

厚生労働科学研究費補助金（ヒトゲノム・再生医療等研究事業）
分担研究報告書

「内皮前駆細胞移植による血管新生療法」に関する研究

分担研究者 室原豊明

名古屋大学大学院医学系研究科器官制御内科・教授

研究要旨：難治性虚血性心疾患や重症末梢動脈閉塞症を治療する目的で、近年登場した治療法の一つが「血管新生療法」である。これは、新しい血管を造る作用のある蛋白や遺伝子を虚血部に注入することにより側副血行を増加させ、結果として虚血を改善させようと試みるものである（遺伝子治療）。しかしながら日本ではこの研究や臨床応用が欧米諸国に比べ遅れていた。従来成人における血管新生は、隣接する既存の毛細血管内皮細胞の増殖と遊走によるもの（Angiogenesis）のみであると考えられてきた。しかしながら最近我々は、成人末梢血中に血管内皮細胞に分化しうる内皮前駆細胞が存在することを明らかにしてきた。さらに血管内皮細胞は成人（成熟動物）では骨髄に由来し、体内における血管新生に関与することが示された。我々は自己骨髄単核球細胞を移植すると、虚血下肢において有意に血管新生が惹起され、側副血行路が発達し、虚血症状が改善することを動物・ヒトにおいて確認し報告してきた。

A. 研究目的

内皮前駆細胞は成人においては骨髄に由来することが明らかにされている。本研究の目的は、自己骨髄あるいは末梢血中に動員された自己血管内皮前駆細胞を収集し、虚血組織内に移植することにより内皮細胞の分化増殖を介して新しい血管や側副血管を再生すること、さらにこのことによって虚血組織の血行を機能的にも改善出来ないかどうかを基礎的・臨床的に検討するものである。

B. 研究方法

成獣および成人の骨髄細胞や末梢血液から内皮前駆細胞を培養分離し、さらに成熟内皮細胞への分化誘導を試みる。また我々のこれまでの研究から、骨髄単核球細胞分画からもこのような内皮前駆細胞が分化誘導できると考えられる。比較的大きな動物（ウサギ）において、蛍光色素ラベルした自己骨髄単核球細胞または内皮前駆細胞を直接虚血骨格筋内に植え込む、または経動脈的に投与することによって、虚血部位における血管新生にこれらの骨髄細胞が組み込まれるか否かを

検討する。さらに自己骨髄単核球細胞または内皮前駆細胞を移植投与することによって、虚血下肢骨格筋内における血管新生が有意に促進されるか否かを検討する。実際に他の治療法が無効であったヒト末梢動脈閉塞性疾患 [閉塞性動脈硬化症 (ASO) およびピュルガー病] の患者に同様の治療法が適応できるか否かも検討する。

近年、糖尿病性末梢神経障害の原因の一つに神経栄養血管の破綻が示唆されているが、血管新生細胞移植療法によって、この末梢神経障害が治療できないか否かの基礎的な研究も行う。

C. 研究結果

1. 内皮前駆細胞移植により、免疫抑制動物（ヌードラット）の虚血領域において、有意な血管新生反応と、血流の増加が認められた。
2. 内皮前駆細胞は、フィルターで得られたヒト臍帯血単核球を培養する事によっても得られた。
3. 内皮前駆細胞を移植前にあらかじめ

虚血に暴露しておくこと、この細胞の機能が增強され、VEGFやVEGFレセプターの発現が亢進し、細胞移植後の血管新生反応も增強されることが明らかとなった。

4. 自己骨髄単核球細胞を組織内移植投与することによって、ウサギ虚血下肢骨格筋内における血管再生が有意に促進された。この反応は、同時にangiopoietin-1遺伝子を投与することにより、增強された。Ang-1遺伝子導入の併用によって、ペリサイトを持つ毛細血管の数も有意に增強した。
5. この実験結果を元に、我々は末梢性動脈閉塞性疾患〔閉塞性動脈硬化症(ASO)およびピュルガー病〕の患者に同様の治療法を適応した。細胞移植後、虚血症状は有意に改善し、約60%の患者で回復がみられた。これらの結果は、2002年のLancetに掲載された。

D. 考案

内皮前駆細胞や自己骨髄単核球細胞の組織内移植により、有意な血管新生と血流の改善が見られることが、基礎的・臨床的な検討で明らかになった。これらの方法は虚血領域における血管新生と血流確保、さらに機能改善に有効であることが明らかにされた。さらに細胞の機能強化、遺伝子治療との併用による血管新生反応增強効果もみられることが今回明らかにされた。今後この臨床治験を継続し、症例数を増やすとともに、詳細な分子メカニズム、より低侵襲の治療法を模索したい。併せて今後遺伝子治療との併用の可能性、さらには虚血性心疾患への応用を視野に入れたさらなる基礎的研究を続行したい。

E. 結論

内皮前駆細胞や自己骨髄単核球細胞の組織内移植は、有効な血管再生療法の一つであることが示唆された。

F. 健康危機情報

特に認めていない。

G 研究発表

Himeno W, Akagi T, Furui J, Maeno Y, Ishii M, Kosai K, Murohara T, Kato H. Increased angiogenic growth factor in cyanotic congenital heart disease. *Pediatr. Cardiol.* 2003; 24: 127-132.

