

# 医 生 理 学

## 1 構 成 員

	平成 28 年 3 月 31 日現在	
教授	1 人	
病院教授	0 人	
准教授	1 人	
病院准教授	0 人	
講師（うち病院籍）	0 人	(0 人)
病院講師	0 人	
助教（うち病院籍）	2 人	(0 人)
診療助教	0 人	
特任教員（特任教授、特任准教授、特任助教を含む）	0 人	
医員	0 人	
研修医	0 人	
特任研究員	0 人	
大学院学生（うち他講座から）	2 人	(2 人)
研究生	0 人	
外国人客員研究員	0 人	
技術職員（教務職員を含む）	0 人	
その他（技術補佐員等）	2 人	
合計	8 人	

## 2 教員の異動状況

浦野 哲盟（教授）（H13.4.1～現職）

鈴木 優子（准教授）（H14.1.1～19.3.31 助手；19.4.1～23.11.30 助教；23.12.1 現職）

佐野 秀人（助教）（H23.9.1～現職）

田中 秀樹（助教）（H27.4.1～現職）

## 3 研究業績

数字は小数 2 位まで。

	平成 27 年度	
(1) 原著論文数（うち邦文のもの）	5 編	(0 編)
そのインパクトファクターの合計	16.37	
(2) 論文形式のプロシーディングズ及びレター	0 編	
そのインパクトファクターの合計	0.00	
(3) 総説数（うち邦文のもの）	4 編	(4 編)
そのインパクトファクターの合計	0.00	
(4) 著書数（うち邦文のもの）	3 編	(3 編)
(5) 症例報告数（うち邦文のもの）	0 編	(0 編)
そのインパクトファクターの合計	0.00	

### (1) 原著論文 (当該教室所属の者に下線)

A. 筆頭著者が浜松医科大学の当該教室に所属していたもの

1. Tanaka H, Zaima N, Sasaki T, Yamamoto N, Inuzuka K, Sano M, Saito T, Hayasaka T, Goto-Inoue N, Sato K, Kugo H, Moriyama T, Konno H, Setou M, Unno N: Imaging Mass Spectrometry Reveals a Unique Distribution of Triglycerides in the Abdominal Aortic Aneurysmal Wall, *J Vasc Res*, 52(2),127-35, 2015 : IF: 2.901
2. Tanaka H, Zaima N, Sasaki T, Sano M, Yamamoto N, Saito T, Inuzuka K, Hayasaka T, Goto-Inoue N, Sugiura Y, Sato K, Kugo H, Moriyama T, Konno H, Setou M, Unno N :Hypoperfusion of the Adventitial Vasa Vasorum Develops an Abdominal Aortic Aneurysm, *PLoS One*, 10(8), e0134386, 2015 : IF: 3.234

インパクトファクターの小計 [6.135]

B. 筆頭著者が浜松医科大学の他教室に所属し、共著者が当該教室に所属していたもの (学内の共同研究)

1. Saito T, Unno N, Yamamoto N, Inuzuka K, Tanaka H, Sano M, Sugisawa R, Katahashi K, Konno H.:Low Lymphatic Pumping Pressure in the Legs Is Associated with Leg Edema and Lower Quality of Life in Healthy Volunteers. *Lymphat Res Biol*. 13(2), 154-9, 2015 : IF: 1.709
2. Uehara T, Kikuchi H, Miyazaki S, Iino I, Setoguchi T, Hiramatsu Y, Ohta M, Kamiya K, Morita Y, Tanaka H, Baba S, Hayasaka T, Setou M, Konno H: Overexpression of Lysophosphatidylcholine Acyltransferase 1 and Concomitant Lipid Alterations in Gastric Cancer, *Ann Surg Oncol*, 23 Suppl 2, 206-13, 2016 : IF: 3.930

インパクトファクターの小計 [5.639]

C. 筆頭著者が浜松医科大学以外の教室に所属し、共著者が当該教室に所属していたもの

1. Asai J, Hirakawa S, Sakabe J, Kishida T, Wada M, Nakamura N, Takenaka H, Mazda O, Urano T, Suzuki-Inoue K, Tokura Y, Katoh N: Platelets regulate the migration of keratinocytes 1 via podoplanin/CLEC-2 signaling during cutaneous wound healing in mice, *Am J Pathol*, 186(1), 101-8, 2016 : IF: 4.591

インパクトファクターの小計 [4.591]

### (3) 総 説

A. 筆頭著者が浜松医科大学の当該教室に所属していたもの

1. 田中宏樹, 財満信宏, 佐々木健, 今野弘之, 瀬藤光利, 海野直樹: リンパ還流不全による静脈壁ならびに静脈周囲組織変性についての実験的検討. *静脈学*. 26(3)227-235.2015
2. 浦野哲盟: 血栓溶解薬: ウロキナーゼ、組織プラスミノゲン活性化因子 *Medicina* 52(13). 2336-2339 2015

