

- Kumagai, H., Mitamura, H., Iwanaga, S., and Umezawa, A.: A case of dilated cardiomyopathy with end-stage heart failure treated by prolonged continuous hemodiafiltration. *Keio J Med.* 51 (3): 165-177, 2002
25. Yabe, H., Fukuma, M., Urano, F., Yoshida, K., Toyama, Y., Hata, J., and Umezawa, A.: Matrix Metalloproteinase (MMP)-1 and -3 expression in Ewing's sarcoma may be due to loss of accessibility of the MMP regulatory element to the specific fusion protein in vivo. *Biochem. Biophys. Res. Commun.*, 293: 61-71, 2002 (Tables are corrected in *BBRC*, 295: 573-574, 2002)
 26. Inoshita S, Takeda K, Hatai T, Terada Y, Sano M, Hata J, Umezawa A, Ichijo H: Phosphorylation and inactivation of myeloid cell leukemia 1 by JNK in response to oxidative stress. *J Biol Chem.* 277(46):43730-4, 2002.
 27. Ohyama, M., Amagai, M., Tsunoda, K., Ota, T., Koyasu, S., Hata, J., Umezawa, A. and Nishikawa, T.: Immunologic and histopathologic characterization of active disease model mouse for pemphigus vulgaris. *J Invest Dermatol*, 118: 199-204, 2002
 28. 梅澤明弘：間葉系幹細胞による「臓器」再構築—新しい生体マイクロデバイスとしての骨髄間質細胞の可塑性を用いた細胞移植— *Biotherapy* 15(2): 119-125, 2001
 29. 梅澤明弘：骨髄間質細胞 分子細胞治療 2(1): 17-24, 2001
 30. 梅澤明弘：間葉系幹細胞研究の現状と展望 *実験医学* 19(3): 350-356, 2001
 31. 梅澤明弘：骨髄間質を用いた臓器再生と細胞治療 第 117 回日本医学会シンポジウム記録集「幹細胞と細胞療法」(2000年8月) p107-113, 2001
 32. 今林英明, 梅澤明弘：RA 臨床の Q and A RA & セラピー 7(1): 58-59, 2001
 33. 梅澤明弘, 秦順一：骨髄間質を用いた臓器再生と細胞移植 *医学のあゆみ* 192(8):833-837, 2000
 34. 桜田一洋, 梅澤明弘：間葉系幹細胞と再生医学、わかる実験医学シリーズ「再生医学がわかる」、pp84-92, 羊土社、2002
 35. 梅澤明弘：間葉系幹細胞 (Mesenchymal stem cell) による造血再生 *血液・腫瘍科* 44: 126-136, 2002
 36. 梅澤明弘：間葉系幹細胞をもちいた再生医療研究 分子細胞治療 1(1): 31-37, 2002
 37. 梅澤明弘：間葉系幹細胞 *ゲノム医学* 2(1): 87-94, 2002
 38. 五條理志, 梅澤明弘, 秦順一：多能性体性幹細胞としての間葉系幹細胞 *最新医学* 57(1): 38-46, 2002
 39. 五條理志, 梅澤明弘：間葉系幹細胞の分化制御機構 炎症と免疫 10(1): 13-18, 2002
 40. 梅澤明弘, 神山淳, 阿部仁, 秦順一：間葉系幹細胞-新しい生体マイクロデバイス・骨髄間質細胞の可塑性を利用したグローバルな「臓器」再構築- *医学のあゆみ* 199(13): 973-979, 2001
 41. 梅澤明弘：細胞不死化・臓器再生・置換から寿命延長の可能性をさぐる(4章-3, pp114-120) 「老化研究が分かる」(編集/井出利憲) 羊土社, 2002
 42. 梅澤明弘：間葉系幹細胞の応用展望—細胞移植に対する病理組織学的な評価システムの提言— *遺伝子医学* 5(4): 53-58, 2001
 43. 梅澤明弘：骨髄間質細胞由来の間葉系幹細胞を用いた臓器再生・細胞移植およびその評価システムの確立 *実験医学* 19(15): 151-158, 2001
 44. 梅澤明弘：骨髄間質による骨形成 *現代医療* (特集：幹細胞の基礎と臨床応用への挑戦、須田年生編集) 33(8): 125-130, 2001
 45. 梅澤明弘：臓器再生—骨髄細胞の場合 *生物の科学 遺伝 別冊 No. 13*: 100-110, 2001
 46. 越智健介, 今林英明, 戸山芳昭, 秦順一, 梅澤明弘：骨髄間質細胞—再生医療における新たなる治療戦略— *臨床整形外科* 36(9): 1034-1036, 2001
 47. 森泰昌, 梅澤明弘, 秦順一：骨髄間質細胞 *治療学* 35(35): 21-24, 2001
 48. 越智健介, 戸山芳昭, 秦順一, 梅澤明弘：未分化幹細胞による骨・軟骨再生の試み *Rheumatology Clinical Update* 6: 40-41, 2001
 49. 森泰昌, 今林英明, 梅澤明弘：再生医学と幹細胞—成体幹細胞、*日医雑誌*、129(3): 307-312, 2003
 50. 植谷宏平、松野丈夫、梅澤明弘：間葉系幹細胞、*日本医学会新聞* (2523), 2003年2月17日 (4)
 51. 梅澤明弘：組織幹細胞と生殖細胞の再生医療、*慶應医学部新聞* (615), 2003
 52. 竹田征治、梅澤明弘：筋ジストロフィーに対する再生医療、*医学のあゆみ*、204(3): 179-182, 2003
 53. 梅澤明弘：発生・細胞分化過程におけるクロマチン構造と遺伝子発現、*実験医学「細胞分化機構とエピジェネティクスの解明」*、20(15): 2206-2211, 2002

54. 梅澤明弘：骨芽細胞から神経への転換、最新医学、57(7):1640-1647,2002
55. 梅澤明弘：間葉系幹細胞、再生医学再生医療、現代化学増刊、41:16-23,2002
56. 梅澤明弘：間葉系幹細胞による臓器再生-その表面マーカーに着目する- 化学と生物、40(6): 362-369, 2002
57. 梅澤明弘：間葉系幹細胞、「生活習慣と遺伝子疾患」メディカルレビュー社、pp255-257,2002
58. 梅澤明弘：再生医療、小児科臨床、55(5): 844-846,2002
59. 梅澤明弘：幹細胞とエピジェネティクス、Molecular Medicine, 39(7), 816-822,2002
60. 浦野文彦、梅澤明弘、秦順一：Ewing肉腫とPNET、病理と臨床、14(臨時増刊号)：188-192,2002
- (学会発表)
1. 梅澤明弘：生分解性 poly DL-lactic-co-glycolic acid(PLGA)-collagen sponge を足場とした骨芽細胞による骨再生、神戸、第2回日本再生医療学会シンポジウム(骨軟骨再生のパラダイム)、平成15年3月11日
2. 梅澤明弘：骨髄由来の間葉系細胞と生分解性ポリマーを用いた細胞移植、基礎研究成果の臨床応用推進研究「トランスレーショナル研究成果発表会」、2月、東京、2003
3. 梅澤明弘：間葉系幹細胞の部分全能性とその細胞移植の病態病理-寿命を延長させたヒト骨髄間質細胞の解析を介して、京都大学再生医科学研究所学術講演会「新しい再生医学に向けて」、京都、2月、2003
4. 梅澤明弘：間葉系幹細胞の部分全能性とその細胞移植の病態病理-寿命を延長させたヒト骨髄間質細胞の解析を介して、テルモ、神奈川、1月、2003
5. 梅澤明弘：間葉系幹細胞の部分全能性とその細胞移植の病態病理-寿命を延長させたヒト骨髄間質細胞の解析を介して、第五回 Cardioprotection forum「組織再生による心筋保護」、東京、1月、2003
6. Umezawa, A : "Marrow Stroma as a Source of Cell Transplantation", The 10th Sino-Japan Symposium on Cancer Treatment, Taipei, Taiwan, Jan 11, 2003
7. 梅澤明弘：幹細胞とエピジェネティクス、第15回肝再生研究会、東京、12月、2002
8. 梅澤明弘：遺伝性筋疾患に対する「ヒト骨髄間質細胞を用いた細胞移植システム」の確立、厚生労働省精神・神経疾患研究委託費「遺伝性筋疾患に対する分子治療の基盤研究」、平成14年度研究会議、東京、12月、2002
9. 梅澤明弘：間葉系幹細胞の部分全能性とその細胞移植の病態病理-寿命を延長させたヒト骨髄間質細胞の解析を介して-第6回日本心血管内分泌代謝学会総会イブニングセミナー「再生医療への挑戦」、大阪、11月、2002
10. 梅澤明弘：再生医療、第116回輸血学会関東甲信越支部例会、所沢、10月、2002
11. 梅澤明弘：多能性骨髄間質細胞の組織再生への応用、歯科基礎医学会、東京、10月、2002
12. 梅澤明弘：生体マイクロデバイスとしての「骨髄間質由来の間葉系幹細胞」、群馬大学生体調節研究所シンポジウム「再生医学のフロンティア」、前橋、9月、2002
13. 梅澤明弘：間葉系幹細胞の部分全能性とその細胞移植の病態病理、8月、小樽 第6回MCC,2002
14. 梅澤明弘：血管リモデリング研究会、御殿場、8月、2002
15. 梅澤明弘：間葉系幹細胞の部分全能性とその細胞移植の病理病態、第13回日本口腔病理学会総会・学術大会、東京、8月、2002
16. 梅澤明弘：骨髄間質細胞の再生医学への応用、第9回日本臓器保存生物医学会総会、5月、東京、2002
17. 梅澤明弘：「間葉系幹細胞の部分全能性とその細胞移植の病態病理」、「ヒトEC細胞の分化初期に単離された分化関連分子EATの生物学的機能」、CARDセミナー、4月、熊本大学動物資源開発研究センター、2002
18. 梅澤明弘：間葉系幹細胞の部分全能性とその細胞移植に対する病理学的評価システムの確立、シンポジウム「明日の病理学：分子と人体の対話」、3月、第91回日本病理学会総会、東京、2002
19. 福岡真理子、秦順一、梅澤明弘：Ewing肉腫特異的キメラ蛋白のターゲットとしての分化抑制遺伝子、ワークショップ「キメラ遺伝子と疾患」、3月、第91回日本病理学会総会、東京、2002
20. 梅澤明弘：生体マイクロデバイスとしての「骨髄間質由来の間葉系幹細胞」、再生医学・治療研究開発センター公開シンポジウム2002、文部科学省ハイテク・リサーチ・センター整備事業、3月、東京、

