

心筋イオンチャネルの機能と循環制御

星野 洋一*, 永井 良三*

はじめに

心筋細胞の活動電位は電気生理学的に解析が行われた。特に、パッチ・クランプ法は単一のチャネルを介する電流を直接記録することが可能であり、この方法により心筋細胞の活動電位に参与する多数のチャネルが見出された。また、分子生物学の進歩によりイオンチャネル自身の遺伝子が同定されるようになった。さらに分子レベルでのチャネル発現実験によりチャネル蛋白の電気生理学的機能が解析可能である。こうした知見から循環器疾患におけるイオンチャネルの機能異常や発現の変化が注目されている。本稿では心筋イオンチャネルの機能と循環器疾患との関連について解説する。

心筋活動電位とイオンチャネル

心筋細胞の活動電位は、細胞内外に存在するイオンがイオンチャネルを通過することにより生じる電流により構成される(図1)。陽イオンが細胞内へ流入(または陰イオンが細胞外へ流出)する場合を内向き電流、一方、陽イオンが細胞外へ流出(または陰イオンが細胞内へ流入)する場合を外向き電流とする。内向き電流により細胞内電位はプラスに偏位(脱分極)し、外向き電流によりマイナスに偏位(再分極)する。

心室筋細胞の静止時の電位(静止膜電位)は約 -90 mVである。これは、 K^+ が内向き整流 K^+ チャネルから細胞外へ流出するためである(I_{K1})。興奮時には、まず Na^+ チャネルが開口し Na^+ が細胞内へ流入する(I_{Na})。この内向き電流の発生により細胞内の電位は静止レベルから Na^+ の平衡

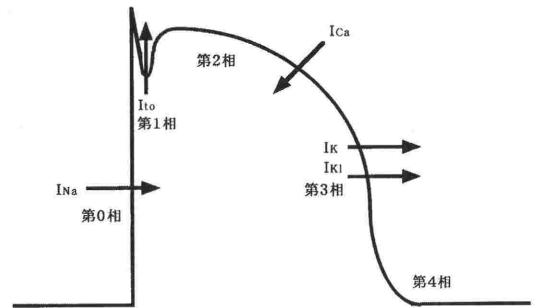


図1 心筋活動電位とイオンチャネルを介する電流

電位(約 $+30$ mV)へ向けて急速に脱分極し、活動電位の第0相が形成される。その後、 Na^+ チャネルの不活性化に伴い細胞膜は再分極を始める。このとき一過性外向き電流(I_{to})が活性化され活動電位の第1相が形成される。第1相に続きプラトー相(第2相)が形成される。これは Na^+ チャネルの活性化に続いて Ca^{2+} チャネルが開口し、 Ca^{2+} が細胞内へ流入する(I_{Ca})ためである。 Ca^{2+} チャネルは時間とともに不活性化される。やがて、時間依存性に増加する遅延整流 K^+ 電流(I_K)が活性化され外向き電流が内向き電流を凌駕する。このため細胞膜は再分極し第3相を形成し、第4相で活動電位は終了する。

心筋イオンチャネルの構造と機能

電気生理学的にイオンチャネルは非常に高い多様性を有する。チャネル遺伝子の単離により、コードされる遺伝子の多様性、転写レベルでのスプライシングなどが明らかとなった。また、サブユニット同士あるいは他の受容体などとの会合、細胞内におけるリン酸化などもチャネルの活動度や機能発現に重要な因子となる。

*群馬大学医学部第二内科

①電位依存性 Na⁺チャネル

活動電位の第0相で、細胞外より細胞内へNa⁺の流入をもたらすチャネルである。-60 mVより脱分極側では、不活性化のためにNa⁺電流はほとんど流れない。再びNa⁺電流を流すには、膜電位を再び静止膜電位レベルにおいて不活性化から回復させる必要がある。この回復過程は、心筋の再分極後の不応期を決定する。Na⁺電流は、心室固有筋（心房、心室）やプルキンエ線維の興奮伝導を規定する。

電位依存性Na⁺チャネルはαサブユニットとβサブユニットで構成される。チャネル機能はαサブユニットが担っている。αサブユニットは4つのドメインからなり、それぞれのドメインが6つの細胞膜貫通領域を有する（図2）。4つ

のドメインが集合して中心にイオンの通過するチャネルを構成する（図2）。各ドメインに存在するS4セグメントは膜電位を感知する電位センサーとして機能する。S5とS6セグメントの間にあるSS2セグメントはイオンを選別するフィルターの役割を有する。ドメインⅢとドメインⅣをつなぐ細胞質内リンカーは、膜電位に依存して生じる不活性化のゲートである。ドメインⅠとドメインⅡをつなぐ細胞質内リンカーは、リン酸化されるとチャネル機能が抑制される。

②電位依存性 Ca²⁺チャネル

心筋ではL型、T型の2種類のチャネルが存在する。L型Ca²⁺チャネルは、細胞外よりCa²⁺の流入を促すチャネルである。この流入したCa²⁺は心筋の収縮のトリガーとして働くほか、活動電

