

## 骨髓単核球を利用した細胞治療

田川 雅梓 浅田 聰 本庄 尚謙 五十鈴弘二 松原 弘明

**要 旨：**骨髓には血管内皮細胞、心筋細胞、平滑筋細胞などに分化可能とされる造血系・間葉系由来の幹細胞が含まれ、この細胞群を用いた血管再生治療が循環器医療に応用されつつある。本邦では世界に先駆けて、重症虚血下肢に対する骨髓単核球細胞移植を用いた血管新生の有効性が発表され、2003年6月25日にこの治療は再生医療では初めて高度先進医療に認可された。その後、海外では虚血性心臓病を中心に骨髓細胞の心筋内移植や冠動脈内投与が実施された。AMIではPCI後の冠動脈内投与は4~6ヶ月の後EF改善率は5%前後と低い。対照的に慢性OMIでの心筋内移植はEF改善率は10%以上と非常に高く、その有効性が注目されている。

(Jpn Coll Angiol, 2006, 46: 281-288)

Key words: angiogenesis, vasculogenesis, stem cells, bone marrow cells

### 骨髓細胞による血管新生と心筋再生

広義の血管新生は以下の2種類に大別される。1つは発生初期における内皮細胞の前駆細胞である血管芽細胞(angioblast)または血管内皮前駆細胞(endothelial progenitor cell: EPC)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、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た新しい娘血管枝の形成で、狭義の血管新生(angiogenesis)と呼ばれるものである。

骨髓細胞中には造血系や間葉系幹細胞が含まれる。血管内皮細胞は造血系・間葉系幹細胞の両細胞群から分化可能であるが、心筋細胞は間葉系幹細胞からの分化と考えられている。造血系・間葉系幹細胞を含む骨髓単核球移植は虚血下肢や心筋において血管新生を誘導するが、新生血管のすべてが移植骨髓細胞から派生したもの(vasculogenesis)ではなく、移植細胞から分泌されるVEGF(vascular endothelial growth factor), bFGF(basic fibroblast growth factor)などの血管内皮増殖因子

が血管新生(angiogenesis)に大きな役割を演じると考えられている。

骨髓造血系幹細胞から的心筋細胞分化は現在では否定されている。骨髓間葉系幹細胞にはMAPC(multipotent adult progenitor cell)と呼ばれる多能性幹細胞群が存在し心筋細胞に分化可能とされる。骨髓中MAPCの存在数の低さを考えると、骨髓単核球移植による心臓ポンプ機能の改善効果は心筋再生によるものとは考えにくく、血管新生や心筋保護因子の分泌などが関与するとされる<sup>1)</sup>。したがって、hibernationが存在する慢性虚血性心臓病(old myocardial infarction: OMI)と、存在しないPCI後STEMI(ST-elevation myocardial infarction)では、骨髓細胞移植による有効性は明らかに異なることが予想される。

