

虚血における K⁺ チャネルの機能と心収縮

有田 眞*

はじめに

現在心筋においては少なくとも8種類のカリウムイオン (K⁺) チャネルの存在が同定されているが¹⁾, そのうちの主なものとその主たる役割を挙げると表1のごとくなる。心筋虚血, 特に急性心筋梗塞においては, 虚血部心筋からの K⁺ の流出により間質の K⁺ 濃度 [K⁺]_o が10分以内に正常 (3.5~5.5 mM) の2~3倍に増加する。そのため静止電位の決定に最も重要な内向き整流 K⁺ (I_{K1}) チャネルの K⁺ 透過性に変化がなくても K⁺ の平衡電位が変化し, 膜電位が脱分極する結果, 興奮の伝導に重要な Na⁺ や Ca²⁺ の内向き電流も不活性化により減少してしまう。また虚血部の自律神経末端から放出される noradrenaline は遅延整流 K⁺ (I_K) チャネルのうちの遅いコンポーネントである I_{Ks} を増加させ, 一過性外向き電流 I_{to} を減少させる。また Na, K ポンプの減弱により細

胞内 Na⁺ 濃度が増加するので細胞内 Na⁺ によって活性化される K⁺ 電流, I_{K,Na} が活性化する。このように虚血では外向き電流である K⁺ 電流と内向き電流である Na⁺, Ca²⁺ 電流が大きく変化するので, 興奮の伝導速度や不応期が変化してリエントリーによる不整脈が発生し, また細胞内 Ca²⁺ 濃度の増加により撃発活動による不整脈が誘発される。一方, 虚血に伴う細胞内外のイオン濃度の変化や収縮蛋白の Ca²⁺ 感受性の低下によって収縮張力も著明に減少する。しかしながら虚血に際し最も直接的な影響をうけるのは, 多くの K⁺ チャネルの中でも, その開閉が細胞内の ATP 濃度, [ATP]_i によって直接調節される ATP 感受性 K⁺ (K_{ATP}) チャネルであろう。そこで本稿では, 心筋虚血における K_{ATP} チャネル開口のメカニズムとその臨床的意義を中心に話を進めることにする。

表1 心筋で知られている主な K⁺ チャネルの種類とその主たる役割

イオン電流の種類	活動電位への関与と生理的役割		
	心房筋・心室筋・Purkinje 線維	洞結節・房室結節	
電位作動性	I _{K1}	静止電位の形成, プラトー相の維持	—
	I _{to}	第1相ノッチ形成, 活動電位短縮	—
	I _K (I _{Kr} &I _{Ks})	再分極の促進	脱活性化による歩調取り電位の発生
リガンド作動性	I _{K,Ach}	心房筋の活動電位短縮, 過分極	徐脈作用と伝導抑制作用
	I _{K,ATP}	虚血時の活動電位短縮	虚血時の活動電位短縮
	I _{K,Na}	病的細胞の静止電位維持	—
	I _{K,AA}	虚血時の活動電位短縮	—

I_{K1}: 内向き整流 K⁺ 電流, I_K: 遅延整流 K⁺ 電流, I_{to}: 一過性外向き K⁺ 電流
 I_{K,Ach}: ムスカリン性 K⁺ 電流, I_{K,ATP}: ATP 感受性 K⁺ 電流,
 I_{K,Na}: 細胞内 Na⁺ 誘発 K⁺ 電流, I_{K,AA}: アラキドン酸誘発 K⁺ 電流

*大分医科大学生理学第二生理学

ATP 感受性 K チャネルとは

心筋細胞は、酸素不足や代謝阻害剤の添加により活動電位持続時間が著明に短縮する。これは $[ATP]_i$ の減少により K_{ATP} チャネルが活性化されるためである。すなわち、細胞内の ATP 濃度が 1 mM 以下になると K_{ATP} チャネルが開き、細胞内の K^+ がこのチャネルを通して細胞外へ流出（外向き電流）する。そのため活動電位持続時間が短縮するのである（図 1）。

K_{ATP} チャネルはほぼすべての心筋細胞に認められ、その分布密度も高い。経口糖尿病治療薬であるスルホニル尿素剤（glibenclamide, tolbutamide など）はこのチャネルの遮断薬であり、細胞内 ATP が減少した状態でもチャネルを閉じて活動電位持続時間を延長させる（図 1）。また K^+ チャネルオープナー（nicorandil, cromakalim, pinacidil など）は、細胞内 ATP 濃度が十分に高い状態でも、チャネルの ATP に対する感受性を低下させチャネルを開きさせる²⁾。また、 $[ATP]_i$ 低下によるチャネルの開きを促進する因子として ADP, pH 低下, Gi 蛋白, adenosine などが知られているが、その調節機構は複雑である³⁾。最近、プロテインキナーゼ C により K_{ATP} チャネルが活性化されることが報告され^{4,5)} プレコンディショニング（可逆性の短時間虚血により惹起される、

