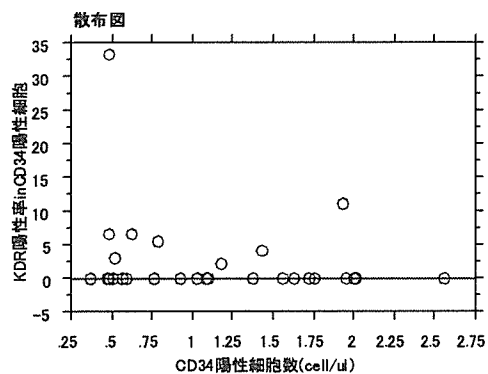
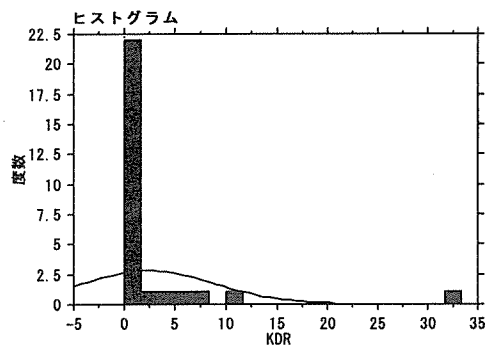


そこで主に循環器疾患患者について基礎疾患と CD34 陽性細胞の相関を調べたところ、高脂血症、喫煙、高血圧、四肢動脈閉塞疾患、糖尿病、心筋梗塞とは有意の相関を示さなかったが、労作性狭心症とは相関が見られた。細胞数はごく軽微な差であるが $p < 0.0006$ とかなりの有意差水準である。

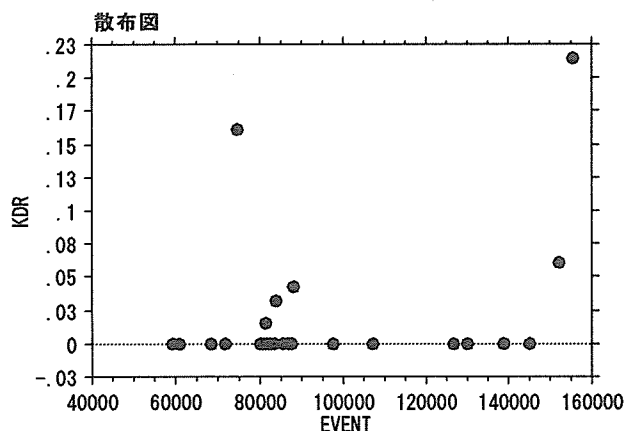
2 患者末梢血中の CD34 と KDR の 2 重陽性細胞測定 (以降 KDR と略す)

我々の測定した CD34 陽性、KDR 陽性細胞数は末梢血中の CD34 陽性細胞の 1-3% を示すにすぎなかった。また数値にかなりのばらつきがみえ、KDR についても対数変換が必要と考えられたが我々の測定では“0”が圧倒的に多いため変換は行わなかった。下図左に KDR 観測%を CD34 陽性細胞に対する%で表している。末梢血 1 μ L あたり平均 0.9 個の CD34 は 1ml 辺り 900 個に過ぎず、その 2% は 18 個となり異様に少ない細胞集団である。約 800 症例中最低 CD34 数を示した患者は 1 μ L あたり 0.1 個であるからその場合は 100 個の CD34 に当たり、末梢血中の KDR は 1ml あたり平均 2 個となる。このレベルではバックグラウンドと区別がつかない。また測定値がとれた症例数は少ないが、我々の結果では CD34 陽性細胞数と KDR 数とは相関しなかった (下図右)。



3 KDRの測定法の検討

そこで KDR を正確にフローサイトメータで分析する方法を検討してみた。下図にフローサイトメータのイベント数と KDR 値の散布図を示す。16 万までイベント数を増やしているがイベント数と検出 KDR 数には十分な相関がなく、この程度のイベント数では正確に検出できないことがわかる。



フローサイトメータの機構から来る制限事項として、あまりイベント数を増やすと蛍光色素を非特異的に吸着する流路中のゴミや死細胞、表面にゴミを吸着した細胞の頻度が上昇する。この点から 10 万以上イベント数を上げるのは危険と言わざるを得ない。そこで何らかの細胞濃縮の方法が必要であるが細胞濃縮を行うと絶対数の信頼性が低下するので濃縮時の測定値は%値となる。以下に正確な測定プロトコールの案を示した。

