

総説

カリウムチャンネルブロッカーとオープナー

柳澤輝行*

はじめに

イオンチャンネルの研究において、興奮や細胞内情報伝達系に直接的に係わる内向き電流を運ぶナトリウム (Na) やカルシウム (Ca) チャンネルに比べカリウム (K) チャンネルは遅れていた。しかし、特異的な K チャンネルブロッカー (KCB) や新しいタイプの治療薬の抗不整脈薬 (Class III) と K チャンネルオープナー (開口薬, KCO) の登場、そして研究技術の進歩により、K チャンネルの構造と機能そしてその調節に関する研究が一気に発達してきた。

K チャンネルの分類を表 1 に掲げる^{1,2)}。最近次々に明らかになってきている分子構造に基づく分類も可能³⁾であるが、ここでは、電気生理・薬理学的に支持されているものを掲げた。本総説の主題である KCB と KCO が作用するチャンネルの概観も得られるようにしてある。Class III 抗不整脈薬や経口糖尿病治療薬を除けば、一般的に KCB は痙攣を引き起こしたり、サソリ毒やヘビ毒の成分となっていて、治療への応用は難しそうである。ただし 4-aminopyridine (4-AP) の誘導体は神経伝達物質の遊離を増強するので、筋弛緩薬の拮抗薬となり得る。この総説では、前半は種々の KCB の薬理作用を概説し、後半は現在注目されている ATP 感受性 K チャンネル (K_{ATP}) の機能と KCO について循環器系を中心に紹介する。

K チャンネルブロッカー (阻害薬・遮断薬, KCB)

a. Tetraethylammonium (TEA)

TEA は他の四級アンモニウム (tetraalkylammonium, quaternary ammonium) とともに KCB

として古くから用いられてきた。親和性は K チャンネルの種類で若干異なるがほとんどのものを遮断するので、K チャンネルの研究にとり重要な物質である⁴⁾。K チャンネルのイオン孔 (ポア, pore) には細胞内外から TEA が潜在的に結合できる部位³⁾があり、ちょうど栓で塞ぐようにチャンネルを遮断する。それゆえ、TEA の K チャンネル遮断作用の特徴はチャンネル kinetics にほとんど影響を与えず、単一チャンネル電流 (unit current) を減少させる。さらに TEA の作用は電位依存性がほとんどない。平滑筋においては TEA は比較的高濃度を用いた場合、K チャンネル遮断作用の結果、膜コンダクタンスを減少させ膜を脱分極させる。脱分極により電位依存性 Ca チャンネルが開き張力が生じる。しかし、TEA には K チャンネル遮断作用以外の種々の薬理作用があるので、TEA を用いて得られた結果の解釈には注意を要する。大きく分けると、TEA が四級アンモニウムとして acetylcholine (ACh) の作用をまねたり遮断したりする点 (表 1) と一価の陽イオンとして他の陽イオンの透過性や輸送に影響を与える点である^{2,4)}。

b. Aminopyridines (4-aminopyridine, 4-AP)

4-AP は一過性外向き K チャンネル (K_A) の比較的選択的遮断薬であるが、平滑筋では神経に作用するよりも高い濃度で TEA と同様に、電位依存性 K チャンネル (K_V) 遮断作用の結果、膜を脱分極させ、電位依存性 Ca チャンネルを開き張力を生じる。4-AP の結合部位は細胞内に面して不活性化機構に関係するところと考えられている⁵⁾。4-AP や 3,4-diaminopyridine で冠動脈に周期的な収縮を生じさせ得る^{2,6)}。また、4-AP には K チャンネル遮断作用に関連した種々の薬理作用があり、特に 4-AP 自身による神経伝達物質の遊離作用と神経活動にともなう遊離の増強作用に注意を払