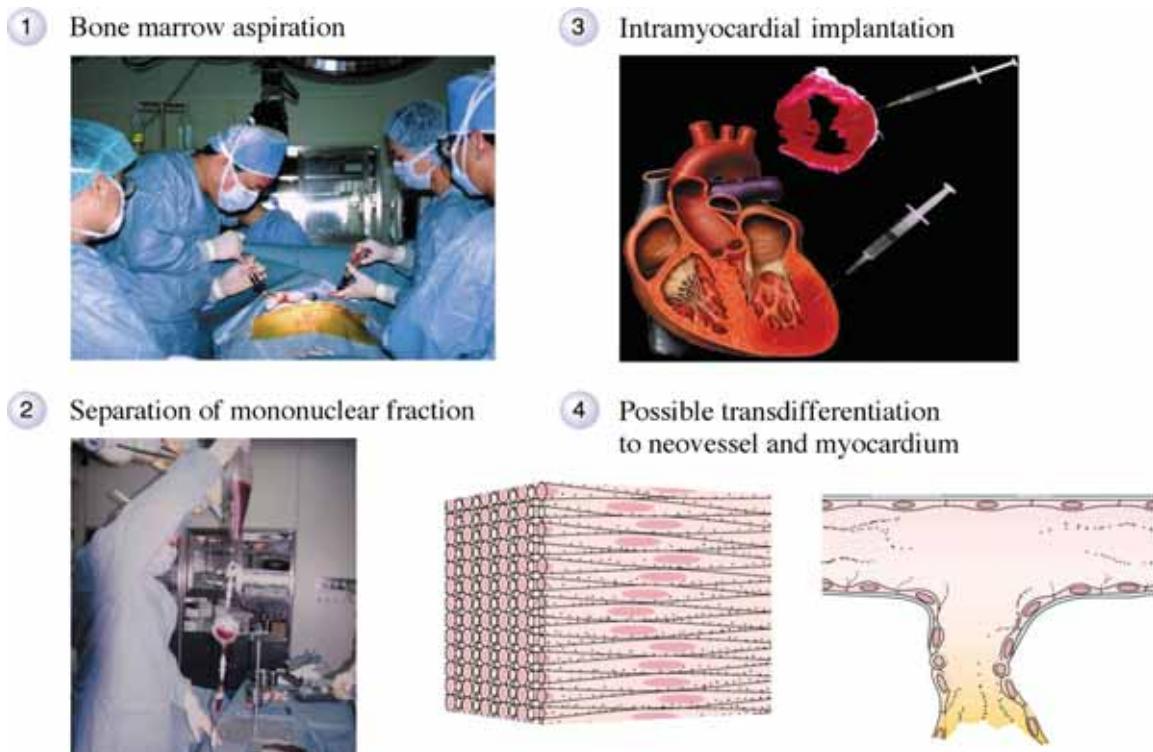
### 骨髓細胞移植による閉塞性動脈硬化症やBuerger病患者の虚血下肢への血管新生医療

経皮的血管形成術や外科的バイパス治療に限界のある重症の虚血性心臓病や末梢性血管疾患[閉塞性動脈硬化症(athelosclerosis obliterans: ASO)・Buerger病]に対して最近、虚血部周辺の組織からの血管新生や側副血行の発達を促し、虚血組織の血流を確保し、組織傷害や

京都府立医科大学大学院医学研究科循環器病態制御学  
京都大学医学部探索医療センター

「重症心不全への細胞移植プロジェクト」

2006年5月26日受理



**Figure 1** Therapeutic angiogenesis by bone marrow cells.  
Bone marrow was aspirated from ileum, separated, concentrated, and bone marrow mononuclear cells (100 million cells) were transplanted into ischemic myocardium or skeletal muscle.

壊死を軽減させようとする試みがなされている。これらは治療的血管新生あるいは血管新生療法(therapeutic angiogenesis)と呼ばれ、虚血組織や臓器の救済・機能回復という点で現在、重要な治療戦略になりつつある。骨髓単核球には血管内皮系幹細胞が存在し、内皮系幹細胞以外の造血系幹細胞はVEGF, angiopoietin-1などの血管内皮増殖因子・血管成熟促進因子を合成・放出する(Fig. 1)。骨髓単核球の虚血下肢や虚心血筋への筋肉内投与が有効な血流増加・血管新生増加を誘導することが、私たちや久留米大学の室原博士らによって動物実験で確認された。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vasculogenesisを利用した血管新生療法を久留米大学・自治医科大学と共同で2000年1月より開始した(Japan Trial for Therapeutic Angiogenesis Using Cell Transplantation: J-TACT)。これを見て2000年6月より、今まで外科的・内科的治療によっても下肢虚血改善を認めない患者45人の

