

## [総 説]

神経 ATP 感受性  $K^+$  チャネルと慢性疼痛の病態機序

河野 崇 横山 正尚

高知大学教育研究部医療学系臨床医学部門麻酔科学講座

(2011 年 1 月 20 日受理)

**[要旨]** ATP 感受性  $K^+$  チャネル ( $K_{ATP}$  チャネル) は、細胞の代謝状態と細胞膜の興奮性を関連させる内向き整流性  $K^+$  チャネルであり、糖尿病および循環器疾患治療薬の標的として注目されている。 $K_{ATP}$  チャネルの分子構造は、ポアを形成する Kir6.x とスルフォニル尿素受容体からなる異種 8 量体である。中枢神経組織において、 $K_{ATP}$  チャネルは広く発現することが以前より確認されており、その活性は膜電位の調節、神経伝達物質分泌、および神経保護作用等に関与することが報告されている。近年われわれは、 $K_{ATP}$  チャネルが末梢神経、特に後根神経節にも発現し、細胞膜の興奮性を調節していること、チャネル発現および活性は神経障害性疼痛モデルラットでは著明に低下することを明らかにした。これらの結果は、 $K_{ATP}$  チャネルが神経障害性疼痛の病態機序に関与することを示唆しており、今後神経障害性疼痛に対する治療の標的として検討する必要があると考えられる。

キーワード：カリウムチャネル、後根神経節、神経障害性疼痛、電気生理

## 緒 言

機械刺激、熱、化学物質などの侵害刺激は、末梢の特異的侵害受容器で活動電位と呼ばれる電気的興奮に変換されて、感覚神経を上行性に伝導し、最終的に脳で痛覚として認識される。このような神経細胞の電気的活動は、電位依存性  $Na^+$  チャネル、 $Ca^{2+}$  チャネル、 $K^+$  チャネルといったイオンチャネルの活性変化によって担われている。一方、慢性疼痛の病態下では、これらのイオンチャネルの機能変化により神経細胞の異常な興奮が生じ、末梢性および中枢性感作の原因となる<sup>1)</sup>。

ATP 感受性  $K^+$  チャネル (ATP-sensitive  $K^+$  channel:  $K_{ATP}$  チャネル) は、細胞内 ATP 濃度 ( $[ATP]_i$ ) の変化によりその活性が調節されるという特徴をもつ、内向き整流  $K^+$  チャネル (inwardly rectifying potassium channel: Kir) の一種である<sup>2,3)</sup>。したがって、 $K_{ATP}$  チャネルは、細胞の代謝状態と細胞の電気的興奮を関連させ、多様な細胞機能の制御を行う“metabolic sensor”としての生理的役割を果たすと考えられている<sup>2-6)</sup>。また、薬理学的にスルフォニル尿素 (sulfonylurea receptor: SUR) により特異的に抑制され、Nicorandil などの  $K^+$  チャネル開口薬 ( $K^+$  channel opener: KCO) で活性化されることが知られており、それぞれ糖尿病、狭心症治療薬の標的としても注目されている<sup>7,8)</sup>。近年われわれは、 $K_{ATP}$  チャネルが神経組織にも存在し、他のイオンチャネルと同様、慢性疼痛の病態機序に関与することを報告するとともに、KCO が疼

痛治療薬となりうる可能性を示した<sup>9-12)</sup>。ここでは、感覚神経に発現する  $K_{ATP}$  チャネルに焦点を当て、慢性疼痛の病態における役割について概説する。

 $K_{ATP}$  チャネルの分子構造

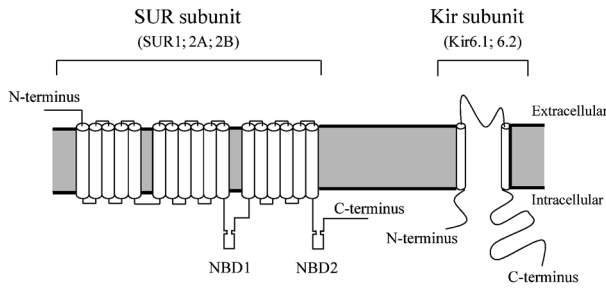
1990 年代、分子生物学的手法を用いて、 $K_{ATP}$  チャネルの 2 種類の分子種からなる基本構造が明らかとなった<sup>13, 14)</sup>。つまり、 $K_{ATP}$  チャネルは、チャネルのイオン透過孔を形成する内向き整流  $K^+$  チャネル Kir6.0 と調節性サブユニットのスルフォニル尿素受容体からなる異種 8 量体であることが解明された (図 1)。Kir は 2 つの細胞膜貫通領域 (TM1, TM2) と 1 つのイオン選択性フィルターをもっており、アミノ酸配列の相同性や機能的役割から、主として 4 種類のサブファミリー (G 蛋白共役型 -Kir3.x, ATP 感受性 -Kir6.x, 古典的 Kir-kir2.x,  $K^+$  輸送型 -kir1.x/4.1/5.1/7.1) に分類される。 $K_{ATP}$  チャネルには Kir6.x (Kir6.1 と Kir6.2) が属するが、他の Kir サブファミリーと異なり、Kir6.0 は単独では機能せず、チャネルとして働くには SUR と複合体を形成する必要がある<sup>2-6)</sup>。このような特徴は、Kir6.x の機能解析の妨げとなっていた。しかし、Tucker らは、Kir6.2 の cDNA の C 末端から 26 あるいは 36 個のアミノ酸を切断することによって、Kir6.2 単独で機能することが可能であると報告した<sup>15)</sup>。このことから、 $K_{ATP}$  チャネルの内向き整流性、チャネルコンダクタンス、および ATP 感受性等の固有電流特性は Kir6.x が決定することが明らかとなった<sup>15, 16)</sup>。

