

2008340/3A

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20年度 総括・分担研究報告書

主任研究者 池田 宇一

平成21（2009）年4月

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20年度 総括・分担研究報告書

主任研究者 池田 宇一

平成21（2009）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 91

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 循環器内科	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
	箕田 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	教 授
	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
	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 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療法の多施設共同研究」

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・末梢血単核球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。これまで計110例（117肢）の難治性血管炎患者（バージャー病 64 例 [67肢]、膠原病 46 例 [50肢]）に自己骨髄・末梢血細胞移植治療を施行・評価し、バージャー病の有効率は88.1%、膠原病関連指趾虚血の有効率は86.0%と非常に高い治療効果を認めている。基礎的研究では、単核球に含まれるCD4陽性 helper T細胞の新しいサブセットである Th17細胞に注目して研究を進め、細胞移植による血管新生療法における新たな細胞ソースとしての Th17細胞の可能性が示された。

分担研究者

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

室原 豊明 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 教授

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

堀江 卓 北総会札幌北総病院
外科 外科部長

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

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法がなく、従来の治療法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

的として、特に単核球に含まれるCD4陽性 helper T細胞の新たなサブセットであるTh17細胞に注目して研究を行った。

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て本研究を開始し、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。班員施設で計110例(117肢)の難治性血管炎患者(バージャー病64例[67肢]、膠原病関連指趾虚血46例[50肢])に自己骨髄・末梢血単核移植療法を施行した。膠原病の内訳は、強皮症[SSc]22例[23肢]、全身性エリテマトーデス9例、CREST症候群2例、混合性結合組織病[MCTD]4例、結節性多発性動脈炎[PN]3例、抗リン脂質症候群[APS]4例、SLE+APS1例、その他3例[4肢]であった。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

wild-type (WT) マウス(C57BL/6)に右大腿動脈結紮による下肢虚血を作製して、CD4中和抗体を投与し、虚血後血管新生におけるCD4陽性T細胞の役割を検討した。また、WTおよびIL-17ノックアウト(KO)マウスに下肢虚血を作製しTh17陽性細胞の役割を検討した。虚血後血流についてはレーザードップラー法で、細胞浸潤や表面マーカーの発現については免疫組織染色法やフローサイトメトリー法で評価・解析した。

(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、「手術等で摘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。

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88.1%、膠原病関連指趾虚血の有効率は86.0%と非常に高い治療効果を認めている。膠原病の中で最も症例数の多い強皮症では治療経過の違いはあるが、22例中20例(20/23肢:87.0%)で皮膚潰瘍や疼痛などの症状の改善を認めた。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。本治療法による有害事象としては、強皮症の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強皮症で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のみならず膠原病関連指趾虚血、なかでも強皮症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

CD4陽性細胞を中和抗体で除去すると、虚血後の血流回復および血管新生が抑制された。このことより、虚血後血管新生にはCD4陽性細胞が重要であることが示された。Th17細胞のない

インターロイキン-17 (IL-17) KOマウスに虚血モデルを作製したところ、WTマウスと比較して虚血後の血流回復が障害されており、虚血部位での毛細血管形成や炎症細胞浸潤も抑制されることが示された。さらに、IL-17KOマウスでは、虚血組織の血管新生に重要なIL-1 β の産生も抑制されていることから、Th17細胞が虚血後血管新生において重要な役割を果たしていることが明らかとなった。

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に比較してパ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、本研究においてもパ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かつ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パ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おり、それによると自己骨髄細胞移植治療を行ったパージャー病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、最も症例数が多く、22例[23肢]のみに本治療法を行った強皮症では、22例中20例(20/23肢: 87.0%)で皮膚潰瘍や疼痛などの症状の改善を認めたことから、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。このうち、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を行っており、ステロイドが虚血後の毛細血管による側副血行形成を減少させて血管新生を抑制することを見出している。

基礎的研究では、虚血後血管新生におけるCD4陽性Th17細胞の役割が明らかとされたことから、今後、新たな血管新生療法のための細胞ソースとしてのTh17の可能性について研究をさらに進めていく必要がある。すでに、T細胞の欠損しているヌードマウスの子虚血モデルにWTマウス由来あるいはIL-17KOマウス由来の細胞を移植したところ、WTマウス由来細胞に比較してIL-17由来細胞では血流の回復能が低下していることを見出しており、T細胞の新しいサブセットであるTh17細胞が新たな細胞ソースとなりえるとの手がかりを掴んでいる。また、本研究では、虚血部位で産生される血管新生因子としてIL-1 β を検討したが、今後、他のサイトカインや血管新生因子についても検討を行っていく予定である。さらに、Th17細胞から産生されるIL-17が一体どのように血管新生を誘導していくのか、という機序の解明も今後の課題である。

