin S, Djouad F, Shanti RM, Baksh D, Gollapudi K, Prigmet D, et al. Human palatine tonsil: a new potential tissue source of multipotent mesenchymal progenitor cells. *Arthritis Res Ther* 2008;10(4):R83.
- 15) Jakob M, Hemeda H, Janeschik S, Bootz F, Rotter N, Lang S, et al. Human nasal mucosa contains tissue-resident immunologically responsive mesenchymal stromal cells. *Stem Cells Dev* 2010;19(5):635-44.
- 16) Graziano A, Benedetti L, Massei G, Cusella de Angelis MG, Ferrarotti F, Aimetti M. Bone production by human maxillary sinus mucosa cells. *J Cell Physiol* 2012;227(9):3278-81.
- 17) Srouji S, Ben-David D, Lotan R, Riminucci M, Livne E, Bianco P. The innate osteogenic potential of the maxillary sinus (Schneiderian) membrane: an ectopic tissue transplant model simulating sinus lifting. *Int J Oral Maxillofac Surg* 2010;39(8):793-801.
- 18) Boulay ME, Boulet LP. The relationships between atopy, rhinitis and asthma: pathophysiological considerations. *Curr Opin Allergy Clin Immunol* 2003;3(1):51-5.
- 19) Togias A. Rhinitis and asthma: evidence for respiratory system integration. *J Allergy Clin Immunol* 2003;111(6):1171-83; quiz 1184.
- 20) Wilson MS, Taylor MD, Balic A, Finney CA, Lamb JR, Maizels RM. Suppression of allergic airway inflammation by helminth-induced regulatory T cells. *J Exp Med* 2005;202(9):1199-212.
- 21) Wheeler AW, Woronicki SR. Modern approaches to therapeutic vaccination as treatment for type 1 respiratory hypersensitivity (allergy) treatment. *Expert Rev Vaccines* 2006;5(1):27-31.
- 22) Puissant B, Barreau C, Bourin P, Clavel C, Corre J, Bousquet C, et al. Immunomodulatory effect of human adipose tissue-derived adult

