

アルコールの中樞神経作用とカルシウム

山本 弘 明

Calcium and Action of Alcohol at Central
Nervous System

Hiro-aki YAMAMOTO

ABSTRACT Alcohols may act as antagonists of calcium, which plays an essential role in the release of neurotransmitters, at the central nervous system. Based on the recent biochemical, behavioral and electrophysiological observations, the role of intrasynaptosomal free calcium in the action of alcohol is discussed.

はじめに

神経内カルシウムに対するアルコールの影響に関する研究は、イソプロピルアルコールが、座骨神経抽出物のカルシウム結合性を高めるという Ehrenpreis¹⁾ (1965年)の報告に始まる。その後 Katz ら²⁾ (1967年)により、カルシウムイオンは、神経末梢での神経伝達物質のリリースに必須の金属イオンであることが明らかにされて以来、神経内カルシウムの代謝とアルコール中樞神経作用との関係について、精力的に数多くの研究がなされてきた。その代表的な研究は、アルコールによる中樞神経抑制作用が、神経内カルシウム濃度の上昇によって阻害されるという、Seemanら³⁾の報告であろう。しかし神経内カルシウムのホメオスタシス機能が生理学のおよび生化学的に充分理解されるようになったのは、ここ10年間であり、最近になってやっとアルコールの中樞神経作用における神経内カルシウムの役割が明らかにされつつある。

すでに述べたように、カルシウムイオンは神経伝達に重要な役割を演じているので、アルコールの中樞神経作用を理解するためには、神経末梢でのカルシウムのダイナミックを考えに入れるなければならない。そこでまず、中樞神経系におけるカルシウムの調節および機能について概略を述べる。

御存知のように、神経末梢(シナプトソーム)内の遊離カルシウム濃度は極めて低く、 $10^{-6}M$ ~ $10^{-8}M$ ⁴⁾ であると言われている。一方シナプトソーム外の濃度は $10^{-3}M$ のオーダーである⁵⁾。

このようにシナプトソーム内のカルシウムイオン濃度が、シナプトソーム外の濃度に比し極めて低いということは、少量のカルシウムの流入によりシナプトソーム内の遊離カルシウム濃度が、著しく変化することを示唆している。カルシウムの流入はボルテージ感受性チャンネルで起こり、それはランタニウム、ベラパミール、ニフェドリンおよびメトオキシベラパミール(D-600)によって阻害される^{6,7)}。カルシウムは神経末梢において、まだよく知られていない機構で、神経伝達物質のリリースの引きがねとして働いている²⁾。シナプトソーム内のカルシウム濃度は、脱分極によって上昇し、その上昇したカルシウム濃度は、多くのプロセスによってただちに正常濃度へもどされる(図1)。

シナプトソーム内小器官(Synaptic vesicles および Endoplasmic reticulum)は、高親和性 ATP-依存性カルシウム取り込みを行う。この両小器官は、シナプトソーム内の遊離カルシウムを低濃度に保持するために、重要な役割を演じていると考えられている^{8,9)}。一方シナプトソーム内のミトコンドリアもカルシウムを取り込む。しかしこの取り込みの方は、親和性が比較的に低く、シナプトソーム内の遊離カルシウム濃度が著しく上昇したときのみ、重要性をも

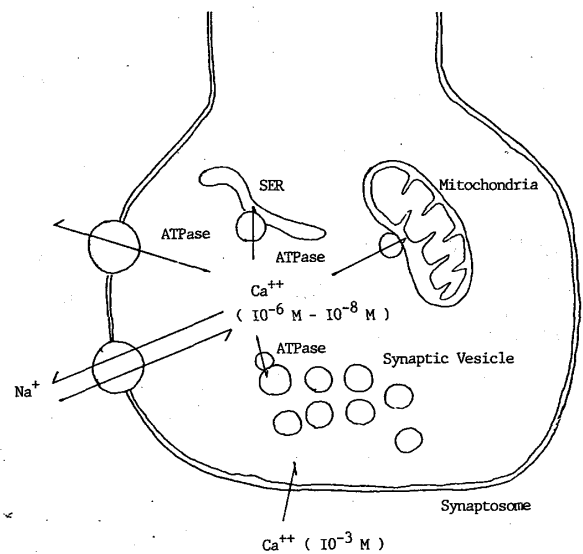


図1 シナプトソームでのカルシウムの代謝

つものと思われる。カルシウムは、シナプス膜に存在する蛋白質や酸性リピッドと結合する¹⁰⁻¹²⁾。この高親和性の結合は、シナプトソーム内の遊離カルシウムを低濃度にするかも知れない。

シナプトソームからのカルシウムの流出については、現在まで二つのプロセスが確認されている。一つはナトリウムイオンをシナプトソーム内へ流入させることにより、カルシウムイオンをシナプトソーム外へ流出させるプロセス(ナトリウム-カルシウム交換システム)であり、他の一つはATP-依存性カルシウム流出プロセスである(図1)。アルコールは上記の一つあるいはいくつかの部位に作用し、神経伝達に影響を及ぼす可能性が考えられる。本総説では、著者の数年間の研究成果をもとに、神経末梢でのカルシウムを中心としたアルコールの中樞神経抑制作用機序について述べてみる。

