

# 薬 理 学

## 1 構 成 員

	平成20年3月31日現在
教授	1人
准教授	0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	1人
大学院学生（うち他講座から）	2人（1人）
研究生	2人
外国人客員研究員	0人
技術職員（教務職員を含む）	0人
その他（技術補佐員等）	2人
合 計	10人

## 2 教員の異動状況

梅村 和夫（教授）（H10. 4. 1～現職）

鈴木 康裕（助教）（H12. 2. 1～H19. 3. 31助手；H19. 4. 1～現職）

松本 祐直（助教）（H17. 4. 1～H19. 3. 31助手；H19. 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）	5編（0編）
そのインパクトファクターの合計	16.43
(2) 論文形式のプロシーディングズ数	3編
(3) 総説数（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
(4) 著書数（うち邦文のもの）	2編（2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	16.43

(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, Nagai N, Umemura K, Collen D, Lijnen HR. Stromelysin-1 (MMP-3) is critical for intracranial bleeding after t-PA treatment of stroke in mice. J Thromb Haemost 5; 1732-9. 2007

インパクトファクターの小計 [5.14]

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. Furuta T, Sugimoto M, Shiai N, Matsushita F, Nnakajima H, Kumagai J, Ssnoo K, Kodaira C, Nishino M, Yamade M, Ikuma M, Watanabe H, Umemura K, Ishizaki T, Hishida A. Effect of MDR1 C3435T polymorphism on cure rates of Helicobacter pylori infection by triple therapy with lansoprazole, amoxicillin and clarithromycin in relation to CYP 2C19 genotypes and 23S rRNA genotypes of Helicobacter pylori. Aliment Pharma Therap 26; 693-703. 2007

インパクトファクターの小計 [3.29]

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. Chen F, Suzuki Y, Nagai N, Sun X, Wang HJ, Yu J, Marchal G, and Ni Y\*. Microplasmin and tissue plasminogen activator: comparison of therapeutic effects in rat stroke model at multiparametric MR imaging. Radiology. 244(2): 429-38, 2007.
2. Chen F, Suzuki Y, Nagai N, Jin L, Yu J, Wang H, Marchal G, Ni Y\*. Rodent stroke induced by photochemical occlusion of proximal middle cerebral artery: Evolution monitored with MR imaging and histopathology. Eur.. J. Radiol. 63(1): 68-75. 2007
3. Chen F, Suzuki Y, Nagai N, Sun X, Coudyzer W, Marchal G, Ni Y\*. Delayed Perfusion Phenomenon in a Rat Stroke Model at 1.5 T MRI: An Imaging Sign Parallel to Spontaneous Reperfusion and Ischemic Penumbra?" European Journal of Radiology, 61(1): 70-8. 2007

インパクトファクターの小計 [7.92]

(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. 脳虚血とtPA. 脳卒中 29:789-793, 2007
2. 鈴木康裕, 梅村和夫. tPAと脳虚血. 日本脳循環代謝学会機関誌 19(3) : 64-68, 2007
3. 梅村和夫. 臨床薬理学的試験を実施する研究者の立場から. 臨床薬理 39: 17S-18S, 2007

(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. 近藤一直, 梅村和夫. 光化学刺激血栓モデル 65-75  
血栓症・動物効果モデル動物作製法  
鈴木宏治 編 金芳堂 2007
2. 外村和也, 鈴木康裕, 梅村和夫. tPAの薬理作用. Brain Rescue No. 16, 16-19, 2007. メディ

#### 4 特許等の出願状況

	平成19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19年度
(1) 文部科学省科学研究費	2件 (2,650万円)
(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	1件 ( 100万円)
(5) 受託研究または共同研究	7件 (7,342万円)
(6) 奨学寄附金その他（民間より）	3件 ( 155万円)

