

カルシウムおよび硫酸ネチルマイシンの家兔硝子体内注入による網膜の形態学的変化

武市 吉人, 三木耕一郎, 宇山 昌延

関西医科大学眼科学教室

要 約

我々は、家兔硝子体内に硫酸ネチルマイシン（ベクタシン®）を注入すると視細胞外節と網膜色素上皮を選択的に障害することを前報で報告した。その細胞障害はイノシトール・リン脂質代謝を行うフォスホリパーゼCの活性障害により起こり、またその活性にはCaイオンの存在が関与していると考えられたので、硫酸ネチルマイシンの網膜毒性をCaイオンの付加により阻止可能ではないかと思われた。本研究は硫酸ネチルマイシンとCaイオン（CaCl₂）の混合剤の硝子体内同時注入の網膜毒性について検討した。組織学的には、CaCl₂注入眼では網膜

に異常をみなかった。一方、硫酸ネチルマイシンとCaCl₂の混合剤注入では、CaCl₂が200 μg/0.1 mlにおいて視細胞外節障害を軽減し、1,000 μg/0.1 ml以上では網膜色素上皮障害を軽減させた。すなわち、Caイオンを付加すると硫酸ネチルマイシンの網膜障害を軽減させることが形態学的に示された。（日眼会誌 98：150—156, 1994）

キーワード：硫酸ネチルマイシン, Caイオン, 網膜毒性, 視細胞外節, 網膜色素上皮

Morphological Change in the Retina after Injection of Calcium and Netilmicin Sulfate into the Rabbit Vitreous Body

Yoshito Takeichi, Koichiro Miki and Masanobu Uyama

Department of Ophthalmology, Kansai Medical University

Abstract

We reported previously selective damage of the outer segment of the photoreceptors and retinal pigment epithelium after intravitreal injection of netilmicin sulfate in the rabbit. The cellular damage was thought due to active damage of phospholipase C enzyme, preventing it from performing phospholipid inositol metabolism, and to the presence of calcium. Therefore we investigated the retinal damage following after intravitreal injection of calcium and netilmicin sulfate in the rabbit. Morphologically, the retina did not show any structural change after intravitreal injection of CaCl₂ at

any concentration. After an intravitreal injection of netilmicin sulfate mixed with CaCl₂, the damage in the photoreceptor outer segment was reduced at a concentration of 200 μg/0.1 ml and in the retinal pigment epithelium at a concentration of 1,000 μg/0.1 ml. This showed that retinal damage due to netilmicin sulfate can be reduced by the addition of calcium. (J Jpn Ophthalmol Soc 98: 150—156, 1994)

Key words: Netilmicin sulfate, Ca ion, Retinal toxicity, Photoreceptor outer segment, Retinal pigment epithelium

I 緒 言

最近、薬理学分野において、多くのホルモンや神経伝達物質、成長因子などの細胞間伝達物質が細胞膜受容体に作用して、イノシトール・リン脂質代謝回転が亢進することが報告されている¹⁾²⁾。この代謝により細胞内に

Caイオンが流入し、細胞内Caイオン濃度が上昇して細胞応答が行われる^{1)~4)}。

我々は、アミノグリコシッド系の薬剤である硫酸ネチルマイシン（ベクタシン®）を硝子体内に注入し、その網膜毒性について研究したところ、視細胞外節と網膜色素上皮を選択的に障害することがわかったので前報に報告

別刷請求先：370-23 群馬県富岡市七日市 545-1 武市 吉人
(平成4年10月30日受付, 平成5年8月25日受理)

Reprint requests to: Yoshito Takeichi, M.D. 545-1 Nanokaichi Tomioka-shi, Gunma-ken 370-23, Japan
(Received October 30, 1992 and accepted in revised form August 24, 1993)

した⁵⁾。

この薬剤は細胞のリン脂質代謝，特にイノシトール・リン脂質代謝の酵素活性に影響を及ぼすとされている⁶⁾⁷⁾。この代謝を促進する酵素(フォスホリパーゼC: PL-Cと略す)の酵素活性にはCaイオンが関与する^{3)7)~9)}。すなわち，硫酸ネチルマイシンが一種のCaイオンブロッカーとして作用し，障害を起こすのであろうとの報告¹⁰⁾もある。

我々は，アミノグリコシッド系薬剤である硫酸ネチルマイシンの網膜障害に対して，Caイオンが及ぼす影響を形態学的に観察したので報告する。

II 実験方法

1. 実験動物および実験方法

実験動物としては体重2~3 kgの成熟有色家兎を使用した。塩酸ケタミン筋注ならびにペントバルビタールナトリウム(ネンプタール[®])の静注による全身麻酔下にて，手術用顕微鏡を用いて次の実験を行った。実験は各5眼ずつ行った。

