

脊椎動物網膜水平細胞の膜電位変化に影響する因子

高橋 恭一

(受付 2019年8月30日)

1. はじめに

動物は、外界の変化を感覚器¹⁾ (受容器と呼ばれることもあり、視覚器, 聴覚器, 嗅覚器, 味覚器や触覚器などを指す。)を通じて感知することができる。感覚器には感覚細胞 (受容器細胞ともいう。)が存在し、適刺激²⁾の質や強さに応じて緩電位性膜電位変化を発生する (例えば, Loewenstein, 1971; Julius & Nathans, 2012)。この変化はシナプスを介して第二次神経細胞へと伝達され、活動電位を生み、さらにいくつかの神経細胞を経由して脳へと伝播される。脳内で処理された感覚情報は必要に応じて、効果器である筋肉細胞や腺細胞に伝播され、適切な生体反応を惹起する (例えば, Goodman, 2008)。感覚細胞, 神経細胞や筋肉細胞などは興奮性細胞と呼ばれ、これらの細胞には膜電位変化を発生するために必要なしくみが備わっている (例えば, Brookhart & Mountcastle, 1984; Schmidt, 1986)。

細胞膜³⁾には膜貫通型タンパク質が小孔を形成し、これを通じてイオンが細胞内外を行き来する。この小孔はイオンチャネル⁴⁾と呼ばれる (例えば, Hille, 1984; Aldrich, 1985; Unwin, 1989; Ashcroft, 1999; Sachmann & Neher, 1995; Zheng & Trudeau, 2015)。近年、興奮性細胞のみならず非興奮性細胞⁵⁾にもイオンチャネルが存在することが明らかになってきた (例えば, Jagannathan *et al.*, 2002; Piskorowski *et al.*, 2008; Sontheimer, 2008; Kaestner *et al.*, 2018)。細胞膜を通過するイオン種によりナトリウムチャネル, カルシウムチャネル, カリウムチャネル, 陽イオンチャネルや塩化物イオンチャネル (塩素イオンチャネルあるいはクロライドチャネルともいう。)と呼ばれている。このチャネルを介してイオンは電気化学的勾配に従って移動し、生体エネルギーである Adenosine-5'-triphosphoric acid (ATP) を必要としない。イオンチャネル研究は興奮性細胞で積極的に行われ、現在、㊦細胞膜内外の電位差を感知して開閉する電位依存性イオンチャネル, ㊧化学物質を感知して開閉するリガンド依存性イオンチャネル, ㊨チャネル分子に力が加わり開閉する機械刺激依存性イオンチャネル, ㊩チャネル分子周辺の温度変化を感知して開閉する温度依存性イオンチャネル, ㊪チャネル分子のリン酸化に伴い開閉するリン酸化依存性イオンチャネル, および㊫常に開口している漏洩性イオンチャネルなどに分類されている (例えば, Niemeyer *et al.*, 2001; Tabassum & Feroz, 2011)。

神経細胞や筋肉細胞が刺激を受け興奮（脱分極）すると、電位依存性ナトリウムチャンネルが開口してナトリウムイオン (Na^+) が細胞内に流入し、続いて電位依存性カリウムチャンネルが開口してカリウムイオン (K^+) が細胞外へと流出するため、これらの細胞に活動電位⁶⁾が発生する（例えば、Purves, 2001）。興奮伝播に活動電位が必須であるため、電位依存性ナトリウムチャンネルと電位依存性カリウムチャンネルの研究は長年行われ、多くの知見が蓄積している。近年、細胞内カルシウムイオン (Ca^{2+})⁷⁾ がセカンドメッセンジャーとして多くの細胞機能の制御に関係していることが明らかとなり、電位依存性カルシウムチャンネルは膜電位変化のみならず細胞内への Ca^{2+} 供給経路（例えば、筋肉細胞の収縮や神経伝達物質の放出など）としても脚光を浴びるようになった（例えば、Niemeyer *et al.*, 2001; Dolphin, 2006; Catterall, 2011; Zamponi *et al.*, 2015）。カルシウムチャンネル⁸⁾ は L, T, N, P/Q あるいは R 型などに細分され、それぞれの発現部位に違いがあることなども明らかになってきた（例えば、Catterall, 2011）。また、電位依存性イオンチャンネルのみならずリガンド依存性イオンチャンネルの研究も盛んに行われ、例えば筋肉細胞に発現するニコチン型アセチルコリン受容体⁹⁾ は運動神経終末から放出されたアセチルコリンによって陽イオンチャンネルを開口し、この結果生じた脱分極が活動電位を惹起し筋肉収縮を引き起こすこともよく知られている（例えば、Dale *et al.*, 1936; Fatt & Katz, 1952; Danil, 2015）。イオンチャンネルを介するイオンの移動は電気化学的勾配に依存しており、このため興奮性細胞の細胞膜には複数のイオン輸送体が発現し、細胞内外のイオン濃度を調節していることも明らかになっている（例えば、Prakash *et al.*, 2003; Gouaux & MacKinnon, 2005; Gadsby, 2009）。このように、興奮性細胞のみならず非興奮性細胞の膜電位変化は各種のイオンチャンネルに加え、イオン輸送系の働きによって支えられている。

脊椎動物には外界の光環境変化を察知するために一對の眼が備わっており、それぞれの眼球内には光受容のために特殊化した組織である網膜が備わっている。網膜は約 200 μm の薄膜状組織であり、5 種類の神経細胞（視細胞、水平細胞、双極細胞、アマクリン細胞および神経節細胞）と 1 種類のグリア細胞（Müller 細胞）から構成されている（例えば、Polyak, 1941; Walls, 1943; Rodieck, 1973; MaCaa, 1982; Dowling, 1987）。これらの中で、視細胞のみが光感受性を有する。視細胞で膜電位に変換された視覚情報は化学シナプスを介して双極細胞、そして網膜の出力細胞である神経節細胞に伝達される。つまり、視覚情報は視細胞 → 双極細胞 → 神経節細胞という経路により、効率よく脳へと伝播される。視細胞 → 双極細胞の間に水平細胞、そして双極細胞 → 神経節細胞の間にアマクリン細胞が介在し、それぞれのシナプス伝達を修飾している（例えば、Polyak, 1941; Rodieck, 1973; Dowling, 1987）。視細胞での膜電位発生には光受容性陽イオンチャンネルと（cyclic Guanosine 3', 5'-monophosphate [cGMP] 依存性陽イオンチャンネルともいう。）と電位依存性イオンチャンネル、また双

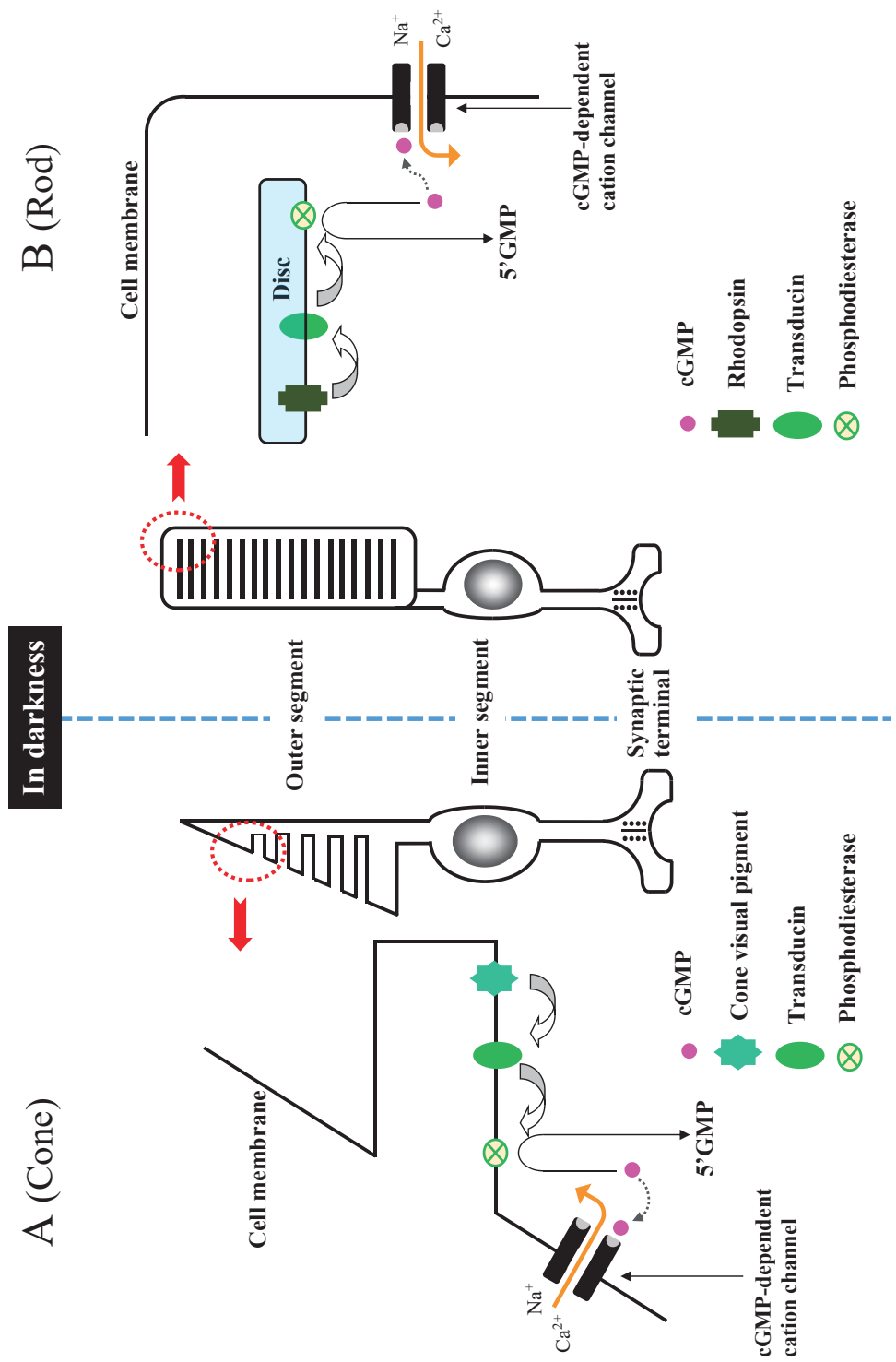
極細胞，水平細胞，アマクリン細胞ならびに神経節細胞の膜電位変化にはシナプスレセプター（化学シナプスにおいて，シナプス下膜に発現するリガンド依存性イオンチャネルを指す。）と電位依存性イオンチャネルが関与している。これらのイオンチャネルの開閉を通じて，視細胞，双極細胞，水平細胞とアマクリン細胞には緩電位性膜電位変化，そしてアマクリン細胞の一部と神経節細胞には緩電位性膜電位変化に悉無律に従う活動電位が重なる。神経節細胞の神経軸索は視神経線維と呼ばれ，神経節細胞で発生する活動電位は眼球から脳への視覚情報の長距離輸送に利用される（例えば，Dowling, 1987; Rodieck, 1998）。

視細胞で受容された光の波長や強度に関する情報は網膜内に配置された神経細胞群によって処理され，明暗，色，形そして動きなどが抽出される（例えば，Dowling, 1987; Rodieck, 1998）。現在，桿体での暗所視（薄明視）そして錐体での明所視に加え，形態視と色覚には視細胞，双極細胞と水平細胞および空間視（動きや奥行き）にアマクリン細胞と神経節細胞が重要であることが明らかとなっている（例えば，Barnes, 2003; Gilad *et al.*, 2003; Masland, 2004; Kefalov, 2011; Werblin, 2011）。本論文では，網膜での中心-周辺拮抗的受容野の受容野周辺形成（形態視）ならびに三原色過程から反対色過程の変換（色覚）に中心的役割を演じている水平細胞の膜電位変化に影響する因子について調査した。

2. 視細胞と網膜第二次神経細胞のシナプス連絡

脊椎動物の眼球内に入射した光（光量子）は透明な組織（角膜，房水，水晶体および硝子体）を通り抜け，眼球の背側に張り付いた網膜を経て色素上皮細胞層に達する。不思議なことに，網膜を構成する神経細胞は光の入る側から神経節細胞，アマクリン細胞，双極細胞，水平細胞そして視細胞と配置され，光感受性のある視細胞は一番奥に存在する。

光は視細胞外節¹⁰⁾に存在する視物質（光感受性物質）に衝突し，一連の光化学反応を生む。この結果，外節内の cyclic Guanosine 3', 5'-monophosphate (cGMP) 濃度が低下し，外節細胞膜に存在する cGMP 依存性陽イオンチャネル（光感受性陽イオンチャネルともいう。）を閉塞させる（第 1 図参照）（例えば，Fesenko *et al.*, 1985; Haynes & Yaw, 1985; Fesenko *et al.*, 1985; Kawamura, 1993, 1994; Zhang & Cote, 2003）。この閉塞により，外節内に流入する Na^+ や Ca^{2+} は減少あるいは停止し，視細胞を過分極へと誘う（Tomita *et al.*, 1967; Penn & Hagins, 1969; Toyoda *et al.*, 1969; Hagins *et al.*, 1970）。この過分極は視細胞終末に蓄えられている L-グルタミン酸の放出を減少あるいは停止させる（Murakami *et al.*, 1972; Miller & Schwartz, 1983; Murakami & Takahashi, 1987; Takahashi & Murakami, 1987, 1991; Copenhagen & Jahr, 1989; Ayoub *et al.*, 1989; Schmitz & Witkovsky, 1996, 1997）。一方，暗黒では，外節内に多量の cGMP が存在するため，cGMP 依存性陽イオンチャネルは開口状



態にある。この結果、外節内に流入する Na^+ や Ca^{2+} によって視細胞は脱分極している。この脱分極は、視細胞終末から L-グルタミン酸の放出を促す。つまり、明暗の違いは外節内の cGMP 濃度の高低を誘い、視細胞の膜電位変化を介して L-グルタミン酸の放出量増減を生む。当然、視細胞外節で生じる膜電位変化は内節に発現する各種の電位依存性イオンチャネルによる修飾を受ける。これまでに、電位依存性カルシウムチャネル、電位依存性ナトリウムチャネル、遅延整流性カリウムチャネル、一過性カリウムチャネルと過分極活性化陽イオンチャネルが報じられている。電位依存性カルシウムチャネルと遅延整流性カリウムチャネルは暗時の膜電位、そして電位依存性ナトリウムチャネル、一過性カリウムチャネルと過分極活性化陽イオンチャネルは光照射時および光照射終了時の一過性の膜電位形成に貢献していることが報じられているが、詳細は未だ明らかではない (Bader *et al.*, 1982; Barnes & Hille, 1989; Maricq & Korenbrot, 1990; Wollmuth & Hille, 1992; Yagi & Macleish, 1994; Schneeweis & Schnapf, 1995; Kawai *et al.*, 2001)。視細胞は形態的な差異ならびに光感受性の違いから、錐体と桿体の 2 タイプに分類される。錐体は昼光視 (色覚を含む。) として桿体は薄明視を担っている。錐体と桿体では視物質に違いがあるものの、cGMP を介する陽イオンチャネル開閉メカニズムは概ね共通していると考えられている (例えば, Haynes & Yaw, 1985; Watanabe & Murakami, 1991; Picones & Korenbrot, 1994)。視細胞終末から放出された L-グルタミン酸は第二次神経細胞である双極細胞と水平細胞のシナプス下膜 (神経伝達物質を受容する細胞 [シナプス後神経細胞] の樹状突起部分の細胞膜を指す。) に発現するシナ

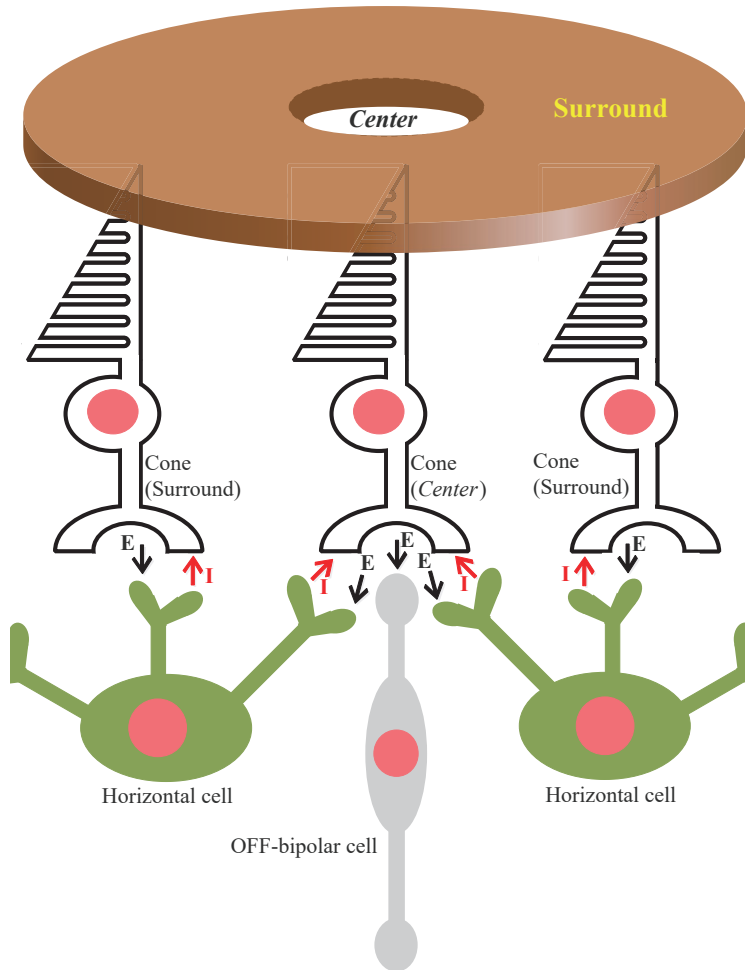
第 1 図：脊椎動物網膜視細胞の膜電位変化—光電変換のしくみ—

脊椎動物網膜視細胞は、形態的及び機能的に錐体 (A) (Cone) と桿体 (B) (Rod) の 2 つのタイプに分類される。光感受性の低い錐体は昼光視 (昼間の視覚 [色覚を含む。]), また光感受性の高い桿体は薄明視 (夕方及び夜間の視覚) を与えている。何れの視細胞も、外節 (Outer segment), 内節 (Inner segment) およびシナプス終末 (Synaptic terminal) の 3 つの部位からなる。3 部位の中で、外節のみに光受容能がある。錐体外節では形質膜 (Cell membrane) が内側に折り畳まれ、層状構造を形成している。この層状の膜構造体に、錐体視物質 (Cone visual pigment) が存在する。桿体では外節内に円盤 (Disc) が浮かんでおり、これが数百枚以上積み重なり層状構造を形成している。この円盤の膜にはロドプシン (桿体視物質) (Rhodopsin) が存在する。桿体の場合、ロドプシンに光が当たると、ロドプシン→フォトロドプシン→バソロドプシン→ルミロドプシン→メタロドプシン I という中間体を経て、メタロドプシン II が生成される。メタロドプシン II はトランスデューシン (G タンパク質) (Transducin) を活性化、続いてトランスデューシンがフォスフォジエステラーゼ (Phosphodiesterase) を活性化することによって外節内の cGMP を 5'GMP に分解する。桿体外節の形質膜には cyclic Guanosine 3', 5'-monophosphate (cGMP) 依存性陽イオンチャネル (cGMP-dependent cation channel) が存在し、このチャネルは細胞内の cGMP 濃度上昇に伴い開口する。cGMP 依存性陽イオンチャネルはナトリウムイオン (Na^+) やカルシウムイオン (Ca^{2+}) に対する透過性が高く、暗時 (In darkness) (細胞内 cGMP が多量に存在する状態) に開口した陽イオンチャネルを通じて Na^+ や Ca^{2+} が細胞内に流入する。このため、桿体は脱分極状態となる。光受容に伴って桿体内の cGMP 濃度が減少すると、このチャネルは閉塞し、 Na^+ や Ca^{2+} の細胞内への流入が減少あるいは停止するため桿体は過分極する。錐体でも、桿体と同様のメカニズムで光電変換が行われていると考えられている。

