

F. 健康危険情報

特になし

G. 研究発表

1. 論文発表

1. Anas C, Ozaki T, Maruyama S, Yamamoto T, Gotoh M, Ono Y, Matsuo S. Effects of olprinone, a phosphodiesterase III inhibitor, on ischemic acute renal failure. *International journal of Urology*, 14(3) 219-225, 2007
2. Ozaki T, Anas C, Maruyama S, Yamamoto T, Yasuda K, Morita Y, Ito Y, Gotoh M, Yuzawa Y, Matsuo S. Intrarenal administration of recombinant human soluble thrombomodulin ameliorates ischaemic acute renal failure. *Nephrol Dial Transplant*. 2008 Jan;23(1):110-9.
3. Sato F, Maruyama S, Hayashi H, Sakamoto I, Yamada S, Uchimura T, Morita Y, Ito Y, Yuzawa Y, Maruyama I, Matsuo S. High mobility group box chromosomal protein 1 in patients with renal diseases. *Nephron Clinical Practice*, in press
4. Aoyama T, Ishii H, Toriyama T, Takahashi H, Kasuga H, Murakami R, Amano T, Uetani T, Yasuda Y, Yuzawa Y, Maruyama S, Matsuo S, Matsubara T, Murohara T. Sirolimus-eluting stents vs bare metal stents for coronary intervention in Japanese patients with renal failure on hemodialysis. *Circ J*. 2008 Jan;72(1):56-60.
5. Ishii H, Toriyama T, Aoyama T, Takahashi H, Yamada S, Kasuga H, Ichimiya S, Kanashiro M, Mitsuhashi H, Maruyama S, Matsuo S, Naruse K, Matsubara T, Murohara T. Efficacy of oral nicorandil in patients with end-stage renal disease: a retrospective chart review after coronary angioplasty in Japanese patients receiving hemodialysis. *Clin Ther*. 2007 Jan;29(1):110-22.
6. Liu D, Kobayashi T, Onishi A, Furusawa T, Iwamoto M, Suzuki S, Miwa Y, Nagasaka T, Maruyama S, Kadomatsu K, Uchida K, Nakao A. 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. *Xenotransplantation*. 2007 Jan;14(1):67-73.
7. Kobayashi T, Liu D, Ogawa H, Miwa Y, Nagasaka T, Maruyama S, Li YT, Onishi A, Kuzuya

T, Kadomatsu K, Uchida K, Nakao A. Alternative strategy for overcoming ABO incompatibility. Transplantation. 2007 May 15;83(9):1284-6.

2. 学会発表

1. Kasuga H, Ishii H, Nishio M, Fujita Y, Maruyama S, Yuzawa Y, Murohara T, Matsuo S: Impact of Renal Dysfunction on Uptake of F-18 Fluorodeoxyglucose on Positron Emission Tomography in Arterial Plaques. ASN 40th Annual Renal Week Meeting, San Francisco, 2007

2. Yamada T, Ueda T, Ito M, Fujita Y, Kasuga H, Maruyama S, Yuzawa Y, Matsuo S: Silent Brain Infarction Predicts Cardiovascular Events and Mortality in Long-Term Hemodialysis Patients. ASN 40th Annual Renal Week Meeting, San Francisco, 2007

3. Iwashima S, Maruyama S, Ozaki T, Yasuda Y, Kasuga H, Toriyama T, Kawahara H, Yuzawa Y, Matsuo S: Cardiac Troponin T Predicts Long-Term Cardiovascular Morbidity and Mortality in Chronic Kidney Disease Patients on Maintenance Hemodialysis. ASN 40th Annual Renal Week Meeting, San Francisco, 2007

4. A reduced number of circulating CD34-positive cells is a strong predictor of cardiovascular events in chronic hemodialysis patients. 丸山 彰一、田口 明彦、岩島 重二郎、尾崎 武徳、春日 弘毅、松尾 清一, 第50回日本腎臓学会学術総会, 浜松、2007

H. 知的財産権の出願・登録取得状況 (予定を含む)

1. 特許

なし

分担研究報告書

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

分担研究者

愛媛大学大学院医学系研究科 生体機能解析学講座 機能解析学分野

秦 龍二

研究要旨

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。

A. 研究目的

虚血性脳血管障害に対する細胞治療の試みに関しては、動物実験レベルでは既に多くの報告 がなされている。例えば神経幹細胞の脳室内移植が脳虚血の治療に有効（Ann Neurol, 53, 259-63, 2003）であり、骨髄幹細胞の脳実質内移植が虚血性神経障害を軽減する事（Exp Neurol, 174, 11-20, 2002）が報告されている。これらの知見は虚血性神経障害の治療に細胞療法が有効である事を示している。しかしながら臨床試験レベルでは、米国で行われた脳 梗塞患者に対する胎生期脳由来神経幹細胞移植やヒト腫瘍細胞由来神経細胞移植治療に関 する臨床試験では十分な治療効果が認められておらず、脳梗塞後の神経機能の改善には単なる神経幹細胞移植ではほとんど効果がないことが明らかにされつつある。

一方、自己骨髄単核球細胞を用いた細胞療法に関しては、欧米を中心に心筋梗塞患者に対する 亜急性期の細胞投与に関する臨床研究が行われており、虚血障害に対する内因性自己修復機 構の促進を介した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 ている（Am J Cardiol. 98:597-602, 2006）。骨髄単核球には造血幹細胞、間葉系幹細胞、 血管内皮幹細胞等の種々の幹細胞を含むと考えられ、これらの骨髄系幹細胞の移植により、 虚血領域での血管新生の促進、細胞再生や栄養因子の分泌による虚血障害の改善効果がある ことが示唆されている。そこで本研究では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、老齢ラット脳局所虚血モデルを用いて検討した。