1. アルコールのシナプトソームへのカルシウム取り込み阻害作用

最近、神経末梢でのカルシウム輸送に対するアルコールの影響に関する多くの報告がみられる。エタノール(100mM)は *in vitro* でシナプトソームへのカルシウムの取り込みを阻害する³⁾。こ

の阻害作用はボルテージ感受性チャンネルに特異的である^{13, 14}。即ち、ボルテージ非感受性チャンネルでは、この作用は起こらない^{13, 14}。アルコールによるカルシウム取り込み阻害作用は、小脳および脳幹で最も高く、大脳および線状体では余り高くない¹⁴。また、アルコールのカルシウム取り込み阻害は km 値の変化に基づくという(Harris 私信)。これらの神経化学的知見は、脊根 ганグリアのボルテージ感受性カルシウムカレント¹⁵ および金魚の脳神経でのカルシウムカレント¹⁶をアルコールが阻害するという電気生理学知見と一致している。これらの結果から、アルコールの中枢神経抑制作用発現機序の一つとして、神経末梢での脱分極下のカルシウム取り込み促進に対する阻害作用が考えられる。

2. アルコールのCa-ATPase 活性促進作用と神経内カルシウム濃度

アルコールは赤血球からのATP-依存性カルシウム流出を促進する¹⁷。赤血球でのATP-依存性カルシウム流出機構は現在のところ、神経末梢での流出機構と類似であると考えられている。従って、アルコールは赤血球と同様に、神経末梢においてもATP-依存性カルシウム流出を促進するであろうと容易に推測できる。しかし、神経末梢でのカルシウム流出にはすでに述べたようにATP-依存性流出以外に、ナトリウム-カルシウム交換プロセスに基づく流出があり、ATP-依存性カルシウム流出のみを測定することは大変難しい。

最近、ヒト赤血球からのATP-依存性カルシウム流出は、赤血球膜に存在するCa-ATPaseによることが明らかにされている¹⁸。また、神経末梢中には、赤血球膜と同様のCa-ATPaseが存在しているという^{17, 19-21}。これらの知見は、Ca-ATPaseが、神経末梢でのATP-依存性カルシウム流出プロセスに関与していることを示唆している。そこで、シナプソーム中のCa-ATPase 活性に対するエタノールの影響について検討した。

図2に示されるように、シナプス膜のCa-ATPase 活性は、エタノールにより濃度依存的に増加された¹⁷。このことは、

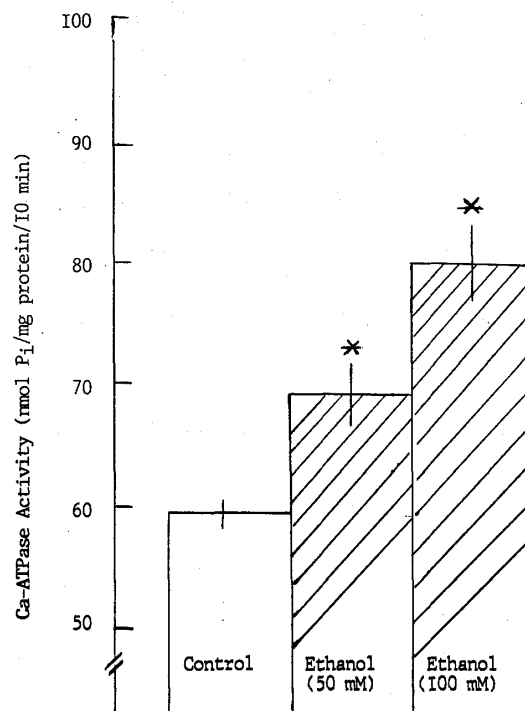


図2 脳シナプス膜のCa-ATPase活性に対するエタノールの影響

各データは4回の測定値の平均で示してある。*は対照と比較して $P < 0.01$ で有意差を示す。

エタノールがシナプトソームからのATP-依存性カルシウム流出を促進する可能性を示唆している。しかし、一方では、エタノールはシナプス膜でのナトリウム-カルシウム交換プロセスによるカルシウム流出を阻害する²²⁾。従って、シナプトソームからの総カルシウム流出量は、エタノールによってほとんど変化しないことになる¹³⁾。

シナプトソーム内小器官はATP-依存性のカルシウム取り込みを行う^{8,9)}。また、このカルシウム取り込みには、Ca-ATPaseが重要な働きをしているという^{8,9)}。

最近、著者の研究室において、シナプトソーム内小器官に存在するCa-ATPase活性がエタノールによって促進されることを認めた(未公開データ)。従って、エタノールによるシナプトソーム小器官のCa-ATPase活性増加は、小器官へのカルシウム取り込みを促進し、その結果シナプトソーム内の遊離カルシウム濃度を減少させるであろうと考えられる。実際、Rossら^{19,23)}はエタノールを*in vivo*で処理することにより、ラットシナプトソーム内のカルシウム量の減少が観察できると報告している。このようなアルコールによって惹起されるシナプトソーム内の遊離カルシウム濃度減少は、アルコールの中樞神経抑制作用の発現原因の一つであるかも知れない。

