K⁺チャネル開口薬—基礎と臨床

3. 血管に対する K⁺ チャネル開口薬の作用

今泉祐治*¹ 村木克彦*²

冠血管拡張薬として広く用いられているニコランジルは、一酸化窒素(NO)ドナーとしての作用に加えて K⁺コンダクタンス増加を介した作用により、ハイブリッド型作用を示すことは1980年代前半から明らかにされてきた。ニコランジルで活性化される血管平滑筋のATP依存性 K⁺ (K_{ATP})チャネルの電気生理学的・薬理学的特徴は、動脈・静脈また臓器によってかなり異なり複雑である。動脈平滑筋 K_{ATP}チャネルは、グリベンクラミドが効きにくく pinacidil や diazoxide に対する感受性は高いこと、分子構成としては SUR2B と Kir6.1 の組み合わせが主であること、チャネル活性が細胞内ATPで制御される性質に加えてヌクレオチド2リン酸(NDP)で活性化されることなどの特徴を有する。SUR2B と Kir6.1 の組み合わせは、抵抗動脈平滑筋での高発現が示唆されている。さらに一般に弾性血管よりも抵抗血管側の動脈平滑筋において電位依存性 Ca²⁺チャネルの機能発現が高く、張力の膜電位依存性が強いいため、細動脈において K_{ATP}チャネル開口薬の弛緩作用がより強く、スルー現象の原因と考えられる。ニコランジルの冠動脈平滑筋弛緩作用には K_{ATP}チャネル開口作用よりも NOドナー作用の寄与が大きいとされている。NOによる過分極の一部は、K_{ATP}チャネルとは別の大コンダクタンス Ca²⁺依存性 K⁺チャネル(BKチャネル)がcGMP依存性プロテインキナーゼによるリン酸化により開口確率が増大する機序も介している。つまり、ニコランジルによる冠動脈平滑筋の弛緩は K_{ATP}およびBKチャネルの開口作用によるものと考えられる。(心電図, 2006; 26: 11~19)

Keywords

- 血管平滑筋
- ニコランジル
- K_{ATP}チャネル
- BKチャネル
- NO

I. はじめに

1980年代半ばに心筋細胞で初めて発見された K_{ATP}チャネル¹⁾は、その後 cromakalim をプロトタイプとする K_{ATP}チャネル開口薬によって活性化されること²⁾、また古くから糖尿病治療薬として使用されていたス

*1 名古屋市立大学大学院薬学研究科細胞分子薬効解析学分野
(〒467-8603 名古屋市瑞穂区田辺通り3-1)

*2 愛知学院大学薬学部薬効解析学講座

ルフォニルウレア剤によって強く抑制されること³⁾など、薬理学的知見の集積が急速に進んだ。また、 K_{ATP} チャネル開口薬は高血圧症治療薬のCa拮抗薬と同等の血圧低下作用を有することが判明し、臨床応用に向けた数十種にも及ぶ候補化合物の開発が精力的に行われた。しかしながら副作用などの問題が克服されず、いまだ臨床応用には至っていない。一方、ニトログリセリンと同様なNOドナー効果をもつ化合物として開発されたニコランジルは、 K_{ATP} チャネル開口作用も併せもつことが後年明らかとなったが、現在狭心症治療薬として臨床応用されている。

本稿では、血管平滑筋における K_{ATP} チャネルと血管平滑筋に対するニコランジルやKRN2391などのハイブリッド型 K^+ チャネル開口薬の効果、さらに血管内皮細胞における K_{ATP} チャネルについて概説する。

II. 血管平滑筋細胞に存在する K_{ATP} チャネル

心筋 K_{ATP} チャネルを活性化するcromakalim²⁾が、きわめて強い血管弛緩を引き起こすことが明らかとなり、血管平滑筋にも心筋と類似の K_{ATP} チャネルが存在すると推測された。そのチャネルの同定は、細胞内 Ca^{2+} に対する感受性の有無⁴⁾やコンダクタンスの違い⁵⁾などで、1980年代後半から90年代前半にかけて混乱したが、その後の分子生物学的・発生工学的な解析によりその構成分子が明らかとなった^{6)~10)}。現在では心筋や臓器と同様、血管平滑筋には主にチャネルポアを形成する K^+ チャネルサブユニットのKir6.1とグリベンクラミドが結合するスルフォニルウレア受容体(SUR)の一種であるSUR2Bの2種類の蛋白質が会合し、さらにこれが4つ集まって8量体を形成していると考えられる。