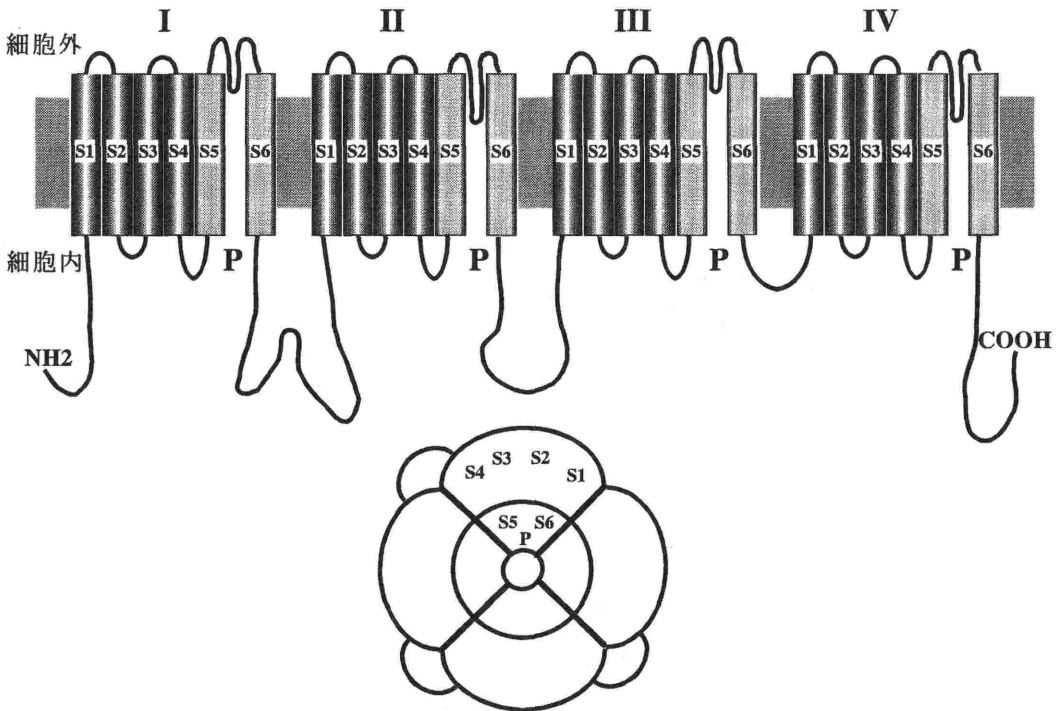


図2 電位依存性Na⁺チャネルαサブユニットの構造

電位依存性Na⁺チャネルの機能はαサブユニットが担う。αサブユニットは4つのドメインからなり、それぞれのドメインが6つの細胞膜貫通領域を有する。4つのドメインが集合して中心にイオンの通過するチャネルを構成する。各ドメインに存在するS4セグメントは膜電位を感知する電位センサーとして機能する。S5とS6セグメントの間にあるSS2セグメントはイオンを選別するフィルターの役割を有する。ドメインⅢとドメインⅣをつなぐ細胞質内リンカーは、膜電位に依存して生じる不活性化のゲートである。ドメインⅠとドメインⅡをつなぐ細胞質内リンカーは、リン酸化されるとチャネル機能が抑制される。

位プラトー相の形成に寄与する。L型チャンネルを介する電流は、立上がり速度が遅く伝導速度も遅い(活性化・不活性化が緩徐)。このため、一方向性伝導やブロックを生じやすく、リエントリー性不整脈の発生・維持に重要な役割を果たす。L型チャンネルはジヒドロピリジン系Ca拮抗薬により抑制される。一方、T型Ca²⁺チャンネルはL型より深い膜電位で活性化され、すばやく不活性化される特徴を持つが、その生理的意義については不明である。電位依存性Ca²⁺チャンネルは、電位依存性Na⁺チャンネルと同様4つのドメインからなるα₁サブユニットの他にα₂, β, γ, δサブユニットが機能の発現に必要である。

③ K⁺チャンネル

心筋K⁺チャンネルは心筋活動電位の再分極相を

決定する。主なものは遅延整流K⁺チャンネル、一過性外向きK⁺チャンネル、内向き整流K⁺チャンネルである。また、これらのチャンネルに相当する蛋白をコードする遺伝子も同定されている。分子構造からK⁺チャンネルは、6回膜貫通型の電位依存性チャンネル(Shaker関連チャンネル)、2回膜貫通型チャンネル、1回膜貫通型チャンネルの3種類に分類される。

1) 電位依存性K⁺チャンネル

Shaker遺伝子は、羽が震えるショウジョウバエの変異体からクローニングされ、電位依存性K⁺チャンネルをコードする。Shakerチャンネルのαサブユニットは6つの膜貫通領域S1~6を有する(図3)。一方、Na⁺チャンネルやCa²⁺チャンネルでは6つの膜貫通領域を含むドメインが4つ繰り返

