

脊椎動物網膜における明暗経路形成のしくみ

高橋 恭一

(受付 2021 年 6 月 10 日)

1. はじめに

動物には各種の感覚器（感覚受容器）が備わっており、環境変化を刺激として受容している。各感覚器は、それぞれ適当刺激（適刺激）に対してのみ反応する。例えば、味覚器や嗅覚器は化学物質、聴覚器は空気振動、視覚器は光などである。刺激の種類に応じて、化学受容器、機械受容器、侵害受容器、光受容器あるいは温度受容器などのように分類されることもある。感覚器には刺激を受容するために特殊化した感覚細胞があり、環境変化（刺激）の受容に伴い電気信号を発生する。つまり、感覚細胞は身体外にある各種の物理化学的变化（刺激）を電気信号に変える変換器の役割を果たしている（例えば、Torre *et al.*, 1995; Gordon, 2019）。適当刺激の受容に伴って感覚細胞に発生する電気信号は受容器電位（あるいは起動電位）と呼ばれ、これは感覚細胞の膜電位変化を意味している。この受容器電位は感覚細胞自身を脱分極¹⁾させて活動電位を発生させる、あるいはシナプスを介して第2次神経細胞（感覚神経細胞）に脱分極を伝播して活動電位を発生させる。活動電位は脳の特定領域に感覚情報を送り、結果として、それぞれの刺激に応じた感覚が生まれる（無脊椎動物に脳はなく、身体内に存在する多くの神経節が中枢神経系の役割を果たす。）。

感覚器は適当刺激を受け取るため、特有の構造を有する。例えば、光を受容するために視覚器として眼、空気振動を音として受容するために聴覚器として耳、あるいは水に溶けた化学物質を受容するために味覚器として舌などである。感覚器には各種の物理化学的刺激を電気信号に変換するために感覚細胞が存在するが、視覚以外の感覚器において感覚細胞の出力は中枢神経系に直結している。感覚細胞に惹起される受容器電位は、細胞膜に発現する各種のイオンチャネルを介するイオンの流れ（移動）によって発生する（例えば、Torre *et al.*, 1995; Gordon, 2019）。感覚細胞の膜電位変化を調査するため、1950年頃にガラス管微小電極による細胞内誘導法が開発され、多くの感覚器の感覚細胞の受容器電位が調べられてきた（Ling & Gerard, 1949）。これらの研究成果を通覧すると、脊椎動物では視覚を除く感覚器において、感覚細胞は刺激受容に伴って脱分極することが明らかとなっている（感覚細胞に発生する脱分極は感覚細胞自身およびシナプスを介して感覚神経細胞に活動電位を発射し、感覚情報を中枢神経系に届けている。）。

視覚器において、感覚細胞である視細胞は中枢神経系に直接出力を送らず、網膜と呼ばれる神経組織を経由する間に視覚情報処理・抽出が行われる。この結果が、脳に出力される。網膜では明暗のみならず色覚、形態視や動きなどが視覚情報として抽出されるが、これらの視覚情報処理は緩電位（刺激強度に応じた膜電位変化を指す。）によって行われ、網膜の出力細胞である神経節細胞において活動電位に変換される。網膜での視覚情報処理を明らかにするには、網膜を構成する神経細胞のシナプス接続ならびに各神経細胞に惹起される膜電位変化を解析することが必要となる。1950年代半ばから網膜の研究は盛んに行われてきたが、未だ網膜での視覚情報処理の総てが解明されたわけではない。しかし、網膜での視覚情報処理の結果は、網膜の出力細胞である神経節細胞の光照射に対する応答性（活動電位の発射頻度や発射パターンなど）で確認することができる。

19世紀中頃から、視覚研究では眼球あるいは網膜に対して光の点滅刺激を与える方法が用いられてきた。Du Bois Reymond (1849) によって始まった魚類網膜の生理学的研究は、Holmgren (1865) や Dewar & Mckendrick (1873a, b) によるカエル網膜の光点滅に伴う電気的変化の導出へと続き、最終的に網膜電図の発見へとつながった。やがて、網膜から脳への情報伝達を担う神経線維束（これは視神経線維束とも呼ばれ、網膜の出力細胞である神経節細胞の神経軸索である。）から活動電流を導出することが可能となり、カエル (*Rana temporaria*) そしてウナギ (*Conger vulgaris*) 網膜の視神経線維束の電気的活動の解析が行われた。これらの動物から導出された電気的活動は、光の点灯と消灯に応ずることが明らかになった (Adrian & Matthews, 1927a, b, 1928)。この10年後、Hartline (1938, 1940a, b, c) はカエル (*Rana catesbeiana*) 網膜の単一視神経線維から活動電位を金属電極を用いて細胞外誘導し、光の点滅に対して3タイプの応答パターンを示す神経節細胞が存在することを見出した。これらは、光の点灯中に活動電位の発射数を増加させる ON 型神経節細胞、光の消灯中に活動電位の発射数を増加させる OFF 型神経節細胞、そして光の点灯と消灯に応じて活動電位を一過性に発射する ON-OFF 型神経節細胞である。この発見から、カエル網膜には周囲が明るくなったこと以外に、周囲の明暗の変化そして周囲が暗くなったことを脳に伝達していることが明らかとなった。さらに、Hartline (1938, 1940a, b, c) は網膜の特定領域に光照射を行ったとき、あるいは光を取り除いたときのみ細胞が反応することを見だし、神経節細胞に受容野が存在することを明らかにした。

視覚研究が進むにつれ、網膜全体への光点滅以外に様々な光刺激を利用した研究が行われるようになった。色に関する実験では光源と眼の間に色フィルターあるいはプリズム（あるいは回折格子）、また光の強さの影響を調べる実験では光源と眼の間に ND フィルターを置く装置が開発された（例えば、Tomita *et al.*, 1967）。さらに、光刺激のサイズにも注意が払われるようになり、受容野の中心や周辺といった網膜の特定領域のみを光刺激する方法²⁾ が

普及し始めた（例えば、Werblin & Dowling, 1969）。結果として、眼球全体（あるいは網膜全体）への光点滅は殆ど使われなくなった。光源と眼（あるいは網膜）の間に各種サイズの円型の穴を開けた黒色板を置き、数十 μm という微小光から数 mm にも及ぶ大きな光の点滅刺激を用いる実験が行われるようになった（1 mm 以下の小さな光照射〔刺激〕をスポット光と呼んでいる）。因みに、光刺激には円形が多く使われた。Kuffler (1953) はネコ (*Felis catus*) 網膜の単一神経節細胞から活動電位を細胞外誘導し、光点滅に伴う活動電位発射に加え、受容野内への各部へのスポット光照射に対する発射頻度の変化を調査した。この結果、受容野内の中心部と周辺部におけるスポット光照射に対する活動電位は一様ではなく、スポット光の照射部分に依存して活動電位の発射数が増減することを明らかになった（補完資料 I 参考）。受容野中心と周辺の光照射によって活動電位の発射状況が逆になるため、このような受容野は中心-周辺拮抗的受容野と呼ばれた（例えば、Kuffler, 1953）。中心-周辺拮抗的受容野が明らかになると、スポット光照射に加え、ドーナツ型の環状光照射（スポット光の領域には光照射せず、スポット光を囲むようなドーナツ型の環状光による照射を指す。）が考案され、使用されるようになった。Werblin & Dowling (1969) はマッドバッピー (*Necturus maculosus*) 網膜にガラス管微小電極を用いた細胞内誘導法を適用し、網膜を構成する各神経細胞から膜電位変化を導出し、スポット光とドーナツ型の環状光による網膜照射実験を行った。この結果、神経節細胞のみならず双極細胞にも中心-周辺拮抗的受容野が存在することが明らかとなった。翌年、Kaneko (1970) はキンギョ (*Carassius auratus*) 網膜双極細胞で同様の観察をした。以降、多くの研究が遂行され、網膜の第2次神経細胞である双極細胞と第3次神経細胞である神経節細胞（網膜の出力細胞でもある。）に中心-周辺拮抗的受容野が存在することが確定した。また、Werblin & Dowling (1969) は、双極細胞の受容野中心への光照射によって脱分極するタイプと過分極するタイプに分離されることを見出した。当初、脱分極性双極細胞と過分極性双極細胞と呼ばれたが、後年脱分極するタイプはON中心型そして過分極するタイプはOFF中心型と呼ばれるようになった。勿論、何れのタイプも拮抗的受容野を有している。ON中心型双極細胞は受容野中心への光照射に伴い脱分極そして受容野周辺への光照射に伴い過分極するので、ON中心-OFF周辺型双極細胞と呼ぶのが正確であろう。しかし、OFF周辺は外され、ON中心型双極細胞と呼ばれる。OFF中心-OFF周辺型双極細胞もOFF中心型双極細胞という表現が一般的となった。神経節細胞も同様に、ON中心型そしてOFF中心型と呼ばれている。ON中心型神経節細胞は明かりが点灯するあるいは次第に明るくなる、そしてOFF中心型神経節細胞は明かりが消灯するあるいは次第に暗くなることによって活動電位の発射頻度が高くなることから、ON経路が明るさそしてOFF経路が暗さの情報を脳に伝達するために機能していると考えられるようになった（例えば、Liang & Freed, 2010; Takeuchi *et al.*, 2018）。

本論文では網膜神経回路で ON 経路と OFF 経路が形成されるしくみに関する研究の進捗を踏まえ、視覚形成におけるこれら 2 経路の役割について調べた。

2. 脊椎動物視細胞の光照射に伴う膜電位変化

2-1 動物の視覚器

多くの生物は、太陽から地上に降注ぐ可視光線（光ともいう。）を利用している。植物では光合成、そして動物では視覚形成に役立っている。特に、動物では視覚が嗅覚や聴覚と共に、コミュニケーション（ある動物の行動が同種あるいは異種の動物に影響を与えることを指す。配偶者の誘引、子への食糧供給、領土防衛や捕食者の警告などの幅広い活動を含む。）に重要な役割を演じている（Bradbury & Vehrencamp, 2011）。動物が視覚を得るには光感受性細胞を備えた視覚器が必要である。地球に生存する動物には、光感受性細胞しかない単純な視覚器から、節足・軟体動物や脊椎動物のように複雑な構造を有する視覚器に至るまで多くが知られている（例えば、Gehring & Ikeo, 1999; Fernald, 2006; Glaeser & Paulus, 2014）。

動物の視覚器を通覧すると、盃状眼点、ピンホール眼、レンズ眼（カメラ眼）などの各種が報じられているが、Miller (1958) は光感受性細胞の形態学的特徴を比較し、脊椎動物の桿体と錐体に代表される絨毛型視細胞と節足動物複眼視細胞に代表される感桿型視細胞の 2 タイプに大別されることを見出した。その後、この 2 タイプの視細胞の発見を踏まえ、Eakin (1965) は代表的な動物門の視覚器を調査し、光受容器の進化に関して絨毛型と感桿型の 2 系統があるとする仮説（2系説）を提唱した。絨毛型は棘皮動物に始まり、腔腸動物、毛嚢動物や原索動物から脊椎動物、そして感桿型は環形動物に始まり、扁形動物から節足動物と軟体動物というように動物の進化と結び付けた。しかし、成長に伴い絨毛型から感桿型に変化する動物種、あるいは両タイプの視細胞が混在している動物種が見つかり、視覚器にある光感受性細胞の絨毛型・感桿型と動物進化を直接結びつけることが困難であることに気が付いた（Eakin, 1972）。Eakin の提唱した仮説には説明が難しい例外が多くあり、長年議論されたものの、眼の進化を説明できるほど充分とはいえなかった。Eakin (1965, 1972) は光受容性細胞の形態学的特徴にのみ着目したが、絨毛型と感桿型光受容性細胞には生理学的に顕著な差がある。例えば、ホタテガイ (*Mizuhopecten yessoensis*) やイソアワモチ (*Peronia verruculata*) の視覚器には感桿型・絨毛型の両光受容性細胞が存在するが、絨毛型は光受容に伴い過分極そして感桿型は光受容に伴い脱分極する（例えば、McReynolds & Gorman, 1970; Katagiri *et al.*, 1985）。

Gehring の研究グループは *eyeless* という眼のできない突然変異のショウジョウバエ (*Drosophila melanogaster*) が、Pax-6 遺伝子の異常によることを見出した。驚くことに、マ

ウス (*Mus musculus*) にも Pax-6 遺伝子が存在し, small eye と呼ばれる突然変異に関係していることが明らかになった (Hill *et al.*, 1991; Walther & Gruss, 1991)。また, マウスの Pax-6 遺伝子をショウジョウバエのゲノム (遺伝子) に移植すると, ショウジョウバエの身体各部, 時には脚にさえ眼が形成された (Gehring, 1996b)。この Pax-6 遺伝子は眼を形作るために必須であると同時に, 動物界に広く分布していることも明らかとなった (Halder *et al.*, 1995a, b; Gehring, 1996a, b; Gehring & Ikeya, 1999)。現在, 総ての動物において眼が作られるとき, Pax-6 遺伝子が最初の命令を出すマスター制御遺伝子であると考えられている。つまり, 形態学的に異なる特徴を持つ視覚器であっても, 動物に眼が作られるとき, 先ず Pax-6 遺伝子が働いていることになる。動物の眼の進化に関して, 太古の動物の眼は現存するプラナリア (*Dugesia japonica*) のような単純な構造を有する眼が動物進化の初期段階にあり, いろいろな形へと進化していったのではないかという Gehring の仮説が提唱されている (Gehring, 1996a, b; Gehring & Ikeya, 1999)。つまり, 未熟な光受容性細胞が膨大な時間をかけて動物に適した視覚器へと変化 (進化) してきたと推測されている (例えば, Nilsson, 2009, 2013; Land & Nilsson, 2012)。

2-2 動物視覚器にある光感受性細胞 (視細胞) のしくみ

視覚を得る最初のステップは, 光感受性細胞 (あるいは視細胞) による光の受容である。高度の視覚を得るには光受容に加え, 見る対象物にピントを合わせること, 外界および対象物から発する光の強さや色の違いを検出することが必要である。光感受性細胞 (視細胞) には光受容性の物質が存在し, その代表がロドプシンと呼ばれる視物質³⁾ である (例えば, Pepe, 1999; Palczewski, 2006; Ernst *et al.*, 2014)。ロドプシンはオプシントタンパク質とレチナール (ビタミン A のアルデヒド型) が結合した化合物である。レチナールが光を吸収すると異性化して構造を変え, これがオプシントタンパク質の三次元構造の変化を誘発し細胞内の G タンパク質を活性化する。G タンパク質は α , β と γ の 3 つのサブユニットからなる三量体であり, α サブユニットの性質により G タンパク質は $G\alpha_i$, $G\alpha_q$, $G\alpha_s$ や $G\alpha_t$ などに分類されている (例えば, Hermans, 2003; Wong, 2003; Weis & Kobilka, 2018)。これらの G タンパク質は各種の酵素反応のスイッチの役割を果たす。つまり, ロドプシンが何れのタイプの G タンパク質を活性化するのかにより, その後の生理的变化に大きな違いが生じる。ロドプシンは脊椎動物網膜桿体の視物質であるが, イカ (*Todarodes pacificus*) 視細胞にはイカロドプシン, ショウジョウバエ視細胞にはハエロドプシンが存在する (例えば, Murakami & Kouyama, 2008; Johnston *et al.*, 2011)。視覚器が光受容すると, 脊椎動物網膜桿体のロドプシンは $G\alpha_i$ 型 G タンパク質を活性化するのに対して, 無脊椎動物眼のロドプシンは $G\alpha_q$ 型 G タンパク質を活性化する。光照射に伴い, 脊椎動物桿体内で $G\alpha_i$ 型 G タンパク質が活

性化すると、フォスフォジエステラーゼが活性化し、最終的に桿体外節膜にある cGMP 依存性陽イオンチャンネルを閉塞する（例えば、Burns & Arshavsky, 2005; Fain *et al.*, 2009; Lamb, 2009; Koch & Dell’Orco, 2015）。この結果として視細胞は過分極する（第 1 図参照）。一方、ショウジョウバエ視細胞では $G\alpha_q$ 型 G タンパク質が活性化し、フォスホリパーゼ C を活性化し、最終的に TRP チャンネル⁴⁾ を開口する。結果として視細胞は脱分極する（第 1 図参照）（例えば、Montell & Rubin, 1989; Hardie & Minke, 1992; Phillips *et al.*, 1992; Niemeyer *et al.*, 1996; Reuss *et al.*, 1997; Hardie, 2001; Hardie & Raghu, 2001; Fain *et al.*, 2009; Lamb, 2009）。このように、脊椎動物と無脊椎動物では似通った視物質を利用しているにもかかわらず、細胞内で活性化する G タンパク質が異なるため、視細胞の膜電位変化の極性は完全に逆となる。

3. 脊椎動物網膜の視細胞から第 2 次神経細胞へのシナプス伝達

3-1 視細胞での光-電気変換のしくみ

脊椎動物網膜には、明所視（昼間の明るい環境での視覚）を司る錐体と暗所視（夜光の薄暗がりでの視覚）を司る桿体の 2 タイプの視細胞に分類される。両視細胞はその形態学的特徴、特に外節に差が認められるものの、光受容に関するしくみには類似性がある。錐体と桿体の何れもが細長い筒状の細胞であり、その各部は特有の名称で呼ばれている。強膜側から角膜に向かって外節、内節（エリプソイドとミオイドに分けることもある。）、細胞体とシナプス終末である。視細胞外節は角膜から最も遠い位置にあるが、水晶体や硝子体を通じた光は透明な網膜組織を経て外節に達する。桿体では外節内に浮かぶディスク膜（円盤膜）にロドプシンそして錐体では外節を形成する細胞膜に錐体視物質が存在し、それぞれの光動作環境で機能する。既述したように、何れの視物質もオプシントタンパク質とレチナルからなる。オプシントタンパク質のアミノ酸配列の違いが、波長感受性の差を作り出している。両視細胞は相同な光-電気変換機構を有しているにもかかわらず、桿体と錐体の光感受性に顕著な違いがあるのは桿体でのロドプシンを介する酵素反応系の効率が格段良いことに基因すると考えられている（例えば、Vogalis *et al.*, 2011; Kawamura & Tachibanaki, 2012; Tachibanaki *et al.*, 2012）。

例えば、脊椎動物網膜桿体に光が到達すると、円盤膜に存在するロドプシン（11シス型レチナルとオプシンで構成されている。）はフォトロドプシン→バソロドプシン→ルミロドプシン→メタロドプシン I →メタロドプシン II という中間体を経て、最終的にオールトランス型レチナルとオプシンに分解される（例えば、Yoshizawa & Kito, 1958; Kandori *et al.*, 2001）。これら中間体の中でメタロドプシン II はトランスデューシン ($G\alpha_t$ 型タンパク質の

別の呼び名である。)に続いてフォスフォジエステラーゼを活性化し、細胞内の cyclic Guanosine 3', 5'-monophosphate (cGMP) を Guanosine 5'-monophosphate (5'GMP) に分解する (例えば, Kawamura, 1993, 1994)。桿体外節の細胞膜には cGMP 依存性陽イオンチャンネル (細胞内 cGMP 濃度の増減に伴い開閉する陽イオンチャンネルであり, 光感受性イオンチャンネルとも呼ばれる。)が存在する。暗時 (外節内に cGMP が多量に存在する状態) には cGMP 依存性陽イオンチャンネルが開口し, 主にナトリウムイオン (Na^+) とカルシウムイオン (Ca^{2+}) が電気化学的勾配に従って外節外から外節内 (細胞内) に流入する。この結果, 桿体は脱分極状態となる (第 1 図参照)。光受容に伴い外節内の cGMP が分解され, その濃度が減少すると, この陽イオンチャンネルは閉塞し, Na^+ と Ca^{2+} の流入が減少あるいは消失する。このため, 桿体は過分極する (例えば, Pugh & Lamb, 1990, 1993; Kawamura, 1993, 1994; Burns & Arshavsky, 2005; Fain *et al.*, 2009; Lamb, 2009; Koch & Dell'Orco, 2015)。錐体でも, 視物質がロドプシンでないことを除けば, 桿体と類似のしくみで光受容に伴い過分極が発生する (Haynes & Yaw, 1985; Watanabe & Murakami, 1991; Picones & Korenbrot, 1994)。

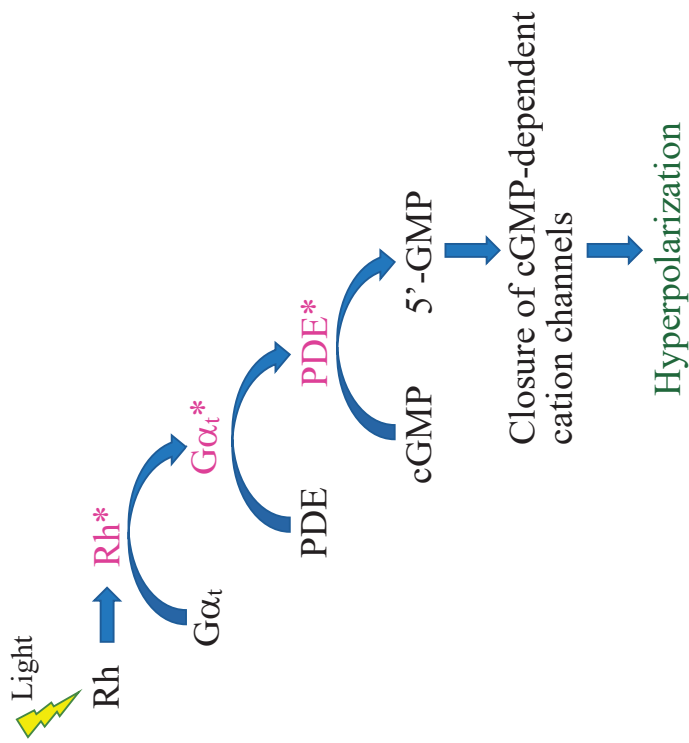
暗時, 視細胞は外節のみならずシナプス終末も脱分極状態にある。このため, シナプス終末の細胞膜に発現する電位依存性カルシウムチャンネルが活性化して細胞外から細胞内へ Ca^{2+} を流入, あるいは小胞体から細胞内への Ca^{2+} 放出を促し, 細胞内 Ca^{2+} 濃度が上昇する (例えば, Krizaj *et al.*, 2003)。この Ca^{2+} 濃度上昇が, シナプス終末から神経伝達物質を放出させる。因みに, 静止状態の細胞内 Ca^{2+} 濃度は 10^{-7} M 程度と低い, 細胞が脱分極するとカルシウムチャンネルの活性化などに伴いこの濃度は瞬時に 10^{-4} M 程度まで上昇する (例えば, Berridge *et al.*, 2000)。

