

厚生労働科学研究研究費補助金
長寿科学総合研究事業

心原性脳塞栓症患者に対する
細胞治療の臨床試験とその発展

平成19年度 総括・分担研究報告書

平成20(2008)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

I. まえがき	1
II. 研究組織	3
III. 総括研究報告	5
IV. 分担研究報告	
IV-1 急性期心原性脳塞栓症患者に対する自己骨髄単核球静脈内投与の 臨床研究	27
IV-2 脳梗塞患者末梢血中 CD34 陽性細胞数と脳神経機能に関する経時 的検討	40
IV-3 予防法の確立に向けた探索的検討	47
IV-4 心原性脳塞栓症患者に対する細胞治療の臨床試験とその発展	61
V. 掲載論文一覧表	69
VI. 掲載論文	77

まえがき

現在わが国においては、急速な高齢化社会を迎えており、それに伴う要介護者の急激な増加は極めて深刻な社会問題です。特に要介護者発生原因の40%以上が脳血管障害など中枢神経障害であり、これらの疾患に対する有効な治療法の開発は緊急の課題であると私たちは考えています。神経系幹細胞を用いた様々な研究においては、単なる神経幹細胞移植では治療効果が不十分であることが米国における臨床試験などにおいても明らかにされつつありますが、血管を介した組織修復作用を有する自己骨髄単核球細胞を用いた、心筋梗塞患者を対象とした臨床試験ではその治療効果が報告されると共に、他の虚血性疾患への適応の拡大が示唆されています。

本研究では、脳梗塞の中でも特に重篤な症状を呈することの多い心原性脳塞栓症患者に対する、脳梗塞後7-10日後における自己骨髄単核球移植に関する第1/2a相臨床試験を開始し、その有効性及び安全性の追跡を行うと共に、それらの知見を活用したさらに発展的な治療法の開発に向けた基礎的および臨床的検討を行っています。本研究は“自己骨髄細胞投与による、内因性修復機構の活性化を介した脳神経機能の回復促進”という全く新しい概念に基づいた治療法の開発の第一歩であり、極めて対象患者数が多い脳梗塞患者に対する普遍的な治療法の確立に向けた、新しい流れを作るものであると考えています。

国立循環器病センター研究所
田口 明彦

研究組織

主任研究者

国立循環器病センター研究所 循環動態機能部 脳循環研究室 室長
田口 明彦

分担研究者

国立循環器病センター 脳血管内科 部長
成富 博章

国立循環器病センター 脳血管内科 医長
長束 一行

兵庫医科大学 医学部 教授
松山 知弘

国立病院機構大阪南医療センター 血液内科学 部長
相馬 俊裕

名古屋大学大学院 医学研究科 循環器内科学 講師
丸山 彰一

国立循環器病センター研究所 放射線医学 室長
林 拓也

愛媛大学大学院 医学系研究科 准教授
秦 龍二

研究協力者

国立循環器病センター研究所 循環動態機能部
中込 奈美
笠原 由紀子

総括研究報告

厚生労働科学研究費補助金(長寿科学総合研究事業)

総括研究報告書

心原性脳塞栓症患者に対する細胞治療の臨床試験とその発展

主任研究者

国立循環器病センター研究所 循環動態機能部 脳循環研究室 室長
田口 明彦

分担研究者

国立循環器病センター 脳血管内科 部長
成富 博章

国立循環器病センター 脳血管内科 医長
長束 一行

兵庫医科大学医学部 脳血管内科 教授
松山 知弘

国立病院機構大阪南医療センター 血液内科学 部長
相馬 俊裕

名古屋大学大学院 医学研究科 循環器内科学 講師
丸山 彰一

国立循環器病センター研究所 放射線医学 室長
林 拓也

愛媛大学大学院 医学系研究科 准教授
秦 龍二

研究協力者

国立循環器病センター研究所 循環動態機能部
中込 奈美
笠原 由紀子

研究要旨

我々は脳梗塞後における脳微小循環の保護や新生が、神経機能回復に非常に重要であることを世界に先駆けて明らかにしてきたが、本研究では、高頻度で重篤な後遺症を残す心原性脳塞栓症患者に対し、強い微小循環保護(新生)作用を有する自己骨髄単核球の投与を行い、その治療効果および安全性に関する臨床試験を行うと共に、組織修復作用を有する細胞群を介した、全く新しい脳血管障害予防法の確立に向けた発展的な研究を行っている。