2002

21. 梅澤明弘：「細胞移植による再生医療について」、3月、第127回やさしい科学セミナー、国際科学技術財団、東京、2002
 22. 梅澤明弘：幹細胞移植による人体の機能再生をめざして、2月、第205回DNA研究会、東京、2002
 23. 梅澤明弘：DNAの脱メチル化に伴う骨芽細胞からニューロンへの細胞転換、2月、第1回メチレーションと小児神経学研究会、東京、2002
 24. 梅澤明弘：骨・軟骨の再生・修復に対する細胞治療の可能性 -骨髄間質由来の間葉系幹細胞を用いた移植の試み-、第16回北海道整形外科基礎研究会、1月、札幌、2002
 25. 梅澤明弘：DNA脱メチル化剤による骨芽細胞からニューロンへの細胞転換、1月、京都大学医学部・学術講演会、京都、2002
 26. 梅澤明弘：新しい生体マイクロデバイスとしての骨髄間質細胞の可塑性を用いるグローバルな臓器再構築、第17回京阪肉腫研究会、12月、城崎、2001
 27. 梅澤明弘、シンポジウム「人体の機能再生はどこまで進か—遺伝子時代の老いと健康を考える」、東京テクノフォーラム、11月、東京、2001
 28. 梅澤明弘：新しい生体マイクロデバイス・間質系幹細胞の細胞移植による臓器再構築、第7回小児H-SCT研究会・特別講演、11月、東京、2001
 29. Umezawa, A.: Brain from Bone: Efficient "meta-differentiation" of marrow stroma-derived mature osteoblasts to neurons with Noggin or a demethylating agent, The 6th International Symposium by Organized Research Combination System, Tokyo, 12th Oct, 2001
 30. 梅澤明弘：骨・軟骨の再生・修復に対する細胞治療の可能性 -骨髄間質由来の間葉系幹細胞を用いた移植の試み-、骨粗鬆症研究会・特別講演、10月、長崎、2001
 31. 梅澤明弘：生体マイクロデバイス（間葉系幹細胞）の分子シンクロナイゼーション、第48回応用物理学会関連連合講演会、シンポジウム「21世紀を拓く分子シンクロナイゼーション—分子シンクロ材料とデバイス・システム応用—」、3月28-31日、東京、2001
 32. 梅澤明弘：骨髄間質細胞を用いた臓器再生と細胞移植、第22回日本炎症・再生医学会、ワークショップ「幹細胞システムと組織再生」、東京、7月、2001
 33. 梅澤明弘：歯科領域における骨再生・修復に対する細胞治療—骨髄間質由来の間葉系幹細胞を用いた再生医療—、神奈川歯科大学同窓会、横須賀、7月、2001
 34. 梅澤明弘：DNAメチル化の変化に伴う細胞の分化転換—再生医療の供給源としての骨髄間質を用いて—、大阪大学蛋白質研究所セミナー「遺伝子制御におけるエピジェネティクスの展開」大阪、6月、2001
 35. 梅澤明弘：新しい生体マイクロデバイス・間質系幹細胞の細胞移植による臓器再構築、第90回日本病理学会総会、東京、4月、2001
 36. 梅澤明弘：間葉系幹細胞の現状と展望、第19回川内カンファレンス、徳島、4月、2001
 37. 梅澤明弘：新しい生体マイクロデバイスとしての骨髄間質細胞の可塑性を用いるグローバルな臓器再構築、第4回再生医療研究会、広島、3月、2001
 38. 梅澤明弘：間葉系幹細胞による臓器再構築—新しい生体マイクロデバイスとしての骨髄間質細胞の可塑性を用いたローカルな細胞移植—、JST異分野研究者交流ワークショップ、「幹細胞の生物学と医学」、和歌山、12月、2000
 39. 梅澤明弘：骨髄間質細胞を用いた臓器再生と細胞移植、第89回日本病理学会総会、大阪、4月、2000
 40. 梅澤明弘：骨髄間質細胞を用いた臓器再生と細胞移植、第11回Wakoワークショップ「幹細胞システムと再生医学」、大阪、12月、2000
 41. 梅澤明弘：脱メチル化剤5-azacytidineによる骨髄間質細胞の心筋細胞への分化、平成11年度国立遺伝学研究所研究集会「DNAメチル化のもとづくゲノム機能のダイナミズム」、三島、3月、2000
 42. 梅澤明弘：骨髄に由来するCMG細胞の心筋への分化と生体内の心拍動とのシンクロナイゼーション、公開シンポジウム「新しい材料システム構築のための分子シンクロナイゼーション」筑波、1月、2000
- H. 知的財産権の出願・登録状況（予定も含む）
- 1 「心筋形成能のある成体骨髄由来細胞」国内（第372826号、平成11年12月28日）
「心筋細胞への分化能を有する成体骨髄由来細胞」国際（PCT/JP00/001148、平成12年2月28日）
「心筋細胞への分化能を有する骨髄由来細胞」国際（PCT/JP00/07741、平成12年11月2日）

「心筋細胞への分化能を有する細胞」 国際
(PCT/JP00/09323、平成12年12月27日)

