

虚血性心疾患の細胞移植療法

高橋知三郎¹ 北村 亮治^{1,2} 中島 規雄^{1,2} 松原 弘明^{1,2}

要旨: 虚血性心疾患, 慢性心不全の患者に対して, 薬物療法に加え, 血行再建術や補助人工心臓, 脳死心臓移植などの治療法は予後の改善と生活の質の向上に寄与してきたが, 依然, 治療効果が不十分な患者が存在する。こういった症例に対する新しい治療法として細胞移植・再生療法が注目され, 虚血の解除を目指した細胞移植による血管新生療法の有用性は確立されつつあり, 心筋細胞を再生あるいは補充することによる心不全治療も期待される。

(J Jpn Coll Angiol, 2005, 45: 166-174)

Key words: stem cells, therapeutic angiogenesis, cardiac regeneration

はじめに

わが国において, 高齢化, 生活習慣の欧米化に伴う虚血性心疾患の増加, さらに虚血性心疾患に対する早期の血行再建術などによる短期予後, 薬物療法による長期予後の改善もあり, 虚血性心疾患, 慢性心不全の有病率は増加している。これらの患者に対して, 薬物療法に加え, 虚血に対しては血管形成術, 冠動脈バイパス術といった血行再建術の技術や器具の進歩, 心不全に対しては補助人工心臓や脳死心臓移植などといった治療法も用いられ, その予後の改善と生活の質の向上に寄与してきたが, 現在の技術では虚血の解除の困難な症例が存在し, また脳死心臓移植においてはドナーの数の絶対的な不足もあり, 治療の効果が不十分で生活の質が損なわれ, 予後の不良な患者が存在する。こういった症例に対する新しい有効な治療法の開発が囑望されている。そのような中で, 虚血の解除を目指した血管新生療法が検討され, 当初は, 血管新生を促進する増殖因子のタンパク, あるいは遺伝子としての投与が検討され, さらに骨髄あるいは流血中に血管内皮前駆細胞が存在し, また, 骨髄由来の細胞に血管新生促進因子分泌を介した血管新生促進作用がある

ことが明らかとされ, これらの細胞を移植することによる血管新生療法も検討され, それぞれその有用性が認められつつある。また, 虚血の解除のみでは改善の見込まれない心不全症例に対する治療法, すなわち心機能の基本をなす心筋細胞を再生あるいは補充することによる心不全治療も注目を浴びている。本稿では, すでに臨床応用され, その有用性が確立されつつある骨髄由来細胞を用いた血管新生療法と, 今後, 新たな治療法として発展の期待される心筋再生療法につき概説する。

血管新生療法

(1) 新生血管の形成

発生学や組織学の視点から, 新しい血管の形成, 広義の血管新生はいくつかの種類に大別される。1つは内皮細胞の前駆細胞である血管芽細胞(angioblastまたはendothelial progenitor cell)からのまったく新しい脈管系の発生で, 脈管形成(vasculogenesis)と呼ばれるものであり, 胎生期の発達過程に見られる原始血管叢の形成において見られることが知られている。もう1つのタイプは, すでに組織に存在する血管系からの内皮細胞増殖および遊走を基本とし既存の血管から発芽するように新しい娘血管枝が形成される血管新生(angio genesis)と呼ばれるものである。また, 血流改善

¹京都府立医科大学大学院医学研究科循環器病態制御学

²京都大学医学部探索医療センター「心不全への細胞移植プロジェクト」

2005年2月25日受理

には周皮細胞や血管平滑筋細胞といった壁細胞を持つ成熟した血管が必要であるという観察に基づき、単純に血管の形成のみならず成熟も広義の血管新生という概念に含み、すでに存在する毛細血管あるいは血管新生により形成された毛細血管が成熟し壁細胞を持つ血管となる動脈新生(arteriogenesis)も分類のひとつに挙げられる。従来、成体で見られるまったく新しい血管新生は既存の血管からのangiogenesisによるものであり、vasculogenesisは生後はほとんど見られないものと考えられてきた。しかし、流血中に内皮細胞様細胞が存在することは1970年代より報告されていたが、1997年のAsaharaらによる流血中の血管内皮前駆細胞(endothelial progenitor cell: EPC)が、生後の血管新生に関与するという報告¹⁾以来、多くの研究がなされ、骨髄由来のEPCが末梢血中を循環し、新たな血管の形成に関与するというvasculogenesisと同様の機転が成体においても存在することが明らかとなった。また、この血管新生にはvascular endothelial growth factor(VEGF)、basic fibroblast growth factor(bFGF)、hepatocyte growth factor(HGF)、angiopoietin-1などの増殖因子・血管成熟促進因子が複雑に関与していることが明らかになっている。

