

血管新生因子 G-CSF

竹村 元三 湊口 信也 藤原 久義

要 旨：顆粒球コロニー刺激因子(G-CSF)により骨髄から末梢に動員された骨髄幹細胞が、血管あるいは心筋細胞へ分化し組織再生が起こることが期待され、G-CSFの心血管疾患、特に虚血性疾患治療への応用が始まった。実験レベルでの有効性はほぼ確立されているが、その機序については、再生ではなく心・血管組織の修復促進作用や直接保護作用が近年注目されている。臨床試験も最近活発に行われているが、有効性の評価ははまだ一定ではない。

(J Jpn Coll Angiol, 2006, 46: 317-325)

Key words: cytokine, myocardial infarction, heart failure

はじめに

近年、種々の疾患における組織・臓器の再生医療が試みられているが、いずれの場合も自己骨髄由来幹細胞はその有力な細胞ソースの1つと考えられている。造血系サイトカインのうち、幹細胞因子(stem cell factor: SCF)と顆粒球コロニー刺激因子(granulocyte colony-stimulating factor: G-CSF)は、骨髄幹細胞を末梢血に動員する作用を有する。2001年、OrlicらはSCFとG-CSFを心筋梗塞マウスに前投与することで骨髄由来細胞により心筋が再生されることを報告した。以来、骨髄細胞を採取し異所性に注入することに比べ、より非侵襲的かつ簡便な造血系サイトカインによる心血管再生に関する研究が進んできた。すなわち本来G-CSF等造血系サイトカイン治療は骨髄幹細胞のホーミングを目的として始まったが、近年の知見の集積はG-CSFのむしろ再生以外の重要な作用を明らかにしつつある。一方、臨床的には成果はまだ決して多くはない。本稿では心血管疾患に対するG-CSF治療に関する現在までの基礎ならびに臨床知見をわれわれのデータを交えて概説する。最後に、今後解決を要する問題点について述べたい。

G-CSF

G-CSFは単球・マクロファージ、骨髄間質細胞、血管

内皮細胞、線維芽細胞等で産生される造血系サイトカインの一種である。本来その機能は好中球系細胞の生存、増殖、分化、機能亢進に関わるとされてきたが、近年、造血系幹細胞を骨髄から末梢へ動員する作用ならびに免疫反応の調節因子としての作用が新たに見出され注目されている¹⁾。G-CSFにより活性化された骨髄内の好中球はmetalloproteinases(MMPs)を放出し、これにより造血系幹細胞が骨髄から末梢に動員されると推測されている。またtumor necrosis factor- α (TNF- α), interleukin-1(IL-1), IL-6など活性化された単球由来の炎症性サイトカインはG-CSFの産生を刺激し、これが感染症や炎症性疾患患者に白血球増多をもたらす。

G-CSFはG-CSF受容体に結合することによりその下流でさまざまなシグナルを活性化する^{2,3)}。すなわちJanus kinase/Signal transducer and activator of transcription(Jak/Stat) pathway, mitogen-activated protein kinase/extracellular signal-regulated protein kinase(MAPK/ERK) pathway, ならびにphosphatidylinositol 3-phosphate kinase/Akt(PI3K/Akt) pathwayが活性化され(リン酸化を受け)、核内に移行し、あるいは転写因子を活性化することにより、転写調節がなされる(Fig. 1)。

虚血性疾患

(1)閉塞性末梢性血管疾患

閉塞性動脈硬化症(arteriosclerotic obliterans: ASO)や

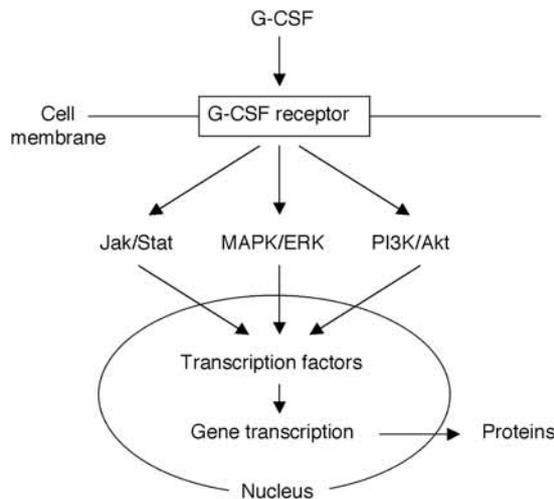


Figure 1 Schematic presentation of signal transduction downstream of G-CSF receptor.

