

生理学第二

1 構成員

	平成18年3月31日現在
教授	1人
助教授	1人
講師（うち病院籍）	0人（0人）
助手（うち病院籍）	2人（0人）
医員	0人
研修医	0人
特別研究員	0人
大学院学生（うち他講座から）	3人（3人）
研究生	0人
外国人客員研究員	1人
技術職員（教務職員を含む）	0人
その他（技術補佐員等）	1人
合 計	9人

2 教員の異動状況

浦野 哲盟（教授）（H13. 4. 1～現職）

最上 秀夫（助教授）（H13. 8. 1～現職）

井原 勇人（助手）（H5. 4. 1～現職）

鈴木 優子（助手）（H14. 1. 1～現職）

3 研究業績

数字は小数2位まで。

	平成17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	10.89
(2) 論文形式のプロシーディングズ数	0編
(3) 総説数（うち邦文のもの）	1編（1編）
そのインパクトファクターの合計	0
(4) 著書数（うち邦文のもの）	8編（8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

(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. Terada H, Urano T, Konno H. Association of interleukin-8 and plasminogen activator system

in the progression of colorectal cancer. Eur. Surg. Res. 37, 166-172, 2005

2. Hryszko T, Inaba K, Ihara H, Suzuki Y, Mogami H, Urano T. Nafamostat attenuated the impairment of fibrinolysis in animal sepsis model by suppressing the increase of plasminogen activator inhibitor type 1. The Journal of Trauma, Injury, Infection and Critical Care 60 (4), 859-64, 2006
3. Hryszko T, Suzuki Y, Mogami H, Urano T. Protein S attenuates the invasive potential of THP-1 cells by interfering with plasminogen binding on cell surface via a protein C-independent mechanism. FEBS Letters 579(27), 6023-6, 2005
4. Nakamura R, Umemura K, Hashimoto H, Urano T. Less pronounced enhancement of thrombin-dependent inactivation of plasminogen activator inhibitor type 1 by low molecular weight heparin compared with unfractionated heparin. Thromb Haemost 95, 637-42, 2006

インパクトファクターの小計 [10.89]

(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. 浦野哲盟：アスピリンの抗炎症作用と心筋梗塞発症予防 治療学40 (3), 273-277, 2006

インパクトファクターの小計 [0.00]

(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. 井原勇人, 浦野哲盟：プラスミノゲン・アクチベーター・インヒビター1の基礎と臨床, 図説 血栓, 止血, 血管学 (一瀬白帝編), pp606-613, 中外医学社 2005
2. 井原勇人：Plasminogen Activator Inhibitor 1, 血栓症ナビゲーター (池田康夫監修 内山真一郎編), pp66-67 メディカルレビュー社 2006
3. 浦野哲盟：tPAの基礎と臨床, 図説 血栓, 止血, 血管学 (一瀬白帝編), pp549-553, 中外医学社 2005
4. 浦野哲盟：線溶機序 血栓症ナビゲーター (池田康夫監修 内山真一郎編), pp100-101 メディカルレビュー社 2006
5. 浦野哲盟：血液, 造血器, リンパ系 人体生理学 (黒島晨汎, 浦野哲盟, 柏柳誠, 河合康明, 窪田隆裕, 篠原一之, 高井章, 丸中良典, 守屋孝洋, 共著) 朝倉書店 2006
6. 浦野哲盟：t-PA, t-PA/PAI-1 複合体, PAI-1 検査値のみかた (中井利昭, 尾崎由基男, 小田原雅人, 小室一成, 野村文夫編) 中外医学社 2006
7. 浦野哲盟：プラスミノゲン, $\alpha 2$ プラスミンインヒビター, $\alpha 2$ PI プラスミン複合体 検査値のみかた (中井利昭, 尾崎由基男, 小田原雅人, 小室一成, 野村文夫編) 中外医学社 2006
8. 浦野哲盟：FDP, Dダイマー 検査値のみかた (中井利昭, 尾崎由基男, 小田原雅人, 小室一成, 野村文夫編) 中外医学社 2006