(2) 治療的血管新生

虚血性心疾患治療における、ひとつのゴールは当然虚血の解除であるが、血管新生によりこれを達成しようという試みは1992年にYanagisawa-MiwaらのbFGFタンパクを心筋梗塞モデルに投与することにより血管新生が引き起こされ梗塞サイズの縮小、心機能の改善が見られるという報告²⁾で注目を浴びた。その後、上述したような血管新生因子のタンパク・遺伝子を用いた多くの検討が行われ、臨床例での検討・応用も進んでおり、本誌においても他稿で取り上げられている。また上述したように、血管新生には、血管新生因子といわれる増殖因子やサイトカインのほか、現存する血管の血管内皮細胞、流血、骨髄中のEPCや単核球細胞がかかわる。中でも骨髄、流血中に存在する細胞は自己より採取可能で、EPCは体外で培養することにより増幅可能であり、さらにこのEPCが含まれる単核球分画には、bFGF、VEGF、angiopoietin-1といった血管新生因子を産生する細胞が含まれ(Fig. 1)、治療的血管新生において有効な細胞移植のソースとなることが想定され、実際に骨髄単核球の虚血下肢や虚血心筋への筋

肉内投与が有効な血流増加・血管新生を誘導することが、動物実験で確認された³⁾。これらの基礎データをもとに倫理委員会の承認を受け、ヒト虚血肢に対して骨髄単核球細胞を用いたvasculogenesisを利用した血管新生療法を2000年1月より開始し、外科的・内科的治療によっても下肢虚血の改善を認めない患者45人の虚血下肢(Fontaine 3~4度)に対して自家骨髄細胞移植を実施した。その結果、骨髄単核球移植群ではABI(上肢・下肢血圧比)の改善、下肢疼痛緩和、トレッドミル歩行距離増加がみられ、この治療成績は世界初の循環器疾患での細胞移植による血管新生治療として報告した⁴⁾。2003年6月には厚生労働省は再生医療としては初めて高度先進医療の保険適用を3施設に許可し、現在では9施設で認められている。すでに、本邦では30近い大学病院を中心に200人以上の既存の治療法では十分な改善が得られず下肢虚血で苦しむ患者が治療を受けられ、一つの治療オプションとして確立しつつある。

(3) 大動物狭心症モデルに対する骨髄単核球細胞移植

上述したように単核球の細胞移植療法は末梢血管の虚血性疾患に対しては臨床応用され、その有効性が確立されつつある。この治療の生命予後に直結する虚血性心疾患における可能性を検討するために、大動物を用いた実験的検討を行った。冠動脈結紮によるブタ急性心筋梗塞モデルを用いて梗塞周囲部位に自家骨髄単核球を開胸にて心外膜側より心筋内に移植した。3週間後には移植部血管数が3倍以上増加し、血管造影で明らかな側副血管が観察され、移植骨髄細胞は新生血管の20~30%に内皮細胞として分化していた。骨や骨芽細胞の形成は認められず、不整脈の出現は認めなかった⁵⁾。ヒトの狭心症は慢性虚血心であるため、大動物実験モデルとしてはアメリロイドコンストリクターでの冠動脈狭窄がモデルとして適切で、また、カテーテルを介した経皮的注入が将来は好ましいと考え、電気的活動を示す部位と機械的運動を示す部位がリアルタイムに同定可能であるNOGA mappingシステムを用いて不一致領域である虚血冬眠心筋を同定し、経カテーテル的にブタ冬眠心筋に骨髄単核球を移植する検討も行った。移植群では著しく心筋壁運動が改善し、生食を注入したコントロール群ではさらなる悪化を示し、この治療法の慢性心筋虚血での有効性が示唆された⁶⁾。

