

脂肪組織由来間葉系幹細胞を利用した細胞療法—現状と展望—

中山 享之 加藤 栄史

間葉系幹細胞 (MSC) は、骨芽細胞、脂肪細胞、筋細胞、軟骨細胞など、間葉系に属する細胞への分化能を有し免疫抑制作用も併せ持つことから再生医療や治療抵抗性免疫疾患に対する臨床応用が期待されている。MSC は、種々の組織から樹立できるが、なかでも脂肪組織は、大量の MSC を含むとともに、そこより樹立した MSC は増殖が速く細胞活性も高いため有望な細胞ソースと考えられている。脂肪組織由来 MSC を利用した基礎研究、前臨床試験は、血行再建、心筋再生、軟部組織修復、尿失禁、抗炎症、免疫療法 (組織片対宿主病、腎障害、肝障害、膠原病など)、造血支持療法などの分野で進められており有望な結果が報告されている。また脂肪組織の中には、多能性幹細胞 (Muse : Multilineage-differentiating stress-enduring) が他の組織よりも豊富にあることが判明し注目を集めている。Muse 細胞は、その表面形質から MSC 中に混在していると考えられる。Muse 細胞は、ES 細胞と比べ腫瘍形成能は低いと考えられており、いわゆる山中遺伝子の導入によって効率的に iPS 細胞に変化する。そのため Muse 細胞における研究の進展が期待されている。

キーワード : 脂肪組織由来間葉系幹細胞, 細胞療法, 再生医療, 免疫抑制療法

はじめに

間葉系幹細胞 (MSC ; mesenchymal stromal/stem cell) は、骨芽細胞、脂肪細胞、筋細胞、軟骨細胞など、間葉系に属する細胞への分化能をもつとされる細胞であり再生医療への応用が期待されている。また免疫抑制作用を有することも判明し治療抵抗性の免疫疾患に対する細胞療法剤として有望視されている。MSC の研究は、骨髄から樹立したものを中心に行われてきたが、最近になり種々の組織 (臍帯血、胎盤、脂肪組織等) から樹立できることが分かってきた。なかでも脂肪組織は、大量の MSC を含むとともに、そこより樹立した MSC は増殖が速いため注目を集めている。脂肪組織は、少し前まで単なるエネルギー貯蔵庫と考えられていたが、さまざまな生理活性物質を産生、放出する内分泌器官であることや、また多能性幹細胞が存在することが近年報告され興味深い組織である。脂肪組織や脂肪組織由来 MSC (ASC ; adipose-derived MSC) を利用した研究報告は、急速に増加しているが、発展の速さのためか包括的な review は少ないのが現状である。そこで本稿では、1. ASC の局在および樹立方法、2. ASC の利点と特徴、3. ASC の基礎的研究成果および臨床応用の実際、4. ASC に混在する多能性幹細胞 MUSE について概説したい。

1. ASC の局在および樹立方法

脂肪組織は、その体積のほとんどを脂肪細胞で占められているがその間隙には血管内皮細胞やペリサイト (血管周皮細胞)、マクロファージ、間葉系幹細胞などが含まれている (Fig. 1)。これらの細胞群 (SVF ; stromal vascular fraction) は、採取した脂肪組織をコラゲナーゼ処理し遠心することにより分離できる。分離した細胞群を培養していくと他の細胞は、死滅するため ASC を樹立することができる (Fig. 2)。

また SVF は、米国 Cytosol 社の自動分離濃縮装置 (Celution[®]) を利用して採取することができる¹⁾。瘦身目的の皮下脂肪吸引術のように脂肪を吸引しながら特殊な遠心分離により目的とする細胞を選別する。こうして採取した細胞群は、MSC のほかに血管内皮細胞やペリサイトなども含んでいる。そのため Cytosol 社は、細胞群を adipose-derived stem and regenerative cells (ADRCs) と称しており再生に有利であるとしている。

2. ASC の利点と特徴

骨髄中に含まれる MSC (BMSC ; bone marrow-derived MSC) の数は総有核細胞数の 0.001~0.01% と非常に低い割合とされている²⁾。また、確定的ではないが、加齢とともに採取した MSC の増殖スピードが遅くなるとの報告もあり³⁾、骨髄からでは治療に必要な量の