3-2 脊椎動物網膜視細胞のシナプス連絡

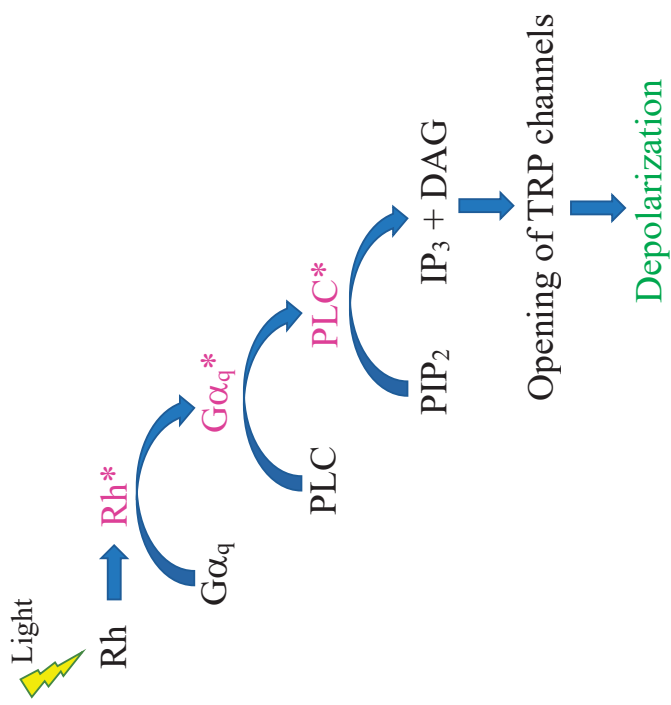
視細胞 (錐体および桿体) は, 第 2 次神経細胞である双極細胞⁵⁾ および水平細胞と化学シナプス接続している。両視細胞共にシナプス終末の細胞膜が細胞内に向かって窪みを形成し, この陥入部分に双極細胞と水平細胞の樹状突起が入り込みシナプスを形成する (例えば, Dowling & Boycott, 1966; Stell, 1967; Dowling & Werblin, 1969; Dubin, 1970; Stell *et al.*, 1977)。錐体での陥入を Pedicle, そして桿体での陥入を Spherule と呼び区別している。錐体のシナプス終末に Pedicle は複数見られるが, 桿体には基本的に 1 つの Spherule しか存在しない。

視細胞にはシナプス終末の細胞膜が陥入する以外に, シナプスのアクティブゾーン (神経伝達物質の放出に必要な部分を指す。)にはリボン状構造物とその周辺を取り囲むようにシナプス小胞が係留された構造が見られる。この構造を持つシナプスをリボンシナプス⁶⁾ と呼ぶ。

A (Vertebrate photoreceptor)



B (Invertebrate photoreceptor)

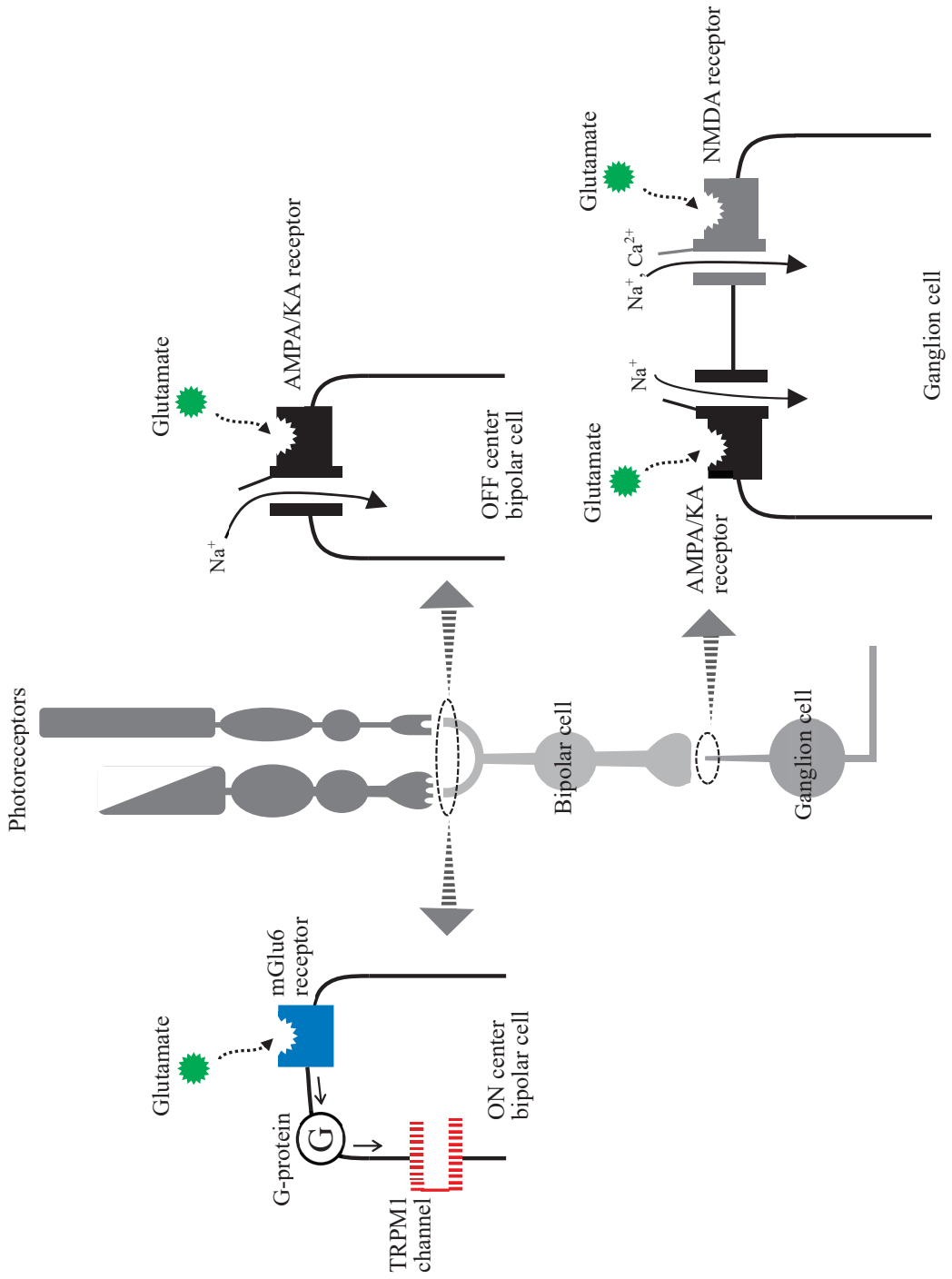


視細胞シナプス終末の陥入部に入り込んだ第2次神経細胞の樹状突起はトライアド（三つ組）構造を呈し、シナプスリボンの正面には ON 中心型双極細胞そしてその両側に水平細胞の樹状突起が並ぶ（例えば、Dowling & Werblin, 1969; Dubin, 1970; Stell *et al.*, 1977）。暗時、視細胞は脱分極状態にあるため、シナプス終末に発現する電位依存性カルシウムチャンネルは活性化され細胞内への Ca^{2+} 流入を促進する。結果として、シナプス小胞が細胞膜に向かって移動・融合し、シナプス小胞の内容物であるグルタミン酸を細胞外に放出する。（例えば、Miller & Schwartz, 1983; Ayoub *et al.*, 1989; Copenhagen & Jahr, 1989; Schmitz & Witkovsky, 1996, 1997）。最近、リボンシナプスでのグルタミン酸放出にシナプス終末内の Ca^{2+} のみならず cGMP に依存するプロセスが関与していることが報じられている（Schmitz *et al.*, 2012; Schmitz, 2014）。

桿体シナプス終末では、ON 中心型双極細胞および OFF 中心型双極細胞の何れもが樹状突起を Spherule 内に伸展してシナプスを形成する。しかし、錐体シナプス終末では双極細胞とのシナプス連絡方法が桿体と若干異なっている。ON 中心型双極細胞の多くは Pedicle 内に樹状突起を伸展するが、一部の ON 中心型双極細胞と総ての OFF 中心型双極細胞は Pedicle には樹状突起を伸展せず、Pedicle と離れた部位でシナプス接続する。Pedicle 以外でのシナプス接続は Basal junction あるいは Basal contact と呼ばれる（例えば、Dowling & Boycott, 1966; Kolb, 1970; Lasansky, 1971, 1973; Calkins *et al.*, 1996）。シナプスリボン付近とは異なり、Basal junction にはシナプス小胞は観察されず、このためリボンシナプスとは異なるしくみでグルタミン酸が放出されると長年考えられてきた。近年、Basal junction でのシナ

第1図：脊椎動物と無脊椎動物の光受容性細胞（視細胞）の膜電位発生のしくみ

総ての動物の眼の光受容細胞（視細胞）において、視物質が光を受容すると、G タンパク質が関係するシグナル伝達系が活性化され、細胞膜に存在するイオンチャンネルが開閉して膜電位変化が生じる。A: 脊椎動物桿体では、ロドプシンに共有結合している 11-cis レチナールの光吸収に伴う三次元構造変化から始まる一連の反応が進行する。11-cis レチナールはオールトランスレチナールへと光異性化し、このためロドプシン (Rh) はメタロドプシン (Rh*) へと変化する。メタロドプシン (Rh*) は G タンパク質 (G α t: トランスデューシンともいう。), 続いてフォスフォジエステラーゼ (PDE) を活性化 (PDE*) して cyclic Guanosine 3', 5'-monophosphate (cGMP) を Guanosine 5'-monophosphate (5'-GMP) に分解する。暗時、視細胞の細胞膜に存在する cGMP 依存性陽イオンチャンネルは開口状態にあるが、光照射に伴う cGMP の減少によって閉塞する (Closure of cGMP-dependent cation channels)。結果として、光受容により桿体は過分極 (Hyperpolarization) する。B: 無脊椎動物視細胞の光受容のしくみは、桿体や錐体の G タンパク質が関係するシグナル伝達系ほど詳細に解明されていない (Fernald, 2006)。ハエ (*Drosophila melanogaster*) の複眼に存在する感桿型視細胞は、ロドプシンに 11-cis-3'-ヒドロキシレチナールが共有結合している (Vogt & Kirschfeld, 1984)。ハエ視細胞のロドプシンが光を受容すると、G タンパク質である G α_q が活性化 (G α_q *)、続いてホスホリパーゼ C (PLC) を活性化 (PLC*) してホスファチジルイノシトール 4,5-二リン酸 (PIP $_2$) をイノシトール 1,4,5-三リン酸 (IP $_3$) とジアシルグリセロール (DAG) にまで分解する。この後のしくみは未だ十分に解明されていないが、TRP チャンネルが開閉 (Opening of TRP channels) し、細胞内に陽イオンが流入する。結果として、ハエ視細胞は光受容に伴い脱分極 (Depolarization) する（例えば、Montell & Rubin, 1989; Hardie & Minke, 1992; Phillips *et al.*, 1992; Niemeyer *et al.*, 1996; Reuss *et al.*, 1997; Hardie, 2001; Hardie & Raghu, 2001; Fain *et al.*, 2009; Lamb, 2009）。



ブス連絡に関し、新たなしくみが報じられた (DeVries *et al.*, 2006; Szmajda & DeVries, 2011)。リス (*Spermophilus tridecemlineatus*) 網膜錐体の Basal junction では Pedicle 内にあるリボンシナプスから漏れ出たグルタミン酸⁷⁾ が拡散し、OFF 中心型双極細胞の樹状突起にまで到達していることが明らかにされた (DeVries *et al.*, 2006; Szmajda & DeVries, 2011)。

3-3 網膜第2次神経細胞のグルタミン酸レセプター

暗時、桿体と錐体は脱分極状態にあり、シナプス終末からグルタミン酸を放出している。網膜に照射される光強度に依存して視細胞に生じる過分極の振幅は変化し、グルタミン酸放出量にも影響する。勿論、網膜への強光照射では視細胞から放出されるグルタミン酸が停止する可能性もある。網膜第2次神経細胞である双極細胞そして水平細胞にはグルタミン酸レセプターが存在し、これに視細胞が放出するグルタミン酸が結合する。この結果、双極細胞や水平細胞には特有の膜電位変化が現れる。

Bortoff (1964) はガラス管微小電極に Trypan Blue (色素) を充填し、両生類のマッドバピー網膜を構成する神経細胞から膜電位変化を細胞内誘導すると同時に、Trypan Blue を注入して膜電位変化を記録した神経細胞の網膜内位置を確認する実験を行った。この結果、双極細胞と神経節細胞から膜電位変化を導出することに成功した。さらに、双極細胞には光照射に伴い脱分極あるいは過分極を示す2タイプが存在する可能性を報じた。Werblin &

第2図：双極細胞と神経節細胞に発現するグルタミン酸レセプター

脊椎動物網膜視細胞は暗時にグルタミン酸を放出する。このグルタミン酸は双極細胞の樹状突起に発現する2タイプのシナプスレセプター (グルタミン酸レセプター) に結合し、逆極性の膜電位変化を惹起する。ON 中心型双極細胞 (ON center bipolar cell) の樹状突起には代謝型グルタミン酸レセプターである mGlu6 レセプター (mGlu6 receptor), そして OFF 中心型双極細胞の樹状突起にはイオンチャンネル型グルタミン酸レセプターである AMPA/KA レセプター (AMPA/KA receptor) が発現している。ON 中心型双極細胞の mGlu6 レセプターにグルタミン酸が結合すると、G タンパク質 (G-protein) の活性化を経て、最終的に TRPM1 チャンネル (TRPM1 channel) を閉塞する (Vardi, 1993, 1998; Nawy, 1999; Dhingra *et al.*, 2000; Morgans *et al.*, 2009; Koike *et al.*, 2010b)。このため、暗時に視細胞がグルタミン酸を放出しているとき、ON 中心型双極細胞は過分極状態にある。光照射に伴い視細胞がグルタミン酸放出を減弱あるいは停止すると、TRPM1 チャンネルが開口して Na⁺ の流入が始まり脱分極する。一方、OFF 中心型双極細胞の AMPA/KA レセプターにグルタミン酸が結合すると、レセプターに連動するイオンチャンネルが開口する。このため、OFF 中心型双極細胞は視細胞と同様に、暗時に開口したイオンチャンネルを介して Na⁺ が流入し脱分極状態となる (DeVries & Schwartz, 1999; DeVries, 2000; Puller *et al.*, 2007, 2013)。光照射に伴い視細胞からグルタミン酸放出が減弱あるいは停止すると、イオンチャンネルは閉塞し過分極する。ON 中心型と OFF 中心型双極細胞は内網状層の異なる亜層で神経節細胞とシナプス結合するが、何れの双極細胞もグルタミン酸を放出すると考えられている。現在、神経節細胞の樹状突起には AMPA/KA レセプターと NMDA レセプターが発現することが報じられている (Diamond & Copenhagen, 1993; Lukasiewicz *et al.*, 1997; Chen & Diamond, 2002; Xia *et al.*, 2007; Jones *et al.*, 2012)。2つの異なるグルタミン酸レセプターは、透過するイオンが異なるイオンチャンネルと連動している。

Dowling (1969) は Bortoff (1964) と同じマッドバピー網膜を使用し、ガラス管電極に Niagara Blue (色素) を充填し、細胞内電位誘導後に膜電位記録した神経細胞の確認を行った。Werblin & Dowling (1969) は網膜への光照射方法を工夫し、微小電極刺入部分を中心に $100\ \mu\text{m}$ のスポット光および内径 $250\ \mu\text{m}$ ・外径 $500\ \mu\text{m}$ の環状光照射を行い、網膜にある各種の神経細胞の膜電位変化を導出・比較した。結果として、網膜を構成する総ての神経細胞から光照射に伴う膜電位変化を記録することに成功した(神経節細胞のみが活動電位を発生することも明らかとなった)。双極細胞に関しては、㊦受容野中心への光照射に伴い脱分極、そして受容野周辺への光照射に伴い過分極を惹起する ON 中心型と、㊧逆の膜電位変化を示す OFF 中心型の 2 タイプが存在することを明らかにし、Bortoff (1964) の研究成果を補強した。その後、ON 中心型と OFF 中心型双極細胞の光照射に伴う膜電位変化(波長依存性を含む。)に關与するしくみ(膜電位変化の発生に必要なイオン機構)、そして受容野形成に關与するしくみ(膜電位変化の発生に必要なシナプス機構)の解析が始まった(例えば、Kaneko, 1970, 1973, 1979, 1983; Saito *et al.*, 1978, 1979a, b; Saito & Kujiraoka, 1982; Kaneko & Tachibana, 1982; Saito & Kaneko, 1983; Kaneko & Saito, 1983; Saito *et al.*, 1984; Saito, 1987)。その成果として、双極細胞の受容野中心への光照射によって発生する膜電位変化(光応答)は、視細胞から双極細胞への直接的なシナプス連絡を反映していることが明らかとなった(第 3 図参照)(Ishida *et al.*, 1980)。さらに、ON 中心型双極細胞の受容野中心の光照射に伴う膜電位変化(光応答)形成には、代謝型グルタミン酸レセプターであるグループ III 型 mGlu6 レセプター (metabotropic glutamate receptor subtype 6 [代謝型グルタミン酸レセプターサブタイプ 6] の略号であり、mGluR6 という表現が一般的になりつつある。)が關与していることが明らかになった(第 2 図参照)。最近、mGlu6 レセプターにグルタミン酸が結合すると、ON 中心型双極細胞内の $G\alpha_o$ (G タンパク質サブユニットの一つである。)が活性化し、この結果陽イオンに透過性のある TRPM1 チャンネルが閉塞して過分極⁸⁾することが示された(第 1 表参照)(Vardi, 1993, 1998; Nawy, 1999; Dhingra *et al.*, 2000; Morgans *et al.*, 2009; Koike *et al.*, 2010b)。また、OFF 中心型双極細胞の受容野中心の光応答形成にはイオンチャンネル直結型グルタミン酸レセプターが關与し、現在、(RS)- α -amino-3-hydroxy-5-methyl-4 isoxazolepropionic acid (AMPA)/カイニン酸 [Kainic acid] (KA) レセプターが発現していることが明らかになった(第 2 図参照)(第 1 表参照)(DeVries & Schwartz, 1999; DeVries, 2000; Puller *et al.*, 2007, 2013)。AMPA/KA レセプターにグルタミン酸が結合すると、このレセプターと連動する陽イオンに透過性のあるイオンチャンネルが活性化して脱分極する (Murakami *et al.*, 1975; Kaneko & Shimazaki, 1976; Attwell, 1986; Attwell *et al.*, 1987; Gilbertson *et al.*, 1991; Sasaki & Kaneko, 1996)。

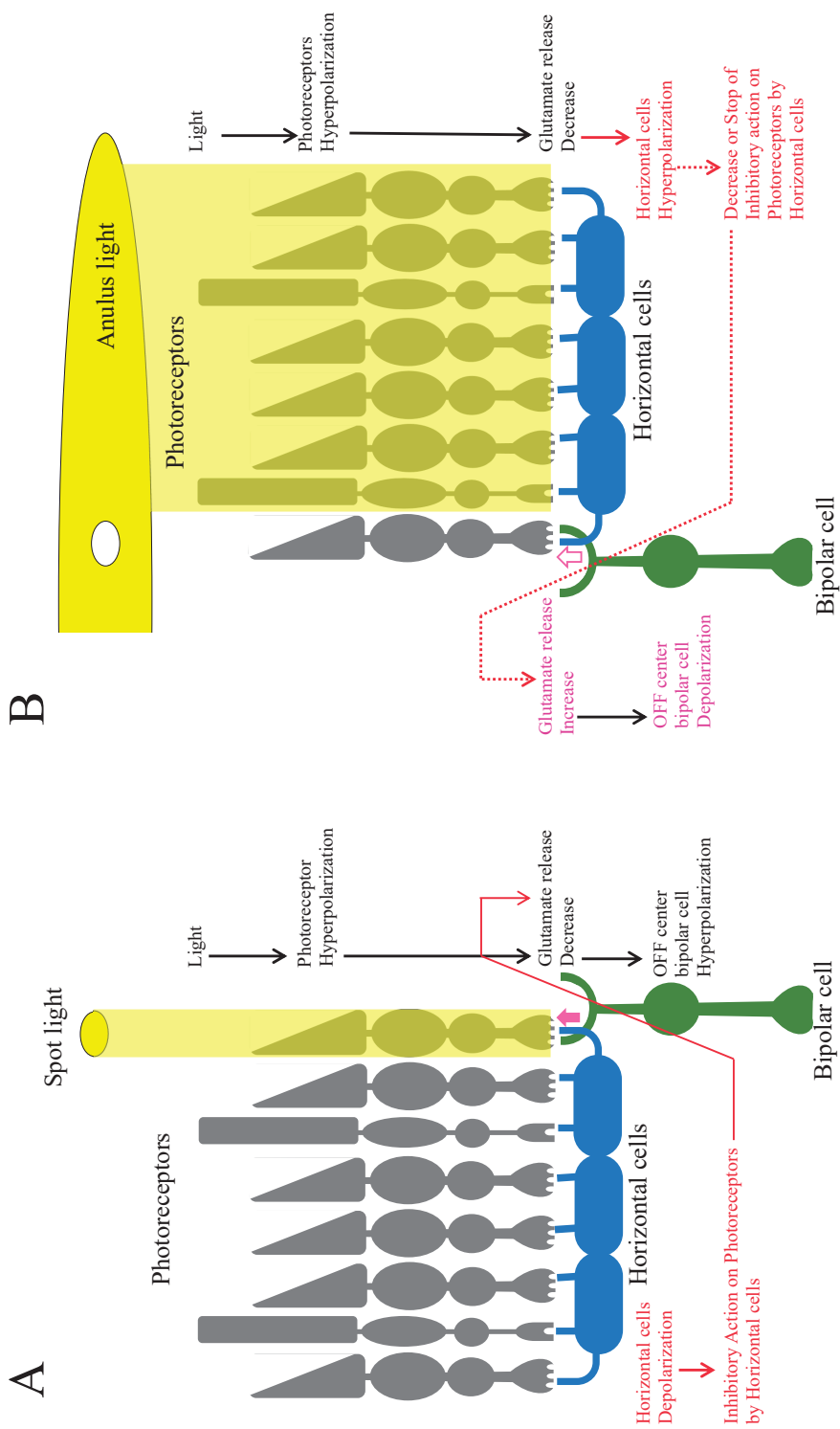
双極細胞の受容野周辺への光照射に伴い発生する膜電位変化の形成には、水平細胞から錐

