

薬 理 学

1 構 成 員

	平成17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	3人
外国人客員研究員	0人
技術職員（教務職員を含む）	1人
その他（技術補佐員等）	1人
合 計	12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16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	44.1
(2) 論文形式のプロシーディングズ数	1編
(3) 総説数（うち邦文のもの）	2編（0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）	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

(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. Matsumoto Y., Yamamoto S., Suzuki Y., Tsuboi, T.; Terakawa S. Ohashi N., Umemura K. :

A Na⁺/H⁺ exchanger inhibitor, SM-20220, is protective against excitotoxicity in cultured cortical neurons. Stroke 35; 185-90, 2004

2. Zhao B.Q., Ikeda Y., Ihara H., Urano T., Fan W.Y., Mikawa S., Suzuki Y., Kondo K., Sato K., Nagai N., Umemura K. : Essential role of endogenous tissue plasminogen activator via matrix metalloproteinase 9 induction and expression on heparin-produced cerebral hemorrhage after cerebral ischemia in mice. Blood 103, 2610-2616, 2004.
3. Ikeda Y., Umemura K., Kondo K., Sekiguchi K., Miyoshi S., Nakashima M. : Pharmacokinetics of voriconazole and cytochrome P450 2C19 genetic status. Clin Pharmacol Ther. 75; 587-588, 2004
4. Y. Suzuki, N. Nagai, D. Collen. Comparative effects of microplasmin and tPA on cerebral hemorrhage in a middle cerebral artery occlusion model in mice. Journal of thrombosis Haemostasis 2 : 1617-21, 2004
5. Yasuhiro Suzuki, Feng Chen, Yicheng Ni, Guy Marchal, Desire Collen, Nobuo Nagai. Microplasmin reduces ischemic brain damage and improves neurological function in a rat stroke model monitored with magnetic resonance imaging. Stroke 35 : 2402-6, 2004
6. Matsumoto Y., Hof A., Baumlin Y., Muller M., Hof RP. Differential effects of everolimus and cyclosporine A on intimal alpha-actin-positive cell dynamics of carotid allografts in mice. Transplantation. 78 : 345-51, 2004.

インパクトファクターの小計 [34.1]

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. Kamanaka Y., Kondo K., Ikeda Y., Kamoshimo W., Kitajima T., Suzuki Y., Nakamura Y., Umemura K. : Neuroprotective effects of ONO-1924H, an inhibitor of poly ADP-ribose polymerase (PARP), on cytotoxicity of PC12 cells and ischemic cerebral damage. Life Sciences 76, 151-162, 2004.
2. Feng Chen, Yasuhiro Suzuki, Nobuo Nagai, Ronald Peeters, Kenneth Coenegrachts, Walter Coudyzer, Guy Marchal, Yicheng Ni. Visualizing Stroke in Rats with Clinical Imagers : A Feasibility Study. Radiology 233(3) : 905-11, 2004.
3. Chen F., Suzuki Y., Nagai N., Peeters R., Sun X., Coudyzer W., Marchal G., Ni Y. Rat cerebral ischemia induced with photochemical occlusion of proximal middle cerebral artery : a stroke model for MR imaging research. Magnetic Resonance Material in Physics, Biology and Medicine. 17(3-6) : 103-8. 2004

インパクトファクターの小計 [10.0]

(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

1. 池田康彦, 趙冰樵, 梅村和夫. ヘパリンによる脳出血におけるフリーラジカルスカベンジャーの関与. Pharma Medica 22; 110-111, 2004

(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：老年者に対する消化器薬剤の相互作用 (4) - 代謝相における相互作用について - .
老年消化器病 16：57-60, 2004
2. 梅村和夫：老年者に対する消化器薬剤の相互作用 (5) - 排泄相における相互作用について - .
老年消化器病 16：135-138, 2004

4 特許等の出願状況

	平成16年度
特許取得数 (出願中含む)	1件

1. 虚血性疾患治療剤

5 医学研究費取得状況

	平成16年度
(1) 文部科学省科学研究費	3件 (710万円)
(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	9件 (22,654万円)
(6) 奨学寄附金その他 (民間より)	8件 (370万円)

- (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
320万円 (新規)

近藤一直 (代表者) 基盤研究C 放射線キメララットを用いた血管内膜肥厚の細胞起源と形成メ
カニズムの検討 160万円 (新規)