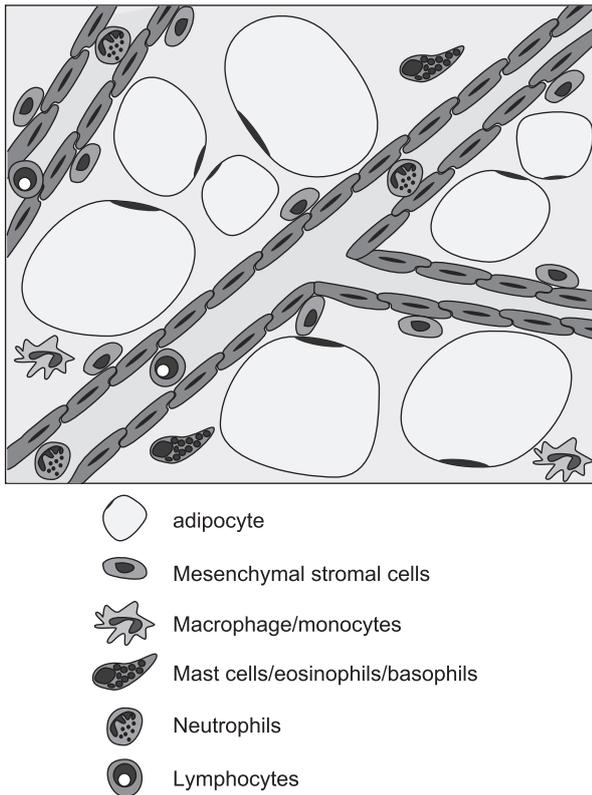


Fig. 1 Localization of MSCs in adipose tissue.

Adipose tissue contains various kinds of cells such as blood cells, endothelial cells and smooth muscle cells in addition to adipocytes. Adipocytes occupy more than 90% of adipose tissue by volume, but no more than 20-30% by number of cells. Adipose tissue is also rich in microvasculature where it adjoins with MSCs.

MSC 樹立が困難となる可能性がある。脂肪組織 1 グラムから約 5×10^3 個の ASC が採取できるとされ、これは同じ量の骨髄組織より 500 倍も多い²⁾。しかも増殖スピードは、BMSC よりも早いので比較的容易に必要な量を確保できる。我々の経験では、数グラムの脂肪組織から $10^6 \sim 10^7$ 個レベルの ASC を数週間で樹立するのは比較的たやすい。これは、皮下脂肪組織がアクセス良好なことから自家の細胞を使った療法を考えるうえで大きな利点である。

瘦身目的の皮下脂肪吸引術が、世界中で行われており、MSC は、抗原性が低いことが報告されていることから⁴⁾安全性が担保された第三者の脂肪組織を臨床利用することが出来ると考えれば、潜在的に大量の細胞ソースが存在していることになる。

ASC の形態は、線維芽細胞様であり (Fig.2) 他組織から樹立された MSC と相違はない。しかしながら表面形質や遺伝子発現においては相違が認められる。例えば BMSC は、細胞表面の CD73, CD90, および CD105 が陽性で、CD14, CD31, CD34, CD45 は陰性とされるが、ASC は、CD34 などが陽性であると報告されて

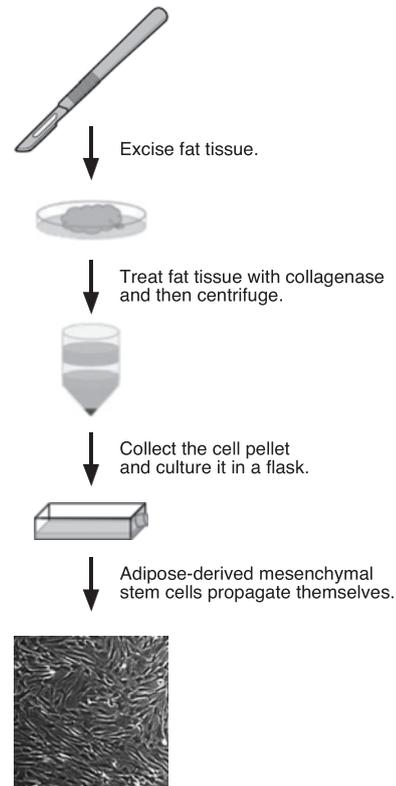


Fig. 2 Schematic presentation of the procedure to establish MSCs from adipose tissue.

