一般診療における再生医療の臨床応用

横浜旭どうぶつ医療センター
獣医師・博士（獣医学） 井上 快

はじめに

近年、ペットの飼い主から「再生医療」という言葉を耳にする機会が増えている。飼い主が思い描く再生医療のイメージはさまざまで、失われた組織を新たに作り出して移植する治療や、機能不全に陥った組織を元の正常な状態に回復させる治療などが挙げられる。いずれも将来的に実現が期待されるものであるが、現在の小動物臨床で実際に行われている「再生医療」とはどのようなものだろうか。

まずは「再生医療」という言葉の定義を確認しておきたい。日本獣医再生医療学会の指針によると、再生医療とは「幹細胞ないし幹細胞を含む細胞群の加工物、または足場等を用いて行われる再生治療」と定義されている[1)]。一方、人医療における日本再生医療学会では、「機能障害や機能不全に陥った生体組織・臓器に対して、細胞を積極的に利用してその機能の再生をはかるもの」と定義している[2)]。これらの定義から、再生医療はいずれも「**細胞**」を活用して生体機能の改善を目指す医療であることが分かる。

本稿では、飼い主が抱く再生医療のイメージと、実際に小動物臨床で行われている再生医療との間にあるギャップを整理し、現在の獣医学領域における再生医療の概要を解説する。

小動物臨床領域での再生医療

再生医療はこれまでの治療薬による医療とは異なり、細胞や組織そのものを治療の主体として用い、病態の原因を根本的に修復・再構築することを目指す新しい治療概念である。そのため、既存の治療に反応しない、あるいは有効な治療法が確立されていない慢性疾患や、病態の進行度、全身状態などの要因により外科的治療が困難な難治性疾患において、再生医療は新たな治療選択肢として期待されている。

小動物臨床分野において応用されている再生医療は、主に以下の４つのカテゴリーに分類される。

1. **幹細胞療法**
2. **細胞上清液療法またはエクソソーム療法**
3. **多血小板血漿療法**
4. **免疫療法**

なかでも幹細胞療法は国内外での研究が急速に進展し、犬や猫をはじめとする伴侶動物においても、炎症性疾患や変性性疾患を対象とした有効性が報告されている。こうした研究成果の蓄積により、幹細胞療法は現在、獣医学領域における再生医療の主要な治療アプローチとして位置づけられている。本稿では幹細胞療法を中心に、これに作用機序が共通する細胞上清液療法と多血小板血漿療法について解説する。免疫療法に関しては、主にリンパ球などを利用したがん免疫治療であり本稿では割愛する。

幹細胞療法

幹細胞について

幹細胞療法を正しく理解するためには、まず幹細胞そのものの性質や機能を把握することが重要である。そこで本稿では、幹細胞の基礎的な特徴から順を追って解説する。

幹細胞（stem cell）は、自己複製能と多分化能を併せ持つ細胞であり、大きく**多能性幹細胞**と**組織幹細胞**の2種類に分類される。多能性幹細胞には、胚性幹細胞（ES細胞：Embryonic Stem cell）、人工多能性幹細胞（iPS細胞：induced Pluripotent Stem cell）、胚性がん細胞、胚性生殖幹細胞、および多能性生殖系列幹細胞などが含まれる。

受精卵は細胞分裂を繰り返す過程で、約230種類に及ぶとされる全ての体細胞へ分化する能力を有するが、自己複製能を欠くため、幹細胞には分類されない。受精卵から分化した胚盤胞の内部には、外胚葉・中胚葉・内胚葉すべての細胞の起源となる内部細胞塊が存在する。この内部細胞塊から細胞を採取・樹立したものがES細胞である。ES細胞は全能性に近い多能性をもち、理論上はすべての体細胞へ分化可能であるため、失われた組織や臓器の再生に応用できる可能性を秘めている。

しかし、ES細胞は受精卵由来であることから倫理的問題を伴い、またドナーとレシピエントの遺伝的差異による免疫拒絶反応の懸念も存在する。これらの問題を回避する目的で開発されたのがiPS細胞である。iPS細胞は、体細胞（代表的には線維芽細胞）に4つの初期化因子を導入し、一度分化した細胞を未分化な多能性状態に再プログラム化したものである。

iPS細胞はES細胞と同様に多能性を有し、倫理的制約や免疫拒絶の問題を回避できる点で大きな利点を持つ。しかし一方で、未分化な細胞が残存することによる腫瘍形成（特に奇形腫）リスクや、誘導効率の低さといった課題も指摘されている[3]。これらの安全性や効率性の向上を目指し、現在も多くの大学や研究機関で精力的に研究が進められている。

