

Ann Neurol 63: 770-781, 2008.

Uno H, Taguchi A, 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.

Eur Neurol, 59: 38-43, 2008.

Ohara T, Toyoda K, Otsubo R, Nagatsuka K, Kubota Y, Yasaka M, Naritomi H, Minematsu K: Eccentric stenosis of the carotid artery associated with ipsilateral cerebrovascular events.

AJNR, 29: 1200-1203, 2008.

Yanamoto H, Miyamoto S, Nakajo Y, Nakano Y, Hori T, Naritomi H, Kikuchi H: Repeated application of an electric field increases BDNF in the brain, enhances spatial learning, and induces infarct tolerance.

Brain Research, 1212: 79-88, 2008.

Okazaki S, Moriwaki H, Minematsu K, Naritomi H: Extremely early computed tomography signs in hyperacute ischemic stroke as a predictor of parenchymal hematoma.

Cerebrovasc Dis, 25: 241-246, 2008.

Taguchi A, Matsuyama T, Nakagomi T, Shimizu Y, Fukunaga R, Tatsumi Y, Yoshikawa H, Kikuchi-Taura A, Soma T, Moriwaki H, Nagatsuka K, D. M. Stern, Naritomi H: Circulating CD34-positive cells provide a marker of vascular risk associated with cognitive impairment.

J Cereb Blood Flow Metab, 28, 445-449, 2008.

Nagakane Y, Naritomi H, Oe H, Nagatsuka K, Yamawaki T: Neurological and MRI Findings as Predictors of Progressive-Type Lacunar Infarction.

Eur Neurol, 60: 137-141, 2008.

Yin T, Maekawa K, Kamide K, Saito Y, Hanada H, Miyashita K, Kokubo Y, Akaiwa Y, Otsubo R, Nagatsuka K, Otsuki T, Horio T, Takiuchi S, Kawano Y, Minematsu K, Naritomi H, Tomoike H, Sawada J, Miyata T: Genetic variations of CYP2C9 in 724 Japanese individuals and their impact on the antihypertensive effects of losartan. *Hypertens Res* 31: 1549-1557, 2008.

Naritomi H, Fujita T, Ito S, Ogihara T, Shimada K, Shimamoto K, Tanaka H, Yoshiike N: Efficacy and safety of long-term losartan therapy demonstrated by a prospective observational study in Japanese patients with hypertension: The Japan Hypertension Evaluation with Angiotensin II Antagonist Losartan Therapy (J-HEALTH) study. *Hypertens Res*, 31:295-304, 2008.

Shimamoto K, Fujita T, Ito S, Naritomi H, Ogihara T, Shimada K, Tanaka H, Yoshiike N; J-HEALTH Study Committees: Impact of blood pressure control on cardiovascular events in 26,512 Japanese hypertensive patients: the Japan Hypertension Evaluation with Angiotensin II Antagonist Losartan Therapy (J-HEALTH) study, a prospective nationwide observational study. *Hypertens Res*, 31:469-78, 2008.

Nagano K, Yamagami H, Tsukamoto Y, Nagatsuka K, Yasaka M, Nagata I, Hori M, Kitagawa K, Naritomi H: Quantitative evaluation of carotid plaque echogenicity by integrated backscatter analysis: correlation with symptomatic history and histologic findings. *Cerebrovasc dis* 26: 578-583, 2008.

Kawano H, Toyoda K, Miyata S, Yamamoto H, Okamoto A, Kakutani I, Walenga JM, Naritomi H, Minematsu K: Heparin-induced thrombocytopenia: a serious complication of heparin therapy for acute stroke. *Cerebrovasc Dis* 26: 641-649, 2008.

Yoshimura S, Toyoda K, Ohara T, Nagasawa H, Ohtani N, Kuwashiro T, Naritomi H, Minematsu K: Takotsubo cardiomyopathy in acute ischemic stroke. *Ann neurol* 64: 547-554, 2008.

Yoshihara T, Taguchi A, Matsuyama T, Shimizu Y, Kikuchi-Taura A, Soma T, Stern DM, 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. *J Cereb Blood Flow Metab* 28:1086-1089, 2008.

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* 29:34-38, 2009.

