投稿総説

ATP感受性カリウムチャネルとホルモン／神経ペプチド

第9師団医務官室

作 田 英 成

ATP-Sensitive Potassium Channel and Hormone/Neuropeptide

Hidehiko SAKUTA

Surgeon of the 9th Division

ATP-sensitive potassium channels (KATP) are the ion channels which are closely associated with cellular metabolism. A number of chemical compounds which block KATP facilitate the release of hormones or neuropeptides. For example, KATP-blocking agents such as antidiabetic sulfonylureas and imidazolines stimulate insulin secretion from pancreatic β -cells by decreasing KATP activity. On the other hand, so-called potassium channel openers, KATP-activating drugs which constitute a chemically diverse group of compounds, inhibit growth hormone secretion from anterior pituitary cells and release of γ -aminobutylic acid from substantia nigra. Several endogenous substances also modulate release of hormone or neuropeptide by affecting KATP activity. Acetylcholine and histamine stimulate the release of endothelium-derived hyperpolarizing factor, which activates KATP in the plasma membrane of vascular smooth muscle cells. Both galanin and somatostatin inhibit insulin release from pancreatic β -cells by opening KATP through the activation of G-protein. Glucagon-like peptide-1[7-36], which stimulates insulin secretion by indirectly blocking KATP in β -cells, shows antidiabetic effects in patients with non-insulin-dependent diabetes mellitus. Endosulphine, an endogenous inhibitor of KATP, stimulates insulin secretion from pancreatic β -cells. Accumulating knowledge of the modulation and function of KATP would help our understanding of the regulation and physiological role of hormones and neuropeptides.

Keywords: ATP-sensitive potassium channel, hormone, neuropeptide, glibenclamide, potassium channel opener

は じ め に

細胞内のATPにより抑制されるカリウムチャネル(ATP感受性カリウムチャネル: KATP)は、膵 β 細胞、膵 α 細胞、骨格筋、平滑筋、神経組織、卵母細胞など種々の組織に存在する^{1)~4)}。KATPは虚血に関連して生じる様々の生物学的過程やinsulinを含む種々のホルモン／神経ペプチドの分泌調節に重要な役割を果たしている。例えば、心筋虚血時の活動電位持続時間の短縮⁵⁾⁶⁾や冠動脈拡張⁷⁾、心筋虚血に関連する不整脈の発生⁸⁾、エンドトキシンショック時の血圧降下⁹⁾(血管平滑筋弛緩)あるいは卵母細胞の成熟¹⁰⁾にはKATPの開口が関与すると考えられている。逆に膵 β 細胞におけるinsulin分泌¹¹⁾¹²⁾、下垂体前葉細胞からの成長ホルモン分泌¹³⁾、脳におけるいくつかの神経伝達物質放出^{14)~16)}にはKATPの開鎖が関係すると考えられている。

チャンネル開口薬 (potassium channel opener; KCO) はすでに心筋虚血の治療にもちいられ、高血圧、脳虚血、てんかんあるいは気管支喘息などにも効果が期待されている¹⁾。一方、glibenclamideなどのKATP阻害剤はKATPが発見される以前からinsulin非依存型糖尿病 (NIDDM) の治療にもちいられている。また、種々のKATP阻害剤には抗不整脈効果が期待されており⁸⁾、抗不整脈薬のいくつかはこの種のカリウムチャンネルを強力に抑制する^{17)~20)}。このほか、内因性のKATP開口物質 (ホルモンや神経ペプチドなど)²⁾およびKATP阻害物質²¹⁾の存在が明らかにされている。KATPは生体内の生理的あるいは病的過程に重要な役割を果たしているとみられ、チャンネル修飾物質には種々の治療効果が期待されている⁸⁾²²⁾。本総説はKATPとホルモン/神経ペプチドの相互作用について概説する。

KATPがホルモン/神経ペプチド分泌に与える影響

(1) 膵β細胞におけるinsulin分泌

KATPはsulfonylureaのinsulin分泌効果を媒介する²⁾。glibenclamideなどのsulfonylureaは膵β細胞膜のKATPを阻害し、膜電位を脱分極させ、電位依存性カルシウムチャンネルを活性化する。これにより細胞内へのカルシウム流入が増加しinsulinのexocytosisを生じる。linogirideやDG-5128などsulfonylurea以外のKATP阻害剤もinsulin分泌作用を有し、抗糖尿病効果が期待されている^{23)~26)}。一方、興味深いことに低血糖発作を誘発するcibenzolineやdisopyramideなどの抗不整脈薬は膵β細胞のKATPを強力に阻害する²⁷⁾。