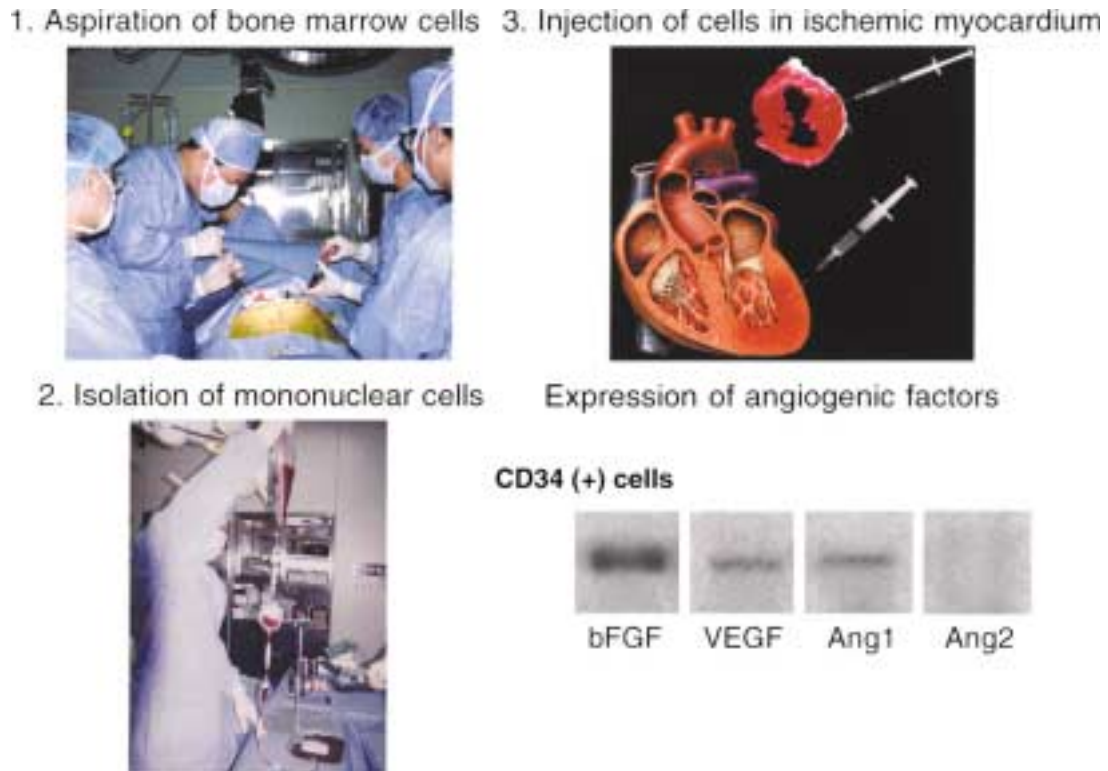


Figure 1 Isolation and transplantation of bone marrow mononuclear cells.

(4) 陳旧性心筋梗塞・梗塞後狭心症に対する骨髄細胞移植治療

上述したような大動物を用いた基礎的研究に基づき、われわれはこれまでに、本邦において4例(関西医科大学3例・京都府立医科大学1例)の重症狭心症の方に外科バイパスと併用しない経カテーテル的 NOGA mappingシステム)あるいは開胸下での虚血冬眠心筋への骨髄細胞移植のみの治療を行った。1例は64歳の男性で、心筋梗塞発症後8年を経過し、2回のバイパス手術、5回の冠動脈形成術を受けている。Canadian Cardiology Society(CCS)class IVの重症狭心症であり、安静時狭心痛が頻発し、1日15回程度のニトログリセリンスプレーを使用していた。肋間小切開にてNOGA mappingシステムで同定された虚血冬眠心筋に心外膜側より、自家骨髄単核球を30カ所に移植した。紫>青>黄が良好に活動・運動を示す部位であり、赤が活動・運動低下部位である。骨髄単核球を移植した冬眠心筋部位は壁運動低下が改善し(赤から紫)、左心室駆出率は

43%から52%へと増加した(Fig. 2)。CPK, troponinで評価される心筋傷害は最小限であり、4日以内に正常域に復帰した。14日以内に狭心痛は全く消失し、4カ月間、週1回24時間Holter心電図フォローしたが不整脈の出現は認めなかった。心筋シンチでは負荷後再分布現象は消失し、運動対応能は3倍へ改善した。その他の症例も胸痛の消失、虚血・心機能の改善がみられており、特異的な副作用は現在まで見られていない⁷⁾。

(5) 急性心筋梗塞に対する骨髄細胞移植治療

急性心筋梗塞の際には急性期7日目をピークとして骨髄から末梢血に血管内皮前駆細胞が動員されること⁸⁾や、幹細胞のhoming factorであるstromal cell-derived factor 1(SDF-1)が心筋に発現し、SDF-1をtransfectionした線維芽細胞を移植しておくこと梗塞心に骨髄幹細胞のhomingが促進され、血管新生効果と心機能改善効果が増強されること⁹⁾が示されている。さらに、心筋梗塞急性期に骨髄単核球細胞または末梢血内皮前駆細胞を採

