

薬 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）	1 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）	1 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）	3 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）	3 人	
合計	10 人	

2 教員の異動状況

梅村 和夫（教授）（H10.4.1 ～現職）

岩城 孝行（准教授）（H25.1.1 ～現職）

松本 祐直（助教）（H17.4.1 ～現職）

宮嶋ちはる（特任助教）（H28.2.1～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）	4 編	(0 編)
そのインパクトファクターの合計	16.24	
(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）	0 編	(0 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）	1 編	(0 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. Suzuki Y, Nagai N, Yamakawa K, Muranaka Y, Hokamura K, Umemura K. Recombinant tissue-type plasminogen activator transiently enhances blood-brain barrier permeability during cerebral ischemia through vascular endothelial growth factor-mediated endothelial endocytosis in mice. J Cereb Blood Flow Metab. 2015 35: 2021-31. [5.407]

インパクトファクターの小計 [5.407]

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. Makino H, Hokamura K, Natsume T, Kimura T, Kamio Y, Magata Y, Namba H, Katoh T, Sato S, Hashimoto T, Umemura K. Successful serial imaging of the mouse cerebral arteries using conventional 3-T magnetic resonance imaging. J Cereb Blood Flow Metab. 2015 35: 1523-7. [5.407]

インパクトファクターの小計 [5.407]

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. Inoue O, Hokamura K, Shirai T, Osada M, Tsukiji N, Hatakeyama K, Umemura K, Asada Y, Suzuki-Inoue K, Ozaki Y. Vascular Smooth Muscle Cells Stimulate Platelets and Facilitate Thrombus Formation through Platelet CLEC-2: Implications in Atherothrombosis. PLoS One. 2015.10: e0139357. [3.234]
2. Arai H, Umemura K, Ichimiya Y, Iseki E, Eto K, Miyakawa K, Kirino E, Shibata N, Baba H, Tsuchiwata S. Safety and pharmacokinetics of bapineuzumab in a single ascending-dose study in Japanese patients with mild to moderate Alzheimer's disease. Geriatr Gerontol Int. 2015 35: 2021-31. [2.188]

インパクトファクターの小計 [5.422]

(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. Matsumoto Y and Umemura K. Chapter 4. Photochemically Induced Endothelial Injury. Mouse Models of Vascular Diseases (Editors: Sata, Masataka). pp.69-86.

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)	1 件 (56 万円)
(2) 厚生労働科学研究費	0 件 (0 万円)

(3) 日本医療研究開発機構 (AMED) による研究助成	4 件	(8,876 万円)
(4) 科学技術振興機構(JST) による研究助成	1 件	(116 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	0 件	(0 万円)
(7) 受託研究または共同研究	2 件	(189 万円)
(8) 奨学寄附金	2 件	(160 万円)

(3) 日本医療研究開発機構 (AMED) による研究助成

橋渡し研究ネットワーク レーザ血栓溶解装置の開発 1,240 万円

医師主導治験 3 件 7,636 万円

(4) 科学技術振興機構(JST) による研究助成

フィージビリティスタディステージ【F S】探索タイプ、早産・流産の早期診断におけるプラスミノゲンアクチベーターインヒビター1(PAI-1)微量活性測定法の開発、H27/4/1-H27/12/31、116 万円

(7) 受託研究または共同研究

共同研究 (東レ) 1 件 36 万円

受託研究 (第一三共) 1 件 153 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	0 件
(2) シンポジウム発表数	0 件	3 件
(3) 学会座長回数	0 件	2 件
(4) 学会開催回数	0 件	0 件
(5) 学会役員等回数	0 件	5 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
- 4) 国際学会・会議等での座長
- 5) 一般発表

口頭発表

岩城 孝行. The first report of serpinopathy found in Plasminogen activator inhibitor-1.第 15 回国際プラスミノゲン活性化分子生物学ワークショップ、(2015/9) ローマ (イタリア)

ポスター発表

Matsumoto Y. Upregulation of chemokine expression by streptococcus mutans bearing collagen-binding protein in cultured brain endothelial cells. (ISTH 2015 congress, 20-25 June 2015, Toronto, Canada)

