

図8 IL-17KOマウスにおける毛細血管形成への影響

### 3. 虚血後炎症性細胞浸潤・サイトカイン産生におけるIL-17の役割

我々は以前に、マウス下肢虚血モデルにおいて虚血後に浸潤してくる炎症性細胞とそこから産生されるサイトカインが虚血後血管新生に重要な役割を果たしていることを報告している。そこで、顆粒球と単球/マクロファージ、CD4陽性T細胞について免疫組織染色法によりその

浸潤を評価した。顆粒球および単球/マクロファージは、それぞれのマーカーであるGr-1、F4/80抗体で染色を行った。虚血後1日目と3日目で顆粒球および単球/マクロファージの虚血部位への浸潤が認められたが、IL-17-KOマウスではこれら炎症性細胞の浸潤が減少していた(図9)。

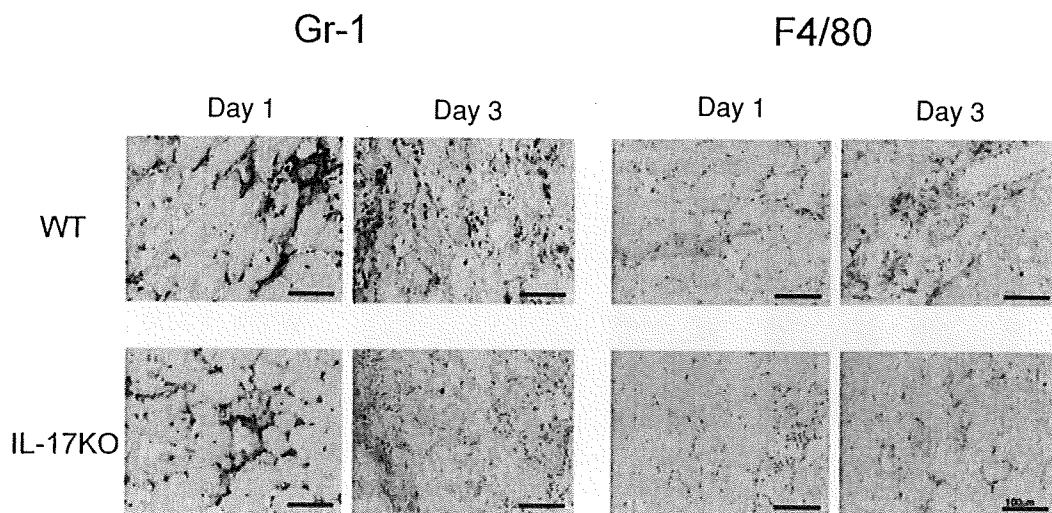


図9 IL-17-KOマウスにおける顆粒球や単球/マクロファージの浸潤への影響(1)

さらに、虚血部位への浸潤細胞を詳細に検討するため、虚血部位の骨格筋を採取してコラゲナーゼ処理し、浸潤細胞についてフローサイトメトリー法を用いて解析した。汎白血球マーカーであるCD45の陽性細胞はWTマウスと比較し

てIL-17-KOマウスで有意に減少しており、顆粒球と単球/マクロファージの浸潤も免疫組織染色での結果と同様にIL-17-KOマウスで有意に少ないことが明らかとなった(図10)。

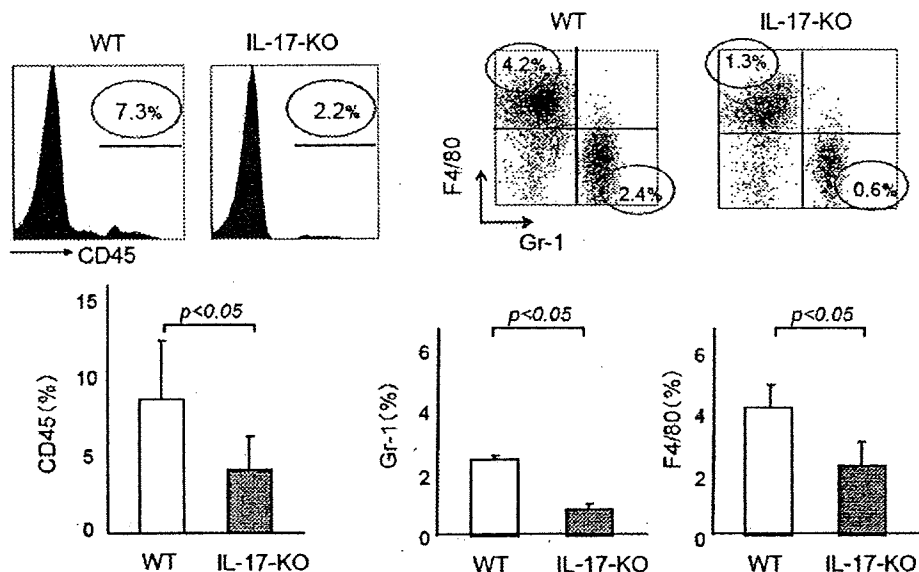


図10 IL-17KOマウスにおける顆粒球や単球/マクロファージの浸潤への影響 (2)

CD4陽性T細胞についても同様に免疫組織染色およびフローサイトメトリー法で評価した。CD4陽性T細胞の浸潤は虚血後早期である1日目、3日目には認められなかったが、その後の7日目で認められ、CD4陽性T細胞が顆粒球や単