3. アルコールのシナプス膜流動性増加作用とCa-ATPase活性促進作用との関係

すでに述べたように、アルコールは、シナプス膜およびシナプトソーム内小器官のCa-ATPase活性を増加させる(図2)。このCa-ATPase活性の増加は、膜脂質のパーチュベーションによって起こる可能性が考えられる²⁴⁾。

そこで、蛍光物質を使用し、エタノールによる膜流動性の影響について検討することにした(図3)。

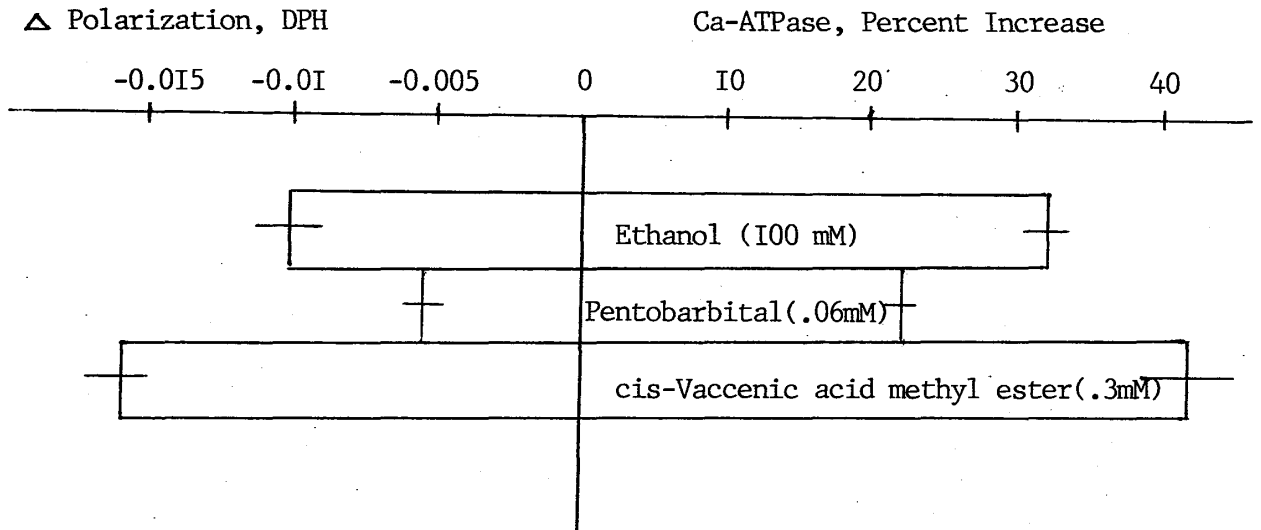


図3 シナプス膜のCa-ATPase並びに膜流動性に対するエタノールおよびその他の薬物による影響

各データは6回の測定値の平均で表わしている。Ca-ATPase活性および蛍光ポーラリゼーションの変化は、すべての薬物で有意差を示している($P < 0.01$)。

膜流動性は、蛍光物質をシナプス膜に取り込ませたのち、ポーラリゼーション^{17), 24), 25)}を測定することにより求めた。即ち、蛍光物質〔1.6-ジフェニル-1.3.5-ヘキサトリエン(DPH)をシナプス膜懸濁液へ0.5mg/mlの濃度で取り込ませ、暗室中35℃でインキュベートしたのち、蛍光最大値が得られるまで攪拌(20~30分間)した。このポーラリゼーションを35℃で測定し、エタノール添加および対照と比較検討した。

図3に示されるように、エタノールは、シナプス膜の流動性を明らかに増加した¹⁷⁾。更に、他の薬物(ペントバルビタール、シスワセニン酸メチルエステル)について検討したところ、両薬物とも膜流動性の増加作用を示した。この結果は、他の研究者の結果と一致している^{24), 25)}。更に興味あることに、上記薬物すべてが、Ca-ATPase活性の増加作用を示した(図3)。このことは、Ca-ATPase活性の増加が、シナプス膜流動性の増加に基づいていることを示唆している。

4. カルシウム依存性カリウムカレントに対するアルコールの影響

カルシウムの神経末梢での作用の一つに、シナプスからのカリウム流出の調節がある。中枢神経系のニューロンで、カルシウム依存性カリウムコンダクタンスに基づく過分極の存在が、電気生理学的研究によって明らかにされている²⁶⁻²⁹⁾。これらの研究は、神経興奮の抑制にカルシウム依存性カリウムコンダクタンスが、重要な役割を演じていることを示唆している。

