

【第142回生涯教育講座】

間葉系幹細胞の基礎研究と臨床応用

みや ぎ さとる
宮 城 聡

キーワード：間葉系幹細胞，再生医療，細胞治療，先天性骨形成不全症，
造血幹細胞ニッチ

要 旨

間葉系幹細胞は、脂肪・骨・軟骨の3系統への分化能，造血維持能，免疫抑制能，組織修復能など多彩な機能を有し，再生医療や細胞治療の細胞ソースとして臨床応用されている。マウスでは，種々のレポーターマウスや細胞表面抗原を用いて，間葉系幹細胞をセルソーターで直接分離することが可能となっている。一方で，ヒト間葉系幹細胞は，古典的な培養方法で樹立され，国際細胞治療学会の提言に沿って機能評価が行われている。この方法で樹立された間葉系幹細胞は，先天性骨系統疾患や移植片対宿主病に対する再生医療・細胞治療に利用され，一定の治療効果をあげている。

本稿では，マウスモデルを用いた間葉系幹細胞の基礎研究に関する知見と臨床応用の現状を概説する。

■ 背 景

ヒト間葉系幹細胞 (human Mesenchymal Stem Cell; hMSC) は，繊維芽細胞様のコロニー形成能と脂肪・骨・軟骨の3系統への分化能を有する細胞として定義される (図1)。典型的には，骨髓細胞をプラスチック培養皿へ播種した際に，基質に接着し増殖する細胞として樹立される。現在，hMSCは骨髓に加えて，脂肪組織，臍帯，胎盤，歯髄，滑膜・関節液など様々な組織から分離可能となっているが，組織やドナーの年齢等により樹立されるMSCの性状は異なるようであ

る¹⁾。国際細胞治療学会 (The International Society for Cellular Therapy; ISCT) は，hMSCの最低基準を提唱している。この基準によると，(1)一般的なプラスチック培養皿に接着性を有する，(2)間質細胞マーカー (CD73，CD90，

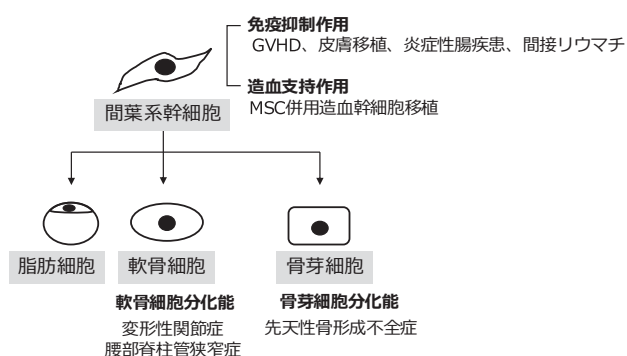


図1 間葉系幹細胞の定義と応用例

Satoru MIYAGI

島根大学医学部生化学講座 (代謝生化学)

連絡先：〒693-8501 出雲市塩冶町89-1

島根大学医学部生化学講座

CD105) が陽性, 血液細胞マーカー (CD11B または CD14, CD19 または CD79 α , CD34, CD45, HLA-DR) が陰性であり, (3)骨芽細胞, 軟骨細胞, 脂肪細胞への分化能を有することを必要最低条件としている²⁾。しかし, この必要最低条件を満たした hMSC でも均一な細胞集団とは考え難い。hMSC は骨分化能に加え, 免疫抑制能, 造血支持能, 組織修復能など多彩な機能を有し, 再生医療・細胞治療に応用されているが³⁾(図1), ロット毎の細胞集団の不均一性や機能的な差異は, 治療効果の安定性やその分子基盤の解明を困難にしている。さらに, 培養過程での幹細胞性の喪失も治療効果を損なう原因となる。

マウスでは, 培養系を介さずに, レポーターマウスやモノクローナル抗体とセルソーターを用いて prospective に MSC を同定することが可能である。過去15年間でレプチン受容体 (Leptin receptor; LEPR) 陽性細胞, 神経-グリア抗原 2 (Neural-glia antigen2; NG2) 陽性細胞, ネスチン (NESTIN) 陽性細胞, CXCL12 (C-X-C motif chemokine ligand 12) 発現細胞, PDGF 受容体 α (Platelet-derived growth factor receptor α ; PDGFR α) /SCA1 (Stem cell antigen1) 二重陽性細胞, そして CD51/PDGFR α 二重陽性細胞⁴⁾など, 多様な細胞が MSC の性質を持つことが報告されている (表1, 後述のように, これ

