

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 藤本 和輝

国立病院機構熊本医療センター
心臓血管センター内科医長

研究要旨

【目的】内皮前駆細胞が発見され、末梢血行障害をきたす閉塞性動脈硬化症、バージャー病に対して、自己骨髄幹細胞移植を用いた、血管再生療法が臨床応用されるようになった。閉塞性動脈硬化症、バージャー病だけでなく、他に治療法が無い末梢血行障害を認める患者に対して自己骨髄幹細胞移植による血管再生療法を施行し、その有用性を検討する。

【対象】他に治療法が無い末梢血行障害を認める患者21例、40肢、男性17例、女性4例、平均年齢 62.6 ± 15.7 歳。動脈硬化性（閉塞性動脈硬化症）12例、20肢、男性11例、女性1例、平均年齢 71.9 ± 6.1 歳。非動脈硬化性（バージャー病 6例、膠原病 2例、外傷性 1例）、9例、20肢、男性 6例、女性 3例、平均年齢 51.9 ± 16.3 歳。

【方法】全身麻酔下に腸骨から骨髄液を採取し、幹細胞を濃縮分離し、患肢に数十箇所筋注する。

【結果】1：全例翌日から、自覚症状の改善を認めた。2：レイザードプラー血流計で、急性期の血流改善を認めた。3：閉塞性動脈硬化症の3症例で、一旦改善したが、その後、悪化し切断となった。4：その他の症例は、平均約19ヶ月経過観察でしているが、症状の悪化を認めず、維持できている。6：膠原病、外傷性による血行障害に対しても有効であった。

【結語】1：閉塞性動脈硬化症、バージャー病だけでなく、膠原病、外傷性による末梢血行障害に対しても有効であることが示唆された。2：自己骨髄幹細胞移植による血管新生療法は、他に治療法が無い末梢血行障害に対して、非常

に有効であった。

はじめに

内皮前駆細胞が発見され、末梢血行障害をきたす閉塞性動脈硬化症、バージャー病に対して、自己骨髄幹細胞移植を用いた、血管再生療法が臨床応用されるようになり、その有用性が報告されている。今回、閉塞性動脈硬化症、バージャー病だけでなく、他に治療法が無い末梢血行障害（膠原病、外傷性）による重症虚血肢を認める患者に対して血管新生療法を施行し、その有用性を検討した。

方法

全身麻酔下に腸骨から骨髄液を採取し、幹細胞を濃縮分離し、患肢に数十箇所筋注する。また、必要に応じて壊疽部分の切断を行う。

対象

他に治療法が無い末梢血行障害を認める患者21例、40肢、男性17例、女性4例、平均年齢 62.6 ± 15.7 歳。

動脈硬化性症例（閉塞性動脈硬化症）12例、20肢、男性11例、女性1例、平均年齢 71.9 ± 6.1 歳。（表1）

非動脈硬化性症例（バージャー病 6例、膠原病 2例、外傷性血行障害 1例）、9例、20肢、男性 6例、女性 3例、平均年齢 51.9 ± 16.3 歳。（表2）

表 1. 動脈硬化性症例

症例	性別	年齢	治療部位	合併症
1	男性	60	左下肢	OMI
2	男性	78	両下肢	OMI、P-PCI、P-CABG、HT、DM、HL
3	男性	78	両下肢	AP、P-PCI、P-CABG、HT
4	女性	67	両下肢	AP、P-PCI、HT、DM、HD
5	男性	76	両下肢	AP、P-CABG、HT、DM、HL
6	男性	67	両手掌	AP、P-PCI、HT、DM、HD
7	男性	78	左下肢	HT
8	男性	67	両下肢	AP、P-PCI、HT、DM、HD
9	男性	77	右下肢	HT、DM
10	男性	67	両下肢	OMI、P-PCI、HT、DM
11	男性	73	左下肢	DM、HD
12	男性	75	両下肢	OMI、P-PCI、HT、DM

OM：陳旧性心筋梗塞、AP：狭心症、HT：高血圧症、DM：糖尿病、HL：高脂血症

P-PCI：経皮的冠動脈形成術後、P-CABG：冠動脈バイパス術後、HD：血液透析

表 2. 非動脈性症例

症例	性別	年齢	原疾患	治療部位
1	男性	60	バージャー病	右上肢
2	男性	21	結節性多発性動脈炎	四肢
3	男性	46	バージャー病	左下肢
4	男性	46	外傷性血行障害	左上肢
5	男性	57	バージャー病	両上肢、左下肢
6	女性	41	バージャー病	四肢
7	女性	68	強皮症	左上肢、両下肢
8	男性	74	バージャー病	両下肢
9	女性	39	バージャー病	右下肢

