

## 脂肪幹細胞を用いた再生医療：美容皮膚科への応用

吉村浩太郎\*

**要旨：**脂肪組織は10年の寿命をもつ脂肪細胞の間を毛細血管が密に走り、その血管周囲に組織のターンオーバーを司る前駆細胞（間質血管細胞，脂肪幹細胞）が存在する。この細胞は間葉系を中心に多分化能をもち、骨髄由来間葉系幹細胞と酷似していることが分かり、再生医療の新たな細胞源として注目されている。脂肪幹細胞は脂肪細胞と血管の前駆細胞として、顔面変性疾患（深在性エリテマトーデスや強皮症など）や美容目的の脂肪移植に補助的に利用されている（Cell-Assisted Lipotransfer：CAL）のをはじめ、放射線障害（潰瘍）、難治性潰瘍、虚血性疾患、瘢痕など線維性疾患をはじめ、血管新生効果を通して広い用途が期待されている。脂肪や血管に分化するのみならず、その微小環境により数多くのサイトカイン（アディポカイン）を分泌することによっても多くの機能を発揮する。脂肪組織は大量に採取できるため、安全で現実的な組織幹細胞として、その有効利用が期待されている。

**Key Words：**脂肪吸引，脂肪由来幹細胞，ロンバーグ病，強皮症，エリテマトーデス

### はじめに

多くの臓器に、それぞれの組織のターンオーバーを司る前駆細胞だけでなく、非常時の修復などを司るマスター幹細胞が存在することが分かり、再生医療の細胞源として注目されている。従来から利用されている骨髄由来の幹細胞に加えて、近年では脂肪組織由来幹細胞（adipose-derived stem cell：以下ASC）の有用性が評価されてきている。美容皮膚科領域では、その脂肪移植などの投与方法を通して、血行改善，組織予備能（創傷治癒能）の改善，組織増大などの効果が得られるため、皮膚の若返り，たるみの改善，顔面変性疾患の美容的改善，放射線潰瘍などの難治性潰瘍の治療などをはじめ、今後多くの展開が期待されている。

### 脂肪組織—最近の知見

脂肪組織はエネルギーの貯蔵庫であるとともに、体内最大の内分泌器官として多くのアディポカインの分泌を司る。脂肪組織は、その体積の9割以上を脂肪細胞が占めるが、細胞数で見ると脂肪細胞はわずか2割程度しかなく、脂肪間質細胞、血管内皮細胞、血管壁細胞、線維芽細胞、さらに脂肪組織内に存在する血球由来細胞（レジデントマクロファージ，リンパ球）など数多くの細胞が存在する（図1,2）<sup>1-3)</sup>。近年、この脂肪間質細胞（間質血管細胞stromal-vascular cell，脂肪間質細胞adipose stromal cell）には多分化能をもつ細胞が多く含まれていることが指摘され<sup>4)</sup>、脂肪由来幹細胞（ASC）とも呼ばれるようになった<sup>5)</sup>。ASCは骨髄由来間葉系幹細胞や皮膚線維芽細胞と形態的に酷似しているが、CD34陽性率が高い特徴をもつ。毛細血管では、まるで血管周細胞の

\*東京大学形成外科

[連絡先] 吉村浩太郎：東京大学形成外科（〒113-8655 東京都文京区本郷7-3-1）

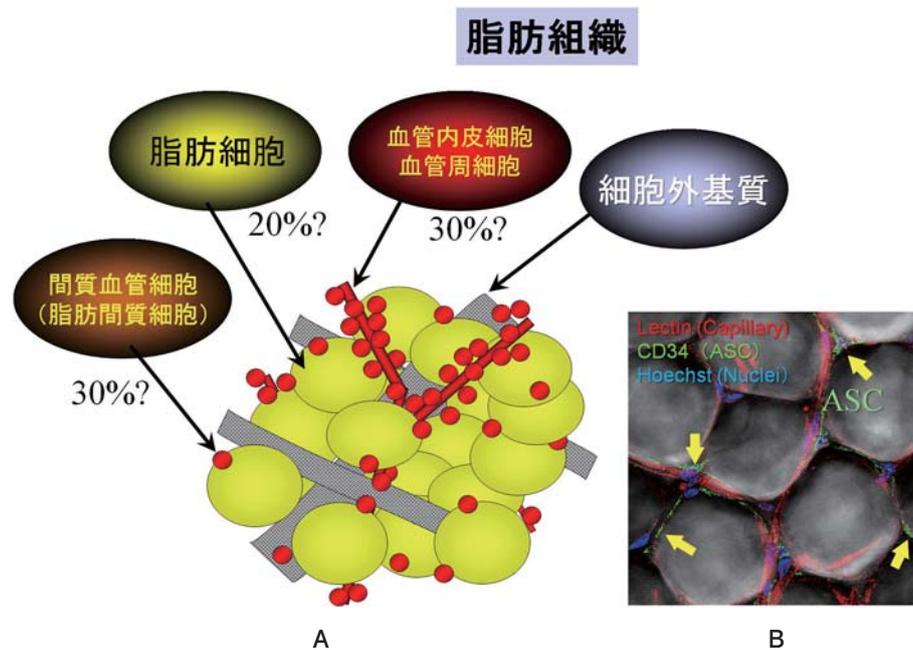


図1 ヒト正常脂肪組織の構造

- A：ヒト脂肪組織の模式図。脂肪細胞は体積の90%以上を占めるが細胞数では20%程度と思われる。血管の周囲に脂肪間質細胞(ASC)が存在している。
- B：ヒト脂肪組織の Whole mount 染色像。CD34 [脂肪間質細胞(ASC)：緑色]，lectin [血管：赤色] およびヘキスト [核：青色]。ヒト脂肪組織には脂肪細胞以外の細胞も数多く存在している。脂肪細胞の間に毛細血管が走行しており，毛細血管はすべての脂肪細胞に接触している。脂肪細胞間，毛細血管の周囲に CD34 陽性の ASC (黄矢印) と思われる細胞が存在する。

