■総　説

間葉系幹細胞による治療と抗老化

佐藤　茂[1, 2)]，劉　效蘭[2)]

■Review

Mesenchymal Stem Cells: Clinical and Anti-Aging Application

Shigeru Sato[1, 2)] and Xiaolan Liu[2)]

Abstract

Mesenchymal stem cells (MSCs) is isolated from many tissue sources and they have been used to treat a wide variety of diseases. The basic clinical characteristic of MSCs depends on their diffretiation towards cells of mainly mesoderumal origin. MSCs in also produce and release cytokines, growth factors and extracellular vesicles. These secreted factors has been involved in immunomodulation, angiogenesis, cell proliferation, anti-apoptosis and neuroprotections. This review aims to describe MSCs properties and clinical applications.

Key words　間葉系幹細胞，特性，臨床応用，抗老化

(WAARM Journal, 2018; 1: 1–20)

はじめに

抗老化や抗加齢は英語のアンチエイジング anti-aging の訳である．中国語では抗老衰としている．京都大学附属病院の老人内科アンチエイジング外来は，長生きの為ではなく，ピンピンコロリを目的としたものである[1)]．また，近年ウエルエージング well aging と云う言葉が使われており，上手に年を取り健康寿命を延ばし元気に生活することを目的としている[2)]．

老化とは感染症にかかりやすく，生理的機能障害が起きやすく，酸化ストレスなどの多くの環境因子に影響され易くなることである[3)]．老化が進むと循環器疾患，組織損傷などの病気のリスクが増加する[4)]．脳梗塞や心筋梗塞を含めた循環器障害や腫瘍のように死亡率の高いものから関節痛や腰痛のように痛みを生じ運動機能障害が起こる疾患もある．それ以外にも免疫能の低下による感染症，骨粗鬆症による骨折など枚挙のいとまがない．そして，その多くの疾患に関して間葉系幹細胞の治療効果が知られており[5–7)]，薬としての細胞 cell as drags と評されている[6)]．

また，老化あるいは紫外線による光老化した皮膚のシワや弾力性低下，色素沈着などは美容学の立場からは重要な課題の一つである．いつまでも若々しくいたいと考えない方はいないと思う．この皮膚老化に関しても間葉系幹細胞による若返り効果が認められている[8)]．

抗老化として，種々のサプリメント，ホルモン療法，食事や運動指導など多くの方法が知れているが，ここでは間葉系幹細胞を用いた種々疾患の治療および抗老化について解説する．

1．幹細胞 stem cell の種類

幹細胞は自己複製能および分化能を持つ細胞であり，ES 細胞 embryonic stem cell，iPS 細胞 induced pluripotent stem cell，胎児幹細胞 fetal stem cell およ

[1)] 東京電子顕微鏡相談室
Tokyo Electron Microcopy Laboratory
[2)] 国際抗老化再生医療学会　〒100-0011 東京都千代田区内幸町 1-1-1 帝国ホテルタワー 9 階 9C1-3
Japan World Academy of Anti-Aging & Regenerative Medicine
〒100-0011, 9F, 9C1-3 Imperial Hotel Tower 1-1-1 Uchisaiwaicho, Chiyoda-ku, Tokyo, Japan
E-mail: s-sato@waarm.or.jp

び組織幹細胞 tissue stem cell（体性幹細胞 adult stem cell と呼ばれることもある）が知られている[9]．

1. ES 細胞：ES 細胞は多能性幹細胞 pluripotent であり，個体を構成する全ての細胞に分化できる．ES 細胞は未授精卵を用いたクローン技術で作成された胚性幹細胞である[10–12]．
2. iPS 細胞：iPS 細胞は多能性幹細胞であり，マウス皮膚由来の線維芽細胞にウイルスを用いて遺伝子導入して作成されたものである[13]．その後，ヒト線維芽細胞[14]，あるいは，表皮細胞[15]，肝細胞[16]，ランゲルハンス島のベータ細胞[17] などからも作成されている．ES 細胞および iPS 細胞は再生医療や人工組織 tissue engineering の作成など未来に向かって研究されている新規治療法である[18]．
3. 胎児幹細胞：胎児幹細胞は複能性幹細胞 multipotent であり，胎児の血液，骨髄，肝細胞，膵臓および腎臓から採取されている[19]．
4. 組織幹細胞：組織幹細胞は複能性幹細胞であり，造血幹細胞[20]，間葉系幹細胞[21]，表皮幹細胞[22]，腸の組織幹細胞[23]，生殖系幹細胞，毛包幹細胞[24] あるいは歯髄幹細胞[25] などの幹細胞が知られている．

造血幹細胞はすでに多くの臨床応用があり骨髄移植として良く知られている．骨髄移植は骨髄そのものではなく，造血幹細胞を作成して移植するものが主流である．近年，造血幹細胞は骨髄以外に臍帯血や末血からも作成されるようになり，日本だけでも年間 5 千件を超える造血幹細胞の移植が行われている[26]．

付け加えるに，間葉系幹細胞は多数のサイトカイン，増殖因子の膀分泌あるいはエクソソームなどを分泌する機能を持っている．このことから，間葉系幹細胞の培養上清液は新薬として考えられる．

2．間葉系幹細胞 mesenchymal stem cell の細胞表面マーカー cell surface marker

間葉系幹細胞は International Society for Cellular Therapy で以下のように定義されている[27, 28]．

1. プラスチック製の培養皿に付着する紡錘形の細胞である（写真 1）．
2. 細胞の表面マーカー：間葉系細胞マーカー CD 105, CD90, CD73 が 95％以上陽性であり，CD14, CD34, CD45, CD11b, CD79a, CD19, HLA-DR および他の造血性マーカーが 98％以上陰性である

上記以外にも陽性を示す間葉系幹細胞表面マーカーとして CD9, CD10, CD13, CD29, CD44, CD49a, CD49b, CD49c, CD49d, CD51, CD54, CD58, CD61, CD62L, CD71, CD102, CD104, CD106, CD119, CD120a, CD120b, CD121, CD123, CD124, CD126, CD127, CD140a, CD166, CD271, CCR1, CCR4, CCR7, CXCR5, CCR10, F9-3C2F1, HEK-3D6, STRO-1. HER-2/erB2, Frizzled 9 および GD2 が知られている[29–38]．

間葉系幹細胞の分離・増殖過程でその表面マーカーに変化が見られるとの報告がある[39]．間葉系幹細胞などを含む脂肪組織より最初に抽出した細胞群（SVF; stromal vascular fraction）およびその継代培養初期の間葉系幹細胞では HLA-DR, CD45, CD80, CD 86 のような免疫反応を引き起こす造血性関連抗原が発現している．しかし，間葉系幹細胞を継代培養していくと，これらの免疫反応を促す抗原は消失する．この事から，継代培養した間葉系幹細胞には同種免疫反応がなく，自家および他家共に組織拒絶反応は起こらない事が証明されたと考えられている[39]．

Ikebe C, Suzuki K.[7] は 2007～2013 年までの 2000 症例以上の間葉系幹細胞を用いた細胞療法を検索し，どの組織由来であってもその治療効果は認められるとしている．しかしながら，間葉系幹細胞は由来組織によって表面マーカーに相違があることが報告されている[40]．例えば，骨髄と脂肪組織由来の間葉系幹細胞を比較すると，骨髄特有の表面マーカーは CD22, CD51, CD64a, CD349, MSCA-1，脂肪組織では CD9, CD34, Cd49d, CD55, CD59 が認められている[41]．このことは骨髄由来幹細胞は骨細胞への分化（CD34）に優れ，脂肪組織由来のものでは溶血抑制（CD59）に関して優れているものと思われる．また，脂肪組織由来の間葉系幹細胞では他の組織由来と比較し，CD36, CD163, CD271, CD200, CD273, CD274, CD146, CD248, および CD14 の特異的表面マーカーが報告されている[38]．これらのことから間葉系幹細胞は由来組織により，その表面マーカーが異なることを示している．しかし，疾患によりどの組織由来の幹細胞が適しているかを考察している報告は少ない．白色と黄色の脂肪組織が知られているが，糖尿病治療に関しては黄色の脂肪組織由来の幹細胞が優れているとの報告がある[42]．

付け加えるならば，間葉系幹細胞は凍結保存してもその分化能，増殖能，細胞表面マーカーは変化しないことが確かめられている[43, 44]．

3．間葉系幹細胞の由来組織

最初に臨床応用された間葉系幹細胞は骨髄由来 bone marrow-derived mesenchymal stem cell である．

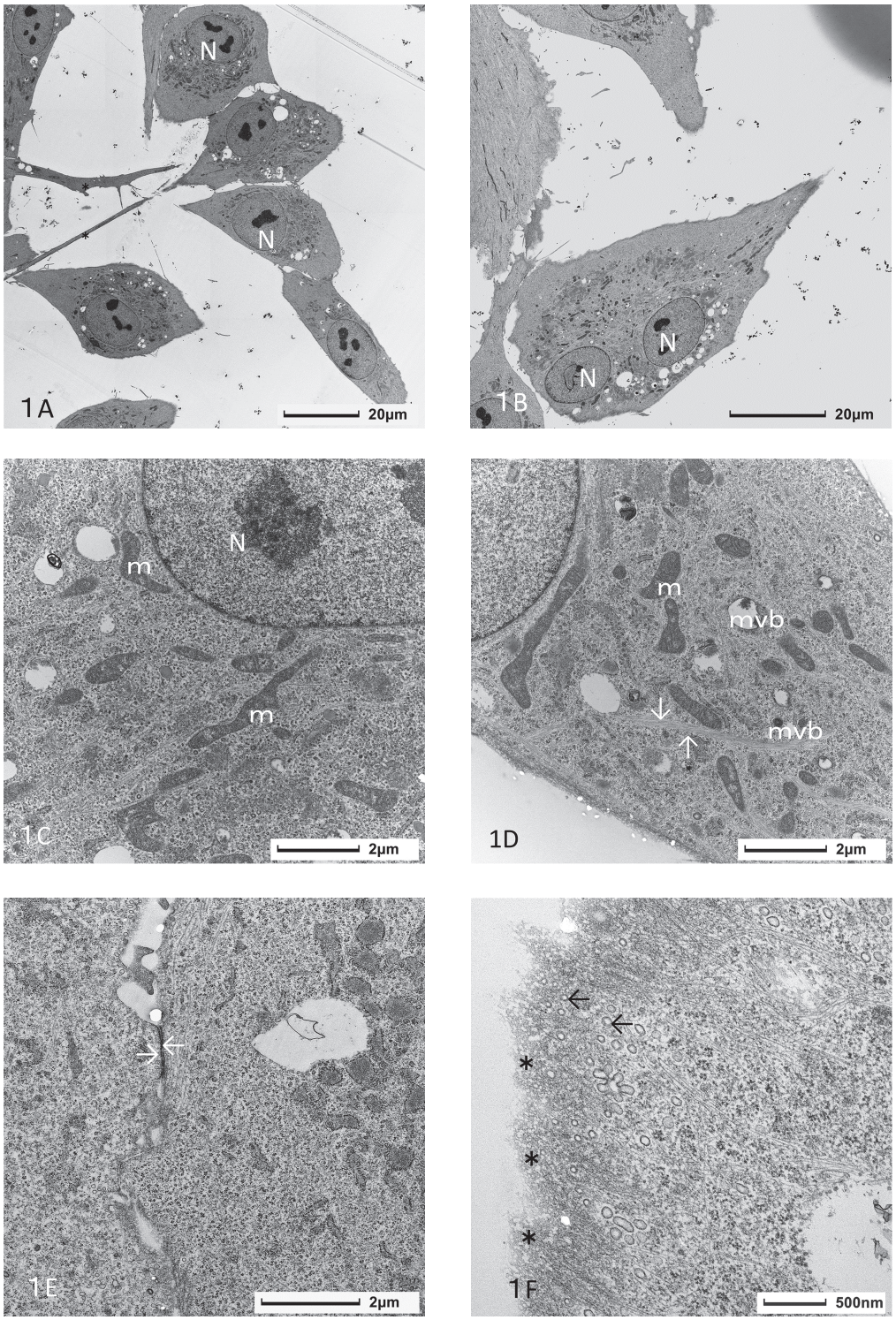


写真 1.　培養中の脂肪組織由来間葉系幹細胞の電子顕微鏡写真

A.　大きさは約 45 μm であり，核小体が目立つ紡錘形の細胞である．幹細胞同士接合しているのが観察される．細胞質突起（＊）を持っているものも見られる．N：核．

B.　数は少ないが，大型（70 μm）で 2 核（N）の幹細胞も観察される．

C.　細胞内には豊富なリボソーム，ミトコンドリア（m）および中間系フィラメントがみられるが，粗面小胞体は未発達であり，ゴルジ装置は観察されない．N：核．

D.　多数の多胞体 multivesicular body（mvb）と良く発達した中間系フィラメント（矢印）が見られる細胞である．

E.　幹細胞同志がギャップ結合 gap junction（矢印）により結合しているのが見られる．写真右側の細胞は粗面小体が良く発達している．

F.　細胞内には膜に包まれた大きさ 40〜100 μm のエクソソーム exosome と思われる小胞が見られる（矢印）．細胞周縁部には，膜が不明瞭で不定形な構造体（小胞）が観察される（＊）．この不定形な小胞は傍分泌により細胞外へ放出している像が見られる．このことから，この小胞はサイトカインや増殖因子を含んでいる可能性が考えられる．

増殖中の細胞であるにもかかわらず，脂肪組織由来間葉系幹細胞は多様な超微形態を示している細胞集団として観察される．このことは，脂肪細胞，線維芽細胞，血管内皮細胞あるいは周皮細胞起源の幹細胞の混合体でることを示していると思われる．