*東北大学医学部薬理学第二教室

表1 興奮性膜のKチャネルの主な種類

Kチャネル	記号	活性化と調節	役割	薬物
――電位依存性チャネル (K電流) Voltage-sensitive(-gated, -dependent) K channels――				
遅延整流Kチャネル Delayed (outward) rectifier	K_V I_K	脱分極で時間依存的に開く。	再分極に関与。 脱活性化は歩調取り に関与。	TEA, Cs^+ , Ba^{2+} , 4-AP, quinine, margatoxin
Aチャネル, 一過性 外向電流 (Transient outward current)	K_A I_{T0}, I_A	脱分極で速やかに一過性に開く。	Notchの形成。 興奮の頻度を決定。	4-AP, quinidine, dendrotoxin
内向整流Kチャネル Inward rectifier	K_{IR} I_{K1}	静止膜電位で開く。過分極で流 れる内向き電流は脱分極での外 向き電流よりも大。 Mg^{2+} と polyamineの細胞内からの遮断 作用による。	静止膜電位の決定。 Plateau相の維持。	TEA, Cs^+ , Ba^{2+} gaboon viper venom
――細胞内 Ca^{2+} で活性化 (誘発) されるチャネル Ca^{2+} -activated K channels, $I_{K(Ca)}$ ――				
Large conductance Maxi-K channels	BK_{Ca}	$[Ca^{2+}]_i$ の上昇と脱分極で開く。	神経の再分極に関与。 Ca 過負荷を防ぐ負の フィードバックに関 与	Charybdotoxin, iberiotoxin, TEA, Ba^{2+} , quinine 開口薬: NS1619
Intermediate conductance	IK_{Ca}	$[Ca^{2+}]_i$ の上昇と脱分極で開く。	神経のburstを調節。	Charybdotoxin, Ba^{2+} quinine, quinidine,
Small conductance	SK_{Ca}	$[Ca^{2+}]_i$ で開く。	神経の後過分極の形成。 腸管の α 受容体を介す る過分極と弛緩。	Apamin, quinine
(Nonselective cation channels)	$I_{Na\cdot K}$	$[Ca^{2+}]_i$ で開く。	不整脈の一因である Transient inward current (I_{T1})を形成。	
――受容体共役チャネル Receptor-coupled K channels――				
心房性ACh Kチャネル	K_{ACh} $I_{K(ACh)}$	Muscarine M_2 やadenosine A_2 受 容体と共役したG蛋白質 ($\beta\gamma$) で直接開く。	迷走神経やアデノシン の心機能調節。	Pertussis toxin Ba^{2+} , 4-AP, quinine TEA (注 M_2 blocker)
Muscarinic- inactivated	K_M I_M	脱分極で開き, muscarine受容体 で抑制される。GTP結合蛋白質で 調節される。	神経の興奮性調節。	Ba^{2+}
5-HT-inactivated	K_{5-HT} $I_{K(5-HT)}$	cAMP依存性リン酸化により閉じ る。	軟体動物でのシナプ ス前抑制に関与。	Ba^{2+} , TEA
――細胞内物質で調節されるチャネル Second messenger-modulated K channels――				
ATP感受性 Kチャネル	K_{ATP} $I_{K(ATP)}$	細胞内ATP濃度が上昇すると 閉じる。ヌクレオチド二リン 酸で活性化維持。	心筋活動電位の短縮。 血管平滑筋弛緩。 β 細胞insulin分泌。	TBA, Ba^{2+} , Sulfonylureas, Kチャネル開口薬
$[Na^+]_i$ 誘発 Kチャネル	K_{Na} $I_{K(Na)}$	細胞内 Na^+ 濃度が異常に上昇した 時に (20mM以上) 活性化される。	心筋膜電位の過分極。	TEA, 4-AP
細胞容積感受性 Kチャネル	K_{V01} $I_{K(V01)}$	細胞が膨張したときに開く。	細胞容積の調節に関与。	Quinidine, lidocai- ne, gadolinium

うべきである⁷⁾。

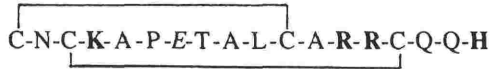
c. Barium

Barium (Ba^{2+}) も古くから K チャネルを遮断する事が知られていた²⁾。活動電位を生じている筋においては Ca^{2+} 電流による活動電位の振幅と

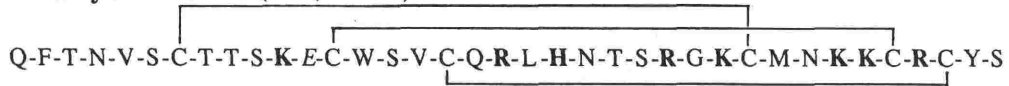
持続時間を大きくして、張力も大きくなる。Unit current にほとんど影響せずチャネルの活動を抑制する。 Ba^{2+} の K チャネル遮断作用には強い電位依存性があり、膜電位が脱分極すればするほど開確率 (opening probability) が減少する。 Ba^{2+}

Peptide K^+ channel blockers

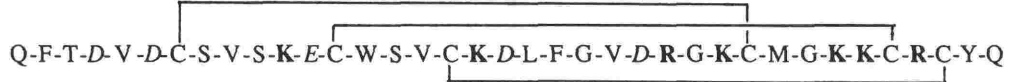
Apamin (18 a.a.)



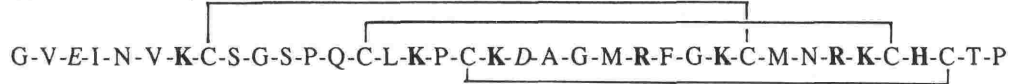
Charybdotoxin (CTX, 37 a.a.)