球/マクロファージと比較して虚血後には遅れて浸潤してくることがわかった。また、このCD4陽性T細胞の浸潤は、WTマウスと比較してIL-17-KOマウスでは有意に抑制されていることが明らかとなった(図11)。

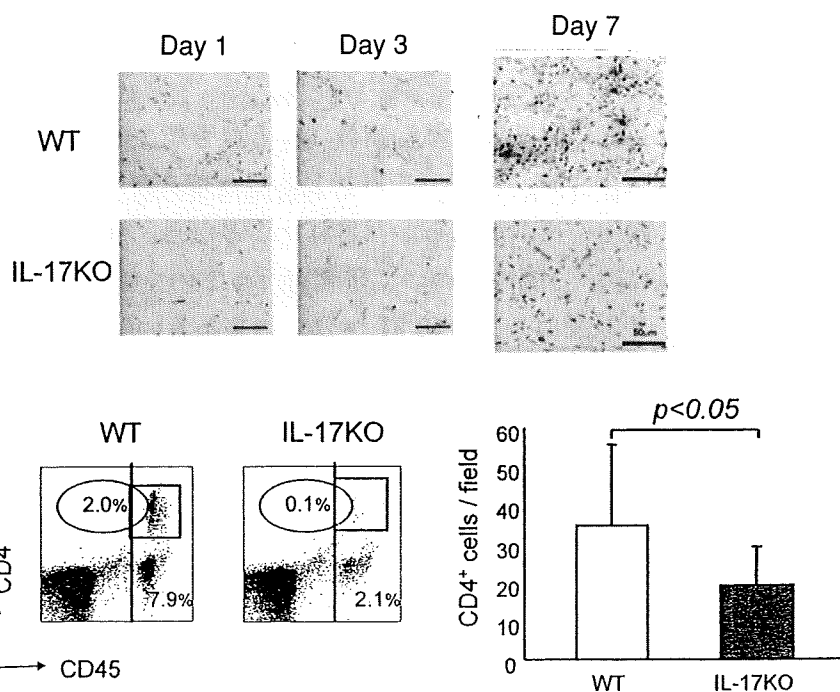


図11 IL-17-KOマウスにおける虚血部位へのCD4陽性細胞浸潤への影響

虚血組織へと浸潤してきた炎症細胞は様々なサイトカインや増殖因子を発現・産生して血管新生を促進する。我々や他の研究者による検討により、虚血後血管新生における血管内皮細胞

増殖因子 (VEGF) や炎症性サイトカインであるIL-1βの重要性が示されていることから、虚血後2日目の虚血組織におけるこれら因子の産生について組織をホモジナイズしてELISA法で

測定した。VEGF およびIL-1 $\beta$ とも、虚血組織において有意に産生が亢進していたが、IL-17-KOマウスでは、WTマウスに比較して、この虚

血肢におけるVEGFおよびIL-1 $\beta$ の産生亢進が有意に低下していた(図12)。

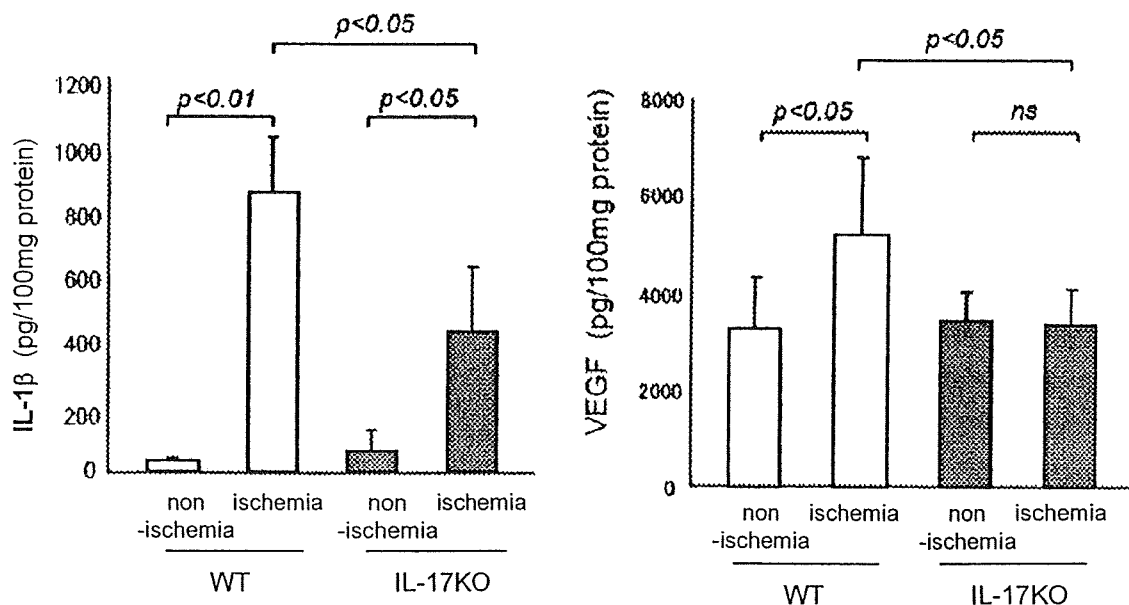


図12 IL-17-KOマウスにおける虚血後VEGFおよびIL-1 $\beta$ 産生への影響

#### 4. 虚血後血管新生における骨髄由来IL-17産生細胞の役割

虚血後血管新生における骨髄由来IL-17産生細胞の役割を明らかとするため、3種類の骨髄移植マウス(WT $\rightarrow$ WT、WT $\rightarrow$ IL-17-KO、IL-17-KO $\rightarrow$ WT)を作製して検討した。WT $\rightarrow$ WTマウスと比較して、骨髄由来細胞でのIL-17の

