

薬 理 学

1 構 成 員

	平成23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)	1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)	4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	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 ~ 現職)
 松本 祐直 (助教) (H17.4.1 ~ 現職)
 岩城 孝行 (助教) (H20.5.1 ~ 現職)
 外村 和也 (特任助教) (H.22.7.1. ~ 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)	7編 (0編)
そのインパクトファクターの合計	27.73
(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)	8編 (5編)
そのインパクトファクターの合計	6.54
(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	0.00
-----------------	------

(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. Iwaki T, Malinverno C, Smith D, Xu Z, Liang Z, Ploplis VA, Castellino FJ. (2010). The generation and characterization of mice expressing a plasmin-inactivating active site mutation. *J Thromb Haemost.* 2010 Jul 24. [Epub ahead of print] [6.07]

インパクトファクターの小計 [6.07]

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, Iwaki T, Umemura K. Effect of different proton pump inhibitors on the anti-platelet function of clopidogrel in relation to CYP2C19 genotypes. *BJCP* 70: 383-92, 2010. 【臨床薬理学】 [3.25]
2. Furuta T, Iwaki T, Umemura K. [13C]pantoprazole breath test as a predictor of the anti-platelet function of clopidogrel. *Eur J Clin Pharmacol.* 66: 457-63, 2010 【臨床薬理学】 [2.74]

インパクトファクターの小計 [5.99]

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. Nagai N, Kawao N, Okada K, Ishida C, Okumoto K, Ueshima S, Suzuki Y, Umemura K, Matsuo O. Initial brain lesion size affects the extent of subsequent pathophysiological responses. *Brain Res* 1322: 109-17, 2010 【脳科学】 [2.46]
2. Kawao N, Nagai N, Ishida C, Okada K, Okumoto K, Suzuki Y, Umemura K, Ueshima S, Matsuo O. Plasminogen is essential for granulation tissue formation during the recovery process after liver injury in mice. *J Thromb Haemostasis* 8: 1555-66, 2010. 【凝固線溶】 [6.07]
3. Nagai N, Kawao N, Okada K, Okumoto K, Teramura T, Ueshima S, Umemura K, Matsuo O. Systemic transplantation of embryonic stem cells accelerates brain lesion decrease and angiogenesis. *NeuroReport* 21: 575-9, 2010 【脳科学】 [1.81]
4. Suzuki-Inoue K, Inoue O, Ding G, Nishimura S, Hokamura K, Eto K, Kashiwagi H, Tomiyama Y, Yatomi Y, Umemura K, Shin Y, Hirashima Y, Ozaki Y. Essential in vivo roles of the c-type lectin receptor clec-2: embryonic/neonatal lethality of clec-2-deficient mice by blood/lymphatic misconnections and impaired thrombus formation of clec-2-deficient platelets. *J Biol Chem* 285: 24494-507, 2010 【血小板】 [5.33]

インパクトファクターの小計 [15.67]

(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. Hokamura K, Umemura K: Roles of oral bacteria in cardiovascular diseases--from molecular mechanisms to clinical cases: *Porphyromonas gingivalis* is the important role of intimal hyperplasia