膵β細胞のKATPは細胞外のブドウ糖増加¹¹⁾あるいは細胞内のATP増加¹²⁾により閉鎖する。KATPはブドウ糖上昇やこれに続いて起こる細胞内ATP増加とinsulin分泌をリンクするものとみられている。しかし、ブドウ糖およびATPのinsulin分泌刺激効果にはKATP非依存性の過程 (細胞内cyclic ADP-riboseの増加) が関与する可能性も示唆されている²⁸⁾。それゆえ、KATP阻害は、少なくとも唯一の調節機序ではないと考えられる²⁹⁾³⁰⁾。

NIDDMのモデル動物 (Goto-Kakizaki rat) の膵β細胞では、sulfonylureaのKATP阻害効果あるいはinsulin分泌刺激効果は保たれているが、ブドウ糖に対するKATPの反応は傷害されている。この事実はNIDDMの病因にKATPより近位の経路 (解糖系) の異常が関与することを示唆する。

(2) 下垂体前葉におけるホルモン分泌

下垂体前葉にはKATPおよびsulfonylurea結合部位が存在する¹³⁾。前葉細胞からの成長ホルモン分泌はKCOにより抑制される。この抑制効果はsulfonylureaにより阻害される¹³⁾。これらの事実は成長ホルモン分泌にKATP阻害が関与することを示唆する。また下垂体前葉においてtolbutamideはprolactinの分泌を増加させる。それゆえ、prolactin分泌にもKATP阻害が関与する可能性がある³²⁾。

(3) 脳における神経伝達物質の放出

黒質におけるγ-aminobutylic acid (GABA) 放出の機序にはKATPの阻害が関与すると考えられている。すなわち、黒質からのGABA放出はKCOにより抑制され³³⁾、glibenclamideにより刺激される¹⁴⁾。各種KCOのGABA放出抑制効果と⁸⁶Rb⁺ efflux刺激効果 (glibenclamide感受性) が相関することもこの考えを支持する³³⁾。

galaninは海馬において、興奮性アミノ酸の放出を抑制する。galaninのこの効果はglibenclamideにより抑制される¹⁵⁾。一方、海馬において、虚血により誘発される興奮性アミノ酸放出はKCOにより減少し、glibenclamideにより増加する¹⁶⁾。これらの事実は海馬における興奮性アミノ酸の放出にKATP阻害が関与することを示唆している。

(4) 副腎髄質におけるカテコラミン分泌

培養副腎chromaffin細胞においてcromakalimおよびpinacidilは $^{86}\text{Rb}^+$ effluxを刺激し、カテコラミン分泌を阻害する。これらの事実は、chromaffin細胞におけるカテコラミン分泌に K_{ATP} 阻害が関与することを示唆する³⁴⁾。

ホルモン／神経ペプチドによる K_{ATP} 活性の修飾 (Fig.1)(1) K_{ATP} を直接活性化する物質 (内因性のKCO)

acetylcholineおよびhistamineは血管内皮からEDHF (endothelium-derived hyperpolarizing factor; 内皮細胞由来過分極因子)を放出させる。EDHFはVSMC (vascular smooth muscle cell; 血管平滑筋細胞)の膜電位を過分極し、血管を弛緩させる³⁵⁾。一方、VSMCにおいてEDHFが誘発する膜電位の過分極はglibenclamideにより抑制される。これらの事実はEDHFの血管平滑筋弛緩効果に K_{ATP} 開口が関与することを示唆する。

Fig.1 Summary of the effects of hormones and neuropeptides on ATP-sensitive K^+ channels (K_{ATP}). G:G protein; PKA:protein kinase A. PKC:protein kinase C; EDHF:endothelium-derived hyperpolarizing factor, GLP-1 (7-36):glucagon-like peptide-1 (7-36). For abbreviations see also text.