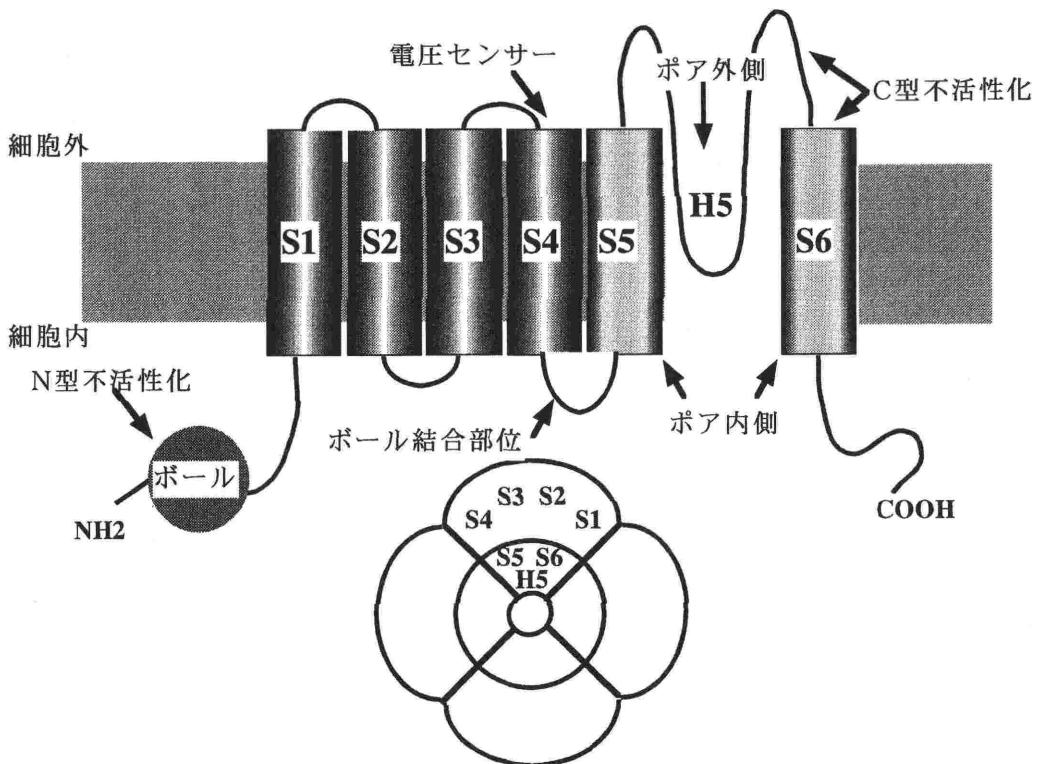


図3 電位依存性K⁺チャンネルαサブユニットの構造

膜貫通領域S4はチャンネルの活性化に関与する。速い不活性化の機構として、細胞内N末端側のボール構造がS4-S5の細胞質側にはまりこんで不活性化をもたらすとされる(ボールアンドチェーンモデル)。一方、S6及びC末端はチャンネルの遅い時間経過の不活性化に関与する。N末端基部は他のサブユニットととの結合部位である。イオンの通過路は、ポアと呼ばれる狭い細孔部とマウスと呼ばれる細胞内外の広い開口部とで構成される。S5とS6で挟まれた部分(S5-S6リンカー)はポアと細胞外側のマウスを形成する。S4-S5リンカーは細胞内のマウスを構成する。

されている。このため K^+ チャネルでは、4つのサブユニットが集まって1つのチャネルを構成する(図3)。Shakerチャネルの膜貫通領域 S4は、チャネルの活性化に参与する。これは、S4セグメントが、 Na^+ チャネルの電位センサーとして機能するセグメントと相同性を持つためである。速い不活性化の機構として、細胞内N末端側のボール構造がS4-S5の細胞質側にはまりこんで不活性化をもたらすとされる。一方、S6及びC末端はチャネルの遅い時間経過の不活性化に参与する。N末端基部は他のサブユニットとの結合部位である。イオンの通過路は、ポアと呼ばれる狭い細孔部とマウスと呼ばれる細胞内外の広い開口部とで構成される。S5とS6で挟まれた部分(S5-S6リンカー)はポアと細胞外側のマウスを形成する。S4-S5リンカーは細胞内のマウスを構成する。 β サブユニットには不活性化を促進する作用と α サブユニットの細胞膜表面への輸送を促進する働きがあるとされる¹⁾。

Shaker遺伝子にはいくつかのサブファミリーが存在する。特に、心臓に発現するShaker関連チャネルとして、HERG, KvLQT1, Kv1.1, Kv1.2, Kv1.4, Kv1.5, Kv2.1, Kv4.2がある。

HERGおよびKvLQT1は遅延整流 K^+ チャネルを構成する。遅延整流 K^+ チャネルは、 -50 mVより脱分極側で時間とともに活性化されてくる K^+ 電流で、活動電位の再分極を促進する。再分極に際しては時間とともに減少する性質があるため、洞結節細胞の生理的自動能や心室筋の異常自動能の成因となる。遅延整流 K^+ チャネルには活性化の早いもの(急速活性化型: I_{Kr})と遅いもの(緩徐活性化型: I_{Ks})とがある。HERGは I_{Kr} を構成する^{2,3)}。HERGはヒトにおける*eag*遺伝子(human ether-a-go-go related gene)であり、海馬のcDNAからクローニングされた⁴⁾。*ether-a-go-go*(*eag*)遺伝子は、エーテル麻酔により足を振戦させるショウジョウバエの変異体からクローニングされShaker型電位依存性 K^+ チャネルをコードする。HERGは $-20 \sim 0$ mVを最大としてプラス側では電流が減少する内向き整流特性を示す。これは、不活性化が電位依存性で脱分極が強い場合に速やかに不活性化が生じるためである⁵⁾。一方、KvLQT1とminKの複合体は I_{Ks} を構成する^{6,7)}。

Kv1.2とKv1.5の発現電流は I_{Kur} に類似してお

り、このチャネル蛋白をコードする可能性が高い。 I_{Kur} は $I_{Kr} \cdot I_{Ks}$ と異なり極めて早く活性化され脱分極中はほとんど不活性化されない電流で、心室筋や一部の心室筋細胞にも認められる⁸⁾。

Kv4.2, Kv4.3は一過性外向き K^+ チャネルItoの蛋白をコードすると考えられる⁹⁾。Itoは -20 mVより脱分極側で早い時間経過で活性化され、電位・時間依存性に不活性化される。Itoは交感神経 α 受容体刺激により抑制され、その結果、活動電位持続時間が延長する¹⁰⁾。

