

ウシガエル交感神経節細胞のムスカリン性シナプス応答 に対するアラキドン酸の二重作用

簗田昇一, 渡邊定博

神戸市看護大学, 基礎医学系

Dual Action of Arachidonic Acid on Muscarinic Responses in Bullfrog Sympathetic Neurons.

Shoichi MINOTA and Sadahiro WATANABE

Division of Basic Medical Science, Kobe City College of Nursing

Abstract

The effects of arachidonic acid (AA) on the muscarinic responses in bullfrog sympathetic neurons were examined by means of the single microelectrode current- and voltage-clamp technique. Two types of muscarinic receptor-mediated responses were evoked by brief applications of ACh to the cells and termed the fast mIACH and the slow mIACH respectively, from its time course. The fast mIACH results from the inhibition of the M-current, while the slow mIACH results from the activation of the non-M type muscarinic cation channels. In the presence of AA (20 μ M), the amplitude of the fast mIACH greatly increased by about 6 times at -50 mV. Furthermore, the fast mIACH appeared at the potential level of -70 mV where the fast mIACH did not appear in the absence of AA. On the other hand, AA reduced the amplitude of the slow mIACH to about 70% at -80 mV. Neither indomethacin nor nordihydroguaiaretic acid, blockers of cyclooxygenase and lipoxygenase pathways respectively, prevented the action of AA on the muscarinic responses. These results suggest that AA not only regulates the fast mIACH but also reduces the threshold of activation of M-channels and that its metabolites do not have a major role in the augmentation of fast mIACH. On the other hand, AA inhibits the activation of non-M-type channels.

Key words : Arachidonic acid (アラキドン酸), Muscarinic receptor (ムスカリン受容体), M-channel (M-チャンネル), Non-M-type channel (非M-チャンネル), Sympathetic ganglion cell (交感神経節細胞)

はじめに

アラキドン酸は細胞膜や小胞体膜に存在する不飽和脂肪酸で、ホスホリパーゼA₂ (PLA₂) の酵素作用により細胞膜から遊離する。細胞膜から遊離したアラキドン酸は、次にシクロオキシゲナーゼやリポキシゲナーゼの酵素の作用を受けアラキドン酸カスケードと呼ばれる代謝過程に入り、種々のプロスタグランジン類やロイコトリエン類になる^{1,2)}。アラキドン酸の代謝産物は発熱や炎症の発現など生体の生理機能に大きく関わっていることが良く知られている。またアラキドン酸は、学習や記憶の発現に深い関係があるとされている海馬の神経細胞で見られるシナプス伝達の長期促進現象の発生機序に関与する可能性が示唆されている³⁾。

さらにアラキドン酸やその代謝産物は、多くの細胞においてイオンチャンネルの調節に関わると考えられている。神経細胞に対する作用をみると、アラキドン酸は中枢神経細胞に存在するナトリウムチャンネルや、抑制性伝達物質であるガンマアミノ酪酸により活性化される塩素イオンチャンネルの透過性を抑制する^{4,5)}。反対に、中枢神経細胞の興奮性伝達物質であるグルタミン酸のアゴニストである N-methyl-D-aspartate (NMDA) により誘起された電流を促進する⁶⁾。また海馬のニューロンでは、ソマトスタチンで増強されたムスカリン受容体を介した電流を調節する²⁾。自律神経系に於いてもアラキドン酸は、副交感神経系の難の毛様体神経節細胞やウシガエルの交感神経節細胞に存在するニコチン受容体を介したアセチルコリンで誘起

されたシナプス電位やその電流を抑制する^{7, 8, 9, 10)}。このように神経細胞の興奮性を調節するアラキドン酸の多様な作用が明らかにされてきた。

交感神経節細胞のコリン作動性シナプス応答の中で、ムスカリン受容体を介したシナプス応答には異なる2種類の発生機序が存在する^{11, 12)}。これらの応答に対するアラキドン酸の作用についてはまだ明らかではない。本研究の目的は、ウシガエルの交感神経節細胞に存在するムスカリン性応答に対するアラキドン酸の作用を明らかにすることにある。

方 法

ウシガエル (*Rana catesbeiana*) の交感神経鎖を速やかに取り出し標本台に固定した後、顕微鏡下で先端が尖ったピンセットにより結合組織を取り除き、9番目あるいは10番目の神経節の細胞表面が確認できるようにした。これによりトリプシンやコラゲナーゼなどの酵素処理を施さなくても、交感神経節細胞に微小ガラス電極を刺入することが可能となる。細胞内外の電位差や細胞膜を流れる電流を測定するための微小ガラス電極は、3M KClを満した時に電極抵抗が30~60MΩを示すものを使用した。

細胞に生じる電位変化を電流変化として検出するために、単電極膜電位固定用増幅器 (日本光電, CEZ-3100) を使用して膜電位固定を行った。実験で得られる膜電位や膜電流の変化はペンレコーダ (日本光電, RJG-4024) やFMテープ (ソニー, NFR3515W) に連続記録し、実験後に解析を行った。

