

カリウムチャネルの生理学的研究

1. 目的

心臓血管系の疾患は、目下わが国における主要な死亡原因の一つとなっていて、その予防と治療との方策を確立することは、極めて緊急かつ重要な社会的要求である。これに答えるためには疾患の原因を解明することが必須であるが、従来は主として巨視的な原因の解明に終始し、分子のレベルにおける系統的研究が少なかった。細胞膜に存在する各種のイオンチャネルは、細胞内外のイオンの濃度勾配または電圧勾配に基づいてイオンの通過を起こさせ、細胞内外のイオン濃度を微妙に調節しているが、最近では多くの不整脈の原因がイオンチャネルの異常に基づくことが次第に明らかとなってきた。

本事業は、各種イオンチャネルのうち、心筋静止時の膜電位、心筋再分極、自動能、迷走神経刺激効果、心筋虚血等々、種々の生理機能に関係するKチャネルおよびこれに関連するイオンチャネルに焦点を当てて、細胞の興奮弛緩のメカニズムを解明すべく共同研究を行うことを目的とした。

2. 組織

氏名	所属機関
國分 眞一郎	日本大学医学部・第二生理
平岡 昌和	東京医科歯科大学・難治疾患研究所循環器病部門
有田 眞	大分医科大学・第二生理
野間 昭典	京都大学医学部・生理第二
中山 敏夫	自治医科大学・循環器内科学
中島 敏明	東京大学医学部・第二内科
萩原 誠久	東京女子医科大学・心研内科

3. 計画及び材料と方法

心筋のカリウムチャネルはその種類も多く、また活性化機序も異なることから、班員一人一人がそれぞれ異なるカリウムチャネルの研究を担当した。研究の役割分担に関しては、次項(研究成果の項)を参照願いたい。本研究の開始以前からその存在が示されていたチャネルに関する研究の主題は、チャネルの物理化学的特性とチャネル活性の細胞内調節機構のより詳細な解析を中心として行った。一方、新しいカリウムチャネルの発見にも精力的に取り組み、実際に心筋では存在しないと考えられていた細胞内Caイオンの上昇によって活性化されるカリウムチャネルを発見した。

チャネル研究は原則的に、酵素により単離した単一心筋細胞を用いて単一チャネル電流を記録することにより行われるが、研究対象となるチャネルの単位面積あたりの分布密度が低い場合には単一チャネル電流記録法の適応は事実上不可能なので、その場合には、パッチクランプによる全細胞記録法を用いた電流の解析を行った。また、すでにいろいろな組織で報告されているように、カリウムチャネルの場合には同じチャネルであっても種族差が大きいのが、本研究では一般的に電気生理学的検討に用いられる動物、すなわち、ウ

サギ、モルモット、ラット等を用いて研究を行った。

4. 成果

前項で述べたように、本研究班はそれぞれ役割分担を行い、過去3年間にわたりすべての心筋カリウムチャンネルに関して研究を行ってきた。平成5年6月26日には、公開研究会「Kチャンネルの生理学的研究」を日本大学医学部で開催し、多数の基礎医学および臨床医学系関連分野の研究者の出席のもと本研究助成の成果を公開し、本研究グループの活動も一応終了した。また、本研究班の研究成果を「Kチャンネルの生理学的研究」として出版した。以下、各班員により得られた研究成果を、分担したチャンネル別に簡単にまとめることとし、詳細に関しては添付出版物をご参照いただきたい。

①内向き整流Kチャンネル (野間 昭典)

心室筋の静止電位、ならびに活動電位持続時間を決定する重要なチャンネルである。このチャンネルの特徴は内向き整流特性を示すことであり、このことが心室筋の特徴的な活動電位波形であるプラトー相の形成を可能としている。この内向き整流作用がchannelそのものの特性によるものではなく、細胞内Mgイオンによるopen channel blockによることが明らかとなった。

②Na活性化Kチャンネル (野間 昭典)

モルモット心室筋細胞には、細胞内Na濃度が約30mMを超えると活性化されるKチャンネルが存在する。このチャンネルの生理的役割は余りはっきりとしないが、おそらく、細胞障害時に脱分極を防ぐように働く防衛機能を担うチャンネルと考えられる。その点から、ATP感受性チャンネルに類似した生理的意義を持つものであろう。このチャンネルも内向き整流Kチャンネル同様、細胞内のMgに外向きKフラックスが抑制される。

③遅延整流カリウム電流に関する知見 (有田 眞)