2) 2回膜貫通型 K^+ チャネル

IRK1は内向き整流 K^+ 電流 I_{K1} を構成する¹¹⁾。 I_{K1} は、静止膜電位の維持・決定を行う重要な K^+ 電流である。 I_{K1} は、 K^+ の平衡電位より過分極側で内向き電流が大きく流れ、脱分極側での外向き電流が流れにくい。心室筋などの作業心筋ではこの電流の密度が高いため、 K^+ の平衡電位と静止膜電位がほぼ一致する。

内向き整流性 K^+ チャネルは膜2回貫通部位(M1・M2)とその間にあるP領域を持ち、電位センサーを欠く。これらのチャネルが同種または異種四量体を形成する。内向き整流作用は、細胞内 Mg^{2+} と細胞内ポリアミンによるブロックである^{12,13)}。両者とも陽イオンであるため、脱分極に際しチャネルが開口するとそのポアに入り込むため K^+ の外向きの流れのみを抑制する。内向き整流作用は、M2に存在するAsp172とC端側にあるGlu224を中性アミノ酸に変異させると減弱するため、この二つの部位が Mg^{2+} およびポリアミンとの結合部位と考えられる¹⁴⁾。

その他内向き整流 K^+ 電流を構成するチャネルとして、迷走神経刺激やアセチルコリンで活性化されるアセチルコリン活性化型 K^+ チャネル、スルフォニウレア受容体と会合して機能するATP感受性 K^+ チャネルが存在する。

3) 膜1回貫通型 K^+ チャネル(minK)

minKは分子量15 kDaの膜1回貫通型の K^+ チャネルである。電位センサー部位やポア領域は認められない。心臓におけるminKの機能は、KvLQT1と会合して緩徐活性化型遅延整流カリウム電流(I_{Ks})を構成することである^{4,5)}。また、minKはHERGとも安定な複合体を形成する。HERGとminKの複合体ではHERG単独で観察される急速活性化型遅延整流カリウム電流(I_{Kr})

に類似した電流が認められるが、その大きさは2倍に近い¹⁵⁾。minKは遅延整流カリウム電流 (I_{Ks} , I_{Kr}) の調節機能を有すると推測される。

イオンチャンネルと病態

①心筋梗塞

心筋梗塞や障害心筋では静止膜電位が浅くなり、活動電位の最大立ち上がり速度も減少する¹⁶⁾。このため興奮伝導は遅延し伝導障害が生じる。原因の1つとして、虚血心筋のプルキンエ線維と心外膜下心室筋におけるCa電流及びItoの減少が報告されている¹⁷⁻¹⁹⁾。

②心肥大・心不全

肥大心・不全心における心室筋の活動電位持続時間は正常に比べ延長を認める²⁰⁻²²⁾。これは一過性外向き電流 (Ito) の減少による心筋細胞の再分極異常が原因とされる²⁰⁻²⁴⁾ (図5)。Itoの減少はチャンネルのdown-regulationによると考えられる²⁴⁾。実際、Itoチャンネル遺伝子Kv4.2, Kv4.3のmRNA発現が肥大心で減少している²⁵⁾。Itoは活動電位第1相の形成に関与するが、電氣的に不安定なプラトー相での電流にも影響を及ぼして活動電位持続時間を延長させる。また、T型Ca²⁺チャンネル電流は肥大心で増加しており、活

動電位持続時間の延長に関与すると推測される²⁶⁾。

活動電位持続時間の延長は再分極相の遅延を伴う。心筋細胞の再分極遅延が生じると異常自動能の一種である早期後脱分極が発生する (図5)。早期後脱分極の振幅が増加するとトリガード・アクティビティーと呼ばれる異常興奮が発生し期外収縮や多形性心室性頻拍を引き起こすと考えられる。実際、QT延長症候群では早期後脱分極様電位から期外収縮や多形心室性頻拍の開始が認められる。

③心房細動

心房細動の電気生理学的特徴は心房不応期の短縮と心房不応期の基本周期依存性の減弱ないし消失である。この現象の基盤にはイオンチャンネルレベルでの変化があると推測される。

ラット心房に高頻度刺激を加えると刺激2時間後よりKv1.5 mRNAは著増し、Kv4.2にわずかな減少を認めた²⁷⁾。一方、Kv1.2, 1.4のmRNA発現レベルに変化は認めなかった²⁷⁾。短期間の心房細動では遅延整流K電流のうち活性化がきわめて早いI_{Kur}チャンネルの増加、一過性外向き電

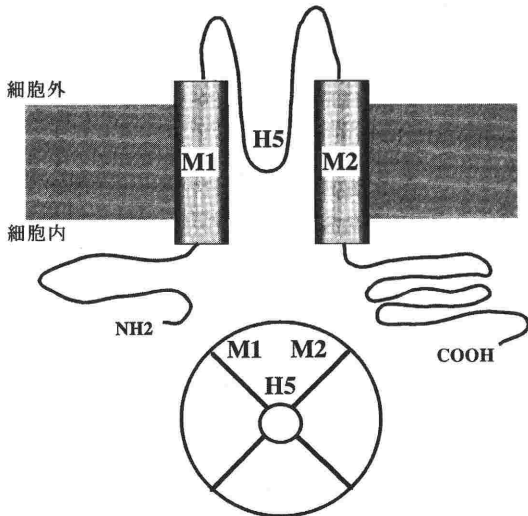


図4 膜2回貫通型K⁺チャンネルαサブユニットの構造
内向き整流性K⁺チャンネルは膜2回貫通部位 (M1・M2) とその間にあるポア領域を持ち、電位センサーを欠く。これらのチャンネルが同種または異種四量体を形成する。

