

令和 5 年 6 月 5 日現在

機関番号：32661

研究種目：若手研究

研究期間：2020～2022

課題番号：20K16136

研究課題名（和文）重水素化が抗心房細動薬の循環薬理作用に及ぼす影響の解明と臨床開発への応用

研究課題名（英文）Effects of deuterium modification on the electropharmacological profile of anti-atrial fibrillatory drug

研究代表者

神林 隆一（Kabayashi, Ryuichi）

東邦大学・医学部・助教

研究者番号：70837492

交付決定額（研究期間全体）：（直接経費） 3,300,000円

研究成果の概要（和文）：Dronedarone重水素化誘導体poyendaroneの循環薬理作用をイヌ心房細動モデルにより評価し、dronedaroneの結果と比較することで、重水素化がその作用に及ぼす影響を検討した。重水素化は心房細動発生時に見られる高い興奮頻度における心房有効不応期延長作用を亢進させ、発作性心房細動に対する抑制効果を増強する可能性を示した。一方、重水素化は持続性心房細動に対する停止効果に影響を与えないが、QT延長を伴う心室不整脈の誘発リスクを低減することを明らかにした。Poyendaroneはdronedaroneと比較し、より有効かつ安全な新規心房細動治療薬として臨床応用可能であることを示した。

研究成果の学術的意義や社会的意義

心房細動の治療に使用される既存の抗不整脈薬は、心房組織への選択性または心房細動の病態に対する特異性が低く、心室組織に対しても電気生理学的作用を示し、致死性心室不整脈を誘発する可能性がある。本研究は、その有害作用を減弱する手段として重水素化に着目し、重水素化は抗不整脈薬の心房細動に対する有効性を増強し、心室不整脈の誘発リスクを減弱することを示した。それゆえ、重水素化が抗不整脈薬の循環薬理作用を修飾する上で有益な手段となる可能性を見出した。既存薬dronedaroneの重水素化誘導体poyendaroneは、より有効かつ安全な治療薬として心房細動患者の薬物治療に貢献できると考える。

研究成果の概要（英文）：To investigate how deuteration can modify electropharmacological effects of antiarrhythmic drug, we assessed the effects of deuterated analogue of dronedarone, poyendarone, using the canine atrial fibrillation models, which were compared with those of dronedarone. The deuteration might enhance the drug-induced prolongation of atrial effective refractory period at high frequency of depolarization observed during AF episode, which can potentiate the inhibitory action on the paroxysmal atrial fibrillation. Meanwhile, the deuteration would hardly affect the defibrillation effect on the persistent atrial fibrillation, whereas it can attenuate the risk for QT prolongation and ventricular arrhythmias. Poyendarone would have more potent anti-atrial fibrillatory action and favorable cardiovascular safety profile than dronedarone, and therefore is a promising anti-atrial fibrillatory drug candidate.

研究分野：循環薬理学

キーワード：重水素化 抗不整脈薬 心房細動 病態モデル QT延長 心室不整脈

1. 研究開始当初の背景

心房細動は心房内の血栓形成を起因とする血栓塞栓症を誘発し、患者の QOL を著しく損なうことから、その治療意義は大きい。しかし、心房細動の治療に使用される既存の抗不整脈薬は、心房組織への選択性または心房細動の病態に対する特異性が低い。そのため、心室に対しても電気生理学的作用を示し、致死性心室不整脈を誘発する可能性があることから、その使用が制限されている。その一例として、近年欧米で認可された抗不整脈薬 dronedarone は、心房細動に対し高い有効性を示す一方で、致死性心室不整脈および心不全といった有害作用の発生リスクを増加させることが報告されており、その安全性には課題が残る。そこで、dronedarone と同等かそれ以上の抗心房細動効果を有し、有害作用の発生リスクを減弱させた新規心房細動治療薬を開発することが可能であれば、心房細動の患者により有効かつ安全な治療を提供し得ると考えた。

