

博士論文

メラノプシン網膜神経節細胞が関与する明るさ知覚および片頭痛光過敏に関する研究
A study on brightness perception and photophobia in migraine
involving melanopsin-expressing retinal ganglion cells

国立大学法人 横浜国立大学大学院
環境情報学府

山川 昌彦
Masahiko YAMAKAWA

2020年9月

要旨

本研究ではヒトを研究対象として、メラノプシン網膜神経節細胞から視覚野への投射経路に関わる「明るさ知覚」と「片頭痛光過敏」を取り上げ、投射機構についてモデル化や定量的な現象解明の観点で実験および考察を行った。実験に用いた視覚刺激はメラノプシン網膜神経節細胞からの応答分離を効果的に行うため、サイレントサブステイテューション法を用いた。この方法を活用するに当たり、精緻な分光分布設計により高コントラストのメラノプシン網膜神経節細胞への視覚刺激条件を作製した。ヒトからの生体応答は、明るさ知覚においては心理物理手法による数値化した知覚量を評価した。また、片頭痛光過敏においては脳イメージング手法を用いた視覚野での視覚刺激に伴う血流変化を測定した。これらの実験結果から視覚情報処理機構の定量化やモデル化の考察を行った。さらに最終的な研究目標として設定している錐体細胞、杆体細胞、およびメラノプシン網膜神経節細胞での光受容を起点とする視覚情報処理機構全体像の解明に関し、将来の研究構想に論及した。

本論文は全5章からなる。第1章において、メラノプシン網膜神経節細胞の概要と本研究の目的や学術的および社会的意義について記述した。加えてメラノプシン網膜神経節細胞のイメージ形成経路への関与に関する研究、視覚刺激下における片頭痛光過敏に関する研究の先行研究概要とこれらに対する本研究の新規性の要点について詳述した。第2章では、メラノプシン網膜神経節細胞の明るさ知覚への関与、第3章では、メラノプシン網膜神経節細胞に関わる片頭痛光過敏について、それぞれ実験目的、方法、結果および考察について詳述した。第2章の明るさ知覚については、現在の測光学で用いられている錐体細胞への刺激量のみを説明変数とした関係式から発展し、メラノプシン網膜神経節細胞と錐体細胞の両者への刺激量を説明変数とした、メラノプシン網膜神経節細胞項が錐体細胞項に対しオフセット調節の関係となる関係式を提案し、錐体細胞での光受容を起点とした視覚環境の時空間コントラスト情報の符号化である信号伝達機構とは異なる、メラノプシン網膜神経節細胞による視覚環境の絶対値情報の符号化機構を解明するとともに、明るさ知覚におけるメラノプシン網膜神経節細胞と錐体細胞の寄与比率の定量化の結論を得た。これらの研究成果によって、錐体細胞のみを考慮した現在の測光学からメラノプシン網膜神経節細胞の関与を含めた機構への書き換えを提案することが可能となる。第3章の片頭痛光過敏については、機能的近赤外トポグラフィーを用い、メラノプシン網膜神経節細胞への視覚刺激に対する視覚野での血流変化検出と実験対象群や視覚刺激量変調条件での結果解析から、視覚正常者におけるメラノプシン網膜神経節細胞への視覚刺激と片頭痛光過敏との関連性を立証し、さらに片眼周辺視への視覚刺激下において一次視覚野左右両半球での血流変化検出から、錐体細胞から視覚野への伝達経路のレチノトピーとは異なる投射機

構を検証の結論を得た。これらの研究成果によって、片頭痛光過敏の客観的な評価方法の提案を進めることができる。また片頭痛患者の生活環境向上のための照明光源設計指針の提供ができる。第4章では、第2、3章の結論を踏まえ、メラノプシン網膜神経節細胞の機能を考慮した、視覚情報処理機構全体像での役割や照明環境側面からの実社会との関連性、およびメラノプシン網膜神経節細胞に対するさらなる科学的関心についての考察を行った。最後に第5章において、本研究の研究成果についてのまとめを記述した。

目次

第1章 序論	1
1.1 はじめに	1
1.2 メラノプシン網膜神経節細胞	3
1.2.1 性質		
1.2.2 本研究に関わる先行研究		
1.3 研究の目的	16
1.4 本論文の構成	19
第2章 メラノプシン網膜神経節細胞の明るさ知覚への関与	20
2.1 実験概要	20
2.2 方法	22
2.2.1 視覚刺激		
2.2.2 明るさ知覚評価		
2.2.3 瞳孔径測定		
2.3 結果	33
2.3.1 輝度（角膜前視覚刺激量）に対する明るさ知覚		
2.3.2 瞳孔径測定		
2.3.3 網膜照度（網膜上視覚刺激量）に対する明るさ知覚		
2.3.4 明るさ知覚の定式化		
2.3.5 メラノプシン細胞を考慮した明るさ知覚の個人差		
2.4 考察	46
2.4.1 明るさ知覚への関与		
2.4.2 明るさ知覚の定式化		
2.4.3 明るさ知覚への寄与比率		
2.4.4 制約条件		
2.4.5 課題		
2.5 まとめ	60
第3章 メラノプシン網膜神経節細胞が関わる片頭痛光過敏	62
3.1 実験概要	62

3.2 方法 63
3.2.1 参加者	
3.2.2 視覚刺激	
3.2.3 機能的近赤外トポグラフィー (fNIRS) 測定, 解析	
3.2.4 手順	
3.3 結果 70
3.3.1 fNIRS 測定	
3.3.2 不快度評価	
3.4 考察 79
3.4.1 片頭痛光過敏への関与	
3.4.2 視覚野への投射機構	
3.4.3 制約条件	
3.4.4 課題	
3.5 まとめ 84
第4章 総合的考察 86
第5章 結論 91
参考文献 93
謝辞 100
本論文に関する発表 101

第1章 序論

1.1 はじめに

霊長類において外部環境の情報収集は感覚および知覚によって為されており、これは生物が生命を維持するための必須の機能である。ヒトにおいては、この機能は視覚、聴覚、触覚、嗅覚、味覚の五感を所有している。そのなかで視覚が外部情報収集の7割以上を担っているとされており、視覚情報はヒトが社会生活を営む上での最も重要な情報であると言える。視覚情報処理は外部環境から放出された光子が角膜、水晶体、硝子体を透過し、網膜の光受容体である錐体細胞、杆体細胞によって吸収され、視物質のオプシンを励起後、緩和したエネルギーが電気信号に変換し、その信号を大脳皮質等に向けて投射することがその起点となる。そこで明るさ知覚や色知覚は、種々のニューロンや視神経を経由し大脳皮質視覚野での符号化によって実現する。この経路は外部環境の像情報を取得することからイメージ形成経路 (Image Forming Pathway) と呼ばれている (図 1.1)。

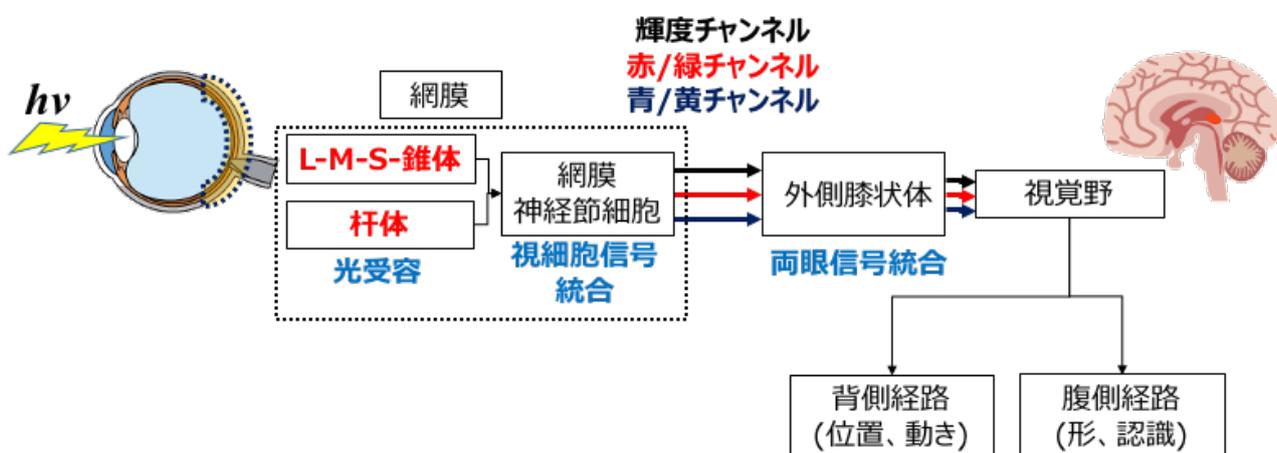


図 1.1 イメージ形成経路における信号伝達機構

現在の心理物理学、測光・測色学における視覚情報処理機構は、錐体細胞ないし杆体細胞において光受容した信号が大脳視覚野で符号化する経路によって説明されている。網膜神経節細胞から以降は輝度チャンネル、および色チャンネル (赤/緑、青/黄) に分離し、信号伝達する。

このとき、網膜において光受容する視細胞は L-, M-, S-錐体細胞および杆体細胞であるが、2000 年以降視覚情報の入力に関する説明を錐体細胞および杆体細胞に委ねていた視覚情報処理機構を書き換える必要に迫られる事態となった。すなわち錐体細胞、杆体細胞とは異なる新奇な光感受性の視細胞の発見 (Hattar et al. 2002, Berson et al. 2002) によって視覚情報処理に関する

研究が新たな局面を迎えた。この視細胞は視物質としてメラノプシンを含有しており (Provencio et al. 1998, Provencio et al. 2000), 内因性光感受性網膜神経節細胞 (Intrinsically Photosensitive Retinal Ganglion Cell : ipRGC) あるいはメラノプシン網膜神経節細胞 (Melanopsin - expressing Retinal Ganglion Cell : mRGC) と名付けられた。この細胞の発見以降, 構造, 機能等について精力的に研究が進展した。メラノプシン網膜神経節細胞発見から初期の時代においてはその主要な研究対象は, 概日リズムを制御する中枢生物時計である視交叉上核 (Suprachiasmatic Nucleus : SCN) への投射機構 (Panda et al. 2002) や, 瞳孔反射を制御する視蓋前域オリブ核 (Olivary Pretectal Nucleus : OPN) への投射経路の作用機構 (Lucas et al. 2001, Lucas et al. 2003, Gamlin et al. 2007, Lall et al. 2010, McDougal et al. 2010, Keenan et al. 2016) に関するテーマであった。これらの経路は視覚情報処理を担うイメージ形成経路に対し, 生物はその作用に対して無意識であること, 視覚情報の符号化とは異なることから, 非イメージ形成経路 (Non-Image Forming Pathway) と呼ばれている (図 1.2)。

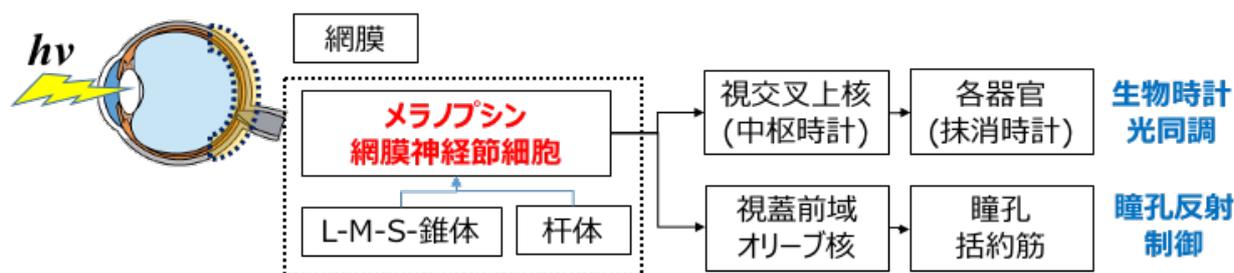


図 1.2 非イメージ形成経路における信号伝達機構

生理学, 神経科学, 時間生物学等における, メラノプシン網膜神経節細胞での光受容が関与する非イメージ形成経路の主要な研究対象となっている投射機構を示す。

メラノプシン網膜神経節細胞の機能に関する研究が進展するに従い, 生理学, 解剖学研究において多様な投射先の発見があり, 研究対象分野の裾野が広がっていった。このことによって, 従来, 錐体細胞, 杆体細胞での光受容で説明してきた種々の作用機構に対し, メラノプシン網膜神経節細胞の関与を考慮した新たな機構を構築する必要性が生じた。その一つとしてノックアウトマウスを用いた電気生理実験によって, メラノプシン網膜神経節細胞から外側膝状体 (Lateral Geniculate Nucleus : LGN) や視覚野のニューロンへの投射があることが明らかになった (Brown et al. 2010)。すなわち錐体細胞, 杆体細胞から視覚野に至る経路の考慮範囲のみではイメージ形成経路を含む視覚情報処理機構を説明できないことになる。また片頭痛患者の視覚刺激下における光過敏の原因は, 錐体細胞から網膜神経節細胞 (Retinal Ganglion Cell : RGC), 外

側膝状体のニューロンに至る経路の大細胞系と小細胞系の関与 (Main et al. 2000) とされていたが、2010年の視覚機能が欠如した片頭痛患者の視覚刺激下の片頭痛悪化に関する研究において、メラノプシン網膜神経節細胞が光受容し、視床の後外側核ないし視床沈を經由して視覚野や体性感覚野へ投射する経路が示唆された (Nosedá et al. 2010)。以上のことから、従来から考えられてきた範囲での投射機構では視覚情報処理機構の全体を説明できなくなっている。メラノプシン網膜神経節細胞が関与する視覚情報処理機構はその研究の歴史はまだ黎明期であり、イメージ形成経路への関わりについては、定量的な解析や直接的なエビデンス等に関する考察が十分にはなされていない。

本研究では視覚刺激下におけるメラノプシン網膜神経節細胞から視覚野への投射を研究対象として、従来、錐体細胞、杆体細胞から視覚野への投射機構で現象を説明してきた「明るさ知覚」および「片頭痛光過敏」を取り上げた。これらの投射経路にメラノプシン網膜神経節細胞の関与を加えた投射機構を構築することにより、錐体細胞、杆体細胞を光受容体とした現行の視覚情報処理機構を書き換えることを本研究の主題とした。具体的な研究手法は、明るさ知覚と片頭痛光過敏のいずれにおいても光源の分光分布調節によって作製した、メラノプシン網膜神経節細胞への視覚刺激量のコントラストを有する視覚刺激群を実験参加者に呈示し、明るさ知覚においては心理物理手法を用いた知覚量の数値化、片頭痛光過敏においては機能的近赤外トポグラフィー (functional Near InfraRed Spectroscopy : fNIRS) を用いた視覚野での血流変化から、メラノプシン網膜神経節細胞から視覚野への投射機構の解明を行った。本研究の様な錐体細胞、杆体細胞とメラノプシン網膜神経節細胞の両者を対比した機能や統合の解明という視点での研究は、今後の視覚情報処理機構の全容解明に向けてその一端を担うと確信している。

なお、本論文では学術分野や対象とする現象によって用語使い分けが散見されるメラノプシン網膜神経節細胞、あるいは内因性光感受性網膜神経節細胞の用法について、原著論文固有の表記方法を除きメラノプシン網膜神経節細胞に統一し、本文では主に「メラノプシン細胞」、または「メラノプシン」を用いて記述する。また錐体細胞、杆体細胞は、それぞれ「錐体」および「杆体」を用いて記述する。

1.2 メラノプシン網膜神経節細胞

1.2.1 性質

本論文の研究対象であるメラノプシン細胞の性質について、本研究と関係する項目についてレビューする。特に本論文のテーマである光受容から投射に至る機構に関連する性質も含め、現在までに生理学、解剖学研究から明らかになった知見について最近の出版であるメラノプシン細胞に関するレビューの2報 (Do 2019, Sondereker et al. 2020) を基に記述する。

メラノプシン細胞は、メラノプシンと呼ばれる視物質を含有し光受容する網膜神経節細胞である。メラノプシンはロドプシンの様な視物質と同様のタンパク質（G-protein coupled receptor）で、発色団であるビタミン A 誘導体のレチナールとの重合体である。メラノプシンの最大感度波長は 480 nm 近辺であり、その分光感度特性は L-, M-, S-錐体、杆体のそれらとは異なる（図 1.3）。

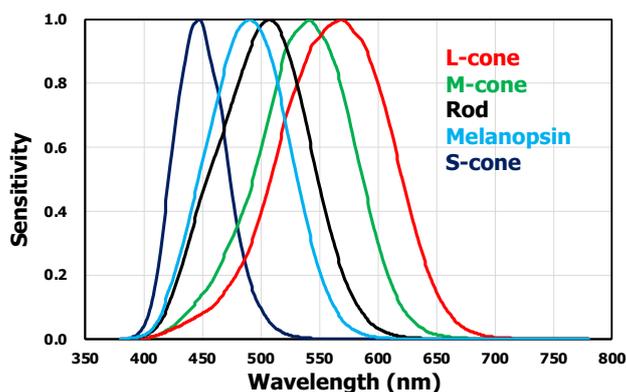


図 1.3 各視細胞の分光感度曲線
縦軸（分光感度）は規格化した値。

解剖学的な性質では、イメージ形成経路を構成する網膜神経節細胞と同じ神経節細胞層（Ganglion Cell Layer : GCL）に存在する（図 1.4）。その細胞数はヒトにおいて、網膜神経節細胞 107 万に対しておよそその 0.4 % である（Curio et al. 1990, Liao et al. 2016）。

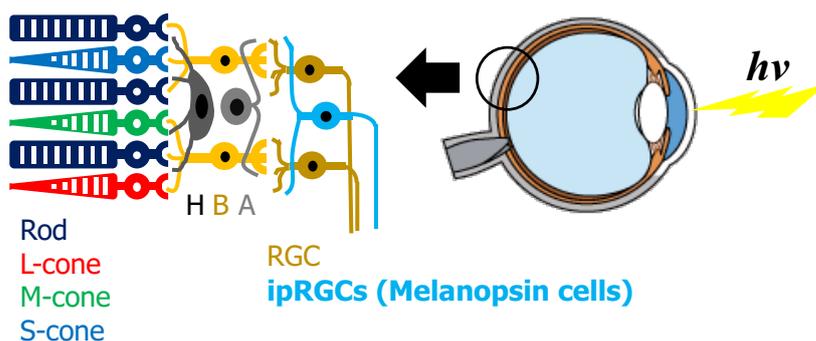


図 1.4 網膜の構造

光の入射方向は本図では右から左となる。網膜断面図において、RGC とメラノプシン細胞は同じ層に存在する。H：水平細胞，B：双極細胞，A：アマクリン細胞を示す。

網膜上の偏心性における密度分布は、錐体や杆体と同様に一様では無い。ヒトにおいて中心窩から 2 mm の中心領域では 30~35 細胞/mm²，中心窩から 18 mm の周辺領域では 8~10 細胞/mm² に漸減している（Liao et al. 2016）。一方，中心窩には存在しないという報告もある

(Sondereker et al. 2020). 細胞のサイズは、マカクでは大きな細胞体と枝分かれした樹状突起を有し、中心窩に近い領域ではパラソル細胞の 7~8 倍、周辺部では 4~5 倍のサイズ (Liao et al. 2016), あるいは霊長類において 1 mm 超 (Do 2019) との報告がある。マウスでは、10° の樹状突起の直径は~300 μ m であり、錐体や杆体の 150 倍のサイズである。これらのサイズは視野角に換算すれば、霊長類では~5° , マウスでは~12° である。また、メラノプシンは細胞体と樹状突起全体にわたって発現する (Do 2019).

メラノプシン細胞はその特徴からマウスでは 6 種類の多型 (M1~M6) が存在する (Do. 2019). 一方、ヒトでは M1 から M4 までの 4 種類の多型が存在する (Sondereker et al. 2020). これらには光受容した信号に対しそれぞれ固有の投射先があり、解剖学、生理学研究によってその特性が明らかにされてきた。表 1.1 にマウスで調査したメラノプシン細胞の多型と、表 1.2 に投射先ごとの機能を示す。

表 1.1 メラノプシン細胞の多型とその投射先

太字が主な投射先を表す。表中の略号 (和訳は通常用いられている用語のみ記載): PA, preoptic area (視索前野), which includes the VLPO (ventrolateral preoptic area); SCN, suprachiasmatic nucleus (視交叉上核); sPa, subparaventricular zone; pSON, peri-supraoptic nucleus; AH, anterior hypothalamus (前視床下部域); LH, lateral hypothalamus (視床下部外側核); MA, medial amygdala; BST, bed nucleus of the stria terminalis; PHb, perihabenular zone; dLGN, dorsal lateral geniculate nucleus (背側外側膝状体); IGL, intergeniculate leaflet (膝状体間葉); vLGN, ventral lateral geniculate nucleus (腹側外側膝状体); PAG, periaqueductal gray (中脳中心灰白質); OPN, olivary pretectal nucleus (視蓋前域オリーブ核) (with shell, s, and core, c, regions); SC, superior colliculus (上丘). 引用: Do. *Neuron* **104**, 205(2019).

Polymorphism	Target
M1	PA, SCN , sPa, pSON, AH, LH, MA, BST, PHb , dLGN, IGL , vLGN , PAG, OPNs , SC
M2	SCN, dLGN , OPNc, SC
M3	—
M4	dLGN , IGL, SC
M5/M6	dLGN , IGL , vLGN , SC

表 1.2 メラノプシン細胞の投射先とその機能
引用：Do et al. *Physiological Review* 90, 1547(2010).

Melanopsin cell Target	Target function	Innervation
Primary targets		
Suprachiasmatic nucleus	Master regulation of circadian rhythms	Dominant
Intergeniculate leaflet	Integration of photic and nonphotic circadian cue	Major
Olivary pretectal nucleus	Pupillary constriction	Major
Posterior thalamic nucleus, dorsal border	Nociception	Major
Lateral habenula	Integration of limbic, motor, and circadian system	Undetermined
Secondary targets		
Dorsal lateral geniculate nucleus (dLGN)	Image-forming vision	Minor
Lateral hypothalamus	Energy homeostasis	Minor
Lateral posterior thalamic nucleus	Higher-order processing of thalamic, cortical, and visual signals	Moderate
Posterior limitans thalamic nucleus	Detection of rapid illumination change for nonimage vision	Moderate
Superior colliculus	Integration of multiple modalities for gaze control	Minor
Ventral lateral geniculate nucleus	Visuomotor function	Minor
Ventral subparaventricular zone	Circadian and direct regulation of locomotion and sleep	Minor
Ventrolateral preoptic nucleus	Promotion of sleep	Minor

ヒトにおいては、本論文の対象であるメラノプシン細胞から背側外側膝状体のニューロンを経由し視覚野へ至る明るさ知覚は M2 ないし M4 が担っている。片頭痛光過敏に関する投射について Do らは言及していないが、Schmidt らは M1 および、non-M1 がともに関与していることを示した (Schmidt et al. 2011)。

視物質には“ciliary”と“rhabdomeric”の2種類の色素がある (Do 2019)。光環境下におい

て ciliary 色素は褪色し, rhabdomeric 色素は双安定 (bistable) となる. ここでマウスのメラノプシン細胞は双安定特性 (bistability) を示す (Mure et al. 2009, Emanuel et al. 2015). メラノプシン細胞を構成するレチナールは化学的にはその結晶構造は cis 構造であるが, その特性は光異性化により構造が変化し, cis 構造から trans 構造に可逆的に異性化する. それに伴い光吸収帯が低エネルギー側にシフトし, 最大感度波長が 480 nm から 587 nm へと長波長側へシフトすることが明らかになっている. 霊長類のメラノプシン細胞も双安定性を示すとされているが, 研究は未だ十分にはなされていない (Do 2019).

1.2.2 本研究に関わる先行研究

本項では本研究に関わる先行研究についてその内容を要約し, 本研究との関連性を記述する.

1.2.2.1 メラノプシン細胞のイメージ形成経路への関与

1.1 節で述べたようにメラノプシン細胞の発見以降, その機能に対する研究対象は視交叉上核や視蓋前域オリブ核への投射に関連する概日リズム同調と瞳孔反射などの非イメージ形成経路に関する研究課題が主であった. その後ノックアウトマウスを用いた電気生理研究等による錐体からメラノプシン細胞への信号伝達や, その逆の経路のメラノプシン細胞から網膜中のアマクリン細胞や網膜神経節細胞への信号伝達, メラノプシン細胞から外側膝状体のニューロンへの投射, さらには視覚野への信号伝達が明らかになり, 生理学分野を中心にメラノプシン細胞のイメージ形成経路への関与についての研究が幅広く行われた.

Dacey らは, 霊長類におけるメラノプシン発現網膜神経節細胞の投射経路の解剖学および機能的特性は明らかになっておらず, さらに錐体や杆体との関係も不明であることに対し, ヒトとマカクの正常な網膜から取り出した組織を用いて *in vitro* において電気生理実験を行った. 解剖学的に区別できるメラノプシン細胞の集団は細胞の内因性の光受容に加えて, 強く錐体や杆体から刺激を受けており, それは S-OFF, (L+M)-ON 錐体の反対色受容野を示すことが分かった. さらに $7\sim 14 \log \text{ quanta/cm}^2/\text{s}$ の広い光強度ダイナミックレンジにおいて, 内因性の光受容と杆体や錐体からの光応答が結合していることが明らかになった. これらのことより, 昼行性三色型色覚をもつ霊長類において, イメージ形成と非イメージ形成の網膜経路は合流しており, メラノプシン細胞がベースとなる信号は意識的な視覚的知覚に関与している可能性を示した (Dacey et al. 2005).

Zhang らによれば, 網膜のドーパミン作動性アマクリンニューロン (DA ニューロン) は網膜回路の再形成の役割を担っているが, その作用機構は十分に分かっていない. 過渡的 DA ニューロンの応答は杆体および錐体から ON-双極細胞を経由して引き起こされるが, 持続的 DA ニューロンは ON-双極細胞起因では無いことから, DA ニューロンが背景照明への応答に関与

する可能性がある。そこで持続的 DA ニューロン応答の起源はメラノプシン細胞であるという仮説を立てた。遺伝子組み換えマウスを用い、*in vivo* および *in vitro* において光照射下での過渡的、持続的 DA ニューロンのスパイク測定から、メラノプシン細胞が持続的 DA ニューロンの光応答に関与していることを明らかにし、放出した網膜ドーパミンが、視細胞、水平細胞、双極細胞の機能に関与すると考察した (Zhang et al. 2008)。

Brown らは、メラノプシン細胞の視覚経路への関与に関する直接的な評価はなされていないことに対し、錐体、杆体をノックアウトしたマウスに光を照射し、背側外側膝状体および視覚野においてニューロンのスパイクの測定から、両者において光照射に対する応答があることを明らかにした。さらに、メラノプシン細胞からの入力がおよそ 40 % の外側膝状体のニューロンにおいて示し、持続的な活性を示したこと、照射した光強度に依存したニューロンのスパイクがあることが分かった。一方でメラノプシンノックアウトマウスでの実験では、高光強度域においてスパイクに飽和が見られた。以上の結果から、メラノプシン細胞への視覚刺激が正確に光環境情報を符号化するために必要なことを確認した。メラノプシン細胞による光受容が、視床から大脳皮質への視覚システムにおける入力機構として重要な役割を示すことを明らかにした (Brown et al. 2010)。

同じく Brown らは、メラノプシン細胞が明るさ辨别に関与するという仮説のもと、ノックアウトおよびノックイン手法を用いて網膜機能を改変したマウスにおける行動実験、電気生理実験を行った。マウスの行動実験では光検出の確率が輝度に依存すること、電気生理実験ではメラノプシン細胞への刺激量に依存したスパイクが外側膝状体において生じたことから、メラノプシン細胞が視覚形成経路に関与していることを示した (Brown et al. 2012)。

メラノプシン細胞は非イメージ形成経路の投射に関与することから、光の絶対値強度に応答することが期待される。しかし錐体や杆体と同様にメラノプシン細胞の順応機構について、先行研究において定性的に順応の存在が示されたが定量的には明らかになっていない。そこで Do らはメラノプシン細胞が錐体や杆体と同様に光に対する順応現象を生じるかを調査した。マウスの眼球から取り出した網膜中の M1 メラノプシン細胞に着目した *in vitro* 実験において、光照射強度に対するスパイク電流を測定したところ、Weber-Fechner 則に従うことを示した。さらに順応機構が Ca^{2+} の関与であることを明らかにした。このことからメラノプシン細胞は視覚刺激に対し順応すると結論づけた (Do et al. 2013)。

Allen らによれば、高光強度域において、メラノプシン細胞は概日リズム光同調を制御するためにその強度を測定している。そこでメラノプシン細胞による視覚情報処理の信号が光順応にも用いられているかの調査を目的とした。サイレントサブステイテューション法によるメラノプシン細胞への刺激量を変調した視覚刺激を用いて、遺伝子改変やメラノプシンノックアウト

マウスの網膜電図と背側外側膝状体 (dLGN) のニューロンのスパイクを測定した。網膜電図測定においては、メラノプシン細胞への刺激量の低い方が振幅大となることから、応答ゲインの増加を示すと結論づけた。また dLGN のスパイク測定においても網膜電図と同じ傾向が現れた。これらの結果から、dLGN の多くのニューロンの機能選択性はメラノプシン細胞による独立した光測定によって調整されていると結論づけた (Allen et al. 2014)。

Schmidt らは既知の ON alpha RGC についてその特性を調査した。マウスにおける電気生理実験および行動実験から、メラノプシンを発現し内因性の光受容であることや長時間にわたり視覚刺激を符号化することが分かった。さらに、メラノプシン細胞ノックアウト、ON alpha RGC 欠如のマウスでは、コントラスト検出の機能が無いことが分かった。このことからメラノプシン細胞は ON alpha RGC を通してコントラストを検出していると結論づけた (Schmidt et al. 2014)。同著者らの後の論文 (Sonoda et al. 2016) において、メラノプシン細胞の M4 subtype が ON alpha RGC とその分布において完全に重なっていると記述している。

夜明けや夕暮れのような徐々ではあるが高強度での視覚環境変化をヒトは知覚している。順応現象によって強度変化に対して緩衝作用が働くが、緩やかな強度変化に対して明るさの変化として知覚することができる。しかしこれに関する初期視覚機構の研究はあまりない。Storchi らはこの問題を解明するためにマウスを用いた電気生理実験によって、夜明けを模擬した光強度変化下での背側外側膝状体の活動を測定した。その結果メラノプシン細胞が外側膝状体のニューロンのスパイクに関与し、さらにその一部は luxotonic 現象であることを示した (Storchi et al. 2015)。

メラノプシン細胞から dLGN への投射は明らかになっているが、入力を受けた dLGN のニューロンの内、どの程度の割合が順応条件下での光強度変化追従に対するメラノプシン細胞活動と関連しているかは明らかになっていない。Davis らは、錐体欠如 (Cnga3^{-/-}) のマウスにおいて、杆体への刺激量が同一の青色、黄色光下での応答を測定した。メラノプシン細胞への刺激量が緩やかに増加する視覚刺激において、dLGN のニューロンの 25~30 %がそのスパイクから応答することが分かった。このことは dLGN が緩やかな照射量変化の検出においてメラノプシン細胞の信号を使用していることを示していると結論づけた (Davis et al. 2015)。

メラノプシン細胞が意図的な視覚情報の知覚にどのような関与をしているかの研究は少ない。Spitschan らは、ヒトにおいて錐体への刺激量のみを変調、およびメラノプシン細胞への刺激量のみを変調した視覚刺激下での fMRI (functional Magnetic Resonance Imaging : fMRI) を用いた一次視覚野での BOLD (Blood-Oxygen-Level-Dependent) 信号測定を行った。メラノプシン細胞への刺激量を変調した視覚刺激下において、刺激量コントラストに対応した BOLD 信号応答が見られたことから、メラノプシン細胞が大脳皮質視覚経路に関連し、意図的な知覚を想起

していると結論づけた (Spitschan et al. 2017).

脳内における情報伝達はニューロンのスパイクによってなされており、その伝達速度は十分に最適化している。しかしその制御機構は十分に理解されていない。そこで Milosavljevic らは、視覚情報処理系において視覚刺激強度の測定がニューロンの情報伝達制御に用いられているかを調査した。マウスを用いた網膜神経節細胞でのスパイク測定において、網膜からの出力に対するスパイク速度は照射強度に対応し、伝達速度および視覚応答のゲインに正に相関していることを示した。またスパイク速度の照射強度に伴う変化は、ON および OFF 系網膜神経節細胞集団で現れたが、メラノプシン細胞の欠如したマウスではこれらの関係は見られなかった。メラノプシン細胞の化学遺伝的励起によるスパイクを人工的に高めることは、視覚応答のゲインを増加させることによって情報の流れを増加させるのに十分であり、スパイクの増大はより高い放射照度における情報伝達の増加の原因であることを示した (Milosavljevic et al. 2018)。

Cao らはメラノプシン細胞が色知覚に関与するかの問題を提起した。メラノプシン細胞への刺激量を変調した 2 種類の白色刺激において、知覚した色情報の差異を視覚刺激白色への色度調整、および色相と彩度の回答、と 2 種類の方法の測定を行うことによってメラノプシン細胞の色知覚への関与の評価を行った。その結果、メラノプシン細胞への視覚刺激は、S 方向では無く、L 方向への知覚シフトを誘発することが分かった。これらから、メラノプシン細胞が関与する色知覚は、メラノプシン細胞において光受容した信号が外側膝状体のニューロンへ投射し、小細胞系 (Parvocellular pathway) に関与することによって生じると結論づけた (Cao et al. 2018)。

空間パターンの検出と辨別は、錐体や杆体での光受容が起因すると考えられてきたが、Allen らはメラノプシン細胞がこの機能に関与するという仮説を立て検証を行った。4 種類の光源を用い、錐体への刺激量を固定したメタメリック視覚刺激において、空間周波数 ≤ 0.8 cpd, 時間周波数 ≤ 0.45 Hz, およびメラノプシン細胞への刺激マイケルソンコントラスト $\geq 14\%$ において正弦波光子の検出ができることがわかった。さらに低刺激量 ($< 10^{13}$ melanopsin photons $\text{cm}^{-2} \text{sr}^{-1} \text{s}^{-1}$) において検出ができなくなることが分かった。以上の結果から、メラノプシン細胞がヒトにける空間視覚の要因になり得ると結論づけた (Allen et al. 2019)。

メラノプシン細胞と L-, M-, S-錐体と相互作用によって視覚機能を調節する機構はヒトでは未だ明らかになっていない。それに対し Zele らはメラノプシン細胞が錐体の関与するコントラスト辨別にどのように影響するかを調査した。その結果、コントラスト辨別はメラノプシン細胞への視覚刺激レベルに依存することを明らかにした (Zele et al. 2019)。

初期の研究では、電気生理実験によってノックアウトマウスを用いた視覚刺激下における外側膝状体や視覚野のニューロンのスパイクから、メラノプシン細胞のイメージ形成経路への投

射のエビデンスを見いだすことが主流であった。その後の研究において、アマクリン細胞への投射、網膜神経節細胞への投射による視神経での伝達速度との関連性等、生理学の視点からメラノプシン細胞の信号伝達関係等の作用機構解明が進展した。一方でヒトを対象とした fMRI での視覚野での信号測定、コントラスト検出への関与や色覚への関与についての神経科学、心理物理研究へその研究範囲が広がってきた。しかし、本論文での主な課題と設定している、何故メラノプシン細胞が必要なのか、その固有の機能は何か、さらには定量的な作用機構の解明という視点では未だ十分な解は得られていない。ただしこれらは本研究を進める上での基礎となる知見を提示する重要な研究であることには間違いない。

上記の生理学等での研究成果を受けて、ヒトにおいてメラノプシン細胞への視覚刺激と明るさ知覚との関連性についての研究が行われた。しかし研究例は僅かしか無く、定性的、半定量的な結果しか得られていない。以下に先行研究の内容を示す。

Zaidi らは、老齢の視覚機能欠如実験参加者に対し、420 nm から 580 nm の波長の光を用いた視覚刺激に対する知覚可否について調査した。メラノプシン細胞の分光感度最大値近辺である 481 nm において、他の波長より特異的に知覚確率が約 95 % と高かった（他の条件は概ねチャンスレベルの 50 % であった）ことから、メラノプシン細胞がイメージ形成経路に関与していると結論づけた。同時に実施した行動実験においても、概日リズムに同調することを確認した (Zaidi et al. 2007)。

Brown らは、錐体への刺激量は同一かつ、メラノプシン細胞への刺激量を変調した 3 種類の視覚刺激を用い、基準となる視覚刺激に対するテスト視覚刺激の知覚した明るさ判別可否について調査した。定常的な視覚刺激条件において、メラノプシン細胞への刺激量が異なる場合、錐体への刺激量同一であっても実験参加者および繰り返しによって得られた判別確率がチャンスレベル 50 % から逸脱したことから、メラノプシン細胞が明るさ判別に関与していると結論づけた。一方で、周波数 30 Hz で変調した場合は明るさ判別に対するメラノプシン細胞の関与は認められず、また色覚には関与しないという結論も同時に得た (Brown et al. 2012)。

Besenecker らは、500 nm 以下の可視光短波長成分で低から中照度の範囲において明るさの知覚を増強するという事象に対し、メラノプシン細胞の関与の検証を行った。10 ルクスから 100 ルクスまでの異なった分光分布の視覚刺激について、強制選択および相対的値付けで明るさ知覚の評価を行ったところ、メラノプシン細胞の関与を考慮した尺度、すなわち同ラボにおいて先行研究で提案した分光視感効率を修正した関係式、 $B_2 = V(\lambda) + 0.6 \cdot S(\lambda) + 0.5 \cdot Mel(\lambda)$ （ここで $V(\lambda)$, $S(\lambda)$, $Mel(\lambda)$ はそれぞれ分光視感効率、S-錐体分光感度、メラノプシン細胞分光感度）を用いることによって明るさ知覚を錐体のみの場合より誤差が少なく予測できることを明らかにした (Besenecker et al. 2017)。

Zelevanskyらは、明るさ知覚における錐体とメラノプシン細胞の関与の調査を行った。ガンツフェルト視野を用い4種類の単色光（青、シアン、緑、アンバー）の刺激について、メラノプシン細胞への刺激量一定かつ輝度を変調、および輝度一定かつメラノプシン細胞への刺激量を変調した視覚刺激を呈示し、マグニチュード推定法を用いて明るさ知覚の数値化を行った。その結果、明るさ知覚は負の係数をもつ輝度項、正の係数をもつメラノプシン細胞項、と波長毎で符号が異なる錐体とメラノプシン細胞の相互作用項の和で表すことができることを示した。この結果は明るさ知覚の新たな生理学的基礎を評価するための新しいフレームワークを提供すると結論づけた (Zelevansky et al. 2018a)。この論文発表後に論文へのコメントとしてS-錐体の関与を考慮すべきでは、との問題提起がなされた (Bullough 2018)。これに対し、著者らはリプライした (Zelevansky et al. 2018b) が、その中で明確な回答を示さなかった。

メラノプシン細胞の明るさ知覚への関与については、電気生理実験によるメラノプシン細胞への視覚刺激と外側膝状体ないし視覚野でのニューロンのスパイクの関係解明を基に、心理物理手法を用いた立証が主に明るさの辨別を用いて研究が行われた。ただし明るさ知覚に対するメラノプシン細胞の関与について、定量的な考察は十分には為されていない。Zelevanskyらは単色光を用いた視覚刺激に対する明るさ知覚の定式化を行い、錐体とメラノプシン細胞の相互作用という概念を提案した。しかし用いた視覚刺激が複数の単色光であったことから同一輝度ないし網膜照度でも各錐体への刺激量に差異があり、視細胞への刺激量を説明変数とする明るさ知覚を論じるには実験条件統制が十分とはならない。これらの未着手の課題に対し、本研究では最大5種類の視細胞への視覚刺激量を統制した実験条件にて明るさ知覚の定式化を行うことによってメラノプシン細胞の機能についての議論を行った。

次にサイレントサブスティテューション法を用いた視覚研究について記述する。視覚研究では非イメージ形成経路ではあるが、主に瞳孔反射と関与する視細胞との関係を明らかにするために用いられてきた。5種類の視細胞の波長に対する感度曲線は何れの波長域においても重なりが有り、どのような波長の視覚刺激に対しても少なくとも2種類の視細胞への刺激が生じる。このため単一の視細胞から応答を分離することにおいて有用な方法である。以下に研究例を示す。

Viénotらは、青、シアン、緑、オレンジ、赤色5原色を用いて、サイレントサブスティテューション法により杆体、錐体、およびメラノプシン細胞への刺激量をそれぞれ変調、一定の条件下（5条件）での各視細胞の瞳孔反射に対する関与を測定した。メラノプシン細胞のみの変調では有意性が認められなかったが、メラノプシン細胞とL-, M-錐体、およびメラノプシン細胞と杆体で変調を組み合わせた条件下において瞳孔径の有意差を確認した。ただしサイレントサイレントサブスティテューション法の適用に際し、メラノプシン細胞の bistable 特性の考慮につ

いて言及している。この実験では考慮しなかったが、より厳密には 6 原色を用いて bistable 状態まで考慮した分光分布設計が望ましいと提言した (Viénot et al. 2010)。

Tsujimura らは、4 原色のサイレントサブステーション法を用いて、輝度変調条件、メラノプシン細胞への刺激量変調条件、エネルギー変調条件の 3 条件の視覚刺激下で瞳孔径を測定した。変調に対する瞳孔径の変化率から、瞳孔径に対するメラノプシン細胞の関与を明らかにした。この論文においてもメラノプシン細胞の bistable の影響について言及した。ただしその影響は小さいとした (Tsujimura et al. 2010)。

Cao らは、5 原色光源を用いてメラノプシン細胞のみが関与する瞳孔応答と時間周波数コントラスト特性の評価を行った。メラノプシン細胞の錐体からの入力に関し、Dacey らが生理学実験によって提唱した (L+M)-ON, S-OFF 錐体応答と整合することを明らかにした (Cao et al. 2015)。

多色光源を用いた研究は瞳孔反射の応答解明において、各視細胞の関与の切り分けの手段として用いられてきた。しかし色覚や光覚研究においては、この手法の活用は未だ途上の段階である。これは白色光において色覚や光覚に対するメラノプシン細胞の影響を検出可能な高コントラスト刺激条件の設計が実現に困難さがあつたためと思われる。本研究では先行研究と比較し、高コントラストの視覚刺激設計・作製を、6 原色プロジェクターを使用したサイレントサブステーション法によって実現した。

1.2.2.2 視覚刺激の片頭痛光過敏への関与

片頭痛とは、その症状は片側性と拍動性と伴う頭痛の一種で有り、悪心、嘔吐や光過敏、音過敏、臭過敏などの感覚過敏を伴う。また頭痛に先行する前兆 (Aura) の有無によって、前兆あり片頭痛 (Migraine with Aura) と前兆なし片頭痛 (Migraine without Aura) に分類することができる。前兆とは、頭痛の前に出現する大脳皮質の機能障害に基づく症状で、視覚的な症状、感覚の症状、言葉が出にくくなる失語の症状などであり、視覚前兆が 90 %以上である。典型的な症状は閃輝 (せんき) 性暗点であり、これは視野の中心にきらきらした光がみえ、次第にその周辺のギザギザした光が大きくなり、その内側がみえなくなる現象である (滝沢ら 2016, 永田 2013, 清水ら 2011)。

片頭痛光過敏に対する視覚刺激の影響は、メラノプシン細胞発見以前から研究は行われてきた。これらは、照射する光の波長、輝度、色度等と診断結果との関係性に着目してきた。メラノプシン細胞との関連について初めて提起されたのは 2010 年の Nosedá らの論文である。しかしこの研究については、錐体機能が欠如した患者を対象としている。また近年では、fMRI, fNIRS 等の脳イメージング技術も研究のツールとして取り入れられている。Nosedá らは 2019 年に "Current understanding of photophobia, visual networks and headaches" と題したレビュー

論文を公表し (Nosedá et al. 2019), 片頭痛光過敏は網膜からの視覚刺激経路, 頭痛との関連性において, 以前から考えていた以上に複雑であるという結論を示している. 以下に, 関連する先行研究の研究成果と本研究との関連性について記述する.