ステップ1

血液を20ml採取する。平均 1 μ Lあたり 0.9個のCD34陽性細胞を含むので計算上は平均で18000個程度のCD34陽性細胞を含む。

ステップ2

約1mlを用いて我々の開発したCD34高感度法で μ LあたりのCD34絶対数を測定する（あるいはプロカウントでも可能）。

ステップ3

残り全部の血液をフィコール処理し、赤血球と好中球を除く。白血球分画比にもよるがこれで2-3倍に濃縮される。収率は70%-80%程度のことが多い（CD34で12000個）。

ステップ4

磁気ビーズを用いて lineage removal を行う。通常これにて50倍の濃縮が得られる。収率は細胞数によるが通常50%-20%である（CD34数で6000-3000個）。

1-3%のCD34陽性細胞の濃度になる。この段階で100倍程度の濃縮が得られる。

ステップ5

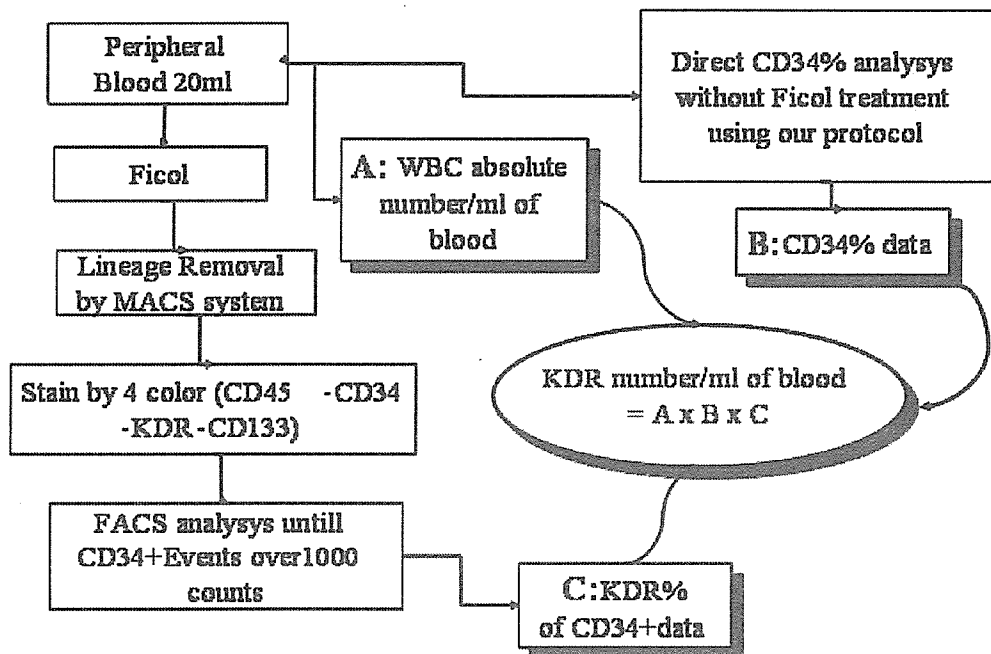
CD45-CD34-KDRの3重あるいはCD133を加えた4重染色を行う。

ステップ6

イベント数を10万程度取り、CD34で最低1000イベントを目指す。これでCD34陽性細胞数の最も少ない患者でも20前後のKDR細胞集団がFACS画面上確認できると考えている。

下図に作業フローを示す。

Our proposed protocol for the accurate EPC/KDR measurement



E. 結論

末梢血中の CD34 陽性細胞数と虚血性心疾患の関連を明らかにするとともに、フローサイトメータによる血管前駆細胞の定量法を提案した。

F. 健康危険情報

特になし

G. 研究発表

投稿準備中。

分担研究課題

末梢血中血管血球系幹細胞と認知症に関する研究

分担研究者

松山知弘 兵庫医科大学 先端医学研究所 教授

研究要旨

血管系幹細胞を用いた心血管再生療法はすでに臨床応用がなされている。これを虚血性脳血管障害による脳血管性認知症やアルツハイマー型認知症に応用できれば高齢者の福音となる。脳血管再生療法が脳機能を改善し、認知症の治療法となりうるかどうかを評価する目的で、虚血性脳血管障害患者、脳血管性認知症患者やアルツハイマー型認知症患者など認知症患者を対象に血管再生に関わる末梢血中血管系幹細胞 (CD34 陽性細胞) 数を測定し、1) 臨床診断の根拠として活用できるか、2) 早期診断に有用であるか、3) 虚血性脳血管障害や痴呆の予後の予測が可能であるか、について検討した。71名のエントリー患者のうち、脳梗塞既往のあるものは48名、認知症を有する者は29名であった。本研究では、末梢血中CD34陽性細胞を量的、質的に評価することで、機能予後や認知症の進行に関しても検討した。

