

厚生労働科学研究費補助金 難治性疾患克服研究事業

難治性血管炎に対する血管再生療法の多施設共同研究

平成19年度 総括・分担研究報告書

主任研究者 池田 宇一

平成20（2008）年4月

目次

班員一覧

総括研究報告	1
分担研究者報告	21
研究成果の刊行に関する一覧表	83
研究成果の刊行物・別冊	85

班 員 一 覧

区 分	氏 名	所 属	職 名
主任研究者	池田 宇一	信州大学大学院医学系研究科 臓器発生制御医学講座 循環器病態学分野	教 授
分担研究者	松原 弘明	京都府立医科大学大学院医学系研究科 病態内科学講座 循環器内科学	教 授
	室原 豊明	名古屋大学大学院医学研究科 器官制御内科学	教 授
	簗田 清次	自治医科大学 内科学アレルギー膠原病学部門	教 授
	天野 純	信州大学医学部 心臓血管外科学	教 授
	相澤 義房	新潟大学大学院医歯学総合研究科 器官制御内科学	教 授
	石ヶ坪良明	横浜市立大学大学院医学研究科 病態免疫制御内科学	教 授
	宮本 正章	日本医科大学大学院 器官機能病態内科学 (第1内科)	准教授
	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
	堀江 卓	特定医療法人北楡会札幌北楡病院 外科学	外科部長
	高橋 将文	信州大学大学院医学系研究科 臓器発生制御医学講座 循環器病態学分野	准教授

総括研究報告書

厚生労働科学研究費補助金（難治性疾患克服研究事業） 研究報告書

「難治性血管炎に対する血管再生医療の多施設共同研究」

主任研究者 池田 宇一
信州大学大学院医学系研究科
臓器発生制御医学講座 循環器病態学分野 教授

研究要旨：

難治性血管炎患者に対する自己骨髄細胞移植による血管再生療法の有効性と安全性を多施設臨床試験により検証することを目的として本研究を行った。また、疾患モデル動物を用いた基礎的研究により、本治療法の作用機序の解明とより侵襲が少ない治療法の開発も目的とした。班員施設でバージャー病55例、膠原病関連指趾虚血36例に自己骨髄・末梢血単核移植療法を施行し、臨床症状や潰瘍サイズなどを評価した。バージャー病の有効率は90.9%（改善50/55、不変5/55）であり、膠原病関連指趾虚血に対する有効率は86.4%（改善29/36、軽度改善2/36、不変5/36）であった。膠原病の中でも、SScでは19例中18例で皮膚潰瘍や疼痛などの症状の改善を認めた。基礎的研究では、本治療法の機序における SDF-1/CXCR 4 システムの関与と、これを利用したより効果の高い血管新生療法の可能性が示された。

分担研究者

松原 弘明 京都府立医科大学大学院
医学系研究科 病態内科学
循環器内科 教授

室原 豊明 古屋大学大学院医学研究科
器官制御内科学 教授

簗田 清次 名古屋大学大学院医学研究科
器官制御内科学 教授

天野 純 信州大学医学部
心臓血管外科学 教授

相澤 義房 新潟大学医歯学総合研究科
器官制御医学 教授

石ヶ坪良明 横浜市立大学大学院医学研究科
病態免疫制御内科学

宮本 正章 日本医科大学大学院
器官機能病態内科学 准教授

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

高橋 将文 信州大学大学院医学系研究科
循環器病態学分野 准教授

A. 研究目的

難治性血管炎は、特定疾患の一つに指定されており、現在においても決定的な治療がなく、従来の治療が無効で指趾切断に至る症例も少なくない。申請者らは、自己骨髄細胞移植療法が閉塞性動脈硬化症（ASO）やバージャー病による重症虚血肢に有効であることをすでに明らかとしてきた。しかし、より多くのバージャー病症例での検証が必要であり、膠原病性の難治性血管炎における本治療法の有効性についても未だ明らかではない。そこで、本研究では、臨床試験により難治性血管炎患者に対する自己骨髄・末梢血単核球移植による血管新生療法の有効性と安全性を検証することを目的として研究を行った。また、その作用機序の解明や全身麻酔下での骨髄採取を必要としないより侵襲の少ない新たな血管再生療法の開発も重要な課題であることから、基礎的研究による作用機序の解

明とより侵襲の少ない新たな治療法の開発を目的として、特に骨髄細胞に発現するケモカイン受容体CXCR4に着目して研究を施行した。

B. 研究方法

(1) 多施設臨床試験による骨髄幹細胞移植療法の有効性と安全性の検証

平成16年度から全国5施設で研究班を組織し本研究を開始した。その後、膠原病での血管再生療法を行った症例数が少ないことから、平成18年度から4施設を加えて多施設臨床試験を行った。班員施設でバージャー病55例、膠原病関連指趾虚血36例（強皮症（SSc）16例、全身性エリテマトーデス5例、CREST症候群2例、混合性結合組織病（MCTD）2例、結節性多発性動脈炎（PN）2例、抗リン脂質症候群（APS）4例、その他2例）に自己骨髄・末梢血単核移植療法を施行した。評価項目としては、臨床症状（しびれ、冷感、疼痛レベル [VAS]）や潰瘍サイズなどについて検討してその改善度を判定した。

(2) 基礎的研究による作用機序の解明とより侵襲の少ない新たな治療法の開発

ヌードマウスに下肢虚血モデルを作製して、wild-typeマウス（C57BL/6）由来骨髄細胞を移植し、表面マーカー等の発現についてはフローサイトメトリー法で、治療効果についてはレーザードップラーによる血流評価や組織学的解析により検討した。

（倫理面への配慮）本臨床研究は、すでに各研究者所属機関における倫理委員会の承認を得ている。本臨床研究に参加する患者には、十分な説明と同意によりインフォームドコンセントを得ている。患者データの解析については、患者番号による匿名化を行い、ヒト組織・細胞を研究に用いる場合は、「手術等で抽出されたヒト組織を用いた研究開発の在り方について」（平成10年度厚生科学審議会答申）ならびに各研究者所属機関における倫理委員会規定に基づき、同委員会の承諾と十分なインフォームドコンセントのもとに行われた。また、動物実験に

ついては、各研究者所属機関における委員会規定に基づき、同委員会の承諾と十分な配慮のもとで実施された。

C. 研究結果

(1) 多施設臨床試験による骨髄幹細胞移植療法の有効性と安全性の検証

班員施設での症例におけるバージャー病の有効率は90.9%（改善50/55、不変5/55）であり、膠原病関連指趾虚血に対する有効率は86.4%（改善29/36、軽度改善2/36、不変5/36）であった。膠原病の中でも、SScでは治療経過の違いはあるが、19例中16例で皮膚潰瘍や疼痛などの症状の著明な改善を認め、2例で軽度改善、1例が不変であった。他の膠原病関連血管炎症例では症例も少ないことから、今後の症例の積み重ねが重要であると考えられる。また、本治療法による有害事象としては、SScの1例で移植後9ヶ月まで治療効果が持続したが原疾患の増悪により指趾虚血が再燃した症例と、移植直後にめまいと咽頭痛のあった症例がSScで1例ずつ認められた。班員らが中心となって行っているTherapeutic Angiogenesis by Cell Transplantation (TACT) 研究の長期予後調査では、ASOに比較してバージャー病では長期予後がよいことが示されており、本治療法はバージャー病および膠原病の中でもSScによる難治性皮膚潰瘍に対して有効な治療法となる可能性が示された。

