

助成番号 0725

マグネシウム欠乏における致死的不整脈発症の分子生理学的解析

小野 克重

大分大学医学部循環病態制御講座

概要 血清マグネシウム(Mg)濃度の低下は様々な不整脈の発症と関わるということが知られている。例えば鬱血性心不全では低 Mg 血症で不整脈が誘発されることが多く、低 Mg 血症に起因する心房細動の症例も報告されている。しかし、低 Mg 血症がどのような機序で不整脈を誘発するかは明らかではなく、その細胞内機序も解明されていない。本研究では低 Mg 食を与えたラットの心電図記録によって血清 Mg 濃度の低下と共に QT 時間の延長が顕著となる結果が得られた。よって低 Mg 血症が QT 延長を伴う不整脈の受感性に関わり、その基盤としてイオンチャネルの発現が変調しているという仮説を立て、低 Mg 食で飼育されたラット心筋細胞の細胞膜電位と膜電流を記録して対照ラットのそれと比較した。また、心筋細胞の活動電位持続時間を規定するイオンチャネル、特に電位依存性カリウム(K^+)チャネルの発現を RT-PCR 法で評価し、チャネルの発現を制御する転写因子の活性が細胞内 Mg によって制御されるという考えに基づいてイオンチャネルの分子機序の解明を試みた。低 Mg ラット心筋細胞では異常整流内向き K^+ チャネル電流 (I_{K1}) が有意に低下しており、そのチャネル isoform の内、Kir2.1 サブユニットの発現が抑制を受けていることが示された。また、低 Mg ラット心筋では細胞蛋白の発現を規定する転写因子のなかで、GATA4 と NFATc4 が有意に増加しており CREB が有意に低下することも明らかになった。細胞内 Mg は I_{K1} チャネル電流の内向き整流性を規定する分子であるため、その欠乏は外向き I_{K1} 電流の増加につながるものが予想されたが、細胞内 Mg は Kir2.1 蛋白発現を制御する補助因子として機能し、その欠乏は Kir2.1 の発現低下によって外向き電流の低下をもたらすという新知見が得られた。

1. はじめに

成人体内には約 2,000 mg の Mg が蓄えられている。ヒトは一日におおよそ 200 mg の Mg を摂取することでその 30 - 50% を小腸から吸収して細胞外液に移行させる。血清 Mg 濃度は正常では 1.6-2.4 mg/dl 程度に保たれているが、食餌中の Mg 欠損は容易に低 Mg 血症を生じることが予想される。しかしながら食事中的 Mg が長期間欠損することは比較的稀であり、低 Mg 血症が見られる病態は腎での Mg の再吸収が抑制されている状態、すなわちシスプラチン等の薬剤による慢性腎機能障害や慢性アルコール中毒症等に随伴することが多いと考えられる。低 Mg 血症の臨床像の主体はパラサイロドホルモンの分泌不全による低 Ca 血症の病態が全面に現れるため、低 Ca 血症の病態を除外して細胞内外の Mg 欠乏がいかなる機能不全に関わるかを理解することは容易ではない。

低 Mg 血症では器質的心疾患を伴う場合に不整脈の多発することが報告されている^{1,2,3})。例えば鬱血性心不全では低 Mg 血症で不整脈が誘発されることが多く、低 Mg 血症に起因する心房細動の症例も報告されている。また心電図で QT 時間の延長、T 波の平低下、及び U 波の出現が認められ、低 K^+ 血症と共通点が多いことが注目される。一方、Mg の投与は実験的 QT 延長症候群モデルにおける早期後脱分極を抑制することが報告されており、臨床でも torsade de pointes 型心室頻拍に対する Mg 製剤の有効性が広く知られている。しかしながら、細胞内外の Mg の低下がどのような機序で不整脈を誘発するかは明らかではなく、その細胞電気生理学的変化も解明されていない。本研究では細胞内 Mg の低下がイオンチャネルの発現を低下させるという仮説を立て、低 Mg 食を与えたラットの心電図記録、低 Mg ラット心筋細胞の細胞膜電位と膜電流、

更に心筋細胞のイオンチャンネル mRNA を定量して対照ラットと比較することで細胞内 Mg 濃度によって規定されるイオンチャンネルの発現機構の分子メカニズムの解明を試みた。更に無 Mg 食によって飼育されたラット心筋細胞の心筋細胞蛋白の発現を制御する転写因子の増減を解析して、特定のイオンチャンネル発現制御とその調節に関わる Mg の作用の同定を目指した。

