

## 循環系の基礎と臨床 (2) 血管新生

メタデータ	言語: jpn 出版者: 公開日: 2017-08-30 キーワード (Ja): キーワード (En): 作成者: 槍澤, 大樹, 菅野, 仁 メールアドレス: 所属:
URL	<a href="http://hdl.handle.net/10470/00031656">http://hdl.handle.net/10470/00031656</a>

## 循環系の基礎と臨床

## (2) 血管新生

東京女子医科大学輸血・細胞プロセッシング科

ウツギサワ タイジュ カンノ ヒトシ  
檜澤 大樹・菅野 仁

(受理 平成29年3月24日)

## Circulatory System: Basic and Clinical Research

## (2) Neovascularization

Taiju UTSUGISAWA and Hitoshi KANNO

Department of Transfusion Medicine and Cell Processing,  
Tokyo Women's Medical University, Faculty of Medicine

Neovascularization consists of three processes, namely angiogenesis, arteriogenesis, and vasculogenesis, which are involved in the development and progression of diseases such as cancer growth/metastasis, proliferative retinopathy, and atherosclerosis, and in the process of normal physiological phenomena such as embryonic development, wound healing, corpus luteum, and placenta formation process. For its mechanism and control, hypoxia-inducible factor (HIF-1), which is a transcriptional activator stabilized in a hypoxic state due to disruption of blood flow, plays an important role. Neovascularization has been elucidated to be promoted/suppressed by various growth factors such as vascular endothelial growth factor (VEGF), platelet-derived growth factor (PDGF), fibroblast growth factor (FGF), angiopoietin (Ang) and its receptors, adhesion molecules such as vascular endothelial (VE) cadherin, and enzymes. On the basis of these findings, treatments aimed at revascularization in ischemic heart disease and severe lower limb ischemia were applied on a global scale. Recently, vasculogenesis has been shown to occur newly from vascular endothelial progenitor cells (EPC) present in the bone marrow and circulating blood, and is used as a cell source for revascularization therapy in many clinical studies. In this article, we describe the basic concepts of neovascularization, revascularization therapy using peripheral blood stem cells for severe limb ischemic disease, and myocardial regeneration therapy, as well as the trial of EPC amplification for enhancing the therapeutic effect and future prospect.

**Key Words:** neovascularization, endothelial progenitor cell, mesenchymal stem cell, HIF-1, pyruvate

## はじめに

新たな血管形成（広義の血管新生：Neovascularization）は、個体発生の過程や損傷した組織の修復、黄体や胎盤の形成過程などの正常な生理的現象の場合のみならず、悪性腫瘍の増殖・転移、増殖性の網膜症、アテローム性動脈硬化症など疾患の発症・進展に関与していることが知られている<sup>1)</sup>。そのメカニ

ズムおよび制御には様々な増殖因子とその受容体、接着分子や酵素等が関わり、血管形成を促進・抑制していることが解明されてきている<sup>2)</sup>。それらの研究成果をもとに、虚血性心疾患、重症下肢虚血症に対する血管再生を目的とした治療が世界規模で行われている<sup>3)~5)</sup>。本稿では、広義の血管新生の基本概念と、本学でも行われた重症四肢虚血疾患に対する末梢血

幹細胞を用いた血管再生治療を紹介し、今後の展望について述べる。

### 血管新生の定義と分類

広義の血管新生 Neovascularization のプロセスには、①(狭義の)血管新生 Angiogenesis, ②動脈新生 Arteriogenesis, ③脈管新生 Vasculogenesis の3つの機序が存在することが知られている<sup>1)6)</sup>。これらのうち、Angiogenesis と Vasculogenesis は新たな血管の発生を伴うが、Arteriogenesis は既存の小動脈の発達過程を意味し、血管再構築 Vascular remodeling の過程である。実際に血管形成が行われている組織では、3つの機序が複合して生じているものと考えられる (Fig. 1)。

