

生理学第二

1 構 成 員

	平成11年3月31日現在	平成12年3月31日現在
教授	1人	1人
助教授	1人	1人
助手（うち病院籍）	2人 (0人)	2人 (0人)
大学院学生（うち他講座から）	1人 (1人)	0人 (人)
研究生	3人	3人
外国人客員研究員	2人	2人
技官	0人	0人
その他（技術補佐員等）	1人	1人
合計	10人	10人

非常勤講師	0人	0人
-------	----	----

2 教官の異動状況

- 高田 明和（教授）（期間中在職）
- 浦野 哲盟（助教授）（期間中在職）
- 井原 勇人（助手）（期間中在職）
- 永井 信夫（助手）（期間中在職）（平成10年9月まで Belgium Leuven 大学留学）

3 研究業績

	平成10年度	平成11年度
原著論文数（うち邦文のもの）	20編 (0編)	16編 (0編)
そのインパクトファクター合計	42.12	29.24
論文形式のプロシーディングズ数	0編	0編
総説数（うち邦文のもの）	13編 (13編)	8編 (8編)
そのインパクトファクター合計	0	0
著書数（うち邦文のもの）	2編 (2編)	8編 (8編)
症例報告数（うち邦文のもの）	0編 (編)	0編 (編)
国際学会発表数	8編	4編

(1) 原著論文（当該教室所属の人全部に下線）

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. Nagai N, Urano T, Takada Y, Takada A. (1998) Reperfusion after venous occlusion caused transient increase in plasminogen activator inhibitor-1 in systemic circulation. Clin. Appl. Thrombosis/Hemostasis 4(2): 133-137

2. Takahashi H, Takada Y, Nagai N, Urano T, Takada A. (1998) Effects of nicotine and footshock stress on dopamine release in the striatum and nucleus accumbens. *Brain Res. Bull.* 45: 157-162
3. Takahashi H, Takada Y, Nagai N, Urano T, Takada A. (1998) Nicotine increases stress-induced serotonin release by stimulating nicotinic acetylcholine receptor in rat striatum. *Synapse* 28: 212-219
4. Takahashi H, Takada Y, Nagai N, Urano T, Takada A. (1998) Extracellular serotonin in the striatum increased after immobilization stress only in the nighttime. *Behav. Brain Res.* 91: 185-191
5. Takahashi H, Urano T, Nagai N, Takada Y, Takada A. (1998) Hyperfibrinolytic activity after head injury is induced by elevated tPA activity. *Fibrinolysis & Proteolysis* 12(2): 113-116
6. Takahashi H, Urano T, Nagai N, Takada Y, Takada A. (1998) Progressive expansion of hypertensive intracerebral hemorrhage by coagulopathy. *Am. J. Hematol.* 59: 110-114
7. Urano T, Nagai N, Matuura M, Ihara H, Takada, Y, Takada A. (1998) Human thrombin and calcium bound factor Xa significantly shorten tPA-induced fibrin clot lysis time via neutralization of plasminogen activator inhibitor type 1 activity. *Thromb. Haemost.* 80: 161-166
8. Nagai N, Urano T, Endo A, Takahashi H, Takada Y, Takada A. (1999) Neuronal degeneration and a decrease in laminin-like immunoreactivity is associated with elevated tissue-type plasminogen activator in the rat hippocampus after kainic acid injection. *Neurosci. Res.* 33(2): 147-154
9. Nagai N, Vanlinthout I, Collen D. (1999) Comparative effects of tissue plasminogen activator, streptokinase, and staphylokinase on cerebral ischemic infarction and pulmonary clot lysis in hamster models. *Circulation* 100:2541-6.
10. Nagai N, De Mol M, Lijnen HR, Carmeliet P, Collen D. (1999) Role of plasminogen system components in focal cerebral ischemic infarction: a gene targeting and gene transfer study in mice. *Circulation* 99:2440-4.
11. Takada A, Takada Y. (1999) Cancer and fibrinolysis. *Turk. J. Haematol.* 16(2): 51-64
12. Urano T, Ihara H, Suzuki Y, Nagai N, Takada Y, Takada A. (1999) Soluble thrombomodulin quenches thrombin-mediated neutralization of PAI-1 activity and inhibits fibrinolysis through a TAFI independent mechanism. *Fibrinolysis & Proteolysis* 13(6): 264-271
13. Ahaneku JE, Sakata K, Urano T, Takada Y, Takada A. (2000) Influence of baseline values on lipids, lipoproteins and fibrinolytic parameters during amlodipine treatment of hypertension in Japanese patients. *Pharmacol. Res.* 41(1): 75-79
14. Ahaneku JE, Sakata K, Urano T, Takada Y, Takada A. (2000) Influence of baseline values on lipids, lipoproteins and fibrinolytic parameters during treatment of hypertension with clonidine. *Pharmacol. Res.* 41(1): 81-84
15. Minowa K, Pawlak R, Takada Y, Takada A. (2000) Nicotine attenuates stress-induced changes in plasma amino acid concentrations and locomotor activity in rats. *Brain Res. Bull.* 51(1): 83-88
16. Pawlak R, Takada Y, Takahashi H, Urano T, Ihara H, Nagai N, Takada A. (2000) Differential

