

厚生労働科学研究費補助金

長寿科学総合研究事業

高齢者血管病に対する遺伝子治療ならびに内皮前駆細胞移植療法の開発
—臨床応用を目指した基礎研究—

平成14年度 総括・分担研究報告書

主任研究者 江頭 健輔

平成15（2003）年4月

目 次

1. 研究組織	1	ページ
2. 総括研究報告書	2—4	ページ
3. 分担研究報告書		
○サブテーマ1：血管内皮細胞特異的に発現する新規遺伝子（日の丸遺伝子） の単離と機能解析		
高血圧性心肥大に関わる新規アクチン関連細胞骨格蛋白（LACS）の単離と機能解析	5—6	ページ
○サブテーマ2：我が国独自の新規ベクターの開発		
臨床応用可能な新規遺伝子導入ベクターの開発とそれを用いた我国の血管壁遺伝子治療法の確立	7—11	ページ
○サブテーマ3：抗MCP-1遺伝子治療戦略の確立		
ラット、ウサギバルーン傷害モデルならびに高コレステロール血症ウサギ・サルのスセント内狭窄モデルでの検討	12—15	ページ
○サブテーマ4：末梢血内皮前駆細胞移植療法による治療的血管新生		
虚血性心疾患に対する末梢血幹細胞移植療法の試み	16—17	ページ
4. 研究成果の刊行に関する一覧表	18	ページ
5. 研究成果の刊行物・別刷	18	ページ

研究組織

主任研究者名・所属・役職

江頭 健輔・九州大学大学院医学研究院心臓血管病態制御学講座循環器内科学・講師

分担研究者名・所属・役職

居石 克夫・九州大学大学院医学研究院病理学講座病理病態学・教授

米満 吉和・九州大学大学院医学研究院病理学講座病理病態学・助手

事務担当

小柳 美香・九州大学大学院医学研究院循環器内科

厚生科学研究費補助金（長寿科学総合研究事業）

研究報告書

高齢者血管病に対する遺伝子治療ならびに内皮前駆細胞移植療法の開発
—臨床応用を目指した基礎研究—

主任研究者 江頭 健輔

九州大学大学院医学研究院心臓血管病態制御学講座 循環器内科学・講師

研究要旨（概要）：

本研究の目的は、「高齢者血管病」の新たな治療体系を確立し、実際に臨床応用可能な臨床試験プログラム（遺伝子治療、骨髄由来内皮前駆細胞など）を構築し社会への貢献を目指すことである。本研究では、将来の医療を担う新しい治療法として期待されている遺伝子治療法や内皮前駆細胞移植法を活用して、高齢者血管病の新しい治療戦略の確立を目指す。このような新規治療戦略が21世紀を担う次世代医療として開発されれば、再生医学・医療の実践が促進され、社会ならびに国民の保険・福祉に対する貢献も極めて大きい。

本研究計画は以下の4つのサブテーマからなる；1）血管内皮細胞特異的に発現する新規遺伝子（日の丸遺伝子）の単離と機能解析（担当：江頭健輔）、2）我が国独自の新規ベクターの臨床応用（担当：居石克夫、米満吉和）、3）抗 MCP-1 遺伝子治療戦略の確立（担当：江頭健輔）、4）末梢血内皮前駆細胞移植療法による治療的血管新生（担当：江頭健輔）、などである。

平成14年度の研究によって以下の成果を得た；1）subtractive hybridization 法により新規遺伝子 LACS を単離した。LACS は心筋細胞肥大に関与する新規遺伝子と考えられる；2）新規遺伝子治療臨床研究計画を厚生労働省に申請した。；3）MCP-1 をターゲットとする治療が再狭窄に対する有用な新規治療になる可能性が明かとなった。「再狭窄に対する遺伝子治療臨床研究」を厚生労働省への申請した。；4）血行再建術の適応とならない虚血性心疾患症例に対して末梢血内皮前駆（CD34 陽性）細胞（EPC）を用いた細胞移植療法を実施し良好な成績を得た。

A. 研究目的

動脈硬化・血栓症に陥った血管の再生修復を目指す新たな治療システムの構築は我が

国の医療・医学的だけでなく社会的にも早急に推進すべき重要課題である。本研究の目的は、「高齢者血管病」の新たな治療体系を確立し、実際に臨床応用可能な臨床治験プログラム（遺伝子治療、内皮前駆細胞療法など）を構築し社会への貢献を目指すことである。