3. 浦野哲盟 : DIC とプラスミノゲンアクチベータ Thrombosis Medicine 5(4), 300-305, 2015

4. 浦野哲盟、鈴木優子 線溶系の最新情報と今後の展望 臨床血液 57(3) 333-339, 2016

インパクトファクターの小計 [ 0 ]

B. 筆頭著者が浜松医科大学の他教室に所属し、共著者が当該教室に所属していたもの（学内の共同研究）

C. 筆頭著者が浜松医科大学以外の教室に所属し、共著者が当該教室に所属していたもの

#### (4) 著 書

A. 筆頭著者が浜松医科大学の当該教室に所属していたもの

1. 浦野哲盟 凝固・線溶系からみた病態 動脈硬化／血栓性ハンドブック 医歯薬出版

2. 鈴木優子 血管内皮細胞と線溶活性調節 新・血栓止血血管学 金芳堂

3. 浦野哲盟 用語集 編集（主査） 日本血栓止血学会

鈴木優子 用語集 編集（線溶分野） 日本血栓止血学会

浦野哲盟 凝固に伴う線溶活性増強 日本血栓止血学会用語集

浦野哲盟 包括的線溶活性測定法 日本血栓止血学会用語集

浦野哲盟 感染症と線溶 日本血栓止血学会用語集

浦野哲盟 血管内線溶 日本血栓止血学会用語集

浦野哲盟 プラスミン $\alpha$ 2プラスミン複合体 日本血栓止血学会用語集

浦野哲盟 フサン 日本血栓止血学会用語集

鈴木優子 t-PA 日本血栓止血学会用語集

鈴木優子 アネキシン A2 日本血栓止血学会用語集

鈴木優子 プラスミノゲン受容体 日本血栓止血学会用語集

鈴木優子 血管内皮細胞による抗血栓作用 日本血栓止血学会用語集

B. 筆頭著者が浜松医科大学の他教室に所属し、共著者が当該教室に所属していたもの（学内の共同研究）

C. 筆頭著者が浜松医科大学以外の教室に所属し、共著者が当該教室に所属していたもの

#### 4 特許等の出願状況

	平成 27 年度
特許取得数（出願中含む）	0 件

#### 5 医学研究費取得状況

（万円未満四捨五入）

	平成 27 年度
(1) 科学研究費助成事業（文部科学省、日本学術振興会）	3 件 (410 万円)
(2) 厚生労働科学研究費	1 件 (50 万円)

(3) 日本医療研究開発機構(AMED)による研究助成	1件	(250万円)
(4) 科学技術振興機構(JST)による研究助成	0件	(0万円)
(5) 他政府機関による研究助成	0件	(0万円)
(6) 財団助成金	2件	(350万円)
(7) 受託研究または共同研究	2件	(890万円)
(8) 奨学寄附金	0件	(0万円)

(1) 科学研究費助成事業 (文部科学省、日本学術振興会)

1. 科学研究補助金基盤研究 C、血管内皮細胞による内因性線溶活性発現増強機構の解明とその応用による血栓症予防、平成 25-27 年度、140 万円 (研究代表者：鈴木優子)
2. 科学研究補助金若手研究 B、Imaging analyses for activated platelets' surface to initiate blood coagulation both in in-vivo and in-vitro system平成 26-27 年度、150万円 (研究代表者：Brzoska Tomasz)
3. 科学研究補助金基盤研究 C、疾患特異的iPS細胞を用いた脂肪細胞分化・機能に及ぼすヒトPAI-1の役割、平成27-29年度、120万円 (研究代表者：佐野秀人)

(2) 厚生労働科学研究費

1. 厚生労働科学研究補助金、難治性疾患等政策研究事業、自己免疫性出血症治療の「均てん化」のための実態調査と「総合的」診療指針の作成、平成 27-29 年度、50 万円 (浦野哲盟分担分：研究代表者一瀬白帝)

(3) 日本医療研究開発機構 (AMED) による研究助成

1. 医療研究開発推進事業費補助金 (橋渡し研究加速ネットワークプログラム)、PAI-1 の Gly397 近傍を標的とした活性阻害分子の発明、250 万円 (研究代表者：浦野哲盟)

(6) 財団助成金

1. 喫煙科学研究財団研究助成、血管内皮の抗血栓機能及び血管新生における線溶因子の役割とその障害、250 万円 (研究代表者：浦野哲盟)、平成 26-30 年度
2. 日本心臓財団研究奨励、Plasminogen activator /plasmin 系の制御による腹部大動脈瘤進展の抑制、100 万円 (研究代表者：田中宏樹)、平成 27 年度

