

厚生労働科学研究費補助金
長寿科学総合研究事業

再生医療的手法による、脳血管性痴呆症
および虚血性脳血管障害に対する早期診断
および予防法の確立に関する研究
(臨床研究実施チームの整備)

平成16～17年度 総合研究報告書

平成 18 年 3 月

主任研究者 田口 明彦

国立循環器病センター研究所

厚生労働科学研究費補助金
痴呆・骨折臨床研究事業

再生医療的手法による、脳血管性痴呆症
および虚血性脳血管障害に対する早期診断
および予防法の確立に関する研究
(臨床研究実施チームの整備)

平成16～17年度 総合研究報告書

平成 18 年 3 月

主任研究者 田口 明彦

国立循環器病センター研究所

目次

1	まえがき	1
2	研究組織	3
3	総合研究報告	5
4	臨床研究実施チーム報告	
4-1	虚血性脳疾患に対する再生医療を用いた治療法の開発に関する総合的 研究	19
4-2	糖尿病患者における末梢血中 CD34 陽性細胞の減少と心機能障害	23
4-3	末梢血血管内皮前駆細胞と糖尿病性腎症の進展	30
4-4	CD34 陽性細胞数と動脈硬化性因子の関連の検討および血管内皮前駆細 胞分画の解析	33
4-5	脳血管障害における末梢血 CD34 陽性細胞定量法の開発	40
4-6	痴呆患者における患者病態と末梢血 CD34 陽性細胞定量法の関連	45
4-7	再生医療学的手法を用いた治療法の臨床応用に向けた検討	50
5	掲載論文	82
6	監修冊子	
	Buerger 病専門誌『バージャー病治療と看護総覧』より	95

まえがき

現在わが国においては、他の諸国においては類を見ないほどの急速な高齢化社会を迎えており、それに伴う要介護者の急激な増加は日本の社会構造を根底から揺るがしかねない極めて深刻な社会問題である。脳血管障害に起因する痴呆症や脳梗塞後遺症はその主要な原因の一つであり、高齢者が健康で生きがいを持って生活し、かつ活力のある社会を保ち続けるための克服すべき緊急の課題である。これらの疾患を克服するため、様々な研究が積み重ねられてきたが、脳梗塞に対する有効な治療法は発症後 3 時間以内の血栓溶解療法以外になく、脳血管性痴呆に対しては全く有効な治療手段がないのが現状であり、従来の治療法とは全く異なった観点からの革新的な手法を用いた早期診断法や予防法および治療法の確立が切望されている。

末梢血中の血管血球系幹細胞が同定されて以降、この幹細胞が血管の維持や修復に非常に重要な役割を果たしている事が明らかにされてきたが、これらの知見をもとに近年、従来の治療法では対処できなかった難治性の虚血性心疾患等に対して、再生医療学的手法を用いた治療法の臨床応用が開始され、十分な治療的効果が示されている。脳血管の主要構成細胞である血管内皮細胞の平均寿命も 3 年程度であり、脳血管の維持や修復に関しても末梢血中の血管血球系幹細胞の重要性が示唆されてきた。これらの知見を背景に、末梢血中血管血球系幹細胞と脳梗塞の病態の関連に関する断面研究、および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を行っている。本研究の成果を応用、発展させることにより脳血管性痴呆症および虚血性脳血管障害発症における早期診断や予後の予測、疾患予備軍のスクリー

ニングが可能になると考えられる。また、循環器領域では末梢血中の血管血球系幹細胞の移植に向けた基礎研究が急速な勢いで進められているが、本研究では臨床研究実施チームにより、痴呆症や虚血性脳血管障害に対する新しい治療法として確立するための検討を行った。

国立循環器病センター研究所

田口 明彦

研究組織(平成 16 年度)

統括主任研究者

田口明彦 国立循環器病センター研究所 循環動態機能部 室長

臨床研究実施チーム

(a組)

成富博章 国立循環器病センター 内科脳血管部門 部長
吉原 智之 国立循環器病センター 内科脳血管部門 専門臨床研究者
清水 葉子 国立循環器病センター 内科脳血管部門 専門臨床研究者

(b組)

長束一行 国立循環器病センター 内科脳血管部門 医長
佐々木 勉 国立循環器病センター 内科脳血管部門 専門臨床研究者
山上 宏 国立循環器病センター 内科脳血管部門 専門臨床研究者

