

薬理学

1 構 成 員

| | 平成 24 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） | 3 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 | 10 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）（H22.7.1 ～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） | 8 編 | (0 編) |
| そのインパクトファクターの合計 | 19.48 | |
| (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） | 5 編 | (3 編) |
| そのインパクトファクターの合計 | 4.52 | |
| (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. Harada K, Matsumoto Y, Umemura K. ADP receptor P2Y₁₂-mediated migration of host smooth muscle-like cells and leukocytes in the development of transplant arteriosclerosis. *Transplantation* 25: 1847-52, 2011
2. 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 hemorrhage and prolonged wound healing are remarkable phenotypes manifested by complete plasminogen activator inhibitor-1 deficiency in humans. *J Thromb Haemast* 9: 1200-1206, 2011
3. Sugimoto M, Nishino M, Kodaira C, Yamade M, Uotani T, Ikuma M, Umemura K, Furuta T. Characteristics of non-erosive gastroesophageal reflux disease refractory to proton pump inhibitor therapy. *World J Gastroenterol*. 17: 1858-65, 2011
4. Iwaki T, Umemura K. A single plasmid transfection that offers a significant advantage associated with puromycin selection, fluorescence-assisted cell sorting, and doxycycline-inducible protein expression in mammalian cells. *Cytotechnology*. 63: 337-43, 2011
5. Nakano K#, Hokamura K#, Taniguchi N#, Wada K# (#: equal contribution), Kudo C, Nomura R, Kojima A, Naka S, Muranaka Y, Min Thura, Nakajima A, Masuda K, Speziale P, Shimada N, Amano A, Kamisaki Y, Tanaka T, Umemura K, Ooshima T. The Collagen-binding protein of *Streptococcus mutans* is involved in hemorrhagic stroke. *Nat commun* 2, 485, 2011

インパクトファクターの小計 [12.632]

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. Nakano K, Wada K, Nomura R, Inaba H, Kojima A, Naka S, Hokamura K, Mukai T, Hata H, Toda K, Nakajima A, Umemura K, Kamisaki Y, Yoshioka H, Taniguchi K, Amano A, Ooshima T: Characterization of aortic aneurysms in cardiovascular disease patients harboring *Porphyromonas gingivalis*. *Oral Dis* 17: 370-8, 2011
2. Kawao N, Nagai N, Tamura Y, Okada K, Yano M, Suzuki Y, Umemura K, Ueshima S, Matsuo O. Urokinase-type plasminogen activator contributes to heterogeneity of macrophages at the border of damaged site during liver repair in mice. *Thromb Haemostasis* 105: 892-900, 2011
3. Kojima A, Nakano K, Wada K, Takahashi H, Katayama K, Yoneda M, Higurashi T, Nomura R, Hokamura K, Muranaka Y, Matsushashi N, Umemura K, Kamisaki Y, Nakajima A, Ooshima T. Infection of specific strains of *Streptococcus mutans*, oral bacteria, confers a risk of inflammatory bowel disease. *Scientific Reports* 2; 332, 2012

インパクトファクターの小計 [6.846]

(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. Umemura K, Wada K. Novel Situations of Endothelial Injury in Stroke - Mechanisms of Stroke and

- Strategy of Drug Development: Preface. J Pharmacol Sci. 116: 18, 2011
2. Suzuki Y, Nagai N, Umemura K. Novel Situations of Endothelial Injury in Stroke - Mechanisms of Stroke and Strategy of Drug Development: Intracranial Bleeding Associated With the Treatment of Ischemic Stroke: Thrombolytic Treatment of Ischemia-Affected Endothelial Cells With Tissue-Type Plasminogen Activator. J Pharmacol Sci. 116: 25-9, 2011
 3. 梅村和夫, 古田隆久, 岩城孝行, 渡邊裕司, 竹内和彦, 乾直輝, 浦野哲盟, 鈴木優子, 井手久史, 竹内譲, 佐竹一夫. 折坂早苗. ピオグリタゾン錠 15mg 「サワイ」 およびピオグリタゾン錠 30mg 「サワイ」 の健康成人における生物学的同等性試験. 診療と新薬 48, 291-301, 2011
 4. 梅村和夫. クロピドグレル投与による臨床効果における CYP2C19 遺伝子多型の影響. 血栓と循環 19, 627-629, 2011
 5. 梅村和夫. 抗血小板薬の効果と遺伝子多型—特に CYP2C19 に関して—. 成人病と生活習慣病 41, 1153-1158, 2011