最近、Carlenら³⁰⁾は電気生理学的研究により、海馬スライスによるカルシウム依存性カリウムカレントが、エタノールで促進されることを明らかにした。一方アパミン(ハチのトキシンで18アミノ酸³¹⁾からなるポリペプチド)は、神経末梢でのカルシウム依存性カリウムコンダクタンスを選択的に阻害するという^{28, 32-34)}。そこで、カルシウム依存性カリウム流出に対するアルコールの影響について生化学的に検討することにした。更に、アルコールの中枢抑制作用に及ぼすアパミンの影響についても検討した。

5. 赤血球によるカルシウム依存性⁸⁶Rb流出に対するアルコールの影響

脳シナプトソームでのカリウム流出に関する生化学的研究は、今までほとんどなされていない。しかし、ヒト赤血球を用いたカルシウム依存性カリウム流出に関する研究については、数多くの報告がある。それらによると、カリウムのトレーサーとして⁸⁶Rbを使用し、ヒト赤血球からの流出を測定すると、細胞内カルシウムに依存してカリウム(⁸⁶Rb)流出が観察されるという。³⁵⁾⁻³⁷⁾そこで、ヒト赤血球でのカルシウム依存性⁸⁶Rb流出に及ぼすアルコールの影響について検討することにした。他の報告³⁵⁻³⁷⁾と同様に、⁸⁶Rb流出は細胞内カルシウム濃度に依存した(図4)。即ち、遊離カルシウムが 1.5×10^{-7} Mのとき僅かな⁸⁶Rb流出がみられ、 7×10^{-7} M遊離カルシウム濃度で最大の流出を示した^{38, 39)}。

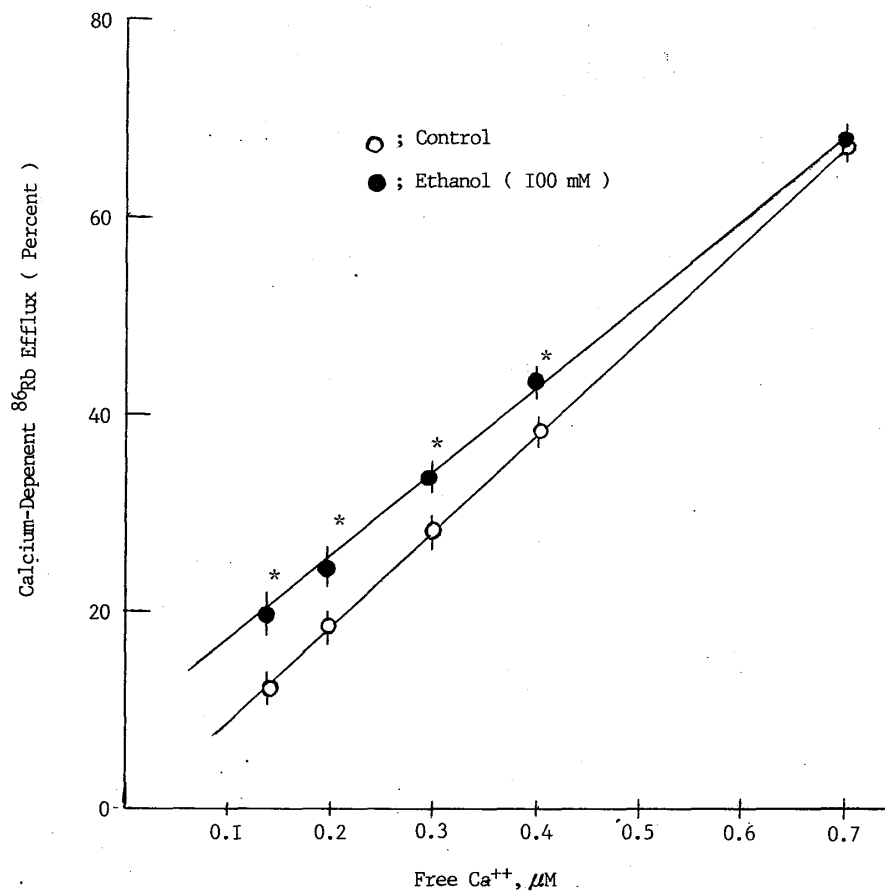


図4 ヒト赤血球からのCa-依存性⁸⁶Rb流出における遊離カルシウムおよびエタノールの影響

各データは4回の測定値の平均で表わしている。垂直線は± S. E. M.である。*は対照と比較して、 $P < 0.01$ で有意差を示す。

ヒト赤血球中に100mMエタノールを*in vitro*で添加すると、低濃度の遊離カルシウム(4×10^{-7} M以下)のとき、カルシウム依存性⁸⁶Rb流出は、対照のそれに比べ明らかに促進した^{38, 39}。しかし、 4×10^{-7} M以上のカルシウム濃度では、エタノールは⁸⁶Rb流出に全く影響しなかった(図4)。これらの結果は、エタノールが低濃度のカルシウム作用にのみ影響を与えていることを示している。なお、エタノールは、カルシウム非依存性⁸⁶Rb流出に対して、全く影響しなかった^{38, 39}。