虚血下肢(Fontaine 3～4度)に対して自家骨髓細胞移植を実施した。コントロール不良の糖尿病・網膜症、悪性腫瘍の合併症例は除外した。全身麻酔下で自家骨髓液約500ccを採取したのち、速やかに骨髓単核球を分離し、約10億個の細胞を虚血肢の筋肉内40箇所に分割注入した。骨髓移植群ではABI(ankle-brachial index: 上肢・下肢血圧比)が0.097増加し、対照群のABIが0.024であり、統計学的有意な差を認めた。下肢疼痛完全緩和が20人中18人でみられた。トレッドミル歩行距離は約2.6倍以上増加した。この治療成績はLancetに世界初の循環器病での細胞移植による血管新生治療として掲載された<sup>1)</sup>。本邦でも24大学病院を中心に100人以上のno option虚血下肢で苦しむ患者が治療を受けている。2003年6月25日に、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関西医科大学、久留米大学、自治医科大学の3施設に許可し、現在では30以上の大学病院を中心とした施設で承認されている。

## 末梢性動脈閉塞症への血管新生療法の 多施設臨床成績(190人中間解析)

本邦では4つの細胞治療 骨髓単核球，末梢血単核球，GCSF(granulocyte colony stimulating factor)動員末梢血単核球，GCSF動員CD34細胞，GCSF単独]とHGF(hepatocyte growth factor)遺伝子治療が実施されている。骨髓単核球を利用したTACT-1臨床試験が2000年1月より本邦でスタートした。2005年1月1日までに本邦14施設からの臨床成績を集積し多変量解析した。Fontaine分類3,4クラスASO125人(男性92人,年齢66±9:SD),Buerger病65人(男性61人,年齢48±14)のABI,疼痛レベル:VAS(visual analogue scale),潰瘍直径,歩行距離を解析した。ASOとBuerger病は治療反応性が有意に異なるため別群として要因解析した。術後1年,2年後まで観察した患者数はASO:61人,37人,Buerger病:20人,14人であった。有害事象の例数と件数は,ASO:11(8.8%),13(10.4%):AMI4例,冠動脈再狭窄2例,くも膜下出血1例,小脳梗塞1例,敗血症死亡2例,自殺1例,AMI死亡2例),Buerger病:3(4.6%),3(4.6%:AMI1例,肺炎1例,胃ガン1例)であった。ASO合併症は糖尿病44.8%,透析20%,高血圧43.2%,高脂血症28.8%,バイパス経験症例21.6%であった。1ヶ月後ABI上昇>0.1を基準とした多変量解析では年齢(95%CI 0.9~0.992),バイパス経験症例(95%CI 0.049~0.532)のみが治療成績を悪化させる要因であった。ASOとBuerger病ともABI,VAS,潰瘍直径,歩行距離は移植後有意に改善したが,時間経過とともに低下する傾向にあった。低下の程度はASOがBuerger病より有意に大であった。しかし,Buerger病ABIの2年後値を除いていずれの指標も2年後においても前値と比較し有意な上昇を示した。

前値からの変化率のASOとBuerger病の群間反応性比較ではABI, VAS, 歩行距離は2年後, 潰瘍改善率は6月後にASO群での有意な低下がみられた。このようにASOも解析上では2年後まではBuerger病と同程度の移植後治癒経過を示した。

### 急性心筋梗塞に対する骨髓細胞移植治療

急性心筋梗塞(acute myocardial infarction: AMI)の際に急性期7日目をピークとして骨髓から末梢血に血管内皮前駆細胞が動員されることや,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と梗塞心に骨髓幹細胞の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が示されている<sup>2,3</sup>。