薬物の薬理学的特性を改善する新規化合物の探索では、化学構造の一部を改変した誘導体の合成が検討される。重水素化は、薬物分子内の一部の水素を重水素へ置換する手法である。重水素化された薬物はその薬効、薬物動態および毒性といった薬理学的特性が変化することが報告され、医薬品開発への応用が期待されている。しかし、重水素化が薬物動態に影響を与える例は数多く報告されているが、重水素化が種々の薬物の薬効や毒性にどのような影響を与えるかに関する情報は依然として少ない。

2. 研究の目的

本研究では抗不整脈薬の有害作用を減弱する手段として重水素化に着目し、抗不整脈薬 dronedarone の重水素化がその抗心房細動作用および心室不整脈誘発作用をどのように修飾するかを解明することを目的とした。さらに、dronedarone 重水素化誘導体 poyendarone の臨床における有効性および安全性を *in vivo* 病態モデルを用いて予測し、臨床開発の可能性を検討した。

3. 研究の方法

既存の心房細動治療薬 dronedarone およびその重水素化誘導体 poyendarone の電気生理学的作用、抗心房細動作用および心室不整脈誘発作用を発作性心房細動および持続性心房細動の病態モデルを用いて評価し、両薬物の作用を比較検討した。

1) 発作性心房細動犬モデルによる評価: ビーグル犬にカテーテルアブレーション法により房室ブロックを作成した。房室ブロック作成後 4 週間以上経過した犬(慢性房室ブロック犬)を発作性心房細動モデル犬として評価に使用した。慢性房室ブロック犬は、房室ブロックに起因する徐脈が心房への容量過負荷を生じ、交感神経および神経体液性因子の亢進も認められる。その結果、心房の構造的リモデリングが促進し、心房内の伝導異常を生じることで、心房細動を発生するための基質が形成される。慢性房室ブロック犬を全身麻酔し、心房中隔に留置した電極カテーテルを介し、心房に高頻度電気刺激を 10 秒間与えることにより発作性心房細動を誘発した。薬物投与前後での発作性心房細動の誘発率および持続時間を測定した。さらに、抗心房細動作用を解析するための指標として、心房間伝導時間および心房有効不応期を刺激頻度 150、200 および 300 bpm の電気刺激下で測定した。また、心房組織と心室組織に対する電気生理学的作用の選択性を予測するために心室有効不応期を測定した。

2) 持続性心房細動犬モデルによる評価: 慢性房室ブロック犬の心房に心臓ペースメーカーを植込んだ。心臓ペースメーカーを介し、心房に高頻度電気刺激を 6 週間継続して与えた。持続的な高頻度電気刺激により、心房細動発生時の心房の電気生理学的状況を模倣することで、心房の電氣的リモデリングが促進され、心房細動を発生および持続するための基質が形成される。その結果、心房に対する高頻度電気刺激停止後、24 時間以上持続する持続性心房細動が発生する。また、慢性房室ブロック犬は薬物誘発性心室不整脈を高感度で検出可能なモデルでもある。持続性心房細動を誘発した犬にホルター心電計を装着し、無麻酔下で薬物投与後 21 時間の持続性心房細動の停止および致死性心室不整脈の発生を評価した。さらに、ホルター心電図の記録より、QT 間隔を測定し、さらに催不整脈作用の指標である QT 間隔の一拍毎の変動指標 short-term variability (STV) を算出した。

4. 研究成果

発作性心房細動モデルおよび持続性心房細動モデルを用いて、poyendarone の電気生理学的作用、抗心房細動作用および心室不整脈誘発作用を評価し、dronedarone の結果と比較することで、その重水素化が dronedarone の電気薬理学的特性に与える影響を解析した。また、種々の既存の抗不整脈および開発候補薬を使用し、心房細動の病態モデルの薬理学的特徴づけを実施した。

