
総 説

末梢動脈閉塞症に対する血管再生医療

的 場 聖 明*

京都府立医科大学大学院医学研究科循環器内科学

Therapeutic Angiogenesis for Peripheral Artery Disease

Satoaki Matoba

*Department of Cardiovascular Medicine, Kyoto Prefectural University of Medicine
Graduate School of Medical Science***抄 録**

末梢動脈閉塞症に対して薬物療法、運動療法に加え、侵襲的治療として経皮的血管形成術や外科的バイパス治療が、近年目覚ましく進歩したものの、重症の虚血や感染のため下肢切断術にいたる症例が多く存在する。その原因となる「重症虚血下肢」は、末梢動脈閉塞症（閉塞性動脈硬化症）、バージャー病、膠原病による血管炎などによる四肢虚血の末期像であり、罹患患者数も年々増加している。近年、これらの患者さんに対して患者自身の骨髄単核球を用いて血管再生を促すことにより、下肢の潰瘍消失や疼痛の軽快、消失を得られ下肢切断を回避し、患者さんの生活の質が大幅に改善する血管再生治療が注目され、Japan Trial for Therapeutic Angiogenesis using Cell Trans-plantation study (J-TACT) 研究などでその安全性と効果が示された。しかしながら、より簡素でより効果的な方法が急務の課題である。私たちは他施設ランダム化研究を開始し、安全性や効果に対する評価を行い、この治療の保険収載を目指している。これまでの臨床研究の成果からみた血管再生医療の適応と展望について考察する。

キーワード：末梢動脈閉塞症，血管再生，骨髄細胞，再生治療。

Abstract

Cases showing resistance to existing treatments for peripheral artery disease (PAD) demonstrate an upward trend, and many of such cases lead to lower-limb amputation caused with the exacerbation of an ischemia. Critical limb ischemia (CLI) is a terminal stage of PAD, Buerger disease and connective tissue disease. The number of patients with CLI is increasing, and CLI has a major impact on a quality of life and poor prognosis. Therapeutic angiogenesis with Autologous Bone-Marrow Mononuclear Cells (BMMNCs) is a term that has become widely used in the last decade. Safety and feasibility of therapeutic angiogenesis using autologous BMMNCs had been almost confirmed by the pilot study and Japan Trial for Therapeutic Angiogenesis using Cell Trans-plantation study (J-TACT). The urgent issue in treatment of CLI is conducting treatment more simply and effectively. Therefore, we are planning the clinical study towards the advanced medical treatment. Clinical randomizing multicenter study is starting

平成28年 8 月24日受付

*連絡先 的場聖明 〒602-8566 京都市上京区河原町通広小路上ル梶井町465番地
matoba@koto.kpu-m.ac.jp

for the evaluation of the safety and feasibility of therapeutic angiogenesis using autologous BMMNCs in CLI with Buerger disease. Finally, we discuss the indication and future direction of therapeutic angiogenesis.

Key Words: Peripheral artery disease, Angiogenesis, Bone marrow blood cell, Regenerative medicine.

重症虚血下肢に対する血管再生医療

虚血のため安静時痛や下肢潰瘍、壊疽を伴う重症末梢性動脈疾患（末梢動脈閉塞症・バージャー病）に対して、虚血部周辺の組織からの血管再生や側副血行の発達を促し、虚血組織の血流を確保し、組織障害や壊死を軽減させようとする試みが血管再生医療の始まりである。これらは、血管新生療法（Therapeutic angiogenesis）と呼ばれ、重症下肢虚血における重要な治療戦略になっている。細胞による血管再生医療は、成人の末梢血の中に骨髓から動員された血管内皮前駆細胞が存在することが確認され、生後の血管新生に寄与することが明らかにされたことに始まる¹⁾。骨髓に存在する多能性幹細胞は、心筋細胞や内皮細胞に分化することが報告されており²⁾、これらの細胞を用いた再生医療が循環器医療全般に応用されてきた。末梢動脈疾患に対しては、細胞骨髓単核球細胞移植を用いた閉塞性動脈硬化症やバージャー病など虚血下肢に対する血管再生の有効性の発表以降³⁾、この治療は世界中に広がり、これまでに多くの施設で虚血下肢の救済・機能回復が確認されてきた⁴⁾⁵⁾。

