

# DES により血管はどう変化するか：骨髄由来幹細胞

井上 晃男

Inoue T: Bone marrow-derived stem cell. J Jpn Coron Assoc 2008; 14: 50-55

## I. はじめに

冠動脈インターベンション(percutaneous coronary intervention; PCI)の弱点であった再狭窄はステントの登場により著しく減少した。そしてシロリムス(CYPHER ステント：J&J Cordis)やパクリタキセル(TAXUS ステント：Boston Scientific)などの薬剤溶出性ステント(drug-eluting stent; DES)が臨床の場へ登場することで再狭窄率はついに10%を下回った。しかしDESでも再狭窄はゼロではなく、糖尿病症例、小血管病変例、分岐部病変などは弱点である。またDESにはlate malappositionやlate thrombosisといった新たな合併症もある<sup>1)</sup>。さらに長期的な成績に関しては結論が出ておらず、コストの問題もある。したがってDESの登場によってPCIが新たな局面にはいったことは確かであるが、現状でのDESが決して万能でないことは明白である。

近年、虚血組織において骨髄由来の血管内皮前駆細胞(endothelial progenitor cell; EPC)が動員され、それが血管内皮細胞に分化することで血管新生が誘導されることが注目されている。一方、PCI後の傷害血管の病態にも骨髄由来幹細胞が関与することが示唆されている。本稿ではPIC後の傷害血管の修復機転と再狭窄のメカニズム、そこでの骨髄由来幹細胞の役割について解説し、現状のDESの問題点についても触れる。

## II. 傷害血管壁の修復機転と再内皮化

血管内皮細胞は様々な生理活性物質を産生・分泌し、血管機能において重要な役割を担う機能細胞である。正常な血管内皮は、凝固線溶系、血小板との相互作用、白血球の接着、血管透過性、さらには血管のトーンスを調節し、血管平滑筋細胞の増殖や細胞外マトリックスの増生を制御している。PCI後にはバルーンやステントなどにより、血管内皮が損傷を受け、脱落する。こうした傷害血管においてはその修復過程で内皮が再生する(再内皮化：re-endothelialization)。これは血管保護的生理的修復機転である。そ

の際の再内皮化内皮細胞も骨髄由来であり、傷害血管壁にEPCが動員され血管内皮細胞へ分化するものと考えられている。

一方、再狭窄は損傷血管の過剰修復反応の結果生ずる内腔狭窄現象である。ステント再狭窄の機序は主として新生内膜肥厚であり、局所血管壁の損傷によって生ずる炎症反応が引き金となって起こる血管平滑筋細胞の増殖、細胞外マトリックスの増生の結果である。こうした炎症の場においては、白血球(好中球・単球)、血小板の活性化と接着分子を介する細胞間相互作用が重要な役割をもつ(図1)。内皮が傷害された血管壁では露出した内皮下組織にまず血小板が粘着して層を形成し、白血球はこうした血小板層に接着、その後血管壁に浸潤していく(transplatelet migration)<sup>2)</sup>。血管壁に侵入した白血球により産生されたサイトカイン、増殖因子、フリーラジカルなどが新生内膜の過剰増殖をもたらし、再狭窄をひき起こす<sup>3)</sup>。実験的にバルーンやステント(ベアメタルステント)で血管傷害を作成すると数時間から数日間にかけて血管内壁の血小板層に単球や好中球が接着し、さらに血管壁に浸潤していく様子が観察される<sup>4)</sup>。また、冠血管形成術後急性期の剖検例でも傷害血管壁に白血球の集簇が認められる<sup>5)</sup>。

PCIに際しては血管内皮の損傷を最小限に抑えること、あるいはできるだけ早期に再内皮化を成立させることが、再狭窄の回避にもつながるものと考えられる。ところが現状のDESは、溶出薬剤であるシロリムスやパクリタキセルが平滑筋細胞の増殖を抑えることで再狭窄を予防する効果には優れるものの、生理的修復機転である再内皮化をも抑制してしまう点が問題である(図1)。実際、DES後にはステント表面への内膜の被覆が不完全であることが血管内視鏡<sup>6)</sup>や病理組織所見<sup>7)</sup>で明らかとなっている。また、DES植込み6カ月後にアセチルコリン(ACh)を冠動脈内に投与するとステント遠位部で高度な収縮反応がみられることがある。なかには重篤な冠攣縮が観察される例もあり、溶出薬剤による血管内皮機能障害が示唆される<sup>8)</sup>。

こうしたDESの再内皮化障害や内皮機能障害がlate malappositionやlate thrombosisなどの新たな合併症や満足すべき長期予後の改善が得られないといった問題に結び