第1表：グルタミン酸レセプターの分類

グルタミン酸レセプターの大部分類と略記	グルタミン酸レセプターの分類	透過イオン (イオンチャネル型) と Ga サブタイプと細胞内伝達 (代謝型)	グルタミン酸レセプターアゴニスト	グルタミン酸レセプターアンタゴニスト	IUPHAR によるグルタミン酸レセプターサブユニットの分類
イオンチャネル型	NMDA 型	Na ⁺ , K ⁺ , Ca ²⁺	NMDA		GluN1, GluN2A, GluN2B, GluN2C, GluN2D, GluN3A, GluN3B
		カイニン酸型	カイニン酸	CNQX, DNQX, GYKI 53655	GluK1, GluK2, GluK3, GluK4, GluK5
	非 NMDA 型	AMPA 型*	AMPA	CNQX, DNQX, NBQX	GluA1, GluA2, GluA3, GluA4
代謝型	グループ I 型	Gα _q , PLC 活性化	trans-ACPD, キスカル酸, DHPG	MCPG, CPCCOEt, MPEP	mGluR1, mGluR5
	グループ II 型	Gα _i / Gα _o , AC 阻害	L-CCG-I	LY341495, EGLU	mGluR2, mGluR3
	グループ III 型	Gα _i / Gα _o , AC 阻害	L-AP4	MAP4, MSOP	mGluR4, mGluR6, mGluR7, mGluR8

※グルタミン酸レセプターの薬理学研究が開花した頃、グルタミン酸レセプターの中にキスカル酸型グルタミン酸レセプターという分類が存在した。しかし、キスカル酸は代謝活性型グルタミン酸レセプターも刺激することが判明し、またキスカル酸型グルタミン酸レセプターに対して最も特異的なアゴニストが⁵2-amino-3-(3-hydroxy-5-methyl-isoxazol-4-yl) propanoic acid (AMPA) であることが明らかとなり、キスカル酸型という名称から AMPA 型に変更された。

略号 AC: Adenylate cyclase, AMPA: α-amino-3-hydroxy-5-methyl-4-isoxazolepropionic acid, CNQX: 6-cyano-7-nitroquinoxaline-2,3-dione, CPP: (RS)-2-carboxypiperazin-4-yl-propyl-L-phosphonic acid, D-AP5: D-(-)-2-amino-5-phosphonopentanoic acid, DHPG: (RS)-3,5-dihydroxyphenylglycine, DNQX: 6,7-dinitroquinoxaline-2,3-dione, EGLU: (2S)-α-Ethylglutamic acid, Gα: G-protein alpha subunit, GluR: Glutamate receptor, L-AP4: L-2-amino-4-phosphonobutyric acid, L-CCG-I: (2S,3S,4S)-2-(carboxycyclopropyl) glycine, MAP4: (S)-2-amino-2-methyl-4-phosphonobutanoic acid, mGlu: metabotropic glutamate receptor, MK801: Dizocipine, MCPG: (+)-α-alpha-methyl-4-carboxyphenylglycine, MPEP: 2-methyl-6-(phenylethynyl)-pyridine, MSOP: α-methylserine-O-phosphate, NBQX: 2,3-dihydroxy-6-nitro-7-sulfamoyl-benzo (F) quinoxaline, NMDA: N-methyl-D-aspartic acid, PLC: Phospholipase C, trans-ACPD: (±)-1-aminocyclopentane-trans-1,3-dicarboxylic acid



体への抑制作用によることが明らかとなっている（第3図参照）（Werblin & Dowling, 1969; Toyoda & Tonosaki, 1978; Ishida *et al.*, 1980）。水平細胞から神経伝達物質として γ -アミノ酪酸（GABA）が放出され、これが錐体にあるGABA_Aレセプターを介して錐体を過分極させることが抑制作用の原因であるとするGABA仮説が長年信じられてきたが、近年多くの例外が明らかとなっている（Lam & Steinman, 1971; Lam, 1972, 1975; Marc *et al.*, 1978; Murakami *et al.*, 1982a, b; Schwartz, 1982, 1987; Thoreson & Burkhardt, 1990; Burkhardt, 1993; Verweij *et al.*, 1996, 2003; Yazulla & Studholme, 1997）。現在、水平細胞から錐体への抑制作用に関し、GABA仮説に加え2つの仮説（エファプス仮説〔細胞外電流仮説〕とpH仮説〔細胞外pH仮説〕）が提唱され、研究が進められている（例えば、Byzov *et al.*, 1977, 1986; Kamermans *et al.*, 2001; Hirasawa & Kaneko, 2003; Kramer & Davenport, 2015）。桿体双極細胞でも水平細胞から桿体への抑制作用を経由して受容野周辺の光応答形

第3図：OFF中心型双極細胞の受容野中心と周辺の関係

暗時、視細胞（Photoreceptors）のシナプス終末からグルタミン酸が放出され、双極細胞（Bipolar cell）と水平細胞（Horizontal cell）の樹状突起に発現するシナプスレセプター（グルタミン酸レセプター）に到達・結合し、それぞれの細胞に膜電位変化を生じる。OFF中心型双極細胞（OFF center bipolar cell）と水平細胞では脱分極、そしてON中心型双極細胞では過分極する。視細胞が光（Light）を受容すると、シナプス終末からのグルタミン酸放出は減弱あるいは停止するため、OFF中心型双極細胞と水平細胞では過分極そしてON中心型双極細胞では脱分極する。A：暗時に視細胞はグルタミン酸を放出し、水平細胞は脱分極状態（Depolarization）にある。水平細胞はギャップ結合を介して近隣の水平細胞と電気シナプス結合しているため、水平細胞の膜電位変化は光照射部位を超えて広範囲に拡がる（Yamada & Ishikawa, 1965; Kaneko, 1971; Stell & Lightfoot, 1975; Witkovsky *et al.*, 1983; Baldrige *et al.*, 1987, 1998; Vanev, 1993）。水平細胞の脱分極が視細胞に対して抑制作用を及ぼすことは古くから知られており、グルタミン酸放出量を減ずる（Inhibitory action on Photoreceptors by Horizontal cells）。現在、水平細胞から視細胞に対する抑制作用に関し、3仮説（抑制性シナプス説〔GABA説〕、細胞外電流説〔エファプス説〕、および細胞外pH説〔pH説【あるいはプロトン説】】）が提唱され、研究が進められている（例えば、Lam & Steinman, 1971; Lam, 1972, 1975; Marc *et al.*, 1978; Schwartz, 1982, 1987, 2002; Byzov *et al.*, 1977; Kamermans *et al.*, 2001; Hirasawa & Kaneko, 2003; Davenport *et al.*, 2008）。微小光（Spot light）を網膜に照射すると、光を受けた視細胞は過分極（Photoreceptor Hyperpolarization）するため、グルタミン酸放出量を減ずる（Glutamate release Decrease）。この結果、OFF中心型双極細胞には過分極が生じる（OFF-center bipolar cell Hyperpolarization）。同時に、視細胞とシナプス結合する水平細胞も過分極する。この過分極はギャップ結合を介して近隣の水平細胞へと伝播し、水平細胞から視細胞への抑制作用を減弱させる。つまり、暗時には水平細胞から視細胞に対する抑制作用が働くが、この抑制効果は光照射に伴い減弱する。水平細胞による視細胞への抑制作用の有無にかかわらず、光照射を受けた視細胞とシナプス結合するOFF中心型双極細胞は過分極する。B：網膜を環状光（Annulus light）照射すると、光照射を受けた視細胞とシナプス結合する水平細胞は過分極する（Photoreceptors Hyperpolarization, Horizontal cell Hyperpolarization）。この過分極は光照射されない中心領域にもギャップ結合を介して拡がり、視細胞への抑制作用を減弱（Decrease of inhibitory action on Photoreceptors by Horizontal cells）あるいは消失させる。結果として、環状光で照射されていない中心領域の視細胞からのグルタミン酸の放出量を増加させる（Glutamate release Increase）。このため、この視細胞とシナプス結合する中心領域のOFF中心型双極細胞は光照射されていないにもかかわらず、脱分極が生じる（OFF-center bipolar cell Depolarization）。

ON中心型双極細胞でも膜電位変化の極性は逆となるが、OFF中心型双極細胞と同様のしくみが働いている。

成が形成されると考えられているが、研究は充分に行われていない (Thoreson *et al.*, 2008)。受容野中心部と周辺部での光応答の極性逆転はコントラスト強調 (形態視の基礎過程) に必須のメカニズムと考えられているため、この解明は古くから視覚研究の主要課題の一つとなってきた。

水平細胞は、錐体からシナプス入力を受け取る錐体水平細胞と桿体からシナプス入力を受け取る桿体水平細胞に大別される (例えば, MacNichol & Svaetichin, 1958; Tomita, 1965)。何れの水平細胞にも、OFF 中心型双極細胞と同じ AMPA/KA レセプターが発現している (第 1 表参照) (Lasater & Dowling, 1982; Rowe & Raddock, 1982a, b; Kaneko & Tachibana, 1985; Takahashi & Murakami, 1988; Laufer & Negishi, 1996)。

3-4 双極細胞における明暗経路の形成

暗時に脊椎動物網膜の視細胞 (錐体と桿体) は脱分極状態にあり、光受容に伴い過分極する。明暗に伴う視細胞の膜電位変化は、グルタミン酸放出量に影響する。つまり、暗時に視細胞はグルタミン酸を放出、そして光受容時にグルタミン酸放出を減少あるいは停止する。

第 2 次神経細胞である双極細胞には 2 タイプあり、それぞれの樹状突起には特性の異なるシナプスレセプター (グルタミン酸レセプター) が発現している (3-3 参照)。このため、視細胞から放出されたグルタミン酸が 2 つの異なるタイプのシナプスレセプターに結合すると、正反対の膜電位変化を発生する。暗時、視細胞が放出するグルタミン酸により、ON 中心型双極細胞は過分極状態、そして OFF 中心型双極細胞は脱分極状態にある。双極細胞は中心-周辺拮抗的受容野を有するため、ON 中心型双極細胞では受容野周辺に光を照射せず (暗刺激を与える。), 受容野中心に光照射を行う (光刺激を与える) と脱分極し、反対に受容野周辺に光刺激を与え、受容野中心に暗刺激を与えれば過分極する。受容野中心と周辺が同じ強度で同時に光刺激されれば、受容野中心が優勢となり僅かに脱分極する (Kaneko, 1973)。しかし、受容野中心と周辺への光刺激に強度差があれば、受容野中心への光刺激によって生じた脱分極は、受容野周辺の光刺激の強度変化による影響を受ける。一方、OFF 中心型双極細胞は受容野中心に暗刺激を与え、受容野周辺に光刺激を与えれば脱分極する。また、この細胞は受容野周辺に暗刺激を与え、受容野中心に光刺激を与えれば過分極する。ON 中心型双極細胞と同様に、OFF 中心型双極細胞でも受容野中心への暗刺激によって生じる脱分極は受容野周辺の光刺激の強度変化による影響を受ける。これら 2 タイプの双極細胞に見られる中心-周辺拮抗的受容野は、コントラスト強調や輪郭強調に重要なしくみであると考えられている (例えば, Born, 1999; Westheimer, 2004; Turner *et al.*, 2018)。

双極細胞 (第 2 次神経細胞) から神経節細胞あるいはアマクリン細胞 (第 3 次神経細胞) へのシナプス伝達には双極細胞の脱分極が必須である。例えば、神経節細胞の活動電位発射

は、双極細胞の脱分極が神経節細胞にシナプス伝達することで生じる。脱分極を指標にして2タイプの双極細胞の働きを推測すると、ON中心型双極細胞は受容野中心が明るくなるあるいは明るくなっていくこと、そしてOFF中心型双極細胞は暗いことあるいは暗くなっていくことを符号化していると推測される。つまり、脊椎動物網膜での明暗経路の形成は第2次神経細胞である双極細胞で始まる。

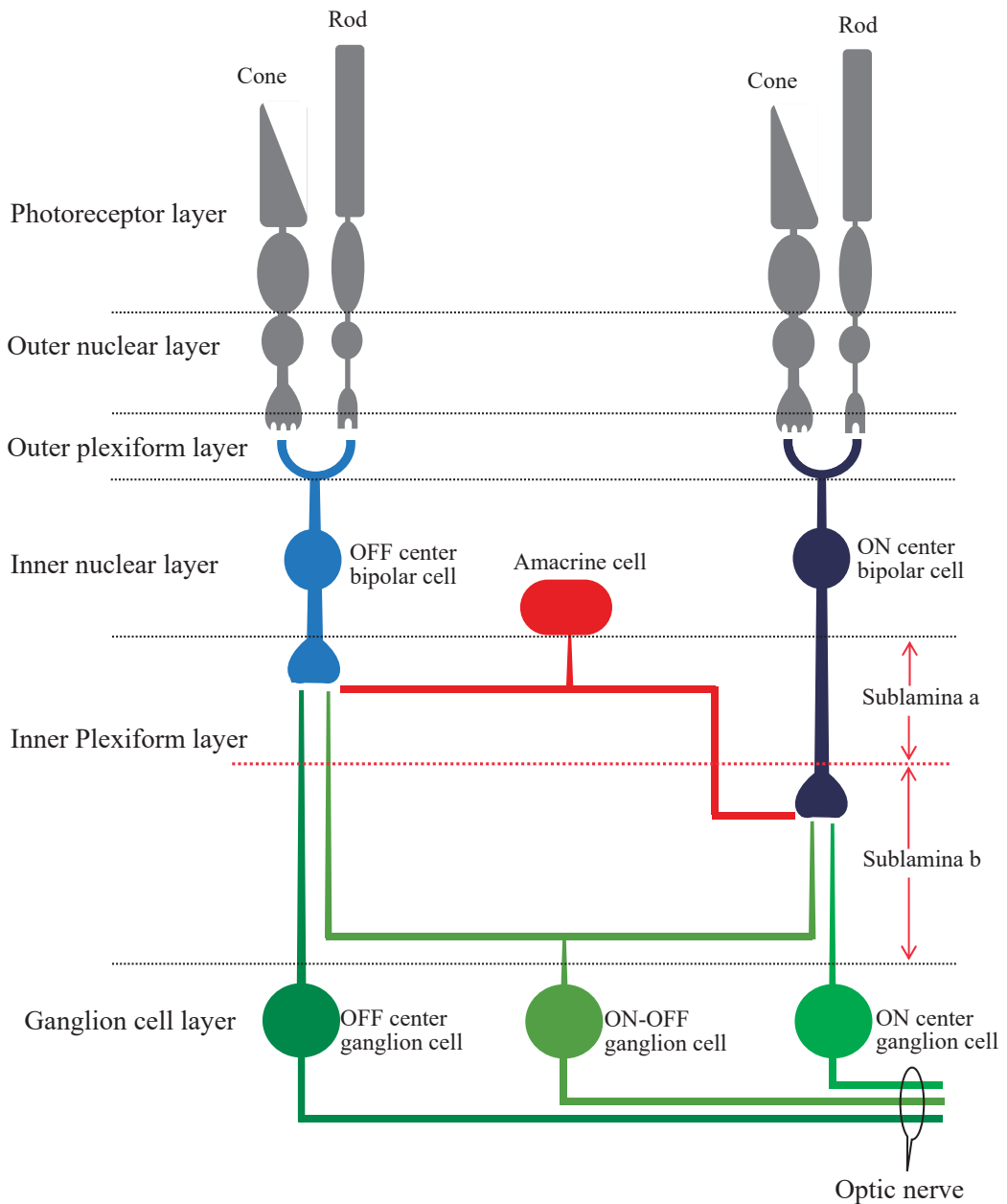
4. 脊椎動物網膜の双極細胞から第3次神経細胞へのシナプス伝達

外界の光環境変化は網膜視細胞で受容され膜電位変化に変換され、第2次神経細胞である双極細胞でON中心型（明るさ検出型）とOFF中心型（暗さ検出型）の2系統に分離される。この2系統は、第3次神経細胞である神経節細胞にそのままシナプス伝達される。

双極細胞のシナプス終末にもシナプスリボンが観察される（例えば、Dowling & Boycott, 1966; Dowling, 2012）。このリボンシナプスでも、神経伝達物質としてグルタミン酸が放出されることが知られている（例えば、Dowling & Boycott, 1966; Slaughter & Miller, 1983; Tachibana & Okada, 1991; Tachibana *et al.*, 1993; Dowling, 2012）。これまでの研究により、神経節細胞にはイオンチャネル型グルタミン酸レセプターであるAMPA/KAレセプター⁹⁾とN-methyl-D-aspartic acid (NMDA)レセプターが発現し、機能していることが報じられている（第2図参照）（第1表参照）（Diamond & Copenhagen, 1993; Lukasiewicz *et al.*, 1997; Chen & Diamond, 2002; Xia *et al.*, 2007; Jones *et al.*, 2012）。双極細胞から放出されたグルタミン酸が神経節細胞の樹状突起に存在するイオンチャネル型グルタミン酸レセプターに結合し活性化すると、脱分極（緩電位性の膜電位変化）が生じる（Slaughter & Miller, 1983; Aizenman *et al.*, 1988; Massey & Miller, 1988; 1990; Mittman *et al.*, 1990; Cohen & Miller, 1994; Cohen *et al.*, 1994）。網膜を構成する他の神経細胞と異なり、第3次神経細胞（網膜の出力細胞）である神経節細胞は視覚情報を脳にまで伝播するための非常に長い神経軸索を有している。この神経軸索は、視神経線維と呼ばれている。神経節細胞の樹状突起へのシナプス入力で発生した脱分極は細胞体から神経軸索（視神経線維）へと伝導するが、この脱分極の伝導は指数関数的に減衰するため、視神経線維を経て脳にまで達することない（長さ定数〔約37%まで減弱する距離〕は神経線維の直径に依存し、脱分極は通常100~500 μm ほどしか届かない。）。このため、神経節細胞には活動電位が発生し、脱分極の振幅を活動電位の発射頻度に変換して脳に送る。活動電位の発射頻度は、脱分極の振幅が大きいほど高くなる。すなわち、網膜内の神経回路で緩電位によって処理・抽出された視覚情報は、神経節細胞で活動電位の発射頻度（あるいは発火頻度とも呼ぶ。）に変換される。ON中心型神経節細胞では受容野中心に照射する光強度を上げると、活動電位の発射頻度は高くなる。一方、OFF

中心型神経節細胞では受容野中心に照射する光強度を下げる（暗くする）と、活動電位の発射頻度は高くなる。

ON 中心型と OFF 中心型以外に、ON-OFF 型神経節細胞が存在する（Hartline, 1938）。ON-OFF 型神経節細胞は内網状層内で ON 中心型および OFF 中心型双極細胞からシナプス



入力を受け取ると同時に、アマクリン細胞からもシナプス入力を受け取っている（例えば、Tauchi & Masland, 1984; Famiglietti, 1991; Vaney & Pow, 2000）。第3次神経細胞であるアマクリン細胞の中には、光の点滅時に一過性脱分極を発生するアマクリン細胞が存在することが知られている（例えば、Werblin & Dowling, 1969; Kaneko, 1973）。ON-OFF型神経節細胞の光の点滅に伴う膜電位変化はON中心型双極細胞とOFF中心型双極細胞からのシナプス入力に加え、ON-OFF型アマクリン細胞からシナプス入力も関与して可能性がある。ON-OFF型神経節細胞は光の点灯と消灯に対応して活動電位の一過性の発射を行う。その機能については不明も多いが、受容野内で特定方向に動く視覚刺激を検出する方向選択性の機能があると考えられている（例えば、Barlow & Levick, 1965; Amthor *et al.*, 1984; Tauchi & Masland, 1984; Yang & Masland, 1994; Taylor *et al.*, 2000; Euler *et al.*, 2002; Fried *et al.*, 2002, 2005）。

4-1 網膜内網状層内でのON経路とOFF経路の特徴

脊椎動物網膜に存在する5種類の神経細胞は、網膜内で層状構造を形成する。これらは、各神経細胞の細胞体が存在する3つの層（外顆粒層、内顆粒層と神経節細胞層）、そして各

第4図：下等脊椎動物網膜のON経路とOFF経路

薄層の組織である網膜には5種類の細胞が存在し、これらの細胞は層状構造を形成している。桿体と錐体の外節と細胞体が存在する視細胞層（Photoreceptor layer）と外顆粒層（Outer plexiform layer）、双極細胞、水平細胞とアマクリン細胞の細胞体が存在する内顆粒層（Inner plexiform layer）および神経節細胞の細胞体が存在する神経節細胞層（Ganglion cell layer）である。網膜の出力細胞である神経節細胞は極めて長い神経軸索を有し、脳に網膜での視覚情報を伝達する。この神経軸索の束を視神経（Optic nerve）と呼ぶ。

暗時、脊椎動物網膜視細胞（桿体 [Rod] と錐体 [Cone]）は脱分極状態にあり、シナプス終末からグルタミン酸を放出している。視細胞は光の受容に伴い過分極し、グルタミン酸放出を減弱あるいは停止する。視細胞のシナプス終末は外網状層（Outer plexiform layer）で第2次神経細胞である双極細胞ならびに水平細胞の樹状突起とシナプス結合する（本図では水平細胞を省略した。）。双極細胞の樹状突起には性質の異なるシナプスレセプター（グルタミン酸レセプター）が発現し、逆極性の膜電位変化を生じる。これらは、光照射に伴い脱分極を発生するON中心型双極細胞（ON center bipolar cell）、そして光照射に伴い過分極を発生するOFF中心型双極細胞（OFF center bipolar cell）と呼ばれる。ON中心型双極細胞は軸索を内網状層（Inner plexiform layer）のサブラミナb（Sublamina b）、そしてOFF中心型双極細胞は軸索をサブラミナa（Sublamina a）に伸ばし、神経節細胞ならびにアマクリン細胞（Amacrine cell）とシナプス結合する。双極細胞で形成された逆極性の膜電位変化は、別々に神経節細胞にシナプス伝達される。これらは、光照射に伴い脱分極するON中心型神経節細胞（ON center ganglion cell）と光照射に伴い過分極するOFF型神経節細胞（OFF center ganglion cell）と呼ばれる。光照射に伴い神経節細胞に惹起される脱分極性および過分極性のシナプス電位は、軸索起始部での活動電位発生の促進と抑制に結びついている。神経節細胞には、ON中心型双極細胞とOFF中心型双極細胞の何れともシナプス結合するON-OFF神経節細胞（ON-OFF ganglion cell）が現れ、光照射時と消灯時に一過性の脱分極（光照射時と消灯時に活動電位の発射促進）を示す。アマクリン細胞の中に、光照射時と消灯時に一過性の脱分極を示すON-OFF型アマクリン細胞が存在し、このアマクリン細胞がON-OFF神経節細胞の膜電位変化形成に寄与している可能性がある。