インパクトファクターの小計 [4.52]

4 特許等の出願状況

| | 平成 23 年度 |
|---------------|----------|
| 特許取得数 (出願中含む) | 3 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 | 5 件 (500 万円) |
| (2) 厚生労働科学研究費 | 2 件 (9,840 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 | 7 件 (8,439 万円) |
| (6) 奨学寄附金その他 (民間より) | 2 件 (116 万円) |

(1) 文部科学省科学研究費

梅村和夫

戦略的萌芽研究「動脈硬化進展における P 2 Y 1 2 受容体の関与」234 万円

岩城孝行

若手研究(B)「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」91 万円
 フィージビリティスタディ【FS】ステージ「昆虫細胞における血液凝固、抗凝固因子の大量合成法の開発」85 万円

鈴木康裕

若手研究 (B) 「組織型プラスミノゲン活性化因子とマトリックスメタロプロテアーゼの認知症での役割」90 万円

(2) 厚生労働科学研究費

1. 保健医療分野における基礎研究推進事業、「レーザ血栓溶解治療システムの開発」平成 22 年度～26 年度、7,600 万円
2. 治験推進事業、「治験の実施に関する研究 [グルカルピダーゼ]」平成 23 年度～24 年度、2,240 万円

(5) 受託研究または共同研究

共同研究 4 件

受託研究 3 件

6 新学術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 | 1 件 |
| (2) シンポジウム発表数 | 0 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 | 6 件 | 0 件 |
| (6) 一般演題発表数 | 4 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

プログラム委員 Purine 2012 (福岡) 2012.5 300 名

組織委員 国際血栓止血学会 (京都) 2011.7 10,000 名

プログラム委員 国際受容体シンポジウム (京都) 2011.4 300 名

4) 国際学会・会議等での座長

梅村和夫、岩城孝行： 国際血栓止血学会 (京都) 2011.7

5) 一般発表

ポスター発表

1. Iwaki T, Kobayashi T, Umemura K, Urano T, Kojima T, Kanayama N. PAI-1 DEFICIENCY IN HUMANS AND MICE. XXIIIth Congress of the International Society on Thrombosis and Haemostasis 2011 (Kyoto)
2. Hokamura K, Wada K, Nakano K, Thura M, Ooshima T, Umemura K. *STREPTOCOCCUS*

MUTANS, A PATHOGEN OF DENTAL CARIES, AGGRAVATES CEREBRAL HEMORRHAGE BY ITS CELL-SURFACE COLLAGEN-BINDING PROTEIN. XXIIIth Congress of the International Society on Thrombosis and Haemostasis 2011 (Kyoto)

3. Suzuki Y, Nagai N, Umemura K. TISSUE-TYPE PLASMINOGEN ACTIVATOR TRANSIENTLY ENHANCED THE PERMEABILITY OF BLOOD BRAIN BARRIER IN ISCHEMIA. XXIIIth Congress of the International Society on Thrombosis and Haemostasis 2011 (Kyoto)
4. Matsumoto Y, Yamashita D, Yamashita Y, Shimizu Y, Okada H, Nakayama T, Hokamura K, Hori A, Umemura K. LASER-INDUCED SELECTIVE THROMBOLYSIS WITHOUT VESSEL DAMAGE IN THE RAT THROMBOSIS MODELS. XXIIIth Congress of the International Society on Thrombosis and Haemostasis 2011 (Kyoto)

(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. 鈴木康裕 血栓動物病態モデルによる抗血栓薬の評価 第 57 回日本薬学会東海支部総会 2011

3) シンポジウム発表

1. 外村和也、梅村和夫. 脳梗塞モデルを用いた神経保護薬のメカニズム解明. 薬理学会年会 2011
2. 梅村和夫. 地域治験ネットワークの現状と中央 IRB 設立に向けて. 臨床薬理学会年会 2011
3. 梅村和夫. 大学附属病院、臨床試験施設における早期探索的臨床試験の実施の課題とこれから. 臨床薬理学会年会 2011

