

細胞移植による急性心筋梗塞に対する再生医療

的場 聖明, 片村 真紀, 辰巳 哲也, 松原 弘明

Matoba S, Katamura M, Tatsumi T, Matsubara H: **Regeneration therapy by cell transplantation for acute myocardial infarction.** J Jpn Coron Assoc 2010; 16: 8-13

I. 骨髄細胞による血管新生と心筋再生

骨髄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とされる。造血系・間葉系幹細胞を含む骨髄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髄細胞から派生した(vasculogenesis)ものではなく、移植細胞から分泌される vascular endothelial growth factor (VEGF), basic fibroblast growth factor (bFGF) などの血管内皮増殖因子が血管新生(angio-genesis)に大きな役割を演じている。本邦では、多施設臨床試験により虚血下肢への骨髄単核球移植による血管新生細胞治療の有効性が示され、先進医療として承認されている¹⁻³⁾。

一方、骨髄造血系幹細胞からの心筋細胞分化は否定的で、稀に観察されたとしても既存心筋細胞との融合現象であると考えられている⁴⁾。骨髄間葉系幹細胞には間葉系多能性幹細胞(MAPC)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。しかし、骨髄中に存在するとされる MAPC の存在数は非常に少なく⁵⁾、梗塞心(OMI や AMI)への骨髄単核球移植による心臓ポンプ機能の改善効果が心筋再生のみによるとは考えにくい。また、Schächinger らは、心筋梗塞後の心筋に冠動脈内投与した骨髄細胞は、1時間後に7%、3~4日後には2%が、残存しているにすぎないことを示した⁶⁾。よって心機能改善効果には、移植細胞からの血管新生誘導因子や心筋保護因子の分泌などの関与が大きいと考えるのが妥当であろう。一方、最近心筋細胞のDNAに取り込まれた¹⁴Cの動態の研究から、ヒトの心臓においても例えば25歳で1%、75歳で0.45%の心筋が毎年新しく入れ替わっていると報告された⁷⁾。これらから、心臓再生医療においてサイトカインや幹細胞の研究進展の重要性が示唆される。

II. AMI に対する骨髄単核球を利用した血管新生治療

AMIの際には急性期4~7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が報告された⁸⁾。また、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を導入した線維芽細胞を移植しておくこと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が示された⁹⁾。

その後、ST上昇型AMIの冠動脈再灌流成功後に骨髄単核球細胞または末梢血内皮前駆細胞を採取し、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(LVEF)が改善するという興味ある結果が報告された(図1)¹⁰⁻¹²⁾。最初の報告では6カ月後のLVEFの有意な改善(10%前後, $p < 0.001$)が発表され¹⁰⁻¹²⁾、引き続き、randomized研究が実施された¹³⁻¹⁸⁾(表1)。このうち、double-blind(骨髄採取を全例に実施し細胞・生食投与の二重盲検試験)はFrankfurt(ドイツ, REPAIR-AMI研究)¹⁵⁾、Janssensら¹⁸⁾の2つの臨床研究だけであるが、前者はLVEFの2.5%増加(左室造影で評価)、後者は有意差なし(MRI評価)と報告している。ただし、REPAIR-AMIでは冠動脈形成術(PCI)5日以降の移植やLVEF<49%の症例では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。二重盲検ではないが、randomized trialデザインでなされた同様の臨床試験(ASTAMI研究: MRI評価)でも、有意差はなかった¹⁷⁾。

AMIに対するこれら3つの臨床試験の結果を受けて発表されたeditorialコメントは、再生医療においても二重盲検試験の重要性を強調し、AMIへの骨髄単核球を使った血管新生治療の有効性には否定的な論調であった¹⁹⁾。しかしながら、私達はPCI後の心機能低下症例への適用については、本邦の臨床試験をもとに有用性が検討されるべきと考えている。

京都府立医科大学大学院医学研究科循環器内科学(〒602-8566 京都市上京区河原町広小路上ル梶井町465)