佐賀大学医学部循環器・腎臓内科(〒840-8502佐賀市鍋島5-1-1)

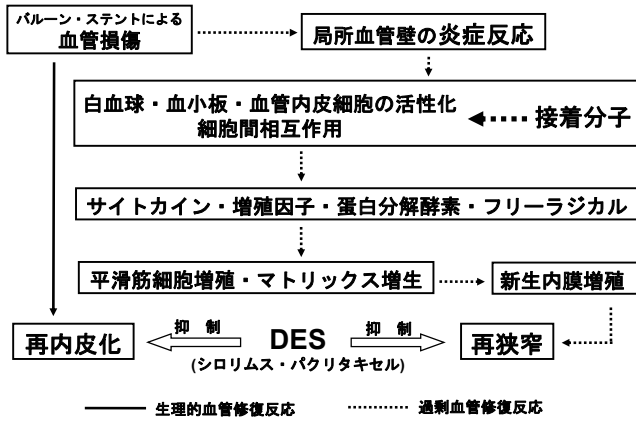


図1 再狭窄の機序

ステント再狭窄の機序は主として新生内膜肥厚である。ステント拡張による局所血管壁の損傷によって炎症反応生じ、それが引き金となって血管平滑筋細胞の増殖、細胞外マトリックスの増生がおこり、内膜肥厚をきたす。こうした炎症の場においては、白血球(好中球・単球)、血小板の活性化と接着分子を介する細胞間相互作用が重要な役割をもつ。一方、傷害局所に生理的血管修復機転として再内皮化が生じ、これは再狭窄に対して抑制的に働く。DESは、溶出薬剤であるシロリムスやバクリタキセルが平滑筋細胞の増殖を抑えることで再狭窄を予防するが、同時に生理的修復機転である再内皮化をも抑制してしまう。

ついている可能性がある。

### III. 接着分子を介する細胞間相互作用

傷害血管における白血球の血小板層への接着過程においては様々な接着分子が重要な役割を演ずる。白血球はまず、活性化血小板表面に発現するセレクチンファミリーの P-selectin (CD62P) と自らの表面に発現する P-selectin glycoprotein ligand-1 (PSGL-1) とが結合することにより、血小板層の上で rolling と呼ばれる緩やかな接着現象を起こす。次いで白血球表面上で活性化した b2 インテグリンファミリーの Mac-1 (CD11b/CD18) が sticking と呼ばれる強固な接着をもたらし、この際の Mac-1 の血小板表面上のリガンドで重要なのは glycoprotein (GP) Iba である<sup>9)</sup>。そして P-selectin-PSGL-1 結合が Mac-1 をまず活性化させ、次いで発現増加させる tyrosine kinase 依存性のシグナル伝達機構が Evangelista ら<sup>10)</sup> により明らかにされている(図2)。

Mac-1 は再狭窄のメカニズムにおける key protein の一つと考えられている。実験的に Mac-1 を中和抗体でブロックしたり Mac-1 欠損マウスでは血管傷害後の内膜増殖が明らかに抑制される。われわれも冠動脈ステント(ベアメタルステント)後 48 時間をピークとした好中球表面上での Mac-1 の活性化と発現増加を観察し、それが再狭窄と関連することを臨床例で示した<sup>11-14)</sup>。血小板表面上の P-selectin の発現増加も観察され<sup>12)</sup>、こうした結果は transplatelet migration におけるシグナル伝達機構を裏付ける臨床成績と考えられる。

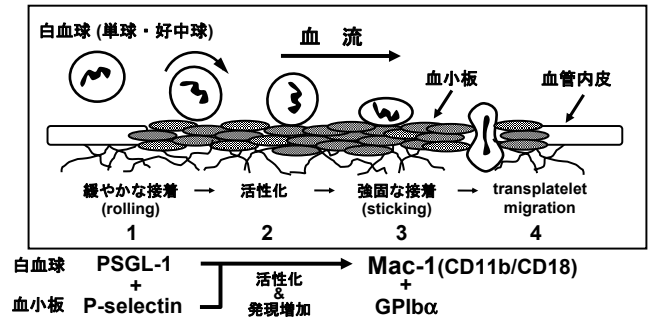


図2 傷害血管壁への白血球の接着・浸潤(transplatelet migration)

