

배양한 근육세포를 확장성 심근증을 가진 햄스터 심장에 이식 후 심장기능의 변화연구

유 경 종* · 임 상 현* · 송 석 원* · 홍 유 선* · 박 현 영**

= Abstract =

The Effects of Muscle Cell Transplantation into the Hearts of the Hamsters with a Dilated Cardiomyopathy

Kyung Jong Yoo, M.D.*, Sang Hyun Lim, M.D.*, Suk Won Song, M.D.*,
You Sun Hong, M.D.*, Hyun Young Park, M.D.*

Background: Recently, cell transplantation has been extensively investigated to improve heart function in dysfunctional heart. This study was designed to compare the effects of smooth muscle cells (SMC) and heart cells (HC) transplantation in dilated cardiomyopathic hamsters. **Material and Method:** HC and SMC were isolated from heart and ductus deferens of BIO 53.58 hamsters, and cultured for transplantation. HC and SMC or culture medium were transplanted into the left ventricle of 17 weeks old adult hamsters in HC transplantation (HCTx), SMC transplantation (SMCTx), and control groups (Con) (N=10 each). Cyclosporine (5 mg/Kg) was administered subcutaneously for HCTx. Sham operated hamsters (N=10) underwent the surgery but did not receive an injection. At 4 weeks after transplantation, heart function was evaluated in all groups using a Langendorff perfusion apparatus. **Result:** Histology showed severe focal myocardial necrosis in all groups. HCTx and SMCTx formed huge muscle tissue in dilated myocardium. SMCTx and HCTx had better heart function than Con and sham ($p<0.01$). And SMCTx had better peak systolic pressure ($p<0.05$) and developed pressure ($p<0.05$) than HCTx. But sham and Con did not any statistical make difference. **Conclusion:** SMCTx and HCTx formed muscle tissue and improved ventricular function in hamsters with dilated cardiomyopathy. And SMCTx showed better heart function in peak systolic pressure and developed pressure than HCTx.

(Korean J Thorac Cardiovasc Surg 2002;35:336-42)

Key Words: 1. Cell transplantation
2. Transplantation
3. Cardiomyopathy

*연세대학교 의과대학 심장혈관병원 심장혈관외과

Division of Cardiovascular surgery, Yonsei Cardiovascular Hospital, Yonsei University College of Medicine, Seoul, Korea

**연세대학교 의과대학 심장혈관병원 심혈관연구소

Yonsei Cardiovascular Research Institute, Yonsei Cardiovascular Hospital, Yonsei University College of Medicine, Seoul, Korea

† 대한흉부외과 제 33차 추계학술대회에서 구연함

‡ 본 논문은 연세대학교 의과대학 장기해외연수교수 연구비 지원에 의한 것임

논문접수일 : 2002년 1월 4일 심사통과일 : 2002년 3월 11일

책임저자 : 유경종(120-752) 서울시 서대문구 신촌동 134, 연세심장혈관병원 심장혈관외과. (Tel) 02-361-7286, (Fax) 02-393-2041

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

본 논문의 저작권 및 전자매체의 지적소유권은 대한흉부외과학회에 있다.

서 론

말기 심부전증은 발생빈도의 증가와 예후의 심각성으로 인하여 현대의학의 중요한 도전과제가 되고 있다. WHO에 따르면 심부전증의 대부분은 심근질환에 기인하며, 심근질환의 주원인은 확장성 심근증에 기인하는 것으로 보고하고 있다¹⁾. 또한 과거 7년 동안 심장이식 대상환자의 대부분은 심근질환 환자와 관상동맥 환자로 이들이 차지하는 비율은 비슷한 것으로 보고되고 있다²⁾. 현재까지는 심장이식이 말기 심부전증 환자에서 가장 좋은 치료법으로 알려져 있으나 공여심장의 수적 한계와 면역 억제제의 투여에 따른 감염 등 여러 가지 합병증에 따른 장기 생존율의 저하로 그 결과는 기대에 미치지 못하고 있다^{3,4)}.

최근 들어 이러한 심부전증을 배양된 근육세포를 이식하여 심근을 강화시키고 심장기능을 개선시키려는 노력이 활발히 진행되고 있다. 세포이식을 위해 이용되고 있는 근육세포는 심근세포를 비롯하여 골격근 세포 및 평활근 세포가 주로 이용되고 있으며, 그 외 골수 세포나 혈관내피 세포도 이용되고 있다. 그러나 이러한 연구의 대부분은 관상동맥 질환에 의한 심근경색증으로 발생한 심부전증, 즉 심장 전체가 아닌 심장근육 일부분의 손상으로 발생한 심부전증을 연구하는데 집중되고 있다⁵⁻¹⁰⁾. 따라서 확장성 심근증에 의해 심장 기능이 전체적으로 저하된 심부전증에 대한 세포이식의 연구는 미미하며, 단지 지자^{11,12)}를 비롯한 Scorsin 등¹³⁾만이 확장성 심근증에 대한 연구를 진행하고 있으며 좋은 결과를 보고한 바 있다.