- in the aorta. J Pharmacol Sci. 113: 110-4, 2010 【動脈硬化】 [2.18]
2. Umamura K, Wada K. Roles of oral bacteria in cardiovascular diseases--from molecular mechanisms to clinical cases: preface. J Pharmacol Sci. 113: 101-2. 2010 【循環器学】 [2.18]
 3. Yasuhiro Suzuki. Role of tissue-type plasminogen activator in ischemic stroke. Journal of Pharmacological Science 113: 203-207, 2010、【血栓止血学】、[2.18]
 4. 梅村和夫. クロピドグレルレジスタンス. 脳卒中 32 740-745, 2010 【臨床薬理学】 [0]
 5. 鈴木康裕. 組織型プラスミノゲン活性化因子 (t-PA) はリポタンパク質受容体関連タンパクを介してストロメライシン -1 (MMP-3) を内皮細胞で誘導する、日本血栓止血学会誌、第 21 巻 : 308-313、2010、【血栓止血学】、[0]
 6. 鈴木康裕. 新しい脳血栓溶解薬の開発状況、日本薬理学雑誌、136 巻 : 64-64, 2010、【臨床薬理学】、[0]
 7. 鈴木康裕. 組織型プラスミノゲン活性化因子 (t-PA) は血小板由来増殖因子 (PDGF)-CC を介して脳梗塞進展を促進するのか抑制するのか?、日本薬理学雑誌、136 巻 : 121-121, 2010、【中枢薬理学】、[0]
 8. 鈴木康裕. ベルケードと低用量組織型プラスミノゲン活性化因子の併用療法は、塞栓性局所脳虚血老齢ラットモデルにおいて強力な神経保護効果がある、日本血栓止血学会誌、21 巻 : 463-463, 2010 【中枢薬理学】、[0]

インパクトファクターの小計 [6.54]

4 特許等の出願状況

	平成22年度
特許取得数(出願中含む)	1件

1. 高病原性口腔細菌による腸炎誘発原因分子の産生とその高感度検出法

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 (815万円)
(2) 厚生科学研究費	1件 (7,600万円)
(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	4件 (12,912万円)
(6) 奨学寄附金その他(民間より)	2件 (110万円)

(1) 文部科学省科学研究費

松本祐直、代表 若手研究 継続

移植後動脈硬化進展におけるムスカリン受容体の役割

221 万円

岩城孝行 代表 若手研究 B 新規

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

104 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 代表 新規 科学技術コモンズ「試験研究費等の提供」

疾患を誘因する口腔細菌の高感度・迅速検出キットの開発試験

400 万円

(2) 厚生科学研究費

梅村和夫、代表 保健医療分野における基礎研究推進事業

「レーザー血栓溶解治療システムの開発」7,600 万円

(5) 受託研究または共同研究

臨床第一相試験 2 件 12,844 万円

共同研究 2 件 68 万円

6 特定研究などの大型プロジェクトの代表, 総括

1. 梅村和夫、代表 保健医療分野における基礎研究推進事業

「レーザー血栓溶解治療システムの開発」7,600 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	1 件	5 件
(3) 学会座長回数	0 件	2 件
(4) 学会開催回数	2 件	0 件
(5) 学会役員等回数	0 件	6 件
(6) 一般演題発表数	3 件	

(1) 国際学会等開催・参加

1) 国際学会・会議等の開催

梅村和夫

国際血栓止血学会 組織委員 2011.7 Kyoto

国際受容体シンポジウム プログラム委員 2011.4 Kyoto

3) 国際学会・会議等でのシンポジウム発表

梅村和夫

Pharmacogenetics of clopidogrel. The 6th congress of Asia Pacific society on thrombosis and haemostasis. 2010 (Indonesia)

5) 一般発表

口頭発表

1. Suzuki Y. Tissue-type plasminogen activator (t-PA) induces intracranial bleeding through stromelysin-1 (MMP-3) induction in endothelial cells via low-density lipoprotein receptor family. 20th International Congress on Fibrinolysis and Proteolysis. 2010, Amsterdam.

ポスター発表

1. Matsumoto Y. ADP Receptor P2Y12-Mediated Migration of Recipient-Derived Smooth Muscle-Like Cells in the Development of Transplant Arteriosclerosis. American Transplant Congress 2010. San Diego.
2. Suzuki Y. Tissue-type plasminogen activator (t-PA) with ischemia induces the intracranial bleeding through stromelysin-1 (MMP-3) induction in endothelial cells via low-density lipoprotein receptor family. European Stroke Conference 2010. Barcelona.

