

# 心臓イオンチャネルの機能と循環制御

平岡 昌和\*

## はじめに

イオンチャネルは、細胞膜にある小さな孔であり、ここをイオンが通過することにより電流が流れて、活動電位が発生する。このことにより心筋細胞では、膜の興奮とその伝播を生じて、心臓の最も大事な機能である調律活動が作り出される。しかし、イオンチャネルの機能的役割は電気活動にとどまらず、それ以外の機能にも関与していることが最近の研究から明らかになってきた。それらの役割としては、興奮-収縮関連、自律神経の心臓への作用の効果器、循環器薬の作用点、それに心筋保護、などが挙げられる。このようなチャネルの多彩な機能が明らかになってきたのは、極めて微細なチャネル電流（多くは $10^{-12}$ A程度の大きさ）を直接測定できるパッチクランプ法（patch-clamp technique）が導入され<sup>1)</sup>、これを適用できる単一心筋細胞の単離法が確立されたからである。さらには、分子生物学的研究の発展により種々のイオンチャネルの遺伝子や蛋白構造が明らかにされ、その実体が明らかになってきたことによる。最近ではまた、イオンチャネルの遺伝子異常が疾患の直接的な原因となることが遺伝性QT延長症候群で明らかにされ、心肥大や心不全にともなうチャネルの機能・発現異常も指摘されてきており、チャネルの果たす生理的、ならびに病態生理学的な意義が益々強く認識されてきている。すなわち、イオンチャネルは循環制御に重要な関わりと役割を發揮しているのである。

## イオンチャネルの分子生物学

細胞膜は脂質二重層からなり、その中に巨大な蛋白分子であるイオン・チャネルが埋め込まれた形で存在する。これらチャネルは $\text{Na}^+$ 、 $\text{Ca}^{2+}$ 、 $\text{K}^+$ など異なるイオンに対してそれぞれ選択性を持っており、例えばNaチャネルはほとんどNaイオンのみを通過させて $\text{Ca}^{2+}$ や $\text{K}^+$ に対しての透過性（通過しやすさ）は極めて低い。CaチャネルやKチャネルについても、他のイオンに対する態度は同様である。このようなイオン・チャネルには四つの重要な要素ないし機能を兼ね備える<sup>2)</sup>。イオンの通過する孔、各イオンを識別する選択フィルター、膜電位の変化その他の情報を感知するセンサー、およびイオンの通過を制御する門（ゲート：gate）、である（図1）。

分子生物学の発展により、Naチャネルについてはテトロドトキシン（tetrodotoxin：TTX）サキシトキシン（STX）などの神経毒、Caチャネルについてはジヒドロピリジン（dihydropyridine：DHP）誘導体を標識として、チャネル蛋白構造が決定された<sup>3-5)</sup>。また、Kチャネルについてはショウジョウバエの変異体の遺伝子より電位依存性Kチャネルの一種（A channel）の構造が決定された<sup>6)</sup>。

Naチャネル（Na channel）の分子構造は、 $\alpha$ 、 $\beta_1$ 、 $\beta_2$ の三つのサブユニットからなり、 $\alpha$ サブユニットはNaチャネルの機能を發揮する主要な成分で、イオンの通過する孔、TTXやSTXとの結合部分、c-AMP依存性リン酸化を受ける部分などを有する。Caチャネル（Ca channel）の分子構造は、五つのサブユニットからなり（ $\alpha_1$ 、 $\alpha_2$ 、 $\beta$ 、 $\gamma$ 、 $\delta$ ）、そのうち $\alpha_1$ サブユニットは、チャネルの孔、電位感知部位、DHP結合部位などを