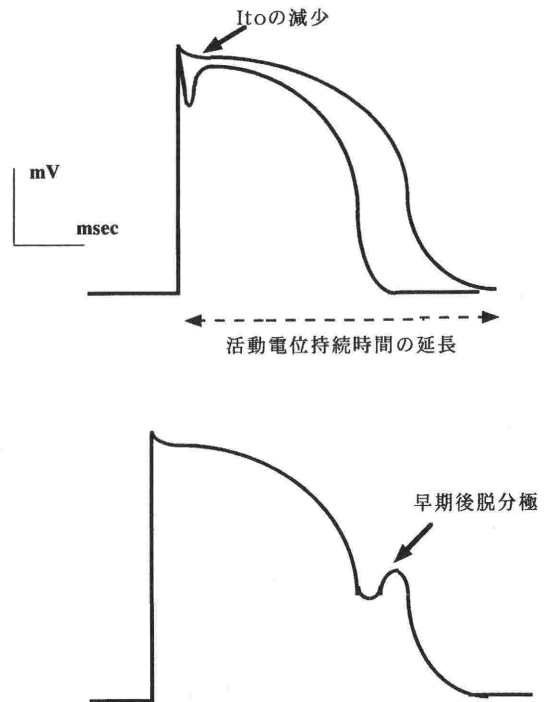


図5 肥大心・不全心における活動電位持続時間の延長 (上段) と早期後脱分極 (下段)

流 (Ito) の減少が生じると予想される。一方、イヌで心房細動を生じさせると心房細動 2 日目より内向き電流である Ca^{2+} 電流と一過性外向き電流が減少する。心房不応期短縮、不応期周期依存性減少の原因が、これらの電流の減少によるものとする報告もある²⁸⁾。

ヒトの慢性心房細動では心房筋において Kv1.5 蛋白の減少を認めたが、Kv2.1 蛋白量に変化のないことが確認された²⁹⁾。機能面では、Ito、 I_{Kur} ともに減少していた。これらの所見はいずれも不応期を延長させる方向に働く。このため心房不応期短縮の原因として、その他の電流系の関与を考える必要がある。

④ 家族性 QT 延長症候群

家族性 QT 延長症候群は心電図上の QT 部分 (再分極過程) の延長を来し、心室性頻拍発作による失神発作や突然死を高率に生ずる遺伝性疾患である。家族性 QT 延長症候群には常染色体優性遺伝を呈する Romano-Ward 症候群と劣性遺伝を呈する Jervell and Lange-Nielsen 症候群の 2 つのタイプがある。

1991 年 Keating らは Romano-Ward 症候群の大家系に連鎖解析を行い、原因遺伝子が 11 番染色体 (11p15.5) の近傍に存在することを指摘した³⁰⁾。その後、他の DNA マーカーにも連鎖を認め、Romano-Ward 症候群の原因遺伝子は 5 ないしそれ以上あると考えられている。1995 年から 1996 年にかけて、連鎖解析とポジショナルクローニングにより心筋イオンチャネルをコードする遺伝子の変異が Romano-Ward 症候群の原因であることが判明した。また、家族歴のない孤発例に関しても同様の遺伝子異常が発見されている³¹⁾。これらの原因遺伝子の突然変異は現在 PCR 法によって検出可能である。

1) KvLQT1

Wang らはポジショナルクローニングにより LQT1 の原因遺伝子が 11p15.5 にあることを示した。さらに、彼らはその領域より K^{+} チャネルと類似性のある遺伝子 *KvLQT1* をクローニングした³²⁾。*KvLQT1* は Shaker 型電位依存性 K^{+} チャネルとの同定性を認めた。*KvLQT1* の mRNA は心臓に強く発現する。その他の組織では、膵臓、腎臓、肺、胎盤に発現し、脳、肝臓、骨格筋には認められない。

Romano-Ward 症候群において *KvLQT1* 遺伝子変

異として、1 つの欠失と 15 のミスセンス変異が認められた (図 3)。大部分の変異は K^{+} チャネルの活性化 (S4)・不活性化 (S6, C 末端) やイオンの透過性 (S4-S5 リンカー, S5-S6 リンカー) に関与する領域に集中している。*KvLQT1* は *minK* と複合体を形成して緩徐活性化型遅延整流 K^{+} 電流 (I_{Ks}) を構成する^{4,5)}。遅延整流カリウム電流は再分極相を形成するため、*KvLQT1* 遺伝子の変異では I_{Ks} の機能低下あるいは消失により QT 時間が延長すると考えられる。また、正常 *KvLQT1* と変異 *KvLQT1* が *minK* と複合体を形成した場合は、正常な機能がより抑制される (ドミナントネガティブ抑制)³³⁾。

Jervell and Lange-Nielsen 症候群の家系にも *KvLQT1* 遺伝子変異が同定された (C 末端の挿入欠失変異及びフレームシフト)^{34,35)}。内耳の蝸牛管の外側に存在する血管条にも *KvLQT1* 遺伝子の発現が認められる。血管条は蝸牛管内を充填する内リンパ液を分泌する (図 4)。内リンパ液は、細胞内液であり高 K^{+} 低 Na^{+} 濃度を呈する。 K^{+} チャネルである *KvLQT1* の異常により内リンパの組成が変化し難聴をきたすと推測される。