##### (1) 文部科学省科学研究費

松本祐直，代表 若手研究B 新規  
移植後動脈硬化進展におけるADP受容体（P2Y12）の役割  
150万円

梅村和夫 分担 「分子イメージング研究プログラム」に関する高度専門人材育成  
2,500万円

##### (4) 財団助成金

- 鈴木康裕，代表，先端医薬研究振興財団 平成19年度（第6回）循環医学分野 萌芽研究助成金，組織型プラスミノーゲン活性化因子による脳梗塞治療可能時間延長の可能性について，平成19年12月1日～平成20年11月30日，100万円

#### 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	3件
(3) 学会座長回数	0件	1件
(4) 学会開催回数	1件	0件
(5) 学会役員等回数	0件	4件
(6) 一般演題発表数	7件	

##### (1) 国際学会等開催・参加

###### 1) 国際学会・会議等の開催

国際平滑筋学会 組織委員 2007.5 shizuoka 200人

5) 一般発表

口頭発表

1. Yashiro K, Matsumoto Y, Suzuki Y, Kondo K, Umemura K. P2Y12 receptor of platelets contributes to the development of allo-transplant arteriosclerosis in the carotid artery and to the prolongation of heart allo-graft survival in mice. Congress 2007, May 2007, San Francisco, USA

ポスター発表

1. Matsumoto Y, Yamashita D, Yamashita Y, Okada H, Maeda Y, Shimizu Y, Nakayama T, Umemura K. Evaluation of Laser-Induced Thrombolysis in the Rat Thrombosis Models: a Pulsed Green Laser Technique. XXI ISTH Congress, July, 2007, Geneva, Switzerland
2. Yashiro K, Matsumoto Y, Suzuki Y, Kondo K, Umemura K. The effects of blocking P2Y12 receptor in arteriosclerosis produced by murine allo-transplantation. XXI ISTH Congress, July 2007, Geneva, Switzerland.
3. Suzuki Y, Nagai N, Lijnen R, Collen D, Umemura K. Stromelysin-1 is critical for intracranial Bleeding after tissue-type plasminogen activator treatment of stroke in mice. The AHA Scientific Sessions 2007 in Orland, November 2007, Florida, USA.
4. Suzuki Y, Nagai N, Collen D, Umemura K. Tissue-type plasminogen activator enhanced the permeability of blood brain barrier. The 23rd international symposium on cerebral blood flow, metabolism & function: Brain '07, May 2007, Osaka, Japan.
5. Hokamura K, Thura M, Yamamoto S, Maeda M, Furuta K, Suzuki M, Umemura K. Neuroprotective effects of GIF 0173, a derivative of cyclopentenone prostaglandin in a rat stroke model. Brain 07, May 2007 Osaka, Japan
6. Hokamura K, Thura M, Yamamoto S, Maeda M, Furuta K, Suzuki M, Umemura K. GIF 0173, a derivative of cyclopentanone prostaglandin, prevented neuronal damage in acute stroke models. Neuroscience Meeting , November 2007, San Diego, USA

(2) 国内学会の開催・参加

3) シンポジウム発表

1. 梅村和夫：脳虚血とtPA。脳卒中学会（福岡）2007
2. 鈴木康裕，永井信夫，Lijnen Roger，Collen Desire，梅村和夫。ゲラチナーゼ（MMP9）ではなくストロムライシン1（MMP3）が脳梗塞治療における組織型プラスミノージェン活性化因子に誘発される脳内出血に重要である 薬理学会総会（名古屋）2007
3. 梅村和夫「国際競争力を持つ治験推進のためのシステム作り」臨床薬理学的試験を実施する研究者の立場から。臨床薬理学会年会（宇都宮）2007

4) 座長をした学会名

梅村和夫 日本薬理学会年会

(3) 役職についている国際・国内学会名とその役割

脳循環代謝学会幹事

日本薬理学会代議員

日本臨床薬理学会評議員

日本血栓止血学会評議員

## 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

梅村和夫 Brain Res (USA) 1回, J Pharmacol Sci (Japan) 1回

鈴木康裕 Eur. J. Neurosci (Germany) 1回, Nutrition (USA) 1回, Neurosci Lett (USA) 1回

## 9 共同研究の実施状況

	平成19年度
(1) 国際共同研究	0件
(2) 国内共同研究	4件
(3) 学内共同研究	3件

(2) 国内共同研究

1. 和田孝一郎（大阪大学歯学部）歯周病菌による動脈硬化発症のメカニズム解明
2. 鈴木正昭（岐阜大学医学部）脳梗塞急性期治療薬の開発
3. 尾上浩隆（理化学研究所）サルパーキンソン氏病モデルの開発
4. 永井信夫（近畿大学医学部）t-PAにおける脳出血のメカニズム