2. 方法

2.1 低 Mg ラットの作成

8 週齢の雄性 Wistar ラットに対照食 (Mg 含量 0.26 g/100g) と無 Mg 食を連日投与して、低 Mg ラットを作成した。低 Mg 状態の評価方法として、Mg 濃度を含めた血清電解質濃度を一週間毎に測定した。また、ラット赤血球内 Mg 濃度を測定して心筋細胞内 Mg 濃度変化の指標とした。

2.2 心電図記録法

ラット体内にテレメトリー方式心電図送信器 (TA11CTA-F40, Data Sciences International) を装着して、無麻酔・無拘束下で心電図を 10 分毎に 1 kHz にて連続記録した (RLA1020, Data Sciences International)⁴⁾。心電図の RR 間隔、PQ 時間、QRS 時間、及び QT 時間は、ECG パラメータ測定ソフトウェア (Fluclet WT ver.4.0, 大日本製薬) によって自動測定し、期外収縮等の誤差データは ± 2 波を解析者が除去した⁵⁾。

2.3 細胞膜電位と膜電流の測定

低 Mg ラットと対照 Wistar ラットの心室筋細胞を酵素法によって単離し、膜電流固定法と膜電位固定法によってそれぞれ細胞膜電位と膜電流を記録した⁶⁾。

膜電流固定法に用いたピペット液と実験槽液の組成を以下に示す。[ピペット液 (mM): KCl 140, Na₂ATP 5, Na₂CP 5, HEPES 10, pH was adjusted to 7.2 by KOH]、[実験槽液 (mM): NaCl 137, KCl 5.4, CaCl₂ 1.8, NaH₂PO₄ 0.16, HEPES 5 glucose 5.5, pH was adjusted to 7.4 with NaOH]。

膜電圧固定法に用いたピペット液と実験槽液の組成を以下に示す。[ピペット液 (mM): KCl 140, MgCl₂ 0.1/2/5, CaCl₂ 1, Na₂ATP 5, Na₂CP 10, EGTA 11, HEPES 10, pH was adjusted to 7.2 by KOH]、[実験槽液 (mM): NaCl 137, KCl 5.4, CaCl₂ 1.8, MgCl₂ 1, NaH₂PO₄ 0.16, HEPES 5

glucose 5.5, pH was adjusted to 7.4 with NaOH]。

2.4 イオンチャンネルと転写因子発現解析

RT-PCR 法を用いてラット心筋細胞の K⁺ チャンネルとイオンチャンネルの発現に関わる転写因子の発現を定量して低 Mg ラットの心筋イオンチャンネル発現に関わる転写因子を特定した。RNA LA PCR kit (AMV) Ver.1.1 (Takara, Japan) を用いて 1 µg mRNA を cDNA に転化して RT-PCR 分析を行った。イオンチャンネルは電流毎に複数のチャンネル蛋白 isoform、あるいはチャンネル補助蛋白 mRNA の発現を解析してその詳細を明らかにした。解析したチャンネル蛋白関連分子は、内向き整流 K⁺ チャンネル IK1 (Kir2.1, Kir2.2)、一過性外向き K⁺ チャンネル Ito1 (Kv1.4, Kv4.2, Kv4.3)、緩徐活性型遅延整流 K⁺ チャンネル IKs (KvLQT1, minK)、急速活性型遅延整流 K⁺ チャンネル IKr (rERG, MiRP1) である。

2.5 データの取り扱い

統計処理は one-way ANOVA の後に Bonferoni/Dunn 試験で多群間の比較を行った。数値は平均 ± 標準偏差で表示し、p < 0.05 を有意な差異と見なした。

3. 結果

無 Mg 食の摂取によって血清 Mg 濃度、及び細胞内 Mg 濃度の低下した低 Mg ラットを作成した。図 1A に無 Mg 食の摂取によって細胞外 (血清) Mg と細胞内 Mg が経時的に減少する時間経過を示す。細胞外 Mg 濃度は摂取開始後 2 週目より、細胞内 Mg 濃度は摂取開始後 3 週目より有意な減少を示した。細胞外 Mg は開始後 12 週でおおよそ 25% に減少し、重症低 Mg 血症を呈するモデルの作成が得られた。その他の血清電解質、Na⁺、K⁺、及び Cl⁻ 濃度は 12 週間の経過観察期間を通して有意な変化を示さなかった (図 1B)。一方、血清 Ca 濃度は低 Mg 食の摂取開始後 2 週目より有意な上昇を示したが、その上昇は第 12 週において 12% 程度の増加に留まった (図 1B)。

