



皮肤间充质干细胞的研究进展

陶一昕, 马钢*

上海交通大学Bio-X研究院, 遗传发育与精神神经疾病教育部重点实验室, 上海 200240

* 联系人, E-mail: magang@sjtu.edu.cn

收稿日期: 2016-12-01; 接受日期: 2017-02-15; 网络版发表日期: 2017-04-10

国家自然科学基金(批准号: 31671504)资助

摘要 皮肤间充质干细胞是一种在皮肤中分离到的间充质干细胞, 它具有强大的分化潜能, 并且能长期保持多能性. 本文介绍了皮肤间充质干细胞的发现及其特性, 探讨了皮肤间充质干细胞的来源问题, 并回顾了皮肤间充质干细胞作为一种潜在的细胞疗法在中枢/外周神经损伤、骨损伤和皮肤创伤中的研究, 介绍了皮肤间充质干细胞大规模生产的一些尝试, 并提出了未来需要解决的关键性问题.

关键词 皮肤间充质干细胞, SKP细胞, 细胞疗法

间充质干细胞是大部分来源于中胚层的体细胞的前体细胞^[1]. 间充质干细胞最早于1970年被发现, 科学家将成年几内亚猪(*Cavia porcellus*)的骨髓细胞悬液单层细胞培养后, 形成了分离的单个成纤维细胞样克隆, 这些成纤维样细胞能在扩散小室里自发地形成骨细胞, 这些具有克隆形成能力的成纤维样细胞就是人们后来所认识的间充质干细胞^[2]. 随后的研究发现从人的骨髓分离到的间充质干细胞具有向脂肪细胞、软骨细胞和骨细胞分化的能力, 并且单个间充质干细胞形成的克隆就具有了这三系分化的能力, 从而证明了间充质干细胞的多能性^[3]. 除此之外, 间充质干细胞还具有分化为骨骼肌、肌腱、神经元的潜能^[4-8]. 然而, 间充质干细胞不仅存在于骨髓, 还存在于脂肪、关节滑膜、牙周膜、肺支气管及皮肤等^[9-13]. 由于间充质干细胞在人体许多组织器官中存在极其强大的分化潜能, 使其在组织工程和再生医学领域有着巨大的应用前景.

1 皮肤间充质干细胞的发现和特性

系统的皮肤间充质干细胞的研究始于2001年. 当时科学家面临神经损伤修复的困境: 虽然神经干细胞和胚胎干细胞移植能促进神经损伤修复^[14-16], 但是供体神经干细胞和胚胎干细胞的主要来源是胎儿组织, 因而涉及伦理问题, 此外还存在异体移植的免疫排斥问题. 因此, 科学家希望能找到一种方便取材的, 自体的, 具有与神经干细胞和胚胎干细胞一样分化潜能的干细胞. Toma等人^[13]模仿从大脑中获得神经干细胞的培养技术, 将小鼠(*Mus musculus*)腹部或背部皮肤细胞在未包被过的细胞培养瓶中用含有EGF, bFGF和B-27的培养基培养, 数次传代后, 会形成漂浮的细胞球, 这些细胞球细胞被命名为皮肤前体(skin-precursor, SKP)细胞. SKP细胞能体外诱导分化成神经元、星形胶质细胞、少突细胞、施旺细胞、平滑肌细胞和脂肪细胞. 单个SKP细胞克隆具有多能性, 并能自我更新5个

引用格式: 陶一昕, 马钢. 皮肤间充质干细胞的研究进展. 中国科学: 生命科学, 2017, 47: 349-354

Tao Y X, Ma G. Recent progress in the study of skin mesenchymal stem cells. Sci Sin Vitae, 2017, 47: 349-354, doi: [10.1360/N052017-00053](https://doi.org/10.1360/N052017-00053)

月以上. 同样, 在人的头皮和新生儿包皮中也发现和鉴定了具有多能性的SKP细胞^[13,17]. 虽然SKP细胞和骨髓间充质干细胞在形态、贴壁性、对生长因子的需求和表达的标记物上不同^[13], 但鉴于SKP细胞的分化潜能和长期自我更新的能力, 可以审慎地定义SKP细胞是一种皮肤间充质干细胞.

