

薬理学

1-1 構成員

平成29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)	4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	11人

1-2 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)

2 講座等が行っている研究・開発等

1	(1)研究・開発等のテーマ名	探索的臨床研究施設での臨床薬理学的研究
	(2)研究・開発等の背景、目的、内容の概略	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
	(3)前年度までの状況	27年度はアカデミア発明の新規医薬品における健常者を対象とした臨床第1相医師主導治験(First in Human試験)を3件実施した
	(4)当該年度内の進捗	アカデミア発明の新規医薬品における健常者を対象とした臨床第1相医師主導治験(First in Human試験)を1件実施した
	(5)翌年度の方針と予想	健常者を対象とした臨床第1相医師主導治験および企業主導治験を実施していく
2	(1)研究・開発等のテーマ名	レーザー血栓溶解治療システムの開発
	(2)研究・開発等の背景、目的、内容の概略	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、さらには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。臨床応用を目指す。
	(3)前年度までの状況	非臨床試験により、レーザー血栓溶解システムの安全性及び有効性を確認した。
	(4)当該年度内の進捗	脳梗塞急性期の患者を対象とした医師主導治験を浜松医療センターで開始し、その研究全体の統括をした。
	(5)翌年度の方針と予想	医師主導治験を進め、さらに例数を増やしていく。
3	(1)研究・開発等のテーマ名	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
	(2)研究・開発等の背景、目的、内容の概略	家族性高脂血症の中で、低密度リポタンパク質(LDL)受容体の発現異常や機能不全から総コレステロール(T-cho)値の及びLDLコレステロール(LDL-C)の上昇が認められるⅡa型家族性高脂血症が対象患者の半数以上を占めている。高脂血症が原因で発症する粥状動脈硬化は、虚血性心疾患や脳血管疾患など生死に関わる病態の主な原因にも関わらず症状が乏しく、粥状動脈硬化の進展や経過について明らかになっていることは少ない。そこで当研究室ではⅡa型高脂血症モデルマウスLdlr-/-/Apobec1-/-を用いて、粥状動脈硬化に対する様々な血液凝固線溶系因子の機能を解析している。本研究では、血栓溶解の中心的役割を担っている血液凝固線溶系因子プラスミノゲン(Plg)及びその活性化体プラスミンに注目し、Ⅱa型高脂血症の粥状動脈硬化形成に対するその機能を解析した。
	(3)前年度までの状況	樹立したLdlr-/-/Apobec1-/-/Plg-/- マウスを用いて検討したところ、Ldlr-/-/Apobec1-/-マウスに比べてT-choレベルが顕著に高く、ほぼLDL領域で蓄積していた。一方で、動脈硬化層の形成においては、Ldlr-/-/Apobec1-/-マウスに比べてPlg欠損マウスの動脈硬化層が10%程度に抑えられていた。Ⅱa型家族性高脂血症モデルマウスにおいて、Plgは血中LDL-Cにより動脈硬化が形成される過程に重要な役割を持つことが示唆された。

	(4) 当該年度内の進捗 粥状動脈硬化の発症機序には、マクロファージの酸化LDL取り込みによる泡沫化が大きく関与している。PIgがマクロファージの機能に影響するか検討したところ、PIgによるマクロファージの遊走能促進、及びプラスミンによる酸化LDLの取り込み促進が明らかになった。マクロファージによるLDLの取り込みにはスカベンジャー受容体(SR)を介しているため、PIgがSRの発現を制御し粥状動脈硬化の形成に関与するかを引き続き検討する。
	(5) 翌年度の方針と予想 PIgがマクロファージのSR発現に影響するか検討し、データをまとめて論文発表する予定である。
4	(1) 研究・開発等のテーマ名 口腔細菌による脳出血増悪のメカニズム解明
	(2) 研究・開発等の背景、目的、内容の概略 これまでの研究により口腔細菌である、う蝕原因菌 (<i>S. mutans</i>) が頭蓋内出血のリスクファクタの1つである可能性が示された。当該研究では、う蝕原因菌の中に高病原性菌が存在し、脳血管内皮傷害部位に集積し、matrix metalloproteinase (MMP)-9 の産生・活性を増強し、血管の細胞外マトリックスを融解し、頭蓋内出血を増悪させる可能性を示した。また、菌表面にコラーゲン結合タンパク(CBP)が発現していることを見出した。本研究では、CBP のMMP-9 産生・活性を亢進するメカニズムの解析を行う。
	(3) 前年度までの状況 in vitroの実験結果から、MMP-9の産生増大には炎症性ケモカインの関与が示された。
	(4) 当該年度内の進捗 in vivoの試験結果から、好中球の関与が示唆された。
	(5) 翌年度の方針と予想 これまでに得られた結果をまとめる。

