

生理学第二

1 構成員

	平成15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
技官（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 教官の異動状況

- 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14年度
(1) 原著論文数（うち邦文のもの）	7編（0編）
そのインパクトファクターの合計	23.16
(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（2編）
そのインパクトファクターの合計	0.00
(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（0編）
そのインパクトファクターの合計	0.00

(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 R, Nagai N, Urano T, Napiorkowska-Pawlak D, Ihara H, Takada Y, Collen D and

Takada A: Rapid, specific and active site-catalyzed effect of tissue-plasminogen activator on hippocampus-dependent learning in mice. *Neuroscience*, 113, 995-1001, 2002

2. Yoshida M, Naito Y, Urano T, Takada A and Takada Y: L-158, 809 and (D-Ala⁷) -angiotensin I/II (1-7) decrease PAI-1 release from human umbilical vein endothelial cells. *Thromb. Res.* 105, 531-536, 2002
3. Nagai N, Zhao BQ, Suzuki Y, Ihara H, Urano T, Takada A, Umemura K. Tissue-type plasminogen activator has paradoxical roles in focal cerebral ischemic injury by thrombotic middle cerebral artery occlusion with mild or severe photochemical damage in mice. *J Cereb Blood Flow Metab.* 22, 648-651, 2002
4. Mogami H, Zhang H, Suzuki Y, Urano T, Saito N, Kojima I, Petersen OH. Activation Mechanism of Protein Kinase C By Ca²⁺ signals and Phosphorylation Dynamics of its Substrate in Excitable Cells. *J Biol Chem* 278 (11): 9896-904. 2003

インパクトファクターの小計 [17.400]

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. Suzuki Y, Kondo K, Ichise H, Tsukamoto Y, Urano T, Umemura. K: Dietary supplementation with fermented soybeans suppresses intimal thickening. *Nutrition.* 19 (3), 261-264, 2003

インパクトファクターの小計 [1.425]

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. Sakata K, Pawlak R, Urano T and Takada A Effects of a long-term pharmacological interruption of the renin-angiotensin system on the fibrinolytic system in essential hypertension. *Pathophysiology of Haemostasis and Thrombosis* 32, 67-75, 2002
2. Takahashi H, Takada Y, Urano T and Takada A. 5-HT₄ receptors in the hippocampus modulate rat locomotor activity. *Hippocampus*, 12, 304-310, 2002

インパクトファクターの小計 [4.333]

(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

1. 浦野哲盟 他 3000名 看護大辞典 医学書院

(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：「阻血肢の血流改善への取り組み」最近の話題から，日本物理療法学会会誌，9, 1-6, 2001
2. 浦野哲盟，永井信夫，山本清二：神経系に果たす組織型プラスミノージェンアクチベータの役割 Annual Review血液 223-228, 2003

インパクトファクターの小計 [0.00]

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

(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

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

(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

4 特許等の出願状況

	平成14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14年度
(1) 文部科学省科学研究費	3件（460万円）
(2) 厚生科学研究費	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	2件 (385万円)
(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)	4件 (330万円)

(1) 文部科学省科学研究費

基盤研究 C (2) 課題番号13670040 (研究代表者 浦野哲盟) 130万円「線溶系因子による細胞運動調節機構の細胞表面分子間反応の可視化による解析」

基盤研究C (2) 課題番号13670209 (研究代表者 井原勇人) 80万円「レプチン受容体シグナルを介したPAI-1遺伝子発現抑制機構の解明」

基盤研究C (2) 課題番号14570038 (研究代表者 最上秀夫) 250万円「全反射顕微鏡を用いたカルシウムシグナルにより惹起されるPKC活性化機構の解析」

(4) 財団助成金

中富健康科学振興財団 研究助成「運動を中心とした健康増進に関する研究」(研究代表者 浦野哲盟) 100万円

東海産業技術財団 研究助成「超高感度cell - based assay装置の開発」(研究代表者 最上秀夫) 285万円

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

	国際学会	国内学会
(1) 特別講演・招待講演回数	1件	0件
(2) シンポジウム発表数	0件	0件
(3) 学会座長回数	1件	1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	5件	

(1) 国際会議等開催・参加 :

2) 国際学会・会議等における基調講演・招待講演

Urano T, State of the Art: Disseminated intravascular coagulation: pivotal role of thrombin-dependent PAI- 1 inactivation. 16th International Congress on Fibrinolysis and Proteolysis, Munich (Germany), Sept. 2002

4) 一般発表

口頭発表

Urano T, Ihara H, Suzuki Y, Mogami H, Takada Y, Takada A. Activated protein c attenuates coagulation associated over-expression of fibrinolytic activity by suppressing thrombin-dependentpai-1 inactivation. 2nd Asia Pacific Congress on Thrombosis and He-

mostasis Seoul (Korea), April 2002

Umemura K, Zhao BQ, Ikeda Y, Kondo K, Ihara H, Urano T, Sato K. Roles of endogenous tissue plasminogen activator and matrix metalloproteinases in heparin-induced cerebral hemorrhage following focal cerebral ischemia in mice. 16th International Congress on Fibrinolysis and Proteolysis, Munich (Germany), Sept. 2002