effects of nicotine against stress-induced changes in dopaminergic system in rat striatum and hippocampus. *Eur. J. Pharmacol.* 387: 171-177

17. Urano T, Ihara H, Suzuki Y, Takada Y, Takada A. (2000) Coagulation association enhancement of fibrinolytic activity via a neutralization of PAI-1 activity. *Sem. Thromb. Hemost.* 26(1): 39-42
18. Urano T, Ihara H, Takada Y, Fujie M, Takada A. (2000) The cleavage and inactivation of plasminogen activator inhibitor type 1 and ?2-antiplasmin by reptilase, a thrombin-like venom enzyme. *Blood Coagulation & Fibrinolysis* 11(2): 145-153

インパクトファクターの合計 小計 10年度 [24.94] 11年度 [17.43]

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. Aoki N, Yoshino A, Ueda Y, Urano T, Takada A. (1998) Severe heart stroke associated with high plasma levels of plasminogen activator inhibitor 1. *Burns* 24: 74-77
2. Endo A, Nagai N, Urano T, Ihara H, Takada Y, Hashimoto K, Takada A. (1998) Proteolysis of highly polysialated NCAM by the tissue plasminogen activator-plasmin system in rats. *Neurosci. Lett.* 246: 37-40
3. Morita S, Sato A, Hayakawa H, Ihara H, Urano T, Takada Y, Takada A. (1998) Cancer cells overexpress mRNA of urokinase-type plasminogen activator, its receptor and inhibitors in human non-small cell lung cancer tissue: Analysis by northern blotting and in situ hybridization *Int. J. Cancer* 78: 286-292
4. Takada Y, Nagai N, Takahashi H, Urano T, Takada A. (1998) Increased serotonergic activities inhibit feedings and cause arousal responses in rats. *Biogenic Amines* 14(1): 67-77
5. Takada Y, Urano T, Takahashi H, Nagai N, Takada A. (1998). Effects of electric footshock and water immersion restraint stresses on fibrinolytic parameters in the plasma of rats. *Thromb. Res.* 89: 107-114
6. Teramoto Y, Urano T, Nagai N, Takada Y, Takada A. (1998) Plasma levels of 5-HT and 5-HIAA increased after intestinal ischemia/reperfusion in rats. *Jpn. J. Physiol.* 48(5): 333-339
7. Abe J, Urano T, Konno H, Erhan Y, Tanaka T, Nishino N, Takada A, Nakamura S. (1999) Larger and more invasive colorectal carcinoma contains larger amounts of plasminogen activator inhibitor type 1 and its relative ratio over urokinase receptor correlates well with tumor size. *Cancer* 86 (12): 2602-2611
8. Endo A, Nagai N, Urano T, Takada Y, Hashimoto K, Takada A. (1999) Proteolysis of neuronal cell adhesion molecule by the tissue plasminogen activator-plasmin system after kainate injection in the mouse hippocampus. *Neurosci. Res.* 33(1): 1-8
9. Endo A, Hashimoto K, Takada Y, Takada A. (1999) The activation of the tissue plasminogen activator-plasmin system induced in the mouse hippocampus after injection of trimethyltin: Possible proteolysis of highly polysialated NCAM. *Jpn. J. Physiol.* 49(5): 463-466

インパクトファクターの合計 小計 10年度 [8.45] 11年度 [6.73]