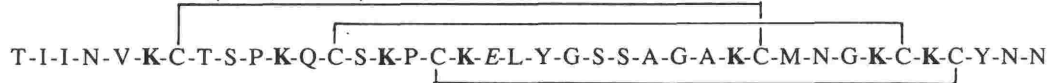
Iberiotoxin (ITX, 37 a.a.)



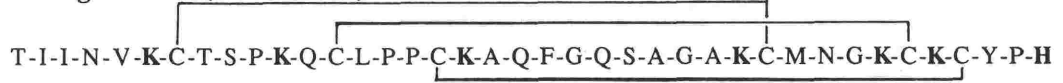
Kaliotoxin (KTX, 37 a.a.)



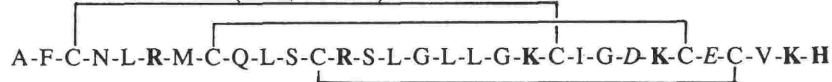
Noxiustoxin (NTX, 39 a.a.)



Margatoxin (MTX, 39 a.a.)



Leiurotoxin I (LTX, 31 a.a.)



Dendrotoxin (DTX, 59 a.a.)

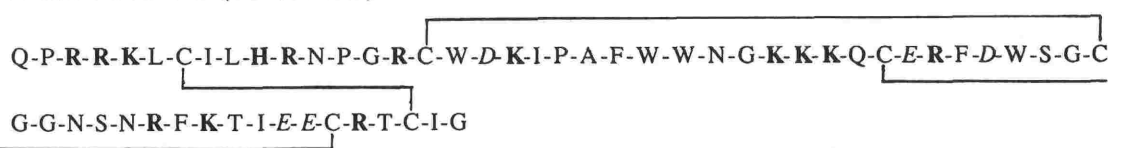


図1. ペプチドKチャネルブロッカー (KCB) のアミノ酸配列。塩基性アミノ酸はゴチックで酸性アミノ酸はイタリックで表している。直線はdisulfide結合を示す。また、Ca拮作用を持つ種々のペプチド毒素も基本的には同様の3~4のdisulfide結合を持つ²⁹⁾。

の作用には他に、 Ca^{2+} と同様にCaチャネルを通して細胞内に流入しうる。さらに細胞内において、収縮蛋白系を活性化してそれ自身で張力を発生しうること、筋小胞体(SR)への取り込みを受けにくいこと、Na-Ca交換機構に対して Ca^{2+} の代わりとならないことが特徴である。

d. Apamin

ヨーロッパミツバチのハチ毒から精製された18個のアミノ酸からなる塩基性のペプチドである。これから述べるペプチドKCB(図1)は原則としてKチャネルのポアに細胞外から特定の結合部位³⁾を認識して、栓で塞ぐようにチャネルを遮断する。分子内に2個のdisulfide結合を持っている。小コンダクタンス Ca^{2+} 活性化Kチャネル(SKCa)に対して高親和性の特異的遮断薬であり、チャネルの同定に有用である²⁾。SKCaが種々の神経伝達物質やホルモンの K^+ 透過性上昇に関与していることがこのapaminによって明かとなった。SKCaの他の選択的遮断薬としてイスラエルのサソリ(*Leiurus quinquestriatus*)毒から精製されたleiuorotoxin(LTX)が知られている。

e. Charybdotoxin, Iberiotoxin

Charybdotoxin(CTX)²⁾はLTXを含むサソリ毒から別に精製された37個のアミノ酸からなる強塩基性のペプチド(分子量4353)である(図2)。Apaminと異なりBKCaを遮断するが、他にIKCaやKvも遮断することが知られている。Iberiotoxin(ITX)はBKCaに対する選択性が高い。ChTXとITXはそれ自身で血管平滑筋の収縮を生じ得るが、組織が刺激された時に細胞内 Ca^{2+} 濃度($[\text{Ca}^{2+}]_i$)の上昇を感知して負のフィードバック機構として重要なBKCa³⁾を抑制するので過収縮を来すなどのCa過負荷が生じ得る。

f. Noxiustoxin, Margatoxin

Noxiustoxin(NTX)はCTXによく似た39個のアミノ酸からなる塩基性のペプチドで別のサソリ(*Centruroides noxius*)の毒から精製された。Kvを遮断する。Kvのより選択的KCBとしてmargatoxinが知られている⁸⁾。

g. Dendrotoxin

Dendrotoxin(DTX)⁴⁾はmamba属のヘビ(*Dendroaspis angusticeps*)毒より精製された59個のアミノ酸からなるペプチドである。構造的に β

