

生理学第二

1 構成員

	平成19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）	2人（2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	8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）（H 5. 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18年度
(1) 原著論文数（うち邦文のもの）	1編（0編）
そのインパクトファクターの合計	5.81
(2) 論文形式のプロシーディングズ数	1編
(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
(4) 著書数（うち邦文のもの）	2編（2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. Suzuki Y, Zhang H, Saito N, Kojima N, Urano T, Mogami H*. Glucagon-Like Peptide 1 Acti-

vates Protein Kinase C Through a Ca²⁺-Dependent Phospholipase C Activation in Insulin-Secreting Cells. J Biol Chem 281 (39), 28499-28507, 2006

インパクトファクターの小計 [5.81]

(2) 論文形式のプロシーディングズ

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. Ihara, H, Urano T, Loskutof D: PPAR γ -mediated transcriptional up-regulation of plasminogen activator inhibitor-1 (PAI-1) gene promoter during adipocyte differentiation. Obesity Reviews 7, (suppl.2), p.66

(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, 侵襲時の線溶活性 = 病態増悪因子としての plasminogen activator inhibitor type 1 (PAI-1) とプロテアーゼインヒビター =, Surgery Frontier 14(1), 109-113, 2007
2. 浦野哲盟, アスピリンの心筋梗塞発症予防のメカニズム - 3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
3. 浦野哲盟, 線溶療法, 日本血栓止血学会誌, 17(6), 676-681, 2006
4. 浦野哲盟, データ解説(脳梗塞の tPA 静脈内投与), International Review of Thrombosis, 4(1), 66-67, 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. 浦野哲盟, 「抗血小板効果以外のアスピリンによる心血管発症予防メカニズム」「臨床現場におけるアスピリン使用の実際」(後藤信哉編), 118-124, 南江堂
2. 最上秀夫, 「高速度冷却 CCD カメラとイメージインテンシファイアー」「染色・バイオイメーキング実験ハンドブック。細胞や組織の形態・遺伝子・タンパク質を観るための染色法と蛍光顕微鏡のすべて」(高田邦昭, 齋藤尚亮, 川上速人編) 実験医学別冊, 268-274, 羊土社

4 特許等の出願状況

	平成18年度
特許取得数 (出願中含む)	4件

1. 出願番号：海外出願 PTC/JP06/318546
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19年1月26日
2. 出願番号：特願2007-073064

発明者：櫻井孝司，寺川 進，須々木礼美，最上秀夫

名 称：細胞選別方法および細胞選別装置

出願人：国立大学法人浜松医科大学

出願日：平成19年3月20日

3. 出願番号：特願2007-27136

発明者：櫻井孝司，寺川 進，最上秀夫

名 称：蛍光測定装置

出願人：国立大学法人浜松医科大学

出願日：平成19年2月21日

4. 出願番号：特願2007-31783

発明者：寺川 進，櫻井孝司，須々木礼美，最上秀夫，蛭川英男

名 称：バイオセンサ型イメージングファイバ装置

出願人：国立大学法人浜松医科大学

出願日：平成19年2月14日

5 医学研究費取得状況

	平成18年度
(1) 文部科学省科学研究費	2件 (380万円)
(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	2件 (1100万円)
(4) 財団助成金	2件 (240万円)
(5) 受託研究または共同研究	0件 (0万円)
(6) 奨学寄附金その他(民間より)	1件 (0万円)

(1) 文部科学省科学研究

井原勇人(代表者) 基盤研究C (2) 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 90万円(継続)

浦野哲盟(代表者) 基盤研究(C) ずり応力により調節される血小板凝集と血栓形成過程の生体内リアルタイム解析, 290万円(新規)

(3) 他政府機関による研究助成

浦野哲盟(分担) 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(研究代表者小出幸夫) 900万円

最上秀夫(代表者) JST サテライト静岡『研究成果実用化検討』低倍率対物レンズを用いたプリズム式全反射照明型蛍光顕微鏡装置の開発, 200万円(新規)

(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（継続）

井原勇人（代表者）浜松科学技術財団研究助成「心疾患予防効果のある機能性食品成分の生理作用の解析」（新規）40万円

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	2件
(3) 学会座長回数	2件	4件
(4) 学会開催回数	0件	0件
(5) 学会役員等回数	0件	10件
(6) 一般演題発表数	4件	

(1) 国際学会等開催・参加

4) 国際学会・会議等での座長

Urano T, state of the art session, 18th Congress on Fibrinolysis & Proteolysis, San Diego, 2006, August

Urano T, oral presentation session "fibrinolysis", 18th Congress on Fibrinolysis & Proteolysis, San Diego, 2006, August

