

<表 1> 採取した自己末梢血中の単核細胞数

	第 1 回目	第 2 回目	第 3 回目	第 4 回目
症例 1	$0.32 \times 10^9 / 400\text{ml}$	$0.48 \times 10^9 / 400\text{ml}$	$1.10 \times 10^9 / 800\text{ml}$	$0.53 \times 10^9 / 800\text{ml}$
症例 2	$0.89 \times 10^9 / 400\text{ml}$	$0.66 \times 10^9 / 800\text{ml}$	$0.94 \times 10^9 / 800\text{ml}$	(平成 18 年 4 月)
症例 3	$0.22 \times 10^9 / 400\text{ml}$	$0.38 \times 10^9 / 800\text{ml}$	$0.45 \times 10^9 / 800\text{ml}$	(平成 18 年 5 月)

<表 2> 採取した自己末梢血中の CD34 陽性細胞数

	第 1 回目	第 2 回目	第 3 回目	第 4 回目
症例 1	$0.06 \times 10^6 / 400\text{ml}$	$0.31 \times 10^6 / 400\text{ml}$	$0.38 \times 10^6 / 800\text{ml}$	$0.15 \times 10^6 / 800\text{ml}$
症例 2	$0.27 \times 10^6 / 400\text{ml}$	$0.26 \times 10^6 / 800\text{ml}$	$0.39 \times 10^6 / 800\text{ml}$	(平成 18 年 4 月)
症例 3	$0.11 \times 10^6 / 400\text{ml}$	$0.19 \times 10^6 / 800\text{ml}$	$0.28 \times 10^6 / 800\text{ml}$	(平成 18 年 5 月)

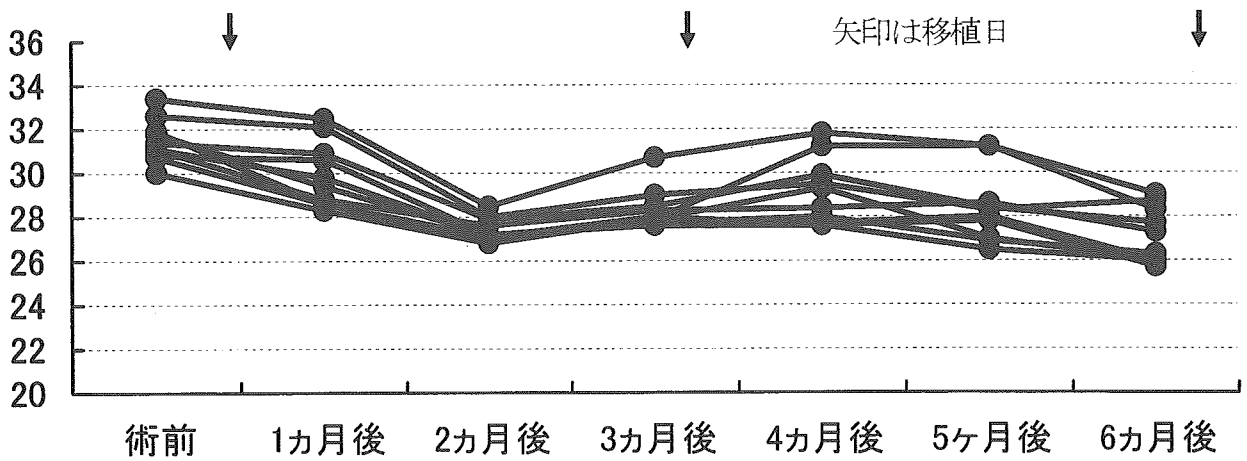
<表 3> 移植部位 1 箇所あたりの単核細胞数

	第 1 回目	第 2 回目	第 3 回目	第 4 回目
症例 1	$316 \times 10^4 \text{個} / \text{箇所}$	$480 \times 10^4 \text{個} / \text{箇所}$	$5520 \times 10^4 \text{個} / \text{箇所}$	$2650 \times 10^4 \text{個} / \text{箇所}$
症例 2	$890 \times 10^4 \text{個} / \text{箇所}$	$660 \times 10^4 \text{個} / \text{箇所}$	$4700 \times 10^4 \text{個} / \text{箇所}$	(平成 18 年 4 月)
症例 3	$220 \times 10^4 \text{個} / \text{箇所}$	$378 \times 10^4 \text{個} / \text{箇所}$	$2270 \times 10^4 \text{個} / \text{箇所}$	(平成 18 年 5 月)

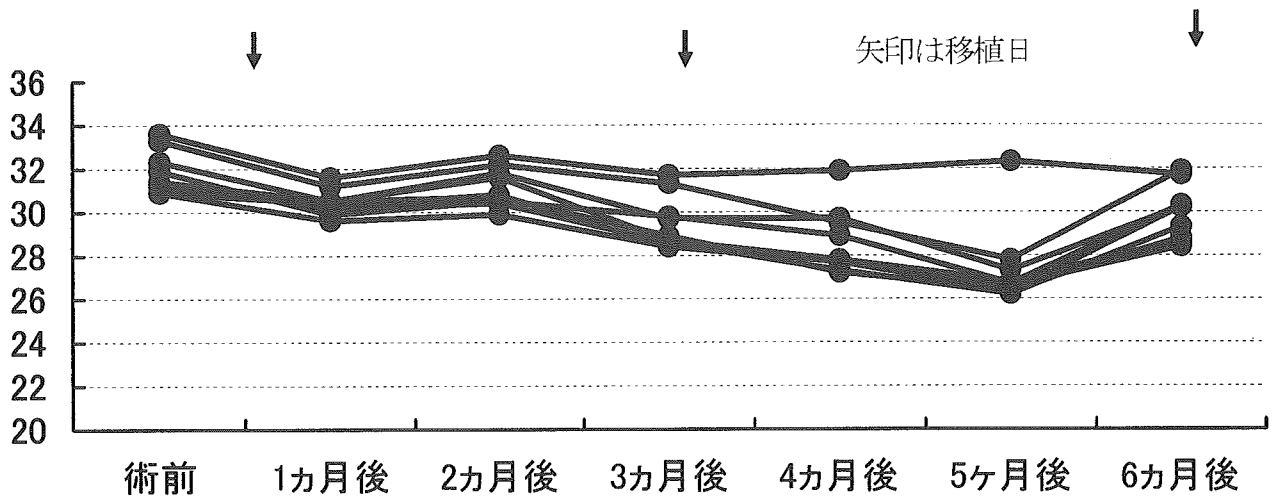
<表 4> 移植部位 1 箇所あたりの CD34 陽性細胞数

	第 1 回目	第 2 回目	第 3 回目	第 4 回目
症例 1	600 個 / 箇所	3,090 個 / 箇所	18,950 個 / 箇所	7,706 個 / 箇所
症例 2	2,700 個 / 箇所	2,598 個 / 箇所	19,350 個 / 箇所	(平成 18 年 4 月)
症例 3	1,100 個 / 箇所	1,947 個 / 箇所	13,900 個 / 箇所	(平成 18 年 5 月)