저자들은 확장성 심근증으로 인한 심부전증을 치료하기 위해 심근 세포와 평활근 세포를 배양한 후 확장성 심근증을 가진 심근에 이식하여 심장기능의 개선여부를 알아보고 두 가지 세포이식 중 어느 세포이식이 더 효과적인지를 비교하고자 한다.

대상 및 방법

1. 실험동물 및 실험군

실험동물은 BIO 53.58 시리안 햄스터로서 (BIO Breeders, Fitchburg, Mass., USA), 이 동물은 유전적으로 확장성 심근증을 가지며, 이는 심근 세포의 괴사에 따른 심근의 섬유화로 심실이 점차적으로 확장되어 심부전증에 이르게 된다. 조직학적 질환의 발현은 생 후 10주 경 시작되어 17주 경 완전한 심부전증의 양상을 보이게 된다¹⁵⁻¹⁸⁾.

실험군은 각각 10 마리로서 심근 세포를 동종이식한 군 (1군), 평활근 세포를 자가이식한 군 (2군), 세포 배양액만을 이식한 대조군 (3군) 및 세포나 배양액의 이식 없이 수술만을

시행한 sham 군 (4군)으로 나누었다.

2. 세포의 분리 및 배양

수술을 위한 마취는 ketamine (20mg/kg)의 근육주사와 phentobarbital (30mg/kg)의 복강내 주사로 유도하며, 마취 후 기관 삽입을 시행하고 호흡기에 연결하여 산소를 공급하였다. 심근 세포의 배양을 위해서 심근질환이 발생하기 전의 정상심근을 가진 4주된 BIO 53.58 햄스터의 심장을 흉부 정중절개를 통하여 적출하고, 평활근 세포의 배양을 위해서는 하복부 절개를 통하여 13주된 BIO 53.58 햄스터의 ductus deferens를 적출하였다. ductus deferens를 적출한 햄스터는 절개한 하복부를 봉합하고 심전도 모니터 하에 회복할 때까지 관찰하였다. Penlong XL (benzathine penicillin G 150,000U/mL and procaine penicillin G 150,000 U/mL) 0.2 mL를 3일간 매일 근육주사하고, 진통제로 buprenorphine (0.01 to 0.05mg/kg)을 수술 직후 한 번 피하주사하였다. 이들은 평활근 세포 배양 후 자가이식을 위해서 계속 사육하였다. 적출한 심장과 ductus deferens는 phosphate-buffered saline (PBS) (NaCl, 136.9 mmol/L; KCl, 2.7 mmol/L; Na₂HPO₄, 8.1 mmol/L; KH₂PO₄, 1.5 mmol/L; pH 7.3)으로 세척한 다음 미세한 조각으로 절단하여 0.2% trypsin, 0.1% collagenase 및 0.02% glucose를 섞은 10 mL의 PBS가 포함된 배양접시에 넣어 30 분 동안 37°C에 두었다¹⁴⁾. 그 후 효소에 의해 분리된 세포가 포함된 부양액을 10% fetal bovine serum, 0.1 mmol/L beta mercaptoethanol, 100U/mL penicillin 및 100g/mL streptomycin이 포함된 20mL의 Iscoves modified Dulbeccos medium (Gibco Laboratory, Life Technologies, Grand Island, NY, USA) (IMDM)에 담아 원심분리한 후 추출된 세포 덩어리를 세포 배양액과 함께 배양접시로 옮겨 배양기 속에서 심근세포는 2주 동안, 평활근세포는 4주 동안 배양하였다.

3. 심근에 이식한 세포의 규명

배양 후 이식한 세포가 수여심장 내에서 생존여부를 확인하기 위해 세포가 접시면을 50% 채울 정도로 배양되면 0.4%의 5-bromo-2-deoxyuridine (BrdU)을 25 μ L 점적하고 3일 동안 배양 후 심근에 이식하였다. 이식 4주 후에 심장을 적출하여 조직 면역화학적으로 세포의 핵 속에 라벨된 BrdU를 염색하여 배양 후 이식한 세포의 생존여부를 확인하였다.

4. 배양한 세포의 이식

배양되고 있는 세포의 수가 이식이 가능할 정도로 충분하면 배양접시 내의 배양액을 제거하고 PBS로 세척하여 죽은 세포를 제거한 다음, 0.05% trypsin 1mL를 첨가하여 세포를