細胞移植による血管再生の機序

骨髓細胞中には造血系や間葉系幹細胞が含まれる。これら両細胞系統を含む骨髓単核球の移植により、虚血下肢の骨格筋において血管新生が誘導されると考えられている。機序として移植された細胞が血管内皮前駆細胞として血管形成に参画する脈管新生（vasculogenesis）と、その他の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）を促進することが推測されている⁴⁾。

細胞移植による血管再生治療の適応

重症虚血下肢への血管再生療法の適応基準として、厚生労働省からは、外科的・内科的治療によっても下肢虚血改善の認めない患者（末梢動脈閉塞症、バージャー病）が、先進医療の対象と認可され、実施されてきた。厚生労働省による先進医療の見直しにより 2016 年 3 月末に一旦すべて終了となったが、今後新たな枠組みによって先進医療 B や患者申出療養等により再実施の準備段階にある。その中であって、当院を含む国内 6 施設（横浜市立大学、信州大学、名古屋大学、広島大学、久留米大学、京都府立医科大学の各附属病院）では、再生医療等安全性確保法（再生医療新法）による認可のもと、末梢動脈閉塞症、バージャー病および膠原病による血管炎に伴う末梢血管疾患⁶⁾についても実施継続している。

現在の適応は、下記のごとくである。

- ①外科的・内科的治療によっても下肢虚血改善の認めない重症虚血下肢*の患者（末梢動脈閉塞症、バージャー病、膠原病による血管炎に伴う末梢血管疾患）
 - ②年齢 20～79 歳（ただし妊娠中の患者を除く）
 - ③内視鏡検査や CT、腫瘍マーカーなどにより悪性腫瘍の除外された患者
 - ④冠動脈疾患、糖尿病性網膜症が適切に診断治療されている患者
- *重症虚血下肢：安静時痛、潰瘍、壊死を伴う下肢虚血状態（Fontaine 分類Ⅲ度またはⅣ度）

ただし、炎症の強い症例や急速な虚血部位の悪化を認める場合は、細胞移植の効果を待っている時間的余裕はなく、下肢切断を考慮する必要がある。また壊疽が広範囲に及んでいる場合

(たとえば足底深部)は、たとえ境界部まで血流が改善しても、壊死部分が将来感染巣となってしまふ可能性が高く、下肢切断を免れないため適応にはならない。

また、血管再生の効果が下肢以外への効果にもある可能性があるため未治療の糖尿病性増殖性網膜症、悪性腫瘍の合併症例は、適応から除外されているが、これまで骨髓細胞の移植で癌発生の増加等は報告されていない⁴⁾⁵⁾。

細胞移植の実際

骨髓細胞による血管再生治療では、全身麻酔下で自家骨髓液約 600 cc を採取し、骨髓単核球を比重遠心法にて速やかに分離し、約 20 億個の細胞を虚血肢の筋肉内約 120 箇所に分注する (図 1A-D)。再生医療のための細胞移植部位のマーキング専用シート (図 1-D) も医療機器として認可を受け、日本メディカルプロダクツ(株)から血管再生用シートとして市販され、必要な注射器や滅菌シートなどがキット化された「ホープス処置キット (血管再生用)」も市

販され汎用化、簡素化とともに、治療方法もほぼ確立した。

血管再生の効果

世界最初の多施設共同研究 Japan Trial for Therapeutic Angiogenesis Using Cell Transplantation (J-TACT) では、外科的・内科的治療によっても下肢虚血改善の認めない患者 45 人の虚血下肢 (Fontaine III~IV 度) を対象に自家骨髓細胞移植を実施し、下肢疼痛完全緩和が 20 人中 16 人でみられ、血管造影においても 45 例中 27 例に有意な側副血行血流の増加が認められた³⁾。この報告では、骨髓単核球の対照群として一部に末梢血単核球を使用しているが、骨髓単核球移植が、末梢血単核球移植に比べ、有意に虚血指標を改善させた。その後、さらに多くの症例で長期間の効果と安全性を検証するために、登録施設を 11 施設に、登録患者数を 115 例 (末梢動脈閉塞症 74 例、バージャー病 41 例) に増やし、3 年間の有効性と安全性が確認された⁷⁾。

