

200821057A

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20年度 総括・分担研究報告書

平成21(2009)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

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 20 年度 総括・分担研究報告書

平成 21 (2009) 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

まえがき

現在わが国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日本の社会構造を根底から揺るがしている極めて深刻な社会問題です。高齢者における寝たきりの原因の 1/3 以上が脳血管障害であり、脳血管障害に対する画期的な新規治療法の開発は我が国の存亡にかかわりかねない極めて重大な課題であると我々は考えています。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。

## 目 次

I. 研究組織	1
II. 総括研究報告	3
III. 分担研究報告	
III-1 田口 明彦、成富 博章、松山 知弘、相馬 俊裕、大門貴志	27
III-2 秦 龍二	47
III-3 丸山 彰一	57
IV. 掲載論文一覧表	63
V. 論文別刷	69

## 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

愛媛大学大学院 医学系研究科 准教授  
秦 龍二

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 脳血管内科 客員部長  
成富 博章

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

兵庫医科大学 医学部医学科 数学教室 講師  
大門 貴志

### 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  
田浦 映恵  
廣瀬 遥香

# 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

愛媛大学大学院 医学系研究科 准教授  
秦 龍二

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 脳血管内科 客員部長  
成富 博章

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

兵庫医科大学 医学部医学科数学教室 講師  
大門 貴志

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  
田浦 映恵  
廣瀬 遥香

## 研究要旨

わが国においては、急速な高齢化社会を迎えており、脳血管障害や認知症などの中枢神経障害などによる要介護者の急激な増加は、極めて深刻な社会問題である。当研究では、自己幹細胞を用いた脳梗塞・脳血管性認知症予防、および脳梗塞治療の開発を行っており、我が国における要介護者の減少を目標とした普遍的な治療法開発に取り組んでいる。

### A. 研究目的

現在わが国においては、他の諸国においては類を見ないほどの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日本の社会構造を根底から揺るがしかねない極めて深刻な社会問題である。平成 16 年度の厚生労働省国民生活基礎調査によると、高齢者の要介護者発生原因の約半数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非常に少ない。特に全脳梗塞の中で約 3 割を占める心原性脳塞栓症は他の脳梗塞に比し重篤な症例が多く、半数以上の症例で日常生活に介助が必要となる障害(modified Rankin Scale 3 以上)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な新しい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。

中枢神経障害の治療を目指した神経幹細胞移植に関する研究は国内外の非常に多くの施設で精力的に行われているが、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。さらに神経幹細胞移植は臨床的に免疫拒絶反応や倫理的な問題が解決されていないだけでなく、基礎研究においても移植神経幹細胞の生着や成熟、シナプス形成が大きな課題として残され、パーキンソン病など神経伝達物質の供給のみで機能改善が期待される疾患を除けば、中枢神経障害に対しては十分な臨床効果が期待できる治療法開発の目途が立っていないのが現状である。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に関する臨床研究

本臨床試験に関しては、ヒト幹細胞を用いる臨床研究に関する指針に基づき平成 19 年 10 月に厚生労働省の承認を得ているが、本年度も当臨床試験を継続し、脳梗塞患者における自己骨髄単核球移植に関する安全性および有効性の知見の収集を、国立循環器病センター



脳血管内科において行う。

#### A. 試験デザイン

試験の相：第 I-IIa 相、比較の形式：並行群間比較

#### B. 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末梢静脈より自己骨髓単核球細胞を投与

#### C. 主な選択基準

- ①心原性脳塞栓症、②20 歳以上 75 歳以下、③エントリー時の NIHSS が 10 点以上 20 点以下、④入院時比しエントリー時の NIHSS 改善度が 5 以下

D. エンドポイント:本研究は第 I-IIa 相のため対照群を置かないが、参考データとして国立循環器病センター脳内科 B において匿名化され過去の報告などに既に使用されているデータベース (合計 4943 症例)を基に本臨床試験の適格基準に合致する患者群 (合計 59 例)を用いる。

