

脊椎動物網膜視細胞のリボンシナプス研究に関する最近の進歩

高 橋 恭 一

(受付 2009 年 11 月 2 日)

序 論

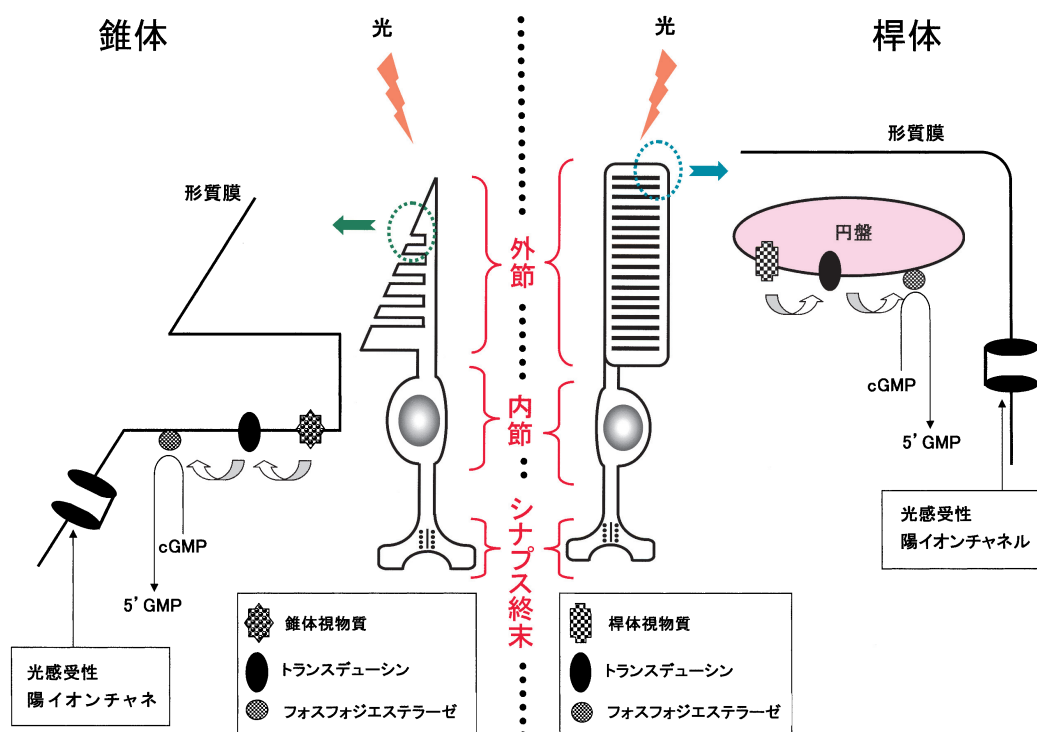
脊椎動物網膜には、光感受性の異なる二種類の視細胞（錐体と桿体）が存在する。錐体は光に対する感受性が低く昼間の、また桿体は感受性が高く薄明（夕方及び夜間）の光受容を担当している。これらの視細胞は外節、内節およびシナプス終末の三つの部位からなる（第 1 図参照）。錐体では、外節の形質膜が幾重にも折り畳まれ層状構造を形作っている。錐体視物質はこの折り畳まれた形質膜に存在する（第 1 図参照）。桿体では外節内に円盤が数百枚以上重なって存在し、層状構造を形成している。桿体視物質（ロドプシン）はこの円盤膜（形質膜との物理的な繋がりはない）に存在する（第 1 図参照）。

視細胞外節に存在する視物質（光感受性色素；錐体では錐体視物質そして桿体では桿体視物質 [ロドプシン]）による光エネルギー（光量子）の吸収は、外節内での一連の化学反応を惹起し、形質膜に発現するイオンチャネルを閉塞させる。この結果として視細胞外節に電位応答が発生する。この電位応答は内節に発現する数種の電位依存性イオンチャネルによる修飾を受け、最終的に視細胞が放出する神経伝達物質の量を変える（詳細は後述する）。

外節における光電変換のしくみ、また内節における電位応答修飾のしくみについては他の成書に譲り、本文では視細胞から第二次神経細胞へのシナプス伝達、特にリボンシナプスに着目して最近の進歩を追う。

視細胞による光受容と神経伝達物質放出

視細胞外節の形質膜には、光感受性陽イオンチャネル（主に、ナトリウムイオン $[\text{Na}^+]$ を通過させる陽イオンチャネル）が発現している。この陽イオンチャネルの開閉は外節内に存在する cGMP (cyclic Guanosine 3', 5'-monophosphate) によって制御されるため、cGMP 依存性イオンチャネルとも呼ばれている。



第1図 脊椎動物網膜視細胞の形態と光受容のしくみ

脊椎動物網膜視細胞は、光感受性の異なる錐体と桿体の二種に分類される。それぞれの視細胞は、外節、内節及びシナプス終末の三つの部位からなる。光受容装置として機能するのは、外節のみである。錐体外節では形質膜が幾重にも折り畳まれ、層状構造を形成している。この折り畳まれた形質膜に、錐体視物質が存在している。桿体外節では細胞内に非常に薄い円盤が浮かんでおり、これが数百枚以上積み重なって層状構造を形成している。この円盤膜（形質膜との物理的な繋がりはない）に、桿体視物質（ロドプシン）が存在している。

何れの視細胞においても、視物質の分解に伴い、トランスデューシン（GTP 結合タンパク質）活性化→フォスフォジエステラーゼ活性化→cGMP 分解（実際には、cGMP の5'GMP への化学変化）という一連の化学反応が進行する。視細胞外節の形質膜には光感受性陽イオンチャネル（cGMP 依存性イオンチャネルとも呼ばれている）が存在し、このチャネルの開閉は細胞内の cGMP によって制御されている。

暗時、外節内には多量の cGMP が存在するため、形質膜に発現する光感受性陽イオンチャネルの多くが開口状態となる。この陽イオンチャネルを通じて外節（細胞）内に流入するナトリウムイオン（ Na^+ ）が、視細胞を脱分極させる。光受容に伴い細胞内の cGMP 濃度が減少するとこのチャネルは閉塞し、 Na^+ の細胞内への流入が減少あるいは停止するため視細胞は過分極する。

暗時、視細胞の外節内には多量の cGMP が存在するため、形質膜に発現する光感受性陽イオンチャネルの多くが開口状態となる。この陽イオンチャネルを通じて外節（細胞）内に流入する Na^+ が、視細胞を脱分極させる（例えば、Haynes & Yaw, 1985; Pugh & Lamb, 1990, 1993; Watanabe & Murakami, 1991; Kawamura, 1993, 1994; Picones & Korenbrot, 1994）（第1図参照）。この脱分極は視細胞のシナプス終末に発現するカルシウムチャネルを

活性化あるいは細胞内カルシウムイオン (Ca^{2+}) 貯蔵庫からの細胞内への放出を促し、細胞内 Ca^{2+} 濃度を上昇させる (例えば, Krizaj & Copenhagen, 2002)。この Ca^{2+} 濃度上昇が、シナプス終末から神経伝達物質を放出させる。因みに、静止状態にある時の細胞内 Ca^{2+} 濃度は 10^{-7} 程度と低いが、細胞が脱分極するとカルシウムチャネルの活性化などによりこの濃度は一気に 10^{-4} 程度まで上昇する。

視細胞が光をキャッチすると、視物質は分解され、これに伴ってトランスデューシン (GTP 結合タンパク質)、続いてフォスフォジエステラーゼが活性化する。このフォスフォジエステラーゼは cGMP を分解し、その濃度の低下を招く。このため、光感受性陽イオンチャネルは閉塞し、視細胞は過分極する。この結果、カルシウムチャネル活性は低下し、シナプス終末からの神経伝達物質放出は減少もしくは停止する (第 1 図参照)。

視細胞の神経伝達物質：グルタミン酸

ある化学物質が神経伝達物質としての役割を担っているのか否かを判定するには、①この化学物質が神経終末部に充分量存在する、②この化学物質の合成系が存在する、③シナプス部にこの化学物質の不活性化機構が存在する、④この化学物質が刺激によって神経終末から放出される、⑤刺激によってシナプス後神経に発生する応答と同じ応答がこの化学物質の投与により惹起され、両応答の発生機序即ちイオン機序が一致する、などの要件を満たす必要がある。これらの中で、特に③、④ならびに⑤が重要であると考えられている。

