

生理学第二

1 構 成 員

	平成 13 年 3 月 31 日現在	
教授	1 人	
助教授	1 人	
助手（うち病院籍）	1 人	(0 人)
大学院学生（うち他講座から）	0 人	(人)
研究生	2 人	
外国人客員研究員	0 人	
技官	0 人	
その他（技術補佐員等）	1 人	
合計	6 人	

2 教員の異動状況

高田 明和（教授）（期間中現職）

浦野 哲盟（助教授）（期間中現職）

井原 勇人（助手）（期間中現職）

永井 信夫（助手）（～H.12. 7 まで, H.12. 7 以降ベルギー王国ルーベン大学研究員）

3 研究業績

	平成 12 年度	
(1) 原著論文数（うち邦文のもの）	9 編	(0 編)
そのインパクトファクターの合計	17.19	
(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）	2 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）	1 編	(1 編)
(5) 症例報告数（うち邦文のもの）	0 編	(編)
(6) 国際学会発表数	9 編	

(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. Pawlak D, Takada Y, Urano T and Takada A. Serotonergic and kinurenic pathways in rats exposed to foot shock. Brain Res. Bull. 52(3), 197-205, 2000
2. Takahashi H, Urano T, Takada Y, Nagai N and Takada, A. Neutrophil Elastase May Play a Key Role in the Development of Symptomatic DIC and Multiple Organ Failure in Patients with Head Injury. J. Trauma 49, 86-91, 2000

3. Takahashi H, Takada Y, Nagai N, Urano T, and Takada A. Previous exposure to footshock stress attenuates nicotine-induced serotonin release in rat striatum during the subsequent stress. Brain Res. Bull. 52(4), 285-290, 2000
4. Takahashi H, Takada Y, Nagai N, Urano T and Takada A. Serotonergic neurons projecting to hippocampus activate locomotion. Brain Res 869, 194-202, 2000
5. Ahaneku JE, Sakata K, Urano T, Takada Y and Takada A. Lipids, lipoproteins and fibrinolytic parameters during amlodipine treatment of hypertension. J. Health Sci. 46(6), 455-458, 2000
6. Suzuki Y, Urano T, Ihara H, Nakajima T, Nagai N, Takada Y, Taminato T and Takada A. Bezafibrate attenuates the overexpression of plasminogen activator inhibitor-1 messenger RNA by a combination of mono-unsaturated fatty acid and insulin in HepG2 cells. Life Science 68 1827-1837, 2001
7. Urano T, Suzuki Y, Arakida M, Kanamori M and Takada A. The expression of exercise-induced tPA activity in blood is regulated by the basal level of PAI-1. Thromb. Haemost. 85, 751-752, 2001

インパクトファクターの小計 [14.77]

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. Fujii M, Hayakawa H, Urano T, Sato A, Chida K, Nakamura H and Takada A. Relevance of tissue factor and tissue factor pathway inhibitor for hypercoagulable state in the lungs of patients with idiopathic pulmonary fibrosis. Thromb. Res. 99, 111-117, 2000

インパクトファクターの小計 [1.21]

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. Sakai T, Kyogashima M, Kariya Y, Urano T, Takada Y and Takada A. Importance of GlcUA β 1-3GalNAc(4S,6S) in Chondroitin Sulfate E for t-PA- and u-PA- Mediated Glu-plasminogen Activation. Thromb Res 100(6) 557-565, 2000

インパクトファクターの小計 [1.21]

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

(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. Takada A and Takada Y Role of plasminogen activator inhibitor-1 and -2 and receptor of urokinase-type plasminogen activator (u-PA) in tumor growth and metastasis. Haemostaseologie 3: 146-150, 2000

2. 浦野哲盟 トロンビン活性化線溶阻害因子による線溶活性調節機構 日本薬理学会雑誌 (Folia Pharmacol. Jpn.) 116, 298-303, 2000

インパクトファクターの小計 [0]

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

(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, 高田由美子 生理学はおもしろい 医学書院, 東京 2000

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. Hoki S, Urano T, Umemura K and Takada A. (2000) Enhancement of Fibrinolysis by Gel-Filtered Platelets and Its Quenching by Cytochalasin B and GPIIB/IIIA Antagonists. XVth International Congress on Fibrinolysis & Proteolysis, June, Hamamatsu.
2. Ihara H, Urano T, Loskutoff DJ and Takada A (2000) PPAR- γ Ligand and Insulin Induce Type-1 Plasminogen Activator Inhibitor (PAI-1) Gene Transcription During Adipocyte Differentiation. XVth International Congress on Fibrinolysis & Proteolysis, June, Hamamatsu.
3. Suzuki Y, Urano T, Ihara H, Nagai N, Takada Y and Takada A. (2000) Opposite Effects of Bezafibrate and Troglitazone on the Enhanced Expression of Plasminogen Activator Inhibitor-1 (PAI-1) mRNA by Fatty Acid and Insulin in HEP-G2 Cells. XVth International Congress on Fibrinolysis & Proteolysis, June, Hamamatsu.
4. Suwa D, Urano T, Konno H, Tanaka T, Nishino N, Kamiya K, Baba M, Nakamura S, Takada Y and Takada A. (2000) Plasminogen Activator Inhibitor Type 2 Induced Apoptosis in Implanted Human Colon Cancer and Reduced Its Growth and Liver Metastasis. XVth International Congress on Fibrinolysis & Proteolysis, June, Hamamatsu.
5. Takahashi H, Urano T, Nagai N, Takada Y and Takada A (2000) Evidence of the Involvement of Tissue Plasminogen Activator in Delayed Neuronal Cell Death in Hippocampus Induced by Transient Forebrain Ischemia. XVth International Congress on Fibrinolysis & Proteolysis, June, Hamamatsu.
6. Pawlak R, Nagai N, Urano T, Napiorkowaska-Pawlak D, Ihara H, Takada Y and Takada A. (2000) The role of tissue plasminogen activator (tPA) in the hippocampus-dependent learning in mice. XVth International Congress on Fibrinolysis & Proteolysis, June, Hamamatsu.
7. Urano T, Ihara H, Suzuki Y, Nagai N, Takada Y and Takada A. (2000) Thrombin-Mediated Enhancement of Fibrinolysis via Neutralization of PAI-1 Activity and Its Quenching by Soluble Thrombomodulin. XVth International Congress on Fibrinolysis & Proteolysis, June, Hamamatsu.
8. Abe J, Urano T, Konno H, Tanaka T, Nishino N, Takada A and Nakamura S. (2000)