Akita T, Murohara T, Ikeda H, Sasaki K, Shimada T, Egami K, Imaizumi T. Hypoxic preconditioning augments efficacy of human endothelial progenitor cells for therapeutic neovascularization. *Lab. Invest.* 2003; 83: 65-73.

Murohara T. Angiogenesis and vasculogenesis for therapeutic neovascularization. *Nagoya J. Med. Sci.* 2003; 66: 1-7.

Takahashi R, Okumura K, Matsui H, Saburi Y, Kamiya H, Matsubara K, Asai T, Ito M, Murohara T. Impact of alpha-tocopherol on cardiac hypertrophy due to energy metabolism disorder: the involvement of 1,2-diacylglycerol. *Cardiovasc. Res.* 2003; 58: 565-574.

Egami K, Murohara T, Shimada T, Sasaki K, Shintani S, Sugaya T, Ishii M, Akagi T, Ikeda H, Matsuishi T, Imaizumi T. Role of host angiotensin II type 1 receptor in tumor angiogenesis and growth. *J. Clin. Invest.* 2003; 112: 67-75.

Sasaki K, Duan J, Murohara T, Ikeda H, Shintani S, Shimada T, Asai T, Egami K, Imaizumi T. Rescue of hypercholesterolemia-related impairment of angiogenesis by oral folate supplementation. *J. Am. Coll. Cardiol.* 2003; 42: 364-372.

Kondo T, Ohno M, Shimokata K, Iino S, Inden Y, Murohara T, Hirai M. CD14 promoter polymorphism is associated with acute myocardial infarction resulting from insignificant coronary artery stenosis. *Heart.* 2003; 89: 931-932.

Uetani T, Matsubara T, Nomura H, Murohara T, Nakayama S. Ca²⁺-dependent modulation of intracellular Mg²⁺ concentration with amiloride and KB-R7943 in pig carotid artery. *J. Biol. Chem.* 2003; 278: 47491-47497.

Murakami R, Kambe F, Mitsuyama H, Okumura K, Murohara T, Niwata S, Yamamoto R, Seo H. Cyclosporin A enhances interleukin-8 expression by inducing activator protein-1 in human aortic smooth muscle cells. *Arterioscler. Thromb. Vasc. Biol.* 2003; 23: 2034-2040.

Kondo J, Sone T, Tsuboi H, Mukawa H, Morishima I, Uesugi M, Kono T, Kosaka T, Yoshida T, Numaguchi Y, Matsui H, Murohara T, Okumura K. Effects of low-dose angiotensin II receptor blocker candesartan on cardiovascular events in patients with coronary artery disease. *Am. Heart J.* 2003; 146: 1022-1027.

Numaguchi Y, Okumura K, Harada M, Naruse K, Yamada M, Osanai H, Matsui H, Ito M, Murohara T. Catheter-based prostacyclin synthase gene transfer prevents in-stent restenosis in rabbit

atheromatous arteries. *Cardiovasc. Res.* 2004; 61: 177-185.

Takeshita K, Hayashi M, Iino S, Kondo T, Inden Y, Iwase M, Kojima T, Ito M, Loskutoff DJ, Saito H, Murohara T, Yamamoto K. Increased expression of plasminogen activator inhibitor-1 in cardiomyocytes contributes to cardiac fibrosis after myocardial infarction. *Am. J. Pathol.* 2004; 164: 449-456.

Takeshita K, Fujimori T, Kurotaki Y, Honjo H, Tsujikawa H, Yasui K, Lee JH, Kamiya K, Kitaichi K, Ito M, Kondo T, Iino S, Yamamoto K, Inden Y, Hirai M, Murohara T, Kodama I, Nabeshima Y. Sinoatrial node dysfunction and early unexpected death of mice with a defect of *klotho* gene expression. *Circulation.* 2004 (in press).

Higashi Y, Kimura M, Hara K, Noma K, Jituiki D, Nakagawa K, Oshima T, Chayama K, Goto C, Matsubara H, Murohara T, Yoshizumi M. Autologous bone-marrow mononuclear cell implantation improves endothelium-dependent vasodilation in patients with limb ischemia. *Circulation.* 2004 (in press).

