

下等脊椎動物網膜の水平細胞から錐体への 情報伝達に関する研究の進歩

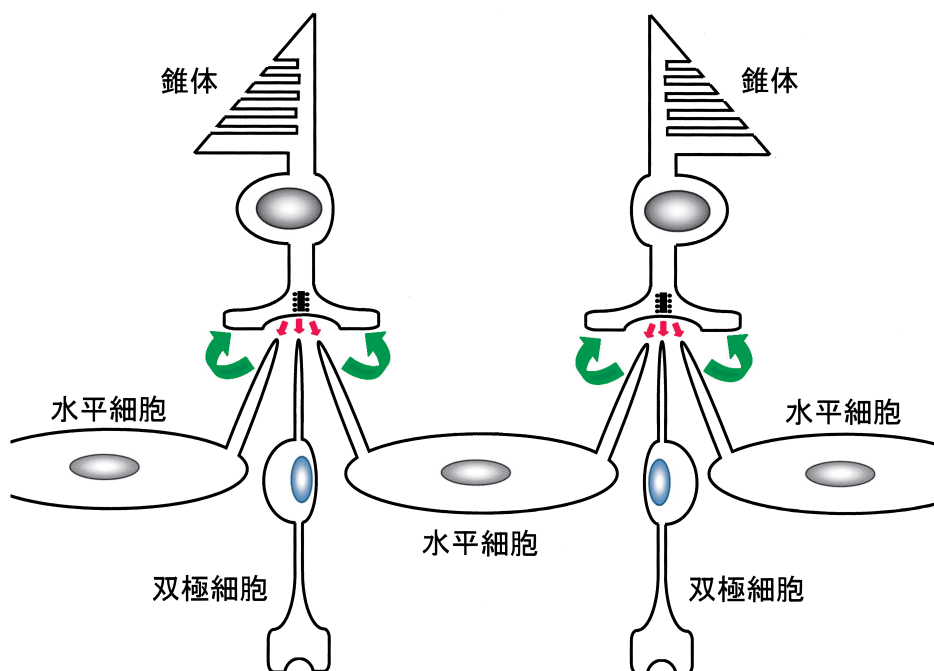
高橋 恭一

(受付 2007年10月5日)

はじめに

脊椎動物網膜には、二種類の視細胞（錐体 [昼光視] と桿体 [薄明視]）が存在する。何れの視細胞も、外節、内節そして神経終末からなる。視細胞外節の形質膜内側に、cyclic Guanosine 3',5'-monophosphate (cGMP) の結合に伴い開口する陽イオンチャンネル（ナトリウムイオン $[Na^+]$ やカルシウムイオン $[Ca^{2+}]$ など）（cGMP 依存性イオンチャンネル [光依存性チャンネルとも呼ばれる]）が発現している。暗時には外節内に多量に存在する cGMP によって、このイオンチャンネルが開口しているため、 Na^+ や Ca^{2+} が電気化学的勾配に従って細胞外から内に流入し、視細胞は脱分極状態となる。網膜に光が照射されると、視細胞外節内の視物質（例えば、桿体のロドプシン）に光化学変化が生じ、cGMP が分解（減少）するため、cGMP 依存性イオンチャンネルは閉塞し、 Na^+ や Ca^{2+} の流入は減少あるいは消失する。結果として、視細胞は過分極する（例えば、Pugh & Lamb, 1990, 1993; Kawamura, 1993, 1994）。これまでの研究によって、桿体と錐体における電位発生機構は概ね同じであることが明らかとなっている。明暗変化に伴い視細胞に発生する電位変化は、化学シナプスを介して第二次神経細胞である双極細胞や水平細胞へと伝播される（第1図参照）。脊椎動物網膜視細胞は、神経伝達物質としてグルタミン酸を放出している（Cervetto & MacNichol, 1972; Murakami *et al.*, 1972; Miller & Schwartz, 1983; Mukarami & Takahashi, 1987; Copenhagen & Jahr, 1989; Ayoub *et al.*, 1989; Takahashi & Murakami, 1991）。

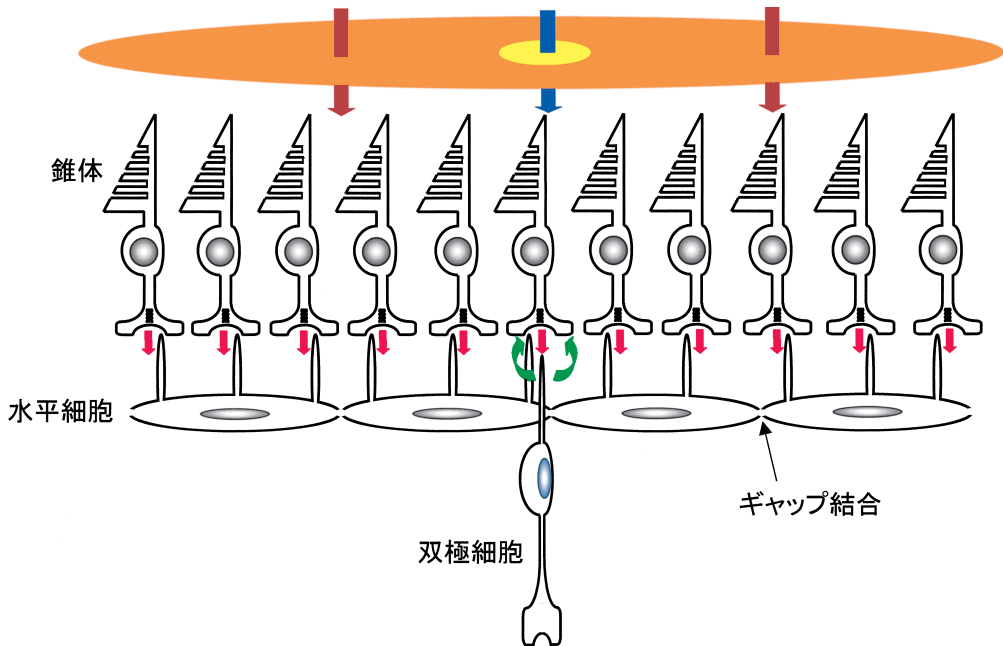
双極細胞は同心円型の拮抗的受容野を有しており、中心および周辺受容野の光照射に対する応答特性に基づき二つのタイプ（型）に分類されている（Keneko, 1970）。受容野中心部への光照射によって脱分極応答を示し、受容野周辺部への光照射によって過分極応答を示す双極細胞を ON 中心型双極細胞そして逆の応答パターンを示す双極細胞を OFF 中心型双極細胞と呼ぶ（Werblin & Dowling, 1969; Kaneko, 1970, 1973, 1979, 1983; Saito *et al.*, 1978, 1979a, b; Saito & Kujiraoka, 1982; Kaneko & Tachibana, 1982; Saito & Kaneko, 1983;