遅延整流Kチャンネルにはおそらく2種類のチャンネルが存在することが明らかとなった。一つは速いキネティクスをもち、もう一つはやや遅いキネティクスを示すチャンネルである。この2つの成分は薬剤感受性、また温度感受性が大きく異なることが示された。すなわち、第3群抗不整脈作用を示すE4031は速いチャンネルのみを選択的に阻害し、遅いチャンネルを抑制しないことが明らかとなった。また、温度を低下することにより、速いチャンネルのみを抑制できることも明らかとなった。

④一過性外向き電流に関する知見 (中山 敏夫、國分 眞一郎)

一過性外向き電流の存在は各種心筋細胞で明らかとなっており、その生理的役割に関する推察が頻繁に発表されるようになるにしたがい、この電流が単に電位依存性のものだけではなく細胞内カルシウムにより活性化される電流であることも示されてきたが、いまだに種々の一過性外向き電流を単離することができないためにその生理的な役割が明らかになっていないのが現状である。また、ラット心室筋におけるこの電流の成分の一つには、後述するCa活性化K電流であることがわかった。

⑤アセチルコリン性カリウム電流 (中島 敏明)

アセチルコリン性カリウムチャンネルはGたんぱくによりその機能が調節されていることは知られているが、Gたんぱくによる活性化の制御機構についてはいまだに明確ではない。Gたんぱく活性化を引き起こす細胞内物質としては、NDP-kinaseや陰イオンであ

る Cl が実験的には証明されているが、果たして実際の細胞内でどのような制御を行っているのかは不明である。

⑥ATP 感受性カリウム電流 (平岡 昌和)

心筋の ATP 感受性カリウムチャンネルは細胞内 ATP により不活性化されるが、一方では ATP が完全にない状態では活性化されない。これは、このチャンネルの活性化に MgATP の加水分解が必要であることによることが判明した。一方、チャンネルたんぱくの C 末端を切断すると、MgATP の存在なしにチャンネルが活性化することも明らかとなった。

⑦細胞内カルシウムにより活性化されるカリウム電流 (萩原 誠久、國分 眞一郎)

現在まで心筋では各種カリウムチャンネルが見出されているが、細胞内カルシウムにより活性化されるカリウムチャンネルは確認されていなかった。本研究班では、萩原等と國分等により、それぞれ家兎洞結節細胞、ラット心室筋細胞より細胞内 Ca により活性化される K チャンネルが報告された。現在その生理的役割についての検討を加えると同時に、単一チャンネル電流測定を目指している。

5. 考察

本研究は心筋細胞静止電位、心筋活動電位持続時間および再分極過程に影響を及ぼすイオン電流系としてカリウムチャンネルおよびそれに関連するチャンネルに関して研究を行った。

したがって、本研究は単なるカリウムチャンネルの研究にとどまらず、心筋電位活動に関与するイオン電流まで研究の範囲を広げることとなった。その結果、カリウムチャンネルのみの研究では到底得られない心筋電気活動に関与する各種の新しいチャンネルの存在も明らかとなったのみならず、各イオンチャンネルの新たな細胞内調節機構等についても積極的な研究を推し進め、心筋組織のみならず、他の組織の研究者たちの注目を引く新たな実験事実を提示できた。また、研究最終年度にはカリウムチャンネルの分子生物学的研究にも着手し、cDNA からカエルの卵に発現させたアセチルコリン性カリウムチャンネルの G たんぱくに対する結合部位の検討等も研究の緒についたところである。このような分子生物学的手法を用いた研究は、将来心筋カリウムチャンネルの生理学的研究に大きな進歩をもたらすものと期待される。

本研究の過去 3 年間にわたる成果と将来の研究の発展は、疑うことなく心臓病の原因解明に新たな知見をもたらすのみならず、すべての生体现象の機構解明にも寄与し得ることが期待されている。

6. 発表

【1991 年】

- 1) Tamura, T, Saigusa A & Kokubun S: Mechanisms underlying the slow onset of action of a new dihydropyridine, NZ-105, on a cultured smooth muscle cell line. *Naunyn-Schmiedeberg's Arch Pharmacol* 343;405-410
- 2) Kokubun S, Saigusa A & Tamura T: Blockade of Cl channels by organic and inorganic blockers in vascular smooth muscle cells. *Pflugers Arch* 418;204-213
- 3) Fan, Z, Nakayama K & Hiraoka M: Multiple actions of pinacidil on adenosine-5' triphosphate-sensitive potassium channels in guinea-pig ventricular myocytes.