Suzuki N, Shibata Y, Urano T, Murohara T, Muramatsu T, Kadomatsu K. Proteasomal degradation of the nuclear targeting growth factor midkine. *J. Biol. Chem.* 2004. May (in press).

Kondo T, Kobayashi K, Murohara T. Nitric oxide signaling during myocardial angiogenesis. *Mol. Cell. Biochem.* 2004 (in press).

Murohara T. Therapeutic angiogenesis: Cellular approach from bone marrow, cord blood and peripheral blood. *Int. Congress Series.* (in press).

Murohara T, Ikeda H, Otsuka Y, Aoki M, Haramaki N, Katoh A, Takajo Y, Imaizumi T. Inhibition of platelet adherence to mononuclear cells by a-tocopherol: Role of P-selectin. *Circulation.* (in press).

H 知的財産権の出願・登録状況

特になし

遺伝子導入による血管新生の抑制療法に関する研究

一抗腫瘍血管新生分子群および細胞外基質制御分子群の遺伝子導入による
癌の退縮

分担研究者 上野 光 産業医科大学教授

要旨：

腫瘍の生育には栄養路としての血管新生が必須であり、腫瘍血管新生を制御できれば重篤な副作用を伴わずに効率的な癌の退縮が達成される可能性が高い。可溶性受容体を用いてVEGF、FGFの2つの強力な血管新生因子を阻害してもなお腫瘍が生育するガン細胞群に対して他の血管新生因子阻害の有効性をスクリーニングした。N417細胞では可溶性Tie2が顕著な抗腫瘍効果を示した。興味深いことに、i) N417細胞はTie-2のリガンドであるAngiopoietin-1は産生しない、ii) N417腫瘍内部には通常の血管が観察されず、代わってPAS染色陽性の偽血管形成（Vasculogenic mimicry：VM）が認められた。VM形成の分子機構について詳細は不明であるが、通常は血管内皮細胞で発現されているTie2をN417細胞自身が発現していることから、可溶性Tie-2はがん細胞のTie-2機能を阻害しVM形成を阻害することで抗腫瘍効果を発揮した可能性が高い。

A. 研究目的

血管新生を制御することで治療効果を生じる病態もある。腫瘍の生育には栄養路としての血管新生が必須であり、腫瘍血管新生を阻害できれば効率的な癌の退縮が達成される可能性が高い。我々は血管新生因子に対する可溶性受容体（血管新生因子を吸着するとともに、野生型受容体機能を特異的に阻害できる）を用いて抗腫瘍血管新生療法の可能性を検討してきた。今年度は、i) 代表的な血管新生因子であるVEGF、FGFを阻害すると多くの腫瘍で有効であったが、なお無効なガンが存在した。これらのガンにおいてVEGF、FGF以外の血管新生因子群の役割を解析する。ii) 骨髄由来の血管内皮前駆細胞（EPC）が流血中に存在し、新生血管の内皮の3割はこのEPC由来とも言われている。そこでEPCを抗腫瘍血管新生分子群のキャリアーとして使う抗がん治療戦略の有効性を検討する。以上2点を具体的目標として研究を進めた。

B. 研究方法

1. 血管新生因子（Angiopoietin-1, Platelet-derived growth factor, Transforming growth factor-beta）受容体の細胞外領域のみに免疫グロブリンのFc部分を融合させたキメラ体の可溶性受容体を作成しアデノウイルスベクターに組み込んだ（AdTie2, AdPDGF-ExR, AdTβ-ExR）。可溶性VEGF、FGF受容体が無効であった5つのガン細胞をヌードマウス皮下に移植し生着後、大腿筋肉内あるいは腹腔内にアデノウイルスを注入した。腫瘍成育を経時的に観察した。
2. Jiangらの方法（Nature, 418, 41-49, 2002）に従いマウス骨髄よりEPCの起源と思われる増殖能の高い細胞（MAPC; multipotent adult progenitor cellと命名）を単離した。このMAPCをVEGFとともに培養すると血管内皮細胞様の細胞（EPC）に分化した。

3. 同じ手法を用いて LacZ トランスジェニック・マウス由来の EPC を調製した。ヌードマウス皮下にヒト肺がん由来の H460 細胞を移植し、がん細胞が生着した後、LacZ トランスジェニック・マウス由来の EPC を注入した（尾静脈、心臓内腔、腫瘍近傍）。がん生育後、腫瘍内の LacZ 陽性細胞の有無を X-Gal 染色および組織切片作成後の抗 β -galactosidase 抗体による免疫染色にて検討した
4. LacZ トランスジェニック・マウス由来の EPC に可溶性 FGF 受容体を発現させて、マウス尾静脈、心臓内腔あるいは腫瘍移植近傍に注入し、腫瘍生育を経時的に観察した。