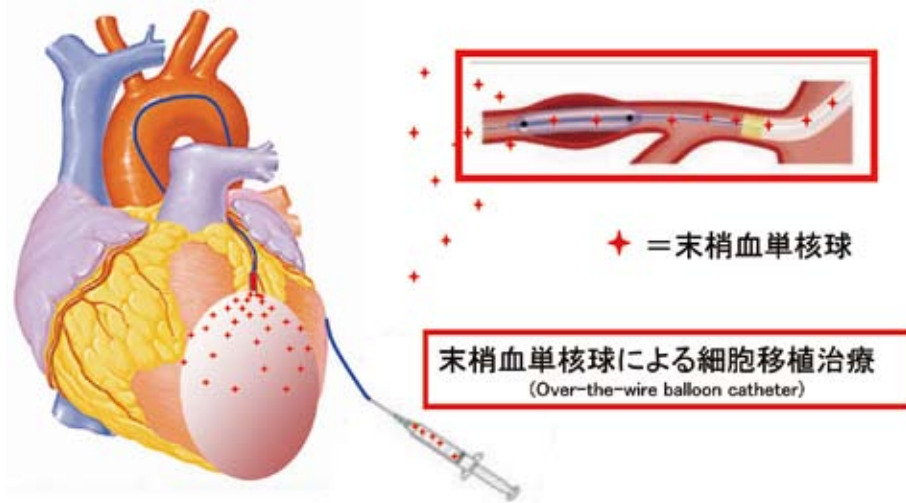


図1 AMIへの末梢血単核球移植
経皮的冠動脈形成術にて閉塞部再疎通に成功したST上昇型AMI症例を対象とする。再疎通した冠動脈にバルーンを挿入し、約50億個の末梢血単核球分画を低圧膨張させたバルーン先端より3回にわけて2分かけて注入する。

表1 急性心筋梗塞への冠動脈を介した細胞移植の臨床成績

Group	移植方法	移植細胞	細胞数 ($\times 10^8$)	移植日 AMI後(H)	結果	デザイン
BOOST ^{13, 14)}	冠動脈内投与	骨髓細胞	25	6 \pm 1	心機能の改善(6カ月) 18カ月後は、差なし	Randomized
REPAIR-AMI ^{15, 16)}	冠動脈内投与	骨髓単核球	2.0	3-6	心機能の改善 (4, 12カ月)	Randomized, double-blind
ASTAMI ¹⁷⁾	冠動脈内投与	骨髓単核球	3.0	6 \pm 1	心機能の改善効果なし	Randomized
Janssens et al ¹⁸⁾	冠動脈内投与	骨髓単核球	3.0	1	心機能の改善効果なし (4カ月)	Randomized, double-blind
Tatsumi et al ²¹⁾	冠動脈内投与	末梢血単核球	49	3	心機能の改善(6カ月)	Open label

III. AMIに対する末梢血単核球を利用した血管新生治療

私達はブタの慢性狭心症モデルを用い、末梢血由来単核球をカテーテルで心内膜側から心筋内移植すると局所血流が改善し、低下した心筋壁運動が改善することを報告した²⁰⁾。これらの報告をもとに、私達は奈良県立医大との共同で左前下行枝(LAD)に限局したST上昇型AMIの再灌流成功後に、末梢血由来単核球を責任冠動脈から注入する血管新生の臨床研究を行った。細胞移植時期はAMI後約3日で、6カ月後のLVEF改善は、非細胞治療群(7.4%)、末梢血単核球の注入群(13.4%)と有意な改善がみられた(図2)。REPAIR-AMI試験と同様に、移植前の心機能の悪い症例の方が改善度が高く(図3)、適用症例の選択が必要と考えられた²¹⁾。現在、低心機能患者を対象として、末梢血単核球による再生医療を準備中である。

