

薬理学

1 構成員

	平成 27 年 3 月 31 日現在	
教授	1 人	
病院教授	0 人	
准教授	1 人	
病院准教授	0 人	
講師（うち病院籍）	0 人	(0 人)
病院講師	0 人	
助教（うち病院籍）	2 人	(0 人)
診療助教	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）	6 人	(2 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）	2 人	
合計	14 人	

2 教員の異動状況

- 梅村 和夫（教授）（H10.4.1 ～現職）
- 岩城 孝行（准教授）（H25.1.1 ～現職）
- 鈴木 康裕（助教）（H12.2.1 ～現職）
- 松本 祐直（助教）（H17.4.1 ～現職）
- 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 26 年度	
(1) 原著論文数（うち邦文のもの）	5 編	(0 編)
そのインパクトファクターの合計	13.03	
(2) 論文形式のプロシーディングズ及びレター	0 編	
そのインパクトファクターの合計	0.00	
(3) 総説数（うち邦文のもの）	1 編	(1 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
- 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, Sugimoto M, Kodaira C, Nishino M, Yamade M, Uotani T, Sahara S, Osawa S, Sugimoto K, Watanabe H, Umemura K. Sitafloracin-based third-line rescue regimens for Helicobacter pylori infection in Japan. J Gastroen Hepatol. 29, 487-93, 2014 【臨床薬理学】 [3.627]
 2. Furuta T, Sugimoto M, Yamade M, Uotani T, Sahara S, Ichikawa H, Yamada T, Osawa S, Sugimoto K, Watanabe H, Umemura K. Effect of Dosing Schemes of Amoxicillin on Eradication Rates of Helicobacter pylori With Amoxicillin Based Triple Therapy. J Clin Pharmacol 54, 258-66. 2014【臨床薬理学】 [2.472]
 3. Furuta T, Sugimoto M, Yamade M, Uotani T, Sahara S, Ichikawa H, Kagami T, Osawa S, Sugimoto K, Watanabe H, Umemura K. Eradication of *H. pylori* Infection in Patients Allergic to Penicillin Using Triple Therapy with a PPI, Metronidazole and Sitafloracin. Internal Med 53, 571-5. 2014. 【臨床薬理学】 [0.967]
 4. Uotani T, Sugimoto M, Nishino M, Ichikawa H, Sahara S, Yamade M, Iwaizumi M, Yamada T, Osawa S, Sugimoto K, Umemura K, Watanabe H, Miyajima H, Furuta T. Prevention of gastric mucosal injury induced by anti-platelet drugs by famotidine. J Clin Pharmacol. 54, 858-64, 2014 【臨床薬理学】 [2.474]
 5. Iwaki S, Hokamura K, Ogawa M, Takehara Y, Muramatsu Y, Yamane T, Hirabayashi K, Morimoto Y, Hagiwara K, Nakahara K, Mineno T, Terai T, Komatsu T, Ueno T, Tamura K, Adachi Y, Hirat Y, Arita M, Arai H, Umemura K, Nagano T and Hanaoka K. Design Strategy for Small Molecule-based Targeted MRI Contrast Agents: Application for Detection of Atherosclerotic Plaques. Org Biomol Chem 12, 8564-8784. 2014 【イメージング】 [3.487]

インパクトファクターの小計 [13.03]

- 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

(2-1) 論文形式のプロシーディングズ

(2-2) レター

(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. 梅村和夫. 抗血栓薬 (抗血小板薬、抗凝固薬、線溶薬) の薬理. 血栓と循環 23, 11-15, 2014 【臨床薬理学】 [0]
- 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)

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

(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. 岩城孝行、止血・血栓ハンドブック、線溶因子欠乏症と妊娠・分娩、389-400

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）

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

(5) 症例報告

4 特許等の出願状況

	平成 26 年度
特許取得数（出願中含む）	0 件

5 医学研究費取得状況

(万円未満四捨五入)

	平成 26 年度	
(1) 文部科学省科学研究費	9 件	(7,894 万円)
(2) 厚生労働科学研究費	2 件	(2,337 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	2 件	(7,393 万円)
(6) 奨学寄附金その他（民間より）	0 件	(0 万円)

(1) 文部科学省科学研究費

梅村和夫

1. 基盤研究 (B) 「う蝕原因菌による頭蓋内出血の増強のメカニズム解明とバイオマーカーの探索」平成 24 年度～26 年度、430 万円
2. 研究成果最適展開支援プログラム(「TM5509 第 I 相試験－健康成人男性を対象としたプラセボ対照単回および反復経口投与試験－」)25 年度～26 年度 6,938 万円（共同研究者）
3. その他 2 件 170 万円（分担者）

岩城孝行

1. A-step 探索タイプ 26 年度～27 年度 41 万円

鈴木康裕

1. 若手研究(B)「組織型プラスミノー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」23 年度～26 年度、90 万円

