

Mutation **Br J Dermatol** 2003, 149:185-8.

Shirakata Y, Tokumaru S, Yamasaki K, Sayama K, **Hashimoto K**: So-called biological dressing effects of cultured epidermal sheets are mediated by the production of EGF family, TGF- $\beta$  and VEGF. **J Dermatol Sci** 2003, 32:209-15

日本語論文

藤山幹子、橋本公二：薬剤誘発性過敏症症候群 *medicina* 40:997-9, 2003

藤山幹子、橋本公二：drug-induced hypersensitivity syndrome と HHV-6 臨床免疫 40:219-21, 2003

橋本公二：D I H S の経緯と診断基準 医学のあゆみ 205:951-4, 2003

橋本公二：D I H S とはなにか アレルギー・免疫 10:811-5, 2003

山崎研志、白方裕司、佐山浩二、橋本公二：角化細胞の幹細胞 再生医学 40:218-225, 2003

藤山幹子、橋本公二：薬剤誘発性過敏症症候群 アレルギー科 15:381-6, 2003

2. 学会発表

Yamasaki K, Dai X, Nanba D, Shiraishi K, Yahata Y, Tokumaru S, Tohyama M, Shirakata Y, Sayama K, Higashiyama S, **Hashimoto K**: PLZF regulates and suppresses melanoma proliferation and tumor growth. *International Investigative Dermatology* 2003. Miami Beach May 2003, USA

Ishii K, Harada R, Matsuo I, Shirakata Y, **Hashimoto K**, Amagai M: In vitro keratinocyte dissociation assay to evaluate blister-inducing activity of pemphigus IgG autoantibodies. *International Investigative Dermatology* 2003. Miami Beach May 2003, USA

Yahata Y, Shirakata Y, Tokumaru S, Yamasaki K, **Hashimoto K**: Novel role of angiotensin II in fibroblasts: induction of fibroblast migration by angiotensin II via HB-EGF-mediated EGF receptor transactivation. *International Investigative Dermatology* 2003. Miami Beach May 2003, USA

Shirakata Y, Tokumaru S, Yamasaki K, Yahata Y, Tohyama M, Sayama K, Higashiyama S, **Hashimoto K**: Keratinocyte-specific HB-EGF-deficient mice show marked retardation of skin wound healing. *International Investigative Dermatology* 2003. Miami Beach May 2003, USA

Nanba D, Shirakata Y, Nakanishi Y, Hieda Y, Ishiguro H, Higashiyama S, **Hashimoto K**: Epidermal hyperplasia and impaired morphogenesis of hair follicles in mice overexpressing a soluble form of heparin-binding EGF-like growth factor. *International Investigative Dermatology* 2003. Miami Beach May 2003, USA

Dai X, Yamasaki K, Yahata Y, Tokumaru S, Tohyama M, Shirakata Y, Sayama K, **Hashimoto K**: All trans-retinoic acid induces production of IL-8 in human keratinocytes via increased phosphorylation of I $\kappa$ B $\alpha$  in the NF $\kappa$ B pathway. *International Investigative Dermatology* 2003. Miami Beach May 2003, USA

Tohyama M, Shirakata Y, Yamasaki K, Sayama K, Tsuda T, Tan E, **Hashimoto K**: production of MIP-1 $\alpha$ /CCL3 is mediated via toll-like receptor 3 in human keratinocytes. *International Investigative Dermatology* 2003.