-bungarotoxinに似ていて、それと同様に神経筋接合部のAChの遊離を高める作用を持つ。DTXはKAとKvを遮断する。同様の作用を示すものにハチ毒のmast cell degranulating peptide(MCDP)がある²⁾。

h. Class III 抗不整脈薬

心筋においてKチャネルはペースメーカー活動、静止膜電位、活動電位持続時間(APD)の決定因子である。Kチャネル遮断により心拍数は減少し、APDが延長し、QT間隔と不応期は延長する²⁾。副次的ではあるが心収縮力も強くなる^{7,9)}。不応期の延長はリエントリー発生を抑制すると考えられ、実験的不整脈の治療には有効である。古典的なClass III抗不整脈薬はsotalolとamiodaroneであるが、quinidineにもKCBとしての性質がある。これらはKCBの作用ばかりでなく、他の種々の薬理作用をあわせ持つことが抗不整脈薬

Structure of charybdotoxin

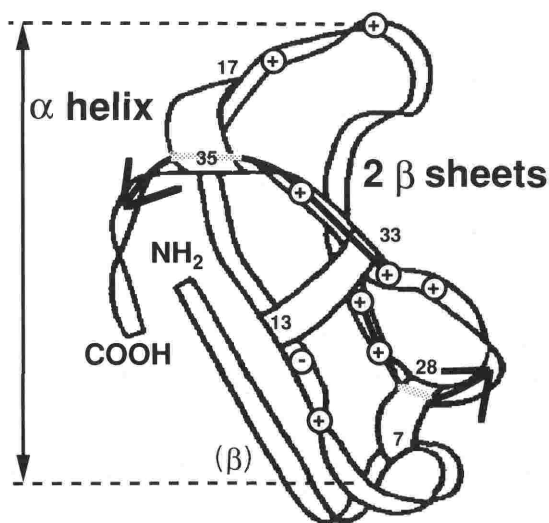


図2. Charybdotoxinの三次元構造

Charybdotoxinの三次元構造(文献³⁰⁾より改編。塩基性アミノ酸は+で酸性アミノ酸は-で表している。分子全体でラグビーボールのような形をしていて、Kチャネルの孔(pore)にはまりこんで、栓をするように遮断作用を生ずると考えられる。分子内で塩基性アミノ酸が偏在していて、その部分とチャネル孔の壁とが相互作用し、CTXの解離が遅くなると考えられる。これらのペプチド毒は $(\beta)\alpha\beta\beta$ という二次元構造を元に特徴的な三次元構造により生体内で加水分解を受けにくく、かつそれぞれのチャネル遮断作用を生じるように出来ている^{29,31,32)}。

として益している可能性が高い。一方では特異性を目指して、心筋の特定の K チャネルに対して選択的遮断効果を持つものが、開発されつつある。しかしながら、全ての抗不整脈薬の宿命ではあるが、Class III 抗不整脈薬を実際の臨床で用いた場合には、以下に述べる機序で催不整脈効果を生じ得る。特に心拍数が低い場合に APD の延長にともなって生じ易い、早期後脱分極 (early afterdepolarization: EAD) から撃発活動を生じ、*torsades de pointes* 等の重篤な不整脈を誘発することすらある。この矛盾に対して今のところ簡単な解決はないように見える。Class III 抗不整脈薬の有効性に関しては、臨床での注意深い検討の積み重ねが必要と考えられる¹⁰⁾。

i. Sulfonylurea (SU) 誘導体 (tolbutamide, glibenclamide)

膵臓の β 細胞からの insulin 遊離作用により以前より糖尿病の治療薬として用いられてきた SU 誘導体の作用機序は、SU 誘導体の受容体として K_{ATP} が同定されるまで、不明であった。 β 細胞膜に存在する K_{ATP} は血糖が下がって細胞内の ATP が減少してくると開き、膜を過分極させ、逆に血糖が上がって ATP が増加してくると閉じて膜は脱分極してくる。血糖上昇による insulin 遊離機序には、 K_{ATP} が関与する脱分極による電位依存性 Ca チャネルが開く機構と、ブドウ糖代謝に関係して直接 Ca チャネルの開確率が高まるという二つの機序から生じる $[Ca^{2+}]_i$ の上昇と exocytosis が関与している¹¹⁾。ところが、SU 誘導体の insulin 遊離作用は、血糖値に関係なく K_{ATP} を遮断し、 β 細胞膜を脱分極させ、電位依存性 Ca チャネルを開かせるため、低血糖にもかかわらず insulin 遊離を生じ、よく知られる重篤な副作用を生じることになる。

血糖降下薬として多くの SU 誘導体があるが、血糖降下作用の強さと 3H -glibenclamide 結合実験から得られる結合定数はそれぞれの薬物について非常によい相関を示して、glibenclamide が最も強力な薬物の一つである。SU 受容体と K_{ATP} の K^+ の通路である α サブユニットの一次構造であるアミノ酸配列が明らかにされ、その予想されるサブユニット構造が報告された^{12,13)}。この K_{ATP} は最初に心筋で発見されたものであるが¹⁴⁾、他の組織においてもその存在が確認されている。