PCIにて閉塞部再疎通後の急性心筋梗塞に対して骨髓

や末梢血単核球の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、移植細胞から放出されるVEGF, bFGF, inslin-like growth factor(IGF), platelet-derived growth factor(PDGF), hepatocyte growth factor(HGF)などの因子により、虚血心筋部位での血管新生促進や虚血心筋細胞へ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と考えられている²²⁾。移植骨髓細胞からの心筋再生の可能性については未だ明らかではないが、骨髓間葉系幹細胞からのtrans-differentiationやfusionの問題とともに今後解明されなければならない。現在進行中の臨床研究を表2に示す²³⁾。これらの臨床研究とともに基礎実験を通じて、安全かつ効率よい細胞治療の発展が望まれる。

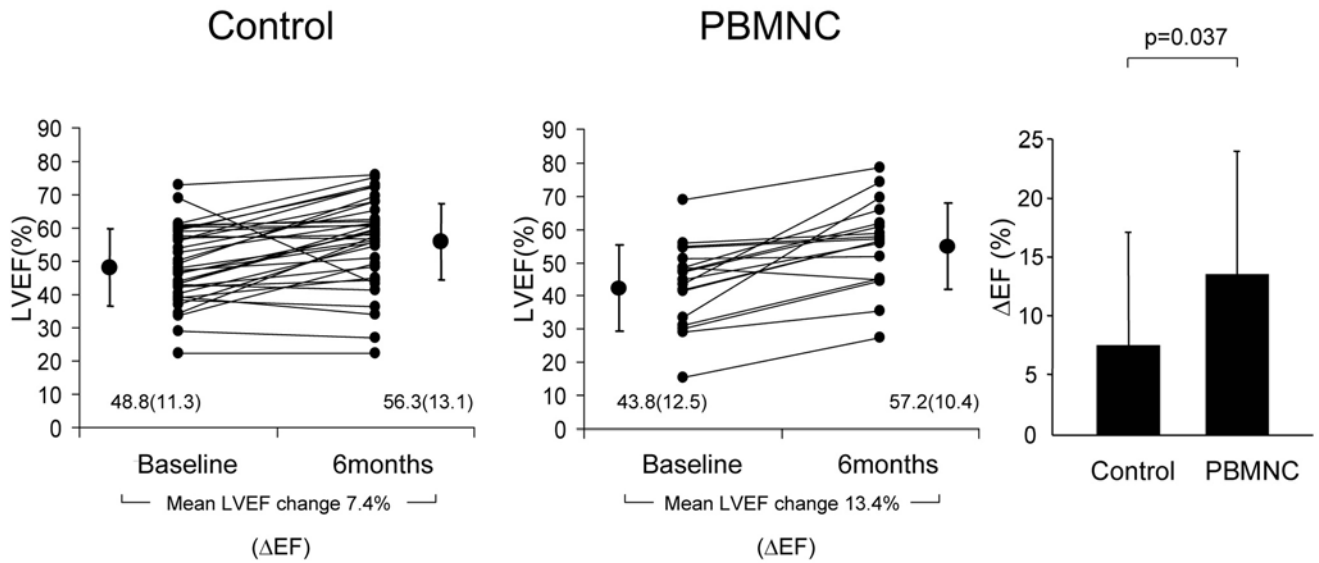


図2 AMIへの末梢血単核球移植による心機能改善(文献21から許可を得て転載)
 末梢血単核球(PBMNC)投与群では、control群に比べて6カ月後の左室駆出率(LVEF)が有意に改善していた(p=0.037).