Miami Beach May 2003, USA

Sayama K, Komatsuzawa H, Yamasaki K, Shirakata Y, Dai X, Sugai M, Ichijo H, **Hashimoto K**: Epidermal differentiation regulates the production of innate antimicrobial peptides in the skin. International Investigative Dermatology 2003. Miami Beach May 2003, USA

Tokumar S, Shirakata Y, Yamasaki K, Yahata Y, Tohyama M, Sayama K, **Hashimoto K**: EGF receptor transactivation by UV-irradiation is mediated via HB-EGF shedding in human keratinocytes. International Investigative Dermatology 2003. Miami Beach May 2003,

USA

**Hashimoto K**: Drug induced hypersensitivity syndrome (DIHS). 13<sup>th</sup> Korea-Japan Joint Meeting of Dermatology, Daejeon Oct 2003, Korea

H. 知的所有権の出願・登録状況（予定を含む）

1. 特許取得  
なし
2. 実用新案登録  
なし
3. その他  
なし

厚生労働科学研究費補助金(厚生労働省ヒトゲノム・再生医療等研究事業)

(総括・分担)研究報告書

「有害反応の回避を目指した副作用原因遺伝子の同定と SNP の探索」に関する研究

(分担)研究者 伊崎 誠一 埼玉医科大学総合医療センター皮膚科 教授

研究者 川久保 洋 埼玉医科大学総合医療センター皮膚科 助教授

**研究要旨** 重症薬疹における副作用原因遺伝子の探索にあつては、毒性学的に個々の薬剤において解毒・活性化機構が異なるため、各々の場合において遺伝子が解析される必要がある。したがって、原因薬剤と考えられる化合物を諸検査により絞り込むことが臨床上も分子疫学上も重要である。ここでは原因薬剤探索の現状とその問題点について検討した。

A. 研究目的 重症薬疹患者における発症要因を明らかにする

B. 研究方法 遺伝子の網羅的解析は共同研究者によってなされるため、当施設では臨床検体(計 15 例)の収集を行った。さらに、それぞれの病歴を概観し、共通点の有無について検討した。原因薬剤を被疑薬から絞り込むにあつてはパッチテスト(院内製剤)ないしはリンパ球刺激試験(検査会社に外注、以下 LST と略)を実施した。加えて、シアナミドによると考えられた1例については文献的検討を中心に毒性学的アプローチを行った。また、代表的な薬物代謝酵素の一つであるチトクローム P450(以下 CYP)のうち CYP1B1 について免疫組織化学的にヒト皮膚での発現を検討した。

C. 研究結果 15症例において発症前に投与された薬剤は75種であり、そのうち、LST ないしパッチテスト陽性であったものは8症例における11種類であった。被疑薬検索を実施できた症例はうち 10 例であり、うち8症例で原因薬が確定した。その内訳は(1)シアナミド(パッチ・LST 双方陽性)、(2)カルバマゼピン(1例はパッチ、1例は LST それぞれ陽性)、

(3)フロセミド(LST)、(4)カプトプリル(LST)、(5)フェニトイン(パッチ・LST ともに陽性)、(6)イソソルビド(パッチ)、(7)アロプリノール(LST)、(8)オメプラゾール(LST)、(9)PL 顆粒(LST)、(10)大正漢方胃腸薬(LST)、(11)パブロンSGold(LST)であった。シアナミドによる症例ではパッチテスト、リンパ球刺激試験双方が陽性となり、これまでの報告のごとくパッチテストの有用性が示された。

ヒト皮膚での CYP1B1 の発現は表皮角化細胞に弱く陽性、血管内皮細胞、立毛筋、エクリン汗腺に陽性所見を得た。

D. 考察 実地臨床上ならびに今回のごとき分子疫学的調査を行うにあつて、原因薬剤を同定する方法の開発は焦眉の急であるが、感度特異度ともに満足できる検査法は現時点ではほとんど存在しない。LST では、その症例における被疑薬剤を患者リンパ球とともに培養し、薬物の刺激効果による分裂の促進をおこさせるが、実際の測定はそれに伴い生じる<sup>3</sup>H ラベルしたチミジンの取り込みを対照と比較している。この方法では(1)薬物それ自体ないし反応の場に存在するリンパ球の代謝系に依存した代謝産