パージャー病による重症虚血肢患者に対し、2000年より自己骨髄細胞移植による血管新生療法がわが国で初めて開始され(TACT trial), その有効性が確認された⁴⁾。近年では骨髄細胞をG-CSFを用いて末梢に動員・回収し、それを移植に用いるという手法で治療を行っている施設もみられる。われわれは末梢性血管疾患患者に対しG-CSFの少量皮下注射による臨床治験を開始し、本法が虚血症状・所見の緩和作用において、自己骨髄細胞移植と同等の効果を有することを示した(Fig. 2, 3)⁵⁾。さらに最近、名古屋大学のグループは、少量のG-CSFの虚血肢への筋注が患肢の血流を改善し、かつ毛細血管数を増加させることを動物実験で示し、その中でG-CSFには血管内皮細胞の遊走ならびに管腔形成を促す直接作用があることをつきとめた⁶⁾。

以前からG-CSFが動脈硬化病変を増悪させる可能性が危惧されていたが、最近の千葉大学のグループによる高脂血症ならびにバルーン傷害による動脈硬化モデルウサギを用いた検討では、逆に、G-CSF投与は冠動脈の狭窄病変の進行の抑制、大動脈のプラーク領域の減少、新生内膜の増加の抑制など、抗動脈硬化作用を示し、これらにはG-CSFの傷害血管の再内皮化促進作用が関与し、NOを介していた⁷⁾。近年のG-CSFを用いた臨床治験においてもG-CSFによる動脈硬化促進作用は報告されていない。



Figure 2 A case presentation of the ASO patient with successful results due to the subcutaneous injection of G-CSF.

(2) 虚血性心疾患

1) 急性心筋梗塞 基礎研究

2001年、Orlicらは、心筋梗塞マウスにG-CSFならびにSCFの前投与を行い、摘脾を行うことで梗塞27日後の生存率の上昇、心機能の改善、梗塞巣の減少を報告し、それらは心筋細胞、小動脈、毛細血管の再生による効果であると考察した⁸⁾。G-CSFを用いて骨髄細胞を末梢に動員できれば、自家骨髄を採取・静注するという侵襲ならびに手間が省けるので臨床応用により適していると考えられた。しかし、心筋梗塞の発症を予知しサイトカインの投与を行うことは現実的ではない。

KocherらはG-CSFにより動員された造血幹細胞を分離後、急性心筋梗塞後のラットに静注したところ、造血幹細胞は梗塞領域で新生血管を形成し、梗塞範囲の縮小を認めた⁹⁾。また、OhtsukaらはSCFあるいはG-CSF、あるいは両者を心筋梗塞マウスに後投与したところ、いずれも生存率の改善、心機能の改善に有効であった。治療群では骨髄由来細胞が梗塞巣と残存心筋の境界領域で有意に多くみられたが、心筋細胞はほとんど認めな

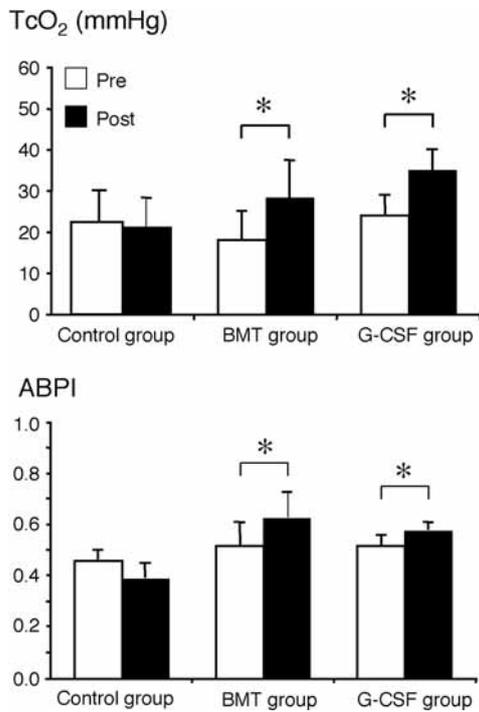


Figure 3 Comparison of effects on transcutaneous oxygen pressure (TcO₂) and ankle brachial pressure index (ABPI) between the untreated group (control), the autologous bone marrow cell-transplanted group (BMT), and the G-CSF-injected group (G-CSF). The effects were similar between BMT and G-CSF.

*: $p < 0.05$

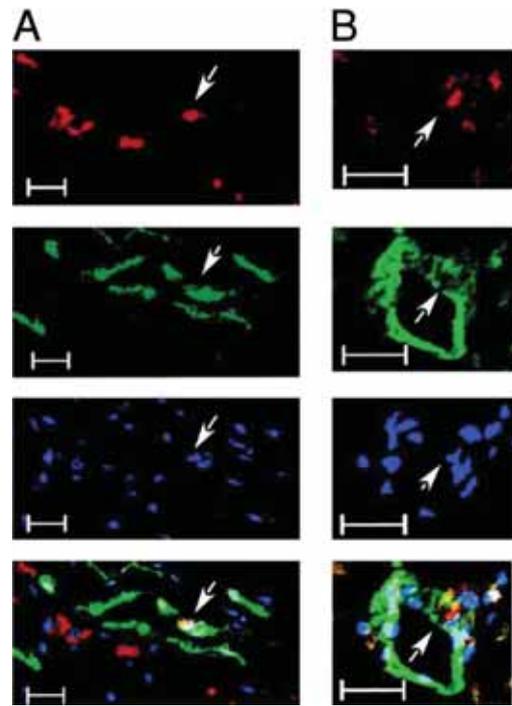


Figure 4 Saline group's confocal microscopic findings 14 days after infarction. Note presence of BM-derived endothelial cells (A) and smooth muscle cells (B) shown by arrows.