#### ①主要エンドポイント

脳梗塞 7 日後と細胞投与 1 ヶ月後における NIHSS の改善度 (有効性)

脳梗塞 7 日後と比し投与 1 ヶ月後における NIHSS 悪化症例の頻度 (安全性)

#### ②副次エンドポイント

細胞投与 1, 3, 6 ヶ月後の mRS

細胞投与 1, 3, 6 ヶ月後の Barthel Index

細胞投与 1, 3, 6 ヶ月後の NIHSS

予後比較的良好群 (mRS=0, 1, 2, 3) の頻度

出血性梗塞の頻度 (1, 6 ヶ月後)

退院時死亡の頻度

#### E. 探索的検討

①慢性期 PET 画像における脳梗塞周囲における CBF (ml/100 g・min)、CMRO2 (ml/100 g・min)、OEF (%)

②急性期末梢血中 CD34 陽性細胞数と治療効果の相関

#### F. 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. 骨髄系幹細胞を用いた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髄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。昨年度は老齢脳梗塞自然発症(SHR-SP)ラット骨髄細胞の同系若齢ラット由来骨髄への置換などによる、神経機能改善および脳梗塞に対する反応性の検討などを行ってきたが、本年度もそれらの研究を継続し、“骨髄系幹細胞若返り”が血管機能の向上に繋がることを明らかにしていく。さらに、様々な疾患における末梢血中骨髄系幹細胞の減少と血管イベントの発生や死亡率の増加に関する知見を明らかにすることにより、現在急速に進んでいる成体幹細胞の生体外増殖技術あるいは若年時における自己骨髄採取・保存などと総合することにより、脳血管障害および脳血管性認知症に対する根治的な予防法へと発展させる。

#### (倫理面への配慮)

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おり、厚生労働省より承認を受けている。

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など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に関する臨床研究に関しては、18年度より“厚生労働省:ヒト幹細胞を用いる臨床研究に関する指針”が施行され、細胞治療の実施には厚生労働大臣の承認が必要であり、本研究課題は平成19年10月に承認を得、エントリー患者の募集を開始していたが、本研究課題での細胞処理施設である産業技術総合研究所(尼崎センター)CPCが、災害による大きな被害を蒙ったため、国立循環器



病センターにおいてCPC整備をすすめ細胞処理施設の変更申請を厚労省に行い、7か月以上に及ぶ審査の上、再申請が許可された。現在、エントリー患者の募集を再開している。

②昨年度までの前向き研究では、透析患者では①末梢血のCD34陽性細胞の絶対数がコントロール群と比較して有意に減少していること、②CD34陽性細胞数低値群ではCD34陽性細胞数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報告してきたが、本年度は危険因子としての有用性を確認する目的でCD34陽性細胞数の再現性および安定性を解析した。前向き研究に参加した慢性維持透析患者においてエントリー後3年の時点で1か月の間隔でCD34陽性細胞数を2回追加測定し、エントリー時の値とあわせ解析したところ、それぞれの数値の間に強い相関関係が認められた。これらの成果から、CD34陽性細胞の絶対数は脳および心血管事象の発症の危険因子であり、その数値は3年の間隔においても再現性があることから、臨床的にも有用な指標となると考えられた。

③前年度、我々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り、骨髄単核球移植によりラットの死亡率が有意に( $p < 0.05$ )改善することを報告した。本年度はその病態機構を解明するために、骨髄単核球移植による造血幹細胞数や各種サイトカインの変化を検討した結果、若年ラットの骨髄単核球を移植した骨髄では反対側の骨髄に比して有意に造血幹細胞が増加していた。更に脳、脾臓、血液のサイトカイン(IL-1beta、IL-6、TNF-alpha)の脳虚血後の変化を検討したところ、梗塞部位の大脳皮質ではIL-1betaとIL-6が虚血後3日目で上昇していた。そこで、脳虚血3日目の脳、脾臓、血液のサイトカイン(IL-1beta、IL-6、TNF-alpha、MCP-1)を骨髄単核球移植群とvehicle投与群とで比較検討した。その結果、虚血巣の大脳皮質ではIL-1betaとMCP-1が、骨髄単核球移植群でコントロール群に比して有意( $*: P < 0.05$ )に上昇しており、また虚血巣近傍の大脳皮質ではIL-1betaが骨髄単核球移植群で有意( $*: P < 0.05$ )に上昇していた。上記の結果は骨髄単核球移植により、造血幹細胞が活性化され脳虚血後のサイトカインの反応に変化が生じた可能性を示唆した。

