

소화기질환에서의 줄기세포 치료에 대한 전임상 연구

전명신, 홍순선

인하대학교 의과대학 임상연구센터

Preclinical Experience in Stem Cell Therapy for Digestive Tract Diseases

Myung-Shin Jeon and Soon-Sun Hong

Clinical Research Center, School of Medicine, Inha University, Incheon, Korea

Adult stem cells are multipotent and self-renewing cells that contain several functions; i) migration and homing potential: stem cells can migrate to injured and inflamed tissues. ii) differentiation potential: stem cells which migrated to injured tissues can be differentiated into multiple cell types for repairing and regenerating the tissues. iii) immunomodulatory properties: stem cells, especially mesenchymal stem cells can suppress immune system such as inflammation. All those characteristics might be useful for the treatment of the digestive tract diseases which are complex and encompass a broad spectrum of different pathogenesis. Preclinical stem cell therapy showed some promising results, especially in liver failure, pancreatitis, sepsis, and inflammatory bowel disease. If we can understand more about the mechanism of stem cell action, stem cell therapy can become a promising alternative treatment for refractory digestive disease in the near future. In this review, we summarized current preclinical experiences in diseases of the digestive tract using stem cells. (Korean J Gastroenterol 2011;58:133-138)

Key Words: Stem cells; Digestive tract; Liver failure; Pancreatitis

서론

일반 약물은 생명력을 갖지 않는 물질로 특정 세포, 단백질, 또는 분자를 직접 조절하는 특성을 갖는다. 즉, 치료의 흐름이 한 방향으로 이루어지는 반면, 생물학적 특성을 갖는 살아있는 세포치료제는 약물과 달리 몸 안 혹은 세포 주변 환경을 인식할 수 있으며, 상황에 따라 여러 방향으로 반응할 수 있다는 점과 손상된 세포나 조직으로 직접 분화 또는 간접적으로 재생을 촉진시킬 수 있다는 점에서 치료의 흐름이 세포간의 상호작용에 의해 이루어진다고 할 수 있다.^{1,2} 이러한 이유로 세포치료제는 질환의 어떤 특정 현상을 완화시키는 일뿐 아니라 어쩌면 그 근원까지도 치료할 수 있다는 잠재적 가능성이 있어 최근에 매력적인 치료제로 각광을 받고 있다. 따라서, 현재 사용되는 약물 치료제의 한계를 극복할 수 있는

여지가 많아 최근에 소화기질환을 포함한 여러 질환에 줄기세포를 이용한 치료기술이 활발히 개발되고 있으며 가까운 미래에 난치성 질환을 효과적으로 치료할 수 있을 것이라 기대해본다. 줄기세포를 이용한 소화기질환에 대한 종설이 많이 나와있지 않아 여기서는 줄기세포의 성질과, 소화기 질환별 전임상 연구 결과 및 알려진 치료기전 그리고 앞으로 해결해야 할 과제에 대해 간략하게 기술하고자 한다.

본론

1. 줄기세포의 성격

줄기세포는 크게 배아줄기세포와 성체줄기세포로 나눌 수 있는데 배아줄기세포를 이용한 치료실험이 윤리적인 면과 종양형성 가능성으로 어려운 점이 있는 반면, 성체줄기세포는

© This is an open access article distributed under the terms of the Creative Commons Attribution Non-Commercial License (<http://creativecommons.org/licenses/by-nc/3.0>) which permits unrestricted non-commercial use, distribution, and reproduction in any medium, provided the original work is properly cited.

교신저자: 홍순선, 400-712, 인천시 중구 신흥3가 7-241, 인하대학교 의과대학 임상연구센터

Correspondence to: Soon-Sun Hong, Department of Biomedical Sciences, Clinical Research Center, College of Medicine, Inha University, 7-241, 3-ga, Sinheung-dong, Jung-gu, Incheon 400-712, Korea. Tel: +82-32-890-3683, Fax: +82-32-890-2462, E-mail: hongss@inha.ac.kr

Financial support: Inha University Grant. Conflict of interest: None.

