

〔総説〕 心筋イオンチャネルと細胞内情報伝達系

中 谷 晴 昭*

(平成4年12月2日受付)

Key words: Ion channels, Ion transport system, Ion exchange system, Signal transduction system, Heart, Receptor

I. はじめに

心臓は1日10万回、休まずに電氣的に興奮し拍動している臓器である。洞房結節細胞が自発的に脱分極を繰り返す、その電氣的興奮が心房、房室結節、Purkinje 線維を経て心室筋に伝わり、ポンプとしての機能を果たしており、その機能は神経液性因子により見事な調節を受けている。しかしながらこの自動能発生、興奮伝導のイオン機序については多細胞標本における細胞内電位の測定、シヨ糖隔絶法等を用いた電位固定法によって解析が行われてきたが、それは十分といえるものではなかった。1976年、後年ノーベル賞を受賞した Neher と Sakmann によりパッチクランプ法という画期的な電気生理学的研究法が開発されて¹⁾、単離した一個の心筋細胞の電流、細胞膜表面の一個のチャネルの開閉による電流変化が他の細胞系に先駆けて解析される様になり、この分野の研究が飛躍的な進歩を遂げた。また、起電性のイオン輸送系、イオン交換系の解析もこの方法により解析可能となったが、非起電性のイオン交換系の研究にはこの方法は利用できず、細胞内イオン濃度をイオン選択性微小電極あるいは蛍光色素によって測定し、その変化によってこれらのイオン交換系、イオン輸送系の活性を間接的に検討する方法が用いられている。

これまでの研究により心臓には少なくとも10種類以上の Na, K, Ca, Cl イオンを通過させるイオンチャネルが存在し、4種類以上のイオン輸送系、イオン交換系が存在することが知られている。本稿においてはそれらの心筋細胞膜受容体およびそれに共役する細胞内情報伝達系による制御機構について概説する。

II. 活動電位波形とイオン電流

心筋細胞の活動電位は心筋組織の部位、および種によ

ってかなり異なることが知られている。ここでは比較的ヒトに近い活動電位波形を示すウサギ心筋組織を例にその活動電位波形とその背後にあるイオン電流との関係について簡単に述べることにする。

心室筋細胞の活動電位は0相、1相、2相、3相、4相と名づけられている(図1)。0相はチャネルを通り細胞外から細胞内へ Na^+ が流入して流れる Na^+ 電流 (I_{Na}) によって形成され、第1相は一過性外向き電流 (I_{to}) として K^+ が外向きに流れ形成されたものである。プラトー相すなわち第2相は主に Ca^{2+} がチャネルを介して流入したこと (I_{Ca}) によるものであり、第3相と呼ばれる再分極相は Ca^{2+} チャネルの不活性化とともに、遅延整流 K^+ 電流 (I_{K}) が外向きに流れることによって生じる。また第3相の後半部には内向き整流 K^+ 電流 (I_{K1}) といわれる外向き電流も寄与する。この K^+ 電流は静止膜電位の維持にも大きな役割を果たしている。第4相は自動能を持たない心室筋細胞においては電位変化はなく、静止膜電位レベルで一定となる。心房筋細胞における膜電流系も、ほぼ心室筋細胞と同様であるが、活動電位持続時間は心室筋細胞に比し短い。この原因の一つとして、一過性外向き電流が大きく、この電流が再分極において大きな役割を果たすことによる²⁾。一方、Purkinje 線維の活動電位も心室筋細胞と若干異なっている。すなわち、活動電位持続時間が心室筋細胞、心房筋細胞より長く、第4相緩徐脱分極が存在し自動能を持っている。第3相の外向き電流としては心室筋細胞の I_{K} に相当するものがあり、そのイオン選択性も低いことから I_{x} と呼ばれている³⁾。また、第4相には過分極によって活性化され、主に Na^+ を通過させる過分極誘発性内向き電流 (I_{h} , I_{f}) と呼ばれる電流が存在し⁴⁾、自動能発現に寄与する。

洞房結節細胞、房室結節細胞は心室筋細胞等とは異なる

* 千葉大学医学部薬理学講座

Haruaki NAKAYA: Cardiac Ion Channels and Signal Transduction System.