2. 学会発表

6th 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.

6th 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.

松山 知弘

1. 論文発表

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., Naritomi, H. (2008) Circulating CD34-Positive cells provides a marker of vascular risk associated with cognitive impairment. *J Cereb Blood Flow Metab.* 28:445-449.

Yoshihara, T., Taguchi, A., Matsuyama, T., Shimizu, Y., Kikuchi-Taura, A., Soma, T.M., Stern, D.M., Yoshikawa, H., Kasahara, Y., Moriwaki, H., Nagatsuka, K., Naritomi, H. (2008) Increase in circulating CD34-Positive cells in patients with angiographic evidence of Moyamoya-like vessels. *J. Cereb. Blood Flow Metab.*, 28:1086-1089.

Taguchi, A., Nakagomi, N., Matsuyama, T., Kikuchi-Taura, A., Yoshikawa, H., Kasahara, Y., Hirose, H., Moriwaki, H., Nakagomi, T., Soma, T., Stern, D.M., Naritomi, H. (2009) Circulating CD34-positive cells have prognostic value for neurologic function in patients with past cerebral infarction. *J. Cereb. Blood Flow Metab.*, 29:34-38.

2. 学会発表

Taguchi, A., Nakagomi, N., Kasahara, Y., Matsuyama, T., Nakagomi, T., Naritomi, H. (2008) Circulating CD34-positive cells provide a marker of progress of vascular type cognitive impairment. 6th World Stroke Congress, 9.24-27, Vienna, Austria.

Matsuyama, T., Nakagomi, T., Saino, O., Nakano, A., Fujikawa, M., Taguchi, A. (2008)

Depletion of CD4-positive T lymphocytes enhances neurogenesis with functional recovery after stroke. 6th World Stroke Congress, 9.24-27, Vienna, Austria.

Kasahara, Y., Taguchi, A., Nakagomi, T., Matsuyama, T., Naritomi, H. (2008) Telmisartan suppresses reperfusion injury in a murine focal cerebral ischemia. 6th World Stroke Congress, 9.24-27, Vienna, Austria.

中山大輔, 田口明彦, 植田初江, 盛英三, 松山知弘 (2008) 脳梗塞患者における血管新生、神経再生に関する経時的検討. 第33回日本脳卒中学会総会, 3.20-22, 京都.

藤川昌敏, 中込隆之, 中野亜紀子, 斉野織恵, 松山知弘, 中山大輔, 廣瀬遥香, 田口明彦 (2008) 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. 第20回日本脳循環代謝学会総会. 11.6-7, 東京.

中野亜紀子, 中込隆之, 藤川昌敏, 斉野織江, 松山知弘, 中山大輔, 田浦映恵, 田口明彦 (2008) 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. 第20回日本脳循環代謝学会総会. 11.6-7, 東京.

斉野織江, 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 (2008) 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. 第20回日本脳循環代謝学会総会. 11.6-7, 東京.

笠原由紀子, 中込隆之, 松山知弘, 田口明彦 (2008) テルミサルタン投与による PPAR γ 作用を介した脳虚血再灌流障害抑制効果. 第40回日本動脈硬化学会総会・学術集会. 7.10-11. つくば.

笠原由紀子, 田口明彦, 中込隆之, 松山知弘 (2008) テルミサルタン投与による PPAR γ 作用を介した脳虚血再灌流障害抑制効果. 第31回日本高血圧学会総会. 10.9-10. 札幌.

3. その他

Matsuyama, T. (2008) A role of immune cells in post-stroke neurogenesis. Special Seminar, Department of Physiology, Anatomy and Genetics, Le Gros Clark Building, University of Oxford, 10.1., Oxford, UK.

松山知弘 (2008) A role of immune cells in post-stroke neurogenesis. 4th SSSR, 12.23, 東京.

松山知弘 (2008) 脳卒中の神経再生免疫療法. 第10回 ORIGIN 神経科学研究会夏のワークショップ, 9.5-6, 宮崎.

松山知弘 (2008) 脳卒中の再生医療. 大阪大学医学部保健学科講義, 6.18, 吹田.