다양한 조직에서 손쉽게 얻을 수 있다는 장점이 있어 질환치료를 적용하려는 연구가 활발히 진행되고 있다. 소화기질환 전임상 연구에 주로 이용되는 줄기세포는 면역반응을 적게 일으키는 중간엽 줄기세포가 널리 이용되고 있어, 이 종설에서는 주로 중간엽 줄기세포를 이용한 소화기질환 치료에 중점을 두어 기술하고자 한다.

소화기질환 치료 실험에 사용되는 성체줄기세포는 주로 골수, 지방조직, 장조직, 간조직에서 분리되며, 골수에는 CD34⁺의 조혈모 줄기세포가 존재하고, CD34⁻인 중간엽 줄기세포는 주로 골수와 지방조직에서 분리가 용이하다. 장에서 발견되는 줄기세포는 Leucine-rich repeat-containing G-protein coupled receptor 5 (Lgr5)를 발현하고, 간의 줄기세포라 할 수 있는 간세포 전구체는 주로 CD34⁺, Thy-1⁺ 등을 발현한다. 질환치료를 사용된 성체줄기세포의 공통적인 특성을 보면 첫째, 이동능력이 있어 손상된 조직으로 직접 이동할 수 있고,³ 둘째, 분화능력이 있어 각 조직 세포로 대체될 수 있으며,^{1,4} 셋째, 조직세포 등 다른 세포를 조절 또는 재생시킬 수 있고,^{5,6} 넷째, 면역을 조절할 수 있는 능력이 있어 염증을 억제시킬 수 있는 능력이 있다.^{1,2}

2. 줄기세포를 이용한 소화기질환 전임상 연구

줄기세포에 의한 소화기질환 치료 효능이 동물실험을 통해 알려지면서 최근 임상시험도 활발히 이루어지고 있다. 여기서는 성체줄기세포의 효능을 증명한 전임상 연구 결과들을 구강부터 장질환에 걸쳐 살펴 보았다(Fig. 1).⁷

1) 구강 궤양(oral ulcer)

치과에서 사용되는 포모크레졸(formocresol)을 이용해 개

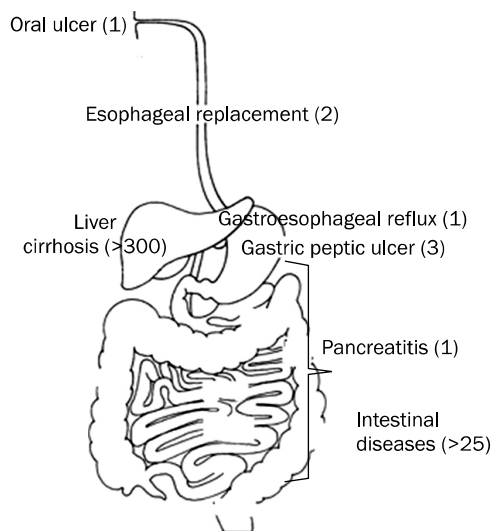


Fig. 1. Scheme of digestive tract diseases investigated in preclinical stem cell therapy. Approximate numbers of published articles are indicated in parentheses.

의 구강에 궤양을 유도한 후 상처 부위에 골수유래 중간엽 줄기세포를 주입하였을 때, 혈관내피성장인자(vascular endothelial growth factor)가 증가하면서 궤양이 빨리 치유되는 것이 관찰되었다.⁸

2) 식도 교체(esophageal replacement)

만성적인 산성 역류 자극에 의해 식도 아랫부분의 세포들이 위장 세포로 변형되는 질병인 바렛식도(Barrett's esophagus)의 경우 식도를 교체하기도 한다. 생쥐의 식도에서 분리한 식도 전구체(precursor cell) 세포를 식도에 방사선이 조사된 생쥐에 주입하면 식도로 이동하여 편평상피세포(squamous epithelial cell)로 분화된다.⁹ 또한, 방사선을 조사한 암컷 쥐에 수컷 쥐의 골수세포를 정맥으로 주입하고 10일 후에 식도-공장문합술을 실시하고 8주 후에 형광동소조합법(fluorescence in situ hybridization)을 이용하여 식도 조직을 검사한 결과, 일부 편평상피세포와 원주상피세포(columnar epithelial cell)에서 Y 염색체가 관찰되었다.¹⁰ 이는 골수유래 줄기세포가 손상된 식도로 이동하여 식도세포 재생에 관여함을 나타낸다.