ブスレセプターに結合し、それぞれの細胞に膜電位変化を生む。

双極細胞は、光照射に伴い脱分極性膜電位変化（脱分極応答）を惹起する ON 型双極細胞と過分極性膜電位変化（過分極応答）を惹起する OFF 型双極細胞に分類される（例えば、Werblin and Dowling, 1969; Kaneko, 1970; Saito *et al.*, 1978, 1979a, b）。両タイプの双極細胞のシナプス下膜には異なるシナプスレセプターが発現するため、極性の異なる膜電位変化が惹起されることが明らかとなっている。ON 型双極細胞のシナプス下膜にはシナプスレセプターとして代謝型グルタミン酸レセプターである mGluR6 (3-1参照) が発現している。暗時、視細胞から放出される L-グルタミン酸が mGluR6 に結合すると、G タンパク質が活性化されて細胞内の cGMP が分解され、cGMP 依存性陽イオンチャネルが閉塞する（例えば、Nawy & Jahr, 1990, 1991; Shiells & Folk, 1990, 1992a, b; Yamashita & Wässle, 1991; Villa *et al.*, 1995）。つまり、暗時に ON 型双極細胞は過分極状態にある。網膜が光照射されると、ON 型双極細胞内で cGMP 分解は抑えられ、結果として cGMP 依存性陽イオンチャネルが開口するため脱分極する。最近、ON 型双極細胞の樹状突起に TRPM1 チャネル (Transient Receptor Potential M1 type channel)¹¹⁾ が発現し、mGluR6はこのチャネルに対して抑制的に働くことが報告された (Nawy, 1999; Koike *et al.*, 2010a, b; Nakamura *et al.*, 2010; Pearing *et al.*, 2011; Xu *et al.*, 2012)。一方、OFF 型双極細胞のシナプス下膜にはシナプスレセプターとしてイオンチャネル型グルタミン酸レセプターである Kainic acid (KA)/ α -amino-3-hydroxy-5-methyl-4-isoxazole-propionic acid (AMPA) 型グルタミン酸レセプター (3-1参照) が発現し、このレセプターに L-グルタミン酸が結合すると陽イオンチャネルは開口する（例えば、Murakami *et al.*, 1975; Kaneko & Shimazaki, 1976; Attwell, 1986; Attwell *et al.*, 1987; Sasaki & Kaneko, 1996; DeVries & Schwartz, 1999; DeVries, 2000）。つまり、暗時に ON 型双極細胞は脱分極状態にある。網膜が光照射されると、OFF 型双極細胞のグルタミン酸レセプターへのグルタミンの結合が減少もしくは消失するため過分極する。両タイプの双極細胞は受容野中心と周辺で光応答¹²⁾ が反転する同心円型中心-周辺拮抗的受容野を有し、これは形態視におけるコントラスト強調の基礎と考えられている (第 2 図参照) (例えば、Werblin & Dowling, 1969; Kaneko, 1970; Lasansky, 1973)。

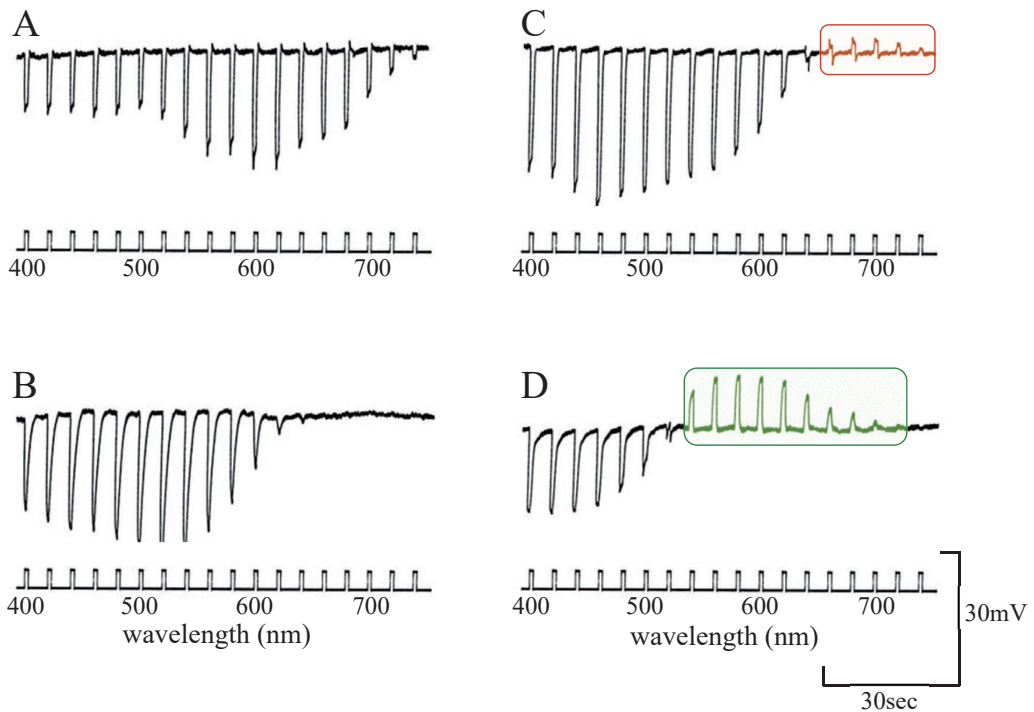
水平細胞のシナプス下膜には、イオンチャネル型グルタミン酸レセプターである AMPA/KA 型グルタミン酸レセプターが発現している。このため、OFF 型双極細胞と同様、網膜を光照射すると過分極応答が現れる（例えば、Murakami *et al.*, 1972; Rowe & Ruddock, 1982a, b; Takahashi & Murakami, 1988）。水平細胞の樹状突起、細胞体、神経軸索や神経終末に電気シナプス結合（ギャップ結合）が認められ、このため水平細胞の受容野は樹状突起の拡がりを超えて遥かに大きい（例えば、Yamada & Ishikawa, 1965; Werblin & Dowling, 1969; Witkovsky & Dowling, 1969; Kaneko, 1971; Stell & Lightfoot, 1975; Kolb & West, 1977;



第 2 図：網膜外網状層の神経接続

暗時、錐体 (Cone) から放出された L-グルタミン酸は OFF 型双極細胞 (OFF-bipolar cell) と錐体水平細胞 (Horizontal cell) のシナプス下膜に発現するグルタミン酸レセプターに結合し、膜電位変化を生む。このシナプスは興奮性 (E) である (黒色矢印)。本図には描いていないが、錐体水平細胞の膜電位変化は電気シナプスを介して近隣へと伝播する。この錐体水平細胞は錐体に対し抑制信号 (I) を送る (赤色矢印)。現在、この抑制信号の伝播メカニズムとして、3 仮説 (GABA 説、エファプス説と pH 説) が提唱されている。受容野中心部 (Center [白抜き部分]) を照射すると、錐体 (Cone) は過分極し、L-グルタミン酸放出を減少あるいは停止し、結果として OFF 型双極細胞と錐体水平細胞に過分極が現れる。受容野中心部への照射を止め、受容野周辺部 (Surround [薄い茶色部分]) のみをドーナツ状に照射すると、照射された錐体とシナプス接続している OFF 型双極細胞と錐体水平細胞は影響を受け過分極する。錐体水平細胞はギャップ結合しているため、ドーナツ状の照射は近隣の総ての錐体水平細胞に伝播し、過分極させる。勿論、照射がない中心受容野 (白抜き部分) にある錐体水平細胞も過分極する。この結果、中心受容野にある錐体に対する錐体水平細胞からの抑制信号は減弱し、錐体は脱分極する。結果として、錐体から放出される L-グルタミン酸は増加し、OFF 型双極細胞には脱分極が発生する。このようにして、双極細胞の中心-周辺拮抗的受容野の周辺受容野が形成されると考えられている。また、色覚を有する下等脊椎動物の網膜では、同様のメカニズムを介して錐体の三原色過程から錐体水平細胞の反対色過程に変換されていると考えられている。

Witkovsky *et al.*, 1983; Vaney, 1993; Ammermüller & Kolb, 1996; Baldrige *et al.*, 1998; Cha *et al.*, 2012)。色覚を有する下等脊椎動物網膜において、錐体からシナプス入力を受け取る水平細胞の中に、光刺激波長に依存して脱分極応答を発生するタイプが存在する（第3図参照）（例えば、Tomita, 1963, 1964, 1965; Mitarai *et al.*, 1974; Stell *et al.*, 1975; Hashimoto *et al.*, 1976)。この脱分極応答には、水平細胞から錐体への抑制作用が関与していることが明らかとなっている（例えば、Stell *et al.*, 1975; Burkhardt, 1977; Burkhardt & Hassin, 1978)。現在、水平細胞から錐体への抑制作用に関し、エファプス説、 γ -Aminobutyric acid [GABA] 説と pH 説の3仮説¹³⁾が提唱されている（例えば、Lam & Steinman, 1971; Lam, 1972,



第3図：コイ網膜水平細胞のスペクトル応答

コイ剥離網膜を作製し、この標本にガラス管微小電極を適用し、水平細胞から膜電位を導出した（補足説明参照）。等光量子化した400 nmから740 nmまでの単色光を20 nm刻みでコイ網膜に照射し、単色光毎に得られた膜電位変化を並べてスペクトル応答として表示した。各単色光に対する膜電位変化の振幅ならびに極性を指標にして水平細胞を分類すると、4タイプ（3タイプの錐体水平細胞と1タイプの桿体水平細胞）に分類できた。Aは単相性水平細胞、Bは桿体水平細胞、Cは二相性水平細胞、そしてDは三相性水平細胞のスペクトル応答を示している。残念ながら、三相性水平細胞の長波長領域の光に対する過分極性膜電位変化は微弱であった。単相性水平細胞（A）と桿体水平細胞（B）は総ての波長の可視光に対して過分極性膜電位を呈した。しかし、二相性水平細胞の赤色領域および三相性水平細胞の緑色から赤緑領域の単色光に対する脱分極性膜電位変化（図中の赤色および緑色表示）が認められた。この脱分極性膜電位変化は水平細胞から錐体への抑制作用によると考えられている。桿体水平細胞からスペクトル応答を得る際、錐体水平細胞から膜電位変化を得る光照強度よりも2 log 減少させた（1/100に減少させた。）。

1975; Marc *et al.*, 1978; Schwartz, 1982, 1987, 2002; Byzov *et al.*, 1977; Kamermans *et al.*, 2001; Hirasawa & Kaneko, 2003; Davenport *et al.*, 2008)。この抑制作用は三原色過程から反対色過程への変換および中心-周辺拮抗的受容野の周辺受容野形成に重要な役割を演じている（例えば, Naka & Rushton, 1967; Gouras, 1972; Daw, 1973; Stell *et al.*, 1975; Toyoda & Tonosaki, 1978; Marchiafava, 1978)。魚類などの下等脊椎動物網膜の水平細胞に比べ, 哺乳類網膜の水平細胞は発達した軸索終末を有しており, 細胞体と軸索終末は全く独立した機能を有している（例えば, Mariani, 1985; Boycott & Wässle, 1999; Kolb *et al.*, 1992, 1994)。実際, 哺乳動物網膜水平細胞の細胞体は錐体由来, そして軸索終末は桿体由来の光応答を発生する（例えば, Nelson *et al.*, 1975; Nelson, 1977; Bloomfield & Miller, 1982; Dacheux & Raviola, 1982)。不思議なことに, 哺乳類網膜水平細胞には, 魚類などの下等脊椎動物網膜水平細胞のような脱分極性の光応答は発生しない（例えば, Dacheux & Raviola, 1982)。このように, 魚類と哺乳類網膜の水平細胞では神経接続ならびに光応答に差異が認められるものの, 哺乳類網膜においても水平細胞が三原色過程から反対色過程への変換および中心-周辺拮抗的受容野の周辺受容野形成に関与していると考えられている（例えば, Dacheux & Raviola, 1990; Dacey, 1996; Verweij *et al.*, 2003; Crook *et al.*, 2009; Packer *et al.*, 2010)。

3. 水平細胞の膜電位

暗時, 視細胞は脱分極状態にあるため, シナプス終末から神経伝達物質である L-グルタミン酸を放出している（例えば, Miller & Schwartz, 1983; Ayoub *et al.*, 1989; Copenhagen & Jahr, 1989; Schmitz & Witkovsky, 1996, 1997)。この L-グルタミン酸は水平細胞の樹状突起（シナプス下膜）に発現するイオンチャネル型グルタミン酸レセプターの一つのタイプである AMPA/KA 型グルタミン酸レセプター（3-1参照）を活性化し, 陽イオンチャネルを開口させて脱分極に誘う。網膜が光照射されると, 視細胞からの L-グルタミン酸放出が減少あるいは停止するため, グルタミン酸レセプターの活性は減弱あるいは消失し, 水平細胞は過分極する。水平細胞は電気シナプスを介して結合しているため, 光が照射されている網膜領域の水平細胞に惹起された過分極は光が照射されていない網膜領域の水平細胞へと波及する。水平細胞から視細胞に対して抑制作用があるため, 光照射されていない網膜領域の水平細胞にまで波及した過分極は直上の視細胞に興奮（脱分極）をもたらし, これらの視細胞による L-グルタミン酸放出を増加させるに違いない。つまり, 視細胞は周辺網膜の光照射によって暗時に放出される L-グルタミン酸量が増加することを示唆している。

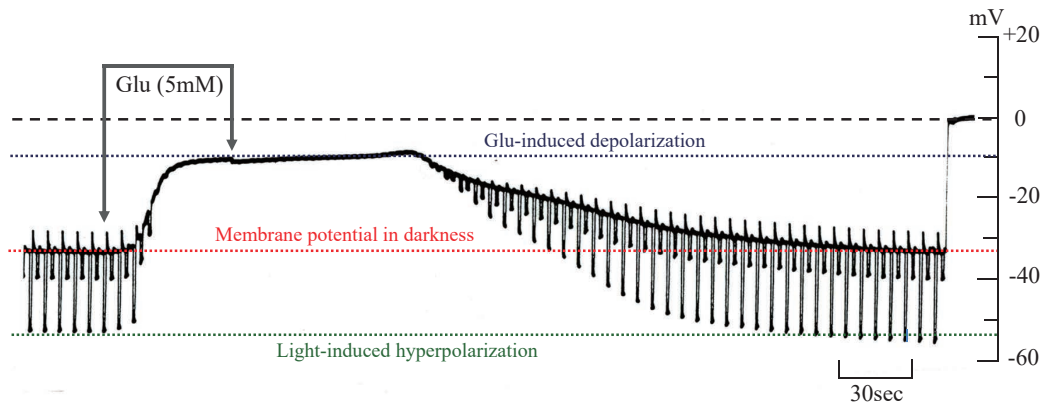
水平細胞の細胞膜には異なるタイプの電位依存性イオンチャネルが発現し, 視細胞が放出する L-グルタミン酸によって水平細胞に惹起される膜電位変化を修飾すると考えられる（3-3

参照)。さらに、水平細胞の細胞膜にはポンプやエキスチェンジャーなどのイオン輸送系が発現し、膜電位変化に不可欠の細胞内外のイオン環境を制御している (3-4参照)。

3-1 グルタミン酸レセプター

剥離網膜標本あるいは眼杯網膜標本を作製して水平細胞から膜電位を細胞内誘導し、L-グルタミン酸を灌流投与すると、水平細胞は脱分極し、そして光応答は消失する (第4図参照) (Cervetto & MacNichol, 1972; Dowling & Ripps, 1972; Murakami *et al.*, 1972; Sugawara & Negishi, 1973)。さらに、グルタミン酸レセプターアゴニスト (例えば, Kainic acid [KA] や Quisqualic acid など) やアンタゴニスト (例えば, glutamate diethyl ester や γ -D-glutamylglycine など) の投与も水平細胞の膜電位を変化させる (例えば, Rowe & Ruddock, 1982a, b; Takahashi & Murakami, 1988)。これらの結果は、視細胞が神経伝達物質としてL-グルタミン酸を放出していることを強く示唆している。実際、視細胞がL-グルタミン酸を放出していることは複数の実験手技によって明らかにされている (例えば, Miller & Schwartz, 1983; Ayoub *et al.*, 1989; Copenhagen & Jahr, 1989; Schmitz & Witkovsky, 1996, 1997)。

神経薬理学的および分子生物学的研究法の進歩により、グルタミン酸レセプター¹⁴⁾ は3タイプのイオンチャネル型グルタミン酸レセプター (N-methyl-D-aspartic acid [NMDA] 型、

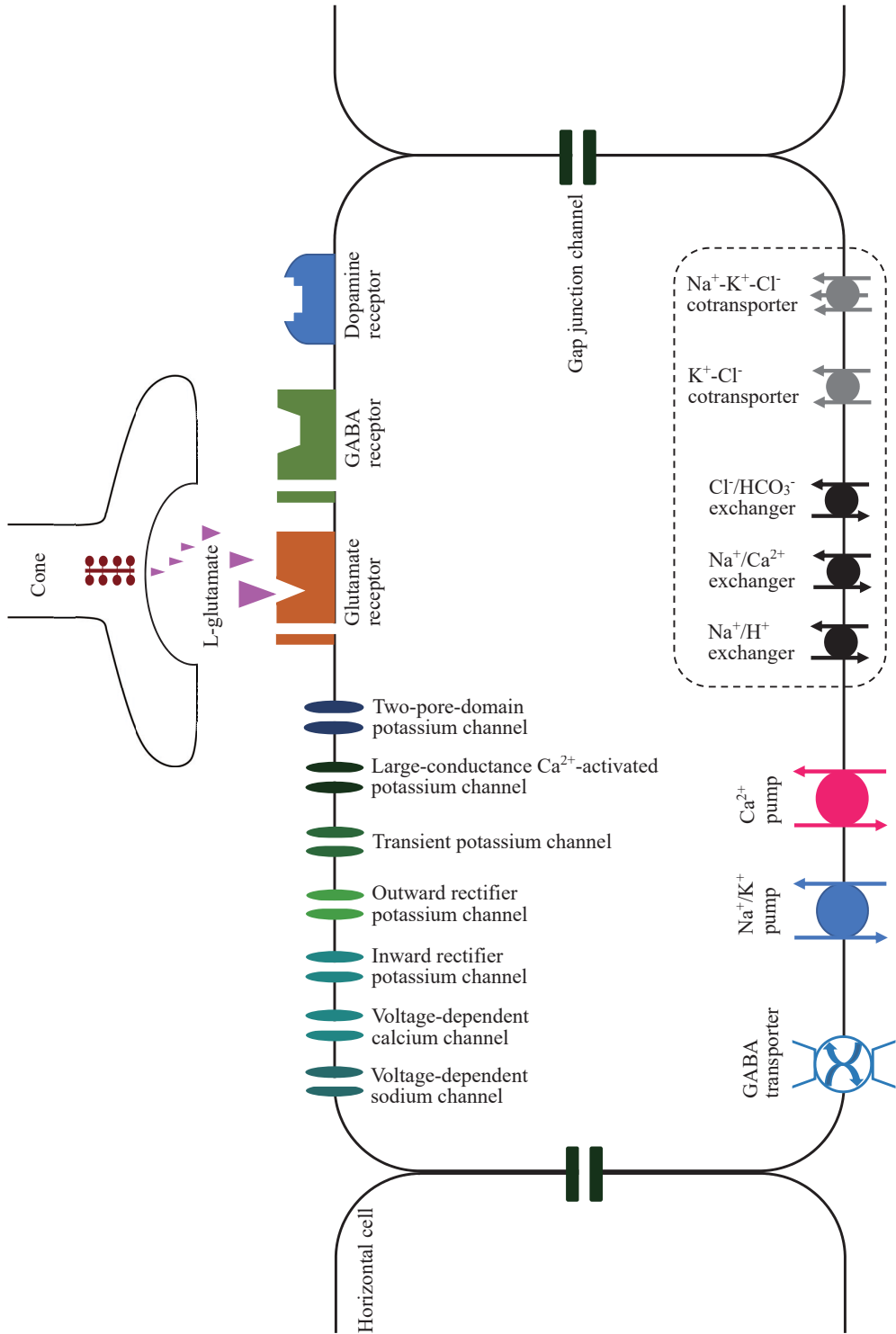


第4図：L-グルタミン酸による水平細胞の脱分極と光応答の消失

コイ剥離網膜を作製し、この標本にガラス管微小電極を適用し、単相性水平細胞 (第3図A参照) から膜電位を導出した (補足説明参照)。水平細胞の暗時の膜電位 (Membrane potential in darkness) は、 -33 mVであった。実験中は、等光量子化した 480 nm と 620 nm の単色光を交互に照射し、光応答を誘発させた。 620 nm の赤色光照射で、大きな過分極性膜電位変化 (Light-induced hyperpolarization) が得られた。 5 mM のL-グルタミン酸 (Glu) (矢印で囲んだ部分) を正常リンガー液 (補足説明参照) に溶かして灌流投与すると、水平細胞は脱分極 (Glu-induced depolarization) し、光応答の振幅は次第に減少した。その後、膜電位は -10 mV に保持され、光応答は完全に消失した。L-グルタミン酸を洗い流すと、膜電位は徐々に元のレベルへと回復し、光応答も再び発生した。この結果は、L-グルタミン酸が錐体から放出される神経伝達物質と同じ効果を持っていることを示している。