視細胞 (桿体と錐体) が放出する神経伝達物質に関し、上記①と②を充足するような実験結果は殆ど得られていない。しかし、③～⑤に関しては相当の証拠が報じられている。③については、視細胞シナプス終末ならびにミュラー細胞に発現するグルタミン酸トランスポーターが細胞外のグルタミン酸を速やかに回収し、その濃度を下げることが報告されている (Sarantis *et al.*, 1988; Tachibana & Kaneko, 1988; Eliasof & Werblin, 1993; Eliasof *et al.*, 1998a, b) (第 5 図参照)。④については、Ayoub *et al.* (1989) が酵素反応を巧みに利用して爬虫類錐体のシナプス終末からグルタミン酸が放出されていることを、また Copenhagen & Jahr (1989) が NMDA (N-methyl D-aspartate) レセプター (イオンチャネル直結型グルタミン酸レセプターの一種類) を利用して爬虫類錐体のシナプス終末からグルタミン酸が放出されていることを証明した。⑤については、Murakami & Takahashi (1987), Miyachi & Murakami (1989) そして Takahashi & Murakami (1991) が、光応答とグルタミン酸によって誘発される電位応答の逆転電位が一致していることを明らかにし、光応答が視細胞から放出されるグルタミン酸量の増減によって惹起されることを明らかにした。

上記③、④および⑤に関する研究報告を勘案すると、視細胞 (錐体と桿体) から放出され

る神経伝達物質はグルタミン酸であると判断して差し障りはない。

視細胞のシナプス連絡

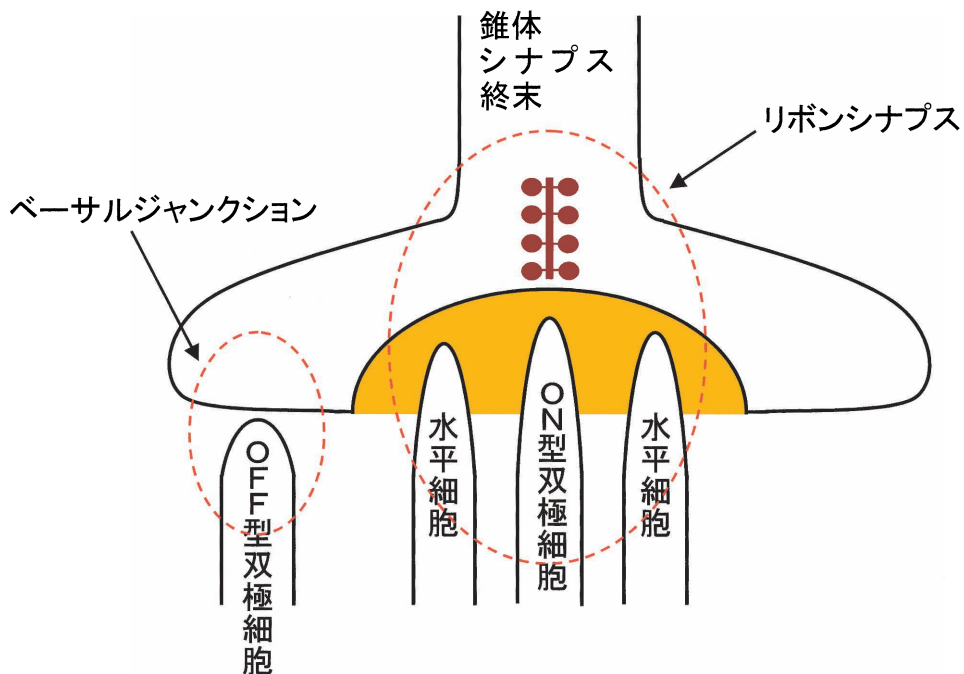
視細胞は第二次神経細胞である双極細胞ならびに水平細胞と化学シナプスを介して連絡している。双極細胞は受容野中心部への光照射によって脱分極応答を示し、周辺部への光照射によって過分極応答を示す ON 型双極細胞と、逆の応答パターンを示す OFF 型双極細胞の二種類に分類されている (Werblin and Dowling, 1969; Kaneko, 1970, 1973, 1979, 1983; Saito *et al.*, 1978, 1979a, b; Saito & Kujiraoka, 1982; Kaneko & Tachibana, 1982; Saito & Kaneko, 1983; Kaneko & Saito, 1983; Saito *et al.*, 1984; Saito, 1987)。何れの双極細胞も、同心円型拮抗的受容野を有している。受容野中心部の光応答は視細胞からの直接的なシナプス入力 (Ishida *et al.*, 1980) によって、また受容野周辺部の光応答は水平細胞からの間接的なシナプス入力 (Werblin & Dowling, 1969; Baylor *et al.*, 1971; Naka & Witkovsky, 1972; Toyoda & Tonosaki, 1978) によって形成されと考えられている。水平細胞は、色覚を有する動物（主に、爬虫類、両生類と魚類）では錐体由来の三種類（あるいは四種類）と桿体由来の一種類（あるいは二種類）が、また色覚を有しない動物では錐体そして桿体由来のそれぞれ一種類（あるいは二種類）が存在する (Tomita, 1965; Stell *et al.*, 1975; Burkhardt, 1977; Burkhardt & Hassin, 1978; Murakami *et al.*, 1982a, b; Witkovsky *et al.*, 1995)。

水平細胞および OFF 型双極細胞には KA (Kainic acid)/AMPA ((RS)- α -amino-3-hydroxy-5-methyl-4 isoxazolepropionic acid) 型グルタミン酸レセプター（イオンチャネル直結型グルタミン酸レセプターの一種類）が、また ON 型双極細胞には APB (2-Amino-4-phosphonobutyric acid) 感受性グルタミン酸レセプター（代謝調節型グルタミン酸レセプターの一種類）が発現し、それぞれのレセプターは両種の第二次神経細胞の電位応答形成に与っている (Murakami *et al.*, 1975; Kaneko & Shimazaki, 1976; Slaughter & Miller, 1981; Shiells *et al.*, 1981; Attwell, 1986; Attwell *et al.*, 1987; Nawy & Jahr, 1990, 1991; Shiells & Folk, 1990, 1992a, b; Yamashita & Wässle, 1991; Villa *et al.*, 1995; Sasaki & Kaneko, 1996)。

下等脊椎動物（魚類、両生類そして爬虫類）の網膜において、視細胞は水平細胞から負のフィードバックシナプス（抑制性の化学シナプス）を介して抑制性信号を受け取っており、これが視細胞から放出される神経伝達物質量を調節している。この負のフィードバックシナプスが、双極細胞の周辺受容野照射に伴う光応答ならびに水平細胞の反対色応答の形成に関与していると考えられている (Tomita, 1965; Werblin & Dowling, 1969; Baylor *et al.*, 1971; Naka & Witkovsky, 1972; Stell *et al.*, 1975; Burkhardt, 1977; Burkhardt & Hassin, 1978; Toyoda & Tonosaki, 1978; Murakami *et al.*, 1982a, b; Witkovsky *et al.*, 1995)。