欠損しているIL-17-KO $\rightarrow$ WTマウスでは、虚血後血流回復が有意に低下していた(図13)。また、興味深いことに、骨髄以外の細胞でのIL-17の欠損しているWT $\rightarrow$ IL-17-KOマウスにおいても血流回復の部分的な低下が認められた。これらの結果より、骨髄由来IL-17産生細胞の虚血後血管新生における重要性は示された。

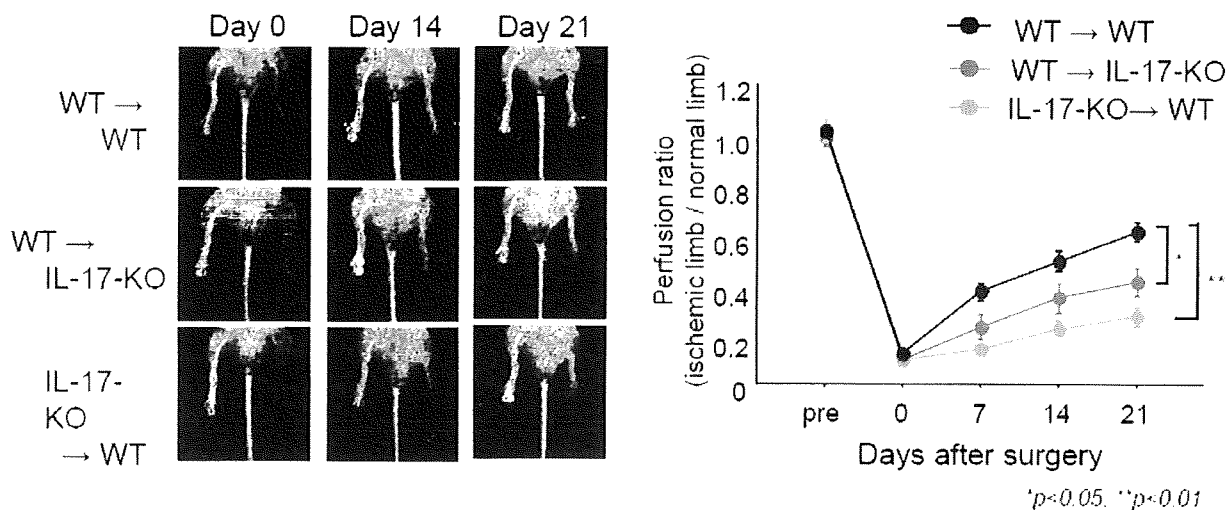


図13 虚血後血管新生における骨髄由来IL-17産生細胞の役割

## 5. 虚血後血管新生におけるTh17細胞の役割

Th17細胞はT細胞サブセットの一つであることから骨髄細胞由来である。しかし、ごく最近、Th17細胞以外のIL-17産生細胞が報告されている。そこで、Th17細胞の役割をより詳細に明らかとするため、全てのT細胞が欠損しているヌードマウスにCD4陽性細胞を移植して、その血管新生能を検討した。つまり、ヌードマウスではT細胞が欠損しているため、その虚血部位にTh17細胞を含むWTマウス由来CD4陽性細胞

とTh17細胞を含まないIL-17-KOマウス由来CD4陽性細胞を移植してTh17細胞の有無による血管新生作用を検討した。IL-17-KOマウス由来CD4陽性細胞群ではコントロールと比較して血流回復傾向を認めたものの、WTマウス由来CD4陽性細胞移植群と比較すると有意にその血流回復作用は低下しており、Th17細胞の移植が虚血後血流回復を促進することが明らかとなった(図14)。