α -amino-3-hydroxyl-5-methyl-4-isoxazole-propionic acid [AMPA] 型と Kainic acid [KA] 型), と 3 グループの代謝型グルタミン酸レセプター (グループ I [mGlu1 と mGlu5], グループ II [mGlu2 と mGlu3] とグループ III [mGlu4, mGlu6, mGlu7 と mGlu8]) に細分されている (例えば, McCulloch *et al.*, 1974; Dingledine *et al.*, 1999; Niswender & Conn, 2010; Traynelis *et al.*, 2010)。1980年代に入り, 網膜から水平細胞を単離・培養する技術が確立し, この水平細胞を用いた研究が可能となった。1980年後半には, 単離・培養水平細胞に発現するリガンドレセプターの解析が行われ, KA/AMPA 型グルタミン酸レセプターが機能していることが明らかとなった (例えば, Lasater & Dowling, 1985; Tachibana, 1985; Hals *et al.*, 1986; Pearlman *et al.*, 1989; Schmidt *et al.*, 1994)。1990年代後半には, 水平細胞のシナプス下膜にあるシナプスレセプターとして KA 型より AMPA 型グルタミン酸レセプターの可能性が高いことが明らかとなった (例えば, Eliasof & Jahr, 1997; Yang *et al.*, 1998; Blanco & Villa, 1999; Shen *et al.*, 1999)。ナマズ (*Ictalurus punctatus*) 網膜の水平細胞には AMPA/KA 型グルタミン酸レセプターのみならず NMDA 型グルタミン酸レセプターも発現していることが明らかとなり, その後キンギョ (*Carassius auratus*) 網膜水平細胞で報告された (O'Dell & Christensen, 1986, 1989; Shen *et al.*, 2006; Jiang *et al.*, 2008; Wang *et al.*, 2008)。しかし, この NMDA 型グルタミン酸レセプターは水平細胞が活動する膜電位で殆ど活性化しないと考えられ, その役割については未だ明らかになっていない (NMDA 型グルタミン酸レセプターはその活性が細胞外のマグネシウムイオン [Mg^{2+}] によって阻害されており, この阻害がなくなるには膜電位が $-20 \sim -10$ mV になる必要がある。水平細胞の膜電位は $-60 \sim -20$ mV の範囲で変化するため, NMDA 型グルタミン酸レセプターは殆ど活性化しないと考えられる)。水平細胞にはイオンチャネル型グルタミン酸レセプター以外に, G タンパク質を介して細胞内酵素系やイオンチャネルに影響する代謝型グルタミン酸レセプターが発現することも報じられている (Dixon & Copenhagen, 1997; Linn & Gafka, 1999)。その機能は不明であるが, カルシウムチャネルやカリウムチャネルに影響する可能性がある (例えば, Takahashi *et al.*, 1993; Takahashi & Copenhagen, 1996)。

これまでの研究により, 水平細胞にはイオンチャネル型と代謝型の両グルタミン酸レセプターが発現していることが明らかとなった。代謝型グルタミン酸レセプターについてはさらに慎重な解析が必要であるが, イオンチャネル型グルタミン酸レセプター (おそらく, AMPA 型グルタミン酸レセプター) は視細胞の放出する L-グルタミン酸量の増減を感知し, 陽イオンに対する透過性を増減させることによって水平細胞の膜電位を変化させていることは間違いない (第 5 図参照)。



3-2 GABA レセプターと GABA トランスポーター

Lam & Steinman (1971) はオートラジオグラフィ法を活用し、 H^3 で標識した γ -Aminobutyric acid (GABA) がキンギョ網膜の水平細胞に取り込まれることを見出した。さらに、Lam (1972) は免疫組織化学法を活用し、キンギョ網膜水平細胞内で L-グルタミン酸から GABA を合成する酵素であるグルタミン酸デカルボキシラーゼが存在することを明らかにした。その後、キンギョ網膜に存在する 4 タイプの水平細胞の中で、L 型水平細胞（あるいは単相性水平細胞）のみが GABA を取り込むことから、GABA が L 型水平細胞の神経伝達物質であることが示唆された (Marc *et al.*, 1978)。同時期、Lam *et al.* (1978) はナマズ網膜にオートラジオグラフィ法と細胞内記録法を併用し、GABA が錐体水平細胞の神経伝達物質の有力候補であることを明らかにした。これらの研究に基づき、GABA は水平細胞の神経伝達物質の最有力候補となった (例えば、Murakami *et al.*, 1978, 1982a, b; Wu & Dowling, 1980; Kammermans & Werblin, 1992)。1990年代に入ると、錐体や錐体水平細胞に対し GABA およびこのアゴニストやアンタゴニストが顕著な作用を示さないこと、また錐体での塩化物イオン (Cl^-) の平衡電位が暗時の膜電位と同じかあるいは脱分極側にある可能性が報じられ、GABA は水平細胞の神経伝達物質であることが疑問視されるようになった (Perlman & Normann, 1990; Thoreson & Burkhardt, 1990; Burkhardt, 1993; Verweij *et al.*,

第 5 図：網膜水平細胞に発現するリガンドレセプター、イオンチャネル、トランスポーター、エキスチェンジャーとポンプ

暗時、脊椎動物網膜の視細胞は L-グルタミン酸 (L-glutamate) を放出している。L-グルタミン酸はシナプス間隙を拡散し、第二次神経細胞のリガンドレセプター (シナプスレセプター) に結合し、膜電位変化を生む。リガンドレセプター：水平細胞に発現しているグルタミン酸レセプター (Glutamate receptor) はイオンチャネル型 KA/AMPA グルタミン酸レセプターであり、GABA レセプター (GABA receptor) は $GABA_C$ レセプターである。NMDA 型グルタミン酸レセプターや代謝型 APB グルタミン酸レセプターが発現しているという報告もある。また、ドーパミンレセプター (Dopamine receptor) として Dopamine D1 レセプターが発現し、ギャップ結合の調整に与っている。電位依存性イオンチャネル：水平細胞には電位依存性ナトリウムチャネル (Voltage-dependent sodium channel)、電位依存性カルシウムチャネル (Voltage-dependent calcium channel)、内向き整流性カリウムチャネル (Inward rectifier potassium channel)、外向き整流性カリウムチャネル (Outward rectifier potassium channel)、一過性カリウムチャネル (Transient potassium channel)、大コンダクタンスカルシウム依存性カリウムチャネル (Large-conductance Ca^{2+} -activated potassium channel) そして Two-pore-domain カリウムチャネル (Two-pore-domain potassium channel) が発現している。トランスポーター：水平細胞には GABA トランスポーター (GABA transporter) が発現している。エキスチェンジャー：水平細胞には Na^+/H^+ エクスチェンジャー (Na^+/H^+ exchanger)、 Na^+/Ca^{2+} エクスチェンジャー (Na^+/Ca^{2+} exchanger)、そして HCO_3^-/Cl^- エクスチェンジャー (HCO_3^-/Cl^- exchanger) が発現している。コトランスポーター：水平細胞には K^+-Cl^- コトランスポーター (K^+-Cl^- cotransporter) と $Na^+-K^+-Cl^-$ コトランスポーター ($Na^+-K^+-Cl^-$ cotransporter) が発現している。ポンプ：水平細胞には Na^+/K^+ ポンプ (Na^+/K^+ pump あるいは Na^+/K^+ ATPase) と Ca^{2+} ポンプ (Ca^{2+} pump, Ca^{2+}/H^+ pump あるいは Ca^{2+}/H^+ ATPase) が発現している。電気シナプス：水平細胞同士は多数のギャップ結合チャネル (Gap junction channel) により結合している。ヘミチャネル：水平細胞の樹状突起にはヘミチャネルが発現し、錐体への抑制信号形成に関与している可能性がある (表記していない)。

1996; Yazulla & Studholme, 1997)。最近、キンギョのみならずマウス (*Mus musculus*) 網膜において水平細胞から視細胞への抑制作用に GABA が関与している可能性が再浮上している (Endeman *et al.*, 2012; Kemmler *et al.*, 2014)。さらに、ラット (*Rattus norvegicus*) 網膜において、GABA は水平細胞に発現する GABA レセプターを活性化し、 Cl^- ではなく重炭酸イオン (HCO_3^-) の透過性を増大して細胞内 pH に影響する可能性も報告されている (Liu *et al.*, 2013)。

水平細胞に発現する 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 (第 5 図参照) (Schwartz, 1982, 1987, 2002)。化学シナプスにおける神経伝達物質の標準的な放出機構と異なり、この GABA トランスポーターが介在する GABA 輸送 (放出) は Ca^{2+} を必要とせず、膜電位変化 (脱分極) にのみ依存している (Schwartz, 1982, 1987, 2002)。水平細胞から放出された GABA は視細胞終末の GABA_A レセプターを活性化し、視細胞を過分極させ、視細胞からの L-グルタミン酸放出を減少させると考えられている。魚類網膜水平細胞の GABA トランスポーターは起電性であることが明らかになっている (例えば、Schwartz, 1982, 1987; Takahashi *et al.*, 1995b)。このため、水平細胞内外の GABA 輸送に伴い膜電位変化が生じる可能性がある。しかし、GABA トランスポーター活性化に伴う水平細胞の膜電位変化に関する報告は未だない。

Qian & Dowling (1993)、Dong *et al.* (1994) および Takahashi *et al.* (1995a) は、魚類網膜から単離した水平細胞に GABA_C レセプター¹⁵⁾ が発現していることを見出した (第 5 図参照)。また、Takahashi *et al.* (1995a) は GABA_C レセプター活性化に伴い発生する膜電位応答の逆転電位 (Cl^- の平衡電位) が -30 mV 付近、つまり水平細胞の暗時の膜電位に近いことを明らかにした。つまり、暗時に水平細胞の膜電位は $-25 \sim -40$ mV にあるため、例え GABA_C レセプターが活性化しても水平細胞に顕著な膜電位変化を発生しないと推測された。強光照射時、水平細胞は大きく過分極するため、GABA 放出はなく、結果として GABA_C レセプターの活性化は殆どない。

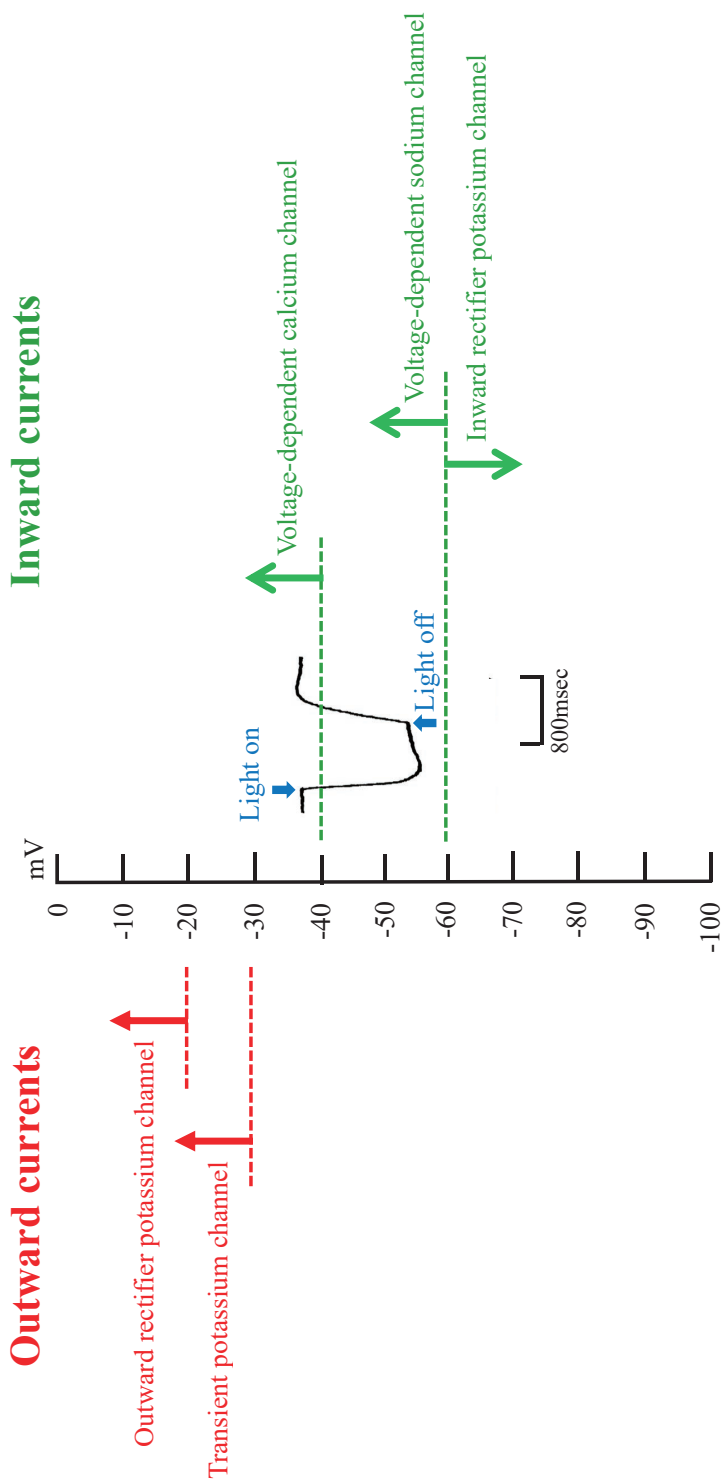
水平細胞に発現する GABA_C レセプターと起電性 GABA トランスポーターの何れもが膜電位を変化させる可能性はあるが、その影響は極めて限定的であることが予想される。

3-3 電位依存性イオンチャネル

脊椎動物網膜水平細胞は視細胞からシナプス入力を受け取る第二次神経細胞であり、緩電位性の光応答 (膜電位変化) を発生する (第 3 図と第 4 図参照)。暗時に視細胞が放出する L-グルタミン酸によって水平細胞に発現するグルタミン酸レセプターは活性化し、結果として脱分極する。光照射に伴い視細胞から放出される L-グルタミン酸量が減少 (あるいは停

止)すると、グルタミン酸レセプターの活性化は減弱あるいは消失するため、脱分極は減弱あるいは消失する。さらに、水平細胞から視細胞に対する抑制作用が存在するため、視細胞からのL-グルタミン酸放出量はこの抑制作用の影響を受ける。

光照射に伴う水平細胞の膜電位変化は、この細胞に発現する複数のタイプの電位依存性イオンチャンネルによって修飾されるに違いない(第5図参照)。これまでの研究により、水平細胞には5種類の電位依存性イオンチャンネルが報告されている。これらのチャンネルは電位依存性ナトリウムチャンネル、内向き整流性¹⁶⁾カリウムチャンネル(異常整流性カリウムチャンネルともいう)、持続性外向きカリウムチャンネル(遅延整流性カリウムチャンネルともいう)、一過性外向きカリウムチャンネルとL型カルシウムチャンネルである。(例えば、Tachibana, 1981, 1983 [キンギョ *Carassius auratus*]; Shingai & Christensen, 1983, 1986 [ナマズ *Ictalurus punctatus*]; Lasater, 1986, 1991 [パーチ *Roccus americana*]; Malchow *et al.*, 1990 [エイ *Raja erinacea* と *Raja ocellata*]; Golard *et al.*, 1992 [カメ *Pseudemys scripta elegans*]; Ueda *et al.*, 1992 [ネコ *Felis catus*]; Lohrke & Hofmann, 1994 [ウサギ *Oryctolagus cuniculus*])。魚類網膜には2~5タイプ、そして哺乳類網膜には2あるいは3タイプの水平細胞が存在することが知られているが、何れの水平細胞にも5種類の電位依存性イオンチャンネルが発現している。3種類のカリウムチャンネルのうち、内向き整流性カリウムチャンネルは水平細胞の膜電位が -60 mV付近よりも過分極側で活性化して内向き電流を発生する(例えば、Tachibana, 1983)。持続性外向きカリウムチャンネルは水平細胞の膜電位が -20 mVよりも脱分極側で活性化し、外向き電流を発生する(例えば、Tachibana, 1983)。また、一過性外向きカリウムチャンネルは水平細胞の膜電位が -30 mVよりも脱分極側で活性化し、一過性外向き電流を発生する(例えば、Tachibana, 1983)。これらのイオンチャンネルが惹起する内向きおよび外向き電流によって、水平細胞の膜電位は -60 mV付近より過分極側に、および -20 mV付近より脱分極側に移動することが難しい。すなわち、これらのイオンチャンネルは水平細胞の膜電位変化を -60 ~ -20 mVの範囲内に留める役割を担っている可能性がある(第6図参照)。L型カルシウムチャンネルは水平細胞の膜電位が -40 mV付近で活性化し、 -10 mVで最大となる。水平細胞の暗時の膜電位は -20 ~ -45 mVであることを踏まえると、光照射終了時に水平細胞が速やかに暗時の膜電位に回復するために役立っているに違いない(L型以外に、T型あるいはP/Q型カルシウムチャンネルも少数の動物種で報告されている[Sullivan & Lasater, 1992; Pfeiffer-Linn & Lasater, 1996; Akopian *et al.*, 1997]) (電位依存性ナトリウムチャンネルも同じ役割を担っている可能性がある)。ただし、L型カルシウムチャンネルの活性化によって水平細胞の膜電位が Ca^{2+} の平衡電位($+30$ ~ $+50$ mVにあると推測される)に向かわないように、外向きカリウムチャンネルが拮抗して働いている(第6図参照)。実際、水平細胞の外向きカリウムチャンネルを阻害薬によって遮断す



ると、持続時間の長いカルシウム性活動電位が発生する (Johnson & Lam, 1981; Tachibana, 1981; Murakami & Takahashi, 1986)。水平細胞の内向き整流性カリウムチャネルや L 型カルシウムチャネルは細胞内外の水素イオン (H^+) による修飾を受けていることが明らかとなっている (Takahashi *et al.*, 1993; Takahashi & Copenhagen, 1995, 1996; Jonz & Barnes, 2007)。最近、齧歯類 (ラットとマウス) 網膜水平細胞に、大コンダクタンスカルシウム活性化カリウムチャネルに加え、Two-pore-domain カリウムチャネル¹⁷⁾ が発現し、膜電位形成に寄与している可能性が報じられた (Hughes *et al.*, 2017; Sun *et al.*, 2017)。

以上から、水平細胞の膜電位発生に電位依存性ナトリウムチャネルを含め、内向き整流性 (異常整流性) カリウムチャネル、持続性外向きカリウムチャネル、一過性外向きカリウムチャネル、L 型カルシウムチャネルと大コンダクタンスカルシウム活性化カリウムチャネルが関わっていることが窺える (第 6 図参照)。

第 6 図：水平細胞の膜電位とイオンチャネルの活性化

水平細胞にガラス管微小電極を適用し、膜電位を細胞内誘導した。水平細胞の暗時の膜電位は、 -37 mV であった。赤色光を照射 (Light on から Light off までが光照射期間を示す。) すると、水平細胞は過分極し、 -56 mV に達した (実験材料と方法は補足説明を参照)。水平細胞は、暗時に視細胞から放出される L-グルタミン酸によって脱分極状態にある。網膜を光照射すると、視細胞から放出される L-グルタミン酸が減少もしくは停止するため水平細胞は過分極する。水平細胞には複数の電位依存性イオンチャネルが存在し、これらのイオンチャネルは暗時の膜電位、光照射に伴う過分極ならびに光照射終了に伴う脱分極を修飾していると考えられている。水平細胞の膜電位変化に電位依存性イオンチャネルがどのように影響するのかは完全に解明されていないが、これらのチャネルは水平細胞の膜電位変化に応じて内向き電流 (Inward currents) あるいは外向き電流 (Outward currents) を惹起することは間違いない。本図では、内向き電流として電位依存性カルシウムチャネル (Voltage-dependent calcium channel) (具体的には、L 型カルシウムチャネルである。)、電位依存性ナトリウムチャネル (Voltage-dependent sodium channel) と内向き整流性カリウムチャネル (Inward rectifier potassium channel)、そして外向き電流として外向き整流性カリウムチャネル (Outward rectifier potassium channel)、一過性カリウムチャネル (Transient potassium channel) を示した (例えば、Shingai & Christensen, 1983; Tachibana, 1983)。図中の破線は各イオンチャネルが活性化する膜電位、そして上下の矢印は活性化が促進される方向を示している。これらのイオンチャネルの中で持続性の膜電流を発生する外向き整流性カリウムチャネルと内向き整流性カリウムチャネルの働きによって、水平細胞の膜電位は概ね $-60\sim-20\text{ mV}$ の範囲に制限されると考えられる。水平細胞の暗時の膜電位付近では電位依存性ナトリウムチャネルは不活性化状態にあるが、光照射に伴う過分極によって不活性化状態から解放され、光照射終了後の脱分極過程) にこのナトリウムチャネルは活性化して水平細胞の膜電位回復を加速させることが見込まれる。光照射終了後の膜電位の回復には一過性に活性化する電位依存性ナトリウムチャネル (活性化時間は短い。) に加え、持続性の電位依存性カルシウムチャネルも活性化するため、水平細胞の脱分極 (膜電位の回復) は一層促進されるに違いない。その後、このカルシウムチャネルは水平細胞の暗時の膜電位付近でも活性化が維持されると推測されるが、どの程度膜電位に寄与しているのかについては不明である。このカルシウムチャネルは細胞内の Ca^{2+} 増加を介して大コンダクタンスカルシウム依存性カリウムチャネルを活性化する可能性は充分にある。Two-pore-domain potassium channel (日本語名称がない。) については、水平細胞の膜電位形成に関与していることが示唆されているが、実態は未だ不明である。