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. Krupinski K, Bielawiec M, Yoshida K, Kyogashima M, Takada Y, Takada A. (1998) Dermatan sulfate enhances the lysis of laser-induced thrombus in vivo. *Thromb. Res.* 91: 199-202
2. Pawlak D, Adamkiewicz M, Malyszko J, Takada A. Mysliwiec M, Buczek W. (1998) Vascular and cardiac effects of DV 7028, a selective 5-HT₂ receptor antagonist in rats. *J. Cardiovasc. Pharmacol.* 32: 266-273
3. Sakata K, Miho N, Sirotani M, Yoshida H, Takada Y, Takada A. (1998) Remnant-like particle cholesterol is a major risk factor for myocardial infarction in vasospastic angina with nearly normal coronary artery. *Atherosclerosis* 136: 225-231
4. Sakata K, Miho N, Ohtani S, Sirotani M, Yoshida H, Takada A. (1998) Remnant-like particle cholesterol in coronary artery disease: correlation with plasminogen activator inhibitor-1 activity. *Fibrinolysis & Proteolysis* 12(3): 123-127
5. Kyogashima M, Onaya J, Miyauchi S, Arai M, Shibata Y, Suda A, Takada Y, Takada A. (1999) Antithrombotic Activity of Avian Crown Dermatan Sulfate. *Thromb.Res.* 96(6): 459-465
6. Malyszko JS, Malyszko J, Mysliwiec M, Takada A. (1999) 15-deoxypergualin and platelet aggregation in vitro. *Nephron* 81: 370-372
7. Onaya J, Kyogashima M, Sakai T, Arai M, Miyauchi S, Sakamoto T, Takada A. (1999) Dermatan sulfate as a bifunctional antithrombotic. *Cardiovascular Drug Reviews* 17(3): 225-236
8. Sakata K, Sirotani M, Yoshida H, Urano T, Takada Y, Takada A. (1999) Differential effects of enalapril and nitrendipine on the fibrinolytic system in essential hypertension. *Am. Heart J.* 137(6): 1094-1099

インパクトファクターの合計 小計 10年度 [6.58] 11年度 [5.08]

D. 筆頭著者、共著者とも浜松医科大学に所属していなかったが、当該教室に所属する者が含まれるもの

1. Chun SJ, Nijima A, Nagai N, Nagai K. (1998) Effect of bilateral lesions of the suprachiasmatic nucleus on hyperglycemia caused by 2-deoxy-D-glucose and vasoactive intestinal peptide in rats. *Brain Research* 809:165-74

インパクトファクターの合計 小計 10年度 [2.15] 11年度 [0]

(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

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

D. 筆頭著者、共著者とも浜松医科大学に所属していなかったが、当該教室に所属する者が含まれるもの

(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. 高田明和 (1998) 脳生理からみた心の教育 教育と医学 4: 330-338
2. 高田明和 (1998) 脳内物質と行為障害 日本医事新報 3887: 37-39
3. 高田明和, 高田由美子 (1998) 生理学はおもしろい 1 血液とリンパ 看護教育 39(4): 324-327
4. 高田明和, 高田由美子 (1998) 生理学はおもしろい 2 体液と電解質 看護教育 39(5): 408-411
5. 高田明和, 高田由美子 (1998) 生理学はおもしろい 3 循環 看護教育 39(6): 488-491
6. 高田明和, 高田由美子 (1998) 生理学はおもしろい 4 呼吸 看護教育 39(7): 576-579
7. 高田明和, 高田由美子 (1998) 生理学はおもしろい 5 消化と吸収 看護教育 39(8): 712-715
8. 高田明和, 高田由美子 (1998) 生理学はおもしろい 6 栄養と代謝 看護教育 39(9): 796-799
9. 高田明和, 高田由美子 (1998) 生理学はおもしろい 7 体温とその調節 看護教育 39(10): 868-871
10. 高田明和, 高田由美子 (1998) 生理学はおもしろい 8 腎臓 看護教育 39(12): 1082-1085
11. 浦野哲盟, 高田明和 (1998) 炎症により誘導される凝固・線溶活性調節因子 JOHNS 14(3): 297-301
12. 浦野哲盟 (1998) アンギオスタチン 日本血栓止血学会誌, 9(3): 196-200
13. 浦野哲盟 (1998) トロンビン活性化線溶阻害因子 医学のあゆみ 別冊血液疾患 Ver. 2, p.233-236
14. 高田明和 (1999) 精神の異常とは何か 治療 81(1): 118-119
15. 高田明和, 高田由美子 (1999) 生理学はおもしろい 9 内分泌 看護教育 40(1): 72-75
16. 高田明和, 高田由美子 (1999) 生理学はおもしろい 10 筋肉 看護教育 40(2): 156-159
17. 高田明和, 高田由美子 (1999) 生理学はおもしろい 11 神経 看護教育 40(3): 234-237
18. 高田明和, 高田由美子 (1999) 生理学はおもしろい 12 感覚 看護教育 40(4): 324-327
19. 浦野哲盟 (1999) 「血管新生と凝固因子：最近の進歩」(ウロキナ-ゼとウロキナ-ゼ受容体) 血液・腫瘍科 39(3): 184-189
20. 高田明和 (2000) 「食べ物の西欧化と過食」は本当か 治療 82(1): 104-105
21. 浦野哲盟 (2000) 合成基質を用いた酵素反応の解析：セリン酵素による酵素前駆体の活性化およびインヒビターとの反応の解析 血液・腫瘍科 40 (suppl. 3): 273-281