2 「骨の再生方法」 国内（第 251365 号、平成 13
年8月22日）

骨髄細胞を用いた形質転換心筋細胞の開発に関する研究

分担研究者	中谷武嗣	国立循環器病センター実験治療開発部	部長
研究協力者	富田伸司	国立循環器病センター実験治療開発部	室長

研究要旨

平成 12 年度には、マウス・ラットを用いた研究の環境整備を行った後、In vitro 実験を開始した。細胞追跡に必要な細胞標識法を比較検討した。平成 13 年度には、さらに、Green Fluorescent Protein 発現遺伝子組み替えマウス(GFP マウス)由来細胞を用いた場合に、細胞追跡に関して最適であることが判明した。この GFP マウス由来骨髄細胞とラット新生児心筋細胞とを共培養することで、骨髄細胞の同期収縮および筋原性タンパクの発現を経時的に観察した。その結果、心筋細胞との直接接着が骨髄細胞の心筋分化に重要な環境因子の一つであることが判明した。また、GFP マウス由来骨髄細胞を用いてキメラマウスを作成し、心筋梗塞モデルに対して、骨髄細胞の遊走能・分化能を検討した。さらに、ブタ心筋梗塞モデルを作成し、骨髄単核球細胞や骨髄 stoma 細胞を直接注入法で移植した。細胞移植手技による、急性期における心機能に対する影響を、圧-容積曲線を用いて解析したところ、有意な心機能の低下は認められなかった。ブタ心筋梗塞モデルに対する骨髄細胞移植による血管新生効果の検討では、移植梗塞部の MP と毛細血管密度は、非移植梗塞部のものよりも有意に増加した。ドキシソルビシン不全心に対する骨髄単核球移植では心エコー Langendorff 灌流とも、移植群は他群に比し Developed pressure が有意に高値で、EDP が低値であった。また、心重量は有意に大きく、腹水量は少量であった。

A. 研究目的

Green Fluorescent Protein 発現遺伝子組み替えマウス(GFP マウス)由来骨髄細胞とラット新生児心筋細胞とを共培養することで、骨髄細胞の同期収縮および筋原性タンパクの発現を経時的に観察し、心筋細胞との直接接着が骨髄細胞の心筋分化に重要な環境因子の一つであることを明らかにした。また、GFP マウス由来骨髄細胞を用いてキメラマウスを作成し、心筋梗塞モデルに対して、骨髄細胞の遊走能を検討した。さらに、ブタ心筋梗塞モデルを作成し、安全性、副作用の検討を行なった。2002 年度には GFP-BMC を用いたキメラマウスにて、急性心筋梗塞モデルを作成し、GFP-BMC が分化する様子と顆粒球コロニー刺激因子 (G-CSF) による幹細胞遊走増強効果を検討した。ブタで

は、陳急性心筋梗塞モデルに対して、骨髄単核球細胞や骨髄 stoma 細胞を直接注入法で移植し、局所の血管新生増強効果を病理学的及びコントラストエコーにて検討した。拡張型心筋症に対する細胞移植の有用性を見るために、ラットドキシソルビシン不全心に対する骨髄単核球移植による心機能改善効果を検討した。

B. 方法

(2000 年度)

①細胞標識法の確立

骨髄細胞の心筋細胞への分化誘導をあらゆる角度から検証する。移植した骨髄細胞の何%が生着し、さらに各種の phenotype にいかなる割合で変わるのかを in vivo で長期にわたり定量化して経時的に観察するため

には安定した細胞標識を行う必要がある。

そのために、まず、以下の細胞標識する方法 (1) 蛍光色素 (DAPI, PKH), (2) BrdU, (3) GFP plasmid の transfection (Lipofection, electroporation) を検討する。

(2001 年度)

①細胞標識法の比較—GFP 遺伝子組み替えマウス由来細胞

GFP マウス (C57BL/6Tg14(act-EGFP)Osby01) を大阪大学岡部教授から分与していただき、繁殖させた。この GFP マウスを用いて以下の実験を行なった。深麻酔下、両側下肢を切断し、骨髓を採取した。細胞培養皿で培養を開始し、播種直後、1, 2, 3 週間にわたり細胞標識率を蛍光顕微鏡下で解析した。In vivo の実験では、培養した骨髓細胞を C57b6 マウス心臓内へ直接注入法にて移植し、3 週間後細胞の存在の有無を検討した。

②心筋細胞との共培養システムによる骨髓細胞の心筋分化の解析

ラット新生児心筋細胞 (CM) と GFP マウス骨髓細胞 (GFP-BM) を用いて、Group1: GFP-BM 単独培養、Group2: GFP-BM と CM (Insert 内) 培養、Group3: GFP-BM と CM の同一培養皿内共培養のモデルを作成した。GFP-BM の CM との同期的収縮の現象と免疫組織学的検討により心筋分化を解析した。

③GFP-キメラモデルによる骨髓細胞の遊走、心筋再生の研究

致死的放射線 (900Gy) 照射後、GFP-BM (106) を尾静脈から移植する。一ヵ月後、骨髓を採取し、キメラの状態を検討する。同処置をした別個体のマウスで、脾臓摘出を施行後、さらに、2 週間後に、全身麻酔下、冠動脈をケッサツし、心筋梗塞を作成する。1 ヶ月後犠牲死させ病理組織学的検討を行う。

④大型動物 (ミニブタ) を用いた細胞移植に関する研究 (急性期副作用)

NIBS ミニブタ (日本生物学研究所、日本農産工業) を用いた。全身麻酔下側開胸し、左前下降枝をケッサツし、心筋梗塞を作成した。1 ヶ月後、培養した骨髓細胞、骨髓単核球、生理食塩水を虚血部位に直接注入法にて移植した。梗塞心に対しては、細胞移植前、細胞移植直後に Millar 及び Conductance カテーテルを用いて Pressure-Volume loop を作成し、各種パラメーターを算出し解析した。細胞移植急性期の心機能の

および影響に関する追加実験として、正常心に対して、生理食塩水や血液を注入し、心機能の変動を解析した。

(2002 年度)

①C57b6 マウス [8 週] に対して 900cGy 全身放射線照射を行ない、GFP-BM を尾静脈から移植した。4 週間後脾臓摘出し、心筋梗塞を作成した。ヒト G-CSF (10ug/kg/day, ip) を 8 日間投与した。コントロール群には生食を投与した。4 週間後、犠牲死させ、組織学的検査を行なった。

②NIBS ブタを全身麻酔下左前下降枝を直視下ケッサツし、心筋梗塞を作成した。1 ヶ月後、骨髓細胞 (108 個) を梗塞部へ直接注入した。移植 1 ヶ月後、犠牲死させ、組織学的検討を行なった。血流分布 (Myocardial perfusion: MP) を SONOS 5500 system (PHILIPS) にて測定した。側壁 [正常部]、中隔 (境界部)、中隔前壁 (非移植梗塞部)、左室前壁 (移植梗塞部) に関して、MP 及び組織学的に毛細血管密度を測定し比較検討した。

C. 結果

(2000 年度)

DAPI-骨髓細胞、成獣心室筋細胞、心房筋細胞、胎児心筋細胞において検討したところ、標識した時点では、標識率は 100% であり、顕微鏡下細胞毒性は認められなかった。しかし、1 ヶ月にわたり経代培養をおこなった場合、その標識率は細胞分裂にともない急激に低下し、3% 以下となった。細胞を DAPI 標識後心臓へ移植した場合、凍結標本においてのみ、検出可能であった。

PKH26-成獣心室筋細胞、心房筋細胞においては、標識率はほぼ 100% であった。経時的には標識率は低下しないが、蛍光の強度が減弱し、判別が困難となった。骨髓細胞では標識率は 50% と低値であった。DAPI, PKH26 陽性細胞は、通常の蛍光顕微鏡を用いて強拡大で観察した場合、焦点が不鮮明となった。今後共焦点顕微鏡で観察が必要と考える。

BrdU-安定して、80% の標識率が得られた。BrdU にて標識直後は増殖のスピードは抑制され、論文に指摘されているように、増殖能への影響がみられた。

GFP plasmid-標識率は 30% と低値であった。

移植細胞が注入部位の領域に存在することを証明するには、どの方法でも問題なく行うことができた。し

かし、細胞間の相互作用の観察を目的とした場合、強拡大で行う必要があり、今後、共焦点顕微鏡の使用が妥当と考える。

(2001 年度)

①細胞標識法の比較—GFP 遺伝子組み替えマウス由来細胞

骨髄細胞は *in vitro* において培養・増殖可能であった。細胞培養開始から 3 週間まで 100%の細胞が強い緑色蛍光を放っていた。In vivo においては移植した部位に、強い緑色蛍光を放った細胞集落を容易に観察できた。心筋細胞や background の自家蛍光とは、完全に識別可能であった。

② 心筋細胞との共培養システムによる骨髄細胞の心筋分化の解析

Group1 と 2 において、GFP-BM の拍動や心筋原性分化は認められなかった。それに対して、Group3 では、共培養開始 2 日後から、一部の GFP-BM は拍動する CM に接着し同期収縮をしているのが観察された。共培養開始 1 日後から Myosin Heavy Chain 陽性 GFP-BM が認められ(0.14%)、5 日後に有意に増加した。Connexin43 陽性と ANP 陽性(0.78%)GFP-BM は、2 日後から認められた。Troponin I 陽性 GFP-BM は 4 日後に初めて認められ、その後増加した。

