

魚類網膜の錐体経路と桿体経路

高 橋 恭 一

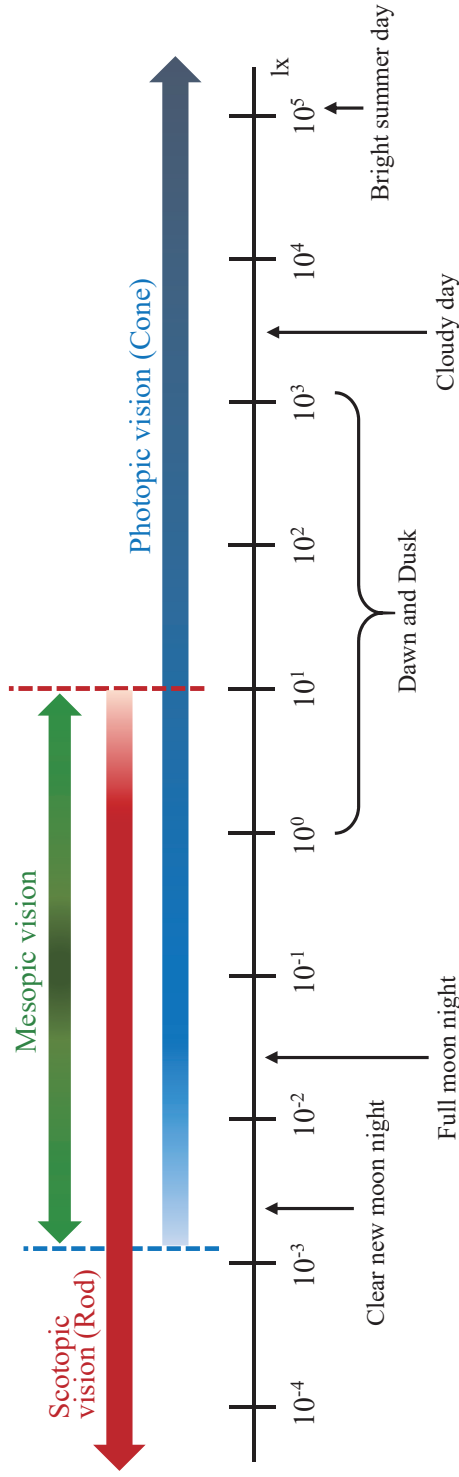
(受付 2020 年 8 月 4 日)

1. は じ め に

地球の光環境は昼夜で大きく異なっている。星空の下での照度は 10^{-3} lx そして太陽光下では 10^5 lx であり、昼夜で約 10^8 (1億倍) の照度差¹⁾ がある (第 1 図参照)。このような大きな照度差の中で、脊椎動物は低光量条件下で機能する桿体と高光量条件 (昼光条件) 下で機能する錐体を網膜に備え、適切な視覚を得ている (動物種によっては、虹彩による瞳孔調節に伴い眼球内に入る光量を調節している)。

脊椎動物網膜視細胞 (桿体と錐体) にある桿体視物質 (ロドプシン) と錐体視物質を構成するオプシン (タンパク質) のアミノ酸配列そしてオプシン遺伝子の分析・比較することにより、視覚進化の流れを推測できるようになってきた (例えば, Ovchinnikov, 1982; Hargrave *et al.*, 1983; Nathans & Hogness, 1983; Shichida & Imai, 1998; Gartner, 2000; Ebrey & Takahashi, 2001; Sakmar *et al.*, 2002)。魚類、両生類、爬虫類と鳥類の中に、4 色に対応した錐体視細胞を有する種が存在するが、これは『カンブリア紀の大爆発 (約 5 億4200万年前から 5 億3000万年前の間に突然現存する動物の多くが出現した現象を指す。)] に生存していた脊椎動物の祖先が赤色、青色と紫外 (あるいは紫色)、緑色の 4 色性色覚を持っていたことによると考えられている (例えば, Yokoyama & Yokoyama, 1996; Jacobs & Rowe, 2004; Lamb *et al.*, 2007)。つまり、脊椎動物は 4 色性色覚が基本であり、これらの錐体視物質から桿体視物質 (ロドプシン) が派生したと報じられている (Okano *et al.*, 1992; Collin *et al.*, 2003; Shichida *et al.*, 2009)。夜行性であった哺乳類の祖先が視覚以外の感覚 (例えば、嗅覚や聴覚など) を優先したために、錐体視物質の中の青色と緑色を失ったと推測されている。このため、殆どの哺乳類は 2 色性色覚である。数千万年前、ヒトを含む霊長類で緑色視物質が再出して 3 色性色覚が復活したと考えられている (例えば, Surridge *et al.*, 2003)。最近、脊椎動物視覚進化の初期に色覚と暗所視は並行して獲得されたという新説も提唱された (Sato *et al.*, 2018)。

脊椎動物には視覚器として一對の眼球が備わっている。動物種により眼球の大きさに差はあるものの、その構造に共通点は多い。何れの動物種においても、眼球は外側から眼球線維膜 (前方 1/6 は角膜と後方 5/6 は強膜)、眼球血管膜 (脈絡膜、毛様体と虹彩)、眼球内膜 (網



第1図：生物が生息する光環境

生物が生息する環境の明るさは 0.001 lx (10^{-3} lx) の新月の星明り (Clear new moon night) から $100,000 \text{ lx}$ (10^5 lx) の真夏の晴天 (Bright summer day) に及び、その変化は約一億倍 (10^8) に達する。当然、曇天の夜は星明りもなく、さらに暗い。このような桁違いの照度変化に対応するため、動物は少なくとも4種類の反応を示すことが知られている。第1番目は瞳孔直径を変化させ、眼球内へ入射する光の量を調節することである。瞳孔直径の変化によって、約10倍の光量調節が可能である(魚類では瞳孔変化はなく、その代わり網膜運動反応による調節が行われていると考えられている)。第2番目は周囲の明るさに応じて錐体と桿体がスイッチングすることである。それぞれの視細胞は機能する光量が著しく異なっており、極めて広範な光量変化に対応できる。第3番目は錐体と桿体のそれぞれが順応によって光感受性を調節する。暗順応時、両視細胞共に光感受性が増大する。反対に、明順応時、光感受性が低下する。第4番目は、光条件の変化に伴う動物行動の変化である。照度が高過ぎるあるいは低過ぎるとき、動物は視覚の使用を中止する。

本図は横軸に照度を指数で、その下に凡その光条件、例えば曇天 (Cloudy day)、夜明け・夕暮れ (Dawn and Dusk)、満月の夜 (Full moon night) などを表示した。Ali (1958) は *Oncorhynchus* (サケ属) の両視細胞と周囲の光環境との関係を調査し、桿体が機能する暗所視 (Scotopic vision) と錐体が機能する明所視 (Photopic vision) の領域を示した。近年、桿体と錐体が完全に異なる光量域で機能するのではなく、両視細胞が重なる光量域 (薄明視 [Mesopic vision]) が存在することも明らかにになっている (Hood & Finkelstein, 1986; Stockman & Sharpe, 2006; de Busserolles, F. *et al.*, 2017)。このため、本図は Ali (1958) の図に修正を加えて表示している。

本図は Ali (1958) の Fig. 27 (81ページ) を基本とし、Stockman & Sharpe (2006) の Fig. 1 (226ページ) を参考に修正を加えた。

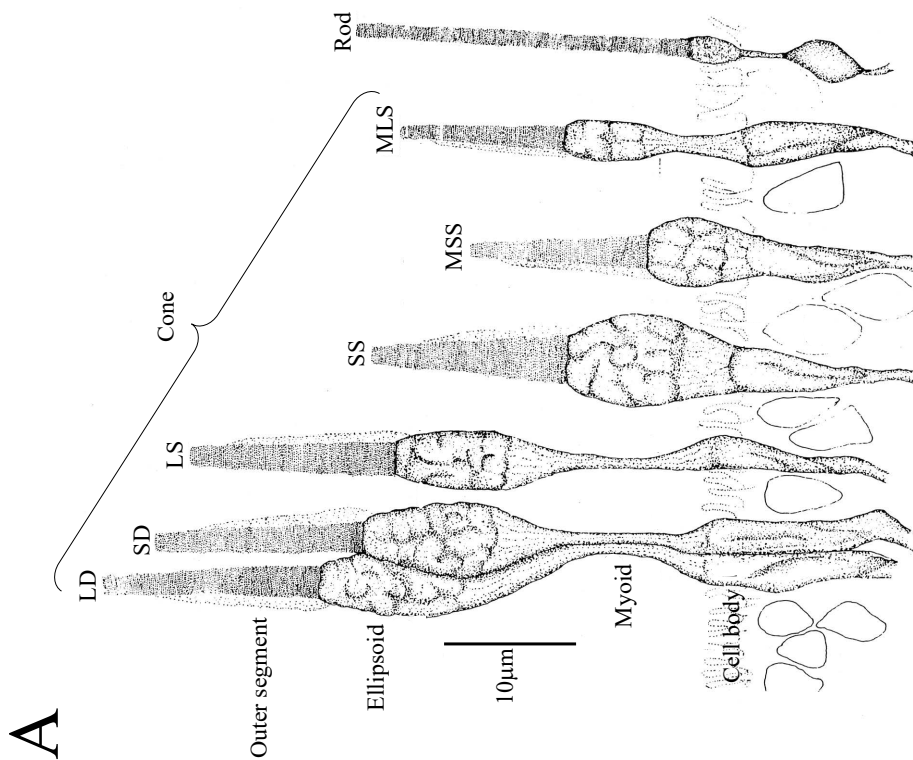
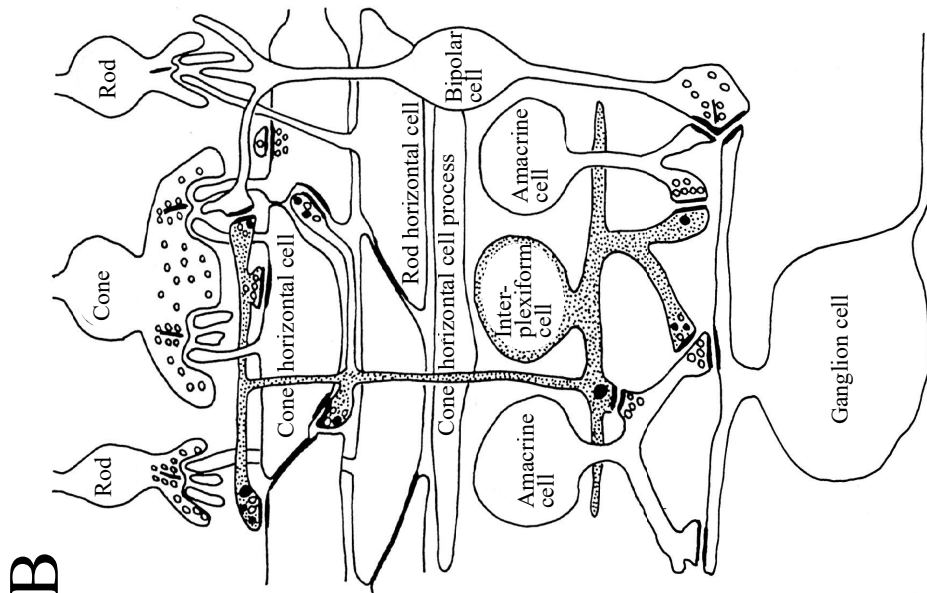
膜と色素上皮層〔網膜と色素上皮層を合わせて網膜ということもある。〕からなる。ヒト眼球では角膜や水晶体などの光学系（複合凸レンズ系）のみならず動眼神経が働き、無意識に両眼の中心窩にピントの合った像が形成される。つまり、ヒトが外界の物体や景色を見ようとすると、これらは網膜中心窩に自動的に結像する。ヒト中心窩に血管はなく、錐体のみが存在する。このため、明所（昼光視で、色覚を含む。）の視覚に適している。中心窩から離れるにつれて錐体は減少し、桿体が増加する。網膜周辺では錐体密度が減少するため、中心窩のような高い視力は得られない。ただし、網膜周辺は低光量条件下の視覚には欠かせない（中心窩の錐体で得られる視力に比べて、網膜周辺部の桿体で得られる視力は極めて低い。）。中心窩には波長感受性の異なる3タイプの錐体が存在し、それぞれが検出した色情報をON型およびOFF型双極細胞に伝達する。その後、ON型とOFF型の双極細胞からON型とOFF型の神経節細胞へと伝達される。一方、網膜周辺にある桿体に感知された明暗情報はON型双極細胞に伝達され、AIIアマクリン細胞への化学シナプスと電気シナプスを介してON型神経節細胞とOFF型神経節細胞へと振り分けられ伝達される（Kolb, 1997; Marc *et al.*, 2014; Strettoi *et al.*, 2018）。このように、ヒト網膜では錐体経路と桿体経路は一部経路を共有し、脳へと伝播される。AIIアマクリン細胞²⁾はヒトを含む哺乳類網膜にのみで報じられており、他の動物種の錐体経路と桿体経路は哺乳類と大きく異なっている。

脊椎動物の網膜は、細胞構成やその配列などに類似性がある。このため、ヒト網膜の働き（構造と機能）を解明する目的で、先ずは下等脊椎動物（魚類、両生類や爬虫類）の網膜研究が始まった。後年、研究材料が拡がり、哺乳類の網膜も研究に使用されるようになると、哺乳類とそれ以外の脊椎動物の網膜に違いがあることが次第に明らかとなった。その一例がAIIアマクリン細胞である。この細胞は哺乳動物にしかなく、哺乳類以外での報告はない（例えば、Marc *et al.*, 2014）。つまり、魚類から鳥類に至る動物種では、桿体と錐体から神経節細胞までの伝達経路が哺乳とは異なることを物語っている。

本論文では古くから好個の網膜研究材料として用いられてきた魚類を対象に、桿体と錐体の網膜内伝達経路について調査した。

2. 脊椎動物の網膜

魚類から哺乳類までの脊椎動物には視覚器として眼球が備わっている。光は角膜から入射し、房水、水晶体そして硝子体といった複合凸レンズ系を経由して光受容組織である網膜に達する。複合凸レンズ系の働きにより、角膜の前方にある外界の物体や景色をピントの合った状態で網膜に映すことが可能である。網膜では外界の光環境変化を捉え、電気信号へと変換して脳へと伝播し視覚を生む。



網膜には視細胞、双極細胞、水平細胞、アマクリン細胞そして神経節細胞の5種類の神経細胞が存在する（第2図参照）。この中で視細胞のみが光受容能を有する。外界の桁外れの光強度変化（昼夜で1億倍の照度差がある。）に対応すべく、脊椎動物視細胞には光感受性の高い桿体と光感受性の低い錐体が動作している。つまり、十分な光が太陽から降り注ぐ昼間には錐体、一方、太陽からの光が望めない夜間の低光量条件（暗所視）下では桿体が機能する。錐体ならびに桿体は棒状形態（両視細胞共に、細長く円柱状構造を呈する。円柱状構造の直径は数 μm 以内である。桿体と錐体では、外節の構造に顕著な違いがある。）の細胞であり、光を受容する外節、細胞核やミトコンドリアなどの細胞小器官が存在する内節、そして第2次神経細胞である双極細胞や水平細胞への出力部分（シナプス連絡部分）があるシナプス終末から構成される（第2図参照）。桿体外節・錐体外節にはそれぞれ異なる視物質（光感受性物質）が存在し、これらの物質の光受容に伴う化学変化から視覚が始まる。

視細胞外節に存在する光感受性物質（視物質）に光がヒットすると、視物質の立体構造が変化し、外節内にある複数の酵素系を活性化してcGMP依存性陽イオンチャネルを閉塞す

第2図：キンギョ網膜の視細胞タイプ(A)と神経回路(B)

A: 魚類の視細胞の形態学的研究により、桿体には1タイプそして錐体に複数のタイプが存在することが知られていた（例えば、Engström, 1960）。桿体・錐体共に光受容部位は外節（Outer segment）、ミトコンドリアが密集するエリプソイド（Ellipsoid）、網膜運動に重要や役割を演ずるミオイド（Myoid）、核がある細胞体（Cell body）とシナプス終末（本図Aには描かれていないが、本図Bには描かれている。）からなる。Marc & Sperling (1976) はキンギョ網膜において視細胞のタイプの形態学的特徴を観察し、記述した。錐体（Cone）は6タイプに分類され、複錐体を構成する長い錐体（Long member of double cone [LD]）、複錐体を構成する短い錐体（Short member of double cone [SD]）、長い単一錐体（Long single cone [LS]）、短い単一錐体（Short single cone [SS]）、長い微小単一錐体（Miniature long single cone [MLS]）、短い微小単一錐体（Miniature short single cone [MSS]）と呼ばれる。桿体（Rod）は1タイプである。6タイプの錐体については波長特性も報じており、LDは625 nm、SDは530 nm、LSは625 nmとnm、SSは455 nm、MLSは625 nmそしてMSSは455 nmである。近年、Palacios *et al.* (1998) によるキンギョ網膜錐体の波長特性が再調査され、LDは623 nm、SDは537 nmそして単一錐体には623 nm、537 nm、447 nm、356 nmと574 nmがあることを明らかにした。B: キンギョ網膜はコイ網膜と同様に生理学的・形態学的研究に使用され、その神経回路（網膜内にある神経細胞同士のシナプスを介する連絡を神経回路と呼ぶ。）が調査されてきた。Dowling & Ehinger (1978) が網膜の第6番目の細胞であるInterplexiform細胞（Interplexiform cell）のシナプス連絡をキンギョ網膜において明らかにし、その網膜内の配置を図示した。錐体（Cone）は錐体水平細胞（Cone horizontal cell）そして桿体（Rod）は桿体水平細胞（Rod horizontal cell）にシナプス連絡している（実際には、錐体水平細胞は3タイプあるが、本図Bには一つのタイプ描かれていない。）。キンギョやコイ網膜の水平細胞には細くて長い軸索と軸索終末（Cone horizontal cell process）がある。双極細胞（Bipolar cell）の樹状突起は桿体と錐体の両方とシナプス連絡し、軸索終末は神経節細胞（Ganglion cell）にシナプス連絡している。アマクリン細胞（Amacrine cell）は双極細胞の軸索終末とシナプス連絡するが、Interplexiform細胞ともシナプス連絡を形成している。またInterplexiform細胞は水平細胞や双極細胞とシナプス連絡している。

本図AはMarc & Sperling (1978) のFig. 1 (1214ページ) そして本図BはDowling & Ehinger (1978) のFig. 22 (22ページ) を引用した。両引用図共に原図に記載されている各部の名称の一部を省略シラベル付け替えた。

る。この結果、視細胞は過分極する。錐体と桿体とでは光感受性に千倍もの差異が認められるが、何れにも cGMP 依存性陽イオンチャネルが存在し、視物質の光受容に伴いこのチャネルは閉塞する。不思議なことに、両視細胞のチャネル閉塞機序は概ね一致している。近年、両視細胞に求められる光感受性の顕著な差は、外節内の酵素系によることが明らかになりつつある（例えば、Tomizuka *et al.*, 2015）。視細胞に生じた膜電位変化（暗時に、視細胞は脱分極状態にあり、光受容に伴い過分極する。）はシナプスを介して、第2次神経細胞である双極細胞と水平細胞、さらに第3次神経細胞であるアマクリン細胞と神経節細胞に伝達される。この伝達過程で視覚情報の特徴抽出が行われ、色覚、形態視や運動視の初期過程が形成される。