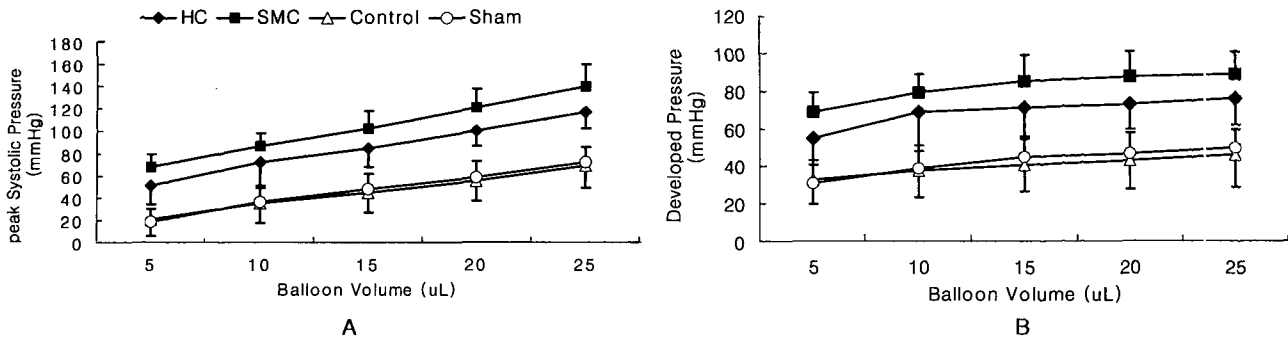


Fig. 1. Peak systolic (A) and developed left ventricular pressures (B) in the heart cells and smooth muscle cells transplanted, control, and sham operated heart (mean \pm SD). Peak systolic and developed pressures in the cells transplantation heart were significantly higher than in the control and sham operated heart ($p < 0.01$). And smooth muscle cell transplantation hearts showed significantly higher peak systolic and developed pressures than heart cell transplantation hearts ($p < 0.05$). There were no significant differences between control and sham operated hearts.

접시면으로부터 분리시킨 후 20mL의 세포 배양액과 섞어 원심 분리하여 세포 덩어리만을 추출하였다. 세포이식을 위한 수술 마취는 전술한 바와 같이 하였다. 마취 후 좌측 흉부를 통하여 심장을 노출시킨 후 추출된 각각의 심근 세포와 평활근 세포 덩어리를 각각 tuberculin 주사기에 옮겨, 세포가 좌심실내로 주입되지 않도록 정확히 심근 내에 이식하였다 (각각 4×10^6 개). 이때 대조군은 세포배양액만을 이식하며, sham군은 이식 없이 흉부수술만을 시행하였으며, 수술 후 항생제와 진통제는 전술한 바와 같이 투여하였다. 심근 세포 동종이식 군은 이식 직후부터 매일 면역 억제제인 cyclosporin A (5mg/kg)를 피하주사하였다. 수술 후 실험동물들은 4시간 동안 심전도 하에서 관찰하여 완전히 회복되면 동물실로 옮겨 4주간 사육하였다.

5. 좌심실 기능의 평가

세포 및 세포 배양액 이식 4주 후에 마취와 함께 헤파린 100units를 정맥주사하고 정중 흉골절개를 통하여 심장을 적출한 후 5% CO₂와 95% O₂의 혼합 가스가 용해된 Krebs-Henseleit 용액 (NaCl, 118mmol/L; KCl, 4.7mmol/L; KH₂PO₄, 1.2mmol/L; CaCl₂, 2.5mmol/L; MgSO₄, 1.2mmol/L; NaHCO₃, 25mmol/L; glucose, 11mmol/L; pH 7.4)으로 순환하는 Langendorff 체외 순환 모델에 심장을 연결하였다. 연결 후 30분 동안 심장을 관류시켜 연결시 유발된 심장 근육의 허혈상태로부터 심장을 회복시킨 뒤에 1분간의 관상동맥 관류량을 측정하였다. latex balloon을 좌심실과 승모판막을 통해 좌심실에 위치시킨 후에 pressure transducer와 differentiator amplifier에 연결하였다. 좌심실 내에 위치한 balloon량은 0.005mL부터 0.025mL까지 0.005mL씩 생리 식염수로 단계적으로 증가시키면서 심박동수, 수축기 및 능동적 이완기 좌심실압, 최대 및 최저 dp/dt를 각각 기록하였다. 발생기압

(developed pressure)은 수축기압과 능동적 이완기압의 차이로 기록하였다. 심장 박동상태의 혈역학적 수치를 측정 후 20% KCl 용액 5mL를 관류시켜 심장을 정지시키고 다시 balloon량을 0.005mL부터 0.035mL까지 0.005mL씩 단계적으로 증가시키면서 수동적 이완기압을 측정하였다. 측정이 끝나면 latex balloon을 제거하고 심장 무게를 측정한 후 조직학적 검사를 위해 심장을 포르말린에 48시간 고정하였다. haematoxylin 및 eosin 염색을 하여 이식한 세포 및 이식 받은 심장의 조직학적 소견을 관찰하고, 조직 면역학적으로 BrdU, 심근 세포의 Troponin I 및 평활근 세포의 alpha-smooth muscle actin을 염색하여 심근 세포와 평활근 세포의 특성이 이식 후 수여 심장 내에서 유지되는지를 확인하였다.

6. 통계학적 분석

모든 실험값은 평균값 \pm 표준편차로 표시하였고, 통계학적 분석은 SAS program의 ANOVA (one-way analysis of variance)를 이용하였다. 통계적인 유의성은 p값이 0.05이하일 때 유의한 차이가 있는 것으로 하였다.

결 과

1. 좌심실 기능

심박동수, 관상동맥 관류량 및 심장무게는 모든 실험군에서 유사한 결과를 보여 주었다.