B. 研究方法・計画ならびに研究結果

以下の4項目のサブテーマについて研究を進めた。

1. “血管内皮細胞特異的に発現する新規遺伝子（日の丸遺伝子）の単離と機能解析”（昨年度と同様）

慢性的一酸化窒素産生阻害によって高血圧、心肥大、動脈硬化が生じる。我々は、その分子機序を解明する方法として subtractive hybridization 法により新規遺伝子 LACS (L-NAME-related actin cytoskeletal protein)を一酸化窒素産生阻害ラットの心臓より単離した。LACS は心臓および骨格筋に特異的に発現し、高血圧心肥大モデルの心臓で広く発現が増加しており、培養心筋細胞においても心肥大誘導後に発現が増加した。これらの成績から、LACS は心筋細胞肥大に関与する新規遺伝子と考えられる。

2. 我が国独自の新規ベクターの臨床応用

FGF-2 遺伝子を搭載したセンダイウイルスベクターは下肢虚血に対する血管新生遺伝子治療に極めて有効であった。これらの知見をもとに、SeV-FGF2 を用いた重症虚血肢に対する血管新生遺伝子治療を計画し、九州大学遺伝子治療専門委員会、同倫理委員会の承認を経て厚生労働省に申請した。

3. 抗 MCP-1 遺伝子治療戦略の確立

我々が開発した変異型 MCP-1 遺伝子を用いた遺伝子導入が抗 MCP-1 遺伝子治療として有用であることを報告してきた。ウサギとサルのス TENT 内再狭窄モデルにおいて、ス TENT 内内膜肥厚が有意に減少することを明らかにした。これらの研究成果から、「再狭窄に対する遺伝子治療臨床研究」を厚生労働省へ申請した。

4. 末梢血内皮前駆細胞移植療法による治療的血管新生

重症狭心症患者の1症例に末梢血内皮前駆（CD34 陽性）細胞（EPC）を用いた細胞移植療法を実施した。末梢血 EPC を採取した後、胸部小切開を行い、虚血心筋組織に EPC を注入した。細胞療法 28 日後に評価を実施した結果、運動耐容能の増加と血管造影での側副血行路の描出の増強が得られた。副作用はなかった。

C. 考察ならびに結論

1. 新規遺伝子 LACS がアクチン繊維との関連を介して、心筋細胞肥大に関与している

可能性が考えられる。

2. 一連の研究から、センダイウィルスベクターを用いた FGF-2 遺伝子導入が有効かつ安全な治療的血管新生療法になることが示された。
3. 再狭窄ならびに動脈硬化の原因に MCP-1 が必須の役割を果たすことが明かとなった。さらに、霊長類で MCP-1 をターゲットとする治療が再狭窄に対する有用な新規治療になる可能性が初めて示された。
4. 本研究により末梢血内皮前駆細胞移植が、安全かつ低侵襲で広く臨床応用可能な治療的血管新生療法になる可能性がある。

D. 健康危険情報

なし

E. 研究発表

なし

F. 知的財産権の出願・登録状況（予定を含む。）

なし

サブテーマ1：

血管内皮細胞特異的に発現する新規遺伝子（日の丸遺伝子）
の単離と機能解析（担当：江頭健輔）

高血圧性心肥大に関わる新規アクチン関連細胞骨格蛋白（LACS）の単離と機能解析

【背景】

介在板は心筋細胞の収縮に必須の役割を持つ心臓特異的な心筋細胞接着部位である。近年この介在板の細胞骨格蛋白の機能不全が心筋の収縮不全や心不全に関与することが判明しつつあり注目されてきているが、高血圧性心臓病、心肥大への介在板蛋白の機能不全の影響は現時点で十分解明されていない。そこで我々は高血圧・動脈硬化モデルである慢性一酸化窒素(NO)産生抑制ラットを用いて心肥大に重要な役割を持つ新規分子を単離・同定しようと考えた。

【目的】

新規細胞骨格分子を単離・同定し、心肥大および心筋収縮不全などへの関与を検討すること。

【結果】

慢性 NO 産生抑制ラットの心臓で発現増加する新規分子を単離・同定し LACS(L-NAME induced ActinCytoskeleton related protein)と名付けた。LACS は心臓や骨格筋特異的に発現する蛋白で、全長配列は約 12kb、蛋白コード領域は約 10kb、アミノ酸の予想分子量は 374kD だった。ほ乳細胞を用いた発現実験で、免疫染色およびウエスタンブロットで相当分子量近くに発現を確認した。