表 3. 結果（動脈硬化性症例）

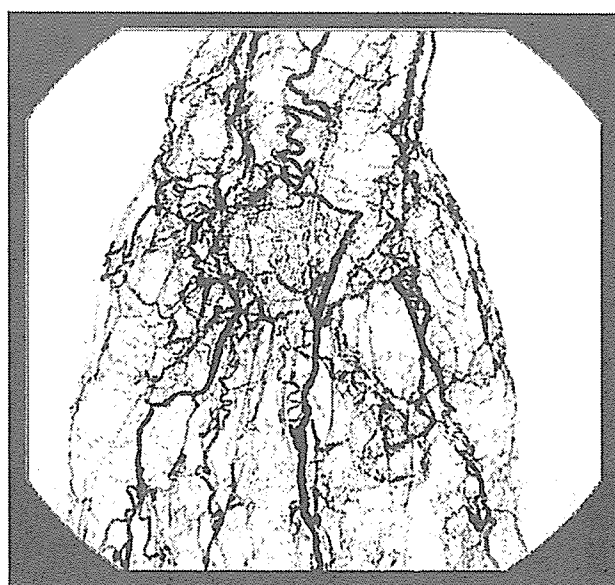
症例	性別	年齢	治療部位	治療効果
1	男性	60	左下肢	自覚症状消失、日常歩行可能
2	男性	78	両下肢	いったん改善したが、両下肢切断
3	男性	78	両下肢	自覚症状消失、日常歩行可能
4	女性	67	両下肢	自覚症状消失、日常歩行可能
5	男性	76	両下肢	自覚症状消失、日常歩行可能
6	男性	67	両手掌	自覚症状改善、虚血性潰瘍治癒
7	男性	78	左下肢	自覚症状消失、日常歩行可能
8	男性	67	両下肢	自覚症状消失、日常歩行可能
9	男性	77	右下肢	いったん改善したが、右下肢切断
10	男性	67	両下肢	自覚症状消失、日常歩行可能
11	男性	73	左下肢	いったん改善したが、左下肢切断
12	男性	75	両下肢	自覚症状消失、日常歩行可能

表4. 結果（非動脈硬化性症例）

症例	性別	年齢	原疾患	治療部位	治療効果
1	男性	60	バージャー病	右上肢	自覚症状消失
2	男性	21	結節性多発性動脈炎	四肢	傷治癒、自覚症状消失
3	男性	46	バージャー病	左下肢	潰瘍治癒、自覚症状消失
4	男性	46	外傷性血行障害	左上肢	自覚症状消失
5	男性	57	バージャー病	両上肢、左下肢	傷治癒、自覚症状消失
6	女性	41	バージャー病	四肢	自覚症状消失
7	女性	68	強皮症	左上肢、両下肢	傷治癒、自覚症状消失
8	男性	74	バージャー病	両下肢	自覚症状消失
9	女性	39	バージャー病	右下肢	自覚症状消失



治療前



治療後

図1 バージャー病（非動脈硬化性症例1）

結果

1. 動脈硬化性症例（表3）

全例、翌日から自覚症状の改善を認めた。その後、12例中9例で有効であったが、残念ながら3例でその後悪化し、急性期に切断となった。

2. 非動脈硬化性症例（表4）

全例、翌日から自覚症状の改善を認めた。壊疽を認めた3例は、壊疽部の切断を行ったが、

壊疽部の切断のみで完全に傷治癒した。

考察

動脈硬化性症例は、残念ながら12例中3例でいったん改善したが、下肢切断となった。3例中2例（症例9、11）は、浅大腿動脈起支部で完全閉塞で、バイパス術を施行しようとしたが、石灰化が非常に強く、バイパス術が施行できなかった症例であった。浅大腿動脈起支部で完全

閉塞で、側副血行路が良好であった症例に施行し成功した症例を経験していたので、下腿だけに血管再生療法を施行した。いったん改善したが、下肢切断となった。このような症例に対しては、浅大腿動脈領域の血行再建術（困難であるが経皮的血管形成術）を行ってから下腿に血管再生療法を追加するか、下肢全体に血管再生療法を行うなどの工夫が必要である。

しかし、残りの1症例は、浅大腿動脈領域は問題なく、膝下動脈だけの病変であった。潰瘍を認め、翌日から潰瘍が改善したが、その後、悪化し下肢切断となった。このような症例に関しては、どのようにしてよいかわからない。