その後の長時間虚血による心筋障害に対する防御機転）との関連が注目されている。

K_{ATP} チャネルの心筋保護作用

K_{ATP} チャネルの心筋虚血時における役割については、その遮断薬や開口薬を用いた多くの実験結果から、虚血による K_{ATP} チャネルの開きが心筋保護的に作用すると考える研究者が多い⁶⁾。すなわち、 K_{ATP} チャネル阻害薬（glibenclamide や 5-hydroxydecanoate など）の投与により心筋障害が増強し、 K_{ATP} チャネル開口薬（cromakalim や nicorandil など）により心筋障害が軽減する。

図 2 に我々の実験結果を示す⁷⁾。冠動脈灌流下のモルモット右心室筋標本を 3 Hz で刺激しながら活動電位と収縮張力を記録し、10分間の虚血の後、60分間の再灌流を行った。そして、この際の活動電位と張力の経時変化を、glibenclamide が存在しない場合（○：対照群）と存在する場合（●）で比較検討した（図 2A）。対照群では、活動電位持続時間（APD）は虚血中に短縮し、再灌流を行うと約60分かけて虚血前の APD まで回復した。一方、glibenclamide (10 μ M) 存在下では虚血中の APD が対照群に比し延長しており、再灌流後、速やかに APD が回復した。すなわち、両群で囲まれた部分（glibenclamide 感受性 APD 延長）が K_{ATP} チャネルの開きに由来する APD 短縮を示すと考えると、虚血による K_{ATP} チャネルの開きは虚血中のみならず、再灌流後も長時間（～60分）にわたり続いていることがわかる。

図 2B は glibenclamide を再灌流開始時から加えた場合であるが、この場合でも再灌流後、30～60分にわたり K_{ATP} チャネルが持続的に開口していることは明らかである。

虚血再灌流時に長時間持続的に開口している K_{ATP} チャネルの病態生理学的役割を明らかにするため、図 1A と B の場合について、収縮張力の変化を検討した結果を図 3 に示す。対照群では虚血開始後に収縮張力が急速に減少し、再灌流後は時間とともにほぼ虚血前の張力にまで回復した。一方、glibenclamide を虚血前から投与しておくと、収縮張力は再灌流直後に急速に回復するが、その回復は一過性であり、その後、再灌流時間の経過とともに減少に転じ（●）、再灌流60分における収縮は虚血前の42%にとどまった。

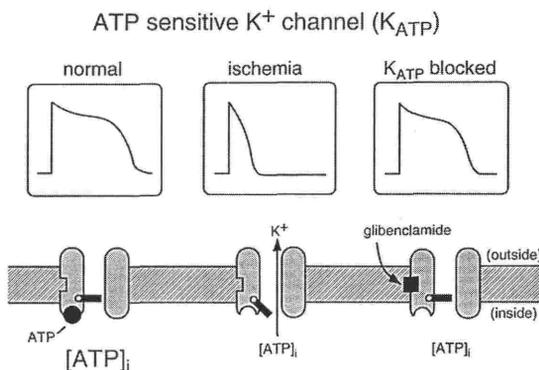


図 1 心筋の ATP 感受性 (K_{ATP}) チャネルの、細胞内 ATP 濃度 ($[ATP]_i$) による調節と細胞内活動電位。

$[ATP]_i$ が減少するとチャネルが開き、活動電位持続時間 (APD) が短縮するが (中央)、内服糖尿病治療薬 glibenclamide を添加すると、これが K_{ATP} チャネルの受容体に結合しチャネルをブロックするため (右端) APD は正常化する。

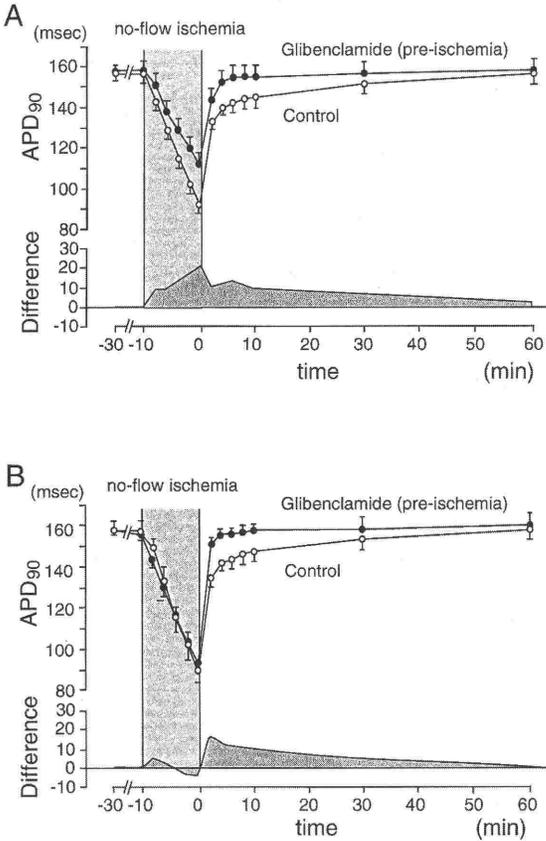


図2 定流量 (1 ml/min. g wt wt) で冠動脈を灌流しているモルモット右心室標本における、10分間虚血と60分間再灌流時の活動電位持続時間 (APD₉₀) の変化 (刺激頻度 3 Hz)。

