

# 薬 理 学

## 1 構 成 員

	平成21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）	3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	11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. 1～19. 3. 31助手；H19. 4. 1～現職）  
 松本 祐直（助教）（H17. 4. 1～19. 3. 31助手；H19. 4. 1～現職）  
 岩城 孝行（助教）（H20. 5. 1～現職）

## 3 研究業績

数字は小数2位まで。

	平成20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	15.17
(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）	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）	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. Umemura K, Ikeda Y, Kondo K, Hirata K, Amagishi H, Ishihama Y, Tokura Y. Cutaneous pharmacokinetics of topically applied maxacalcitol ointment and lotion. *Int.J Clin Pharmacol* 46; 289-94. 2008
2. Umemura K, Furuta T, Kondo K. The common gene variants of CYP2C19 affect pharmacokinetics and pharmacodynamics to an active metabolite of clopidogrel in healthy subjects. *J Thromb Haemost* 6; 1439-41. 2008

インパクトファクターの小計 [7.3]

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. Hirao A, Kondo K, Takeuchi K, Inui N, Umemura K, Ohashi K, Watanabe H. Cyclooxygenase-dependent vasoconstricting factor(s) in remodeled rat femoral arteries. *Cardiovasc Res* 79; 161-8. 2008
2. Hui Y, Mochizuki T, Kondo K, Umemura K, Sato S. Nitric oxide donor, NOC7, reveals biphasic effect on contractile force of isolated rat heart after global ischemia. *J Anesthesia* 22; 229-235. 2008

インパクトファクターの小計 [6.1]

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

Chen F, Liu Q, Wang H, Suzuki Y, Nagai N, Yu J, Marchal G, Ni Y\*. Comparing two methods for assessment of perfusion-diffusion mismatch in a rodent model of ischemic stroke: a pilot study. *Br. J. Radiol.* 81 (963): 192-8. 2008

インパクトファクターの小計 [1.77]

(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. 原田恒介, 鈴木康裕, 山川花朱美, 川上純一, 梅村和夫. 培養脳血管内皮におけるt-PAと活性酸素種によるMMP-9産生の検討。 *Cerebral Blood Flow and Metabolism* (日本脳循環代謝学会機関誌) 20 (1) 157, 2008

(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. 脳虚血とtPAの薬理. *脳血管障害最前線*. 内科学 101, 943-948, 2008
2. 梅村和夫. tPAノックアウトマウスを用いたヘパリン誘発脳出血の解析. *血栓と循環* 16, 170-173, 2008
3. 梅村和夫. CYP2C19遺伝子多型はclopidogrel活性体の薬物動態と抗血小板作用に影響する臨床薬理 39, 238-242, 2008

4. 岩城孝行. FibrinogenノックアウトマウスからみたFibrinogenの生理-病理的機能. 血栓と循環 17, 4-9, 2009

インパクトファクターの小計 [0.00]

#### 4 特許等の出願状況

	平成20年度
特許取得数（出願中含む）	2件

1. 高病原性口腔内細菌の高感度検出法
2. レーザー研究に用いるカニューレ

#### 5 医学研究費取得状況

	平成20年度
(1) 文部科学省科学研究費	4件 ( 298万円)
(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 ( 200万円)
(5) 受託研究または共同研究	12件 (17731万円)
(6) 奨学寄附金その他（民間より）	3件 ( 310万円)

##### (1) 文部科学省科学研究費

松本祐直, 代表 若手研究B 継続

移植後動脈硬化進展におけるADP受容体 (P2Y12) の役割 170万円

鈴木康裕, 代表 若手研究B 新規

組織型プラスミノゲン活性化因子とストラムライシン-1による脳血管障害の解明 140万円

岩城孝行 代表 スタートアップ 新規

ナトリウムーリン酸共輸送体の分子異常と機能の解析 174 万円

梅村和夫 分担 継続

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

上原財団研究奨励金 高LDL血症におけるマクロファージの泡沫化とプラスミン活性の役割 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	7件
(3) 学会座長回数	0件	1件
(4) 学会開催回数	0件	0件

(5) 学会役員等回数	0件	5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

口頭発表

1. Matsumoto Y, Umemura K. Reduced Development of Transplant Arteriosclerosis in Adenosine Diphosphate (ADP) Receptor P2Y12-Deficient Recipient Mice. XXII International Congress of The Transplantation Society. August, 2008. Sydney, AUSTRALIA.
2. Furuta T., Kodaira C., Nishino M., Yamade M., Sugimoto M., Ikuma M., Hishida A., Watanabe H., Umemura K. 13C-pantoprazole breath test to predict CYP2C19 phenotypes and efficacy of proton pump inhibitor. ASCPT 2008, Washington D.C. USA