③ GFP-キメラモデルによる骨髄細胞の遊走、心筋再生の研究

GFP キメラ(骨髄細胞中、GFP 陽性率約 70%)を作成することができた。このキメラマウスを用いることで、心筋への遊走を確認した。冠動脈ケツサツし心筋梗塞を作ることにより、GFP-BM が心筋に遊走、生着することが明らかになった。

④大型動物(ミニブタ)を用いた細胞移植による急性期副作用に関する研究

細胞移植後の死亡例はなかった(0%)。(なお、ブタは、移植 1 ヶ月後に犠牲死させた。)

細胞移植による HR, BP, 各種パラメータの変動はなかった。心筋梗塞後の細胞移植では、細胞は癒痕部、境界部に残存し、集塊を形成していた。正常心に対して行なった実験では、1cc, 10cc においてもパラメータの変動は見られなかった。刺入部からの漏出は若干見られるが、多くは、冠静脈へ drainage されるようであった。割面をみると注入部内出血はみられるものの注入量相当の容積の増大はなく、注入の大部分が静脈

に還流することが示唆された。それに対して、心停止と同様に注入した場合、心拍動下よりも多量の細胞塊を心筋内に確認した。

(2002 年度)

①ブタ心筋梗塞モデルに対する骨髄細胞移植による血管新生効果の検討：移植後全例生存した。MP と毛細血管密度の間に、正の相関を認めた ($R^2=0.81$)。多くの毛細管の直径は 10 μ m 以下であった。移植梗塞部の MP と毛細血管密度は、非移植梗塞部のものよりも有意に増加した。

②ドキシソルピシン不全心に対する骨髄単核球移植による心機能改善効果の検討：心エコー：第 1 群の心筋壁厚は有意に維持され、心筋壁厚/内腔比は高値であった($P<0.05$)。Langendorff 灌流装置：第 1 群は、他群に比し Developed pressure が有意に高値($P<0.0001$)で、EDP が低値であった。心重量：第 1 群が有意に大きかった($P<0.05$)。腹水量：第 1 群が有意に少量であった($P<0.05$)。

D. 考察

① 細胞標識法の比較—GFP 遺伝子組み替えマウス由来細胞

GFP マウス由来細胞は、細胞を *in vitro* あるいは *in vivo* で確実に追跡すること、あるいは他細胞と識別できることにおいて、他のどの方法(DAPI, PKH26, BrdU, GFP lipofection)よりも優れていた。マウスを用いた研究において、GFP マウス細胞は大変有効な方法であることが明らかになった。

②心筋細胞との共培養システムによる骨髄細胞の心筋分化の解析

共培養システムを用いて心臓内環境モデルを作成することができた。In vitro において人工的化合物を用いることなく骨髄細胞の心筋分化を報告した。今まで、漠然と環境因子といわれてきた骨髄細胞の心筋分化のメカニズムの解明に一つの方法論を提供した。さらに、in vivo での条件を模擬化することにより、in vitro で心筋分化に関する研究の発展に貢献すると考えられる。

③ GFP-キメラモデルによる骨髄細胞の遊走、心筋再生の研究

キメラモデルを作成し、自己修復による心筋再生のメカニズムを検討した。現在まで、骨髄細胞が具体的にどのような機転で、虚血部から情報を得、遊走し、浸潤し、生着、分化してゆくメカニズムの詳細は不明で

ある。今後、自然治癒力を増幅させる方法論の確立に貢献するものと考えられる。

④ 大型動物(ミニブタ)を用いた細胞移植に関する研究 (急性期副作用)

心筋への細胞移植の手技自体では、心機能に大きな影響はないことが判明した。体外循環下心停止下に注入することを想定した場合、心拍動の再開が得られた際に、一気に冠静脈へ還流することが危惧されるため、心拍動での条件と同等量を注入するほうが安全と考えられる。冠血行が正常な心臓の領域あるいはほぼ正常な心臓(拡張型心筋症)では、心筋細胞や細胞外物質は堅牢であり、移植細胞浮遊液が停滞できる空間は少なく、多くの溶液は冠循環に還流することが考えられる。心筋内に生着する空間的問題から一度に投与しえる量には限界があると考えられ、今後の細胞移植法の方法論に関して重要な情報を提供した。

E. 結論

① 細胞標識法の比較—GFP 遺伝子組み替えマウス由来細胞

GFP マウス由来細胞は、細胞移植の研究を行なう上で必要な細胞追跡に関して大変強力なツールとなることが判明した。

② 心筋細胞との共培養システムによる骨髄細胞の心筋分化の解析

本研究で用いた共培養システムは心臓内環境を模擬化するものとして有用である。骨髄細胞は心筋細胞との直接接着により、経時的に心筋特異的タンパクの発現を認め、心筋原性分化をすることが明らかになった。

③ GFP-キメラモデルによる骨髄細胞の遊走、心筋再生の研究

キメラマウスにより、心筋梗塞作成後、骨髄から細胞が、病変部遊走し生着することが明らかになった。

④ 大型動物(ミニブタ)を用いた細胞移植による急性期副作用に関する研究

現存の方法論における注入量では、心機能に影響はなかった。余剰な溶液成分の多くは冠静脈へ還流されることが判明した。拍動心に比し、停止心の場合、注入時に低圧で注入しえ、残存量は多く見られたが、その後の再拍動後の心臓外への漏出の可能性が危惧される。

⑤ ラット Doxorubicin 不全心に対して骨髄単核球移植により心機能は維持された。

F. 健康危険情報

本年度はヒトの細胞を用いた実験やヒトに対する移植実験は行っておらず、健康上問題となる点は存在しない。

G. 研究発表

1. 論文発表

1. S. Tomita, R-K, Li, R.D. Weisel, D.A.G. Mickle, Zhi-Qiang, Jia. Bone marrow cells transplanted into a porcine infarcted region induced angiogenesis and improved heart function. *Circulation* ;102[suppl II]:A3153,2000
2. S.Tomita, R-K, Li, R.D. Weisel, D.A.G. Mickle: Myocardial cell engineering. In press
3. K-J Yoo, R-K Li, R.D. Weisel, D.A.G. Mickle, Z-Q. Jia, E.J. Kim, S. Tomita, TM Yau: Cardiomyocyte transplantation improved heart function in hamsters with dilated cardiomyopathy. *Circulation* 2000 ;102[suppl III]:III-204-209
4. S.Fukuhara, S. Tomita, T.Nakatani, T. Morisaki, A. Kishida, C. Yutani, S. Kitamura: Comparison of cell labeling methods for cell transplantation to treat heart failure: Quantitative analysis in the long term. Transplantation proceeding (submitting)
5. S. Tomita, D.A.G. Mickle, R.D. Weisel, Z-Q, Jia, L. Tumiaty, C-S. Qu, R-K, Li : Myogenesis and angiogenesis following autologous porcine bone marrow stromal cell transplantation improved heart function, *J Thorac Cardiovasc Surg* (in press)
6. E.J. Kim, R-K. Li, R.D. Weisel, D.A.G. Mickle, Z-Q. Jia , S. Tomita K-J Yoo, TM Yau: Endothelial cell transplantation induced angiogenesis *J Thorac Cardiovasc Surg* 2001 122(5) 963-71
7. S. Tomita, S.Fukuhara, T.Nakatani, T. Morisaki, C. Yutani, S. Kitamura: Bone marrow stromal cells contract synchronously with cardiomyocytes in a co-culture system. *Jpn JTCVS* (accepted)