A: glibenclamide (10 μM) が虚血前から存在する場合。対照群 (○) に比し、glibenclamide 存在下 (●) では虚血中ならびに再灌流中の APD₉₀ の短縮が抑制されている。最下段の黒い部分は control と glibenclamide で囲まれた面積 (glibenclamide 感受性成分)、すなわち KATP チャネル活性化の程度を示す。KATP チャネルの活性化が、虚血中のみならず再灌流後も 30~60 分間にわたり持続していることに注意。

B: glibenclamide (10 μM) が再灌流直後から与えられた場合。この場合も再灌流中の KATP チャネル開口は A の場合と同様である。(文献⁷⁾ から引用)

一方、glibenclamide を再灌流直後から投与した場合も、虚血前からの投与と同様に再灌流直後に急速、一過性の収縮張力の回復が認められたが、60分後には減少してしまっ (▲)。これらの結果は、KATP チャネルの持続的活性化が虚血再灌

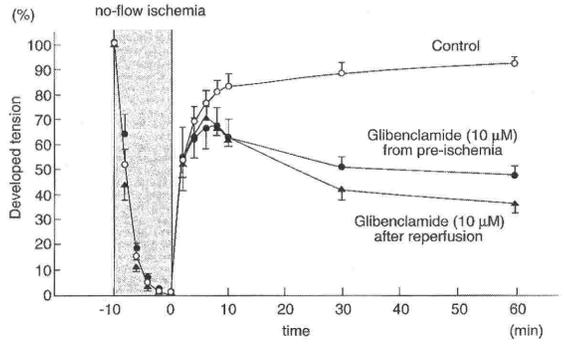


図3 定流量冠動脈灌流モルモット右室標本における虚血/再灌流時の収縮力の変化 (刺激頻度 3 Hz)。

glibenclamide (10 μM) で KATP チャネルを遮断した条件下 (■または▲) で虚血/再灌流を行うと、再灌流時における収縮張力の回復が、対照群 (○) にくらべて有意に抑制されることに注意。(▲) は glibenclamide を再灌流開始時点から添加した場合。(文献⁷⁾ から引用)

流時における収縮張力の回復にとって決定的に重要であること、また虚血中のみならず再灌流早期にも KATP チャネルが活性化されており、虚血再灌流障害の発生防止に寄与していることを示唆している。

虚血再灌流中に持続的に開口している KATP チャネルが心機能保持的に働くならば、この KATP チャネルを KATP チャネル開口薬 (K⁺ チャネルオープナー) でさらに強く開口してやると、心機能の回復はさらに良くなる可能性が考えられる。そのような目的で行った実験結果を図 4 に示す。

図 3 で示したごとく、10 分間の虚血では再灌流 60 分後には収縮力がほとんど 100% (虚血前値) まで回復してしまうので、この実験では虚血時間を 20 分に延長した。20 分間の虚血により APD は著明に短縮するが、再灌流 60 分後にはほぼ虚血前値にまで回復した (図 4 A)。しかるに収縮張力の回復は虚血前の 30% にとどまった (図 4 B)。すなわち myocardial stunning (気絶心筋) の発生である。一方同様の実験を KATP チャネル開口薬である cromakalim (2 μM) 存在下で行うと、虚血中および再灌流中の APD の短縮は対照に比し明らかに顕著となるが、再灌流 60 分後における収縮の回復は虚血前の 70% にまで達した。すなわち KATP 開口薬は stunning の発生を防止し、再灌流

中の収縮力の回復を促進した。また特筆すべきは、cromakalim を再灌流開始時点から与えた場合 (図4右端の大きな▲) でも収縮が有意に回復したことである。これは冠動脈再灌流療法 (PTCA, PTCR) の施行に際し K^+ ATP チャンネル開口薬を併用することの有用性を示唆する所見である。

これらの実験結果より、KATP チャンネルの開口が心筋保護的に働く機序として次のことが考えられる。すなわち、KATP チャンネルが活性化されると活動電位持続時間が短縮し、膜電位依存性 Ca^{2+} チャンネルや Na^+-Ca^{2+} 交換を介する Ca^{2+} の細胞内流入が減少する。その結果、細胞内 Ca^{2+} レベルが低く保たれ、 Ca^{2+} オーバーロードによる細胞障害が軽減する。また細胞内 Ca^{2+} の減少により収縮張力が減少し、高エネルギーリン酸化化合物の消費が抑制されるため、心筋細胞の機能障害