一方、非動脈硬化性症例は、壊疽部の切断を施行したが、全例非常に良い結果であった。また、バージャー病だけでなく、膠原病、外傷性血行障害に対しても、非常に有効であった。膠原病に関しては、血管再生療法で原疾患が良くなるわけではないので、再発等の長期予後に関しては、まったく不明である。

従来の治療は、まったく無効で、もし血管再生療法を行わなければ、major amputationとなった症例を、minor amputationで回避でき、独歩退院でき、1年11ヶ月、11ヶ月悪化を認めないような治療をできた血管再生療法は、すばらしい治療である。

ただし、わずか2例であるので、長期予後を含め今後の研究が必要である。

「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」

サイトカインを用いた骨髄幹細胞動員による血管修復療法の検討

分担研究者 高橋将文¹

研究協力者 柴 祐司²

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¹、
信州大学大学院医学研究科 臓器発生制御医学講座²

【研究要旨】

マクロファージコロニー刺激因子 (M-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、M-CSFを皮下投与して、傷害血管の再内皮化や新生内膜形成、動員骨髄細胞について評価した。M-CSFは血管傷害後早期の新生内膜形成を有意に促進させた。M-CSFは骨髄からのEPCの動員には影響しなかったが、末梢血中のCXCR4と呼ばれるケモカイン受容体を発現する細胞を有意に増加させた。血管傷害部位ではCXCR4のリガンドである Stromal-derived cell factor-1 (SDF-1) が強く発現しており、このSDF-1とCXCR4の相互作用により傷害後の新生内膜形成が促進されることが明らかとなった。今後、サイトカインや薬剤を用いた骨髄幹細胞動員療法の臨床応用にはより詳細な機序の解明や条件検討が必要であると考えられる。

【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 (Theapeutic 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な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。我々は、以前の研究で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) が傷害血管の再内皮化を促進して新生内膜形成を抑制し、血管修復作用を示すことを明らかとしている。そこで、本研究では、主として単球系細胞に作用するマクロファージコロニー刺激因子 (M-CSF: Macrophage 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に対する影響を検討した。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) マウスの脾臓を摘出し、2週間後にこれらマウスの右大腿動脈に対して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2群に分けて検討した。(1) vehicle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) M-CSF群：G-CSF 500 μ g/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。末梢血中のCD34+細胞、Flk-1+細胞、CXCR4+細胞等は、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ROSA26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M-CSFの影響

まず、傷害7日、14日、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。傷害21日後の新生内膜の程度は、vehicle群とM-CSF群に違いを認めなかったが、傷害7日後ではM-

CSF群で著明に新生内膜形成が促進していた(図1)。これを定量化して内膜面積/中膜面積比(I/M比)を測定したところ、傷害7日後ではM-CSF群で有意に新生内膜形成が促進されていることが明らかとなった。このことから、以下の研究では、M-CSFによる血管傷害後早期(7日後)の新生内膜形成における機序について検討を行った。

3. 新生内膜における細胞構成と再内皮化に対するM-CSFの影響

新生内膜における血管内皮細胞、マクロファージ、血管平滑筋細胞をそれぞれCD31、F4/80、 α -SMAの免疫染色により評価した。Vehicle群での新生内膜病変は、内腔面が血管内皮細胞で覆われ、血管平滑筋細胞とマクロファージの混在する病変像を呈していた。この細胞構成は、M-CSF群でも特に違いを認めなかった。さらに、血管傷害4日と7日後の再内皮化についても定量化して評価したが、vehicle群とM-CSF群では有意な差を認めなかった(図2)。