A 腸骨より骨髓細胞の採取



B 骨髓単核球細胞の分離・濃縮



C 27G針つき注射器に分注



D 専用シートを用いて虚血下肢への細胞移植

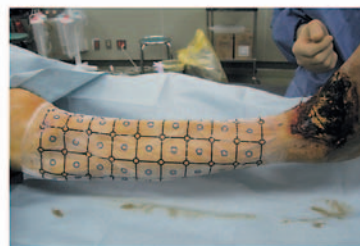


図 1 A-D 骨髓単核球移植による血管再生治療

全身麻酔下で腸骨より自家骨髓液約 600 cc を採取したのち血球分離器にて速やかに骨髓単核球を分離し、約 20 億個の細胞を虚血筋肉内に移植する。

現在、京都府立医科大学を含む治療施設では、再生医療の適応となった患者のうち末梢動脈閉塞症で約70%、バージャー病で約90%の患者において血流改善による効果を認めている。当院で経験した60歳男性のバージャー病患者では、右下肢の安静時痛に対して再生医療を実施したところ、7ヶ月後、2年後に著明な血流改善を認めている(図2)特筆すべきは、末梢血流の増加に伴い、細胞移植部位よりも近位側にある大腿部の血流も増加していることであり、これは、下腿の血管再生と血流増加に伴った末梢血管抵抗の改善の効果と考えられる。また、細胞治療を行っていない側の左下肢血流も増加しているのは、右下肢の安静時痛改善に伴い、積極的な運動療法が可能になったためと考えられる。図3は、再生医療後3年間の下肢温存率であるが、他の治療による血行再建の適応が無く、下肢切断を余儀なくされていた患者に対する効果として目覚しい進歩と言える。骨髄単核球細胞移植後の、上肢/下肢血圧比(ABI)、潰瘍径(cm²)、安静時痛(VAS: visual analogue

scale)、下肢痛出現までの歩行距離を検討したところ、3年間の経過中において、閉塞性動脈硬化症、バージャー病とも今回の115例ではABIに有意差は認めなかったが、安静時痛、潰瘍径、歩行距離は著明に改善しその効果は持続していた⁷⁾。

血管再生による効果の発現と持続性

細胞移植後、効果の早い例では、1~2週間以内に下肢の疼痛の軽快や局所の血流増加による出血や肉芽の増生が認められる。効果がある場合は、遅くとも2ヶ月以内に症状の軽快や潰瘍の縮小を認め始めることが多い。潰瘍の治癒過程は、その面積、深さ、部位により異なるため、潰瘍周辺の肉芽組織の処置や皮膚移植等により治癒を早めることが、感染を防ぐ上で重要である。筆者らの検討では、術後6ヶ月を経て血流増加による効果を認めた症例の多くが、その後の運動療法や生活習慣の改善の効果もあり、3年以上再発を認めていない⁴⁾⁷⁾。