- J. Physiol 430;273-295
- 4) Nakayama K, Fun Z, Marumo F, Sawanobori T & Hiraoka M: Action of nicorandil on ATP-sensitive K⁺ channel in guinea-pig ventricular myocytes. Br J Pharmacol 103;1641-1648
 - 5) Fan Z & Hiraoka M: Depression of delayed outward K⁺ current Co²⁺ in guinea-pig ventricular myocytes. Am J Physiol 261;C23-C31
 - 6) 平岡 昌和 : K⁺チャネルと不整脈. 「不整脈 '91」 杉本 恒明編集. 東京メディカルレビュー社 pp11-18
 - 7) 平岡 昌和 : 心筋の K⁺チャネル. 心電図 23 318-326
 - 8) 平岡 昌和 : K⁺チャネル開口薬の心筋・血管平滑筋への作用. 血管 14;39-47
 - 9) 古川 哲史、平岡 昌和 : 心筋細胞膜 Na, K, Ca イオン電流系と不整脈. 内科 68;6-11
 - 10) Takahashi N, Ito M, Saikawa T & Arita M.: Nicorandil suppresses early afterdepolarizations and ventricular arrhythmias induced by cesium chloride in rabbits in vivo. Cardiovasc. Res 25(6);445-452
 - 11) Takano M, Qin D & Noma A: ATP-dependent decay and recovery of K⁺ channels in guinea Pig cardiac myocytes. Am J Physiol;H45-50
 - 12) Qin D, Yoshida A & Noma S: Limitation due to unstirred layers in measuring channel response of excised membrane patch using rapid solution exchange methods. Jpn J Physiol 4;333-339
 - 13) Noma A & Takano M: The ATP-sensitive K⁺ channel. Jpn J Physiol 41; 177-178
 - 14) Noma A, Shioya T, Paver L.F.C, Twist V.W & Powell T: Cytosolic free Ca²⁺ during operation of sodium-calcium exchange in guinea-pig heart cells. J Physiol 442;257-276
 - 15) Tareen F.M, Ono K, Noma A & Ehara T: β -adrenergic and muscarinic regulation of the chloride current in guinea-pig ventricular cells. J Physiol 440;225-241
 - 16) Wang Z, Kimitsuki T & Noma A: Conductance properties of the Na⁺-activated K⁺ channel in guinea-pig ventricular cells. J Physiol 433;241-257
 - 17) 中山 敏夫 : 一過性外向き電流およびその調節. 心臓 23;332-339
 - 18) Nakajima T, Sugimoto T & Kurachi Y: Platelet-activating factor activates cardiac G_K via arachidonic acid metabolites FEBS Lett 289;239-243
 - 19) Nakajima T, Kibara M, Irisawa H & Giles W: Inhibition of the muscarinic receptor-activated K⁺ current by N-ethylmaleimide in rabbit heart. Naunyn-Schmiedeberg's Arch Pharmacol 343;14-19
 - 20) Kaibara M, Nakajima T, Irisawa H & Giles W: Regulation of spontaneous opening of the muscarinic K⁺ channels in rabbit atrium. J Physiol 433;589-613
 - 21) Nakajima T, Takikawa T, Sugimoto T & Kurachi Y: Effects of calcitonin gene-related peptide on membrane currents in mammalian cardiac myocytes. Pflugers Arch 419;644-650
 - 22) Ito H, Nakajima T, Takikawa R, Hamada E, Iguchi M, Sugimoto T & Kurachi Y: Coenzyme Q10 attenuates cyanide-activation of the ATP-sensitive K⁺ channel current in

- single cardiac myocytes of the guinea-pig. *Naunyn-Schmiedeberg's Arch Pharmacol* 344:133-136
- 23) Hagiwara N, Irisawa H, Kasanuki H & Hosoda S: Presence of an inward background current sensitive to sodium in the isolate rabbit sinoatrial node cells. *The Sodium Pump; Recent Developments*, 657-660
 - 24) Irisawa H & Hagiwara N: Ionic current in sinoatrial node cells. *Progress in Pharmacological Research* 1;27-30
 - 25) Irisawa H & Hagiwara N: Pacemaker mechanism in the isolated rabbit sinoatrial node cells. presence and role of a background current. *Proceedings of the 18th international symposium on cardiovascular electrophysiology*, 57-68
 - 26) Irisawa H & Hagiwara N: Pacemaker mechanism in the isolated rabbit sinoatrial node cells. *Biomedical research* 12;12-13
 - 27) Irisawa H & Hagiwara N: Ionic current in sinoatrial node cells. *J Cardiovascular Electrophysiology* 2;531-540
 - 28) Hagiwara N, Masuda H, Shoda M & Irisawa H: Stretch-activated chloride current in isolated rabbit cardiac myocytes. *Circulation* 84;670
 - 29) Shoda M, Hagiwara N, Kasanuki H & Irisawa H: ATP activated cationic current in single rabbit cardiac myocytes. *Circulation* 84;705