物の効果しかみることができない(2)検体採取時期により著しい結果のばらつきを認めるなどによる(3)薬物相互作用が観察できない(今回の症例でも単剤投与の症例は一件もない)などから、とくに陰性の結果を得た場合の評価が難しい。この false negative を減らすべく、LST に代謝系を組み込む試みもあるが、そこで使用するマイクロゾームの代謝プロファイルがまた問題となり、一定の評価系は確立されていない。さらに(4)放射性同位元素を用いるため専用の研究室が必要である欠点がある。この点については近年培養上清中の IL-5 を測定することによる簡便な方法が開発されつつある(Sachs B, et al. In vitro drug allergy detection system incorporating human liver microsomes in chlorazepate-induced skin rash: drug-specific proliferation associated with interleukin-5 secretion. Br J Dermatol. 2001 Feb;144(2):316-20)が、現時点ではまだなお広く用いられるに至っていない。今回の調査では、過去の症例にさかのぼって試料を採取したため、当時の水準での検査でしかデータを得られていないところが残念である。

LST 以外の方法としてはパッチテストが比較的安全なため実施されることが多いが、これについても(1)角層・表皮の薬物透過性(2)表皮・真皮での代謝系に依存する解毒活性化反応という問題点があり、かならずしも良好な成績を得てはいない。このうち、比較的特異的なのは今回当施設でも経験したシアナミドによる反応である。

嫌悪薬として用いられるシアナミド( $H_2NCN$ )は aldehyde dehydrogenase の阻害剤として働くが、これはカタラーゼの作用を要する。すなわち、カタラーゼの作用により活性化されたシアナミドは aldehyde dehydrogenase に結合し、活性を阻害する。見方を

変えると、シアナミドが代謝活性化を受けた結果 aldehyde dehydrogenase を修飾し、抗原活性を持たせることも考えられる。興味深いことに、ごく最近 Chenngらによる cinnamic alcohol の活性化の研究において表皮で aldehyde dehydrogenase が発現していることが確認されており(Cheung C, Hotchkiss SA, Pease CK. Cinnamic compound metabolism in human skin and the role metabolism may play in determining relative sensitisation potency. J Dermatol Sci. 2003 Feb;31(1):9-19.)、またカタラーゼも Sander らにより表皮とくに顆粒層から有棘層に発現していることが示されている(Sander CS, et al. J Invest Dermatol. 2002 Apr;118(4):618-25.)。以上からこれら皮膚に存在する代謝系の関与が十分予想されるところであるが、事実シアナミドが原因と考えられる薬疹ではパッチテストが高率に陽性である(24例中 20 例という報告もある)。このようなことを踏まえて多形の検討を考慮するのも研究効率化の一助となろう。

今回 CYP1B1 の局在について免疫組織化学的に検討を行ったが、初期の報告とはことなり、表皮ならびに付属器、血管内皮細胞にて陽性所見を得た。このことは芳香族アミンなどが皮膚においても代謝を受けうることを示している。さらに他の CYP についても検討を行い、皮膚での薬物の活性化の可能性について研究を進めたい。

一方、集積した症例のうち、薬剤摂取歴が不明のものが1例あり、これは「薬物による反応」を解析する上では省く必要がある。原因が薬物と考えられるものと、この症例との間で重なる遺伝子型が見つかるようであれば、薬物代謝以外の生体側の素因も発見しうる可能性がある。

E. 結論

因果関係の調査を行うに当たっては被疑薬から原因薬決定の標準プロトコルの作成が必要であるが、それについては毒性学的・免疫学的裏付けを伴った、感度・特異度の高い測定系の確立と、採取時期が重要である。

F. 健康危険情報 とくになし

G. 研究発表

1. 論文発表

なし

2. 学会発表(発表誌名巻号・頁・発行年等も記入)

なし

H. 知的財産権の出願・登録状況(予定を含む。)

該当せず

別添6

### III 研究成果の刊行に関する一覧表

## 書籍

S. Ueda: Gold salts, D-penicillamine, and allopurinol. in "Clinical Nephrotoxins" , edited by M.E. De Broe et al. Kluwer Academic Publishers, Dordrecht./ Boston/ London, pp 307-324, 2003