B. 研究方法

対象として老齢（1年齢）の脳卒中易発症性高血圧自然発症ラット（SHR-SP）を用いた。本実験に必要な動物実験計画書はそれぞれ愛媛大学大学院医学研究科動物実験管理委員会に提出し承諾を得ている。また動物実験は愛媛大学大学院医学研究科実験動物取り扱い指針を遵守し、動物の愛護と苦痛の軽減に努めた。

1). 骨髄由来単核球の分離：

4-6週齢の幼若な SHR-SP の骨髄単核球を採取した。

骨髄由来単核球の分離には以下のプロトコールに従い実施した。

1. シリンジに針を付け、PBS+2%FCS を 2ml 吸う。50ml tube に 5ml 入れる。
2. ラットを sacrifice する。
腹部の皮膚に横に切開を入れ、上下をつまんで皮膚を剥ぐ。
3. 大腿骨、腓骨を関節部から外す。
筋肉を剥がして、骨だけにする。
腓骨を外す時に足関節の前の方で切り不潔にならないようにする。
大腿骨を股関節をから亜脱臼させて外し切り離す。
腓骨、大腿骨の近位端、遠位端をハサミで切断する。
4. ラット：腓骨：22G、大腿骨：18Gの針を用いる。
一方の端に針を突き刺し、内部の骨髄をPBSで押し流す。
最後にシリンジに吸い込み内容物を取り込む。
逆の端にも同様に行う。最後にシリンジに吸い込み内容物を取り込む。
5. 23G針でtriturationを行う。その際針先を底にまでつけて2回triturationを行う。
6. 次いで27G針で2回出し入れを行う。これにより細胞塊の粉碎を行う。
7. 5ccのチューブならFicoll plus or Premium (Amersham) 1mlにサンプル2mlを重層する。
12ccのチューブならFicoll plus or Premium (Amersham) 3mlにサンプル4mlを重層する。
8. Centrifuge 400g, 35min (or Centrifuge 600g, 20 min)
遠心機のアクセル、ブレーキを切っていることが重要。
9. Ficoll層の上に1層の白色層があるので、これを採取する。
10. 最低3倍量(6ml)のPBS+2%FCSを加えて、Centrifuge 1500rpm, 5min
11. Remove supernatant & add DMEM+2%FCS(6ml), Centrifuge 1500rpm, 5min
12. Remove supernatant & add DMEM+2%FCS(6ml)

2). 骨髄由来単核球の移植

採取したラット骨髄単核球を骨髄に 100 万個、更に末梢に 400 万個 (low dose group) 又は 900 万個 (high dose group) 注入した。骨髄単核球の骨髄への注入方法は、ラットの大腿骨に 2 カ所に小孔を開け、一方の孔から骨髄単核球を 100 万個/(Phosphate buffered saline [PBS] [pH7.0, 0.1ml]) で注入した。末梢への投与法はラット大腿静脈から骨髄単核球を 400 万個/PBS[pH7.0, 0.4ml] (low dose group) 又は 900 万個/PBS[pH7.0, 0.4ml] (high dose group) を one shot で注入した。またコントロール群としては vehicle として用いた PBS を骨髄及び大腿静脈よりそれぞれ 0.1ml, 0.4ml 注入した。

3). 行動評価

空間認知障害の程度を検討するために、骨髄単核球注入後 4 週目と中大脳動脈閉塞後 2 週間・4 週間目に Open field 試験を施行した。更に空間認知の獲得障害の程度を検討するため、骨髄単核球注入後 2 週目と 4 週目に、そして更に中大脳動脈閉塞後 2 週間・4 週間目にモリス水迷路試験を施行した (Sakanaka et al. Journal of Neurotrauma 24: 1037-1054. 2007)。

4). 中大脳動脈閉塞

Zhan 等の方法に従い (Zhan B et al. J Cereb Blood Flow Metab, 26: 708-721, 2006)、脳卒中易発症性高血圧自然発症ラット側頭筋を切断し、左側頭骨にドリルで小孔を開け、中大脳動脈を露出して焼灼凝固した。

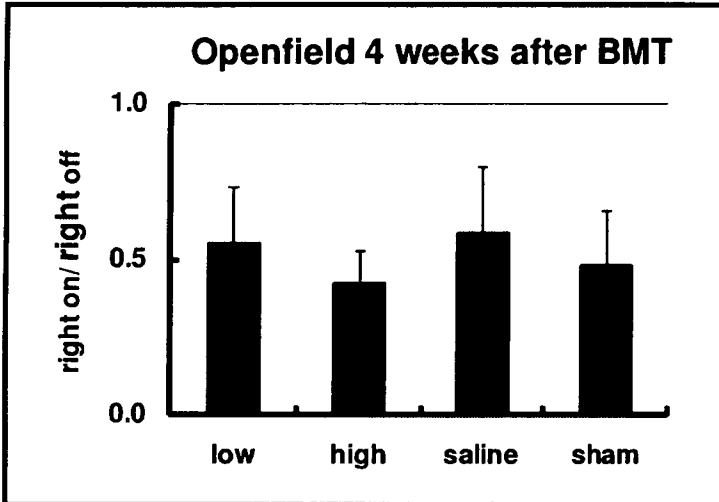
5). 統計処理

各群間の比較は一元配置分散分析 (one-way ANOVA) を施行し、その後 Dunnet の多重比較試験による検定をおこなった。死亡率に関しては Kruskal-Wallis 検定を使用した。P<0.05 をもって有意とした。

C. 研究結果

1). Open field 試験

空間認知障害の程度を検討するために、骨髄単核球注入後 4 週目と中大脳動脈閉塞後 2 週間・4 週間目に Open field 試験を施行したが、各群間で有意差を認めなかった。



