

# 近期幹細胞於美容醫療之應用

達諾生技(股)公司經理 廖哲逸摘譯

摘譯自:市橋正光、長濱宏治。2020。美容医療 new horizon—幹細胞への期待—。日本化粧品学会誌。44(1):30-35。

## 摘要

臉部化妝品(Facial cosmetics)對於女性來說乃是不可或缺，因為可讓她們呈現年輕漂亮及具有個人魅力，而臉部化妝品於人類歷史上已發展數千年。

間質幹細胞(Mesenchymal stem cells)目前已被證實可有效恢復對常見的治療方式有抗拒性之嚴重中風患者的神經元功能(neuronal function)，現在其已被應用於治療其他與衰老相關的疑難雜症(包括: 皮膚年輕化(嫩膚，skin rejuvenation))。

於本文中將簡要介紹，以日曬皮膚”光老化”為重點之肌膚老化機制，及討論再生醫學於與年齡相關受損皮膚恢復的可能應用。並介紹自體皮膚來源之培養成纖維細胞(autologous skin-derived cultured fibroblasts)和脂肪組織來源的細胞(fat tissue-derived cells)(包括:源自間質幹細胞(Mesenchymal stem cells)之細胞外囊泡(extracellular vesicles))於老年人皮膚改善上的應用。

目前需要科學性解決之重點為，如何有效將注射的細胞限制於該區域內幾週和一個月，以使它們產生新和年輕的細胞外基質(extracellular matrixes)(如:膠原蛋白(collagen)、蛋白聚醣(proteoglycans)和彈性纖維(elastic fibers))，使老化肌膚恢復青春美麗。

此外，將依據最近發表的科學文獻，介紹細胞外囊泡(extracellular vesicles)(特別是外泌體(exosome))於皮膚年輕化(skin rejuvenation)方面之可能應用，而創新的化妝品(Innovative cosmetics)有望支持和增強幹細胞和幹細胞衍生之細胞外囊泡誘導的改善老化和使光老化肌膚再生之效果。

## 前言

大約 1971 年左右，作者開始對太陽紫外線顯著加速皮膚老化此一事實產生興趣，並意識到”紫外線防護”的重要性。當時美國、西歐和日本的基礎學者都明瞭，太陽光的紫外線會對皮膚的細胞基因 DNA 造成損傷，如果修復時出現錯誤，基因就會發生突變。

眾所周知，太陽的紫外線是形成皮膚癌主要原因，但只有少數對紫外線感興趣的皮膚科醫生和基礎科學家了解陽光對皮膚的有害性。

大家都知道老年斑和皺紋會伴隨著年齡增長而逐漸增多，一直以來都認為是太陽光所造成的，但當時對老年斑和皺紋形成的分子機制還不清楚。於 1980 年代，由於已預測到廣泛作為冷媒的氯氟烴化合物會破壞大氣層臭氧層，導致地球上的太陽紫外線 B (UV B)增加，伴隨著也會使 DNA 損傷增多，隨之而來則是皮膚癌患者快速增加，此引起全世界關注，而日本也曾討論紫外線防護之重要性，並已開始付諸實施。

自 1985 年左右開始，已知道曬傷會誘發黑斑和皺紋等光老化現象，並被公眾廣泛理解會導致皮膚癌，而對「太陽紫外線防護」的必要性，也得到廣泛認可並已實施。隨著日本經濟發展，保持年輕和健康的皮膚無瑕疵和皺紋的重要性，已成為大眾普遍想法(尤其是在女性)。

日本抗衰老醫學會成立於 2000 年，推廣藉由利用”健康飲食”和”促進身心健康膳食補充品”來恢復或保持年輕化、無光老化肌膚。基於保持健康很重要之理念，在日本社會內成立了“容顏抗衰老研究會”，該研究會於每年都會舉辦研究會開辦至今，而很多醫生和醫學相關專業人士都會參與，其提供了最尖端的資訊和治療方法給予尋求健康美麗之患者。不限於日本美容皮膚病學會和日本美容外科學會，日本皮膚病學會也發展許多醫療專業人員可參與之美容相關項目。

在各種學術團體中”皮膚美容”已經成為一個中心領域，正在進入許多醫生和醫務人員參與時代。近年來，使用幹細胞之再生醫學和美容學作為一種新的醫美(醫學美容)趨勢，已迅速引起人們關注及期待(可預期傳統化妝或抗衰老方法，並無法達到預期的使人們重獲青春美麗效果)。

