

# K[+] channels in epithelial cells in ocular tissue

メタデータ	言語: jpn 出版者: 公開日: 2017-10-04 キーワード (Ja): キーワード (En): 作成者: メールアドレス: 所属:
URL	<a href="http://hdl.handle.net/2297/17284">http://hdl.handle.net/2297/17284</a>

## 【総説】

## 眼組織の上皮細胞におけるカリウムイオンチャンネル

K<sup>+</sup> channels in epithelial cells in ocular tissue金沢大学大学院医学系研究科  
視覚科学(眼科学)

高比良 雅 之

## 1) はじめに

上皮細胞は、体内の実に多様な組織において、バリアーとしての重要な機能を担っている。その細胞膜には、イオン、水、その他の物質を輸送する機構が存在し、各臓器・組織においての細胞内外の微細環境を調節している。そのイオン透過機能については、いわゆるUssing型チェンバーに組織片を固定し、電気生理学的手法やイオン組成を測定する研究が進められた。また、チャンネル電流を記録するパッチクランプ法の発明によりイオンチャンネルの研究は飛躍的に進歩した。興奮性細胞ではない上皮細胞において、Kチャンネルは細胞の静止電位を決定し、そのホメオスタシスを保ち、それぞれの上皮が存在する組織における生理現象の維持に重要な役割を担っている。眼の領域の上皮細胞においても、1980年代より、米国のSteinbergやMillerらのグループが中心となり網膜色素上皮の、またCivanらグループにより毛様体上皮のイオン輸送の研究が進められ、1980年代後半よりパッチクランプを用いたイオンチャンネルの研究が開始された。また、米国のHughesは1980後半より、網膜色素上皮のKチャンネルの研究を開始し、後に筆者も携わった。また、後に眼領域の上皮である角膜上皮細胞のKチャンネルについて、ウシ新鮮単離細胞やヒト培養細胞、あるいは角膜移植の際に得られたヒト新鮮角膜上皮細胞を用いて行った。さらに最近では、眼の房水産生に密接に関わる毛様体上皮Kチャンネルについて、ブタ新鮮単離毛様体上皮細胞により研究を行った。本報では、これら研究成果を中心に概説した。

## 2) 網膜色素上皮細胞における3種類のKチャンネル

網膜色素上皮は視細胞と脈絡膜との間に位置し、血液・網膜関門としての役割の大部分を担っている。RPEの微絨毛突起は網膜下腔と称される細胞外間隙を介して視細胞外節に面している(図1)。RPEの重要な機能の一つは視細胞周囲の細胞外液の成分および容量を調節することである。これはすなわちRPEの微絨毛突起側および基底側に存在するイオン、代謝産物あるいは水の輸送体の働きによる。視細胞周囲におけるイオンの平衡状態の破綻は視細胞機能の障害につながり、また網膜下腔における細胞外液の貯留は網膜剥離の原因となり得る。従って視細胞周囲の微細環境を正常に維持することは視覚にとって重要である。

## ①内向き整流Kチャンネル

1980年代より始まった網膜色素上皮・脈絡膜の組織切片を用いた電気生理学的研究により、網膜色素上皮の微絨毛突起側および基底側には比較的大きなKコンダクタンスが存在することがわかってきた(図1)。網膜色素上皮はこれらのKコンダクタンスを介してK<sup>+</sup>を総量で神経網膜側から脈絡膜側へ輸送する。