Glibenclamide は、 β 細胞に比べると親和性は低いものの、心筋ばかりでなく骨格筋や血管平滑筋の K_{ATP} も遮断し、以下に述べる KCO の拮抗薬としても振る舞う。他の K チャネルや Ca チャネルに対してはほとんど作用がないので、 K_{ATP} の関与を検討するのによい手段である^{2,3,6)}。

K チャネルオープナー (開口薬)

a. K チャネルオープナー, K channel opener or activator, KCO)

1979年に我々が冠血管拡張薬である nicorandil の作用を研究している過程で、この薬物に K 透過性を高める作用のあることを発見した¹⁵⁾。そこで血管の拡張を引き起こす新しい機序として「 K^+ 透過性の亢進作用」を提案してきた。普段閉じている K チャネルを nicorandil が開くことにより、膜電位が過分極して電位依存性 Ca チャネルが開きにくくなり (脱活性化)、 Ca^{2+} 流入が減少して、その結果 $[Ca^{2+}]_i$ が低下し、血管が拡張するというものである。特異的な KCO の cromakalim とその活性左旋体の levromakalim の登場により、作用機序と薬理作用が注目を集めている¹⁶⁾。

b. BK_{Ca} オープナー

これまで知られていた KCO はもっぱら K_{ATP} を開くものであったが、種々の平滑筋においてチャネル密度も高く最大のコンダクタンスを持つものは BK_{Ca} である^{3,6)}。最近これを開く薬物が関心を持たれ、親和性はやや低いものの特異的といってもよい BK_{Ca} オープナー (NS 1619) が登場してきた¹⁷⁾ (図3)。血管拡張や気管支拡張作用が強く、特に後者に選択性のあるものも開発中である。これらの薬物が将来どのような治療学的地位を占めるかは今後の研究に負うと考える。

c. K チャネル開口薬の血管拡張作用

特異的な KCO の levromakalim は冠動脈で $[Ca^{2+}]_i$ を減少し血管拡張作用をもたらす。Levromakalim の作用に対しては TEA は比較的遮断しにくく、tetrabutylammonium (TBA)¹⁸⁾ と glibenclamide により完全に遮断された。 K_{ATP} は普段開いておらず、KCO により新たに開いてくる。

アゴニストの収縮機序に関して、現在少なくとも 3 つの機構が知られている¹⁹⁾。細胞外からの Ca^{2+} 流入、細胞内 store からの Ca^{2+} 遊離、そし

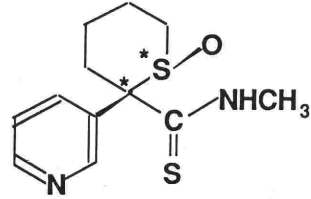
Structures of K⁺ channel openers

Pyridine: nicorandil, KRN2391

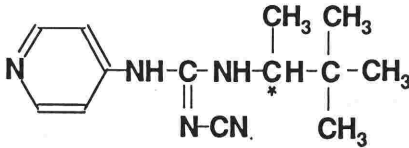


Thioformamide:

aprikalim (RP 52891)

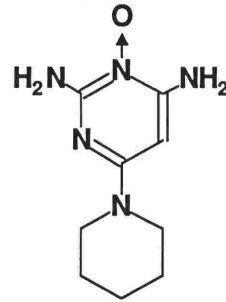


Guanidines/thiourea: pinacidil, LY222675

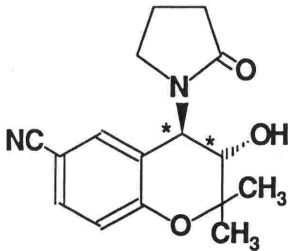


Pyrimidine:

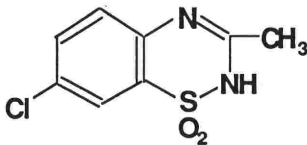
minoxidil, LP 805



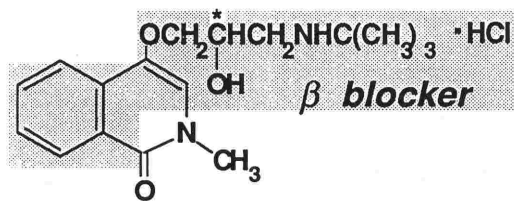
Benzopyran: cromakalim (BRL 34915),
[levcromakalim],
SDZ PCO 400, NIP-121



Benzothiadiazine:
diazoxide

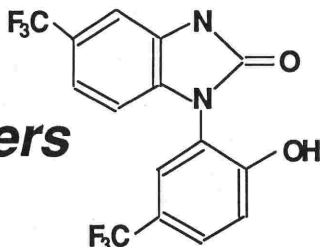


N-methylisocarbostryl: tillisolol



Benzimidazolone: NS 1619

**BK_{Ca}
openers**



Pyridine: niflumic acid

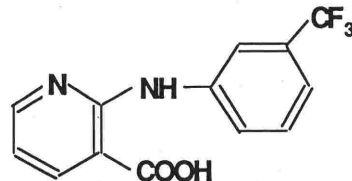


図 3. K チャネル開口薬 (KCO) の化学構造式.