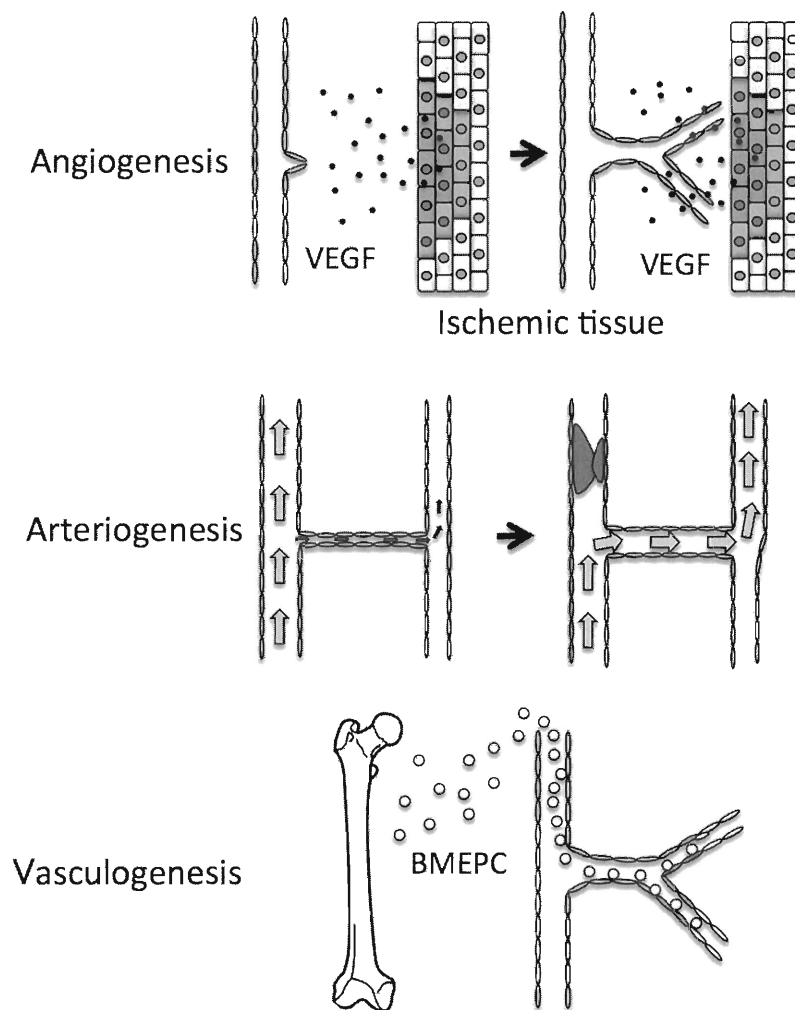
#### 1. 血管新生 Angiogenesis

心筋梗塞, 末梢血管疾患, 脳卒中等により組織が

虚血に陥ると、周辺の酸素濃度低下により転写活性化因子である低酸素誘導因子 (HIF-1 $\alpha$ ) の発現が増強する。その結果 HIF-1 $\alpha$  の標的遺伝子である血管内皮成長因子 (VEGF), 血小板由来成長因子 B (PDGFB), 胎盤成長因子 (PGF), アンジオポエチン (Ang) 1 および 2, マトリックスメタロプロテイナーゼ (MMP) 2 および 3 のような多数の血管形成メディエーターの発現が直接または間接的に誘導され、血管内皮細胞 (VE) カドヘリンなどの接着分子と協働し、既存の脈管構造からの血管内皮細胞の増殖・遊走の結果、新しい毛細血管形成をもたらす。その結果血流は 2~3 倍程度に増大すると考えられている<sup>7)</sup>。

#### 2. 動脈新生 Arteriogenesis

動脈が閉塞すると、閉塞部位の近位の側枝と遠位



**Fig. 1** Neovascularization in an adult patient. Formation of new vessels in adulthood is the result of three processes, namely angiogenesis, arteriogenesis, and vasculogenesis. VEGF indicates vascular endothelial growth factor; and BMEPC, bone marrow derived endothelial progenitor cell.

を接続している既存の小動脈への血流が圧力勾配により増大する。その結果、血管内腔の血管内皮細胞は血流の機械的刺激、すなわち剪断応力刺激により細胞間接着分子である platelet and endothelial adhesion molecule-1 (PECAM-1) あるいは VE-カドヘリンを発現し、細胞内ではホスファチジルイノシトール 3 キナーゼ (PI3-K)-Akt, 細胞外シグナル調節キナーゼ (ERK) シグナルの亢進などによる活性化が起こり、血小板由来増殖因子 (PDGF) および VEGF3,6 を含むいくつかの増殖因子や CXC ケモカインの放出をもたらす<sup>8)</sup>。それらとともに、単球の集積やマクロファージへの分化、より多くの単球を誘導する単球化学誘引タンパク質 1 (MCP-1)、小動脈が発達しやすい炎症環境を提供する腫瘍壊死因子 (TNF)- $\alpha$ 、内皮細胞および平滑筋細胞の増殖因子である塩基性線維芽細胞増殖因子 (b-FGF)、および古い動脈構造を改造し側副動脈の拡張に必要な空間を創出する MMP などが作用し血管の再構築が起こる<sup>9)</sup>。その結果、虚血を補うに十分な太さの側副血行路の形成・成長を促し、組織への血流を 20~30 倍に増大させる<sup>10)</sup>。新生動脈のみが閉塞動脈を置換することができ、虚血組織において血管新生によって生成される毛細血管の機能は、主に細胞破片を除去することであって、組織灌流には寄与しないと考えられている<sup>11)</sup>。動脈形成は虚血部位から遠く離れた部位でも観察されることから、血管新生とは異なり、低酸素刺激に依存しないと考えられている<sup>9)</sup>。