2-1 魚類の視細胞 —錐体と桿体—

魚類網膜の機能を解明しようとする研究の歴史は古く、生理学的研究では Du Bois Reymond (1849)、生化学的研究では Ball (1876)、光学的研究では Matthiessen (1880)、そして形態学的研究では Cajal (1893) などがよく知られている。網膜研究の開祖である Du Bois Reymond (1849) から約一世紀後、Svaetichin (1953, 1956) は魚類網膜神経細胞にガラス管微小電極を刺入して膜電位変化を細胞内誘導する研究法を導入し、網膜を構成する単一神経細胞の働きを調査することを開始した。この方法は、網膜の機能解明を急速に進展させた。実際、Tomita *et al.* (1967) はコイ (*Cyprinus carpio*) の剥離網膜にガラス管微小電極法（細胞内誘導法）を適用し、錐体から膜電位変化を導出することに成功した。等光量子化した 400～740 nm の間の単色光を 20 nm 刻みで網膜に照射して惹起される膜電位変化を比較し、青色 (462 nm)、緑色 (529 nm) そして赤色 (611 nm) の三原色に対応する錐体が存在することを見出した (Tomita *et al.*, 1967)。さらに、Witkovsky *et al.* (1973) はコイ網膜の網膜電図を導出し、桿体が 540 nm 付近に最も高い感受性を有することを報じた。これらの生理学的研究はコイ網膜に3タイプの錐体と1タイプの桿体が存在することを示しており、昼間の色覚ならびに光量が乏しい夜間での明暗感覚を得るために機能していると推測された。

Hanaoka & Fujimoto (1957) はコイ網膜の視細胞外節に各波長の微小光照射を与えることにより、視細胞の吸収スペクトル（視細胞外節に照射する微小光の波長を変化させ、各波長光に対する視物質の吸収率を吸光度として表示したグラフを吸収スペクトルと呼ぶ。）を測定する方法を開発した。多くの研究者がコイ以外の魚種、さらに魚類以外の多くの動物種において視細胞の吸収スペクトル測定を行うようになった（例えば、Liebman & Entine, 1964; Marks, 1965a, b; Svaetichin *et al.*, 1965）。現在、魚類網膜では1タイプの桿体と青色、緑色と赤色に加え紫外の4タイプの錐体が存在することが明らかとなっている（例えば、Palacios *et al.*, 1998; Bowmaker & Hunt, 2006; Bowmaker, 2008）。

2-1-1 視細胞の生化学

Boll (1876) は、網膜への光照射に伴い桿体外節内に紅色から白色（透明）に変化する色素物質が存在することに気が付いた。Kühne (1878) はカエル網膜の桿体外節にある赤い物質の感光性を見出し、この色を視紅と呼び、視紅を構成する化学物質をロドプシンと名付けた（視物質を視紅という名称で呼んでいたが、後年ロドプシンが一般的となった。）。Holm (1925) と Sugita (1925) はビタミン A 欠乏症のネズミは夜盲症を発症すること、そして Tansley (1931) はビタミン A 欠乏症のネズミ網膜にはロドプシン量が正常より少ないことを発見し、ロドプシンがビタミン A と関係していることを明らかにした。続いて、Wald (1935a, b, 1936) はロドプシン溶液や網膜の中にビタミン A が存在し、さらに光照射に伴いロドプシンがビタミン A に変化する途中で生じる黄色の中間体を抽出してレチネン（アルデヒド型ビタミンのことであり、現在のレチナールを指す。）と名付け、ロドプシンが 11-cis-シスレチナールを発色団とするタンパク質であることを証明した。ロドプシンは光照射に伴いオールトランス型レチナールとオプシンに分解する。また、暗所でロドプシンに再生される。Wald (1937) は淡水魚の視物質の吸収極大（一般的に約 522 nm）が海水魚（一般的に約 500 nm）より長波長側であることを見出し、その視物質をポルフィロプシンと名付けた。ポルフィロプシンはビタミン A₂ のアルデヒド型である 11-cis-3-デヒドロレチナールという発色団とオプシントタンパク質が結合した化合物であること、そして光異性化が起こることも明らかにした。後年、殆どの陸上脊椎動物および海洋動物の網膜には 11-cis-レチナール（ビタミン A₁ 系）、そして多くの淡水動物の網膜には 11-cis-3-デヒドロレチナール（ビタミン A₂ 系）が存在することが確認された。さらに、Wald (1958) は魚類や円口類以外に、両生類や爬虫類などの網膜の視物質がビタミン A₁ 系あるいはビタミン A₂ 系の何れであるのか、また両者が混在する場合の割合などに加え、これらが環境変化や変態過程でどのように変遷するのかについても調査した。同一種の魚類であっても、棲息する環境光の波長に依存して桿体のビタミン A₁ 系と A₂ 系に変化があることを観察した (Bridges, 1964a, b, c, 1965a, b, c)。また、海洋の深海に生息する魚種の桿体視物質の吸収極大は沿岸水域に棲む魚種に比べかなり短波長側へ移行していることなども明らかにした (Munz, 1958a, b; Denton & Shaw, 1963)。

脊椎動物網膜視細胞にある視物質は、タンパク質であるオプシンと発色団であるレチナールが化学結合した高分子化合物である。脊椎動物網膜には桿体以外にも錐体が存在するが、それぞれは桿体オプシンと錐体オプシンを有し、その構造は異なっている（例えば、Terakita, 2005; Imamoto & Shichida, 2014）。発色団として 11-cis-レチナールと 11-cis-3-デヒドロレチナールが存在するため、2 種類のオプシンと 2 種類のレチナールを組合せると、都合 4 タイプの視物質が存在することになる（理論的には、ロドプシン [桿体オプシンと 11-cis-レチ

ナル], ボルフィロプシン [桿体オプシンと 11-cis-3-デヒドロレチナール], アイオドプシン [錐体オプシンと 11-cis-レチナール] とサイアノプシン [錐体オプシンと 11-cis-3-デヒドロレチナール] である) (近年, アイオドプシンは錐体視物質と呼ばれることが多い)。現在まで, サイアノプシンを持つ動物は知られていない。錐体視物質の発色団であるレチナールの構造 (11-cis-レチナール) は共通であるが, タンパク質であるオプシンのアミノ酸配列に差異があるため, これが青色, 緑色, 赤色に加え, 紫外光に感受性を有する原因となっていることが明らかである (例えば, Terakita, 2005; Imamoto & Shichida, 2014)。

明るい条件 (明所) で機能する錐体と低光量条件 (暗所視) で機能する桿体の何れの視細胞も, 外節にある視物質にある 11-cis-レチナール (あるいは 11-cis-3-デヒドロレチナール) が光を吸収すると All-trans-レチナール (あるいは All-trans-3-デヒドロレチナール) に変化し, 視物質の立体構造が変わり, 結果として複数の酵素反応が連続して生じる。視物質による光吸収後, All-trans-レチナール (あるいは All-trans-3-デヒドロレチナール) はオプシンから解離し, 視物質は完全に分解する。そして, 視物質の機能回復には, オプシンに新たに 11-cis-レチナール (あるいは 11-cis-3-デヒドロレチナール) を結合させるという過程が必要となる (例えば, Yoshizawa, 1984)。

2-1-2 視物質の分子生物学

色覚を得るには, 波長感受性の異なる錐体からの出力が網膜内の神経細胞を経由し脳に到達する必要がある。例えば, 錐体の視物質が 1 種類しか存在しなければ, 波長識別は不可能である。錐体視物質が 2 種類存在すれば 2 色型色覚, 3 種類存在すれば 3 色型色覚, そして 4 種類存在すれば 4 色型色覚を持つことになる。このように, 脊椎動物の色覚は網膜にいくつのタイプの錐体を有しているのかに依存している。

視細胞外節に存在する視物質の成分であるオプシン (タンパク質) は 7 つの膜貫通領域を持ち, これはレチナールを取り囲むように存在する。オプシンの違いによって最大吸収する光の波長が異なるため, 視細胞の波長特異性が生まれる。脊椎動物網膜視細胞には 1 種類の桿体オプシンと複数の錐体オプシンが知られており, 視細胞に何れのオプシンが存在するのかは生活環境 (生息域) に強く依存している。最近の分子系統学的研究によって, 脊椎動物網膜視細胞の視物質を構成するオプシンには 5 タイプあり, これらは無顎類も含めた脊椎動物の祖先にも存在していることが明らかとなった (例えば, Yokoyama, 2000; Collin *et al.*, 2003; Collin & Trezise, 2004; Bowmaker, 2008; Collin *et al.*, 2009; Davies *et al.*, 2009a, b)。5 タイプとは桿体オプシンで RH1 (Rod) (ロドプシンを指す。), 残り 4 つは錐体オプシンで SWS1 (Short wavelength sensitive) (青色-紫外タイプ), SWS2 (SWS1-like) (青色タイプ), RH2 (Rh1-like) (緑色タイプ) と MWS/LWS (Medium or Long wavelength sensi-

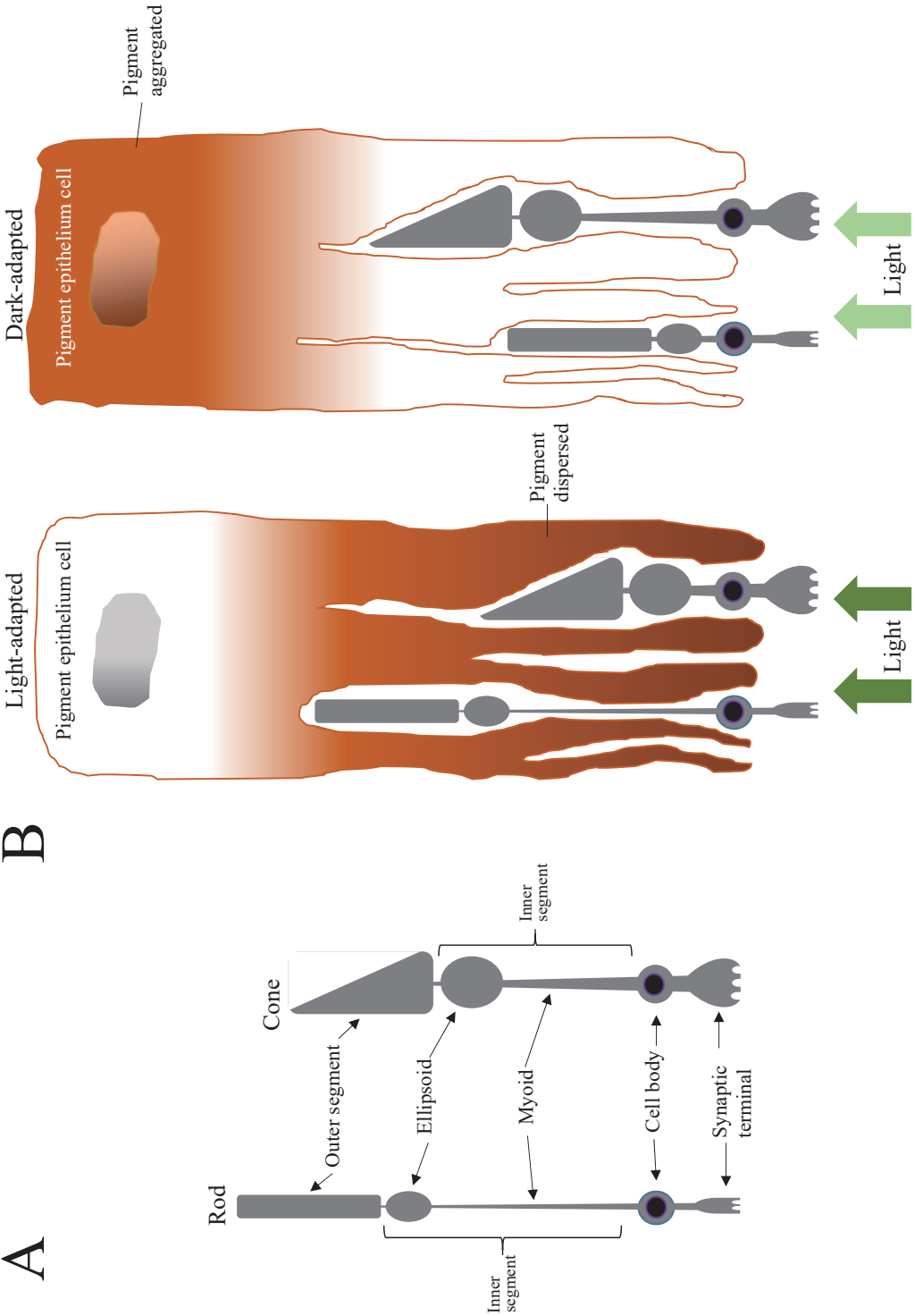
tive) (赤色－緑色タイプ) である (例えば, Yokoyama, 1997, 2000; Jacobs, 2009)。

近年, 5 タイプのオプシンの遺伝子が明らかとなり, これらを発現している魚種では豊かな色覚を有していると考えられている (Chinen *et al.*, 2003; Parry *et al.*, 2005; Matsumoto *et al.*, 2006)。魚類以外にも, 多くの鳥類や爬虫類は 4 タイプの錐体オプシンを有し, 4 色型色覚を維持している (当然, 錐体に加え桿体が存在するため, 桿体オプシンも存在する。) (例えば, Ebrey & Koutalos, 2001)。脊椎動物の進化の初期に出現した魚類は, 光にあふれる外界の変化を色も含めて感知していた可能性が高い (Levine & MacNichol, 1982; Tanaka *et al.*, 2014)。

2-1-3 魚類視細胞の分布

ヒト網膜には光軸とは少し離れた位置に中心窩と呼ばれる小さな窪み (中心窩は窪んでいするため, 網膜は他の網膜領域に比べて薄い。) があり, ここには錐体のみが存在する。眼球レンズ系の中心と中心窩を結ぶ線を視軸と呼び, 光軸 (眼球の光学系 [複合凸レンズ系] の曲率中心を通る線を光軸と呼ぶが, 具体的には角膜と水晶体の中央を結ぶ線である。) とは異なっている。中心窩の錐体直径は小さく密に集合し, 高い視力形成に貢献している。中心窩から離れるに従って, 錐体直径は増し, その密度も顕著に減少する。このため, 周辺視力は低い。一方, 桿体は中心窩から離れるにつれ, 錐体と錐体のすき間を埋めるように配置され, 周辺網膜で高密度となる。ヒトが見るとき, 外界にある物体や景色は自動的に中心窩にピントの合った状態が映される。しかし, 夜間でも外界の像は中心窩に映るよう調整されるため, 極めて見づらい状況が生まれる (あるいは, 見えない)。網膜周辺には桿体の密集があるが, 中心窩以外にピントを合わせる機能を有しておらず, このため低光量条件下の視力は極端に低い。

魚類網膜にも, 中心窩のような錐体密度の高い部位が存在する (例えば, Somiya & Tamura, 1973; Zaunreiter *et al.*, 1991)。しかし, この錐体密集部は眼球の光軸と大きくずれ側頭側 (眼球尾側) にあることが多い (例えば, Tamura, 1957a)。このため, この部分を Fovea lateralis あるいは Area temporalis と呼ぶ (網膜中心部に錐体密度の高い部分が存在するとき, Area centralis という)。また, 錐体密度が高いのみならず, 窪みを形成する魚種もある (例えば, Schwassmann, 1968)。魚類では眼球レンズ系と錐体密集部を結ぶ視軸が側頭側を向いているが, これは摂餌行動の方向と概ね合致していることが報告されている (Tamura, 1957; Tamura & Wisby, 1963)。魚類網膜には錐体が単独で存在する単錐体と 2 つ以上の錐体が密着する複合錐体に分類できる。複合錐体には同じ大きさの錐体が密着する双錐体, 異なる大きさの錐体が密着する複錐体, さらに 3 つの錐体が密着する三連錐体に分けられる (例えば, Lyall, 1957; Engström, 1960)。単錐体と複合錐体にどのような機能差があ



るのかについては未だ明らかになっていない。多くの魚種で単錐体と複合錐体は規則正しく配置し、錐体モザイクを形成することが知られている（例えば、Lyll, 1957; Engström, 1960）。残念ながら、錐体モザイクの視覚機能との関係についても十分な知見はない。

魚類網膜の錐体の分布は調査されているが、桿体密度については十分に調べられていない。桿体は錐体に比べて細く、網膜全体に分布し、その数は錐体を遥かに凌駕することが知られている。生活環境に依存するのであろうが、キンギョ（*Carassius auratus*）網膜の桿体は錐体の約10倍、コイ網膜では約100倍、さらに海水魚のブルーフィンレザージャケット（*Thamnaconus degini* [フグ目カワハギ科に属する魚]）網膜では約300倍も多いことが報じられている（例えば、Johns & Easter, 1977; Zaunreiter *et al.*, 1991; Hunt *et al.*, 2015）。

2-1-4 網膜運動反応

魚類網膜の錐体と桿体のミオイドは明暗条件に応じて、伸縮する。暗順応状態³⁾（眼球あるいは網膜を長時間暗黒の状態で放置した状態を指す。）で錐体ミオイドが色素上皮細胞側に伸長し、明順応状態（眼球あるいは網膜が一定の明るさ以上の明環境にある状態を指す。）で錐体ミオイドは短縮して色素上皮細胞から離れて硝子体側へと移動する（第3図参照）（例えば、Ali & Crouzy, 1968; Ali, 1975; Douglas, 1982; Burnside & Nagle, 1983）。桿体については全く逆の現象が生じ、暗順応状態で桿体ミオイドは短縮し、明順応で桿体ミオイドは伸長する。錐体も桿体もミオイドが伸長したとき、外節は色素上皮細胞が形成する空間を移動する。また、暗順応状態では色素上皮細胞内に存在する色素顆粒が強膜側に凝集し、反対に明順応状態では色素顆粒は色素上皮細胞内を拡散する。つまり、暗順応状態では錐体外節および桿体外節の何れにも光が届くように色素上皮細胞内の色素顆粒は強膜側に凝集し、明順応状態では色素上皮細胞内の色素顆粒は両視細胞を包むように拡散する（第3図b参照）。明順応状態では、特に色素顆粒の拡散によって桿体外節に光が届き難い。このような、明暗に伴う錐体と桿体のミオイドならびに色素上皮細胞内の色素顆粒の変化を網膜運動反応と呼んでいる。この網膜運動反応は恒暗条件下でも継続するため、日周変動⁴⁾があることも明らか

第3図：魚類の網膜運動

A：桿体（Rod）も錐体（Cone）も、外節（Outer segment）、内節（Inner segment）、細胞体（Cell body）とシナプス終末（Synaptic terminal）の4つの部分からなる。A：内節にはミトコンドリアを多数含むエリプソイド（Ellipsoid）と細胞体（Cell body）を繋ぐミオイド（Myoid）がある。B：魚類網膜視細胞のミオイドは内部に微小線維を含み明暗あるいは日周期に応じて伸長する。明順応（Light-adapted）下で、桿体ミオイドは伸長そして錐体ミオイドは収縮する。同時に、両視細胞を覆う色素上皮細胞（Pigment epithelium cell）内にある色素顆粒が桿体外節を包むように硝子体側に移動（Pigment dispersed）し、光が桿体外節に届き難い。一方、暗順応（Dark-adapted）下で、錐体ミオイドは伸長しそして桿体ミオイドは収縮し、また色素上皮細胞内の色素顆粒は強膜側に移動・凝集（Pigment aggregated）する。このように、視細胞ミオイドと色素上皮細胞内の色素顆粒が明暗条件に伴い網膜運動し、魚類の視覚に影響する。

になっている（例えば, Wagner *et al.*, 1992; Burnside, 2004）。

桿体と錐体は動作する光強度が大きく異なり、桿体は光感受性が高く、錐体は光感受性が低い。暗順応状態で、桿体は硝子体側に移動し、角膜から入ってきた微弱な光を受容しやすくなっている。勿論、強膜側に外節が移動している錐体にも光は到達するが、光感受性が低いため錐体に変化は生じない。一方、昼間の明順応状態で、錐体は硝子体側に移動し、角膜から入る強力な光を受容しやすくなっている。桿体外節は強膜側に伸長し、色素上皮細胞内の色素顆粒が桿体外節を覆う。色素顆粒が桿体外節部を覆うので、角膜から入射する強光は桿体には届き難い。しかし、漏れた強光は桿体視物質を完全に分解（退色）させる。