ら MSC 分画の幾つかは重複する細胞集団であることが明らかにされている)。

■ マウス間葉系幹細胞

1. PDGF 受容体 α /SCA1 二重陽性細胞 (P α S)

島根大学医学部生命科学講座の松崎有未教授のグループは, 幹細胞抗原 (Stem Cell Antigen1; SCA1) と血小板由来増殖因子受容体 α (Platelet-derived growth factor receptor α ; PDGFR α) を共発現する骨髄間質細胞 (P α S) が MSC の性質を有することを報告している。P α S は骨内膜領域に局在し, *in vitro* で非常に高い増殖能と3系統への分化能を有する MSC である⁵⁾。しかし, P α S を特異的に標識可能なレポーターマウスが開発されていないため, 細胞系譜追跡等の個体レベルでの機能解析は進んでいない。一方で, 山崎らは, セルソーターで純化した P α S と造血幹/前駆細胞 (Hematopoietic stem/progenitor cell; HSPC) の共培養を行い, リポ多糖で刺激した P α S がケモカイン CCL2 の産生を介して, 顆粒球・単球共通前駆細胞 (Granulocyte/Macrophage Progenitors; GMP) から単球系列への分化を促進することを報告した。さらに, CCL2 は炎症局所への GMP の動員と単球分化を促進する⁶⁾。上記のように, hMSC 併用移植は, Allo-HSCT の生着効率を亢進させると報告され

表1 代表的なマウス間葉系幹細胞

	表面抗原 レポーター	Nestin- GFPの発現	局在	コロニー 形成能	分化能	造血支持能	造血因子の 発現
PaS	PDGFR α ⁺ SCA1 ⁺	なし	骨内膜	高	脂肪細胞/骨芽細胞/軟骨細胞	骨髄球分化	CCL2, Angiopoietin
LEPR ⁺ MSC (CAR細胞)	LepR-GFP	低	頰洞周囲	低	脂肪細胞/骨芽細胞/軟骨細胞	造血幹細胞維持	SCF, CXCL12
NG2 ⁺ MSC	NG2-GFP	高	動脈周囲	低	脂肪細胞/骨芽細胞/軟骨細胞	造血幹細胞維持	CXCL12

ており、山崎らの結果は生着促進効果の一端を説明するものである。

我々は、 $P\alpha S$ の発生過程を明らかにするため、胎児後肢の経時的なフローサイトメトリー解析を行い、胎生14.5日前後に $SCA1PDGFR\alpha^+$ ($PDGFR\alpha$ single-positive cell; PDSP) 細胞から $P\alpha S$ が発生することを見出した。しかし、この時期の骨髄間質細胞の約80%が PDSP 細胞であり、今後、PDSP 中に存在する $P\alpha S$ 前駆細胞の同定が待たれる (宮城ら私信)。

2. LEPR⁺MSC

2-1. LEPR⁺MSC の発生

アディポカインであるレプチンの受容体を発現する類洞周囲の細胞もMSCとしての性質を持つ (LEPR⁺MSC)⁴⁾。LEPR⁺MSC は、出生直後に骨髄で発生する。Osterix (Osx) は MSC からの骨芽細胞分化に必須の転写因子であり、その欠損マウスは骨形成不全を呈する。溝口らは、Osx 陽性細胞の細胞系譜追跡実験を行い、新生時期の Osx 陽性細胞が LEPR⁺MSC が発生することを報告した。発生後、LEPR⁺MSC の数は時間経過とともに増加し、成体では骨髄細胞の0.3%に達する。これと比例して、LEPR⁺MSC の増殖能力は発生直後の新生児期には高いものの、加齢とともに低下する。核酸アナログの取り込み実験の結果から、成体マウスの LEPR⁺MSC は静止期にあり、骨損傷や骨髄破壊に伴い再開される⁴⁾。

HSC ニッチの構成細胞を同定するため、杉山らは緑色蛍光タンパク質 (Green fluorescent protein; GFP) 遺伝子が *Cxcl12* 遺伝子座にノックインされたマウス (*Cxcl12-GFP* マウス) を作製した。杉山らは、*Cxcl12-GFP* マウスの解析から骨髄内で高いレベルの CXCL12を発現する長