### 3. 脈管新生 Vasculogenesis

血管新生 Angiogenesis が既存の血管から新たな血管を形成するのに対し、脈管新生とは血管内皮前駆細胞 (endothelial progenitor cell : EPC) から新たな血管が発生する現象を指し、従来は胎生期の初期の新生血管形成に限られ、その後は血管新生、動脈新生のみが行われていると考えられていた。しかし、近年、成人の循環血液中に EPC が存在し、脈管新生が行われていることが示され、末梢血単核球を用いた血管新生療法の発展に繋がった<sup>12)</sup>。この現象には上記サイトカインに加え、ストローマ細胞由来因子 (SDF-1 $\alpha$ ) とその受容体である CXCR4 などのケモカインの関与が考えられている<sup>13)</sup>。

#### 腫瘍による血管新生と抗血管新生阻害剤

がんの成長過程において、腫瘍血管は酸素や栄養を供給し、遠隔転移の経路になっている。がん細胞は腫瘍血管新生を誘導するために VEGF, b-FGF, アンジオポエチン, 肝細胞増殖因子 (HGF), EGF, PGF

などの因子を産生し、自らの増殖と遠隔転移を可能にしている<sup>14)15)</sup>。血管新生阻害療法は、腫瘍血管を標的にし、その新規の誘導や既存の腫瘍血管の崩壊により、がん細胞への酸素や栄養供給経路を遮断する治療法である<sup>16)</sup>。VEGF 抗体であるベバシズマブが、がん化学療法薬との併用により転移性大腸がんに対して有用性を示すことが報告され<sup>17)</sup>、非小細胞肺がんおよび腎細胞がんにも適応が拡大された。その後、VEGF 受容体チロシンキナーゼ阻害薬 (VEGFR-TKI) であるスニチニブ, ソラフェニブが、単剤療法として腎細胞がんや肝細胞がんに有用性を示し、さらに新たな低分子阻害薬の臨床試験が進行している<sup>18)</sup>。

#### 血管新生と間葉系幹細胞

骨髄は成体における造血の主たる場所であるが、現在では造血以外の機能も有することが知られている。骨髄中の細胞の 99 % 以上は血球系細胞であるが、1 % 未満は血球系以外の細胞が存在する。これらの細胞は培養皿に付着する性質を持ち、骨髄ストローマ細胞 (bone marrow stromal cells : BMSC) と呼ばれてきた。BMSC は血球系細胞の増殖や分化を促すため、多彩なサイトカインや細胞増殖因子を分泌することが知られている。近年、この BMSC 中に多分化能を有する間葉系幹細胞 (mesenchymal stem cell : MSC)<sup>19)</sup> が存在することが報告され、骨、軟骨、脂肪に加えて血管、心筋細胞にも分化することが明らかとなった<sup>20)</sup>。さらに MSC は胚葉の壁を超えて神経細胞や肝細胞などへの分化も確認されている<sup>21)</sup> (Fig. 2)。BMSC は均一な集団ではなく、分化段階の異なる細胞の集合体であり、この中で多分化能を持つ細胞のみを選択することが可能であれば、さまざまな臓器再生の強力な細胞源となると考えられる。

#### 血管内皮前駆細胞の発見

血管幹細胞 (hemangioblast) と造血幹細胞 (hematopoietic stem cell : HSC) は発生学的に共通の中胚葉細胞から分化していると考えられており、共通した細胞表面抗原マーカーを有すると考えられていた<sup>22)</sup>。1997 年 Asahara ら<sup>12)</sup>は、成人の末梢血単核球成分から CD34 陽性細胞を分離し、VEGF 等と培養したところ、血管内皮細胞に分化しうることを発見した。いわゆる EPC と考えられるその細胞は、細胞表面抗原の解析により CD34, CD31 (PECAM-1), CD133 (AC133), Flk-1 (VEGFR-2), Tie-2, VE-カドヘリンなどの血管内皮細胞マーカーを発現し、新た