このような網膜運動反応には相当の時間がかかり、暗順応状態から明順応状態への移行あるいはその反対の過程には少なくとも20分以上が必要である（例えば, Burnside & Nagle, 1983）。一方、視細胞の明順応は数分以内そして暗順応は約30分（明から暗への移行に伴い錐体の光感受性が上昇するまでに約10分、そして桿体の光感受性は上昇するまでに約30分必要である。）要することが知られており、これを踏まえると網膜の明暗順応に伴う視細胞の光感受性の変化と網膜運動反応が完全に一致しているわけではない。

2-2 視細胞から第2次神経細胞への情報伝達

Hartline (1940) はウシガエル (*Rana catesbeiana*) 網膜の視神経線維（神経節細胞の軸索で、脳〔視蓋〕に達する。）から電気活動（活動電位）を細胞外誘導⁵⁾し、網膜の特定領域への光の点滅刺激が電気活動に影響することを報告した。この網膜領域を視神経線維の受容野と呼ぶ。網膜を構成する総ての神経細胞は受容野を持つが、始まりは視細胞にある。視細胞は網膜において唯一の光感受性細胞であり、外節にロドプシンや錐体視物質を含んでいる。視細胞の受容野は極めて小さい（錐体同士あるいは錐体と桿体がギャップ結合を介して繋がっていることが報じられ、受容野は視細胞の直径よりも若干大きい〔例えば, Copenhagen & Owen, 1976; Detwiler & Hodgkin, 1979; Wu & Yang, 1988〕。）。しかし、網膜内では視細胞に発生した膜電位変化がシナプスを介して高次神経細胞に伝播するにつれて、受容野は次第に大きくかつ複雑となる。網膜を構成する神経細胞の受容野は概ね円形であるが、神経細胞によって受容野の大きさが異なる以外に、双極細胞では受容野中心と周辺で膜電位変化が反転する中心—周辺拮抗的受容野を形成することが明らかになっている（例えば, Kaneko, 1970）。この受容野は双極細胞のみならず、アマクリン細胞や網膜神経節細胞でも認められる（例えば, Kuffler, 1953; Kaneko, 1970）。網膜で処理された視覚情報が神経節細胞の神経軸索である視神経線維を経て脳に達すると、受容野はさらに大きくなり、受容野の形状や反応性は網膜と大きく異なる（例えば, Hubel & Wiesel, 1958, 1968）。例えば、哺乳類脳の高次視覚野において受容野は網膜神経節細胞の受容野が統合されて大きくなり、円形ではなく

スリット形（あるいは長方形）になり、視野の広い領域を占めるようになる。これは、物体の形や運動のみならず空間の位置情報のようなさらに複雑な特徴を抽出するためであろう（例えば、Felleman & Van Essen, 1991）。視覚情報処理を理解するには、網膜と脳での高次視野を含む総ての神経細胞が有する受容野の時空間特性や光刺激に対する反応特性などを解明する必要がある、このための調査は古くから行われている。

2-2-1 双極細胞の出力 —ON 経路と OFF 経路—

双極細胞の樹状突起は外網状層内で視細胞とシナプス連絡そして軸索終末は内網状層でアマクリン細胞や神経節細胞とシナプス連絡する。内網状層は2層構造を呈し、外側（視細胞側）をサブラミナ a として内側（神経節細胞側）をサブラミナ b と呼ぶ。ON 型双極細胞の軸索終末はサブラミナ b、そして OFF 型双極細胞の軸索終末はサブラミナ a に終わる。当然、ON 型神経節細胞や ON 型アマクリン細胞の樹状突起はサブラミナ b、OFF 型神経節細胞や OFF 型アマクリン細胞の樹状突起はサブラミナ a に伸び、それぞれの双極細胞とシナプス連絡する。このように ON 経路⁶⁾ と OFF 経路は内網状層で明確に分かれる (Famiglietti *et al.*, 1977)。アマクリン細胞と神経節細胞の中に、光点滅時のみ一過性膜電位変化を示す細胞が存在し、ON-OFF 型と名付けられている。ON-OFF 型アマクリン細胞は内網状サブラミナ a と b の両層に樹状突起を、そして ON-OFF 型神経節細胞は内網状サブラミナ a と b の境界に樹状突起を伸展することが報じられている (Kaneko *et al.*, 1979)。

魚類のみならず哺乳類の網膜でも、ON 経路と OFF 経路が内網状層サブラミナ a と b によって分かれていることが知られている (Famiglietti & Kolb, 1976; Stell *et al.*, 1977; Nelson *et al.*, 1978; Nelson & Kolb, 1983; Kageyama & Wong-Riley, 1984)。しかし、最近、アルビノウサギ (*Oryctolagus cuniculus*) 網膜において内網状層で2タイプの ON 型神経節細胞がサブラミナ a に樹状突起を伸展していることが報じられ、ON 経路と OFF 経路の神経接続に例外があることが示された (Hoshi *et al.*, 2009)。

2-2-2 視細胞から第2次神経細胞へのシナプス連絡 —桿体および錐体との関係—

魚類を含む下等脊椎動物（両生類と爬虫類）網膜の双極細胞は、外網状層内で錐体および桿体とシナプス連絡する。この連絡には特徴があり、双極細胞には桿体と錐体の両視細胞から入力を受け取る桿体・錐体混合型ならびに錐体からのみ入力を受け取る錐体単独型の2つのタイプが存在する (Stell, 1967; Scholes, 1975; Lasansky, 1978; Wagner, 1978; Ishida *et al.*, 1980; Dacheux, 1982; Saito *et al.*, 1983, 1985; Van Haesendonck & Missotten, 1984; Hidaka *et al.*, 1986)。魚類網膜では Golgi 法を用いた形態学的研究により、桿体・錐体混合型双極細胞は大型の細胞体および軸索終末、そして錐体単独型双極細胞は小型の細胞体およ

び軸索終末を有している可能性が示されている (Stell, 1967; Scholess, 1975)。近年, Sherry & Yazulla (1993) はキンギョ網膜双極細胞をその形態により分類し, 桿体・錐体混合型が6種類そして錐体単独型が9種類存在することを報じた。

Kaneko *et al.* (1979) はコイ網膜の双極細胞から膜電位変化を細胞内誘導し, 明暗順応状態が異なる条件でスペクトル感度あるいはスペクトル応答⁷⁾を調査した。OFF型双極細胞のスペクトル応答は明順応後に赤色, そして暗順応後に緑色に最大となることを発見した。また, ON型双極細胞では明暗順応条件下でのスペクトル感度を調査し, 暗順応下ではポルフィロプシンそして明順応下では赤色錐体視物質が示すスペクトルと概ね一致することを明らかにした。さらに, ON型・OFF型双極細胞の何れもが中心-周辺拮抗的受容野を有しており, 明暗の何れの順応条件下でも受容野の拮抗性が維持されていることも報じた。そして, 桿体と錐体の両視細胞からシナプス入力を受け取る双極細胞は, Stell (1967) や Scholess (1975) が示唆したように大型であることを Pricion yellow (蛍光色素の一つである。)を電気泳動的に双極細胞内に注入する方法 (細胞内染色法) で示した。その後, Kaneko & Tachibana (1981) は双極細胞の受容野中心と周辺への単色光照射を行い, 膜電位変化の極性が波長に依存して逆転する色対比型が存在することを見出した。

近年, Shimbo *et al.* (2000) はコイ網膜を用い, 受容野中心と周辺への単色光照射により膜電位変化の極性が波長に依存しない明度型と, 膜電位変化の極性が波長に依存して逆転する色対比を指標にして錐体単独型双極細胞の分類を行った。ON型とOFF型双極細胞の何れにも色対比型が存在し, RG/B型, R/G/B型とR/GB型の3種類⁸⁾に分類された。これらの細胞の詳細な調査に基づき, 色対比型双極細胞には光刺激の波長に依存して受容野中心と周辺のそれぞれで膜電位変化の極性が逆転する受容野中心色対比・周辺色対比型双極細胞と, 受容野中心にのみ色対比があり, 受容野周辺は明度型を示す受容野中心色対比・周辺明度型双極細胞が存在することも見出した (Kaneko & Tachibana, 1981; Shimbo *et al.*, 2000)。結果として, RG/B型とR/G/B型が受容野中心色対比・周辺色対比型双極細胞, そしてR/GB型が受容野中心色対比・周辺明度型双極細胞であった。さらに, Shimbo *et al.* (2000) は双極細胞の膜電位変化の実験終了後, 記録細胞内にHRP (Horseradish peroxidase)⁹⁾を電気泳動的に注入し, その形態を詳細に光学顕微鏡観察した。この結果, 受容野中心と周辺の両方で色対比を示すRG/B型は大型の双極細胞, そしてR/GB型とR/G/B型が小型の双極細胞であることが判明した。この結果は, 大型の細胞体と軸索終末を持つ双極細胞が色対比型の膜電位変化を示すという過去の研究成果とも一致した (Mitarai *et al.*, 1978; Hashimoto & Inokuchi, 1980; Kaneko & Tachibana, 1983)。しかし, Kaneko *et al.* (1979) によるコイ網膜の桿体・錐体混合型双極細胞および Shimbo *et al.* (2000) によるコイ網膜の錐体単独型双極細胞の生理学的・形態学的研究によって, 少なくともコイ科魚類の網膜を構成する双極細胞

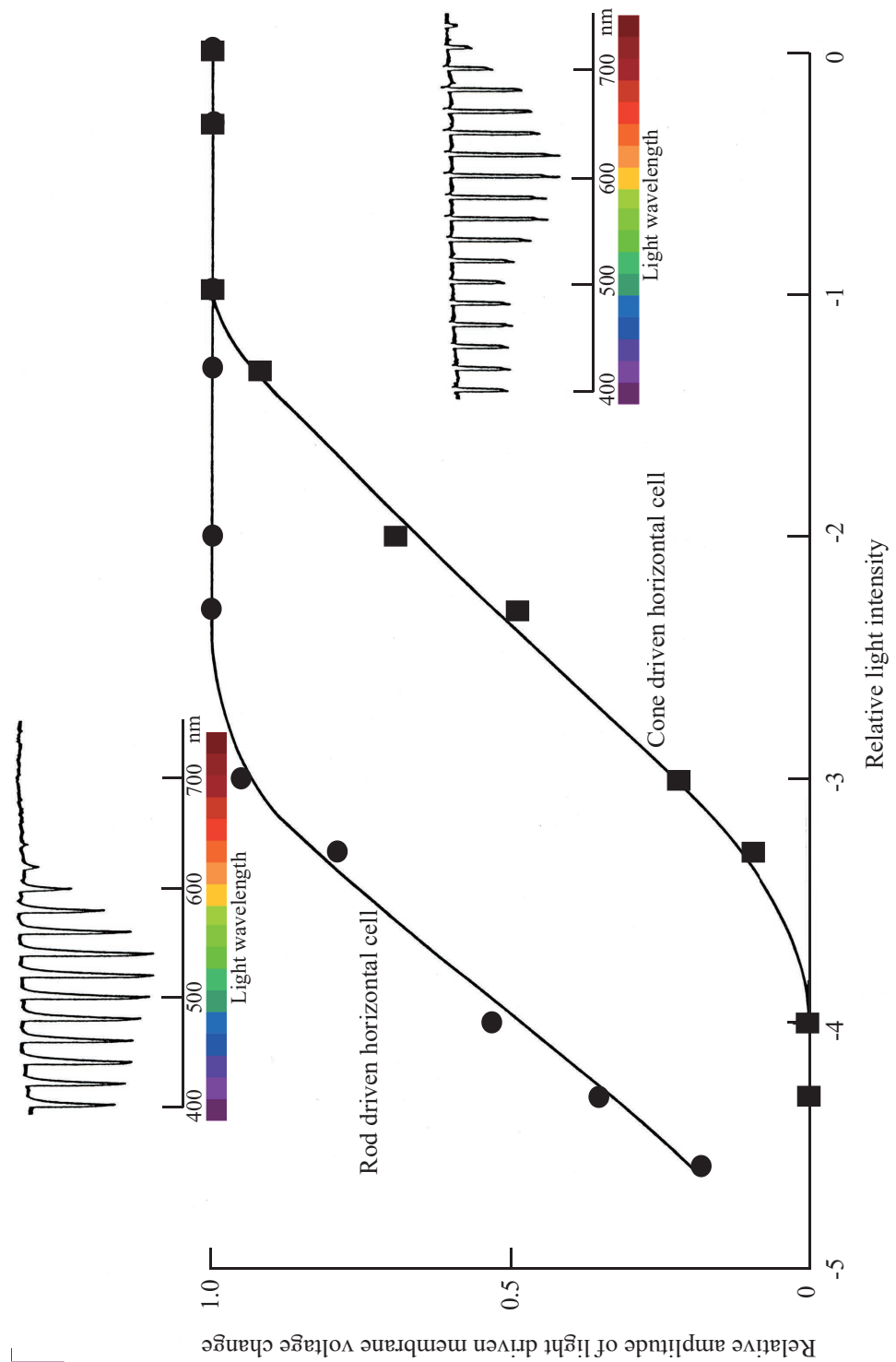
胞の種類とその働きの多くが解明された。残念ながら、桿体・錐体混合型双極細胞については研究対象ではなかった。Sherry & Yazulla (1993) によるキンギョ網膜双極細胞の形態学的分類では桿体・錐体混合型が6種類そして錐体単独型が9種類の合計15種類（コイ網膜双極細胞の分類も同じであると考えられている。）も存在することを報じているが、Kaneko *et al.* (1979) と Shimbo *et al.* (2000) の研究で明らかになった双極細胞が15種の中の何れであるのかは定かでない。未だ殆ど研究されていない紫外光感受性錐体を考慮した生理学的研究を行えば、双極細胞の波長感受性は現状よりもさらに複雑になることが予想される。しかし、この新たな研究結果を踏まえれば、双極細胞の形態的分類と生理学特徴の関連がより明確になる可能性は高い。

コイ網膜の錐体水平細胞は3タイプに分類され、この内2タイプは色対比型そして1タイプが明度型である。水平細胞から錐体への抑制性連絡によって双極細胞の中心－周辺拮抗的受容野の周辺応答が形成されると考えられているが、Shimbo *et al.* (2000) が示した複雑な膜電位変化を示す双極細胞と水平細胞から錐体への抑制性連絡との関係については全く不明である。不思議なことに、水平細胞には3タイプの錐体水平細胞と1タイプの桿体水平細胞が知られているが、双極細胞のような桿体・錐体混合型は見つかっていない（例えば、Tomita, 1965; Kaneko & Yamada, 1972; Weiler, 1978; Kaneko, 1987; Tukamoto *et al.*, 1987）。つまり、水平細胞には桿体と錐体の混線がない。両視細胞からシナプス入力を受け取る水平細胞が存在しない理由は錐体と桿体が動作する光環境が大きく異なり、それぞれの光環境で双極細胞の受容野周辺を形成するため、水平細胞への両視細胞からのシナプス連絡がないと考えられる。しかし、魚類網膜において桿体水平細胞から桿体への抑制性連絡については未だ完全に解明されていない。

哺乳類網膜では桿体のみから入力を受ける桿体型双極細胞と、錐体のみから入力を受ける錐体型双極細胞に分かれる。錐体型双極細胞にはON型とOFF型の両タイプが存在するが、桿体型双極細胞にはON型しか存在しない（例えば、Wässle *et al.*, 1991）。つまり、哺乳類と魚類の網膜では、視細胞から双極細胞へのシナプス連絡に大きな違いが認められる。

2-2-3 双極細胞の膜電位変化のメカニズム

桿体および錐体は動作する光環境が異なるものの、膜電位変化を発生するしくみは概ね共通している。暗時に視細胞は脱分極状態にあり、視細胞終末からL-グルタミン酸を放出している。光照射に伴い視細胞が過分極すると、視細胞終末からのL-グルタミン酸放出は減弱あるいは停止する。暗時に視細胞終末から放出されるL-グルタミン酸はシナプス間隙を拡散し、第2次神経細胞である双極細胞と水平細胞の樹状突起にあるシナプスレセプターに結合し、それぞれレセプターと連動するイオンチャネルの開閉を生む。



双極細胞は中心－周辺拮抗型受容野を有しており、受容野中心および周辺への光照射に伴う膜電位変化の極性に基づき2つのタイプ（型）に分類される。受容野中心への光照射によって脱分極応答を示し、受容野周辺への光照射によって過分極応答を示す双極細胞をON型双極細胞、と逆の応答パターンを示す双極細胞をOFF型双極細胞と呼ぶ（例えば、Werblin & Dowling, 1969; Kaneko, 1970, 1973; Saito *et al.*, 1978; Saito & Kujiraoka, 1982; Kaneko & Tachibana, 1982）。ON型双極細胞の樹状突起にはAPB（2-Amino-4-phosphonobutyric acid）感受性グルタミン酸レセプター（代謝調節型グルタミン酸レセプター）が、またOFF型双極細胞にはKA（Kainic acid）/AMPA（ α -Amino-3-hydroxy-5-methyl-4 isoxazolepropionic acid）型グルタミン酸レセプター（イオンチャネル直結型グルタミン酸レセプター）がシナプスレセプターとして発現し、それぞれの膜電位変化が逆極性となるしくみを形成している（例えば、Murakami *et al.*, 1975; Nawy & Jahr, 1990, 1991; Villa *et al.*, 1995; Sasaki & Kaneko, 1996）。現在、受容野中心の光応答は視細胞からの直接入力（Ishida *et al.*, 1980）によって、そして受容野周辺の光応答は水平細胞から視細胞を経由した間接入力（Werblin & Dowling, 1969; Baylor *et al.*, 1971; Naka & Witkovsky, 1972; Byzov *et al.*, 1977; Toyoda & Tonosaki, 1978; Schwartz, 1982, 1987, 2002; Kamermans *et al.*, 2001; Hirasawa & Kaneko, 2003; Davenport *et al.*, 2008）によって形成され则认为られている（2-2-4参照）。

2-2-4 水平細胞の膜電位変化とシナプス連絡

水平細胞は、桿体からシナプス入力を受け取る桿体水平細胞と錐体からシナプス入力を受け取る錐体水平細胞に分けられる（例えば、Tomita, 1965; Weiler, 1978; Kaneko, 1987）（第4図参照）。何れの水平細胞にもKA/AMPA型グルタミン酸レセプターが発現し、OFF型双極細胞と同様に光照射に伴い過分極性膜電位変化を発生する（Murakami *et al.*, 1972; Rowe & Ruddock, 1982a, b; Takahashi & Murakami, 1988）。色覚を有する下等脊椎動物の網膜には3タイプの錐体（赤色錐体、緑色錐体と青色錐体、最近これらに紫外光錐体が加わった）。

第4図：錐体水平細胞と桿体水平細胞の波長依存性と光感受性の違い

魚類網膜では錐体と桿体はそれぞれ異なる水平細胞とシナプス連絡する。従って、光照射に伴って惹起される水平細胞の膜電位変化は、シナプス連絡する錐体と桿体の性質を反映している。本図には、桿体水平細胞（グラフの左上）と単相性水平細胞（グラフの右）とのスペクトル応答を示した。何れの水平細胞も、光照射に伴い過分極応答を示す。単相性水平細胞は赤錐体から主シナプス入力を受けており、このため赤色（600 nm 付近）に最大過分極性膜電位変化を示す。一方、桿体水平細胞は、緑色（520 nm 付近）に最大過分極性膜電位変化を示す。両水平細胞は波長特性が異なる以外に、光強度に対する感受性も大きく違っている。桿体水平細胞では520 nm、単相性水平細胞では600 nmの単色光を照射し、その光強度を変化させ、発生した膜電位変化を記録し、光強度－膜電位変化曲線としてプロットした。グラフの縦軸は光照射に伴う膜電位変化の相対値を横軸は光強度（対数表示）を示している。桿体水平細胞の方が単相性水平細胞よりも2 log（100倍）光感受性が高かった。この光感受性の差は、錐体が明所視そして桿体が暗所視に関係していること示している。

