

20000 787

厚生科学研究費補助金

医薬安全総合研究事業

# 医薬品の致死的催不整脈作用スクリーニング法の開発

平成12年度 総括・分担研究報告書

主任研究者 長谷川 純一

平成13（2001）年3月

厚生科学研究費補助金  
医薬安全総合研究事業

# 医薬品の致死的催不整脈作用スクリーニング法の開発

平成12年度 総括・分担研究報告書

主任研究者 長谷川 純一

平成13（2001）年3月

## 目 次

I.	総括研究報告	
	医薬品の致死的催不整脈作用スクリーニング法の開発.....	1
	長谷川純一	
II.	分担研究報告	
	医薬品の致死的催不整脈作用スクリーニング法の開発.....	7
	～ 特にナトリウムチャンネルに関連して ～	
	久留一郎	
III.	研究成果の刊行に関する一覧表	..... 11
IV.	研究成果の刊行物・別冊	..... 13

厚生科学研究費補助金（医薬安全総合研究事業）

総括研究報告書

医薬品の致死的不整脈作用スクリーニング法の開発

主任研究者 長谷川純一 鳥取大学医学部教授

研究要旨 一般的薬剤の不整脈作用による突然死の原因となる可能性をスクリーニングする方法を検討することを考慮し、不整脈源性となる電流系に対する作用、さらにこれに影響する因子について検討した。カリウム電流系に関しては、消化管運動調整薬のシサプリドと同効、類似構造の薬であるイトプリドのヒト体内での主要な代謝産物について検討した。また利尿薬についてもカリウム電流抑制作用をもつものの報告があり、新規利尿薬のトラセミドについて細胞のみならず動物心電図を用いた検討も行った。この結果からも主作用、構造式の類似性からは必ずしも特定の副作用に関する類似性は判定できないことが示唆されたほか、動物心電図の利用についても一法と考えられた。

一方同様に各種薬剤による致死的不整脈機序と考えられる心筋細胞ナトリウム電流抑制に関する検討では、特にナトリウムチャネルの不活性化状態での抑制効果とそれに対するサリチル酸の増強効果、心筋細胞に対する酸化作用を介したナトリウムチャネルの修飾様式について主に検討した。その結果、ナトリウムチャネルの細胞膜外の特定領域に結合する酸化剤がナトリウムチャネル抑制作用を示し、その親和性が抑制の強さを表している可能性が示唆された。また虚血性心疾患や、脳血管障害等の再発予防目的でアスピリンを服用中の場合、併用薬に注意する必要性が示唆された。

分担研究者 久留一郎  
鳥取大学医学部  
助教授

発生機序として遅延整流カリウム電流の早い活性化成分の阻害による事が指摘されている。また、ナトリウム電流系の異常によっても同様の致死的不整脈の発生が認められることも判明してきたことから、本研究ではこれらを前臨床試験の間に検討し、社会的、経済的損失を防ぐことを目的に、一般の薬剤の不整脈作用を検出する方法として、動物の心筋細胞の利用法を検討する。更に現在一般的に行われている複数の薬剤の併用に関し、

A. 研究目的

ある種の抗生物質や抗アレルギー薬、胃腸薬等、一般に突然死と無関係とされていた薬剤の副作用で突然死が生じている。それらの突然死の原因は、薬剤に起因する致死的不整脈であり、更にその

相互作用により上述の作用を発現することもあることから、ある程度予測し得る範囲において、予め実験的に検討できるか否かについても調査研究を行うこととした。その方法として、初年度及び昨年度に催不整脈作用が明確な消化管運動調整薬シサプリドと同効薬で、さらに化学構造式にも類似点を持つトリメブチンとイトプリドについてモルモット遅延整流カリウム電流、内向き整流カリウム電流およびカルシウム電流に対する効果を検討した。今年度はさらにその人体内での代謝産物についても同様な検討を行った。

一方、利尿薬インダパミドの心筋遅延整流カリウム電流抑制作用が明らかとなり、腎尿細管での作用と心筋膜電流への作用は必ずしも一致しないことが明らかで、新規利尿薬のトラセミドについて心筋細胞を用いた検討を行った。

主任研究者が主に心筋細胞のカリウム電流、カルシウム電流によるものを中心に、上記目的に沿った研究を行ったのに対し、分担研究者は主にナトリウム電流に原因を持つ致死的な不整脈の可能性についての研究を分担して行った。