神経細胞がシナプスを形成する2つの層（外網状層と内網状層）に分けられる。

網膜における視覚情報処理・抽出は、外網状層（視細胞と第2次神経細胞〔双極細胞と水平細胞〕のシナプス接続）と内網状層（双極細胞と第3次神経細胞〔アマクリン細胞と神経節細胞〕のシナプス接続）によって行われる。外網状層では、視細胞と第2次神経細胞（双極細胞と水平細胞）のシナプス接続によって生理学的に異なる特性（正反対の膜電位変化を発生する。）を持つON中心型双極細胞とOFF中心型双極細胞が生じると同時に、それぞれには中心-周辺拮抗的受容野が備わる。両タイプの双極細胞には形態学的な違いもあり、ON中心型双極細胞は神経軸索を伸展しシナプス終末が内網状層b亜層で終わるのに対し、OFF中心型双極細胞のシナプス終末は内網状層a亜層で終わる（第4図参照）（Famiglietti & Kolb, 1976; Famiglietti *et al.*, 1977; Nelson *et al.*, 1978; Kolb, 1979）。一方、内網状層では、ON型アマクリン細胞とON中心型神経節細胞が内網状層b亜層、そしてOFF型アマクリン細胞とOFF中心型神経節細胞が内網状層a亜層において樹状突起を伸展していることが明らかとなっている（Famiglietti *et al.*, 1977; Nelson *et al.*, 1978）。また、ネコ網膜において、ON-OFF型アマクリン細胞の樹状突起が内網状層aとb亜層の両層に神経突起を伸展していることも報じられている（Freed *et al.*, 1996）。

これらの研究結果は、網膜の外網状層で形成されたON経路とOFF経路が内網状層で混線することなく、独立経路を維持した状態でシナプス連絡することを示している。すなわち、ON経路とOFF経路は生理学的のみならず形態学的にも完全に独立している¹⁰⁾。

4-2 網膜の緩電位性膜電位変化による視覚情報処理

視細胞（錐体と桿体）、双極細胞、水平細胞とアマクリン細胞（一部のアマクリン細胞は、活動電位を発生することが知られている〔例えば、Barnes & Werblin, 1986; Miller *et al.*, 2006; Cembrowski *et al.*, 2012〕。）は、光の点滅に応じて緩電位性の膜電位変化を生じる。視細胞は、暗時に脱分極そして光照射時に過分極を生じる。つまり、視細胞の膜電位は照射される光強度に依存して変化し、これに伴いシナプス終末から放出されるグルタミン酸量を増減させる。視細胞から放出されるグルタミン酸の放出量は光強度に依存するため、グルタミン酸を受け取る第2次神経細胞である双極細胞や水平細胞の膜電位変化に大きく影響する。当然、内網状層でON中心型およびOFF中心型双極細胞と第3次神経細胞とのシナプス連絡にも影響する。このように、光強度変化は視細胞から複数のシナプスを經由して、神経節細胞（網膜出力細胞）へと伝達される。

神経節細胞は内網状層内で樹状突起を大きく伸展し、これらの樹状突起に双極細胞やアマクリン細胞からシナプス入力があると、緩電位性の膜電位変化が生じる。この膜電位変化は、双極細胞やアマクリン細胞（あるいは水平細胞）からの興奮性および抑制性シナプス電位の

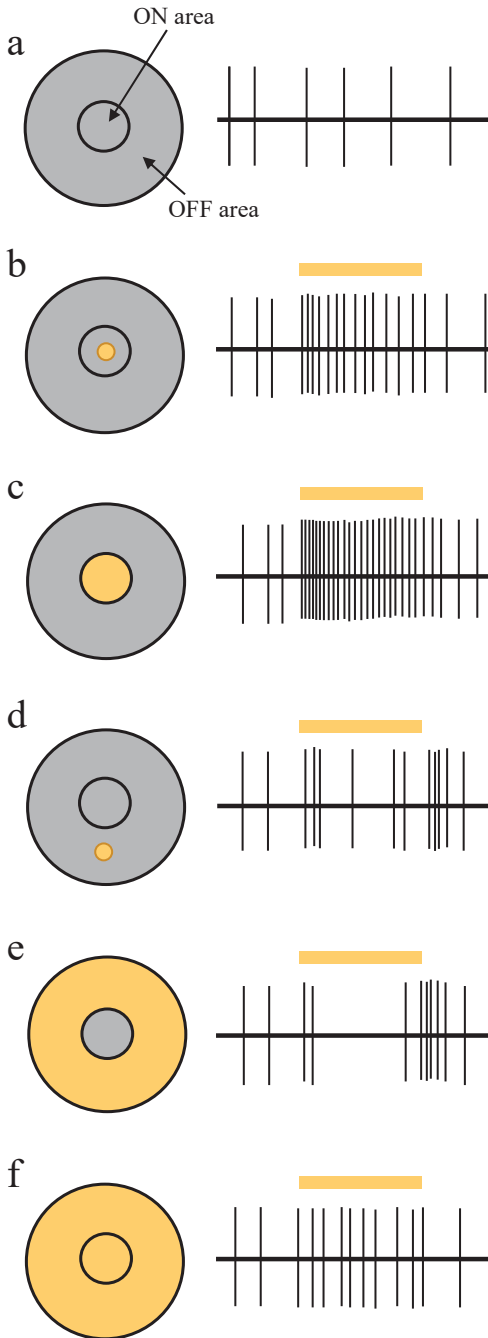
総和である。シナプス部位で発生した膜電位変化は、シナプス部位から離れるにつれて指数関数的に減少する。神経節細胞の樹状突起に複数の興奮性シナプスから同時に入力を受け取ることで、シナプス電位（シナプス入力によって発生する膜電位変化を指す。興奮性シナプス電位とは脱分極そして抑制性シナプス電位とは過分極である。）は加重し、神経節細胞の細胞体あるいは神経軸索起始部にまで伝達され、電位依存性ナトリウムチャンネルと電位依存性カリウムチャンネルを連続的に活性化させる。この結果、神経節細胞に活動電位が発生する。勿論、アマクリン細胞から神経節細胞に対する抑制性シナプス入力が増加すれば、双極細胞からの興奮性シナプスによって発生する脱分極は減弱あるいは相殺され、活動電位の発生には至らない。

4-3 神経節細胞の活動電位

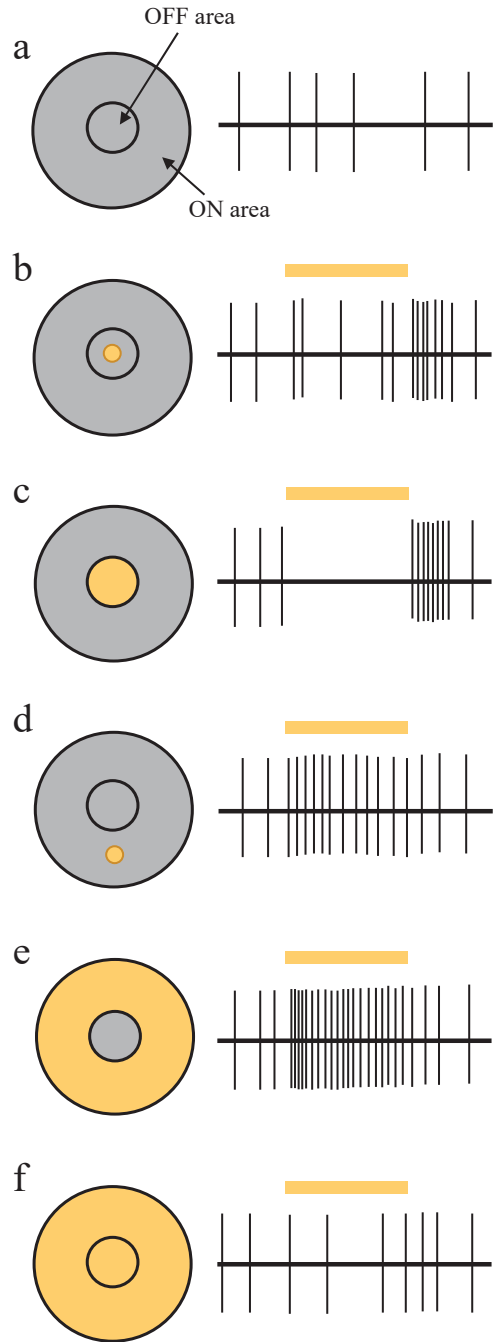
外界の光環境変化は角膜、水晶体や硝子体などの透明な組織を通過して、網膜上の視細胞に到達し膜電位変化を生む。この膜電位変化は網膜神経回路を経由する間に緩電位処理され、最終的に網膜の第3次神経細胞（出力細胞）である神経節細胞において活動電位の発射頻度の高低に変換される（補完資料Ⅱ参考）（例えば、Kuffler, 1953; Hubel, 1988; Masland, 2001; Wässle, 2004）。絶え間なく変化する光環境の中で、明暗変化は抽出すべき最も重要な要素であり、第2次神経細胞でON経路とOFF経路に分割され脳に送られる（Werblin & Dowling, 1969; Schiller, 1992）。ON中心型神経節細胞は受容野中心への光照射によって活動電位を発射し、光強度の上昇に伴い発射頻度は高くなる。一方、OFF中心型神経節細胞は受容野中心への減光によって活動電位が発射し、光強度がさらに減ずるそして暗黒になると発射頻度は高くなる。これら両神経節細胞では活動電位の発射頻度が高くなるための光環境条件は正反対である（第5図参照）。これらを踏まえ、ON中心型神経節細胞は明るい（あるいは、明るくなる）という感覚、そしてOFF中心型神経節細胞は暗い（あるいは、暗くなる。）という感覚の生起に関与していると推測されている。さらに、これら両神経節細胞共に中心-周辺拮抗的周辺受容野を有し、両細胞は明るい領域と暗い領域での明暗境界を際立たせるためのしくみの形成にも関与している（Schiller *et al.*, 1986; Nelson & Kolb, 2004）。

脊椎動物や無脊椎動物の感覚系において、刺激が無いにもかかわらず、感覚細胞に活動が認められる現象は古くから知られている（Adrian, 1937; Löwenstein & Sand, 1940; Katsuki *et al.*, 1950; Autrum, 1952; Zotterman, 1953; Cohen, 1955; Granit, 1955; Tasaki & Davis, 1955; Roeder, 1955; Bullock & Diecke, 1956）。脊椎動物網膜においても、神経節細胞は光刺激の存在しない状態（暗黒）でさえ活動電位を発生する（第5図参照）（例えば、Kuffler, 1953; Kuffler *et al.*, 1957; Margolis & Detwiler, 2007）。ON中心型神経節細胞とOFF中心型神経節細胞とでは活動電位の自発性発射¹¹⁾（自発放電という。）のしくみに違いがあること

A (ON center ganglion cell)



B (OFF center ganglion cell)



は古くから認識されていたが、十分に解明されていなかった (Barlow & Levick, 1969; Barlow *et al.*, 1971)。後年、ON 経路と OFF 経路の神経回路網のシナプス連絡を比較・検討した結果、神経節細胞に対する興奮性と抑制性シナプス入力強度とダイナミクスに違いがあることが明らかとなり、ON 中心型と OFF 中心型神経節細胞の自発放電の違いがシナプス入力の相違によると考えられるようになった (Kuffler *et al.*, 1957; Rodieck, 1967; Barlow & Levick, 1969; Sakmann & Creutzfeldt, 1969; Frishman & Levine, 1983; Pang *et al.*, 2003; Zaghoul *et al.*, 2003; Murphy & Rieke, 2006; Sagdullaev *et al.*, 2006)。つまり、双極細胞やアマクリン細胞から神経節細胞へのシナプス伝達により、神経節細胞の自発放電が形成されていることになる。近年、Margolis & Detwiler (2007) は OFF 型神経節細胞にはシナプス入力がなくとも自発放電が生じ、これは神経節細胞の細胞膜の性質によることを報じている。

暗黒状態で、ON 中心型神経節細胞の受容野周辺を光照射 (光刺激) すると自発放電は減少、また OFF 中心型神経節細胞の受容野中心を光刺激すると自発放電は減少する (第 5 図 Ab, Ad, Bb と Bd 参照)。このように、神経節細胞の自発放電は周囲の明暗変化を脳に伝えるために必須のしくみであると考えられる。

5. 終わりに

外界の広範な光強度変化の中で生命活動を維持するため、脊椎動物網膜には桿体と錐体の

第 5 図：光照射に伴って神経節細胞に発生する活動電位

脊椎動物網膜神経節細胞の受容野各部への光照射に対する活動電位の発射のパターンは、細胞内電極や細胞外電極を活用した研究によって詳細に調べられている (例えば、Kuffler, 1953; Wiesel, 1959; Hubel, 1988; Reid & Usrey, 2012)。過去に行われた数多の研究成果を参考にし、ON 中心型神経節細胞および OFF 中心型神経節細胞受容野の様々な部位に光刺激を与えたときに見られる活動電位の発射を再構成した。ON 中心型神経節細胞 (A) と OFF 中心型神経節細胞 (B) の受容野内の各部をサイズの異なる光刺激を行うことによって現れる活動電位発射のパターンを受容野の右に示した (黄色い円形あるいは環状形は光照射を示す。黄色い横棒は光を照射している期間を示している)。細胞外誘導された活動電位は垂直線で表現し、垂直線の密度が高いことは発射頻度が高いことを意味している。A：ON 中心型神経節細胞は光照射がなくとも、活動電位の自発的な発射 (自発発射) が見られる (a)。受容野中心 (ON area) を小さな円形光で照射すると、活動電位の発射は増え、受容野中心を完全に覆う光照射を与えると発射がさらに増加する (b と c)。受容野周辺 (OFF area) の小さな領域を円形光照射すると、活動電位の発射は減じ、受容野中心を避けて周辺全体を光照射すると、発射は殆どなくなる (d と e)。また、受容野全体に光照射すると、活動電位の自発発射は僅かに増加する (f)。B：ON 中心型神経節細胞同様に、暗黒状態でも活動電位の僅かな自発的な発射 (自発発射) がある (a)。受容野中心 (OFF area) を小さな円形光で照射すると、活動電位の発射は減少し、受容野中心を完全に覆う光を照射すると、活動電位の発射はなくなる (b と c)。受容野周辺 (ON area) を小さな円形光で照射すると、活動電位の発射は増え、受容野中心を避けて周辺全体を光照射すると、発射は激しく増加する (d と e)。受容野全体に光を照射すると、活動電位の自発発射は僅かに減少する。

2タイプの視細胞が存在する。桿体は夜行視（あるいは暗所視）、そして錐体は昼光視（あるいは明所視）を担っている。基本的に、それぞれの視細胞は異なる光環境で機能するが、薄暗い環境では両視細胞が同時に機能することもある。この光環境を薄明視と呼ぶことがある。両視細胞共に暗時に脱分極、そして光受容に伴い過分極する。不思議なことに、明暗に伴う視細胞の膜電位変化は双極細胞（第2次神経細胞）にシナプス伝達される過程で、逆方向の膜電位変化を発生する2タイプに分かれる。一つはOFF中心型双極細胞と呼ばれ、視細胞と同様に光刺激によって過分極、もう一つはON中心型双極細胞と呼ばれ光刺激によって脱分極する。何れの双極細胞も、中心-周辺拮抗的受容野を有する。この2経路に分離された双極細胞の出力は、網膜の第3次神経細胞である神経節細胞（神経節細胞は網膜から脳への出力細胞である。）にシナプス伝達される。視細胞と双極細胞（水平細胞も含む。）は光受容に伴い緩電位性膜電位変化を生じるが、双極細胞からシナプス入力を受け取る神経節細胞は活動電位を発生する。神経節細胞では緩電位性膜電位変化が活動電位の発射数の増減に変換される。

昼間の明るい環境では眼球内に十分な光が入り、網膜全体が照射される。この状態では、ON中心型双極細胞は受容野中心と周辺の両領域が殆ど同じ強度の光で照射されるため、脱分極状態となる（例えば、Kaneko, 1973）。外界の光環境に変化が生じ、受容野中心に明るい光が入れば、脱分極はさらに増大し、反対に受容野中心が暗くなれば脱分極は減少する。このような双極細胞の膜電位変化は神経節細胞にシナプス伝達され、活動電位の発射頻度を変える（第5図参照）。昼間の明るい光環境において、受容野中心の明暗変化を受容するには、ON経路のみで充分である。夜間の極めて弱い光環境でさえ、昼間同様にON経路のみで受容野中心の明暗変化を十分に検出できる。しかし、実際には視細胞で受容した膜電位変化を双極細胞で2経路に分離し、受容野中心の明るさをON経路そして暗さをOFF経路として脳に伝達している。このような明暗の分離は、脊椎動物のみならず無脊椎動物においても報じられている（例えば、Laughlin & Hardie, 1978; Strother *et al.*, 2014）。視覚器の進化の過程で、外界の光環境を正確に捉えるため、ON経路のみでは不都合な出来事があったのであろうか。

網膜で形成される2経路の働きを探るため、1980年から1990年代に行われた神経薬理学的研究は大変興味深い。Slaughter & Miller (1981)はDL-2-amino-4-phosphonobutyric acid (APB)（近年、より特異性の高いL-2-amino-4-phosphonobutyric acidが多く利用されている。これはL-AP4と略される[第1表参照]。）がマッドパピー網膜のOFF経路に影響せず、ON経路のみを遮断する作用があることを見出した。具体的には、ON中心型双極細胞、ON型アマクリン細胞、ON型神経節細胞、およびON-OFFアマクリン細胞とON-OFF神経節細胞のON応答がAPB投与によって消失することが示された。同様の結果がウサギ、ネコ

とサル網膜でも報じられ、APB（あるいはL-AP4）はON経路のみを選択的に阻害する薬剤と信じられるようになった（Massey *et al.*, 1983; Bolz *et al.*, 1984; Knapp & Schiller, 1984; Bloomfield & Dowling, 1985a, b）。また、APB投与が動物行動に影響するのか否かも調査された。サル（*Macaca mulatta*）の行動実験において、眼球内へのAPB投与により背景よりも明るくする刺激が暗くする刺激より検出率が低下することを見出した（例えば、Schiller *et al.*, 1986; Dolan & Schiller, 1989, 1994）。一方で、APB投与がON経路を遮断する作用が完全ではないことが報じられ、両経路の機能解析にAPBを使用することが困難（あるいは慎重）になった（例えば、Arkin & Miller, 1987; DeMarco *et al.*, 1991）。近年、分子生物学的研究の進歩により、mGlu6レセプターを発現しないON中心型双極細胞を持つマウスを作製することに成功し、OFF経路には影響せず、ON経路のみを完全に遮断できるようになった（Masu *et al.*, 1995）。一般的にマウスは明所を避け、暗所を好むが、このmGlu6レセプター欠損マウスは野生型マウスに比べて、照明を避けるまでに時間を要することが示された（Masu *et al.*, 1995; Takao *et al.*, 2000）。最近、ON型双極細胞に発現しているTRPM1チャンネル欠損マウスの作製も始まった（Nakamura *et al.*, 2010）。このような遺伝子を操作する分子生物学的研究法は、ON経路とOFF経路の役割を理解するために益々有用となることが窺える。

これまで視覚に関する数多の研究が行われ、ON経路とOFF経路の形成のしくみは概ね明らかとなった。しかし、この2経路がどのような役割を演じているかが解明されるにはもう少し時間がかかりそうである。

薬品名の表記

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

【文 献】

- Adrian, E. D. and Matthews, R. (1927a), The action of light of the eye. Part I. The discharge of impulses in the optic nerve and its relation to the electric changes in the retina, *J. Physiol.*, **63**: 378–414.
- Adrian, E. D. and Matthews, R. (1927b), The action of light of the eye. Part II. The processes involved in retinal excitation, *J. Physiol.*, **64**: 279–301.
- Adrian, E. D. and Matthews, R. (1928), The action of light of the eye. Part III. The interaction of retinal neurons, *J. Physiol.*, **65**: 273–298.
- Adrian, E. D. (1937), Synchronized reactions in the optic ganglion of *Dytiscus*, *J. Physiol.*, **91**: 66–89.
- Aizenman, E., Frosch, M. P. and Lipton, S. A. (1988), Responses mediated by excitatory amino acid receptors in solitary retinal ganglion cells from rat, *J. Physiol.*, **396**: 75–91.
- Ammermüller, J. and Kolb, H. (1995), The organization of the turtle inner retina. I. ON- and OFF-center pathways, *J. Comp. Neurol.*, **358**: 1–34.