清水 渉: 新不整脈学: 南光堂, p.52-55; p.339-343, 2003

清水 渉: 抗不整脈薬の新たな展開: 医薬ジャーナル社, p.254-272, 2003

清水 渉: Medical Topics Series 不整脈'03: メディカルレビュー社, p. 80-91, 2003

## 雑誌

Iida I, Miyata A, Trai M, Hirota M, Akimoto M, Higuchi S, Kobayashi K, Chiba K: Catalytic roles of CYP2C9 and its variants (CYP2C9\*2 and CYP2C9\*3) in lornoxicam 5'-hydroxylation. Drug Metab Disp 32:7-9, 2004.

Senda C, Toda S, Tateishi M, Kobayashi K, Igarashi T, Chiba K. Mexiletine carbonyloxy beta-D-glucuronide: a novel metabolite in human urine. Xenobiotica. 33:871-84, 2003

Suzuki A, Iida I, Hirota M, Akimoto M, Higuchi S, Suwa T, Tani M, Ishizaki T, Chiba K: CYP isoforms involved in the metabolism of clarithromycin in vitro: Comparison between the identification from disappearance rate and that from formation rate of metabolites. Drug Metab Pharmacokinet 18:104-113, 2003

Mimura N, Kobayashi K, nakamura Y, Shimada N, Hosokawa M, Chiba K. Metabolism of medoroxypogesterone acetate (MPA) via CYP enzymes in vitro and effect of MPA on bleeding time in female rats in dependence of CYP activity in vivo. Life Sci 73:3201-12, 2003

Kobayashi K, Urashima K, Shimada N, Chiba K: Selectivities of human cytochrome P450 inhibitors toward rat P450 isoforms: study with cDNA-expressed systems of the rat. Drug Merab Dispos 31:833-36, 2003

Furihata T, Hosokawa M, Nakata F, Satoh T, Chiba K: Purification, molecular cloning, and functional expression of inducible liver acylcarnitine hydrolase in C57BL/6 mouse, belonging to the carboxylesterase multigene family. Arch Biochem Biophys 416:101-9, 2003

Imai T, Yoshigae Y, Hosokawa M, Chiba K, Otagiri M. Evidence for the involvement of a pulmonary first-pass effect via carboxylesterase in the disposition of a propranolol ester derivative after intravenous administration. *J Pharmacol Exp Ther.*307:1234-42, 2003.

Y. Kamijima, M. Mochizuki, S. Yamagata, N. Satoh, T. Ohta, T. Uruno, S. Ueda: Sex difference in the effect of aspirin on the prevention of coronary heart disease: A gender-based meta-analysis of randomized, placebo-controlled, double-blind trials. *Japanese Journal of Drug Infomatics* Vo4 4;151-157, 2003

K.Sakata, K.Kashiwagi, S.Sharmin, S.Ueda, Y Irie, K..Igarashi : Increase in putrescine, amine oxidase, and acrolein in plasma of renal failure patients. *BBRC* 305; 143-149, 2003

T. Fujii, Y. Hamano, S. Ueda, B. Akikusa, S. Yamasaki, M. Ogawa, H. Saisho, J.S. Verbeek, S Taki, T. Saito: Predominant role of Fc  $\gamma$  R III in the induction of accelerated nephrotoxic glomerulonephritis. *Kid Intern*, Vol.64, 1406-1426, 2003

M.A.Ibrahim, N.Satoh, S.Ueda : Possible impact of nitric oxide on the antihypertensive effect of captopril and zaprinast. *The International Journal Of Drug,Device & Diagnostic Research* Vol.20 No.3 (2003)

Tomoko Terajima, Shin-ichi Yamagata, Nobunori Satoh, S.Ueda : Meta-analysis: Effect of ACE-Inhibitors on Outcomes in Patients with Renal Insufficiency. *P&T*, 28;98-112, 2003

