

薬 理 学

1 構 成 員

	平成22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	0人
大学院学生（うち他講座から）	1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	9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）
 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21年度
(1) 原著論文数（うち邦文のもの）	8編（0編）
そのインパクトファクターの合計	29.72
(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）	6編（6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. Yashiro K, Matsumoto Y, Ihara H, Suzuki Y, Kondo K, Urano T, Umemura K. Involvement of platelet activation via P2Y₁₂ receptor in the development of transplant arteriosclerosis in mice. *Transplantation* 87; 660-7, 2009
2. Inaba H*, Hokamura K*, Nakano K*, Nomura R, Katayama K, Nakajima A, Yoshioka H, Taniguchi K, Kamisaki Y, Ooshima T, Umemura K, Murad F, Wadad K, Amano A. Upregulation of S100 calcium-binding protein A9 is required for induction of smooth muscle cell proliferation by a periodontal pathogen. *FEBS Letter* 583; 128-134, 2009 (*equal contribution)
3. Hokamura K*, Inaba H*, Nakano K*, Nomura R, Yoshioka H, Taniguchi K, Ooshima T, Wada K*, Amano A, Umemura K: Molecular analysis of aortic intimal hyperplasia caused by *Porphyromonas gingivalis* infection in mice with endothelial damage. *J Periodontal Res* 2009 (*equal contribution)
4. Suzuki Y, Nagai N, Yamakawa H, Kawakami J, Lijnen HR, Umemura K. Tissue-type plasminogen activator (t-PA) induces stromelysin-1 (MMP-3) in endothelial cells through activation of lipoprotein receptor-related protein. *Blood* 114; 3136-7, 2009.
5. Hoki S, Urano T, Umemura K. Enhancement of fibrinolysis by gel-filtered platelets and its quenching by cytochalasin B and GPIIb/IIIa antagonists. *Pharmacol REP* 61; 877-884, 2009
6. Min Thura, Hokamura K, Yamamoto S, Maeda M, Furuta K, Suzuki M, Ibaraki K, Umemura K: GIF-0173 protects against cerebral infarction through DP1 receptor activation. *Exp Neurology* 219: 481-91, 2009

インパクトファクターの小計 [23.52]

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, Kodaira T, Nishino M, Yamade M, Sugimoto M, Ikuma M, Hishida A, Watanabe H, Umemura K. [13C]-pantoprazole breath test to predict CYP2C19 phenotype and efficacy of a proton pump inhibitor, lansoprazole. *Aliment Pharma Therap* 30; 294-300, 2009
2. Furuta T, Sugimoto M, Kodaira C, Nishino M, Yamade M, Ikuma M, Shirai N, Watanabe H, Umemura K, Kimura M, Hishida A: CYP2C19 genotype is associated with symptomatic recurrence of GERD during maintenance therapy with low-dose lansoprazole. *Eur J Clin Pharmacol* 65; 693-698. 2009

インパクトファクターの小計 [6.2]

(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. 遺伝子多型によるClopidogrelの効果への影響. *臨床薬理* 40, 261-265, 2009.

(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. 鈴木康裕, 梅村和夫. 新しい血栓溶解薬の開発状況. *Pharma Medica* 27, 65-69, 2009
2. 梅村和夫. 忘れがちな頭痛とめまいを見逃さない, 薬物の副作用における頭痛とめまい. *内科* 103, 912-914, 2009
3. 鈴木康裕. マトリックスメタロプロテアーゼの遺伝子欠損マウスを用いたt-PA起因脳出血の解析. *血栓と循環* 17, 358-361, 2009
4. 岩城孝行. EPCR遺伝子改変マウスから見たEPCRの生理-病理的機能. *血栓と循環* 17, 4-9, 2009
5. 鈴木康裕, 梅村和夫. マトリックスメタロプロテアーゼ欠損マウスを用いたt-PA起因脳出血の解析, *メディカルレビュー社*, *血栓と循環*, *Trombosis and Circulation* 17 (4), 4-7, 2009
6. 岩城孝行. 線溶因子の動脈硬化における役割-遺伝子改変マウスからの知見. *血栓止血誌*, 21(1), 16-20, 2010

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. 臨床試験テキストブック *メディカル・パブリケーションズ*
梅村和夫
臨床試験を支える創薬育薬医療スタッフ88-90, 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)	1件

1. 高病原性口腔細菌の高感度検出法

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	4件 (1,206万円)
(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	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	8件 (11,950万円)
(6) 奨学寄附金その他 (民間より)	3件 (520万円)

(1) 文部科学省科学研究費

松本祐直、代表 若手研究 新規

移植後動脈硬化進展におけるムスカリン受容体の役割

160万円

岩城孝行 代表 スタートアップ 継続

ナトリウムーリン酸共輸送体の分子異常と機能の解析

156万円

鈴木康裕、代表 若手研究B 継続

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

90万円

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

800万円

(5) 受託研究または共同研究

臨床第1相試験 6件

共同研究 2件

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

(1) 国際学会等開催・参加

1) 国際学会・会議等の開催

国際プリン学会 組織委員 2009.7 Fukuoka

3) 国際学会・会議等でのシンポジウム発表

1. Matsumoto Y, Umemura K. P2Y12 receptor and transplant arteriosclerosis. Purine 2009. (Fukuoka)
2. Iwaki T, Sandoval-Cooper MJ, Donahue DL, Castellino FJ, Ploplis VA.. A PLASMINOGEN DEFICIENCY ATTENUATES ATHEROSCLEROSIS AS A RESULT OF ALTERED LIPOPROTEIN PROCESSING. XXII Congress of the International Society on Thrombosis and Haemostasis. 2009. (Boston)