4. 骨髄細胞の動員に対するM-CSFの影響

M-CSF投与によって形成される新生内膜の細胞が骨髄由来かどうかを検討するため、全身にLacZを発現するROSA26マウスの骨髄細胞を

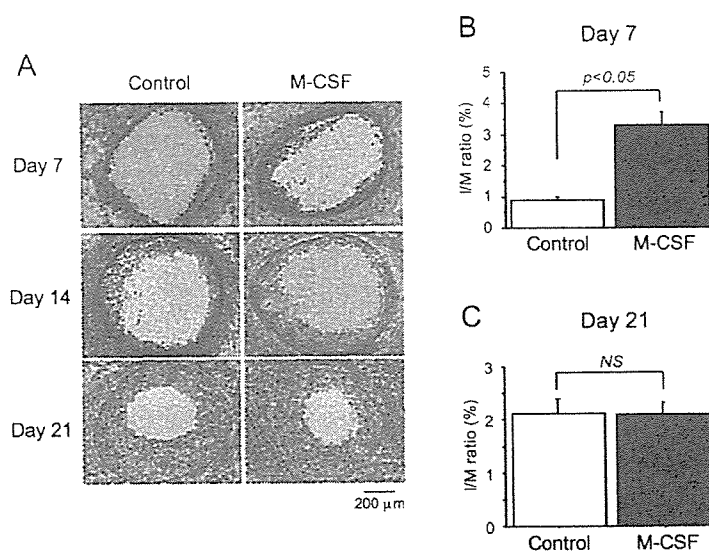


図1 血管傷害後の新生内膜形成に対するM-CSFの影響

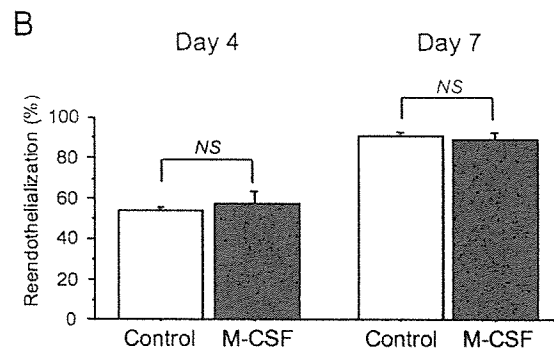
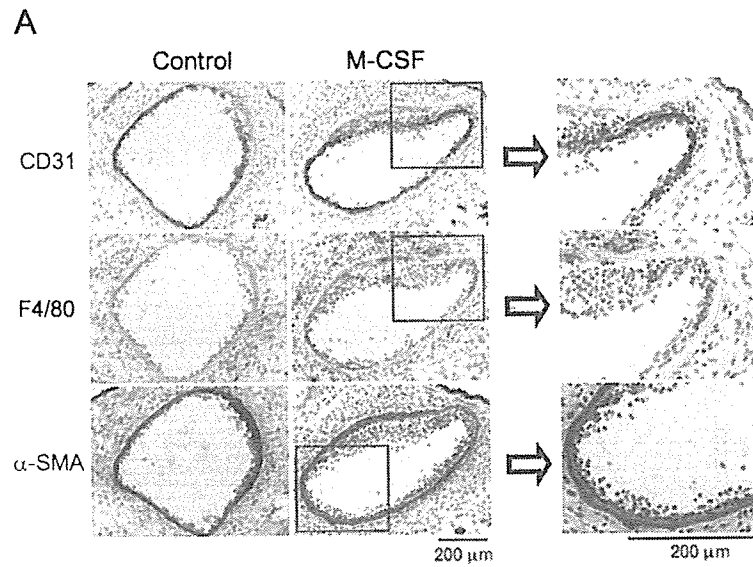