第1図 下等脊椎動物網膜外網状層の神経構築

脊椎動物網膜には、二種類の視細胞（錐体と桿体）が存在する。それぞれの視細胞は、第二次神経細胞（双極細胞と水平細胞）とシナプス連絡している。視細胞、双極細胞および水平細胞がシナプス連絡を形成する部位を外網状層と呼ぶ。本図では、錐体と第二次神経細胞の神経構築を模式的に描いた。双極細胞および錐体水平細胞（図中には水平細胞と表示）は錐体から興奮性シグナル（化学シナプス）（赤色矢印）を受け取り、また錐体水平細胞は錐体に対し抑制性シグナル（負のフィードバックシグナル）（緑色矢印）を送っていることが知られている。

Kaneko & Saito, 1983; Saito *et al.*, 1984; Saito, 1987)。ON 中心型双極細胞には 2-Amino-4-phosphobutyric acid (APB) 感受性グルタミン酸受容体（代謝調節型グルタミン酸受容体）が、また OFF 中心型双極細胞には Kainic acid (KA)/ α -Amino-3-hydroxy-5-methyl-4-isoxazolepropionic acid (AMPA) 型グルタミン酸受容体（イオンチャネル直結型グルタミン酸受容体）がシナプスレセプターとして発現し、電位発生に寄与している（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)。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、そして受容野周辺部の光応答は水平細胞から視細胞を経由した間接的なシナプス入力（Werblin & Dowling, 1969; Baylor *et al.*, 1971; Naka & Witkovsky, 1972; Toyoda & Tonosaki, 1978）によって形成されると考えられている（第2図参照）。



第2図 下等脊椎動物網膜における同心円型中心-周辺拮抗的受容野の形成

暗時（脱分極時）に、錐体から放出されたグルタミン酸は第二次神経細胞（双極細胞と錐体水平細胞 [図中には水平細胞と表示]）に発現するグルタミン酸レセプターと結合し、電位変化を生む（赤色矢印）。錐体水平細胞に発生した電位変化は、ギャップ結合を介して瞬時に近隣の錐体水平細胞へと伝播する。この錐体水平細胞は錐体に対し抑制性シグナル（負のフィードバックシグナル）を送る（緑色矢印）。現在、この負のフィードバックシグナルの伝播を説明するため、三説（抑制性シナプス説、細胞外電流説そして細胞外 pH 説）が提唱されている。

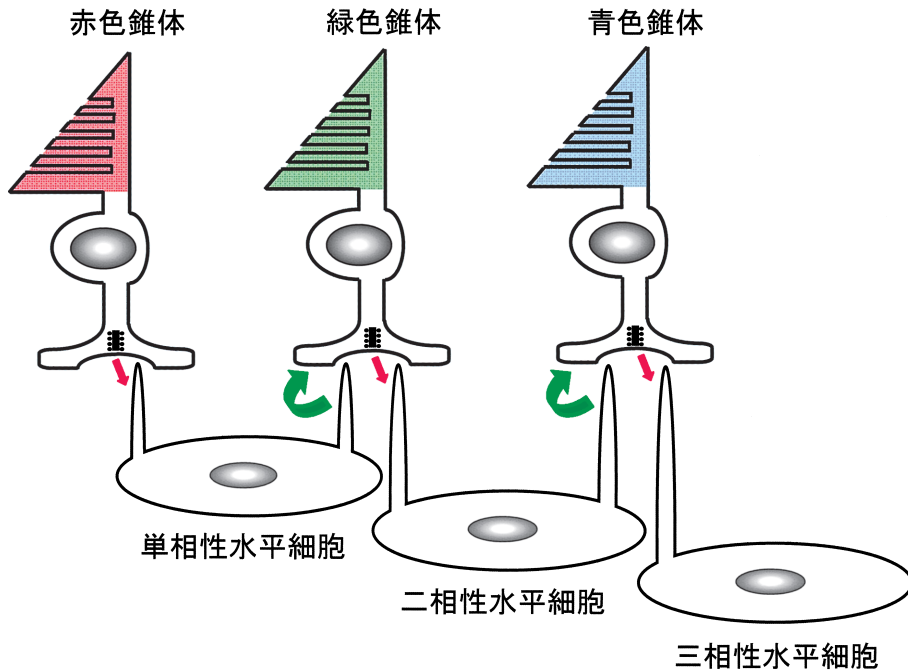
微小部分（受容野中心部；黄色部分）が照射されると、錐体は過分極し、グルタミン酸の放出が減少あるいは停止する。この結果、双極細胞と錐体水平細胞の膜電位は変化する。黄色部分への照射を止め、周辺部分（受容野周辺部；オレンジ色部分）のみをドーナツ状に照射すれば、照射された錐体とシナプス結合している双極細胞（受容野周辺部には双極細胞は描いていない）と錐体水平細胞は影響を受け、電位変化が生じる。錐体水平細胞はギャップ結合しているため、たとえドーナツ状の照射であっても近隣の総ての錐体水平細胞に瞬時に電位変化は伝播し、過分極が生じる。勿論、照射がない受容野中心部（黄色部分）の錐体水平細胞も過分極するに違いない。この結果、受容野中心部の錐体に対する負のフィードバックシグナルは減弱すると推測される。この負のフィードバックシグナルこそが同心円型中心-周辺拮抗的受容野の周辺受容野を形成するしくみそして錐体の三原色過程を錐体水平細胞の反対色過程に変換するしくみ（第3図参照）の本体であると考えられている。

水平細胞には KA/AMPA 型グルタミン酸受容体（イオンチャネル直結型グルタミン酸受容体）が発現しているため、OFF 中心型双極細胞と同様、照射に伴って過分極応答を発生する（Murakami *et al.*, 1972; Rowe & Ruddock, 1982a, b; Takahashi & Murakami, 1988）。色覚を有する下等脊椎動物の網膜には、三種類の錐体（赤色錐体、緑色錐体と青色錐体）が存在し、それぞれは異なる錐体水平細胞とシナプス連絡している（赤色錐体から主入力を受け取る単相性水平細胞、緑色錐体から主入力を受け取る二相性水平細胞および青色錐体から