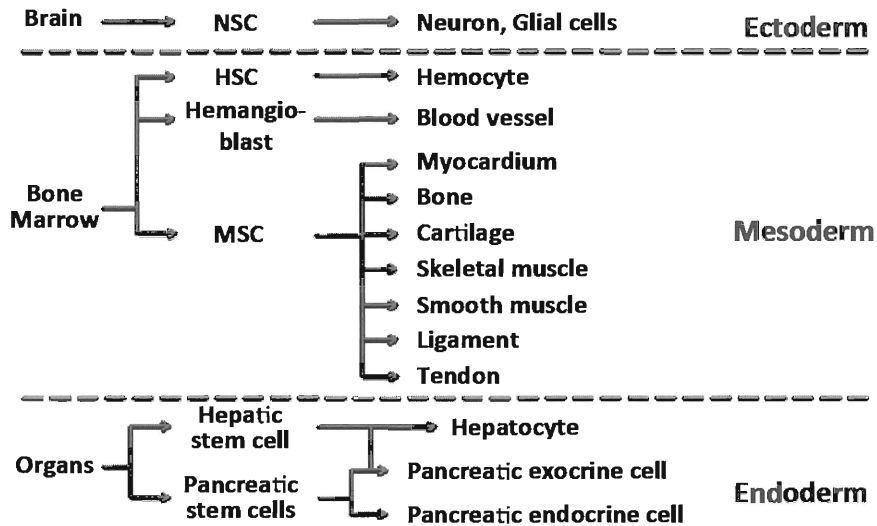


Fig. 2 Adult and mesenchymal stem cells (MSCs). Bone marrow stromal cells are known to secrete various cytokines and cell growth factors to promote the proliferation and differentiation of hemocytes. MSC possessing pluripotency is present in this bone marrow stromal cell and can differentiate into cardiomyocytes, bone, cartilage, and fat. NSC; neural stem cells, HSC; hematopoietic stem cells, MSC; mesenchymal stem cells.

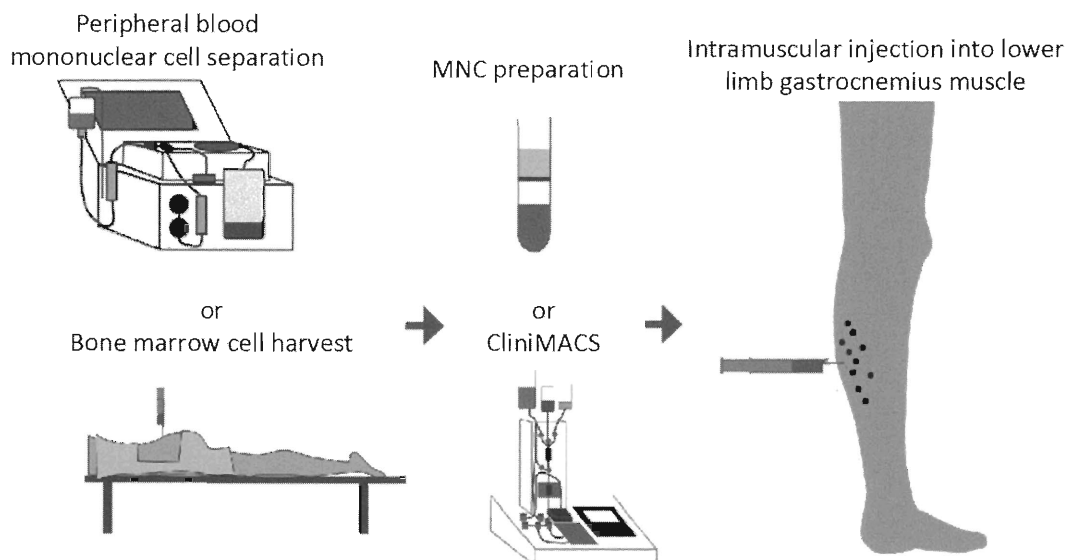
に血管が形成されつつある局所に取り込まれ、分化・増殖・遊走し、血管形成に関与することが証明された。それまでは発生期、胎児期にのみ起こっていると考えられていた脈管新生 Vasculogenesis が骨髄由来の末梢血中に存在する EPC によって成体でも起こり得ることが証明されたことで、血管再生療法における EPC の応用が進められることとなった。

## 心血管系に対する再生医療

### 1. 血管再生療法

閉塞性動脈硬化症やバジュー病など、慢性的な動脈閉塞による虚血が下肢に生じる病態を虚血肢と呼ぶ。運動時に痛みが生じ、休止すると回復する間歇性跛行の状態から重症になると安静時にも持続的な疼痛が生じる。虚血によって下肢先端部が潰瘍や壊死に陥り、切断術の適応になるため、罹患者の quality of life (QOL) は著しく低下する。この重症虚血肢 (critical limb ischemia : CLI) に対する治療には、血管拡張剤・血小板凝集抑制剤、経皮的血管形成術・バイパス術、血管リハビリテーションなどがあるが、これらの標準治療に抵抗性の CLI に対して患者自身の EPC を下肢筋肉内直接投与する再生医療が開発された (Fig. 3)。これを血管再生療法と呼び、平成 28 年 12 月 1 日時点で第 2 項先進医療 (先進医療 A) に取り上げられている 40 種類の先進医療技術のなかで、「骨髄細胞移植による血管新生療