が軽減する。すなわち KATP チャンネルの活性化は、心筋を虚血障害から保護する自己防禦機構であると解釈される。

しかし最近、心筋細胞内のミトコンドリアにも KATP チャンネルが存在し、その開口が ATP の産生促進とカップルしている可能性が示され注目されている⁸⁾。また現在臨床応用可能な唯一の KATP チャンネルオープナーである nicorandil が、ウサギの心室筋細胞において、細胞表面膜の KATP チャンネル (Surface KATP) の開口より、ミトコンドリアの KATP チャンネル (mito KATP) をより強く開口することが判明した⁹⁾。したがって図4に示した cromakalim の抗虚血作用も、surface KATP の開口のほかに、mito KATP の開口を介した効果が加わっている可能性がある。この点に関しては今後の研究を待たねばならない。

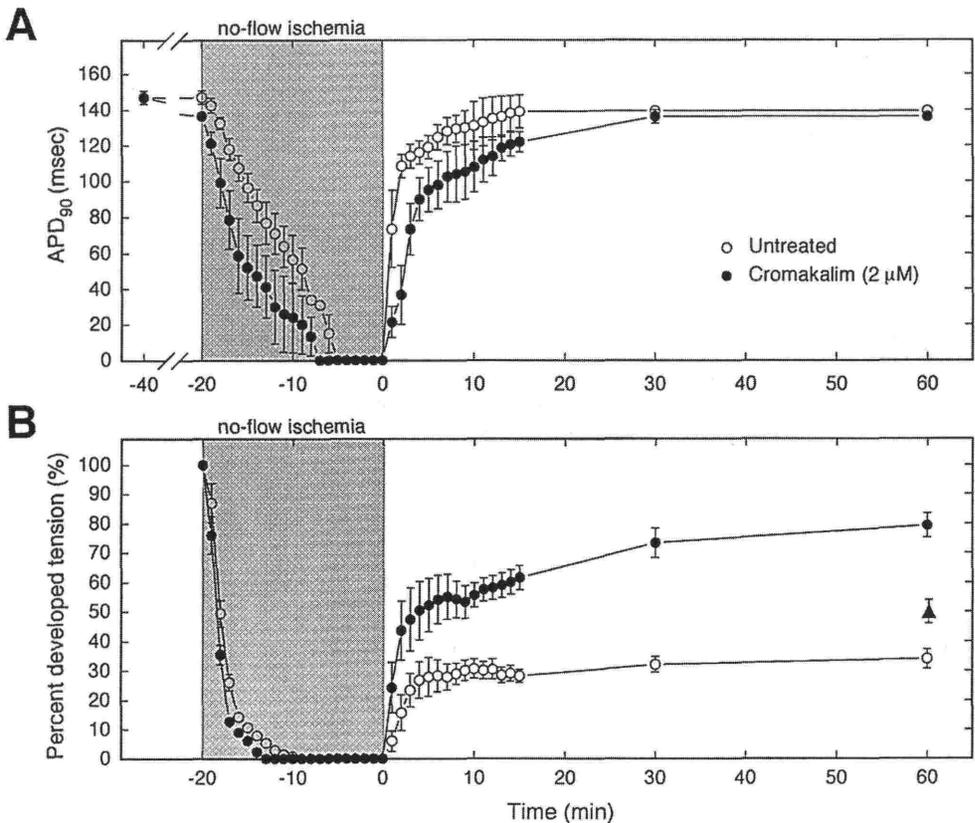


図4 冠動脈灌流モルモット心室筋の活動電位持続時間 (APD₉₀) (A) と収縮張力 (B) の虚血/再灌流による変化に対する K^+ チャンネル開口薬 cromakalim (2 μM) の作用。cromakalim は虚血/再灌流中の APD を短縮するが (A)、再灌流後の収縮張力は著明に改善させることに注意。実験法は図2と図3に同じ。(文献⁷⁾から引用)

抗不整脈薬の K_{ATP} チャネルに対する作用

I 群抗不整脈薬 cibenzoline や disopyramide の副作用として、低血糖の発生がしばしば報告されている^{10,11}。我々はこの点に鑑み、これら薬物がヒトにおいて、心筋のみならず膵β細胞の K_{ATP} チャネルを遮断し、インスリンの放出を促進した結果ではないかと考え、各種抗不整脈薬のモルモット心室筋細胞 K_{ATP} チャネルに対する作用を検討した。

図 5 A (左下インセット) に示すごとく、細胞全膜電位固定法により得られたモルモット単一心室筋細胞の疑似定常状態膜電流 (a) は、酸化リン酸化による ATP 産生の脱共役剤 2, 4-dinitrophenol (DNP, 50 μM) を作用させると、-70 mV より脱分極側で外向き電流が著明に増加した (b)。また、この電流は glibenclamide (1 μM) により完全にブロックされた (c)。したがって、DNP で活性化された外向き電流は [ATP]_i の減少により活性化された K_{ATP} 電流 (I_{K,ATP}) と考