A. 研究目的

現在わが国において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極めて深刻な社会問題である。要介護者発生原因の40%以上が脳血管障害などの中枢神経障害であり、これらの疾患は社会全体で高齢者を支え、国民が安心して生涯を過ごすことができる社会へと転換するために克服しなければならない緊急の課題である。しかし脳梗塞に対する有効な治療は発症後超急性期(3時間以内)の血栓溶解療法のみであり、時間的制約などにより血栓溶解療法の適応となる症例は極めて少ない。特に全脳梗塞の中で約3割を占める心原性脳塞栓症は重篤な症例が多く、半数以上の症例で日常生活に介助が必要となる障害を伴って退院しており、これらの疾患に対する新たな普遍的治療法を開発することは極めて重要な社会的意義を有している。

近年、虚血性心疾患や末梢動脈閉塞症患者に対し、自己骨髄単核球細胞を用いた新たな治療法の臨床効果が報告されており、急性期心筋梗塞患者に対する自己骨髄単核球投与に関する臨床試験でも、血管系を介する自己修復機構の促進により、慢性期における心機能の向上や死亡率の低下などが示されている。我々は脳梗塞動物モデルにおいて、骨髄単核球投与による自己修復機構の促進を介した脳神経機能回復作用及びその安全性を示してきたが、本研究では心原性脳梗塞患者に対する臨床試験を行い、自己骨髄単核球移植の有効性及び安全

性を明確にするとともに、他の脳梗塞への適応拡大、さらには脳梗塞の予防法確立のための知見の獲得を行うことを目的としている。本研究は内因性修復機構の活性化を介して、脳神経組織および脳神経機能の回復を促進という、生理的な治療法の開発の開発を目的としており、極めて対象患者数が多い脳梗塞患者に対する普遍的な治療法の確立に向けた、新しい流れを作るものであると考えている。

我々は、脳梗塞後の内因性自己修復機構に関する臨床研究及び基礎研究を通じて、①脳梗塞後の全身的な修復反応として末梢血中への骨髄球系幹細胞の動員が行われていること、②ヒトにおいても障害された脳局所の反応として神経幹細胞が誘導されること、さらに③誘導された神経幹細胞の生着や機能には脳微小循環の保護、再生が必須であること、を世界に先駆けて明らかにしてきた。

本研究で行う治療法は、“神経幹細胞の生体外からの移植”のような非生理的な機構を介して脳神経機能の回復を図るのではなく、脳梗塞後の生理的な自己組織修復機構をさらに促進することを目的としているため、安全性が高くかつ、他の治療法との組み合わせや予防法への応用など、今後の発展性も非常に優れていると考えている。

B. 研究方法

1. 急性期心原性脳塞栓症患者に対する自己骨髄単核球静脈内投与の臨床応用に関する第 I / II a 相臨床試験

心原性脳塞栓症患者に対する細胞治療の臨床試験に関しては、げっ歯類における有効性試験および霊長類における安全性試験を行い、厚生労働省の指針に準拠している臨床試験プロトコール作成を行った。今年度、本臨床試験は国立循環器病センターにおける高度先駆的医療研究専門審査会および倫理委員会、厚生労働省厚生科学審議会における承認を受けた。

i. 試験デザイン

試験の相：第 I - II a 相、比較の形式：並行群間比較

ii. プロトコル治療

①脳梗塞発症 4-10 日の心原性脳塞栓症患者に対し局所麻酔下で、両側腸骨の後腸骨棘より骨髓細胞を 25ml (低容量群)あるいは 50ml (高容量群)採取

②比重遠心法により単核球成分を分離し 10ml に濃縮

③末梢静脈より 2.5×10^8 (低容量群)あるいは 5×10^8 (高容量群)の自己骨髓単核球細胞を投与

iii. 主な選択基準

①心原性脳塞栓症、②20 歳以上 70 歳以下、③超急性期に血栓溶解療法(-)、

④エントリー時の NIHSS が 10 点以上 20 点以下

iv. エンドポイント

①主要エンドポイント：投与 1 ヶ月後の NIHSS

②副次エンドポイント：投与 1, 3, 6 ヶ月後の Modified Rankin Scale、Barthel Index、JSS および安全性の検討(再梗塞、頭蓋内出血の有無、死亡)

v. 探索的検討

①脳梗塞急性期における MRI 画像 (ADC Map および Perfusion) と慢性期 MRI T2 画像の ROC 曲線による解析

②脳梗塞急性期における MRI 画像と慢性期 PET 画像の ROC 曲線による解析

③慢性期 MRI T2 画像と慢性期 PET 画像における CBF、CMRO2 値の検討

vi. 目標症例数

試験治療群 12 例 (低容量群 6 例、高容量群 6 例)