SUR は、ABC 蛋白ファミリーに属する膜蛋白質であり、2 カ所のヌクレオチド結合領域 (nucleotide-binding domain: NBD) をもつ。現在までに、SUR1, SUR2A, お

よび SUR2B のサブタイプの存在が認められている。SU 剤あるいは KCO は、SUR のある特定部位に直接的に結合することにより SUR の構造変化を起こし、その結果として、蛋白質間相互作用により Kir6.0 に影響を与える<sup>2-6)</sup>。

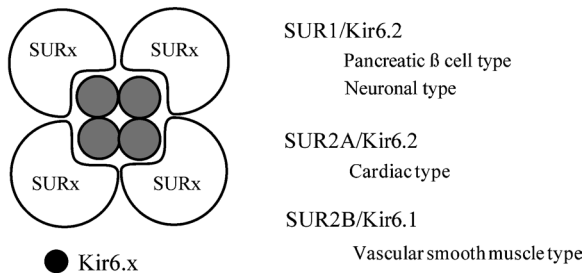
哺乳類系細胞発現システムを用いた電気生理学的検討に

A



Hetero-octamer comprising two subunits (4:4 SURx/Kir6.x)

B



**Fig. 1** Molecular structure of the  $K_{ATP}$  channel. (A) Schematic representation of the transmembrane topology of a single SURx or Kir6.x subunit. (B) Schematic representation of the octameric  $K_{ATP}$  channel complex viewed in cross section. Four Kir6.x subunits come together to form the  $K^+$  channel pore, and each is associated with a regulatory SURx subunit. Coexpressing SUR1 and Kir6.2 (SUR1/Kir6.2) forms the pancreatic  $\beta$  cell and neuronal  $K_{ATP}$  channel, SUR2A and Kir6.2 (SUR2A/Kir6.2) form the cardiac  $K_{ATP}$  channel, and SUR2B and Kir6.1 (SUR2B/Kir6.1) form the vascular smooth muscle  $K_{ATP}$  channel.

より、 $K_{ATP}$  チャンネルのサブユニット構造は、膵臓  $\beta$  細胞 (神経) 型 (Kir6.2/SUR1)、心筋型 (Kir6.2/SUR2A)、および血管平滑筋型 (Kir6.1/SUR2B) に分類される<sup>17)</sup>。また、SU 剤や KCO の組織特異的な薬理作用 (tissue-specific effects) は、それぞれのチャンネルを構成している SUR サブタイプの分子構造の違い、あるいは結合部位の差異によって決定される (表 1)。このような  $K_{ATP}$  チャンネルの分子生物学的多様性は、臓器特異的に薬理的なチャンネル活性調節を可能にするもので、 $K_{ATP}$  チャンネルの重要な特徴といえる。

## 神経系 $K_{ATP}$ チャンネル

### 1. 発現・分布

神経系において、 $K_{ATP}$  チャンネルは広く分布している<sup>18, 19)</sup>。中枢神経系では、特に大脳皮質、視床下部、海馬、小脳、黒質等に SUR1 および Kir6.2 の mRNA が共に発現していることが確認されており、この 2 つのサブユニットが主な構成分子であると考えられる<sup>18, 19)</sup>。これらの部位での  $K_{ATP}$  チャンネルの生理的役割は不明な点も多いが、これまでにプレコンディショニング様の虚血耐性 (大脳皮質)<sup>20, 21)</sup>、摂食行動の制御 (視床下部)<sup>22)</sup>、および低酸素時の痙攣の制御 (黒質)<sup>6)</sup> 等に重要な役割を果たすことが報告されている。一方、疼痛に関連するのは、末梢神経に存在する  $K_{ATP}$  チャンネルであると考えられている。われわれは、ラット後根神経節 (dorsal root ganglion: DRG) に対して免疫組織染色法を行い、DRG の細胞膜上には SUR1, SUR2, および Kir6.2 が発現することを示した<sup>9-12)</sup>。また、これらのサブユニットは、大型 (直径 40  $\mu\text{m}$ ) で NF200 陽性の有髄神経、つまり A  $\beta$  線維に相当する神経に優位に発現する<sup>12)</sup>。さらに、 $K_{ATP}$  チャンネルの発現は、細胞膜上だけでなく、核膜と軸索にも同様に認められる。軸索の  $K_{ATP}$  チャンネルの発現パターンはジョウロ型で点状に存在し、電子顕微鏡を用いた検討では、Schmidt-Lanterman 切痕 (SLI) に一致した部位に選択的に発現していることが示されている<sup>12)</sup>。SLI は、末梢神経の髄鞘にみられる斜め