法」、「末梢血幹細胞による血管再生治療」および「末梢血単核球移植による血管再生治療」の 3 項目が掲載されている (Table 1)。血管再生療法の対象は Fontaine 分類 III 度, IV 度 (Table 2) の慢性重症下肢虚血患者で、血管形成術やバイパス手術など他の治療法の適応にならない重症例である。さらに現在 CD34 陽性細胞を使った血管再生医療が先端医療センター病院 (神戸市) において、新規の医療機器として薬事承認を得るため医師主導治験が終了し、近く企業治験が開始される予定である<sup>23</sup>。顆粒球コロニー刺激因子 (G-CSF) の皮下投与により骨髄から動員された EPC を含む単核球をアフエレーシスで採取したのちに、磁気ビーズで標識した抗 CD34 抗体によって CD34 陽性細胞を分離する。生理食塩水で懸濁した CD34 陽性細胞を腰椎麻酔下で虚血下肢筋肉内へ局所投与する。CD34 陽性細胞中には EPC が豊富に含まれており、局所投与された EPC は虚血組織において一部は生着し血管内皮細胞へと分化・増殖し、脈管新生 Vasculogenesis が起こり虚血の改善をもたらすと考えられている<sup>12</sup>。EPC そのものによる血管新生に加えて、移植された EPC における VEGF, b-FGF, HGF, インスリン様成長因子 (IGF)-1, SDF-1 などの血管新生因子やサイトカインの発現 (paracrine 効果) も報告されている<sup>24)</sup>。



**Fig. 3** Therapeutic angiogenesis. Peripheral blood vessels are regenerated by local injection of peripheral blood or bone marrow stem cells in the limb of patients with vascular disorders such as chronic obstructive arteriosclerosis.

**Table 1** Clinical application of regeneration therapy for cardiovascular diseases

Organ	Disease	Cell source	Remarks
Peripheral artery	Critical limb ischemia (ASO, Buerger's disease)	Bone marrow cell	Advanced medical care A*
		PB HSC	Advanced medical care A*
		PB MNC	Advanced medical care A*
Myocardium	Severe heart failure due to ischemic heart disease	EPC (CD34+ cell)	Preparation for company trial (IBRI) <sup>23)</sup>
		Skeletal muscle cells	Skeletal myoblast sheet (approved) <sup>25)</sup>
		EPC (CD34+ cell)	Intracardiac injection (preparation for clinical trial) <sup>23)</sup>
		Cardiac stem cell	Cell transplantation to the infarct site (end of clinical trial)

\*As of December 1, 2016.

ASO; arteriosclerosis obliterans, PB; peripheral blood, HSC; hematopoietic stem cell, MNC; mononuclear cell, EPC; endothelial progenitor cell, IBRI; institute of biomedical research and innovation.

**Table 2** Clinical classification of limb ischemia (Fontaine classification)

Grade	Clinical Description
I	Asymptomatic
II	Mild/moderate claudication
III	Ischemic rest pain
IV	Tissue loss or ulceration

## 2. 心筋梗塞後の慢性心不全に対する心筋再生療法

心筋梗塞後の重症慢性心不全患者は心臓移植の対象となるが、ドナー不足が深刻であり、補助人工心臓を用いて待機することを余儀なくされているのが現状である。この病態に対して、患者自身の骨格筋から細胞シートを作成して心筋に直接移植する再生

医療が開発され、企業治験を経て再生医療等製品として保険収載された。患者骨格筋組織を企業内細胞培養施設で増幅培養し、凍結状態で医療機関内細胞加工施設 (CPC) に持ち込み、移植前3日間CPCで細胞シート化する。

この骨格筋芽細胞シートを用いた再生医療は、貼り付けた骨格筋芽細胞シートからのサイトカインが心機能改善に寄与していると考えられており、一部の患者では左心室機能の改善が認められていないことから、将来的には心筋細胞自体を補充するための細胞療法を併用する必要があると考えられている<sup>25)</sup>。その場合の細胞ソースとしては骨髄細胞や心筋幹細胞、さらにはiPS (induced pluripotent stem cells) 細胞の応用などが期待されている。