3-4 イオン輸送¹⁸⁾ (ポンプ, エクスチェンジャーとコトランスポーター)

脊椎動物網膜を構成する神経細胞の細胞膜には細胞内外のイオン (Na^+ , K^+ , Ca^{2+} , H^+ , Cl^- や重炭酸イオン [HCO_3^-] など) 濃度調節に加え, 細胞内容量調節のためにイオン輸送体 (ポンプ, エクスチェンジャーやコトランスポーター) が機能している。水平細胞に発現するイオン輸送体の研究も散発的であり, 充分ではない。これまでに, 水平細胞の細胞膜には, ポンプとして Na^+/K^+ ポンプ (Na^+/K^+ ATPase ともいう。) と Ca^{2+} ポンプ ($\text{Ca}^{2+}/\text{H}^+$ ポンプあるいは $\text{Ca}^{2+}/\text{H}^+$ ATPase ともいう。), エクスチェンジャーとして Na^+/H^+ エクスチェンジャー, $\text{Cl}^-/\text{HCO}_3^-$ エクスチェンジャーと $\text{Na}^+/\text{Ca}^{2+}$ エクスチェンジャー, そしてコトランスポーターとして $\text{Na}^+-\text{K}^+-2\text{Cl}^-$ コトランスポーターと K^+-Cl^- コトランスポーターの存在が報じられている (第 5 図参照) (例えば, Yasui, 1987; Kobayashi *et al.*, 1994; Hayashida *et al.*, 1998; Micci & Christensen, 1998; Shimura *et al.*, 1998; Vu *et al.*, 2000; Kim & Ahn, 2012)。これらの中で起電性を有するのは Na^+/K^+ ポンプと Ca^{2+} ポンプであり, 他については起電性があるのか否かは不明である。また, これらの起電性ポンプが水平細胞の膜電位にどの程度寄与しているのかについても十分な未だ検討は行われていない。

3-5 ギャップ結合チャネルとヘミチャネル

水平細胞の受容野が水平細胞の細胞体と樹状突起の形態学的拡がりよりも大きいこと, 水平細胞に注入したプロシオンイエローやルシファーイエローのような蛍光色素あるいはビオサイチンやニューロビオチンのような化学物質が周辺の水平細胞に拡散すること, そして水平細胞への通電刺激が周辺の同タイプの水平細胞に伝播して膜電位を変化させることなどに基づき, 水平細胞が電気シナプスを介して結合していることが明らかとなっている (例えば, Tomita *et al.*, 1958; Gouras, 1960; Norton *et al.*, 1968; Steinberg & Schmidt, 1970; Kaneko, 1971)。この電気シナプスはギャップ結合チャネルの集合により形成されている。脊椎動物の種により若干の相違はあるものの, 細胞体-細胞体, 樹状突起-樹状突起そして軸索終末-軸索終末にギャップ結合が存在することが確認されている (例えば, 哺乳類: Raviola & Gilula, 1975; Kolb, 1977, 爬虫類: Witkovsky *et al.*, 1983; Kolb & Jones, 1984, 魚類: Baldrige *et al.*, 1989)。ギャップ結合チャネルは通路であり, イオン (Na^+ , K^+ , Ca^{2+} , H^+ , Cl^- や HCO_3^- など) のみならず低分子物質 (Cyclic adenosine monophosphate [cAMP], Cyclic guanosine monophosphate [cGMP], イノシトール三リン酸 [IP3] など) も透過する。視細胞が放出する L-グルタミン酸によって水平細胞が脱分極すると, この膜電位変化はギャップ結合チャネルを介して周囲に伝播される。つまり, 水平細胞の膜電位は電気シナプスを介して周辺の影響を受けることを意味している。

水平細胞にはドーパミン D_1 レセプターが発現し, ギャップ結合チャネルはドーパミ

ン-cAMP系による調整を受けていることが報じられている（例えば、DeVries & Schwartz, 1989; Witkovsky, 2004）。また、一酸化窒素 (NO)-cGMP系を含め、複数の細胞内物質（レチノイン酸, Ca^{2+} , H^{+} ）によって修飾されることが明らかになっている（例えば、Turin & Warner, 1977, 1980; Spray *et al.*, 1981; Piccolino *et al.*, 1984; McMahon *et al.*; 1989; McMahon & Ponomareva, 1996; Lu & McMahon, 1997; Pottek *et al.*, 1997; Xin & Bloomfield, 2000; Peracchia, 2004; Zou *et al.*, 2014）。

水平細胞にはヘミチャネルが発現していることが報じられている（例えば、Kamermans *et al.*, 2001）。このチャネルは視細胞とのシナプス部位に限局発現しているため、水平細胞の膜電位に大きく貢献するとは考え難い。

4. 終わりに

網膜内で明暗視、色覚、形態視、奥行き視覚や動きに関する視覚の基礎をなすしくみが形作られており、少なくとも色覚と形態視に関しては第二次神経細胞である水平細胞が中心的役割を果たしていることが明らかとなっている。暗時に水平細胞は視細胞からL-グルタミン酸による興奮性シナプス入力を受け取って脱分極し、明時に興奮性シナプス入力が増少もしくは停止するため過分極する（第4図参照）。水平細胞から視細胞への抑制作用により、視細胞から放出されるL-グルタミン酸量が影響を受けることは間違いないが、この抑制作用が視細胞のL-グルタミン酸放出にどの程度影響するのかを明らかにするのは容易でない。また、水平細胞に発現する電位依存性イオンチャネルの活性化によって膜電位がどのようにそしてどの程度変化するのかについても充分には解析されていない。加えて、水平細胞の膜電位変化に必要な細胞内外のイオン環境が各種のポンプやエキスチェンジャーなどによってどのように制御されているのかに関する知見も未だ充分ではない。

以上を踏まえると、水平細胞の膜電位変化に影響を与える主要な因子は視細胞から水平細胞への興奮性シナプスならびに水平細胞から視細胞への抑制作用であろうと考えられる。今後、水平細胞から視細胞への抑制作用の程度、電位依存性イオンチャネルの膜電位への貢献度、そしてエキスチェンジャーやポンプによる水平細胞内外のイオン濃度調節に関するさらなる調査が必要である。これらが明らかになることで、水平細胞の膜電位変化の全貌を知ることが可能となる。

薬品名の表記

本論文中に記載されている薬品類は、日本語表記に努めた。しかし、正式名称が長く、略称を用いる薬品類は、日本語表記を省略して英語表記のみに留めた。

【引用文献】

- Ackerman, M. J. and Clapham, D. (1997), Ion channels: Basic science and clinical disease, *N. Engl. J. Med.*, **336**: 1575–1586.
- Adelman, J. P., Maylie, J. and Sah, P. (2012), Small-conductance Ca^{2+} -activated K^{+} channels: Form and function, *Annu. Rev. Physiol.*, **74**: 245–269.
- Akopian, A., Krizaj, D. and Witkovsky, P. (1997), Both high- and low voltage-activated calcium currents contribute to the light-evoked responses of luminosity horizontal cells in the *Xenopus* retina, *Brain Res.*, **762**: 121–130.
- Aldrich, R. (1985), Molecular biophysics: Ionic channels of excitable membranes, *Science*, **228**: 867–868.
- Ammermüller, J. and Kolb, H. (1996), Functional architecture of the turtle retina, *Prog. Ret. Eye Res.*, **15**: 393–433.
- Ashcroft, F. (1999), *Ion channels and disease*, Academic Press, Amsterdam.
- 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**: 130–161.
- 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.
- Baden, T., Euler, T., Weckström, M. and Lagnado, L. (2013), Spikes and ribbon synapses in early vision, *Trends Neurosci.*, **36**: 480–488.
- Bader, C. R., Bertrand, D. and Schwartz, E. A. (1982), Voltage-activated and calcium-activated currents studied in solitary rod inner segments from the salamander retina, *J. Physiol.*, **331**: 253–284.
- Badou, A., Jha, M. K., Matza, D. and Flavell, R. A. (2013), Emerging roles of L-type voltage-gated and other calcium channels in T lymphocytes, *Front. Immunol.*, **4**: 1–10 (<https://doi.org/10.3389/fimmu.2013.00243>).
- Baldrige, W. H., Ball, A. K. and Miller, R. G. (1989), Gap junction particle density of horizontal cells in goldfish retinas lesioned with 6-OHDA, *J. Comp. Neurol.*, **287**: 238–246.
- 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. (2004), Center-surround antagonism mediated by proton signaling at the cone photoreceptor synapse, *J. Gen. Physiol.*, **122**: 653–656.
- Barnes, S. and Hille, B. (1989), Ionic channels of the inner segment of tiger salamander cone photoreceptors, *J. Gen. Physiol.*, **94**: 719–743.
- Berridge, M. J., Lipp, P. and Bootman, M. D. (2000), The versatility and universality of calcium signaling, *Nat. Rev. Mol. Cell Biol.*, **1**: 11–21.
- Berridge, M. J., Bootman, M. D. and Roderick, H. L. (2003), Calcium signaling: Dynamics, homeostasis and remodeling, *Nat. Rev. Mol. Cell Biol.*, **4**: 517–529.
- Bernstein, J. (1902), Untersuchungen zur thermodynamik der bioelektrischen ström, *Pflüg. Arch.*, **92**: 521–562.
- Blanco, R. and Villa, P. (1999), Ionotropic glutamate receptors in isolated horizontal cells of the rabbit retina, *Eur. J. Neurosci.*, **11**: 867–873.
- Bloomfield, S. A. and Miller, R. F. (1982), A physiological and morphological study of the horizontal cell types of the rabbit retina, *J. Comp. Neurol.*, **208**: 288–303.
- Bootman, M. D. (2012), Calcium signaling, *Cold Spring Harb. Perspect. Biol.*, **4**: 1–3 (<https://cshperspectives.cshlp.org/content/4/7/a011171.full>).
- Bourinet, E., Soong, T. W., Sutton, K., Slaymaker, S., Mathews, E., Monteil, A., Zamponi, G. W., Nargeot, J. and Snutch, T. P. (1999), Splicing of alpha 1A subunit gene generates phenotypic variants of P- and

- Q-type calcium channels, *Nat. Neurosci.*, **2**: 407–415.
- Boycott, B. B. and Wässle, H. (1999), Parallel processing in the mammalian retina, The proctor lecture, *Invest. Ophthalm. Vis. Sci.*, **40**: 1313–1327.
- Boyle, P. J. and Conway, E. J. (1941), Potassium accumulation in muscle and associated changes, *J. Physiol.*, **100**: 1–63.
- Brookhart, J. M. and V. B. Mountcastle, V. B. (Sect. Eds.) (1984), *Handbook of physiology. I The nervous system. Vol. III Sensory processes, Part 1*, American Physiology Society, Bethesda.
- 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., Golubtsov, K. V. and Trifonov, J. A. (1977), The model of mechanism of feedback between horizontal cells and photoreceptors in vertebrate retina, In *Vertebrate Photoreception* (Eds. H. B. Barlow and P. Fatt), pp265–274, Academic Press, London.
- Carbone, E. and Lux, H. D. (1984), A low voltage-activated, fully inactivating Ca channel in vertebrate sensory neurons, *Nature*, **310**: 501–502.
- Catterall, W. A., Perez-Reyes, E., Snutch, T. P. and Striessnig, J. (2005), International Union of Pharmacology. XLVIII. Nomenclature and structure-function relationships of voltage-gated calcium channels, *Pharmacol. Rev.*, **57**: 411–425.
- Catterall, W. A. (2011), Voltage-gated calcium channels, *Cold Spring Harb. Perspect. Biol.*, **3**: 1–23 (<https://cshperspectives.cshlp.org/content/3/8/a003947.long>).
- Cervetto, L. and MacNichol, E. F. Jr. (1972), Inactivation of horizontal cells in turtle retina by glutamate and aspartate, *Science*, **178**: 767–769.
- Cervetto, L. and Piccolino, M. (1974), Synaptic transmission between photoreceptors and horizontal cells in the turtle retina, *Science*, **183**: 417–419.
- Cha, J., Kim, H.-L., Feng Pan, F., Chun, M.-H., Massey, S. C. and Kim, I.-B. (2012), Variety of horizontal cell gap junctions in the rabbit retina, *Neurosci. Lett.*, **29**: 99–103.
- Chandry, K. G. and Gutman, G. A. (1995), Voltage-gated K⁺ channels, In *Handbook of receptors and ion channels: Ligand and voltage gated channels* (Ed. R. A. North), pp1–71, CRC Press, Boca Raton.
- Changeux, J.-P. (2010), Allosteric receptors: From electric organ to cognition, *Annu. Rev. Pharmacol. Toxicol.*, **50**: 1–38.
- Choquet, D. and Triller, A. (2013), The dynamic synapse, *Neuron*, **80**: 691–703.
- Clapham, D. E. (2003), TRP channels as cellular sensors, *Nature*, **426**: 517–524.
- Clapham, D. E. (2007), Calcium signaling, *Cell*, **131**: 1047–1058.
- Copenhagen, D. R. and Jahr, C. E. (1989), Release of endogenous excitatory amino acids from turtle photoreceptors, *Nature*, **341**: 536–539.
- Crook, J. D., Davenport, C. M., Peterson, B. B., Packer, O. S., Detwiler, P. B. and Dacey, D. M. (2009), Parallel ON and OFF cone bipolar inputs establish spatially coextensive receptive field structure of blue-yellow ganglion cells in primate retina, *J. Neurosci.*, **29**: 8372–8387.
- Dacey, D. M. (1996), Circuitry for color coding in the primate retina, *Proc. Natl. Acad. Sci.*, **93**: 582–588.
- Dacheux, R. F. and Raviola, E. (1982), Horizontal cells in the retina of the rabbit, *J. Neurosci.*, **2**: 1486–1493.
- Dacheux, R. F. and E. Raviola, E. (1990), Physiology of HI horizontal cells in the primate retina, *Proc. Roy. Soc. Lond. B*, **239**: 213–230.
- Dale, H. H., Feldberg, W. and Vogt, M. (1936), Release of acetylcholine at voluntary motor nerve endings, *J. Physiol.*, **86**: 353–380.
- Danil, J. A. (2015), Neuronal nicotinic acetylcholine receptor structure and function and response to nicotine, *Int. Rev. Neurobiol.*, **124**: 3–19.

- Davenport, C. M., Detwiler, P. B. and Dacey, D. M. (2008), Effects of pH buffering on horizontal and ganglion cell light responses in primate retina: Evidence for the proton hypothesis of surround formation, *J. Neurosci.*, **28**: 456–464.
- Davis, G. W. and Naka, K.-I. (1980), Spatial organization of catfish retinal neurons: I. Single- and random-bar stimulation, *J. Neurophysiol.*, **43**: 807–831.
- Daw, N. W. (1973), Neurophysiology of color vision, *Physiol. Rev.*, **53**: 571–611.
- DeVries, S. H. and Schwartz, E. A. (1989), Modulation of an electrical synapse between solitary pairs of catfish horizontal cells by dopamine and second messengers, *J. Physiol.*, **414**: 351–375.
- Dingledine, R., Borges, K., Bowie, D. and Traynelis, S. F. (1999), The glutamate receptor ion channels, *Pharmacol. Rev.*, **51**: 7–62.
- Dixon, D. B. and Copenhagen, D. R. (1997), Metabotropic glutamate receptor-mediated suppression of an inward rectifier current is linked via a cGMP cascade, *J. Neurosci.*, **17**: 8945–8954.
- Dolphin, A. C. (2006), A short history of voltage-gated calcium channels, *British J. Pharmacol.*, **147**: S56–S62.
- Dong, C.-J., Picayd, S. A. and Werblin, F. S. (1994), GABA transporters and GABA_C-like receptors on catfish cone-but not rod-driven horizontal cells, *J. Neurosci.*, **14**: 2648–2658.
- Dowling, J. E. (1987), *The retina: An approachable part of the brain*, The Belknap Press of Harvard University Press, Cambridge.
- Dowling, J. E. and Ripps, H. (1972), Adaptation in skate photoreceptors, *J. Gen. Physiol.*, **60**: 698–719.
- Dowling, J. E. and Ripps, H. (1973), Effect of magnesium on horizontal cell activity in the skate retina, *Nature*, **242**: 101–103.
- Dworetzky, S. I., Trojnacki, J. T., Valentin, K. and Gribkoff, V. K. (1994), Cloning and expression of a human large-conductance calcium-activated potassium channel, *Mol. Brain Res.*, **27**: 189–193.
- Eliasof, S. and Jahr, C. E. (1997), Rapid AMPA receptor desensitization in catfish cone horizontal Cells, *Vis. Neurosci.*, **14**: 13–18.
- Endeman, D., Fahrenfort, I., Sjoerdsma, T., Steijaert, M., Ten Eikelder, H. and Kamermans, M. (2012), Chloride currents in cones modify feedback from horizontal cells to cones in goldfish retina, *J. Physiol.*, **590**: 5581–5595.
- Engel, A. and Gaub, H. E. (2008), Structure and mechanics of membrane proteins, *Ann. Rev. Biochem.*, **77**: 127–148.
- Fatt, P. and Katz, B. (1952), Spontaneous subthreshold activity at motor nerve endings, *J. Physiol.*, **117**: 109–128.
- Ferraz, M. P., Monteiro, F. J. and Manuel, C. M. (2004), Hydroxyapatite nanoparticles: A review of preparation methodologies, *J Appl. Biomater. Biomech.*, **2**: 74–80.
- Fesenko, E. E., Kolochnikov, S. S. and Lyubarsky, A. L. (1985), Induction by cyclic GMP of cationic conductance in plasma membrane of retinal rod outer segment, *Nature*, **313**: 310–313.
- Gadsby, D. C. (2009), Ion channels versus ion pumps: The principal difference, in principle, *Nat. Rev. Mol. Cell Biol.*, **10**: 344–352.
- Gilad, T., Hanna, L. and Perlman, I. (2003), Color opponency in horizontal cells of the vertebrate retina, *Prog. Eye Res.*, **22**: 31–68.
- Glitsch, M. D. (2010), Activation of native TRPC3 cation channels by phospholipase D, *FSEB J.*, **24**: 318–325.
- Golard, A., Witkovsky, P. and Tranchina, D. (1992), Membrane currents of horizontal cells isolated from turtle retina, *J. Neurophysiol.*, **68**: 351–361.
- Goldstein, S. A., Bockenhauer, D., O’Kelly, I. and Zilberberg, N. (2001), Potassium leak channels and the KCNK family of two-P-domain subunits, *Nat. Rev. Neurosci.*, **2**: 175–184.
- Goodman, B. E. (2008), Channels active in the excitability of nerves and skeletal muscles across the neuromuscular junction: Basic function and pathophysiology, *Adv. Physiol. Educ.*, **32**: 127–135.
- Goñi, F. M. (2014), The basic structure and dynamics of cell membranes: An update of the Singer-Nicolson model, *Biochim. Biophys. Acta*, **1838**: 1467–1476.