Department of Pharmacology, School of Medicine, Chiba University, Chiba 260.

Received December 2, 1992.

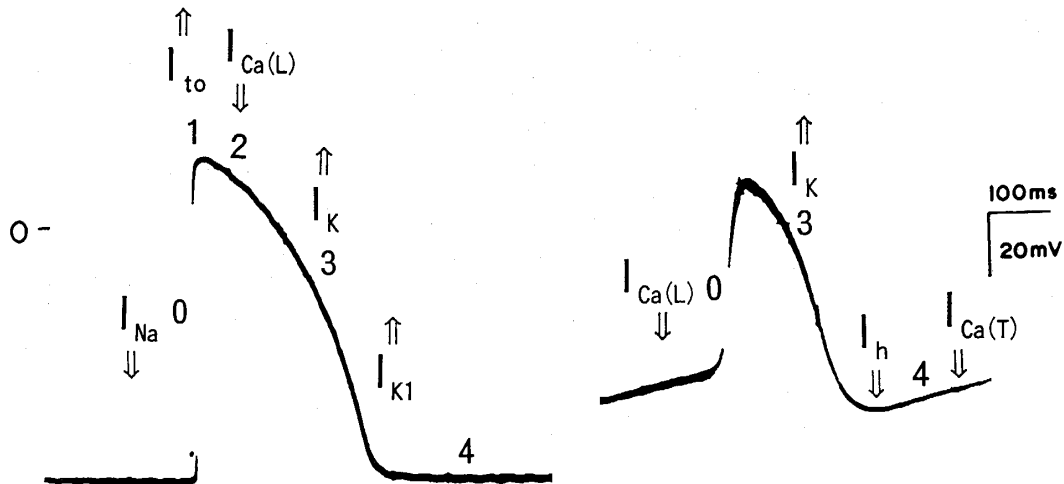


図 1. 心筋細胞活動電位と膜電流系。ウサギ心室筋細胞（左）と洞房結節細胞（右）の活動電位とそれぞれの相における膜電流を示してある。上向き矢印は外向き電流，下向き矢印は内向き電流を示す。

表 1. 心筋細胞膜受容体と細胞内情報伝達系

| | |
|---|--|
| 1 | cAMP 系 β 受容体, H ₂ (Histamine) 受容体, CGRP (Calcitonin Gene Related Peptide) 受容体 |
| 2 | PI turnover 系 α ₁ 受容体, AT ₁ (Angiotensin II) 受容体, H ₁ (Histamine) 受容体, ET (Endothelin) 受容体, V ₁ (Vasopressin) 受容体 |
| 3 | GTP 結合蛋白質系 M ₂ (Acetylcholine) 受容体 (G _i), β 受容体 (G _s) |
| 4 | cGMP 系 ANP (Atrial Natriuretic Polypeptide) 受容体, M (Acetylcholine) 受容体, H ₁ (Histamine) 受容体 |

り浅い膜電位から活動電位を発生させている。洞房結節細胞の活動電位は図 1 に示すごとく、0 相、3 相、4 相に区分される。0 相では内向きの L 型 Ca²⁺ 電流が流れ、3 相では遅延整流 K⁺ 電流 (I_K) が外向きに流れ再分極し、第 4 相では過分極誘発内向き電流 (I_h, I_f), T 型 Ca²⁺ 電流が流れ、自動能が発現している^{5,6)}。

心筋細胞にはこの他に起電性の Na⁺-K⁺ pump および Na⁺-Ca²⁺ 交換系が存在し電位変化に寄与している。また非起電性の Na⁺-H⁺ 交換系および陰イオン交換系も存在し、細胞内 pH および細胞内陰イオン濃度を調節している。