#### D. 考察

本課題における末梢血中の骨髄単核球系幹細胞と患者病態に関する臨床研究では、①脳血管障害患者において、末梢血中骨髄・造血系幹細胞の老化・枯渇・減少が認知機能の経時的な悪化や脳梗塞の発症、脳循環代謝の低下と関連しているだけでなく、②微小循環障害型心不全患者において、末梢血中骨髄・造血系幹細胞の減少が心機能の低下と関連していること、③糖尿病性腎症患者においては骨髄・造血系幹細胞の減少が腎症の進行と関連していること、④透析患者における末梢血中骨髄・造血系幹細胞の枯渇・減少が死亡率の上昇と関連していることなど、を発見・報告している。さらに高齢ラットを用いた研究においては、

骨髄・造血系幹細胞の補充が、死亡率の低下や虚血障害の軽減をもたらすことを明らかにしてきた。これらの我々の発見は骨髄・造血系幹細胞の疲弊・枯渇が脳神経機能低下だけでなく、心・腎機能障害など、臓器レベルでの加齢と並行して生じる機能低下や死亡率の増加など個体レベルでの老化と関連する可能性を示しており、本研究の成果を中枢神経疾患患者だけでなく、他の多くの循環器疾患の予防法の開発に発展する重要な知見を得たと考えている。

## E. 結論

要介護者発生原因の約半数を占める中枢神経障害に関しては、現時点では有効な治療法はほとんど存在しない。しかし、社会の高齢化に伴い要介護者数は急激に増加しており、新しい手法を用いた中枢神経障害に対する治療法の開発は、厚生労働行政および国民医療や福祉の向上においても、極めて重要な課題の一つである。また、ヒト幹細胞を用いた臨床研究は平成 18 年度より“厚生労働省:ヒト幹細胞を用いる臨床研究に関する指針”が施行され、我が国においてもより安全かつ効率的な臨床研究が行えるようになったが、本臨床研究も平成 19 年 10 月に厚生労働省の承認を得ており、中枢神経障害に対するヒト幹細胞を用いた新しい治療法開発の先駆けとして、医学的及び厚生労働行政的にも非常に重要な意義を有している。さらに本研究においては、循環器疾患患者における末梢血中血管血球系幹細胞の減少と循環障害疾患の経時的な悪化の関連に関する様々な知見を発見・発表しており、血管血球系幹細胞を用いた治療法を、急性期脳梗塞患者の治療だけでなく、多様な循環器疾患増悪の予防法としても発展させるために必要不可欠な重要な知見を収集できると考えている。

## F. 健康被害情報

特記すべきことなし

## G. 研究発表

田口 明彦

### 1. 論文発表

Taguchi A. Vascular factors in diabetes and Alzheimer' s disease.

*J. Alzheimers Dis.* 2009 in press.

Taguchi A, Nakagomi N, Matsuyama T, Kikuchi-Taura A, Yoshikawa H, Kasahara Y, Hirose H, Moriwaki H, Nakagomi T, Soma T, Stern DM, Naritomi H. Circulating CD34-positive cells have prognostic value for neurologic function in patients with past cerebral infarction.

*J. Cereb. Blood Flow Metab.* 2009 ; 29 : 34-38.

Makino H, Okada S, Nagumo A, Sugisawa T, Miyamoto Y, Kishimoto I, Kikuchi-Taura A, Soma T, Taguchi A, Yoshimasa Y. Decreased circulating CD34 positive cells are associated with the progression of diabetic nephropathy.