【1992年】

- 1) Yoshida A, Takahashi M, Nishimura S, Takesima H & Kokubun S: Cyclic AMP-dependent phosphorylation and regulation of the cardiac dihydropyridine-sensitive Ca channel. *FEBS* 11531 309(3);343-349
- 2) 國分 眞一朗: 心筋 L 型 Ca チャンネルのリン酸化による修飾機構. *日大医誌* 51(7); 693-696
- 3) Fan Z, Nakayama K, Sawanobori T & Hiraoka M: Aromatic aldehydes and aromatic ketones open ATP-sensitive K⁺ channels in guinea-pig ventricular myocytes. *Pflüger Arch* 421;409-415
- 4) 平岡 昌和: カリウムチャンネル. 杉本 恒明編集「不整脈」 東京、南江堂 pp46-50
- 5) Wu B, Sato T, Kiyosue T & Arita M: 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
- 6) Takahashi N, Ito M, Ishida S, Fujino T, Saikawa T & Arita M: Effects of vagal stimulation on cesium-induced early after-depolarizations and ventricular arrhythmias in rabbits. *Circulation* 86(6);1987-1992
- 7) Sasaki N, Mitsuiye T & Noma A: Effects of mechanical stretch on membrane currents of single ventricular myocytes of guinea-pig heart. *Jpn J Physiol* 42;957-970
- 8) Frace A.M, Maruoka F & Noma A: External K⁺ increases Na⁺ conductance of the hyperpolarization-activated current in rabbit cardiac pacemaker cells. *Pflügers Archiv* 421;97-99

- 9) Ono K, Tareen F.M, Yoshida A & Noma A: Synergistic action of cyclic GMP on catecholamine-induced chloride current in guinea-pig ventricular cells. *J Physiol* 453;647-661
- 10) Frace A. M, Maruoka F & Noma A: Control of the hyperpolarization-activated cation current by external anions in rabbit sinoatrial node cells. *J Physiol* 453;307-318
- 11) Mitsuiye T & Noma A: Exponential activation of the cardiac Na⁺ current in single guinea-pig ventricular cells. *J Physiol* 453;261-277
- 12) Takano M & Noma A: Distribution of the isoprenaline-induced chloride current in rabbit heart. *Pflugers Archiv* 420;223-226
- 13) Notsu T, Tanaka I, Takano M & Noma A: Blockade of the ATP-sensitive K⁺ channel by 5-hydroxydecanoate in guinea pig ventricular myocytes. *J Pharmacol and Exp Therapeu* 260;702-708
- 14) Shioya T, Matsuda H & Noma A: Fast and slow blockades of the in-wardrectifier K⁺ channel by external divalent cations in guinea-pig cardiac myocytes. *Pflugers Archiv* 422;427-435
- 15) Ono K, Tareen F.M, Yoshida A & Noma A: Synergistic action of cyclic GMP on catecholamine-induced chloride current in guinea-pig ventricular cells. *J Physiol* 453;647-661
- 16) Frace A. M, Maruoka F & Noma A: Control of the hyperpolarization-activated cation current by external anions in rabbit sino-atrial node cells. *J Physiol* 453;307-318
- 17) Mitsuiye T & Noma A: Exponential activation of the cardiac Na⁺ current in single guinea-pig ventricular cells. *J Physiol* 453;261-277
- 18) 中山敏夫、島田 和幸: 心筋膜細胞電流系の細胞内調節機転の異常— 一過性外向き電流のβ受容体系による調節— *Jpn Circulation J* 56(suppl. V);1349-1352
- 19) Nakajima T, Sugimoto T & Kurachi Y: Effects of the G protein-mediated activation of the muscarinic K⁺ channel in the cardiac atrial cell membrane: intracellular chloride inhibition of the GTPase activity of G_K. *J Gen Physiol* 99:665-682
- 20) Kurachi Y, Tung R. R, Ito H & Nakajima T: G protein activation of cardiac muscarinic K⁺ channel. *Progress in Neurology* 39:229-246
- 21) Iguchi M, Nakajima T, Hisada T, Sugimoto T & Kurachi Y: On the mechanism of papaverine inhibition of the voltage-dependent Ca current in isolated smooth muscle cells from the guinea-pig trachea *J Pharm Exper Therapeutics* 264;194-200
- 22) Shoda M, Hagiwara N & Irisawa H: ATP activated cationic current in rabbit single cardiac myocytes. *J Physiol* 446;329
- 23) Hagiwara H, Masuda H, Shoda M, Tamura K & Irisawa H: Chloride conductance activated by membrane stretch in rabbit single cardiac myocytes. *J Physiol* 446;330
- 24) Hagiwara N & Irisawa H: Stretch-activated chloride current in rabbit cardiac myocytes. *J Molecular cellular cardiology* 24;S06-7