- González, C., Baez-Nieto, D., Valencia, I., Oyarzún, I., Rojas, P., Naranjo, D. and Latorre, R. (2012), K⁺ channels: Function-structural overview, *Compr. Physiol.*, **2**: 2087–2149.
- Gouaux, E. and MacKinnon, R. (2005), Principles of selective ion transport in channels and pumps, *Science*, **310**: 1461–1465.
- Gouras, P. (1960), Graded potentials of bream retina, *J. Physiol.*, **152**: 487–505.
- Gouras, P. (1972), S-potential. Physiology of photo-receptor organ, In *Handbook of sensory physiology Vol. VII/2*, Springer-Verlag, Berlin, pp 513–529.
- Hagins, W. A., Penn, R. D. and Yoshikami, S. (1970), Dark current and photocurrent in retinal rods, *Biophys. J.*, **10**: 380–412.
- Hals, G., Christensen, B. N., O’Dell, T., Christensen, M. and Shingai, R. (1986), Voltage-clamp analysis of currents produced by glutamate and some glutamate analogues on horizontal cells isolated from the catfish retina, *J. Neurophysiol.*, **56**: 19–31.
- Hashimoto, Y., Kato, A., Inokuchi, M. and Watanabe, K. (1976), Re-examination of horizontal cells in the carp retina with procion yellow electrode, *Vision Res.*, **16**: 25–29.
- Hayashida, Y., Yagi, T. and Yasui, S. (1998), Ca²⁺ regulation by the Na⁺-Ca²⁺ exchanger in retinal horizontal cells depolarized by L-glutamate, *Neurosci. Res.*, **31**: 189–199.
- Haynes, L. W. and Yaw, K.-W. (1985), Cyclic GMP-sensitive conductance in outer segment membranes of catfish cones, *Nature*, **317**: 61–64.
- Hess, P., Lansman, J. B. and Tsien, R. W. (1984), Different modes of Ca channel gating behaviour favoured by dihydropyridine Ca agonists and antagonists, *Nature*, **311**: 538–544.
- Hille, B. (1984), *Ionic channels of excitable membranes* (1st edition), Sinauer Press, Sunderland.
- Hirasawa, H. and Kaneko, A. (2003), pH changes in the invaginating synaptic cleft mediate feedback from horizontal cells to cone photoreceptors by modulating Ca²⁺ channels, *J. Gen. Physiol.*, **122**: 657–671.
- Hodgkin, A. L. and Huxley, A. F. (1939), Action potentials recorded from inside a nerve fiber, *Nature*, **225**: 451–453.
- Hodgkin, A. L. and Huxley, A. F. (1952a), Propagation of electrical signals along giant nerve fibres, *Proc. R. Soc. Lond. B*, **140**: 177–183.
- Hodgkin, A. L. and Huxley, A. F. (1952b), Currents carried by sodium and potassium ions through the membrane in the giant axon of *Loligo*, *J. Physiol.*, **116**: 449–472.
- Hodgkin, A. L. and Huxley, A. F. (1952c), The components of membrane conductance in the giant axon of *Loligo*, *J. Physiol.*, **116**: 473–496.
- Hodgkin, A. L. and Huxley, A. F. (1952d), The dual effect of membrane potential on sodium conductance in the giant axon of *Loligo*, *J. Physiol.*, **116**: 497–506.
- Hodgkin, A. L. and Huxley, A. F. (1952e), A quantitative description of membrane current and its application to conduction and excitation in nerve, *J. Physiol.*, **117**: 500–544.
- Hodgkin, A. L. and Katz, B. (1949), The effect of sodium ions on the electrical activity of the giant axon of the squid, *J. Physiol.*, **108**: 37–77.
- Hodgkin, A. L. and Keynes, R. D. (1955). The potassium permeability of a giant nerve fibre, *J. Physiol.*, **128**: 61–88.
- Hovelsø, N., Sotty, F., Montezinho, L. P., Pinheiro, P. S., Herrik, K. F. and Mørk, A. (2012), Therapeutic potential of metabotropic glutamate receptor modulators, *Curr. Neuropharmacol.*, **10**: 12–48.
- Hubbard, R., Brown, P. K. and Kropf, A. (1959), Vertebrate lumi- and meta-rhodopsins, *Nature*, **183**: 442–446.
- Hughes, S., Foster, R. G., Peirson, S. N. and Hankins, M. W. (2017), Expression and localisation of two-pore domain (K2P) background leak potassium ion channels in the mouse retina, *Sci. Rep.*, **7**: 1–14 (<https://www.nature.com/articles/srep46085>).
- Iftinca, M. C. (2011), Neuronal T-type calcium channels: what’s new ?, *J. Med. Life*, **4**: 126–138.
- Ishii, T. M., Silvia, C., Hirschberg, B., Bond, C. T., Adelman, J. P., and Maylie, J. (1997), A human intermediate conductance calcium-activated potassium channel, *Proc. Natl. Acad. Sci.*, **94**: 11651–11656.
- Jacob, N. T. (2003), Drug targets: Ligand and voltage gated ion channels, *Int. J. Basic Clin. Pharmacol.*, **6**: 235–245.

- Jagannathan, S., Publicover, S. J. and Barratt, C. L. (2002), Voltage-operated calcium channels in male germ cells, *Reproduction*, **123**: 203–215.
- Jakubík, J. and El-Fakahany, E. E. (2010), Allosteric modulation of muscarinic acetylcholine receptors, *Pharmaceuticals*, **3**: 2838–2860.
- Jia, Y., Zhou, J., Tai, Y. and Wang, Y. (2007), TRPC channels promote cerebellar granule neuron survival, *Nat. Neurosci.*, **10**: 559–567.
- Jiang, X. D., Wang, X. L., Sun, Y., Gong, H. Q. and Liang, P. J. (2008), NMDA modulation of GABA transporter current in carp retinal horizontal cells, *Brain Res.*, **1240**: 105–110.
- Johnson, D. and Lam, D. M. K. (1981), Regenerative and passive membrane properties of isolated horizontal cells from a teleost retina, *Nature*, **292**: 451–454.
- Jones, C. K., Byun, N. and Michael Bubser, M. (2012), Muscarinic and nicotinic acetylcholine receptor agonists and allosteric modulators for the treatment of schizophrenia, *Neuropsychopharmacology Rev.*, **37**: 16–42.
- Jonz, M. G. and Barnes, S. (2007), Proton modulation of ion channels in isolated horizontal cells of the goldfish retina, *J. Physiol.*, **581**: 529–541.
- Julius, D. and Nathans, J. (2012), Signaling by sensory receptors, *Cold Spring Harb. Perspect. Biol.*, **4**: 1–14 (<https://cshperspectives.cshlp.org/content/4/1/a005991.full>).
- Kaestner, L., Wang, X., Hertz, L. and Bernhardt, I. (2018), Voltage-activated ion channels in non-excitabile cells: A viewpoint regarding their physiological justification, *Front. Physiol.*, **9**: 1–5 (<https://doi.org/10.3389/fphys.2018.00450>).
- Kalamida, D., Poulas, K., Avramopoulou, V. and Fostieri, E. (2007), Muscle and neuronal nicotinic acetylcholine receptors: Structure, function and pathogenicity, *FEBS J.*, **274**: 3799–3845.
- Kamermans, M. and Werblin, F. (1992), GABA-mediated positive autofeedback loop controls horizontal cell kinetics in tiger salamander retina, *J. Neurosci.*, **12**: 2451–2463.
- Kamermans, M., Fahrenfort, I., Schultz, K., Janssen-Bienhold, 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 dogfish retina, *J. Physiol.*, **213**: 95–105.
- Kaneko, A. and Shimazaki, H. (1975), Effects of external ions on the synaptic transmission from photoreceptors to horizontal cells in the carp retina, *J. Physiol.*, **252**: 509–522.
- Kawai, F., Horiguchi, M., Suzuki, H. and Miyachi, E.-I. (2001), Na⁺ action potentials in human photoreceptors, *Neuron*, **30**: 451–458.
- 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.
- Kefalov, V. J. (2011), Rod and cone visual pigments and phototransduction through pharmacological, genetic, and physiological approaches, *J. Biol. Chem.*, **287**: 1635–1641.
- Kemmler, R., Schultz, K., Dedek, K., Euler, T. and Schubert, T. (2014), Differential regulation of cone calcium signals by different horizontal cell feedback mechanisms in the mouse retina, *J. Neurosci.*, **34**: 11826–11843.
- Kim, D. H. and Ahn, M. D. (2012), Expression of the Na⁺-K⁺-2Cl⁻-cotransporter 2 in the normal and pressure-induced ischemic rat retina, *Korean J. Ophthalmol.*, **26**: 203–211.
- Kobayashi, S., Morgans, C. W., Casey, J. R. and Kopito, R. R. (1994), AE3 anion exchanger isoforms in the vertebrate retina: Developmental regulation and differential expression in neurons and glia, *J. Neurosci.*, **14**: 6266–6279.
- Köhler, M., Hirschberg, B., Bond, C. T., Kinzie, J. M., Marrion, N. V., Maylie, J. and Adelman, J. P. (1996), Small-conductance, calcium-activated potassium channels from mammalian brain, *Science*, **273**: 1709–

- 1714.
- Koike, C., Obara, T., Uriu, Y., Numata, T., Sanuki, R., Miyata, K., Koyasu, T., Ueno, S., Funabiki, K., Tani, A., Ueda, H., Kondo, M., Mori, Y., Tachibana, M. and Furukawa, T. (2010a), TRPM1 is a component of the retinal ON bipolar cell transduction channel in the mGluR6 cascade, *Proc. Natl. Acad. Sci.*, **107**: 332–337.
- Koike, C., Numata, T., Ueda, H., Mori, Y. and Furukawa, T. (2010b), TRPM1: a vertebrate TRP channel responsible for retinal ON bipolar function, *Cell Calcium*, **48**: 95–101.
- Kolb, H. (1977), The organization of the outer plexiform layer in the retina of the cat: Electron microscopic observations, *J. Neurocytol.*, **6**: 131–153.
- Kolb, H. (1994), The architecture of functional neural circuits in the vertebrate retina, *Invest. Ophthalmol. Vis. Sci.*, **35**: 2385–2404.
- Kolb, H. and Jones, J. L. (1984), Synaptic organization of the outer plexiform layer of the turtle retina: an electron microscope study of serial sections, *J. Neurocytol.*, **13**: 567–591.
- Kolb, H. and West, R. W. (1977), Synaptic connections of the interplexiform cell in the retina of the cat, *J. Neurocytol.*, **6**: 155–170.
- Kolb, H., Linberg, K. A. and Fisher, S. K. (1992), Neurons of the human retina: a Golgi study, *J. Comp. Neurol.*, **31**: 147–187.
- Kolb, H., Fernandez, E., Schouten, J., Ahnelt, P., Lindberg, K. A. and Fisher, S. K. (1994), Are there three types of horizontal cell in the human retina?, *J. Comp. Neurol.*, **343**: 370–386.
- Kuang, Q., Purhonen, P. and Hebert, H. (2015), Structure of potassium channels, *Cell. Mol. Life Sci.*, **72**: 3677–3693.
- Kuo, M. M.-C., Haynes, W. J., Loukin, S. H., Kung, C. and Saimi, Y. (2005), Prokaryotic K⁺ channels: From crystal structures to diversity, *FEMS Microbiol. Rev.*, **29**: 961–985.
- Lam, D. M.-K. (1972), The biosynthesis and content of gamma-aminobutyric acid in the goldfish retina, *J. Cell Biol.*, **54**: 225–231.
- 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, *Proc. Natl. Acad. Sci.*, **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.*, **75**: 6310–6315.
- Lam, D. M.-K., Su, T., Swain, L., Marc, R. E., Brandon, C. and Wu, J.-Y. (1979), Immunocytochemical localization of L-glutamic acid decarboxylase in the goldfish retina, *Nature*, **278**: 565–567.
- 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.
- Lasater, E. M. (1986), Ionic currents of cultured horizontal cells isolated from white perch retina, *J. Neurophysiol.*, **55**: 499–513.
- Lasater, E. M. (1991), Membrane properties of distal retinal neurons, *Prog. Retina Res.*, **11**: 215–246.
- 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.*, **79**: 936–940.
- Latorre, R., Oberhauser, A., Labarca, P. and Alvarez, O. (1989), Varieties of calcium-activated potassium channels, *Annu. Rev. Phys.*, **51**: 385–399.
- Lee, U. S. and Cui, J. (2010), BK channel activation: Structural and functional insights, *Trends Neurosci.*, **33**: 415–423.
- Lerche, H., Jurkat-Rott, K. and Lehmann-Horn, F. (2001), Ion channels and epilepsy, *Am. J. Med. Genet.*, **106**: 146–159.
- Jerma, J., Morales, M., Vicente, M. A. and Herreras, O. (1997), Glutamate receptors of the kainate type and synaptic transmission, *Trends Neurosci.*, **20**: 9–12.
- Linn, C. L. and Gafka, A. C. (1999), Activation of metabotropic glutamate receptors modulates the voltage-gated sustained calcium current in a teleost horizontal cell, *J. Neurophysiol.*, **81**: 425–434.

- Liu, X., Hirano, A. A., Sun, X., Brecha, N. C. and Barnes, S. (2013), Calcium channels in rat horizontal cells regulate feedback inhibition of photoreceptors through an unconventional GABA- and pH-sensitive mechanism, *J. Physiol.*, **591**: 3309–3324.
- Llinás, R. R., Sugimori, M. and Cherksey, B. (1989), Voltage-dependent calcium conductances in mammalian neurons. The P channel, *Ann. N. Y. Acad. Sci.*, **560**: 103–111.
- Lodish, H., Berk, A., Zipursky, S. L., Matsudaira, P., Baltimore, D. and Darnell, J. (2000), *Molecular cell biology*, W. H. Freeman and Compan, New York.
- Lohrke, S. and Hofmann, H. D. (1994), Voltage-gated currents of rabbit A- and B-type horizontal cells in retinal monolayer cultures, *Vis. Neurosci.*, **11**: 369–378.
- Loewenstein, W. R. (Ed.) (1971), *Handbook of sensory physiology*. Vol 1: Principles of receptor physiology, Springer, Berlin-Heidelberg-London.
- Lombard, J. (2014), Once upon a time the cell membranes: 175 years of cell boundary research, *Biology Direct*, **9**: 1–35 (<https://doi.org/10.1186/s13062-014-0032-7>).
- Lovinger, D. M. (2008), Communication networks in the brain: neurons, receptors, neurotransmitters, and alcohol, *Alcohol Res Health*, **31**: 196–214.
- Lu, Z. (2004), Mechanism of rectification in inward-rectifier K⁺ channels, *Annu. Rev. Physiol.*, **66**: 103–129.
- Lu, C. and McMahon, D. G. (1997), Modulation of hybrid bass retinal gap junctional channel gating by nitric oxide, *J. Physiol.*, **499**: 689–699.
- McCleskey, E. W., Fox, A. P., Feldman, D. H., Cruz, L. J., Olivera, B. M., Tsien, R. W. and Yoshikami, D. (1987), Omega-conotoxin: direct and persistent blockade of specific types of calcium channels in neurons but not muscle, *Proc. Natl. Acad. Sci.*, **84**: 4327–4331.
- MacNichol, E. F. Jr. and Svætichin, G. (1958), Electric responses from the isolated retinas of fishes, *Am. J. Ophthalmol.*, **46**: 29–46.
- Malchow, R. P., Qian, H., Ripps, H. and Dowling, J. E. (1990), Structural and functional properties of two types of horizontal cell in the skate retina, *J. Gen. Physiol.*, **95**: 177–198.
- 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.
- Marchiafava, P. L. (1978), Horizontal cells influence membrane potential of bipolar cells in the retina of the turtle, *Nature*, **275**: 141–142.
- Mariani, A. P. (1985), Multiaxonal horizontal cells in the retina of the tree shrew, *Tupaia glis*, *J. Comp. Neurol.*, **233**: 553–563.
- Maricq, A. V. and Korenbrot, J. I. (1990), Inward rectification in the inner segment of single retinal cone photoreceptors, *J. Neurophysiol.*, **64**: 1917–1928.
- Masland, R. H. (2004), The fundamental plan of the retina, *Nature Neurosci.*, **4**: 877–886.
- Matthews, R. G., Hubbard, R., Brown, P. K. and Wald, G. (1963), Tautomeric forms of metarhodopsin, *J. Gen. Physiol.*, **47**: 215–240.
- McCaa, C. S. (1982), The eye and visual nervous system: Anatomy, physiology and toxicology, *Environ. Health Persp.*, **44**: 1–8.
- McCulloch, R. M., Johnston, G. A. R., Game, C. J. A. and Curtis, D. R. (1974), The differential sensitivity of spinal interneurons and Renshaw cells to kainate and *N*-methyl-D-aspartate, *Exp. Brain Res.*, **21**: 515–518.
- McMahon, D. G. and Ponomareva, L. V. (1996), Nitric oxide and cGMP modulate retinal glutamate receptors, *J. Neurophysiol.*, **76**: 2307–2315.
- McMahon, D. G., Knapp, A. G. and Dowling, J. E. (1989), Horizontal cell gap junctions: Single-channel conductance and modulation by dopamine, *Proc. Natl. Acad. Sci.*, **86**: 7639–7643.
- Meldrum, B. S. (2000), Glutamate as a neurotransmitter in the brain: Review of physiology and pathology, *J. Nutr.*, **130**: 1007S–1015S.
- Micci, M. A. and Christensen, B. N. (1998), Na⁺/Ca²⁺ exchange in catfish retina horizontal cells: Regulation of intracellular Ca²⁺ store function, *Am. J. Physiol.*, **274**: C1625–C1633.
- 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.
- Minor Jr., D. L. (2001), Potassium channels: Life in the post-structural world, *Curr. Opin. Struct. Biol.*, **11**: 408–414.
- Mintz, I. M., Adams, M. E. and Bean, B. P. (1992), P-type calcium channels in rat central and peripheral neurons, *Neuron*, **9**: 85–95.
- Mitarai, G., Asano, T. and Miyake, Y. (1974), Identification of five types of S-potential and their corresponding generating sites in the horizontal cells of the carp retina, *Jap. J. Ophthalmol.*, **18**: 161–176.
- Montell, C. and Rubin, G. M. (1989), Molecular characterization of the *Drosophila* trp locus: a putative integral membrane protein required for phototransduction, *Neuron*, **2**: 1313–1323.
- Moran, M. M., Xu, W. and Clapham, D. E. (2004), TRP ion channels in the nervous system, *Crr. Opin. Neurobiol.*, **14**: 362–369.
- Mulier, M., Vriens, J. and Thomas Voets, T. (2017), TRP channel pores and local calcium signals, *Cell Calcium*, **66**: 19–24.
- 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., Otsu, K. and Otsuka, T. (1972), Effects of chemicals on receptors and horizontal cells in the retina, *J. Physiol.*, **227**: 899–913.
- Murakami, M., Shimoda, Y. and Nakatani, K. (1978), Effects of GABA on neuronal activities in the distal retina of the carp, *Sensory Proc.*, **2**: 334–338.
- 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 Rushton, W. A. H. (1967), The generation and spread of S-potentials in fish (*Cyprinidae*), *J. Physiol.*, **192**: 437–461.
- Naka, K.-I. and Witkovsky, P. (1972), Dogfish ganglion cell discharge resulting from extrinsic polarization of the horizontal cells. *J. Physiol.*, **223**: 449–460.
- Nakamura, M., Sanuki, R., Yasuma, R. T., Onishi, A., Nishiguchi, M. K., Kadowaki, M., Kondo, M., Miyake, Y. and Furukawa, T. (2010), TRPM1 mutations are associated with the complete form of congenital stationary night blindness, *Mol. Vis.* **16**: 425–437.
- Narahashi, T., Moore, J. W. and Scott, W. R. (1964), Tetrodotoxin blockage of sodium conductance increase in lobster giant axons, *J. Gen. Physiol.*, **47**: 965–974.
- Nawy, S. (1999), The metabotropic receptor mGluR6 may signal through G_o, but not phosphodiesterase, in retinal bipolar cells, *J. Neurosci.*, **19**: 2938–2944.
- 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 uppressed by the photoreceptor transmitter, *Neuron*, **7**: 677–683.
- Nelson, R. (1977), Cat cones have rod input: a comparison of the response properties of cones and horizontal cell bodies in the retina of the cat, *J. Comp. Neurol.*, **172**: 109–135.
- Nelson, R., Lützwow, A. v., Kolb, H. and Gouras, P. (1975), Horizontal cells in cat retina with independent dendritic systems, *Science*, **189**: 137–139.
- Newman, J. (2008), Electric current and cell membranes, In *Physics of the Life Sciences*, pp401–430, Springer, New York.
- Niemeyer, B. A., Mery, L., Zawar, C., Suckow, A., Monie, F., Pardo, L. A., Stühmer, W., Flockerzi, V. and Hoth, M. (2001), Ion channels in health and disease, *EMBO Rep.*, **2**: 568–573.
- Niswender, C. M. and Conn, P. J. (2010), Metabotropic glutamate receptors: Physiology, pharmacology, and disease, *Ann. Rev. Pharmacol. Toxicol.*, **50**: 295–322.