またこれらのKコンダクタンスは網膜色素上皮におけるHCO<sub>3</sub><sup>-</sup>およびCl<sup>-</sup>の輸送の量や方向をも制御する。網膜色素上皮のKチャンネルに関しては、まず新鮮単離されたカエル網膜色素上皮細胞を用いたパッチクランプの実験において、2種類のKチャンネルに由来する電流、すなわち内向き整流K電流および遅延型外向き整流K電流の存在が報告された<sup>1)</sup>。これらのうち内向き整流Kチャンネルは生理的膜電位において機能しており、それゆえに網膜色素上皮の静止Kコンダクタンスを構成するKチャンネルの一候補であることが示唆された。筆者らは、ウシやヒトの哺乳類の網膜色素上皮においても、同様の内向き整流Kチャンネルの存在を確認した(図2)<sup>2,3)</sup>。すなわち、この電位ステップ変化により惹起される電流は膜過分極側で内向きにより大きくなった。電流はほとんど時間依存性がなく平坦であった。この網膜色素上皮の内向き整流Kチャンネルは、Cs<sup>+</sup>やBa<sup>2+</sup>によって阻害される(図2)。例えば、ウシにおけるそれぞれの阻害剤のIC<sub>50</sub>は、Cs<sup>+</sup>で0.52 mM、Ba<sup>2+</sup>で0.077 mMである。一方、古典的なKチャンネル阻害剤であるTEA<sup>+</sup> (20mM) は内向き整流K電流を変化させない。

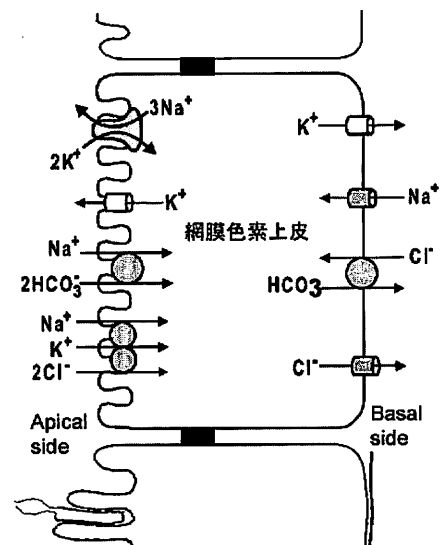


図1 網膜色素上皮におけるイオン輸送

網膜色素上皮は一層の上皮からなり、隣り合う細胞間にはタイトジャンクションが存在する。Apical側は視細胞周囲の網膜下腔に、basal側は脈絡膜に面する。内向き整流KチャンネルはApical側に存在する。Basal側のKチャンネルは同定されていないが、薬理特性などからKCNQチャンネルが候補のひとつである。

このKチャンネルのコンダクタンスと  $[K^+]_o$  (2, 5および20mM) との関係(図2)は、網膜色素上皮に隣接する視細胞の光応答の生理を考える上で興味深い。内向き整流Kチャンネルの透過性と  $[K^+]_o$  との関係を調べるため、それぞれの  $[K^+]_o$  において同一の駆動電圧によるコードコンダクタンスの大きさを計算し比較すると、例えばK平衡電位±25mVの膜電位で測定した外向きおよび内向きのコードコンダクタンス(この場合の駆動電圧は25mV)は、 $[K^+]_o$ の5mMから2mMへの減少によりそれぞれ対照(5mM)の134±11%および123±10%に増加し、一方  $[K^+]_o$ の5mMから20mMへの増加によりそれぞれ対照の50±11%および54±13%に減少した(図2)。すなわち、内向き整流Kチャンネルのコードコンダクタンスは2~20mMの範囲における  $[K^+]_o$ の増加に伴って減少した。それまでに知られていた他の組織の内向き整流Kチャンネルにおいては、通常は  $[K^+]_o$ が増加するに伴ってチャンネルの透過性も増大するので、この性質は逆の現象である。光刺激により視細胞のcGMPゲートチャンネルが閉じることで、杆体内節からK流出が減少し、網膜下腔のK<sup>+</sup>濃度はおよそ5mMから2mMにまで減少する(ネコ)。その際、網膜色素上皮の微絨毛突起側KコンダクタンスはK<sup>+</sup>を細胞外に放出することによって網膜下腔のK<sup>+</sup>濃度を緩衝する働きを有すると考えられる。網膜色素上皮において内向き整流Kチャンネルが微絨毛突起側Kコンダクタンスに相当するので、低い  $[K^+]_o$ で内向き整流Kチャンネルの透過性が増大することは、網膜下腔の光刺激によるK<sup>+</sup>濃度減少を緩衝するうえで好都合である。