III. 心筋細胞膜受容体と細胞内情報伝達系

心筋には多くの種類の受容体が存在するが、それらは細胞内情報伝達系から大きく 4 つに分類される (表 1)。

すなわち、G_s 蛋白を介して adenylyate cyclase が活性化し、cAMP 上昇、cAMP 依存性 protein kinase (A-kinase) の活性を引き起こす系がある。この系を介して生理的反応を来すのは β 受容体、H₂ 受容体、CGRP (calcitonin gene-related peptide) 受容体等である。一方、α₁ 受容体、H₁ (ヒスタミン) 受容体、AT₁ (Angiotensin II) 受容体、ET (Endothelin) 受容体、V₁ (Vasopressin) 受容体は G_p (G_q) といわれる GTP 結合蛋白を介し、phospholipase C を活性化して、inositol trisphosphate (IP₃) を産生するとともに diacylglycerol を介して protein kinase C (C-kinase) を活性化させる。ムスカリン (M₂) 受容体は心房筋細胞において、G_i 蛋白を介して直接 K⁺ チャネルを制御する⁷⁾。心室筋細胞においては心房筋細胞とは異なり、G_i 蛋白が直接 K⁺ チャネルを活性化することではなく、G_s を介して adenylyate cyclase が活性化された時にそれに対して G_i が拮抗的に働くという accentuated antagonism という現象を示すのみである⁸⁾。同様の G_i 蛋白を介しての K⁺ チャネルの活性化および adenylyate cyclase の抑制は adenosine が A₁ 受容体に結合した場合にも認められる⁹⁾。また β 受容体刺激時に G_s 蛋白が直接 Ca²⁺ チャネルを活性化するという経路も報告されているが¹⁰⁾、cAMP を介する系よりも生理的意義は少ない様である。心筋細胞にはもう一種類の情報伝達系が存在する。すなわち、guanylate cyclase を活性化させて cGMP の増加そして cGMP 依存性 protein kinase (G-kinase) の活性化を介して生理的反応を引き起こす系であり、心房性利尿ホルモン (atrial natriuretic polypeptide, ANP), acetylcholine, histamine 等が心筋細胞内 cGMP を増加させることが知られている。

表 2. 心筋イオンチャネルの受容体調節機構

| チャネル | 受 容 体 | 細胞内情報伝達機構 |
|--|--|---|
| I _{Na} Channel | β 受容体 | A-kinase, G _s |
| I _{Ca(L)} Channel | β , H ₂ 受容体 ANP 受容体 Angiotensin II (AT ₁) 受容体 | A-kinase, G _s G-kinase ? |
| I _K Channel | β 受容体 α_1 受容体 | A-kinase C-kinase |
| I _{to} Channel | α_1 受容体 Angiotensin II 受容体 | ? ? |
| I _{K1} Channel | α_1 受容体 | ? |
| I _{Cl(cAMP)} Channel | β , H ₂ 受容体 | A-kinase |
| I _f Channel | β 受容体 | A-kinase |
| I _{K(ACh)} Channel | Acetylcholine (M ₂) 受容体 Adenosine (A ₁) 受容体 | Gi Gi |
| Na ⁺ -K ⁺ ATPase | β 受容体 | A-kinase |
| Na ⁺ -H ⁺ Exchange | α_1 受容体 Endothelin 受容体 | C-kinase C-kinase |

IV. 心筋イオンチャネル, イオン交換系, イオン輸送系の細胞内制御

それではこれらのイオンチャネル, イオン交換系, イオン輸送系はどのように細胞内情報伝達系により調節されているのであろうか。個々のチャネルの細胞内制御に関して現在までに明らかになっていることについて述べることにする。

Na⁺ チャネルが β 受容体刺激により抑制を受けることが最近明らかとなってきた¹¹⁾。その機序としては cAMP の増加, A-kinase の活性化を経た抑制のみならず, G_s 蛋白を介して直接的に Na⁺ チャネルを抑制することも報告されている¹²⁾。しかしながら, β 受容体を介する Na⁺ 電流抑制がどのような生理学的意義を持っているかは現在の所不明である。

I_h または I_r と呼ばれる過分極によって活性化する内向き電流は主に Na⁺ によって運ばれ, 洞房結節細胞および Purkinje 線維において, 自動能発現に重要な役割を果たすとされている^{4,5)}。 β 受容体刺激はこの電流を増加させ, 第4相緩徐脱分極を急峻にして自動能を亢進させることが知られている¹³⁾。一方 acetylcholine はムスカリン受容体を介してこの電流を抑制することから¹⁴⁾, この作用が副交感神経を介する徐脈効果の一要因であると考えられている。