実際、我々の検討でもウサギ大腿動脈平滑筋細胞では、主にKir6.1とSUR2Bが高発現していることがわかった(図1)¹¹⁾。また単一チャネル電流の解析により、 K_{ATP} チャネル開口薬(KRN4884)活性化チャネルのコンダクタンスは約47 pSであり、Kir6.1/SUR2B再構成系で観察されたコンダクタンスとほぼ同等であった。さらに、遺伝子改変マウスでの検討により、

Kir6.1欠損大動脈平滑筋に対して K_{ATP} チャネル開口薬は無効であること⁸⁾、SUR2欠損マウスから調製した大動脈平滑筋細胞では、グリベンクラミド感受性の電流成分が存在しないことが明らかとなっている¹²⁾。さらにヒトの血管平滑筋組織でもKir6.1とSUR2Bの高発現が報告されており¹³⁾、ヒト血管での K_{ATP} チャネル開口薬の標的は、Kir6.1/SUR2Bである可能性が高い。

しかし、Kir6.2の発現も血管平滑筋組織でわずかながら検出できることから、チャネルの一部がKir6.1/SUR2B以外の組み合わせにより構成されている可能性もある。また、心筋型のKir6.2/SUR2Aで構成されるチャネルから記録されたチャネルコンダクタンスと類似の比較的大きなコンダクタンス(～80 pS)を示すチャネルが、血管平滑筋に存在することも報告されている¹⁴⁾。さらに、チャネルの再構成実験で測定されたチャネルコンダクタンスとは明らかに異なるコンダクタンスを示すチャネルが血管平滑筋細胞で確認されており^{15), 16)}、実験条件の違いが原因の可能性もあるが、今後さらに検討する必要がある。いずれにしても、cromakalimをはじめとする K_{ATP} チャネル開口薬は、血管平滑筋を過分極させ、その結果として電位依存性L型 Ca^{2+} チャネル活性を低下させて Ca^{2+} 流入を減少させるため、平滑筋細胞内 Ca^{2+} 濃度の減少をもたらし血管平滑筋を弛緩させる(図2参照)。そのため、アゴニストによる血管平滑筋収縮に細胞内貯蔵部位からの Ca^{2+} 遊離に加えて、電位依存性L型 Ca^{2+} チャネル活性上昇が寄与している場合には、特に強い血管平滑筋弛緩作用を示すと考えられる。

III. 血管平滑筋に対するニコランジルおよびKRN2391などのハイブリッド型 K^+ チャネル開口薬の作用

Cromakalimが K_{ATP} チャネルの活性化を介して、強力に血管を弛緩させることが明らかになると、数多くの K_{ATP} チャネル開口薬が臨床応用を目指し開発された(図3参照)。しかしこれまでのところ、 K_{ATP}

Rabbit femoral artery outside-out patch

図1 ウサギ大腿動脈平滑筋細胞から記録した K_{ATP} チャネルの性質

A：アウトサイドアウト(O-O)およびインサイドアウト(I-O)パッチクランプ法によりチャネル電流を記録した。ピペット内外の K^+ 濃度がほぼ等しい(140～145 mM)時，両実験条件下，記録したチャネル電流のコンダクタンスはほぼ一致した(～47 pS)。

B：アウトサイドアウトパッチクランプ法で記録した K_{ATP} チャネルの薬物感受性

K_{ATP} チャネル開口薬のKRN4884によりチャネル活性(NPo)は有意に上昇し， K_{ATP} チャネル阻害剤のグリベンクラミドにより抑制された。

C：RT-PCR法(31サイクル)によりウサギ大腿動脈平滑筋細胞に発現したKirおよびSUR遺伝子を解析した。Kir6.1およびSUR2Bが主に発現していた。〔文献11〕より引用改変〕