ように血管内皮を取り囲むように存在し，大きな血管では血管平滑筋のすぐ外側に散在している。脂肪組織は大量に (> 500 ml) 採取することが可能であるため，骨髄に代わる新たな成人間葉系幹細胞源として注目されるようになった。

脂肪細胞は直径 100  $\mu\text{m}$  超と表皮の厚さよりも大きく，細胞内のほとんどが脂肪滴で占められている。すべての脂肪細胞は密に網状に走行する毛細血管と直接接して栄養されており(図2)，組織酸素分圧は正常時で 50~60 mmHg であり，意外にも身体の臓器のなかで最も酸素分圧が高い組織である(図3)。脂肪組織は非常にゆっくりとターンオーバーしており，脂肪細胞の寿命は正常時は約 10 年である<sup>9)</sup>。毛細血管に接して存在している脂肪幹細胞が分裂・分化して次の世代の脂肪細胞として置換するとともに，血管のターンオーバーも同様に ASC が司ると考えられている<sup>2)</sup>。最近，

動脈の血管壁(平滑筋のすぐ外側)に血管新生にかかわる幹細胞の存在が報告されたが，この細胞は ASC と同一の細胞であると思われる<sup>7,8)</sup>。この細胞は，生理的には脂肪細胞だけでなく血管の前駆細胞と考えられており(図2)，その臨床応用の範囲は多岐にわたると考えられる。吸引脂肪組織そのものが，もしくはそこから採取した細胞が，創傷治癒，血管新生など広範囲の臨床分野において有用であれば，その医学的意義は非常に大きいと思われる。

脂肪組織は阻血に弱く，3時間の阻血で組織の激しいリモデリングが誘導される<sup>9)</sup>。脂肪細胞が最も阻血に弱く，つぎが血管内皮細胞で，ASCは阻血に最も強く，強い低酸素下でも3日間は生存可能である。脂肪細胞の一部はアポトーシスもしくは壊死を起こし，阻血に強い ASC が分裂・増殖するとともに分化して，必要な組織の再生を司

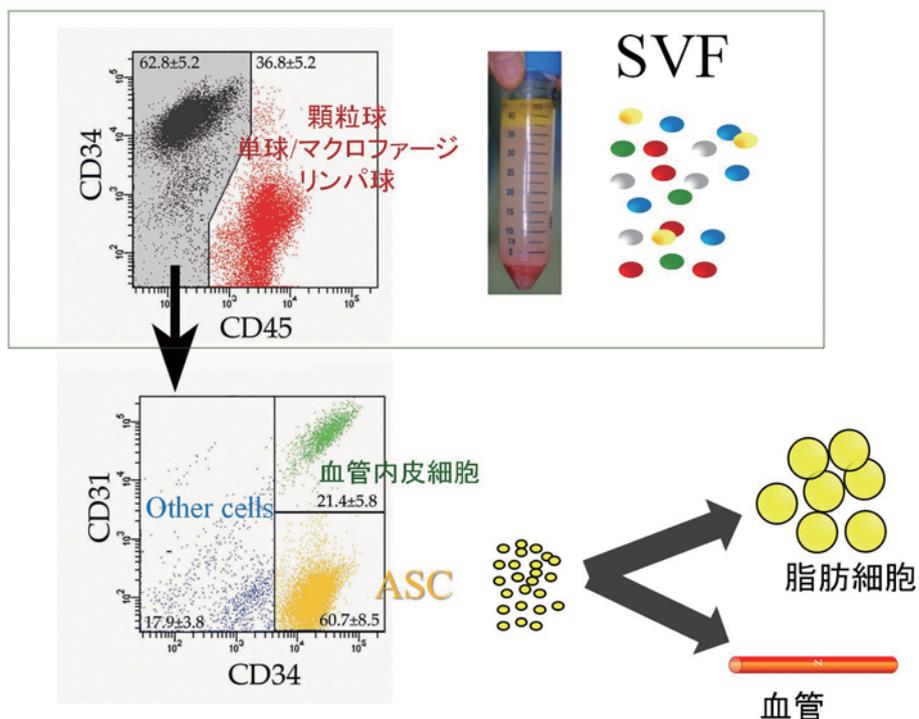


図2 吸引脂肪組織から採取される細胞群と脂肪由来幹細胞

脂肪組織を処理することにより回収される細胞群を、間質血管細胞群 (SVF) と呼ぶ。SVF は不均一な細胞群で、脂肪細胞以外の脂肪組織由来の細胞群、および一部に血液由来細胞 (循環している白血球や脂肪組織に存在するレジデントマクロファージやリンパ球) が含まれている。脂肪組織特有の組織前駆細胞として機能する脂肪間質細胞 (ASC) のなかには、多分化能をもつ細胞 (脂肪由来幹細胞) が含まれている。吸引脂肪から採取される SVF は、脂肪由来細胞 (CD45 -) と末梢血由来細胞 (CD45 +) から成る。末梢血由来細胞の割合は術中の出血量に左右される。CD31, CD34, CD45 の発現により、SVF を 4 種類に分類できる。脂肪組織由来細胞 (CD45 -) の大半は CD34 + であり、CD34 + 細胞は ASC (CD31 -) と血管内皮細胞 (CD31 +) に分けることができる。脂肪組織由来細胞のうち、成熟脂肪細胞は処理過程で破壊もしくは廃棄されるため、SVF には含まれない。ASC は脂肪細胞や血管構成細胞に分化すると考えられている。