視細胞シナプス終末の形態

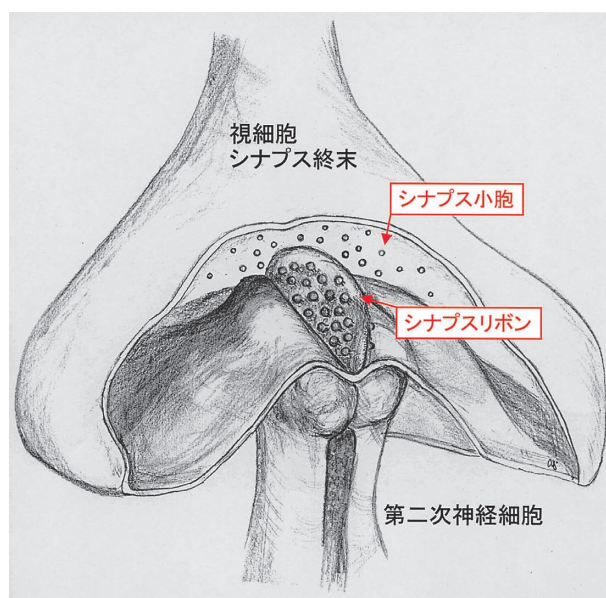
視細胞シナプス終末は細胞膜が内側に陥入し、この部分に第二次神経細胞の樹状突起が入り込みシナプス連絡（化学シナプス）している（第2図参照）。この陥入を、錐体では **Pedicle**、そして桿体では **Spherule** と呼んでいる（Dowling & Boycott, 1966; Kolb, 1970）。錐体のシナプス終末には、複数の **Pedicle** の存在が報告されている（**Pedicle** の数は、網膜内での視細胞の位置あるいは動物種によって異なる）。この **Pedicle** には二つの水平細胞と一つの双極細胞（主に、ON 型双極細胞）の樹状突起が入り込みトライアド構造を形成している（第2図参照）。桿体のシナプス終末には **Spherule** が一つあるいは二つ存在し、双極細胞と水平細胞



第2図 錐体シナプス終末の陥入

脊椎動物網膜の錐体と第二次神経細胞（双極細胞と錐体水平細胞〔図中には水平細胞と表示〕）のシナプス連絡（化学シナプス）を模式的に描いた。錐体のシナプス終末には陥入（くぼみ）（オレンジ色）が存在し、第二次神経細胞はこのくぼみに樹状突起を伸ばし、シナプス連絡している。錐体のシナプス終末にはシナプスリボンが存在し、これが持続的な神経伝達物質の放出に関与していると考えられている。シナプスリボンの正面には ON 型双極細胞の樹状突起が、またその脇には錐体水平細胞の樹状突起が位置し、いわゆるトライアド構造を形成している。OFF 型双極細胞は、陥入部以外のシナプス終末でシナプス連絡している。この連絡をベーサルジャンクション（あるいはベーサルコンタクト）と呼んでいる。このベーサルジャンクションにシナプスリボンは存在しない。

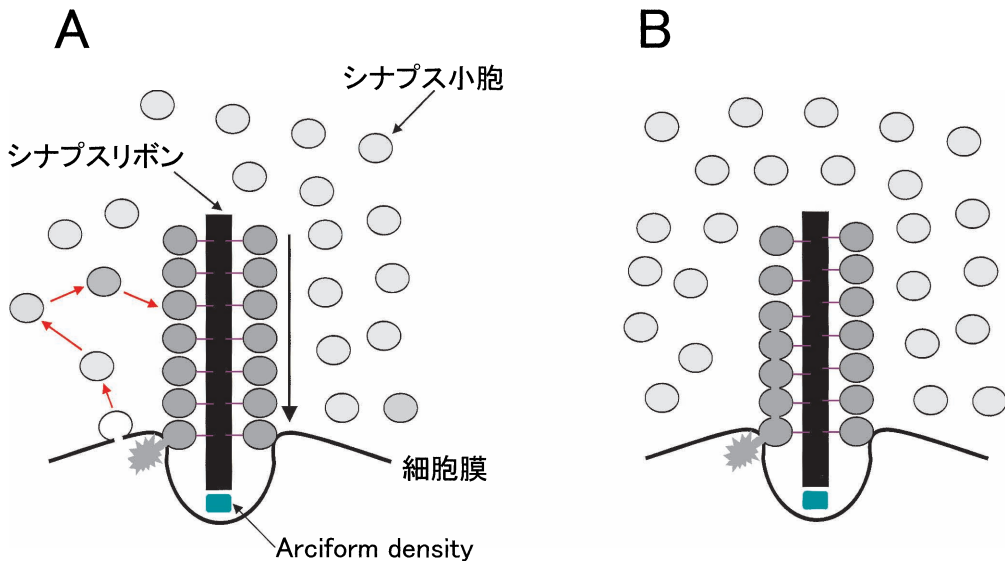
の二つずつがそれぞれの樹状突起を Spherule 内に伸展している。これらのシナプスにおいて、視細胞から放出されたグルタミン酸はシナプス間隙を拡散し、第二次神経細胞の樹状突起に発現するシナプスレセプターに到達・結合し、イオンチャネルの開閉を生む。視細胞シナプス終末の陥入内では水平細胞と双極細胞の樹状突起の配置に地理的な相違が認められ、これは放出された神経伝達物質が両細胞の突起に到達するために時間差があることを示唆している。例えば、錐体ではシナプス終末の放出部から水平細胞の突起（レセプター）まで 15～20 nm、また双極細胞の突起（レセプター）まで 40～240 nm であることが報じられている (Dowling & Boycott, 1966; Raviola & Gilula, 1975; Rao-Mirotnik *et al.*, 1995; Calkins *et al.*, 1996)。このような距離の差は、水平細胞や双極細胞の光応答の立ち上がりや持続時間に影響している可能性が高い。



第3図 シナプスリボンの構造（三次元イメージ）

錐体には複数の Pedicle が、また桿体には一つあるいは二つの Spherule が存在している。これまでの研究成果を参考に、視細胞のシナプス終末の構造を三次元（立体）イメージとして描いた（この図は、桿体をイメージした）。シナプス終末の細胞内にはシナプスリボンとシナプス小胞（シナプスリボンに繋がれたシナプス小胞と細胞質に浮遊したシナプス小胞）が、またシナプス終末の陥入には第二次神経細胞（水平細胞と双極細胞）の樹状突起が存在している。

Sterling & Matthews (2005) などの報告によると、シナプスリボンは細胞内で平面構造を有している。シナプスリボンは細胞膜に対し垂直に位置し、厚みは約 30～35 nm、高さは 200～1,000 nm、そしてその長さは 1,000～2,000 nm に及ぶ。このシナプスリボンから太さ約 5 nm、長さ約 40 nm の細い線維状構造の突出があり、この先にシナプス小胞が付着している。また、シナプスリボンの周辺には多数のシナプス小胞が浮遊している。



第4図 リボンシナプスを介する神経伝達物質放出に関する二説

電子顕微鏡観察によると、視細胞シナプス終末の細胞内にはシナプスリボンに繋がれたシナプス小胞と細胞内に浮遊しているシナプス小胞が認められる。この図は、シナプス終末の細胞内構造を二次元イメージとして模式的に描いた。A：シナプスリボンに繋がれたシナプス小胞が細胞膜（細胞膜は太い黒線で描いてある。）に融合し、その内容物である神経伝達物質を放出する。緑色の矢印で示すように、シナプス小胞がシナプスリボンの上を細胞膜の方へ移動し、次々と連続して神経伝達物質を放出すると推測される。細胞膜と融合した小胞の膜はエンドサイトーシスを経て、やがてシナプス小胞の膜として再利用される（赤い矢印で描いてある）。また、シナプスリボンに繋がれたシナプス小胞が放出を遂げると、細胞質に浮遊しているシナプス小胞が補填・補充にあたると考えられている。シナプスリボンに繋がれたシナプス小胞には充分量の神経伝達物質が充填されていると推測されるが、浮遊しているシナプス小胞には神経伝達物質が充分量含まれているのか否かは不明である。このため、本図のシナプス小胞内の灰色に濃淡をつけた。B：シナプスリボンに繋がれているシナプス小胞はお互いが融合し、これらのシナプス小胞は集団を形成し持続的な神経伝達物質の放出にあたる。

視細胞シナプス終末（錐体の Pedicle と桿体の Spherule）には特異な細胞内構造物（シナプスリボン）があるため、この陥入部の化学シナプスを特にリボンシナプスと呼んでいる（後述）（第3図および第4図参照）。錐体では陥入部以外にも双極細胞（主に、OFF型双極細胞）とのシナプス連絡が認められ、これをベーサルジャンクション（Basal junction）あるいはベーサルコンタクト（Basal contact）と呼んでいる（Lasansky, 1973）（第2図参照）。桿体にはベーサルジャンクションの存在は報告されていない。