3) 위식도역류질환(gastroesophageal reflux)

위 내용물이 식도로 역류되며 흉통을 유발하는 만성 질환으로 위와 식도 사이에 있는 조임 근육이 위로 넘어간 음식물이 식도로 역류되지 않도록 닫는 역할을 하는데, 이 질환은 조임 근육 기능이 저하되어 위 내용물이 식도로 올라와 증상을 일으킨다. 생쥐 위식도 접합 부위에 손상을 낸 후 green fluorescence protein 단백질이 발현되는 유전자 변형 생쥐의 골격근섬유에서 분리한 근육 전구체 세포를 상처부위에 주입하였을 때 새로운 근섬유가 증가되었다. 또한, 근육 전구체 세포에 근육재생에 관여하는 성장인자들을 유전자 조작으로 쉽게 발현시킬 수 있다는 장점이 있어 위-식도역류질환 치료에 용이할 것으로 추정된다.¹¹

4) 위궤양(gastric peptic ulcer)

위 내벽이 부분적으로 허는 질환으로 아세트산으로 처리된 쥐의 위궤양부위에 골수유래 중간엽 줄기세포를 넣어주면 궤양부위가 빨리 치유되는 것이 관찰되는데 이것은 아마도 줄기세포가 혈관 및 간 성장인자를 분비, 또는 염증을 완화시키기 때문인 것 같다.^{12,13} 또한, 에탄올로 유도된 위궤양의 경우도 골수세포에 의한 재생이 빨리 일어나게 되었다.¹⁴

5) 간경변(liver cirrhosis)

만성 간질환으로서 간 이식 수술이 제일 우선적인 치료 방안이지만 이식할 간을 구하기가 매우 어려우므로 최근에 간세포로 분화되고 실질세포(parenchymal cell)의 재생을 유도하는 줄기세포가 새로운 치료제로 연구되고 있다.¹⁵ 골수세포가 간세포로 분화될 수 있다는 사실은 수컷 쥐의 골수세포를 방사능이 처리된 암컷 쥐에 주입한 후 분화된 일부 간세포에서

Y 염색체 발현이 관찰되면서 처음으로 밝혀졌다.¹⁶ 그 후, 간에 이상이 생긴 여성환자에 남성 골수세포를 주입하여 Y 염색체를 발현하는 간세포가 여성 환자에게서 발견되면서 사람에서도 조혈모 줄기세포가 간세포로 분화됨이 관찰되었다.¹⁷ 이외에도 골수유래 또는 지방유래 중간엽 줄기세포가 *in vitro*와 *in vivo* 연구에서 간세포로 분화된다고 밝혀지면서 간경변 치료제로 사용될 가능성이 높아지고 있다.^{4,18,19} 중간엽 줄기세포를 간경변 치료제로 사용하려는 이유로 첫째는 중간엽 줄기세포가 손상된 부위로 이동해 간세포로 대체될 수 있고,⁴ 둘째는 간경변 시 형성되는 섬유증(fibrosis)이 줄기세포에 의해 조절될 수 있다는 점이다. 간선상세포(hepatic stellate cell)는 콜라겐과 세포외 기질 단백질(extracellular matrix protein)을 만들어 섬유증을 일으키는데 중간엽 줄기세포와 함께 배양하면 콜라겐 생성이 억제되고 간선상세포 사멸이 증가되어 섬유증이 억제될 수 있다.^{20,21} 또한, 섬유증을 일으키는 간선상세포와 근섬유모세포(myofibroblast)가 골수세포에서 분화될 수 있다고 알려지면서²² 골수유래 줄기세포가 간경변의 치료에 많이 이용될 것으로 기대된다. 한편, 전격간기능상실(fulminant hepatic failure)의 경우 많은 간세포 사멸이 동반되는데 D-galactosamine으로 유도된 급성 간손상 쥐 모델의 경우 중간엽 줄기세포를 배양한 액만 주입하여도 간세포 사멸이 억제되고 간세포 성장이 증가되는 효과가 나타나 전격간기능상실의 경우 중간엽 줄기세포의 치료효능이 다른 간질환 치료효능과 다르게 나타났다.²³ 이와 같이 상반되는 치료효능 결과들은, 중간엽 줄기세포가 질환의 상태에 따라 전혀 다르게 반응할 수 있음을 시사하는 부분으로 줄기세포의 효능이 질환 맞춤으로 극대화될 수 있어 더 세밀하고 많은 실험이 요구된다.