*Diabetic Medicine.* 2009 in press.

Maruyama S, Taguchi A, Iwashima S, Ozaki T, Yasuda K, Kikuchi-Taura A, Soma T, Ishii H, Murohara T, Takahashi H, Kasuga H, Kumada Y, Toriyama T, Ito Y, Kawahara H, Yuzawa Y, Matsuo S. Low circulating CD34-positive cells is associated with poor prognosis in chronic hemodialysis patients.

*Kidney International.* 2008;74:1603-1609.

田口 明彦. 脳梗塞の幹細胞治療.

老年期痴呆研究会誌 2009 in press

田口 明彦、成富博章. 神経疾患の再生医療.

神経疾患の最新の治療 2009-2011. 13-15.

田口 明彦. 血管新生療法の現状と今後の展望.

新時代の糖尿病学(4). 2008 ; 66(9) : 345-348.

田口 明彦、森脇 博、成富 博章.

脳血管障害に対する幹細胞治療の開発. *Clinical Neuroscience* 2009 ; 112-113.

田口 明彦、成富 博章. 脳梗塞に対する再生医療.

日本医事新報 2008 ; 4396 ; 46-48

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

*J. Cereb. Blood Flow Metab.* 2008;28:445-449.

Makino H, Okada S, Nagumo A, Sugisawa T, Miyamoto Y, Kishimoto I, Taura K.A, Soma T, Taguchi A, Yoshimasa Y. Pioglitazone treatment stimulates circulating CD34-positive cells in type 2 diabetes patients.

*Diabetes Res Clin Pract.* 2008 ;81(3):327-330.

Yoshihara T, Taguchi A, Matsuyama T, Shimizu Y, Kikuchi-taura A, Soma T, Stern.D.M, Yoshikawa H, Increase in Circulating CD34-Positive Cells in Patients with Angiographic Evidence of Moyamoya-like Vessels.

*J. Cereb. Blood Flow Metab.* 2008 ; 28 : 1086-1089.

Okada S, Makino H, Ayako Nagumo A, Sugisawa T, Muneya Fujimoto M, Kishimoto I, Miyamoto Y, Kikuchi-Taura A, Soma T, Taguchi A, Yoshimasa Y. Circulating CD34-positive cell number is associated with brain natriuretic peptide level in type 2 diabetes patients.

*Diabetes Care.* 2008 ; 31:157-158.

## 2. 学会発表

The 4th annual IEEE-NIH Life Science Systems and Application (LiSSA' 09), Large-Scale High-Performance Cell Membrane Perforation, with Nanoimprinted Mass Produicable Perforator”

Takashi K. Saito, Osamu Suekane, Takanori Akagi, Akihiko Taguchi, Takanori Ichiki, Accepted, 2009. 4. 9.

日本脳卒中学会

『マウス脳梗塞巣由来神経幹細胞の特性』

“Isolation and characterization of neural stem/progenitor cells from post-stroke cerebral cortex in mice.”

中込隆之、斎野織恵、土居明子、藤川昌敏、田片将士、松山知弘、中込奈美、田口明彦、島根, 2009. 3. 20-22.

日本脳卒中学会

『vascular niche が虚血誘導性神経幹細胞増殖に与える影響の検討』

“The effect of vascular niche on ischemia-induced neural stem cells in vitro.”

中込奈美、廣瀬遥香、田口明彦、中込隆之、土居明子、斎野織恵、田片将士、藤川昌敏、松山知弘。

島根, 2009. 3. 20-22.

日本脳卒中学会

『vascular niche が虚血誘導性神経幹細胞生着に与える影響の検討』

The effect of vascular niche on ischemia-induced neural stem cells in vivo.”

中込隆之、藤川昌敏、斎野織恵、土居明子、田片将士、松山知弘、中込奈美、田浦映恵、田口明彦。

島根, 2009. 3. 20-22.