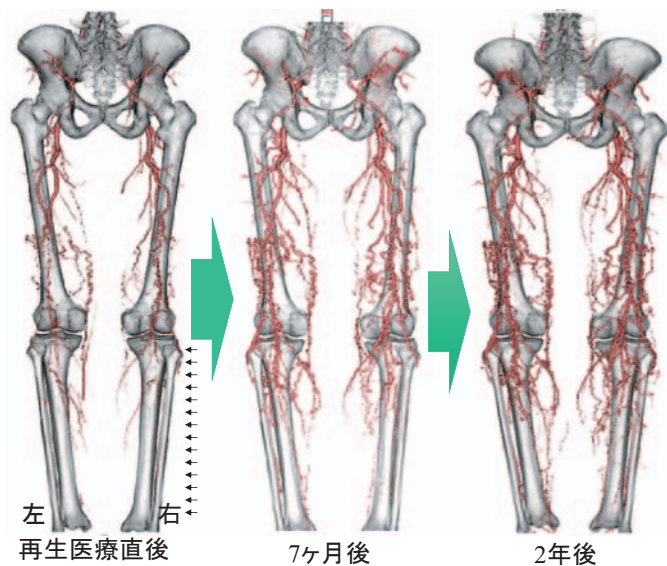


図2 細胞移植後の下肢血管所見：バージャー病の一例(CT angiography)
矢印に部分の右下腿へ細胞の移植を行っている。
治療後7ヶ月で、新生血管の増生がみられ、血流は著明に増加し、治療後2年でもさらに増加している。

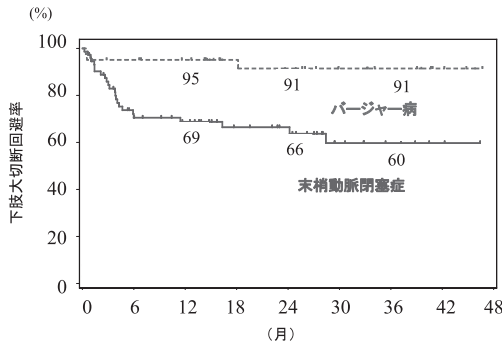


図3 再生医療後の下肢切断回避期間

閉塞性動脈硬化症74例、パージャ-病51例における3年間の経過において、閉塞性動脈硬化症で60%、パージャ-病で91%の症例で下肢切断を免れた。(文献7より改変引用)

心血管合併症が多い 症例に対する注意点

閉塞性動脈硬化症の患者の中でも重症下肢虚血の症例は、1年後に25%が死亡することが報告されていることもあり⁸⁾、これまでの下肢血管再生医療の報告は、特に生命予後や心血管合併症に注意して施行されている⁴⁾。特に透析の有無による効果の違いは、多施設の研究で報告されており注意して治療する必要がある⁷⁾⁹⁾。

また、症例における動脈硬化病変の重篤度に応じて、期待できる効果に差があり、全身麻酔の可否の判定も必要なことから、常に下肢の虚血は全身の血管病変の一部分症として捕らえ、生命予後を中心に症例ごとに再生医療を検討する必要がある。

血流改善の指標

血管再生医療後に血管撮影で側副路の増加が著明になるまでには、通常6ヶ月程要する。血管撮影は、侵襲的な検査であるため当院では定期的検査として用いていないが、図2で示すCT angiographyは、外来での実施可能な効果判定指標として有用である。通常、下肢虚血の指標としてABI、経皮的酸素分圧(trans cutaneous oxygen pressure; TcPO₂)、皮膚灌流圧(skin perfusion pressure; SPP)などの生理学的検査が用いられ下肢切断の適応や部位決定に用いられている

が、これらの指標は、重症例では特に参考になる。メタ解析⁹⁾によると、細胞移植による効果として、ABI、TcPO₂、安静時痛、下肢痛出現までの歩行距離、潰瘍サイズなどが、下肢切断回避の指標として示されているが、実際は、これらの検査所見にこだわりすぎず、個々の患者さんの全身状態や患肢のチアノーゼ、皮膚温、下肢痛の程度も含めた理学所見を重視した総合的な評価が重要である。また、皮膚科的に、移植皮膚片の生着や潰瘍周囲の肉芽再生の速度なども参考になる。基礎研究(bench side)では一定の指標により虚血の改善を研究するが、臨床の現場.bed side)では、患者個人の既往や病態により複雑で異なる症状を、いかに早期に発見し治療指標とするか、また再び基礎研究にfeed backし解決策を練るという繰り返しが必要である。