主入力を受け取る三相性水平細胞)。錐体と錐体水平細胞の間には錐体から錐体水平細胞への興奮性シグナル(興奮性の化学シナプス)以外に、錐体水平細胞から錐体への抑制性シグナル(負のフィードバックシグナル)が存在するため、二相性水平細胞および三相性水平細胞のスペクトル応答(単色光に対する電位応答)は単相性水平細胞に比べて相当複雑となる(Stell *et al.*, 1975; Burkhardt, 1977; Burkhardt & Hassin, 1978; Murakami *et al.*, 1982a, b; Byzov & Shura-Bura, 1986; Takahashi & Murakami, 1991; Witkovsky *et al.*, 1995; Kamermans *et al.*, 2001; Hirasawa & Kaneko, 2003)。三種類存在する錐体水平細胞の中で、少なくとも単相性水平細胞は γ -アミノ酪酸(γ -Aminobutyric acid; GABA)を神経伝達物質として放出していることが明らかとなっている(Lam & Steinman, 1971; Lam, 1975; Lam *et al.*, 1978; Marc *et al.*, 1978; Murakami *et al.*, 1982a, b; Schwartz, 1982, 1987)。同種の水平細胞は電気シナプス結合(ギャップ結合)しているため、受容野は極めて広く、数 mm に達する(Yamada & Ishikawa, 1965; Kaneko, 1971; Stell & Lightfoot, 1975; Witkovsky *et al.*, 1983; Baldrige *et al.*, 1987, 1998; Vaney, 1993)。この広範な受容野に関する情報は、錐体水平細胞から錐体への抑制性シグナル(負のフィードバックシグナル)を介して双極細胞に伝達され、同心円型中心-周辺拮抗的受容野の周辺受容野を形成すると考えられている(第2図参照)(Werblin & Dowling, 1969; Baylor *et al.*, 1971; Naka & Witkovsky, 1972; Toyoda & Tonosaki, 1978)。さらに、この負のフィードバックは錐体の三原色過程を錐体水平細胞の反対色過程に変換する際にも役立っていることが報告されている(Stell & Lightfoot, 1975; Stell *et al.*, 1975; Murakami *et al.*, 1982a, b; Byzov & Shura-Bura, 1986; Kamermans *et al.*, 2001; Hirasawa & Kaneko, 2003)。

双極細胞の同心円型中心-周辺拮抗的受容野の周辺受容野を形成するしくみ(形態視の初期過程)ならびに錐体の三原色過程を錐体水平細胞の反対色過程に変換するしくみ(色覚の初期過程)に、これまで錐体水平細胞から錐体への抑制性シナプス(抑制性の化学シナプス; 負のフィードバックシナプス)が重要な役割を演じていると考えられてきた(Baylor *et al.*, 1971; Murakami *et al.*, 1982a, b)(第2図および第3図参照)。ところが、近年、GABA(水平細胞の中にGABAを神経伝達物質として放出している細胞がある)およびこのアゴニストやアンタゴニストが錐体や錐体水平細胞の光応答特性に影響しないという報告(Thoreson & Burkhardt, 1990; Burkhardt, 1993; Verweij *et al.*, 1996, 2003)が相次ぎ、錐体水平細胞から錐体への抑制性シグナルの伝播に化学シナプスが関与しているという説(抑制性シナプス説)が揺らぎ始めた。最近では、細胞外電流説と細胞外pH説が発表され、これら二説の検証が進められている(Byzov & Shura-Bura, 1986; Kamermans *et al.*, 2001; Hirasawa & Kaneko, 2003)。

本論文では、下等脊椎動物網膜の錐体水平細胞から錐体への負のフィードバックシグナル伝播に関する最新情報を紹介し、今後の研究の方向性を探る。



第3図：下等脊椎動物網膜における錐体の三原色過程から錐体水平細胞の反対色過程への変換

色覚を有する下等脊椎動物の網膜には、三種類の錐体（赤色錐体、緑色錐体と青色錐体）が存在し、それぞれは異なる錐体水平細胞とシナプス連絡している（赤色錐体から主入力を受け取る単相性水平細胞、緑色錐体から主入力を受け取る二相性水平細胞および青色錐体から主入力を受け取る三相性水平細胞）（赤色矢印）。Stell のグループは（Stell & Lightfoot, 1975; Stell *et al.*, 1975）、キンギョ網膜のシナプス構造を電子顕微鏡で観察し、錐体と錐体水平細胞の間に本図のようなシナプス連絡が存在する可能性を報告した（抑制性シナプス説）（Stell *et al.* (1975) の図を一部改変）。この可能性を検討すべく、多くの生理学的研究が行われた。1990年頃までは、三原色説から反対色説過程への変換ならびに同心円型中心-周辺拮抗的受容野の周辺受容野形成に、錐体水平細胞に対する抑制性シナプス（負のフィードバックシナプス）が重要な役割を担っていると考えられてきた（抑制性シナプス説）。この説では、単相性水平細胞は赤色錐体から興奮性シナプス入力を受け取り、緑色錐体に負のフィードバックシナプス出力を送っている（緑色矢印）。また、二相性水平細胞は緑色錐体から興奮性シナプス入力を受け取り、青色錐体に負のフィードバックシナプス出力を送っている（緑色矢印）。三種類の錐体水平細胞が示す複雑な光応答は、これらのシナプス連絡によって形成されたと考えられた。最近では、錐体水平細胞から錐体への負のフィードバックシグナルの伝播に抑制性シナプス説以外のしくみが機能している可能性が報じられている。

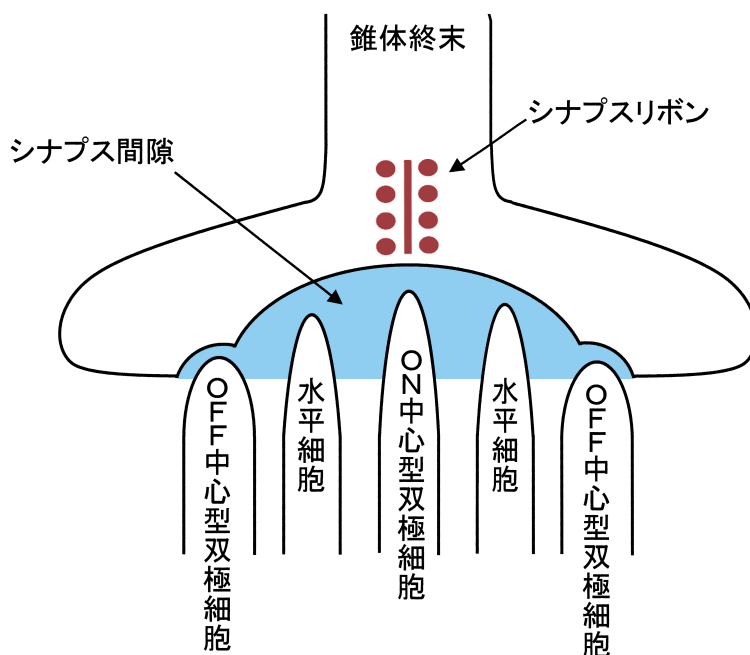
錐体の神経伝達物質放出のしくみ

暗時に錐体は脱分極した状態にあり、グルタミン酸を放出している。光受容に伴い錐体が過分極すると、グルタミン酸の放出は減少あるいは停止する（Copenhagen & Jahr, 1989; Ayoub *et al.*, 1989）。錐体によるグルタミン酸放出は、コバルトイオン (Co^{2+}) などの二価