2 皮肤间充质干细胞的来源

由于皮肤组织的附属器官多, 结构复杂, 因此皮肤间充质干细胞的来源问题从SKP细胞发现以来就一直困扰着科学界. Toma等人^[13]证明了SKP细胞来源于真皮, 而不是上皮或者神经末端. 另外的一些证据显示SKP细胞来源于胚胎期神经嵴干细胞: (i) SKP细胞与胚胎期神经嵴干细胞表达一些相同的标记物; (ii) SKP细胞能诱导分化成为胚胎期神经嵴干细胞来源的外周儿茶酚胺能的神经元和施旺细胞; (iii) 将SKP细胞注射到鸡神经嵴迁移条中, 发现SKP细胞能沿着神经嵴通路迁移分化成神经嵴来源的结构^[18]. Fernandes等人^[18]进一步证明了SKP细胞不是由施旺细胞或者成黑色素细胞的跨分化或去分化得来的, 由于面部真皮是来源于胚胎期神经嵴干细胞, 胡须真皮层毛乳头特异表达一些SKP细胞特异的标记物, 沿着这个思路, 科学家首先鉴定出了胡须真皮层毛乳头是SKP细胞的来源之一. 此外, 用分离胡须真皮层毛乳头细胞培养比用整个面部皮肤或头部皮肤收获的SKP细胞扩群效率大大提高^[19]. 有趣的是, 随后的研究发现小鼠胡须的其他部分(如被膜、真皮鞘等)、小鼠的背部/腹部皮肤以及人的大腿部皮肤也能分离到具有多能性的SKP细胞. 而由躯干皮肤分离到的SKP细胞最终被证明是来源于黑色素前体细胞和包绕毛囊突起部的神经胶质细胞, 这两者是神经嵴来源的细胞^[20]. 一些证据显示, 躯干皮肤毛囊的Sox2⁺真皮前体细胞是SKP细胞来源之一: (i) Sox2⁺真皮前体细胞在体外能形成具有多能性的SKP细胞. (ii) Sox2⁺真皮前体细胞与SKP细胞在转录组水平上几乎一致. (iii) 将流式分选得到的Sox2⁺真皮前体细胞移植到裸鼠上, 发现Sox2⁺真皮前体细胞可以归巢到真皮层毛乳头、真皮鞘, 分化成真皮成纤维细胞^[21]. Rahmani等人^[22]报道了躯干皮肤的毛囊真皮鞘也能体外形成SKP细胞. 躯干皮肤毛囊真皮鞘的一部分细胞被发现具有长期自我更新能力, 在

毛发周期的过程中能够重建在退化期消失的真皮鞘和迁移、分化、补充成为真皮层毛乳头细胞. 综上所述, 皮肤间充质干细胞来源于胡须的真皮层毛乳头、被膜、真皮鞘; 躯干皮肤的黑色素前体细胞、包绕毛囊突起部的神经胶质细胞、Sox2⁺真皮前体细胞和真皮鞘细胞(图1). 当然, 到目前为止, 并不清楚皮肤间充质干细胞的来源是否仅限于这些细胞, 也许, 随着对皮肤各个细胞群体研究的深入和新的干细胞标记物的不断发现, 会找到更多的皮肤间充质干细胞的来源.

3 皮肤间充质干细胞临床应用的潜能

从发现皮肤间充质干细胞以来, 科学界尝试去探索两个重要的问题: 皮肤间充质干细胞的分化潜能究竟有多大? 皮肤间充质干细胞能否被应用于一种潜在的细胞疗法给临床治疗疾病提供支持? 就皮肤间充质干细胞的分化潜能而言, 明确的证据显示其在合适的诱导条件下, 能定向分化成神经元、星形胶质细胞、少突细胞、施旺细胞、平滑肌细胞、脂肪细胞、软骨细胞、骨细胞、黑色素细胞、成纤维细胞、内皮细胞及胰腺β细胞等^[13,17-20,23-29], 还能跨分化成耳蜗上皮细胞和肝细胞^[30-33]. 目前, 皮肤间充质干细胞作为