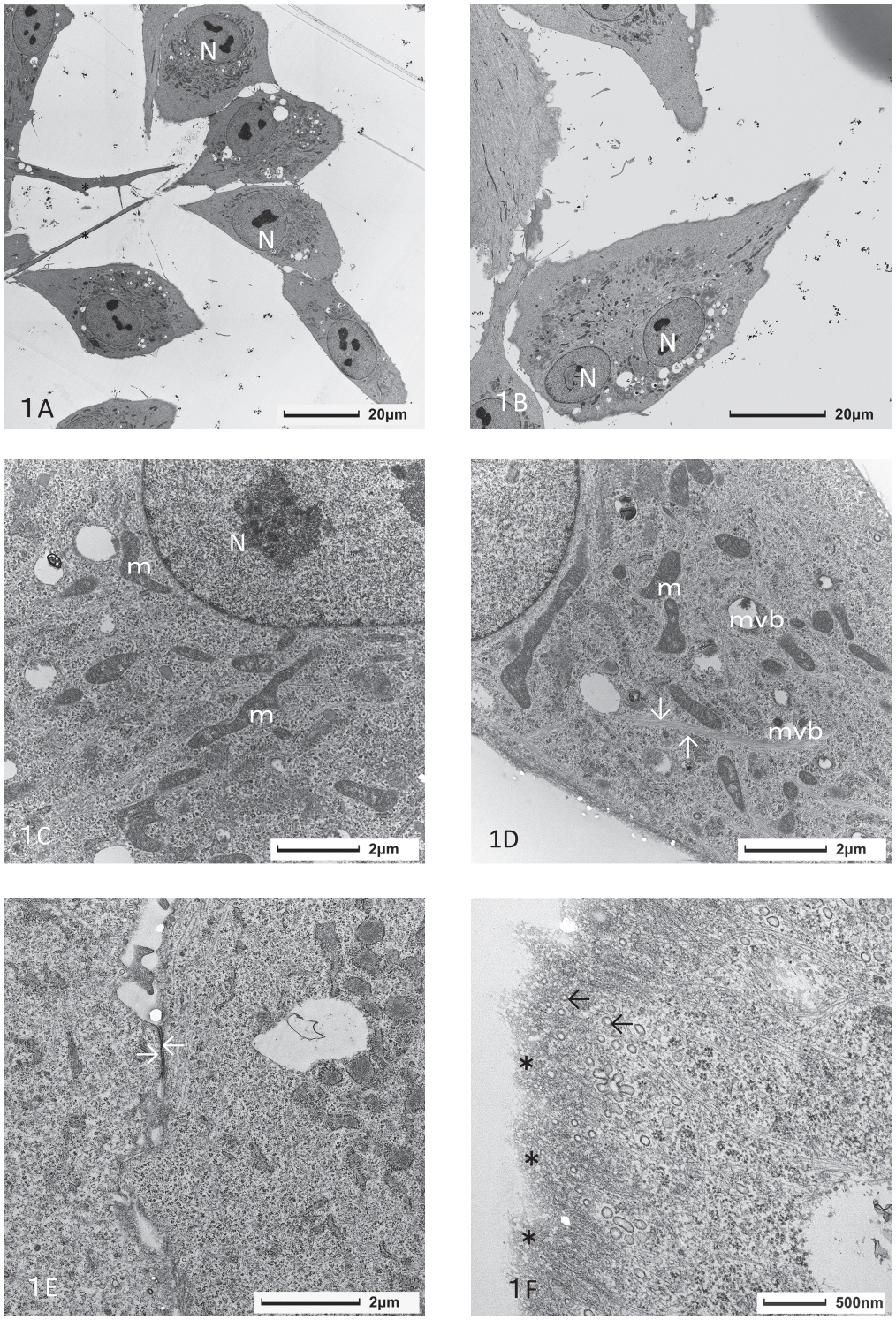


写真 1.　培養中の脂肪組織由来間葉系幹細胞の電子顕微鏡写真

A.　大きさは約 45 μm であり，核小体が目立つ紡錘形の細胞である．幹細胞同士接合しているのが観察される．細胞質突起（＊）を持っているものも見られる．N：核．

B.　数は少ないが，大型（70 μm）で 2 核（N）の幹細胞も観察される．

C.　細胞内には豊富なリボソーム，ミトコンドリア（m）および中間系フィラメントがみられるが，粗面小胞体は未発達であり，ゴルジ装置は観察されない．N：核．

D.　多数の多胞体 multivesicular body（mvb）と良く発達した中間系フィラメント（矢印）が見られる細胞である．

E.　幹細胞同志がギャップ結合 gap junction（矢印）により結合しているのが見られる．写真右側の細胞は粗面小体が良く発達している．

F.　細胞内には膜に包まれた大きさ 40〜100 μm のエクソソーム exosome と思われる小胞が見られる（矢印）．細胞周縁部には，膜が不明瞭で不定形な構造体（小胞）が観察される（＊）．この不定形な小胞は傍分泌により細胞外へ放出している像が見られる．このことから，この小胞はサイトカインや増殖因子を含んでいる可能性が考えられる．

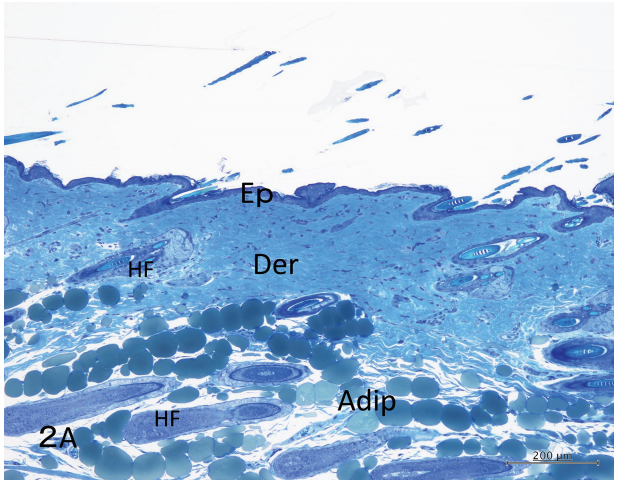
増殖中の細胞であるにもかかわらず，脂肪組織由来間葉系幹細胞は多様な超微形態を示している細胞集団として観察される．このことは，脂肪細胞，線維芽細胞，血管内皮細胞あるいは周皮細胞起源の幹細胞の混合体でることを示していると思われる．

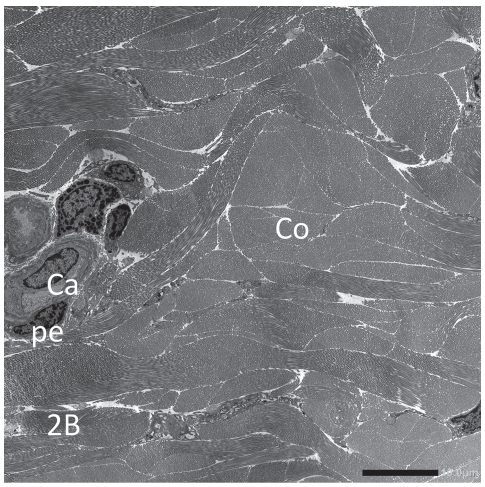
それ故，間葉系幹細胞の基礎的研究および臨床応用の多くは骨髄由来のものが多い．例えば，間葉系幹細胞による心筋梗塞への治療や免疫調節に関する研究のほとんどが骨髄由来幹細胞が用いられている．間葉系幹細胞は骨髄由来以外では，脂肪組織[45–47]（写真 2），臍帯血[48, 49]，胎盤[50, 51]，滑液[52, 53] および羊膜[54] 由来のものが比較的多く用いられている．上記以外では，症例は少ないが骨膜[55]，皮膚[56]，筋肉[57]，肝臓[58]，膵臓[59]，脾臓[60]，胸腺[60]，リンパ組織[61]，月経血[62, 63]，子宮内膜[64]，末血[65]，母乳[66]，骨梁[67]，歯髄[30]，歯根膜[68]，血管周皮細胞[69] および尿管[70] など多くの組織から作成されている．また，組織や体細胞由来以外にも iPS 細胞から間葉系幹細胞が作成されている[71]．

4．間葉系幹細胞の臨床応用

間葉系幹細胞の臨床への応用は，1995 年に血液悪性腫瘍患者に造血幹細胞と混合して用いられたのが最初である[72]．造血幹細胞単独よりも間葉系幹細胞を同時投与した方が予後良好であることが報告された．同時に間葉系幹細胞の安全性が確認されたとも言える．

2004 年頃より間葉系幹細胞を用いた細胞療法が心筋梗塞を始めとして多くの疾患に応用されるようになった．これまでに間葉系幹細胞の細胞療法で効果の認められた症例は，心筋梗塞[73–76]，GVHD（移植片対宿主病）[77, 78]，糖尿病[79]，肝炎[80]，創傷[81]，脊髄損傷[82]，変形性関節症[83, 84]，潰瘍性大腸炎[85]，





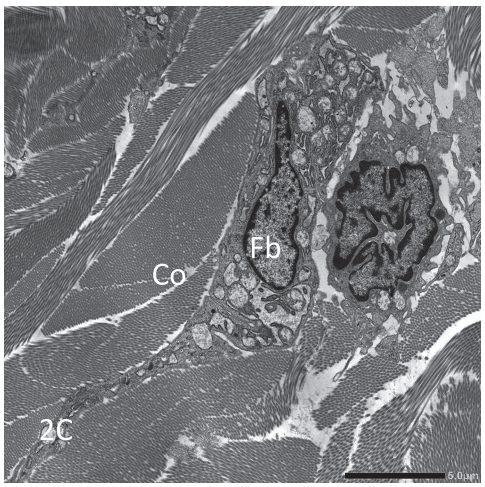


写真 2. 正常ラット皮膚の光顕および電子顕微鏡写真

A. トルイジン青で染色した光学顕微鏡写真である．皮膚外側から表皮（Ep, epidermis），真皮（Der, dermis）および皮下組織 subcutaneous に分けられる．皮下組織のほとんどは脂肪組織（Adip, adipose tissue）である．組織幹細胞としては，表皮の基底部には表皮幹細胞，毛包 hair follicle（HF）には毛包幹細胞が知られている．

B. 真皮部の電子顕微鏡写真である．多数のコラーゲン線維束（Co）の中に毛細血管（Ca）とその周囲に周皮細胞（pe）および肥満細胞 mast cell が見られる．

C. 真皮部に見られる線維芽細胞 fibroblast（Fb）であり，結合組織であるコラーゲン線維（Co）や弾性線維を合成する．また，iPS 細胞はこの細胞から作られる．線維芽細胞に隣接して観察される細胞はリンパ球である．

クローン病[86, 87] などである．数は少ないが筋萎縮性側索硬化症（ALS）[88]，全身性エリテマトーデス（SLE）[89]，リュウマチ[90]，パーキンソン病[91]，脳梗塞[92–94]，神経損傷[95, 96]，褥瘡[97, 98]，瘢痕[99] など多くの疾患例が報告されている．

Ikebe と Suzuki[7] は 2,000 人以上の患者の間葉系幹細胞治療を検索したところ，治療効果が一定ではなく，同一症例にも拘わらず効果が認められる場合や認められないことがあるとしている．この原因としてドナーの相違あるいは間葉系幹細胞の分離・増殖の方法が基準化されていない事が原因であると考えている．

5．間葉系幹細胞の分化 cell differentiation

これまで報告されている間葉系幹細胞から分化した細胞は，心筋細胞[100, 101]，血管内皮細胞[64, 102]，軟骨細胞[27]，骨細胞[27, 103]，グリア細胞[104]，脂肪細胞[27, 64] である．これらの細胞は全て間葉系の細胞である．

しかし，間葉系細胞以外にも肺胞上皮細胞[64, 105]，尿細管上皮細胞[106] と中胚葉起源の細胞への分化が報告されている．間葉系幹細胞は間葉系細胞のみならず中胚葉起源の細胞に分化するのであろうか．また，内胚葉起源の肝細胞[64, 107, 108] あるいは外胚葉起源の神経細胞[51, 109]，膵臓のインシュリン分泌細胞[110] に分化するとの報告もある．これらの間葉系細胞以外に分化したとする報告は，分化したとする細胞の生物学的特徴の精度あるいは方法論に問題があるのかも知れない．

心筋細胞への分化は，間葉系幹細胞の虚血部位への集積，新生心筋細胞への分化が骨髄由来幹細胞のトレーサー実験あるいは電子顕微鏡により証明されている[100]．このような標識物質による直接的な細胞分化を示す論文は少ない．また，心筋細胞と異なり多くの細胞には分化能があり，その上組織にはそれぞれの幹細胞の存在が知られている．間葉系幹細胞そのものが分化したのか，組織幹細胞の増殖を間葉系幹細胞が誘発したのかが不明瞭な報告も見受けられる．

6．自家 autologous，他家 allogeneic 由来の間葉系幹細胞

Hare JM, Fishman E ら[75] は，心筋梗塞患者 30 人を自家および他家（同種間）群に分けて骨髄由来間葉系幹細胞による細胞治療を施行した．その結果，自家および他家の幹細胞共に安全性と虚血部位の縮小効果を認めている．Ikebe C. と Suzuki K.[7] は 2007 から 2013 年の 7 年間にわたり骨髄由来間葉系幹細胞による治療や方法論を検討し，2,000 人以上患者を対象として自家 66％あるいは他家幹細胞 34％の治療を受けている事を報告している．この事は間葉系幹細胞による治療は特に自家幹細胞の必要がない事を示している．

間葉系幹細胞の含まれる数は，骨髄では 1/18,000 個であり，脂肪組織では 500/18,000 個である．即ち，脂肪組織からは骨髄の 500 倍の幹細胞を得ることが出来る利点があるわけである[111, 112]．間葉系幹細胞による細胞療法を行うには，より安全により簡単に多量の幹細胞を増殖させねばならない．この事から言えば，脂肪組織，臍帯などの組織は間葉系幹細胞を多量に得るには優れている．

7．間葉系幹細胞の老化と抗老化 aging and anti-aging

組織幹細胞は自身を複製している抗老化状態，分化および不活化状態の三過程がある．通常，培養された細胞は複製能力が最大限に達すると増殖能が無くなり不活化状態となる．この現象を細胞老化 cellular senescence, cellular aging と呼んでいる[113]．しかし，生体内での組織幹細胞は不活化状態でも細胞外からの刺激により細胞増殖し，分化能も持つようになる[114]．そして，組織幹細胞は幹細胞とその分化した細胞を常に供給しており，身体のホメオスタシス維持に欠かせないものである．それ故，老化に伴う幹細胞の消失や機能の低下は寿命の長さと深い関わりを持つと考えられている[115]．

組織幹細胞は DNA 損傷，生体内の幹細胞を取り巻く微小環境（stem cell niche）の変化により細胞老化が起こることが知られている[114]．培養系では，複製能の消失は間葉系幹細胞の老化のサインであり[116]，40 回の細胞分裂を超えることはない[117]．しかしながら，間葉系幹細胞の培地にヒアルロン酸 hyaluronan を加えると，増殖能や分化能が長い間高まっているとの報告がある[118]．それに対して，ES あるいは iPS 細胞は何代培養しても細胞老化は見られず，増殖を繰り返すことが出来る[119]．

若くて健康なドナーからの間葉系幹細胞は高い増殖力と分化能力を持っている．しかし，50 歳以上になると間葉系幹細胞の分化能力は低下がみられるだけでなく[120–122]，腫瘍化 tumorigenesis のリスクが高くなると考えられている[123–127]．幹細胞の細胞療法は自家のものが良いとされるが，多くの患者は 50 歳を超えており，他家幹細胞に頼らなければな

らないのが現状である.