- Amthor, F. R., Oyster, C. W. and Takahashi, E. S. (1984), Morphology of on-off direction-selective ganglion cells in the rabbit retina, *Brain Res.*, **298**: 187–190.
- Arkin, M. S. and Miller, R. F. (1987), Subtle actions of 2-amino-4-phosphonobutyrate (APB) on the off-pathway in the mudpuppy retina, *Brain Res.*, **426**: 142–148.
- Attwell, D. (1986), Ion channels and signal processing in the outer retina, *Quart. J. Exp. Physiol.*, **71**: 497–536.
- Attwell, D., Mobbs, P., Tessier-Lavigne, M. and Wilson, M. (1987), Neurotransmitter-induced currents in retinal bipolar cells of the axolotl, *Ambystoma mexicanum*, *J. Physiol.*, **387**: 125–161.
- Autrum, H. (1952), Über zeitliches Auflösungsvermögen und Primärvorgänge im Insektenauge, *Naturwissenschaften*, **89**: 290–297.
- Ayoub, G. S., Korenbrot, J. and Copenhagen D. R. (1989), Release of endogenous glutamate from isolated cone photoreceptors of the lizard, *Neurosci. Res.*, **Suppl. 10**: 47–57.
- Baldrige, W. H., Ball, A. K. and Miller, R. C. (1987), Dopaminergic regulation of horizontal cell gap junction particle density in goldfish retina, *J. Comp. Neurol.*, **265**: 428–436.
- 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. (1953), Summation and inhibition in the frog's retina, *J. Physiol.*, **119**: 69–88.
- Barlow, H. B. and Hill, R. M. (1963), Selective sensitivity to direction of movement in ganglion cells of the rabbit retina, *Science*, **139**: 412–414.
- Barlow, H. B. and Levick, W. R. (1965), The mechanism of directional selective units in rabbit's retina, *J. Physiol.*, **178**: 477–504.
- Barlow, H. B., Levick, W. R. and Yoon, M. (1971), Responses to single quanta of light in retinal ganglion cells of the cat, *Vision Res.*, **3**: 87–101.
- Barnes, S. and Werblin, F. (1986), Gated currents generate single spike activity in amacrine cells of the tiger salamander retina, *Proc. Natl. Acad. Sci.*, **83**: 1509–1512.
- Berridge, M. J., Lipp, P. and Bootman, M. D. (2000), The versatility and universality of calcium signalling, *Nature Rev.*, **1**: 11–21.
- Bloomfield, S. A. and Dowling, J. E. (1985a), Roles of aspartate and glutamate in synaptic transmission in rabbit retina. I Outer plexiform layer, *J. Neurophysiol.*, **53**: 699–713.
- Bloomfield, S. A. and Dowling, J. E. (1985b), Roles of aspartate and glutamate in synaptic transmission in rabbit retina. II Inner plexiform layer, *J. Neurophysiol.*, **53**: 714–725.
- Bloomfield, S. A. and Miller, R. F. (1986), A functional organization of ON and OFF pathways in the rabbit retina, *J. Neurosci.*, **6**: 1–13.
- Bolz, J., Wässle, H. and Their, P. (1984), Pharmacological modulation of on and off ganglion cells in the cat retina, *Neuroscience*, **12**: 875–885.
- Born, R. T. (1999), Center-surround interactions in the middle temporal visual area of the owl monkey, *J. Neurophysiol.*, **84**: 2658–2669.
- Bortoff, A. (1964), Localization of slow potential responses in the *Necturus* retina, *Vision Res.*, **4**: 627–635.
- Bradbury, J. W. and Vehrencamp, S. L. (2011), *Principles of animal communication* 2nd edition, Sinauer Associates, Sunderland.
- Bullock, T. H. and Diecke, F. (1956), Properties of an infrared receptor, *J. Physiol.*, **134**: 47–87.
- Burkhardt, D. A. (1993), Synaptic feedback, depolarization, and color opponency in cone photoreceptors, *Vis. Neurosci.*, **10**: 981–989.
- Burns, M. E. and Arshavsky, V. Y. (2005), Beyond counting photons: Trials and trends in vertebrate visual transduction, *Neuron*, **48**: 387–401.
- 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.

- Caldwell, J. H. and Daw, N. W. (1978), New properties of rabbit retinal ganglion cells, *J. Physiol.*, **276**: 257–276.
- Calkins, D. J. and Sterling, P. (1999), Evidence that circuits in spatial and color vision segregate at the first retinal synapse, *Neuron*, **24**: 313–321.
- Calkins, D. J., Tsukamoto, Y. and Sterling, P. (1996), Foveal cones form basal as well as invaginating junctions with diffuse ON bipolar cells, *Vision Res.*, **36**: 3373–3381.
- Callaway, E. M. (2005), Structure and function of parallel pathways in the primate early visual system, *J. Physiol.*, **566**: 13–19.
- Cembrowski, M. S., Logan, S. M., Tian, M., Jia, L., Li, W., Kath, W. L., Rieke, H. and Joshua H. Singer, J. H. (2012), The mechanisms of repetitive spike generation in an axonless retinal interneuron, *Cell Rep.*, **1**: 155–166.
- Chen, S. and Diamond, J. S. (2002), Synaptically released glutamate activates extrasynaptic NMDA receptors on cells in the ganglion cell layer of rat retina, *J. Neurosci.*, **22**: 2165–2173.
- Clapham, D. E. (2003), TRP channels as cellular sensors, *Nature*, **426**: 517–524.
- Cleland, B. G. & Levick, W. R. (1974a), Brisk and sluggish concentrically organized ganglion cells in the cat's retina, *J. Physiol.*, **240**: 421–456.
- Cleland, B. G. & Levick, W. R. (1974b), Properties of rarely encountered types of ganglion cells in the cat's retina and an overall classification, *J. Physiol.*, **240**: 457–492.
- Cleland, B. G., Dubin, M. W. and Levick, W. R. (1971), Sustained and transient neurones in Cat's retina and lateral geniculate nucleus, *J. Physiol.*, **217**: 473–496.
- Cleland, B. G., Levick, W. R. and Sanderson, K. J. (1973), Properties of sustained and transient ganglion cells in the cat retina, *J. Physiol.*, **228**: 649–680.
- Cohen, M. J. (1955), The function of receptors in the statocyst of the lobster *Homarus americanus*, *J. Physiol.*, 1955, **130**: 9–34.
- Cohen, E. D. and Miller, R. F. (1994), The role of NMDA and non-NMDA excitatory amino acid receptors in the functional organization of primate retinal ganglion cells, *Vis. Neurosci.*, **11**: 317–332.
- Cohen, M. J. (1955), The function of receptors in the statocyst of the lobster *Homarus americanus*, *J. Physiol.*, 1955, **130**: 9–34.
- Cohen, E. D., Zhou, Z. J. and Fain, G. L. (1994), Ligand-gated currents of alpha and beta ganglion cells in the cat retinal slice, *J. Neurophysiol.*, **72**: 1260–1269.
- Copenhagen, D. R. and Jahr, C. E. (1989), Release of endogenous excitatory amino acids from turtle photoreceptors, *Nature*, **341**: 536–539.
- Cosens, D. J. and Manning, A. (1969), Abnormal electroretinogram from a *Drosophila* mutant, *Nature*, **224**: 285–287.
- Cowan, R. L. and Wilson, C. J. (1994), Spontaneous firing patterns and axonal projections of single corticostriatal neurons in the rat medial agranular cortex, *J. Neurophysiol.*, **71**: 17–32.
- Dacey, D. M. (1993), Morphology of a small field bistratified ganglion cell type in the macaque and human retina, *Vis. Neurosci.*, **10**: 1081–1098.
- Dacey, D. M. and Lee, B. B. (1994), The 'blue-on' opponent pathway in primate retina originates from a distinct bistratified ganglion cell type, *Nature*, **367**: 731–735.
- Danbolt, N. C. (2001), Glutamate uptake, *Prog. Neurobiol.*, **65**: 1–105.
- 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.
- DeMarco, P. J. Jr., Billotta, J. and Powers, M. K. (1991), DL-2-Amino-4-phosphonobutyric acid does not eliminate "ON" responses in the visual system of goldfish, *Proc. Natl. Acad. Sci.*, **88**: 3787–3791.
- Demb, J. B. and Singer, J. H. (2015), Functional circuitry of the retina, *Annu. Rev. Vis. Sci.*, **1**: 263–289.
- DeVries, S. H. (2000), Bipolar cells use kainate and AMPA receptors to filter visual information into separate channels, *Neuron*, **28**: 847–856.
- DeVries, S. H., Li, W. and Saszik, S. (2006), Parallel processing in two transmitter microenvironments at the

- cone photoreceptor synapse, *Neuron*, **50**: 735–748.
- Dewar, J. and McKendrick, J. G. (1873a), On the physiological action of light. No.I, *J. Anat. Physiol.*, **7**: 275–278.
- Dewar, J. and McKendrick, J. G. (1873b), On the physiological action of light. No.II, *J. Anat. Physiol.*, **7**: 278–282.
- Dhingra, A., Lyubarsky, A., Jiang, M., Pugh Jr, E. N., Birnbaumer, L., Sterling, P. and Vardi, N. (2000), The light response of ON bipolar neurons requires $G\alpha_o$, *J. Neurosci.*, **20**: 9053–9058.
- Diamond, J. S. and Copenhagen, D. R. (1993), The contribution of NMDA and non-NMDA receptors to the light-evoked input-output characteristics of retinal ganglion cells, *Neuron*, **11**: 725–738.
- Dieck, S. tom and Brandstätter, J. H. (2006), Ribbon synapses of the retina, *Cell Tissue Res.*, **326**: 339–346.
- DiGregorio, D. A., Nusser, Z. and Silver, R. A. (2002), Spillover of glutamate onto synaptic AMPA receptors enhances fast transmission at a cerebellar synapse, *Neuron*, **35**: 521–533.
- Dolan, R. P. and Schiller, P. H. (1989), Evidence for only depolarizing rod bipolar cells in the primate retina, *Vis. Neurosci.*, **2**: 421–424.
- Dolan, R. P. and Schiller, P. H. (1994), Effects of ON channel blockade with 2-amino-4-phosphonobutyrate (APB) on brightness and contrast perception in monkeys, *Vis. Neurosci.*, **11**: 23–32.
- Dowling, J. E. (2012), *The retina: An approachable part of the brain* (Revised edition), The Belknap Press of Harvard University Press, Cambridge.
- Dowling, J. E. and Boycott, B. B. (1966), Organization of the primate retina: Electron microscopy, *Proc. Roy. Soc. Lond. B*, **166**: 80–111.
- Dowling, J. E. and Werblin, F. S. (1969), Organization of the retina the the mudpuppy, *Necturus Maculosus*. I Synaptic structure, *J. Neurophysiol.*, **32**: 315–338.
- Du Bois-Reymond, E. (1849), *Untersuchungen über Thierische Elektrizität, Zweiter Band, Erste Abtheilung*, Berlin: Georg Reimer.
- Dubin, M. W. (1970), The inner plexiform layer of the vertebrate retina: a quantitative and comparative electron microscopic analysis, *J. Comp. Neurol.*, **140**: 479–505.
- Eakin, R. M. (1965), Evolution of photoreceptors, *Cold Spr. Harb. Symp. Quant. Biol.*, **30**: 363–370.
- Eakin, R. M. (1972), Structure of invertebrate photoreceptors, In *Handbook of sensory physiology VIII/I* (ed. Dartnall, J. A.), pp625–684, Springer, Berlin.
- Ernst, O. P., Lodowski, D. T., Elstner, M., Hegemann, P., Brown, L. S. and Kandori, H. (2014), Microbial and animal rhodopsins: Structures, functions, and molecular mechanisms, *Chem. Rev.*, **114**: 126–163.
- Euler, T., Detwiler, P. B. and Denk, W. (2002), Directionally selective calcium signals in dendrites of starburst amacrine cells, *Nature*, **418**: 845–852.
- Fain, G. L., Hardie, R. and Laughlin, S. B. (2009), Phototransduction and the evolution review of photoreceptors, *Curr. Biol.*, **20**: R114–R124.
- Famiglietti, E. V. (1991), Synaptic organization of starburst amacrine cells in rabbit retina: analysis of serial thin-sections by electron-microscopy and graphic reconstruction, *J. Comp. Neurol.*, **309**: 40–70.
- 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 architectures of On and Off pathway to ganglion cells in carp retina, *Science*, **198**: 1267–1269.
- Fernald, R. D. (2006), Casting a genetic light on the evolution of eyes, *Science*, **313**: 1914–1918.
- Freed, M. A., Pflug, R., Kolb, H. and Nelson R. (1996), ON-OFF amacrine cells in cat retina, *J. Comp. Neurol.*, **364**: 556–566.
- Fried, S. I., Münch, T. A. and Werblin, F. S. (2002), Mechanism and circuitry underlying directional selectivity in the retina, *Nature*, **420**: 411–414
- Fried, S. I., Münch, T. A. and Werblin, F. S. (2005), Directional selectivity is formed at multiple levels by laterally offset inhibition in the rabbit retina, *Neuron*, **46**: 117–127.

- Frishman, L. J. and Levine, M. W. (1983), Statistics of the maintained discharge of cat retinal ganglion cells, *J. Physiol.*, **339**: 475–494
- Fuchs, P. A., Glowatzki, E. and Moser, T. (2003), The afferent synapse of cochlear hair cells, *Curr. Opin. Neurobiol.*, **13**: 452–458.
- Fukuda, Y. (1971), Receptive field organization of cat optic nerve fibers with special reference to conduction velocity, *Vision Res.*, **11**: 209–226.
- Fukuda, Y. and Saito, H. (1971), The relationship between response characteristics to flicker stimulation and receptive field organization in the cat's optic nerve fibers, *Vision Res.*, **11**: 227–240.
- Gehring, W. J. (1996a), Response: Eye evolution, *Science*, **272**: 468–469.
- Gehring, W. J. (1996b), The master control gene for morphogenesis and evolution of the eye, *Genes. Cells*, **1**: 11–15.
- Gehring, W. J. and Ikeo, K. (1999), Pax 6: Mastering eye morphogenesis and eye evolution, *Trends Genet.* **15**: 371–377.
- Gilbertson, T. A., Scobey, R. and Wilson, M. (1991), Permeation of calcium ions through non-NMDA glutamate channels in retinal bipolar cells, *Science*, **251**: 1613–1615.
- Glaeser, G. and Paulus, H. F. (2014), *The evolution of the eye*, Springer Verlag, Berlin.
- Gordon, F. L. (2019), *Sensory transduction*, Oxford University Press, Oxford.
- Granit, R. (1955), *Receptors and Sensory Perception*, Yale University Press, New Haven.
- Grünert, U. and Martin, P. R. (2020), Cell types and cell circuits in human and non-human primate retina, *Prog. Retin. Eye Res.*, **78**: 1–33 (<https://doi.org/10.1016/j.preteyeres.2020.100844>).
- Halder, G., Callaerts, P. and Gehring, W. J. (1995a), Induction of ectopic eyes by targeted expression of the eyeless gene in *Drosophila*, *Science*, **267**: 1788–1792.
- Halder, G., Callaerts, P. and Gehring, W. J. (1995b), New perspectives of eye evolution, *Curr. Opin. Genet. Develop.*, **5**: 602–609.
- Hardie, R. C. (2001), Phototransduction in *Drosophila melanogaster*, *J. Exp. Biol.*, **204**: 3403–3409.
- Hardie, R. C. and Minke, B. (1992), The *trp* gene is essential for a lightactivated Ca^{2+} channel in *Drosophila* photoreceptors, *Neuron*, **8**: 643–651.
- Hardie, R. C. and Raghu, P. (2001), Visual transduction in *Drosophila*, *Nature*, **413**: 186–193.
- Harris-Warrick, R. M. (2002), Voltage-sensitive ion channels in rhythmic motor systems, *Curr. Opin. Neurobiol.*, **12**: 646–651.
- 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. (1940a), The receptive fields of optic nerve fibers, *Am. J. Physiol.*, **130**: 690–699.
- Hartline, H. K. (1940b), The effects of spatial summation in the retina on the excitation of the fibers of the optic nerve, *Am. J. Physiol.*, **130**: 700–711.
- Hartline, H. K. (1940c), The nerve messages in the fibers of the visual pathway, *J. Opt. Soc. Am.*, **30**: 239–247.
- Hasegawa, J., Obara, T., Tanaka, K. and Tachibana, M. (2006), High-density presynaptic transporters are required for glutamate removal from the first visual synapse, *Neuron*, **50**: 63–74.
- Hausser, M. and Clark, B. A. (1997), Tonic synaptic inhibition modulates neuronal output pattern and spatio-temporal synaptic integration, *Neuron*, **19**: 665–678.
- Hausser, M., Raman, I. M., Otis, T., Smith, S. L., Nelson, A., du Lac, S., Loewenstein, Y., Mahon, S., Pennartz, C., Cohen, I. and Yarom, Y. (2004), The beat goes on: Spontaneous firing in mammalian neuronal microcircuits, *J. Neurosci.*, **24**: 9215–9219.
- Haynes, L. W. and Yaw, K.-W. (1985), Cyclic GMP-sensitive conductance in outer segment membranes of catfish cones, *Nature*, **317**: 61–64.
- Hendry, S. H. C. and Reid, R. C. (2000), The Koniocellular pathway in primate vision, *Ann. Rev. Neurosci.*, **23**: 127–153.
- Hermans, E. (2003). Biochemical and pharmacological control of the multiplicity of coupling at G-protein-coupled receptors, *Pharmacol. Ther.*, **99**: 25–44.

- Hida, E. and Naka K.-I. (1982), Spatio-temporal visual receptive fields as revealed by spatio-temporal random noise, *Z. Naturforsch.*, **37**: 1048–1049.
- Hill, R. E., Favor, J., Hogan, B. L., Ton, C. C., Saunders, G. F., Hanson, I. M., Prosser, J., Jordan, T., Hastie, N. D. and van Heyningen, V. (1991), Mouse Small eye results from mutations in a paired-like homeobox-containing gene, *Nature*, **354**: 522–525.
- 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.
- Holmgren, F. (1865), Method att objectivera effecten av ljusinttryck på retina. *Uppsala Läkaref. Förh.*, **1**: 177–191.
- 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. (1988), Eye, brain, and vision, W. H. Freeman and Company, New York.
- 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.
- Johnston Jr., R. J., Otake, Y., Sood, P., Vogt, N., Behnia, R., Vasiliauskas, D., McDonald, R., Xie, B., Koenig, S., Wolf, R., Cook, T., Gebelein, B., Kussell, E., Nakagoshi, H. and Desplan, C. (2011), Interlocked feedforward loops control cell-type-specific rhodopsin expression in the *Drosophila* eye, *Cell*, **145**: 956–968.
- Jones, R. S., Carroll, R. C. and Nawy, S. (2012), Light-induced plasticity of synaptic AMPA receptor composition in retinal ganglion cells, *Neuron*, **75**: 467–478.
- Kamermans, M., Fahrenfort, I., Schultz, K., Janssen-Bienhold, U., Sjoerdsma, T. and Weiler, R. (2001), Hemichannel-mediated inhibition in the outer retina, *Science*, **292**: 1178–1180.
- Kandori, H., Shichida, Y. and Yoshizawa, T. (2001), Photoisomerization in rhodopsin, *Biochemistry*, **66**: 1197–1209.
- Kaneko, A. (1970), Physiological and morphological identification of horizontal, bipolar and amacrine cells in goldfish retina, *J. Physiol.*, **207**: 623–633.
- Kaneko, A. (1971), Electrical connexions between horizontal cells in the dogfish retina, *J. Physiol.*, **213**: 95–105.
- Kaneko, A. (1973), Receptive field organization of bipolar and amacrine cells in the goldfish retina, *J. Physiol.*, **235**: 133–153.
- Kaneko, A. (1979), Physiology of the retina, *Annu. Rev. Neurosci.*, **2**: 169–191.
- Kaneko, A. (1983), Retinal bipolar cells: Their function and morphology, *Trends Neurosci.*, **6**: 219–223.
- Kaneko, A. and Saito, T. (1983), Ionic mechanisms underlying the responses of off-center bipolar cells in the carp retina: II. Studies on responses evoked by transretinal current stimulation, *J. Gen. Physiol.*, **81**: 603–612.
- Kaneko, A. and Shimazaki, H. (1976), Synaptic transmission from photoreceptors to bipolar and horizontal cells in the carp retina, *Cold Spring Harb. Symp. quant. Biol.*, **40**: 537–546.
- Kaneko, A. and Tachibana, M. (1985), Effects of L-glutamate on the anomalous rectifier potassium current in horizontal cells of *Carassius auratus* retina, *J. Physiol.*, **358**: 169–182.
- 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.
- Katagiri, Y., Katagiri, H. and Fujimoto, K. (1985), Morphological and electrophysiological studies of a multiple photoreceptive system in a marine gastropod, *Onchidium*, *Neurosci. Res.*, **Suppl. 2**: S1–S15.
- Katsuki, Y., Yoshino, S. and Chen, J. (1950), Action currents of the single lateral line nerve fiber of fish. 1. On the spontaneous discharge, *Jpn. J. Physiol.*, **1**: 87–99.
- Kawamura, S. (1993), Molecular aspects of photoreceptor adaptation in vertebrate retina, *Int. Rev. Neurobiol.*, **35**: 43–86.
- Kawamura, S. (1994), Photoreceptor light-adaptation mediated by S-modulin, a member of a possible regulatory protein family of protein phosphorylation in signal transduction, *Neurosci. Res.*, **20**: 293–298.

- Kawamura, S. and Tachibanaki, S. (2012), Explaining the functional differences of rods vs cones, Wiley Interdiscip. Rev. Membr. Transp. Signal, **1**: 675–683.
- Khimich, D., Nouvian, R., Pujol, R., tom Dieck, S., Egner, A., Gundelfinger, E. D. and Mose, T. (2005), Hair cell synaptic ribbons are essential for synchronous auditory signaling, *Nature*, **434**: 889–894.
- Knapp, A. G. and Schiller, P. H. (1984), The contribution of ON-bipolar cells to the electroretinogram of rabbits and monkeys, *Vision Res.*, **24**: 1841–1846.
- Kobatake, E. and Tanaka, K. (1994), Neuronal selectivities to complex object features in the ventral visual pathway of the macaque cerebral cortex, *J. Neurophysiol.*, **71**: 856–867.
- Koch, K.-W. and Dell’Orco, D. (2015), Protein and signaling networks in vertebrate photoreceptor cells, *Front. Mol. Neurosci.*, **17**: 1–14 (<https://doi.org/10.3389/fnmol.2015.00067>).
- Koike, C., Numata, T., Ueda, H. and Mori, Y. (2010a), TRPM1: A vertebrate TRP channel responsible for retinal ON bipolar function, *Cell Calcium*, **48**: 95–101.
- Koike, C., Obara, T., Uriu, Y., Numata, T., Sanuki, R., Miyata, K., Koyasu, T., Ueno, S., Funabiki, K., Tani, A., Ueda, H., Kondo, M., Mori, Y., Tachibana, M. and Furukawa, T. (2010b), TRPM1 is a component of the retinal ON bipolar cell transduction channel in the mGluR6 cascade. *Proc. Natl. Acad. Sci.*, **107**: 332–337.
- Kolb, H. (1970), Organization of the outer plexiform layer of the primate retina: electron microscopy of Golgi-impregnated cells, *Phil. Trans. R. Soc. Lond. B*, **258**: 261–283.
- Kolb, H. (1979), The inner plexiform layer in the retina of the cat: Electron microscopic observations, *J. Neurocytol.*, **8**: 295–329.
- Kolb, H. (1997), Amacrine cells of the mammalian retina: Neurocircuitry and functional roles, *Eye*, **11**: 904–923.
- Komatsu, H., Ideura, Y., Kaji, S. and Yamane, S. (1992), Color selectivity of neurons in the inferior temporal cortex of the awake macaque monkey, *J. Neurosci.*, **12**: 408–424.
- Kramer, R. and Davenport, C. M. (2015), Lateral inhibition in the vertebrate retina: The case of the missing neurotransmitter, *PLoS Biol.*, **12**: 1–8 (<https://doi.org/10.1371/journal.pbio.1002322>).
- Krizaj, D., Lai, F. A. and Copenhagen, D. R. (2003), Ryanodine stores and calcium regulation in the inner segments of salamander rods and cones, *J. Physiol.*, **547**: 761–774.
- Kuffler, S. W. (1953), Discharge patterns and functional organization of mammalian retina, *J. Neurophysiol.*, **16**: 37–68.
- Kuffler, S. W., Fitzhugh, R. and Barlow, H. B. (1957), Maintained activity in the cat’s retina in light and darkness, *J. Gen. Physiol.*, **40**: 683–702.
- Lam, D. M.-K. (1972), The biosynthesis and content of gamma-aminobutyric acid in the goldfish retina, *J. Cell Biol.*, **54**: 225–231.
- Lam, D. M. K. (1975), Biosynthesis of γ -aminobutyric acid by isolated axons of cone horizontal cells in the goldfish retina, *Nature*, **254**: 345–347.
- Lam, D. M. K. and Steinman, L. (1971), The uptake of [γ - 3 H] aminobutyric acid in the goldfish retina, *Proc. Natl. Acad. Sci.*, **68**: 2777–2781.
- Lamb, T. D. (2009), Evolution of vertebrate retinal photoreception, *Phil. Trans. R. Soc. B*, **364**: 2911–2924.
- Land, M. F. and Nilsson, D.-E. (2012), *Animal Eyes*, Oxford University Press, Oxford.
- Lasansky, A. (1971), Synaptic organization of cone cells in the turtle retina, *Phil. Trans. Roy. Soc. Lond. B*, **262**: 365–381.
- Lasansky, A. (1973), Organization of the outer synaptic layer in the retina of the larval tiger salamander, *Phil. Trans. Roy. Soc. Lond. B*, **265**: 471–489.
- Lasater, E. M. and Dowling, J. E. (1982), Carp horizontal cells in culture respond selectively to L-glutamate and its agonists, *Proc. Natl. Acad. Sci.*, **79**: 936–940.
- Lauffer, M. and Negishi, K. (1996), Effects of glutamic acid and related agents on horizontal cells in a marine teleost retina, *J. Neurosci. Res.*, **44**: 568–576.
- Laughlin, S. B. and Hardie, R. C. (1978), Common strategies for light adaptation in the peripheral visual systems of fly and dragonfly, *J. Comp. Physiol.*, **128**: 319–340.