**Table 1** Properties of  $K_{ATP}$  channels in pancreas, heart, and vascular smooth muscle cell

	Pancreas $\beta$ cell (SUR1/Kir6.2)	Heart muscle (cell membrane) (SUR2A/Kir6.2)	Vascular smooth muscle cell (SUR2B/Kir6.1)
Activation by ATP free condition	(+++)	(+++)	( $\pm$ )
Sulfonylurea			
Glibenclamide	(---)	(---)	(---)
Tolbutamide	(---)	(-)	(-)
$K_{ATP}$ channel opener			
Diazoxide	(+++)	(0)	(+++)
Pinacidil	(+)	(+++)	(+++)
Nicorandil	(0)	(+)	(+++)

(+): activation, (0): no effect, (-): inhibition.

の切れ込み様構造で、髄鞘を形成している細胞膜の間に Schwann 細胞の細胞質が帯状に残ったものと考えられている。SLI の生理的役割は明らかとされておらず、SLI に発現する K<sub>ATP</sub> チャンネルがどのような生理的機能を有するか現時点ではわからない。しかし、細胞膜に存在する K<sub>ATP</sub> チャンネルは、膜電位を規定し神経の興奮性を制御することにより疼痛機序に関与すると考えられる。また、モルヒネやジクロフェナック等の末梢性鎮痛機序にも K<sub>ATP</sub> チャンネルの活性化が関与することが動物モデルで示されている<sup>23-25</sup>。

## 2. 電気生理学的・薬理学的特徴

K<sub>ATP</sub> チャンネル電流特性は、[ATP]<sub>i</sub> に対する感受性と薬理学的性質により特徴づけられる<sup>2-6</sup>。単離 DRG 細胞に対して、パッチクランプ法を用いて細胞膜の K<sub>ATP</sub> チャンネル活性を解析すると、Cell-attached 法で膜電位非依存性に単一チャンネルコンダクタンスが約 70 pS 前後 (Kir6.2 の特性と一致) の自発的 K<sup>+</sup> チャンネル電流が記録され、これらは K<sub>ATP</sub> チャンネルの特異的拮抗薬である glibenclamide (1 μM) で抑制される (図 2)。Inside-out 法では、種々の濃度の ATP に対して、濃度依存性に抑制される ATP 感受性の K<sup>+</sup> チャンネル電流 (50% 抑制濃度: 15 ~ 25 μM) が記録される<sup>10</sup>。さらに、この電流は SUR1 選択性 KCO の diazoxide で活性化されるが、SUR2 選択性 KCO の pinacidil に対しては感受性が低い<sup>11</sup>。つまり、DRG には SUR1 と SUR2 の両者が存在するが、薬理活性があるのは SUR1 であることが示されている。これらの結果から、一次感覚神経に発現する K<sub>ATP</sub> チャンネル電流特性は、SUR1/Kir6.2 に一致する電気生理学的・薬理学的特徴を有すると考えられる。

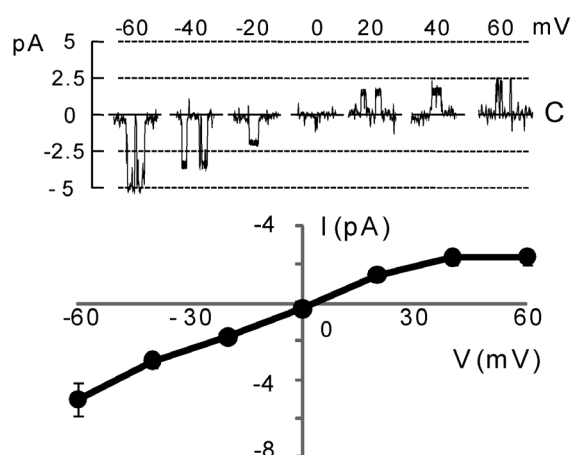
K<sub>ATP</sub> チャンネルは、[ATP]<sub>i</sub> 以外にも、細胞内の種々の蛋白質酸化酵素 (protein kinase: PK) によりその活性が制御される<sup>17, 25, 26</sup>。PKC 活性は、心筋細胞の K<sub>ATP</sub> チャンネルの活性化を促進するが、血管平滑筋の K<sub>ATP</sub> チャンネルを直接的に抑制する<sup>25-27</sup>。薬理的な PKA および NO/cGMP/PKG pathway の活性化は、血管平滑筋の K<sub>ATP</sub> チャンネルを開口し、その結果、血管が弛緩する<sup>26</sup>。DGR の細胞膜に発現する K<sub>ATP</sub> チャンネル (DRG K<sub>ATP</sub> チャンネル) は、PKC および PKA 活性には影響を受けないが、PKG の活性化によりチャンネルの開口の増加が生じる<sup>9</sup>。NO は、NO/cGMP/PKG pathway 以外に、細胞の内側から S-nitrosylation によって SUR1 に直接的に作用し、DRG K<sub>ATP</sub> チャンネルを活性化する<sup>9</sup>。また、DRG K<sub>ATP</sub> チャンネルは、カルモデュリン (CaM) 依存性プロテインキナーゼ II (CaMKII) により直接的にリン酸化を受け、活性化することから、細胞内 Ca<sup>2+</sup> 濃度もチャンネル活性を制御する重要な調節因子のひとつである<sup>11</sup>。