(c組)

森脇 博 国立循環器病センター 内科脳血管部門 医員
杉浦 史郎 国立循環器病センター 内科脳血管部門 専門臨床研究者
星 拓 国立循環器病センター 内科脳血管部門 専門臨床研究者

研究組織(平成 17 年度)

統括主任研究者

田口明彦 国立循環器病センター研究所 循環動態機能部 室長

臨床研究実施チーム

成富博章 国立循環器病センター 内科脳血管部門 部長

吉原 智之 国立循環器病センター 内科脳血管部門 専門臨床研究者

清水 葉子 国立循環器病センター 内科脳血管部門 専門臨床研究者

平成16－17年度厚生労働科学研究費補助金

痴呆・骨折臨床研究事業

総合研究報告書

再生医療的手法による、脳血管性痴呆症および虚血性脳血管障害に対する早期診断および予防法の確立に関する研究

主任研究者

国立循環器病センター研究所

田口 明彦

研究要旨

末梢血中血管血球系幹細胞と患者予後に関する経時的コホート研究にむけて、認知症患者、脳血管障害患者および代謝異常など循環器系疾患ハイリスク患者を中心に、合計約1000名のエントリーを行った。末梢血中血管血球系幹細胞と脳梗塞の病態の関連に関する断面研究において、①末梢血中血管血球系幹細胞と頸動脈動脈硬化性病変との関連の検討を行ったが、末梢血中の幹細胞分画であるCD34、CD133、CD117、CD135陽性細胞数と頸動脈動脈硬化性病変や内膜肥厚に関する有意な相関関係は見られなかった。頸動脈病変の進展には物理的なずり応力やマクロファージなど、他の因子が大きく関与するため、末梢血中幹

細胞数の減少による動脈硬化発症の影響は比較的少ないと考えられた。次に②脳循環維持機構やその修復機構の破綻は脳虚血性病変と関連していると考え、MRI 上観察される虚血性病変と末梢血中幹細胞の関連について検討を行った。その結果、血管内皮前駆細胞系の幹細胞を多く含む CD34、CD133 抗原陽性細胞数の減少が、脳梗塞巣の増加と有意に関連している一方、血管内皮前駆細胞と関連の薄い CD117 抗原および CD135 抗原細胞数との有意な関連は見られないことを明らかにした。さらに③脳循環代謝機能に対する末梢血幹細胞関与の検討のため、PET を用いて脳主幹動脈閉塞あるいは高度狭窄のある患者の評価を行った。その結果、血管血球系幹細胞の属する分画である CD34、CD133 抗原陽性細胞数の減少が、慢性虚血部位の脳血流量の低下に有意に関連しており、側副血行路の形成低下や血管反応性の低下など、血流血管維持機構の低下と関連していると考えられた。しかも、CD34 抗原陽性細胞数減少患者においては、慢性虚血部位における酸素摂取率の反応性の上昇は認められず、末梢血中血管血球系幹細胞数の低下が血管内皮機能の低下と共に神経機能の低下にも関連していることを明らかにした。さらに末梢血中血管血球系幹細胞の定量的評価と画像診断との関連だけではなく、末梢血中血管血球系幹細胞の減少が、④Barthel Index や modified Rankin Scale、NIHSS など脳梗塞による機能障害の程度とは相関を示さないものの、⑤MMSEにより評価された認知機能の低下や、⑥Clinical Dementia Rating による痴呆評価と相関することを見出している。また、認知症患者群における末梢血中血管系幹細胞の解析では、脳血管性認知症における血管血球系幹細胞の量的な減少とは対照的に、アルツハイマー型認知症患者群では質的な低下を示唆する結果を得ており、アルツハイマー型認知症の病態解明に結びつく可能性の高い知見として探索的な検討を開始している。さらに、虚血性疾患の非常にリスクが高い患者においては、CD34 陽性細胞減少群においてその後の