此次，將介紹再生醫學和幹細胞之基礎知識及間質幹細胞(特別是脂肪幹細胞和幹細胞分泌的物質(細胞外囊泡))應用於醫學和美容方面之現狀。

## 美容與皮膚

自古以來，女性都會追求身體美麗，對於所有可以表達自信美事物，比如可以提升其之衣服和配飾，及外出時可裝下必需品的包包，及任何時代可提升美麗和年輕的新產品都廣受歡迎，我們一直都在努力創造東西。其中，表達自我美麗不可缺少之面部妝容，於漫長歷史中不斷進化演進，以保持和諧、獨特的美艷，同時反映每個時代之特點。

化妝(尤其是臉部彩妝)，是一種極有效表達個性手段，很多女性都會使用與她們可產生共鳴之妝容，可以說是其乃反映時代性。近年來，已認識到基礎化妝品具有表皮屏障機能，及可增強保濕效果。

今日主要化粧品之效果，它被定義為「噴灑、塗抹、散布或以其他方式用於身體清潔、美化、增強魅力、改變外觀或保持皮膚或頭髮健康」。然而，近年來，化妝品，雖然含有各種機能性成分，對激活皮膚細胞和保持皮膚年輕很有用，但遺憾的是化妝品，並不能清楚地宣稱其功能和效果，原因被認為是法律約束力所致(因在指明功能時，會被視為藥物)。

此外，雖然也有一類功能性化妝品(含藥化妝品)存在。但是，隨著年齡增長，不得不說，單靠現在化妝品功能仍不足以應對皮膚老化(即因功能退化所導致的容顏老化)。於未來預期美容領域應會開發出可保持青春永駐和恢復青春美麗之機能性化妝品，並於未來有返老還童功能之化妝品可能會像醫療一樣有效。其中之一是使用間質幹細胞及其細胞外釋放的囊泡(尤其是外泌體)的皮膚美容和再生醫學。

今後的化妝品也有望在進一步增強”再生醫學”的效果方面發揮效果，亦可預期”再生醫學”於未來將變得更加普遍。

## 再生醫療

再生醫學只能藉由醫學、工程、科學、藥學、農業和哲學等廣泛學科的多

學科方法來實現。這些不同學科的多個學科研究小組運作良好，已經在加速再生醫學的進展(例如:許多臨床領域臨床研究、臨床前研究和臨床試驗)。

使用自體細胞治療心臟衰竭患者之細胞片已經用於患者治療，其臨床效果也已得到證實。此外，還開發了一種使用同種異體脂肪幹細胞與粘合劑聯合治療心臟衰竭的方法。

使用間質幹細胞進行幹細胞治療的臨床應用，其物理負擔相對較輕，可很容易作為自體幹細胞，用於治療中風、脊髓損傷、膝骨關節炎和頑固性下肢水腫，而目前日本厚生勞動省已批准一些治療機構進行相關試驗。

日本引以為豪的利用”誘導性多功能幹細胞 (iPS 細胞)”之再生醫學，已經開始使用分化為心肌的細胞片來治療心臟衰竭，但遺憾的是進展緩慢，目前治療心臟衰竭不幸地大多數仍採用常用於治療許多疑難雜症的一般治療法來治療。目前，疾病特異性藥物的開發和於罕見遺傳病治療中的應用已經開始。希望於不久的將來，能夠控制 iPS 細胞的致癌性。此外，據報導，從 iPS 細胞建立の間質細胞分泌組，已廣泛應用於疾病治療和美容研究。

大約 9 年前，作者於神戶市的“再生未來診所”從事美容工作時，開始以再生醫學為目的之「細胞美容」。取小塊患者耳後皮膚，於診所 CPC 培養(細胞培養處理)，然後使用  $3.0\sim 7.0\times 10^7$  細胞，進行改善患者外眼角、眼瞼、鼻唇溝等皺紋下垂的治療。於皮內注射成纖維細胞確實能夠有效減少皺紋，但缺點是於注射時會感到疼痛，而且對深層皺紋和下垂之效果會因人而異。總體而言，僅是輕微的效果。

