

生理学第二

1 構成員

	平成20年3月31日現在
教授	1人
准教授	1人
講師（うち病院籍）	0人（0人）
助教（うち病院籍）	2人（0人）
助手（うち病院籍）	0人（0人）
特任教員（特任教授，特任准教授，特任助教を含む）	0人
医員	0人
研修医	0人
特任研究員	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
技術職員（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 教員の異動状況

浦野 哲盟（教授）（H13. 4. 1～現職）

最上 秀夫（准教授）（H13. 8. 1～19. 3. 31 助教授；19. 4. 1～現職）

井原 勇人（助教）（H 5. 4. 1～19. 3. 31 助手；19. 4. 1～現職）

鈴木 優子（助教）（H14. 1. 1～19. 3. 31 助手；19. 4. 1～現職）

3 研究業績

数字は小数2位まで。

	平成19年度
(1) 原著論文数（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	1.48
(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）	3編（3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（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）

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. Suwa D, Konno H, Tanaka T, Urano T. Intraperitoneal Infusion of Recombinant Plasminogen Activator inhibitor Type 2 Induced Apoptosis in Implanted Human Colon Cancer and Inhibited its Growth and Liver Metastasis. Anticancer Research 28(2A), 693-698, 2008

インパクトファクターの小計 [1.479]

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. 三上 英智, 小林 隆夫, 浦野 哲盟, ウロキナーゼ, ヘパリン併用被覆カテーテルの血栓形成阻害効果の検討 日本血栓止血学会誌 19(2), 257-264, 2008

インパクトファクターの小計 [0.00]

(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. Ihara H, Urano T. : A caloric restriction mimetic, Resveratrol-mediated transcriptional repression of resistin gene in 3T3-L1 adipocytes. J. Clin. Biochem. Nutrition 41 (Suppl.) 130, 2007

(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 侵襲時の線溶活性 = 病態増悪因子としての plasminogen activator inhibitor type 1 (PAI-1) とプロテアーゼインヒビター = Surgery Frontier 14(1), 109-113, 2007
2. 鈴木優子, 浦野哲盟 血漿 tPA 及び PAI-1 抗原量測定の意義 - 新たな知見からの再考察 - 日本血栓止血学会雑誌, 18(3), 247-254, 2007
3. 浦野哲盟 抗炎症療法と血管病予防の関連を探る Vascular Medicine 3(4), 333-338, 2007

インパクトファクターの小計 [0.00]

(4) 著 書

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 and Urano T. Role of tPA in the neural system. In Recent Advances in Thrombosis and Hemostasis. Edited by K. Tanaka and E.W. Davie. Springer, Tokyo pp. 314-327, 2008

4 特許等の出願状況

	平成19年度
特許取得数（出願中含む）	2件

1. 蛍光測定装置（特願2007-27136）

2. バイオセンサ型イメージングファイバ装置（特願2007-31783）

5 医学研究費取得状況

	平成19年度
(1) 文部科学省科学研究費	3件 (486万円)
(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	4件 (1,160万円)
(4) 財団助成金	2件 (400万円)
(5) 受託研究または共同研究	0件 (0万円)
(6) 奨学寄附金その他（民間より）	2件 (200万円)

(1) 文部科学省科学研究費

1. 浦野哲盟（代表者）基盤研究（C） ずり応力により調節される血小板凝集と血栓形成過程の生体内リアルタイム解析 平成19年度（研究期間；平成18－19年），91万円
2. 井原勇人（研究代表者）基盤研究C課題番号17590988 「高度肥満マウスを用いた抗酸化物質による血栓予防効果の解析」平成19年度（研究期間；平成17－19年）：70万円
3. 鈴木優子（研究代表者）基盤研究（C） 課題番号19599858 「組織プラスミノゲンアクチベーター特有の分泌動態に関連した新規血管機能制御機構」平成19年度（研究期間；平成19－20年）：325万円

