

# 生理学第二

## 1 構成員

	平成22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）	3人（2人）
研究生	0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）	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21年度
(1) 原著論文数（うち邦文のもの）	4編（0編）
そのインパクトファクターの合計	8.69
(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）	4編（4編）
そのインパクトファクターの合計	0.00
(4) 著書数（うち邦文のもの）	1編（1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	0.00

(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. Tanaka A, Suzuki Y, Sugihara K, Kanayama N, Urano T. Inactivation of plasminogen activator inhibitor type 1 by activated factor XII plays a role in the enhancement of fibrinolysis by contact factors *in-vitro*. *Life Sciences* 85(5/6): 220-225, 2009 (2.560)
2. Hoki S, Suzuki Y, Umemura K, Urano T. Enhancement of fibrinolysis by gel-filtered platelets and its quenching by cytochalasin B and GPIIb/IIIa antagonists. *Pharmacological Reports* 61(5): 877-84, 2009 (2.086)
3. Adachi E, Kazoe Y, Sato Y, Suzuki Y, Urano T, Ueyama T, Saito N, Nikolaev VO, Lohse MJ, Tominaga M, Mogami H. A technique for monitoring multiple signals with a combination of prism-based total internal reflection fluorescence microscopy and epifluorescence microscopy *Pflugers Arch - Eur J Physiol* 459(1): 227-34, 2009 (3.695)

インパクトファクターの小計 [8.341]

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. Fujie M, Nakamura S, Asai K, Niimi T, Yamashita J, Kiyofuji K, Shibata K, Suzuki M, Aoshima R, Urano T and Yamashita M. A novel phospho sugar analogue: synthesis and evaluation of 2, 3-dibromo-3-methyl-1-phenylphospholane 1-oxide as a new class of potential anti-proliferative materials for leukemia cells. *Heterocyclic Communications* 15(4): 273-278, 2009 (0.346)

インパクトファクターの小計 [0.346]

### (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 線溶療法の実践と治療薬剤 *日本血栓止血学会誌* 20(4), 398-400, 2009
2. 井原 勇人：脂肪細胞から分泌される生理活性物質アディポカイン遺伝子発現制御 *比較生理生化学* 26(2)47-57, 2009 (査読有)
3. Suzuki Y, Urano T. Secretory dynamics of tPA and its modulation by PAI-1 in vascular system. *Rinsho Ketsueki*. 50(5): 399-403, 2009.
4. 鈴木優子：血管内皮細胞におけるtPAの独特な分泌動態とPAI-1による修飾. *日本血栓止血学会誌*20: 428-36, 2009.

インパクトファクターの小計 [0.00]

### (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. 浦野哲盟 凝固・線溶系からみた病態 編者 後藤信哉 *動脈硬化／血栓性疾患ハンドブック* 医歯薬出版株式会社 p.21-30, 2009

#### 4 特許等の出願状況

	平成21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21年度
(1) 文部科学省科学研究費	3件 (439万円)
(2) 厚生労働科学研究費	0件 (0万円)
(3) 他政府機関による研究助成	2件 (500万円)
(4) 財団助成金	3件 (575万円)
(5) 受託研究または共同研究	1件 (100万円)
(6) 奨学寄附金その他（民間より）	0件 (0万円)

##### (1) 文部科学省科学研究費

1. 浦野哲盟 研究代表者 基盤研究 (C) : 「活性化血小板膜リン脂質上の凝固系活性化開始機構のイメージング解析」299万円
2. 最上秀夫 研究代表者 基盤研究 (C) : 「膵β細胞におけるインスリン分泌シグナル及び分泌に及ぼす温度及び形態因子の影響」60万円
3. 井原隼人 研究代表者 基盤研究 (C) : 「線溶系阻害因子 PAI-1 による血管老化促進機構の解析」80万円

##### (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) バイオイメージングセンターの設立 400万円 (浦野哲盟分担分: 研究代表者寺川進)
2. 自然科学研究費 膜蛋白質研究 国際フロンティア形成事業 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 - 100万円

##### (4) 財団助成金

1. 喫煙財団特定研究 代表者: 浦野哲盟 「血管内皮細胞による血栓形成調節機構」200万円
2. 東海産業技術振興財団 代表者: 最上秀夫 「新規プリズム式全反射顕微鏡装置に用いる専用観察容器の開発」75万円
3. 武田科学振興財団医学系研究奨励 (生活習慣病) 代表者: 鈴木優子 「血管内皮上の線溶活性維持機構と生活習慣病による抑制機構のイメージング解析」300万円

##### (5) 受託研究または共同研究

1. 日本シャーウッド 「フィブリンシース発生頻度並びに発生機構の解析」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	1件
(2) シンポジウム発表数	0件	1件
(3) 学会座長回数	1件	1件
(4) 学会開催回数	0件	0件
(5) 学会役員等回数	1件	8件
(6) 一般演題発表数	5件	