内皮が傷害された血管壁では露出した内皮下組織に血小板が粘着して層を形成し、白血球は血小板層に接着後血管壁に浸潤する。活性化血小板表面に発現する P-selectin と白血球表面に発現する PSGL-1 とが結合することにより、血小板層の上で緩やかな接着現象(rolling)を起こす。次いで白血球表面上で活性化した Mac-1 が血小板表面上のリガンド GPIIb と結合することで強固な接着(sticking)が生ずる。PSGL-1: P-selectin glycoprotein ligand-1, GPIIb: glycoprotein (GP) IIb

### IV. 新生内膜における増殖平滑筋細胞の由来

再狭窄の際の新生内膜肥厚は中膜の平滑筋細胞が増殖し内膜側へ遊走、そこでさらに増殖することによって生ずると考えられる。PCI 後の傷害血管では炎症反応を契機に中膜の平滑筋細胞が「収縮型」から「合成型」へと形質転換し内膜側へ遊走、そして増殖する<sup>15)</sup>。一方、増殖平滑筋細胞の一部は骨髄幹細胞由来であるとも考えられている。骨髄由来幹細胞中には EPC のみならず血管平滑筋前駆細胞(smooth muscle progenitor cell; SMPC)も存在し、SMPC が傷害血管壁に動員され、平滑筋細胞に分化していく。Sata ら<sup>16)</sup> はこのことを骨髄移植モデルで証明した。野生型マウスの骨髄を全身にマーカー遺伝子 LacZ (b-ガラクトシダーゼ)を発現するマウス(LacZ 陽性マウス)の骨髄で置換したのち、大腿動脈にワイヤーを挿入し、内皮の剥離と血管の拡張を行った。すると傷害 4 週後に形成された新生内膜の大部分と中膜の一部は骨髄由来の LacZ 陽性細胞で構成されており、このことから新生内膜の増殖平滑筋細胞が移植された骨髄細胞由来であることが示唆された。さらに性不一致個体間骨髄移植後の剖検例でヒトにおいても冠動脈硬化病変における平滑筋細胞がドナーの骨髄由来であることが性染色体をマーカーとすることで確認されている<sup>17)</sup>。

### V. 骨髄由来幹細胞の検出

最近 EPC として CD34 陽性細胞がフローサイトメトリーで測定され、血管新生マーカーとして臨床的に用いられる。しかしながら CD34 は骨髄幹細胞に広く発現する表面抗原であり、CD34 陽性細胞には SMPC も含まれる。そこで現在より特異的な表面抗原である Flk-1 や CD133 を併用して、CD34+/Flk-1+cell や CD34+/CD133+cell, CD34+/

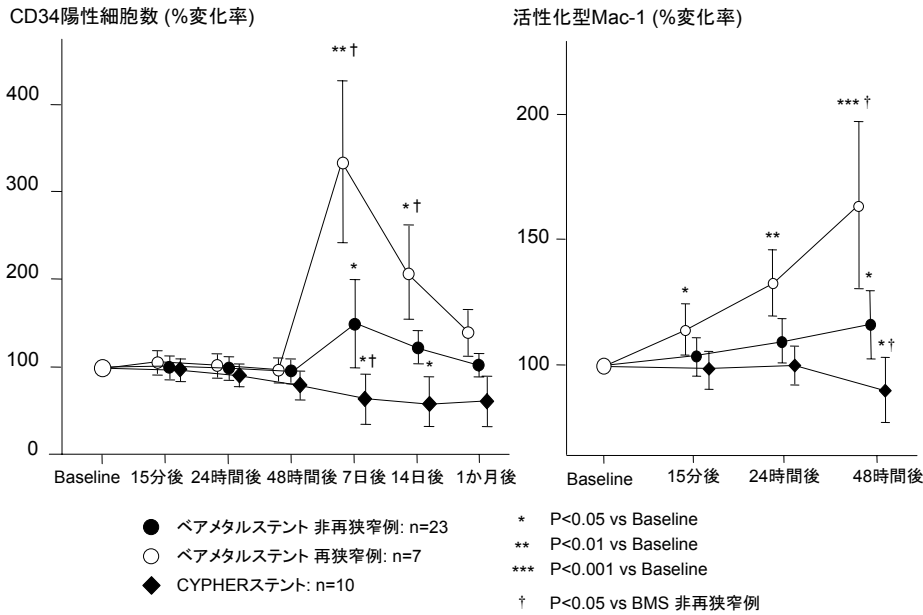


図3 スtent後のCD34陽性骨髄幹細胞数と好中球表面の活性化型Mac-1の経時的变化  
 ペアメタルstent植込み例ではCD34陽性細胞数は1週間後をピークに増加，それに先立ち48時間後をピークとする好中球表面のMac-1の活性化の亢進も見られ，いずれも再狭窄例で著明であった．ところがCYPHER stent植込み例ではこれらの変化は抑制されていた．