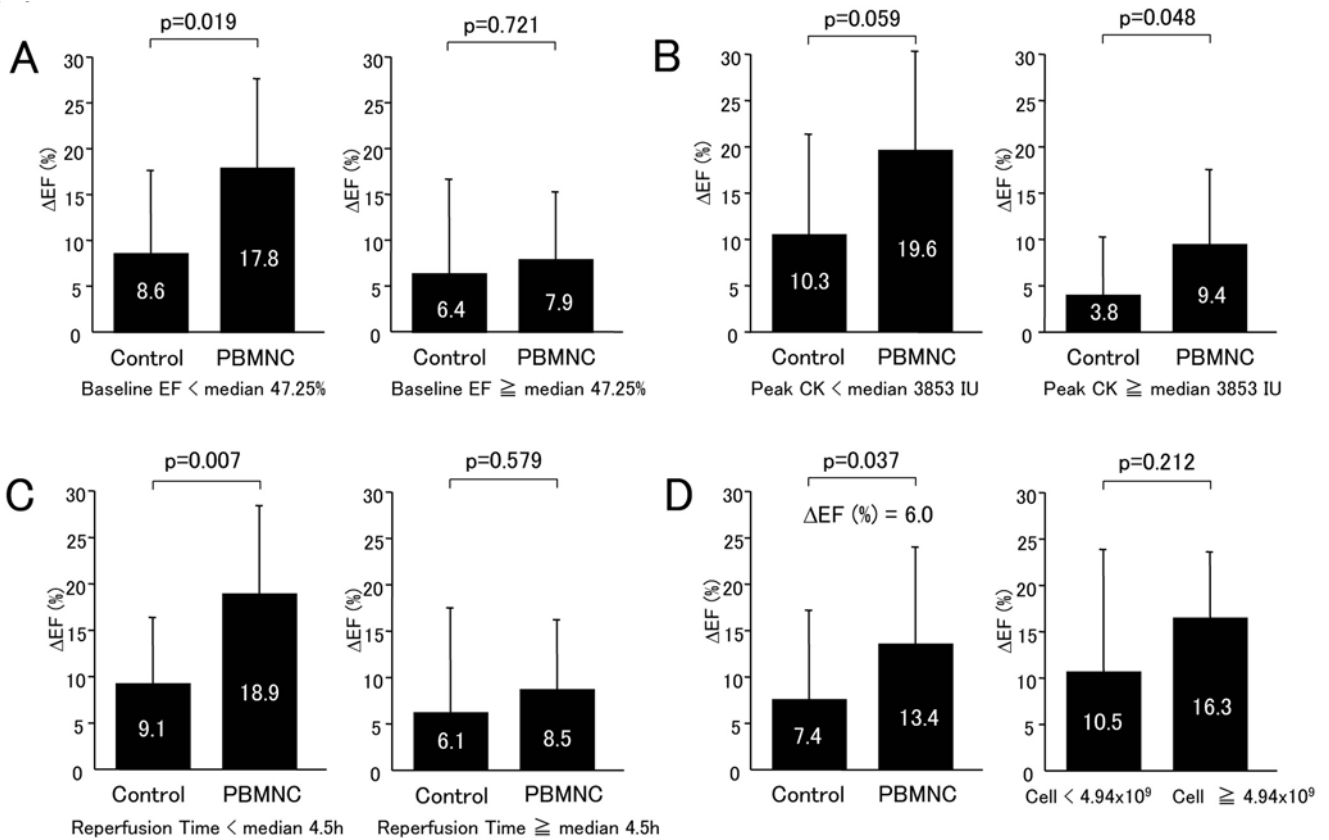


図3 末梢血単核球移植による心機能改善効果の検討(文献21から許可を得て転載)
 全患者を各パラメーターの中央値で2群にわけ、細胞治療の効果を検討した。
 (A)治療前のEF, (B)CKの最大値, (C)再灌流までの時間, (D)投与細胞数で検討したところ、EF<47.25%、CK高値、再灌流までの時間の短い群で、有意な改善を認めた。

表2 現在進行中の急性心筋梗塞への冠動脈を介した細胞移植の大規模臨床研究(文献23より)

