イオンチャネル異常による致死性不整脈

心房筋細胞における AT_1 受容体を介した緩徐活性型遅延整流性 K^+ 電流 (I_{Ks}) の増大と活動電位の短縮—心房細動治療における AT_1 受容体遮断薬の有効性との関連—

松浦 博*¹ Dimitar P. Zankov*^{1, 2} 尾松万里子*¹
磯野高敬*³ 豊田 太*¹ 丁 維光*¹ 堀江 稔*²

緩徐活性型遅延整流性 K^+ 電流 (I_{Ks}) は活動電位プラトー相で活性化され活動電位持続時間 (APD) を決定する電流系の一つであり、ヒトを含む多くのほ乳類の心房筋や心室筋に存在することが知られている。 AT_1 受容体遮断薬は心房細動の発生に対して抑制効果があることが報告されているが、その電気生理学的機序は十分には明らかにされていない。本研究の目的は、心房筋細胞においてアンジオテンシン II (Ang II) による I_{Ks} の修飾を検討し、加えてその APD に及ぼす効果を明らかにすることとした。モルモット心房筋細胞に全細胞型パッチクランプ法を適用して I_{Ks} (voltage-clamp) ならびに活動電位 (current-clamp) を記録した。 Ang II ならびにその安定化誘導体である Sar¹-Ang II は AT_1 受容体-G タンパク質-ホスホリパーゼ C-プロテインキナーゼ C 系を活性化して I_{Ks} を増大させ、それに伴い APD を短縮させることが明らかとなった。本実験結果をヒト心房筋に外挿して考えると、 AT_1 受容体遮断薬は Ang II による I_{Ks} 増大を介した APD (ならびに有効不応期) の短縮作用に対して拮抗的にはたらくことが予想され、これが AT_1 受容体遮断薬のもつ心房細動に対する抑制効果の背景となる電気生理学的機序の一つであると考えられた。

(心電図, 2007 ; 27 : 145 ~ 153)

Keywords

- 遅延整流性 K^+ 電流
- アンジオテンシン II
- AT_1 受容体
- 有効不応期
- リモデリング

*1 滋賀医科大学生理学講座

(〒520-2192 滋賀県大津市瀬田月輪町)

*2 滋賀医科大学呼吸循環器内科

*3 滋賀医科大学実験実習支援センター

I. はじめに

ヒトをはじめ多くのほ乳類の心房筋や心室筋に存在する緩徐活性型遅延整流性 K^+ 電流 (I_{Ks}) は、活動電位のプラトー相で徐々に活性化され (外向き K^+ 電流を発生させ)、再分極相に大きく寄与する電流系の一つである^{1)~8)}。さらに、 I_{Ks} は β -アドレナリン受容体^{9)~11)}、 α_1 -アドレナリン受容体¹²⁾、 P2Y-ATP 受容体¹³⁾ 等の細胞膜受容体によって調節を受けており、これらの受容体アゴニストによる心筋活動電位持続

Potentiation of cardiac atrial I_{Ks} potassium current via AT_1 receptor by angiotensin II

Hiroshi Matsuura, Dimitar P. Zankov, Mariko Omatsu-Kanbe, Takahiro Isono, Futoshi Toyoda, Wei-Guang Ding, Minoru Horie

時間 (APD) の制御にも密接にかかわっている。

心房細動 (atrial fibrillation, AF) は、明らかな原因を欠く場合 (孤立性心房細動) に加えて、心不全や高血圧性心疾患などにもしばしば合併することが知られ、最も頻度の高い不整脈の一つである。加えて、心房細動をいったん発症すると心房筋自体に心房細動の再発もしくは持続が起こりやすくなるような機能的もしくは組織学的変化が惹起されるため (電氣的ならびに構造的リモデリング)^{14), 15)}、心房細動は発作型から持続型へ移行しやすく治療に難渋することが多い。心房細動の発生には心房筋の電気生理学的性質の変化が密接にかかわっており、特にその APD (ならびにそれに依存する有効不応期) の短縮は心房内にリエントリー回路の形成を可能にして心房細動の発生に寄与すると考えられている¹⁶⁾。近年行われた家族性心房細動の遺伝子検索において、 I_{Ks} チャンネルの pore-forming α -subunit (KvLQT1) の発現をコードする *KCNQ1* 遺伝子に機能獲得型 (gain of function) のミスセンス変異 (S140G) がみつかっており¹⁷⁾、 I_{Ks} チャンネルの機能亢進 (upregulation) が心房筋有効不応期の短縮を介して心房細動の発症に結びつく可能性が示唆されている。