標本を灌流するために使用した溶液の組成と濃度は次の通りである。リンゲル液は115.5mM NaCl, 2mM KCl, 1.8mM CaCl₂および2.4mM NaHCO₃を含み、pHは7.4である。交感神経節細胞にはニコチン受容体とムスカリン受容体が存在し、アセチルコリンを与えるとこれらの受容体を介した応答が生じる^{11, 12)}。ニコチン受容体による応答が実験の妨げとなるときには、ニコチン受容体の阻害薬であるd-ツボクラリン (100μM) を灌流液に加えた。

アセチルコリンを電気泳動で細胞に投与するために、アセチルコリン電極を標的細胞から50μmの範囲内に設置し、正電流を電極に通電して与えた。通電時間は目的に応じて100ミリ秒から500ミリ秒とした。また正電流の通電量は100~200nAの範囲内で与えた。さら

に電極の先端から拡散によってアセチルコリンが漏出しないように、10~20nAの負の電流を持続して与えた。アセチルコリン電極は、2Mのアセチルコリンを微小ガラス管に充填した時に、電気抵抗が35~50MΩとなるものを使用した。

使用した薬物は、アラキドン酸 (Sigma), 塩化アセチルコリン (Wako), インドメタシン (Sigma), nordihydroguaiaretic acid (NDGA; Sigma), d-ツボクラリン (Sigma), 硫酸アトロピン (Tokyo Kasei) である。アラキドン酸は窒素ガスのなかで dimethyl sulfoxide (DMSO; Wako) に溶解してストック液として-20°Cで保存した。これを使用時に解凍し必要な濃度に調整して使用した。なお灌流液中のDMSOの濃度は0.1%以下である。この濃度のDMSOはシナプス応答に対して何の作用も持たない¹³⁾。

結 果

1. コリン作動性シナプス伝達に及ぼすアラキドン酸の作用

ウシガエルの交感神経節細胞にアセチルコリンを0.5秒間電気泳動により与えると、図1Aに示すように速やかな立ち上がりをもつ脱分極電位 (▽) とそれに引き続く時間経過の遅い脱分極電位 (▼) が発生する。アセチルコリンの投与間隔を1分以上に保つとほぼ同じ振幅を持った電位が繰り返し発生する。時間経過の早い電位変化はニコチン受容体の阻害剤であるd-ツボクラリンにより消失するためニコチン性シナプス電位 (以後nVAChという) であり、また緩徐な電位はムスカリン受容体阻害剤のアトロピンで遮断されるためムスカリン性シナプス電位 (以後mVAChという) である¹¹⁾。アラキドン酸 (20μM) を作用させるとnVAChは速やかに消失するが、mVAChの振幅は反対に増大した (図1A)。

膜電位が変化すると細胞膜の性質も変わるため、この影響を除外する目的で膜電位固定による実験を行った。膜を静止膜電位の-60mVに固定しアセチルコリンを与えた時の電流応答を図1Bに示す。アセチルコリン投与により内向き電流が流れている。その成分は電位変化に対応して、速い時間経過をとるニコチン受容体を介して発生したニコチン性内向き電流 (nIACh) と、時間経過の遅いムスカリン受容体を介したムスカリン性内向き電流 (mIACh) か