(2) 国内学会の開催・参加

3) シンポジウム発表

1. 梅村和夫. 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. 血栓止血学会総会 2010
2. 鈴木康裕. Tissue-type plasminogen activator (t-PA) induces the stromelysin-1 (MMP-3) in endothelial cells through activation of lipoprotein receptor-related protein. 血栓止血学会総会 2010
3. 梅村和夫. クロピドグレル レジスタンス. 脳卒中学会総会 2010
4. 梅村和夫, 外村和也. 新規脳卒中誘発口腔内細菌の発見とそのメカニズム解明. 臨床薬理学会年会 2010
5. 松本祐直. ADP 受容体 (P2Y1, P2Y12) と血管内膜肥厚. 薬理学会関東部会, 2010

4) 座長をした学会名

梅村和夫

日本臨床薬理学会

日本薬理学会関東部会

(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

薬理学会 評議員

臨床薬理学会 評議員

血栓止血学会 評議員

鈴木康裕

薬理学会 評議員

血栓止血学会 SPC (Science Promotion Committee) 血管バイオロジー部員

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

9 共同研究の実施状況

	平成22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 (長浜バイオ大バイオサイエンス学科) 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22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) 国内での授賞

鈴木康裕 2010年度日本血栓止血学会学術奨励賞、2010年4月

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

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、満足は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 による脳梗塞進展のメカニズム解明

① 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。脳内出血が拡大する前に、血管透過性が上がることを動物モデルにて確認した。現在、線溶因子によって誘導される血管透過性を上げる生理活性物質の探索中である。

② t-PA 遺伝子欠損マウスは、中大脳動脈閉塞モデルにおいて 24 時間後の脳梗塞巣の大きさが野生型と異なることを報告した。そこで、脳梗塞発症後の脳障害の変化について検討するために、マウスの系統に関係なく脳梗塞巣を一定にすることができるマウス病態モデルを確立した。現在、そのモデルにて t-PA 欠損マウスに用いて検討を行っている。

(鈴木康裕、Malgorzata Zajda、梅村和夫、永井信夫¹、山川花朱美²、川上純一²)¹長浜バイオ大バイオサイエンス学科、²浜松医科大学附属病院薬剤部

(2) 脳保護作用を持つ化合物の評価

ギンコライド B のメカニズム解明

銀杏の葉由来のギンコライド B (GB) を用い、脳梗塞急性期における脳保護の作用メカニズム解明を目的として、in vivo および in vitro 実験系にて検討を行った。

【in vivo】

脳梗塞周縁部にレーザドプラプローブを留置し、脳梗塞惹起開始から経時的に血流の変化を観察したところ、対照群と比べギンコライド群は血流の変化がみられなかった。

この結果より GB は脳血流を改善することにより脳保護作用を示すものではなく、脳神経細胞を直接的に保護している可能性が示唆された。

【in vitro】

ラット大脳皮質初代培養細胞を用いメカニズム解明を行った。GB によりみられる NMDA 刺激時の細胞内カルシウム流入抑制作用を詳細に検討するため、培養液として用いる人工脳脊髄液中へグリシン (15 μ M) を処置した条件と、人工脳脊髄液からマグネシウムを除去した条件との比較により検討を行った。

その結果、グリシンにより NMDA 受容体のチャンネルポア近傍に存在するマグネシウムキャップを外し、NMDA 受容体が活性化した状態では、GB が細胞内へのカルシウム流入を抑制するという結果が得られた。一方、マグネシウムを除去した条件においては、GB によるカルシウム流入抑制はみられなかった。

また、NMDA 受容体グリシンサイトの拮抗薬である 5,7-dichlorokynurenic acid (DCKN) は、

GB 同様、人工脳脊髄液中にグリシン滴下した条件下において、用量依存的に細胞内へのカルシウム流入を抑制した。

以上より、GB が NMDA 受容体のグリシンサイトへ結合することで NMDA 受容体からのカルシウム流入を抑制していることが示唆された。

(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、モルモットでの血栓性中大脳動脈閉塞モデルの技術導入を行った。評価項目の条件の一つとして虚血・再灌流が観察時間内に 3 回以上発生するように虚血条件の調整を行い、対照薬を用いてこの現象が消失あるいは減少するかどうか検討を行っている。