アンジオテンシン II (Ang II) タイプ 1 (AT_1) 受容体遮断薬は心房細動の電氣的除細動後の再発予防に有効であることが報告されている¹⁸⁾。すなわち、アミオダロン投与群とアミオダロン + irbesartan 投与群との比較において併用群で有意に再発が少なく、さらにその効果の差は除細動後早期に顕著であることが明らかにされた。しかし、この AT_1 受容体遮断薬の心房細動に対する抑制効果に関しての電気生理学的背景は十分には解明されていない。

本研究では、心房筋細胞における Ang II の I_{Ks} に対する急性作用ならびにそれにかかわる細胞内機構を検討し、加えてその APD に及ぼす効果を調べた¹⁹⁾。また、その実験結果に基づいて AT_1 受容体遮断薬の心房細動治療における有効性の電気生理学的背景についても考察する。

II. AT_1 受容体刺激による I_{Ks} の増大

モルモット摘出心をコラゲナーゼ処理して単一心房筋細胞を得た。全細胞型パッチクランプ法 (whole-cell patch-clamp method) を適用し、細胞膜電流ならびに膜電位を記録した。活動電位記録時の細胞灌流液 (細胞外液) にはタイロード液を用いた。その組成 (mmol/L) は、NaCl 140, KCl 5.4, $CaCl_2$ 1.8, $MgCl_2$ 0.5, NaH_2PO_4 0.33, glucose 5.5, HEPES 5.0 で、NaOH にて pH = 7.4 に滴定した。 I_{Ks} 記録時には、タイロード液にニソルジピン ($0.4 \mu\text{mol/L}$) および E-4031 ($5 \mu\text{mol/L}$) を添加した。電極内液 (細胞内液) (mM) は、K-aspartate 70, KCl 50, KH_2PO_4 10, $MgSO_4$ 1.0, $Na_2\text{-ATP}$ 3.0, $Li_2\text{-GTP}$ 0.1, EGTA 5.0, HEPES 5.0 とし、KOH にて pH = 7.2 に調整した。

図 1A は、保持電位 - 50 mV から種々のテスト電位に 2,000 msec の脱分極パルスを与えて活性化した I_{Ks} に及ぼす Ang II ($1 \mu\text{mol/L}$) の効果を示す。なお、この脱分極パルスによって同時に活性化される L 型 Ca^{2+} チャンネル (I_{CaL}) および急速活性化型遅延整流性 K^+ チャンネル (I_{Kr}) はそれぞれ、ニソルジピン ($0.4 \mu\text{mol/L}$) および E-4031 ($5 \mu\text{mol/L}$) を細胞灌流液 (タイロード液) に加えることにより完全にブロックした。脱分極パルス中にみられる時間依存性の外向き電流の増大は I_{Ks} の活性化過程をあらわす。一方、- 50 mV (保持電位) に戻したときに発生する末尾電流 (tail current) は I_{Ks} の脱活性化過程を反映する。Ang II により脱分極パルス中の外向き電流および保持電位に戻したときの tail current はいずれも増加しており、Ang II により I_{Ks} が増大したことがわかる。種々の濃度 ($1 \sim 1000 \text{ nmol/L}$) の Ang II による I_{Ks} の増加率を tail current の変化から求め、それを Ang II 濃度に対してプロットした (用量反応曲線, 図 1B)。両者の関係を Hill 式にフィットして求めた半最大活性化濃度 (EC_{50}) は 6.16 nmol/L であった。次に、 Sar^1 -Ang II の I_{Ks} に及ぼす効果を調べた。なお、 Sar^1 -Ang II は Ang II の第一番目のアミノ酸であるアスパラギン酸 (Asp) をサルコシン (sarcosine, 天然タンパク質に