また、昨年度ヒトの標準 12 誘導心電図法を準用した動物心電図を用いた検討を開始したが、最終年度にはそれを心筋細胞を利用した方法と比較した。

## B. 研究方法

モルモットまたはラット心筋細胞をコラゲナーゼ処理により単離し、倒立型顕微鏡のステージ上の灌流槽に静置し、タイロド液で灌流した。電気生理学的実験手法を用い、細胞にパッチ電極を密着し、全細胞記録法で膜電位と膜電流を計測した。薬剤を臨床上の血中濃度に近似した濃度から、高濃度で作用させ、催不整脈作用に関与すると考えられる電流系への効果を検討した。またナトリウム電流に関する検討には、分子生物学的手法

を用い COS-7 細胞にヒト心筋型およびヒト骨格筋型ナトリウムチャネルアルファサブユニットを発現させたものを用い、酸化ストレスを生じる薬剤等を作用させた。

個体を用いた実験は、モルモットをウレタン麻酔下に挿管、静脈路を確保し、経静脈的に薬剤を投与し、経時的にモルモットの 12 誘導心電図を記録した。薬剤の投与量と時間、心電図の変化について検討した。

(倫理面への配慮)

動物を用いた研究については、実験動物の生命の尊厳、動物愛護の立場から配慮された鳥取大学医学部動物実験指針に基づき、異なった実験につきそれぞれ実験計画書を作成し、学内動物実験委員会の指導と承認を得て行った。

## C. 研究結果

1. 消化管運動調整薬イトプリドの主要な体内代謝産物 M2 体についての検討では、1 mM の濃度でもシサプリドで不整脈源性と考えられている遅延整流カリウム電流に対して殆ど影響がなかった。このことから、昨年度行った未変化体のみならず主要代謝産物についても臨床上危険性が少ないことが判明した。

2. 新規ループ利尿薬トラセミドのモルモット心筋カリウム電流、カルシウム電流に対する作用の検討

これまで心筋カルシウム電流に対する効果しか報告のなかったトラセミドについては、0.1mM の濃度で検討を行った。この濃度でも遅延整流カリウム電流、内向き整流カリウム電流、カルシウム電流に対し有意の影響は認めなかった。

3. 各種薬剤の心筋細胞ナトリウム電流に対する抑制作用ならびにサリチル酸

による作用増強

各種のナトリウム電流に対する抑制作用を増強するサリチル酸の効果について平成 10 年度の検討では不活性化過程への速度定数を増大することにより抑制を増強することを認めた。今回はキニジン 6 マイクロ M の作用がサリチル酸 1mM 添加でどう変化するか検討した。その結果、サリチル酸はモルモット心室筋と同様に、ヒト心筋型ナトリウムチャンネルアルファサブユニットのナトリウム電流に対し、頻度非依存性抑制、頻度依存性抑制ともに浅い保持電位でのみキニジンの抑制増強効果を認め、ナトリウムチャンネルアルファサブユニットの不活性化状態に関与する部位に作用することが示唆された。

#### 4. SH 基酸化剤によるナトリウムチャンネル電流抑制について

昨年度に引き続いて心筋細胞の酸化ストレスによるナトリウム電流抑制作用に関し、ヒト骨格筋型ナトリウムチャンネルアルファサブユニットを発現させた系を用いて検討した。水銀、カドミニウムイオン、チメロサル等の単独および相互作用を検討した結果、P ループ領域のシステイニル残基が細胞外からアクセス可能で、SH 基酸化剤のそれらに対する結合のしやすさが酸化剤の力価に関係していることが判明した。

#### 5. トラセミドのモルモット心電図 QT 間隔に対する影響の検討

実際の動物心電図を記録することにより薬剤の QT 延長効果を判定できるか否かを、前年度 QT 延長効果の明らかな薬剤注入と被検薬追加により検討したが、今回は生理食塩水持続点滴により血中 K 濃度が持続的に低下し、正常時と比較して薬剤の QT 延長効果の出やすい状態でのトラセミド持続注入による影響を、心

電図を経時的に記録して検討した。その結果心室筋細胞の遅延整流カリウム電流抑制効果の検討結果と同様モルモット個体 12 誘導心電図上 QT 時間延長ならびに QT ディスパーションの増大などの危険な不整脈発生予知に結びつく変化は認めず、安全性が高いことが判明した。