一方，組織幹細胞は DNA 損傷による老化に対抗する戦略が報告されている．それは，障害を受けた幹細胞をアポトーシスによる速やかな除去[128]，DNA の修復[129] あるいは短くなったテルメア telomere に対してテルメアーゼ telomerase を合成する[130] ことが知られている.

8．間葉系幹細胞の上清液 conditioned media に含まれるサイトカインや増殖因子

間葉系幹細胞には膀分泌作用 paracrine があり，その培養上清液には多くのサイトカイン cytokine や増殖因子 growth factor を含むことが知られている[36, 131, 132]．そして，これらのサイトカインや増殖因子は血管形成誘導，抗線維化，抗アポトーシス作用などにより種々の組織障害保護に関係している[133]．これらの傍分泌されたサイトカインや増殖因子と機能について以下にまとめた.

1 免疫調節 Immunomodulation; TGFβ, HGF, LIF, IL6
2 血管新生 Angiogenesis; VEGF-A, VEGF-D, PGDF, Ang-1, bFGF, IL6
3 細胞増殖 Proliferation; VEGF, FGF2, KGF, HGF, PDGF
4 神経防御作用 Neuroprotection; BDNG, NGF, GDNF
5 抗アポトーシス Anti-apoptosis[134]; VEGH, HGF, IGF-1, TGFβ, GM-CFS
6 健康回復に関する成長因子 Secretion of restorative growth factors; VEGF, HGF
7 傷害部位へのリンパ球の集積 Homing to areas of injury[135]; IL6, CXCL2-3-5-8, VEGF, HGF, LIF
8 結合組織の再構築 ECM deposition and remodeling; MMP2, ITGβ6, COL5A1, COL5A2, COL4A1

略語

Ang（Angiopoietin, アンジオポエチン）
BDNG（Brain derived Neurotrophic Factor, 脳由来神経栄養因子）
COL（細胞外基質分解酵素）
CXCL2-3-5-8（Chemokine, ケモカイン，T 細胞走化因子）
FGF（Fibroblast Growth Factor, 線維芽細胞成長因子）
GDNF（Glial cell derived Neurotrophic Factor, グリア細胞株由来神経栄養因子）
GM-CFS（Granulocyte Macrophage Colony Stimulation Factor, 顆粒球単球コロニー刺激因子）
HGF（Hepatocyte Growth Factor, 肝細胞増殖因子）
IGF（Insulin-like Growth Factor, インシュリン様成長因子）
IL（Interleukin, インターロキシン，細胞間の情報伝達機能）
ITG（Integrin, インテグリン，細胞接着因子）
KGF（Keratinocyte Growth Factor, 表皮細胞増殖因子）
LIH（Leukemia Inhibitory Factor, 白血病阻止因子）
MMP2（Matrix Metalloproteinase, 細胞外基質分解酵素）
NGF（Nerve Growth Factor, 神経成長因子）
PDGF（Platelet derived Growth Factor, 血小板由来増殖因子）
TGF（Transforming Growth Factor, 形質転換成長因子）
VEGF（Vascular Endothelial Growth Factor, 血管内皮細胞増殖因子）

9．間葉系幹細胞由来の細胞外小胞 extracellular vesicle

細胞外小胞は，1983 年に網状赤血球成熟過程で脂質二重層 lipid bilayer に包まれた小胞として観察され，その後多くの細胞から分泌されているのが確認された．間葉系幹細胞上清液には細胞外小胞も含まれている[136, 137]．また，確認された細胞は間葉系幹細胞以外に，T 細胞，B 細胞，樹状細胞，肥満細胞，血小板，上皮細胞，血管内皮細胞，神経細胞，がん細胞，オリゴデンドロサイト oligodendrocyte，シュワン細胞 Schwann cell および胚細胞である[138, 139].

主な細胞外小胞は微小小胞 microvesicle とエクソソーム exosome であり，どちらも免疫反応，ホメオスタシス，抗炎症反応，血管新生，腫瘍抑制などに関した細胞間コミュニケーションに重要な役割を担っている[138–140].

微小小胞は大きさ 100～1000 nm，表面マーカーは CD40 陽性，mRNA, miRNA および蛋白が含有されている．エクソソームは 40～100 nm，表面マーカーはテトラスパニン tetraspanin（膜貫通蛋白）であり，mRNA, miRNA，他の非翻訳性 non-coding RNA および蛋白が含有されている[141].

実験的心筋梗塞動物モデルを用いて，間葉系幹細胞由来の細胞外小胞[142, 143]，微小小胞[144] およびエクソソーム[145, 146] により抗酸化ストレス，抗炎症作用，抗アポトーシス作用により心筋細胞保護および血管新生を誘導することが報告されている．また，虚血再灌流障害モデルを用いた実験からも，間葉系幹細胞由来のエクソソーム投与により酸化ストレスを減少させて虚血部位の減少を導いたとしている[147, 148].

実験的脳梗塞動物モデルを用いて，間葉系幹細胞由来のエクソソームにより，神経および血管系回復が報告されている[149–151]．また，外傷性脳挫傷 traumatic brain injury 動物モデルにおいても間葉系幹細胞由来のエクソソームによる神経および血管系の回復が報告されている[152]．

薬害性の肝障害実験動物モデルを用いて，間葉系幹細胞由来のエクソソーム[153, 154] あるいは細胞外小胞[155] 投与による肝細胞の保護および再生効果，あるいは肝線維化の抑制効果が報告されている．また，間葉系幹細胞由来のエクソソームにより肝臓の酸化ストレス障害が回復したと報告されている[156]．

腎臓の実験的虚血動物モデルを用いて，間葉系幹細胞由来の細胞外小胞[157]，エクソソーム[158] および微小小胞[159–161] 投与により尿細管の保護，抗酸化作用あるいは血管新生が報告されている．また，間葉系幹細胞由来の微小小胞が HGF の分泌を促して尿細管再生を助けたとの報告もある[162]．

間葉系幹細胞の細胞療法は多くの患者に施行され，良い治療効果を得ている．また，間葉系幹細胞の上清液は変形性関節症，創傷治癒あるいは光老化した皮膚の若返りや薄毛治療などに良い結果を得ている．しかしながら，間葉系幹細胞由来の細胞外小胞は未だ動物実験の段階である．しかし，細胞外小胞は特定な細胞に情報伝達する性質があることから，がん治療に利用できるのではないかと期待されている．また，細胞外小胞は分泌される細胞により異なっていることを利用して，がんなどの疾患マーカーになるのではと期待されている[163–165]．

10．免疫調節作用 immunomodulation

間葉系幹細胞の重要な働きの一つとして免疫調節作用がある[166, 167]．T 細胞[168–170]，B 細胞[172, 172] および NK 細胞[172] のような免疫細胞の増殖抑制効果が報告されている．上記したこれらの研究で使用された間葉系幹細胞は全て骨髄由来である．それ以外では，羊膜由来の間葉系幹細胞が T 細胞の細胞増殖を抑制している報告[167]，あるいは脂肪組織由来間葉系幹細胞は異常免疫，組織拒絶反応に対して良い結果を得ているとの報告がある[173]．

間葉系幹細胞は抗炎症性サイトカインを傍分泌する．それにより制御性 T 細胞を刺激し，炎症性サイトカインの生産を抑制する[174, 175]．炎症性サイトカインは TNF-α, INF-γ, IDO（Indolamine 2,3-dioxygenase, 免疫抑制酵素）および IL-17 であり，その中の TNF-α は prostaglandin-E2 の生成を促進することにより免疫抑制効果を増加させている[176]．また，INF-γ は IDO の生成を直接促す事により免疫調節の効果を促すとの報告もある[177, 178]．混合リンパ球反応実験から，間葉系幹細胞の免疫抑制は IDO の産生による T 細胞の増殖抑制であることが報告されている[179]．

自己免疫疾患に対しては，間葉系幹細胞は GVHD（移植片対宿主病）の治療効果が知られている[77, 180]．また，関節リウマチ，全身性エリマトーデス（SLE）に関しても間葉系幹細胞での治療効果が報告されている[89, 181]．免疫性を担うエフェクター T 細胞の過剰な活性化によるクローン病や潰瘍性大腸炎に対しても間葉系幹細胞療法に効果が認められている[85–87, 182]．これらのことから，自己免疫疾患に対しての間葉系幹細胞の細胞療法は有効であることが示された．

11．虚血性障害 ischemic disease

骨髄由来の間葉系幹細胞を心筋梗塞患者の左心室内膜部位に投与して左室駆出率（LVEF）の回復や心筋梗塞部位が縮小される事が報告されている[74, 183–188]．また，間葉系幹細胞を梗塞部位ではなく，静脈投与でも心機能が改善したと報告されている[75]．

骨髄由来ではなく，脂肪組織由来の間葉系幹細胞も心筋梗塞患者の心室内膜に投与して心機能が回復することを報告されている[189]．

心筋梗塞患者に投与した間葉系幹細胞の効果としては血行改善や梗塞部位の縮小が報告され，間葉系幹細胞が血管内皮細胞および心筋細胞に分化したと考えられている[190, 191]．間葉系幹細胞を脳梗塞患者に投与した結果，良好な治療効果が報告されている[91, 92, 94]．また，マウスの脳卒中モデル実験から，間葉系幹細胞投与により脳卒中を改善させることが報告されている[192]．

ヌードマウスの下肢虚血実験モデルにおいて，脂肪組織由来幹細胞投与により虚血部位の血行が改善される[193, 194]．また，糖尿病性下肢虚血患者における動脈内皮細胞傷害の治癒および再生に間葉系幹細胞が関与している報告がある[195, 196]．

これら事実は，間葉系幹細胞の細胞療法が心筋梗塞，下肢虚血あるいは脳梗塞患者のような循環障害にたいして有効な治療法である事を示している．

付け加えるならば，実験的下肢虚血モデルでは虚血部位に間葉系幹細胞は見られず，虚血の回復は間葉系幹細胞から放出された内皮細胞増殖因子などによるものであるとしている[197]．また，ラットの心

筋梗塞実験モデルから，間葉系幹細胞の培養上清液が虚血部位を縮小したとの報告もある[198]．これらの事実は，間葉系幹細胞が内皮細胞に分化するだけではなく，増殖因子によっても内皮細胞の再生を誘発したことを示している．

12．皮膚創傷 skin wound

創傷には外傷，切り傷，熱傷，あるいは血液循環障害である床ずれ（褥瘡）や糖尿病性の潰瘍も含まれる．創傷治癒は炎症期，細胞増殖期，組織再構築期に分けられている．

創傷直後は血小板集合・凝固あるいは血管収縮による止血が起こる．創傷早期（炎症期）では単球，マクロファージが創傷部に集積し，IL-1α とβを分泌する[199, 200]．これにより，損傷部位に T 細胞，B 細胞，NK 細胞など免疫細胞が集積する．T 細胞やマクロファージより産生された IL-6 は抗菌，抗ウイルス作用を持つ好中球を集合させる[201]．また，IL-8, IL-17a も炎症を誘導し，細菌感染を防御している[201, 202]．これらの作用により，創傷部に残った壊死細胞の除去あるいは細菌，ウイルス感染を防御している．

細胞増殖期では，炎症，発赤，発熱などが治癒する時期である．ヘルパー T 細胞などより産生された IL-12 は炎症反応を抑制する[203–205]．また，T 細胞や NK 細胞から分泌される IL-4 は内皮細胞増殖を促し[206, 207]，線維芽細胞により産生された HGF は表皮細胞の増殖を促す[99, 208]．付け加えるに，創傷部における表皮細胞増殖を促すのは HGF 以外に HB-EGF が知られている．線維芽細胞増殖は HB-EGF, FGF, PDGF，内皮細胞増殖は VEGF 以外にも IGF が同様な因子になることが知られている[209–212]．

組織再構築期では，失われた表皮細胞や血管の増殖・新生だけでは組織として機能しない．組織として機能するには表皮細胞と毛細血管を結合させるコラーゲン線維の増生による組織化が起きなければならない．そして，コラーゲン線維および弾性線維の規則的な配列が完成して始めて組織としての再構築が完成したといえる．しかし，毛細血管，表皮細胞および結合組織が無限大に増殖したら組織再構築とは言えない．その為，T 細胞から TGF-β1 と β2 が産生されて種々の細胞増殖が抑制される[213]．最後に，真皮部でのコラーゲン線維，弾性線維，ヒアルロン酸あるいはフィブロネクチンによる結合組織の再構築により創傷治癒が完了することとなる[214–217]．

間葉系幹細胞の創傷治癒における役割は，早期である炎症期に反応し，皮膚損傷部位に集積し[135]，種々の増殖因子やサイトカインを膀分泌して治癒を助けることが知られている[81, 132, 218, 219]．

13．慢性皮膚創傷 chronic skin wound

慢性あるいは非治癒性潰瘍は通常の創傷治癒機作が作用出来ないことにより生じ，その開放創は軽度から重度見られる[220]．

糖尿病性皮膚潰瘍 diabetic ulcers・壊疽 gangrene 患者は神経障害，末梢血管障害，局所の高血糖状態など様々な創傷治癒阻害因子により慢性創傷となる[220]．治療方法としては抗菌，血管再生，組織の再構築などを目的として外科的治療や化学療法など多数の治療方法があるが慢性創傷を治癒させる特効薬はない[221]．しかし，ストレプトゾトシンによる糖尿病動物モデルを用いて，間葉系幹細胞の傍分泌による種々成長因子により血管新生や組織の再生を促進させたとの報告がある[222]．間葉系幹細胞を糖尿病性下肢部潰瘍患者に投与により，動脈や血管の狭窄，閉塞の程度の指標や経皮性酸素テストから，循環障害が軽微になったとの報告がある[223]．

寝たきりになった患者は床ずれ（褥瘡）bedsore, pressure sore, pressure ulcer が起き皮膚や皮膚下組織が圧迫壊死する．この褥瘡部位に間葉系幹細胞を投与することにより，血管内皮細胞，表皮細胞の再生により治癒することが，脊髄損傷[97] あるいは視神経脊髄炎患者[98] で報告されている．

間葉系幹細胞を皮膚下に注入することにより，熱傷後やニキビ跡の瘢痕が消失 scarless wound healing したとの報告もある[99, 224, 225]．この瘢痕治癒は，間葉系幹細胞から膀分泌された肝細胞増殖因子 HGF による表皮細胞の増殖効果によるとされている[208, 226]．また，間葉系幹細胞培養上清液の皮膚下投与でも線維芽細胞の瘢痕部への遊走や IL-10 を抑制し，瘢痕形成を抑制している[227]．

14．関節炎 arthritis

変形性膝関節症 osteoarthritis of knee は閉経後の高年齢者に多く見られ，膝関節軟骨がすり減り痛みを伴う事が多い．この関節軟骨のすり減りは関節への過度な負担，酸化ストレスおよび炎症が原因である．変形性膝関節症の発症には炎症媒介因子 inflammatory mediator の慢性的な発現が重要な役割を演じていると考えられる[228, 229]．変形性膝関節症には消炎鎮痛剤などを用いた薬物治療，膝関節の筋肉増強な