\*東京医科歯科大学難治疾患研究所  
成人疾患研究部門・循環器病

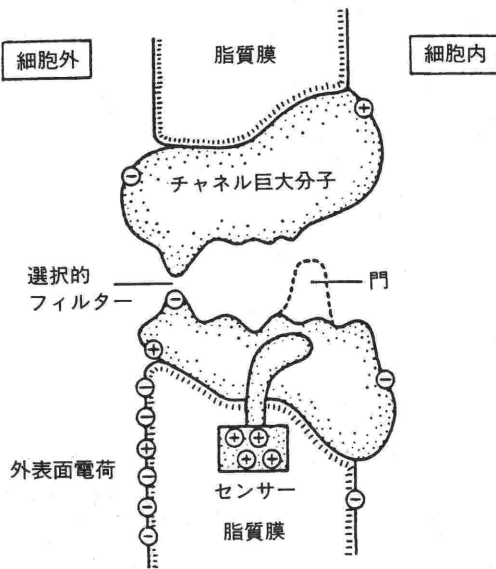


図1 想定されたイオンチャンネルの模式図

細胞膜の脂質二重層を貫通して組み込まれた巨大蛋白分子がチャンネルを構成する。イオン選択制を決める選択フィルター、電位変化などを感知するセンサー、その感知した信号によってゲート(門)が開閉してイオンの移動が制御される。(Hille B: Biophysical aspects of cardiac muscle. New York Academic Press, 1977, pp.55-74より改編)

持ち、細胞膜を貫通するCaチャンネルの主要成分をなしている<sup>5)</sup>。 $\alpha_1$ と $\beta$ (特に後者)はC-AMP依存性リン酸化酵素によりリン酸化を受け、交感神経 $\beta$ 刺激を介したCaチャンネルの機能調節に深く関係している。

さらにcDNAクローニングを用いてNaチャンネルの $\alpha$ サブユニットやCaチャンネルの $\alpha_1$ サブユニットの全一次構造が決定された(図2)。両者は共通した構造を呈し、S1からS6と名付けられた6本の膜貫通セグメント(S1-S6)をそれぞれ含む四つの相同部分の繰り返し(Repeat: R-I-R-IV)の構造を持っている。またその構成するアミノ酸組成にも類似性が多い。一方、電位依存性Kチャンネル(K channel)の構造は、六つのセグメントを有することは他の二つに類似するが、その繰り返し部分を欠き、同じ構造が四つ集まって機能するとされている<sup>6)</sup>。そして、三つに共通してセグメント4(S4)が電位センサーとして働くと考えられている。また、S5とS6の間は膜

内に嵌入してSS1・SS2ないしH5またはP領域と呼ばれ、イオンの通過する孔の外口をなしている。

Kチャンネルについては、蛋白構造からも多くのものがあり、膜六回貫通型の構造を持つ膜電位依存型ではその特徴から六つに分けられ、それぞれKv1からKv6までに分けて呼ばれる。それぞれの遺伝子から発現させた電流は電位変化により活性化されることは共通しているが、その電位依存性や流れる時間経過・薬理的性質などが異なる<sup>6,7)</sup>。さらに、S1-S4までを欠き、S5とS6並びにその間にあるP領域を含む膜二回貫通型チャンネル蛋白が見いだされ<sup>8)</sup>、これらの遺伝子の発現電流が内向き整流作用を示す(平衡電位によりマイナス側では内向き電流が流れやすく、プラス側では外向き電流が流れにくい性質)ことから“内向き整流型Kチャンネル”と呼ばれ、これにも六つの種類があり、Kir1からKir6までに分けられる<sup>7)</sup>。このタイプは電位感知部位のS4を欠くため、細胞外役を0とした絶対電位ではなく、細胞内外のKイオン濃度(化学勾配)で決められる電位に従って活性が変化する<sup>7,8)</sup>。これ以外に、膜を一回貫通するminKと呼ばれるチャンネル蛋白があるが、最近これは膜電位依存性Kチャンネルの機能発現を調節する調節蛋白であることが判明した<sup>9,10)</sup>(図3)。

### Naチャンネル

心筋のNaチャンネルは、神経や骨格筋などのものに比べテトラゲキス(TTX)に対する感受性が約100倍低い。これはチャンネルの外孔に当たる部分のアミノ酸組成の違いによる<sup>11)</sup>。Naチャンネルは活動電位の立ち上がり相をもたらし、興奮性とその伝播速度を決める重要な役割を果たす。さらに、その回復過程は不応期を決めることから、興奮伝導性と不応期の決定から不整脈の発生やその抑制を左右する重要な機能を発揮する。そして、このチャンネルに作用するのが日常使用される抗不整脈薬の主体をしめるI群抗不整脈薬の標的分子である。最近、その一つであるリドカインなどの結合部位がNaチャンネルの孔を形成する四番目の繰り返し(R-IV)のS6の部分で、細胞質側に近い場所にあることが示唆されている<sup>12)</sup>(図4)。