(2) 基礎的研究による作用機序の解明とより侵襲の少ない新たな治療法の開発

骨髄細胞を用いたより治療効果の高い血管新生療法を開発するため、骨髄細胞のCXCR4に着目して検討を行った。培養により骨髄細胞のCXCR4発現が有意に増強すること、このCXCR4発現の増強された培養骨髄細胞は新鮮骨髄細胞と比較してマウス下肢虚血モデルにおける血流改善を有意に促進することが示された。さらに、この血流改善機序を詳細に検討し、虚血部位へと移植したCXCR4高発現の骨髄細胞がそこで発現しているSDF-1（CXCR4リガンド）と相互作用してより局所に留まりやすくなることと、これらの骨髄細胞がIL-1 β やVEGFなどの血管新生作用を有するサイトカイ

ンや増殖因子をより多く産生することを明らかとした。

D. 考察

本研究班の班員も参加している TACT 試験の長期予後調査では、ASOに比較してバージャー病のほうが骨髄幹細胞移植療法の治療効果が高く、治療効果も持続することが報告されているが、本研究においてもバージャー病において自己骨髄・末梢血単核球移植が非常に有効な安全であることが確認された。しかし、2006年に国立循環器病センターからバージャー病に対する本治療法の有害事象の報告がなされている。それによると、自己骨髄細胞移植治療を行ったバージャー病11肢（8 症例）において、術後4週目で11肢全てに改善が認められたが（4例で疼痛の完全消失、皮膚潰瘍も 8 例全てで改善）、突然死（20ヶ月後）、皮膚潰瘍の再燃（4ヶ月後）、安静時疼痛の増悪（8ヶ月後）、動静脈シャント（7ヶ月後、1 年後には自然消失）があったと報告されている。これらの有害事象と本治療法との関連は明らかではないが、今後、この治療法を継続していく上で十分な注意が必要であることを示唆している。

一方、膠原病症例も徐々に症例数が増加してきているが、疾患そのものが比較的稀であることや、膠原病の原疾患そのものも違いがあることから、その比較は困難である。しかし、SScでは94.7%（18/19）で本治療法が有効であったことから、強皮症による難治性皮膚潰瘍に対する有効な治療法となりえる可能性が示された。今後の検討すべき課題としては、症例数の増加と共に膠原病の原疾患そのものによる違いやステロイド服用下での有効性、長期的な有効性と有害事象の解析などがある。特に、血管炎が活動期にある場合には細胞移植によりさらに炎症を増悪させる可能性があることから、どのような血管炎に、あるいはどのような炎症の状態の場合に本治療法を施行して良いのか、ステロイドはどこまで減量してから本治療法を行った方がよいのかといった問題は早急に解明する必要がある。特にステロイドの問題に関しては、現

在、マウス下肢虚血モデルを用いて研究が進行中である。

基礎的研究では CXCR4 高発現の骨髄細胞を移植すると、血管新生効果がより強く誘導されることを明らかとした。今後、骨髄細胞によって誘導される血管新生過程における SDF-1/CXCR4 システムの詳細な解析が行われ、このシステムを利用したより効果的な血管新生療法が確立されることが期待される。

E. 結論

バージャー病や膠原病による難治性血管炎による指趾の血行障害を有する患者に対して、自己骨髄・末梢血単核球移植による血管新生療法の多施設臨床試験を行い、その有効性と安全性を検証した。また、本治療法の作用機序の解明とより侵襲が少なく患者さんに優しい治療法の開発を目的として、下肢虚血モデルに対する骨髄 CXCR4 陽性細胞移植の有効性についても検討した。本研究により、難治性血管炎に対する日本発の新たな治療法が確立されるものと期待される。

F. 研究発表（論文発表）

主任研究者：池田宇一

1. Morimoto H, Takahashi M, Shiba Y, Izawa A, Ise H, Hongo M, Hatake K, Motoyoshi K, Ikeda U. Bone marrow-derived CXCR4+ cells mobilized by M-CSF participate in the prevention of cardiac dysfunction and remodeling after myocardial infarction in mice. *Am J Pathol* 171: 755-766, 2007
2. Aso S, Ise H, Takahashi M, Kobayashi S, Morimoto H, Izawa A, Goto M, Ikeda U. Effective uptake of N-acetylglucosamine-conjugated liposome by cardiomyocytes in vitro. *J Control Release* 122: 189-198, 2007
3. Kamata Y, Takahashi Y, Iwamoto M, Matsui K, Murakami Y, Muroi K, Ikeda U, Shimada K, Yoshio T, Okazaki H, Minota S. Local implantation of autologous mononuclear cells from bone marrow and peripheral blood for treatment of

- ischaemic digits in patients with connective tissue diseases. *Rheumatology* 46: 882-884, 2007
4. Ito T, Okada T, Miyashita H, Nemoto T, Nonaka-Sarukawa M, Uchibori R, Maeda Y, Urabe M, Mizukami H, Kume A, Takahashi M, Ikeda U, Shimada K, Ozawa K. Interleukin-10 expression mediated by an adeno-associated virus vector prevents monocrotaline-induced pulmonary arterial hypertension in rats. *Circ Res* 101: 734-741, 2007
 5. Ito T, Okada T, Mimuro J, Miyashita H, Uchibori R, Urabe M, Mizukami H, Kume A, Takahashi M, Ikeda U, Sakata Y, Shimada K, Ozawa K. Adenoassociated virus-mediated prostacyclin synthase expression prevents pulmonary arterial hypertension in rats. *Hypertension* 50: 531-536, 2007
 6. Nonaka-Sarukawa M, Yamamoto K, Aoki H, Nishimura Y, Tomizawa H, Ichida M, Eizawa T, Muroi K, Ikeda U, Shimada K. Circulating endothelial progenitor cells in congestive heart failure. *Int J Cardiol* 119: 344-348, 2007
 7. Mawatari E, Hongo M, Sakai A, Terasawa F, Takahashi M, Yazaki Y, Kinoshita O, Ikeda U. Amlodipine prevents monocrotaline-induced pulmonary arterial hypertension and prolongs survival in rats independent of blood pressure lowering. *Clin Exp Pharmacol Physiol* 34: 594-600, 2007
 8. Hirose S, Takahashi M, Ogawa R, Morimoto H, Izawa A, Sato H, Ise H, Hongo M, Ikeda U. Erythropoietin attenuates the development of experimental autoimmune myocarditis. *Cardiovasc Drug Ther* 21: 17-27, 2007
 9. 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
 10. Izawa A, Ueno T, Jurewicz M, Ito T, Tanaka K, Takahashi M, Ikeda U, Sobolev O, Fiorina P, Smith RN, Hynes RO, Abdi R. Importance of donor- and recipient-driven selectins in cardiac allograft rejection. *J Am Soc Nephrol* 18: 2929-2936, 2007
 11. 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: 793-8, 2006
 12. 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
 13. Suzuki C, Takahashi M, Morimoto H, Izawa A, Ise H, Hongo M, Hoshikawa Y, Ito T, Miyashita H, Kobayashi E, Shimada K, Ikeda U. Mycophenolate mofetil attenuates pulmonary arterial hypertension in rats. *Biochem Biophys Res Commun* 349: 781-788, 2006
 14. 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: 432-440, 2006
 15. 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
 16. 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
 17. Aizawa K, Hanaoka T, Kasai H, Kogashi K, Kumazaki S, Koyama J, Tsutsui H, Yazaki Y, Watanabe N, Kinoshita O, Ikeda U. Long-term vardenafil therapy improves hemodynamics in patients with pulmonary hypertension. *Hypertens Res* 29: 123-8, 2006

