

Stem cells translational medicine

Therapeutic Efficacy of Fresh, Autologous Mesenchymal Stem Cells for Severe Refractory
Gingivostomatitis in Cats

BOAZ ARZI,^a EMILY MILLS-KO,^b FRANK J.M. VERSTRAETE,^a AMIR KOL,^b NAOMI J. WALKER,^b
MEGAN R. BADGLEY,^c NASIM FAZEL,^d WILLIAM J. MURPHY,^d NATALIA VAPNIARSKY,^e DORI L.
BORJESSION^b

猫の難治性口内炎（feline chronic gingivostomatitis; FCGS）に対して、ADSC を投与した際の安全性有効性評価。

Abstract

難治性口内炎の猫 9 頭がエンロール

（そのうち 7 頭が試験終了。2 頭は飼い主都合により脱落）

2.0×10^7 cells /patient を 2 回 iv 投与(初回投与とその 4 週間後)。

Evaluation

- ・ 飼い主への QOL 実施と口腔内獣医師への QOL 調査
- ・ ADSC 投与前および投与 6 か月後の口腔内バイオプシー検査

Result

3/7→完全回復。

2/7→かなりの回復

2/7→反応なし。

→回復した症例 5/7 については Follow up を行った 6-24 か月の間再発なし。

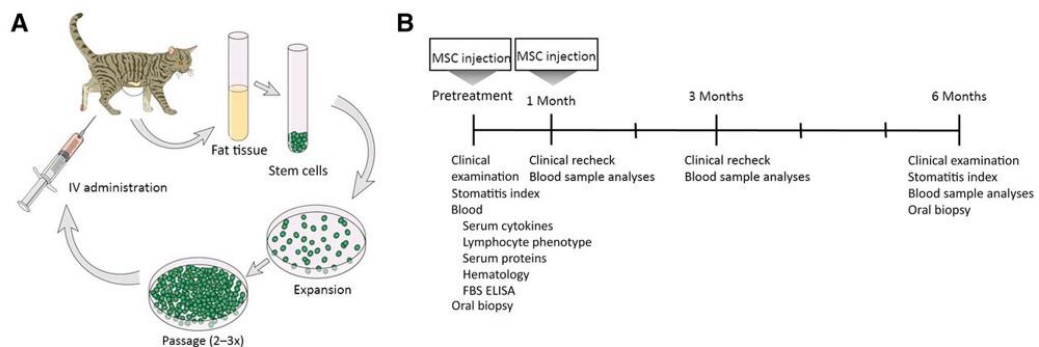
Inclusion criteria

- ・ 完全抜歯や免疫抑制剤に反応しなかった難治性口内炎猫
- ・ エンロールの少なくとも 6 か月前に抜歯を行ったが口内炎が回復しなかった猫。
- ・ 試験期間（6 か月）と試験開始 2 週間前の間は、ステロイドと免疫抑制剤の併用禁止。
- ・ 他の原因疾患を除外するために X 線確認
- ・ FIV/FelV (-)

Study Design

Images present the study design (A) and timeline (B) as well as signalment and clinical data (C).

*, Animals are deceased due to unrelated causes.



C

Cat ID	Signalment				Clinical Data			FBS Antibody (fold increase over neg)	
	Age (Years)	Breed	Sex	Weight (kgs)	Length of disease (years)	Response	Follow-up (months)	Pre	Post
1	11	DSH	Female	3.8	4.5	Cure in 4 months	24	6.31	1.38
2	14.5	DSH	Male	3.5	1.4	Cure in 3 months	8 *	0.69	0.59
3	3	DSH	Male	5.1	1	Clinical improvement	11	0.68	1.67
4	10	DSH	Female	4.8	1	No response	6*	11.27	10.22
5	10	Siamese	Male	5.1	7	Clinical improvement	11	9.26	11.87
6	4	DSH	Male	4.6	2.5	Cure in 2 months	8	2.08	1.74
7	11	DLH	Male	4.9	1.5	No response	13	8.16	5.54