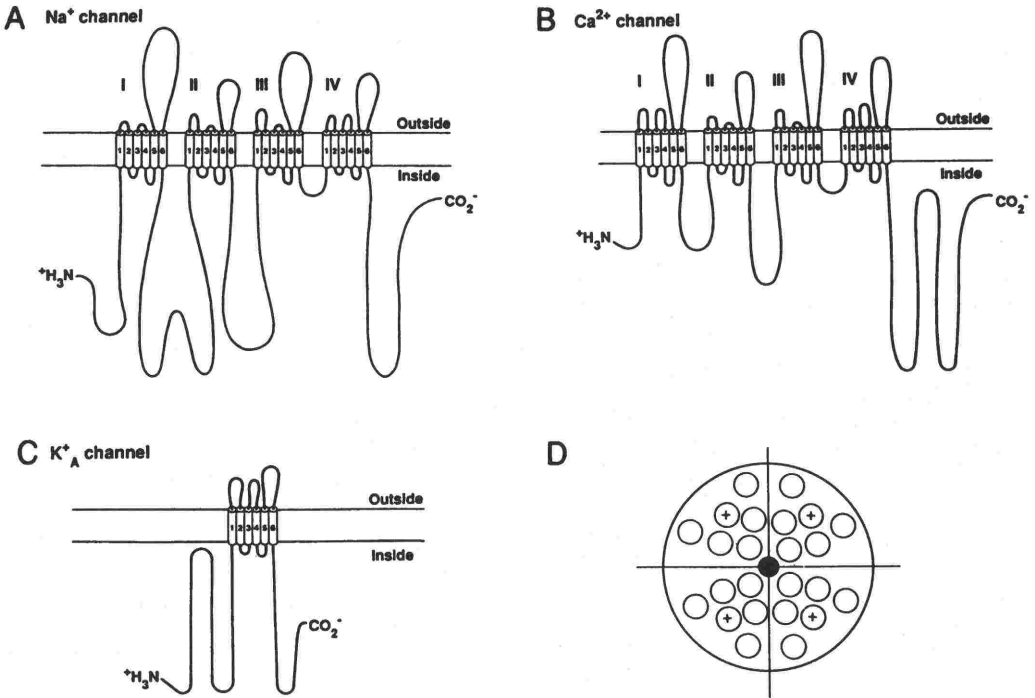


図2 電位依存性イオンチャネルの主要サブユニットの一次構造

- A: Naチャネルの $\alpha$ サブユニット,
- B: Caチャネルの $\alpha_1$ サブユニット,
- C: Kチャネル (Aチャネル)

A, Bの各サブユニットにはS1からS6までのセグメントを持つ構造が四回繰り返す (repeat I-IV) が, Cはその繰り返しがなく, 一つのみからなる.

D: 細胞膜に垂直方向から眺めたNaチャネル, Caチャネルの主要サブユニットの分子構造モデル. 四つの相関部分の24本の $\alpha$ ヘリックス (○印) が集まり, 中心にイオンの通る孔 (●印) を形成する. 大きな○印はS4セグメントの位置を示す.

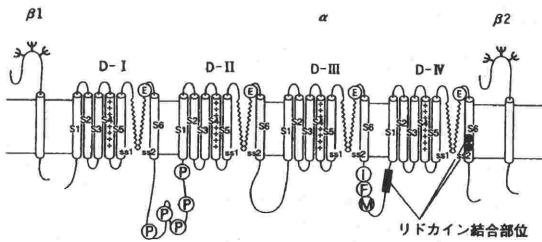


図3 Naチャネルの一次構造と薬物作用部位

D-IからD-IVは, 本文中の繰り返しのR-IからR-IVに相当する. S6の外側にあるEはTTX結合部位を形成する. ●はリドカイン結合部位を表し, さらにD-IIIとD-IVリンカー部にもリドカインの作用に影響する部位がある.