Selby らは, 約 500 人 (女性 300 名, 男性 200 名) の頭痛患者の症例調査を行った. その結果光過敏が, 吐き気, おう吐や視覚的な乱れに続き, 4 番目に多い症例数であるとともに, 片頭痛の主要な兆候であることを報告した (Selby et al. 1960).

Vanagaite らは, 片頭痛患者と健康者 (コントロール) に対し, 片眼および両眼にハロゲン電球を光源とした視覚刺激を呈示し, 不快度の照度閾値を測定した. 片頭痛患者での閾値がコントロールでの閾値に対し有意に低く, 光過敏の主観評価との整合性を明らかにした. ただし片頭痛前兆有無の患者間には差異が認められなかった. これらの結果から, 光過敏が片頭痛患者の本質的な特性であると結論づけた (Vanagaite et al. 1997).

Main らは, 片頭痛患者と健康者に対し, ハロゲンランプ光源の可視光域を長中短 3 領域 (概ね, 赤色, 緑色, 青色領域) に分けた視覚刺激をそれぞれ呈示し, 不快度の照度閾値を測定した. 片頭痛患者群は健康実験参加者群に対し, すべての波長域において閾値に有意な差異を示した. これらの結果に対し, 両実験参加者群間の差異を説明することが困難であるとしながらも, 視覚情報処理経路における網膜神経節細胞から外側膝状体のニューロンに至る大細胞系と小細胞系の相互作用における欠陥の可能性と考察した (Main et al. 2000).

Shepherd らは, 視覚刺激としてストライプパターンでの空間周波数の変調 (3~12 cpd) と色コントラスト (黒/白, 黒/紫, 黒/黄, 黒/赤, 黒/緑) を組み合わせたグレーティングに対する錯視の見え評価を, 片頭痛患者および頭痛症状なしのコントロールに対して行った. 実験グループ群間における錯視の見え結果の違いから, 片頭痛患者のニューロンにおける不適切な活動, すなわち過剰興奮や興奮抑制経路の悪化が考えられると結論づけた. また要因に関して, 錐体が関与する反対色チャンネルについても言及した (Shepherd et al. 2013).

以上が視覚刺激に対する片頭痛患者の応答に関する研究例であるが, 光過敏の要因については, 錐体による光受容によって引き起こされる作用経路や機構を説明している. メラノプシン細胞の関与については言及していない. 次にメラノプシン細胞の関与についての先行研究について記述する.

Nosedá らは, 光知覚が可能ないし可能で無い視覚機能欠如片頭痛患者に光照射し頭痛悪化の評価を行ったところ, 光知覚可能な患者のみ頭痛悪化が認められた. この結果から頭痛悪化の経路にメラノプシン細胞が関与することを示した. またラットを用いた実験において, メラノプシン細胞から視床後部の後外側核や視床沈への投射経路を確認した. 以上の結果から, 硬膜から三叉神経系を介した視床後部への経路と, メラノプシン細胞から視床後部への経路が片頭痛光

過敏に関与することを提案した (Nosedá et al. 2010). また著者らの 2010 年の論文を発展し、光過敏における光による片頭痛悪化の機構、片頭痛における光感受性増大の機構と、光による目の痛み増大の機構について、これらの神経伝達経路を提案した。片頭痛悪化では投射先は一次、二次体性感覚野、光感受性増大では投射先は一次、二次視覚野、目の痛みでは三叉神経節の関与であると結論づけた (Nosedá et al. 2011).

Nosedá らは片頭痛光過敏の要因がメラノプシン細胞であると提唱した最初の研究者であり、従来の錐体の関与から一線を画した研究である。ただしヒトでの研究対象は視覚機能欠如の患者であること等、今後さらに研究範囲が広がっていくと思われる。本研究では Nosedá らの提唱した投射機構をベースとして視覚正常者での検証と伝達経路の機構解明を行った。さらに近年では脳イメージング手法等の客観的な評価方法も取り入れられている。

Schytz らは、片頭痛患者における神経血管連関 (neurovascular coupling) を調査する目的で、メンタルタスク中の前頭葉での fNIRS を測定した。健康実験参加者との比較において、酸化ヘモグロビン、脱酸化ヘモグロビンとも片頭痛患者において有意な応答は無かった。このことからメンタルタスク中において、片頭痛患者の血流応答や酸素供給には問題ないと結論づけた (Schytz et al. 2010).

Coutts らは、片頭痛患者においてグレイティングによる視覚刺激下での視覚野の脳血流を、fNIRS を用いて調査した。健康実験参加者との比較において、fNIRS 信号に有意差のある空間周波数刺激が認められた。fNIRS は片頭痛患者の視覚刺激ストレスに対する応答を研究するツールとして有用であることを示した (Coutts et al. 2012).

Cucchiara らは、片頭痛患者 (前兆ありなし) と健康者の視覚刺激下での感度について、fMRI の視覚野の BOLD 信号測定と質問に対する主観評価を行った。不快度主観評価については、片頭痛前兆ありなしとも健康者に対して有意に大きく、光過敏スコアについては、片頭痛前兆ありが前兆なしに対して有意に大きかった。また BOLD 信号は、健康者に対し片頭痛前兆ありは有意に大きく、前兆無しとは同等であった。以上のことから、片頭痛前兆ありとなしの間では大脳皮質の応答において差異があると結論づけた (Cucchiara et al. 2015).

Nosedá らは、視覚正常の片頭痛患者に対し、心理物理手法、EEG (Electroretinogram: 網膜電図)、VEP (Visual evoked potential recording: 視覚誘発電位) を用いて色光の視覚刺激に対する応答を調査した。心理物理手法では緑色光が、白色光、青色光、アンバー光または赤色光よりも有意に片頭痛悪化が小さいこと、EEG および VEP では錐体起因の緑色光が、白色光、青色光、赤色光に対し空間的広がり小さいこと、大脳皮質応答において緑色光が青色光、アンバー光、赤色光に対して有意に小さいことを見いだした。このことから片頭痛患者の光過敏は錐体が起因となり視床のニューロンにおいて調節し、大脳皮質で維持することを示した (Nosedá et

al. 2016). しかし、その後本論文に対して瞳孔径制御を行っていないことに対する問題提起がなされた (Mahroo 2017, Burstein 2017).

Panorgias らは、長期間にわたり青色光に対して突発的な光過敏を示す 1 名の女性において、視覚刺激に対する視床枕での応答を、fMRI を用いて測定した。ただしこの実験参加者は光過敏症状を示すが片頭痛であるかは論文中には記述されていない。青色 LED を用いた格子状の視覚刺激下で fMRI を測定したところ、両側の視床沈核に特徴的な信号が見られたことから、内因性光感受性網膜神経節細胞が関与する光過敏であると結論づけた (Panorgias et al. 2019).

視覚刺激下における片頭痛光過敏の機序解明に対し、その神経伝達経路が錐体やメラノプシン細胞から視覚野、評価手法として不快度やスケールを用いた質問等の主観評価、あるいは脳イメージング手法と様々な研究が進められている。Panorgias らの研究は青色光視覚刺激に対する視床沈核の応答をヒトにおいて直接示した最初の有力な研究ではあるが S-錐体の関与を完全に否定することはできず、メラノプシン細胞の関与であると結論づけるためにはエビデンスが不足している。視覚正常者の片頭痛光過敏の機序解明に対しメラノプシン細胞の関与は立証すべき研究課題であると考え、本研究ではサイレントサブスティテューション法を用いてメラノプシン細胞の関与の切り分けを行った。

1.3 研究の目的

視覚情報処理機構においてメラノプシン細胞は何のために存在するのか、錐体、杆体との機能の役割分担は何かの問いに対し、その答えを提示することが研究の最終的な目標である。本研究ではこの最終目標達成の糸口となり得る、メラノプシン細胞が関与する明るさ知覚と片頭痛光過敏において視覚野への投射の機構解明を研究の目的とした。

メラノプシン細胞がイメージ形成経路に関与することが初めて示されたのは、Dacey らによるメラノプシン細胞が錐体から (L+M)-ON, S-OFF 錐体の信号を受けることを示した論文 (Dacey et al. 2005) である。この研究を契機として、錐体、杆体機能が欠如したノックアウトマウスを用いた電気生理研究によって視覚系のニューロンである外側膝状体の細胞でのスパイクを検証 (Brown et al. 2010)、錐体、杆体機能が欠如したノックアウトマウスを用いて明るさ辨別能を確認 (Ecker et al. 2010, Brown et al. 2012)、また心理物理研究でのヒトにおいて視覚機能が欠如した実験参加者の光検出の波長依存性検証 (Zaidi et al. 2007)、メラノプシン細胞刺激量の明るさ辨別能立証 (Brown et al. 2012) 等によってメラノプシン細胞の視覚野への投射機構が明らかになりつつある。一方で、明るさや色の知覚経路であるイメージ形成経路における網膜での光受容体は錐体と杆体が担っているというのが現在の測光・測色学での視覚情報処理の解釈である。これは視覚刺激によって光受容した信号は色チャンネルおよび輝度チャンネル

によって網膜神経節細胞，外側膝状体のニューロンを經由して一次視覚野（V1）へ投射し符号化する経路であることを示す。この時網膜および外側膝状体のニューロンがそれぞれの受容野を介し，輝度の変化，光のオンオフである時間的，および受容野上のコントラストパターンである空間的に応答する（Jung 1973）。しかし，時空間コントラストの検出のみでは生体が生体その生命機能を維持するための視覚環境の情報を十分に把握したとは言えない。

片頭痛光過敏は，その機序について 1960 年代から研究が進められてきた。視覚刺激として，光の波長，強度，テクスチャー等，評価方法として不快度等の主観評価，近年では脳イメージング手法である機能的核磁気共鳴イメージング（fMRI）や機能的近赤外トポグラフィー（fNIRS），または生理，神経科学手法である脳波（EEG）および視覚誘発電位（VEP）が用いられ，錐体から網膜神経節細胞，大細胞系や小細胞系の関与を示唆する研究成果が得られている。しかし Nosedá らは錐体，杆体機能が欠如した片頭痛患者の視覚環境下での片頭痛悪化からメラノプシン細胞の関与を示唆し，視覚野や体性感覚野に至るその神経伝達機構の提案を行った（Nosedá et al. 2010, Nosedá et al. 2011）。これにより片頭痛光過敏におけるメラノプシン細胞への視覚刺激と視覚野への投射との関係が明らかになりつつある。一方で同著者らの後の視覚正常片頭痛患者を対象とした研究において錐体が主要因である（Nosedá et al. 2016），と視覚機能欠如患者での研究結果とは異なる見解を示している。

以上の研究事例から明らかなように，明るさ知覚や片頭痛光過敏においてメラノプシン細胞での視覚刺激の視覚野に至る経路やその関与の機構は十分には明らかにはなっていない。従って，これらの機構について様々な科学的興味が生じる。視点は，メラノプシン細胞への外部視覚情報の入力機構，光受容後の情報処理機構である。前者はレチノトピーの解明，左右各片眼からの信号伝達であり，後者は錐体からの経路との統合を考慮した作用機構の定量化とモデル化である。さらに作用の個人差や，片頭痛光過敏においては片頭痛患者での特異性についても重要な課題である。

メラノプシン細胞の発見が生理学，心理学における視覚情報処理研究に大きな転換期を与えてきた。従来のメラノプシン細胞が関与する視覚情報処理に関する研究では現象の把握は行われてきたが，より定量的な機構の解明に対しては不十分であった。また，メラノプシン細胞の機能に関する研究は概日リズム同調や瞳孔径制御等の非イメージ形成経路が主なフィールドであり，イメージ形成経路への関与や片頭痛の様な医療分野での研究は黎明期にある。そこで，本研究の目的は，従来，錐体，杆体の光受容を起点に説明されていた視覚情報処理の神経活動に対し，メラノプシン細胞の関与が示唆された現象についてその機能を明らかにし，かつ処理機構モデルの提案や定量的な解釈を行うこととした。

1.1, 1.2 節において述べた様に，2002 年のメラノプシン細胞の発見（Hattar et al. 2002, Berson

et al. 2002) 以降, 視覚情報処理機構の理解にパラダイムシフトが必要となった。錐体, 杆体で説明していた情報処理機構に対し, メラノプシン細胞の考慮を加えた方がより精度よく説明できる, あるいはメラノプシン細胞を考慮しなければ説明ができない, 等が散見している。現在の測光・測色学は錐体, 杆体への視覚刺激を前提として構築されているが, 今後の光覚, 色覚の研究でメラノプシン細胞の関与についてのさらなる知見の増加によりその関与の考慮が不可避となったならば, 測光・測色学の原理の書き換えが必要になると思われる。以上のことから, 今後メラノプシン細胞に対する理解の重要性がさらに増していくことは容易に想像できる。

さらに本研究の意義は産業応用に関しても大きいと考える。ヒトにおいて光は, 元来安心・安全, 生命維持の確保や物質の知覚, 識別の手段であった。すなわち光の有無や強度, 色度のみを問われていた時代が長く続いた。しかし近年, 生活様式が多様化し, 光と生体機能との関連性, 色の見え方や省エネルギーに社会の関心が集まる中, 使用するシーンに応じた照明が求められる時代となった。換言すれば, 錐体, 杆体の範囲で考慮していた光の設計ではこれらの期待に応えることができなくなったことと同義である。これは本論文のテーマであるメラノプシン細胞の作用も考慮した光の設計をする必要があることを意味している。2014年に欧米の生理学, 時間生物学の研究者 14 名が連名で神経科学専門ジャーナルにオピニオンを掲載した (Lucas et al. 2014)。その内容はメラノプシン細胞の機能に着目し, イメージ形成経路に加え非イメージ形成経路の作用を考慮した光ないし光源の設計を行うべきであると提言している。研究者に対しては, 光曝露の記録を最も完全な形式, すなわち眼前の分光分布にてその記録を行わなければならない, 政府あるいは産業界に対しては, ヒトに対する環境光の設計や運用に対して光の非視覚効果を付加しなければならない, と意見表明している。この論文を契機として国際照明委員会 (Commission Internationale de l'Eclairage : CIE) は光源特性の内因性光感受性網膜神経節細胞への影響に関する規格, “CIE System for Metrology of Optical Radiation for ipRGC-Influenced Responses to Light” (CIE S 026/E:2018, DOI: 10.25039/S026.2018) を制定し, 定量化した視覚刺激量の指標である“アルファ-オピク-イラディアン”を定義する等, 実用上においてもメラノプシン細胞への注目度が向上している。

以上の通り, 錐体, 杆体を光受容の起点とした視覚情報処理機構は, メラノプシン細胞の機能が明らかになることによって, 新たなサイエンスのステージに展開することとなった。ただしその機能に対する科学的な解明は未だ十分に行われてはいない。従って, メラノプシン細胞の視覚野への投射機構に新たな知見を与える本研究は, 視覚情報処理機構全体像の解明に向けた学術的進歩, かつその応用である測光, 測色手法や, 各種材質の外観制御と関連する質感認知等の光に関連する産業の発展に大きな意義があるものと確信する。

1.4 本論文の構成

本論文は全5章からなる。第1章において、メラノプシン細胞の概要と本研究の目的や学術的および社会的意義について記述した。加えてメラノプシン細胞のイメージ形成経路への関与に関する研究、視覚刺激下における片頭痛光過敏に関する研究の先行研究概要とこれらに対する本研究の新規性の要点について詳述した。第2章では、メラノプシン細胞の明るさ知覚への関与、第3章では、メラノプシン細胞が関わる片頭痛光過敏について、それぞれ実験目的、方法、結果および考察について詳述した。第2章の明るさ知覚については、現在の測光学で用いられている錐体への刺激量のみを説明変数とした関係式から発展し、メラノプシン細胞と錐体の両者への刺激量を説明変数とした、メラノプシン細胞項が錐体項に対しオフセット調節の関係となる関係式を提案し、錐体での光受容を起点とした視覚環境の時空間コントラスト情報の符号化である信号伝達機構とは異なる、メラノプシン細胞による視覚環境の絶対値情報の符号化機構を解明するとともに、明るさ知覚におけるメラノプシン細胞と錐体の寄与比率の定量化の結論を得た。これらの研究成果によって、錐体のみを考慮した現在の測光学からメラノプシン細胞の関与を含めた機構への書き換えを提案することが可能となる。第3章の片頭痛光過敏については、機能的近赤外トポグラフィーを用い、メラノプシン細胞への視覚刺激に対する視野での血流変化の検出と実験対象群や視覚刺激量変調条件での結果解析から、視覚正常者におけるメラノプシン細胞への視覚刺激と片頭痛光過敏との関連性を立証し、さらに片眼周辺視への視覚刺激下において一次視野左右両半球での血流変化検出から、錐体から視野への伝達経路のレチノトピーとは異なる投射機構を検証の結論を得た。これらの研究成果によって、片頭痛光過敏の客観的な評価方法の提案を進めることができる。また片頭痛患者の生活環境向上のための照明光源設計指針の提供ができる。第4章では、第2、3章の結論を踏まえ、メラノプシン細胞の機能を考慮した、視覚情報処理機構全体像での役割や照明環境側面からの実社会との関連性、およびメラノプシン細胞に対するさらなる科学的関心についての考察を行った。最後に第5章において、本研究の研究成果についてのまとめを記述した。

第2章 メラノプシン網膜神経節細胞の明るさ知覚への関与

2.1 実験概要

本実験では輝度チャンネルの脳視覚野での符号化の結果である明るさ知覚に着目し、心理物理手法を用いて視覚刺激に対するメラノプシン細胞が関与する応答を数値化した。次に、その結果から明るさ知覚の知覚量をメラノプシン細胞と錐体への刺激量を用いて定式化を行った。さらに求めた関係式からメラノプシン細胞の寄与を定量化した。これらの結果を基にメラノプシン細胞の関与を含めた明るさ知覚機構の考察を行った。

実験方法の概略を以下に示す。図 1.3 に示したとおり各視細胞の分光感度曲線は波長に対し重なりを持っている。定式化においては視細胞ごと、本実験では (L+M)-錐体への刺激量である輝度あるいは網膜照度とメラノプシン細胞への刺激量を独立な変数として、知覚した明るさを記述する必要がある。最初に心理物理実験では、サイレントサブスティテューション法を用いて、同一輝度において錐体ないし錐体かつ杆体への刺激量を一定のままメラノプシン細胞への刺激量を変調した視覚刺激を 7 種類、およびそれぞれを輝度変調した刺激を作製した。これらの各視覚刺激下での知覚する明るさをマグニチュード推定法で評価した。次に同じ視覚刺激下での瞳孔径を測定し、説明変数を輝度 (cd/m^2)、すなわち角膜前刺激量から、網膜照度 (T_d)、すなわち網膜上刺激量へ変換した。ヒトに作用する視覚刺激量とそれに対する生体応答を正確に評価するためには、網膜上の視覚刺激量を説明変数として設定する必要があるからである。網膜に到達する光量は瞳孔面積に依存し、その瞳孔面積は錐体への視覚刺激量とメラノプシン細胞への視覚刺激量の関数となることがわかっている (Lucas et al. 2001, Lucas et al. 2003, Gamlin et al. 2007, Lall et al. 2010, McDougal et al. 2010, Keenan et al. 2016)。本実験で用いた視覚刺激は、同一輝度、すなわち同一 (L+M)-錐体への刺激量においてもメラノプシン細胞への刺激量が異なることから、瞳孔径が異なることが予想される。従って、角膜前刺激量ではなく網膜上刺激量に対する明るさ知覚が、視覚刺激に対する知覚量の正確な関係を示すことができる。実験結果の解析では、まずは測定結果に対し、網膜上の錐体成分とメラノプシン細胞成分への分離を行った。錐体への刺激量の増減は同時にメラノプシン細胞への刺激量の増減も伴う。それはそれぞれの波長に対する応答曲線の重なりがあることから明らかである。これらの寄与を分離するために、まず測定データを同一網膜照度の測定ポイントでビンニングし、それを複数の網膜照度でグルーピングした。これらの各グループ内においてメラノプシン細胞への刺激量を説明変数とすれば、同一網膜照度でのメラノプシン細胞への刺激量に対する明るさ知覚の関

係式を得ることができる。そこでこれらを複数のグループにおいて最小二乗法によってフィッティングし、メラノプシン細胞への刺激量を説明変数とした網膜照度毎の式を導出した。さらに錐体への刺激量の項をおり込み、網膜上の錐体への刺激量とメラノプシン細胞への刺激量を説明変数とした明るさ知覚を定式化した。ここでフィッティングに用いた関数は、心理物理学で一般的に用いられているスティーブンスの幂則 (Stevens 1970) に準じた幂関数を採用した。この法則によれば視覚刺激の場合、暗闇の中の 5° のターゲットでは幂数は 0.33, 点光源の場合のそれは 0.5 とされている。これらの値と本実験から得られた値との比較を行った。さらに定式化の結果、明るさ知覚の式は錐体項とメラノプシン項の和で表現できることと各項の幂数から明るさ知覚におけるメラノプシン細胞の機能の考察、および錐体とメラノプシン細胞の知覚に対する寄与比率を算出した。以上の実験データの解析は、実験参加者の平均値と個人毎の両方で行った。明るさ知覚の個人差においては、錐体起因である差異とは異なる特徴を示したことからその要因の推定を行った。

本実験をすすめるに当たり、以下が興味の対象である。解くべき課題は、

1. メラノプシン細胞のイメージ形成経路に関与に関し、明るさ知覚におけるメラノプシン細胞の役割は何か？
すなわち錐体、杆体の役割とのすみ分けどのように行われているのか？
2. 錐体、杆体からの経路とメラノプシン細胞からの経路との明るさ知覚に対する統合はどのような機構で行われているのか？
3. メラノプシン細胞と、錐体、杆体の明るさ知覚に対する寄与比率は？

である。現在の測光学においては、明るさ知覚は角膜前の錐体への刺激量のみ関数で表現している。以下に現在用いられているうちの 3 種類の関係式を示す。

Weber-Fechner 則 $Brightness = k \cdot \log(I) + K$

Stevens の幂則 $Brightness = \alpha \cdot I^\beta$

CIECAM02 $Brightness = (4/c) \cdot \sqrt{J/100} \cdot (A_w + 4) \cdot F_L^{0.25}$

ここで、 I : 輝度, k, K, α, β : 定数, c : 観察パラメーター, J : 明度,

A_w : 白色無彩色応答,

F_L : 観察条件に依存する係数 (順応輝度の関数)

これらに対し、本実験では網膜上の視覚刺激量を用いメラノプシン細胞の関与を付加した新たな関係式を提案した。さらに、明るさ知覚におけるメラノプシン細胞の機能についての考察を行った。

次に、本実験における仮説を述べる。明るさ知覚におけるメラノプシン細胞の機能において、

1. メラノプシン細胞による光受容の信号は、生体制御に関わる概日リズム制御にも関与していることから、視覚環境の絶対値情報を取得に関与している。
2. メラノプシンノックアウトマウス実験での、視覚刺激強度に対する外側膝状体のニューロンのスパイク頻度の非線形性結果 (Brown et al. 2010) の類似性から、視覚刺激強度が大きくなる領域では、錐体よりメラノプシン細胞の方が明るさに対する寄与比率が大きくなる。

とした。1. については、錐体から外側膝状体のニューロンを経由して視覚野に至る経路が視覚環境コントラスト情報の伝達を行っていることに對し、メラノプシン細胞からの経路は絶対値情報取得の機能を担っている、従って視覚環境の輝度情報の符号化においてメラノプシン細胞と錐体は相補的な役割を担っている、という仮説である。2. については、錐体からの投射経路は高刺激強度域において順応機構の作用により相対的な寄与が小さくなることによってメラノプシン細胞が主な明るさ知覚の機能を担う、という仮説である。これらの仮説については、本実験から得られた明るさ知覚の定式化から、その式が示す意味を解釈することによって検証を行った。

2.2 方法

2.2.1 視覚刺激

知覚した明るさにおいてメラノプシン細胞からの信号と、錐体および杆体からの信号を分離するため、サイレントサブステイション法を用いて視覚刺激を作製した。この方法は視覚刺激の分光分布を精緻に設計することによって実現可能である。本実験の場合、錐体への刺激量を一定の条件、および錐体かつ杆体への刺激量を一定の条件でメラノプシン細胞への刺激量を変調し、その変調範囲であるコントラストが大きい視覚刺激の複数種準備が必要である。これによって、各視覚刺激種を用いたときの応答の差異を比較することによってそれぞれの視細胞からの信号を分離することができる。図 2.1 に方法の概念図を示す。視覚刺激に単色光を用いた場合は 5 種類の視細胞感度曲線の重なりのため同時に複数種の視細胞を刺激することから (図 2.1A)、各視細胞からの応答の切り分けができない。しかし多原色あるいは線幅の広い分光分布を調節することにより、複数の視細胞への刺激量を一定のまま特定の視細胞の刺激量を変調することが可能となる (図 2.1B)。

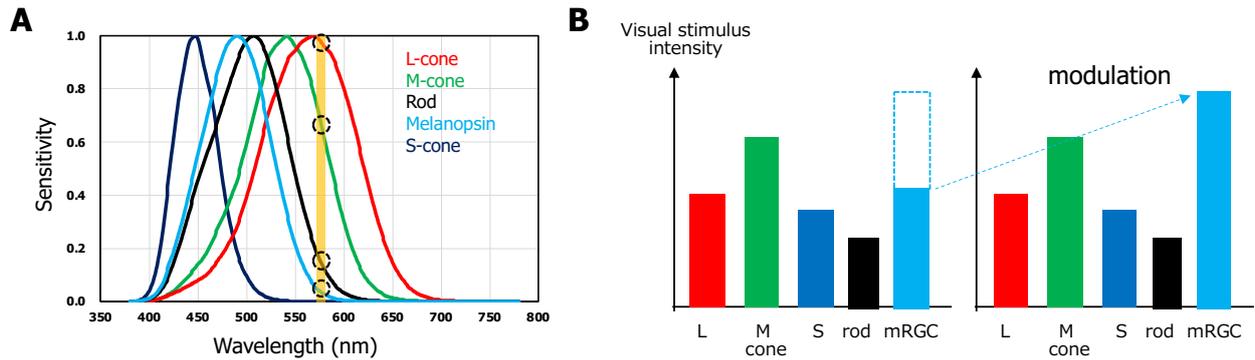


図 2.1 サイレントサブスティテューション法の概念図

A：単色光を視覚刺激とした場合の各視細胞への刺激量。580nm を用いた場合は，L-錐体，M-錐体，杆体，メラノプシン細胞を刺激する。B：左右図は L-錐体，M-錐体，S-錐体，杆体への刺激量は同一であるが，メラノプシン細胞への刺激量のみ異なる。

そこで視覚刺激の色度値と輝度を一定にしたまま分光分布を変調した視覚刺激を作製した。色度と輝度を検出する錐体は L-, M-, S-の 3 種類であること，さらに色度値は 2 次元で表現されることから，RGB 3 色混合によって色度値，輝度を定めた場合，換言すれば 3 種類の錐体への刺激量を決めた場合は杆体およびメラノプシン細胞への刺激量は一義的に決定する。RGB 4 色混合の場合は，L-, M-, S-錐体への刺激量を一定にし，かつ杆体あるいはメラノプシン細胞への刺激量を変調することが可能である。さらに 5 色混合の場合は L-, M-, S-錐体および杆体への刺激量を一定にしたまま，メラノプシン細胞への刺激量を変調することが可能である。原理的にはすべての視覚刺激において 5 色混合によって作製可能ではあるが，本実験では RGB 4 色混合と 5 色混合を併用した。その理由は，混合数の増加と変調すべきメラノプシン細胞への刺激量コントラスト最大化のバランスのためである。従って，4 色混合において杆体への刺激量を制御なしにメラノプシン細胞への大きなコントラストである刺激量変調による信号を検出すること，5 色混合において杆体への刺激量も制御したままメラノプシン細胞への刺激量変調による信号を検出することを併用する実験のデザインとした。それぞれの視細胞への刺激量 L, M, S, Rod, i は，以下の数式から算出した。

$$L\text{-錐体：} \quad L = \int P(\lambda) L(\lambda) d\lambda \quad \dots\dots (1)$$

$$M\text{-錐体：} \quad M = \int P(\lambda) M(\lambda) d\lambda \quad \dots\dots (2)$$

$$S\text{-錐体：} \quad S = \int P(\lambda) S(\lambda) d\lambda \quad \dots\dots (3)$$

$$\text{杆体：} \quad Rod = 1700 \int P(\lambda) V'(\lambda) d\lambda \quad \dots\dots (4)$$

$$\text{メラノプシン細胞：} \quad i = 4557 \int P(\lambda) i(\lambda) d\lambda \quad \dots\dots (5)$$

ここで、 $P(\lambda)$ は視覚刺激、すなわち光源の分光分布、 $L(\lambda)$, $M(\lambda)$, $S(\lambda)$, $V(\lambda)$ はL-錐体, M-錐体, S-錐体, 杆体の分光感度曲線である。錐体については Stockman & Sharpe 2000 の cone fundamentals (Stockman et al. 2000) を、杆体に関しては暗所視の分光感度曲線を用いた。また $i(\lambda)$ は Lucas らの研究グループが提案するメラノプシン細胞の分光感度曲線 (Enezi et al. 2011) を用いた。この感度は眼球内水晶体の透過率を考慮している。なお積分範囲は 380 nm から 780 nm である。

視覚刺激はパーソナルコンピュータで制御する RGB 分光分布の異なる 2 台の 6 原色プロジェクター (DLA-M200SC ; JAPAN VICTOR, 横浜 図 2.2) から出射する光 (Yamaguchi et al. 2008) を白色スクリーン上で混色して作製した。それぞれの RGB 出力のピーク波長は、#1 プロジェクターでは 610 nm, 524 nm, 438 nm, #2 プロジェクターでは 659 nm, 547 nm, 483 nm, および半値幅は、それぞれ#1 では 37 nm, 26 nm, 15 nm, #2 では 61 nm, 42 nm, 37 nm であった。各プロジェクターの RGB 各成分出力の規格化した分光分布を図 2.2 に示す。前述の通り、視覚刺激は 2 台のプロジェクターの 6 色の内、同一輝度における錐体刺激量一定の刺激では 4 色、錐体および杆体刺激量が一定の刺激では 5 色を使用した。視覚刺激は錐体および杆体刺激量一定では 2 種類 (刺激(A), (B)), 錐体刺激量一定では 5 種類 (刺激(C)~(G)) を作製した。これらの分光分布の設計は以下の方法で行った。

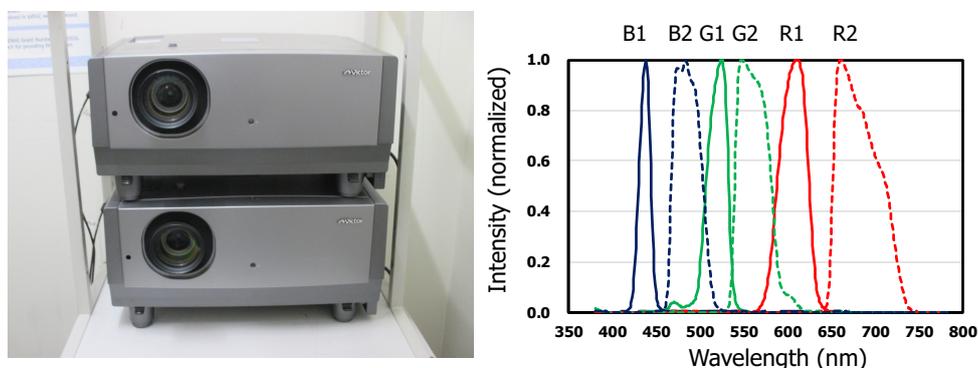


図 2.2 6 原色プロジェクターと RGB 各成分の規格化した分光分布

B1, G1, R1 の分光分布を発するプロジェクター#1 と B2, G2, R2 の分光分布を発するプロジェクター#2 の 2 台を上下に重ねて配置し使用した。右図の縦軸は分光放射輝度を示す。

6 原色プロジェクターR1 から B2 の分光分布と各視細胞の感度曲線を波長毎に乘じ積分した値を a_{11} から e_{16} とする。ここで $R1(\lambda)$ から $B2(\lambda)$ は 6 色プロジェクター各 RGB の分光分布である。係数 a_{11} から e_{16} を用いて、各視細胞の刺激度 $L \sim i$ と $R1 \sim B2$ の関係式は以下(式(6)~(11))のようになる。

$$a_{11} = \int R1(\lambda) L(\lambda) d\lambda \quad \dots\dots (6)$$

$$b_{11} = \int R1(\lambda) M(\lambda) d\lambda \quad \dots\dots (7)$$

$$c_{11} = \int R1(\lambda) S(\lambda) d\lambda \quad \dots\dots (8)$$

$$d_{11} = \int R1(\lambda) V'(\lambda) d\lambda \quad \dots\dots (9)$$

$$e_{11} = \int R1(\lambda) i(\lambda) d\lambda \quad \dots\dots (10)$$

:

$$e_{16} = \int B2(\lambda) i(\lambda) d\lambda \quad \dots\dots (11)$$

これを行列で表現すると以下の式(12)になる。ここで、 L, M, S, R および i は各視細胞への刺激量、 $R1, G1, B1, R2, G2$ および $B2$ は分光分布のピーク高さ（規格化 = 1）である。

$$\begin{pmatrix} L \\ M \\ S \\ Rod \\ i \end{pmatrix} = \begin{pmatrix} a_{11} & a_{12} & a_{13} & a_{14} & a_{15} & a_{16} \\ b_{11} & b_{12} & b_{13} & b_{14} & b_{15} & b_{16} \\ c_{11} & c_{12} & c_{13} & c_{14} & c_{15} & c_{16} \\ d_{11} & d_{12} & d_{13} & d_{14} & d_{15} & d_{16} \\ e_{11} & e_{12} & e_{13} & e_{14} & e_{15} & e_{16} \end{pmatrix} \times \begin{pmatrix} R1 \\ G1 \\ B1 \\ R2 \\ G2 \\ B2 \end{pmatrix} \quad \dots\dots (12)$$