1) 発作性心房細動モデルを使用した評価

発作性心房細動モデルに 0.3 および 3 mg/kg の poyendarone (n=4) または dronedarone (n=4) を累積的に静脈内投与し、その抗心房細動作用および電気生理学的作用を評価した。高用量の poyendarone は心房細動持続時間を短縮したが、同用量の dronedarone は持続時間の有意な短縮を示さなかった。また、持続時間の短縮程度は、poyendarone (-49%) が dronedarone (-28%) より大きいことから、poyendarone は dronedarone と比較し、より強力に発作性心房細動を抑制することが示された。高用量の poyendarone および dronedarone は刺激頻度依存的に心房間伝導時間を延長させ、いずれの刺激頻度の電気刺激時においても両者は同程度の延長を示した。一方、高用量の poyendarone および dronedarone は逆頻度依存的に心房有効不応期を延長させた。Poyendarone は刺激頻度 150 および 200 bpm の電気刺激時では、dronedarone と同程度に心房有効不応期を延長させたが、より高い刺激頻度である 300 bpm の電気刺激時には、心房有効不応期を dronedarone と比較し約 2 倍延長させた。心房有効不応期と心室有効不応期の延長程度の比は、poyendarone および dronedarone のいずれも 1.5 となり、両薬物は同程度の心房組織に対する選択性を有することが示された。以上の結果から、重水素化は心房細動発生時に観察される高い興奮頻度において、心房有効不応期延長作用を亢進させることで、発作性心房細動に対する抑制効果を増強することが示唆された。

2) 持続性心房細動モデルを使用した評価

持続性心房細動モデルにホルター心電計を装着し、3 mg/kg の poyendarone (n=4) dronedarone (n=4) amiodarone (n=4) または溶媒 ethanol (n=4) を静脈内投与し、その心房細動停止効果および心室不整脈誘発リスクを評価した。Poyendarone、dronedarone および amiodarone は、いずれも 4 例中 2 例で持続性心房細動を停止させた。一方、ethanol 投与群では持続性心房細動の停止は認められなかった。また、いずれの薬物も致死性心室不整脈を誘発しなかった。Poyendarone、dronedarone および amiodarone 投与後の補正 QT 間隔の最大変化はそれぞれ $+7 \pm 5$ ms、 $+16 \pm 11$ ms および $+6 \pm 7$ ms であり、STV の最大変化はそれぞれ $+1.21 \pm 0.49$ ms、 $+3.06 \pm 0.80$ ms および $+1.05 \pm 0.41$ ms であり、poyendarone の QT 間隔延長作用および催不整脈作用は dronedarone と比較し小さいことが示された。以上の結果から、重水素化は持続性心房細動に対する停止効果に大きな影響を与えないが、QT 延長を伴う心室不整脈の誘発リスクを低減することが示唆された。

3) 心房細動モデルの薬理学的特徴づけ

心房細動の治療に使用される既存の抗不整脈薬および開発候補薬を使用し、発作性心房細動モデルおよび持続性心房細動モデルの薬理学的特徴づけを実施した。群薬 pilsicainide は発作性心房細動の持続時間を短縮したが、群薬 amiodarone はその持続時間を有意に変化させなかったことから、発作性心房細動モデルは I_{Na} 抑制作用を介した抗心房細動効果をより高感度に検出することが示唆された。心房特異的 K^+ 電流 $I_{K, ACh}$ 阻害薬 AVE0118 は発作性心房細動を抑制しなかったが、持続性心房細動を効果的に停止した。持続性心房細動モデルは病態の進行に伴う心房の電气的リモデリングにより増加する $I_{K, ACh}$ を標的とした抗心房細動効果を検出可能であることが示された。さらに、抗インフルエンザウイルス薬 oseltamivir は $I_{K, ACh}$ 、 I_{Kr} および I_{Na} 抑制作用を有するマルチチャネル遮断薬であり、発作性心房細動および持続性心房細動の両方を効果的に抑制した。この結果は上記の知見を支持するものと考えられる。