8. 富田伸司,中谷武嗣.細胞移植による心筋再生と臨床応用.最新医学,第57巻,第1号,p63-p68,2001
 9. 富田伸司, R-K, Li, R.D. Weisel, D.A.G. Mickle: 心臓病に対する細胞移植療法とその一法 今日の移植;13(3):561-566,2000
 10. 富田伸司, R-K, Li, R.D. Weisel, D.A.G. Mickle : 心臓病に対する細胞移植療法 細胞工学;19(6): 860-863,2000
 11. 6.K-J Yoo, R-K. Li, R.D. Weisel, D.A.G. Mickle, Z-Q. Jia, GM Li, E.J. Kim, S. Tomita, TM Yau: Autologous smooth muscle cell transplantation improved heart function in dilated cardiomyopathy. Ann Thorac Surg;79(3):859-65,2000
 12. 7.R-K, Li, R.D. Weisel, D.A.G. Mickle, Zhi-Qiang, Jia, E.J. Kim , S. Tomita, L. Schwartz, M. Iwanochko, M. Husain, RJ. Cusimano, RJ. Burns, Yau, T.M. : Autologous porcine heart cell transplantation improved heart function after a myocardial infarction. J Thorac Cardivasc Surg;119:62-8T,2000.
 13. 富田伸司, 中谷武嗣, 先端医療シリーズ12 : 心臓病 {心臓病—その最新医療と21世紀への展望}
 14. 中谷武嗣 : 人工心臓 拍動型 VAS. Cardiovascular Med Surg 2:9-14, 2000
 15. 森井恵, 上野和行, 中谷武嗣, 他: 当センター代1例目の心臓移植後患者の薬剤管理指導報告 : 腎機能変化に伴う薬物相互作用を含む. 月刊薬事: 42:303-309, 2000
 16. 中谷武嗣. 末期的慢性心不全治療について Osaka Heart Club 23:1-2, 2000
 17. 板東興, 中谷武嗣, 他. 小児の心臓・肺・心肺移植の今後の課題. Heart Nursing 7:970-974, 2000
 18. 北村惣一郎中谷武嗣他. 国内で提供を受けた肺動脈ホモグラフト弁を用いた Ross 手術. 胸部外科 53: 275-280, 2000
 19. Kitamyra S, Nakatani T, et al. Cardiac transplantation under new legislation for transplantation in Japan: Report of two cases. Jap Circ J 64: 333-339, 2000
 20. 公文啓二, 中谷武嗣他. 心移植に対する周術期 critical care. 集中治療 12: 845-852, 2000
 21. 中谷武嗣 心臓移植2例の経験 : 移植とヘルペスウイルス. 感染症 55-58, 2000
 22. 北村惣一郎, 中谷武嗣他. 同種心臓弁 (ホモグラフト弁) 移植: CURRENT THERAPY. 18:62-69, 2000
 23. 宮武邦夫, 中谷武嗣他. 心臓移植患者の管理. 循環器専門医 8:271-274, 2000
 24. 今中秀光, 中谷武嗣. 心臓移植術後 2 症例の急性期管理の経験 日集中医誌. 7: 365-372, 2000
 25. 松崎益徳, 中谷武嗣他. 循環器病の診断と治療に関するガイドライン : 慢性心不全治療ガイドライン Jap Circ J 64:1023-1079, 2000
 26. 北村惣一郎, 中谷武嗣他: 心臓移植とその他の外科治療. CURRENT THERAPY 18:158-165, 2000
 27. 中谷武嗣, 北村惣一郎他. 国立循環器病センターにおける心臓移植実施例の経験. 循環器病研究の進歩 2-13, 2000
 28. Nakamura A, Nakatani T, et al. Mixed venous oxygen saturation as a promising parameter for physiological control of total artificial heart. ASAIO J 43:761-766, 2000
 29. 中谷武嗣他. 臓器移植法下における心臓移植2例について. 移植 35:364, 2000
 30. 池田善彦, 中谷武嗣他. 脳死移植. 移植 35:363-364, 2000
 31. 中谷武嗣, 高野久輝. :Cardiomyoplasty 川島康生編 心臓血管外科 (朝倉書店) 2000年 pp846-850
 32. Nakatani T:Treatment of profound heart failure by ventricularassist system. Kitabatake A ,Sasayama S, Fraicis GS Edit. Heart Failure Frontiers in Cardiology (Springer Verlag) 2000. pp 237-247
2. 学会発表
 1. 富田伸司, R-K, Li, D.A.G. Mickle, R.D Weisel 自家骨髄細胞移植による心不全治療 (パネル) 日本心臓病学会 2000
 2. 富田伸司, R-K, Li, D.A.G. Mickle, R.D. Weisel : 自家平滑筋細胞移植における心機能の検討 . ワークショップ, 日本胸部外科学会 2000

3. S. Tomita, R-K. Li, Z-Q. Jia, D.A.G. Mickle, R.D. Weisel. Bone marrow cells transplanted into a pig heart is beneficial for damaged heart. (poster) Pediatric cardiology conference 53rd annual Meeting 2001, Toronto, Canada
4. S.Tomita, T. Nakatani, S. Fukuhara, T. Fujisato, M. Sada, T. Morisaki, M, Okabe, C. Yutani, S. Kitamura. Comparison of cell labeling methods for cell transplantation to treat heart failure. For qualitative analysis in the long term. International Conference on Transplantation 2001, Nagoya, Japan
5. R-K. Li, S. Tomita, R.D. Weisel, Z-Q. Jia, L.Tumati, D.A.G. Mickle. Beneficial effect of autologous cell transplantation: Direct comparison between bone marrow stromal cells and Heart cells in porcine model. STS 37th Annual Meeting 2002, Fort Lauderdale, USA
6. 富田伸司, R-K. Li, D.A.G. Mickle, R.D. Weisel. プタ梗塞心に対する自家骨髄細胞移植による心機能改善効果. 第9回細胞療法研究会 2001
7. 富田伸司, 中谷武嗣, 福原慎也, 藤里俊哉, 岸田晶夫, 森崎隆幸, 由谷親夫, 北村惣一郎. 骨髄細胞を用いた心筋組織再生療法の開発, (シンポジウム), 第49回日本心臓病学会総会, 2001
8. 福原慎也, 富田伸司, 中谷武嗣, 藤里俊哉, 森崎隆幸, 由谷親夫, 北村惣一郎. 重症心不全の細胞移植療法における骨髄細胞の Cell labeling 法の比較. 第49回日本心臓病学会総会, 2001
9. 富田伸司, 中谷武嗣, 福原慎也, 藤里俊哉, 岸田晶夫, 森崎隆幸, 由谷親夫, 北村惣一郎. 骨髄細胞を用いた心筋組織再生療法の開発—骨髄細胞の環境因子による筋原性分化・同期収縮の解析—.(パネル) 第54回日本胸部外科学会総会, 2001
10. 富田伸司, 福原慎也, 中谷武嗣, 石田理子, 大津義徳, 由谷親夫, 北村惣一郎. 共培養システムによる骨髄細胞の心筋分化の解析. 第1回再生心臓血管外科治療研究会 2002/2/16 大阪
11. 富田伸司, 中谷武嗣, 北村惣一郎. 心臓病領域における細胞移植療法—自家骨髄細胞移植とその展望—. 第65回日本循環器学会 2001/3/25 京都
12. 富田伸司. 心臓における細胞移植療法、心筋・血管再生をめざして. 第13回久留米心臓病研究会、2001/11/20
13. 富田伸司, 中谷武嗣, 北村惣一郎. 心臓への細胞療法による心筋再生. 日本人工臓器学会新科学技術・未来プロジェクト第4回研究会、2001/12/5, 東京
14. S.Fukuhara, S. Tomita, T.Nakatani, T. Morisaki, A. Kishida, C. Yutani, S. Kitamura: Comparison of cell labeling methods for cell transplantation to treat heart failure: Quantitative analysis in the long term. Transplantation proceeding (submitting)
15. S.Tomita, Cell-based Therapy to regenerate the Heart. From Bench to Bedside.(Plenary session) Cardiac Surgery Meeting, Taupo, New Zealand, 2002
16. S.Tomita, T. Nakatani, S. Fukuhara, T.Morisaki, C. Yutani, S. Kitamura. Bone marrow stromal cells can differentiate into cardiac lineage and contract synchronously with cardiomyocytes by direct cell-to-cell interaction in vitro. (oral) (82nd AATS Annual Meeting 2002, USA)
17. S. Fukuhara, S.Tomita, T. Nakatani, C. Yutani, S. Kitamura. Cell-to-cell interaction between bone marrow cell and cardiomyocyte induce cardiomyogenic differentiation of bone marrow cell in vitro. (poster) (International congress on cardiomyopathies and heart failure, 2002, Japan) 4. M. Ishida, S.Tomita, T. Nakatani, Y. Ohtsu, S. Michiharu, S. Kaga, K. Kagawa, S. Kitamura. Acute detrimental effects of direct cell implantation into myocardium analyzed by pressure-volume study. (poster) XV Congress Cardiovascular System Dynamics Society, 2002, Japan
18. S. Fukuhara, S.Tomita, T. Nakatani, T. Fujisato, S. Yamashiro, Y. Ohtsu, M. Ishida, C. Yutani, S. Kitamura. Bone marrow cell-transplanted biodegradable scaffold enhanced angiogenesis and improved cardiac function of infarcted rat heart. (poster) International Symposium on CardioVascular Remodeling and Function. 2002, Japan
19. S. Fukuhara, S.Tomita, T. Nakatani, Y. Ohtsu, M. Ishida, C. Yutani, S. Kitamura. Bone marrow cells were migrated into infarcted heart and differentiate into cardiomyocytes by using G-CSF. (poster) International Symposium on CardioVascular Remodeling and Function. 2002, Japan
20. H. Fujii, S. Tomita, A. Hanatani, Y. Ohtsu, M. Ishida, S. Fukuhara, C. Yutani, S. Kitamura, T. Nakatani. Bone Marrow Cell Transplantation Improved Regional Perfusion after Infarction: Measurement of Myocardial Perfusion by Myocardial Contrast Echocardiography and