6) 췌장염(pancreatitis)

췌장에서 나오는 음식물 분해 효소가 췌장세포를 공격해 염증이 생기는 질환으로 줄기세포를 이용한 치료효과 실험이 거의 전무한 상태이다. 최근에 이번 연구진이 골수유래 중간엽 줄기세포를 이용해 쥐에서 급성 췌장염 치료 효과를 확인하였다.²⁴ Cerulean 또는 sodium taurocholate로 유도된 급성 췌장염 쥐에 사람의 골수에서 유래된 중간엽 줄기세포를 주입하였을 때 줄기세포가 손상된 췌장으로 이동한 걸 확인할 수 있었고, 췌장세포 사멸을 억제시키고 염증에 관여하는 사이토카인의 발현을 현저히 저하시키고 있음을 관찰하였다. 또한, 줄기세포가 주입된 군의 췌장에서 조절 T 세포(regulatory T cell)가 발현하는 Foxp3의 발현이 증가되어 있는 것으로 미루어 볼 때 줄기세포가 조절 T 세포의 생성을 유도하여 T 세포 활성을 억제시켜 염증 조절을 유도하는 것으로 생각된다.²⁴ 중간엽 줄기세포에 의한 췌장염 치료기전을 Fig. 2에 도식화하였다.²⁵ 향후 줄기세포가 급성 췌장염을 어떻게 조절하는지에 대한 구체적인 기전 연구가 더 필요할 것으로 생각된다.

7) 장질환(intestinal diseases)

염증성 장질환(inflammatory bowel disease)은 주로 대장에 염증이 생기는 궤양성대장염(ulcerative colitis)과 입부터 항문 전역에 염증이 생기는 크론병(Crohn's disease)이 속한다. 염증성 장질환의 정확한 원인은 알려져 있지 않지만, 호중구, 단핵구, 림프구같은 백혈구들이 장점막에 모여들어 염증 사이토카인이나 염증 유발 물질들을 분비하여 점막 손상 후 복구 시스템이 작동되지 않아 병변이 일어나는 것으로 알려져 있다.²⁶ 최근에는 지방 및 골수유래 줄기세포가 손상된 장 조직으로 이동해 상피세포로의 분화 및 조직 복구와 비정상 면역시스템을 바로잡아주는 역할을 하고 있어 장질환의 새로운 치료방법으로 언급되고 있다. 생쥐와 쥐에 2,4,6-trini-