い突起を持つ細網細胞を同定し、CXCL12-abundant reticular cell (CAR 細胞) と名付けた。CAR 細胞は、CXCL12に加えて SCF と LepR を発現し、CAR 細胞と LEPR⁺MSC が重複する細胞集団であることが示された⁴⁾。

2-2. LEPR⁺MSC の生物学的機能

LEPR⁺MSC は、*in vitro* での培養実験ならびに細胞系譜追跡実験から、生体内で脂肪細胞、軟骨細胞および骨芽細胞への分化能とともに、自己複製能を持つことが証明されている。胎生期骨髄中の Osx 陽性細胞から間質細胞と骨組織が形成されるが、これは一過性であり、成体期の骨髄で産生する大部分の骨芽細胞と脂肪細胞は LEPR⁺MSC に由来する⁴⁾。従って、LEPR⁺MSC は骨格形成に重要な役割を果す。一方で、LEPR⁺MSC は、Angiopoietin1, Pleiotropin, SCF や CXCL12等の造血因子を産生する。このうち、LEPR⁺MSC における *Scf* 遺伝子の欠損は HSC の枯渇を、*Cxcl12* 遺伝子の欠損は HSC の動員異常を引き起こす。さらに、ジフテリア毒素を用いた CAR 細胞の短期間の除去では、骨髄における CXCL12および SCF の顕著な減少をもたらす。骨髄内では、HSC のうち8割が類洞周囲に、1割が細動脈周囲に局在する (ただし、この存在割合に関しては、異なる報告があり、コンセンサスは得られてない)⁴⁾。これらの結果は、LEPR⁺MSC が HSC 制御に関わる重要なニッチの構成因子であることを示している。

2-3. LEPR⁺MSC の多様性

近年、1細胞 RNA シークエンス解析 (Single cell RNA sequence; scRNA seq) 技術を用いた細胞集団の解析が脚光を浴びている。骨髄間質細

胞の scRNA seq に関しても複数の報告があり、LEPR⁺MSC 内の多様性が報告されている。MO らは、LEPR⁺MSC に SCA1 を高発現するサブフラクション (LEPR⁺SCA1⁺PDGFR α ⁺CD31⁻TER119⁻CD45⁻) があり、他と比較し高い自己複製能を有することが示している⁷⁾。他方で、P α S には LEPR を発現するサブフラクションが存在し、その表面抗原の発現プロファイルは LEPR⁺SCA1⁺PDGFR α ⁺CD31⁻TER119⁻CD45⁻である⁸⁾。従って、LEPR を発現する P α S と SCA1 を発現する LEPR⁺MSC は同一の細胞であり、成体骨髄では P α S から LEPR⁺MSC が分化する可能性が強く示唆される (図2)。

3. NG2⁺MSC

国崎らは、神経/グリア抗原 2 (Neural/glial antigen 2; NG2) を発現する動脈周囲の血管周皮細胞 (ペリサイト) も MSC の性質を有することを報告した⁴⁾。周皮細胞は、組織の微小血管を被覆する細胞であり、血液脳関門の構成因子である。PDGF-BB (platelet-derived growth factor-BB) -PDGFR β 経路が周皮細胞の発生や機能の重要な制御因子である。しかし、中枢神経系以外

での周皮細胞の役割については十分に理解されていない。

国崎らは、造血組織における役割を明らかにするために NG2⁺MSC の除去実験を行い、HSC の減少を引き起こすことを明らかにした。さらに、NG2⁺MSC からの *Cxcl12* 欠損は、動脈近傍に分布する HSC が低下させるが、SCF 欠損は HSC に影響を与えない⁴⁾。従って、骨髄での主要な SCF 産生細胞は LEPR⁺MSC であり、CXCL12 は LEPR⁺MSC と NG2⁺MSC により産生されと考えられる。Itkin らは、動脈周囲ニッチ近傍には活性酸素種 (Reactive Oxygen Species; ROS) がより低い状態の HSC が、静脈周囲ニッチ近傍には ROS が高い HSC がそれぞれ分布することを見出した⁹⁾。従って、類洞周囲と細動脈周囲のニッチ、さらに、そこに局在する HSC には機能的差異があると想像されるが、その詳細は明らかにされていない。この点は、HSC 制御を考える上で重要であり、今後の課題である。