- Norton, A. L., Spekreije, H., Wolfbarsh, M. L. and Wagner, H. G. (1968), Receptive field organization of the S- potential, *Science*, **160**: 1021–1022.
- Nowycky, M. C., Fox, P. and Tsien, R. W. (1985), Three types of neuronal calcium channel with different calcium agonist sensitivity, *Nature*, **316**: 440–443.
- O'Dell, T. and Christensen, B. N. (1986), N-methyl-n-aspartate receptors coexist with kainate and quisqualate receptors on single isolated catfish horizontal cells, *Brain Res.*, **381**: 59–362.
- O'Dell, T. and Christensen, B. N. (1989), Horizontal cells isolated from catfish retina contain two types of excitatory amino acid receptors, *J. Neurophysiol.*, **61**: 1097–1109.
- Packer, O. S., Verweij, J., Li, P. H., Schnapf, J. L. and Dacey, D. M. (2010), Blue-yellow opponency in primate S cone photoreceptors, *J. Neurosci.*, **30**: 568–572.
- Pearring, J. N., Bojang, P. Jr, Shen, Y., Koike, C., Furukawa, T., Nawy, S. and Gregg, R. G. (2011), A role for nyctalopin, a small leucine-rich repeat protein, in localizing the TRP melastatin 1 channel to retinal depolarizing bipolar cell dendrites, *J. Neurosci.*, **31**: 10060–10066.
- Peng, Y. W., Blackstone, C. D., Haganir, R. L. and Yau, K.-W. (1995), Distribution of glutamate receptor subtypes in the vertebrate retina, *Neuroscience*, **66**: 483–497.
- Penn, R. D. and Hagins, W. A. (1969), Signal transmission along the retinal rods and the origin of the electroretinographic a-wave, *Nature*, **223**: 201–205.
- Peracchia, C. (2004), Chemical gating of gap junction channels: Roles of calcium, pH and calmodulin, *Biochim. Biophys. Acta*, **1662**: 61–80.
- Perez-Reyes, E. (2003), Molecular physiology of lowvoltage-activated t-type calcium channels, *Physiol. Rev.*, **83**: 117–161.
- Perlman, I. and Normann, R. A. (1990), The effects of GABA and related drugs on horizontal cells in the isolated turtle retina, *Vis. Neurosci.*, **5**: 469–477.
- Perlman, I., Knapp, A. G. and Dowling, J. E. (1989), Responses of isolated white perch horizontal cells to changes in the concentration of photoreceptor transmitter agonists, *Brain Res.*, **487**: 16–25.
- Pfeiffer-Linn, C. L. and Lasater, E. M. (1996), Whole cell and single-channel properties of a unique voltage-activated sustained calcium current identified in teleost retinal horizontal cells, *J. Neurophysiol.*, **75**: 609–619.
- Piccioletto, M. R., Higley, M. J. and Mineur, Y. S. (2012), Acetylcholine as a neuromodulator: cholinergic signaling shapes nervous system function and behavior, *Neuron*, **76**: 116–129.
- Piccolino, M., Neyton, J. and Gerschenfeld, H. M. (1984), Decrease of gap junction permeability induced by dopamine and cyclic adenosine 3':5'-monophosphate in horizontal cells of turtle retina, *J. Neurosci.*, **4**: 2477–2488.
- 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.
- Piskorowski, R., Haerberle, H., Panditrao, M. V. and Lumpkin, E. A. (2008), Voltage-activated ion channels and Ca²⁺-induced Ca²⁺ release shape Ca²⁺ signaling in Merkel cells, *Pflugers Arch.*, **457**: 197–209.
- Polyak, S. L. (1941), *The retina*, University of Chicago Press, Chicago.
- Pottek, M., Schultz, K. and Weiler, R. (1997), Effects of nitric oxide on the horizontal cell network and dopamine release in the carp retina, *Vision Res.*, **37**: 1091–1102.
- Purves, D., Augustine, G. J., Fitzpatrick, D., Hall, W. C., LaMantia, A.-S., McNamara, J. O. and Williams, S. M. (Eds) (2001), *Neuroscience*, Sinauer Associates, Sunderland.
- Qian, H. and Dowling, J. E. (1993), Novel GABA responses from rod-driven horizontal cells, *Nature*, **361**: 162–164.
- Randall, A. and Tsien, R. W. (1995), Pharmacological dissection of multiple types of Ca²⁺ channel currents in rat cerebellar granule neurons, *J. Neurosci.*, **15**: 2995–3012.
- 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.
- Riedel, G., Platt, B. and Micheau, J. (2003), Glutamate receptor function in learning and memory, *Behav. Brain Res.*, **140**: 1–47.

- Rodieck, R. W. (1973), The vertebrate retina; Principles of structure and function, W.H. Freeman and Company, San Francisco.
- Rodieck, R. W. (1998), The first steps in seeing, Sinauer Associates, Inc., Sunderland.
- Rousseaux, C. (2008a), A review of glutamate receptors I: Current understanding of their biology, *J. Toxicol. Pathol.*, **21**: 25–51.
- Rousseaux, C. (2008b), A review of glutamate receptors II: Pathophysiology and Pathology, *J. Toxicol. Pathol.*, **21**: 133–173.
- 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.
- Sackmann, B. and Neher, E. (1995), Single channel recording (2nd edition), Springer, Berlin.
- 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.
- Shen, Y., Lu, T. and Yang, X. L. (1999), Modulation of desensitization at glutamate receptors in isolated crucian carp horizontal cells by concanavalin A, cyclothiazide, aniracetam and PEPA, *Neuroscience*, **89**: 979–990.
- Sasaki, T. and Kaneko, A. (1996), L-Glutamate-induced responses in Off-type bipolar cells of the cat retina, *Vision Res.*, **36**: 787–795.
- Sawamura, S., Shirakawa, H., Nakagawa, T., Mori, Y. and Kaneko, S. (2017), TRP channels in the brain: What are they there for ?, In *Neurobiology of TRP channels* (2nd edition) (Ed. T. L. R. Emir), CRC Press/Taylor & Francis, Boca Raton.
- Schmidt, R. F. (Ed.) (1986), *Fundamentals of sensory physiology*, Springer, Berlin-Heidelberg-London.
- Schmidt, K. F., Kruse, M. and Hatt, H. (1994), Dopamine alters glutamate receptor desensitization in retinal horizontal cells of the perch (*Perca fluviatilis*), *Proc. Natl. Acad. Sci.*, **91**: 8288–8291.
- Schmitz, Y. and Witkovsky, P. (1996), Glutamate release by the intact light-responsive photoreceptor layer of the *Xenopus* retina, *J. Neurosci. Meth.*, **68**: 55–60.
- Schmitz, Y. and Witkovsky, P. (1997), Dependence of photoreceptor glutamate release on a dihydropyridine-sensitive calcium channel, *Neurosci.*, **78**: 1209–1216.
- Schneeweis, D. M. and Schnapf, J. L. (1995), Photovoltage of rods and cones in the macaque retina, *Science*, **268**: 1053–1056.
- Schwartz, E. A. (1982), Calcium-independent release of GABA from isolated horizontal cells of the toad retina, *J. Physiol.*, **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.
- Shattock, M. J. (2009), Phospholemman: its role in normal cardiac physiology and potential as a druggable target in disease, *Curr. Opin. Pharmacol.*, **9**: 160–166.
- Shen, Y., Zhang, M., Jin, Y. and Yang, X. L. (2006), Functional N-methyl-D-aspartate receptors are expressed in cone-driven horizontal cells in carp retina, *Neurosignals*, **15**: 174–179.
- Shichida, Y. and Imai, H. (1998), Visual pigment: G-protein-coupled receptor for light signals, *Cell. Mol. Life Sci.*, **54**: 1299–1315.
- 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.
- Shimura, M., Tamai, M., Zushi, I. and Akaike, N. (1998), Characterization of the electrogenic Na⁺-K⁺ pump in horizontal cells isolated from the carp retina, *Neuroscience*, **86**: 233–240.
- Shingai, R. and Christensen, B. N. (1983), Sodium and calcium currents measured in isolated catfish horizontal cells under voltage clamp, *Neuroscience*, **10**: 839–897.
- Shingai, R. and Christensen, B. N. (1986), Excitable properties and voltage-sensitive ion conductances of horizontal cells isolated from catfish (*Ictalurus punctatus*) retina, *J. Neurophysiol.*, **56**: 32–49.
- Skou, J. C. (1965), Enzymatic basis for active transport of Na⁺ and K⁺ across cell membrane, *Physiol. Rev.*, **45**: 596–617.
- Sontheimer, H. (2008), An unexpected role for ion channels in brain tumor metastasis, *Exp. Biol. Med.*, **233**: 779–791.
- Spray, D. C., Harris, A. L. and Bennett, M. V. (1981), Gap junctional conductance is a simple and sensitive function of intracellular pH, *Science*, **211**: 712–715.
- Steinberg, R. H. and Schmidt, R. (1971), Identification of horizontal cells as S-potential generators in the cat retina by intracellular dye injection, *Vision Res.*, **10**: 817–820.
- 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), Functional polarization of cone horizontal cell dendrites and synapses, *Science*, **190**: 989–990.
- Stocker, M. (2004), Ca²⁺-activated K⁺ channels: Molecular determinants and function of the SK family, *Nat. Rev. Neurosci.*, **2004**, **5**: 758–770.
- Stokes, L., Gordon, J. and Grafton, G. (2004), Non-voltage-gated L-type Ca²⁺ channels in human T cells: Pharmacology and molecular characterization of the major alpha pore-forming and auxiliary beta-subunits, *J. Biol. Chem.*, **279**: 19566–19573.
- Südhof, T. C. and Malenka, R. C. (2008), Understanding synapses: Past, present, and future, *Neuron*, **60**: 469–476.
- Sugawara, K. and Negishi, K. (1973), Effects of some amino acids on light-induced responses in the isolated carp retina, *Vision Res.*, **13**: 2479–2489.
- Sullivan, J. M. and Lasater, E. M. (1992), Sustained and transient calcium currents in horizontal cells of the white bass retina, *J. Gen. Physiol.*, **99**: 85–107.
- Sun, X., Hirano, A. A., Brecha, N. C. and Barnes, S. (2017), Calcium-activated BKCa channels govern dynamic membrane depolarizations of horizontal cells in rodent retina, *J. Physiol.*, **595**: 4449–4465.
- Tachibana, M. (1981), Membrane properties of solitary horizontal cells isolated from goldfish retina, *J. Physiol.*, **321**: 141–161.
- Tachibana, M. (1983), Ionic currents of solitary horizontal cells isolated from goldfish retina, *J. Physiol.*, **345**: 329–351.
- Tachibana, M. (1985), Permeability changes induced by L-glutamate in solitary retinal horizontal cells isolated from *Carassius auratus*, *J. Physiol.*, **358**: 153–167.
- Tabassum, N. and Feroz, A. (2011), Ion channels and their modulation, *J. Appl. Pharm. Sci.*, **1**: 20–25.
- Tiwari, P., Dwivedi, S., Singh, M. P., Mishra, R. and Chandy, A. (2013), Basic and modern concepts on cholinergic receptor: A review, *Asian Pac. J. Trop. Dis.*, **3**: 413–420.
- Takahashi, K.-I. and Copenhagen, D. R. (1995), Intracellular alkalinization enhances inward K⁺ current in retinal horizontal cells of catfish, *Zool. Sci.*, **12**: 29–34.
- Takahashi, K.-I. and Copenhagen, D. R. (1996), Modulation of neuronal function by intracellular pH, *Neurosci. Res.*, **24**: 109–116.
- 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., Dixon, D. B. and Copenhagen, D. R. (1993), Modulation of a sustained calcium current by intracellular pH in horizontal cells of fish retina, *J. Gen. Physiol.*, **101**: 695–714.

- Takahashi, K.-I., Miyoshi, S. and Kaneko, A. (1995a), GABA-induced chloride current in catfish horizontal cells mediated by non-GABA_A receptor channels, *Jpn. J. Physiol.*, **45**: 437–456.
- Takahashi, K.-I., Miyoshi, S., Kaneko, A. and Copenhagen, D. R. (1995b), Actions of nipecotic acid and SKF89976A on GABA transporter in cone-driven horizontal cells dissociated from the catfish retina, *Jpn. J. Physiol.*, **45**: 457–473.
- Thoreson, W. B. and Burkhardt, D. A. (1990), Effects of synaptic clocking agents on the depolarizing responses of turtle cones evoked by surround illumination, *Visual Neurosci.*, **5**: 571–583.
- Tomita, T. (1963), Electrical activity in the vertebrate retina, *J. Opt. Soc. Amer.*, **53**: 49–57.
- Tomita, T. (1964), Mechanisms subserving color coding in the vertebrate retina, *Abstr. II, C III.1*, pp105–110, IOPAB (International Organization for Pure and Applied Biophysics), International Biophysics Meeting Párei-Orsay.
- Tomita, T. (1965), Electrophysiological study of the mechanisms subserving color coding in the fish retina, *Cold Spring Harb. Symp. quant. Biol.*, **30**: 559–566.
- Tomita, T., Kaneko, T., Murakami, M. and Pautler, E. L. (1967), Spectral response curves of single cones in the carp, *Vision Res.*, **2**: 519–531.
- Tomita, T., Tosaka, T., Watanabe, K. and Sato, Y. (1958), The fish in ERG response to different types of illumination, *Jpn. J. Physiol.*, **8**: 41–50.
- 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.
- Toyoda, J.-I., Nosaki, H. and Tomita, T. (1969), Light induced resistance changes in single photoreceptors of *Necturus* and *Gekko*, *Vision Res.*, **9**: 453–463.
- Traynelis, S. F., Wollmuth, L. P., McBain, C. J., Menniti, F. S., Vance, K. M., Ogden, K. K., Hansen, K. B., Yuan, H., Myers, S. J. and Dingledine, R. (2010), Glutamate receptor ion channels: Structure, regulation, and function, *Pharmacol. Rev.*, **62**: 405–496.
- Turin, L. and Warner, A. (1977), Carbon dioxide reversibly abolishes ionic communication between cells of early amphibian embryo, *Nature*, **270**: 56–57.
- Turin, L. and Warner, A. (1980), Intracellular pH in early *Xenopus* embryos: its effect on current flow between blastomeres, *J. Physiol.*, **300**: 489–504.
- Ueda, Y., Kaneko, A. and Kaneda, M. (1992), Voltage-dependent ionic currents in solitary horizontal cells isolated from cat retina, *J. Neurophysiol.*, **68**: 1143–1150.
- Unwin, N. (1989), Channels in membranes of excitable cells, *Neuron*, **3**: 665–676.
- Vaney, D. I. (1993), The coupling pattern of axon-bearing horizontal cells in the mammalian retina, *Proc. Roy. Soc. Lond. B*, **252**: 93–101.
- Venkatachalam, K. and Montell, C. (2007), TRP channels, *Ann. Rev. Biochem.*, **76**: 387–417.
- Vergara, C., Latorre, R., Marrion, N. V. and Adelman, J. P. (1998), Calcium-activated potassium channels, *Curr. Opin. Neurobiol.*, **8**: 321–329.
- Verweij, J., Hornstein, E. P. and Schnapf, J. L. (2003), Surround antagonism in macaque cone photoreceptors, *J. Neurosci.*, **23**: 1049–1057.
- Verweij, J., Kamermans, M. and Sperkrijse, H. (1996), Horizontal cells feedback to cones by shifting the cone calcium-current activation range, *Vision Res.*, **36**: 3943–3953.
- 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.
- Volobuev, A. N. and Petrov, E. S. (2011), Analog-to-digital conversion of information in the retina, *Natural Science*, **3**: 53–56.
- Vu, T. Q., Payne, J. A. and Copenhagen, D. R. (2000), Localization and developmental expression patterns of the neuronal K-Cl cotransporter (KCC2) in the rat retina, *J. Neurosci.*, **20**: 1414–1423.
- Walls, G. L. (1943), *The vertebrate eye and its adaptive radiation*, The Cranbrook Press, Bloomfield Hills.
- Wang, X. L., Jiang, X. D. and Liang, P. J. (2008), Intracellular calcium concentration changes initiated by N-methyl-D-aspartic acid receptors in retinal horizontal cells, *Neuroreport*, **19**: 675–678.
- 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. (2011), The retinal hypercircuit: a repeating synaptic interactive motif underlying visual function, *J. Physiol.*, **589**: 3691–3702.
- Werblin, F. S. and Dowling, J. E. (1969), Organization of the retina of the mudpuppy, *Necturus maculosus*: II. Intracellular recording, *J. Neurophysiol.*, **32**: 339–355.
- Witkovsky, P. (2004), Dopamine and retinal function, *Doc. Ophthalmol.*, **108**: 17–39.
- Witkovsky, P. and Dowling, J. E. (1969), Synaptic relationships in the plexiform layers of carp retina, *Z. Zellforsch. Mikrosk. Anat.*, **100**: 60–82.
- 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.
- Wollmuth, L. P. and Hille, B. (1992), Ionic selectivity of I_h channels of rod photoreceptors in tiger salamanders, *J. Gen. Physiol.*, **100**: 749–765.
- Wright, S. H. (2004), Generation of resting membrane potential, *Adv. Physiol. Educ.*, **28**: 139–142.
- Wu, S. M. (1994), Synaptic transmission in the outer retina, *Ann. Rev. Physiol.*, **56**: 141–168.
- Wu, S. M. and Dowling, J. E. (1980), Effects of GABA and glycine in the distal cells of the cyprinid retina, *Brain Res.*, **199**: 401–414.
- Wu, S.-N. (2003), Large-conductance Ca^{2+} -activated K^+ channels: Physiological role and pharmacology, *Curr. Med. Chem.*, **10**: 649–661.
- Xin, D. and Bloomfield, S. A. (2000), Effects of nitric oxide on horizontal cells in the rabbit retina, *Vis. Neurosci.*, **17**: 799–811.
- Xu, Y., Dhingra, A., Fina, M. E., Koike, C., Furukawa, T. and Vardi, N. (2012), mGluR6 deletion renders the TRPM1 channel in retina inactive, *J. Neurophysiol.*, **107**: 948–957.
- Yagi, T. and Macleish, P. R. (1994), Ionic conductances of monkey solitary cone inner segments, *J. Neurophysiol.*, **71**: 656–665.
- 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, N. J. and Hinner, M. J. (2015), Getting across the cell membrane: An overview for small molecules, peptides, and proteins, *Methods Mol. Biol.*, **1266**: 29–53.
- Yang, J. H., Maple, B., Gao, F., Maguire, G. and Wu, S. M. (1998), Postsynaptic responses of horizontal cells in the tiger salamander retina are mediated by AMPA-preferring receptors, *Brain Res.*, **797**: 125–134.
- Yasui, S. (1987), Ca and Na homeostasis in horizontal cells of the cyprinid fish retina, *Neurosci. Res.*, **Suppl. 6**: S133–S146.
- Yazulla, S. and Studholme, K. M. (1997), Light adaptation affects synaptic vesicle density but not the distribution of GABA_A receptors in goldfish photoreceptor terminals, *Microsc. Res. Tech.*, **36**: 43–56.
- Yoshizawa, T. and Kito, Y. (1958), Chemistry of the rhodopsin cycle, *Nature*, **182**: 1604–1605.
- Yoshizawa, T. and Shichida, Y. (1982), Low-temperature spectroscopy of intermediates of rhodopsin, *Methods Enzymol.*, **81**: 333–354.
- Yoshizawa, T. and Wald, G. (1963), Prelumirhodopsin and the bleaching of visual pigment, *Nature*, **197**: 1279–1286.
- Zamponi, G. W., Striessnig, J., Koschak, A., Annette, C. and Dolphin, A. C. (2015), The physiology, pathology, and pharmacology of voltage-gated calcium channels and their future therapeutic potential, *Pharmacol. Rev.*, **67**: 821–870.
- Zheng, J. and Trudeau, M. (2015), *Handbook of ion channels*, CRC Press, Boca Raton.
- Zhang, X. and Cote, R. H. (2005), cGMP signaling in vertebrate retinal photoreceptor cells, *Frot. Biosci.*, **10**: 1191–1204.
- Zou, J., Salarian, M., Chen, Y., Veenstra, R., Louis, C. F. and Yang, J. J. (2014), Gap junction regulation by calmodulin, *FEBS Lett.*, **588**: 1430–1438.