複数の高血圧性心肥大モデルラット（AngII 投与ラットおよび脳卒中自然発症高血圧ラット）の心臓で共通して遺伝子発現は増加しており、さらに AngII, Phenylephrine, Endothelin-1 などの代表的な肥大性アゴニストで刺激した培養心筋細胞においても細胞骨格分画において LACS の発現増加を認めた。これらの結果は心肥大で普遍的に LACS が発現誘導されることを示唆する。

カドヘリンとの二重染色により、LACS は心臓において介在板に存在する骨格蛋白であることが明らかとなった。また培養心筋細胞を用いたさらなる検討で、細胞間接着部位近くのアクチンファイバーと共存することが明らかになった。ラット心臓の回収蛋白は抗アクチン抗体と抗 LACS 抗体で共沈したことから、LACS はアクチンとの機能的関連が示唆され、LACS の C 末端側のプロリン豊富領域でプロフィリンを介してアクチンと連携していることが推測された。

以上の結果より、介在板蛋白として心筋細胞の収縮および、アクチンファイバーとの機能的連携による心臓の形態変化（肥大性変化）にダイナミックに関与する蛋白ではないかと考えられ、詳細な機能を解析中である。

【考察】

LACS は心肥大モデルラットおよび肥大性アゴニスト刺激による培養心筋細胞でひろく発現が増加する介在板の新規細胞骨格蛋白であった。アクチンと連携し心肥大や肥大心筋の stiffness などに関与しているかもしれない。詳細な機能は現時点で明らかでないが、心肥大は心不全に至る重要な病態であり、これらに関わる機能分子の同定は今後の病態解明、治療に向けて非常に重要かつ有益であると考えられる。

【共同研究者】井上 修二郎、市来 俊弘、大谷規彰、白井 真、竹下 彰

【学会発表】平成14年4月、日本循環器学会学術総会（札幌市）にて発表

平成14年9月、米国心臓病学会AHA高血圧部会にて発表

サブテーマ2：

我が国独自の新規ベクターの開発

(担当：居石克夫、米満吉和)

臨床応用可能な新規遺伝子導入ベクターの開発とそれを用いた我国独自の血管壁遺伝子治療法の確立

【研究要旨】

我々は、我国で開発された全く新しいウイルスベクター（センダイウイルスベクター）の特筆すべき高いポテンシャルを報告して来た。本ベクターは特に下肢虚血に対する血管新生遺伝子治療に極めて有効であった。これらの知見をもとに、SeV-FGF2を用いた重症虚血肢に対する血管新生遺伝子治療を計画、既に九州大学遺伝子治療専門委員会、同倫理委員会の承認を経て現在厚生労働省の審査中であり、2003年中には臨床研究を開始する予定である。

【研究目的】

実際の臨床現場における使用を考えた場合、対象疾患にはバイパス術を既に受けている患者が多い可能性が示唆される。FGF-2は血管内皮細胞のみならず血管平滑筋細胞などの間葉系細胞の増殖も促進するため、バイパスグラフトの晩期閉塞を助長する可能性も考慮しなければならないが、一方で血行動態の改善による抑制効果も期待できる。そこで最終年度は、ウサギ慢性虚血下肢モデルに移植された自家静脈グラフト内膜肥厚に対するFGF-2遺伝子治療の効果について検討した。

【研究方法】

ウサギ慢性虚血下肢モデルにおけるFGF-2遺伝子導入による治療的血管新生
我々が独自に開発した臨床的血行動態をよく反映するウサギ慢性虚血下肢モデル（poor runoffモデル：Atherosclerosis 1994, 2001）を用いた。自家静脈グラフトにFGF-2遺伝子あるいはLacZ遺伝子を導入し、4週後に生じる内膜肥厚に対するFGF-2遺伝子治療の効果について検討した。

【結果】

慢性虚血下肢に移植された自家静脈グラフトの内膜肥厚は、筋肉内のFGF-2過剰発現により有意に抑制された（Am J Physiol 2003）。

[考察]

FGF-2 治療を受けた自家静脈グラフトでは内皮依存性弛緩反応が有意に改善していたことから、グラフト内皮機能不全の回復が内膜肥厚の抑制に重要であると考えられた。これらの知見をもとに、SeV-FGF2 を用いた重症虚血肢に対する血管新生遺伝子治療を計画し、九州大学遺伝子治療専門委員会、同倫理委員会の承認を得た。現在厚生労働省の審査中であり、2003 年中には臨床研究を開始する予定である。

[業績リスト (2002 年以降)]

Kume M, Komori K, Matsumoto T, Onohara T, Takeuchi K, Yonemitsu Y, Sugimachi K. Administration of a decoy against the AP-1 binding site suppresses neointimal thickening in rabbit balloon injured arteries.