2. 脳梗塞の予防法の確立に向けた探索的検討

我々は脳梗塞患者における末梢血中骨髓系幹細胞の解析において、末梢血中

骨髄系幹細胞の減少が脳梗塞の発症や脳循環代謝の低下、認知機能の経時的な悪化と関連していること、さらにその減少が糖尿病性腎障害の進行や透析患者の死亡率の増加と関連していることなど、末梢血中骨髄系幹細胞の低下が全身の微小循環障害と関連していることを明らかにしてきた。

本研究では骨髄系幹細胞を介した脳梗塞予防あるいは虚血性脳障害の軽減する手法の確立を目指して、①骨髄系幹細胞の予防的投与、②薬剤によるその動員、あるいは③脂肪および骨髄間質系幹細胞の予防的な移植、などにより脳組織及び神経機能障害の軽減、および慢性期における機能回復促進効果に関して、探索的、総合的な検討を行い、脳微小循環の機能および可塑性を向上させる予防的治療が、脳血管障害を軽減することを明らかにする。この研究で得られた知見は、現在急速に進んでいる成体幹細胞の生体外増殖技術などと総合することにより、脳血管障害に対する根治的な予防法へと発展させる予定である。

(倫理面への配慮)

本年度作成した実施プロトコールはヒト幹細胞を用いる臨床研究に関する指針や臨床研究に関する倫理指針等、全ての厚生労働省の指針に準拠している。また臨床試験の実施に当たっては、国立循環器病センター高度先駆的医療・研究専門委員会、倫理委員会および厚生労働省厚生科学審議会の承認を経て行っている。

本研究への参加にあたり①研究への協力の任意性と撤回の自由、②臨床試験の必要性、③研究目的、④研究内容、⑤参加する期間、⑥臨床試験実施計画書の開示、⑦予想される合併症および健康被害、⑧健康被害が発生した場合の対処、⑨この試験に参加しない場合の他の治療法、⑩研究協力者にもたらされる利益及び不利益、⑪試験の費用負担、⑫知的所有権、⑬余った細胞の取り扱い、⑭試験参加の中止について、⑮参加に伴い守っていただきたい事項、などに

関する十分な説明に基づいた本人(あるいは代諾者)の意思で決定してもらう。被験者はいつでもこの臨床研究への参加を拒否でき、拒否によっても一切不利益を生じない。また、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る。遺伝情報については解析を行わない。本試験に関与するすべての者は「世界医師会ヘルシンキ宣言」、および「臨床研究に関する倫理指針」、「行政機関の保有する個人情報の保護に関する法律」、「医療・介護関係事業者における個人情報の適切な取り扱いのためのガイドライン」に従う。

動物実験に関しては実験に供する動物の数を最小限にとどめると共に、外科的手術や細胞採取など際して実験動物に苦痛を与えないなど、国立循環器病センター動物実験委員会の承認を受けて研究を行っている。

C. 研究結果

①急性期心原性脳塞栓症患者に対する自己骨髄単核球静脈内投与の臨床応用に関する第 I / II a 相臨床試験は厚生労働省の認可を受け、エントリー患者の募集などその準備を開始している。

②末梢血中 CD34 陽性細胞数と脳神経機能に関する検討では、CD34 陽性細胞数の減少が経時的な脳神経機能の低下に関連していることを明らかにした。

③ハイリスク患者群である慢性透析患者においても、末梢血中 CD34 陽性細胞はコントロール群と比較して有意に減少していること、さらに CD34 陽性細胞数低値群では高値群と比較して心血管事象の新規発症と全死亡率が有意に高いことを見出した。