次に、錐体への刺激量を一定にした場合の分光分布設計手順を示す。視覚刺激の条件は錐体刺激量一定であるので、刺激量を制御する視細胞は L-, M-, S-錐体および変調するメラノプシン細胞の併せて 4 種類であることから、少なくとも 4 種類の成分が必要である。一例として R1, G1, B1 と R2 の 4 種類の成分を選択した場合を示す。式(12)から使用しない視細胞の刺激量および規格化分光分布を抜き取ると式(13)となる。

$$\begin{pmatrix} L \\ M \\ S \\ i \end{pmatrix} = \begin{pmatrix} a_{11} & a_{12} & a_{13} & a_{14} \\ b_{11} & b_{12} & b_{13} & b_{14} \\ c_{11} & c_{12} & c_{13} & c_{14} \\ e_{11} & e_{12} & e_{13} & e_{14} \end{pmatrix} \times \begin{pmatrix} R1 \\ G1 \\ B1 \\ R2 \end{pmatrix} \quad \dots\dots (13)$$

$R1, G1, B1$ および $R2$ を調節し目標とする L-, M-, S-錐体の刺激量 L, M, S を決定する。このとき同時にメラノプシン細胞への刺激量 i が同時に求まる。式(13)を変形し式(14)を導き、 L, M, S を一定にしたまま i を変化し、 $R1, G1, B1$ および $R2$ の値が負にならない範囲において、 i の最大値と最小値を決定した。このときの $R1, G1, B1$ および $R2$ の値から視覚刺激の分光分布を求めた。

$$\begin{pmatrix} R1 \\ G1 \\ B1 \\ R2 \end{pmatrix} = \begin{pmatrix} a11 & a12 & a13 & a14 \\ b11 & b12 & b13 & b14 \\ c11 & c12 & c13 & c14 \\ e11 & e12 & e13 & e14 \end{pmatrix}^{-1} \times \begin{pmatrix} L \\ M \\ S \\ i \end{pmatrix} \quad \dots\dots (14)$$

この操作を光源の分光分布の組み合わせ毎に行い、本実験の視覚刺激分光分布 5 種類を決定した。錐体および杆体への刺激量を一定にした場合は、視覚刺激の条件は錐体、杆体刺激量一定であるので、刺激量を制御する視細胞は L-, M-, S-錐体、杆体および変調するメラノプシ細胞の併せて 5 種類であることから、少なくとも 5 種類の光源が必要である。前述の方法を、5 種類の RGB 成分を用いて視覚刺激分光分布 2 種類を決定した。5 色混合での具体的な数値算出の手順を記述する。まずは式(12)の 5 行 6 列の行列要素を求めた。計算方法は式(6)~(11)に従い、式(15)を得た。ここで $R1 \sim B2$ は図 2.2 の縦軸を規格化した分光分布を用いたので、それぞれは規格化した値 1 である。

$$\begin{pmatrix} L \\ M \\ S \\ Rod \\ i \end{pmatrix} = \begin{pmatrix} 27.9 & 15.8 & 0.8 & 2.6 & 40.2 & 7.0 \\ 10.9 & 20.4 & 1.1 & 0.3 & 36.2 & 10.9 \\ 0.1 & 1.6 & 13.9 & 0.0 & 0.1 & 12.2 \\ 1.4 & 24.8 & 4.6 & 0.1 & 14.5 & 30.4 \\ 0.4 & 21.7 & 5.8 & 0.1 & 7.4 & 34.3 \end{pmatrix} \times \begin{pmatrix} R1 \\ G1 \\ B1 \\ R2 \\ G2 \\ B2 \end{pmatrix} \quad \dots\dots (15)$$

例として $R1$ を除く 5 色を用いた場合、プロジェクターの発光から $G1 = 0.114$, $B1 = 0.155$, $R2 = 0.996$, $G2 = 0.114$, $B2 = 0.155$ の時に目標なる色度値に合致していたとすると、式(15)から $R1$ 成分を除いた式(16)を用い、

$$\begin{pmatrix} L \\ M \\ S \\ Rod \\ i \end{pmatrix} = \begin{pmatrix} 15.84 & 0.76 & 2.55 & 40.23 & 6.99 \\ 20.41 & 1.05 & 0.32 & 36.17 & 10.85 \\ 1.63 & 13.91 & 0.04 & 0.10 & 12.17 \\ 24.79 & 4.57 & 0.13 & 14.47 & 30.37 \\ 21.70 & 5.79 & 0.12 & 7.35 & 34.42 \end{pmatrix} \times \begin{pmatrix} G1 \\ B1 \\ R2 \\ G2 \\ B2 \end{pmatrix} \quad \dots\dots (16)$$

$L = 10.14$, $M = 8.62$, $S = 4.28$, $Rod = 10.02$, $i = 9.66$ を得た。次に式(16)から逆行列を求めて変換すると、式(17)となる。

$$\begin{pmatrix} G1 \\ B1 \\ R2 \\ G2 \\ B2 \end{pmatrix} = \begin{pmatrix} 0.009 & -0.116 & 0.013 & 0.451 & -0.368 \\ 0.003 & -0.042 & 0.090 & 0.191 & -0.188 \\ 0.469 & -0.725 & 0.006 & 0.797 & -0.572 \\ -0.008 & 0.081 & -0.003 & -0.183 & 0.139 \\ -0.006 & 0.065 & -0.023 & -0.280 & 0.265 \end{pmatrix} \times \begin{pmatrix} L \\ M \\ S \\ Rod \\ i \end{pmatrix} \quad \dots\dots (17)$$

求める解は L, M, S, Rod の値が一定の時に i の取り得る最大コントラストの条件である。 i のみを変調した結果、 L, M, S, Rod, i と $G1, B1, R2, G2, B2$ の関係は表 2.1 の通りとなった。ここで $G1, B1, R2, G2, B2$ はそれぞれの分光分布のピーク強度相対値であり、いずれも正であることが必要であることから i の取り得る範囲は概ね 9.08~9.97 となる。この操作を L, M, S を一定、あるいは L, M, S, Rod を一定の場合において任意の $R1, G1, B1, R2, G2, B2$ の 4 色ないし 5 色の組み合わせで実施し、 i の取り得る値からコントラストが最大およびその中間となる分光分布の選択を行った。ただしプロジェクターで投影したときの最大達成輝度が低い組み合わせも存在したので、プロジェクター使用達成輝度を制約条件とした。

表 2.1 サイレントサブスティテューション法を用いた分光分布シミュレーション例
 $G1, B1, R2, G2, B2$ の 5 色を用いてメラノプシン細胞への刺激量 (i) のみを変調した場合のプロジェクター RGB 成分の取り得る値を示す。 $G1\sim B2$ が正である場合のみ有効である。

Stimulus intensity to photoreceptors	L	10.14	10.14	~	10.14	~	10.14	10.14
	M	8.62	8.62		8.62		8.62	8.62
	S	4.28	4.28		4.28		4.28	4.28
	Rod	10.02	10.02		10.02		10.02	10.02
	i	10.05	9.97		9.66		9.08	8.99
RGB intensity of two projectors	$G1$	-0.028	0.000	0.115	0.329	0.362		
	$B1$	0.082	0.097	0.155	0.265	0.281		
	$R2$	0.775	0.819	0.998	1.330	1.381		
	$G2$	0.168	0.157	0.114	0.033	0.021		
	$B2$	0.257	0.237	0.154	0.000	-0.024		

本論文で使用する用語や単位は、学術的に広く用いられているものである。以下にその内容を示す。

1. 物理量

- 放射輝度 : 単位 $W/sr/m^2$
- 分光放射輝度 : 単位 $W/sr/m^2/nm$ 視覚刺激分光分布の縦軸
 これに波長毎に分光視感効率を乗じて積分した値が輝度

2. 心理物理量

- 輝度 : 単位 cd/m^2
 分光放射輝度に分光比視感度を乗じて算出した量
 角膜前の (L+M)-錐体への刺激量

網膜照度	: 単位 Td (トローランド) 輝度 x 瞳孔面積 (mm ²) 網膜上の (L+M)-錐体への刺激量
メラノピック輝度	: 単位 melanopic cd/m ² 角膜前のメラノプシン細胞への刺激量
メラノピック網膜照度	: 単位 melanopic Td 網膜上のメラノプシン細胞への刺激量

3. 知覚量

明るさ	: 単位 なし 感覚器 (網膜) を通して知覚した量
-----	-------------------------------

視覚刺激の種類を特徴づける為に、M/P 比 (Melanopic/Photopic ratio) を定義した。これはメラノプシン細胞への刺激量 (メラノピック輝度) を輝度 (= (L+M)-錐体刺激量) で除した値で、1 cd/m²あたりのメラノピック輝度を表す。これは、杆体への刺激量と錐体への刺激量の比率である S/P 比 (Scotopic/Photopic ratio) と類似の指標である。それぞれの計算式を以下に示す。

$$M/P \text{ ratio} = 4557 \int i(\lambda)P(\lambda)d\lambda / (683 \int V(\lambda)P(\lambda)d\lambda) \quad \dots\dots (18)$$

$$S/P \text{ ratio} = 1700 \int V'(\lambda)P(\lambda)d\lambda / (683 \int V(\lambda)P(\lambda)d\lambda) \quad \dots\dots (19)$$

式(18)より、M/P 比は視覚刺激の分光分布形状から決定する値となる。式(18)は角膜前の視覚刺激量を想定した関係式であるが、網膜上の視覚刺激についても式(18)の分母と分子に同じ瞳孔面積の値を乗ずるのみであるので、M/P 比は同じ値となる。

視覚刺激は、パーソナルコンピュータのマイクロソフト社パワーポイントを用いて作製した。刺激呈示はパワーポイントのスライドショーモードを使用した。刺激呈示は上下に配列した2台のプロジェクターの画像の重ね合わせによって白色スクリーンへ投影によって行った。視覚刺激の形状は円形とし、その視野サイズは5°とした。網膜内でのメラノプシン細胞の存在偏心率 (Visser et al. 1999, Rüger et al. 2005) を考慮し、鼻側周辺視に刺激を呈示するため視覚刺激の中心から7°の位置に固視点を設定した。視覚刺激円形の外側の輝度は測定装置の測定限界以下であった。視覚刺激の色度値の中心値は、CIEの色度座標 (x, y) = (0.328, 0.367) とした。各視覚刺激の色度値バラツキは x, y とともに最大値と最小値のレンジを0.003の範囲に抑えた。一部に0.003のデータがあったが、大半は0.002以下であった。刺激の輝度は7種類すべてにおいて、大略20から110 cd/m²の範囲で輝度の変調を行った。色度値および輝度の変調は、パーソナルコンピュータの256階調RGB値(0~255)を調整することによって行った。視覚刺

激の分光分布，色度値および輝度値は，色彩輝度計（SR-3A；TOPCON CORPORATION，東京）によって測定した．色彩輝度計のレンズの位置を実験参加者の目の位置に設定し，測定を行った．作製した分光分布を図 2.3 に，分光分設計に使用した BGR 成分および光学特性を表 2.2 に示す．

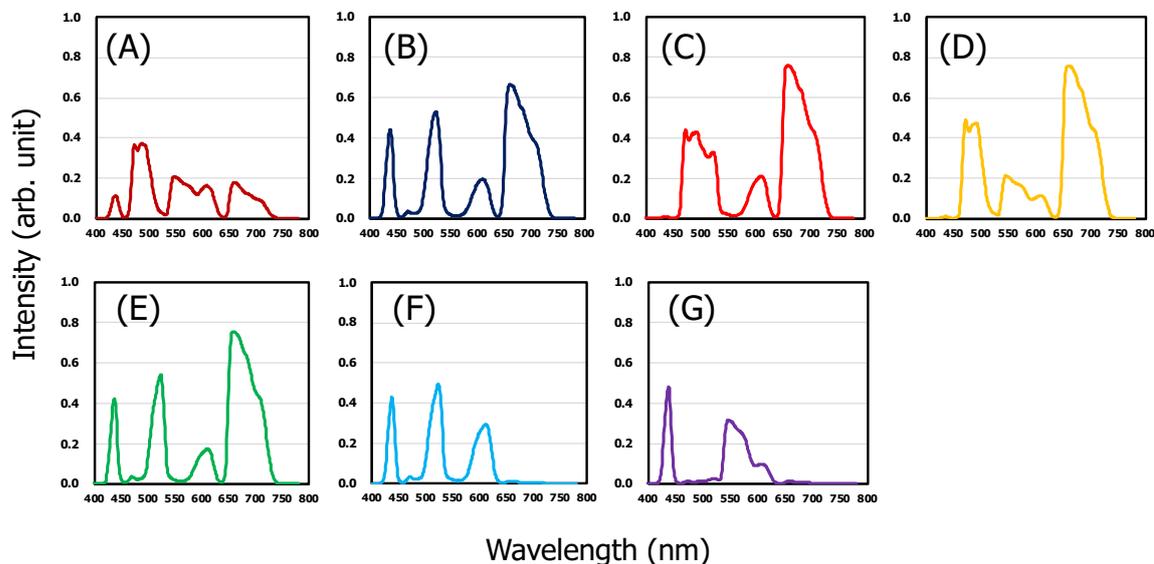


図 2.3 作製した視覚刺激の分光分布

いずれも各視覚刺激の最大輝度の分光分布を示す．縦軸は分光放射輝度を示す．

表 2.2 作製した視覚刺激の RGB 成分と光学特性

視覚刺激(A), (B)は，同一輝度において各 L-, M-, S-錐体，および杆体への視覚刺激量が同一である．(A)~(G)は同一輝度において各 L-, M-, S-錐体への視覚刺激量が同一である（ただし厳密にはこれは瞳孔径が同一の場合に限る）．○は使用，－は不使用を示す．

Visual stimuli	(A)	(B)	(C)	(D)	(E)	(F)	(G)
R1	○	○	○	○	○	○	○
G1	－	○	○	－	○	○	－
B1	○	○	－	－	○	○	○
R2	○	○	○	○	○	－	－
G2	○	－	－	○	－	－	○
B2	○	○	○	○	－	○	○
M/P ratio	7.0	5.7	9.3	8.2	5.6	5.2	2.6
S/P ratio	2.6	2.6	3.6	3.0	2.6	2.4	1.4

S/P ratio 同一

M/P ratio 最大

M/P ratio 最小

M/P 比の範囲は最大値 9.3, 最小値 2.6 であった (表 2.2)。現在市販されている光源の M/P 比は, 白熱電球では 3.3, 蛍光灯 (三波長型 5000 K) では 3.8, 蛍光灯 (一般普及型 5000 K) では 4.1, 白色 LED (青色 LED 励起型 5000 K) では 4.2 である。本実験で作製した視覚刺激はこれらの値より取り得る範囲が広い, 換言すれば錐体への同一刺激量におけるメラノプシン細胞への刺激量のコントラストが大きい視覚刺激である。比較として, 黒体輻射 (自然光) および単色光の M/P 比を図 2.4 に示す。

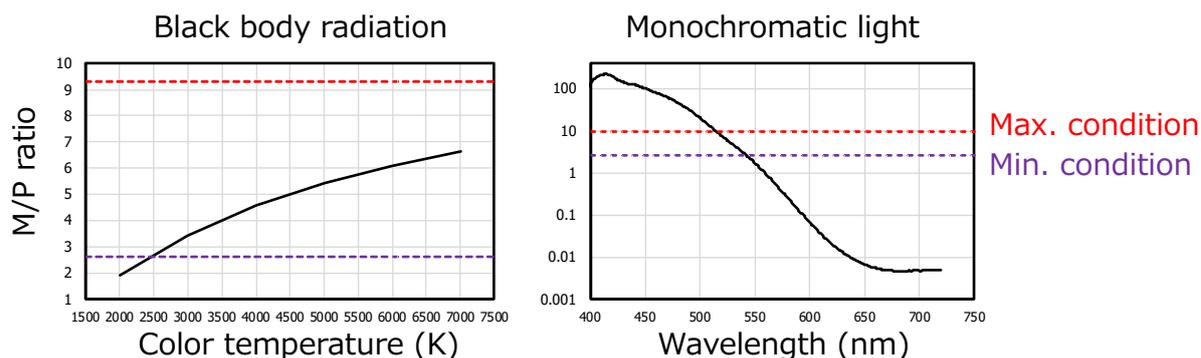


図 2.4 黒体輻射 (自然光) と単色光の M/P 比

黒実線は分光分布から計算した M/P 比を示す。黒体輻射の分光分布はプランク分布の式から算出した。例えば太陽の表面温度は約 5800 K であり, その M/P 比は約 6 となる。本実験で使用した視覚刺激は現実的な黒体輻射の取り得る M/P 比の範囲を大きく超える。

本実験で用いた視覚刺激の内, 最大の M/P 比条件は白色の自然光では実現できない。また最小の M/P 比条件は自然光において実現可能であるが, その時の発光色の色温度は約 2500 K である。この色温度領域ではアピランスはオレンジ色となり, 所謂白色とは異なる。従って今回作製した視覚刺激はメラノプシン細胞の機能解明にあたり, 錐体への刺激量が一定の条件下でのメラノプシン細胞への刺激量の差異が, 明るさ知覚の差異への影響の検出において有利な実験条件設定となった。なお, 単色光では広い範囲の M/P 比が実現可能 (図 2.4 右) であるが, 視覚刺激の組み合わせが錐体への刺激量が一定となるメタメリズムの関係とはならないために, メラノプシン細胞と錐体との関与の切り分けができない。

2.2.2 明るさ知覚評価

錐体かつ杆体への刺激量一定, および錐体への刺激量一定での実験は, それぞれ横浜国立大学の学生 9 名 (25.0 才 \pm 4.0), 7 名 (25.1 才 \pm 4.5) が参加した。各実験参加者において色覚正常であることを確認した。色覚正常の確認は, 1. 石原式色覚検査表, 2. Farnsworth-Munsell 100 Hue Test, および 3. アノマロスコープを用いた。視力矯正が必要な実験参加者について

は、ブルーライトカット眼鏡の様な、呈示する視覚刺激の分光分布に著しい変化をもたらす矯正器具は使用不可とした。すべての実験参加者に対し、「国立大学法人横浜国立大学ライフサイエンス研究等の実施に関する規則」に則り、実験参加者から実験参加の同意書を得た。

明るさ知覚の数値化はマグニチュード推定法を用いた。基準となる視覚刺激を設定し、テスト刺激において知覚した明るさは基準刺激の明るさを 100 としたときの相対的な数値を口頭で答えさせた。本実験では最も M/P 比の大きい視覚刺激(C)の最大輝度条件を基準刺激として採用した。図 2.5 に実験レイアウトを示す。

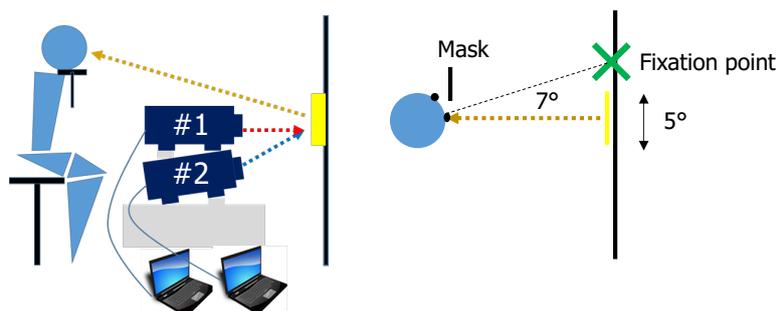


図 2.5 実験レイアウト

実験参加者と視覚刺激の位置関係を示す。右眼で固視点を注視することにより、白色スクリーンに投影した円形の視覚刺激（図 2.6）を右眼鼻側周辺視に呈示できる。

実験参加者は視覚刺激から 1350 mm の位置に座位し、顎台で頭部を固定した。実験参加者はプロジェクターからの放出した光出力の、白色スクリーンからの反射光を視覚刺激として受けた。以下に、詳細な実験手順を示す。

1. 実験参加者に実験概要説明し、内容了解後に実験同意書を記入させた。さらに体調に異常が無いことを確認し、実験を開始した。
2. 実験スペース（横浜国立大学総合研究 E 棟 4 階）に入室後消灯し、実験用椅子に着席後 5 分間安静にした。
3. 安静時間終了後、顎台を用いて頭部を固定し、右眼は設定した固視点を注視した。左眼は衝立でマスクし視覚刺激を遮断した。実験中の瞬きには制約を設けなかった。
4. 視覚刺激は基準刺激とテスト刺激を一对とし、時間軸で刺激呈示を行った。基準刺激を 5 秒呈示の後、テスト刺激を 5 秒呈示し、それを 2 回繰り返した（図 2.6）。
5. 実験参加者はマグニチュード推定法で知覚した明るさを回答した。回答のタイミングは 2 回目のテスト刺激の呈示中、呈示開始から 3 秒経過後とした（回答を促す声かけを行った）。3 秒後とした理由として、メラノプシン細胞の応答時定数を考慮し、その機能が過渡的状态終了し定常的になることを担保できる時間としたからである。

6. すべての視覚刺激に対する1回ずつの明るさ知覚評価を1セッションとし、計3セッションを行った。セッション内のテスト刺激呈示順序はランダムとし、セッション間の刺激呈示も異なった順序にした。各セッション間に5分の暗所休憩を設けた。
7. 実験終了時に、実験参加者の体調に異常が無いことを確認した。また、実験途中で体調異常を訴えた実験参加者については、その時点で実験を中止した(1名)。当該実験参加者のデータは不採用とした。
8. 実験時間帯はプロジェクターの出力特性が安定する電源ON4時間後の11時から16時までとした。実験参加者全体の評価は複数回に分けて行った。

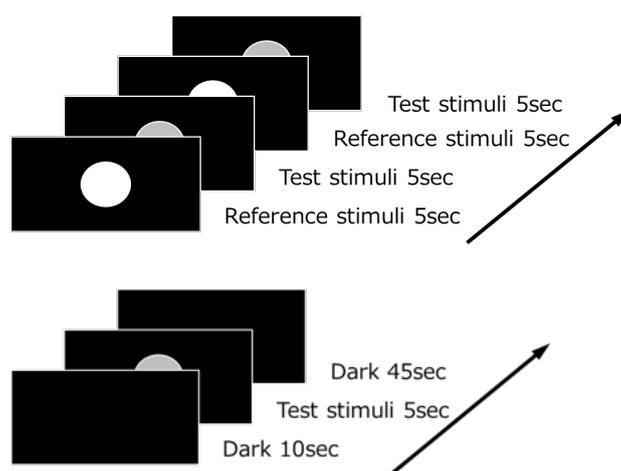


図 2.6 視覚刺激呈示手順

上：明るさ知覚評価，下：瞳孔径測定の視覚刺激呈示手順，矢印は時間軸を示す。

2.2.3 瞳孔径測定

明るさ知覚評価において使用した同じ視覚刺激呈示下での瞳孔径測定を行った。測定は明るさ知覚評価と同一の実験参加者で行った。実験レイアウトおよび実験プロセスは、視覚刺激呈示方法以外、明るさ知覚評価と同様の方法で実施した。瞳孔径測定は Arrington Research, Inc. の ViewPoint EyeTracker (図 2.7) を使用し、両眼の瞳孔径を測定した。測定装置を装着後5分間の暗所安静を行った。その後測定の基準となる直径 5 mm の黒色マーキングを実験参加者の角膜直前に保持し、測定装置で読み込み、個人毎の瞳孔径測定値の基準値とした。視覚刺激呈示は、10 秒の暗所安静後、5 秒の視覚刺激呈示し、その後 10 秒の暗所安静時間、35 秒のレスト時間を設けた (図 2.6)。計 45 秒の暗所安静終了時に、瞳孔径が散瞳し回復していることを確認した。この測定を全視覚刺激について実施した。測定は1回/視覚刺激を行った。瞳孔径は刺激呈示後縮瞳し、約 1 秒後に定常状態となり、呈示時間中は概ね一定の値を保持した。瞳孔径のデータは刺激呈示時間中の最小値を採用した。この値は刺激開始 3 秒後の値と同一であった。

データは前述の基準値を用い、測定値から比例計算の換算をすることによって瞳孔径絶対値を決定した。実験時間帯は明るさ知覚の場合と同じく、11時から16時とした。



図 2.7 瞳孔径測定装置

左側の眼鏡形状装置の前に設置している赤外線光源（外側）とカメラ（内側）を用いて瞳孔径を測定した。

2.3 結果

2.3.1 輝度（角膜前視覚刺激量）に対する明るさ知覚

図 2.8 に各視覚刺激の輝度に対する明るさ知覚の実験結果を示す。横軸は視覚刺激の輝度 L (cd/m^2)、縦軸はマグニチュード推定法によって知覚した明るさ R の数値化データを示す。各プロットの点は実験値を示す。実験値は各実験参加者繰り返し 3 回の平均値をその実験参加者の測定値とし、これらの平均値を実験値とした。標準誤差は実験参加者全員の測定値をもとに算出した。データは何れの視覚刺激種においても輝度に対し非線形の明るさ知覚となった。最初に得られたデータの妥当性を確認した。過去の研究例との整合を検証するためにステーブンスの幂則 (Stevens 1970) に従い、各視覚刺激での実験値点を幂関数 ($Y = \alpha \cdot I^\beta$) によるフィッティングを行った。破線はフィッティングした結果である。フィッティングは、全視覚刺激の幂関数の係数 α を共通に設定し、 α (1 変数) と視覚刺激毎の幂数 β (7 変数) をパラメーターとし、実験値と計算値の差異から最小二乗法を用いて係数、幂数を決定した。幂数はそれぞれ、(A): 0.54, (B): 0.53, (C): 0.58, (D): 0.55, (E): 0.54, (F): 0.53, (G): 0.52 となった。これらはステーブンスが提示する暗闇中の 5° ターゲットでの幂数 0.33 より大きく、点光源での幂数 0.5 と同等であった。また芋阪は周辺視の明るさ幂関数に及ぼす刺激サイズの効果において、 20° 周辺視で 2° のサイズの白色光刺激 2 秒呈示において幂数が 0.38 であることを示した (芋阪 1983)。本結果との差異は、使用する光源の分光分布の差異や、呈示時間が短時間のためメラノプシン細胞の寄与が小さかったことによるものと考えられる。

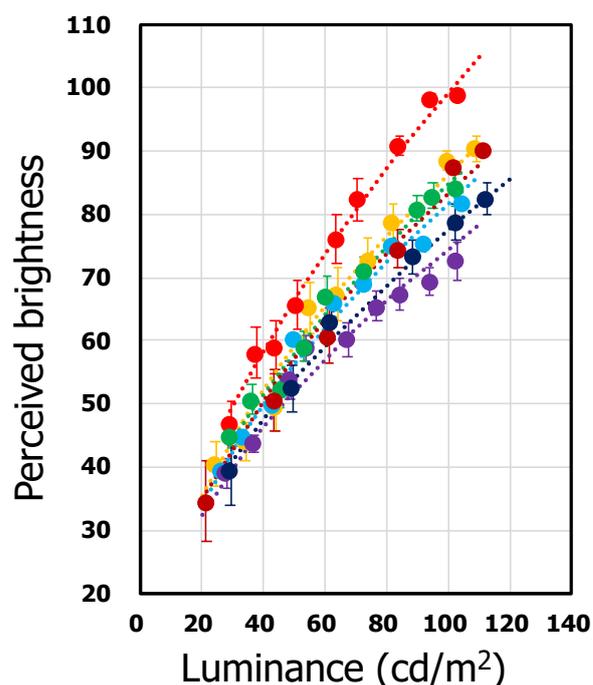


図 2.8 輝度に対する明るさ知覚

各点は実験値を、破線は冪関数によるフィッティングを示す。エラーバーは±標準誤差を示す。識別の色表示は図 2.3 と同じく、異なる M/P 比の視覚刺激を示す。

従来の錐体、杆体に関与するイメージ形成経路の範囲で考えるならば、本実験条件下において色度値は同一であることから、同一輝度では L-, M-, S-錐体への刺激量が同一となり、知覚する明るさは視覚刺激の種類によらず同一になることが予想される。しかし実験結果は同一輝度下において、知覚した明るさは呈示した視覚刺激種、すなわち M/P 比によって異なることを示した。例として輝度 100 cd/m^2 において、M/P 比最大の視覚刺激下と最小の視覚刺激下では約 1.4 倍の明るさ知覚差異があった。この結果は現在の測光学では説明できない。このことから、明るさ知覚の差異の要因は、メラノプシン細胞ないし杆体の関与と考えることができる。ただしこのように結論づけることができるためには、厳密には瞳孔径が同一の場合のみである。現時点の測光学において明るさ知覚は輝度のみの関数であるが、この結果からは明るさ知覚の差異の要因はメラノプシン細胞ないし杆体の関与、あるいは瞳孔径の影響とすることができる。

杆体の関与を検証するために、視覚刺激(A)と(B)において、輝度の高い条件での実験データの比較検定を行った。2 標本による T 検定 (対立仮説: ノットイコール) の結果を図 2.9 に示す。いずれの条件においても 2 標本による T 検定を行った結果、統計的有意差が認められた。なお、両条件下での瞳孔径は僅かながら視覚刺激(A)の方が小さい (図 2.10) ため、両者の比較においては瞳孔径の影響は排除可能と考えた。杆体の影響については 2.4 節において詳述する。

これらのことから、本実験における明るさ知覚の差異はメラノプシン細胞の関与の可能性を示唆している。

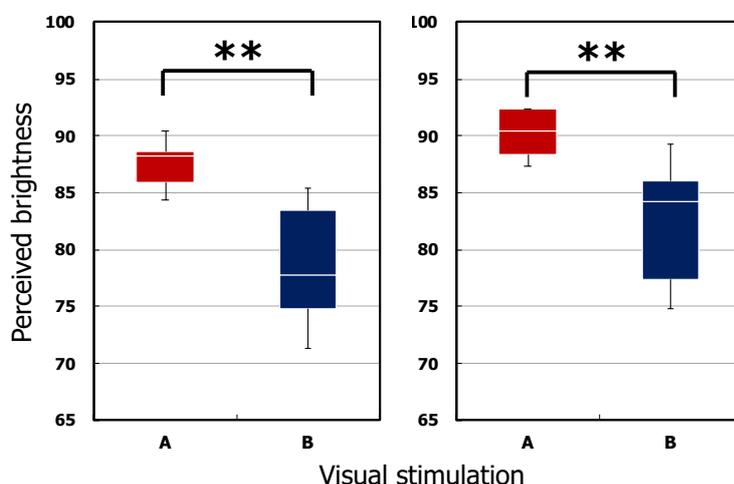


図 2.9 メラノプシン細胞への刺激量のみが異なる条件での明るさ知覚比較

視覚刺激 (A), (B)の実験結果を Box-and-whisker plot で示す. 左: 102 cd/m²でのデータ, 右: 112 cd/m²でのデータを示す. いずれの条件においても T 検定の結果, **: P<0.01 であった.

なお、図 2.8 について注意すべき点は、横軸は輝度すなわち (L+M)-錐体への刺激量であるが、視細胞分光感度曲線の重なりがあるため、同時にメラノプシン細胞への刺激量も変調していることである。明るさ知覚に対する (L+M)-錐体への刺激量とメラノプシン細胞への刺激量の寄与を分離し定量化するためには、それぞれの刺激を独立した形式で表現する必要がある。この解析に関しては、2.3.4 項において詳述する。

2.3.2 瞳孔径測定

図 2.10 に視覚刺激量に対する瞳孔径の測定結果を示す。左図の横軸は輝度、すなわち角膜前 (L+M)-錐体への刺激量、右図の横軸は角膜前メラノプシン細胞への刺激量 (メラノピック輝度) である。(L+M)-錐体への刺激量の増加に伴って瞳孔径は収縮し、同様にメラノプシン細胞への刺激量の増加に伴っても収縮する。瞳孔径は錐体、メラノプシン細胞への刺激量の関数であると言われているが、この特性は視覚刺激条件に大きく依存する。本実験条件下では、瞳孔径は錐体への刺激量の関数で表現するよりもメラノプシン細胞への刺激量の関数で表現する方がより適切であるという結果となった。

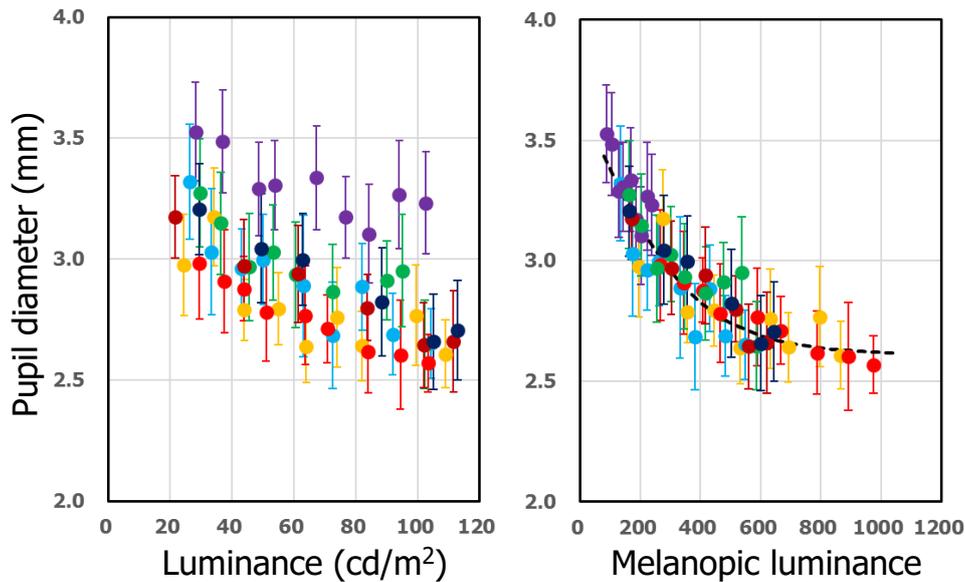


図 2.10 輝度, およびメラノピック輝度に対する瞳孔径

各点は実験値 (平均値) を, 破線は冪関数によるフィッティングを示す. 破線は下記式(28)をプロットした. エラーバーは±標準誤差を示す. 識別の色表示は図 2.3 と同じく, 異なる M/P 比の視覚刺激を示す.

2.3.3 網膜照度 (網膜上視覚刺激量) に対する明るさ知覚

2.3.2 において, 瞳孔径は輝度である (L+M)-錐体への刺激量の関数であることに加えて, メラノプシン細胞への刺激量の関数でもあることを確認した. これは本実験においては, 同一輝度, 換言すれば角膜前の錐体への刺激量が同一の場合においても, 網膜への刺激量は異なるということと同義である. 従って, 視覚刺激に対する明るさ知覚の厳密性を高める為に, 説明変数を輝度, すなわち角膜前刺激量から網膜上刺激量である網膜照度へ変換して解析を行った.