第8回日本再生医療学会

『Vascular niche が脳障害誘導性神経幹細胞生着に与える影響の検討』

中込奈美、中込隆之、藤川昌敏、斎野織恵、土居明子、田片将士、松山知弘、田口明彦。  
東京, 2009. 3. 6.

第20回日本脳循環代謝学会総会。

『脳梗塞後における骨髄単核球投与の脳微小循環及び神経機能改善効果の検討』

藤川昌敏、中込隆之、中野亜紀子、斎野織恵、松山知弘、中山大輔、廣瀬遥香、田口明彦。

東京, 2008. 11. 6 - 7.

第20回日本脳循環代謝学会総会。

『脳梗塞後における骨髄単核球投与の脳微小血管内皮細胞保護効果の検討』

中野亜紀子、中込隆之、藤川昌敏、斎野織江、松山知弘、中山大輔、田浦映恵、田口明彦。  
東京, 2008. 11. 6 - 7.

第20回日本脳循環代謝学会総会。

『免疫不全が脳梗塞後の組織損傷と修復に与える影響の検討』

斎野織江、中込隆之、金岡伸一、中野亜紀子、田片将士、松山知弘、笠原由紀子、田口明彦。

東京, 2008. 11. 6 - 7.

NanoBio-seoul 2008.

“Large-Scale High -Performance Cell Membrane Perforation, Assisted by Robotics Technologies” ,

T.K. Saito, O. Suekane, T. Akagi, A. Taguchi, T. Ichiki, (Yonsei Biomedical Science and Technology Initiative, Seoul, 2008), Abstract book p.194.

Seoul, Korea, 2008.10.29-30.

第31回 日本高血圧学会総会

「テルミサルタン投与による PPAR $\gamma$  作用を介した脳虚血再灌流障害抑制効果」

笠原由紀子、田口明彦、中込隆之、松山知弘

札幌, 2008.10.9-11.

6<sup>th</sup> World Stroke Congress.

“Circulating CD34-positive cells provide a marker of progress of vascular type cognitive impairment.

Taguchi A, Nakagomi N, Kasahara Y, Matsuyama T, Nakagomi T, Naritomi H.

Vienna, Austria.2008.9.24-27.

6<sup>th</sup> World Stroke Congress.

“Depletion of CD4-positive T lymphocytes enhances neurogenesis with functional recovery after stroke.”

Matsuyama T, Nakagomi T, Saino O, Nakano A, Fujikawa M, Taguchi A.

Vienna, Austria.2008.9.24-27.

6<sup>th</sup> World Stroke Congress.

“Telmisartan suppresses reperfusion injury in a murine focal cerebral ischemia.

Kasahara Y, Taguchi A, Nakagomi T, Matsuyama, T, Naritomi H.

Vienna, Austria.2008.9.24-27.

2008 年秋季第 69 回応用物理学会学術講演会

齋藤 敬、赤木貴則、田口明彦、一木隆範

「ナノインプリント構造体による光化学細胞膜穿孔法」

名古屋、2008.9.8

第 40 回 日本動脈硬化学会総会・学術集会

『テルミサルタン投与による PPAR $\gamma$  作用を介した脳虚血再灌流障害抑制効果』

笠原由紀子、田口明彦、中込隆之、松山知弘。  
つくば，2008. 7. 10-11.

### 3. その他

第 41 回大阪大学未来医療セミナー

田口 明彦. 『脳血管障害に対する細胞治療とその未来』  
大阪，2008. 7

第 17 回近畿老年期痴呆研究会

田口 明彦. 『脳梗塞の幹細胞治療』  
大阪，2008. 7

第 22 回老年期痴呆研究会

田口 明彦.  
『急性期心原性脳塞栓患者に対する自己骨髄単核球静脈投与に関する臨床試験』  
東京，2008. 7.

日本医科大学医学会第 18 回公開シンポジウム

田口 明彦. 『骨髄細胞を用いた 脳血管障害に対する治療法の開発』  
東京，2008. 6.

