

□原著論文□

ATP 感受性カリウムチャネル Kir6.2 のストレス応答における役割

齋藤 淳美¹ 宮川 和也¹ 宮岸 寛子¹ 黒川 和宏¹ 梅田 啓²
 岡田 泰昌³ 辻 稔¹ 武田 弘志¹

抄 録

ATP 感受性 (K_{ATP}) カリウムチャネルのサブユニットのひとつである Kir6.2 は、脳内に広く存在しているが、特に、ストレス応答に重要な脳部位に豊富に存在しており、Kir6.2 がストレス応答に関与している可能性が示唆される。本研究では、Kir6.2 をコードする遺伝子 (KCNJ11) を標的破壊して得られた Kir6.2^{-/-} マウスを用いることにより、Kir6.2 のストレス応答における役割について検討を行った。その結果、Kir6.2^{-/-} マウスへの急性拘束ストレス刺激負荷により血中コルチコステロン濃度は上昇するが、その値は、ストレス下の C57BL/6J 野生型マウスより高値であった。また、Kir6.2 は、海馬 CA1 および歯状回領域におけるグルココルチコイド受容体 (GR) 陽性細胞上に発現していることを確認した。これらの結果より、Kir6.2 が、視床下部-下垂体-副腎 (hypothalamic-pituitary-adrenal; HPA) 系を介したストレス応答に関与していることが示唆された。

キーワード：ATP 感受性カリウムチャネル、ストレス、HPA 系、グルココルチコイド、マウス

Roles of K_{ATP} channels including Kir6.2 in stress responses

SAITO Atsumi, MIYAGAWA Kazuya, MIYAGISHI Hiroko, KUROKAWA Kazuhiro,
 UMEDA Akira, OKADA Yasumasa, TSUJI Minoru and TAKEDA Hiroshi

Abstract

Although Kir6.2, a pore-forming subunit of ATP-sensitive potassium (K_{ATP}) channels, is highly expressed in brain regions such as the hippocampus, hypothalamus and pituitary, which play important roles in stress responses, the mechanisms that underlie the impact of Kir6.2 on stress responses are not yet fully understood. To clarify the role of Kir6.2 in stress responses, in the present study, we investigated the changes in serum corticosterone levels induced by acute restraint stress in Kir6.2^{-/-} mice. In the non-stressed condition, basal corticosterone levels in Kir6.2^{-/-} mice were higher than those in WT mice. Kir6.2^{-/-} mice also showed greater increases in serum corticosterone levels in response to exposure to acute restraint stress. Interestingly, these phenomena were more prominent in females than in males. The hippocampus regulates the endocrine stress system by modulating hypothalamic paraventricular nucleus activity. Chronic dysregulation of the hypothalamic-pituitary-adrenal (HPA) axis in response to stress is associated with impaired glucocorticoid function and inhibition of negative feedback via the glucocorticoid receptor (GR). Therefore, we next investigated whether Kir6.2 is expressed on GR-positive cells in hippocampal CA1 and DG. Immunohistochemical studies showed that Kir6.2 was co-localized with GR-positive cells in hippocampal CA1 and DG. These results suggest that Kir6.2 in GR-positive cells could play a key role in stress responses via the HPA axis.

Keywords : K_{ATP} channel, stress, HPA axis, glucocorticoid, mice

受付日：2017年11月13日 受理日：2017年12月22日

¹ 国際医療福祉大学 薬学部 薬理学分野

Department of Pharmacology, School of Pharmacy, International University of Health and Welfare
 miyagawa@iuhw.ac.jp

² 国際医療福祉大学塩谷病院 呼吸器内科

Department of Respiratory Medicine, International University of Health and Welfare Shioya Hospital

³ 独立行政法人国立病院機構 村山医療センター 内科

Department of Internal Medicine, National Hospital Organization Murayama Medical Center