Flk-1+/CD133+ cellなどがEPCとして検討されている．しかしながらこれらの二重，三重陽性細胞はその数が少なく，評価が難しい．一方，SMPCに特異的とされるマーカーは今のところ見つかっていない．したがって現状ではCD34陽性細胞を「血管前駆細胞」として観察することが合理的と思われる．

Schoberら<sup>18)</sup>はCD34陽性かつCD45低発現細胞(CD34+/CD45<sup>low</sup> cell)を冠動脈stent前と植込み翌日に測定し，再狭窄例ではstent後この細胞が増加することからCD34陽性細胞のうちCD45低発現分画はSMPCに相当するのではないかと考えた．そして前後の変化率がlate lumen lossと正相関を示すことからCD34+/CD45<sup>low</sup> cellは再狭窄の予測マーカーとなりうるかと結論づけた．われわれもstent前後の末梢血でCD34陽性細胞を経時的に観察している．われわれの結果ではペアメタルstent植込み例ではCD34陽性細胞数は1週間後をピークに増加，それに先立ち48時間後をピークとする好中球表面のMac-1の活性化の亢進も見られ(図3)，いずれも再狭窄例で著明であった．また48時間後のMac-1の活性化の亢進は1週間後のCD34陽性細胞数の増加と関連した(図4)．われわれはさらにstent 1週間後の時点で患者の末梢血単核細胞を内皮細胞・平滑筋細胞それぞれの環境下で培養し，血管内皮細胞のマーカーであるCD31と血管平滑筋細胞のマーカーであるα-アクチンとで染色した．その結果全例でCD31陽性内皮様細胞への著しい分化が観察されたが，再狭窄例ではα-アクチン陽性平滑筋様細胞に分化する細胞も散見された(図5)<sup>19)</sup>．以上の結果から末梢血中にEPC，SMPCを含む骨髄由来「血管前駆細胞」が存在し，PCI後に

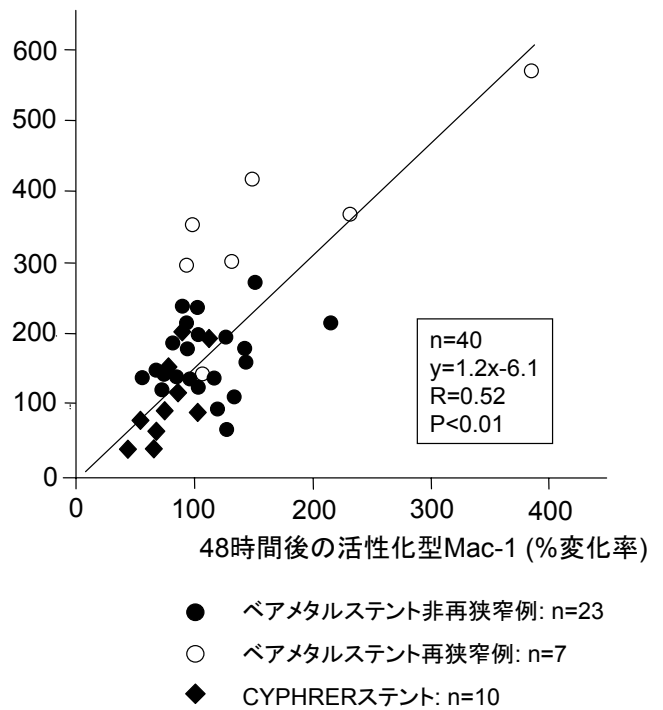


図4 stent 48時間後の好中球表面のMac-1の活性化と7日後のCD34陽性細胞数の増加率との関連

傷害血管局所に動員され，その修復過程でEPCから内皮細胞へ分化すれば再内皮化をもたらす「善玉」となる．また一方でSMPCから平滑筋細胞に分化すると再狭窄につながり「悪玉」ともなりうると思われる(図6)．いずれの細胞に分化していくかを決定付けるものが何であるかは明らか



