

生理学第二

1 構 成 員

	平成23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 (1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	7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)(H5.4.1～19.3.31 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22年度
(1)原著論文数(うち邦文のもの)	2編 (0編)
そのインパクトファクターの合計	7.88
(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)	7編 (6編)
そのインパクトファクターの合計	2.18
(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. Rybalowski M, Suzuki Y, Mogami H, Chlebinska I, Brzoska T, Tanaka A, Banno F, Miyata T, Urano T*. In vivo imaging analysis of the interaction between unusually large von-Willebrand factor multimers and platelets on the surface of vascular wall. Pflugers Arch - Eur J Physiol DOI: 10.1007/s00424-011-0958-x 【生理学・血栓止血学】 [3.526]

インパクトファクターの小計 [3.526]

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. Nakagawa Y, Nagasawa M, Yamada S, Hara A, Mogami H, Nikolaev VO, Lohse MJ, Shigemura N, Ninomiya Y, Kojima I. Sweet taste receptor expressed in pancreatic beta-cells activates the calcium and cyclic AMP signaling systems and stimulates insulin secretion. PLoS One 4(4): e5106, 2009 【生理学・生化学】 [4.351]

インパクトファクターの小計 [4.351]

(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. Suzuki Y and Urano T. Novel mechanism of the expression and amplification of cell surface-associated fibrinolytic activity demonstrated by real-time imaging analysis. Journal Pharmacological Sciences DOI: JST.JSTAGE/jphs/10R27FM [pii] 【薬理学・血栓止血学】 [2.176]
2. 浦野哲盟 【血栓止血の臨床—研修医のために—】 線溶療法の考え方と治療薬剤 Fibrinolytic therapy: Concept & Drugs 血栓止血学会雑誌 20(4), 398-400, 2009 【血栓止血学】 [0]
3. 浦野哲盟, 鈴木優子 抗血栓療法「凝固線溶系と血栓形成」治療学 44(6), 17-20, 2010 【血栓止血学】 [0]
4. 浦野哲盟, 鈴木優子, 最上秀夫, 坂野史明 GFP 強発現 ADAMTS13 遺伝子欠損マウスの生体内イメージング解析 血栓と循環 18(2): 4-7, 2010 【血栓止血学】 [0]
5. 浦野哲盟, 柴山知子, 鈴木優子 「技術講座」ユーグロブリンクロット溶解時間 (Euglobulin Clot Lysis Time: ECLT) 検査と技術 39(2), 86-92, 2011 【血栓止血学】 [0]
6. 鈴木優子, 浦野哲盟 コレステロールと抗血栓効果 循環器内科 69(2), 170-176, 2011 【血栓止血学】 [0]
7. 浦野哲盟 喫煙による血栓傾向の機序について教えてください 喫煙が血栓傾向をおこす機序 血栓と循環 19(1), 31-34, 2011 【血栓止血学】 [0]

インパクトファクターの小計 [2.176]

(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 血栓溶解薬 In「抗血栓薬の最前線 - 基礎と臨床 -」 齋藤英彦編 医薬ジャーナル社 2011 年 1 月

4 特許等の出願状況

	平成22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22年度
(1) 文部科学省科学研究費	4件 (480万円)
(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	1件 (300万円)
(4) 財団助成金	1件 (100万円)
(5) 受託研究または共同研究	2件 (100万円)
(6) 奨学寄附金その他(民間より)	1件 (100万円)

(1) 文部科学省科学研究費

1. 科学研究費補助金(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、平成21-23年度、75万円(研究代表者:浦野哲盟)
2. 科学研究費補助金(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 平成20-22年度 75万円(研究代表者:最上秀夫)
3. 科学研究費補助金(基盤研究(C))、線溶阻害因子PAI-1による血管老化促進機構の解析、平成20-22年度、70万円(研究代表者:井原勇人)
4. 科学研究費補助金(基盤研究(C))、課題名:新規細胞表面線溶活性発現機構の血管内皮バリア機能制御における役割の可視化解析、平成22-24年度、260万円(研究代表者:鈴木優子)

(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)脳動脈瘤の発生・成長・破裂に関わる血流動態と血管機能の研究 300万円(浦野哲盟分担分:研究代表者浦野哲盟)

(4) 財団助成金

1. 先進医療研究振興財団助成金 100万円(浦野哲盟)