② HERG

HERG 遺伝子は脳から単離されたが、その mRNA は心臓で最も強く発現する。*HERG* 遺伝子がコードする蛋白は Shaker 関連 K^{+} チャネルの一種で、急速活性化型遅延整流 K^{+} 電流 (I_{Kr}) を構成する^{2,3)}。

Romano-Ward 症候群の家系において *HERG* 遺伝子の変異は、1 つのスプライスエラー、1 つの欠失、2 つのフレームシフト、9 つのミスセンス変異が判明した (図 3)。大部分の変異はカリウムチャネルの活性化 (S4)・不活性化 (S6, C 末端) やイオンの透過性 (S4-S5 リンカー, S5-S6 リンカー) に関与する領域に集中している。

心筋活動電位の再分極相を形成する外向き電流は主として I_{Kr} であり、*HERG* は再分極過程の形成に重要な役割を果たす。*HERG* は 4 量体として機能するが、正常 *HERG* と変異 *HERG* が複合体を形成した場合は、ドミナントネガティブ抑制により *HERG* 電流が抑制される³⁶⁾。また、*HERG* には不整脈防御機構も存在する。再分極過程で早期に脱分極パルスを与えると *HERG* チャネルは外向き電流を流し、2 度目の脱分極を抑制する方

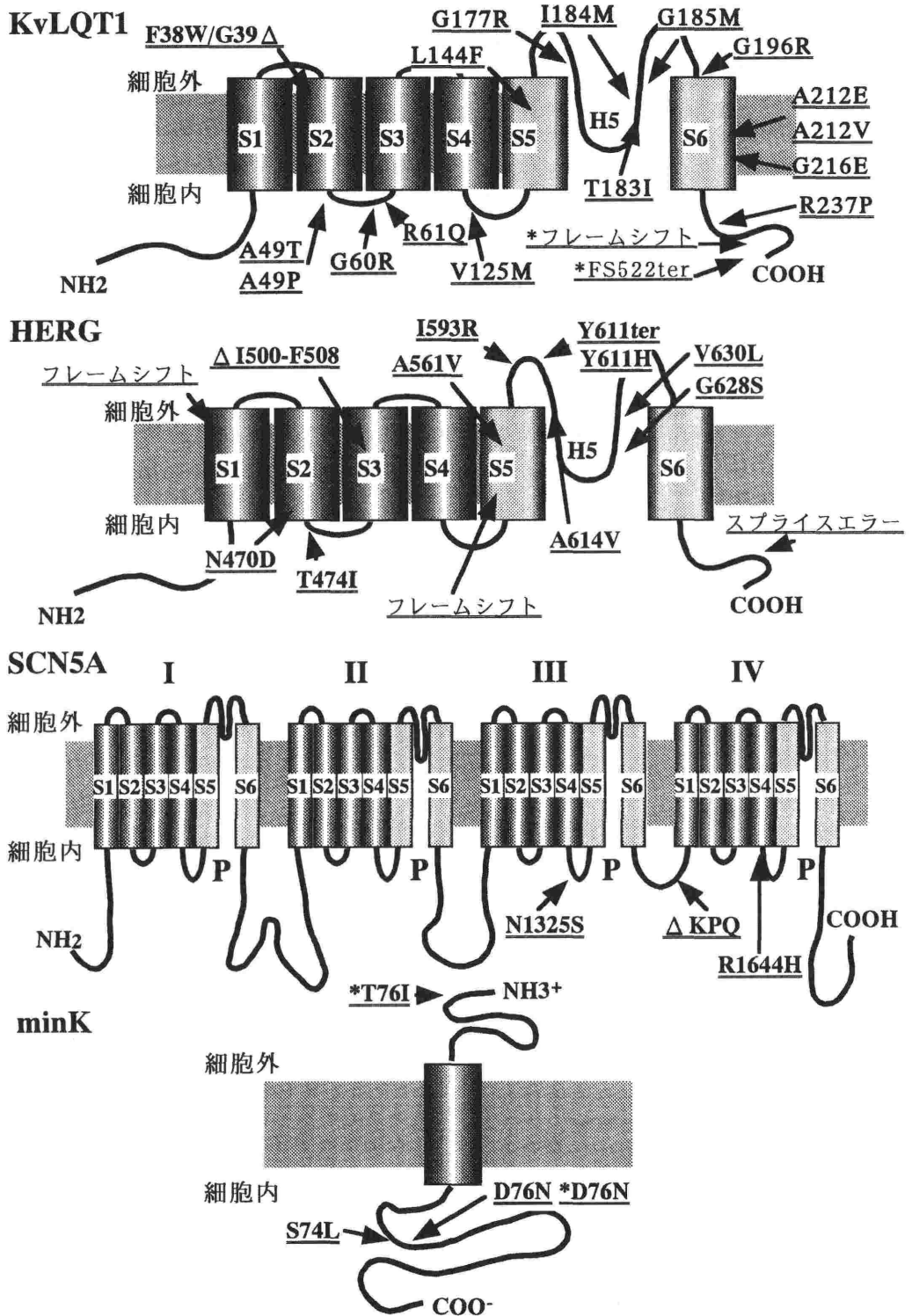


図6 家族性QT延長症候群で認められるイオンチャネルの遺伝子異常
 上段より KvLQT1, HERG, SCN5A, minK の構造とアミノ酸変異を示す。
 *は Jervell and Lange-Nielsen 症候群における遺伝子変異を示す。