組織幹細胞は、生体のさまざまな組織に存在しており、これまでに造血幹細胞、神経幹細胞、間葉系幹細胞、角膜幹細胞など多くの種類が報告されている[4]。これらの幹細胞は、自己複製能と所属組織の構成細胞へ分化する能力を有しており、組織を構成する細胞が減少した際に、新たな細胞を供給している。細胞の寿命は組織によって大きく異なり、例えば白血球の寿命は数時間と非常に短い一方で、肝細胞のように数年にわたって機能を維持する細胞も存在する。組織幹細胞は、こうした各組織の細胞の寿命や損傷に応じて活性化し、前駆細胞を経て成熟細胞へと分化することで、組織の維持や修復、再生を担い恒常性を保っている。ただし、組織幹細胞には分裂回数に限界があることが知られており、その機能は加齢や環境要因の影響を受けることが報告されている[5]。

組織幹細胞の中でも、骨髄、脂肪組織、骨格筋、歯髄などに存在する**間葉系幹細胞**（MSC：Mesenchymal Stem Cell）は、骨、神経、血管、肝臓など多様な組織に分化できる能力をもつことから、再生医療をはじめとした臨床応用において注目されている幹細胞の一つである。特に脂肪組織由来間葉系幹細胞は、①採取が容易であること、②骨髄由来幹細胞と比較して幹細胞含有率が約500倍と高いこと、③各種成長因子を豊富に含むこと、④免疫原性が低いこと、⑤増殖能が高いこと、⑥ドナーの加齢による影響を受けにくいことなど、臨床上の利点が多数報告されている[6]。これらの特性により、脂肪組織由来MSCは、動物医療においても安全かつ効果的に利用できる幹細胞供給源として広く認識されるようになり、再生医療の実用化を支える重要な細胞として利用されている。

補足説明

さまざまな組織に存在する間葉系幹細胞は、必ずしも均一な性質を示すわけではなく、起源によって異なる特性を有している。また、同一組織由来の間葉系幹細胞であっても、複数の細胞分画を含むヘテロな細胞集団であることが知られている。こうした背景から、近年ではそれらの細胞群が真に「幹細胞」としての性質を有しているかについて疑問視されるようになり、間葉系間質細胞（Mesenchymal Stromal Cell）という名称が用いられることも多い[7]。

本稿では、一般的かつ現在主流となっている呼称である「間葉系幹細胞（MSC）」を用いて記述する。一方、

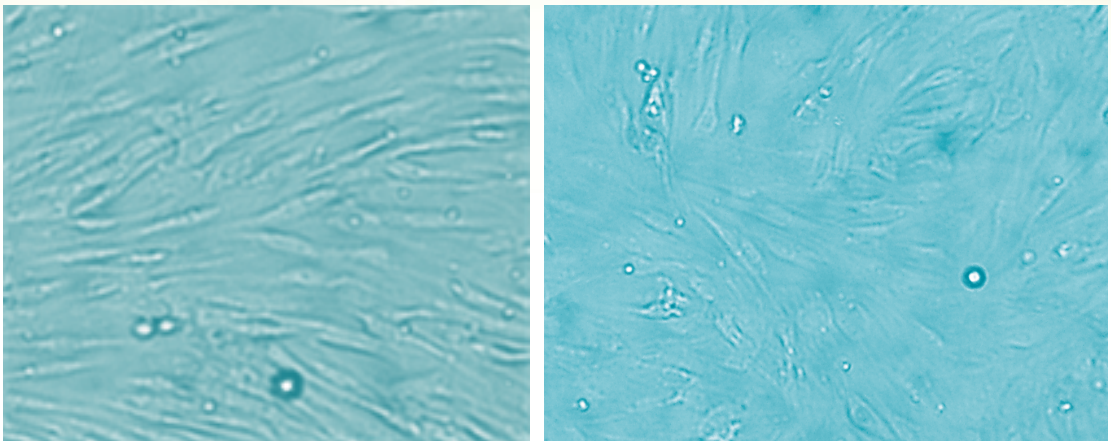


図 1　犬（左）と猫（右）の脂肪組織から培養した間葉系幹細胞の顕微鏡像

この MSC 集団の中には、胚葉を超えた分化能を示し奇形腫を形成しない細胞が含まれており、Muse 細胞（Multilineage-differentiating stress enduring cell）と呼ばれている。近年、この Muse 細胞を選択的に抽出・培養する技術の確立が進んでおり、より汎用性の高い効果をもたらす可能性が期待されている[8]。