て収縮蛋白系の Ca 感受性増加 (Ca sensitization) である。細胞外からの Ca^{2+} 流入をもたらす機構は脱分極作用と電位依存性 L 型 Ca チャネルおよび受容体作動性非選択的陽イオンチャネルの開確率増加によると考えられる。KCO で過分極すると、電位依存性 Ca チャネルの開口確率が減少する (脱活性化)。さらに踏み込んで検討すると、KCO は、受容体を介する IP_3 による Ca^{2+} 遊離を選択的に抑制し、アゴニスト収縮の収縮蛋白系の Ca 感受性増加作用をも一部抑制する。実際に種々のアゴニスト刺激による phospholipase C 活性化を KCO の過分極作用は抑制することも明かとなった^{20,21}。このように KCO はアゴニスト収縮の特徴的作用をよく抑制できる。

d. 亜硝酸薬-KCO・ハイブリッド (N-K hybrid)

全ての KCO の作用機序は levromakalim と同じではない。例えば nicorandil はその構造の中に nitrooxy 基を持ち、この薬物が現われた当初から nitroglycerin の様な硝酸エステル (亜硝酸薬) として効いているのでないかという疑問があった。実際に血管や心筋の細胞内 cyclic GMP 含量が nicorandil によって増加する²²。また nicorandil の血管弛緩作用は、 $[Ca^{2+}]_i$ を cromakalim と同程度、部分的にしか抑制しないにもかかわらず cromakalim と異なり、完全に弛緩する。Nicorandil の $[Ca^{2+}]_i$ 減少作用は glibenclamide によって遮断されるにもかかわらず、弛緩作用は残る。Nicorandil の $[Ca^{2+}]_i$ 減少を伴わない弛緩作用は nitroglycerin のそれと非常によく似ているところから、nicorandil は硝酸エステルとしても作用し得ることが明かとなった。構造中の nitrooxy 基は NO と同様の作用を与えるだけでなく KCO の力価を保つ上でも大切である。同様の機序を持つ血管拡張薬 (KRN2391) が登場してきており²³、我々は「N-K hybrid」と呼ぶことを提案している。最近の話題となっている以下に述べる内皮由来過分極物質 (endothelium-derived hyperpolarization factor, EDHF)²⁴をも考慮して血管拡張作用をみると、N-K hybrid は「内皮様物質」の役割を演じ得ると考えられる。

e. 内因性Kチャネル開口物質

血管の弛緩をもたらす内因性物質としては、内皮が刺激されたときに遊離されてくる広い意味での内皮由来弛緩因子 (EDRF) の存在が明かとな

り、その原因物質の探求の結果、NO がその有力な候補と提唱されてきた。一方、血管平滑筋の膜電位を過分極させて弛緩を生ずる EDHF の存在が認められながらも、その物質的同一性はなされていない。

血管平滑筋収縮・拡張機序に関する Ca チャネルと K チャネルの機能、そしてそれらの相互作用を考えると、K チャネルの開口が最も有力な機序である^{3,6}。ACh で刺激される EDHF の弛緩作用は apamin で主に遮断されるので、SKCa を含む K チャネルの関与が示唆される²⁴。一方、KATP の関与を示す報告もある。

そのほかの忘れてならない要素としては、心筋が虚血に陥ったときに、心筋から遊離されてくる adenosine 等を筆頭とする種々の内因性物質がある。Adenosine, VIP, CGRP 等のオータコイドやニューロペプチドの作用の一部が glibenclamide で拮抗されることから、KATP が関与しているという報告がある。特異的拮抗薬や活性薬の発見はいままではっきりしない生体現象や病態の解明に関して非常に明解な分析手段を与えてくれることに気がつく。

f. 心筋虚血と KATP

心筋虚血時の病態に関して KATP がどの様に関与しているのかについて検討されている。KATP は、虚血早期に見られる外向き電流の増加、細胞外液 K^+ 蓄積、活動電位の短縮に関与することが明かとなった。一方、心筋の収縮力には影響を与えない用量で KCO は心筋虚血障害の程度を極めてよく減弱するので、血管拡張薬として登場してきた KCO を心筋を保護する治療薬として用いる可能性が議論されている²⁵。また実験的不整脈を抑制することから抗不整脈薬として KCO を用いることが検討されている。しかし、KCO を直接冠動脈内に注入すると、活動電位再分極相の不揃いに起因すると考えられる可逆性の心室細動を誘発できるので注意を要する^{22,23}。

g. K チャネル開口薬の特徴と意義

KCO を始めとして K チャネルを開いて作用を生じるものの効果は、現在のところすべて過分極作用により生じているので、総称して「過分極弛緩連関」という用語を提唱したい^{3,26,27}。KCO あるいは過分極作用を有する内因物質は、血管や種々の組織において、 $[Ca^{2+}]_i$ 減少のみならず、