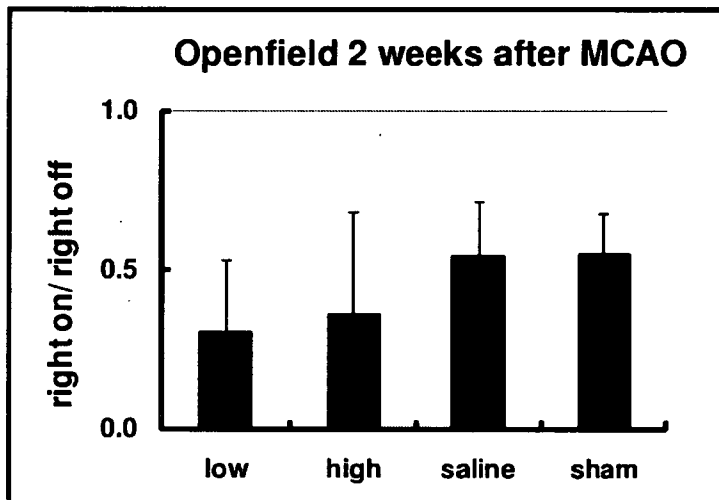
BMT: Bone marrow derived mononuclear cell transplantation

low: low dose 投与群 (500万個/animal; n = 8)

High: high dose 投与群 (1000万個/animal; n = 3)

PBS: vehicle 投与群 (n = 7)

Sham: 偽手術群 (n = 7)



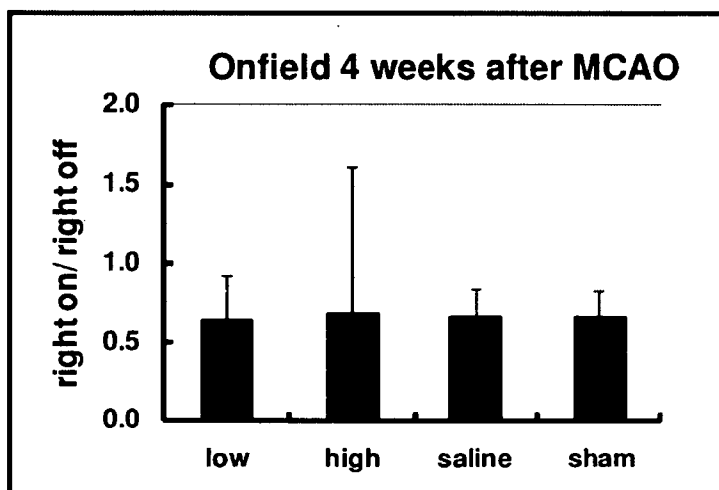
MCAO: middle cerebral artery occlusion

low: low dose 投与群 (500万個/animal; n = 8)

High: high dose 投与群 (1000万個/animal; n = 2)

PBS: vehicle 投与群 (n = 5)

Sham: 偽手術群 (n = 7)



MCAO: middle cerebral artery occlusion

low: low dose 投与群 (500万個/animal; n = 6)

High: high dose 投与群 (1000万個/animal; n = 2)

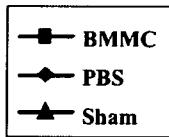
PBS: vehicle 投与群 (n = 3)

Sham: 偽手術群 (n = 7)

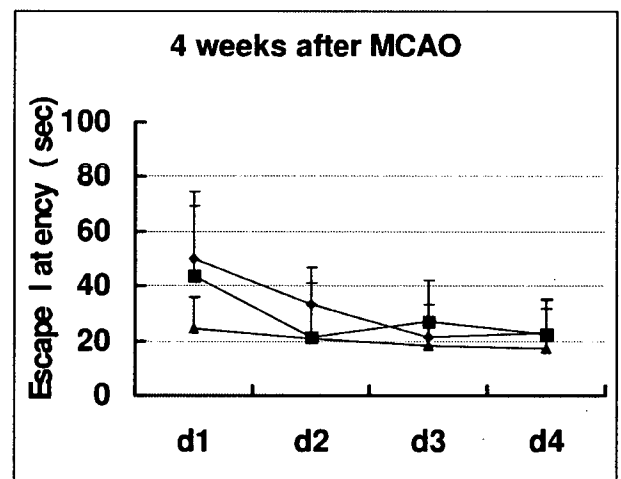
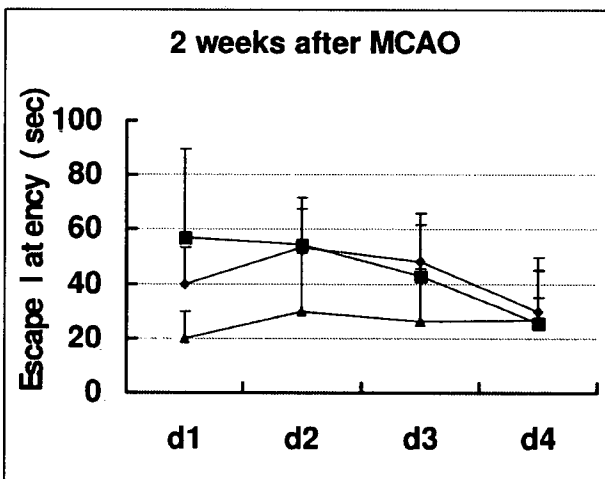
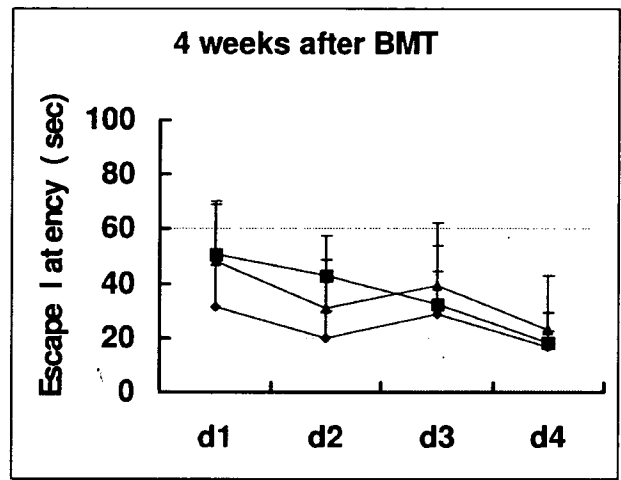
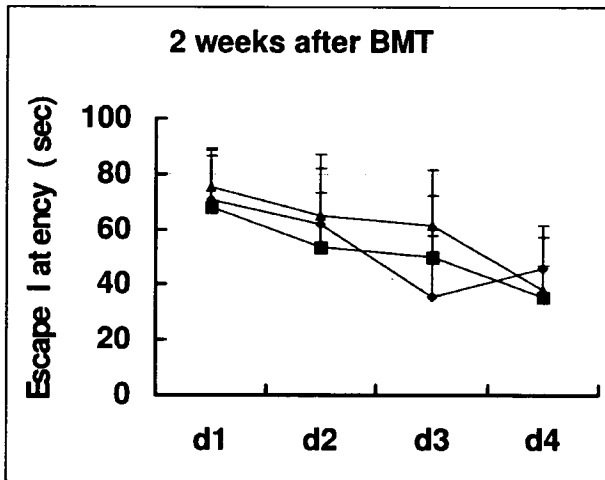
2). Water maze 試験