(2) G蛋白の活性化を介してKATPを活性化する場合

a. 細胞内情報伝達物質を介さないとみられる場合

galanin³⁶⁾およびsomatostatin³⁷⁾はinsulinoma細胞膜のKATPを開口する。これらの効果は百日咳毒素によって抑制される。正常 β 細胞においてgalaninやsomatostatinは膜電位を過分極させinsulin分泌を抑制するが、これらの効果はKATP開口を介して生じると考えられている。チャネル刺激効果はexcised membrane patchでも観察されることから2次情報伝達物質を介さないで生じるものとみられる。

VSMCにおいてadenosineはadenosine A_1 受容体を介してG蛋白を活性化し、細胞内情報伝達物質を介さずKATPを開口する³⁸⁾。adenosineはVSMCの膜電位を過分極させ弛緩効果を発揮する²⁾。この効果はglibenclamideによって抑制される。

b. 細胞内情報伝達物質を介するとみられる場合

calcitonin gene-related peptide (CGRP)はVSMCを弛緩させる。CGRPは受容体を介してadenylate cyclaseを活性化、cAMPの蓄積を刺激、protein kinase Aを活性化してKATPの開口を促すと考えられている³⁹⁾。isoproterenol, adenosine, VIP (vasoactive intestinal peptide) およびgonadotropinはfollicle cell被包卵母細胞(FCO)において、cAMPの蓄積を増大しglibenclamide感受性カリウム電流を誘発する^{41)740)~44)}。isoproterenolは心筋において異なる機序でATP感受性カリウム電流を増強する⁴⁵⁾。

FCOにおいてgonadotropinあるいはKCOはカリウム電流を惹起し成熟(減数分裂)を誘発する。このKCOの効果はglibenclamideにより抑制される⁴¹⁰⁾⁴⁴⁾。これらの事実は卵母細胞の成熟にKATP開口が関与することを示唆している。

FCOにおいて、心房性利尿ホルモン(atrial natriuretic factor; ANF)はKCOにより誘発されるglibenclamide感受性カリウム電流を可逆的に増強する⁴⁶⁾。この効果はANFによる細胞内cGMP増加と相関する。一方、膜透過性cGMPはANFの電流増強作用をミミックする。それゆえ、ANFの電流増強効果はANF受容体guanylate cyclaseの活性化とこれに続く細胞内cGMPの増加を介して生じると考えられている。これと関連してラットVSMCにおいてANF, isosorbide dinitrate (guanylate cyclaseの活性化物質)および膜透過性cGMPはKATPを活性化することが報告されている⁴⁸⁾。

insulinおよびIGF-1 (insulin-like growth factor-1)はFCOにおいてglibenclamide感受性カリウム電流を増強する⁴⁹⁾。これらの効果は百日咳毒素により抑制される。insulinは異なる細胞系において細胞内cGMP蓄積を刺激することが知られるが⁵⁰⁾、insulinやIGF-1の電流増強効果が細胞内cGMPの蓄積を介して生じるか否かは明らかにされていない。

(3) 直接KATPを阻害する場合

glibenclamideの結合を解離させる物質(endosulphine)がヒツジ脳から抽出されている²¹⁾。このペプチドはinsulin分泌細胞のsulfonylurea受容体を認識しinsulin分泌を刺激する。脳卒中易発症高血圧ラット(SHRSP)では対照ラットに比してKATPのKCOの親和性が低下しているとの報告があるが⁵¹⁾、このようなKATP阻害にendosulphineのごとき内因性のKATP阻害物質が関与している可能性も考えられる。

(4) G蛋白の活性化を介してKATPを阻害する場合

a. 細胞内情報伝達物質を介さないとみられる場合

vasopressinは脾 β 細胞⁵²⁾および冠動脈平滑筋⁵³⁾において細胞内情報伝達物質を介することなくKATPを阻害することが報告されている。

b. 細胞内情報伝達物質を介するとみられる場合

glucagon-like peptide-1 [7-36] (GLP-1 [7-36]) は強力な insulin 分泌刺激作用を有する。GLP-1 [7-36] の血中濃度は食事摂取やブドウ糖投与により増加する。GLP-1 [7-36] は NIDDM 患者に対して抗糖尿病効果を発揮する⁵⁴⁾。GLP-1 [7-36] は細胞内情報伝達物質を介する機序で K_{ATP} を阻害し insulin 分泌効果を発揮すると考えられている⁵⁵⁾。

