

生理学第二

1 構 成 員

	平成 24 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）	1 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	1 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）	0 人	
合計	7 人	

2 教員の異動状況

浦野 哲盟（教 授）（H13.4.1～現職）

鈴木 優子（准教授）（H14.1.1～19.3.31 助手；19.4.1～23.11.30 助教；23.12.1 現職）

佐野 秀人（助 教）（H23.10.1～現職）

3 研究業績

数字は小数 2 位まで。

	平成 23 年度	
(1) 原著論文数（うち邦文のもの）	3 編	(0 編)
そのインパクトファクターの合計	26.55	
(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	4.94	
(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	
(6) その他（レター等）	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. Suzuki Y, Yasui Y, Brzoska T, Mogami H, Urano T. Surface-retained tPA is essential for effective fibrinolysis on vascular endothelial cells. *Blood* 118(11), 3182-3185, 2011 【血栓止血学】 [10.555]
インパクトファクターの小計 [10.555]
- 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. Iwaki T, Tanaka A, Miyawaki Y, Suzuki A, Kobayashi T, Takamatsu J, Matsushita T, Umemura K, Urano T, Kojima T, Terao T, Kanayama N. Life-threatening haemorrhage and prolonged wound healing are remarkable phenotypes manifested by complete PAI-1 deficiency in humans. *Journal of Thrombosis and Haemostasis* 9(6), 1200-1206, 2011 【血栓止血学】 [5.439]
インパクトファクターの小計 [5.439]
- 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. Nishimura S, Manabe I, Nagasaki M, Kakuta S, Iwakura Y, Takayama N, Oebara J, Otsu M, Kamiya A, Petrich B, Urano T, Kadono T, Sato S, Aiba A, Yamashita H, Sugiura S, Kadowaki T, Nakauchi H, Eto K, and Nagai R. In vivo imaging visualizes discoid platelet aggregations without endothelium disruption and implicates contribution of inflammatory cytokine and integrin signaling. *Blood* 2012. **119**(8): p. e45-56. 【血栓止血学】 [10.555]
インパクトファクターの小計 [10.555]

(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, 鈴木優子 線溶系検査の意味するところ *臨床病理* 59(7), 703-708, 2011 【血栓止血学】 [0.00]
 2. 浦野哲盟 血栓形成の分子機構：凝固に伴い線溶活性が増強する機構 *Thrombosis Medicine* 1 (1), 89-92, 2011 【血栓止血学】 [0.00]
 3. 浦野哲盟 血栓形成の分子機構：組織因子の構造変化と凝固活性発現調節 *Thrombosis Medicine* 1 (1), 89-92, 2011 【血栓止血学】 [0.00]
 4. 浦野哲盟 線溶機序 *脈管学* 51(3), 293-299, 2011 【血栓止血学】 [0.00]
 5. 鈴木優子：血管内皮細胞表面における滞留 tPA 惹起線溶活性増幅機構のイメージング解析、*血栓止血学会誌* 22: 374-376, 2011. 【血栓止血学】 [0.00]
 6. 鈴木優子：血管内皮細胞上の線溶活性調節機構、*血液フロンティア* 21: 1571-1579, 2011. 【血栓止血学】 [0.00]
インパクトファクターの小計 [0.00]

- 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. Iwaki T, Urano T and Umemura K. PAI-1, progress in understanding the clinical problem and its aetiology. *British Journal of Haematology*, in press 【血栓止血学】 [4.942]

4 特許等の出願状況

	平成 23 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 23 年度	
(1) 文部科学省科学研究費	2 件	(171 万円)
(2) 厚生労働省科学研究費	0 件	(0 万円)
(3) 他政府機関による研究助成	1 件	(320 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	0 件	(0 万円)
(6) 奨学寄附金その他（民間より）	2 件	(150 万円)

(1) 文部科学省科学研究費

科学研究補助金基盤研究 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、80 万円（研究代表者：浦野哲盟）

科学研究補助金基盤研究 C、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、91 万円（研究代表者：鈴木優子）

(3) 他政府機関による研究助成

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 320 万円（浦野哲盟分担分：研究代表者浦野哲盟）

(4) 財団助成金

喫煙科学研究財団研究助成、血管内皮細胞による血栓形成調節機構と喫煙の影響 200 万円（研究代表者：浦野哲盟）、平成 23 - 25 年度

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	1 件
(3) 学会座長回数	2 件	1 件
(4) 学会開催回数	2 件	1 件
(5) 学会役員等回数	2 件	5 件
(6) 一般演題発表数	5 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: A member of organizing committee and the chief of program committee of the field of fibrinolysis. XXIIIth Congress of the International Society on Thrombosis and Haemostasis (Kyoto, Japan), July 2011, 7000 participants
- (2) Urano T: A member of organizing committee and cochairman of the field of fibrinolysis, 57th Annual Meeting of Scientific & Standardization Committee of the ISTH (Kyoto, Japan), July 2011, 2000 participants

3) 国際学会・会議等でのシンポジウム発表

- (1) Suzuki Y, Urano T, Unique secretory mechanism of tPA and expression of fibrinolytic activity on vascular endothelial cells. XXIIIth Congress of the International Society on Thrombosis and Haemostasis (Kyoto, Japan), July 2011