略名	実施国	デザイン	患者数	移植細胞	エンドポイント	主任研究者
REGENT	ポーランド	Multicenter, controlled	200	骨髄単核球 vs CD34+/CXCR+cells	LVEF, LV volume (MRI)	Michal Tendera
HEBE	オランダ	Multicenter, controlled	200	標準療法 vs 骨髄単核球 vs 末梢血単核球	局所心機能 (MRI)	Alexander Hirsh Jan J. Piek
SWISS-AMI	スイス	Multicenter, controlled	>60	標準療法 vs 骨髄単核球	LVEF, LV volume (MRI)	Roberto Corti
-	フィンランド	Placebo-controlled	80	プラセボ vs 骨髄単核球	不整脈 LVEF, LV volume (angiography)	Heikki V. Huikuri
BOOST-2	ドイツ ノルウェー ブルガリア	Multicenter, Placebo-controlled, factorial design	200	プラセボ vs 骨髄細胞	LVEF (MRI)	Kai C. Wollert Gerd P. Meyer Helmut Drexler

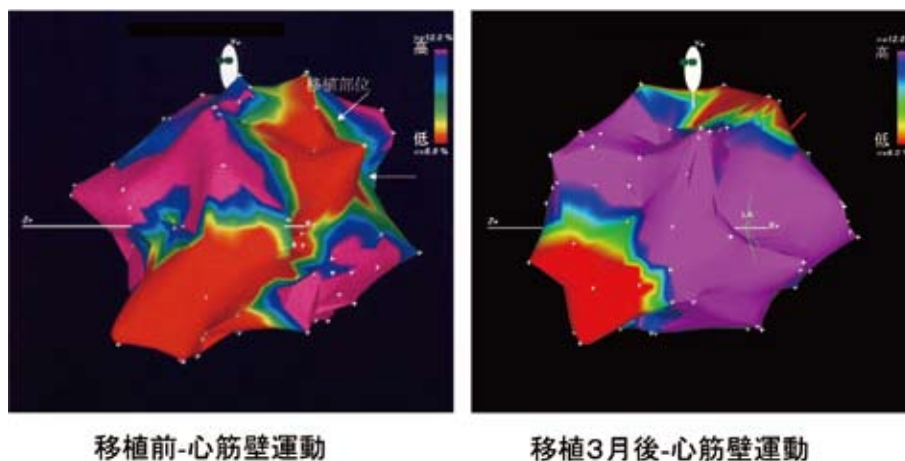


図4 NOGA マッピングシステムによる狭心症患者への骨髄単核球移植の効果
NOGA システムにより電気活動陽性(紫: viability), 壁運動低下(赤: wall motion)の虚血冬眠部位(矢印)に約30箇所骨髄単核球を移植した。No-option 狭心症患者への骨髄細胞移植3月後には壁運動は著しく改善し(赤から紫色: 右図), 左室駆出率(LVEF)は22%から49%へと増加した。
移植前-心筋壁運動
移植3月後-心筋壁運動

IV. 慢性虚血性心疾患に対する骨髄細胞移植治療

ブタのモデルを用いた基礎的研究に基づき²⁰⁾, 私達はこれまでに, 本邦において4例の重症狭心症の症例に虚血冬眠心筋への骨髄細胞移植を行った。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5回受けられている。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)(図4)。14日以内に狭心痛は全く消失した。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。CPK, Troponin Tで評価される心筋障害は最小限であり, 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。心筋シンチグラムでは負荷後再分布現象は消失し, 運動対応能は2 METSから6 METSへと改善した。他の3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。

これまでに重症狭心症や虚血心筋症に対する細胞移植再生医療も試みられている。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AC133⁺自家骨髄単核球細胞を梗塞境界領域に移植し、心筋血流分布とともにLVEFによる心機能の改善がみられたことを報告した²⁴⁾。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、私達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²⁵⁾。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細胞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²⁶⁾。さらに慢性虚血性心筋症の患者への自家骨髄単核球の心筋内移植治療の臨床応用としてNOGAナビゲーションのもとでのカテーテルを用いた二重盲検臨床試験が米国で実施され、治療3カ月後の心機能改善(LVEF 3%)と6カ月後のQOL scoreの改善が認められた²⁷⁾。

