

哺乳類網膜神経節細胞における方向選択性形成の 神経機構に関する最近の進歩

高 橋 恭 一

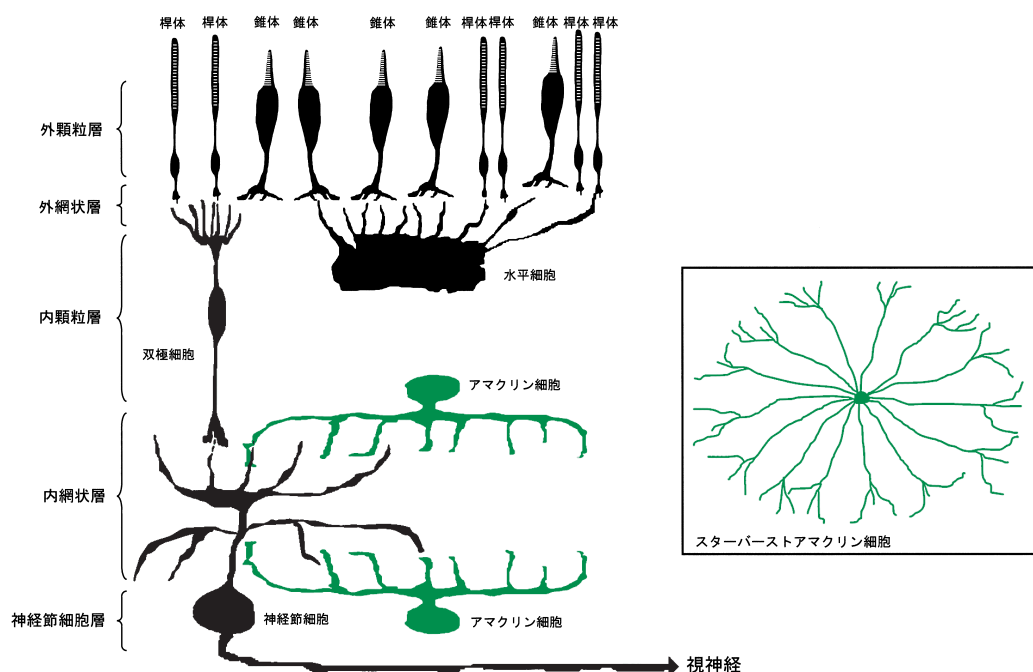
(受付 2008 年 10 月 31 日)

は じ め に

脊椎動物網膜には、五種類の神経細胞（視細胞、双極細胞、水平細胞、アマクリン細胞そして神経節細胞）が存在する（第 1 図参照）。視細胞のみが光感受性を有し、残りの神経細胞は視覚情報の抽出とその処理に当たる。網膜内では明暗、色覚、形態視および運動視（方向選択性を含む）などの基礎が築かれ、脳に伝播される。

視細胞は機能的・形態的に異なる二種類に分類される（錐体と桿体）。錐体は光に対する感受性が低いため主に昼間視を、また桿体は感受性が高いため主に薄明視（夕方及び夜間の視覚）を担っている。錐体では外節の形質膜が内側に折り込まれ層状構造を形成し、この形質膜に錐体視物質が存在している。また、桿体では外節内に二重膜円盤が多数重なり層状構造を形成し、この円盤膜に桿体視物質（ロドプシン）が存在している。これらの視細胞に存在する視物質で捕えられた光は一連の化学変化を誘発し、最終的に膜電位応答へと変換される。何れの視細胞も暗時には脱分極した状態にあり、光照射によって過分極する。視細胞は暗時（脱分極時）に神経伝達物質であるグルタミン酸を放出しており、光照射に伴う過分極によって放出は減少あるいは停止する（Cervetto & McNichol, 1972; Murakami, *et al.*, 1972; Miller & Schwartz, 1983; Murakami & Takahashi, 1987; Copenhagen & Jahr, 1989; Ayoub *et al.*, 1989; Takahashi & Murakami, 1991）。視細胞から放出されたグルタミン酸は拡散によって二次神経細胞である双極細胞と水平細胞に到達し、それぞれの細胞に発現するシナプス受容体を活性化して電位変化を生む。

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そして受容野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、また全く逆の光応答パターンを示す OFF 型双極細胞の二種類に分類される（Werblin and Dowling, 1969; Kaneko, 1970, 1973, 1983; Saito *et al.*, 1978, 1979a, b; Kaneko & Tachibana, 1982; Saito & Kujiraoka, 1982; Saito & Kaneko, 1983; Kaneko & Saito, 1983; Saito *et al.*, 1984; Saito, 1987）。受容野中心部への光



第1図 脊椎動物網膜の神経構築

脊椎動物の網膜は、視細胞、水平細胞、双極細胞、アマクリン細胞そして神経節細胞によって構成されている。視細胞のみが光感受性を有し、残りの神経細胞は視覚情報処理に当たる。視細胞は、光に対して感受性の高い桿体と低い錐体に分類される。これらの視細胞で受容された明暗情報は電気信号に変換され、網膜の縦方向に配置した細胞群（視細胞、双極細胞と神経節細胞）と横方向に配置した細胞群（水平細胞およびアマクリン細胞）による情報処理（特徴抽出）を経て、脳に伝達される。視細胞の細胞体が存在する部位を外顆粒層、および双極細胞、水平細胞とアマクリン細胞の細胞体が存在する部分を内顆粒層と呼ぶ。また、視細胞、双極細胞と水平細胞がシナプス連絡する部位を外網状層、双極細胞、アマクリン細胞と神経節細胞がシナプス連絡する部位を内網状層、そしてアマクリン細胞の一部と神経節細胞の細胞体が存在する部位を神経節細胞層と呼ぶ。視覚情報処理は、外網状層と内網状層で行われる。挿入は、スターバーストアマクリン細胞の形態を模式的に示している。