4) 座長をした学会名

梅村和夫 臨床薬理学会年会 2011

(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

日本血栓止血学会 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 | 1件 |

(2) 外国の学術雑誌の編集

岩城孝行

Associate Editor in The Journal of Bioscience and Medicine (USA)

(3) 国内外の英文雑誌のレフリー

梅村和夫

Thrombosis Research 5回 (Elsevier)

Clinical Pharmacology & Therapeutics 3回 (Nature group)

Journal of Pharmacological Science 2回 (日本)

鈴木康裕

Biological & Pharmaceutical Bulletin 1回 (日本)

Journal of Translational Medicine 1回 (英国)

Journal of Agricultural and Food Chemistry 1回 (米国)

Journal of Food Biochemistry 1回 (米国)

岩城孝行

Cytotechnology 5回 (SpringerLink)

9 共同研究の実施状況

| | 平成23年度 |
|------------|--------|
| (1) 国際共同研究 | 0件 |
| (2) 国内共同研究 | 7件 |
| (3) 学内共同研究 | 1件 |

(2) 国内共同研究

1. 和田孝一郎（大阪大学歯学部）口腔内細菌による脳出血および炎症性腸炎のメカニズム解明
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
6. 田中篤太郎（浜松聖隷病院）脳疾患患者における高病原性口腔内細菌の探索
7. 長野哲雄（東京大学薬学部）動脈硬化を描出するMR造影剤の開発

(3) 学内共同研究

1. 小川美香子（メディカルホトニクス研究センター）動脈硬化を描出するMR造影剤の開発

10 産学共同研究

| | |
|--------|----------|
| | 平成 23 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 平成 23 年度日本薬学会東海支部学術奨励賞、2011 年 7 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。t-PAによ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、血液脳関門や血管内皮細胞を蛍光色素等で標識したタンパクが通過するかどうか検討中である。
- ② 脳梗塞巣の大きさを一定し、その後の脳障害の変化について内因性t-PAの役割を検討している。行動薬理学的な評価により、t-PAは脱抑制あるいは衝動性に関与していることを見出した。
(鈴木康裕、Malgorzata Zajda、外村和也、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 μM)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) 血栓モデルによる抗血栓薬の薬効評価

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。対照薬チロフィバンと新規抗血栓薬はともに血管が閉塞と再灌流を繰り返す回数が減少し、血管が閉塞している時間が短縮した。

(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。現在、P2Y12 受容体を介したシグナル伝達について検討中である。

(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)

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。

ここで特に注目する結果としては、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)

7. 頭蓋内出血と口腔内細菌との関係

これまで多くの疫学的、臨床的研究により、口腔細菌と全身疾患との因果関係が指摘されており、う蝕の原因菌の一つである *Streptococcus mutans* (*S. mutans*) に関する研究から、心弁膜炎などの発症に深く関与しているといわれている。また、抜歯などの歯科治療に伴い *S. mutans* が血管内に侵入し、全身に影響をおよぼす可能性は十分に考えられるが、う蝕菌感染者の全てが心血管病変を発症するわけではない。これまで *S. mutans* をはじめとするう蝕菌と心血管病変などの全身疾患発症を引き起こすその詳細な病態発症メカニズムについては不明であった。我々は、当

教室で開発した動物モデルを用いて、でコラーゲン結合蛋白を有するう蝕菌が頭蓋内出血に関与している事実を見出した。現在は大規模臨床研究を準備しており、頭蓋内出血とう蝕原因菌の因果関係を明らかにする予定である。

(外村和也、梅村和夫、和田孝一郎¹、仲野和彦²、野村良太²)¹大阪大学歯学部薬理、²大阪大学歯学部小児歯科

13 この期間中の特筆すべき業績, 新技術の開発

脳出血や大腸炎の全身疾患と口腔内細菌との関係を解明し、Nature communications に掲載した

15 新聞, 雑誌等による報道

1. 脳出血を誘発、むし歯菌を特定 日経新聞、中日新聞、静岡新聞 2011.9.28
2. 歯周病菌が脂肪肝を悪化 日経新聞 2012.2
3. 大腸炎を誘発、むし歯菌 日経新聞、中日新聞、静岡新聞 2012.3.22