チャネルの開口作用を主な薬理作用とする薬剤は上市されていない。日本で開発，上市されたニコランジルは血管平滑筋細胞の過分極を伴った血管弛緩を引き起こす¹⁷⁾(図4参照)。このため効果的に冠血管を弛緩させ冠血流量を増加させることから，狭心症治療薬として汎用されている。ニコランジルはNOドナーとしてグアニレートシクラーゼを活性化させること，および K_{ATP} チャネルの活性化を介した過分極作用によっても血管を弛緩させることから，ハイブリッド型 K^+ チャネル開口薬とよばれている。ニコランジルの類縁薬であるKRN2391もハイブリッ

ド型 K^+ チャネル開口薬であり，図4に示すようにニコランジルと同様，グリベンクラミド(K_{ATP} チャネル阻害剤)およびLY83583(グアニレートシクラーゼ阻害剤)感受性の強力な血管弛緩作用を有する^{18)～20)}。高血圧ラットを用いた実験でも，KRN2391は冠血流量を大幅に増加させるとともに，全身血圧を低下させた²¹⁾。血管平滑筋型の K_{ATP} チャネルが高発現したウサギ大腿動脈平滑筋を用いた検討では，図5に示すようにKRN2391はニコランジルよりも強力にグリベンクラミド感受性のイオンチャネル電流を惹起した。さらに単一チャネル電流の解析により，

血管平滑筋細胞でのK channel 開口薬の作用

図2 血管平滑筋細胞でのK⁺チャネル開口薬の作用
DG：ジアシルグリセロール，IP₃：イノシトール3リン酸，
Glib：グリベンクラミド ChTx：カリブドトキシン，
IbTx：イペリオトキシン，TEA：テトラエチルアンモニウム，
SR：筋小胞体，cGMP：サイクリックGMP，PKG：
cGMP依存性プロテインキナーゼ，NO：一酸化窒素

図3 K⁺チャネル開口薬の化学構造

K⁺チャネル開口薬は純粋なK⁺チャネル開口薬(levromakalim, KRN4884)と、NOドナーとしての作用を有するハイブリットタイプ(ニコランジル, KRN2391)とに分類される。

図4 ウサギ大腿動脈平滑筋に対するニコランジルおよびKRN2391の作用(張力測定実験)

A：内皮細胞を除去したウサギ大腿動脈平滑筋をメトキサミンで収縮させ、ニコランジル(a)あるいはKRN2391(b)を累積的に投与した。最大弛緩が得られた後、K_{ATP}チャネル阻害剤のグリベンクラミドおよびグアニレートシクラーゼ阻害薬のLY83583を添加した。

B：ニコランジルおよびKRN2391誘発弛緩反応を濃度反応関係としてまとめた。いずれの薬物の場合にも最大弛緩反応を100%とした。

Rabbit femoral artery

K_{ATP} 電流のみ

図5 ウサギ大腿動脈平滑筋に対するニコランジルおよびKRN2391の作用(チャネル電流測定実験)

A: 単一細胞標本を調製し、ホールセルパッチクランプ法により全細胞電流を記録した。ピペット内外の K^+ 濃度は140 mM。BKチャネル電流および電位依存性の Ca^{2+} チャネル電流を抑制するため、ピペット内外にそれぞれ10 mMの Ca^{2+} キレート剤(EGTA)および50 μM カドミウムを添加した。保持電位-60 mVでニコランジル(a)およびKRN2391(b)を累積的に投与した。最大電流が得られた後、グリベンクラミドの投与を行った。

B: ニコランジルおよびKRN2391誘発電流を電流密度に換算し、濃度反応関係としてまとめた。bでは、電流密度を最大電流密度で規格化し、濃度反応関係として再プロットした。

[文献22)より引用改変]

KRN2391誘発チャネルは、ヌクレオチド2リン酸(NDP)感受性であること、また細胞内のATPによりその活性が抑制されることが明らかとなり、KRN2391の標的の1つがKir6.1/SUR2Bであると強く推測された²²⁾。

図6には、ブタ冠血管に対するKRN2391の作用を示す。ウサギ大腿動脈の場合と同様、KRN2391は濃度依存性に冠血管の弛緩を引き起こし、その弛緩反応は過分極の大きさと相関していた(図6B)。また阻害薬を用いた検討により、過分極反応の15~25%および75~85%が、それぞれグアニレートシ