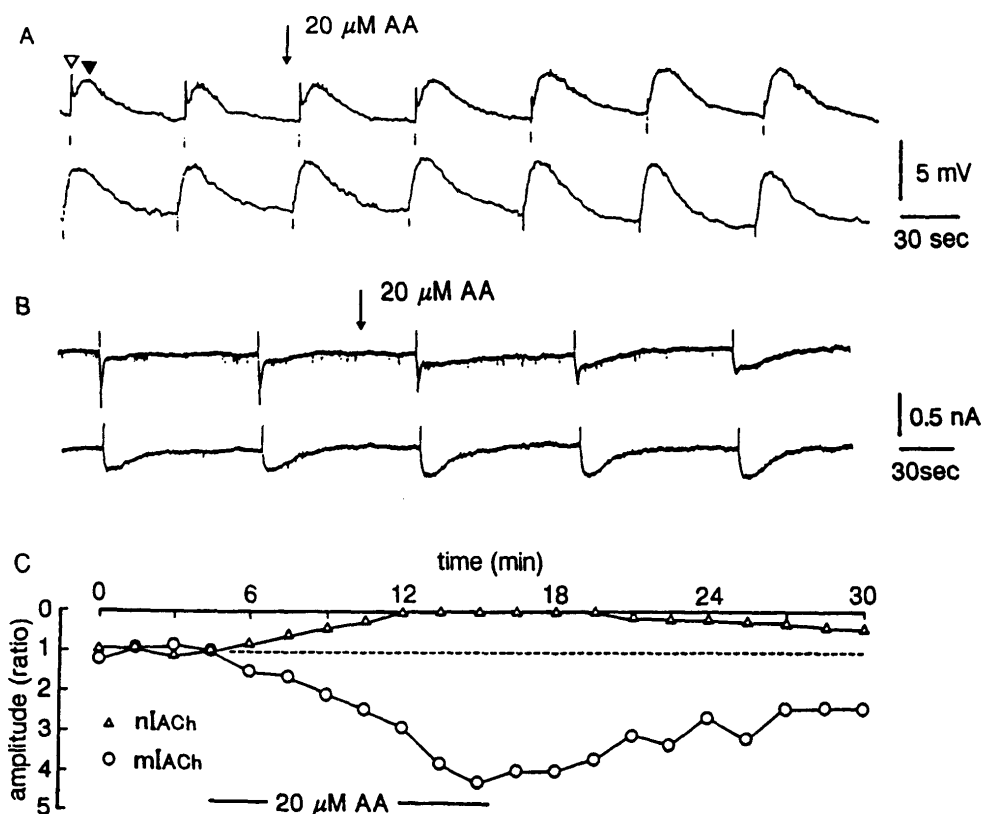


図1. A; コリン作動性電位に対するアラキドン酸の作用。▽はニコチン性応答 (nV_{ACh}) を, ▼はムスカリン性応答 (mV_{ACh}) を示す。アセチルコリンを60秒毎に170nAで0.5秒間与え続けた時生じた14連続応答を示す。nV_{ACh}はアセチルコリン投与開始後20ミリ秒遅れて発生した。矢印でアラキドン酸を与えた。静止膜電位-60mV。
B; コリン作動性電流に対するアラキドン酸の作用。-60mv で膜電位固定を行った。図はアセチルコリンを90秒毎に与えた時に生じた10連続応答を示している。矢印でアラキドン酸を与えた。
C; ニコチン性電流 (nI_{ACh}) とムスカリン性電流 (mI_{ACh}) に対するアラキドン酸の作用とその時間経過。コントロール中で生じた最大電流に対する相対比で示す。

ら成っている¹¹⁾。アラキドン酸を投与すると、電位記録と同様にnI_{ACh}は速やかに消失しmI_{ACh}は逆にその振幅が増大した (図1B)。

図1Cにアラキドン酸の投与前, 投与中, 投与後のnI_{ACh}とmI_{ACh}の最大振幅の経時変化を投与前を1として示した。nI_{ACh}はアラキドン酸投与後5分で完全に消失しているが, mI_{ACh}はアラキドン酸投与後漸次増大を続け, 10分後には3.3倍となった。アラキドン酸の作用は可逆的であり, アラキドン酸を灌流液から除去すると, 15分後にはnI_{ACh}は50%回復し, 増大したmI_{ACh}の振幅も15分後には1.5倍にまで減少した。

2. 異なる膜電位でのmI_{ACh}に対するアラキドン酸の作用

交感神経節細胞のムスカリン受容体を介して発生するシナプス応答には, 発生機序が異なる2つのシナプス応答が存在する^{11,12)}。図1に示すmI_{ACh}から

は2つの異なる電流成分が存在するか否かは明らかではない。よってアラキドン酸のmI_{ACh}の増強作用についてさらに詳細に調べるためには, 異なる2つの電流成分を分離して, それぞれに対するアラキドン酸の効果をみる必要がある。またニコチン性電流が混入しない実験条件が必要となる。

図2は, ニコチン受容体阻害剤であるd-ツボクラリンをリンゲル液に加え, nI_{ACh}の発現を完全に抑制した条件下で, 膜を異なる電位に固定し, それぞれの電位レベルでアセチルコリンを0.5秒間電気泳動で与えた時に発生したmI_{ACh}を示している。コントロールに見られるように, 各膜電位でのmI_{ACh}の波形は大きく異なっている。-60mVではアセチルコリンを投与すると, 4.2秒の潜時のあとに緩徐な内向き電流が発生し, 16.5秒後にその振幅は最大に達しそのあと緩やかに基線に回復している。この内向き電流の振幅は膜を更に過分極側で固定するほど増大するが, 潜時や最大振幅に達するまでの時間に