えられる。この DNP で活性化された I_{K,ATP} に対し、種々の抗不整脈薬の効果を検討した (図 5 A)。その結果、Ia 群抗不整脈薬である cibenzoline (10 μM)、disopyramide (30 μM)、procainamide (100 μM) は I_{K,ATP} を抑制した (図 5 A)¹²。なお、使用した濃度はいずれも臨床最高血中濃度の約 2 倍である。Ic 群の pilsicainide は K_{ATP} チャネルに作用しないが、flecainide は高濃度 (10 μM) でのみ K_{ATP} チャネルを抑制する¹³。内側外面型パッチクランプ法で検討した結果によると、flecainide は外向き I_{K,ATP} のみを抑制し (IC₅₀=17.3 μM)、その効果は虚血で生じる細胞内 pH の低下や ADP の存在により減弱することが判明した¹⁴。したがって flecainide の K_{ATP} チャネル抑制作用は臨床的には問題とならないであろう。なお純粋な遅延整流 K⁺ 電流 (I_{Kr}) の遮断薬である E4031 は、I_{K,ATP} には全く抑制作用を示さなかった。

一方、Ib 群の抗不整脈薬としてよく知られている mexiletine は、K_{ATP} チャネルに対してはブロック作用がなかった¹²。

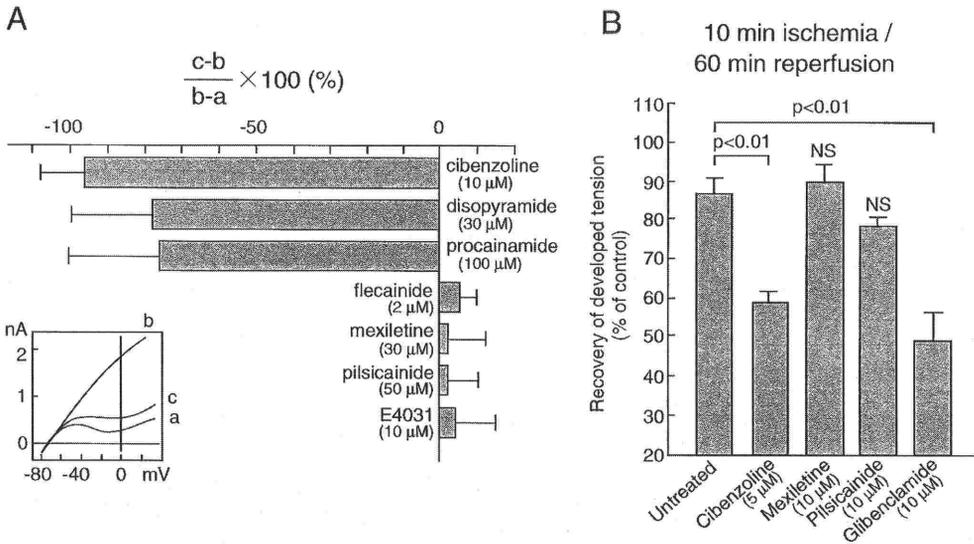


図 5 代謝阻害薬 2,4-dinitrophenol (DNP) (50 μM) で活性化された I_{K,ATP} に対する各種抗不整脈薬の作用 (A) とこれら薬物存在下における 20 分虚血後 60 分間再灌流した際に測定した収縮張力 (B)。

A におけるそれぞれの棒グラフは、薬物使用前の 0 mV における I_{K,ATP} を 100% としたとき、そのうちの何% が薬物によりブロックされたかを示す。左下のインセット：a はコントロールの膜電位-膜電流関係、b は DNP 作用中、c は抗不整脈薬作用中、曲線 b と a で囲まれた部分が DNP で活性化された I_{K,ATP}、b と c で囲まれた部分が抗不整脈薬でブロックされた I_{K,ATP}。K_{ATP} チャネルを強く阻害する薬物ほど収縮張力の回復が悪い (B) ことに注意。(A は文献¹²、B は文献¹⁵から引用)

すでに述べた様に、10分間虚血60分間再灌流の実験において、KATPチャンネルのプロッカーが存在すると収縮力の回復が抑制された(図3)。そこでこれら抗不整脈薬の作用を、20分虚血/60分再灌流時における収縮力で比較検討した結果を図5B¹⁵⁾に示す。KATPチャンネルを遮断しない mexiletine, pilsicainide および低濃度(2 μM) の flecainide では収縮力の回復は対照値と差がないが、KATPチャンネルを遮断する cibenzoline では、glibenclamide と同様、収縮力の回復が有意に抑制された。