- 25) Hagiwara N, Matsuda N, Shoda M, Kasanuki H & Hosoda S: Two types of stretch-activated current in rabbit cardiac myocytes. *J Mollecular cellular cardiology* 24;S4-04
- 26) Hagiwara N, Matsuda N, Shoda M, Kasanuki H & Hosoda S: Stretch induced calcium activated potassium current in single rabbit cardiac myocytes. *Circulation* 86;2770
- 27) 萩原 誠久: 心筋ストレッチとイオンチャネル *医学のあゆみ* 161;767-771
- 28) 萩原 誠久、増田 宏、庄田 守男、入沢 宏、細田 瑛一: 心筋細胞の膜伸展により活性化される電流 *心臓* 24;328-332
- 29) Hagiwara N, Matsuda N, Shoda M, Kasanuki H, Hosoda S & Irisawa H: Stretch-activated current in rabbit cardiac myocytes. *New Aspects in the Treatment of Failing Heart*. edit by Yasuda H & Kawauchi H, springer-Verlag 105-109
- 30) Hagiwara N, Irisawa H, Kasanuki H & Hosoda S: background current in sino-atrial node cells of the rabbit heart. *J Physiol* 448;53-72
- 31) Hagiwara N, Masuda H, Shoda M & Irisawa H: Stretch-activated anion currents of rabbit cardiac myocytes. *J Physiol* 456;285-302

【1993年】

- 1) Suzuki H & Kokubun S: Subtypes of purinoceptors in rat and dog urinary bladder smooth muscle. *Br J Pharmacol* (in press)
- 2) Suda N & Kokubun S: Extracellular Ca^{2+} and Ca^{2+} transients in field stimulated rat ventricular cells. *Pflugers Archiv* (submitted)
- 3) Virag L, Furukawa T & Hiraoka M: Modulation of the effect of glibenclamide on K_{ATP} channel by ATP and ADP. *Mol Cell Biochem* 119;209-215
- 4) Furukawa T, Fan Z, Sawanobori T & Hiraoka M: Modification of the adenosine 5'-triphosphate-sensitive K^+ channel by trypsin in guinea-pig ventricular myocytes. *J Physiol* 466;707-726
- 5) Hiraoka M, Fan Z, Furukawa T, Nakayama K & Sawanobori T: Activation and reactivation of the ATP-sensitive K^+ channel of the heart can be modified by drugs. *Cardiovasc Drug Ther* 7(suppl 3);593-598
- 6) Furukawa T, Virag L, Sawanobori T & Hiraoka M: Stilbene disulfonates block ATP-sensitive K^+ channels in guinea-pig ventricular myocytes. *J Memb Biol* (in press)
- 7) Fan Z, Furukawa T, Sawanobori t, Malielski J.C & Hiraoka M: Cytoplasmic acidosis induces multiple conductance states in ATP-sensitive potassium channels of cardiac myocytes.
- 8) 古川 哲史、山根 禎一、平岡 昌和: 心筋細胞膜 K^+ 電流の動態. *Annual Review 循環器*. 東京、中外医学社 pp1-8
- 9) 山根 禎一、古川 哲史、平岡 昌和: カリウムチャネル開口薬と遮断薬 *Medical Practice*, 10;573-576