最近,心筋梗塞急性期に骨髓単核球細胞または末梢血内皮前駆細胞を採取し,さらに梗塞責任冠動脈より低圧バルーン拡張カテーテル先端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<sup>4~6</sup>)。ST上昇型AMIのPCI再灌流成功後に責任冠動脈よりカテーテルを介して骨髓単核球を注入する治療が欧州を中心に実施されている。最初の報告では6ヶ月後の心臓収縮機能の有意な改善(10%前後,p<0.001)が発表され<sup>4~6</sup>),世界中の注目が集まり,症例数を増やして,randomized研究が実施された(Table 1)。このうち,double-blind(骨髓採取を全例に実施し細胞・生食投与の2アーム)はFrankfurt(ドイツ,REPAIR-AMI,2005,AHA),Leuven(ベルギー,2005,ACC)の2つの臨床研究だけであるが,前者は2.5%のEF増加,後者は有意差なしと報告している。ただし,REPAIR-AMIではPCI5日以降の移植やEF<49%の症例では増加率が5%と,その効果は倍増していることが報告され,心機能低下例や心筋リモデリング開始時への移植が有効であることは興味深い。私たちもLADに限局したST上昇型AMIのPCI再灌流成功後に対する骨髓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2004年2月より開始している(Fig. 2)。細胞移植時期はAMI後3日以内であるが,海外と類似の臨床成績が得られている。

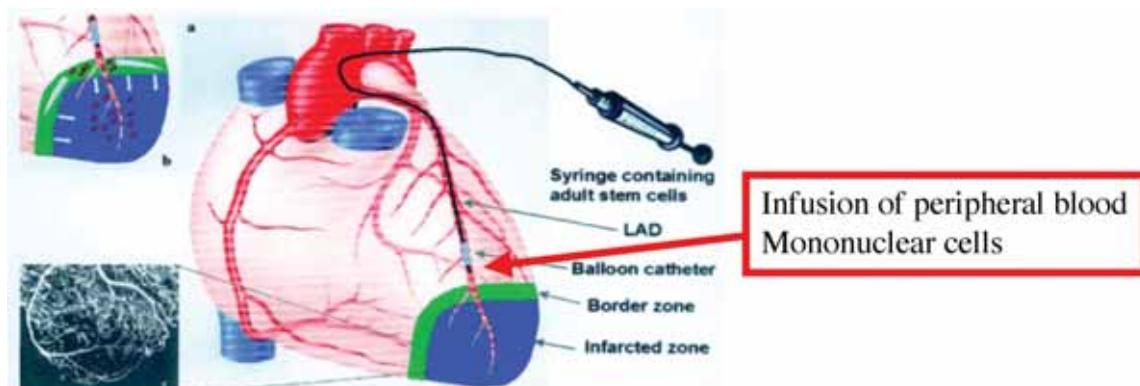
急性心筋梗塞に対して幹細胞移植を行うことで心機能が良くなるメカニズムとしては,細胞移植により血管新生や心筋細胞の抗アポトーシス効果が生じる結果,心筋の保護が促されたり,血管新生や線維芽細胞からのコラーゲン産生が梗塞巣のexpansionを抑制することで,梗塞心のリモデリングが抑制され心機能が改善する可能性が考えられている<sup>7</sup>)。移植骨髓細胞からの心筋再生の可能性についてはいまだ明らかではないが,骨髓間葉系幹細胞からのtransdifferentiationやfusionの問題とともに今後解明されなければならない課題が残っているといえる。