ATPによるチャンネル活性の制御に関しては、従来様々な種類の内向き整流Kチャンネルにおいて報告されている。例えばATP感受性Kチャンネルに対する細胞内ATPの効果は二面性を有し、すなわち低濃度の(0.1mM程度)ATPはチャンネルの磷酸化機構を介してその定常活性を維持するが、高濃度の(2mM程度以上)ATPはチャンネルへの非加水分解的な結合を介してその活性を阻害する。網膜色素上皮の内向き整流K電流はホールセルパッチ法においてピペット内にATP(~mM)を含有しないと活性がランダウンした<sup>4)</sup>。十分なATP(~mM)が存在しても、ピペット内液からMg<sup>2+</sup>を除去すると内向き整流Kチャンネルの活性はやはり消失するので、その活性の維持にはATPの加水分解が必要であることが示唆される。この内向き整流Kチャンネルは、後の研究により、脳の脈絡叢上皮にも発現しているKir7.1であることが判明している。網膜のMüller細胞にも存在するKir4.1チャンネルが網膜色素上皮に発現しているとの報告もある。

## ②膜電位開口型Kチャンネル

カエル<sup>1)</sup>やウシRPE細胞の膜電位を-70mVあるいはより陰性の保持電位から-40mVあるいはより陽性電位にまで脱分極させると、時間依存性の外向き電流が観察され、その膜電位依存性や時間依存性からSakerに代表される古典的な膜電位開口型Kチャンネル由来の遅延型外向き整流K電流と考えられる。図3のように膜電位を-90mVに保持し-30mVあるいはより陽性の電位まで脱分極させると頂点に至ってからゆっくりと減衰する外向き電流が惹起される。一方、保持電位のみを-10mVに脱分極させた場合には、どの刺激膜電位においても惹起される電流は小さく、遅延型外向き整流K電流は不活性化される。外向き電流の頂点振幅から計算されるコードコンダクタンスと膜電位との関係(図3)から、このチャンネルは約-40mVの閾値電

位を有し、膜電位の陽性化にともなうS状に増加し、約+40mV付近で飽和することが判る。この遅延型外向き整流K電流は、古典的に代表的なK阻害剤TEA<sup>+</sup>により阻害された。ウシでのIC<sub>50</sub>は約5.1mMであった。その他、1mMの4-APは不完全にこの電流を阻害する。また0.1mMのキニジンは遅延型外向き整流K電流をほぼ完全に阻害する。Ba<sup>2+</sup>の遅延型外向き整流K電流に対する阻害作用はわずかで、例えば2mMおよびBa<sup>2+</sup>の阻害率はそれぞれ5%程度である。Cs<sup>-</sup>(5~20mM)やカリブドトキシシン(5nM)は遅延型外向き整流K電流をほとんど変化させない。このようなウシやカエルの色素上皮に存在する遅延型外向き整流Kチャンネルは、新鮮単離ヒト網膜色素上皮には存在しない。その開口閾値電位は約-40mVであるので、このチャンネルは定常の網膜色素上皮の静止電位より少なくとも10mV脱分極しないと開口しない。これらのことより生理的狀態で遅延型外向き整流Kチャンネルが静止Kコンダクタンスとして機能しているとは考えられない。

## ③網膜色素上皮細胞のKCNQチャンネル

Hughes, 筆者らは新鮮ヒト網膜色素上皮細胞において初めて、神経細胞のM電流に類似するKチャンネル電流を報告した<sup>5)</sup>。これは、時間経過とともに不活性化を示す遅延型K電流とは異なる