細胞外 (血清) Mg 濃度の低下に伴って心電図波形の変化が生じた。次第に頻拍傾向となり、開始時の心拍数 313/分は第 6 週目に 400/分まで上昇した。一方、QT 時間は頻拍にもかかわらず徐々に延長し、実験開始 2 週目より有意に延長した。その結果、QT/RR 比は著明な増加を示し、6 週間の観察期間中に 167% までの増大が得られた。PR 時間、及び QRS 時間に変化は認められなかった (図 2)。

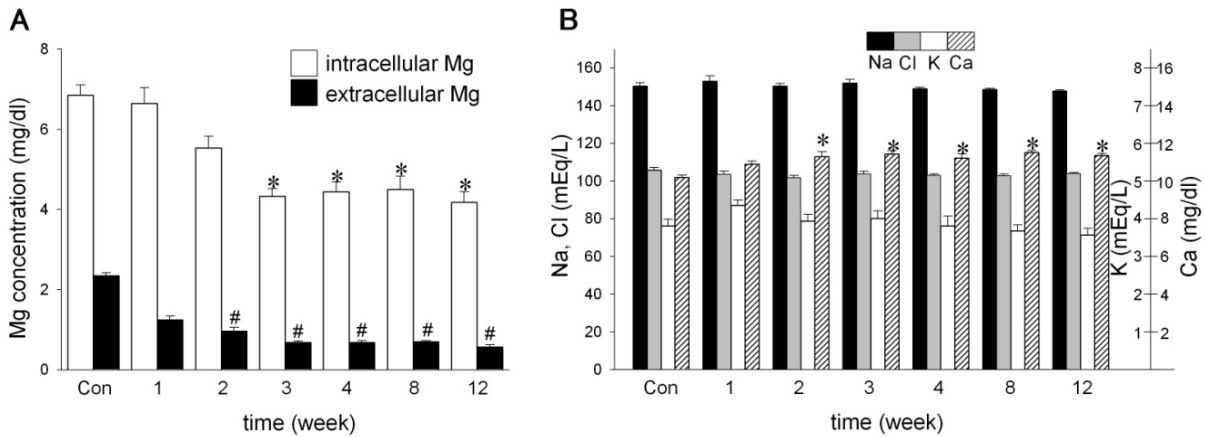


図 1. 低 Mg 食を持続投与したラットの血清、及び細胞内 Mg 濃度の変化(A)と血清 Na⁺、Cl⁻、K⁺、Ca 濃度(B)の推移。細胞内 Mg 濃度は赤血球内の Mg 濃度を測定した。* p < 0.01, †p < 0.001 vs control.

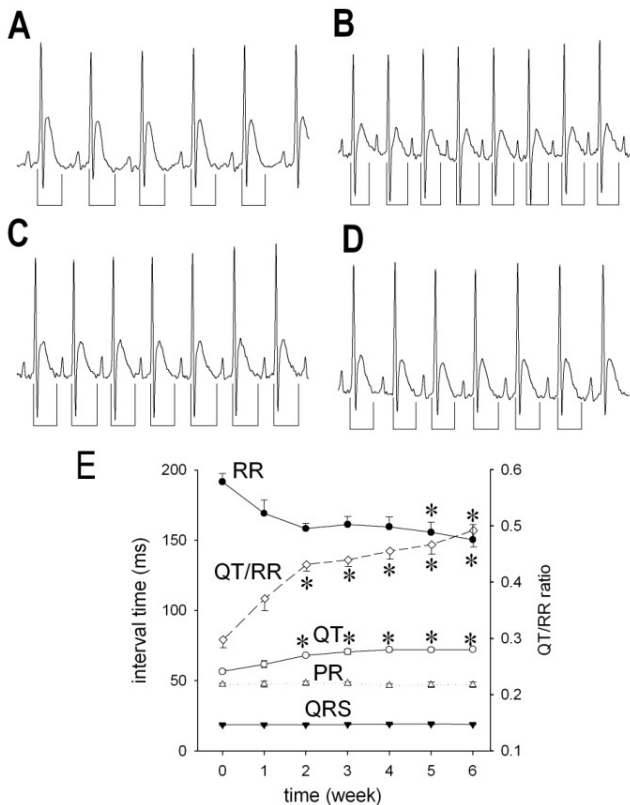


図 2. 低 Mg 食を持続投与したラットから得られた心電図記録と同パラメータの経時変化。(A)無 Mg 食開始直前、(B)無 Mg 食開始2週間、(C)同4週間、及び(D)同6週間の代表的な心電図。(E)心電図のパラメータ(RR 間隔, QT 時間, PR 時間, QRS 間隔, QT/RR 比)の変化。* p < 0.01.