### 陳旧性心筋梗塞に対する骨髓細胞移植治療

ブタ動物を用いた基礎的研究に基づき<sup>8</sup>),私たちはこ

**Table 1** Summary for cell therapy by intracoronary injection of bone marrow mononuclear cells for patients with AMI

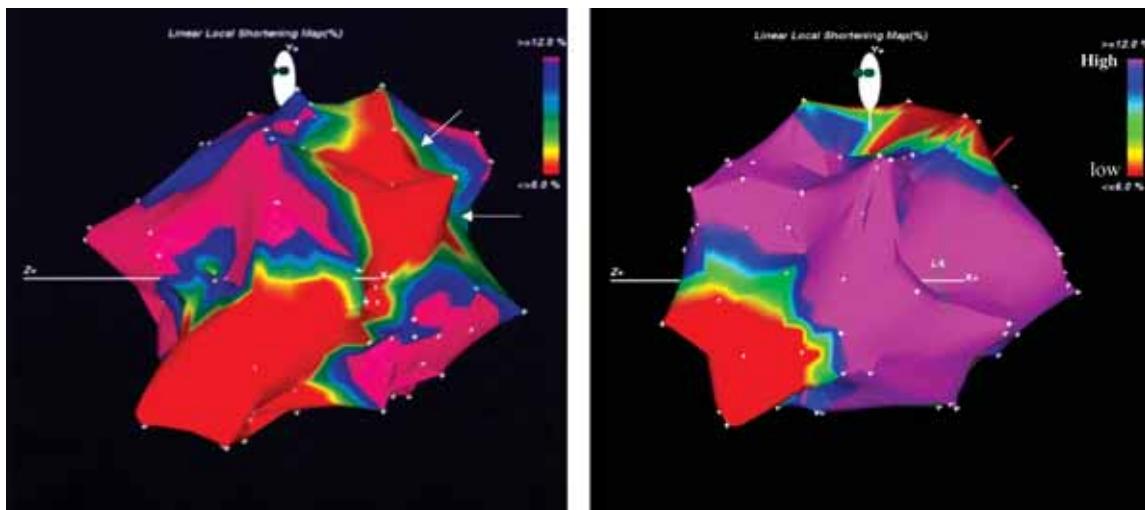
Study	Improved	Not improved	Design
Dusseldorf (Strauer et al)	Regional LV-function, Infarct size	LVEDV	
Frankfurt (TOPCARE)	Regional LV-function, Global EF, Infarct size	LVEDV	
Hannover (BOOST-1)	Regional LV-function, Global EF, Infarct size	LVEDV	Randomized
Spain	Regional LV-function, Global EF	LVEDV	
Belgium	Infarct size	Regional LV-function, Global EF, LVEDV	Randomized, Double-blind
Frankfurt (REPAIR-AMI)	Global EF +2.5% (better Tx > 5 days, EF < 49%)	LVEDV	Randomized, Double-blind
Norway (ASTAMI)		Global EF, Infarct size, LVEDV	Randomized



**Figure 2** Cell therapy by intracoronary injection of peripheral mononuclear cells for patients with AMI conducted in Japan.  
AMI: ST elevation AMI, Proximal part of LAD, TIMI 3 successful PCI

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)の重症狭心症の患者に外科バイパスと併用しない虚血冬眠心筋への骨髄細胞移植のみの治療を行った。提示する症例は64歳の男性で、心筋梗塞発症後8年を経過し、バイパス手術2回、冠動脈形成術を5回受けている。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る。肋間小切開にてNOGA mappingシステム(Cordis社製)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箇所に移植した。紫>青>黄が良好に活動・運動を示す部位