insulinoma 細胞では protein kinase C (PKC) の短期の活性化により K_{ATP} 活性は抑制される⁵⁶⁾。acetylcholine は FCO において内因性受容体⁵⁷⁾⁵⁸⁾ を刺激し glibenclamide 感受性カリウム電流を抑制する。この抑制効果には PKC 活性化が関与するとされており, phorbol ester がこの細胞において glibenclamide 感受性カリウム電流を抑制することもこの仮説を支持する⁵⁹⁾。acetylcholine は膀胱平滑筋においても同様の機序で K_{ATP} を阻害する⁶⁰⁾。しかし, 同じく PKC を活性化すると考えられている angiotensin II⁶¹⁾⁶²⁾ や vanadate⁶³⁾ は FCO の glibenclamide 感受性カリウム電流を抑制しない。

endothelin はブタ冠動脈 VSMC において K_{ATP} を阻害することが報告されている⁶⁴⁾。このメカニズムの詳細は不明だが, 細胞内情報伝達物質が関与すると考えられている。

ま と め

K_{ATP} は細胞内 ATP により抑制され, 細胞内 nucleotide diphosphate により活性化される。チャネル活性は膵β細胞, 脳下垂体, 神経組織および副腎髄質におけるホルモン/神経ペプチドの分泌に影響を与える。逆に, 種々のホルモン/神経ペプチドは K_{ATP} の活性を修飾し, 様々の生物学的効果を発揮する。これら K_{ATP} とホルモン/神経ペプチドの相互作用の詳細は未だ明らかにされていない。しかし, それらはホルモン/神経ペプチドの生理作用や分泌機構をさらに解明する手がかりとなるだろう。

文 献

- 1) Ashcroft SJH, Ashcroft FM. Properties and functions of ATP-sensitive K-channels. *Cell Signal* 1990;2:197-214
- 2) Edwards G, Weston AH. The pharmacology of ATP-sensitive potassium channels. *Ann Rev Pharmacol Toxicol* 1993;33:597-637
- 3) Rajan, AS, Aguilar-Bryan L, Nelson DA, Nichols CG, Wechsler SW, Lechago J, Bryan J. Sulfonylurea receptors and ATP-sensitive K⁺ channels in clonal pancreatic α cells. *J Biol Chem* 1993;268:15221-15228
- 4) Honoré E, Lazdunski M. Single-channels properties and regulation of pinacidil/glibenclamide-sensitive K⁺ channels in follicular cells from *Xenopus* oocyte. *Pflügers Arch* 1993;424:113-121
- 5) Noma A, Shibasaki T. Membrane current through adenosine-triphosphate-regulated potassium channels in guinea-pig ventricular cell. *J Physiol* 1985;363:463-480
- 6) Fosset M, de Weille JR, Green RD, Schmid-Antomarchi H, Lazdunski M. Antidiabetic sulfonylureas control action potential properties in heart cells via high affinity receptors that are linked to ATP-dependent K⁺ channels. *J Biol Chem* 1988;263:7933-7936
- 7) Daut J, Maier-Rudolph W, von Beckerath N, Mehrke G, Günther K, Goedel-Meinen L. Hypoxic dilation of coronary arteries is mediated by ATP-sensitive potassium channels. *Science* 1990;247:1341-1344
- 8) Wilde AAM, Janse MJ. Electrophysiological effects of ATP sensitive potassium channel modulation: implications for arrhythmogenesis. *Cardiovasc Res* 1994;28:16-24
- 9) Landry DW, Oliver JA. The ATP-sensitive K⁺ channels mediates hypotension in endotoxemia and hypoxic lactic acidosis in dog. *J Clin Invest* 1992;89:2071-2074
- 10) Wibrand F, Honoré E, Lazdunski M. Opening of glibenclamide-sensitive K⁺ channels in follicular cells promotes *Xenopus* oocyte maturation. *Proc Natl Acad Sci USA* 1992;89:5133-5137
- 11) Ashcroft FM, Harrison DE, Ashcroft SJH. Glucose induces closure of single potassium channels in isolated rat pancreatic β -cells. *Nature* 1984;312:446-448