表1にエタノールおよび他の二種の異性体、n-プロパノールおよびn-ブタノールについてのカルシウム依存性⁸⁶Rb流出の影響を示している。三種すべてのアルコールが、カルシウム依存性⁸⁶Rb流出を促進したが、炭素数の多いアルコール程低濃度でカルシウム依存性⁸⁶Rb流出を促進することが判明した。このことは、アルコールによる⁸⁶Rb流出促進作用は、その脂溶性の大きさに相関していることを示している。実際、Seemanら⁴⁰はアルコールの中樞神経抑制作用は、脂溶

表1 ヒト赤血球からのCa-依存性⁸⁶Rb流出に対するエタノール, n-プロパノールおよびn-ブタノールの影響

Drug	Calcium-Dependent ⁸⁶ Rb Efflux (%)
Control	18 ± 1
Ethanol	
50 mM	21 ± 1*
100 mM	24 ± 2*
200 mM	27 ± 1*
n-Propanol	
25 mM	19 ± 1
50 mM	24 ± 1*
100 mM	27 ± 2*
n-Butanol	
25 mM	28 ± 1*

Values represent mean ± S.E.M., n = 4. * Significant effect of alcohol, P < 0.01, t test for paired observations.

性の高いものほど強いと報告している。以上の結果は、アルコールの中樞抑制作用がカルシウム依存性⁸⁶Rb流出促進に基づく可能性を示唆している。

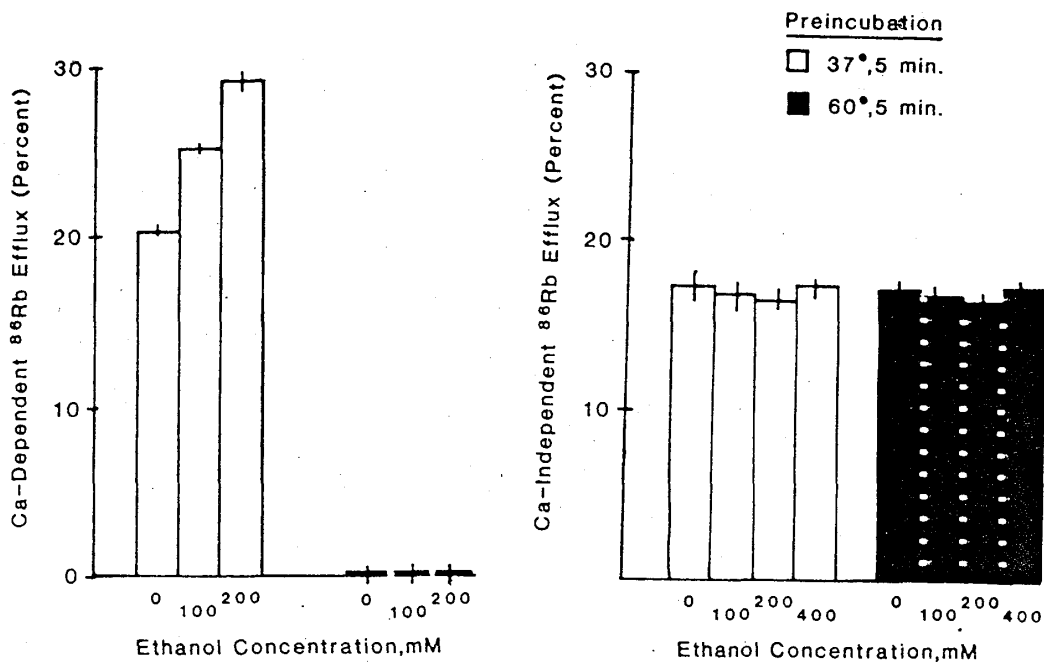


図5 ヒト赤血球からのCa-依存性および非依存性⁸⁶Rb流出における温度の影響
各データは4回の測定値の平均で表わしている。垂直線は±S.E.M.である。

図5に赤血球からのカルシウム依存性⁸⁶Rb流出およびカルシウム非依存性⁸⁶Rb流出に対する60℃, 5分間の熱処理の影響を示す。この熱処理において, カルシウム非依存性⁸⁶Rb流出はほとんど変化しないが, カルシウム依存性⁸⁶Rb流出は完全に消失することが判明した。これらの結果は, エタノールがカルシウム依存性⁸⁶Rb流出に特異的に作用し, また, この流出プロセスには, 熱に容易に変性する蛋白質が関与していることを示唆している。

6. シナプトソームによるカルシウム依存性⁸⁶Rbに対するエタノールの影響

すでに述べたように, シナプトソームからの⁸⁶Rb流出に関する研究は, 現在までほとんどなされていない。したがって以下の新しい操作方法を用いて, ⁸⁶Rb流出に及ぼすエタノールの影響について検討した。