虚血性疾患の発症が高いことを明らかにした。これらの結果は、“血管血球系幹細胞の補充”により虚血性疾患が予防できる可能性を示唆していると考えている。

背景および目的

現在わが国においては、他の諸国においては類を見ないほどの急速な高齢化社会を迎えており、それに伴う要介護者の急激な増加は日本の社会構造を根底から揺るがしかねない極めて深刻な社会問題である。脳血管障害に起因する痴呆症や脳梗塞後遺症はその主要な原因の一つであり、高齢者が健康で生きがいを持って生活し、かつ活力のある社会を保ち続けるための克服すべき緊急の課題である。これらの疾患を克服するため、様々な研究が積み重ねられてきたが、脳梗塞に対する有効な治療法は発症後 3 時間以内の血栓溶解療法以外になく、脳血管性痴呆に対しては全く有効な治療手段がないのが現状であり、従来の治療法とは全く異なった観点からの革新的な手法を用いた早期診断法や予防法および治療法の確立が切望されている。

従来の治療法では対処できなかった難治性の虚血性心疾患や末梢動脈閉塞症に対しては、まったく新しい手法である再生医療学的手法を用いた治療法の臨床応用が既に開始され、その十分な治療的効果も明らかにされており、脳血管障害や脳血管性痴呆症など他の難治性の虚血性疾患に対する適応の拡大も示唆されている。これらの知見を普遍的な早期診断法や疾患予備軍のスクリーニング法として確立するためには、MRI や PET を使った画像的解析とともに脳神経機能評価を加えた多施設共同研究による十分な症例数に基づく詳細な検討が必要不可欠である。また、末梢血中の血管血球系幹細胞を増加させる治療法の開発に向け、臍帯血中幹細胞の移植、内因性幹細胞の動員、in vitro での幹細胞増

殖培養等様々な研究が非常に多くの施設で行われており、近い将来に臨床応用されると考えられている。それらの医療技術を虚血性脳血管障害の分野に応用するためにも、本研究は非常に重要な基盤研究となると考えている。本研究はこれらの成果を通じて我が国の要介護者の大幅な減少をもたらすことが可能であり、高齢者が健康で自立して生活する、活力のある社会を保ち続けることに大きく貢献することができると考えている。

また、痴呆症例の解析においてはアルツハイマー型痴呆などの神経変性型痴呆症例と脳血管性痴呆症例の末梢血中血管系幹細胞の対比検討を予定している。それによりアルツハイマー型痴呆症における血管因子の関与が明らかになると共に、脳血管性痴呆症とアルツハイマー型痴呆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になると考えている。

研究方法

本研究では、痴呆症に対する普遍的な早期診断法や疾患予備軍のスクリーニング法の確立に向けて国際的な Evidence Based Medicine の基盤となる規模の前向き経時的コホート研究を行っている。

A. 研究計画書の作成および審査

本研究は患者由来のサンプルを用いた臨床研究であるため、ヘルシンキ宣言に基づく倫理指針を遵守した研究計画書を策定し、国立循環器病センター高度先駆的医療・研究専門審査会および倫理委員会にて承認後、脳血管障害患者における末梢血幹細胞と脳虚血病態の関連の検討についての検討を行った。また、本研究への脳血管障害患者のエントリーは十分なインフォームドコンセントに基づいた本人の意思で本研究に参加して頂いた。

B. 対象患者群

急性期患者群：虚血性脳血管障害発症後 24 時間以内に採血が可能な患者。

慢性期患者群：虚血性脳血管障害や虚血性心疾患などの循環器系虚血性疾患発症後 30 日以上経過した患者。女性においては閉経後の患者のみを対象とし、また感染症など末梢血中の血球成分に、大きな影響を与える可能性のある疾患を有する患者も除外した。

C. 末梢血中幹細胞の解析

1) CD34 陽性細胞の末梢血中絶対数の測定

各患者より 3ml のヘパリン加採血を行い、内部標準ビーズを用いて、International Society of Hematotherapy and Graft Engineering (ISHAGE) のガイドライン¹⁾に準拠した CD34 陽性細胞の絶対数測定を行った。また、CD34 細胞の絶対数の正確な測定のため①threshold 設定に nucleic acid dye を用い②洗浄ステップの排除③内部標準としてのビーズの添加④リバースパイペット法による正確な定量化⑤CD34 抗体と抗体価や蛍光強度が一致するコントロール抗体の使用⑥3 回測定による平均値の採用、を行った (図 1 : Isotype-matched Control、図 2 : Anti-CD34 Antibody)