Circulation 105:1226-1232, 2002.

Yamashita A, Yonemitsu Y, Okano S, Nakagawa K, Nakashima Y, Iwamoto Y, Nagai Y, Hasegawa M, Sueishi K. Fibroblast growth factor-2 determines severity of joint disease in adjuvant-induced arthritis in rats.

The Journal of Immunology 168:450-457, 2002.

Onimaru M, Yonemitsu Y, Tanii M, Nakagawa K, Masaki I, Okano S, Ishibashi H, Shirasuna K, Hasegawa M, Sueishi K. Fibroblast growth factor-2 gene transfer can stimulate hepatocyte growth factor expression irrespective of hypoxia-mediated downregulation in ischemic limbs.

Circ Res. 2002 Nov 15;91(10):923-30.

Ikeda Y, Yonemitsu Y, Kataoka C, Kitamoto S, Yamaoka T, Nishida K, Takeshita A, Egashira K, Sueishi K. Anti-monocyte chemoattractant protein-1 gene therapy attenuates pulmonary hypertension in rats.

Am J Physiol Heart Circ Physiol. 2002 Nov;283(5):H2021-8.

Ohta S, Komori K, Yonemitsu Y, Onohara T, Matsumoto T, Sugimachi K. Intraluminal gene transfer of endothelial cell-nitric oxide synthase suppresses intimal hyperplasia of vein grafts in cholesterol-fed rabbit: a limited biological effect as a result of the loss of medial smooth muscle cells.

Surgery. 2002 Jun;131(6):644-53.

Masaki I, Yonemitsu Y, Yamashita A, Sata S, Tanii M, Komori K, Nakagawa K, Hou X, Nagai Y, Hasegawa M, Sugimachi K, Sueishi K. Angiogenic gene therapy for experimental critical limb ischemia: acceleration of limb loss by overexpression of vascular endothelial growth factor 165 but not of fibroblast growth factor-2.

Circ Res. 2002 May 17;90(9):966-73.

Koga T, Hashimoto S, Sugio K, Yonemitsu Y, Nakashima Y, Yoshino I, Matsuo Y, Mojtahedzadeh S, Sugimachi K, Sueishi K. Lung adenocarcinoma with bronchioloalveolar carcinoma component is frequently associated with foci of high-grade atypical adenomatous hyperplasia.

Am J Clin Pathol. 2002 Mar;117(3):464-70.

Yamashita A, Yonemitsu Y, Okano S, Nakagawa K, Nakashima Y, Iwamoto Y, Nagai Y, Hasegawa M, Sueishi K. Fibroblast growth factor-2 determines severity of joint disease in adjuvant-induced arthritis in rats.

J Immunol. 2002 Jan 1;168(1):450-7.

Shoji T, Yonemitsu Y, Komori K, Tanii M, Itoh H, Sata S, Shimokawa H, Hasegawa M, Sueishi K, Maehara Y. Intramuscular Gene Transfer of FGF-2 Attenuates Endothelial Dysfunction and Inhibits Intimal Hyperplasia of Femoral Vein Grafts in Rabbit Poor Runoff Limbs. Am J Physiol Heart Circ Physiol. 2003 Mar 6

Jin CH, Kusuhara K, Yonemitsu Y, Nomura A, Okano S, Takeshita H, Hasegawa M, Sueishi K, Hara T. Recombinant Sendai virus provides a highly efficient gene transfer into human cord blood-derived hematopoietic stem cells. Gene Ther. 2003 Feb;10(3):272-7.

Shoji F, Yonemitsu Y, Okano S, Yoshino I, Nakagawa K, Nakashima Y, Hasegawa M, Sugimachi K, Sueishi K. Airway-directed gene transfer of interleukin-10 using recombinant Sendai virus effectively prevents post-transplant fibrous airway obliteration in mice. Gene Ther. 2003 Feb;10(3):213-8.