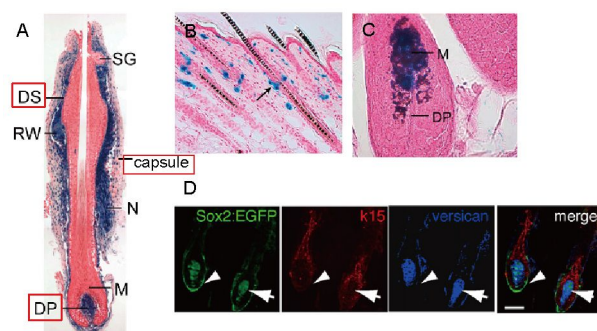


图1 皮肤间充质干细胞来源

A: Ht-PA-Cre/R26R小鼠胡须切片的X-gal染色图, 蓝色信号显示的是神经嵴来源的细胞, 红色框说明的是真皮层毛乳头(dermal papilla, DP)、被膜(capsule)、真皮鞘(dermal sheath, DS) 3个部位是皮肤间充质干细胞的来源之一^[20]; B: Wnt1-Cre/R26R小鼠躯干皮肤切片的X-gal染色图, 箭头所指的蓝色信号显示的是神经嵴来源的神经胶质细胞是皮肤间充质干细胞的来源之一^[20]; C: Dct-Cre/R26R小鼠躯干皮肤切片的X-gal染色图, M指的蓝色信号显示的是早期黑色素细胞是皮肤间充质干细胞的来源之一^[20]; D: P2天Sox2:EGFP敲入小鼠背部皮肤切片免疫组化, 箭和箭头的绿色信号分别说明的是Sox2⁺躯干真皮毛乳头和Sox2⁺躯干真皮鞘是皮肤间充质干细胞的来源之一^[21]

一种潜在的细胞疗法还停留在动物模型阶段, 研究比较详尽的有通过皮肤间充质干细胞治疗中枢/外周神经损伤、骨损伤和皮肤创伤。

对于皮肤间充质干细胞治疗中枢/外周神经损伤, 科学家测试了5类神经损伤的动物模型. (i) 围绕着髓鞘蛋白MBP缺陷的shiverer突变鼠展开^[34], 研究发现, 无论是将shiverer突变鼠的背根部神经节与SKP来源的施旺细胞体外共培养, 还是将SKP来源的施旺细胞移植到shiverer突变鼠压伤的坐骨神经附近或脑内, 均发现SKP来源的施旺细胞能髓鞘化轴突, 贡献于神经的修复. (ii) 利用冲击器挫伤大鼠(*Rattus norvegicus*)脊椎的背部脊髓^[35], 将SKP来源的施旺细胞移植入脊髓受损腔的中心后, 发现这些细胞能很好地整合到宿主受损的脊髓腔里, 受损腔周围的宿主组织得到维持和存活, 大鼠总体运动功能得到改善. 分析发现SKP来源的施旺细胞能提供一个维持和促进轴突生长的环境, 髓鞘化残存的和再生的(延伸入受损腔的)轴突, 并能募集宿主的具有髓鞘化能力的施旺细胞到受损腔和残存组织边缘促进神经损伤修复. (iii) 模拟外周神经损伤. 将大鼠右侧坐骨神经切除一小段, 把SKP来源的施旺细胞种植在已除去细胞的大鼠坐骨神经的一段里, 然后将这段神经微缝合至被切除的坐骨神经部位, 行为学测试显示大鼠神经修复功能显著改善^[36]. 如在损伤处附近直接注射SKP来源的施旺细胞, 大鼠的神经修复功能也能得到显著改善. 组织学和电生理分析发现, SKP来源的施旺细胞移植促进了髓鞘化的轴突再生, 并且增强了受损组织对髓磷脂残余物的清除能力和对侧面腓肠肌的神经再支配^[36]. 值得注意的是, SKP来源的施旺细胞疗法除了对于外周神经损伤后的运动机能明确的修复功能外, Shakhbazau等人^[37]发现, SKP来源的施旺细胞疗法还能显著提高外周神经损伤后的感觉功能. (iv) 中脑动脉阻塞模型, 用来模拟瞬时脑缺血性损伤^[38]. 在这一脑缺血损伤的大鼠模型中移植入SKP细胞后, 发现神经损伤修复显著提高. 在缺血边缘区细胞增殖上升, SVZ区和缺血边缘区神经元数量上升, 缺血边缘区的神经前体细胞数量上升, 另外, SKP细胞的移植促进了缺血区和缺血边缘区的血管新生, 其可能的机制是因为移植入的SKP细胞在缺血区分泌了一些细胞因子如bFGF和VEGF. (v) 利用氯化烃基二甲基代苯甲胺诱导大鼠空肠神经节细胞缺少, 在诱导后移植大鼠SKP细胞, 发现SKP细胞能

迁移至肌间层, 分化成肠神经节细胞^[39].