図 2 新生内膜における細胞構成と再内皮化に対する M-CSF の影響

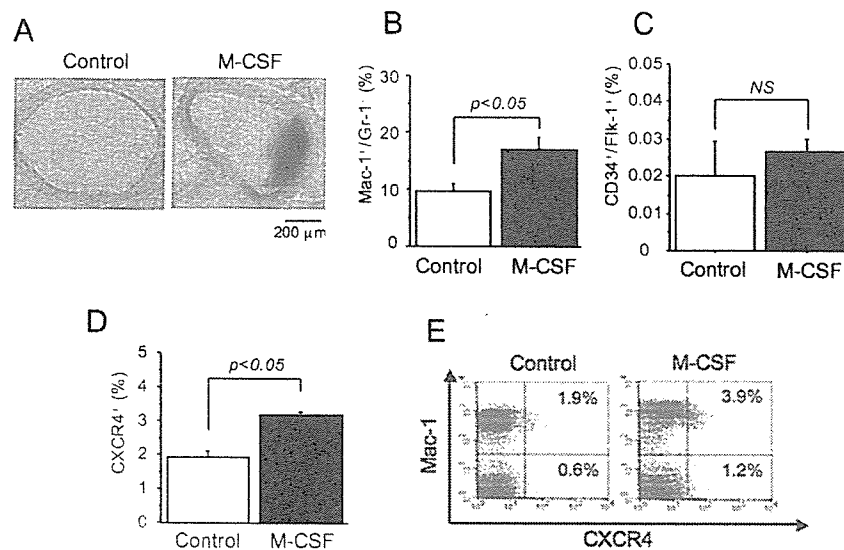


図 3 骨髄細胞の動員に対する M-CSF の影響

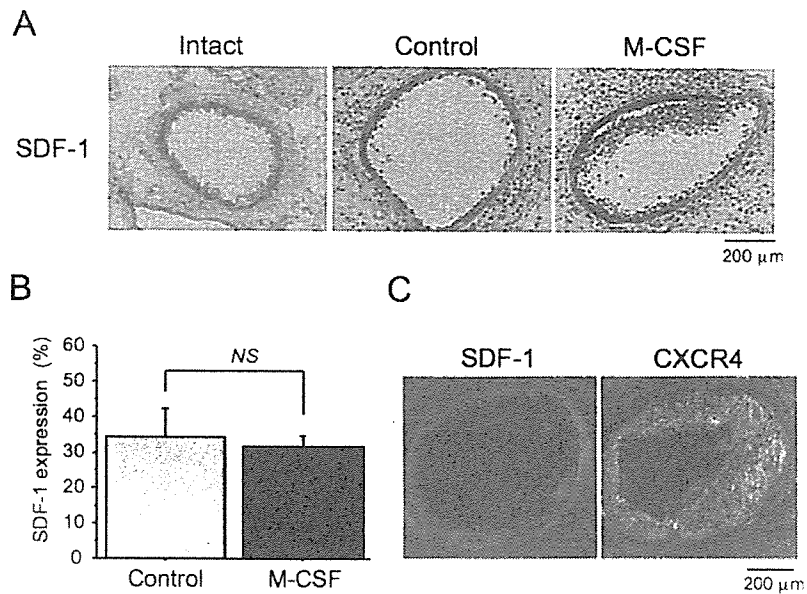


図4 傷害血管におけるSDF-1およびCXCR4の発現

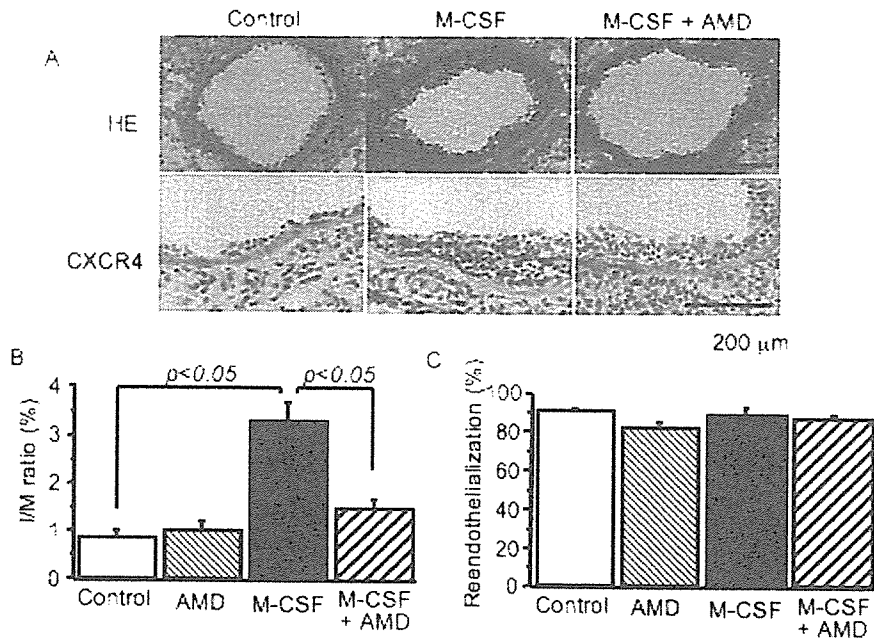


図10 新生内膜形成と再内皮化におけるCXCR4阻害剤の効果

wild-type マウスへと移植して、骨髄由来細胞のみがLacZを発現するキメラマウスを作製して検討したところ、M-CSFによって形成された新生内膜はほとんどLacZ陽性であり、新生内膜を形成する細胞の多くが骨髄由来であることが明らかとなった(図3)。さらに、M-CSFによる骨髄細胞の動員についてFACSを用いて検討した。予想されたように、M-CSFは単球系細胞(Mac-1⁺/Gr-1⁺)を骨髄から末梢血中へと動員したが、EPC(CD34⁺/Flk-1⁺)の動員には影響しなかった(図3)。興味深いことに、M-CSFは骨髄からの

CXCR4⁺細胞を有意に末梢血中へと動員することが明らかとなった。さらに、このCXCR4⁺細胞の多くはMac-1も発現していることが明らかとなった。

5. 傷害血管におけるSDF-1およびCXCR4の発現

CXCR4はケモカイン受容体であり、そのリガンドはstromal cell-derived factor-1(SDF-1)である。そこで、傷害血管におけるSDF-1の発現を免疫染色法で検討した。正常血管では、ほと