結 論

パ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、虚血後血管新生におけるCD4陽性helper T細胞の新たなサブセットであ

るTh17細胞の役割を検討し、新たな治療細胞としてのTh17細胞の可能性について明らかとした。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。

研究発表

主任研究者：池田宇一

1. Kobayashi S, Ise H, Takahashi M, Goto M, Akaike T, Ikeda U. Surface coating of bone marrow cells with N-acetylglucosamine for bone marrow implantation therapy. *Biomaterials* 30: 574-582, 2009
2. Shiba Y, Takahashi M, Hata T, Murayama H, Morimoto H, Ise H, Nagasawa T, Ikeda U. Bone marrow CXCR4 induction by cultivation enhances therapeutic angiogenesis. *Cardiovasc Res* 81: 169-177, 2009
3. 高橋将文、石ヶ坪良明、藤本和輝、宮本正章、堀江 卓、相澤義房、天野 純、箕田清次、室原豊明、松原弘明、池田宇一。自己骨髄細胞移植による難治性血管炎に対する血管新生治療。脈管学 (印刷中)
4. Yajima N, Takahashi M, Morimoto H, Shiba Y, Takahashi Y, Masumoto J, Ise H, J Sagara, Nakayama J, Taniguchi S, Ikeda U. Critical role of bone marrow-derived ASC, an inflammasome adaptor molecule, in neointimal formation after vascular injury in mice. *Circulation* 117: 3079-3087, 2008
5. Morimoto H, Hirose M, Takahashi M, Kawaguchi M, Ise H, Kolattukudy PE, Yamada M, Ikeda U. MCP-1 induces cardioprotection against ischemia/reperfusion injury: Role of reactive oxygen species. *Cardiovasc Res* 78: 554-562, 2008
6. 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
7. 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
8. 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
9. 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
10. 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
11. 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
12. 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
13. 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
14. 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
15. 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
16. 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
17. 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
18. 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
19. 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
20. 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
21. 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
22. 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
- 分担研究者：松原弘明
23. Asada S, Takahashi T, Isodono K, Adachi A, Imoto H, Ogata T, Ueyama T, Matsubara H, Oh H. Downregulation of Dicer expression by serum withdrawal sensitizes human endothelial cells to apoptosis. *Am J Physiol Heart Circ Physiol* 295: H2512-H2521, 2008
24. Doue T, Ohtsuki K, Ogawa K, Ueda M, Azuma A, Saji H, Strauss HW, Matsubara H. Cardioprotective effects of erythropoietin in rats subjected to ischemiareperfusion injury: assessment of infarct size with 99m Tc-annexin V. *J Nucl Med* 49: 1694-1670, 2008
25. Tateishi K, Takehara N, Matsubara H, Oh H. Stemming heart failure with cardiac- or reprogrammed-stem cells. *J Cell Mol Med* (in press)
26. Tagawa M, Ueyama T, Ogata T, Takahara N, Nakajima N, Isodono K, Asada S, Takahashi T, Matsubara H, Oh H. MURC, a muscle-restricted coiled-coil protein, is involved in the regulation of skeletal myogenesis. *Am J Physiol Cell Physiol* 295: C490-C498, 2008
27. Shimura K, Ashihara E, Shimazaki C, Matsunaga S, Taniguchi K, Uchiyama H, Matsumoto Y, Kimura S, Matsubara H, Taniwaki M, Maekawa T. Circulating endothelial