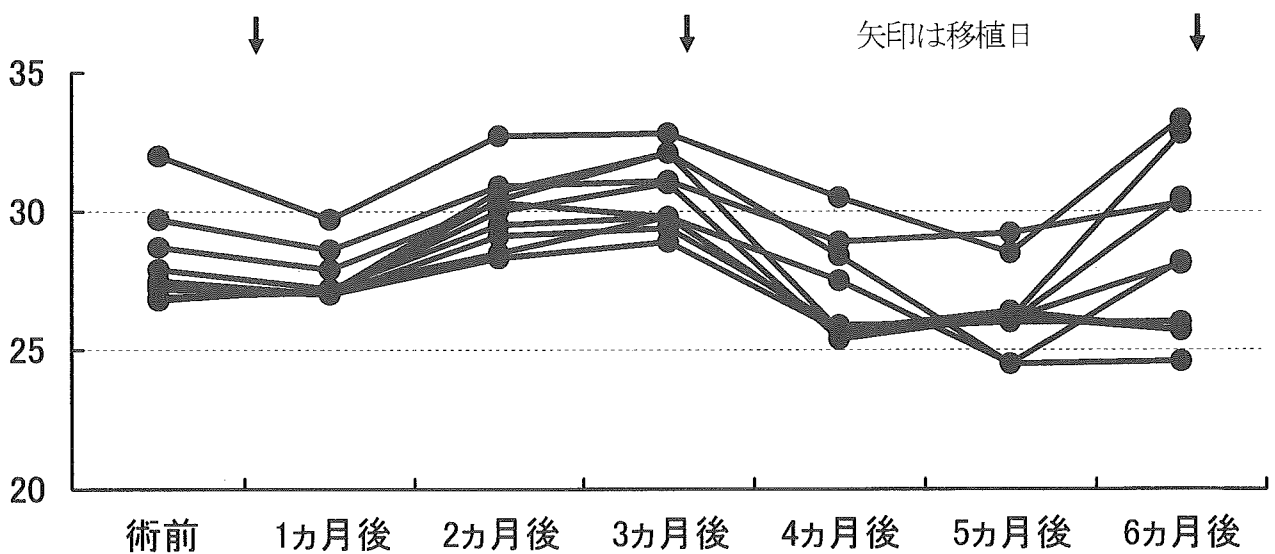
<図1> 症例1のサーモグラフィー検査結果



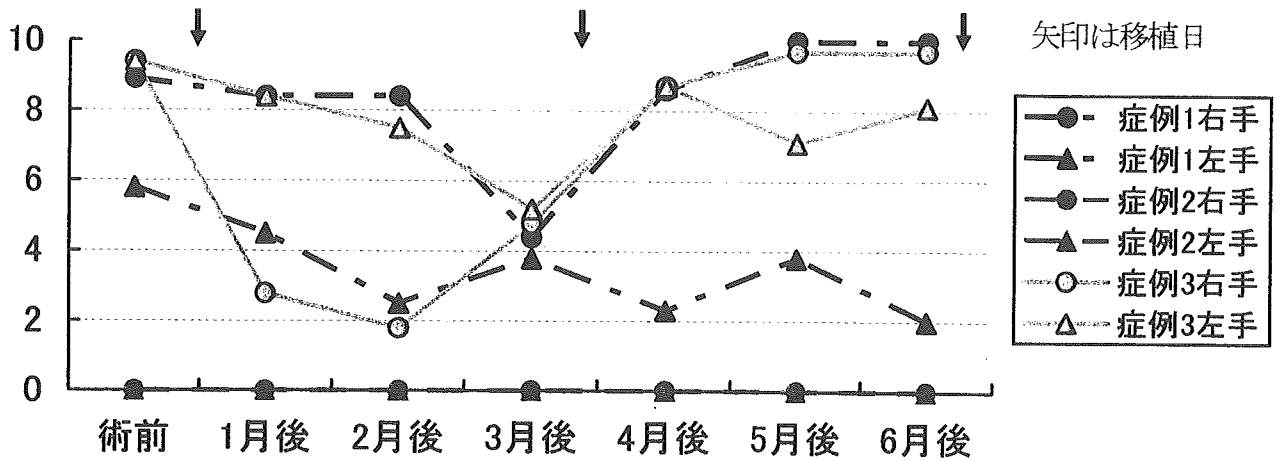
<図2> 症例2のサーモグラフィー検査結果



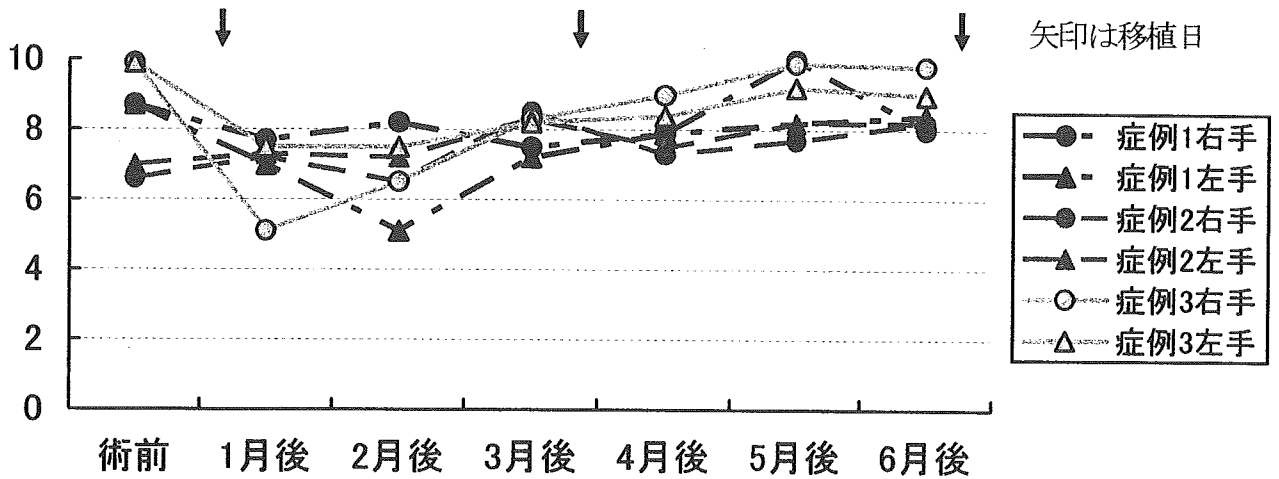
<図3> 症例3のサーモグラフィー検査結果



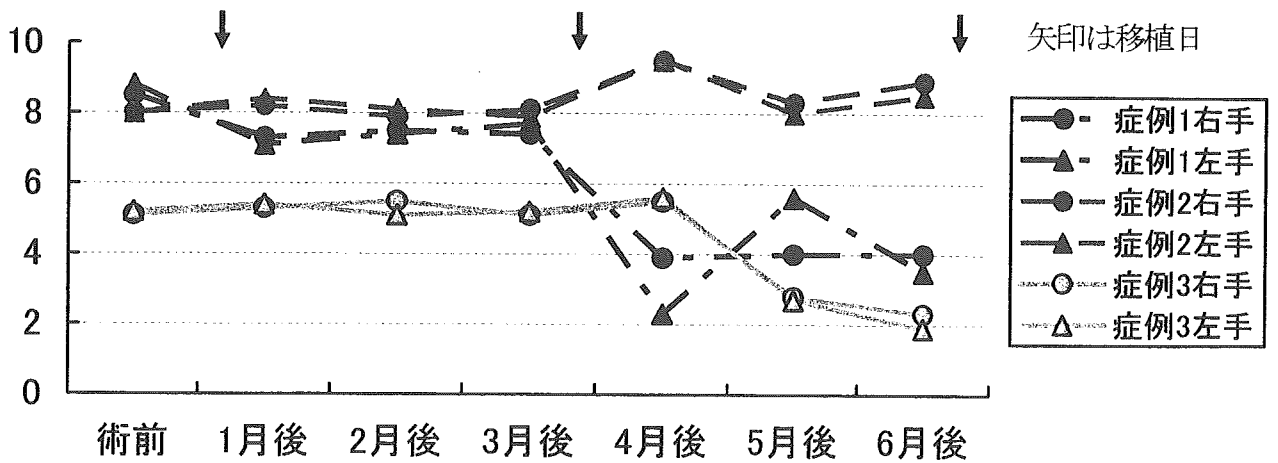
<図4> 症例1~3の疼痛VASスケール結果 (疼痛が強いほど数値が高い)



<図5> 症例1~3の冷感VASスケール結果 (冷感が強いほど数値が高い)



<図6> 症例1~3の満足度VASスケール結果 (満足度が高いほど数値が高い)



厚生労働科学研究費補助金（難治性疾患克服研究事業） 分担研究報告書

「骨髄幹細胞移植による難治性血管炎への血管再生医療に関する 多施設共同研究」

池田宇一²、天野純¹、福井大祐¹、和田有子¹、越川めぐみ²

信州大学附属病院 先端心臓血管病センター

心臓血管外科¹、循環器内科²

信州大学では、従来の内科的・外科的治療法では症状改善が困難と判断される重症虚血肢に対し、平成 15 年 11 月より平成 17 年 3 月までに自己骨髄細胞移植による血管再生療法を 12 例に対し施行した。その臨床効果判定は、自覚症状の変化（無痛歩行時間、疼痛スケール、四肢潰瘍面積）・ABI・DPI・サーモグラフィ・動脈造影検査により行い、平成 16 年度の本学会において報告した。平成 17 年 4 月から厚生労働省より高度先進医療の認定を受け、平成 17 年度の一年間にさらに 7 症例に対し本治療を施行し、累積移植症例数は 19 例となった。

対象疾患について

信州大学における平成 17 年度の閉塞性動脈硬化症の治療症例は、全例とも血管内治療ないし外科的治療にて治療され、自己骨髄細胞移植を施行した症例はなかった。このため、自己骨髄細胞移植を施行した 7 例は、Buerger 病を含めた難治性血管炎症例のみとなった（表 1）。この傾向は今後とも続くものと考えられ、難治性血管炎に対する治療としての自己骨髄幹細胞移植治療の重要性は今後さらに高まるものと考えている。

透析症例について