ポスター発表

Pawlak R, Nagai N, Ihara H, Takada Y, Takada A, Urano T. Rapid, specific and active site-catalyzed effect of tissue-plasminogen activator on hippocampus-dependent learning in mice. 2nd Asia Pacific Congress on Thrombosis and Hemostasis Seoul (Korea), April 2002

Yoshida M, Naito Y, Urano T, Takada A, Takada Y. L-158, 809 and (D-Ala7) -angiotensin I/II (1-7) decrease PAI-1 release from human umbilical vein endothelial cells. 2nd Asia Pacific Congress on Thrombosis and Hemostasis Seoul (Korea), April 2002

Takahashi H, Yamamoto T, Urano T, Progressive brain stem infarction may be induced by hypercoagulability associated with elevated fibrinogen levels and lowered protein S activity. 16th International Congress on Fibrinolysis and Proteolysis, Munich (Germany), Sept. 2002

Urano T, Ohta M, Yamashita T, Suzuki Y, Ihara H, Mogami H Through the interaction with thrombin, PAI-1 plays a pivotal role to initiate fibrinolysis after thrombus formation in the vasculature. SERPIN meeting Chicago (USA), June 2002

(2) 国内学会の開催・参加

3) 座長をした学会名

浦野哲盟 第24回日本血栓止血学会

5) 役職についている学会名とその役割

浦野哲盟 日本血液学会 評議員

浦野哲盟 日本生理学会 評議員

浦野哲盟 日本血栓止血学会 評議員

浦野哲盟 日本血栓止血学会プログラム委員

浦野哲盟 日本血栓止血学会誌編集委員

浦野哲盟 日本血栓止血学会学術集会検討委員

浦野哲盟 日本臨床血液学会 評議員

最上秀夫 日本生理学会 評議員

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

(Urano T) J Biol Chem 2

(Urano T) Circulation 1

(Urano T) J Csardiovascular Pharmacology 1

9 共同研究の実施状況

	平成14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
- 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

(2) 国内共同研究

- 山下光司（静岡大学工学部）抗血栓性カテーテルの開発

(3) 学内共同研究

- 鈴木昌八・中村 達（第2外科）肝再生時のHepatocyte Growth Factor（HGF）の活性化と作用機序の解明
- 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
- 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14年度
産学共同研究	2件

- 地域イノベーション促進研究開発事業（しずおか産業創造機構）「人間のからだに優しい高機能性医用材料および環境適応型医薬品活性物質の研究開発」ジーマ株式会社
- 濱松フォトリクス 蛍光顕微測光装置の応用研究

11 受賞

浦野哲盟 訪問教授 Notre Dame 大学 米国

12 研究プロジェクト及びこの期間中の研究成果概要

1. 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) により調節されている。total の線溶活性はこれらのバランスで決まるが、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を証明した。これを 2001 年ミュンヘンで開催された第 16 回国際線溶学会の State of the Art Lecture で講演した。今後 in vivo の系で凝固・線溶系活性化経路の各反応を可視化するという全く新規な手法により本機構の重要性を証明していきたい。

(Tomasz Hryszko, 最上秀夫, 中村龍太¹, 稲葉圭介², 浦野哲盟) ¹薬剤部, ²第2外科

2. 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。PAI-1 は予想に反し、腫瘍細胞と基質蛋白の接着能を変化させて腫瘍浸潤を促進する結果が得られた。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。特定蛋白を蛍光標識することにより細胞表面上での蛋白相互の反応を解析し、細胞内信号伝達及び細胞機能との関連を検討している。

(高橋毅¹, 鈴木一也¹, 寺田博文², 稲葉圭介², 田中達郎², 今野弘之², 鈴木優子, 井原勇人, 最上秀夫, 浦野哲盟,) ¹第1外科, ²第2外科

3. 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 t-PA 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。

(山本清二¹, 鈴木優子, 最上秀夫, 井原勇人, 浦野哲盟,) 光量子センター¹

4. 脂肪細胞特異的転写因子PPAR-および脂肪細胞分泌因子レプチンによる血栓危険因子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-が、PAI-1遺伝子発現増強を来しているのではないかと考え、これについて検討して来た。今年度は、脂肪細胞で機能しうる転写因子群の相互作用によってPAI-1遺伝子発現増強を来しているという分子機構を明らかにした。

(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細胞におけるインスリン分泌不全である。正常人ではグルコース濃度の上昇に対して、急峻な第一相と持続的に上昇する第二相からなる二相性のインスリン分泌パターンが見られるのに対し、NIDDM患者ではこのパターンに異常があることが知られている。しかし、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。インスリン分泌パターンの成り立ちをグルコースによるプロテインキナーゼCの活性化の観点から検討し発表した (Mogami H et al, J Biol Chem)。

(鈴木優子, 浦野哲盟, 最上秀夫)

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