V. ヒト心筋由来心筋幹細胞の発見と心筋再生治療

広範囲の梗塞巣を有する心筋梗塞や心筋破壊の進んだ心筋症では、心筋細胞の移植・補充が必要である。前述の如く骨髄細胞由来の細胞による心筋への分化誘導は期待できないため、心筋再生医療を実施するためには自己の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。心筋幹細胞マーカーとしてc-kit, sca-1, isl-1が報告されている²⁸⁾。最近私達は臨床応用を目的に、手術時に得られたヒト心房、肺動脈組織や心筋生検組織から単クローン幹細胞の単離に成功した。この幹細胞は無血清培地下でsphereと呼ばれる間葉系幹細胞の表現系を強く呈する浮遊系の細胞塊を形成し、高い増殖能を示した。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間葉系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・活動電位をもち、心筋移植後にはconnectin-43などのgap junctionの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。虚血心筋に移植された時には、移植後の生存率が大きな問題となるが、私達はゼラチンシートを用いてbFGFを徐放させ、移植後の生存率が大きく改善することを発見した。そこでこのシートとヒト心筋由来幹細胞を用いたハイブリッド療法をブタのOMIモデルを用いて検討し、移植後の心機能が有意に改善することを証明した²⁹⁾。現在私達は、この心筋幹細胞+bFGFゼラチンシートによるハイブリッド治療の臨床治療の準備を進めている。

VI. おわりに

21世紀は再生医療の時代といわれ、その進展に大きな期待が寄せられている。しかしながら、主要死因である虚血性心疾患に対する再生医療には、乗り越えるべき課題が多く存在する。今回末梢血単核球および骨髄細胞、心筋幹細胞の研究の一端を述べたが、基礎研究をもとに

安全かつ効率的な再生医療を提供できるよう、今後も多くの研究が必要である。

文 献

- 1) Tateishi-Yuyama E, Matsubara H, Murohara T, Ikeda U, Shintani S, Masaki H, Amano K, Kishimoto Y, Yoshimoto K, Akashi H, Shimada K, Iwasaka T, Imaizumi T; Therapeutic Angiogenesis using Cell Transplantation (TACT) Study Investigators: 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) Matoba S, Tatsumi T, Murohara T, Imaizumi T, Katsuda Y, Ito M, Saito Y, Uemura S, Suzuki H, Fukumoto S, Yamamoto Y, Onodera R, Teramukai S, Fukushima M, Matsubara H, TACT Follow-Up Study Investigators: Long-term clinical outcome after intramuscular implantation of bone marrow mononuclear cells (TACT Trial) in patients with chronic limb ischemia. *Am Heart J* 2008; **156**: 1010-1018
- 3) Matoba S, Matsubara H: Therapeutic angiogenesis for peripheral artery diseases by autologous bone marrow cell transplantation. *Curr Pharm Design* 2009; **15**: 2769-2777
- 4) Nygren JM, Jovinge S, Breitbach M, Säwén P, Röhl W, Hescheler J, Taneera J, Fleischmann BK, Jacobsen SE: Bone marrow-derived hematopoietic cells generate cardiomyocytes at a low frequency through cell fusion, but not transdifferentiation. *Nat Med* 2004; **10**: 494-501
- 5) Herdrich BJ, Lind RC, Liechty KW: Multipotent adult progenitor cells: their role in wound healing and the treatment of dermal wounds. *Cytotherapy* 2008; **10**: 543-550
- 6) Schächinger V, Aicher A, Döbert N, Röver R, Diener J, Fichtlscherer S, Assmus B, Seeger FH, Menzel C, Brenner W, Dimmeler S, Zeiher AM: Pilot trial on determinants of progenitor cell recruitment to the infarcted human myocardium. *Circulation* 2008; **118**: 1425-1432
- 7) Bergmann O, Bhardwaj RD, Bernard S, Zdunek S, Barnabé-Heider F, Walsh S, Zupicich J, Alkass K, Buchholz BA, Druid H, Jovinge S, Frisén J: Evidence for cardiomyocyte renewal in humans. *Science* 2009; **324**: 98-102
- 8) Shintani S, Murohara T, Ikeda H, Ueno T, Sasaki K, Duan J, Imaizumi T: Augmentation of postnatal neovascularization with autologous bone marrow transplantation. *Circulation* 2001; **103**: 897-903
- 9) Murry CE, Field LJ, Menasche P: Cell-based cardiac repair-reflections at the 10-year point. *Circulation* 2005; **112**: 3174-3183
- 10) Assmus B, Schächinger V, Teupe C, Britten M, Lehmann R, Döbert N, Grünwald F, Aicher A, Urbich C, Martin H, Hoelzer D, Dimmeler S, Zeiher AM: Transplantation of progenitor cells and regeneration enhancement in acute myocardial infarction (TOPCARE-AMI). *Circulation* 2002; **106**: 3009-3017
- 11) Strauer BE, Brehm M, Zeus T, Köstering M, Hernandez A, Sorg RV, Kögler G, Wernet P: Repair of infarcted myocardium by autologous intracoronary mononuclear bone marrow cell transplantation in humans. *Circulation* 2002;

