

200936006B

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～21年度 総合研究報告書

主任研究者 池田 宇一

平成22（2010）年3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19年～21年度 総合研究報告書

主任研究者 池田 宇一

平成22（2010）年3月

目次

研究者一覧

総合研究報告	1
池田 宇一・伊澤 淳	
分担研究者報告	23
松原 弘明	
室原 豊明	
簗田 清次	
天野 純	
相澤 義房	
石ヶ坪良明	
宮本 正章	
藤本 和輝	
堀江 卓	
高橋 将文	
研究成果の刊行に関する一覧表	121

研究者一覧

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 医学研究科 循環器内科学	教 授
	室原 豊明	名古屋大学大学院医学系研究科 循環器内科学	教 授
	箕田 清次	自治医科大学内科学講座 アレルギー膠原病学部門	教 授
	天野 純	信州大学医学部外科学講座 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	外科部長
	高橋 将文	自治医科大学 分子病態治療研究センター バイオイメージング研究部	教 授
	伊澤 淳	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	助 教

総合研究報告書

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

研究課題：難治性血管炎に対する血管再生医療の多施設共同研究
課題番号：H19-難治-一般-007

研究要旨：

難治性血管炎患者に対する自己骨髄または末梢血単核球（幹細胞）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。合計144例（153肢）の難治性血管炎患者（バージャー病 79肢、膠原病 74肢）に血管再生療法を施行した結果、バージャー病の有効率は 91.1%（79肢中72肢）、膠原病関連指趾虚血の有効率は 82.4%（74肢中61肢）と高い治療効果を認めている。本治療法は自己細胞を用いるため認容性に優れ、有効性が高い血管再生療法であり、既存の治療法が無効とされる重症虚血肢の新たな治療法として臨床応用が期待される。また、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。

代表研究者：

所属施設 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

氏名 池田 宇一

所属施設 横浜市立大学大学院医学研究科
病態免疫制御内科学

氏名 石ヶ坪良明

所属施設 日本医科大学大学院
器官機能病態内科学

氏名 宮本 正章

分担研究者：

所属施設 京都府立医科大学大学院
医学研究科 循環器内科学

氏名 松原 弘明

所属施設 国立病院機構熊本医療センター
心臓血管センター

氏名 藤本 和輝

所属施設 名古屋大学大学院医学系研究科
循環器内科学

氏名 室原 豊明

所属施設 特定医療法人北楡会
札幌北楡病院外科

氏名 堀江 卓

所属施設 自治医科大学内科学講座
アレルギー膠原病学部門

氏名 簗田 清次

所属施設 自治医科大学
分子病態治療研究センター
バイオイメージング研究部

氏名 高橋 将文

所属施設 信州大学医学部外科学講座
心臓血管外科学

氏名 天野 純

所属施設 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

氏名 伊澤 淳

所属施設 新潟大学医歯学総合研究科
器官制御医学

氏名 相澤 義房

1. 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、従来の治療法が無効で重症虚血および難治性潰瘍のため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または末梢血由来の単核球（幹細胞）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ため、基礎的研究による作用機序の解明と血管再生作用に優れた新規細胞群の選択を目的として、特に単核球に含まれるCD4陽性ヘルパーT細胞のサブセットであるTh17細胞に注目して研究を行った。

2. 研究方法

1) 多施設臨床試験による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。

班員施設で合計144例（153肢）の難治性血管炎（バージャー病74例 [79肢]、膠原病関連指趾虚血70例 [74肢]）を対象とした。全身麻酔下に400～900 mLの骨髄液を採取しCD34陽性単核球を分離精製後、虚血肢骨格筋内に投与した。一部の施設では体外増幅自己赤芽球あるいは末梢血のCD34陽性単核球移植療法も施行した。膠原病の内訳は、強皮症（SSc）24例 [25肢]、全身性エリテマトーデス（SLE）12例 [13肢]、慢性関節リウマチ（RA）6例、混合性結合組織病（MCTD）5例、CREST症候群2