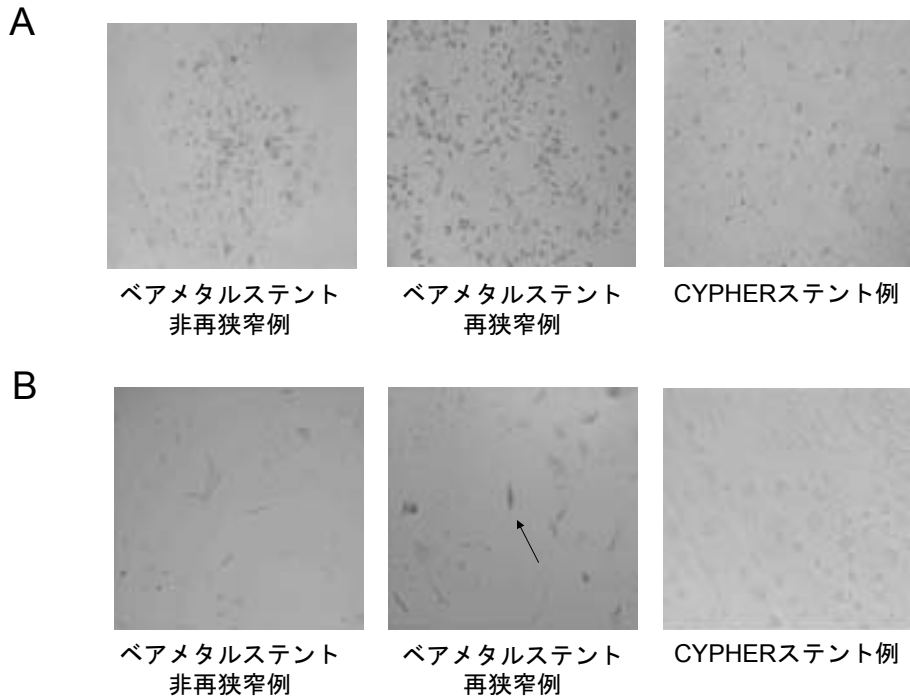


図5 スtent7日後における末梢血単核細胞の分化  
 A: 患者の末梢血単核細胞を血管内皮細胞環境下で培養すると、ベアメタルstent例では非再狭窄例、再狭窄例ともにCD31陽性内皮様細胞への著しい分化を示したが、CYPHER stent例ではわずかであった。B: 同様に血管平滑筋細胞環境下で培養すると、再狭窄例においてα-アクチン陽性平滑筋様細胞に分化する細胞が散見された(矢印)。

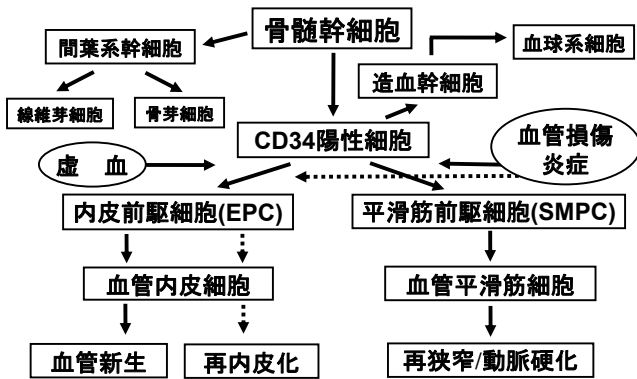


図6 骨髄幹細胞の血管系細胞への分化  
 骨髄由来幹細胞は血管内皮細胞，血管平滑筋細胞いずれへも分化しうる。CD34は骨髄幹細胞に広く発現するマーカーであり，CD34陽性細胞は内皮前駆細胞，平滑筋前駆細胞がともに含まれる。いずれに分化するのかは環境に依存する。虚血という環境下では内皮細胞に分化し，虚血組織に血管新生をもたらすが，傷害血管においては局所の炎症機転トリガーとなり平滑筋細胞に分化し再狭窄や動脈硬化をひき起こすと考えられる。しかし傷害血管においても内皮細胞に分化し，生理的血管修復に必須の再内皮化という現象をももたらす。EPC: endothelial progenitor cell, SMPC: smooth muscle progenitor cell

かにされていないが，この骨髄由来幹細胞の傷害血管壁への動員は炎症機転がトリガーとなって起こるものと推察される。

## VI. DESによる再狭窄抑制機序

シロリムス(ラパマイシン)は免疫抑制作用で細胞増殖・遊走を抑えるが，単にDNA合成を抑制するだけの多くの免疫抑制剤と異なり独自のユニークな機序で作用する。シロリムスは新生内膜平滑筋細胞の細胞内レセプターであるFKPB12/ラパマイシン複合体がG1/S期を促進する細胞周期調節蛋白target of rapamycin(TOR)と結合しその活性を抑える(図7)<sup>20</sup>。シロリムスはまたp27<sup>kip1</sup>発現を維持することによっても平滑筋細胞増殖を制御する<sup>21</sup>。しかしながらシロリムスのもつ平滑筋細胞遊走の抑制作用はp27<sup>kip1</sup>非依存性と考えられている。さらにシロリムスは免疫抑制作用による平滑筋細胞増殖・遊走の抑制効果に加え，抗炎症作用があることも知られている(図7)<sup>22</sup>。