- 106:** 1913–1918
- 12) Britten MB, Abolmaali ND, Assmus B, Lehmann R, Honold J, Schmitt J, Vogl TJ, Martin H, Schächinger V, Dimmeler S, Zeiher AM: 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
 - 13) Wollert KC, Meyer GP, Lotz J, Ringes-Lichtenberg S, Lippolt P, Breidenbach C, Fichtner S, Korte T, Hornig B, Messinger D, Arseniev L, Hertenstein B, Ganser A, Drexler H: Intracoronary autologous bone marrow cell transfer after myocardial infarction: the BOOST randomised controlled clinical trial. *Lancet* 2004; **364:** 141–148
 - 14) Meyer GP, Wollert KC, Lotz J, Steffens J, Lippolt P, Fichtner S, Hecker H, Schaefer A, Arseniev L, Hertenstein B, Ganser A, Drexler H: Intracoronary bone marrow cell transfer after myocardial infarction: eighteen months' follow-up data from the randomized, controlled BOOST (BOne marrOW transfer to enhance ST-elevation infarct regeneration) trial. *Circulation* 2006; **113:** 1287–1294
 - 15) Schächinger V, Erbs S, Elsasser A, Haberbosch W, Hambrecht R, Holschermann H, Yu J, Corti R, Mathey DG, Hamm CW, Suselbeck T, Assmus B, Tonn T, Dimmeler S, Zeiher AM; REPAIR-AMI Investigators: Intracoronary bone marrow-derived progenitor cells in acute myocardial infarction. *N Engl J Med* 2006; **355:** 1210–1221
 - 16) Dill T, Schächinger V, Rolf A, Möllmann S, Thiele H, Tillmanns H, Assmus B, Dimmeler S, Zeiher AM, Hamm C: Intracoronary administration of bone marrow-derived progenitor cells improves left ventricular function in patients at risk for adverse remodeling after acute ST-segment elevation myocardial infarction: results of the Reinfusion of Enriched Progenitor cells And Infarct Remodeling in Acute Myocardial Infarction study (REPAIR-AMI) cardiac magnetic resonance imaging substudy. *Am Heart J* 2009; **157:** 541–547
 - 17) Lunde K, Solheim S, Aakhus S, Arnesen H, Abdelnoor M, Egeland T, Endresen K, Ilebakk A, Mangschau A, Fjeld JG, Smith HJ, Taraldsrud E, Grogaard HK, Bjørnerheim R, Brekke M, Muller C, Hopp E, Ragnarsson A, Brinckmann JE, Forfang K: Intracoronary injection of mononuclear bone marrow cells in acute myocardial infarction. *N Engl J Med* 2006; **355:** 1199–1209
 - 18) Janssens S, Dubois C, Bogaert J, Theunissen K, Deroose C, Desmet W, Kalantzi M, Herbots L, Sinnaeve P, Dens J: Autologous bone marrow-derived stem-cell transfer in patients with ST-segment elevation myocardial infarction: double-blind, randomised controlled trial. *Lancet* 2006; **367:** 113–121
 - 19) Rosenzweig A: Cardiac cell therapy. *N Engl J Med* 2006; **355:** 1274–1277