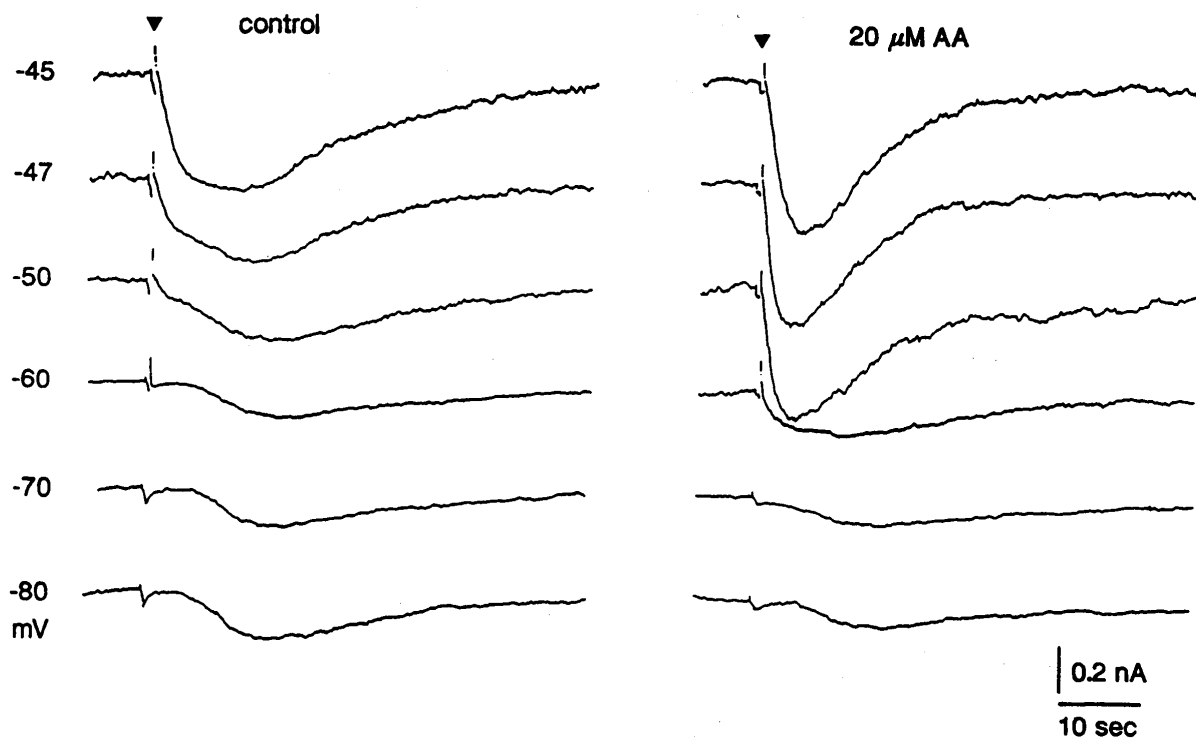


図2. 2種類のムスカリン性電流に対するアラキドン酸の作用。コントロールの応答を見ると、 -60mV より深い膜電位では、潜時の長い緩徐な経過を示す電流 (slow mACh) が発生し、その最大振幅に達するまでの時間は一定となっている。一方、 -45mV から -50mV の膜電位では、slow mAChの他に速い立ち上がりを持つ電流 (fast mACh) が現れ、その振幅は電位が浅くなるほど大きい。このために、全電流はfast mAChとslow mAChの総和になるため複雑な電流波形となっている。アラキドン酸存在下の記録は、アラキドン酸を投与して10分経過した後に測定した。0.1mMのd-ツボクラリンをリンゲル液に加えニコチン受容体を完全に阻害した。▼でアセチルコリンを110nAで0.5秒間与えた。

は変化はない。この潜時の長い電流成分を以後 slow mAChと呼ぶ。

一方、膜を -60mV より脱分極側で固定すると、アセチルコリン投与後1秒の潜時を持ち4秒後に最大振幅に達する速い立ち上がりを示す内向き電流が現れた。この内向き電流の振幅は脱分極が強いほど(保持電位が浅いほど)大となった。この立ち上がりの速い電流を以後 fast mAChと呼ぶ。fast mAChのみによって生じる電流の全経過は、slow mAChと重複する部分が生じるため観察できない。各電流成分の潜時等の性質については既に報告した^{11,12)}。

fast mAChは、膜電位依存性でかつ時間依存性に開口するM-チャンネルと命名されたカリウムチャンネルを、カリウムイオンが流れて生じる電流(M-電流)^{14,15)}が抑制されることにより生じている¹¹⁾。即ちM-チャンネルの閉鎖により今まで流れていたM-電流が減少する過程を示している。slow mAChは、M-チャンネル以外の非選択的カチオンチャンネル(非M-チャンネル)の開口によって、ナトリウムイオン

およびカルシウムイオンが共に透過して生じる^{11,16)}。

アラキドン酸 $20\mu\text{M}$ を投与すると、10分後には各

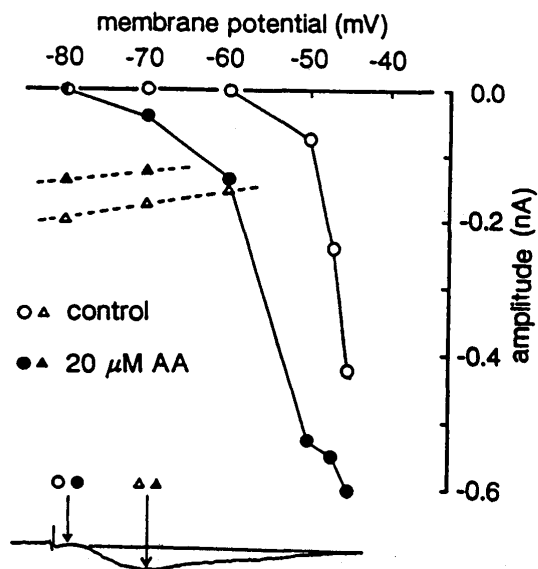


図3. fast mAChとslow mAChに対するアラキドン酸の作用。図2に示したfast mAChとslow mAChの振幅の大きさを膜電位に対してプロットした。fast mAChの振幅はアセチルコリン投与3秒後に、slow mAChの振幅は16秒後に測定した。