向に働く³⁷⁾。したがって、*HERG* 遺伝子の異常により再分極が遅延するとともに不整脈が生じやすい状態になると考えられる。

③ *SCN5A*

Wangらは電位依存性 Na^+ チャネルの α サブユニットをコードする *SCN5A* 遺伝子と連鎖する Romano-Ward 症候群の家系を示し、1つの欠失、2つのミスセンス変異を同定した³⁸⁾ (図3)。*SCN5A* 遺伝子の欠失変異は Na^+ チャネルの不活性化に関与するドメインⅢとドメインⅣをつなぐ細胞質内リンカーに認められた。また、ミスセンス変異の1つは電位センサーとして機能する S4セグメントに認められた。*SCN5A* 遺伝子の変異により、 Na^+ チャネルの不活性化障害をきたし間欠的な Na^+ チャネルの再開口が認められる³⁹⁾。この現象が再分極相に内向き電流をもたらし、この持続的な内向き電流により活動電位の再分極遅延が生じ、心電図上 QT が延長すると考えられる。

④ *minK* (*IsK*)

哺乳類における *minK* の発現組織は、心臓以外に腎臓、十二指腸、Tリンパ球、子宮、顎下腺、網膜の神経節、角膜上皮細胞、内耳である。心臓において *minK* は、*KvLQT1* と会合して緩徐活性化型遅延整流 K^+ 電流 (I_{Ks}) を構成する。

Romano-Ward 症候群の2家系に *minK* をコードする *KCNE1* 遺伝子の変異 (Ser74Leu, Asp76Asn) が見出された⁴⁰⁾ (図3)。*minK* の遺伝子異常はドミナントネガティブ機序により I_{Ks} に異常をきたす。

内耳において内リンパ液を分泌する血管条、前庭部暗細胞に認められる。そのため *minK* の遺伝子異常では難聴を呈する Jervell and Lange-Nielsen 症候群も発症する⁴¹⁾。この家系では、*minK* をコードする *KCNE1* 遺伝子に両親がそれぞれ異なる変異をヘテロ接合体で有していた。両親よりそれぞれ変異した *KCNE1* 遺伝子を受け継いだ子供 (Thr71Ile, Asp76Asn) にのみ Jervell and Lange-Nielsen 症候群が発症した。一方、両親いずれかの変異をヘテロ接合体で持つ子供には発症しなかった。

おわりに

心筋イオンチャネルの機能と疾患との関連について概説した。電気生理学的手法によるチャネル電流の解析と分子生物学的手法により得られたチャ

ネル蛋白の機能とが結びつき、イオンチャネルの研究は新たな展開を迎えている。これらの成果は、心臓の生理機能のみでなく不整脈の病態解明、治療、新たな抗不整脈薬の開発にも示唆を与え、今後の発展が注目される。

文 献

- 1) Rettig J, Heinemann SH, Wunder F, et al : In activation properties of voltage-gated K^+ channels altered by presence of p-subunit. *Nature* 369 : 289-294, 1994
- 2) Sanguinetti MC, Jiang C, Curran ME, et al : A mechanistic link between an inherited and acquired cardiac arrhythmia: *HERG* encodes the *I_{Kr}* potassium channel. *Cell* 81 : 299-307, 1995
- 3) Trudeau MC, Warmke JW, Ganetzky B, et al : *HERG*, a human inward rectifier in voltage-gated potassium channel family. *Science* 269 : 92-95, 1995
- 4) Warmke JW, Ganetzky B : A family of potassium channel genes related to *eag* in *Drosophila* and mammals. *Proc Natl Acad Sci* 91 : 3438-3442, 1994
- 5) Spector PS, Curren ME, Zou A, et al : Sanguinetti MC: Fast inactivation causes rectification of the *I_{Kr}* channel. *J Gen Physiol* 107 : 611-619, 1996
- 6) Barhanin J, Lesage F, Guillemare E, et al : *K(v)LQT1* and *IsK* (*minK*) proteins associate to form the *I(Ks)* cardiac potassium current. *Nature* 384 : 78-80, 1996
- 7) Sanguinetti MC, Curran ME, Zou A, et al : Coassembly of *K(v)LQT1* and *minK(IsK)* proteins to form cardiac *I(Ks)* potassium channel. *Nature* 38 : 80-83, 1996
- 8) Boyle WA, Nerbonne M : Two functionally distinct 4-aminopyridine sensitive outward currents in rat atrial myocytes. *J Gen Physiol* 100 : 1041-1068, 1992
- 9) Deal KK, England SK, Tamkun MM : Molecular physiology of cardiac potassium channels. *Physiol Rev* 76 : 49-67, 1996
- 10) Apkon M, Nerbonne JM : α_1 -adrenergic agonists selectively suppress voltage-dependent K^+ currents in rat ventricular myocytes. *Proc Natl Acad Sci USA* 85 : 8756-8760, 1988
- 11) Kubo Y, Baldwin TJ, Jan YN, et al : Primary structure and functional expression of mouse inward rectifier potassium channel. *Nature* 362 : 127-133, 1993
- 12) Lopatin AN, Makhina EN, Nichols CG : Potassium channel block by cytoplasmic polyamines as the mechanism of intrinsic rectification. *Nature* 372 : 366-369, 1994
- 13) Ficker E, Taghialatela M, Wible BA, et al : Spermine and spermidine as gating molecules for inward rectifier K^+ channels. *Science* 266 : 1068-1072, 1994
- 14) Yang J, Jan YN, Jan LY : Control of rectification and permeation by residues in two distinct domains in an inward rectifier K^+ channel. *Neuron* 14 : 1047-1054, 1995
- 15) McDonald TV, Yu Z, Ming Z, et al : A *minK-HERG* complex regulates the cardiac potassium current *I_{Kr}*. *Nature* 388 : 289-292, 1997
- 16) Lue WM, Boyden PA : Abnormal electrical properties of myocytes from chronically infarcted canine heart : Alterations in V_{max} and the transient outward current. *Circulation* 85 : 1175-1188, 1992