の陽イオンによって抑制されることが報告されている (Ayoub *et al.*, 1989)。この報告は、グルタミン酸放出に錐体の膜電位のみならずカルシウムチャネル活性が関与していることを強く示唆している。実際、錐体には L 型カルシウムチャネルが発現していることが知られており、このチャネルが錐体の神経伝達物質放出に必要な Ca^{2+} を供給する経路となっていると考えられる (Barns & Hille, 1989)。おそらく、錐体の脱分極時 (暗時) に L 型カルシウムチャネルは活性化状態にあり、このチャネルを通じて流入した Ca^{2+} が錐体のグルタミン酸放出を促進していると推測される。

錐体—錐体水平細胞間シナプスの構造

錐体と第二次神経細胞 (双極細胞と錐体水平細胞) とは化学シナプスを介して接続している。錐体の神経終末部分の細胞膜は内側に陥入し、くぼみを形成している (第 4 図参照)



第 4 図 錐体神経終末の陥入型シナプス

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]) のシナプス連絡を模式的に描いた。錐体神経終末には陥入部分 (くぼみ) 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。錐体神経終末には、シナプスリボンが存在している。このシナプスリボンの正面に ON 中心型双極細胞が、またその脇には錐体水平細胞が位置し、それぞれが錐体とシナプス連絡をしている。OFF 中心型双極細胞は ON 中心型双極細胞および錐体水平細胞と異なり、シナプスリボンが存在しない部位で錐体とシナプス連絡している。

(Stell & Lightfoot, 1975; Stell *et al.*, 1975)。このくぼみに双極細胞と錐体水平細胞の樹状突起が入り込みシナプス連絡している。このシナプスは、陥入型シナプスと呼ばれている。錐体神経終末（陥入部）にはシナプスリボンが認められ、このリボンの正面に ON 中心型双極細胞の樹状突起が、またその脇に錐体水平細胞の樹状突起が位置していることが明らかとなっている。また、OFF 中心型双極細胞は錐体のシナプスリボンと異なる部位でシナプス連絡を形成している（第4図参照）。シナプスリボンを構成するシナプス小胞は、錐体の脱分極に伴いグルタミン酸を放出する。最近の研究では、グルタミン酸と一緒に水素イオン (H^+) も放出されることが明らかとなっている (DeVries, 2001)。

双極細胞や錐体水平細胞の樹状突起が錐体神経終末のくぼみに入り込んでいるため、灌流液（リンガー液）に化学物質（例えば、神経伝達物質候補やそのアゴニストとアンタゴニストなど）を添加し網膜に投与したとしても、錐体神経終末の陥入部のシナプス間隙にまで十分な濃度の化学物質が到達しない可能性がある。実際、眼杯網膜標本や剥離網膜標本を用いて神経薬理学的実験を行ったとき、錐体水平細胞を脱分極させるために非生理的濃度（mM オーダー）のグルタミン酸が必要である（例えば、Murakami & Takahashi, 1987）。ところが、網膜から単離・培養した水平細胞（単離・培養した水平細胞に発現するグルタミン酸レセプターは灌流液中に露出した状態で存在する）に対しては μM オーダーのグルタミン酸投与が充分有効であることが報告されている（例えば、Lasater & Dowling, 1982）。これらを考慮すると、錐体神経終末の陥入型シナプスを研究する際には、神経伝達物質などの化学物質の浸透に困難があることを踏まえて投与量を決定し、さらに得られたデータを解釈する必要があるだろう。

抑制性シナプス説

Baylor *et al.* (1971) は、カメ網膜の錐体にガラス管微小電極を刺入し、網膜に大きさの異なる光刺激（70 μm と 600 μm の円形の光照射）を与えたとき、惹起される電位応答に差異があることを見つけた。この研究では、(1) 大きな光刺激（600 μm ）に対する光応答が微小光刺激（70 μm ）に対する応答よりも減弱すること、さらに (2) 微小光照射によって錐体が過分極しているとき、この微小光に重ねてより大きな範囲を光照射すると、脱分極性の光応答が発生することが、明らかにされた（第2図参照）。この脱分極応答の発生機序を探るため、錐体と錐体水平細胞の膜電位を同時に記録し、錐体水平細胞に電流を注入する実験を試みた。細胞内通電によって錐体水平細胞を過分極させたとき、錐体に脱分極応答が現れることを見つけた。この電流注入実験は、暗時に水平細胞から錐体に対し抑制性の出力（抑制性シナプス；負のフィードバックシナプス）を送っていることを示唆している（抑制性シナ

ブス説)。Tonosaki & Toyoda (1978) も錐体水平細胞への通電実験を実施し, Baylor *et al.* (1971) と同様の結果を得ている。

Baylor *et al.* (1971) の報告以降, ガラス管微小電極を刺入した錐体を含む網膜を広範囲に光刺激 (大きな光刺激) するか, あるいはガラス管微小電極を刺入した錐体以外の網膜を広範囲に光刺激 (ドーナツ状の光照射) (第2図参照) したとき, 錐体に脱分極性の電位応答が発生する報告が相次いだ (O'Bryan, 1973; Burkhardt, 1977; Burkhardt & Hassin, 1978; Gerschenfeld & Piccolino, 1980; Piccolino & Gerschenfeld, 1980; Gerschenfeld *et al.*, 1980; Lasansky, 1981)。これらの研究の中には, 錐体の脱分極時にカルシウムチャンネルが活性化されるという報告も含まれていた (Gerschenfeld & Piccolino, 1980; Piccolino & Gerschenfeld, 1980; Gerschenfeld *et al.*, 1980)。

Stell の研究グループ (Stell & Lightfoot, 1975; Stell *et al.*, 1975) は, キンギョ網膜を用い, 錐体と錐体水平細胞の間のシナプス接続を電子顕微鏡観察し, これに基づいて両細胞のシナプス連絡に関する仮説を発表した。この仮説は錐体の三原色過程が錐体水平細胞の反対色過程に変換されるしくみ (すなわち, 単相性水平細胞から緑色錐体および二相性水平細胞から青色錐体に対する抑制性出力 [抑制性の化学シナプス; 負のフィードバックシナプス]) を説明しており, 抑制性シナプス説の形態学的基礎として当時多くの研究者に受け入れられた (第3図参照)。時期を同じくして, 単相性水平細胞から放出される神経伝達物質は GABA であることが生化学的および免疫組織学的手法を用いて明らかにされた (Lam & Steinman, 1971; Lam, 1975, 1976; Marc *et al.*, 1978; Lam *et al.*, 1979; Schwartz, 1982, 1987, 2002)。