図1 Ang II および Sar¹-Ang II による I_{Ks} の増大

- A : Ang II による I_{Ks} の増大. I_{Ks} は保持電位 -50 mV から 2000 msec の脱分極パルスで -40 mV から +50 mV の範囲に 10 mV ステップで与えて活性化した (inset 参照). コントロール時 (左) ならびに 1 μM Ang II (右) 投与下での電流記録を示す.
- B : Ang II による I_{Ks} の増大作用の用量反応曲線. +30 mV のテスト電位における tail current の増加率を Ang II 濃度に対してプロットした. 曲線は Hill 式を示す ($EC_{50} = 6.16 \text{ nmol/L}$).
- C : Sar¹-Ang II (100 nmol/L) による I_{Ks} の増大. パネル A と同じパルスプロトコルで I_{Ks} を活性化した.
- D : +30 mV のテスト電位における Ang II と Sar¹-Ang II による I_{Ks} の増加率 (Ang II, 60.8 $\pm$ 6.8%; n = 8, Sar¹-Ang II, 100.7 $\pm$ 16.4%; n = 8). [文献19)より引用改変]

は含まれていないアミノ酸の一つで N-メチルグリシンにあたる) に置換してアミノペプチダーゼ (aminopeptidase) に対して安定な特性をもつようにした Ang II のアナログである. 図 1C に示すように, Sar¹-Ang II (100 nmol/L) も I_{Ks} に対して増大作用を及ぼし, +30 mV のテスト電位で計測された増加率は 100.7 $\pm$ 16.4%; n = 8 (図 1D) であった. これは Ang II (1 $\mu\text{mol/L}$) による増加率 (60.8 $\pm$ 6.8%; n = 8) より大きかった (図 1D).

次に, Ang II および Sar¹-Ang II による I_{Ks} の増大効果にかかわる細胞内シグナル伝達機構について検討を行った. アゴニストとして, より大きな増大反応を引き起こす Sar¹-Ang II を用いた (図 1 参照).

図 2A に示すように, 選択的 AT₁ 受容体遮断薬であるバルサルタン (1 $\mu\text{mol/L}$) を細胞灌流液に加えると Sar¹-Ang II (100 nM) の I_{Ks} に及ぼす増大効果はほとんど消失した. 多数例の検討の結果, Sar¹-Ang II (100 nM) の I_{Ks} に対する増加率はバルサルタン非存在下 (コントロール) で 100.7 $\pm$ 16.4%; n = 8, バルサルタン存在下で 15.7 $\pm$ 4.6%; n = 8 であった (図 2B). この実験結果より, Sar¹-Ang II による I_{Ks} の増大反応には AT₁ 受容体がかかわっていると考えられた.

AT₁ 受容体は Gq タンパク質-ホスホリパーゼ C (PLC)-プロテインキナーゼ C (PKC) 系を活性化して, Ang II の主に急性作用の発現にかかわることが心筋

図2 Sar¹-Ang II による I_{Ks} の増大には AT_1 受容体に関与している

A：バルサルタン存在下における Sar¹-Ang II の I_{Ks} に対する作用。2,000 msec の脱分極パルス(テスト電位, +30 mV)を20秒に1回の割合で与えて I_{Ks} を活性化し, -50 mV の保持電位で記録された I_{Ks} tail current の大きさをプロットした。バルサルタン (1 μ mol/L) および Sar¹-Ang II (100 nmol/L) の投与期間は水平線で示した。

B：バルサルタン非存在下ならびに存在下での Sar¹-Ang II の I_{Ks} に対する増加率。
〔文献19)より引用改変〕

図3 Sar¹-Ang II による I_{Ks} の増大には Gq タンパク質, ホスホリパーゼ C (PLC) が関与している

A, B：GDPβS (2 mmol/L；A) もしくは compound 48/80 (100 μ mol/L；B) をパッチ電極に加え細胞内に負荷したときの Sar¹-Ang II の I_{Ks} に対する作用。

C：GDPβS (2 mmol/L) もしくは compound 48/80 (100 μ mol/L) を細胞内に負荷したときの Sar¹-Ang II の I_{Ks} に対する増加率。コントロール時の増加率と比較すると有意に ($P < 0.05$) 減少している。
〔文献19)より引用改変〕

細胞を含む多くの細胞系において示されている²⁰⁾。よって, この Gq-PLC-PKC 系のかかわりについて検討を行った。Gq タンパク質の機能を非水解性 GDP アナログである guanosine 5'-O-(2-thiodiphosphate) (GDPβS, 2 mmol/L) を細胞内に負荷して抑制すると (パッチ電極を介して), Sar¹-Ang II (100 nmol/L)

による I_{Ks} の増加率は有意に減少した (増加率, $15.9 \pm 7.0\%$; $n = 7$; $P < 0.05$: 図3A, C)。また, PLC の機能を compound 48/80 (100 μ mol/L) で抑制した細胞においても, 同様に Sar¹-Ang II (100 nmol/L) による I_{Ks} の増加率は大きく低下した (増加率, $32.9 \pm 9.9\%$; $n = 9$; $P < 0.05$: 図3B, C)。