血管再生治療の課題

骨髄細胞を用いた血管再生医療の安全性、効果については、これまでの臨床研究およびメタ解析からほぼ認められている⁴⁾⁹⁾¹⁰⁾。しかし、血管再生医療にても改善しない症例も少なからず存在し、これまでの検討から、パージャ-病に比べ、末梢動脈閉塞症の方が効果が小さいのは、心血管合併症に加えて動脈硬化による下肢虚血がより進行していることが主因と考えられている。近年、マウスにおいて、ナノテクノロジーを駆使した微小粒子状のスキャフォールドを用いて移植細胞を移植局所に長期に渡って維持することで血管新生を促進する新たな治療法の開発が報告された¹¹⁾。細胞治療不応症例に対する工夫として、細胞治療とサイトカイン治療とのハイブリッド治療や、そのタイミング、長期効果等多くの臨床研究を積み重ね、より低侵襲で確実な治療が世界の標準治療として行われるように努力する必要がある。

本治療は、厚生労働省から先進医療Aとして認可され、保険医療との併用治療が可能であったが、現在保険医療化を目指して国内6施設の事務局を当大学循環器内科が担当し、パージャ-病患者における医師主導ランダム化試験を準備

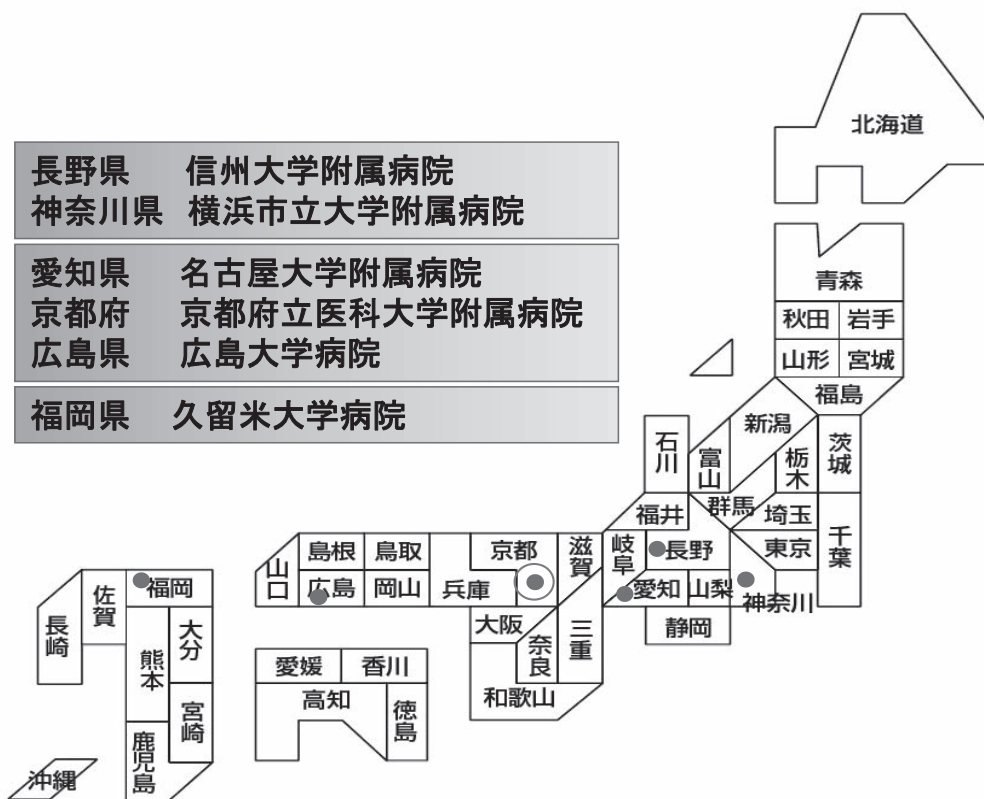


図4 重症虚血肢血管再生治療の先進医療B実施予定施設（平成28年9月1日現在）
自家骨髄単核球細胞を用いて末梢血管再生医療の保険収載を準備している。

先進医療名：パージャー病に対する自家骨髄単核球細胞を用いた下肢血管再生治療に関する臨床試験