- progenitor cells decreased in patients with sclerodermatous chronic graft-versus-host disease *Biol Blood Marrow TR* 14:426-437, 2008
28. 中川裕介、足立淳郎、的場聖明、池田宏二、松原弘明。重症虚血肢に対する血管再生療法 *日本内科学会雑誌* 97 No.2, 2008
29. 井本裕子、足立敦郎、小出正洋、星野 温、竹原有史、王 英正、松原弘明。心不全への心筋再生医療の将来展望 *Heart View* vol.12.No.7, 2008
30. 浦岡真季、西澤信也、中西直彦、赤壁佳樹、中岡幹彦、的場聖明、池田宏二、松原弘明。閉塞性動脈硬化症への骨髄細胞を用いた血管再生医療～適応・有用性・課題 *Diabetes Frontier* vol.19 No.3, 2008
31. 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
32. 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
33. 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
34. 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
35. 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。総合臨床 56, supplement, 933-943, 2007
36. 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 47: 227-234, 2007
37. 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* 100: 529-535, 2007
38. 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 41: 846-852, 2007
39. 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* 11: 84-89, 2007
40. 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 39: 1023-1027, 2007
41. 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
42. 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
43. 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
44. 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
45. 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 454, S13-S16, 2006
46. 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.
47. 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* 1: 114-123, 2006
48. 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
49. 辰巳哲也、松原弘明. 細胞移植血管再生医療 日本臨牀 64: 2126-2134, 2006
- 分担研究者: 室原豊明
50. Kondo M, Shibata R, Miura R, Shimano M, Kondo K, Li P, Ohashi T, Kihara S, Maeda N, Walsh K, Ouchi N, Murohara T. Caloric restriction stimulates revascularization in response to ischemia via adiponectin-mediated activation of eNOS. *J Biol Chem* 284: 1718-1724, 2009
51. Kondo K, Shintani S, Shibata R, Murakami H, Murakami R, Imizumi T, Kitagawa S, Murohara T. Implantation of adipose-derived regenerative cells enhances ischemia-induced angiogenesis. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 29: 61-66, 2009
52. 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* 74: 1603-1609, 2008
53. Kado M, Lee JK, Hidaka K, Miwa K, Murohara T, Kasai K, Saga S, Morisaki T, Ueda Y, Kodama I. Paracrine factors of vascular endothelial cells facilitate cardiomyocyte differentiation of mouse embryonic stem cells. *Biochem Biophys Res Commun* 377: 413-418, 2008
54. Koga M, Kai H, Egami K, Murohara T, Ikeda A, Yasuoka S, Egashira K, Matsushita 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, 2008
55. 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* 51: 252-258, 2008
56. Urano T, Ito Y, Akao M, Sawa T, Miyata K, Tabata M, Morisada T, Hato T, Yano M, Kadomatsu T, Yasunaga K, Shibata R, Murohara T, Akaike T, Tanihara H, Suda T, Oike Y. Angiopoietin-related growth factor enhances blood flow via activation of the ERK1/2-eNOS-NO pathway in a mouse hind-limb ischemia model. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 28: 827-834, 2008
57. Kitamura T, Asai N, Enomoto A, Maeda K, Kato T, Ishida M, Jiang P, Watanabe T, Usukura J, Kondo T, Costantini F, Murohara T, Takahashi M. Regulation of VEGF-mediated angiogenesis by the Akt/PKB substrate Girdin. *Nat Cell Biol* 10: 329-337, 2008
58. Shibata R, Skurk C, Ouchi N, Galasso G, Kondo K, Ohashi T, Kihara S, Murohara T, Walsh K. Adiponectin promotes endothelial progenitor cell number and function. *FEBS Lett* 582: 1607-

1612, 2008

59. 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
60. 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
61. 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
62. 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
63. 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
64. 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
65. 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
66. 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
67. 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
68. 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
69. 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
70. 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
71. 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
72. 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
73. Shintani S, Kusano K, Li 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
74. 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
75. 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, Mitumata 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
76. 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
77. 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
78. 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
79. 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
80. 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
81. 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
82. 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
83. 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
84. 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
85. 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
86. 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
87. 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
88. 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
89. 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
90. 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
- 分担研究者：箕田清次
91. Nagashima T, Aoki Y, Onishi S, Iwamoto M, Okazaki H, Minota S: Steroid-refractory severe hepatic failure in adult onset Still's disease responding to cyclosporine. *Clin Rheumatol*, 2008
92. Nagashima T, Matsumoto K, Yamamoto R, Iwamoto M, Minota S: Polyarthritits induced by nonepisodic angioedema associated with eosinophilia. *Rheumatol Int* 28:1065-1066, 2008
93. 池ノ谷紘平、箕田清次. ANCA関連血管炎. *Medicina* 45: 134-137, 2008
94. 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
95. 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
96. 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
97. 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
98. 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
99. 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
100. 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
101. 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
102. 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
- 分担研究者：天野 純
103. Tachi Y, Fukui D, Wada Y, Koshikawa M, Shimodaira S, Ikeda U, Amano J. Changes in angiogenesis-related factors in serum following autologous bone marrow cell implantation for severe limb ischemia. *Expert Opin Biol Ther* 8: 705-712, 2008
104. 下平滋隆、福井大祐、越川めぐみ、池田宇一、天野 純。エリスロポエチンの造血以外の作用(2)末梢動脈の保護作用。 *臨床透析* 24: 63-68, 2008
105. 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
106. 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
107. 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
- 分担研究者：相澤義房
108. Watanabe R, Hanawa H, Yoshida T, Ito M, Isoda M, Chang H, Toba K, Yoshida K, Kojima M, Otaki K, Ding L, Hao K, Kato K, Kodama M, Aizawa Y. Gene expression profiles of cardiomyocytes in rat autoimmune myocarditis by DNA microarray and increase of regenerating gene family. *Transl Res* 152: 119-27, 2008.
109. Makiyama Y, Toba K, Kato K, Hirono S, Ozawa T, Saigawa T, Minagawa S, Isoda M, Asami F, Ikarashi N, Oda M, Moriyama M, Higashimura M, Kitajima T, Otaki K, Aizawa Y. Imatinib mesilate inhibits neointimal hyperplasia via growth inhibition of vascular smooth muscle cells in a rat model of balloon injury. *Tohoku J Exp Med* 215: 299-306, 2008.
110. Chang H, Hanawa H, Yoshida T, Hayashi M, Liu H, Ding L, Otaki K, Hao K, Yoshida K, Kato K, Toba K, Kodama M, Maruyama H, Miyazaki J, Aizawa Y. Alteration of IL-17 related protein expressions in experimental autoimmune myocarditis and inhibition of IL-17 by IL-10-Ig fusion gene transfer. *Circ J* 72: 813-9, 2008.
111. 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* 130: 106-108, 2008
112. 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* 128: 114-116, 2008