Langendorff 체외순환 모델을 이용하여 측정된 좌심실 기능에서 심근세포나 평활근세포를 이식한 군에서 수축기압과 발생기압이 대조군이나 sham 군에 비해 통계적으로 유의하게 높았으며 ($p < 0.01$) (Fig. 1A, 1B), 평활근세포를 이식한 군은 심근세포를 이식한 군에 비해 수축기압과 발생기압이 통

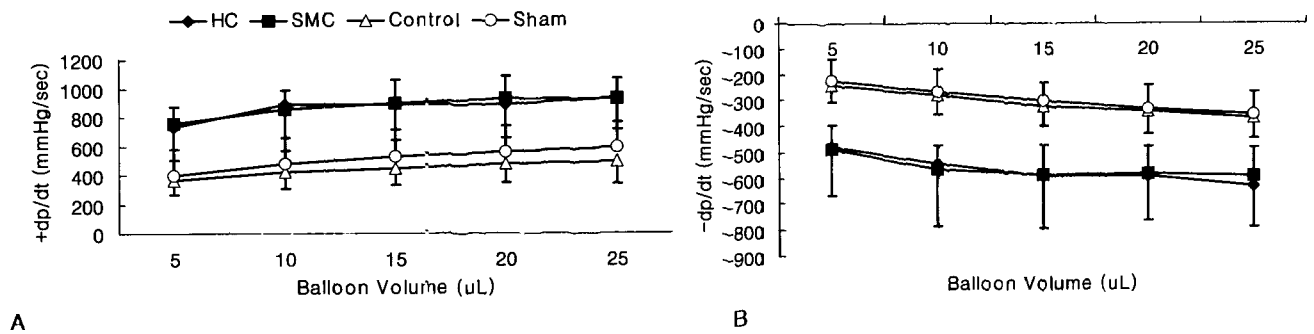


Fig. 2. Maximum left ventricular +dp/dt (A) and dp/dt (B) in the heart cells and smooth muscle cells transplanted, control, and sham operated heart (mean ± SD). Maximum +dp/dt was significantly higher, and maximum dp/dt was significantly lower, in the cells transplantation heart than in the control and sham operated heart (p<0.01). There were no significant differences between cells transplantation hearts.

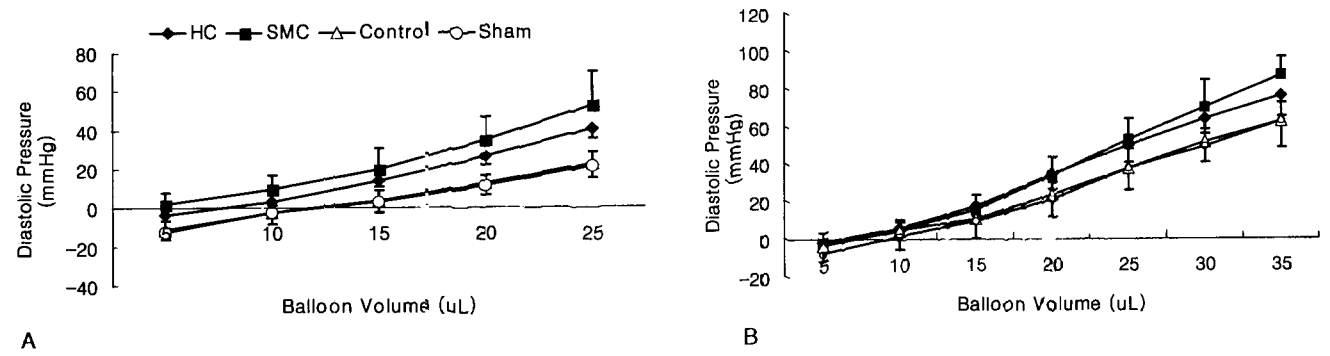


Fig. 3. Active (A) and passive (B) left ventricular diastolic pressures in the heart cells and smooth muscle cells transplanted, control, and sham operated heart (mean ± SD). Diastolic pressures in the cells transplantation hearts were significantly higher than in the control and sham operated heart (p<0.01). There were no significant differences between cells transplantation hearts.

계적으로 유의하게 높았다 (p<0.05). 대조군이나 sham 군은 상호간 통계학적으로 유의성을 보이지 않았다. 최대 +dp/dt도 심근세포나 평활근세포를 이식한 군에서 대조군이나 sham 군에 비해 통계적으로 유의하게 높았다 (p<0.01). 그러나 심근세포나 평활근세포를 이식한 군 및 대조군이나 sham 군은 상호간 통계학적 유의성을 보이지 않았다 (Fig. 2A).

최대 -dp/dt는 심근세포나 평활근세포를 이식한 군에서 대조군이나 sham 군에 비해 통계적으로 유의하게 낮았다 (p<0.01) (Fig. 2B). 능동적 및 수동적 이완기좌심실압은 심근세포나 평활근세포를 이식한 군에서 대조군이나 sham 군에 비해 통계적으로 유의하게 높았다 (p<0.01) (Fig. 3A, 3B). 그러나 심근세포나 평활근세포를 이식한 군은 상호간 통계적 유의성을 보이지 않았고 대조군이나 sham 군도 상호간 통계적 유의성을 보이지 않았다.