对于皮肤间充质干细胞治疗骨损伤, 研究发现, 将SKP细胞和羟基磷灰石/磷酸三钙混合移植入临界颅骨损伤的大鼠后, 骨量上升, 并且能够形成大范围的骨组织而不会形成畸胎瘤或肿瘤^[24]. 而将大鼠SKP细胞和基质胶的混合物移植入胫骨骨折模型NOD-SCID鼠后, 发现移植入的SKP细胞在骨折环境中分化为内源的间充质前体细胞并参与到骨折修复过程中^[25].

皮肤间充质干细胞还可用于皮肤创伤修复, 研究显示内源的皮肤间充质干细胞在皮肤打孔创伤后会迁移到新修复的真皮里分化为成纤维细胞^[21]. 而将SKP细胞悬液涂抹到糖尿病小鼠的皮肤创伤处后, 发现SKP细胞能促进早期的血管和外周神经生成, 尤为重要是这些新生的外周神经元就是来源于SKP细胞^[40]. 除了直接应用SKP细胞到皮肤创伤处, 有研究还利用SKP细胞筛选治疗皮肤创伤的化合物. 鉴于内源SKP细胞对于创伤修复和维持真皮动态平衡的重要作用^[21], Naska等人^[41]认为, 通过药物激活内源皮肤间充质干细胞可能是一种创伤修复的治疗策略, 因而将2846个化合物用于SKP细胞培养, 筛选出了alprostadi和TM两个化合物在体外能促进SKP细胞增殖和自我更新. 在皮肤打孔创伤小鼠模型里, 分别涂抹这两个化合物能加快创伤修复, 促进真皮组织再生和增加创伤处血管数量, 并且内源性SKP细胞的自我更新能力也得到提高^[41]. 由于现有的可应用于临床的组织工程皮肤技术不能使创伤后的皮肤再生皮肤附属器官, 皮肤间充质干细胞的应用将会是一种可行的思路, 并且已有研究尝试将皮肤间充质干细胞作为组织工程皮肤的种子细胞, 发现其具有多分化潜能、强大的自我更新能力并且能促进组织修复^[42,43].

4 皮肤间充质干细胞大规模生产

近年来大量研究都提示着皮肤间充质干细胞在干细胞治疗中拥有巨大的应用前景, 但是有一个关键的问题需要克服: 如何在保全供体者机体健全的情况下, 收获到足够的皮肤间充质干细胞应用于人类临床研究及临床治疗? 就以皮肤创伤为例, 估计总共需要 2×10^7 个SKP细胞来制备一个平均大小为 20 cm^2 皮肤移植^[44], 按照经典的人SKP细胞制备方法其产量远远不够, 而且制备时间长, 进行细胞培养操作非常费精

力^[13,17], Surrao等人^[44]报道了搅拌悬浮培养生物反应器扩群人的SKP细胞, 确定了60 r/min转速搅拌是最优参数, 所培养的人的SKP细胞扩群效率要比其他转速和静态培养的更高, 并且依旧保持SKP细胞标记物的表达: Collagen III, α -SMA, Fibronectin, Versican和FSP. Agabalyan等人^[45]也用了类似的搅拌悬浮培养生物反应器扩群了大鼠的SKP细胞, SKP细胞在3次传代后平均累计扩增率比静态培养高5倍, 这些放大培养的大鼠SKP细胞表达大部分的SKP细胞的标记物, 将SKP细胞皮内注射至皮肤里, 这些细胞能归巢到真皮鞘和真皮层乳头。而将这些放大培养的SKP细胞做patch assay实验发现, 它们虽然要比静态培养的SKP细胞诱导毛发的能力弱, 但还是能诱导毛发的模式形成, 并且这些细胞能归巢到真皮鞘和真皮层乳头, 这说明搅拌悬浮式培养方法能在很大程度上保留SKP细胞功能的同时达到扩群的目的^[45]。

5 总结与展望

间充质干细胞疗法是目前很多重大疾病治疗的一种前沿有效的手段, 如糖尿病、心脏疾病、炎性肠病及神经损伤修复等, 但是选择哪一种间充质干细胞作为细胞疗法的来源是需要谨慎考虑的。皮肤间充质干细胞因为其可以自体获得而不涉及伦理问题, 取材方便且不引起供体者大的痛苦或机能损伤, 分化潜能大, 及在动物体内实验疗效确切等优点, 成为了细胞疗法可选择的潜在的细胞来源。未来对皮肤间充质干细胞的研究可能需要着力解决以下问题:

(1) 间充质干细胞在临床应用中碰到的第一个问题是细胞异质性的问题, 造成治疗效果不稳定。目前通过常用的贴壁生长技术获得的间充质干细胞往往

包含多个细胞亚群, 因此迫切需要鉴定皮肤间充质干细胞的表面标志物和功能标志物, 以便于谱系示踪和细胞分离, 搞清楚皮肤间充质干细胞的来源, 建立其分化(成纤维/乳头/脂肪/平滑肌细胞等)的谱系层级, 这样才能最终分离得到对应于特定疾病治疗的间充质干细胞。

(2) 间充质干细胞在临床应用中碰到的第二个问题是干细胞难以大量体外培养和扩增, 尤其在体外培养过程中容易造成干性的丢失, 限制了大范围的应用。因此迫切需要研究内源性皮肤间充质干细胞在组织中的微环境, 鉴定微环境中维持间充质干细胞自我更新的关键生理生化因子, 结合这些细胞因子和物理化学信号建立合适的培养条件, 使得皮肤间充质干细胞大规模扩群后依然保持干性和正常生理功能, 以便更好地应用于临床。

(3) 皮肤间充质干细胞在组织动态平衡和病理发生(如肿瘤发生)过程中的作用是什么? 皮肤中含有毛囊、皮脂腺及汗腺等多个附属器官, 这些附属器官的形态发生与真皮间充质细胞关系密切。真皮自身也具有排列有序并且功能特定的组织结构, 如真皮乳头层(papillary dermis)、真皮网状层(reticular dermis)及包含皮下脂肪细胞的真皮下层(hypodermis), 它们的发生发育及功能维持都离不开间充质干细胞的作用。而皮肤炎、肿瘤及损伤的发生发展过程是否也与皮肤间充质干细胞关系密切? 阐明间充质干细胞在皮肤生理和病理状态下所扮演的角色及其作用机制将为疾病治疗提供重要的细胞靶点。

以上问题的解决将帮助人们充分理解皮肤间充质干细胞的生理功能, 使其更好地应用到临床疾病预防和治疗当中。

参考文献

- 1 Bianco P, Robey P G, Simmons P J. Mesenchymal stem cells: revisiting history, concepts, and assays. *Cell Stem Cell*, 2008, 2: 313-319
- 2 Friedenstein A J, Chailakhjan R K, Lalykina K S. The development of fibroblast colonies in monolayer cultures of guinea-pig bone marrow and spleen cells. *Cell Tissue Kinet*, 1970, 3: 393-403
- 3 Pittenger M F, Mackay A M, Beck S C, et al. Multilineage potential of adult human mesenchymal stem cells. *Science*, 1999, 284: 143-147
- 4 Wakitani S, Saito T, Caplan A I. Myogenic cells derived from rat bone marrow mesenchymal stem cells exposed to 5-azacytidine. *Muscle Nerve*, 1995, 18: 1417-1426
- 5 De Bari C, Dell'Accio F, Vandenabeele F, et al. Skeletal muscle repair by adult human mesenchymal stem cells from synovial membrane. *J Cell Biol*, 2003, 160: 909-918
- 6 Hoffmann A, Pelled G, Turgeman G, et al. Neotendon formation induced by manipulation of the Smad8 signalling pathway in mesenchymal stem