I. はじめに

ATP感受性カリウム (K_{ATP}) チャンネルは、4つの内向き整流性カリウムチャンネルのポアを形成するサブユニット (Kir6.1 または Kir6.2) と4つの調節サブユニットであるスルフォニルウレア受容体 (SUR1, SUR2A または SUR2B) からなる異種八量体であり、膵臓 β 細胞、心筋、骨格筋、平滑筋、脳など多くの組織に存在しているが、そのサブユニットの組み合わせは、組織によって異なることが知られている¹⁻⁷⁾。 K_{ATP} チャンネルの活性は、細胞内のATP濃度が上昇することによって抑制され、細胞内のヌクレオシド二リン酸 (NDP, ADP など) 濃度が上昇することによって増強する^{8,9)}。膵臓 β 細胞においては、糖代謝亢進に伴って細胞内のATP濃度が上昇することにより K_{ATP} チャンネルが閉口し、細胞膜の脱分極が生じ、細胞内にカルシウムイオン (Ca^{2+}) が流入することでインスリンが分泌される⁷⁾。この他に、 K_{ATP} チャンネルは、心筋細胞膜においては虚血・再灌流障害に対する心筋保護^{10,11)}、心臓においては運動負荷に対する適応¹²⁾、心筋や骨格筋においてはエネルギー代謝¹³⁾ などに関与している。また、中枢においては、グルコースのホメオスタシス維持^{14,15)} や、低酸素状態などの代謝ストレス時のてんかん発作の抑制¹⁶⁾ などに重要な役割を担っている。これらのことから、 K_{ATP} チャンネルは、低血糖や低酸素などのストレスを感知する代謝センサーとして働き、代謝状態により細胞興奮を調節することで生体内のホメオスタシスを保ち、細胞を保護する役割を果たしていると考えられている。

脳内の K_{ATP} チャンネルは Kir6.1, Kir6.2, SUR1 および SUR2 のサブユニットから構成されており、その組み合わせは脳部位によって異なり、 K_{ATP} チャンネルの多様性が報告されている¹⁷⁻²⁰⁾。 K_{ATP} チャンネルを構成するサブユニットの中でも、 Kir6.2 は、ラットの脳内に広く存在しており、また、脳内の神経細胞およびグリア細胞ともに存在していることが報告されている^{21,22)}。 Kir6.2 は脳内に広く存在しているものの、脳部位によって Kir6.2 の発現強度は異なり、特に、ストレス応答に深く関与しているモノアミン神経が豊富に存在

する黒質、腹側被蓋野、青斑核、縫線核や、ストレス反応に重要な視床下部-下垂体-副腎 (hypothalamic-pituitary-adrenal; HPA) 系に関与する海馬、視床下部、下垂体などの脳部位に存在している²¹⁾。また、 K_{ATP} チャンネル開口薬であるイプタカリムは、ストレス負荷による不安様行動や血清コルチコステロン濃度を改善することが報告されている²³⁾。

これらのことから、 Kir6.2 がストレス応答に重要な役割を担っている可能性が示唆される。本研究では、 Kir6.2 がストレス性精神疾患の新たな治療ターゲットになりうる可能性に着目し、 Kir6.2 をコードする遺伝子 (KCNJ11) を標的破壊して得られた Kir6.2^{-/-}マウスのストレス応答について生化学的に検討を行った。

II. 方法

本研究は、実験動物に対する動物愛護上の問題に配慮し、本学の「国際医療福祉大学動物実験規定」および、日本薬理学会の「動物実験に関する日本薬理学会指針」を遵守し、国際医療福祉大学動物実験委員会の承認のもと (承認番号: 16136)、適正な実験動物の飼育と動物実験を実施した。また、遺伝子改変動物の取り扱いについては、本学の組換えDNA実験安全委員会承認のもと (承認番号: D16010)、「国際医療福祉大学組換えDNA実験安全管理規程」およびカルタヘナ法を遵守した。

1. 使用動物および飼育条件

本研究では、KCNJ11 遺伝子を標的破壊して得られた雄性および雌性 Kir6.2^{-/-}マウスを使用した。 Kir6.2^{-/-}マウスは、神戸大学の南博士より提供いただいた。 Kir6.2^{-/-}マウスは、三木らによってクローニングされた Kir6.2 遺伝子にネオマイシン耐性遺伝子およびチミジンキナーゼ遺伝子を挿入してターゲティングベクターとし、エレクトロポレーションにより ES 細胞へ導入した後、ポジティブネガティブセレクション法により相同組換えクローンを単離同定し、胚盤胞へ注入して作成されたキメラマウスを野生型マウスと交配し、それによって得られたヘテロ接合体

マウス同志を交配することにより作成されている²⁴⁾。Kir6.2^{-/-}マウスは、中脳より抽出した遺伝子を用いてPCR法により、Kir6.2遺伝子が欠損していることを確認した。また、Kir6.2^{-/-}マウスのバックグラウンド系である雄性および雌性C57BL/6J野生型マウス(日本エスエルシー(株), 静岡)を購入し、対照群とした。動物は、C57BL/6J野生型マウスおよびKir6.2^{-/-}マウスともに、25~30gであり、恒温恒湿室(23±1℃, 50±5%)に設置したプラスチックケージにて、7:00点燈, 19:00消燈の12時間サイクルの明暗条件下で飼育した。また、摂餌および飲水は自由とした。

