

薬 理 学

1 構 成 員

	平成16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）	3人（2人）
研究生	2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	10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15年度
(1) 原著論文数（うち邦文のもの）	13編（0編）
そのインパクトファクターの合計	28.11
(2) 論文形式のプロシーディングズ数	編
(3) 総説数（うち邦文のもの）	4編（4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）	3編（3編）
(5) 症例報告数（うち邦文のもの）	編（0編）
そのインパクトファクターの合計	0

(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. Suzuki Y., Kondo K., Ichise H., Tsukamoto Y., Urano T., Umemura K. : Dietary supplement-

- tation by fermented soybeans, suppresses intimal thickening. *Nutrition* 19 : 261-264, 2003
2. Suzuki Y., Takagi Y., Nakamura R., Hashimoto K., Umemura K. : Ability of NMDA and non-NMDA receptor antagonists to inhibit cerebral ischemic damage in aged rats. *Brain Res* 964 : 116-120, 2003
 3. Cheng JY., Kondo K., Suzuki Y., Ikeda Y., Umemura K. : Inhibitory effect of total flavones of *Hippophae Rhamnoides L* on thrombosis in mouse femoral artery and in vitro platelet aggregation. *Life Science* 72 : 2263-2271, 2003
 4. Katsuta K., Umemura K., Ueyama N., Matsuoka N. : Pharmacological evidence for a correlation between hippocampal CA1 cell damage and hyperlocomotion following global cerebral ischemia in gerbils. *Eur J Pharmacol* 467 : 103-109, 2003
 5. Suzuki Y., Kondo K., Matsumoto Y., Zhao B.Q., Otsuguro K., Maeda T., Tsukamoto Y., Urano T., Umemura K. : Dietary supplementation of fermented soybean, natto, suppresses intimal thickening and modulates the lysis of mural thrombi after endothelial injury in rat femoral artery. *Life Sci.* 73 : 1289-1298, 2003.
 6. Saniabadi A.R., Hanai H., Takeuchi K., Umemura K., Nakashima M., Adachi T., Shima C., Bjarnason I., Lofberg R. : Adacolumn, an adsorptive carrier based granulocyte and monocyte apheresis device for the treatment of inflammatory and refractory diseases associated with leukocytes. *Therapeutic Apheresis and Dialysis* 7; 48-59, 2003
 7. Matsumoto Y., Hof A, Baumlin Y, Muller M, Prescott MF, Hof RP. Dynamics of medial smooth muscle changes after carotid artery transplantation in transgenic mice expressing green fluorescent protein. *Transplantation* 76, 1569-72, 2003
 8. Matsumoto Y., Hof A, Baumlin Y, Hof RP. Differential effect of cyclosporine A and SDZ RAD on neointima formation of carotid allografts in apolipoprotein E-deficient mice. *Transplantation*. 76, 1166-70, 2003.
 9. Ikeda Y., Young LH, Lefer AM. Rosuvastatin, a new HMG-CoA reductase inhibitor, protects ischemic reperfused myocardium in normocholesterolemic rats. *J Cardiovasc Pharmacol* 41 : 649-56, 2003

インパクトファクターの小計 [18.8]

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. Takeshita T., Iwasaki S., Nagura M., Watanabe T., Umemura K., Hoshino T. : Photochemically induced double lateral wall lesions in the guinea pig cochlea. *Act Otolaryngol* 123 : 355-361, 2003
2. Yamamoto S., Matsumoto Y., Suzuki Y., Tsuboi T., Terakawa S., Ohashi N., Umemura K. : An Na⁺/H⁺ exchanger inhibitor suppresses cellular swelling and neuronal death induced by glutamate in cultured cortical neurons. *Acta Neurochir Suppl.* 86, 223-226, 2003.

インパクトファクターの小計 [1.5]

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. Yamada N., Miyamoto M., Isogaya M., Suzuki M., Ikezawa S., Hoshi K., Ohno M., Takeda T., Otake A., Umemura K. : TRA-418, a novel compound having both thromboxane A₂ receptor antagonistic and prostaglandin I₂ receptor agonistic activities : its antiplatelet effects in human and animal platelets. J Thromb Haemostasis 1; 1813-1819, 2003
2. Miyamoto M., Yamada N., Ikezawa S., Ohno M., Otake A., Umemura K., Matsushita T. : Effects of TRA-418, a novel TP-receptor antagonist, and IP-receptor agonist, on human platelet activation and aggregation. Br J Pharmacol 140; 889-894, 2003

インパクトファクターの小計 [7.81]