(7) 受託研究または共同研究

1. 研究題目「血栓形成からみた腹部大動脈瘤進展メカニズムの解明」機関名 第一三共株式会社 研究開発本部 循環代謝研究所、研究期間 平成 27 年 6 月 24 日～平成 29 年 6 月 30 日、代表者 浦野哲盟、分担者 田中宏樹 金額 800 (万円)
2. 研究題目「血栓溶解機構における thrombin activatable fibrinolysis inhibitor の役割の解析」機関名 第一三共株式会社 研究開発本部 生物医学研究所、研究期間 平成 27 年 1 月 29 日～平成 28 年 12 月 31 日、代表者 浦野哲盟、金額 300 (万円)

## 6 新学術研究などの大型プロジェクトの代表、総括

## 7 学会活動

	国際学会	国内学会
(1) 特別講演・招待講演回数	0 件	1 件
(2) シンポジウム発表数	1 件	0 件
(3) 学会座長回数	2 件	5 件
(4) 学会開催回数	0 件	0 件
(5) 学会役員等回数	3 件	7 件
(6) 一般演題発表数	2 件	

### (1) 国際学会等開催・参加

#### 1) 国際学会・会議等の開催

#### 2) 国際学会・会議等における基調講演・招待講演

#### 3) 国際学会・会議等でのシンポジウム発表

1. Brzoska T, Suzuki Y, Sano H, Tomczyc M, Urano T, Imaging analysis of coagulation-dependent initiation of fibrinolysis on activated platelets and its modification by TAFI, XXV ISTH Congress with 61st Annual SSC Meeting, Tronto(USA), June 2015

#### 4) 国際学会・会議等での座長

1. T Urano. XVth International Workshop Molecular and Cellular Biology of Plasminogen Activation. Rome, Italy. Sep. 22, 2015
2. T Urano. The IXth Aso International Meeting. Aso, Japan. May 15, 2015

#### 5) 一般発表

##### 口頭発表

1. Brzoska T, Suzuki Y, Sano H, Tomczyc M, Tanaka T, Urano T, Coagulation-dependent initiation of fibrinolysis on activated platelets and its modification by TAFI demonstrated by microscopy imaging analyses, XV International Workshop Molecular and Cellular Biology of Plasminogen Activation, Rome (Italy), September 2015

##### ポスター発表

1. Tanaka H, Suzuki Y, Sano H, Brzoska T, Tomczyc M, Unno N, Urano T, Hypoperfusion of adventitial vasa vasorum causes aortic hypoxia and development of abdominal aortic aneurysm, XV International Workshop Molecular and Cellular Biology of Plasminogen Activation, Rome (Italy), September 2015

### (2) 国内学会の開催・参加

#### 1) 主催した学会名

#### 2) 学会における特別講演・招待講演

1. 浦野哲盟、血管内皮上の線溶活性発現調節機構と PAI-1 欠損による破綻、第 37 回日本血栓止血学会 甲府 2015 年 5 月

3) シンポジウム発表

4) 座長をした学会名

1. 浦野哲盟 第37回日本血栓止血学会 甲府 2015年5月
2. 鈴木優子 第37回日本血栓止血学会 甲府 2015年5月
3. 佐野秀人 第37回日本血栓止血学会 甲府 2015年5月
4. 浦野哲盟 第77回日本血液学会学術集会 金沢 2015年10月
5. 浦野哲盟 第23回日本血管生物医学会学術集会 神戸 2015年12月

(3) 役職についている国際・国内学会名とその役割

1. 浦野哲盟 日本血栓止血学会 理事
2. 浦野哲盟 日本生理学会 評議員
3. 浦野哲盟 日本血液学会 代議員
4. 浦野哲盟 日本血液学会 プログラム企画委員
5. Urano T International Society of Fibrinolysis and Proteolysis: Council member
6. Urano T Asian Pacific Society of Thrombosis and Haemostasis: Council member, Treasurer
7. Urano T Scientific & Standardization Committee (SSC) in International Society of Thrombosis and Haemostasis, Fibrinolysis Subcommittee: Co-Chairman
8. 鈴木優子 日本生理学会 評議員
9. 鈴木優子 日本血栓止血学会 代議員、第38回学術集会プログラム委員
10. 佐野秀人 日本血栓止血学会 代議員

## 8 学術雑誌の編集への貢献

	国内	外国
学術雑誌編集数（レフリー数は除く）	1件	3件

(1) 国内の英文雑誌等の編集

1. 浦野哲盟 日本血栓止血学会誌 編集委員長 PubMed 登録なし

(2) 外国の学術雑誌の編集

1. Urano T: Current Drug Targets, Regional Editor for Asia/Middle East, (IF: 3.021)
2. Urano T: Archives of Medical Science, Editorial Board, (IF: 2.030)
3. Urano T: Thrombosis Journal, Associate Editor, (IF: )