2. 조직학적 검사

모든 군에서 심한 심근괴사와 섬유화가 심실에서 관찰되었다. 심근세포나 평활근세포를 이식한 군은 좌심실의 이식한 부위에 근육형태의 조직을 형성하였고 조직내에 많은 혈관을 내포하였다 (Fig. 4A, 4B, 4C, 4D). 이식 전 BrdU를 라

벨한 세포에 의해 형성된 근육형태의 조직은 BrdU에 양성으로 염색되었다 (Fig. 5A, 5B). 심근세포의 이식에 의해 형성된 근육형태의 조직은 Troponin I에 양성으로 염색되었고, 평활근세포에 의해 형성된 근육형태의 조직은 alpha-smooth muscle actin에 양성으로 염색되었다 (Fig. 6A, 6B). 대조군이나 sham 군에서는 새로운 근육형태의 조직을 발견할 수 없었다.

고찰

확장성 심근증이나 심근경색 후 발생한 심한 심부전증 환자에서 현재까지는 심장이식이 가장 좋은 치료법으로 알려져 있다. 그러나 여러 가지 문제점으로 인하여 새로운 치료 방법으로 심실 절제술¹⁹⁾이나 심장근육성형술²⁰⁾ 등이 시도되고 있으나 심장이식만큼 좋은 결과를 얻지 못하고 있다. 따라서 최근 10년간 세포이식술 이용한 새로운 치료방법의 연구가 활발히 진행되어 왔다²¹⁻²³⁾.

본 실험에서 이용한 BIO 53.58 햄스터는 유전적으로 심근세포 및 골격근 세포에 질환을 가지고 있다. 따라서 심근세포나 골격근 세포를 이식하는 것은 그 자체가 질환을 가지

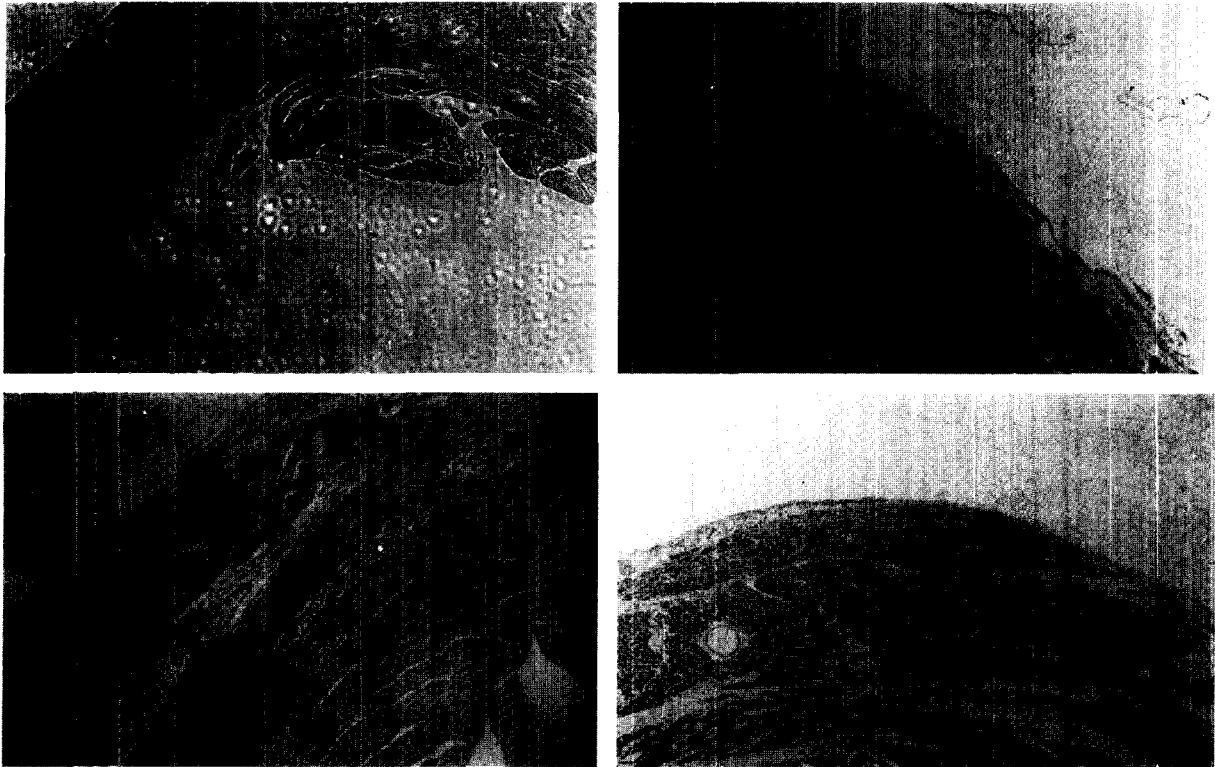


Fig. 4. Photomicrography of sham operated animal (4A, $\times 400$), control (4B, $\times 40$), heart cells transplanted heart (4C, $\times 200$), and smooth muscle cells transplanted heart (4D, $\times 200$) of 21-week-old cardiomyopathic hamsters (H & E stain). The cardiomyopathic host myocardium shows severe focal fibrosis and necrosis (N). The transplanted heart cells and smooth muscle cells formed muscle-like tissue (T), in which multiple small-caliber blood vessels were noted (arrows).