心電図の QT 時間の延長は心室筋細胞の活動電位持続時間の延長によって生じることが知られている。本研究では引き続き、パッチクランプ法を用いて心室筋細胞の活

動電位を記録して、対照ラットと低 Mg ラットの心筋細胞の電気生理学的性質の差異を明らかにした。図 3A は対照ラットと低 Mg ラット心室筋細胞の活動電位波形の代表例を示す。無 Mg 食によって飼育されたラットの心筋細胞は活動電位持続時間が延長しており、多数例での比較では 75% 再分極時間 (APD₇₅) は約 2 倍に、90% 再分極時間 (APD₉₀) は約 3 倍に高度な延長を示した (図 2B)。

心室筋細胞の活動電位持続時間の延長は再分極過程の遅延として評価されている。再分極に関わるイオン電流は主に外向き K⁺ チャンネルによるものであり、その中でも内向き整流 K⁺ チャンネル I_{K1}、一過性外向き K⁺ チャンネル I_{to1}、緩徐活性型遅延整流 K⁺ チャンネル I_{Ks}、及び急速活性型遅延整流 K⁺ チャンネル I_{Kr} が主要な役割を果たす。本研究は低 Mg ラット心筋でこれらのイオンチャンネル電流が低下していると仮定し、そのイオンチャンネルの発現を RT-PCR 法で評価した。内向き整流 K⁺ チャンネル I_{K1} は、Kir2.1、Kir2.2 の二つの isoform、一過性外向き K⁺ チャンネル I_{to1} は、Kv1.4、Kv4.2、及び Kv4.3 の三つの isoform、緩徐活性型遅延整流 K⁺ チャンネル I_{Ks} は、KvLQT1 と minK の二つのサブユニット、及び急速活性型遅延整流 K⁺ チャンネル I_{Kr} は rERG と MiRP1 の二つのサブユニットの発現を評価した。図 4 に、上記 K⁺ チャンネルの構成ユニット mRNA の対照ラット心室筋細胞と低 Mg ラット心室筋細胞の発現の比較を示す。それぞれのチャンネルユニットの発現を対照ラット心室筋細胞における発現で標準化することで低 Mg ラット心室筋細胞でのチャンネル発現の変化率が示される。低 Mg ラット心室筋細胞では、内向き整流 K⁺ チャンネル I_{K1} の Kir2.1 isoform と一過

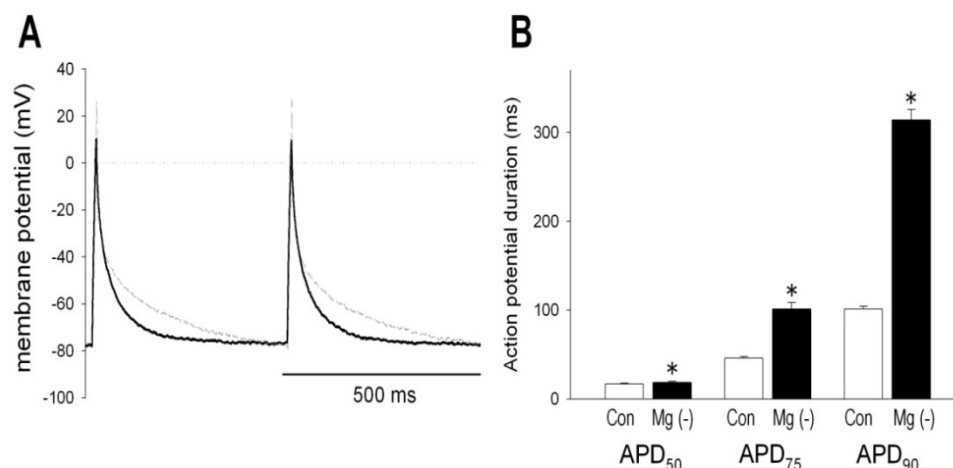


図 3. 低 Mg 食を持続投与したラット心筋細胞と対照ラット心筋細胞の活動電位。(A) 代表的活動電位波形。対照ラット(黒線)と低 Mg ラット(灰色線)。(B) 50%再分極における活動電位持続時間(APD₅₀)、75%再分極における活動電位持続時間(APD₇₅)、及び 90%再分極における活動電位持続時間(APD₉₀)。* p < 0.01.