心筋細胞の Ca²⁺ チャネルには T 型と L 型の 2 種類が存在する⁶⁾。L 型 Ca²⁺ チャネルは心筋細胞の興奮収縮連関に非常に重要である。 β 受容体あるいは H₂ 受容

体を介する L 型 Ca²⁺ 電流増加は G_s 蛋白, adenylate cyclase の活性化, cAMP の上昇に続く A-kinase の活性化によることが証明されている¹⁵⁾。また, 最近 G_s 蛋白が直接 L 型 Ca²⁺ チャネルを活性化させるという, もう一つの Ca²⁺ チャネル活性化機構も報告されている¹⁰⁾。イノシトールリン脂質 (PI) 代謝回転亢進と L 型 Ca²⁺ チャネルとの関係は cAMP 系ほど単純なものではない。新生児ラット心筋細胞において, C-kinase を活性化させる phorbol ester が Ca²⁺ 電流を増加させたとの報告¹⁶⁾もあるが, モルモットおよび成熟ラット心室筋細胞において, phorbol ester は Ca²⁺ 電流を増加させず, また PI 代謝回転亢進を引き起こす α_1 受容体刺激も Ca²⁺ 電流を増加させなかった^{17,18)}。また, 高度の PI 代謝回転亢進をひき起こす endothelin もモルモット心筋細胞で Ca²⁺ 電流を増加させることができなかった¹⁹⁾。しかしながら, 最近 Lauer らは電極内から細胞内に十分な GTP を負荷しながら endothelin 受容体を刺激すると, L 型 Ca²⁺ 電流が増加したと報告している²⁰⁾。われわれも, ハムスター心室筋細胞において α_1 受容体刺激は Ca²⁺ 電流を増加させなかったが, Angiotensin II (AT₁) 受容体刺激は Ca²⁺ 電流を増加させることを観察している²¹⁾。この様に PI 代謝回転の亢進という共通の細胞内情報伝達系に共役するこれらの受容体において, Ca²⁺ チャネル調節機構が明らかに異なっており, 未知の Ca²⁺ チャネル調節性セカンドメッセンジャーの存在を示唆する実験成績とも解釈できる。また, 最近 L 型 Ca²⁺ チャネルの cGMP による制御も注

目されている。カエル、ニワトリの心室筋細胞において cGMP は Ca^{2+} チャネルの開口を抑制したとの報告がなされているが^{22,23)}、その一方、モルモット心室筋細胞において低濃度の cGMP はある種の phosphodiesterase の阻害作用により逆に Ca^{2+} 電流を増加させたとの報告²⁴⁾もある。われわれはウサギ心室筋細胞において Ca^{2+} チャネルの開口を 8-bromo cGMP, 心房性利尿ホルモン (ANP) が抑制することを観察しており (Tohse ら未発表データ), cGMP と Ca^{2+} 電流との関係は今後の課題といえよう。

T型 Ca^{2+} 電流の生理学的意義は今のところ十分わかっていない。洞房結節細胞の自動能を規定する一因子といわれているが⁶⁾、今まで何らかの受容体系がこの電流に影響を与えるという報告はなされていなかった。しかしながら最近、新生児ラット心室筋細胞において endothelin が C-kinase を介して T型 Ca^{2+} 電流を増加させたとの報告がなされ²⁵⁾興味深い。

一過性外向き電流 (I_{to}) は、心房筋、Purkinje 線維のみならず、ヒトを含めた多くの哺乳類の心室筋活動電位持続時間 (Action potential duration, APD) 規定に重要な K^{+} 電流である²⁶⁾。この電流は α_1 受容体刺激によって減少することから^{18,26)}、 α_1 受容体刺激時の APD 延長、陽性変力反応の一つの機序と考えられている。その細胞内機構は C-kinase の活性化あるいは IP_3 の産生によるものではなく^{18,27)}、現在の所不明である。また、Angiotensin II 受容体刺激も α_1 受容体刺激と同様に I_{to} を抑制することも観察している²¹⁾。