18. Izawa A, Sano K, Takehara M, Inobe M, Suzuki J, Imamura H, Takahashi M, Ikeda U, Isobe M, Uede T. Cre/loxP-mediated CTLA4IgG gene transfer induces clinically relevant immunosuppression via on-off gene recombination in vivo. *Cardiovasc Res* 69: 289-97, 2006
19. Suzuki F, Hashikura Y, Ise H, Ishida A, Nakayama J, Takahashi M, Miyagawa S, Ikeda U. MCI-186(edaravone), a free radical scavenger, attenuates hepatic warm ischemia-reperfusion injury in rats. *Transplant International* 18: 844-853, 2005
20. Maeda Y, Yoshioka T, Ikeda U. Inflammatory cytokines and atherosclerosis possible application for the gene therapy. *Vascular Disease Prevention* 2: 115-120, 2005
21. 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
22. Ohki R, Yamamoto K, Ueno S, Mano H, Misawa Y, Fuse K, Ikeda U, Shimada K. Gene expression profiling of human atrial myocardium with atrial fibrillation by DNA microarray analysis. *Int J Cardiol* 102: 233-8, 2005
- 分担研究者：松原弘明
23. Tatsumi T, Ashihara E, Yasui T, Matsubaga S, Kido A, Sasada Y, Nishikawa S, Hadase M, Koide M, Nakamura R, Irie H, Ito K, Matsui A, Matsui H, Katamura M, Kusuoka S, Matoba S, Okayama S, Horii M, Uemura S, Shimazaki C, Tsuji H, Saito Y, Matsubara H. Intracoronary transplantation of non-expanded peripheral blood-derived mononuclear cells promotes improvement of cardiac function in patients with acute myocardial infarction. *Circ J* 71: 1199-1207, 2007
24. Tateishi K, Ashihara E, Takehara N, Nomura T, Honsho S, Nakagami T, Morikawa S, Takahashi T, Ueyama T, Matsubara H, Oh H. Clonally amplified cardiac stem cells are regulated by Sca-1 signaling for efficient cardiovascular regeneration. *J Cell Sci* 120: 1791-1800, 2007
25. Tateishi K, Ashihara E, Honsho S, Takehara N, Nomura T, Takahashi T, Ueyama T, Yamagishi M, Yaku H, Matsubara H, Oh H. Human cardiac stem cells exhibit mesenchymal features and are maintained through Akt/GSK-3beta signaling. *Biochem Biophys Res Commun* 352: 635-641, 2007
26. Nomura T, Ashihara E, Tateishi K, Asada S, Ueyama T, Takahashi T, Matsubara H, Oh H. Skeletal myosphere-derived progenitor cell transplantation promotes neovascularization in deltasarcoglycan knockdown cardiomyopathy. *Biochem Biophys Res Commun* 352: 668-674, 2007
27. 辰巳哲也、的場聖明、木戸淳道、安威俊秀、松原弘明. 閉塞性動脈硬化症. *総合臨牀* 56, supplement, 2007
28. 木股正樹、勝目あさ子、辰巳哲也、松原弘明. 心筋梗塞への再生医療：現状と展望. *脈管学* vol.47 No.2, 2007
29. 五十殿弘二、浅田聡、高橋知三郎、辰巳哲也、松原弘明. 心筋梗塞への再生医療 Update：骨髄単核球を利用した細胞治療の現状 *内科* vol.100 No.3, 2007
30. 松永晋作、五十殿弘二、浅田聡、辰巳哲也、松原弘明. 急性冠症候群への再生医療：細胞治療と造血性サイトカイン治療. *治療学* vol.41 No.8, 2007
31. 川人浩之、中村英夫、的場聖明、辰巳哲也、松原弘明. 骨髄細胞移植による血管再生療法. *心臓 Heart View* vol.11 No.3, 2007
32. 木下英吾、浦岡真季、中村英夫、西澤信也、松原弘明. 心筋梗塞への再生医療の現状と展望. *心臓* vol.39 No.11, 2007
33. Zen K, Okigaki M, Hosokawa Y, Adachi Y, Nozawa Y, Takamiya M, Tatsumi T, Urao N, Tateishi K, Takahashi T, Matsubara H. Myocardium-targeted delivery of endothelial

- progenitor cells by ultrasound-mediated microbubble destruction improves cardiac function via an angiogenic response. *J Mol Cell Cardiol* 40: 799-809, 2006
34. Urao N, Okigaki M, Yamada H, Adachi Y, Matsuno K, Matsui A, Matsunaga S, Tateishi K, Nomura T, Takahashi T, Tatsumi T, Matsubara H. Erythropoietin-mobilized endothelial progenitors enhance reendothelialization via Akt-endothelial nitric oxide synthase activation and prevent neointimal hyperplasia. *Circ Res* 198; 1405-1413, 2006
35. 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
36. 松原弘明、本庄 尚謙、五十殿 弘二、田川 雅梓、浅田 聡. 自家骨髓単核球による血管再生療法：TACT臨床研究. *Angiology Frontier* 5, 31-35, 2006
37. 松原弘明、王英正. 末期的心不全への細胞移植治療. *呼吸と循環* 4 54, S13-S16, 2006
38. 松原弘明、王英正. 心不全に対する細胞移植療法. 大畑 秀穂 編 *医学のあゆみ* 217, 418—423, 2006.
39. 松原弘明. 骨髓単核球移植による虚血性疾患（下肢・心筋）の治療. *Circulation Up-to-Date* Vol.1 No.1, 2006
40. 五十殿弘二、浅田 聡、本庄尚謙、田川雅梓、松原弘明. ACSへの再生医療Update：細胞移植とサイトカイン治療. *J. of Blood Pressure* 13, 970-975, 2006
41. 辰巳哲也、松原弘明. 細胞移植血管再生医療 *日本臨牀* 64, No.11, 2006
42. 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
43. 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
44. Matsuno K, Yamada H, Iwata K, Jin D, Katsuyama M, Matsuki M, Takai S, Yamanishi K, Miyazaki M, Matsubara H, Yabe-Nishimura C. Nox1 is involved in angiotensin II-mediated hypertension: a study in Nox1-deficient mice. *Circulation* 112: 2677-2685, 2005
45. Tsunoda S, Mazda O, Oda Y, Iida Y, Akabame S, Kishida T, Shin-Ya M, Asada H, Gojo S, Imanishi J, Matsubara H, Yoshikawa T. Sonoporation using microbubble BR14 promotes pDNA/siRNA transduction to murine heart. *Biochem Biophys Res Commun* 336: 118-127, 2005
46. Fukumoto A, Yaku H, Doi K, Ito H, Numata S, Hayashida K, Inoue T, Akabame S, Oda Y, Matsubara H, Nishimura T. Continuous thrombus in the right and left atria penetrating the patent foramen ovalis. *Circulation* 112: 143-144, 2005
- 分担研究者：室原豊明
47. Li P, Kondo T, Numaguchi Y, Kobayashi K, Aoki M, Inoue N, Murohara T. Role of bradykinin, nitric oxide and angiotensin II type 2 receptor in imidapril-induced angiogenesis. *Hypertension* 2008 (in press).
48. Shimizu K, Ito A, Lee JK, Yoshida T, Miwa K, Ishiguro H, Numaguchi Y, Murohara T, Kodama I, Honda H. Construction of multilayered cardiomyocyte sheets using magnetite nanoparticles and magnetic force. *Biotechnol*