(3) 他政府機関による研究助成

1. 特別教育研究経費，戦略的研究推進経費（文部科学省）光技術を用いた血管内細胞応答の生体内イメージング研究創出事業 900万円（浦野哲盟分担分：研究代表者小出幸夫）
2. 自然科学研究機構計画共同研究 膵β細胞におけるTRPM2チャンネルの生理学的意義 50万円（代表：最上秀夫）
3. 膜蛋白質研究国際フロンティア形成事業自然科学研究機構温度変化に基づく膵β細胞におけるTRPM2チャンネルの機能的変化の意義 110万円（分担 最上秀夫）
4. 萌芽的研究育成経費・企画型基盤育成事業（浜松医大）「脂肪細胞におけるアディポカイン遺伝子の発現制御」平成19年度 50万円（研究代表者 井原勇人）
5. 萌芽的研究育成（若手研究）経費（浜松医大）「血管内皮細胞表面における繊維素溶解（線溶）の制御」平成19年度 50万円（鈴木優子）

(4) 財団助成金

1. 浦野哲盟（代表者）平成19年度喫煙財団特定研究，血管内皮細胞による血栓形成調節機構，平成17年度－19年度，200万円
2. 鈴木優子（代表者）日本心臓財団研究奨励「線溶酵素の特異的開口放出動態と細胞表面酵素活性発現に対するずり応力の修飾作用」平成19年度 200万円

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	5件
(3) 学会座長回数	1件	2件
(4) 学会開催回数	1件	0件
(5) 学会役員等回数	0件	10件
(6) 一般演題発表数	6件	

(1) 国際学会等開催・参加

1. Urano T, organizer, 1st Japanese – Polish – German Joint Meeting on Coagulation and Fibrinolysis (Dresden, Germany), July 13-14, 2007, 50 participants

4) 国際学会・会議等での座長

- Urano T, 1st Japanese – Polish – German Joint Meeting on Coagulation and Fibrinolysis (Dresden, Germany), July 13-14, 2007, 50 participants

5) 一般発表

口頭発表

1. Suzuki Y, Ihara H, Mogami H, Urano T Unique Secretory Dynamics of Tissue Plasminogen Activator (tPA) is Beneficial to Maintain Fibrinolytic Activity on Cell Surface. XIth International Workshop on Molecular & Cellular Biology of Plasminogen Activation, June 2007, Stockholm (Sweden)
2. Urano T, Suzuki Y, Ihara H, Mogami H. Modification by PAI-1 of slow exocytotic dynamics of tissue plasminogen activator (tPA) and its activity on vascular endothelial cells (VECS). XXIth Congress of the International Society on Thrombosis and Haemostasis, July 2007, Geneva (Switzerland)
3. Suzuki Y, Ihara H, Mogami H, Urano T, Visualization of secretory dynamics of tissue plasminogen activator (tPA) – a unique mechanism to maintain fibrinolytic activity on cell surface. 1st Japanese – Polish – German Joint Meeting on Coagulation and Fibrinolysis, July 2007, Dresden (Germany)
4. Mogami H Ca-Imaging: a Universal Method for Live Cell Research Advanced Microscopic Imaging Course for Bio-Medical Research The Institute of Biophysics, Chinese Academy of Sciences, May 2007 Beijing, China ,

ポスター発表

1. Mogami H, Adachi, A, Suzuki Y, and Urano T .Simultaneous monitoring of three 2nd messengers using a prism-based total internal reflection fluorescence microscopy (TIRMF), Gordon Research Conference, Ca²⁺ signaling, July 2007, Tilton NH, U.S.A..