2. 急性拘束ストレス負荷

7~9週齢のC57BL/6J野生型マウスおよびKir6.2^{-/-}マウスを注射筒(50mL)内に閉じ込めることにより急性拘束ストレス刺激(1時間)を負荷した。

3. 血中コルチコステロン濃度の測定

急性拘束ストレス刺激負荷直後に断頭採血を行った。血液は遠心分離(4℃, 2,380×g, 15分間)した後、上清を血清画分として採取した。血清コルチコステロン濃度はAssay Max Corticosterone ELISA Kit (ASSAYPRO Co., Ltd., MO, USA)を用いて測定した。吸光度はVERSAmix™ Tunable Microplate Reader (Molecular Devices Co., Ltd., CA, USA)を用いて測定し、SoftMax® PRO (Molecular Devices Co., Ltd., CA, USA)にて解析した。

4. 免疫組織化学的染色法

C57BL/6J野生型マウスにsodium pentobarbital (70mg/kg; 大日本住友製薬(株), 大阪)を腹腔内投与した麻酔下において、21Gの注射針を用いて左心室より0.6% heparin (扶桑薬品工業(株), 大阪)を含む生理食塩液(大塚製薬(株), 東京)を15mL注入し、右心房に切り込みを入れ、脱血させた。その後、4.0% paraformaldehyde (4% PFA; 和光純薬工業(株), 大阪)に置き換え、10分間、全身灌流固定を行った。灌流固定処理されたマウス全脳を4% PFAに入れ、

4℃にて1晩後固定した。その後、0.01 M phosphate-buffer saline (PBS; 和光純薬工業(株), 大阪)にて洗浄し、海馬を含む切片をマウスの脳アトラス(PaxinosとFranklin; 2001)に従い厚さ80μmにマイクロスライサー(DTK-1000; 堂阪イーエム(株), 京都)を用い薄切した。海馬を含む脳切片は、0.01 M PBSで10%に希釈した正常ウマ血清(normal horse serum, NHS; Vector Laboratories Co., Ltd., CA, USA)で60分間ブロッキングした。その後、10% NHSを含む0.01 M PBSで希釈した抗Kir6.2抗体(1:100; Santa Cruz Biotechnology, Co., Ltd., CA, USA)を加え、4℃で2晩インキュベートした。インキュベート後、0.01 M PBSで5分間の洗浄を3回行い、1次抗体に対する2次抗体として10% NHSを含む0.01 M PBSで希釈したAlexa™488標準抗ヤギIgG抗体(1:1000; Vector Laboratories Co., Ltd., CA, USA)を使用し、それらを切片上に加え、遮光下、4℃で1晩インキュベートした。その後、遮光下にて0.01 M PBSで5分間の洗浄を4回行い、10% NHSを含む0.01 M PBSで60分間ブロッキングした。その後、10% NHSを含む0.01 M PBSで希釈した抗GR (glucocorticoid receptor)抗体(1:100; Santa Cruz Biotechnology Co., Ltd., CA, USA)を加え、4℃で2晩インキュベートした。インキュベート後、0.01 M PBSで5分間の洗浄を3回行い、1次抗体に対する2次抗体として10% NHSを含む0.01 M PBSで希釈したAlexa™546標準抗ウサギIgG抗体(1:1000; Vector Laboratories Co., Ltd., CA, USA)を使用し、それらを切片上に加え、遮光下、4℃で1晩インキュベートした。その後、遮光下にて0.01 M PBSで5分間の洗浄を4回行い、スライドガラス(松波硝子工業(株), 大阪)上に貼付し、PermaFluor Aqueous mounting medium (Thermo Fisher Scientific Inc., MA, USA)を添加し、切片上にカバーガラスをのせて封入した。これらのサンプルの観察は共焦点顕微鏡(FV1000; オリパス(株), 東京)を用いて行った。

5. 統計処理

実験結果は、すべて平均値±標準誤差として表示し

た。統計学的有意差は、一元配置分散分析を行った後に Bonferroni/Dunn 検定を行うことで判定した。判定の結果、危険率が5%未満 ($p < 0.05$) であった場合を、統計学的に有意差ありとした。