倫理面の配慮：臨床研究は実施せず。

C. 研究成果

1. 可溶性 VEGF, FGF 受容体が無効であったガンのうち、N417 細胞では可溶性 Tie2 (sTie-2) が顕著な抗腫瘍効果を示した。興味深いことに、i) N417 細胞自身は Tie-2 のリガンドである Angiopoietin-1 (Ang-1) を産生しない。すなわち Ang-1 を産生し Ang-1 を用いて血管新生を誘導しているわけではないらしい（これまで解析したがんでは、がん細胞自身が VEGF や FGF といった血管新生因子を産生し血管新生を誘導していた）。腫瘍全体としては Ang-1 の産生は認められ、免疫染色による解析からは腫瘍内の線維芽細胞などが発現していると考えられた。ii) N417 腫瘍内部には通常の血管が観察されず、代わって PAS 染色陽性の偽血管形成 (Vasculogenic mimicry: VM) が認められた。VM 形成の分子機構についてはなお不明であるが、N417 細胞自身が、通常は血管内皮細胞で発現されている Tie2 を発現していることから、sTie-2 はがん細胞の Tie-2 機能を阻害し VM 形成を阻害することで抗腫瘍効果を発揮した可能性が高い。VM をおこすガンでは一般に Tie2 受容体のがん細胞自身が発現しているか？など、詳細をさらに検討中である。
2. 可溶性 VEGF, FGF 受容体が無効であったガンのうち、QG56 では可溶性 PDGF 受容体が有効であった。
3. マウス骨髄から増殖能の高い細胞を

分離しクローン化に成功した。培養条件によりいろいろな細胞に分化する能力を有していた。VEGF の添加で内皮様細胞に分化した。内皮細胞のマーカーである Tie-2, Flk を発現しており、内皮前駆細胞 (EPC) と考えた。同方法で LacZ マウスより EPC を分離し、腫瘍近傍に注入したところ、腫瘍内に EPC が浸潤していることを確認することができた。尾静脈から注入すると腫瘍内部に LacZ 陽性の EPC を検出することはできなかった。多量の細胞を注入するとマウスが死亡することから肺に栓塞したものと考えた。動脈内投与の方法として心臓内腔への注入を現在実験中である。

4. 可溶性 FGF 受容体をアデノウイルスを用いて EPC に導入し、この EPC を H460 腫瘍近傍に注入すると、腫瘍内に取り込まれ (LacZ 発現 EPC で確認) 腫瘍の生育が抑制された。腫瘍近辺には β -galactosidase 活性は検出されず、腫瘍内に取り込まれた EPC から産生される可溶性 FGF 受容体により血管新生が阻害され腫瘍成長が抑制された可能性が高い。

D. 考察

抗血管新生療法の可能性を探索している。VEGF 抑制の有用性を示し、次に VEGF と FGF の両者を抑制する戦略の有用性を示してきた。本年は両者の抑制が無効なガンに絞り、他の血管新生因子の役割を検討した。QG 56 の結果から PDGF が血管新生に必須の役割を果たしているガンの存在が確認できた。N417 では、sTie-2 が著効を示したがこれまでと異なりガン細胞自身はリガンドである Ang-1 を産生していない。そして自身が Tie-2 受容体を発現していた。同細胞による腫瘍では通常の血管が見当たらずガン細胞自身による血管様構造 (VM) が認められた。Tie-2 は通常血管内皮細胞で発現していることを考えると、詳細はさらに検討する必要があるが、N417 細胞は周辺組織あるいは腫瘍内の線維芽細胞からの微量な Ang-1 に反応して自らが VM を形成して腫瘍の成育を支持している機構が考えられた。この特性が VM を誘導するがんで共通して

いるかどうか検討が必要である。
骨髄由来の血管内皮前駆細胞が腫瘍血管新生にも参加しているとの報告から、この EPC を治療分子のキャリアーとして利用できないかどうかを検討した。静脈内投与では腫瘍内に取り込まれないが、腫瘍近傍に注入した際は腫瘍内に取り込まれた。EPC に可溶性 FGF 受容体を発現させておくと取り込まれた EPC が産生する可溶性 FGF 受容体により血管新生が阻害され抗ガン作用が発揮された。どういう機構で EPC が腫瘍内に取り込まれるのか？動脈内からの注入では腫瘍内に取り込まれるのか？などをさらに解析する必要がある。