どがあるが膝関節痛の抜本的な治療方法ではない．変形性膝関節症の症状がひどくなり歩行困難な患者は，人工膝関節の手術により歩行可能となるが，健常者のような歩行に戻る事は少ない．

間葉系幹細胞を変形性膝関節症患者の関節部へ投与することにより，関節の軟骨細胞や滑膜細胞によって分泌される炎症因子 catabolic factor を低下させる[230]．また，間葉系幹細胞は炎症性サイトカイン IL-1β を抑制，酸化ストレスの減少，軟骨細胞の増殖，関節痛の消炎効果が報告されている[83, 84]．

また，間葉系幹細胞の培養上清液を関節部投与しても，間葉系幹細胞投与と同様な効果，IL-1β，酸化ストレスの減少，軟骨細胞の増殖および関節痛の消炎効果が報告されている[231]．

ラットの肩にモノヨード酢酸 monoiodoacetate を投与して作った関節炎動物モデルを用いて，間葉系幹細胞を関節内に注入すると中枢性感作 central sensitization of pain を抑制し，抗炎症作用および軟骨組織 cartilage の防御因子 TSG-6 が発現したとの報告がある[232]．

15．筋骨格系疼痛 musculoskeletal pain

筋骨格系疼痛は成人の 1/3 以上に発症している．疼痛は発症原因や部位が多様であり治癒しにくい．筋骨格系の炎症は急性，慢性疼痛および神経障害（因性）性疼痛 neuropathic pain がある．痛みと筋骨格系疾患の進行との相関は未だ充分な理解がされているとは言えない．

炎症性サイトカイン interleukin（IL-1, IL-2, IL-6）は痛みとその強さに関係しているとしている[233, 234]．また，TNF-α（腫瘍壊死因子）も筋骨格系の神経障害性疼痛の進行と関係しているとしている[235–237]．変形性膝関節症の間葉系幹細胞あるいはその上清液の治療効果の一つとして，疼痛緩和が報告されている[84, 238, 239]．間葉系幹細胞は炎症性サイトカイン IL-1β と TNF-α を抑制する事により，疼痛緩和すると考えられる[240]．

腰痛 lower back pain および椎間板ヘルニア lumbar degenerative disc disease の患者 33 人を対象として（感染症，腫瘍性の患者は含まれない），間葉系幹細胞投与後 6 年間の追跡調査した報告がある[241]．その結果，ほとんどの患者に腰痛の軽減あるいは消失が認められた．また，椎間板ヘルニアの患者 20 人中 17 人には椎間板膨隆が縮小していたとしている．

神経障害性疼痛は末梢および中枢性感作による痛みに区別され，坐骨神経痛，頸椎痛，糖尿病神経症などであり，体性神経系に直接起きるものである[242]．神経障害性疼痛モデル（SNI モデル）を用いて，間葉系幹細胞投与による疼痛緩和が報告されている[243, 244]．また，間葉系幹細胞の培養上清液投与でも，IL-6, IL-1β, TNF-α が減少し，慢性疼痛が緩和することが示唆されている[245]．間葉系幹細胞が神経損傷を治癒したとの報告はあるが[95, 96]，神経障害性疼痛を目的とした臨床例はないようである．

16．脱毛 hair loss, alopecia

脱毛の原因としては，男性ホルモンや酸化ストレスと考えられている[246]．脱毛のメカニズムは，毛髪を形成している毛包 hair follicle の細胞がアポトーシス apoptosis により細胞死することにより脱毛するとしている[247]．間葉系幹細胞から抗アポトーシス作用を持つサイトカインが傍分泌される[134]．この抗アポトーシスの効果により，間葉系幹細胞は毛髪再生を促すと考えられる．ヒト毛包の培養実験あるいは動物実験から，間葉系幹細胞の培養上清液は毛乳頭細胞 dermal papilla を活性化して毛包の再生を促進させるとしている[248]．

ヒトの脱毛に対して，間葉系幹細胞の培養上清液 conditioned medium が毛髪再生に効果があることが報告されている[249–252]．付け加えるに，脂肪組織由来の幹細胞培養上清液が女性および男性の脱毛に対して効果があることを臨床試験から証明されている[249, 253]．

17．皮膚の抗老化 skin anti-aging

皮膚は表皮と真皮に分けられ，真皮層には豊富な結合組織と毛細血管が見られる（写真 2）．皮膚の老化は遺伝的および環境的要因により起こり，きめが細かい texture 肌荒れ roughness，潤い hydration（皮膚の水分量），色素沈着 pigmentation（シミ），シワの深さ fine lines and wrinkles，弾力性 elasticity の変化，角質化 keratinization あるいは皮膚バリヤ機能 barrier function 低下などである．

皮膚の老化は健康面だけではなく，美容にとっても重要な課題であり，これらの皮膚の変化はモニターによる観察や機器により計測されて化粧品の処方開発が行われ，多くの成分（種々のペプチド，オイルおよびビタミン E など多数の成分）で皮膚の若返り効果が確かめられている[254, 255]．皮膚に対しての抗老化効果は若返り rejuvenation の言葉を使っている論文が多く見受けられ，他の組織における疾患例とは異なっている．

老化した皮膚あるいは糖尿病患者では，コラーゲン線維は糖化により終末糖化産物（AGEs; Advanced Glycation End Products）が合成される．この糖化したコラーゲン線維は弾力性が失われることにより，皮膚のシワは深くなりその弾力性は失われる[256, 257]．

老化により皮膚は薄くなる．これは表皮細胞の層の数が減少するのではなく，表皮内の保湿の低下や真皮部の毛細血管の減少である[258]．また，表皮細胞の増殖能の低下，ヒアルロン酸の減少も報告されている[259]．真皮層では炎症反応やアレルギー反応と密接な関係を持つ肥満細胞，あるいはコラーゲン線維や弾性線維を増生する線維芽細胞の減少が老化により認められている[258]．

皮膚の老化はホルモンなどによる内性因子や紫外線や化学物質による外性因子によっても起こり，ヒトによりその程度は異なる[260, 261]．また，外因性の一つである紫外線は遺伝子損傷を引き起こし，皮膚がんの原因ともなる[262]．紫外線の波長により A 波，B 波，C 波に分けられるが，B 波は直接表皮幹細胞の DNA を障害する．A 波は活性酸素を発生させ，それにより表皮幹細胞の DNA 障害が起こる[263]．

太陽光にさらされている顔，首などの皮膚の光老化 photoaging が紫外線により起きる[264]．紫外線による生理学的変化は，皮膚の乾燥，弾力性の低下（コラーゲン線維と弾性線維損傷），表皮幹細胞の機能低下，色素沈着あるいは皮下脂肪層の委縮が起こる[261, 265–267]．しかし，紫外線による日光弾性症 solar elastosis では弾性線維の変性を示すが，コラーゲン線維の変性は認められないとしている[268]．

D-ガラクトースで誘導した皮膚老化モデルマウスは，酸化ストレスの指標となる malondialdehyde（MDA）の増加，活性酸素を分解する SOD superoxide dismutase と抗酸化作用を持つ glutathione peroxidase（GSH-Px）の減少が見られる．間葉系幹細胞の皮膚下投与で MDA 増加の抑制および抗酸化作用の増加がみられ，組織学的にはコラーゲン線維の正常化が見られる．これらの結果から，光老化した皮膚を間葉系幹細胞が若返らせたとしている[269]．また，紫外線をヌードマウスに照射して光老化によるシワを作成し，間葉系幹細胞を皮膚下に注入することにより MMPs が発現して，コラーゲン線維の増生によりシワが伸びたとの報告がある[270]．

光老化によるシワやシミを間葉系幹細胞幹細胞の培養上清液により減少したとの報告がある[271]．間葉系幹細胞から分泌された TGF-β1 によりチロシナーゼ tyrosinase, TRP1 の発現を阻害することにより，メラニン合成を抑制させる[272]．45 から 65 歳の 6 人に自家間葉系幹細胞を皮膚下に投与して電子顕微鏡観察し，結合組織（特に，弾性線維）および毛細血管系の再構築が見られ，皮膚の若返りを認めたとの報告がある[8]．

間葉系幹細胞の培養上清液 5％含んだ化粧品を 29–69 歳の女性 25 人に顔に塗布し，細胞損傷を促す酸化ストレスを与えたが，コラーゲン合成の減少，シワおよび表皮幹細胞の増殖能の低下を保護することが証明された．この事は，光老化に対して間葉系幹細胞上清液を皮膚表面に塗布するだけで効果があることを証明したものと考える[273]．

18．がん細胞 cancer, tumor

培養実験から，間葉系幹細胞が培養肺がん細胞 H1299 のアポトーシスを促すことで増殖を抑制する[274, 275]．動物実験では間葉系幹細胞はカポシ肉腫 Kapos’ sarcoma 細胞のアポトーシスを誘導する[276]．また，間葉系幹細胞はインターフェロン（IFN-γ, IL10）を発現さすことにより肝がんの増殖を抑制するとヌードマウスを使った動物実験の報告がある[277]．これら報告は間葉系幹細胞ががん組織に対して抑制効果がある可能性を示している．また，間葉系幹細胞はがん細胞あるいはその微小環境に対して制がんとしてのキャリヤ細胞 cell carrier として使える可能性も示唆されている[275]．しかしながら，間葉系幹細胞ががん組織の縮小や消滅に関与したという臨床報告は無いと考えて良い．

腫瘍部位では急速ながん細胞増殖による酸素や栄養不足になる．そこで，腫瘍細胞は血管内皮細胞増殖因子（VEGF）を分泌して血管新生を行う．間葉系幹細胞は腫瘍部位に集積して血管内皮細胞の分化[278]，あるいは VEGF および Angiopoietin-1 などの血管新生を誘導する因子を分泌する[279]．その結果，がん組織部位に間葉系幹細胞が集積し，腫瘍の微小循環を構築し，がん組織の増殖を促すと考える[280]．また，間葉系幹細胞は乳がん細胞の増殖・転移能を亢進させるとの報告もある[281, 282]．これらのことは，間葉系幹細胞の抗がん効果が認められた実験結果があるが，全体的にはがん組織の増殖・転移能を促進させることを示したものが多い．

19．がん幹細胞 cancer stem cell

腫瘍組織とは悪性度，増殖能，多分化能など異なった遺伝子が発現している腫瘍細胞とがん幹細胞を含む細胞群である[283]．がん幹細胞は種々の幹細

胞あるいは組織を構成している細胞の遺伝子損傷で発現し，抗がん剤や放射線に強い抵抗性をもっている[283, 284]．

抗がん剤による化学療法や放射線治療により腫瘍の消失が認めたにも拘わらず，腫瘍の再発が見られるのはこのがん幹細胞の存在によるものと考えられている[279]．また，このがん幹細胞は居住性 resident cancer stem cells と移動性 migration stem cells の 2 型存在する[285]．がん幹細胞は CD133 陽性細胞と考えられていたが[286]，全てのがん幹細胞に CD133 が発現しているのではなく，単一のマーカーのみでがん幹細胞は特定出来ない[287]．

間葉系幹細胞は卵巣悪性腫瘍部のがん幹細胞を増加させたとの報告がある[288]．また，間葉系幹細胞は乳がんのがん幹細胞の増生および転移を促進したとの報告がある[289]．間葉系幹細胞は IL-6 を分泌し，CD133 を発現している大腸がんのがん幹細胞を増加させたとしている[290]．

放射線治療を受けた乳がん細胞は TGFβ1, VEGF および PDGF-BB などの成長因子を分泌し，それに反応して間葉系幹細胞が集合する[291]．管内胆管がんのがん細胞から放出されたエクソソームは間葉系幹細胞を活性させ，がん細胞が増殖する為の微小環境（血管系および結合組織）を形成させる[292]．これらの事は，がん細胞は間葉系幹細胞を集積させ，がん細胞の為の微小環境を作らせているように思われる．少なくとも，間葉系幹細胞ががん幹細胞の抑制効果を示す報告はないようである．

参考文献

1）近藤祥司．「老化はなぜ進むのか」Blue Backs. 講談社，2009.
2）熊本悦明．「さあ立ちあがれ男たちよ！老後を捨てて，未来を生きる」幻冬舎，2016.
3）Hayflik L. Biological aging is no longer an unsolved problem. *Ann NY Acad Sci*. 2007; **1100**: 1–13 Review.
4）Reed MJ, Edelberg JM. Impaired angiogenesis in the aged. *Knowledge Enviorn*. 2004; **2004**: pe7 Review.
5）中山亨之，加藤栄史．（総説）脂肪組織由来間葉系幹細胞を利用した細胞療法―現状と展開―．日本輸血細胞治療学会誌．2013; **59**: 450–456.
6）de Girolamo L, Lucarelli E, Alessandri G, et al. Mesenchymal stem/stromal cells: a new “cell as drugs” paradigm. Efficacy and critical aspects in cell therapy. *Curr Pharm Des*. 2013; **19**: 2459–2473.
7）Ikebe C, Suzuki K. Mesenchymal stem cells for regenerative therapy: optimization of cell preparation protocols. *Biomed Res Int*. 2014: 951512.
8）Charles-de-Sá L, Gontijo-de-Amorim NF, Maeda Takiya C, et al. Antiaging treatment of the facial skin by fat graft and adipose-derived stem cells. *Plast Recondtr Surg*. 2015; **135**: 999–1009.
9）山中伸弥，中内啓光．1.「幹細胞」再生医療叢書 日本再生医療学会（監修），朝倉書店，2012.
10）Martello G, Smith A. The nature of embryonic stem cells. *Annu Rev Cell Dev Biol*. 2014; **30**: 647–675.
11）Evans MJ, Kaufman MH. Establishment in culture of pluripotential cells from mouse embryos. *Nature*. 1981; **292**: 154–156.
12）Thomson JA, Itskovitz-Eldor J, Shapiro SS. Embryonic stem cell lines derived from human blastocysts. *Science*. 1998; **282**: 1145–1147.
13）Takahashi K, Yamanaka S. Induction of pluripotent stem cells from mouse embryonic and adult fibroblast cultures by defined factors. *Cell*. 2006; **126**: 663–676.
14）Takahashi K, Tanabe K, Ohnuki M, et al. Induction of pluripotent stem cells from adult human fibroblasts by defined factors. *Cell*. 2007; **131**: 861–872.
15）Aazen T, Raya A, Barrero MJ, et al. Efficient and rapid generation of induced pluripotent stem cells from human keratinocytes. *Nat Biotechnol*. 2008; **26**: 1276–1284.
16）Liu H, Ye Z, Kim Y, et al. Generation of endoderm-derived human induced pluripotent stem cells from primary hepatocytes. *Hepatology*. 2010; **51**: 1810–1819.
17）Bar-Nur O, Russ HA, Efrat S, et al. Epigenetic memory and preferential lineage-specific differentiation in induced pluripotent stem cells derived from pancreatic beta cells. *Cell Stem Cell*. 2011; **9**: 17–23.
18）中込憲夫．「幹細胞と再生医療」，丸善出版，2016.
19）O’Donoghue K, Fisk NM. Fetal stem cells. *Best Pract Res Clin Obste Gynaecol*. 2004; **18**: 853–875.
20）Bryder D, Rossi DJ, Weissman IL. Hematopoietic stem cells: the paradigmatic tissue-specific stem cell. *Am J Pathol*. 2006; **169**: 338–346.
21）Pittenger MF, Mackay AM, Beck SC, et al. Multilineage potential of adult human mesenchymal stem cells. *Science*. 1999; **284**: 143–147.
22）Pincelli C, Marconi A. Keratinocyte stem cells: friends and foes. *J Cell Physiol*. 2010; **225**: 310–315.
23）Singh SR, Mishra MK, Kango-Singh M, et al. Generation and staining of intestinal stem cell lineage in adult midgut. *Methods Mol Biol*. 2012; **879**: 47–69.
24）Nakajima T, Inui S, Fushimi T, et al. Roles of MED1 in quiescence of hair follicle stem cells and maintenance of normal hair cycling. *J Invest Dermatol*. 2013; **133**: 354–360.
25）Ledesma-Martínez E, Mendoza-Núñez VM, Santiago-Osorio E. Mesenchymal stem cells derived from dental pulp: a review. *Stem Cells Int*. 2016; 4709572.
26）日本造血細胞移植データセンター．日本における造血幹細胞移植の実績，2015.
27）Dominici M, Le Blanc K, Mueller I, et al. Minimal criteria for defining multipotent mesenchymal stem cells. The international society for cellular therapy position