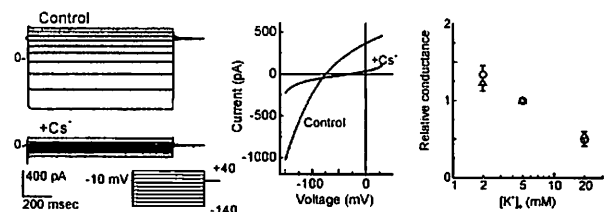


図2 網膜色素上皮の内向き整流K電流

保持電位が-10mVでの新鮮単離ウシ網膜色素上皮細胞のホールセル電流は、内向き整流K電流が優位を占める。5mMのCs<sup>-</sup>は、そのK電流をほぼ完全に阻害する。網膜色素上皮の内向き整流Kチャンネルのコンダクタンスは、細胞外Kイオン濃度の増加に伴って減少する特徴がある(右図)。

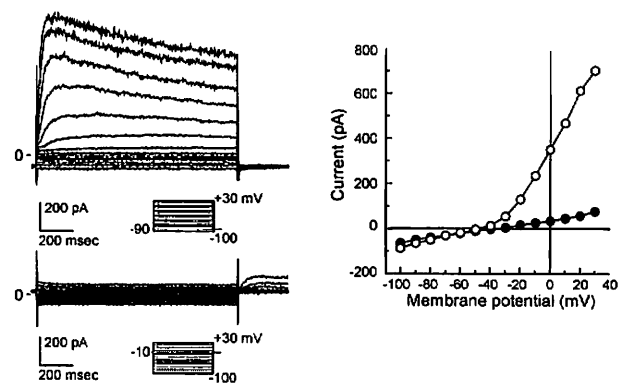


図3 網膜色素上皮の遅延型K電流

保持電位が-70mVでの新鮮単離ウシ網膜色素上皮細胞のホールセル電流では、膜電位開口型外向きK電流がみられ、これは保持電位を-10mVにすることで不活性化する。開口閾値は-40mV付近であるので、網膜色素上皮の静止電位では開いていないチャンネルである。

り、不活性化過程がない持続型外向き整流K電流である。同様の電流はウシやサルの新鮮単離網膜色素上皮細胞においてもみられる。この持続型外向き整流K電流は、最近のHughesの研究で、KCNQチャンネルに属することが判明している。図4はウシ網膜色素上皮細胞での記録例で、膜電位を $-10\text{mV}$ に保持した場合、過分極刺激によって時間依存性に变化する電流が惹起され、その極性は約 $-80\text{mV}$ すなわちK平衡電位付近において逆転した。従ってこの電流成分はKチャンネルに由来し、これが閉じる過程を反映すると考えられる。また膜電位が各刺激電圧から $-10\text{mV}$ に戻る際には外向きに時間依存性に増大するテール電流が観察された。このテール電流はチャンネルが開く(活性化)過程を反映すると考えられる。テール電流の解析から得られた電流電圧関係(図4)ら、このチャンネルの開口閾値は $-90\text{mV}$ であり、全コンダクタンスの50%を開く電位は $-63\text{mV}$ である(ウシ)。この持続型外向き整流K電流は、 $\text{Ba}^{2+}$ で阻害されその $\text{IC}_{50}$ は $1.1\text{mM}$ (ウシ)であった。 $\text{Cs}^{+}$ による阻害は

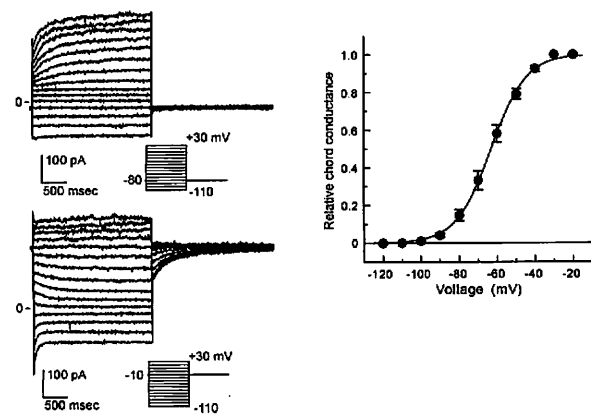


図4 網膜色素上皮のKCNQチャンネル

ウシやヒト網膜色素上皮細胞には、遅延型K電流とは異なり、膜電位が脱分極しても不活性化しない外向きK電流がみられ、その波形や薬理特性からKCNQチャンネルと考えられる。膜電位とコンダクタンスの関係から、網膜色素上皮の静止電位( $-50\sim-60\text{mV}$ 付近)で活性化がみられるチャンネルであることがわかる。