A

Glibenclamide (1 μM)



B



**Fig. 2** Identification and functional roles of K<sub>ATP</sub> channels in rat DRG neurons. (A) Representative trace of basal single-channel opening in cell-attached recording at  $-60$  mV holding membrane potential. This channel activity was reversibly inhibited by glibenclamide ( $1 \mu\text{M}$ ), a specific K<sub>ATP</sub> channel inhibitor. C, closed state. (B) Open probability was voltage independent, whereas amplitude showed weak inward rectification. From Kawano et al. (11).

## 3. 生理的機能と役割

K<sub>ATP</sub> チャンネルの薬理的抑制は、神経の細胞膜を脱分極させることにより、神経を興奮させる。逆に、神経興奮時における K<sub>ATP</sub> チャンネルの開口は、膜電位を静止状態 (過分極) に維持し、発火頻度も減少させると考えられる。さらに、膜電位の過分極化は、電位依存性 Ca<sup>2+</sup> チャンネルを閉口 (不活性化) させ、グルタミン酸などの神経興奮性伝達物質の放出を抑制すると考えられる。また、最終的な end-effector は不明であるが、神経系の K<sub>ATP</sub> チャンネルの薬理的活性化は、虚血・低酸素などの代謝性ストレスから神経細胞を保護する働きがある<sup>6, 28</sup>。これらの K<sub>ATP</sub> チャンネルの機能的役割は、痛覚伝導や神経障害性疼痛の病態機序に関与する可能性がある。Chi らは、炎症性痛覚過敏の重要因子であるプロスタグランジン E<sub>2</sub> により誘導される神経の興奮が、KCO (diazoxide) により抑制されることを報告している<sup>29</sup>。しかし、生理的条件下で一次感覚神経



の  $K_{ATP}$  チャンネルを活性化するほどの  $[ATP]_i$  低下が生じる可能性は低く、 $K_{ATP}$  チャンネルの生理的役割については、現時点では明らかではない。

神経型  $K_{ATP}$  チャンネルの構成サブユニット (SUR1, Kir6.2) は、DRG 細胞の核膜にも存在することから、核膜にも機能的な  $K_{ATP}$  チャンネルが存在する可能性がある<sup>10, 12)</sup>。しかし、現時点で、核膜  $K_{ATP}$  チャンネルの生理的役割や薬理活性は不明である。一方、膵臓  $\beta$  細胞においては、核膜  $K_{ATP}$  チャンネルの機能的存在がすでに確認されており、核内の  $Ca^{2+}$  濃度調節に重要な役割を果たすことが報告されている<sup>30)</sup>。一次感覚神経の核膜  $K_{ATP}$  チャンネルも同様な機能的役割を有するかどうかの検討は、今後の課題である。

### 神経障害性疼痛と $K_{ATP}$ チャンネル

神経障害性疼痛の病態機序は複雑で、いまなお不明な点も多い。その中で、損傷末梢神経の切断部 (外傷性神経腫) や損傷した神経線維に対応する DRG の細胞体での興奮性の亢進は、その後の末梢性および中枢性感作の進展・維持の主要な原因となる<sup>1)</sup>。感覚神経の異常興奮は、その神経に発現する種々のイオンチャンネル、特に電位依存性  $Na^+$  チャンネル、 $Ca^{2+}$  チャンネル、 $K^+$  チャンネルの機能変化により生じると考えられている。われわれは、DRG  $K_{ATP}$  チャンネルが神経障害性疼痛の病態機序に関与するかどうか、第5および第6脊髄神経を結紮・切断する神経障害性疼痛モデルラット (spinal nerve ligation: SNL モデル) を用いて検討を行い、 $K_{ATP}$  チャンネルの活性変化が神経障害性疼痛の病態機序と関連することを示した<sup>9-12)</sup>。