空間認知の獲得障害の程度を検討するため、骨髄単核球注入後2週目と4週目、更に中大脳動脈閉塞後2週間・4週間目にモリス水迷路試験を施行したが、各群間で有意差を認めなかった

Morris Water Maze test

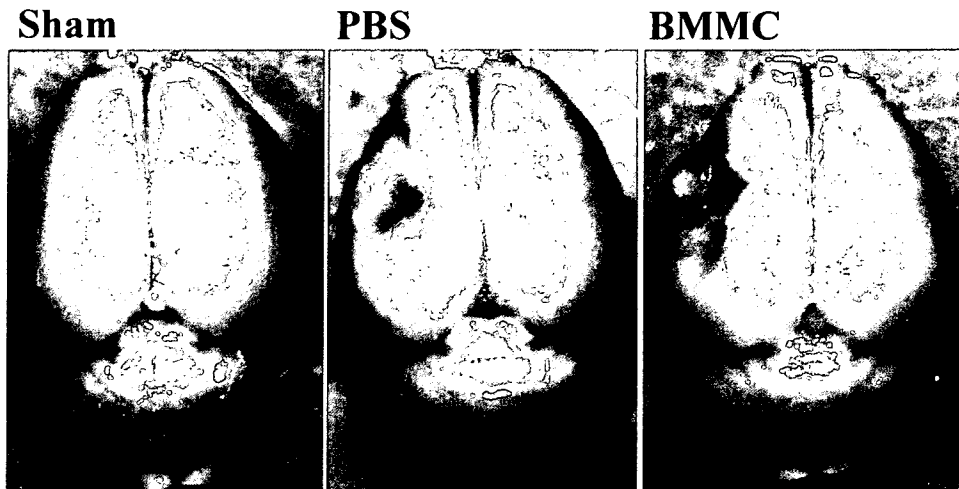


B M M C : Bone marrow derived mononuclear cell
B M T: Bone marrow derived mononuclear cell transplantation



3). 脳梗塞サイズ

脳梗塞サイズに各群間で有意差を認めなかった。



4). 死亡率

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は low dose 投与群で 8 例中 2 例 (25%)、high dose 投与群では 3 例中 1 匹 (33.3%)、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 (11 例中 3 例、死亡率 27.3%) で死亡率の改善傾向 ($p < 0.066$) が見られた。

D. 考察

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。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ず、脳梗塞のサイズにも有意差は見られ なかった。今回の結果より直ちに骨髄単核球を用いた細胞治療は有効でないと結論づけるの は早計と考えられ、投与する骨髄単核球の総数、投与時期、投与方法のいずれに関しても更 なる検討が必要と考えられた。実際 Vehicle 投与群で半数以上のラットが死亡したにも係わ らず (死亡率 57.1%)、骨髄単核球投与群 (Low dose 投与群) では死亡率がその半分以 下に抑えられた事は (死亡率 25%)、統計上有意差は認められなかったものの、重要な研 究成果と考えられた。これらの結果は骨髄単核球が、何らかの理由でラットの全身状態を改 善させ、老齢ラットの脳虚血障害による死亡率を減少させたものと考えられた。今後骨髄単 核球投与がサイトカインや神経栄養因子といった炎症や細胞増殖に関連する因子に及ぼす 影響を含めて検討を続ける予定である。

E. 結論

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。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 週目までの死亡率は骨髄単核球移植群で改善

傾向が見られた。

F. 健康危険情報

無し

G. 研究発表

1. 論文発表

“Intravenous Infusion of Dihydroginsenoside Rb1 Prevents Compressive Spinal Cord Injury and Ischemic Brain Damage through Upregulation of VEGF and Bcl-XL.”

Sakanaka M, Zhu P, Zhang Bo, Wen TC, Cao F, Ma YJ, Samukawa K, Mitsuda N, Tanaka J, Kuramoto M, Uno H, Hata R.

Journal of Neurotrauma. 2007;24:1037-1054.

“Hematopoietic stem cells prevent hair cell death after transient cochlear ischemia through paracrine effects.”

Yoshida T, Hakuba N, Morizane I, Fujita K, Cao F, Zhu P, Uchida N, Kameda K, Sakanaka M, Gyo K, Hata R.

Neuroscience. 2007;145:923-30.

“Ginsenoside Rb1 protects against damage to the spiral ganglion cells after cochlear ischemia.”