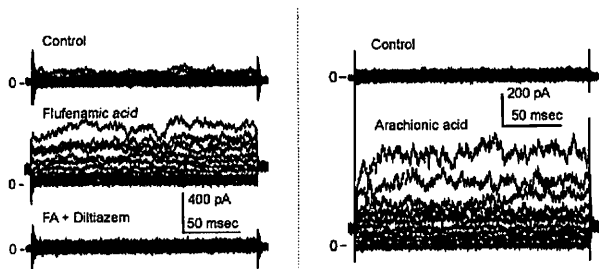


図5 角膜上皮のTREKチャンネル

ウシ角膜上皮には、フェナメート(左図)やアラキドン酸(右図)などの不飽和脂肪酸の投与や低浸透圧負荷により増大する外向きのnoisyなK電流がみられる。ジルチアゼムはこの外向K電流を阻害する。このK電流は、その膜電位依存性や薬理特性から、2孔型KチャンネルのTREKファミリーに由来すると考えられる。

膜電位依存性である。一方、 $20\text{mM TEA}^{+}$ はこのK電流をほとんど阻害せず、きわめて感受性が低い。

網膜色素上皮の微絨毛突起側および基底側に存在する静止Kコンダクタンスはその細胞内と網膜下腔および脈絡膜との間で $\text{K}^{+}$ を受動的に輸送することによって、視細胞周囲および網膜色素上皮自体の $\text{K}^{+}$ に関わる微細環境を維持している。先述のように、微絨毛突起側の静止Kコンダクタンスは主に内向き整流Kチャンネルにより構成されたと考えられている。一方、網膜色素上皮の基底側の静止Kコンダクタンスに関しては未だ充分には解明されていないが、 $\text{Ba}^{2+}$ に対する感受性が比較的低いことから、それはKCNQチャンネルに由来する可能性がある。すなわち、網膜色素上皮では、微絨毛突起側および基底側に静止電位で開いているこれら2者のKチャンネルにより、光応答に伴う視細胞周囲の微細イオン環境を制御しているものと考えられている。

### 3) 角膜上皮細胞のKチャンネル

眼球の最外層の屈折面である角膜において、上皮細胞は、機械的・化学的損傷に対する眼球の防御壁としての役割を担い、また水やイオン輸送の調節によって角膜の透明性を維持している。角膜上皮細胞は、約7日間で、細胞分裂、移動、分化、層状配列、老化、脱落の過程をたどる。この細胞サイクルの調節には、細胞内のcAMP、cGMP、イノシトールリン脂質の代謝産物、 $\text{Ca}$ 濃度などに加えて、膜輸送体やイオンチャンネルによるイオンの細胞内外への移動も関与すると考えられている。従来、角膜上皮細胞のイオンチャンネルについては、米国のRaeらのグループが中心となり研究がすすみ、代表的なKチャンネルとしては、アラキドン酸カスケード・シクロオキシゲナーゼ(cyclooxygenase)経路の阻害剤として知られているフェナメート(fenamates)により活性化される大コンダクタンスKチャンネルが知られていた。我々は、このフェナメート活性化型大コンダクタンスKチャンネルが、アラキドン酸を含む脂肪酸で活性化されることを見出した<sup>9)</sup>。それは、以下に示すような電気生理学的、薬理的、分子生物学的解析から、2孔型KチャンネルTREKに相当すると考えられた。図5にはウシの新鮮角膜上皮における代表的なホールセル電流を示す。細胞によっては膜電位開口型K電流がみられるので、これを不活性化する目的で電流膜電位を $-10\text{mV}$ に保持し陽性電位にまで脱極させると、細かいノイズ様の振れが重なった電流成分のみが観察された。ノイズ様の振れが重なった電流成分は、膜の保持電位には無関係で、不活性化しない持続型電流である。Raeらによると、ウサギ角膜上皮では、大コンダクタンスK電流として知られているノイズ様外向き整流電流がホールセル電流の優位を占め、フェナメートの細胞外投与により増大した。ウシ角膜上皮においても、フェナメート $500\mu\text{M}$ ニフルム酸(niflumic acid)や $100\mu\text{M}$ フルフェナミン酸(flufenamic acid)の細胞外灌流により、ノイズ様K電流が著しく増加した。またこの持続型K電流は $10\mu\text{M}$ アラキドン酸を細胞外灌流によりやはり増大した(図5)。ウサギ角膜上皮の大コンダクタンスK電流の阻害剤として知られる $20\mu\text{M}$ ジルチアゼムは、アラキドン酸により活性化される持続型K電流を完全に阻害した。(図5)