先進医療での適応疾患：パージャー病による重症虚血下肢

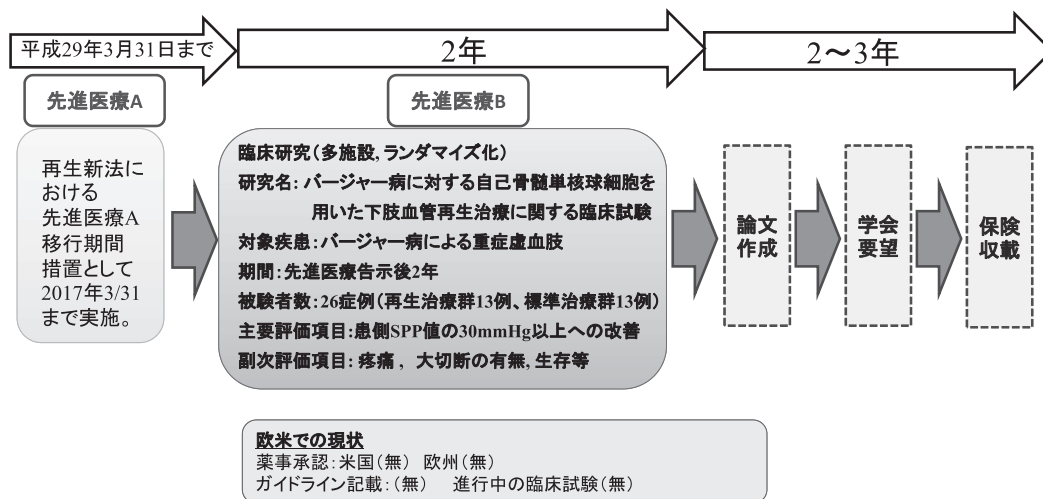


図5 保険収載までのロードマップ(案)

している。(図4, 5)。重症虚血下肢ではあるものの、これまでの標準治療で3ヶ月間観察可能な患者さん達に協力していただき、血管再生医療群と標準治療群の2群間における下肢血流改善効果の比較を「患側SPP値の30mmHg以上への改善」を主要評価項目として検討する予定である。

おわりに

基礎研究からはじまり、実際に多くの患者さんの治療に応用されるにいたった骨髄細胞による血管再生医療について概説した。21世紀に入り再生医学の進歩は、さらに加速しているが、今後それを上回る対象患者数の増加が認められる。

重症虚血下肢疾患では、さらに簡便かつ効果

的に治療を行う事が急務の課題である。再生医療に対する期待と課せられた使命は大きく、多施設共同研究も含めて、今後も基礎研究、臨床研究を進展させ続ける必要がある。

謝 辞

これらの治療や研究は、名古屋大学 循環器内科 室原豊明教授をはじめとする共同研究を実施していただいた多くの施設の先生方ならびに京都府立医科大学附属病院 皮膚科 整形外科 麻酔科 疼痛緩和ケア科 移植一般外科 腎臓内科 臨床検査部 輸血細胞治療部 看護部 リハビリテーション部 研究開発・質管理 向上統合センター (CQARD)をはじめとする多くの方々と循環器内科スタッフのご協力のおかげで実施、継続できている事に深謝致します。