間葉系幹細胞の採取と培養

MSC を用いた幹細胞療法では、前述のように細胞採取の容易さや幹細胞濃度の高さといった理由から、脂肪組織を由来とすることが多い。脂肪由来 MSC は他の MSC と比較して免疫原性が低いとされており、同種他家移植が可能である[9]。他家移植が可能であることには多くの利点がある。すなわち、細胞採取が困難な動物から採取する必要がなく、あらかじめ採取・培養しておいた細胞を準備しておき使用できる点である。また、培養技術の差や保存条件による影響を最小限に抑え、安全性と品質が担保された細胞を安定的に流通・供給できるという利点もある。

一方で、自家移植と他家移植のいずれがより高い治療効果を示すかについては一定の結論が得られていない。たとえば、猫の難治性口内炎では自家移植の方が有効とされる報告[10]がある一方、ヒトのクローン病では他家移植の方が高い効果を示すとの報告[11]もあり、今後さらなる検証が求められている。

一般的に全身麻酔下で皮下から無菌的に脂肪組織を採取する。得られた脂肪組織は酵素処理により分解し、得られた細胞分画を培養する（**図 1**）。培養は通常、血清含有培地で数回継代して増殖させるが、品質の安定性や安全性、動物倫理の観点から無血清培地の利用がより推奨される。十分な細胞数に達した後は、コンタミネーションの有無や細胞の品質を確認し、細胞数を調整して凍結保存する。保存は -80℃ または液体窒素下で行い、治療時に解凍・洗浄したうえで投与に用いられる。

間葉系幹細胞の投与

培養・調整した MSC は、主に静脈内投与によって体内へ導入される。投与が適応と判断された動物に静脈留置を行い、点滴により一定速度で細胞を投与する。投与時には、細胞凝集による塞栓症を防ぐ目的で、輸血用フィルターを備えた点滴ラインの使用が推奨される。

静脈内投与以外の方法としては、損傷部位への局所投与があり、脊髄や関節腔内への直接注入が行われる。近年では、全身投与の代替手段として筋肉内投与が検討されており、静脈内投与との比較研究も報告されている[12]。

いずれの投与法においても、アレルギー反応の有無や体温、心拍数、呼吸数などの生体モニタリングを実施し、安全性を確認しながら投与を行うことが重要である。

幹細胞療法の効果と作用機序

幹細胞療法によって期待される主な生物学的効果は、**組織修復効果**、**抗炎症効果**、および**免疫調整効果**の 3 つに大別される。これらの効果は、どのようなメカニズムで生体に作用するのだろうか。いまだ未解明な点も多いが、近年の研究により、投与された MSC

は損傷部位へ自ら移動する能力（ホーミング能）を有し、局所の炎症環境や免疫応答を制御することで、二次的に組織修復を促進することが示唆されている。さらに、MSC が分化して損傷組織の細胞を直接置換する可能性も報告されており、これらの複合的な機序が治療効果に寄与していると考えられる。以降では、こうした MSC の作用機序について、現在得られている知見について概説する。

ホーミング能

投与された MSC は、多段階のプロセスを経て損傷部位へ到達する。静脈内投与後、まず肺毛細血管内に一時的に捕捉されるが、その後、損傷組織から分泌されるケモカイン CXCL12（SDF-1）とその受容体 CXCR4 との相互作用を介して、損傷部位へと遊走すると考えられている。さらに、セレクチンやインテグリンなどの接着分子によって血管内皮への接着が促進され、マトリックスメタロプロテアーゼの作用により血管外組織へ浸潤する [13]。