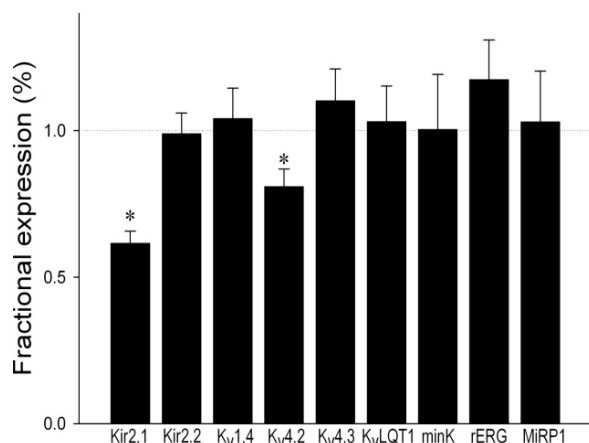


図 4. 低 Mg ラット心筋から得られたチャンネル蛋白関連分子 mRNA の変化。内向き整流 K⁺チャンネル I_{K1} (Kir2.1, Kir2.2)、一過性外向き K⁺チャンネル I_{to1} (Kv1.4, Kv4.2, Kv4.3)、緩徐活性化型遅延整流 K⁺チャンネル I_{Ks} (KvLQT1, minK)、急速活性化型遅延整流 K⁺チャンネル I_{Kr} (rERG, MiRP1)。* p < 0.01.

性外向き K⁺ チャンネル I_{to1} の Kv4.2 isoform が有意に減少していることが明らかになった。特に Kir2.1 isoform は 38% の減少を示し、内向き整流 K⁺ チャンネル電流が大幅に減少していることが示唆される。

無 Mg 食によって飼育されたラットは血清 Mg 濃度の低下があるばかりでなく、心筋細胞内 Mg 濃度も低下する。よって低 Mg ラットの ECG 記録は単に血清 Mg 濃度の低下による変化に留まらずイオンチャンネルの発現の変化を示すと共に、細胞内 Mg 濃度の低下によって生じる膜電流の変化の総和として表される。図 5 はパッチクランプ法によ

て記録された内向き整流 K⁺チャンネル電流 I_{K1} の電流電圧曲線と -80 mV における同コンダクタンスを示す。パッチクランプ法は細胞内液組成を変化させることで様々な細胞内イオン環境を呈することができる。図 5A、B、C は、細胞内 Mg 濃度を 0.1 mM、2 mM および 5 mM の環境下で正常ラット心筋細胞と低 Mg ラット心筋細胞の内向き整流 K⁺チャンネル電流 I_{K1} を比較しているが、細胞内 Mg 濃度を同一の環境にしても、常に低 Mg ラット心筋細胞の内向き整流 K⁺チャンネル電流 I_{K1} は正常ラットよりも有意に小さい。また図 D で示されるとおり細胞外液と細胞内液の Mg をそれぞれ増加させた条件下でも常に低 Mg ラット心筋細胞の内向き整流 K⁺チャンネル電流 I_{K1} とチャンネルコンダクタンスは低下を示している。よって低 Mg ラット心筋細胞の内向き整流 K⁺チャンネル電流 I_{K1} の電流密度の低下は、図 4 で示された通りチャンネルの発現そのものの低下によって生じた結果であることが証明された。イオンチャンネルの発現に関わる因子は多岐に及ぶと想像されている。病的心筋では、例えば肥大心や心筋の電氣的リモデリングに関与するいくつかの転写因子群の存在が知られている。その中で四つの転写因子、GATA4、NFATc4、Csx/Nkx2.5、及び CREB に注目して細胞内 Mg が何らかのシグナル調節因子としてこれらの転写因子活性を調節することでイオンチャンネルの発現を制御するか否かを実験的に検討した。図 6 は低 Mg ラット心筋細胞における前述の四つの転写因子の発現を対照ラット心筋細胞と比較したものである。