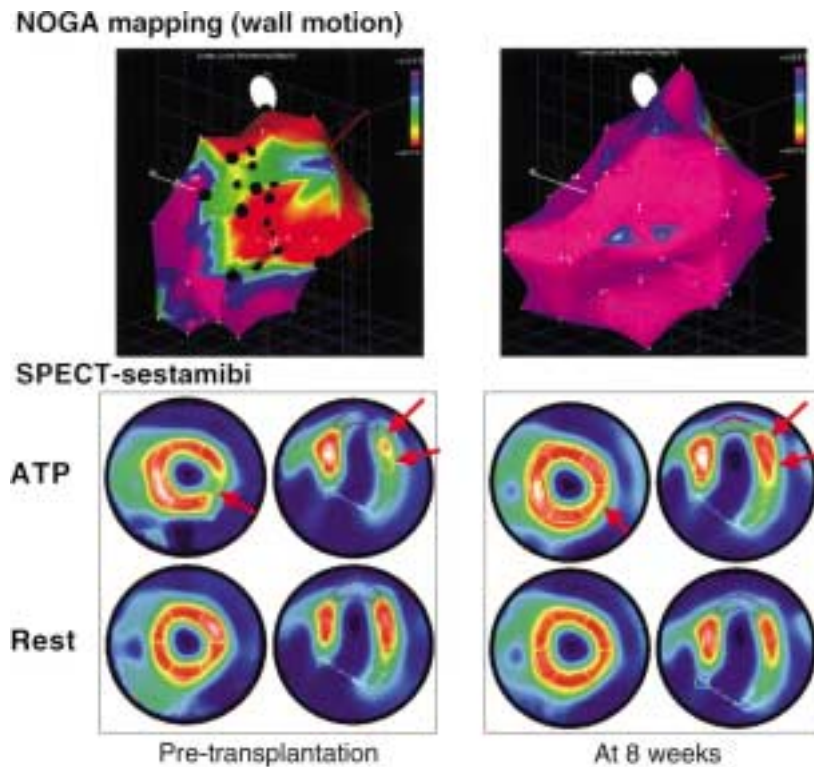


Figure 2 Transplantation of bone marrow mononuclear cells in ischemic heart. Bone marrow mononuclear cells were transplanted in the hibernating myocardium, identified with NOGA mapping. At eight weeks, marked improvement of wall motion abnormality and cardiac perfusion were observed.

取し、梗塞責任冠動脈より注入移植することで心筋血流分布、冠予備能や左室駆出率が改善されるという、興味ある結果が報告された^{10,11}。われわれもこれまでの再生医療に加え、急性心筋梗塞に対する骨髄と末梢血由来単核球を用いた血管新生治療の臨床研究を開始し、現在までに奈良県立医科大学と共同で計15例に行っている。急性心筋梗塞に対して幹細胞移植を行うことで心機能が改善するメカニズムとしては、細胞移植により血管新生や移植された細胞から心筋保護因子が分泌される結果、心筋の保護が促されたり、血管新生や線維芽細胞からのコラーゲン産生が梗塞巣の伸展を抑制することで、梗塞心のリモデリングが抑制され心機能が改善する可能性が考えられている。

これまでに報告された虚血性心臓病に対する細胞移植再生医療をTable 1に示す。Stammらは心筋梗塞発症後3カ月以内の6人の患者に他の領域へのバイパス手術と併用して 1.5×10^6 個の自家骨髄AC133陽性細胞を梗塞境界領域に移植し、心筋血流分布とともに左室駆出率による心機能の改善がみられたことを報告した¹²。またTseらは8人の狭心症患者にNOGA mappingシステ

ムを用いて経カテーテル的に自家骨髄単核球細胞を移植し、われわれと同様に狭心痛の軽減、MRIで評価した心筋血流分布や局所壁運動の改善を報告している¹³。米国では同じく経カテーテル的に重症の虚血性心不全患者21人に自家骨髄単核球を移植する治療が行われ、安全性とともに虚血部血流増大や心機能の改善が認められている⁷。また急性心筋梗塞に対してはStrauer¹⁴やAssmus¹⁰、Kang¹⁵、Wollert¹⁶らがわれわれと同様に冠動脈よりカテーテルを介して骨髄単核球、末梢血からの内皮系前駆細胞、G-CSF投与後に採取した末梢血単核球の移植を行い、心機能の改善を報告している。ただし、最近のKangらのG-CSF投与後に採取した末梢血単核球を用いた報告では再生治療により冠動脈形成術後の再狭窄率が高まったというデータが提示されたが¹⁵、昨年アメリカ心臓病学会ではこれを否定する結果も報告され今後の検討が待たれる。このように心筋梗塞、虚血性心筋症、狭心症に対して骨髄細胞移植が行われ、いずれも冠灌流や心機能の改善がみられている。