る (図3)。この際に毛細血管の一部も代謝、置換される<sup>2)</sup>。脂肪組織の遊離移植を行った場合は、移植床組織の損傷により bFGF が放出されるとともに、出血に伴う血小板活性化や炎症細胞浸潤により多数の増殖因子や遊走因子が分泌されるとともに、移植脂肪組織は一定の期間、阻血状態に置かれるため、脂肪細胞や毛細血管の壊死と並行して ASC の活性化に始まる再生変化 (脂肪新生、血管新生) が惹起され、組織リモデリングがゆっくりと起こると考えられる (図4)<sup>2)</sup>。移植脂肪組織の脂肪細胞はほとんどが壊死し、微小環境の条件がよければ ASC に由来する次世代の脂肪細胞

に置換されるが、このプロセスは移植後の 1 ~ 2 ヶ月の間にゆっくりと進行する。このターンオーバーがどの程度正常に行われるかが臨床結果 (残存組織量) を決める。阻血の程度や時間により、再生の程度 (線維化や萎縮) が決まる。放射線治療後の場合には組織内の ASC の密度が小さいために、こうしたリモデリングが阻害されることになる。

#### 脂肪移植による顔面変性疾患の治療

顔面変性疾患 (顔面脂肪萎縮症) として, Parry-Romberg 症候群 (hemifacial progressive atrophy

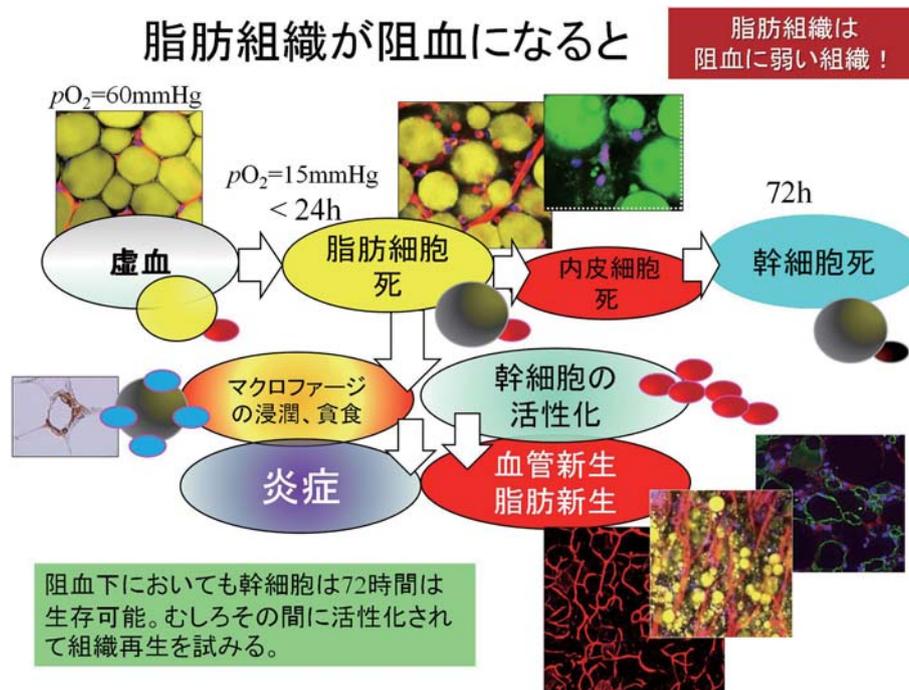


図3 阻血下における脂肪組織の変化

脂肪組織は他の臓器にくらべて酸素分圧が高く、阻血によって傷害を受けやすい組織である。15 mmHg 程度の低酸素下において脂肪細胞はアポトーシスを起こしはじめ、阻血が長時間になると血管内皮細胞も同様の変化を始める。しかし、ASCは阻血下においても72時間の生存が可能で、むしろその間の他の細胞の傷害などのシグナルを受けて活性化され、組織を再生すべく分裂、分化を始める。一方、死細胞に対して、マクロファージをはじめとする炎症細胞の浸潤がみられ、相互に干渉する。

or idiopathic hemifacial atrophy), Hemifacial microsomia, 深在性エリテマトーデス, 限局性強皮症, HIV 感染に伴う脂肪萎縮などが知られている。これらの陥凹変形は、遺伝的もしくは後天的な疾患に伴う外見上の問題から社会的な不利益を抱えるため、整容的な治療が必要とされる。その修復には、遊離皮弁移植による組織増大治療が標準とされてきたが、近年では脂肪移植による治療の試みも行われている<sup>10)</sup>。