A. 研究目的

近年の高齢社会において脳血管障害後遺症による認知症など要介護患者の急激な増加は重大な社会問題となっている。最近注目されている血管新生療法は、循環器領域における虚血臓器障害の治療の新戦略として注目されているが、神経領域における応用を支持しうる十分な臨床データがないのが現状である。本研究では血管再生に関わる血管系幹細胞が虚血性脳血管障害患者の予後決定に

関与するか、アルツハイマー型認知症や脳血管性認知症における認知症進展と相関があるかどうかを検討した。認知症症例の解析においてはアルツハイマー型認知症などの神経変性型認知症症例と脳血管性認知症症例の末梢血中血管系幹細胞の対比検討によりアルツハイマー型認知症における血管因子の関与が明らかになると共に、脳血管性認知症とアルツハイマー型認知症の鑑別診断において末梢血中血管系幹細胞の定量的評価は有用な検査法として発展が可能であると考えている。

B. 研究方法

1) 研究計画書の作成および審査

兵庫医科大学病院倫理委員会において承認を受け、十分なインフォームドコンセントに基づいた本人（本人にその能力のない時は、その代理人）の意志で同意書を得た後に検査を施行した。また、施設外に出すサンプルは採取後に完全に匿名化を行い、個人識別情報は厳重に管理し、プライバシーの保護に努めている。

2) 対象患者群および病態評価

脳梗塞発症後 30 日以上の患者 48 名（うち脳血管性認知症症状を呈するもの 16 名）、アルツハイマー型認知症患者 13 名、アルツハイマー型と脳血管性認知症の混合型認知症患者 10 名を対象とし、NIHSS、modified Rankin scale、Barthel Index、Mini Mental State Examination (MMSE)、長谷川式痴呆スケール(HDS)、Global Clinical Dementia Rating (CDR)を行い、末梢血中 CD34 陽性細胞測定用の採血を行った。

3) 血管血球系幹細胞解析方法

解析方法によるばらつきを抑えるため、匿名化後、全ての病院のサンプルを国立病院機構大阪南病院に集積し、測定による変動や誤差を最小限とするために、我々が開発した非常に精度の高い測定方法にて解析した。

また、採取血液中のCD34陽性細胞の免疫組織化学的検討を行い、末梢血中CD34陽性細胞の形態を観察するとともに、血管内皮前駆細胞によるコロニー形成能を測定することにより (EndoCult Liquid Medium Kit, StemCell Technologies)、脳血管障害患者や認知症患者の末梢血血管系幹細胞の質的評価を試みた。

4) 脳障害患者の病態評価 (症例報告書参照)

Barthel Index、modified Rankin Scale、NIHSS、MMSE、CDR、DSM-III-R、HDS-Rにより認知症の判定を行い、経過中の脳血管障害 (脳梗塞、TIA および脳出血等) の発症と、経過中の脳血管障害以外の虚血性循環器疾患 (心筋梗塞、狭心症およびASO等) の発症および死亡 (全ての原因を含む) を評価する。

5) エンドポイント

登録時における末梢血中CD34陽性細胞数と下記項目に関する関連を検討する。

6) 主要評価項目

- i) 1年以内の脳血管障害再発
- ii) 登録時と1年後の比較による Barthel Index の低下

7) 副次評価項目

- i) 初回評価時と1年後の比較による NIHSS、modified Rankin Scale、MMSE、

HDS-R、CDR の低下

- ii) 初回評価時と2年後の比較による Barthel Index、NIHSS、modified Rankin Scale、MMSE、HDS-R、CDR の低下
- iii) 登録時における NIHSS、modified Rankin Scale、Barthel Index、MMSE、HDS-R、CDR と CD34 陽性細胞の比例的関連
- iv) 2年以内の脳血管障害再発
- v) 1年および2年以内の認知症の発症
- vi) 1年および2年以内の脳血管障害以外の虚血性循環器疾患の発症、および死亡

C. 研究結果

本研究は末梢血中血管血球系幹細胞と患者予後との関連の解明を目的とした、前向き経時的コホート研究であり、各種認知症患者および虚血性脳血管障害患者を対象にした臨床研究プロトコールを作成し、各施設の倫理委員会において承認後、患者エントリーを開始している。平成17年3月の時点で71名の患者の病態評価と末梢血中幹細胞の測定を終えており、引き続き患者登録を行っている。患者平均年齢は74.4歳（55–93歳）で、71名のエントリー患者のうち、脳梗塞既往のあるものは48名、認知症を有する者は29名であった。認知症患者のうち13例はアルツハイマー型認知症、10例は脳血管性認知症、6例は混合型痴呆と診断されている。