#### D. 考察

致死性の不整脈作用が認められる消化管運動調整薬シサプリドと同効薬であるイトプリドについて薬剤自体の作用については昨年度に検討し、危険性が少ないことを確認した。しかし、生体では薬剤の未変化体のみならず相当量の代謝産物も存在し、これによる影響も検討が必要と思われた。今回の検討では一番多いとされるイトプリド代謝物の M2 体について検討し、1mM の濃度においても心室筋の遅延整流カリウム電流に対し殆ど影響しないことが判明した。すなわち同薬は未変化体も主要代謝物も、不整脈源性の電流成分に対して影響が無い事が解り、これらの関与による危険性がないといえる。

利尿薬インダパミドが心筋の遅延整流カリウム電流抑制作用を有する報告があり、腎尿細管でのイオン電流への作用と、心筋細胞の膜電流への作用は必ずしも一致しないことが判明している。今回検討したトラセミドについては、ナトリウム・カリウム・2 クロール共輸送体への作用の他、心筋カルシウム電流への影響の有無について既に報告があるが、今回の検討で遅延整流カリウム電流、内向き整流カリウム電流、カルシウム電流へも影響が殆どないことが判明した。

ナトリウムチャンネルの抑制に関しては、前年度までにサリチル酸についてモルモット心筋細胞で検討した結果同様、ヒト型ナトリウムチャンネルアルファサブユニットでも不活性化過程での薬剤による抑



制作用を増強する効果が認められることが示された。このことは、遺伝的ナトリウムチャンネルの障害による QT 延長患者に対し少量の抗不整脈薬とアスピリンによる治療の可能性を提示するものとも考えられるが、一方で虚血性心疾患や、脳血管障害等により、再発予防の目的でアスピリンを服用している患者に対し、不活性化状態でのナトリウムチャンネルの抑制作用を僅かでも持つ薬剤を投与した場合、予想以上の副作用として現れる可能性を示しているとも考えられる。

これらヒト型ナトリウムチャンネルアルファサブユニットを発現させた系を用いた検討でも、これまでのモルモット心筋細胞を用いた検討と本質的に差異がなかったことは、薬剤の副作用の検討において、質的な面では動物が十分利用可能であることを示していると考えられるが、問題の有無に関する量的、力価的な検討の際にはヒト型チャンネル発現系も考慮すべきであろう。

昨年度モルモット個体を用いて致死的不整脈発生の可能性のスクリーニングを行う事の是非について予備的な実験を行ったが、今回実際にトラセミドを用いて検討した。その結果初期のスクリーニングには利用できる可能性があるものの、機序の検討ができないことから最終的には細胞利用が必要と考えられる。

#### E. 結論

遅延整流カリウム電流抑制効果に関し、薬剤の主作用、構造式の類似性からは必ずしも類似性は判定できないことが示唆された。また他の電流系への影響に関しても、その力価と主作用の力価、臨床上の血中濃度の関係が重要であることが判明した。従って個々の薬剤について検討する必要があると考えられる。ナトリウムチャンネルの抑制作用を有する薬剤に関し、それぞれ作用容態に差があり、種々

の外的修飾要因に影響されることが判明した。これらの要因に関し予め検討しておくことにより、それぞれの病態において最適な種類と最適な用量の設定が可能となると思われる。

また薬剤のチャンネルへの直接作用や、酸化作用を介したナトリウムチャンネルへの影響も重要で、遺伝的 QT 延長症候群類似のナトリウムチャンネルの修飾が起こり、致死的不整脈を引き起こす可能性も想定されるので逐次検討が必要である。動物心筋細胞で危険性が判明した場合、ヒト型チャンネル発現細胞での検討も有意と考えられる。

一方虚血性心疾患や、脳血管障害等の再発予防目的でアスピリンを服用している場合、併用薬の弱いナトリウムチャンネルの抑制作用が増強される場合もあるので、相互作用として注意が必要である。

動物の個体を用い心電図を検討することは、初期のスクリーニングに利用できる可能性が残されていると考えられる。

#### F. 健康危険情報

今回の検討結果は新規に特定の薬剤が特に国民の生命、健康に重大な影響を及ぼす事実を明らかにしたものではない。

#### G. 研究発表

##### 1. 論文発表

- 1) Morisawa T, Hasegawa J, Hama R, Kitano M, Kishimoto Y, Kawasaki H. Effects of itopride hydrochloride on the delayed rectifier  $K^+$  and L-type  $Ca^{2+}$  currents in guinea-pig ventricular myocytes. Res. Comm. Mol. Pathol. Pharmacol. 106: 37-45, 1999. (実際の発行は 2000 年)
- 2) Morisawa T, Hasegawa J, Tanabe K, Watanabe A, Kitano M,

Kishimoto Y. Effects of trimebutine maleate on the delayed rectifier  $K^+$  currents in guinea-pig ventricular myocytes. *J. Pharm. Pharmacol.* 52: 1-7, 2000.