Larger and More Invasive Colorectal Cancer Contained Larger Amounts of Plasminogen Activator Inhibitor Type 1 and Its Relative Ratio Over Urokinase Receptor Correlated Well with Tumor Size. XVth International Congress on Fibrinolysis & Proteolysis, June, Hamamatsu.

9. Urano T, Ihara H, Suzuki Y, Nagai N, Takada Y and Takada A. (2000) Neutralization of PAI-1 Activity by Thrombin and Factor Xa is involved in the Coagulation-Associated Enhancement of Fibrinolytic Activity, and is Modified by Thrombomodulin. The 1st Asia-Pacific Congress on Thrombosis and Hemostasis, July, Taipei

4 特許等の出願状況

	平成 12 年度
特許取得数（出願中含む）	0 件

5 医学研究費取得状況

	平成 12 年度
(1) 文部省科学研究費	1 件 (50 万円)
(2) 厚生省科学研究費	0 件 (万円)
(3) 他政府機関による研究助成	0 件 (万円)
(4) 財団助成金	0 件 (万円)
(5) 受託研究または共同研究	0 件 (万円)
(6) 奨学寄附金その他（民間より）	1 件 (21 万円)

(1) 文部省科学研究費

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」 50 万円（継続）

6 特定研究などの大型プロジェクトの代表，総括

7 学会活動

	平成 12 年度
(1) 特別講演・招待講演回数	0 件
(2) 国際・国内シンポジウム発表数	1 件
(3) 学会座長回数	5 件
(4) 学会開催回数	1 件
(5) 学会役員等回数	11 件

(2) 国際・国内シンポジウム発表

1. 浦野哲盟（2001）学習・記憶における線溶系酵素の役割，第 78 回日本生理学会大会，3 月，京都

(3) 座長をした学会名

1. Takada A, XVth International Congress on Fibrinolysis and Proteolysis, 2000, June, Hamamatsu
2. Takada A, The 1st Asia-Pacific Congress on Thrombosis and Hemostasis, July, Taipei
3. Urano T, Satellite symposium "Angiogenesis" for XVth International Congress on Fibrinolysis and Proteolysis, 2000, June, Hamamatsu.
4. Urano T, XVth International Congress on Fibrinolysis and Proteolysis, 2000, June, Hamamatsu.
5. 浦野哲盟, 第23回日本血栓止血学会, 2000年11月, 名古屋

(4) 主催する学会名

1. XVth International Congress on Fibrinolysis and Proteolysis, 2000, June, Hamamatsu.

(5) 役職についている学会名とその役割

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. Takada A. President of XVth International Congress on Fibrinolysis and Proteolysis
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 日本血栓止血学会プログラム委員
11. 浦野哲盟 日本臨床血液学会 評議員
12. Urano T, General Secretary of XVth International Congress on Fibrinolysis and Proteolysis

8 学術雑誌の編集への貢献

	平成12年度
学術雑誌編集数	5件

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

(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（第 2 外科学） 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. 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

10 産学共同研究

	平成 12 年度
産学共同研究	0 件

11 受賞（学会賞等）

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

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 を用いて研究している。t-PA knockout mice は扁桃依存性の恐怖記憶の障害を引き起こす。また Glutamate による神経細胞死にも tPA は関与しているらしい。NMDA receptor を介する Ca^{++} 流入の修飾等を中心にしてその機構を解析している。

（永井信夫，山本清二¹，浦野哲盟，井原勇人，高田明和）光量子センター¹

2. 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ターゼ，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。更に凝固系を阻害する活性化 protein C は，活性化凝固因子の産生を抑制することにより，本機構による凝固依存性線溶活性促進を抑制することが確認され，DIC 等の異常な線溶活性の発現に本機構が関与することが証明された。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）

3. 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

4. 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)

5. 脂肪細胞特異的転写因子 PPAR- γ 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- γ 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- γ 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-1 mRNA 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らかとなった。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

2000年6月に浜松アクロシティで高田明和を会長に第15回国際線溶学会を開催した。前後に開催した17のサテライトシンポジウムを併せて27か国から約700名が参加し，成功裡に終了することができた。

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

第15回国際線溶学会の開催が新聞等で紹介された。