(鈴木康裕、外村和也、梅村和夫、坂元裕樹¹、四方幸治¹)¹ 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 ベッドがあり、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. 移植後動脈硬化進展のメカニズム解明

移植された臓器において、リンパ球や単球／マクロファージなどを介したレシピエントの免疫反応（拒絶反応）によりドナーの血管内皮が傷害されると、様々なサイトカイン・ケモカインが産生される。慢性期においては、平滑筋様細胞が新生内膜（移植後動脈硬化）を形成し、血管閉塞による移植臓器の機能不全をきたすことが臨床での大きな問題となっており、臓器移植された患者の予後を制限する。本研究では移植後動脈硬化の進展メカニズムを解明し、新規治療薬の開発に貢献することを目的とする。

(1) 移植後動脈硬化進展における ADP 受容体 (P2Y12) の役割

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寄与していると考えられた。さらに、血小板以外の移植後動脈硬化進展に関与する細胞（白血球や平滑筋様細胞）においても P2Y12 受容体の発現が認められ、これら細胞の遊走に関与するこ

とを明らかにした。従って、白血球や平滑筋様細胞の P2Y₁₂ 受容体も移植後動脈硬化進展に寄与することが示唆された。

(松本祐直、原田恒介、新津陽一¹、梅村和夫)¹ 第一三共株式会社

(2) 移植後動脈硬化進展におけるムスカリン受容体の役割

神経伝達物質として広く知られているアセチルコリン (ACh) とムスカリン性 ACh 受容体 (muscarinic acetylcholine receptor, mAChR) は、リンパ球などにも存在し、刺激による ACh 産生促進や mAChR 発現増強が報告されている。しかしながら、移植後動脈硬化進展における mAChR の役割はほとんど知られていない。本研究では、mAChR 欠損 (mAChR-KO) マウスを用いて心臓または血管移植モデルを作製し、mAChR の移植後動脈硬化進展への役割を検討する。(松本祐直、原田恒介、梅村和夫)

4. レーザ血栓溶解治療システムの開発

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、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・安全性の評価を行っている。

(松本祐直、梅村和夫、山下大輔²、山下豊²、岡田裕之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)

6. マクロファージによる修飾 LDL の取り込みとプラスミン活性

我々は血液凝固線溶因子の機能を様々な生理的、病理的な条件下で検討してきた。特に IIa 型高脂血症のモデルマウスである *Ldlr*^{-/-}/*Apobec1*^{-/-} に、フィブリノゲン (Fg)、プラスミノゲン (Plg)、プラスミノゲンアクティベーターインヒビター 1 (PAI-1) の各々の欠損マウスを掛け合わせることで、IIa 型高脂血症におけるそれらの機能を解析した。これらの機能は既にアポ E 欠損マウスにて確認されているが、高脂血症を惹起するリポタンパクの違いによりそれらの機能に相違があることが判明した。

ここで特に注目し得る結果としては、*Ldlr*^{-/-}/*Apobec1*^{-/-} にプラスミノゲン欠損を掛け合わせたマウス (*Ldlr*^{-/-}/*Apobec1*^{-/-}/*Plg*^{-/-}) では、血中コレステロール、とりわけ LDL が *Ldlr*^{-/-}/*Apobec1*^{-/-} マウスに比べて 2 倍以上になるにもかかわらず、動脈硬化プラークのサイズは僅か 10% 程度にしかならない事があげられる (図 1)。その後の追加研究において、このように制限された動脈硬化プラークの発展機序は、マクロファージの OxLDL の取り込みが、プラスミノゲンの活性体であるプラスミンによって制御されている為であることが判明した。この研究におけるマクロファージは完全に LDLr を欠損しているため、取り込みに関しては LDL の修飾状態にかかわらず全てスカベンジャーレセプター (SR) を介していると考えられる。従って我々は、プラスミンによって影響を受ける LDL や OxLDL の取り込みを担っている SR の同定を行っている。

(岩城孝行、梅村和夫)