本研究では、患者末梢血中幹細胞（CD34 陽性細胞）を量的、質的に評価し、12ヶ月後にも再評価することで、機能予後や痴呆の進行に関しても調査している。

認知症の病型分類と末梢血中 CD34 陽性細胞との関連

i) 量的検討

脳血管性認知症およびアルツハイマー型認知症患者、混合型認知症群における末梢血中血管血球系幹細胞の定量的評価においては、脳血管性認知症群で著明な低下を認めるものの、アルツハイマー型認知症患者群においては明らかな低下は認めなかった。また混合型認知症群においては、低値～高値群までの分布を示しており、混合型認知症群における血管性因子の多様性を示しているものと考えている。

ii) 質的検討

末梢血中 CD34 陽性細胞は単一の丸い核を有するほぼ円形の細胞であり、形態的に mononuclear cell であることが確認された(図 1)。健常人や脳血管障害患者群においては末梢血中血管内皮前駆細胞によるコロニー形成能は CD34 陽性細胞数とよく相関したが、アルツハイマー型認知症患者群においては相関がみられなかった。また、その血管コロニー形成細胞は脆弱であり、血管血球系幹細胞の機能的変化が認知症病態の基盤に存在することが示唆された(図 2)。これにより、末梢血中血管内皮前駆細胞によるコロニー形成能の測定が、認知症群における血管系幹細胞機能を評価できる新たな有用な検査法として発展する可能性があると考えている。

D. 考察

我々はすでに末梢血中の CD34 陽性細胞や CD133 陽性細胞などの血管血球系幹細胞の減少が脳梗塞の発症と強く関連していること、そしてこれらの血管血球系幹細胞の減少が単に血流低下に関与しているだけではなく、血管新生に関わ

る血管内皮細胞の機能の低下とも関連していることを示している。このことは、脳血管を構成する血管内皮細胞の平均寿命は約 3 年であることを考えると、末梢血中の血管血球系幹細胞が脳血管や脳血液関門のメンテナンスを介して神経組織の代謝や機能にまで影響を与え、脳神経機能の維持に重要な機能を果たしていることを示唆するものであり、末梢血中血管血球系幹細胞減少を伴う認知機能患者に対する、新しい治療法の発展に繋がるものであると考えている。

実際、マウス脳梗塞モデルを用いた動物実験では、脳梗塞後に投与した血管系幹細胞が脳内で血管内皮細胞に分化して神経再生を亢進させることにより神経機能を改善させることが明かとなっている。しかし、アルツハイマー型認知症患者では末梢血中幹細胞数の増加が観察されるにもかかわらず血管内皮細胞形成機能はかならずしも保たれていないことから、アルツハイマー型認知症患者における脳機能低下の背景に血管血球系幹細胞の機能低下による血管性因子の関与が存在する可能性が示唆された。これらの結果を基礎に、今後の前向きコホート研究では認知症の病態解明や治療法の開発に直結する知見が得られると考えている。

E. 結論

我々は慢性脳低灌流動患者における血管新生による側副血行維持に血管血球系幹細胞が関与すること¹⁾、脳梗塞動物モデルにおいては、血管血球系幹細胞の移植が、脳機能の改善をもたらすことを明らかにしてきた²⁾。本研究で得られた結果は、血管血球系幹細胞が認知症の病態と深く関わっていることを示すものであり、脳梗塞患者や認知症患者に対する血管血球系幹細胞移植による治療法の可能性を示すものである。今後は血管血球系幹細胞に関する医療技術と総合することにより、脳梗塞患者や認知症患者に対する新しい治療法が確立される

と考えている。

F. 健康危惧情報

特になし。

G. 研究発表

1. 論文発表

1) Taguchi, A., Matsuyama, T., et al. (2004) Circulating CD34-positive cells provide an index of cerebrovascular function. *Circulation*, 109:2972-2975.

2) Taguchi, A. Soma, T., Matsuyama, T., et al. (2004) Administration of CD34⁺ cells post-stroke enhances angiogenesis and neurogenesis in a murine model. *J Clin. Invest.* 114: 330-389.

2. 学会発表

1) 松山知弘, 田口明彦ら (2004) CD34 陽性細胞移植による脳梗塞の血管再生治療の基礎的検討. 第 27 回日本神経科学大会, 第 47 回日本神経化学大会, 合同大会.