- 3) Hisatome I, Kurata Y, Sasaki N, Morisaki T, Morisaki H, Tanaka Y, Urashima T, Yatsuhashi T, Tsuboi M, Kitamura F, Miake J, Takeda S, Taniguchi S, Ogino K, Igawa O, Yoshida A, Sato R, Makita N, Shigemasa C. Block of sodium channels by divalent mercury: Role of specific cysteinyl residues in the P-loop region. *Biophys. J.* 79(3): 1336-1345 2000.

## 2. 学会発表

- 1) 田中保則、園山一彦、小倉一能、八橋透、三明淳一郎、佐々木紀仁、荻野和秀、井川修、久留一郎、重政千秋、蒔田直昌、倉田康孝 サリチル酸によるキニジンの  $Na$  電流抑制増強作用は  $Na$  channel  $\alpha$ -subunit を介する.第 17 回日本心電学会学術集会(東京) 2000.
- 2) Sasaki N, Tanaka Y, Ogura K, Katoh M, Yano A, Sonoyama K, Miake J, Igawa O, Hisatome I, Shigemasa C. Arrangement of cysteine residues in H5 domain determine the modulation of Kir channel activity by oxidant stress. 第 65 回日本循環器学会学術集会(京都) 2001.
- 3) Hisatome I, Sasaki N, Tanaka Y, Yatsuhashi T, Ogino K, Igawa O, Shigemasa C, Kurata Y, Morisaki T, Makita N. Sulfhydryl oxidizing agents but not  $Cd^{2+}$  bind to conserved cysteinyl residues in the P-loop region covalently to block  $Na^+$  channels. 第 65 回日本循環器学会学術集会(京都) 2001.
- 4) Yatsuhashi T, Sonoyama K, Sasaki N, Tanaka Y, Ogino K, Igawa O, Hisatome I, Shigemasa C, Kurata Y, Imanishi S. L-cysteine prevents oxidation-induced block of the human heart  $Na^+$  channel (hH1) via interaction with  $Cys^{373}$  in the P-loop region. 第 65 回日本循環器学会学術集会(京都) 2001.
- 5) Tanaka Y, Yatsuhashi T, Sonoyama K, Sasaki N, Ogura K, Igawa O, Hisatome I, Shigemasa C, Makita N. Slicylate can enhance  $Na^+$  current inhibition by inactivated state blocker to  $Na^+$  channel  $\alpha$  subunit via the extracellular domain. 第 65 回日本循環器学会学術集会(京都) 2001.

H. 知的財産権の出願・登録状況  
該当なし



厚生科学研究費補助金（医薬安全総合研究事業）

分担研究報告書

医薬品の致死的不整脈作用スクリーニング法の開発

分担研究者 久留 一郎 鳥取大学医学部助教授

**研究要旨** 一般的疾患に対し用いられる薬剤の副作用である不整脈作用の可能性を検出する方法として、培養細胞を利用し、主にヒト型ナトリウムチャンネルアルファサブユニット発現細胞のナトリウム電流について問題発生の可能性について研究した。今年度は特にナトリウムチャンネルの不活性化状態での抑制効果とそれに対するサリチル酸の増強効果、心筋細胞に対する酸化作用を介したナトリウムチャンネルの修飾様式について主に検討した。その結果、ナトリウムチャンネルの細胞膜外の特定領域に結合する酸化剤がナトリウムチャンネル抑制作用を示し、その親和性が抑制の強さを表している可能性が示唆された。また虚血性心疾患や、脳血管障害等の再発予防目的でアスピリンを服用中の場合、併用薬に注意する必要性が示唆された。

A. 研究目的

抗生物質や抗アレルギー薬、消化管運動調整薬等の一般薬について、突然死の原因となることが判明したことから、医薬品の安全性の確認を行うことが広く一般の健康上重要であるという観点から、副作用としての不整脈作用による突然死の原因となる可能性を検出する方法として、動物の心筋細胞の利用法の検討および、ある程度予測し得る範囲において、予め実験的に検討できるか否かについても検討することとした。