照射で惹起される電位応答は、視細胞から双極細胞への直接的なシナプス入力を反映している (Ishida *et al.*, 1980)。ON 型双極細胞では受容野中心部応答を発生するために APB (2-Amino-4-phosphonobutyric acid) 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 型双極細胞では受容野中心部応答を発生するために KA (Kainic acid)/AMPA ((RS)- α -amino-3-hydroxy-5-methyl-4 isoxazolepropionic acid) 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) がシナプス部に発現していることが知られている (Murakami *et al.*, 1975; Kaneko & Shimazaki, 1976; Shiells *et al.*, 1981; Slaughter & Miller, 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)。下等脊椎動物網膜（魚類、両生類と爬虫類）では、双極細胞の受容野周辺部の光応答形成に水平細胞が関与していることが報告されている（Werblin & Dowling, 1969; Toyoda & Tonosaki, 1978）。しかし、哺乳類を含む高等脊椎動物網膜双極細胞の受容野周辺部の光応答形成については未だ明らかになっていない。双極細胞に見られる受容野中心部と周辺部での光応答の極性逆転（同心円型中心－周辺拮抗的受容野という。）はコントラストの強調に関与することから、形態視の基礎であると考えられている。

水平細胞は、錐体とシナプス連絡する錐体水平細胞ならびに桿体とシナプス連絡する桿体水平細胞の二種類に分類される（MacNichol & Svaetichin, 1958; Tomita, 1965）。何れの水平細胞にも、OFF 型双極細胞と同様に KA/AMPA 型グルタミン酸受容体が発現している（Lasater & Dowling, 1982; Rowe & Raddock, 1982a, b; Kaneko & Tachibana, 1985; Takahashi & Murakami, 1988）。錐体水平細胞は錐体からの興奮性シナプス入力を受けると同時に、錐体に対し抑制性シナプス（負のフィードバックシナプスと呼ぶ。）出力を送っている（Stell *et al.*, 1975）。色覚を有する下等脊椎動物網膜の錐体水平細胞は特徴的な光応答を発生するが、これには負のフィードバックシナプスが関与している（Stell *et al.*, 1975; Burkhardt, 1977; Burkhardt & Hassin, 1978; Murakami *et al.*, 1982a, b; Witovsky *et al.*, 1995）。また、この負のフィードバックシナプスは双極細胞（下等脊椎動物網膜）の受容野周辺部応答の形成にも貢献している（Werblin & Dowling, 1969; Toyoda & Tonosaki, 1978）。水平細胞同士は電気シナプス（ギャップ結合）を介して結合しているため、この細胞の受容野は樹状突起の拡がりよりも遥かに大きい。これは、下等脊椎動物網膜双極細胞の受容野周辺部応答の形成には極めて都合が良い（Yamada & Ishikawa, 1965; Kaneko, 1971; Witkovsky *et al.*, 1983; Kouyama & Watanabe, 1986; Baldrige *et al.*, 1987; Vaney, 1993; Murakami *et al.*, 1995）。桿体水平細胞は、桿体からシナプス入力を受け取っている。しかし、桿体に抑制性シナプス（負のフィードバックシナプス）入力は存在しない（Tsukamoto *et al.*, 1987）。

双極細胞の出力はアマクリン細胞と神経節細胞に収斂する。アマクリン細胞は細胞体が内顆粒層あるいは神経節細胞層に位置し、これらの細胞体から発する樹状突起は内網状層全体に拡がっている（第1図参照）。また、神経節細胞の細胞体は神経節細胞層にあり、アマクリン細胞と同様に内網状層内に樹状突起を拡げている。内網状層は二つの亜層に分けられ、ON 型双極細胞はサブラミナ b（ON 亜層）において ON 型神経節細胞と、そして OFF 型双極細胞はサブラミナ a（OFF 亜層）において OFF 型神経節細胞とシナプスを形成している。これらのシナプス連絡は、神経節細胞の ON 型および OFF 型の持続性光応答を形作っている。また、ON-OFF 型神経節細胞は両亜層に樹状突起を伸展し、ON 型および OFF 型双極細胞の両方からシナプス入力を受け取っている。結果として、この神経節細胞は光照射時と

終了時に一過性の電位応答を発生する。内網状層内ではアマクリン細胞と神経節細胞も神経連絡している。アマクリン細胞は細胞体の位置と樹状突起の形態や拡がりに変異が多く、それぞれは異なる機能を有していると推測されている。神経節細胞もアマクリン細胞と同様に形態的変異が顕著であるが、既述したように光応答を指標にする限り比較的単純である。網膜内で、神経節細胞は視覚情報を脳に送るための出力細胞としての機能を果たしている。

哺乳類網膜の神経節細胞には、明暗の変化のみならず視覚刺激が特定方向に動いたときに反応する細胞（方向選択性神経節細胞）が存在することが知られている（Barlow & Levick, 1965）。これまで、この方向選択性形成のしくみを解明するため、多くの研究者が精緻な実験を行ってきた。本研究ノートでは、哺乳類網膜における方向選択性形成（特に、ON-OFF型神経節細胞における方向選択性の形成）に関する研究の経緯と進歩を紹介したい。

神経節細胞の方向選択性とスターバーストアマクリン細胞

哺乳類（ウサギ）網膜において、Barlow & Levick（1965）は光の照射時と終了時に一過性応答を示す ON-OFF 型神経節細胞ならびに光照射に伴い持続的応答を示す ON 型神経節細胞が特定方向に動く視覚刺激に反応することを見出した。これが、網膜に方向選択性を有する細胞が存在することを示した最初の報告である。ON-OFF 型神経節細胞は特定方向の明るい物体あるいは暗い物体の動きに対応して応答し、また逆向きの動きに対しては応答が減弱するかあるいは殆ど応答しない（背景と異なるコントラストを持つ物体を一定の速度で動かしたとき [刺激]、方向選択性神経節細胞が強い応答を示す刺激の方向を有効方向、また応答が減弱あるいは消失する刺激の方向を無効方向と呼ぶ）。また、ON 型神経節細胞は有効方向に移動する明るい物体にのみ応じることが知られている。近年、ON-OFF 型神経節細胞を用いて、方向選択性の形成に関する研究が数多く行われ、相当の知見が蓄積している（例えば、Tauchi & Masland, 1984; Amthor *et al.*, 1984; Yang & Masland, 1994; Taylor *et al.*, 2000; Euler *et al.*, 2002; Fried *et al.*, 2002, 2005）。

光受容に伴い視細胞で発生した電位変化は双極細胞、水平細胞そしてアマクリン細胞（一部のアマクリン細胞はデジタル処理）で緩電位処理（アナログ処理）され、網膜の出力細胞（最終細胞）である神経節細胞に伝達される。このアナログ処理の過程で、明暗、色覚やコントラスト強調などに関する情報が抽出される。これらの視覚情報は神経節細胞に伝達される過程でより高度な処理（例えば、動きや方向選択性に関する情報が加わる。）を受けると同時に、これらの視覚情報はアナログからデジタルへと変換（悉無律に従う活動電位 [パルス列]）される。このデジタル情報が視神経（神経節細胞の神経軸索）を經由して脳（視覚中枢）に伝播される。方向選択性神経節細胞の場合、有効方向の刺激によって活動電位の発