### Caチャネル

CaチャネルにはT型とL型Caチャネルとがある. 両者は, 活性化される閾値電位や電位依存性, 流れる電流の時間経過, 薬理学的性質などが異なることにより機能的には良く区別される<sup>13)</sup>. T型Caチャネルの機能的役割としては, 洞結節でのペースメーカー電位の一部に関与する<sup>14)</sup>こと以外にはあまり分かっていない. 一方, L型Caチャネルは大部分の心筋細胞のプラトー相を形成し, 洞結節・房室結節細胞でのペースメーカー電位の形成, これらの細胞での活動電位最大立ち上がり速度の形成から特に房室結節での伝導性を決める要因となる. このため房室結節部をめぐる不整脈の発生や, 細胞内Caが関係する不整脈の発

生にも寄与することになる<sup>15)</sup>。さらに、プラトー相に流入するCaは心筋の収縮に欠かせぬ要素であり、心筋の収縮力の調節に不可欠である。分子生物学的に明らかとなっているのはL型Caチャネルであり、上に述べた膜六回貫通型の構造を持つ。

L型Caチャネルは、交感神経ベータ受容体刺激やカテコラミン投与などによりcAMP増加・Aキナーゼを介するリン酸化により活動が増強されて電流が増加、自動能亢進、房室伝導の促進、収縮力の増大がもたらされる<sup>15)</sup>。一方、このチャネルの抑制は自動能を抑え、房室伝導の抑制、収縮力低下などをもたらす。血管平滑筋細胞にもこのL型Caチャネルが存在して血管収縮やそのトーンの維持に寄与している。従って、このチャネル機能の変化は直接血管にも作用して血管の収縮・弛緩をもたらし、血圧の変動にも寄与することとなる。Ca拮抗薬は、特異的にこのL型Caチャネルと結合してその作用を抑制する薬物である。その薬理作用から、特に房室結節が関与する不整脈やCa電流が増加して発現させる心房・心室性不整脈を抑制、血管のトーンを低下させての降圧作用、冠血管拡張やその攣縮抑制からの抗狭心症

薬、などとして広く臨床使用されている。そのうち、ジヒドロピリジン系(DHP)薬物は、細胞膜外側より作用することが示唆され、その結合部位としては繰り返しIV(R-IV)のチャネル外孔に面するセグメント6(S6)にあるとされ(図4)、その他R-IのS6とR-IIIのS6も一部関与するとされている<sup>16)</sup>。なお、心筋と血管平滑筋とはDHPに対する感受性が異なるが、その理由としては両者の繰り返しのIのアグメント6(R-1・S6)の構造上(アミノ酸組成)の違いによることが示されている<sup>17)</sup>。

### Kチャネル

Kチャネルには多種類のものがあり、その機能も多彩である。その機能的な役割としては：

- (1) 深い静止電位の維持
- (2) 活動電位再分極相の形成と不応期の決定
- (3) ペースメーカー電位(自動能)の形成
- (4) 自律神経の心臓作用における標的
- (5) 虚血・代謝阻害時の電気活動の修飾
- (6) 心筋保護作用

(7) チャネル遺伝子の異常による疾患の成因等が挙げられ、さらに病態(肥大、心不全、心房細動、その他)において、これらKチャネルのなかで機能異常や発現変化(チャネルのリモデリング)をきたして、これが心機能の修飾や不整脈の発現に寄与することが注目されている。

実際の心筋細胞からは記録されるKチャネルの主なものとしては以下のものがある：

- (1) 遅延整流(外向き)Kチャネル
- (2) 一過性外向きKチャネル
- (3) 内向き整流Kチャネル
- (4) アセチルコリン活性化Kチャネル
- (5) ATP感受性Kチャネル

等である。

一方、分子生物学的に同定されたKチャネルはその構造上の特徴から三種類に分けられ、さらに細かく分類される<sup>7)</sup>。このチャネル構造上の分類と実際に心筋細胞から記録されるチャネルとはまだ完全には一致していないが、かなりのものについては相関が得られている。