(3) 学内共同研究

1. 渡邊裕司（臨床薬理学）内皮傷害後再生内皮の機能解析
2. 難波宏樹（脳神経外科学）サルパーキンソン氏病モデルの開発
3. 山本清二（光量子医学研究センター）神経保護作用の解析

## 10 産学共同研究

	平成19年度
産学共同研究	4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. 浜松ホトニクス レーザーによる血栓溶解法の臨床応用
3. 第一三共 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
4. 大塚製薬 PITモデルの技術導入と評価系の確立

## 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) MMP-3遺伝子欠損マウスでのt-PAによる脳内出血の検討

t-PAは脳梗塞発症後3時間以内での投与によって脳梗塞発症後の神経症状を改善する効果が認められているが、治療開始遅延による副作用として脳内出血の危険性が残されている。MMP3遺伝子欠損マウスを用いて脳虚血発症後4時間後にtPAを投与したところ脳内出血量が、欠損マウスでは野生型マウスに比べて有意に減少していた。また、MMP-3発現は虚血境界領域においてt-PAによって血管内皮細胞で誘導されることが見いだした。

(鈴木康裕, 梅村和夫, 永井信夫)<sup>1</sup>ルーヴァン大学分子血管生物学研究所

#### (2) 脳保護作用を持つ化合物の評価

##### ①シクロペンテノン型プロスタグランジン

シクロペンテノン型プロスタグランジンA1/J2の誘導体であるGIF0173の保護作用およびメカニズム解明を行った。ラット中大脳閉塞モデル (Photochemical induced Thrombosis model) において、GIF0173の投与により脳梗塞面積の縮小を認めた。またGIF0173は神経細胞に対しても保護効果を持ち、特にグルタミン酸刺激による細胞内カルシウム濃度の上昇を抑制していることがわかった。DP1受容体拮抗薬の適用によりその作用は減弱したことから、GIF0173の作用機序はDP1受容体を介したものであることが示唆された。

##### ②プロスタサイクリン誘導体

プロスタサイクリン誘導体の脳保護作用について、ラット中大脳動脈閉塞モデルを用い検討を行った。その結果、15-deoxy-TICの誘導体であり、スルホンアミド構造を持つGIF0567が強い脳保護作用を持つ化合物であることがわかった。

##### ③ギンコライド誘導体

銀杏葉エキス由来の化合物、ギンコライドやその誘導体についてin vivo脳梗塞モデルを用い脳保護作用を検討した。

(梅村 和夫, Min Thura, 外村 和也<sup>1</sup>, 山本 清二<sup>2</sup>, 前田 将秀<sup>3</sup>, 古田 享史<sup>3</sup>, 鈴木 正昭<sup>3</sup> <sup>1</sup>浜松医科大学 分子イメージング先端研究センター, <sup>2</sup>浜松医科大学・光量子センター, <sup>3</sup>岐阜大学大学院・再生医科学)

#### (3) 抗血栓薬の薬効評価のためのモデル確立



ハマダラカ由来の新規抗血栓薬の薬効評価を行うため、血栓性中大脳動脈閉塞モデルを作成し、対照薬となるチクロピジンの薬物プロファイリングを行った。

(鈴木康裕, 梅村和夫, 坂元裕樹<sup>1</sup>, 四方幸治<sup>1</sup>, 首藤俊樹<sup>1</sup>) <sup>1</sup>大塚製薬株式会社

## 2. 探索的臨床研究施設での臨床薬理学的研究

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12ベッドが用意しており、看護師、検査技師、データ管理者が専任でいる。