4. 特許登録

特許第4064569号

発明の名称 小胞輸送蛋白ミントの測定法

特許権者 独立行政法人科学技術振興機構

発明者 松山知弘, 岡本昌也, 杉田 實

平成20年1月11日

相馬 俊裕

1. 論文発表

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.

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.

大門 貴志

1. 論文発表

Hayashi, H., Fujimaki, C., Daimon, T., Tsuboi, S., Matsuyama, T. and Itoh, K. (2008). Genetic polymorphisms in folate pathway enzymes as a possible marker for predicting the outcome of methotrexate therapy in Japanese patients with rheumatoid arthritis. *Journal of Clinical Pharmacy and Therapeutics* (accepted).

Fuwa, N., Kodaira, T., Tachibana, H., Nakamura, T., Tomita, N. and Daimon, T. (2008). Long term observation of 64 patients with roentgenographically occult lung cancer treated with external irradiation and intraluminal irradiation using low-dose-rate iridium. *Japanese Journal of Clinical Oncology* 38, 581-588.

Daimon, T. (2008). Predictive checking for Bayesian interim analyses in clinical trials. *Contemporary Clinical Trials* 29, 740-750.

Daimon, T., Yoshikawa, T., Kobayashi, T. and Goto, M. (2008). Relative curvature measure for non-normal or heteroscedastic nonlinear regression. *Communications in Statistics, Theory & Methods*(in print).

Daimon, T. and Goto, M. (2008). A note on parameterizations in pharmacokinetic compartment models. *Behaviormetrika* 35 1-14.

Fuwa, N., Kodaira, T., Furutani, K., Tachibana, H., Nakamura, T., Nakahara, R., Tomoda, T., Inokuti, H. and Daimon, T. (2008). Arterial chemoradiotherapy for locally advanced tongue cancer: Analysis of a retrospective study of therapeutic results in 88 cases. *International Journal of Radiation Oncology Biology Physics* 4(15), 1090-1100.

Fuwa, N., Daimon, T., Mitsudomi, T., Yatabe, Y., Kodaira, T., Tachibana, H., Nakamura, T., Kato, T. and Sato, Y. (2008). Identifying patients with peripheral-type early non-small cell lung cancer(T1N0M0) for whom irradiation of the primary focus alone could lead to successful treatment. *The British Journal of Radiology* 81(970) 815-820.

Hayashi, T., Miyake, M., Fukui, T., Sugaya, N., Daimon, T., Itoh, S., Oku, T., Tsuji, T., Toyoshima, S. and Imai, Y. (2008). Exclusion of actin-binding protein p57/coronin-1 from bacteria-containing phagosomes in macrophages infected with *Legionella*. *Biological & Pharmaceutical Bulletin* 31(5)861-865.

Hayashi, H., Fujimaki, C., Tsuboi, S., Matsuyama, T., Daimon, T., Itoh, K. (2008). Determination of methotrexate-polyglutamates using fluorescence polarization immunoassay and clinical application in rheumatoid arthritis patients. *Tohoku Journal of Experimental Medicine* 215(1) 95-101.

Daimon, T. and Goto, M. (2008). The mean squared error optimum design criterion for parameter estimation in nonlinear regression models. *Communications in Statistics, Theory & Methods* 37(4) 508-519.

Fuwa, N., Kodaira, T., Furutani, K., Tachibana, H., Nakamura, T., Nakahara, R., Tomoda, T., Inokuchi, H. and Daimon, T. (2008). Intraarterial chemoradiotherapy for locally advanced oral cavity cancer: Analysis of therapeutic results in 134 cases. *British Journal of Cancer* 98 1039-1045.

Daimon, T. (2008). Bayesian sample size calculations for a non-inferiority test of

two proportions in clinical trials. Contemporary Clinical Trials 29 507-516.

清水雅之・進士三明・松本圭司・吉川俊博・大門貴志・梅垣敬三・山田浩(2008) 健康食品と医薬品の併用における有害事象の因果関係判定のための評価分類基準の検討. 臨床薬理, 39, 169-172.

