

薬 理 学

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（0人）
研究生	1人
外国人客員研究員	0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

- 梅村 和夫（教授）（H10. 4. 1～現職）
 近藤 一直（助教授）（H11. 10. 1～現職）
 池田 康彦（助手）（H9. 2. 1～現職）
 鈴木 康裕（助手）（H12. 2. 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）	10編（0編）
そのインパクトファクターの合計	25.66
(2) 論文形式のプロシーディングズ数	2編
(3) 総説数（うち邦文のもの）	3編（1編）
そのインパクトファクターの合計	9.96
(4) 著書数（うち邦文のもの）	0編（0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. Matsuda A., Suzuki Y., Kondo K., Ikeda Y., Umemura K. : Hypercholesterolemia induces

regression in neointimal thickening due to apoptosis of vascular smooth muscle cells in the hamster endothelial injury model. *Cardiovasc Res* 53: 512-523, 2002

2. Zhao B. Q., Suzuki Y., Kondo K., Kawano K, Ikeda Y., Umemura K. : A novel MCA occlusion model of thrombotic ischemia with cyclic flow reductions: development of cerebral hemorrhage induced by heparin. *Brain Res Protocol* 9; 85-92, 2002.
3. Suzuki Y., Matsumoto Y., Ikeda Y., Kondo K., Ohashi N., Umemura K. : SM-20220, a Na⁺/H⁺ exchanger inhibitor: effects on ischemic brain damage through edema and neutrophil accumulation in a rat middle cerebral artery occlusion model. *Brain Res* 945, 242-248, 2002
4. Ikeda Y., Umemura K., Kondo K., Nakashima M, Kobayashi T., Takahashi M. : Pharmacokinetics and safety of JTE-522, a novel selective cyclooxygenase-2 inhibitor, in healthy male volunteers. *Br J Clin Pharmacol* 54: 453-462, 2002
5. Suzuki Y., Takagi Y., Kawano K., Umemura K. : A novel guinea pig model with cyclic flow reductions following thrombotic cerebral ischemia. *Brain Res Protocol* 10: 55-59, 2002
6. Kondo K., Suzuki Y., Ikeda Y., Umemura K. : Genistein, an isoflavone included in soy, inhibits thrombotic vessel occlusion in the mouse femoral artery and in-vitro platelet aggregation. *Eur J Pharmacol* 455: 53-57, 2002
7. Ikeda Y., Young LH, Lefer AM. Attenuation of neutrophil-mediated myocardial ischemia-reperfusion injury by a calpain inhibitor. *Am J Physiol Heart Circ Physiol* 282: H1421-6, 2002
8. Ikeda Y., Young LH, Vournakis JN, Lefer AM. Vascular effects of poly-N-acetylglucosamine in isolated rat aortic rings. *J Surg Res* 102: 215-20, 2002

インパクトファクターの小計 [17.88]

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. Nagai N., Zhao B. Q., Suzuki Y., Ihara H, Urano T, 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 F Metab* 22: 648-651, 2002.
2. Takamatsu H., Tatsumi M., Nitta S., Ichise R., Muramatsu K., Iida M., Nishimura S., Umemura K. : Time Courses of Progress to the Chronic Stage of Middle Cerebral Artery Occlusion Models in Rats. *Exp Brain Res* 146: 95-102, 2002

インパクトファクターの小計 [7.78]

(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. 梅村和夫, 池田康彦, 近藤一直, 中島光好. 抗真菌薬ボリコナゾールの反復投与試験におけ

る薬物動態とCYP2C19の遺伝子多型. 臨薬 33: 243s-244s, 2002.

2. 池田康彦, 近藤一直, 梅村和夫, 中島光好, 小林卓郎, 高橋 満. シクロオキシゲナーゼ (COX) -2選択的阻害薬JTE-522の健常成人男性における安全性と薬物動態. 臨薬 33: 135s-136s, 2002.