- Bioeng* 96: 803-809, 2007
49. Inoue N, Kondo T, Kobayashi K, Aoki M, Numaguchi Y, Shibuya M, Murohara T. Therapeutic angiogenesis using novel vascular endothelial growth factor-E/human placental growth factor chimera genes. *Arterioscler. Thromb Vasc Biol* 27: 99-105, 2007
50. Masuda J, Mitsuyama K, Yamasaki H, Takedatsu H, Okamura T, Andoh A, Murohara T, Asahara T, Sata M. Depletion of endothelial progenitor cells in the peripheral blood of patients with ulcerative colitis. *Int J Mol Med* 19: 221-228, 2007
51. 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 progenitor cell transplantation for therapeutic angiogenesis in patients with critical limb ischemia. *Circ J* 71: 196-201, 2007
52. Imai H, Numaguchi Y, Ishii M, Kubota R, Yokouchi K, Ogawa Y, Kondo T, Okumura K, Murohara T. Prostacyclin synthase gene transfer inhibits neointimal formation by suppressing PPARdelta expression. *Atherosclerosis* 195: 322-332, 2007
53. Cheng XW, Kuzuya M, Nakamura K, Maeda K, Tsuzuki M, Kim W, Sasaki T, Liu Z, Inoue N, Kondo T, Jin H, Numakuchi Y, Okumura K, Yokota M, Iguchi A, Murohara T. Mechanisms underlying the impairment of ischemia-induced neovascularization in MMP-2-deficient mice. *Circ Res* 100: 904-913, 2007
54. Amano T, Matsubara T, Uetani T, Nanki M, Marui N, Kato M, Arai K, Yokoi K, Ando H, Ishii H, Izawa H, Murohara T. Impact of metabolic syndrome on tissue characteristics of angiographically mild to moderate coronary lesions: Integrated backscatter intravascular ultrasound study. *J Am Coll Cardiol* 49: 1149-1156, 2007
55. Ichihara S, Yamada Y, Ichihara G, Nakajima T, Li P, Kondo T, Gonzales FJ, Murohara T. A role for the aryl hydrocarbon receptor in regulation of ischemia-induced angiogenesis. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 27: 1297-1304, 2007
56. Nakamura T, Torimura T, Sakamoto M, Hashimoto O, Taniguchi E, Inoue K, Sakata R, Kumashiro R, Murohara T, Ueno T, Sata M. Significance and therapeutic potential of endothelial progenitor cell transplantation in a cirrhotic liver rat model. *Gastroenterology* 133: 91-107, 2007
57. Saito Y, Sasaki K, Katsuda Y, Murohara T, Takeshita Y, Okazaki T, Arima K, Katsuki Y, Shintani S, Shimada T, Akashi H, Ikeda H, Imaizumi T. Effect of autologous bone marrow cell transplantation on ischemic ulcer in patients with Burger's disease. *Circ J* 71: 1187-1192, 2007
58. Yamada T, Kondo T, Numaguchi Y, Tsuzuki M, Matsubara T, Manabe I, Sata M, Nagai R, Murohara T. Angiotensin II receptor blocker inhibits neointimal hyperplasia through regulation of smooth muscle-like progenitor cells. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 27: 2363-2369, 2007
59. Ai S, Cheng XW, Inoue A, Nakamura K, Okumura K, Iguchi A, Murohara T, Kuzuya M. Angiogenic activity of bFGF and VEGF suppressed by proteolytic cleavage by neutrophil elastase. *Biochem Biophys Res Commun.* 364: 395-401, 2007
60. Koga M, Kai H, Egami K, Murohara T, Ikeda A, Yasuoka S, Egashira K, Matsuishi T, Kai M, Kataoka Y, Kuwano M, Imaizumi T. Mutant MCP-1 therapy inhibits tumor angiogenesis and growth of malignant melanoma in mice. *Biochem Biophys Res Commun.* 365: 279-284, 2007
61. 室原豊明. レニン・アンジオテンシン系による血管新生の制御. *血圧* 14: 85-90, 2007
62. Shintani S, Kusano K, Ii M, Iwakura A, Heyd L, Curry C, Wecker A, Gavin M, Ma H, Kearney M, Silver M, Thorne T, Murohara T, Losordo DW. Synergistic effect of combined intramyocardial

- CD34 cells and VEGF-2 gene therapy post-myocardial infarction. *Nat Clin Pract Cardiovasc Med* 3 (Suppl): S123-S128, 2006
63. 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
64. 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
65. 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
66. Murakami H, Murakami R, Kambe F, Cao X, Takahashi R, Asai T, Hirai T, Numaguchi Y, Okumura K, Seo H, Murohara T. Fenofibrate activates AMPK and increases eNOS phosphorylation in HUVEC. *Biochem Biophys Res Commun* 341: 973-978, 2006
67. Matsushita K, Yatsuya H, Tamakoshi K, Wada K, Otsuka R, Zhang H, Sugiura K, Kondo T, Murohara T, Toyoshima H. Inverse association between adiponectin and C-reactive protein in substantially healthy Japanese men. *Atherosclerosis* 188: 184-189, 2006
68. Ishii H, Ichimiya S, Kanashiro M, Amano T, Matsubara T, Murohara T. Effects of intravenous nicorandil before reperfusion for acute myocardial infarction in patients with stress hyperglycemia. *Diabetes Care* 29: 202-206, 2006
69. 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
70. 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
71. Nagata K, Obata K, Izawa H, Murohara T, Yokota M. Mineralocorticoid receptor antagonism attenuates cardiac hypertrophy and failure in low-aldosterone hypertensive rats. *Hypertension*. 47: 656-664, 2006
72. Amano T, Matsubara T, Izawa H, Torigoe M, Yoshida T, Hamaguchi Y, Ishii H, Miura M, Hayashi Y, Ogawa Y, Murohara T. Impact of plasma aldosterone levels for prediction of in-stent restenosis. *Am J Cardiol* 97: 785-788, 2006
73. Asai T, Okumura K, Takahashi R, Matsui H, Numaguchi Y, Murakami H, Murakami R, Murohara T. Peroxisome proliferators-activated receptor α activation, in addition to carnitine supplementation, rescues the detrimental lipotoxic cardiomyopathy due to disorder of fatty acid oxidation in a murine model of systemic carnitine deficiency. *Cardiovasc Res* 70: 566-577, 2006
74. Imamura A, Okumura K, Ogawa Y, Murakami R, Torigoe M, Numaguchi Y, Murohara T. Klotho gene polymorphism may be a genetic risk factor for atherosclerotic coronary artery disease but not for vasospastic angina in Japanese. *Clin Chim Acta*. 371: 66-70, 2006
75. Egami K, Murohara T, Aoki M, Matsuishi T. Ischemia-induced angiogenesis: role of inflammatory response mediated by P-selectin. *J Leukoc Biol* 79: 971-976, 2006