(2) 国内学会の開催・参加

3) シンポジウム発表

1. 外村和也, 和田孝一郎, ミントウラ, 梅村和夫. 歯周病菌P. gingivalisはマウス光化学反応による内臓障害後の動脈硬化を増悪する. 薬理学会 (横浜) 2008
2. 梅村和夫. 分子イメージングの基礎薬理学, 臨床薬理学アプローチ. 薬理学会 (横浜) 2008
3. 鈴木康裕, 永井信夫, 梅村和夫. Tissue-type plasminogen activator in acute ischemic stroke. 血栓止血学会 (大阪) 2008
4. 梅村和夫, 古田隆久. クロピドグレルの活性体の薬物動態と抗血小板作用にCYP2C19の遺伝子多型が関与する. 臨床薬理学会 (東京) 2008
5. 梅村和夫. 静岡県治験ネットワークにおけるIRB委員の研修活動について. 臨床薬理学会 (東京) 2008
6. 梅村和夫. CYP2C19薬物代謝酵素の遺伝子多型はクロピドグレルの薬物動態と血小板凝集抑制作用に影響する. 心血管カテーテル学会 (京都) 2008

4) 座長をした学会名

梅村和夫 臨床薬理学会総会

(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  
 梅村和夫 日本薬理学会代議員  
 梅村和夫 日本臨床薬理学会評議員  
 梅村和夫 日本血栓止血学会評議員  
 鈴木康裕 日本薬理学会評議員

## 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）	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, Exp Neurology(USA)1回, J Pharmacol Sci(Japan)1回

鈴木康裕 Journal of Agricultural and Food Chemistry(USA)1回, Yakugakuzasshi(Japan) 1回

## 9 共同研究の実施状況

	平成20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及び脳出血のメカニズム解明
2. 鈴木正昭（理化学研究所）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とPETによる機能評価
4. 永井信夫（近畿大学医学部）PITモデルを用いた再生のメカニズム解析

### (3) 学内共同研究

1. 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
2. 山本清二（光子医学研究センター）神経保護作用の解析
3. 古田隆久（臨床研究管理センター）CYP2C19遺伝子多型のクロピドグレルの効果への影響

## 10 産学共同研究

	平成20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 抗血小板薬の評価について
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) t-PAによるMMP-3発現のメカニズム解明

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。LDL受容体ファミリーのうちLRP-1に着目してマウス脳梗塞疾患モデルにおけるその分布を確認した。正常状態では、神経細胞に多く発現していることが形態学的な検討から明らかにした。そして、虚血状態にすると24時間後の脳切片の解析より内皮細胞にも誘導されることを明らかにした。今までの我々の報告した虚血開始4時間後のtPA投与によって内皮細胞にMMP-3が誘導されることとLRP-1が虚血によって内皮細胞に誘導されることから、tPA/LRP-1/MMP-3の三者が虚血下内皮細胞で重要な関係があるのではないかと推察される。

(鈴木康裕, 梅村和夫, 永井信夫)<sup>1</sup>近畿大学医学部第2生理

#### (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。ギンコライドBは用量依存的に脳梗塞面積を縮小し、神経症状を改善した。そしてin vitroの実験ではラット初代大脳皮質神経培養細胞を用い細胞内カルシウム濃度などを指標に検討を行った。ギンコライドBはグルタミン酸刺激による細胞内へのカルシウム流入を抑制し、また興奮毒性による細胞死を抑制した。

(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

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い、さらに薬効評価しやすいモデルへの条件調整、改良を行った。さらにクロピドグレルの薬効評価を行い、他のモデルでの結果と比較を行った。

(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. 移植後動脈硬化の進展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た。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、移植後動脈硬化進展の治療薬としても使用可能となるかもしれない。以上の結果を学術雑誌Transplantationに報告した(2009年3月)。現在、血小板以外のP2Y<sub>12</sub>受容体の関連を検討中である。

(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。また、カニューレ挿入などの人為的操作以外の傷害が認められなかったことから安全性も示唆された。現在、上記結果についての論文を作成中である。今後、臨床応用を目指し、(大動物?)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>2</sup>)

## 5. ナトリウム-リン酸共輸送体の変異と機能

現在3種類のナトリウム-リン酸共輸送体ファミリー (Sodium-Phosphate Transporter:NPT1-3) が同定されているが, 腎臓で無機リン酸の輸送を制御しているものはNPT2ファミリーであり, その中でもNpt2a (遺伝子名: Slc34a1) とNpt2c (遺伝子名: Slc34a3) の発現が確認されている。これらのタンパク質は腎臓の近位尿細管の刷子縁膜に発現し, 原尿からナトリウム濃度勾配に依存し無機リン酸の再吸収を促進する。

家族性高カルシウム尿症を伴う低リン血症性くる病 (hereditary hypophosphatemic rickets with hypercalciuria; HHRH) の原因遺伝子は, Npt2aノックアウトマウスの成績やPrie等の報告により, 当初はSlc34a1であるものと思われたが, その後の詳細な発症家系の遺伝子調査により, 原因遺伝子としてはSlc34a3と考えられるようになってきているが, 特定できないものもまだ多い。

本研究ではSlc34a1に隣接する遺伝子である血液凝固第12因子 (F12) をノックアウトするときに偶発的に起こったSlc34a1の点突然変異から得られた変異体の機能解析を細胞実験系を用いて検討している。

(岩城孝行, 梅村和夫)