red: Dil, green: CD31 or α -smooth muscle actin, scale bar: 20 μ m
Reproduced from reference 11.

かった。彼らは骨髓細胞からの分化ならびに抗アポトーシス作用による毛細血管の増加が、梗塞後心不全に対する有効性の機序として重要であると考察した¹⁰⁾。

われわれはウサギの心筋梗塞発症24時間後から1日1回、臨床用量のG-CSF(10 μ g/kg/day)を皮下注射にて投与し5日間続けた¹¹⁾。本治療法、すなわち梗塞後のG-CSF単独投与によっても骨髓細胞移植と同程度、ないしさらに良好な慢性期梗塞サイズの縮小効果、左室リモデリングの改善、心機能の改善等の効果が得られた。かつ、骨髓細胞由来と考えられる血管の再生、わずかながら心筋細胞の再生もG-CSF投与群で有意に多く認められた(Fig. 4)。しかしながら、再生血管の数は梗塞慢性期には減少し、3カ月後には非投与群との有意差が認められなくなった(Fig. 5)。一方、G-CSF群では急性期の梗塞巣へのマクロファージ浸潤が有意に多く、逆に慢性期で急速に減少した。さらにG-CSF群で

は梗塞巣の膠原線維が有意に少なく、G-CSFの抗線維化作用が示唆された。すなわちG-CSF群ではマクロファージによるdebrisの排除、線維の吸収など治癒過程の促進が認められ、われわれはこれが心筋再生にならぶ、梗塞巣縮小、心機能改善等のG-CSF有効性の機序であると考察した。

一方、千葉大学のグループはG-CSF投与によるマウス急性心筋梗塞後の心機能改善は顆粒球の心臓へのホーミングとは無関係な抗アポトーシス作用などの直接的な心筋保護作用によってもたらされ、それはJak/Statシグナルを介することを報告した¹²⁾。

以上述べたように基礎実験レベルでは、G-CSF治療により急性心筋梗塞では後投与であっても梗塞後の慢性期心機能が改善するという点では複数の施設でコンセンサスが得られている。しかしその効果の作用機序についてはさまざまな説が存在する。すなわち、心筋

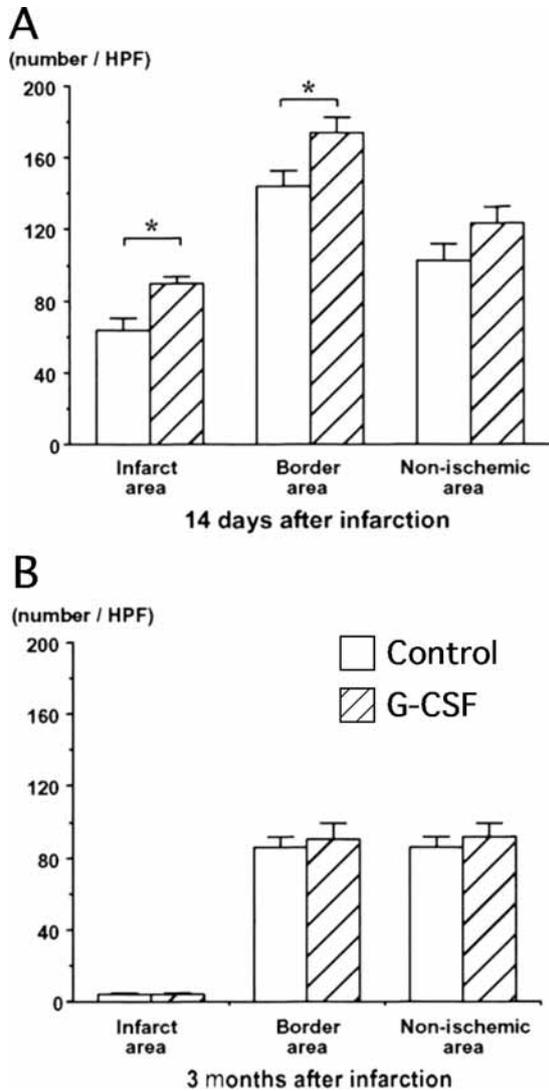


Figure 5 Number of vessels in the rabbit infarcted hearts counted at 14 days (A) and 3 months (B) after the onset of infarction. The number was significantly greater at 14 days but not at 3 months. Reproduced from reference 11.