硝子体内一回注入方法：前報と同様に注入前に27ゲージ注射針にて前房穿刺を行い，0.1 mlの房水を排液した。その後，27ゲージ注射針を輪部から1 mm後方で経球結膜，強膜的に硝子体内中央へ刺入し，薬液を約10秒かけて注入した。なお，注入時のジェット水流による網膜障害を避けるために注射針の刺入口を水晶体方向に向けた。

2. 注入薬物と量

1) CaCl₂ (分子量：110.99)

薬物濃度は低濃度から高濃度，すなわち200 μ g, 1,000 μ g, 2,000 μ g/0.1 mlの3種類とし，人工灌流液(オベガードMA[®])に溶解し，その0.1 mlを家兎硝子体内に注入(家兎硝子体内Caイオン濃度：1.1 mM, 5.3 mM, 10.6 mM)した。この濃度でのpH, 浸透圧はそれぞれ200 μ g: pH 7.2, 305 mOsm・1,000 μ g: pH 7.0, 465 mOsm・2,000 μ g: pH 6.8, 659 mOsmであった。

2) 硫酸ネチルマイシン (分子量：720.77)

硫酸ネチルマイシンは500 μ g/0.1 mlの濃度とし，オベガードMA[®]に溶解し，その0.1 mlを硝子体内に注入した。この濃度でのpH, 浸透圧はpH 7.2, 303 mOsmであった。

3) CaCl₂と硫酸ネチルマイシン混合液

硫酸ネチルマイシン500 μ g/0.1 mlとCaCl₂(200 μ g, 1,000 μ g, 2,000 μ g/0.1 ml)の混合剤をオベガードMA[®]に溶解し，その0.1 mlを硝子体内に注入した。この濃度でpH, 浸透圧は硫酸ネチルマイシン500 μ g±CaCl₂ 1.1 mM: pH 7.0, 305 mOsm, 硫酸ネチルマイシン500 μ g+CaCl₂ 5.3 mM: pH 6.8, 470 mOsm, 硫酸ネチルマイシン500 μ g+CaCl₂ 10.6 mM: pH 6.6, 665 mOsmであった。

4) 対 照

対照としてd-ソルビトール(分子量：182.17)500 μ g/0.1 mlをオベガードMA[®]に溶解し，その0.1 mlを硝子体内に注入(硝子体内濃度：1.6 mM)した。この濃度でのpH, 浸透圧はpH 7.2, 567 mOsmであった。

3. 観察方法

観察は前報と同様に注入24時間後に細隙灯顕微鏡にて前眼部，前房，水晶体を，また倒像検眼鏡による眼底検査ならびに蛍光眼底造影にて硝子体および網膜を臨床的に観察した。

4. 組織学的観察

注入後24時間で眼球摘出を行い，眼球内の肉眼的観察

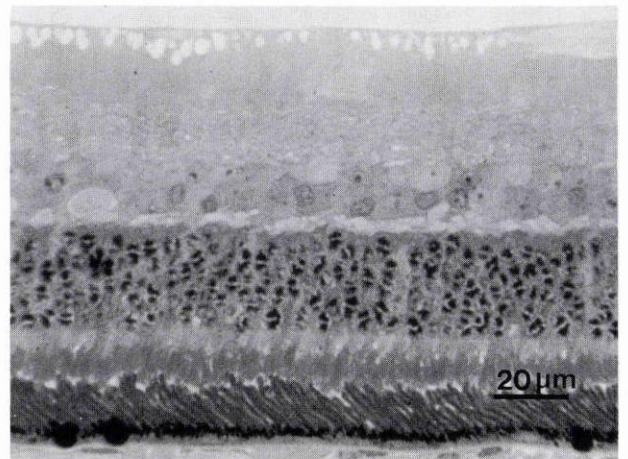


図1a CaCl₂ 200 μ g 硝子体内注入，光学顕微鏡所見。神経線維層の軽度空胞変性はみられるが，視細胞外節ならびに網膜色素上皮には異常をみない。バーは20 μ m。トルイジン青染色