クラゼおよび K_{ATP} チャネル依存性であった。さらに、BKチャネルを比較的選択的に抑制する2 mMテトラエチルアンモニウム(TEA)によりKRN2391誘発の過分極反応が減少した(図7)。Iberiotoxinなど選択性の高いBKチャネル遮断薬を用い、さらに詳しく検討する必要があるが、KRN2391誘発の過分極反応の一部は、BKチャネルの活性化によると考えられる。ニトログリセリンやニトロプルシドによるNOドナーが、グアニレートシクラゼ活性化、cGMP依存性プロテインキナーゼ(PKG)活性化を介して、BKチャネル活性を上昇させることが冠動脈平

図6 ブタ冠動脈平滑筋に対するKRN2391の作用

A：ブタ冠動脈をセロトニンで収縮させた後、KRN2391を累積的に投与した。Aの上段および下段は、それぞれ収縮および電位変化の代表例を示す。
 B：各薬物存在下での筋の張力変化を縦軸に、電位を横軸にプロットした。筋の張力はセロトニン存在下を1として規格化した。
 C：セロトニン存在(b)・非存在下(a)で記録されたKRN2391誘発過分極反応の薬物感受性を5標本についてまとめた。電位が安定した後、LY83583およびグリベンクラミドを投与した。

滑筋において示されている²³⁾。また、ヒト胎児由来腎臓細胞(HEK)にBKチャネルを再構成した実験でも、PKGによるBKチャネルのリン酸化はチャネル活性を上昇させた^{24), 25)}。しかし、産生量がNOによって変化を受ける活性酸素がBKチャネル活性を修飾する可能性や²⁶⁾、またBKチャネル活性の制御にかかわるCa²⁺スパーク²⁷⁾がニコランジルで増加するという報告もあり²⁸⁾、ニコランジルから遊離されるNOとBKチャネル活性化のメカニズムの詳細については、今後さらに検討の必要がある。

PKGは血管平滑筋においてBKチャネル以外にも種々の蛋白質をリン酸化し、機能変化を引き起こす

ことが知られている。例えば、細胞膜に存在するCa²⁺排出ポンプはPKGによるリン酸化を受け、活性化されると報告されている²⁹⁾。また、血管平滑筋に発現した電位依存性Ca²⁺チャネルもPKGによりリン酸化され、抑制されることが明らかとなっている³⁰⁾。さらにPKGの活性化は、血管平滑筋に存在する収縮蛋白のCa²⁺感受性を低下させ、弛緩を引き起こす可能性が高い³¹⁾。そのため、NOドナーにもなるハイブリッド型のK⁺チャネル開口薬は、図2に示すように、複合的なメカニズムにより冠血管を弛緩させると考えられる。

Porcine coronary artery

図7 KRN2391誘発過分極反応の薬物感受性

上段：セロトニン非存在下，下段：セロトニン存在下

電位が安定した後，テトラエチルアンモニウム (TEA)，LY83583およびグリベンクラミドを投与した。

IV. 血管内皮細胞に存在する K_{ATP} チャンネルと K^+ チャンネル開口薬の効果

血管平滑筋に比べ，血管内皮細胞の K_{ATP} チャンネルに関する報告は少ない．細胞の調製が容易な大径の血管に存在する血管内皮細胞では， K_{ATP} チャンネルの機能発現が少ないと報告されている³²⁾．しかし最近，微小血管内皮細胞にはKir6.1とKir6.2，SUR2が発現していることが示された³³⁾．また，微小冠血管由来の血管内皮細胞は K_{ATP} チャンネル開口薬の投与により過分極する³⁴⁾．ヒトの血管内皮標本として汎用されるヒト臍帯静脈由来血管内皮細胞は K_{ATP} チャンネル開口薬非感受性であり，Kir6.1やKir6.2，SURの発現レベルもかなり低い(未発表)．一方，ヒト冠血管内皮細胞にはKir6.1，Kir6.2およびSUR2Bが発現して