④骨髄単核球を用いた細胞治療が脳虚血障害を軽減させる効果があるかどうかを、老齢（1 年齢）の脳卒中易発症性高血圧自然発症ラット（SHR-SP）を用いて検討した。脳虚血障害は中大脳動脈永久閉塞にて作成した（脳局所虚血モデ

ル)。その結果空間認知障害及び空間認知の獲得障害には有意差が見られなかった。更に脳梗塞のサイズにも有意差は見られなかった。しかしながら、脳虚血後 4 週目におけるラットの死亡率は骨髄単核球投与群で 11 例中 3 匹 (27.3%)、Vehicle 投与群で 7 例中 4 匹 (57.1%)、Sham 群で 7 例中 0 匹 (0%) であり、骨髄単核球投与群で死亡率の改善傾向 ($p < 0.066$) が見られた。

D. 考察

末梢血中 CD34 陽性細胞数と患者病態に関する検討では、造血系幹細胞の枯渇が微小循環障害を介して脳神経機能障害や虚血性血管イベントを引き起こしている可能性を示唆している。また、基礎研究において若齢骨髄の老齢ラットへの移植により、その死亡率の減少がみられたことは患者での所見と一致しており、造血系幹細胞の補充が脳血管性認知症や微小循環障害などの予防法として発展できることを示していると考えている。

E. 結論

本研究により脳梗塞後の微小循環保護や脳血管性認知症患者、腎疾患患者などにおける、末梢血中の造血系幹細胞の役割が明らかになりつつあり、それらの細胞群を用いた新しい治療法の開発、発展が期待されている。

F. 健康危険情報

特記すべきことなし

G. 研究発表

田口 明彦

1. 論文発表

“Relationship between Detectability of Ischemic Lesions by Diffusion-Weighted Imaging and Embolic Sources in Transient Ischemic Attacks.”

Uno H, Taguchi A, Oe H, Nagano K, Yamada N, Moriwaki H, Naritomi H.

Eur Neurol. 2008;59:38-43.

“ Increase in Circulating CD34-Positive Cells in Patients with Angiographic Evidence of Moyamoya-like Vessels.”

Yoshihara T, Taguchi A, Matsuyama T, Shimizu Y, Kikuchi-taura2 A, Soma T, Stern D.M, Yoshikawa H, Kasahara Y, Moriwaki H, Nagatsuka K, Naritomi H. *J Cereb Blood Flow Metab.* 2007 in press.

“ Circulating CD34-positive cell number is associated with brain natriuretic peptide level in type 2 diabetes patients.”

Okada S, Makino H, Nagumo A, Sugisawa T, Fujimoto M, Kishimoto I, Miyamoto Y, Kikuchi-Taura2 A, Soma T, Taguchi A, Yoshimasa Y. *Diabetes Care.* 2007;in press.

“Circulating CD34-positive cells provide a marker of vascular risk associated with cognitive impairment.”

Taguchi A, Matsuyama T, Nakagomi T, Shimizu Y, Fukunaga R, Tatsumi Y, Yoshikawa H, Kikuchi-Taura A, Soma T, Moriwaki H, Nagatsuka K, Stern D.M, Naritomi H. *J Cereb Blood Flow Metab.* 2007.

“Neuroprotective effect of bone marrow-derived mononuclear cells promoting functional recovery from spinal cord injury.”

Yoshihara T, Ohta M, Itokazu Y, Matsumoto N, Dezawa M, Suzuki Y, Taguchi A, Watanabe Y, Adachi Y, Ikehara S, Sugimoto H, Ide C. *J Neurotrauma.* 2007;24:1026-36.

“Granulocyte colony-stimulating factor has a negative effect on stroke outcome in a murine model.”

Taguchi A, Wen Z, Myojin K, Yoshihara T, Nakagomi T, Nakayama D, Tanaka H, Soma T, Stern D.M, Naritomi H, Matsuyama T. *Eur J Neurosci.* 2007;26:126-33.

“Visualization of intracerebral arteries by synchrotron radiation microangiography.”

Myojin K, Taguchi A, Umetani K, Fukushima K, Nishiura N, Matsuyama T, Kimura H, Stern D, Imai Y, Mori H. *AJNR Am J Neuroradiol.* 2007;28:953-7.

2. 学会発表

Brain' 07&BrainPET' 07

“Isolation and characterization of injury-induced Neural stem/
Progenitor cells from post-infarct Area in mice.”