Adipose-derived MSCs can be established by a simple method. Subcutaneous or visceral adipose tissue was minced and treated with type I collagenase. The infranatant was centrifuged at low speed and the cellular pellet was plated in a flask. Cells propagate themselves rapidly, exhibiting a neuronal-like morphology.

いる⁵⁾。ASC は、毛細血管の近傍に存在することが明らかとなっており⁶⁾、ペリサイトも CD34 が陽性であるため ASC はペリサイト様形質を有すると判断されている。さらに ASC と BMSC における遺伝子発現の差異を Microarray など解析した報告もいくつかある⁷⁾⁸⁾。それらによれば、部分的に異なるようだが、その生理学的な意義は明らかとなっていない。

3. ASC を用いた前臨床研究ならびに基礎的研究成果

3-1 心血管領域

ヒト ASC は、in vitro で血管内皮に分化しヌードマウス下肢虚血モデルに投与すると血行が改善することができることが確認されているため⁹⁾¹⁰⁾、臨床応用への期待が高まっている。しかしながら ASC の血管内皮細胞分化効率、あまり高くはないため豊富な HGF, VEGF, CXCL12 (SDF-1) などの血管新生因子分泌¹¹⁾¹²⁾の寄与が大きいであろうことを示唆する報告もある¹³⁾。複数の血管新生因子は、相補的、相乗的に働き¹⁴⁾、また投与さ

Table 1 Clinical Trials using ASCs/ARDCs in Cardiovascular Disease

Clinical Trials, gov identifier	Location (country)	Condition	ASCs/ARDCs	Route of administration	Status
NCT01556022	Minneapolis Heart Institute (USA)	Myocardial Ischemia	ADRCs	Intramyocardial	Recruiting
NCT01211028	University Hospital of Toulouse (France)	leg ischemia	ASCs	Intramuscular	Recruiting
NCT01502501	Ageless Regenerative Institute (Mexico)	Non-ischemic congestive heart failure	ADRCs	Intramyocardial and Intravenous	Recruiting
NCT00426868	Texas Heart Institute (USA)	Ischemic heart disease	ADRCs	Intramyocardial	Active, not recruiting
NCT01449032	Rigshospitalet University Hospital (Denmark)	Ischemic heart disease	ASCs	Intramyocardial	Recruiting
NCT01216995	Erasmus University Medical Centrum (Netherlands)	Acute myocardial Infarction	ADRCs	Intracoronary	Not yet recruiting
NCT01663376	Pusan National University Hospital (South Korea)	Leg ischemia	ASCs	Intramuscular	Completed

ASCs, adipose-derived mesenchymal stromal cells; ADRCs, adipose-derived stem and regenerative cells.

れた ASC の大半は、主に血管周囲に存在し¹⁵⁾安定発現体として機能することから血管新生因子ではなく細胞自体を投与することも有益と考えられる¹⁶⁾。また ASC は、in vitro で心筋細胞へ分化させることができることも報告されている¹⁷⁾。培養細胞シート貼付¹⁸⁾や心筋内注入¹⁹⁾、経冠動脈注入²⁰⁾にてげっ歯類心筋梗塞モデルへ投与することにより心機能の改善が認められる。そのため複数の前臨床試験が進行中である (Table 1)。

3-2 形成外科領域

疾病、外傷や手術による軟部組織の欠損は、外観上明らかとなるため患者に苦痛をもたらす。そのため組織修復の1つとして脂肪細胞の輸注が以前より施行されていたが、脂肪細胞の低い定着率が問題であった²¹⁾。最近になり脂肪組織と ASC を同時に投与することにより高い定着率が得られることが判明してきた。これは、ASC が分化することに加え血管新生を促すためであろうと考えられている。東京大学医学部附属病院形成外科・美容外科教室の吉村浩太郎医学博士らは、顔面の脂肪萎縮にたいして ASC を併用した脂肪細胞移植 (CAL ; cell-assisted lipotransfer) を行っている。3人の患者に投与したところ大きな合併症はなく修復の程度も良好であった²²⁾。同医学博士らは、美容目的の豊胸術もしくは乳房切除後の再建にも CAL を適用しており良好な成績を収めている。合併症は、ほとんどなく患者の満足度も高かったと報告されている²³⁾。現在、鳥取大学でも ARDCs を用いた乳房再建の臨床試験を実施中である²⁴⁾。世界的には、米国 Cytori 社がスポンサーとなって ARDCs を用いた臨床試験 (登録番号 : NCT 00616135) がヨーロッパで終了しており、中間解析結果が報告された²⁵⁾。それによれば患者ならびに医師の満足度は、それぞれ 82%、73% にのほり良好であった。またブラジルでは脂肪萎縮に対する臨床試験 (登録番号 : NCT00715546) が、韓国では顔面半側萎縮症 (Parry-