76. Kobayashi K, Kondo T, Inoue N, Aoki M, Mizuno M, Komori K, Yoshida J, Murohara T. Combination therapy using angiopoietin-1 plasmid gene and autologous bone marrow cell implantation promotes functional angiogenesis. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 26: 1465-1472, 2006
77. Ichihara S, Obata K, Yamada Y, Nagata K, Noda A, Ichihara G, Yamada A, Kato T, Izawa H, Murohara T, Yokota M. Attenuation of cardiac dysfunction by a PPAR- α agonist is associated with down-regulation of redox-regulated transcription factors. *J Mol Cell Cardiol* 41:318-329, 2006
78. 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
79. 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: 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
80. Isobe S, Tsimikas S, Zhou J, Fujimoto S, Sarai M, Branks MJ, Fujimoto A, Hofstra L, Reutelingsperger CP, Murohara T, Narula N, Virmani R, Kolodgie FD, Petrov A, Narula J. Imaging of atherosclerotic lesions in transgenic ApoE- and LDLR-knockout mice with and without cholesterol diet. *J Nucl Med*. 47: 1497-1505, 2006
81. Yoshida O, Hirayama H, Nanasato M, Watanabe T, Murohara T. Angiotensin II receptor blocker candesartan reduces neointimal tissue proliferation after coronary stent implantation. *Am Heart J* 149: 2-6, 2005
82. Yokoyama S, Ikeda H, Haramaki N, Yasukawa H, Murohara T, Imaizumi T. Platelet P-selectin plays an important role in arterial thrombogenesis by forming large stable platelet-leukocyte aggregates. *J Am Coll Cardiol* 45: 1280-1286, 2005
83. 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
84. Takahashi R, Okumura K, Asai T, Hirai T, Murakami H, Murakami R, Numaguchi Y, Matsui H, Ito M, Murohara T. Dietary fish oil attenuates cardiac hypertrophy in lipotoxic cardiomyopathy due to systemic carnitine deficiency. *Cardiovasc Res* 68: 213-223, 2005
85. 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
86. 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
87. Cheng XW, Kuzuya M, Nakamura K, Liu Z, Di Q, Hasegawa J, Iwata M, Murohara T, Yokota M, Iguchi A. Mechanism of antiinvasion of smooth muscle cell for epigallocatechin gallate: A potential modulator for the activity and activation of MMP. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 25: 1864-1870, 2005
88. Ishii H, Ichimiya S, Kanashiro M, Amano T, Imai K, Murohara T, Matsubara T. The impact of a single intravenous administration of nicorandil before reperfusion in patients with ST-segment

- elevation myocardial infarction. *Circulation* 112: 1284-1288, 2005
89. Xu J, Nagata K, Obata K, Ichihara S, Izawa H, Noda A, Nagasaka T, Iwase M, Murohara T, Yokota M. Nicorandil promotes myocardial capillary and arteriolar growth in the failing heart of Dahl salt-sensitive hypertensive rats. *Hypertension* 46: 719-724, 2005
90. 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
91. Izawa H, Nagata K, Ichihara S, Isobe S, kato T, Asano H, Ohshima S, Yamada A, Murase Y, Obata K, Lan XJ, Noda A, Okumura K, Murohara T, Yokota M. Aldosterone blockade improves left ventricular diastolic function and reduces myocardial fibrosis in patients with mild idiopathic dilated cardiomyopathy. *Circulation* 112: 2940-2945, 2005
- 分担研究者：箕田清次
92. Kamata Y, Takahashi Y, Iwamoto M, Matsui K, Murakami Y, Muroi K, Ikeda U, Shimada K, Yoshio T, Okazaki H, Minota S. Local implantation of autologous mononuclear cells from bone marrow and peripheral blood for treatment of ischaemic digits in patients with connective tissue diseases. *Rheumatology* 46: 882-4, 2007
93. Nagashima, T, Iwamoto, M, Minota S. Semiquantitative assessment of the intestinal motility in chronic intestinal pseudo-obstruction in systemic sclerosis and mixed connective tissue disease by Sitzmarks capsule. *Mod Rheumatol* 16: 330-331, 2006
94. 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
95. 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
96. Yokota S, Minota S, Fujii N. Anti-HSP auto-antibodies enhance HSP-induced pro-inflammatory cytokine production in human monocytic cells via Toll-like receptors. *Int Immunol* 18: 573-580, 2006
97. 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
98. Okamoto H, Iikuni N, Kamitsuji S, Yoshio T, Minota S, Kamatani N. IP-10/MCP-1 ratio in CSF is an useful diagnostic maker of neuropsychiatric lupus patients. *Rheumatol* 45: 232-234, 2006
99. 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
100. 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
101. Iwamoto M, Toma S, Nara H, Sato H, Minota S. A case of food-dependent exercise-induced anaphylaxis by grapefruit. *Allergol Int* 54: 345-349, 2005
102. Iwamoto M, Homma Y, Asano Y, Minota S. Administration of leflunomide to a patient with rheumatoid arthritis on haemodialysis. *Scand J Rheumatol* 34: 410-411, 2005
103. 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

104. 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* 30: 451, 2005

105. Oshio T, Hirata D, Onda K, Nara H, Minota S. Antiribosomal protein antibodies in cerebrospinal fluid are associated with neuropsychiatric systemic lupus erythematosus. *J Rheumatol* 32: 34-39, 2005

106. 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

分担研究者：天野 純

107. Furusawa T, Tsukioka K, Fukui D, Sakaguchi M, Seto T, Terasaki T, Wada Y, Amano J. The effects of a neutrophil elastase inhibitor on the postoperative respiratory failure of acute aortic dissection. *Thorac Cardiovasc Surg* 54: 404-407, 2006

108. 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: 793-798, 2006

109. 山浦一宏、伊藤研一、天野 純. HGFと心臓移植. *細胞増殖因子と再生医療* 253-258, 2006

110. Ohtsu Y, Johkura K, Ito K, Akashima T, Asanuma K, Ogiwara N, Oka T, Komuro I, Sasaki K, Amano J. Stimulation of P19CL6 with multiple reagents induces pulsating particles in vivo. *Curr Med Res Opin* 21: 795-803, 2005

111. 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

分担研究者：相澤義房

112. Aizawa Y, Watanabe H, Ramadan MM, Usuda Y, Watanabe T, Sasaki S. Clustering trend of components of metabolic syndrome. *Int J Cardiol.* 14;121: 117-118, 2007

113. Hanyu O, Miida T, Kosuge K, Ito T, Soda S, Hirayama S, Wardaningsih E, Fueki Y, Obayashi K, Aizawa Y. Preheparin lipoprotein lipase mass is a practical marker of insulin resistance in ambulatory type 2 diabetic patients treated with oral hypoglycemic agents. *Clin Chim Acta.* 384: 118-23, 2007

114. Hirayama S, Miyazaki O, Miida T, Aizawa Y. Pre β 1-HDL Concentration is a predictor of carotid atherosclerosis in Type 2 Diabetic Patients. *Diabetes Care* 30: 1289-1291, 2007

115. Kashimura T, Kodama M, Aizawa Y. Left ventricular pressure-volume loops during mechanical alternans in a patient with dilated cardiomyopathy. *Heart.* 93: 151, 2007

116. Mitsuma W, Kodama M, Hirono S, Ito M, Ramadan M, Tanaka K, Hoyano M, Saigawa T, Kashimura T, Fuse K, Okura Y, Aizawa Y. Angiopoietin-1, angiopoietin-2 and tie-2 in the coronary circulation of patients with without coronary collateral vessels, *Circ* 71: 343-347, 2007