幹細胞の分化・融合による組織再生への関与

MSC は前述のように、さまざまな細胞へ分化できる。この特性により、損傷した組織を構成する細胞に分化し、欠損部を直接的に修復・再生する可能性が示唆されている。また、一部の研究では移植された MSC が宿主組織の細胞と融合し、損傷組織の機能的再構築に寄与する可能性も報告されている [14]。しかしながら、実際に生着する移植細胞の数は少ないことが知られ、次のような作用機序が主に関与していると考えられている。

サイトカインを介した作用機序

炎症部位に MSC が誘導されると、マクロファージ由来の腫瘍壊死因子（TNF- α）やインターロイキン -1 β（IL-1 β）、T 細胞由来のインターフェロン - γ（IFN- γ）などの炎症性サイトカインにより MSC が活性化される。活性化された MSC は、プロスタグランジン E2（PGE2）やインドールアミン 2,3- ジオキシゲナーゼ（IDO）をはじめとする多様なサイトカインなどの生理活性物質（**表 1**）を分泌し、制御性 T 細胞（Treg）の誘導や抗炎症性マクロファージ（M2 型マクロファージ）への分極を促進することで、炎症応答を抑制し、組織修復環境の改善に寄与すると考えられている [15]。

細胞外小胞および細胞間移送を介した作用機序

細胞は、近隣の細胞と情報を伝達する手段として、細胞外小胞（EVs: Extracellular Vesicles）を利用している。EVs には主にエクソソーム（直径約 50 ～ 150 nm）およびマイクロベシクル（直径 100 ～ 1000nm）が含まれ、いずれも脂質二重膜に包まれたカプセル状

表 1　間葉系幹細胞が分泌する主要なサイトカイン・成長因子とその機能

生理活性物質名	略称	主な機能
プロスタグランジン E2	PGE2	免疫応答の調整、抗炎症作用、マクロファージ分極の制御
インドールアミン 2,3- ジオキシゲナーゼ	IDO	T 細胞抑制、制御性 T 細胞誘導、抗炎症作用
トランスフォーミング成長因子 - β	TGF- β	細胞の増殖・分化の制御、免疫調整、炎症抑制、線維化調節
肝細胞増殖因子	HGF	組織再生促進、細胞増殖促進、抗アポトーシス作用、抗線維化作用
血管内皮成長因子	VEGF	血管新生促進、虚血組織修復、創傷治癒促進
インスリン様成長因子 -1	IGF-1	細胞の増殖・分化促進、組織修復および細胞生存の維持
神経成長因子	NGF	神経細胞の成長・維持・再生促進
表皮成長因子	EGF	上皮細胞の遊走・増殖促進

間葉系幹細胞の培養上清には約 100 種類以上のサイトカイン、成長因子、ケモカインが含まれることが報告されている [16]。表はそのうち、再生・免疫調整機能に主要な役割を果たす代表的な分子を示した。

の構造を有する。これらの小胞内部には、タンパク質や脂質、核酸（DNA、mRNA、マイクロRNAなど）が含まれ、受容細胞に取り込まれることで遺伝子発現の制御や免疫応答の誘導・抑制など、多様な生理機能の調節を担うことが知られている[17]。

さらに近年、ミトコンドリアなどの細胞内小器官が細胞間を移動する現象が報告されており、この移送により受け入れ側の細胞の代謝活性や生存能が向上することが示されている。このような細胞間物質移送は、トンネルナノチューブと呼ばれる微細な管状構造を介して行われることが知られている[18]。

投与されたMSCも、これらの細胞外小胞やトンネルナノチューブを介した細胞間コミュニケーションを利用して、周囲の細胞との情報交換を行い、細胞レベルでの組織修復や機能回復を促進している可能性が示唆されている[19]。

幹細胞療法で効果が期待される疾患

現在、国内で唯一製品として入手可能な幹細胞製剤は、犬の胸腰部椎間板ヘルニアに伴う臨床症状の改善を適応とする「**ステムキュア®**」である。ステムキュア®は、世界初の犬用同種（他家）脂肪組織由来間葉系幹細胞製品として、物産アニマルヘルス株式会社より販売されている[20]。

このほか、多様な疾患において効果が検証されている。たとえば、犬ではアトピー性皮膚炎[21]、急性脊髄損傷[22]、乾性角結膜炎[23]、慢性肝炎[24]、非感染性髄膜脳炎[25]、変形性関節症[26]、慢性腸症[27]などへの効果が報告されている。猫では、慢性腎臓病[28]、慢性歯肉口内炎[29]、猫喘息[30]などにおける有効性が報告されている。