2. 学会発表

Tsujino T, Ezumi A, Wakabayashi K, Naito Y, Lee-Kawabata M, Nakao S, Goda A, Otsuka M, Yoshida C, Matsumoto M, Akahori H, Sakata Y, Yamamoto K, Daimon T, and Matsuyama T. (2009). Strict Blood Pressure Control is Useful for Preventing the Progression of Mild Aortic Stenosis in Hypertensive Patients. Proceedings of the 17th Asian Pacific Congress of Cardiology, Kyoto, Japan, May 20-23 [査読つき].

Daimon T. (2008). Model-switching Bayesian approaches to dose-finding cancer clinical trials. Proceedings of Joint Meeting of the Fourth World Conference of the International Association for Statistical Computing and 6th Conference of the Asian Regional Section of the International Association for Statistical Computing on Computational Statistics & Data Analysis, 368-376, Yokohama, Japan, December 5-8 [査読つき(招待講演)].

Mori, E., Hashimoto, M., Kuwana, N., Ishikawa, M., and for the SINPHONI group (2008). Disproportionately enlarged subarachnoid-space hydrocephalus (DESH) is a major feature of idiopathic normal pressure hydrocephalus: study of idiopathic normal pressure hydrocephalus on neurological improvement (SINPHONI). Proceedings of the Second International and Interdisciplinary of Hydrocephalus 2008, Hannover, Germany, September 17-20 [査読つき].

Uchida, S., Kimura, M., Takeda, K., Etoh, N., Ukishima, T., Daimon, T., Yamada, H., Watanabe, H., Ohashi, K., and Yamada, S. (2008). Influence of mu-opioid receptor polymorphism on adverse drug effect of oxycodone and fentanyl in Japanese lung cancer patients. Proceedings of the IXth World Conference on Clinical Pharmacology and Therapeutics, Quebec, Canada, July 27-August 1 [査読つき].

Yamada, H., Daimon, T., Matsuda, K., Yoshida, M., Takuma, N., and Hara, Y. (2008). Gargling with tea catechin extracts for the prevention of influenza infection. Proceedings of the IXth World Conference on Clinical Pharmacology and Therapeutics,

Quebec, Canada, July 27-August 1 [査読つき].

Saito, S., Kiba, T., Aoki, M., Ito, K., Koga, H., Yamashita, T., Kitagawa, S., Daimon, T., Dokiya, T., and Yamanaka, H. (2008). Japanese prostate cancer outcome study of permanent I-125 seed implantation (J-POPS study): Interim results of a prospective cohort study assessing efficacy, safety and QOL. Proceedings of American Society of Clinical Oncology 44th Annual Meeting 2008 (Journal of Clinical Oncology 26 suppl), Abs.No.16137, Chicago, May 30-June 3 [査読つき].

Mio, T., Kawahara, M., Yoshioka, H., Yanagihara, K., Daimon T., Furuse, K., and The Japan-Multinational Trial Organization. (2008). A phase II study of weekly irinotecan and carboplatin for previously untreated extensive disease small cell lung cancer. Proceedings of American Society of Clinical Oncology 44th Annual Meeting 2008 (Journal of Clinical Oncology 26 suppl), Abs.No.19078, Chicago, May 30-June 3 [査読つき].

Kawahara, M., Kubo, A., Komuta, K., Fukushima, M., Daimon, T., Furuse, K., and Mio, T. (2008). A phase I study of amrubicin (AMR) and irinotecan (CPT-11) in relapsed small cell lung cancer (SCLC). Proceedings of American Society of Clinical Oncology 44th Annual Meeting 2008 (Journal of Clinical Oncology 26 suppl), Abs.No.13548, Chicago, May 30-June 3 [査読つき].

Sakakibara, R., Uchida, Y., Ishii, K., Kazui, H., Hashimoto, M., Ishikawa, M., Uchiyama, T., Yamamoto, T., Takahashi, H., Shirai, K., Hattori, T., and SINPHONI Members. (2008). Urinary dysfunction and right frontal hypoperfusion in idiopathic normal pressure hydrocephalus; an [123I]-IMP SPECT study. Proceedings of the Annual Meeting of the International Continence Society 2007, 8, Rotterdam, Netherlands, August 20-24 [査読つき].

小野孝彦・上村和秀・大塚秀隆・北村久代・吉川俊博・大門貴志・山田浩・伊藤正樹(2008). アンジオテンシンII 受容体過剰発現マウスの塩分負荷による血圧変動と性差・組織障害. 日本高血圧学会第31回総会, 札幌, 講演要旨集, 266, 2008年10月9-11日.