E. 結論

1. ガンによって腫瘍血管新生に使われる血管新生因子は異なり 3-4 種の抗血管新生分子のカクテル療法により広範囲のガンに対応できる治療法に発展する可能性があらためて示された。
ガンによっては自らが内皮細胞様に変化して栄養路を確保できる。その機構の詳細は不明であるが、ガン細胞に Tie-2 が発現されていることが関係している可能性がある。
2. 骨髄由来の血管内皮前駆細胞を治療分子のキャリアーとして利用することができればベクターを生体内に導入するリスクを避けえるし、標的化もある程度達成できるため優れた治療法への発展も期待できる。取り込みのメカニズムと効率などを詳細に検討する必要がある。現在検討中の動脈内からの細胞注入で腫瘍内への EPC のある程度の取り込みが達成できれば検討の価値がある。

F. 研究発表

本年度の研究成果はいずれも論文準備中である。

H. 知的財産権の出願・登録はなし

骨髄系体細胞移植による虚血性心臓病への血管再生

・傷害冠血管再狭窄予防治療

（分担研究者）松原弘明 京都府立医科大学大学院医学研究科 循環器病態制御学教授

研究要旨：ブタ急性心筋梗塞や慢性虚血心モデルで基礎実験を重ね、また虚血下肢の臨床成績を踏まえて 4 人の重症虚血性心臓病の患者に骨髄幹細胞移植をおこなった。胸痛の完全消失、運動機能の改善、心筋シンチ・心エコー・NOGA 解析により客観的にも心機能の改善効果が観察された。不整脈や心筋酵素の異常な上昇は観察されなかった。虚血下肢だけでなく重症虚血性心臓病の患者さんに対しても、自家骨髄単核球細胞移植は安全で有効な血行再建医療と考えられた。

A. 研究目的

骨髄単核球中には内皮前駆細胞(EPC)に分化可能な血管芽細胞が存在する。大動物実験より骨髄単核球の虚血臓器（下肢・心筋）への自家移植は高率に側副血管形成を誘導した。これら基礎データをもとに“自家骨髄単核球移植による末梢性血管疾患・虚血性心疾患への血管新生治療”を実施した。研究目的は骨髄細胞移植の血管再生医療としての有効性・安全性を確認することである。

B. 研究方法

重症虚血性心臓病患者への適用は内科的・外科的血行再建術が困難であり狭心症を頻発する CCS 分類 IV の症例である。全身麻酔下に患者腸骨より骨髄液(約 200mL)を採取し、骨髄単核球細胞を血液分離機(SPECTRA)を用いて高率に回収した。分離・濃縮された骨髄単核球細胞 (0.2 億個、20 箇所)を独自に入手したカテーテルを用いて、NOGA システムを利用して虚血冬眠心筋部位に移植した。胸痛回数、心肺運動試験、心筋シンチ、心エコー、CAG、NOGA システムにより心機能を評価した。

（倫理面への配慮）

説明文書にて発生する合併症・効能・不利益・利益を説明し、患者みずからの意志にて細胞移植医療を希望する場合のみ施行する。大学倫理委員会で承認された。

C. 研究結果及び考察

No-option 重症狭心症 (CCS class IV) に対する細胞治療

狭心症モデル大動物実験での成績に加えて、閉塞性動脈硬化やバージャー病など虚血下肢に対する骨髄単核球細胞移植を用いた血管新生治療の効果が 2 重盲検試験で確認されたことより、倫理委員会において内科的・外科的に血行再建困難な虚血性心臓病患者への自家骨髄単核球移植を経皮的カテーテルを用いて 4 例に実施した (2-4x10⁸ 個/20 部位)。1 例は 64 歳の男性で、心筋梗塞発症後 8 年を経過し、バイパス手術 2 回、冠動脈形成術 5 回受けられている。CCS class IV の重症狭心症であり、安静時狭心痛が頻発し、1 日 15 回程度のニト

ログリセリンスプレーを使用している。肋間小切開にて NOGA mapping システムで同定された虚血冬眠心筋に心外膜側より、自家骨髄単核球を 30 箇所に移植した。14 日以内に狭心痛は全く消失した。冬眠心筋部位での運動低下部位は改善した（赤から紫）。4 か月間、週一回 24 時間 Holter 心電図フォローした不整脈の出現は認めなかった。CPK、Troponin で評価される心筋傷害は最小限であり、4 日以内に正常域に復帰した。左心室収縮率は 43% から 52% へと増加した。心筋シンチでは負荷後再分布現象は消失し、運動対応能は 3 倍も亢進した。他の症例では、左心室収縮率（EF）はいずれも移植前 42%、49%、15% に比較して移植後 53%、57%、26% へと増加した。心筋シンチでは負荷後再分布現象は消失し、運動対応能は 2.7-4.3 倍亢進した。しかしながら 3 例とも CAG で同定される新生血管は観察されず、血管造影では検出感度以下の細小冠動脈レベルの新生血管の再生が考えられた。我々が実施したあとに、同様の経皮的カテーテルを用いた虚血性心臓病患者への自家骨髄単核球移植が米国で 20 人、中国で 8 人に実施された。いずれも不整脈などの副作用は全く発現せず心機能改善効果が明らかに認められた。No-option 虚血性心臓病患者に対する細胞移植治療は安全で効果的な治療として確立したと考えられる。