脂肪注入移植法は生着や確実性に問題があるとされてきたが、採取部や移植部に瘢痕を残さない、自家組織のため異物に伴う後遺症がない、皮弁移植にくらべて形態形成の自由度が高い、侵襲が小さい手術である、などの利点があり、特に美容的観点からは優れた治療法である。採取・前処理・移植技術などの改良により脂肪移植の有効性が高くなった<sup>11)</sup>。われわれは、脂肪組織および脂肪組

織由来幹細胞 (ASC) を使った組織増大治療 (Cell-Assisted Lipotransfer, CAL; 図5) を、これまでに約 60 例の顔面のたるみ, 若返り希望患者, 約 40 例の顔面変性疾患患者(陥凹変形の治療)を含む約 500 例に施行し、良好な長期成績を得ている<sup>1,12-15)</sup>。

### 吸引脂肪組織の特徴

吸引脂肪組織は直径 2 ~ 3 mm の細い金属カニューレで吸引されるため、大きな血管・神経や細胞外基質が正常脂肪組織にくらべて少ない (図6)<sup>1,3,16)</sup>。吸引脂肪から ASC を採取すると、正常脂肪組織から採取した場合の半分程度の数しか回収できない (組織学的にも CD34 陽性 ASC は血管平滑筋の周囲に高密度に存在することを確認した)。吸引脂肪組織に ASC が少ないことは、上記の大血管が乏しいことに加え、機械的な破碎や内

## 脂肪移植で何が起こるか？

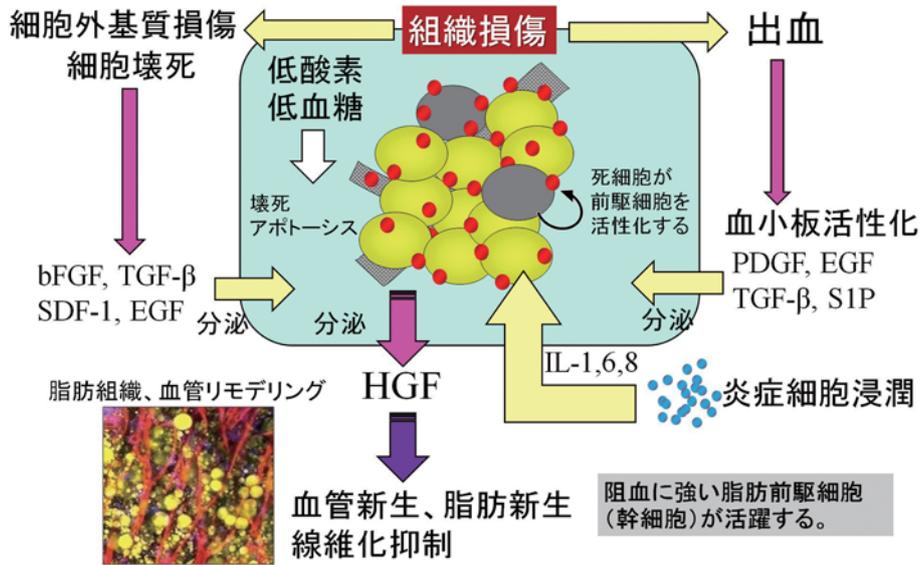


図4 脂肪移植後の治癒過程の模式図

脂肪移植は創傷を引き起こし、移植床からの出血は血小板を活性化し、血小板由来の増殖因子群を放出する。同時に、損傷を受けた細胞外基質や壊死細胞からbFGFなどが放出される。bFGFは脂肪組織内の前駆細胞に作用してHGFの分泌を誘導し、脂肪再生や血管新生を促す。さらに炎症細胞の浸潤は多くの遊走因子の分泌を誘発する。血行のない移植脂肪は阻血状態におかれ、脂肪細胞は死滅していくが前駆細胞は生存し、周囲からの刺激に反応して活性化され、増殖、遊走、分化を始めて脂肪組織のリモデリングの中心的役割を演じる。急性期に死を免れた脂肪細胞でも、阻血障害によりそのほとんどは最初の1ヵ月の間に死亡し、ゆっくりと新生脂肪細胞に置換されると考えられ、移植後の脂肪組織の細胞は術後2～3ヵ月の間に大半の置換が終了すると思われる。

因性の酵素反応などにより、吸引手術中や吸引瓶内での保存中にASCが廃液中に遊離されている可能性もある<sup>1)</sup>。組織内に前駆細胞が不足していることが、脂肪注入移植においての低生着率や移植後の脂肪萎縮の一因になっていると思われる<sup>16)</sup>。組織内ではASCがある一定のテリトリー(たとえば脂肪細胞とASCの1対1対応)をもって組織の恒常性維持を担っていると考えられるため、ASCの密度が小さいとその数に応じた組織量になるまで最終的に萎縮すると考えられる。

### 脂肪幹細胞を利用した脂肪移植法の実際

脂肪移植術式は、従来法や脂肪前駆細胞を利用した方法などがある。上記の前駆細胞(幹細胞)不足を解消するために、2つの方法がある。1つ

は、吸引脂肪組織を遠心処理(～1200g)するだけでも、吸引脂肪内の一部の脂肪細胞が破壊されるがASCは破壊されないため、組織内のASC/adipocyte比を改善することができる(1200gの遠心で約14%)<sup>17)</sup>。もう1つは、余分に採取した組織から単離した脂肪前駆細胞(ASC)を添加する方法(CAL法)(図5)<sup>16)</sup>であり、われわれは双方を組み合わせて使用している。