さらに、MSCが有する抗炎症作用・免疫調整作用・組織修復促進作用の機序から、免疫介在性溶血性貧血などの免疫疾患、膵炎などの炎症性疾患、さらには外傷や手術による組織欠損に対する再生治療への応用が期待される。

細胞上清液療法またはエクソソーム療法

これまで述べたように幹細胞療法の治療効果は、主として幹細胞から分泌されるサイトカインや成長因子などの生理活性物質によって発揮されると考えられている。これらの生理活性物質は、幹細胞の培養過程においても培養上清中に分泌されることから、その上清を利用すれば、幹細胞を直接投与せずとも同等の治療効果が得られる可能性があると考えられる。この考えに基づき開発されたのが、細胞上清液療法またはエクソソーム療法である。

細胞上清液にはサイトカインや成長因子に加えて、エクソソームをはじめとする細胞外小胞も含まれている。このため、細胞上清液療法とエクソソーム療法はしばしば同義的に用いられるが、厳密には両者は異なる概念である。エクソソーム療法では、上清中からエクソソームのみを超遠心分離法やサイズ排除クロマトグラフィーなどの高度な手法によって抽出・精製し、治療に応用する。そのため、文献や製品において「エクソソーム療法」という語が細胞上清全体を指す広義なのか、純粋なエクソソーム分画を指す狭義なのかを区別する必要がある。

細胞上清液療法と幹細胞療法の比較

使用する細胞上清液は、幹細胞を培養した際に得られる培養液から、細胞成分や不純物を除去し、滅菌処理を施したものである。この上清には、**表1**に示すような各種サイトカイン、成長因子、エクソソームなどの生理活性物質が豊富に含まれている。細胞上清液療法は、細胞を直接投与する必要がないため、安全性と操作性に優れ、凍結保存やフリーズドライ加工が可能であるため流通の面でも優れているとされる。一方で、幹細胞療法のように投与された幹細胞が目的組織に生着し、継続的に生理活性物質を分泌し続けるような持続的作用は期待しにくいと考えられている。また、上清に含まれる生理活性物質の種類や濃度は、幹細胞の由来組織や培養条件により大きく変動し、品質や効果の再現性に課題が残る。現在、日本国内で流通している細胞上清液製品の多くは人由来であり、主に歯髄、脂肪、あるいは臍帯に由来する幹細胞を培養して得られたものである。報告によると、歯髄由来上清液には神経成長因子（NGF）[31]が、脂肪由来上清液には血管内皮増殖因子（VEGF）[32]が、臍帯由来上清液には肝細胞増殖因子（HGF）が比較的多く含まれているとさ

れる[33]。

現状、細胞上清液は医薬品としての法的基準がなく、研究試料や化粧品原料として取り扱われている。そのため、製品間での成分情報の公開や安全性試験の実施にばらつきがあり、含有量や安定性、安全性の管理が十分でない場合もあると指摘されている[34]。

細胞上清液療法の投与経路と期待される効果

幹細胞上清液は細胞を含まないため、さまざまな投与経路が考えられている。幹細胞療法と同様に全身投与として静脈内投与や皮下投与、局所投与として点眼や外用塗布が可能なほか、血液脳関門を通過させる新たな手法として経鼻投与の有用性も検討されている[35]。

細胞上清液療法によって期待される生理的効果は、幹細胞療法と概ね共通すると考えられているが、小動物臨床領域での応用の歴史は浅く、現時点では人臍帯由来上清液を用いた皮膚再生、歯周病治療、関節疾患治療などに関する報告が散見される程度である[36]。今後は、これらの臨床報告を基盤として、上清液の由来による成分特性と疾患適応との関連を明らかにする研究が求められる。また、上清液中に特定のサイトカインが過剰に含まれる場合には、炎症反応の過剰活性化（いわゆるサイトカインストーム）を引き起こす懸念もあるため、成分の均一性、安定性、そして安全性を定量的に評価することが今後の課題である。