自體成纖維細胞注射液美容效果不如預期之兩點原因為:(1)首先，尚不清楚注入的成纖維細胞有多少會停留於注入部位，並且會生成膠原蛋白和彈性纖維等真皮細胞外基質;(2)為注入細胞數量和注入次數之最適條件尚不清楚(關鍵是基礎治療技術仍還沒建立起來)。

一般來說，據說皮內注射的成纖維細胞會迅速自局部區域消失。曾有報導說若於細胞注射時能加入「玻尿酸(透明質酸)」，則細胞會在局部停留一段時間。

作者並不是用玻尿酸，而是用激光對真皮上層造成肉眼看不到的輕微損傷(在細胞注射前，刺激真皮傷口癒合機制)，同時，盡量延長細胞於局部停留時間。因此，為了於未來增強此種療法之美容效果，開發一種能夠延長注射細胞在局部停留時間的支架非常重要。

目前的理解是玻尿酸注射之效果，被認為是注射玻尿酸的物理應力，激活了成纖維細胞，而玻尿酸本身就是成纖維細胞，據說不需要粘性支架。對於第二個問題於世界上許多機構都已在研究，但是關於相關學術報告卻很少。因此，目前尚不能期望可開發出有效的治療方法。

「再生醫學」是激活活體組織原本具有的修復機制，不限於投與幹細胞，目前用於皮膚美容，如:化學脫皮、激光治療、光療等的再生醫學。在受損皮膚中，降解的細胞和退化的細胞外成分首先被消除，然後被新的、豐富的細胞和細胞外組織所取代，為此，組織幹細胞必須能夠分裂和分化。組織幹細胞數量減少被認為是組織老化所致。誘導年輕化的方法包括:如何藉由新方法激活老化皮膚中現有的幹細胞，或者將幹細胞從外部注入組織。此外，為了保持皮膚年輕，了解和維持幹細胞的最佳環境很重要。

## 美髮與美容

頭髮稀疏和掉髮的煩惱是男女皆有，從年輕和美麗的角度來看，頭髮稀疏和脫髮患者之煩惱很大。尤其是在青春期後 30% 男性中會出現 AGA（雄激素性脫髮），此為患者社交生活中之主要問題。雄性激素(睪固酮)在 5 $\alpha$ -還原酶的作用下會轉化為脫氫睪固酮，作用於毛乳頭細胞(如:頭頂和額葉)，結果會使毛基質細胞的增殖受到抑制，使毛髮週期的生長期顯著縮短、毛髮變薄（早期脫髮會導致毛髮變薄）。此外，在女性中，頭髮往往會於相對較寬之冠部區域變薄，並且發病時間會比更年期後的男性要晚。

目前主要的治療方法是口服“非那雄胺(Finasteride)”，具有抑制雄性激素(睪固酮)與還原酶“II 型 5 $\alpha$ -還原酶”結合之作用，而經過幾年的長期使用，生髮效果已經得到認可。然而缺點為，當停止治療時，毛髮生長會於短時間內再次下降。

塗抹於皮膚之“米諾地爾(Minoxidil)”應用於皮膚的生髮效果已有報導，但據說對女性脫髮之效果並不高。最近，除了將後腦勺的毛囊移植到脫髮部位外，還有將使用自體幹細胞再現毛囊原型的器官毛囊移植到稀疏的頭髮或脫髮皮膚，及誘導正常的毛髮移植來治療脫髮，此外，它也比毛囊原型的移植便宜得多。

間質幹細胞(尤其是脂肪幹細胞和脂肪幹細胞培養液上清液)，已知對血管和頭髮有促進生長作用，已經被臨床應用。自體或異體脂肪幹細胞培養上清液的臨床應用有望於未來日益擴大。

## 細胞支架

我最近的興趣之一是與細胞支架相關的研究。不僅是幹細胞，還有生長因子等。懸浮於含有可溶性成分的膠凝材料溶液中，注射到組織後在接近體溫的溫度下迅速膠凝，注射的細胞在局部停留約 1 個月。此外，低分子物質不只停留在局部，也會緩慢遷移到周圍組織，周圍的小分子也會滲透到凝膠中。因此，凝膠中可以保持與周圍組織相似的環境。因此，認為增殖能力低的細胞可以就地發揮其功能。