図 2.11 に各視覚刺激の網膜照度に対する明るさ知覚の実験結果を示す. 瞳孔面積は実験参加者全員の平均値を採用した. 横軸は視覚刺激の網膜照度 (Td), 縦軸は図 2.8 と同様に知覚した明るさの数値化データを示す. 各プロットの点は実験値, 破線は冪関数 ($Y = \alpha \cdot I^\beta$) にフィッティングした結果である. フィッティングは 2.3.1 項で示した方法で行い, 冪数はそれぞれ, (A): 0.70, (B): 0.68, (C): 0.73, (D): 0.71, (E): 0.69, (F): 0.69, (G): 0.65 となった. これらは図 2.8 で示した説明変数を輝度でプロットした時の値よりも大きくなった. 知覚した明るさは網膜に到達した光量に関連するため, 瞳孔径に依存する. 一方, 瞳孔径はメラノプシン細胞から視蓋前域オリブ核への投射の制御を受ける. 従って, 図 2.8 の結果は瞳孔径の変化による錐体への視覚刺激量の差異に伴う明るさ知覚への影響に起因したアーチファクトの可能性を否定することはできない. しかし図 2.11 において, 瞳孔径を考慮した網膜上での錐体への同一刺激量にもかかわらず, メラノプシン細胞への刺激量が異なる場合に知覚した明るさが異なった. このことか

ら本実験結果は、明るさ知覚は瞳孔径によるアーチファクトではないとすることができる。同一網膜照度の時、例として 500 Td において知覚した明るさは、本実験条件の M/P 比最大の視覚刺激下と最小の視覚刺激下では約 1.8 倍の差異があった。

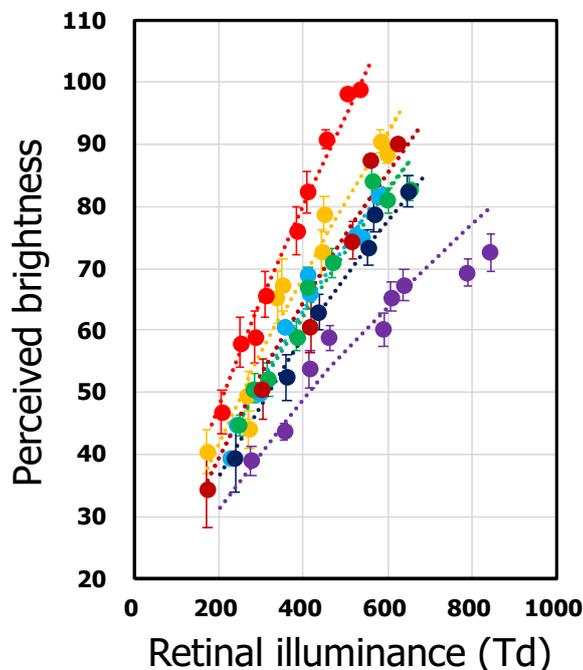


図 2.11 網膜照度に対する明るさ知覚

各点は実験値を、破線は冪関数によるフィッティングを示す。エラーバーは±標準誤差を示す。識別の色表示は図 2.3 と同じく、異なる M/P 比の視覚刺激を示す。

以上の結果から本実験条件下における明るさ知覚は、網膜上での錐体への刺激量とメラノプシン細胞への刺激量の関数となると結論づけた。次項において、これらの心理物理量を説明変数とした明るさ知覚の定式化の結果を示す。

2.3.4 明るさ知覚の定式化

前述の通り、現在の測光学において知覚する明るさは角膜前の錐体への視覚刺激量（輝度）のみの関数である。これは Weber-Fechner の増分閾一定の規則から導いた、

$$R = k \cdot \log I + K \quad \dots\dots (20)$$

(ここで、 I : 輝度 (cd/m^2), k : 係数, K : 定数) や、Stevens の冪則である、

$$R = \alpha \cdot I^\beta \quad \dots\dots (21)$$

(ここで、 I :輝度 (cd/m²), α :係数, β :冪数) が基となっている。しかし、本実験において、明るさ知覚は錐体とメラノプシン細胞の両者が関与することが分かった。すなわち視覚刺激が輝度のみでは表現できないことを示している。そこで、実験結果を基に、知覚した明るさを錐体への刺激量(輝度ないし網膜照度)とメラノプシン細胞への刺激量(メラノピック輝度ないしメラノピック網膜照度)の関数で定式化を行った。定式化の順序として、視細胞への直接の刺激量である網膜上の刺激量を説明変数とした定式化を最初に行い、次に現在の測光学で適用されている角膜前の刺激量を変数とした関係式を導出と、2段階で行った。定式化に当たっては、実験参加者全員の測定データの平均値を用いた。次に、平均値での定式化と同じ方法を用いて、各個人のデータを解析した。以下に網膜上の錐体、メラノプシン細胞への刺激量と知覚した明るさの関係式の導出手順を示す。関係式において使用する変数は、 L :視覚刺激の輝度 (cd/m²), E :視覚刺激の網膜照度 (Td), M :角膜前におけるメラノプシン細胞への刺激量(メラノピック輝度), G :網膜上におけるメラノプシン細胞への刺激量(メラノピック網膜照度), である。各変数は以下の式を用いた。ここで S は瞳孔面積 (mm²) である。

$$L = 683 \int V(\lambda)P(\lambda)d\lambda \quad \dots\dots (22)$$

$$E = L \cdot S \quad \dots\dots (23)$$

$$M = 4557 \int i(\lambda)P(\lambda)d\lambda \quad \dots\dots (24)$$

$$G = M \cdot S \quad \dots\dots (25)$$

最初にメラノプシン細胞への刺激量に対する明るさ知覚の導出を行った。図 2.12 は図 2.11 に同一網膜照度を示す線を付加したグラフである。ここで、同一網膜照度の値は 240, 280, 345, 405, 455, 510, 560 Td の 7 点である。それぞれに対して明るさ知覚の差異が全体の範囲に対し十分に小さいと見なすことができる 10 Td をレンジとし、そのビンングした実験値群を用い錐体項を定数とにおいて最小二乗法にてフィッティングを行った。フィッティング関数は冪関数を採用した。その理由は、実験から得られた非線形データは冪関数で概ねフィッティング可能であったこと、および Stevens の冪則が一般的に用いられているからである。

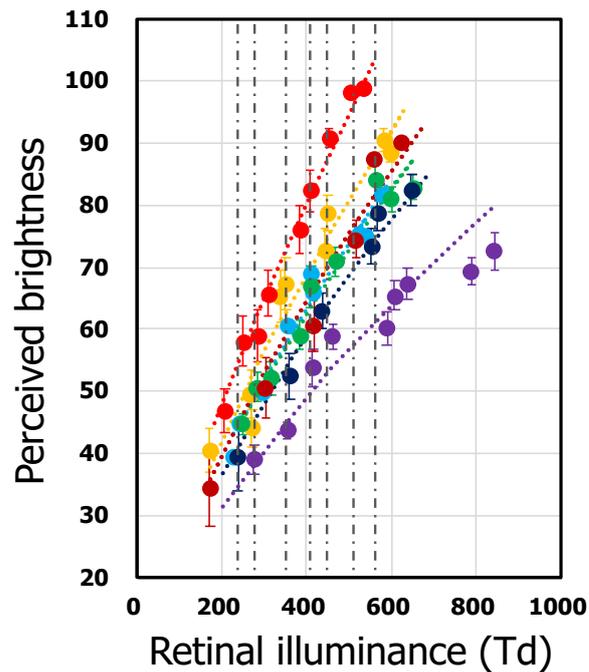


図 2.12 網膜照度に対する明るさ知覚曲線 (同一網膜照度線を付加)
 黒色破線が定式化に用いた同一網膜照度線を示す。

フィッティングの結果, 以下の式を得た.

$$R = 4.84 \cdot 10^{-3} \cdot G^{1.08} + C \quad \dots\dots (26)$$

ここで C は錐体の関与に関わる項である. 次に錐体項 C を決定するため, 式(26)と実験から得られた全データを用いて同様に冪関数を用いたフィッティングを行い, メラノピック網膜照度 (G) と網膜照度 (E) に対する明るさ知覚 (R) の式(27)を得た.

$$R = 4.84 \cdot 10^{-3} \cdot G^{1.08} + 2.31 \cdot E^{0.482} \quad \dots\dots (27)$$

式(27)の妥当性を検証するため, 実験値と式(27)から得られた計算値の回帰分析を行った. 結果を図 2.13 に示す. 相関関係を示す決定係数 r^2 は 0.94 であった.

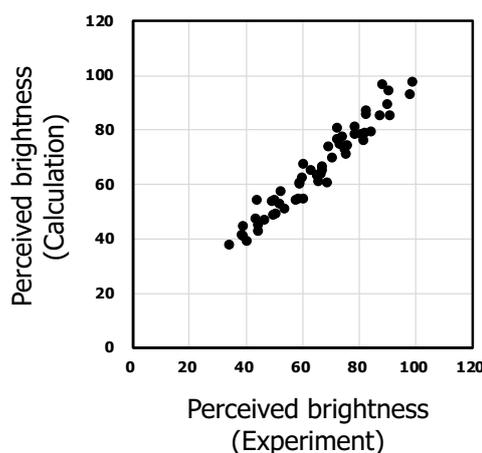


図 2.13 明るさ知覚における実験値と計算値の相関関係

横軸は実験から得られた実験値，縦軸は式(27)から得られた計算値を示す。

定式化の結果，メラノプシン細胞が関与する項と錐体が関与する項の加法の形式となった。これをオフセット調節の形式と呼ぶ。

式(27)のメラノプシン細胞項と錐体項の冪数を比較した。錐体項の冪数が 0.48 と対数形式である Weber-Fechner 則でも表現できる値であるのに対し，メラノプシン細胞項の冪数は 1.08 と概ね 1.0 との結果となった。これは視覚刺激量の増大に伴い知覚量が線形に増加する現象であり，錐体が視覚環境のコントラスト情報を符号化していることに対し，メラノプシン細胞が視覚環境の絶対値情報を符号化していることを示唆している。

式(27)を用いて，網膜照度に対する明るさ知覚においてメラノプシン項と錐体項を分離した関係を図 2.14 に示す。図 2.14 から明らかなように，図 2.11 で得られた各視覚刺激の網膜照度に対する明るさ知覚の冪数(A): 0.70, (B): 0.68, (C): 0.73, (D): 0.71, (E): 0.69, (F): 0.69, (G): 0.65 は，錐体項の固有の冪数 0.482 にメラノプシン細胞項をオフセット調節した値となる。従って，網膜照度，あるいは輝度に対する知覚した明るさは，厳密には冪関数ではない。ただし白色での従来の実験条件，例えば白熱電球を視覚刺激として用いた場合は M/P 比は 3.3 とオフセット量が小さいために，近似的に冪関数にフィッティング可能となる。ここでオフセット調節の関係において，錐体項に対してメラノプシン項がオフセットするという形式を想定した。錐体が光環境空間の局所的な視覚情報を符号化に関与していることに対し，メラノプシン細胞は比較的大域の視覚情報のインテグレーションに関与している (Do 2019) ことから，網膜上の各位置に対応する信号はメラノプシン細胞からの応答に錐体からの応答が加算しているとするのが合理的であるからである。

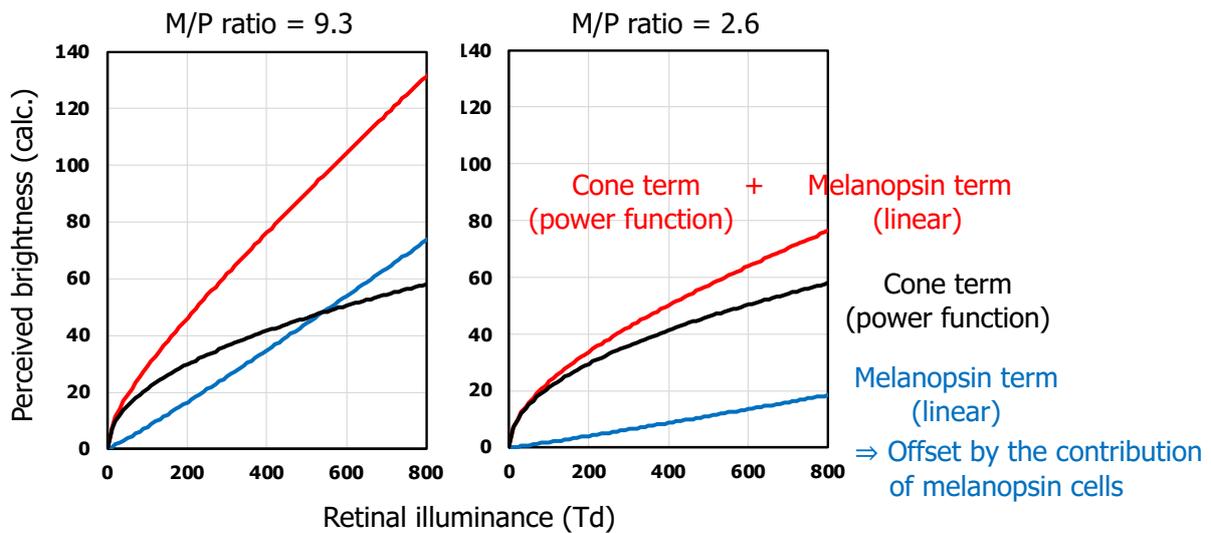


図 2.14 明るさ知覚におけるメラノプシン項と錐体項の関係

例として、左：視覚刺激(C) M/P 比=9.3 (最大実験条件) と、右：視覚刺激(G) M/P 比=2.6 (最小実験条件) の場合を示す。赤実線 (見かけの明るさ知覚) は、黒実線 (錐体の寄与) に青実線 (メラノプシン細胞の寄与) がオフセットした結果である。

現在の測光学において説明変数は網膜上の刺激量ではなく、角膜前の刺激量が用いられている。式(27)を変形し、角膜前のメラノプシン細胞と錐体への刺激量に対する明るさ知覚の定式化を行った。まずは視覚刺激量に対する瞳孔径の定式化を行った。図 2.10 右において、シグモイド関数を用いフィッティングしたところ、以下の式が得られた。

$$d = 1.74 / (1 + e^{(0.0040 \cdot M + 0.0012 \cdot L)}) + 2.58 \quad \dots\dots (28)$$

ここで、測定値と計算値の相関を示す決定係数 r^2 は 0.85 であった。瞳孔面積 S を用いた E と L 、 G と M の関係式(23)、(25)から、

$$R = 4.84 \cdot 10^{-3} \cdot (M \cdot S)^{1.08} + 2.31 \cdot (L \cdot S)^{0.482} \quad \dots\dots (29)$$

$$S = \pi \cdot (d/2)^2 \quad \dots\dots (30)$$

となった。 $M=M/P$ 比 $\cdot L$ であることから、角膜前、網膜上のいずれの場所での視覚刺激量においても明るさ知覚の算出が可能となった。

次に明るさ知覚におけるメラノプシン細胞の寄与の大きさを算出した。メラノプシン寄与比率は、式(27)を用いて

Contribution ratio of melanopsin cells

$$= 4.84 \cdot 10^{-3} \cdot G^{1.08} / (4.84 \cdot 10^{-3} \cdot G^{1.08} + 2.31 \cdot E^{0.482}) \quad \dots\dots (31)$$

から求めた。図 2.15 に式(31)を用いて求めた結果を示す。なお、式(31)から自明であるが、メラノプシン寄与比率 (%) = 100 - 錐体寄与比率 (%), である。

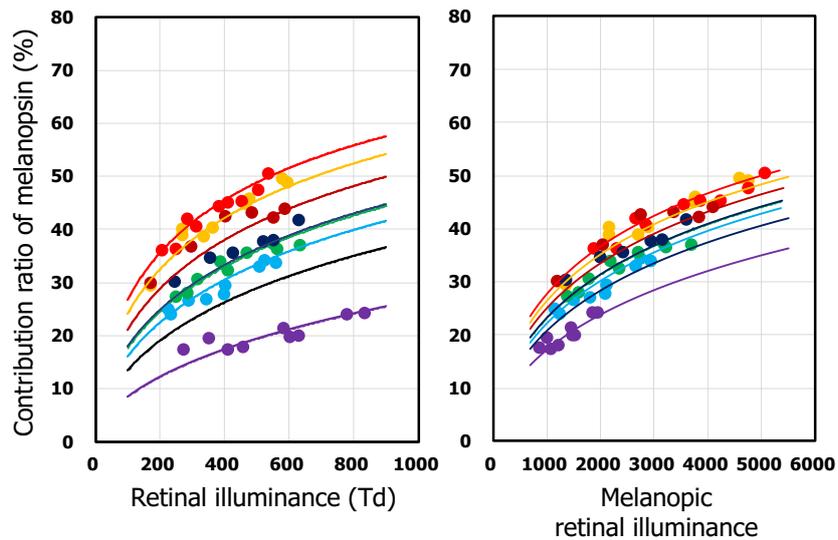


図 2.15 明るさ知覚におけるメラノプシン細胞の寄与比率

左：網膜照度，右：メラノピック網膜照度に対する，メラノプシン寄与比率（式(31)の分母は実験値を用いた）を示す。識別の色表示は図 2.3 と同じく，異なる M/P 比の視覚刺激を示す。実線は各視覚刺激での計算値を示す。黒色実線は白色 LED (M/P 比 4.2) での計算値を示す。

2.1 節の仮説で示した通り，視覚刺激量増大に伴いメラノプシン寄与比率が増加することが明らかになった。また，M/P 比増大に伴い寄与比率が増加した。本実験条件の範囲ではあるが，メラノプシン寄与比率は 50 % を超える領域も現れた。以上の明るさ知覚の式(27)，および明るさ知覚におけるメラノプシン寄与比率の式(31)を用い，視覚刺激の網膜照度，メラノピック網膜照度，M/P 比を説明変数とし，明るさ知覚およびメラノプシン寄与比率の関係をシミュレーション（外挿）した。計算結果を図 2.16 に示す。

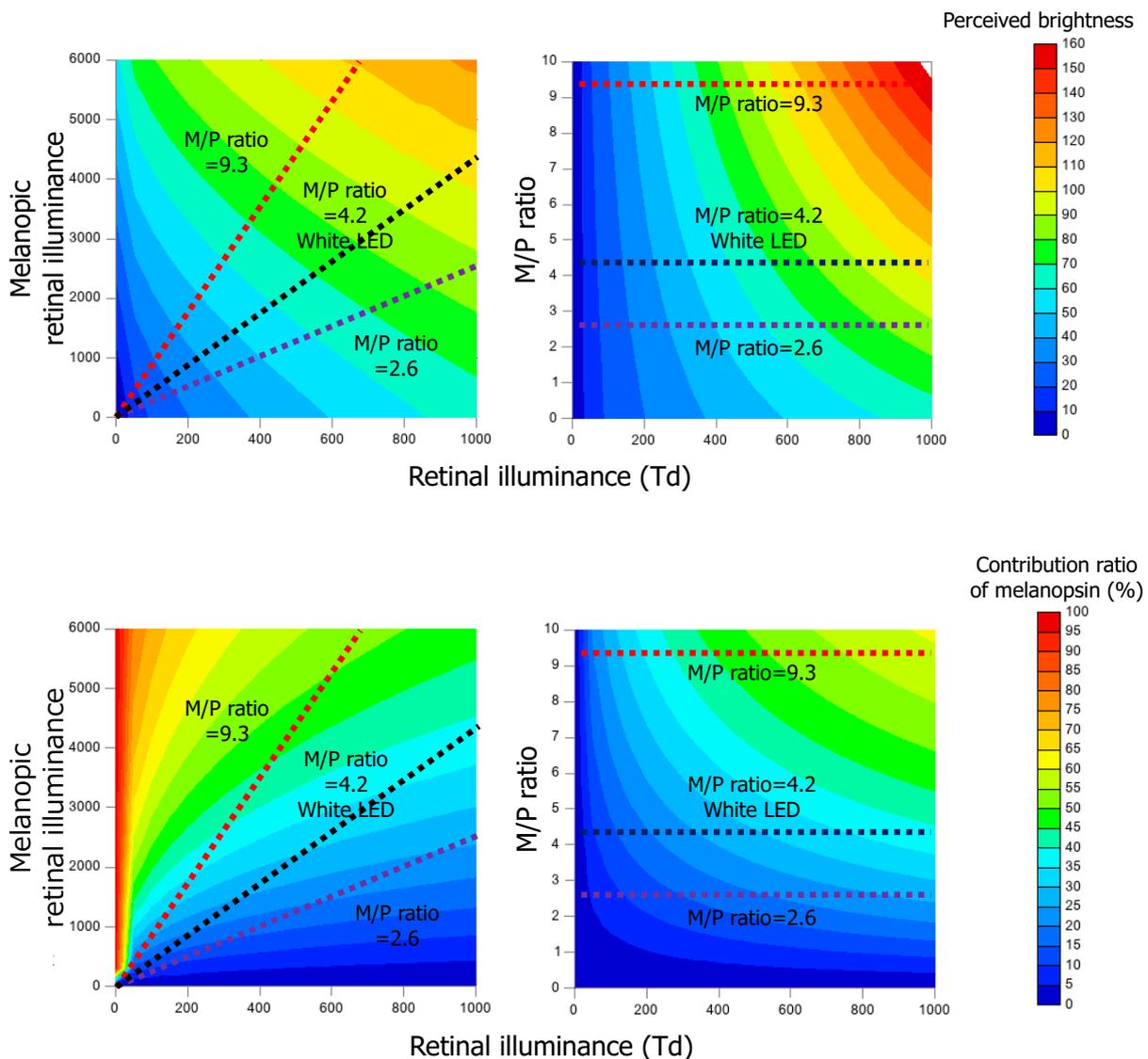


図 2.16 明るさ知覚およびメラノプシン寄与比率のシミュレーション結果

上左：網膜照度，メラノプシン網膜照度に対する明るさ知覚，上右：網膜照度，M/P 比に対する明るさ知覚，下左：網膜照度，メラノプシン網膜照度に対するメラノプシン細胞の明るさ寄与比率，下右：網膜照度，M/P 比に対するメラノプシン細胞の明るさ寄与比率を示す．例として M/P 比 3 条件（最大値：9.3，最小値：2.6，白色 LED：4.2）における関係を破線プロットで示す．

実社会での適用について考察すれば，市販の LC ディスプレイの白色での最大輝度は約 400 cd/m^2 である．この映像を周辺視で見たとき，縮瞳を考慮すれば網膜照度はおおよそ 1500 Td となりメラノプシン細胞と錐体の明るさ知覚の寄与は概ね 50 : 50 となる．また視覚刺激条件によっては，高 M/P 比の場合メラノプシン寄与比率はシミュレーション上 90 % 以上も可能（図 2.16 下左）である．この考え方が色覚（色チャンネル）において同様のモデルで説明可能かの

検証は、視覚情報処理機構におけるメラノプシン細胞の機能解明の大きな課題の一つであると考えられる。

2.3.5 メラノプシン細胞を考慮した明るさ知覚の個人差

2.2 節、2.3 節の実験データ解析は実験参加者の評価平均値で実施したものである。ここではこの解析と同様の方法で個人毎のデータ解析を行った。前項において、明るさ知覚におけるメラノプシン細胞と錐体との関係は加法の関係であることを示した。この関係を個人毎の測定データにも適用し、メラノプシン項および錐体項の係数を求めた。計算結果を表 2.3 に示す。

表 2.3 個人毎の定式化係数

7 種類の視覚刺激評価に参加した 7 名 (P1~P7) について計算を行った。

実験参加者	平均データ	P1	P2	P3	P4	P5	P6	P7
メラノプシン項冪数	1.08	0.825	1.06	0.779	1.18	0.969	1.21	1.10
メラノプシン項係数	$4.84 \cdot 10^{-3}$	$5.95 \cdot 10^{-2}$	$4.94 \cdot 10^{-3}$	$8.81 \cdot 10^{-2}$	$1.64 \cdot 10^{-3}$	$2.25 \cdot 10^{-2}$	$2.11 \cdot 10^{-3}$	$2.78 \cdot 10^{-3}$
錐体項冪数	0.482	0.094	0.599	0.550	0.565	0.114	0.193	0.368
錐体項係数	2.31	17.7	1.23	0.896	1.42	11.4	14.4	4.66
決定係数	0.942	0.831	0.798	0.723	0.700	0.744	0.517	0.759

図 2.17 に定式化したメラノプシン項と錐体項の冪数の個人間バラツキを示す。錐体項と比較しメラノプシン項の冪数の個体差のバラツキが小さくなった。

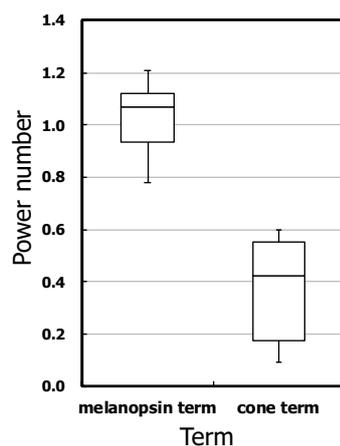


図 2.17 定式化におけるメラノプシン項と錐体項の冪数の個人間バラツキ各冪数のバラツキを Box-and-whisker plot で示す。

次に明るさ知覚に対するメラノプシン寄与比率の個人毎のデータについて計算を行った。結果を図 2.18 に示す。

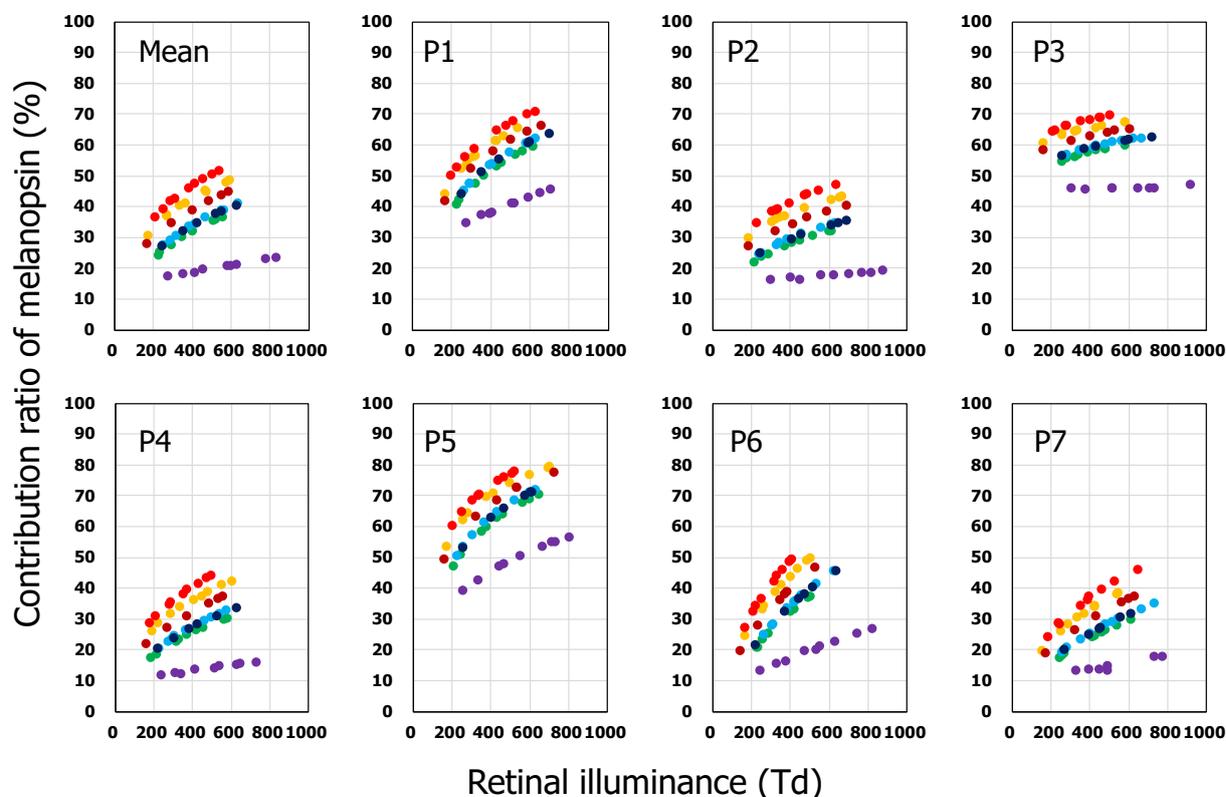


図 2.18 明るさ知覚における個人毎のメラノプシン寄与比率

横軸は網膜照度，縦軸はメラノプシン寄与比率（式(31)）を示す。Mean は全実験参加者の平均値，P1～P7 は各実験参加者の値を示す。識別の色表示は図 2.3 と同じく，異なる M/P 比の視覚刺激を示す。

網膜照度増加に伴いメラノプシン寄与比率が増加すること，M/P 比の増大に伴いメラノプシン寄与比率が増加すること等，平均値のデータと全体的な傾向は同じであった。ただしメラノプシン寄与比率の値は概ね 2 タイプ（P1, P3, P5 と P2, P4, P6, P7）に分かれた様相を示すことが分かった。これを検証するために，平均値のデータに対する個人毎のデータの比率に着目し，解析を行った。

図 2.19 に明るさ知覚における平均値データに対する個人毎データの比率を示す。比率は図 2.18 の全測定点について，個人毎の各測定点のデータを対応する平均の測定データで除した値である。すなわち 1.0 は平均値のデータを示す。これを個人毎に全データを Box-and-whisker plot で表現した。図 2.19 から明らかなように，実験参加者 7 の内，3 名（P1, P3, P5）は対平均値が 1.5 から 2 倍のメラノプシン寄与比率であることに對し，4 名（P2, P4, P6, P7）は対平均値が 0.7 倍から 1.0 倍のメラノプシン寄与比率と，概ね 2 タイプに分かれる結果となった。

以上のように明るさ知覚の個人差において、メラノプシン細胞の関与についてもその可能性を見出した(図 2.18, 2.19)。明るさ知覚個人差の要因は、1. 角膜、前房、水晶体、硝子体等の光学媒体の分光透過率、2. 網膜中心窩での光受容細胞に吸収される前の黄斑色素の分光透過率、3. 錐体と杆体の分光吸収、4. L-, M-, S-錐体の密度分布、と言われている(矢口 2005)。中野および山内はそれぞれ、RGB 等色関数、XYZ 等色関数の個人差を示した(中野 2005, 山内 2005)。いずれの関数においても個人差は連続的なバラツキを示しており、明るさ知覚を錐体の範囲で論ずるならば、その個人差はその分布において連続的であることが推定できる。一方で、図 2.19 に示した通り、メラノプシン細胞の関与を考慮した明るさ知覚の個人差においては、概ね 2 タイプに分かれた。この不連続性は錐体の関与のみでは説明できず、メラノプシン細胞の関与を考慮して明らかになったことから、この細胞の関与と考えることは妥当な考察である。ただし明るさ知覚に対し相対的に錐体の影響が大きい、あるいはメラノプシン細胞の影響が大きいというタイプに分かれることまでしか言えない。2.4.5 項の⑤で述べた知覚量の絶対値測定によって新たな知見が得られることを期待する。

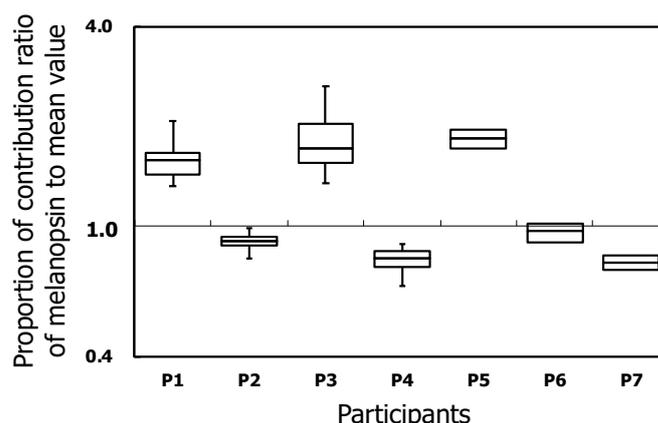


図 2.19 明るさ知覚における平均値データに対する個人毎データの比率
横軸は実験参加者 (7 名), 縦軸は図 2.18 各点のそれぞれの平均データに対する比率を Box-and-whisker plot で示す。縦軸は対数表示。

2.4 考察

本実験の目的は、近年明らかになりつつあるメラノプシン細胞のイメージ形成経路への関与について明るさ知覚、すなわち網膜において光受容した信号が網膜神経節細胞や外側膝状体のニューロンを経由し視覚野で符号化することに対して、メラノプシン細胞の関与の機構解明とその定量化を、心理物理手法を用いてヒトにおいて立証することである。本実験の基となる先行研究として、電気生理学研究における *rd/rd/cl* マウス (retinal degeneration) を用いた光照射下での外側膝状体のニューロンのメラノプシン細胞起因スパイクの測定 (Brown et al. 2010)

や、錐体の関与を排除した *Cnga3*^{-/-}マウス (lacking cone function) を用いたメラノプシン細胞からの投射に関する外側膝状体での応答したニューロン数比率の評価 (Davis et al. 2015) がある。また、心理物理学研究では、ヒトにおける明るさ識別において、視覚機能が欠如した実験参加者でのメラノプシン細胞の関与を示唆する波長の異なる単色光知覚確率実験 (Zaidi et al. 2007) や、錐体への刺激量が一定の視覚刺激呈示下での、メラノプシン細胞への刺激量コントラストと明るさ知覚辨別確率によるメラノプシン細胞の明るさ辨別能保有の立証 (Brown et al. 2012) がある。これらの従来の研究においては、定性的あるいは半定量的にメラノプシン細胞のイメージ形成経路や明るさ知覚への関与を説明しているが、定量的な解明はなされていない。さらに、メラノプシン細胞からの信号と錐体からの信号との統合という観点では未だその機構は明らかになっていない。これらの未解明の課題を解決するため、明るさの知覚において従来から知られている錐体が関与する知覚機構に加えて、メラノプシン細胞の関与を考慮した視覚機構における明るさ知覚を数値化および定式化し、その機構の考察を実施した。

本実験では、L-, M-, S-錐体すべてを刺激する白色視覚刺激を用い、その分光分布を精緻に設計することによって同一輝度条件において広範囲のメラノピック輝度を変調する視覚刺激を実現し、さらに輝度変調した視覚刺激によって錐体、メラノプシン細胞への刺激量両方を説明変数とした明るさ知覚を直接的に評価した。さらに同視覚刺激下の瞳孔径を測定し、網膜上での錐体、メラノプシン細胞への刺激量を定量化した結果、これらの関係から新たな以下の3項目の知見を得ることができた。

2.4.1 明るさ知覚への関与

第1に、メラノプシン細胞に対する刺激量が異なる場合、同一輝度ないし同一網膜照度、すなわち錐体への刺激量が同一の場合であっても、視覚刺激に対する知覚する明るさは異なることを定量的に明らかにした (図 2.8, 2.9, 2.11)。視覚刺激(C) (M/P 比 9.3) と(E) (M/P 比 5.6)、視覚刺激(C)と(G) (M/P 比 2.6)、および視覚刺激(E)と(G)の間の 102 cd/m²における明るさ知覚の違いを調べるために統計的検定を行った。いずれの場合においても、P値は0.01未満 (ボンフェローニ補正) であった。これはメラノプシン細胞が明るさ知覚に関与することを示す証拠である。明るさ知覚においてメラノプシン細胞の関与を間接的に示した先行研究は2研究 (Brown et al. 2012, Zele et al. 2018a) である。Brownらは明るさ辨別の手法を用い、等輝度でのテスト放射輝度と参照刺激のメラノピック励起の間の関係を明らかにした (Brown et al. 2012)。この研究の実験結果から解析を行うと、メラノプシン細胞への角膜前刺激量のコントラストが11%の差がある視覚刺激において、同じ明るさ知覚の場合の放射輝度差は13%であった。これらのデータと本実験データとは概ね整合する結果となった。Zeleらの研究との関連性については本節にて後述する。

メラノプシン細胞の発見以降、およそ 20 年が経過している。この間、その機能解明の主な研究対象はマウス等の動物を用いた概日リズム光同調や瞳孔反射等の非イメージ形成経路への関与に関するテーマであった。では何故ヒトにおいてメラノプシン細胞のイメージ形成経路への関与に関する研究の進展が遅れたのであろうか。その理由は統制した実験条件の構築の困難さにある。概日リズム光同調、および瞳孔反射研究はマウス等の動物実験を用いて実施することが可能である。動物実験の場合、メラノプシン細胞機能欠如、錐体機能欠如や錐体の応答波長範囲変換等のノックアウトないしノックイン技術を容易に実験に導入できることから、各視細胞への視覚刺激と非イメージ形成経路での生体応答との関係を解明するにあたり精緻な実験を構築することができる。イメージ形成経路への関与についても、2010 年に Brown らはノックアウトマウスを用いて視覚刺激下による外側膝状体および一次視覚野でのニューロンスパイクから、メラノプシン細胞から外側膝状体のニューロンへの投射機構を明らかにした。しかしながら、ヒトでの知覚に関する研究では倫理上および技術上ノックアウト、ノックイン技術を使用することができないため、十分に制御した視覚刺激条件の準備が統計的に有意な実験データ取得の必要条件となる。これらの実験的制約に対し本実験ではこの条件を広範囲の波長再現が可能なユニークな 6 原色プロジェクターを用い、サイレントサブステーション法を用いて白色光において高メラノプシン刺激量コントラストの視覚刺激を設計することによって満たすことができた。表 2.2 で記述した通り、メラノプシン細胞からの応答分離の精度に直結する視覚刺激特性は、M/P 比において 9.3 から 2.6 の範囲を実現することができた。また、視覚刺激間の M/P 比のコントラストは最大 3.6 ($=9.3/2.6$) であった。一方で、蛍光灯や白色 LED (5000 K) などの市販の光源の M/P 比は、それぞれ 3.8 と 4.2 であり、これらの M/P 比のコントラストは 1.1 である。同様の過去の 2 研究では、錐体への刺激量が一定におけるメラノプシン細胞への刺激量のコントラストは、それぞれ 1.22 (Brown et al. 2012) あるいは 1.148 (Viénot et al. 2010) であった。本実験では大きなコントラストの視覚刺激によって、明るさ知覚におけるメラノプシン細胞の関与を分離し定量化することができた。

明るさ知覚は、杆体の応答によっても影響を受ける。本実験ではメラノプシン細胞からの信号を効率的に取得するために、杆体が高密度で分布している領域でもある周辺視 7° に視覚刺激を呈示した。ここで杆体の影響の可能性を以下の理由により排除した。1. 実験における輝度範囲は、杆体の飽和が進んでいる領域である。2. 錐体と杆体では同じ刺激量を有するがメラノプシン細胞では異なる刺激量を有する視覚刺激間の明るさ知覚において、統計的に有意な差が得られた (図 2.9)。3. 視覚刺激 (C), (D), (E), (F) および (G) を用いて錐体への刺激量とメラノプシン細胞への刺激量の関数として定式化した。視覚刺激 (C), (D), (E), (F) および (G) は、メラノプシン細胞に対する刺激量および杆体に対する刺激量と相関する。しかしながら、視覚

刺激(A)はそれらと相関がない。上式を用いて視覚刺激(A)と(B)のデータを説明できれば、この式はメラノプシン細胞の関与を示していると言える。定式化の結果に対して視覚刺激(A)と(B)を個別に適用した。計算値と実験値との間の相関関係についての決定係数は両方とも 0.95 であったので、それはメラノプシン細胞の関与と見なすことができ、これらの条件下で杆体は明るさ知覚に関与しないことを示唆している。これらの結果から、同一輝度あるいは網膜照度下での M/P 比の異なる視覚刺激間の明るさ知覚差異はメラノプシン細胞の関与によるものであると結論づけた。

2.4.2 明るさ知覚の定式化

第2に、実験結果から定式化した明るさの知覚は冪関数で表すことができ、メラノプシン細胞に関連した項と錐体に関連した項の和になることが分かった(式(27))。この表現形式に関して、瞳孔反射についての先行研究を参考とした。Lucasらは野生型およびノックアウトマウスを用いた瞳孔径測定から錐体、杆体からの応答とメラノプシン細胞からの応答との関係において、広い輝度範囲において加法であり相補的な関係となると指摘した(Lucas et al. 2003)。さらにメラノプシンノックアウトマウスでは、高輝度領域において効果が消失することを示した。またTsujiuraらはヒトでの瞳孔径測定から、錐体からの応答とメラノプシン細胞からの応答とは非線形な和であることを示した(Tsujiura et al. 2011)。これらの研究から、視覚情報処理機構においてメラノプシン細胞と錐体および杆体の関係は、主従関係ではなく対等関係であると言える。また、本実験から得た結果を用いた定式化において一括した全体最適ではなく、まずはメラノプシン細胞への刺激量のみを説明変数によって定式化し、その後網膜照度を説明変数とした項を付加する段階的な手順を踏んだ定式化を進めたことから、錐体への刺激量の項とメラノプシン細胞への刺激量の項の和の形式は理にかなっていると言える。従って式(27)は明るさ知覚のモデルを表現することにおいて妥当であると結論づけた。一方で、メラノプシン細胞ノックアウトマウスでは外側膝状体でのニューロンのスパイクにおいて $\geq 10^{13}$ photons/cm²/s の領域において符号化する能力が欠如し、錐体、杆体とメラノプシン細胞とでは機能する輝度範囲が異なる(Brown et al. 2010)ことが解っている。これらのことから、イメージ形成経路に対するメラノプシン細胞と錐体の機能の分担においては未だ不明な点が多く、視覚刺激量の範囲によって錐体、杆体とメラノプシン細胞の関与する関係が異なることを示唆している。本実験においても視覚刺激量を高強度域に拡大した場合、異なる形式の関係式によって表現できる可能性がある。

今回の定式化において錐体項の冪数が 0.48 に対し、メラノプシン項の冪数は概ね 1.0 と刺激量に対し関与する明るさ知覚が線形関係になることを明らかにした(式(27))。現在の視覚情報処理機構では、錐体にて光受容した信号はその処理過程において、中心周辺拮抗型受容野を介

し時空間コントラスト情報を符号化すると理解されている。加えて、錐体は外部視覚環境の条件によって順応現象が生じる。順応とは、視覚刺激の強度に応じて感度調整機能が作用する現象である。月明かりの下から直射日光下まで、照度のレンジで 10^{-4} から 10^5 ルクスの9桁の視覚環境に視覚機能に対応できるのは順応現象によるものである。広義に順応現象は、1. 瞳孔径の収縮・拡大、2. 錐体視物質の分解・重合、3. 網膜内水平加算回路の拡大・縮小、4. 神経活動電位の過・脱分極、によるものである（篠森 2007）。これらの現象によって、錐体は視覚環境に関する強度絶対情報取得は行われぬ。これによって Weber-Fechner 則が成立し、その結果として明るさ知覚を冪関数で表現したとき、その冪数は1未満となる。ここで厳密には Weber-Fechner 則は可知差異から導出した対数形式の関係式（式(20)）で表現するが、冪関数と対数関数は実用的な輝度範囲において両者の実質的な差異は微少（篠森 2007）であるので、本実験で用いた冪関数においても Weber-Fechner 則を参照した。一方で、メラノプシン細胞に対する視覚刺激量と明るさ知覚との間の関係式の冪数は概ね 1.0 すなわち線形であり、これは視覚環境の絶対的情報がメラノプシン細胞の比較的限られた光順応の下で明るさとして符号化することを示唆している。従って、メラノプシン細胞は知覚する明るさのレベルを決定し、順応状態に応じた錐体応答がメラノプシン細胞からの信号に付加すると理解することができる。最近の研究でのメラノプシン細胞の光検出の機能について、Brown らはマウスを用いたメラノプシン細胞への視覚刺激に対する外側膝状体のニューロンのスパイクの強度依存性から（Brown et al. 2010）、また Allen らは同様にマウスを用いたメラノプシン細胞への刺激量変調下での網膜電図の再現性や可逆性から（Allen et al. 2014）、メラノプシン細胞による視覚刺激の正確な評価という概念を提案した。この概念も視覚環境の強度絶対値情報取得の考え方と整合する。同じく視覚環境情報を生体に伝達する非イメージ形成経路はメラノプシン細胞から視交叉上核や視蓋前域オリブ核への経路であるが、視覚環境のコントラスト情報のみでは生体を機能するため情報量の不足が生じる。何故ならば生体反応は絶対刺激強度に対応した応答が必要であり、時空間コントラスト情報の様な相対値では生体機能を再現よく制御することができないからである。従って非イメージ形成経路ではメラノプシン細胞が視覚環境強度の絶対値情報を取得していると推定できる（Do et al. 2013）。この現象は未だ明らかになっていないが、視覚環境に関する絶対強度情報が生物学的機能を制御するために必要であることが推測でき、本考察を支持すると考えている。

本実験の結果から得られたメラノプシン細胞が視覚環境の絶対値情報を取得しているという知見は、メラノプシン細胞が luxotonic 現象と関連する可能性を示唆している。luxotonic 現象とは、広い輝度範囲の視覚刺激を符号化するニューロン（Kaplan 2008）、およびそれを示す現象である。また、均一なコントラストのない視野に対して、刺激が増加するに従い外側膝状体のニ

ニューロンは飽和すること無く線形応答する (Cope et al. 2013). ただしメラノプシン細胞と luxotonic 現象との関係については, 未だ明確なエビデンスは示されていない (Kaplan 2008). Kayama らは, 多く大脳皮質ニューロンが効果的な活動を行うために空間的なパターンが必要なことに對し, ガンツフェルト刺激下において大脳皮質のおよそ 25 % 単位が luxotonic 現象を示すことを明らかにした (Kayama et al. 1979). Storchi らはノックアウトマウスを用い, 徐々に視覚環境強度が変化する夜明けの変化を模擬した環境での外側膝状体のニューロンのスパイクを測定した電気生理実験において, これらのスパイクが luxotonic 現象へのメラノプシン細胞の関与を示唆した. 明所視条件下では, 放射照度が増加するにつれて, luxotonic 活性がメラノプシン細胞によってますます促進されるようになることを示した. そしてその放射照度に依存した増加は, ベースラインのスパイクだけでなく速い視覚応答の振幅にも適用することを示した. すなわち早い視覚応答の信頼性向上への寄与を示唆した (Storchi et al. 2015). 以上の様に, 錐体での光受容から外側膝状体のニューロンを経由して視覚野に至るイメージ形成経路とは異なる情報処理機能が提案されている. 本実験におけるメラノプシン細胞による明るさ知覚への関与について, その特性が視覚刺激量に對し線形関係にあることから, luxotonic 現象の一面であると言える.