遅延整流(外向き)Kチャネル(I<sub>k</sub>)：-50mV付近よりプラス側で電位依存性に活性化され、時間とともに外向き電流が増加する性質を持つ。再

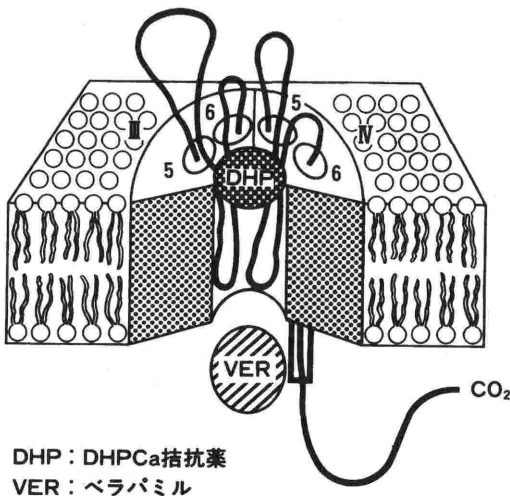


図4 L型Caチャネルに対するジヒドロピリジン(DHP)とベラパミルの結合部位

DHPの結合・ブロック部位は、チャネル蛋白の細胞膜外側よりあり、ベラパミルのそれは膜内側にある。

分極相やペースメーカー電位の一部を形成する。IKには、早く活性化されるIKrと遅く活性化されるIKsとがある<sup>18)</sup>。IKrは一拍毎の再分極相(Ⅲ相)形成に寄与し、新しいⅢ群抗不整脈薬により特異的に抑制される。一方、IKsは一拍毎の活動電位再分極には寄与は少なく、頻拍時などに再分極を早くする作用を発揮する。いずれもチャネル遺伝子は膜六回貫通型で、前者はHERG、後者はKvLQT1であり、minKが機能調節蛋白として働く。これらとは別にさらに早く活性化されるIKurと呼ばれる成分が心房筋にみとめられる。

一過性外向きKチャネル(Ito,K): -20 mVよりプラス側で活性化され、すぐに不活性化される電流をもたらし、初期の再分極相を形成する<sup>19)</sup>。心臓の部位や種により発育が異なり、肥大や心不全などの病態で発現が低下する<sup>20)</sup>。膜電位依存性チャネルであり、Kv4.2あるいはKv4.3がコード遺伝子と考えられている<sup>7)</sup>。

内向き整脈Kチャネル(IK1): このチャネルをコードするのは膜二回貫通型のKir2.1(別名IRK1)である<sup>8)</sup>。心室筋やプルキンエ繊維などの深い静止電位を決め、その内向き整流作用のために緩やかな再分極相の形成に寄与する。洞結節・房室結節細胞にはこのチャネルは分布しない。

アセチルコリン活性化Kチャネル(IKACH): このチャネルは洞結節・心房・房室結節での上室性組織にのみ認められ、心室には分布しない。迷走神経刺激やアセチルコリン等のコリン作動性物質により活性化され、静止電位の過分極、活動電位の短縮、自動能の抑制、房室伝導の抑制、などをもたらす。このチャネルは、膜二回貫通型のKir3.1とKir3.4の二つのチャネル蛋白の相互作用で機能を発揮している<sup>21)</sup>(図5)。

ATP感受性Kチャネル(IK,ATP): このチャネルは、細胞内のATP濃度が低下すると開いてくる性質を持ち、正常では閉じたままで、虚血時などにATPの減少とともに開口して、活動電位の短縮に寄与する<sup>22)</sup>。このチャネルはKチャネル開口薬により活性化され、経口糖尿病薬のスルフォニル尿素により抑制される<sup>23)</sup>。さらに、このチャネルが先行する小さな虚血で開口すると、その後生じる大きな虚血時に、梗塞サイズを縮小する心筋保護作用を発揮することが言われている<sup>24)</sup>。このチャネルの構造は、膜二回貫通型の