2) 高岡俊雄、松山知弘、中込隆之、西村裕之、芳川浩男、田口明彦、福永満里、山下達也、石川誠 (2005) 脳梗塞急性期治療薬としてのシロスタゾールの基礎的評価:脳再生効果に焦点をあてて. 第 30 回日本脳卒中学会総会, 4. 21-22, 盛岡

- 3) 吉原智之、田口明彦、中込隆之、松山知弘、温 仲民、成富彰博 (2005) 脳梗塞後の G-CSF 投与による脳組織障害. 第 30 回日本脳卒中学会総会, 4. 21-22, 盛岡
 - 4) 松山知弘、田口明彦、中込隆之、西村裕之、成富博章、芳川浩男 (2005) 脳梗塞に対する血管再生療法に関する基礎的検討. 第 46 回日本神経学会総会, 5. 25-27, 鹿児島
3. 平成 17 年度研究成果等普及啓発事業
- 発表会 (長寿科学総合研究)
- 松山知弘、田口明彦、芳川浩男、相馬俊裕、中山博文, 「どうすれば脳・血管は若返るか」, 平成 17 年 11 月 19 日, 兵庫医科大学平成記念会館, 西宮
4. 学術講演
- 1) 松山知弘 (2005) 脳梗塞モデルにおけるシロスタゾール急性期投与の治療効果. Fighting Vascular Events in Osaka-4, 9. 10, 大阪.
 - 2) 松山知弘 (2004) 血管新生と神経再生, 金沢大学 21 世紀 COE 公開シンポジウム「発達・学習・記憶と障害の革新的脳科学の創生」, 11. 25, 金沢
 - 3) 松山知弘 (2005) 脳梗塞に対する血管再生療法, 第 3 回福井大学 21 世紀 COE プログラムワークショップ「神経科学における多様なイメージング技術の応用と統合」, 3. 14, 福井

- 4) 田口明彦 (2004) 脳血管障害における CD34 陽性細胞測定の意義, 第 1 回脳血管障害の病態・治療研究会—急性期から慢性期まで—, 11.9, 豊中
- 5) 松山知弘 (2005) 脳卒中の治療戦略. 西宮市医師会総合臨床研究会, 2.9, 西宮
- 6) 松山知弘, 田口明彦, 芳川浩男 (2004) 脳梗塞に対する血管再生療法. 第三回大阪神経治療研究会, 4.15, 大阪

5. 総説・雑誌

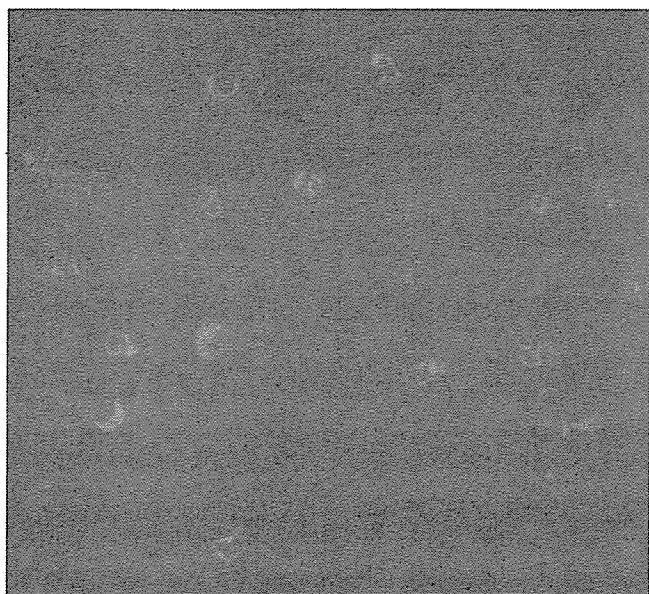
- 1) 松山知弘、安部康二、ト部貴夫 (2005) 脳卒中とその予後 (Post Stroke) —脳保護を目指した治療戦略—, 日経メディカル 9 月号 : 170—175.
- 2) 田口明彦、松山知弘 (2004) 脳こうそく、血管幹細胞で神経再生, 読売新聞夕刊, 9 月 17 日, p. 1
- 3) 田口明彦、松山知弘 (2005) 脳こうそく、幹細胞不足再発要因か, 読売新聞朝刊, 2 月 2 日, p. 3