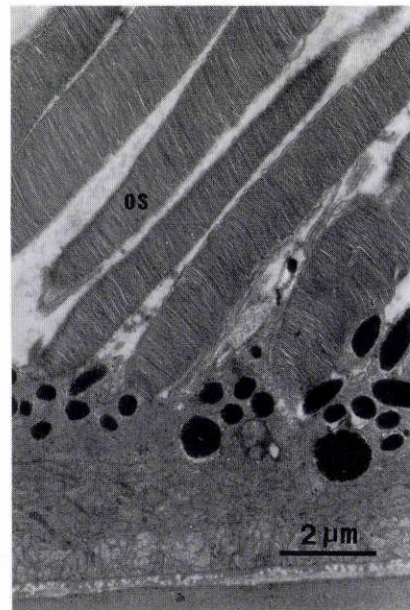


図1b CaCl₂ 200 μ g 硝子体内注入，電子顕微鏡所見。視細胞外節ならびに網膜色素上皮細胞には異常をみない。バーは2 μ m。OS: 視細胞外節

とともに眼球組織の組織学的検索を行った。摘出眼球は、前報と同様に2.5%グルタルアルデヒドならびに2%オスミウムで固定後エタノール系列で脱水し、エボン812で包埋の上、薄切片を作りトルイジン青で染色し、光学顕微鏡（光頭と略す）で観察した。また、超薄切片も前報と同様に酢酸ウラニルと鉛染色液で二重染色を行い、透過型電子顕微鏡（電頭と略す）で観察した。

III 結 果

1. 眼 底 所 見

対照眼およびすべての薬物注入眼では、倒像検眼鏡ならびに蛍光眼底造影にて注入後24時間までには網膜に異常をみなかった。

2. 組織学的観察

1) CaCl_2 200 μg 投与

光頭では神経線維層に軽い空胞変性（2眼）がみられたのみで、視細胞外節ならびに網膜色素上皮には異常を

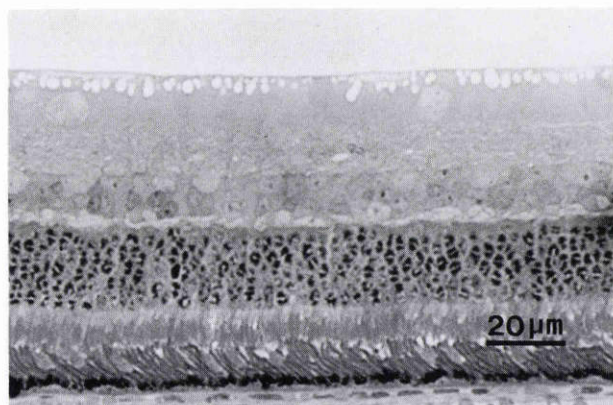


図2a CaCl_2 1,000 μg 硝子体内注入，光学顕微鏡所見。神経線維層の軽度空胞変性はみられるが，視細胞外節ならびに網膜色素上皮には異常をみない。バーは20 μm ，トルイジン青染色

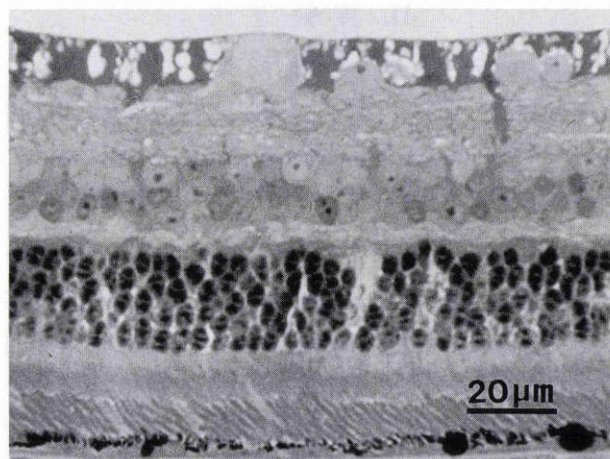


図3a CaCl_2 2,000 μg 硝子体内注入，光学顕微鏡所見。神経線維層の空胞変性はみられるが，視細胞外節ならびに網膜色素上皮には異常をみない。バーは20 μm ，トルイジン青染色