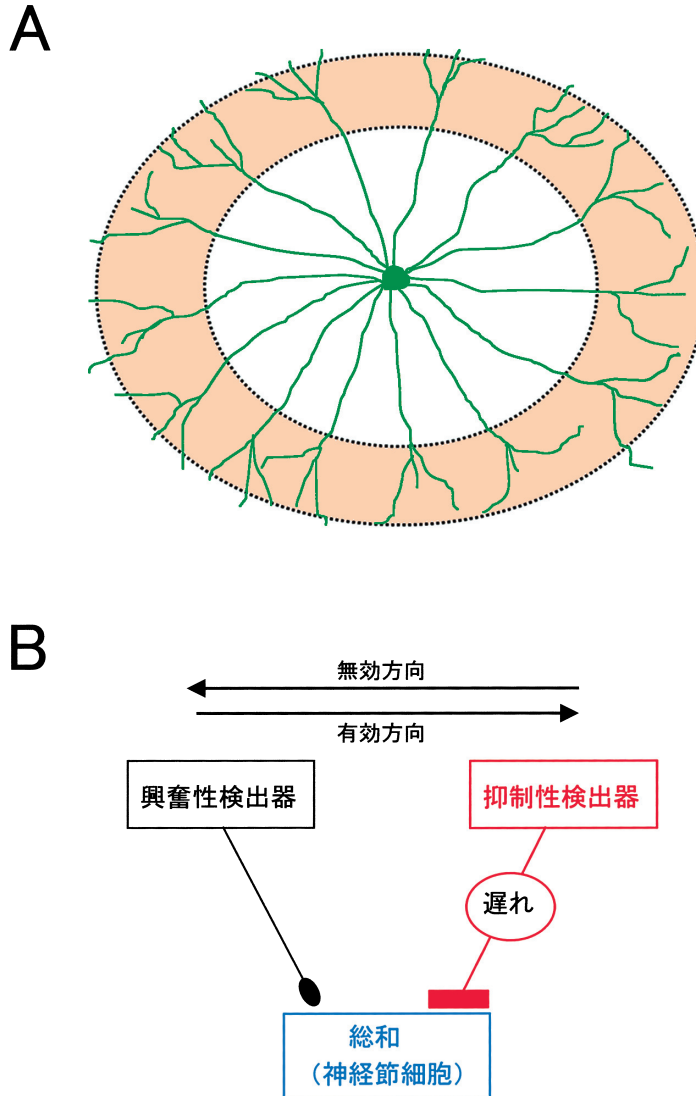
生頻度が上昇（パルス数の増加）、また無効方向の刺激によって活動電位の発生頻度は減少（パルス数の減少）する。

ON-OFF 型神経節細胞は内網状層内で ON 型および OFF 型双極細胞からシナプス入力を受け取ると同時に、スターバーストアマクリン細胞からもシナプス入力を受け取っている (Tauchi & Masland, 1984; Famiglietti, 1991; Vaney & Pow, 2000)。Tauchi & Masland (1984) は、このスターバーストアマクリン細胞と方向選択性を有する神経節細胞の形態が酷似していること、またこのアマクリン細胞は神経伝達物質としてアセチルコリンを放出しているが、網膜をコリンエステラーゼ処理すると方向選択性応答が減弱することを見出した。Tauchi & Masland (1984) の報告以降、スターバーストアマクリン細胞は方向選択性の形成に重要な要素であると考えられるようになった。

スターバーストアマクリン細胞の性質

スターバーストアマクリン細胞は小さな細胞体を持ち、樹状突起を星状に伸展する大型の細胞（第 1 図挿入図参照）であり、哺乳類網膜をはじめ多くの脊椎動物網膜にその存在が確認されている。OFF 亜層（サブラミナ a）に樹状突起を伸展するタイプと ON 亜層（サブラミナ b）に樹状突起を延ばすタイプの二種類が存在し、両タイプのアマクリン細胞はミラーイメージで存在していると考えられている (Famiglietti, 1983)。OFF 亜層に樹状突起を伸展するスターバーストアマクリン細胞の細胞体は内顆粒層に、また ON 亜層に突起を伸展している細胞の細胞体は神経節細胞層にある。また、これらのアマクリン細胞は内網状層内の極めて薄い層にその樹状突起を伸展していることが報告されている (Famiglietti, 1991)。二つのタイプのスターバーストアマクリン細胞の光応答は対称的であり、OFF 亜層に樹状突起を伸展する細胞は光照射に伴い過分極性応答を、また ON 亜層に樹状突起を伸展する細胞は脱分極性応答を発生する (Bloomfield, 1992, 1996; Taylor & Wässle, 1995; Peters & Masland, 1996)。何れのタイプの細胞も中心-周辺拮抗的受容野を有している。また、スターバーストアマクリン細胞の電位応答には、方向選択性が認められないことが報じられている (Peters & Masland, 1996)。

スターバーストアマクリン細胞は神経伝達物質としてアセチルコリンを放出していることは古くから知られていたが、近年アセチルコリンと同時に γ -アミノ酪酸 (GABA) も放出していることが明らかとなった (Brecha *et al.*, 1988; O'Malley & Masland, 1989)。網膜内でアセチルコリンを放出する細胞は、このアマクリン細胞だけであると考えられている。スターバーストアマクリン細胞は広範に伸展した樹状突起全体でシナプス入力を受け取るが、シナプス出力する部位は限られており、樹状突起の先端部分（先端部の 1/3 程度）である（第