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

(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. Suzuki Y, Zhao BQ, Umemura K. : Cerebral hemorrhage produced by thrombolytic and anti-thrombotic agents: a review. Current Med Chem Immun Endocrine Metab Agents 2: 273-278, 2002
2. Kondo K., Umemura K. : Clinical Pharmacokinetics of Tirofiban, a Nonpeptide Glycoprotein IIb/IIIa Receptor Antagonist: Comparison with the Monoclonal Antibody Abciximab. Clin Pharmacokinet; 41: 187-95, 2002.
3. 近藤一直, 梅村和夫 : 光増感血栓症モデルの血管内膜肥厚への応用. 血栓止血学会誌 13: 500-503, 2002

インパクトファクターの小計 [9.96]

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	0件（ 万円）
(5) 受託研究または共同研究	5件（11,451万円）
(6) 奨学寄附金その他（民間より）	7件（ 1,030万円）

(1) 文部科学省科学研究費

梅村和夫（代表者）基盤研究C 脳梗塞進展における虚血・再灌流の重要性に関する薬理学的解析 70万円（継続）

近藤一直（代表者）基盤研究C 糖尿病性動脈硬化病変におけるオステオポンチンの関与 220万円（継続）

池田康彦（代表者）若手B 脳梗塞予防に対するHMG-CoA還元酵素阻害薬の作用メカニズムに関する研究 170万円（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

	国際学会	国内学会
(1) 特別講演・招待講演回数	0件	1件
(2) シンポジウム発表数	0件	1件
(3) 学会座長回数	0件	3件
(4) 学会開催回数	0件	0件
(5) 学会役員等回数	0件	8件
(6) 一般演題発表数	6件	

(1) 国際会議等開催・参加：

4) 一般発表

口頭発表

1. Umemura K., Zhao B. Q., Suzuki Y., Urano T., Ikeda Y., Nagai N. Activation of endogenous tissue-type plasminogen activator contributes to haemorrhagic cerebral infarction associated with heparin administration during cerebral ischaemia. Asia-Pacific Congress on Thrombosis and Hemostasis 2002, 7 (Soul, Korea)
2. Ikeda Y., Zhao B. Q., Suzuki Y., Nagai N., Urano T., Umemura K. Paradoxical effects of endogenous tissue- type plasminogen activator on ischemic cerebral damage. Asia-Pacific Congress on Thrombosis and Hemostasis 2002, 7 (Soul, Korea)
3. Umemura K, Zhao B. Q., Ikeda Y, Kondo K., Ihara H., Urano T., Sato K., Nagai N. : Roles of endogenous tissue plasminogen activator and matrix metalloproteinases in heparin-produced cerebral hemorrhage following focal cerebral ischemia in mice. International Congress of the international society for fibrinolysis and proteolysis 2002, 9 (Munich, Germany)

ポスター発表

1. Nakamura R., Umemura K., Hashimoto H., Urano T. : Comparison of the effects of low molecular weight-and unfractionated- heparin on neutralization of PAI-1 activity by activated coagulation factors. International Congress of the international society for fibrinolysis and proteolysis 2002, 9 (Munich, Germany)
2. Sesoko S., Umemura K., Nakashima. : A novel glycylicycline GAR-936, a single ascending dose study in Japanese healthy male subjects. ICAAC 2002, 9 (USA)
3. Umemura K, Zhao B. Q., Ihara H., Urano T., Kanaka C., Sato K., Ikeda Y, Kondo K, Fan WY: Activation of endogenous tissue plasminogen activator and matrix metalloproteinases contribute to heparin-produced cerebral hemorrhage after focal cerebral ischemia in mice. Neuroscience Meeting 2002, 11 (USA)

(2) 国内学会の開催・参加

1) 学会における特別講演・招待講演

梅村和夫. 脳梗塞治療薬開発におけるPETスタディの有用性. メディシナルケミストリーシンポジウム, 薬学会医薬化学部会年会 静岡

2) シンポジウム発表

池田康彦, 梅村和夫: 脳梗塞治療薬の評価と臨床への予測. 薬理学会年会 (福岡)

3) 座長をした学会名

梅村和夫 臨床薬理学会総会, 薬理学会年会

近藤一直 血栓止血学会

5) 役職についている学会名とその役割

梅村和夫 薬理学会評議員, 薬理学会賞等選考委員, 臨床薬理学会評議員, 脳循環代謝学会評議員
 近藤一直 薬理学会評議員, 臨床薬理学会評議員
 池田康彦 薬理学会評議員, 臨床薬理学会評議員