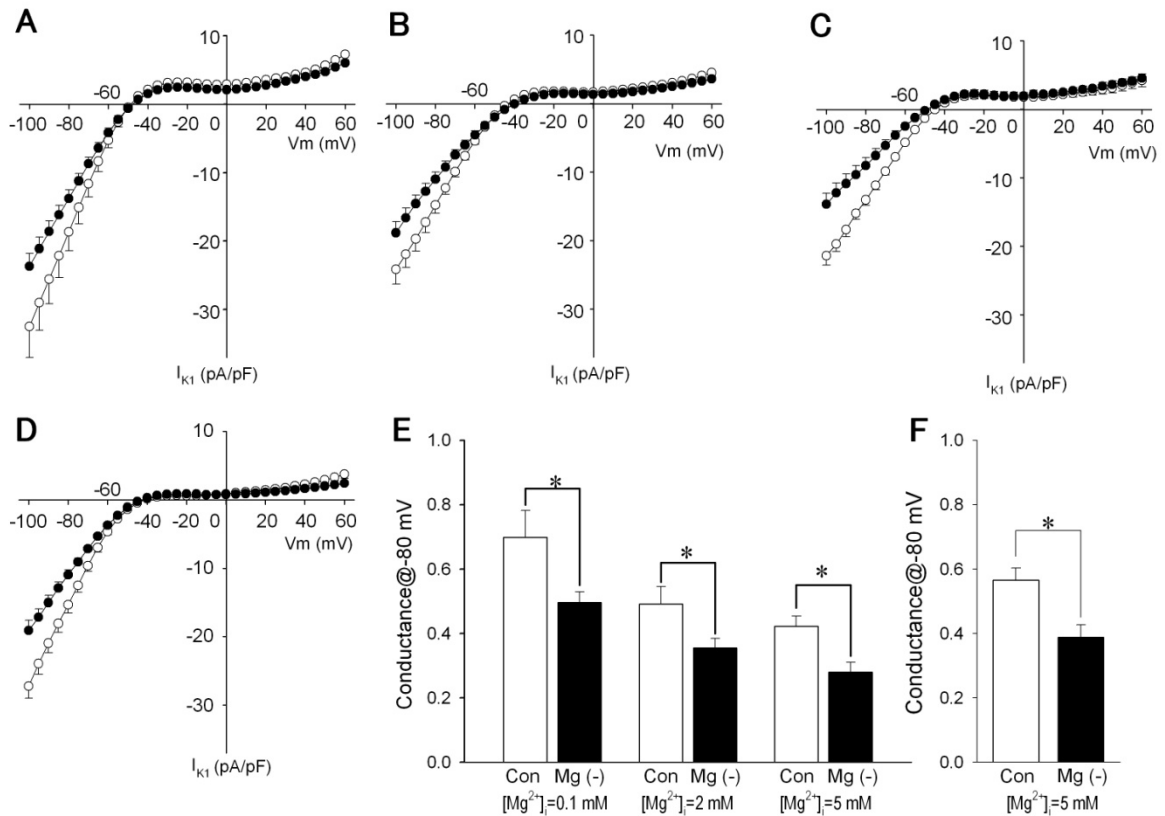


図 5. 低 Mg 食を持続投与したラット心筋細胞と対照ラット心筋細胞の内向き整流 K^+ チャネル電流 (I_{K1})。(A)細胞内 Mg 濃度を 0.1 mM、(B)細胞内 Mg 濃度を 2 mM、(C)細胞内 Mg 濃度を 5 mM の条件で記録した内向き整流 K^+ チャネルの電流-電圧関係。白丸:対照ラット。黒丸:低 Mg ラット。(D)細胞内 Mg 濃度を 5 mM の条件とし、細胞外 Mg を低下させた条件で記録した内向き整流 K^+ チャネルの電流-電圧関係。(E)パネル A、B、C の条件で記録した内向き整流 K^+ チャネルの-80 mV におけるコンダクタンス。(F)パネル D の条件で記録した内向き整流 K^+ チャネルの-80 mV におけるコンダクタンス。* $p < 0.01$