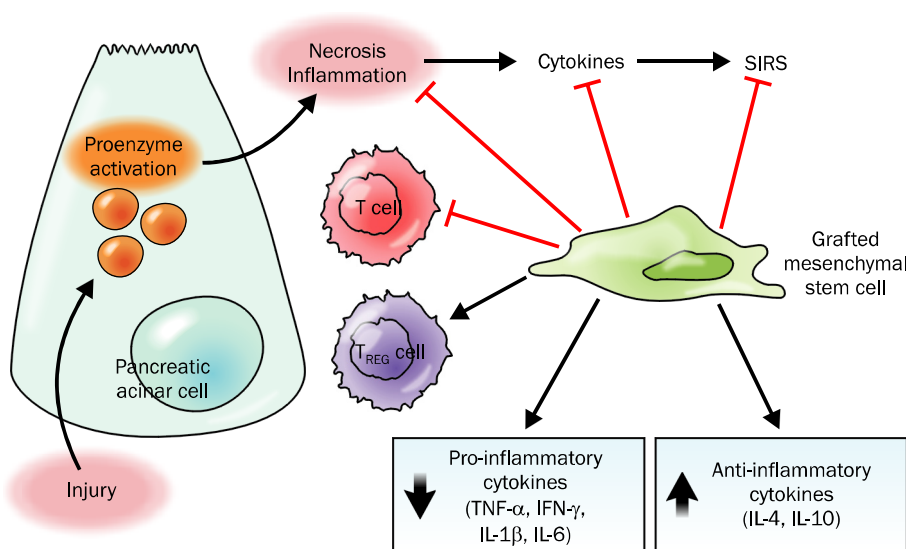


Fig. 2. Mechanism for therapeutic effects of mesenchymal stem cells on pancreatitis.²⁵

trobenzene sulfonic acid (TNBS) 또는 dextran sulfate sodium으로 유도한 크론병 동물모델에 중간엽 줄기세포를 손상된 장 주변 혹은 정맥으로 주입하였을 때, 몸무게 감소, 설사, 염증이 줄어들면서 생존율이 증가하는 등 치료효능이 좋아짐을 관찰할 수 있었다. 또한 Foxp3를 발현하는 조절 T 세포가 증가하고 항염증 사이토카인 발현이 감소한 것으로 보아 아마도 조절 T 세포에 의해 T 세포 활성이 억제되는 것으로 보인다.²⁷⁻³⁰

8) 패혈증(sepsis)

생쥐나 쥐의 맹장을 묶고 천공을 내어 장안의 미생물이 복강으로 나와 감염을 일으켜 쇼크사가 일어나는 동물모델 (cecal ligation puncture)에 중간엽 줄기세포를 정맥으로 주입하게 되면 TNF- α , IL-6 등의 염증 사이토카인 발현이 줄어드는 반면, 항염증 사이토카인인 IL-10의 발현은 증가된다.³¹ 그 기전으로는 미생물의 lipopolysaccharide가 중간엽 줄기세포에 발현되는 Toll like receptor 4에 부착하는데, 이 때 줄기세포에서 Prostaglandin E2가 생성되어 복강의 대식세포에게 항염증 사이토카인인 IL-10을 생성하게 신호전달을 하여 염증을 억제시키는 것으로 추정된다.^{31,32}

3. 줄기세포 치료기전

줄기세포의 질환치료 효능에 대해서는 많은 연구가 진행되었지만, 치료기전에 대한 연구는 아직 미비한 상태다. 현재까지 알려진 바에 의하면, 손상된 조직 또는 골수에서 발현되는 키모카인 SDF-1 (CXCL12)에 의해 그 수용체인 CXCR4를 발현하는 줄기세포가 이동하고,³³ 줄기세포에 SDF-1을 처리하면 AKT, Erk, p38의 인산화가 증가되는데 이 때 CXCR4 특이적 펩타이드(AMD3100)를 처리하면 이 인산화가 줄어들어 줄기세포의 SDF-1을 향한 이동이 감소함이 밝혀져 SDF-1에 의한 신호전달체계가 줄기세포 이동에 중요하다고 알려져 있다.³⁴ 이 외에도 손상된 조직에서 생산되는 히알루론산(hyaluronic acid)쪽으로 중간엽 줄기세포가 이동하는데 이 때 줄기세포 표면인자 CD44가 관여하고 CD44와 히알루론산 상호작용이 조직손상 치료에 중요하다고 밝혀졌다.³⁵ 아마도 이러한 분자들에 의해 줄기세포가 손상된 부위로 이동하여 상피세포로의 분화 및 세포 융합에 의해 그 부위의 미세환경을 조절하여 상피세포를 복원시키는 것으로 생각된다.³⁶ 줄기세포의 가장 두드러진 특징은 염증제어 능력으로, 수용인자(soluble factor) 또는 세포와 세포의 직접 접촉에 의해 일어나는데 줄기세포는 흥미롭게도 염증부위에서 발현되는 염증 사이토카인, 예를 들어 IFN- γ , TNF- α 등에 의해 활성화되어 항염증인자, 즉 PGE2, IL-10, HLA-G, nitric oxide, indoleamine 2,3-dioxygenase (IDO) 등을 분비하여 염증을 억제시키거나 조절 T 세포의 생성을 유도, 또는 세포사멸에 관여하는