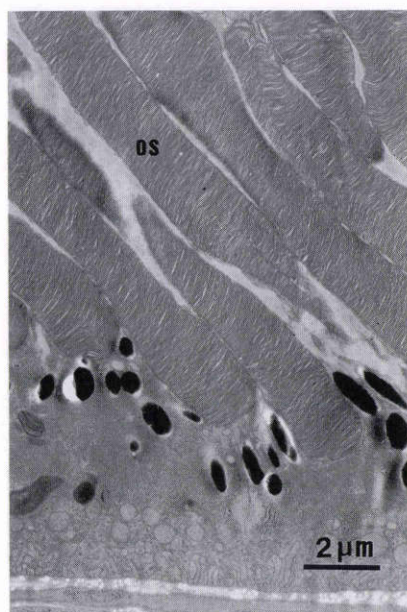


図2b CaCl_2 1,000 μg 硝子体内注入，電子顕微鏡所見。視細胞外節ならびに網膜色素上皮細胞には異常をみない。バーは2 μm ，OS：視細胞外節

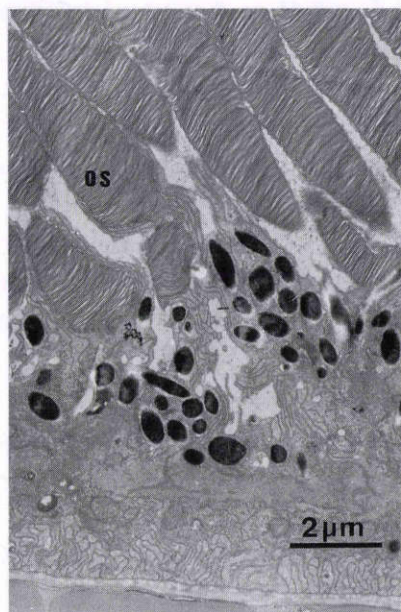


図3b CaCl_2 2,000 μg 硝子体内注入，電子顕微鏡所見。視細胞外節ならびに網膜色素上皮細胞には異常をみない。バーは2 μm ，OS：視細胞外節

みなかった(図1a)。また、電顕でもすべての注入眼(5眼)において、視細胞外節ならびに網膜色素上皮に異常をみなかった(図1b)。

2) CaCl_2 1,000 μg 投与

光顕では神経線維層に軽い空胞変性(3眼)がみられたのみで、視細胞外節ならびに網膜色素上皮には異常をみなかった(図2a)。また、電顕でもすべての注入眼(5眼)において、視細胞外節ならびに網膜色素上皮に異常をみなかった(図2b)。

3) CaCl_2 2,000 μg 投与

光顕では注入眼すべて(5眼)に神経線維層の空胞変

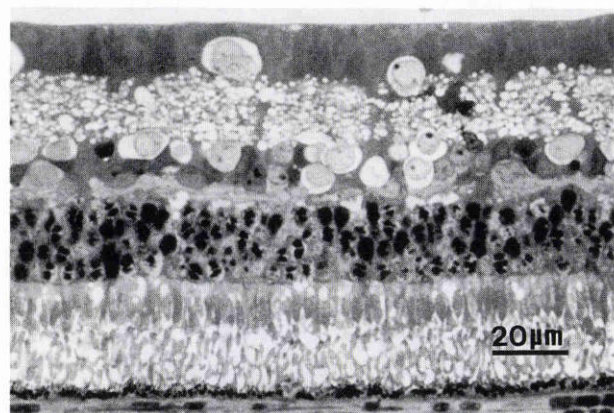


図4a 硫酸ネチルマイシンは500 μg の硝子体内注入，光学顕微鏡所見。

内顆粒層と内網状層に空胞変性がみられ，また視細胞外節の配列の乱れがみられるが，網膜色素上皮には異常をみない。バーは20 μm ，トルイジン青染色

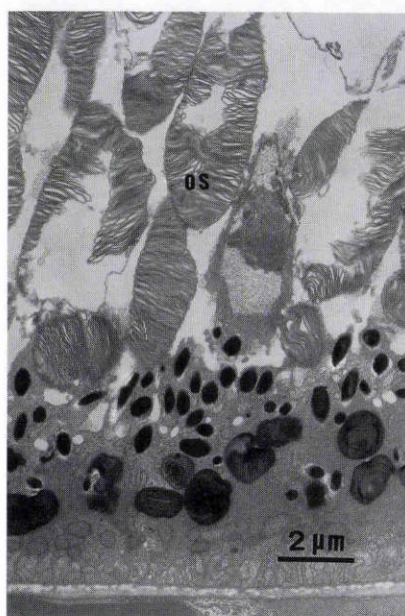


図4b 硫酸ネチルマイシン500 μg の硝子体内注入，電子顕微鏡所見。

視細胞外節の脱落消失と網膜色素上皮細胞内に多数の phagolysosome がみられる。バーは2 μm 。OS：視細胞外節，Pg：phagolysosome

性をみたのみで，視細胞外節ならびに網膜色素上皮には異常をみなかった(図3a)。また，電顕でもすべての注入眼(5眼)において，視細胞外節ならびに網膜色素上皮に異常をみなかった(図3b)。

4) 硫酸ネチルマイシン投与

光顕では内網状層，内顆粒層に空胞変性(2眼)をみた。すべての注入眼(5眼)において視細胞外節に著しい配列の乱れがみられたが，網膜色素上皮には異常をみなかった(図4a)。しかし，電顕では前報と同様に視細胞外節の一部脱落消失がみられ，網膜色素上皮細胞内に多数の phagolysosome がみられた。ミトコンドリアの変性はみなかった(図4b)。

5) 硫酸ネチルマイシンと CaCl_2 200 μg の混合投与

光顕では神経線維層の軽度空胞変性(2眼)がみられたのみで，視細胞外節ならびに網膜上皮には異常をみなかった(図5a)。電顕においては，注入眼5眼中4眼では視細胞外節には異常をみなかったが，網膜色素上皮細