パクリタキセルは抗癌剤であるが，細胞骨格の構成要素である微小管の主要構成蛋白b-tubulinとの特異的結合によって微小管を安定化させることで，細胞周期においてG2期からM期への移行を止め細胞増殖を抑制する<sup>23</sup>。パクリタキセルはまたMac-1およびprotein kinase C(PKC)と結合し，L-アルギニン依存性NO産生によるセカンドシグナルを介してマクロファージの抗腫瘍活性を亢進させる<sup>24,25</sup>。

現在，他にもDES用に様々な薬剤が検討されているが，その多くは細胞増殖の直接的抑制を主眼においたもの

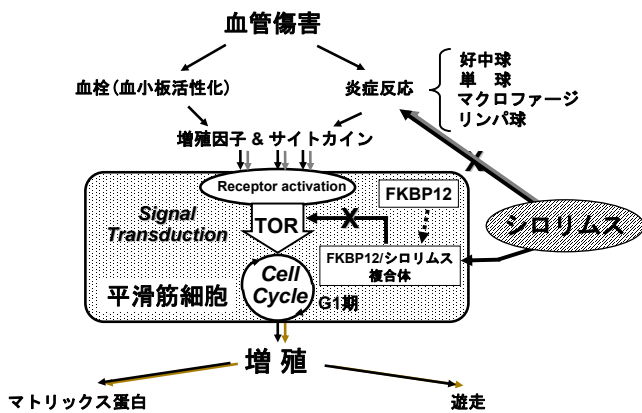


図7 シロリムスの再狭窄抑制機序  
シロリムスは新生内膜平滑筋細胞の細胞内レセプターであるFK506 binding protein 12 (FKBP12)と結合した後、FKBP12/ラパマイシン複合体がG1/S期を促進する細胞周期調節蛋白target of rapamycin (TOR)と結合しその活性を抑える。またシロリムスは免疫抑制作用による平滑筋細胞増殖・遊走の抑制効果に加え、白血球の活性化を抑え、抗炎症作用を示すことも明らかにされている。

であり、再狭窄予防という点では優れた効果を発揮するが、これらの薬剤は血管壁構成細胞の増殖を過剰抑制するために再内皮化までも抑えてしまい、傷害血管の正常修復に支障をきたす恐れがある。

またシロリムスは骨髄幹細胞の動員・分化を抑制することが実験的にも明らかになっている<sup>26)</sup>。われわれの臨床例における観察でも、CYPHER ステンツ植込み例ではベアメタルステンツ例に比べ、早期の好中球 Mac-1 の活性化が抑制され、抗炎症効果を示したが CD34 陽性細胞の増加、培養単核細胞の内皮様細胞への分化も著しく抑制されており再内皮化障害を裏付ける結果となった(図3, 図4, 図5)<sup>19)</sup>。

再狭窄のメカニズムにおいてより上流にある炎症反応を標的にした治療も期待される。デキサメサゾンなどのステロイドを始め、前述の Mac-1, 炎症の進展に重要な核内転写因子 nuclear factor-kB(NF-kB)や単球走化因子 monocyte chemoattractant protein-1 (MCP-1) およびその受容体である CC chemokine receptor 2(CCR2), あるいは核内受容体 peroxisome proliferator activated receptor-g(PPAR-g)などを標的にした治療法が検討されている<sup>27)</sup>。

一方、傷害血管の早期修復により再狭窄を抑えようとする試みもある。内皮細胞を誘導し、早期に再内皮化を図ろうというもので vascular endothelial cell growth factor (VEGF) 遺伝子や CD34 抗体などをコーティングしたステンツが考案されている<sup>28,29)</sup>。後者は CD34 陽性 EPC をステンツ植込み部位に捕捉することを目的としたもので、すでに欧州では臨床応用されている<sup>29)</sup>。しかしながら前述のごとく CD34 は骨髄幹細胞に広く発現しているため、SMPC をも捕捉し再狭窄を助長する可能性があることも念頭におくべきであろう。こうした生物学的ステンツは細胞増殖抑