4 特許等の出願状況

	平成17年度
特許取得数（出願中含む）	1件

1. 出願番号：特願2005-277501

発明者：最上秀夫，嘉副 裕，佐藤洋平

名称：「複数の観察手法を用いた顕微鏡細胞観察・検査システム」

出願人：国立大学法人浜松医科大学 学校法人 慶応義塾

出願日：平成17年9月26日

5 医学研究費取得状況

	平成17年度
(1) 文部科学省科学研究費	1件 (170万円)
(2) 厚生科学研究費	0件 (0万円)
(3) 他政府機関による研究助成	1件 (800万円)
(4) 財団助成金	1件 (200万円)
(5) 受託研究または共同研究	1件 (20万円)
(6) 奨学寄附金その他（民間より）	2件 (0万円)

(1) 文部科学省科学研究費

井原勇人（代表者）基盤研究C「高度肥満マウスを用いた抗酸化物質による血栓予防効果の解析」170万円（新規）

(3) 他政府機関による研究助成

浦野哲盟（分担者）特別教育研究経費，戦略的研究推進経費（文部科学省）光技術を用いた血管内細胞応答の生体内イメージング研究創出事業 800万円（継続）（研究代表者小出幸夫）

(4) 財団助成金

浦野哲盟（代表者）平成18年度喫煙財団特定研究 血管内皮細胞による血栓形成調節機構 200万円（新規）

(5) 受託研究または共同研究

浦野哲盟（代表者）袋井市 健康推進事業20万円（新規）

浦野哲盟 ナットーキナーゼの生理的機能と安全性の検討（日本生物化学研究所）等

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	0件	1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	9件
(6) 一般演題発表数	7件	

(1) 国際学会等開催・参加

5) 一般発表

口頭発表

1. Ihara, H, Loskutoff, D.J., Urano T: A role for adipocyte-enriched transcription factor, PPAR-g, in up-regulation of PAI-1 gene during adipogenesis. XXth International Congress on Thrombosis and Haemostasis Sydney, Australia, 2005
2. Ihara, H, Urano, T, & Loskutoff, D.J.: PPARg-mediated transcriptional up-regulation of plasminogen activator inhibitor-1 (PAI-1) gene promoter during adipocyte differentiation. Gordon Research Conference " Plasminogen activation & Extracellular proteolysis " Ventura, CA, USA 2006 Hot Topics Session
3. Ihara H., Urano T., and Loskutoff D.J.: PPARg-mediated transcriptional up-regulation of plasminogen activator inhibitor-1 (PAI-1) gene promoter during adipocyte differentiation. 35th International Congress on Physiological Science / EB2005, San Diego, USA, April, 2005 (Featured Topics, Controversies Session; Adipose Tissue)

ポスター発表

1. Mogami H, Suzuki Y, Saito N, Urano T and Kojima, I 'Glucagon-like peptide 1 activates protein kinase C at substimulatory concentration of glucose in insulin secreting' 65th American Diabetes Association, San Diego, CA, USA 2005
2. Hryszko T, Suzuki Y, Ihara H, Mogami H, Urano T Protein S suppresses invasive potential of THP-1 cells by lowering binding capacity of plasminogen on cell surface. XXth International Congress on Thrombosis and Haemostasis Sydney, Australia, 2005
3. Hryszko T, Suzuki Y, Ihara H, Mogami H, Urano T Attenuation of plasminogen binding on monocyte-like cells and their invasive potential by protein S in a protein C independent mechanism. Gordon Research Conference " Plasminogen activation & Extracellular proteolysis " Ventura, CA, USA 2006
4. Hayashi T, Mogami H, Murakami Y, Suzuki Y, Urano T Three dimensional real-time imaging analyses of platelets aggregation and their exposure of phosphatidylserine to cell surface using intra-vital confocal microscopy. Aso International Meeting, Kumamoto Japan, 2005