E. 結論

末梢性血管疾患や虚血性心臓病への血管再生を目的とした骨髄細胞を用いた再生医療は安全で有効な新世紀治療である。

F. 健康危険情報

4 例実施された。最長 2 年 5 ヶ月の観察期間を持つが当初危惧された不整脈は全く観察されていない。

海外で 50 人以上に実施されているが、副作用は全く報告されていない。

G. 研究発表

論文発表:

- 1) Fujiyama S, Amano K, Matsubara H, Bone Marrow Monocyte-Lineage Cells Adhere on Injured Endothelium by MCP-1-Dependent Manner and Accelerate Reendothelialization as Endothelial Progenitor Cells. **Circ Res** **93:980-989, 2003**
- 2) Matsubara H. Angiogenesis in ischaemic myocardium by intramyocardial autologous bone marrow mononuclear cell implantation. **Lancet** **361:47-49, 2003**
- 3) Amano K, Matsubara H, Iba O, Fujiyama S, Amano K, Mori Y, Kojima H, Iwasaka T. Enhancement of Ischemia-Induced Angiogenesis by eNOS overexpression. **Hypertension** **41:156-62, 2003**

学会発表

- 1) Fujiyama S, Matsubara H, Kamihata H, Nishiue T, Iba O, Amano K, Imada T, Kurimoto K, Iwasaka T, Iso Y, Suzuki H. Novel Cell Therapy that Prevents in Stent Restenosis by Re-Endothelialization after Transplantation of MCP-1-Activated Bone Marrow Mononuclear Cells. **American Heart Association (米国心臓病学会)** 2003 Nov 9-12, Orland, USA
- 2) Masaki H, Matsubara H, Murohara T, Ikeda U, Shintani S, Amano K, Imada T, Iwasaka T, Shimada K, Imaizumi T. Therapeutic Angiogenesis Therapy by Autologous Bone

Marrow Cell Transplantation for Critical
Limb Ischemia (TACT) Study-A
Randomised, Multicentre, Controlled Trial.
**American Heart Association (米国心臓
病学会) 2003 Nov 9-12, Orland, USA**

- 3) Iba O, Matsubara H, Imada T, Fujiyama S,
Masaki H, Okigaki M, Iwasaka T.
Implantation of Platelets Induces Collateral
Vessel Formation In a VEGF -Dependent
Manner -New Cell Source For Therapeutic
Angiogenesis- **American Heart
Association (米国心臓病学会) 2003
Nov 9-12, Orland, USA.**

H. 知的所有権の出願・取得状況
なし

研究成果の刊行に関する一覧表

研究成果の刊行に関する一覧表レイアウト

書籍

著者氏名	論文タイトル名	書籍全体の編集者名	書籍名	出版社名	出版地	ページ	出版年
佐田政隆	細胞から見た再狭窄のメカニズム	山口 徹、田村 勤	Drug-Eluting Stent	医学書院	東京	5-11.	2003
佐田政隆	循環器の生物学、細胞の起源を知る	矢崎義雄、山口 徹、高本眞一、中澤誠	Annual Review 循環器 2004	中外医学社	東京	7月11日	2004