第2図 神経節細胞における方向選択性形成のモデル

A：神経節細胞の方向選択性形成にスターバーストアマクリン細胞が関与していると考えられている (Tauchi & Masland, 1984)。このアマクリン細胞は星状に樹状突起を伸展する大きな細胞であり、樹状突起の各部でシナプス入力を受け取る。不思議なことに、シナプス出力は突起の先端部（先端部1/3程度）（オレンジ色）でのみ行われることが報じられている (Brandon, 1987; Famiglietti, 1991; Zhou & Fain, 1995)。B：Barlow & Levick (1965) は、ウサギ網膜の神経節細胞に方向選択性を示す細胞が存在することを見出し、詳細な解析に基づき方向選択性のモデルを発表した (B)。このモデルでは、神経節細胞に対する興奮性（黒色）と抑制性（赤色）の二つの入力によって方向選択性が形成される。抑制性入力は興奮性入力に比べ、神経節細胞に到達するために時間がかかることを想定している。有効方向の刺激では、興奮性入力が抑制性入力に先行するため、神経節細胞の膜電位は閾値を越え活動電位を発生する。無効方向の刺激では抑制性入力に先行するため興奮性入力は相殺され、膜電位が閾値に到達せず、結果として活動電位は発生しない。

2 図 A) (Brandon, 1987; Famiglietti, 1991; Zhou & Fain, 1995)。このアマクリン細胞の広範に伸びた樹状突起は、網膜内の他の神経細胞に比べ、その重なりが相当密である（ウサギ網膜中心部のスターバーストアマクリン細胞の樹上突起の重なりは70程度；ネコで20程度；霊長類で10程度）。

方向選択性神経節細胞に対するシナプス入力の解析法

1990年代初頭まで、神経細胞の電気的活動を記録する方法として、ガラス管微小電極法が一般的であった。この方法は比較的大きな細胞の膜電位導出には威力を発揮したが、小さな細胞の膜電位や樹状突起のシナプス電位を導出・解析するには不向きであった。

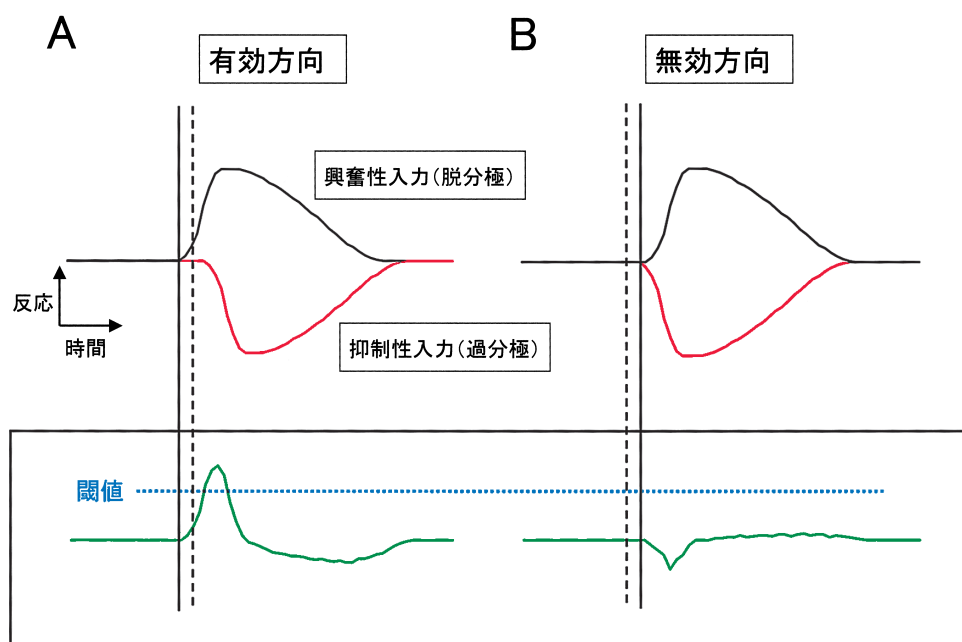
1980年初め、膜電位または膜電流を導出するためにパッチクランプ法が開発され、急速に普及した (Hamil *et al.*, 1981)。同時期に、神経組織から単一神経細胞を切り出し培養する技術ならびに神経組織を薄く切って実験に用いるスライス標本を作製する技術が開発された。爾来、研究は神経組織から切り離した神経細胞あるいは神経組織（神経回路）の一部を保持した状態の神経細胞にパッチクランプ法を適用するスタイルに移行し、今ではこのスタイルが主流となっている。これらの技術革新により、小さな細胞体や樹状突起からの膜電位や膜電流を導出することが可能となり、結果として電位依存性イオンチャネルや薬物依存性受容体に加え、シナプス電流（電位）を詳細に解析することができるようになった。

Barlow & Levick (1965) は神経節細胞の電気的活動を金属電極を用いて細胞外誘導し、受容野内で特定方向の動きに反応する細胞が存在することを見出した（方向選択性神経節細胞の存在）。さらに、この著者らは緻密な実験を行い、この結果に基づき神経節細胞の方向選択性が興奮性および抑制性入力によって形成されるというモデルを発表した（モデルの詳細は後述）。この報告以降、多くの研究者が方向選択性形成のしくみを解明するために実験を行ってきたが、技術的な壁に阻まれ、最近まで十分な成果を挙げることはできなかった。

1990年代に入ると網膜研究の分野でも、剥離網膜を小片に切断し、この標本にパッチクランプ法を適用して単一神経節細胞のシナプス電流や電位あるいは電位依存性イオンチャネル電流を導出・解析する方法が積極的に取り入れられるようになった。成果として、方向選択性神経節細胞には興奮性と抑制性の両入力収斂していること、また抑制性電流が興奮性電流に比べて立ち上がりが緩やかであることなどが報告され、Barlow & Levick (1965) が発表したモデルが概ね正しいことが明らかとなった (Taylor *et al.*, 2000; Fried *et al.*, 2002, 2005)。

方向選択性のモデル

現在、神経節細胞の方向選択性形成に関し二つのモデルが発表されている。Barlow & Levick (1965) が発表したモデルが最も有名である。このモデルでは、神経節細胞に対する興奮性と抑制性の二つの入力によって方向選択性が形成される（第2図 B 参照）。受容野内を