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

D. 筆頭著者、共著者とも浜松医科大学に所属していなかったが、当該教室に所属する者が含まれるもの（すなわち、浜松医科大学に移動する以前になされたもの）

(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. 高田明和 (1998) 4章 酵素の反応と調節 病気を理解するための生理学・生化学 改訂2版 奥田拓道, 高田明和, 前田浩編 金芳堂 93-103
2. 高田明和, 高田由美子 (1998) 13章 出血と止血 病気を理解するための生理学・生化学 改訂2版 奥田拓道, 高田明和, 前田浩編 金芳堂 235-263
3. 永井信夫, 高田明和 (2000) 遺伝子ノックアウトマウスおよび遺伝子導入マウスの脳梗塞研究への応用 脳・神経研究野ための分子生物学技術講座 小幡邦彦, 井本敬二, 高田明和編 文光堂 124-135
4. 高田明和 (2000) 第11章 血液 新生理学 第3版 小幡邦彦, 外山敬介, 高田明和, 熊田衛編 文光堂 281-312
5. 高田明和 (2000) 第15章 消化および吸収 新生理学 第3版 小幡邦彦, 外山敬介, 高田明和, 熊田衛編 文光堂 403-436
6. 高田明和 (2000) 第16章 代謝 新生理学 第3版 小幡邦彦, 外山敬介, 高田明和, 熊田衛編 文光堂 437-464
7. 高田明和 (2000) 第19章 内分泌 新生理学 第3版 小幡邦彦, 外山敬介, 高田明和, 熊田衛編 文光堂 501-556
8. 高田明和 (2000) 第20章 生殖 新生理学 第3版 小幡邦彦, 外山敬介, 高田明和, 熊田衛編 文光堂 557-568

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

D. 筆頭著者、共著者とも浜松医科大学に所属していなかったが、当該教室に所属する者が含まれるもの

(5) 症例報告

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

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

D. 筆頭著者、共著者とも浜松医科大学に所属していなかったが、当該教室に所属する者が含まれるもの

(6) 国際学会発表

1. Nagai N, Endo A, Urano T, Ihara H, Takahashi H, Takada Y, Takada A. (1998) Focal increase in tPA activity and extracellular proteolysis were observed prior to neuronal cell death in the hippocampus after kainic acid injection. 14th International Congress on Fibrinolysis and Proteolysis. June Ljubljana, Slovenia
2. Endo A, Nagai N, Urano T, Ihara H, Takada Y, Hashimoto K, Takada A. (1998) Proteolysis of NCAM and PSA-NCAM by the tissue plasminogen activator-plasmin system. 14th International Congress on Fibrinolysis and Proteolysis. June Ljubljana, Slovenia
3. Takahashi H, Urano T, Nagai N, Takada Y, Takada A. (1998) Tissue plasminogen activator increased only in the hippocampus following the transient forebrain ischemia, which may be related to the neuronal cell death. 14th International Congress on Fibrinolysis and Proteolysis. June Ljubljana, Slovenia
4. Fujii M, Urano T, Hayakawa H, Chida K, Nakamura H, Ihara H, Takada Y, Takada A. (1998) Increased tissue factor and tissue factor pathway inhibitor levels in the lungs of idiopathic pulmonary fibrosis patients associated with elevated procoagulant activity. 14th International Congress on Fibrinolysis and Proteolysis. June Ljubljana, Slovenia
5. Urano T, Ihara H, Nagai N, Takada Y, Takada A. (1998) The limited cleavage and inactivation of PAI-1 by reptilase at high doses but not by defibrinase. 14th International Congress on Fibrinolysis and Proteolysis. June Ljubljana, Slovenia
6. Nagai N, Endo A, Urano T, Takahashi H, Ihara H, Takada Y, Takada A. (1998) Degradation of extracellular proteins in the hippocampus after central KA injection was associated with a focal increase in the activity of tPA-plasmin system. 5th Chinese-Japanese Symposium on Blood Coagulation, Fibrinolysis and Platelets. October Hamamatsu Japan
7. Urano T, Ihara H, Suzuki Y, Nagai N, Takada Y, Takada A (1998) Thrombomodulin quenched the enhancement of tPA-induced fibrin clot lysis by thrombin via a neutralization of PAI-1 activity: Inhibition of fibrinolysis by thrombomodulin by TAFI independent mechanism. 5th Chinese-Japanese Symposium on Blood Coagulation, Fibrinolysis and Platelets. October Hamamatsu Japan
8. Hoki S, Urano T, Takada A, Umemura K. (1998) Modification by GPIIb/IIIa antagonists of euglobulin clot lysis time supplemented with gel-filtered platelets. 5th Chinese-Japanese Symposium on Blood Coagulation, Fibrinolysis and Platelets. October Hamamatsu Japan