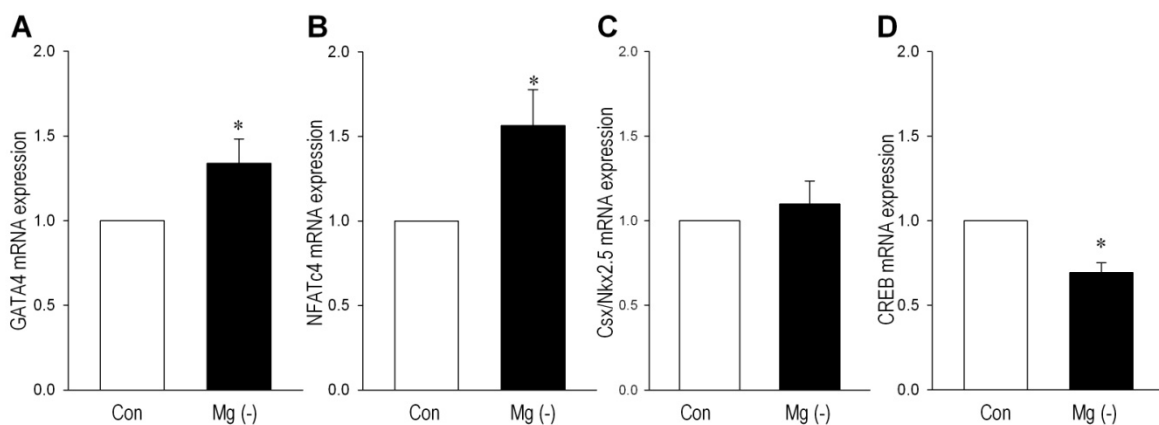


図 6. 低 Mg 食を持続投与したラット心筋細胞と対照ラット心筋細胞の転写因子発現の比較。(A)転写因子 GATA4、(B)転写因子 NFATc4、(C)転写因子 Csx/Nkx2.5、及び(D)転写因子 CREB mRNA を RT-PCR 法で定量評価した。低 Mg ラット心筋の messenger を対照ラット心筋の発現量を基準値として相対値で表した。* $p < 0.01$ 。

その結果、GATA4とNFATc4は無Mgの摂食で有意に増加しており、CREBは有意に低下していることが判明した。この3種の転写因子がいかなる機序でKir2.1 isoformの発現を調節しているは明らかではないが、細胞内Mgが同転写の補助因子として機能していることが示唆される。

4. 考 察

本研究では無Mg食をラットに摂食させることで低Mgラットを作成し、その心電図記録、及び心筋細胞に対するパッチクランプ法の施行によって内向き整流K⁺チャンネルの発現が低下することで細胞の再分極過程が遅延し、QT時間が延長するという電気生理学的異常がもたらされることが証明した。更に、この内向き整流K⁺チャンネルの発現の低下は、転写因子GATA4、NFATc4あるいはCREBの活性変化に依存したKir2.1 isoformの発現低下によって生じている可能性が示唆された。転写因子Csx/Nkx2.5は心臓の発生初期から分化に伴う蛋白発生に関わり、T型Ca²⁺チャンネルの発現を規定することが知られている⁷⁾。一方、転写因子GATA4は心臓の発生や肥大に関わり、NFATc4は細胞内Ca²⁺負荷に伴う心筋肥大、更にCREBはL型Ca²⁺チャンネルの発現に関与することが明らかとなった⁸⁻¹⁰⁾。低Mg血症では頻脈やQT延長という心電図上の異常が生じるが、この変化は単に血清のMg濃度の低下によってもたらされる異常だけに留まらず、心筋の分化や肥大という細胞内シグナル異常と類似の機構でもたらされる変化であると想定される。一方、細胞内Mgはイオンチャンネルだけに留まらず、様々な蛋白の発現を規定する転写因子の補助分子として機能する可能性が示唆された。よって細胞内でのMgの維持は細胞機能の維持と再生にとって不可欠の調節を担うことが証明された。

文 献

1. Gao X, Peng L, Adhikari CM, Lin J, Zuo Z. Spironolactone reduced arrhythmia and maintained magnesium homeostasis in patients with congestive heart failure. *J Card Fail* 2007; **13**: 170-177.
2. Tsuji A, Araki K, Maeyama K, Hashimoto K. Effectiveness of oral magnesium in a patient with ventricular tachycardia due to hypomagnesemia. *J Cardiovasc Pharmacol Ther* 2005; **10**: 205-208.
3. Kohno H, Koyanagi T, Kasegawa H, Miyazaki M. Three-day magnesium administration prevents atrial fibrillation after coronary artery bypass grafting. *Ann Thorac Surg* 2005; **79**: 117-126.
4. Sanyal SN, Arita M, Ono K. Inhomogeneous Derangement of Cardiac Autonomic Nerve Control in Diabetic Rats. *Circ J* 2002; **66**: 283-288.
5. Yamabe M, Sanyal SN, Miyamoto S, Hadama T, Isomoto S, Ono K. Three different bradycardic agents, zatebradine, diltiazem and propranolol, distinctly modify heart rate variability and QT-interval variability. *Pharmacology* 2007; **80**: 293-303.
6. Ono K, Kiyosue T, Arita M. Effects of AN-132, a novel antiarrhythmic lidocaine analogue, and of lidocaine on membrane ionic currents of guinea-pig ventricular myocytes. *Naunyn Schmiedebergs Arch Pharmacol* 1989; **339**: 221-219.
7. Wang Y, Morishima M, Zheng M, Uchino T, Mannen K, Takahashi A, Nakaya Y, Komuro I, Ono K. Transcription factors Csx/Nkx2.5 and GATA4 distinctly regulate expression of Ca²⁺ channels in neonatal rat heart. *J Mol Cell Cardiol* 2007; **42**: 1045- 1053.
8. Tsai CT, Wang DL, Chen WP, Hwang JJ, Hsieh CS, Hsu KL, Tseng CD, Lai LP, Tseng YZ, Chiang FT, Lin JL. Angiotensin II increases expression of alpha1C subunit of L-type calcium channel through a reactive oxygen species and cAMP response element-binding protein- dependent pathway in HL-1 myocytes. *Circ Res* 2007; **100**: 1476 -1485.
9. Hasegawa K, Lee SJ, Jobe SM, Markham BE, Kitsis RN. cis-Acting sequences that mediate induction of beta-myosin heavy chain gene expression during left ventricular hypertrophy due to aortic constriction. *Circulation* 1997; **96**: 3943- 3953.
10. Passier R, Zeng H, Frey N, Naya FJ, Nicol RL, McKinsey TA, Overbeek P, Richardson JA, Grant SR, Olson EN. CaM kinase signaling induces cardiac hypertrophy and activates the MEF2 transcription factor in vivo. *J Clin Invest* 2000; **105**: 1395-1406.