組織再生効果, 治癒過程促進効果, 心筋細胞直接保護効果に大別され, いずれが最重要であるかはいまだ議論の余地がある。

2 急性心筋梗塞 臨床研究

Kuethらは急性心筋梗塞の患者 5 人に対し, 再灌流療法48時間後からG-CSFを投与(10 μ g/kg/dayを平均7.6

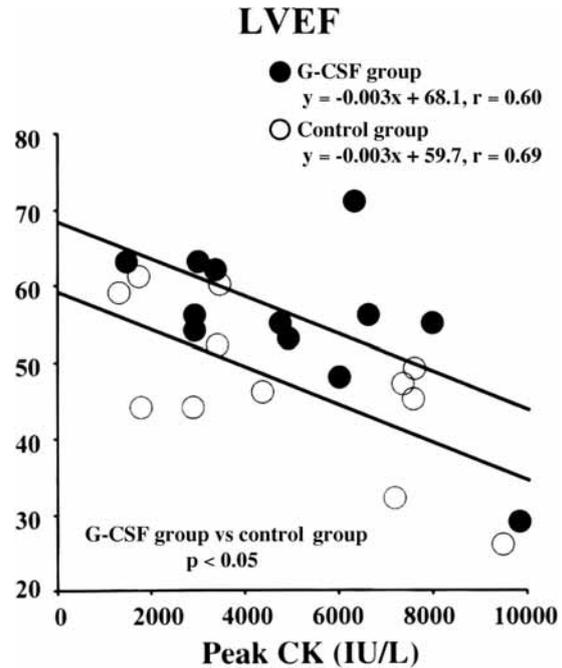


Figure 6 Ejection fraction 1 month after the onset of infarction according to left cineangiography. Note the shift of the curve between the ejection fraction (LVEF) and the peak creatine kinase (CK) to the upward in the G-CSF-treated group from that of the control group. Reproduced from reference 18.

日間)し, 3カ月後に核医学的に評価した。G-CSFの副作用は全く認めず, 急性期に比し壁運動ならびに心筋血流の改善を認めた¹³⁾。Hillらは難治性の狭心症を有し血行再建術の不可能なハイリスクの16症例に対しG-CSFを投与したところ, 2人に急性心筋梗塞が発症し, かつ有効性もみられず, G-CSFの使用に警鐘を鳴らした¹⁴⁾。一方, Kangらは急性心筋梗塞の患者に対しG-CSF単独投与, あるいはG-CSFと自家骨髄細胞冠動脈内注入の併用を施行し, 6カ月後にコントロール群と比較したところ, 併用療法では左室収縮能, 心筋血流の有意な改善が認められたが, G-CSF単独群ではそのいずれも認められなかった。重大なイベントはみられなかったが, 治療群において冠動脈再疎通療法後のステント内再狭窄率が高頻度に見られたと発表した¹⁵⁾。これに対しInceらやValgimigliらは症例数を増やし血管造影の厳密なフォローを行ったところ, Kangらの言うようなG-CSFによる再狭窄率の増加はみられないことを最近報告した^{16, 17)}。