PD-L1을 발현하여 PD-1을 발현하는 면역세포들의 사멸을 유도하는 등 여러 기전으로 면역체계를 조절한다.^{1,37,38} 보다 좋은 줄기세포 치료제 개발을 위해서는 더 많은 기전연구가 이루어져야 할 것이다.

4. 해결해야 할 과제

전임상 결과들은 임상적응에 유용한 정보를 제공하지만, 모든 정보를 임상에 바로 적용할 수는 없어 보다 면밀한 연구가 요구된다. 예를 들어 IFN- γ 와 TNF- α 에 대한 줄기세포의 반응은 종에 따라 다르게 나타난다. 생쥐의 면역조절이 주로 nitric oxide에 의해 일어난다면, 사람의 경우는 주로 IDO에 의해 나타남이 증명되었다.³⁹ 이는 아마도 종에 따라 사이토카인 수용체의 발현 정도가 다르거나 신호전달체계가 달라 일어나는 것으로 추정된다. 이렇듯 종간에 차이점이 많아 전임상의 우수한 결과를 임상시험에 모두 반영할 수는 없으므로 사람의 줄기세포를 이용한 임상시험이 많이 실시되어야 할 것이다. 또한 분리된 줄기세포에 따라 그 효능도 달라질 수 있어 단일줄기세포주를 분리하고 그 특이적 기능과 마커를 찾는 일이 시급하다. 예를 들어, 중간엽 줄기세포를 이용한 치료 효능이 상반된다는 결과를 논문에서 종종 찾을 수 있는데 이는 주입된 줄기세포의 숫자, 시기, 유래에 따라 다르게 나타날 수도 있지만, 분리된 줄기세포주가 단일 세포군이 아닌 여러 성질을 갖는 줄기세포가 모인 복합군이라는 이유로 설명할 수 있다. 모든 중간엽 줄기세포가 같은 치료효능을 나타내는 것이 아니라 줄기세포주에 따라 치료효능이 달라질 수 있어 질환에 맞는 줄기세포주를 발견하는 일이 시급하다. 또한 *in vitro*의 결과를 *in vivo*에서도 같게 기대할 수 없으므로 *in vivo*에 효능이 있는 줄기세포주와 효능이 없는 줄기세포주를 자세히 비교하여 그 차이점을 발견하는 일이 질환에 맞는 줄기세포주를 미리 선별하는데 중요하다고 생각된다. 이 외에도, 줄기세포 주입 후 일어나는 부작용은 무엇인지, 얼마나 오랫동안 그 치료효능이 유지되는지 등 아직 해결해야 할 과제들이 많이 있다. 이러한 과제들이 해결되면 가까운 미래에 줄기세포치료제가 우수한 소화기 질환 치료제로 각광을 받을 수 있을 것이라 기대된다.

결 론

소화기질환의 치료에 있어 간경변, 췌장염, 염증성 장질환과 같이 치료하기 힘든 질환에 대해 최근에 줄기세포를 이용한 치료 연구가 활발히 진행되고 있다. 각각의 질환에 맞는 줄기세포를 이용하여 치료하면 가까운 시일 내에 소화기질환에 있어서도 혁신적인 임상 적용이 가능하리라 생각된다. 또한 소화기질환뿐만 아니라 내분비, 호흡기, 심장, 신장 질환

등에도 폭넓게 응용되리라 여겨진다.