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)	1件	1件

(1) 国内の英文雑誌の編集

J Pharmacological Sciences (日本薬理学会) Editorial Board登録あり IFあり

(2) 外国の学術雑誌の編集

Cardiovascular Research (European Heart Association) Editorial Board登録あり IFあり

(3) 国内外の英文雑誌のレフリース

8回

J Pharmacological Sciences (Japan)

Cardiovascular Research (UK)

Life science (USA)

Brain Research (USA)

J Pharmacology (USA)

Journal of Pharmacology And Experimental Therapeutics (USA)

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	5件
(3) 学内共同研究	4件

(1) 国際共同研究

1. t-PA knockoutマウスにおける脳出血のメカニズム, t-PAの脳神経毒性の検討 ルーベン大学, ベルギー 平成13年度から 研究者の派遣

成果:

論文

1. Nagai N., Zhao B. Q., Suzuki Y., Ihara H., Urano T., 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 F Metab 22: 648-651, 2002.
2. Umemura K., Zhao B. Q., Suzuki Y., Urano T., Ikeda Y., Nagai N. Activation of endogenous

tissue-type plasminogen activator contributes to haemorrhagic cerebral infarction associated with heparin administration during cerebral ischaemia. Asia-Pacific Congress on Thrombosis and Hemostasis 2002 7 (Soul, Korea)

学会発表

1. Ikeda Y., Zhao B. Q., Suzuki Y., Nagai N., Urano T., Umemura K. Paradoxical effects of endogenous tissue- type plasminogen activator on ischemic cerebral damage. Asia-Pacific Congress on Thrombosis and Hemostasis 2002 7 (Soul, Korea)
 2. Umemura K, Zhao B. Q., Ikeda Y, Kondo K., Ihara H., Urano T., Sato K., Nagai N. : Roles of endogenous tissue plasminogen activator and matrix metalloproteinases in heparin-produced cerebral hemorrhage following focal cerebral ischemia in mice. International Congress of the international society for fibrinolysis and proteolysis 2002 9 (Munich, Germany)
2. 小動物を用いた脳梗塞病態モデルでのfunctional MRIの評価系確立とその評価系を用いた脳梗塞治療薬のヒトへの予測
ルーヴァン大学分子血管生物学研究所，ルーヴァン大学付属病院放射線科，平成14年度から，研究者派遣

(2) 国内共同研究

1. 伊藤 裕（京都大学医学部）Gキナーゼ過剰発現ラットにおける動脈硬化病変の研究
2. 高松宏幸（（財）先端医学薬学研究センター）サル中大脳動脈血栓モデルの開発
3. 和田孝一郎（大阪大学歯学部）脳梗塞進展におけるPPARの役割
4. 浦野泰照（東京大学薬学部）脳梗塞周辺部におけるラジカル測定法の確立
5. 酒井直人（静岡県西部医療センター）脳血栓症における再灌流療法時に発生するフリーラジカルの脳梗塞進展における影響

(3) 学内共同研究

1. 浦野哲盟（生理第2）PAI-1産生調節のメカニズム解明，納豆キナーゼの線溶活性，血小板の線溶活性に及ぼす影響の検討，t-PAの神経毒性作用
2. 寺川 進，山本清二（光量子研究センター）t-PAの神経毒性のメカニズム解明，神経細胞死におけるNa/H交換系の役割
3. 星野知之（耳鼻科）内耳局所障害モデルの確立
4. 数井暉久 鈴木一周（外科学第1）脊髄虚血におけるフリーラジカルの関与

10 産学共同研究

	平成14年度
産学共同研究	7件

1. 浜松ホトニクス PETによる脳梗塞治療薬の評価系の確立

2. ミツカン 納豆による動脈硬化予防効果
3. サントリー 脳保護薬のPETでの評価
4. マルハ ドコサヘキサエン酸の脳梗塞への影響
5. 三菱ウエルファーマ ヘパリンによる脳出血におけるラジカルの関与
6. 中外 脳梗塞進展におけるTFの役割
7. 小野薬品 PARP阻害薬の脳梗塞縮小効果

11 受賞

12 研究プロジェクト及びこの期間中の研究成果概要

1. 脳梗塞進展に関わる因子の解析

虚血性脳血管障害は脳血管病変の中でも最も多い疾患であり、しばしば重篤となる。これらの転帰は、日常生活や社会復帰において重要な社会的な問題となっているが、満足のいく脳梗塞治療薬がない。その原因は脳梗塞進展に関与する因子が複雑に絡み合っているからである。我々はそれらの因子を解析することで脳梗塞進展の病態を解明し、新規治療薬の開発に貢献することを目的とする。