Zele らは青, シアン, 緑, アンバーの 4 種類の単色 LED 光源を用いた実験から, 明るさ知覚モデルの提案を行った (Zele et al. 2018a). この研究によると, 明るさ知覚は, 錐体項, メラノプシン項と錐体とメラノプシン細胞の相互作用項の 3 項の冪関数の和で表現することができる. さらに, 用いた異なる波長毎に各項の定式化係数が異なっている. 錐体項の符号は負であり, 錐体とメラノプシンの相互作用項の符号は正 (4 種の波長の内, 1 種は負) であることから, 錐体項は順応効果を, 相互作用項は錐体の順応後に錐体とメラノプシン細胞の機能が結合している, というモデルを提案した. ただし波長毎の係数が異なることや係数の符号に一貫性が無いこと等, 波長毎にフィッティングした結果から, 明るさ知覚全体像に對する統一的, 普遍的なモデルの解釈はなされていない. これは本実験の実験条件とは異なり, 単色光を視覚刺激として用いたことから, 輝度やメラノプシン細胞への刺激量を統制した場合においても, 各 L-, M-, S-錐体への刺激量を統制したことにはならず, 未知の要因が関与している可能性がある. 現に, コメントとして Bullough から S-錐体の関与についての指摘を受けたが (Bullough 2018), リプライではこの問いに對する明確な回答は示していない (Zele et al. 2018b). これらを考慮すれば, Zele らの実験およびその結果から導いたモデルにはさらに検討を加える必要があると考えられる.

本実験の定式化において, メラノプシン細胞の関与を考慮した明るさ知覚はオフセット調節の形式によって表すことができると提案した (式(27), 図 2.14). この形式の妥当性を増強する

上で、他の形式についても検討する必要がある。生体応答ではニューロン活動のゲインをコントロールするケースがある。本実験の例で言えば、錐体にて光受容した信号が視覚野へ投射する経路において、メラノプシン細胞で光受容した情報を用いてその信号強度を増幅するという解釈である。また、メラノプシン細胞で光受容した信号は外側膝状体のニューロンへ投射することから、外側膝状体のニューロンにおいて錐体からの信号をゲインコントロールすることも考えられる。そこで、オフセット調節の形式を導いた説明変数を段階的に導入する方法とは異なる、実験結果を一括して関数でフィッティングする方法を用い、ゲインコントロールの形式にて定式化を行った。2種類の定式化の結果を式(32), (33)に示す。

$$R = (1.03 \cdot 10^{-2} \cdot G^{0.780} + 5.12) \cdot E^{0.315} \quad \dots\dots (32)$$

$$R = 8.84 \cdot E^{(1.67 \cdot 10^{-2} \cdot G^{0.311} + 0.140)} \quad \dots\dots (33)$$

式(32)を“線形ゲインコントロール形式”，式(33)を“非線形ゲインコントロール形式”と呼ぶ。これらは錐体からの出力に対し、メラノプシン細胞からの出力が積の形式でゲインを与えるか冪乗の形でゲインを与えるかの違いである。それぞれの式における実験値と計算値の決定係数は、いずれも 0.93 であった。決定係数の結果のみからは、両形式とも実験結果を合理的に説明できる。ただしこれらの形式を解釈すれば、いずれも錐体への刺激量がゼロのとき明るさ知覚はゼロ、すなわち光覚がないことになる。これは、視覚機能が欠如した実験参加者の光覚において 481 nm の視覚刺激がチャンスレベルを超えた知覚の確率があること (Zaidi et al. 2007) の結果に反する。従って、本実験の実験条件範囲において、線形、非線形ゲインコントロール形式はメラノプシン細胞の関与する明るさ知覚を説明する形式として合理的ではないと結論づけた。ただし異なる視覚刺激条件においては、これらの形式も含めて新たな形式で説明可能であることは否定できない。神経科学の視点で考察すると、図 1.1 および図 1.4 に示した通り、網膜に到達した光（視覚刺激）はメラノプシン細胞層に到達し、この時点で光受容する。さらに透過した光は錐体、杆体で吸収し、電気信号に変換する。その後、この信号はメラノプシン細胞層を通過して視神経に至り、外側膝状体、視覚野のニューロンへ投射する。ここでゲインコントロール形式を想定した場合、錐体を起点とする信号に対し、メラノプシン細胞が何らかの作用することによって信号の大きさが変化すると考える必要がある。この経路において、錐体からメラノプシン細胞への信号伝達は生理学研究で明らかになっている (Belenky et al. 2003, Dacey et al. 2005)。また、その反対のメラノプシン細胞からの出力がイメージ形成経路へ伝達することを示した研究例は、アマクリン細胞 (Zhang et al. 2008, Zhang et al. 2012, Reifler et al. 2015, Prigge et al. 2016)、網膜神経節細胞 (Milosavljevic et al. 2018) や双極細胞 (Barnard et al. 2006) 等が

ある。これらの研究例から、この投射経路がゲインコントロールに關与する可能性は否定できないが、現時点では明確なエビデンスを示すことができないためゲインコントロール形式の現実性は高くないと考えた。

2.4.3 明るさ知覚への寄与比率

第3に、明るさ知覚におけるメラノプシン細胞の寄与比率の定量化を行った（式(31), 図2.15）。知る限りにおいて、これは明るさ知覚におけるメラノプシン細胞の寄与を定量化した最初の研究である。図2.15に示すように、メラノプシン細胞の明るさ知覚に対する寄与比率は、1. 視覚刺激量増大に伴って増加すること、2. M/P比増大に伴って増加すること、3. 本実験の測定範囲であるが寄与比率は50%となり、図2.16のシミュレーションから、M/P比なし視覚刺激量増大によって90%以上の寄与比率も取り得ることが可能となること、が明らかになった。視覚刺激量増大に伴って寄与比率が大きくなることに関して、メラノプシン細胞の順応特性との関連性に注目すべきである。Brownらはマウスを使った、*Opn1mw^R*（赤錐体ノックイン）と*Opn4^{-/-}*（メラノプシンノックアウト）を比較した電気生理実験より、視覚刺激下での外側膝状体のニューロンのスパイク速度が視覚刺激強度（log光子数）に対し、*Opn1mw^R*では線形に増加するが、*Opn4^{-/-}*では強度の高い領域において飽和することを示した（Brown et al. 2010）。このことは視覚刺激強度が高い領域において、ニューロンスパイクについてメラノプシン細胞が錐体より強く作用することを示し、本実験での明るさ知覚でのメラノプシン寄与比率が高刺激領域で増加することを支持する。前述の様に、錐体の作用には順応現象が伴うため、視覚刺激量の増大に伴いその光受容感度は低下する。一方で、メラノプシン細胞の順応については、議論は二分している。Provencioは、メラノプシン細胞は自然界におけるその応答から考えるとおそらく順応しない、と説明した（Provencio 2008）。Allenらはマウスを用いたメラノプシン細胞への視覚刺激変調下での網膜電図および外側膝状体でのスパイク測定から、測定データの再現性かつ可逆性を根拠に順応現象はないという表現は用いていないものの、メラノプシン細胞による放射強度の独立的な測定、すなわち順応はしないことを明らかにした（Allen et al. 2014）。反対にメラノプシン細胞は順応するという先行研究もある。Doらはマウスの網膜組織を用いた*in vitro*での実験において、刺激強度に対する細胞のスパイク応答から、M1のメラノプシン細胞はWeber-Fechner則に従い、視覚刺激に対して順応することを示した（Do et al. 2013）。ただし視覚刺激量変化に対する応答から推定した結論で、その機構の詳細について言及していない。またWongらは、メラノプシン細胞は順応するという実験結果を示しその理由として、1. 長時間に渡るスパイク維持のため、2. 季節間（例えば夏と冬）の光量の違い補正、3. 夜明けから正午までの視覚環境情報取得のためのダイナミックレンジ拡大、4. メラノプシン細胞からの出力の多様性、を挙げている（Wong et al. 2005）。これらの研究がメラノプシン細胞多形の一つで

ある M1 に焦点を絞ったものであり、概日リズム光同調を想定した考察であることから本実験の視点とは異なった点があるが、メラノプシン（あるいはメラノプシン細胞）の順応現象の有無については今後精査すべき研究課題である。本実験においてはメラノプシン細胞が関与する明るさ知覚は視覚刺激に対して線形であったことから Weber-Fechner 則に従わず、今回の実験の範囲ではあるが順応現象はないと言えることができる。これによって明るさ知覚におけるメラノプシン細胞の関与は、視覚刺激増大に伴い、および M/P 比が大きい方がその比率が増大することは合理的な結論である。

2.4.4 制約条件

眼球内の水晶体および硝子体における波長に依存した可視光の吸収・散乱特性のために、網膜に到達する光の分光分布は光源のそれとは異なることが予想できる。また、それは加齢に伴い短波長域の吸収率が大きくなることが明らかになっている。本実験では、実験参加者の年齢は 20 代であった。高齢者と比較して、若年では水晶体の加齢変化および硝子体光学特性の影響が少ない。Pokorny らによって提案されたモデル (Pokorny et al. 1987, 岡嶋ら 1998) を用いて、水晶体の透過率を年齢とともに変化させたところ、分光応答の標準値である 32 歳から 25 歳までの各視覚刺激間の L-, M-, S-錐体およびメラノプシン細胞への刺激量の相対関係に変化がないことを確認した。しかし広範囲の年齢層を対象とした明るさ知覚の定式化を行う際には、分光分布の補正が必要になる。従って、将来の研究は、より広い視野、より広い範囲の明るさ、および無彩色以外の様々な色相を使用して、明るさの知覚について行われることが望まれる。

メラノプシン細胞の分光感度曲線は黄斑色素密度の影響を受ける。この実験における視覚刺激は黄斑色素の影響を受ける位置に呈示した。これらの要因を考慮して、Tsujiura らが用いた黄斑の吸収を含んだ感度曲線 (Tsujiura et al. 2015) によって明るさ知覚の式を導出し、黄斑の影響を評価した。計算の結果は、式(34)となり、メラノプシン項、錐体項の冪数は概ね式(27)と同じとなった。ただしメラノプシン細胞の感度曲線の感度計算方法が異なるので、式の係数は異なる。

$$R = 2.73 \cdot 10^{-2} \cdot G^{1.10} + 2.54 \cdot E^{0.456} \quad \dots\dots (34)$$

関係式から得た明るさ知覚計算値と実験値との間の相関を示す決定係数 r^2 は 0.95 であった。従って、本実験の結果には黄斑色素の影響は小さいと考えることができる。

本実験では、視覚刺激の呈示時間は 5 秒であり、知覚した明るさを刺激開始後 3 秒で回答させた。メラノプシン細胞の明るさ知覚に対する寄与比率 (図 2.15) は、この時点での値である。しかし、瞳孔の光反射に関する研究では、錐体、杆体、メラノプシン細胞の応答の相対的な寄与

が視覚刺激時間によって異なることが示されている (McDougal et al. 2010). 従って, この寄与比率は, 呈示時間の影響を受ける可能性がある.

メラノプシン細胞の視覚刺激に対する応答は光受容すなわち内因性のみではなく, 外因性も指摘されている. すなわちシナプスを介した錐体からの信号伝達 (Belenky et al. 2003, Dacey et al. 2005) や, 杆体からの信号伝達 (Lee et al. 2019) によってメラノプシン細胞が活性化する. 本実験では定式化において内因性のみに着目し外因性は考慮しなかった. これは, 前述の研究等では投射経路についての現象的な知見は明らかになったが定量的な考察はなされておらず, さらに現在までの視細胞への刺激量および応答量の切り分けを目的したサイレントサブステイテューション法を活用した研究において外因性を考慮した事例がなかったことから, これらと同様に内因性のみを考慮した. しかし, 今後生理学研究等において, 錐体, 杆体からメラノプシン細胞への投射機構が定量的に明らかになった場合, この知見を踏まえて関係式の修正を行う必要が生じると思われる.

網膜内でのメラノプシンの密度は “snap shot” (Do 2019) であり, ラットでの研究でメラノプシンの発現は日内変動することが明らかになっている (Hannibal et al. 2005, Mathes et al. 2007). ヒトではその特性は未だ明らかになっておらず, 明るさ知覚への影響は不明であるが, メラノプシン発現量の影響を最小限にするため評価の時間帯を 11 時から 16 時までとした. 評価する時間帯によってメラノプシン細胞と錐体の寄与比率が変動する可能性が考えられる.

2.4.5 課題

研究をさらに進めるための課題は以下の項目であり, 発展には2つ方向性があると考えている. 1つは, 視覚刺激や実験参加者の範囲を拡大することによる明るさ知覚関係式の一般化であり, もう1つは, 未だ明らかになっていない視覚情報機構の詳細な解明である.

まずは明るさ知覚関係式の一般化についてであるが, 前述のとおり本実験での視覚刺激条件は, ① 白色 (無彩色) の色度値 1 点, ② 刺激サイズ (5°) 1 点, ③ 限定した輝度範囲 ($20\sim 120\text{ cd/m}^2$), と④ 周辺視 (7°) への刺激呈示, さらに評価方法として⑤ 基準値を設定したマグニチュード推定法による相対的な明るさ知覚評価, ⑥ 実験参加者の年齢が若年層, と限定した実験範囲であった. 以下に各課題について詳述する.

① 本実験では取り上げていない有彩色光に明るさ知覚について, ヘルムホルツ-コールラウシュ効果 (矢口 2011) との関連性に興味がある. この効果は, 白色の参照光と有彩色光を等輝度にした場合, 有彩色の方が明るく輝いて見えるという現象, とされている. 現在, この効果の合理的な原理説明はされておらず, 単純にメラノプシン細胞への刺激量の寄与のみを考慮しても, この効果の説明はできないことが示されている. メラノプシン細胞を含む視細胞間の相互作用の定量的な解析が必要なため, この効果の解明のためには実験デザインの構築から行う必

要がある。Zele らは5種類の単色光を用いて明るさ知覚評価により定式化を行い、提案式において色相の違いを錐体項、メラノプシン細胞項、相互作用項の係数において表現した (Zele et al. 2018a)。この係数について Bullough は 510 nm 近辺に不連続な変化点があり、色チャンネルである B-Y チャンネルとの関係性を指摘したが (Bullough 2018)、ヘルムホルツ-コールラウシュ効果との関係については言及していない。一方で、メラノプシン細胞の色覚への関与についても、その機構が明らかになりつつある (Cao et al. 2018, Stabio et al. 2018, Kagimoto et al. 2019)。明るさ知覚、色覚に対するメラノプシン細胞の関与に関し、包括的な作用機構解明が期待される。さらに、Allen らは色彩画像のコントラスト検出でのメラノプシン細胞の関与において、コントラスト検出能はメラノプシン細胞による明るさ知覚起因と結論づけた。ただしメラノプシン細胞の低空間分解能、低コントラスト感度特性のため、画像の認識に対してメラノプシン細胞が知覚レベルで輝度コントラストと互換性があるか、または明るさ知覚との関連性が今後の課題であることを示した (Allen et al. 2019)。本実験ではコントラストのない均一な視覚刺激を用いたが、テクスチャーに対する関与の機構解明も必要と考える。

② 視覚刺激のサイズを変調することにより、明るさ知覚についての網膜内の信号統合機構解明が期待できる。メラノプシン細胞はそのサイズにおいて錐体より大きいことが明らかになっている。視野サイズによってメラノプシン細胞の寄与比率が異なる可能性もあり、空間的な信号集積範囲の知見が得られるかもしれない。

③ 本実験結果の適用可能刺激量範囲を明確にする必要がある。得られた知見として、メラノプシン細胞の関与する明るさ知覚は視覚刺激量に対して線形であった。この関係から逸脱するならば、その刺激量領域でどのような現象が生じているのか？ 高刺激量領域では、メラノプシン細胞は順応するのか？ が解決すべき研究課題である。

④ 中心窩での明るさ知覚情報に関心がある。この情報を加えることにより、明るさ知覚に対する網膜マップの作成が期待される。中心窩を含む網膜全域の明るさ知覚情報取得が一連の研究の最終目標の一つである。

⑤ 今後の発展として測定する知覚量の絶対値化が考えられる。前述の③、④と関連して、位置による感度の差異という側面や順応の観点での明るさ知覚データが得られるかもしれない。

⑥ 網膜到達前に水晶体透過率の波長依存性や黄斑の透過率のために、視覚刺激で与えた分光分布は網膜到達時には変化することが分かっている。それは加齢とともに差異が大きくなることから、年齢も説明変数に加えた明るさ知覚の一般関係式化のためには、幅広い年齢層での実験結果が必要となる。

次に更なる詳細な機構解明であるが、⑦ 錐体からの経路とメラノプシン細胞からの経路との時間軸に着目した信号統合機構、⑧ luxotonic 現象との関係、⑨ メラノプシン細胞から外側膝

状体のニューロンへの投射経路は錐体からの経路と同じレチノトピーであるか、⑩ 瞳孔反射の原理、が今後の研究テーマであると考えている。以下に各課題について詳述する。

⑦ 視細胞間の時定数の差異と信号の統合との関係に疑問点がある。Dacey らはヒトおよびマカクの網膜を *in vitro* において電気生理の手法を用い、杆体、錐体、メラノプシン細胞の光刺激に対する潜時を評価した (Dacey et al. 2005)。その結果によれば、杆体、錐体、メラノプシン細胞の潜時はそれぞれ、147 msec, 36 msec, 903 msec であった。一方で、本実験の結果から錐体とメラノプシン細胞の明るさ知覚の信号は加法で統合することを明らかにした。この結果は、他の研究においても定性的、あるいは半定量的に示されている (Brown et al. 2012, Zele et al. 2018a, Allen et al. 2019)。ここから生じる疑問点として、時定数の異なる錐体、メラノプシン細胞から信号が統合した時、時間軸での補正を行わなければ両者のから得られた像情報にズレが生じることが予想できる。しかしヒトは現実にはそのズレを意識したことはない。この現象を説明する機構を明らかにすることが必要であると考えられる。Milosavljevic らはメラノプシン細胞が網膜神経節細胞の視神経の伝達速度を制御するという論文を発表した (Milosavljevic et al. 2018) が、この機構が作用時間を補正した統合機構に関連している可能性が考えられる。

⑧ 本実験では間接的にメラノプシン細胞による明るさ知覚が luxotonic 現象と関連するという考察を行ったが、直接的なエビデンスとはならない。Storchi らによれば、夜明け時の光環境強度は徐々に変化するが、錐体が順応作用するにもかかわらず明るさの変化を知覚するという問題提起を行った。これに対し、電気生理研究によって外側膝状体のニューロンのスパイクを調査し、luxotonic 現象との関係について考察した (Storchi et al. 2015)。今後は心理物理手法を用いて、直接的に立証するという課題が残されている。

⑨ 視覚情報収集の基本的な機能に関係する課題である。後述の第3章で明らかにしたが、メラノプシン細胞は両眼からの視覚情報を左右の視覚野へ投射することが分かった。また関連する多型は異なるが、メラノプシン細胞から視交叉上核への投射においても、両眼からの視覚情報を利用することが明らかになっている (Fernandez et al. 2016)。メラノプシン細胞から外側膝状体、視覚野のニューロンへ投射する経路においても両眼からの視覚情報を収集しているならば、メラノプシン細胞が視覚情報処理機構全体を統制する機能を有しているという推測の確度がより高まると考えている。

⑩ 視覚刺激による瞳孔反射はメラノプシン細胞が主な光受容を担う (Lucas et al. 2001, Lucas et al. 2003, Gamlin et al. 2007, Lall et al. 2010, McDougal et al. 2010, Keenan et al. 2016) ことが明らかになっている。その投射先は非イメージ形成経路の視蓋前域オリブ核であるので本論文の主テーマである視覚野へ投射とは異なる投射経路である。ただし視覚刺激条件に応じて網膜上への視覚刺激量を制御する重要な研究領域であるので、今回の研究から得られた結

果に解析を加え、課題として記述する。

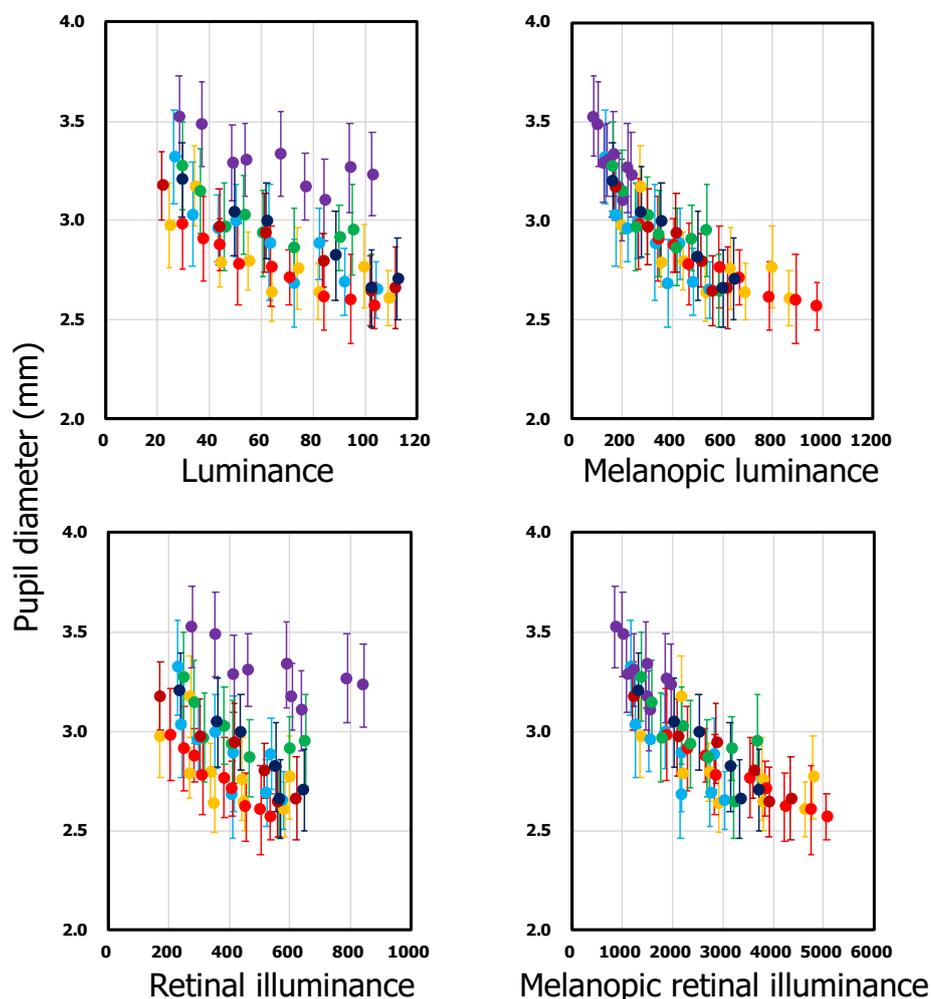


図 2.20 角膜前視覚刺激量および網膜上視覚刺激量に対する瞳孔径の関係

上段：角膜前刺激量に対する瞳孔径（図 2.10 の再掲），下段：網膜上刺激量に対する瞳孔径，それぞれ左側は錐体への刺激（輝度および網膜照度），右側はメラノプシン細胞への刺激（メラノピック輝度およびメラノピック網膜照度）を横軸として示した．識別の色表示は図 2.3 と同じく，異なる M/P 比の視覚刺激を示す．

図 2.20 は図 2.10 の横軸を角膜前刺激量から網膜上刺激量に変換し，再プロットした図である．比較のため図 2.10 のデータも再掲した．

図 2.21 に，図 2.20 の測定点の値を用いた角膜前刺激量と網膜上刺激量の関係を示す．今回の実験の場合，錐体への視覚刺激の場合，角膜前刺激量と網膜上刺激量の関係は M/P 比に依存することに対し，メラノプシン細胞への視覚刺激の場合，この関係は M/P 比に依存せず，概ね対応していることが分かった．この結果は，瞳孔径は，瞳孔収縮前のメラノプシン細胞への刺激量（角膜前のメラノプシン細胞への刺激量）の関数で有り，かつ瞳孔収縮後のメラノプシン細

胞壁刺激量（網膜上のメラノプシン細胞への刺激量）の関数でもあると言える。錐体への刺激量については、角膜前刺激量と網膜上刺激量とは異なる関数となることから、メラノプシン細胞への刺激量について、何らかの特有の性質があることが示唆される。

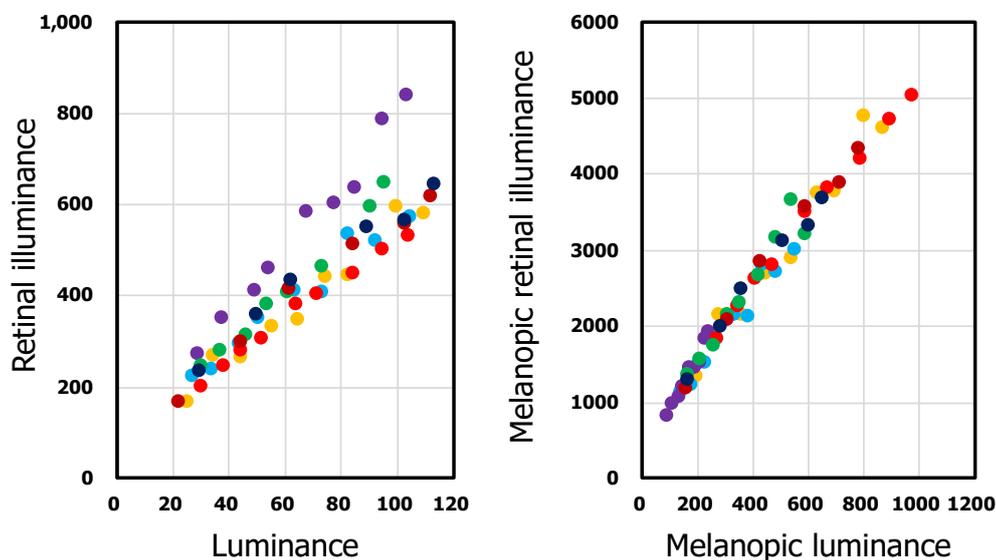


図 2.21 角膜前刺激量に対する網膜上刺激量の関係

左：錐体への刺激すなわち輝度に対する網膜照度，右：メラノプシン細胞への刺激すなわちメラノピック輝度に対するメラノピック網膜照度の関係を示す。識別の色表示は図 2.3 と同じく，異なる M/P 比の視覚刺激を示す。

そこで，この現象を説明するための仮説を 2 案立てた。それは，

1. 視覚刺激に対する瞳孔収縮あるいは散瞳の最終的な瞳孔径は，視覚刺激オンセットの瞬間にメラノプシン細胞が刺激量を検出し，それに応じた瞳孔径に収斂する
2. 瞳孔径を決定する光受容の検出器は瞳孔を通過した網膜中のメラノプシン細胞ではなく，瞳孔前の角膜中のメラノプシン細胞にある

である。

仮説 1 については，視覚刺激開始直後のメラノプシン細胞への刺激量が最終瞳孔径を予測するという考え方である。すなわち図 2.21 より，

$$S_f \approx f(M) \approx g(G_f) \quad \dots\dots (35)$$

$$G_f = M \cdot S_f \quad \dots\dots (36)$$

$$G_i = M \cdot S_i \quad \dots\dots (37)$$

ここで M ：メラノピック輝度，

S_i ：収縮前の瞳孔面積， G_i ：収縮前のメラノピック網膜照度

S_f : 収縮後の瞳孔面積, G_f : 収縮後のメラノピック網膜照度

であることから, 式(35), (36), (37) より

$$G_f \approx M \cdot f(M) = G_i/S_i \cdot f(G_i/S_i) \quad \dots\dots (38)$$

となる. すなわち S_i によらず G_f が G_i の関数となることを証明すれば, 視覚刺激開始直後のメラノピック輝度あるいはメラノピック網膜照度が最終瞳孔径 (または収縮後のメラノピック網膜照度) を予測すると言ったことができると考えている. これは実際の収縮を作用する経路, すなわちメラノプシン細胞から視蓋前域オリブ核を経由して瞳孔括約筋に至る信号伝達とは異なる, 瞳孔収縮の決定する信号伝達経路が存在し, その経路で決定した最終瞳孔径に従って作用するというということを意味する. 仮説2については, メラノプシンが角膜に発現するという研究 (Delwig et al. 2018) に基づく考え方である. 瞳孔前での視覚刺激量を計測し, その情報を網膜のメラノプシン細胞へ伝達の経路を仮定する. ただ, この角膜でのメラノプシンの発現に関する研究は, 十分な議論が進んでおらず可能性の一つにとどめておく. いずれの仮説においても, 新たな信号伝達機構のモデル化を行う必要があるため, 立証するための実験方法の設計が重要である.

2.5 まとめ

1. メラノプシン細胞が関与する明るさ知覚について, 網膜上のメラノプシン細胞への刺激量と錐体への刺激量を説明変数とし, 各項を冪関数で表すメラノプシン項と錐体項との加法で表現する関係式を得た. すなわち明るさ知覚において, 錐体の応答に対しメラノプシン細胞の応答がオフセット調節の形式であることを示した.
2. 定式化においてメラノプシン項の冪数が概ね 1.0 となることから, 錐体から視覚野への経路が視覚情報のコントラスト情報を伝達していることに対し, メラノプシン細胞から視覚野への経路が絶対値情報の符号化に関与することを明らかにした.
3. 定式化の結果から, 明るさ知覚におけるメラノプシン細胞と錐体の寄与比率を定量的に示した. 視覚刺激量の増大, M/P 比の増大に伴い, メラノプシン細胞の寄与比率が増加することが明らかになった. 本実験の実験範囲では寄与比率の最大値は 50 %であったが, 外挿によるシミュレーションでは寄与比率が 90 %以上も取り得ることが分かった.

結論として, ヒトにおいて同一輝度あるいは網膜照度の場合においても, メラノプシン細胞への視覚刺激量が異なれば明るさ知覚は同じではない. すなわち明るさ知覚は 2次元 (明るさ vs 錐体への刺激量) ではなく, 3次元 (明るさ vs 錐体への刺激量, メラノプシン細胞への刺

激量) で表現すべきである。すなわち現行の錐体から外側膝状体のニューロンを経由して一次視覚野に至る輝度チャンネルは、メラノプシン細胞の関与を考慮した機構に修正し、現在の測光学を書き換える必要がある。

第3章 メラノプシン網膜神経節細胞が関わる片頭痛光過敏

3.1 実験概要

本実験では、視覚正常者において片頭痛光過敏はいずれの視細胞が関与しているのか、どのような伝達経路であるかとの研究課題に対し、視覚刺激とそれに対応する神経活動ないし非侵襲かつ関心ある領域を簡便に測定できる fNIRS を用いた大脳血流変化との関連性を明らかにすることによって片頭痛光過敏の機序の解明を行うことを目的とした。そこで、以下の2点の仮説を立てた。

1. 片頭痛患者において、メラノプシン細胞への視覚刺激は視覚正常者においても光過敏に関連する神経活動を引き起こし、付随した血流変化が視覚野あるいは体性感覚野に生じる。
2. メラノプシン細胞から視交叉上核への経路において、左右の視交叉上核は両眼からの投射を受けていることから、本研究の投射経路においても視覚野への投射で有りながら、イメージ形成経路のレチノトピーとは異なる信号伝達経路に従う。

視覚野での神経活動は neurovascular coupling (神経活動と血液循環との時間的・空間的に緊密な関係) によって血流変化に反映することが期待できるので、その客観的な評価にはニューロイメージング手法が有用である。本実験では fNIRS を用いて視覚刺激下での血流変化を評価した。fMRI と比較し fNIRS の優位な特徴は以下の点である。1. 静寂な実験環境で測定することが可能であり、聴覚野での応答など本研究に不要な信号を排除することができる。2. 実験参加者は閉所でその体勢を制約されることがないため、体動や心理的要因に関わるアーチファクトの可能性が低い。3. 時間分解能が高く、視覚刺激のオンセットに対する応答を検出することができる。4. 酸化ヘモグロビンと脱酸化ヘモグロビンの両方の信号を取得 (fMRI は脱酸化ヘモグロビンのみ) するため、データの信頼性が高い。一方で、空間分解能が低いという不利な点がある。この点に関して、3.4 節にて言及する。

実験は fNIRS の測定に加えて、主観による視覚刺激下の不快感についての評価を行った。実験参加者に対し、fNIRS の測定終了後に最も不快な視覚刺激種を口答による聞き取りによって実施した。この評価を行った理由は、先行研究において片頭痛光過敏の検出で一般的に用いられている手法であり、fNIRS 測定結果との関連性の検証に用いたからである。ここで不快感は網膜への視覚刺激が、錐体、杆体から外側膝状体のニューロンを經由し視覚野へ投射する経路と想定している。

本実験は獨協医科大学医学部とのコラボレーションにより実施した。工学（視覚科学）、基礎医学（神経科学）、および臨床医学（神経内科学）の3分野の研究者の共同研究により、先行研究での視点とは異なる着想によって研究成果を得たことに学術的な意義があると考えられる。

本実験から得られた結果を基に、日本での有病率が 8.4 %（男性：3.6 %，女性：12.9 %）の片頭痛患者にとって生活空間での QOL（Quality of Life）に密接に関連する居住環境を制御する一つ的手段として、頭痛悪化を低減できる適切な視覚環境の設計、特に光源の分光分布の視点で指針の提案を行なうことが、産業応用視点での期待するところである。

3.2 方法

3.2.1 参加者

本実験を実施するに当たり、20人の片頭痛症状を有する実験参加者（女性19人、 21.0 ± 3.1 才）と21名の片頭痛症状のない健康実験参加者（コントロール、女性20人、 20.7 ± 2.9 才）をリクルートした。実験参加者は全員看護学を専門とする専門学校生あるいは看護学部生であった。片頭痛実験参加者20人の内、前兆ありは7人、前兆なしは13人、また光過敏症状ありと診断したのは18人であった。片頭痛の診断は獨協医科大学医学部脳神経内科教室の医師が、国際基準 The International Classification of Headache Disorders, 3rd edition (beta version) に従って行った。健康実験参加者については、頭痛の病歴がないことを確認した。

本実験は、国立大学法人横浜国立大学ライフサイエンス研究等の実施に関する規則に則り、加えて獨協医科大学生命倫理委員会の承認のもと行った（承認番号 27098）。各実験参加者に対しては、実験目的、方法等の十分な説明を行い、双方合意のもと実験参加者は参加同意書に記入、署名した。fNIRS測定、不快度評価を行うにあたり、測定前、中、後に体調等に問題はなく片頭痛発症がないことを確認した。

3.2.2 視覚刺激

視覚刺激は第2章の明るさ知覚評価と同様に、サイレントサブステイション法を用いて作製した。図 3.1 および表 3.1 に本実験で使用した4種類の視覚刺激の分光分布と光学特性を示す。各L-, M-, S-錐体への刺激量を一定にしたまま、メラノプシン細胞への刺激量を変調した視覚刺激を3種類（視覚刺激 A, B, および C）を作製した。これらは各L-, M-, S-錐体への刺激量が同一のため、アピランスは同じ色調であり、市販光源で定義されているところの昼白色である。さらに、各L-, M-, S-錐体への刺激量は異なるが、メラノプシン細胞への刺激量を減じた視覚刺激を1種類作製した（視覚刺激 D）。この光源は所謂電球色であり、白熱電球と同様の色調である。これら4種類の視覚刺激の輝度はすべて同一にした。視覚刺激（光源）の色度値および輝度値は、色彩輝度計（SR-3A；TOPCON CORPORATION, 東京）によって測定し

た.