4. NESTIN⁺MSC

NESTIN は、中間系フィラメントであるニューロフィラメントの1つであり、元々は神経幹細胞のマーカーである。骨髄間質の NESTIN 陽性細胞は2種類の細胞から構成されている。NESTIN を高発現する細胞は主に骨髄中の動脈周囲に分布する NG2⁺MSC であり、低発現細胞は静脈周囲で細網細胞の形態をとる LEPR⁺MSC/CAR 細胞である。さらに、CD51⁺PDGFR α ⁺MSC も NESTIN⁺MSC と重複することが報告されている。

■ ヒト間葉系幹細胞

hMSC の臨床応用が進められている。例えば、hMSC の骨分化能力は骨の脆弱性を特徴とする

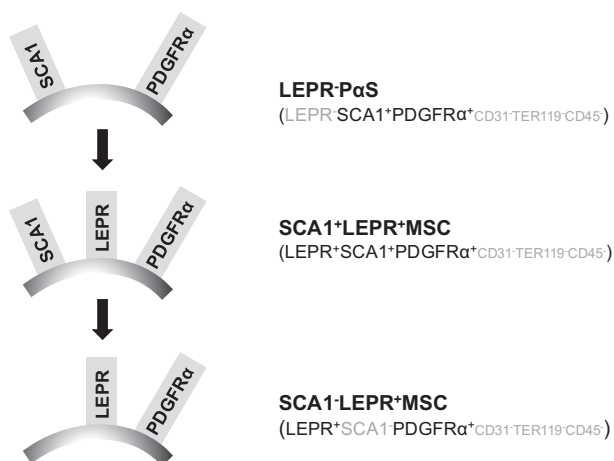


図2 マウス間葉系幹細胞における細胞表面抗原の発現

低ホスファターゼ症 (Hypophosphatasia; HPP) や骨形成不全症 (Osteogenesis imperfecta; OI) などの先天性骨系統疾患に対する再生治療¹⁰⁾, 免疫抑制作用は同種造血幹細胞移植 (Allogeneic hemopoietic stem cell transplantation; Allo-HSCT) 後の移植片対宿主病 (Graft Versus Host Disease; GVHD) の細胞治療に応用されている¹¹⁾。さらに, 内在性のMSCは骨髄中で微小環境を形成し造血を支持している。このため, hMSC 併用移植は, 前処置で障害を受けた骨髄微小環境を改善し Allo-HSCT の生着効率を亢進させると期待されている¹²⁾。

国立医薬食品衛生研究所のホームページ (<http://www.nihs.go.jp/cbtp/home/info.html>) によると, 国内外で上市されている MSC 加工製品は16点に上り (2022年3月時点), その対象疾患は骨修復・再生, 変形性関節症, GVHD・クローン病, 組織修復 (脊髄損傷, 創傷, 筋骨格欠損, 心疾患) など多岐に渡る。日本国内においても, ヒト骨髄由来 MSC (テムセル HS 注) が GVHD に, 骨髄由来 MSC (ステミラック注) が外傷性脊髄損傷に対する再生医療等製品として承認されている (2025年2時点)。また, 8つの hMSC 関連の薬事治験計画が進行中である (2024年12月時点)。

1. 移植片対宿主病 (Graft versus host disease; GVHD)

GVHD は, Allo-HSCT に特有の合併症であり, 移植細胞由来の免疫細胞が, レシピエントの臓器を異物と認識し攻撃することにより引き起こされる。GVHD には, 移植後早期に起こる急性 GVHD と, おおよそ移植後3ヶ月以降に起こる慢性 GVHD がある。Le Blanc らは MSC が持つ

免疫抑制作用に着目し, 非血縁者間末梢血幹細胞移植後に急性 GVHD を合併した男児に対して, 母親由来 MSC の投与が著明な改善効果を示すことを報告した¹³⁾。メタ解析では, 完全寛解が6.5-60%, 部分+完全寛解が40-82.6%と報告されており, 急性 GVHD に対する MSC 投与には一定の治療効果が認められるものの, 報告により大きな変動が認められる¹¹⁾。