Fujita K, Hakuba N, Hata R, Morizane I, Yoshida T, Shudou M, Sakanaka M, and Gyo K.

Neurosci Lett. 2007;415:113-7.

2. 学会発表

1. Yoshida T, Hata R, Hakuba N, Cao F, Zhu P, Sakanaka M, Gyo K.

Hematopoietic stem cells prevent hair cell death after transient cochlear ischemia through paracrine effects. The 23rd International Symposium on Cerebral Blood Flow, Metabolism & Function (Osaka on May 20-24, 2007)

2. Hata R, Cao F, Zhu P, Samukawa K, Sakanaka M.

Protective effects of dihydroginsenoside Rb1 on ischemic brain damage and compressive spinal cord injury through upregulation of VEGF and Bcl-XL. The 23rd International Symposium on Cerebral Blood Flow, Metabolism & Function (Osaka on May 20-24, 2007)

3. Hata R, Cao F, Zhu P, Sakanaka M.

Overexpression of Stat3 promotes neuronal cell death through activation of microglia. The 23rd International Symposium on Cerebral Blood Flow, Metabolism & Function (Osaka on May 20-24, 2007)

4. Zhu P, Hata R, Cao F, Sakanaka M.

Microglia promotes astrogliogenesis of the neural stem cells through activating Jak/Stat signaling. The 23rd International Symposium on Cerebral Blood Flow, Metabolism & Function (Osaka on May 20-24, 2007)

5. Cao F, Hata R, Zhu P, Sakanaka M.

Upregulation of syntaxin1 in the ischemic cortex following permanent focal ischemia in rats. The 23rd International Symposium on Cerebral Blood Flow, Metabolism & Function (Osaka on May 20-24, 2007)

6. Zhu P, Hata R, Ogasawara M, Cao F, Maeyama K, Sakanaka M.

Targeted disruption of organic cation transporter 3 in mice reduces ischemic brain injury through down-regulation of IL-6 and MCP-1. The 23rd International Symposium on Cerebral Blood Flow, Metabolism & Function (Osaka on May 20-24, 2007)

7. Cao F, Hata R, Zhu P, Sakanaka M.

Delayed neuronal cell death in the brain stem after transient ischemia in gerbils. The 23rd International Symposium on Cerebral Blood Flow, Metabolism & Function (Osaka on May 20-24, 2007)

8. Hata R, Zhu P, Cao F, Sakanaka M, Tanabe H.

α -synuclein promotes neuronal cell death through the activation of microglia. International Psychogeriatric Association 25th Anniversary Meeting (Osaka on October 14-18, 2007)

9. Matsumoto N, Hata R, Ishikawa T, Fukuhara R, Hokoishi K, Ikeda M, Tanabe H. Risk of conversion from mild memory impairment to Alzheimer's disease in a Japanese community (from the Nakayama Study). International Psychogeriatric Association 25th Anniversary Meeting (Osaka on October 14-18, 2007)

掲載論文

著者氏名	論文タイトル名	発表誌名	巻号 ページ	出版年
Uno H, <u>Taguchi A</u> , Oe H, Nagano K, Yamada N, Moriwaki H, Naritomi H.	Relationship between Detectability of Ischemic Lesions by Diffusion-Weighted Imaging and Embolic Sources in Transient Ischemic Attacks.	<i>Eur Neurol</i>	59 38-43	2008
Yoshihara T, <u>Taguchi A</u> , Matsuyama T, Shimizu Y, Kikuchi-taura2 A, Soma T, Stern.D.M, Yoshikawa H, Kasahara Y, Moriwaki H, Nagatsuka K, Naritomi H.	Increase in Circulating CD34-Positive Cells in Patients with Angiographic Evidence of Moyamoya-like Vessels.	<i>J Cereb Blood Flow Metab</i> in press.		2007
Okada S, Makino H, Nagumo A, Sugisawa T, Fujimoto M, Kishimoto I, Miyamoto Y, Kikuchi-Taura2 A, Soma T, <u>Taguchi A</u> , Yoshimasa Y.	Circulating CD34-positive cell number is associated with brain natriuretic peptide level in type 2 diabetes patients.	<i>Diabetes Care</i> in press.		2007
<u>Taguchi A</u> , 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.	Circulating CD34-positive cells provide a marker of vascular risk associated with cognitive impairment.	<i>J Cereb Blood Flow Metab</i>		2007
Yoshihara T, Ohta M, Itokazu Y, Matsumoto N, Dezawa M, Suzuki Y, <u>Taguchi A</u> , Watanabe Y, Adachi Y, Ikehara S, Sugimoto H, Ide C.	Neuroprotective effect of bone marrow-derived mononuclear cells promoting functional recovery from spinal cord injury.	<i>J Neurotrauma</i>	24 1026-36	2007
<u>Taguchi A</u> , Wen Z, Myojin K, Yoshihara T, Nakagomi T, Nakayama D, Tanaka H, Soma T, Stern D.M, Naritomi H, Matsuyama T.	Granulocyte colony-stimulating factor has a negative effect on stroke outcome in a murine model.	<i>Eur J Neurosci</i>	26 126-33	2007
Myojin K, <u>Taguchi A</u> , Umetani K, Fukushima K, Nishiura N, Matsuyama T, Kimura H, Stern D, Imai Y, Mori H.	Visualization of intracerebral arteries by synchrotron radiation microangiography.	<i>AJNR Am J Neuroradiol</i>	28 953-7	2007
Uno H, Oe H, Taguchi A, Nagano K, <u>Naritomi H</u> .	Relationship between diffusion-weighted imaging detectability of ischemic lesions and embolic sources in transient ischemic attacks.	<i>Europ Neurol</i>	59:38-43.	2008