遅延整流 K^{+} 電流は第 3 相の再分極に非常に重要な K^{+} 電流であり、多くの III 群抗不整脈薬の標的チャネルである²⁹⁾。 β 受容体刺激は cAMP, A-kinase 系を介してこの電流を増強させ、APD を短縮させることが知られている³⁰⁾。一方、 α_1 受容体刺激もこの電流を増強し、それは C-kinase の活性化を介して引きおこしていることをわれわれは見出している³¹⁾。また、同様に C-kinase を活性化させる endothelin もこの電流を増加させることが知られている³²⁾。

最近、ウサギ心室筋細胞において内向き整流 K^{+} 電流、 I_{K1} が α_1 受容体刺激により抑制されることが明らかとなった³³⁾。しかしながら、この細胞内機構は現在のところ全く不明であり、今後の検討課題といえよう。

心房筋細胞および洞房結節細胞には、抑制性 GTP 結合蛋白により直接制御されている K^{+} チャネルが存在する⁷⁾。それは acetylcholine および adenosine により開口する K^{+} チャネルであり^{7,9)}、心房筋では APD を短縮させ、洞房結節では過分極を引き起こし徐脈作用を

引き起こす。この受容体に直接作用するのは G_i 蛋白の α subunit であるか β , γ subunit であるか依然として議論のあるところであるが³⁴⁾、second messenger を介さずに GTP 結合蛋白が直接 K^{+} チャネルを制御するという点で非常に特徴的な情報伝達系である。

最近、心筋細胞にも Cl^{-} チャネルが存在し、 β 受容体、 H_2 受容体刺激によって開口することが知られるようになった³⁵⁾。cAMP の増加、A-kinase の活性化により出現する電流であり、これが流れると活動電位持続時間は短縮し、静止膜電位が減少する³⁶⁾。しかしながらこの Cl^{-} 電流の生理学的意義の詳細は依然として不明である。

イオンチャネルのみならず、 $\text{Na}^{+}\text{-K}^{+}$ ATPase および $\text{Na}^{+}\text{-H}^{+}$ 交換系というイオン輸送系およびイオン交換系もまた、細胞内情報伝達系によって制御されている。 β 受容体刺激は $\text{Na}^{+}\text{-K}^{+}$ pump を活性化し、イオン選択性微小電極で測定した細胞内 Na^{+} 濃度を減少させ、細胞内 K^{+} 濃度を増加させる³⁶⁾。同様の現象は cAMP を投与した際も認められることから A-kinase を介するものであらうと考えられている³⁷⁾。 $\text{Na}^{+}\text{-H}^{+}$ 交換系は細胞内 pH 調節に非常に重要なイオン交換系である。 α_1 受容体刺激および endothelin 受容体刺激の際細胞内 pH が上昇するとの報告があり^{38,39)}、これは PI 代謝回転亢進の結果 C-kinase が活性化され、それが $\text{Na}^{+}\text{-H}^{+}$ 交換系を回転させたことによるとされている。これらの受容体を介する細胞内アルカロシスは、心筋収縮蛋白の Ca^{2+} 感受性を高めるため、陽性変力作用発現の一つの機序となり得る。

V. おわりに

心筋細胞のイオンチャネル、イオン輸送系およびイオン交換系の細胞内情報伝達系による制御について述べてきた。心筋細胞には多くのイオンチャネルが存在し、それらが種々の受容体に共役する細胞内情報伝達系によって複雑な調節を受けている。その結果心臓の興奮伝導、興奮収縮連関が神経液性因子の生理的支配を受けることが可能となっている。しかしながら、細胞内情報伝達系の中で cAMP 系に比し、PI 代謝回転亢進系によるイオンチャネルの制御に関しては依然として不明の点が多い。また、最近発見された陰イオンチャネル、あるいはイオン交換系の生理学的意義の解明等は今後の課題である。これらの細胞内調節の分子機構がより明らかにされ、病態生理等との関連から、より良い心臓作用薬の開発が可能になることが望まれる。