REFERENCES

1. Uccelli A, Moretta L, Pistoia V. Mesenchymal stem cells in health and disease. *Nat Rev Immunol* 2008;8:726-736.
2. English K, French A, Wood KJ. Mesenchymal stromal cells: facilitators of successful transplantation? *Cell Stem Cell* 2010;7:431-442.
3. François S, Bensidhoum M, Mouiseddine M, et al. Local irradiation not only induces homing of human mesenchymal stem cells at exposed sites but promotes their widespread engraftment to multiple organs: a study of their quantitative distribution after irradiation damage. *Stem Cells* 2006;24:1020-1029.
4. 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.
5. Tanaka M, Itoh T, Tanimizu N, Miyajima A. Liver stem/progenitor cells: their characteristics and regulatory mechanisms. *J Biochem* 2011;149:231-239.
6. Manieri NA, Stappenbeck TS. Mesenchymal stem cell therapy of intestinal disease: are their effects systemic or localized? *Curr Opin Gastroenterol* 2011;27:119-124.
7. Trebol Lopez J, Georgiev Hristov T, García-Arranz M, García-Olmo D. Stem cell therapy for digestive tract diseases: current state and future perspectives. *Stem Cells Dev* 2011;20:1113-1129.
8. El-Menoufy H, Aly LA, Aziz MT, et al. The role of bone marrow-derived mesenchymal stem cells in treating formocresol induced oral ulcers in dogs. *J Oral Pathol Med* 2010;39:281-289.
9. Epperly MW, Guo H, Shen H, et al. Bone marrow origin of cells with capacity for homing and differentiation to esophageal squamous epithelium. *Radiat Res* 2004;162:233-240.
10. Sarosi G, Brown G, Jaiswal K, et al. Bone marrow progenitor cells contribute to esophageal regeneration and metaplasia in a rat model of Barrett's esophagus. *Dis Esophagus* 2008;21:43-50.
11. Fascetti-Leon F, Malerba A, Boldrin L, et al. Murine muscle precursor cells survived and integrated in a cryoinjured gastroesophageal junction. *J Surg Res* 2007;143:253-259.
12. Hayashi Y, Tsuji S, Tsujii M, et al. Topical transplantation of mesenchymal stem cells accelerates gastric ulcer healing in rats. *Am J Physiol Gastrointest Liver Physiol* 2008;294:G778-786.
13. Askarov MB. Multipotent mesenchymal stromal cells from autologous bone marrow accelerate regeneration of refractory gastric ulcers. *Eksp Klin Gastroenterol* 2008;(4):52-54.
14. Komori M, Tsuji S, Tsujii M, et al. Efficiency of bone marrow-derived cells in regeneration of the stomach after induction of ethanol-induced ulcers in rats. *J Gastroenterol* 2005;40:591-599.
15. Dai LJ, Li HY, Guan LX, Ritchie G, Zhou JX. The therapeutic potential of bone marrow-derived mesenchymal stem cells on hepatic cirrhosis. *Stem Cell Res* 2009;2:16-25.
16. Petersen BE, Bowen WC, Patrene KD, et al. Bone marrow as a potential source of hepatic oval cells. *Science* 1999;284:1168-1170.
17. Alison MR, Poulsom R, Jeffery R, et al. Hepatocytes from non-hepatic adult stem cells. *Nature* 2000;406:257.
18. Schwartz RE, Reyes M, Koodie L, et al. Multipotent adult progenitor cells from bone marrow differentiate into functional hepatocyte-like cells. *J Clin Invest* 2002;109:1291-1302.
19. Yamamoto Y, Banas A, Murata S, et al. A comparative analysis of the transcriptome and signal pathways in hepatic differentiation of human adipose mesenchymal stem cells. *FEBS J* 2008;275:1260-1273.
20. Parekkadan B, van Poll D, Megeed Z, et al. Immunomodulation of activated hepatic stellate cells by mesenchymal stem cells. *Biochem Biophys Res Commun* 2007;363:247-252.