3 論文, 症例報告, 著書等

	平成28年度
(1) 原著論文数(うち和文のもの)	6編 (0編)
そのインパクトファクターの合計	9.718
(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	0.000
(3) 総説数(うち和文のもの)	1編 (0編)
そのインパクトファクターの合計	4.609
(4) 著書数(うち和文のもの)	0編 (0編)
(5) 症例報告数(うち和文のもの)	0編 (0編)
そのインパクトファクターの合計	0.000

(1) 原著論文

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

筆頭著者, 共著者: タイトル, 雑誌名, 巻, 初頁-終頁, 掲載年.		IF
1.	Umemura K, Iwaki T, Kimura T, Ogawa C, Fukuda T, Taniguchi S, Horibe K, Goto H, Yoshimura K, Watanabe Y, Nitani C, and Kikuta A. Pharmacokinetics and safety of defibrotide in healthy Japanese subjects. Clin Pharmacol Drug Dev 2016 5: 548-551	1.312
2.	Umemura K, Iwaki T. The pharmacokinetics and pharmacodynamics of prasugrel and clipidogrel in healthy Japanese volunteers. Clin Pharmacol Drug Dev 2016 5: 480-487	1.312
3.	Umemura K, Ikeda Y, Kondo K. Pharmacokinetics and pharmacodynamics of prasugrel in healthy Japanese subjects. DMPK 2016. 31:285-91.	1.764
4.	Umemura K, Ikeda Y, Matsushima N, and Kondo K. Platelet Aggregation Inhibitory Effects and Pharmacokinetics of Prasugrel Used in Combination With Aspirin in Healthy Japanese Subjects. Clin Pharmacol Drug Dev 2016 doi: 10.1002/cpdd.308.	1.312
5.	Iwaki T, Mizuma H, Hokamura K, Onoe H, Umemura K. [18F]FDG uptake in the aortic wall smooth muscle of atherosclerotic plaques in the simian atherosclerosis model. Biomed Res. Int. 2016 doi: 10.1155/2016/8609274	2.134

論文数(A)小計 5 うち和文 0 IF小計 7.834

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)

筆頭著者, 共著者: タイトル, 雑誌名, 巻, 初頁-終頁, 掲載年.		IF
1.	Furuta T, Sugimoto S, Kodaira C, Nishino M, Yamade M, Uotani T, Sahara S, Ichikawa H, Kagami T, Iwaizumi M, Hamaya Y, Osawa S, Sugimoto K, Umemura K. Influence of low-dose proton pump inhibitors administered concomitantly or separately on the anti-platelet function of clopidogrel. J Thromb Thrombolysis 2016 doi: 10.1007/s11239-016-1460-2	1.884

論文数(B)小計 1 うち和文 0 IF小計 1.884

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

論文数(C)小計 0 うち和文 0 IF小計 0.000

(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

総説数(A)小計 0 うち和文 0 IF小計 0.000

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)