信州大学における自己骨髄細胞移植の適応は表 2 の通りであり、2003 年の自己骨髄細胞移植開始当初より変わっていない。この中で、自己骨髄細胞移植適応の除外項目 9「その他（主治医の判断）」として、透析症例における重症虚血肢が挙げられる。平成 17 年度から透析重症例の紹介患者が増加しているが、紹介された時点で足指壊疽に陥っている症例が多く、表 2 の適応基準に当てはまる症例であっても、

自己骨髄細胞移植により症状の改善の見込みが低いと想定される透析症例に対し、自己骨髄細胞移植治療を勧めていない現状である。

治療成績

平成 16 年度の本学会議において、平成 16 年度までに信州大学において自己骨髄細胞移植を行い、その効果を評価し得ていた 10 例全例に症状の改善を得たことを報告した。自己骨髄細胞移植の効果は、これまで同様に潰瘍の縮小や治癒、安静時痛の消失などの症状の変化およびサーモグラフィの変化、DPI の変動、動脈造影検査所見などの他覚的検査により行っている。表 1 の通り平成 17 年度は、効果を評価し得ている移植症例 6 例中 4 例で有効、2 例で無効であった（表 1）。無効であった 2 例はともにこれまでに自己骨髄細胞移植行ってきた症例と比べると適応に苦慮する症例であった。今後、症例の蓄積とともに無効症例の検討も重要になってくるものと考えられる。

症例 15 62 歳・女性 CREST 症候群

虚血により足底部を中心に広範囲の壊疽および潰瘍形成を認め色調不良な足底筋が露出した状態であった。短期間に潰瘍の増悪を認めており、術前より救肢困難と判断されたが、本人の治療希望強く、状態の改善が得られれば皮膚移植の可能性も考えられた。移植後、露出した足底筋組織の経時的变化の観察が可能であったが、自己骨髄細胞移植により、CREST 症候群の血管病変による潰瘍の増悪傾向を止めることはできなかった。

症例 17 65 歳・男性 Buerger 病

信州大学における第 1 例目の自己骨髄細胞移植症例であり、今回、2 回目の自己骨髄細胞移植を施行した。初回の移植により安静時痛は明らかに改善したが、消失は得られず、さらに移植後 1 年後頃より徐々に安静時痛の増悪を認めていたため本人が再移植を強く希望した。安静時痛の改善により移植は有効と判断したが、有効群の中で比べると、最も移植効果の低い症例であった。骨髄細胞数が少ないため、2 回目の移植では術前に G-CSF を併用した。2 回目の移植による安静時痛の改善は、ほとんど得られなかった。