んどSDF-1の発現は認められなかったが、傷害により中膜において著明にSDF-1の発現が亢進することが明らかとなった(図4)。また、M-CSFはこのSDF-1の発現の程度には影響を与えなかった。さらに同一切片上でSDF-1とCXCR4の発現を蛍光免疫染色法で見たところ、SDF-1は新生内膜の一部と中膜に発現が認められ、CXCR4は新生内膜部位に発現が認められた。このことから、傷害によって発現が亢進したSDF-1が、M-CSFによって末梢血中に動員されたCXCR4⁺細胞と相互作用をして新生内膜を形成することが示唆された。

6. 新生内膜形成におけるCXCR4阻害剤の効果

M-CSFによる新生内膜形成におけるSDF-1-CXCR4システムの役割を検討するため、CXCR4阻害薬であるAMD3100(300 μg/kg/hr)を浸透圧ミニポンプで血管傷害直後のマウスに持続投与して検討を行った。AMD3100の投与はvehicle群では特に影響を与えなかったが、M-CSF群における新生内膜形成を有意に抑制した(図5)。また、AMD3100投与により新生内膜部位におけるCXCR4細胞も減少した。さらに、AMD3100は骨髄からのEPCの動員を刺激して末梢血中のEPCを増加させる作用が報告されていることから、CD31の免疫染色法により傷害血管の再内皮化を検討したが、AMD3100の投与は再内皮化には影響を与えなかった。

【考察】

本研究により、M-CSFは血管傷害後早期の新生内膜形成を促進することが明らかとなった。その機序として、M-CSFは骨髄由来EPCを増加させず、CXCR4⁺細胞を増加させることを見出した。最近、一部のEPCは単球系細胞に由来するとの報告がなされており、その表面マーカーも本研究で検討したCD34⁺/Flk-1⁺とは異なっている可能性がある。しかし、実際の再内皮化においてもM-CSFは有意な作用を示さなかったことから、M-CSFはEPCおよび傷害血管の再内皮化にはあまり機能していないと考えられた。また、CXCR4のリガンドであるSDF-1が傷害血管で著明に発現していることから、このSDF-1とCXCR4との相互作用によって新生内膜形成が誘導されることが示唆された。これら

よりSDF-1-CXCR4システムが心血管疾患の治療標的の一つとなる可能性が示された。

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。さらに、骨髄幹細胞を動員する薬剤やサイトカインが、その臨床応用に向けて注目されている。しかし、本研究により単球系細胞を動員させるM-CSFが傷害血管の再内皮化には影響を与えず、逆に新生内膜形成を促進することが明らかとされた。このことは、ある種の骨髄細胞は血管新生よりも動脈硬化様の内膜肥厚に寄与していることを示している。今後、サイトカインや薬剤を用いた骨髄幹細胞動員療法の臨床応用にはより詳細な機序の解明や条件検討が必要であると考えられる。

【発表論文】

1. Shiba Y, Takahashi M, Yoshioka T, Yajima N, Morimoto H, Izawa A, Ise H, Hatake K, Motoyoshi K, Ikeda U. M-CSF accelerates neointimal formation in the early phase after vascular injury in mice: The critical role of the SDF-1-CXCR4 system. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 27: 283-289, 2007