Romberg syndrome) に対する臨床試験 (登録番号 : NCT 01309061) が施行、終了となっている。他にも乳がんに対する放射線療法後に ARDCs を局所投与して有効であったとの報告がある²⁶⁾。

3-3 整形外科領域

ASC が、骨、軟骨、筋肉に分化することは以前より判明しており、最近ではそのメカニズムも解明されつつある²⁷⁾。そのため遺伝子導入やヒドロキシアパタイトなどの支持体を用いた骨、軟骨分化誘導研究 (現時点では動物実験レベルである) が、盛んに行われている²⁸⁾。ヒトで施行中の臨床試験は、変形性関節症に対し関節腔内に ASC を輸注するものが2つある (Table 2)。また ASC のもつ免疫抑制効果を期待して、治療抵抗性の関節リウマチ患者に全身投与するという臨床試験も行われている (Table 2)。他にケースレポートであるが、頭部外傷による骨欠損に対し ASC とフィブリン糊を欠損部に投与し整復に有効であった報告がある²⁹⁾。

3-4 腎・泌尿器領域

ASC は、急性腎障害に対する保護作用も有することが基礎研究として報告されている。葉酸や抗がん剤の一種であるシスプラチン投与によってラットに急性腎障害を発生させ腎皮質領域に直接 ASC を投与したところ腎障害が改善されたばかりかその後におこる線維化も抑制された³⁰⁾³¹⁾。

ASC は、尿失禁にたいする細胞療法剤としても有効であるようである。ラットの pelvic nerve を損傷させ、その後 ASC を局所投与したところ尿失禁の程度を示すデータが改善された。組織学的に検討した結果、投与した ASC は、平滑筋の表面マーカーを発現していた³²⁾³³⁾。名古屋大学医学部泌尿器科講座の山本徳則医学博士らは、前立腺摘出術後の尿失禁に悩む患者2例に自己の ASC を局所投与し有効であった pilot study の結果をふまえ、臨床試験を計画中である³⁴⁾。

Table 2 Clinical Trials using ASCs/ARDCs in Orthopaedics

Clinical Trials, gov identifier	Location (country)	Condition	ASCs/ARDCs	Route of administration	Status
NCT01585857	University Hospital, Montpellier (France)	Osteoarthritis	ASCs	Intra-articular	Recruiting
NCT01663116	Hospital de la Princesa (Spain)	Rheumatoid arthritis aggravated	ASCs*	Intravenous	Active, not recruiting
NCT01643681	Korea University Anam Hospital (South Korea)	Lumbar intervertebral disc degeneration	ASCs	Intervertebral disc	Recruiting

ASCs, adipose-derived mesenchymal stromal cells; ASCs*, allogenic ASCs; ARDCs, adipose-derived stem and regenerative cells.

Table 3 Clinical Trials using ASCs/ARDCs in Gastroenterology

Clinical Trials, gov identifier	Location (country)	Condition	ASCs/ARDCs	Route of administration	Status
NCT01440699	Yeonsei Medical Center (South Korea)	Crohn's fistula	ASCs*	Intralesional	Recruiting
NCT01314092	Seoul Asan Hospital (South Korea)	Crohn's fistula	ASCs	Intralesional	Recruiting
NCT01541579	N/A sponsored by Cellerix Inc.	Crohn's perianal fistula	ASCs*	Intralesional	Not yet open
NCT01548092	Hospital Universitario La Paz (Spain)	Crohn's recto-vaginal fistula	ADRCs	Intralesional	Recruiting

ASCs, adipose-derived mesenchymal stromal cells; ASCs*, allogenic ASCs; ARDCs, adipose-derived stem and regenerative cells; N/A, not available.