シナプトソームはマウス全脳から Cotmanら⁴¹⁾の方法の変法⁴²⁻⁴⁴⁾によって分画した。単離されたシナプトソームは, 10mM MgCl₂およびEGTA又はEGTA-Caを含む5mM Tricine緩衝液, pH 8.1で4℃, 1時間インキュベートすることにより, 部分的に分解(lyse)した。その分解シナプトソームは, 5mM Hepes, 100mM KCl, 10mM MgCl₂および⁸⁶Rbを含む0.12M sucrose緩衝液, pH 7.4で30℃, 30分間インキュベートし, 再シール(reseal)更に⁸⁶Rb濃度を定常状態レベル⁽⁴⁵⁾にしたのち, 120mM Choline, 5mM KCl, 5mM NaCl, 2mM EGTAおよび20mM Hepes, pH 7.1を含む溶液で20倍に希釈して, 一定時間後の⁸⁶Rb流出を測定した^{38, 39)}。

図6に示されるように, マウスシナプトソームの⁸⁶Rb流出は, 遊離カルシウム濃度に依存し, 100mMエタノール添加でその⁸⁶Rb流出は促進された。このエタノールによる⁸⁶Rb流出促進作用は, 遊離カルシウム濃度が低いときに最大値を示した(図6)。これは赤血

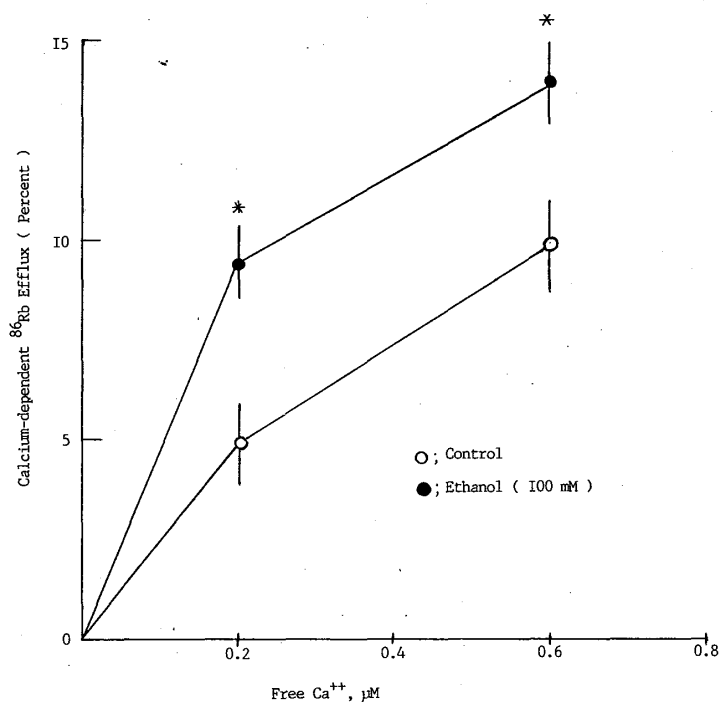


図6 マウス脳シナプトソームからのCa-依存性⁸⁶Rb流出における遊離カルシウム濃度およびエタノールの影響

各データは4回の測定値の平均で表わしている。垂直線は±S. E. Mである。
*は対照と比較して, P<0.01で有意差を示す。

球で得られた結果と同様である(図4参照)。

マウスシナプトソームでのカルシウム依存性 ^{86}Rb 流出に及ぼすアパミンの影響については、図7に示す通りである。0.1 μM アパミンはカルシウム依存性 ^{86}Rb 流出を阻害し、更にエタノールによる ^{86}Rb 流出促進作用を抑制した。しかし、アパミンは赤血球からのカルシウム依存性 ^{86}Rb 流出に対しては全く影響しない^{38, 39)}。これらのことは、アパミンがシナプトソームに特異的に作用していることを示唆している。

電気生理学的研究によると、アパミンは神経末梢でのカルシウム依存性カリウムカレントを選択的に阻害する^{28, 32-34)}が、赤血球でのカルシウム依存性カリウムカレントには影響しないという⁴⁶⁾。この電気生理学的知見は、アパミンが、シナプトソームに特異的に作用し、カルシウム依存性 ^{86}Rb 流出促進を阻害するという、著者の生化学的結果と一致する。なお、アパミンは神経末梢に特異的に結合する³³⁾ことが明らかにされており、この特異的結合部位が、シナプトソーム中のカルシウム依存性 ^{86}Rb 流出系上に存在していることは、上記の赤血球及びシナプトソームを用いた結果から容易に考えられる。以上のことから、アルコールの中枢抑制作用には、カルシウム依存性カリウム流出促進による神経末梢での過分極増大が、重要な役割を演じている可能性が考えられた。しかし、その ^{86}Rb 流出促進が、アルコールの中枢抑制作用に重要な働きをしているかどうかを明確にするためには、シナプトソームでのカルシウム依存性 ^{86}Rb 流出を特異的に阻害するアパミンによって、アルコール誘発の睡眠作用が抑制されるかどうかを検討する必要がある。そこで、以下に示すように、エタノール誘発の睡眠作用に及ぼすアパミンの影響について、マウスを使って検討した。

7. エタノール誘発の睡眠作用に及ぼすアパミンの影響

マウスによるエタノール誘発の睡眠時間は、著者らの方法⁴⁷⁾を用いて測定した。なお、アパミンはエタノール(4.0 g/kg, i. p.)投与1分前に、側脳室に投与した³⁸⁾。