水平細胞の細胞膜には GABA トランスポーターが発現している (Lam & Steinman, 1971; Schwartz, 1982, 1987, 2002)。この GABA トランスポーターは, GABA を細胞外から細胞内へ輸送 (取り込み) するのみならず細胞内から細胞外へ輸送 (放出) する機能も有している (Schwartz, 1982, 1987, 2002)。通常の化学シナプスにおける神経伝達物質の放出と異なり, このトランスポーターによる GABA 放出は Ca^{2+} を必要とせず, 膜電位変化 (脱分極) にのみ依存することが明らかにされた (Schwartz, 1982, 1987, 2002)。暗時に錐体水平細胞は脱分極した状態にあるため, (i) 錐体水平細胞内の GABA は GABA トランスポーターを介して細胞外に輸送 (放出) され, シナプス間隙を拡散して錐体神経終末に到達し, (ii) 錐体神経終末に発現する GABA_A 受容体を活性化してクロライドチャンネル (クロライドイオン $[\text{Cl}^-]$ の平衡電位は暗時膜電位よりも過分極側 [-60 mV 付近] にあると推測されている) を開口し, 錐体を過分極させる, この結果 (iii) 錐体神経終末に発現するカルシウムチャンネルの活性が低下し, 錐体から放出されるグルタミン酸量が減少する, と考えられた (Stell *et al.*, 1975; Burkhardt, 1977; Burkhardt & Hassin, 1978; Murakami *et al.*, 1982a, b; Kaneko & Tachibana, 1986)。

1980年代に入ると、網膜内から単離・培養した神経細胞にパッチ電極を適用する研究法（パッチクランプ法）が確立し、単一の神経細胞に発生する膜電流成分（電位依存性イオンチャンネル由来の電流とリガンドレセプター由来の電流）の解析が可能となった。Kaneko & Tachibana (1986) は、カメ網膜から単離した錐体の神経終末に GABA 感受性を見出し、水平細胞から錐体への抑制性シグナルは化学シナプス（抑制性シナプス）を介して伝播されることを証明した（抑制性シナプス説）。また、この抑制性シナプスに GABA が関与している可能性は、Murakami *et al.* (1982a, b) によっても報告された。1990年頃までは、この抑制性シナプス説（錐体水平細胞から錐体への抑制性シナプス）が同心円型中心-周辺拮抗的受容野の周辺受容野形成ならびに三原色過程から反対色過程への変換の主要なしくみと考えられた（第4図参照）。

1990年過ぎから、この抑制性シナプス説に否定的な論文が発表されるようになってきた。否定の根拠として、GABA およびこのアゴニストやアンタゴニストが錐体や錐体水平細胞に対し顕著な効果を示さないこと、また錐体の Cl^- の平衡電位が暗時の膜電位と概ね同じかあるいはむしろ脱分極側にある可能性があることなど、が挙げられている（Thoreson & Burkhardt, 1990; Burkhardt, 1993; Verweij *et al.*, 1996, 2003）。

細胞外電流説

Byzov & Shura-Bura (1986) は、錐体水平細胞から錐体への負のフィードバックシグナルが化学的ではなく、電気的に伝播されるという説を発表した（細胞外電流説）。この説では、錐体と第二次神経細胞（双極細胞と錐体水平細胞）との間のシナプスが特殊な構造（錐体神経終末の陥入型シナプス）をしているため、このシナプス間隙の電気抵抗が他の部位に比べて高くなることを想定した。錐体が放出したグルタミン酸によって錐体水平細胞に発生する電流（錐体水平細胞に発現するグルタミン酸レセプターの活性化に伴う電流）は、高い電気抵抗を持つシナプス間隙を流れる際電位変化を生む。結果として、このシナプス間隙は他の細胞外部に比べ、より負になると推測されている。これは錐体神経終末の膜電位を脱分極方向に移動させたことと等価であり、まさに錐体水平細胞から錐体に対し負のフィードバックシグナルが電気的に伝播されたことに他ならない。具体的には、受容野周辺部をドーナツ状に照射すると、照射部の錐体は過分極するためグルタミン酸放出量は減少し、錐体水平細胞に過分極が生じる。この過分極はギャップ結合を介して近隣の錐体水平細胞に伝播する。勿論、受容野中心部（照射の無い網膜部分）にある錐体水平細胞をも過分極するはずである。ただし、この錐体水平細胞とシナプス連絡を持つ錐体（受容野中心部の錐体）は照射されていないため、錐体からのグルタミン酸放出量は暗時の状態を維持している。従って、

周辺部照射で錐体水平細胞が過分極している分だけ、グルタミン酸電流の起電力は増すことになる。結果として、錐体神経終末の陥入部のシナプス間隙は他の細胞外部に比べて負に傾く。これは錐体神経終末を脱分極させる結果となり、グルタミン酸の放出量は暗時に比べて増加する。暗時には、錐体から放出されたグルタミン酸によって錐体水平細胞にグルタミン酸電流が発生するが、錐体水平細胞が脱分極し定常状態に達するとこの電流は小さく（水平細胞の膜電位は暗時に $-25\text{ mV} \sim -40\text{ mV}$ 付近にあり、これはグルタミン酸電流の逆転電位 $[-10\text{ mV} \sim 0\text{ mV}]$ に極めて近いため、グルタミン酸電流は小さい）、錐体神経終末のシナプス間隙には他の細胞外部との間に小さな電位変化しか生じない。この場合にも、錐体は脱分極し、グルタミン酸の放出量は増加すると推測される。このようにして、錐体水平細胞から錐体に対し負のフィードバックシグナルが電氣的に伝播されると推測された。

最近、Kamermans *et al.* (2001) は、Byzov & Shura-Bura (1986) によって提唱された細胞外電流説を補強（不明瞭な部分を生理学的実験の実施によって補強）し、若干の修正を加えた。Kamermans *et al.* (2001) は、錐体神経終末の陥入部のシナプス間隙を流れる電流として、錐体水平細胞に発生するグルタミン酸電流に加え、錐体水平細胞膜に発現するヘミギャップ結合チャンネルを介する電流があることを見つけた。さらに、このヘミギャップ結合チャンネルが水平細胞の樹状突起（錐体神経終末の陥入部に入り込んでいる水平細胞の樹状突起）に発現していることを免疫組織学的手法によって明らかにした。このチャンネルの開閉が錐体水平細胞の膜電位に依存していることを考慮すれば、明暗変化に伴う水平細胞の膜電位変化がチャンネル開閉状態を変え、最終的にシナプス間隙を流れる電流成分の増減に寄与することは十分に考えられる。また、Kamermans *et al.* (2001) は錐体水平細胞から錐体への負のフィードバックシグナルが錐体神経終末の膜電位のみならずカルシウムチャンネル活性にも影響することを明らかにした。