3-5 血液疾患領域

BMSCは、骨髄微小環境を構築するソースとなるため造血支持能力があることが以前より知られていた³⁵⁾。そのため幹細胞移植時や化学療法施行後にBMSCを輸注することにより微小環境の再構築が促進され、血液学的回復が早まることが予想される³⁶⁾。しかしながらBMSCは、悪性血液疾患を有する患者は、化学療法のため骨髄が疲弊しておりそよりBMSCを採取することは実際的ではなく、悪性細胞の混入も懸念される。このような観点から我々は、ASCに注目しその造血支持能力について検討した。その結果、マウスおよびヒトASCは、BMSCの代替となるだけでなく、BMSCよりも優れた造血支持能力を有することが明らかとなった³⁷⁾³⁸⁾。同様の結果は、フランスのグループにより確認されている³⁹⁾。以上の基礎的研究結果をふまえて、我々は造血幹細胞移植時にASCを併用する臨床試験を計画中である。

本年の5月に米国Osiris社が、カナダにて小児におけるステロイド抵抗性急性移植片対宿主病(GVHD)に対する治療薬として、ヒトBMSC製剤(Prochymal[®])の販売承認を取得した⁴⁰⁾。ASCのGVHDに対する効果は、骨髄由来のものと同等であることを示す基礎的研究成果があり⁴¹⁾、実際に治療抵抗性のGVHD症例に投与したところ完全寛解に近い効果をあげたとの報告もある⁴²⁾。しかしながらGVHDに対する細胞療法剤としては、Prochymal[®]が先行しておりASCの臨床応用における可能性は、現時点では不明である。

3-6 消化器疾患領域

ASCは、上述したように組織修復作用を有する。その効果を利用してクローン病による瘻孔形成修復を目的とした臨床試験がいくつか進行中である(Table 3)。ASCのもつ免疫抑制作用を用いて炎症性腸疾患自体をコントロールしようとする基礎研究も行われている。デキストラン硫酸ナトリウムやトリニトロベンゼンスルホン酸惹起による炎症性腸疾患マウスモデルにヒトASCを投与したところ体重減少、下痢、炎症の軽減がみとめられ、その結果として死亡率の改善が得られたとの報告がある⁴³⁾~⁴⁵⁾。今後、ヒトでの臨床試験が期待される。

肝障害に対するASCの効果も基礎研究では確認されている。コンカナバリンAやCCL₄により肝障害を発生させたげっ歯類に、ASCを投与すると血液生化学的、病理学的な改善のみならず生存率の向上につながることを報告されている⁴⁶⁾。またASCを肝細胞に分化可能なことは、報告されており⁴⁷⁾、実際にASCから分化させた肝細胞をヌードマウスに投与したところ正常に機能したとのことである⁴⁸⁾。

4. ASCに混在する多能性幹細胞 MUSE

東北大学細胞組織学分野の出澤真理医学博士らは、成人の皮膚、骨髄、脂肪組織の中に、さまざまな細胞になる能力を持つ多能性幹細胞があることを見いだした。発見の経緯から Multilineage-differentiating Stress Enduring (Muse) cell と名付けている⁴⁹⁾。MUSEは、間葉系マーカーであるCD105と多能性マーカーである

SSEA (stage-specific embryonic antigen)-3 を用いて分離できることからわかるように MSC 分画中に混在する。MSC は、同じ中胚葉系の骨、軟骨、脂肪ばかりでなく内胚葉系の神経細胞や肝細胞に分化できることが報告されている。また肝硬変や心筋梗塞患者に MSC を投与するとある程度の組織修復が行われるということも判明している。これらの現象は、MSC 中に存在した Muse によって説明出来る可能性がある。実際、マウスの損傷した皮膚や筋肉、肝臓に投与すると組織特異的な分化が認められている。マウス精巣に移植すると、ES 細胞では 8 週間後に腫瘍が形成されたが、Muse 細胞は半年たっても腫瘍化しなかった。そのため腫瘍形成能は、低いと考えられている。つまり再生医療の実現に近づく成果として注目される。しかしながら Muse 細胞にも欠点があり、それは増殖能が低いことである。

異なるヒト組織（骨髄、皮膚、脂肪）由来の Muse 細胞間の比較を行なったところ、脂肪組織が含有率やクラスター形成能が高く、有望なソースである可能性が示されている。

iPS (induced Pluripotent Stem cell) 細胞は、ヒトの線維芽細胞に山中因子として知られる Oct3/4, Sox2, Klf4 および c-Myc を導入することにより得られる⁵⁰⁾。出澤医学博士らは、ヒト線維芽細胞を Muse 細胞とそれ以外の分画に分け山中因子を導入したところ Muse 細胞は、iPS 細胞に変化した非 Muse 細胞分画からは iPS 細胞は得られなかった⁵¹⁾。すでに ASC から iPS 細胞が樹立されやすいことは、報告されており⁵²⁾、脂肪組織に Muse 細胞が多く存在することを考え合わせれば納得のいく発見と言えよう。