膜電位レベルでfast mIACHの振幅は著明に増大したがslow mIACHの振幅は逆に減少した(図2)。図2のアラキドン酸投与前と投与中の各膜電位におけるfast mIACHとslow mIACHの振幅の大きさを膜電位に対してプロットし図3に示した。fast mIACHの振幅はアセチルコリン投与3秒後に測定し、コントロールを○, アラキドン酸投与中を●で示した。この時点ではslow mIACHは発生していない。slow mIACHの振幅は, fast mIACHの発生がない膜電位レベル(-60mVより深い電位)でアセチルコリン投与16秒後に測定し, コントロールを△, アラキドン酸投与中を▲で示した。アラキドン酸を10分間灌流すると, -45, -47, および-50mVの膜電位でのfast mIACHは1.4倍, 2.3倍および6.9倍となった。コントロールにおいてfast mIACHが発生していない-60mVと-70mVの膜電位においても, アラキドン酸を与えるとfast mIACHの発生がみられた。一方slow mIACHの振幅は-70mVと-80mVで70%に抑制された。

3. アラキドン酸代謝阻害剤の効果

アラキドン酸がリポキシゲナーゼによってロイコトリエン類に代謝されると, これらの代謝産物は種々

の生理活性を発揮する。アラキドン酸の投与によって生じたfast mIACHの増大やslow mIACHの抑制が, これらの代謝産物を介して誘起されているか否かを, リポキシゲナーゼ阻害剤のNDGAを用い検討した。この実験には長時間を必要とするため電流固定法により行った。

図4は, 静止膜電位(-57mV)でアセチルコリンを0.5秒間電気泳動により与えて発生させたnVACHとmVACHに対するアラキドン酸の作用を示している。アラキドン酸20 μ Mを灌流すると, 15分後にはnVACHは消失し, mVACHは2.2倍に増大した。mVACHはfast mIACHとslow mIACHの総和による電流によって生じた電位である。よってmVACHの振幅の増大は, アラキドン酸がfast mIACHを増大させた結果を反映していると考えられる。アラキドン酸を灌流液から除去すると, 30分後にはアセチルコリンによる応答はコントロールのレベルに回復した。次にNDGA 20 μ Mを含むリンゲル液で標本を10分灌流し, さらにアラキドン酸を加えた溶液で15分灌流した後にアセチルコリンによる電位応答をみた。アラキドン酸によってnVACHは消失し, mVACHは2.4倍に増大した。アラキドン酸を除去すると, mVACHは10分後には元の振幅に回

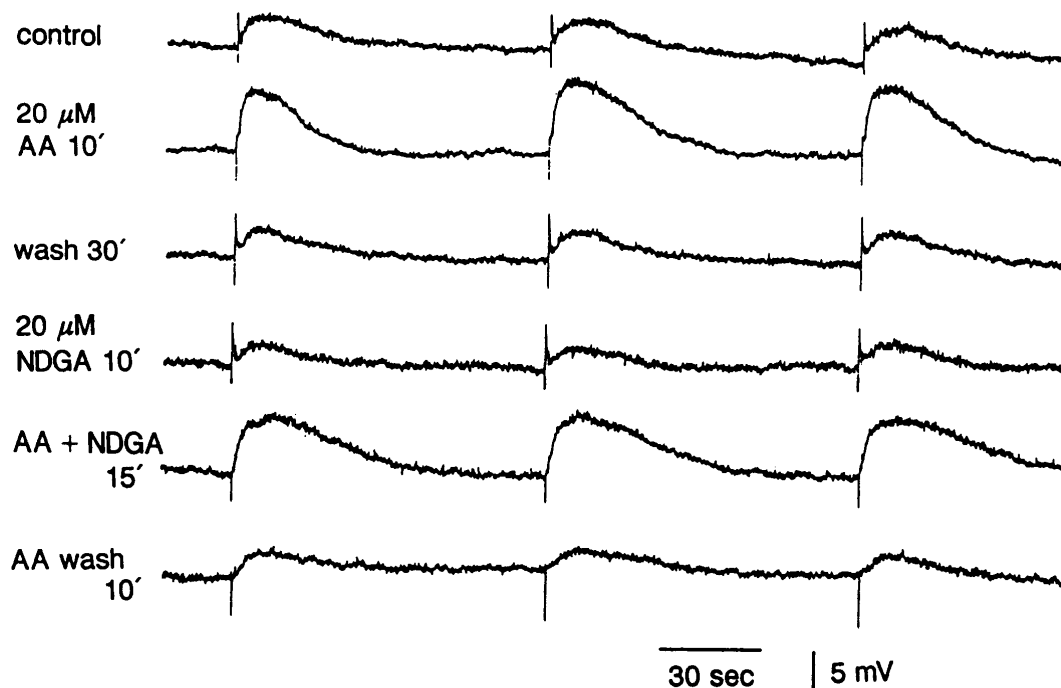


図4. アラキドン酸のnVACHとmVACHに対する作用に及ぼすリポキシゲナーゼ阻害薬(NDGA)の効果。アラキドン酸投与前, 中, 後の作用を確認して, NDGAを10分間灌流しNDGAの作用を確認, 次にアラキドン酸を含む溶液で15分間灌流してNDGA存在下でのアラキドン酸の作用をみた。アセチルコリンは90秒毎に150nAで0.5秒間投与し続けた。静止膜電位-61mV。