(2) 国内学会の開催・参加

2) 学会における特別講演・招待講演

浦野哲盟 線溶活性の調節機構と重症患者におけるその破綻 第13回日本集中治療医学会東

海・北陸地方会 招聘講演

3) シンポジウム発表

Urano T, Suzuki Y, Ihara H, and Mogami H. Regulatory mechanism of fibrinolysis in the vasculature by vascular endothelial cells., 第83回日本生理学会 前橋

4) 座長をした学会名

浦野哲盟 日本生理学会

浦野哲盟 日本血栓止血学会

(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 日本血液学会 評議員
2. 浦野哲盟 日本生理学会 評議員
3. 浦野哲盟 日本血栓止血学会 評議員
4. 浦野哲盟 日本血栓止血学会プログラム委員
5. 浦野哲盟 日本血栓止血学会学術奨励賞選考委員
6. 浦野哲盟 日本血栓止血学会学術推進委員会組織線溶検討部会長
7. 浦野哲盟 日本血栓止血学会学術集会検討委員
8. 浦野哲盟 日本臨床血液学会 評議員
9. 最上秀夫 日本生理学会 評議員
10. 井原勇人 日本生理学会 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（レフリース数は除く）	0件	0件

(3) 国内外の英文雑誌のレフリース

浦野哲盟 5回 Thrombosis Research (オランダ)

浦野哲盟 1回 Atherosclerosis Thrombosis & vascular biology (米国)

浦野哲盟 1回 Journal of Pharmacological Sciences (日本)

浦野哲盟 1回 Neuroscience Research (日本)

浦野哲盟 1回 Journal of Thrombosis and Haemostasis (米国)

9 共同研究の実施状況

	平成17年度
(1) 国際共同研究	2件
(2) 国内共同研究	1件
(3) 学内共同研究	0件

(1) 国際共同研究

- ① Francis J Castellino (米国ノートルダム大学) 2001年 serine protease と serine protease inhibitor (SERPIN) の反応形式の解明
- ② Lars C Petersen (デンマーク, Novo Nordisk) 2002 March年 障害血管内皮での tissue factor の発現と活性化VII因子の結合機構の解明

(2) 国内共同研究

- ① 宮田敏行 (国立循環器病センター) 傷害血管内皮に血小板が粘着する際の介在蛋白である von Willebrand Factor (vWF) の切断酵素が近年発見され、宮田らによりその遺伝子欠損動物が作成された。その供与を受け、本研究室で行っている生体内顕微鏡による血栓形成過程のリアルタイム解析法を用いて血栓形成過程における vWFとその切断酵素の生理的機能を明らかにする。

(3) 学内共同研究

- (ア) 今野弘之 (第2外科) 腫瘍増殖時の血管新生促進機構の解明
- (イ) 梅村和夫 (薬理学) 脳梗塞後出血の機序の解明
- (ウ) 山本清二 (光量子センター) 神経細胞死における tPAの役割の解析
- (エ) 土井松幸 (集中治療部) 手術侵襲時の凝固・線溶機能障害における遺伝子多型の関与

10 産学共同研究

	平成17年度
産学共同研究	1件

- 1. 日本シャーウッド 抗血栓性カテーテルの開発

12 研究プロジェクト及びこの期間中の研究成果概要

- 1. 血管内皮障害に伴う血栓形成過程のリアルタイムイメージングによる解析

血管内皮が様々な刺激によって障害されると微小循環不全から臓器不全を来す。その主要な病態は、白血球や血小板などの血球成分と障害内皮細胞相互反応の結果開始される凝固及び炎症機転とされる。15年度より、生きた動物個体の血管を様々な方法で障害し、その障害血管内皮上での細胞の活性化及び細胞膜上での sequential な分子間反応を共焦点レーザー顕微鏡を用いて real time imaging で解析するプロジェクトを開始した。レーザー照射や薬剤による血管内皮細胞障害に伴う血栓形成を、Green Fluorescence Protein (GFP) 産生マウスで観察し、生体内における血小板凝集及び活性化、フィブリン沈着の観察に成功している。現在は3次元画像で解析しており、時間的・空間的解析が可能になった。その中で、凝集した血小板塊中において局在により血小板の活性化程度に差異があり、引き続き凝固系活性化の促進能が異なることが明らかになった。現在その機構の詳細を解析中である。