(5) 受託研究または共同研究

1. 徳島大学共同拠点研究 H22 プリズム式全反射型蛍光顕微鏡を用いたグルコース輸送機構解明のためのマルチシグナルイメージング法の確立 50万円(最上秀夫)
2. 群馬大学生体調節研究所共同拠点研究 H22 膵島移植超急性期における膵島破壊シグナルの解析 50万円(最上秀夫)

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	1件	3件
(3) 学会座長回数	2件	1件
(4) 学会開催回数	3件	0件
(5) 学会役員等回数	2件	7件
(6) 一般演題発表数	2件	

(1) 国際学会等開催・参加

1) 国際学会・会議等の開催

1. Urano T, Co-chairman of fibrinolysis subcommittee, 56th Annual Meeting of the Scientific and Standardization Committee of the ISTH (SSC2010) Grand Hyatt (Cairo, Egypt) 500 attendants 2010. 05
2. Urano T, Council member & a member of program committee, 20th International Congress on Fibrinolysis and Proteolysis, Amsterdam, The Netherlands 700 attendants 2010. 08
3. Urano T, a member of organizing committee, The 6th Congress of Asia Pacific Society on Thrombosis and Haemostasis, 500 attendants, Bali Indonesia

3) 国際学会・会議等でのシンポジウム発表

1. Urano T, "Global fibrinolysis assay" 56th Annual Meeting of the Scientific and Standardization Committee of the ISTH (SSC2010), Cairo (Egypt), 2010, 05

4) 国際学会・会議等での座長

1. Urano T. 20th International Congress on Fibrinolysis and Proteolysis, 2010, 08. Amsterdam (The Netherlands)
2. Urano T. 56th Annual Meeting of the Scientific and Standardization Committee of the ISTH (SSC2010), Cairo (Egypt)

5) 一般発表

口頭発表

1. Tanaka A, Suzuki Y, Urano T. Intra-vital analyses of plasminogen binding to platelet-rich microthrombus. 20th International Congress on Fibrinolysis and Proteolysis, 2010, 08. Amsterdam (The Netherlands)
2. Urano T, Suzuki Y, Mogami H. In-vivo Imaging Analyses of Platelet Thrombus Formation. The 6th Congress of Asia Pacific Society on Thrombosis and Haemostasis. 2010, 10. Bali (Indonesia)

(2) 国内学会の開催・参加

3) シンポジウム発表

1. 浦野哲盟, 鈴木優子「線溶系検査の意味するところ」第57回日本臨床検査医学会学術集会

2. 浦野哲盟, 鈴木優子 「血栓溶解療法：安全域と治療域の分子指標」第5回 日本血栓止血学会 学術標準化委員会シンポジウム
3. 鈴木優子「血管内皮細胞における細胞表面線溶活性発現機構のイメージング解析」第1回 浜松医科学シンポジウム、平成22年10月、浜松

4) 座長をした学会名

1. 浦野哲盟, 第33回 日本血栓止血学会学術集会

(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 代議員
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 代議員
4. Urano T Scientific & Standardization Committee (SSC) in International Society of Thrombosis and Haemostasis, Fibrinolysis Subcommittee Co-Chairman
5. Urano T International Society of Fibrinolysis and Proteolysis Council member
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 代議員

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 7回 Thrombosis Research (The Netherlands)
2. 浦野哲盟 3回 Thrombosis and Haemostasis (The Netherlands)
3. 浦野哲盟 2回 Journal of Thrombosis and Haemostasis (USA)
4. 浦野哲盟 1回 FEBS Journal (England)
5. 浦野哲盟 1回 Laboratory Investigation (USA)
6. 鈴木優子 1回 Blood (USA)

9 共同研究の実施状況

	平成22年度
--	--------

(1)国際共同研究	3件
(2)国内共同研究	3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. 宮田敏男 (東北大学) PAI-1 阻害薬の線溶系への影響の多角的解析

(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22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, 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^{-/-} 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。(論文発表 Pflugers Arch - Eur J Physiol DOI: 10.1007/s00424-011-0958-x)
(Thomasz Brzoska、田中晶²、最上秀夫、鈴木優子、浦野哲盟)¹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)。さらに plasminogen 活性化による内皮上フィブリン血栓溶解過程を可視化し、その positive feedback 機構を論文にまとめ投稿中である。
(鈴木優子、安井秀樹¹、最上秀夫、井原勇人、浦野哲盟)¹第二内科

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。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、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）