自己骨髄細胞移植の治療効果機序へのアプローチ

各症例の移植肢、非移植肢の末梢静脈から経時的（移植前、移植 24 時間後、移植 1 週間後、移植 2 週間後、移植一ヵ月後、移植 3 ヶ月後、移植一年後）に血液を採取し、血中の HGF・VEGF・G-CSF・FGF b・EGF・エリスロポイエチン・vWF 等を測定し、これらの data を検討してきたが、治療効果と明らかに相関する血管増殖因子は今のところ確認されていない。各因子の移植肢と非移植肢における血管増殖因子の比較においても、明らかな治療効果との相関を得ていない現状である。現在、さらに血管新生に関わる様々な因子について疾患別、治療効果別に解析・検討を行っており、平成 18 年度内に結果をまとめて報告する予定である。

表 1

平成 17 年度骨髓細胞移植施行症例 7 例（男性 4 例、女性 3 例）の内訳

症例	年齢	性別	疾患	効果	備考
13	49	M	Buerger 病	有効	潰瘍及び安静時痛消失
14	30	M	Buerger 病	有効	安静時痛軽快
15	62	F	Crest 症候群	無効	広範囲潰瘍→切断
16	50	M	Buerger 病	有効	潰瘍及び安静時痛軽快
17	65	M	Buerger 病	無効	GCSF 使用・再移植
18	49	M	Buerger 病	有効	GCSF 使用 冷感消失
19	29	F	抗リン脂質抗体症候群疑い	経過観察中	

表 2

信州大学における四肢虚血性疾患に対する自己骨髓細胞移植の適応

- ・日常生活が著しく障害されている重症末梢動脈疾患
（慢性閉塞性動脈硬化症・バージャー病・進行性全身性硬化症・
混合性結合織病 等）
- ・原則として 20 歳以上 75 歳未満

除外項目

1. 妊娠中および妊娠の可能性のある女性
2. なんらかの原因により余命 1 年未満と考えられる
3. 3 ヶ月以内にアルコール・薬物依存症
4. 悪性腫瘍（有する・5 年以内の既往・疑い全て）
5. 重症の糖尿病性網膜症
6. 重症の虚血性心疾患
7. 脳卒中の既往
8. インフォームドコンセントが得られない
9. その他（主治医の判断）

厚生労働科学研究費補助金（難治性疾患克服研究事業） 分担研究報告書

骨髄幹細胞移植による難治性血管炎への血管再生医療に関する 多施設共同研究

分担研究者 高橋 将文

信州大学大学院医学研究科 臓器発生制御医学講座 助教授

協力研究者 吉岡 徹

信州大学大学院医学研究科 臓器発生制御医学講座

研究要旨

顆粒球コロニー刺激因子（G-CSF）投与による傷害血管に対する血管修復作用を検討した。C57BL/6 マウスの大腿動脈にワイヤー傷害を作製し、G-CSF を連日 10 日間投与して、その新生内膜形成および再内皮化について評価した。G-CSF を傷害 4 日前から投与した場合には、vehicle 群と比較して新生内膜の形成は有意に抑制されていた。しかし、G-CSF を傷害直後から投与した場合は、この新生内膜抑制効果は減弱した。また、CD31 に対する免疫組織染色法により G-CSF 群において傷害血管の再内皮化が早期に生じることが明らかとなった。FACS により G-CSF 投与による末梢血中の血管内皮前駆細胞（EPC：CD34⁺/Flk1⁺）の有意な増加を認めた。骨髄由来 EPC の関与を評価するため、マーカー遺伝子（GFP および Tie2/LacZ）導入マウスの骨髄細胞を wild-type マウスに骨髄移植したキメラマウスを作製して検討したところ、骨髄由来の EPC の関与は非常に少ないことが示された。さらに、G-CSF の投与により血管新生抑制作用の報告されている IL-6 および IL-12 の血清濃度の低下が認められた。これらの結果より、G-CSF が血管傷害後の再内皮化を促進して新生内膜の形成を抑制することが明らかとなり、G-CSF を用いた血管修復療法の可能性が示されたが、その機序の解明のためにはさらなる検討が必要である。

はじめに

近年、幹細胞移植による心血管再生療法が研究・臨床応用されてきている。特に、血管分野における再生医療の発展は著しく、重症虚血に対する骨髄幹細胞を用いた血管再生療法は、現在数多くの施設で行われている。この治療法は、国内の多施設共同研究 TACT-1（Therapeutic Angiogenesis by Cell

Transplantation）によって、その有効性と安全性が報告され、2003 年には閉塞性動脈硬化症およびバージャー病に対する高度先進医療として保険認可された。骨髄幹細胞移植を用いた血管新生療法では、自己骨髄細胞を使用するため免疫学的および倫理的問題が少ないという利点があるが、全身麻酔下で 400-600mL の骨髄液を採取する必要があることから、全身状態の不良な患者や高齢者など

ではその適応に限界があり、また、再移植における安全性も確立されていない。このような問題点の克服と、患者さんにより優しい治療法の一つとして、サイトカインや薬剤を投与して骨髄幹細胞を末梢血中へと動員する治療法が研究されている。本研究では、骨髄から白血球を末梢血へと動員し、現在すでに臨床で白血球減少症などの治療に使用されている顆粒球コロニー刺激因子（G-CSF：Granulocyte Colony-stimulating Factor）に注目し、マウス血管傷害モデルでの再内皮化および新生内膜形成への G-CSF の影響を検討した。血管傷害は、動脈硬化や血栓症をはじめとした様々な心血管疾患の基本となる病態であることから、本研究で得られた知見は、今後の血管修復療法の確立に有用であると考えられる。

方法と結果

1. 実験プロトコール

C57BL/6（♂、8-12 週齢）マウスの右大腿動脈に、佐田らの方法に従ってワイヤー（0.38-mm, C-SF-15-15, Cook）を用いた血管傷害モデルを作製した。マウスは、以下の 3 群に分けて検討した。（1）saline 群：血管傷害後から生理食塩水を 10 日間連続して皮下投与、（2）G-CSF-posttreated 群：G-CSF

100mg/kg/day を血管傷害後から 10 日間連続して皮下投与、（3）G-CSF-pretreated 群：G-CSF 100mg/kg/day を血管傷害 4 日前から 10 日間連続して皮下投与した。血管の内皮化の程度は CD31 に対する免疫染色により検討した。末梢血中の CD34 陽性細胞および Flk-1 陽性細胞は、FACS により検出した。また、骨髄由来細胞の役割を検討するため、9Gy の放射線照射した wild-type マウスにマーカー遺伝子導入マウスである GFP マウス（大阪大学・岡部勝教授より供与）および Tie2/LacZ マウスの骨髄細胞を移植して検討した。骨髄移植後のキメラ率は、>95%であった。