III. 結果

1. Kir6.2^{-/-}マウスの急性ストレス刺激に対する反応性

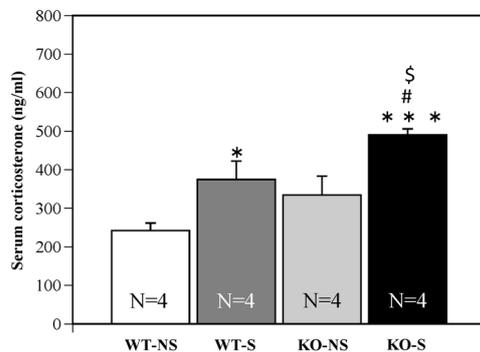
急性拘束ストレス刺激が血中コルチコステロン濃度に及ぼす影響について、ELISA 法に従い検討した結果を Fig. 1 に示した ((A) 雄性マウスの血中コルチコステロン濃度の変化, (B) 雌性マウスの血中コルチコステロン濃度の変化)。雄性および雌性マウスともに、C57BL/6J 野生型マウスにおいて、急性ストレス刺激負荷により血中コルチコステロン濃度の有意な上昇が認められた (Fig. 1A, B; $p < 0.05$ or 0.01 vs wild type non-stressed mice)。また、非ストレス下において、雌性 Kir6.2^{-/-}マウスの血中コルチコステロン濃度は、C57BL/6J 野生型マウスと比較し、有意な上昇が認められた (Fig. 1B; $p < 0.01$ vs wild type non-stressed mice)。さらに、Kir6.2^{-/-}マウスに急性ストレス刺激を負荷することで、血中コルチコステロン濃度

は、雄性および雌性ともに有意に上昇し、特に、雄性 Kir6.2^{-/-}マウスと比較し、雌性 Kir6.2^{-/-}マウスの血中コルチコステロン濃度は高値を示した (Fig. 1A, B; $p < 0.05$ or 0.001 vs Kir6.2^{-/-} non-stressed mice)。なお、雄性および雌性 Kir6.2^{-/-}マウスに急性ストレス刺激を負荷することで上昇した血中コルチコステロン濃度は、C57BL/6J 野生型マウスと比較し、有意であった ($p < 0.05$ or 0.001 vs wild type stressed mice)。

2. Kir6.2 の海馬とグルココルチコイド受容体 (GR) 陽性細胞における局在

海馬アンモン角の CA1 領域および歯状回 (DG) 領域における Kir6.2 と GR の局在について、免疫組織化学的染色法に従い検討した結果を Fig. 2 に示した ((A, D) 海馬 CA1 領域における Kir6.2 の局在, (B, E) 海馬 CA1 領域における GR の局在, (C, F) 海馬 CA1 領域における Kir6.2 および GR の局在, (G, J) 海馬 DG 領域における Kir6.2 の局在, (H, K) 海馬 DG 領域における GR の局在, (I, L) 海馬 DG 領域における Kir6.2 および GR の局在)。Kir6.2 は、海馬 CA1 および DG 領域における GR 陽性細胞上に発現していることを確認した。

(A) Male



(B) Female

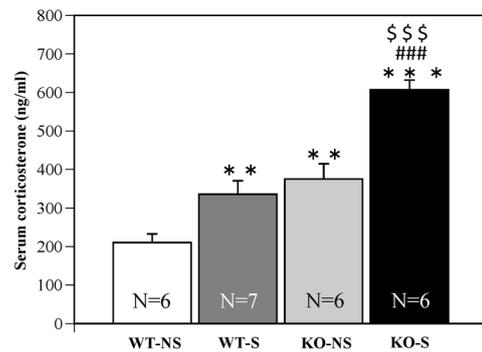


Fig. 1. Effects of acute restraint stress on serum corticosterone concentration. (A) Analysis of male mice. (B) Analysis of female mice. Each column represents the mean with SEM of 4-7 mice. * $p < 0.05$, ** $p < 0.01$, *** $p < 0.001$ vs. wild type non-stressed mice. # $p < 0.05$, ### $p < 0.001$ vs. wild type stressed mice. § $p < 0.05$, \$\$\$ $p < 0.001$ vs. Kir6.2^{-/-} non-stressed mice. WT-NS: wild type non-stressed mice, WT-S: wild type stressed mice, KO-NS: Kir6.2^{-/-} non-stressed mice, KO-S: Kir6.2^{-/-} stressed mice.