しかし、紫外光錐体と他の神経細胞のシナプス連絡については未だ十分な研究が行われていない。)が存在し、それぞれは異なる3タイプの錐体水平細胞(単相性水平細胞、二相性水平細胞と三相性水平細胞が存在する。)とシナプス連絡している。単相性水平細胞は赤色錐体から主シナプス入力、二相性水平細胞は緑色錐体から主シナプス入力そして三相性水平細胞は青色錐体から主シナプス入力を受け取っている(Stell *et al.*, 1975)。錐体水平細胞は錐体が放出するL-グルタミン酸を介する興奮性連絡を受け、また錐体水平細胞から錐体に対する抑制性連絡を送っている(例えば、Stell *et al.*, 1975; Burkhardt, 1977; Burkhardt & Hassin, 1978; Byzov & Shura-Bura, 1986; Kamermans *et al.*, 2001; Hirasawa & Kaneko, 2003)。錐体水平細胞から錐体への抑制性連絡は、双極細胞の中心-周辺拮抗的受容野の周辺部の膜電位変化を形成に重要であると考えられている。

同種の水平細胞は電気シナプス結合(ギャップ結合)しているため、水平細胞の受容野は極めて広く、数mmに達する(Yamada & Ishikawa, 1965; Kaneko, 1971; Stell & Lightfoot, 1975; Witkovsky *et al.*, 1983; Baldrige *et al.*, 1987, 1998; Vaney, 1993)。双極細胞の受容野周辺が光照射されたとき、広範な受容野を持つ錐体水平細胞は双極細胞とシナプス連絡する錐体に対して抑制性連絡の強度を低下させ、L-グルタミン酸放出を増加させるに違いない。この結果、中心-周辺拮抗的受容野の受容野周辺の膜電位変化が現れると考えられる(Werblin & Dowling, 1969; Baylor *et al.*, 1971; Naka & Witkovsky, 1972; Toyoda & Tonosaki, 1978)。さらに、この抑制性連絡は錐体の三原色過程を錐体水平細胞の反対色過程に変換するためにも役立っている(Stell & Lightfoot, 1975; Stell *et al.*, 1975; Murakami *et al.*, 1982a, b; Byzov & Shura-Bura, 1986; Schwartz, 1982, 1987; Kamermans *et al.*, 2001; Hirasawa & Kaneko, 2003)。

2-3 双極細胞から第3次神経細胞への情報伝達

双極細胞は軸索終末を内網状層に伸展し、アマクリン細胞および神経節細胞にシナプス出力を送る。魚類網膜において内網状層は形態学的に6層あるいは7層に細分されていたが、その後の研究(放射性物質で標識した神経伝達物質候補を取り込む網膜神経細胞の調査あるいは網膜神経細胞に存在する神経伝達物質候補の免疫細胞化学的調査)によって、内網状層の層構造がグリシン、アセチルコリンGABAや神経ペプチドなどの物質ごとに解析され、5層に分類されるようになっていく(例えば、Scholes & Morris, 1973; Wagner, 1973, 1976; Scholes, 1975; Marc, 1986; Masland, 2012)。とはいえ、今も生理学的(あるいは機能的)に、内網状層はON型双極細胞はサブミナbのOFF型双極細胞はサブミナaの2層に分類されている(アマクリン細胞の細胞体直下の内網状2層がサブミナaそして神経節細胞の細胞体直上の内網状層3層がサブミナbと考えられている)。

2-3-1 マクリン細胞

脊椎動物網膜第3次神経細胞であるアマクリン細胞は細胞体を内顆粒層、そして樹状突起を内網状層内に伸展している（細胞体を神経節細胞層に持つアマクリン細胞も存在する。）。また、アマクリン細胞は軸索を持たない。内網状層内でアマクリン細胞は樹状突起を伸展し、双極細胞とシナプス連絡する（コイ科の淡水魚であるローチ [*Rutilus rutilus*] の網膜には43タイプものアマクリン細胞が存在する [Wagner & Wagner, 1988]。）。双極細胞同様に、持続性膜電位変化を示すアマクリン細胞は、光照射に伴い脱分極する ON 型と過分極する OFF 型に分けられる。持続性膜電位変化を示す ON 型と OFF 型以外に、光の点滅に伴い一過性の膜電位変化を示す ON-OFF 型が存在する。（Werblin & Dowling, 1969; Kaneko, 1973; Terashini *et al.*, 1985, 1987）。

アマクリン細胞の中には内網状層で広範に伸展する樹状突起間にギャップ結合が存在するため、アマクリン細胞の受容野は比較的広い（Naka, 1981; Teranishi *et al.*, 1985, 1987; Teranishi & Negishi, 1994; Cook & Becker, 1995）。下等脊椎動物網膜アマクリン細胞には中心-周辺拮抗の受容野を有するあるいは有していない細胞の両方が存在する（Werblin & Dowling, 1969; Teranishi *et al.*, 1987）。キンギョ網膜には、水平細胞のように色対比応答を示すアマクリン細胞が存在することも報告されている（Kaneko, 1973）。また、ウグイ網膜アマクリン細胞は桿体由来の入力を受けていることも明らかになっている（Sakai & Hashimoto, 1983）。

哺乳類網膜には AII アマクリン細胞やスターバーストアマクリン細胞¹⁰⁾ などのように機能が明らかになっているアマクリン細胞が存在するが、魚類を含む下等脊椎動物網膜のアマクリン細胞の機能については十分に解明されていない（Amthor & Grzywacs, 1993; Peters & Masland, 1996; Kolb, 1997; Marc *et al.*, 2014; Strettoi *et al.*, 2018）。しかし、光の点滅（照射時と終了時）に一過性の脱分極を発生する ON-OFF 型アマクリン細胞は光の点滅を検知する細胞として機能する一方で、動きの検出に参与している可能性がある（Naka, 1980）。そして、この ON-OFF 型アマクリン細胞は ON-OFF 型神経節細胞の膜電位変化の発生に寄与している。

魚類から哺乳類に至る総ての網膜において、視細胞→双極細胞→神経節細胞という最短経路を構成する視細胞（桿体と錐体）と双極細胞は、L-グルタミン酸を神経伝達物質として放出していることが明らかになっている（例えば、Dowling, 1987; Copenhagen & Jahr, 1989; Tachibana & Okada, 1991）。この最短経路を修飾すると考えられている水平細胞とアマクリンに関しても、多種の脊椎動物網膜において放射線同位元素法や免疫細胞化学的手法を用いた研究が進められ、水平細胞では GABA そしてアマクリン細胞は GABA とグリシンが神経伝達物質として放出されていることが報じられている（例えば、Lam *et al.*, 1978; Hurd &

Eldred, 1989; Pourcho, 1996; Wu & Maple, 1998; Balasubramanian & Gan, 2014)。ただし、アマクリン細胞ではアセチルコリン、ドーパミン、セロトニンや神経ペプチドなどの多種の神経伝達物質が報告されている（例えば、Marc, 1986; Kolb, 1997）。

2-3-2 Interplexiform 細胞 —網膜内の第 6 番目の神経細胞—

細胞体が内顆粒層（アマクリン細胞の細胞体の付近）に存在し、樹状突起が外網状層内および内網状層内でシナプスを形成する第 6 番目の神経細胞が発見され、Interplexiform 細胞と命名された（IP 細胞あるいは間網状細胞とも呼ばれることがある。）（第 2 図 B 参照）（Boycott *et al.*, 1975; Dowling & Ehinger, 1975, 1978; Dowling, 1979）。Interplexiform 細胞は魚類から哺乳類までの多くの脊椎動物種（魚類から哺乳類まで）で確認されている（例えば、Gallego, 1971; Dowling & Ehinger, 1975; Hashimoto *et al.*, 1980）。Interplexiform 細胞は神経伝達物質としてドーパミンを放出することが知られている（例えば、Dowling *et al.*, 1975; Dowling, 1989）。ホワイパーチ（*Roccus americanus*）網膜において、ドーパミンを放出する Interplexiform 細胞は内顆粒層内で脳（嗅球）が発する遠心性神経細胞からシナプス入力を受け取り、少なくとも水平細胞にシナプス出力していることが明らかとなっている（Zucker & Dowling, 1987）。このため、Interplexiform 細胞は網膜内に細胞体を持つ網膜内神経細胞であるが、遠心性神経細胞として機能するため、網膜内の 5 タイプの神経細胞（視細胞、双極細胞、水平細胞、アマクリン細胞と神経節細胞）とは区別されることが多い（網膜を構成する神経細胞に Interplexiform 細胞を含めないことが多い。）（Dowling, 1989）。

水平細胞に対するドーパミンの作用を調査した結果、水平細胞の受容野サイズに影響することが判明した（Hedden & Dowling, 1978; Negishi & Drujan, 1979a, b, c）。このようなドーパミン投与の作用は明暗順応状態の変化に伴って水平細胞に生じる変化と類似しているため、Interplexiform 細胞によるドーパミン放出は明暗順応と深く関係していると考えられるようになった。後年、ドーパミンは水平細胞間の電気シナプス（ギャップ結合）を修飾することが明らかとなった（Teranishi *et al.*, 1983）。現在、明順応状態で Interplexiform 細胞からドーパミンが放出され、その効果が水平細胞に現れていると考えられている（Negishi *et al.*, 1990; Witkovsky & Dearry, 1991; Djamgoz & Wagner, 1992）。

魚類網膜ではドーパミンを放出する Interplexiform 細胞以外に、グリシンを放出する Interplexiform 細胞も明らかになっている（Marc & Liu, 1984; Kalloniatis & Marc, 1990）。しかし、グリシンを放出する Interplexiform 細胞の機能については不明である。

Interplexiform 細胞は水平細胞を介して双極細胞の周辺受容野に影響する可能性は高いが、錐体経路と桿体経路にどのように関与しているのかは明らかではない。

2-3-3 神経節細胞

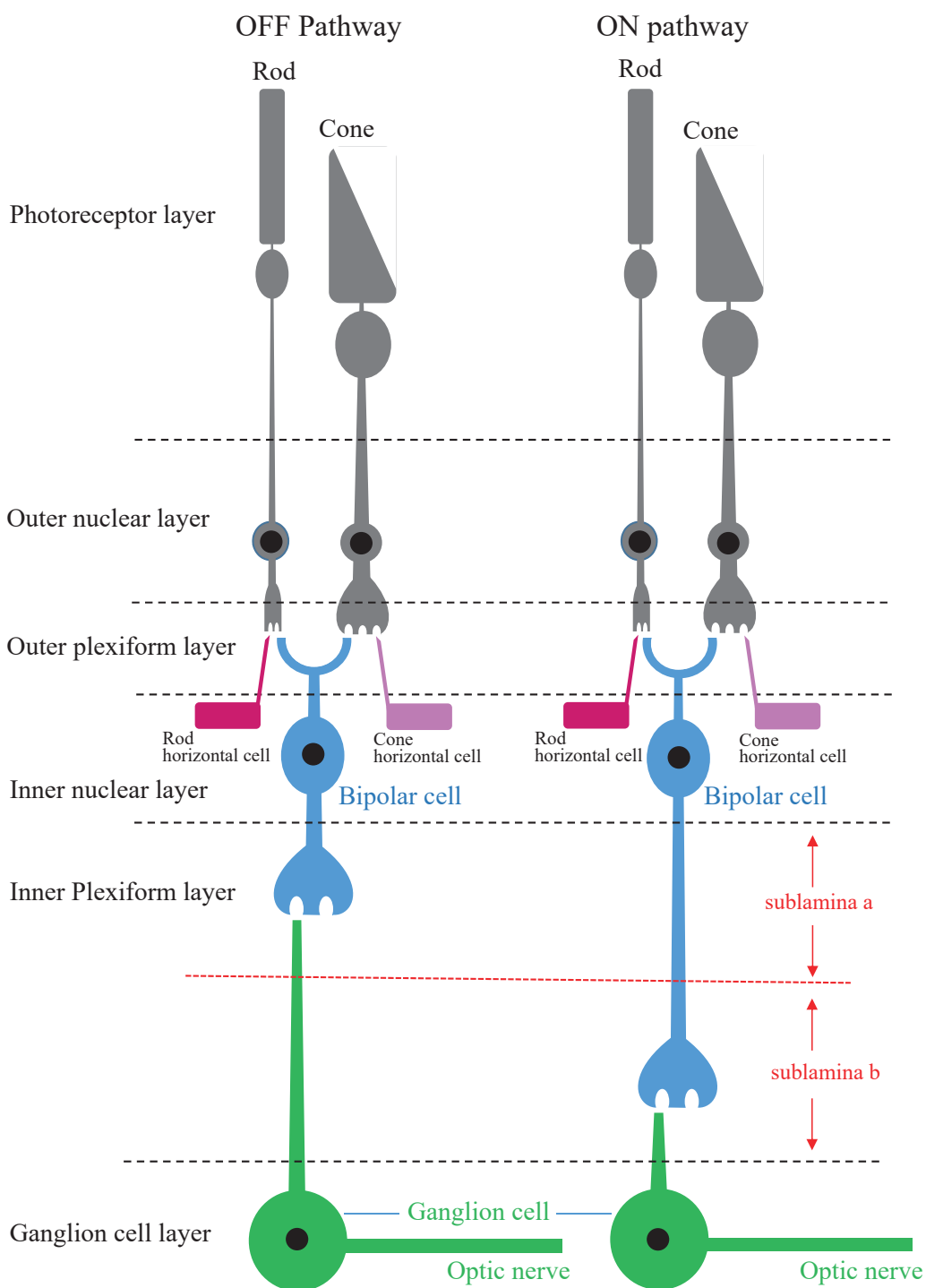
神経節細胞は網膜の最下層に細胞体があり、内網状層に樹状突起を伸展し、脳に達する長い神経軸索を有する出力細胞である（この神経軸索は視神経線維と呼ばれている）。魚類網膜の視神経線維は全交叉し、視蓋に達する（例えば、Schwassmann & Kruger, 1965; Meyer & Sperry, 1974）。

神経節細胞は双極細胞やアマクリン細胞からシナプス入力を受けて緩電位性膜電位変化を示すが、この膜電位変化は活動電位の発射数（あるいは発射頻度）へと変換され、視神経線維を経て中枢（脳）にまで伝達される。魚類網膜神経節細胞を光点減に伴う膜電位変化によって分類すると、光刺激に伴い活動電位の発射頻度が上昇する ON 型、発射頻度が減少する OFF 型、そして光刺激の開始と終了時に一過性に活動電位の頻度が上昇する ON-OFF 型となる（Wagner *et al.*, 1960; Burnside & Dearry, 1986）。ON 型と OFF 型はそれぞれサブラミナ b と a に、そして ON-OFF 型はサブラミナ a と b の双方に樹状突起を伸ばし、双極細胞あるいはアマクリン細胞からシナプス入力を受け取っている（Holmgren-Taylor, 1983）。多くの神経節細胞は中心-周辺拮抗型受容野を有している。

コイやキンギョなどの魚類網膜では双極細胞と同様に、受容野中心と周辺の何れにも色対比を示す神経節細胞が存在することが明らかとなっている（Wagner *et al.*, 1960; Witykovsky, 1965; Daw, 1968; Beauchanmp & Daw, 1972; Raynauld, 1972）。また、キンギョおよびコイ網膜では桿体由来の ON 型および OFF 型神経節細胞が存在することに加え、一つの神経節細胞に桿体と錐体の両視細胞からの入力が認められる細胞が存在することも報告されている（Witykovsky, 1965; Beauchanmp & Daw, 1972; Raynauld, 1972）。さらに、キンギョ網膜では方向選択性の神経節細胞が存在することが報告されている（Cronly-Dillon, 1964; Jacobson & Gaze, 1964）。

3. 視細胞から神経節細胞へ

脊椎動物網膜にある桿体と錐体では光感受性に顕著な差異があり、それぞれの動作する光環境が異なっている（例えば、昼間と夜間の光環境の違い）。魚類網膜には錐体のシナプス出力を受け取る錐体単独型双極細胞、そして桿体と錐体の両視細胞のシナプス出力を受け取る桿体・錐体混合型双極細胞が存在する。つまり、桿体のシナプス出力は独立した経路でなく、桿体・錐体混合型双極細胞に伝達され、おそらく両視細胞から入力を受け取る神経節細胞を介して脳にまで運ばれる（第 5 図参照）（例えば、Kaneko *et al.*, 1979; Kaneko, 1983）。一方、哺乳類網膜では桿体のシナプス出力は ON 型桿体双極細胞から AII アマクリン細胞を介して ON 型錐体双極細胞と OFF 型双極細胞に伝達され、錐体経路を利用して脳にまで伝



播される（注 2 と第 6 図参照）（Kolb, 1997; Marc *et al.*, 2014; Strettoi *et al.*, 2018）。このように、魚類（両生類、爬虫類と鳥類網膜でも同様と考えられている。）と哺乳類の何れの網膜においても、低光量条件下で機能する桿体からのシナプス出力は独立経路を形成することなく、錐体の経路に合流している。

神経節細胞は双極細胞やアマクリン細胞からのシナプス入力を受け取り、シナプス電位（緩電位性膜電位変化）を発生するが、神経節細胞ではシナプス電位は活動電位の発射数¹¹⁾に変換される。

4. 終 わ り に

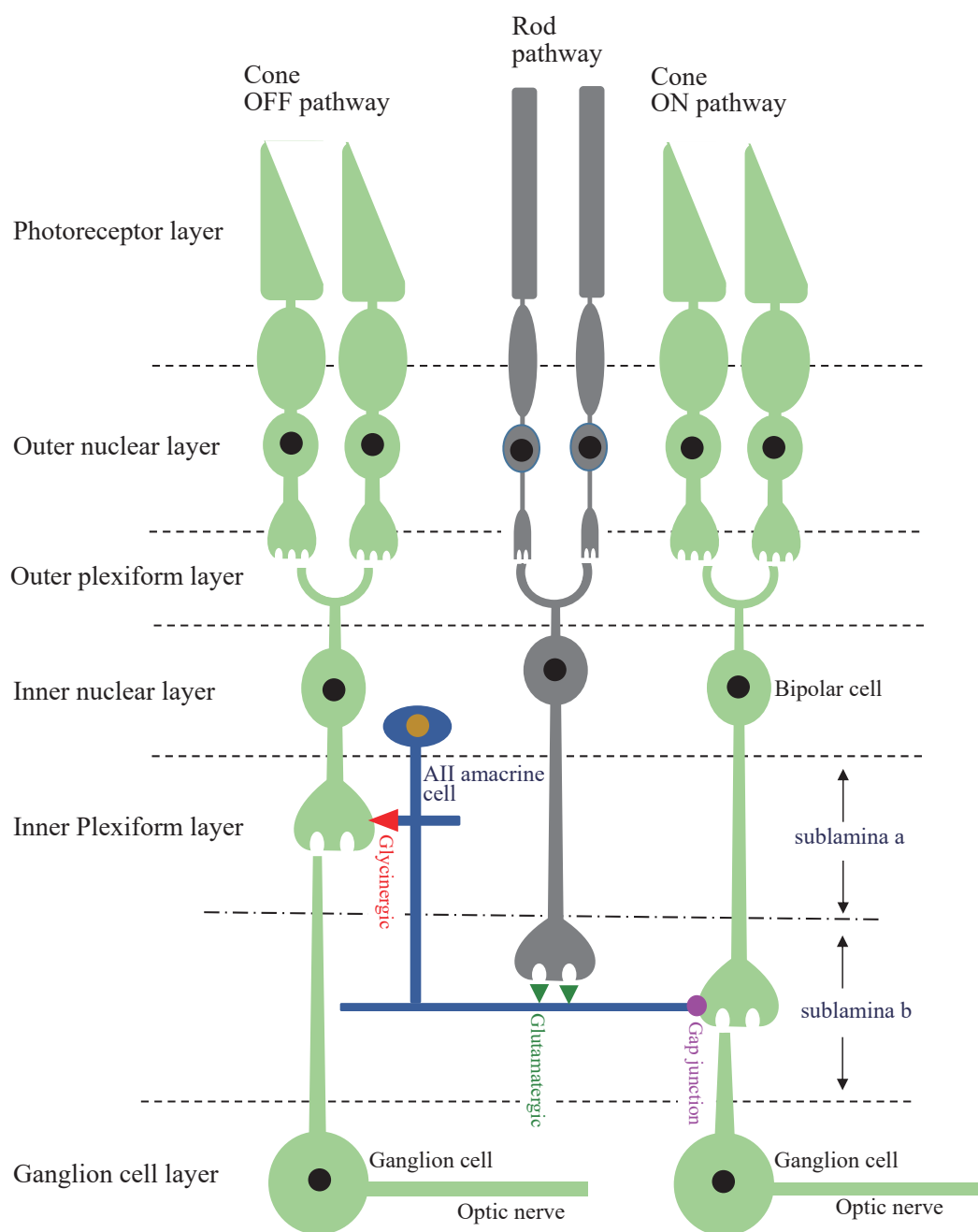
昼間と夜間では、外界の光の強度（明るさ）に大きな差がある（第 1 図参照）。このような光環境の中で正確に外界を捉え生命を維持するため、おそらく進化の過程で脊椎動物は網膜内に桿体と錐体を獲得したと考えられる。