Table 1 Summary of reported cellular transplantation in ischemic heart disease

Authors	Delivery	Cells	Disease	Timing	Results	
Strauer et al.	Intracoronary transplantation	BMCs	AMI	5-9 d	Perfusion Function	Circulation 2002; 106: 1913
Assmus et al.	Intracoronary transplantation	BMCs	AMI	4.3 d	Perfusion Function	Circulation 2002; 106: 3009
Perin et al.	Catheter (NOGA)-based transplantation	BMCs	ICM	-	Perfusion Function	Circulation 2003; 107: 2294
Stamm et al.	Transplantation with CABG	BMCs	MI	10 d-3 m	Perfusion Function	Lancet 2003; 361: 45
Tse et al.	Catheter (NOGA)-based transplantation	BMCs	AP OMI	-	Perfusion Function	Lancet 2003; 361: 47
Kang et al.	Intracoronary transplantation	Peripheral blood stem cells mobilized with G-CSF	AMI OMI	6 d	Perfusion Function	Lancet 2004; 363: 751
Wollert et al.	Intracoronary transplantation	BMCs	AMI	4.8 d	Function	Lancet 2004; 364: 141

BMC: bone marrow cell, AMI: acute myocardial infarction, ICM: ischemic cardiomyopathy, CABG: coronary artery bypass grafting, AP: angina pectoris, OMI: old myocardial infarction, G-CSF: granulocyte-colony stimulating factor

心筋再生療法

上述してきたような基本的には虚血の解除を目的とする細胞移植療法は、その安全性、有効性が確立されつつあるが、心筋再生を目的とした細胞移植療法は、一部臨床での検討も始まってはいるが、移植に用いる細胞のソースを含め、いまだ確立したものはなく、以下に簡単に概説する。

(1) 骨格筋芽細胞移植による心臓再生療法

1990年代初めごろより培養心筋細胞や胎児、新生仔、あるいは成体心筋細胞を用いた心臓への移植実験が行われ、心臓への生着、心機能の改善などが報告されてきたが、現実的には倫理的な問題、長期の生着率や免疫拒絶反応といった問題もあり臨床応用されなかった。その後、心筋とも相似点が多く自己再生能をもつ骨格筋に着目し、生検組織からの培養により増幅可能で自己組織から得ることができ、さらに虚血に強く細胞移植療法のドナー細胞として適していると考え

られる骨格筋芽細胞を用いた細胞移植の実験的研究が報告され、心臓への生着と心機能の改善が報告された¹⁷⁾。こういった実験的成功を受け、ヒトにおいて冠動脈バイパス術時に梗塞周囲部への自家骨格筋芽細胞移植が行われた¹⁸⁾。これらの症例では心機能の改善が報告されたが、バイパス術を同時に施行されており、細胞移植の効果の判定は困難であり、さらに重症の心室性不整脈の発生がみられた。移植された細胞は骨格筋に分化し、心筋細胞へは分化しないことが示されており、不整脈は電気生理学的な不均一さによる可能性が指摘されている。現在、血行再建を受けない患者で骨格筋芽細胞移植の効果を検討する臨床試験が欧米で進行中であり、本邦でも臨床研究の準備が進められている。

(2) 成体での心筋細胞増殖

心筋細胞は、生後その分裂能を失い、生誕時の心筋細胞数は加齢とともに減少すると考えられていた。しかし、最近、正常心、あるいは心不全終末期または心筋

梗塞後といった病的心において心筋細胞の分裂像が見られることが報告された¹⁹⁾。その頻度は0.015～0.08%と報告されているが、心不全や心筋梗塞の心疾患患者で高く、再生機転の存在を示唆するものであった。哺乳類細胞でのM期は1時間以内であり、実際に更新あるいは再生されている心筋細胞数は、以前はその存在すら広く認められていなかった現象であることを考えるとかなり多いものと推定される。しかしながら、この心筋増殖が障害された心臓を機能的に再生するには不十分であるという事実には変わりはない。

(3) 心臓外幹細胞による心筋再生

この増殖・再生している心筋細胞の起源については現時点では不明であり、いくつかの可能性が考えられる。すなわち、心筋細胞自身の分裂、心臓に存在する組織幹細胞の分化・増殖、あるいは心臓外からの幹細胞によるといった可能性が考えられる。そうした点において、女性の心臓を移植された男性患者でY染色体を持つ心筋細胞が観察されると報告され注目された²⁰⁾。このことは、他の可能性を否定するものではないが、心臓外の起源を持つ細胞による再生が示唆された。また、造血幹細胞は血球に、サテライト細胞は骨格筋へと、体性幹細胞は特定の細胞にしか分化しないという概念にも疑問が投げかけられ、造血幹細胞や間葉系幹細胞を含む骨髄細胞や脳や肝臓など心臓以外の臓器の体性幹細胞も心筋細胞に分化しうることが示された。このような分化形式を分化転換(transdifferentiation)と呼ぶが、心臓外から心筋組織に進入し心筋細胞に分化することを考えると流血中に存在する骨髄由来の細胞が想像しやすく、実際に、骨髄由来の細胞が障害心筋に生着し心筋細胞に分化することが示され、また、Lin⁻、c-Kit⁺といった表面抗原を持つ骨髄細胞を障害心筋に直接注入することにより、心筋細胞を再生し心機能を改善しうることが示された²¹⁾。さらに、心筋梗塞後にG-CSFとSCFというサイトカインを投与することにより骨髄細胞が動員され、心筋細胞、血管細胞に分化することにより心機能を改善するということが報告された。当初、造血幹細胞が心筋細胞に分化すると報告され、支持する報告がいくつかなされていたが、最近の洗練された技術を用いた心筋への分化形態を経時的にモニターできるシステムを用いた検討では、少なくとも心筋梗塞モデルにおいては、造血系幹細胞は血