復したが、nVAChはこの測定時ではまだ回復は見られなかった。この他5例の細胞においても同様の結果が得られた。

アラキドン酸はシクロオキシゲナーゼで代謝されると各種のプロスタグランジン類が産生される経路に入る。これらのプロスタグランジン類は、生理活性物質として痛みや炎症など多様な反応を生体に引き起こす。アラキドン酸のムスカリン性応答に対する作用が、プロスタグランジン類を介した作用であるか否かを、シクロオキシゲナーゼ阻害剤であるインドメタシンを与えて調べ、図5に示した。コントロールとしてアラキドン酸(20 μ M)単独の作用を確認した後に、インドメタシン2 μ Mを灌流すると、10分後にnVAChの振幅は83%へ、mVAChの振幅は51%へ抑制された。次にアラキドン酸を与え12分後に測定すると、nVAChの消失とmVAChの2.1倍の増大が見られた。4例の細胞においても同様の結果を得た。

考 察

交感神経節前神経線維を単発刺激すると、交感神経節細胞にニコチン受容体を介した早い興奮性後シナプス電位 (fast EPSP) が発生する。また、節前神経線

維を頻回刺激すると、fast EPSPの他にムスカリン受容体を介した緩徐な興奮性後シナプス電位 (slow EPSP) が発生する。生体内の活性物質によりfast EPSPやslow EPSPの振幅や時間経過が増加したり延長したりすると活動電位の発生頻度も変化する。これにより神経の情報伝達の効率が調節されると考えられている¹²⁾。

アラキドン酸は中枢神経系においてシナプス伝達の効率を調節する生体内物質の1つである²⁾。ウシガエルの交感神経節細胞を用いてアセチルコリンによるムスカリン性応答に対するアラキドン酸の作用を調べた本研究において、末梢神経系においてもアラキドン酸が緩徐なムスカリン性シナプス応答の発生効率を調節し得ることが明らかとなった。

マイクロモルのアラキドン酸は、アセチルコリンの投与により発生したfast EPSPと同じ性質を持つニコチン性電位 (nVACh) を可逆的に抑制した (図1)。このアラキドン酸のnVACh抑制作用の機序については既に報告した^{8, 9, 10)}。即ち、0.2~40 μ Mの濃度のアラキドン酸はfast EPSPやその電流 (fast EPSC) あるいはアセチルコリンの投与で生じた電流 (nIACh) を濃度依存性に抑制すること、これはアラキドン酸が受容体-チャンネルに直接作用して生じたもので、アラキドン酸の代謝産物であるプロスタグランジン類やロ