神経伝達物質放出のしくみ

脊椎動物中枢神経系の化学シナプスでは、シナプス終末の細胞膜付近に神経伝達物質が充

填されたシナプス小胞が多数（10～100程度）存在し、細胞内 Ca^{2+} 濃度の上昇に伴いこの小胞が細胞膜と融合して内容物（神経伝達物質）を細胞外に放つことが知られている（例えば、Schneggenburger & Neher, 2005）。これを、開口放出（Exocytosis；エキソサイトーシス）と呼ぶ。放出に際しては、シナプス小胞の細胞膜付近への移動（トランスロケーション）→細胞膜への付着（ドッキング）→放出準備過程（プライミング [エネルギーを消費する過程]）→シナプス小胞と細胞膜の融合→開口放出という一連の経過を辿ることが知られている（例えば、Wojcik & Brose, 2007）。

シナプス小胞の膜は細胞膜と同じ脂質二重膜でできているため、細胞膜と容易に融合する。この融合は細胞膜の膜容量を測定することによって確認することが可能である（例えば、Innocenti & Heidelberger, 2008）。融合したシナプス小胞の膜はエンドサイトーシス（Endocytosis）を経て、シナプス小胞の膜として再利用される。このシナプス小胞の膜には小胞性グルタミン酸トランスポーター（ATP 依存性プロトンポンプを利用してグルタミン酸を取り込むトランスポーター）が発現し、これがグルタミン酸を小胞内に取り込む。このトランスポーターが機能する際、プロトン（水素イオン $[\text{H}^+]$ ）も小胞内に取り込まれることが知られている（例えば、Liu & Edwards, 1997; DeVries, 2001）。このようにして小胞内に取り込まれたグルタミン酸の濃度は、100 mM にも達する。視細胞のシナプス終末からグルタミン酸が放出されるとき、同時に H^+ も放出されるため、結果として細胞外が酸性化する。この酸性化は、カルシウムチャネル活性を抑えることが報告されている（Barnes & Bui, 1991; Barnes *et al.*, 1993）。

視細胞のシナプス終末の電子顕微鏡写真には多数のシナプス小胞が観察され、開口放出によって神経伝達物質が放出されていることが伺える。ただし、中枢神経系で見られる化学シナプスと異なり、シナプス小胞付近にはシナプスリボンという特異な細胞内構造が認められる（後述）（Heidelberger *et al.*, 2005; Fox & Sanes, 2007）（第3図および第4図参照）。

視細胞内 Ca^{2+} による神経伝達物質放出の制御

視細胞のシナプス終末には電位依存性 L 型カルシウムチャネルが発現し、これが神経伝達物質放出に不可欠である Ca^{2+} の細胞内供給路の一つとなっている（Heidelberger *et al.*, 1994; Mennerick & Matthews, 1996; Llobet *et al.*, 2003; Zenisek *et al.*, 2003）。このカルシウムチャネルの活性化域は -60 mV より脱分極側にあり、暗時および明時における視細胞の膜電位変化域を概ねカバーしている。錐体と桿体とでは、L 型カルシウムチャネルを構成するタンパク質のサブユニットが異なることが知られている。これらのサブユニット（ α 1D subunit あるいは α 1F subunit）を用いた免疫染色により、シナプスリボンの直下の細胞膜

近辺に L 型カルシウムチャネルが集中して発現していることが確かめられている（例えば, Wässle *et al.*, 2003）。カルシウムチャネル以外に, 細胞内にある Ca^{2+} 貯蔵庫（例えば, 滑面小胞体）からの放出も細胞内 Ca^{2+} 増加に寄与している可能性が報告されている（Krizaj & Copenhagen, 2002）。

視細胞内には神経伝達物質放出に関与する Ca^{2+} センサーがあり, これに Ca^{2+} が結合することによって開口放出が始まると考えられている。視細胞における細胞内 Ca^{2+} 濃度と神経伝達物質の放出の関係は極めて直線的であり, 現在シナプトタグミン（タンパク質）が Ca^{2+} センサーとして機能していると推測されている（Thoreson *et al.*, 2004; Heidelberger *et al.*, 2005; Rabl *et al.*, 2006）。

これまでに, GABA (γ -Aminobutyric acid), 一酸化窒素, ドーパミンそして H^+ が視細胞のカルシウムチャネル活性に影響する因子として報告されている（例えば, Murakami *et al.*, 1982a, b; Djamgoz *et al.*, 1996; Hirasawa & Kaneko, 2003; Witkovsky, 2004）。これらに加え, グルタミン酸自身が代謝調節型イオンチャネルを介して視細胞のカルシウムチャネルを修飾することも明らかになってきた（例えば, Koulen *et al.*, 1999, 2005）。

リボンシナプスを介するシナプス伝達

シナプスリボンは, 視細胞シナプス終末にある細胞内構造物である（第 3 図参照）。電子顕微鏡ではシナプスリボンの断面を観察しているため棒状の構造物として認められるが, 細胞内では平面構造を有する（Sterling & Matthews, 2005; Dieck & Bandstätter, 2006）。シナプスリボンは細胞膜に垂直に位置し, 厚みは約 30~35 nm, 高さは 200~1,000 nm, そしてその長さは 1,000~2,000 nm に及ぶ（例えば, Sterling & Matthews, 2005）。このシナプスリボンは細胞膜から 200 nm 程度離れており, この間に Arciform density と呼ばれる構造がある（第 3 図参照）。シナプスリボンから太さ約 5 nm, 長さ約 40 nm の細い線維状構造物の突出があり, この先にシナプス小胞が付着している（おそらく, 放出準備が整っているシナプス小胞）。このリボンの周辺には多数のシナプス小胞が浮遊している（おそらく, 放出に備えて待機しているシナプス小胞）。シナプスリボンの機能は十分に解明されていないが, 近年リボンシナプスに関係する多くの物質（タンパク質; RIBEYE, CIBP2, CIBP1, BARS, KIF3A, Piccolo, RIM1, Bassoon, Munc13-1, ERC2, CAST1 など）が明らかとなり, 機能解析を待っている（例えば, Schmitz *et al.*, 1996, 2002; Brandstätter *et al.*, 1999; Muresan *et al.*, 1999; Dick *et al.*, 2003; Sterling & Matthews, 2005）。

錐体のリボンシナプスにおける神経伝達物質の放出には, 少なくとも二つのプロセスが関与していることが知られている。第一番目は数百ミリ秒内に生じる神経伝達物質の放出,

そして第二番目は数秒以内に生じる神経伝達物質の放出である (Thoreson *et al.*, 2004; Heidelberger *et al.*, 2005; Innocenti & Heidelberger, 2008)。両プロセスの詳細は不明であるが、第一番目はシナプスリボンに繋がれているシナプス小胞の放出、また第二番目はシナプスリボン周辺に浮遊するシナプス小胞がリボンの上に配置された後の放出を反映していると推測される (第4図 A 参照)。

脊椎動物中枢神経系の化学シナプスでは、シナプス小胞の移動から開口放出までの一連の流れが概ね解明されているが、リボンシナプスでの神経伝達物質放出のしくみに関しては不明が多い。

リボンシナプスによる神経伝達物質の放出

シナプスリボンに発現する Kinesin motor protein KiF3A は、シナプス小胞を細胞膜付近にまで移動させるために機能していると考えられている (Heidelberger *et al.*, 2005; Sterling & Matthews, 2005; Dieck & Bandstätter, 2006)。しかし、シナプス小胞が移動するための軌道、つまり微小管はシナプスリボンに存在しない。代わりに、シナプスリボンの表面には多数の粒子状突起が認められ、これがシナプス小胞の移動に関係していると推測されている (Rao-Mirotnik *et al.*, 1995)。

近年、シナプス小胞がシナプスリボンの上を移動するという説を否定する研究も報告されている。シナプス小胞がリボン上を移動するのであれば、当然 ATP 消費が見込まれる。ところが、細胞内の ATP を非分解性の ATP- γ S に置換しても、神経伝達物質の放出量とそのタイミングに変化は認められない (Heidelberger *et al.*, 2002)。この結果は、シナプス小胞が移動していないか、あるいはその移動に ATP を必要としないか、を示唆している。また、細胞内の急速な Ca^{2+} 濃度上昇は、総てのシナプス小胞を 1～2 ミリ秒以内に放出に導くことが報告されている (Gilbert, 2001)。この神経伝達物質放出の速さは、これまでに報告されているシナプス小胞の細胞内移動の速度を遥かに超えている。これらを勘案すると、シナプス小胞がシナプスリボンの上を細胞膜まで移動し、神経伝達物質を開口放出していると考えは難しい。