statement. *Cytology*. 2006; **8**: 315–317.
28）Johnston SC, Mendis S, Mathres CD. Global variation in stroke burden and moritality: estimates from monitoring, surveillance, and modelling. *Lancet Neurol*. 2009; **8**: 345–354.
29）Prockop DJ. Marrow stromal cells as stem cells for nonhematopoietic tissues. *Science*. 1997; **276**: 71–74.
30）Gronthos S, Mankani M, Brahim L, et al. Postnatal human dental pulp stem cells (DPSCs) in vitro and in vivo. *Proc Natl Acad Sci USA*. 2000; **97**: 13625–13630.
31）Quirici N, Scavullo C, de Girolamo L, et al. Anti-L-NGFR and CD34 monoclonal antibodies identify multipotent mesenchymal stem cells in human adipose tissue. *Stem Cells Dev*. 2010; **19**: 915–925.
32）Martinez C, Hofmann TJ, Marino R, et al. Human bone marrow mesenchymal cells express the neural ganglioside GD2: a novel surface marker for the identification of MSCs. *Blood*. 2007; **109**: 4245–4248.
33）Buhring HJ, Battula VL, Treml S, et al. Novel markers for the prospective isolation of human MSC. *Ann NY Acad Sci*. 2007; **1106**: 262–271.
34）Jones EA, Kinsey SE, English A, et al. Isolation and characterization of bone marrow multipotential mesenchymal progenitor cells. *Arthritis Rheum*. 2002; **46**: 3349–3360.
35）Gindraux F, Selmani Z, Obert L, et al. human and rodent bone marrow mesenchymal stem cells that express primitive stem cell. *Cell Tissue Res*. 2007; **327**: 471–483.
36）Meirelles LdaS, Fontes AM, Covas DT, et al. Mechanisms involved in the therapeutic properties of mesenchymal stem cells. *Cytokine Growth Fator Rev*. 2009; **20**: 319–427.
37）Salem HK, Thiemermann C. Mesenchymal Stromal Cells: current understanding and clinical status. *Stem Cells*. 2010; **28**: 585–596.
38）Camilleri ET, Gustafson MP, Dudakovic A, et al. Identification and validation of multiple cell surface markers of clinical-grade adipose-derived mesenchymal stromal cells as novel release criteria for good manufacturing practice-compliant production. *Stem Cell Res Ther*. 2016; **7**: 107.
39）McIntosh K, Zvonic S, Garrett S, et al. The immunogenicity of human adipose-derived cells; temporal changes in vitro. *Stem Cells*. 2006; **24**: 1246–1253.
40）Mafi P, Hindocha S, Mafi R, et al. Adult mesenchymal stem cells and cell surface chractarization – a systematic review of the literature. *Open Orthop J*. 2011; **5**: 253–260.
41）Kocan B, Maziarz A, Tabarkiewicz J, et al. Trophic activity and phenotype of adipose tissue-derived mesenchymal stem cells as a background of their regenerative potential. *Stem cell Int*. 2017; 1653254.
42）Tran TT, Kahn CR. Transplantation of adipose tissue and adipose-derived stem cells as a tool to study metabolic physiology and for treatment of disease. *Nat Rev Endocrinol*. 2010; **6**: 195–213.
43）Nicol A, Nieda M, Donaldson C et al. Cryopreserved human bone marrow stroma is fully functional in vitro. *Br J Haematol*. 1996; **94**: 258–265.
44）Pal R, Hanwate M, Jan M, et al. Effect of holding time, temperature and different parenteral solutions on viability and functionality of adult bone marrow-derived mesenchymal stem cells before transplantation. *J Tissue Eng Regene Med*. 2008; **2**: 436–444.
45）Zuk PA, Zhu M, Ashjian P, et al. Human adipose tissue is a source of multipotent stem cells. *Mol Biol Cell*. 2002: **2002**; 4279–4295.
46）Bianchi F, Maioli M, Leonardi E, et al. A new nonenzymatic methods and device to obtain a fat tissue derivative highly enriched in pericyte-like elements by mild mechanical forces from human lipoaspirates. *Cell Tansplant*. 2013; **22**: 2063–2077.
47）Kapur SK, Dos-Anjos Vilaboa S, et al. Adipose tissue and stem/progenitor cells: Discovery and development. *Clin Plast Surg*. 2015; **42**:155–167.
48）Broxmeyer HE, Douglas GW, Hangoc G et al. Human umbilical cord blood as a potential source of transplantable hematopoietic stem/progenitor cells. *Proc Natl Acad Sci USA*. 1989; **86**: 3828–3832.
49）Kim JY, Jeon HB Yang YS et al. Application of human umbilical cord blood-derived mesenchymal stem cells in disease models. *World J Stem Cells*. 2010; **2**: 34–38.
50）Bailo M, Soncini M, Vertua E, et al. Engrafument potential of human amnlon and chorion cells derived from term placenta. *Transplantation*. 2004; **78**: 1439–1448.
51）Portmann-Lanz CB, Schoeberlein A, Huber A, et al. Placental mesenchymal stem cells as potential autologous graft for pre- and perinatal neuroregeneration. *Am J Obstet Gynecol*. 2006; **194**: 664–673.
52）De Bari C, Dell'Accio F, Tylzanowski P, et al. Multipotent mesenchymal stem cells from adults human synovial membrane. *Arthritis Rheum*. 2001; **44**: 1928–1942.
53）Sakaguchi Y, Sekiya I, Yagishita K, et al. Comparison of human stem cells derived from various mesenchymal tissues – Superiority of synovium as a cell source. *Arthritis Rheum*. 2005; **52**: 2521–2529.
54）Mihu CM, Rus Ciuca D, Soritau O, et al. Isolation and characterization of mesenchymal stem cells from the aminiotic membrane. *Rom J Morphol Embryol*. 2009; **50**: 73–77.
55）Nakahara H, Goldberg VM, Caplan AI. Culture-expanded human periosteal-derived cells exhibit osteochondral potential in vivo. *J Orthop Res*. 1991; **9**: 465–476.
56）Young HE, Steele TA, Bray RA, et al. Human reserve pluripotent mesenchymal stem cells are present in the connective tissues of skeleton muscle and dermis derived from fetal, adult, and geriatric donors. *Anat Rec*. 2001; **264**: 51–62.
57）Lu HH, Kofron MD, El-Amin SF, et al. In vitro bone formation using muscle-derived cells: a new paradigm for bone tissue engineering using polymer-bone morphogenetic protein matrices. *Biochem Biophys Res*

Commun. 2003; **305**: 882–889.
58）Bi YZ, Fan Z, Chen DF, et al. Protective effect of intraperitomeal transplantation of human liver-drived stem cells at different times against concanavalin A-induced liver injury in mice. *Zhonghua Gan Zang Bing Za Zhi*. 2017; **25**: 205–210.
59）Hu Y, Liao LM, Wang LY, et al. Isolation and identification of mesenchymal stem cells from human fetal pancreas. *J Lab Clin Med*. 2003; **141**: 342–349.
60）Krampera M, Sartoris S, Cosmi L, et al. Immune regulation by mesenchymal stem cells derived from adult spleen and thymus. *Stem Cells Dev*. 2007; **16**: 797–810.
61）Chamberlain G, Fox J, Ashton B, et al. Concise review: Mesenchymal stem cells: Their phenotype, differentiation capacity, immunological features, and potential for homing. *Stem Cells*. 2007; **25**: 2739–2749.
62）Patel AN, Park E, Kuzman M, et al. Multipotent menstrual blood stromal cells: isolation, characterization, and differentiation. *Cell Transplant*. 2008; **17**: 303–311.
63）Lin J, Xiang D, Zhang JL, et al. Plasticity of human menstrual blood stem cells derived from the endometrium. *J Zhejiang Univ Sci B*. 2011; **12**: 372–380.
64）Meng X, Ichim TE, Zhong J, et al. Endometrial regenerative cells: a novel stem cells population. *J Transl Med*. 2007; **5**: 57.
65）Pan M, Wang X, Chen Y, et al. Tissue engineering with peripheral blood-derived mesenchymal stem cells promotes the regeneration of injured peripheral nerves. *Exp Neurol*. 2017; **292**: 92–101.
66）Patki S, Kadam S, Chandra V, et al. Human breast milk is a rich source of multipotent mesenchymal stem cells. *Hum Cell*. 2010; **23**: 35–40.
67）Osyezha AM, Noth U, Danielson KG, et al. Different osteochondral potiential of clonal cell lines derived from adult human trabecular bone. *Ann NY Acad Sci*. 2002; **961**: 73–77.
68）Trubiani O, Primo R, Traini T, et al, Morphological and cytofluorimetric analysis of adult mesenchymal stem cells expanded ex vivo from periodontal ligament. *Int J Immunopathol Pharmacol*. 2005; **18**: 213–221.
69）Brightom CT, Lorich DG, Kupcha R. The pericyte as a possible osteoblast progenitor-cell. *Clin Orthop Relat Res*. 1992; **275**: 287–299.
70）Bharadwaj S, Liu G, Shi Y, et al. Characterization of urine-derived stem cells obtained from upper urinary tract for use in cell-based urological tissue engineering. *Tissue Eng Part A*. 2011; **17**: 2123–2132.
71）Lian Q, Zhang Y, Zhang J, et al. Functional mesenchymal stem cells derived from human induced pluripotent stem cells attenuate limb ischemia in mice. *Circulation*. 2010; **121**: 1113–1223.
72）Lazaus HM, Haynesworth SE, Gerson SL, et al. EX vivo expansion and subsequent infusion of human bone marrow-derived stromal progenitor cells (mesenchymal progenitor cells): Implications for therapeutic use. *Bone Marrow Transplant*. 1995; **16**: 557–564.
73）Crisostomo PR, Wang M, Wairiuko GM, et al. High passage number of stem cells adversely affects stem cell activation and myocardial protection. *Shock*. 2006; **26**: 575–580.
74）Hare JM, Traverse JH, Henry TD, et al. A randomized, double-blind, placebo-controlled, dose-escalation study of intravenous adult human mesenchymal stem cells (prochymal) after acute myocardial infarction. *J Am Coll Cardiol*. 2009; **54**: 2277–2286.
75）Hare JM, Fishman JE, Genstenblith G, et al. Comparison of allogenic vs autologous bone marrow-derived mesenchymal stem cells delivered by transendocardial injection patients with ischemic cardiomyopathy: the POSEILON randomized trial. *JAMA*. 2012; **308**: 2369–2379.
76）Eckert MA, Vu Q, Xie K, et al. Evidence for high translational potential of mesenchymal stromal cell therapy to improve recovery from ischemic stroke. *J Cereb Blood flow & Metab*. 2013; **33**: 1322–1334.
77）Le Blanc K, Rasmusson I, Sundberg B, et al. Treatment of severe acute graft-versus-host disease with third party haploidentical mesenchymal stem cells. *Lancet*. 2004; **363**: 1439–1441.
78）Vaes B, Van't Hof W, Deans R, et al. Application of MultiStem (®) allogenic cells for immunomodulatory therapy: clinical progress and pre-clinical challenges in prophylaxis for graft versus host disease. *Front Immunol*. 2012; **3**: 345.
79）Moreira A, Kahlenberg S, Homsby P. Therapeutic potential of mesenchymal stem cells for diabetes. *J Mol Enedocrinol*. 2017; **59**: R109–R120.
80）Fang XQ, Zhang JF, Song HY, et al. Effect of umbilical cord mesenchymal stem cell transplantation on immune function and prognosis of patients with decompensated hepatitis B cirrhosis. *Zhonghua Gan Zang Bing Za Zhi*. 2016; **24**: 907–910.
81）Gaur M, Dobke M, Lunyak VV. Mesenchymal stem cells from adipose tissue in clinical applications for dermatological indications and skin aging. *Int J Mol Sci*. 2017; **20**: 18.
82）Oh SK, Jeon SR. Current concept of stem cells therapy for spinal cord injury: a review. *Korean J Neurotrauma*. 2016; **12**: 40–46.
83）Tanaka Y, Sonomoto K, Kondo M, et al. Mesenchymal stem cells for the treatment and repair of inflammatory arthritis. *Nihon Rinsho Meneki Gakkai kaishi*. 2015; **38**: 86–92.
84）Muñoz-Criado I, Meseguer-Ripolles J, Mellado-López M, et al. Human suprapatellar fat-derived mesenchymal stem cells induce chondrogenesis and cartrilage repair in model severe osteoarthritis. *Stem Cells Int*. 2017; 4758930.
85）Hu J, Zhao G, Zhang L, Sefety and therapeutic effect of mesenchymal stem cell infusion on moderate to severe ulcerative colitis. *Exp Ther Med*. 2016; **12**: 2983–2989.
86）Duijvestein M, Vos AC, Roelofs H, et al. Autologous bone marrow-derived mesenchymal stroma cells treat-