(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

3) シンポジウム発表

梅村和夫. 新規血栓溶解薬の動向. 日本脳卒中学会総会

梅村和夫 早期・探索的な医師主導治験の実施における課題 日本臨床薬理学会

梅村和夫 品質確保における今後の課題 日本臨床試験学会

4) 座長をした学会名

梅村和夫 脳循環代謝学会

梅村和夫 日本臨床試験学会

(3) 役職についている国際・国内学会名とその役割

梅村和夫

脳循環代謝学会 幹事

薬理学会 評議員

臨床薬理学会 評議員

血栓止血学会 評議員

医学教育学会 評議員

岩城孝行

血栓止血学会 評議員

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）	0 件	0 件

(1) 国内の英文雑誌等の編集

(2) 外国の学術雑誌の編集

(3) 国内外の英文雑誌のレフリー

梅村和夫

Thrombosis Research 2 回

Thrombosis Journal 1 回

J. Atheroscler. Thromb. 1 回

岩城孝行

Current Drug Target、1 回

Cytotechnology、1 回

International Journal of Hematology、1 回

9 共同研究の実施状況

	平成 27 年度
(1) 国際共同研究	1 件
(2) 国内共同研究	7 件
(3) 学内共同研究	3 件

(1) 国際共同研究

1. 脳動脈瘤マウスモデルの確立と MR によるイメージング解析、サンフランシスコ大学(USA)、2013~
成果論文: Makino H, Hokamura K, Natsume T, Kimura T, Kamio Y, Magata Y, Namba H, Katoh T, Sato S, Hashimoto T, Umemura K. Successful serial imaging of the mouse cerebral arteries using conventional 3-T magnetic resonance imaging. J Cereb Blood Flow Metab. 2015 35: 1523-7. [5.407] 下線部共同研究先教授

(2) 国内共同研究

1. 和田孝一郎（島根大学医学部）口腔内細菌による脳出血および炎症性腸炎のメカニズム解明
2. 尾上浩隆（理化学研究所）動脈硬化のイメージング技術の開発研究
3. 永井信夫（長浜バイオ大バイオサイエンス学科）PIT モデルを用いた再生のメカニズム解析
4. 浜松ホトニクス社 レーザ血栓溶解装置の開発研究
5. 田中篤太郎（浜松聖隷病院）脳疾患患者における高病原性口腔内細菌の探索
6. 小川美香子（北海道大学薬学部）動脈硬化モデルにおけるイメージング技術の確立
7. 筒井祥博（常葉大学）脳疾患におけるリハビリテーションの影響

(3) 学内共同研究

1. 間賀田泰寛（メディカルホトニクス研究センター）かゆみ中枢のイメージング解析
2. 牧野洋（麻酔蘇生科）脳動脈瘤マウスモデルの確立と MR によるイメージング解析
3. 金山尚裕（産婦人科学）新規 PAI-1 測定法の検討

10 産学共同研究

	平成 27 年度
産学共同研究	2 件

1. 浜松ホトニクス レーザによる血栓溶解法の臨床応用
2. 東レ かゆみのイメージングに関する研究

11 受賞

12 研究プロジェクト及びこの期間中の研究成果概要

1. 探索的臨床研究施設での臨床薬理学的研究

国立大学で初めての健常者を用いた臨床試験ができる施設を立ち上げ、企業主導および医師主導治験を

実施し、創薬を進めている。この施設は、附属病院に併設された臨床研究を専門に行う施設で、試験用に12ベッドがあり、看護師、検査技師、データ管理者が専任でいる。

(梅村和夫、渡邊裕司¹、古田隆久²)¹臨床薬理学、²臨床研究管理センター

2. 移植後動脈硬化進展のメカニズム解明

移植された臓器において、リンパ球や単球／マクロファージなどを介したレシピエントの免疫反応（拒絶反応）によりドナーの血管内皮が傷害されると、様々なサイトカイン・ケモカインが産生される。慢性期においては、平滑筋様細胞が新生内膜（移植後動脈硬化）を形成し、血管閉塞による移植臓器の機能不全をきたすことが臨床での大きな問題となっており、臓器移植された患者の予後を制限する。本研究では移植後動脈硬化の進展メカニズムを解明し、新規治療薬の開発に貢献することを目的とする。