9. Ihara H, Urano T, Loskutoff DJ, Takada A. (1999) Transcriptional regulation of type-1 plasminogen activator inhibitor (PAI-1) gene during adipocyte differentiation. XVIIth International Congress on Thrombosis and Haemostasis August Washington DC, USA
10. Urano T, Ihara H, Suzuki Y, Nagai N, Takada Y, Takada A. (1999) Soluble thrombomodulin quenches thrombin-mediated neutralization of PAI-1 activity and inhibits fibrinolysis through a TAFI independent mechanism. XVIIth International Congress on Thrombosis and Haemostasis August Washington DC, USA
11. Sakata K, Shirota M, Ahaneku JE, Takada A. (1999) Effect of amlodipine on lipids and fibrinolytic parameters in essential hypertension. XVIIth International Congress on Thrombosis and Haemostasis August Washington DC, USA
12. Nagai N, De Mol M, Lijnen HR, Carmeiet P, Collen D. (1999) Role of plasminogen system components in focal cerebral ischemia. XVIIth International Congress on Thrombosis and Haemostasis August Washington DC, USA

4 特許等の出願状況

	平成10年度	平成11年度
特許取得数（出願中含む）	0件	0件

[平成10年度]

[平成11年度]

5 医学研究費取得状況

	平成10年度	平成11年度
文部省科学研究費	2件 (280万円)	2件 (160万円)
厚生省科学研究費	0件 (万円)	0件 (万円)
他政府機関による研究助成	0件 (万円)	0件 (万円)
財団助成金	2件 (350万円)	2件 (420万円)
受託研究または共同研究	2件 (415万円)	1件 (40万円)
奨学寄附金その他（民間より）	5件 (550万円)	5件 (450万円)

[平成10年度]

(1) 文部省科学研究費

- ① 高田明和（代表者）基盤研究C (2) 「血管新生に及ぼすプラスミノゲン分画とその阻害物質の作用機序の解明」 70万円（継続）
- ② 浦野哲盟（代表者）基盤研究C (2) 「プラスミノゲン・アクチベーター・インヒビター活性阻害による線溶活性阻害機構の解析」 210万円（新規）

(2) 厚生省科学研究費

(3) 他政府機関による研究助成

(4) 財団助成金

- ① 高田明和（代表者）伊藤記念財団 「食肉摂取の抗ストレス効果の研究-ストレス時のドーパミン神経活性化について-」 150万円
- ② 高田明和（代表者）喫煙財団 「ストレス負荷時のラットの行動変化と脳内アミン代謝変化に及ぼすニコチンの影響の研究」 200万円

(5) 受託研究または共同研究

- ① 高田明和・浦野哲盟（代表者）「腫瘍の増殖及び転移に対する線溶系の関与の解析」 民間等との共同研究（スズキ株式会社）375万円（継続）
- ② 高田明和 萬有製薬(株) 「血液線溶系に与える AT1 受容体拮抗薬 L158809 の影響」 40万円

[平成11年度]

(1) 文部省科学研究費

- ① 高田明和（代表者）基盤研究C (2) 「血管新生に及ぼすプラスミノゲン分画とその阻害物質の作用機序の解明」 80万円 （継続）
- ② 浦野哲盟（代表者）基盤研究C (2) 「プラスミノゲン・アクチベーター・インヒビター活性阻害による線溶活性阻害機構の解析」 80万円 （継続）