2. 血管傷害後の新生内膜形成に対する G-CSF の影響

まず、傷害 21 日後の傷害血管における新生内膜形成の程度を検討したところ、vehicle 群と比較して G-CSF-pretreated 群では有意な新生内膜面積の減少が観察された（図 1 A-D）。一方、G-CSF-posttreated 群でも saline 群と比較して有意ではないが新生内膜面積は小さい傾向にあった。同様に内腔面積においても、vehicle 群と比較して G-CSF-pretreated 群では有意に大きく、G-CSF-posttreated 群でも大きい傾向にあった（図 1 E）。

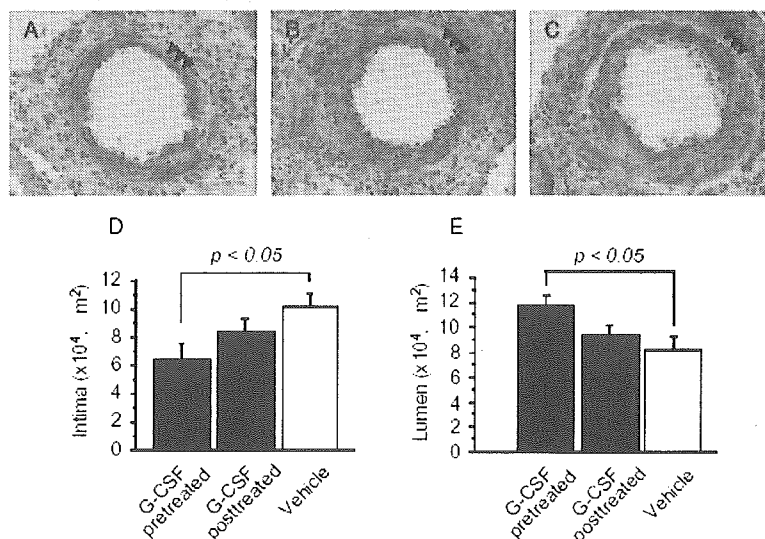


図 1 血管傷害後の内膜肥厚に対する G-CSF 投与の効果

3. 傷害血管の再内皮化に対する G-CSF の影響

血管内皮細胞は、血管壁と血液細胞との境界に存在し、血管の恒常性の維持に重要な役割を果たしており、血管内皮の傷害とその後の再内皮化は、血管の修復や内膜肥厚の形成

の決定要因ともなっている。そこで、血管傷害後の経時的な再内皮化について、CD31 の免疫染色法により検討した。vehicle 群と比較して、G-CSF 投与群では傷害血管における再内皮化の有意な促進が認められた (図 2)。

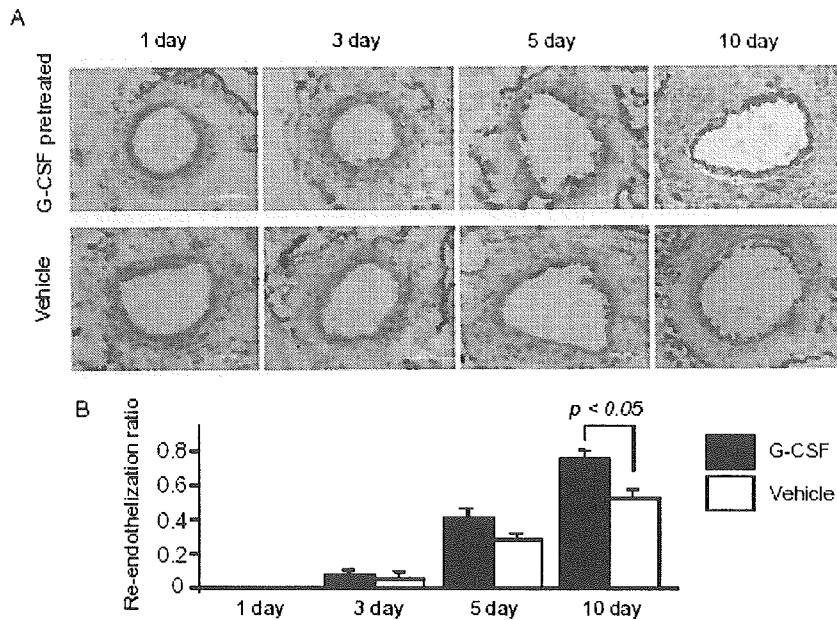


図 2 G-CSF 投与による再内皮化促進作用

4. 末梢血中 EPC に対する G-CSF の影響

G-CSF 投与による血管内皮前駆細胞 (Endothelial Progenitor Cell : EPC) の骨

髄からの動員について FACS を用いて検討した。EPC としては、CD34 陽性細胞数、Flk-1 陽性細胞数、そして CD34 陽性/Flk-1 陽性細胞数を検討した。G-CSF 投与により CD34 陽性、Flk-1 陽性、CD34 陽性/Flk-1 陽性細胞数はそれぞれ有意に増加していた (図 3)。

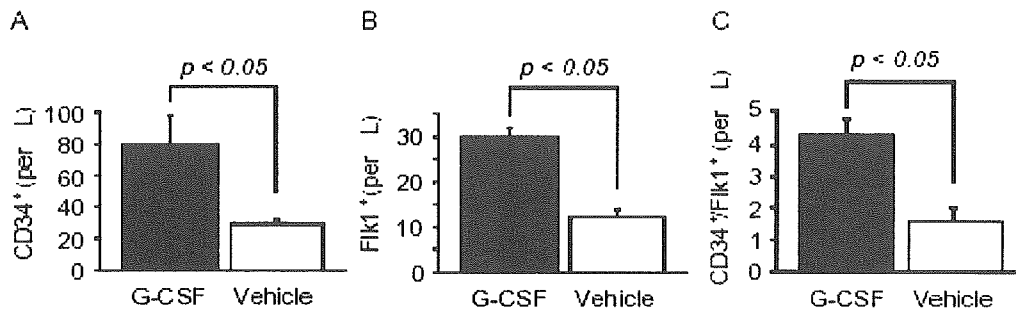


図 3

G-CSF 投与による末梢血中 EPC 数の変化

5. 骨髄移植モデルを用いた血管傷害部位での EPC の検討

血管傷害後の再内皮化および新生内膜形成における骨髄由来 EPC の関与を検討するため、全身に GFP を発現する GFP マウスの骨髄細胞を wild-type マウスへと移植して、骨髄由来細胞のみが GFP を発現するキメラマウスを作製して検討した。GFP の発現は、蛍光観察のみでは自家蛍光により偽陽性を示す可能性があることから、抗 GFP 抗体を用いた免疫染色法により行った。傷害血管の外膜および新生内膜部位で GFP 陽性の炎症細胞は多く認められたが、CD31 染色と重なる骨髄由来の EPC はほとんど認められなかった。さらに、血管内皮特異的な Tie2 プロモーター下に LacZ (β -galactosidase) を発現する Tie2/LacZ マウスの骨髄細胞を wild-type マウスへと移植して、骨髄由来細胞で血管内皮細胞に分化した細胞のみが LacZ を発現するキメラマウスを