#### 1. $K_{ATP}$ チャンネルの発現変化

SNL ラットでは、正常ラットと比較して、一次感覚神経の SUR1 サブユニットの発現が有意に減少する<sup>12)</sup>。その減少の程度は発現する部位により異なり、軸索 (SLI) が最も大きく、次いで細胞膜、核膜の順であった。しかし、 $K_{ATP}$  チャンネルの構成サブユニット (SUR1/Kir6.2) は、部位に関係なく変化はなかった。また、電子顕微鏡での解析では、SLI の切痕間隙の幅が、SNL ラットで有意に狭小化することが示された。 $K_{ATP}$  チャンネルの発現低下と SLI の構造的変化が関連するのか、そしてこれらの変化がどのように神経障害性疼痛の病態機序に関与するのか、今後さらなる検討が必要である。

#### 2. $K_{ATP}$ チャンネルの電気生理学的変化

SNL 手術後 (10 ~ 14 日)、足底に対してピン刺激 (23G スパイナル針) を加えると、痛覚過敏行動 (後肢を挙げたままホールドする、振り回す、舐める) を起こすラット (刺激回数に対して 20% 以上: SNL responder) と、起こさないラット (20% 未満: SNL non-responder) に分類できる<sup>31)</sup>。SNL non-responder は、SNL 手術後約

20 ~ 30% のラットで認められる。パッチクランプの Cell-attached 法で記録される DRG  $K_{ATP}$  チャンネルの自発的開口に関して、正常 DRG と比較して SNL non-responder では開口率に変化は認めないが、SNL responder では有意に低下していた<sup>10, 11)</sup>。また、DRG  $K_{ATP}$  チャンネルの開口率は、ピン刺激に対する痛覚過敏行動の発生頻度と強い逆相関が認められた (図 3)。これらの結果から、SNL 後の  $K_{ATP}$  チャンネル活性の低下には、神経障害性疼痛モデルラットの痛覚過敏に関与すると考えられる。また、 $K_{ATP}$  チャンネル活性低下には、SNL 後の変化に伴う DRG 細胞内の CaMKII 活性抑制が関連している<sup>11)</sup>。

一方、 $K_{ATP}$  チャンネルの SUR1 に対して直接的に作用する KCO (diazoxide) による活性化は、Cell-attached 法で steady-state に達するまでの時間は延長するが、活性化のピークに変化は認めない。さらに、パッチクランプの Inside-out 法で記録される DRG  $K_{ATP}$  チャンネルの固有チャンネル特性 (単一チャンネルコンダクタンス、内向き整流性、電流電圧曲線、ATP 感受性、SU 剤に対する抑制の感受性、および KCO に対する活性化の感受性) も SNL によって変化しない。これらの結果は、SNL は  $K_{ATP}$  チャンネルの発現量や自発開口頻度は低下させるが、構成サブユニットやチャンネル分子自体には影響を与えないことを示している。したがって、一次感覚神経に発現する  $K_{ATP}$  チャンネルは、神経障害性疼痛治療の薬理的な標的となりうると考えられる。

### $K_{ATP}$ チャンネル以外の $K^+$ チャンネルと疼痛

感覚神経において発現する  $K^+$  チャンネルは、それぞれの

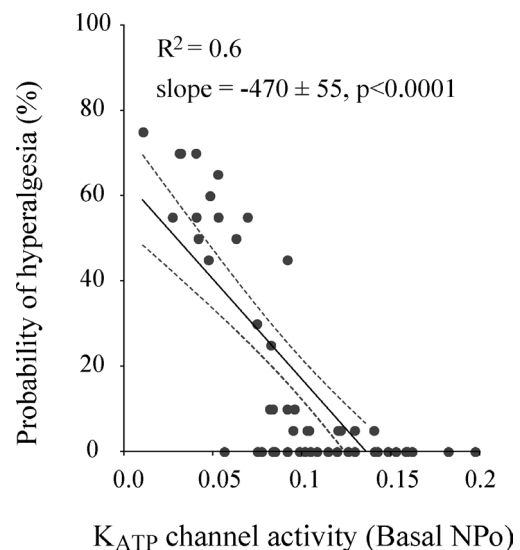


Fig. 3 Correlation of basal  $K_{ATP}$  channel activity (NPo) with each donor rat's probability of hyperalgesia, showing an inverse relationship. From Kawano et al. (11).