### (1) 国際学会等開催・参加

#### 4) 国際学会・会議等での座長

1. Urano T. 55th Annual Scientific and Standardization Committee Meeting. Boston (USA), July 11th 2009

#### 5) 一般発表

##### 口頭発表

1. Mogami H, Adachi H, Kojima I, Saito N, Suzuki Y, Urano T. Secretagogue-induced multiple signal cross-talk in insulin secreting cells. the XXXVI International Congress of Physiological Sciences (IUPS2009), 2009. 07. 27-08. 01, Kyoto (Japan)
2. Urano T, Rybaltowski M, Hayashi T, Suzuki Y, Mogami H. Realtime imaging analysis of phosphatidylserine exposure on platelet thrombus using intra-vital confocal microscopy. XXIIth Congress of the International Society on Thrombosis and Haemostasis 2009. 07. 11-16, Boston (USA)
3. Tanaka A, Suzuki Y, Kanayama N, Urano T. Inactivation of PAI-1 by activated Factor XII plays a role in the contact phase dependent enhancement of fibrinolysis. XXIIth Congress of the International Society on Thrombosis and Haemostasis 2009. 07. 11-16, Boston (USA)
4. Mogami H, Adachi H, Kojima I, Saito N, Suzuki Y, Urano T. Secretagogue-induced multiple signal cross-talk in insulin secreting cells. 14th International congress of endocrinology, Kyoto, Japan 2010. 3. 25-29

##### ポスター発表

1. Urano T, Tanaka A, Suzuki Y. Spacio-temporal control of plasminogen binding to platelet-rich micro-thrombus. Gordon Research Conference on Plasminogen Activation & Extracellular Proteolysis, 2010. 02. 14-19, Ventura, USA

### (2) 国内学会の開催・参加

#### 2) 学会における特別講演・招待講演

1. 鈴木 優子 Unique secretory dynamics of tissue plasminogen activator and its modulation by plasminogen activator inhibitor-1 in vascular endothelial cells. (ISTH2011 Memo-

rial Award 最優秀賞受賞記念講演) 第32回 日本血栓止血学会学術集会 2009.06.04-06  
北九州市

3) シンポジウム発表

1. 鈴木優子, 浦野哲盟 「イメージング解析により明らかとなった血管内皮細胞表面における新たな線溶活性発現-増幅機構」, シンポジウムタイトル「脳障害における血管内皮機能破綻の新しい位置づけ - 脳障害を引き起こすメカニズムの新展開とその創薬への応用 -」  
第83回日本薬理学会年会 2010.03.18 大阪

4) 座長をした学会名

1. 浦野哲盟 第32回日本血栓止血学会 2009.06.04-06

(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 日本血栓止血学会学術推進委員会組織線溶検討部会長
5. Urano T Scientific & Standardization Committee (SSC) Fibrinolysis Subcommittee Co-Chairman
6. 最上秀夫 日本生理学会 評議員
7. 井原勇人 日本生理学会 評議員
8. 鈴木優子 日本生理学会 評議員
9. 鈴木優子 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 (レフリー数は除く)	0件	2件

(2) 外国の学術雑誌の編集

1. Urano T, Current Drug Targets, USA, Editor for Asia/Middle East IF 3.932
2. Urano T, Archives of Medical Science, Poland, Editorial Board IF 1.012

(3) 国内外の英文雑誌のレフリー

1. 浦野哲盟 4回 Thrombosis Research (オランダ)
2. 浦野哲盟 3回 Thrombosis & Haemostasis (オランダ)
3. 浦野哲盟 2回 Journal of Thrombosis & Haemostasis (米国)
4. 浦野哲盟 2回 International Journal of Hematology (日本)
5. 浦野哲盟 1回 Archives of Vascular Health and Risk Management (米国)
6. 鈴木優子 2回 Blood (米国)

## 9 共同研究の実施状況

	平成21年度
(1) 国際共同研究	3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

1. 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
2. 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
3. Wlodzimierz Buczko (ポーランド, Bialystok Medical University) 2009 March ~ CO 供与体の血小板血栓形成に及ぼす影響の解明 試料交換

### (2) 国内共同研究

1. 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した。
2. 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

1. 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
2. 金山尚弘 (産婦人科) 妊娠に伴う易血栓性機序の解明
3. 梅村和夫 (薬理学) 脳梗塞後出血の機序の解明
4. 山本清二 (光量子センター) 神経細胞死における tPA の役割の解析
5. 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21年度
産学共同研究	0件

## 11 受賞

### (3) 国内での受賞

- 鈴木優子 平成21年度日本血栓止血学会 2011 ISTH Memorial Award最優秀賞 2009.6  
 鈴木優子 平成21年度浜松医科大学同窓会学術奨励賞 2009.6

## 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, Pfluger Archive, 2008)。

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<sup>-/-</sup> 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を検討し、血栓形成過程における ultra-large multimer vWF と ADAMTS13 の役割を明らかにした。

(Rybaltowski M et al 論文作成中)

(Thomasz Brzoska、田中晶<sup>2</sup>、最上秀夫、鈴木優子、浦野哲盟)<sup>1</sup>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。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し、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して報告した (Suzuki Y et al, Blood 2009)。

(鈴木優子、最上秀夫、井原勇人、浦野哲盟)

### 4. 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-g 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-g 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)

### 5. 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)

#### 6. 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。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<sup>2+</sup>, 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, 論文に発表する(Adachi E et al Pflugers Arch - Eur J Physiol 2009)と共に産業応用を目指している。

(安達英輔, 鈴木優子, 浦野哲盟, 最上秀夫)

### 15 新聞, 雑誌等による報道

1. 『血栓分解の酵素活性化因子－血管壁からの放出を可視化－浜松医大・鈴木さんら成功－生活習慣との関係解明に期待』, 中日新聞, 2009年8月5日付夕刊