アラキドン酸カスケードのリポキシゲナーゼ(lipoxygenase)経路の阻害剤であるエイコサトリエン酸(cis-5,8,11-eicosatrienoic acid)およびノルジヒドログアヤレチン酸(nordihydroguaiaretic acid)、またチトクロームP-450(cytochrome P-450)の阻害剤で

あるクロトリマゾール (clotrimazole,  $n=3$ ) は、いずれも持続型 K 電流を変化させない。アラキドン酸代謝の基質になり得ない脂肪酸である、パルミトオレイン酸、リノール酸 (linoleic acid)、リノレライック酸 (linoleic acid) は、アラキドン酸と同様に、持続型 K 電流の刺激作用を呈した。持続型 K 電流は、アラキドン酸や他の脂肪酸により増大する K 電流であることから、1990 年代に同定された 2 孔性 K チャンネル (two pore domain K channel) の由来が示唆された。2 孔性 K チャンネル活性を増大させる他の薬剤としては、筋萎縮性側索硬化症の治療薬であるリルゾール (riluzole) や、脱髄性疾患に用いられるリゾフォスファチジルコリン (lysophosphatidylcholine) が知られ、ウシ角膜上皮においても、これらは持続型 K 電流を増大させた。

フェナメートやアラキドン酸など脂肪酸で活性化され、ジルチアゼムで抑制される K チャンネルは、培養ヒト角膜上皮細胞にも発現していた。またこのチャンネル電流は、細胞外低浸透圧負荷によって増大した。脂肪酸で活性化される浸透圧依存性 2 孔性 K チャンネルには、TREK-1、TREK-2、TRAAK があるが、RT-PCR 法により培養ヒト角膜上皮細胞においてはこれら全ての mRNA が発現しており、既知の薬理特性からはこれらを判別することは不可能であった。そこで、我々は COS 細胞にこれらのチャンネルをトランスフェクションにより強制発現させる実験を行い、このうち TRAAK はジルチアゼムに抑制されないこ

とを見出した<sup>7)</sup>。さらに、mRNA 発現解析からは、角膜上皮に発現しているのは TREK-2 であることが示唆された。角膜上皮の大コンダクタンス K チャンネルは、細胞膜静止電位を保持し、細胞容積や細胞内 pH を調節している。これらの役割を担う持続型 K チャンネルの活性をアラキドン酸が直接刺激することから、炎症や損傷治療など、細胞内アラキドン酸濃度が変化する状態においては、K チャンネル活性の制御により細胞の微細環境が維持されていると考えられる。