(2) 厚生省科学研究費

(3) 他政府機関による研究助成

(4) 財団助成金

- ① 高田明和（代表者）伊藤記念財団「食肉摂取の神経細胞死阻止効果の研究」 120万円
- ② 永井信夫 臨床薬理研究奨励金 300万円

(5) 受託研究または共同研究

- ① 高田明和 萬有製薬(株) 「血液線溶系に与える AT1 受容体拮抗薬 L158809 の影響」 40万円

6 特定研究などの大型プロジェクトの代表，総括

[平成10年度]

[平成11年度]

7 学会活動

	平成10年度	平成11年度
招待講演回数	0件	2件
国際・国内シンポジウム発表数	1件	0件
学会座長回数	6件	3件
学会開催回数	2件	0件
学会役員等回数	9件	9件

[平成10年度]

(1) 学会における特別講演・招待講演

(2) 国際・国内シンポジウム発表

- ① 浦野哲盟 (1998) 活性化凝固因子による PAI-1 活性中和による線溶活性促進機構 第12回立山シンポジウム 富山

(3) 座長をした学会名

- ① 高田明和 XIVth International Congress on Fibrinolysis and Thrombolysis, Lyubriana, Slovenia
 ② 高田明和 5th Chinese-Japanese Symposium on Blood Coagulation, Fibrinolysis and Platelets, Hamamatsu Japan
 ③ 高田明和 第76回日本生理学会大会 1999年3月 長崎
 ④ 浦野哲盟 5th Chinese-Japanese Symposium on Blood Coagulation, Fibrinolysis and Platelets, Hamamatsu Japan
 ⑤ 浦野哲盟 第21回日本血栓止血学会総会 1998年9月 富山
 ⑥ 浦野哲盟 第45回中部日本生理学会 1998年10月 浜松

(4) 主催する学会名

- ① 5th Chinese-Japanese Symposium on Blood Coagulation, Fibrinolysis and Platelets, 1998 October Hamamatsu Japan
 ② 第45回中部日本生理学会 1998年10月浜松 (第一生理福田教授, 光量子寺川教授, 基礎看護高田由美子教授と共催)

1) 役職についている学会名とその役職

1. 高田明和 日本血液学会 評議員
2. 高田明和 日本生理学会 評議員
3. 高田明和 日本血栓止血学会 評議員
4. 高田明和 日本臨床血液学会 評議員
5. 高田明和 日本生理学会教育委員会委員長
6. 浦野哲盟 日本血液学会 評議員
7. 浦野哲盟 日本生理学会 評議員
8. 浦野哲盟 日本血栓止血学会 評議員

9. 浦野哲盟 日本臨床血液学会 評議員

[平成11年度]

(1) 学会における特別講演・招待講演

- ① 高田明和 第9回韓国血栓止血学会 1999年9月 ソウル 韓国
- ② 高田明和 第44回ドイツ血栓止血研究学会総会 2000年2月 フライブルグ ドイツ

(2) 国際・国内シンポジウム発表

(3) 座長をした学会名

- ① 高田明和 第22回神経科学大会 1999年7月 大阪
- ② 高田明和 第77回日本生理学会大会 2000年3月 東京
- ③ 浦野哲盟 第22回日本血栓止血学会総会 1999年12月 栃木

(4) 主催する学会名

(5) 役職についている学会名とその役職

- ① 高田明和 日本血液学会 評議員
- ② 高田明和 日本生理学会 評議員
- ③ 高田明和 日本血栓止血学会 評議員
- ④ 高田明和 日本臨床血液学会 評議員
- ⑤ 高田明和 日本生理学会教育委員会委員長
- ⑥ 浦野哲盟 日本血液学会 評議員
- ⑦ 浦野哲盟 日本生理学会 評議員
- ⑧ 浦野哲盟 日本血栓止血学会 評議員
- ⑨ 浦野哲盟 日本臨床血液学会 評議員

8 学術雑誌の編集への貢献

	平成10年度	平成11年度
学術雑誌編集数	5件	5件

[平成10年度]

- (1) 高田明和 Thrombosis Research Editor
- (2) 高田明和 Fibrinolysis and Proteolysis Editor
- (3) 高田明和 Clinical and Applied Thrombosis/Hemostasis Editor
- (4) 高田明和 Turkish Journal of Haematology Editor
- (5) 高田明和 日本生理学会誌 編集委員

[平成11年度]