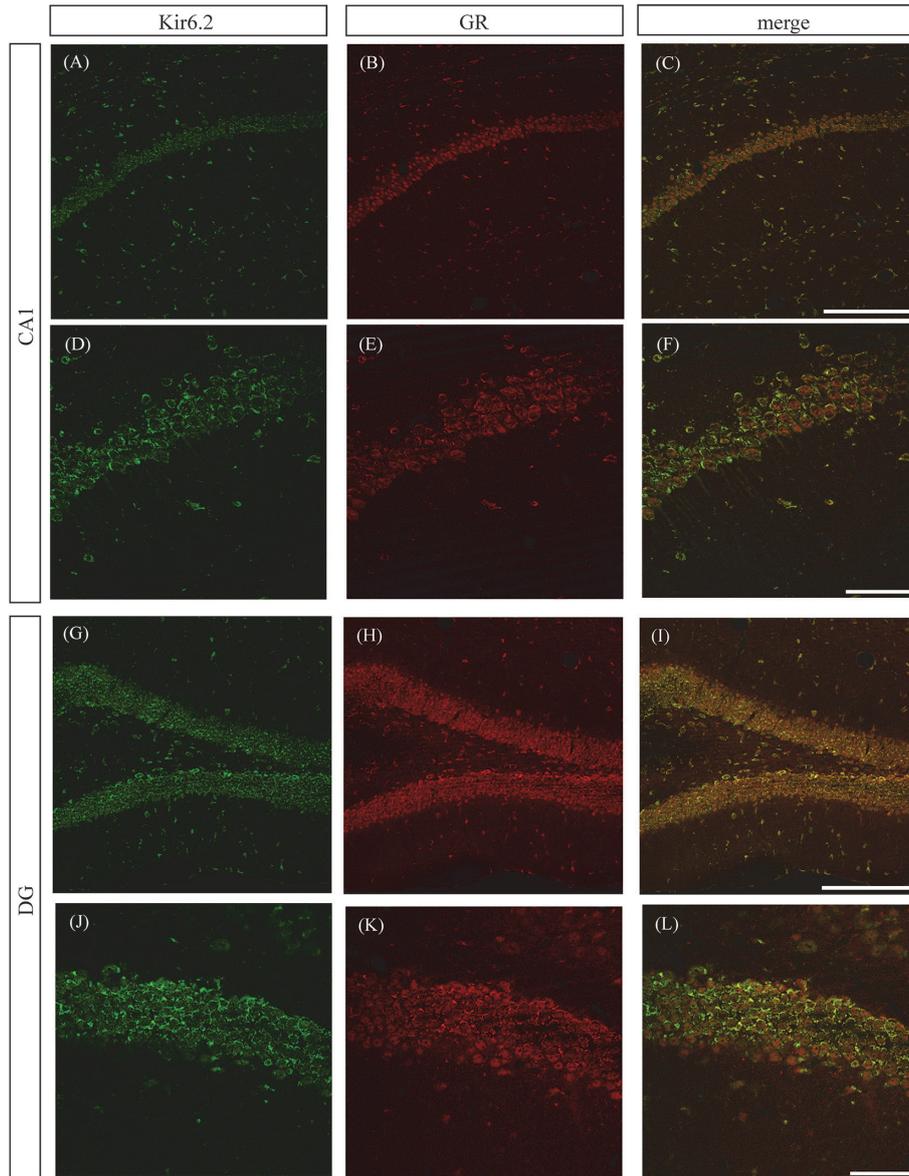


Fig. 2. Distribution and localization of Kir6.2 in the hippocampus of mice. Green labeling for Kir6.2 (A, D, G, J) and red labeling for GR (B, E, H, K) show co-localization in the CA1 (C, F) and DG (I, L) of hippocampus in female wild type mice. (A, B, C, G, H, I) Scale bar = 200 μ m. (D, E, F, J, K, L) Scale bar = 50 μ m.

IV. 考察

K_{ATP} チャネルのポアを形成するサブユニットのひとつである Kir6.2 は脳内に広く存在しており、特に、ストレス応答に深く関与している脳部位に豊富に存在していることから²¹⁾、Kir6.2 がストレス応答に重要な役割を担っている可能性が考えられる。また、 K_{ATP} チャネルは、中枢において、生体内のホメオスタシス維持にも重要な役割を担っていることから¹⁴⁻¹⁶⁾、ストレス

応答におけるホルモン分泌にも影響を及ぼしている可能性が考えられる。しかしながら、これまでに Kir6.2 とストレス応答との関係性についての報告はほとんどない。そこで本研究では、KCNJ11 遺伝子を標的破壊して得られた Kir6.2^{-/-}マウスを用いて、Kir6.2 のストレス応答における役割について、ストレス応答に重要な HPA 系を介した内分泌系を中心に検討を行った。