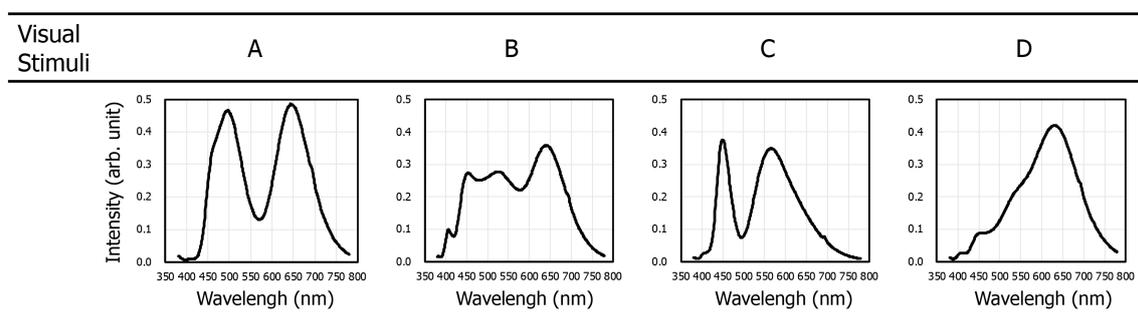


図 3.1 視覚刺激（光源）の分光分布
縦軸は放射照度（任意単位）を示す.

表 3.1 作製した視覚刺激の光学特性

Luminance（輝度）は実測値, Melanopic luminance, Erythroptic luminance, Chloropic luminance, Cyanopic luminance, Retinal Illuminance は計算値を示す. Melanopic, Erythroptic, Chloropic, Cyanopic の各値は視覚刺激 A を 100 とした. Retinal illuminance（網膜照度）は計算値を示す.

Visual stimuli	A	B	C	D
Luminance (cd/m ²)	1.89 × 10 ⁴	1.90 × 10 ⁴	1.89 × 10 ⁴	1.91 × 10 ⁴
Melanopic luminance (Relative value)	100	74	55	36
Erythroptic luminance (L-cone) (Relative value)	100	100	100	109
Chloropic luminance (M-cone) (Relative value)	100	100	100	91
Cyanopic luminance (S-cone) (Relative value)	100	100	100	37
Retinal Illuminance (Td)	5.95 × 10 ⁴	5.96 × 10 ⁴	5.95 × 10 ⁴	5.98 × 10 ⁴
Emission color (Color Temperature)	Neutral White (5000K)	Neutral White (5000K)	Neutral White (5000K)	Incandescent (2800K)

これらの視覚刺激は、白色 LED 電球（東芝マテリアル株式会社，横浜）を用いてプロトタイプとして作製した。蛍光体の励起源は LED チップ 400 nm の紫色発光 LED を用い，LED チップをアルミナ基板に複数個平面配置する COB（Chip on Board）構造とした。可視光発光機構

は、紫色光を可視光に変換する蛍光体を LED 電球の半球状拡散カバー内側全面に塗布した、所謂リモートフォスファー構造（通常の白色 LED は LED チップ上に透明シリコン樹脂と混合した蛍光体を直接塗布する構造であるが、リモートフォスファー構造は LED チップと蛍光体層が空間的に分離していることから、この様に呼ばれている）とした。この構造の長所は広く普及している市販白色 LED が点光源構造であり、そのために発光強度密度が高いことに対し、リモートフォスファー構造では比較的広い面積で均一かつ高輝度の発光面を持つ面光源構造であることから、全出力は同等でも光強度密度が比較的低い視覚刺激を得ることができる。このことにより、点光源に特有の直視した際の高密度刺激に起因するまぶしさや不快感を低減することができ、fNIRS 信号においてこれらに起因するアーチファクト信号を最小化することが期待できる。使用した白色 LED 電球の外観を図 3.2 に示す。また、リモートフォスファーに使用した蛍光体を表 3.2 に示す。



図 3.2 視覚刺激に用いた白色 LED 光源 (LED 電球)

蛍光体膜（オレンジ色部分）全面が発光する面発光構造となっている。赤色発光蛍光体の体色がオレンジ色のため、外観が図の様になる。筐体部分に AC-DC 変換素子が内蔵されており、レトロフィットソケットによって商用交流 100V 給電し、点灯、消灯を行った。

表 3.2 白色 LED 電球に使用した蛍光体の発光色と化学組成

各蛍光体は 400nm 励起によってブロードな発光スペクトル形状の発光を呈する。下記蛍光体を適切な混合比率によって配合した結果、図 3.1 の分光分布を実現した。

Emission Color	Chemical Composition
Blue	$(\text{Sr}, \text{Ba}, \text{Ca})_{10}(\text{PO}_4)_6\text{Cl}_2:\text{Eu}$
Blue-green	$\text{Sr}_4\text{Al}_{14}\text{O}_{25}:\text{Eu}$
Green	$(\text{Ba}, \text{Sr}, \text{Ca})_2\text{SiO}_4:\text{Eu}$
Yellow	$(\text{Sr}, \text{Ba}, \text{Ca})_2\text{SiO}_4:\text{Eu}$
Red	$\text{CaAlSiN}_3:\text{Eu}$

視覚刺激の分光分布設計は白色 LED 電球の蛍光体材料の種類と混合比率を調整することにより可能となる。調整の結果、目的とする視細胞刺激量を実現する視覚刺激を得た。

3.2.3 機能的近赤外トポグラフィー (fNIRS) 測定, 解析

本実験は獨協医科大学脳神経内科教室と解剖学（組織）教室の協力を得て共同研究として行った。fNIRS 測定は、同大学解剖学（組織）教室所有の装置で実施した。

fNIRS は日立製作所製 ETG-4000 を用いた。後頭部には 22 チャンネルの 3 x 5 光学プローブ、側頭部には 12 チャンネルの 3 x 3 光学プローブを左右に装着した（図 3.3 左上）。

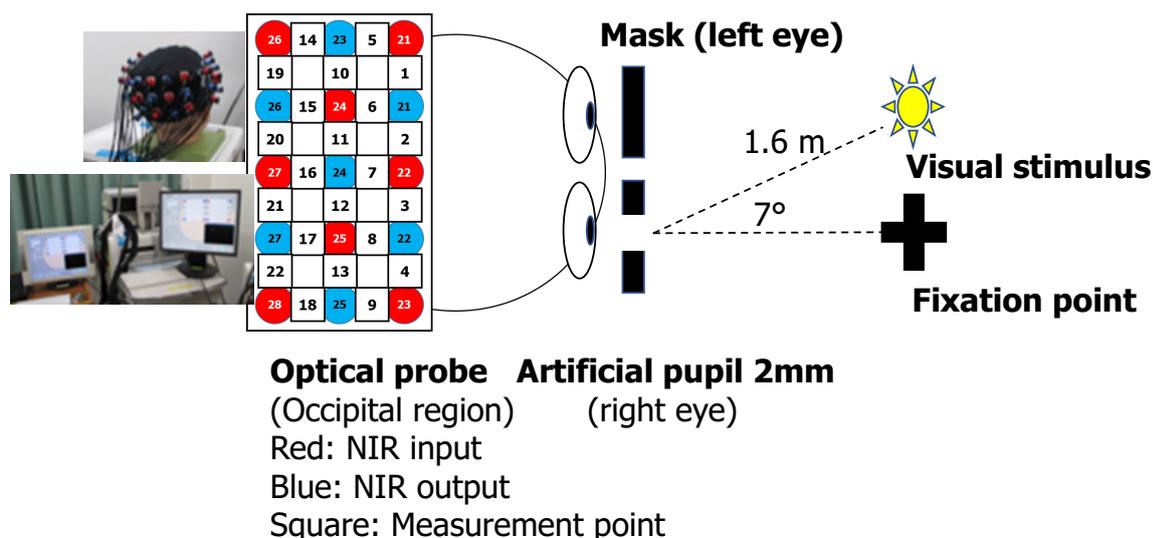


図 3.3 fNIRS 測定実験レイアウト

右眼に人工瞳孔（直径 2mm）を通して視覚刺激を呈示し、左眼はマスクし視覚刺激を遮断した。fNIRS の光学的プローブ（左上写真は後頭部および側頭部の両方、図は後頭部の視覚野測定用のみを表示し側頭部の体性感覚野測定用は省略）の円形は赤外線の入力（赤）および出力（青）位置を、矩形はデータ取得位置を示す。

装着位置は、それぞれ後頭部は左半球および右半球の一次ないし二次視覚野、左右側頭部は体性感覚野をターゲットとした。測定対象は、血流変化を反映する酸素化ヘモグロビン濃度変化 ($\Delta \text{oxy-Hb}$)、および脱酸素化ヘモグロビン濃度変化 ($\Delta \text{deoxy-Hb}$) とした。サンプリングレートは 10 Hz であった。体性感覚野をターゲットとした側頭部での fNIRS 信号については、視覚刺激種類に対応した特徴的な信号は得られなかった。従って、以降、視覚野をターゲットとした後頭部での実験結果のみにフォーカスする。fNIRS 測定実験レイアウトを図 3.3 に示す。実験参加者は顎台で頭部を固定し、頭部の動きに起因する血流変化を最小化した。左眼を衝立によってマスクし、直径 2 mm の人工瞳孔を通して右眼周辺視耳側 7° に視覚刺激を呈示した。視覚刺激のサイズは 1° とした。視覚刺激が瞳孔径に影響することはよく知られているが、第 2 章の実験結果から明らかのように、周辺視への視覚刺激の場合、瞳孔径はメラノプシン細胞への刺激量の関数となる。本実験での視覚刺激を用いた場合、視覚刺激間で瞳孔径が変化し、角膜前視

覚刺激量が同一でも、網膜への視覚刺激量に差異が生じることが予想される。従って、本実験では人工瞳孔を用いることにより、瞳孔径変化の影響を排除し網膜上での視覚刺激量（網膜照度）の制御を行った（表 3.1）。

fNIRS 信号の解析は、左半球および右半球の一次、二次視覚野について行った。データ解析は既に報告されている方法に従った（Tachibana et al. 2011, Ono et al. 2014, Noah et al. 2015）。個人毎、視覚刺激毎における Δ oxy-Hb および Δ deoxy-Hb は、測定装置の光学的出力を modified Beer-Lambert 法則を用いて導出した。以下に計算式を示す。散乱体中に 2 つの吸収体（oxy-Hb, deoxy-Hb）がある場合、Modified Beer-Lambert 法則によって下記関係式が近似的に成立する。

$$A(\lambda) = -\ln(I(\lambda)/I_0(\lambda)) = \varepsilon_{oxy}(\lambda)C_{oxy}L + \varepsilon_{deoxy}(\lambda)C_{deoxy}L + G \quad \dots\dots\dots (39)$$

ここで、 $A(\lambda)$: 吸光度, $I_0(\lambda)$: 入射光強度, $I(\lambda)$: 検出光強度,
 C : 濃度, L : 光路長, G : 散乱による光減衰項

脳活動においてヘモグロビン濃度が変化 (ΔC) すると、検出光強度 $I(\lambda)$ は、 $I_{base}(\lambda)$ から $I(\lambda)_{act}$ に変化する。この時、脳活動に伴う L, G が一定であると仮定すると、式(39)は式(40)に変形できる。

$$\Delta A(\lambda) = -\ln(I_{act}(\lambda)/I_{base}(\lambda)) = \varepsilon_{oxy}(\lambda)\Delta C_{oxy}L + \varepsilon_{deoxy}(\lambda)\Delta C_{deoxy}L \quad \dots\dots\dots (40)$$

測定は近赤外線領域の 2 種類の波長（695 nm, 830 nm）を用いるので、式(40)は式(41), (42)となり、

$$-\ln(I_{act}(695)/I_{base}(695)) = \varepsilon_{oxy}(695)\Delta C_{oxy}L + \varepsilon_{deoxy}(695)\Delta C_{deoxy}L \quad \dots\dots\dots (41)$$

$$-\ln(I_{act}(830)/I_{base}(830)) = \varepsilon_{oxy}(830)\Delta C_{oxy}L + \varepsilon_{deoxy}(830)\Delta C_{deoxy}L \quad \dots\dots\dots (42)$$

の連立方程式を解くことで 2 つの解 ΔC_{oxy} , ΔC_{deoxy} を算出した。測定装置から得られるローデータは、生体特有の現象であるドリフトを含んだデータである。すなわち何ら外部刺激がなくとも、血流は常に一定ではなくドリフトしている。目的とする視覚刺激時の血流変化データは、ローデータから視覚刺激の非呈示時間帯領域をベースラインとした呈示時間領域の内挿した値を差し引くことによって分離した。これによって目的とする血流変化のみのローデータを得た。その後正規化を行い、1 測定での視覚刺激 4 回のうち 2 回目から 4 回目の平均を算出した（図 3.5）。さらに実験参加者群毎に平均値を計算し、 Δ oxy-Hb および Δ deoxy-Hb それぞれの fNIRS

信号のデータとした。以上のデータ解析において、ローデータを得るまでの操作は fNIRS 装置内で完結した。

実験参加者群間、視覚刺激種間の比較を行うために、1回15秒の視覚刺激において刺激開始後1秒後から15秒後までの2秒毎のデータのビニングを行い、個人毎にその間の2秒間毎のデータの平均を行った。実験参加者群および視覚刺激種の代表値は実験参加者の平均値とした。平均値の比較は Δ oxy-Hb および Δ deoxy-Hb の絶対値強度が最大となる、視覚刺激開始9~11秒後、11~13秒後、13~15秒後の3時間領域において行った。統計分析は分散分析と1群のT検定、2標本によるT検定（対立仮説：ノットイコール）を用いて行った。

それぞれの出力位置に対するブロードマンエリアのデータは、光学プローブ位置の3次元計測から決定した。実験参加者がfNIRSの測定後に光学プローブを装着した状態で、図3.3の入出力位置（赤色、青色の円形部分）と、頭頂部、左右耳珠（外耳孔前の突起部）前、後頭部中央をデジタルライザーで読み取り、出力位置の3次元位置を計算で確定した。測定位置のブロードマンエリア特定はISOTRAK II, POLHEMUSを用い、計算はMATLABにて行った。各出力位置のブロードマンエリアの特定は、その確率が50%以上、かつ同エリアの最大値を示すチャンネルを採用した。チャンネル毎のブロードマンエリアの確率出力例を表3.3に、3次元計測位置の計測結果を図3.4に示す。

表 3.3 MATLAB を用いた 3 次元計測結果の例

3次元測定の結果、図3.3の出力チャンネル（矩形の位置）に対してブロードマンエリアの確率が値づけされた。ブロードマンエリアの数字17は17野を示す。

Channel	Brodmann Area	Probability
CH12	17 - Primary Visual Cortex (V1)	1
CH13	17 - Primary Visual Cortex (V1)	0.11719
	18 - Visual Association Cortex (V2)	0.875
	19 - V3	0.0078125
CH14	19 - V3	0.99617
	7 - Fusiform gyrus	0.0038314
CH15	17 - Primary Visual Cortex (V1)	0.019455
	18 - Visual Association Cortex (V2)	0.96498
	19 - V3	0.015564

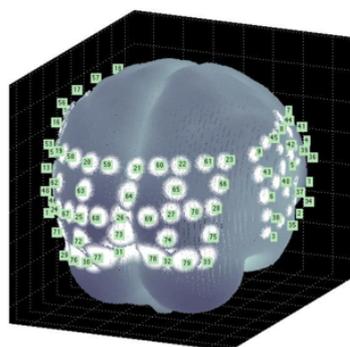


図 3.4 光学プローブ出力位置の 3 次元計測の計測結果出力例

視覚野, 体性感覚野の測定位置の例を示す. 図中の数字は図 3.3 の光学プローブ位置の数字とは対応していない.

3.2.4 手順

実験参加者に対して問診と実験の趣旨, および身体に何らかの異常があった際に即座に実験を中止する旨の説明を実施し, 実験参加の承諾を書面で得た. 次に頭部に光学プローブと右眼眼前に人工瞳孔を装着した. 頭部は顎台で固定し, 左眼は光源が視界に入らないように眼前に黒い衝立を置くことによりマスクした. 測定準備完了後室内を消灯し, 3 分間の暗所安静時間を設けた. 消灯時の眼前の照度が 1 ルクス以下であることを確認した. 以降, fNIRS の測定は暗所且つ静寂な環境で実施した. これは聴覚野に起因するアーチファクト信号の排除するためである. fNIRS の測定における視覚刺激のタイムシリーズを図 3.5 に示す. 1 種類の視覚刺激に対し, fNIRS の測定開始後 30 秒のレスト時間を経た後, 15 秒の視覚刺激を 4 回行い, これを 1 セッションとした. それぞれの視覚刺激の間および 4 回目の視覚刺激後に 75 秒のレスト時間を設けた. 4 種類の視覚刺激に対し 4 セッション行い, 各セッション間は 30 秒のレスト時間を設けた. 呈示する視覚刺激の順序はランダムとした.

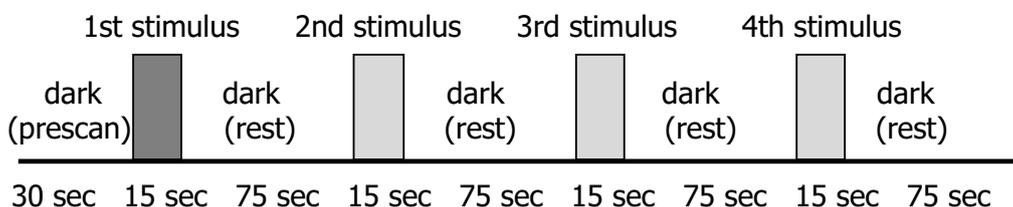


図 3.5 視覚刺激のタイムシリーズ

1 種類の視覚刺激に対し, 4 回の視覚刺激刺激を行った. データは 2 回目から 4 回目の刺激呈示時の平均値を採用した.

なお、測定中の瞬きについて視覚刺激呈示中は極力控えるように実験参加者に依頼したが、不可とはしなかった。4セッション終了後、最も不快と感じた視覚刺激種を答えさせた。最後に光学プローブを脱着し、プローブ位置（図 3.3 の青色と赤色の円形の位置）の三次元計測を行った。測定の時間帯は概ね 10 時から 16 時の間であった。これは第 2 章で記述した実験時間帯の設定理由と同様、メラノプシン発現の日内変動の影響を最小化するためである。

3.3 結果

3.3.1 fNIRS 測定

図 3.6 に本実験で得られた典型的な fNIRS のスペクトル形状を示す。図に示すようにスペクトル形状の特徴として、1. Δ oxy-Hb と Δ deoxy-Hb の視覚刺激呈示時の血流変化が、 Δ oxy-Hb ではプラス方向（血流濃度増加）、 Δ deoxy-Hb ではマイナス方向（血流濃度減少）、と逆方向である（Scholkmann et al. 2013, Ono et al. 2015）、2. 視覚刺激開始後に潜時があり、その後本来の応答である呈示したタスク（視覚刺激）に応答する血流変化が生じる、3. 視覚刺激終了後にそれぞれの血流変化とは反対方向のアンダーシュートが見られる、が挙げられる。これらのスペクトル形状は、Hemodynamic Response Function（血行動態反応関数）の形状（Lindquist et al. 2009, Siero et al. 2013）と同一であることから、本実験での fNIRS 信号は視覚刺激に対する神経活動の反映によるものであると言える。

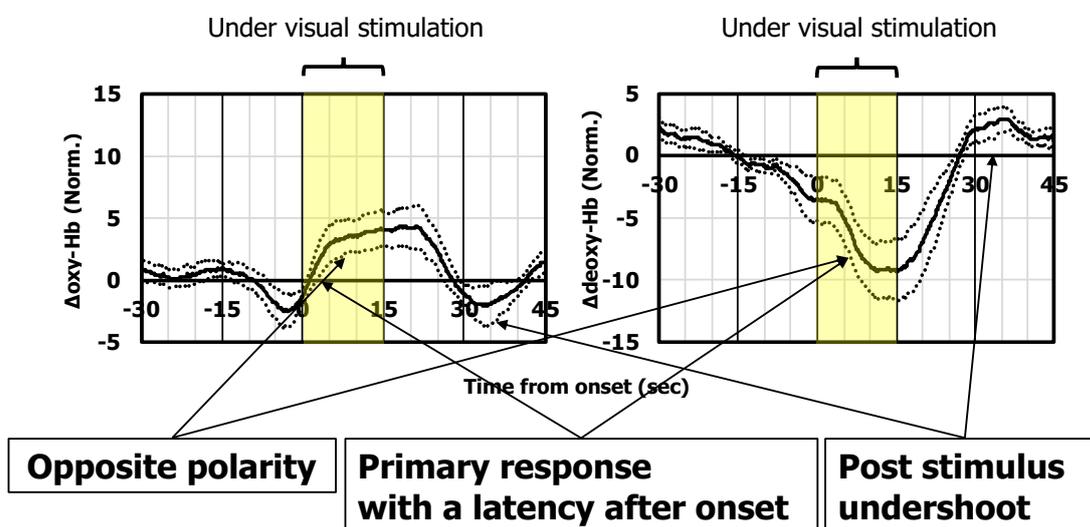
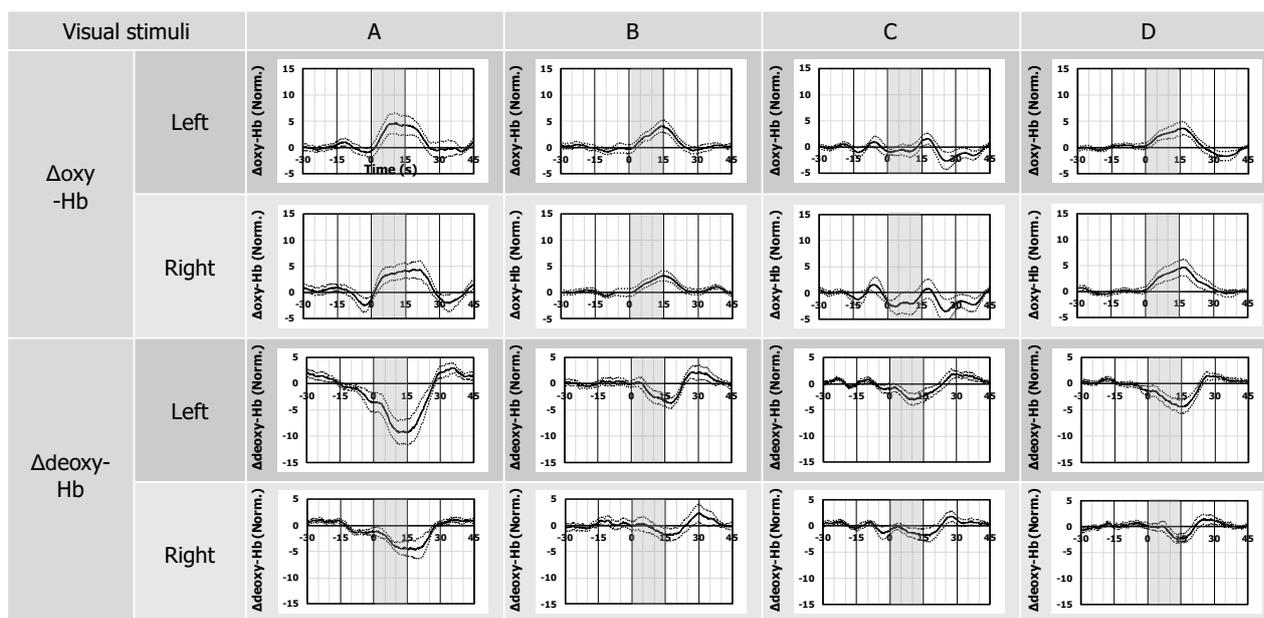


図 3.6 典型的な fNIRS スペクトル形状

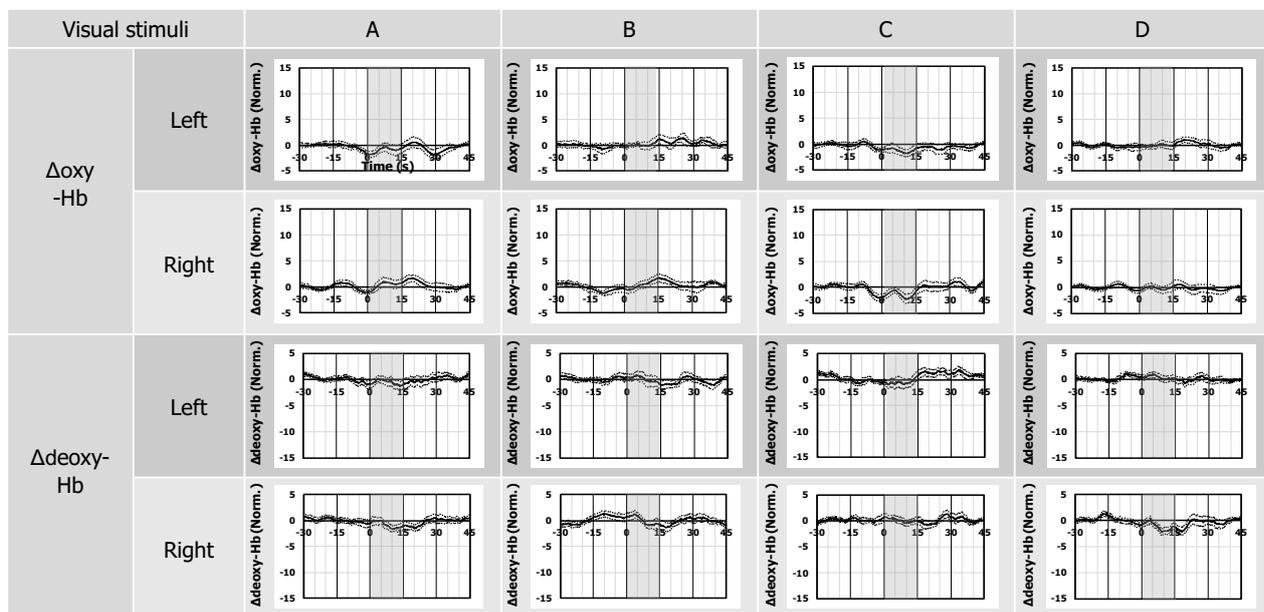
横軸は視覚刺激オンセットからの時間（秒）を示す。-30~0 は視覚刺激呈示前のレスト時間、0~15 は視覚刺激中、15~45 は視覚刺激呈示後のレスト時間である。縦軸は正規化した血流変化量 (Δ oxy-Hb と Δ deoxy-Hb) を示す。実線は平均値を、破線は土標準誤差を示す。

次に図 3.7 に本実験で得られた、視覚刺激種 (4 種), 片頭痛実験参加者および健康実験参加者 (2 群) の左右両半球一次および二次視覚野 (計 4 エリア), での視覚刺激呈示中の 15 秒間とその前後のレスト 30 秒間の $\Delta\text{oxy-Hb}$ と $\Delta\text{deoxy-Hb}$ 全 64 条件の血流変化の fNIRS スペクトルデータを示す。

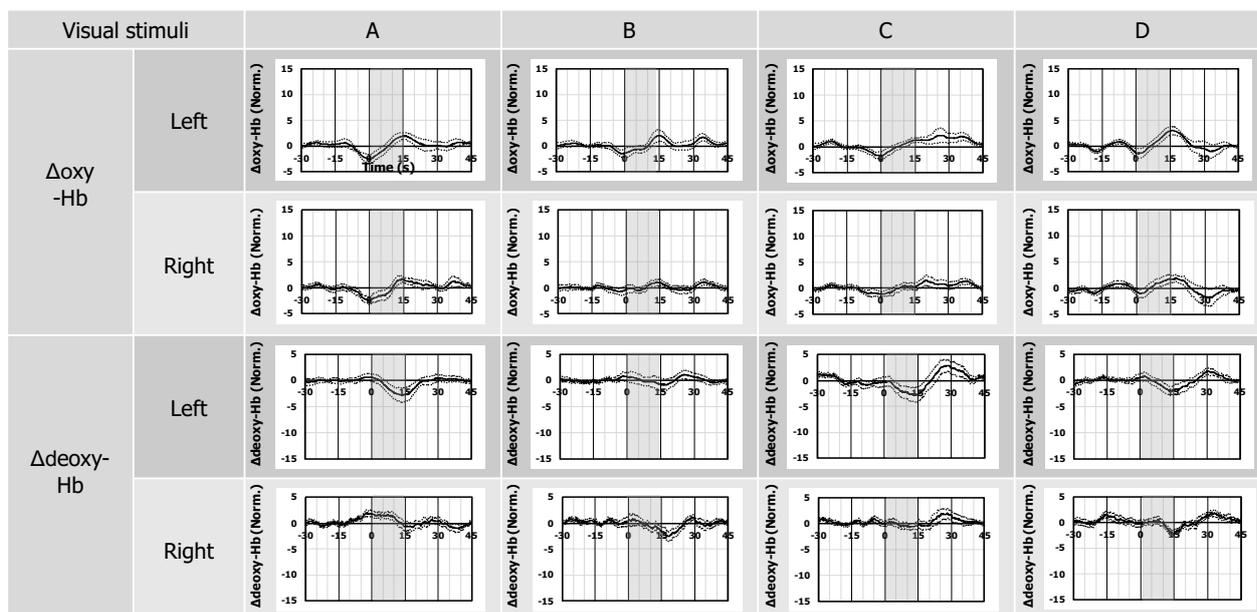
片頭痛実験参加者(一次視覚野)



片頭痛実験参加者(二次視覚野)



健康実験参加者（一次視覚野）



健康実験参加者（二次視覚野）

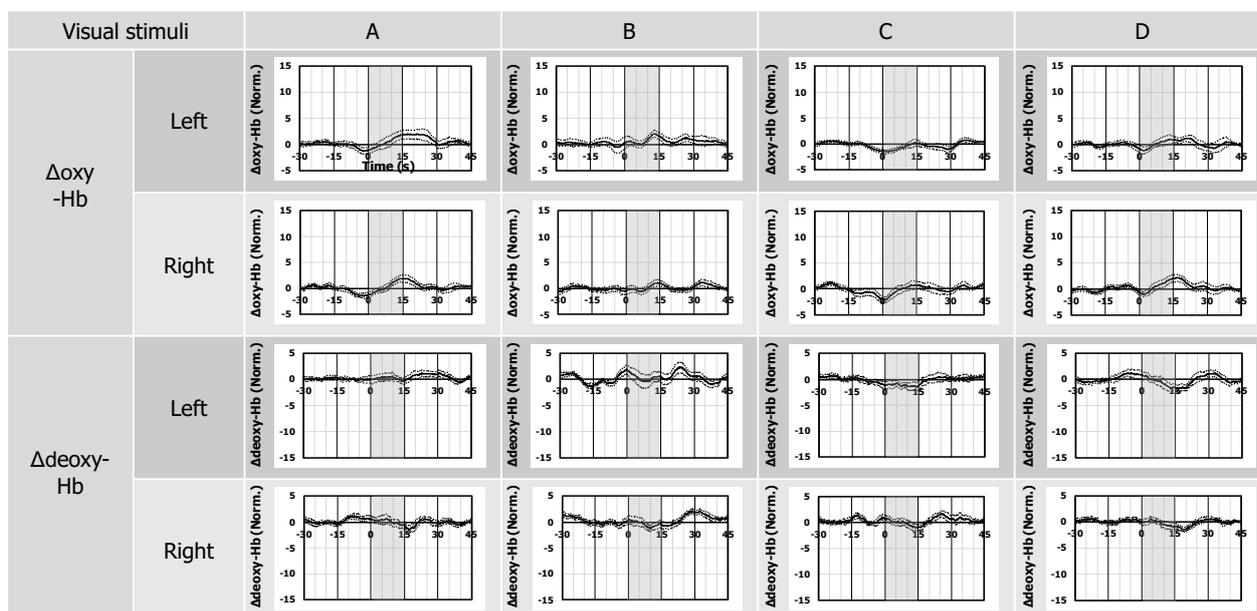


図 3.7 各条件下での fNIRS 測定結果

実験参加者（片頭痛実験参加者，健康実験参加者），視覚刺激（A, B, C, D），測定エリア（一次視覚野，二次視覚野），測定位置（左半球，右半球），測定項目（ Δ oxy-Hb, Δ deoxy-Hb）の視覚刺激呈示中 15 秒および，その前後のレスト 30 秒での測定結果を示した。横軸は視覚刺激オンセットからの時間（秒），縦軸は正規化した血流変化量，実線は平均値，破線は±標準誤差を示す。

これらのデータから定性的に読み取れることは、

1. 片頭痛実験参加者の一次視覚野において、暗所安静時の視覚刺激呈示なし時に対し Δ oxy-Hb, Δ deoxy-Hb とも刺激呈示時では血流応答に顕著な変化が認められた。
2. 健康実験参加者の一次視覚野では、視覚刺激呈示時の血流応答に変化が認められなかった。
3. 片頭痛実験参加者、健康実験参加者とも、二次視覚野では視覚刺激呈示時の血流応答に変化が認められなかった。
4. 1. の血流応答の変化において、視覚刺激の種類によって異なった大きさの変化が認められた。
5. 1. の血流応答の変化において、左右両半球に変化が認められた。
特に Δ deoxy-Hb の左半球において、その変化が顕著であった。

である。

fNIRS 信号解析の前に、取得したデータが視覚刺激に対する応答として妥当性があるのかについての検証を行った。検証の視点は、1. fNIRS 信号はベースラインに対する変化量を表した値であるので、ベースラインと有意に差がある fNIRS 信号を示す実験条件は存在するのか、2. 生体応答は個人差が大きくなる場合があるため、平均値のデータがその実験参加者群を代表するデータとなり得るのか、である。1. について、ベースラインすなわち視覚刺激の呈示なしの状態に対して、刺激呈示時の血流変化が有意な信号となっているかを統計的に検定した。手法は実験参加者群の個人毎のデータと 0 との比較をビンニング時間毎の測定データについて、対立仮説を片側、両側のノットイコールとして 1 群の T 検定を用いた。検定結果を表 3.4 に示す。検定の結果、ベースラインに対して概ね有意である実験条件（片頭痛実験参加者の左右両半球一次視覚野）が存在することから、視覚刺激呈示下での応答を反映した fNIRS 信号として妥当性があると判断した。

表 3.4 fNIRS データの 1 群の T 検定の結果

*は $P < 0.05$, -は $P \geq 0.05$ を示す. *は片側検定, 両側検定とも 0.05 未満となった.

				9~11 sec				11~13 sec				13~15 sec				
				A	B	C	D	A	B	C	D	A	B	C	D	
Primary visual cortex	Patients with migraine	Δ oxy-Hb	Left	*	*	-	*	*	*	-	*	*	*	-	*	
			Right	*	*	-	*	*	*	-	*	*	*	-	*	
		Δ deoxy-Hb	Left	*	*	*	*	*	*	*	*	*	*	*	*	*
			Right	*	-	-	-	*	-	-	*	*	-	-	*	
	Healthy participants	Δ oxy-Hb	Left	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	
			Right	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	
		Δ deoxy-Hb	Left	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	
			Right	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	
Secondary visual area	Patients with migraine	Δ oxy-Hb	Left	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	
			Right	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	
		Δ deoxy-Hb	Left	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	
			Right	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	
	Healthy participants	Δ oxy-Hb	Left	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	
			Right	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	
		Δ deoxy-Hb	Left	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	
			Right	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	

次に, 2. についてデータの個人間のバラツキの評価で検証を行った. 表 3.4 においてベースラインから有意であった片頭痛実験参加者の一次視覚野, 視覚刺激 A のデータにおいてビニング時間毎に, 実験参加者と視覚刺激の 2 元配置分散分析を行った. 検定結果を表 3.5 に示す.

表 3.5 片頭痛実験参加者, 一次視覚野データの 2 元配置分散分析による個人差評価
視覚刺激 A での実験参加者間の有意差検定結果を示す.

	9~11 sec		11~13 sec		13~15 sec	
	Left	Right	Left	Right	Left	Right
Δ oxy-Hb	$P \geq 0.05$	$P < 0.05$	$P < 0.05$	$P \geq 0.05$	$P < 0.01$	$P \geq 0.05$
Δ deoxy-Hb	$P \geq 0.05$					

Δ deoxy-Hb ではすべてのデータにおいて個人間の有意差はなかった. Δ oxy-Hb においても一部のデータで個人間に有意な部分が認められたが, 全体を通して本実験での個人間のバラツキは全体の考察に対して考慮する必要がないと考えた. 表 3.4 および表 3.5 の結果から, 本実験で得られたデータは以下に記述するデータ解析を行えるものと判断した.