#### 4) 毛様体色素上皮細胞の K チャンネル

毛様体上皮は、2 層の上皮が apical 側を互に向いあい、ギャップ構造で接されるといった特異な構造をとるので、その輸送の機構は複雑である (図 6)。毛様体上皮に存在するイオンチャンネルやトランスポーターなどの膜輸送の制御機構を解明することは、房水産生の生理を理解する上で重要である。血漿の浸透圧差による受動的移動を意味する限外濾過 ultra filtration の房水産生への関与は少なく、この毛様体上皮細胞を介する能動輸送が房水産生の 8~9 割を担っていると考えられている。毛様体上皮におけるイオンチャンネルについては、最も密接に関わる Cl イオン輸送を中心として、研究がすすめられた (図 6)。重要な機構としては、色素上皮の Na-Cl-K 共輸送体、無色素上皮の Na-Ka ポンプおよび Cl チャンネル、両上皮間のギャップジャンクションが挙げられる。近年では、水チャンネルであるアクアポリン aquaporin の関与も注目されている。色素上皮細胞内に取り込まれた Cl イオンは、ギャップ結合を介して無色素上皮細胞内に移動する。無色素上皮細胞内から後房への Cl イオンの排出は、Cl イオンチャンネルを介する。生理的状态では、この Cl チャンネルによる Cl イオン排出が、房水産生量を律速すると考えられている。この Cl チャンネルは、細胞容量依存性チャンネル CIC-3 と考えられ、低浸透圧負荷、PKC 阻害、アデノシン A3 受容体刺激、cAMP などにより活性化することが知られている。一方、K チャンネルに着目した研究は極めて少なく、これまでに Ca 活性型 K チャンネルや膜電位開口型 K チャンネルの報告がみられるだけである。近年、我々は、細胞膜を良好な状態に保ったまま、ブタ毛様体色素・無色素上皮細胞対を酵素により新鮮単離し (図 7)、パッチクランプ法を用いて、イオンチャンネル電流を記録した。そして、従来毛様体上皮細胞では報告のない新しいタイプの K チャンネル、KCNQ が発現していることを見出した。図 7 に示すように、色素・無色素毛様体細胞対におけるホールセル電流は外向きの電流が優位を占めた。電圧・コンダクタンス関係からこのチャンネルの開口閾値はおよそ -80 mV 付近にあることがわかった。低浸透圧溶液 230 mOsm を負荷により、この K 電流は増大した。Ba イオンにより、この K 電流は阻害されたが、一方 TEA<sup>+</sup> には感受性が低かった。これら毛様体色素上皮において優位に発現している K 電流の電気学的、薬理学的特性は、先述した網膜色素上皮 M 様電流に極めて類似し、両者は相同の K チャンネルに由来すると考えられた。この網膜色素上皮 M 様電流は、ウシ、サル、ヒトで発現が確認されている。中枢神経などに広く分布する M 電流は、KCNQ チャンネルファミリーに属する。この毛様体色素上皮 K 電流が、その特異的阻害剤 linopirdine で阻害されたことは、これも KCNQ チャンネル由来である可能性がある。現在 KCNQ には 1~5 までのサブファミリーの存在が知られており、毛様体色素上皮 K 電流の薬理特性は、KCNQ5 に最も類似している。

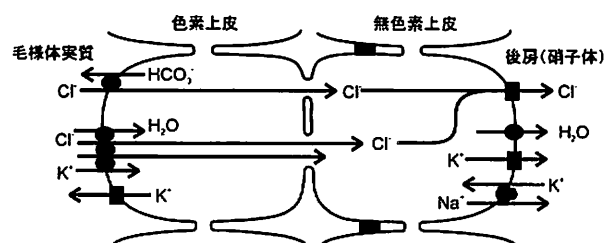


図 6 毛様体色素上皮におけるイオン輸送

毛様体上皮は、色素上皮と無色素上皮とが向かい合う 2 層の上皮からなる。水輸送に関する主なイオン輸送機構を記載した。房水輸送に関わる Cl チャンネル輸送は重要であるが、K チャンネルもその活性に関与すると考えられる。KCNQ チャンネルは、色素上皮に存在する。