Histological Study. (oral) AHA 75st Scientific Sessions 2002, Chicago, USA

21. S. Fukuhara, S. Tomita, T. Fujisato, S. Yamashiro, Y. Ohtsu, M. Ishida, C. Yutani, S. Kitamura, T. Nakatani. Bone Marrow Cell-Seeded Biodegradable Polymeric Scaffold Enhanced Angiogenesis and Improved Cardiac Function of Infarcted Rat Heart. (oral) AHA 75st Scientific Sessions 2002, Chicago, USA
22. S. Fukuhara, S. Tomita, Y. Ohtsu, M. Ishida, C. Yutani, S. Kitamura, T. Nakatani. G-CSF Promoted Bone Marrow Cells to Migrate into Infarcted Heart and Differentiate into Cardiomyocytes. (oral) AHA 75st Scientific Sessions 2002, Chicago, USA
23. T. Fujisato, T. Nakatani, S. Funamoto, M. Hasegawa, S. Numata, K. Niwaya, S. Tomita, M. Sada, S. Kitamura. Pathophysiological evaluation of acellularized bioscaffold for cell transplantation. 28th Annual Meeting of Society for Biomaterials, Tampa, USA, 2002

H. 研究成果による特許権等の知的財産権の取得状況

なし

6. 研究成果の刊行に関する一覧表

発表者氏名	論文タイトル名	発表誌名	巻名	ページ	出版年
Fukuda K	Molecular characterization of regenerated cardiomyocytes derived from adult mesenchymal stem cells	Congenital anomalies.	42	1-9	2002
Kodama H, Fukuda K, et al.	Role of EGF receptor and Pyk2 in endothelin-1-induced ERK activation in rat cardiomyocytes.	J Mol Cell Cardiol	34	139-150	2002
Hakuno D, Fukuda K, et al.	Bone marrow-derived cardiomyocytes (CMG cell) expressed functionally active adrenergic and muscarinic receptors.	Circulation	105	380-386	2002
Sano M, Fukuda K, et al.	1 ERK and p38MAPK, but not NF-kB, are critically involved in reactive oxygen species-mediated induction	Circ Res	89	661-669	2001
Tahara S, Fukuda K, et al.	Potassium Channel Blocker Activates Extracellular Signal Regulated Kinases via Pyk2 and EGF Receptor in Rat Cardiomyocytes K ⁺ Channel Blocker-Evoked Signals in Cardiomyocyte.	J AM Coll Cardiol.	38	1554-1563	2001
Fukuda K	Development of regenerative cardiomyocytes from mesenchymal stem cells for cardiovascular tissue engineering.	Artificial Organs	25	183-193	2001
Kato T, Fukuda K, et al.	Calmodulin kinase-II, -IV and calcineurin are involved in leukemia inhibitory factor-induced cardiac hypertrophy in rats.	Circ Res	87	937-945	2000
Kodama H, Fukuda K, et al.	Significance of Raf-1/MEK/ERK cascade compared with JAK/STAT and PI3-K pathway in gp130-mediated Cardiac Hypertrophy.	AM. J. Physiol.	279	H1635-H1644	2000
Fukuda K, Makino S, et al.	A Cardiomyocyte Cell Line To Overcome Fibrotic Myocardium.	Microcirculation annual	16	17-18	2000
Sano M, Fukuda K, et al.	IL-6 Family of cytokines mediate angiotensin II-induced cardiac hypertrophy in rodent cardiomyocytes.	J. Biol. Chem	25	29717-29723	2000
Sano M, Fukuda K, et al.	Autocrine/Paracrine Secretion of IL-6 Family Cytokines Causes Angiotensin II-Induced Delayed STAT3 Activation.	Biochem. Biphys. Res. Com.	269	798-802	2000
福田恵一	心血管 tissue engineering を目指した再生心筋細胞の開発	心臓	33	47-50	2001
鈴木雄介、福田恵一	骨髄間質細胞から心筋細胞への分化誘導。特集：心血管の発生。分化と再生医学への展開	Bio Clinica	16	500-504	2001
福田恵一	心筋再生療法の現状と未来。特集 慢性心不全—実地医家に必要な診療のすべて	Medical Practice	18	1148-1149	2001
伯野大彦、	心筋細胞の再生、新生療法	細胞	33	80-83	2001

福田恵一					
福田恵一	心筋梗塞後の心不全治療の未来	循環器科	49	252-258	2001
福田恵一	骨髄細胞から心筋細胞の分化誘導	炎症と免疫	9	265-270	2001
福田恵一、 真鍋知宏	骨髄細胞から心筋細胞への分化誘導	外科	63	291-295	2001
田原聡子、 福田恵一	心筋細胞の培養：麻酔医が知っておきたい基礎知識	臨床麻酔	25	55-63	2001
福田恵一	心臓の組織工学	医学のあゆみ	196	321-326	2001
福田恵一 真鍋知宏	幹細胞移植	Heart View	5	116-122	2001
福田恵一	心筋再生	総合臨床	50	44-46	2001
福田恵一	心臓疾患と Tissue Engineering	臨床外科	56	35-43	2001
福田恵一	骨髄細胞から心筋細胞への分化	Molecular Medicine	38	22-28	2001
福田恵一	臓器再生医学	組織培養工学	27	124-129	2001
福田恵一	心筋細胞の再生	医工学治療	12	870-870	2001
福田恵一、 鈴木雄介	骨髄間質細胞から心筋細胞への分化誘導	血液・免疫・腫瘍	5	363-366	2000
福田恵一、 伯野大彦	骨髄細胞と心臓移植	今日の移植	13	349-354	2000
福田恵一	心筋幹細胞	Bio Clinica	15	345-354	2000
福田恵一	心筋細胞再生と細胞移植	Cardiac Practice	11	261-265	2000
福田恵一	間葉系幹細胞とその利用	遺伝子医学	4	241-250	2000
福田恵一 岡野英之 中西啓介 室原豊明	『再生医学が変える 21 世紀の医療』分子心 血管病座談会	分子心血管病	2	1-14	2001
門田守人 雨宮浩 赤池敏広 福田恵一	移植と再生医学—21 世紀を占う—	カレントセラピ ー 特集『移植 と再生医学』		140-166	2000
伯野大彦、 福田恵一	再生の医学：心筋細胞の再生、新生療法	細胞	33	80-83	2001
福田恵一	心筋梗塞後の心不全治療の未来	循環器科	49	252-258	2001