雑誌

発表者氏名	論文タイトル	発表誌名	巻号	頁	出版年
Aizawa K, Suzuki T, Kada N, Ishihara A, Kawai-Kowase K, Matsumura T, Sasaki K, Munemasa Y, Manabe I, Kurabayashi M, Collins T, Nagai R.	Regulation of platelet-derived growth factor-A chain by Kruppel-like factor 5: new pathway of cooperative activation with nuclear factor-kappaB.	J Biol Chem	279	70-76	2004
Suzuki T, Muto S, Miyamoto S, Aizawa K, Horikoshi M, Nagai R.	Functional interaction of the DNA-binding transcription factor Sp1 through its DNA-binding domain with the histone chaperone TAF-I.	J Biol Chem	278	28758-28764	2003
Sakamoto H, Sakamaki T, Kanda T, Hoshino Y, Sawada Y, Sato M, Sato H, Oyama Y, Nakano A, Takase S, Hasegawa A, Nagai R, Kurabayashi M.	Smooth muscle cell outgrowth from coronary atherectomy specimens in vitro is associated with less time to restenosis and expression of a key Transcription factor KLF5/BTEB2.	Cardiology	100	80-85	2003
Saito K, Ishizaka N, Mitani H, Ohno M, Nagai R.	Iron chelation and a free radical scavenger suppress angiotensin II-induced downregulation of klotho, an anti-aging gene, in rat.	FEBS Lett	551	58-62	2003
Niu P, Shindo T, Iwata H, Ebihara A, Suematsu Y, Zhang Y, Takeda N, Imuro S, Hirata Y, Nagai R.	Accelerated cardiac hypertrophy and renal damage induced by angiotensin II in adrenomedullin knockout mice.	Hypertens Res	26	731-736	2003
Nishimatsu H, Hirata Y, Shindo T, Kurihara H, Suzuki E, Sata M, Satonaka H, Takeda R, Nagata D, Kakoki M, Hayakawa H, Kangawa K, Matsuo H, Kitamura T, Nagai R.	Endothelial responses of the aorta from adrenomedullin transgenic mice and knockout mice.	Hypertens Res	26	Suppl: S79-84	2003

Miyamoto S, Suzuki T, Muto S, Aizawa K, Kimura A, Mizuno Y, Nagino T, Imai Y, Adachi N, Horikoshi M, Nagai R.	Positive and negative regulation of the cardiovascular transcription factor KLF5 by p300 and the oncogenic regulator SET through interaction and acetylation on the DNA-binding domain.	Mol Cell Biol	23	8528-8541	2003
Manabe I, Nagai R.	Regulation of smooth muscle phenotype.	Curr Atheroscler Rep	5	214-222	2003
Kawanami D, Maemura K, Takeda N, Harada T, Nojiri T, Imai Y, Manabe I, Utsunomiya K, Nagai R.	Direct reciprocal effects of resistin and adiponectin on vascular endothelial cells: a new insight into adipocytokine-endothelial cell interactions.	Biochem Biophys Res Commun	314	415-419	2004
Nitobe J, Yamaguchi S, Okuyama M, Nozaki N, Sata M, Miyamoto T, Takeishi Y, Kubota I, Tomoike H.	Reactive oxygen species regulate FLICE inhibitory protein (FLIP) and susceptibility to Fas-mediated apoptosis in cardiac myocytes.	Cardiovasc Res	57	119-128	2003
Lee P, Sata M, Lefler DJ, Factor SM, Walsh K, Kitsis RN.	Fas pathway is a critical mediator of cardiac myocyte death and myocardial infarction during ischemia/reperfusion in vivo.	Am J Physiol Heart Circ Physiol	284	H456-H463	2003
Nishimatsu H, Hirata Y, Shindo T, Kurihara H, Suzuki E, Sata M, Satonaka H, Takeda R, Nagata D, Kakoki M, Hayakawa H, Kangawa K, Matsuo H, Kitamura T, Nagai R.	Endothelial responses of the aorta from adrenomedullin transgenic mice and knockout mice.	Hypertens Res		Suppl: S79-84	2003
Sata M, Tanaka K, Nagai R.	Origin of smooth muscle progenitor cells: Different conclusions from different models.	Circulation	107	e106-e107	2003
Kumano K, Chiba S, Kunisato A, Sata M, Saito T, Nakagami-Yamaguchi E, Yamaguchi T, Masuda S, Shimizu K, Takahashi T, Ogawa S, Hamada Y, Hirai H.	Notch1 but not notch2 is essential for generating hematopoietic stem cells from endothelial cells.	Immunity	18	699-711	2003
Abe M, Sata M, Nishimatsu H, Nagata D, Suzuki E, Terauchi Y, Kadowaki T, Minamino N, Kangawa K, Matsuo H, Hirata Y, Nagai R.	Adrenomedullin augments collateral development in response to acute ischemia.	Biochem Biophys Res Commun	306	10-15	2003
Yamazaki S, Miki K, Hasegawa K, Sata M, Takayama T, Makuuchi M.	Sera from liver failure patients and a demethylating agent stimulate transdifferentiation of murine bone marrow cells into hepatocytes in coculture with nonparenchymal liver cells.	J Hepatol	39	17-23	2003
Sata M.	Circulating vascular progenitor cells contribute to vascular repair, remodeling and lesion formation.	Trends Cardiovasc Med	13	249-253	2003