鈴木康裕 (代表者) 若手B tPAによる脳梗塞治療に伴う血液脳関門の破綻について 230万円
(新規)

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	6件
(3) 学会座長回数	0件	4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	4件	

(1) 国際学会等開催・参加

5) 一般発表

口頭発表

Suzuki Y., Nagai N, Chen F, Ni Y, Umemura K, Marchal G, Collen D. Comparative effects of microplasmin and tPA on ischemic brain damage, neurological function and cerebral hemorrhage in a middle cerebral artery occlusion (MCAO) model. The AHA Scientific Sessions 2004 in New Orleans, Louisiana, November 7-10. Circulation 110 (17) III-149.

ポスター発表

1. Kondo K., Ikeda Y., Umemura K. : Comparative study of bleeding time evaluation : modified ivy and simplate method in japanese healthy volunteers. 8th World Congress on Clinical Pharmacology and Therapeutics 2004
2. Ikeda Y., Hirata K, Kano S., Yanagihara H., Kondo K., Ohashi E, Umemura K. In vivo assessment of the cutaneous bioavailability of maxacalcitol after topical administration. 8th World Congress on Clinical Pharmacology and Therapeutics 2004
3. Ikeda Y., Zhao B.Q., Kondo K., Umemura K. : Roles of endogenous tissue plasminogen activator and matrix metalloproteinases in heparin-produced cerebral hemorrhage following focal cerebral ischemia in mice. 10th International Symposium on Pharmacology of Cerebral Ischemia 2004

(2) 国内学会の開催・参加

3) シンポジウム発表

1. 梅村和夫：静岡県治験ネットワーク中央倫理委員会の役割。平成15年度第3回新GCPのもとでの治験推進研修会（大阪）2004
2. 梅村和夫：脳虚血と抗血栓薬。生体機能と創薬シンポジウム（名古屋）2004
3. 梅村和夫：静岡県中央倫理委員会の役割。臨床薬理学会総会（静岡）2004
4. 近藤一直，梅村和夫：炎症とプロスタグランジン：炎症におけるCOX-2選択的阻害薬の有用性とその開発状況。歯科基礎医学会（広島）2004
5. 松本祐直。移植後の動脈硬化。循環薬理学会（静岡）2004
6. 近藤一直。光を用いた動脈血栓症モデル。血栓止血学会（奈良）2004

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 循環薬理学会

梅村和夫 臨床薬理学会総会

梅村和夫 薬理学会

(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 脳循環代謝学会幹事，薬理学会代議員，臨床薬理学会評議員，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

梅村

J Pharmacological Sciences（Japan）

Cardiovascular Research（UK）

Life science（USA）

Brain Research（USA）

鈴木

Stroke（USA）x2

近藤

Arteriosclerosis Thrombosis and Vascular Biology（USA）

9 共同研究の実施状況

	平成16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	6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 Neu-

rosience Methods。

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, ベルギーおよびルー
ドビッチマキシミアン大学, ドイツ, 平成13年度から研究者の派遣。論文Stroke, Journal
of Thrombosis Haemostasis。(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 最上秀夫(生理第2) 移植後の血管リモデリングのイメージング化
2. 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
3. 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
4. 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
5. 渡邊裕司(臨床薬理学) 内皮傷害後再生内皮の機能解析
6. 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16年度
産学共同研究	8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. 杏林 PARP阻害薬における脳梗塞縮小効果
4. 東レ サル膀胱筋の収縮機構の研究
5. 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
6. 三共 抗血小板薬の出血時間に及ぼす影響の検討
7. マルホ 外用剤における皮膚薬物動態の検討
8. シェーリング S-100Bの日本人における基準値の検討

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) 脳梗塞慢性期の機能回復におけるリハビリテーションの効果

脳梗塞慢性期のリハビリテーションは社会復帰に重要である。しかし、この効果は、どのようなメカニズムで機能回復するかは詳細には解明されていない。そこで、まずサル脳梗塞モデルにて、慢性期のリハビリテーション効果を評価できるモデルの確立を試みた。

(池田康彦, 梅村和夫, 高松宏幸¹) ¹(財) 先端医学薬学研究センター

(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ルートビヒマキシミアン大学医学部神経学講座

2. 探索的臨床研究施設の運営

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ベットが用意しており、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

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。

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。