【注】

- 1) 多細胞動物を構成する細胞の中で、同じ形や性質の細胞集団を組織と呼び、上皮組織、結合組織、筋組織と神経組織に分類される。これら4つの組織が組み合わさり、肺、腎臓、肝臓、胃や腸などといった特定の働きと形を有する器官が形成される。身体内では器官が複数集まり、器官系を構成する。例えば、消化器官系は口、食道、胃、小腸、大腸と肛門によって構成されている。その機能は摂取した食物を消化して栄養分を吸収し、消化できなかったものを排出する。この消化・吸収・排出（あるいは排泄）を支えるため、肝臓、膵臓、胆嚢などの付属消化器官が協力する。これらの付属器官も消化器官系に含まれる。消化器官系以外に、⑦体表を覆う外皮系、④身体を支え運動を司る運動器系（あるいは骨格系と筋肉系）、⑤物理的あるいは化学的刺激を受け取る感覚器系、⑥身体内に栄養や酸素を供給する循環器系、⑧身体内に酸素を取り込む呼吸器系、⑨老廃物を排泄する泌尿器系、⑩身体機能を制御・調節する神経系と内分泌器系、⑪細菌などの非自己や老化した細胞を排除して生体を保護する免疫系、そして⑫生命の連続性を維持する生殖器系がある。このように、多細胞動物では細胞が形成する組織、器官として器官系が生体機能を支えている。従属栄養生物である動物は食物の獲得以外に配偶者の獲得が必要であり、このため感覚器系、神経系、筋肉系と内分泌系の働きが特に重要である。これらの働きは、無機物を栄養とする独立栄養生物である植物にない。
- 2) ヒトを含む動物では体の内外で生じる変化を感知する能力を有し、この機能を感じ覚という。感覚を受容する器官を感覚器と呼ぶ。感覚器には視覚、聴覚、味覚、嗅覚、皮膚感覚（触覚・圧覚、痛覚と温覚・冷覚）、運動感覚（筋感覚）、平衡感覚や内臓感覚が知られている。それぞれの感覚器には受容することができる物理量（刺激）が決まっており、これを適刺激あるいは適当刺激という。適刺激の例として、視覚では光、聴覚では音波、味覚や嗅覚では化学物質などである。とはいえ、視覚器に強い圧力や電気的ショックが与えられたときにも、光の感覚を得られることが知られている。このような刺激は適刺激である光とは異なるため、視覚に対する不適刺激と呼ばれる。脊椎動物の視覚器は眼球であるが、この中には光受容組織として網膜が存在する。網膜の中で光感受性を有するのは視細胞のみであり、400 nm～740 nmの可視光線を受容することができる。
- 3) 細胞膜はリン脂質二重層で形成されているため、脂溶性物質や気体分子は細胞膜を通過できるが、イオンやタンパク質などの分子は通過できない（例えば、Engel & Hermann, 2008; Goñi, 2014; Lombard, 2014）。このため、細胞膜には機能性タンパク質が埋め込まれ、これを通路として役立てている（例えば、Goñi, 2014; Lombard, 2014; Yang & Hinner, 2015）。この機能性タンパク質は、チャネルタンパク質（イオンチャネルと水チャネル [アクアポリン]）と膜輸送タンパク質（イオンポンプ、エキスチェンジャーとトランスポーター）の2タイプに分類される（例えば、Lodish *et al.*, 2000）。何れのタンパク質も選択的透過性を有する。細胞膜を挟んだ物質移動には、ATPを加水分解して得られるエネルギーを必要とする能動輸送（能動輸送は電気化学ポテンシャルに逆らって物質を輸送するためエネルギーが必要となる。）に加え、ATPを必要とせず細胞内外の物質の濃度差とそれによって生じる電位差を駆動力とする受動輸送がある。能動輸送は1次能動輸送と2次能動輸送に分けられる。1次能動輸送はATPを利用するNa⁺/K⁺ポンプ（Na⁺/K⁺ ATPase）やCa²⁺ポンプ（Ca²⁺/H⁺ポンプあるいはCa²⁺/H⁺ ATPaseともいう。）などが挙げられる。また、2次能動輸送には細胞外に多量に存在するNa⁺の濃度差による駆動力を利用してアミノ酸を細胞内へ取り込むNa⁺依存性アミノ酸トランスポーター、そしてブドウ糖を取り込むNa⁺依存性ブドウ糖トランスポーターなどが知られている。受動輸送は単純拡散と促進拡散に分けられる（例えば、Lodish *et al.*, 2000）。単純拡散では、酸素（O₂）や、一酸化窒素（NO）や二酸化炭素（CO₂）などの気体、および脂質、ステロイドやエタノールなどの脂溶性物質が細胞内外の濃度差によって細胞内外を移動する。そして、促進拡散ではNa⁺、K⁺やCa²⁺などのイオンが、細胞膜に存在するイオンチャネルを介して細胞内外のイオン濃度差とこれによって生じる電位差（イオン濃度差と電位差を合わせて電気化学ポテンシャルと呼ぶ。）によって細胞内外を移動する。一方、このようなしくみを通じて、動物は生命維持に必要な物質（気体、イオンや分子など）の細胞膜を挟んだ移動を可能にしている。
- 4) トランスポーターはイオンチャネルと異なり、イオンが通過する孔（細胞膜を貫通するタンパク質が、その中央部に親水性の孔を形成し、この孔を介してイオンや水を透過させる輸送体をイオンチャネルと

いう。イオンチャネルの孔には、開状態と閉状態がある。)はない。イオンはトランスポーターへの結合→細胞膜内の移動→細胞内での放出を繰り返しながら輸送されると考えられている(例えば, Lodish *et al.*, 2000)。このためトランスポーターによるイオンの輸送速度は遅く、 $10^2\sim 10^4$ 個/秒である。一方、イオンチャネルの輸送速度は速く、 $10^7\sim 10^8$ 個/秒である(例えば, Lodish *et al.*, 2000)。

- 5) 動物細胞の細胞膜(リン脂質二重層)には機能性タンパク質が存在し、これらのタンパク質はイオンチャネル、トランスポーターおよびレセプターとして働いている(例えば, Lodish *et al.*, 2000)。総ての細胞にトランスポーターの一種である Na^+/K^+ ポンプが発現し、ATPを利用して細胞外に Na^+ を汲み出し、細胞内に K^+ を取り込んでいる(例えば, Skou, 1965; Shattock, 2009)。このため、細胞内では Na^+ 濃度が低く、 K^+ 濃度が高い状態が維持されている(対照的に、細胞外では K^+ 濃度が低く、 Na^+ 濃度が高い)。不思議なことに、総ての細胞は細胞膜に漏洩性カリウムチャネルが発現し、このチャネルを介して K^+ は常に細胞外に漏れ出ている。この K^+ の移動は細胞内外の K^+ 濃度差とこれに伴って生じる電位差が平衡に達するまで続き、 K^+ の平衡電位($-60\sim -80$ mV)で停止する(例えば, Wright, 2004)。結果として、細胞内は細胞外に比べて負の状態となる。これが静止(膜)電位である。勿論、 K^+ 以外のイオン種の透過性も若干存在するため、静止電位は K^+ の平衡電位と完全に一致はしない(例えば, Wright, 2004)。

神経細胞や筋肉細胞などのような興奮性細胞には漏洩性カリウムチャネル以外に、電位依存性ナトリウムチャネルと電位依存性カリウムチャネルが存在し、活動電位を発生する(例えば, Hodgkin & Huxley, 1952a-e; Hill, 1984; Ackerman & Clapham, 1997)。非興奮性細胞は興奮性細胞(神経細胞、筋肉細胞や一部の内分泌細胞)と違い活動電位を発生しない細胞、あるいは膜電位変化を生じない細胞と定義されてきた。しかし、近年、非興奮性細胞の細胞膜にも複数のタイプの電位依存性イオンチャネルが発現していることが明らかとなり、その役割として細胞の生理機能調節(膜電位、イオン濃度あるいは細胞内液容量などの調節)が示唆されている(例えば, Jagannathan *et al.*, 2002; Stokes *et al.*, 2004; Piskorowski *et al.*, 2008; Sontheimer, 2008; Badou *et al.*, 2013; Kaestner *et al.*, 2018)。しかし、詳細については未だ不明である。最近、カルシウムイオン(Ca^{2+})が興奮性細胞のみならず非興奮性細胞でも細胞内セカンドメッセンジャーとしての機能を果たしていることが明らかとなり、この経路として電位依存性カルシウムチャネルが注目を集めている(例えば, Jagannathan *et al.*, 2002; Piskorowski *et al.*, 2008; Sontheimer, 2008; Badou *et al.*, 2013)。

- 6) Bernstein (1902)は生体膜が陽イオンのみを透過し、陰イオンを透過しない選択的透過性を仮定し、細胞内外のイオンの不均等な分布が電位差を生んでいるという仮説を提唱した。細胞の興奮によってこの選択的透過性が消失すると、総てのイオンに対する透過性が増加するため、この結果として活動電位が発生すると推測した。しかし、この説では活動電位が0 mVを凌駕することを説明することができなかった。その後、Boyle (1941)は筋肉の静止時の細胞膜は K^+ と Cl^- に透過性を有するが、 Na^+ とその他の陽イオンを透過しないことを報告した。続いて、Hodgkin & Huxley (1939, 1952a-e)はイカの巨大神経軸索を用い、⑦神経軸索の静止時に、 Na^+ に対する透過性は低いが、④神経軸索に興奮が生じると、 Na^+ に対する透過性が上昇することを見出した。さらに、 Na^+ の透過性上昇に続き、 K^+ の透過性が上昇することを明らかにし、これらの透過性変化は神経細胞(あるいは神経軸索)の脱分極に伴う電位依存性ナトリウムチャネルと電位依存性カリウムチャネルの連続的な活性化が原因であることを明らかにした(例えば, Hodgkin & Katz, 1949; Hodgkin & Huxley, 1952a-e; Hodgkin & Keynes, 1955; Narahashi *et al.*, 1964; Hill, 1984; Ackerman & Clapham, 1997)。電位依存性ナトリウムチャネルの活性化に伴い細胞外の Na^+ は Na^+ の平衡電位($+30\sim +50$ mV)に向かって細胞内に移動し、膜電位を0 mVを凌駕するレベルにまで持ち上げる。しかし、電位依存性ナトリウムチャネルの活性化に続き電位依存性カリウムチャネルが活性化するため、細胞内の K^+ は K^+ の平衡電位($-90\sim -60$ mV)に向かって細胞外に移動する。結果として、膜電位は Na^+ の平衡電位から K^+ の平衡電位へと一気に引き戻され、持続時間の短い膜電位変化(1 msec)が生じる。これが活動電位である。
- 7) 脊椎動物ではカルシウムが歯や骨の主成分である水酸化リン酸カルシウム($\text{Ca}_{10}(\text{PO}_4)_6(\text{OH})_2$; ハイドロキシアパタイトと呼ばれることが多い。)として大量に蓄えられている(Ferraz *et al.*, 2004)。これ以外に、カルシウムはカルシウム結合タンパク質(脊椎動物ではカルモジュリンやトロポニンC、カルパイン、カルシニューリン、プロテインキナーゼC、ホスホリパーゼCなどのように、 Ca^{2+} の結合によって機能を発揮するタンパク質を指す。)として、あるいは体液中に遊離のカルシウムイオン(Ca^{2+})として存在する(Berridge *et al.*, 2000; Bootman, 2012)。細胞外液(血液やリンパ液など)の遊離 Ca^{2+}

濃度は数 mM であるが、細胞内液では数十 nM と極端に低く、その差は10,000倍を超える。細胞内への遊離 Ca^{2+} の供給経路としてイオンチャネルを介する細胞外からの流入、そして小胞体（あるいはミトコンドリア）に蓄えられている Ca^{2+} の放出がある (Berridge *et al.*, 2003)。また、細胞内 Ca^{2+} は $\text{Na}^+/\text{Ca}^{2+}$ エクスチェンジャーや Ca^{2+} ポンプによる細胞外への排出。そして小胞体による回収により減少する。生体内で遊離 Ca^{2+} は筋肉の収縮、神経伝達物質の放出のみならず細胞内セカンドメッセンジャーとして多くの細胞機能に関与している (例えば、Bootman, 2012)。

- 8) 電位依存性カルシウムチャネルは、膜電位変化によって開閉するイオンチャネルである。このチャネルは脱分極によって活性化して開口し、 Ca^{2+} を細胞外から細胞内へ選択的に透過させる。生理学的には、電位依存性カルシウムチャネルは -40 mV 付近で活性化する高電位活性化型と -60 mV 付近で活性化する低電位活性化型の2種類に分類されている (例えば、Perez-Reyes, 2003; Catterall, 2011)。さらに、高電位活性化型は L 型 (L 型は大きい [Large] 単一チャネルコンダクタンスを持ち、ゆっくりとした [Long lasting] 不活性化過程を有するカルシウムチャネルという意味である)、N 型 (N 型は L 型ではなく [Non-L]、神経細胞に発現 [Neuronal] するカルシウムチャネルという意味である)、P/Q (P 型は小脳にある Perkinje 細胞に発現し、Dihydropyridine などに非感受性を示すカルシウムチャネルという意味である。Q 型は小脳の顆粒細胞に発現するが、P 型とは若干異なる薬剤感受性を示すカルシウムチャネルという意味である。) と R 型 (R 型は小脳顆粒細胞に発現し、P 型でも Q 型でもない薬剤感受性を示す残り [Residual] のカルシウムイオンチャネルの意味である。)、そして低電位活性化型は T 型 (T 型は、小さい [Tiny] 単一チャネルコンダクタンスを持ち、早い不活性化 [Transient] を有するカルシウムチャネルという意味である。) に細分されている (例えば、Hess *et al.*, 1984; Nowycky *et al.*, 1985; McCleskey *et al.*, 1987; Llinás *et al.*, 1989; Mintz *et al.*, 1992; Randall & Tsien, 1995; Bourinet *et al.*, 1999; Catterall *et al.*, 2005)。興奮性細胞のみならず非興奮性細胞にも発現し、細胞内への Ca^{2+} の供給路として機能している (例えば、Perez-Reyes, 2003; Catterall, 2011)。特に、神経細胞では神経伝達物質放出や遺伝子発現などの Ca^{2+} 依存性調整に役立っている。低電位活性化チャネルは僅かな膜電位変化によって活性化されるため、前述の高電位活性化チャネルと異なった役割を果たすことが知られている (例えば、Carbone & Lux, 1984; Nowycky *et al.*, 1985)。近年、分子生物学的手法の発展により、電位依存性カルシウムチャネルは α_1 、 $\alpha_2\delta$ 、 β 、と γ のサブユニットから構成されていることが明らかになっている (例えば、Catterall, 2011)。高電位活性化型は α_1 、 $\alpha_2\delta$ 、 β 、と γ からなるヘテロ 4 量体を形成し機能しているのに対し、低電位活性化型では $\alpha_2\delta$ 、 β 、と γ の必要性は確認されていない (例えば、Catterall, 2011; Iftinca, 2011)。
- 9) アセチルコリンは神経組織に多く存在し、アドレナリンと共に重要な神経伝達物質である。末梢神経系において、アセチルコリンは運動神経線維、交感神経と副交感神経の節前線維、および副交感神経の節後線維などの終末から放出される神経伝達物質である。また、中枢神経系でもアセチルコリンは一部の神経細胞の神経伝達物質として利用されている (例えば、Changeux, 2010; Picciotto *et al.*, 2012)。アセチルコリンレセプターはイオンチャネル型のニコチン型レセプターと代謝型のムスカリン型レセプターの2タイプに分類される。ニコチン型レセプターは陽イオン選択性であり、このレセプターにアセチルコリンやニコチンが結合すると、 Na^+ 、 K^+ や Ca^{2+} などのイオン透過性が増す (例えば、Kalamida *et al.*, 2007; Jones *et al.*, 2012)。このレセプターは神経筋接合部、自律神経節、副腎髄質や中枢神経系などに分布する。ムスカリン型レセプターには、M1～M5の5タイプの存在が知られている。M1、M3とM5はGq/11と呼ばれるGタンパク質と共役してホスファチジルイノシトールの代謝回転を促進し、細胞内 Ca^{2+} 濃度を上昇させる。M2とM4はGi/oと呼ばれるGタンパク質と共役してアデニル酸シクラーゼを抑制し、細胞内のcAMP濃度低下あるいは内向き整流性カリウムチャネル活性化を惹起する (例えば、Jakubík & El-Fakahany, 2010; Jones *et al.*, 2012)。副交感神経支配器官に分布し、消化管や肺などの平滑筋収縮や分泌腺刺激、心臓機能の抑制などを担う。また、末梢ならびに中枢神経系に広く分布し、神経伝達の修飾に関与する。
- 10) 桿体外節 (Rod outer segment) は筒状をしており、外節内には1,000枚から2,000枚もの円盤 (Disc) が積層している (第1図B参照)。円盤の膜には光感受性物質であるロドプシン (Rhodopsin) が存在する。このロドプシンはレチナル (ビタミンA誘導体) とオプシン (タンパク質) が結合した複合体である。暗黒状態でロドプシンのレチノールは11-cis型として存在するが、光をキャッチするとAll-trans型へと転化する。この転化に伴いロドプシンの立体構造が変化し、メタロドプシンII (Metarhodopsin II) が生成される。この生成過程は複雑であり、ロドプシン→フォトロドプシン→バソロドプシン→ルミ

- ロドプシン→メタロドプシン I→メタロドプシン II と呼ばれる中間体を経ることが明らかとなっている (例えば, Yoshizawa & Kito, 1958; Hubbard *et al.*, 1959; Matthews *et al.*, 1963; Yoshizawa & Wald, 1963; Yoshizawa & Shichida, 1982)。メタロドプシン II は, トランスデューシン (Transducin) (G タンパク質) を活性化する。活性化したトランスデューシンはフォスフォジエステラーゼ (Phosphodiesterase) を活性化し, 外節内の cyclic Guanosine 3', 5'-monophosphate (cGMP) を Guanosine 5'-monophosphate (5'GMP) に分解する (第 1 図参照) (例えば, Kawamura, 1993, 1994; Shichida & Imai, 1998)。桿体外節の形質膜には細胞内 cGMP 濃度に依存して開閉する陽イオンチャネル (cGMP-dependent cation channel; cGMP 依存性陽イオンチャネルあるいは光感受性陽イオンチャネルと呼ばれる。) が発現し, 明暗変化はこの陽イオンチャネルは開閉へと変換される (例えば, Fesenko *et al.*, 1985)。暗黒時, 外節内に cGMP が多量に存在するため, 陽イオンチャネルは開口し, このチャネルを通じて主に Na^+ や Ca^{2+} が電気化学勾配に従って細胞外から細胞内 (外節内) に流入する。このため, 桿体は脱分極状態となる。網膜が光照射されると, 外節内 cGMP 濃度が減少するため, 陽イオンチャネルは閉塞し, Na^+ や Ca^{2+} の流入が減少あるいは消失する。結果として, 桿体は過分極する (例えば, Pugh & Lamb, 1990, 1993; Kawamura, 1993, 1994)。錐体外節 (Cone outer segment) には錐体視物質 (Cone visual pigment) が存在し, 桿体と同様のメカニズムで光信号が電気信号に変換されることが明らかとなっている (第 1 図 A 参照) (Haynes & Yaw, 1985; Watanabe & Murakami, 1991; Picones & Korenbrot, 1994)。
- 11) TRP チャネル (Transient receptor potential channel) は, ショウジョウバエの光応答変異株の原因遺伝子として発見されたチャネル分子である (Montell & Rubin, 1989)。この変異株の光受容器で発生する膜電位変化が一過性 (Transient) であったため, TRP の名称が与えられた。TRP チャネルに関し, 哺乳類では 29 種の遺伝子が同定され, TRPC, TRPM, TRPP, TRPML, TRPV と TRPA の 6 タイプのサブファミリーに分類されている (例えば, Clapham, 2003; Moran *et al.*, 2004; Glitsch, 2010)。これらのチャネルは温度, 機械刺激, 痛み, 酸-塩基といった種々の物理・化学的刺激によって活性化される陽イオンチャネルである。その多くが Ca^{2+} 透過能を有し, 中枢・末梢神経系を始めとするほぼ全ての組織に発現が見られる (例えば, Mulier *et al.*, 2017; Sawamura *et al.*, 2017)。TRPC や TRPM ファミリーに属する TRP チャネルは, 各種の感覚刺激, 細胞内 Ca^{2+} 貯蔵部の枯渇やタンパク質との相互作用によって活性化されることが知られている (例えば, Jia *et al.*, 2007; Venkatachalam & Montell, 2007)。
 - 12) 神経細胞間の情報伝達は, シナプス (化学シナプス) を介して行われる。シナプス前神経細胞に発生した活動電位が神経終末 (シナプス終末ともいう。) に達すると, 神経伝達物質が放出される (例えば, Lovinger, 2008; Südhof & Malenka, 2008; Choquet & Triller, 2013)。神経伝達物質はシナプス間隙を拡散し, シナプス後神経細胞の樹状突起に発現するシナプスレセプター (神経伝達物質が結合するリガンドレセプターを指す。) に結合する。この結果, シナプスレセプターと連動するイオンチャネル (リガンド依存性イオンチャネル) が活性化し, このチャネルを介して細胞内外をイオンが移動するためシナプス後神経細胞に膜電位変化が現れる。感覚器系には身体内外の物理・化学的变化を受け取るための感覚細胞が存在し, この細胞が変化を捉えると膜電位変化が生じる (例えば, Loewenstein, 1971)。動物は様々な感覚器を持ち, 光, 音, 力や熱に加え, 味やにおいなどの物理量に対応することができる。例えば, 感覚器の一つである眼には網膜が備わっており, 網膜にある視細胞が光を捉えると cGMP 依存性陽イオンチャネルが閉塞して膜電位変化が現れる (注 9 参照) (例えば, Rodieck, 1973, 1998)。この膜電位変化はシナプスを介して第二次神経細胞以降に伝達される。光照射によって惹起される視細胞の膜電位変化を光応答という。視細胞で発生した光応答は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, そして第 3 次神経細胞であるアマクリン細胞や神経節細胞に伝達され, それぞれの細胞に膜電位変化を生む。これらも光応答と呼ぶ (例えば, 水平細胞の光応答やアマクリン細胞の光応答など)。網膜を構成する神経細胞の中で, 視細胞, 双極細胞, 水平細胞膜とアマクリン細胞の一部は緩電位性光応答を発生するのに対して, アマクリン細胞の一部と神経節細胞は緩電位性光応答に活動電位が重なる (例えば, Werblin & Dowling, 1969; Kolb, 1994)。これは網膜内の神経細胞が示す光応答が, アナログ信号 (緩電位性膜電位変化) からデジタル信号 (活動電位) に変換され脳に伝播されることを示している (例えば, Volobuev & Petrov, 2011; Baden *et al.*, 2013)。
 - 13) 錐体水平細胞から錐体への抑制作用のメカニズムに関し, 1970年代に GABA 説 (抑制性シナプス説とも呼ばれる。) とエファプス説 (細胞外電流説とも呼ばれる。) , そして2000年に入って pH 説 (細胞外 pH 説とも呼ばれる) の 3 仮説が発表されている (例えば, Lam & Steinman, 1971; Stell *et al.*, 1975; Byzov *et al.*, 1977; Kamermans *et al.*, 2001; Hirasawa & Kaneko, 2003; Davenport *et al.*, 2008)。それ