多血小板血漿（PRP）療法

血液中に含まれる血小板は、止血作用に加えて創傷治癒や組織修復を促進する能力を有することが古くから知られている。血小板には、組織再生に関与する多くの生理活性物質が含まれており、特にTGF-β、VEGF、EGFなどの成長因子（**表1**）は、細胞増殖の促進、血管新生、抗炎症作用などを介して組織修復に重要な役割を果たしている。

多血小板血漿（PRP: Platelet-Rich Plasma）療法は、これらの成長因子を豊富に含む血小板分画を濃縮・抽出し、損傷部位や病変部に投与する再生医療である。細胞を外部から導入することなく体内の自己成分を利用する点で安全性が高く、整形外科領域や皮膚再生、歯科領域など幅広い分野で応用が進んでいる。

PRPの作製法

PRP療法では、まず患者自身の血液を採取し、遠心分離によって血小板を濃縮する工程を行う。得られたPRPは、局所への直接投与のほか、塩化カルシウムなどを添加してゲル化させ、損傷部位に塗布する方法も用いられる。自己血液を用いるため拒絶反応や感染リスクが低く、安全性が高い点が大きな利点である。また、特別な設備を必要とせず、各医院内で比較的短時間に作製できる実用性の高さも特徴である。

一方で、採取した血液の性状や遠心条件、分離手順の違いによって得られるPRP中の血小板濃度や成長因子、サイトカインの含有量には大きなばらつきが生じることが知られている[37]。そのため、安定した治療効果を得るためには、標準化された作製法や品質管理の確立が重要な課題とされている。

PRP療法の投与経路と期待される効果

PRP療法は主に局所投与によって用いられる治療法であり、損傷部位に対して直接注入、あるいは塗布することでその効果を発揮する。また、滅菌処理を施したコラーゲンゲルや生分解性合成高分子ポリマー、ハイドロキシアパタイトなどの生体適合性足場材（スキャフォールド）にPRPを浸潤させ、患部に留置する方法も行われている。このような足場材との併用により、PRP中の成長因子が局所に長時間保持され、より持続的な治癒促進効果が得られるとされている[38]。

PRPに含まれるTGF-β、VEGF、EGFなどの成長因子は、線維芽細胞や血管内皮細胞の増殖、血管新生、細胞外基質の再構築を促進し、組織修復を行う。さらに、PRPに含まれるTGF-β、IGF-1には骨芽細胞の分化誘導作用があることから、骨折部位の癒合促進や骨欠損部の修復にも有効とされている[39]。近年では、皮膚の創傷治癒や慢性潰瘍の改善、角膜潰瘍やドライアイなどの眼科疾患、関節疾患や歯周組織の再生など、幅広い臨床領域でその有用性が報告されている[40]。このようにPRP療法は、安全性が高く、低侵襲かつコストを抑えて実施できる再生医療として注目されている。

おわりに

現在、動物診療施設において犬および猫を対象に、幹細胞の採材・培養・投与の一連の行為を実施するためには、「届出」が必要である[1)]。届出の受理機関は一般社団法人動物再生医療推進協議会である。ただし、この届出制度には、外部機関への細胞培養などの加工委託や、市販されている再生医療等製品の利用は含まれない。これらの制度は、将来的に有用な治療法となり得る再生医療が、科学的かつ倫理的に適正に実施され、社会的理解と信頼を得ることを目的として運用されている。

繰り返しになるが、再生医療は研究段階の治療である。そのため、確立された標準治療が存在する場合には、まずそれを優先すべきである。国内外の再生医療に関わる関連学会は一貫して、自由診療のもとで十分なエビデンスを欠いた治療行為や、飼い主の希望のみを根拠とした試行的実施に対して警鐘を鳴らしている[41)]。これらの行為は、獣医領域における再生医療への信頼を損ねるだけでなく、将来的に人医療を含めた再生医療そのものの社会的信用を失墜させるおそれがある。

こうした問題を回避するためにも、獣医領域における再生医療の実施指針である「犬及び猫における再生医療及び細胞療法の安全性確保に関する指針」を十分に理解し、遵守したうえで再生医療を実施することが求められる。さらに、科学的根拠に基づく評価基準を設けることや、細胞製剤の標準化、有害事象の報告体制および透明性の確立、その蓄積と解析を進めることが重要である。加えて、獣医師と飼い主の双方が再生医療に対する理解を深め、治療の根拠と不確実性を明示した上での適切なインフォームド・コンセントを得ることが、今後の健全な発展に不可欠であると思われる。