そこで今年度は、主任研究者が動物個体を用いた動物心電図の利用について検討することと、心筋細胞のカリウム電流に関する検討を継続するのに対し、分担研究者は主にナトリウム電流に原因を持つ致死的な不整脈発生にかかわる諸課題

について研究を深めることを目的として今年度はモルモット心筋細胞ではなく、ヒト型ナトリウムチャンネルアルファサブユニットを導入した培養細胞で検討を行った。

B. 研究方法

ヒト心筋型あるいは骨格筋型ナトリウムチャンネルアルファサブユニット遺伝子を真核細胞発現ベクターにより COS7 細胞に導入した。同チャンネルを発現した細胞に倒立型顕微鏡のステージ上でパッチ電極を密着し、全細胞記録法により膜電位と膜電流を計測した。

（倫理面への配慮）

今年度の実験には動物愛護および人権に関する問題は含まず、特段の倫理的問題を生じない。

### C. 研究結果

1. 各種薬剤の心筋細胞ナトリウム電流に対する抑制作用ならびにサリチル酸による作用増強

各種のナトリウム電流に対する抑制作用を増強するサリチル酸の効果について平成 10 年度の検討では不活性化過程への速度定数を増大することにより抑制を増強することを認めた。今回はキニジン 6 マイクロ M の作用がサリチル酸 1mM 添加でどう変化するか検討した。その結果頻度非依存性抑制は保持電位  $-100\text{mV}$  でキニジン単独で平均 29.7%、サリチル酸添加で平均 62.9%抑制と増強効果を認めたが、 $-140\text{mV}$  では有意な増強効果は認めなかった。頻度依存性抑制も保持電位  $-100\text{mV}$  でキニジン単独で平均 8%、サリチル酸添加で平均 18%抑制と増強効果を認めたが、 $-140\text{mV}$  では有意な増強効果は認めなかった。このことからサリチル酸はモルモット心室筋と同様に、ヒト心筋型ナトリウムチャンネルアルファサブユニットのナトリウム電流に対し、浅い保持電位でのみキニジンの抑制増強効果を認め、ナトリウムチャンネルアルファサブユニットの不活性化状態に関与する部位に作用することが示唆された。

2. SH 基酸化剤によるナトリウムチャンネル電流抑制について

昨年度に引き続いて心筋細胞の酸化ストレスによるナトリウム電流抑制作用に関し、ヒト骨格筋型ナトリウムチャンネルアルファサブユニットを発現させた系を用いて検討した。水銀、カドミニウムイオン、チメロサル等の単独および相互作用を検討した結果、P ループ領域のシステイニル残基が細胞外からアクセス可能で、SH 基酸化剤のそれらに対する結合のしやすさが酸化剤の力価に関係していることが判明した。

### D. 考察

サリチル酸が前年度までにモルモット心筋細胞で検討した結果同様、ヒト型ナトリウムチャンネルアルファサブユニットでも不活性化過程での薬剤による抑制作用を増強する効果が認められることが示された。このことは、遺伝的ナトリウムチャンネルの障害による QT 延長患者に対し少量の抗不整脈薬とアスピリンによる治療の可能性を提示するものとも考えられるが、一方で虚血性心疾患や、脳血管障害等により、再発予防の目的でアスピリンを服用している患者に対し、不活性化状態でのナトリウムチャンネルの抑制作用を僅かでも持つ薬剤を投与した場合、予想以上の副作用として現れる可能性を示しているとも考えられる。

これらヒト型ナトリウムチャンネルアルファサブユニットを発現させた系を用いた検討でも、これまでのモルモット心筋細胞を用いた検討と本質的に差異がなかったことは、薬剤の副作用の検討において、質的な面では動物が十分利用可能であることを示していると考えられるが、問題の有無に関する量的、力価的な検討の際にはヒト型チャンネル発現系も考慮すべきであろう。

### E. 結論

局所麻酔薬や抗不整脈薬の他にも副作用としてナトリウムチャンネルの抑制作用を有する薬剤は多々あるが、そのチャンネルへの直接作用や、酸化作用を介したナトリウムチャンネルへの影響も重要で、遺伝的 QT 延長症候群 LQT3 と同様のナトリウムチャンネルの修飾が起こり、致死的不整脈を引き起こす可能性がある。