Shimizu W, Noda T, Takaki H, Kurita T, Nagaya N, Satomi K, Suyama K, Aihara N, Kamakura S, Echigo S, Nakamura K, Sunagawa K, Ohe T, Towbin J A, Napolitano C, Priori S G: Epinephrine unmasks latent mutation carriers with LQT1 form of congenital long QT syndrome. *J Am Coll Cardiol* 41: 633-642, 2003

Shimizu W: Genotype-Specific Clinical Manifestation in Long QT Syndrome. *Expert Review of Cardiovascular Therapy* 1: 401-409, 2003

Takenaka K, Ai T, Shimizu W, Kobori A, Ninomiya T, Otani H, Kubota T, Takaki H, Kamakura S, Horie M: Exercise stress test amplifies genotype-phenotype correlation in the LQT1 and LQT2 forms of the long QT syndrome. *Circulation* 107: 838-844, 2003

Shimizu W: Editorial comment, Gender difference and drug challenge in Brugada syndrome. *J*



Cardiovasc Electrophysiol 15: 70-71, 2004

Sato T, Takizawa T, Saito T, Kobayashi S, Hara Y, Nakaya H.: Amiodarone Inhibits Sarcolemmal but not Mitochondrial  $K_{ATP}$  Channels in Guinea-Pig Ventricular Cells. *J Pharmacol Exp Ther* 305: 955-960, 2003

Yamashita T, Ogawa S, Aizawa Y, Atarashi H, Inoue H, et al.: Investigation of the optimal treatment strategy for atrial fibrillation in Japan—The J-RHYTHM (Japanese Rhythm Management Trial for Atrial Fibrillation) study design. *Circ. J.* 67: 738-741, 2003

Suzuki, M., Saito, T., Sato, T., Tamagawa, M., Miki, T., et al.: Cardioprotective effect of diazoxide is mediated by activation of sarcolemmal but not mitochondrial ATP-sensitive  $K^+$  channels in mice. *Circulation* 107: 682-685, 2003.

Ohtsuka M., Takano H., Suzuki M., Zou Y., Akazawa H., et al.: Role of  $Na^+-Ca^{2+}$  exchanger in myocardial ischemia/reperfusion injury: evaluation using a heterozygous  $Na^+-Ca^{2+}$  exchanger knockout mouse model. *Biochem. Biophys. Res. Commun.* 314 : 849-53.2003

Matsuura K., Nagai T., Nishigaki N., Oyama T., Nishi J., et al.: Adult cardiac Sca-1 positive cells differentiate into beating cardiomyocytes. *J. Biol. Chem.* 279: 11384-11391, 2004

Ishida H., Higashijima N., Hirota Y., Genka C., Nakazawa H., et al.: Nicorandil attenuates the mitochondrial  $Ca^{2+}$  overload with accompanying depolarization of the mitochondrial membrane in the heart. *Naunyn- Schmiedeberg's Arch. Pharmacol.* 369:192-197, 2004

Sato T., Li Y., Saito T., Nakaya H.: Minoxidil opens mitochondrial  $K_{ATP}$  channels and confers cardioprotection. *Br. J. Pharmacol* 141: 360-366, 2004

Shimada T, Cheng L, Ide M, Fukeda S, Enomoto T, Shirakawa T. Effect of lysed enterococcus faecalis FK-23 (LFK) on allergen-induced peritoneal accumulation of eosinophils in mice. *Clin Exp Allergy.* 2003;33:684-7.

Ouchi K, Suzuki Y, Shirakawa T, Kishi F. Polymorphism of SLC11A1(formerly NRAMP1) gene confers susceptibility to Kawasaki disease. *J Infect Dis* 2003;187:326-9.