- 12) Cook DL, Hales CN. Intracellular ATP directly blocks K⁺ channels in pancreatic B-cells. *Nature* 1984;311:271-273
- 13) Bernardi H, de Weille JR, Epelbaum J, Mourre C, Amoroso S, Slama A, Fosset M, Lazdunski M. ATP-modulated K⁺ channels sensitive to antidiabetic sulfonylureas are present in adenohypophysis and are involved in growth hormone release. *Proc Natl Acad Sci USA* 1993;90:1340-1344
- 14) Amoroso S, Schmid-Antomarchi H, Fosset M, Lazdunski M. Glucose, Sulfonylureas, and neurotransmitter release: Role of ATP-sensitive K⁺ channels. *Science* 1990;247:852-854
- 15) Zini S, Roisin MP, Langel U, Bartfai T, Ben-Ari Y. Galanin reduces release of endogenous excitatory amino acids in the rat hippocampus. *Eur J Pharmacol* 1993;245:1-7
- 16) Zini S, Roisin MP, Armengaud C, Ben-Ari Y. Effect of potassium channel modulators on the release of glutamate induced by ischaemic-like conditions in rat hippocampal slices. *Neurosci Lett* 1993;153:202-205
- 17) Sakuta H, Sekiguchi M, Okamoto K, Sakai Y. Inactivation of glibenclamide-sensitive K⁺ channels in *Xenopus* oocytes by various calmodulin-antagonists. *Eur J Pharmacol* 1992;226:199-207
- 18) Sakuta H, Okamoto K, Watanabe Y. Blockade by antiarrhythmic drugs of glibenclamide-sensitive K⁺ channels in *Xenopus* oocytes. *Br J Pharmacol* 1992;107:1061-1067
- 19) Sakuta H, Okamoto K, Watanabe Y. Antiarrhythmic drugs, clofilium and cibenzoline are potent inhibitors of glibenclamide-sensitive K⁺ currents in *Xenopus* oocytes. *Br J Pharmacol* 1993;109:866-872
- 20) Sakuta H, Okamoto K. Effects of Ca²⁺ channel antagonists and their isomers on glibenclamide-sensitive K⁺ currents in follicle-enclosed *Xenopus* oocytes. *Eur J Pharmacol* 1994;255:1-7
- 21) Virsolvy-Vergine A, Leray H, Kuroki S, Lupo B, Dufour M, Bataille D. Endosulphine, an endogenous peptide ligand for the sulphonylurea receptor: purification and partial characterization from ovine brain. *Proc Natl Acad Sci USA* 1992;89:6629-6633
- 22) Weston AH, Edwards G. Latest developments in K-channel modulator pharmacology. *Zeitschrift Kardiol* 1991;80:Suppl 7, 1-8
- 23) Chan SLF, Stillings MR, Morgan MG. Mechanisms involved in stimulation of insulin secretion by the hypoglycaemic alpha-adrenergic antagonist, DG-5128. *Biochem Biophys Res Commun* 1991;176:1545-1551
- 24) Ronner P, Cheong E, Khalid P, Tuman RW, Matschinsky, FM. Effect of linogiride on hormone release from perfused rat pancreas. Fuel dependence and desensitization by tolbutamide. *Diabetes* 1991;40:878-884
- 25) Ronner P, Higgins TJ, Kimmich GA. Inhibition of ATP-sensitive K⁺ channels in pancreatic β -cells by nonsulfonylurea drug linogiride. *Diabetes* 1991;40:885-892
- 26) Jonas JC, Plant TD, Henquin JC. Imidazoline antagonists of α_2 -adrenoceptors increase insulin release *in vitro* by inhibiting ATP-sensitive K⁺ channels in pancreatic β -cells. *Br J Pharmacol* 1992;107:8-14
- 27) Horie M, Hayashi S, Yuzuki Y, Sasayama S. Comparative studies of ATP sensitive potassium channels in heart and pancreatic β cells using Vaughan-Williams class Ia antiarrhythmics. *Cardiovasc Res* 1992;26:1087-1094
- 28) Takasawa S, Nata K, Yonekura H, Okamoto H. Cyclic ADP-ribose in insulin secretion from pancreatic beta cells. 1993; *Science* 259:370-373
- 29) Henquin JC. Adenosine triphosphate-sensitive K⁺ channels may not be the sole regulators of glucose-induced electrical activity in pancreatic β -cells. *Endocrinology* 1992;131:127-131
- 30) Aizawa T, Sato Y, Ishihara F, Taguchi N, Komatsu M, Suzuki N, Hashizume K, Yamada T. ATP-sensitive K⁺ channel-independent glucose action in rat pancreatic beta-cell. *Am J Physiol* 1994;266:C622-C627
- 31) Tsuura, Y., Ishida, H., Okamoto, Y., Kato, S., Sakamoto, K., Horie, M., Ikeda, H., Okada, Y. and Seino, Y. Glucose sensitivity of ATP-sensitive K⁺ channels is impaired in β -cells of the GK rat. *Diabetes* 1993;42, 1446-1453
- 32) Wang X, Inukai T, Greer MA, Greer SE. Rat Prl and TSH secretion are regulated differently by K(+) -channel blockers. 1994; *Am J Physiol* 266:E39-E43
- 33) Schmid-Antomarchi H, Amoroso S, Fosset M, Lazdunski M. K⁺ channel openers activate brain sulfonylurea-sensitive K⁺ channels and block neurosecretion. *Proc Natl Acad Sci USA* 1990;87:3489-3492
- 34) Masuda Y, Yoshizumi M, Ishimura Y, Katoh I, Oka M. Effects of the potassium channel openers cromakalim and pinacidil on catecholamine secretion and calcium mobilization in cultured bovine chromaffin cells. *Biochem Pharmacol* 1994;47:1751-1758
- 35) Standen NB, Quayle JM, Davies NW, Brayden JE, Huang Y, Nelson MT. Hyperpolarizing vasodilators activate ATP-sensitive K⁺