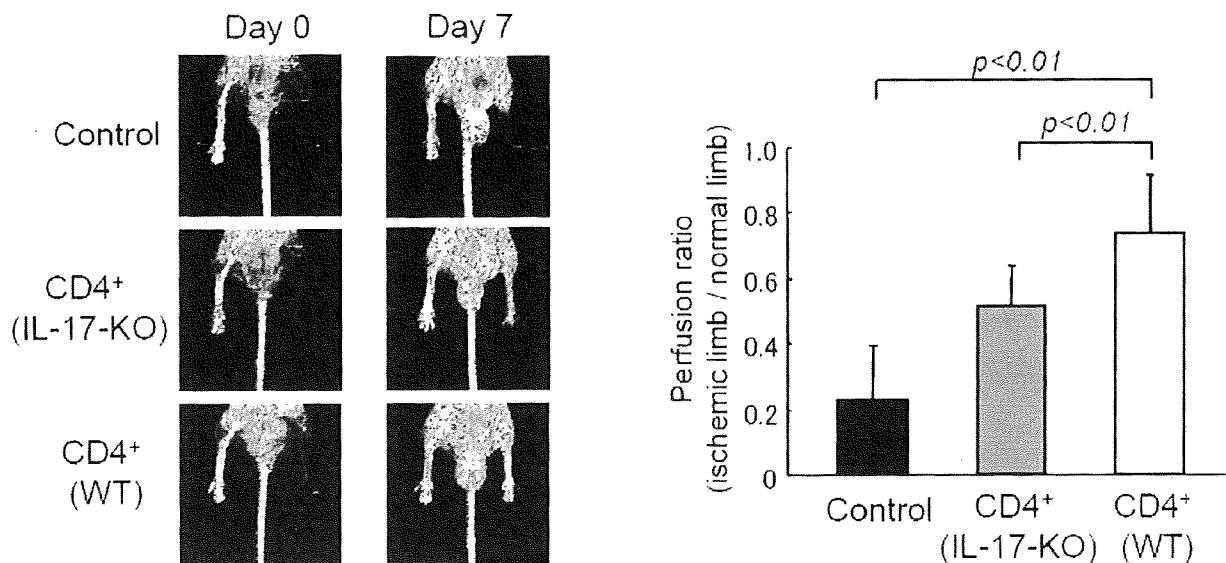


図14 虚血後血管新生におけるTh17細胞の役割

## 【考察】

我々は、これまで骨髄細胞の移植や動員を利用した血管新生療法について継続して研究してきた。本研究課題の成果により、骨髄細胞において培養によってCXCR4発現が特異的に亢進され、このCXCR4発現が亢進した骨髄細胞を虚血部位に移植するとより効果的に血管新生が誘導されて血流が改善することが明らかとなった。この血流改善の機序としては、虚血部位で発現するCXCR4リガンドであるSDF-1と移植した骨髄細胞上のCXCR4の相互作用が生じて、移植骨髄細胞がより多く虚血部位へと留まり、さらにIL-1 $\beta$ やVEGF-Aといった血管新生作用のある因子をより多く発現することが考えられた。また、新規CD4陽性T細胞サブセットであ

るTh17細胞の虚血後血管新生における役割も示したことから、このTh17細胞も血管新生治療のための新たな細胞ソースとなり得ることが明らかとなった。

近年、心血管疾患への治療法は長足の進歩を遂げているにもかかわらず、現在でも重症の虚血性心疾患や末梢動脈疾患では有効な治療法もなく、救命できなかつたり、四肢の切断に至る症例も少なくない。今後、骨髄細胞によって誘導される血管新生過程におけるSDF-1/CXCR4システムの役割やCD4陽性細胞ならびにTh17細胞の役割についての詳細な解析が行われることで、新たな血管新生機序の解明とSDF-1/CXCR4システム並びにTh17細胞を利用した血管新生療法の開発が期待される。

## 【文 献】

1. Yoshioka T, Takahashi M, Shiba Y, Suzuki C, Morimoto H, Izawa A, Ise H, Ikeda U. Granulocyte colony-stimulating factor accelerates reendothelialization and reduces neointimal formation after vascular injury in mice. *Cardiovasc Res* 70: 61-69, 2006
2. 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
3. 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
4. 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
5. Hata T, Takahashi M, Kawaguchi T, Kashima Y, Shiba Y, Ise H, Hida S, Iwakura Y, Taki S, Ikeda U. Contribution of Th17 cells, a new subset of CD4-positive T cells, to angiogenic response to hindlimb ischemia in mice. *American Heart Association Scientific Sessions*, Orlando, USA, 2009

## 研究成果の刊行に関する一覧表

## 研究成果の刊行に関する一覧表

雑 誌

平成 19 年度報告書掲載済み

発表者氏名	論文タイトル	発表誌名	巻号	ページ	出版年
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.	<i>Am J Pathol</i>	171	755-766	2007
Aso S, Ise H, Takahashi M, Kobayashi S, Morimoto H, Izawa A, Goto M, Ikeda U.	Effective uptake of N-acetylglucosamine-conjugat ed liposome by cardiomyocytes in vitro.	<i>J Control Release</i>	122	189-198	2007
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.	<i>Circ Res</i>	101	734-741	2007
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.	<i>Hypertension</i>	50	531-536	2007
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.	<i>Int J Cardiol</i>	119	344-348	2007
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.	<i>Arterioscler Thromb Vasc Biol</i>	27	283-289	2007
川人浩之、中村英夫、 的場聖明、辰巳哲也、 松原弘明	骨髓細胞移植による血管再 生療法	<i>Heart View</i>	11(13)	84-89	2007
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-3 $\beta$ signaling.	<i>Biochem Biophys Res Comm</i>	352	635-641	2007
Tatsumi T, Ashihara E, Yasui T, Matsunaga S, Kido A, Sasada Y,	Intracoronary transplantation of Non-Expanded peripheral blood-derived mononuclear	<i>Circ J</i>	71	1199-1207	2007

Nishikawa S, Hadase M, Koide M, Nakamura R, Irie H, Ito K, Matsui A, Matsi H, Katamura M, Kusuoka S, Matoba S, Okayama S, Horii M, Uemura S, Shimazaki C, Ysui H, Saito Y, Matsubara H	sells promotes improvement of cardiac function in patients with acute myocardial infarction.				
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 $\delta$ -sarcoglycan knockdown cardiomyopathy.	<i>Biochem Biophy Res Comm</i>	352	668-674	2007
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.	<i>J Cell Science</i>	120	1791-1800	2007
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 (8)	78-84	2007
木下英吾、浦岡真希、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 (11)	1023-1027	2007
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	933-943	2007
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 (3)	529-535	2007
Kamata Y, Takahashi Y, Iwamoto M, Matsui K, Murakami Y, Muroi K, Ikeda U, Shimada K, Yoshio Y, 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.	<i>Rheumatology</i>	46	882-884	2007
Mitsuma W, Kodama M, Hitono S, Ito M, Ramadan M 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 and without coronary collateral vessels.	<i>Circ J</i>	71	343-347	2007
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.	<i>Am J Cardiol</i>	In press	494-498	2007