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

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
Shiba Y, Takahashi M , Yoshioka T, Yajima N, Morimoto H, Izawa A, Ise H, Hatake K, Motoyoshi K, Ikeda U	M-CSF accelerates neointimal formation in the early phase after vascular injury in mice: The critical role of the SDF-1-CXCR4 system.	Arterioscler Thromb Vasc Biol	27	283-89	2007
Kajiguchi M, Kondo T, Izawa H, Kobayashi K, Yamamoto K, Shintani S, Numaguchi Y, Naoe T, Takamatsu J, Komori K, Murohara T	Safety and efficacy of autologous cell transplantation for therapeutic angiogenesis in patients with critical limb ischemia.	Circ J	71	196-201	2007
Tara S, Miyamoto M , Asoh S, ishii N, Yasutake M, Takagi G, Takano T, Ohta S	Transduction of the anti-apoptotic PTD-FNK protein improves the efficiency of transplantation of bone marrow mononuclear cells.	J Mol Cell Cardiol	42	489-497	2007
Otsuka H, Akashi H, Murohara T , Okazaki T, Shintani S, Tayama K, Sasaki K, Imaizumi T, Aoyagi S	The prostacyclin analog beraprost sodium, augments the efficacy of therapeutic angiogenesis induced by autologous bone marrow cells.	Ann Vasc Surg	20	646-652	2006
Morimoto H, Takahashi M , Izawa A, Ise H, Hongo M, Kolattukudy PK, Ikeda U	Cardiac overexpression of MCP-1 in transgenic mice prevents cardiac dysfunction and remodeling after myocardial infarction.	Circ Res	99	891-899	2006
Misawa R, Ise H, Takahashi M , Morimoto H, Kobayashi E, Miyagawa S, Ikeda U	Development of liver regenerative therapy using glycoside-modified bone marrow cells.	Biochem Biophys Res Commun	342	434-440	2006
Yoshioka T, Takahashi M , Shiba Y, Suzuki C, Morimoto H, Izawa A, Ise H, Ikeda U	Granulocyte colony-stimulating factor (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
Takamiya M, Okigaki M, Jin D, Takai S, Nozawa Y, Adachi Y, Urao N, Tateishi K, Nomura T, Zen K, Ashihara E, Miyazaki M, Tatsumi T, Takahashi T, Matsubara H	Granulocyte colony-stimulating factor-mobilized circulating c-Kit+/Flk-1+ progenitor cells regenerate endothelium and inhibit neointimal hyperplasia after vascular injury.	Arterioscler Thromb Vasc Biol	26	751-757	2006

Numaguchi Y, Sone T, Okumura K, Morita Y, Kubota R, Yokouchi K, Imai H, Harada M, Kondo T, Murohara T	The impact of the capability of circulating progenitor cell to differentiate on myocardial salvage in patients with primary acute myocardial infarction.	Circulation	114	114-119	2006
Yokoyama S, Fukuda N, Li Y, Hagikura K, Takayama T, Kunimoto S, Honye J, Saito S, Wada M, Satomi A, Kato M, Mugishima H, Kusumi Y, Mitsumata M, Murohara T	A strategy of retrograde injection of bone marrow mononuclear cells into the myocardium for the treatment of ischemic heart disease.	J Mol Cell Cardiol	40	24-34	2006
Matsushita K, Yatsuya H, Tamakoshi K, Wada K, Otsuka R, Takefuji S, Sugiura K, Kondo T, Murohara T , Toyoshima H	Comparison of circulating adiponectin and proinflammatory markers regarding their association with metabolic syndrome in Japanese men.	Arterioscler Thromb Vasc Biol	26	871-876	2006
Kobayashi K, Kondo T, Inoue N, Aoki M, Mizuno M, Komori K, Yoshida J, Murohara T	Combination of in vivo angiopoietin-1 gene transfer and autologous bone marrow cell implantation for functional therapeutic angiogenesis.	Arterioscler Thromb Vasc Biol	26	1465-1472	2006
Kim W, Jeong MH, Cho SH, Yun JH, Chae HJ, Ahn YK, Lee MC, Cheng X, Kondo T, Murohara T , Kang JC	Effect of green tea consumption on endothelial function and circulating endothelial progenitor cells in chronic smokers.	Circ J	70	1052-1057	2006
Izawa H, Kondo T, Usui A, Yamamoto K, Shintani S, Inden Y, Isobe S, Unno K, Kajiguchi M, Noda A, Yokota M, Takamatsu J, Ueda Y, Komori K, Murohara T	Clinical protocol for angiogenesis by intramyocardial injection of autologous bone marrow mononuclear cells in patients with severe coronary artery disease. TACT-NAGOYA-HEART	Circ J	70	1180-1183	2006
Watanabe, T, Masuyama, J, Sohma, Y, Inazawa, H, Horie, K, Kojima, K, Uemura, Y, Aoki, Y, Kaga S, Minota S , Tanaka, T, Yamaguchi, Y, Kobayashi, T, Serizawa I	CD52 is a novel costimulatory molecule for Induction of CD4 regulatory T cells.	Clin Immunol	120	247-259	2006
Nara H, Okamoto H, Minota S , Yoshio T.	Mouse monoclonal anti-human thrombomodulin antibodies bind to and activate endothelial cells through NF- κ B activation In vitro.	Arthritis Rheum	54	1629-1637	2006
Nagashima, T, Okazaki H, Yudoh K, Matsuno H, Minota S	Apoptosis of rheumatoid synovial cells by statins through the blocking of protein geranylgeranylation: A potential therapeutic approach for rheumatoid arthritis.	Arthritis Rheum	54	579-586	2006