第 9 回循環器再生医療研究会

田口 明彦. 『脳梗塞患者に対する自己骨髄単核球を用いた細胞治療』  
東京. 2008. 5.

## 秦 龍二

### 1. 論文発表

Postischemic mild hypothermia alleviates hearing loss because of transient ischemia.  
Takeda S, Hakuba N, Yoshida T, Fujita K, Hato N, Hata R, Hyodo J, Gyo K.  
Neuroreport. 19(13):1325-8, 2008.

Ramified microglial cells promote astroglialogenesis and maintenance of neural stem  
cells through activation of Stat3 function.  
Zhu P, Hata R, Cao F, Gu F, Hanakawa Y, Hashimoto K, Sakanaka M.



FASEB J. 22(11):3866-77, 2008.

## 2. 学会発表

Targeted disruption of organic cation transporter 3 ameliorates ischemic brain damage in mice.

Ryuji Hata, Pengxiang Zhu, Masahito Ogasawara, Fang Cao, Kazutaka Maeyama, Masahiro Sakanaka

第3回トランスporter研究会

2008年6月7日(土)～8日(日)、京都、京都大学薬学部

丸山 彰一

## 1. 論文発表

Iwashima S, Ozaki T, Maruyama S, Saka Y, Kobori M, Omae K, Yamaguchi H, Niimi T, Toriyama K, Kamei Y, Torii S, Murohara T, Yuzawa Y, Kitagawa Y, Matsuo S.

Novel culture system of mesenchymal stromal cells from human subcutaneous adipose tissue.

Stem Cells Dev. In Press

Maruyama S, Taguchi A, Iwashima S, Ozaki T, Yasuda K, Kikuchi-Taura A, Soma T, Ishii H, Murohara T, Takahashi H, Kasuga H, Kumada Y, Toriyama T, Ito Y, Kawahara H, Yuzawa Y, Matsuo S.

Low circulating CD34+ cell count is associated with poor prognosis in chronic hemodialysis patients.

Kidney Int. 2008 Dec;74(12):1603-9.

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

Removal of blood group A/B antigen in organs by ex vivo and in vivo administration of endo- $\alpha$ -galactosidase (ABase) for ABO-incompatible transplantation.

Transpl Immunol. 2009 Jan;20(3):132-8.

Urahama Y, Ohsaki Y, Fujita Y, Maruyama S, Yuzawa Y, Matsuo S, Fujimoto T.

Lipid droplet-associated proteins protect renal tubular cells from fatty acid-induced apoptosis.

Am J Pathol. 2008 Nov;173(5):1286-94.



Yuzawa Y, Niki I, Kosugi T, Maruyama S, Yoshida F, Takeda M, Tagawa Y, Kaneko Y, Kimura T, Kato N, Yamamoto J, Sato W, Nakagawa T, Matsuo S.

Overexpression of calmodulin in pancreatic beta cells induces diabetic nephropathy.

J Am Soc Nephrol. 2008 Sep;19(9):1701-11.

Nishimura H, Ito Y, Mizuno M, Tanaka A, Morita Y, Maruyama S, Yuzawa Y, Matsuo S.

Mineralocorticoid receptor blockade ameliorates peritoneal fibrosis in new rat peritonitis model.

Am J Physiol Renal Physiol. 2008 May;294(5):F1084-93.

Ishii H, Kumada Y, Toriyama T, Aoyama T, Takahashi H, Yamada S, Yasuda Y, Yuzawa Y, Maruyama S, Matsuo S, Matsubara T, Murohara T.

Cilostazol improves long-term patency after percutaneous transluminal angioplasty in hemodialysis patients with peripheral artery disease.

Clin J Am Soc Nephrol. 2008 Jul;3(4):1034-40.