例、結節性多発動脈炎5例、顕微鏡的多発血管炎2例、アレルギー性肉芽腫性血管炎2例、その他12例であった。評価項目は、しびれや冷感などの臨床症状、視覚的アナログ尺度（visual analog scale: VAS）による疼痛レベル、足関節上腕血圧比（ABI）や潰瘍サイズなどを指標とし、症例によって経皮酸素分圧（TcPO₂）、皮膚組織灌流圧（Skin Perfusion Pressure: SPP）、血管造影を用いてその改善度を判定した。さらに細胞移植後の血管再生や血流改善効果の新たな評価法（核医学、指尖毛細血管顕微鏡、サーモグラフィー）の有用性も検討した。

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およびインターロイキン-17 (IL-17) ノックアウト (KO) マウスに下肢虚血を作製しTh17細胞の役割を検討した。虚血後の血流をレーザードップラー法で評価し、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。厚生労働省の臨床研究に関する倫理指針（平成16年12月28日、平成20年7月31日それぞれ改正）ならびにその倫理指針に従った各研究者所属機関における倫理委員会規定に基づき、同委員会の承認と、参加する患者への十分な説明とインフォームドコンセントの後に行われた。患者データは番号によって匿名化し、ヒト組織・細胞を研究に用いる場合は同指針に従った。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。

3. 研究結果及び考察

1) 多施設臨床試験による骨髄あるいは末梢血

単核球細胞移植療法の有効性と安全性の検証

本治療法の有効率はバージャー病で91.1% (79肢中72肢)、膠原病関連指趾虚血では82.4% (74肢中61肢)、特に強皮症では91.6% (24例中22例) に皮膚潰瘍や疼痛などの症状の改善を認め、高い治療効果が確認できた。他の膠原病関連血管炎でもほぼ同等の効果を認めたが、疾患別の有効性の比較は症例数が少ないため困難であった。

採取された骨髄量はおよそ400~900mlと症例により異なるため、移植されたCD34陽性細胞数は $0.2 \times 10^7 \sim 4.7 \times 10^9$ と症例によって違いがあった。移植細胞数と治療効果を検討した結果、CD34陽性細胞は男性より女性で多く、疾患群では膠原病>バージャー病>閉塞性動脈硬化症の順に多い傾向があり、移植細胞数と治療効果が相関する傾向を認めた。しかし、全ての症例の治療効果が細胞数と相関するわけではなかった。本研究班で観察された有害事象は治療直後の軽度の発熱、めまいや悪心と局所の腫脹など反応性の徴候で軽微であり、治療を要することなく自然軽快した。

本研究班の2施設で施行された末梢血幹細胞移植では、バージャー病10例中8例、膠原病関連指趾虚血20肢中17肢に有効であり、骨髄由来幹細胞と同等の治療効果を確認した。末梢血由来のCD34陽性細胞数は $0.2 \times 10^6 \sim 3.8 \times 10^7$ と骨髄血よりも少ないが、低侵襲に繰り返して施行できるため、多肢病変例や再発例において特に有用である。自治医科大学では3カ月おきに4回の末梢血由来幹細胞移植を繰り返すことにより良好な治療効果を得ている。また禁忌がなければG-CSFの投与により末梢血に幹細胞を動員し、採取細胞数を増やす方法も可能である。G-CSF投与後の細胞移植は10例に施行され、明らかな副作用を認めず安全性と認容性が確認できた。採取方法や施行回数などの確立が今後の課題である。

新潟大学における体外増幅自己赤芽球を用いた血管再生治療は、採取される骨髄液量が不十分な場合でも、赤芽球を体外で増幅して移植細胞数を確保できる方法であり、合計7例に施行

され、EVEETA studyとして第I/II相臨床試験が開始された。最終年度に有効性が確認された7例目は、他施設での過去2回の骨髄由来幹細胞移植治療が無効だったバージャー病の男性例であった。このように通常の骨髄由来幹細胞移植の無効例においても体外増幅自己赤芽球が有効であったことは、血管再生療法に有用とされる細胞の選択肢が広がる貴重な結果と考えられる。

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いる。さらに本治療法は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。本治療法が無効だった症例の50%以上では指趾切断に至っており、難治性血管炎に伴う虚血肢の治療法は依然として課題が多いことが示唆される。また、本治療法の有効例でも、その後に10例で再発や増悪を認め、再治療を行った例や、何らかの指肢切断に至った例があった。従って血管再生療法後も薬物治療や患肢ケアなどの従来の治療法による慎重な経過観察が重要である。