(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

(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. 梅村和夫 : 高齢者に対する消化器薬剤の相互作用 (1) — 薬物動態について —. 老年消化器病 15 : 77-79, 2003
2. 梅村和夫 : 高齢者に対する消化器薬剤の相互作用 (2) — 吸収相における相互作用について —. 老年消化器病 15 : 163-166, 2003
3. 梅村和夫. 薬の副作用によるめまい・ふらつき. カレントセラピー 21 : 64-67, 2003
4. 梅村和夫 : 高齢者に対する消化器薬剤の相互作用 (3) — 分布相における相互作用について —. 老年消化器病 15 : 273-275, 2003

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

(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. 臨床薬理学 日本臨床薬理学会 編 医学書院 2003
梅村和夫 薬物の作用メカニズム pp26-30

2. 病態生理と治療薬 橋本久邦 編 じほう 2003

梅村和夫, 山本清二 脳血管障害 pp410-417

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. 病態生理と治療薬 橋本久邦 編 じほう 2003

名倉三津佳, 梅村和夫 耳鼻咽喉科疾患, 口腔疾患の病態生理と治療薬 pp991-1002

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15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15年度
(1) 文部科学省科学研究費	3件 (620万円)
(2) 厚生科学研究費	0件 (0万円)
(3) 他政府機関による研究助成	0件 (0万円)
(4) 財団助成金	0件 (0万円)
(5) 受託研究または共同研究	6件 (10,351万円)
(6) 奨学寄附金その他 (民間より)	6件 (460万円)

(1) 文部科学省科学研究費

梅村和夫 (代表者) 基盤研究B (2) 抗血栓薬による脳出血のメカニズムに関する薬理的解析
350万円 (新規)

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 130
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 140万円 (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	0件
(2) シンポジウム発表数	0件	1件
(3) 学会座長回数	0件	2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	2件	

(1) 国際学会等開催・参加

5) 一般発表

ポスター発表

1. Sesoko M., Umemura K., Nakashima M. : Pharmacokinetics (PK), Safety, and Tolerability of SPK-843ID in Healthy Japanese Males. Interscience Conference on Antimicrobial Agents and Chemotherapy (ICAAC) (USA)
2. Ikeda Y. Zhao B.-Q. Umemura K. Ihara H. Suzuki Y. Kondo K. Nagai N. Sato K. Urano T. : Increased expression of endogenous tissue-type plasminogen activator and matrix metalloproteinase 9 contribute to heparin-produced cerebral hemorrhage after focal cerebral ischemia in mice. Congress of the International Society on Thrombosis and Haemostasis (UK)

(2) 国内学会の開催・参加

3) シンポジウム発表

1. 池田康彦，塚田秀夫，高松宏幸，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）2003

4) 座長をした学会名

梅村和夫 薬理学会関東部会

梅村和夫 薬理学会年会

(3) 役職についている国際・国内学会名とその役割

梅村和夫 薬理学会評議員，臨床薬理学会評議員，臨床薬理学会財団賞選考委員，脳循環代謝学会評議員，血栓止血学会評議員

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

J Pharmacological Sciences (Japan)

Cardiovascular Research (UK)

Life science (USA)

Brain Research (USA)

Stroke (USA)

Pathophysiology of haemostasis and thrombosis (Switzerland)

Journal of American College of Nutrition (USA)

Blood Coagulation and Fibrinolysis (UK)

Planta Medica (Germany)

9 共同研究の実施状況

	平成15年度
(1) 国際共同研究	3件
(2) 国内共同研究	3件
(3) 学内共同研究	7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
2. 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 ルーベン大学，ベルギー 平成13年度から研究者の派遣。論文Radiology, Journal of Neuroscience Methods（ともにin press）。
3. 新規抗血栓薬マイクロプラスミンの脳虚血での薬効評価 ルーベン大学，ベルギーおよびドビツヒーマキシミアン大学，ドイツ，平成13年度から研究者の派遣。論文Stroke, Journal of Thrombosis Haemostasis（ともにin press）。(財) D. Collen Research Foundationと(株) Thrombo-X

(2) 国内共同研究

1. 高松宏幸（(財) 先端医学薬学研究センター）サル脳梗塞モデルにおけるリハビリテーション

による機能改善のメカニズム解明

2. 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
3. 和田孝一郎（大阪大学歯学部）脳梗塞進展時におけるアディポネクチンの役割の検討