H. 知的財産権の出願・登録状況

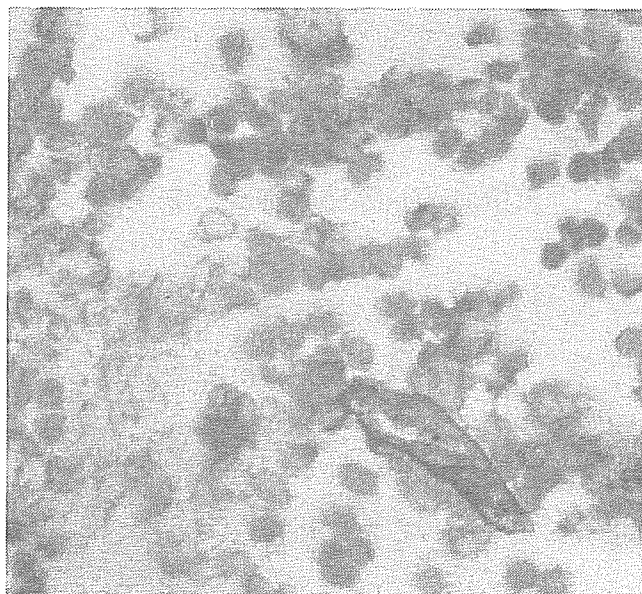
1. 松山知弘、田口明彦、芳川浩男 (2004) 「脳梗塞疾患モデルマウス」、特願 2004-108500 (特開 2005-287430), 科学技術振興機構 (JST)
2. 松山知弘、田口明彦、芳川浩男 (2005) 「神経幹細胞の調整法」、特願

2005-35032 (国際出願 PCT/JP2006/302350), 財団法人新産業創造研究機構,
財団法人ヒューマンサイエンス振興財団

図1 末梢血中CD34陽性細胞

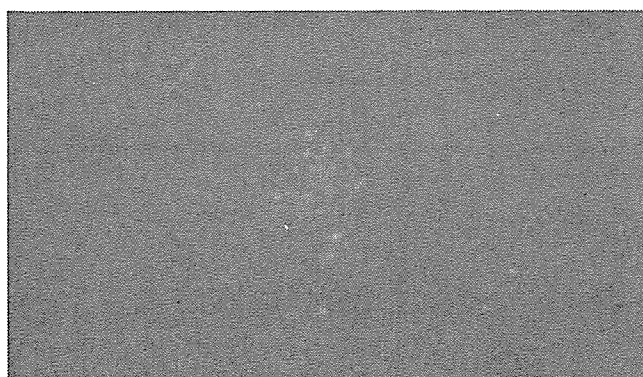
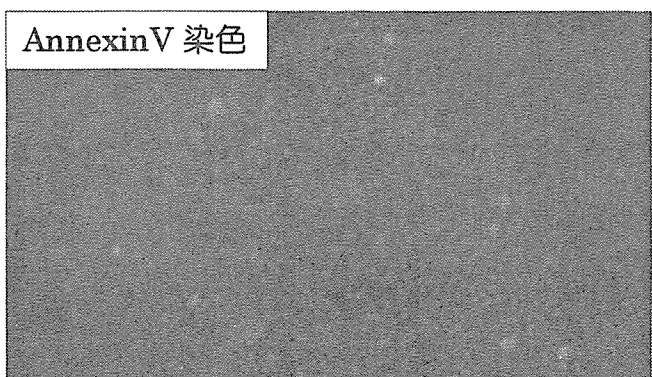
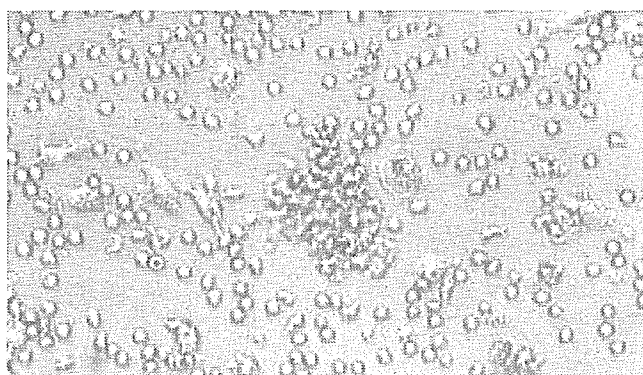
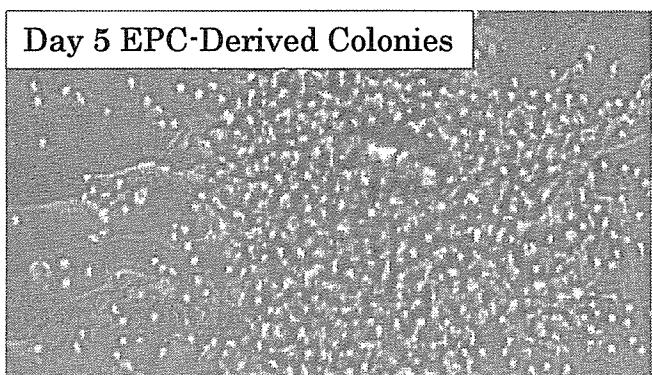