5) 一般発表

ポスター発表

K. Hokamura, M. Thura, S. Yamamoto, H. Koyama, M. Suzuki, K. Umemurai: Neuroprotective effects of ginkgolide B in rat acute cerebral ischemia model, Neuroscience 2009, 2009. 10. 17,

Chicago (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, 外村和也. 菌周病菌は血管肥厚を増悪する: 動物モデルから培養細胞まで. 薬理学会年会 (横浜) 2009
2. 原田恒介, 鈴木康裕, 梅村和夫. 培養脳血管内皮において活性酸素種と組織型プラスミノーゲン活性化因子の併用は相乗的にMMP-9産生を増加させる. 薬理学会年会 2009
3. Min Thura, 外村和也, 山本清二, 古山浩子, 石井英樹, 鈴木正昭, 梅村和夫. 脳梗塞急性期におけるギンコライドBの神経保護作用. 薬理学会年会 2009
4. 梅村和夫, 古田隆久, 岩城孝行. クロピドグレルの血小板凝集抑制作用に対するPPI併用の影響はCYP2C19遺伝子多型により異なる. 臨床薬理学会総会 2009
5. 梅村和夫, 古田隆久, 小平知世, 西野眞史, 山出美穂子, 魚谷貴洋, 杉本光繁¹, 岩城孝行. 13C-Pantoprazole breath testによるCYP2C19タイピングとその臨床応用の可能性 - PPI, Clopidogrelの効果予測 -. 臨床薬理学会総会 2009
6. 岩城孝行, The role of fibrinogen It's role in hemostasis and beyond, 第71回日本血液学会, 京都, 2009

(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 (レフリー数は除く)	0件	0件

(3) 国内外の英文雑誌のレフリー

梅村和夫 Stroke (USA) 1回, Thrombosis & Haemostasis (USA) 1回, J Pharmacol Sci (Japan) 1回

9 共同研究の実施状況

	平成21年度
(1) 国際共同研究	0件
(2) 国内共同研究	5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）口腔内細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）動脈硬化のイメージング技術の開発研究
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
5. 浜松ホトニクス レーザ血栓溶解装置の開発研究

(3) 学内共同研究

1. 山本清二（光量子医学研究センター）神経保護作用の解析
2. 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
3. 川上純一（薬剤部）血液脳関門における脳血管内皮細胞の機能解析

10 産学共同研究

	平成21年度
産学共同研究	3件

1. 浜松ホトニクス レーザによる血栓溶解法の臨床応用
2. 第一三共 動脈硬化のイメージング技術の開発
3. 大塚製薬 PITモデルの技術導入と評価系の確立

11 受賞

(3) 国内での受賞

鈴木 康裕 第25回日本薬理学会学術奨励賞, 2010.3

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。t-PAが虚血によって誘導されたLRP-1に結合し、転写因子であるNF- κ Bが活性化されてMMP-3

の産生が誘導されることが判明した。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による脳出血において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¹, 山川花朱美², 川上純一²) ¹近畿大学医学部第2生理, ²浜松医科大学附属薬剤部

(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。ラット脳梗塞モデルにおいて効果が認められたGIF0173の作用は脳血流の改善ではなく、脳神経細胞へ直接作用していること明らかとなった。また、GIF0173の作用機序はDP1受容体を介したものであり、小胞体のカルシウム貯留に関与してい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検討を行ったところ、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。現在はGIF0567をPETトレーサーとして合成し、脳内イメージを検討している。

③ギンコライド誘導体銀杏の葉由来のギンコライドBを用い、脳梗塞急性期の保護作用について検討を行った。in vivo脳梗塞モデルにおいてギンコライドBは用量依存的に脳梗塞サイズを減少させ、また脳梗塞後の麻痺症状も同様に改善した。初代脳神経細胞を用いた実験では、ギンコライド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用量依存的に抑制した。しかしNMDAおよびAMPAによる細胞内へのカルシウム流入をギンコライドBは抑制しなかった。これらの結果よりギンコライドBはカルシウムチャネルや細胞内のカルシウム貯蔵に関与し、細胞保護効果を示している可能性が示唆された。

(梅村 和夫, 外村 和也¹, Min Thura², 山本 清二², 古田 享史³, 古山浩子³, 鈴木 正昭⁴) ¹浜松医科大学 分子イメージング先端研究センター, ²浜松医科大学・光量子センター, ³岐阜大学大学院・再生医科学, ⁴理化学研究所 分子イメージング科学研究センター

(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の技術導入を行った。対照薬としてtPAを用いて薬効および頭蓋内出血モデルの手技導入を行い、他のモデルでの結果と比較を行った。

(鈴木康裕, 外村和也¹, 梅村和夫, 坂元裕樹², 四方幸治², 首藤俊樹²) ¹浜松医科大学 分子イメージング先端研究センター, ²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¹, 古田隆久²) ¹臨床薬理学, ²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P2Y₁₂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、P2Y₁₂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P2Y₁₂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P2Y₁₂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、血小板以外の細胞におけるP2Y₁₂受容体の関連を示唆する論文を投稿中である。

(社謙一, 松本祐直, 鈴木康裕, 新津陽一¹, 梅村和夫) ¹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、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², 山下豊², 岡田裕之², 前田佳紀², 清水良幸², 中山禎司³)

²浜松ホトニクス株式会社中央研究所, ³県西部浜松医療センター脳神経外科

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）