1-1. 免疫抑制作用の分子基盤

活性化されたナチュラルキラー (NK) 細胞は, 細胞障害性因子や炎症性サイトカインの放出を介して細胞障害活性を発揮する。Sotiropoulou らは共培養実験を行い, MSC が NK 細胞の増殖, 炎症性サイトカインの分泌と標的の細胞障害性を抑制することを報告した。これには, NK 細胞と MSC の直接的な結合と, MSC 由来の TNF- β 1 とプロスタグランジンE2 (PGE2) が関与する。

マクロファージは, 機能的に M1 型と M2 型に大別される。M1 マクロファージは微生物やウイルス感染により誘導される IFN γ や細菌由来の LPS により活性化され, TNF- α や IL-1 β 等の炎症性サイトカインを産生し, 死細胞や病原体を貪食する。一方で, M2 マクロファージは TNF- α や IL-1 β により誘導され, IL-10等を介して炎症反応の抑制や組織修復に関与する。MSC は, マクロファージ分化を M1 から M2 へとシフトさせる。これには, PGE2, indoleamine 2,3-dioxygenase (IDO), IL-10などが関与する。また, MSC は, 樹状細胞の分化・成熟や抗原提示能を阻害することも知られている。

他方で, MSC は CD4陽性 T 細胞と CD8陽性 T 細胞の増殖と活性化を抑制する。その分子機構は精力的に解析されており, TGF- β , HGF, ID

O, PGE2, IL-6, IL-10, NO, Gal-9等のMSCに由来する液性因子が関与している。一方で、MSCは、B細胞の増殖、分化、抗体産生も抑制する。従って、MSCは自然免疫と獲得免疫の両方を制御することにより免疫抑制作用を発揮するようである。

2. 先天性骨系統疾患

先天性骨系統疾患の多くは、骨形成や骨代謝に関わる因子の遺伝子異常により発症する希少な遺伝性疾患である。酵素補充療法を含む薬物療法が行われているが、確立した根治療法はない。しかし、多くの場合、MSCからの骨分化や骨化が障害されていることから、MSCによる再生医療が試みられている。

2-1. 低ホスファターゼ症

HPPは先天性骨系統疾患の1つであり、組織非特異的アルカリホスファターゼ (Tissue non-specific ALP; TNSALP) をコードする *ALPL* 遺伝子の変異により引き起こされる。骨石灰化の過程では、リン酸とカルシウムから形成されるハイドロキシアパタイトが骨基質のコラーゲン繊維に沈着することで骨強度が獲得される。TNSALPはピロリン酸を分解しリン酸を産生する酵素であり、その活性低下はハイドロキシアパタイトの減少に起因する骨石灰化障害を引き起こす。このため、HPPでは骨脆弱性を呈する。一方で、TNSALPは、活性型ビタミンB6であるピリドキサル-5'-リン酸を脱リン酸化してピリドキサルを産生する。ピリドキサルは血流を介して中枢神経系に運ばれ、再びピリドキサル-5'-リン酸に変換され、神経伝達物質の合成に利用される。このため、HPPにおけるTNSALPの

活性低下は、血中ピリドキサールの低下と中枢神経系症状を引き起こす。HPPは、発症時期や症状により6種類の病型に分類される。このうち、国内で発症頻度の高い周産期致死型では、全身で骨の脆弱性が顕著で、徐々に骨の石灰化が消失して呼吸不全などで致死的な経過をとる。酵素補充療法が優れた治療効果を示しているが、確立した根治療法はなく、MSCの移植治療が試みられている。

島根大学小児科学講座の竹谷健教授のグループは、1歳前後で致死的な経過を取ることが報告されている *ALPL* 変異 (c.1559delT/c.1559delT) を有する重症HPPの2例に対して骨髄移植併用同種間葉系幹細胞移植を行い、致死的な状態から回復し3歳まで生存すること、骨石灰化の改善と筋肉量の増加、呼吸障害の改善、精神発達の改善を報告した。また、PCRでドナー由来MSCが骨髄で検出された¹⁰⁾。しかし、複数回のMSCの後も血清ALP値が低いままであることから、hMSCの生着効率と骨芽細胞 (TNSALP産生細胞) への分化効率は高くない。単回移植で根治を目指すためには、移植前に、より生着・分化効率の良いMSCの選抜が必要である。