サブテーマ3：

抗 MCP-1 遺伝子治療戦略の確立（担当：江頭健輔）

再狭窄に対する抗 MCP-1 遺伝子治療法の開発

ラット、ウサギバルーン傷害モデルならびに高コレステロール血症ウサギ・サルのス TENT 内狭窄モデルでの検討

【研究要旨】

我々が開発した変異型MCP-1遺伝子を用いた遺伝子導入が抗MCP-1遺伝子治療として有用であることを報告してきた。昨年度から今年度にかけて、ラット、ウサギならびにサルのモデルを用いて有効性を明らかにした。

【背景と目的】冠インターベンション後再狭窄に対する確立された治療法はない。最近再狭窄の分子機構として血管傷害後早期に生じる炎症の重要性が注目されてきた。しかし、血管壁に生じる炎症を効率的かつ安全に阻止できる治療法は限られていた。我々は単球/マクロファージの遊走に必須の役割を持つケモカインであるmonocyte chemoattractant protein-1 (MCP-1) の機能を生体レベルで阻止できる新しい抗MCP-1遺伝子治療法を開発した。すなわち、MCP-1のN末端の2番目から8番目までのアミノ酸が欠損した欠損体(7ND)がMCP-1受容体の強力なdominant negative inhibitorとして作用すること、7ND遺伝子を動物実験の骨格筋に導入すると同タンパクが循環血中に分泌されること、分泌された7NDは単球のMCP-1受容体(CCR2)に結合し受容体シグナルを阻止すること、遠隔臓器のMCP-1による単球浸潤を著明に抑制できること、を明らかにした(FASEB J 2000、Circulation 2001)。昨年度は、高コレステロール食負荷ウサギモデルにおいてバルーン傷害後の炎症反応(MCP-1発現亢進、単球・マクロファージ浸潤)が著しく抑制され再狭窄反応(内膜肥厚、陰性リモデリング)が減少することを報告した(Circulation 2002)。

今年度の研究の目的は、1)ラットならびにサルのバルーン傷害モデルを用いて7ND遺伝子導入が血管傷害後の炎症反応ならびに新生内膜肥厚を抑制するかどうかを明らかにすること、2)ス TENT 再狭窄モデルを用いて7ND遺伝子導入の効果を明らかにすること、である。

【方法】

WKYラットの頸動脈のバルーン傷害を行った。手術前、右大腿筋内に7ND遺伝子(300 μ g +electroporation法)あるいは、PBS(PBS+electroporation法)を筋注した。病理組織学

的検索ならびに遺伝子発現解析を行った。

カニクイサルの頸動脈バルーン傷害を実施した。バルーン傷害直後に右大腿筋内に7ND遺伝子(500 µg/kg)あるいは、対照遺伝子(500 µg/kg)を筋注した。上記と同様の解析を行った。

高コレステロール食負荷ウサギならびにカニクイサルを用いて、腸骨動脈ステント拡張術を行った。28日後に生じるステント内内膜肥厚の程度を7ND遺伝子導入群と対照群間で比較した。

【結果】

ラット頸動脈バルーン傷害後3-7日後にMCP-1の遺伝子ならびにタンパク発現、単球を主体とする炎症細胞浸潤と増殖(PCNA陽性細胞出現)が認められ、28日後には内膜肥厚を認めた。7ND遺伝子導入によって、このような炎症・増殖ならびに新生内膜肥厚は70%抑制された。

サルモデルでも同様に傷害28日後に新生内膜肥厚が観察された。7ND遺伝子導入によって新生内膜肥厚は約70%抑制された。

ウサギならびにサルにおいてステント内内膜肥厚が観察された。血管内エコーでも新生内膜を検出できた。7ND遺伝子導入によって新生内膜形成が約40%抑制された。

【考察】

これらの成績から、ラット、ウサギならびにサルにおいて再狭窄反応(血管傷害後内膜肥厚)の原因にMCP-1が必須の役割を果たすことが明かとなった。申請者は、従来、ラットやウサギモデルにおいて有効性が示された治療法であっても、ヒトでは再狭窄に対する作用が全く認められないということが殆どであったことから、ヒトに近い霊長類での検討が必要と考えサルモデルでの実験を行った。ラットやウサギモデルだけでなく、霊長類でMCP-1をターゲットとする治療が再狭窄に対する有用な新規治療になる可能性が初めて示された。このような研究成果から、現在、「再狭窄に対する遺伝子治療臨床研究」を厚生労働省へ申請した(現在審議中)。

【関連業績】

Egashira K, Zhao QW, Kataoka C, Ohtani K, Usui M, Charo IF, Nishida K, Inoue S, Kato h M, Ichiki T, Takeshita A. Importance of Monocyte Chemoattractant Protein-1 Pathway in Neointimal Hyperplasia After Peri-arterial Injury in Mice and Monkeys.