細胞外電流説の妥当性について、Dmitriev & Mangel (2006) はコンピュータシミュレーションを用いて検討し、錐体の膜電位ならびにカルシウムチャンネル活性を変化させるほど十分な電位変化が細胞外（錐体神経終末の陥入部分のシナプス間隙）に生じないことを示した。これに加えて、Cadetti & Thoreson (2006) は Carbenoxolone（ギャップ結合チャンネル阻害剤）の投与が錐体のカルシウムチャンネル活性に影響しないことを見出した。これら二つの論文は、細胞外電流説が錐体水平細胞から錐体への抑制性シグナルの伝播に関与している可能性が低いことを示している。

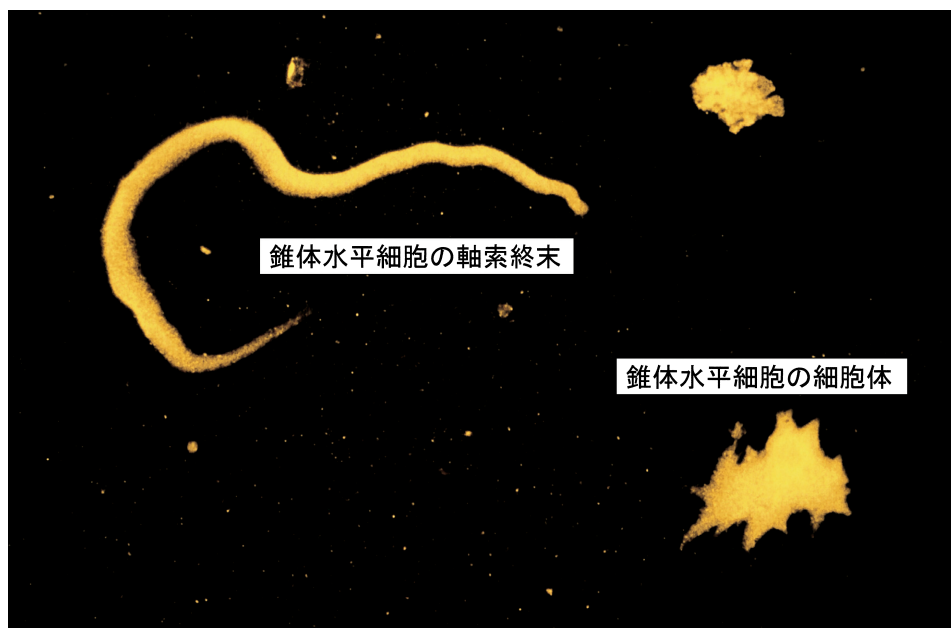
細胞外 pH 説

Hirasawa & Kaneko (2003) は、イモリ網膜のスライス標本を用いて錐体水平細胞から錐

体への負のフィードバックに関する生理学的実験を行った。この標本を灌流するリンガー液に大量の pH 緩衝剤 (*N*-2-Hydroxyethylpiperazine-*N'*-2-ethanesulfonic acid [HEPES] や Tris-hydroxymethyl-aminomethane [Tris] など) を加えて水素イオン濃度 (pH) 調節能を強化したとき、周辺受容野への光照射に対する錐体の応答が減弱することを見出し、同心円型中心-周辺拮抗的受容野の周辺受容野形成に細胞外の H^+ が関与している可能性を示した (細胞外 pH 説)。この説では、㊦受容野周辺部が光照射されると錐体水平細胞は過分極するが、このとき ㊧錐体神経終末の陥入部のシナプス間隙がアルカリ化し、㊨錐体神経終末に発現する L 型カルシウムチャネル活性が上昇するため、㊩グルタミン酸の放出量が増加する、と推測された。Hirasawa & Kaneko (2003) は錐体神経終末の陥入部のシナプス間隙の pH 測定を試みたが、残念ながら成功していない。Vessey *et al.* (2005) と Cadetti & Thoreson (2006) は同様の実験を行い、細胞外 pH 説を支持する結果を得ている。

DeVries (2001) は、リス網膜を用い、錐体からグルタミン酸が放出される時 H^+ も同時に放出されることを見出した。錐体神経終末にあるシナプス小胞がグルタミン酸を取り込む際、ATP 依存性水素イオンポンプ (ATP-dependent proton pump) が機能し H^+ を取り込むため、シナプス小胞内にはグルタミン酸と H^+ の両方が蓄積する。このため、暗時 (脱分極時) に錐体がグルタミン酸を放出するとき、 H^+ も放出される。この H^+ によって、錐体神経終末の陥入部のシナプス間隙は他の細胞外液よりも酸性になっている可能性がある。この H^+ は錐体神経終末に発現するカルシウムチャネル (錐体の神経伝達物質放出に必要な Ca^{2+} の供給経路) に作用し、グルタミン酸放出を抑制すると考えられている (DeVries, 2001)。

最近、Malchow の研究グループ (Moline *et al.*, 2004; Kreitzer *et al.*, 2007) は、魚類 (エイとアメリカナマズ) 網膜から単離した水平細胞を用いて、細胞外 pH がグルタミン酸などの化学物質によってどのように変化するかを調べた。この結果、グルタミン酸投与に伴い水平細胞の近隣 (水平細胞の細胞外周辺部分) がアルカリ化することを見出した。このアルカリ化は、㊰グルタミン酸投与に伴う錐体水平細胞の脱分極が L 型カルシウムチャネルを活性化し、この結果㊱細胞内に流入した Ca^{2+} を排出するため Ca^{2+}/H^+ ATPase が機能し始め、㊲ Ca^{2+} を細胞外にそして H^+ を細胞内に交換輸送したために生じる (錐体水平細胞外はアルカリ化し、細胞内は酸性化する) こと、を突き止めた (Kreitzer *et al.*, 2007)。錐体水平細胞に Ca^{2+}/H^+ ATPase が発現し、細胞内外の pH を調節しているという結果は、高橋 (2004) によっても報告されている (第 5 図参照)。Malchow の研究グループと高橋の結果を総合すると、水平細胞の脱分極は Ca^{2+}/H^+ ATPase を活性化し、錐体神経終末の陥入部のシナプス間隙をアルカリ化するに違いない。ただし、暗時に、錐体からグルタミン酸と同時に放出された H^+ によって、この pH 変化は緩和される可能性がある。反対に、錐体水平細胞が過分