シナプス小胞がシナプスリボンの上を移動しているという証拠が乏しい今、新たな説が報告され、検討が始められている (Glowatzki & Fuchs, 2002 [内耳有毛細胞のリボンシナプス]; Parsons & Sterling, 2003) (第4図 B 参照)。シナプスリボンの上にあるシナプス小胞同士が接合し、持続的な神経伝達物質放出を可能にするという説である。この説ではシナプス小胞がリボンの上を移動する必要はないが、放出を済ませたシナプス小胞にどのようにして新たな神経伝達物質が充填されるのか、あるいはシナプスリボン周辺に浮遊しているシナプス

小胞がどのように神経伝達物質放出に関わるのか、など多くの疑問がある。とはいえ、この放出のしくみは、非神経性の分泌細胞では古くから知られている (Scepek & Lindau, 1993; Lollike *et al.*, 2002)。

リボンシナプスにおけるシナプス小胞の動態

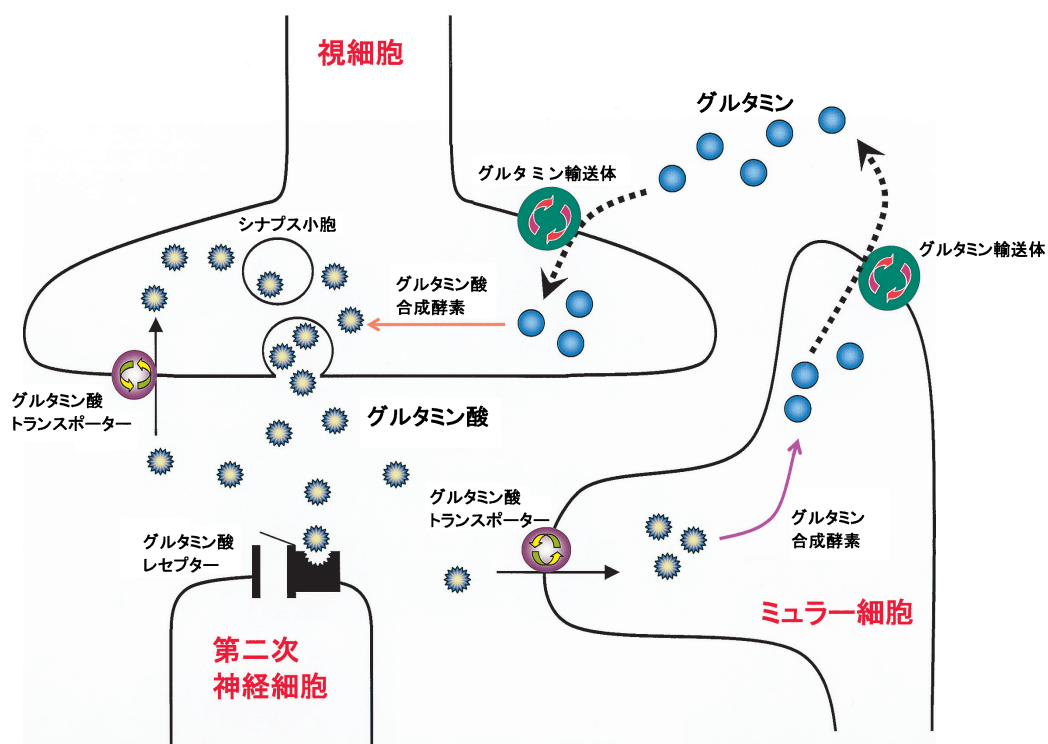
視細胞は暗時に脱分極した状態にあるため、この間グルタミン酸を放出し続けている。夜間(数時間以上)の暗黒あるいは薄暗がりの中で、このグルタミン酸の放出量は膨大になることが予想される。これを裏付ける証拠として、Heidelberg *et al.* (2005) は一つのリボンシナプスにおいて1秒間に20~80のシナプス小胞が放出されることを報じている。桿体では一つのシナプスリボンの近辺に、3,500~5,000程度のシナプス小胞が、また錐体では1,000~数千程度のシナプス小胞が存在することが推定されている (Thoreson *et al.*, 2004; Heidelberg, 2007)。しかし、シナプス小胞の数が数千のオーダーでは数分以内に枯渇することになり、これを補うために急速なシナプス小胞の補填・補充が必要となる。実際、シナプス小胞の補填・補充は速く、放出後数秒以内に完了することが明らかになってきた (DeVries, 2000; Heidelberg *et al.*, 2005)。

脊椎動物中枢神経系の化学シナプスにおいて、シナプス小胞の補填・補充はエンドサイトーシスにより達成されることが報じられているが、リボンシナプスではエンドサイトーシスに加え他のプロセスがこの補填・補充に関与していると考えられている。しかし、そのしくみについては明らかになっていない。

シナプス間隙からの神経伝達物質の除去

視細胞から放出されたグルタミン酸は、視細胞のシナプス終末ならびにミュラー細胞 (グリア細胞の一種) に発現するグルタミン酸トランスポーターを介して細胞内へと取り込まれ、シナプス間隙 (細胞外) から除去される。視細胞に発現するグルタミン酸トランスポーターによって取り込まれたグルタミン酸は、そのままシナプス小胞内に充填され、放出のために使われると考えられている (第4図A および第5図参照)。ミュラー細胞に取り込まれたグルタミン酸はグルタミン合成酵素によってグルタミンに変換された後、細胞外へと輸送される。このグルタミンは再び視細胞に取り込まれ、グルタミン酸合成酵素によってグルタミン酸に変換され神経伝達物質として再利用されることが考えられている。このミュラー細胞を介するグルタミン酸の再利用経路を、グルタミン酸-グルタミンサイクルと呼ぶ (第5図参照)。

cDNA クローニングとそれに基づく機能解析により、哺乳動物のグルタミン酸トランスポー



第5図 視細胞が放出したグルタミン酸の除去

視細胞のシナプス終末（シナプスリボンは省略した）から放出されたグルタミン酸は、視細胞ならびに近隣に位置するミュラー細胞（グリア細胞の一種）に発現するグルタミン酸トランスポーターによって取り込まれ、細胞外（シナプス間隙）から除去される。視細胞に取り込まれたグルタミン酸はシナプス小胞内に充填され、再放出されると考えられている。ミュラー細胞に取り込まれたグルタミン酸は、グルタミン合成酵素によってグルタミンに変換され、その後グルタミン輸送体を介して細胞外に輸送される。このグルタミンは視細胞に発現するグルタミン輸送体によって細胞内に取り込まれ、グルタミン酸合成酵素の働きによってグルタミン酸に変換され、神経伝達物質としてシナプス小胞に充填される。このミュラー細胞を介するグルタミン酸の再利用経路を、グルタミン酸-グルタミンサイクルと呼ぶ。

ターは五種類のサブタイプに分類され、EAAT1（Excitatory Amino acid Transporter 1 の略）、EAAT2、EAAT3、EAAT4そしてEAAT5と命名されている（Kanai & Hediger, 1992; Arriza *et al.*, 1993, 1994; Fairman *et al.*, 1995）。最近では、これらの解析に免疫組織学的手法や遺伝子を操作する手法が導入され、神経組織に発現するサブタイプの種類やサブタイプの生理特性が詳細に調べられている（Rauen & Kanner, 1994; Rothstein *et al.*, 1994; Lehre *et al.*, 1995; Schults & Stell, 1996）。特に、トラフサンショウウオ網膜において精力的な研究が行われ、グルタミン酸トランスポーターサブタイプの種類と発現部位（EAAT1は主にミュラー細胞に発現、EAAT2はミュラー細胞、視細胞、双極細胞とアマクリン細胞に発現、そしてEAAT5はミュラー細胞、視細胞、双極細胞、アマクリン細胞と神経節細胞に発現）が

明らかにされている (Eliasof *et al.*, 1998a, b)。トラフサンショウウオ以外の脊椎動物網膜においても、同様のグルタミン酸トランスポーターが視細胞に発現していることが報じられている (例えば, Tachibana & Kaneko, 1988; Pow & Barnett, 2000; Hasegawa *et al.*, 2006)。