- 10) 平岡 昌和、古川 哲史：ATP感受性 K⁺チャネルの機能調節. 心臓 25;207-210
- 11) 平岡 昌和：心筋における K 輸送 (K チャネル). 胃と透析 7;25-30
- 12) Sato T, Wu B, Nakamura S, Kiyosue T & Arita M: Cibenzoline inhibits diazoxide- and 2,4-dinitrophenol-activated ATP-sensitive K⁺ channels in guinea-pig ventricular cells. Br J Pharmacol 108;549-556
- 13) Sato T, Arita M & Kiyosue T: Differential mechanism of block of palmitoyl lysophosphatidylcholine and of palmitoylcarnitine on inward rectifier K⁺ channels of guinea-pig ventricular myocytes. Cardiovasc. Drugs and Therapy 7(Suppl 3);575-584
- 14) Kiyosue T, Arita M, Muramatsu H, Spindler A. J & Noble D: Ionic mechanisms of action potential prolongation at low temperature in guinea-pig ventricular myocytes. J Physiol 468;85-106
- 15) Nobe S, Aomine M & Arita M: Bepridil prolongs the action potential duration of guinea pig ventricular muscle only at rapid rates of stimulation. Gen Pharmacol 24(5);1187-1196
- 16) Takano M & Noma A: The ATP-sensitive K⁺ channel. Progress in Neuro biology 41;21-30
- 17) Ito H, Matsuda H & Noma A: Ion channels in the luminal membrane of endothelial cells of the bull-frog heart. Jpn J Physiol 43;191-206
- 18) Mitsuiye T & Noma A: Quantification of exponential Na⁺ current activation in N-bromoacetamide-treated cardiac myocytes of guinea-pig. J Physiol 465;245-263
- 19) Maruoka F, Nishikawa Y, Takano M, Ono K & Noma A: Cation-dependent gating of the hyperpolarization-activated cation current. J Physiol (in press)
- 20) Powell T, Noma A, Shioya T & Kozlowski R. Z: Turnover rate of the cardiac Na⁺-Ca²⁺ exchanger estimated by Ca²⁺-induced relaxation. J Physiol (in press)
- 21) Ito H, Ono K & Noma A: Background conductance attributable to spontaneous opening of muscarinic K⁺ channels in rabbit sino-atrial node cells. J Physiol (in press)
- 22) Noma A, Ono K, Tareen F.M & Takano M: Catecholamine-induced chloride current in cardiac myocytes. In IONIC CHANNELS AND EFFECT OF TAURINE ON THE HEART. Ed. by D. Noble and Y.E. Earm. Kluwer Academic Publishers, Boston
- 23) Noma A & Matsuda H: The role of potassium channels in maintaining resting potential in normal and anoxic cardiac muscle. In K⁺ CHANNELS IN CARDIOVASCULAR MEDICINE. Ed. by D. Escande & N. Standen. Springer Verlag Paris
- 24) Nakayama T, Abe S, Shimada K & Hosoda S: Contribution of the transient outward current to the inward current 'STAIRCASE' in single guinea pig ventricular cells. (submitted in the Pflugers Arch)
- 25) Ebisawa K, Kimura K, Nakayama T, Yaginuma T & Shimada K: Electrophysiological effects of Parathyroid Hormone on myocardium. (submitted to the J Cardiovascular Pharm.)
- 26) Hamada E, Nakajima T, Ota S, Terano A, Omata M, Nakade S, Mikoshiba K & Kurachi

- Y: Activation of Ca^{2+} -dependent K^+ current by acetylcholine and histamine in a human gastric epithelial cell line. J Gen Physiol (in press)
- 27) Wu S. N, Nakajima T, Yamashita T, Hamada E, Hazama H, Omata M & Kurachi Y: Molecular mechanism of cibenzoline-induced anticholinergic action in single atrial myocytes; Comparison with effect of disopyramide. J Cardiovascular Pharmacol (in press)
- 28) Nakajima T, Hazama H, Hamada E, Iguchi M, Omata M & Kurachi Y: Inhibition of ATP-sensitive potassium channels by verapamil in cardiac myocytes. J Clin Exper Medicine (Igaku no Ayumi) 165;213-214
- 29) 萩原 誠久、他：心筋細胞の容積調節に伴う膜電流変化. 心臓 (印刷中)
- 30) 萩原 誠久、他：洞結節細胞の膜伸展により活性化されるイオン電流. 心電図 (印刷中)
- 31) Hagiwara N, et al: K and Cl conductive pathways during cell swelling in rabbit sino-atrial node cells. Pflugers Archiv (投稿中)
- 32) Hagiwara N, et al: Enhancement of the L type calcium current by membrane stretch in single rabbit cardiac myocytes. J Physiol (投稿中)