酵素活性に影響して、過剰な $[Ca^{2+}]_i$ や虚血等の組織障害に対し、明らかに Ca 拮抗薬とは異なった機構で安定化し保護する作用を持つ。収縮機構や細胞保護機構と細胞膜の過分極とを結び付けるものは、細胞膜に存在する酵素活性が膜電位を感知して変化するためと考えられる。従来、膜電位の影響下にある機能蛋白としてはもっぱら電位依存性チャネルが知られていたが、細胞膜酵素活性そのものが膜電位の変化により調節されるという、新しい概念が現在視野に入ってきたことになる。

実際に KCO の副次的な作用ともいえるが興味深い知見がある。Obese Zucker rat において KCO の AL0671 を 8-14 日間連続投与すると、lipoprotein lipase と hepatic triglyceride lipase の活性が高まり、血清の中性脂肪、chylomicron そして VLDL が低下し、HDL cholesterol が増加する²⁸⁾。この AL0671 の血清脂質に対する作用は K チャネル開口作用によるであろうことは、後者の作用を持たない AL0671 の誘導体の AL0674 が血清脂質に影響せず、また他の KCO である KC-515 でも同じ動物において血清の中性脂肪を下げ、HDL cholesterol を増加させるという報告からも裏付けられている。KCO の pinacidil や levcromakalim を服用していた高い血清脂質値を有していた患者において、cholesterol と中性脂肪の減少を見た結果を裏付けたといえる。また、minoxidil を含む KCO の副作用でもある多毛症を発毛促進作用に利用する開発も進められている。

おわりに

このように今後種々の分野で膜電位による細胞酵素活性調節という知見が増えてくるであろうと考えている。膜電位が約 -80 mV として細胞膜の厚さ (約 4 nm) を考えると膜をよぎる電場は 20 万 V/cm にもなる。膜をよぎるタンパク質はこの電場の中に存在し、種々の機能調節に与っている。それ故に膜電位のレベルを K チャネルの開閉で変化させるといって一見間接的な調節機構がいかに種々の効果を細胞機能に対してを持ち得るかが想像できると思う。KCO が登場してきた時に、「Ca 拮抗薬とどこが違いますか？」という質問を多くの方から受けた。この総説を締めくくるに当たり、我々の今いだいている答は、「BK_{Ca} オープナーも

含めた KCO は、血管に限らず BK_{Ca} や K_{ATP} が存在する心筋や神経組織などのさまざまな組織においても細胞や組織を明らかに Ca 拮抗薬と異なった機構で安定化し保護する作用を持ち、治療薬として今後も重要な役割を担い得る薬物である。」と言うことである。