まずは、メラノプシン細胞への刺激量に対する Δ oxy-Hb と Δ deoxy-Hb の統計的な差異を検証するために、視覚刺激 A, B および C に対して、2 秒毎にビニングした値に対し一元配置分散分析を行った。片頭痛実験参加者の Δ oxy-Hb について、左半球では 9~11 秒, 11~13 秒, と 13~15 秒の時にそれぞれ, $F(2,57)=3.553, P=0.035$; $F(2,57)=3.198, P=0.048$; および $F(2,57)=2.116, P=0.13$ であった。右半球では同時間においてそれぞれ, $F(2,57)=4.111, P=0.021$; $F(2,57)=4.359, P=0.017$; および $F(2,57)=3.337, P=0.043$, と左半球の 13~15 秒を除いていずれも統計的な差異が認められた。片頭痛実験参加者の Δ deoxy-Hb について、左半球では 9~11 秒, 11~13 秒, と 13~15 秒の時にそれぞれ, $F(2,57)=5.063, P=0.009$; $F(2,57)=5.160, P=0.009$; および $F(2,57)=4.936, P=0.011$ であった。右半球では同時間においてそれぞれ, $F(2,57)=3.286, P=0.044$; $F(2,57)=2.534, P=0.088$; および $F(2,57)=1.127, P=0.332$, と右半球の 11~13 秒, 13~15 秒を除いていずれも統計的な差異が認められた。ここで一次視覚野左右両半球において血流変化が認められたことは特筆すべき結果であり, 3.4 節において言及する。一方で, 片頭痛実験参加者の二次視覚野, 健康実験参加者の一次および二次視覚野においては血流変化が小さく, 実験条件間の差異を認めることができなかった。

次に、片頭痛実験参加者および健康実験参加者の一次視覚野における視覚刺激間の 2 標本による T 検定の結果を示す (図 3.8)。

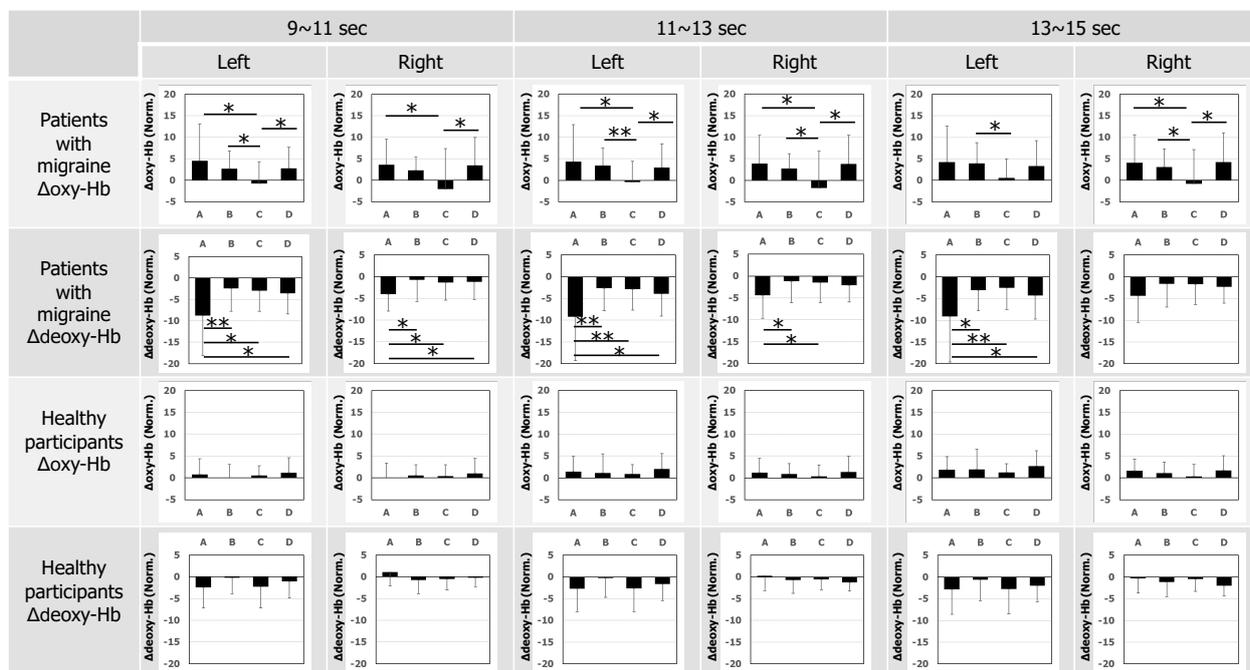


図 3.8 一次視覚野における視覚刺激間の血流変化比較 (2 標本による T 検定)

横軸は視覚刺激の種類, 縦軸は正規化した血流変化量を示す。*: $P < 0.05$, **: $P < 0.01$.

有意差検定は血流変化量が最大となる視覚刺激が 9~11 秒, 11 秒~13 秒および 13 秒~15 秒について行った。片頭痛実験参加者の一次視覚野左側 Δ oxy-Hb 信号において, A-C 間, B-C 間, C-D 間に, また, Δ deoxy-Hb 信号において, A-B 間, A-C 間, A-D 間において統計的有意差が認められた。この有意差は Δ deoxy-Hb の方が顕著であった。視覚刺激 A, B, C の差異は, メラノプシン細胞への刺激量に対応する。従って, 分散分析および T 検定の結果からメラノプシン細胞への刺激量と血流変化量とは対応関係にあると言える。しかし, 視覚刺激 D はメラノプシン細胞への刺激量が最も小さい。統計的有意差は認められなかったが, 血流変化量は視覚刺激 B, C よりも大きくなる実験条件があった。これについては 3.4 節において言及する。一方, 健康実験参加者においては, Δ oxy-Hb, Δ deoxy-Hb とも片頭痛実験参加者の信号より小さく, ベースラインに対する有意差, および視覚刺激間の有意差は認められなかった。次に, メラノプシン細胞への刺激量の大きい視覚刺激 A および B での, 一次視覚野左右両半球における片頭痛実験参加者と健康実験参加者との血流変化量差異, および 2 標本による T 検定の結果を示す (図 3.9)。

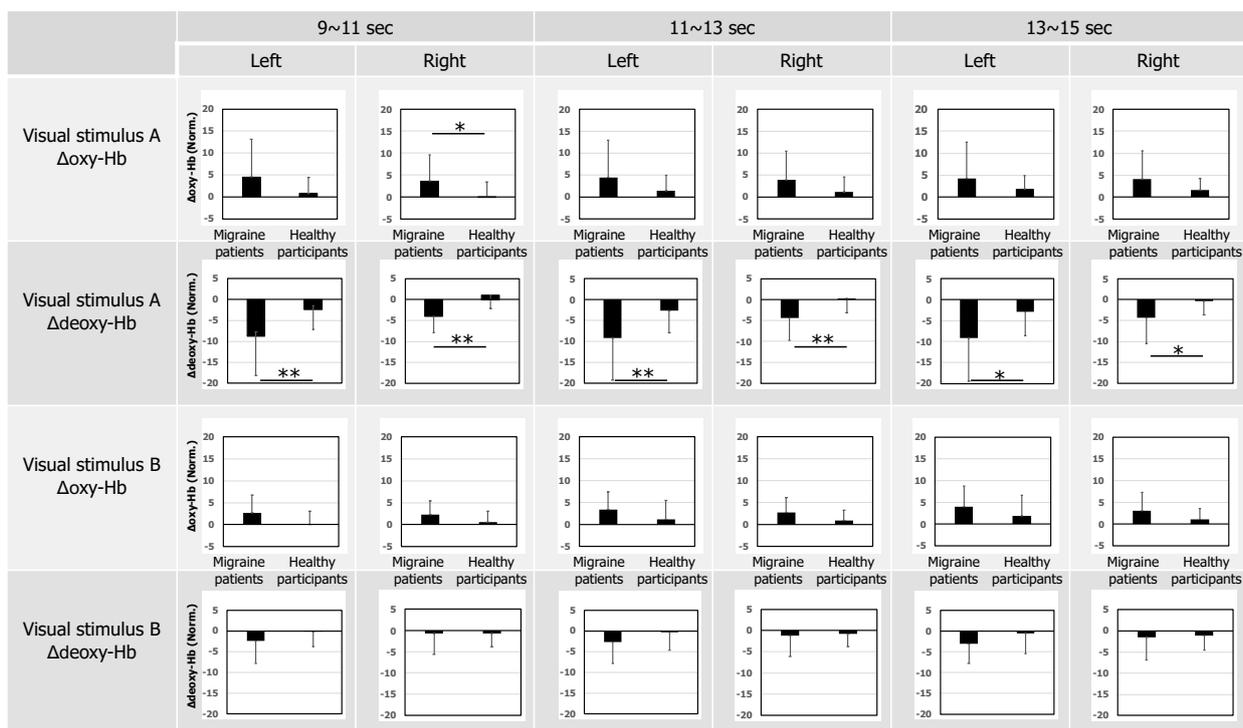


図 3.9 一次視覚野における片頭痛実験参加者-健康実験参加者間の血流変化比較 (2 標本による T 検定)

視覚刺激 A, B の結果を示す。横軸は実験参加者群, 縦軸は正規化した血流変化量を示す。

* : $P < 0.05$, ** : $P < 0.01$.

Δ deoxy-Hb 信号の視覚刺激 A では左右両半球において統計的有意差が認められた。 Δ oxy-Hb 信号では一部分に差異があったが、概ね有意差はなかった。

最後に、片頭痛実験参加者の前兆の有無群間の Δ deoxy-Hb の血流変化差異を示す (図 3.10)。Cucchiara らによる黒白の矩形 (0.5 cpd) かつ 5 Hz フリッカーの視覚刺激による fMRI の BOLD 信号による比較では、前兆ありと頭痛なしコントロール間では有意差あり、前兆なしと頭痛なしコントロール間では有意差なしの結果を示した (Cucchiara et al. 2015)。今回の実験では統計的有意性は認められなかったが、前兆ありの片頭痛実験参加者に、前兆なしおよび健康実験参加者に対し血流変化量が大きい傾向にあった。

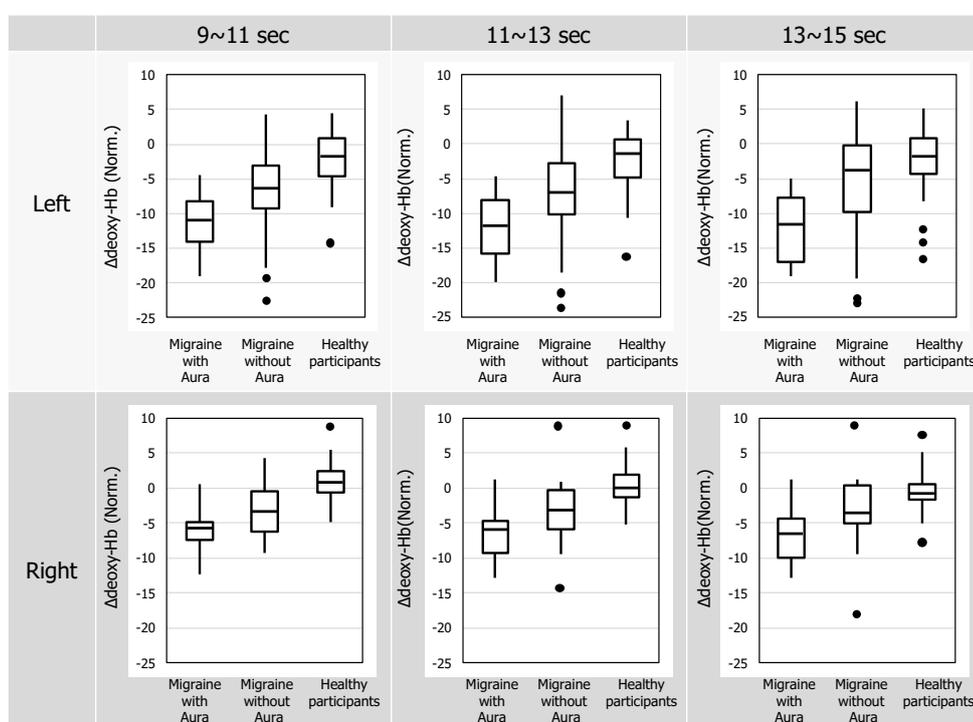


図 3.10 一次視覚野における片頭痛実験参加者(前兆の有無)と健康実験参加者間の血流変化比較

横軸は実験参加者群および片頭痛実験参加者の前兆ありなし、縦軸は正規化した血流変化量を示す。実験参加者群間で統計的有意性は認められなかった。

3.3.2 不快感評価

図 3.11 に片頭痛実験参加者、健康実験参加者の最も不快と感じた視覚刺激の回答結果を示す。いずれの実験参加者群においても視覚刺激 A, B, C 間では有意な傾向はなかった。このことから一次視覚野における視覚刺激間の神経活動に差異がなく、不快感を誘発する信号はメラノプシン細胞が起因ではなく、錐体から外側膝状体のニューロンを經由し一次視覚野へ至るイメ

ーシ形成経路によることが示唆される。

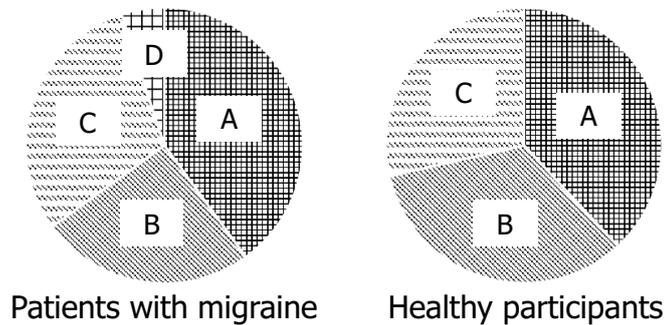


図 3.11 実験参加者群毎の最不快度主観評価

いずれの実験参加者群においても、視覚刺激 A, B, C (昼白色) 間には有意な傾向は認められなかった。

本実験の実施に先立ち、光過敏と不快度との関係においてメラノプシン細胞の関与を明らかにする目的で、片頭痛実験参加者および健康実験参加者での不快度評価の実験を行った。

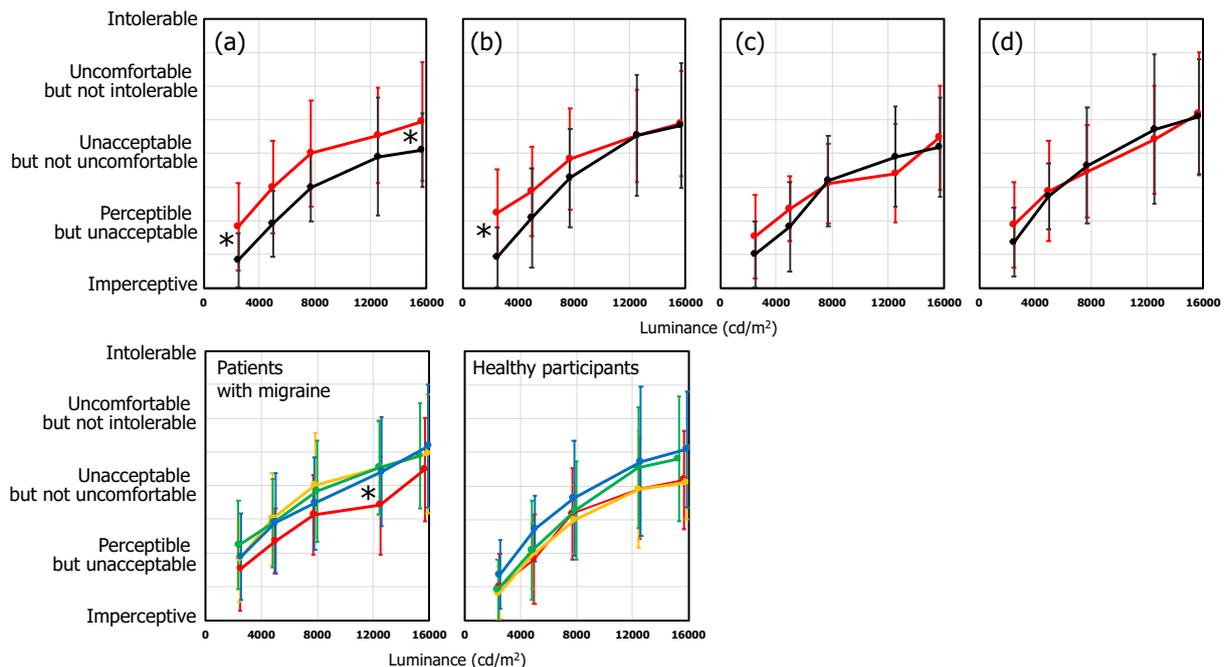


図 3.12 不快度評価実験結果

上段は視覚刺激 ((a), (b), (c), (d)) 毎の評価結果を示す。赤色線は片頭痛実験参加者、黒色線は健康実験参加者の評価結果を示す。各点は平均値、エラーバーは±標準偏差を表す。下段は実験参加者群毎に評価結果を示す (オレンジ: (a), 緑: (b), 赤: (c), 青: (d)). *は $P < 0.05$ (有意差検定は Mann-Whitney の U 検定を使用) を示す。5 段階の輝度の変調は ND フィルターを用いて行った。各視覚刺激のメラノプシン細胞への刺激量 (相対値) は、(a) : 55, (b) : 74, (c) : 77, (d) : 100 であった。

実験は獨協医科大学の倫理規定および横浜国立大学ライフサイエンス研究等の実施に関する規則に則って行い、獨協医科大学医学部脳神経内科教室との共同研究で行った。実験開始前に実験内容の説明を行い、実験同意書を書面で得た。実験デザインは、視覚刺激種類間のメラノプシン細胞への刺激量の変調はサイレントサブステイション法を用い、本論文と概ね同じ方法である。異なる点として、各視覚刺激において輝度変調の実施、両眼中心窩への視覚刺激、人工瞳孔の不使用すなわち瞳孔径は未統制、5秒の刺激呈示時間、9段階のレイティングによる不快度の回答である。視覚刺激は4種類で、色温度は昼光色で行った。実験参加者は片頭痛症状を有する17名 (22.8 ± 5.4 才, 全員女性)と、健康実験参加者11名 (21.4 ± 3.3 才, 女性8名, 男性3名)であった。実験結果を図3.12に示す。

実験の結果、一部の視覚刺激、輝度条件において片頭痛実験参加者と健康実験参加者間で不快度レイティング値に統計的有意差が認められたが、全体として統一的にみれば系統的な有意差はなく、視覚刺激間に不快度に差異があるとは言えない。さらに、各実験参加者群での差異においても特徴的な結果が得られなかった。この結果は、fNIRSの測定後の不快度と同様の評価結果であった。この要因が、実験条件の統制やサンプル数が不十分であったのか、あるいは、そもそも不快度がメラノプシン細胞への刺激量の関数ではないのかを結論づけことはできない。先行研究において不快度が指標として一般的に用いられてきた。視覚刺激条件と不快度との関連性が明らかとなる有意な特徴を得るためには、新たな実験デザインの構想が必要と考える。

3.4 考察

片頭痛の発症機序については血管説、神経説、三叉神経血管説によって説明が為されているが、未だその機構が十分には解明されていない(永田 2020)。一方、光過敏とは片頭痛患者が視覚刺激によって体性感覚野や視覚野が過剰に応答した際にその症状が発現し悪化することであり、片頭痛病態解明の主要な部分として1960年頃から発症の要因や機序に関する研究が精力的に進められてきた(Selby et al. 1960, Kelman 2007)。第1章で記述したとおり、現在に至るまで、光の波長、色、刺激テクスチャー等の視覚刺激呈示下において、不快度、頭痛悪化や脳血流の変化等の応答についての研究が進んだ。その発症について錐体から網膜神経節細胞、外側膝状体のニューロンへ至る大細胞系、小細胞系の経路が関与するという議論が進められてきた(Main et al. 2000)。しかしその機構は未だに十分には明らかにはなっていない。その後2010年にNosedaらは視覚機能が欠如した片頭痛患者の光曝露下での頭痛悪化、およびラットを用いた電気生理実験の結果から、メラノプシン細胞が片頭痛光過敏の関与を示唆する機序を提案した(Noseda et al. 2010, Noseda et al. 2011)。Nosedaらが提案したメラノプシン細胞が関与する片

頭痛光過敏の視覚刺激に対する感受性増幅の機序を図 3.13 に示す。それによると、片頭痛患者の視覚刺激に対する感受性は三叉神経血管経路 (Trigeminovascular Pathway) の継続的な活性化が視覚皮質の活動に影響を与える可能性があることを示している。このような仮説に対する解剖学的な説明は、硬膜感受性視床ニューロン (Dura-sensitive Thalamic Neurons), 特に間脳の後部視床核および外側後部視床核に位置する後外側核/視床沈 (LP: Lateral Posterior Nucleus/Pul: Pulvinar) のニューロンから一次および二次視覚野に直接投射するという証拠 (Noseda et al. 2010) から見いだされたものである。

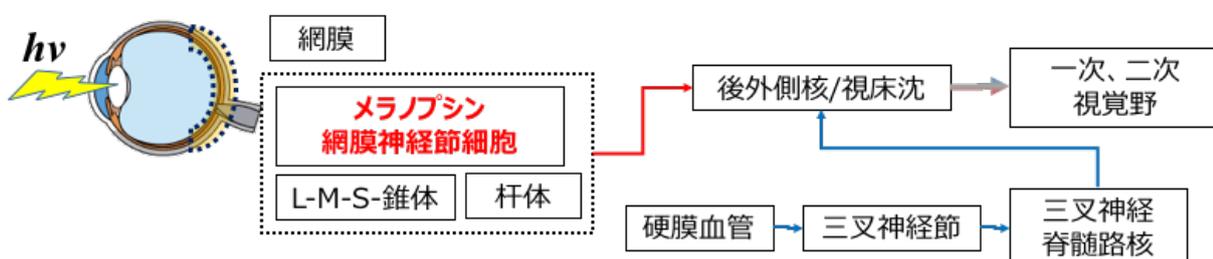


図 3.13 片頭痛における視覚刺激に対する感受性増幅の機序

青色線が三叉神経血管経路を示す (引用: Noseda et al. *Current Opinion Neurology* 24, 197(2011)).

同論文において視覚刺激に対する片頭痛悪化の機序についても提案している (図 3.14)。片頭痛悪化の投射先は感受性増幅とは異なり、一次および二次体性感覚野であることを示した。

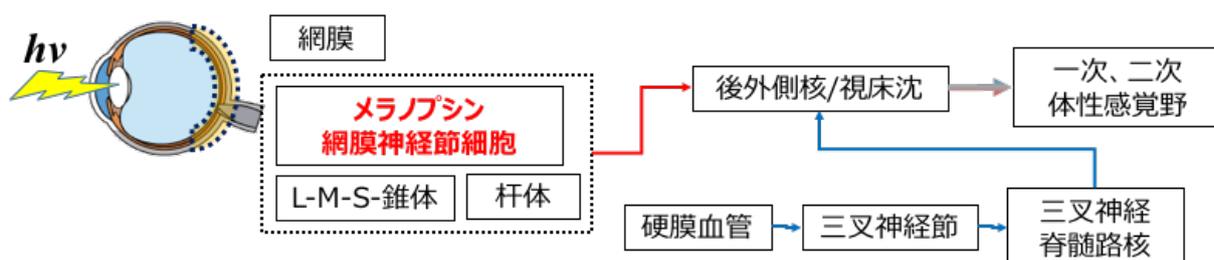


図 3.14 片頭痛における視覚刺激に対する頭痛悪化の機序

頭痛悪化の場合は体性感覚野へ投射する。本研究では体性感覚野領域での fNIRS 測定も実施したが、視覚刺激に対応した血流変化は認められなかった (本文参照, 引用: Noseda et al. *Current Opinion Neurology* 24, 197(2011)).

これらの研究によって、メラノプシン細胞への視覚刺激が片頭痛光過敏の要因となることが有力な機序となった。その後、同グループは 2016 年に視覚正常の片頭痛患者に対して青色、緑

色、アンバー色、赤色の彩色光と白色の視覚刺激を呈示し、網膜電図と視覚誘発電位の測定結果から光過敏の起因は錐体の関与であることを示した (Nosedá et al. 2016). この研究では、視床の後外側核/視床沈のニューロンの関与に関する説明は 2010, 2011 年の同著者らの論文の結論を踏襲しているものの、緑色光の視覚刺激に対する応答が他の色光と異なっていたことから、視床への入力は錐体からであると結論づけている。しかし、他の研究者からの瞳孔径変化考慮の必要性についてのコメントにおいて、刺激呈示する色光ないし白色光によって実験参加者の瞳孔径が変動し、網膜上の視覚刺激量の一貫性に疑問があるという指摘があった (Mahroo 2017). この指摘に対して、当該実験では視覚刺激の呈示時間が長い (2.5 min) ため視覚刺激による瞳孔径の影響は大きくないと推定する、という回答が行われた (Burstein 2017) が結論を導くには至っていない。これら議論を踏まえれば、片頭痛光過敏に関わる視細胞は錐体であるとの結論には論理の一貫性に不備な点があり、関与する視細胞の特定および投射経路において未だ議論の余地があると言わざるを得ない。特に視覚正常者においてその機序におけるメラノプシン細胞と錐体の関与の関係や伝達経路については、未だ十分に明らかになっていない (永田 2020).

近年、機能的磁気共鳴イメージング (fMRI) や機能的近赤外トポグラフィー (fNIRS) 等のニューロイメージング手法が発達し、片頭痛光過敏の研究にも取り入れられるようになった。第 1 章でこれらの手法を用いた先行研究について詳述したが、対象とする視細胞は錐体ないし杆体であり、メラノプシン細胞を対象とした研究は未だなされていない。

本実験の目的は、視覚正常者の片頭痛光過敏の作用機序の解明を行うことである。その視点として、以下の 2 点が挙げられる。1 点は、片頭痛光過敏は光受容においてどの視細胞が関与しているか、もう 1 点はどのような神経伝達経路であるか、である。

この課題を解決する本実験において、以下の 3 点の実験条件統制を行った。1 点目は、サイレントサブスティテューション法によって視覚刺激を作製したことである。視覚刺激設計の考え方は第 2 章の視覚刺激と同様である。なお、杆体についてはその機能が十分飽和している領域に視覚刺激の輝度を設定した。これらの視覚刺激下での応答の差異を検出することにより、メラノプシン細胞からの応答を切り分けることができた。2 点目は、人工瞳孔を用いて網膜での視覚刺激量を制御したことである。瞳孔反射は視覚刺激呈示によるメラノプシン細胞からの信号を視蓋前域オリブ核に投射することによって生じる。従って、同一の輝度であっても異なる色度、あるいは同一輝度かつ同一色度であっても異なる分光分布の視覚刺激下では瞳孔径が異なり、網膜での視覚刺激量に差異が生じることが予想される。本実験の場合、メラノプシン細胞への刺激量を変調した視覚刺激であるため瞳孔径が変化することから、人工瞳孔を用いて網膜上での視覚刺激量を制御した。3 点目は、第 2 章と同様に周辺視に視覚刺激を呈示したこ

とである。メラノプシン細胞は周辺視に多く存在することが明らかになっている (Liao et al. 2016)。従って、本実験の視覚刺激呈示条件によって、メラノプシン細胞からの応答を効率よく取得することが期待できる。

以上の実験条件統制を行い、fNIRS を使用し視覚刺激呈示下での血流変化の測定を行った。知る範囲において、網膜への視覚刺激量を統制し fNIRS を用いて片頭痛光過敏の応答を調査した研究はない。Coutts らは片頭痛被験者および健常者に対し、グレイティングやチェックボードの視覚刺激を呈示し、fNIRS の測定を行った (Coutts et al. 2012)。結果、各刺激間での fNIRS 信号に差異は認められたが、片頭痛被験者とコントロールの群間での差異はなかった。本実験の結果が異なる理由として、刺激の呈示方法や条件によって信号検出の感度が異なることが要因と推測される。本研究では実験の結果、新たに2つの知見を得ることができた。

3.4.1 片頭痛光過敏への関与

第1に、視覚刺激種間および実験参加者群間の血流変化の差異から、視覚正常者の片頭痛実験参加者の光過敏はメラノプシン細胞が関与することを示唆する結果を得た (図 3.8, 3.9)。この結果は、Noseda らがラットおよび視覚刺激が欠如した片頭痛患者において行った研究 (Noseda et al. 2010, Noseda et al. 2011) の結果と整合する。前述の通り、錐体から視覚野へ至る投射経路は視覚環境のコントラスト情報を検出している。一方、メラノプシン細胞から視覚野へ至る経路は、視覚環境の強度の絶対値情報の検出を担っていることを示した (第2章)。メラノプシン細胞から視交叉上核へ投射する非イメージ形成経路は概日リズム光同調に関与するが、この視覚環境強度の絶対値情報を使って生体時計を制御していると考えられることは妥当であり (Do et al. 2013)、片頭痛光過敏は生体応答であることから視覚環境の絶対値情報を利用することが考えられ、錐体では無くメラノプシン細胞での光受容を起点としていることは論理的に一貫性がある。

ただし視覚刺激 D でのデータは考慮すべき点である。視覚刺激 D は視覚刺激 A, B および C と比較し L-, M-, S-錐体への視覚刺激量が異なるが、メラノプシン細胞への刺激量の最も小さい視覚刺激である (表 3.1)。視覚刺激種間での比較において fNIRS 信号に統一的な統計的有意差は見られなかったが (図 3.8)、比較的大きな信号が一部に認められた。また、不快度調査において、少数ではあるが最も不快な実験条件に視覚刺激 D を選択した実験参加者もいた (図 3.11)。Noseda らは視覚正常の片頭痛被験者に対し、色光刺激下での網膜電図測定を行い、緑色刺激下では、青色、白色、赤色刺激下と比較し活性度が低いことを示した (Noseda et al. 2016)。これらの結果に対し、視覚正常者での光過敏はメラノプシン細胞に加えて錐体に由来の可能性について言及している。この研究では第1章で言及した通り視覚刺激量に影響する瞳孔径の統制が行われておらず、ジャーナル上で議論が行われた (Mahroo 2017, Burstein 2017) が、合理的な

結論を得るには至っていない。今回の実験の結果から、錐体から視覚野への投射、錐体からメラノプシン細胞への信号伝達 (Belenky et al. 2003, Dacey et al. 2005) の関与などを考慮すれば、錐体の関与を完全に否定することはできない。さらに長波長領域に吸収帯をもつメラノプシンの光異性体 (Mure et al. 2009, Emanuel et al. 2015) が関与している可能性も考えられる。

3.4.2 視覚野への投射機構

第2に、片眼周辺視の視覚刺激にもかかわらず左右両半球の一次視覚野に fNIRS 信号が認められたことから、錐体から外側膝状体のニューロンを經由して視覚野へ至る経路とは異なる投射機構であることを明らかにした。今回の実験では右眼耳側の 7° 周辺視に視覚刺激を呈示した。光受容した信号伝達が錐体から視覚野への視覚情報処理経路のレチノトピーに従うならば、fNIRS 信号は視覚野右半球のみに応答があることが予想できる。しかし、実験結果は一次視覚野の左右両半球において fNIRS 信号が T 検定の結果からベースラインに対して有意であることが分かった (表 3.4)。加えて、 Δ deoxy-Hb の信号強度は右半球より左半球の方が大きい傾向にあった (図 3.8, 3.9)。マウスでの内因性光感受性網膜神経節細胞から視交叉上核への投射において、視交叉上核は両眼からの信号を受けていること (Fernandez et al. 2016)、マウスを用いたメラノプシン細胞への視覚刺激に対して後外側核のニューロンのスパイクがあり、後外側核は両眼からの信号を統合していること (Allen et al. 2016) が明らかになっている。以上のことから、片眼周辺視への視覚刺激にもかかわらず一次視覚野左右両半球において fNIRS 信号が認められたことは、投射経路は錐体での光受容起因よりむしろメラノプシン細胞での光受容起因であり、投射が間脳の後外側核/視床沈のニューロンを經由して視覚野に至る経路であると考えerことは合理的である。

3.4.3 制約条件

本実験での潜在的な制約として、1点目は Δ oxy-Hb の信号の確度の問題がある。 Δ oxy-Hb 信号において、統計的有意性の顕著さに欠いた一部のデータがあった。 Δ oxy-Hb 信号は Δ deoxy-Hb 信号と比較し血管収縮の影響を受けやすく (Kilirina et al. 2012, Tachibana et al. 2019)、アーチファクト信号を含む可能性がある。しかし、換言すれば Δ deoxy-Hb 信号は視覚刺激に対する感度が高いと言えることができる。ただし Δ oxy-Hb、 Δ deoxy-Hb のいずれの信号においても Hemodynamic Response Function の形状を示しており、神経活動を反映した結果であることは言うまでもない。2点目は測定データの空間分解能の問題であり、fNIRS は fMRI に対して劣っているとされている。本実験では左右両半球の視覚野での fNIRS 信号を取得し、両半球からの信号から投射機構の提案を行った。ここで、空間分解能の問題から左右両視覚野間での fNIRS 信号のコンタミネーションの懸念がある。これに対し、最近接光学プローブ間の距離が 3.5 cm であることから左右両視覚野の測定位置の距離が 7.0 cm 以上となり、左右両半球の信号が混在

する可能性が低いことを確認した。

3.4.4 課題

従来の研究では、前述の通り視覚刺激下での片頭痛光過敏評価に不快感が指標として広く用いられてきた。ところで、片頭痛光過敏評価ではない一般的な視覚刺激下での不快感（英語表現では Visual Discomfort）には2種類の機構がある（例えば Wilkins 2016 と Okamoto et al. 2010）。一方は自然画像ではない人工的な画像を見た際の不快感である。例として空間周波数や色彩の例がある。空間周波数の場合、自然画像は概ね $1/f$ パワースペクトル従い、視覚野での符号化は $1/f$ に最適化されている。人工画像の $1/f$ から逸脱した場合は符号化においてスパース性が保持できなくなることから、消費するエネルギーが増加し不快感が生じる。色彩の場合は、一般的に自然画像は人工画像と比較し、画像内成分の色差が小さく、色差が大きくなるに従い不快感が高まる（Wilkins 2016）。もう一方は、視覚刺激によって三叉神経を刺激し痛覚へ投射することによる不快感である。この場合は、視覚刺激の強度を説明変数とした条件のみ議論されており、分光分布の効果については未だ十分な説明はされていない。片頭痛での不快感を評価指標とした先行研究においては、どのような機構を想定した実験デザインであるかの記述がなく、光過敏と不快感との関連性の論理は分からない。今回の実験では、片頭痛実験参加者、健康実験参加者とも同一昼光色条件において不快感に視覚刺激間の差が認められなかった。しかし、片頭痛実験参加者において fNIRS の信号では有意差が現れたことから、今後、測定手法に更なる工夫を加えることが片頭痛診断への活用の課題である。

第2章で取り上げた明るさ知覚との関連性がある。メラノプシン細胞の片頭痛光過敏への関与について、fNIRS を用いて視覚刺激呈示時の一次視覚野での血流変化を評価した。その現象は視覚野での神経活動を反映した結果であることから、知覚レベルで何らかの応答に差異があることは自明である。そこで片頭痛実験参加者と健康実験参加者間において同じ視覚刺激量でも明るさ知覚に差異が生じるのか、今回の実験結果の投射経路は後外側核/視床沈のニューロンを経由しているが、外側膝状体のニューロン経由でなくても明るさ知覚に影響するのか、影響しないならば一次視覚野のニューロンは明るさ知覚に関わるものと別であるのか、が解明すべき課題である。

3.5 まとめ

1. 片頭痛実験参加者と健康実験参加者を対象とし、メラノプシン細胞への視覚刺激量に着目した視覚刺激下における fNIRS 測定において、視覚刺激の精緻な制御によって fNIRS を用いてメラノプシン細胞への刺激に対応する視覚野での血流変化を初めて測定した。fNIRS が片頭痛光過敏評価の客観的な手法であることを示した。

- 2.メラノプシン細胞への視覚刺激に対応する血流変化が、片頭痛実験参加者の一次視覚野に特徴的に現れたことから、メラノプシン細胞が片頭痛光過敏に関与していることを示唆する結果を得た。
- 3.片眼周辺視への視覚刺激にもかかわらず一次視覚野左右両半球に信号が認められたことから、網膜から視覚野への投射経路において、錐体に関わるレチノトピーとは異なる投射機構が存在することを明らかにし、メラノプシン細胞から後外側核/視床沈のニューロンを經由し視覚野へ至る経路であると考察した。

今回の実験での視覚刺激の輝度は、約 19000 cd/m^2 とした。これは市販の LED 電球と同程度の光強度である。すなわち LED 電球を直視した場合を想定した実験条件である。この領域の光強度に対する応答を調査することは、人に対する健康影響の観点において、生活空間での照明の光設計を行う上で有益である。特に片頭痛患者に対し、視覚環境が要因となる生活の質の低下を抑制する上で、頭痛悪化の影響の小さい照明環境設計の指針となることが期待できる。

結論として、本実験の結果から片頭痛光過敏の新たな客観的診断方法としての提案、および片頭痛患者の QOL 向上のための生活空間の光環境設計指針の提供において医療分野への貢献が期待できる。

第4章 総合的考察

本研究ではメラノプシン細胞から視覚野への投射において明るさ知覚と片頭痛光過敏への関与を取り上げ、その投射機構でのメラノプシン細胞の役割や投射経路に関する研究成果を得た。それぞれの研究の考察および今後の研究発展に向けての課題は、各章において詳細に記述した。本章ではこれらの研究成果を踏まえ、視覚情報処理機構全体像での役割、実社会との関連性、メラノプシン細胞に対するさらなる科学的関心という視点から考察する。

明るさ知覚実験と片頭痛光過敏実験の結果を俯瞰した際、一つの疑問が生じた。片頭痛光過敏実験において、健康実験者では視覚刺激呈示したにもかかわらず血流変化が認められなかった。視覚刺激によって明るさ知覚があるので、一次視覚野での神経活動は生じている。この事象に対し、以下の3点の仮説が考えられる。

1. 明るさ知覚に関与するニューロンの他に、光過敏の検知に関与するニューロンが存在する。
2. 健康実験参加者と片頭痛実験参加者間の血流変化に対するゲインが異なる。
3. 明るさ知覚そのものにも、健康実験参加者と片頭痛実験参加者間に差異がある（片頭痛実験参加者の感度大）。

この課題解決には心理物理、神経科学を横断した研究が必要であると考えられる。

さらにメラノプシン細胞の視覚情報処理機構全体像での役割において、本研究の成果から以下の2点の考察を行った。1点は、網膜での光受容後の情報処理に関する項目である。本研究において、明るさ知覚ではメラノプシン細胞は視覚環境の絶対値情報の取得の役割を担っていることが明らかになった。これは錐体、杆体から視覚野への経路との明確な役割分担である。さらに生理学での先行研究での知見である、メラノプシン細胞において光受容した信号がアマクリン細胞に投射しイメージ形成経路の順応機構を制御すること (Zhang et al. 2008, Zhang et al. 2012, Reifler et al. 2015, Prigge et al. 2016)、さらにはメラノプシン細胞からの信号が網膜神経節細胞のスパイク頻度作用し、神経伝達速度を制御すること (Milosavljevic et al. 2018)、を加えるとメラノプシン細胞は錐体、杆体との相補的な関係はもとより視覚情報処理系全体の機能に関与していると考えられる。本研究の結果、および先行研究での成果を表した視覚情報処理におけるメラノプシン細胞と錐体の機能を図4.1に示す。

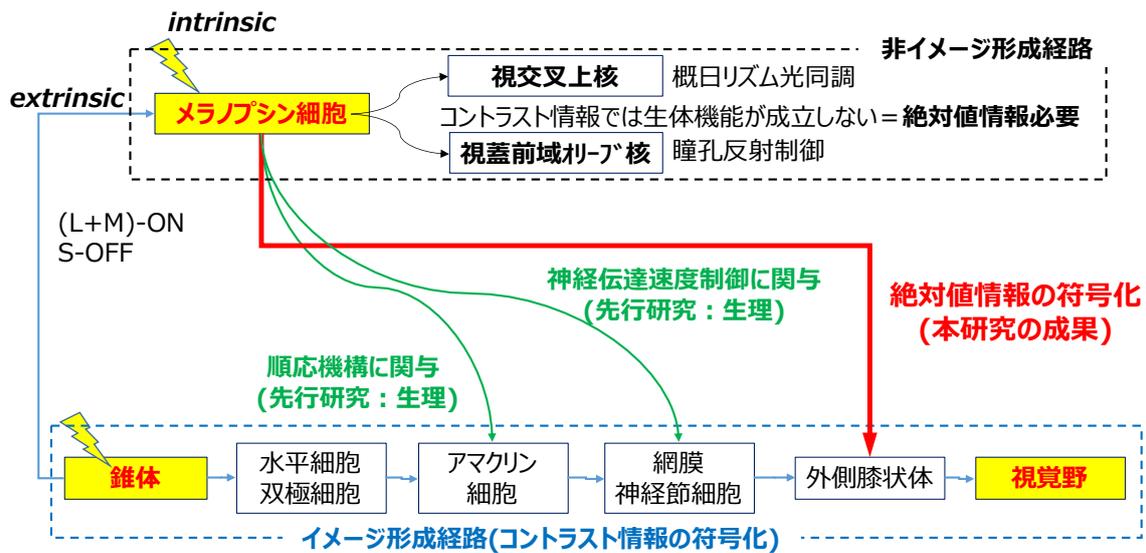


図 4.1 メラノプシン細胞の関与を加えた視覚情報処理機構

メラノプシン細胞のイメージ形成経路の関与は、アマクリン細胞への投射、視神経への投射（緑色線）によって順応機構や神経伝達速度に作用することが示されていたが、それに加え、本研究において外側膝状体のニューロンへの投射（赤色線）によって視覚環境の絶対値情報取得機構が明らかになった。図では明所視での機構を想定したので、杆体の記述は除いた。

最近ではメラノプシン細胞が、網膜神経節細胞から視覚野へ投射する色知覚への関与も示唆されており (Cao et al. 2018, Kagimoto et al. 2019, Stabio et al. 2018), 明るさ知覚と同様にイメージ形成経路への関与があることが考えられる。これらを踏まえると、メラノプシン細胞は視覚情報処理機構において、機能の全体を統制する上で非常に重要な器官の一つであると推定できる。もう1点は、外部視環境の網膜への情報取り込みに関する項目である。本研究において、メラノプシン細胞から後外側核/視床沈のニューロンを經由して視覚野へ至る経路においては、錐体、杆体とは異なり両眼からの視覚情報を符号化しているということが明らかになった (表 3.4, 図 3.10, 図 4.2)。錐体、杆体から外側膝状体のニューロンを經由し視覚野へ至る経路はレチノトピーに従うことが知られており、左右両視野からの情報収集を左右眼の耳側、鼻側で分担している (図 4.2) 機構であり、メラノプシン細胞の機能とは異なる。さらに、非イメージ経路であるメラノプシン細胞から視交叉上核への投射については、本研究結果と同様に両眼から視覚情報を得ていることが明らかになっている (Fernandez et al. 2016)。これらのことからメラノプシン細胞は視覚環境の全視野からの信号を取得し符号化する機能を有していると推定できる。これはメラノプシン細胞のサイズが、錐体や杆体と比較し大きいということも、この推定を支持する。この経路でのレチノトピーについては、Allen らはマウスを用いた生理実験からメラノプシン細胞から後外側核のニューロンへの投射において、両眼から信号を統合していること、

この系固有のレチノトピーに準じていることを示した (Allen et al. 2016). 本論文第 2 章の明るさ知覚研究での外側膝状体のニューロンから視覚野への経路においても, メラノプシン細胞が両眼あるいは全視野からの視覚情報取得に関与していることが立証できれば, 強力なエビデンスとなる. 以上のことからメラノプシン細胞はイメージ形成経路への関与において, その時点で取得している全体の平均的な視覚情報を検知し, そこで得た情報を錐体, 杆体が担う局所情報に反映しているのではないかと推定した. 非イメージ形成経路でのメラノプシン細胞の役割に対して, コントラスト (ローカル, 時空間差異) よりも輝度 (照明の全体強度) へ応答する機能 (Do 2019), または微細かつ正確な空間情報は必要ではなく拡散した光が行動ないし生理へ影響 (Warthen et al. 2012), と表現した概念と同じ考え方である. 前述の通りメラノプシン細胞には M1 から M4 (ヒト) ないし M6 (マウス) までの多型があり, 概ねその多型毎に投射先が分かれている. これまでの研究ではイメージ形成経路と非イメージ形成経路との関連性について議論は為されていない. これらは完全にその機能が分かれているのか, あるいは何らかの相互作用があるのかは, 研究課題の一つである.