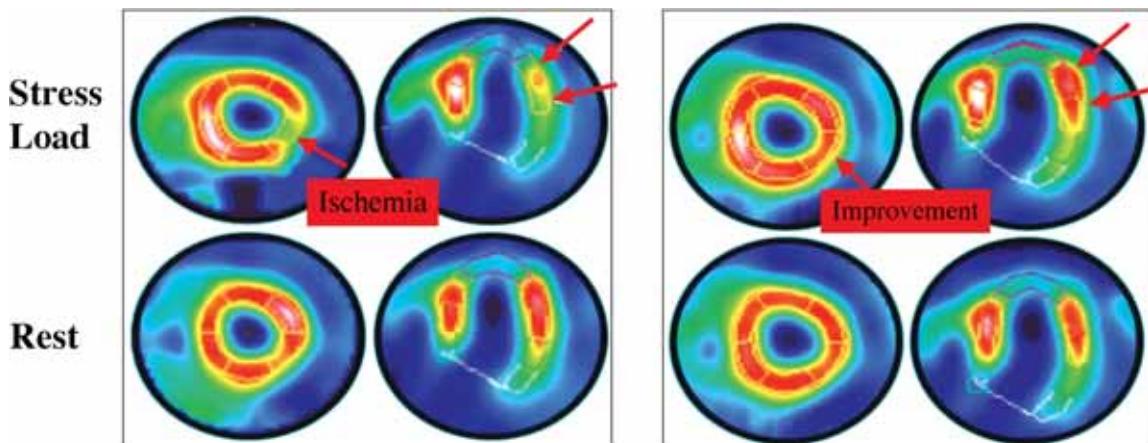
であり、赤が活動・運動低下部位である。経カテーテル的に冬眠心筋に骨髄単核球を移植した部位は著しく運動低下部位が改善した(赤から紫)(Fig.3)。14日以内に狭心痛は全く消失した。4ヶ月間、週1回24時間Holter心電図フォローした結果でも不整脈の出現は認めなかった。CPK、torponinで評価される心筋傷害は最小限であり、4日以内に正常域に復帰した。左心室収縮率は43%から52%へと増加した。心筋シンチでは負荷後再分布現象は消失し、運動対応能は3倍も亢進した(Fig.4)。その他の症例も胸痛の消失、心機能の改善がみられている。特異的な副作用は出現していない。



**Figure 3** NOGA mapping showing improvement (EF increase 22% to 49%) of cardiac ischemia in patients with chronic myocardial infarction by intracardiac injection of bone marrow mononuclear cells.

A: Before marrow cell implantation.  
B: 3-month after marrow cell implantation.

A | B



**Figure 4** SPECT-sestamibi showing improvement of cardiac ischemia in patients with chronic myocardial infarction by intracardiac injection of bone marrow mononuclear cells.

A: Before implantation.  
B: 2-month after implantation.

A | B

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ヶ月以内の6人の患者に他の領域へのバイパス手術と併用して $1.5 \times 10^6$ 個のAC 133+自家骨髄単核球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心機能の改善がみられたことを報告した<sup>9)</sup>。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ーテ

テル的に自家骨髄単核球を移植し、私たち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<sup>10)</sup>。米国では同じく経カ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<sup>11)</sup>。この成績をベースに米国FDAは慢性虚血性心筋症の患者への自家

**Table 2** Summary for cell therapy by intracoronary injection of bone marrow mononuclear cells for patients with AMI

AMI Study	Improved	Not improved	MACE	Design
Germany, Rostock (FIRSTLINE-AMI)	Global EF +6%, LVEDD (n = 50), Segmental wall thickening		No	Randomized, Double-blind
Germany, Munchen (REVIVAL 2)		Global EF, Infarct size, LVEDV (n = 114)	No	Randomized, Double-blind
Denmark (STEMMI)		EF, Systolic thickening	No	Randomized, Double-blind

OMI Study	Improved	MACE	Design
NIH, USA (Hill et al, G-CSF 10 µg, 5 days)	Wall motion score, Regional perfusion, MaxVO <sub>2</sub>	MI 8 h after GCSF (n = 16) MI death at Day 17	
Bern, Switzerland (Zbinden et al, GM-CSF 10 µg, 14 days)	Collateral flow index	2 pts ACS (n = 14)	Randomized, Double-blind