文 献

- 1) TipS Receptor and Ion Channel Nomenclature Supplement, Trends Pharmacol Sci pp66-69, 1995
- 2) Cook NS and Quast U : Potassium channel pharmacology. In Potassium Channels : Structure, Classification, Function and Therapeutic Potential, Edited by Cook NS, pp181-255, Ellis Horwood, Chichester, 1990
- 3) 柳澤輝行：カリウムチャネルと過分極弛緩連関. 日薬理誌 106 : 157-169, 1995
- 4) Stanfield PR : Tetraethylammonium ions and the potassium permeability of excitable cells. Rev Physiol Biochem Pharmacol 97 : 1-67, 1983
- 5) Castle NA, Fadous SR, Logothetis DE, et al : 4-Aminopyridine binding and slow inactivation are mutually exclusive in rat Kv1.1 and Shaker potassium channels. Mol Pharmacol 46 : 1175-1181, 1994
- 6) Kuriyama H, Kitamura K and Nabata H : Pharmacological and physiological significance of ion channels and factors that modulate them in vascular tissue. Pharmacol Rev 47 : 387-573, 1995
- 7) Yanagisawa T, Hashimoto H and Taira N : Interaction of potassium channel openers and blockers in canine atrial muscle. Brit J Pharmacol 97 : 753-762, 1989
- 8) Garcia-Calvo M, Leonard RJ, Novick J, et al : Purification, characterization, and biosynthesis of margatoxin, a component of *Centruroideo margaritatus* venom that selectively inhibits voltage-dependent potassium channels. J Biol Chem 268 : 18866-18874, 1993
- 9) 柳澤輝行：新しい強心薬とその薬理機序. Clinical Calcium 3 : 487-493, 1993
- 10) 菅野盛夫：抗不整脈薬の新しい展開. 日薬理誌 102 : 215-223, 1993
- 11) Gerich JE : Oral hypoglycemic agents. N Engl J Med 321 : 1231-1245, 1989
- 12) Aguliar-Bryan L, Nicols CG, Wechsler SW, et al : Cloning of the β cell high-affinity sulfonylurea receptor : A regulator of insulin secretion. Science 268 : 423-426, 1995
- 13) Inagaki N, Gonoi T, Clement JP IV, et al : Reconstitution of I_{KATP} : An inward rectifier subunit plus the sulfonylurea receptor. Science 270 : 1166-1170, 1995
- 14) Noma A, Takano M : The ATP-sensitive K⁺ channel. Jpn J Physiol 41 : 177-187, 1991
- 15) Yanagisawa T and Taira N : Effect of 2-nicorinamidethyl nitrate (SG-75) on membrane potential of left atrial muscle fibres of the dog : Increase in potassium conductance. Naunyn-Schmiedeberg's Arch Pharmacol 312 : 69-76, 1980
- 16) Edwards G, Weston AH : The pharmacology of

- ATP-sensitive potassium channels. *Annu Rev Pharmacol* 33:597-637, 1993
- 17) Olesen S-P, Munch E, Moldt P, et al: Selective activation of Ca^{2+} -dependent K^+ channels by novel benzimidazolone. *Eur J Pharmacol* 251:53-59, 1994
 - 18) Orito K, Yanagisawa T and Taira N: A possibility that ATP-sensitive potassium channel in coronary artery has a high-affinity internal binding site for tetraalkylammonium. *Jpn J Pharmacol* 64:297-301, 1994
 - 19) Somlyo AP and Somlyo AV: Signal transduction and regulation in smooth muscle. *Nature* 372:231-236, 1994
 - 20) Yamagishi T, Yanagisawa T and Taira N: K^+ channel openers, cromakalim and Ki4032, inhibit agonist-induced Ca^{2+} release in canine coronary artery. *Naunyn-Schmiedeberg's Arch Pharmacol* 346:691-700, 1992
 - 21) Quast U: Do the K^+ channel openers relax smooth muscle by opening K^+ channels? *Trends Pharmacol Sci* 14:332-337, 1993
 - 22) Taira N: Nicorandil as a hybrid between nitrates and potassium channel activators. *Am J Cardiol* 63:18J-24J, 1989
 - 23) Yanagisawa T and Okada Y: The structure-activity relationship of KRN2391 as an N-K hybrid. *Cardiovasc Drug Rev* 11:94-115, 1993
 - 24) Adeagbo ASO and Triggle CR: Varying extracellular $[K^+]$: a functional approach to separating EDHF- and EDNO-related mechanisms in perfused rat mesenteric arterial bed. *J Cardiovasc Pharmacol* 21:423-429, 1993
 - 25) Escande D and Caverio I: K^+ channel openers and 'natural' cardioprotection. *Trends Pharmacol Sci* 13:271-272, 1992
 - 26) Yanagisawa T and Okada Y: KCl depolarization increases Ca^{2+} sensitivity of contractile elements in coronary arterial smooth muscle. *Am J Physiol* 267:H614-H621, 1994
 - 27) 柳澤輝行: K^+ チャンネルオープナーの平滑筋弛緩は K^+ チャンネル開口によるか—過分極弛緩連関. *医学のあゆみ* 169:1253-1255, 1994
 - 28) Matzno S, Gohda M, Eda M et al: A possible mechanism of action of a new potassium channel opener, AL0671, on lipid metabolism in obese Zucker rats. *J Pharmacol Exp Ther* 271:1666-1671, 1994
 - 29) Narasimhan L, Singh J, Humblet C, et al: Snail and spider toxins share a similar tertiary structure and 'cystine motif'. *Nature Struct Biol* 1:850-852, 1994
 - 30) 柳澤輝行: カリウムチャンネルブロッカーとオープナー. *Annu Rev 循環器* 1992, pp56-65, 中外医学社, 東京, 1992
 - 31) Lancelin J-M, Foray M-F, Poncin M, et al: Proteinase inhibitor homologues as potassium channel blockers. *Nature Struct Biol* 1:246-250, 1994
 - 32) Garcia ML, Knaus HG, Munujos P, et al: Charybdotoxin and its effects on potassium channels. *Am J Physiol* 269:C1-C10, 1995