- 17) Boyden P, Pinto J : Reduced calcium currents in sub-endocardial Purkinje myocytes that survive in the 24 and 48 hour infarcted heart. *Circulation* 89 : 2747-2759, 1994
- 18) Jeck C, Boyden P, Pinto J : Transient out-ward currents in subendocardial Purkinje myocytes surviving in the infarcted heart. *Circulation* 92 : 465-473, 1995
- 19) LeGrand B, Hatem S, Deroubaix E, et al : Calcium current depression in isolated human atrial myocytes after cessation of chronic treatment with calcium antagonists. *Circ Res* 69 : 292-300, 1991
- 20) Beuckelmann DJ, Näauer M, Erdmarul E : Alterations of K⁺ currents in isolated human ventricular myocytes from patients with terminal heart failure. *Circ Res* 73 : 379-385, 1993
- 21) Bailly P, Bénitah JP, Mouchonière M, et al : Regional alteration of the transient outward current in human left ventricular septum during compensated hypertrophy. *Circulation* 96 : 1266-1274, 1997
- 22) Hart G : Cellular electrophysiology in cardiac hypertrophy and failure. *Cardiovasc Res* 28 : 933-946, 1994
- 23) Tomaselli GF, Reuckelmann DJ, Calkins HG, et al : Sudden cardiac death in heart failure : the role of abnormal repolarization. *Circulation* 90 : 2534-2539, 1994
- 24) Kääh S, Nuss B, Chiamvimonvat N, et al : Ionic mechanism of action potential prolongation in ventricular myocytes from dogs with pacing -induced heart failure. *Circulation* : 262-273, 1996
- 25) Takimoto K, Li D, Hershman KM, et al : Decreased expression of Kv 4.2 and novel Kv4.3 K⁺ channel subunit mRNA in ventricles of renovascular hypertensive rats. *Circ Res* 81 : 533-539, 1997
- 26) Nuss HB, Houser SR : T type Ca²⁺ current is expressed in hypertrophied adults feline left ventricular myocytes. *Circ Res* 73 : 777-782, 1993
- 27) 山下武志 : 心房細動の電気生理学—電気的リモデリング—. *医学のあゆみ* 181 : 885-889
- 28) Yue L, Feng J, Gaspo R, et al : Ionic remodeling underlying action potential changes in a canine model of atrial fibrillation. *Circ Res* 81 : 512-525, 1997
- 29) Van Wagoner DR, Pond AL, McCarthy PM, et al : Outward K⁺ current densities and Kv 1.5 expression are reduced in chronic human atrial fibrillation. *Circ Res* 80 : 772-781, 1997
- 30) Keating M, Atkinson D, Dunn C, et al : Linkage of a cardiac arrhythmia, the long QT syndrome and Harvey ras-1 gene. *Science* 252 : 704-706, 1991
- 31) Russell MW, Dick M 2nd, Collins FS, et al : KVLQT1 mutations in three families with familial or sporadic long QT syndrome. *Hum Mol Genet* 5 : 1319-1324, 1996
- 32) Wang Q, Curran ME, Splawski I, et al : Positional cloning of a novel potassium channel gene: KVLQT1 mutations cause cardiac arrhythmias. *Nature Genet* 12 : 17-23, 1996
- 33) Shalaby FY, Levesque PC, Yang WP, et al : Dominant-negative KvLQT1 mutations underlie the LQT1 form of long QT syndrome. *Circulation* 96 : 1733-1736, 1997
- 34) Neyroud N, Tesson F, Denjoy I, et al : A novel mutation in the potassium channel gene KVLQT1 causes the Jervell and Lange-Nielsen cardioauditory syndrome. *Nature Genet* 15 : 186-189, 1997
- 35) Splawski I, Timothy KW, Vincent GM, et al : Molecular basis of the long-QT syndrome associated with deafness. *N Engl J Med* 336 : 1562-1567, 1997
- 36) Sanguinetti MC, Curran ME, Spector PS, et al : Spectrum of HERG K⁺ channel dysfunction in an inherited cardiac arrhythmia. *Proc Natl Acad USA* 93 : 2208-2212, 1996
- 37) Smith PL, Baukowitz T, Yellen G : The inward rectification mechanism of the HERG cardiac potassium channel. *Nature* 379 : 833-836, 1996
- 38) Wang Q, Shen J, Splawski I, et al : SCN5A mutations associated with an inherited cardiac arrhythmia, long QT syndrome. *Cell* 80 : 805-811, 1995
- 39) Bennett PB, Yazawa K, Makita N, et al : Molecular mechanism for an inherited cardiac arrhythmia. *Nature* 376 : 683-685, 1995
- 40) Splawski I, Tristani-Firouzi M, Lehmann MH, et al : Mutations in the hminK gene cause long QT syndrome and suppress IKs function. *Nature Genet* 17 : 338-340, 1997
- 41) Schulze-Bahr E, Wang Q, Wedekind H, et al : KCNE1 mutations cause Jervell and Lange-Nielsen syndrome. *Nature Genet* 17 : 267-269, 1997