表2に示すように、アパミンはエタノール誘発の睡眠時間を明らかに短縮した。即ち、10 μg のアパミンをマウス側脳室に投与すると、エタノール誘発の睡眠時間を約50%減少し、50 μg お

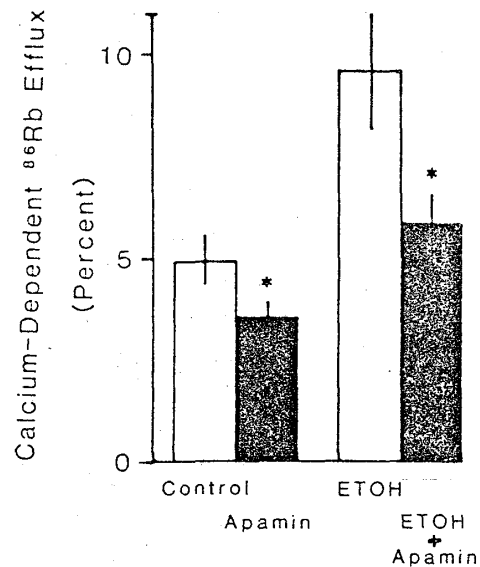


図7 マウス脳シナプトソームからのCa-依存性 ^{86}Rb 流出におけるアパミンの影響

各データは6回の測定値の平均で表わしている。垂直線は \pm S. E. Mである。
★は対照及びエタノール処理と比較して、 $P < 0.01$ で有意差を示す。

表2 エタノール誘発の睡眠時間に及ぼすアパミンの影響

Pretreatment	Ethanol induced sleep time (min)
Saline	53 ± 6
Apamin	
10 ng/brain	29 ± 3*
50 ng/brain	10 ± 1*
100 ng/brain	9 ± 1*

Values represent mean ± S.E.M., n = 6.

* Significant effect of apamin, P < 0.01

よび 100 µg 投与では約80%減少した。

しかし、アパミンはエタノール誘発の睡眠作用を完全には消失することができなかった。このことは、アルコール中枢抑制発現には、カルシウム依存性カリウム流出促進以外の機構が働いている可能性を示している。

結 語

アルコールの中枢作用におけるカルシウムの役割に関する研究は、すでに約20年になる。

しかし、神経カルシウムのホメオスタシス機能が生理学的、生化学的に明らかにされたのは、ここ10年間である。そして最近、アルコールの中枢神経作用と神経末梢でのカルシウムのダイナミックに関する数多くの論文が発表され、アルコール中毒発現にとって、神経内カルシウムの重要性が考えられている。本総説では、特に著者の研究をもとに、シナプトソーム内の遊離カルシウム濃度の変化が、アルコール中毒発現に重要な役割を演じていることを、Ca-ATPase 活性および脱分極下のカルシウム流出に及ぼすアルコールの影響を例にとって述べてみた。また、カルシウム依存性カリウム流出機構（過分極）にも着目して、アルコール中毒機序を他方面からも考えてみた。結論として、アルコールは上記の多くの部位に、非特異的に作用し、その総合的な作用で中枢抑制作用を発現しているように考えられた。しかし、アルコール中毒作用発現における最も重要なアルコール作用部位はどこであるか不明である。それに関するさらに発展した研究が望まれる。

