

# 色覚の分子生物学

北 原 健 二

1986年, Nathansら<sup>1,2)</sup>によってヒト正常色覚および先天性色覚異常に関する遺伝子が解明された結果, 人間の視覚反応を扱う心理物理学と分子生物学という2つのまったく独立した研究分野の成果が比較検討されつつある。また, これらの成果により心理物理学が抱えていた疑問点も分子生物学的に説明されようとしている。そこで今回は, 正常色覚と, 先天性色覚異常のうち最も頻度が高い先天赤緑異常に関する最近の分子生物学的知見について紹介する。

## 1. 正常色覚

### 1.1 視細胞と視物質

眼球の内側に半球状に広がる網膜には, 光受容細胞である視細胞が存在する。視細胞は, 明るい環境下で働き主として色覚と形態覚を担当している錐体(細胞)と, 暗い環境下で働き光に感度の高い杆体(細胞)に大別される。これらの視細胞外節には視物質と呼ばれる光受容蛋白質が含まれている。錐体には長波長(赤), 中波長(緑), 短波長(青)領域の光にそれぞれ感度の高い視物質をもつ3種類が存在し, それぞれ赤, 緑, 青錐体と呼称されている。しかし, 各錐体が赤, 緑, 青の色感覚と直接関係しているものではなく, 各錐体に含まれている視物質が, どの波長領域の光を最も吸収するかという最大吸収波長によって特徴づけられている。ちなみに, 杆体に含まれる視物質は1種類であり, 視紅(ロドプシン)と呼ばれる。

これらの視物質は, オプシンという蛋白質に, 発色団

としてビタミンAのアルデヒド型であるレチナールが結合した色素蛋白質体である。各視物質の発色団は同一であることから, 蛋白質(オプシン)の違いによって各視物質の最大吸収波長が決定されている。

しかし, ヒト錐体視物質は量が少ないこと, また不安定で変性しやすいことなどから, 生化学的抽出には成功しておらず, 蛋白質の基本構造であるアミノ酸配列も不明であった。このような時代の流れのなか, Nathansら<sup>1)</sup>によって, 錐体視物質蛋白(オプシン)を規定する遺伝子が解明され, 蛋白の1次構造であるアミノ酸配列が明らかにされたのである。

### 1.2 視物質の遺伝子

ヒトの体細胞の核内には, 遺伝子DNA(deoxy-ribonucleic acid)と蛋白質からなる46本の染色体が存在する。このうち44本(22対)は男女共通であり, 性に無関係に遺伝することから常染色体と呼ばれる。残りの2本が性染色体であり, 男性ではX染色体とY染色体を1本ずつ, 女性では2本のX染色体を有している。これら染色体DNAはゲノムDNAと呼ばれる。

Nathansら<sup>1)</sup>は, 赤および緑錐体の視物質蛋白(オプシン)をコードする遺伝子(以下, 赤, 緑遺伝子)はX染色体(長腕qの28[Xq28])に存在し, 赤遺伝子の下流に緑遺伝子が結合し, 正常男性では赤遺伝子1個(コピー)に対し, 緑遺伝子は1~数コピー存在することを示した(図1)。この緑遺伝子数の変異に関して, 彼らは赤遺伝子と緑遺伝子との接合部で不等交叉が生じ, 一方の染色体には赤遺伝子に加えて緑遺伝子が重複し, 他方の染色体では赤遺伝子に続く緑遺伝子が欠失するものと推察した(図2)。一方, 赤遺伝子は緑遺伝子の上流に存在することから, 赤遺伝子全体の欠失や重複

東京慈恵会医科大学眼科学教室(〒105 東京都港区西新橋3-25-8)