ぞれの仮説を支持する幾多の研究報告がある一方で、不支持を表明する研究報告もあり、現在も3仮説を検証するための実験が行われている。

- 14) 脊椎動物中枢神経系において、L-グルタミン酸は代表的な興奮性神経伝達物質である（例えば、Meldrum, 2000; Purves, 2001）。現在、このレセプターはイオンチャンネル型と代謝型に分類されている（例えば、Dingledine *et al.*, 1999; Purves, 2001; Rousseaux, 2008a, b; Niswender & Conn, 2010）。イオンチャンネル型グルタミン酸レセプター（Ionotropic glutamate receptors; iGluRs）は、レセプターへのL-グルタミン酸の結合に伴い陽イオンチャンネル（このチャンネルは、 Na^+ 、 K^+ および Ca^{2+} などの陽イオンに対する透過性を有する。）が開口する（例えば、Dingledine *et al.*, 1999; Rousseaux, 2008a, b）。このレセプターはシナプス後神経細胞の樹状突起の細胞膜のみならずシナプス前神経細胞のシナプス終にも発現している。L-グルタミン酸の合成アゴニストである α -amino-3-hydroxy-5-methyl-4-isoxazole-propionic acid (AMPA)、N-methyl-D-aspartic acid (NMDA)、Kainic acid (KA) に対する親和性の違いに基づき、AMPA型グルタミン酸レセプター、NMDA型グルタミン酸レセプターおよびKA型グルタミン酸レセプターに分類される（例えば、Dingledine *et al.*, 1999; Purves, 2001; Rousseaux, 2008a, b）。これら3つのレセプターに対して特異的なアンタゴニストとして、例えばAMPA型グルタミン酸レセプターには2,3-Dioxo-6-nitro-1,2,3,4-tetrahydrobenzo [f] quinoxaline-7-sulfonamide (NBQX)、KA型グルタミン酸レセプターには1-(4-Aminophenyl)-3-methylcarbonyl-4-methyl-3,4-dihydro-7,8-methylenedioxy-5H-2,3-benzodiazepine (GYKI53655) としてNMDA型グルタミン酸レセプターにはdizocilpine (MK801) などが知られている。生理学的には、AMPA型およびKA型グルタミン酸レセプターは Na^+ と K^+ に透過性を有するが、NMDA型グルタミン酸レセプターは Na^+ と K^+ に加え、 Ca^{2+} にも透過性を有している（例えば、Lerma *et al.*, 1997; Rousseaux, 2008a, b）。一方、代謝型グルタミン酸レセプター（Metabotropic glutamate receptor; mGluR）はGタンパク質と共役しており、このGタンパク質を介してシグナル伝達を行う（例えば、Niswender & Conn, 2010; Hovelsø *et al.*, 2012）。このレセプターは構造（アミノ酸配列）、薬理的性質およびセカンドメッセンジャーの違いなどから、グループI（mGlu1とmGlu5）、グループII（mGlu2とmGlu3）、グループIII（mGlu4、mGlu6、mGlu7とmGlu8）の3つに分類されている（例えば、Niswender & Conn, 2010; Hovelsø *et al.*, 2012）。グループI代謝型グルタミン酸レセプターはフォスホリパーゼC（Phospholipase C）の活性化を介し細胞内 Ca^{2+} 濃度を上昇させ、シナプス前神経細胞の細胞膜に発現するカリウムチャンネルを阻害して脱分極を惹起し、神経細胞の興奮を亢進する。グループIIおよびIII代謝型グルタミン酸レセプターはアデニル酸シクラーゼを阻害して3',5'-cyclic adenosine monophosphate (cAMP) 産生を低下させ、cAMP-dependent protein kinase (PKA) の活性化を阻害し、神経細胞の興奮を抑制する。中枢神経系において、イオンチャンネル型と代謝型の両グルタミン酸レセプター共に学習や記憶に関与していることが知られている（例えば、Riedel *et al.*, 2003）。
- 15) 錐体水平細胞から錐体への抑制作用に関する仮説の中でGABA説は、水平細胞からのGABA放出が前提となる。この仮説では水平細胞が放出したGABAが錐体シナプス終末に発現する GABA_A レセプターを活性化し、錐体を過分極させる。この結果として、視細胞からのL-グルタミン酸の放出量が減少する。Qian & Dowling (1993)、Dong *et al.* (1994) や Takahashi *et al.* (1995a) は、魚類網膜から単離した水平細胞に GABA レセプターが発現していることを見出した。この GABA レセプターは GABA_A レセプターと同じ塩化物イオンチャンネルの開閉を制御するが、薬理的性質が異なるため GABA_C レセプターと名付けられた（現在、 GABA_C レセプターは GABA_A レセプターの種類と分類され、網膜以外では GABA_C レセプターという分類は用いられていない）。驚くことに、Takahashi *et al.* (1995a) は、 GABA_C レセプター活性化に伴い発生する膜電位応答の逆転電位（ Cl^- の平衡電位）が -30 mV付近にあり、このレセプターの活性化により水平細胞が脱分極する可能性を示した。しかし、生理的条件下の水平細胞において、 GABA_C レセプターがどのような役割を果たしているのかは十分に調べられていない。
- 16) 19世紀初頭、電気に関する知見は乏しく、電流は陽極から陰極に向かって流れると考えられ、これを電流の流れる方向と定めた（中学校理科で、現在も電流は陽極から陰極へ流れると教えられている）。19世紀末、負の電荷を持つ電子（自由電子）が発見され、電流は電子が陰極から陽極に向かって流れることが明らかとなった。電線などの金属導体内では電流を構成している荷電粒子は電子であるが、電解液（例えば、水に電解質が解けた溶液をいう。）ではイオンである（プラズマ〔電離した気体〕では、電子と陽イオンの両方が荷電粒子である）。電解液には陽イオンと陰イオンが存在し、これらが移動すれば

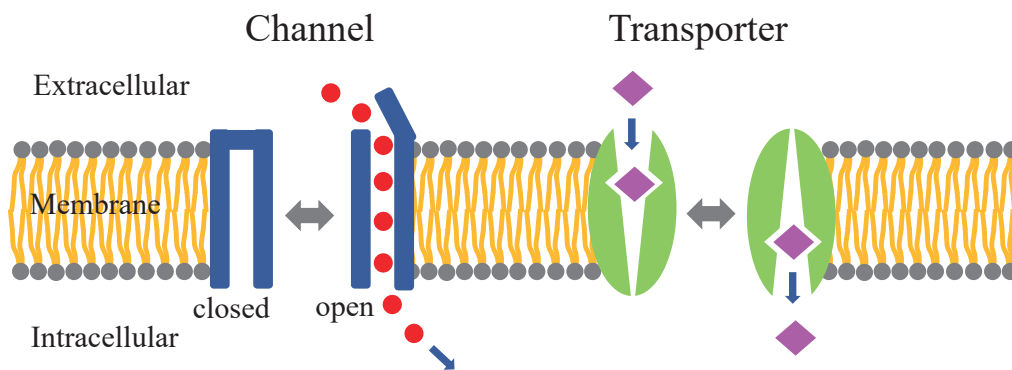
電流が発生する。陽イオンの移動は電流の流れそのものであるが、陰イオンの移動は電流の流れる方向とは逆となる。細胞外液および細胞内液は水に電解質が溶けた状態にあり、イオンは細胞膜に発現するイオンチャネルを通じて細胞内外を行き来することによって電流（イオン電流）が発生する（例えば、Newman, 2008）。単独のイオンを選択的に透過させるイオンチャネルであるカリウムチャネル、ナトリウムチャネル、カルシウムチャネル、塩化物イオンチャネル以外に、多種のイオンを透過させるイオンチャネルである陽イオンチャネルが存在する（例えば、Ackerman & Clapham, 1997; Lerche *et al.*, 2001; Jacob, 2003）。基本的に、イオンチャネルは細胞内外のイオン濃度差によって形成される化学ポテンシャルおよび細胞内外の陽イオンと陰イオンのバランスによって形成される電気ポテンシャルに依存して移動する。化学ポテンシャルと電気ポテンシャルが釣り合い、細胞膜を介するイオンの移動が見かけ上停止する状態があり、これを平衡電位と呼ぶ。この平衡電位を挟んでイオンの流れは反転し、その流れは平衡電位から離れれば増大する。陽イオンが細胞外から細胞内に移動する状態、あるいは陰イオンが細胞内から細胞外に移動する状態を内向き電流、そして陽イオンが細胞内から細胞外に移動する状態、あるいは陰イオンが細胞外から細胞内に移動する状態を外向き電流という。カリウムチャネルの場合、 K^+ の平衡電位よりも浅い電位（よりプラスの電位）で K^+ は細胞内から細胞外、そして平衡電位よりも深い電位（よりマイナスの電位）で K^+ は細胞外から細胞内に移動する。イオンチャネルを介するイオンの流れは平衡電位を挟んで電位に対して直線的になることは少なく、例えば外向きに電流は透過させるが、内向きに電流を透過させ難いイオンチャネルが存在する。このように、イオンの流れが電位に対して直線的でない状態を整流作用があるという。内向き整流性カリウムチャネルでは、 K^+ の平衡電位よりも深い電位で内向き電流が発生するが、より浅い電位で外向き電流は殆ど発生しない（例えば、Lu, 2004; Kuang *et al.*, 2015）。多くのカリウムチャネルが外向き整流作用を示すのに対して、内向き整流性カリウムチャネルは例外的であり、このため異常整流性カリウムチャネルとも呼ばれる。

- 17) カリウムチャネルはカリウムイオン (K^+) を選択的に透過させるイオンチャネルであり、微生物を含む動物細胞に広く発現している（例えば、Kuo *et al.*, 2005）。このチャネルは神経細胞、筋肉細胞（心筋、骨格筋と平滑筋）や一部の内分泌細胞などの興奮性細胞に加え、腎臓、肝臓や膵臓などを構成する非興奮性細胞にも発現しており、静止（膜）電位の形成、筋肉の収縮、神経伝達物質の遊離、ホルモンの分泌、細胞増殖など多様な生理機能に関与していることが知られている（例えば、Chandry & Gutman, 1995）。近年、カリウムチャネルは電気生理学的特性のみならず分子構造の違いに基づき、電位依存性カリウムチャネル、カルシウム活性化カリウムチャネル、内向き整流性カリウムチャネル、および Two-pore domain カリウムチャネル（和名称がない。このチャネルについては未だ充分な解析は行われていないが、漏洩性カリウムチャネルを構成すると考えられている [Goldstein *et al.*, 2001]。）に分類されている（例えば、Vergara *et al.*, 1998; Minor, 2001）。

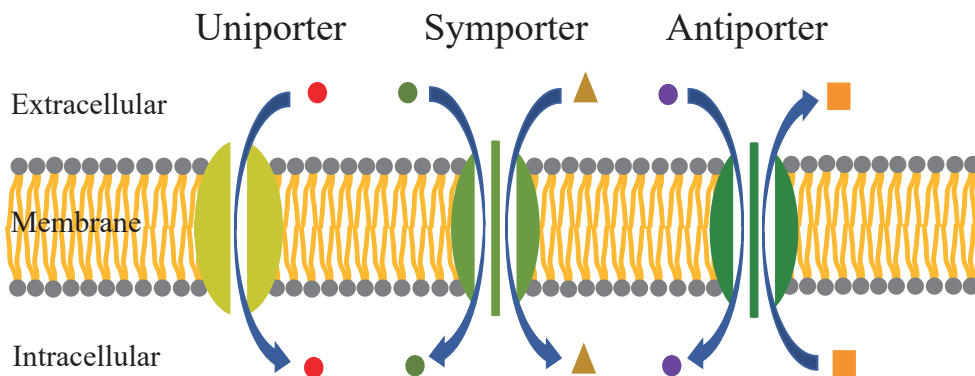
カルシウム依存性カリウムチャネルは、細胞内カルシウムイオン (Ca^{2+}) 濃度の上昇に伴って活性化されるカリウムチャネルである（例えば、Wu, 2003; Stocker, 2004; Adelman *et al.*, 2012）。単一チャネルの解析に基づき、大コンダクタンスカルシウム依存性カリウムチャネル (Large-conductance calcium-activated potassium channel あるいは Big-conductance calcium-activated potassium channel; 略して Big potassium [K^+] channel [BK チャネル] ともいう。)、中間コンダクタンスカルシウム依存性カリウムチャネル (Intermediate-conductance calcium-activated potassium channel; 略して IK チャネルともいう。)、および小コンダクタンスカルシウム依存性カリウムチャネル (Small-conductance calcium-activated potassium channel; 略して SK チャネルともいう。) に分類される（例えば、Vergara *et al.*, 1998）。実際、単一チャネルの単位伝導度 (Unitary conductance) は BK チャネルが 100~300 pS、IK チャネルが 20~85 pS、そして SK チャネルが 2~20 pS であることが報じられている（例えば、Latorre *et al.*, 1989; Dworetzky *et al.*, 1994; Köhler *et al.*, 1996; Ishii *et al.*, 1997; Lee & Cui, 2010）。BK チャネルは細胞内の Ca^{2+} やマグネシウムイオン (Mg^{2+}) 濃度の上昇に伴い活性化するのみならず、電位依存性カリウムチャネルのように脱分極によっても活性化する（例えば、Latorre *et al.*, 1989; Wu, 2003）。一方、IK や SK チャネルは膜電位には依存せず、細胞内 Ca^{2+} 濃度上昇によって開口する（例えば、Stocker, 2004; Adelman *et al.*, 2012）。

- 18) 能動輸送は ATP を利用する 1 次能動輸送と、細胞内外のイオンの濃度差とこれに伴う電位差による電気化学ポテンシャルを利用する 2 次能動輸送に分けられる。1 次能動輸送の代表として、各種のイオンポンプ (Na^+/K^+ ポンプや Ca^{2+} ポンプなど) や、ATP-Binding Cassette (ABC) トランスポーター（イオン以外に、脂質、糖、ビタミンや代謝に関わる物質、外来の薬物、ペプチド、タンパク質などを輸送す

A



B



第7図：細胞膜に発現するイオンチャンネルとイオン輸送体の働き

細胞膜 (Membrane) に発現するイオンチャンネルやイオン輸送体は、細胞内のイオン環境の制御のみならず膜電位変化にも貢献する。A: イオンチャンネル (Channel) は細胞内外 (Intracellular と Extracellular) の電位差やレセプターへのリガンド結合に伴って開口し、イオンはこの小孔を介して細胞内外を行き来する。一方、トランスポーター (Transporter) は生物エネルギーである ATP を利用して、イオンを移動させる。イオンチャンネルとトランスポーターでは、イオンの移動速度が格段に異なる (注4 参照)。B: イオン輸送体には機能に応じた名称が与えられている。単一イオンを輸送する機能のみを有している場合、ユニポーター (Uniporter) という。2種類のイオンが同じ方向に輸送される場合はシンポーター (Symporter)、そして2種類のイオンが逆方向に輸送される場合はアンチポーター (Antiporter) と呼ばれる。

る。)などがある(例えば, Lodish *et al.*, 2000)。2次能動輸送のエネルギー源として原核生物では H^+ , そして真核生物では Na^+ が使われる例が多い。2次能動輸送はその輸送様式により, 細胞膜内外にある2つの物質を交換するアンチポーター(対向輸送体 [Antiporter] あるいはエキスチェンジャー [Exchanger] ともいう。), 同じ方向に輸送するシンポーター(共輸送体 [Symporter] あるいはコトランスポーター [Cotransporter] ともいう。), そして1つの物質だけを輸送するユニポーター(単輸送体 [Uniporter] ともいう。)に分けられる。ユニポーターは促進拡散を行うチャネルと機能的には酷似しているが, 構造と機序が異なっている。脊椎動物網膜においてアンチポーターとして Na^+/H^+ エキスチェンジャー, シンポーターとして Na^+/Cl^- -コトランスポーターなどが知られている(第7図参照)。

【補 足 説 明】

(第3図, 第4図と第6図の実験)

実験には, 体長約30 cmのコイ (*Cyprinus carpio*) を用いた。2時間暗順応させたコイを低温麻酔し, 断頭後, 脳および脊髄の両側を穿刺した。低光量の赤色照明下で, 眼球摘出後, 前眼部, 水晶体および硝子体を吸引除去し, その後視細胞側を上にして濾紙上に付着させ, 剥離網膜標本を作製した。

剥離網膜標本は底部に銀-塩化銀板を敷いた記録槽内に置き, 網膜標本表面がリンガー液で完全に浸るよう液面を調整し, その後1 ml/分の流量で灌流を行った。液温は, 恒温装置で約20°Cに維持した。コイの正常リンガー液の組成は, 102.0 mM 塩化ナトリウム ($NaCl$), 28.0 mM 重炭酸ナトリウム ($NaHCO_3$), 2.6 mM 塩化カリウム (KCl), 1.0 mM 塩化カルシウム ($CaCl_2$), 1.0 mM 塩化マグネシウム ($MgCl_2$), 10.0 mM グルコース (Glucose), 5.0 mM Tris-hydroxymethyl-aminomethane (Tris) であった。リンガー液のpHは, 1N-塩酸 (HCl) を用いて7.8に調整した。L-グルタミン酸 (5 mM) を灌流投与する実験では, 5 mMのL-グルタミン酸を正常リンガー液に添加し用いた。

膜電位変化を細胞内誘導するため, ガラス管微小電極を用いた。ガラス管微小電極は電極作製機 (PN-3, 成茂科学) を使い, ホウケイ酸ガラス管 (芯入りガラス管) から作製した。電極内には4 M-酢酸カリウム (CH_3COOK) を充填し用いた。電極抵抗は40~80 M Ω であった。記録槽の底部に銀-塩化銀板を置き, これを不関電極とした。膜電位が記録される深さ(ガラス管微小電極先端の位置)および暗時の膜電位と光応答などを参考にして水平細胞を同定した。膜電位応答は微小電極用前置増幅器 (MEZ-8201, 日本光電) を介してオシロスコープ (VC-10, 日本光電) で観察し, FM データレコーダー (A-45, Sony-Magnescape) を利用して磁気テープに記録した。必要に応じて, 膜電位応答をデータレコーダーで再生し, ペンレコーダー (RJG-4100, 日本光電) に記録した。

光照射の光源として150 Wキセノンランプ (ウシオ電機) を用いた。この光源が発する光をビームスプリッターによって2方向に分け, それぞれの光路に回折格子を置き単色光を得た (Tomita *et al.*, 1967)。光路の一方から480 nm (青色) そして他方から620 nm (赤色) の単色光を等光量子化 (8.2×10^5 photons/ μm^2 /sec) して網膜に照射した。光量は, 光路に各種濃度のNDフィルター (Neutral density filter) を置き調節した。光照射時間は, 何れの実験でも800 msecであった。

薬品類の多くは, Nacalai Tesque Inc., Kanto Chemical Co. および Katayama Chemical Co. から購入した。