図4 PKC阻害剤の存在下におけるSar¹-Ang IIのI_{Ks}に対する作用

A, B: H-7(10 μmol/L; A)もしくはBIS I(200 nmol/L; B)を細胞灌流液に加えたときのSar¹-Ang IIのI_{Ks}に対する効果。
C: H-7(10 μmol/L; A)もしくはBIS I(200 nmol/L; B)存在下のSar¹-Ang IIのI_{Ks}に対する増加率. コントロール時の増加率と比較すると有意に減少している。
[文献19)より引用改変]

これらの実験結果は、Sar¹-Ang II (100 nmol/L)によるI_{Ks}の増大にGqタンパク質、PLCのかかわりを支持するものである。

PLCは細胞膜ホスファチジルイノシトール4, 5-ビスリン酸(PIP₂)を分解してジアシルグリセロール(DAG)とイノシトール三リン酸(IP₃)の2つの二次メッセンジャーを産生し、これらはそれぞれPKCの活性化と細胞内Ca²⁺濃度の上昇を引き起こす。また、モルモット心筋細胞にパッチクランプ法を適用した実験においてはPKCの活性化と細胞内Ca²⁺濃度の上昇はいずれもI_{Ks}を増加することが明らかにされている²¹⁾。図4A, BはそれぞれPKCの阻害剤であるH-7(1-(5-isoquinolinesulfonyl)-2-methylpiperazine, 10 μmol/L)およびBIS I(bisindolylmaleimide I, 200 nmol/L)存在下でのSar¹-Ang IIのI_{Ks}に及ぼす効果を示す。H-7およびBIS Iは、いずれもSar¹-Ang IIによるI_{Ks}の増大反応を大きく抑制し、I_{Ks}の増加率はH-7存在下では16.0 ± 9.2%; n = 4; P < 0.05(図4A, C), BIS I存在下では9.8 ± 6.4%; n = 5; P < 0.05(図4B, C)であった。これらの実験結果は、Sar¹-Ang IIによるI_{Ks}の増大反応にPKCの活性化がかかわっていることを強く示唆する。

PKCのかかわりをさらに検討する目的で、PKCをあらかじめphorbol 12-myristate 13-acetate(PMA)

もしくは1-oleoyl-2-acetyl-sn-glycerol(OAG)で活性化した状態でSar¹-Ang IIのI_{Ks}に及ぼす効果を検討した。図5A, Bに示すようにPMA(300 nmol/L)もしくはOAG(20 μmol/L)を細胞灌流液に添加すると、PKCの活性化を介してI_{Ks}が徐々に増大していった²¹⁾。その増大反応が定常状態に達した時点でさらにSar¹-Ang IIを細胞灌流液に加えてそのI_{Ks}に及ぼす効果を調べたところ、図5Cに示すように増大反応の程度は大きく減少した(PMA, 7.7 ± 2.3%; n = 7, OAG, 10.1 ± 1.5%; n = 9)。すなわち、PKC活性化状態ではSar¹-Ang IIのI_{Ks}に対する増大反応は減弱したことが示され、この実験結果もPKCの活性化のかかわりを支持する。

細胞内のCa²⁺のかかわりについては、EGTA(ethylene glycol-bis(β-aminoethyl ether)-N,N,N',N'-tetraacetic acid, 5 mmol/L)の代わりにBAPTA(1,2-bis(O-aminophenoxy)-ethane-N,N,N',N'-tetraacetic acid, 20 mmol/L)を細胞内液に加えて検討したが、Sar¹-Ang IIによるI_{Ks}の増加率に有意な変化は生じなかった(増加率, 76.0 ± 11.5%; n = 4)。よって、細胞内Ca²⁺は重要な役割を果たしていないと考えられた。また、I_{Ks}はcAMP-プロテインキナーゼA(PKA)系の活性化で大きく増大することが知られているため¹¹⁾、AT₁受容体によるI_{Ks}の増大機構への

図5 PKC 活性化剤の存在下における Sar¹-Ang II の I_{Ks} に対する作用

A, B: PMA (300 nmol/L; A) もしくは OAG (20 μmol/L; B) 存在下 (細胞灌流液) における Sar¹-Ang II の I_{Ks} に対する効果.
C: PMA (300 nmol/L) もしくは OAG (20 μmol/L) 存在下の Sar¹-Ang II の I_{Ks} に対する増加率. コントロール時の増加率と比較すると有意に減少している. [文献19)より用改変]

図6 Ang II (ならびに Sar¹-Ang II) による I_{Ks} の増大作用にかかわる細胞内シグナル伝達機構

Ang II (ならびに Sar¹-Ang II) は AT₁ 受容体-Gq-PLC-PKC を活性化して I_{Ks} を増大させる. この系に PKA 系はかかわっていない.