Yoshihara T, Taguchi A, Matsuyama T, Shimizu Y, Kikuchi-taura2 A, Soma T, Stern.D.M, Yoshikawa H, Kasahara Y, Moriwaki H, Nagatsuka K, <u>Naritomi H.</u>	Increase in Circulating CD34-Positive Cells in Patients with Angiographic Evidence of Moyamoya-like Vessels.	<i>J Cereb Blood Flow Metab</i> in press.		2007
Yamada N, Higashi M, Otsubo R, Sakuma T, Oyama N, Tanaka R, Iihara K, <u>Naritomi H.</u> , Minematsu K, Naito H	Association between signal hyperintensity on T1-weighted MR imaging of carotid plaques and ipsilateral ischemic events.	<i>AJNR</i>	28 287-292	2007
Okazaki S, Oomura M, Konaka K, Simode A, <u>Naritomi H.</u>	Paradoxical Cerebral Embolism Causing Internal Carotid Artery Occlusion.	<i>Epub</i>	46 678-681	2007
Toratani N, Moriwaki H, Hyon B, <u>Naritomi H.</u>	Isolated Hemifacial Sensory Impairment with Onion Skin Distribution Caused by Small Pontine Hemorrhage.	<i>Eur Neurol</i>	59 192-194	2008
Nakajima M, Kimura K, Shimode A, Miyashita F, Uchino M, <u>Naritomi H.</u> , Minematsu K.	Microembolic signals with in 24 hours of stroke onset and diffusion-weighted MRI abnormalities.	<i>Cerebrovasc Dis</i>	23 282-288	2007
Taguchi A, Wen Z, Myojin K, Yoshihara T, Nakagomi T, Nakayama D, Tanaka H, Soma T, Stern DM, <u>Naritomi H.</u> , Matsuyama D.	Granulocyte colony-stimulating factor has a negative effect on stroke outcome in a murine model.	<i>Europ J Neurosci</i>	26 126-133	2007
Okazaki S, Oomura M, Konaka A, Shimode A, <u>Naritomi H.</u>	Right atrium pressure critically determines the size of paradoxical cerebral infarction.	<i>Internal Medicine</i> in press.		2007
<u>Naritomi H.</u> , Fujita T, Ito S, Ogihara T, Shimada K, Shimamoto K, Tanaka H, Yoshiike N.	Design and baseline characteristics of an observational study in Japanese patients with hypertension: Japan Hypertension Evaluation with Angiotensin II Antagonist Losartan Therapy (J-HEALTH).	<i>Hypert Res</i>	30 807-814	2007
Okazaki S, Moriwaki H, Minematsu K, <u>Naritomi H.</u>	Extremely Early Computed Tomography Signs in Hyperacute Ischemic Stroke as a Predictor of parenchymal Hematoma.	<i>Cerebrovasc Dis</i>	25 241-246	2007

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.	Increase in Circulating CD34-Positive Cells in Patients with Angiographic Evidence of Moyamoya-like Vessels.	<i>J Cereb Blood Flow Metab</i> in press.		2007
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.	Circulating cd34-positive cells provide a marker of vascular risk associated with cognitive impairment.	<i>J Cereb Blood Flow Metab</i>		2007
Kimura R, Miyashita K, Kokubo Y, Akaiwa Y, Otsubo R, Nagatsuka K, Otsuki T, Okayama A, Minematsu K, Naritomi H, Honda S, Tomoike H, Miyata T.	Genotypes of vitamin k epoxide reductase, gamma-glutamyl carboxylase, and cytochrome p450 2c9 as determinants of daily warfarin dose in japanese patients.	<i>Thromb Res</i>		2007
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.	Increase in Circulating CD34-Positive Cells in Patients with Angiographic Evidence of Moyamoya-like Vessels.	<i>J Cereb Blood Flow Metab</i> in press.		2007
Iso H, Shimoda S, and Matsuyama T.	Environmental change during postnatal development alters behavior, cognitions and neurogenesis of mice.	<i>Behavior. Brain Res</i>	179 90-98	2007
Myojin K, Taguchi A, Umetani K, Fukushima K, Nishiura N, Matsuyama T, Kimura H, Stern D.M, Imai Y, and Mori H.	Visualization of intracerebral arteries by synchrotron radiation microangiography.	<i>Am. J .Neurorad</i>	28 953-957	2007
Kitao Y, Matsuyama T, Takano K, Tabata Y, Yoshimoto T, Momoi T, Yamatodani A, Ogawa S, and Hori O.	ORP150/HSP12A protects dopaminergic neurons against MPTP/MPP+-induced neurotoxicity.	<i>Antioxid. Redox Sign</i>	9 589-595	2007
Imuta N, Hori O, Kitao Y, Matsuyama T, and Ogawa S.	Hypoxia-mediated induction of heme oxygenase type I and carbon monoxide release from astrocytes protects nearby cerebral neurons from hypoxia-mediated apoptosis.	<i>Antioxid. Redox Sign</i>	9 543-552	2007