作製して検討した。LacZ の発現は、X-gal 染色および β -galactosidase に対する抗体を用いた免疫染色法により行った。GFP 骨髄移植マウスでの検討と同様に、再内皮化部位においては LacZ を発現する細胞はほんの少ししか認められず、vehicle 群と G-CSF 投与群とで差を認めなかった (data not shown)。

6. 血清中サイトカインに対する G-CSF の影響

G-CSF 投与による効果での EPC 以外の機序を検討するため、G-CSF 投与による血清中サイトカイン (IL-6、IL-12p70、TNF- α 、MCP-1) 濃度を測定した。G-CSF 投与によって血清中 TNF- α と MCP-1 濃度は変化を認めなかったが、IL-6 および IL-12p70 濃度の有意な低下が認められた (図 4)

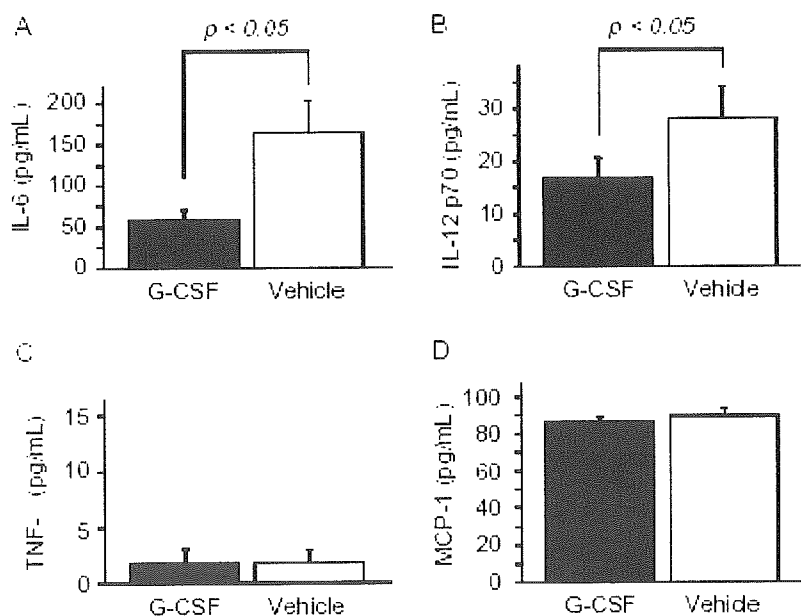


図 4 G-CSF 投与による血清中サイトカイン濃度の変化

考 察

本研究により、G-CSFによる血管傷害後の再内皮化の促進および新生内膜形成の抑制作用が明らかとなった。また、G-CSFにより骨髄由来 EPC は有意に増加するが、再内皮化部位への EPC の集簇は非常に少ないことから、その作用機序には EPC を介した以外の作用があることが示唆された。この点に関して、G-CSF が IL-6 や IL-12 といった血管新生抑制作用が報告されているサイトカインの血清濃度を抑制することも明らかとした。一方、G-CSF は血管内皮細胞の増殖を直接亢進するとの報告もあることから、G-CSF の直接・間接作用により再内皮化の促進と新生内膜形成の抑制が引き

起こされ可能性が考えられた。

近年、骨髄細胞に血管などに分化する幹細胞が多く含まれることが明らかとされ、これを利用した骨髄細胞移植による血管新生療法が臨床応用されてきている。この治療法の作用機序に関しても、単に骨髄由来 EPC からの血管新生のみならず、本研究と同様に骨髄細胞から産生される血管新生因子の重要性が指摘されており、その作用機序に関してはさらなる研究が必要である。また、G-CSF による傷害血管への血管修復作用が示されたことから、今後の臨床応用に向けて中・大動物での有効性および安全性についての検討が必要と考えられる。

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

書籍

著者氏名	論文タイトル	書籍全体の編集者名	書籍名	出版社名	出版地	出版年	ページ
鈴木智裕 高橋将文 吉岡 徹 池田宇一	虚血肢に対する 末梢幹細胞移植	矢崎義雄 山口 徹 高本眞一 中澤 誠	Annual Review 循環器	中外医 学社	東京	2006	359-365

雑誌

発表者氏名	論文タイトル名	発表誌名	巻 号	ページ	出版年
Koshikawa M, Shimodaira S, Yoshioka T, Kasai H, Watanabe N, Wada Y, Seto T, Fukui D, Amano J, Ikeda U.	Therapeutic angiogenesis by bone marrow implantation for critical hand ischemia in patients with peripheral arterial disease: a pilot study	Curr Med Res Opin	22	in press	2006
Yoshioka T, Takahashi M. Shiba Y, Suzuki C, Morimoto H, Izawa A, Ise H, Ikeda U.	G-CSF Accelerates Reendothelialization and Reduces Neointimal Formation After Vascular Injury in Mice.	Cardiovasc Res	70	61-69	2006
Jia L, Takahashi M. Yoshioka T, Morimoto H, Ise H, Ikeda U.	Therapeutic potential of endothelial progenitor cells for cardiovascular diseases.	Current Vascular Pharmacology	4	59-65	2006
Izawa A, Sano K, Takehara M, Inobe M, Suzuki J, Inamura H, Takahashi M, Ikeda U. Isobe M, Uede T.	Cre/loxP-mediated CTLA4IgG genetransfer induces clinically relevant immunosuppression via of-off generecombination in vivo.	Cardiovasc Res	69	355-364	2005
Yoshioka T, Ageyama N, Shibata H, Yasu T, Misawa Y, Takeuchi K, Matsui K, Yamamoto K, Terao K, Shimada K, Ikeda U. Ozawa K, Hanazono, Y.	Repair of infarcted myocardium mediated by transplanted bone marrow-derived CD34 ⁺ stem cells in a nonhuman primate model.	Stem Cells	23	355-364	2005
Suzuki F, Hashikura Y, Ise H, Ishida A, Nakayama J, Takahashi M, Miyagawa S, Ikeda U.	MCI-186 (Edaravone), a free radical scavenger, attenuates liver ischemia-reperfusion injury rats.	Transplant International	18	844-853	2005
Maeda Y, Yoshioka T,	Inflammatory cytokines and atherosclerosis	Vascular Disease	2	115-120	2005