這種凝膠最顯著的特點是當局部施用於受損的小鼠皮膚直至真皮的皮下脂肪組織時，它甚至能夠促進再生。目前，開發這種凝膠的研究人員正在闡明該機制。據推測，組織再生所必需的各種物質從周圍組織中被帶入凝膠中，並促進組織重建，但細節尚不清楚。此外，還考慮了無瘢痕組織治療的可能性，希望在有待闡明其作用機制的同時，盡快實現人體臨床應用。

## 間充質乾細胞和細胞培養上清液的臨床應用

間質幹細胞的臨床應用研究，被認為是於大約 60 年前 Thomas D 應用骨髓時開始的。1980 年前後，闡明間質幹細胞細胞特性之研究開始活躍起來，1999 年，脂肪組織來源的脂肪幹細胞則被證實具有分化為多種細胞的能力，目標是損傷神經組織的再生。自 2003 年以來，據報導生長因子可使皮膚恢復活力，據報導脂肪幹細胞衍生的 TGF- $\beta$  對皮膚具有抗皺作用。然後，在 2009 年，脂肪幹細胞顯示對皺紋有治療效果。此外，在 2013 年，脂肪幹細胞上清液已被證實與微針點陣激光結合使用時有抗皺效果。

2014 年有曾論文稱血管內皮細胞培養上清液可使皮膚年輕化，2015 年時人源性脂肪幹細胞培養上清液，可藉由抑制紫外線造成成纖維細胞 MMPs 的產

生，而對皮膚光老化產生抑制作用。從那時起，「幹細胞上清液」於日本也被用於皮膚年輕化，但沒有其相關臨床效果之詳細發表論文。

目前，為了皮膚年輕化(嫩膚)，脂肪幹細胞和來自齒髓幹細胞之培養上清液，已由一些公司供應並交給一般診所運用，但使用這些企業產品的診所的治療效果必須提交論文等，並且必須廣泛客觀地評估效果。

目前在筆者的診所，1 億個自體脂肪幹細胞懸浮於 200 毫升生理鹽水中，以點滴方式投與 90 分鐘，已被用於治療中風患者，有患者說治療後皮膚光澤會有所改善，而頭髮會有一點增加，但效果的程度仍未知，因為它尚未經過客觀評估(例如治療前後的比較)。將來，我想具體測試使用脂肪幹細胞或其培養上清液，確認對嫩膚之效果。

最近，在韓國，已經開發出一種從脂肪幹細胞中分離濃縮外泌體(exosomes)的產品，並已投入臨床使用。在動物模型中，改善過敏性皮膚炎症狀效果則已被證實，並已曾發表一篇論文。

未來，關於幹細胞培養上清液的成分(尤其是外泌體)，將會有望被研究、生產及滿足最終治療目的，並預期會得到廣泛應用。

圖 1. 【日本直送】人體幹細胞精華液【抗衰老護膚保濕霜】膠原蛋白玻尿酸精華精華液 Fracora 人體幹細胞培養提取物未稀釋液

(資料來源:

<https://shopee.tw/%E3%80%90%E6%97%A5%E6%9C%AC%E7%9B%B4%E9%80%81%E3%80%91%E4%BA%BA%E9%AB%94%E5%B9%B9%E7%B4%B0%E8%83%9E%E7%B2%BE%E8%8F%AF%E6%B6%B2%E3%80%90%E6%8A%97%E8%A1%B0%E8%80%81%E8%AD%B7%E8%86%9A%E4%BF%9D%E6%BF%95%E9%9C%9C%E3%80%91%E8%86%A0%E5%8E%9F%E8%9B%8B%E>

7%99%BD%E7%8E%BB%E5%B0%BF%E9%85%B8%E7%B2%BE%E8%8F%  
AF%E7%B2%BE%E8%8F%AF%E6%B6%B2-Fracora-  
%E4%BA%BA%E9%AB%94%E5%B9%B9%E7%B4%B0%E8%83%9E%E5%9  
F%B9%E9%A4%8A%E6%8F%90%E5%8F%96%E7%89%A9%E6%9C%AA%E  
7%A8%80%E9%87%8B%E6%B6%B2-i.530940133.12922661010)

#### 參考資料

1. <http://jsceo.jp/about.html>
2. <https://biyou.kojihifu.com/subject/examinations-treatment/culture-supernatant>
3. <http://bij-net.com/index.php/stemsup/>