(1) 脳梗塞治療の際の抗血栓薬における脳出血メカニズム解明

脳梗塞急性期の治療に抗凝固剤であるヘパリンが用いられるが、抗凝固作用を十分発揮するために高用量のヘパリンを投与すると脳出血が誘発され症状を増悪する。つまり、抗凝固薬の効果は抗凝固作用と副作用である脳出血とのバランスより決まる。ヘパリンによる脳出血に内因性組織型プラスミノゲンアクチベーター (tPA) の関与を疑い、tPA欠損マウスを用いて内因性tPAの役割を検討した。TPA欠損マウスではヘパリンによる脳出血が見られないことから、内因性tPAの役割の重要性が示唆された。さらにMMPの活性化が脳出血に影響をしていることを見出した。

(池田康彦, 鈴木康裕, 趙冰樵, 梅村和夫)

(2) PETにおける脳梗塞進展関わる因子の解析

脳梗塞進展をPETを用いて経時的に観察することでその病態を解析する。さらに、脳梗塞急性期治療薬の薬効を評価し、その薬剤の作用ポイントを明確にし、臨床への応用を高めるモデルの開発に取り組んでいる。

(池田康彦, 梅村和夫, 塚田秀夫¹⁾ ¹浜松ホトニクス

(3) 小動物を用いた脳梗塞病態モデルでのMRIの評価系確立とその評価系を用いた脳梗塞治療薬のヒトへの予測

基幹病院等に導入されている一般的な1.5TのMRIを用いて小動物であるラット・マウスの脳梗塞画像を撮影することに成功した。ラット脳梗塞病態モデルを用いて発症後1時間から9日までの経時変化をT1, T2 weighted image, DWI, PWIおよびネクロシスに特異的に集積するdyeを用いて撮影したイメージと形態学的標本と比較した。さらに中大動脈 (MCA) の永久閉塞モデルと血栓性虚血再開通モデルではT1イメージにおいて明らかな差があり、詳細につい

て現在検討中である。さらに北米で臨床適用されているt-PAおよび現在開発中であるマイクロプラスミンなど線溶剤投与により血栓性MCA閉塞発症後、早期画像診断から24時間後に予測される脳梗塞危険エリアの改善および治療時間を越えた場合についての増悪を検討している。

(鈴木康裕, 永井信夫¹, Yicheng NI²) ¹ルーヴァン大学分子血管生物学研究所, ²ルーヴァン大学付属病院放射線科

2. 血管内膜肥厚のメカニズム解析

納豆はPAI-1の不活化により線溶活性を高めることを我々は見出している。その作用を動物血栓モデルを用いて検討した。tPAノックアウトマウスを用いて、納豆を付加したものとそうでないマウスにおける血栓線溶作用を検討した。

(近藤一直, 鈴木康裕, 梅村和夫)

3. 探索的臨床研究施設の立ち上げ

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た。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11ベットが用意してあり、看護師、検査技師、データ管理者が専任でいる。産学連携により、非臨床試験（動物試験）から臨床への応用の段階を中心に研究を行っている。研究者主導の医学ボランティアによる臨床研究も行える。

(梅村和夫, 近藤一直, 池田康彦, 大橋京一¹, 渡邊裕史¹, 小菅和仁¹, 山田 浩²) ¹臨床薬理学, ²治験管理センター

13 この期間中の特筆すべき業績, 新技術の開発

1. 産学連携による新薬開発を行える探索的臨床研究施設を立ち上げた。この施設は国立大学で初めてである。将来は医師主導の臨床試験を行うことを計画している。

2. ヘパリンによる脳出血における内因性t-PAおよびMMPの役割について解明でき、今後脳出血の予防薬等の開発に貢献できると思われる。

14 研究の独創性, 国際性, 継続性, 応用性

1. ヘパリンによる脳出血のメカニズムを詳細に検討した研究は我々が最初であり、今度脳出血しにくい新薬の開発や出血の予測ができるマーカーの確立につながる。

15 新聞, 雑誌等による報道

1. 臨床薬理海外研究を終えて 池田康彦 製薬協ニューズレター