- stem cells: comparison with bone marrow mesenchymal stem cells. *Br J Haematol* 2005;129(1):118-29.
- 23) Yañez R, Lamana ML, García-Castro J, Colmenero I, Ramírez M, Bueren JA. Adipose tissue-derived mesenchymal stem cells have in vivo immunosuppressive properties applicable for the control of the graft-versus-host disease. *Stem Cells* 2006;24(11):2582-91.
 - 24) Glennie S, Soeiro I, Dyson PJ, Lam EW, Dazzi F. Bone marrow mesenchymal stem cells induce division arrest anergy of activated T cells. *Blood* 2005;105(7):2821-7.
 - 25) Corcione A, Benvenuto F, Ferretti E, Giunti D, Cappiello V, Cazzanti F, et al. Human mesenchymal stem cells modulate B-cell functions. *Blood* 2006;107(1):367-72.
 - 26) Ramasamy R, Fazekasova H, Lam EW, Soeiro I, Lombardi G, Dazzi F. Mesenchymal stem cells inhibit dendritic cell differentiation and function by preventing entry into the cell cycle. *Transplantation* 2007;83(1):71-6.
 - 27) English K, Barry FP, Mahon BP. Murine mesenchymal stem cells suppress dendritic cell migration, maturation and antigen presentation. *Immunol Lett* 2008;115(1):50-8.
 - 28) Cho KS, Park HK, Park HY, Jung JS, Jeon SG, Kim YK, et al. IFATS collection: Immunomodulatory effects of adipose tissue-derived stem cells in an allergic rhinitis mouse model. *Stem Cells* 2009;27(1):259-65.
 - 29) Park Y, Chang YS, Lee SW, Cho SY, Kim YK, Min KU, et al. The enhanced effect of a hexameric deoxyriboguanosine run conjugation to CpG oligodeoxynucleotides on protection against allergic asthma. *J Allergy Clin Immunol* 2001;108(4):570-6.
 - 30) Cohn L, Elias JA, Chupp GL. Asthma: mechanisms of disease persistence and progression. *Annu Rev Immunol* 2004;22:789-815.
 - 31) Park HK, Cho KS, Park HY, Shin DH, Kim YK, Jung JS, et al. Adipose-derived stromal cells inhibit allergic airway inflammation in mice. *Stem Cells Dev* 2010;19(11):1811-8.
 - 32) Fu QL, Chow YY, Sun SJ, Zeng QX, Li HB, Shi JB, et al. Mesenchymal stem cells derived from human induced pluripotent stem cells modulate T-cell phenotypes in allergic rhinitis. *Allergy* 2012;67(10):1215-22.
 - 33) Sun YQ, Deng MX, He J, Zeng QX, Wen W, Wong DS, et al. Human pluripotent stem cell-derived mesenchymal stem cells prevent allergic airway inflammation in mice. *Stem Cells* 2012;30(12):2692-9.
 - 34) Ge X, Bai C, Yang J, Lou G, Li Q, Chen R. Intratracheal transplantation of bone marrow-derived mesenchymal stem cells reduced airway inflammation and up-regulated CD4+CD25+ regulatory T cells in asthmatic mouse. *Cell Biol Int* 2013;37(7):675-86.
 - 35) Ge X, Bai C, Yang J, Lou G, Li Q, Chen R. Effect of mesenchymal stem cells on inhibiting airway remodeling and airway inflammation in chronic asthma. *J Cell Biochem* 2013;114(7):1595-605.
 - 36) Aggarwal S, Pittenger MF. Human mesenchymal stem cells modulate allogeneic immune cell responses. *Blood* 2005;105(4):1815-22.
 - 37) Beyth S, Borovsky Z, Mevorach D, Liebergall M, Gazit Z, Aslan H, et al. Human mesenchymal stem cells alter antigen-presenting cell maturation and induce T-cell unresponsiveness. *Blood* 2005;105(5):2214-9.
 - 38) Sato K, Ozaki K, Oh I, Meguro A, Hatanaka K, Nagai T, et al. Nitric oxide plays a critical role in suppression of T-cell proliferation by mesenchymal stem cells. *Blood* 2007;109(1):228-34.
 - 39) Cui L, Yin S, Liu W, Li N, Zhang W, Cao Y. Expanded adipose-derived stem cells suppress mixed lymphocyte reaction by secretion of prostaglandin E2. *Tissue Eng* 2007;13(6):1185-95.
 - 40) Cho KS, Roh HJ. Immunomodulatory effects of adipose-derived stem cells in airway allergic diseases. *Curr Stem Cell Res Ther* 2010;5(2):111-5.
 - 41) Pawankar R. Nasal polyposis: an update: editorial review. *Curr Opin Allergy Clin Immunol* 2003;3(1):1-6.
 - 42) Shi J, Fan Y, Xu R, Zuo K, Cheng L, Xu G, et al. Characterizing T-cell phenotypes in nasal polyposis in Chinese patients. *J Investig Allergol Clin Immunol* 2009;19(4):276-82.
 - 43) Otto BA, Wenzel SE. The role of cytokines in chronic rhinosinusitis with nasal polyps. *Curr Opin Otolaryngol Head Neck Surg* 2008;16(3):270-4.
 - 44) Kirtsreesakul V. Update on nasal polyps: etiopathogenesis. *J Med Assoc Thai* 2005;88(12):1966-72.
 - 45) Beites CL, Kawauchi S, Crocker CE, Calof AL. Identification and molecular regulation of neural stem cells in the olfactory epithelium. *Exp Cell Res* 2005;306(2):309-16.
 - 46) Iwai N, Zhou Z, Roop DR, Behringer RR. Horizontal basal cells are multipotent progenitors in normal and injured adult olfactory epithelium. *Stem Cells* 2008;26(5):1298-306.
 - 47) Lee CH, Jeon SW, Seo BS, Mo JH, Jeon EH, Choi AR, et al. Transplantation of neural stem cells in anosmic mice. *Clin Exp Otorhinolaryngol* 2010;3(2):84-90.
 - 48) Kim YM, Choi YS, Choi JW, Park YH, Koo BS, Roh HJ, et al. Effects of systemic transplantation of adipose tissue-derived stem cells on olfactory epithelium regeneration. *Laryngoscope* 2009;119(5):993-9.
 - 49) Díaz D, Lepousez G, Gheusi G, Alonso JR, Lledo PM, Weruaga E. Bone marrow cell transplantation restores olfaction in the degenerated olfactory bulb. *J Neurosci* 2012;32(26):9053-8.

정답 및 해설

답 aberrant subclavian artery

해설 Right subclavian artery가 정상적으로 brachiocephalic artery에서 분지하지 않고 descending aorta의 left subclavian artery 기시부보다 약간 원위부에서 기시하여 식도 후방을 통해 우측으로 지나가는 소견임.

답 nonrecurrent laryngeal nerve, right

해설 우측 recurrent laryngeal nerve가 정상적으로 right subclavian artery를 돌아서 올라오지 않고 vagus nerve에서 분지되어 바로 후두로 들어가는 소견임.