Ozawa T, Kato K, Yoba K, Oda M, Isobe M, Asami F, Ikarashi N, Yanagawa T, Motiyama 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.	<i>Int J Cardiol</i>	In press		2007
米川基樹、堀江 卓、 津田一郎、河村明夫	透析患者の幹細胞治療	臨床透析	23	85-91	2007

平成 20 年度報告書掲載済み

発表者氏名	論文タイトル	発表誌名	巻 号	ページ	出版年
Yajima N, Takahashi M, Morimoto H, Shiba Y, Takahashi Y, Masumoto J, Ise H, Sagara J, Nakayama J, Taniguchi S, Ikeda U.	Critical Role of Bone Marrow Apoptosis-Associated Speck-Like Protein, an Inflammasome Adaptor Molecule, in Neointimal Formation After Vascular Injury in Mice.	<i>Circulation</i>	117	3079- 3087	2008
Murayama H, Takahashi M, Takamoto M, Shiba Y, Ise H, Koyama J, Tagawa Y, Iwakura Y, Ikeda U.	Deficiency of tumor necrosis factor- $\alpha$ and interferon- $\gamma$ in bone marrow cells synergistically inhibits neointimal formation following vascular injury.	<i>Cardiovasc Res</i>	80	175-180	2008
Morimoto H, Hirose M, Takahashi M, Kawaguchi M, Ise H, Kolattukudy PE, Yamada M, Ikeda U.	MCP-1 induces cardioprotection against ischaemia/reperfusion injury: role of reactive oxygen species.	<i>Cardiovasc Res</i>	78	554-562	2008
Shiba Y, Takahashi M, Ikeda U.	Models for the Study of Angiogenesis.	<i>Curr Pharm Design</i>	14	371-377	2008
Tagawa M, Ueyama T, Ogata T, Takehara N, Nakajima N, Isodono K, Asada S, Takahashi T, Matsubara H, Oh H.	MURC, a muscle-restricted coiled-coil protein, is the regulation of skeletal myogenesis.	<i>Am J Physiol Cell Physiol</i>	295	C490- C498	2008
Asada S, Takahashi T, Isodono K, Adachi K, Imoto H, Ogata T, Ueyama T, Matsubara H, Oh H.	Downregulation of Dicer expression by serum withdrawal sensitizes human endothelial cells to apoptosis.	<i>Am J Physiol Heart Circ Physiol</i>	295	H2512- H2521	2008
Ogata T, Ueyama T, Isodono K, Tagawa M, Takehara N, Kawashima T, Harada K, Takahashi T, Shioi T, Matsubara H, Oh H.	MURC , a Muscle-Restricted Coiled-Coil Protein That Modulates the Rho/ROCK Pathway, Induces Cardiac Dysfunction and Conduction Disturbance.	<i>Mol Cell Biol</i>	28	3424-3436	2008
中川裕介、足立淳郎、 的場聖明、池田宏二、	重症虚血肢に対する血管再 生療法	日内会誌	97	364-369	2008

松原弘明					
井本裕子、安達淳郎、 小出正洋、王 英正、 松原弘明	心不全への心筋再生医療の 将来展望	<i>Heart View</i>	12	847-852	2008
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	II 血管再生療法の有用性 と現状の問題点 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	<i>Diabetes Frontier</i>	19	340-345	2008
Tateishi K, Asahara 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.	<i>J Cell Science</i>	120	1791- 1800	2007
Li P, Kondo T, Numaguchi Y, Kobayashi K, Aoki M, Inoue N, Okumura K, Murohara T.	Role of Bradykinin, Nitric Oxide, and angiotension II Type 2 Receptor in Imidapril-Induced Angiogenesis.	<i>Hypertension</i>	51	252-258	2008
Shibata R, Skurk C, Ouchi N, Galasso G, Kondo K, Ohashi T, Shimano M, Kihara S, Murohara T, Walsh K.	Adiponectin promotes endothelial progenitor cell number and function.	<i>FEBS Lett</i>	582	1607-1612	2008
Cheng XW, Kuzuya M, Natamura K, Maeda K, Tsuzuki M, Kim W, Sasaki T, Liu Z, Inoue N, Kondo T, Jin H, Numaguchi Y, Okumura K, Yokota M, Iguchi A, Murohara T.	Mechanisms Underlying the Impairment of Ischemia-Induced Neovascularization in Matrix Metalloproteinase 2-Deficient Mice.	<i>Circ Res</i>	100	904-913	2007
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 Buerger's Disease.	<i>Circ J</i>	71	1187-1192	2007
Yamada T, Kondo T, Numaguchi Y, Tsuzuki M, Matsubara T, Manabe I, Sata M, Nagai R, Murohara T.	Angiotension II Receptor Blocker Inhibits Neointimal Hyperplasia Through Regulation of Smooth Muscle-Like Progenitor Cells.	<i>Arterioscler Thromb Vasc Biol</i>	27	2363-2369	2007
Kajiguchi M, Kondo T, Izawa H, Kobayashi M, Yamamoto K, Shintani S,	Safety and Efficacy of Autologous Progenitor Cell Transplantation for Therapeutic Angiogenesis in Patients With Critical Limb	<i>Circ J</i>	71	196-201	2007