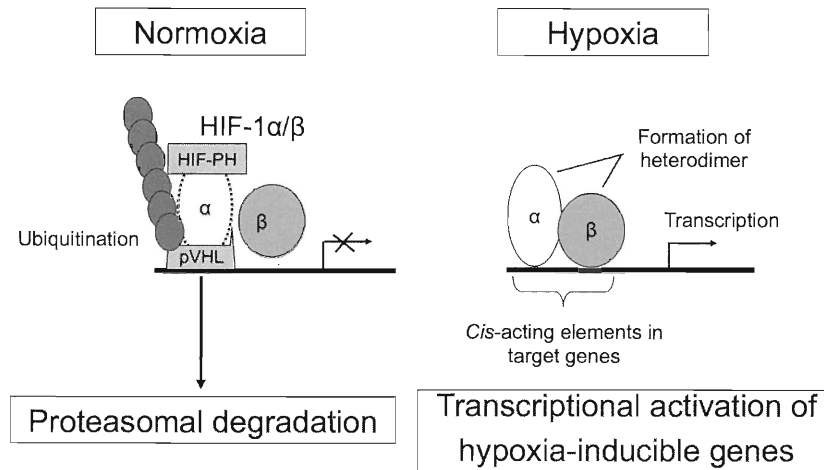


Fig. 4 HIF-1 $\alpha$  is post-translationally regulated by HIF-PH and pVHL. Under normoxia, HIF-PH hydroxylates proline residues of HIF-1 $\alpha$ , resulting in the degradation of HIF-PH by pVHL-related ubiquitin-proteasome pathway. HIF-1 indicates hypoxia-inducible factor 1; HIF-PH, HIF prolylhydroxylase; and pVHL, product of the von Hippel-Lindau gene.

#### 低酸素刺激およびピルビン酸による 血管内皮前駆細胞の増幅

組織が低酸素状態に陥ると転写活性化因子である低酸素誘導因子 (HIF-1) が活性化される。HIF-1 は HIF-1 $\alpha$  と HIF-1 $\beta$  のヘテロダイマーであり<sup>26)27)</sup>, HIF-1 $\alpha$  は恒常的に合成されているが、通常の酸素状態ではユビキチン化によるプロテアソーム分解を受けやすく、その転写活性は低く抑えられている。低酸素状態になるとポリユビキチン化に関わっていたプロリルヒドロキシラーゼ (HIF-PH) や von Hippel-Lindau (VHL) タンパクの活性が低下することにより HIF-1 $\alpha$  が安定化し、その標的遺伝子である VEGF, PDGFB, b-FGF などの発現を誘導し血管形成を促進する (Fig. 4)。そこで、EPC を含むと考えられている骨髓細胞や末梢血幹細胞、単核球を低酸素状態で培養することにより血管形成効果の増強が試みられた。Akita ら<sup>28)</sup>は末梢血単核細胞 (PBMNC) を 7 日間の低酸素条件で培養することで、より多くの EPC が誘導されることを示し、培養上澄中により多くの VEGF が分泌され、片側後肢虚血のヌードラットモデルにおいて、正常酸素で培養した場合に比べて血流の改善効果が良好であることを示した。Kubo ら<sup>29)</sup>は、低酸素プレコンディショニング (24 時間の 2% 酸素濃度での培養) が、酸化ストレス耐性機構を介して、PBMNC の生存および血管新生効力を増加させることを示した。その後同様の低酸素処理が EPC の増幅、血管再生療法に応用されるようになった。

通常の酸素状態にある細胞では、解糖系と酸化的リン酸化によって 1 分子のグルコースから 38 分子の ATP が産生されるが、組織が虚血に陥り低酸素状態になると嫌氣的解糖系による 2 分子の ATP しか産生されない。低酸素環境下で安定化した HIF-1 $\alpha$  が嫌氣的解糖系による ATP 産生を亢進させる働きが存在することが明らかになっている。HIF-1 の標的遺伝子のひとつである glucose transporter 1 (GLUT1) は細胞内へのグルコースの取り込みを増大させ、低酸素環境下における EPC による血管新生を亢進させると考えられる<sup>30)</sup>。

2-オキソグルタル酸は HIF-PH の重要な補因子であるが、解糖系の代謝産物であるピルビン酸は HIF-PH の 2-オキソグルタル酸結合部位に相似性を有し、競合的に HIF-PH を不活性化してその結果 HIF-1 $\alpha$  が安定化する<sup>31)</sup>。HIF-1 $\alpha$  が安定化することで VEGF が誘導されるため、ピルビン酸が骨髓単核細胞 (BMMNC) における VEGF 発現を増強することが期待された。我々は、マウス BMMNC のピルビン酸添加培養を行い、EPC 表面マーカーである CD34<sup>+</sup>/CD31<sup>+</sup> 二重陽性細胞が 5 mM ピルビン酸により最も高くなり、VEGF 遺伝子発現量は 2 日間の培養により培養前の 27.8 倍にまで達することを示した。さらに培養液中 VEGF 濃度は 5 mM ピルビン酸、4 日間培養にて有意な上昇を認めた<sup>32)</sup>。本来、HIF-1 $\alpha$  は低酸素状態で安定化するが、高濃度のピルビン酸を添加し培養することで、好氣的環境でも EPC における HIF-1 $\alpha$  の安定化をもたらし、その標