Reisong G, Mao XQ, Enomoto T, Feng Z, Gloria-Bottini F, Bottini E, Shirakawa T, Sun D, Hopkin JM: An asthma-associated genetic variant of STAT6 predicts low burden of ascaris worm infestation. *Genes Immun* 5: 58-62, 2004

Bottini N, Mao XQ, Borgiani P, Saccucci P, Stefanini L, Greco E, Fontana L, Hopkin JM, Shirakawa T: Genetic control of serum IgE level; a study of lowmolecular weight protein tyrosine phosphatase. *Clin. Genet.* 2003;63:228-231

Nakajima T, Iikura M, Okayama Y, Matsumoto K, Uchiyama C, Shirakawa T, Yang X, Adra C, Hirai K, Saitoh H: Identification of granulocyte subtype-selective receptors and ion channels by using a high-density oligonucleotide probe array. *J Allergy Clin Immunol* 113:528-535, 2004

Takeuchi S, Mandai Y, Otsu A, Shirakawa T, Nasuda K, Chinami M: Differences in properties between human  $\alpha$ A and  $\alpha$ B-crystallin proteins expression in *Escherichia coli* cells in response to cold and extremes pH. *Biochem J* 375: 471-75, 2003

Nanba D, Mammoto A, Hashimoto K, Higashiyama S.: Proteolytic release of the carboxy-terminal fragment of proHB-EGF causes nuclear export of PLZF. *J Cell Biol* 2003, 163:489-502

Iwamoto R, Yamazaki S, Asakura M, Takashima S, Hasuwa H, Miyado K, Adachi S, Kitakaze M, Hashimoto K, Raab G, Nanba D, Higashiyama S, Hori M, Klagsbrun M, Mekada E. Heparin-binding EGF-like growth factor and ErbB signaling is essential for heart function. *Proc Natl Acad Sci USA* 2003, 100:3221-6.

Yahata Y, Shirakata Y, Tokumaru S, Yamasaki K, Sayama K, Hanakawa Y, Detmar M, Hashimoto K: Nuclear translocation of phosphorylated STAT3 is essential for VEGF-induced human dermal microvascular endothelial cell migration and tube formation. *J Biol Chem* 2003, 278:40026-31

Nakamura Y, Fukami K, Yu H, Takenaka K, Kataoka Y, Shirakata Y, Nishikawa SI, Hashimoto K, Yoshida N, Takenawa T.: Phospholipase Cdelta(1) is required for skin stem cell lineage commitment. *EMBO J* 2003, 22:2981-2991.

Masaki T, Fukunaga A, Tohyama M, Koda Y, Okuda S, Maeda N, Kanda F, Yasukawa M, Hashimoto K, Horikawa T, Ueda M: Human herpes virus 6 encephalitis in allopurinol-induced hypersensitivity syndrome. *Acta Derm Venereol* 2003, 83:128-31

Midorikawa K, Ouhara K, Komatsuzawa H, Kawai T, Yamada S, Fujiwara T, Yamazaki K, Sayama K, Taubman MA, Kurihara H, Hashimoto K, Sugai M: Staphylococcus aureus susceptibility to innate antimicrobial peptides, beta-defensins and CAP18, expressed by human keratinocytes. *Infect Immun* 2003, 71:3730-9

Yamasaki K, Hanakawa Y, Tokumaru S, Shirakata Y, Sayama K, Hanada T, Yoshimura A, Hashimoto K: SOCS1/JAB and SOCS3/CIS3 negatively regulate the STATs signaling pathway in normal human epidermal keratinocytes. *J Invest Dermatol* 2003, 120:571-80.

Yamasaki K, Toriu N, Hanakawa Y, Shirakata Y, Sayama K, Takayanagi A, Ohtsubo M, Gamou S, Shimizu N, Fujii M, Miyazono K, Hashimoto K: Keratinocyte growth inhibition by high-dose epidermal growth factor is mediated by transforming growth factor  $\beta$  autoinduction: A negative feedback mechanism for keratinocyte growth. *J Invest Dermatol* 2003, 120:1030-1037.

Yanai F, Ishii E, Kojima K, Hasegawa A, Azuma T, Hirose S, Suga N, Mitsudome A, Zaito M, Ishida Y, Shirakata Y, Sayama K, Hashimoto K, Yasukawa M: Essential roles of perforin in antigen-specific cytotoxicity mediated by human CD4<sup>+</sup> T lymphocytes: analysis using the combination of hereditary perforin-deficient effector cells and Fas-deficient target cells. *J Immunol* 2003, 170:2205-13.