本研究は、抗不整脈薬の有害作用を減弱する手段として重水素化に着目し、重水素化は抗不整脈薬の心房細動に対する有効性を増強し、心室不整脈の誘発リスクを減弱することを示した。それゆえ、重水素化が抗不整脈薬の循環薬理作用を修飾する上で有益な手段となる可能性を見出した。さらに、既存薬 dronedarone の重水素化誘導体 poyendarone は、より有効かつ安全な新規心房細動治療薬として臨床応用可能であることを示した。

5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕 計14件（うち査読付論文 14件／うち国際共著 3件／うちオープンアクセス 10件）

1. 著者名 Goto Ai, Kambayashi Ryuichi, Izumi-Nakaseko Hiroko, Shinozaki Makoto, Takei Yoshinori, Sugiyama Atsushi	4. 巻 152
2. 論文標題 Characterization of electropharmacological profile of an anti-atrial fibrillatory drug vernakalant along with potential risk toward torsade de pointes: Translational studies using isoflurane-anesthetized dogs and isolated rat aortic preparations	5. 発行年 2023年
3. 雑誌名 Journal of Pharmacological Sciences	6. 最初と最後の頁 201 ~ 209
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.jphs.2023.05.003	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスとしている(また、その予定である)	国際共著 -
1. 著者名 Kambayashi Ryuichi, Izumi-Nakaseko Hiroko, Goto Ai, Takei Yoshinori, Matsumoto Akio, Lorch Ulrike, Taubel Jorg, Sugiyama Atsushi	4. 巻 48
2. 論文標題 Both osmolality-dependent and independent mechanisms are associated with acute hyperglycemia-induced cardiovascular adverse reactions: Analysis of the mutual interactions leading to cardiovascular phenotypes in dogs	5. 発行年 2023年
3. 雑誌名 The Journal of Toxicological Sciences	6. 最初と最後の頁 169 ~ 178
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.2131/jts.48.169	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスとしている(また、その予定である)	国際共著 該当する
1. 著者名 Karkhanis Aneesh V., Venkatesan Gopalakrishnan, Kambayashi Ryuichi, Leow Jacqueline Wen Hui, Han Marcus Qingrui, Izumi-Nakaseko Hiroko, Goto Ai, Pang Jeremy Kah Sheng, Soh Boon Seng, Kojodjojo Pipin, Sugiyama Atsushi, Chan Eric Chun Yong	4. 巻 12
2. 論文標題 Site-directed deuteration of dronedarone preserves cytochrome P4502J2 activity and mitigates its cardiac adverse effects in canine arrhythmic hearts	5. 発行年 2022年
3. 雑誌名 Acta Pharmaceutica Sinica B	6. 最初と最後の頁 3905 ~ 3923
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.apsb.2022.03.008	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスとしている(また、その予定である)	国際共著 該当する

1. 著者名 Kambayashi Ryuichi, Goto Ai, Izumi-Nakaseko Hiroko, Takei Yoshinori, Matsumoto Akio, Kawai Shinichi, Sugiyama Atsushi	4. 巻 149
2. 論文標題 Roles of IK _{ACh} for perpetuating atrial fibrillation: Effects of atrial-selective K ⁺ channel inhibitor AVE0118 and class I drugs on the persistent atrial fibrillation canine model	5. 発行年 2022年
3. 雑誌名 Journal of Pharmacological Sciences	6. 最初と最後の頁 175 ~ 178
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.jphs.2022.05.004	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスとしている (また、その予定である)	国際共著 -