骨髓単核球の心筋内移植治療の臨床応用を許可した。現在、NOGAナビゲーションのもとでのMyoSTARカーテールを用いた移植治療が米国で実施されている。

### 造血性サイトカイン(G-CSF, GM-CSF)による血管新生治療

Orlicらによる造血性幹細胞(Lin<sup>-</sup>/c-kit<sup>+</sup>)の梗塞心筋内移植が豊富な心筋再生現象を誘導するとの報告の後、G-CSF + SCF投与による循環血中の造血性幹細胞増加も心筋再生に有効であるとの動物実験結果をもとに、慢性冠動脈疾患患者に対して臨床試験が実施された(Table 2)。NIHグループはG-CSF(10µg/kg/day)を5日間(16人)に対して実施した<sup>12)</sup>。wall motion score, regional perfusion, exercise durationは有意に改善したが、CRPは上昇し、G-CSF投与8時間後にMI発症が1人、17日後にMIを発症し死亡例が1例出現したために、中止された。イスのグループはGM-CSF(10µg/kg/day)を14日間(randomized, double-blind)で計14人に投与した。側副血行の有意改善がみられたが、投与群7例中で2人でACS(acute coronary syndrome)発症がみられた<sup>13)</sup>。このように、慢性冠動脈疾患患者に対してG-CSF, GM-CSFの投与はACSを誘発させ禁忌と考えられる<sup>14)</sup>。

その後、AMIへのPCI成功後にG-CSF(10µg/kg/day)を

5日間)を投与するrandomized, double-blind臨床試験(FIRSTLINE-AMI, REVIVAL 2)が2つのグループにより実施された。いずれも再狭窄増強などの有害事象はなかった。FIRSTLINE-AMI<sup>15)</sup>ではEF 6%改善、LVEDD, wall thickeningの改善がみられたが、REVIVAL 2(2005, AHA)では心機能改善効果はみられなかった。このように、全く対照的な結果が得られ、現在さらに大きな規模での臨床試験が実施されている。その結果が期待される。

### 心筋梗塞に対する骨髓細胞移植治療の将来展望

TOPCAREなどの初期の臨床成績からは通常のPCI後に10%前後の心機能や心筋リモデリング改善効果が得られ、インターベンション治療と再生医療の組み合わせが新しい標準治療となる可能性が示唆され、世界中の循環器内科医の注目を集めた。その後、2つのrandomized, double-blind試験が実施され、2005年AHA, ACCで発表された。その結果は期待とは反するものであり、有効であったとしても2~5%のEF改善であり、梗塞巣の縮小、リモデリング抑制効果も小さく、骨髄採取の侵襲度を考えると標準治療として拡大する見込みは少ないと思われる。一方、慢性虚血性心臓病の冬眠領域への骨髄

細胞の心筋内移植は狭心症の軽減も含めて、心機能改善の点では非常に有効との報告が多い。しかしながら、重症疾患患者が多いため、randomized, double-blind試験は実施されておらず、今後の検討が必要であるが、自験例も含めて有効な血管新生治療法と考えている。

### 心筋再生医療の可能性

#### (1)ヒト心筋からの心筋幹細胞の発見

心筋再生医療を実施するためにはヒト心臓から心筋前駆細胞を採取・増殖させ病態心筋へ移植する必要がある。Sca-1表面抗原はヒトには存在しないが、私たちはSca-1陽性細胞と陰性細胞の間で発現遺伝子をDNAチップで比較検討し、心筋由来Sca-1陽性細胞に特異的な表面発現蛋白の同定に成功した。この表面マーカーを利用して手術時に得られたヒト心房組織から単クローナル幹細胞の単離に成功した。このヒト心筋由来幹細胞から分化誘導される心筋細胞は拍動能を保持していた。また、特異的成長因子の存在で神経細胞、上皮細胞、脂肪細胞に分化可能な心筋由来の多能性幹細胞であった。電気生理学的にも成熟心筋と同じイオン電流・活動電位を持ち、心筋移植後にはconnexin-43などのgap junction蛋白も正常に発現する心筋細胞へ分化しており、心筋創生に向けた探索医療に十分適合した幹細胞ソースである。心筋幹細胞は心筋分化・増殖させた後にアプローチを行なう。移植時には免疫抑制薬を投与する。この細胞は心臓移植待ちの心筋症や心筋梗塞による末期的心不全患者に移植予定である。