- cells. *J Clin Investig*, 2006, 116: 940–952
- 7 Black I B, Woodbury D. Adult rat and human bone marrow stromal stem cells differentiate into neurons. *Blood Cells Mol Dis*, 2001, 27: 632–636
 - 8 Woodbury D, Schwarz E J, Prockop D J, et al. Adult rat and human bone marrow stromal cells differentiate into neurons. *J Neurosci Res*, 2000, 61: 364–370
 - 9 Zuk P A, Zhu M, Mizuno H, et al. Multilineage cells from human adipose tissue: implications for cell-based therapies. *Tissue Eng*, 2001, 7: 211–228
 - 10 De Bari C, Dell’Accio F, Tylzanowski P, et al. Multipotent mesenchymal stem cells from adult human synovial membrane. *Arthritis Rheum*, 2001, 44: 1928–1942
 - 11 Seo B M, Miura M, Gronthos S, et al. Investigation of multipotent postnatal stem cells from human periodontal ligament. *Lancet*, 2004, 364: 149–155
 - 12 Sabatini F, Petecchia L, Tavian M, et al. Human bronchial fibroblasts exhibit a mesenchymal stem cell phenotype and multilineage differentiating potentialities. *Lab Invest*, 2005, 85: 962–971
 - 13 Toma J G, Akhavan M, Fernandes K J L, et al. Isolation of multipotent adult stem cells from the dermis of mammalian skin. *Nat Cell Biol*, 2001, 3: 778–784
 - 14 McDonald J W, Liu X Z, Qu Y, et al. Transplanted embryonic stem cells survive, differentiate and promote recovery in injured rat spinal cord. *Nat Med*, 1999, 5: 1410–1412
 - 15 Brüstle O, Jones K N, Learish R D, et al. Embryonic stem cell-derived glial precursors: a source of myelinating transplants. *Science*, 1999, 285: 754–756
 - 16 Björklund A, Lindvall O. Cell replacement therapies for central nervous system disorders. *Nat Neurosci*, 2000, 3: 537–544
 - 17 Toma J G, McKenzie I A, Bagli D, et al. Isolation and characterization of multipotent skin-derived precursors from human skin. *Stem Cells*, 2005, 23: 727–737
 - 18 Fernandes K J L, McKenzie I A, Mill P, et al. A dermal niche for multipotent adult skin-derived precursor cells. *Nat Cell Biol*, 2004, 6: 1082–1093
 - 19 Hunt D P J, Morris P N, Sterling J, et al. A highly enriched niche of precursor cells with neuronal and glial potential within the hair follicle dermal papilla of adult skin. *Stem Cells*, 2008, 26: 163–172
 - 20 Wong C E, Paratore C, Dours-Zimmermann M T, et al. Neural crest-derived cells with stem cell features can be traced back to multiple lineages in the adult skin. *J Cell Biol*, 2006, 175: 1005–1015
 - 21 Biernaskie J, Paris M, Morozova O, et al. SKPs derive from hair follicle precursors and exhibit properties of adult dermal stem cells. *Cell Stem Cell*, 2009, 5: 610–623
 - 22 Rahmani W, Abbasi S, Hagner A, et al. Hair follicle dermal stem cells regenerate the dermal sheath, repopulate the dermal papilla, and modulate hair type. *Dev Cell*, 2014, 31: 543–558
 - 23 Joannides A, Gaughwin P, Schwenning C, et al. Efficient generation of neural precursors from adult human skin: astrocytes promote neurogenesis from skin-derived stem cells. *Lancet*, 2004, 364: 172–178
 - 24 Kang H K, Min S K, Jung S Y, et al. The potential of mouse skin-derived precursors to differentiate into mesenchymal and neural lineages and their application to osteogenic induction *in vivo*. *Int J Mol Med*, 2011, 28: 1001–1011
 - 25 Lavoie J F, Biernaskie J A, Chen Y, et al. Skin-derived precursors differentiate into skeletogenic cell types and contribute to bone repair. *Stem Cells Dev*, 2009, 18: 893–906
 - 26 Shu B, Xie J L, Xu Y B, et al. Directed differentiation of skin-derived precursors into fibroblast-like cells. *Int J Clin Exp Pathol*, 2014, 7: 1478–1486
 - 27 Myllylä R M, Haapasaari K M, Lehenkari P, et al. Bone morphogenetic proteins 4 and 2/7 induce osteogenic differentiation of mouse skin derived fibroblast and dermal papilla cells. *Cell Tissue Res*, 2014, 355: 463–470
 - 28 Bell E, Richardson G D, Jahoda C A, et al. Dermal stem cells can differentiate down an endothelial lineage. *Stem Cells Dev*, 2012, 21: 3019–3030
 - 29 Mehrabi M, Mansouri K, Hosseinkhani S, et al. Differentiation of human skin-derived precursor cells into functional islet-like insulin-producing cell clusters. *In Vitro Cell Dev Biol-Animal*, 2015, 51: 595–603
 - 30 Saichanma S, Bunyaratvej A, Sila-Asna M. *In vitro* transdifferentiation of corneal epithelial-like cells from human skin-derived precursor cells. *Int J Ophthalmol*, 2012, 5: 158–163
 - 31 De Kock J, Vanhaecke T, Biernaskie J, et al. Characterization and hepatic differentiation of skin-derived precursors from adult foreskin by sequential exposure to hepatogenic cytokines and growth factors reflecting liver development. *Toxicol In Vitro*, 2009, 23: 1522–1527
 - 32 Rodrigues R M, De Kock J, Branson S, et al. Human skin-derived stem cells as a novel cell source for *in vitro* hepatotoxicity screening of pharmaceuticals. *Stem Cells Dev*, 2014, 23: 44–55