Ikeda U.	possible application for the gene therapy.	Prevention			
Ise H, Nikaido T, Negishi N, Sugihara N, Suzuki F, Akaike T, Ikeda U.	Effective hepatocyte transplantation using rat hepatocytes with low asialoglycoprotein receptor expression.	Am J Pathol	165	501-510	2004
Muroi K, Kawano-Yamamoto C, Nagashima T, Mori M, Ozawa K, Matsui K, Murakami Y, Ikeda U.	Analysis of hematopoietic progenitors in bone marrow from patients with peripheral artery disease.	Leuk Res	28	999-1000	2004
Eizawa T, Ikeda U , Murakami Y, Matsui K, Yoshioka T, Suzuki C, Takahashi M, Muroi K, Kamisawa O, Fuse K, Shimada K.	Increase in circulating endothelial progenitor cells after aortic aneurysm repair.	Heart Vessels	19	107-110	2004
Eizawa T, Ikeda U , Murakami Y, Matsui K, Yoshioka T, Takahashi M, Muroi K, Shimada K.	Decrease in circulating endothelial progenitor cells in patients with stable coronary artery disease.	Heart	90	685-686	2004
Yoshioka T, Okada T, Maeda Y, Ikeda U , Shimpo M, Nomoto T, Takeuchi K, Nonaka-Sarukawa M, Ito T, Takahashi M, Matsushita T, Mizukami H, Hanazono Y, Kume A, Ookawara S, Kawano M, Ishibashi S, Shimada K, Ozawa K.	Adeno-associated virus vector-mediated interleukin-10 gene transfer inhibits atherosclerosis in apolipoprotein E-deficient mice.	Gene Ther	11	1772-1779,	2004
Irie H, Okigaki M, Zen K, Takamiya M, Takahashi T, Azuma A, Tatsumi T, Matsubara H.	Carbon Dioxide-Rich Water Bathing Enhances Collateral Blood Flow In Ischemic Hindlimb via Mobilization of Endothelial Progenitor Cells and Activation of NO-cGMP System.	Circulation	111	1523-1529	2005
Tatsumi T, Akashi K, Keira N, Matoba S, Mano A, Shiraishi J, Yamanaka S, Kobara M,	Cytokine-induced nitric oxide inhibits mitochondrial energy production and induces myocardial dysfunction in endotoxin-treated rat	J Mol Cell Cardiol	37	775-84	2004

Hibino N, Hosokawa S, Asayama J, Fushiki S, Fliss H, Nakagawa M, Matsubara H.	hearts.				
Mano A, Tatsumi T, Shiraishi J, Keira N, Nomura T, Takeda M, Nishikawa S, Yamanaka S, Matoba S, Kobara M, Tanaka H, Shirayama T, Takamatsu T, Nozawa Y, Matsubara H.	Aldosterone directly induces myocyte apoptosis through calcineurin-dependent pathways.	Circulation	110	317-23	2004
Amano K, Okigaki M, Adachi Y, Fujiyama S, Mori Y, Kosaki A, Iwasaka T, Matsubara H.	Mechanism for IL-1beta-mediated neovascularization unmasked by IL-1beta knock-out mice.	J Mol Cell Cardiol	36	469-480	2004
Matsubara H.	Risk to the coronary arteries of intracoronary stem cell infusion and G-CSF cytokine therapy.	Lancet	363	746-7	2004
Higashi Y, Kimura M, Hara K, Noma K, Jitsuiki D, Nakagawa K, Oshima T, Chayama K, Sueda T, Goto C, Matsubara H, Murohara T, Yoshizumi M.	Autologous bone-marrow mononuclear cell implantation improves endothelium-dependent vasodilation in patients with limb ischemia.	Circulation	109	1215-1218	2004
Bove CM, Yang Z, Gilson WD, Epstein FH, French BA, Berr SS, Bishop SP, Matsubara H, Carey RM, Kramer CM.	Nitric oxide mediates benefits of angiotensin II type 2 receptor overexpression during post-infarct remodeling.	Hypertension	43	680-685	2004
Hashimoto N, Maeshima Y, Satoh M, Odawara M, Sugiyama H, Kashihara N, Matsubara H, Yamasaki Y, Makino H.	Overexpression of angiotensin type 2 receptor ameliorates glomerular injury in a mouse remnant kidney model.	Am J Physiol Renal Physiol	286	516-525	2004
Shintani S, Kusano K, Ii M, Iwakura A, Heyd L, Curry C, Wecker A, Gavin M,	Synergistic effect of combined intramyocardial CD34 cells and VEGF-2 gene therapy post-myocardial	Nat Clin Pract Cardiovasc Med	3	S1-S6	2006

Ma H, Kearney M, Silver M, Thorne T, Murohara T , Losordo DW.	infarction.				
Cheng XW, Kuzuya M, Nakamura K, Di Q, Liu Z, Sasaki T, Kanda S, Jin H, Shi GP, Murohara T , Yokota M, Iguchi A.	Localization of cysteine protease, cathepsin S, to the surface of vascular smooth muscle cells by association with integrin α v β 3.	Am J Pathol	168	685-694	2006
Taniguchi E, Kin M, Torimura T, Nakamura T, Kumemura M, Hanada S, Hisamoto T, Yoshida T, Kawaguchi T, Baba S, Maeyama M, Koga H, Harada M, Kumashiro R, Ueno T, Ikeda H, Imaizumi T, Murohara T , Sata M.	Endothelial progenitor cell transplantation improves the outcome following liver injury in mice.	Gastroenterology	130	521-531	2006
Naruse K, Hamada Y, Nakashima E, Kato K, Mizubayashi R, Kamiya H, Yuzawa Y, Matsuo S, Murohara T , Matsubara T, Oiso Y, Nakamura J.	Therapeutic neovascularization using cord blood-derived endothelial progenitor cells for diabetic neuropathy.	Diabetes	54	1823-1828	2005
Izumi Y, Kim-Mitsuyama S, Yoshiyama M, Omura T, Shiota M, Matsuzawa A, Yukimura T, Murohara T , Takeya M, Ichijo H, Yoshikawa J, Iwao H.	Important role of apoptosis signal-regulating kinase 1 in ischemia-induced angiogenesis.	Arterioscler Thromb Vasc Biol	25	1877-1883	2005
Rookmaaker MB, Verhaar MC, Loomans CJM, Peters E, Murohara T , Staal FJT, van Zonneveld AJ, Koolwijk P, Rabelink TJ, van Hinsbergh VWM.	CD34+ cells home, proliferate and participate in capillary formation and in combination with CD34-cells enhance tube formation in a 3D matrix. Arterioscler.	Thromb Vasc Biol	25	1843-1850	2005