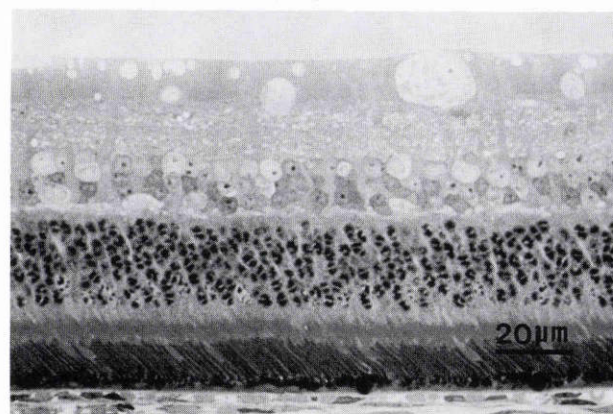


図5a 硫酸ネチルマイシン500 μg と CaCl_2 200 μg の混合液，硝子体内注入，光学顕微鏡所見。

神経線維層の軽度空胞変性はみられるが，視細胞外節ならびに網膜色素上皮には異常をみない。

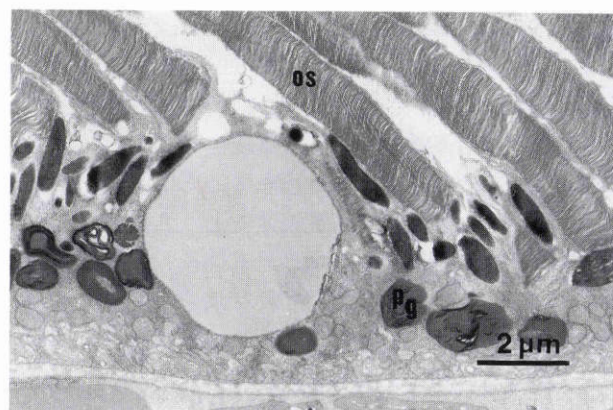


図5b 硫酸ネチルマイシン500 μg と CaCl_2 200 μg の混合液，硝子体内注入，電子顕微鏡所見。

視細胞外節には異常はみられないが，網膜色素上皮細胞内に多数の phagolysosome がみられる。バーは2 μm 。OS：視細胞外節，Pg：phagolysosome

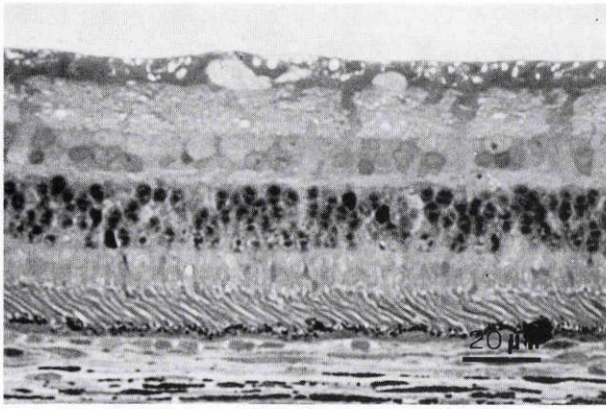


図6a 硫酸ネチルマイシン 500 μg と CaCl_2 1,000 μg の混合液, 硝子体内注入, 光学顕微鏡所見. 神経線維層の軽度空胞変性はみられるが, 視細胞外節ならびに網膜色素上皮には異常をみない. バーは 20 μm . トルイジン青染色

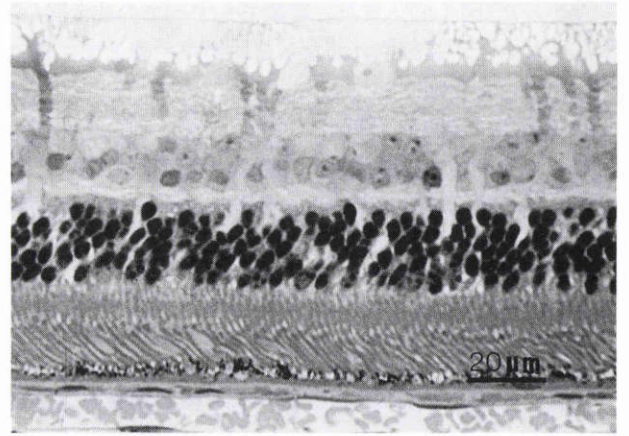


図7a 硫酸ネチルマイシン 500 μg と CaCl_2 2,000 μg の混合液, 硝子体内注入, 光学顕微鏡所見. 神経線維層の空胞変性はみられるが, 視細胞外節ならびに網膜色素上皮には異常をみない. バーは 20 μm . トルイジン青染色