松本祐直

1. 若手研究(B)「移植後動脈硬化進展におけるムスカリン受容体の役割」24 年度～26 年度、90 万円

外村和也

1. 基盤研究(C)「口腔細菌と破裂脳動脈瘤の関連性」24年度～26年度、110万円
2. その他1件 25万円(分担者)

(2) 厚生労働科学研究費

梅村和夫

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、2,307万円
2. 医療技術実用化総合研究事業「健康成人に対するディプロタイトの安全性試験および薬物動態試験」平成24年度～26年度、30万円

(3) 他政府機関による研究助成

(4) 財団助成金

(5) 受託研究または共同研究

1. 受託研究(第一三共) 1件 7,153万円
2. 共同研究(東レ) 1件 240万円

6 新学術研究などの大型プロジェクトの代表, 総括

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

(1) 国際学会等開催・参加

(2) 国内学会の開催・参加

1) 主催した学会名

2) 学会における特別講演・招待講演

3) シンポジウム発表

1. 梅村和夫. 新規血栓溶解薬の動向. 日本脳卒中学会総会 2014 (盛岡)
2. 鈴木康裕. 脳循環における線溶系因子による悪影響. 生体機能と創薬シンポジウム 2014 (大阪)

4) 座長をした学会名

1. 梅村和夫 臨床薬理学会総会
2. 梅村和夫 薬理学会総会
3. 鈴木康裕 生体機能と創薬シンポジウム 2014

(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

日本血栓止血学会代議員

日本臨床薬理学会評議員

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

- (1) 国内の英文雑誌等の編集
- (2) 外国の学術雑誌の編集
- (3) 国内外の英文雑誌のレフリー

梅村和夫

Thrombosis Research 5回

Journal Pharmacological Science 2回

鈴木康裕

Biological and Pharmaceutical Bulletin 1回 (日本)

BMC Neurology 1回 (英国)

9 共同研究の実施状況

	平成26年度
(1) 国際共同研究	1件
(2) 国内共同研究	6件
(3) 学内共同研究	4件

(1) 国際共同研究

- 1. 脳動脈瘤マウスモデルの確立とMRによるイメージング解析、サンフランシスコ大学(USA)、2013

(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. 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
- 3. 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
- 4. 浜松ホトニクス社 レーザ血栓溶解装置の開発研究

5. 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
6. 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. 間賀田泰寛（メディカルホトニクス研究センター）かゆみ中枢のイメージング解析
2. 小川美香子、竹原康雄（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
3. 牧野洋（麻酔蘇生科）脳動脈瘤マウスモデルの確立と MR によるイメージング解析
4. 金山尚裕（産婦人科学）新規 PAI-1 測定法の検討

10 産学共同研究

	平成 26 年度
産学共同研究	2 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. 東レ かゆみのイメージングに関する研究

11 受賞

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。内皮培養細胞において、虚血下、t-PAによる血管内皮増殖因子（VEGF）産生促進作用を確認した。このVEGFの上昇は、低密度リポタンパク質受容体阻害薬で抑制され、脳動物モデルにおいてVEGF阻害によりBBBの透過性を抑制することを確認した。（鈴木康裕、外村和也、梅村和夫、永井信夫¹、山川花朱美）¹長浜バイオ大バイオサイエンス学科

(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 および in vitro の実験結果より 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。今後はギンセノシド類などを用い脳保護効果を検討する

(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

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、企業主導および医師主導
治験を実施し、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. 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。

ここで特に注目に値する結果としては、*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)

6. 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。現在は破裂脳動脈瘤患者および未破裂脳動脈瘤患者による大規模臨床研究を進行させており、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

7. 口腔細菌と破裂脳動脈瘤の関連性

これまでの研究によりう蝕原因菌が頭蓋内出血をはじめとする血管障害に悪影響をおよぼすことが明らかとなった。また、脳卒中患者を対象とした臨床研究から高病原性う蝕原因菌を保菌する者は破裂脳動脈瘤を発症する率が高く、う蝕原因菌が動脈瘤を発症の引き金となる可能性は高い。しかし脳動脈瘤の動物モデルは現在確立されたものが存在しないことから、本年度はマウスを用い脳動脈瘤モデルの作製に取りかかった。また、磁気共鳴装置を用いマウスの脳底動脈の撮像を行い、撮像条件の最適化を行った。脳出血、クモ膜下出血、一過性虚血、脳梗塞、もやもや病および未破裂脳動脈瘤など脳卒中患者の中からこういった疾患に我々が仮説とするう蝕菌が検出されるのかを検討するために、現在脳卒中患者の唾液を協力病院において採取中である。破裂脳動脈瘤モデルが安定して作製できるようになった際は、未破裂脳動脈瘤の状態のマウスに上記疾患の唾液を投与し、病態と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)

13 この期間中の特筆すべき業績，新技術の開発

14 研究の独創性，国際性，継続性，応用性

15 新聞，雑誌等による報道