的遺伝子である GLUT1 や VEGF の発現を亢進させ、EPC の増幅をもたらすと考えられた。ピルビン酸は細胞のエネルギー代謝上必須の有機酸であり、無害で安価のため、今回開発した EPC の体外増幅法を利用して、従来投与されていた CD34 陽性細胞に比べて、より多くの EPC を増幅し投与することが可能となり、血管再生療法に応用出来ると期待される。

#### おわりに

血管新生の基本概念と血管再生医療の現状、および今後の可能性について概説した。個体発生や組織の修復における血管新生と分化の分子機構の理解が進み、種々の疾患に対する血管再生療法への応用が進んでおり、その有効性や安全性には一定に評価が与えられている。また、癌の増殖や進展、転移にも血管新生が重要な役割を果たすことが解明されてきており、実際に大腸癌や胃癌、肺癌において血管新生を抑制し増殖を抑制する治療薬として VEGF や VEGF レセプターに対するモノクローナル抗体や低分子阻害薬などが臨床応用されている。今後、アテローム硬化症や血管新生緑内障などの非腫瘍性疾患にも応用されるものと思われる。

EPC が骨髓や末梢血中および臍帯血中<sup>33)</sup>にも存在することが明らかとなったことで、血管再生療法がより普及するきっかけとなったが、その機序について、実際は EPC が直接血管や心筋に分化し再生する可能性は低いと考えられている<sup>34)</sup>。また、どの細胞ソースが最も優れているのか、どのマーカーをもつ細胞集団が最も血管再生効果に優れているのか、EPC を増幅する適切な培養条件や因子は何か、未解明な部分も多い。今後の基礎・臨床研究の進展が望まれる。

開示すべき利益相反はない。

#### 文 献

- 1) **Simons M**: Angiogenesis. Where do we stand now? *Circulation* **111**: 1556-1566, 2005
- 2) **Carmeliet P**: Mechanisms of angiogenesis and arteriogenesis. *Nat Med* **6**: 389-395, 2000
- 3) **Grochot-Przeczek A, Dulak J, Jozkowicz A**: Therapeutic angiogenesis for revascularization in peripheral artery disease. *Gene* **525**: 220-228, 2013
- 4) **Botham CM, Bennett WL, Cooke JP**: Clinical trials of adult stem cell therapy for peripheral artery disease. *Methodist Debakey Cardiovasc J* **9**: 201-205, 2013
- 5) **Cooke JP, Losordo DW**: Modulating the Vascular Response to Limb Ischemia. *Angiogenic and Cell Therapies. Circ Res* **116**: 1561-1578, 2015
- 6) **Semenza GL**: Vasculogenesis, angiogenesis, and arteriogenesis. Mechanisms of blood vessel formation and remodeling. *J Cell Biochem* **102**: 840-847, 2007
- 7) **Moeller BJ, Cao Y, Vujaskovic Z et al**: The relationship between hypoxia and angiogenesis. *Semin Radiat Oncol* **14**: 215-221, 2004
- 8) **福原茂朋, 望月直樹**: 血管内皮細胞と接着・近接する細胞との相互制御—血管新生・恒常性の維持—. *生化学* **82**: 290-301, 2010
- 9) **van Royen N, Piek JJ, Buschmann I et al**: Stimulation of arteriogenesis; a new concept for the treatment of arterial occlusive disease. *Cardiovasc Res* **49**: 543-553, 2001
- 10) **Buschmann I, Schaper W**: The pathophysiology of the collateral circulation (arteriogenesis). *J Pathol* **190**: 338-342, 2000
- 11) **Jazwa A, Florczyk U, Grochot-Przeczek A et al**: Limb ischemia and vessel regeneration: Is there a role for VEGF? *Vascul Pharmacol* **86**: 18-30, 2016
- 12) **Asahara T, Murohara T, Sullivan A et al**: Isolation of putative progenitor endothelial cells for angiogenesis. *Science* **275**: 964-967, 1997
- 13) **Yamaguchi J, Kusano K, Masuo O et al**: Stromal cell-derived factor-1 effects on ex vivo expanded endothelial progenitor cell recruitment for ischemic neovascularization. *Circulation* **107**: 1322-1328, 2003
- 14) **Joyce JA, Pollard JW**: Microenvironmental regulation of metastasis. *Nat Rev Cancer* **9**: 239-252, 2009
- 15) **Bergers G, Benjamin LE**: Tumorigenesis and the angiogenic switch. *Nat Rev Cancer* **3**: 401-410, 2003
- 16) **Folkman J**: Tumor angiogenesis: therapeutic implications. *N Engl J Med* **285**: 1182-1186, 1971
- 17) **Hurwitz H, Fehrenbacher L, Novotny W et al**: Bevacizumab plus irinotecan, fluorouracil, and leucovorin for metastatic colorectal cancer. *N Engl J Med* **350**: 2335-2342, 2004
- 18) **仙波太郎**: 低分子血管新生阻害薬とベバシズマブ何が違う? 血管新生阻害薬を用いた併用治療の現状と展望—新規血管新生阻害薬 E7820 の腫瘍血管正常化作用. *日薬理誌* **141**: 4-8, 2013
- 19) **Caplan AI**: Mesenchymal stem cells. *J Orthop Res* **9**: 641-650, 1991
- 20) **Prockop DJ**: Marrow stromal cells as stem cells for nonhematopoietic tissues. *Science* **276**: 71-74, 1997
- 21) **Hoch AI, Leach JK**: Concise review: optimizing expansion of bone marrow mesenchymal stem/stromal cells for clinical applications. *Stem Cells Transl Med* **3**: 643-652, 2014
- 22) **Choi K, Kennedy M, Kazarov A et al**: A common precursor for hematopoietic and endothelial cells. *Development* **125**: 725-732, 1998
- 23) **藤田靖之, 木下 慎, 川本篤彦**: CD34 陽性細胞移植による血管・組織の再生治療. *日小児循環器会誌* **31**: 80-87, 2015
- 24) **Iwasaki H, Kawamoto A, Ishikawa M et al**: Dose-dependent contribution of CD34-positive cell transplantation to concurrent vasculogenesis and cardiomyogenesis for functional regenerative recovery after myocardial infarction. *Circulation* **113**: 1311-1325, 2006
- 25) **宮川 繁, 澤 芳樹**: 心不全に対する細胞シート移