21. Wang J, Bian C, Liao L, et al. Inhibition of hepatic stellate cells proliferation by mesenchymal stem cells and the possible mechanisms. *Hepatol Res* 2009;39:1219-1228.
22. Russo FP, Alison MR, Bigger BW, et al. The bone marrow functionally contributes to liver fibrosis. *Gastroenterology* 2006;130:1807-1821.
23. van Poll D, Parekkadan B, Cho CH, et al. Mesenchymal stem cell-derived molecules directly modulate hepatocellular death and regeneration in vitro and in vivo. *Hepatology* 2008;47:1634-1643.
24. Jung KH, Song SU, Yi T, et al. Human bone marrow-derived clonal mesenchymal stem cells inhibit inflammation and reduce acute pancreatitis in rats. *Gastroenterology* 2011;140:998-1008.
25. Schneider G, Saur D. Mesenchymal stem cells: therapeutic potential for acute pancreatitis. *Gastroenterology* 2011;140:779-782.
26. Singh UP, Singh NP, Singh B, et al. Stem cells as potential therapeutic targets for inflammatory bowel disease. *Front Biosci (Schol Ed)* 2010;2:993-1008.
27. Hayashi Y, Tsuji S, Tsujii M, et al. Topical implantation of mesenchymal stem cells has beneficial effects on healing of experimental colitis in rats. *J Pharmacol Exp Ther* 2008;326:523-531.
28. González MA, Gonzalez-Rey E, Rico L, Büscher D, Delgado M. Adipose-derived mesenchymal stem cells alleviate experimental colitis by inhibiting inflammatory and autoimmune responses. *Gastroenterology* 2009;136:978-989.
29. Zhang Q, Shi S, Liu Y, et al. Mesenchymal stem cells derived from human gingiva are capable of immunomodulatory functions and ameliorate inflammation-related tissue destruction in experimental colitis. *J Immunol* 2009;183:7787-7798.
30. Tanaka F, Tominaga K, Ochi M, et al. Exogenous administration of mesenchymal stem cells ameliorates dextran sulfate sodium-induced colitis via anti-inflammatory action in damaged tissue in rats. *Life Sci* 2008;83:771-779.
31. Nemeth K, Leelahavanichkul A, Yuen PS, et al. Bone marrow stromal cells attenuate sepsis via prostaglandin E(2)-dependent reprogramming of host macrophages to increase their interleukin-10 production. *Nat Med* 2009;15:42-49.
32. Tyndall A, Pistoia V. Mesenchymal stem cells combat sepsis. *Nat Med* 2009;15:18-20.
33. Shi M, Li J, Liao L, et al. Regulation of CXCR4 expression in human mesenchymal stem cells by cytokine treatment: role in homing efficiency in NOD/SCID mice. *Haematologica* 2007;92:897-904.
34. Ryu CH, Park SA, Kim SM, et al. Migration of human umbilical

- cord blood mesenchymal stem cells mediated by stromal cell-derived factor-1/CXCR4 axis via Akt, ERK, and p38 signal transduction pathways. *Biochem Biophys Res Commun* 2010; 398:105-110.
35. Herrera MB, Bussolati B, Bruno S, et al. Exogenous mesenchymal stem cells localize to the kidney by means of CD44 following acute tubular injury. *Kidney Int* 2007;72:430-441.
36. Yan L, Cai C, Li J, et al. Present status and perspectives of stem cell-based therapies for gastrointestinal diseases. *Stem Cell Rev* 2009;5:278-282.
37. Jeon MS, Lim HJ, Yi TG, et al. Xenoreactivity of human clonal mesenchymal stem cells in a major histocompatibility complex-matched allogeneic graft-versus-host disease mouse model. *Cell Immunol* 2010;261:57-63.
38. Augello A, Tasso R, Negrini SM, et al. Bone marrow mesenchymal progenitor cells inhibit lymphocyte proliferation by activation of the programmed death 1 pathway. *Eur J Immunol* 2005;35: 1482-1490.
39. Ren G, Su J, Zhang L, et al. Species variation in the mechanisms of mesenchymal stem cell-mediated immunosuppression. *Stem Cells* 2009;27:1954-1962.