Lee M, Aoki M, Kondo T, Okumura K, Komori K, Murohara T.	Therapeutic angiogenesis with intramuscular injection of low dose recombinant granulocyte-colony stimulating factor.	Arterioscler Thromb Vasc Biol	25	2535-2541	2005
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	109	1215-1218	2004
Kondo T, Hayashi M, Kinoshita K, Kobayashi K, Iino S, Inden Y, Murohara T.	Smoking cessation rapidly increases endothelial progenitor cells in peripheral blood in chronic smokers.	Arterioscler Thromb Vasc Biol	24	1442-1447	2004
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	110	141-148	2004
Shimada T, Takeshita Y, Murohara T, Sasaki K, Egami K, Shintani S, Katsuda Y, Ikeda H, Nabeshima Y, Imaizumi T.	Angiogenesis and vasculogenesis are impaired in precocious aging Klothomouse.	Circulation	110	1148-1155	2004
Choi JH, Hur J, Yoon CH, Kim JH, Lee CS, Youn SW, Oh IY, Skurk C, Murohara T, Park YB, Walsh K, Kim HS.	Augmentation of therapeutic angiogenesis using genetically-modified human endothelial progenitor cells with altered glycogen synthase kinase-3b activity.	J Biol Chem	279	49430-49438	2004
Niiyama H, Kai H, Yamamoto T, Shimada T, Sasaki K, Murohara T, Egashira K, Imaizumi T.	Roles of endogenous monocyte chemoattractant protein-1 in ischemia-induced neovascularization.	J Am Coll Cardiol	44	661-666	2004
Yamamoto K, Kondo T, Suzuki S, Izawa H, Kobayashi M, Emi N, Komori K, Naoe T, Takamatsu J, Murohara T.	Molecular evaluation of endothelial progenitor cells in patients with ischemic limbs: therapeutic effect by stem cell transplantation.	Arterioscler Thromb Vasc Biol	24	192-196	2004
Aoki M,	Derivation of functional	Stem Cells	22	994-1002	2004

Yasutake M, Murohara T.	endothelial progenitor cells from human umbilical cord blood mononuclear cells isolated by a novel cell filtration device.				
Yoshio T, Onda K, Nara H, Minota S.	Association of IgG Anti-NR2 glutamate receptor antibodies in cerebrospinal fluid with neuropsychiatric systemic lupus erythematosus.	Arthritis Rheum	54	675-678	2006
Nagashima T, Okazaki H, Yudoh K, Matsuno H, Minota S.	Apoptosis of rheumatoid synovial cells by statins through the blocking of protein geranylgeranylation.	Arthritis Rheum	54	579-586	2006
Yoshio T, Hirata D, Onda K, Nara H, Minota S.	Antiribosomal protein antibodies in cerebrospinal fluid are associated with neuropsychiatric systemic lupus erythematosus.	Rheumatol	32	34-39	2005
Kamata Y, Kamimura T, Iwamoto M, Minota, S.	Comparable effects of sildenafil citrate and alprostadil on severe Raynaud's phenomenon in a patient with systemic sclerosis.	Clin Exp Dermatol	130	451	2005
Yamaura K, Ito K, Tsukioka K, Wada Y, Makiuchi A, Sakaguchi M, Akashima T, Fujimori M, Sawa Y, Morishita R, Matsumoto K, Nakamura T, Suzuki J, Amano J, Isobe M.	Suppression of acute and chronic rejection by hepatocyte growth factor in a murine model of cardiac transplantation.	Induction of tolerance and prevention of cardiac allograft vasculopathy	109	1650-1657	2004
福井大祐、天野純.	四肢末梢動脈閉塞性疾患に対する外科治療の有用性と限界	循環器科	56	36-41	2004
福井大祐、天野純、 下平滋隆、 池田宇一.	四肢虚血性疾患に対する自己骨髄細胞移植とその臨床効果	治療学	39	765-768	2005
Takahashi M, Takahashi S, Suzuki C, Jia L, Morimoto H, Ise H, Iwasaki T, Hattori H, Suzuki J, Miyamori I, Kobayashi E, Ikeda U.	Interleukin-1beta attenuates beta-very low-density lipoprotein uptake and its receptor expression in vascular smooth muscle cells.	J Mol Cell Cardiol	38	637-646	2005
Kamiyoshi Y, Takahashi M, Yokoseki O,	Mycophenolate Mofetil Prevents the Development of	J Mol Cell Cardiol	39	467-477	2005

Yazaki Y, Hirose S, Morimoto H, Watanabe N, Kinoshita O, Hongo M, Ikeda U.	Experimental Autoimmune Myocarditis				
Yamaguchi Y, Kubo T, Murakami T, Takahashi M , Hakamata Y, Kobayashi E, Yoshida S, Hosokawa K, Yoshikawa K, Itami S.	Bone marrow cells differentiate into wound myofibroblasts and accelerate the healing of wounds with exposed bones when combined with an occlusive dressing.	Brit J Dermatol	152	616-622	2005
Shimizu H, Takahashi M , Kaneko T, Murakami T, Hakamata Y, Kudou S, Kishi T, Fukuchi K, Iwanami S, Kuriyama K, Yasue T, Enosawa S, Matsumoto K, Takeyoshi I, Morishita Y, Kobayashi E.	E. KRP-203, a novel synthetic immunosuppressant, prolongs graft survival and attenuates chronic rejection in rat skin and heart allografts.	Circulation	111	222-229	2005
Tahara K, Murakami T, Fujishiro J, Takahashi M , Inoue S, Hashizume K, Matsuno K, Kobayashi E.	Regeneration of the rat neonatal intestine in transplantation.	Ann Surg	242	124-132	2005
Sato Y, Matsui K, Ajiki T, Igarashi Y, Takahashi M , Murakami T, Hakamata Y, Tabata Y, Kobayashi E.	Can a bone marrow cell contribute to organ regeneration? In vivo analysis using transgenic rats with reporter genes.	Transplant Proc	37	273-275	2005
Inoue H, Ohsawa I, Murakami T, Kimura A, Hakamata Y, Sato Y, Kaneko T, Takahashi M , Okada T, Ozawa K, Francis J, Leone P, Kobayashi E.	Development of new inbred transgenic strains of rats with LacZ or GFP.	Biochem Biophys Res Commun	329	288-295	2005
Shimizu H, Takahashi M , Takeda S, Inoue S, Fujishiro J, Hakamata Y, Kaneko T, Murakami T,	Mycophenolate mofetil prevents transplant arteriosclerosis by direct inhibition of vascular smooth muscle cell proliferation.	Transplantation	77	1661-1667	2004

Takeuchi K, Takeyoshi I, Morishita Y, Kobayashi E.					
高橋将文、福井大 祐、岩本雅弘、天 野純、蓑田清次、 室原豊明、松原弘 明、池田宇一.	自家骨髓単核球と血管 再生療法（難治性血管 炎）	Pharma Medica	23	33-36	2005