文 献

- 1) Ehrenpreis, S., *J. Cell Comp. Physiol.*, **66**, 159 (1965).
- 2) Katz, B., Miledi, R., *J. Physiol.*, **192**, 407 (1967).
- 3) Seeman, P., Chen, S.S., Chau-Wong, M., Staiman, A., *Can. J. Physiol. Pharmacol.*, **52**, 526 (1974).
- 4) McGram, C.F., Nachshen, D.A., Blaustein, M.P., "Calcium and Cell Function", Vol. 2, ed. by W.Y. Cheung, Academic Press, New York, 1982, p.81.
- 5) Llinas, R.R., "Society for Neuroscience Symposium", Vol. 2, ed. by W.M. Cowan and J.A. Ferrendelli, Soc. Neurosci., Bethesda, MD., 1977, p.139.
- 6) Goddard, G.A., Robinson, J.D., *Brain Res.*, **110**, 331 (1976).
- 7) Nachshen, D.A., Blaustein, M.P., *Mol. Pharmacol.*, **16**, 579 (1979).
- 8) Blaustein, M.P., Kendrick, N.C., Fried, R.C., Ratzlaff, R.W., "Society for Neuroscience Symposium", Vol. 2, ed. by W.M. Cowan and J.A. Ferrendelli, Soc. Neurosci., Bethesda, MD., 1977, p.172.
- 9) Blaustein, M.P. Ratzlaff, R.W., Kendrick, N.K., *ANN. NY Acad. Sci.*, **28**, 195 (1978).
- 10) Harris, R.A., Fenner, D., *Biochem. Pharmacol.*, **31**, 1970 (1982).
- 11) Michaelis, E.K., Myers, S.L., *Biochem. Pharmacol.*, **28**, 2081 (1979).
- 12) Seeman, P., Chau, M., Goldberg, M., Sauks, T., Sax, L., *Biochim. Biophys. Acta*, **225**, 185 (1971).
- 13) Harris, R.A., Hood, W.F., *J. Pharmacol. Exp. Ther.*, **213**, 562 (1980).
- 14) Harris, R.A., "New Perspectives on Calcium Antagonists", ed. by G.B. Weiss, American Physiological Society, 1981, p.229.
- 15) Oakes, S.G., Pozos, R.S., *Alcoholism; Clin. Exp. Res.*, **4**, 225 (1980).
- 16) Farber, D.S., Klee, M.R., "Alcohol and Opiates: Neurochemical and Behavioral Mechanisms", ed. by K. Blum, Academic Press, New York, 1977, p.41.
- 17) Yamamoto, H., Harris, R.A., *Biochem. Pharmacol.*, **32**, 2787 (1983).
- 18) Schautzmann, H.J., "Membrane Transport of Calcium", ed. by E. Carafoli, Academic Press, New York, 1982, p.41.
- 19) Ross, D.H., Mutchler, T.L., Grady, M.M., *Alcoholism; Clin. Exp. Res.*, **3**, 64 (1979).
- 20) Logan, B.J., Lavery, R., *Proc. Univ. Otago Med. Sch.*, **59**, 49 (1980).
- 21) Willow, M., Johnston, G.A.R., *Neurosci. Lett.*, **14**, 361 (1979).
- 22) Michaelis, M.L., Michaelis, E.K., *Biochem. Pharmacol.*, **32**, 963 (1983).

- 23) Ross, D.H., Median M.A., Cardenas, H.L., *Science*, **186**, 63 (1975).
- 24) Harris, R.A., Hitzmann, R.J., "Currents in Alcoholism", Vol. 8, ed. by M. Galanter, 1981, p.379.
- 25) Harris, R.A., Schroeder, F., *J. Pharmacol. Exp. Ther.*, **223**; 424 (1982).
- 26) Alger, B.E., Nocoll, R.A., *Science*, **210**, 1125 (1980).
- 27) Moolenaar, W.H., Spector, I., *J. Physiol. (London)*, **278**, 265 (1978).
- 28) Nicoll, R.A., Alger, B.E., *Science*, **212**, 957 (1981).
- 29) Schwartzkroin, P.A., Stafstrom, C.E., *Science*, **210**, 1125 (1980).
- 30) Carlen, P.L., Gurevich, N., Durand, D., *Science*, **215**, 306 (1982).
- 31) Habermann, E., *Science*, **177**, 314 (1972).
- 32) Banks, B.E., Brown, C., Burgess, G.M., Cocks, T.M., Johnson, D.H., *Nature (London)*, **282**, 415 (1979).
- 33) Hugues, M., Romey, G., Duval, D., Vincent, J.P., Lazdunsky, M., *Proc. Natl. Acad. Sci. (USA)*, **79**, 1308 (1982).
- 34) Meech, R.W., *Annu. Rev. Biophys. Bioeng.*, **7**, 1 (1978).
- 35) Lewi, V.L., Ferreira, H.G., *Curr. Top. Memb. Transp.*, **10**, 217 (1978).
- 36) Porzig, H.J., *Memb. Biol.*, **31**, 317 (1977).
- 37) Simons, T.J.B., *J. Physiol. (London)*, **256**, 227 (1976).
- 38) Yamamoto, H., Harris, R.A., *European J. Pharmacol.*, **88**, 357 (1983).
- 39) Yamamoto, H., "Calcium in Biological Systems", ed. by R.P. Rubin, Plenum Press, New York, 1984, p.201.
- 40) Seeman, P., *Pharmacol. Rev.*, **24**, 583 (1972).
- 41) Cotman, C.W., Matthews, D.A., *Biochim. Biophys. Acta*, **249**, 380 (1972).
- 42) Yamamoto, H., Harris, R.A., Loh, H.H., Way, E.L., *J. Pharmacol. Exp. Ther.*, **205**, 255 (1978).
- 43) Yamamoto, H., Harris, R.A., Loh, H.H., Way, E.L., *Life Sci.*, **20**, 1533 (1977).
- 44) Yamamoto, H., McCain, H.W., Izumi, K., Misawa, S., Way, E.L., *European J. Pharmacol.*, **71**, 177 (1981).
- 45) Albuquerque, E.X., Aquaya, L.G., Warnick, J.E., Weinstein, H., Glick, H.S.D., Maayani, S., Ickowicz, R.K., Blaustein, M.P., *Proc. Natl. Acad. Sci. (USA)*, **78**, 7792 (1981).
- 46) Burgess, G.M., Claret, M., Jenkinson, D.H., *J. Physiol. (London)*, **317**, 67 (1981).
- 47) Yamamoto, H., Sutoh, D., Misawa, S., *Life Sci.*, **28**, 2917 (1981).