117. Mitsuma W, Kodama M, Hanawa H, Ito M, Ramadan M M, Hirono S, Obata H, Okada S, Sanada F, Yanagawa T, Kashimura T, Fuse K, Tanabe N, Aizawa Y, Serum Endostatin in the coronary circulation of patients with coronary heart disease and its relation to coronary collateral formation. *J Cardiol* 99: 494-498, 2007

118. Obata H, Yanagawa B, Tanaka K, Ohnishi S, Kataoka M, Miyahara Y, Ishibashi-Ueda H, Kodama M, Aizawa Y, Kanagawa K, Nagoya N. CNP infusion attenuates cardiac dysfunction and inflammation in myocarditis. *Biochem Bioph Res Co* 356: 60-66, 2007

119. Obata H, Sakai Y, Ohnishi S, Takeshita S,

- Mori H, Kodama M, Kangawa K, Aizawa Y, Nagaya N. Single injection of a sustained-release prostacyclin analog improves pulmonary hypertension in rats. *Am J Respir Crit Care Med* (in press)
120. Oda E, Abe M, Kato K, Watanabe K, Veeraveedu PT, Aizawa Y. Gender differences in correlations among cardiovascular risk factors. *Gen Med* 3: 196-205, 2006
121. Okura Y, Ohno Y, Ramadan MM, Suzuki K, Taneda K, Obata H, Tanaka K, Kashimura T, Ishizuka O, Kato K, Hanawa H, Honda Y, Kodama M, Aizawa Y. Characterization of outpatients with isolated diastolic dysfunction and evaluation of the burden in a Japanese community -Sado Heart Failure Study-. *Circ* 71: 1013-1021, 2007
122. Okura Y, Ohno Y, Suzuki K, Taneda K, Ramadan MM, Mitsuma W, Tanaka K, Kashimura T, Ito M, Ishizuka O, Kato K, Hanawa H, Honda Y, Kodama M, Aizawa Y. Characterization of outpatients with systolic dysfunction in a Japanese community by total enumeration. *Circ J* 71: 1004-1012, 2007
123. Ozaki K, Kubo T, Imaki R, Shinagawa H, Fukaya H, Ohtaki K, Ozaki S, Izumi T, Aizawa Y. The anti-atherosclerotic effects of lipid lowering with atorvastatin in patients with hypercholesterolemia. *J Atheroscler Thromb* 13: 216-219, 2006
124. Ozawa T, Kato K, Toba K, Oda M, Isoda M, Asami F, Ikarashi N, Yanagawa T, Moriyama M, Higashimura M, Kitajima T, Otaki K, Takayama T, Hirono S, Okura Y, Hanawa H, Kodama M, Aizawa Y. Serum erythropoietin level as a marker of limb ischemia. *Int J Cardiol* (in press)
125. Palaniyandi SS, Nagai Y, Watanabe K, Ma M, Veeraveedu PT, Prakash P, Kamal FA, Abe Y, Yamaguchi K, Tachikawa H, Kodama M, Aizawa Y. Chymase inhibition reduces the progression to heart failure after autoimmune myocarditis in rats. *Exp Biol Med* 232: 1213-1221, 2007
126. Ramadan MM, Tachikawa H, Kodama M, Okawara A, Mitsuma W, Ito M, Kashimura T, Ikrar T, Hirono S, Okura Y, Suzuki K, Aizawa Y. A pilot-controlled study of myeloperoxidase-specific anti-neutrophil cytoplasmic autoantibody (MPO-ANCA) in the coronary circulation. *Int J Cardiol* (in press)
127. Watanabe K, Ma M, Hirabayashi K, Gurusamy N, Veeraveedu PT, Prakash P, Zhang S, Muslin AJ, Kodama M, Aizawa Y. Swimming stress in DN 14-3-3 mice triggers maladaptive cardiac remodeling: role of p38 MAPK. *Am J Physiol Heart Circ Physiol* 292:1269-1277, 2007
128. Watanabe H, Kodama M, Tanabe N, Nakamura Y, Nagai T, Sato M, Okabe M, Aizawa Y. Impact of earthquakes on risk for pulmonary embolism. *Int J Cardiol* (in press)
129. Watanabe K, Ma M, Wen J, Kodama M, Aizawa Y. Effects of edaravone in heart of aged rats after cerebral ischemia-reperfusion injury. *Biol Pharm Bull* 30: 460-464, 2007
130. Yanagawa B, Kataoka M, Ohnishi S, Kodama M, Tanaka K, Miyahara Y, Ishibashi-Ueda H, Aizawa Y, Kangawa K, Nagaya N. Infusion of adrenomedullin improves acute myocarditis via attenuation of myocardial inflammation and edema. *Cardiovasc Res* 76: 110-118, 2007
131. Sato M, Fujita S, Saito A, Ikeda Y, Kitazawa H, Takahashi M, Ishiguro J, Okabe M, Nakamura Y, Nagai T, Watanabe H, Kodama M, Aizawa Y. Increased incidence of transient left ventricular apical ballooning (so-called 'Takotsubo' cardiomyopathy) after the mid-Niigata Prefecture earthquake. *Circ J* 70: 947-953, 2006
132. Ramadan MM, Kodama M, Mitsuma W, Ito M, Kashimura T, Ikrar T, Hirono S, Okura Y, Aizawa Y. Impact of percutaneous coronary intervention on the levels of interleukin-6 and C-reactive protein in the coronary circulation of subjects with coronary artery disease. *Am J Cardiol* 98: 915-917, 2006
133. 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
134. 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
135. Ozaki K, Kubo T, Imaki R, Shinagawa H, Fukaya H, Ohtaki K, Ozaki S, Izumi T, Aizawa Y. The anti-atherosclerotic effects of lipid lowering with atorvastatin in patients with hypercholesterolemia. *J Atheroscler Thromb* 13: 216-9, 2006
136. Mitsuma W, Ito M, Kodama M, Fuse K, Okamura K, Minagawa S, Kato K, Hanawa H, Toba K, Nakazawa M, Aizawa Y. Cardioprotective effects of recombinant human erythropoietin in rats with experimental autoimmune myocarditis. *Biochem Biophys Res Commun* 344: 987-994, 2006
137. Kosuge K, Sasaki H, Ikarashi T, Toyabe S, Akazawa K, Kobayashi C, Abe E, Suzuki A, Saito H, Eguchi S, Otsuka H, Aizawa Y. Risk factors for severe coronary artery disease: a case-control study of patients who have undergone coronary artery bypass grafting. *J Atheroscler Thromb* 13: 62-67, 2006
138. Gurusamy N, Watanabe K, Ma M, Prakash P, Hirabayashi K, Zhang S, Muslin AJ, Kodama M, Aizawa Y. Glycogen synthase kinase 3beta together with 14-3-3 protein regulates diabetic cardiomyopathy: effect of losartan and tempol. *FEBS Lett* 580: 1932-1940, 2006
139. Chang H, Hanawa H, Liu H, Yoshida T, Hayashi M, Watanabe R, Abe S, Toba K, Yoshida K, Elnaggar R, Minagawa S, Okura Y, Kato K, Kodama M, Maruyama H, Miyazaki J, Aizawa Y. Hydrodynamic-based delivery of an interleukin-22-Ig fusion gene ameliorates experimental autoimmune myocarditis in rats. *J Immunol* 177: 3635-3643, 2006
140. Yoshida T, Hanawa H, Toba K, Watanabe H, Watanabe R, Yoshida K, Abe S, Kato K, Kodama M, Aizawa Y. Expression of immunological molecules by cardiomyocytes and inflammatory and interstitial cells in rat autoimmune myocarditis. *Cardiovasc Res* 68: 278-288, 2005
141. Tsuchida K, Hori T, Tanabe N, Makiyama Y, Ozawa T, Saigawa T, Watanabe R, Tanaka T, Nasuno A, Fukunaga H, Mezaki T, Nakamura Y, Aizawa Y. Relationship between serum lipoprotein(a) concentrations and coronary vasomotion in coronary spastic angina. *Circ J* 69: 521-5, 2005
142. Tachikawa H, Kodama M, Watanabe K, Takahashi T, Ma M, Kashimura T, Ito M, Hirono S, Okura Y, Kato K, Hanawa H, Aizawa Y. Amiodarone improves cardiac sympathetic nerve function to hold norepinephrine in the heart, prevents left ventricular remodeling, and improves cardiac function in rat dilated cardiomyopathy. *Circulation* 111: 894-899, 2005
143. Liu H, Hanawa H, Yoshida T, Elnaggar R, Hayashi M, Watanabe R, Toba K, Yoshida K, Chang H, Okura Y, Kato K, Kodama M, Maruyama H, Miyazaki J, Nakazawa M, Aizawa Y. Effect of hydrodynamics-based gene delivery of plasmid DNA encoding interleukin-1 receptor antagonist-Ig for treatment of rat autoimmune myocarditis: possible mechanism for lymphocytes and noncardiac cells. *Circulation* 111: 1593-1600, 2005
144. Kodama M, Ramadan MM, Mitsuma W, Okamura K, Kashimura T, Tachikawa H, Ito M, Fuse K, Hirono S, Okura Y, Kato K, Hanawa H, Watanabe K, Aizawa Y. Ventricular fibrillation in two cases with dilated cardiomyopathy and mechanical alternans. *Pacing Clin Electrophysiol*