Nakagomi T, Taguchi A, Saino O, Fujikawa M, Fujimori Y, Nishizaki T,
Matsuyama T.

Osaka, 2007 May

第16回日本意識障害学会

『脳血管障害に対する新しい細胞治療の確立に向けて』

田口 明彦

仙台, 2007. 08. 06

3. その他 (シンポジウム・招待講演)

第4回東京脳卒中診断治療研究会

『脳梗塞患者に対する自己骨髄単核球を用いた細胞治療』

田口 明彦

東京, 2008. 02. 15

日本生物工学会北日本支部 札幌シンポジウム

『骨髄細胞を用いた脳梗塞治療』

田口 明彦

札幌, 2007. 11. 21

成富 博章

1. 論文発表

“Relationship between diffusion-weighted imaging detectability of
ischemic lesions and embolic sources in transient ischemic attacks.”

Uno H, Oe H, Taguchi A, Nagano K, Naritomi H.

Europ Neurol. 2008;59:38-43.

“Increase in Circulating CD34-Positive Cells in Patients with
Angiographic Evidence of Moyamoya-like Vessels.”

Yoshihara T, Taguchi A, Matsuyama T, Shimizu Y, Kikuchi-taura2 A, Soma T,
Stern. D. M, Yoshikawa H, Kasahara Y, Moriwaki H, Nagatsuka K, Naritomi H.

J Cereb Blood Flow Metab. in press.

“Association between signal hyperintensity on T1-weighted MR imaging of carotid plaques and ipsilateral ischemic events.”

Yamada N, Higashi M, Otsubo R, Sakuma T, Oyama N, Tanaka R, Iihara K, Naritomi H, Minematsu K, Naito H.

AJNR. 2007;28:287-292.

“Paradoxical Cerebral Embolism Causing Internal Carotid Artery Occlusion.”

Okazaki S, Oomura M, Konaka K, Simode A, Naritomi H.

Epub. 2007;46:678-81.

“Isolated Hemifacial Sensory Impairment with Onion Skin Distribution Caused by Small Pontine Hemorrhage.”

Toratani N, Moriwaki H, Hyon B, Naritomi H.

Eur Neurol. 2008;59:192-194.

“Microembolic signals within 24 hours of stroke onset and diffusion-weighted MRI abnormalities.”

Nakajima M, Kimura K, Shimode A, Miyashita F, Uchino M, Naritomi H, Minematsu K.

Cerebrovasc Dis. 2007;23:282-288.

“Granulocyte colony-stimulating factor has a negative effect on stroke outcome in a murine model.”

Taguchi A, Wen Z, Myojin K, Yoshihara T, Nakagomi T, Nakayama D, Tanaka H, Soma T, Stern DM, Naritomi H, Matsuyama D.

Europ J Neurosci. 2007;26:126-133.

“Right atrium pressure critically determines the size of paradoxical cerebral infarction.”

Okazaki S, Oomura M, Konaka A, Shimode A, Naritomi H.

Internal Medicine. 2007;in press.

“Design and baseline characteristics of an observational study in Japanese patients with hypertension: Japan Hypertension Evaluation with Angiotensin II Antagonist Losartan Therapy (J-HEALTH).”

Naritomi H, Fujita T, Ito S, Ogihara T, Shimada K, Shimamoto K, Tanaka H, Yoshiike N.

Hypert Res. 2007;30:807-814.

“Extremely Early Computed Tomography Signs in Hyperacute Ischemic Stroke as a Predictor of parenchymal Hematoma. ”

Okazaki S, Moriwaki H, Minematsu K, Naritomi H.

Cerebrovasc Dis. 2007;25:241-246.

長束 一行

1. 論文発表

“ Increase in Circulating CD34-Positive Cells in Patients with Angiographic Evidence of Moyamoya-like Vessels. ”

Yoshihara T, Taguchi A, Matsuyama T, Shimizu Y, Kikuchi-taura2 A, Soma T, Stern.D.M, Yoshikawa H, Kasahara Y, Moriwaki H, Nagatsuka K, Naritomi H.
J Cereb Blood Flow Metab. in press.

“Circulating cd34-positive cells provide a marker of vascular risk as sociated with cognitive impairment. ”

Taguchi A, Matsuyama T, Nakagomi T, Shimizu Y, Fukunaga R, Tatsumi Y, Yoshikawa H, Kikuchi-Taura A, Soma T, Moriwaki H, Nagatsuka K, Stern D M, Naritomi H.