(林忠毅¹, 最上秀夫, 村上祐介², 鈴木優子, 浦野哲盟) ¹第2外科, ²産婦人科

- 2. 活性化血小板上での凝固機転のリアルタイムイメージングによる解析

血小板の活性化により細胞表面に phosphatidyl serine (PS) が細胞表面に露出し、その上で凝固IX, X, prothrombin は効率的に活性化される。本研究では個々の血小板において、活性化に伴うPS発現、凝固因子の活性化をリアルタイムイメージングで解析するものである。血小板活性化に伴う細胞内カルシウム濃度の持続的な高値にリンクしたPS発現を、これに特異的に結合する蛍光標識 annexin Vを用いることにより観察に成功している。現在これに特異的な受容体及び信号伝達機構を解析中である。

(村上祐介¹, 最上秀夫, 黒石重城², 林忠 毅², 鈴木優子, 浦野哲盟)¹産婦人科, ²第2内科, ³第2外科)

3. 血管内皮細胞による線溶活性調節機構のリアルタイムイメージングによる解析

血管内皮細胞は強い抗凝固線溶活性を有するだけでなく、血栓溶解に関わる線溶活性を高く維持して血液の流動性維持に深く関わる。中心となるのは線溶の中心酵素である plasmin 産生に関わる tissue plasminogen activator (tPA) の内皮細胞における産生とその分泌である。本研究では蛍光標識 tPAをヒト臍帯静脈内皮細胞由来細胞株 (EA.hy926) に発現させ、その分泌動態と細胞表面における plasminogen 活性化機構をリアルタイムで解析するものである。現時点では、調節性開口放出と、非調節 (構成) 性分泌があり、開口後の放出過程が緩徐 (30~60秒) なことから分泌顆粒膜に結合因子が存在する可能性を示すデータを得ている。tPAは分泌顆粒開口時に既に結合蛋白に結合しており、細胞膜表面でのプラスミン生成がスタンバイの状態になっている可能性もあり現在検討を進めている。

(鈴木優子, 最上秀夫, 井原勇人, 浦野哲盟)

4. 脂肪細胞分化と血栓危険因子PAI-1遺伝子の発現調節機構

我々は、生活習慣病における高PAI-1血症発症の原因のひとつとして、脂肪細胞分化の鍵分子である転写因子PPAR- γ が、PAI-1遺伝子発現増強促進する機構を提唱してきた。今年度は、脂肪細胞特異的転写因子であるPPAR- γ がPAI-1遺伝子発現調節部位にある非定型的結合部位を介して発現を増強するという分子機構を明らかにした。現在論文作成中である。

(井原勇人, 浦野哲盟)

5. カルシウムシグナルによるプロテインキナーゼC活性化機構の解析

インスリン非依存性糖尿病 (NIDDM) の病態の中心一つは膵 β 細胞におけるインスリン分泌不全である。この分泌パターンの異常が細胞内シグナル伝達系のどのような異常に起因するかは依然として明らかになってはいない。インスリン分泌にはプロテインキナーゼC (PKC) 系, プロテインキナーゼA (PKA) 系, カルモジュリン (CaM) 系の3つの重要なシグナル系が関連しているが、その直接的なクロストークに関する報告はあまりされていない。今回インスリン産生細胞を用いて cAMP・PKA系によるPKC活性化機構を明らかにした。J Biol Chem に受理された。

(鈴木優子, 浦野哲盟, 最上秀夫)