Taguchi A, Wen Z, Myojin K, Yoshihara T, Nakagomi T, Nakayama D, Tanaka H, Soma T, Stern D.M, Naritomi H, and <u>Matsuyama T.</u>	Granulocyte Colony-Stimulating Factor Has a Negative Effect on Stroke Outcome in a Murine Model.	<i>Eur. J. Neurosci</i>	26 126-133	2007
Taguchi A, <u>Matsuyama T</u> , Nakagomi T, Shimizu Y, Fukunaga R, Tatsumi Y, Yoshikawa H, Kikuchi-Taura A, Soma T, Moriwaki H, Nagatsuka K, Stern D, Naritomi H.	Circulating CD34-Positive Cells Provides a Marker of Vascular Risk Associated with Cognitive Impairment.	<i>J Cereb Blood Flow Metab</i>		2007
Yoshihara T, Taguchi A, Matsuyama T, Shimizu Y, Kikuchi- <u>taura2 A</u> , <u>Soma T</u> , Stern.D.M, Yoshikawa H, Kasahara Y, Moriwaki H, Nagatsuka K, Naritomi H.	Increase in Circulating CD34-Positive Cells in Patients with Angiographic Evidence of Moyamoya-like Vessels.	<i>J Cereb Blood Flow Metab</i> in press.		2007
Okada S, Makino H, Nagumo A, Sugisawa T, Fujimoto M, Kishimoto I, Miyamoto Y, Kikuchi-Taura A, <u>Soma T</u> , Taguchi A, Yoshimasa Y.	Circulating CD34-positive cell number is associated with brain natriuretic peptide level in type 2 diabetes patients.	<i>Diabetes Care</i> in press.		2007
Taguchi A, Matsuyama T, Nakagomi T, Shimizu Y, Fukunaga R, Tatsumi Y, Yoshikawa H, Kikuchi-Taura A, <u>Soma T</u> , Moriwaki H, Nagatsuka K, Stern DM, Naritomi H.	Circulating CD34-positive cells provide a marker of vascular risk associated with cognitive impairment.	<i>J Cereb Blood Flow Metab</i>		2007
Taguchi A, Wen Z, Myojin K, Yoshihara T, Nakagomi T, Nakayama D, Tanaka H, <u>Soma T</u> , Stern DM, Naritomi H, Matsuyama T.	Granulocyte colony-stimulating factor has a negative effect on stroke outcome in a murine model.	<i>Eur J Neurosci</i>	26 126-33	2007
Matsumoto K, Tamaki H, Yamagami T, Sasaki N, Hara S, <u>Soma T</u> .	Successful remission induction by low-dose all-trans retinoic acid alone in a patient with acute promyelocytic leukemia and renal impairment.	<i>Leuk Res</i> in press.		2007
Inoue Y, Tamaki H, Yamagami T, Iwasaki H, Nakatsuka S, <u>Soma T</u> .	False-positive FDG-PET findings due to bone metastasis from prostate cancer in staging of non-Hodgkin's lymphoma.	<i>Eur J Haematol</i>	79 88-90	2007

Tamaki H, Taniguchi Y, Kikuchi A, Yamagami T, <u>Soma T</u> , Matsuoka M.	Development of adult T-cell leukemia in donor-derived human T-cell leukemia virus type I-infected T cells after allogeneic bone marrow transplantation.	<i>Leukemia</i>	21 1594-6	2007
Ozaki T, Anas C, <u>Maruyama S</u> , Yamamoto T, Yasuda K, Morita Y, Ito Y, Gotoh M, Yuzawa Y, Matsuo S.	Intrarenal administration of recombinant human soluble thrombomodulin ameliorates ischaemic acute renal failure.	<i>Nephrol Dial Transplant</i> in press.		2007
Kobayashi T, Liu D, Ogawa H, Miwa Y, Nagasaka T, <u>Maruyama S</u> , Li YT, Onishi A, Kuzuya T, Kadomatsu K, Uchida K, Nakao A.	Alternative strategy for overcoming ABO incompatibility.	<i>Transplantation</i>	83 1284-6	2007
Anas C, Ozaki T, <u>Maruyama S</u> , Yamamoto T, Zu Gotoh M, Ono Y, Matsuo S.	Effects of olprinone, a phosphodiesterase III inhibitor, on ischemic acute renal failure.	<i>Int J Urol</i>	14 219-25	2007
Sato F, <u>Maruyama S</u> , Hayashi H, Sakamoto I, Yamaba S, Uchimura T, Morita Y, Ito Y, Yuzawa Y, Mruyama I, Matsuo S.	High Mobility Group Box Chromosomal Protein 1 in Patients with Renal Diseases.	<i>Nephron Clin Pract.</i> In press.		2007
Ishii H, Toriyama T, Aoyama T, Takahashi H, Yamada S, Kasuga H, Ichimiya S, Kanashiro M, Mitsuhashi H, <u>Maruyama S</u> , Matsuo S, Naruse K, Matsubara T, Murohara T.	Efficacy of oral nicorandil in patients with end-stage renal disease: a retrospective chart review after coronary angioplasty in Japanese patients receiving hemodialysis.	<i>Clin Ther</i>	29 110-22	2007
Liu D, Kobayashi T, Onishi A, Furusawa T, Iwamoto M, Suzuki S, Miwa Y, Nagasaka T, <u>Maruyama S</u> , Kadomatsu K, Uchida K, Nakao A.	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.	<i>Xenotransplantation</i>	14 67-73	2007
Aoyama T, Ishii H, Toriyama T, Takahashi H, Kasuga H, Murakami R, Amano T, Uetani T, Yasuda Y, Yuzawa Y, <u>Maruyama S</u> , Matsuo S, Matsubara T, Murohara T.	Sirolimus-eluting stents vs bare metal stents for coronary intervention in Japanese patients with renal failure on hemodialysis.	<i>Circ J</i>	72 56-60	2008