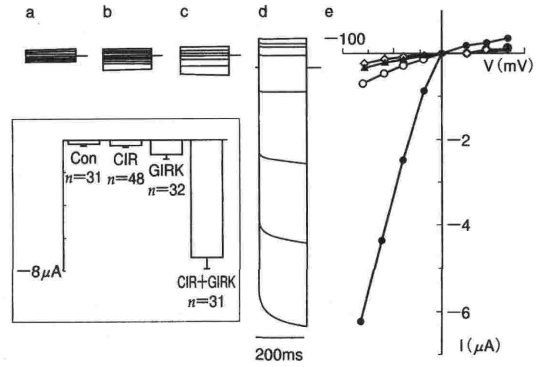


図5 GIRK1 (Kir3.1) と CIR (Kir3.4) クローンとの共発現にて得られるアセチルコリン活性化Kチャネル電流の再構成

アフリカ・ツメガエル卵母細胞での発現実験。(a)は、水のみを注入、(b)はCIRとムスカリン受容体(M2)を注入、(c)はGIRK1 (Kir3.1)とM2を注入、(d)CIR (Kir3.4)+GIRK1+M2を注入して発現電流の大きさを比べたもので、(d)で最も大きな電流が活性化されている。(e)は電流-電流曲線で、●印のCIR+GIRK1+M2で最も大きな電流が認められる。(文献<sup>21)</sup>より)

Kir6.1とスルフォニル尿素受容体(SUR)との複合体で機能を発揮している<sup>25)</sup>。

### 疾患の成因としてのチャネル遺伝子異常

遺伝性QT延長症候群は、心電図上QTの延長と多形性心室頻拍による失神発作と突然死を家族性に発症する疾患である<sup>26)</sup>。最近、これらの家系での遺伝子解析から、イオンチャネル遺伝子の異常が発見され、その発現機能異常が心筋の活動電位再分極を遅延させ、不整脈の原因となっていることが明らかとなった<sup>26,27)</sup>。すなわち、チャネルの異常が疾患の原因と成っていることが循環器系で初めて明らかになった。ただ、その遺伝子異常も単一ではなく多型で、これまで5つの染色体にそれぞれ異常が指摘されている。まず、11番染色体に起因するものでは膜電位依存性Kチャネルの遺伝子・KvLQT1に欠損、ないしは変異が認められる(LQT1)<sup>28)</sup>。7番染色体に起因するものでは別のKチャネル遺伝子であるHERGに欠損・変異が見いだされている(LQT2)<sup>29)</sup>。3番染色体ではNaチャネル遺伝子であるSCN5Aに欠損・変異が見られる(LQT3)<sup>30)</sup>。さらに、4番染色体に

異常が指摘されているが、まだその責任チャネルはわかっていない (LQT4)。また、21番染色体では K チャネルの調節蛋白である minK に変異が認められている (LQT5)。

LQT1では、KvLQT1の機能異常のため遅く活性化される遅延性流 K チャネルである  $I_{Ks}$  が抑制されており、そのために再分極が遅延する。LQT2

では、HERGの機能異常のため早く活性化される遅延性流 K チャネル・ $I_{Kr}$ の電流が低下して、再分極が同じく遅延する (図6)。LQT3では、SCN5Aに異常があるため、正常では脱分極により活性化されてもすぐに不活性化される Na チャネルを流れる電流が、不活性化されずにプラトー相にも流れて活動電位を延長させる (図7)。このように、それぞれ異常なチャネル電流は異なるが、結果的にはいずれも再分極を遅延させ、そのために早期後脱分極からトリガードアクティビティー発現をもたらし、これが多形性心室頻拍の成因となっていると考えられる。LQT3については、Na チャネルの不活性化状態に親和性を持つリドカインやメキシレチンが有効との報告もなされている。

まとめ

イオンチャネルには多種類のものがあり、それぞれに分子構造・遺伝子構造も明らかにされてきている。その機能も多彩であり、電気活動のみならず多くの心血管機能の調節に関与して、循環調節にもあずかっている。さらに、イオンチャネルの遺伝子異常が直接疾患の原因となっていることも明らかとなり、その生理学的・病態生理学的意義の重要性が高まっている。