113. 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* 177: 195-201, 2008
114. 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
115. 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
116. 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
117. Kashimura T, Kodama M, Aizawa Y. Left ventricular pressure-volume loops during mechanical alternans in a patient with dilated cardiomyopathy. *Heart* 93: 151, 2007
118. 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
119. 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
120. 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 Commun* 356: 60-66, 2007
121. 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
122. 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
123. 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
124. 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
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. 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
127. 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)
128. 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
129. 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
130. 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
131. 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
132. 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
133. 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
134. 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
135. 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
136. 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
137. 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
138. 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
- 分担研究者：石ヶ坪良明
139. Fujimaki K, Tanaka M, Takasaki H, Hyo R, Kawano T, Sakai R, Fujita H, Fujisawa S, Kanamori H, Maruta A, Ishigatsubo Y. Thiotepa / cyclophosphamide / TBI as a conditioning regimen for allogeneic hematopoietic stem cell transplantation in patients aged 50 years and over.

- Intern Med* 47: 379-83, 2008
140. Kirino Y, Takeno M, Watanabe R, Murakami S, Kobayashi M, Ideguchi H, Ihata A, Ohno S, Ueda A, Mizuki N, Ishigatsubo Y. Association of reduced heme oxygenase-1 with excessive Toll-like receptor 4 expression in peripheral blood mononuclear cells in Behçet's disease. *Arthritis Res Ther* 10: R16, 2008
141. 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
142. 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
143. 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
144. 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
145. 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
146. 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
147. 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
148. 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
149. 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
150. Ideguchi H, Ohno S, Ueda A, Ishigatsubo Y. Catastrophic antiphospholipid syndrome associated with malignancies. *Lupus* 16: 59-64, 2007
151. 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
152. 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
153. 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
154. 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
155. 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
156. 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
157. Takeno M, Ishigatsubo Y. Behcet's disease and familial Mediterranean fever. *Intern Med* 45: 805-806, 2006
158. 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
159. Takeno M, Ishigatsubo Y. Intestinal manifestations in systemic lupus erythematosus. *Intern Med* 45: 41-42, 2006
160. 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
161. 石ヶ坪良明, 石ヶ坪潤. Sjogren症候群. *Medicina* 43: 462-465, 2006
- 分担研究者: 宮本正章
162. 宮本正章, 高木 元, 高野仁司, 川中秀和, 大坪春美, 水野博司, 田端泰彦, 水野杏一. 皮膚組織の再生医療. *MSD*. 34: 25-28, 2008
163. 宮本正章, 高木 元, 高野仁司, 川中秀和, 大坪春美, 水野博司, 松田範子, 秋丸琥甫, 徳永 昭, 高橋将文, 池田宇一, 水野杏一. 膠原病による難治性皮膚潰瘍とその対策. *リウマチ科* 39: 149-155, 2008
164. 宮本正章, 高木 元, 水野杏一. 治療抵抗性壊疽に対するマゴットセラピー. *皮膚病診療* 30: 1051-1060, 2008
165. 高木 元, 宮本正章, 水野杏一. 透析患者の末梢動脈疾患とフットケア108-114, 2008. *幹細胞移植* (医薬ジャーナル社)
166. 宮本正章. 糖尿病性壊疽に対するマゴットセラピー *日本臨牀* 700-712, 2008
167. Tara S, Miyamoto M, Asoh S, Ishii N, Yasutake M, Takagi 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: 489-97, 2007
168. 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
169. 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
170. 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
171. 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)
172. 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.
173. 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