参考文献

1）日本獣医再生医療学会 . 犬及び猫における再生医療及び細胞療法の安全性確保に関する指針 .
2）日本再生医療学会 . https://www.jsrm.jp/whoweare/prospectus/
3）Lee AS, Tang C, Rao MS, et al. Tumorigenicity as a clinical hurdle for pluripotent stem cell therapies. Nat Med. 2013;19（8）:998–1004.
4）Weissman IL. Stem cells: units of development, units of regeneration, and units in evolution. Cell. 2000;100（1）:157–68.
5）Wójtowicz E, Verovskaya E, de Haan G. Aging of murine hematopoietic stem cells. In: Geiger H, Jasper H, Florian MC, eds. Stem Cell Aging: Mechanisms, Consequences, Rejuvenation. Vienna: Springer; 2015. P. 107–25.
6）Gimble JM, Katz AJ, Bunnell BA. Adipose-derived stem cells for regenerative medicine. Circ Res. 2007;100（9）:1249–60.
7）長船健二 . 組織幹細胞①―解明が進んでいる５つの組織幹細胞 . In: 改訂版 もっとよくわかる！幹細胞と再生医療 . 東京 : 羊土社 ; 2025. P. 35–7.
8）Alanazi RF, Alhwity BS, Almahlawi RM, et al. Multilineage differentiating stress enduring（Muse）cells: a new era of stem cell-based therapy. Cells. 2023;12（13）:1676.
9）Asch A, Kalbermatten DF, Madduri S. Clinical safety and efficacy of allogeneic adipose stem cells: a systematic review of the clinical trials. Int J Mol Sci. 2025;26（13）:6376.
10）Arzi B, Clark KC, Sundaram A, et al. Therapeutic efficacy of fresh, allogeneic mesenchymal stem cells for severe refractory feline chronic gingivostomatitis. Stem Cells Transl Med. 2017;6（8）:1710–22.
11）de la Portilla F, Alba F, García-Olmo D, et al. Expanded allogeneic adipose-derived stem cells for the treatment of complex perianal fistula in Crohn's disease: results from a multicenter phase I/IIa clinical trial. Int J Colorectal Dis. 2013;28

(3) :313–23.
12) Sanchez-Diaz M, Quiñones-Vico MI, Sanabria de la Torre R, et al. Biodistribution of mesenchymal stromal cells after administration in animal models and humans: a systematic review. J Clin Med. 2021;10 (13) :2925.
13) Ullah M, Liu DD, Thakor AS. Mesenchymal stromal cell homing: mechanisms and strategies for improvement. iScience. 2019;15:421–38.
14) Maxson S, Lopez EA, Yoo D, et al. Concise review: role of mesenchymal stem cells in wound repair. Stem Cells Transl Med. 2012;1 (2) :142–9.
15) Bernardo ME, Fibbe WE. Mesenchymal stromal cells: sensors and switchers of inflammation. Cell Stem Cell. 2013;13 (4) :392–402.
16) Kyurkchiev D, Bochev I, Ivanova-Todorova E, et al. Secretion of immunoregulatory cytokines by mesenchymal stem cells. World J Stem Cells. 2014;6 (5) :552-70.
17) YáñezMó M, Siljander PRM, Andreu Z, et al. Biological properties of extracellular vesicles and their physiological functions. J Extracell Vesicles. 2015;4:27066.
18) Vignais ML, Caicedo A, Brondello JM, Jorgensen C. Cell connections by tunneling nanotubes: effects of mitochondrial trafficking on target cell metabolism, homeostasis, and response to therapy. Stem Cells Int. 2017;2017:6917941.
19) Nawaz M, Fatima F. Extracellular vesicles, tunneling nanotubes, and cellular interplay: synergies and missing links. Front Mol Biosci. 2017;4:50.
20) 物産アニマルヘルス. ステムキュア添付文書. https://vet-i.jp/hubfs/contents/product/stemcure/pdf/documents.pdf
21) Villatoro AJ, Hermida-Prieto M, Fernández V, et al. Allogeneic adipose-derived mesenchymal stem cell therapy in dogs with refractory atopic dermatitis: clinical efficacy and safety. Vet Rec. 2018;183 (21) :654.
22) Kim Y, Jo SH, Kim WH, Kweon OK. Antioxidant and anti-inflammatory effects of intravenously injected adipose derived mesenchymal stem cells in dogs with acute spinal cord injury. Stem Cell Res Ther. 2015;6:299.
23) Bittencourt MKW, Barros MA, Martins JFP, et al. Allogeneic mesenchymal stem cell transplantation in dogs with keratoconjunctivitis sicca. Cell Med. 2016;8 (3) :63–77.
24) Gardin C, Ferroni L, Bellin G, et al. Therapeutic potential of autologous adipose-derived stem cells for the treatment of liver disease. Int J Mol Sci. 2018;19 (12) :4064.
25) Zeira O, Asiag N, Aralla M, et al. Adult autologous mesenchymal stem cells for the treatment of suspected non-infectious inflammatory diseases of the canine central nervous system: safety, feasibility and preliminary clinical findings. J Neuroinflammation. 2015;12:181.
26) Shah K, Drury T, Roic I, et al. Outcome of allogeneic adult stem cell therapy in dogs suffering from osteoarthritis and other joint defects. Stem Cells Int. 2018;2018:7309201.
27) Cristóbal JI, Duque FJ, Usón-Casaús JM, et al. Effects of allogeneic mesenchymal stem cell transplantation in dogs with inflammatory bowel disease treated with and without corticosteroids. Animals (Basel) . 2021;11 (7) :2061.
28) Vidane AS, Pinheiro AO, Casals JB, et al. Transplantation of amniotic membrane-derived multipotent cells ameliorates and delays the progression of chronic kidney disease in cats. Reprod Domest Anim. 2017;52 (S2) :316–26.
29) Arzi B, Peralta S, Fiani N, et al. A multicenter experience using adipose-derived mesenchymal stem cell therapy for cats with chronic, non-responsive gingivostomatitis. Stem Cell Res Ther. 2020;11 (1) :115.
30) Trzil JE, Masseau I, Webb TL, et al. Intravenous