ヒトの眼では、網膜の小さな部位である中心窩（中心窩の直径は、1 mm ほどしかない。）に錐体だけを配備し、ヒトが昼間に何かを見ようとすると、無意識に中心窩に何か（外界の物体や景色）がピントの合った状態で結像する。中心窩では錐体直径が小さく・密に存在することに加え、単一錐体のシナプス出力は単一の錐体双極細胞、さらに単一の錐体神経節細胞を経て脳（視覚中枢）に届けられるため、一錐体で得られた微小な視覚情報がそのまま脳にまで届く。このため、極めて高い視力が得られると考えられている。中心窩以外の網膜周

第 5 図：魚類網膜の錐体経路と桿体経路

網膜では、視細胞（Rod と Cone）→双極細胞（Bipolar cell）→神経節細胞（Ganglion cell）が視覚情報を運ぶ最短経路である。視細胞と双極細胞の間に水平細胞（Horizontal cell）および双極細胞と神経節細胞の間にアマクリン細胞（本図には描いていない。）が存在する。視細胞の細胞体部を外顆粒層（Outer nuclear layer）という。視細胞、水平細胞及び双極細胞がシナプス連絡する部位を外網状層（Outer Plexiform layer）と呼び、一方双極細胞、アマクリン細胞及び神経節細胞がシナプス連絡する部位を内網状層（Inner plexiform layer）と呼ぶ。水平細胞、双極細胞、アマクリン細胞の細胞体の存在する部位を内顆粒層（Inner nuclear layer）という。内網状層はサブミナ a と b に大別される。神経節細胞の細胞体は層（Ganglion cell layer）を形成し、その軸索は視神経線維束（Optic nerve）となって網膜（眼球）を出て、脳（視覚中枢）に達する。

錐体（Cone）と桿体（Rod）は別々の水平細胞（本図では Cone horizontal cell と Rod horizontal cell を外顆粒層 [Inner nuclear layer] に小さく描いた。）と外網状層でシナプス連絡している。双極細胞は光照射に伴う膜電位変化の極性に基づき、ON 型と OFF 型に分類される。ON 型・OFF 型の両双極細胞の中に、桿体と錐体の両視細胞をシナプス連絡するタイプが存在することが知られている（例えば、Kaneko *et al.*, 1979; Kaneko, 1983）。錐体とのみシナプス連絡する双極細胞も報じられており、これらの中には顕著な波長依存性を示すタイプが存在する（例えば、Kaneko & Tachibana, 1981, 1983; Shimbo *et al.*, 2000）。内網状層サブミナ b で ON 型双極細胞は ON 型神経節細胞、そしてサブミナ a で OFF 型双極細胞は OFF 型神経節細胞とシナプス連絡し、それぞれは ON 経路（ON Pathway）と OFF 経路を形成している。このように、魚類網膜では両視細胞（桿体と錐体）の出力を分離することなく、ON と OFF の各経路を介して脳に運んでいる。



辺では桿体が圧倒的に多く、この間を埋めるように錐体（網膜周辺にある錐体直径は、中心窩に比べて大きい。）が散在する。網膜周辺での視力は昼間（錐体視力）でも夜間（桿体視力）でも中心窩に比べて相当低い（Osterberg, 1935）。ヒトを含む哺乳動物網膜において桿体のシナプス出力は桿体双極細胞へと伝達されるにもかかわらず、この細胞のシナプス出力は AII アマクリン細胞を介する特別な神経回路によって錐体神経節細胞へと移行し、最終的に脳（視覚中枢）へと伝播される（注 2 および第 6 図参照）。

魚類網膜に中心窩はないが、錐体密度の高い網膜部位が存在し、この部分を中心窩のように利用している可能性がある（網膜に中心窩のような窪みを有する魚種が存在する。）。とはいえ、ヒト網膜のように錐体のみが集中して存在するような部位はなく、両視細胞が併存している。錐体のシナプス出力は錐体単独型双極細胞、桿体のシナプス出力は桿体・錐体混合型双極細胞を介して神経節細胞から脳（視覚中枢）へと送られる。鳥類は定かではないが、両生類や爬虫類網膜の神経節細胞でも桿体と錐体の両視細胞からの入力が見出され、魚類と同様に桿体のシナプス出力は桿体・錐体混合型双極細胞を介して神経節細胞に伝達されと考えられている（例えば、Bäckström & Reuter, 1975; Bowling, 1980; Ashmore & Copenhagen, 1983; Hare *et al.*, 1986; Marc *et al.*, 2014; Wang *et al.*, 2016）。

これらを総合すると、哺乳類とそれ以外の脊椎動物網膜では視細胞（桿体と錐体）から双極細胞、そして双極細胞から神経節細胞へのシナプス連絡に顕著な違いが認められるものの、両視細胞の出力が収束する神経節細胞が存在するという点は共通している。つまり、脊椎動物網膜では錐体は独立した伝達経路を有するが、桿体には独立した経路を形成せず、錐体との共通経路を利用している。

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

第 6 図：哺乳類網膜の AII アマクリン細胞による桿体経路

脊椎動物と通じて、網膜の神経細胞の種類そしてこれらの細胞が形成する神経回路はよく保存されている。各神経細胞の細胞体の位置やシナプス形成部位も一致している（第 5 図において、網膜の細胞や層構造は説明した。）。

下等脊椎動物網膜と異なり、哺乳類網膜の桿体（Rod）は ON 型双極細胞（Bipolar cell）とのみシナプス連絡している（つまり、哺乳動物網膜には桿体とシナプス連絡する OFF 型双極細胞は存在しない）。この ON 型桿体双極細胞の終末はサブラミナ b（sublamina b）に達するが、神経節細胞（Ganglion cell）とはシナプス連絡せず、AII アマクリン細胞（AII amacrine cell）と L-グルタミン酸を神経伝達物質（Glutamatergic）とする化学シナプスを形成（緑色下向き矢頭）する。AII アマクリン細胞は ON 型錐体双極細胞と電気シナプス（ギャップ結合 [Gap junction]）（紫色丸）、そして OFF 型錐体双極細胞にグリシンを神経伝達物質（Glycinergic）とする化学シナプスを形成（赤色左向き矢頭）している。つまり、AII アマクリン細胞は桿体の出力を ON 型及び OFF 錐体経路に振り分ける役割を担っていると考えられる（Famiglietti & Kolb, 1975; Wässle *et al.*, 1991; Demb & Singer, 2015）。

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】

- Adrian, E. D. (1928), The basis of sensation: The action of the sense organs, W. W. Norton & company, Inc., New York.
- Ali, M. A. (1958), The ocular structure, retinomotor and Photo-Behavioral responses of juvenile pacific salmon, Canada: University of British Columbia, Ph. D. Thesis (<https://open.library.ubc.ca/cIRcle/collections/ubctheses/831/items/1.0106299>).
- Ali, M. A. (1975), Retinomotor responses, In Vision in fishes (ed. Ali, M. A.), pp313–355, Plenum Press, New York.
- Ali, M.A. and Crouzy, R. (1968), Action spectrum and quantal thresholds of retinomotor responses in the brook trout, *Salvelinus fontinalis* Mitchell, Z. vergl. Physiol., **59**: 86–89.
- Ammermüller, J. and Kolb, H. (1995), The organization of turtle inner retina II Analysis of color-coded and directionally selective cells, J. Comp. Neurol., **358**: 35–62.
- Amthor, F. R. and Grzywacs, N. M. (1991), The nonlinearity of the inhibition underlying retinal directional selectivity, Vis Neurosci., **6**: 197–206.
- Amthor, F. R. and Grzywacs, N. M. (1993), Directionally selectivity in vertebrate ganglion cells, In Visual motion and its role in the stabilization of gaze (eds. Miller, F. A. and William, J.), pp77–99, Elsevier Science Publishers, Amsterdam.
- Arey, L. B. and Mundt, G. H. (1941), A persistent diurnal rhythm in visual cones, Anat. Rec., **79** (Suppl.): 2–5.
- Ashmore, J. F. and Copenhagen, D. R. (1983), An analysis of transmission from cones to hyperpolarizing bipolar cells in the retina of the turtle, J. Physiol., **340**: 569–597.
- Bäckström, A. C. and Reuter, T. (1975), Receptive field organization of ganglion cells in the frog retina: Contributions from cones, green rods and red rods, J. Physiol., **246**: 79–107.
- Baldrige, W. H., Ball, A. K. and Miller, R. C. (1987), Dopaminergic regulation of horizontal cell gap junction particle density in goldfish retina, J. Comp. Neurol., **265**: 428–436.
- Baldrige, W. H., Vaney, D. I. and Weiler, R. (1998), The modulation of intracellular coupling in the retina, Sem. Cell Develop. Biol., **9**: 311–318.
- Barlow, H. B. and Levick, W. R. (1965), The mechanism of directionally selective units in rabbit's retina, J. Physiol., **178**: 477–504.
- Balasubramanian, R. and Gan, L. (2014), Development of retinal amacrine cells and their dendritic stratification, Curr. Ophthalmol. Rep., **2**: 100–106.
- Baylor, D. A., Fuortes, M. G. F. and O'Brayan, P. M. (1971), Receptive fields of cones in the retina of the turtle, J. Physiol., **214**: 265–294.
- Baylor, D. A., Lamb, T. D. and Yau, K.-W. (1978), Responses of retinal rods to single photon, J. Physiol., **288**: 613–634.
- Beauchamp, R. D. and Daw, N. W. (1972), Rod and cone input to single goldfish optic nerve fibers, Vision Res., **12**: 1201–1212.
- Boll, F. (1876), Zur Anatomie und Physiologie der Retina, Monatsber. Akad. Wiss. Berlin, **41**: 783–787.
- Bowling, D. B. (1980), Light responses of ganglion cells in the retina of the turtle, J. Physiol., **299**: 173–196.
- Bowling, D. B. and Wieniawa-Narkiewicz, E. (1986), The distribution of on- and off-centre X- and Y-like cells in the A layers of the cat's lateral geniculate nucleus, J. Physiol., **375**: 561–572.
- Bowmaker, J. K. (2008), Evolution of vertebrate visual pigments, Vision Res., **48**: 2022–2041.
- Bowmaker, J. K. and Hunt, D. M. (2006), Evolution of vertebrate visual pigments, Curr. Biol., **16**: R484–R489.
- Boycott, B. B., Dowling, J. E., Fisher, S. K., Kolb, H. and Laties, A. M. (1975), Interplexiform cells of the

- mammalian retina and their comparison with catecholamine-containing retinal cells, *Proc. R. Soc. Lond. B*, **191**: 353–368.
- Bridges, C. D. B. (1964a), Periodicity of absorption properties in pigments based on vitamin A₂ from fish retinæ, *Nature*, **203**: 303–304.
- Bridges, C. D. B. (1964b), Variation of visual pigment amongst individuals of an American minnow, *Notemigonus Crysoleucas Boscii*, *Vision Res.*, **4**: 233–239.
- Bridges, C. D. B. (1964c), Effect of season and environment on the retinal pigments of the two fishes, *Nature*, **203**: 191–192.
- Bridges, C. D. B. (1965a), Absorption properties, interconversions and environment adaptation of pigments from fish photoreceptors, *Cold Spr. Harb. Symp. Quart. Biol.*, **30**: 317–334.
- Bridges, C. D. B. (1965b), The grouping of fish visual pigments about preferred positions in the spectrum, *Vision Res.*, **5**: 223–238.
- Bridges, C. D. B. (1965c), Variability and relationships of fish visual pigments, *Vision Res.*, **5**: 239–251.
- Burnside, B. (2004), Light and circadian regulation of retinomotor movement, In *Concepts and challenges in retinal biology* (eds. Kolb, H., Ripps, H. and Wu, S.), pp477–485, Elsevier Scientific B. V., Amsterdam.
- Burnside, B. and Dearry, A. (1986), Cell motility in the retina, In *The retina: A model for cell biological studies* (eds. Adler, R. and Farber, D.), pp151–206, Academic Press, New York.
- Burnside, B. and Nagle, B. (1983), Retinomotor movements of photoreceptors and retinal pigment epithelium: Mechanisms and regulation, *Prog. Retin. Res.*, **2**: 67–109.
- Burkhardt, D. A. (1977), Responses and receptive-field organization of cones in perch retinas, *J. Neurophysiol.*, **40**: 53–62.
- Burkhardt, D. A. and Hassin, G. (1978), Influences of cones upon chromatic- and luminosity-type horizontal cells in pikeperch retinas, *J. Physiol.*, **281**: 125–137.
- Byzov, A. L. and Shura-Bura, T. M. (1986), Electrical feedback mechanism in the processing of signals in the outer plexiform layer of the retina, *Vision Res.*, **26**: 33–44.
- 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. Barlow, H. B. and Fatt, P.), pp265–274, Academic Press, London.
- Cajal, S. R. (1892), La rétine des vertébrés, *La Cellule*, **9**: 119–257. (Thorpe, S. A. and Glickstein, M. (1973), trans., “The structure of the retina”, Charles C. Thomas publisher, Springfield).
- Chinen, A., Hamaoka, T., Yamada, Y. and Kawamura, S. (2003), Gene duplication and spectral diversification of cone visual pigments of zebrafish, *Genetics*, **163**: 663–675.
- Collin, S. P. and Trezise, A. E. O. (2004), The origins of colour vision in vertebrates, *Clin. Exp. Optom.*, **87**: 217–223.
- Collin, S. P., Davies, W. L., Hart, N. S. and Hunt, D. M. (2009), The evolution of early vertebrate photoreceptors, *Phil. Trans. R. Soc. Lond. B*, **364**: 2925–2940.
- Collin, S. P., Knight, M. A., Davies, W. L., Potter, I. C., Hunt, D. M., and Trezise, A. E. (2003), Ancient colour vision: Multiple opsin genes in the ancestral vertebrates, *Curr. Biol.*, **13**: R864–R865.
- Conway, J. L. and Schiller, P. H. (1983), Laminar organization of tree shrew dorsal lateral geniculate nucleus, *J. Neurophysiol.*, **50**: 1330–1342.
- Cook, J. E. and Becker, D. L. (1995), Gap junctions in the vertebrate retina, *Microsc. Res. Tech.*, **31**: 408–419.
- Copenhagen, D. R. and Owen, W. G. (1976), Coupling between rod photoreceptors in a vertebrate retina, *Nature*, **260**: 57–59.
- Copenhagen, D. R. and Jahr, C. E. (1989), Release of endogenous excitatory amino acids from turtle photoreceptors. *Nature*, **341**: 536–539.
- Cronly-Dillon, J. R. (1964), Units sensitive to direction of movement in goldfish optic tectum, *Nature*, **203**: 214–215.
- Dacheux, R. F. (1982), Connections of the small bipolar cells with the photoreceptors in the turtle: An electron microscope study of Golgi-impregnated, gold-toned retinas, *J. Comp. Neurol.*, **205**: 55–62.

- 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.
- Davies, W. L., Collin, S. P. and Hunt, D. M. (2009a), Adaptive gene loss reflects differences in the visual ecology of basal vertebrates, *Mol. Biol. Evol.*, **26**: 1803–1809.
- Davies, W. L., Carvalho, L. S., Tay, B. H., Brenner, S., Hunt, D. M. and Venkatesh, B. (2009b), Into the blue: Gene duplication and loss underlie color vision adaptations in a deep-sea chimaera, the elephant shark *Callorhynchus milii*, *Genome Res.*, **19**: 415–426.
- Daw, N. W. (1968), Colour-coded ganglion cells in the goldfish retina: Extension of their receptive fields by means of new stimuli, *J. Physiol.*, **197**: 567–592.
- de Busserolles, F., Cortesi, F., Helvik, J. V., Davies, W. I. L., Templin, R. M., Sullivan, R. K. P., Michell, C. T., Mountford, J. K., Collin, S. P., Irigoien, X., Kaartvedt, S. and Marshall, J. (2017), Pushing the limits of photoreception in twilight conditions: The rod-like cone retina of the deep-sea pearlsides, *Sci. Adv.*, **3**: 1–12 (<https://advances.sciencemag.org/content/3/11/eaao4709>).
- Demb, J. B. and Singer, J. H. (2015), Functional circuitry of the retina, *Annu. Rev. Vis. Sci.*, **1**: 263–289.
- Denton, E. J. and Shaw, T. I. (1963), The visual pigments of some deep-sea elasmobranchs, *J. Mar. Biol. Assoc. U. K.*, **43**: 65–70.
- Detwiler, P. B. and Hodgkin, A. L. (1979), Electrical coupling between cones in turtle retina, *J. Physiol.*, **291**: 75–100.
- Djamgoz, M. B. A. and Wagner, H. -I. (1992), Localization and function of dopamine in the adult vertebrate retina, *Neurochem. Int.*, **20**: 139–191.
- Douglas, R. H. (1982), An endogenous crepuscular rhythm of rainbow trout (*Salmo gairdneri*) photomechanical movements, *J. Exp. Biol.*, **96**: 377–388.
- Dowling, J. E. (1979), A new retinal neurone: The interplexiform cell, *Trends Neurosci.*, **2**: 189–191.
- Dowling, J. E. (1987), The retina: an approachable part of the brain, Belknap Press of Harvard University Press, Cambridge.
- Dowling, J. E. (1989), Neuromodulation in the retina: The role of dopamine, *Semin. Neurosci.*, **1**: 35–43.
- Dowling, J. E. and Ehinger, B. (1975), Synaptic organization of the amine-containing interplexiform cells of the goldfish and *Cebus* monkey retina, *Science*, **188**: 270–273.
- Dowling, J. E. and Ehinger, B. (1978), The interplexiform cell system I Synapses of the dopaminergic neurons of the goldfish retina, *Proc. R. Soc. Lond. B*, **201**: 7–26.
- Dowling, J. E., Ehinger, B. and Hedden, W. L. (1976), The interplexiform cells: A new type of retinal neuron, *Invest. Ophthalmol. Vis. Sci.*, **15**: 916–926.
- Du Bois-Reymond, E. (1849), Untersuchungen über Thierische Elektrizität, Zweiter Band, Erste Abtheilung, Berlin: Georg Reimer.
- Ebrey, T. and Koutalos, Y. (2001), Vertebrate photoreceptors, *Prog. Retin. Eye Res.*, **20**: 49–94.
- Ebrey, T. G. and Takahashi, Y. (2001), Photobiology of retinal proteins, In *Photobiology for the 21st Century* (eds. Coohill, T. and Valenzano, D.), pp101–133, Valdenmar, Overland Park (Kansas).
- Engström, K. (1960), Cone type and cone arrangement in the retina of some cyprinids, *Acta Zool.*, **41**: 277–295.
- Euler, T., Haverkamp, S., Schubert, T. and Baden, T. (2014), Retinal bipolar cells: Elementary building blocks of vision, *Nat. Rev. Neurosci.*, **15**: 507–519.
- Famiglietti, E. V. and Kolb, H. (1975), A bistratified amacrine cell and synaptic circuitry in the inner plexiform layer of the retina, *Bain Res.*, **84**: 293–300.
- Famiglietti, E. V. and Kolb, H. (1976), Structural basis for ON- and OFF-center responses in retinal ganglion cells, *Science*, **194**: 193–195.
- Famiglietti, E. V., Kaneko, A. and Tachibana, M. (1977), Neuronal architecture of ON and OFF pathways to ganglion cells in carp retina, *Science*, **198**: 1267–1269.
- Felleman, D. J. and Van Essen, D. C. (1991), Distributed hierarchical processing in the primate cerebral cortex, *Cereb. Cortex*, **1**: 1–47.