一方虚血性心疾患や、脳血管障害等の再発予防目的でアスピリンを服用している場合、併用薬の弱いナトリウムチャンネルの抑制作用が増強される場合もあるの

で注意が必要である。

#### F. 健康危険情報

今回の検討結果は新規に特定の薬剤が特に国民の生命、健康に重大な影響を及ぼす事実を明らかにしたものではない。

#### G. 研究発表

##### 1. 論文発表

- 1) Hisatome I, Kurata Y, Sasaki N, Morisaki T, Morisaki H, Tanaka Y, Urashima T, Yatsuhashi T, Tsuboi M, Kitamura F, Miake J, Takeda S, Taniguchi S, Ogino K, Igawa O, Yoshida A, Sato R, Makita N, Shigemasa C. Block of sodium channels by divalent mercury: Role of specific cycteiny residues in the P-loop region. *Biophys. J.* 79(3): 1336-1345 2000.

##### 2. 学会発表

- 1) 田中保則、園山一彦、小倉一能、八橋透、三明淳一郎、佐々木紀仁、荻野和秀、井川修、久留一郎、重政千秋、蒔田直昌、倉田康孝 サリチル酸によるキニジンの Na 電流抑制増強作用は Na channel  $\alpha$ -subunit を介する.第 17 回日本心電学会学術集会(東京) 2000.
- 2) Sasaki N, Tanaka Y, Ogura K, Katoh M, Yano A, Sonoyama K, Miake J, Igawa O, Hisatome I, Shigemasa C. Arrangement of cysteine residues in H5 domain

determine the modulation of Kir channel activity by oxidant stress.

第 65 回日本循環器学会学術集会(京都) 2001.

- 3) Hisatome I, Sasaki N, Tanaka Y, Yatsuhashi T, Ogino K, Igawa O, Shigemasa C, Kurata Y, Morisaki T, Makita N. Sulfhydryl oxidizing agents but not  $\text{Cd}^{2+}$  bind to conserved cysteiny residues in the P-loop region covalently to block  $\text{Na}^+$  channels. 第 65 回日本循環器学会学術集会(京都) 2001.
- 4) Yatsuhashi T, Sonoyama K, Sasaki N, Tanaka Y, Ogino K, Igawa O, Hisatome I, Shigemasa C, Kurata Y, Imanishi S. L-cysteine prevents oxidation-induced block of the human heart  $\text{Na}^+$  channel (hH1) via interaction with  $\text{Cys}^{373}$  in the P-loop region. 第 65 回日本循環器学会学術集会(京都) 2001.
- 5) Tanaka Y, Yatsuhashi T, Sonoyama K, Sasaki N, Ogura K, Igawa O, Hisatome I, Shigemasa C, Makita N. Slicylate can enhance  $\text{Na}^+$  current inhibition by inactivated state blocker to  $\text{Na}^+$  channel  $\alpha$  subunit via the extracellular domain. 第 65 回日本循環器学会学術集会(京都) 2001.

#### H. 知的財産権の出願・登録状況 該当なし

# 研究成果の刊行に関する一覧表

## 書籍

該当なし

## 雑誌

発表者氏名	論文タイトル名	発表誌名	巻 (号)	ページ	出版年
Morisawa T, Hasegawa J, Hama R, Kitano M, Kishimoto Y, Kawasaki H.	Effects of itopride hydrochloride on the delayed rectifier $K^+$ and L-type $Ca^{2+}$ currents in guinea-pig ventricular myocytes.	Res. Comm. Mol. Pathol. Pharmacol.	106	37 -45	1999 (実際は 2000年)
Morisawa T, Hasegawa J, Tanabe K, Watanabe A, Kitano M, Kishimoto Y.	Effects of trimebutine maleate on the delayed rectifier $K^+$ currents in guinea-pig ventricular myocytes.	J. Pharm. Pharmacol.	52	403 -408	2000
Hisatome I, Kurata Y, Sasaki N, Morisaki T, Morisaki H, Tanaka Y, Urashima T, Yatsuhashi T, Tsuboi M, Kitamura F, Miake J, Takeda S, Taniguchi S, Ogino K, Igawa O, Yoshida A, Sato R, Makita N, Shigemasa C.	Block of sodium channels by divalent mercury: Role of specific cysteinyl residues in the P-loop region.	Biophys. J.	79 (3)	1336 -1345	2000

20000787

以降は雑誌/図書等に掲載された論文となりますので、  
P. 11の「研究成果の刊行に関する一覧表」をご参照ください。