Boaz Arzi et al. *Stem Cells Trans Med* 2016;5:75-86

©2016 by AlphaMed Press

STEM CELLS
TRANSLATIONAL MEDICINE

- ・ 脂肪の摘出→幹細胞の分離培養
 - ・ 治療 1/3/6 month 後で血液サンプル採取→バイオマーカー等の確認
 - ・ SDAI スコアにて評価 (Stomatitis Disease Activity Index)
- 飼い主と口腔獣医師 (2 名の専門家) による評価方法。(飼い主には QOL、口腔獣医師は口腔内の炎症評価)
- Max30point で数値が高いほど、悪い
- ・ 治療期間中は opioid のみ(buprenorphine, oxymorphone)で疼痛管理。免疫抑制療法、抗体薬、NSAIDs は併用禁止。

Isolation and expansion

- ・ low Glucose DMEM , 10%FBS, 1% penicillin/streptomycin, 37°C 5%CO₂
 - ・ 初代で 70%コンフルエンス確認後、Fresh, expanded, early-passage cell が投与された。残った細胞は凍結保存
 - ・ 2 回目投与は、1 回目投与の 4 週間後に実施。
- 解凍し、生存性や機能確認のために 72h 培養してから投与。
→投与待機中のプラスチックへの細胞接着をさけるためにガラス製のバイアルにて保管。

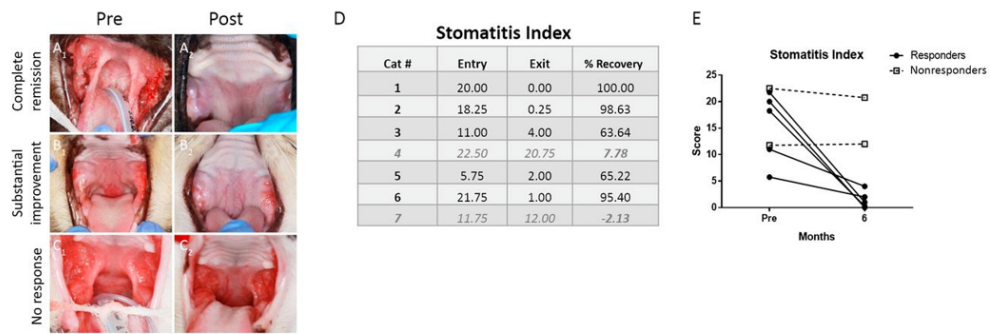
ADSC 投与について

- ・ 脂肪採取から 10-14 日後に投与
- ・ ADSC 投与前にまず 30 分ラクトリンゲル液静脈投与、続いてジフェンヒドラミン(2mg/kg) を少なくとも 20 分かけて投与、その後 5×10^6 cells/kg 20-30 分以上かけて静脈投与 (total 2.0×10^7 cells/patients)
- ・ ADSC の接着性を避けるために投与直前に細胞を調整。(シリンジへの接着性も考慮)
- ・ ADSC 投与後 2-3 日入院させ、副作用を確認。
- ・ 猫の疼痛管理に従って、8-12 時間ごとにオピオイド鎮痛剤投与を行った。

Result

- ADSC 治療は、猫の難治性口内炎に対して顕著な臨床的治療効果を示した。(Fig 参照)
- ・ ADSC 投与中 2 頭で即時型注射反応 (急速な呼吸、排尿、嘔吐、無関心性) があった
→注入速度をより遅くした場合に 10-15 分後に正常に回復した (2×10^6 /min)
- 上記以外に副作用は出ていない。
- ・ 5/7 頭で、ADSC 投与後 1-4 か月以内に回復した (3/7 完全回復, 2/7 かなりの割合で回復)
 - ・ 2/7 は反応なし
 - ・ SDAI と症状の回復には相関性があり、回復した猫は食欲が増え、体重が増加し、グルーミング行為が増え、社会性が回復した。4 人の飼い主は、FCGS 発症前の状態、1 人の飼い主は発症前状態と近い状態に戻ったと報告している。
 - ・ 回復した子と回復しなかった症例において、治療前に口腔内炎症に違いはなかった。

Clinical measure of disease severity.



Boaz Arzi et al. Stem Cells Trans Med 2016;5:75-86

©2016 by AlphaMed Press

STEM CELLS
TRANSLATIONAL MEDICINE

Fig,A-C

Pre ; 治療前および Post ; 治療後

上から下へ完全回復、かなりの回復、反応なし。

D, SDAI score

症例 4 および 7 は反応なし

E, 口内炎指標