- Gallego, A. (1971), Horizontal and amacrine cells in the mammal's retina, *Vision Res.*, **Suppl 3**: 33–50.
- Gartner, W. (2000), Invertebrate visual pigments, In *Handbook of Biological Physics Vol. 3* (eds. Stavenga, D. G., DeGrip, W. J. and Pugh Jr., E. N.), pp297–388, Elsevier Science, Amsterdam.
- Hanaoka, T. and Fujimoto, K. (1957), Absorption spectrum of a single cone in the carp retina, *Jpn. J. Physiol.*, **7**: 276–285.
- Hare, W. A., Lowe, J. S. and Owen, W. G. (1986), Morphology of physiologically identified bipolar cells in the retina of the tiger salamander, *Ambystoma tigrinum*, *J. Comp. Neurol.*, **252**: 130–138.
- Hargrave, P. A., McDowell, J. H., Curtis, D. R., Wang, J. K., Juszczak, E., Fong, S. L., Rao, J. K. and Argos, P. (1983), The structure of bovine rhodopsin, *Biophys. Struct. Mech.*, **9**: 235–244.
- Hartline, H. K. (1938), The response of single optic nerve fibers of the vertebrate eye to illumination of the retina, *Am. J. Physiol.*, **121**: 400–415.
- Hartline, H. K. (1940), The receptive fields of optic nerve fibers, *Am. J. Physiol.*, **130**: 690–699.
- Hashimoto, Y. and Inokuchi, M. (1980), Characteristics of second order neurons in the dace: Physiological and morphological studies, *Vision Res.*, **21**: 1541–1550.
- Hashimoto, Y., Abe, M. and Inokuchi, M. (1980), Identification of the interplexiform cell in the dace retina by dye-injection method, *Brain Res.*, **197**: 331–340.
- Hedden, W. L. and Dowling, J. E. (1978), The interplexiform cell system. II. Effects of dopamine on goldfish retinal neurons, *Proc. R. Soc. Lond. B*, **201**: 27–55.
- Hidaka, S., Christensen, B. N. and Naka, K.-I. (1986), The synaptic ultrastructure in the outer plexiform layer of the catfish retina: A three-dimensional study with HVEM and conventional EM of Golgi-impregnated bipolar and horizontal cells, *J. Comp. Neurol.*, **247**: 181–199.
- Hirasawa, H. and Kaneko, A. (2003), pH changes in the invaginating synaptic cleft mediate feedback from horizontal cells to cone photoreceptors by modulating Ca^{2+} channels, *J. Gen. Physiol.*, **122**: 657–671.
- Hirokawa, K. and Armstrong, W. E. (1988), A versatile means of intracellular labelling: Injection of biocytin and its detection with avidin conjugates, *J. Neurosci. Methods*, **25**: 1–11.
- Holmgren-Taylor, I. (1983), Synapses in the inner plexiform layer in a cyprinid fish, *Cell Tiss. Res.*, **229**: 337–350.
- Hood, D. C. and Finkelstein, M. A. (1986), Sensitivity to light, In *Handbook of perception and human performance*, Vol. 1 (eds. Boff, K. R., Kaufman, L. and Thomas, J. P.), Chapter 5, pp1–66, Wiley, New York.
- Hoshi, H., Liu, W.-L., Massey, S. C. and Mills, S. L. (2009), ON inputs to the OFF layer: Bipolar cells that break the stratification rules of the retina, *J. Neurosci.*, **29**: 8875–8883.
- Hubel, D. H. and Wiesel, T. N. (1959), Receptive fields of single neurones in the cat's striate cortex, *J. Physiol.*, **148**: 574–591.
- Hubel, D. H. and Wiesel, T. N. (1968), Receptive fields and functional architecture of monkey striate cortex, *J. Physiol.*, **195**: 215–243.
- Hunt, D. E., Rawlinson, N. J. F., Thomas, G. A. and Cobcroft, J. M. (2015), Investigating photoreceptor densities, potential Visual acuity, and cone mosaics of shallow water, temperate fish species, *Vision Res.*, **111**: 13–21.
- Hurd, L. B. and Eldred, W. D. (1989), Localization of GABA- and GAD-like immunoreactivity in the turtle retina, *Vis. Neurosci.*, **3**: 9–20.
- Holm, E. (1925), Demonstration of hemeralopia in rats nourished on food devoid of fat-soluble-A-vitamin, *Amer. J. Physiol.*, **73**: 79–84.
- Imamoto, Y. and Shichida, Y. (2014), Cone visual pigments, *Biochim. Biophys. Acta*, **1837**: 664–673.
- Ishida, A. T., Stell, W. T. and Lightfoot, D. O. (1980), Rod and cone inputs to bipolar cells in goldfish retina, *J. Comp. Neurol.*, **191**: 315–335.
- Jacobs, G. H. (2009), Evolution of colour vision in mammals, *Phil. Trans. R. Soc. Lond. B*, **364**: 2957–2967.
- Jacobs, G. H. and Rowe, M. P. (2004), Evolution of vertebrate colour vision, *Clin. Exp. Optom.*, **87**: 206–216.
- Jacobson, M. and Gaze, R. M. (1964), Type of visual response from single units in the optic tectum and optic

- nerve of the goldfish, *Q. J. Exp. Physiol.*, **49**: 199–209.
- Johns, P. R. and Easter, S. S. (1977), Growth of the adult goldfish eye. II. Increase in retinal cell number, *J. Comp. Neurol.*, **176**: 331–342.
- Kageyama, G. H. and Wong-Riley, M. T. T. (1984), The histochemical localization of cytochrome oxidase in the retina and lateral geniculate nucleus of the ferret, cat, and monkey, with particular reference to retinal mosaics and on/off-center visual channels, *J. Neurosci.*, **4**: 2445–2459.
- Kalloniatis, M. and Marc, R. E. (1990), Interplexiform cells of the goldfish retina, *J. Comp. Neurol.*, **297**: 340–358.
- Kamermans, M., Fahrenfort, I., Schultz, K., Janssen-Blenhold, U., Sjoerdsma, T. and Weiler, R. (2001), Hemichannel-mediated inhibition in the outer retina, *Science*, **292**: 1178–1180.
- Kaneko, A. (1970), Physiological and morphological identification of horizontal, bipolar and amacrine cells in goldfish retina, *J. Physiol.*, **207**: 623–633.
- Kaneko, A. (1971), Electrical connexions between horizontal cells in the goldfish retina, *J. Physiol.*, **213**: 95–105.
- Kaneko, A. (1973), Receptive field organization of bipolar and amacrine cells in the goldfish retina, *J. Physiol.*, **235**: 133–153.
- Kaneko, A. (1983), Retinal bipolar cells: Their function and morphology, *Trends Neurosci.*, **6**: 219–223.
- Kaneko, A. (1987), The functional role of retinal horizontal cells, *Jpn. J. Physiol.*, **37**: 341–358.
- Kaneko, A. and Tachibana, M. (1981), Retinal bipolar cells with double colour-opponent receptive field, *Nature*, **293**: 220–222.
- Kaneko, A. and Tachibana, M. (1983), Double color-opponent receptive fields of carp bipolar cells, *Vision Res.*, **23**: 381–388.
- Kaneko, A. and Yamada, M. (1972), S-potential in the dark-adapted retina of the carp, *J. Physiol.*, **227**: 261–273.
- Kaneko, A., Famiglietti, E. V. and Tachibana, M. (1979), Physiological and morphological identification of signal pathways in the carp retina, IN *Neurobiology of chemical transmission* (eds. Otsuka, M. and Hall, Z. W.), pp235–251, John Wiley & Sons Inc., New York..
- Kavaliers, M. (1979a), Pineal involvement in the control of circadian rhythmicity in the lake euhub, *Couesius plumbeus*, *J. Exp. Zool.*, **209**: 33–40.
- Kavaliers, M. (1979b), The pineal organ and circadian organization of teleost fish, *Rev. Can. Biol.*, **38**: 281–292.
- Kavaliers, M. (1980), Circadian locomotor activity rhythms of the burbot, *Lota lota*: Seasonal differences in period length and the effect of pinealectomy, *J. Comp. Physiol.*, **136**: 215–218.
- Kavaliers, M. (1981a), Seasonal effects on the freerunning rhythm of circadian activity of longnose dace (*Rhinichthys cataractae*), *Environ. Biol. Fish.*, **6**: 203–206.
- Kavaliers, M. (1981b), Circadian organization in white suckers, *Catostomus commersoni*: The role of the pineal organ, *Comp. Biochem. Physiol.*, **68A**: 127–129.
- King, D. P., Zhao, Y., Sangoram, A. M., Wilsbacher, L. D., Tanaka, M., Antoch, M. P., Steeves, T. D., Vitaterna, M. H., Kornhauser, J. M., Lowrey, P. L., Turek, F. W. and Takahashi, J. S. (1997), Positional cloning of the mouse circadian *Clock* gene, *Cell*, **89**: 641–653.
- Kitai, S. T. and Wilson, C. J. (1982), Intracellular labeling of neurons in mammalian brain, In *Cytochemical methods in neuroanatomy* (eds. Chan-Palay, V. and Palay, S. L.), pp553–549, Alan R. Liss, New York.
- Kolb, H. (1997), Amacrine cells of the mammalian retina: Neurocircuitry and functional roles, *Eye*, **11**: 904–923.
- Kuffler, S. W. (1953), Discharge patterns and functional organization of mammalian retina, *J. Neurophysiol.*, **16**: 37–68.
- Kühne, W. (1878), Über den Sehpurpur, Untersuchungen aus dem Physiologischen Institut der Univ. Heidelberg (Erster Band), pp15–103, Carl Winter's Universitätsbuchhandlung, Heidelberg.
- Lam, D. M., Lasater, E. M. and Naka, K.-I. (1978), Gamma-Aminobutyric acid: A neurotransmitter candidate for cone horizontal cells of the catfish retina, *Proc. Natl. Acad. Sci.*, **75**: 6310–6313.

- Lamb, T. D., Collin, S. P. and Pugh, E. N. (2007), Evolution of the vertebrate eye: opsins, photoreceptors, retina and eye cup, *Nat. Rev. Neurosci.*, **8**: 960–976.
- Lasansky, A. (1978), Contacts between receptors and electrophysiologically identified neurones in the retina of the larval tiger salamander, *J. Physiol.*, **285**: 531–542.
- Lehman, M. N., Silver, R., Gladstone, W. R., Kahn, R. M., Gibson, M. and Bittman, E. L. (1987), Circadian rhythmicity restored by neural transplant. immunocytochemical characterization of the graft and its integration with the host brain, *J. Neurosci.*, **7**: 1626–1638.
- Lettvin, J. Y., Maturana, H. R., McCulloch, W. S. and Pitts, W. H. (1959), What the frog's eye tells the frog's brain, *Proceedings of the Institute of Radio Engineers*, **49**: 1940–1951.
- Levine, J. S. and MacNichol Jr, E. F. (1982), Color vision in fishes, *Sci. Am.*, **246**: 140–149.
- Liebman, P. A. and Entine, G. (1964), Sensitive low-light-level microspectrophotometer: Detection of photosensitive pigments of retinal cones, *J. Opt. Soc. Am.*, **54**: 1451–1459.
- Lyall, A. H. (1957), Cone arrangements in teleost retinæ, *J. Cell Sci.*, **98**: 189–201.
- Maranto, A. R. (1982), Neuronal mapping: A photooxidation reaction makes lucifer yellow useful for electron microscopy, *Science*, **217**: 953–955.
- Marc, R. E. (1986), Neurochemical stratification in the inner plexiform layer of the vertebrate retina, *Vision Res.*, **26**: 223–238.
- Marc, R. E. and Liu, W.-L. S. (1984), Horizontal cell synapses onto glycine-accumulating interplexiform cells, *Nature*, **312**: 266–269.
- Marc, R. E. and Sperling, H. G. (1976), The chromatic organization of the goldfish cone mosaic, *Vision Res.*, **16**: 1211–1224.
- Marc, R. E., Anderson, J. R., Jones, B. W., Sigulinsky, C. L. and Lauritzen, J. S. (2014), The AII amacrine cell connectome: A dense network hub, *Front. Neural Circuits*, **8**: 1–13 (<https://doi.org/10.3389/fncir.2014.00104>).
- Marks, W. B. (1965a), Visual pigments of single goldfish cones, *J. Physiol.*, **178**: 14–32.
- Marks, W. B. (1965b), Visual pigments of single goldfish cones, *Ciba foundation symposium on colour vision: Physiology and experimental psychology* (eds. DeReuck, A. V. S. and Knight, J.), pp208–216, Little, Brown and Company, Boston.
- Masland, R. H. (2012), The neuronal organization of the retina, *Neuron*, **76**: 266–280.
- Matsumoto, Y., Fukamachi, S., Mitani, H. and Kawamura, S. (2006), Functional characterization of visual opsin repertoire in Medaka (*Oryzias latipes*), *Gene*, **371**: 268–278.
- Matthiessen, L. (1880), Untersuchungen über den Aplanatismus und die Periscopie der Krystalllinsen in den Augen der Fische, *Pflügers Arch. Gesamte Physiol. Menschen Tiere*, **21**: 287–307.
- Meyer, R. L. and Sperry, R. W. (1974), Explanatory models for neuroplasticity in retinotectal connections, In *Plasticity and recovery of function in the central nervous system* (eds. Stein, D. G., Rosen, J. J. and Butters, N.), pp45–63, Academic Press, New York.
- Mitarai, G., Goto, T. and Takagi, S. (1978), Receptive field arrangement of color-opponent bipolar and amacrine cells in the carp retina, *Sensory Processes*, **2**: 375–382.
- Moore, R. Y. and Eichler, V. B. (1972), Loss of a circadian adrenal corticosterone rhythm following suprachiasmatic lesions in the rat, *Brain Res.*, **42**: 201–206.
- Morgan, J. and Thompson, I. D. (1993), The segregation of ON- and OFF-center responses in the lateral geniculate nucleus of normal and monocularly enucleated ferrets, *Vis. Neurosci.*, **10**: 303–311.
- Munz, F. W. (1958a), The photosensitive retinal pigments of fishes from relatively turbid coastal waters, *J. Gen. Physiol.*, **42**: 445–459.
- Munz, F. W. (1958b), Photosensitive pigments from the retinæ of certain deep-sea fishes, *J. Physiol.*, **140**: 220–235.
- Murakami, M. and Shimoda, Y. (1977), Identification of amacrine and ganglion cells in the carp retina, *J. Physiol.*, **264**: 801–818.
- Murakami, M., Otsu, K. and Otsuka, T. (1972), Effects of chemicals on receptors and horizontal cells in the retina, *J. Physiol.*, **227**: 899–913.

- Murakami, M., Ohtsuka, T. and Shimazaki, H. (1975), Effects of aspartate and glutamate on the bipolar cells in the carp retina. *Vision Res.*, **15**: 456–458.
- Murakami, M., 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. (1980), A class of a catfish amacrine cells respond preferentially to objects which move vertically, *Vision Res.*, **20**: 961–965.
- Naka, K.-I. (1981), Direct electrical connections between transient amacrine cells in the catfish retina, *Science*, **214**: 462–464.
- Naka, K.-I. and Rushton, W. A. H. (1966), S-potentials from colour units in the retina of fish (Cyprinidae), *J. Physiol.*, **185**: 536–555.
- Naka, K.-I. and Witkovsky, P. (1972), Dogfish ganglion cell discharge resulting from extrinsic polarization of the horizontal cells, *J. Physiol.*, **223**: 449–460.
- Nathans, J. and Hogness, D. S. (1983), Isolation, sequence analysis, and intron-exon arrangement of the gene encoding bovine rhodopsin, *Cell*, **34**: 807–814.
- Nawy, S. and Jahr, C. E. (1990), Suppression by glutamate of cGMP-activated conductance in retinal bipolar cells, *Nature*, **346**: 269–271.
- Nawy, S. and Jahr, C. E. (1991), cGMP-gated conductance in retinal bipolar cells is suppressed by the photoreceptor transmitter, *Neuron*, **7**: 677–683.
- Negishi, K. and Drujan, B. (1979a), Reciprocal changes in center and surrounding S potentials of fish retina in response to dopamine, *Neurochem. Res.*, **4**: 313–318.
- Negishi, K. and Drujan, B. (1979b), Effects of catecholamines and related compounds on horizontal cells in the fish retina, *J. Neurosci. Res.*, **4**: 311–334.
- Negishi, K. and Drujan, B. (1979c), Similarities in effects of catecholamine and dopamine on horizontal cells in the fish retina, *J. Neurosci. Res.*, **4**: 335–349.
- Negishi, K., Teranishi, T. and Kato, S. (1990), The dopamine system of the teleost fish retina, *Prog. Retin. Res.*, **9**: 1–48.
- Nelson, R. and Kolb, H. (1983), Synaptic patterns and response properties of bipolar and ganglion cells in the cat retina. *Vision Res.*, **23**: 1183–1195.
- Nelson, R., Famiglietti, E. V. and Kolb, H. (1978), Intracellular staining reveals different levels of stratification for on- and off-center ganglion cells in cat retina, *J. Neurophysiol.*, **41**: 472–483.
- Norton, T. T., Rager, G. and Kretz, R. (1985), ON and OFF regions in layer IV of striate cortex, *Brain Res.*, **327**: 319–323.
- Okano, T., Kojima, D., Fukada, Y., Shichida, Y. and Yoshizawa, T. (1992), Primary structures of chicken cone visual pigments: Vertebrate rhodopsins have evolved out of cone visual pigments, *Proc. Natl Acad. Sci.*, **89**: 5932–5936.
- Osterberg, G. (1935), Topography of the layer of rods and cones in the human retina, *Acta Ophthalmol.*, **Suppl. 6**: 1–103.
- Ovchinnikov, Yu. A. (1982), Rhodopsin and bacteriorhodopsin: Structure-function relationships, *FEBS Lett.*, **148**: 179–191.
- Palacios, A. G., Varela, F. J., Srivastava, R. and Goldsmith, T. H. (1998), Spectral sensitivity of cones in the goldfish, *Carassius auratus*, *Vision Res.*, **38**: 2135–2146.
- Parry, J. W., Carleton, K. L., Spady, T., Carboo, A., Hunt, D. M. and Bowmaker, J. K. (2005), Mix and match color vision: Tuning spectral sensitivity by differential opsin gene expression in Lake Malawi cichlids, *Curr. Biol.*, **15**: 1734–1739.
- Peters, B. N. and Masland, R. H. (1996), Responses to light of starburst amacrine cells, *J. Neurophysiol.*, **75**: 469–480.
- Pourcho, R. G. (1996), Neurotransmitters in the retina, *Curr. Eye Res.*, **15**: 797–803.
- Purves, D. and Hadley, R. D. (1985), Changes in the dendritic branching of adult mammalian neurones