第3図 方向選択性神経節細胞に対するシナプス応答の推測

Barlow & Levick (1965) のモデルでは、有効方向の刺激に対し興奮性入力が行先し、抑制性入力は興奮性入力よりも遅れて神経節細胞に到達する。また、無効方向の刺激では、神経節細胞は先に抑制性入力（ただし、この抑制性入力には時間的な遅れがある。）を受け取り、その後興奮性入力を受け取る。本図では、有効方向の刺激で発生する興奮性応答（脱分極）（黒色）と無効方向の刺激で発生する抑制性応答（過分極）（赤色）の振幅と時間経過が同じであり、刺激に伴いそれぞれの応答がある時間差で神経節細胞に入力し、最終的な神経節細胞の応答はそれぞれの入力の単純加算（緑色）によって生ずると仮定した。A は有効方向の刺激の場合で、脱分極が過分極よりも先行（過分極が時間的に遅れて到着）するので、両応答の和である膜電位変化は脱分極となる。この脱分極が閾値（青線）を超えれば、活動電位が発生する。B は無効方向の刺激の場合で、過分極が脱分極よりも先行している（ただし、発生には時間的遅延がある）。脱分極は刺激に対応して遅延無く発生するため、過分極は即座に相殺され、脱分極を発生することはない。結果として、無効方向の刺激で活動電位は発生しない。

最近、Fried *et al.* (2002, 2005) は神経節細胞への興奮性および抑制性の両入力に方向選択性があることを示した。具体的には、有効方向の刺激で惹起される興奮性応答は無効方向の刺激で惹起される興奮性入力よりも大きく、また抑制性応答の場合には逆の関係が認められた。この報告を考慮すれば、有効方向あるいは無効方向の刺激で惹起される電位変化は本図よりもさらに顕著になると予想される。

刺激が有効方向に動く場合、方向選択性神経節細胞は興奮性入力を先に受け取り、また無効方向に動く場合、抑制性入力を先に受け取る。この抑制性入力は興奮性入力に比べ、神経節細胞に到達するために時間がかかることを想定している。有効方向の刺激では、興奮性入力が抑制性入力よりも先行するため、神経節細胞の膜電位は脱分極し、閾値を越え活動電位を発生する（第3図 A）。無効方向の刺激では抑制性入力先行するため興奮性入力は相殺され、膜電位が閾値に到達せず、結果として活動電位は発生しない（第3図 B）。もう一つのモデルは、興奮性入力のみで方向選択性が形成される。ただし、両興奮性入力には時間差があり、有効方向の刺激では先に刺激が通過する側の入力に遅れが、また無効方向の刺激では後に通過する側の入力に遅れが生じる。刺激が有効方向の動く場合、興奮性入力は重畳するため、膜電位が閾値を超えて活動電位を発生する。しかし、無効方向に動く場合、両興奮性入力に時間差があるため重畳が起らず、膜電位は閾値に到達しないため活動電位は発生しない。

これまでに行われた多くの研究は、前者の抑制性および興奮性入力が神経節細胞に収斂する Barlow & Levick モデルを支持している (Taylor *et al.*, 2000; Fried *et al.*, 2002, 2005)。

神経節細胞の方向選択性形成へのスターバーストアマクリン細胞の関与

1970年代後半以降、網膜にアセチルコリン受容体の拮抗薬を投与しても、神経節細胞の方向選択性に顕著な阻害が認められないという報告が相次いだ (Masland & Ames, 1976; Ariel & Daw, 1982; Kittila and Massey, 1997)。一方、GABA_A 受容体の拮抗薬の作用は明瞭であり、この物質を投与すると、神経節細胞の方向選択性が大いに減弱あるいは消失するという結果が報告された (Wyatt & Daw, 1976; Ariel & Daw, 1982; Kittila and Massey, 1997)。当時、これらの研究成果を通覧する限り、「スターバーストアマクリン細胞によって放出されたアセチルコリンは、神経節細胞の方向選択性形成に関与しているのか?」、「方向選択性に影響する GABA は、スターバーストアマクリン細胞によって放出されているのか?」、さらに「神経節細胞の方向選択性形成にスターバーストアマクリン細胞は必要なのか?」などの疑問に答えるのは難しい状況にあった。これらに答えるべく、He & Masland (1998) は方向選択性神経節細胞周辺のスターバーストアマクリン細胞をレーザー光で破壊する実験を試みた。複数のスターバーストアマクリン細胞が破壊されたにもかかわらず、神経節細胞の方向選択性に顕著な変化は認められなかった。この結果は、スターバーストアマクリン細胞が方向選択性の形成に関与しないことを示唆している。この報告から3年後、免疫学的手法を用いてスターバーストアマクリン細胞を選択的に破壊する実験が行われた (Yoshida *et al.*, 2001)。この手法で、網膜内のスターバーストアマクリン細胞の90%が破壊された。実験結果は明瞭であり、神経節細胞の方向選択性は完全に消失した。Yoshida *et al.* (2001) の研究

によって、スターバーストアマクリン細胞が神経節細胞の方向選択性形成に不可欠の要素であることが明らかとなった。とはいえ、この細胞が放出するアセチルコリンや GABA の動態（作用部位や作用のしくみ）については依然多くの不明が残されている。両破壊実験から、スターバーストアマクリン細胞は方向選択性の形成に不可欠（Yoshida *et al.* [2001] の結果）であること、およびこのアマクリン細胞は方向選択性形成のために相当の冗長性を持って内網状層内に樹状突起を配備していることが伺えた（He & Masland [1998] の結果）。

スターバーストアマクリン細胞からの神経伝達物質放出の方向選択性

既述したように、スターバーストアマクリン細胞は神経伝達物質としてアセチルコリンと GABA を放出している。網膜ではアセチルコリンが興奮性神経伝達物質として、また GABA が抑制性神経伝達物質として機能すると推測されている。スターバーストアマクリン細胞は樹状突起全体でシナプス入力を受け、また樹上突起の先端部1/3程度でシナプス出力している（Brandon, 1987; Famiglietti, 1991; Zhou & Fain, 1995）（第2図 A 参照）。何れの神経伝達物質も、放出には脱分極とカルシウムイオン（ Ca^{2+} ）濃度上昇が必須であると考えられている。ただし、このアマクリン細胞の樹状突起に沿った電位分布を正確に測定することは難しく、このため樹状突起の出力部で神経伝達物質の放出がどのように制御されているのかについては不明であった。

Euler *et al.* (2002) は神経伝達物質の放出が Ca^{2+} 濃度に依存していることに着目し、スターバーストアマクリン細胞の樹状突起の Ca^{2+} 濃度を蛍光色素により測定する方法（イメージング法）を用いて測定した。この結果、樹状突起の Ca^{2+} 信号には方向選択性があり、細胞体から樹上突起の先端に向かう動きに対し信号が増大することを見出した。また、ある樹状突起の Ca^{2+} 信号は同じ細胞の他の樹状突起と無関係に振舞うことも明らかにした。これはスターバーストアマクリン細胞の樹状突起がそれぞれ独立に方向選択性の単位（ユニット）として機能していることを示唆している。