開示すべき潜在的利益相反状態はない。

文 献

- Asahara T, Murohara T, Sullivan A, Silver M, van der Zee R, Li T, Witzenbichler B, Schatteman G, Isner JM. Isolation of putative progenitor endothelial cells for angiogenesis. *Science* 1997; 275: 964-967.
- Jiang Y, Jahagirdar BN, Reinhardt RL, Schwartz RE, Keene CD, Ortiz-Gonzalez XR, Reyes M, Lenvik T, Lund T, Blackstad M, Du J, Aldrich S, Lisberg A, Low WC, Largaespada DA, Verfaillie CM. Pluripotency of mesenchymal stem cells derived from adult marrow. *Nature* 2002; 418: 41-49.
- Tateishi-Yuyama E, Matsubara H, Murohara T, Keda 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 randomized controlled trial. *Lancet* 2002; 360: 427-435.
- Yanishi K, Matoba S. Therapeutic angiogenesis for peripheral artery diseases by autologous bone marrow cell transplantation. In: Higashi Y, Murohara T editors. *Therapeutic Angiogenesis*. Singapore: Springer; 2017 in press
- Fadini GP, Agostini C, Avogaro A. Autologous stem cell therapy for peripheral arterial disease Meta-analysis and systematic review of the literature. *Atherosclerosis* 2010; 209: 10-17.
- Takahashi M, Izawa A, Ishigatsubo Y, Fujimoto K, Miyamoto M, Horie T, Aizawa Y, Amano J, Minota S, Murohara T, Matsubara H, Ikeda U. Therapeutic neovascularization by the implantation of autologous mononuclear cells in patients with connective tissue diseases. *Curr Pharm Des* 2009; 15: 2778-2783.
- 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.
- Norgren L, Hiatt WR, Dormandy JA, Nehler MR, Harris KA, Fowkes FG; TASC II Working Group, Bell K, Caporusso J, Durand-Zaleski I, Komori K, Lammer J, Liapis C, Novo S, Razavi M, Robbs J, Schaper N, Shigematsu H, Sapoval M, White C, White J, Clement D, Creager M, Jaff M, Mohler E 3rd, Rutherford RB, Sheehan P, Sillesen H, Rosenfield K. Inter-Society Consensus for the Management of Peripheral Arterial Disease (TASC II). *Eur J Vasc Endovasc Surg* 2007; 33 Suppl 1: S1-75.

- 9) Onodera R, Teramukai S, Tanaka S, Kojima S, Horie T, Matoba S, Murohara T, Matsubara H, Fukushima M; BMMNC Follow-Up Study Investigators; M-PBMNC Follow-Up Study Investigators. Bone marrow mononuclear cells versus G-CSF-mobilized peripheral blood mononuclear cells for treatment of lower limb ASO: pooled analysis for long-term prognosis. *Bone marrow transpl* 2011; 46: 278-284.
- 10) Idei N, Soga J, Hata T, Fujii Y, Fujimura N, Mikami S, Maruhashi T, Nishioka K, Hidaka T, Kihara Y, Chowdhury M, Noma K, Taguchi A, Chayama K, Sueda T, Higashi Y. Autologous bone-marrow mononuclear cell implantation reduces long-term major amputation risk in patients with critical limb ischemia: a comparison of atherosclerotic peripheral arterial disease and Buerger disease. *Circ Cardiovasc Interv* 2011; 4: 15-25.
- 11) Mima Y, Fukumoto S, Koyama H, Okada M, Tanaka S, Shoji T, Emoto M, Furuzono T, Nishizawa Y, Inaba M. Enhancement of cell-based therapeutic angiogenesis using a novel type of injectable scaffolds of hydroxyapatite-polymer nanocomposite microspheres. *PLoS One* 2012; 7: e35199.

著者プロフィール



的場 聖明 Satoaki Matoba

所属・職：京都府立医科大学大学院医学研究科循環器内科学・教授

略 歴：1990年3月 京都府立医科大学 医学部 卒業

1990年4月 京都府立医科大学 第二内科学 研修医

1992年4月 京都第二赤十字病院 循環器内科 医員

1994年4月 京都府立医科大学 大学院 (第二内科学)

1998年4月 京都府立洛東病院 循環器内科 医員

京都府立医科大学 第二内科学 併任助手

2003年4月～2006年7月

アメリカ国立衛生研究所 心臓肺血液研究所

Cardiovascular Branch 研究員

2006年7月 京都府立医科大学大学院医学研究科 循環器病態制御学 医員

2007年4月 京都府立医科大学大学院医学研究科 循環器内科学 助教

2007年5月 京都府立医科大学大学院医学研究科 循環器内科学 学内講師

2015年8月～現職

専門分野：心臓病学, 再生医学, 老化研究

興味あること：動脈硬化, 心不全, 心筋梗塞, 老化, 再生医療, 肺高血圧, 心臓エネルギー代謝, ミトコンドリア, 脂肪細胞, 細胞膜タンパクなどの基礎研究. 新たなステントの開発や大動脈弁狭窄症に対するカテーテル治療の効果判定や心血管再生医療, 急性心筋梗塞の予後改善を目指す臨床研究, 健康長寿社会実現のための疫学研究など.