種類に応じた調節機構で活性が調整され、活動電位と静止膜電位を調整することにより神経細胞の興奮性を制御する。また、神経損傷後 DRG の総カリウム電流量は、正常 DRG 細胞の約半数にまで低下する<sup>32, 33</sup>。したがって、K<sup>+</sup> チャンネルの活性変化は、慢性疼痛の病態機序に関連すると考えられる。これまでに、K<sub>ATP</sub> チャンネル以外にも、いくつかの K<sup>+</sup> チャンネルが疼痛に関連する神経細胞興奮に関与することが報告されている。

### 1. G 蛋白制御内向き整流性 K<sup>+</sup> (K<sub>G</sub>) チャンネル

K<sub>G</sub> チャンネルを構成する分子は、Kir3.1 ~ 3.4 の 4 種類が報告されており、特に神経系では、Kir3.4 を除く 3 種類の顕著な発現が認められる。神経伝達物質による G 蛋白共役型受容体の刺激によって活性化された K<sub>G</sub> チャンネルは、遅発性抑制性後シナプス後膜電位の形成に重要な役割を果たす。オピオイド性鎮痛薬の作用機序の一部に K<sub>G</sub> チャンネル活性が関与することが多く報告されているが、慢性疼痛の病態機序に関与するかどうかは、現時点ではわかっていない<sup>34, 35</sup>。

### 2. 電位依存性 K<sup>+</sup> (K<sub>v</sub>) チャンネル

一次感覚神経には、多くの K<sub>v</sub> チャンネルサブファミリー (Kv1.x ~ Kv9.x) が機能発現している<sup>36</sup>。脊髄神経結核損傷による疼痛モデル動物では、DRG に発現するこれらの K<sub>v</sub> チャンネルの mRNA は正常と比較して減少する<sup>37, 38</sup>。K<sub>v</sub> チャンネルの発現減少には、脳由来神経栄養因子 (brain-derived neurotrophic factor: BDNF) が関与することが示されている。Kv1.1 の発現を特異的な small interfering RNA (siRNA) を用いて抑制すると、カプサイシン感受性知覚神経の活動電位の発火閾値を低下させることも報告されている<sup>39</sup>。これらの結果から、K<sub>v</sub> チャンネルの機能変化は慢性疼痛に関連すると考えられる。しかし、K<sub>v</sub> チャンネルは最も分子多様性が多いチャンネルのひとつで、今後、より疼痛機序に選択的に関与するサブタイプを検索する必要があると考えられる。

### 3. Ca<sup>2+</sup> 活性化 K<sup>+</sup> (K<sub>Ca</sub>) チャンネル

K<sub>Ca</sub> チャンネルは細胞内 Ca<sup>2+</sup> 濃度により活性調節される K<sup>+</sup> チャンネルで、コンダクタンスの違いから、大、中、小 3 種類の K<sub>Ca</sub> チャンネル (BK<sub>Ca</sub>, IK<sub>Ca</sub>, SK<sub>Ca</sub> チャンネル) に分類される<sup>40</sup>。K<sub>Ca</sub> チャンネルの活性化は、神経細胞の活動電位後に認められる後過分極 (after-hyperpolarization; AHP) の形成に関与する。神経障害後の DRG 細胞では、Ca<sup>2+</sup> チャンネルの抑制および細胞内 Ca<sup>2+</sup> ストアの枯渇により細胞内 Ca<sup>2+</sup> 濃度が減少することから<sup>41, 42</sup>、細胞内 Ca<sup>2+</sup> 濃度低下に依存して K<sub>Ca</sub> チャンネル活性が抑制される。K<sub>Ca</sub> チャンネル抑制による AHP の消失は、慢性疼痛時に認められる神経の異常発火現象の原因となると考えられる<sup>43</sup>。

## ま と め

K<sub>ATP</sub> チャンネルの分子構造が明らかにされ、このチャンネルの新たな生理的役割が明らかにされるとともに、各臓器に選択的な K<sub>ATP</sub> チャンネルを標的とした治療薬が開発されつつある。慢性疼痛の病態においても、一次感覚神経に発現する K<sub>ATP</sub> チャンネルの関与が明らかとなり、疼痛治療への応用も考えられる。しかし、核膜や軸索 (SLI) に発現する K<sub>ATP</sub> チャンネルの機能的役割など、不明な点もあり、今後さらに詳細な検討が必要と考えられる。