고 있기 때문에 심근 개선 효과를 기대하기가 어려울 것이다. 그러나 심근 세포는 근육 세포 중 그 자체로서 가장 이상적일 것으로 생각되므로 자가이식을 하지 않더라도 질환이 없는 심근 세포를 이용하여 동종이식을 한다면 상당한 심장 기능 개선 효과를 기대할 수 있을 것이다. 그러나 동종이식의 경우 면역억제제를 사용하여야 하므로 부작용이 예상된다. 따라서 심근 세포와는 조직학적 및 기능적으로 다르더라도 이 실험동물에서 자가이식이 가능한 근육세포인 평활근 세포를 이식하여 심장기능의 개선 여부를 알아보고 동종이식한 심근 세포와의 심장 기능 개선 효과를 비교하였다. 이식 4주 후에 근육세포들은 이식한 부위에 근육조직을 형성하였으며, 이 조직은 수여심장의 근육처럼 잘 정돈되어 있지는 않았으나 Troponin I나 alpha-smooth muscle actin에 양성으로 염색되어 이식후에도 각각의 근육세포 고유의 특성을 유지하고 있음을 보여주었다. 또한 이 근육조직은 수많은 미세혈관을 내포하고 있으며 이들을 통하여 산소와 영양분을 공급받아 생존 및 증식을 하는 것으로 생각된다.

in vivo나 in vitro에서 심근세포나 평활근 세포의 수축을 관찰할 수 없었기 때문에 심장기능이 개선된 이유는 이 연구에서 명확하게 결론을 내릴 수가 없다. 따라서 저자들은

이식한 세포에 의해 형성된 조직이 수여심장의 좌심실벽 두께를 증가시킴으로서 좌심실 확장을 방지하여 좌심실 기능을 개선시킨 것으로 생각한다. 이것은 세포를 이식한 심장의 이완기압이 세포를 이식하지 않은 심장의 이완기압에 비해 빨리 증가하고 최대 $-dp/dt$ 가 세포를 이식한 심장에서 크게 나타난 사실이 이를 뒷받침하고 있다. 또한 최대 $+dp/dt$ 가 세포를 이식한 심장에서 크게 나타나고 수축기압도 세포를 이식한 심장에서 크게 나타나는 것은 수여심장의 수축력도 크게 개선되었다고 생각할 수 있다. 그러나 수축력의 개선에 대해서는 명확한 설명이 어려우며, 단지 이완기 기능의 개선에 따른 이차적인 현상이거나, 이식한 세포가 수여심장세포의 기능적 변형을 유발하여 수축력이 개선되었거나, 혹은 이식한 세포에 의해 분비되는 성장 호르몬을 비롯한 여러 가지 호르몬에 의해 수축기능의 변화가 초래되지 않았나 생각한다.

평활근 세포를 자가이식 받은 심장은 심근세포를 동종이식 받은 심장에 비해 수축기압과 발생기압에서 우수한 결과를 보여주었다. 이와 같은 사실은 심근세포라 하더라도 자가이식이 아닌 경우 자가이식하는 다른 근육세포에 비해 더 우수한 심장기능 개선 효과를 기대할 수 없다는 것을 보여주는 것이다.

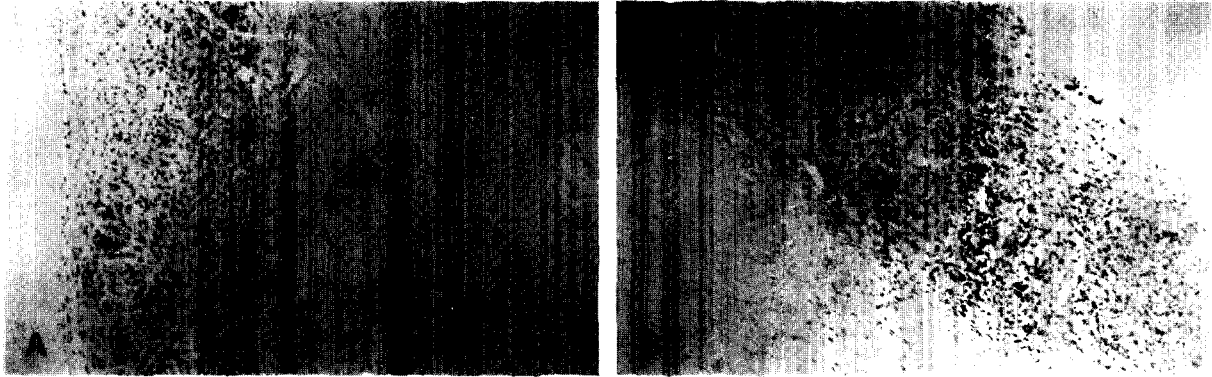


Fig. 5. Photomicrography of transplanted heart cells (5A, $\times 200$) and smooth muscle cells (5B, $\times 200$) in which the BrdU-prelabelled cells were stained with haematoxylin and immunohistochemically for BrdU. Muscle-like tissue, which stained positively for BrdU (arrows), was found in both cells transplanted hearts.