2-2. 骨形成不全症 (Osteogenesis imperfecta; OI)

OIは、全身性の骨脆弱性に加え、様々な程度の結合組織症状を示す先天性疾患である。臨床像は非常に多彩であり、生まれてすぐに死亡する周産期致死型から、生涯にわたり明らかな症状が無いものまである。大部分のOIは、結合組織の主要成分であるI型コラーゲン (*COL1A1*, *COL1A2*) またはI型コラーゲンの成熟に関与する遺伝子の変異により引き起こされる。遺伝形式

は、優性遺伝のものと常染色劣性遺伝のものがある。破骨細胞活性を低下させるビスホスホネート製剤の投与は、骨折頻度の減少、骨密度の増加、骨痛の改善、脊椎の圧迫骨折の改善など一定の治療効果を示すものの、根治療法の開発が必要とされている。

Horwitz らは、OI に対して骨髓移植併用同種間葉系幹細胞移植を行い、低身長などの限定的な臨床効果を報告した。しかし移植した MSC の生着率は 1 % 以下であった¹⁴⁾。一方で、生着率が 2 % 程度の場合でも正常コラーゲン繊維は約 20% まで回復することが知られている。これが、生着率は 1 % 以下でも、一定の治療効果が認められる原因であると考えられる。

3. 脊髄損傷

脊髄損傷患者に対する MSC 治療は、2018年に条件及びに期限付承認を得ている。経静脈的に投与された MSC が損傷局所へ遊走し、神経保護、血管新生、血液脊髄関門の安定化などの組織修復作用を示すとされているが¹⁵⁾、さらなる分子基盤の理解が必要であろう。

4. 問題点と今後の課題

MSC 治療には一定の治療効果が認められるものの、改善の余地がある。例えば、GVHD の場合、完全寛解率が 6.5-60% と報告により大きな変動が認められる。また、先天性骨系統疾患の MSC 移植治療においては、治療効果が報告され

ているものの根治療法とはならない。GVHD の場合、明らかに治療が奏功する患者としない患者がいることから、MSC 治療に対する応答性を予測するためのマーカーの開発が必要である。一方、MSC 側の要因としては、以下に記した臨床用 hMSC の移植前機能評価に関する問題が挙げられる。

1) ISCT の声明は、MSC としての最低限の基準であり、治療効果の高い MSC の選択方法ではない。また、増殖と分化能力が高い hMSC が、免疫抑制作用や骨再生能も高いとは限らない。

2) *in vitro* での解析結果が、必ずしも生体内での分化能力・動態を反映するとは限らない。

3) MSC の局所へのホーミング効率や生着率は治療効果に大きな影響を及ぼす因子であるが、これらの効率を培養系では評価することができない。

今後、安全で治療効果の高い再生医療の確立には、これらの問題点を解決する必要がある。

■謝辞

筆者の MSC 研究は、島根大学小児科学講座竹谷健教授、生命科学講座松崎有未教授、PuREC 株式会社との共同研究である。両教授と研究グループの皆様に深謝いたします。

■利益相反

筆者は、PuREC 株式会社より共同研究費を受けている。

参 考 文 献

1) Pittenger MF, Mackay AM, Beck SC, Jaiswal RK, Douglas R, Mosca JD, Moorman MA, Simonetti DW,

Craig S, Marshak DR.: Multilineage potential of adult human mesenchymal stem cells. Science. 284:

- 143-7, 1999
- 2) Dominici M, Le Blanc K, Mueller I, Slaper-Cortenbach I, Marini F, Krause D, Deans R, Keating A, Prockop DJ, Horwitz E.: Minimal criteria for defining multipotent mesenchymal stromal cells.: The International Society for Cellular Therapy position statement. *Cytotherapy*. 8: 315-7, 2006
 - 3) Margiana R, Markov A, Zekiy AO, Hamza MU, Al-Dabbagh KA, Al-Zubaidi SH, Hameed NM, Ahmad I, Sivaraman R, Kzar HH, Al-Gazally ME, Mustafa YF, Siahmansouri H.: Clinical application of mesenchymal stem cell in regenerative medicine: a narrative review. *Stem Cell Res Ther*. 13: 366, 2022
 - 4) Crane GM, Jeffery E, Morrison SJ.: Adult haematopoietic stem cell niches. *Nat Rev Immunol*. 17: 573-590, 2017
 - 5) Morikawa S, Mabuchi Y, Kubota Y, Nagai Y, Niibe K, Hiratsu E, Suzuki S, Miyauchi-Hara C, Nagoshi N, Sunabori T, Shimmura S, Miyawaki A, Nakagawa T, Suda T, Okano H, Matsuzaki Y.: Prospective identification, isolation, and systemic transplantation of multipotent mesenchymal stem cells in murine bone marrow. *J Exp Med*. 206: 2483-96, 2009
 - 6) Yamazaki S, Mabuchi Y, Kimura T, Suto EG, Hisamatsu D, Naraoka Y, Kondo A, Azuma Y, Kikuchi R, Nishikii H, Morishita S, Araki M, Komatsu N, Akazawa C.: Activated mesenchymal stem/stromal cells promote myeloid cell differentiation via CCL2/CCR2 signaling. *Stem Cell Reports*. 19: 414-425, 2024
 - 7) Mo C, Guo J, Qin J, Zhang X, Sun Y, Wei H, Cao D, Zhang Y, Zhao C, Xiong Y, Zhang Y, Sun Y, Shen L, Yue R.: Single-cell transcriptomics of LepR-positive skeletal cells reveals heterogeneous stress-dependent stem and progenitor pools. *EMBO J*. 41: e108415, 2022
 - 8) Miyagi S, Kato Y, Watanabe A, Miyamoto K, Yoshikawa R, Hagiya K, Hirano D, Matsuzaki Y. Generation of a BAC transgenic mouse strain that expresses CreERT and a fluorescent protein under the transcriptional control of the *Fzd5* locus.: *Inflamm Regen*. 42: 6, 2022
 - 9) Itkin T, Gur-Cohen S, Spencer JA, Schajnovitz A, Ramasamy SK, Kusumbe AP, Lederger G, Jung Y, Milo I, Poulos MG, Kalinkovich A, Ludin A, Kollet O, Shakhar G, Butler JM, Rafii S, Adams RH, Scadden DT, Lin CP, Lapidot T.: Distinct bone marrow blood vessels differentially regulate haematopoiesis. *Nature*. 532: 323-8, 2016
 - 10) Taketani T, Oyama C, Mihara A, Tanabe Y, Abe M, Hirade T, Yamamoto S, Bo R, Kanai R, Tadenuma T, Michibata Y, Yamamoto S, Hattori M, Katsube Y, Ohnishi H, Sasao M, Oda Y, Hattori K, Yuba S, Ohgushi H, Yamaguchi S.: Ex Vivo Expanded Allogeneic Mesenchymal Stem Cells With Bone Marrow Transplantation Improved Osteogenesis in Infants With Severe Hypophosphatasia. *Cell Transplant*. 24: 1931-43, 2015
 - 11) Kadri N, Amu S, Iacobaeus E, Boberg E, Le Blanc K.: Current perspectives on mesenchymal stromal cell therapy for graft versus host disease. *Cell Mol Immunol*. 20: 613-625, 2023
 - 12) Lin T, Yang Y, Chen X.: A review of the application of mesenchymal stem cells in the field of hematopoietic stem cell transplantation. *Eur J Med Res*. 28: 268, 2023
 - 13) Le Blanc K, Rasmusson I, Sundberg B, Götherström C, Hassan M, Uzunel M, Ringdén O.: Treatment of severe acute graft-versus-host disease with third party haploidentical mesenchymal stem cells. *Lancet*. 363: 1439-41, 2004
 - 14) Horwitz EM, Prockop DJ, Fitzpatrick LA, Koo WW, Gordon PL, Neel M, Sussman M, Orchard P, Marx JC, Pyeritz RE, Brenner MK.: Transplantability and therapeutic effects of bone marrow-derived mesenchymal cells in children with osteogenesis imperfecta. *Nat Med*. 5: 309-13, 1999
 - 15) Montoto-Meijide R, Meijide-Faílde R, Díaz-Prado SM, Montoto-Marqués A.: Mesenchymal Stem Cell Therapy in Traumatic Spinal Cord Injury: A Systematic Review. *Int J Mol Sci*. 24: 11719, 2023