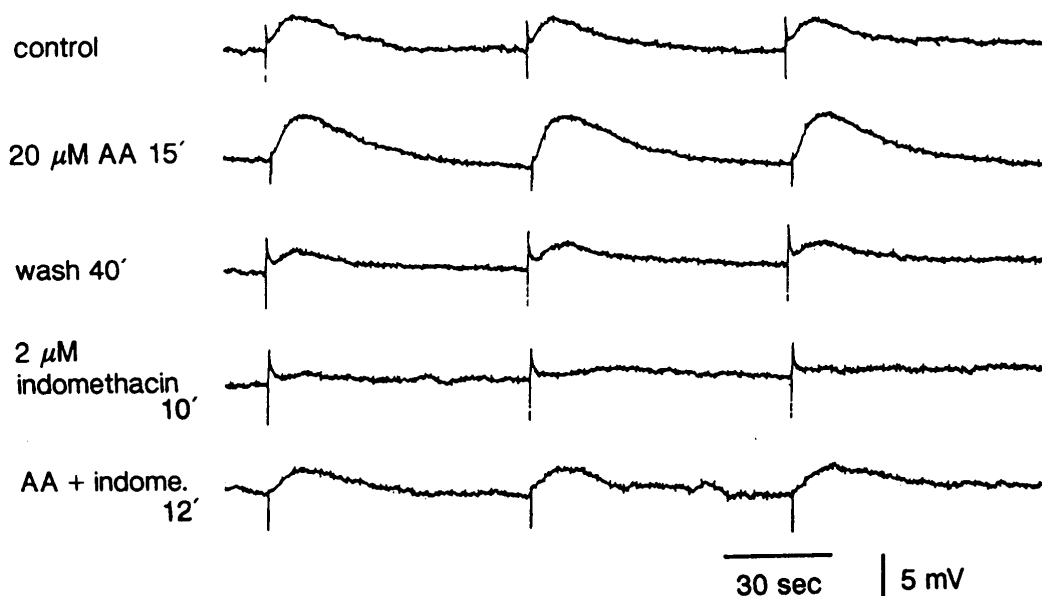


図5. アラキドン酸のnVAChとmVAChに対する作用に及ぼすシクロオキシゲナーゼ阻害薬(インドメタシン)の効果。アラキドン酸投与前、中、後の作用を確認して、インドメタシンを10分間灌流しインドメタシンの作用を確かめ、次にアラキドン酸を加えた溶液で12分灌流してインドメタシン存在下でのアラキドン酸の作用をみた。アセチルコリンは70秒毎に160nAで0.1秒間与えた。静止膜電位-57mV。

イコトルエン類を介した二次的な作用ではないこと、またアラキドン酸は伝達物質アセチルコリンの遊離機構には作用しないこと、などである。

アラキドン酸は、図1に示すように、静止膜電位でアセチルコリン投与により生じたムスカリン性シナプス電位 (mVACh) やその電流 (mIACh) を増大させた。アラキドン酸のムスカリン性応答に対する増強作用の機序を考察する前に、交感神経節細胞に存在する2種類のムスカリン性アセチルコリン応答の性質について述べる。図2に示すように、電圧固定を行う膜電位のレベルを変化させると、mIAChは速い電流成分 (fast mIACh) と遅い電流成分 (slow mIACh) に分離できる。よってmIAChはこの2つの異なる電流の総和により発生していることが分かる。この2種類の電流は異なる発生機序により生じている¹⁰⁾。アセチルコリンがムスカリン受容体のM1-受容体に結合すると、G-蛋白質の活性化が生じ、次いで細胞内2次伝達物質の活性が高まり、その結果M-チャンネルの抑制が生じる。M-チャンネルは膜電位依存性で時間依存的に開口するカリウムチャンネルである^{14,15)}が、fast mIAChはM-チャンネルをカリウムイオンが流れて生じる電流がアセチルコリンの投与により減少する経過を反映している。slow mIAChは、M-チャンネル以外の非選択的カチオンチャンネルの開口により、ナトリウムイオンとカルシウムイオンの透過性が増加して発生したものである。図2のコントロールに示すように、fast mIAChの発現までの潜時や膜電位依存性ならびに時間経過などの性質は、slow mIAChのそれと大きく異なっている¹⁰⁾。

アラキドン酸はmIAChを著明に増強した (図1)。しかし静止膜電位での実験ではfast mIAChとslow mIAChの何れが増大したかは不明である。図2のように、異なる膜電位でfast mIAChとslow mIAChが区別できる状態でアラキドン酸の作用を調べると、アラキドン酸はfast mIAChを増強するがslow mIAChを逆に抑制するという相反する作用を示した。fast mIAChのアラキドン酸による増強の割合は、 -50mV で6.8倍、 -45mV で1.4倍と保持膜電位が異なると変化した (図3)。この理由はM-チャンネルの開口が電位依存性の性質を持つことによると考えられる。

アラキドン酸存在下でのfast mIAChの増大が、アセチルコリンに対するムスカリン受容体の感受性の亢進によるのか、あるいはアラキドン酸がM-チャンネル

の閉鎖を促進したためであるかは不明である。これを明らかにするためには濃度-反応曲線に対するアラキドン酸の作用を調べるなどの実験を行う必要がある。しかし技術的な困難さのためまだ成功していない。fast mIAChは、膜電位が -60mV より過分極側のコントロールでは観察されていない (図2, 3) にもかかわらず、アラキドン酸存在下ではその発生が観察された。この発現を、アラキドン酸がムスカリン受容体の感受性を高めたことによる、あるいはM-チャンネルの閉鎖を促進したことによる、とすることは説明できない。最も妥当な説明は、M-チャンネルが開口する閾値膜電位のレベルをアラキドン酸がより過分極側に移動させたとするものである。

アラキドン酸はslow mIAChの振幅を逆に70%へ抑制した (図2, 3)。fast mIAChと同様に、slow mIAChを発生する受容体もM1受容体であるが、fast mIAChはアラキドン酸により増大する。よって、アラキドン酸がムスカリン受容体のアセチルコリンに対する感受性を低下させてslow mIAChを抑制したとするよりは、非選択的カチオンチャンネル (非M-チャンネル) の開口を阻害したとするほうが妥当である。

アラキドン酸カスケード阻害剤であるインドメタシンやNDGA存在下においても、アラキドン酸はmIAChを増強した (図4, 5)。このことは、アラキドン酸のムスカリン性応答に対する作用のうち、fast mIAChに相当するM-電流の増大作用が、アラキドン酸の代謝産物であるプロスタグランジン類やロイコトリエン類によって誘起されたものではないと結論できる。アラキドン酸がどのように作用して受容体-チャンネルを調節するのかについては現在不明である。一方、slow mIAChを発生させる非M-チャンネルに対するアラキドン酸の抑制作用が、代謝阻害剤で阻害されるか否かは本実験からは不明である。これを明らかにするためには、深い膜電位で非M-チャンネルを流れる電流のみを取り出して調べる必要がある。現在研究中であるがまだ結論は得られていない。なお、インドメタシンの投与によってmIAChが51%に減少した。このインドメタシンの抑制作用の機序については調べていない。