網膜中心部ではスターバーストアマクリン細胞の樹状突起が密に存在し、幾重にも重なっている。Euler *et al.* (2002) の結果が示すように、樹状突起が放出する神経伝達物質の量に方向選択性があるとしても、神経節細胞が多数のアマクリン細胞からの入力を受け取ることを考慮すれば、神経伝達物質の量は平準化されて方向選択性は消失すると推測される。それぞれのアマクリン細胞の樹状突起が示す方向選択性を、どのように神経節細胞に伝達するのであろうか？ Fried *et al.* (2002) は2本のパッチ電極を用いスターバーストアマクリン細胞と方向選択性神経節細胞の膜電流を同時に導出し、同じ方向選択性を持つ複数のアマクリン細胞の樹上突起が特定の神経節細胞にシナプス出力する可能性を示した。しかし、この詳細

に関しては未だ明らかになっていない。

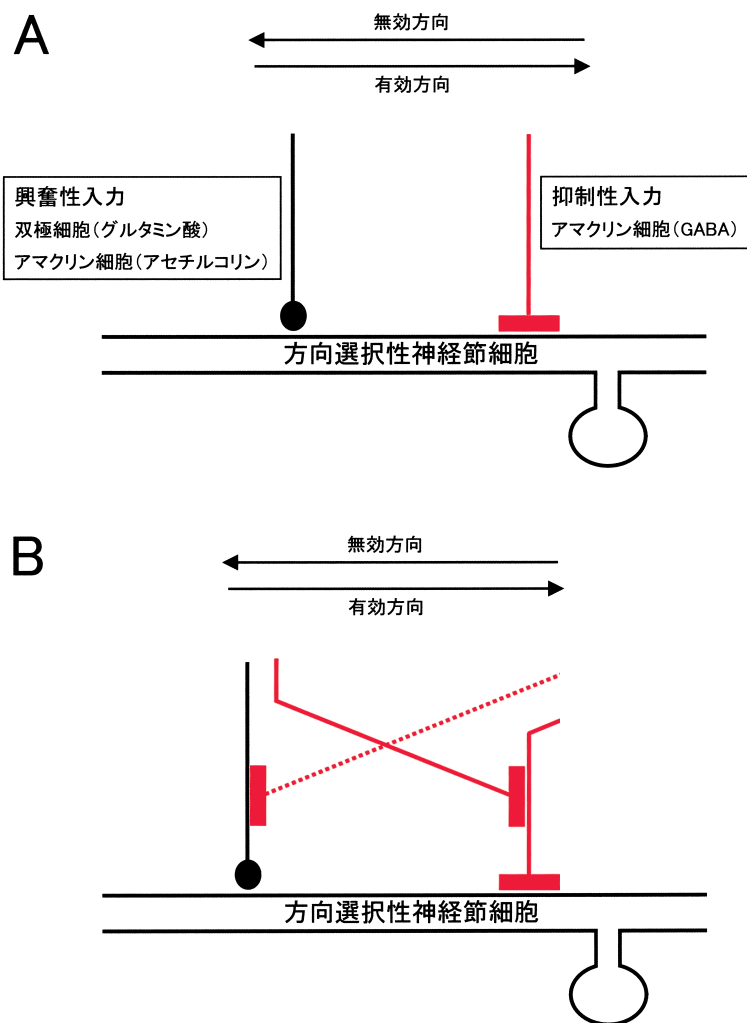
樹状突起に沿った Ca^{2+} 信号の変化は神経伝達物質放出の量的な違いを反映しており、これは神経節細胞への興奮性および抑制性入力 of 何れかあるいは両方が既に方向選択性を獲得していることを強く示唆している。

神経節細胞における方向選択性形成のしくみ

Taylor *et al.* (2000) は方向選択性神経節細胞に興奮性と抑制性のシナプス入力（シナプス電流）があることを明らかにし、Barlow & Levick モデルの妥当性を証明した（第4図A参照）。さらに、この著者らはパッチ電極内のクロライドイオン (Cl^-) 濃度を制御し、神経節細胞に惹起される GABA 電流（GABA 入力）を抑えると、方向選択性が消失することを見出した。この結果は、神経節細胞の方向選択性形成に GABA 入力が必要不可欠であるという従来の報告を裏付けている。

Fried *et al.* (2002, 2005) は方向選択性神経節細胞に発生するシナプス電流を解析し、有効方向の刺激で惹起される興奮性シナプス電流（内向き電流）の振幅が無効方向の刺激によって惹起される電流よりも大きく、反対に無効方向の刺激で惹起される抑制性シナプス電流（外向き電流）の振幅が有効方向の刺激によって惹起される電流よりも大きいことを見出した。刺激の方向によって興奮性および抑制性シナプス電流の振幅が異なるしくみとして、有効方向の刺激によって抑制性入力が抑制（GABA が関与）そして無効方向の刺激によって興奮性入力が抑制（GABA が関与）される可能性が考えられている（Fried *et al.*, 2005）（第4図B参照）。興奮性入力の抑制では神経節細胞のシナプス前神経細胞である双極細胞やスターバーストアマクリン細胞に GABA が作用し、これが方向選択性形成に影響すると推測されている（Fried *et al.*, 2005）。GABA を放出する神経細胞としてスターバーストアマクリン細胞が有力候補であるが、スターバーストアマクリン細胞から双極細胞へのシナプス連絡は未だ確認されていない。今後は、スターバーストアマクリン細胞以外の神経細胞（GABA を神経伝達物質としている神経細胞）が方向選択性の形成に関与している可能性についても検討する必要がある。

Fried *et al.* (2002, 2005) の報告は、神経節細胞に見られる方向選択性の形成が Barlow & Levick モデルほど単純でないことを物語っている。この著者らの報告は Euler *et al.* (2002) が示唆したように、方向選択性神経節細胞に対してシナプス出力する神経細胞レベル（シナプス前神経細胞；双極細胞やスターバーストアマクリン細胞など）で方向選択性が既に形成されている可能性を示している。このシナプス前神経細胞が方向選択性を有している可能性については、Borg-Graham (2001) によっても報じられている。