Kudomi N, Watabe H, <u>Hayashi T</u> , Iida H.	Separation of input function for rapid measurement of quantitative CMRO2 and CBF in a single PET scan with a dual tracer administration method.	<i>Phys Med Biol</i>	52 1893-1908	2007
Shimamura M, Sato N, Sata M, Kurinami H, Takeuchi D, Wakayama K, <u>Hayashi T</u> , Iida H, Morishita R.	Delayed Postischemic Treatment With Fluvastatin Improved Cognitive Impairment After Stroke in Rats.	<i>Stroke</i>	38 3251-3258	2007
佐藤 博司, 稲垣 正司, <u>林 拓也</u> , 飯田 秀博	目でみるページ・検査- diffusion MRI-	<i>CARDIAC PRACTICE</i>	201-204	2007
飯田 秀博, 渡部 浩司, 赤松 哲哉, 中澤 真弓, 松原 圭亮, 竹内 朝子, 岩田 倫明, <u>林 拓也</u> , 横田 千晶, 福島 和人, 福本 真司	SPECTを使った脳機能画像の 定量化と標準化	<i>脳神経外科 ジャーナル 16</i>	10 742-752	2007
<u>林 拓也</u>	ヒトの大脳皮質基底核連絡線 維	<i>Clinical Neuroscience 25</i>	1 28-33	2007
<u>林 拓也</u>	大脳基底核と皮質の神経線維 結合-拡散強調画像による検 討	<i>臨床神経学 47</i>	11 838-840	2007
Iida H, Eberl S, Kim K-Min, Tamura Y, Ono Y, Nakazawa M, Sohlberg A, Zeniya T, <u>Hayashi T</u> , Watabe H.	Absolute quantitation of myocardial blood flow with 201Tl and dynamic SPECT in canine: optimisation and validation of kinetic modelling.	<i>Eur J Nucl Med Mol Imaging</i>		2008
Sato H, Enm J, Teramoto N, <u>Hayashi T</u> , Yamamoto A, Tsuji, Naito, Iida H.	Comparison of Gd-DTPA-induced Signal Enhancements in Rat Brain C6 Glioma among Different Pulse Sequences in 3-Tesla Magnetic Resonance Imaging.	<i>Acta Radiologica</i>		2008
Sakanaka M, Zhu P, Zhang Bo, Wen TC, Cao F, Ma YJ, Samukawa K, Mitsuda N, Tanaka J, Kuramoto M, Uno H, <u>Hata R</u> .	Intravenous Infusion of Dihydrogensenoside Rb1 Prevents Compressive Spinal Cord Injury and Ischemic Brain Damage through Upregulation of VEGF and Bcl-XL.	<i>Journal of Neurotrauma</i>	24 1037-1054	2007

Yoshida T, Hakuba N, Morizane I, Fujita K, Cao F, Zhu P, Uchida N, Kameda K, Sakanaka M, Gyo K, <u>Hata R.</u>	Hematopoietic stem cells prevent hair cell death after transient cochlear ischemia through paracrine effects.	<i>Neuroscience</i>	145 923-30	2007
Fujita K, Hakuba N, <u>Hata R.</u> , Morizane I, Yoshida T, Shudou M, Sakanaka M, and Gyo K.	Ginsenoside Rb1 protects against damage to the spiral ganglion cells after cochlear ischemia.	<i>Neurosci Lett</i>	415 113-7	2007

揭載論文一覽表

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

Hisakazu Uno^a Akihiko Taguchi^a Hiroshi Oe^a Keiko Nagano^a
Naoaki Yamada^b Hiroshi Moriwaki^a Hiroaki Naritomi^a

Departments of ^aCerebrovascular Medicine and ^bRadiology, National Cardiovascular Center, Suita, Japan

Key Words

Diffusion-weighted imaging · Embolic sources · Transient ischemic attacks

Abstract

Background/Aims: The aim of this study is to clarify the relationship between lesion detectability by diffusion-weighted magnetic resonance imaging (DWI) and the etiology of transient ischemic attacks (TIAs). **Methods:** A retrospective study was performed on 72 patients with carotid TIAs who underwent DWI studies within 2 weeks after the last episode. **Results:** Lesions were detected in 24 of 72 patients (33%). The detectability of lesions was 12% (3/25) in the large-artery atherosclerosis (LA) group, 57% (8/14) in the cardioembolism (CE) group, 8% (1/13) in the small-artery occlusion (SA) group, and 60% (12/20) in the other etiology or undetermined etiology (UD) group. Detectabilities in the CE group and the UD group were higher than those in the LA and SA groups. Of 24 patients with DWI-positive lesions, 17 (71%) had embolic sources in the heart; 9 were classified in the UD group because they had embolic sources both in the heart and large artery. **Conclusion:** Ischemic DWI lesions in TIAs are most likely caused by a cardioembolic mechanism. In TIA patients showing lesions on DWI, heart disease should be surveyed as the possible embolic source.

Copyright © 2007 S. Karger AG, Basel

Introduction

According to the Ad Hoc Committee on classification of cerebrovascular disease of 1975, transient ischemic attacks (TIAs) are defined as ischemic cerebrovascular disease in which focal cerebral dysfunction resolves within 24 h [1]. It has been known for years that CT or T₁- and T₂-weighted magnetic resonance imaging (MRI) may occasionally depict small ischemic lesions in TIA patients [2–7]. More recently, diffusion-weighted imaging (DWI) has made it possible to demonstrate ischemic lesions in TIA patients with relatively high frequency [8]. Several studies have shown that the detectability of DWI lesions in TIA patients increases in correlation with the duration of TIA symptoms. However, clarification as to whether the detectability of DWI lesions is related to the etiology of TIA is still lacking. In the majority of previous studies reporting DWI detectability of TIA lesions, both types of TIAs – in the carotid artery territory and the vertebral artery territory – were included indiscriminately. This makes accurate evaluation of TIA duration difficult, since onset and end of symptoms are often obscure in a vertebral artery territory TIA. Therefore, we included only patients with carotid TIA in the present study, examining the relationship between the etiology of TIA and the detectability of DWI lesions.

KARGER

Fax +41 61 306 12 34
E-Mail karger@karger.ch
www.karger.com

© 2007 S. Karger AG, Basel
0014-3022/08/0592-0038\$24.50/0

Accessible online at:
www.karger.com/ene

Hiroaki Naritomi
Department of Cerebrovascular Medicine
National Cardiovascular Center
5-7-1 Fujishiro-dai, Suita 565-8565 (Japan)
Tel. +81 6 6833 5012, Fax +81 6 6835 5137, E-Mail hnaritomi@hsp.ncvc.go.jp