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

マウス下肢虚血モデルにおいて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IL-17KO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。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。さらにT細胞の欠損しているヌードマウスモデルに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(Th17細胞を含

む)に比較してIL-17KOマウス由来細胞(Th17細胞を含まない)では血流の回復能が低下していることから、Th17細胞が血管新生作用を有する新たな細胞ソースとなる可能性が示された。

4. 評価

1) 達成度について

本研究では、バージャー病と膠原病に伴う難治性血管炎および潰瘍の血管再生治療として、骨髄もしくは末梢血由来の幹細胞移植療法の有効性と安全性が確認できた。最も症例数が多く、24例に本治療法を行った強皮症(広汎性または限局性)では、91.6%(24例中22例)に疼痛などの症状や皮膚潰瘍の改善を認めたことから、強皮症の指趾虚血には特に有効な治療法として期待される。治療効果の評価においては、血管造影の他、経皮酸素分圧(TcPO₂)、皮膚組織灌流圧(Skin Perfusion Pressure: SPP)、血流シンチグラフィ(99mTc-tetrofosmin)、指尖毛細血管顕微鏡、サーモグラフィなどの有用性を確認した。指尖毛細血管顕微鏡は新生血管を直接観察できるが、実際に評価できる症例は限られ、評価の定量性も今後の課題である。その他の検査は客観的で定量性の高い評価が可能であった。

本研究班では用いた細胞やその投与量は症例あるいは施設によって異なっており、実際には採取された骨髄液量によって異なった。また各治療法の有効性の比較検討は目的としていなかったため、詳細な治療プロトコルの確立には至らなかった。疾患別の有効性に関しては、それぞれの膠原病の疾患メカニズムが異なること、そして疾患によっては症例数が少ないため比較は困難であるが、有効率が高かった疾患は強皮症のほか、結節性多発血管炎と顕微鏡的多発血管炎である。現在、骨髄または末梢血単核球移植による血管新生療法は、ASOおよびバージャー病が先進医療の適用となっている。今回の研究成果をもとに新たに強皮症も先進医療の適用となるように申請する予定である。

2) 研究成果の学術的・国際的・社会的意義について

バージャー病および膠原病に伴う難治性血管炎や虚血性潰瘍は、薬物治療や血管内カテーテルによる血行再建術などの従来の治療では治療抵抗性であることが多い。外科的バイパス手術も困難であり、重症虚血による強い疼痛と壊疽を来し、患肢切断に至り日常生活を大きく障害することが少なくない。従って本研究による血管新生療法が臨床応用された場合は、症状の改善、患肢切断の回避、患者の日常生活労作の維持、そして医療費の削減などの幅広い社会的意義が想定できる。本研究が対象とした末梢血流障害を呈する病態は多彩であり、年々症例数が増加している。また、膠原病・リウマチ科、循環器内科、心臓血管外科など、いくつかの担当科が疾患を扱うため、本研究班による多科横断的なアプローチは、重症虚血症状を呈する患者に集学的治療を提供する点で意義が大きい。

本治療法は自己骨髄細胞あるいは自己末梢血幹細胞を用いるため移植細胞に対する拒絶反応を来さない再生治療として有用である。また、最近注目されている多能性幹細胞(iPS細胞)の作成に必要な遺伝子導入操作を必要としないため操作は簡便であり、また遺伝子導入で用いられるウイルスベクターを必要としない点にも意義がある。

これまでに骨髄あるいは末梢血幹細胞移植が閉塞性動脈硬化症とバージャー病による虚血肢に有効とする報告が相次いでいるが、膠原病の指趾虚血あるいは難治性潰瘍に有効だったとする報告は国際的にも稀であり、本研究の成果を論文発表する予定である。