Shirakata Y, Tamai K, Nakaoka H, Tokumaru S, Sayama K, Murakami S, Hashimoto K: Severe Palmo-plantar Hyperkeratosis in Koebner Epidermolysis Bullosa Simplex. *J Dermatol* 2003, 30:135-40.

Wada T, Shirakata Y, Takahashi H, Murakami S, Iizuka H, Suzuki H, Hashimoto K: A Japanese Case of Segmental Darier's Disease Caused by Mosaicism for the ATP2A2 Mutation *Br J Dermatol* 2003, 149:185-8.

Akahoshi M, Ishihara M, Remus N, Uno K, Miyake K, Hirota T, Nakashima K, Matsuda A, Kanda M, Enomoto T, Ohno S, Nakashima H, Casanova JL, Hopkin JM, Tamari M, Mao XQ, Shirakawa T: Association between IFNA genotype and the risk of sarcoidosis. *Hum Genet* in press

Nakajima T, Iikura M, Okayama I, Matsumoto K, Uchiyama C, Shirakawa T, Yang X, Adra CN, Hirai K, Saito H: Identification of granulocyte subtype-selective receptors and channels by high-density oligonucleotide probe array. *J Allergy Clin Immunol* (in press)

Fukuda S, Ishikawa H, Koga Y, Yaiba Y, Nakashima K, Cheng L, Shirakawa T. Allergy and serum antibodies against bacterial species of predominant commensal intestinal microflora in schoolchildren. *J. Adoles. Health.* (in press)

Fukuda S, Ishikawa H, Koga Y, Aiba Y, Nakashima K, Cheng L, Shirakawa T: Allergic symptoms and microflora in schoolchildren. *J Adoles Health* in press

千葉 寛： 副作用を薬理ゲノミクスの立場から考える。 *生体の科学* 54:393-8, 2003

中村 一文、三浦 大志、森田 宏、大江 透： LQT/Brugada 症候群での遺伝子解析の意義 *Cardiac Practice* 2003:14:335-341.

清水 渉, 野田 崇, 田邊康子, 高木 洋, 里見和浩, 須山和弘, 栗田隆志, 相原直彦, 鎌倉史郎： 先天性QT延長症候群の遺伝子型の推定と非浸透例の検出、*心電図* 23: 141-146, 2003

清水 渉, 相庭武司, 鎌倉史郎： QT延長の功と罪 *Prog Med* 23: 1311-1318, 2003

清水 渉： Naチャンネル病におけるNaチャンネルブロッカーの役割. シリーズ『Naチャンネルブロッカーを考える』*診断と治療* 91: 1246-1251, 2003

清水 渉： チャンネル病. 特集「不整脈死を防ぐ」*Heart View* 6: 63-68, 2004

中谷晴昭, 鈴木将, 植村展子, 佐藤俊明, 小倉武彦, 他： 心血管系における  $K_{ATP}$  チャンネルの役割 *心電図* 23: S-3-S-3-18, 2003

中谷晴昭: QT 延長薬物の細胞電気薬理学的評価法 *日本薬理学雑誌* 121: 384-392, 2003

中谷晴昭, 三木隆司, 清野進, 山田勝也, 稲垣暢也, 他: 各種臓器のATP感受性  $K^+$  チャンネルの構造と機能: 薬物制御による QOL の向上をめざして *日本薬理学雑誌* 122: 243-250, 2003

中谷晴昭: ATP感受性  $K^+$  チャンネルを標的とした虚血・冠攣縮—心血管  $K_{ATP}$  チャンネル. *医学のあゆみ 分子標的薬* 208: 388-392, 2004

中谷晴昭： イオンチャンネルのリモデリング *Cardiac Practise* 14: 343-47, 2003

20030364

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