2. Ihara H, Urano T.: A caloric restriction mimetic, resveratrol-mediated transcriptional repression of resistin gene in 3T3-L1 adipocytes. International Conference on Food Factors for health Promotion (ICoFF2007), Kyoto, Japan 2007

(2) 国内学会の開催・参加

3) シンポジウム発表

- (1) 林 忠毅, 最上秀夫, 村上裕介, 鈴木優子, 今野弘之, 浦野哲盟 生体内顕微鏡を用いた血栓形成時の血小板 phosphatidylserine 発現の時空間的調節機構の解析 第30回日本血栓止血学会 2007年11月, 志摩
- (2) 浦野哲盟 血栓溶解薬の開発状況 シンポジウム「血栓症治療薬の現状と新薬の開発状況」第128回日本薬学会 2008年3月, 横浜
- (3) 浦野哲盟, 鈴木優子, 井原勇人, 最上秀夫 血液及び血管内皮から見た血栓症リスク シンポジウム「深部静脈血栓症の病態生理とその予防」第85回日本生理学会 2008年3月, 東京
- (4) 最上秀夫 光を用いて見る: 分子の動きから生体反応まで「機能性発光プローブと生体機能イメージング」, 群馬大学生体調節研究所シンポジウム, 群馬大学グローバルCOEプログラム, 2007年11月, 前橋
- (5) 最上秀夫 血管内血小板凝集能と血液凝固活性のリアルタイム解析「岡崎統合バイオサイエンスセンターシンポジウム」, 2008年3月, 岡崎

4) 座長をした学会名

浦野哲盟 第30回日本血栓止血学会
最上秀夫 第85回 日本生理学会

(3) 役職についている国際・国内学会名とその役割

1. 浦野哲盟 日本血液学会 評議員
2. 浦野哲盟 日本生理学会 評議員
3. 浦野哲盟 日本血栓止血学会 評議員
4. 浦野哲盟 日本血栓止血学会プログラム委員
5. 浦野哲盟 日本血栓止血学会学術奨励賞選考委員
6. 浦野哲盟 日本血栓止血学会学術推進委員会組織線溶検討部会長
6. 浦野哲盟 日本血栓止血学会学術集会検討委員
7. 浦野哲盟 日本臨床血液学会 評議員
8. 最上秀夫 日本生理学会 評議員

9. 井原勇人 日本生理学会 評議員
 10. 鈴木優子 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（レフリー数は除く）	0件	1件

(2) 外国の学術雑誌の編集

Urano T, Archives of Medical Science, Poland, Editorial Board

(3) 国内外の英文雑誌のレフリー

浦野哲盟 7回 Thrombosis Research (オランダ)

浦野哲盟 1回 Nutrition (米国)

浦野哲盟 1回 Journal of Thrombosis and Haemostasis (米国)

最上秀夫 1回 Bioimages (日本)

9 共同研究の実施状況

	平成19年度
(1) 国際共同研究	2件
(2) 国内共同研究	2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, 資料交換, 研究者相互訪問

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, 試料交換

(2) 国内共同研究

宮田敏行 (国立循環器病センター) 傷害血管内皮に血小板が粘着する際の介在蛋白である von Willebrand Factor (vWF) の切断酵素が近年発見され, 宮田らによりその遺伝子欠損動物が作成された。その供与を受け, 本研究室で行っている生体内顕微鏡による血栓形成過程のリアルタイム解析法を用いて血栓形成過程における vWF とその切断酵素の生理的機能を明らかにする。

富永 真琴 (生理学研究所) 膵 β 細胞における TRPM2 チャンネルの生理的意義の解明 (生理学研究所計画共同研究)

(3) 学内共同研究

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

金山尚弘 (産婦人科) 妊娠に伴う易血栓性機序の解明

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19年度
産学共同研究	0件

12 研究プロジェクト及びこの期間中の研究成果概要

1. 血管内皮障害に伴う血栓形成過程のリアルタイムイメージングによる解析

血管内皮が様々な刺激によって障害されると微小循環不全から臓器不全を来す。その主要な病態は、白血球や血小板などの血球成分と障害内皮細胞相互反応の結果開始される凝固及び炎症機転とされる。生きた動物個体の血管をレーザー照射や薬剤により傷害し、傷害血管内皮上の血栓形成を、Green Fluorescence Protein (GFP) 産生マウスで観察し、生体内における血小板凝集及び活性化、フィブリン沈着の観察に成功し論文を発表した (Hayashi T et al)。