第5図 アメリカナマズ網膜の錐体水平細胞膜に発現する $\text{Ca}^{2+}/\text{H}^{+}$ ATPase

パパイン処理と機械処理を併用してアメリカナマズ網膜から水平細胞を単離し、免疫組織学手法を用いて錐体水平細胞とその軸索終末に $\text{Ca}^{2+}/\text{H}^{+}$ ATPase が発現しているのか否かを検討した。網膜内から水平細胞を単離する過程で樹状突起の殆どは消失しているものの、残存する総ての部位に $\text{Ca}^{2+}/\text{H}^{+}$ ATPase が発現していることが明らかとなった。おそらく、錐体神経終末の陥入部で錐体とシナプス連絡している錐体水平細胞の樹状突起先端部にも、 $\text{Ca}^{2+}/\text{H}^{+}$ ATPase が発現していると推測される。この図は、カリフォルニア大学サンフランシスコ校眼科学および生理学教室の David R. Copenhagen 教授および David Krizaj 博士との共同研究によって得られた結果である。

極する場合、細胞外は酸性化することが予想される。このように、錐体水平細胞近隣の pH が錐体水平細胞の膜電位に依存して変化（錐体水平細胞の脱分極がアルカリ化そして過分極が酸性化）することを考慮すると、Hirasawa & Kaneko (2003) が報告したように受容野周辺部の光照射に伴って水平細胞が過分極するとき、細胞外がアルカリ化することは考えにくい。

今 後

これまでに報告された多くの研究成果を通覧すると、下等脊椎動物網膜において、錐体水平細胞から錐体への負のフィードバックシグナルの伝播が同心円型中心-周辺拮抗的受容野の周辺受容野形成のみならず三原色過程から反対色過程への変換に極めて重要な役割を演じていることは間違いない。この負のフィードバックの存在が報じられ、この研究が本格化して

凡そ40年の歳月が経とうとしているが、残念ながら未だこのしくみを明らかにできないでいる。とはいえ、現在、抑制性シナプス説、細胞外電流説および細胞外 pH 説の三説が提唱されており、解明は直ぐそこにあるように思われる。

抑制性シナプス説に関しては近年否定的な報告が相次いだが、錐体神経終末の陥入型シナプスでは化学物質（神経伝達物質候補など）の浸透が難しいことを考慮し、再検討してみる価値があろう。細胞外電流説に関しては、細胞外に大きな電位変化を引き起こすような構造（電気抵抗）が見当たらず、今後この説が浮上する可能性は低い（この説に関しては、シナプス間隙を大電流が流れることによって電位変化が生じる可能性も想定されるが、未だ確認されていない）。細胞外 pH 説は H^+ が神経伝達物質あるいは神経修飾物質のように働く例として最近注目を集めている。しかし、錐体神経終末の陥入部のシナプス間隙の pH がどのようなしくみで変化するのかについて明らかになっていない。また、シナプス間隙に pH 変化があるのか否かについても不明のままである。他の可能性が提唱されていない現状を踏まえると、疑問や不明が多々報告されている抑制性シナプス説と細胞外 pH 説について再度検討することが最善のように思われる。

引用文献

- 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.
- Baldrige, W. H., Ball, A. K. and Miller, R. C. (1987), Dopaminergic regulation of horizontal cell gap junction particle density in goldfish retina, *J. Comp. Neurol.*, **265**: 428–436.
- Baldrige, W. H., Vaney, D. I. and Weiler, R. (1998), The modulation of intracellular coupling in the retina, *Sem. Cell Develop. Biol.*, **9**: 311–318.
- Barnes, S. and Hille, B. (1989), Ionic channels on the inner segment of tiger salamander cone photoreceptor, *J. Gen. Physiol.*, **94**: 719–743.
- Baylor, D. A., Fourtes, M. G. F. and O'Brayan, P. M. (1971), Receptive fields of cones in the retina of the turtle, *J. Physiol.*, **214**: 265–294.
- Bertrand, D., Fourtes, M. G. F. and Pochobradsky, J. (1978), Actions of EGTA and high calcium in the cones of the turtle retina, *J. Physiol.*, **275**: 419–437.
- Burkhardt, D. A. (1977), Responses and receptive-field organization of cones in perch retinas, *J. Neurophysiol.*, **40**: 53–62.
- Burkhardt, D. A. (1993), Synaptic feedback, depolarization, and color opponency in cone photoreceptors, *Visual Neurosci.*, **10**: 981–989.
- 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.
- Byzov, A. L. and Shura-Bura, T. M. (1986), Electrical feedback mechanism in the processing of signals in the outer plexiform layer of the retina, *Vision Res.*, **26**: 33–44.
- Cadetti, L. and Thoreson, W. B. (2006), Feedback effects of horizontal cell membrane potential on cone

- calcium currents studied with simultaneous recordings, *J. Neurophysiol.*, **95**: 1992–1995.
- Cervetto, L. and MacNichol, E. F. Jr. (1972), Inactivation of horizontal cells in turtle retina by glutamate and aspartate, *Science*, **178**: 767–768.
- Copenhagen, D. R. and Jahr, C. E. (1989), Release of endogenous excitatory amino acids from turtle photoreceptors, *Nature*, **341**: 536–539.
- DeVries, S. H. (2001), Exocytosed protons feedback to suppress the Ca^{2+} current in mammalian cone photoreceptors, *Neuron*, **32**: 1107–1117.
- Dmitriev, A. V. and Mangel, A. C. (2006), Electrical feedback in the cone pedicle: A Computational analysis, *J. Neurophysiol.*, **95**: 1419–1427.
- Gerschenfeld, H. M. and Piccolino, M. (1980), Sustained feedback effects of L-horizontal cells on turtle cones, *Proc. R. Soc. Lond. B*, **206**: 465–480.
- Gerschenfeld, H. M., Piccolino, M. and Neyton, J. (1980), Feedback modulation of cone synapses by L-horizontal cells of the turtle retina, *J. Exp. Biol.*, **89**: 177–192.
- 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.
- 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.
- Kamerlings, M., Fahrenfort, I., Schultz, K., Janssen-Blenhold, U., Sjoerdsma, T. and Weiler, R. (2001), Hemichannel-mediated inhibition in the outer retina, *Science*, **292**: 1178–1180.
- Kaneko, A. (1970), Physiological and morphological identification of horizontal, bipolar and amacrine cells in goldfish retina, *J. Physiol.*, **207**: 623–633.
- Kaneko, A. (1971), Electrical connexions between horizontal cells in the goldfish retina, *J. Physiol.*, **213**: 95–105.
- 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.
- Kaneko, A. and Tachibana, M. (1986), Effects of γ -aminobutyric acid on isolated cone photoreceptors of the turtle retina, *J. Physiol.*, **373**: 443–461.
- 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.
- Kreitzer, M. A., Collis, L. P., Molina, A. J. A., Smith, P. J. S. and Malchow, R. P. (2007), Modulation of extracellular proton fluxes from retinal horizontal cells of the catfish by depolarization and glutamate, *J. Gen. Physiol.*, **130**: 169–182.
- Lam, D. M. K. (1975), Biosynthesis of γ -aminobutyric acid by isolated axons of cone horizontal cells in the goldfish retina, *Nature*, **254**: 345–347.
- Lam, D. M. K., and Steinman, L. (1971), The uptake of [γ - ^3H]aminobutyric acid in the goldfish retina, *Natl. Acad. Sci. U.S.A.*, **68**: 2777–2781.
- Lam, D. M. K., Lasater, E. M. and Naka, K.-I. (1978), γ -aminobutyric acid: A neurotransmitter candidate for cone horizontal cells of the catfish retina, *Proc. Natl. Acad. Sci. U.S.A.*, **75**: 6310–6313.
- Lasansky, A. (1981), Synaptic action mediating cone responses to annular illumination in the retina of the