- Lee, B. B. (1996), Receptive field structure in the primate retina, *Vision Res.*, **136**: 631–644.
- Lee, B. B., Martin, P. R. and Grünert, U. (2010), Retinal connectivity and primate vision, *Prog. Retin. Eye Res.*, **29**: 622–639.
- Lettvin, J. Y., Maturana, H. R., McCulloch, W. S. and Pitts, W. H. (1959), What the frog's eye tell the frog's brain, *Proc. Inst. Radio Engr.*, **47**: 1940–1951.
- Leventhal, A. G., Rodieck, R. W. and Dreher, B. (1981), Retinal ganglion cell classes in the old world monkey: Morphology and central projections, *Science*, **213**: 1139–1142.
- Levick, W. R. and Thibos, L. N. (1982), Receptive fields of cat ganglion cells: Classification and construction, *Prog. Retin. Res.*, **2**: 267–319.
- Liang, Z. and Freed, M. A. (2010), The ON pathway rectifies the OFF pathway of the mammalian retina, *J. Neurosci.*, **30**: 5533–5543.
- Ling, G. and Gerard, R. W. (1949), The normal membrane potential of frog sartorius fibers, *J. Cell. Comp. Physiol.*, **34**: 383–396.
- Lo, M.-V. C. and Pak, W. L. (1981), Light-induced pigment granule migration in the reticular cells of *Drosophila melanogaster*. Comparison of wild type with ERG-defective mutants, *J. Gen. Physiol.*, **77**: 155–175.
- Löwenstein, O. and Sand, A. (1940), The individual and integrated activity of the semicircular canals of the elasmobranch labyrinth, *J. Physiol.*, **99**: 89–101.
- Lukasiewicz, P. D., Wilson, J. A. and Lawrence, J. E. (1997), AMPA-preferring receptors mediate excitatory synaptic inputs to retinal ganglion cells, *J. Neurophysiol.*, **77**: 57–64.
- MacNichol, Jr., E. J. and Svaetichi, G. (1958), Electric responses from the isolated retinas of fishes, *Am. J. Ophthalmol.*, **46**: 26–46.
- Maple, B. R. and Wu, S. M. (1996), Synaptic inputs mediating bipolar cell responses in the tiger salamander retina, *Vision Res.*, **36**: 4016–4023.
- Marc, R. E., Stell, W. K., Bok, D. and Lam, D. M. K. (1978), GABA-ergic pathway in the goldfish retina, *J. Comp. Neurol.*, **182**: 221–245.
- 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>).
- Marchiafava, P. L. and Weiler, R. (1980), Intracellular analysis and structural correlates of the organization of inputs to ganglion cells in the retina of the turtle, *Proc. R. Soc. Lond. B*, **208**: 103–113.
- Margolis, D. J. and Detwiler, P. B. (2007), Different mechanisms generate maintained activity in ON and OFF retinal ganglion cells, *J. Neurosci.*, **27**: 5994–6005.
- Masland, R. H. (2001), The fundamental plan of the retina, *Nat. Neurosci.*, **4**: 877–886.
- Massey, S. C. and Miller, R. F. (1988), Glutamate receptors of ganglion cells in the rabbit retina: Evidence for glutamate as a bipolar cell transmitter, *J. Physiol.*, **405**: 635–655.
- Massey, S. C. and Miller, R. F. (1990), N-Methyl-D-Aspartate receptors of ganglion cells in rabbit retina, *J. Neurophysiol.*, **63**: 16–30.
- Massey, S. C., Redburn, D. A. and Crawford, M. L. J. (1983), The effects of 2-amino-4-phosphobutyric acid (APB) on the ERG and ganglion cell discharge of rabbit retina, *Vision Res.*, **23**: 1607–1613.
- Masu, M., Iwakabe, H., Tagawa, Y., Miyoshi, T., Yamashita, M., Fukuda, Y., Sasaki, H., Hiroi, K., Nakamura, Y., Shigemoto, R., Takada, M., Nakamura, K., Nakao, K., Katsuki, M. and Nakanishi, S. (1995), Specific deficit on the ON response in visual transmission by targeted disruption of the mGluR6 gene, *Cell*, **80**: 757–765.
- Maturana, H. R., Lettvin, J. Y., McCulloch, W. S. and Pitts, W. H. (1960), Anatomy and physiology of vision in the frog (*Rana pipiens*), *J. Gen. Physiol.*, **43**: 129–175.
- McReynolds J. S. and Gorman, A. L. F. (1970), Photoreceptor potentials of opposite polarity in the eye of the scallop, *Pecten irradians*, *J. Gen. Physiol.*, **56**: 376–391.
- Merigan, W. H. and Maunsell, J. H. R. (1993), How parallel are the primate visual pathways?, *Ann. Rev. Neurosci.*, **16**: 369–402.

- Miller, W. H. (1958), Fine structure of some invertebrate photoreceptors, *Ann. N. Y. Acad. Sci.*, **74**: 204–209.
- Miller, A. M. and Schwartz, E. A. (1983), Evidence for the identification of synaptic transmitters released by photoreceptors of the toad retina, *J. Physiol.*, **334**: 325–349.
- Miller, R. F., Staff, N. P. and Velte, T. J. (2006), Form and function of ON-OFF amacrine cells in the amphibian retina, *J. Neurophysiol.*, **95**: 3171–3190.
- Minke, B., Wu, C.-F. and Pak, W. L. (1975), Induction of photoreceptor voltage noise in the dark in *Drosophila* mutant, *Nature*, **258**: 84–87.
- Mittman, S., Taylor, W. R. and Copenhagen, D. R. (1990), Concomitant activation of two types of glutamate receptor mediates excitation of salamander retinal ganglion cells, *J. Physiol.*, **428**: 175–197.
- Montell, C. and Rubin, G. (1989), Molecular characterization of the *Drosophila* *trp* locus: A putative integral membrane protein required for phototransduction, *Neuron*, **2**: 1313–1323.
- Moran, M. M., Xu, H. and Clapham, D. E. (2004), TRP ion channels in the nervous system, *Curr. Opin. Neurobiol.*, **14**: 362–369.
- Morgans, C. W., Zhang, J., Jeffrey, B. G., Nelson, S. M., Burke, N. S., Duvoisin, R. M. and Brown, R. L. (2009), TRPM1 is required for the depolarizing light response in retinal ON-bipolar cells, *Proc Natl. Acad. Sci.*, **106**: 19174–19178.
- Müller, F., Wässle, H. and Voigt, T. (1988), Pharmacological modulation of the rod pathway in the cat retina, *J. Neurophysiol.*, **59**: 1657–1672.
- Murakami, M. and Kouyama, T. (2008), Crystal structure of squid rhodopsin, *Nature*, **453**: 363–367.
- 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.
- Murphy, G. J. and Rieke, F. (2006), Network variability limits stimulus-evoked spike timing precision in retinal ganglion cells, *Neuron*, **52**: 511–524.
- Myers, B. R., Saimi, Y., Julius, D. and Kung, C. (2008), Multiple unbiased prospective screens identify TRP channels and their conserved gating elements, *J. Gen. Physiol.*, **132**: 481–486.
- Nakamura, M., Sanuki, R., Yasuma, R. T., Onishi, A., Nishiguchi, M. K., Kadowaki, M., Kondo, M., Miyake, Y. and Furukawa, T. (2010), TRPM1 mutations are associated with the complete form of congenital stationary night blindness, *Mol. Vis.*, **16**: 425–437.
- Nawy, S. (1999), The metabotropic receptor mGluR6 may signal through G(o), but not phosphodiesterase, in retinal bipolar cells, *J. Neurosci.*, **19**: 2938–2944.
- Nawy, S. and Jahr, C. E. (1990), Suppression by glutamate of cGMP-activated conductance in retinal bipolar cells, *Nature*, **346**: 269–271.
- Nawy, S. and Jahr, C. E. (1991), cGMP-gated conductance in retinal bipolar cells is suppressed by the photoreceptor transmitter, *Neuron*, **7**: 677–683.
- Nelson, R. and Kolb, H. (2004), ON and OFF pathways in the vertebrate retina and visual system, In *The visual neurosciences* (eds. L. M. Chalupa and J. S. Werner), pp260–278, The MIT Press, Cambridge.
- 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.
- Niemeyer, B. A., Suzuki, E., Scott, K., Jalink, K. and Zuker, C. S. (1996), The *Drosophila* light-activated conductance is composed of the two channels TRP and TRPL, *Cell*, **85**: 651–659.
- Nilsson, D.-E. (2009), The evolution of eyes and visually guided behaviour, *Philos. Trans. R. Soc. Lond. B*, **364**: 2833–2847.
- Nilsson, D.-E. (2013), Eye evolution and its functional basis, *Vis. Neurosci.*, **30**: 5–20.
- Nishio, A., Goda, N. and Komatsu, H. (2012), Neural selectivity and representation of gloss in the monkey inferior temporal cortex, *J. Neurosci.*, **32**: 10780–10793.
- Nomura, A., Shigemoto, R., Nakamura, Y., Okamoto, N., Mizuno, N. and Nakanishi, S. (1994), Developmen-

- tally regulated postsynaptic localization of a metabotropic glutamate receptor in rat rod bipolar cells, *Cell*, **11**: 361–369.
- Nouvian, R., Beutner, D., Parsons, T. D. and Moser, T. (2006), Structure and function of the hair cell ribbon synapse, *J. Membr. Biol.*, **209**: 153–165.
- Okazawa, G., Tajima, S. and Komatsu, H. (2015), Image statistics underlying natural texture selectivity of neurons in macaque V4, *Proc. Natl. Acad. Sci.*, **112**: E351–E360.
- Palczewski, K. (2006), G protein-coupled receptor rhodopsin, *Annu. Rev. Biochem.*, **75**: 743–767.
- Pang, J. J., Gao, F. and Wu, S. M. (2003), Light-evoked excitatory and inhibitory synaptic inputs to ON and OFF alpha ganglion cells in the mouse retina, *J. Neurosci.*, **23**: 6063–6073.
- Pasupathy, A. and Connor, C. E. (2001), Shape representation in area V4: Position-specific tuning for boundary conformation, *J. Neurophysiol.*, **86**: 2505–2519.
- Pepe, I. M. (1999), Rhodopsin and phototransduction, *J. Photochem. Photobiol. B, Biol.*, **48**: 1–10.
- Percival, K. A., Koizumi, A., Masri, R. A., Buzás, P., Martin, P. R. and Grünert, U. (2014), Identification of a pathway from the retina to koniocellular layer K1 in the lateral geniculate nucleus of marmoset, *J. Neurosci.*, **34**: 3821–3825.
- Perry, V. H. and Cowey, A. (1984), Retinal ganglion cells that project to the superior colliculus and pretectum in the macaque monkey, *Neurosci.*, **12**: 1125–1137.
- Petersen, C. C., Hahn, T. T., Mehta, M., Grinvald, A. and Sakmann, B. (2003), Interaction of sensory responses with spontaneous depolarization in layer 2/3 barrel cortex, *Proc. Natl. Acad. Sci.*, **100**: 13638–13643.
- Phillips, A. M., Bull, A. and Kelly, L. E. (1992), Identification of a *Drosophila* gene encoding a calmodulin-binding protein with homology to the trp phototransduction gene, *Neuron*, **8**: 631–642.
- Picones, A. and Korenbrot, J. I. (1994), Analysis of fluctuations in the cGMP-dependent currents of cone photoreceptor outer segments, *Biophys. J.*, **66**: 360–365.
- Pugh, E. N. Jr. and Lamb, T. D. (1990), Cyclic GMP and calcium: The internal messengers of excitation and adaptation in vertebrate photoreceptors, *Vision Res.*, **30**: 1923–1948.
- Pugh, E. N. Jr. and Lamb, T. D. (1993), Amplification and kinetics of the activation steps in phototransduction, *Biochim. Biophys. Acta*, **1141**: 111–149.
- Puller, C., Haverkamp, S. and Grünert, U. (2007), OFF midget bipolar cells in the retina of the marmoset, *Callithrix jacchus*, express AMPA receptors, *J. Comp. Neurol.*, **502**: 442–454.
- Puller, C., Ivanova, E., Euler, T., Haverkamp, S. and Schubert, T. (2013), OFF-bipolar cells express distinct types of dendritic glutamate receptors in the mouse retina, *Neuroscience*, **243**: 136–148.
- Raman, I. M. and Bean, B. P. (1999), Ionic currents underlying spontaneous action potentials in isolated cerebellar Purkinje neurons, *J. Neurosci.*, **19**: 1663–1674.
- Reid, C. and Usrey, W. M. (2012), IV: Sensory Systems, Chapter 26 Vision, In *Fundamental neuroscience* (eds. Squire, L. R., Berg, D., Bloom, F. E., du Lac A., Ghosh, A. and Spitzer, N. C.), pp577–595, Academic Press, San Diego.
- Reuss, H., Mojet, M. H., Chyb, S. and Hardie, R. C. (1997), In vivo analysis of the *Drosophila* light-sensitive channels, TRP and TRPL, *Neuron*, **19**: 1249–1259.
- Roeder, K. D. (1955), Spontaneous activity and behavior, *Sci. Mon.*, **80**: 362–370.
- 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.
- Rodieck, R. W. (1965), Quantitative analysis of cat retinal ganglion cell response to visual stimuli, *Vision Res.*, **5**: 583–601.
- Rodieck, R. W. (1967), Maintained activity of cat retinal ganglion cells, *J. Neurophysiol.*, **30**: 1043–1071.
- Rusakov, D. A. and Kullmann, D. M. (1998), Extrasynaptic glutamate diffusion in the hippocampus: Ultrastructural constraints, uptake, and receptor activation, *J. Neurosci.*, **18**: 3158–3170.
- Sagdullaev, B. T., McCall, M. A. and Lukasiewicz, P. D. (2006), Presynaptic inhibition modulates spillover,

- creating distinct dynamic response ranges of sensory output, *Neuron*, **50**: 923–935.
- Saito, T. (1987), Physiological and morphological differences between on- and off-center bipolar cells in the vertebrate retina, *Vision Res.*, **27**: 135–142.
- Saito, T. and Kaneko, A. (1983), Ionic mechanisms underlying the responses of off-center bipolar cells in the carp retina: I. Studies on responses evoked by light, *J. Gen. Physiol.*, **81**: 589–601.
- Saito, T. 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., Kondo, H. and Toyoda, J.-I. (1979a), Ionic mechanisms of two types of on-center bipolar cells in the: I. The responses to central illumination, *J. Gen. Physiol.*, **73**: 73–90.
- Saito, T., Kondo, H. and Toyoda, J.-I. (1979b), Ionic mechanisms of two types of on-center bipolar cells in the: II. The responses to annular illumination, *J. Gen. Physiol.*, **73**: 569–589.
- Saito, T., Kujiraoka, T. and Toyoda, J. (1984), Electrical and morphological properties of Off-center bipolar cells in the carp retina, *J. Comp. Neurol.*, **222**: 200–208.
- Sakmann, B. and Creutzfeldt, O. D. (1969), Scotopic and mesopic light adaptation in the cat's retina, *Pflügers Arch.*, **313**: 168–185.
- Sanchez-Vives, M. V. and McCormick, D. A. (2000), Cellular and network mechanisms of rhythmic recurrent activity in neocortex, *Nat. Neurosci.*, **3**: 1027–1034.
- Sasaki, T. and Kaneko, A. (1996), L-Glutamate-induced responses in OFF-type bipolar cells of the cat retina, *Vision Res.*, **36**: 787–795.
- Schiller, P. H. (1992), The ON and OFF channels of the visual system, *Trends Neurosci.*, **15**: 86–92.
- Schiller, P. H., Sandell, J. H. and Maunsell, J. H. (1986), Functions of the ON and OFF channels of the visual system, *Nature*, **322**: 824–825.
- Schmitz, F. (2014), Presynaptic $[Ca^{2+}]$ and GCAPs: aspects on the structure and function of photoreceptor ribbon synapses, *Front. Mol. Neurosci.*, **7**: 1–16 (<https://www.frontiersin.org/articles/10.3389/fnmol.2014.00003/full>).
- Schmitz, Y. and Witkovsky, P. (1996), Glutamate release by the intact light-responsive photoreceptor layer of the *Xenopus* retina, *J. Neurosci. Meth.*, **68**: 55–60.
- Schmitz, Y. and Witkovsky, P. (1997), Dependence of photoreceptor glutamate release on a dihydropyridine-sensitive calcium channel, *Neurosci.*, **78**: 1209–1216.
- Schmitz, F., Natarajan, S., Venkatesan, J. K., Wahl, S., Schwarz, K. and Grabner, C. P. (2012), EF hand-mediated Ca^{2+} - and cGMP-signaling in photoreceptor synaptic terminals, *Front. Mol. Neurosci.*, **5**: 1–15 (<https://www.frontiersin.org/articles/10.3389/fnmol.2012.00026/full>).
- 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.
- Shiells, R. A. and Falk, G. (1990), Glutamate receptors of rod bipolar cells are linked to a cyclic GMP cascade via a G-protein, *Proc. Roy. Soc. Lond. B*, **242**: 91–94.
- Shiells, R. A. and Falk, G. (1992a), The glutamate-receptor linked cGMP cascade of the retinal on-bipolar cells is pertussis and cholera toxin-sensitive, *Proc. Roy. Soc. Lond. B*, **247**: 17–20.
- Shiells, R. A. and Falk, G. (1992b), Properties of the cGMP-activated channel of retinal on-bipolar cells, *Proc. Roy. Soc. Lond. B*, **247**: 21–25.
- Slaughter, M. M. and Miller, R. F. (1981), 2-Amino-4-phosphono- butyric acid: A new pharmacological tool for retinal research, *Science*, **211**: 182–185.
- Slaughter, M. M. and R F Miller, R. F. (1983), Bipolar cells in the mudpuppy retina use an excitatory amino acid neurotransmitter, *Nature*, **303**: 537–538.
- Stell, W. K. (1967), The structure and relationships of horizontal cells and photoreceptor-bipolar synaptic

- complexes in goldfish retina, *Am. J. Anat.*, **121**: 401–432.
- 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.
- Stockton, R. A. and Slaughter, M. M. (1989), B-wave of the electroretinogram: A reflection of ON bipolar cell activity, *J. Gen. Physiol.*, **93**: 101–122.
- Stone, J. (1983), *Parallel processing in the visual system*, Plenum Press, New York.
- Stone, J. and Fukuda, Y. (1974), Properties of cat retinal ganglion cells: A comparison of W-cells with X and Y-cells, *J. Neurophysiol.*, **37**: 722–748.
- Stone J. and Hoffman K.-P. (1972), Very slow-conducting ganglion cells in the cat's retina: A major, new functional type ?, *Brain Res.*, **43**: 610–616.
- 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.
- Strother, J. A., Nern, A. and Reiser, M. B. (2014), Direct observation of ON and OFF pathways in the *Drosophila* visual system, *Curr. Biol.*, **24**: 976–983.
- Surmeier, D. J., Mercer, J. N. and Chan, C. S. (2005), Autonomous pacemakers in the basal ganglia: Who needs excitatory synapses anyway?, *Curr. Opin. Neurobiol.*, **15**: 312–318.
- Szmajda, B. A. and DeVries, S. H. (2011), Glutamate spillover between mammalian cone photoreceptors, *J. Neurosci.*, **31**: 13431–13441.
- Tachibana, M. and Okada, T. (1991), Release of endogenous excitatory amino acids from ON-type bipolar cells isolated from the goldfish retina, *J. Neurosci.*, **11**: 2199–2208.
- Tachibana, M., Okada, T., Arimura, T., Kobayashi, K. and Piccolino, M. (1993), Dihydropyridine-sensitive calcium current mediates neurotransmitter release from bipolar cells of the goldfish retina, *J. Neurosci.*, **13**: 2898–290.
- Tachibanaki, S., Yonetsu, SI, Fukaya, S., Koshitani, Y. and Kawamura, S. (2012), Low activation and fast inactivation of transducin in carp cones, *J. Biol. Chem.*, **287**: 41186–41194.
- 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.
- Takao, M., Morigiwa, K., Sasaki, H., Miyoshi, T., Shima, T., Nakanishi, S., Nagai, K. and Fukuda, Y. (2000), Impaired behavioral suppression by light in metabotropic glutamate receptor subtype 6-deficient mice, *Neuroscience*, **97**: 779–787.
- Takeuchi, H., Tsubo, Y., Kitano, K. and Koike, C. (2018), Electrophysiological analysis of retinal oscillation in normal and degenerated retina, *J. Phys. Soc. Jpn.*, **138**: 679–684.
- Tasaki, I. and Davis, H. (1955), Electric responses of individual nerve elements in cochlear nucleus to sound stimulation (guinea pig), *J. Neurophysiol.*, **18**: 151–159.
- Tauchi, M. and Masland, R. H. (1984), The shape and arrangement of the cholinergic neurons in the rabbit retina, *Proc. R. Soc. Lond. B Biol. Sci.*, **223**: 101–119.
- Taylor, W. R., He, S., Levick, W. R. and Vaney, D. I. (2000), Dendritic computation of direction selectivity by retinal ganglion cells, *Science*, **289**: 2347–2350.
- Thoreson, W. B. and Burkhardt, D. A. (1990), Effects of synaptic clocking agents on the Depolarizing responses of turtle cones evoked by surround illumination, *Vis. Neurosci.*, **5**: 571–583.
- Thoreson, W. B., Babai, N. and Bartoletti, T. M. (2008), Feedback from horizontal cells to rod photoreceptors in vertebrate retina, *J. Neurosci.*, **28**: 5691–5695.
- Tomita, T. (1965), Electrophysiological study of the mechanisms subserving color coding in the fish retina. *Cold Spring Harb. Symp. Quant. Biol.*, **30**: 559–566.
- Tomita, T., Kaneko, T., Murakami, M. and Pautler, E. L. (1967), Spectral response curves of single cones in the carp, *Vision Res.*, **2**: 519–531.