A) 脂肪吸引：採取部は通常は大腿または腹部である。移植材料は一般的な持続脂肪吸引機(500～700mmHg)により採取する。

B) 移植脂肪の処理：CAL法では余分に採取した分の脂肪組織を酵素処理を経て脂肪部分および廃液部分よりそれぞれSVFを採取する<sup>1)</sup>。この工程には約80分を要する。移植用脂肪組織は従

## Cell-Assisted Lipotransfer (CAL)

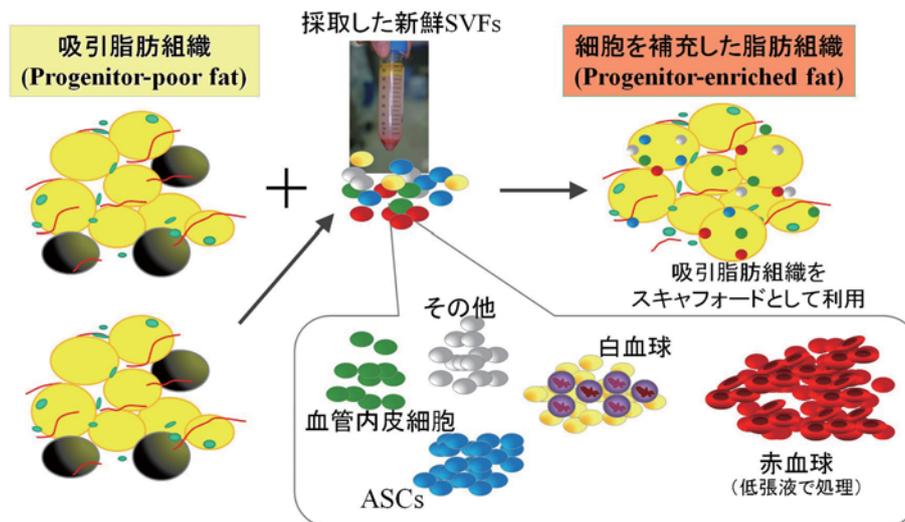


図5 Cell-Assisted Lipotransfer (CAL法) の基本概念

吸引脂肪組織は切除脂肪組織に比し、含まれている前駆細胞(ASC)の数が少ない。前駆細胞が相対的に欠乏している吸引脂肪組織をscaffoldとみなして前駆細胞を加えて接着させることにより、前駆細胞が豊富な脂肪組織として移植材料とする。実際には前駆細胞を含んだ間質血管細胞群(SVF)を加えている。別の見方をすれば、死ぬ予定の脂肪細胞、血管細胞(=シグナル)に幹細胞を加えて(増やして)移植している(このシグナルが存在しなければ、幹細胞はその行動を規定できない)。

来法同様に700gの遠心処理により、油分・水分・血液成分を可能な限り除去しておく。単離したSVFを遠心処理した移植用脂肪組織に接着させて移植材料とする(図5)。

移植用脂肪組織は、700~1200g程度の遠心処理により、油分・水分・血液成分を可能な限り除去するとともに、移植脂肪の体積をコンパクトにして準備する。この処理過程前後は、脂肪組織は氷水に浸した容器などで密閉かつ冷却して保管することにより、汚染や劣化を防ぐ。

C) 脂肪注入：室温で放置したり、機械的な処理を行うことにより脂肪細胞はどんどん破壊されていくのでできるだけすみやかに(採取後1時間以内)注入移植する。顔面における脂肪移植では1mlディスプレインジと18G針を使用することが標準である。術前のデザインに従って、移植脂肪を極微量ずつ、層々に丁寧に注入していく。

D) 術後ケア、経過：消毒や抜糸は不要である。洗顔、シャワーは翌日から、入浴は1週間後から

可能である。移植脂肪は特に当初の1ヵ月は不安定な状態にあり、マッサージは厳禁とし、できれば3ヵ月間継続する。

E) 治療結果：術後は皮下出血、腫脹がみられ1~2週間で消退する。顔面変性疾患による脂肪萎縮症に対して脂肪移植治療を行い、9ヵ月以上の経過観察をした分析<sup>13)</sup>では、従来法では術後9ヵ月まで萎縮傾向がみられたが、CALにおいてはおよそ3ヵ月で萎縮が終わり安定する傾向がみられた。生着する脂肪は個人差がみられたが、有効性評価において、CAL群のほうが評価が高かった。代表的症例を図7~9に示す。

F) 考察

これまで知られている脂肪移植の欠点は、すべて遊離脂肪組織の壊死に由来するものである。脂肪移植ではこれまでのマイクロサージャリーを用いた血管柄付き組織移植と異なり、採取部にも顔面にもまったく瘢痕を残さない、移植組織の形態修正などの追加的手術を必要としない、などの大