E-mail: kkenji@po.iijnet.or.jp

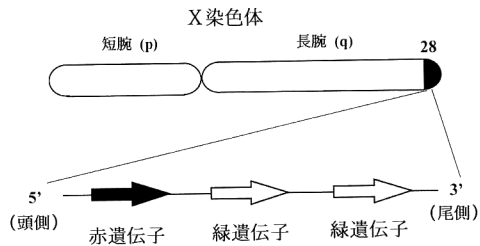


図1 赤・緑遺伝子の結合。X染色体長腕qの28に存在し、赤遺伝子の下流に1~数個の緑遺伝子が結合している。

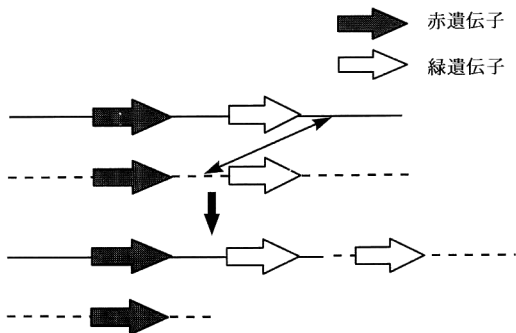


図2 緑遺伝子数の変異の模式図。赤と緑遺伝子の接合部で不等交叉が生じたものと推察されている。

は起こらないものと推察された。

ちなみに、青遺伝子と杆体(ロドプシン)遺伝子は常染色体にあり、それぞれ第7染色体および第3染色体に存在している。

### 1.3 赤・緑遺伝子の構造

ゲノム(染色体)DNAは、4種類の塩基(チミン(T)、シトシン(C)、アデニン(A)、グアニン(G))の配列として存在し、3つの塩基配列が1単位となり一個のアミノ酸に対応しており、これら3つの塩基配列の違いによってそれぞれ特定のアミノ酸が決定される。また、ゲノムDNAはエクソン(exon)というアミノ酸に翻訳される領域と、アミノ酸に翻訳されないイントロン(intron)と呼ばれる領域からなり、両者が交互に連結している。すなわち、エクソンとイントロンを含むDNAは核内でRNA前駆体に転写されるが、イントロン部分は核内の酵素によって除去され、残ったエクソン領域のみが連結し、mRNA(messenger RNA)となって細胞質の蛋白合成場であるリボソームに運ばれている。

赤・緑遺伝子はともに6個のエクソンと5個のイントロンから構成されている(図3)。図中のカッコ内の数

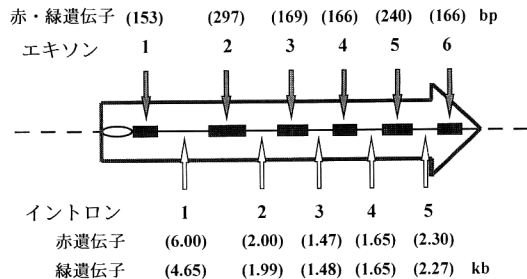


図3 赤・緑遺伝子の構造の模式図。両遺伝子ともに6個のエクソンと5個のイントロンからなり、エクソンの塩基配列数は等しいが、イントロンは緑遺伝子のほうがやや短い。

値は塩基の配列数(bpまたは $\text{kb}=1000 \times \text{bp}$ )を示しているが、イントロン部分では緑遺伝子のほうがやや短い。一方、エクソンの塩基配列数は両者で等しく、赤および緑視物質蛋白ともに364のアミノ酸からなり、視細胞の外節における膜を7回貫通する膜蛋白と推察されている<sup>1)</sup>。また、両者の塩基配列の相同性は98%と高く、赤視物質と緑視物質では364のアミノ酸のうち15個が異なるのみである。

ちなみに青視物質と杆体ロドプシンは、アミノ酸に翻訳されるエクソン部分は5個であり、348のアミノ酸からなる。

### 1.4 正常色覚の個人差と視物質遺伝子

ここで興味あることは、錐体視物質遺伝子を明らかにしたNathansら<sup>1)</sup>の論文には、正常赤遺伝子においてアミノ酸配列が異なる多型性(polymorphism)が存在することが示されていた。彼らは、1名のゲノムDNAと2名のcDNA(complimentary DNA)について塩基配列を解析しているが、前者では赤視物質においてエクソン3の180番目のアミノ酸がセリン(以下、Ser<sup>180</sup>赤視物質)であり、後2者においてはアラニン(Ala<sup>180</sup>赤視物質)であることが塩基配列の違いから解説されていた。cDNAとは、mRNAの鋳型から逆に合成(逆転写)されたDNAであり、エクソンとイントロンをもつゲノムDNAとは異なり、エクソン領域の情報のみを有している。

正常者においても色感覚が異なることは以前から知られており、等色法(色合わせ法)などによっても個人差が示されていた<sup>3,4)</sup>。例えば、2等分された円形視標の右側に黄色光を、左側には赤と緑の色光を重ねて投影し、赤と緑の混合の割合を変化させて右側の黄色と同じ色にさせる等色法において、赤と緑の混合比が正常色覚でも異なることが指摘されてきた。この黄と赤+緑との等色

表1 錐体視物質の最大吸収波長.

	視物質		
	青	緑	赤
Dartnall ら <sup>10)</sup>	419	531	559
Oprian ら <sup>8)</sup>	424	530	560
Merbs ら <sup>9)</sup>	426.3	529.7	552.4 (Ala <sup>180</sup> ) 556.7 (Ser <sup>180</sup> )

法は、1881年、最初に本法を用いた英国の物理学者の Lord Rayleigh<sup>5)</sup> の名に因んで Rayleigh 等色 (または均等) と命名されている。これらの個人差の要因としては、網膜に光が到達するまでの透光体、特に水晶体における光の吸収特性の個人差や、視物質の違いが考えられていた。

近年、Neitz ら<sup>6,7)</sup> も Rayleigh 等色の結果、正常者の分布が男性では2峰性、女性では3峰性を呈することを示し、正常色覚遺伝子に異なった多型性 (polymorphism) が存在することを指摘していた。上述の Nathans らの結果は、個人差の要因が視物質にあることを示唆するものであったが、これらの多形性によってコードされた視物質の分光吸収特性が異なるか否かは不明であった。