- 28: 1347-1349, 2005
145. Fuse K, Kodama M, Okura Y, Ito M, Kato K, Hanawa H, Aizawa Y. Short-term prognostic value of initial serum levels of interleukin-10 in patients with acute myocarditis. *Eur J Heart Fail* 7: 109-112, 2005
146. Elnaggar R, Hanawa H, Liu H, Yoshida T, Hayashi M, Watanabe R, Abe S, Toba K, Yoshida K, Chang H, Minagawa S, Okura Y, Kato K, Kodama M, Maruyama H, Miyazaki J, Aizawa Y. The effect of hydrodynamics-based delivery of an IL-13-Ig fusion gene for experimental autoimmune myocarditis in rats and its possible mechanism. *Eur J Immunol* 35: 1995-2005, 2005
147. Abe S, Hanawa H, Hayashi M, Yoshida T, Komura S, Watanabe R, Lie H, Chang H, Kato K, Kodama M, Maruyama H, Nakazawa M, Miyazaki J, Aizawa Y. Prevention of experimental autoimmune myocarditis by hydrodynamics-based naked plasmid DNA encoding CTLA4-Ig gene delivery. *J Card Fail* 11: 557-564, 2005
- 分担研究者：石ヶ坪良明
148. Ideguchi H, Ohno S, Takase K, Hattori H, Kirino Y, Takeno M, Ishigatsubo Y. Successful treatment of refractory lupus-associated haemophagocytic lymphohistiocytosis with infliximab. *Rheumatology* 46: 1621-1622, 2007
149. Inoue S, Oshiro H, Watanuki Y, Miyazawa N, Kudo M, Goto H, Tsukiji J, Kaneko T, Ishigatsubo Y. Metastatic brain mass caused by slow-growing small-cell lung cancer: differential vascular endothelial growth factor expression in primary and metastatic tumor. *Clin Lung Cancer*. 8: 436-438, 2007
150. Miyazaki T, Fujimaki K, Shirasugi Y, Yoshida F, Ohsaka M, Miyazaki K, Yamazaki E, Sakai R, Tamaru J, Kishi K, Kanamori H, Higashihara M, Hotta T, Ishigatsubo Y. Remission of lymphoma after withdrawal of methotrexate in rheumatoid arthritis: Relationship with type of latent Epstein-Barr virus infection. *Am J Hematol*. 82: 1106-1109, 2007
151. Ideguchi H, Ohno S, Hattori H, Ishigatsubo Y. Persistence with bisphosphonate therapy including treatment courses with multiple sequential bisphosphonates in the real world. *Osteoporos Int*. 18: 1421-1427, 2007
152. Ishizawa J, Fujita H, Iguchi M, Tachibana T, Taguchi J, Ishigatsubo Y. Quantification of circulating varicella-zoster virus DNA for follow-up in a case of visceral varicella-zoster infection ameliorated with intravenous acyclovir. *Int J Hematol* 85: 242-245, 2007
153. Kobayashi N, Yang J, Ueda A, Suzuki T, Tomaru K, Takeno M, Okuda K, Ishigatsubo Y. RanBPM, Muskelin, p48EMLP, p44CTLH, and the armadillo-repeat proteins ARMC8alpha and ARMC8beta are components of the CTLH complex. *Gene* 15;396: 236-247, 2007
154. Okamura M, Yamaji S, Nagashima Y, Nishikawa M, Yoshimoto N, Kido Y, Iemoto Y, Aoki I, Ishigatsubo Y. Prognostic value of integrin beta1-ILK-pAkt signaling pathway in non-small cell lung cancer. *Hum Pathol* 38: 1081-1091, 2007
155. Ideguchi H, Ohno S, Ishigatsubo Y. Risk factors associated with the cumulative survival of low-dose methotrexate in 273 Japanese patients with rheumatoid arthritis. *J Clin Rheumatol* 13: 73-78, 2007
156. Tomita N, Motomura S, Hyo R, Takasaki H, Takemura S, Taguchi J, Fujisawa S, Ogawa K, Ishigatsubo Y, Takeuchi K. Comparison of peripheral T-cell lymphomas and diffuse large B-cell lymphoma. *Cancer* 109: 1146-1151, 2007
157. Ideguchi H, Ohno S, Ueda A, Ishigatsubo Y. Catastrophic antiphospholipid syndrome associated with malignancies. *Lupus* 16: 59-64, 2007
158. Kirino Y, Takeno M, Murakami S, Kobayashi M, Kobayashi H, Miura K, Ideguchi H, Ohno S, Ueda A, Ishigatsubo Y. Tumor necrosis factor alpha acceleration of inflammatory responses by down-regulating heme oxygenase 1 in human peripheral monocytes. *Arthritis Rheum* 56: 464-