CD34陽性細胞



Diff-Quik染色

図2 痴呆患者における血管内皮前駆細胞コロニー形成とその質的変化



血管性認知症

アルツハイマー型

厚生労働科学研究費補助金(痴呆・骨折臨床研究事業)分担研究報告書

分担研究課題

末梢血CD34陽性細胞数と虚血性大脳白質病変との関連

分担研究者

北川 一夫 大阪大学大学院医学系研究科循環器内科学 講師

共同研究者

星 拓 大阪大学大学院医学系研究科循環器内科学 医師

研究要旨

一般高齢者に脳画像検査でみられる大脳深部白質病変は、加齢・高血圧との関連が知られ、脳内の細小動脈病変がその主要な原因であると考えられている。さらに将来の認知機能低下や脳血管障害の発症との関連についても報告されている。しかし、病変の進展や認知機能低下に対する有効な治療法は明らかとなっていないのが現状であり、白質病変の病態をより詳細に検討することは重要であると考えられる。白質病変の病態に血管系の修復・維持機構が関連しているかどうかを明らかにすることで痴呆の治療戦略上有益な情報が得られるかもしれない。骨髄由来のCD34抗原陽性細胞は、血管系の維持・修復に役割を果たすことが知られている血管内皮前駆細胞系の幹細胞に含まれ、虚血性心疾患の治療に有効性が報告されている。また末梢血中での細胞数の測定が虚血性心疾患の病態を反映している報告も認められる。今回少数例ではあるが、外来患者

を対象に、頭部MRI画像上の白質病変の重症度と末梢血中のCD34抗原陽性細胞数との関連を検討した。本研究で白質病変の重症度と末梢血中の血管系幹細胞数の低値に有意な関係がみられ、白質病変の病態に血管系の維持・修復機構が関与している可能性が示唆された。しかしながら、心血管疾患の危険因子などの因子との独立した関連を示されなかった。今後、登録症例数を増やし、さらに白質病変の進展と幹細胞数に関連が認められるかどうかを前向きに検討を行う。

A. 研究目的；血管の維持や修復に重要な役割を果たすことが知られる骨髄由来の幹細胞の移植が難治性の虚血性心疾患に対する新しい治療戦略として臨床応用され、その有用性が報告されている。またそれらの幹細胞は末梢血中にも同定され、虚血性脳血管障害における検討から末梢血中の血管内皮前駆細胞系の幹細胞に含まれるCD34, CD133抗原陽性細胞数の低値と脳梗塞数の高値、脳主幹動脈病変を有する患者の慢性虚血部位の脳血流量の低下との関連が示され、脳血管病変において末梢血中の幹細胞数が病態を反映している可能性が考えられる。

高齢者に比較的好くみられる大脳深部白質病変は、主に脳の髄質動脈などの細小動脈が関係する虚血性病変であると考えられており、高齢者の認知機能低下の主要な原因の一つである脳血管性痴呆との関連が示されている。この白質病変の病態を解明することは、血管性痴呆の治療戦略上重要であると考えられるが、現在のところ、その治療・予防のみならず診断に関しても明確にはなっていないとは言えない。大脳深部白質病変の病態を明らかにするため、虚血性白質病変の重症度と末梢血中の血管内皮前駆細胞の内のCD34陽性細胞数の関連性を検討することとした。

B. 研究方法；対象は、虚血性脳血管障害の既往例及び心血管疾患の危険因子を少なくとも一つ以上有し、当科外来を定期的に通院中の患者42例（男25例、女17例、平均年齢68.9歳、脳梗塞10例）に頭部MRI検査を施行し、検査後1ヶ月以内に採血した末梢血中のCD34陽性細胞数を計測。頭部MRI検査は、T1強調画像、T2強調画像、FLAIR画像にて大脳深部皮質下白質病変(DSWMH)と側脳室周囲白質病変(PVH)のそれぞれをFazekas等の重症度分類方法(各重症度;0-3度)に基づいて評価した。また全例にMMSEを施行した。採血は文書による同意を得た上で施行し、末梢血中のCD34抗原陽性細胞数を採血後48時間内に大阪南医療センター臨床研究部に依頼して測定した。