- Tomita, T., Tosaka, T., Watanabe, K. and Sato, Y. (1958), The fish EIRG in response to different types of illumination, *Jpn. J. Physiol.*, **8**: 41–50.
- Torre, V., Ashmore, J. F., Lamb, T. D. and Menini, A. (1995), Transduction and adaptation in sensory receptor cells, *J. Neurosci.*, **75**: 7757–7768.
- 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.
- Turner, M. H., Schwartz, G. W. and Rieke, F. (2018), Receptive field center-surround interactions mediate context-dependent spatial contrast encoding in the retina, *eLife*, **7**: 1–25 (<https://elifesciences.org/articles/38841>).
- Vaney, D. I. (1993), The coupling pattern of axon-bearing horizontal cells in the mammalian retina, *Proc. Roy. Soc. Lond. B*, **252**: 93–101.
- Vaney, D. I. and Pow, D. W. (2000), The dendritic architecture of the cholinergic plexus in the rabbit retina: Selective labeling by glycine accumulation in the presence of sarcosine, *J. Comp. Neurol.*, **421**: 1–13.
- Vardi, N. (1998), Alpha subunit of Go localizes in the dendritic tips of ON bipolar cells, *J. Comp. Neurol.*, **395**: 43–52.
- Vardi, N., Matesic, D. F., Manning, D. R., Liebman, P. A. and Sterling, P. (1993), Identification of a G-protein in depolarizing rod bipolar cells, *Vis. Neurosci.*, **10**: 473–478.
- Verweij, J., Kamermans, M. and Sperkrijse, H. (1996), Horizontal cells feedback to cones by shifting the cone calcium-current activation range, *Vision Res.*, **36**: 3943–3953.
- Verweij, J., Hornstein, E. P. and Schnapf, J. L. (2003), Surround antagonism in macaque cone photoreceptors, *J. Neurosci.*, **23**: 10249–10257.
- 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.
- Vogalis, F., Shiraki, T., Kojima, D., Wada, Y., Nishiwaki, Y., Jarvinen, J. L. P., Sugiyama, J., Kawakami, K., Masai, I., Kawamura, S., Fukada, Y. and Lamb, T. D. (2011), Ectopic expression of cone-specific G-protein-coupled receptor kinase GRK7 in zebrafish rods leads to lower photosensitivity and altered responses, *J. Physiol.*, **589**: 2321–2348.
- Vogt, K. and Kirschfeld, K. (1984), The chemical identity of the chromophores of fly visual pigment, *Z. Naturwiss.*, **71**: 211–213.
- Wald, G. (1937), Visual purple system in fresh-water fishes. *Nature*, **139**: 1017–1018.
- Wald, G. (1939), The porphyropsin visual system, *J. Gen. Physiol.*, **22**: 775–794.
- Walther, C. and Gruss, P. (1991), Pax 6, a murine paired box gene, is expressed in the developing CNS, *Development*, **113**: 1435–1449.
- Wässle, H. (2004), Parallel processing in the mammalian retina, *Nat. Rev. Neurosci.*, **5**: 747–757.
- Wässle, H., Yamashita, M., Greferath, U., Grünert, U. and Müller, F. (1991), The rod bipolar cell of the mammalian retina. *Vis. Neurosci.*, **7**: 99–112.
- Watanabe, S.-I. and Murakami, M. (1991), Similar properties of cGMP-activated channels between cones and rods in the carp retina, *Vis. Neurosci.*, **6**: 563–568.
- Weiler, R. (1981), The distribution of center-depolarizing and center-hyperpolarizing bipolar cell ramifications within the inner plexiform layer of the turtle retina, *J. Comp. Physiol.*, **144**: 459–464.
- Weis, W. I. and Kobilka, B. K. (2018), The molecular basis of G protein-coupled receptor activation, *Annu. Rev. Biochem.*, **87**: 897–919.
- Werblin, F. S. and Dowling, J. E. (1969), Organization of the retina the the mudpuppy, *Necturus maculosus*. II. Intracellular recording, *J. Neurophysiol.*, **32**: 339–355.
- Westheimer, G. (2004), Center-surround antagonism in spatial vision: Retinal or cortical locus ?, *Vision Res.*, **44**: 2457–2465.
- Wiesel, T. N. (1959), Recording inhibition and excitation in the cat's retinal ganglion cells with intracellular electrodes, *Nature*, **183**: 264–265.
- Wilson, P. D., Rowe, M. H. and Stone, J. (1976), Properties of relay cells in Cat's lateral geniculate nucleus: A comparison of W-cells with X- and Y-cells, *J. Neurophysiol.*, **39**: 1193–1209.

- 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.
- Wong, S. K. F. (2003). G protein selectivity is regulated by multiple intracellular regions of GPCRs, *Neurosignals*, **12**: 1–12.
- Xia, Y., Nawy, S. and Carroll, R. C. (2007), Activity-dependent synaptic plasticity in retinal ganglion cells, *J. Neurosci.*, **27**: 12221–12229.
- Xu, Y., Dhingra, A., Fina, M. E., Koike, C., Furukawa, T. and Vardi, N. (2012), mGluR6 deletion renders the TRPM1 channel in retina inactive, *J. Neurophysiol.*, **107**: 948–957.
- Xu, Y., Orlandi, C., Cao, Y., Yang, S., Choi, C.-I., Pagadala, V., Birnbaumer, L., Martemyanov, K. A. and Vardi, N. (2016), The TRPM1 channel in ON-bipolar cells is gated by both the α and the $\beta\gamma$ subunits of the G-protein G_o , *Sci. Rep.*, **6**: 1–13 (<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4756708/>).
- Yamada, E. and Ishikawa, T. (1965), The fine structure of the horizontal cells in some vertebrate retinae, *Cold Spring Harb. Symp. quant. Biol.*, **30**: 383–392.
- Yamane, Y., Carlson, E. T., Bowman, K. C., Wang, Z. and Connor, C. E. (2008), A neural code for three-dimensional object shape in macaque inferotemporal cortex, *Nat. Neurosci.*, **11**: 1352–1360.
- Yamashita, M. and Wässle, H. (1991), Responses of rod bipolar cells isolated from the rat retina to the glutamate agonist 2-amino-4-phosphobutyric acid (APB), *J. Neurosci.*, **11**: 2372–2382.
- Yang, G. and Masland, R. H. (1994), Receptive-fields and dendritic structure of directionally selective retinal ganglion-cells, *J. Neurosci.*, **14**: 5267–5280.
- Yazulla, S. and Studholme, K. M. (1997), Light adaptation affects synaptic vesicle density but not the distribution of GABA_A receptors in goldfish photoreceptor terminals, *Microsc. Res. Tech.*, **36**: 43–56.
- Yoshizawa, T. and Kito, Y. (1958), Chemistry of the rhodopsin cycle, *Nature*, **182**: 1604–1605.
- Zaghloul, K. A., Boehn, K. and Demb, J. B. (2003), Different circuits for ON and OFF retinal ganglion cells cause different contrast sensitivities, *J. Neurosci.*, **23**: 2645–2654.
- Zotterman, Y. (1953), Special senses: thermal receptors, *Annu. Rev. Physiol.*, **15**: 357–372.

【注】

- 1) 神経細胞や筋肉細胞（あるいは筋細胞とも呼ばれる。）などは興奮性細胞と呼ばれ、これは細胞膜に存在するイオンチャネルを通じて細胞内外に存在する各種イオン（ Na^+ 、 K^+ 、 Ca^{2+} や Cl^- などのイオンを指す。）を移動させることによって膜電位を変化させることができるためである。これらの興奮性細胞には興奮（活動状態ともいう。）と非興奮（非活動状態あるいは静止状態ともいう。）の2つの状態があり、必要に応じて両状態を行き来する。リンガー液（体液と同じようなイオン組成、浸透圧とpHを持つ生理的塩類溶液を指す。）中に基準電極を置き、このリンガー液中に静置した神経細胞や筋肉細胞にガラス管微小電極を刺入すれば、細胞内外の電位差を測定することができる。この電位差が膜電位である。神経細胞や筋肉細胞が非興奮状態であれば、基準電極（0 mV）に対して細胞内が70～90 mV陰性となる。これらの細胞が興奮しない限り、この電位差は保持される。この非興奮時の陰性電位を静止電位という。
 例えば、脳内の神経細胞 a から神経細胞 b にシナプス伝達される場合、シナプス前神経細胞のシナプス終末から神経伝達物質（例えば、グルタミン酸やアセチルコリンなどを指す。）が放出され、シナプス後神経細胞のシナプスレセプターに結合する。この結果、レセプターと連動するイオンチャネルが開口し、陽イオン（例えば、 Na^+ や Ca^{2+} などを指す。）が細胞外から細胞内へと流入し、シナプス後神経細胞の膜電位は静止電位から陽性方向へと変化する。この陽性方向の膜電位変化を脱分極と呼び、この脱分極が軸索起始部にある電位依存性ナトリウムチャネルと電位依存性カリウムチャネルを連続的に開口させて活動電位を発生する。活動電位はシナプス後神経細胞の神経軸索に沿って配備された両電位依存性イオンチャネルを次々と開口させ、活動電位をシナプス終末へと導き、最終的に神経伝達物質を放出させる。運動神経細胞であれば、神経終末からアセチルコリンが放出されて筋肉細胞にあるシナプスレセプターに結合し、筋肉細胞に脱分極そして活動電位を発生させ、筋肉を収縮する。このようにして、興奮性細胞は活動電位を利用して、離れた領域に興奮を伝播している。
 感覚細胞は身体内外の変化を感じ・受容し、膜電位変化に変換する役割を担っている。嗅細胞（嗅覚）

のように、脳にまで神経軸索を伸展する1次感覚細胞と、有毛細胞（聴覚と前庭感覚〔平衡感覚〕）のように、感覚細胞に神経軸索は存在せず、感覚細胞のシナプス終末に感覚神経細胞がシナプス連絡する2次感覚細胞に分けられる。とはいえ、基本的に、感覚細胞は感覚（刺激）を受容すると受容器電位として脱分極を発生する。1次感覚細胞の場合、脱分極は活動電位を発生させる、また2次感覚細胞の場合、脱分極は感覚細胞のシナプス終末から神経伝達物質の放出を促進して感覚神経細胞に活動電位を発生させる。さらに、これらの感覚情報は複数の神経細胞を経由して中枢神経系（脳）に伝達され知覚される。つまり、感覚細胞の興奮に伴い発生する脱分極が、動物による感覚受容の最初のステップである。

- 2) ON 中心型双極細胞は約 200 μm のスポット光を照射すれば脱分極し、また内径が約 1000 μm そして外径が 2000 μm の環状光を照射すれば過分極する（例えば、Kaneko, 1970）。そして、OFF 中心型双極細胞では全く逆の膜電位変化が生じる（例えば、Werblin & Dowling, 1969）。一方、同じ第2次神経細胞である水平細胞では、スポット光や環状光による膜電位変化の極性逆転はない。実際、網膜に照射する光のサイズを 200 μm から 3200 μm まで大きくしても、照射面積に応じて膜電位変化の振幅が大きくなるのみである（Tomita *et al.*, 1958）。このような研究の積み重ねにより、網膜に存在する神経細胞の受容野は円形をしていることが判明した。しかし、Lettvin *et al.* (1959) は円形あるいは環状の光照射のような自然に存在しない光刺激を使用せず、自然環境における光変化を強く意識した刺激をカエルに提示する実験を行った。結果として、カエル網膜を利用した Hartline (1938; 1940a, b, c) とは異なる神経節細胞の光応答性に辿り着いた（補完資料 I 参考）。1980年代初頭、TV 画面に発生するホワイトノイズを視覚刺激として活用し、この視覚刺激をナマズ (*Ictalurus punctatus*) 網膜に照射して神経節細胞受容野の時空間特性を調査する研究が行われた（Hida & Naka, 1982）。結果として、受容野は円形以外に楕円形もあること、受容野周辺は均一ではなく抑制効果の大きな領域が存在すること、また受容野は時間経過に伴い形状と大きさを変化させることなどを見出した。
- 3) 脊椎動物網膜桿体にはロドプシン以外に、ポルフィロプシンという視物質が存在する。これらは何れもオプシタンパク質と発色団であるレチナル（正確には、11-*cis*-レチナルである。）からなる。ロドプシンではビタミン A₁ のアルデヒド型であるレチナル、そしてポルフィロプシンでは A₂ のアルデヒド型である 3,4-デヒドロレチナル（正確には、11-*cis*-3,4-レチナルである。11-*cis*-3-レチナルとも記述される。）が発色団である（Wald, 1937）。視物質の色感受性（波長感受性）は、基本的にオプシタンパク質の構造、すなわちそのアミノ酸配列に基づく。しかし、3,4-デヒドロレチナルを有するポルフィロプシンの方が、レチナルを持つロドプシンよりも長波長側に波長感受性があることが知られている（Wald, 1939）。
- 4) ショウジョウバエ (*Drosophila melanogaster*) の中に、眼（複眼）に光照射して得られる ERG（光照射に伴い脊椎動物網膜に発生する電気信号を細胞外誘導した記録を ERG [Electroretinogram; 網膜電図] と呼ぶ。無脊椎動物でも光照射に伴い光受容器に生じる電気信号を細胞外誘導して得られた記録を ERG と呼んでいる。）が一過性（transient）となる変異種が存在することは古くから知られていた（例えば、Cosens & Manning, 1969; Minke *et al.*, 1975; Lo & Pak, 1981）。Montell & Rubin (1989) はこの光受容応答変異株の原因遺伝子を発見し、Transient receptor potential (trp) 遺伝子と命名した。trp 遺伝子がコードするタンパク質（TRP）は、陽イオンチャネルを形成する。遺伝子解析の結果、TRP にはホモログ（類似した塩基配列を持つ遺伝子を指す。）が数多く同定され、TRP チャネルスーパーファミリーを形成している。哺乳類では少なくとも28種類の遺伝子から構成され、7つのサブファミリーに分類されている（例えば、Clapham, 2003; Moran *et al.*, 2004; Myers *et al.*, 2008）。このサブファミリーとは TRPA, TRPC, TRPM, TRPN, TRPV, TRPP と TRPML である。現在、TRP チャネルは世界中で積極的に研究されている。
- 5) 魚類や両生類などの下等脊椎動物網膜に存在する ON 中心型および OFF 中心型双極細胞は、両視細胞（桿体と錐体）からシナプス入力を受け取っている（第4図参照）（例えば、Kaneko *et al.*, 1979; Kaneko, 1983; Maple & Wu, 1996）。ところが、哺乳類網膜の双極細胞は両視細胞からのシナプス入力は混じることなく、錐体双極細胞と桿体双極細胞にシナプス伝達される。不思議なことに、錐体双極細胞には ON 中心型と OFF 中心型の両方が存在するものの、桿体双極細胞には OFF 型がなく、ON 中心型しか存在しない（例えば、Kolb, 1997; Strettoi *et al.*, 2010, 2018; Marc *et al.*, 2014; Demb & Singer, 2015）。この ON 型桿体双極細胞は神経節細胞とシナプス接続せず、AII アマクリン細胞とシナプス接続している。AII アマクリン細胞は ON 中心型錐体双極細胞との間に電気シナプスを形成し、ON 型桿体双極細胞の膜電位変化を ON 型錐体双極細胞を介して ON 中心型神経節細胞に送っている。また、AII アマクリン

細胞は OFF 型錐体双極細胞との間に化学シナプス (抑制性シナプス) を形成し, ON 型桿体双極細胞の膜電位変化を反転させて OFF 中心型神経節細胞に送っている。このように, AII アマクリン細胞は ON 中心型桿体双極細胞の出力を ON 中心型及び OFF 中心型神経節細胞に振り分ける役割を担っている (Famiglietti & Kolb, 1975; Wässle *et al.*, 1991; Demb & Singer, 2015)。結果として, OFF 中心型神経節細胞と ON 中心型神経節細胞の何れも錐体と桿体からの情報が含まれる。つまり, 脊椎動物網膜では桿体と錐体が独立した経路を形成するのではなく, 共通経路を利用して両視細胞からの視覚情報を脳に送っている。

- 6) 中枢神経系にある神経細胞のシナプス終末には多数のシナプス小胞が存在する。神経細胞の神経軸索を活動電位が伝導し, 神経軸索の終末部に到達すると, シナプス終末の電位依存性カルシウムチャネルが活性化して細胞内に Ca^{2+} が流入, あるいは小胞体に貯蔵された Ca^{2+} の放出によって細胞内の Ca^{2+} 濃度が上昇する。この結果, シナプス小胞がシナプス終末細胞膜に向かって移動し, 最終的にシナプス小胞は細胞膜に融合して小胞内に蓄えた神経伝達物質を放出する。これを神経伝達物質の開口放出と呼ぶ。脊椎動物網膜にある視細胞 (桿体と錐体) のシナプス終末を電子顕微鏡で観察すると, シナプス終末の開口放出部に数百 nm の大きなリボン状の構造物が存在し, このリボンの両側に多数のシナプス小胞が係留している (例えば, Dowling & Werblin, 1969; Dubin, 1970; Stell *et al.*, 1977)。このようなシナプスリボンを有するシナプスをリボンシナプスと呼び, 網膜視細胞と双極細胞 (視覚) や蝸牛有毛細胞 (聴覚) で観察されている (例えば, Fuchs *et al.*, 2003; Khimich *et al.*, 2005; Dieck & Brandstätter, 2006; Nouvian *et al.*, 2006)。このリボンシナプスは持続的な神経伝達物質の放出に適した構造であると信じられている。視細胞では暗時に持続的にグルタミン酸を放出していることを踏まえると, 視細胞シナプス終末にリボンシナプスが存在することは頷ける。
- 7) シナプスで細胞外に放出されたグルタミン酸は, 放出した細胞自身あるいは近隣のグリア細胞に存在するグルタミン酸トランスポーターによって取り込まれ細胞外濃度が低下する (例えば, Danbolt, 2001)。このため, グルタミン酸の細胞外での拡散はシナプス領域に限定的であると考えられてきた。しかし, 近年の研究においてグルタミン酸はシナプス外にまで漏れ出ること (スピルオーバー [Spillover]) が明らかになってきた。例えば, ラット脳 (海馬 CA1 領域) において, あるシナプスから放出されたグルタミン酸が約 500 nm 離れた場所にまで波及することが報じられている (Rusakov & Kullmann, 1998)。さらに, ラット小脳において, あるシナプスから放出されたグルタミン酸の効果が約 770 nm にまで達することが明らかにされている (DiGregorio *et al.*, 2002)。DeVries *et al.* (2006) と Szmajda & DeVries (2011) はリス (*Spermophilus tridecemlineatus*) 網膜錐体において, リボンシナプスで放出されたグルタミン酸が Pedicle 外に漏れ出て Basal junction にある双極細胞に膜電流変化を促すことを明らかにした。一方, マウス網膜桿体ではリボンシナプスで放出されたグルタミン酸は Spherule から漏れ出ないことが報じられている (Hasegawa *et al.*, 2006)
- 8) 暗時, 視細胞が放出するグルタミン酸が ON 中心型双極細胞の樹状突起にある代謝型グルタミン酸レセプターサブタイプ 6 (mGlu6 レセプター [mGluR6]) に結合すると, G タンパク質が活性化し, フォスフォジエステラーゼ活性を上昇させ, 細胞内の cGMP (cyclic guanosine 3',5'-monophosphate) を分解する。双極細胞膜には cGMP 結合に伴い開口する陽イオンチャネル (ナトリウムイオン [Na^+] とカリウムイオン [K^+] に透過性のあるイオンチャネルを指す) が存在するため, 細胞内の cGMP 濃度が減少するとこのチャネルは閉じ, 陽イオンの移動は止まる。一方, 光照射時には視細胞からのグルタミン酸放出が減少あるいは停止するため, G タンパク質の活性化は生じず, 細胞内の cGMP 濃度は高く維持され, 陽イオンチャネルは開いた状態となる。このしくみによって, 光照射に伴って ON 中心型双極細胞が脱分極すると考えられてきた (Nawy & Jahr, 1990, 1991; Shiells & Folk, 1990, 1992a, b; Yamashita & Wässle, 1991; Nomura *et al.*, 1994; Masu *et al.*, 1995; Villa *et al.*, 1995)。

ところが, Wässle *et al.* (1991) と Vardi (1993) は ON 中心型双極細胞の樹状突起にはフォスフォジエステラーゼや cGMP 依存性陽イオンチャネルが存在しないことを報じた (Wässle *et al.*, 1991; Vardi, 1993)。さらに, ON 中心型双極細胞内に非加水分解性 cGMP アナログである 8-(4-chlorophenylthio)-cyclic GMP (8-pCPT-cGMP) あるいは 8-bromo-cyclic GMP (8-Br-cGMP) を投与して cGMP 濃度の減少を抑えても, また 3-isobutyl-1-methyl-xanthine (IBMX) を添加してフォスフォジエステラーゼ活性を抑えても, グルタミン酸投与に伴い惹起される膜電流に顕著な影響は現れないことが明らかになった (Nawy, 1999)。これらの結果は, ON 中心型双極細胞の膜電位変化の発生にフォスフォジエステラーゼも cGMP も関与していないことを示している。一方, Vardi (1993, 1998) は ON 中心型双極細胞