福田恵一、 真鍋知宏	骨髄細胞から心筋細胞への分化誘導	外科	63	291-295	2001
福田恵一	心筋再生療法の現状と未来	Medical Practice	18	1148-1149	2001
鈴木雄介、 福田恵一	骨髄間質細胞から心筋細胞への分化誘導	Bio Clinica	16	500-504	2001
真鍋知宏、 福田恵一	心不全に対する再生医学	今日の心不全治療	3	20-21	2001
真鍋知宏、 福田恵一	分化誘導因子	分子心血管病	2	392-393	2001
鈴木雄介、 福田恵一	組織幹細胞の分化転換と再プログラム化：骨髄間葉系幹細胞から心筋細胞分化誘導における DNA メチル化の役割	実験医学	19	1518-1522	2001
藤田淳、 福田恵一	心臓と再生医学	Organ Biology	8	251-257	2001
川口晴子、 福田恵一	骨髄細胞による心筋細胞の新生・再生療法	ファルマシア	38	18-22	2002
福田恵一、 富田雄一	心不全の遺伝子治療・細胞移植治療の展望	治療学	35	99-100	2001
藤田淳、 福田恵一	再生心筋細胞と細胞移植療法	最新医学	56	2671-2675	2001
福田恵一、 伯野大彦他	骨髄細胞を用いた再生心筋細胞の開発とその応用	適応医学	5		2002
福田恵一、 岡野英之他	再生医学が変える 21 世紀の医療	分子心血管病	2	1-14	2001
福田恵一	骨髄間葉系幹細胞を用いた心筋細胞の再生	心臓	33	937-943	2001
福田恵一	間葉系幹細胞を用いた心筋の再生	Medicina	39	510-512	2002
福田恵一	心筋再生—現状と展望	外科治療		21-26	2002
福田恵一	『再生医学～ 臓器移植と機能再建』心血管 Tissue engineering を目指した再生心筋細胞の開発	日本臨床生理学学会雑誌	31	277-283	2002
伯野大彦、 福田恵一	循環器内科学における再生医療	循環器科	51	216-223	2002
K-J Yoo, R-K. Li, S Tomita, et al.	Cardiomyocyte transplantation improved heart function in hamsters with dilated cardiomyopathy.	Circulation			2001
K-J Yoo, R-K. Li, S. Tomita, et al.	Autologous smooth muscle cell transplantation improved heart function in dilated cardiomyopathy	Ann Thorac Surg	79	859-865	2000
R-K. Li., Tomita S,	Autologous porcine heart cell transplantation improved heart function after a myocardial	J Thorac Cardivasc Surg;	119	62-68	2000

et al.	infarction.				
富田伸司, R-K Li, et al.	心臓病に対する細胞移植療法とその一法	今日の移植	13	561-566	2000
富田伸司, R-K Li, et al.	心臓病に対する細胞移植療法	細胞工学	19	860-863	2000
中谷武嗣	人工心臓 拍動型 VAS	Cardiovascular Med Surg	2	9-14	2000
森井恵、上 野和行、中 谷武嗣、他	当センター代 1 例目の心臓移植後患者の薬剤管理 指導報告：腎機能変化に伴う薬物相互作用を含む	月刊薬事	42	303-309	2000
中谷武嗣	末期的慢性心不全治療について	Osaka Heart Club	23	1-2	2000
板東興、中 谷武嗣、他	小児の心臓・肺・心肺移植の今後の課題	Heart Nursing	7	970-974	2000
北村惣一郎 中谷武嗣他	国内で提供を受けた肺動脈ホモグラフト弁を用い た Ross 手術	胸部外科	53	275-280	2000
Kitamyra S, Nakatani T, et al	Cardiac transplantation under new legislation for transplantation in Japan: Report of two cases	Jap Circ J	64	333-339	2000
公文啓二、 中谷武嗣他	心移植に対する周術期 critical care	集中治療	12	845-852	2000
中谷武嗣	心臓移植 2 例の経験：移植とヘルペスウイルス	感染症		55-58	2000
北村惣一郎 中谷武嗣他	同種心臓弁（ホモグラフト弁）移植	CURRENT THERAPY	18	62-69	2000
宮武邦夫、 中谷武嗣他	心臓移植患者の管理	循環器専門医	8	271-274	2000
今中秀光、 中谷武嗣	心臓移植術後 2 症例の急性期管理の経験	日集中医誌	7	365-372	2000
松崎益徳 中谷武嗣他	循環器病の診断と治療に関するガイドライン：慢 性心不全治療ガイドライン	Jap Circ J	64	1023-1079	2000
北村惣一郎 中谷武嗣他	心臓移植とその他の外科治療	CURRENT THERAPY	18	158-165	2000
中谷武嗣、 北村惣一郎 他	国立循環器病センターにおける心臓移植実施例の 経験	循環器病研究の 進歩	XX	2-13	2000
Nakamura A, Nakatani T, et al	Mixed venous oxygen saturation as a promising parameter for physiological control of total artificial heart.	ASAIO J	43	761-766	2000
中谷武嗣 他	臓器移植法下における心臓移植 2 例について	移植	35	364	2000
池田善彦 中谷武嗣他	脳死移植	移植	35	363-364	2000
Tomita S,	Myogenesis and angiogenesis following	J Thorac		in press	2002

Li RK, et al	autologous porcine bone marrow stromal cell transplantation improved heart function	Cardiovasc Surg			
E.J. Kim, Tomita S, et al.	Endothelial cell transplantation induced angiogenesis	J Thorac Cardiovasc Surg	122	963-971	2001
Tomita S, Fukuhara S, et al.	Bone marrow stromal cells contract synchronously with cardiomyocytes in a co-culture system	Jpn JTCVS		in press	2002
富田伸司, 中谷武嗣他	細胞移植による心筋再生と臨床応用	最新医学	87	63-68	2001
Sano M, Umezawa A, et al	Involvement of EAT/mcl-1, an anti-apoptotic bcl-2-related gene, in murine embryogenesis and human development.	Exp Cell Res.	259	123-139	2000
Suzuki A, Umezawa A, et al.	Involvement of EAT/mcl-1, a bcl-2 related gene, in the apoptotic mechanisms underlying human placental development and maintenance	Placenta.	21	177-183	2000
Kinjo K, Umezawa A, et al	Arsenic trioxide (As ₂ O ₃)-induced apoptosis and differentiation in retinoic acid-resistant acute promyelocytic leukemia model in hGM-CSF-producing transgenic SCID mice.	Leukemia	14	431+438	2000
Yamada T, Umezawa A, et al.	Function of 90-kDa heat shock protein in cellular differentiation of human embryonal carcinoma cells.	In Vitro Cell Dev Biol Anim.	36	139-146	2000
Wakabayashi K, Umezawa A, et al	Bcl-2 related proteins are dramatically induced at the early stage of differentiation in human liver cancer cells by a histone deacetylase inhibitor projecting an anti-apoptotic role during this period.	Oncol Rep.	7	285-288	2000
Sano M, Umezawa A, et al.	EAT/mcl-1 expression in the human embryonal carcinoma cells undergoing differentiation and apoptosis.	Exp Cell Res,	266	114-125	2001
Hamatani T, Umezawa A, et al.	Epigenetic mark sequence of the H19 gene in human sperm.	Biochim Biophys Acta.	1518	137-144	2001
Ochi K, Umezawa A, et al.	Specific bisulfite modification of CTG triplet repeats of the androgen receptor gene, a gene associated with the triplet repeat disease X-linked spinal and bulbar muscular atrophy (Kennedy Disease)	Neuroscience Research Communications	28	1-10	2001
Fukuchi Y, Umezawa A, et al.	Mcl-1, an early-induction molecule, modulates a ctivin A-induced apoptosis and differentiation of CML cells.	Oncogene	20	704-713	2001
Okita H,	Acute myeloid leukemia possessing jumping	Leukemia Res.	24	7377	2000