Numaguchi Y, Naoe T, Takamatsu J, Komori K, Murohara T.	Ischemia.				
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.	<i>Nat Cell Biol</i>	10	329-337	2007
Inoue N, Kondo T, Kobayashi K, Aoko M, Numaguchi Y, Shibuya M, Murohara T.	Therapeutic Angiogenesis Using Novel Vascular Endothelial Growth Factor-E/Human Placental growth Factor Chimera Genes.	<i>Arterioscler Thromb Vasc Biol</i>	27	99-105	2007
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.	<i>Clin Rheumatol</i>	27	1451-1453	2008
Nagashima T, matsumoto K, Yamamoto R, Iwamoto M, Minota S.	Polyarthritis induced by nonepisodic angioedema associated with eosinophilia.	<i>Rheumatol Int</i>	28	1065-1066	2008
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.	<i>Rheumatology</i>	46	882-884	2008
池ノ谷紘平、 養田清次	ANCA 関連血管炎	<i>Medicina</i>	45	134-137	2008
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.	<i>Expert Opin Biol Ther</i>	8	705-712	2008
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	<i>臨床透析</i>	24	63-68	2008
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.	<i>Circ J</i>	72	813-819	2008
Makiyama Y, Toba K, Kato K, Hirono S, Ozawa T, Saigawa T, Minagawa S, Isoda M, Asami F, Ikarashi N,	Imatinib mesilate inhibits neointimal hyperplasia via growth inhibition of vascular smooth muscle cells in a rat model of balloon injury.	<i>Tohoku J Exp Med</i>	215	299-306	2008

Oda M, Moriyama M, Higashimura M, Kitajima T, Otaki K, Aizawa Y.					
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.	<i>Int J Cardiol</i>	128	114-116	2008
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.	<i>Transl Res</i>	152	119-127	2008
鳥羽 健.	血管新生作用をもつエリスロポエチン誘導体.	<i>医学のあゆみ</i>	226	1055-1060	2008
Koharazawa H, kanamori H, Sakai R, Hashimoto C, Takemura S, Yamazaki E, Hattori M, Taguchi J, Fujimaki K, Tomita N, Fujita H, Fujisawa S, Harano H, Ogawa K, Motomura S, Maruta A, Ishigatubu Y.	Long-term outcome of L86 and L97 protocols for adults acute lymphoblastic leukemia.	<i>Leukemia Lymphoma</i>	49	2133-2140	2008
Inoue S, Oshiro H, Watanuki Y, Miyazawa N, Kudo M, Goto H, Tsukiji J, Kaneko T, Ishigatubu Y.	Metastatic Brain Mass Caused by Slow-Growing Small-Cell Lung Cancer: Differential Vascular Endothelial Growth Factor Expression in Primary and Metastatic Tumor.	<i>Lung Cancer</i>	8	436-438	2007
井畑 淳、石ヶ坪良明	関節超音波検査における骨膜炎スコアリング	<i>リウマチ科</i>	38	7-12	2007
岳野光洋、村上修司、石ヶ坪良明	TNF 阻害薬の臨床—わが国における臨床成績を中心に— — 主な副作用とその対策 感染症 結核	<i>日本臨床</i>	65	1308-1313	2007
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.	<i>Surgery</i>	142	734-740	2007
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	<i>J Moll Cell Cardiol</i>	42	489-497	2007

	bone marrow mononuclear cells.				
Arakawa M, Yasutake M, Miyamoto M, Takano T, Asoh S, Ohta S.	Transduction of anti-cell death FNK protects isolated rat hearts from myocardial infraction induced by ischemia/reperfusion.	<i>Life Sciences</i>	80	2076-2084	2007
宮本正章、高木 元、太良修平、安武正弘、高野仁司、高木郁代、大坪春美、水野博司、川中秀和、水野杏一。	マゴットセラピー；そのメリット、ケアの実際	月刊ナーシング	27	78-85	2007
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
宮本正章、高木 元、高野仁司、川中秀和、大坪春美、水野博司、田畑泰彦、水野杏一。	皮膚組織の再生医療	<i>Medical Science Digest</i>	34	119-122	2008
宮本正章、高木 元、水野博司、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
宮本正章、高木 元、水野博司、水野杏一。	新時代の糖尿病学 (4) -病因・診断・治療研究の進歩-	日本臨床	66	700-712	2008
宮本正章、高木 元、水野博司、水野杏一。	I 重症糖尿病性足病変管理の新展開 重症糖尿病性足壊疽におけるマゴットセラピーの有効性	<i>Diabetes Frontier</i>	19	331-339	2008
安武正弘	重症冠動脈疾患に対する骨髄由来単核球細胞を用いたハイブリッド治療	<i>Angiology Frontier</i>	7	259-264	2008
藤本和輝、宮尾雄治、古賀英信、原田恵実、金澤尚徳	血管再生療法が非常に有効であった Buerger 病の 1 症例	<i>Angiology Frontier</i>	7	183-187	2008
宮尾雄治、田中朋子、福嶋隆一郎、原田恵実、藤本和輝。	心不全例におけるカルベジロール導入クリティカルパスの有用性	呼吸と循環	56	953-956	2008
Kojima S, Funahashi T, Otsuka F, Maruyoshi H, Yamashita T, Kajiwara I, Shimomura H, Miyao Y, Fujimoto K, Sugiyama S, Sakamoto T, Yoshimura M, Ogawa H.	Future adverse cardiac events can be predicted by persistently low plasma adiponectin concentrations in men and marked reductions of adiponectin in women after acute myocardial infarction.	<i>Atherosclerosis</i>	194	204-213	2007
Matsukawa M, Kaikita K, Soejima K, Fuchigami S, Nakamura Y, Honda T, Tsujita K,	Serial Changes in von Willebrand Factor-Cleaving Protease (ADAMTS13) and Prognosis After Acute	<i>Am J Cardiol</i>	100	758-763	2007