## 2. 学会発表

URINARY MIDKINE IS A SENSITIVE BIOMARKER OF ACUTE TUBULAR NECROSIS IN HUMAN., "Hiroki Hayashi<sup>1</sup>, Yukio Yuzawa<sup>1</sup>, Shoichi Maruyama<sup>1</sup>, Akinori Hobo<sup>1</sup>, Shinya Ikematsu<sup>2</sup>, Daisuke Sugiyama<sup>4</sup>, Kenji Kadomatsu<sup>3</sup>, Seiichi Matsuo<sup>1</sup>

<sup>1</sup> Nephrology, Nagoya University Graduate School of Medicine, Nagoya, Aichi, Japan

<sup>2</sup> bioresources Engineering, Okinawa National College Technology, Nago, Okinawa, Japan

<sup>3</sup> Biochemistry, Nagoya University Graduate School of Medicine, Nagoya, Aichi, Japan

<sup>4</sup> Clinical Pathology and Immunology, Kobe University Graduate School of Medicine, Kobe, Hyogo, Japan", 45th ERA-EDTA Congress, Stockholm, May. 10-13

Connective Tissue Growth Factor (CCN2/CTGF) Is Increased in High Peritoneal Solute Transport Rate in Peritoneal Dialysis Patients., "Makoto Mizutani, Yasuhiko Ito, Masashi Mizuno, Hayato Nishimura, Yasuhiro Suzuki, Noelynn Oliver, Shoichi Maruyama, Yukio Yuzawa, Seiichi Matsuo", 41rd Annual Meeting of The American Society of Nephrology, Philadelphia

Elevated Cardiac Troponin T and C-Reactive Protein Interactively Increased

Cardiovascular and All-Cause Mortality Risk in Hemodialysis Patients., "Shigejiro Iwashima, Shoichi Maruyama, Hirotake Kasuga, Hiroshi Takahashi, Takanobu Toriyama, Hirohisa Kawahara, Yukio Yuzawa, Seiichi Matsuo", 41rd Annual Meeting of The American Society of Nephrology, Philadelphia

Urinary Midkine Is a Sensitive Biomarker of Ischemic Acute Kidney Injury and an Early Ditection of Acute Kidney Injury in Human., "Hiroki Hayashi, Yukio Yuzawa, Shoichi Maruyama, Waichi Sato, Akinori Hobo, Shinya Ikematsu, Daisuke Sugiyama, Kenji Kadomatsu, Seiichi Matsuo", 41rd Annual Meeting of The American Society of Nephrology, Philadelphia

Elevated Serum Resistin Level Is Associated with Left Ventricular Hypertrophy in Chronic Kidney Disease Patients on Hemodialysis., "Isao Ito, Shoichi Maruyama, Kiyonari Kato, Hiroshi Takahashi, Takanobu Toriyama, Hirohisa Kawahara, Seiichi Matsuo, Yukio Yuzawa", 41rd Annual Meeting of The American Society of Nephrology, Philadelphia.

## 成富 博章

### 1. 論文発表

Toratani N, Moriwaki H, Hyon B, Naritomi H: Isolated Hemifacial Sensory Impairment with Onion Skin Distribution Caused by Small Pontine Hemorrhage.  
*Eur Neurol*, 59: 192-194, 2008.

Yin T, Hanada H, Miyashita K, Kokubo Y, Akaiwa Y, Osubo R, Nagatsuka K, Otsuki T, Okayama A, Minematsu K, Naritomi H, Tomoike H, Miyata T: No association between vitamin K epoxide reductase complex subunit 1-like 1 (VKORC1L1) and the variability of warfarin dose requirement in a Japanese patient population.  
*Thrombosis Research* 122: 179-184, 2008.

Sato S, Toyoda K, Uehara T, Toratani N, Yokota C, Moriwaki H, Naritomi H, Minematsu K: Baseline NIH Stroke Scale Score predicting outcome in anterior and posterior circulation strokes.  
*Neurology* 70: 2371-2377, 2008.

Ogata J, Yutani C, Osubo R, Yamanishi H, Naritomi H, Yamaguchi T, Minematsu K: Heart and Vessel Pathology Underlying Brain Infarction in 142 Stroke Patients.