J Cereb Blood Flow Metab. 2007

“Genotypes of vitamin k epoxide reductase, gamma-glutamyl carboxylas e, and cytochrome p450 2c9 as determinants of daily warfarin dose in j apanese patients. ”

Kimura R, Miyashita K, Kokubo Y, Akaiwa Y, Otsubo R, Nagatsuka K, Otsu ki T, Okayama A, Minematsu K, Naritomi H, Honda S, Tomoike H, Miyata T.

Thromb Res. 2007;120:181-186

『どう応用するか 1 頸動脈.』

長束 一行

血管無侵襲診断テキスト 南江堂

血管診療技師認定機構血管無侵襲診断法研究会：154-159, 2007

『飛びそうな頸動脈プラーク』
長束 一行
心エコー, 8: 536-541, 2007.

『頸動脈エコー』
玄 富翰, 長束 一行
Medical Technology, 5 : 236-242, 2007.

『動脈硬化の画像診断－血管エコー』
長束 一行
medicina, 44: 1485-1487, 2007.

『頸動脈病変の評価－プラークの分類・プラークスコア』
長束 一行
Modern Physician 27: 1350-1352, 2007.

『超音波』
永野 恵子, 長束 一行
脳神経血管内治療のすべて－最新症例から学ぶ－
菊池晴彦監修, 83-87, 2007.

松山 知弘

1. 論文発表

“ Increase in Circulating CD34-Positive Cells in Patients with Angiographic Evidence of Moyamoya-like Vessels.”

Yoshihara T, Taguchi A, Matsuyama T, Shimizu Y, Kikuchi-aura2 A, Soma T, Stern. D.M, Yoshikawa H, Kasahara Y, Moriwaki H, Nagatsuka K, Naritomi H.
J Cereb Blood Flow Metab. in press.

“Environmental change during postnatal development alters behavior, cognitions and neurogenesis of mice.”

Iso H, Shimoda S, and Matsuyama T.
Behavior. Brain Res. 2007;179:90-98.

“Visualization of intracerebral arteries by synchrotron radiation microangiography.”

Myojin K, Taguchi A, Umetani K, Fukushima K, Nishiura N, Matsuyama T, Kimura

H, Stern D.M, Imai Y, and Mori H.
Am. J. Neurorad. 2007;28:953-957.

“ORP150/HSP12A protects dopaminergic neurons against MPTP/MPP+-induced neurotoxicity.”

Kitao Y, Matsuyama T, Takano K, Tabata Y, Yoshimoto T, Momoi T, Yamatodani A, Ogawa S, and Hori O.
Antioxid. Redox Sign. 2007;9:589-595.

“Hypoxia-mediated induction of heme oxygenase type I and carbon monoxide release from astrocytes protects nearby cerebral neurons from hypoxia-mediated apoptosis.”

Imuta N, Hori O, Kitao Y, Matsuyama T, and Ogawa S.
Antioxid. Redox Sign. 2007;9:543-552.

“Granulocyte Colony-Stimulating Factor Has a Negative Effect on Stroke Outcome in a Murine Model.”

Taguchi A, Wen Z, Myojin K, Yoshihara T, Nakagomi T, Nakayama D, Tanaka H, Soma T, Stern D.M, Naritomi H, and Matsuyama T.
Eur. J. Neurosci. 2007;26:126-133.

“Circulating CD34-Positive Cells Provides a Marker of Vascular Risk Associated with Cognitive Impairment.”

Taguchi A, Matsuyama T, Nakagomi T, Shimizu Y, Fukunaga R, Tatsumi Y, Yoshikawa H, Kikuchi-Taura A, Soma T, Moriwaki H, Nagatsuka K, Stern DM, Naritomi H.
J Cereb Blood Flow Metab. 2007.

相馬 俊裕

1. 論文発表

“Increase in Circulating CD34-Positive Cells in Patients with Angiographic Evidence of Moyamoya-like Vessels.”

Yoshihara T, Taguchi A, Matsuyama T, Shimizu Y, Kikuchi-²taura A, Soma T, Stern.D.M, Yoshikawa H, Kasahara Y, Moriwaki H, Nagatsuka K, Naritomi H.
J Cereb Blood Flow Metab. in press.