大塚秀隆・上村和秀・北村久代・吉川俊博・大門貴志・山田浩・伊藤正樹・小野孝彦(2008). アンジオテンシンII 受容体過剰発現マウスの血圧に対する塩分負荷および性差の影響. 日本腎臓学会第51回学術総会, 福岡, 日本腎臓学会誌, 50(3), 335, 2008年5月30-31日, 6月1日.

大門貴志(2008). Bayes 流中間モニタリングに対する予測点検接近法. 日本計算機統計学会第22 回大会, 秋田, 論文集, 70-77, 2008 年5 月22-23 日(招待講演).

3. その他

大門貴志(2008). 臨床統計入門講座: 臨床試験における統計的考え方と実務ポイント. 技術情報協会資料集, 東京, 2008 年4 月18 日(招待講義).

後藤貴裕・大門貴志・賀川義之・山田静雄・石川智久・小野孝彦・中野眞汎・奥直人・今井康之・山田浩. (2008). 治験・臨床開発を担うスタッフの養成のための薬学系大学院夜間講座: 4 年間の状況(Post-graduate course for the clinical research professionals at the University of Shizuoka School of Pharmaceutical Sciences: the four years' status).

日本薬学会第128 回年会, 横浜, 講演要旨集, Vol.2, 217, 2008 年3 月26-28 日.

大門貴志(2008). 入門者のための生物統計学講座: 臨床試験における統計解析の基礎. 情報機構セミナー資料集, 川崎, 2008 年1 月25 日(招待講義).

大門貴志(2008). 臨床試験における統計的考え方. 社会福祉法人聖隷福祉事業団聖隷浜松病院がん専門薬剤師研修会, 浜松, 2008 年1 月22 日(招待講義).

分担研究報告

厚生労働科学研究費補助金（長寿科学総合研究事業）
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

国立循環病センター研究所 循環動態機能部 脳循環研究室
室長 田口 明彦

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。本研究では高い頻度で重篤な後遺症を残す心原性脳塞栓症患者に対し、強い微小循環保護（新生）作用を有する自己骨髄単核球の投与を行い、その治療効果および安全性に関する臨床試験を行う。

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

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試験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髄細胞を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髄単核球細胞を投与

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)

(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。

C. 研究結果

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整備をすすめた。CPC整備に関しては品質マニュアルを制定すると共に、品質マニュアルに基づいて、品質マネジメントシステムを具体化する手順の詳細を下記の具体的な業務を把握するために参照する文書に記載した。

- (a). 国立循環器病センターセルプロセッシングセンター運用委員会規約
- (b). セルプロセッシングセンターにおける教育体制に関する規定
- (c). セルプロセッシングセンターに従事する職員の健康管理体制に関する規定
- (d). 製造及び保管エリア並びに必要な機械器具の指定に関する規定
- (e). セルプロセッシングセンターの環境管理に関する規定
- (f). セルプロセッシングセンターの汚染対策に関する規定
- (g). セルプロセッシングセンターのバリデーショナルプランに関する規定
- (h). 細胞培養方法・分離方法に関する文書
- (i). 重篤な有害事象発生時の報告・対応マニュアル

品質マニュアルの制定と並行して、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。

D. 考察

心原性脳塞栓症に対する有効な治療としては、血栓溶解療法のみであり、それに代わる治療法は確立していない。しかも、時間的制約やその他の理由により、血栓溶解療法の適応となる症例は少なく、多くの患者において恒久的かつ重篤な後遺症が残る。本研究はこれらの状況を鑑み、血栓溶解療法に代わる新たな治療法を開発することを目的としており、脳梗塞後遺症に対する新しい普遍的な治療法として発展することができると考えている。また、神経機能再生には障害部位における自己組織修復機構の活性化が極めて重要であることが明らかになりつつあるが、本治療法は将来的には神経幹細胞移植治療と組み合わせ、さらにより効果的な治療法として発展させていくことが可能であると考えている。

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。

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 Produccible 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 γ 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.

6th 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.

6th 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.

6th 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 γ 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