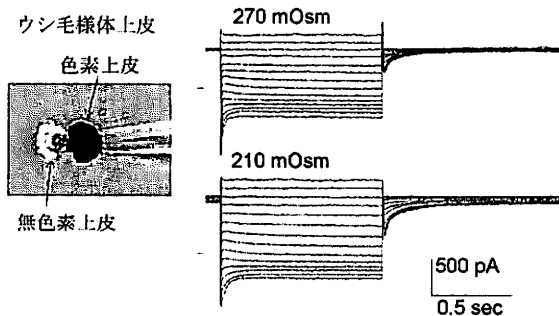


図 7 毛様体色素上皮の KCNQ チャンネル

新鮮単離したウシ毛様体色素上皮・無色素上皮対にパッチ電極を当てたところ。保持電位を  $-10\text{mV}$  とし、 $-120\text{mV}$  から  $+10\text{mV}$  まで刺激したときのホールセル電流。K 電流成分は、低浸透圧負荷により増大する。網膜色素上皮細胞と同様な外向き K 電流で、KCNQ チャンネルであると考えられる。

ある種の KCNQ チャンネルは、小腸上皮の分泌上皮に発現す

る細胞容量依存性Kチャンネルであり、イオン共輸送体を制御し水輸送にかかわっていることが知られている。毛様体上皮は2層の上皮が重なりイオン輸送はより複雑であるが、本研究で同定されたKチャンネルは色素上皮においてKイオンを緩衝する機構として、イオンの能動輸送に関わる可能性がある。以上、ブタ新鮮毛様体上皮細胞には、定常電位で開口しているKチャンネルが存在し、それらの特性から、KCNQチャンネルファミリーに属すると考えられる。このチャンネルは浸透圧依存性(図7)であり、イオンの能動輸送の制御を介して水輸送に関わっていると考えられる。

## 5) おわりに

感覚器である眼球において、上皮細胞は周囲の微細イオン環境を調節する重要な細胞である。本報告では、その中から、従来、筆者が研究した網膜色素上皮、角膜上皮、毛様体上皮のKチャンネルの性質とその役割について概説した。眼の生理といった範囲にとどまらず、Kチャンネルの特性という生理学的観点からも新発見がえられた。また、同じ細胞でもチャンネルの発現にかなり種差がみられることは、大変興味深い。いまだに、これらの眼の上皮細胞における膜輸送体については解明されていないことが多い。ことに、毛様体上皮は、構造も複雑であり、房水産生という役割を担っている極めて重要な組織である。これらの電気生理学的、薬理学的知見が、今後の眼の生理学のさらなる解明の、また臨床応用の一助となることを期待する。

## 参 考 文 献

- 1) Hughes BA, Steinberg RH. Voltage-dependent currents in isolated cells of the frog retinal pigment epithelium. *J Physiol.*; 428: 273-97. 1990.
- 2) Hughes BA, Takahira M. Inwardly rectifying K<sup>+</sup> currents in isolated human retinal pigment epithelial cells. *Invest Ophthalmol Vis Sci.*; 37: 1125-39. 1996.
- 3) Takahira M, Hughes BA. Isolated bovine retinal pigment epithelial cells express delayed rectifier type and M-type K<sup>+</sup> currents. *Am J Physiol.*; 273: C790-803. 1997.
- 4) Hughes BA, Takahira M. ATP-dependent regulation of inwardly rectifying K<sup>+</sup> current in bovine retinal pigment epithelial cells. *Am J Physiol.*; 275: C1372-83. 1998.
- 5) Hughes BA, Takahira M, Segawa Y. An outwardly rectifying K<sup>+</sup> current active near resting potential in human retinal pigment epithelial cells. *Am J Physiol.*; 269: C179-87. 1995.
- 6) Takahira M, Sakurada N, Segawa Y, Shirao Y. Two types of K<sup>+</sup> currents modulated by arachidonic acid in bovine corneal epithelial cells. *Invest Ophthalmol Vis Sci.*; 42: 1847-54. 2001.
- 7) Takahira M, Sakurai M, Sakurada N, Sugiyama K. Fenamates and diltiazem modulate lipid-sensitive mechano-gated 2P domain K<sup>+</sup> channels. *Pflugers Arch.*; 451: 474-8. 2005.