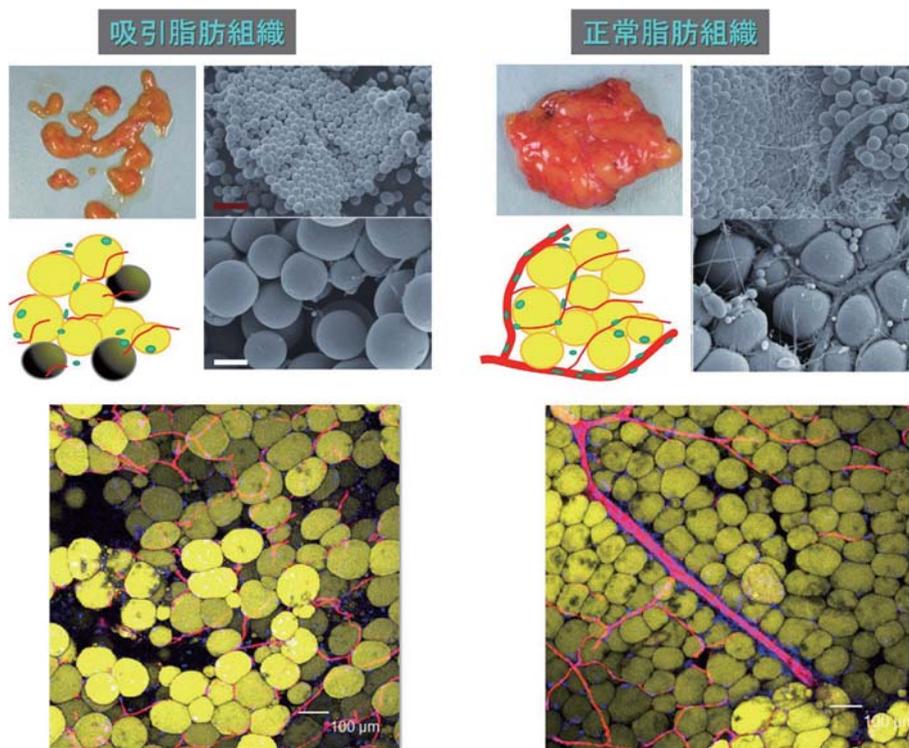


図6 吸引脂肪組織と切除（正常）脂肪組織の形態学的比較（ともに同一患者の腹部より採取して比較）

上段は、マクロ写真，模式図，および走査電顕標本の弱拡大と強拡大。基本構造はどちらもほぼ同様であるが，吸引脂肪には大血管が非常に少ない。吸引脂肪の場合は，細いカニューレにより大血管や神経を傷つけないように採取されていることによると思われる。

下段は，Whole-mount 染色組織の共焦点顕微鏡像。脂肪細胞は黄色に，核は青色に，血管は赤色に描出されている。吸引脂肪組織は，脂肪細胞，毛細血管ともに傷害により一部破壊，断裂している。

きな利点を有している。われわれの臨床研究において，CAL法の一定の安全性と有効性が確認された<sup>12-15)</sup>。有効性の評価については，さらに今後の定量的評価，コントロールスタディ，および長期的経過観察による評価が必要である。しかし，脂肪移植においては，力学的に脆く，阻血に弱い脂肪組織の特性を十分に理解する必要がある。そして，採取・前処理・移植のそれぞれの工程において，1つでも不適切な行為を伴えば，臨床効果を損なうことにつながることを留意すべきである。さらに，移植注入技術は熟練を要し，使用するデバイスも結果を大きく左右するといわれる<sup>11)</sup>。

顔面変性疾患に対して脂肪注入移植を行う場合には，原疾患の影響を考慮する必要がある。Par-

ry-Romberg 症候群，Hemifacial microsomia が最もよい適応で，つぎにステロイド内服していない深在性エリテマトーデス，そして内服中の深在性エリテマトーデスと限局性強皮症，の順である。進行性の脂肪萎縮が認められる場合には進行が落ち着くまで待機することが必要であり，膠原病の諸症状の治療のためにステロイドの内服治療が必要な場合は，内服を中止もしくは減量できる程度まで病状の寛解を待つことができればそれが望ましい<sup>13)</sup>。後天性の陥凹変形にも適応可能であり，顔面以外の漏斗胸などの陥凹変形にも応用できる。

#### 脂肪幹細胞のその他の用途への応用

ASCは脂肪細胞や血管細胞の前駆細胞であるとともに，間葉系を中心とする多くの細胞種への



図7 CALを行った限局性強皮症による前額部、左顔面陥凹変形の症例

61歳，女性。約110 mlを移植した。(A)術前の状態。(B)術後9ヵ月の状態。十分な増大効果が維持されている。顔面に手術瘢痕を認めない。

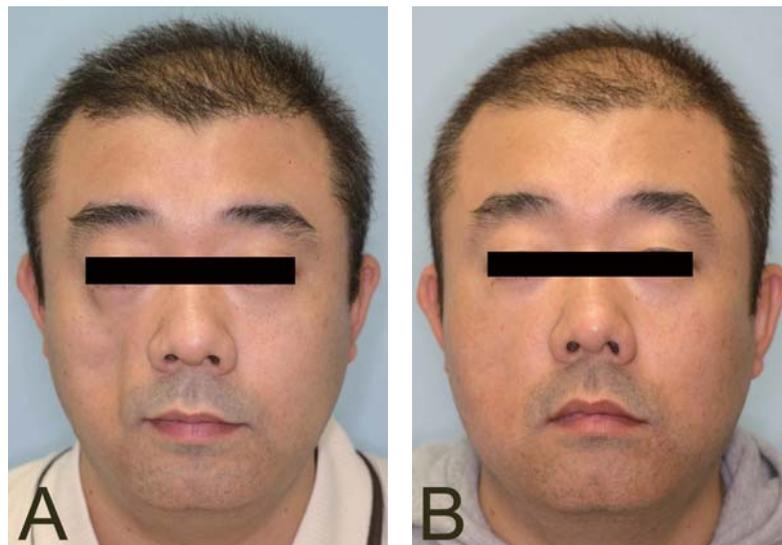


図8 CALを行ったロンバーク病による右顔面陥凹変形の症例

38歳，男性，約75 mlを移植した。(A)術前の状態。(B)術後12ヵ月の状態。移植脂肪は自然な形態，質感を実現し，十分な増大効果が維持されている。顔面に手術瘢痕を認めない。