- 33 De Kock J, Rodrigues R M, Buyl K, et al. Human skin-derived precursor cells: isolation, expansion, and hepatic differentiation. *Methods Mol Biol*, 2015, 1250: 113–122
- 34 McKenzie I A, Biernaskie J, Toma J G, et al. Skin-derived precursors generate myelinating schwann cells for the injured and dysmyelinated nervous system. *J Neurosci*, 2006, 26: 6651–6660
- 35 Biernaskie J, Sparling J S, Liu J, et al. Skin-derived precursors generate myelinating schwann cells that promote remyelination and functional recovery after contusion spinal cord injury. *J Neurosci*, 2007, 27: 9545–9559
- 36 Khuong H T, Kumar R, Senjaya F, et al. Skin derived precursor Schwann cells improve behavioral recovery for acute and delayed nerve repair. *Exp Neurol*, 2014, 254: 168–179
- 37 Shakhbazov A, Mohanty C, Kumar R, et al. Sensory recovery after cell therapy in peripheral nerve repair: effects of naïve and skin precursor-derived Schwann cells. *J Neurosurg*, 2014, 121: 423–431
- 38 Mao D, Yao X, Feng G, et al. Skin-derived precursor cells promote angiogenesis and stimulate proliferation of endogenous neural stem cells after cerebral infarction. *BioMed Res Int*, 2015, 2015: 1–10
- 39 Wagner J P, Sullins V F, Dunn J C Y. Transplanted skin-derived precursor stem cells generate enteric ganglion-like structures *in vivo*. *J Pediatr Surg*, 2014, 49: 1319–1325
- 40 Sato H, Ebisawa K, Takanari K, et al. Skin-derived precursor cells promote wound healing in diabetic mice. *Ann Plast Surg*, 2015, 74: 114–120
- 41 Naska S, Yuzwa S A, Johnston A P W, et al. Identification of drugs that regulate dermal stem cells and enhance skin repair. *Stem Cell Rep*, 2016, 6: 74–84
- 42 杨维, 崔占峰. 组织工程皮肤发展现状. *中国科学: 生命科学*, 2015, 45: 460–470
- 43 Jeremias T S, Machado R G, Visoni S B C, et al. Dermal substitutes support the growth of human skin-derived mesenchymal stromal cells: potential tool for skin regeneration. *PLoS ONE*, 2014, 9: e89542
- 44 Surrao D C, Boon K, Borys B, et al. Large-scale expansion of human skin-derived precursor cells (hSKPs) in stirred suspension bioreactors. *Biotechnol Bioeng*, 2016, 113: 2725–2738
- 45 Agabalyan N A, Borys B S, Sparks H D, et al. Enhanced expansion and sustained inductive function of skin-derived precursor cells in computer-controlled stirred suspension bioreactors. *Stem Cells Transl Med*, 2017, 6: 434–443

Recent progress in the study of skin mesenchymal stem cells

TAO YiXin & MA Gang

Key Laboratory for the Genetics of Developmental and Neuropsychiatric Disorders (Ministry of Education), Bio-X institutes, Shanghai Jiao Tong University, Shanghai 200240, China

Mesenchymal stem cells derived from skin have the capability of self-renewal and multipotent differentiation. They can maintain their multipotency even after passaging for extended periods of time. Here, we discuss how skin mesenchymal stem cells were discovered. We describe the properties of skin mesenchymal stem cells and discuss their origin. Furthermore, we review the application of skin mesenchymal stem cells as a potential cell-based therapy for the treatment of central/peripheral nerve injury, bone injury, and skin trauma. Studies on expanding the applications of skin mesenchymal stem cells are also reported here. Finally, we list several important scientific questions, associated with the use of skin mesenchymal stem cells, to be addressed in the future.

skin mesenchymal stem cells, SKP cells, cell-based therapy

doi: [10.1360/N052017-00053](https://doi.org/10.1360/N052017-00053)