(3) 国内外の英文雑誌のレフリー

1. Urano T: Thrombosis Research (IF:2.447) 3回
2. Urano T: Blood (IF:10.452) 1回
3. Urano T: analytical cellular pathology (IF:0.846) 1回
4. Suzuki Y: Journal of Atherosclerosis and Thrombosis (IF:2.770) 1回
5. Suzuki Y: PLOS ONE(IF: 3.23) 1回

## 9 共同研究の実施状況

	平成 27 年度
(1) 国際共同研究	2 件
(2) 国内共同研究	2 件
(3) 学内共同研究	6 件

### (1) 国際共同研究

1. Francis J Castellino (米国ノートルダム大学) 2001 ~ serine protease と serine protease inhibitor (SERPIN) の反応形式の解明、資料交換、研究者相互訪問
2. Stefan Chłopicki (ポーランド、Jagiellonian University) 2014 July~ 血管内皮上の線溶活性調節機構の解析、研究者相互訪問

### (2) 国内共同研究

1. 大津真 (東京大学医科学研究所) PAI-1 遺伝子欠損症例の iPS 細胞の作成と、臓器特異的機能発現の解析
2. 金子律子 (東洋大学生命科学科) 血管内皮細胞機能に及ぼす shear stress の影響の解析

### (3) 学内共同研究

1. 須田隆文 (第 2 内科) 肺線維症における凝固線溶系因子の役割の解明
2. 金山尚弘 (産婦人科) 妊娠に伴う易血栓性機序の解明
3. 梅村和夫、岩城孝行 (薬理学) PAI-1 欠損症の遺伝子解明、PAI-1 阻害薬の開発
4. 鈴木哲朗 (感染症) 免疫系における PAI-1 の役割について
5. 前川真人、難波剛正 (臨床検査) 新規グローバル線溶活性測定法の確立
6. 海野直樹 (第 2 外科) 腹部大動脈瘤の成因の解明

## 10 産学共同研究

	平成 27 年度
産学共同研究	0 件

## 11 受賞

- (1) 国際的な授賞
- (2) 外国からの授与
- (3) 国内での授賞

田中宏樹 日本脈管学会 Japanese College of Angiology Award 優秀賞 平成 28 年 10 月 29 日

## 12 研究プロジェクト及びこの期間中の研究成果概要

### 1. 疾患特異的 iPS 細胞の作成と機能解析

二例の Plasminogen Activator Inhibitor-1 (PAI-1)欠損患者より樹立した iPS 細胞を用いて、PAI-1 発現細胞である血管内皮細胞に分化させ、その機能解析を行った。PAI-1 の欠損した内皮細胞では、細胞接着、細胞遊走、および遺伝子発現の変化が観察され、PAI-1 が血管新生先端部での細胞動態に関与

している可能性が示唆され、さらなる解析を行っている。また、PAI-1 タンパクの細胞内局在の重要性が示唆されたため、遺伝子欠損 iPS 細胞での遺伝子回復実験を開始した。今後は、PAI-1 発現細胞の一種である脂肪細胞への分化も検討している。

## 2. plasminogen activator inhibitor (PAI-1) 活性阻害薬の開発

上記 PAI-1 欠損症世界第3例目の解析から、1 アミノ酸変異に伴う構造変化による活性喪失が確認できた。同変異部位を標的にした活性阻害薬の開発を開始した。同研究は橋渡し研究シーズ A に「PAI-1 の Gly397 近傍を標的とした活性阻害分子の発明」として採択された。

## 3. 生体内および ex vivo における線溶系活性化の可視化解析

線溶系活性化開始機構の解析を行ってきた。活性化開始には先行する凝固系活性化が必須であり、リアルタイムイメージング手法でこれを明らかにすることができた。In-vivo での解析は PLoS ONE に報告することができた(Brzoska et al, 2015)。In-vitro でも凝固・線溶の cross talk が実証でき、論文作成中である。

## 4. 血管内皮細胞によるプラスミノゲンアクチベータ活性発現

血管内皮細胞から分泌される組織型プラスミノゲンアクチベータの活性発現による影響を二通りの側面より各々定量解析し、薬理的に開発された変異型での特性を明らかにした。「Activities of wild-type and variant tissue-type plasminogen activators retained on vascular endothelial cells」の論文報告 (FEBS Open Bio. doi:10.1002/2211-5463.12057) し、28 年度研究活動として報告する。さらに流れずり応力、血液成分による活性発現調節の解析を進めている。

## 13 この期間中の特筆すべき業績, 新技術の開発

## 14 研究の独創性, 国際性, 継続性, 応用性

## 15 新聞, 雑誌等による報道