分化能を有する。ASCはこれまで上記の組織増大治療以外に，①骨欠損<sup>18)</sup>，②クローン病に併発する直腸膿瘍や腸皮膚瘻（既存手術とともに細胞投与）<sup>19)</sup>，③骨髄移植後のGVHD（本研究のみ他家由来）<sup>20)</sup>，④急性心筋梗塞，⑤尿失禁（脂肪移植と

ともに），⑥放射線潰瘍（人工真皮とともに），⑦肥厚性瘢痕，などの臨床試行が報告されている。おもに自己ASC，なかでも新鮮SVFの状態での利用が多く，また補助的な利用が多いことから，特に安全性を重視した取り組みが多いことがうか



図9 顔の若返りを目的にCALを行った症例

53歳，女性。約28 mlを側頭部，眼窩下部（前頬部），頬部，鼻唇溝などに移植した。（上）術前の状態。（下）術後9ヵ月の状態。眼の下のクマがなくなり，ふっくらとして若々しい印象が得られた。

がえる。すでに臨床応用されている上記の目的以外にも，前臨床研究では四肢や皮膚などの虚血組織の血行改善（血管新生誘導）<sup>21)</sup>，骨格筋再生（筋ジストロフィーなど）<sup>22)</sup>，癍痕や線維化改善（HGFを介して）<sup>9)</sup>，神経再生（脊髄損傷など）<sup>23)</sup>，肝機能再生<sup>24)</sup>，ASC細胞シートによる心機能改善<sup>25)</sup>などにおいて有効性が示唆されており，将来的な臨床応用に発展する可能性がある。このようにASCは骨髄由来MSCとほぼ同等の臨床応用が想定さ

れているといえる。

現在までの臨床試行において細胞の悪性変化など深刻な副作用は報告されていないが，ASCを大量の細胞浮遊液の状態で作傷部位に局所投与した場合に，投与部位およびその周囲にまで線維化を生じた例がみられる。このことはASCのような接着細胞を非生理的な状態で投与する場合に想定外の挙動（遊走，分化，リンパ行性移動）をする可能性があることを示唆している<sup>26)</sup>。

## おわりに

ASCに関する研究報告は最近も増加の一途をたどっており、ASCの潜在能力が広く認知されてきていることを反映している。ASCは、間葉系幹細胞であるとともに、血管と密接な関係をもつ細胞であることが示唆されており、広範囲に臨床応用が可能な血管前駆細胞が脂肪組織から採取できるとすれば、その医学的意義は非常に大きい。脂肪注入移植により放射線照射皮膚の血行がよくなることが示唆されており<sup>27)</sup>、皮下脂肪は皮膚の血行を供給する重要な臓器なのかもしれない。ASCは創傷刺激（bFGF刺激）でHGFを分泌することが明らかになっており<sup>9)</sup>、癬痕などの線維化を改善するとともに血行を改善させる可能性が示唆されている。顔面変性疾患のなかには脂肪萎縮だけでなく強皮症をはじめ皮膚の慢性炎症に伴う変性、線維化や癬痕化を伴うものもあり、脂肪移植は組織増大だけでなく、そのような症状に対しても有効であればさらにその治療意義は大きく、癬痕、線維化、血行不良を伴う広範囲の疾患に対して応用できる可能性がある。初歩的な臨床試行から発展して、今後はさらに細胞の機能を最大限に引き出す治療戦略への展開が期待される。