Saiura A, Sata M, Washida M, Sugawara Y, Hirata Y, Nagai R, Makuuchi M.	Little evidence for cell fusion between recipient and donor-derived cells.	J Surg Res	113	222-227	2003
Sata M, Tanaka K, Ishizaka N, Hirata Y, Nagai R.	Absence of p53 leads to accelerated neointimal hyperplasia after vascular injury.	Arterioscler Thromb Vasc Biol	23	1548-1552	2003
Fukino K, Sata M, Seko Y, Hirata Y, Nagai R.	Genetic background influences therapeutic effectiveness of VEGF.	Biochem Biophys Res Commun	310	143-147	2003
Tanaka K, Sata M, Hirata Y, Nagai R.	Diverse contribution of bone marrow cells to neointimal hyperplasia after mechanical vascular injuries.	Circ Res	93	783-790	2003
Matsui Y, Saiura A, Sugawara Y, Sata M, Naruse K, Yagita H, Kohro T, Mataka C, Izumi A, Yamaguchi T, Minami T, Sakihama T, Ihara S, Aburatani H, Hamakubo T, Kodama T, Makuuchi M.	Identificaton of gene expression profile in tolerizing murine cardiac allograft by co-stimulatory blockade.	Physiol Genomics	15	199-208	2003
Natori T, Sata M, Washida M, Hirata Y, Nagai R, Makuuchi M.	Nicotine enhances neovascularization and promotes tumor growth.	Mol Cells	16	143-146.	2003
Sata M.	Molecular strategies to treat vascular diseases; Circulating vascular progenitor cell as a potential target for prophylactic treatment of	Circ J	67	983-991	2003
Sata M, Nagai R.	Inflammation, angiogenesis, and endothelial progenitor cells: How do EPCs find their place?	J Mol Cell Cardiol		in press	2004
Sekiya M, Osuga JI, Okazaki H, Yahagi N, Harada K, Shen WJ, Tamura Y, Tomita S, Iizuka Y, Ohashi K, Okazaki M, Sata M, Nagai R, Fujita T, Shimano H, Kraemer FB, Yamada N, Ishibashi S.	Absence of hormone-sensitive lipase inhibits obesity and adipogenesis in Lepob/ob mice.	J Biol Chem		in press	2004
Sata M, Nishimatsu H, Osuga JI, Tanaka K, Ishizaka N, Ishibashi S, Hirata Y, Nagai R.	Statins augment collateral growth in response to ischemia but they do not promote cancer and atherosclerosis.	Hypertension		in press	2004
Akita T, Murohara T, Ikeda H, Sasaki K, Shimada T, Egami K, Imaizumi T.	Hypoxic Preconditioning Augments Efficacy of Human Endothelial Progenitor Cells for Therapeutic Neovascularization.	Lab Invest	83	65-73	2003
Murohara T.	Angiogenesis and vasculogenesis for therapeutic neovascularization.	Nagoya J Med Sci	66	1-7	2003
Egami K, Murohara T, Shimada T, Sasaki K, Shintani S, Sugaya T, Ishii M, Akagi T, Ikeda H, Matsuishi T, Imaizumi T.	Role of host angiotensin II type 1 receptor in tumor angiogenesis and growth.	J Clin Invest	112	67-75	2003

Sasaki K, Duan J, Murohara T, Ikeda H, Shintani S, Shimada T, Akita T, Egami K, Imaizumi T.	Rescue of hypercholesterolemia-related impairment of angiogenesis by oral folate supplementation.	J Am Coll Cardiol	42	364-372	2003
Uetani T, Matsubara T, Nomura H, Murohara T, Nakayama S.	Ca ²⁺ -dependent modulation of intracellular Mg ²⁺ concentration with amiloride and KB-R7943 in pig carotid artery.	J Biol Chem	278	47491-47497	2003
Numaguchi Y, Okumura K, Harada M, Naruse K, Yamada M, Osanai H, Matsui H, Ito M, Murohara T.	Catheter-based prostacyclin synthase gene transfer prevents in-stent restenosis in rabbit atheromatous arteries.	Cardiovasc Res	61	177-185	2004
Fujiyama S, Amano K, Matsubara H,	Bone Marrow Monocyte-Lineage Cells Adhere on Injured Endothelium by MCP-1-Dependent Manner and Accelerate Reendothelialization as Endothelial Progenitor Cells.	Circ Res	93	980-989	2003
Matsubara H.	Angiogenesis in ischaemic myocardium by intramyocardial autologous bone marrow mononuclear cell implantation.	Lancet	361	47-49	2003
Amano K, Matsubara H, Iba O, Fujiyama S, Amano K, Mori Y, Kojima H, Iwasaka T.	Enhancement of Ischemia-Induced Angiogenesis by eNOS overexpression.	Hypertension	41	156-62	2003