## 文 献

- 1) Campbell JN and Meyer RA. Mechanisms of neuropathic pain. *Neuron* 2006; 52: 77-92.
- 2) Ashcroft FM and Ashcroft SJH. Properties and functions of ATP-sensitive K-channels. *Cell. Signal.* 1990; 2: 197-214.
- 3) Edwards G and Weston AH. The pharmacology of ATP-sensitive potassium channels. *Annu. Rev. Pharmacol. Toxicol.* 1993; 33: 597-637.
- 4) Nichols CG, Shyng SL, Nestorowicz A, et al. Adenosine diphosphate as an intracellular regulator of insulin secretion. *Science* 1996; 272: 1785-1787.
- 5) Murry CE, Jennings RB, and Reimer KA. Preconditioning with ischemia: A delay of lethal cell injury in ischemic myocardium. *Circulation* 1986; 74: 1124-1136.
- 6) 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.
- 7) Sattiraju S, Reyes S, Kane GC, et al. K<sub>ATP</sub> channel pharmacogenomics: From bench to bedside. *Clin. Pharmacol. Ther.* 2008; 83: 354-357.
- 8) Kane GC, Liu XK, Yamada S, et al. Cardiac K<sub>ATP</sub> channels in health and disease. *J. Mol. Cell. Cardiol.* 2005; 38: 937-943.
- 9) Kawano T, Zoga V, Kimura M, et al. Nitric oxide activates ATP-sensitive potassium channels in mammalian sensory neurons: Action by direct S-nitrosylation. *Mol. Pain* 2009; 5: 12.
- 10) Kawano T, Zoga V, McCallum JB, et al. ATP-sensitive potassium currents in rat primary afferent neurons: Biophysical, pharmacological properties, and alterations by painful nerve injury. *Neuroscience* 2009; 162: 431-443.
- 11) Kawano T, Zoga V, Gemes G, et al. Suppressed Ca<sup>2+</sup>/CaM/CaMKII-dependent K<sub>ATP</sub> channel activity in primary afferent neurons mediates hyperalgesia after axotomy. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* 2009; 106: 8725-8730.
- 12) Zoga V, Kawano T, Liang MY, et al. K<sub>ATP</sub> channel subunits in rat dorsal root ganglia: Alterations by painful axotomy. *Mol. Pain* 2010; 6: 6.
- 13) Inagaki N, Gonoi T, Clement JP 4th, et al. Reconstitution of I<sub>KATP</sub>: An inward rectifier subunit plus the sulfonylurea receptor. *Science* 1995; 270: 1166-1170.
- 14) Clement JP 4th, Kunjilwar K, Gonzalez G, et al. Association and stoichiometry of K<sub>ATP</sub> channel subunits. *Neuron* 1997; 18: 827-838.
- 15) Tucker SJ, Gribble FM, Zhao C, et al. Truncation of Kir6.2 produces ATP-sensitive K<sup>+</sup> channels in the absence of the sulphonylurea receptor. *Nature* 1997; 387: 179-183.
- 16) Tucker SJ, Gribble FM, Proks P, et al. Molecular determinants of K<sub>ATP</sub> channel inhibition by ATP. *EMBO J.* 1998;