Umezawa A, et al.	translocation is related to highly elevated levels of EAT/mcl-1, a Bcl-2 related gene with anti-apoptotic functions.				
Fukuzawa R, Umezawa A, et al	Nesidioblastosis and mixed hamartoma of the liver in Beckwith-Wiedemann syndrome: a case study including analysis of H19 methylation and insulin-like growth factor 2 genotyping and imprinting	Pediatr Dev Pathol	4	381-390	2001
Muto A, Umezawa A, et al.	A novel differentiation-inducing therapy for acute promyelocytic leukemia with a combination of arsenic trioxide and GM-CSF	Leukemia	15	1176-1184	2001
Shinoda, K., Umezawa, A, et al.	Light-induced apoptosis is accelerated in transgenic retina overexpressing human EAT/mcl-1, an anti-apoptotic bcl-2-related gene	Br J Ophthalmol	185	1237-1243	2001
Kohyama J, Umezawa A, et al.	Brain from Bone: Efficient "meta-differentiation" of marrow stroma-derived mature osteoblasts to neurons with noggin or a demethylating agent	Differentiation	68	235-244	2001
Ohyama M, Umezawa A, et al.	Immunologic and histopathologic characterization of active disease model mouse for pemphigus vulgaris	J Invest Dermatol	118	199-204	2002
Yabe H, Umezawa A, et al.	Matrix Metalloproteinase (MMP)-1 and -3 expression in Ewing's sarcoma may be due to loss of accessibility of the MMP regulatory element to the specific fusion protein in vivo	Biochem. Biophys. Res. Commun		In press	2002
梅澤明弘	間葉系幹細胞による「臓器」再構築—新しい生体マイクロデバイスとしての骨髄間質細胞の可塑性を用いた細胞移植—	Biotherapy	15	119-125	2001
梅澤明弘	骨髄間質細胞	分子細胞治療	2	17-24	2001
梅澤明弘	間葉系幹細胞研究の現状と展望	実験医学	19	350-36	2001
梅澤明弘	骨髄間質を用いた臓器再生と細胞治療	第 117 回日本医学会シンポジウム記録集		107-113	2001
今林英明、梅澤明弘	RA 臨床の Q and A	RA & セラピー	7	58-59	2001
梅澤明弘	間葉系幹細胞 (Mesenchymal stem cell) による造血再生	血液・腫瘍科	44	126-136	2002
梅澤明弘	間葉系幹細胞	ゲノム医学	2	87-94	2002
五條理志、梅澤明弘、他	多能性体性幹細胞としての間葉系幹細胞	最新医学	57	38-46	2002
五條理志、梅澤明弘	間葉系幹細胞の分化制御機構	炎症と免疫	10	13-18	2002

梅澤明弘、 神山淳、他	間葉系幹細胞-新しい生体マイクロデバイス・骨髄間質細胞の可塑性を利用したグローバルな"臓器"再構築-	医学のあゆみ	199	973-979	2002
梅澤明弘	間葉系幹細胞の応用展望-細胞移植に対する病理組織学的な評価システムの提言-	遺伝子医学	5	53-58	2002
梅澤明弘	骨髄間質細胞由来の間葉系幹細胞を用いた臓器再生・細胞移植およびその評価システムの確立	実験医学	19	151-158	2001
梅澤明弘	骨髄間質による骨形成	現代医療	33	125-130	2001
越智健介、 梅澤明弘他	骨髄間質細胞-再生医療における新たなる治療戦略-	臨床整形外科	36	1034-1036	2001
梅澤明弘、 秦順一	骨髄間質を用いた臓器再生と細胞移植	医学のあゆみ	192	833-837	2000
Fukuda, K	Use of adult mesenchymal stem cells for regeneration of cardiomyocytes and its application to treatment of congestive heart failure.	Kluwer Academic Publishers		245-256	2002
Fukuma M., Okira, H., Hata., and Umezawa, A.	Up-regulation of Id2, an oncogenic helix-loop-helix protein, is mediated by the chimeric EWS/sts protein in Ewing sarcoma.	Oncogene	22(1)	1-9	2003
Ochi ,K., Chen,G.,Us hida,T., and Umezawa, A.	The use of isolated mature osteoblasts in abundance acts as desired-shaped bone regeneration in combination with a modified poly DL-lactic-co-glycolic acid(PLGA)-collagen sponge.	J. Cell. Physiol.	194	45-53	2003
Shibata,R., Hashiguchi, A., Umezawa, A et al.	Correlation between a specific Wilms tumor suppressor gene(Wt1)mutation and the histological findings in Wilms tumor (WT),	J Med Genet.	39(12)	E83	2002
Itoh D,Yoneda S., Umezawa A, et al.	Enhancement of osteogenesis on hydroxyapatite surface coated with synthetic peptide in vitro.	J Biomed Mater Res.	62(2)	292-298	2002
.Suzuki, S.,Tanaka, Umezawa, A. et al.	Expression of interleukin-6 in cerebral neurons and ovarian cancer tissue in Trousseau syndrome.	Clin Neuropathol	21(5)	232-235	2002
Ogawa,S., Matsumura, T , Umezawa A et al.	A case of dilated cardiomyopathy with end-stage heart failure treated by prolonged continuous hemodiafiltration.	Keio J Med	51(3)	165-177	2002
Inoshita S, Umezawa A, et al.	Phosphorylation and inactivation of myeloid cell leukemia 1 by JNK in response to oxidative stress.	J Biol Chem.	277(4 6)	43730- 43734	2002

Ogawa,S., Matsumura, T , Umezawa A et al.	A case of dilated cardiomyopathy with end-stage heart failure treated by prolonged continuous hemodiafiltration.	Keio J Med	51(3)	165-177	2002
Inoshita S, Umezawa A, et al.	Phosphorylation and inactivation of myeloid cell leukemia 1 by JNK in response to oxidative stress.	J Biol Chem.	277(4 6)	43730- 43734	2002
福田恵一 堀内正嗣	心筋再生-生活習慣と遺伝子疾患	メジカルレビュー社			2002
真鍋知弘 福田恵一	心筋再生と再生医学	実験医学		110-115	2002
福田恵一	骨髄間葉系細胞を用いた心筋細胞の再生	東京矯正歯科学会雑誌			2002
福田恵一	『再生医療としての幹細胞移植』	日本医師会雑誌			2002
福田恵一	『骨髄細胞から心筋細胞をつくる』	メジカルレビュー ポイント		2	2002
福田恵一	『心筋幹細胞』幹細胞-最新の進歩	血液・腫瘍科	44-6	449-456	2002
林田健太郎、福田恵一	『心筋再生療法の展望』	循環器科	52-3	223-230	2002
福田恵一	成体幹細胞を用いてどう心筋再生するか	Heart View	6-10	38-44	2002
梅澤明弘	間葉系幹細胞をもちいた再生医療研究	分子細胞治療	1-(1)	31-37	2002
梅澤明弘	間葉系幹細胞	ゲノム医学	2-(1)	87-94	2002
五条理志 梅澤明弘 泰順一	多能性体性幹細胞としての間葉系幹細胞	最新医学	57-(1)	38-46	2002
五条理志 梅澤明弘	間葉系幹細胞の分子制御機構	炎症と免疫	10-(1)	13-18	2002
梅澤明弘	細胞不死化・臓器再生・置換から寿命延長の可能性をさぐる	羊土社	4-3	114-120	2002
梅澤明弘	発生・細胞分化過程におけるクロマチン構造と遺伝子発現	実験医学	20-(15)	2206-2211	2002
梅澤明弘	骨芽細胞から神経への転換	最新医学	57-(7)	1640-1647	2002
梅澤明弘	間葉系幹細胞、再生医学再生医療	現代科学増刊	41	16-23	2002
梅澤明弘	間葉系幹細胞による臓器再生-その表面マーカーに着目する-	化学と生物	40-(6)	362-369	2002

梅澤明弘	間葉系幹細胞「生活習慣と遺伝子疾患」	メディカルレビュー社		255-257	2002
梅澤明弘	再生医療	小児科臨床	55-(5)	844-846	2002
梅澤明弘	幹細胞とエピジェネティクス	Molecular Medicine	36-(7)	816-822	2002
浦野文彦 梅澤明弘 泰順一	Ewing 肉腫とPNET	病理と臨床	14	188-192	2002
中谷武嗣 富田伸司	心筋再生療法	呼吸と循環	50-10	1015-1020	2002
木下正嘉 福田恵一	『心疾患に対する再生』	日本臨床	61-3	480-484	2003
戸金裕子 福田恵一	細胞移植による心筋再生	Mebio	120-2	20-27	2003
福田恵一	『心筋の再生』 特集：再生医療の現状と将来展望	日本医師会雑誌	129-3	365-368	2003
吉岡正豊 福田恵一	『心筋細胞の新生・再生療法と細胞移植療法』	再生医療	2-1	57-63	2003
福田恵一	『 Rebuilding myocardium-Stemcell therapy』	AHA ハイライト 2002		164-151	2003
森泰昌 今林英明 梅澤明弘	再生医学と幹細胞—成体幹細胞	日医雑誌	129-(3)	307-312	2003
槌谷宏平 松野丈夫 梅澤明弘	間葉系幹細胞	日本医学会新聞	(4)	2523	2003
梅澤明弘	組織幹細胞と生殖細胞の再生医療	慶應医学新聞	615		2003
竹田征治 梅澤明弘	筋ジストロフィーに対する再生医療	医学のあゆみ	204-(3)	179-182	2003