- 475, 2007
159. Ideguchi H, Ohno S, Ishigatsubo Y. A case of pure red cell aplasia and systemic lupus erythematosus caused by human parvovirus B19 infection. *Rheumatol Int* 27: 411-414., 2007
160. 井畑淳, 石ヶ坪良明. 関節超音波検査における滑膜炎スコアリング. *リウマチ科* 38: 7-12, 2007
161. 岳野光洋, 村上修司, 石ヶ坪良明. TNF阻害薬の臨床：我が国における臨床成績を中心に. *日本臨床* 65: 1308-1313, 2007
162. Sakai R, Fujimaki K, Yamazaki E, Sakamoto H, Kanamori H, Miura I, Ishigatsubo Y. Acute myelomonocytic leukemia with dysplastic bone marrow eosinophils showing t(5;17)(q13;q11) and a secondary chromosomal aberration, inv(16)(p13q22). *Int J Hematol* 84: 417-20, 2006
163. Sato T, Takeno M, Honma K, Yamauchi H, Saito Y, Sasaki T, Morikubo H, Nagashima Y, Takagi S, Yamanaka K, Kaneko T, Ishigatsubo Y. Heme oxygenase-1, a potential biomarker of chronic silicosis, attenuates silica-induced lung injury. *Am J Respir Crit Care Med* 15;174: 906-914, 2006
164. Takeno M, Ishigatsubo Y. Behcet' s disease and familial Mediterranean fever. *Intern Med* 45: 805-806, 2006
165. Ohno S, Ishigatsubo Y. The incidence of Lofgren' s syndrome in Japanese: the number of patients affected, number of patients diagnosed and number of cases reported. *Intern Med* 45(12):745-6, 2006
166. Takeno M, Ishigatsubo Y. Intestinal manifestations in systemic lupus erythematosus. *Intern Med* 45: 41-42, 2006
167. 石ヶ坪良明, 岳野光洋, 上田敦久, 井畑淳, 小林 弘, 大野 滋. ひと目でわかるリウマチ画像診断：PETによるリウマチ性疾患診断. *分子リウマチ* 3: 346-361, 2006
168. 石ヶ坪良明, 石ヶ坪潤. Sjogren症候群. *Medicina* 43: 462-465, 2006
169. Tanaka M, Taguchi J, Hyo R, Kawano T, Hashimoto C, Motomura S, Kodama F, Kobayashi S, Okabe G, Maruta A, Nagao T, Ishigatsubo Y. Human herpesvirus-6 encephalitis after unrelated cord blood transplantation. *Leuk Lymphoma* 46: 561-566, 2005
170. Kirino Y, Takeno M, Iwasaki M, Ueda A, Ohno S, Shirai A, Kanamori H, Tanaka K, Ishigatsubo Y. Increased serum HO-1 in hemophagocytic syndrome and adult-onset Still' s disease: use in the differential diagnosis of hyperferritinemia. *Arthritis Res Ther* 7:616-624, 2005
171. Koharazawa H, Kanamori H, Takabayashi M, Yamaji S, Taguchi J, Fujimaki K, Ishigatsubo Y. Resolution of atopic dermatitis following allogeneic bone marrow transplantation for chronic myelogenous leukemia. *Bone Marrow Transplant* 35: 1223-1224, 2005
172. Shinohara T, Kaneko T, Nagashima Y, Ueda A, Tagawa A, Ishigatsubo Y. Adenovirus-mediated transfer and overexpression of heme oxygenase 1 cDNA in lungs attenuates elastase-induced pulmonary emphysema in mice. *Hum Gene Ther* 16: 318-327, 2005
173. Takabayashi M, Kanamori H, Takasaki H, Yamaji S, Koharazawa H, Taguchi J, Tomita N, Fujimaki K, Fujisawa S, Maruta A, Ishigatsubo Y. A possible association between the presence of interleukin-4-secreting cells and a reduction in the risk of acute graft-versus-host disease. *Exp Hematol* 33: 251-7, 2005
- 分担研究者：宮本正章
174. Aimoto T, Uchida E, Matsushita A, Tabata Y, Takano T, Miyamoto M, Tajiri T. Controlled release of basic fibroblast growth factor promotes healing of the pancreaticojejunal anastomosis: A novel approach toward zero pancreatic fistula. *Surgery* 142: 734-740, 2007
175. Arakawa M, Yasutake M, Miyamoto M, Tanaka T, Aso S, Ohta S: Transduction of anti-cell death protein FNK protects isolated rat hearts from

- myocardial infarction induced by ischemia/reperfusion. *Life Sci* 80: 2076-2084, 2007
176. Tara S, Miyamoto M, Asoh S, Ishii N, Yasutake M, Yakagi 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
177. 宮本正章、高木 元、太良修平：マゴットセラピー：透析患者の末梢動脈病変とフットケア：早期発見と治療戦略。 *医薬ジャーナル* (印刷中)
178. Takagi I, Nejima J, Takagi Genand Takano T. Chronic direct stimulation of adenylyl cyclase induces cardiac desensitization to catecholamine and beta-adrenergic receptor downregulation in rabbits. *J Cardiovasc Pharmacol* 48: 223-229, 2006.
179. 高木 元、宮本正章、安武正弘、水野 博司、高木郁代、高野仁司、加藤浩司、太良修平、高野照夫. 難治性虚血肢に対する自己骨髄幹細胞移植血管再生治療. *リウマチ科* 35: 276-281, 2006
180. 藤本啓志, 宮本正章, 高木 元：医療用ウジを用いた多剤耐性緑膿菌(MDRP)合併糖尿病壊疽の治療. *日本糖尿病学会雑誌* 49：517-521, 2006
181. 水野 博司、赤石 諭史、宮本正章：虚血性難治性皮膚潰瘍に対する骨髄単核球導入コラーゲンマトリックスの臨床応用. *日本形成外科学会誌* 26: 726-731, 2006
182. 宮本正章. 今なぜ医療用ウジ治療 (MDT) か? *Pharma Medica* 24: 61-62, 2006
183. 宮本正章、高木 元、水野博司：重症難治性潰瘍に対する医療用ウジ治療と血管再生療法 *Pharma Medica* 23: 41-47, 2005
184. 加藤浩司、宮本正章、安武正弘：重症難治性虚血肢・心に対する自己骨髄幹細胞移植血管再生療の現状. *今日の移植* 18: 259-266, 2005
185. 剣持 敬、浅野武秀、宮本正章：臨床に向けた臍島保存の現状. *Organ Biology* 12: 101-111, 2005
- 分担研究者：藤本和輝
186. Kojima S, Funahashi T, Otsuka F, Maruyoshi H, Yamashita T, Kajiwara I, Shimomura H, Miyao Y, Fujimoto K, Sugiyama S, Sakamoto T, Yoshimura M, Ogawa H. Future adverse cardiac events can be predicted by persistently low plasma adiponectin concentrations in men and marked reductions of adiponectin in women after acute myocardial infarction. *Atherosclerosis* (in press)
187. The Japanese Coronary Artery Disease (JCAD) Study Investigators. Current status of the background of patients with coronary artery disease in Japan. The Japanese Coronary Artery Disease Study (The JCAD Study). *Circ J* 70: 1256-1262, 2006
188. 藤本和輝、小川久雄. 心筋梗塞治療のメガトリアル. *臨床心臓病学* 207-214, 2006
189. 藤本和輝、小川久雄. 初期治療は血栓溶解療法か形成術か. *臨床心臓病学* 234-236, 2006
- 分担研究者：堀江 卓
190. 米川元樹、堀江 卓、津田一郎、川村明夫. 透析患者の幹細胞治療. *臨床透析* 23：489-495, 2007
- 分担研究者：高橋将文
191. Shiba, 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
192. Hirose S, Takahashi M, Ogawa R, Morimoto H, Izawa A, Sato H, Ise H, Hongo M, Ikeda U. Erythropoietin attenuates the development of experimental autoimmune myocarditis. *Cardiovasc Drug Ther* 21: 17-27, 2007
193. Morimoto H, Takahashi M, Shiba Y, Izawa A,