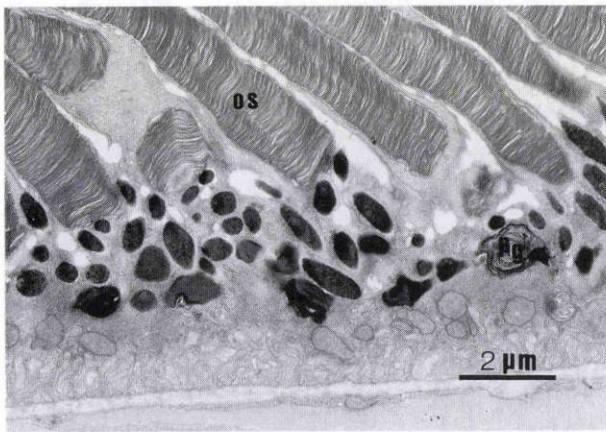


図6b 硫酸ネチルマイシン 500 μg と CaCl_2 1,000 μg の混合液, 硝子体内注入, 電子顕微鏡所見. 視細胞外節には異常はみられないが, 網膜色素上皮細胞内に phagolysosome がわずかにみられる. バーは 2 μm . OS: 視細胞外節

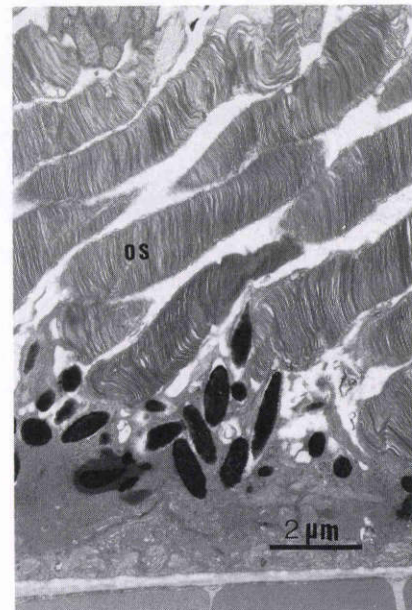


図7b 硫酸ネチルマイシン 500 μg と CaCl_2 2,000 μg の混合液, 硝子体内注入, 電子顕微鏡所見. 視細胞外節には異常はみられないが, 網膜色素上皮細胞内に phagolysosome がわずかにみられる. バーは 2 μm . OS: 視細胞外節.

胞内に多数の phagolysosome がみられた. また, ミトコンドリアの変性はみなかった (図5b).

6) 硫酸ネチルマイシン CaCl_2 1,000 μg の混合投与
光顕では神経線維層に軽い空胞変性 (3眼) をみるのみで, 視細胞外節ならびに網膜色素上皮には異常をみなかった (図6a). 電顕にて観察すると, すべての注入眼 (5眼) において視細胞外節には異常はみられず, 注入眼5眼中2眼において網膜色素上皮細胞内に phagolysosome をわずかにみるのみであった. また, ミトコンドリアの変性はみなかった (図6b).

7) 硫酸ネチルマイシンと CaCl_2 2,000 μg の混合投与
光顕ではすべての注入眼 (5眼) において神経線維層の空胞変性をみたのみで, 視細胞外節ならびに網膜色素上皮には異常をみなかった (図7a). 電顕で観察すると, すべての注入眼 (5眼) において視細胞外節には異常を

みなかったが, 注入眼5眼中1眼において網膜色素上皮内に phagolysosome をわずかにみるのみであった. また, ミトコンドリアの変性はみなかった (図7b).

8) d-ソルビトール 500 μg 投与

光顕ならびに電顕においても, すべての注入眼 (5眼) において視細胞外節ならびに網膜色素上皮には異常をみなかった (図8a, b).

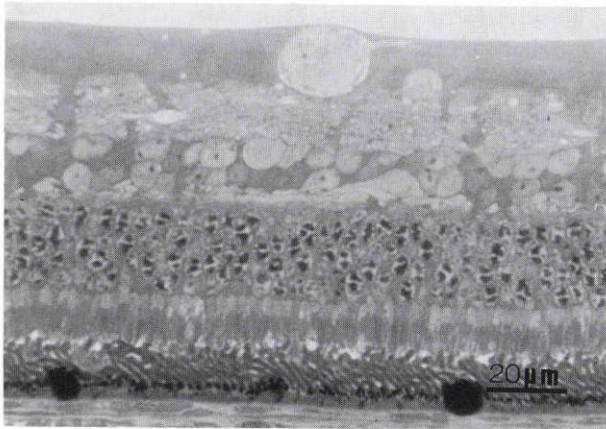


図8a d-ソルビトール硝子体内注入，光学顕微鏡所見。視細胞外節ならびに網膜色素上皮には異常はみられない。バーは20 μm，トリジン青染色。



図8b d-ソルビトール硝子体内注入，電子顕微鏡所見。視細胞外節ならびに網膜色素上皮には異常はみられない。バーは2 μm，OS：視細胞外節

IV 考 按

細胞の刺激伝達機構には細胞内に存在するCaイオンが関与し，細胞内情報伝達物質（セカンドメッセンジャー）として使用しているとの報告が多数みられる²⁾³⁾。

細胞のCaイオンチャンネルの一つとして受容体作動性Caイオンチャンネルがあり，その発現には細胞膜リン脂質の代謝，特にイノシトール・リン脂質の代謝回転が関与していると報告¹⁾²⁾⁹⁾¹¹⁾されている。このイノシトール・リン脂質のなかにはホスファチジル・イノシトール