5) 一般発表

口頭発表

Ihara H, Urano T & Loskutof DJ, PPAR γ -mediated transcriptional up-regulation of plasminogen activator inhibitor-1 (PAI-1) gene promoter during adipocyte differentiation. 10th International Congress of Obesity, 2006, Sydney (Australia)

Yamashita T, Dai Q, Ihara H, Suzuki Y, Mogami H, Koide T, Castellino FJ & Urano T., Plasminogen activator inhibitor 1 forms a stable non-acyl enzyme inhibitor complex with tissue plasminogen activator. 18th Congress on Fibrinolysis & Proteolysis, San Diego, 2006, August

ポスター発表

Ihara H, Urano T, Resveratrol, a stilbene from grapes, reduces resistin gene expression in 3T3-L1 adipocytes. 20th IUBMB International Congress of Biochemistry and Molecular Biology and 11th FAOBMB Congress Kyoto 2006

Urano T, Suzuki Y, Ihara H, Mogami H, Kinetics of tissue plasminogen activator (tPA) exocytosis from endothelial cells and its modulation by PA inhibitor-1 (PAI-1), The 4th Asian-Pacific Congress on Thrombosis and Hemostasis, China, 2006

(2) 国内学会の開催・参加

3) シンポジウム発表

鈴木優子, 浦野哲盟. 新たに見いだされた血管内皮細胞上における線溶活性調節, シンポジウム2「内皮細胞機能異常と疾病」第43回臨床生理学会総会, 平成18年11月, 福岡
鈴木優子, 井原勇人, 最上秀夫, 浦野哲盟. 開口放出過程の可視化により判明したtPA分子特有の分泌動態と酵素活性発現調節, 学術推進SPCシンポジウム2「細胞線溶の新展開」(浦野哲盟, 坂田洋一), 第29回日本血栓止血学会, 平成18年11月, 宇都宮

4) 座長をした学会名

浦野哲盟, 第29回日本血栓止血学会
浦野哲盟, 第84回日本生理学会
井原勇人, 第84回日本生理学会
井原勇人, 第60回日本栄養・食糧学会大会

(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(レフリー数は除く)	1件	0件

(1) 国内の英文雑誌の編集

International review of Thrombosis (編集アドバイザー)

(3) 国内外の英文雑誌のレフリー

浦野哲盟5回 Thrombosis Research (オランダ)

浦野哲盟1回 The Journal of Pathology (米国)

浦野哲盟1回 Arteriosclerosis, Thrombosis & Vascular Biology (米国)

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18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	5件

(1) 国際共同研究

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

Lars C Petersen (デンマーク, Novo Nordisk) 2002 March ~ 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, 資料交換

(2) 国内共同研究

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

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

金山尚弘 (産婦人科) 妊娠に伴う易血栓性機序の解明

梅村和夫 (薬理学) 脳梗塞後出血の機序の解明

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

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18年度
産学共同研究	0件

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現在論文投稿中である。

(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. 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。tPA 分子特有な遅い開口放出動態が明らかになり血管内皮細胞上の線溶活性維持に重要な機構の一つととらえその機構の解析を進めている。一部は日本血栓止血学会のシンポジウムで発表した。

(鈴木優子, 最上秀夫, 井原勇人, 浦野哲盟)

3. 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- α 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)

4. カロリー制限模倣物質による代謝症候群発症に関わるアディポカイン遺伝子発現抑制機構

ワインに含まれるポリフェノール成分レスベラトロールには、フレンチパラドックスに代表されるように、疫学的に心血管系疾患予防効果がある事が知られていたがその分子機構は不明であった。

我々は、脂肪細胞から分泌される悪玉のアディポカイン血栓危険因子PAI-1, インスリン抵抗性惹起物質レジスチンの遺伝子発現抑制に関与しているのではないかと考え、培養脂肪細胞や高度肥満マウスを用いた検討をしている。In vivo, in vitro 共に、レスベラトロール投与によりレジスチン遺伝子の発現が有意に低下した。一部は20th IUBMB International Congress of Biochemistry and Molecular Biology及び日本生理学会で発表した。

(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。現在、産学連携により、個々の細胞でなく細胞集団においてCa²⁺, PKC 及び cyclic AMP の3つのセカンドメッセン

ジャーを同時にリアルタイムに測定する系を構築し，産業応用を目指している。

(鈴木優子，安達英輔，浦野哲盟，最上秀夫)

15 新聞，雑誌等による報道

1. 最上秀夫，日経先端事業化サイト (<http://innovation.nikkeibp.co.jp/etb/20060913-01.html>) に載される。平成18年9月13日，【イノベーション・ジャパン 2006】浜松医大，「生体内血液凝集・凝固反応測定装置」を開発