adipose-derived mesenchymal stem cell therapy for the treatment of feline asthma: a pilot study. J Feline Med Surg. 2016;18（12）:981–90.
31）El Moshy S, Radwan IA, Rady D, et al. Dental stem cell-derived secretome/conditioned medium: the future for regenerative therapeutic applications. Stem Cells Int. 2020;2020:7593402.
32）Hsiao ST-F, Asgari A, Lokmic Z, et al. Comparative analysis of paracrine factor expression in human adult mesenchymal stem cells derived from bone marrow, adipose, and dermal tissue. Stem Cells Dev. 2012;21（12）:2189–203.
33）Shen C, Lie P, Miao T, et al. Conditioned medium from umbilical cord mesenchymal stem cells promotes tissue repair. Mol Med Rep. 2015;12（1）:20–30.
34）Rodriguez C, Porcello A, Chemali M, et al. Medicalized aesthetic uses of exosomes and cell culture-conditioned media: opening an advanced care era for biologically inspired cutaneous prejuvenation and rejuvenation. Cosmetics. 2024;11（5）:154.
35）Li Y, Feng L, Zhang GX, et al. Intranasal delivery of stem cells as therapy for central nervous system disease. Exp Mol Pathol. 2015;98（2）:145–51.
36）日本獣医細胞培養上清療法研究会. https://jvscs.com/
37）de Melo BAG, Luzo ÂCM, Lana JFSD, Santana MHA. Centrifugation conditions in the L-PRP preparation affect soluble factors release and mesenchymal stem cell proliferation in fibrin nanofibers. Molecules. 2019;24（15）:2729.
38）do Amaral RJFC, Zayed NMA, Pascu EI, et al. Functionalising collagen-based scaffolds with platelet-rich plasma for enhanced skin wound healing potential. Front Bioeng Biotechnol. 2019;7:371.
39）Malhotra A, Pelletier M, Oliver R, et al. Platelet-rich plasma and bone defect healing. Tissue Eng Part A. 2014;20（19–20）:2614–33.
40）Zhang G, Song Y, Zhuang T, et al. Clinical application and research progress of platelet-rich plasma. Hematology. 2025 Dec;30（1）:2549159.
41）Barrett JG. A set of grand challenges for veterinary regenerative medicine. Front Vet Sci. 2016;3:20.