第4図 神経節細胞における方向選択性形成に関する新たな展開

A: Barlow & Levick (1965) は、神経節細胞に対する興奮性（黒色）および抑制性（赤色）の入力によって方向選択性が形成されるモデルを発表した。このモデルは、Taylor *et al.* (2000) の研究によりその妥当性が証明された。詳細は不明であるが、双極細胞（グルタミン酸）とスターバーストアマクリン細胞（アセチルコリン）が興奮性入力を、またスターバーストアマクリン細胞（GABA）が抑制性入力を提供していると推測されている。B: 最近、Fried *et al.* (2002, 2005) は、神経節細胞に惹起される興奮性および抑制性のシナプス電流に方向選択性があることを見出した。この結果は、神経節細胞の方向選択性形成が Barlow & Levick (1965) のモデルほど単純ではなく、神経節細胞に対するシナプス入力が既に方向選択性を有していることを示唆している。Fried *et al.* (2002, 2005) の注意深い実験に基づき、有効方向の刺激では抑制性入力が抑制（GABA が関与）、また無効方向の刺激では興奮性入力が抑制（GABA が関与）されることが示唆されている。GABA を放出する神経細胞の候補としてスターバーストアマクリン細胞が考えられている。しかし、スターバーストアマクリン細胞から双極細胞へのシナプス連絡は未だ確認されておらず、スターバーストアマクリン細胞以外の神経細胞が方向選択性の形成に関与している可能性が浮上している（この経路については不明であるため、赤色点線で示した。）。

研究の今後

方向選択性神経節細胞には双極細胞からグルタミン酸入力（興奮性入力）、またスターバーストアマクリン細胞からアセチルコリン入力（興奮性入力）と GABA 入力（抑制性入力）が収斂していると考えられている（第4図A参照）。近年、薬効が明瞭な GABA に注目が集まり、アセチルコリンの役割については十分な研究が行われていない。He & Masland (1997) はアセチルコリンが視覚刺激の動きの検出に関係しているが、方向選択性には無関係であることを報告している。また、スターバーストアマクリン細胞が放出するアセチルコリンについて、個体発生の初期にその放出は認められるが、発生が進むにつれて減少・消失するという結果が報告されている (Zheng *et al.*, 2004)。これらの報告は、神経節細胞の方向選択性形成にアセチルコリンが重要でないという知見を直接的にあるいは間接的に支持している (Masland & Ames, 1976; Ariel & Daw, 1982; Kittila and Massey, 1997; Chiao & Masland, 2002)。他方、Fried *et al.* (2005) は神経節細胞の方向選択性形成に GABA が関与していることに加え、アセチルコリンがニコチン受容体を介して興奮性入力の一部と抑制性入力に影響していることを報告した。さらに、この著者らはアセチルコリンや GABA は神経節細胞に直接作用するのみならず、他の神経細胞を経由して神経節細胞の方向選択性形成に影響することも明らかにした。GABA の作用と異なり、網膜内でのアセチルコリンの作用については混沌としており、方向選択性形成のしくみを知るには先ずこのアセチルコリンの役割を明らかにする必要がある。これに加え、スターバーストアマクリン細胞以外の神経細胞が方向選択性の形成に関与している可能性についても調査する必要がある（例えば、Zucker *et al.*, 2005）。

哺乳類網膜に方向選択性を有する神経節細胞が見出されて40年が経過した。ここ十数年間、方向選択性形成のしくみを解明するため、最新の技術を駆使してシナプス機構の解析が進められてきた。しかし、未だ十分に解明されたとはいえないのが現状である。今後、上記の研究に加え、①スターバーストアマクリン細胞のシナプス入出力の詳細、②方向選択性の形成に関する双極細胞の役割（特に、内網状層内での双極細胞のシナプス入出力）と同時に、③方向選択性形成に関与する総ての神経細胞に発現する電位依存性イオンチャネルの役割（特に、スターバーストアマクリン細胞と神経節細胞のシナプス部周辺に発現するイオンチャネル）についても明らかにしてゆく必要がある（Wässle, 2004; Demb, 2007）。

引用文献

- Amthor, F. R., Oyster, C. W. and Takahashi, E. S. (1984), Morphology of on-off direction-selective ganglion-cells in the rabbit retina, *Brain Res.* **298**: 187–190.
- Ariel, M. and Daw, N. W. (1982), Pharmacological analysis of directionally sensitive rabbit retinal ganglion cells, *J. Physiol.*, **324**: 161–185.
- 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.*, **387**: 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.
- Barlow, H. B. and Levick, W. R. (1965), The mechanism of directional selective units in rabbit's retina, *J. Physiol.*, **178**: 477–504.
- Bloomfield, S. A. (1992), Relationship between receptive and dendritic field size of amacrine cells in the rabbit retina, *J. Neurophysiol.*, **68**: 711–725.
- Bloomfield, S. A. (1996), Effect of spike blockade on the receptive field size of amacrine and ganglion cells in the rabbit retina, *J. Neurophysiol.*, **75**: 1878–1893.
- Borg-Graham, L. J. (2001), The computation of directional selectivity in the retina occurs presynaptic to the ganglion cell. *Nature Neurosci.*, **4**: 176–183.
- Brandon, C. (1987), Cholinergic neurons in the rabbit retina: dendritic branching and ultrastructural connectivity, *Brain Res.*, **426**: 119–130.
- Brecha, N., Johnson, D., Peichl, L. and Wässle, H. (1988), Cholinergic amacrine cells of the Rabbit retina contain glutamate-decarboxylase and gamma-aminobutyrate immunoreactivity, *Proc. Natl. Acad. Sci.*, **85**: 6187–6191.
- 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.
- Cervetto, I. and McNichol, E. F. Jr. (1972), Inactivation of horizontal cells in turtle retina by glutamate and aspartate, *Science*, **178**: 767–768.
- Chiao, C.-C. and Masland, R. H. (2002), Starburst cells nondirectionally facilitate the responses of direction-selective retinal ganglion cells, *J. Neurosci.*, **22**: 10509–10513.
- Copenhagen, D. R. and Jahr, C. E. (1989), Release of endogenous excitatory amino acids from turtle photoreceptors, *Nature*, **341**: 536–539.
- Demb, J. B. (2007), Cellular mechanisms for direction selectivity in the retina, *Neuron*, **55**: 179–186.
- Euler, T., Detwiler, P. B. and Denk, W. (2002), Directionally selective calcium signals in dendrites of starburst amacrine cells, *Nature*, **418**: 845–852.
- Famiglietti, E. V. (1983), Starburst amacrine cells and cholinergic neurons: mirror-symmetric on and off amacrine cells of rabbit retina, *Brain Res.*, **261**: 138–144.
- Famiglietti, E. V. (1991), Synaptic organization of starburst amacrine cells in rabbit retina: analysis of serial thin-sections by electron-microscopy and graphic reconstruction, *J. Comp. Neurol.*, **309**: 40–70.
- Fried, S. I., Münch, T. A. and Werblin, F. S. (2002), Mechanism and circuitry underlying directional selectivity in the retina, *Nature*, **420**: 411–414.
- Fried, S. I., Münch, T. A. and Werblin, F. S. (2005), Directional selectivity is formed at multiple levels by laterally offset inhibition in the rabbit retina, *Neuron*, **46**: 117–127.