4) 国際学会・会議等での座長

- (1) Urano T. XXIIIth Congress of the International Society on Thrombosis and Haemostasis (Kyoto, Japan), July 2011
- (2) Urano T. 57th Annual Meeting of Scientific & Standardization Committee of the ISTH (Kyoto, Japan), July 2011

5) 一般発表

口頭発表

- (1) Urano T, Suzuki Y ECLT shows fibrinolytic potential to be determined by the balance between tPA and PAI-1. What we learned from PAI-1 deficient patients. 57th Annual Meeting of Scientific & Standardization Committee of the ISTH, July 2011 Kyoto Japan
- (2) Sano H, Kobayashi H, Haase VH Endothelial HIF2, but Not HIF1 Modulates Inflammation and Protects from Renal Ischemia-Reperfusion Injury. ASN Kidney Week, November 2011, Philadelphia PA

ポスター発表

- (1) Urano T, Brzoska T, Suzuki Y Spontaneous plasma clot lysis time assay revealed the importance of "coagulation-associated enhancement of fibrinolysis". 57th Annual Meeting of Scientific & Standardization Committee of the ISTH, July 2011, Kyoto Japan
- (2) Urano T, Tanaka A, Suzuki Y, Brzoska T, Mogami H Real time imaging of plasminogen binding to platelet-rich micro-thrombus in vivo. 57th Annual Meeting of Scientific & Standardization Committee of the ISTH, July 2011, Kyoto Japan
- (3) Brzoska T, Rybaltowski M, Suzuki Y, Mogami H, Chlebinska I, Tanaka A, Banno F, Miyata T, Urano T. Imaging analysis of the interaction between unusually large von-willebrand factor multimers and platelets on vascular endothelial cells in living animals. 57th Annual Meeting of Scientific & Standardization Committee of the ISTH, July 2011, Kyoto Japan

(2) 国内学会の開催・参加

1) 主催した学会名

浦野哲盟 プログラム委員、第89回日本生理学会 松本

3) シンポジウム発表

- (1) Urano T, Suzuki Y Membrane-retained secreted tPA triggers cell-associated fibrinolysis on vascular endothelial cells. 血管内皮細胞における細胞表面滞留 tPA による新たな細胞表面線溶活性発現調節機構 第89回日本生理学会 松本

4) 座長をした学会名

1. 浦野哲盟 中部日本生理学会 福井

(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. 鈴木優子 日本生理学会 評議員
7. 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)	1件	2件

(1) 国内の英文雑誌の編集

1. 浦野哲盟 日本血栓止血学会雑誌 編集長 PubMed 登録なし

(2) 外国の学術雑誌の編集

1. Urano T: Current Drug Targets, Editor for Asia/Middle East, (IF: 3.061)
2. Urano T: Archives of Medical Science, Editorial Board, (IF: 1.012)

(3) 国内外の英文雑誌のレフリー

1. 浦野哲盟 3回 Thrombosis Research (The Netherlands)
2. 浦野哲盟 4回 Thrombosis and Haemostasis (The Netherlands)
3. 浦野哲盟 4回 Journal of Thrombosis and Haemostasis (USA)
4. 浦野哲盟 1回 Blood (USA)
5. 浦野哲盟 1回 Arteriosclerosis, Thrombosis, and Vascular Biology (USA)

6. 浦野哲盟 1回 Current Drug Targets (USA)

7. 浦野哲盟 1回 Thrombosis Journal(UK)

9 共同研究の実施状況

	平成 23 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. 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. 千田金吾 (第2内科) 肺線維症における凝固線溶系因子の役割の解明
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) PAI-1 欠損症の遺伝子解明
4. 山本清二 (メディカルフォトンクス研究センター) 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 23 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。(Rybalowski M et al, Pflugers Arch - Eur J Physiol DOI: 10.1007/s00424-011-0958-x) これらの成果を基に血小板活性化に及ぼす血小板とフィブリン構造の関係を共焦点蛍光顕微鏡で解析し、その結果を現在投稿中である。(Brzoska T et al)

(Thomasz Brzoska、鈴木優子、浦野哲盟)

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 機構を発表した (Suzuki Y et al, Blood 2011)。現在内皮細胞上の tPA 結合分子の解明に取り組んでいる。

(鈴木優子、安井秀樹¹、Tomasz Brzoska、浦野哲盟)¹第二内科

3. PAI-1 の細胞機能調節機構の解析

PAI-1 の先天性欠損の世界第2例目を見いだし、その臨床症状ならびに特長ある線溶活性発現異常を報告した (Iwaki T et al JTH 2011)。創傷治癒遅延という発現型は PAI-1 欠損マウスでも認められるがその機構は明らかではない。PAI-1 欠損 iPS 細胞を作成し、炎症性細胞及び血小板に分化させ、これらの細胞機能発現における PAI-1 の役割を検討すべく、学内 (産婦人科学講座、薬理学講座) 及び国内他施設 (京都大学 iPS 研究所、東大医科研) と共同研究を開始した。

(佐野秀人、鈴木優子、浦野哲盟)

4. 血管新生における線溶系因子の役割の解析

血管内皮細胞の遊走並びに増殖は血管新生に不可欠である。これらには uPA および tPA を中心とした線溶系酵素とそのインヒビターが関わることを示唆されている。本講座では主に tPA/plasmin system にしぼってその役割を検討している。

(佐野秀人、伊藤たえ、鈴木優子、浦野哲盟)