かわりについて PKA 阻害剤である KT5720 を用いて検討した. Sar¹-Ang II は KT5720 (200 nmol/L) 存在下においても I_{Ks} を同程度 (90.7 ± 6.4 %, n = 5) に増大させたため, PKA はかかわっていないことが示唆された. すなわち, AT₁ 受容体による I_{Ks} の増大反応において PKC 系と PKA 系との間にクロストークはないと考えられた (図6).

Ⅲ. AT₁ 受容体刺激による活動電位の短縮と AT₁ 受容体阻害薬による拮抗作用

最後に Sar¹-Ang II のモルモット心房筋活動電位に及ぼす作用について検討した. 活動電位持続時間は 90 % 再分極までの時間として計測した (APD₉₀). 図7A は同一細胞から記録されたコントロール時, Sar¹-Ang II (100 nmol/L) 投与時, ならびにその washout 時の活動電位を示す. 多数例の実験をまと

図7 モルモット心房筋細胞における Sar¹-Ang II による活動電位短縮作用とそれに対する AT₁ 受容体遮断薬(バルサルタン)の拮抗作用

- A: Sar¹-Ang II の活動電位短縮作用. Sar¹-Ang II (100 nmol/L) 投与前 (Control), 投与中 (Sar¹-Ang II), および washout 5 分後 (Washout) に記録された活動電位.
- B: Sar¹-Ang II の活動電位短縮作用に対するバルサルタンの拮抗作用. Sar¹-Ang II (100 nmol/L) 投与前 (Control), 投与中 (Sar¹-Ang II), および Sar¹-Ang II 存在下においてバルサルタン (1 μ mol/L) 添加時 (Sar¹-Ang II + バルサルタン) に記録された活動電位.
- C: Sar¹-Ang II (100 nmol/L) 投与前 (Control), 投与中 (Sar¹-Ang II), および Sar¹-Ang II + バルサルタン (1 μ mol/L) 投与時 (Sar¹-Ang II + バルサルタン) の APD₉₀. [文献19)より引用改変]

めると, コントロール時の APD₉₀ は 113.1 ± 8.8 msec; $n = 12$ であり, Sar¹-Ang II (100 nmol/L) 投与時には 63.1 ± 5.8 msec であり, Sar¹-Ang II により APD₉₀ は約 55% に短縮した (図 7B). その短縮効果は Sar¹-Ang II を細胞灌流液から washout することによりほぼ完全に消失した (図 7A). 一方, Sar¹-Ang II により短縮した活動電位はバルサルタン (1 μ mol/L) を加えることにより, 88.1 ± 7.0 msec; $n = 10$ まで回復した (図 7B, C).

IV. 考 察

本実験結果により, モルモット心房筋細胞におい

て Ang II は AT₁ 受容体-Gタンパク質 (Gq)-ホスホリパーゼ C (PLC)-プロテインキナーゼ C (PKC) 系を活性化して I_{Ks} を増大させ, それに伴い APD を大きく短縮させることが明らかとなった. また, AT₁ 受容体遮断薬 (バルサルタン) は, Ang II のもつ活動電位短縮作用に対して拮抗的にはたらいだ¹⁹⁾.

心房細胞に伴う電氣的リモデリングは心房筋有効不応期 (atrial effective refractory period, AERP) の短縮を特徴とし, 発症後早期 (数時間後以内) から出現する. その主なメカニズムとして I_{CaL} チャンネルの downregulation があげられている (図 8). 一方, 構造的リモデリングは心房の線維化を主体とし, その