“Circulating CD34-positive cell number is associated with brain

natriuretic peptide level in type 2 diabetes patients.”

Okada S, Makino H, Nagumo A, Sugisawa T, Fujimoto M, Kishimoto I, Miyamoto Y, Kikuchi-Taura A, Soma T, Taguchi A, Yoshimasa Y.
Diabetes Care. 2007;in press.

“Circulating CD34-positive cells provide a marker of vascular risk associated with cognitive impairment.”

Taguchi A, Matsuyama T, Nakagomi T, Shimizu Y, Fukunaga R, Tatsumi Y, Yoshikawa H, Kikuchi-Taura A, Soma T, Moriwaki H, Nagatsuka K, Stern DM, Naritomi H.”
J Cereb Blood Flow Metab. 2007.

“Granulocyte colony-stimulating factor has a negative effect on stroke outcome in a murine model.”

Taguchi A, Wen Z, Myojin K, Yoshihara T, Nakagomi T, Nakayama D, Tanaka H, Soma T, Stern DM, Naritomi H, Matsuyama T.
Eur J Neurosci. 2007;26:126-33.

“Successful remission induction by low-dose all-trans retinoic acid alone in a patient with acute promyelocytic leukemia and renal impairment.”

Matsumoto K, Tamaki H, Yamagami T, Sasaki N, Hara S, Soma T.
Leuk Res. 2007;21:in press.

“False-positive FDG-PET findings due to bone metastasis from prostate cancer in staging of non-Hodgkin’s lymphoma.”

Inoue Y, Tamaki H, Yamagami T, Iwasaki H, Nakatsuka S, Soma T.
Eur J Haematol. 2007;79:88-90.

“Development of adult T-cell leukemia in donor-derived human T-cell leukemia virus type I-infected T cells after allogeneic bone marrow transplantation.”

Tamaki H, Taniguchi Y, Kikuchi A, Yamagami T, Soma T, Matsuoka M.
Leukemia. 2007;21:1594-6.

丸山 彰一

1. 論文発表

“Intrarenal administration of recombinant human soluble thrombomodulin ameliorates ischaemic acute renal failure.”

Ozaki T, Anas C, Maruyama S, Yamamoto T, Yasuda K, Morita Y, Ito Y, Gotoh M, Yuzawa Y, Matsuo S.

Nephrol Dial Transplant. 2008 ; 23 : 110-9.

“Alternative strategy for overcoming ABO incompatibility.”

Kobayashi T, Liu D, Ogawa H, Miwa Y, Nagasaka T, Maruyama S, Li YT, Onishi A, Kuzuya T, Kadomatsu K, Uchida K, Nakao A.

Transplantation. 2007;83:1284-6.

“Effects of olprinone, a phosphodiesterase III inhibitor, on ischemic acute renal failure.”

Anas C, Ozaki T, Maruyama S, Yamamoto T, Zu Gotoh M, Ono Y, Matsuo S.

Int J Urol. 2007;14:219-25.

“High Mobility Group Box Chromosomal Protein 1 in Patients with Renal Diseases. ”

Sato F, Maruyama S, Hayashi H, Sakamoto I, Yamaba S, Uchimura T, Morita Y, Ito Y, Yuzawa Y, Mruyama I, Matsuo S.

Nephron Clin Pract. 2007 in press.

“Efficacy of oral nicorandil in patients with end-stage renal disease: a retrospective chart review after coronary angioplasty in Japanese patients receiving hemodialysis.”

Ishii H, Toriyama T, Aoyama T, Takahashi H, Yamada S, Kasuga H, Ichimiya S, Kanashiro M, Mitsunashi H, Maruyama S, Matsuo S, Naruse K, Matsubara T, Murohara T.

Clin Ther. 2007;29:110-22.

“Relation between human decay-accelerating factor (hDAF) expression in pig cells and inhibition of human serum anti-pig cytotoxicity: value of highly expressed hDAF for xenotransplantation.”

Liu D, Kobayashi T, Onishi A, Furusawa T, Iwamoto M, Suzuki S, Miwa Y, Nagasaka T, Maruyama S, Kadomatsu K, Uchida K, Nakao A.

Xenotransplantation. 2007;14:67-73.