まず、急性拘束ストレス刺激負荷に対する血中コ

ルチコステロン濃度の変化について検討を行った。C57BL/6J 野生型マウスに急性拘束ストレス刺激を負荷することによって、雄性および雌性ともに血中コルチコステロン濃度は有意に上昇した。また、非ストレス下において、C57BL/6J 野生型マウスと比較し、雄性 Kir6.2^{-/-}マウスの血中コルチコステロン濃度は、有意ではないものの上昇傾向が認められ、雌性 Kir6.2^{-/-}マウスの血中コルチコステロン濃度は、有意な上昇が認められた。さらに、Kir6.2^{-/-}マウスに急性ストレス刺激を負荷することで、雄性および雌性ともに、非ストレス下における Kir6.2^{-/-}マウスと比較し、血中コルチコステロン濃度が有意に上昇した。また、その上昇した血中コルチコステロン濃度は、ストレス下における C57BL/6J 野生型マウスの値と比較し、雄性および雌性ともに有意なものであった。ストレス刺激は HPA 系を活性化し²⁵⁾、拘束ストレスは血漿中のコルチコステロン濃度の上昇を引き起こすことが報告されている²⁶⁾。また、Kir6.2 は、ラットの脳神経およびグリア細胞に広く存在していることが知られているが^{21,22)}、海馬、視床下部室傍核および下垂体などの HPA 系の反応に関与している脳部位にも広く存在している^{21,27)}。さらに、Kir6.2 下垂体前葉の副腎皮質刺激ホルモン (adrenocorticotrophic hormone; ACTH) 陽性細胞上に Kir6.2 が局在していることも報告されている²⁷⁾。そのため、HPA 系の反応に関与している脳部位である海馬、視床下部室傍核および下垂体にある Kir6.2 が HPA 系の機能調節に重要な役割を担っており、脳内の Kir6.2 が欠損することにより、非ストレス下における血中コルチコステロン濃度は、C57BL/6J 野生型マウスと比較し、雄性 Kir6.2^{-/-}マウスでは上昇傾向を示し、雌性 Kir6.2^{-/-}マウスでは有意に上昇した可能性が考えられる。Kir6.2^{-/-}マウスにおける血中コルチコステロンの基礎濃度は C57BL/6J 野生型マウスと比較して高値を示しており、急性拘束ストレス刺激による上昇率で比較すると差はない。しかしながら、急性拘束ストレス刺激後においてもより高値を示したことは、Kir6.2 を欠損することで HPA 系のネガティブフィードバック機構の破綻が生じている可能

性が示唆される。また、副腎髄質のクロム親和性細胞 (MAH 細胞) において、Kir6.2 の mRNA とタンパク質が発現していることも報告されている²⁸⁾。このことから、中枢のみでなく末梢組織における Kir6.2 も HPA 系の機能調節に関与しており、急性ストレス負荷によるコルチコステロンの分泌に影響を及ぼしている可能性も考えられる。

また、非ストレス下における血中コルチコステロン濃度は、雄性 Kir6.2^{-/-}マウスでは上昇傾向を示し、雌性 Kir6.2^{-/-}では有意な増加が認められた。さらに、Kir6.2^{-/-}マウスにおける急性拘束ストレス刺激負荷により上昇した血中コルチコステロン濃度は、その上昇率に差はないものの、雄性 Kir6.2^{-/-}マウスと比較して雌性 Kir6.2^{-/-}マウスにおいてより高値を示していた。これらの知見から、Kir6.2 の欠損によるストレス応答ホルモンの血中濃度変化は、雌で顕著である可能性が考えられる。これまでに、雄性および雌性 ICR 系マウスにおいて、拘束ストレス負荷により、血漿中のコルチコステロン濃度が有意に上昇するが、その血漿中コルチコステロン濃度の上昇レベルは、雄性マウスより雌性マウスにおいてより顕著であることが報告されている²⁹⁾。さらに、雌性マウスにおけるコルチコステロン濃度の顕著な上昇は、卵胞ホルモンによる HPA 系の活性化が影響していることも報告されている^{30,31)}。したがって、Kir6.2 の遺伝子を欠損することにより、HPA 系の応答異常が生じており、卵胞ホルモンによる HPA 系の活性化に対する反応性の雌雄差が関与する可能性が考えられる。さらに、HPA 系に関与する神経・内分泌系における Kir6.2 の発現レベルでの雌雄差の有無などを検討することで、そのメカニズムの解明を試みる必要がある。

ストレスに反応して血中へ分泌されたコルチコステロンは、海馬、視床下部や下垂体に存在する GR に結合することによってネガティブフィードバックをかけ、ストレス刺激が過剰に伝達しないように制御していることが知られている³²⁾。Kir6.2 は、ストレス時に過剰に分泌されたコルチコステロンが結合する GR が発現している脳部位に豊富に存在している