Muse 細胞の発見により再生医療研究がますます進歩することを期待したい。

おわりに

前臨床試験結果からみると ASC が、再生や免疫抑制療法に今後一定の役割を果たすことは間違いなさそうである。しかしながら自己のものが良いのか、第三者のもので代替できるのか、もしその場合には薬剤として流通するのか、それとも公的なバンクから払い出されるのか等は、これから輸血細胞療法にかかわる者が、国の指針等を考慮に入れながら慎重に解決していかなければならない問題であると思われる。

文 献

- 1) Cytori 社ホームページ：TECHNOLOGY. <http://www.cytori.com/home.aspx>. (2012 年 11 月現在).
- 2) Ohgushi H, Caplan AI: Stem cell technology and bioceramics: from cell to gene engineering. *J Biomed Mater Res*, 48: 913—927, 1999.

- 3) Mareschi K, Ferrero I, Rustichelli D, et al: Expansion of mesenchymal stem cells isolated from pediatric and adult donor bone marrow. *J Cell Biochem*, 97: 744—754, 2006.
- 4) Di Nicola M, Carlo-Stella C, Magni M, et al: Human bone marrow stromal cells suppress T-lymphocyte proliferation induced by cellular or nonspecific mitogenic stimuli. *Blood*, 99: 3838—3843, 2002.
- 5) Zannettino AC, Paton S, Arthur A, et al: Multipotential human adipose-derived stromal stem cells exhibit a perivascular phenotype in vitro and in vivo. *J Cell Physiol*, 214: 413—421, 2008.
- 6) Traktuev DO, Merfeld-Clauss S, Li J, et al: A population of multipotent CD 34-positive adipose stromal cells share pericyte and mesenchymal surface markers, reside in a periendothelial location, and stabilize endothelial networks. *Circ Res*, 102: 77—85, 2008.
- 7) Lee RH, Kim B, Choi I, et al: Characterization and expression analysis of mesenchymal stem cells from human bone marrow and adipose tissue. *Cell Physiol Biochem*, 14: 311—324, 2004.
- 8) Wagner W, Wein F, Seckinger A, et al: Comparative characteristics of mesenchymal stem cells from human bone marrow, adipose tissue, and umbilical cord blood. *Exp Hematol*, 33: 1402—1416, 2005.
- 9) Planat-Benard V, Silvestre JS, Cousin B, et al: Plasticity of human adipose lineage cells toward endothelial cells: physiological and therapeutic perspectives. *Circulation*, 109: 656—663, 2004.
- 10) Miranville A, Heeschen C, Sengenès C, et al: Improvement of postnatal neovascularization by human adipose tissue-derived stem cells. *Circulation*, 110: 349—355, 2004.
- 11) Rehman J, Traktuev D, Li J, et al: Secretion of angiogenic and antiapoptotic factors by human adipose stromal cells. *Circulation*, 109: 1292—1298, 2004.
- 12) Kondo K, Shintani S, Shibata R, et al: Implantation of adipose-derived regenerative cells enhances ischemia-induced angiogenesis. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*, 29: 61—66, 2009.
- 13) Nakagami H, Maeda K, Morishita R, et al: Novel autologous cell therapy in ischemic limb disease through growth factor secretion by cultured adipose tissue-derived stromal cells. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*, 25: 2542—2547, 2005.
- 14) Nakayama T, Yao L, Tosato G: Mast cell-derived angiopoietin-1 plays a critical role in the growth of plasma cell tumors. *J Clin Invest*, 114: 1317—1325, 2004.