球成分にのみ分化し、長期的には組織に生着する心筋細胞に分化しないことが報告された^{22,23)}。さらに、異なる細胞種の細胞同士が融合し、おのおのの形質を持つという細胞融合という現象が観察され、その後、この細胞融合が広くみられることが報告されるにつれ²⁴⁾、分化転換の生理的な意義付けにも疑問が呈されている。また、骨髄中には造血幹細胞のみならず、間葉系幹細胞といわれる細胞が存在し、心筋細胞、血管細胞を含むさまざまな細胞種に分化しうる。この間葉系幹細胞も心筋細胞に分化でき²⁵⁾障害心筋に移植されることにより、心筋に生着し心筋細胞に分化することが示され、わが国でも臨床研究が行われている。

(4) 心臓由来幹細胞による心筋再生

2003年に二つのグループから成体の心臓にも組織幹細胞が存在するという報告がなされた^{26,27)}。両者とも心臓由来幹細胞の存在を説得力のある方法で証明しているが、両報告間でこの幹細胞を特徴付ける表面抗原に違いがあり、これらが違う細胞種なのか、オーバーラップするポピュレーションなのか、など不明な点も多いが、最近の体性幹細胞が他の分化系列の細胞になる分化転換の頻度は当初思われていたより低いのではないかという意見を考えると、注目される細胞種である。またこの心臓由来幹細胞の心筋障害部位への移植における心筋分化も、約半分は細胞融合の過程によることを示され²⁶⁾、細胞融合の生理的意義付けにも興味もたれる。

(5) 胚性幹細胞(ES細胞)による心筋再生

最も確立された多能性幹細胞であるES細胞も心筋細胞に分化できる。ES細胞は、受精卵(胚盤胞)の内部細胞塊より分離される、あらゆる細胞種に分化できる全能性幹細胞であり、特定の培養条件下において心筋細胞にも分化し、この心筋細胞は動物実験で心臓への細胞移植により残存心筋に機能的に組み込まれ傷害心臓の心機能を改善させ、さらに、ヒトES細胞も心筋細胞に分化しうることが示されている。倫理的問題が議論され、さらに単純にES細胞より分化させた心筋細胞を用いた場合、同種移植となるため免疫的な拒絶反応が生じる可能性があるなどといった問題はあるが、再現性よく心筋細胞に分化し、さらに心臓への移植により生着し機能的に同期することも示されている。さら

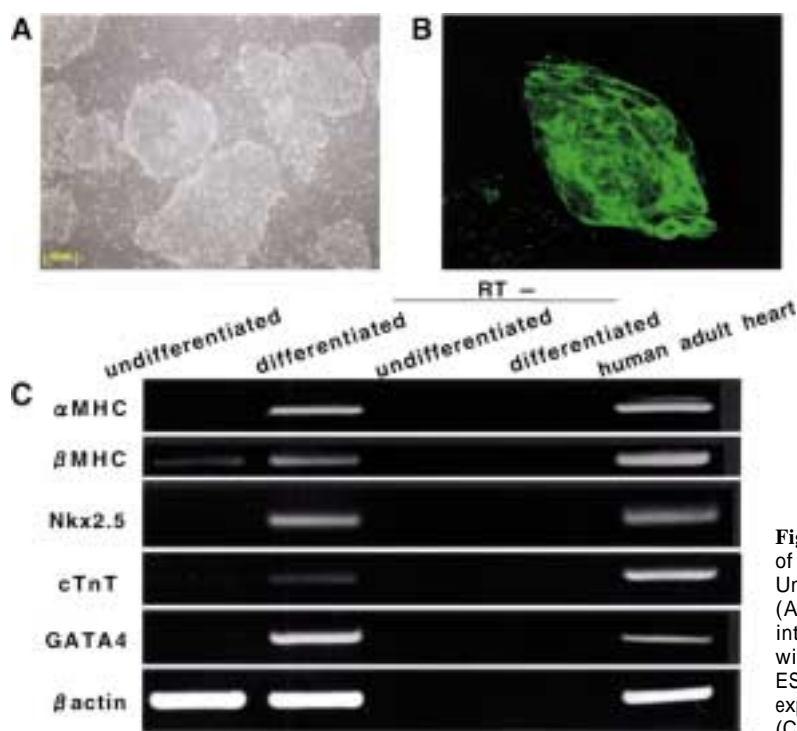


Figure 3 Cardiac differentiation of monkey ES cells. Undifferentiated monkey ES cells (A) were induced to differentiate into cardiac myocytes (B; stained with sarcomeric α -actinin). Those ES cell-derived cardiac myocytes expressed cardiac specific markers (C), as revealed by RT-PCR.