(3) 学内共同研究

1. 浦野哲盟（生理第2）納豆キナーゼの線溶活性，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）神経細胞死におけるNa/H交換系の役割
3. 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
4. 金山尚裕（産婦人科）胎盤機能障害による妊娠中毒症について
5. 佐藤康司（解剖学第1）脳出血におけるtPA，MMPの発現，産生の検討
6. 渡邊裕司（臨床薬理学）内皮傷害後再生内皮の機能解析
7. 大園誠一郎（泌尿器学）膀胱筋の β 受容体の役割

10 産学共同研究

	平成15年度
産学共同研究	9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. 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
5. 小野 PARP阻害薬における脳梗塞縮小効果
6. 三共 脳血栓症における抗血小板療法の可能性と臨床への予測
7. 三共 抗血小板薬の出血時間に及ぼす影響の検討
8. マルホ 外用剤における皮膚薬物動態の検討
9. シェーリング S-100Bの日本人における基準値の検討

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。内因性tPAはマイクログリアで産生亢進していた。さらにMMP-9の活性化が脳出血に影響をしていることを見出した。MMP-9もマイクログリア及び血管内皮細胞で産生亢進していた。

(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に関わる因子の解析

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日までの経時的変化をT1,T2 weighted image, DWI, PWIを撮影し、犠牲死直後のCT, マイクロアンジオグラフィーおよび形態学的標本と比較した。中大動脈 (MCA) 閉塞1時間後のPWIは24時間後の各種MRIイメージおよびCT, マイクロアンジオグラフィーおよび形態学的標本と一致していた。超急性期のPWIの陽性エリアが細胞死危険領域を予測できることを確認した。同解像度でのラットMRA (磁気共鳴血管画像診断) に成功し、現在、MRAと他のイメージとの相関について検討を行っている。

(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

(4) 新規抗血栓薬マイクロプラスミンの脳虚血での薬効評価

マイクロプラスミンは、線溶因子であるプラスミンの修飾タンパクである。脳梗塞進展抑制効果をラット脳梗塞モデルで評価した。虚血開始90分後の静脈内投与により現在北米にて唯一の治療薬である組織型プラスミノゲン活性化因子 (tPA) と同程度の発症24時間後における脳梗塞縮小効果、さらには出血による死亡例無しに神経症状の軽減を見出した。抗血栓薬の重篤な副作用である脳出血について、両剤での差異をマウスでの脳梗塞を伴う脳出血病態モデルにて比較検討した結果、脳梗塞治療用量であっても発症4時間後のtPA投与は脳出血を増加した。しかし、マイクロプラスミンは増加しなかった。この原因が血管破綻部位での血栓の再溶解の差によることを見出した。現在、さらに脳出血の他のメカニズムについて検討を行っている。

(鈴木康裕, 永井信夫¹, GF. Hamann²), ¹ルーヴァン大学分子血管生物学研究所, ²ロードビッチマキシミアン大学医学部神経学講座

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、納豆を負荷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. 臨床研究

(1) 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、産学連携のもと、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11ベッドが用意してあり、看護師、検査技師、データ管理者が専任でいる。

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

(2) アイビーネルソン法とシンプレート法による出血時間測定と比較検討

抗血小板薬の開発において、出血時間への影響は主要な評価項目の一つであるが、従来のシンプレート法は皮膚に対する侵襲が問題となっており、より侵襲の少ない細いニードルを使用して出血させるアイビーネルソン変法での評価系が欧米では使用されている。しかし、アイビーネルソン変法による抗血小板薬の評価は日本では行われておらず、日本人におけるデータがほとんどないのが現状である。そこで、日本人健康成人男子を対象として抗血小板薬の両方法の出血時間に対する影響を検討し、さらにアイビーネルソン法がシンプレート法に代わりうる評価系か検討している。

(池田康彦, 近藤一直, 梅村和夫)

(3) 角質剥離法によるヒト皮膚角質内薬物動態の検討

皮膚疾患治療薬外用剤の経皮吸収性は薬効に大きな影響を及ぼすが、実際に皮膚中の薬物濃度を測定することは困難である。しかし、皮膚角質内薬物濃度と薬効との間にはよい相関があることが報告されており、角質内薬物動態を把握することで薬効を予測できると考えられる。そこで、健常成人男子を対象として、角質剥離法を用いて外用剤のヒト皮膚角質内薬物動態を検討し、本法の確立を目指している。

(池田康彦, 近藤一直, 梅村和夫)

13 この期間中の特筆すべき業績、新技術の開発

1. 探索的臨床研究施設で産学連携の創薬を進めている。

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

抗血栓薬における脳出血のメカニズム解明の研究をベルギー・ルーバン大学と共同で行い、成果が出つつある。

15 新聞、雑誌等による報道

1. 探索的臨床研究施設の紹介 静岡新聞 4月11日