- revealed by repeated imaging *in situ*, *Nature*, **315**: 404–406.
- Raynauld, J. P. (1972), Goldfish retina: sign of the rod input in opponent color ganglion cells, *Science*, **177**: 84–85.
- Rowe, J. S. and Ruddock, K. H. (1982a), Hyperpolarization of retinal horizontal cells by excitatory amino acid neurotransmitter antagonists, *Neurosci. Lett.*, **30**: 251–256.
- Rowe, J. S. and Ruddock, K. H. (1982b), Depolarization of retinal horizontal cells by excitatory amino acid neurotransmitter agonists, *Neurosci. Lett.*, **30**: 257–262.
- Saito, T. and Kujiraoka, T. (1982), Physiological and morphological identification of two types of on-center bipolar cells in the carp retina, *J. Comp. Neurol.*, **205**: 161–170.
- Saito, T., Kondo, H. and Toyoda, J.-I. (1978), Rod and cone signals in the on-center bipolar cells: Their different ionic mechanisms, *Vision Res.*, **18**: 591–595.
- Saito, T., Kujiraoka, T. and Yonaha, T. (1983), Connections between photoreceptors and horseradish peroxidase-injected bipolar cells in the carp retina, *Vision Res.*, **23**: 353–362.
- Saito, T., Kujiraoka, T., Yonaha, T. and Chino, Y. (1985), Reexamination of photoreceptor-bipolar connectivity patterns in carp retina: HRP-EM and Golgi-EM studies, *J. Comp. Neurol.*, **236**: 141–160.
- Sakai, H. and Hashimoto, Y. (1983), Rod input to amacrine cells in the dace retina, *Brain Res.*, **270**: 345–349.
- Sakmar, T. P., Menon, S. T., Marin, E. P. and Awad, E. S. (2002), Rhodopsin: insights from recent structural studies. *Annu. Rev. Biophys. Biomol. Struct.*, **31**: 443–484.
- Sasaki, T. and Kaneko, A. (1996), L-glutamate-induced responses in Off-type bipolar cells of the cat retina, *Vision Res.*, **36**: 787–795.
- Sato, K., Yamashita, T., Kojima, K., Sakai, K., Matsutani, Y., Yanagawa, M., Yamano, Y., Wada, A., Iwabe, N., Ohuchi, H. and Shichida, Y. (2018), Pinopsin evolved as the ancestral dim-light visual opsin in vertebrates, *Commun. Biol.*, **1**: 1–10 (<https://www.nature.com/articles/s42003-018-0164-x>).
- Sawaki, Y., Nihonmatsu, I. and Kawamura, H. (1984), Transplantation of the neonatal suprachiasmatic nuclei into rats with complete bilateral suprachiasmatic lesions, *Neurosci. Res.*, **1**: 67–72.
- Scholes, J. H. (1975), Colour receptors, and their synaptic connexions in the retina of a cyprinid fish, *Phil. Trans. R. Soc. Lond. B*, **270**: 61–118.
- Scholes, J. and Morris, J. (1973), Receptor-bipolar connectivity patterns in fish retina, *Nature*, **241**: 52–54.
- 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.
- Schwassmann, H. O. (1968), Visual projection upon the optic tectum in foveate marine teleosts, *Vision Res.*, **8**: 1337–1348.
- Schwassmann, H. O. and Kruger, I. (1965), Organization of the visual projection upon the optic tectum of some freshwater fish, *J. Comp. Neurol.*, **124**: 113–126.
- Sherry, D. M. and Yazulla, S. (1993), Goldfish bipolar cells and axon terminal patterns: A Golgi study, *J. Comp. Neurol.*, **329**: 188–200.
- Shimbo, K., Toyoda, J.-I., Kondo, H. and Kujiraoka, T. (2000), Color-opponent responses of small and giant bipolar cells in the carp retina, *Vis Neurosci.*, **17**: 609–621.
- Shichida, Y. and Imai, H. (1998), Visual pigment: G-protein-coupled receptor for light signals, *Cell Mol. Life Sci.*, **54**: 1299–1315.
- Shichida, Y. and Matsuyama, T. (2009), Evolution of opsins and phototransduction, *Phil. Trans. R. Soc. Lond. B.*, **364**: 2881–2895.
- Somiya, H. and Tamura, T. (1973), Studies on the visual accommodation in fishes, *Jpn. J. Ichthyol.*, **20**: 193–206.
- Stell, W. K. (1967), The structure and relationships of horizontal cells and photoreceptor-bipolar synaptic complexes in goldfish retina, *Am. J. Anat.*, **121**: 401–424.
- 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., Ishida, A. T. and Lightfoot, D. O. (1977), Structural basis for on- and off-center responses in retinal bipolar cells, *Science*, **198**: 1269–1271.
- Stell, W. K., Lightfoot, D. O., Wheeler, T. G. and Leeper, H. F. (1975), Goldfish retina: Functional polarization of cone horizontal cell dendrites and synapses, *Science*, **190**: 989–990.
- Stephan, F. K. and Zucker, I. (1972), Circadian rhythms in drinking behavior and locomotor activity of rats are eliminated by hypothalamic lesions, *Proc. Natl. Acad. Sci.*, **69**: 1583–1586.
- Stewart, W. W. (1978), Functional connections between cells as revealed by dye-coupling with a highly fluorescent naphthalimide tracer, *Cell*, **14**: 741–759.
- Stockman, A. and Sharpe, L. T. (2006), Into the twilight zone: The complexities of mesopic vision and luminous efficiency, *Ophthalmic Physiol. Opt.*, **26**: 225–239.
- Strettoi, E., Masri, R. A. and Grünert, U. (2018), All amacrine cells in the primate fovea contribute to photopic vision, *Sci. Rep.*, **8**: 1–12 (<https://www.nature.com/articles/s41598-018-34621-2>).
- Strettoi, E., Novelli, E., Mazzoni, F., Barone, I. and Damian, D. (2010), Complexity of retinal cone bipolar cells, *Prog. Retin. Eye Res.*, **29**: 272–283.
- Stretton, A. O. and Kravitz, E. A. (1968), Neuronal geometry: Determination with a technique of intracellular dye injection, *Science*, **162**: 132–134.
- Sugita, Y. (1925), Studien über die physiologische und pathologische Verteilung der lipoiden Substanzen im Auge, speziell in der Netzhaut, *Albrecht von Graefes Archiv für Ophthalmologie*, **115**: 260–285.
- Surridge, A. K., Osorio, D. and Mundy, N. L. (2003), Evolution and selection of trichromatic vision in primates, *Trends Ecol. Evol.*, **18**: 198–205.
- Svaetichin, G. (1953), The cone action potential, *Acta Physiol. Scand.*, **29** (Suppl. 106): 565–600.
- Svaetichin, G. (1956), Spectral response curves from single cones, *Acta Physiol. Scand.*, **39** (Suppl. 134): 17–46.
- Svaetichin, G., Negishi, K. and Fatehchandi, R. (1965), Cellular mechanisms of a Young-Hering visual system, *Ciba foundation symposium on colour vision: Physiology and experimental psychology* (eds. DeReuck, A. V. S. and Knight, J.), pp178–207, Little, Brown and Company, Boston.
- Tachibana, M. and Okada, T. (1991), Release of endogenous excitatory amino acids from ON-type bipolar cells isolated from goldfish retina, *J. Neurosci.*, **11**: 2199–2208.
- 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.
- Tanaka, G., Parker, A. R., Hasegawa, Y., Siveter, D. J., Yamamoto, R., Miyashita, K., Takahashi, Y., Ito, S., Wakamatsu, K., Mukuda, T., Matsuura, M., Tomikawa, K., Furutani, M., Suzuki, K. and Maeda, M. (2014), Mineralized rods and cones suggest colour vision in a 300Myr-old fossil fish, *Nat. Commun.*, **5**: 1–5 (<https://www.nature.com/articles/ncomms6920>)
- Tamura, T. (1957a), A study of visual perception in fish, especially on resolving power and accommodation, *Bull. Japan. Soc. Sci. Fish.*, **22**: 536–557.
- Tamura, T. (1957b), On the relation between the intensity of illumination and the shifting of cones in the fish retina, *Bull. Japan. Soc. Sci. Fish.*, **22**: 742–746 (in Japanese).
- Tamura, T. and Wisby, W. J. (1963), The visual sense of pelagic fishes, especially the visual axis and accommodation, *Bull. Mar. Sci.*, **13**: 433–448.
- Tansley, K. (1931), The regeneration of visual purple: Relation to dark adaptation and night blindness, *J. Physiol.*, **71**: 442–458.
- Tei, H., Okamura, H., Shigeyoshi, Y., Fukuhara, C., Ozawa, R., Hirose, M. and Sakaki, Y. (1997), Circadian oscillation of a mammalian homologue of the *Drosophila* period gene, *Nature*, **389**: 512–516.
- Terakita, A. (2005), The opsins, *Genome Biol.*, **6**: 1–9 (<http://genomebiology.com/2005/6/3/213>).
- Teranishi, T. and Negishi, K. (1994), Double staining of horizontal and amacrine cells by intracellular injection with lucifer yellow and biocytin in carp retina, *Neuroscience*, **59**: 217–226.
- Teranishi, T. and Negishi, K. and Kato, S. (1983), Dopamine modulates S-potential amplitude and dye-coupling between external horizontal cells in carp retina, *Nature*, **301**: 243–246.

- Teranishi, T., Negishi, K. and Kato, S. (1985), Correlations between photoresponse and morphology of amacrine cells in the carp retina, *Neurosci. Res.*, **Suppl. 2**: S211–S226.
- Teranishi, T., Negishi, K. and Kato, S. (1987), Functional and morphological correlates of amacrine cells in carp retina, *Neuroscience*, **20**: 935–950.
- 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, A., Murakami, M. and Pautler, E. L. (1967), Spectral response curves of single cones in the carp, *Vision Res.*, **7**: 519–531.
- Tomizuka, J., Tachibanaki, S. and Kawamura, S. (2015), Phosphorylation-independent suppression of light-activated visual pigment by arrestin in Carp rods and cones, *J. Biol. Chem.*, **290**: 9399–9411.
- Toyoda, J.-I. and Tonosaki, K. (1978), Effect of polarization of horizontal cells on the on-centre bipolar cell of carp retina, *Nature*, **276**: 399–400.
- Tsukamoto, Y., Yamada, M. and Kaneko, A. (1987), Morphological and physiological studies of rod-driven horizontal cells with special reference to the question of whether they have axons and axon terminals, *J. Comp. Neurol.*, **255**: 305–316.
- Van Haesendonck, E. and Missotten, L. (1984), Synaptic contacts between bipolar and photoreceptor cells in the retina of *Callionymus lyra* L, *J. Comp. Neurol.*, **223**: 387–399.
- Vaney, D. I. (1993), The coupling pattern of axon-bearing horizontal cells in the mammalian retina, *Proc. Roy. Soc. Lond. B*, **252**: 93–101.
- 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.
- Wagner, H.-J. (1973), Die nervösen Netzhautelemente von *Nannacara anomala* (Cichlidae, Teleostei), *Z. Zellforsch. Mikrosk. Anat.*, **137**: 63–86.
- Wagner H.-J. (1976), Patterns of Golgi impregnated neurons in a predator type fish retina, In *Neural principles in vision* (eds. Zettler, F. and Weiler, R.), pp7–26, Springer-Verlag, Berlin.
- Wagner, H.-J. (1978), Cell types and connectivity patterns in mosaic retinas, *Adv. Anat. Embryol. Cell Biol.*, **55**: 1–81.
- Wagner, H.-J., Kirsh, M. and Douglas, R. H. (1992), Light dependent and endogenous circadian control of adaptation in teleost retinas, In *Rhythm in fishes* (ed. Ali, M. A.), pp255–291, Plenum Press, New York.
- Wagner, H. G., MacNichol, E. F. and Wolbarsht, M. L. (1960), The response properties of single ganglion cell in the goldfish retina, *J. Gen. Physiol.*, **43**: 43–62.
- Wagner, H.-J. and Wagner, E. (1988), Amacrine cells in the retina of a teleost fish, the roach (*Rutilus rutilus*): A Golgi study on differentiation and layering, *Phil. Trans. Roy. Soc. Lond.*, **321**: 263–324.
- Wald, G. (1935a), Vitamin A in eye tissues, *J. Gen. Physiol.*, **18**: 905–915.
- Wald, G. (1935b), Carotenoids and the visual cycle. *J. Gen. Physiol.*, **19**: 351–371.
- Wald, G. (1936), Pigments of the retina. I. The bull frog, *J. Gen. Physiol.*, **19**: 781–795.
- Wald, G. (1937), Visual purple system in fresh-water fishes, *Nature*, **139**: 1017–1018.
- Wald, G. (1958), The significance of vertebrate metamorphosis, *Science*, **128**: 1481–1490.
- Wang, J., Jacoby, R. and Wu, S. M. (2016), Physiological and morphological characterization of ganglion cells in the salamander retina, *Vision Res.*, **119**: 60–72.
- Wässle, H., Yamashita, M., Greferath, U., Grünert, U. and Müller, F. (1991), The rod bipolar cell of the mammalian retina, *Visual Neurosci.*, **7**: 99–112.
- Weiler, R. (1978), Horizontal cells of the carp retina: Golgi impregnation and Procion-Yellow injection, *Cell Tiss. Res.*, **195**: 515–526.
- Welsh, J. H. and Osborn, C. M. (1937), Diurnal changes in the retina of catfish, *Ameriurus nebulosus*, *J. Comp. Neuro.*, **66**: 349–359.
- Welsh, D. K., Logothetis, D. E., Meister, M. and Reppert, S. M. (1995), Individual neurons dissociated from rat suprachiasmatic nucleus express independently phased circadian firing rhythms, *Neuron*, **14**: 697–706.
- 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.

- Wigger, H. (1941), Diskontinuität und Tagesrhythmik in der Dunkelwanderung retinaler Elemente, *Z. vergl. Physiol.*, **28**: 421–427.
- Witkovsky, P. (1965), The spectral sensitivity of retinal ganglion cells in the carp, *Vision Res.*, **5**: 603–614.
- Witovsky, P. and Dearry, A. (1991), Functional roles of dopamine in the vertebrate retina, *Prog. Retin. Res.*, **11**: 247–292.
- Wikovsky, P., Nelson, J. and Ripps, H. (1973), Action spectra and adaptation properties of carp photoreceptors, *J. Gen. Physiol.*, **61**: 401–423.
- 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.
- Wu, S. M. and Maple, B. R. (1998), Amino acid neurotransmitters in the retina: A functional overview, *Vision Res.*, **38**: 1371–1384.
- Wu, S. M. and Yang, X.-L. (1988), Electrical coupling between rods and cones in the tiger salamander retina, *Proc. Natl. Acad. Sci.*, **85**: 275–278.
- 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.
- Yokoyama, S. (1997), Molecular genetic basis of adaptive selection: Examples from colour vision in vertebrates, *Ann. Rev. Genet.*, **31**: 315–336.
- Yokoyama, S. (2000), Molecular evolution of vertebrate visual pigments, *Prog. Retin. Eye Res.*, **19**: 385–419.
- Yokoyama, S. and Yokoyama, R. (1996), Adaptive evolution of photoreceptors and visual pigments in vertebrates, *Annu. Rev. Ecol. Syst.*, **27**: 543–567.
- Yoshizawa, T. (1984), Photophysiological functions of visual pigments, *Adv. Biophys.*, **17**: 5–67.
- Zaunreiter, M., Junger, H. and Kotrschal, K. (1991), Retinal morphology of cyprinid fishes: A quantitative histological study of ontogenetic changes and interspecific variation, *Vision Res.*, **31**: 383–394.
- Zucker, C. L. and Dowling, J. E. (1987), Centrifugal fibers synapse on dopaminergic interplexiform cells in the teleost retina, *Nature*, **330**: 166–168.

【注】

- 1) 光の強さや明るさは、光をエネルギー（物理量）として扱う放射量とヒトの眼の特性を考慮し補正を加えた測光量に分けることができる。日常よく使われる光束、光度や照度は測光量である。光束とは放射束（単位時間内にある面を通過する放射エネルギーであり、単位はワット（W）で表される物理量である。）にヒトの眼の光に対する感度を考慮した明るさであり、単位はルーメン（lm）である。光度とは光源から特定方向へ照射される光の強さを表し、光速を立体角で割った値で単位はカンデラ（cd）である。照度とは光源から離れた面に入る光の明るさを表し、単位面積当たりに入射する光束のことで単位はルクス（lx）である。近年、照明器具の明るさには光束（ルーメン）、そして居住空間の明るさには照度（ルクス）で表現されることが多い。

光は空間を移動するときは波の性質を示すが、粒子としての性質も持っており、その粒子を光量子と呼ぶ。例えば、太陽光が大地に降り注ぐとき、1 sec 間に降り注ぐ光量子数を受光面積で割った値が光量子束密度となる。すなわち、光量子束密度とは、1 sec 間に 1 m^2 に存在する光量子数を意味する。分子数同様に、光量子数は mol を用いて表現する（アボガドロ数 $[6.03 \times 10^{23} \text{ 個}]$ の光量子が 1 mol である。）。実際には、mol ではなく、さらに 3 桁落とした μmol を用いることが多い。つまり、光の単位としては、 $\mu\text{mol}/\text{m}^2/\text{s}$ （あるいは $\text{photons}/\text{m}^2/\text{sec}$ と表現される。）となる。光の単位が $\mu\text{mol}/\text{m}^2/\text{s}$ （ $\text{photons}/\text{m}^2/\text{sec}$ ）である場合、その数値の変化を光強度（Light intensity）変化と表現するより、光量子束密度（photon flux density）の変化と表現する方が適切である。生物研究では光の単位として光量子束密度を使うことが多いが、特定の波長光を照射するとき、光エネルギーを測定することもある。

光量子 1 粒が持つエネルギーは光の波長によって異なるが、 $E = h \frac{c}{\lambda}$ （ E : 光エネルギー、 h : プランク定数、 c : 光の速さ、 λ : 光の波長）を用いれば、光量子数から光エネルギーへの換算は可能である。

- 2) 哺乳類網膜の双極細胞は錐体と桿体の別がある。錐体双極細胞として ON 型と OFF 型が存在するが、桿

体双極細胞には ON 型しか存在しない（第 6 図参照）（例えば, Strettoi *et al.*, 2010; Euler *et al.*, 2014; Demb & Singer, 2015）。錐体型双極細胞は ON 型と OFF 型共にそれぞれの神経節細胞をシナプス連絡している。しかし, 桿体型双極細胞は神経節細胞とシナプス連絡していない。AII アマクリン細胞は桿体型双極細胞と興奮性シナプス連絡（L-グルタミン酸を神経伝達物質とするシナプス [Glutamatergic] 連絡を指す。）し, 電気シナプス（ギャップ結合）を介して錐体 ON 型双極細胞と連絡している。同時に, この AII アマクリン細胞は OFF 型双極細胞に抑制性シナプス連絡している（グリシンを神経伝達物質とするシナプス [Glutamatergic] 連絡を指す。）（Kolb, 1997; Marc *et al.*, 2014; Strettoi *et al.*, 2018）。つまり, AII アマクリン細胞は桿体からの情報を錐体 ON と錐体 OFF 双極細胞にシナプス伝達し, 錐体経路を利用して中枢に低光量条件での視覚情報を中枢に伝達している（Famiglietti & Kolb, 1975; Wässle *et al.*, 1991）。

- 3) ヒトの眼は, 虹彩の伸縮により瞳孔直径が変化して眼球内に入る光量を調節している。暗所で, 虹彩は縮小し, 瞳孔が開くため, 眼球内に入る光の量が増える。反対に, 明所で瞳孔は小さくなり, 眼球内に入る光の量は減少する。この瞳孔直径の変化で 1 log (10倍) 程度の光量調節が可能である。網膜にある 2 タイプの光感受性細胞の中で, 桿体は光感受性が極めて高く, 薄明条件下で外節内にある視物質（光感受性物質）であるロドプシンは低光量小照射で分解し, 明暗感覚を生む。ヒト網膜には, 青色, 緑色と赤色の 3 原色に対応する錐体がある。光に対する感受性が低く, 明所（昼間）では機能するが, 低光量条件下では機能しない。昼光条件下で, 網膜にある錐体外節内にある錐体視物質が高光量光照射で分解し, 明暗と同時に色覚を生む。この 2 種類の視細胞が昼間の明所と夜間の薄明所（現実には光量が小さな場所）での視覚を担当する。明所から薄明所（光量の小さな場所）あるいは完全に光のない暗所に移動して時間が経過すれば, 眼が低光量光に慣れ, 徐々に周囲を感じるようになる。この現象を暗順応という。暗順応とは, 桿体にロドプシンが合成される過程を指し, 20~40分の時間が必要である。一方, 暗所から明所に移動すると, 非常に眩しく感じるが, しばらくすると慣れる。これは桿体のロドプシンが退色（分解）し, その機能を失い, その後錐体の視覚が生じる現象であり, 数分要する。