3) 今後の展望について

骨髄および末梢血幹細胞の抽出操作はこれまでに難治性血液疾患や先天性代謝異常、また一部の悪性腫瘍疾患の根治療法として確立された自家造血幹細胞移植の手技とほぼ同様であり、多くの施設で本研究成果が応用可能である。さらに長期の治療効果を評価し、再発例や無効例の検討により、本治療法の適応基準の確立が望まれる。また細胞移植単独ではなく、既存の薬物治療、患肢のケア、血管内カテーテル治療やバイパス手術を組み合わせ、それぞれの特徴を

生かしたハイブリッド治療が有益である。さらに近赤外線による光線療法の併用などの集学的治療によって重症虚血肢に対する治療戦略の確立が期待される。

本研究班で用いた細胞やその投与量は施設によって異なったが、それぞれの施設における治療成績（効果）には大きな違いを認めなかった。また、一般的には骨髄液には多数の幹細胞が含まれ再生能力に優れるとされているが、自己末梢血幹細胞も有効性が示されたことから、侵襲の少ない再生治療となる可能性がある。体外増幅自己赤芽球の有効性も確認され、さらにどのような細胞が特に血管再生効果に優れるのか、基礎および臨床研究により治療プロトコルの確立が今後の課題である。

高い有効性を認めた膠原病においても、強皮症で1例、その他の膠原病で5例に皮膚潰瘍の再発を認めた。また、本研究班の症例における無効例の特徴は、急速進行性の虚血や潰瘍、感染合併例、再移植例であった。本研究班の最終報告の後にも引き続き経過観察を行い、慢性期の合併症や長期予後を評価し、再発や無効例の予測因子の検討が大切である。

基礎的研究によって、CD4陽性ヘルパーT細胞のサブセットであるTh17細胞が虚血後血管新生において重要な役割を果たすことが示され、新たな血管再生療法のための細胞ソースとしてのTh17細胞の有用性が期待される。本研究で検討したIL-1 β やIL-17のほか、他のサイトカインや血管新生因子についても検討が必要であり、骨髄由来あるいは自己末梢血由来単核球細胞による血管再生作用機序の解明が今後の課題である。

分担研究者の室原らは基礎研究により脂肪細胞由来幹細胞を用いた血管再生療法の有用性を確認し、ヒト皮下脂肪組織由来幹細胞を用いた臨床研究を厚生労働省ヒト幹細胞治療指針へ申請中である。このように分担研究者らによる新規再生療法の研究が進展しており、重症虚血肢に対する多面的な再生療法の発展と確立が期待される。

4) 研究内容の効率性について

本研究の血管再生療法は、自己骨髄あるいは自己末梢血単核球細胞を用いたことから、拒絶反応を呈することなく、投与した細胞が全て期待する作用を発揮できる点で効率的である。細胞抽出までの手技や操作は簡便であり、遺伝子導入などの特別な分子生物学的手法を伴わない点で効率的である。また、末梢血由来の単核球細胞移植は、骨髄由来の細胞と同等の血管再生効果を有することが示された。侵襲的な骨髄液採取に比し、末梢血由来細胞の応用は、手技が低侵襲であり患者負担が少なくコストも抑制できることから、費用対効果に優れた血管再生治療となる可能性がある。

5. 結論

バージャー病や膠原病・リウマチ性疾患に併発する難治性血管炎による重症虚血肢を有する患者に対して、自己骨髄または末梢血由来のCD34陽性単核球移植による血管再生療法の多施設臨床試験を行い、平成19年度より3年間の観察によってその有効性と安全性が評価できた。特に強皮症の難治性皮膚潰瘍には有効性が高く、新規血管再生治療としての確立が期待される。基礎的な研究により、CD4陽性ヘルパーT細胞のサブセットであるTh17細胞など、特異的に血管新生作用に優れる細胞が明らかとされた場合はさらに有益な治療法が確立されるものと期待される。

6. 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. Adeno-associated 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
 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* vol12.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,

分担研究者：松原弘明

- 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* 98: 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。自家骨髄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* 4 54, 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, 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, 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. Angiopietin-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, 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
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, 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
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-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： 簗田清次
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: Polyarthritis induced by nonepisodic angioedema associated with eosinophilia. *Rheumatol Int* 28:1065-1066, 2008
93. 池ノ谷紘平、簗田清次. 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
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 J** 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 Biophys 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. **Gend 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 J** 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