末梢血中のCD34抗原陽性細胞数と年齢、性別、心血管疾患危険因子の関連および頭部MRI画像上の白質病変重症度との関連を検討した。

C. 研究結果；解析対象42例の患者特徴としては、心血管疾患の危険因子を少なくとも一つ以上有しており、その内訳は高血圧29例(69%)、高脂血症25例(59.5%)、糖尿病9例(21.4%)、喫煙歴21例(50%)であった。それら危険因子のコントロール状況は、血圧、空腹時血糖値、血清脂質値ともに比較的良好であった。血圧、血清脂質値、血糖値や頸動脈肥厚度などの臨床パラメータと末梢血CD34抗原陽性細胞数との関係を単相関で見ると収縮期血圧値のみに弱い負の相関 ($\rho = -0.386$, $p = 0.048$) がみられたが、他の因子との有意な相関関係は見られなかった(表1)。大脳深部白質病変の重症度の分布(図1)は、PVHではGrade3, Grade2, Grade1がそれぞれ3例(7.1%), 15例(35.7%), 18例(42.9%)であり、DSWMHはGrade3, Grade2, Grade1がそれぞれ4例(9.5%), 12例(28.6%), 19例(45.2%)でMMSEが23点の患者は1名のみで他の全ての患者は24点以上であった。白質病変の重症度は

やや進行例の割合が多い傾向であり、重症度とCD34陽性細胞数との関係をPVH, DSWMHの個々にみると各病変の重症度とCD34陽性細胞数の相関係数は、PVHで $\rho = -0.352$ ($p=0.022$)、DSWMHで $\rho = -0.221$ ($p=-0.160$)であった。さらに、両病変を合わせた白質病変の重症度 (Grade0-6) とCD34陽性細胞数との関係でも有意な負の相関 ($\rho = -0.309$, $p=0.047$) がみられた。しかし白質病変の重症度とCD34陽性細胞数の関係は年齢・性別や心血管疾患などの他の因子との独立した関係はみられなかった。また白質病変を重症度に応じてgrade2以下とgrade3以上の2群に分けてCD34抗原陽性細胞数を比較するとgrade3以上の重症群において有意に細胞数の低値を示した (図2)。

D. 考察；明らかな痴呆の既往がなく、心血管疾患の危険因子を有する少数の患者群において、脳MRI画像検査上の皮質下の白質病変と末梢血中のCD34抗原陽性細胞数に負の相関関係がみられた。この結果、従来から報告されてきている白質病変に血管障害の病態が関係しているという従来 of 報告を支持する結果が得られた。さらには、その機能障害 (慢性低灌流) に血管の修復・維持に関する機序が関わっている可能性が示唆された。また末梢血中での幹細胞の数が脳における血管系の障害を反映しているかもしれない。しかし今回の検討では、白質病変の重症度とCD34抗原陽性細胞数との間に独立した関係をしめすことはできておらず、この関係は様々な因子に修飾されている可能性がある。また、対象が少数例であることや虚血性病変以外の病態を有する患者を完全に除外できていないことがこの結果に影響していることは否定できない。白質病変と末梢血中のCD34抗原陽性細胞数の関係すなわち白質病変の進展に脳内の細小動脈の修復・維持の機序が関わり、それが末梢血中の幹細胞数を計測することによって予見できるかどうかについて、今後、縦断研究を行っていく必要があると思

われる。

E. 結論；心血管疾患の危険因子を有する群において、脳画像検査上にみられる大脳深部皮質下の白質病変の重症度の増加に末梢血中のCD34抗原陽性細胞数の低下が関係している可能性が示され、白質病変の病態に血管系の修復・維持機構が役割を担っている可能性が示唆された。

F. 健康危険情報

なし。

G. 引用文献

- 1) Taguchi A, Matsuyama T, Moriwaki H., et al. (2004) Circulating CD34-positive cells provide an index of cerebrovascular function. *Circulation*, 109:2972-2975.
- 2) Roman GC, Erkinjuntti T, Walin A., et al. (2002) Subcortical ischaemic vascular dementia. *Lancet Neurol*, 1(7):426-436.
- 3) Werner N, Kosiol S, Schiegl T., et al. (2005) Circulating endothelial progenitor cells and cardiovascular outcomes. *N Engl J Med*, 353:999-1007.

H. 研究発表

1. 論文発表

Hoshi T, Kitagawa K., et al. (2005) Relations of serum high-sensitivity