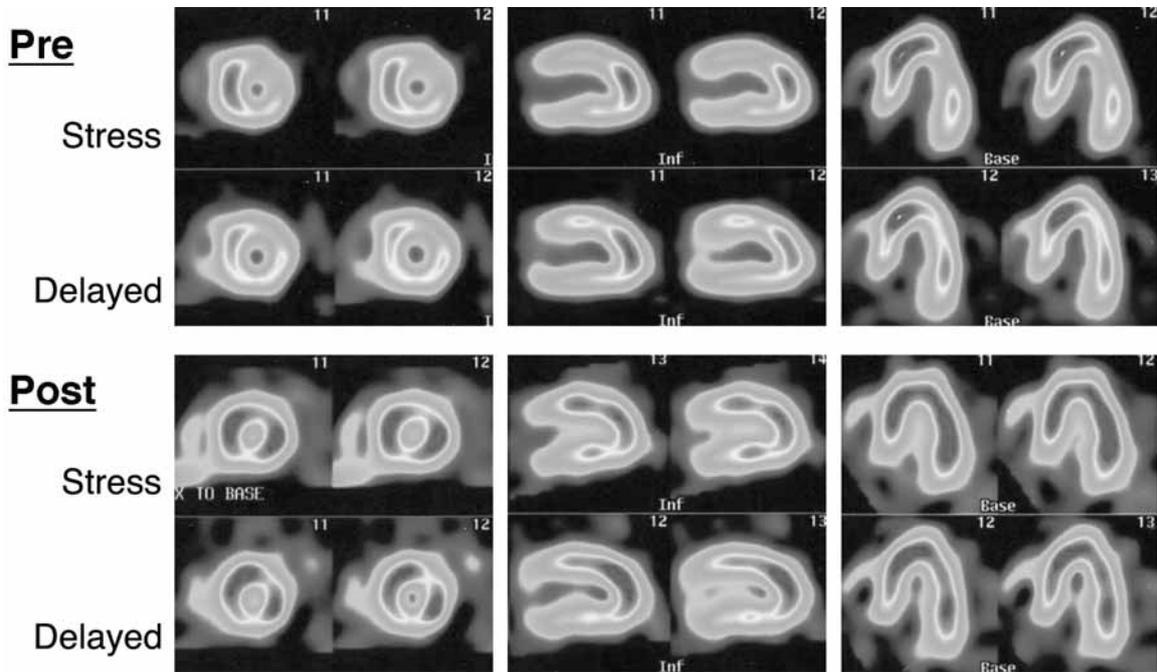


Figure 7 Thallium-201 (201Tl) single photon emission computed tomography imaging of a case with intractable angina pectoris treated with G-CSF with 3 vessel coronary heart disease in spite of several percutaneous coronary intervention and a low ejection fraction of 25% and chronic renal failure. Note the defect of 201Tl in the anterolateral wall before G-CSF treatment, and the improvement after the treatment. Reproduced from reference 18.

われわれの施設では、発症1~2日後の急性心筋梗塞患者に対するG-CSF療法(randomized trial)を2002年より開始した。G-CSF投与群12人は壁運動ならびに心筋血流改善の点で対照群12人に比し有意に良好な経過をたどっており、重大な副作用は現在まで認めていない(Fig. 6)⁸⁾。一方、最近ドイツのZohlnhoferらは急性心筋梗塞患者をG-CSF投与56人、プラセボ投与58人に分け4ないし6カ月間フォローしたところ、両群間で心機能が変わらないというネガティブな結果を発表した¹⁹⁾。さらにごく最近デンマークのRipaらは、急性心筋梗塞患者にG-CSFまたはプラセボを各39人に投与し6カ月間フォローし、両群間で副作用の頻度は変わらないが、心機能も変わらないと報告した²⁰⁾。

以上をまとめると、急性心筋梗塞患者へのG-CSF治療効果、すなわち梗塞慢性期の心機能を改善するかどうかについては一定した結論が出ておらず、より大規模な臨床治験を待たねばならない。また副作用については投与量や投与期間、タイミングの調節によって予防

が可能であると考えられる。

3) 難治性狭心症

冠動脈インターベンションやバイパス手術の適応のない重症冠動脈疾患患者に対し少量のG-CSFを投与することにより、狭心症症状、心筋血流の改善がみられた(Fig. 7)⁸⁾。

4) 陳旧性心筋梗塞

マウスの陳旧性大型心筋梗塞(梗塞発症より12週後)による心不全モデルに対しG-CSFを比較的少量、4週間投与したところ、左室のリモデリングならびに心機能が対照群に比し有意に改善された(Fig. 8)¹⁾。G-CSF投与群では癒痕化した梗塞巣の周長が短縮し梗塞壁が厚くなっており、また残存細胞の肥大、心筋線維化の減少がみられた。生化学的には心臓のStat3ならびにAktの活性化、GATA-4ならびに筋原線維タンパク(ミオシン重鎖、トロポニンI、デスミン)の発現亢進、MMP-2