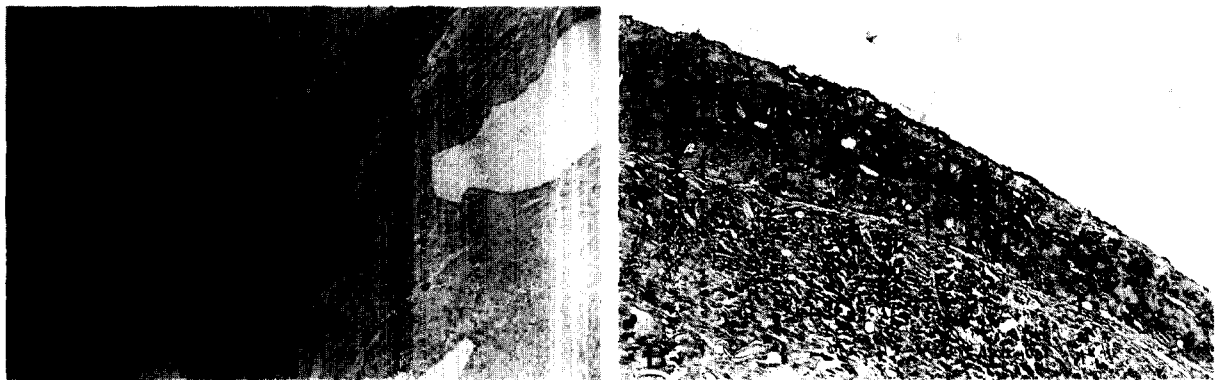


Fig. 6. Photomicrography of the muscle-like tissue formed by the transplanted heart cells (6A, $\times 200$) and smooth muscle cells (6B, $\times 200$), stained immunohistochemically for Troponin I and alpha-smooth muscle actin (arrow).

저하된 심장기능을 개선시켰지만 장기 생존율은 실험하지 않았다. 또한 심장기능의 개선에 대한 명확한 이유를 도출하지 못하였다. 따라서 이에 대한 연구가 이어져야 할 것이며, 나아가 큰 동물에 대한 연구도 이어져야 할 것으로 생각한다.

개선 효과를 기대한다. 뚜렷한 심장 기능 개선 효과가 나타난다면 심장이식을 대체할 수 있는 새로운 확장성 심근증의 치료법이 될 것이다. 둘째 그러나 심장 기능 개선 효과가 뚜렷하지 않을 지라도 확장성 심근증이 다른 치료 방법과 병행한다면 치료 효과를 극대화시킬 수 있을 것으로 생각한다.

결 론

확장성 심근증이나 심근경색 후 발생한 심한 심부전증 환자에서 현재까지는 심장이식이 가장 좋은 치료법으로 알려져 있다. 그러나 심장이식의 여러 가지 문제점으로 인하여 최근 이러한 문제점을 해결하기 위해서 근육세포를 배양하여 심부전증을 일으킨 심장에 이식하여 심실의 확장을 방지하고 심근의 기능을 개선시키는 연구가 활발히 진행되고 있다. 저자들은 근육 세포를 배양하여 확장성 심근증을 가진 햄스터의 심근에 이식하여 심장 기능의 개선 효과를 확인하였다. 그러나 임상적으로 이용하기 전에 돼지 등 큰 동물을 이용한 실험이 선행되어야 할 것이며 큰 동물에서도 심장 기능 개선 효과가 나타난다면, 임상적으로 적용할 수 있을 것으로 생각한다. 첫째로 근육 세포를 직접 심근에 이식하여 심장 기능

참 고 문 헌

1. Richardson P, McKenna W, Bristow M, et al. *Report of the 1995 World Health Organization /International Society and Federation of Cardiology Task Force on the definition and classification of cardiomyopathies.* Circulation 1996;93:841-2.
2. Hosenpud JD, Bennett LE, Keck BM, Fiore B, Boucek MM, Novick RJ. *The registry of the International Society for Heart and Lung Transplantation: Sixteenth official report-1999.* J Heart Lung Transplant 1999;18 (7):611-26.
3. Pennington DG, Oaks TE, Lohmann DP. *Permanent ventricular assist device support versus cardiac transplantation.* Ann Thorac Surg 1999;68:729-33.
4. Brann WM, Bennett LE, Keck BM, Hosenpud JD.