さて Ib 群の mexiletine は DNP により活性化された KATPチャンネルに対し有意な作用を示さなかった(図5A)。しかしながら、mexiletine による APD の短縮は Na^+ window current の抑制だけでは説明できないほど顕著である。そこでさらに詳細な検討を行った結果、図6に示すごとく、mexiletine は UDP や ADP など nucleoside diphosph-

ate の存在下でのみ KATPチャンネルの開口を促進することが判明した¹⁶⁾。これは nicorandil による KATPチャンネルの活性化様式¹⁷⁾に類似する。

表2に、今までに判明している I 群抗不整脈の KATPチャンネルに対する作用をまとめて示す¹⁸⁾。これによると、概して Ia 群は KATPチャンネルを抑制、Ib 群は促進、Ic 群は変化を与えない、という結果である。ただし flecainide については、治療濃度($\leq 2 \mu\text{M}$)では作用がないが(図5)、高濃度(10 μM)では K^+ ATP 電流が外向き方向のときに限り遮断した¹⁴⁾。すなわち、ブロックが膜電位依存性であるという特徴がみられた。

さて mexiletine が、虚血時に推定される UDP や ADP の増加に際し特に強く KATP の開口を発揮するならば、mexiletine は cromakalim 同様、虚血再灌流時の KATPチャンネル開口を強化し stunning の発生を防止する可能性が考えられる。そこで 30 μM mexiletine 存在下で行った虚血再灌流実

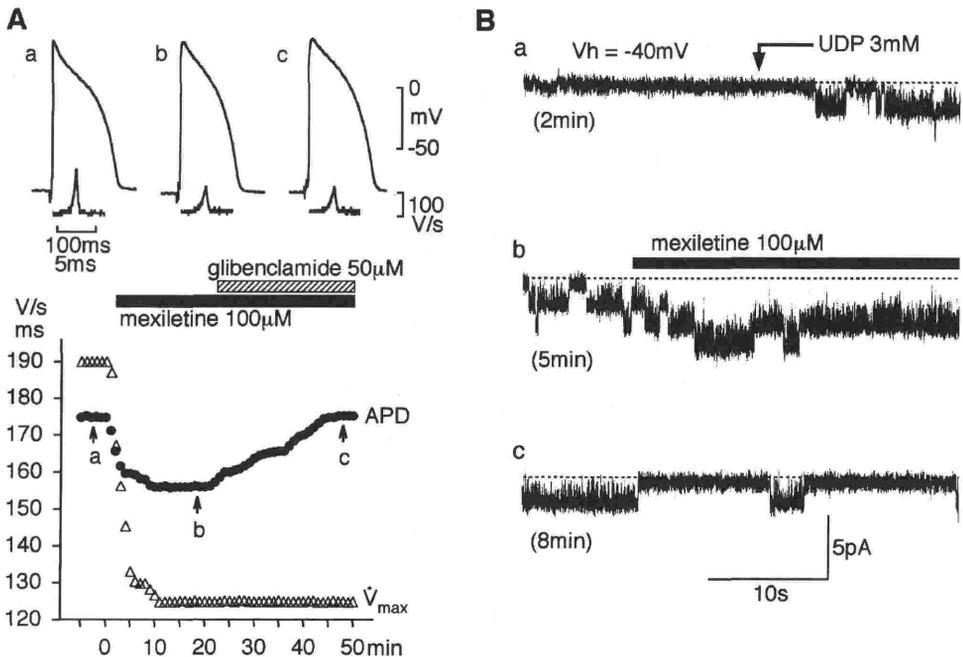


図6 モルモット心室乳頭筋の APD に対する mexiletine の短縮作用 (A) は、KATPチャンネルの活性化による (B) ことを示す実験。

A: 心室乳頭筋の細胞内活動電位。mexiletine による APD の短縮 (a→b) は、glibenclamide (50 μM) の添加で完全に阻止できるが、 \dot{V}_{\max} の減少は阻止できない (b→c)。

B: 単離パッチ膜 (内側外面型) の KATPチャンネル電流。UDP (3 mM) により run-down から回復した KATPチャンネル活動 (a) は、mexiletine (100 μM) の添加により著しく亢進し (b)、wash によって前値に復した (c)。

表2 K_{ATP} チャネルに対する抗不整脈薬 (Ia, Ib, Ic および III 群) の作用.

drugs	effects	concentrations tested (up to twice the therapeutic concentration except for*)	conditions
class Ia			
cibenzoline	blocking	10 μM	
disopyramide	blocking	30 μM	
procainamide	blocking	100 μM	
class Ib			
mexiletine	activating	30, 100* μM	in presence of NDP
class Ic			
flecainide	no effect (blocking)	2 μM (10* μM)	outward current only : IC ₅₀ =17.3 μM in single channel
pildicainide	no effect	50 μM	
class III			
E 4031	no effect	50 μM	