ment for refractory luminal Crohn's disease: results of a phase I study. *Gut*. 2010; **59**: 1662–1669.
87）Ciccocioppo R, Bermado ME, Sgarella A, et al. Autologous bone marrow-derived mesenchymal stromal cells in the treatment of fistulizing Crohn's disease. *Gut*. 2011; **60**: 788–798.
88）Mazzini L, Mareschi K, Ferrero I, et al. Mesenchymal stromal cell transplantation in amyotrophic lateral sclerosis: a long-term safety study. *Cytotherapy*. 2012; **14**: 56–60.
89）Wang D, Wang S, Huang S, et al. Serum IFN-Y predicts thetherapeutic effect of mesenchymal stem cells in systemic lupus erythematosus patients. *Stem Cells Transl Med*. 2017; **6**: 1777–1785.
90）El-Jawhari JJ, El-Sherbiny YM, Jones EA, et al. Mesenchymal stem cells, autoimmunity and rheumatoid arthritis. *QJM*. 2014; **107**: 505–514.
91）Venkatesh K, Sen D. Mesenchymal stem cells as a source of dopaminergic neurons: a potential cell based therapy for Parkinson's disease. *Curr Stem Cell Res Ther*. 2017; **12**: 326–347.
92）本望　修. 脳梗塞の幹細胞治療―ヒトと動物における成果―. 臨床神経. 2013; **53**: 1175–1176.
93）Honmou O. Phase III clinical trial using autologous mesenchymal stem cells for stroke patients. *Nihon Rinsho*. 2016; **74**: 649–654.
94）Díez-Tejedor E, Gutierréz-Femández M, Mártinez-Sanchez P, et al, Reparative therapy for acute ischemic stroke with allogeneic mesenchymal stem cells from adipose tissue: a safety assessment: a phase II randomized, double-bind, placebo-controlled, single-center, pilot clinical trial. *J Stroke Cerebrovasc Dis*. 2014; **23**: 2694–2700.
95）Fathi SS, Zaminy A. Stem cell therapy for nerve injury. *World J Stem Cells*. 2017; **9**: 144–151.
96）Hardy SA, Maltman DJ, Przyborski SA. Mesenchymal stem cells as mediators of neural differentiation. *Curr Stem Cell Res Ther*. 2008; **3**: 43–52.
97）Sarasua JG, Lopez SP, Viejo MA, et al. Treatment of pressure ulcers with autologous bone marrow nuclear cells in patients with spinal injury. *J Spinal Cord Med*. 2011; **34**: 301–307.
98）Dulamea AO, Sirbu-Boeti MP, Bleotu C, et al. Autologous mesenchymal stem cells on the pressure ulcers had produced a surprising outcome in a severe case of neuromyelitis optica. *Neural Regen Res*. 2015; **10**: 1841–1845.
99）Jackson WM, Nesti LJ, Tuan RS. Mesenchymal stem cell therapy for attenuation of scar formation during wound hearling. *Stem cell Res Ther*. 2012; **3**: 20.
100）Misao Y, Takemura G, Arai M, et al. Bone marrow-derived myocyte-like cells and regulation of repair-related cytokines after bone marrow cell transplantation. *Cardiovasc Res*. 2006; **69**: 476–490.
101）Choi YS, Dusting GJ, Stubbs S, et al. Differentiation of human adipose-derived stem cells into beating cardiomyocytes. *J Cell Mol Med*. 2010; **14**: 878–889.
102）Oswald J, Boxberger S, Jorgensen B, et al. Mesenchymal stem cells can be differentiated into endothelial cells in vitro. *Stem Cells*. 2004; **22**: 377–384.
103）Montespan F, Deschaseaux F, Sensebe L, et al. Osteodifferentiated mesenchymal stem cells from bone marrow and adipose tissue express HLA-G and display immunomodulatory properties in HLA-mismatched settings: implications in bone repair therapy. *J Immunol Res*. 2014; 230346.
104）Kopen GC, Prockop DJ, Phinney DG. Marrow stromal cells migrate throughout forebrain and cerebellum, and they differentiate into astrocytes after injection into neonatal mouse brains. *Proc Natl Aca Sci USA*. 1999; **96**: 10711–10716.
105）Kotton DN, Ma BY, Cardoso WV, et al. Bone marrow-derived cells as progenitors of lung alveolar epithelium. *Development*. 2001; **128**: 5181–5188.
106）Baer PC, Doring C, Hansmann M-L, et al. New insights into epithelial differentiation of human adipose-derived stem cells. *J Tissue Eng Regen Med*. 2013; **7**: 271–278.
107）Sato Y, Araki H, Kato J, et al. Human mesenchymal stem cells xenografted directly to rat liver are differentiated into human hepatocytes without fusion. *Blood*. 2005; **106**: 756–763.
108）Al Battah F, De Kock J, Vanhaecke T, et al. Current status of human adipose-derived stem cells: differentiation into hepatocyte-like cells. *Scientific World J*. 2011; **11**: 1568–1581.
109）Sanchez-Ramos J, Song S, Cardozo-Pelaez F, et al. Adult bone marrow stromal cells differentiate into neural cells in vitro. *Exp Neurol*. 2000; **164**: 247–256.
110）Kim SC, Han DJ, Lee JY. Adipose tissue derived stem cells for regeneration and differentiation into insulin-producing cells. *Curr Stem Cell Res Ther*. 2010; **5**: 190–194.
111）De Ugarte DA, Morizono K, Elbarbary A, et al. Comparison of multi-lineage cells from human adipose tissue and bone marrow. *Cell tissues organs*. 2003; **174**: 110–119.
112）Fraser JK, Schreiber R, Strem B, et al. Plasticity of human adipose stem cells toward endothelial cells and cardiomyocytes. *Nat Clin Pract Cardiovac Med*. 2006; **Suppl 1**: S33–S37.
113）Hayflick L, Moorhead PS. The serial cultivation of human diploid cell strains. *Exp Cell Res*. 1961; **25**: 585–621.
114）Sharpless NE, DePinho RA. How stem cells age and why this makes us grow old. *Nat Rev Mol Cell Biol*. 2007; **8**: 703–713.
115）Pelicci PG. Do tumor-suppressive mechanisms contribute to organism aging by inducing stem cell senescence? *J Clin Invest*. 2004; **113**: 4–7.
116）Baxter MA, Wynn RF, Jowitt SN, et al. Study of telomere length reveals rapid aging of human marrow stromal cells following in vitro expansion. *Stem Cells*. 2004; **22**: 675–682.

117）Bruder SP, Jaiswal N, Haynesworth SE. Growth kinetic, self-renewal, and the osteogenic potential of purified human mesenchymal stem cells during extensive subcultivation and following cryopreservation. *J Cell Biochem*. 1997; **64**: 278–294.
118）Chen PY, Huang LL, Hsieh HJ. Hyaluronan preserved the proliferation and differentiation potential of long-term cultured murine adiposed-derived stromal cells. *Biochem Biophys Res Commun*. 2007; **360**: 1–6.
119）Rosenberger RF. The initiation of senescence and its relationship to embryonic cell differentiation. *Bioessays*. 1995; **17**: 257–269.
120）Kirkland JL, Dobsom DE. Preadipocyte function and aging: links bin between age-related changes in cell dynamic and altered fat tissue function. *J Am Geriatr Soc*. 1997; **45**: 959–967.
121）Karagiannides I, Tchkonia T, Dobson DE, et al. Altered expression of C/EBP family members results in decrease adipogenesis with aging. *Am J Physiol Regul Integr Comp Physiol*. 2001; **280**: R1772–R1780.
122）Schipper BM, Marra KG, Zhang W, et al. Regional anatomic and age effects on cell function of human adipose-derived stem cells. *Ann Plast Surg*. 2008; **60**: 538–544.
123）Rubio D, García-Castro J, Martin MC, et al. Spontaneous human adult stem cell transformation. *Cancer Res*. 2005; **65**: 3035–3039.
124）Yañez R, Lamana ML, García-Castro J, et al. Adipose tissue-derived mesencymal stem cells have in vivo immunosuppressive properities applicable for the control of the graft-versus-host disease. *Stem cells*. 2006; **24**: 2582–2591.
125）Nasef A, Chapel A, Mazurier C, et al, Identification of IL-10 and TGF-beta trascripts involved in the inhibition of T-lymphocytes proliferation during cell contact with human mesenchymal stem cells. *Gene Expr*. 2007; **13**: 217–226.
126）Casiraghi F, Azzollini N, Cassis P, et al. Pretransplant infusion of mesenchymal stem cells prolongs the survival of a semiallogeneic heart transplant through the generation of regulatory T cells. *J Immunol*. 2008; **181**: 3933–3946.
127）Gonzalez-Rey E, Anderson P, González MA, et al. Human adult stem cells derived from adipose tissue protect against experimental colitis and sepsis. *Gut*. 2009; **58**: 929–939.
128）Cairns J. Somatic stem cells and the kinetic of mutagenesis and carcinogenesis. *Proc Natl Acad Sci USA*. 2002; **99**: 10567–10570.
129）Park IK, He Y, Lin F, et al. Differential gene expression profiling of adult murine hematopoietic stem cells. *Blood*. 2002; **99**: 488–498.
130）Morrison SJ, Prowse KR, Ho P, et al. Telomerase activity in hematopoietic cells is associated with self-renewal potential. *Immunity*. 1996; **5**: 207–216.
131）García-Gómez I, Elvira G, Zapata AG, et al. Mesenchymal stem cells: biological properties and clinical applications. *Expert Opin Biol Ther*. 2010; **10**: 1453–1468.
132）Phinney DG, Prockop DJ. Concise review: mesenchymal stem/multipotent stromal cells: the state of transdifferentiation and modes of tissue repair-current views. *Stem cells*. 2007; **25**: 2896–2902.
133）Caplan AI. Review: mesenchymal stem cells: cell-based reconstructive therapy in orthopedics. *Tissue Eng*. 2005; **11**: 1198–1211.
134）Rehman J, Traktuev D, Li J, et al. Secretion of angiogenic and antiapoptotic factors by human adipose stromal cells. *Circulation*. 2004; **109**: 1292–1298.
135）Marfia G, Navone SE, Di Vito C. et al. Mesenchymal stem cells: potential for therapy and treatment of chronic non-healing skin wounds. *Organogenesis*. 2015; **11**: 183–206.
136）Rani S, Ryan AE, Griffin MD, et al. Mesenchymal stem cell-derived extracelluar vesicles: toward cell-free therapeutic applications. *Mol Ther*. 2015; **23**: 812–823.
137）Keshtkar S, Azarpira N, Ghahremani MH. Mesenchymal stem cell-derived extracellular vesicles: novel frontiers in regenerative medicine. *Stem Cell Res Ther*. 2018; **9**: 63.
138）Raposo G, Stoorvogel W. Extracellular vesicles: exosomes, microvesicles, and friends. *J Cell Biol*. 2013; **200**: 373–383.
139）Konala VB, Mamidi MK, Bhonde R, et al. The current landscape of the mesenchymal stromal secretome: a new paradigm for cell-free regeneration. *Cytotherapy*. 2016; **18**: 13–24.
140）Yang Y, Hong Y, Cho E, et al. Extracellular vesicles as a platform for membrane-associated therapeutic protein delivery. *J Extracell Vesicles*. 2018; **7**: 1440131.
141）Keshtkar S, Azarpira N, Ghahremani MH. Mesenchymal stem cell-derived extracellular vesicles: novel frontiers in regenerative medicine. *Stem Cell Res Ther*. 2018; **9**: 63.
142）Bian S, Zhang L, Duan L, et al. Extracellular vesicles derived from human bone marrow mesenchymal stem cells promote angiogenesis in a rat myocardial infarction model. *J Mol Med* (*Berl*). 2014; **92**: 387–397.
143）Wang N, Chen C, Yang D, et al. Mesenchymal stem cells-derived extracellular vesicles, via miR-210, improve infarcted cardiac function by promotion of angiogenesis. *Biochim Biophys Acta*. 2017; **1863**: 2085–2092.
144）Yu B, Gong M, Wang Y, et al. Cardiomyocyte protection by GATA-4 gene engineered mesenchymal stem cells partially mediated by translocation of miR-221 in microvesicles. *PLoS One*. 2013; **8**: e73304.
145）Teng X, Chen L, Chen W, et al. Mesenchymal stem cell-derived exosomes improve the microenvironment of infarcted myocardium contributing to angiogenesis and anti-inflammation. *Cell Physiol Biochem*. 2015; **37**: 2415–2424.
146）Yu B, Kim HW, Gong M, et al. Exosomes secreted from GATA-4 overexpressing mesenchymal stem cells