- 15) Bhang SH, Cho SW, Lim JM, et al: Locally delivered growth factor enhances the angiogenic efficacy of adipose-derived stromal cells transplanted to ischemic limbs. *Stem Cells*, 27: 1976—1986, 2009.
- 16) Sorrell JM, Baber MA, Caplan AI: Influence of adult mesenchymal stem cells on in vitro vascular formation. *Tissue Eng Part A*, 15: 1751—1761, 2009.
- 17) Planat-Benard V, Menard C, Andre M, et al: Spontaneous cardiomyocyte differentiation from adipose tissue stroma cells. *Circ Res*, 94: 223—229, 2004.
- 18) Miyahara Y, Nagaya N, Kataoka M, et al: Monolayered mesenchymal stem cells repair scarred myocardium after myocardial infarction. *Nat Med*, 12: 459—465, 2006.
- 19) Cai L, Johnstone BH, Cook TG, et al: IFATS collection: Human adipose tissue-derived stem cells induce angiogenesis and nerve sprouting following myocardial infarction, in conjunction with potent preservation of cardiac function. *Stem Cells*, 27: 230—237, 2009.
- 20) Valina C, Pinkernell K, Song YH, et al: Intracoronary administration of autologous adipose tissue-derived stem cells improves left ventricular function, perfusion, and remodeling after acute myocardial infarction. *Eur Heart J*, 28: 2667—2677, 2007.
- 21) Coleman SR: Structural fat grafts: the ideal filler? *Clin Plast Surg*, 28: 111—119, 2001.
- 22) Yoshimura K, Sato K, Aoi N, et al: Cell-assisted lipotransfer for facial lipoatrophy: efficacy of clinical use of adipose-derived stem cells. *Dermatol Surg*, 34: 1178—1185, 2008.
- 23) Yoshimura K, Sato K, Aoi N, et al: Cell-assisted lipotransfer for cosmetic breast augmentation: supportive use of adipose-derived stem/stromal cells. *Aesthetic Plast Surg*, 32: 48—55, 2008.
- 24) 鳥取大学ホームページ：乳腺外科。 http://www2.hosp.med.tottori-u.ac.jp/medical-approach/breast_reconstruction.html。(2012年11月現在)。
- 25) San Antonio Breast Cancer Symposium (2009): Posters session。 <http://www.posters2view.com/sabcs09/viewp.php?nu=4123>。(2012年11月現在)。
- 26) Rigotti G, Marchi A, Galie M, et al: Clinical treatment of radiotherapy tissue damage by lipoaspirate transplant: a healing process mediated by adipose-derived adult stem cells. *Plast Reconstr Surg*, 119: 1409—1422, 2007.
- 27) Liu TM, Martina M, Hutmacher DW, et al: Identification of common pathways mediating differentiation of bone marrow- and adipose tissue-derived human mesenchymal stem cells into three mesenchymal lineages. *Stem Cells*, 25: 750—760, 2007.
- 28) Guilak F, Estes BT, Diekman BO, et al: 2010 Nicolas Andry Award: Multipotent adult stem cells from adipose tissue for musculoskeletal tissue engineering. *Clin Orthop Relat Res*, 468: 2530—2540, 2010.
- 29) Lendeckel S, Jodicke A, Christophis P, et al: Autologous stem cells (adipose) and fibrin glue used to treat widespread traumatic calvarial defects: case report. *J Craniomaxillofac Surg*, 32: 370—373, 2004.
- 30) Katsuno T, Ozaki T, Saka Y, et al: Low serum cultured adipose tissue-derived stromal cells ameliorate acute kidney injury in rats. *Cell Transplant*, Epub ahead of print, 2012.
- 31) Kim JH, Park DJ, Yun JC, et al: Human adipose tissue-derived mesenchymal stem cells protect kidneys from cisplatin nephrotoxicity in rats. *Am J Physiol Renal Physiol*, 302: F1141—1150, 2012.
- 32) Watanabe T, Maruyama S, Yamamoto T, et al: Increased urethral resistance by periurethral injection of low serum cultured adipose-derived mesenchymal stromal cells in rats. *Int J Urol*, 18: 659—666, 2011.
- 33) Lin G, Wang G, Banie L, et al: Treatment of stress urinary incontinence with adipose tissue-derived stem cells. *Cytotherapy*, 12: 88—95, 2010.
- 34) 名古屋大学ホームページ：泌尿器科学講座。 <http://www.med.nagoya-u.ac.jp/uro08/concern/lecture.html>。(2012年11月現在)。
- 35) Issaad C, Croisille L, Katz A, et al: A murine stromal cell line allows the proliferation of very primitive human CD34+/CD38- progenitor cells in long-term cultures and semisolid assays. *Blood*, 81: 2916—2924, 1993.
- 36) Muguruma Y, Yahata T, Miyatake H, et al: Reconstitution of the functional human hematopoietic microenvironment derived from human mesenchymal stem cells in the murine bone marrow compartment. *Blood*, 107: 1878—1887, 2006.
- 37) Nakao N, Nakayama T, Yahata T, et al: Adipose tissue-derived mesenchymal stem cells facilitate hematopoiesis in vitro and in vivo. Advantages over bone marrow-derived mesenchymal stem cells. *Am J Pathol*, 177: 547—554, 2010.
- 38) Nishiwaki S, Nakayama T, Saito S, et al: Efficacy and safety of human adipose tissue-derived mesenchymal stem cells for supporting hematopoiesis. *Int J Hematol*, 96: 295—300, 2012.
- 39) De Toni F, Poglio S, Youcef AB, et al: Human adipose-derived stromal cells efficiently support hematopoiesis in vitro and in vivo: a key step for therapeutic studies. *Stem Cells Dev*, 20: 2127—2138, 2011.