Mexiletine が K_{ATP} チャネルを開くするには nucleoside diphosphate (NDP) の存在が必要である. また flecainide は 2 μM では効果が無いが, 10 μM では, 電流の方向が外向きのときに限り K_{ATP} チャネルをブロック (IC₅₀=17.3 μM) する. すなわちブロックは膜電位依存性である. (文献¹⁸⁾から引用)

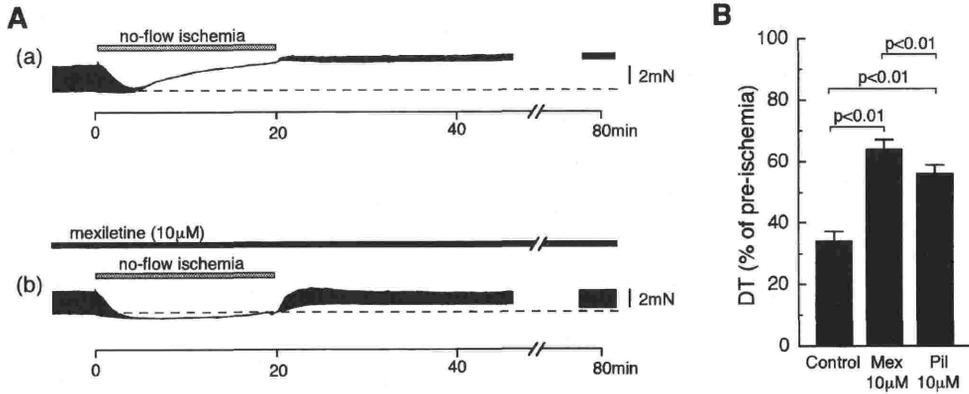


図7 虚血/再灌流時の収縮張力変化に対する mexiletine の作用.

A. 20分虚血/60分再灌流時の収縮変化 (a) に対する mexiletine (10 μM) (b) の作用.

B. 20分虚血/60分再灌流時に測定した収縮張力. Mexiletine (10 μM), pilsicainide (10 μM) 共に回復を有意に促進することに注意. (文献¹⁶⁾から引用)

験の結果の一例 (b) を対照実験 (a) と共に図 7 A に示す. すなわち mexiletine の存在下 (b) では, 虚血中の静止張力の増加が著明に抑制され, 対照 (a) に比べ再灌流時の収縮の回復が有意に改善された.

しかしながら, mexiletine は全ての I 群抗不整脈薬がそうであるように Na⁺ チャネルのブロッ

ク作用を有する. 虚血中に Na⁺ チャネルがブロックされると内向き Na⁺ 電流が減少し, 細胞内 Na⁺ 濃度が減少する結果, Na-Ca 交換によって行われる細胞内 Ca²⁺ 濃度の増加が抑制され, 再灌流障害が防止された可能性も考えられる. そこで, Na⁺ チャネルブロック作用以外には, 他のチャネルに対して作用をもたない pilsicainide の再灌流

時収縮張力に対する作用を多数例で検討し、その作用を mexiletine のそれと比較した (図7B)¹⁵⁾。その結果、pilsicainide も収縮力の回復を有意に促進するが、mexiletine による回復はこれを有意に陵駕することが判明した。すなわち mexiletine は、Na⁺電流遮断作用と KATP チャネル開口作用の両者によって虚血による心筋 stunning を防止するものと考えられる。

心筋 KATP チャネル修飾の臨床的意義

以上、冠動脈の血流阻止 (虚血) に伴う心室筋 KATP チャネルの活性化は、その後再灌流がなされた場合に発生する当該心筋の機能障害の発生を防止していること、すなわち虚血に対する自己防御機能の一つとして働いていることを示した。

また cromakalim などの KATP チャネル開口薬は虚血前から投与すればもちろん、再灌流後から投与しても再灌流障害を軽減し、再灌流後長時間に亘って残存する心筋の収縮力の低下 (stunning) の発生を予防することも判明した。近年急性心筋梗塞治療の第一選択とされている PTCA, PTCR を行うと、当然ある程度の再灌流障害の発生を免れることができない。このような再灌流療法の施行に際しての K⁺チャネル開口薬の併用は、今後試みられるべき選択肢の一つであろうと考えられる。とくに再灌流直後からの投与でも、K⁺チャネル開口薬に抗 stunning 効果がみられたこと (図4) は、再灌流中において持続的に開口している KATP チャネルを、治療のターゲットとして選ぶことの重要性を示唆しているようにみえる。

一方、I 群抗不整脈薬の中には KATP チャネルを遮断するもの、開口するもの、全く作用のないもの、三つの異なったタイプの薬物が含まれていることも提示した。さらにこれら薬物は、それぞれの特性 (KATP チャネルに対する) を介して虚血/再灌流時の収縮力の回復に、独特かつ微妙な影響を及ぼすことが明らかとなった。具体的には、I 群抗不整脈薬により不整脈の治療を受けている患者が、冠スパスムや心筋梗塞を発症し、幸運にも急死から免れた場合、その後の心収縮力の回復経過に対し、発症前から投与されていた抗不整脈薬が、少なからぬ影響を与える可能性を考えておくべきである。