利益相反：本論文の内容について利益相反はない。

## 文 献

- 1) Yoshimura K, Shigeura T, Matsumoto D, et al. : Characterization of Freshly Isolated and Cultured Cells Derived from the Fatty and Fluid Portions of Liposuction Aspirates, *J Cell Physiol*, **208** : 64-76, 2006.
- 2) Yoshimura K, Suga H, Eto H : Adipose-derived stem/progenitor cells : roles in adipose tissue remodeling and potential use for soft tissue augmentation, *Regen Med*, **4** : 265-73, 2009.
- 3) Eto H, Suga H, Matsumoto D, et al. : Characterization of adipose tissue structure and cellular components : Differences between aspirated adipose tissue and excised adipose tissue, *Plast Reconstr Surg*, **124** : 1087-1097, 2009.
- 4) Zuk PA, Zhu M, Ashjian P, et al. : Human adipose tissue is a source of multipotent stem cells, *Mol Biol Cell*, **13** : 4279-4295, 2002.
- 5) Gimble JM, Katz AJ, Bunnell BA : Adipose-derived stem cells for regenerative medicine, *Circ Res*, **100** : 1249-1260, 2007.
- 6) Spalding KL, Arner E, Westermark PO, et al. : Dynamics of fat cell turnover in humans, *Nature*, **453** : 783-787, 2008.
- 7) Zengin E, Chalajour F, Gehling UM, et al. : Vascular wall resident progenitor cells : a source for postnatal vasculogenesis, *Development*, **133** : 1543-1551, 2006.
- 8) Tang W, Zeve D, Suh JM, et al. : White fat progenitor cells reside in the adipose vasculature, *Science*, **322** : 583-586, 2008.
- 9) Suga H, Eto H, Shigeura T, et al. : IFATS collections : FGF-2-induced HGF secretion by adipose-derived stromal cells inhibits post-injury fibrogenesis through a JNK-dependent mechanism, *Stem Cells*, **27** : 238-249, 2009.
- 10) Burnouf M, Buffet M, Schwarzing M, et al. : Evaluation of Coleman lipostructure for treatment of facial lipoatrophy in patients with human immunodeficiency virus and parameters associated with the efficiency of this technique, *Arch Dermatol*, **141** : 1220-1224, 2005.
- 11) 吉村浩太郎 : 効果的な脂肪注入法の開発, *形成外科*, **51** : 265-274, 2008.
- 12) Yoshimura K, Sato K, Aoi N, et al. : Cell-assisted lipotransfer (CAL) for cosmetic breast augmentation -supportive use of adipose-derived stem/stromal cells-, *Aesthet Plast Surg*, **32** : 48-55, 2008.
- 13) 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.
- 14) Yoshimura K, Asano Y : Fat injection to the breasts : cosmetic augmentation, implant replacement, inborn deformity, and reconstruction after mastectomy, In *Aesthetic and Reconstructive Surgery of the Breast* (eds. Hall-Findlay EJ, Evans GRD), Elsevier Ltd, London, 2010, pp. 405-420.
- 15) Yoshimura K, Asano Y, Aoi N, et al. : Progenitor-enriched adipose tissue transplantation as rescue for breast implant complications, *Breast J*,

- 16 : 169-175, 2010.
- 16) Matsumoto D, Sato K, Gonda K, et al. : Cell-assisted lipotransfer : supportive use of human adipose-derived cells for soft tissue augmentation with lipoinjection, *Tissue Eng*, **12** : 3375-3382, 2006.
  - 17) Kurita M, Matsumoto D, Shigeura T, et al. : Influences of centrifugation on cells and tissues in liposuction aspirates : optimized centrifugation for lipotransfer and cell isolation, *Plast Reconstr Surg*, **121** : 1033-1041, 2008.
  - 18) Lendeckel S, Jödicke 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.
  - 19) García-Olmo D, García-Arranz M, Herreros D, et al. : A phase I clinical trial of the treatment of Crohn's fistula by adipose mesenchymal stem cell transplantation, *Dis Colon Rectum*, **48** : 1416-1423, 2005.
  - 20) 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.
  - 21) Miranville A, Heeschen C, Sengenès C, et al. : Improvement of postnatal neovascularization by human adipose tissue-derived stem cells, *Circulation*, **110** : 349-355, 2004.
  - 22) Rodriguez AM, Pisani D, Dechesne CA, et al. : Transplantation of a multipotent cell population from human adipose tissue induces dystrophin expression in the immunocompetent mdx mouse, *J Exp Med*, **201** : 1397-1405, 2005.
  - 23) Kang SK, Shin MJ, Jung JS, et al. : Autologous adipose tissue-derived stromal cells for treatment of spinal cord injury, *Stem Cells Dev*, **15** : 583-594, 2006.
  - 24) Banas A, Teratani T, Yamamoto Y, et al. : IFATS collections : *in vivo* therapeutic potential of human adipose tissue mesenchymal stem cells (AT-MSCs) after transplantation into mice with liver injury, *Stem Cells*, **26** : 2705-2712, 2008.
  - 25) Miyahara Y, Nagaya N, Kataoka M, et al. : Monolayered mesenchymal stem cells repair scarred myocardium after myocardial infarction, *Nat Med*, **12** : 459-465, 2006.
  - 26) Yoshimura K, Aoi N, Suga H, et al. : Ectopic fibrogenesis induced by transplantation of adipose-derived progenitor cell suspension immediately after lipoinjection, *Transplantation*, **85** : 1868-1869, 2008.
  - 27) Rigotti G, Marchi A, Galiè 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.

## Regenerative medicine with adipose stem/progenitor cells : Application to cosmetic dermatology

Kotaro Yoshimura, M.D.\*

*\*Department of Plastic Surgery, University of Tokyo, Tokyo, Japan 113-8655*

**Abstract** : Adipose tissue contains multipotent stem/progenitor cells that reside perivascularly between adipocytes. Adipose stem cells (ASC) play crucial roles not only in physiological turnover of adipocytes and capillaries but also in accidental tissue injury and repair. ASC have been utilized in cell-assisted lipotransfer for treating facial lipodystrophy and other cosmetic augmentation/reconstruction, and are expected to be a therapeutic tool for radiation injury (ulcer), ischemic disease, various other diseases causing abnormal fibrogenesis by promoting angiogenesis and adipogenesis. As adipose tissue is accessible and easily obtained in large quantities, it is expected to become a safe and useful source of adult stem cells for the next stage of regenerative medicine.

**Key Words** : lipoinjection, Perry-Romberg's disease, Lupus erythematosus,  
Localized scleroderma, hemifacial microsomia