- 40) Osiris 社ホームページ : clinical trials ; GVHD. <http://www.osiristx.com/>. (2012年11月現在).
- 41) Yanez R, Lamana ML, Garcia-Castro J, et al: Adipose tissue-derived mesenchymal stem cells have in vivo immunosuppressive properties applicable for the control of the graft-versus-host disease. *Stem Cells*, 24: 2582—2591, 2006.
- 42) Fang B, Song Y, Lin Q, et al: Human adipose tissue-derived mesenchymal stromal cells as salvage therapy for treatment of severe refractory acute graft-vs-host disease in two children. *Pediatr Transplant*, 11: 814—817, 2007.
- 43) Gonzalez MA, Gonzalez-Rey E, Rico L, et al: Adipose-derived mesenchymal stem cells alleviate experimental colitis by inhibiting inflammatory and autoimmune responses. *Gastroenterology*, 136: 978—989, 2009.
- 44) Gonzalez-Rey E, Anderson P, Gonzalez MA, et al: Human adult stem cells derived from adipose tissue protect against experimental colitis and sepsis. *Gut*, 58: 929—939, 2009.
- 45) Anderson P, Souza-Moreira L, Morell M, et al: Adipose-derived mesenchymal stromal cells induce immunomodulatory macrophages which protect from experimental colitis and sepsis. *Gut*, Epub ahead of print, 2012.
- 46) Banas A, Teratani T, Yamamoto Y, et al: IFATS collection: in vivo therapeutic potential of human adipose tissue mesenchymal stem cells after transplantation into mice with liver injury. *Stem Cells*, 26: 2705—2712, 2008.
- 47) Seo MJ, Suh SY, Bae YC, et al: Differentiation of human adipose stromal cells into hepatic lineage in vitro and in vivo. *Biochem Biophys Res Commun*, 328: 258—264, 2005.
- 48) Banas A, Teratani T, Yamamoto Y, et al: Rapid hepatic fate specification of adipose-derived stem cells and their therapeutic potential for liver failure. *J Gastroenterol Hepatol*, 24: 70—77, 2009.
- 49) Kuroda Y, Kitada M, Wakao S, et al: Unique multipotent cells in adult human mesenchymal cell populations. *Proc Natl Acad Sci U S A*, 107: 8639—8643, 2010.
- 50) Takahashi K, Tanabe K, Ohnuki M, et al: Induction of pluripotent stem cells from adult human fibroblasts by defined factors. *Cell*, 131: 861—872, 2007.
- 51) Wakao S, Kitada M, Kuroda Y, et al: Multilineage-differentiating stress-enduring (Muse) cells are a primary source of induced pluripotent stem cells in human fibroblasts. *Proc Natl Acad Sci U S A*, 108: 9875—9880, 2011.
- 52) Sun N, Panetta NJ, Gupta DM, et al: Feeder-free derivation of induced pluripotent stem cells from adult human adipose stem cells. *Proc Natl Acad Sci U S A*, 106: 15720—15725, 2009.

CELL THERAPY USING ADIPOSE-DERIVED MESENCHYMAL STROMAL CELLS: CURRENT STATUS AND PERSPECTIVES

Takayuki Nakayama and Hidefumi Kato

Department of Transfusion Medicine, Aichi Medical University

Keywords:

adipose-derived mesenchymal stromal cell, cell therapy, regenerative medicine, immunosuppressive therapy