#### (2)ヒト骨格筋からの心筋幹細胞の発見

欧米や米国では自家骨格筋由来の骨格筋芽細胞を中心筋梗塞部位に移植し心不全部位の運動機能改善を検討する臨床試験が行われている。最近の研究では骨格筋芽細胞は全く心筋細胞には分化せず重症な不整脈を呈することが報告されている。私たちはヒト骨格筋構成細胞にも心筋と同じく特異的な表面発現蛋白を持つ多能性の幹細胞が存在することを発見した。このヒト骨格筋由来幹細胞から分化誘導される心筋細胞は拍動能を保持するとともに、成長因子なしで神経細胞、上皮細胞、脂肪細胞に分化可能な骨格筋由来の多能性幹細胞であった。心筋由来幹細胞と異なり十分な増殖能を持ち、心筋創生に向けた探索医療に十分適合した幹細胞ソースであった。

### 文 献

- 1 )Tateishi-Yuyama E, Matsubara H, Murohara T et al: Therapeutic angiogenesis for patients with limb ischemia by autologous transplantation of bone-marrow cells: a pilot study and a randomised controlled trial. Lancet, 2002, **360**: 427–435.
- 2 )Murry CE, Field LJ, Menasche P: Cell-based cardiac repair: reflections at the 10-year point. Circulation, 2005, **112**: 3174–3183.
- 3 )Shintani S, Murohara T, Ikeda H et al: Augmentation of postnatal neovascularization with autologous bone marrow transplantation. Circulation, 2001, **103**: 897–903.
- 4 )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.
- 5 )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.
- 6 )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.
- 7 )Forrester JS, Price MJ, Makkar RR: Stem cell repair of infarcted myocardium: an overview for clinicians. Circulation, 2003, **108**: 1139–1145.
- 8 )Kamihata H, Matsubara H, Nishie 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.
- 9 )Stamm C, Westphal B, Kleine H-D et al: Autologous bone-marrow stem-cell transplantation for myocardial regeneration. Lancet, 2003, **361**: 45–46.
- 10 )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.
- 11 )Perin EC, Dohmann HF, Borojevic R et al: Transendocardial, autologous bone marrow cell transplantation for severe, chronic ischemic heart failure. Circulation, 2003, **107**: 2294–2302.
- 12 )Hill JM, Syed MA, Arai AE et al: Outcomes and risks of granulocyte colony-stimulating factor in patients with coro-

- nary artery disease. *J Am Coll Cardiol*, 2005, **46**: 1643–1648.
- 13 Zbinden S, Zbinden R, Meier P et al: Safety and efficacy of subcutaneous-only granulocyte-macrophage colony-stimulating factor for collateral growth promotion in patients with coronary artery disease. *J Am Coll Cardiol*, 2005, **46**: 1636–1642.
- 14 Matsubara H: Risk to the coronary arteries of intracoronary stem cell infusion and G-CSF cytokine therapy. *Lancet*, 2004, **363**: 746–747.
- 15 Jinne 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.

## Therapeutic Angiogenesis by Bone Marrow Cells

Masashi Tagawa, Satoru Asada, Shouken Honsho, Koji Isodono, and Hiroaki Matsubara

Department of Cardiovascular Medicine, Kyoto Prefectural University School of Medicine, Kyoto, Japan  
Department of Experimental Therapeutics, Translational Research Center, Kyoto University Hospital, Kyoto, Japan

**Key words:** angiogenesis, vasculogenesis, stem cells, bone marrow cells

Recent experimental and clinical studies have demonstrated that autologous transplantation of bone marrow-derived or expanded peripheral blood-derived circulating progenitor cells (CPC) enhances neovascularization in patients with ischemic limbs and improves cardiac regeneration after acute myocardial infarction (AMI). In this review, we summarized the update data for clinical trial using autologous transplantation of bone marrow-derived cells.

(*J Jpn Coll Angiol*, 2006, **46**: 281–288)