総説数(B)小計 0 うち和文 0 IF小計 0.000

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

筆頭著者, 共著者: タイトル, 雑誌名, 巻, 初頁-終頁, 掲載年.		IF
1.	Suzuki Y, Nagai N, Umemura K. A Review of the Mechanisms of Blood-Brain Barrier Permeability by Tissue-Type Plasminogen Activator Treatment for Cerebral Ischemia. Front Cell Neurosci. 2016. doi: 10.3389	4.609

総説数(C)小計 1 うち和文 0 IF小計 4.609

4-1 特許等の知的財産権の取得状況

	平成28年度
特許等取得数(出願中含む)	4 件

1.	(特許登録) 発明者: 梅村和夫, 岩城孝行(代表者: 金山尚裕) 発明の名称: プラスミノゲンアクチベーター-1による流産、早産治療薬 登録番号: 第5924625号 登録日: 2016年4月28日
2.	(特許登録) 発明者: 梅村和夫, 岩城孝行(代表者: 金山尚裕) 発明の名称: プラスミノゲンアクチベーター-1による流産、早産治療薬 登録番号: ZL201280055808.9 登録日: 2016年4月06日
3.	(特許登録) 発明者: 梅村和夫, 岩城孝行(代表者: 金山尚裕) 発明の名称: プラスミノゲンアクチベーター-1による流産、早産治療薬 登録番号: US9,448,234 登録日: 2016年9月20日
4.	(出願中) 発明者: 岩城孝行(代表者)、梅村和夫 特願番号: 特願2016-168440

4-2 薬剤、医療機器等の実用化、認証、承認、製品化、販売等の状況

	平成28年度
実用化、認証、承認、製品化、販売数	0 件

5 医学研究費取得状況

	平成28年度	
	件数	金額 (万円未満四捨五入)
(1) 科学研究費助成事業(文部科学省、日本学術振興会)	2 件	125 万円
(2) 厚生労働科学研究費	1 件	45 万円
(3) 日本医療研究開発機構(AMED)による研究助成	10 件	3,660 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	3 件	11,064 万円
(6) 財団助成金	1 件	60 万円
(7) 受託研究または共同研究	0 件	0 万円
(8) 奨学寄附金	3 件	204 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. 岩城孝行(分担), 基盤研究(C), 活性化血小板膜を基盤とした血栓溶解活性発現の多様な調節機構の解析, 平成28年度～平成30年度,(研究代表者) 医生理学 浦野哲盟	5万円
2. 梅村和夫(代表), 基盤研究(C), う蝕原因菌による脳動脈瘤破裂のメカニズム解明とバイオマーカーの探索, 平成28年度～平成30年度	120万円

(2) 厚生労働科学研究費

1. 岩城孝行(分担), 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年度～平成29年度,(研究代表者) 山形大学教授一瀬白帝	45万円
---	------

(3) 日本医療研究開発機構(AMED)による研究助成

1. 岩城 孝行, 昆虫細胞における血液凝固、抗凝固因子の大量合成法の開発, 平成28年度	500万円
2. 梅村 和夫, レーザ血栓溶解治療システムの開発, 平成28年度	3160万円

(5) 他政府機関による研究助成

1. 梅村和夫, 国立大学法人東北大学(国立研究開発法人日本医療研究開発機構), 臨床第 I 相反復試験の実施, 平成28年度	3990万円
2. 梅村和夫, 国立大学法人東北大学(国立研究開発法人日本医療研究開発機構), 臨床第 I 相単回試験の計画立案と実施, 平成28年度	6102万円
3. 梅村和夫, 国立大学法人東北大学, 医師主導臨床薬理試験2の実施, 平成27年度～平成28年度	972万円

(6) 財団助成金

1. 梅村和夫, (一社)日本血栓止血学会, 肺血栓塞栓症モデルの開発	60万円
-------------------------------------	------