傷害血管内皮に血小板が粘着する際の介在蛋白である von Willebrand Factor (vWF) の切断酵素 (ADAMTS13) が近年発見され、宮田らによりその遺伝子欠損動物が作成された。ADAMTS13^{-/-}-GFP 強発現マウスを用い、リアルタイムイメージングによる血栓形成過程の検討を開始した。

(Miroslaw Rybaltowski, 林忠毅¹, 田中晶², 最上秀夫, 鈴木優子, 浦野哲盟)¹第2外科, ²産婦人科

2. 血管内皮細胞による線溶活性調節機構のリアルタイムイメージングによる解析

血管内皮細胞は強い抗凝固線溶活性を有するだけでなく、血栓溶解に関わる線溶活性を高く維持して血液の流動性維持に深く関わる。中心となるのは線溶の中心酵素である plasmin 産生に関わる tissue plasminogen activator (tPA) の内皮細胞における産生とその分泌である。本研究では蛍光標識 tPA をヒト臍帯静脈内皮細胞由来細胞株 (EA.hy926) に発現させ、その分泌動態と細胞表面における plasminogen 活性化機構をリアルタイムで解析するものである。tPA 分子特有な遅い開口放出動態が明らかになり血管内皮細胞上の線溶活性維持に重要な機構の一つととらえその機構の解析を進めている。現在論文投稿中である。

(鈴木優子, 最上秀夫, 井原勇人, 浦野哲盟)

3. 脂肪細胞分化と血栓危険因子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- γ が、PAI-1遺伝子発現増強促進する機構を提唱してきた。今年度は、脂肪細胞特異的転写因子であるPPAR- γ がPAI-1 遺伝子発現調節部位にある非定型的結合部位を介して発現を増強するという分子機構を明らかにした。

(井原勇人, 浦野哲盟)

4. カロリー制限模倣物質による代謝症候群発症に関わるアディポカイン遺伝子発現抑制機構

ワインに含まれるポリフェノール成分レスベラトロールには、フレンチパラドックスに代表されるように、疫学的に心血管系疾患予防効果がある事が知られていたがその分子機構は不明であった。

我々は、脂肪細胞から分泌される悪玉のアディポカイン血栓危険因子PAI-1, インスリン抵抗性惹起物質レジスチンの遺伝子発現抑制に関与しているのではないかと考え、培養脂肪細胞や高度肥満マウスを用いた検討をしている。*In vivo, in vitro* 共に、レスベラトロール投与によりレジスチン遺伝子の発現が有意に低下した。現在論文作成中である。

(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。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。インスリン分泌にはプロテインキナーゼC (PKC) 系, プロテインキナーゼA (PKA) 系, カルモジュリン (CaM) 系の3つの重要なシグナル系が関連しているが、その詳細な機構は明らかでない。昨年度インスリン産生細胞を用いてcAMP・PKA系によるPKC活性化機構を明らかにした。J Biol Chem に受理された。現在、産学連携により、個々の細胞でなく細胞集団において Ca^{2+} , PKC 及び cyclic AMP の3つのセカンドメッセンジャーを同時にリアルタイムに測定する系を構築し、産業応用を目指している。

(鈴木優子, 安達英輔, 浦野哲盟, 最上秀夫)

15 新聞, 雑誌等による報道

1. 中学・高校生向けの教育活動

NHK 10分間の中高校生向けのサイエンス番組10 min ボックス 製作協力 最上秀夫

血液の探究～心臓のつくりと動き 2007 4/26, 5/10 放送

血液の探究～血液と血管 2007 5/17/24 放送

<http://www.nhk.or.jp/10min/rikal/ja/frame.html>