いることが報告されたが³⁵⁾， K_{ATP} チャンネル開口薬の効果は明らかとなっていない．血管内皮細胞での K_{ATP} チャンネルが，どのような生理機能を有するかはまだ確定していないが，その過分極は血管内皮細胞の細胞内 Ca^{2+} 濃度上昇を生じさせるため，NO産生が増進されると推測される．また，細動脈では血管内皮細胞と平滑筋細胞の間で電氣的連絡が密なため，どちらかの電位変化は他方に伝導される^{32), 36), 37)}．そのため血管内皮細胞での K_{ATP} チャンネル機能発現が低い場合にも，血管平滑筋細胞が K_{ATP} チャンネル開口により過分極すると血管内皮細胞へ伝導されNO産生が増加し，さらに血管平滑筋を弛緩させる可能性も示唆されている³⁶⁾．すなわち血管によっては， K^+ チャンネル開口薬によって生じた血管弛緩反応の一部は内皮細胞依存性の可能性がある．

V. おわりに

狭心症治療薬として開発されたニコランジルは、現在臨床使用されている薬剤のなかで唯一明確な K_{ATP} チャネル開口作用を有する。 K_{ATP} チャネルの発見の後、またcromakalimが K_{ATP} チャネル開口作用を有することが明らかになった後、ニコランジルよりも強力かつ選択的に K_{ATP} チャネルを開口させる薬物が多数開発されたが、実用には至っていない。ニコランジルの冠動脈弛緩作用には、 K_{ATP} チャネル開口作用よりもNOドナー作用の寄与が大きいことを示唆する報告が多く、ニコランジルのハイブリッド特性が重要であったと考えられる。一方、NOによる冠血管の弛緩にはPKGを介した収縮蛋白の機能抑制、 Ca^{2+} 排出ポンプの活性化、BKチャネルの開口および Ca^{2+} スパークの増強など、複合的な要因が寄与する可能性が高い。

最近、ミトコンドリア K_{ATP} チャネルの存在や病態時での働きが注目を集めている³⁸⁾。しかし、血管平滑筋ではその存在すら明らかになっていない。ハイブリッド型 K^+ チャネル開口薬が、血管平滑筋でも内膜系のイオンチャネルに作用する可能性があり興味深い。