制を主眼とする現存の DES とは全くコンセプトの異なるステンツであり、適応、手技などもおのずと異なってくるものと思われる。

## VII. おわりに

DES はステンツ後の傷害血管の修復機転を大きく変えたと考えられる。こうした血管修復機転に骨髄由来幹細胞の血管壁構成細胞への分化が深く関与する。平滑筋細胞への分化を抑制するとともに内皮細胞への分化を誘導することが、再狭窄予防のみならず、冠動脈疾患患者の長期予後改善にも重要と思われる。

## 文 献

- 1) McFadden EP, Stabile E, Regar E, Cheneau E, Ong AT, Kinnaird T, Suddath WO, Weissman NJ, Torguson R, Kent KM, Pichard AD, Satler LF, Waksman R, Serruys PW: Late thrombosis in drug-eluting coronary stents after discontinuation of anti-platelet therapy. *Lancet* 2004; **364**: 1529-1521
- 2) Diacovo TG, Roth SJ, Buccola JM, Bainton DF, Springer TA: Neutrophil rolling, arrest, and transmigration across activated, surface-adherent platelets via sequential action of P-selectin and the b2 integrin CD11b/CD18. *Blood* 1996; **88**: 146-157
- 3) Rogers C, Edelman ER, Simon DI: A mAb to the b2-leukocyte integrin Mac-1 (CD11b/CD18) reduces intimal thickening after angioplasty or stent implantation in rabbits. *Proc Natl Acad Sci USA* 1998; **95**: 10134-10139
- 4) Simon DI, Chen Z, Seifert P, Ederman ER, Ballantyne CM, Rogers C: Decreased neointimal formation in Mac-1-/- mice reveals a role for inflammation in vascular repair after angioplasty. *J Clin Invest* 2000; **105**: 293-300
- 5) Rogers C, Seifert P, Ederman ER: The neointima provoked by human coronary stenting: contributions of smooth muscle and inflammatory cells and extracellular matrix in autopsy specimens over time. *Circulation* 1998; **98**(suppl I): I-182
- 6) Kotani J, Awata M, Nanto S, Uematsu M, Oshima F, Minamiguchi H, Mintz GS, Nagata S: Incomplete neointimal coverage of sirolimus-eluting stents: angioscopic findings. *J Am Coll Cardiol* 2006; **47**: 2108-2111
- 7) Joner M, Finn AV, Farb A, Mont EK, Kolodgie FD, Ladich E, Kutys R, Skoriya K, Gold HK, Virmani R: Pathology of drug-eluting stents in humans: delayed healing and late thrombotic risk. *J Am Coll Cardiol* 2006; **48**: 193-202
- 8) Maekawa K, Kawamoto K, Fuke S, Yoshioka R, Saito H, Sato T, Hioka T: Severe endothelial dysfunction after sirolimus-eluting stent implantation. *Circulation* 2006; **113**: 850-851
- 9) Simon DI, Chen Z, Xu H, Li CQ, Dong J, McIntire LV, Ballantyne CM, Zhang L, Furman MI, Berndt MC, Lopez JA: Platelet glycoprotein Iba is a counterreceptor for the leukocyte integrin Mac-1 (CD11b/CD18). *J Exp Med* 2000; **192**: 193-204
- 10) Evangelista V, Manarini S, Sideri R, Rotendo S, Martelli N, Piccoli A, Totani L, Piccardoni P, Vestweber D, de Gaetano G, Cerletti C: Platelet/polymorphonuclear leuko-