文献

- 1) Hamill OP, Marty A, Neher E, et al : Improved patch-clamp techniques for high resolution current recording from cells and cell-free membrane patches. *Pflugers Arch* 391 : 85-100, 1981
- 2) Hille B : *Ionic Channels of Excitable Membranes*. Sinauer Sunderland, 1992
- 3) Noda M, Shimizu S, Tanaka T, et al : Primary structure of electrophorus electricus sodium channel deduced from cDNA sequence. *Nature* 312 : 121-127, 1984
- 4) Tanabe T, Takeshima H, Mikami A, et al : Primary structure of the receptor for calcium channel blockers from skeletal muscle. *Nature* 328 : 313-318, 1987
- 5) Catterall WA : Structure and function of voltage-sensitive ion channels. *Science* 242 : 50-61, 1988
- 6) Papazian DM, Schwarts TL, Temple BL, et al : Cloning of genomic and complementary DNA from *Drosophila*. *Science* 237 : 749-753, 1987
- 7) Deal KK, England SK, Tamkun MM : Molecular physiology of cardiac potassium channels. *Physiol Rev* 76 : 49-67, 1996
- 8) Kubo Y, Baldwin TJ, Jan YN, et al : Primary structure and functional expression of a mouse inward rectifier potassium channel. *Nature* 362 : 127-133, 1993
- 9) Barhanin Lesage F, Guillemare E, Finc M, et al : KVLQT1

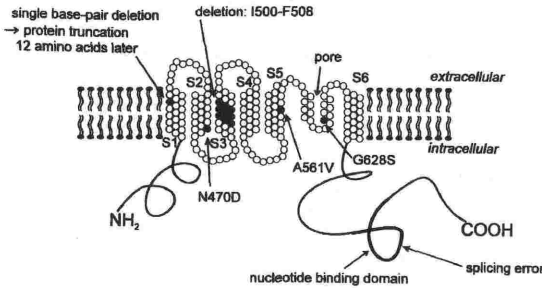


図6 HERG K チャネルの分子構造と変異部位  
同種の蛋白が四つ集まって機能的なチャネルを構成すると考えられている。●印の amino 酸部位が欠失や変異を示す。S1とS3の部位での欠失・変異を持つ遺伝子のみでは機能的なチャネルを構成しない。他の部位の変異では、正常の遺伝子とチャネルを構成するが、その機能発現を抑制する“dominant negative suppression”を呈する。(文献: Cell 80 : 795-803, 1995より引用)。

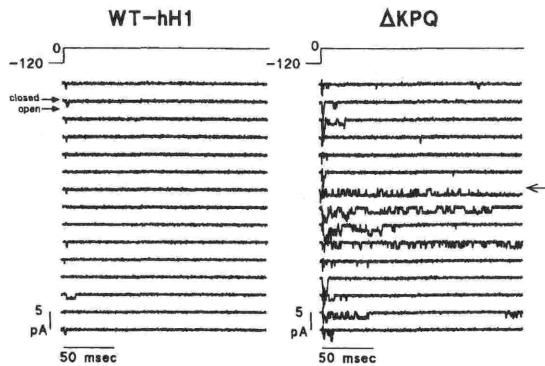


図7 ヒト Na チャネルの正常型 (WT-hH1) と LQT3 に見られた変異チャネル ( $\Delta$ KPQ) での発現電流記録。  
単一チャネル電流記録を示すが、正常型・WT-hH1では脱分極のはじめに短いチャネルの開口が認められるが、その後の脱分極中を通じての開口は殆ど見られない。一方、変異チャネル ( $\Delta$ KPQ) では、脱分極の続く間中開口が認められ、かつ開口時間が長い。(文献<sup>30)</sup>より)。