文 献

- 1) Neher E and Sakmann B: Single-channel currents recorded from membrane of denervated frog muscle fibres. *Nature* **260**: 779-802, 1976.
- 2) Giles WR and Imaizumi Y: Comparison of potassium currents in rabbit atrial and ventricular cells. *J Physiol (Lond)* **405**: 123-145, 1988.
- 3) Noble D and Tsien RW: Outward membrane currents activated in the plateau range of potentials in cardiac Purkinje fibres. *J Physiol (Lond)* **200**: 205-231, 1969.
- 4) DiFrancesco D: A study of the ionic nature of the pacemaker current in calf Purkinje fibres. *J Physiol (Lond)* **314**: 377-393, 1981.
- 5) Yanagihara K and Irisawa H: Inward current activated during hyperpolarization in the rabbit sinoatrial node cell. *Pflügers Arch* **385**: 11-19, 1980.
- 6) Hagiwara N, Irisawa H and Kameyama M: Contribution of two types of calcium currents to the pacemaker potentials of rabbit sinoatrial node cells. *J Physiol (Lond)* **395**: 233-253, 1988.
- 7) Pfaffinger PJ, Martin JM, Hunter DD, Nathanson NM and Hille B: GTP-binding proteins couple cardiac muscarinic receptors to a K channel. *Nature* **317**: 536-538, 1985.
- 8) Endoh M, Maruyama M and Iijima T: Attenuation of muscarinic cholinergic inhibition by islet-activating protein in the heart. *Am J Physiol* **249**: H309-H320, 1985.
- 9) Kurachi Y, Nakajima T and Sugimoto T: On the mechanism of activation of muscarinic K⁺ channels by adenosine in isolated atrial cells: involvement of GTP-binding proteins. *Pflügers Arch* **407**: 264-274, 1986.
- 10) Yatani A and Brown AM: Rapid β -adrenergic modulation of cardiac calcium channel currents by a fast G protein pathway. *Science* **245**: 71-74, 1989.
- 11) Ono K, Kiyosue T and Arita M: Isoproterenol, dBcAMP and forskolin inhibit cardiac sodium current. *Am J Physiol* **256**: C1131-C1137, 1989.
- 12) Schubert B, VanDongen AMJ, Kirsch GE and Brown AM: β -Adrenergic inhibition of cardiac sodium channels by dual G-protein pathways. *Science* **245**: 516-519, 1989.
- 13) DiFrancesco D: Characterization of single pacemaker channels in cardiac sinoatrial node cells. *Nature* **324**: 470-473, 1986.
- 14) DiFrancesco D and Tromba C: Acetylcholine inhibits activation of the cardiac hyperpolarizing-activated current, *if*. *Pflügers Arch* **400**: 139-142, 1987.
- 15) Kameyama M, Hofmann F and Trautwein W: On the mechanism of β -adrenergic regulation of the Ca channel in the guinea-pig heart. *Pflügers Arch* **405**: 285-293, 1985.
- 16) Dösemeci A, Dhallan RS, Cohen NM, Lederer WJ and Rogers TB: Phorbol ester increases calcium current and simulates the effects of angiotensin II on cultured neonatal rat heart myocytes. *Circ Res* **62**: 347-357, 1988.
- 17) Tohse N, Kameyama M, Sekiguchi K, Sherman MS and Kanno M: Protein kinase C activation enhances the delayed rectifier potassium current in guinea-pig heart cells. *J Mol Cell Cardiol* **22**: 725-734, 1990.
- 18) Tohse N, Nakaya H, Hattori Y, Endou M and Kanno M: Inhibitory effect mediated by α_1 -adrenoceptors on transient outward current in isolated rat ventricular cells. *Pflügers Arch* **415**: 575-581, 1990.
- 19) Tohse N, Hattori Y, Nakaya H, Endou M and Kanno M: Inability of endothelin to increase Ca²⁺ current in guinea-pig heart cells. *Br J Pharmacol* **99**: 437-438, 1990.
- 20) Lauer MR, Gunn MD and Clusin WT: Endothelin activates voltage-dependent Ca²⁺ current by a G protein-dependent mechanism in rabbit cardiac myocytes. *J Physiol (Lond)* **448**: 729-747, 1992.
- 21) Nakaya H, Yamashita T, Tohse N, Yasuda H, Kitabatake A and Kanno M: Altered responsiveness to humoral factors in cardiac myocytes of cardiomyopathic Syrian hamsters. In: *New Aspects of the Treatment of Failing Heart*, Yasuda H, Kawaguchi H eds. pp. 98-104 Springer-Verlag, Tokyo, 1992.
- 22) Fischmeister R and Hartzell HC: Cyclic guanosine 3', 5'-monophosphate regulates the calcium current in single cells from frog ventricle. *J Physiol (Lond)* **387**: 453-472, 1987.
- 23) Tohse N and Sperelakis N: cGMP inhibits the activity of single calcium channels in embryonic chick heart cells. *Circ Res* **69**: 325-331, 1991.
- 24) Ono K and Trautwein W: Potentiation by cyclic GMP of β -adrenergic effect on Ca²⁺ current in guinea-pig ventricular cells. *J Physiol (Lond)* **443**: 387-404, 1991.
- 25) Furukawa T, Ito H, Nitta J, Tsujino M, Adachi S, Hiroe M, Marumo F, Sawanobori T and Hiraoka M: Endothelin-1 enhances calcium entry through T-type calcium