2) 他の幹細胞系表面マーカー陽性細胞数の測定

CD34 陽性細胞以外の幹細胞系表面マーカーとして①造血前駆細胞、血管内皮前駆細胞系の CD133 抗原②Stem Cell Factor 抗原である CD117 抗原③初期骨髄系および B 細胞系前駆細胞を中心に発現する CD135 抗原を用いた。これらの細胞数の測定には、抗 CD2、CD3、CD14、CD16、CD19、CD24、CD56、CD66b 抗体を用いて lineage removal を行い、成熟細胞を除去した後に、細胞数のカウントを行った (図 3 : IgG Control、図 4 : Anti-CD133 Antibody、図 5 : Anti-CD117 Antibody、図 6 : Anti-CD135 Antibody)。また、CD34 陽性細胞において、KDR、TIE、TEK 発

現細胞の解析を行った。

D. 脳梗塞患者の病態評価

① 頸動脈における動脈硬化性変化の評価

7.5MHz のリニア型プローベを用いて頸部超音波による総頸-内頸動脈における動脈硬化の定量的評価²⁾を行った。

② 脳虚血性病変の評価

Blinded Investigator による脳 MRI (T1、T2、FLAIR 画像) の評価を行い、虚血によると考えられる病変の量的評価を行った。

③ 脳血流代謝機能の評価

脳主幹動脈閉塞あるいは高度狭窄のある患者には PET (Positron Emission Tomography) を用いて脳血流量 (CBF)、脳血液量 (CBV)、酸素摂取率 (OEF) および酸素代謝量 (CMRO₂) の定量的測定³⁾を行った。

④ 脳障害による機能障害の評価

Barthel Index、modified Rankin Scale、NIHSS、MMSE、CDR、DSM-III-R による判定

⑤ 経過中の脳血管障害（脳梗塞、TIA および脳出血等）の発症

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）

E. 評価項目

① 病態と末梢血中幹細胞の関連性の検討

② 脳血管障害再発と末梢血中幹細胞の関連性の検討

③ 脳血管障害以外の虚血性循環器疾患の発症、死亡と末梢血中幹細胞の関連性の検討

④ Barthel Index、modified Rankin Scale、NIHSS、MMSE、CDR の経時的な低下

と末梢血中幹細胞の関連性の検討

F. 症例登録期間

平成 16 年 8 月より平成 18 年 3 月までとし、さらに平成 19 年までの解析期間を設ける。

研究結果

1. 末梢血中血管血球系幹細胞と脳梗塞の病態の関連に関する小規模断面研究

A. 末梢血幹細胞測定の実験的再現性の検討

最初に我々の測定系の検討を行い、脳梗塞患者における Cumulative intra-assay coefficient of variation が CD34、CD133、CD117、CD135 陽性細胞測定においてそれぞれ 14%、13%、14%、15%であり、臨床検査における許容範囲である 15%以内であることを確認した。また、正常人ボランティアを用いた検討においては、10 日の間隔をおいて測定した CD34、CD133、CD117、CD135 陽性細胞測定において、Test-retest intraclass correlations がそれぞれ 0.88、0.75、0.86、0.86 であり、健常人においては測定日による変動が少ないことを明らかにした。

B. 急性脳虚血後の末梢血中 CD34 陽性細胞数の経時的変化

急性期脳梗塞患者末梢血中の CD34 陽性細胞数の経時的検討では、虚血後 7 日および 14 日の時点で有意な上昇を認め、梗塞後 30 日にはほぼ、虚血直後の値に戻っていた (図 7)。これらの結果より、慢性期患者に関しては梗塞後 30 日以上経過した時点で採血を行った。

C. 末梢血中 CD34 陽性細胞数と年齢の検討

正常対照群では末梢血中の CD34 陽性細胞数は年齢により低下する傾向が見られたが (図 8)、脳梗塞患者群では年齢による有意な減少は見られなかった (図 9)。

D. 慢性期脳梗塞患者における末梢血中幹細胞数と脳血流動態の関連

最初に末梢血中幹細胞数と plaque score による頸動脈動脈硬化性病変との関連を検討した。末梢血中の CD34 (図 10)、CD133、CD117、CD135 陽性細胞数と頸動脈動脈硬化性病変や内膜肥厚に関する有意な相関関係は見られなかった。頸動脈病変の進展には物理的なずり応力やマクロファージなど、他の因子が大きく関与するため、末梢血中幹細胞数の減少による動脈硬化発症の影響は比較的小さいと考えられた。