- larval tiger salamander, *J. Physiol.*, **310**: 205–214.
- Lasater, E. M. and Dowling, J. E. (1982), Carp horizontal cells in culture respond selectively to L-glutamate and its agonists, *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*, **79**: 936–940.
- Marc, R. E., Stell, W. K., Bok, D. and Lam, D. M. K. (1978), GABA-ergic pathway in the goldfish retina, *J. Comp. Neurol.*, **182**: 221–245.
- Miller, A. M. and Schwartz, E. A. (1983), Evidence for the identification of synaptic transmitters released by photoreceptors of the toad retina, *J. Physiol.*, **334**: 325–349.
- Molina, A. J. A., Verzi, M. P., Birnbaum, M. A., Kreitzer, M. A., Yamoah, E. N., Hammer, K., Smith, P. J. S. and Malchow, R. P. (2004), Neurotransmitter modulation of extracellular pH fluxes from retinal horizontal cells, *J. Physiol.*, **560**: 639–657.
- Murakami, M., Otsu, K. and Otsuka, T. (1972), Effects of chemicals on receptors and horizontal cells in the retina, *J. Physiol.*, **227**: 899–913.
- 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.
- 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.
- O’Brayan, P. M. (1973), Properties of the depolarizing synaptic potential evoked peripheral illumination in cones of the turtle retina, *J. Physiol.*, **235**: 207–223.
- Piccolino, M. and Gerschenfeld, H. M. (1980), Characteristics and ionic processes involved in feedback spikes of turtle cones, *Proc. R. Soc. Lond. B*, **206**: 439–463.
- 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.
- Rowe, J. S. and Ruddock, K. H. (1982a), Hyperpolarization of retinal horizontal cells by excitatory amino acid neurotransmitter antagonists, *Neurosci. Lett.*, **30**: 251–256.
- Rowe, J. S. and Ruddock, K. H. (1982b), Depolarization of retinal horizontal cells by excitatory amino acid neurotransmitter agonists, *Neurosci. Lett.*, **30**: 257–262.
- 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.
- Sasaki, T. and Kaneko, A. (1996), L-glutamate-induced responses in Off-type bipolar cells of the cat retina, *Vision Res.*, **36**: 787–795.
- Schwartz, E. A. (1982), Calcium-independent release of GABA from isolated horizontal cells of the toad retina, *J. Physiol. (Lond.)*, **323**: 211–227.
- Schwartz, E. A. (1987), Depolarization without calcium can release γ -aminobutyric acid from a retinal neuron, *Science*, **238**: 350–355.
- Schwartz, E. A. (2002), Transport-mediated synapses in the retina, *Physiol. Rev.*, **82**: 875–891.
- 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. and Lightfoot, D. O. (1975), Color-specific interconnections of cones and horizontal cells in the retina of the goldfish, *J. Comp. Neurol.*, **159**: 473–502.
- Stell, W. K., Lightfoot, D. O., Wheeler, T. G. and Leeper, H. F. (1975), Goldfish retina: Functional polarization of cone horizontal cell dendrites and synapses, *Science*, **190**: 989–990.
- 高橋恭一 (2004), 魚類網膜水平細胞における細胞内カルシウムイオン濃度の調節機序に関する研究, *人間環境学研究*, **2**: 1–15.
- Takahashi, K.-I. and Murakami, M. (1988), Subtype of excitatory amino acid receptor in cone horizontal cells of the carp retina as specified by reversal potential measurement technique, *Neurosci. Res.*, **5**: 453–464.
- 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. and Burkhardt, D. A. (1990), Effects of synaptic clamping agents on the depolarizing responses of turtle cones evoked by surround illumination, *Visual Neurosci.*, **5**: 571–583
- 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
- Vaney, D. I. (1993), The coupling pattern of axon-bearing horizontal cells in the mammalian retina, *Proc. Roy. Soc. Lond. B*, **252**: 93–101.
- Verweij, J., Kamermans, M. and Sperkrijse, H. (1996), Horizontal cells feed back to cones by shifting the cone calcium-current activation range, *Vision Res.*, **36**: 3943–3953.
- Verweij, J., Hornstein, E. P. and Schnapf, J. L. (2003), Surround antagonism in macaque cone photoreceptors, *J. Neurosci.*, **23**: 10249–10257.
- Vessey, J. A., Stratis, A. K., Daniels, B. A., Silva, N. D., Jonz, M. G., Lalonde, M. R., Baldrige, W. H and Barnes, S. (2005), Proton-mediated feedback inhibition of presynaptic calcium channels at the cone photoreceptor synapse, *J. Neurosci.*, **25**: 4108–4117.
- 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.
- Werblin, F. S. and Dowling, J. E. (1969), Organization of the retina the mudpuppy, *Necturus maculosus*. I. Intracellular recording, *J. Neurophysiol.*, **32**: 339–355.
- 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.
- Witkovsky, P., Owen, W. G. and Woodworth, M. (1983), Gap junctions among the perikarya, dendrites, and

- axon terminals of the luminosity-type horizontal cell of the turtle retina, *J. Comp. Neurol.*, **216**: 359–368.
- Yamada, E. and Ishikawa, T. (1965), The fine structure of the horizontal cells in some vertebrate retinæ, *Cold Spring Harb. Symp. quant. Biol.*, **30**: 383–392.
- Yamashita, M. and Wässle, H. (1991), Responses of rod bipolar cells isolated from the rat retina to the glutamate agonist 2-amino-4-phosphnbutyric acid (APB), *J. Neurosci.*, **11**: 2372–2382.