Nagayoshi Y, Kojima S, Shimomura H, Sugiyama S, Fujimoto K, Yoshimura M, Nakagaki T, Ogawa H.	Myocardial Infarction.				
米川元樹、堀江 卓、 津田一郎、川村明夫	透析患者の幹細胞治療	臨床透析	23	489-495	2007
Kubota K, Soeda J, Misawa R, Mihara M, Miwa S, Ise H, Takahashi M, Miyagawa S.	Bone marrow-derived cells fuse with hepatic oval cells but not involved in hepatic tumorigenesis in the choline-deficient ethionine-supplemented diet rat model.	<i>Carcinogenes is</i>	29	448-454	2008
高橋将文、小林英司	自己免疫性疾患に対する新 しいS1受容体アゴニスト の効果	今日の移植	21	193-199	2008
高橋将文	膠原病関連血管炎に対する 血管再生療法	血栓止血誌	18	344-346	2007
高橋将文	細胞移植による心筋再生療 法	信州医誌	55	299-300	2007

平成 21 年度報告書掲載済み

雑 誌

発表者氏名	論文タイトル	発表誌名	巻号	ページ	出版年
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.	<i>Biomaterials</i>	30	574-582	2009
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.	<i>Cardiovasc Res</i>	81	169-177	2009
Koshikawa M, Aizawa K, Kasai H, Izawa A, Tomita T, Kumazaki S, Tsutsui H, Koyama J, Shimodaira S, Takahashi M, Ikeda U.	Elevated osteopontin levels in patients with peripheral arterial diseases.	<i>Angiology</i>	60	42-45	2009
Takahashi M, Izawa A, Ishigatubo Y, Fujimoto K, Miyamoto M, Horie T, Aizawa Y, Amano J, Minota S, Murohara T, Matsubara H, Ikeda U.	Therapeutic neovascularization by the implantation of autologous mononuclear cells in patients with connective tissue diseases.	<i>Curr Pharm Design</i>	15	2778-2783	2009
Matoba S, Matsubara H.	Therapeutic angiogenesis for peripheral artery diseases by autologous bone marrow cell transplantation.	<i>Curr Pharm Design</i>	15	2769-2777	2009
Kondo K, Shintani S, Shibata R, Murakami H,	Implantation of adipose-derived regenerative cells enhances	<i>Arterioscler Thromb Vasc</i>	29	61-66	2009

Murakami R, Imaizumi T, Kitagawa S, Murohara T.	ischemia-induced angiogenesis.	<i>Biol</i>			
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.	<i>J Biol Chem</i>	284	1718-1724	2009
Murohara T.	Autologous adipose tissue as a new source of progenitor cells for therapeutic angiogenesis.	<i>J Cardiol</i>	53	155-163 (Review).	2009
Ishii M, Numaguchi Y, Okumura K, Kubota R, Ma X, Murakami R, Naruse K, Murohara T.	Mesenchymal stem cell-based gene therapy with prostacyclin synthase enhanced neovascularization in hindlimb ischemia.	<i>Atherosclerosis</i>	206	109-118.	2009
Miura M, Numaguchi Y, Ishii M, Kubota R, Takeuchi T, Imamura A, Murakami R, Kondo T, Okumura K, Murohara T.	Differentiation capacity of endothelial progenitor cells correlates with endothelial function in healthy young men.	<i>Circ J</i>	73	1324-1329	2009
Kawamura Y, Ishii H, Aoyama T, Tanaka M, Takahashi H, Kumada Y, Toriyama T, Murohara T.	Nitinol stenting improves primary patency of the superficial femoral artery after percutaneous transluminal angioplasty in hemodialysis patients: A propensity-matched analysis.	<i>J Vasc Surg</i>	50	1057-1062	2009
Ideguchi H, Ohno S, Takase K, Tsukahara T, Kaneko T, Ishigatubo Y.	A case of Poncet's disease (tuberculous rheumatism).	<i>Rheumatol Int</i>	29	1097-1099	2009
Tomita N, Tokunaka M, Nakamura N, Takeuchi K, Koike J, Motomura S, Miyamoto K, Kikuchi A, Hyo R, Yakushijin Y, Masaki Y, Fujii S, Hayashi T, Ishigatubo Y, Miura I.	Clinicopathological features of lymphoma/leukemia patients carrying both <i>BCL2</i> and <i>MYC</i> translocations.	<i>Haematologica</i>	94	935-943	2009
Motohashi K, Ito S, Hagihara M, Maruta A, Ishigatubo Y, Kanamori H.	Cutaneous zygomycosis caused by <i>Cunninghamella bertholletiae</i> in a patient with chronic myelogenous leukemia in blast crisis.	<i>Am J Hematol</i>	84	447-448	2009
Tomita N, Takeuchi K, Hyo R, Hashimoto C, Takemura S, Taguchi J, Fujita H, Fujisawa S, Ogawa K, Motomura S, Ishigatubo Y.	Diffuse large B cell lymphoma without immunoglobulin light chain restriction by flow cytometry.	<i>Acta Haematol</i>	121	196-201	2009
Fujita A, Tomita N, Fujita H, Motohashi K, Hyo R, Yamazaki E, Hattori M, Fujisawa S, Kanamori H, Ogawa K, Motomura S, Kodama F, Ishigatubo Y.	Features of primary extranodal lymphoma in Kanagawa, a human T-cell leukemia virus type 1 monendemia area in Japan.	<i>Med Oncol</i>	26	49-54	2009