研究の今後

脊椎動物網膜では、視細胞で受容された光情報が双極細胞を経て神経節細胞へと伝わり、最終的に視神経（神経節細胞の軸索）を経て脳（第一次視覚中枢）へと伝播される（視覚情報の流れは、視細胞→双極細胞→神経節細胞→脳〔第一次視覚中枢〕である）。つまり、網膜において、グルタミン酸は視覚情報伝達の最短ルートを構成する神経細胞（視細胞と双極細胞）の神経伝達物質として使われている。

脊椎動物中枢神経系における化学シナプスと異なり、網膜では視細胞に加え双極細胞にもリボンシナプスと呼ばれる特殊なシナプスが存在している。このシナプスの役割は未だ充分に解明されていないが、持続的な神経伝達物質放出に関与していると考えられている。先ずは、シナプス小胞がシナプスリボンの上を移動するのか？、浮遊しているシナプス小胞はどのように放出に関わるのか？、また細胞膜に融合したシナプス小胞の膜がどのように回収（エンドサイトーシスの過程）されるのか？、などについての解決が急務となろう。幸いなことに、リボンシナプスに関与する物質（タンパク質）の発見が相次いでおり、今後これら物質の解析がシナプスリボンの機能解明に繋がることを期待したい。

謝 辞

本稿執筆を構想する段階で、リボンシナプスの構造を把握するため、視細胞シナプス終末の三次元（立体）模型の作成を試みた。この作成過程で、多くの研究論文を熟読し適切な助言を与えて下さると同時に、この模型を完成に導いて下さった高橋洋子氏に深甚なる謝意を表す。さらに、第3図を作成する際、模型を忠実に描写するために親切な指導をして下さった同氏に重ねて謝意を表す。

引用文献

- Arriza, J. L., Kavanaugh, M. P., Fairman, W. A., Wu, Y.-N., Murdoch, G. H., North, R. A. and Amara, S. G. (1993), Cloning and expression of a human neural amino acid transporter with structural similarity to the glutamate transporter gene family, *J. Biol. Chem.*, **268**: 15329–15332.
- Arriza, J. L., Fairman, W. A., Wadiche, J. I., Murdoch, G. H., Kavanaugh, M. P. and Amara, S. G. (1994), Functional comparisons of three glutamate transporter subtypes cloned from human motor cortex, *J.*

- Neurosci., **14**: 5559–5569.
- Attwell, D. (1986), Ion channels and signal processing in the outer retina, *Quart. J. Exp. Physiol.*, **71**: 497–536.
- Attwell, D., Mobbs, P., Tessier-Lavigne, M. and Wilson, M. (1987), Neurotransmitter-induced currents in retinal bipolar cells of the axolotl, *Ambystoma mexicanum*, *J. Physiol.*, **87**: 125–161.
- Ayoub, G. S., Korenbrot, J. and Copenhagen D. R. (1989), Release of endogenous glutamate from isolated cone photoreceptors of the lizard, *Neurosci. Res.*, **Suppl.10**: 47–57.
- Barnes, S. and Bui, Q. (1991), Modulation of calcium-activated chloride current via pH-induced changes of calcium channel properties in cone photoreceptors, *J. Neurosci.* **11**: 4015–4023.
- Barnes, S., Merchant, V. and Mahmud, F. (1993), Modulation of transmission gain by protons at the photoreceptor output synapse, *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*, **90**: 10081–10085.
- Baylor, D. A., Fuortes, M. G. F. and O'Brayan, P. M. (1971), Receptove fields of cones in the retina of the turtle, *J. Physiol.*, **214**: 265–294.
- Baylor, D. A., Fuortes, M. G. F. and O'Brayan, P. M. (1971), Receptive fields of cones in the retina of the turtle, *J. Physiol.*, **214**: 265–294.
- Brandstätter, J. H., Fletcher, E. L., Garner, C. C., Gundelfinger, E. D. and Wässle, H. (1999), Differential expression of the presynaptic cytomatrix protein bassoon among ribbon synapses in the mammalian retina, *Eur. J. Neurosci.*, **11**: 3683–3693.
- Burkhardt, D. A. (1977), Responses and receptive-field organization of cones in perch retinas, *J. Neurophysiol.*, **40**: 53–62.
- Burkhardt, D. A. and Hassin, G. (1978), Influences of cones upon chromatic- and luminosity-type horizontal cells in pikeperch retinas, *J. Physiol.*, **281**: 125–137.
- Calkins, D. J., Tsukamoto, Y. and Sterling, P. (1996), Foveal cones form basal as well as invaginating junction with diffuse ON bipolar cells, *Vision Res.*, **36**: 3373–3381.
- Copenhagen, D. R. and Jahr, C. E. (1989), Release of endogenous excitatory amino acids from turtle photoreceptors, *Nature*, **341**: 536–539.
- DeVries, S. H. (2000), Bipolar cells use kainite and AMPA receptors to filter visual information into searate channels, *Neuron*, **28**: 847–856.
- DeVries, S. H. (2001), Exocytosed Protons Feedback to Suppress the Ca^{2+} Current in Mammalian Cone Photoreceptors, *Neuron*, **36**: 1107–1117.
- Dick, O., tom Dieck, S., Altmann, W. D., Ammermüller, J., Weiler, R., Garner, C. C., Gundelfinger, E. D. and Brandstätter, J. H. (2003), The presynaptic active zone protein bassoon is essential for photoreceptor ribbon synapse formation in the retina, *Neuron*, **37**: 775–786.
- Diek, S. tom and Brandstätter, J. H. (2006), Ribbon synapses of the retina, *Cell Tiss. Res.*, **326**: 339–346.
- Djamgoz, M. B., Aguilo, R., Greenstreet, E. H., Reynolds, R. and Wilkin, G. P. (1996), Histochemistry of NADPH-diaphorase. a maker for neuronal nitric oxide synthase, *Neurochem. Int.*, **28**: 283–291.
- Dowling, J. e. and Boycott, B. B. (1966), Organization of the primate retina: Electron microscopy, *Proc. R. Soc. Lond. B*, **166**: 80–111.
- Eliasof, S. and Werblin, F. (1993), Characterization of the glutamate transporter in retinal cones of the tiger salamander, *J. Neurosci.*, **13**: 402–411.
- Eliasof, S., Arriza, J. L., Leighton, B. H., Kavanaugh, M. P. and Amara, S. G. (1998a), Excitatory amino acid transporters of the salamander retina: Identification, localization, and function, *J. Neurosci.*, **18**: 698–712.
- Eliasof, S., Arriza, J. L., Leighton, B. H., Amara, S. G. and Kavanaugh, M. P. (1998b), Localization and function of five glutamate transporters cloned from the salamander retina, *Vision Res.*, **38**: 1443–1454.
- Fairman, W. A., Vandenberg, R. J., Arriza, J. L., Kavanaugh, M. P. and Amara, S. G. (1995), An excitatory amino acid transporter with properties of a ligand-gated chloride channel, *Nature*, **75**: 599–603.
- Fox, M. A. and Sanes, J. R. (2007), Synaptotagmin I and II are present in distinct subsets of central synapses, *J. Comp. Neurol.*, **503**: 280–296.
- Gilbert, S. P. (2001), High-performance fungal motors, *Nature*, **414**: 597–598.
- Glowatzki, E. and Fuchs, P. (2002), Transmitter release at the hair cell ribbon synapse, *Nature Neurosci.*, **5**:

- 147–154.
- Hasegawa, J., Obara, T., Tanaka, K. and Tacihbana, M. (2006), High-density presynaptic transporters are required for glutamate removal from the first visual synapse, *Neuron*, **50**: 63–74.
- Haynes, L. W. and Yaw, K.-W. (1985), Cyclic GMP-sensitive conductance in outer segment membranes of catfish cones, *Nature*, **317**: 61–64.
- Heidelberger, R. (2007), Mechanisms of tonic, graded release: lessons from the vertebrate photoreceptor, *J. Physiol.*, **585**: 663–667.
- Heidelberger, R., Sterling, P. and Matthews, G. (2002), Role of ATP in depletion and replenishment of the releasable pool of synaptic vesicles, *J. Neurophysiol.*, **88**: 98–106.
- Heidelberger, R., Thoreson, W. B. and Witkovsky, P. (2005), Synaptic transmission at retinal ribbon synapses, *Prog. Retin. Eye Res.*, **24**: 682–720.
- Heidelberger, R., Heineman, C., Neher, E. and Matthews, G. (1994), Calcium dependence of the rate of exocytosis in a synaptic terminal, *Nature*, **371**: 513–515.
- Hirasawa, H. and Kaneko, A. (2003), pH changes in the invaginating synaptic cleft mediate feedback from horizontal cells to cone photoreceptors by modulating Ca^{2+} channels, *J. Gen. Physiol.*, **122**: 657–671.
- Innocenti, B. and Heidelberger, R. (2008), Mechanisms contributing to tonic release at the cone photoreceptor ribbon synapse, *J. Neurophysiol.*, **99**: 25–36.
- Ishida, A. T., Stell, W. T. and Lightfoot, D. O. (1980), Rod and cone inputs to bipolar cells in goldfish retina, *J. Comp. Neurol.*, **191**: 315–335.
- Kanai, Y. and Hediger, M. A. (1992), Primary structure and functional characterization of a high affinity glutamate transporter, *Nature*, **360**: 467–471.
- Kaneko, A. (1970), Physiological and morphological identification of horizontal, bipolar and amacrine cells in goldfish retina, *J. Physiol.*, **207**: 623–633.
- Kaneko, A. (1973), Receptive field organization of bipolar and amacrine cells in the goldfish retina, *J. Physiol.*, **235**: 133–153.
- Kaneko, A. (1979), Physiology of the retina, *Ann. Rev. Neurosci.*, **2**: 169–191.
- Kaneko, A. (1983), Retinal bipolar cells: their function and morphology, *Trends Neurosci.*, **6**: 219–223.
- Kaneko, A. and Saito, T. (1983), Ionic mechanisms underlying the responses of off-center bipolar cells in the carp retina: II. Studies on responses evoked by transretinal current stimulation, *J. Gen. Physiol.*, **81**: 603–612.
- Kaneko, A. and Shimazaki, H. (1976), Synaptic transmission from photoreceptors to bipolar and horizontal cells in the carp retina, *Cold Spring Harb. Symp. quant. Biol.*, **40**: 537–546.
- Kaneko, A. and Tachibana, M. (1982), Retinal bipolar cells with double colour-opponent receptive field, *Nature*, **293**: 220–222.
- Kawamura, S. (1993), Molecular aspects of photoreceptor adaptation in vertebrate retina, *Int. Rev. Neurobiol.*, **35**: 43–86.
- Kawamura, S. (1994), Photoreceptor light-adaptation mediated by S-modulin, a member of a possible regulatory protein family of protein phosphorylation in signal transduction, *Neurosci. Res.*, **20**: 293–298.
- Kolb, H. (1970), Organization of the outer plexiform layer of the primate retina: electron microscopy of Golgi-impregnated cells, *Philos. Trans. R. Soc. Lond. B*, **B258**: 261–283.
- Koulen, P., Kuhn, R., Wässle, H. and Brandstätter, J. H. (1999), Modulation of the intracellular calcium concentration in photoreceptor terminals by a presynaptic metabotropic glutamate receptor, *Proc. Natl. Acad. Sci. U.S.A.*, **96**: 9909–9914.
- Koulen, P., Liu, J., Nixon, E. and Madry, C. (2005), Interaction between mGlu8 and calcium channels in photoreceptors is sensitive to pertussis toxin and occurs via G protein $\beta\gamma$ subunit signaling, *Invest. Ophthalmol. Vis. Sci.*, **46**: 287–291.
- Krizaj, D. and Copenhagen, D. R. (2002), Calcium regulation in photoreceptors, *Front. Biosci.*, **7**: 2023–2044.
- Lasansky, A. (1973), Organization of the outer synaptic layer in the retina of the larval tiger salamander, *Philos. Trans. R. Soc. Lond. B*, **B265**: 471–489.
- Lehre, K. P., Levy, L. M., Ottersen, O. P., Storm-Mathisen, J. and Danbolt, N. C. (1995), Differential

- expression of two glial glutamate transporters in the rat brain: quantitative and immunocytochemical observations, *I. Neurosci.*, **15**: 1835–1853.
- Liu, Y. and Edwards, R.H. (1997), The role of vesicular transport proteins in synaptic transmission and neural degeneration, *Ann. Rev. Neurosci.*, **20**: 125–156.
- Llobet, A., Cooke, A. and Lagnado, L. (2003), Exocytosis at the ribbon synapse of retinal bipolar cells studied in patches of presynaptic membrane, *J. Neurosci.*, **23**: 2706–2714.
- Lollike, K., Lindau, M., Calafat, J. and Borregaard, N. (2002), Compound exocytosis of granules in human neutrophils, *J. Leukoc. Biol.*, **71**: 973–980.
- Mennerick, S. and Matthews, G. (1996), Ultrafast exocytosis elicited by calcium current in synaptic terminals of retinal bipolar neurons, *Neuron*, **17**: 1241–1249.
- Miyachi, E.-I. and Murakami, M. (1989), Decoupling of horizontal cells in carp and turtle retinæ by intracellular injection of cyclic-AMP, *J. Physiol.*, **419**: 213–224.
- Murakami, M. and Takahashi, K.-I. (1987), Calcium action potential and its use for measurement of reversal potentials of horizontal cell responses in carp retina, *J. Physiol.*, **386**: 165–180.
- Murakami, M., Ohtsuka, T. and Shimazaki, H. (1975), Effects of aspartate and glutamate on the bipolar cells in the carp retina, *Vision Res.*, **15**: 456–458.
- Murakami, M., Shimoda, Y., Nakatani, K., Miyachi, E.-I. and Watanabe, S.-I. (1982a), GABA-mediated negative feedback from horizontal cells to cones in carp retina, *Jpn. J. Physiol.*, **32**: 911–926.
- Murakami, M., Shimoda, Y., Nakatani, K., Miyachi, E.-I. and Watanabe, S.-I. (1982b), GABA-mediated negative feedback and color opponency in carp retina, *Jpn. J. Physiol.*, **32**: 927–935.
- Muresan, V., Lyass, A. and Schnapp, B. J. (1999), The kinesin motor KIF3A is a component of the presynaptic ribbon in vertebrate photoreceptors, *J. Neurosci.*, **19**: 1027–1037.
- Naka, K.-I. and Witkovsky, P. (1972), Dogfish ganglion cell discharge resulting from extrinsic polarization of the horizontal cells, *J. Physiol.*, **223**: 449–460.
- Nawy, S. and Jahr, C. E. (1990), Suppression by glutamate of cGMP-activated conductance in retinal bipolar cells, *Nature*, **346**: 269–271.
- Nawy, S. and Jahr, C. E. (1991), cGMP-gated conductance in retinal bipolar cells is suppressed by the photoreceptor transmitter, *Neuron*, **7**: 677–683.
- Parsons, T. D. and Sterling, P. (2003), Synaptic ribbons: Conveyor belt or safety belt?, *Neuron*, **37**: 379–382.
- Picones, A. and Korenbrot, J. I. (1994), Analysis of fluctuations in the cGMP-dependent currents of cone photoreceptor outer segments, *Biophys. J.*, **66**: 360–365.
- Pow, D. V. and Barnett, N. L. (2000), Developmental expression of excitatory amino acid transporter 5: a photoreceptor and bipolar cell glutamate transporter in rat retina, *Neurosci. Lett.*, **280**: 21–24.
- Pugh, E. N. Jr. and Lamb, T. D. (1990), Cyclic GMP and calcium: The internal messengers of excitation and adaptation in vertebrate photoreceptors, *Vision Res.*, **30**: 1923–1948.
- Pugh, E. N. Jr. and Lamb, T. D. (1993), Amplification and kinetics of the activation steps in phototransduction, *Biochim. Biophys. Acta*, **1141**: 111–149.
- Rabl, K., Cadetti, L. and Thoreson, W. B. (2006), Paired-pulse depression at photoreceptor synapses, *J. Neurosci.*, **26**: 2555–2563.
- Rao-Mirotznik, R., Harkins, A.B., Buchsbaum, G. and Sterling, P. (1995), Mammalian rod terminal: architecture of a binary synapse, *Neuron*, **14**: 561–569.
- Rao-Mirotznik, R., Buchsbaum, G. and Sterling, P. (1998), Transmitter concentration at a three-dimensional synapse, *J. Neurophysiol.*, **80**: 3163–3172.
- Rauen, T. and Kanner, B. I. (1994), Localization of the glutamate transporter GLT-1 in rat and macaque monkey retinae, *Neurosci. Lett.*, **169**: 137–140.
- Raviola, E. and Gilula, N. B. (1975), Intramembrane organization of specialized contacts in the outer plexiform layer of the retina. A freeze-fracture study in monkeys and rabbits, *J. Cell Biol.*, **65**: 192–222.
- Rothstein, J. D., Martin, L., Levey, A. I., Dykes-Hoberg, M., Jin, L., Wu, D., Nash, N. and Kuncl, R. W. (1994), Localization of neuronal and glial glutamate transporters, *Neuron*, **13**: 713–725.
- Saito, T. (1987), Physiological and morphological differences between on- and off-center bipolar cells in the