- Morbidity, functional status, and immunosuppressive therapy after heart transplantation: An analysis of the Joint International Society for Heart and Lung Transplantation / United Network for Organ Sharing Thoracic Registry. *J Heart Lung Transplant* 1998;17(4):374-82.
5. Li R-K, Jia ZQ, Weisel RD, et al. *Cardiomyocyte transplantation improves heart function*. *Ann Thorac Surg* 1996;62:654-61.
 6. Li R-K, Mickle DAG, Weisel RD, et al. *Natural history of fetal rat cardiomyocytes transplanted into adult rat myocardial scar tissue*. *Circulation* 1997;96[suppl II]:179-87.
 7. Watanabe E, Smith DM, Delcarpio JB, et al. *Cardiomyocyte transplantation in a porcine myocardial infarction model*. *Cell Transplantation* 1998;17:239-46.
 8. Taylor DA, Atkins BZ, Hungspreugs P, et al. *Regenerating functional myocardium; Improved performance after skeletal myoblast transplantation*. *Nature Medicine* 1998;4:929-33.
 9. Chiu RC-J, Zibaitis A, Kao RL. *Cellular cardiomyoplasty: Myocardial regeneration with satellite cell implantation*. *Ann Thorac Surg* 1995;60:12-8.
 10. Li R-K, Jia ZQ, Weisel RD, Merante F, Mickle DAG. *Smooth muscle cell transplantation into myocardial scar tissue improves heart function*. *J Mol Cell Cardiol* 1999;31:513-22.
 11. Yoo K-J, Li R-K, Weisel RD, et al. *Heart Cell Transplantation Improves Heart Function in Dilated Cardiomyopathic Hamsters*. *Circulation* 2000;102:III204-9
 12. Yoo K-J, Li R-K, Weisel RD, Mickle DAG, Li GM, Yau TM. *Autologous Smooth Muscle Cell Transplantation Improved Heart Function in Dilated Cardiomyopathy*. *Ann Thorac Surg* 2000;70:859-65
 13. Scorsin M, Hagege AA, Dolizy I, et al. *Can cellular transplantation improve function in doxorubicin-induced heart failure?* *Circulation* 1998;98 (19 Suppl):III51-5
 14. Li R-K, Weisel RD, Williams WG, Mickle DAG. *Method of culturing cardiomyocytes from human pediatric ventricular myocardium*. *J Tiss Cult Meth* 1992;14:93-100.
 15. Thuringer D, Coulombe A, Deroubaix E, Coraboeuf E, Mercadier J-J. *Depressed transient outward current density in ventricular myocytes from cardiomyopathic Syrian hamsters of different ages*. *J Mol Cell Cardiol* 1996;28:387-401.
 16. Okada H, Kawaguchi H, Kudo T, et al. *Alteration of extracellular matrix in dilated cardiomyopathic hamster heart*. *Mol Cell Biochem* 1996;156:9-15.
 17. Yamada S, Ohkura T, Yamadera T, et al. *Abnormalities in plasma catecholamines and myocardial adrenoreceptors in cardiomyopathic BIO 53.58 Syrian hamsters and improvement by metoprolol treatment*. *JPET* 1997;283:1389-95.
 18. DHahan N, Taouil K, Janmot C, Morel JE. *Effect of trimetazidine and verapamil on the cardiomyopathic hamster myosin phenotype*. *Br J Pharmacol* 1998;123:611-6.
 19. McCarthy JF, McCarthy PM, Starling RC, et al. *Partial left ventriculectomy and mitral valve repair for end-stage heart failure*. *Eur J Cardiothorac Surg* 1998;13:337-43.
 20. Acker MA. *Dynamic cardiomyoplasty*. *Ann Thora Surg* 1999;68(2):750-5

=국문초록=

배경: 최근 들어 심부전증을 가진 심장에 세포이식을 이용하여 심장기능을 개선시키고자 하는 연구가 활발히 진행되고 있다. 이 연구는 확장성 심근증을 가진 햄스터 심장에 배양한 평활근 세포와 심근세포를 이식한 후 심장기능의 변화를 관찰하였다. **대상 및 방법:** 심근세포와 평활근세포는 BIO 53.58 햄스터의 심장과 ductus deferens에서 분리하여 배양하였다. 실험군은 각각 10마리로서 심근세포 (1군) 와 평활근세포 (2군) 및 배양액 (3군) 을 17주된 BIO 53.58 햄스터의 좌심실에 이식하였고 Cyclosporine (5mg/Kg)을 1군에 한하여 수술 직후부터 매일 피하주사하였다. sham 군 (4군) 은 세포나 배양액의 이식 없이 단순 흉부수술만을 시행하였다. 세포나 배양액의 이식 4주 후에 Langendorff 체외순환 모델을 이용하여 좌심실기능을 측정하였다. **결과:** 조직학적 검사상 모든 군에서 심한 심근괴사가 있었고, 1군과 2군에서는 수여심장의 심근 내에서 새로운 근육조직이 형성되었다. 좌심실기능의 평가에서 1군과 2군은 3군과 4군에 비해 통계적으로 유의하게 우수하였고 ($p<0.01$), 2군은 1군에 비해 수축기 좌심실압과 발생기압이 통계적으로 유의하게 우수하였다 ($p<0.05$). 그러나 3군과 4군 사이에는 통계적인 유의성이 없었다. **결론:** 확장성 심근증을 가진 햄스터 심장에 배양한 평활근 세포와 심근세포를 이식한 결과 수여심장의 심근 내에서 근육조직을 형성하고 좌심실기능을 개선시켰으며, 이 중 평활근세포를 이식한 심장이 수축기 좌심실압과 발생기압이 더 우수한 좌심실기능 개선효과를 보여주었다.

중심 단어: 1. 세포이식
2. 이식
3. 확장성 심근증