動物実験では, 明・暗順応条件を作ることが可能である。例えば, 網膜を暗順応状態にしたいとき, 動物を 1~2 時間暗所で飼育する。眼球から暗順応状態の網膜を摘出する必要がある場合（例えば, 剥離網膜標本を作成する。）、赤色光下あるいは赤外線を利用した暗視野計を使用して網膜標本を作成する。網膜を明順応状態にしたいとき, 一定の光照度で飼育して使用する。

- 4) 日周変動（概日リズム, サーカディアン・リズムあるいは日内変動とも呼ばれる。）は, 約 24 時間周期で変動する生物学的な現象を指し, 殆どの生物（動物, 植物, 菌類や藻類など）に存在する。動物には内在的な時計機構が備わっており, 各種の生理現象は完全暗黒中でも約 24 時間の周期で変動する。この内在機構を体内時計（生体時計）と呼んでいる。体内時計は 24 時間に一致した周期を持つわけではなく, 明暗の刺激など外界のさまざまな変化（同調因子）に基づき, 体内時計にある内因性リズム周期が 24 時間に微調整される。自然に生きる動物（野生動物）の同調因子として, ⑦光の明暗（昼夜の変化）, ⑧温度（湿度・物音や振動など）が知られている。

視交叉上核を破壊した動物（哺乳類）では, 行動のリズムや副腎ホルモン含有量のリズムが消失することを示した（Moore & Eichler, 1972; Stephan & Zucker, 1972）。反対に, 視交叉上核除去によるリズム消失が視交叉上核の移植に回復することも明らかになっている（Sawaki *et al.*, 1984; Lehman *et al.*, 1987）。また, 視交叉上核の神経細胞を体外に取り出し培養すると, 独自のリズムを刻み続けることも報じられた（Welsh *et al.*, 1995）。これらの研究により, 時計中枢が視床下部の視交叉上核に存在することが証明された。現在, 哺乳類では時計遺伝子が発見され, 体内時計の研究は加速している。実際, 遺伝子の転写制御と体内時計のリズム発生との関係が調査されている（例えば, King *et al.*, 1997; Tei *et al.*, 1997）。

魚類は眼球以外に脳の松果体が光受容することが知られており, 松果体の摘出により日周変動が消失あるいは乱調をきたすことが報じられている（Kavaliers, 1979a, b, 1980, 1981a, b）。このため, 松果体が日周変動に関係していると推測されている。魚類の視交叉上核や視索前野が体内時計の機能を有するの否かは現在明らかになっていない。

魚類網膜に見られる網膜運動反応は, 明暗条件のみならず日周変動を示すことが知られている（例えば, Wagner *et al.*, 1992; Burnside, 2004）。これは, ナマズ（*Ameiurus nebulosus*）やキンギョを恒暗条件で飼育しても網膜運動反応は生じ, 昼に相当する時間には明順応に近い状態となったという研究が発端である（Welsh & Osborn, 1937; Arey & Mundt, 1941; Wigger, 1941）。恒暗条件で飼育してい

るスズキ (*Lateolabrax japonicus*) の網膜運動反応は、午後10～12時の方が午前2～4時よりも暗順応が進んだ状態にあり、このような変化は明け方に明順応が速やかに進むよう準備をしていると推測されている (Tamura, 1957)。網膜運動反応には視細胞や色素上皮細胞の細胞内 cAMP (cyclic adenosine monophosphate) の関与が確実となっているが、日周変動のメカニズムに関しては未だ充分な知見が得られていない (Burnside, 2004)。

- 5) ガラス管電極あるいは金属電極を視神経線維 (神経節細胞の軸索を指す。) に接近あるいは接触させると、神経節細胞が発射する活動電位 (スパイクとかインパルスと呼ばれる。) を細胞外誘導することができる。複数の視神経線維のみならず単一視神経線維からの活動電位の細胞外誘導が可能であり、受容野中心や周辺の色対比などについて調査することができる (例えば, Wagner *et al.*, 1960)。他方、ガラス管微小電極法を神経節細胞に刺入し細胞内誘導を行えば、緩電位性膜電位変化のみならず活動電位の発射を同時に導出することができる (例えば, Murakami & Shimoda, 1977)。膜電位変化を細胞内誘導し、光刺激と電気刺激を組み合わせた実験を行えば、神経節細胞へのシナプス入力の解析が可能である。さらに、ガラス管微小電極内に色素を充填すれば、内網状層内での神経節細胞の形態を詳細に観察することもできる (主に、内網状層内の樹状突起の拡がり进行を明らかにできる)。これまで、神経節細胞の活動を理解するために、これらの方法を用いた研究が盛んに行われてきた。

網膜内に完全に埋もれた双極細胞、水平細胞やアマクリン細胞に細胞外誘導法は使えない (網膜電図として網膜の電気活動を導出できるが、これは各神経細胞の電気活動の細胞外誘導ではない)。これらの細胞の機能解明には、ガラス管微小電極を刺入し、光刺激や電気刺激による膜電位変化を導出・解析する方法しかない。大型の細胞 (例えば、水平細胞) であれば、細胞を破壊することなくガラス管微小電極を刺入することは比較的容易である。しかし、小型の細胞 (例えば、双極細胞) にガラス管微小電極を刺入するのは至難である。小型の細胞の場合、刺入は成功しても、例えば単色光照射に伴う膜電位変化を長時間にわたって記録することは難しい。この困難さを克服して双極細胞の実験を実施した Shimbo *et al.* (2000) の研究は、実に見事である。

細胞内誘導による実験は、網膜を構成する細胞が大型である両生類が絶好の材料であるが、概して両生類は色感受性が乏しく、波長感受性の研究には不向きである。近年、視細胞や双極細胞のような小型の神経細胞へのガラス管微小電極の刺入が困難なため、剥離網膜標本あるいは眼杯網膜標本を対象とする膜電位あるいは膜電流を導出・解析する研究は激減している。一方、網膜を薄く切りスライス網膜標本 (スライス網膜標本では、視細胞から神経節細胞までの総ての網膜内神経細胞を光学顕微鏡下で観察することができる。) を作製し、これにパッチ電極を適用して膜電位あるいは膜電流を導出する技術が開発され、神経細胞に発現するレセプター (シナプスレセプター)、イオンチャネル、ポンプやエキスチエンジャーのセプターの解析が行えるようになった。結果として、多くの研究成果が得られている。しかし、網膜全体 (剥離網膜洋本や眼杯網膜標本) を対象とするガラス管微小電極法による研究のように、受容野を対象とする研究は難しい。

網膜機能を理解するには、網膜を構成する個々の神経細胞および神経細胞が構築するシナプス回路を解き明かさねばならない。このために、最新のスライス網膜標本を用いたレセプターやイオンチャネルなどの研究も重要であるが、古い剥離あるいは眼杯網膜標本にガラス管微小電極を利用した受容野中心や周辺を解析する研究が加わる必要がある。

- 6) 脊椎動物には網膜から中枢 (脳) に至るまで、明暗の検出と伝達に関し ON 経路と OFF 経路が存在する。ON 経路は網膜 (あるいは眼球) に照射される光強度の増加に伴って反応 (あるいは応答) が増大する系、そして OFF 経路は網膜に対する光強度の減少に伴って反応が増大する系を指す。つまり、ON 経路は明るいことあるいは明るくなること、そして OFF 経路は暗いことあるいは暗くなることを伝える経路と考えることができる。網膜の ON と OFF 経路は双極細胞 (第2次神経細胞) に最初に現れ、受容野中心への光照射に対して脱分極する ON 型双極細胞 (ON 経路) そして過分極する OFF 型双極細胞 (OFF 経路) である (例えば, Werblin & Dowling, 1969)。また、網膜の出力細胞である神経節細胞 (第3次神経細胞) には受容野中心への光照射に対して活動電位頻度が上昇する ON 型神経節細胞、反対に光照射によって活動電位の頻度が低下し、光照射を中断もしくは光強度を低下させると活動電位の頻度が上昇する OFF 型神経節細胞がある (例えば, Kuffler, 1953)。哺乳類では、ON 経路と OFF 経路は外側膝状体でも明らかである (例えば, Conway & Schiller, 1983; Bowling & Wieniawa-Narkiewicz, 1986; Morgan & Thompson, 1993)。つまり、第1次視覚野までは ON 経路と OFF 経路は伝達される (Norton *et al.*, 1985)。

- 7) Naka & Rushton (1966) は数種のコイ科の淡水魚網膜の水平細胞の光点減に伴う膜電位変化を調査する実験を行い、光感受性細胞（視細胞）が単一の視物質しか有していないのであれば、この視物質は光の波長変化と照度変化を区別できないという「単一変数の原理（別名、ユニバリアンスの原理）」を提案した。実験では、水平細胞の膜電位変化を導出し、単一波長の光照射に伴って生じる膜電位変化を種々の光強度で記録し、同じ実験を多くの波長光で実施した。各波長光照射で得られた光強度と膜電位変化の大きさをグラフ化すると、各波長のデータが横軸（光強度軸）上を移動し重なることを見つけた。これは、水平細胞にシナプス入力を送る視細胞の光感受性物質（視物質）が1種類であり、単一原理の原理が成立しているためであると結論した。後年、単一変数の原理が成立することは、カエル網膜桿体で証明された (Baylor *et al.*, 1978)。

網膜を構成する神経細胞のスペクトル感度を測定するには、光刺激の波長毎に光強度と膜電位変化の大きさの関係を求める必要がある。一定の膜電位変化を基準にして、各波長で基準となる膜電位変化を発生する光強度を求め、この逆数がスペクトル感度である。実際に、スペクトル感度を調べるには、ガラス管微小電極法を神経細胞に刺入し、膜電位変化を導出後、各波長の光強度－膜電位変化を調査することから始める。対象とする神経細胞が大型であれば、ガラス管微小電極は細胞内に長時間保持され、波長毎に光強度を変え、膜電位変化を測定する実験が可能である。しかし、神経細胞が小型であれば、ガラス管微小電極を長時間細胞内に保持できず、光強度－膜電位変化を波長毎に求めることができない。このようなとき、等光量子化した単色光を照射し、スペクトル応答を求める。スペクトル応答測定は簡便ではあるが、厳密にはスペクトル感度とは異なる。例えば、ある双極細胞に2タイプの錐体からのシナプス入力があり、シナプス入力に偏りが場合、スペクトル応答では大きなシナプス入力は判別できるが、小さなシナプス入力を見逃す可能性がある。しかし、波長毎の光強度－膜電位変化を求めることができれば、双極細胞の膜電位変化が単一変数の原理に当てはまらないことに気付くに違いない。

- 8) Shimbo *et al.* (2000) はコイ網膜双極細胞の光点減に伴う膜電位変化とその形態に関し、緻密な調査を行い素晴らしい成果を挙げた。双極細胞にはON型とOFF型が存在し、光点減に対して明度型あるいは色対比型の膜電位変化を示す。Shimbo *et al.* (2000) は脱分極を+そして過分極を-とし、受容野中心に対する光照射で得られた膜電位変化のみを表記した。受容野中心と周辺の両方が色対比型である場合、ON型双極細胞では $R^+G^+B^-$ （受容野中心が $R^+G^+B^-$ と受容野周辺が $R^-G^-B^+$ である。）と $R^+G^-B^+$ （受容野中心が $R^+G^-B^+$ そして受容野周辺は $R^-G^-B^-$ である。）の2パターン、そしてOFF型双極細胞では $R^-G^-B^+$ （受容野中心が $R^-G^-B^+$ そして受容野周辺が $R^+G^-B^-$ である。）と $R^-G^+B^-$ （受容野中心 $R^-G^+B^-$ そして受容野周辺 $R^-G^+B^+$ である。）の2パターンであった。さらに、受容野中心が色対比型そして周辺が明度型の双極細胞を示す場合、ON型双極細胞では $R^-G^+B^+$ （受容野中心が $R^-G^+B^+$ そして受容野周辺が $R^-G^-B^-$ である。）、そしてOFF型双極細胞では $R^+G^-B^-$ （受容野中心が $R^+G^-B^-$ そして受容野周辺 $R^+G^+B^+$ となる。）であった。以上のように光点減に対する膜電位変化がON型とOFF型双極細胞で完全に対称的であった。このため、本論文ではShimbo *et al.* (2000) の+と-記載を外し、受容野中心色対比・周辺色対比型双極細胞をRG/B型、R/G/B型そして受容野中心色対比・周辺明度型双極細胞をR/GB型と変更して記述した。ON型双極細胞のRG/B型とは受容野中心への赤色と緑色光照射で脱分極そして青色光照射で過分極、一方OFF型双極細胞のRG/B型とはON型と逆の膜電位変化を示す。ON型双極細胞のR/G/B型とは、受容野中心への青色と赤色光照射で脱分極そして緑色光照射で過分極、一方ON型双極細胞のR/G/B型とはON型と逆の膜電位変化を示す。ON型双極細胞のR/GB型とは受容野中心への青色と緑色光照射で脱分極そして赤色光照射で過分極、一方OFF型双極細胞のR/GB型とはON型と逆の膜電位変化を示す。Rは赤色、Gは緑色そしてBは青色光照射に対する膜電位応答の略である。
- 9) ガラス管微小電極やパッチ電極法は、神経細胞の膜電位あるいは膜電流変化を導出し、解析するために有効である。これらの電極を用いた実験では、電極液内に色素（例えば、Procion yellowやLucifer yellowなど）を充填し、電気泳動的に色素を細胞内に注入することで、電極の位置を確認しそして細胞の形態を観察することができる (Stretton & Kravitz, 1968; Stewart, 1978; Maranto, 1982; Purves & Hadley, 1985)。ガラス管部位小電極内に色素ではなく、Horseradish peroxidase (HRP) を細胞内に注入する技術が開発された (Kitai & Wilson, 1982)。HRP注入後、DAB (3,3'-Diaminobenzidine Tetrahydrochloride) によって発色させ神経細胞の形態を観察することができる。HRPは細胞内を速やかに拡散し細部にまで達するため、樹状突起や軸索終末のような微小形態の観察に適している。しかし、HRPはガラス管微小電極の先端に詰まりやすいという欠点があった。最近では、HRPよりもBiocytinあるいはNeurobiotin

が広く利用されている (Hirokawa & Armstrong, 1988)。

- 10) ウサギ網膜にあるスターバースト型アマクリン細胞は、運動方向選択性を持つ神経節細胞の光応答形成に関与すると考えられている (Amthor & Grzywacs, 1993; Peters & Masland, 1996)。また、カメ網膜にも、運動方向選択性を示すアマクリン細胞が見られる (Ammermüller & Kolb, 1995)。勿論、ウサギやカメ網膜の運動方向選択性については神経節細胞でも報じられている (Barlow & Levick, 1965; Amthor & Grzywacs, 1991, 1993)。
- 11) 神経細胞には活動電位を発生するタイプと緩電位性膜電位変化を発生するが、活動電位を発生しないタイプが存在する。網膜を構成する神経細胞の中で、視細胞、双極細胞、水平細胞とアマクリン細胞は活動電位を発生しないタイプであり、外界の視覚刺激の時空間特性や強度に応じてアナログ的な緩電位性膜電位変化を発生する。さらに、神経節細胞は双極細胞やアマクリン細胞などのアナログ的電気信号を受け、神経軸索起始部でデジタル的電気信号である活動電位を発生する。つまり、網膜の出力細胞である神経節細胞は活動電位によって、網膜での視覚情報処理の結果を脳に送る。

活動電位は、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活性化に伴い発生する。神経細胞から伸展する長い神経軸索には両イオンチャンネルが配備され、軸索起始部で活動電位が発生する。活動電位は軸索終末（軸索終末は、シナプス終末とも呼ばれる。）に向けて伝導し、シナプス後神経細胞に向けて神経伝達物質を放出する。具体的に、シナプス前神経細胞から放出された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に発現するシナプスレセプターと結合し、このレセプターと連動するイオンチャンネルを活性化してシナプス電位を惹起する。シナプス電位は緩電位性の膜電位変化であり、シナプス前神経細胞から放出された神経伝達物質の量と時間に依存している。シナプス後神経細胞には多数のシナプス連絡が存在し、これらのシナプス入力の時空間的加算が生じ、最終的に軸索起始部で活動電位が発生する。活動電位の振幅は一定であり、緩電位性シナプス電位は神経節細胞において活動電位に発射数に変換される。

Adrian (1928) は、感覚強度などの変化に対する感覚神経細胞の神経軸索における電氣的活動の観察結果から、神経細胞に発生する活動電位の発射数が刺激の強さや時間を表現すると推測した。これを明確に示したのは、Hartline (1938) によるカエルの単一視神経線維からの活動電位を細胞外誘導する研究である。カエルの眼に光を照射すると発射数が増加する ON 型、反対に光照射を終了すると発射頻度が増加する OFF 型、そして光の照射と照射終了に発射頻度が一過性に増加する ON-OFF 型が存在することを発見した。視神経線維は網膜神経節細胞の神経軸索であり、網膜の出力細胞である神経節細胞では抽出された視覚情報が活動電位に変換され、脳に送られることを明らかにした。その後、Lettvin *et al.* (1959) により、カエル網膜神経節細胞がエッジ、小さな凸型オブジェクトの運動、影の変化などといったより高度な視覚情報が抽出され、脳に送られていることが示された。

【補 足 説 明】

実験には、体長約 30 cm のコイ (*Cyprinus carpio*) を用いた。約 2 時間暗順応させたコイを水中低温麻酔し、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。

剥離網膜標本を記録槽内に置き、リンガー液を 1 ml/分の流量で灌流した。液温は、恒温装置で約 20℃ 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、1 N-塩酸 (HCl) を用いて調整した。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。

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) を使って、Omega dot タイプの borosilicate 性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 MΩ 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) そして暗時の膜電位と光応答などを指標にして、電極を刺入した神経細胞が水平細胞であることを確定した。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 キセノン放電管 (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) の単色光を等光子量化 (8.2×10^5 photons/ $\mu\text{m}^2/\text{sec}$) して剥離網膜標本の斜め上方から網膜に向けて照射した。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。

剥離標本作製後、剥離網膜の直上に設置された機械式微小移動装置にガラス管微小電極を装着し、網膜視細胞側から神経節細胞に向けて少しずつ降下させた。コイ網膜の水平細胞は大型で、内顆粒層にレンガを重ねたように存在するため、ガラス管微小電極を網膜表面から数十 μm 進めると、突然大きな負の膜電位が現れる。480 nm と 620 nm の単色光を交互に照射すると、複数タイプある水平細胞の何れから膜電位変化が導出されているのかを判別することができる。さらに、等光子量化した単色光を 400 nm から 740 nm まで 20 nm 刻みで剥離網膜全体に照射してスペクトル応答を記録すると、水平細胞のタイプを確定することができる。例えば、錐体水平細胞への電極刺入が成功すれば、単相性、二相性あるいは三相性の膜電位変化を示すスペクトル応答が導出される (第 4 図挿入図右中には単相性水平細胞のスペクトル応答を示した。)。一方、桿体水平細胞に電極刺入が成功すれば、錐体水平細胞は全く異なる時間経過を有する膜電位変化が現れる。このとき、光強度を $2 \sim 3 \log \left(\frac{1}{100} \sim \frac{1}{1000} \right)$ 減少させてスペクトル応答を記録すると、520~560 nm 付近に最大過分極がある (第 4 図挿入図左上参照)。