- 植の現状と展望. 人工臓器 41 : 215-218, 2012
- 26) **Wang GL, Semenza GJ**: Purification and characterization of hypoxia-inducible factor 1. *J Biol Chem* **270**: 1230-1237, 1995
- 27) **Wang GL, Jiang B, Rue EA et al**: Hypoxia-inducible factor 1 is a basic-helix-loop-helix-PAS heterodimer regulated by cellular O<sub>2</sub> tension. *Proc Natl Acad Sci U S A* **92**: 5510-5514, 1995
- 28) **Akita T, Murohara T, Ikeda H et al**: Hypoxic preconditioning augments efficacy of human endothelial progenitor cells for therapeutic neovascularization. *Lab Invest* **83**: 65-73, 2003
- 29) **Kubo M, Li TS, Kamota T et al**: Increased expression of CXCR4 and integrin  $\alpha$ M in hypoxia- preconditioned cells contributes to improved cell retention and angiogenic potency. *J Cell Physiol* **220**: 508-514, 2009
- 30) **Majmundar AJ, Wong WJ, Simon MC**: Hypoxia-inducible factors and the response to hypoxic stress. *Mol Cell* **40**: 294-309, 2010
- 31) **Lu H, Dalgard CL, Mohyeldin A et al**: Reversible inactivation of HIF-1 prolyl hydroxylases allows cell metabolism to control basal HIF-1. *J Biol Chem* **280**: 41928-41939, 2005
- 32) **Kanno H, Iribe Y, Aoki T et al**: Pyruvate Supplementation Enhances Vascular Endothelial Growth Factor Production By Bone Marrow-Derived Mononuclear Cells. *日輸血細胞治療会誌* **58**: 26-32, 2012
- 33) **Murohara T, Ikeda H, Duan J et al**: Transplanted cord blood-derived endothelial precursor cells augment postnatal neovascularization. *J Clin Invest* **105**: 1527-1536, 2000
- 34) **Ziegelhoeffer T, Fernandez B, Kostin S et al**: Bone marrow-derived cells do not incorporate into the adult growing vasculature. *Circ Res* **94**: 230-238, 2004

循環系の基礎と臨床—掲載予定—

執筆者	所属	テーマ	掲載号
澤田達男	病理学 (第一)	1. 脳の微小循環	87 (1・2)
槍澤大樹	輸血・細胞プロセッシング科	2. 血管新生	87 (1・2)
森本 聡	高血圧・内分泌内科	3. 高血圧	87 (3)
瀧田守親	薬理学	4. 転移	87 (4)
江崎太一	解剖学・発生生物学	5. リンパ管発生	87 (5)
小川哲也	腎臓内科	6. 動脈硬化 (透析も含めた腎血管)	87 (6)