 - 20) Kamihata H, Matsubara H, Nishiue T, Fujiyama S, Amano K, Iba O, Imada T, Iwasaka T: 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
 - 21) Tatsumi T, Ashihara E, Yasui T, Matsunaga S, Kido A, Sasada Y, Nishikawa S, Hadase M, Koide M, Nakamura R, Irie H, Ito K, Matsui A, Matsui H, Katamura M, Kusuoka S, Matoba S, Okayama S, Horii M, Uemura S, Shimazaki C, Tsuji H, Saito Y, Matsubara H: Intracoronary transplantation of non-expanded peripheral blood-derived mononuclear cells promotes improvement of cardiac function in patients with acute myocardial infarction. *Circ J* 2007; **71:** 1199–1207
 - 22) Kamihata H, Matsubara H, Nishiue T, Fujiyama S, Tsutsumi Y, Ozono R, Masaki H, Mori Y, Iba O, Tateishi E, Kosaki A, Shintani S, Murohara T, Imaizumi T, Iwasaka T: 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
 - 23) Wollert KC: Cell therapy for acute myocardial infarction. *Curr Opin Pharmacol* 2008; **8:** 202–210
 - 24) Stamm C, Westphal B, Kleine HD, Petzsch M, Kittner C, Klinge H, Schümichen C, Nienaber CA, Freund M, Steinhoff G: Autologous bone-marrow stem-cell transplantation for myocardial regeneration. *Lancet* 2003; **361:** 45–46
 - 25) Tse HF, Kwong YL, Chan JK, Lo G, Ho CL, Lau CP: Angiogenesis in ischaemic myocardium by intramyocardial autologous bone marrow mononuclear cell implantation. *Lancet* 2003; **361:** 47–49
 - 26) Perin EC, Dohmann HF, Borojevic R, Silva SA, Sousa AL, Mesquita CT, Rossi MI, Carvalho AC, Dutra HS, Dohmann HJ, Silva GV, Belém L, Vivacqua R, Rangel FO, Esporcate R, Geng YJ, Vaughn WK, Assad JA, Mesquita ET, Willerson JT: Transendocardial, autologous bone marrow cell transplantation for severe, chronic ischemic heart failure. *Circulation* 2003; **107:** 2294–2302
 - 27) van Ramshorst J, Bax JJ, Beeres SL, Dibbets-Schneider P, Roes SD, Stokkel MP, de Roos A, Fibbe WE, Zwaginga JJ, Boersma E, Schalij MJ, Atsma DE: Intramyocardial bone marrow cell injection for chronic myocardial ischemia: a randomized controlled trial. *JAMA* 2009; **301:** 1997–2004
 - 28) Ott HC, Matthiesen TS, Brechtken J, Grindle S, Goh SK, Nelson W, Taylor DA: The adult human heart as a source for stem cells: repair strategies with embryonic-like progenitor cells. *Nat Clin Pract Cardiovasc Med* 2007; Suppl 1: S27–S39
 - 29) Takehara N, Tsutsumi Y, Tateishi K, Ogata T, Tanaka H, Ueyama T, Takahashi T, Takamatsu T, Fukushima M, Komeda M, Yamagishi M, Yaku H, Tabata Y, Matsubara H, Oh H: Controlled delivery of basic fibroblast growth factor promotes human cardiosphere-derived cell engraftment to enhance cardiac repair for chronic myocardial infarction. *J Am Coll Cardiol* 2008; **52:** 1858–1865