serve as a reservoir of anti-apoptotic microRNAs for cardioprotection. *Int J Cardiol*. 2015; **182**: 349–360.
147）Lai RC, Arslan F, Lee MM, et al. Exosome secreted by MSC reduces myocardial ischemia/reperfusion injury. *Stem Cell Res*. 2010; **4**: 214–222.
148）Arslan F, Lai RC, Smeets MB, et al. Mesenchymal stem cell-derived exosomes increase ATP levels, decrease oxidative stress and activate P13K/Akt pathway to enhance myocardial viability and prevent adverse remodeling after myocardial ischemia/reperfusion injury. *Stem Cell Res*. 2013; **10**: 301–312.
149）Xin H, Katakowski M, Wang F, et al. MicroRNA cluster miR-17-92 cluster in exosomes enhance neuroplasticity and functional recovery after stroke in rats. *Stroke*. 2017; **48**: 747–753.
150）Xin H, Li Y, Cui Y, et al. Systemic administration of exosomes released from mesenchymal stromal cells promote functional recovery and neurovascular plasticity after stroke in rats. *J Cereb Blood Flow Metab*. 2013; **33**: 1711–1715.
151）Ophelders DR, Wolfs TG, Jellema RK, et al. Mesenchymal stromal cell-derived extracellular vesicles protect the fetal brain after hypoxia-ischemia. *Stem Cells Transl Med*. 2016; **5**: 754–763.
152）Zhang Y, Chopp M, Meng Y, et al. Effect of exosomes derived from mutipluripotent mesenchymal stromal cells on functional recovery and neurovascular plasticity un rats after traumatic brain injury. *J Neurosurg*. 2015; **122**: 856–867.
153）Tan CY, Lai RC, Wong W, et al. Mesenchymal stem cell-derived exosomes promote hapatic regeneration in drug-induced liver injury models. *Stem Cell Res Ther*. 2014; **5**: 76.
154）Lou G, Yang Y, Liu F, et al. MiR-122 modification enhances the therapeutic efficacy of adipose tissue-derived mesenchymal stem cells against liver fibrosis. *J Cell Mol Med*. 2017; **21**: 2963–2973.
155）Haga H, Yan IK, Takahashi K, et al. Tumour cell-derived extracellular vesicles interact with mesenchymal stem cells to modulate the microenvironment and enhance cholangiocarcinoma growth. *J Extracell Vesicles*. 2015; **4**: 24900.
156）Yan Y, Jiang W, Tan Y, et al. hucMSC exosome-derived GPX1 is required for the recovery of hepatic oxidant injury. *Mol Ther*. 2017; **25**: 465–479.
157）Zou X, Gu D, Xing X, et al. Human mesenchymal stromal cell-derived extracellular vesicles alleviate renal ischemic reperfusion injury and enhance angiogenesis in rats. *Am J Transl Res*. 2016; **8**: 4289–4299.
158）Lin KC, Yip HK, Shao PL, et al. Combination of adipose-derived mesenchymal stem cells (ADMSC) and ADMSC-derived exosomes for protecting kidney from acute ischemia-reperfusion injury. *Int J Cardiol*. 2016; **216**: 173–185.
159）Gatti S, Bruno S, Deregibus MC, et al. Microvesicles derived human adult mesenchymal stem cells protect against ischaemia-reperfusion-induced acute and chronic kidney injury. *Nephrol Dial Transplant*. 2011; **26**: 1474–1483.
160）Zou X, Zhang G, Cheng Z, et al. Microvesicles derived from human Wharton's Jelly mesenchymal stromal cells ameliorate renal ischemia-reperfusion injury in rats by suppressing CX3CL1. *Stem Cell Res Ther*. 2014; **5**: 40.
161）Zhang G, Zou X, Miao S, et al. The anti-oxidative role of micro-vesicles derived from Wharton-Jelly mesenchymal stromal cells through NOX2/gp91 (phox) suppression in alleviating renal ischemia-reperfusion injury in rats. *PLoS One*. 2014; **9**: e92129.
162）GQ Ju, Cheng J, Zhong L, et al. Microvesicles derived from human umbilical cord mesenchymal stem cells facilitate tubular epithelial cell differentiation and growth via hepatocyte growth factor induction. *PloS One*. 2015; **10**: e0121534.
163）小坂展慶，落合孝広．がんの悪性化におけるエクソソームの役割とエクソソームを標的としたがん診断・治療の展望．*Drug Delivery System*. 2014; **29**: 125–133.
164）Wang J, Zheng Y, Zhao M. Exosomal-based cancer therapy: implication for targeting cancer stem cells. *Front Pharmacol*. 2016; **7**: 533.
165）Gilligan KE, Dwyer RM. Engineering exosomes for cancer therapy. *Int J Mol Sci*. 2017; **18.pii**: E1122.
166）Avanzini MA, Bernardo ME, Cometa AM, et al. Generation of mesenchymal stroma cells in the presence of platelet lysate: a phenotypic and functional comparison of umbilical cord blood- and bone marrow-derived progenitors. *Haematologica*. 2009; **94**: 1649–1660.
167）Alikarami F, Vari F, Amirizadeh N, et al. The immunosuppressive activity of amniotic mesenchymal stem cells on T lymphocytes. *Avicenna J Med Biotechnol*. 2015; **7**: 90–96.
168）Le Blanc K, Tammik L, Sundberg B, et al. Mesenchymal stem cells inhibit and stimulate mixed lymphocyte cultures and mitogenic responses independently of the major histocompatibility complex. *Scand J Immunol*. 2003; **57**: 11–20.
169）Bacigalupo A, Valle M, Podestá M, et al. T-cell suppression mediated by mesenchymal stem cells is deficient in patients with severe aplastic anemia. *Exp Hematol*. 2005; **33**: 819–827.
170）Groh ME, Maitra B, Szekely E, et al. Human mesenchymal stem cells require monocyte-mediated activation to suppress alloreactive T cells. *Exp Hematol*. 2005; **33**: 928–934.
171）Asari S, Itakura S, Ferreri K, et al. Mesenchymal stem cells suppress B-cells terminal differentiation. *Exp Hematol*. 2009; **37**: 604–615.
172）Spaggiari GM, Capobianco A, Abdelrazik H, et al. Mesenchymal stem cells inhibit natural killer-cell proliferation, cytotoxicity, and cytokine production: role of indoleamine 2,3-dioxygenase and prostaglandin E2.

Blood. 2008; **111**: 1327–1333.
173）Leto Barone AA, Khalifian S, Lee WP, et al. Immunomodulatory effects of adipose-derived stem cells: fact or fiction? *Biomed Res Int*. 2013; 383685.
174）Gonzalez-Rey E, Gonzalez MA, Varela N, et al. Human adipose-derived mesenchymal stem cells reduce inflammatory and T cell responses and induced regulatory T cells in vivo in rheumatoid arthritis. *Ann Rheum Dis*. 2010; **69**: 241–248.
175）Zappia E, Casazza S, Pedemonte E, et al. Mesenchymal stem cells ameliorate experimental autoimmune encephalomyelitis inducing T-cell anergy. *Blood*. 2005; **106**: 1755–1761.
176）Yoo KH, Jang IK, Lee MW, et al. Comparison of immunomodulatory properties of mesenchymal stem cells derived from adult human tissues. *Cell Immunol*. 2009; **259**: 150–156.
177）Chan JL, Tang KC, Patel AP, et al. Antigen-presenting property of mesenchymal stem cells occurs during a narrow window at low levels of interferon-gamma. *Blood*. 2006; **107**: 4817–4824.
178）Krampera M, Cosmi L, Angeli R, et al. Role for interferon-γ in the immunomodulatiry activity of human bone mzrrow mesenchymal stem cells. *Stem cells*. 2006; **24**: 386–398.
179）Munn DH, Zhou M, Attwood JT, et al. Prevention of allogeneic fetal rejection by tryptophan catabolism. *Science*. 1998; **281**: 1191–1193.
180）Le Blank K, Frassoni F, Ball T, et al. Mesenchymal stem cells for treatment of steroid-resistant, severe, acute graft-versus-host disease: a phase II study. *Lancet*. 2008; **371**: 1579–1586.
181）Franceschetti T, De Bari C. The potential role of adult stem cells in the management of the rheumatic diseases. *Ther Adv Musculoskelet Dis*. 2017; **9**: 165–179.
182）Grégoire C, Lechanteur C, Briquet A, et al. Review article: mesenchymal stromal cell therapy for inflammatory bowel diseases. *Aliment Pharmacol Ther*. 2017; **45**: 205–221.
183）Perin EC, Dohmann HF, Borojevic R, et al. Transendocardial autologous bone marrow cell transplantation for severe, chronic ischemic heart failure. *Circulation*. 2003; **107**: 2294–2302.
184）Perin EC, Silva GV, Hennry TD, et al. A randomized study of transendocardial injection of autologous bone marrow mononuclear cells and cell function analysis in ischemic heart failure (FOCUS-HF). *Am heart J*. 2011; **161**: 1078–1087.
185）Tse HF, Thambar S, Kwong YL, et al. Prospective randomized trial of direct endomyocardial implantation of bone marrow cells for treatment of severe coronary artery disease (PROTECT-LAD trial). *Eur Heart J*. 2007; **28**: 2998–3005.
186）van Ramshorst J, Bax JJ, Beeres SL, et al. Intramyocardial bone marrow cell injection for chronic myocardial ischemia: a randomized control trial. *JAMA*. 2009; **301**: 1997–2004.
187）Tongers J, Losordo DW, Landmesser U. Stem and progenitor cell-based therapy in ischemic heart disease; promise, uncertainties, and challenges. *Eur Heart J*. 2011; **32**: 1197–1206.
188）Gnecchi M, Danieli P, Cervio E. Mesenchymal stem cells therapy for heart disease. *Vascul Pharm*. 2012; **57**: 48–55.
189）Perin EC, Sanz-Ruiz R, Sánchez PL, et al. Adipose-derived regenerative cells in patients with ischemic cardiomyopathy: The PRECISE trial. *Am Heart J*. 2014; **168**: 88–95.
190）Planat-Benard V, Menard C, Andre M, et al. Spontaneous cardiomyocyte differentiation from adipose tissue stroma cells. *Circ Res*. 2004; **94**: 223–229.
191）Suzuki E, Fujita D, Takahashi M, et al. Adipose tissue-derived stem cells as a therapeutic tool for cardiovascular disease. *World J Cardiol*. 2015; **7**: 454–465.
192）Egashira Y, Sugitani S, Suzuki Y, et al. The conditioned medium of murine and human adipose-derived stem cells exerts neuroprotective effects against experimental stroke model. *Brain Res*. 2012; **1461**: 87–95.
193）Planat-Benard V, Silvestre JS, Cousin B, et al. Plasticity of human adipose lineage cells toward endothelial cells: physiological and therapeutic perspectives. *Circulation*. 2004; **109**: 656–663.
194）Miranville A, Heeschen C, Sengenes C, et al. Improvement of postnatal neovascularization by human adipose tissue-derived stem cells. *Circulation*. 2004; **110**: 349–355.
195）Kirana S, Stratmann B, Prante C, et al. Autologous stem cell thrapy in the treatment of limb ischaemia induced chronic tissue ulcers of diabetic foot patients. *Int J Clin Pract*. 2012; **66**: 384–393.
196）Duscher D, Barrera J, Wong VW, et al. Stem cells in wound healing: the future of regenerative medicine? A mini-review. *Gerontology*. 2016; **62**: 216–225.
197）Nakagami H, Maeda K, Morishita R, et al. Novel autologous cell therapy in ischemic limb disease through growth factor secretion by cultured adipose-derived cells. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*. 2005; **25**: 2542–2547.
198）He J, Cai Y, Luo LM, et al. Hypoxic adipose mesenchymal stem cells derived conditioned medium protects myocardial infarct in rat. *Eur Rev Med Pharmacol Sci*. 2015; **19**: 4397–4406.
199）Hubner G, Brauchle M, Smola H, et al. Differentiation regulation of pro-inflammatory cytokines during wound healing in normal and glucocorticoid-treated mice. *Cytokine*. 1996; **8**: 548–556.
200）Hubner G, Werner S. Serum growth factor and proinflammatory cytokines are potent inducers of activation expression in cultured fibroblasts and keratinocytes. *Exp Cell Res*. 1996; **228**: 106–113.
201）Fujimoto M, Nakano M, Terabe F, et al. The influence of excessive IL-6 production in vivo on the development and function of FOXP3+ regulatory T cells. *J*

Immunol. 2011; **186**: 32–40.
202）Lee JY, Jeong HJ, Kim MK, et al. Bone marrow-derived mesenchymal stem cells affect immunologic profiling of interleukin-17-secreting cells in a chemical burn mouse model. *Korean J Ophthalmol*. 2014; **28**: 246–256.
203）Leung G, Wang A, Fernando M, et al. Bone marrow-derived alternatively activated macrophages reduced colitis without promoting fibrosis: Participation of IL-10. *Am J Physiol Gastrointest liver Physiol*. 2013; **304**: G781–G792.
204）Peranteau WH, Zhang L, Muvarak N, et al. IL-10 overexpression decreases inflammatory mediators and promotes regenerative healing in adult model of scar formation. *J Invest dermatol*. 2008; **128**: 1852–1860.
205）King A, Balaji S, Le LD, et al. Regenerative Wound healing; The role of interleukin-10. *Adv Wound Care (New Rochelle)*. 2014; **3**: 315–323.
206）Lacraz S, Nicod L, Galve-de Rochemonteix B, et al. Suppression of metalloproteinase biosynthesis in human alveolar macrophages by interleukin-4. *J Clin Invest*. 1992; **90**: 382–388.
207）Salmon-Ehr V, Ramont L, Godeau, et al. Implication of interleukin-4 in wound healing. *Lab Invest*. 2000; **80**: 1337–1343.
208）Bevan D, Gherardi E, Fan TP, et al. Diverse and potent activities of HGF/SF in skin wound repair. *J Pathol*. 2004; **203**: 831–838.
209）Marikovsky M, Breuing K, Liu PY, et al. Appearance of heparin-binding EGF-like growth factor in wound fluid as a response to injury. *Proc Natl Acad Sci USA*. 1993; **90**: 3889–3893.
210）Abraham JA, Whang JL, Tumolo A, et al. Human basic fibroblast growth factor: nucleotide sequence and genomic organization. *EMBO J*. 1986; **5**: 2523–2528.
211）Eriksson A, Siegbahn A, Westermark B, et al. PDGFα- and β-receptors activate unique and common signal transduction pathways. *EMBO J*. 1992; **11**: 543–550.
212）Rappolee DA, Mark D, Banda MJ, et al. Wound macrophages express TGF-αand other growth factors in vizo: analysis by mRNA phenotyping. *Science*. 1988; **241**: 708–712.
213）Madlener M, Mauch C, Conca W, et al. Regulation of the expression of stromelysin-2 by growth factors in keratinocytes: implications for normal and impaired wound healing. *Biochem L*. 1996; **320**: 659–664.
214）Peters EM, Liotiri S, Bodo E, et al. Probing the effects of stress mediators on the human hair follicle: substance P holds central position. *Am J Pathol*. 2007; **171**: 1872–1886.
215）Wu Z, Tang Y, Fang H, et al. Decellularized scaffolds containing hyaluronic acid and EGF for promoting the recovery of skin wounds. *J Mater Sci Mater Med*. 2015; **26**: 5322.
216）Gainza G, Bonafonte DC, Moreno B, et al. The topical administration of rhEGF-located nanostructured lipid carriers (rhEGF-NLC) improves healing in a porcine full-thickness excisional wound model. *J Control Release*. 2015; **197**: 41–47.
217）Norouzi M, Shabani I, Ahvas HH, et al. PLGA/gelatin hybrid nanofibrous scaffolds encapsulating EGF for skin regeneration. *J Biomed Mater Res Part A*. 2015; **103**: 2225–2235.
218）Hassan WU, Greiser U, Wang W. Role of adipose-derived stem cells in wound healing. *Wound Repair Regen*. 2014; **22**: 313–325.
219）Nie C, Yang D, Xu J, et al. Locally administered adipose-derived stem cells accelerate wound healing through differentiation and vasculogenesis. *Cell Transplant*. 2011; **20**: 205–216.
220）Menke NB, Ward KR, Witten TM, et al. Impaired wound healing. *Clin Dermatol*. 2007; **25**: 19–25.
221）爲政大幾，阿部正敏，中西健史ら．創傷・熱傷ガイドライン委員会報告―3：糖尿病性潰瘍・壊疽ガイドライン．日皮会誌．2012; **122**: 281–319.
222）Kuo YR, Wang CT, Cheng JT, et al. Adiposed-derived stem cells accelerate diabetic wound healing through the induction of autocrine and paracrine effects. *Cell Transplant*. 2016; **25**: 71–81.
223）Lu D, Chen B, Liang Z, et al. Comparison of bone marrow mesenchymal stem cells with bone marrow-derived mononuclear cells for treatment of diabetic critical limb ischemia and foot ulcer: a double-blind, randomized, controlled trial. *Diabetes Res Clin Pract*. 20210; **92**: 26–36.
224）Condé-Green A, Marano AA, Lee ES, et al. Fat grafting and adipose-derived regenerative cells in burn wound healing and scarring: a systematic review of the literature. *Plast Recounstr Surg*. 2016; **137**: 302–312.
225）Negenborn VL, Groen JW, Smit JM, et al. The use of autologous fat grafting for treatment of scar tissue and scar-related conditions: a systematic review. *Plast Surg Nurs*. 2016; **36**: 131–143.
226）Schmitt S, Safferling K, Westphal K, et al. Stathmin regulates keratinocyte proliferation and migration during cutaneous regeneration. *PLoS ONE*. 2013; **8**: e75075.
227）Du L, Lv R, Yang X, et al. Hypoxic conditioned medium of placenta-derived mesenchymal stem cells protects against scar formation. *Life Sci*. 2016; **149**: 51–57.
228）Goldring MB, Birkhead J, Sandell LJ, et al. Interleukin 1 suppresser expression of cartilage-specific types II and IX collagens and increased type I and III collagens in human chondrocytes. *J Clin Invest*. 1988; **82**: 2026–2037.
229）Tetlow LC, Adlam DJ, Woolley DE, et al. Matrix metalloproteinase and proinflammatory cytokine production by chondrocytes of human osteoarthritic cartilage: associations with degenerative changes. *Arthritis Rheum*. 2001; **44**: 585–594.
230）Manferdini C, Maumus M, Gabusi E, et al. Lack of anti-inflammatory and anti-catabolic effects on basal in-

flamed osteoarthritic chondrocytes or synoviocytes by adipose stem cell-conditioned medium. *Osteoarthritis Cartilage*. 2015; **23**: 2045–2057.