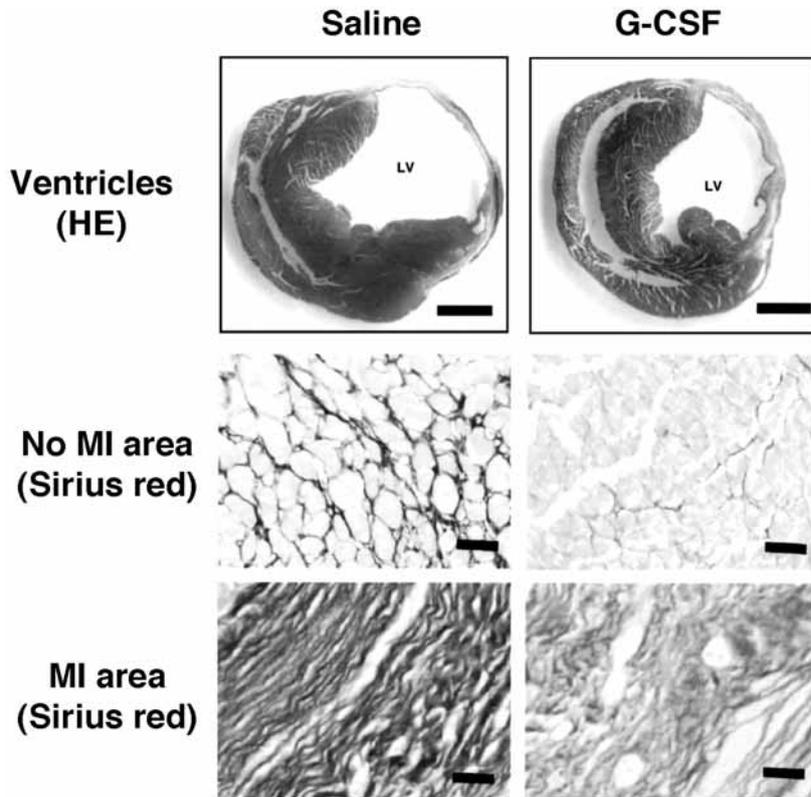


Figure 8 Photomicrographs of hearts from mice with 16-week-old MIs treated with vehicle (untreated, left panels) or G-CSF (right panels). Transverse sections of hearts (upper). Highly magnified noninfarcted area stained with Sirius red (middle). Highly magnified infarcted area stained with Sirius red (lower). bars in the upper panels: 1 mm, bars in the middle and lower panels: 50 μ m. Reproduced from reference 21.

と-9の発現亢進, 逆にTNF- α , アンジオテンシンタイプ1受容体, transforming growth factor- β 1 (TGF- β 1)の発現低下が認められた。一方, 骨髄由来細胞の心筋細胞や血管細胞への分化は認められなかった。大型動物であるブタを用いた検討でも, 梗塞発症4週後から開始したG-CSFはさらに4週後の心室局所壁運動能を改善し, それは線維化の減少, 内皮細胞のアポトーシス減少, 内皮細胞数増加を伴うことが報告された²²⁾。

(3) 非虚血性心疾患

非虚血性心疾患である拡張型心筋症のモデル動物, UM-X 7.1系統ハムスターにG-CSFを投与すると, 心不全の増悪・左室のリモデリングが予防される。本モデルでは心筋細胞のオートファジー変性ならびにオートファジー細胞死が多く見られるが, G-CSFはこれらを抑制した(Fig. 9)³⁾。ただしその機序は不明である。この実験系ではG-CSFによる血管数の増加や骨髄細胞由来の心筋組織再生は認められなかった。また, ドキソ

ルビシンにより誘発された心筋症においてもG-CSFは予防ならびに治療効果を有することをわれわれは見出した(未発表データ)。この場合も血管数の増加や骨髄細胞由来の心筋組織再生は関与しておらず, G-CSFの効果は心筋細胞の萎縮・変性ならびに心筋線維化を抑制することによると考えられた。

問題点と今後の展望

基礎実験レベルにおけるG-CSFの作用機序についてはさまざまな説がある。最も基礎的な問題は, G-CSFにより末梢に動員された骨髄由来細胞が本当に心筋細胞に分化しているのか否かという問題である。実験データでは種々のトレーサーを用いて, 梗塞ないしその近傍の心筋細胞の一部が骨髄細胞由来であることが証明されている。しかしながら, われわれのデータを含めてほとんどの場合, 骨髄由来細胞の同定のために, そのトレーサーを蛍光免疫染色法により染色して, 共焦点レーザー顕微鏡を含む蛍光顕微鏡で観察するという方

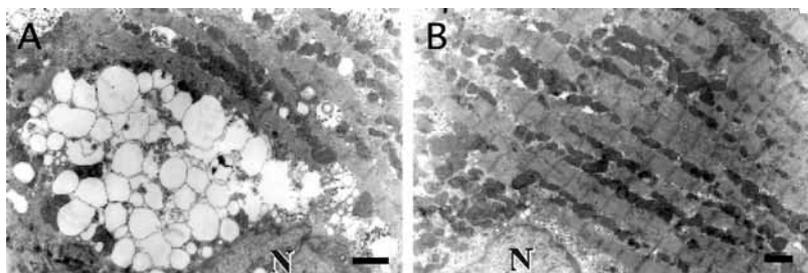


Figure 9 Electron micrographs of cardiomyocytes from untreated UM-X7.1 hearts.

A: The vacuoles contained degraded subcellular organelles (eg, mitochondria) and thus appeared autophagic vacuoles.

B: Such degenerative changes were attenuated in the G-CSF-treated group. Nucl: nucleus, scale bars: 1 μ m
Reproduced from reference 23.