そこで次に、脳循環維持機構やその修復機構の破綻は脳虚血性病変と関連していると考え、MRI 上観察される虚血性病変と末梢血中幹細胞の関連について検討を行った。その結果、血管内皮前駆細胞系の幹細胞を多く含む CD34 抗原陽性細胞数 (図 11)、CD133 抗原陽性細胞数 (図 12) の減少が、脳梗塞巣の増加と有意に関連している一方、血管内皮前駆細胞と関連の薄い CD117 抗原 (図 13) および CD135 抗原細胞数 (図 14) との有意な関連は見られなかった。

E. 脳主幹動脈病変を有する患者における末梢血中幹細胞数と脳血流動態の関連

次に、脳循環代謝機能に対する、末梢血中幹細胞関与の検討のため、PET を用いて脳主幹動脈閉塞あるいは高度狭窄のある患者の評価を行った。その結果、血管血球系幹細胞の属する分画である CD34 抗原陽性細胞数 (図 15)、CD133 抗原陽性細胞数 (図 16) の減少が、慢性虚血部位の脳血流量の低下に有意に関連しており、側副血行路の形成低下や血管反応性の低下など、血流血管維持機構の低下と関連していると考えられた。

また CD34 抗原陽性細胞数減少患者においては、慢性虚血部位における酸素摂取率の反応性の上昇は認められず (図 17)、その結果酸素代謝量の低下が認められた (図 18)。末梢血中血管内皮前駆細胞の低下が血管内皮機能の低下と共に神経機能の低下にも関連していることが示唆された。

F. 動脈硬化の危険因子と末梢血中幹細胞の関連の検討

動脈硬化の危険因子との関連では高血圧や高脂血症患者では、末梢血中の血管血球系幹細胞の有意な減少は認められなかったが、糖尿病患者において、有意な CD34 陽性細胞数の減少を認めた(図 19 [図 1-19 は研究成果発表文献 *Circulation. Taguchi et al.* より引用、改変])。

2. 前向き経時的コホート研究

末梢血中血管血球系幹細胞と患者予後に関する経時的コホート研究にむけて、認知症患者、脳血管障害患者および代謝異常など循環器系疾患ハイリスク患者を中心に、合計約 1000 名のエントリーを行った。エントリー患者の神経機能や脳血管障害等の虚血性循環器疾患や認知症の発症および死亡について、現在追跡調査中である。

3. 末梢血中血管血球系幹細胞の定量的評価と神経機能評価との関連

A. 脳梗塞患者における認知症発症と末梢血中血管血球系幹細胞の関連

DSM-ⅢR にて認知症有りとは判定された慢性期脳梗塞患者群においては、認知症なしの群に比べ著明な末梢血中血管血球系幹細胞の減少が認められた。末梢血中血管血球系幹細胞の減少による多発性の微小血管障害促進を示唆する所見であると考えている。

B. 脳梗塞患者における日常生活動作と末梢血中血管血球系幹細胞の関連

脳梗塞患者において、Barthel Index(図 20)や modified Rankin Scale(図 21)、NIHSS(図 22)など脳梗塞による機能障害の程度と末梢血中血管血球系幹細胞数には有意な相関関係は観察されなかった。脳梗塞による日常生活動作の障害の程度は、病巣のサイズや障害部位などにより大きく影響されるため、末梢血中血管血球系幹細胞との関連が十分ではないと考えている。

C. 脳梗塞患者における認知機能と末梢血中血管血球系幹細胞の関連

PETによる画像評価において、末梢血中血管血球系幹細胞数の低下と神経代謝の低下との関連を我々は明らかにしてきたが、本検討では MMSE や Clinical Dementia Rating により評価された脳梗塞後の認知機能と末梢血中血管血球系幹細胞との関連の検討を行った。その結果、MMSE (図 23、24) および CDR (図 25) の両者において、年齢因子補正後も末梢血中血管血球系幹細胞数の低下が認知機能低下と関連していることを明らかにしている。これらの知見は、末梢血中血管血球系幹細胞が脳微小循環や Blood Brain Barrie のメンテナンスを介して、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。