【文 献】

- 1) Noma A : ATP-regulated K^+ channels in cardiac muscle. *Nature*, 1983 ; 305 : 147 ~ 148
- 2) Escande D, Thuringer D, Leguern S, Caverio I : The potassium channel opener cromakalim (BRL 34915) activates ATP-dependent K^+ channels in isolated cardiac myocytes. *Biochem Biophys Res Commun*, 1988 ; 154 : 620 ~ 625
- 3) Sturgess NC, Ashford ML, Cook DL, Hales CN : The sulphonylurea receptor may be an ATP-sensitive potassium channel. *Lancet*, 1985 ; 2 : 474 ~ 475
- 4) Carl A, Bowen S, Gelband CH, Sanders KM, Hume JR : Cromakalim and lemakalim activate Ca^{2+} -dependent K^+ channels in canine colon. *Pflugers Arch*, 1992 ; 421 : 67 ~ 76
- 5) 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
- 6) Isomoto S, Kondo C, Yamada M, Matsumoto S, Higashiguchi O, Horio Y, Matsuzawa Y, Kurachi Y : A novel sulfonylurea receptor forms with BIR (Kir6.2) a smooth muscle type ATP-sensitive K^+ channel. *J Biol Chem*, 1996 ; 271 : 24321 ~ 24324
- 7) Yamada M, Isomoto S, Matsumoto S, Kondo C, Shindo T, Horio Y, Kurachi Y : Sulphonylurea receptor 2B and Kir6.1 form a sulphonylurea-sensitive but ATP-insensitive K^+ channel. *J Physiol*, 1997 ; 499 : 715 ~ 720
- 8) Miki T, Suzuki M, Shibasaki T, Uemura H, Sato T, Yamaguchi K, Koseki H, Iwanaga T, Nakaya H, Seino S : Mouse model of Prinzmetal angina by disruption of the inward rectifier Kir6.1. *Nat Med*, 2002 ; 8 : 466 ~ 472
- 9) Inagaki N, Gonoi T, Clement JP 4th, Namba N, Inazawa J, Gonzalez G, Aguilar-Bryan L, Seino S, Bryan J : Reconstitution of I_{KATP} : an inward rectifier subunit plus the sulfonylurea receptor. *Science*, 1995 ; 270 : 1166 ~ 1170
- 10) Suzuki M, Li RA, Miki T, Uemura H, Sakamoto N, Sekine YO, Tamagawa M, Ogura T, Seino S, Marbán E, Nakaya H : Functional roles of cardiac and vascular ATP-sensitive potassium channels clarified by Kir6.2-knockout mice. *Circ Res*, 2001 ; 88 : 570 ~ 577
- 11) Muraki K, Sasaoka A, Ohya S, Watanabe M, Imaizumi Y : Effects of KRN4884, a novel K^+ channel opener, on ionic currents in rabbit femoral arterial myocytes. *J Pharmacol Sci*, 2003 ; 93 : 289 ~ 298
- 12) Chutkow WA, Pu J, Wheeler MT, Wada T, Makielski JC, Burant CF, McNally EM : Episodic coronary artery vasospasm and hypertension develop in the absence of Sur2 K_{ATP} channels. *J Clin Invest*, 2002 ; 110 : 203 ~ 208
- 13) Cui Y, Tran S, Tinker A, Clapp LH : The molecular composition of K_{ATP} channels in human pulmonary artery smooth muscle cells and their modulation by growth. *Am J Respir Cell Mol Biol*, 2002 ; 26 : 135 ~ 143
- 14) Zhang HL, Bolton TB : Two types of ATP-sensitive potassium channels in rat portal vein smooth muscle cells. *Br J Pharmacol*, 1996 ; 118 : 105 ~ 114
- 15) Quayle JM, Nelson MT, Standen NB : ATP-sensitive and inwardly rectifying potassium channels in smooth muscle. *Physiol Rev*, 1997 ; 77 : 1165 ~ 1232
- 16) Gollasch M : Potassium channels in the coronary circulation. *Potassium Channels in Cardiovascular Biology* (Archer SL, Rusch N ed). Kluwer Academic/Plenum Publishers, NY, 2001 ; 591 ~ 615
- 17) Inoue T, Kanmura Y, Fujisawa K, Itoh T, Kuriyama H : Effects of 2-nicotinamidoethyl nitrate (nicorandil ; SG-75) and its derivative on smooth muscle cells of the canine