6 大型プロジェクトの代表, 総括

橋渡し研究戦略的推進プログラム・シーズC、レーザ血栓溶解装置の開発

7 学会活動

	(1) 国際学会	(2) 国内学会
1) 基調講演・招待講演回数	0 件	0 件
2) シンポジウム発表数	1 件	1 件
3) 学会座長回数	0 件	6 件
4) 学会開催回数	0 件	2 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

2) 国際学会・会議等でのシンポジウム発表

1. Takayuki Iwaki, the 1st joint meeting between the XXIIIrd International Congress on Fibrinolysis & Proteolysis and the XVth International Workshop on Molecular and Cellular Biology of Plasminogen Activation, Shizuoka, 2016/10

6) 一般発表

6-1) 口頭発表

1. Takayuki Iwaki, A mutation of highly conserved glycine in strand 5B of plasminogen activator inhibitor 1 caused its deficiency due to self-polymerization, which was also observed in other serine proteinase inhibitors, the 1st joint meeting between the XXIIIrd International Congress on Fibrinolysis & Proteolysis and the XVth International Workshop on Molecular and Cellular Biology of Plasminogen Activation, Shizuoka, 2016/10
2. Chiharu Miyazima
Plasminogen Deficiency Attenuates Atherosclerosis in a murine model of II a familial hypercholesterolemia. The 1st Joint Meeting of ISFP and PA Workshop Shizuoka, 2016/10

(2) 国内学会の開催・参加

2) シンポジウム発表

1. 岩城 孝行、高感度PAI-1活性測定法の開発、日本血栓止血学会 SSCシンポジウム、東京、2017/1

3) 座長をした学会名

1. 梅村和夫 日本薬理学会、長崎、2017/3
2. 梅村和夫、日本脳循環代謝学会、徳島、2016/11
3. 梅村和夫、日本臨床薬理学会、米子、2016/12
4. 梅村和夫、日本血栓止血学会、奈良、2016/5
5. 岩城孝之、日本血栓止血学会、奈良、2016/5
6. 松本祐直、第135回 薬理学会関東部会、アクトシティ浜松研究交流センター、2016/10

4) 主催した学会名

1. 日本薬理学会関東部会、会長、浜松、2016/10 200名
2. 日本臨床薬理学会東海・北陸地方会、会長、浜松、2016/5 150名

5) 役職についている国内学会名とその役割

1. 梅村和夫
脳循環代謝学会 理事
薬理学会 代議員
臨床薬理学会 評議員
血栓止血学会 代議員
医学教育学会 代議員

8 学術雑誌の編集への貢献

	(1) 外国	(2) 国内
学術雑誌編集数(レフリー数は除く)	1 件	0 件

(1) 外国の学術雑誌の編集

1. 岩城孝行 Biomed Res Int (Editorial Board)

(3) 国内外の英文雑誌のレフリー

1. 梅村和夫
European J Clinical Pharmacology 1回, J Pharmacological Science 1回, Biomed Resarch International 1回, Clinical Pharmacology in Drug Development 1回, Clinical Drug Investigation 1回
2. 岩城孝行 Cytotechnology 2回, Biomed Res Int 1回, Thrombo J 1回

9 共同研究の実施状況

	平成28年度
(1) 国際共同研究	1 件
(2) 国内共同研究	6 件
(3) 学内共同研究	2 件

(1) 国際共同研究

1. 脳動脈瘤マウスモデルの確立とMRIによるイメージング解析、サンフランシスコ大学(USA)、2013~

(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. 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
3. 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
4. 浜松ホトニクス 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. 筒井祥博、熊田竜郎(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. 牧野洋 (麻酔蘇生科)脳動脈瘤マウスモデルの確立とMRIによるイメージング解析
2. 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28年度
産学共同研究	1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

11 受賞

12 新聞, 雑誌, インターネット等による報道

1. レーザ血栓溶解装置の開発
2016/11/29
日本経済新聞、読売新聞、中日新聞、静岡新聞、日刊工業新聞、NHK(静岡放送局)

13 その他の業績