ことが報告されているため^{21,27)}, HPA系を制御するネガティブフィードバックに関与しているGRに対して, Kir6.2が影響を及ぼしている可能性が考えられる。しかしながら, GR陽性細胞上にKir6.2が発現しているか否かの直接的な証明を行った研究は, 著者らを知る限りない。そこで次に, HPA系の機能調節にKir6.2が及ぼす影響のメカニズムについて明らかにすべく, C57BL/6J野生型マウスの海馬におけるKir6.2とGRの局在について, 免疫組織化学的染色法に従い検討を行った。その結果, Kir6.2は海馬のCA1およびDG領域のGR陽性細胞に存在していることが明らかとなった。このことから, ストレス時に過剰に分泌されたコルチコステロンがGRに結合してネガティブフィードバックをかける制御機構に, Kir6.2が関与している可能性が考えられ, GRが存在する脳内のKir6.2が欠損することにより, 急性ストレス刺激負荷により血中に分泌されたグルココルチコイドのGR結合を介したネガティブフィードバック機構に障害が生じ, ストレス刺激の制御ができなくなった可能性が考えられる。そのため, Kir6.2^{-/-}マウスにおいては, 急性拘束ストレス刺激負荷により血中へ分泌されたコルチコステロンによるGRを介したネガティブフィードバックがかからず, 過剰なストレス刺激が伝達されてしまったため, Kir6.2^{-/-}マウスでは血中コルチコステロンの基礎濃度が上昇しているにも関わらず, 急性ストレス刺激により, C57BL/6J野生型マウスと比較してより高値の血中コルチコステロン濃度を示した可能性が考えられる。

V. 結論

本研究では, C57BL/6J野生型マウスとKir6.2^{-/-}マウスとの間に, 急性ストレス刺激による血中コルチコステロン濃度の上昇率に変化は認められなかったものの, Kir6.2^{-/-}マウスは, 血中コルチコステロンの基礎濃度およびストレス負荷後の濃度で高値を示すことが明らかとなった。高い血中コルチコステロン濃度は生理学的なストレス応答に重要な役割を担うと考えられ, K_{ATP}チャネルのサブユニットのひとつである

Kir6.2はストレス応答に重要な機能分子であることが考えられる。また, このKir6.2が関与するストレス応答のメカニズムに, GRを介したHPA系の機能調節が関わっている可能性が示唆された。HPA系活性の調節障害は, 気分障害と関与しているといわれていることから, ストレス応答におけるKir6.2のHPA系に対する調節機構の詳細なメカニズムについて, さらなる詳細な検討を行う必要があるものの, 本研究の結果は, Kir6.2が精神疾患治療および予防の新規ターゲットとなる可能性を示唆したものである。

報告すべき利益相反はない。

謝辞

Kir6.2^{-/-}マウスは, 神戸大学の南博士より提供していただいたものであり²⁴⁾, ここに謝意を表します。

文献

- 1) Noma A. ATP-regulated K⁺ channels in cardiac muscle. *Nature* 1983; 305: 147-148
- 2) Ashcroft FM, Harrison DE, Ashcroft SJ. Glucose induces closure of single potassium channels in isolated rat pancreatic beta-cells. *Nature* 1984; 312: 446-448
- 3) Cook DL, Hales CN. Intracellular ATP directly blocks K⁺ channels in pancreatic B-cells. *Nature* 1984; 311: 271-273
- 4) Spruce AE, Standen NB, Stanfield PR. Voltage-dependent ATP-sensitive potassium channels of skeletal muscle membrane. *Nature* 1985; 316: 736-738
- 5) Standen NB, Quayle JM, Davies NW, et al. Hyperpolarizing vasodilators activate ATP-sensitive K⁺ channels in arterial smooth muscle. *Science* 1989; 245: 177-180
- 6) Ashford ML, Sturgess NC, Trout NJ, et al. Adenosine-5'-triphosphate-sensitive ion channels in neonatal rat cultured central neurones. *Pflugers Arch.* 1988; 412: 297-304
- 7) Seino S. ATP-sensitive potassium channels: a model of heteromultimeric potassium channel/receptor assemblies. *Annu. Rev. Physiol.* 1999; 61: 337-362
- 8) Fujita A, Kurachi Y. Molecular aspects of ATP-sensitive K⁺ channels in the cardiovascular system and K⁺ channel openers. *Pharmacol. Ther.* 2000; 85: 39-53
- 9) Nichols CG. K_{ATP} channels as molecular sensors of cellular metabolism. *Nature* 2006; 440: 470-476
- 10) Suzuki M, Sasaki N, Miki T, et al. Role of sarcolemmal K_{ATP} channels in cardioprotection against ischemia/reperfusion injury in mice. *J. Clin. Invest.* 2002; 109: 509-516
- 11) Suzuki M, Saito T, Sato T, et al. Cardioprotective effect of diazoxide is mediated by activation of sarcolemmal but not mitochondrial ATP-sensitive potassium channels in mice. *Circulation* 2003; 107: 682-685
- 12) Zingman LV, Hodgson DM, Bast PH, et al. Kir6.2 is required for adaptation to stress. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA.* 2002; 99:

