

学位授与番号：甲 946 号

氏 名：堀口浩史

学位の種類：博士（医学）

学位授与日付：平成 25 年 9 月 25 日

学位論文名：

Human trichromacy revisited

主論文名：

Human trichromacy revisited（ヒト三色型色覚の再考察）

学位審査委員長：岡部正隆教授

学位審査委員：南沢享教授、安保雅博教授

論文要旨

(2部提出)

論文提出者名	堀口 浩史	指導教授名 常岡 寛
<p data-bbox="256 479 1189 743">主論文題名 Human Trichromacy revisited (ヒト三色型色覚の再考察) Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America 110:E260-269 (2013) (米国科学アカデミー紀要)</p> <p data-bbox="256 797 1350 1012">霊長類の神経機構において光エネルギーを神経信号に変換する現象は、網膜の視細胞層の錐体・杆体のみで起こると考えられていた。しかし、21世紀に入ってから新たな視色素であるメラノプシンが特定の神経節細胞内に発見された。その発見から10年間、瞳孔収縮と概日周期の機能に注目されたメラノプシンは、決まって「非視覚色素 (non-visual pigment)」として記載されていた。</p> <p data-bbox="256 1028 1350 1191">本論文でわれわれは、メラノプシンと考えられる第4の視色素での吸光が、周辺視野での視感度を説明するのに必要であることを発見したことを報告した。この発見により、二百年の歴史を持つヒトの三色型色覚は、周辺視野に関しては修正される必要があると考えられる。</p> <p data-bbox="256 1207 1350 1509">三色型色覚を定量的に評価するにあたって、本実験には2つの重要な着想があった。1つは、既存の3種類の光しか持たないディスプレイではなく、新たな実験用刺激提示装置を作ることであった。4つ以上の光を組み合わせることができれば、もし3つの錐体しか視覚に寄与していないなら、被験者には光が変化しているにもかかわらず、検出不可能な刺激を作成することができる。もう1つは、中心と周辺網膜の解剖学的な差違を利用することであった。中心窩は神経節細胞が存在しないため、神経節細胞に含まれるメラノプシン視色素は存在しない。</p> <p data-bbox="256 1525 1350 1874">中心窩の心理物理実験の結果は、古典的な三錐体の吸光特性により全て説明された。被験者は中心窩に提示された cone-silent 刺激を検出することはできなかった。対照的に、周辺視野に提示した cone-silent 刺激を被験者は検出することができた。全ての解析結果は、周辺視野の視感度が4つの視色素によって成立していることを支持した。本実験の視覚検出閾値は、非常に高輝度の背景で計測されたため(2060 cd/m²)、この条件での推定される杆体の視感度はほとんどない。よって、第4の視色素として最も可能性が高いのはメラノプシンであると結論づけた。今回われわれが提示した実験結果は、健全なヒトの視感度にメラノプシンでの吸光が寄与することを示す最初の報告である。</p>		

論文審査の結果の要旨

堀口浩史氏の学位申請論文は、主論文1編からなり、主論文は「Human Trichromacy revisited」という題名の英文論文で、2012年にProceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America（米国科学アカデミー紀要）（IF=9.737）に発表されております。以下、主論文の要旨と審査委員会の審査結果をご報告いたします。

3色の異なる色の光を用いれば全ての色を再現することが可能であるというTrichromatic color theory（3色説）はニュートンそしてトーマス・ヤングから提唱し、およそ300年が経過しています。この基礎となる原理はディスプレイなど、あらゆる色彩工学の現場で応用されています。

この原理の土台となっている神経回路は、網膜に存在する3種類の異なる色素を含有する錐体から始まります。どのような波長光であっても3種類の錐体という異なるフィルターにより、LMSの3種類の錐体の反応量として3つの値に符号化され脳に伝えられます。そのため、市販のカラーディスプレイは3種類の光源しか持たないにも関わらずヒトの目に映る様々な色を表現することが可能です。