ル-4-リン酸（PIP）やホスファチジル・イノシトール-4,5-二リン酸（PIP₂）が存在するが，これらはイノシトール・リン脂質のわずか1～3%にすぎない¹²⁾。しかし，このPIPならびにPIP₂は形質膜のリン脂質二重構造の内層に局在し，細胞膜構築上重要な役割を果たしているとの報告¹³⁾がある。

網膜においてリン脂質は視細胞外節の細胞膜や網膜色素上皮細胞内のlysosome内に存在している¹⁴⁾。また，牛の視細胞杆体外節細胞膜は60%の蛋白質と40%のリン脂質から成り，そのうちイノシトール・リン脂質は2～6%にすぎないとの報告¹⁵⁾がある。

このイノシトール・リン脂質代謝過程（PI response）はGTP蛋白質が細胞膜上の受容体に結合することにより活性化が起こる¹⁾¹⁶⁾。また，その作用とPL-Cの活性化により細胞膜内のPIP₂の加水分解を引き起こし，イノシトール-1,4,5-三リン酸（IP₃）とジアシルグリセロール（DG）が生成される¹⁹⁾¹¹⁾。その後，IP₃は細胞内Caイオン貯蔵部位に作用し，Caイオンの細胞内への遊離を促し，またDGは細胞外からのCaイオンの流入を促す¹⁷⁾。すなわち，PI responseは細胞内Caイオン濃度の上昇を来し，細胞応答を引き起こす重要な反応過程であると報告¹³⁾されている。

また，PL-Cが活性化するにはGTP蛋白質の活性以外にCaイオンが必要で，眼科領域における虹彩平滑筋の収縮や涙腺の腺分泌などは細胞外Caイオンに依存しているとの報告¹⁸⁾¹⁹⁾がある。また，PL-Cが活性化を起こすには至適pH：5.5～7.0で，Caイオン濃度が0.5～1 mM必要との報告⁹⁾¹⁵⁾もある。

硫酸ネチルマイシン500 μg硝子体内注入における視細胞外節ならびに網膜色素上皮障害は，イノシトール・リン脂質代謝におけるPL-Cの活性阻害を起こすため，視細胞外節の細胞膜破壊が起こり脱落消失を来す²⁰⁾²¹⁾と考えられる。またその結果，受容体作動性Caイオンチャンネルの作用が低下し細胞内Caイオン濃度の上昇が遅れ，そのために細胞内情報伝達が障害される。また，このことが脱落した外節を貪食した網膜色素上皮細胞の消化能の低下を促し，多数のphagolysosomeが細胞内に存在するようになったと考えられる。

CaCl₂の硝子体内注入において，神経線維層の空胞変性のみで視細胞外節や網膜色素上皮細胞内のミトコンドリアに変化がみられなかったことにおいては2つのことが考えられる。1つには硝子体内に注入された高濃度のCaイオン（2,000 μg）は網膜の内境界膜でブロックされるが，pHの酸性化の影響が直接神経線維層に及び組織破壊され，空胞変性を来したと思われる。また，ブロックされることにより網膜内へ移動するCaイオン濃度が低下し，視細胞外節細胞膜や網膜色素上皮細胞膜でのNaイオン-Caイオン交換機構の限界閾値を越えずにいたため，組織破壊が起こらなかったと考えられること，

もう1つにはNaイオン-Caイオン交換機構を介して流入したCaイオンを、Caイオン-MgイオンATPaseを介したCaイオンポンプにて細胞外にCaイオンを盛んに流出することによって細胞機構が保たれたと考えられることである。

また、硫酸ネチルマイシンにCaCl₂を同時に投与してCaイオンを付加させると、視細胞外節ならびに網膜色素上皮の障害を軽減させることができた。理由としては、イノシトール・リン脂質代謝においてPL-Cが活性化するにはCaイオンが必要⁹⁾¹⁵⁾で、このCaイオン濃度はホスファチジル・イノシトール-4, 5-二リン酸(PIP₂)と結合している濃度に左右されている¹³⁾。また、アミノグルコシッド系類似のネオマイシンがPIP₂と結合するという報告²²⁾から推測すると、硫酸ネチルマイシンとCaイオンが競合することによって、PIP₂に結合するCaイオンの量が減少するように思われる。また、そのためにPL-C活性が低下してリン脂質代謝がうまく行われなくなったと考えられる。すなわち、硝子体内にCaイオンを加えて注入し、PIP₂と結合するCaイオンを増加させ、リン脂質代謝回転をうまく行えるようにしたところ、視細胞外節ならびに網膜色素上皮の障害を軽減することができた。