Yuはウシガエルの交感神経節細胞の培養細胞を用いてムスカリン性応答に対するアラキドン酸の作用を調べ、アラキドン酸はM-チャンネルの閾値を変えことなくM-電流を増大する、またNDGAがアラキドン酸のM-電流増強作用を抑制すると報告している¹⁷⁾。

この結果は、本研究と全く一致しない。この理由は不明であるが、培養細胞は培養を続けていると細胞の形態や性質が変わることが知られているので¹⁸⁾、交感神経節細胞の培養細胞と非培養細胞で膜性質に相違が起きた可能性が考えられる。

参考文献

- 1) Axelrod, J. : Receptor-mediated activation of phospholipase A_2 and arachidonic acid release in signal transduction. *Biochem. Soc. Trans.*, 18 : 503-507 (1990).
- 2) Piomelli, D. and Greengard, P. : Lipoygenase metabolites of arachidonic acid in neuronal transmembrane signaling. *Trends Pharmacol. Sci.*, 11 : 367-373 (1990).
- 3) Williams, J. H., Errington, M. L., Lynch, M. A. et al. : Arachidonic acid induces a long-term activity-dependent enhancement of synaptic transmission in the hippocampus. *Nature*, 341 : 739-742 (1989).
- 4) Fraser, D. D., Hoehn, K., Weiss, S. et al. : Arachidonic acid inhibits sodium currents and synaptic transmission in cultured striatal neurons. *Neuron*, 11 : 633-644 (1993).
- 5) Schwartz, R. D. and Yu, X. : Inhibition of GABA-gated chloride channel function by arachidonic acid. *Brain Res.*, 585 : 405-410 (1992).
- 6) Miller, B., Sarantis, M., Traynelis, S. et al. : Potentiation of NMDA receptor currents by arachidonic acid. *Nature*, 355 : 722-725 (1992).
- 7) Vijayaraghavan, S., Huang, B., Blumenthal, E. M. et al. : Arachidonic acid as a possible negative feedback inhibitor of nicotinic acetylcholine receptors on neurons. *J. Neurosci.*, 15 : 3679-3687 (1995).
- 8) Minota, S. and Watanabe, S. : Inhibitory effects of arachidonic acid on nicotinic transmission in bullfrog sympathetic neurons. *J. Neurophysiol.*, 78 : 2396-2401 (1997).
- 9) 簗田昇一, 渡邊定博 : ウシガエル交感神経節のニコチン性シナプス伝達に対するアラキドン酸の抑制作用. *神戸市看護大学紀要*, 2 : 51-57 (1998).
- 10) Minota, S. : Modulation of cholinergic synaptic transmission by arachidonic acid in bullfrog sympathetic neurons. In : Kuba, K., Higashida, H., Brown, D. A., et al. (Eds.) *Slow Synaptic Responses and Modulation*. Springer-Verlag Tokyo, 425-428 (2000).
- 11) Minota, S. : Delayed onset and slow time course of the non-M-type muscarinic current in bullfrog sympathetic neurons. *Pflugers Arch - Eur. J. Physiol.*, 429 : 570-577 (1995).
- 12) 簗田昇一 : シナプスの機能 : 速い情報伝達と遅い情報伝達. *Clinical Neuroscience*, 14 (8) : 74-77 (1996).
- 13) Minota, S., Kumamoto, E., Kitakoga, O., et al. : Long-term potentiation induced by a sustained rise in the intraterminal Ca^{2+} in bullfrog sympathetic ganglia. *J. Physiol. (Lond.)*, 435 : 421-438 (1991).
- 14) Adams, P. R. O. and Brown, D. A. : Synaptic inhibition of the M-current : slow excitatory postsynaptic potential mechanism in bullfrog sympathetic neurones. *J. Physiol. (Lond.)*, 332 : 263-272 (1982).
- 15) Brown, D. A. and Adams, P. R. : Muscarinic suppression of a novel voltage-sensitive K^+ current in a vertebrate neurone. *Nature*, 283 : 673-676 (1980).
- 16) Kuba, K. and Koketsu, K. : Analysis of the slow excitatory postsynaptic potential in bullfrog sympathetic ganglion cells. *Jpn. J. Physiol.*, 26 : 651-669 (1976).
- 17) Yu, S. P. : Roles of arachidonic acid, lipoygenases and phosphatases in calcium-dependent modulation of M-current in bullfrog sympathetic neurons. *J. Physiol. (Lond.)*, 487 : 797-811 (1995).
- 18) Purves, D. and Lichtman J. W. : *Principles of Neural Development*. Sinauer Associates, Inc. (1985).