4. 認知症の病型分類と末梢血中血管血球系幹細胞との関連

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 (図 26)。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。

考察

本研究において我々は、脳血管障害患者の末梢血中血管血球系幹細胞が脳微小循環や神経機能の維持に強く関与していることを明らかにした。現在わが国においては、急速な高齢化社会を迎えており、それに伴う認知症や脳血管障害など中枢神経障害による要介護者の急激な増加は極めて深刻な社会問題であるが、本研究を継続した経時的コホート研究により、末梢血中血管血球系幹細胞

の減少と脳血管性認知症や脳血管障害の発症との関連をさらに明らかにすることにより、患者予備軍のスクリーニングや早期診断、予後の予測が可能になると考えている。

また本研究においては、脳血管性認知症における血管血球系幹細胞の量的な減少とは対照的に、アルツハイマー型認知症患者群では質的な低下を示唆する知見を得ている。Ca拮抗薬やHMG-CoA還元酵素阻害薬(スタチン)等は血管血球系幹細胞の機能を向上させるとともに、アルツハイマー型認知症の予防効果があることが既に大規模臨床試験により明らかにされているが、本研究を継続することにより、アルツハイマー型認知症における血管性因子に関する根本的な知見を獲得することができると考えている。

結論

本研究で得られた成果は、アルツハイマー型認知症に関する病態の究明や早期診断法の確立に寄与するとともに、循環器領域で急速な勢いで進められている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、認知症患者や脳血管障害患者に対する根治的な治療法としても発展することが期待されている。

健康危険情報

特になし。

文献

- 1) Sutherland DR, Anderson L, Keeney M, et al. The ISHAGE Guidelines for CD34⁺ Cells Determination by Flow Cytometry. Journal of Hematotherapy 5:213-226 (1996)

- 2) Sasaki T, Watanabe M, Nagai Y, et al. Association of plasma homocysteine concentration with atherosclerotic carotid plaques and lacunar infarction. Stroke 33:1493-6 (2002)
- 3) Hirano T, Minematsu K, Hasegawa Y, et al. Acetazolamide reactivity on ^{123}I -IMP single photon emission computed tomography in patients with major cerebral artery occlusive disease: correlation with positron emission tomography parameters. J. Cereb. Blood Flow Metab. 14: 763-770 (1994)
- 4) Taguchi A, Ohtani M, Soma T, et al. Therapeutic Angiogenesis by Autologous Bone-marrow Transplantation in a General Hospital Setting. Eur. J. Vasc. Endovasc. Surg. 25: 276-278 (2003)
- 5) Taguchi A, Soma T, Tanaka H, et al. Administration of CD34⁺ cells post-stroke enhances angiogenesis and neurogenesis in a murine model J Clin. Invest. 114: 330-389 (2004)

G. 研究発表

[シンポジウム・講演]

1. Akihiko Taguchi

Therapeutic angiogenesis and neurogenesis -Approach for clinical application for fighting stroke-

Current advance in Neuroscience (Suzhou Univ.)

2004. 07. 07

2. 田口 明彦

脳血管障害に対する再生医療の臨床応用に向けて

第28回脈管 Joint Meeting

2005. 03. 02

3. 田口 明彦

脳血管障害に対する再生医療の臨床応用に向けて
第11回千里ストローク懇話会

2005. 02. 25

4. 田口 明彦

脳血管障害に対する普遍的な再生医療の確立 Brain & Heart Attack Forum
2005. 04. 16

5. 田口 明彦

脳血管障害に対する再生医療の実現に向けて
第2回 血液細胞療法フォーラム

2005. 07. 17

6. 田口 明彦

脳血管障害に対する再生医療の実現に向けて
厚生労働科学研究推進事業：一般向け講演会－ここまできた心臓と血管を蘇らせる再生医療－

2005. 09. 12

7. 田口 明彦

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

2005. 11. 09

8. 田口 明彦

脳血管障害に対する再生医療の実現に向けて
第21回 日本脳神経血管内治療学会総会

2005. 11. 9

9. 田口 明彦

脳血管障害に対する再生医療の実現に向けて
厚生労働科学研究推進事業：一般向け講演会－どうすれば脳・血管は若返るか－

2005. 11. 18