21世紀に入って霊長類の網膜内に、錐体（そして杆体）以外の視色素であるメラノプシンが発見されました。このメラノプシン視色素は、その数は少ないものの網膜内の特定の神経節細胞に存在します。発見から10年間、この色素は瞳孔収縮と概日周期といった「視る」と直接に関係ない機能がクローズアップされていたため、決まって「非視覚色素(non-visual pigment)」として扱われてきました。しかしながらメラノプシン含有神経節細胞は視覚経路である外側膝状体にも投射しているという報告があります。そこで、堀口氏らはメラノプシン視色素による吸光が、ヒトの「見え方」、つまり視覚に關与しているかどうかを検証しました。

一般に販売されているカラーディスプレイは3種類の光しか持たないため、堀口氏らはこの実験のために4つ以上の光を厳密に操れる新たなディスプレイを開発しました。このディスプレイを用いて、理論上3つの錐体にとっては全く同じ反応をひきおこし、それ以外の視色素（例えばメラノプシン）にとって大きな違いを生じるような光を作り、被験者にその刺激が見えたかどうかを訪

ねる心理物理学実験を行いました。この刺激を cone-silent 刺激と呼びます。

このような実験では、計測がどれだけ正確に行われているかを評価する必要があります。そこで堀口氏らは、ヒトの網膜の中心窩とその周辺の解剖学的特徴の違いを利用して、計測の正確性を評価しました。網膜の中心、つまり中心窩は周辺に比較すると網膜の厚さは薄くなっており、ここには錐体のみが存在しメラノプシンは存在しません。網膜の周辺部は錐体・杆体といった視細胞以外にメラノプシン含有神経節細胞を含む多様な神経細胞が存在しています。これを利用して、メラノプシンの存在しない中心窩とメラノプシンの存在する周辺領域を同一被験者で計測し比較しました。

被験者は中心窩に提示された cone-silent 刺激を検出することはできませんでした。このことは、中心窩では古典的な3色説が成立していること示唆します。しかしこれとは対照的に、被験者は周辺視野においては cone-silent 刺激を認識することができ、3種類の錐体だけでは周辺視野の色覚は説明できない、つまり周辺視野では4色説、つまり錐体とさらにもう一つの視色素の4つの視色素で「視ている」ことが示唆されました。

第4の視色素は、メラノプシンと同様に中心窩に存在しない杆体の視色素であるロドプシンである可能性も考えられますが、本実験の視覚閾値は非常に高輝度の背景で計測したため、杆体の活性は飽和しており、候補となる第4の視色素はロドプシンとは考えられません。よって、第4の視色素として最もあり得るのはメラノプシンであることが示唆されました。

去る平成25年9月5日、南沢享（すすむ）教授、安保雅博教授のご臨席のもと、公開学位審査委員会を開催し、堀口浩史氏による研究概要の発表に続いて、口頭試験を行いました。

席上、

- ・ 研究デザインはご自身でされたのか？
- ・ 実験に用いた各種ハードウェアはご自身で作られたのか？
- ・ 工学的素養はどこで身につけられたのか？
- ・ この研究から色閾値理論の式の修正は必要となるか？
- ・ 神経節細胞ではなく錐体のメラノプシンが感知している可能性はあるか？
- ・ メラノプシン欠失によって生じる病態はどのようなものか？

- ・マウスでメラノプシンの過剰発現を行った場合、瞳孔の動きはどのようになるのか？
- ・メラノプシンを抑制する薬剤はないのか？
- ・fMRIを用いてメラノプシンの機能を評価してはどうか？
- ・どのくらいの強さの光でメラノプシン発現神経節細胞は反応するのか？
- ・メラノプシンの細胞内分布はどのようになっているのか？
- ・メラノプシンが視機能に関与するならば、メラノプシン欠失マウスの神経投射パターンは変化するのではないか？
- ・黄斑周辺領域における色覚を測定することはできるか？

など多くの質問があり、堀口氏は的確に回答いたしました。

その後、南沢享教授、安保雅博教授と慎重に審議した結果、本論文は学位申請論文として十分価値があるものと認めた次第です。