No. 0725

Molecular Physiological Investigation of Arrhythmogenicity in Cardiomyocytes Induced by Mg²⁺-Deficiency Diet

Katsushige Ono

Department of Cardiovascular Science, Oita University School of Medicine

Summary

Numerous studies have shown the beneficial application of magnesium in the treatment of arrhythmias. However, molecular and cellular mechanisms underlying the arrhythmogenicity in magnesium deficiency have not fully clarified in human and animal models. There are quite few numbers of studies have been carried out in an attempt to define the role of both intracellular and extracellular magnesium in the physiopathology and treatment of arrhythmias. Hypomagnesaemia has been suggested as a cause for arrhythmias of both supraventricular and ventricular origin, but any relationship between hypomagnesaemia and the development of arrhythmias is extremely complex since patients with normal plasma levels of magnesium may in fact have a reduced body content of the ion which, as we know is located primarily inside the cells.

In this context, based on the fact that magnesium is an important cofactor of many cellular signal transductions, we hypothesized that cardiac arrhythmias in magnesium deficiency were caused not only by the lack of serum magnesium but also by the malfunction of the cellular ion channels associated with intracellular signal derangement. To do this, we have employed an animal model by use of rats (8 weeks old male Wistar rat) with magnesium deficient diet in comparison with normal diet (magnesium contents of 0.26 g/100g). By feeding magnesium deficient diet, serum magnesium concentration was reduced from 0.23 ± 0.1 mg/dl in the control condition to 1.1 ± 0.1 mg/dl at week 2 and 0.8 ± 0.1 mg/dl at week 6. At the same time, intracellular magnesium concentration, as assessed by red blood cell contents, was reduce from 6.9 ± 0.2 mg/dl in the control condition to 5.5 ± 0.3 mg/dl at week 2 and 4.8 ± 0.3 mg/dl at week 6. Telemetric ECG recordings revealed that RR intervals were shortened from 192 ± 6 ms to 150 ± 11 ms, QT intervals were prolonged from 57 ± 1 ms to 72 ± 1 ms, and QT/RR ratios were increased from 0.30 ± 0.01 ms to 0.49 ± 0.03 ms at week 6 in rats treated by magnesium deficient diet. ECG recordings demonstrated quite a few numbers of ventricular and supraventricular premature beats in magnesium deficient rats. Electrophysiological study indicates that action potential duration (APD₉₀) recorded from left ventricular myocytes in magnesium deficient rats was markedly increased from 101 ± 3 ms to 314 ± 12 ms at week 6. Patch clamp analysis shows that inward-rectifier K⁺ channel currents (I_{K1}) were significantly repressed by 10 - 25% in magnesium deficient rats at the fixed intracellular magnesium concentration of 0.1 mM, 2 mM and 5 mM. Among a pair of K⁺ channel isoforms that are responsible for rat cardiac I_{K1}, Kir2.1 mRNA but not Kir2.2 mRNA was roughly halved in ventricular myocytes in magnesium deficient rats. In order to confirm the action of intracellular magnesium as a cofactor of Kir2.1 transcription, we employed a cell culture system in combination with a magnesium ionophore, ionophore II. Administration of a magnesium ionophore increased intracellular concentration of magnesium as well as Kir2.1 expression in cardiomyocytes.

In conclusion, we have successfully demonstrated that intracellular magnesium acts as a co factor to modulate Kir2.1 expression, resulting in a down-regulation of I_{K1} and prolongation of QT intervals in ECG in magnesium deficiency.