- Hamil, O. P., Marty, E., Sakmann, B. and Sigworth, F. J. (1981), Improved patch-clamp techniques for high-resolution current recording from cells and cell-free membrane patches, *Pflügers Arch.*, **391**: 85–100.
- He, S. and Masland, R. H. (1997), Retinal direction selectivity after targeted laser ablation of starburst amacrine cells, *Nature*, **389**: 378–382.
- 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.
- 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 dogfish 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. (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*, **93**: 220–222.
- Kaneko, A. and Tachibana, M. (1985), A voltage-clamp analysis of membrane currents in solitary bipolar cells dissociated from *Carassius auratus*, *J. Physiol.*, **358**: 131–152.
- Kittila, C. and Massey, S. (1997), Pharmacology of directionally selective ganglion cells in the rabbit retina, *J. Neurophysiol.*, **77**: 675–689.
- Kouyama, N. and Watanabe, K. (1986), Gap-junctional contacts of luminosity-type horizontal cells in the carp retina: A novel pathway of signal conduction from the cell body to the axon terminal, *J. Comp. Neurol.*, **249**: 404–410.
- 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.
- MacNichol, E. F. Jr. and Svaetichin, G. (1958), Electric responses from the isolated retinas of fishes, *Am. J. Ophthalmol.*, **46**: 29–46.
- Masland, R. H. and Ames, A. (1976) Responses to acetylcholine of ganglion cells in an isolated mammalian Retina, *J. Neurophysiol.* **39**: 1220–1235.
- 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.
- 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., Otsu, K. and Otsuka, T. (1972), Effects of chemicals on receptors and horizontal cells in the retina, *J. Physiol.*, **227**: 899–913.
- 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., Miyachi, E.-I. and Takahashi, K.-I. (1995), Modulation of gap junctions between horizontal cells by second messengers, *Progress in Retinal and Eye Research*, **14**: 197–221.
- 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.
- 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 photo-

- receptor transmitter, *Neuron*, **7**: 677–683.
- O'Malley, D. M. and Masland, R. H. (1989), Co-release of acetylcholine and γ -aminobutyric acid by a retinal neuron, *Proc. Natl. Acad. Sci.*, **86**: 3414–3418.
- Peters, B. N. and Masland, R. H. (1996), Responses to light of starburst amacrine cells, *J. Neurophysiol.*, **75**: 469–480.
- 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 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. 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., 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.
- Shiels, 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.
- Shiels, 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.
- Shiels, 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.
- Shiels, 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), Functional polarization of cone horizontal cell dendrites and synapses, *Science*, **190**: 989–990.
- Tauchi, M. and Masland, R. H. (1984), The shape and arrangement of the cholinergic neurons in the rabbit retina, *Proc. R. Soc. Lond. B Biol. Sci.*, **223**: 101–119.
- 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.
- Taylor, W. R. and Wässle, H. (1995), Receptive field properties and starburst amacrine cells in the rabbit retina, *Eur. J. Neurol.*, **7**: 2308–2321.
- Taylor, W. R., He, S., Levick, W. R. and Vaney, D. I. (2000), Dendritic computation of direction selectivity by retinal ganglion cells *Science*, **289**: 2347–2350.
- 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
- Tsukamoto, Y., Yamada, M. and Kaneko, A. (1987), Morphological and physiological studies of rod-driven horizontal cells with special reference to the question of whether they have axons and axon terminals, *J. Comp. Neurol.*, **255**: 305–316.
- Vaney, D. I. (1993), The coupling pattern of axon-bearing horizontal cells in the mammalian retina, *Proc. Roy. Soc. Lond. B*, **252**: 93–101.
- Vaney, D. I. and Pow, D. W. (2000), The dendritic architecture of the cholinergic plexus in the rabbit retina: selective labeling by glycine accumulation in the presence of sarcosine, *J. Comp. Neurol.*, **421**: 1–13.
- 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. (2004), Parallel processing in the mammalian retina, *Nature Rev. Neurosci.*, **5**: 747–757.
- 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., 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.
- 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. USA*, **92**: 3556–3560.
- Wyatt, H. J. and Daw, N. D. (1976), Specific effects of neurotransmitter antagonist on ganglion cells in rabbit retina, *Science*, **191**: 204–205
- 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-phosphobutyric acid (APB), *J. Neurosci.*, **11**: 2372–2382.
- Yang, G. and Masland, R. H. (1994), Receptive-fields and dendritic structure of directionally selective retinal ganglion-cells, *J. Neurosci.*, **14**: 5267–5280.
- Yoshida, K., Watanabe, D., Ishikane, H., Tachibana, M., Pastan, I. and Nakanishi, S. (2001), A key role of starburst amacrine cells in originating retinal directional selectivity and optokinetic eye movement, *Neuron*, **30**: 771–780
- Zheng, J.-J., Lee, S. and Zhou, Z. J. (2004), A developmental switch in the excitability and function of the starburst network in the mammalian retina, *Neuron*, **44**: 851–864.
- Zhou, Z. J. and Fain, G. L. (1995), Neurotransmitter receptors of starburst amacrine cells in rabbit retinal slices, *J. Neurosci.*, **15**: 5334–5345.
- Zucker, C. L., Nilson, J. E., Ehinger, B. and Grzywacz, N. M. (2005), Compartmental localization of γ -aminobutyric acid type B receptors in the cholinergic circuitry of the rabbit retina, *J. Comp. Neurol.*, **439**: 448–459.