(1) 移植後動脈硬化進展におけるムスカリン受容体の役割

神経伝達物質として広く知られているアセチルコリン (ACh) とムスカリン性 ACh 受容体(muscarinic acetylcholine receptor, mAChR) は、リンパ球などにも存在し、刺激による ACh 産生促進や mAChR 発現増強が報告されている。しかしながら、移植後動脈硬化進展における mAChR の役割はほとんど知られていない。本研究では、mAChR 欠損 (mAChR-KO) マウスを用いて心臓または血管移植モデルを作製し、mAChR の移植後動脈硬化進展への役割を検討する。

(松本祐直、梅村和夫)

3. レーザ血栓溶解治療システムの開発

脳梗塞急性期では血栓溶解薬である遺伝子組換え組織プラスミノゲンアクチベータ (rt-PA) による血栓溶解療法が世界で広く使用されているが、投与可能範囲が発症から 4.5 時間以内と短く、さらに出血性梗塞による予後不良が大きな課題となっている。これに対し、血栓への高い吸収を持つパルスレーザーを直接照射し、選択的に血栓の分解・除去を行う方法が報告されており、急性期の塞栓症に対する効果的な治療法として期待されている。我々は、パルスレーザー装置（浜松ホトニクス社製）を用いて、ラットやウサギ血栓症モデルにおける血栓溶解効果および安全性を検討した。結果、レーザー照射による血栓溶解への有効性が示された。また、カニューレ挿入などの人為的操作以外の血管壁への傷害が認められなかったことから安全性も示された。現在、臨床応用を目指したレーザー血栓溶解治療システムの開発を行っている。

(松本祐直、梅村和夫、山下大輔²、山下豊²、岡田裕之²、清水良幸²、中山禎司³)

²浜松ホトニクス株式会社中央研究所、³浜松医療センター脳神経外科

4. マクロファージによる修飾 LDL の取り込みとプラスミン活性

我々は血液凝固線溶因子の機能を様々な生理的、病理的な条件下で検討してきた。特に IIa 型高脂血症のモデルマウスである Ldlr-/-/Apobec1-/- に、フィブリノゲン(Fg)、プラスミノゲン(Plg)、プラスミノゲンアクティベーターインヒビター1 (PAI-1) の各々の欠損マウスを掛け合わせることで、IIa 型高脂血症におけるそれらの機能を解析した。これらの機能は既にアポ E 欠損マウスにて確認されているが、高脂血症を惹起するリポタンパクの違いによりそれらの機能に相違があることが判明した。

ここで特に注目に値する結果としては、Ldlr-/-/Apobec1-/- にプラスミノゲン欠損を掛け合わせたマウス

(Ldlr-/-/Apobec1-/-/Plg-/-)では、血中コレステロール、とりわけ LDL が Ldlr-/-/Apobec1-/-マウスに比べて2倍以上になるにもかかわらず、動脈硬化プラークのサイズは僅か 10%程度にしかならない事があげられる。その後の追加研究において、このように制限された動脈硬化プラークの発展機序は、マクロファージの OxLDL の取り込みが、プラスミノゲンの活性体であるプラスミンによって制御されている為であることが判明した。この研究におけるマクロファージは完全に LDLr を欠損しているため、取り込みに関しては LDL の修飾状態にかかわらず全てスカベンジャーレセプター(SR)を介していると考えられる。従って我々は、プラスミンによって影響を受ける LDL や OxLDL の取り込みを担っている SR の同定を行っている。

(岩城孝行、梅村和夫)

5. 脳動脈瘤モデルの開発とイメージング

脳動脈瘤の動物モデルは現在確立されたものが存在しないことから、マウスを用い脳動脈瘤モデルの作製を行った。また、磁気共鳴装置を用いマウスの脳底動脈の撮像を行い、世界で初めて脳動脈瘤の経時変化を観察できた。

(梅村和夫、牧野洋¹、外村和也²)¹麻酔蘇生科、²臨床医学教育学

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

1. A New Laser Technology for Dissolving Blood Clots, 浜松ホトニクス（取材：官邸国際広報室）, We Are Tomodachi Spring 2016, 2016/3, 国外.
2. 血栓 レーザー光で溶解, 浜松ホトニクス（取材：日刊工業新聞）, 日刊工業新聞 朝刊 全国版, 2015/12/24, 国内.