- channels in arterial smooth muscle. *Science* 1989;245:177-180
- 36) Dunne MJ, Bullet MJ, Li G, Wollheim CB, Peterson OH. Galanin activates nucleotide-dependent K⁺ channels in insulin-secreting cells via a pertussis-sensitive G-protein. *EMBO J* 1989;8:412-420
- 37) de Weille JR, Schmid-Antomarchi H, Fosset M, Lazdunski M. Regulation of ATP-sensitive K⁺ channels in insulinoma cells: Activation by somatostatin and protein kinase C and the role of cAMP. *Proc Natl Acad Sci USA* 1989;86:2971-2975
- 38) Kirsch GE., Codina J, Birnbaumer L, Brown AM. Coupling of ATP-sensitive K⁺ channels to A₁ receptors by G-protein in rat ventricular myocytes. *Am J Physiol* 1990;259:H820-H826
- 39) Qualye JM, Bonev AD, Brayden JE, Nelson MT. Calcitonin gene-related peptide activated ATP-sensitive K⁺ currents in rabbit arterial smooth muscle via protein kinase A. *J Physiol* 1994;475:9-13
- 40) van Renterghem C, Penit-Soria J, Stinnakre J. β -Adrenergic induced K⁺ currents in *Xenopus* oocytes: role of cAMP, inhibition by muscarinic agents. *Proc R Soc Lond B* 1985;223:389-402
- 41) Lotan I, Dascal N, Oron Y, Cohen S, Lass Y. Adenosine-induced K⁺ current in *Xenopus* oocyte and the role of adenosine 3', 5'-monophosphate. *Mol Pharmacol* 1985;28:170-177
- 42) Woodward RM, Miledi R. Membrane currents elicited by porcine vasoactive intestinal peptide (VIP) in follicle-enclosed *Xenopus* oocytes. *Proc R Soc Lond B* 1987;B231:489-497
- 43) Woodward RM, Miledi R. Hormonal activation of ionic currents in follicle-enclosed *Xenopus* oocytes. *Proc Natl Acad Sci USA* 1987;84:4135-4139
- 44) Honoré E, Lazdunski M. Hormone-regulated K⁺ channels in follicle-enclosed oocyte are activated by vasorelaxing K⁺ channel openers and blocked by antidiabetic sulfonylureas. *Proc Natl Acad Sci USA* 1991;88:5438-5442
- 45) Schackow TE, Ten-Eick, RE. Enhancement of ATP-sensitive potassium currents in cat ventricular beta-adrenoceptor stimulation. *J. Physiol* 1994;474:131-145
- 46) Sakuta H, Okamoto K, Tandai M. Atrial natriuretic factor potentiates glibenclamide-sensitive K⁺ currents via the activation of receptor guanylate cyclase in follicle-enclosed *Xenopus* oocytes. *Eur J Pharmacol* 1994;267:281-287
- 47) Sakuta H, Okamoto K, Watanabe Y. Modification by cGMP of glibenclamide-sensitive K⁺ currents in *Xenopus* oocytes. *Jpn J Pharmacol* 1993;61:259-262
- 48) Kubo M, Nakaya Y, Matsuoka S, Kuroda Y. Atrial natriuretic factor and isosorbide dinitrate modulate the gating of ATP-sensitive K⁺ channels in cultured vascular smooth muscle cells. *Circ Res* 1994;74:471-476
- 49) Sakuta H. Potentiation by insulin and insulin-like growth factor-1 of glibenclamide-sensitive K⁺ currents in follicle-enclosed *Xenopus* oocytes. *Eur J Pharmacol* 1994;268:375-380
- 50) Illiano G, Tell GPE, Siegel MI, Cuatrecasas P. Guanosine 3':5'-cyclic monophosphate and the action of insulin and acetylcholine. *Proc Natl Acad Sci USA* 1973;70:2443-2447
- 51) Kitazono T, Heistad DD, Faraci FM. ATP-sensitive potassium channels in the basilar artery during chronic hypertension. *Hypertension* 1993;22:677-681
- 52) Martin SC, Yule DI, Dunne MJ, Gallacher DV, Peterson OH. Vasopressin directly closes ATP-sensitive potassium channels evoking membrane depolarization and an increase in the free intracellular Ca²⁺ concentration in insulin-secreting cells. *EMBO J* 1989;8:3595-3599
- 53) Wakatsuki T, Nakaya Y, Inoue I. Vasopressin modulates K⁺-channel activities of cultured smooth muscle cells from porcine coronary artery. *Am J Physiol* 1992;263:H491-H496
- 54) Gutniak M, Orskov C, Holst JJ, Ahrén B, Efendić S. Antidiabetogenic effect of glucagon-like peptide-1 (7-36) amide in normal subjects and patients with diabetes mellitus. *New Engl J Med* 1992;326:1316-1322
- 55) Holz IV GG, Kühtreiber WM, Habener JF. Pancreatic beta-cells are rendered glucose-competent by the insulinotropic hormone glucagon-like peptide-1 (7-37). *Nature* 1993;361:362-365
- 56) Wollheim CB, Dunne MJ, Peter-Reisch B, Bruzzone R, Pozzan T, Peterson OH. Activators of protein kinase C depolarize insulin-secreting cells by closing K⁺ channels. *EMBO J* 1988;7:2443-2449
- 57) Kusano K, Miledi R, Stinnakre J. Acetylcholine receptors in the oocyte membrane. *Nature* 1977;270:739-741
- 58) Sakuta H, Sekiguchi M, Okamoto K, Sakai Y. Oscillatory muscarinic acetylcholine responses of *Xenopus* oocytes are desensitized