図8 心房筋における電氣的リモデリングにおける AT_1 受容体による I_{Ks} 増大作用の関与

発生の時間経過は比較的遅く(心房細動発生後数週間以降), また AT_1 受容体遮断薬がその発生予防効果をもつことが報告されている。よって, 構造的リモデリングには AT_1 受容体刺激に伴う細胞内シグナル分子(extracellular-signal regulated kinase, ERK 等)の活性化がかかわっていると考えられている^{22), 23)}。動物実験モデルにおいて比較的短時間(180分)の高頻度心房ペースングにより惹起された心房筋有効不応期の短縮に対しても AT_1 受容体遮断薬が抑制効果をもつことが示されており, 心房筋の電氣的リモデリングの発生にも AT_1 受容体がかかわっていることが示唆されている²⁴⁾。また, 心房細動の除細動後の再発を検討した臨床スタディにおいてアミオダロン単独投与群とアミオダロン+ irbesartan (AT_1 遮断薬)投与群を比較すると, アミオダロン+ irbesartan 投与群の方が除細動後の早期の再発が有意に抑制されることも明らかにされている¹⁸⁾。この結果もまた心房細動の早期に起こる電氣的リモデリングに AT_1 受容体が関与していることを示唆している。この AT_1 受容体を介した心房筋電氣的リモデリング(AERPの短縮)の1つのメカニズムとして, 本実験で示された AT_1 受容体による心房筋活動電位に対する急性短縮作用(I_{Ks} の増大を介する)がかかわっていると考えられる(図8)。なお, Ang II のソースの一つとして, 心筋細胞の伸展に伴い心筋細胞自身から放出された Ang II が, オートクラインもしくはパラクラインと

して心筋細胞の Ang II 受容体に作用していることも考えられる^{25), 26)}。

終わりに, モルモット心房筋細胞で明らかにされた AT_1 受容体による I_{Ks} の増大反応ならびに活動電位短縮作用がヒト心房筋細胞で観察されるかについての検討は, 今後の興味ある研究課題と思われる。

〔文 献〕

- 1) Sanguinetti MC, Jurkiewicz NK : Two components of cardiac delayed rectifier K^+ current. Differential sensitivity to block by class III antiarrhythmic agents. *J Gen Physiol*, 1990 ; 96 : 195 ~ 215
- 2) Sanguinetti MC, Jurkiewicz NK : Delayed rectifier outward K^+ current is composed of two currents in guinea pig atrial cells. *Am J Physiol*, 1991 ; 260 : H393 ~ H399
- 3) Wang Z, Fermini B, Nattel S : Delayed rectifier outward current and repolarization in human atrial myocytes. *Circ Res*, 1993 ; 73 : 276 ~ 285
- 4) Gintant GA : Two components of delayed rectifier current in canine atrium and ventricle. Does I_{Ks} play a role in the reverse rate dependence of class III agents? *Circ Res*, 1996 ; 78 : 26 ~ 37
- 5) Li GR, Feng J, Yue L, Carrier M, Nattel S : Evidence for two components of delayed rectifier K^+ current in human ventricular myocytes. *Circ Res*, 1996 ; 78 : 689 ~ 696
- 6) Bosch RF, Gaspo R, Busch AE, Lang HJ, Li GR, Nattel S : Effects of the chromanol 293B, a selective blocker of the slow, component of the delayed rectifier K^+ current, on repolarization in human and guinea pig ventricular myocytes. *Cardiovasc Res*, 1998 ; 38 : 441 ~ 450
- 7) Bosch RF, Schneck AC, Csillag S, Eigenberger B, Gerlach U, Brendel J, Lang HJ, Mewis C, Gögelein H, Seipel L, Kühlkamp V : Effects of the chromanol HMR 1556 on potassium currents in atrial myocytes. *Naunyn-Schmiedeberg's Arch Pharmacol*, 2003 ; 367 : 281 ~ 288
- 8) Ding WG, Toyoda F, Matsuura H : Regulation of cardiac I_{Ks} potassium current by membrane phosphatidylinositol 4,5-bisphosphate. *J Biol Chem*, 2004 ; 279 : 50726 ~ 50734
- 9) Matsuura H, Ehara T, Imoto Y : An analysis of the delayed outward current in single ventricular cells of the guinea-pig. *Pflügers Arch*, 1987 ; 410 : 596 ~ 603
- 10) Harvey RD, Hume JR : Autonomic regulation of delayed rectifier K^+ current in mammalian heart involves G proteins. *Am J Physiol*, 1989 ; 257 : H818 ~ H823
- 11) Yazawa K, Kameyama M : Mechanism of receptor-