- cyte interaction: P-selectin triggers protein-tyrosine phosphorylation-dependent CD11b/CD18 adhesion: role of PSGL-1 as a signaling molecule. *Blood* 1999; **93**: 876–885
- 11) Inoue T, Sakai Y, Morooka S, Hayashi T, Takayanagi K, Takabatake Y: Expression of polymorphonuclear leukocyte adhesion molecules and its clinical significance in patients treated with percutaneous transluminal coronary angioplasty. *J Am Coll Cardiol* 1996; **28**: 1127–1233
  - 12) Inoue T, Sohma R, Miyazaki T, Iwasaki Y, Yaguchi I, Morooka S: Activation process of platelets and neutrophils after coronary stent implantation: comparison with balloon angioplasty. *Am J Cardiol* 2000; **86**: 1057–1062
  - 13) Inoue T, Sakai Y, Hoshi K, Yaguchi I, Fujito T, Morooka S: Lower expression of neutrophil adhesion molecule indicates less vessel wall injury and might explain lower restenosis rate after cutting balloon angioplasty. *Circulation* 1998; **97**: 2511–2518
  - 14) Inoue T, Uchida T, Yaguchi I, Sakai Y, Takayanagi K, Morooka S: Stent-induced expression and activation of the leukocyte integrin Mac-1 is associated with neointimal thickening and restenosis. *Circulation* 2003; **107**: 1757–1763
  - 15) Nagai R, Kowase K, Kurabayashi M: Transcriptional regulation of smooth muscle phenotypic modulation. *Ann N Y Acad Sci* 2000; **902**: 214–223
  - 16) Sata M, Saiura A, Kunisato A, Tojo A, Okada S, Tokuhisa T, Hirai H, Makuuchi M, Hirata Y, Nagai R: Hematopoietic stem cells differentiation into vascular cells that participate in the pathogenesis of atherosclerosis. *Nat Med* 2002; **8**: 403–409
  - 17) Caplice NM, Bunch TJ, Stalboerger PG, Wang S, Simper D, Miller DV, Russell SJ, Litzow MR, Edwards WD: Smooth muscle cells in human coronary atherosclerosis can originate from cells administered at marrow transplantation. *Proc Natl Acad Sci USA*. 2003; **100**: 4754–4769
  - 18) Schober A, Hoffmann R, Oprea N, Knarren S, Iofina E, Hutschenreuter G, Hanrath P, Weber C: Peripheral CD34+ cells and the risk of in-stent restenosis in patients with coronary artery disease. *Am J Cardiol* 2005; **96**: 1116–1122
  - 19) Inoue T, Sata M, Hikichi Y, Sohma R, Fukuda D, Uchida T, Shimizu M, Komoda H, Node K: Mobilization of CD34-positive bone marrow-derived cells after coronary stent implantation: impact on restenosis. *Circulation* 2007; **115**: 553–561
  - 20) Marx SO, Jayaraman T, Go LO, Marks AR: Rapamycin-FKBP inhibits cell cycle regulators of proliferation in vascular smooth muscle cells. *Circ Res* 1995; **76**: 412–417
  - 21) Nourse J, Firpo E, Flanagan Coats S, Polyak K, Lee MH, Massague J, Crabtree GR, Roberts JM: Interleukin-2-mediated elimination of the p27Kip1 cyclin-dependent kinase inhibitor prevented by rapamycin. *Nature* 1994; **372**: 570–573
  - 22) Suzuki T, Kopia G, Hayashi S, Bailey LR, Lianos G, Wilensky R, Kluqherz BD, Papandreou G, Narayan P, Leon NB, Yeung AC, Tio F, Tsao PS, Falotico R, Carter AJ: Stent-based delivery of sirolimus reduces neointimal formation in a porcine coronary model. *Circulation* 2001; **104**: 1188–1193
  - 23) Caplow M, Shanks J, Ruhlen R: How taxol modulates microtubule disassembly. *J Biol Chem* 1994; **269**: 23399–23402
  - 24) Bhat N, Perera PY, Carboni JM, Blanco J, Golenbock DT, Mayadas TN, Vogel SN: Use of a photoactivatable taxol analog to identify unique cellular targets in murine macrophages: identification of murine CD18 as a major taxol-binding protein and a role of Mac-1 in taxol-induced gene expression. *J Immunol* 1999; **162**: 7335–7342
  - 25) Jun CD, Choi BM, Kim HM, Chung HT: Involvement of protein kinase C during taxol-induced activation of murine peritoneal macrophages. *J Immunol* 1995; **154**: 6541–6547
  - 26) Fukuda D, Sata M, Tanaka K, Nagai R: Potent inhibitory effect of sirolimus on circulating vascular progenitor cells. *Circulation* 2005; **111**: 926–931
  - 27) Costa MA, Simon DI: Molecular basis of restenosis and drug eluting stents. *Circulation* 2005; **111**: 2257–2273
  - 28) Walter DH, Cejna M, Diaz-Sandoval L, Willis S, Kirkwood L, Stratford PW, Tietz AB, Kirchnair R, Silver M, Curry C, Wecker A, Yoon YS, Heidenreich R, Hanley A, Kearney M, Tio FO, Kuenzier P, Tsner JM, Losordo DW: Local gene transfer of phVEGF-2 plasmid by gene-eluting stents: an alternative strategy for inhibition of restenosis. *Circulation* 2004; **110**: 36–45
  - 29) Aoki J, Serruys PW, van Beusekom H, Ong AT, McFadden EP, Sianos G, van der Giessen WJ, Regar E, de Feyter PJ, Davis HR, Rowland S, Kutryk MJ: Endothelial progenitor cell capture by stents coated with antibody against CD34: the HEALING-FIM (Healthy Endothelial Accelerated Lining Inhibits Neointimal Growth-First In Man) registry. *J Am Coll Cardiol* 2005; **45**: 1574–1579