- 13278-13283
- 13) Alekseev AE, Reyes S, Yamada S, et al. Sarcolemmal ATP-sensitive K⁺ channels control energy expenditure determining body weight. *Cell Metab.* 2010; 11: 58-69
 - 14) Miki T, Liss B, Minami K, et al. ATP-sensitive K⁺ channels in the hypothalamus are essential for the maintenance of glucose homeostasis. *Nat. Neurosci.* 2001; 4: 507-512
 - 15) Ibrahim N, Bosch MA, Smart JL, et al. Hypothalamic proopiomelanocortin neurons are glucose responsive and express K_{ATP} channels. *Endocrinology* 2003; 144: 1331-1340
 - 16) Yamada K, Ji JJ, Yuan H, et al. Protective role of ATP-sensitive potassium channels in hypoxia-induced generalized seizure. *Science* 2001; 292: 1543-1546
 - 17) Karschin C, Ecke C, Ashcroft FM, et al. Overlapping distribution of K_{ATP} channel-forming Kir6.2 subunit and the sulfonylurea receptor SUR1 in rodent brain. *FEBS Lett.* 1997; 401: 59-64
 - 18) Karschin A, Brockhaus J, Ballanyi K. K_{ATP} channel formation by the sulphonylurea receptors SUR1 with Kir6.2 subunits in rat dorsal vagal neurons in situ. *J. Physiol.* 1998; 509: 339-346
 - 19) Lee K, Dixon AK, Richardson PJ, et al. Glucose-receptive neurones in the rat ventromedial hypothalamus express K_{ATP} channels composed of Kir6.1 and SUR1 subunits. *J. Physiol.* 1999; 515: 439-452
 - 20) Zavar C, Plant TD, Schirra C, et al. Cell-type specific expression of ATP-sensitive potassium channels in the rat hippocampus. *J. Physiol.* 1999; 514: 327-341
 - 21) Thomzig A, Laube G, Prüss H, et al. Pore-forming subunits of K-ATP channels, Kir6.1 and Kir6.2, display prominent differences in regional and cellular distribution in the rat brain. *J. Comp. Neurol.* 2005; 484: 313-330
 - 22) Zhou M, Tanaka O, Suzuki M, et al. Localization of pore-forming subunit of the ATP-sensitive K⁺-channel, Kir6.2, in rat brain neurons and glial cells. *Brain Res. Mol. Brain Res.* 2002; 101: 23-32
 - 23) Fan Y, Kong H, Ye X, et al. ATP-sensitive potassium channels: uncovering novel targets for treating depression. *Brain Struct. Funct.* 2016; 221: 3111-3122
 - 24) Miki T, Nagashima K, Tashiro F, et al. Defective insulin secretion and enhanced insulin action in KATP channel-deficient mice. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA.* 1998; 95: 10402-10406
 - 25) O'Connor TM, O'Halloran DJ, Shanahan F. The stress response and the hypothalamic-pituitary-adrenal axis: from molecule to melancholia. *QJM* 2000; 93: 323-333
 - 26) Ainsah O, Nabishah BM, Osman CB, et al. Naloxone and vitamin E block stress-induced reduction of locomotor activity and elevation of plasma corticosterone. *Exp. Clin. Endocrinol. Diabetes* 1999; 107: 462-467
 - 27) Zhou M, Suzuki R, Ishizawa A, et al. Localization of ATP-sensitive K⁺ channel subunits in rat pituitary gland. *Arch. Histol. Cytol.* 2016; 76: 53-66
 - 28) Piskuric NA, Brown ST, Zhang M, et al. Glucosensing in an immortalized adrenomedullary chromaffin cell line: role of ATP-sensitive K⁺ channels. *Neurosci. Lett.* 2008; 445: 94-98
 - 29) Yamaura K, Bi Y, Ishiwatari M, et al. Sex differences in stress reactivity of hippocampal BDNF in mice are associated with the female preponderance of decreased locomotor activity in response to restraint stress. *Zoolog. Sci.* 2013; 30: 1019-1024
 - 30) Atkinson HC, Waddell BJ. Circadian variation in basal plasma corticosterone and adrenocorticotropin in the rat: sexual dimorphism and changes across the estrous cycle. *Endocrinology* 1997; 138: 3842-3848
 - 31) Burgess LH, Handa RJ. Chronic estrogen-induced alterations in adrenocorticotropin and corticosterone secretion, and glucocorticoid receptor-mediated functions in female rats. *Endocrinology* 1992; 131: 1261-1269
 - 32) Schloesser RJ, Martinowich K, Manji HK. Mood-stabilizing drugs: mechanisms of action. *Trends Neurosci.* 2012; 35: 36-46