- mesenteric artery. *J Pharmacol Exp Ther*, 1984 ; 229 : 793~802
- 18) Ogawa N : Pharmacological properties of KRN2391, a novel vasodilator of the nitrate-potassium channel opener hybrid type. *Gen Pharmacol*, 1994 ; 25 : 609~616
 - 19) Okada Y, Yanagisawa T, Taira N : An analysis of the nitrate-like and K channel opening actions of KRN2391 in canine coronary arterial smooth muscle. *Br J Pharmacol*. 1991 ; 104 : 829~838
 - 20) Petersson J, Ryman T, Hogestatt ED : Vasodilator effects of KRN2391, levcromakalim and 3-morpholino-sydnominin in human pial and omental arteries. *Naunyn Schmiedebergs Arch Pharmacol*, 2000 ; 362 : 68~73
 - 21) Kashiwabara T, Okada Y, Ogawa N, Fukushima H : Antihypertensive and vasorelaxant effects on KRN2391 in spontaneously hypertensive rats. *Gen Pharmacol*, 1994 ; 25 : 487~494
 - 22) Muraki K, Sasaoka A, Watanabe M, Imaizumi Y : Effects of KRN2391 on ionic currents in rabbit femoral arterial myocytes. *Br J Pharmacol*, 2001 ; 132 : 1154~1160
 - 23) Taniguchi J, Furukawa KI, Shigekawa M : Maxi K⁺ channels are stimulated by cyclic guanosine monophosphate-dependent protein kinase in canine coronary artery smooth muscle cells. *Pflugers Arch*, 1993 ; 423 : 167~172
 - 24) Zhou XB, Schlossmann J, Hofmann F, Ruth P, Korth M : Regulation of stably expressed and native BK channels from human myometrium by cGMP- and cAMP-dependent protein kinase. *Pflugers Arch*, 1998 ; 436 : 725~734
 - 25) Swayze RD, Braun AP : A catalytically inactive mutant of type I cGMP - dependent protein kinase prevents enhancement of large conductance, calcium-sensitive K⁺ channels by sodium nitroprusside and cGMP. *J Biol Chem*, 2001 ; 276 : 19729~19737
 - 26) Tang XD, Garcia ML, Heinemann SH, Hoshi T : Reactive oxygen species impair Slo1 BK channel function by altering cysteine-mediated calcium sensing. *Nat Struct Mol Biol*, 2004 ; 11 : 171~178
 - 27) Imaizumi Y, Ohi Y, Yamamura H, Ohya S, Muraki K, Watanabe M : Ca²⁺ spark as a regulator of ion channel activity. *Jpn J Pharmacol*, 1999 ; 80 : 1~8
 - 28) Porter VA, Bonev AD, Knot HJ, Heppner TJ, Stevenson AS, Kleppisch T, Lederer WJ, Nelson MT : Frequency modulation of Ca²⁺ sparks is involved in regulation of arterial diameter by cyclic nucleotides. *Am J Physiol*, 1998 ; 274 : C1346~C1355
 - 29) Furukawa K, Tawada Y, Shigekawa M : Regulation of the plasma membrane Ca²⁺ pump by cyclic nucleotides in cultured vascular smooth muscle cells. *J Biol Chem*, 1988 ; 263 : 8058~8065
 - 30) Ishikawa T, Hume JR, Keef KD : Regulation of Ca²⁺ channels by cAMP and cGMP in vascular smooth muscle cells. *Circ Res*, 1993 ; 73 : 1128~1137
 - 31) Sauzeau V, Le Jeune H, Cario - Toumaniantz C, Smolenski A, Lohmann SM, Bertoglio J, Chardin P, Pacaud P, Loirand G : Cyclic GMP-dependent protein kinase signaling pathway inhibits RhoA-induced Ca²⁺ sensitization of contraction in vascular smooth muscle. *J Biol Chem*, 2000 ; 275 : 21722~21729
 - 32) Murai T, Muraki K, Imaizumi Y, Watanabe M : Levcromakalim causes indirect endothelial hyperpolarization via a myo-endothelial pathway. *Br J Pharmacol*, 1999 ; 128 : 1491~1496
 - 33) Morrissey A, Rosner E, Lanning J, Parachuru L, Dhar Chowdhury P, Han S, Lopez G, Tong X, Yoshida H, Nakamura TY, Artman M, Giblin JP, Tinker A, Coetzee WA : Immunolocalization of K_{ATP} channel subunits in mouse and rat cardiac myocytes and the coronary vasculature. *BMC Physiol*, 2005 ; 5 : 1
 - 34) Schnitzler MM, Derst C, Daut J, Preisig Muller R : ATP-sensitive potassium channels in capillaries isolated from guinea-pig heart. *J Physiol*, 2000 ; 525, 307~317
 - 35) Yoshida H, Feig JE, Morrissey A, Ghiu IA, Artman M, Coetzee WA : K_{ATP} channels of primary human coronary artery endothelial cells consist of a heteromultimeric complex of Kir6.1, Kir6.2, and SUR2B subunits. *J Mol Cell Cardiol*, 2004 ; 37 : 857~869
 - 36) Muraki K, Watanabe M, Imaizumi Y : Nifedipine and nisoldipine modulate membrane potential of vascular endothelium via a myo-endothelial pathway. *Life Sci*, 2000 ; 67 : 3163~3170
 - 37) Yamamoto Y, Imaeda K, Suzuki H : Endothelium-dependent hyperpolarization and intercellular electrical coupling in guinea-pig mesenteric arterioles. *J Physiol*, 1999 ; 514 : 505~513
 - 38) Liu Y, Sato T, Seharaseyon J, Szewczyk A, O'Rourke B, Marban E : Mitochondrial ATP-dependent potassium channels. Viable candidate effectors of ischemic preconditioning. *Ann NY Acad Sci*, 1999 ; 874 : 27~37