胞の樹状突起に mGlu6 レセプターが発現し、さらに樹状突起先端の細胞質内部に $G\alpha_o$ が局在していることを明らかにした。また、ノックアウト法を利用して $G\alpha_o$ を ON 中心型双極細胞に発現しないマウス (*Mus musculus*)、あるいは mGlu6 レセプターを発現しないマウスを作製し、このマウスの網膜電図 (ERG) を調査すると、b 波が消失することが判明した (Dhingra *et al.*, 2000)。ERG の b 波は ON 中心型双極細胞の活動に起因すると考えられており、mGlu6 レセプターと $G\alpha_o$ が ON 中心型双極細胞の膜電位変化に関与している可能性が濃厚となった (Knapp & Schiller, 1984; Stockton & Slaughter, 1989) 最近、 $G\alpha_o$ の活性化に伴い TRPM1 チャネルが閉鎖することが発見された (Koike *et al.*, 2010a, b)。とはいえ、 $G\alpha_o$ の活性化と TRPM1 チャネル閉鎖を結ぶ経路 (しくみ) に関しては不明が多い。最近、 $G\alpha_o$ を構成する α 、 β と γ サブユニットの三量体の総てが作用することにより TRPM1 チャネルが閉塞している可能性が報じられた (Xu *et al.*, 2012, 2016)。

- 9) イオンチャンネル型グルタミン酸レセプターには特異的アゴニストが知られており、NMDA 型、KA 型、AMPA 型の 3 つのサブタイプに分類されている。ところが、KA 型と AMPA 型には特異的なアンタゴニストが見いだされておらず、薬剤による両型の明確な区別が難しい (第 1 表参照)。このため、イオンチャンネル型グルタミン酸レセプターを、NMDA 型と non-NMDA 型 (非 NMDA 型あるいは KA/AMPA 型) と大別することがある。近年、AMPA レセプターの特異的な薬剤の開発が進んでおり、近い将来 KA 型と AMPA 型の明確な区別が可能になると予想される。
- 10) 網膜内網状層での ON 経路と OFF 経路の形態学的な分離、すなわち ON 経路は内網状層 b 重層そして OFF 経路は内網状層 a 重層で双極細胞と神経節細胞がシナプス連絡することは、脊椎動物全般に見られる基本原理であると考えられてきた (例えば、Famiglietti *et al.*, 1977; Nelson *et al.*, 1978; Bloomfield & Miller, 1986)。しかし、カメ網膜内網状層において、この原理に合わない例があることが報じられた (Marchiafava & Weiler, 1980; Weiler, 1981; Ammermuller & Kolb, 1995)。また、ウサギ網膜でもこの原理に沿わないシナプス連絡が内網状層において見つかっている (Hoshi *et al.*, 2009)。
- 11) 神経細胞による活動電位の自発発射の有無は、シナプス入力と神経細胞の膜特性によって決まる (Harris-Warrick, 2002; Hausser *et al.*, 2004; Surmeier *et al.*, 2005)。何れが優位であるのかは、中枢神経系の神経回路に依存している。大脳皮質錐体細胞では、活動を維持する (神経細胞が活動電位を自発発射する。) ためにシナプス入力が必要である (Cowan & Wilson, 1994; Sanchez-Vives & McCormick, 2000; Petersen *et al.*, 2003)。一方、小脳プルキンエ細胞では、神経細胞の膜特性 (細胞膜にペースメーカーのような性質がある。) によって活動電位は自発的に発射される (Hausser & Clark, 1997; Raman & Bean, 1999)。中枢神経系の神経回路がどのような機能を有しているのかを明らかにするために、神経細胞の非興奮時における活動電位の自発発射のしくみを解析することは欠かせない。

【補完資料 I】

Hartline の研究とその後

Hartline (1938, 1940a, b, c) はカエル (*Rana catesbeiana*) 網膜に光点滅に伴い活動電位の発火状態を変化させる 3 タイプの神経節細胞 (ON 中心型神経節細胞、ON-OFF 型神経節細胞と OFF 中心型神経節細胞) が存在すること、後にそれぞれに受容野があることを明らかにした。ON 中心型神経節細胞の受容野内をスポット光 (小さな円形の点状の光) で照射すると、直ちに活動電位の発射が始まり、スポット光の強度を上げるあるいはスポット光のサイズを大きくすることによって発射頻度は高くなる。光照射を中断すると、発射はなくなる。ON-OFF 型神経節細胞の受容野内でスポット光を点滅させると、光の照射と終了に応じて活動電位の発射が生じる。この活動電位の発射は持続せず、短時間で終了する。OFF 中心型神経節細胞の受容野内でスポット光照射を中断すると、活動電位の発射が始まる。消灯が継続すれば、発射頻度は低くなるが、発射は持続する。勿論、網膜を光照射すると、活動電位の発射は消失する。

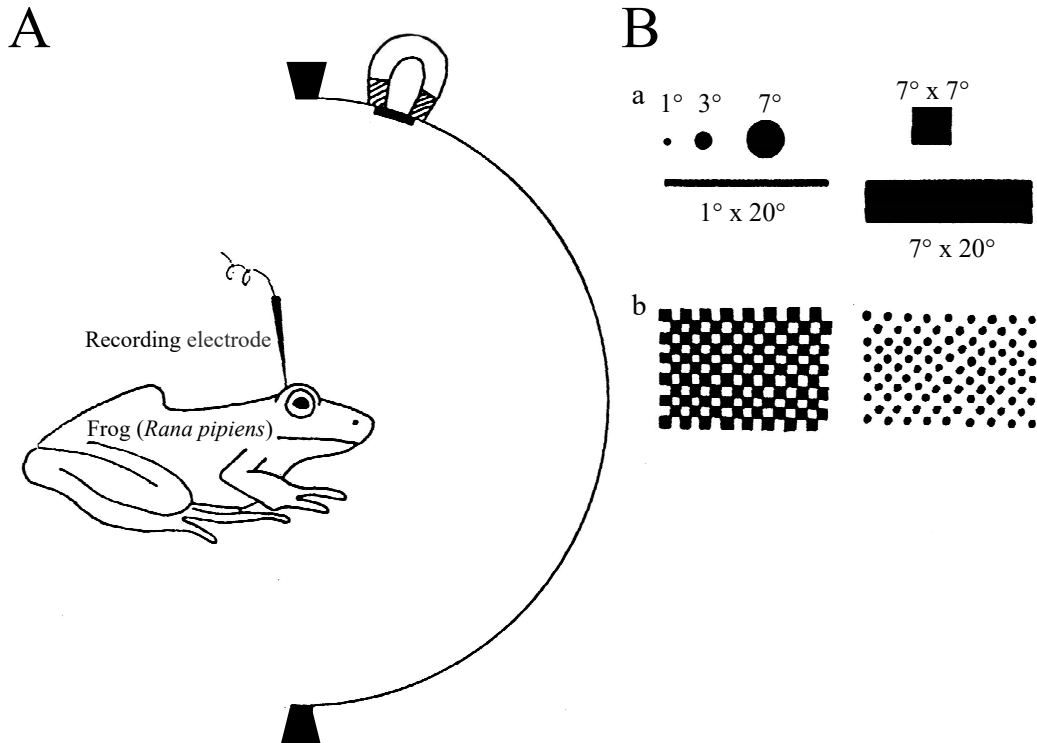
Barlow (1953) はカエル (*Rana temporaria*) 網膜神経節細胞の受容野が Hartline (1940) の定義した受容野よりも広いことを明らかにした。そして、ON-OFF 型神経節細胞が受容野内の動きに極めて敏感であることも示した。さらに、Kuffler (1953) はネコ網膜の受容野を輪状に取り囲むように拮抗作用を示す部位が存在し、受容野は中心と周辺で拮抗的であることを明らかにした。

これらの発見は、少なくとも ON 経路、ON-OFF 経路そして OFF 経路という 3 種類の異なる機能が独立した経路を形成していることを示している。おそらく、ON 経路は明るくなったこと、OFF 経路は減光が生じた

こと（暗くなったこと）、そして ON-OFF 経路は明暗境界の移動を網膜で抽出する役割を担っていると推測されている。

Lettvin の研究グループ派によるカエル網膜神経節細胞の研究－視覚刺激の工夫－

Hartline (1938) や Barlow (1953) の研究は眼球内の網膜が光強度の局所的な違いを感じし、これを神経節



第 6 図：Lettvin の研究グループが使用した視覚刺激法

A：ガエル (*Rana pipiens*: 米国に生息するアカガエル科のカエルで、その大きさは 45~7 mm である。) にツボクラリンを皮下あるいは腹腔内リンパ嚢に注射して麻酔し、不動化したカエルを手術台に乗せ、湿ったガーゼで覆った後、頭蓋骨の上部（前頭頭頂骨）と視神経管の上の骨と軟骨を取り除き、視神経と上丘を露出させた。記録電極（Recording electrode）を視神経あるいは視蓋（視神経の末端部分）に置き、視神経線維が発する活動電位を細胞外誘導した。片眼球が直径 14 インチ（35.5 mm）の半球の中心となるようカエルを配置した。半球はアルミニウム製で内面をマットグレーで銀色に仕上げ、カエルの片方の眼と同心となるようにした。また、この半球はカエルの片眼の視野の約 3 分の 2 を占めていた。半球内側の表面には小さな磁石に取り付けたさまざまな種類や形状の物体を、外側表面を手動で磁石を動かうことで刺激物の位置を制御した。つまり、視野の任意の部分に刺激物を動かすことができ、実験中の神経節細胞の受容野を完全に把握することが可能であった。B：不動化されたカエルの片眼に提示された刺激物として、a：左側上段 直径 1°, 3°, と 7° の暗い円盤、左側下段 1° X 7° の黒い棒、右側上段 一辺が 7° の黒い正方形、右側下段 7° X 20° の暗い帯、また半球の背景として、b：左側 白黒の市松模様のパターン、右側 均一に配置された黒丸のパターンを用いた。これら以外にも、半球の背景に均一な灰色、点線、縞模様、あるいは草や花のカラー写真も利用した（図には示されていない）。この半球において、1° は約 0.32 mm であった。

本図は Maturana *et al.* (1960) の Fig. 1 (132 ページ) を引用した。Fig. 1 は文字を修正し、一部加筆した。

脊椎動物網膜における明暗経路形成のしくみ

細胞は活動電位の発射頻度に変換して脳に伝えていることを明らかにした。実際の生息環境では、光強度の局所的な変化は定型ではなく、物体の形（エッジ）や大きさ、周囲とのコントラストに加え、物体（や影や光）の移動といった多くの変化を含んでいる。Lettvin *et al.* (1959) は、これらの変化がカエルにどのように感知されるのかを調査するには、照射する光の大きさや形を変化させる定型的な視覚刺激以外に、動物の生存に関係するような視覚刺激を用いる必要があると考えた。具体的には、カエル (*Rana pipiens*) にスポット光だけでなく、各種の幾何学図形を静止あるいは動かして提示できるよう、カエルを取り囲むようにドーム型半球を作製し、その内面に各種の視覚刺激パターンを提示し、半球の中心に麻酔によって不動化したカエルを置き単一網膜神経節細胞の軸索から活動電位を細胞外誘導する実験を行った（眼球から出ている視神経線維束あるいは視蓋にある視神経線維の末端から活動電位を細胞外誘導した）。視覚刺激の大きさは、ドームの中心（カエル眼球）とドーム内側の視覚刺激を結ぶ直線が作る角度〔度あるいは分となる。〕によって表現される（第6図参照）。このため、この視覚刺激法では、カエル網膜神経節細胞の受容野の大きさが角度で表現される。これらの実験から、カエル網膜の神経節細胞を4タイプに分類した。さらに、翌年、Lettvinの研究グループはカエルの神経節細胞を5タイプに再分類し直した (Maturana *et al.*, 1960)。以下、5タイプについて簡単に説明する。

境界検出型神経節細胞 (sustained edge detection; sustained contrast detector; boundary detector) :

受容野は $1\sim 4^\circ$ であり、受容野内に明暗コントラストのある境界が存在すれば活動電位を発射する。受容野内を動く対象物によく反応し、また対象物の動きに選択性が見られる。視野全体（網膜全面）を覆うような光の点滅には反応しない。

曲面検出型神経節細胞 (convex edge detection; net convexity detector) :

受容野は $2\sim 5^\circ$ であり、受容野内の直線状のコントラストの境界には反応せず、ある曲率半径以下の丸い対象物、あるいは角のある対象物によって活動電位を発射する。

移動境界検出型神経節細胞 (changing contrast detection; changing contrast detector) :

受容野は $7\sim 12^\circ$ であり、受容野内を特定の速度の対象物が通過すると、活動電位を発射する。

減光検出型神経節細胞 (dimming detection; dimming detector) :

受容野は 15° であり、光を消すと持続的に活動電位を発射する。

暗闇検出型神経節細胞 (Dark detection) :

受容野は大きく、視野に照射する光が弱いほど活動電位の発射頻度が高く、完全な暗黒で発射は最大となる。

光の点滅は刺激と反応の関係を定量的に調査するには好都合であるが、このような光条件は殆どない（夜間の稲津くらいである）。視覚機能を明らかにするには、調査する動物の生息環境を考慮した視覚刺激（例えば、カエルの餌の大きさや色、あるいはカエルの捕食者などを意識した視覚刺激）を考える必要がある。このような観点から、Lettvinの研究グループはカエルに生息環境を意識したユニーク視覚刺激を考案して用い、神経節細胞（視神経線維）を分類することを試みた点で極めて興味深い。結果として、カエル網膜を用いた Hartline (1938) の実験結果から窺い知ることができない視覚機能を明らかにすることに成功した。

【補完資料Ⅱ】

哺乳類網膜の神経節細胞

脊椎動物網膜にある2タイプの視細胞（錐体と桿体）は、外界の明るさに応じて別々にあるいは同時に機能する。視細胞にある視物質が光を吸収すると、外節内で酵素反応の連鎖が生まれ、結果として外節膜にある cGMP 依存性陽イオンチャンネルが閉塞し視細胞に過分極が生じる。これは、視細胞による光-電気信号変換と呼ばれている。視細胞の膜電位変化（電気信号）は、網膜内を縦方向に配置されている双極細胞を経て、神経節細胞へとシナプス伝達される。神経節細胞は網膜の出力細胞であり、脳まで長い神経軸索（視神経線維）を伸ばしている。網膜神経回路で緩電位性膜電位変化によって処理・抽出された視覚情報が神経節細胞にまで伝達されると、活動電位発生に変換される。つまり、網膜の出力は活動電位の発射（発火）頻度の高低となって脳に送られる。

Hartline (1938) が行ったような光の点滅刺激を用いれば、神経節細胞は ON（点灯）、OFF（消灯）そして ON-OFF（光の点滅）に対応した活動電位の発射パターンを示す。視覚研究が進むにつれ光の照射（刺激）方法も変化を遂げ、照射光のサイズやパターン（スポット光や環状光など）、波長変化（単色光照射）、スポット光の移動、動物の生活環境を意識した照射など用いられた。最近ではコンピュータディスプレイを活用し、光

強度、光の波長や光の移動などを自由に組み合わせさせた刺激（例えば、赤色と緑色が正弦波状に変化する光刺激や時間経過に伴って強度が変化する光刺激などである。）が可能となっている。このような光照射法の変化は、網膜の出力細胞である神経節細胞の研究を大きく前進させた。

神経節細胞の受容野は概ね円形で中心と周辺が存在し、受容野中心と周辺への光照射に伴う活動電位の発射の違いから ON 中心型と OFF 中心型に大別される（例えば、Kuffler, 1953; Rodieck, 1965）。ON 中心型神経節細胞では、受容野中心に光が照射されると活動電位の発射数が増加し、受容野周辺に光が照射されると活動電位の発射数は減少する。一方、OFF 中心型神経節細胞では、受容野中心の光照射に伴い活動電位の発射数は減少し、受容野周辺の光照射に伴い発射数が増加する。以下に、哺乳類網膜で行われた研究の概要を紹介する。

哺乳類網膜の ON 中心型および OFF 中心型神経節細胞は、それぞれが X、Y と W 細胞の 3 つに分類されている（例えば、Stone & Fukuda, 1974）（ON 中心型 X 細胞、あるいは OFF 中心型 Y 細胞のように表現する）。X 細胞は受容野が小さく、中心と周辺の拮抗作用が明確であり、受容野中心と周辺の光照射に対する活動電位発射は線形加算される（例えば、Cleland *et al.*, 1971; Fukuda, 1971; Fukuda & Saito, 1971; Stone & Fukuda, 1974）。この細胞は光照射に対して持続性応答を示し、速い動きの光刺激には反応せず、静止した光刺激に持続的に反応する。Y 細胞の受容野は X 細胞よりも大きく、受容野中心と周辺の拮抗作用は X 細胞に比べて弱い。そして、受容野中心と周辺の光照射に伴う活動電位発射は、非線形加算される。この細胞は光照射に対して一過性応答を示し、比較的大きな物体（指標）の速い動きによく反応する（例えば、Cleland *et al.*, 1971; Fukuda, 1971; Fukuda & Saito, 1971; Stone & Fukuda, 1974）。これらの結果から、X 細胞は受容野内の動きのない明暗のコントラストの差を抽出、そして Y 細胞は大きな指標（明るい物体や暗い物体）の動きと明るさの時間差を抽出するのに適していると考えられる。ネコ (*Felis catus*) やウサギ (*Oryctolagus cuniculus*) 網膜において、X と Y に分類できない W 細胞が存在することが報じられている（例えば、Stone & Hoffman, 1972; Stone & Fukuda, 1974; Caldwell & Daw, 1978）。W 細胞は受容野が Y 細胞より若干小さく、受容野中心と周辺への光照射に対する反応が弱いあるいはない。そして、動く光刺激に対する反応も小さい。受容野中心と周辺の拮抗する W 細胞の中に、X 細胞や Y 細胞とよく似た反応を示すタイプ、そして ON-OFF 型の反応を示すタイプが存在する（Stone & Fukuda, 1974; Levick & Thibos, 1982）。ON-OFF 型と ON 型の反応を示す W 細胞の中に、運動方向選択性を示す細胞があることも明らかになっている（例えば、Barlow & Hill, 1963; Stone & Hoffman, 1972; Cleland *et al.*, 1973; Cleland & Levick, 1974a, b; Stone & Fukuda, 1974）。

X、Y と W 細胞の 3 型分類はネズミ、ウサギ、リスなどの齧歯類、ネコ、さらにツパイやサルなどの一部の霊長類でも認められる（Stone, 1983）。

霊長類網膜の神経節細胞と視覚情報の脳内経路

神経節細胞の樹状突起の特徴や視神経線維の脳への投射パターンから、霊長類網膜では X 細胞が Midget 細胞（細胞体が小さく、樹状突起が短いため Midget 細胞と呼ばれる。）そして Y 細胞が Parasol 細胞（細胞体が大きく、樹状突起が傘のように大きく伸展しているため Parasol 細胞と呼ばれる。）に対応すると考えられている（例えば、Perry & Cowey, 1984; Callaway, 2005; Grünert & Martin, 2020）（ON 中心型 Midget 細胞、あるいは OFF 中心型 Parasol 細胞のように表現する）。Midget 細胞と Parasol 細胞の何れもが中心-周辺拮抗的受容野を有し、Parasol 細胞は光照射に対して一過性応答そして Midget 細胞は持続性応答を発生する（Dowling, 2012）。霊長類網膜では Midget 細胞が約 80%、Parasol 細胞が約 10% そしてその他の神経節細胞が約 10% 存在する。Parasol 細胞は網膜全体に分布しているのに対して、Midget 細胞は中心窩付近にその分布が多い。近年、Midget 細胞よりもさらに小さな細胞体を有する Bistratified 細胞が発見された（例えば、Dacey, 1993; Dacey & Lee, 1994; Lee, 1996; Calkins & Sterling, 1999; Callaway, 2005）。この細胞の細胞体が小さいものの樹状突起は大きく伸展し、短波長光（青色）照射に対して活動電位を発射し、そして黄色光照射に対して活動電位の発射を抑えることが報じられている（例えば、Dacey, 1993; Dacey & Lee, 1994; Lee, 1996; Calkins & Sterling, 1999; Callaway, 2005）。しかし、その機能は充分には解明されていない（Callaway, 2005; Grünert & Martin, 2020）。さらに、Midget、Parasol そして Bistratified 細胞以外の神経節細胞の存在も報じられている（Callaway, 2005; Grünert & Martin, 2020）。Midget 型細胞は受容野の中心部と周辺部で波長感受性が異なるため、色対立型と呼ばれる。Parasol 型細胞の受容野中心と周辺は広い分光感度を有し、広域型と呼ばれる。

霊長類網膜から中枢への投射は、Midget 細胞から外側膝状体の小細胞層を經由して後頭葉の脳皮質第 1

次視覚野へと至る小細胞経路 (Parvocellular 経路) と、Parasol 細胞から外側膝状体の大細胞層 (Magnocellular 経路) を経由して第 1 次視覚野へと至る大細胞経路に分かれる (例えば, Wilson *et al.*, 1976; Leventhal *et al.*, 1981; Merigan & Maunsell, 1993; Lee *et al.*, 2010)。小細胞経路は高い空間分解能を有するが, 時間分解能は低く, 色情報を第 1 次視覚野に伝えている (例えば, Lee *et al.*, 2010)。ただし, 短波長光 (青色) は Bistratified 細胞と外側膝状体の顆粒細胞層が関与する Koniocellular 経路が存在することが知られている (例えば, Hendry & Reid, 2000; Percival *et al.*, 2014)。大細胞経路は色情報を伝えず, 空間分解能は低いものの, 時間分解能の高い視覚情報を第 1 次視覚野に伝えている (Dacey & Lee, 1994)。小細胞経路と大細胞経路共に第 1 次視覚野に達すると, それぞれが腹側視覚路を経て側頭葉そして背側視覚路を経て頭頂葉へと分かれる (Merigan & Maunsell, 1993)。側頭葉では主に形や色に関する視覚情報, そして頭頂葉では主に対象の動きの方向に関する視覚情報処理が行われることが明らかとなっている (例えば, Komatsu *et al.*, 1992; Kobatake & Tanaka, 1994; Pasupathy & Connor, 2001; Yamane *et al.*, 2008; Nishio *et al.*, 2012; Okazawa *et al.*, 2015)。数多の研究にもかかわらず, 網膜において形成されて外側膝状体でも確認される ON 経路と OFF 経路が第 1 次視覚野以降どのように視覚機能に活かされているのは未だ解明されていない。