- by protein kinase C and sensitized by protein phosphatase 2B. *Eur J Pharmacol* 1991;208:297-305
- 59) Dascal N, Lotan I, Gillo B, Lester HA, Lass Y. Acetylcholine and phorbol esters inhibit potassium currents evoked by adenosine and cAMP in *Xenopus* oocytes. *Proc Natl Acad Sci USA* 1985;82:6001-6005
- 60) Bonev AD, Nelson MT. Muscarinic inhibition of ATP-sensitive K⁺ channels by protein kinase C in urinary bladder smooth muscle. *Am J Physiol* 1993;265:C1723-C1728
- 61) Sakuta H, Sekiguchi M, Okamoto K, Sakai Y. Endogenous angiotensin II receptors in *Xenopus* oocytes and eggs. *Eur J Pharmacol* 1991;208:31-39
- 62) Sakuta H, Sekiguchi M, Okamoto K, Sakai Y. Desensitization of endogenous angiotensin II receptors in *Xenopus* oocytes: a role of protein kinase C. *Eur J Pharmacol* 1991;208:41-47
- 63) Sakuta H. Vanadate-induced oscillatory inward Cl⁻ currents in *Xenopus laevis* oocytes. *Eur J Pharmacol* 1994;268:305-309
- 64) Miyoshi Y, Nakaya Y, Wakatsuki T, Nakaya S, Fujino K, Saito K, Inoue I. Endothelin blocks ATP-sensitive K⁺ channels and depolarizes smooth muscle cells of porcine coronary artery. *Circ Res* 1992;70:612-616