Iikuni N, Okamoto H, Yoshio T, Sato E, Kamitsuji S, Iwamoto T, Momohara S, Taniguchi A, Yamanaka H, Minota S , Kamatani N	Raised monocyte chemotactic protein 1 (MCP-1)/CCL2 in cerebrospinal fluid of patients with neuropsychiatric lupus.	Ann Rheum Dis	65	253-256	2006
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
Ozawa T, Kato K, Sanada H, Makiyama Y, Saigawa T, Souda S, Hashimoto S, Furukawa T, Toba K, Kodama M, Fujiwara H, Namura O, Hayashi J, Yoshimura N, Aizawa Y	Marked decrease of plasma VEGF after implantation of autologous bone marrow mononuclear cells in a patient with critical limb ischemia -A case report-.	Angiology	57	235-239	2006
Ozawa T, Toba K, Kato K, Minagawa S, Saigawa T, Hanawa H, Makiyama Y, Moriyama M, Honma K, Isoda M, Hasegawa G, Naito M, Takahashi M, Aizawa Y	Erythroid cells play essential roles in angiogenesis by bone marrow cell implantation.	J Mol Cell Cardiol	40	629-638	2006
Kobayashi H, Takeno M, Saito T, Takeda Y, Kirino Y, Noyori K, Hayashi T, Ueda A, Ishigatsubo Y	Regulatory role of heme oxygenase 1 in inflammation of rheumatoid arthritis.	Arthritis Rheum	54	1132-1142	2006
Yoshimi R, Yamaji S, Suzuki A, Mishima W, Okamura M, Obana T, Matsuda C, Miwa Y, Ohno S, Ishigatsubo Y	The gamma-parvin-integrin-linked kinase complex is critically involved in leukocyte-substrate interaction.	J Immunol	176	3611-3624	2006
Sato H, Takahashi M , Ise H, Yamada A, Hirose S, Tagawa Y, Morimoto H, Izawa A, Ikeda U	Collagen synthesis is required for ascorbic acid-enhanced differentiation of mouse embryonic stem cells into cardiomyocytes.	Biochem Biophys Res Commun	342	107-112	2006
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
Imada T, Tatsumi T, Mori Y, Nishiue T, Yoshida M, Masaki H, Okigaki M, Kojima H, Nozawa Y, Nishiwaki Y, Nitta N, Iwasaka T, Matsubara H	Targeted delivery of bone marrow mononuclear cells by ultrasound destruction of microbubbles induces both angiogenesis and arteriogenesis response.	Arterioscler Thromb Vasc Biol	25	2128-2134	2005
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	Circulation	111	1523-1529	2005

	of endothelial progenitor cells and activation of NO-cGMP system.				
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 3-D matrix.	Arterioscler Thromb Vasc Biol	25	1843-1850	2005
Kamata Y, Nara H, Sato H, Masuyama J, Minota S , Yoshio, T	Effect of steroid pulse therapy on mixed connective tissue disease with pulmonary arterial hypertension.	Ann Rheum Dis	64	1236-1237	2005
Okubo H, Iwamoto M, Yoshio T, Okazaki H, Kato T, Bandoh M, Minota S	Rapidly aggravated mycobacterium avium infection in a patient with rheumatoid arthritis treated with infliximab.	Mod Rheumatol	15	62-64	2005
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
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
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
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
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
Yoshioka T, Takahashi M , Suzuki C, Ise H, Ikeda U	Therapeutic potential of endothelial progenitor cells	Recent Res Devel Physiol	2	289-294	2004

	for ischemic cardiovascular diseases.				
Matsubara H	Risk to the coronary arteries of intracoronary stem cell infusion and G-CSF cytokine therapy.	Lancet	363	746-747	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
Kamata Y, Nara H, Kamimura T, Haneda K, Iwamoto M, Masuyama J, Okazaki H, Minota S	Rheumatoid arthritis complicated with acute interstitial pneumonia induced by leflunomide as an adverse reaction.	Intern Med	43	1201-1204	2004
Saigawa T, Kato K, Ozawa T, Toba K, Makiyama Y, Minagawa S, Hashimoto S, Furukawa T, Nakamura Y, Hanawa H, Kodama M, Yoshimura N, Fujiwara H, Namura O, Sogawa M, Hayashi J, Aizawa Y	Clinical application of bone marrow implantation in patients with arteriosclerosis obliterans, and the association between efficacy and the number of implanted bone marrow cells.	Circ J	68	1189-1193	2004