1. 著者名 Kambayashi Ryuichi, Goto Ai, Onozato Mayu, Izumi-Nakaseko Hiroko, Takei Yoshinori, Matsumoto Akio, Kawai Shinichi, Fukushima Takeshi, Sugiyama Atsushi	4. 巻 148
2. 論文標題 Simultaneous analyses of hemodynamic and electrophysiological effects of oseltamivir along with its pharmacokinetic profile using the canine paroxysmal atrial fibrillation model	5. 発行年 2022年
3. 雑誌名 Journal of Pharmacological Sciences	6. 最初と最後の頁 179 ~ 186
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.jphs.2021.11.002	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスとしている (また、その予定である)	国際共著 -

1. 著者名 Chiba Koki, Kambayashi Ryuichi, Onozato Mayu, Goto Ai, Izumi-Nakaseko Hiroko, Takei Yoshinori, Matsumoto Akio, Tanaka Koichiro, Kanda Yasunari, Fukushima Takeshi, Sugiyama Atsushi	4. 巻 150
2. 論文標題 Imatinib induces diastolic dysfunction and ventricular early-repolarization delay in the halothane-anesthetized dogs: Class effects of tyrosine kinase inhibitors	5. 発行年 2022年
3. 雑誌名 Journal of Pharmacological Sciences	6. 最初と最後の頁 154 ~ 162
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.jphs.2022.07.008	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスとしている (また、その予定である)	国際共著 -

1. 著者名 Kambayashi Ryuichi, Goto Ai, Hagiwara-Nagasawa Mihoko, Izumi-Nakaseko Hiroko, Shinozaki Makoto, Kawai Shinichi, Matsumoto Akio, Takei Yoshinori, Sugiyama Atsushi	4. 巻 148
2. 論文標題 Analysis of clinically-reported, memantine-induced cardiovascular adverse responses using the halothane-anesthetized dogs: Reverse translational study	5. 発行年 2022年
3. 雑誌名 Journal of Pharmacological Sciences	6. 最初と最後の頁 343 ~ 350
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.jphs.2022.01.011	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスとしている (また、その予定である)	国際共著 -

1. 著者名 Kambayashi Ryuichi, Goto Ai, Nuno Yoshio, Hagiwara-Nagasawa Mihoko, Izumi-Nakaseko Hiroko, Venkatesan Gopalakrishnan, Takei Yoshinori, Matsumoto Akio, Chan Eric Chun Yong, Sugiyama Atsushi	4. 巻 394
2. 論文標題 An exploratory analysis of effects of poyendarone, a deuterated analogue of dronedarone, on the canine model of paroxysmal atrial fibrillation	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 Naunyn-Schmiedeberg's Archives of Pharmacology	6. 最初と最後の頁 1103 ~ 1112
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1007/s00210-020-02047-1	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 該当する

1. 著者名 Kambayashi Ryuichi, Izumi-Nakaseko Hiroko, Goto Ai, Tsurudome Kazuya, Ohshiro Hironori, Izumi Taku, Hagiwara-Nagasawa Mihoko, Chiba Koki, Nishiyama Ryota, Oyama Satomi, Nuno Yoshio, Takei Yoshinori, Matsumoto Akio, Sugiyama Atsushi	4. 巻 12
2. 論文標題 Translational Studies on Anti-Atrial Fibrillatory Action of Oseltamivir by its in vivo and in vitro Electropharmacological Analyses	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 Frontiers in Pharmacology	6. 最初と最後の頁 593021
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.3389/fphar.2021.593021	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスとしている(また、その予定である)	国際共著 -

1. 著者名 Nuno Yoshio, Kambayashi Ryuichi, Goto Ai, Hagiwara-Nagasawa Mihoko, Chiba Koki, Izumi-Nakaseko Hiroko, Kawai Shinichi, Takei Yoshinori, Matsumoto Akio, Watanabe Yoshinori, Sugiyama Atsushi	4. 巻 36
2. 論文標題 In vivo characterization of anti-atrial fibrillatory potential and pharmacological safety profile of INa,L plus IKr inhibitor ranolazine using the halothane-anesthetized dogs	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 Heart and Vessels	6. 最初と最後の頁 1088 ~ 1097
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1007/s00380-021-01830-1	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -

1. 著者名 Goto Ai, Hagiwara-Nagasawa Mihoko, Kambayashi Ryuichi, Nuno Yoshio, Izumi-Nakaseko Hiroko, Kawai Shinichi, Takei Yoshinori, Matsumoto Akio, Sugiyama Atsushi	4. 巻 36
2. 論文標題 Reverse translational analysis of clinically reported, lamotrigine-induced cardiovascular adverse events using the halothane-anesthetized dogs	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 Heart and Vessels	6. 最初と最後の頁 424 ~ 429
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1007/s00380-020-01716-8	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -

1. 著者名 Hagiwara-Nagasawa Mihoko, Kambayashi Ryuichi, Goto Ai, Nunoi Yoshio, Izumi-Nakaseko Hiroko, Chiba Koki, Wada Takeshi, Takei Yoshinori, Matsumoto Akio, Sugiyama Atsushi	4. 巻 394
2. 論文標題 Analysis of electropharmacological and proarrhythmic effects of donepezil using the halothane-anesthetized intact dogs and the conscious chronic atrioventricular block ones	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 Naunyn-Schmiedeberg's Archives of Pharmacology	6. 最初と最後の頁 581 ~ 589
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1007/s00210-020-01997-w	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -

1. 著者名 Saito Hiroyuki, Kambayashi Ryuichi, Goto Ai, Hagiwara-Nagasawa Mihoko, Hoshiai Kiyotaka, Nunoi Yoshio, Izumi-Nakaseko Hiroko, Akie Yasuki, Takei Yoshinori, Matsumoto Akio, Sugiyama Atsushi	4. 巻 145
2. 論文標題 In vivo analysis of concentration-dependent effects of halothane or isoflurane inhalation on the electrocardiographic and hemodynamic variables in dogs	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 Journal of Pharmacological Sciences	6. 最初と最後の頁 268 ~ 272
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.jphs.2020.12.010	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスとしている (また、その予定である)	国際共著 -

1. 著者名 Saito Hiroyuki, Kambayashi Ryuichi, Hagiwara-Nagasawa Mihoko, Nunoi Yoshio, Goto Ai, Izumi-Nakaseko Hiroko, Kawai Shinichi, Takei Yoshinori, Matsumoto Akio, Hoshiai Kiyotaka, Akie Yasuki, Sugiyama Atsushi	4. 巻 145
2. 論文標題 In vivo comparison of dl-sotalol-induced electrocardiographic responses among halothane anesthesia, isoflurane anesthesia with nitrous oxide, and conscious state	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 Journal of Pharmacological Sciences	6. 最初と最後の頁 16 ~ 22
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.jphs.2020.10.001	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスとしている (また、その予定である)	国際共著 -

〔学会発表〕 計11件 (うち招待講演 0件 / うち国際学会 0件)

1. 発表者名 Kambayashi Ryuichi, Matsumoto Akio, Sugiyama Atsushi
2. 発表標題 Onset Mechanisms of Imatinib-Induced Heart Failure and QT-Interval Prolongation in the Halothane-Anesthetized Dogs
3. 学会等名 第87回日本循環器学会学術集会
4. 発表年 2023年

1. 発表者名 神林隆一、後藤愛、中瀬古(泉)寛子、武井義則、松本明郎、杉山篤
2. 発表標題 早期(J-Tpeak)および後期(Tpeak-Tend)再分極時間の延長様式が引き続き発生する torsade de pointes 発作の開始様式と自然停止確率を予測する
3. 学会等名 第96回日本薬理学会年会
4. 発表年 2022年

1. 発表者名 神林隆一、後藤愛、中瀬古(泉)寛子、武井義則、松本明郎、杉山篤
2. 発表標題 心房細動の停止に有効なイオンチャネル遮断特性:発作性および持続性心房細動モデル犬を用いたoseltamivirの薬効評価
3. 学会等名 第146回日本薬理学会関東部会
4. 発表年 2022年