に理論的には無限に増幅可能であり、他の候補細胞種にはない利点も多い。臨床応用に向けて解決しなければならない点として、分化効率の改善、分化した細胞群から心筋細胞のみの純化の方法の開発、拒絶反応の制御などが挙げられる。分化効率の改善については、われわれは心筋分化を指標としたスクリーニングシステムを開発しており²⁸⁾、現在このシステムを用いてさらに効率的に心筋分化を誘導する化学物質や遺伝子の探索を行っている。またわれわれは、サルES細胞を用い心筋分化を誘導することに成功しており (Fig. 3)、ヒトと同じ霊長類の細胞を用いることにより霊長類での心筋細胞の分化について検討するとともに、臨床応用に向け拒絶反応や、腫瘍源性あるいは不整脈源性の検討を行っていく予定である。

おわりに

以上、簡単にはあるが、細胞移植による虚血性心疾患に対する血管・心筋再生療法について述べた。この分野は現在、非常にホットであり、血管新生療法については、移植に用いられる細胞、投与方法、時期な

どについて詳細に検討され、より有効な方法が確立されていくものと思われ、心筋再生療法については、さらなる基礎的な検討により、候補細胞種が確立され臨床応用へと発展することが期待される。今後さらにこの分野の研究が発展し、虚血性心疾患・心不全患者の予後・生活の質を改善するような治療法へと発展することを切望する。

文 献

- 1) Asahara T, Murohara T, Sullivan A et al: Isolation of putative progenitor endothelial cells for angiogenesis. *Science*, 1997, **275**: 964-967.
- 2) Yanagisawa-Miwa A, Uchida Y, Nakamura F et al: Salvage of infarcted myocardium by angiogenic action of basic fibroblast growth factor. *Science*, 1992, **257**: 1401-1403.
- 3) Iba O, Matsubara H, Nozawa Y et al: Angiogenesis by implantation of peripheral blood mononuclear cells and platelets into ischemic limbs. *Circulation*, 2002, **106**: 2019-2025.
- 4) Tateishi-Yuyama E, Matsubara H, Murohara T: Therapeutic angiogenesis for patients with limb ischaemia by autolo-