法をとっている。この方法には、細胞間の境界がわかりにくい、あるいはバックグラウンド染色や非特異的染色によりデータの解釈が難しいなどの欠点がある。最近、骨髄由来造血幹細胞の心筋細胞への分化を否定する報告がなされた²⁴⁾。さらに、幹細胞はほかの細胞と融合(fusion)する可能性があることが知られているが、最近、骨髄幹細胞が元々の心筋細胞に融合した可能性が指摘された²⁵⁾。これらの問題に関しては今後、より厳密な検証が必要である。骨髄由来幹細胞の心筋細胞への分化が事実であれば、傷害心筋へ幹細胞が集積する現象(homing), そこでの分化の分子機構の解明が待たれる。また*in vivo*で心筋細胞に分化する骨髄由来細胞が造血幹細胞か間葉系細胞か、あるいはその他の種類の細胞なのか、今後明確にすべきであろう。さらに骨髄細胞の心筋細胞への分化の定量的データが不確定であるため、これがどの程度心機能の改善に寄与しているかが不明である。また、骨髄細胞は傷害心筋組織内で血管へも分化する可能性があるため、心筋細胞新生による心臓の収縮力への影響と、血管新生による虚血緩和による心機能への影響が鑑別しづらい。われわれのものを含め最近のデータは心筋再生よりむしろG-CSFのサイトカインとしての心臓への直接作用(局所での血管新生作用、抗線維化作用、心筋細胞に対する抗変性作用等を含め)が重要である可能性を示唆しており、分子機構を含め今後さらに検討すべき課題と思われる。

臨床研究ではまだまだデータが少なく報告者間の差違がみられ、本格的な臨床応用に向けては解明されるべき問題点、検討課題が山積している。現存するものよりももっと大規模な臨床試験が望まれる。G-CSFの重大な副作用としてショック、間質性肺炎、急性呼吸窮迫症候群、芽球増加、脾破裂があり、その他として発疹、発赤、肝障害、悪心・嘔吐、骨痛、腰痛、発熱

等がある。実験的に、G-CSF投与により悪性腫瘍の増大促進を報告した論文もある²⁶⁾。また前述したようにステント内再狭窄頻度の増加の可能性を示唆する報告もある。特に臨床応用に関連して、最適な投与方法、投与量、投与のタイミング、長期予後、副作用、等が問題になってくる。

現在、大型梗塞発症後の心不全を予防する積極的な治療法はみられない。造血系サイトカイン療法は急性期を過ぎた亜急性期においても施行でき、梗塞後の心不全予防に有効な新しい積極的治療法として期待できると考えられる。さらにわれわれの検討では、本法は陳旧性心筋梗塞により、すでに確立した心不全に対しても有効であり、また拡張型心筋症などの非虚血性心不全においてもその発症予防の新しい手段となる可能性が示唆されている。今後の治療応用への発展が期待される。

文 献

- 1) Roberts AW: G-CSF: a key regulator of neutrophil production, but that's not all! *Growth Factors*, 2005, **23**: 33–41.
- 2) Avalos BR: Molecular analysis of the granulocyte colony-stimulating factor receptor. *Blood*, 1996, **88**: 761–777.
- 3) Dong F, Lerner AC: Activation of Akt kinase by granulocyte colony-stimulating factor (G-CSF): evidence for the role of a tyrosine kinase activity distinct from the Janus kinases. *Blood*, 2000, **95**: 1656–1662.
- 4) Tateishi-Yuyama E, Matsubara H, Murohara T et al: Therapeutic Angiogenesis using Cell Transplantation (TACT) Study Investigators. Therapeutic angiogenesis for patients with limb ischaemia by autologous transplantation of bone-marrow cells: a pilot study and a randomised controlled trial. *Lancet*, 2002, **360**: 427–435.
- 5) Arai M, Misao Y, Nagai H et al: Granulocyte colony-stimulating factor as a novel and non-invasive regeneration therapy against intractable arteriosclerosis obliterans.