- mediated modulation of the delayed outward potassium current in guinea-pig ventricular myocytes. *J Physiol*, 1990 ; 421 : 135 ~ 150
- 12) Tohse N, Nakaya H, Kanno M : α_1 -Adrenoceptor stimulation enhances the delayed rectifier K^+ current of guinea pig ventricular cells through the activation of protein kinase C. *Circ Res*, 1992 ; 71 : 1441 ~ 1446
 - 13) Matsuura H, Tsuruhara Y, Sakaguchi M, Ehara T : Enhancement of delayed rectifier K^+ current by P_2 -purinoceptor stimulation in guinea-pig atrial cells. *J Physiol*, 1996 ; 490 : 647 ~ 658
 - 14) Wijffels MC, Kirchhof CJ, Dorland R, Allessie MA : Atrial fibrillation begets atrial fibrillation. A study in awake chronically instrumented goats. *Circulation*, 1995 ; 92 : 1954 ~ 1968
 - 15) Allessie M, Ausma J, Schotten U : Electrical, contractile and structural remodeling during atrial fibrillation. *Cardiovasc Res*, 2002 ; 54 : 230 ~ 246
 - 16) Nattel S : New ideas about atrial fibrillation 50 years on. *Nature*, 2002 ; 415 : 219 ~ 226
 - 17) Chen YH, Xu SJ, Bendahhou S, Wang XL, Wang Y, Xu WY, Jin HW, Sun H, Su XY, Zhuang QN, Yang YQ, Li YB, Liu Y, Xu HJ, Li XF, Ma N, Mou CP, Chen Z, Barhanin J, Huang W : KCNQ1 gain-of-function mutation in familial atrial fibrillation. *Science*, 2003 ; 299 : 251 ~ 254
 - 18) Madrid AH, Bueno MG, Rebollo JM, Marin I, Pena G, Bernal E, Rodriguez A, Cano L, Cano JM, Cabeza P, Moro C : Use of irbesartan to maintain sinus rhythm in patients with long-lasting persistent atrial fibrillation : a prospective and randomized study. *Circulation*, 2002 ; 106 : 331 ~ 336
 - 19) Zankov DP, Omatsu-Kanbe M, Isono T, Toyoda F, Ding WG, Matsuura H, Horie M : Angiotensin II potentiates the slow component of delayed rectifier K^+ current via the AT_1 receptor in guinea pig atrial myocytes. *Circulation*, 2006 ; 113 : 1278 ~ 1286
 - 20) Touyz RM, Schiffrin EL : Signal transduction mechanisms mediating the physiological and pathophysiological actions of angiotensin II in vascular smooth muscle cells. *Pharmacol Rev*, 2000 ; 52 : 639 ~ 672
 - 21) Tohse N, Kameyama M, Irisawa H : Intracellular Ca^{2+} and protein kinase C modulate K^+ current in guinea pig heart cells. *Am J Physiol*, 1987 ; 253 : H1321 ~ H1324
 - 22) Kumagai K, Nakashima H, Urata H, Gondo N, Arakawa K, Saku K : Effects of angiotensin II type I receptor antagonist on electrical and structural remodeling in atrial fibrillation. *J Am Coll Cardiol*, 2003 ; 41 : 2197 ~ 2204
 - 23) Goette A, Staack T, Rocken C, Arndt M, Geller JC, Huth C, Ansorge S, Klein HU, Lendeckel U : Increased expression of extracellular signal-regulated kinase and angiotensin-converting enzyme in human atria during atrial fibrillation. *J Am Coll Cardiol*, 2000 ; 35 : 1669 ~ 1677
 - 24) Nakashima H, Kumagai K, Urata H, Gondo N, Ideishi M, Arakawa K : Angiotensin II antagonist prevents electrical remodeling in atrial fibrillation. *Circulation*, 2000 ; 101 : 2612 ~ 2617
 - 25) Sadoshima J, Xu Y, Slayter HS, Izumo S : Autocrine release of angiotensin II mediates stretch-induced hypertrophy of cardiac myocytes in vitro. *Cell*, 1993 ; 75 : 977 ~ 984
 - 26) Yamazaki T, Komuro I, Kudoh S, Zou Y, Shiojima I, Mizuno T, Takano H, Hiroi Y, Ueki K, Tobe K, Kadowaki T, Nagai R, Yazaki Y : Mechanical stress activates protein kinase cascade of phosphorylation in neonatal rat cardiac myocytes. *J Clin Invest*, 1995 ; 96 : 438 ~ 446