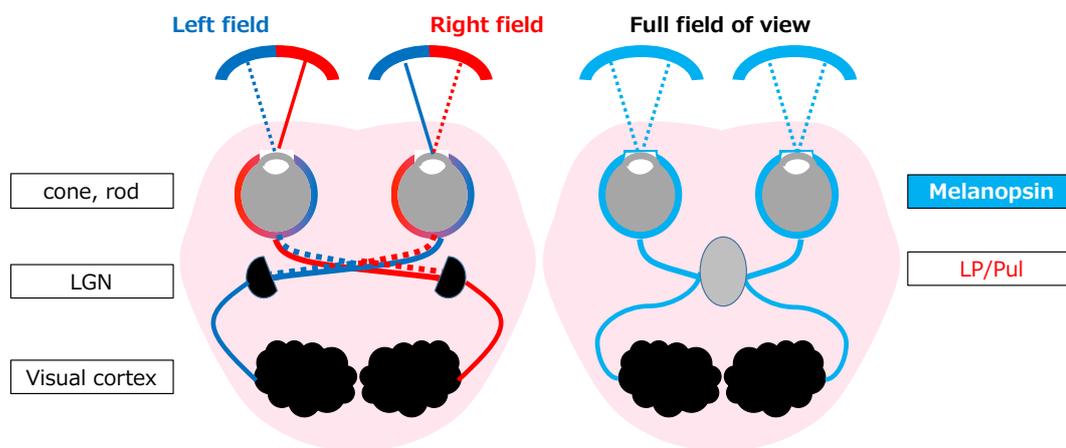


図 4.2 視覚刺激に対する視覚野への投射経路

左: 錐体から外側膝状体のニューロンを経由して視覚野へ投射する経路を示す. レチノトピーに従い, 左右視野の情報処理経路が異なる. 右: メラノプシン細胞から後外側核/視床沈のニューロンを経由して視覚野へ投射する経路を示す. 後外側核/視床沈のニューロンは両眼からの視覚情報を受け, 左右両視野へ投射する.

次に実社会との関連性の視点で考察する. 第 1 章で言及したが, 現代社会に生きる我々人類にとって光環境の重要性は以前に増して高まってきた. 図 4.3 に光環境に関わる変遷について 3 つの視点から表現した.

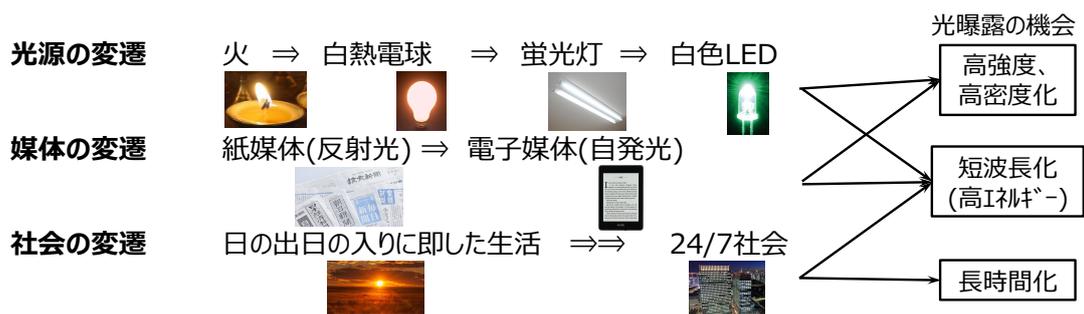


図 4.3 ヒトが享受する光環境の変遷

光源としては有史以来長らく黒体輻射である火や同類の発光機構である白熱電灯が用いられてきた。その後、励起源のエネルギーを蛍光体の可視光発光へ変換する人工光の蛍光灯の発明はほんの百数十年前のことであり、近年では青色 LED を励起源として蛍光体発光との組み合わせで白色光を生成する白色 LED が広く普及している。外部情報を収集する手段として、新聞・雑誌等の紙媒体から、スマートフォン・タブレット端末等の電子媒体へ情報収集の手段が大きく舵を切っている。視覚刺激という観点からは、媒体の変化はアンビエント光源の反射光からバックライトを含む自発光への変化である。社会の変遷としては、24/7 社会が当然のライフスタイルとなっている。これらをまとめると、光曝露の機会という観点では視覚刺激の高密度・高強度化、短波長化・高エネルギー化、および長時間化である。これらは単に物理的な特性の変化ではなく、光受容する視細胞への刺激量増加および視細胞種の変化を意味している。特に短波長化・高エネルギー化においてメラノプシン細胞への視覚刺激の機会が増加している。本研究との関わりにおいて、明るさ知覚という視点からは M/P 比を制御することにより同じ光量においても知覚量が増加することから、増加した分を光量削減に転換することにより省エネルギー照明環境が可能となる。タスク照明（手元照明）とアンビエント照明（天井照明）のそれぞれの異なる M/P 比の組み合わせにより、個人毎の作業環境趣向と省エネルギーを両立する最適解を実現することができる。また片頭痛光過敏の視点からも同様に、個人毎の作業性と快適性の両立可能な分光分布を制御した照明環境の提供により、片頭痛患者の QOL (Quality of Life) 向上が可能となる。以上のことから、生活様式が多様化しており照明分光分布を制御することにより使用するシーンに応じた最適な光環境の設計指針において、メラノプシン細胞の機能の考慮が必要となる。近年、産業界においてヒューマンセントリック光源という概念が提唱されるなか、生体への影響についての科学的根拠を明らかにするために今後メラノプシン細胞の機能の理解に対する要求がさらに深まることが容易に想像できる。

最後に本論文の主題とは異なるが、メラノプシン細胞の機能を理解する上で波長感度が何故 480nm を中心とした淡青色領域にあるのかということに関心がある。メラノプシン細胞の機能

は視覚環境の絶対値強度を取得して生体の各器官に伝達することは先に述べた。概日リズム（生物時計）の光同調等、生命機能維持に不可欠な機能である。人工光の無い時代から生物は太陽光の下で生命活動を営んできた。太陽の光が海面に照射し、海水や海水中の物質によって吸収、散乱の結果、深海では480nm近辺の波長域が残存すると言われている。一方、この深海領域では原始的な生物が生息している。これらの生物においても生物時計制御機能はある。従って進化の過程上、メラノプシンの感度波長域と機能は変化せずに残存したかもしれない。この考え方の延長線上で、視覚情報処理機能におけるメラノプシン細胞の機能を考察すると辻褄が合う。

以上、21世紀になって発見されたメラノプシン細胞は、概日リズム光同調や瞳孔反射への関与のみならず視覚野への投射にも関与していることが明らかになった。これは、医療・健康や生活環境、電子機器、建築設計等のあらゆる分野の実社会生活と関連する。一方でその機能解明については本研究において一定の成果を得たが、前章での研究課題で記述した通り未だ明らかになっていない課題も未だ多く残されている。今後、心理物理学と生理学や神経科学のコラボレーションによるメラノプシン細胞の機能解明進展によって、真のヒューマンセントリック光源およびそれを用いた光環境が実現すると期待する。

第5章 結論

本研究では近年視覚科学や神経科学の分野において、視覚情報処理機構や光環境の設計、および生体機能との関連性に関し注目度が高まっているメラノプシン網膜神経節細胞の視覚野への投射機構に関し、明るさ知覚と片頭痛光過敏実験から以下の結論を得た。

メラノプシン網膜神経節細胞の明るさ知覚への関与については、網膜上のメラノプシン網膜神経節細胞への刺激量と錐体細胞への刺激量を説明変数とし、各項を冪関数で表すメラノプシン網膜神経節細胞項と錐体細胞項との加法で表現する関係式を得た。すなわち明るさ知覚において、錐体細胞の応答に対しメラノプシン網膜神経節細胞の応答がオフセット調節の形式であることを示した。また定式化においてメラノプシン網膜神経節細胞項の冪数が概ね 1.0 となることから、錐体細胞から視覚野への経路が視覚情報のコントラスト情報を伝達していることに対し、メラノプシン網膜神経節細胞から視覚野への経路が絶対値情報の符号化に関与することを明らかにした。さらに定式化の結果から、明るさ知覚におけるメラノプシン網膜神経節細胞と錐体細胞の寄与比率を定量的に示した。視覚刺激量の増大、M/P 比の増大に伴い、メラノプシン網膜神経節細胞の寄与比率が増加することが明らかになった。本実験の実験範囲では寄与比率の最大値は 50 %であったが、外挿によるシミュレーションでは寄与比率が 90 %以上も取り得ることが分かった。

メラノプシン網膜神経節細胞が関わる片頭痛光過敏については、片頭痛実験参加者と健康実験参加者を対象とし、メラノプシン網膜神経節細胞への視覚刺激量に着目した視覚刺激下における fNIRS 測定において、視覚刺激の精緻な制御によって fNIRS を用いてメラノプシン網膜神経節細胞への刺激に対応する視覚野での血流変化を初めて測定した。fNIRS が片頭痛光過敏評価の客観的な手法であることを示した。またメラノプシン網膜神経節細胞への視覚刺激に対応する血流変化が、片頭痛実験参加者の一次視覚野に特徴的に現れたことから、メラノプシン網膜神経節細胞が片頭痛光過敏に関与していることを示唆する結果を得た。さらに片眼周辺視への視覚刺激にもかかわらず一次視覚野左右両半球に信号が認められたことから、網膜から視覚野への投射経路において、錐体細胞が関わるレチノトピーとは異なる投射機構が存在することを明らかにし、メラノプシン網膜神経節細胞から後外側核/視床沈のニューロンを經由し視覚野へ至る経路であると考察した。

総合的考察として、以上の研究成果を踏まえ、視覚情報処理機構全体像での役割、実社会との関連性やメラノプシン網膜神経節細胞に対するさらなる科学的関心について記述した。社会

のあり方が変遷していく中，ヒトが日常感受するする視覚刺激に関連しメラノプシン網膜神経節細胞に対する影響が増大している．今後，実社会生活においてメラノプシン網膜神経節細胞の機能の理解がさらに重要となると考察した．

参考文献

- Allen, A.E. et al. Melanopsin-driven light adaptation in mouse vision. *Current Biology* **24**, 2481-2490(2014).
- Allen, A.E. et al. Visual input to the mouse lateral posterior and posterior thalamic nuclei: photoreceptive origins and retinotopic order. *Journal Physiology* **594**, 1911-1929(2016).
- Allen, A.E., Martial, F.P., & Lucas, R.J. Form vision from melanopsin in humans. *Nature Communications* **10**, 2274(2019).
- Barnard, A.R., Hattar, S., Hankins, M.W. & Lucas, R.J. Melanopsin regulates visual processing in the mouse retina. *Current Biology* **16**, 389-395(2006).
- Belenky, M.A. et al. Melanopsin Retinal Ganglion Cells Receive Bipolar and Amacrine Cell Synapses. *Journal Comparative Neurology* **460**, 380-393(2003).
- Besenecker, U.C. & Bullough, J.D. Investigating visual mechanism underlying scene brightness. *Lighting Research & Technology* **49**, 16-32(2017).
- Berson, D.M., Dunn, F.A. & Takao, M. Phototransduction by retinal ganglion cells that set the circadian clock. *Science* **295**, 1070-1073(2002).
- Brown, T.M. et al. Melanopsin contributions to irradiance coding in the thalamo-cortical visual system. *PLoS Biology* **8**, e1000558(2010).
- Brown, T.M. et al. Melanopsin-based brightness discrimination in mice and humans. *Current Biology* **22**, 1134-1141(2012).
- Bullough, J.D. Cone and melanopsin contributions to human brightness estimation: Comment. *Journal Optical Society America A* **35**, 1780-1782(2018).
- Burstein, R. Reply: Pupil area and photopigment spectral sensitivity are relevant to study of migraine photophobia. *Brain* **140**, e3(2017).
- Cao, D., Nicandro, N. & Barrionuevo, P.A. A five-primary photostimulator suitable for studying intrinsically photosensitive retinal ganglion cell functions in humans. *Journal Vision* **15**(1):27, 1-13(2015).
- Cao, D., Chang, A. & Gai, S. Evidence for an impact of melanopsin activation on unique white perception. *Journal Optical Society America A* **35**, B287-B291(2018).
- Coleston, D.M. et al. Precortical dysfunction of spatial and temporal visual processing in migraine. *Journal Neurology, Neurosurgery & Psychiatry* **57**, 1208-1211(1994).
- Cope, D., Blakeslee, B. & McCourt, M.E. Modeling lateral geniculate nucleus response with contrast

- gain control. Part 1: Formulation. *Journal Optical Society America A* **30**, 2401-2408(2013).
- Coutts, L.V. et al. Time course of the haemodynamic response to visual stimulation in migraine, measured using near-infrared spectroscopy. *Cephalalgia* **32**, 621-629(2012).
- Cucchiara, B., Datta, R., Aguirre, G.K., Idoko, K.E. & Detre, J. Measurement of visual sensitivity in migraine: Validation of two scales and correlation with visual cortex activation. *Cephalalgia* **35**, 585-592(2015).
- Curio, C.A. & Allen, K.A. Topography of ganglion cells in human retina. *Journal Comparative Neurology* **300**, 5-25(1990).
- Dacey, D.M. et al. Melanopsin-expressing ganglion cells in primate retina signal colour and irradiance and project to the LGN. *Nature* **433**, 749-754(2005).
- Davis, K.E., Eleftheriou, C.G., Allen, A.E., Procyk, C.A. & Lucas, R.J. Melanopsin-derived visual responses under light adapted conditions in the mouse dLGN. *PLoS One* **10**, e0123424(2015).
- Delwig, A. et al. Melanopsin expression in the cornea. *Vision Neuroscience* **35**, E004(2018).
- Do, M.T.H. & Yau, K.W. Intrinsically Photosensitive retinal ganglion cells. *Physiological Reviews* **90**, 1547-1581(2010).
- Do, M.T.H. & Yau, K.W. Adaptation to steady light by intrinsically photosensitive retinal ganglion cells. *Proceedings National Academy Sciences USA* **110**, 7470-7475(2013).
- Do, M.T.H. Melanopsin and the intrinsically photosensitive retinal ganglion cells: Biophysics to behavior. *Neuron* **104**, 205-226(2019).
- Ecker, J.L. et al. Melanopsin-expressing retinal ganglion-cell photoreceptors: Cellular diversity and role in pattern vision. *Neuron* **67**, 49-60(2010).
- Emanuel A.J. & Do, M.T.H. Melanopsin tristability for sustained and broadband phototransduction. *Neuron* **85**, 1043-1055(2015).
- Enezi, J. et al. A "melanopic" spectral efficiency function predicts the sensitivity of melanopsin photoreceptors to polychromatic lights. *Journal Biological Rhythms* **26**, 314-323(2011).
- Fernandez, D.C., Chang, Y.T., Hattar, S. & Chen, S.K. Architecture of retinal projections to the central circadian pacemaker. *Proceedings National Academy Sciences USA* **113**, 6047-6052(2016).
- Gamlin et al. Human and macaque pupil responses driven by melanopsin-containing retinal ganglion cells. *Vision Research* **47**, 946-954(2007).
- Hannibal, J., Georg, B., Hindersson, P. & Fahrenkrug, J. Light and darkness regulate melanopsin in the retinal ganglion cells of the albino wistar rat. *J Molecular Neuroscience* **27**, 147-156(2005).

- Hattar, S., Liao, H.W., Takao, M., Berson, D.M. & Yau, K.W. Melanopsin-containing retinal ganglion cells: Architecture, projections, and intrinsic photosensitivity. *Science* **295**, 1065-1070(2002).
- Jung, R. *Visual perception and neurophysiology in Handbook of sensory physiology* (ed. Jung, R.) 1-152(Springer-Verlag, 1973).
- Kagimoto, A & Okajima, K. Effects of ipRGCs and rods on color matching between object and luminous colors. *Journal Vision* **19**, 251b(2019).
- Kayama, Y., Riso, R.R., Bartlett, J.R. & Doty, R.R. Luxotonic responses of units in macaque striate cortex. *Journal Neurophysiology* **42**, 1495-1517(1979).
- Kaplan, E. Luminance sensitivity and contrast detection. *The Senses: A Comprehensive Reference* Volume 2 (ed. Masland, R.H. and Albright, T.) 29-43(Elsevier, 2008).
- Keenan et al. A visual circuit uses complementary mechanisms to support transient and sustained pupil constriction. *eLife* **5**, e15392(2016).
- Kelman, L. The triggers or precipitants of the acute migraine attack. *Cephalalgia* **27**, 394-402(2007).
- Kirillina, E. et al. The physiological origin of task-evoked systemic artefacts in functional near infrared spectroscopy. *NeuroImage* **45**, 5187-5198(2009).
- Lall, G.S. et al. Distinct contributions of rod, cone, and melanopsin photoreceptors to encoding irradiance. *Neuron* **66**, 417-428(2010).
- Lee, S.K., Sonoda, T. & Schmidt, T.M. M1 intrinsically photosensitive retinal ganglion cells integrate rod and melanopsin inputs to signal in low light. *Cell Reports* **29**, 3349-3355(2019).
- Liao, H. W. et al. Melanopsin-expressing ganglion cells on macaque and human retinas form two morphologically distinct populations. *Journal Comparative Neurology* **524**, 2845-2872(2016).
- Lindquist, M.A. et al. Modeling the hemodynamic response function in fMRI: Efficiency, bias and mis-modeling. *NeuroImage* **45**, S187-S198(2009).
- Lucas, R.J., Douglas, R.H. & Foster, R.G. Characterization of an ocular photopigment capable of driving pupillary constriction in mice. *Nature Neuroscience* **4**, 621-626(2001).
- Lucas, R.J. et al. Diminished pupillary light reflex at high irradiances in melanopsin-knockout mice. *Science* **299**, 245-247(2003).
- Lucas et al. Measuring and using light in the melanopsin age. *Trends Neurosciences* **37**, 1-9(2014).
- Main, A., Vlachonikolis, I. & Dowson, A. The wavelength of light causing photophobia in migraine and tension-type headache between attacks. *Headache* **40**, 194-199(2000).
- Mahroo, O.A. Pupil area and photopigment spectral sensitivity are relevant to study of migraine photophobia. *Brain* **140**, e2(2017).

- Mathes, A. et al. Daily profile in melanopsin transcripts depends on seasonal lighting conditions in the rat retina. *Journal Neuroendocrinology* **19**, 952-957(2007).
- McDougal, D.H. Gamlin, P.D. The influence of intrinsically-photosensitive retinal ganglion cells on the spectral sensitivity and response dynamics of the human pupillary light reflex. *Vision Research* **50**, 72-87(2010).
- Milosavljevic, N. et al. Photoreceptive retinal ganglion cells control the information rate of the optic nerve. *Proceedings National Academy Sciences USA* **115**, E11817-E11826(2018).
- Mure, L.S. et al. Melanopsin bistability: A fly's eye technology in the human retina. *PLoS One* **4**, e5991(2009).
- Noah, J.M. et al. fMRI validation of fNIRS measurement during a naturalistic task. *Journal Visualized Experiments* **100**, e52116(2015).
- Nosedá, R. et al. A neural mechanism for exacerbation of headache by light. *Nature Neuroscience* **13**, 239-245(2010).
- Nosedá, R. & Burstein, R. Advances in understanding the mechanisms of migraine-type photophobia. *Current Opinion Neurology* **24**, 197-202(2011).
- Nosedá, R. et al. Migraine photophobia originating in cone-driven retinal pathways. *Brain* **139**, 1971-1986(2016).
- Nosedá, R., Copenhagen, D. & Burstein, R. Current understanding of photophobia, visual networks and headaches. *Cephalalgia* **39**, 1623-1634(2019).
- Okamoto, K. et al. Bright light activates a trigeminal nociceptive pathway. *Pain* **149**, 235-242(2010).
- Ono, Y. et al. Frontotemporal oxyhemoglobin dynamics predict performance accuracy of dance simulation gameplay: Temporal characteristics of top-down and bottom-up cortical activities. *NeuroImage* **85**, 461-470(2014).
- Ono, Y. et al. Prefrontal hemodynamic changes associated with subjective sense of occlusal discomfort. *BioMed Research International* **2015**, 395705(2015).
- Panda, S. et al. Melanopsin (Opn4) requirement for normal light-induced circadian phase shifting. *Science* **298**, 2213-2216(2002).
- Panorgias, A. et al. Blue light activates pulvinar nuclei in longstanding idiopathic photophobia: A case report. *NeuroImage: Clinical* **24**, 102096(2019).
- Pokony, J., Smith, V.C. & Lutze, M. Aging of the human lens. *Applied Optics* **26**, 1437-1440(1987).
- Prigge, C.L. et al. M1 melanopsin influence visual function through retrograde signaling in the retina. *Journal Neuroscience* **36**, 7184-7197(2016).

- Provencio, I., Jiang, G., De Grip, W.J., Hayes, W.P. & Rollag, M.D. Melanopsin: An opsin in melanophores, brain, and eye. *Proceedings National Academy Sciences USA* **95**, 340-345(1998).
- Provencio, I., Rodriguez, I.R., Jiang, G., Hayes, W.P., Moreira, E.F. & Rollag, M.D. A novel human opsin in the inner retina. *Journal Neuroscience* **20**, 600-605(2000).
- Provencio, I. Melanopsin cells In: Basbaum, A.I., Kaneko, A., Shepherd, G.M. et al. (eds) *The Senses: A Comprehensive Reference*. 1st ed. Amsterdam: Elsevier, vol.2, 423-431(2008).
- Reifler et al. AII spiking, sustained ON displaced amacrine cells receive gap-junction input from melanopsin ganglion cells. *Current Biology* **25**, 2763-2773(2015).
- Rüger, M. et al. Nasal versus temporal illumination of the human retina: Effects on core body temperature, melatonin, and circadian phase. *Journal Biological Rhythms* **20**, 60-70(2005).
- Schmidt, T.M., Chen, S.K. & Hattar, S. Intrinsically photosensitive retinal ganglion cells: Many subtypes, diverse functions. *Trends Neurosciences* **34**, 572-580(2011).
- Schmidt, T.M. et al. A role for melanopsin in alpha retinal ganglion cells and contrast detection. *Neuron* **82**, 781-788(2014).
- Scholkmann, F., Gerber, U., Wolf, M. & Wolf, U. End-tidal CO₂: an important parameter for a correct interpretation in functional brain studies using speech tasks. *NeuroImage* **66**, 71-79(2013).
- Schytz, H.W. et al. Intact neurovascular coupling during executive function in migraine without aura: Interictal near-infrared spectroscopy study. *Cephalalgia* **30**, 457-466(2010).
- Selby, G. & Lance, J.W. Observation on 500 cases of migraine and allied vascular headache. *Journal Neurology, Neurosurgery & Psychiatry* **23**, 23-32(1960).
- Shepherd, A. J. Hine, T. J. & Beaumont, H. M. Color and spatial frequency are related to visual pattern sensitivity in migraine. *Headache* **53**, 1087-1103(2013).
- Siero, J.C.W., Bhogal, A. & Jansma, J.M. Blood oxygenation level-dependent / functional magnetic resonance imaging underpinnings, practice, and perspectives. *PET Clinics* **8**, 329-344(2013).
- Sondereker, K.B., Stabio, M.E. & Renna, J.M. Crosstalk: The diversity of melanopsin ganglion cell types has begun to challenge the canonical divide between image-forming and non-image-forming vision. *Journal Comparative Neurology* **528**, 2044-2067(2020).
- Sonoda, T. & Schmidt, T.M. Re-evaluating the role of intrinsically photosensitive retinal ganglion cells: New role in image-forming functions. *Integrative and Comparative Biology* **56**, 834-841(2016).
- Spitschan, M. et al. The human visual cortex response to melanopsin-directed stimulation is accompanied by a distinct perceptual experience. *Proceedings National Academy Sciences USA*

114, 12291-12296(2017).

Stabio, M. E. et al. The M5 cell: A color-opponent intrinsically photosensitive retinal ganglion cell. *Neuron* **97**, 150-163(2018).

Stevens, S.S. Neural events and psychophysical law. *Science* **170**, 1043-1050(1970).

Stockman, A. & Sharpe, L.T. The spectral sensitivities of the middle- and long-wavelength-sensitive cones derived from measurements in observers of known genotype. *Vision Research* **40**, 1711–1737(2000).

Storchi, R. et al. Melanopsin-driven increases in maintained activity enhance thalamic visual response reliability across a simulated dawn. *Proceedings National Academy Sciences USA* **112**, E5734-E5743(2015).

Tachibana, A. et al. Parietal and temporal activity during a multimodal dance video game: An fNIRS study. *Neuroscience Letters* **503**, 125-130(2011).

Tachibana et al. Prefrontal activation related to spontaneous creativity with rock music improvisation: A functional near-infrared spectroscopy study. *Scientific Reports* **9**, 16044(2019).

Tatsumoto, M. et al. Contribution of intrinsically photosensitive retinal ganglion cells in the photophobia of migraine patients. *Journal Neurological Sciences* **357**, e168(2015).

Tsujimura, S., Ukai, K., Ohama, D., Nuruki, A. & Yunokuchi, K. Contribution of human melanopsin retinal ganglion cells to steady-state pupil responses. *Proceedings Biological Sciences / The Royal Society* **277**, 2485-2492(2010).

Tsujimura, S. & Tokuda, Y. Delayed response of human melanopsin retinal ganglion cells on the pupillary light reflex. *Ophthalmic & Physiological Optics* **31**, 469-479(2011).

Tsujimura, S. & Okajima, K. Pupillary light reflex associated with melanopsin and cone photoreceptors. *Proceedings International Color Association. (AIC2015)*, 165-169(2015).

Vanagaite, J. et al. Light-induced discomfort and pain in migraine. *Cephalalgia* **17**, 733-741(1997).

Viénot, F., Bailacq, S. & Rohellec, J.L. The effect of controlled photopigment excitations on pupil aperture. *Ophthalmic & Physiological Optics* **30**, 484-491(2010).

Visser, E.K., Beersma, D.G. & Daan, S. Melatonin suppression by light in humans is maximal when the nasal part of the retina is illuminated. *Journal Biological Rhythms* **14**, 116-121(1999).

Warthen, D.M. & Provencio, I. The role of intrinsically photosensitive retinal ganglion cells in nonimage-forming response to light. *Eye and Brain* **4**, 43-48(2012).

Wilkins, A.J. A physiological basis for visual discomfort: Application in lighting design. *Lighting Research & Technology* **48**, 44-54(2016).

- Wong, K.Y., Dunn, F.A. & Berson, D.M. Photoreceptor adaptation in intrinsically photosensitive retinal ganglion cells. *Neuron* **48**, 1001-1010(2005).
- Yamaguchi, M., Haneishi, H. & Ohyama, N. Beyond red-green-blue (RGB): Spectrum-based color imaging technology. *Journal Imaging Science and Technology* **52**, 010201-010201-15(2008).
- Zaidi, F.H. et al. Short-wavelength light sensitivity of circadian, pupillary, and visual awareness in humans lacking an outer retina. *Current Biology* **17**, 2122-2128(2007).
- Zele, A.J., Adhikari, P., Feigl, B. & Cao, D. Cone and melanopsin contributions to human brightness estimation. *Journal Optical Society America A* **35**, B19-B25(2018a).
- Zele, A.J., Adhikari, P., Feigl, B. & Cao, D. Cone and melanopsin contributions to human brightness estimation: Reply. *Journal Optical Society America A* **35**, 1783(2018b).
- Zele, A.J., Adhikari, P., Cao, D. & Feigl, B. Melanopsin driven enhancement of cone-mediated visual processing. *Vision Research* **160**, 72-81(2019).
- Zhang, D.Q. et al. Intraretinal signaling by ganglion cell photoreceptors to dopaminergic amacrine neurons. *Proceedings National Academy Sciences USA* **105**, 14181-14186(2008).
- Zhang, D.Q. et al. Melanopsin mediates retrograde visual signaling in the retina. *PLoS One* **7**, e42647(2012).
- 岡嶋 克典, 岩田三千子. 水晶体加齢モデルによる高齢者の照明シミュレーションと最適照度の検討. *照明学会誌* **82**, 564-572(1998).
- 芋坂 直行. 周辺視の明るさベキ関数に及ぼす刺激サイズの効果. *周辺視機能の精神物理学的研究* (風間書房), 44-49(1983).
- 篠森 敬三. 光の強さ. *視覚 I* (朝倉書店), 86-113(2007).
- 清水 利彦, 柴田 護, 鈴木 則宏. 片頭痛の病態研究および治療に関する最近の知見. *臨床神経学* **51**, 103-109(2011).
- 滝沢 翼, 清水 利彦, 鈴木 則宏. ブルーライトと片頭痛. *ブルーライトテキストブック* (金原出版), 90-95(2016).
- 永田 栄一郎. 光過敏・音過敏・臭過敏. *Clinical Neuroscience* **31**, 608-609(2013).
- 永田 栄一郎. 片頭痛の病態に関する最新の知見. *臨床神経学* **60**, 20-26(2020).
- 中野 靖久. 等色関数の個人差による色の見え方の問題. *光学* **34**, 282-290(2005).
- 矢口 博久. 明るさ分光感度の個人差. *光学* **34**, 306-310(2005).
- 矢口 博久. 納谷先生とヘルムホルツ-コールラウシュ効果. *日本色彩学会誌* **35**, 23-26(2011).
- 山内 泰樹. 個人の視覚感度の測定. *光学* **34**, 311-313(2005).

謝辞

本研究は、著者が横浜国立大学大学院環境情報学府情報メディア環境学専攻博士課程後期在学中に、同大学環境情報研究院岡嶋克典教授の指導のもとに行ったものです。岡嶋先生におかれましては、大学院入学時のアドバイス、研究テーマの選定から実験方法、データ解析、結果考察など、研究全般にわたりご指導頂きました。また、同専攻長尾先生、富井先生には副指導教員としてご指導頂きました。田村先生、白川先生には本論文審査をお願いしました。心より感謝申し上げます。

第2章メラノプシン網膜神経節細胞の明るさ知覚への関与においては、東京工業大学大学院山口雅浩教授から本実験のマストアイテムである6原色プロジェクターをご提供頂きました。また、鹿児島大学大学院工学研究科辻村誠一教授（現名古屋市立大学大学院芸術工学研究科）に実験方法、投稿論文の査読についてご指導頂きました。また、岡嶋研の学生の皆さまに実験参加者としてデータ取得、およびディスカッションにご協力頂きました。

第3章メラノプシン網膜神経節細胞が関わる片頭痛光過敏においては、獨協医科大学神経内科教室平田幸一教授（現獨協医科大学副学長）、辰元宗人准教授（現獨協医科大学病院医療安全推進センター教授）、同大学解剖学（組織）教室上田秀一教授、橘篤導助教の協力を得て研究を進めました。辰元先生におかれましては実験参加者のリクルートと医療診断において、橘先生におかれましてはfNIRSの測定とデータ解析について多大なご協力とご指導を頂きました。また、データ解析に用いたMATLABの解析プログラムには、明治大学理工学部電気電子生命学科小野弓絵教授にご提供頂きました。獨協医科大学他の看護学を専攻する学生の皆さまに実験参加者としてご協力頂きました。

以上の皆さまに心より感謝いたします。

最後に、本研究を遂行するに際し、なんら制約の無い自由な研究環境を容認頂いた東芝マテリアル株式会社の皆さま、および家族、母に感謝します。

本論文に関する発表

学術論文 (査読有り)

- 第2章 ・ A quantitative analysis of the contribution of melanopsin to brightness perception.
Yamakawa, M., Tsujimura, S., and Okajima, K.
Scientific Reports **9**, 7568(2019). Published 20 May 2019
One of the top 100 downloaded neuroscience papers for Scientific Reports in 2019
- 第3章 ・ Hemodynamic responses related to intrinsically photosensitive retinal ganglion cells in migraine.
Yamakawa, M., Tachibana, A., Tatsumoto, M., Okajima, K., Ueda, S., and Hirata, K.
Neuroscience Research in press. Accepted 27 November 2019
Available online <https://doi.org/10.1016/j.neures.2019.11.011>

学会発表 (国際)

- 第2章 ・ Contribution of melanopsin to the brightness perception.
Yamakawa, M., Tsujimura, S. and Okajima, K.
Asia Pacific Conference on Vision 2016 2016年7月.
- ・ Individual Differences of ipRGC's Contribution in Brightness Perception.
Yamakawa, M., Tsujimura, S. and Okajima, K.
The 4th Asia Color Association 2018 2018年12月.
- 第3章 ・ Contribution of intrinsically photosensitive retinal ganglion cells in the photophobia of migraine patients.
Tatsumoto, M., **Yamakawa, M.**, Okajima, K., and Hirata, K.
The 5th Asian Regional Conference for Headache 2015年3月.
- ・ Contribution of intrinsically photosensitive retinal ganglion cells in the photophobia of migraine patients.
Tatsumoto, M., **Yamakawa, M.**, Okajima, K., and Hirata, K.
17th Congress of the International Headache Society 2015年5月.
- ・ Contribution of intrinsically photosensitive retinal ganglion cells in the photophobia of migraine patients.
Tatsumoto, M., **Yamakawa, M.**, Okajima, K., and Hirata, K.
XXII World Congress of Neurology 2015年10月.

学会発表（国内，研究会を含む）

- 第2章 ・ 光感受性網膜神経節細胞の明るさ知覚への寄与.
山川，岡嶋 日本視覚学会 2015年7月.
- ・ 光感受性網膜神経節細胞が関与する明るさ知覚の定式化.
山川，岡嶋 日本色彩学会 2015年9月.
- ・ ipRGCの明るさ知覚への寄与.
山川，岡嶋 質感・色覚研究会（H.27年度第1回研究会）2015年12月.
- ・ 瞳孔径と光感受性網膜神経節細胞応答を考慮した明るさ知覚の定式化.
山川，岡嶋 日本色彩学会 2016年6月.
- ・メラノプシン細胞が視知覚に与える影響.
岡嶋，山川，廣野 質感・色覚研究会（H.28年度第2回研究会）2017年2月.
- ・ ipRGCを考慮した明るさ知覚の定式化とメカニズム.
山川，岡嶋 質感・色覚研究会（H.29年度第2回研究会）2018年3月.
- 第3章 ・メラノプシン細胞の片頭痛への寄与：fNIRSによる検証.
山川，橘，辰元，岡嶋，上田，平田 日本頭痛学会 2016年10月.
- ・ Validation of migraine photophobia associated with intrinsically photosensitive retinal ganglion cells.
Tatsumoto, M. & Yamakawa, M. 日本頭痛学会 2017年11月.

プレスリリース

- 第2章 ・ Shedding light on how the human eye perceives brightness.
Yokohama National University
EurekaAlert 17-AUG-2019
国際 https://www.eurekaalert.org/pub_releases/2019-08/ynu-slo081619.php
国内 https://www.eurekaalert.org/pub_releases_ml/2019-08/ynu-5081619.php
大学HP <http://www.ripo.ynu.ac.jp/topics/haishin.html>

研究費助成

- 横浜国立大学環境情報研究院共同研究推進プログラム(課題C) 平成27年度，28年度
横浜国立大学国際学術交流奨励事業 平成27年度