おわりに

虚血による心筋 KATP チャネルの活性化は、虚血/再灌流時の心筋障害による収縮機能の低下を防止すべく、細胞に備わった自己防禦機能の一つと考えられる。このチャネルの開口を薬物でコントロールすることにより、心筋梗塞後の stunning の発生を軽減できる可能性がある。また従来から臨床で使われてきた抗不整脈薬の中にも、虚血による KATP チャネル活性化を阻害するもの、促進するもの、全く作用を示さないものが存在する。したがって今後、冠動脈疾患のリスクの高い患者における抗不整脈薬の使用に際しては、これら薬物の KATP チャネルに対する作用をも考慮の上で使用すべきであろう。

文 献

- 1) 清末達人, 有田 眞: 心筋の K⁺チャネル. *Heart View* 1: 249-255, 1997
- 2) Edwards G, Weston AH: Pharmacology of ATP-sensitive potassium channels. *Annu Rev Pharmacol* 33: 597-637, 1993
- 3) Nichols CG, Lederer WJ: Adenosine triphosphate-sensitive potassium channels in the cardiovascular system. *Am J Physiol* 261: H1675-H1688, 1991
- 4) Liu Y, Gao WD, O'Rourke B, et al: Synergistic modulation of ATP-sensitive K⁺ currents by protein kinase C and adenosine; Implications for ischemic preconditioning. *Circ Res* 78: 443-454, 1996
- 5) Light PE, Sabir AA, Bruce G, et al: Protein kinase C-induced changes in the stoichiometry of ATP binding activate cardiac ATP-sensitive K⁺ channels; A possible mechanistic link to ischemic preconditioning. *Circ Res* 79: 399-406, 1996
- 6) Hearse DJ: Activation of ATP-sensitive potassium channels; A novel pharmacological approach to myocardial protection? *Cardiovasc Res* 30: 1-17, 1995
- 7) Shigematsu S, Sato T, Abe T, et al: Pharmacological evidence for the persistent activation of ATP-sensitive K⁺ channels in early phase of reperfusion and its protective role against myocardial stunning. *Circulation* 92: 2266-2275, 1995
- 8) Sato T, O'Rourke B, Marban E: Modulation of ATP-dependent K⁺ channel by protein kinase C. *Circ Res* 83: 110-114, 1998
- 9) Sato T, Sakai N, O'Rourke B, et al: Nicorandil activates mitochondrial ATP-dependent potassium channels in rabbit ventricular cells. *Circulation* 17(Suppl 1): S43, 1998
- 10) Hilleman DE, Mohiuddin SM, Ahmed IS, et al: Cibenzone-induced hypoglycemia. *Drug Intell Clin Pharmacol* 21: 38-40, 1987
- 11) 木藤知佳志, 浜田 明, 羽場利博ら: Disopyramide 投与による低血糖症; 実験例ならびに内外報告からの考察, *医学のあゆみ* 122: 649-651, 1982

- 12) Wu B, Sato T, Kiyosue T, et al : Blockade of 2,4-dinitrophenol induced ATP sensitive potassium current in guinea pig ventricular myocytes by class I antiarrhythmic drugs. *Cardiovasc Res* 26 : 1095-1101, 1992
- 13) Sato T, Wu B, Nakamura S, et al : Cibenzoline inhibits diazoxide-and 2,4-dinitrophenol-activated ATP-sensitive K⁺ channels in guinea-pig ventricular cells. *Br J Pharmacol* 108 : 549-556, 1993
- 14) Wang DW, Sato T, Arita M : Voltage dependent inhibition of ATP-sensitive potassium channels by flecainide in guinea pig ventricular cells. *Cardiovasc Res* 29 : 520-525, 1995
- 15) Shigematsu S, Sato T, Arita M : Class I antiarrhythmic drugs alter the sensitivity of myocardial stunning by modulating ATP-sensitive K channels in guinea pig ventricular muscles. *Naunyn-Schmiedbergs Arch Pharmacol* 357 : 283-290, 1998
- 16) Sato T, Shigematsu S, Arita M : Mexiletine-induced shortening of the action potential duration of ventricular muscles by activation of ATP-sensitive K⁺ channels. *Brit J Pharmacol* 115 : 381-382, 1995
- 17) Shen WK, Tung RT, Machulda MM, et al : Essential role of nucleoside diphosphates in nicorandil-mediated activation of cardiac ATP-sensitive K⁺ channels; A comparison with pinacidil and lemakalim. *Circ Res* 69 : 1152-1158, 1991
- 18) Arita M, Shigematsu S: Role of ATP-sensitive potassium channels in ischemia/reperfusion-induced ventricular arrhythmias. In: *Current Topics in Membranes*, Vol 46, Kurachi Y ed, Academic Press, 1999, pp. 417-434