Kirino Y, Ihata A, Shizukuishi K, Hama M, Takase K, Suda A, Ueda A, Ohno S, Takeno M, Ishigatubo Y.	Multiple extra-articular synovial cysts complicated with rheumatoid arthritis.	<i>Mod Rheumatol</i>	19	563-566	2009
Tkase K, Ohno S, Ideguchi H, Murakami S, Takeno M, Ishigatubo Y.	Mycobacterium tuberculosis-specific immunospot assay of pleural exudate mononuclear cells in usefull for the exclusion of tuberculous pleuritis in patients with lupus pleuritis.	<i>Lupus</i>	18	175-177	2009
Kudo M, Matsuno Y, Nakasendo A, Inoue S, Goto H, Tsukiji J, Watanuki Y, Ueda A, Kaneko T, Ishigatubo Y.	Potential clinical benefit of the in situ hybridization method for the diagnosis of sepsis.	<i>J Infect Chemother</i>	15	23-26	2009
Yamamoto M, Ueda A, Kudo M, Matsuo Y, Fukushima J, Nakae T, Kaneko T, Ishibatsubo Y.	Role of MexZ and PA5471 in transcriptional regulation of mexXY in Pseudomonas aeruginosa.	<i>Microbiology</i>	155	3312-3321	2009
Murakami S, Takeno M, Kirino Y, Kobayashi M, Watanabe R, Kudo M, Ihata A, Ueda A, Ohno S, Watanuki Y, Kaneko T, Ishigatsubo Y.	Screening of tuberculpsis by interferon- $\gamma$ assay before biokogic therapy for rheumatoid arthritis.	<i>Tuberculosis</i>	89	136-141	2009
Oka H, Ueda A, Watanuki Y, Tsukiji J, Kuroda H, Akashi S, Hirai Y, Fuyuki T, Kaneko T, Ishigatsubo Y.	The efficacy of high-dose penicillin for community-acquired pneumonia diagnosed by pneumococcal urine antigen test.	<i>J Infect Chemother</i>	15	108-112	2009
Kawanaka H, Takagi G, Miyamoto M, Tara S, Takagi I, Tanaka H, Yasutake M, Tabata Y, Mizuno K.	Therapeutic angiogenesis by controlled-release fibroblast growth factor in a patient with Churg-Strauss Syndrome complicated by an intractable ischemic leg ulcer.	<i>Am J Med Sci</i>	338	341-342	2009
宮本正章、高木 元、太良修平、高野仁司、高木郁代、安武正弘、水野杏一	再生医療の現状と将来展望 治療抵抗性末梢動脈疾患(PAD)に対する再生医療を応用した先進併用療法.	<i>日本医科大学 医学会雑誌</i>	5	33-37	2009
Hiraga T, Ninomiya T, Hosoya A, Takahashi M, Nakamura H.	Formation of bone-like mineralized matrix by periodontal ligament cells in vivo: a morphological study in rats.	<i>J Bone Miner Metab</i>	27	149-157	2009
Misawa R, Soeda J, Ise H, Takahashi M, Kubota K, Mita A, Nakata T, Miyagawa S.	Potential feasibility of early bone marrow cell injection into the spleen for creating functional hepatocytes.	<i>Transplantation</i>	87	1147-1154	2009
Takahashi M.	Genetic susceptibility to restenosis: Role of bone marrow cells and inflammatory response	<i>Arterioscler Thromb Vasc Biol</i>	10	1407-1408	2009
Abe H, Takahashi M, Yaegashi H, Eda S,	Valve repair improves central sleep apnea in heart failure	<i>Circ J</i>	73	2148-2153	2009



Kitahara H, Tsunemoto H, Kamikozawa M, Koyama J, Yamazaki K, Ikeda U.	patients with valvular heart disease.				
Aso S, Yazaki Y, Kasai H, Takahashi M, Yoshio T, Yamamoto K, Ikeda U.	Anti-beta1-adrenoreceptor autoantibodies and myocardial sympathetic nerve activity in chronic heart failure.	<i>Int J Cardiol</i>	131	240-245	2009
堀江 卓、川村明夫、津 田一郎、米川元樹.	末梢血幹細胞による血管再生 治療	脈管学	48	425-429	2009