- channels in cultured neonatal rat ventricular myocytes. *Circ Res* **71** : 1242-145, 1992.
- 26) Hiraoka M and Kawano S: Calcium-sensitive and insensitive transient outward current in rabbit ventricular myocytes. *J Physiol (Lond)* **410** : 187-212, 1989.
- 27) Apkon M and Nerbonne JM: α_1 -Adrenergic agonists selectively suppress voltage-dependent K^+ current in rat ventricular myocytes. *Proc Natl Acad Sci (USA)* **85** : 8756-8760, 1988.
- 28) Braun AP, Fedida D, Clark RB and Giles WR: Intracellular mechanisms for α_1 -adrenergic regulation of the transient outward current in rabbit atrial myocytes. *J Physiol (Lond)* **431** : 689-712, 1990.
- 29) Komeichi K, Tohse N, Nakaya H, Shimizu M, Zhu MY and Kanno M: Effects of N-acetyl-procainamide and sotalol on ion currents in isolated guinea-pig ventricular myocytes. *Eur J Pharmacol* **187** : 313-322, 1990.
- 30) Yazawa K and Kameyama M: Mechanism of receptor-mediated modulation of the delayed outward potassium current in guinea-pig ventricular myocytes. *J Physiol (Lond)* **421** : 135-150, 1990.
- 31) Tohse N, Nakaya H and 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* **71** : 1441-1446 1992.
- 32) Habuchi Y, Tanaka H, Furukawa T, Tsujimura Y, Takahashi H and Yoshimura M: Endothelin enhances delayed potassium current via phospholipase C in guinea pig ventricular myocytes. *Am J Physiol* **262** : H345-H354, 1992.
- 33) Fedida D, Braun AP and Giles WR: α_1 -Adrenoceptors reduce background K^+ current in rabbit ventricular myocytes. *J Physiol (Lond)* **441** : 673-684, 1991.
- 34) Holmer SR and Homcy CJ: G proteins in the heart: A redundant and diverse transmembrane signaling network. *Circulation* **84** : 1891-1902, 1991.
- 35) Hume JR and Harvey RD: Chloride conductance pathways in heart. *Am J Physiol* **261** : C399-C412, 1991.
- 36) Nakaya H, Hattori Y, Tohse N, Shida S and Kanno M: β -Adrenoceptor-mediated depolarization of the resting membrane in guinea-pig papillary muscles: changes in intracellular Na^+ , K^+ and Cl^- activities. *Pflügers Arch* **417** : 185-193, 1990.
- 37) Pecker MS, Im WB, Sonn JK and Lee CO: Effect of norepinephrine and cyclic AMP on intracellular sodium ion activity and contractile force in canine cardiac Purkinje fibers. *Circ Res* **59** : 390-397, 1986.
- 38) Terzic A, Pucéat M, Clément O, Scamps F and Vassort G: α_1 -Adrenergic effects on intracellular pH and calcium and on myofilaments in single rat cardiac cells. *J Physiol (Lond)* **447** : 275-292, 1992.
- 39) Krämer BK, Smith TW and Kelly RA: Endothelin and increased contractility in adult rat ventricular myocytes: Role of intracellular alkalosis induced by activation of the protein kinase C-dependent $Na^+ - H^+$ exchanger. *Circ Res* **68** : 269-279, 1991.
-