- (1) 高田明和 Thrombosis Research Editor
- (2) 高田明和 Fibrinolysis and Proteolysis Editor
- (3) 高田明和 Clinical and Applied Thrombosis/Hemostasis Editor
- (4) 高田明和 Turkish Journal of Haematology Editor
- (5) 高田明和 日本生理学会誌 編集委員

9 共同研究の実施状況

	平成10年度	平成11年度
国際共同研究	2件	0件
国内共同研究	1件	2件
学内共同研究	4件	3件

[平成10年度]

- (1) 国際共同研究
 - ① Bielawiec M (Byalystoc Univ. Poland) デルマタン硫酸の血栓溶解に対する影響の解析
 - ② Mysliwiec M., Buczko W (Byalystoc Univ. Poland) セロトニン拮抗剤の循環系に及ぼす影響の解析
- (2) 国内共同研究
 - ① 坂田和之 (静岡県立総合病院) 虚血性心疾患に対する線溶系因子の関与の解析
- (3) 学内共同研究
 - ① 橋本賢二 (歯科口腔外科学) 神経可塑性における線溶系酵素の役割の解析
 - ② 梅村和夫 (薬理学) 血小板の線溶活性に及ぼす影響の検討
 - ③ 今野弘之 (外科学第2) 消化管腫瘍の増殖・転移における線溶系因子の役割の解析
 - ④ 千田金吾 (内科学第2) 呼吸器腫瘍の増殖・転移における線溶系因子の役割の解析

[平成11年度]

- (1) 国際共同研究
- (2) 国内共同研究
 - ① 鈴木和保 (スズキ) 腫瘍の増殖及び転移に対する線溶系の関与の解析
 - ② 坂田和之 (静岡県立総合病院) 虚血性心疾患に対する線溶系因子の関与の解析
- (3) 学内共同研究
 - ① 梅村和夫 (薬理学) 血小板の線溶活性に及ぼす影響の検討
 - ② 今野弘之 (外科学第2) 消化管腫瘍の増殖・転移における線溶系因子の役割の解析
 - ③ 千田金吾 (内科学第2) 呼吸器腫瘍の増殖・転移における線溶系因子の役割の解析

10 産学共同研究

	平成10年度	平成11年度
産学共同研究	1件	0件

[平成10年度]

- (1) 鈴木和保（スズキ株式会社） 腫瘍の増殖及び転移に対する線溶系の関与の解析

[平成11年度]

11 受賞（学会賞等）

[平成10年度]

[平成11年度]

12 研究プロジェクト及びこの期間中の研究成果概要

1. t-PA の中枢神経系の機能に関する研究

カイニン酸をラットの脳室内に投与すると、海馬のt-PAの発現が誘発された。その際にt-PA由来の metalloproteinasesが活性化され、海馬のCA3領域のNCAM, lamininの分解が見られた。さらにt-PAが神経の可塑性の形成にどのように関係しているかをt-PA knockout miceを用いても研究している。とくにt-PA knockout miceは扁桃依存性の恐怖記憶の障害を引き起こす。これがどのような神経機構によるかを研究している。

（永井信夫，浦野哲盟，井原勇人，高田明和）

2. セロトニン神経系の研究

電気足刺激をくわえたラットの線条体にマイクロダイアリシスをおこない、セロトニン、5-HIAAの量を測定すると、ストレス負荷時にはセロトニンの放出が高まることが見出された。この際にニコチンを線条体に投与するとセロトニンの放出が高まる。この機序はニコチンのreward反応ではないかと考えられた。さらにトリプトファンの脳内への取り込みにブドウ糖がどのように関与しているかを調べた。その結果ラットにあらかじめ砂糖水を飲ませた場合にはストレス時のセロトニンの放出が高まることが示された。この結果は脳内のトリプトファン代謝に及ぼすブドウ糖代謝の影響としてさらに検討している。

（高橋宏史¹，高田由美子²，浦野哲盟，高田明和）¹富士宮市立病院，²基礎看護

3. デルマタン硫酸の細胞増殖への影響

デルマタン硫酸は培養線維芽細胞や血管内皮細胞の増殖を引き起こすことを見出した。その際に主としてhepatic growth factorが放出されることが分かった。このことは障害された内皮細胞の修復にデルマタン硫酸が用いられうる可能性を示唆する。今後はin vivoで血管内皮細胞を障害させた場合にデルマタン硫酸の局所投与が内皮細胞の増殖，修復に有効になるのではないかと考え研究を続けている。