- gous transplantation of bone-marrow cells: a pilot study and a randomised controlled trial. *Lancet*, 2002, **360**: 427–435.
- 5 〽Kamihata H, Matsubara H, Nishiue T et al: Implantation of bone marrow mononuclear cells into ischemic myocardium enhances collateral perfusion and regional function via side supply of angioblasts, angiogenic ligands, and cytokines. *Circulation*, 2001, **104**: 1046–1052.
- 6 〽Kamihata H, Matsubara H, Nishiue T et al: Improvement of collateral perfusion and regional function by implantation of peripheral blood mononuclear cells into ischemic hibernating myocardium. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*, 2002, **22**: 1804–1810.
- 7 〽Matsubara H: Therapeutic angiogenesis for cardiac and peripheral vascular diseases by autologous bone marrow cell transplantation. In: Kipshidze N, Serruys PW, eds. *Handbook of Cardiovascular Cell Transplantation*. Martin Dunitz, NY, 2003, 275–287.
- 8 〽Shintani S, Murohara T, Ikeda H et al: Augmentation of postnatal neovascularization with autologous bone marrow transplantation. *Circulation*, 2001, **103**: 897–903.
- 9 〽Askari AT, Unzek S, Popovic ZB et al: Effect of stromal-cell-derived factor 1 on stem-cell homing and tissue regeneration in ischaemic cardiomyopathy. *Lancet*, 2003, **362**: 697–703.
- 10 〽Assmus B, Schachinger V, Teupe C et al: Transplantation of progenitor cells and regeneration enhancement in acute myocardial infarction (TOPCARE-AMI). *Circulation*, 2002, **106**: 3009–3017.
- 11 〽Britten MB, Abolmaali ND, Assmus B et al: Infarct remodeling after intracoronary progenitor cell treatment in patients with acute myocardial infarction (TOPCARE-AMI): mechanistic insights from serial contrast-enhanced magnetic resonance imaging. *Circulation*, 2003, **108**: 2212–2218.
- 12 〽Stamm C, Westphal B, Kleine HD et al: Autologous bone-marrow stem-cell transplantation for myocardial regeneration. *Lancet*, 2003, **361**: 45–46.
- 13 〽Tse HF, Kwong YL, Chan JK et al: Angiogenesis in ischaemic myocardium by intramyocardial autologous bone marrow mononuclear cell implantation. *Lancet*, 2003, **361**: 47–49.
- 14 〽Strauer BE, Brehm M, Zeus T et al: Repair of infarcted myocardium by autologous intracoronary mononuclear bone marrow cell transplantation in humans. *Circulation*, 2002, **106**: 1913–1918.
- 15 〽Kang HJ, Kim HS, Zhang SY et al: Effects of intracoronary infusion of peripheral blood stem-cells mobilised with granulocyte-colony stimulating factor on left ventricular systolic function and restenosis after coronary stenting in myocardial infarction: the MAGIC cell randomised clinical trial. *Lancet*, 2004, **363**: 751–756.
- 16 〽Wollert KC, Meyer GP, Lotz J et al: Intracoronary autologous bone-marrow cell transfer after myocardial infarction: the BOOST randomised controlled clinical trial. *Lancet*, 2004, **364**: 141–148.
- 17 〽Taylor DA, Atkins BZ, Hungspreugs P et al: Regenerating functional myocardium: improved performance after skeletal myoblast transplantation. *Nat Med*, 1998, **4**: 929–933.
- 18 〽Menasche P, Hagege AA, Scorsin M et al: Myoblast transplantation for heart failure. *Lancet*, 2001, **357**: 279–280.
- 19 〽Beltrami AP, Urbanek K, Kajstura J et al: Evidence that human cardiac myocytes divide after myocardial infarction. *N Engl J Med*, 2001, **344**: 1750–1757.
- 20 〽Quaini F, Urbanek K, Beltrami AP et al: Chimerism of the transplanted heart. *N Engl J Med*, 2002, **346**: 5–15.
- 21 〽Orlic D, Kajstura J, Chimenti S et al: Bone marrow cells regenerate infarcted myocardium. *Nature*, 2001, **410**: 701–705.
- 22 〽Balsam LB, Wagers AJ, Christensen JL et al: Haematopoietic stem cells adopt mature haematopoietic fates in ischaemic myocardium. *Nature*, 2004, **428**: 668–673.
- 23 〽Murry CE, Soonpaa MH, Reinecke H et al: Haematopoietic stem cells do not transdifferentiate into cardiac myocytes in myocardial infarcts. *Nature*, 2004, **428**: 664–668.
- 24 〽Alvarez-Dolado M, Pardal R, Garcia-Verdugo JM et al: Fusion of bone-marrow-derived cells with Purkinje neurons, cardiomyocytes and hepatocytes. *Nature*, 2003, **425**: 968–973.
- 25 〽Makino S, Fukuda K, Miyoshi S et al: Cardiomyocytes can be generated from marrow stromal cells in vitro. *J Clin Invest*, 1999, **103**: 697–705.
- 26 〽Oh H, Bradfute SB, Gallardo TD et al: Cardiac progenitor cells from adult myocardium: homing, differentiation, and fusion after infarction. *Proc Natl Acad Sci U S A*, 2003, **100**: 12313–12318.
- 27 〽Beltrami AP, Barlucchi L, Torella D et al: Adult cardiac stem cells are multipotent and support myocardial regeneration. *Cell*, 2003, **114**: 763–776.
- 28 〽Takahashi T, Lord B, Schulze PC et al: Ascorbic acid enhances differentiation of embryonic stem cells into cardiac myocytes. *Circulation*, 2003, **107**: 1912–1916.

Cellular Transplantation Therapy for Ischemic Heart Disease

Tomosaburo Takahashi,¹ Ryoji Kitamura,^{1,2} Norio Nakajima,^{1,2} and Hiroaki Matsubara^{1,2}

¹Cardiovascular Division, Kyoto Prefectural University of Medicine, Kyoto, Japan

²Therapeutic Cardiac Stem Cell Project, Translational Research Center, Kyoto University Hospital, Kyoto, Japan

Key words: stem cells, therapeutic angiogenesis, cardiac regeneration

While the current treatment for ischemic heart disease and chronic heart failure improves prognosis and quality of patients' lives, a subset of patients are refractory to the conventional therapy, and thus prognosis worsens. Stem cell therapy for cardiac disease is a rapidly evolving field, and therapeutic angiogenesis with bone marrow-derived stem cells has shown its effectiveness against ischemia in clinical settings. With the understanding that additional experiments are required to elucidate the fundamental knowledge in facilitating the application of stem cell therapy in heart failure, cardiac regeneration with stem cells is expected to be a potential cure for severe heart failure.

(J Jpn Coll Angiol, 2005, **45**: 166–174)