Circulation Research. 2002 ; 90 : 1167-1172

Usui M, Egashira K, Ohtani K, Kataoka C, Ishibashi M, Hiasa K, Katoh M, Zhao O, Kitamoto S, Takeshita A. Anti-Monocyte Chemoattractant Protein-1 Gene Therapy Inhibits Restenotic Changes (Neointimal Hyperplasia) After Balloon Injury in Rats and Monkeys.

FASEB J. 2002; 16(5): 1838-1840

Egashira K. Molecular Mechanisms Mediating Inflammation in Vascular disease -special Reference to Monocyte Chemoattractant Protein-1-

Hypertension 2003; 41 (part 2): 834-841

サブテーマ4：

末梢血内皮前駆細胞移植療法による治療的血管新生

(担当：江頭健輔)

虚血性心疾患に対する末梢血幹細胞移植療法の試み

九州大学医学部附属病院循環器内科 江頭健輔、竹下 彰

心臓外科 森田茂樹

輸血部 稲葉頌一

【要旨】

血行再建術の適応とならない重症狭心症患者 1 症例に対して末梢血内皮前駆（CD34 陽性）細胞（EPC）を用いた細胞移植療法を実施し良好な成績を得た。細胞採取法は既に述べたとおりである。副作用は生じなかった。今後症例を積み重ねて行く予定である。

以下に症例の病態と治療経過を示す。

学内の倫理委員会の承諾を得て、末梢血幹細胞移植を血行再建術が不可能と考えられた重症狭心症患者に実施し、良好な成績を得たので報告する。症例は 71 歳、男性。1979 年より労作性狭心症があり、1980 年に初回心臓バイパス術、1996 年再心臓バイパス術を受けた。平成 14 年 12 月より軽労作で胸痛が出現するようになった。左前下行枝へのグラフト 2 本とも閉塞、さらに左冠動脈主幹部も閉塞しており、負荷心筋シンチの所見と合わせると左前下行枝領域の虚血により症状が生じていると判断された。再々心臓バイパス術は困難と考えられたため、末梢血幹細胞移植を実施した。GCSF を皮下し末梢血単核球細胞を採取した後、CD34 陽性細胞を選択的に採取した。開胸下に左前下行枝領域（22 カ所）に局所注射した。合併症・副作用（アレルギー、発熱など）は認めなかった。28 日後の冠動脈造影で左前下行枝領域の側副血行路が増加（レントロップスコア 3→4）し、運動耐用能も著明に改善した（トレッドミル試験で 2→7METs、6 分間歩行で 300m→450m）。

【まとめ】末梢血 EPC 移植は血行再建の適応にならない重症狭心症の一例の症状改善に有効であった。今後症例を積み重ねて有効性と安全性に関する検討を進めていく予定である。

4. 研究成果の刊行に関する一覧表

雑誌

発表者氏名	論文タイトル名	発表誌名	巻名	ページ	出版年
Mori E, Komori K, Yamaoka T, Kataoka C, Takeshita A, Usui M, <u>Egashira K</u> , Sugimachi K.	Essential Role of Monocyte Chemoattractant Protein-1 in the Development of Restenotic Changes (Neointimal Hyperplasia and Constrictive Remodeling) After Balloon Angioplasty in Hypercholesterolemic Rabbits.	Circulation	105	2905-2910	2002
<u>Egashira K</u> , Zhao QW, Kataoka C, Ohtani K, Usui M, Charo IF, Nishida K, Inoue S, Katoh M, Ichiki T, Takeshita A.	Importance of Monocyte Chemoattractant Protein-1 Pathway in Neointimal Hyperplasia After Peri-arterial Injury in Mice and Monkeys.	Circulation Research	90	1167-1172	2002
Usui M, <u>Egashira K</u> , Ohtani K, Kataoka C, Ishibashi M, Hiasa K, Katoh M, Zhao O, Kitamoto S, Takeshita A.	Anti-Monocyte Chemoattractant Protein-1 Gene Therapy Inhibits Restenotic Changes (Neointimal Hyperplasia) After Balloon Injury in Rats and Monkeys.	FASEB.J	16	1838-1840	2002
<u>Egashira K</u> .	Molecular Mechanisms Mediating Inflammation in Vascular disease -special Reference to Monocyte Chemoattractant Protein-1-	Hypertension	41	834-841	2003

5. 研究成果の刊行物・別刷

次のページ以降に論文別刷りを添付します。