(梅村和夫, 渡邊裕司<sup>1</sup>, 古田隆久<sup>2</sup>) <sup>1</sup>臨床薬理学, <sup>2</sup>臨床研究管理センター

## 3. 移植後動脈硬化における抗血小板薬の可能性

一般的な動脈硬化薬において、血小板と免疫担当細胞との相互作用はいくつか報告されているが、免疫・炎症反応が大きく関与する移植後動脈硬化進展における血小板の役割についての詳細な検討は行われていない。そこで本共同研究では、血小板の機能に重要な役割を果たすP2Y<sub>12</sub>受容体の遺伝子欠損マウス、および、頸動脈移植モデルを用いて、P2Y<sub>12</sub>受容体の移植後動脈硬化進展への関与を検討し以下のことを明らかにした。マウス頸動脈移植後、Wild-Type群において、1. 血小板活性化、2. 接着因子発現増強、3. 血小板-白血球凝集率上昇、4. 炎症細胞蓄積、その結果引き起こされる、5. 新生内膜の形成(移植後動脈硬化)がみとめられた。これら全てのイベントがP2Y<sub>12</sub>受容体欠損マウスにおいて抑制されたことから、血小板のP2Y<sub>12</sub>受容体が移植後動脈硬化進展に大きく寄与していると考えられる。従って、本受容体の拮抗薬(クロピドグレルなど)は、臨床において、血栓予防だけでなく、移植後動脈硬化の治療薬としても使用可能かもしれない。現在、論文を投稿中である。

(社謙一, 松本祐直, 鈴木康裕, 新津陽一<sup>1</sup>, 梅村和夫) <sup>1</sup>第一三共株式会社

## 4. レーザーによる血栓溶解法の臨床応用

現在、有効とされている血栓溶解剤による治療は、大量投与による出血性合併症のリスクを伴うといった問題点が指摘されている。これに対し、血栓への高い吸収を持つパルスレーザーを直接照射し、選択的に血栓の分解・除去を行う方法が報告されており、急性期の塞栓症に対する効果的な治療法として期待されている。我々は、パルスレーザー装置(MGL-50, 浜松ホトニクス社製)を用いて、2種類のラット静脈血栓症モデルにおける選択的血栓溶解治療効果の検証を行った。その結果、レーザー照射による血栓溶解への有効性が示唆された。今後、臨床応用を目指し、今回用いた静脈血栓モデルにおけるレーザー照射の安全性、また、動脈血栓モデルでのレーザーによる血栓溶解の有効性・安全性の評価を行う予定である。

(松本祐直, 梅村和夫, 山下大輔<sup>2</sup>, 山下豊<sup>2</sup>, 岡田裕之<sup>2</sup>, 前田佳紀<sup>2</sup>, 清水良幸<sup>2</sup>, 中山禎司<sup>3</sup>)

<sup>2</sup>浜松ホトニクス株式会社中央研究所, <sup>3</sup>県西部浜松医療センター脳神経外科

## 13 この期間中の特筆すべき業績、新技術の開発

「分子イメージングプログラム」は、文部科学省の委託事業「キーテクノロジー研究開発の推

進『社会のニーズを踏まえたライフサイエンス分野の研究開発』の中で行うプロジェクトであり、その中の「霊長類を中心とした疾患モデル動物を用いた分子イメージング研究に係る人材育成」のプロジェクト（18年度から21年度）が採択された。当大学では「分子イメージング先端研究センター」を新設し、既存の大学院博士課程におけるPET学のコースをさらに充実発展させ、また学外者向けの集中コースを開設した。浜松ホトニクス株のPETセンターや創薬候補物質探索拠点と連携し、動物からヒトへの橋渡しの研究、特に霊長類を用いた研究におけるPETの有用性についての講義、実習と研究指導を有意義に組み合わせて世界レベルの教育研究を教授できるユニークな人材育成の拠点を形成することを目的としている。

## 15 新聞、雑誌等による報道

1. 分子イメージング先端研究センター開設発表 中日新聞，静岡新聞