231）Platas J, Guillen MI, Perez Del Caz MD, et al. Paracrine effects of human adipose-derived mesenchymal stem cells in inflammatory stress-induced senescence features of osteoarthritic chondrocytes. *Aging (Albany NY)*. 2016; **8**: 1703–1717.

232）Ichiseki T, Shimasaki M, Ueda Y, et al. Intraarticular-injected mesenchymal stem cells stimulate anti-inflammatory molecules and inhibit pain related protein and chondrolytic enzymes in a monoiodoacetate-induced rat arthritis model. *Int J Mol Sci*. 2018; **19**: 203.

233）Doss F, Menard J, Hauschild M, et al. Elevated IL-6 levels in synovial fluid of osteoarthritis patients stem from plasma cells. *Scand J Rheumatol*. 2007; **36**: 136–139.

234）de Oliveira CM, Sakata RK, Issy AM, et al. Cytokines and pain. *Rev Bras Anestesiol*. 2011; **61**: 255–259, 260–265, 137–142.

235）Leung L, Cahill CM. TNF-alpha and neuropathic pain-a review. *J Neuroinflammation*. 2010; **7**: 27.

236）Matsuno H, Yudoh K, Katayama R, et al. The role of TNF-alpha in the pathogenesis of inflammation and joint destruction in rheumatoid arthritis (RA): a study using a human RA/SCID mouse chimera. *Rheumatology*. 2002; **41**: 329–337.

237）Schaible HG. The role of TNF-alpha as pain mediator. *Z Rheumatol*. 2010; **69**: 237–239.

238）Chapman V, Markides H, Sagar DR, et al. Thrapeutic benefit for late, but not early, passage mesenchymal stem cells on pain behavious in an animal model of osteoarthlitis. *Stem Cells Int*. 2017; 2905104.

239）Mardones R, Jofré CM, Tobar L, et al. Mesenchymal stem cell therapy in the treatment of hip osteoarthritis. *J Hip Preserv Surg*. 2017; **4**: 159–163.

240）Ghannman S, Bouffi C, Djouad F, et al. Immunosuppression by mesenchymal stem cells: mechanisms and clinical applications. *Stem Cell Res Ther*. 2010; **1**: 2.

241）Centeno C, Markle J, Dodson E, et al. Treatment of lumbar degenerative disc disease-associated radicular pain with culture-expanded autologous mesenchymal stem cells: a pilot study on safety and efficacy. *J Transl Med*. 2017; **15**: 197.

242）Baron R. Mechanism of disease: neuropathic pain – a clinical perspective. *Nat Cli Pract Neurol*. 2006; **2**: 95–106.

243）Siniscalco D. Transplantation of human mesenchymal stem cells in the study of neuropathic pain. *Methods Mol Biol*. 2010; **617**: 337–345.

244）Yousefifard M, Nasirinezhad F, Shardi Manaheji H, et al. Human bone marrow-derived and umbilical cord-derived mesenchymal stem cells for alleviating neuropathic pain in a spinal cord injury model. *Stem Cell Res Ther*. 2016; **7**: 36.

245）Cama KB, Santos DS, Evangelista AF, et al. Conditioned medium of bone marrow-derived mesenchymal stroma cells as a therapeutic approach to neuropathic pain: a preclinical evaluation. *Stem Cells Int*. 2018; 8179013.

246）Won CH, Park GH, Wu X, et al. The basic mechanism of hair growth stimulation by adipose-derived stem cells and their secretory factors. *Curr Stem Cell Res Ther*. 2017; **12**: 535–543.

247）Botchkareva NV, Ahluwalia G, Shander D. Apoptosis in the hair follicle. *J Invest Dermatol*. 2006; **126**: 258–264.

248）Dong L, Hao H, Xia L, et al. Treatment of MSCs with Wnt1a-conditioned medium activates DP cells and promotes follicle regrowth. *Sci Rep*. 2014; **4**: 5432.

249）Fukuoka H, Suga H. Hair regeneration treatment using adipose-derived stem cell conditioned medium: follow-up with trichograms. *Eplasy*. 2015; **15**: e10.

250）Fukuoka H, Narita K, Suga H. Hair regeneration therapy: application of adipose-derived stem cells. *Curr Stem Cell Res Ther*. 2017; **12**: 531–534.

251）Park BS, Kim WS, Choi JS, et al. Hair growth stimulated by conditioned medium of adipose-derived stem cells is enhanced by hypoxia: evidence of increased growth factor secretion. *Biomed Res*. 2010; **31**: 27–34.

252）Ramdasi S, Tiwari SK. Human mesenchymal stem cell-derived conditioned media for hair regeneration applications. *J Stem Cells*. 2016; **11**: 201–211.

253）Shin H, Won CH, Chung WK, et al. Up-to-date clinical trials of hair regeneration using conditioned media of adipose-derived stem cells in male and female pattern hair loss. *Curr Stem Cell Res Ther*. 2017; **12**: 524–530.

254）Sotodian B, Maibach HI. Noninvastive test methods for epidermal barrier function. *Clin Dermatol*. 2012; **30**: 301–310.

255）Hahn HJ, Jung HJ, Schrammek-Drusions MC, et al. Instrumental evaluation of anti-aging effects of cosmetic formulations containing palmitoyl peptides, Silybum marianum seed oil, vitamin E and other functional ingredients on aged human skin. *Exp Ther Med*. 2016; **12**: 1171–1176.

256）Bai P, Phuak K, Hardt T, et al. Glycation alters collagen fibrils organization. *Connect Tissue Res*. 1992; **28**: 1–12.

257）Gautieri A, Redaelli A, Buehler MJ, et al. Age- and diabetes-related nonenzymztic crosslinks in collagen fibrils: candidate amini acids involved in advanced glycation end-products. *Matrix Biol*. 2014; **34**: 89–95.

258）Waller JM, Maibach HI. Age and skin structure and function, a quantitative approach (II): protein, glycosaminoglycan, water, and lipid content and structure. *Skin Res Technol*. **12**: 145–154.

259）Kaya G, Saurat JH. Dermatoporosis: a chronic cutaneous insufficiency/fagility syndorome. Clinicopathological features, mechanisms, prevention and potential trreatments. *Dermatology*. 2007; **215**: 284–294.

260）Makrantonaki E, Zouboulis CC. Molecular mechanisms of skin aging: state of the art. *Ann NY Acad Sci*.

2007; **1119**: 40–50.
261）Zouboulis CC, Makrantonaki E. Clinical aspects and molecular diagnostics of skin aging. *Clin Dermatol*. 2011; **29**: 3–14.
262）Tsatsou F, Trakatelli M, Patsatsi A, et al. Extrinsic aging: UV-mediated skin carcinogenesis. *Dermatoendocrinol*. 2012; **4**: 285–297.
263）Panich U, Sittithumcharee G, Rathviboon N, et al. Ultraviolet radiation-induced skin aging: The role of DNA damage and oxidative stress in epidermal stem cell damage mediated skin aging. *Stem Cell Int*. 2016; 7370642.
264）Wenk J, Brenneisen P, Meewes C, et al. UV-induced oxidative stress and photoaging. *Curr Probl in Dermatol*. 2001; **29**: 83–94.
265）Zouboulis CC, Boschnakow A. Chronological aging and photoaging of the human sebaceous gland. *Clin Exp Dermatol*. 2001; **26**: 600–607.
266）Naylor EC, Watson RE, Sherratt MJ. Molecular aspects of skin ageing. *Maturitas*. 2011; **69**: 249–256.
267）López-Otín C, Blasco MA, Partrige L, et al. The hallmarks of aging. *Cell*. 2013; **153**: 1194–1217.
268）Matsuta M, Kunimoto M, Kosegawa G, et al. Electron microscopic study of the colloid-like substance in solar elastosis. *J Dermatol*. 1989; **16**: 191–195.
269）Liu Z, Hu GD, Luo XB, et al. Potential of bone marrow mesenchymal stem cells in rejuvenation of the aged skin of rats. *Biomed Rep*. 2017; **6**: 279–284.
270）Jeong JH, Fan Y, You GY, et al. Improvement of photoaged skin wrinkles with cultured human fibroblasts and adipose-derived stem cells: a comparative study. *J Plast Reconstr Aesthet Surg*. 2015; **68**: 372–381.
271）Kim WS, Park BS, Sung JH. Protective role of adipose-derived stem cells and their soluble factors in photoaging. *Arch Dermatol Res*. 2009; **301**: 329–336.
272）Kim WS, Park SH, Ahn SJ, et al. Whitening effect of adipose-derived stem cells: a critical role of TGF-beta1. *Biol Pharm Bull*. 2008; **31**: 606–610.
273）Sohn SJ, Yu JM. Lee EY, et al. Anti-aging properties of conditioned media of epidermal progenitor cells derived from mesenchymal stem cells. *Dermatol Ther (Heidelb)*. 2018; **8**: 229–244.
274）Chai L, Bai L, Li L, et al. Biological functions of lung cancer cells are suppressed in co-culture with mesenchymal stem cells isolated from umbilical cord. *Exp Ther Med*. 2018; **15**: 1076–1080.
275）Fritz V, Jorgensen C. Mesenchymal stem cells: an emerging tool for cancer targeting and thrapy. *Curr Stem Cell Res Ther*. 2008; **3**: 32–42.
276）Khakoo AY, Pati S, Anderson SA, et al. Human mesenchymal stem cells exert potent antitumorigenic effects in a model of Kaposi's sarcoma. *J Exp Med*. 2006; **203**: 1235–1247.
277）Wang H, Wang J, Shi X, et al. Genetically engineered bone marrow-derived mesenchymal stem cells co-expressing IFN-γ and IL-10 inhibit hepatocellular carcinoma by modulating MARK pathway. *J BUON*. 2017; **22**: 1517–1524.
278）Junttila MR, de Sauvage FJ. Influence of tumour microenvironment heterogeneity on therapeutic response. *Nature*. 2013; **501**: 346–354.
279）Papaccio F, Paino F, Regad T, et al. Concise review: Cancer cells, cancer stem cells, and mesenchymal stem cells: Influence in cancer development. *Stem Cells Transl Med*. 2017; **6**: 2115–2125.
280）Studeny M, Marini FC, Dembinski JL, et al. Mesenchymal stem cells: potential precursors for tumor stroma and targeted-delivery vehicles for anticancer agents. *J Natl Cancer Inst*. 2004; **96**: 1595–1603.
281）Karnoub AE, Dash AB, Vo AP, et al. Mesenchymal stem cells within tumor stroma promote breast cancer metastasis. *Nature*. 2007; **449**: 557–563.
282）Razmkhsh M, Mansourabadi Z, Mohtasebi MS, et al. Cancer and normal adipose-derived mesenchymal stem cells (ASCs): do they have differential effects on tumor and immune cells? *Cell Biol Int*. 2018; **42**: 334–343.
283）Tirino V, Desiderio V, Paino F, et al. Human primary bone sarcomas contain CD133+ cancer stem cells displaying high tumourigenicity in vivo. *FASEB J*. 2011; **25**: 2022–2030.
284）Hanahan D, Weinberg RA. Hallmark of cancer: The next generation. *Cell*. 2011; **144**: 646–674.
285）Brabletz T, Jung A, Spaderna S, et al. Opinion: migrating cancer stem cells-an integrated concept of malignant tumour progression. *Nat Rev Cancer*. 2005; **5**: 744–749.
286）Singh SK, Hawkins C, Clarke ID, et al. Identification of human brain tumour initiating cells. *Nature*. 2004; **432**: 396–401.
287）阿部成宏，三浦雅彦．癌幹細胞に関する最近の知見とその概念に基づいた癌治療戦略．放腫会誌．2009; **21**: 1–11.
288）McLean K, Gong Y, Choi Y, et al. Human ovarian carcinoma-associated mesenchymal stem cells regulate cancer stem cells and tumourigenesis via altered BMP production. *J Clin Invest*. 2011; **121**: 3206–3219.
289）Cuiffo BG, Campagne A, Bell GW, et al. MSC-regulated microRNAs converge on the transcription factor FOXP2 and promote breast cancer metastasis. *Cell Stem Cell*. 2014; **15**: 762–774.
290）Tsai KS, Yang SH, Lei YP, et al. Mesenchymal stem cells promote formation of colorectal tumors in mice. *Gastroenterology*. 2011; **141**: 1046–1056.
291）Klopp AH, Spaeth EL, Dembinski JL, et al. Tumour irradiation increases the recruitment of circulating mesenchymal stem cells into the tumour microenviroment. *Cancer Res*. 2007; **67**: 11687–11695.
292）Haga H, Yan IK, Takahashi K, et al. Extracellular vesicles from bone marrow-derived mesenchymal stem cells improve survival from lethal hapatic failure in mice. *Stem Cells Transl Med*. 2017; **6**: 1262–1272.