- vertebrate retina, *Vision Res.*, **27**: 135–142.
- Saito, T. and Kaneko, A. (1983), Ionic mechanisms underlying the responses of off-center bipolar cells in the carp retina: I. Studies on responses evoked by light, *J. Gen. Physiol.*, **81**: 589–601.
- Saito, T. and Kujiraoka, T. (1982), Physiological and morphological identification of two types of on-center bipolar cells in the carp retina, *J. Comp. Neurol.*, **205**: 161–170.
- Saito, T., Kondo, H. and Toyoda, J.-I. (1978), Rod and cone signals in the on-center bipolar cells: Their different ionic mechanisms, *Vision Res.*, **18**: 591–595.
- Saito, T., Kondo, H. and Toyoda, J.-I. (1979a), Ionic mechanisms of two types of on-center bipolar cells in the: I. The responses to central illumination, *J. Gen. Physiol.*, **73**: 73–90.
- Saito, T., Kondo, H. and Toyoda, J.-I. (1979b), Ionic mechanisms of two types of on-center bipolar cells in the: II. The responses to annular illumination, *J. Gen. Physiol.*, **73**: 569–589.
- Saito, T., Kujiraoka, T. and Toyoda, J. (1984), Electrical and morphological properties of off-center bipolar cells in the carp retina, *J. Comp. Neurol.*, **222**: 200–208.
- Sarantis, M., Everett, K. and Attwell, D. (1988), A presynaptic action of glutamate at the cone output synapse, *Nature*, **332**: 451–453.
- Sasaki, T. and Kaneko, A. (1996), L-glutamate-induced responses in Off-type bipolar cells of the cat retina, *Vision Res.*, **36**: 787–795.
- Scepek, S. and Lindau, M. (1993), Focal exocytosis by eosinophils—compound exocytosis and cumulative fusion, *EMBO J.*, **12**: 1811–1817.
- Schmitz, F., Bechmann, M. and Drenckhahn, D. (1996), Purification of synaptic ribbons, structural components of the photoreceptor active zone complex, *J. Neurosci.*, **16**: 7109–7116.
- Schmitz, F., Königstorfer, A. and Südhof, T. C. (2000), RIBEYE, a component of synaptic ribbons, *Neuron*, **28**: 857–872.
- Schneegenburger, R. and Neher, E. (2005), Presynaptic calcium and control of vesicle fusion, *Curr. Opin. Neurobiol.*, **15**: 266–274.
- Schultz, K. and Stell, W. K. (1996), Immunocytochemical localization of the high-affinity glutamate transporter EAAC1, in the retina of representative vertebrate species, *Neurosci. Lett.*, **211**: 191–194.
- Shiells, R. A. and Falk, G. (1990), Glutamate receptors of rod bipolar cells are linked to a cyclic GMP cascade via a G-protein, *Proc. Roy. Soc. Lond. B*, **242**: 91–94.
- Shiells, R. A. and Falk, G. (1992a), The glutamate-receptor linked cGMP cascade of the retinal on-bipolar cells is pertussis and cholera toxin-sensitive, *Proc. Roy. Soc. Lond. B*, **247**: 17–20.
- Shiells, R. A. and Falk, G. (1992b), Properties of the cGMP-activated channel of retinal on-bipolar cells, *Proc. Roy. Soc. Lond. B*, **247**: 21–25.
- Shiells, R. A., Falk, G. and Naghshineh, S. (1981), Action of glutamate and aspartate analogues on rod horizontal and bipolar cells, *Nature*, **294**: 592–594.
- Slaughter, M. M. and Miller, R. F. (1981), 2-amino-4-phosphonobutyric acid: a new pharmacological tool for retinal research, *Science*, **211**: 182–185.
- Stell, W. K., Lightfoot, D. O., Wheeler, T. G. and Leeper, H. F. (1975), Golfish retina: Functional polarization of cone horizontal cell dendrites and synapses, *Science*, **190**: 989–990.
- Sterling, P. and Matthews, G. (2005), Structure and function of ribbon synapses, *Trend. Neurosci.*, **28**: 20–29.
- Tachibana, M. and Kaneko, A. (1988), L-Glutamate-induced depolarization in solitary photoreceptors: a process that may contribute to the interaction between photoreceptors *in situ*, *Proc. Natl. Acad. Sci. U.S.A.*, **85**: 5315–5319.
- Takahashi, K.-I. and Murakami, M. (1991), Reversal potentials of color opponent responses in horizontal cells of the carp retina, *Vision Res.*, **31**: 1159–1165.
- Thoreson, W. B., Rabl, K., Townes-Anderson, E. and Heidelberger, R. (2004), A highly Ca^{2+} -sensitive pool of vesicles contributes to linearity at the rod photoreceptor ribbon synapse, *Neuron*, **42**: 595–605.
- Tomita, T. (1965), Electrophysiological study of the mechanisms subserving color coding in the fish retina, *Cold Spring Harb. Symp. quant. Biol.*, **30**: 559–566.
- Toyoda, J.-I. and Tonosaki, K. (1978), Effect of polarization of horizontal cells on the on-centre bipolar cell

- of carp retina, *Nature*, **276**: 399–400.
- Villa, P., Kurahashi, T. and Kaneko, A. (1995), L-glutamate-induced responses and cGMP-activated channels in three subtypes of retinal bipolar cells dissociated from the cat, *J. Neurosci.*, **15**: 3571–3582.
- Wässle, H., Haverkamp, S., Grünert, U. and Morgans, C. W. (2003), The cone pedicle, the first synapse in the retina. In *The Neural Basis of Early Vision*, pp. 19–38, Springer Verlag, Tokyo.
- Watanabe, S.-I. and Murakami, M. (1991), Similar properties of cGMP-activated channels between cones and rods in the carp retina, *Vis. Neurosci.*, **6**: 563–568.
- Werblin, F. S. and Dowling, J. E. (1969), Organization of the retina the the mudpuppy, *Necturus maculosus*. II Intracellular recording, *J. Neurophysiol.*, **32**: 339–355.
- Witkovsky, P. (2004), Dopamine and retinal function, *Doc. Ophthalmol.*, **108**: 17–40.
- Witkovsky, P., Gabriel, R., Krizaj, D. and Akopian, A. (1995), Feedback from luminosity horizontal cells mediates depolarizing responses of chromaticity horizontal cells in the *Xenopus* retina, *Proc. Natl. Acad. Sci. U.S.A.*, **92**: 3556–3560.
- Wojcik, S. M. and Brose, N. (2007), Regulation of membrane fusion in synaptic excitation-secretion coupling: speed and accuracy matter, *Neuron*, **55**: 11–24.
- Yamashita, M. and Wässle, H. (1991), Responses of rod bipolar cells isolated from the rat retina to the glutamate agonist 2-amino-4-phosphnobutyric acid (APB), *J. Neurosci.*, **11**: 2372–2382.
- Zenisek, D., Davila, V., Wan, L. and Almers, W. (2003), Imaging calcium entry sites and ribbon structures in two presynaptic cells, *J. Neurosci.*, **23**: 2538–2548.