- and Iks (minK) proteins associate to form the Iks cardiac potassium current. *Nature* 384 : 78-80, 1996
- 10) Sangunetti MC, Curran ME, Zou A, et al : Coassembly of KVLQT1 and MinK (Iks) proteins to form cardiac Iks potassium channel. *Nature* 384 : 80-83, 1996
  - 11) Satin J, Kyle JW, Chen M, et al : A mutant of TTX-resistant cardiac sodium channels with TTX-sensitive properties. *Science* 256 : 1202-1205, 1992
  - 12) Ragsdale DS, McPhee JC, Scheuer T, et al : Molecular determinants of state-dependent block of Na<sup>+</sup> channels by local anesthetics. *Science* 265 : 1724-1728, 1994
  - 13) Bean, BP : Two kinds of calcium channels in canine atrial cells ; Differences in kinetics, selectivity, and pharmacology. *J Gen Physiol* 86 : 1-30, 1985
  - 14) Hagiwara N, Irisawa H, Kameyama M : Contribution of two types of calcium currents to the pacemaker potentials of rabbit sino-atrial node cells. *J Physiol* 395 : 233-253, 1988
  - 15) Cranefield PF : The Conduction of cardiac impulses. Mount Kisco, New York, Futura Publishing Co. 1975. pp.1-30.
  - 16) Catterall WA, Striessnig J : Receptor sites for Ca<sup>2+</sup> channel antagonists. *Trends Pharmacol Sci* 13 : 256-262, 1992
  - 17) Welling A, Ludwig A, Zimmer S, et al : Alternatively spliced IS6 segments of the  $\alpha 1c$  gene determine the tissue-specific dihydropyridine sensitivity of cardiac and vascular muscle L-type Ca<sup>2+</sup> channels. *Circ Res* 81 : 526-532, 1997
  - 18) Sangunetti MC, Jurkiewicz NK : Two components of cardiac delayed rectifier K<sup>+</sup> current : differential sensitivity to block by class III antiarrhythmic agents. *J Gen Physiol* 96 : 195-215, 1990
  - 19) Hiraoka M, Kawano S : Calcium-sensitive and -insensitive transient outward current in rabbit ventricular myocytes. *J Physiol* 410 : 187-212, 1989
  - 20) Beuckelmann DJ, Nabauer M, Ferdmann E : Alterations of K<sup>+</sup> currents in isolated human ventricular myocytes from patients with terminal heart failure. *Circ Res* 73 : 379-385, 1993
  - 21) Krapivinsky G, Gordon EA, Wickman K, et al : The G-protein-gated atrial K<sup>+</sup> channel IKACH is a heteromultimer of two inwardly rectifying K<sup>+</sup>-channel proteins. *Nature* 374 : 135-141, 1995
  - 22) Noma A : ATP-regulated K<sup>+</sup> channels in cardiac muscle. *Nature* 305 : 147-148, 1983
  - 23) Nichols CG, Lederer WJ : Adenosine triphosphate-sensitive potassium channels in cardiovascular system. *Am J Physiol* 261 : H1675-H1686, 1991
  - 24) Grover GJ, McCullough JR, Henry DE, et al : Anti-ischemic effects of potassium channel activators pinacidil and cromakalim and the reversal of these effects with the potassium channel blocker glyburide. *J Pharmacol Exp Ther* 251 : 98-104, 1989
  - 25) Inagaki N, Gono T, Clement JP, et al : Reconstitution of IKATP : An inward rectifier subunit plus the sulfonylurea receptor. *Science* 270 : 1166-1179, 1995
  - 26) Moss AJ, Schwartz PJ, Crampton R, et al : The long QT syndrome : prospective longitudinal study of 328 families. *Circulation* 84 : 1136-1144, 1991
  - 27) Roden DM, Lazzara R, Rosen M, et al : Multiple mechanism in the long QT syndrome, current knowledge, gaps, and future directions. *Circulation* 94 : 1996-2012, 1996
  - 28) Wang O, Curran ME, Splawski L, et al : Positional cloning of a novel potassium channel gene : KVLQT1 mutations cause cardiac arrhythmias. *Nat. Genet* 12 : 17-23, 1996
  - 29) Sangunetti MC, Curran ME, Spector PS, et al : Spectrum of HERG K<sup>+</sup>-channel dysfunction in an inherited cardiac arrhythmia. *Proc Natl Acad Sci USA* 93 : 2208-2212, 1996
  - 30) Bennet PB, Yazawa K, Makita N, et al : Molecular mechanism for an inherited cardiac arrhythmia. *Nature* 376 : 683-685, 1995