- 17: 3290-3296.
- 17) Yokoshiki H, Sunagawa M, Seki T, et al. ATP-sensitive  $K^+$  channels in pancreatic, cardiac, and vascular smooth muscle cells. *Am. J. Physiol.* 1998; 274: C25-37.
  - 18) 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.
  - 19) Mourre C, Widmann C, and Lazdunski M. Sulfonylurea binding sites associated with ATP-regulated  $K^+$  channels in the central nervous system: Autoradiographic analysis of their distribution and ontogenesis, and of their localization in mutant mice cerebellum. *Brain Res.* 1990; 519: 29-43.
  - 20) Héron-Milhavet L, Xue-Jun Y, Vannucci SJ, et al. **Protection against hypoxic-ischemic injury in transgenic mice overexpressing Kir6.2 channel pore in forebrain.** *Mol. Cell. Neurosci.* 2004; 25: 585-593.
  - 21) Sun HS, Feng ZP, Miki T, et al. **Enhanced neuronal damage after ischemic insults in mice lacking Kir6.2-containing ATP-sensitive  $K^+$  channels.** *J. Neurophysiol.* 2006; 95: 2590-2601.
  - 22) Spanswick D, Smith MA, Mirshamsi S, et al. **Insulin activates ATP-sensitive  $K^+$  channels in hypothalamic neurons of lean, but not obese rats.** *Nat. Neurosci.* 2000; 3: 757-758.
  - 23) Rodrigues AR and Duarte ID. **The peripheral antinociceptive effect induced by morphine is associated with ATP-sensitive  $K^+$  channels.** *Br. J. Pharmacol.* 2000; 129: 110-114.
  - 24) Cunha TM, Roman-Campos D, Lotufo CM, et al. **Morphine peripheral analgesia depends on activation of the PI3K-gamma/AKT/nNOS/NO/ $K_{ATP}$  signaling pathway.** *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* 2010; 107: 4442-4447.
  - 25) Alves DP, Tatsuo MA, Leite R, et al. **Diclofenac-induced peripheral antinociception is associated with ATP-sensitive  $K^+$  channels activation.** *Life Sci.* 2004; 74: 2577-2591.
  - 26) Brayden JE. **Functional roles of  $K_{ATP}$  channels in vascular smooth muscle.** *Clin. Exp. Pharmacol. Physiol.* 2002; 29: 312-316.
  - 27) Tanaka K, Ludwig LM, Kersten JR, et al. **Mechanisms of cardioprotection by volatile anesthetics.** *Anesthesiology* 2004; 100: 707-721.
  - 28) Soundarapandian MM, Zhong X, Peng L, et al. **Role of  $K_{ATP}$  channels in protection against neuronal excitatory insults.** *J. Neurochem.* 2007; 103: 1721-1729.
  - 29) Chi XX, Jiang X, and Nicol GD. **ATP-sensitive potassium currents reduce the  $PGE_2$ -mediated enhancement of excitability in adult rat sensory neurons.** *Brain Res.* 2007; 1145: 28-40.
  - 30) Quesada I, Rovira JM, Martin F, et al. **Nuclear  $K_{ATP}$  channels trigger nuclear  $Ca^{2+}$  transients that modulate nuclear function.** *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* 2002; 99: 9544-9549.
  - 31) Hogan Q, Sapunar D, Modric-Jednacak K, et al. **Detection of neuropathic pain in a rat model of peripheral nerve injury.** *Anesthesiology* 2004; 101: 476-487.
  - 32) Abdulla FA and Smith PA. **Axotomy- and autotomy-induced changes in  $Ca^{2+}$  and  $K^+$  channel currents of rat dorsal root ganglion neurons.** *J. Neurophysiol.* 2001; 85: 644-658.
  - 33) Abdulla FA and Smith PA. **Axotomy- and autotomy-induced changes in the excitability of rat dorsal root ganglion neurons.** *J. Neurophysiol.* 2001; 85: 630-643.
  - 34) Marker CL, Stoffel M, and Wickman K. **Spinal G-protein-gated  $K^+$  channels formed by GIRK1 and GIRK2 subunits modulate thermal nociception and contribute to morphine analgesia.** *J. Neurosci.* 2004; 24: 2806-2812.
  - 35) Marker CL, Cintora SC, Roman MI, et al. **Hyperalgesia and blunted morphine analgesia in G protein-gated potassium channel subunit knockout mice.** *Neuroreport* 2002; 13: 2509-2513.
  - 36) Shieh CC, Coghlan M, Sullivan JP, et al. **Potassium channels: Molecular defects, diseases, and therapeutic opportunities.** *Pharmacol. Rev.* 2000; 2: 57-94.
  - 37) Park SY, Choi JY, Kim RU, et al. **Downregulation of voltage-gated potassium channel alpha gene expression by axotomy and neurotrophins in rat dorsal root ganglia.** *Mol. Cells* 2003; 16: 256-259.
  - 38) Yang EK, Takimoto K, Hayashi Y, et al. **Altered expression of potassium channel subunit mRNA and alpha-dendrotoxin sensitivity of potassium currents in rat dorsal root ganglion neurons after axotomy.** *Neuroscience* 2004; 123: 867-874.
  - 39) Chi XX and Nicol GD. **Manipulation of the potassium channel Kv1.1 and its effect on neuronal excitability in rat sensory neurons.** *J. Neurophysiol.* 2007; 98: 2683-2692.
  - 40) Sah P.  **$Ca^{2+}$ -activated  $K^+$  currents in neurones: Types, physiological roles and modulation.** *Trends Neurosci.* 1996; 19: 150-154.
  - 41) McCallum JB, Kwok WM, Sapunar D, et al. **Painful peripheral nerve injury decreases calcium current in axotomized sensory neurons.** *Anesthesiology* 2006; 105: 160-168.
  - 42) Rigaud M, Gemes G, Weyker PD, et al. **Axotomy depletes intracellular calcium stores in primary sensory neurons.** *Anesthesiology* 2009; 111: 381-392.
  - 43) Sarantopoulos CD, McCallum JB, Rigaud M, et al. **Opposing effects of spinal nerve ligation on calcium-activated potassium currents in axotomized and adjacent mammalian primary afferent neurons.** *Brain Res.* 2007; 1132: 84-99.

# Neuronal ATP-Sensitive K<sup>+</sup> Channel and Pathogenesis of Neuropathic Pain

Takashi KAWANO and Masataka YOKOYAMA

Department of Anesthesiology and Critical Care Medicine, Kochi Medical School,  
Kohasu Oko-cho Nankoku 783-8505, Japan

**Abstract:** ATP-sensitive K<sup>+</sup> (K<sub>ATP</sub>) channels, widely represented in metabolically active tissues, are heterooctamers composed of four regulatory SUR subunits and four ATP-sensitive pore-forming inwardly rectifying potassium channel (Kir6.x) subunits (Kir6.1 or Kir6.2). Because their opening is determined by the cytosolic ADP/ATP ratio, K<sub>ATP</sub> channels act as metabolic sensors, linking cytosolic energetics with cellular functions in various tissues. In the central and peripheral nervous system, widely distributed K<sub>ATP</sub> channels regulate neuronal excitability, neurotransmitter release, ligand effects, and cell survival during metabolic stress. In addition, K<sub>ATP</sub> channel currents (I<sub>K<sub>ATP</sub></sub>) in primary afferent neurons are suppressed after painful nerve injury, and thus loss of I<sub>K<sub>ATP</sub></sub> may be contributed to the pathogenesis of neuropathic pain. In this review we focus on the known biophysical and pharmacological properties of neuronal K<sub>ATP</sub> channels, and we also discuss their associations with pathogenesis of neuropathic pain.

**Key words:** K<sup>+</sup> channel, dorsal root ganglia, neuropathic pain, electrophysiology