以上のことから、硫酸ネチルマイシン500μgを硝子体内注入したときに副作用として生じる視細胞外節および網膜色素上皮細胞障害に対して、Caイオンを付加させることにより網膜障害の発生を少なくすることが可能と思われる。今後、細菌性眼内炎の硝子体手術の際に行われる抗生剤の硝子体内注入にCaイオンの併用投与を考慮することが薬物による網膜障害の軽減に役立つと思われる。

本論文の要旨は第94回日本眼科学会総会にて発表した。

文 献

- 1) **Michell RH**: Inositol phospholipids and cell surface receptor function. *Biochem Biophys Acta* 415: 81-147, 1975.
- 2) **Nishizuka Y**: Turnover of inositol phospholipids and signal transduction. *Science* 225: 1365-1370, 1984.
- 3) **Rasmussen H, Goodman DBP**: Relationship between calcium and cyclic nucleotides in cell activation. *Physiol Rev* 54: 421-479, 1975.
- 4) **Bolton TB**: Hypotheses concerning the role of calcium bound intracellularly in responses to stimulants. *Physiol Rev* 59: 623-624, 1979.
- 5) **武市吉人, 三木耕一郎, 宇山昌延**: 硫酸ネチルマイシンの硝子体内1回注入における網膜の形態学的変化. *日眼会誌* 95: 669-677, 1991.
- 6) **Aubert-Tulkens G, Van Hoof F, Tulkens P**: Gentamicin-induced lysosomal phospholipidosis in cultured rat fibroblast. Quantitative ultrastructural and biochemical study. *Lab Invest* 40: 481-487, 1979.
- 7) **Lipsky JJ, Lietman PS**: Aminoglycoside inhibition of a renal phosphatidylinositol phospholipase C. *J Pharmacol Exp Ther* 220: 287-292, 1982.
- 8) **Takai Y, Kishimoto A, Iwasa Y**: Calcium-dependent activation of a multifunctional protein kinase by membrane phospholipids. *J Biol Chem* 254: 3692-3695, 1979.
- 9) **竹縄忠臣**: 受容体活性化とイノシトールリン脂質. *生化学* 57: 1-19, 1985.
- 10) **折茂 肇**: Caイオンチャンネルブロッカー, Ca⁺⁺拮抗薬の薬理作用と期待される臨床への応用. *Clinican* 377: 25-32, 1989.
- 11) **Berridge MJ, Irvine RF**: Inositol trisphosphate, a novel second messenger in cellular signal transduction. *Nature* 312: 315-321, 1984.
- 12) **Downes P, Michell RH**: Phosphatidylinositol-4-phosphate and phosphatidylinositol-4,5-bisphosphate: Lipids in search of a function. *Cell Calcium* 3: 467-502, 1982.
- 13) **水田 正, 平沢計介**: セカンドメッセンジャー, イノシトールリン酸とジアシルグリセロールの役割. *日本臨床* 47: 55-60, 1989.
- 14) **Daemer FJM**: Vertebral rod outer segment membranes. *Biochem. Biophys Acta* 300: 225-288, 1973.
- 15) **井上正則**: 牛視細胞杆体外節におけるCa⁺⁺リン脂質依存性蛋白質リン酸化酵素. *日眼会誌* 86: 726-731, 1982.
- 16) **Gilman AG**: Receptor-regulated G proteins. *Tins* 38: 460-463, 1986.
- 17) **Streb H, Irvine RF, Berridge MJ, Schulz I**: Release of Ca⁺⁺ from a non-mitochondrial intracellular store in pancreatic acinar cells by inositol-1,4,5-trisphosphate. *Nature* 306: 67-69, 1983.
- 18) **Akhtar RA, Abdel-Latif AA**: Calcium ion requirement for acetylcholine-stimulated breakdown of trisphosphoinositide in rabbit iris smooth muscle. *Pharm Exp Ther J* 204: 656-668, 1978.
- 19) **Godfrey PP, Putney JW**: Receptor-mediated metabolism of the phosphoinositides and phosphatidic acid in rat lacrimal acinar cells. *Biochem J* 218: 187-195, 1984.
- 20) **Libert J, Ketelbant-Balasse PE**: Cellular toxicity of gentamicin. *Am J Ophthalmol* 87: 405-411, 1979.
- 21) **D Amico DJ, Libert J**: Retinal toxicity of intravitreal gentamicin. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 22: 564-572, 1984.
- 22) **朝山 純, 中川雅夫**: 受容体依存性Ca⁺⁺チャンネル. *日本臨床* 47: 1702-1707, 1989.