1. 発表者名 Kambayashi Ryuichi、Goto Ai、Izumi-Nakaseko Hiroko、Takei Yoshinori、Matsumoto Akio、Kawai Shinichi、Sugiyama Atsushi
2. 発表標題 Analysis of electropharmacological effects of TASK-1 inhibitor doxapram along with anti-atrial fibrillatory action using the intact and chronic atrioventricular block dogs
3. 学会等名 第95回日本薬理学会年会
4. 発表年 2022年

1. 発表者名 神林隆一、後藤愛、中瀬古(泉)寛子、武井義則、松本明郎、川合眞一、杉山篤
2. 発表標題 TASK-1阻害薬doxapramのイソフルラン麻酔犬における電気薬理学的作用評価:抗心房細動薬としての可能性の検討
3. 学会等名 第31回日本循環薬理学会
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 Kambayashi Ryuichi, Izumi-Nakaseko Hiroko, Goto Ai, Hagiwara-Nagasawa Mihoko, Nunoï Yoshio, Takei Yoshinori, Matsumoto Akio, Kawai Shinichi, Sugiyama Atsushi
2. 発表標題 Anti-atrial fibrillatory action of oseltamivir and its electrophysiological analysis using the paroxysmal and persistent atrial fibrillation models of dogs.
3. 学会等名 第67回日本不整脈心電学会学術大会
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 神林隆一、後藤愛、長澤（萩原）美帆子、中瀬古（泉）寛子、武井義則、松本明郎、川合眞一、杉山篤
2. 発表標題 アルツハイマー型認知症治療薬memantineによる心血管系有害作用の解析：ハロセン麻酔犬を用いたreverse-translational研究
3. 学会等名 第144回日本薬理学会関東部会
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 神林隆一、後藤愛、布井啓雄、中瀬古（泉）寛子、松本明郎、杉山篤
2. 発表標題 先行する早期（J-Tpeak）および後期（Tpeak-Tend）再分極時間の変化がtorsade de pointesの病態形成を担う
3. 学会等名 心電学関連春季大会2021
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 Kambayashi Ryuichi, Nunoï Yoshio, Goto Ai, Hirokawa Yoshiki, Izumi-Nakaseko Hiroko, Hagiwara-Nagasawa Mihoko, Takei Yoshinori, Matsumoto Akio, Kawai Shinichi, Sugiyama Atsushi
2. 発表標題 Electrophysiological analysis of the anti-atrial fibrillatory action of oseltamivir using the paroxysmal atrial fibrillation canine model
3. 学会等名 第94回日本薬理学会年会
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 神林隆一、布井啓雄十、長澤（萩原）美帆子、西山良太、大山聡美、廣川佳貴、中瀬古（泉）寛子、武井義則、松本明郎、川合眞一、杉山篤
2. 発表標題 抗インフルエンザ薬oseltamivirの抗心房細動効果：持続性心房細動モデル犬、ハロセン麻酔犬およびパッチクランプ法による電気薬理的評価
3. 学会等名 第143回日本薬理学会関東部会
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 Kambayashi Ryuichi、Hagiwara-Nagasawa Mihoko、Matsumoto Akio、Sugiyama Atsushi
2. 発表標題 How the Deuteration of Dronedarone Can Modify its Cardiovascular Profile: a New Strategy for Optimizing Efficacy and Adverse Effects
3. 学会等名 第84回日本循環器学会学術集会
4. 発表年 2020年

〔図書〕 計0件

〔産業財産権〕

〔その他〕

-

6. 研究組織	氏名 (ローマ字氏名) (研究者番号)	所属研究機関・部局・職 (機関番号)	備考

7. 科研費を使用して開催した国際研究集会

〔国際研究集会〕 計0件

8. 本研究に関連して実施した国際共同研究の実施状況

共同研究相手国	相手方研究機関		
シンガポール	National University of Singapore		