- Circulation, 2003, **108** (suppl): IV-561.
- 6) Lee M, Aoki M, Kondo T et al: Therapeutic angiogenesis with intramuscular injection of low-dose recombinant granulocyte-colony stimulating factor. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*, 2005, **25**: 2535–2541.
 - 7) Hasegawa H, Takano H, Ohtsuka M et al: G-CSF prevents the progression of atherosclerosis and neointimal formation in rabbits. *Biochem Biophys Res Commun*, 2006, **344**: 370–376.
 - 8) Orlic D, Kajstura J, Chimenti S et al: Mobilized bone marrow cells repair the infarcted heart, improving function and survival. *Proc Natl Acad Sci USA*, 2001, **98**: 10344–10349.
 - 9) Kocher AA, Schuster MD, Szabolcs MJ et al: Neovascularization of ischemic myocardium by human bone-marrow-derived angioblasts prevents cardiomyocyte apoptosis, reduces remodeling and improves cardiac function. *Nat Med*, 2001, **7**: 430–436.
 - 10) Ohtsuka M, Takano H, Zou Y et al: Cytokine therapy prevents left ventricular remodeling and dysfunction after myocardial infarction through neovascularization. *FASEB J*, 2004, **18**: 851–853.
 - 11) Minatoguchi S, Takemura G, Chen XH et al: Acceleration of the healing process and myocardial regeneration may be important as a mechanism of improvement of cardiac function and remodeling by postinfarction granulocyte colony-stimulating factor treatment. *Circulation*, 2004, **109**: 2572–2580.
 - 12) Harada M, Qin Y, Takano H et al: G-CSF prevents cardiac remodeling after myocardial infarction by activating the Jak-Stat pathway in cardiomyocytes. *Nat Med*, 2005, **11**: 305–311.
 - 13) Kuethe F, Figulla HR, Voth M et al: Mobilization of stem cells by granulocyte colony-stimulating factor for the regeneration of myocardial tissue after myocardial infarction. *Dtsch Med Wochenschr*, 2004, **129**: 424–428.
 - 14) Hill JM, Syed MA, Arai AE et al: Outcomes and risks of granulocyte colony-stimulating factor in patients with coronary artery disease. *J Am Coll Cardiol*, 2005, **46**: 1643–1648.
 - 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) Ince H, Petzsch M, Kleine HD et al: Preservation from left ventricular remodeling by front-integrated revascularization and stem cell liberation in evolving acute myocardial infarction by use of granulocyte-colony-stimulating factor (FIRSTLINE-AMI). *Circulation*, 2005, **112**: 3097–3106.
 - 17) Valgimigli M, Rigolin GM, Cittanti C et al: Use of granulocyte-colony stimulating factor during acute myocardial infarction to enhance bone marrow stem cell mobilization in humans: clinical and angiographic safety profile. *Eur Heart J*, 2005, **26**: 1838–1845.
 - 18) Suzuki K, Nagashima K, Arai M et al: Effect of granulocyte colony-stimulating factor treatment at a low dose but for a long duration in patients with coronary heart disease. *Circ J*, 2006, **70**: 430–437.
 - 19) Zohlnhofer D, Ott I, Mehilli J et al: Stem cell mobilization by granulocyte colony-stimulating factor in patients with acute myocardial infarction: a randomized controlled trial. *JAMA*, 2006, **295**: 1003–1010.
 - 20) Ripa RS, Jorgensen E, Wang Y et al: Stem cell mobilization induced by subcutaneous granulocyte-colony stimulating factor to improve cardiac regeneration after acute ST-elevation myocardial infarction: result of the double-blind, randomized, placebo-controlled stem cells in myocardial infarction (STEMMI) trial. *Circulation*, 2006, **113**: 1983–1992.
 - 21) Li Y, Takemura G, Okada H et al: Treatment with granulocyte colony-stimulating factor ameliorates chronic heart failure. *Lab Invest*, 2006, **86**: 32–44.
 - 22) Hasegawa H, Takano H, Iwanaga K et al: Cardioprotective effects of granulocyte colony-stimulating factor in swine with chronic myocardial ischemia. *J Am Coll Cardiol*, 2006, **47**: 842–849.
 - 23) Miyata S, Takemura G, Kawase Y et al: Autophagic cardiomyocyte death in cardiomyopathic hamsters and its prevention by granulocyte colony-stimulating factor. *Am J Pathol*, 2006, **168**: 386–397.
 - 24) 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.
 - 25) Nygren JM, Jovinge S, Breitbach M et al: Bone marrow-derived hematopoietic cells generate cardiomyocytes at a low frequency through cell fusion, but not transdifferentiation. *Nat Med*, 2004, **10**: 494–501.
 - 26) Natori T, Sata M, Washida M et al: G-CSF stimulates angiogenesis and promotes tumor growth: potential contribution of bone marrow-derived endothelial progenitor cells. *Biochem Biophys Res Commun*, 2002, **297**: 1058–1061.

Angiogenic Factor G-CSF

Genzou Takemura, Shinya Minatoguchi, and Hisayoshi Fujiwara

Division of Cardiology, Gifu University Graduate School of Medicine, Gifu, Japan

Key words: cytokine, myocardial infarction, heart failure

Granulocyte colony-stimulating factor (G-CSF) was applied to ischemic diseases (acute myocardial infarction and obstructive vascular diseases) that originally were expected to contribute to tissue regeneration because G-CSF can mobilize bone marrow-derived stem cells into peripheral blood. Recent studies have confirmed the effectiveness of G-CSF on ischemic diseases and revealed a new mechanism for the effect other than tissue regeneration, i.e., acceleration of healing and direct tissue protection. Many clinical studies using G-CSF are ongoing now, of which results, however, are not consistent with each other.

(J Jpn Coll Angiol, 2006, **46**: 317–325)