(高田由美子², 高田明和) 基礎看護²

4. 活性化凝固因子による PAI-1 活性中和反応による線溶活性増強機構の解析

血管内の線溶活性は開始段階で tissue plasminogen activator (tPA) とその特異インヒビターである plasminogen activator inhibitor 1 (PAI-1) により調節されており, total の線溶活性はこれらのバランスで決まることを報告してきた。PAI-1 は血漿中や細胞外基質の vitronectin と結合すると, tPA 以外のセリン酵素とも反応し, 高分子複合体をつくるかあるいは限定分解を受けて活性を無くし, tPA 活性が相対的に増強する。この事実を好中球エラストラーゼ, factor Xa, トロンピンを用いて証明し, 「凝固系の活性化に伴う線溶活性増強反応」の重要な機構であることを報告してきた。またトロンピンは正常血管内皮細胞上に発現する thrombomodulin に結合すると PAI-1 を不活化しないことも報告した。今後このような生理的な因子の影響を更に検討し, 「血栓形成と溶解過程」における様々な空間的・時間的な場における本機構の関与を明らかにしたい。

(浦野哲盟, 高田明和)

5. 腫瘍の増殖・浸潤における線溶系因子の役割の解析

urokinase type plasminogen activator (uPA) はその特異受容体 (uPAR) を介して腫瘍細胞に結合し, 腫瘍周囲のマトリックスタンパクを分解し腫瘍の浸潤を促進するとされている。臨床検体中の uPA, uPAR と uPA のインヒビターである PAI-1 及び PAI-2 の抗原量及び mRNA 量測定結果とその臨床データから, uPA 及び uPAR は, 細胞増殖及び浸潤・転移の促進に, PAI-2 は抑制に働くことを報告してきた。しかし PAI-1 は予想に反し, これを促進する可能性が示唆された。これは最近 knock out mice で証明された, host の PAI-1 が移植腫瘍の浸潤と血管新生に必須であるという事実と合致する。ヒト大腸癌組織のマウス盲腸への同所移植による肝転移モデルでは, 腹腔内へ投与した PAI-2 が肝転移を優位に抑制し, 更に移植腫瘍の apoptosis を惹起するという結果が得られた。同じ uPA のインヒビターである PAI-1 と PAI-2 が相反する効果を示すことは興味深い。これらの機構を更に解明したい。

(浦野哲盟, 田中達郎¹, 今野弘之¹, 井原勇人, 高田明和) ¹第2外科

6. 血管新生における線溶系因子の役割の解析

血管新生を強く抑制するアンギオスタチンが, 線溶系の主要な酵素の前駆体である plasminogen の分画であることが報告されている。また PAI-1 及び PAI-2 と同じ serine protease inhibitor superfamily (SERPINS) に属する antithrombin III (ATIII) の latent type にも血管新生抑制効果が示された。これらの生体内での産生部位及び方法は, その作用機序とともに詳細は不明である。我々も最近ヒト腫瘍組織中に plasminogen 分画が存在することを見いだした。今後その産生及び作用機序を明らかにしたい。

(浦野哲盟, 井原勇人, 高田明和)

7. 脂肪細胞特異的転写因子 PPAR- α によるプラスミノゲン・アクチベター・インヒビター 1 (PAI-1) 遺伝子の発現調節機構

肥満症を始めとする生活習慣病において、心筋梗塞などの危険因子と考えられているPAI-1の血中レベルでの上昇が報告されている。我々は、脂肪細胞におけるこの遺伝子発現を、脂肪細胞特異的転写因子PPAR α に注目して解析を進めてきた。前駆脂肪細胞3T3-L1を用い、脂肪細胞分化過程におけるPAI-1遺伝子発現を検討した。PPAR α のリガンドであるチアゾリジン誘導体 (TZD) のピオグリタゾン (Pio) とインスリン (Ins) で細胞を処理すると、脂肪分化を促進するだけでなく、処理後、72時間でPAI-1mRNA 発現量が著しく増加した。この誘導はIns 存在下、Pio 容量依存的に見られ、その他のTZD もそのPPAR-g 活性化能に応じて、効果が認められた。さらに、この誘導は細胞分化に伴うmRNA の安定化によるのではなく、転写活性の上昇によることが明かとなった。このPio/Ins に対する応答性は、-1147から-514bp の領域にマップされた。しかし、この転写調節領域には典型的なPPRE は存在せず、C/EPB 結合配列、Fatty Acid responsive element などが存在した。現在これらの転写因子相互作用を含め、分子機構を検討中である。

(井原勇人, 浦野哲盟, 高田明和)

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