- 主な業績：1. Tatsumi T, Matoba S, Kobara M, Keira N, Kawahara A, Tsuruyama K, Tanaka T, Katamura M, Nakagawa C, Ohta B, Yamahara Y, Asayama J, Nakagawa M. Energy metabolism after ischemic preconditioning in streptozotocin-induced diabetic rat hearts. *J Am Coll Cardiol* 1998; 31: 707-715.
2. Matoba S, Tatsumi T, Keira N, Kawahara A, Akashi K, Kobara M, Asayama J, Nakagawa M. Cardioprotective effect of angiotensin-converting enzyme inhibition against hypoxia/reoxygenation injury in cultured rat cardiac myocytes. *Circulation* 1999; 99: 817-822.
3. Tatsumi T, Matoba S, Kawahara A, Keira N, Shiraishi J, Akashi K, Kobara M, Tanaka T, Katamura M, Nakagawa C, Ohta B, Shirayama T, Takeda T, Asayama J, Fliess H, Nakagawa M. Cytokine-induced nitric oxide production inhibits mitochondrial energy production and impairs contractile function in rat cardiac myocytes. *J Am Coll Cardiol* 2000; 35: 1338-1346.
4. Matoba S, Kang JG, Patino WD, Wragg A, Boehm M, Gavrilova O, Hurley PJ, Bunz F, Hwang PM. p53 regulates mitochondrial respiration. *Science* 2006; 312:1650-1653.
5. 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.
6. Hoshino A, Mita Y, Okawa Y, Ariyoshi Y, Iwai-Kanai E, Ueyama T, Ikeda K, Ogata T, Matoba S. Cytosolic p53 inhibits Parkin-mediated mitophagy and promotes mitochondrial dysfunction in the mouse heart. *Nat Commun* 2013; 4: 2308.
7. Akakabe Y, Koide M, Kitamura Y, Matsuo K, Ueyama T, Matoba S, Yamada H, Miyata K, Oike Y. Ecsr regulates insulin sensitivity and predisposition to obesity by modulating endothelial cell functions. *Nat Commun* 2013; 4: 2389.
8. Hoshino A, Ariyoshi M, Okawa Y, Kaimoto S, Uchihashi M, Fukai K, Iwai-Kanai E, Ueyama T, Ikeda K, Ogata T, Matoba S. Inhibition of p53 preserves Parkin-mediated mitophagy and pancreatic β cell function in diabetes. *Proc Natl Acad Sci U S A* 2014; 111: 3116-3121.
9. Ogata T, Naito D, Nakanishi N, Hayashi Y, Taniguchi T, Miyagawa K, Hamaoka T, Maruyama N, Matoba S, Ikeda K, Yamada H, Oh H, Ueyama T. MURC/Cavin-4 facilitates recruitment of ERK to caveolae and concentric cardiac hypertrophy induced α 1-adrenergic receptors. *Proc Natl Acad Sci U S A* 2014; 111: 3811-3816.
10. Kirita Y, Kami D, Ishida R, Adachi T, Tamagaki K, Matoba S, Kusaba T, Gojo S. Preserved Nephrogenesis following partial nephrectomy in early neonates. *Sci Rep* 2016; 6: 26792.
11. Nakanishi N, Ogata T, Naito D, Miyagawa K, Taniguchi T, Hamaoka T, Maruyama N, Kasahara T, Nishi M, Matoba S, Ueyama T. MURC deficiency in smooth muscle attenuates pulmonary hypertension. *Nat Commun* 2016; 7: 12417.