### 1.5 視物質遺伝子と分光特性

1991年に Oprian ら<sup>8)</sup>、1992年、Merbs ら<sup>9)</sup> は、赤、緑、青遺伝子として、それぞれの cDNA を組織培養細胞の遺伝子に取り込ませ、3種類の錐体視物質の作成に成功し、それぞれの分光吸収特性を明らかにした。これまで抽出ができなかった3種類の錐体視物質が分子生物学的に確認されたことは活気的な成果といえる。分光吸収特性は、不純物などの影響を避けるため、褪色前後の吸収分光曲線の差を求めて得られる差吸光曲線 (difference absorption spectrum) として示されているが、Merbs ら<sup>9)</sup> は、Ser<sup>180</sup> 赤視物質と Ala<sup>180</sup> 赤視物質の2種類の多型性についても検索し、前者のほうが後者より吸収極大波長が長波長側 (赤側) に移行することを示した。

表1に、これらの各錐体視物質の最大吸収波長を Dartnall ら<sup>10)</sup> の顕微分光光度計による結果とともに示した。いずれの方法においても近似した値が得られている。

### 1.6 視物質遺伝子の多型性と心理物理学

視物質遺伝子の多型性と心理物理学的特性との関連について、Winderickx ら<sup>11)</sup> は、50名の白人男性について検索し、視物質遺伝子に他種類の多型性が存在することを示している。このうち Ser<sup>180</sup> 赤視物質を31名

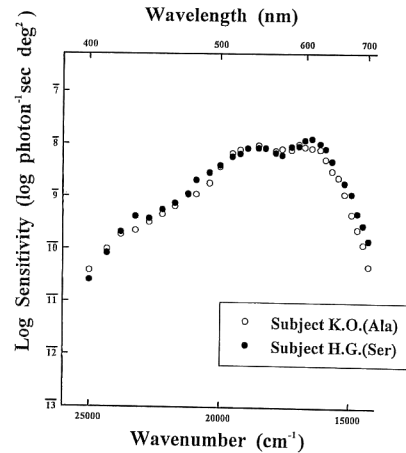


図4 Ala<sup>180</sup> および Ser<sup>180</sup> 赤視物質を有する正常被験者の分光感度曲線。Ala<sup>180</sup> 視物質の被検者では長波長領域で感度がやや低い。

(62%) に、Ala<sup>180</sup> 赤視物質を19名 (38%) に認め、Rayleigh 等色の結果、前述の Merbs らの分光吸収特性を支持する結果を示した。同様に、Neitz ら<sup>12)</sup> は Rayleigh 等色を測定し、赤および緑視物質ともに Ser<sup>180</sup> と Ala<sup>180</sup> の変異が存在するものと考察している。

しかし、実際に赤錐体系の分光感度を心理物理学的に測定した報告はない。そこで筆者らは、Ser<sup>180</sup> および Ala<sup>180</sup> 赤視物質を有する被検者に対して、赤錐体系の分光感度測定を試みた。その結果、Ser<sup>180</sup> を有する被検者のほうが、Ala<sup>180</sup> を有する被検者より分光感度が長波長に移行する例を認めた<sup>13)</sup> (図4)。

以上、分子生物学の技術をもって赤および緑視物質に多型性が存在し、その分光吸収特性が異なることが示されたことにより、色感覚や分光感度の個人差の一要因として、錐体視物質の相違が関与していることが確認されたといえる。

## 2. 先天赤緑異常

### 2.1 先天赤緑異常の病因

先天赤緑異常は、等色法により異常3色型色覚 (色弱) と2色型色覚 (色盲) に大別される。異常3色型は3種類の錐体視物質をもっているが、1種類が正常と異なるタイプであり、赤および緑視物質の異常が、それぞれ第1色弱、第2色弱とされる。2色型は、1種類の錐体視物質が欠如したタイプであり、赤および緑視物質の欠如が、それぞれ第1色盲、第2色盲とされてきた。しかし、先天異常の病因に関しては、なお錐体視物質の欠陥か、または視覚伝達系の異常かで論争が続いていた。

生体における視物質の吸収特性を測定できる網膜濃度測定法<sup>14,15)</sup>および、心理物理学的に各錐体系の分光感度を分離して測定する選択的順応法<sup>16)</sup>では、2色型における欠損説を支持する結果が示されていた。しかし、前者は異常3色型の異常視物質や青視物質の測定が不可能であったこと、また後者においても2色型と異常3色型の差異が検出できないことからその限界が指摘されていた。さらに、欠損説では色対立応答などの色覚特性が説明できないとして、Hurvich<sup>17)</sup>は、3種の錐視物質の異常に加えて、神経伝達過程の関与を主張し、伝達系の反応の減少を異常3色型、欠損を2色型とする説を提唱していた。

これに対して、Alpernら<sup>18)</sup>は網膜濃度測定法で、第2色弱の異常視物質の検出に成功し、さらにMollonら<sup>19)</sup>は、摘出された第2色盲者の眼球を用いて、17個の視細胞を顕微分光光度計により検索した結果、赤錐体のみで緑錐体がみられなかったことを示していた。

さらに、Alpern<sup>20)</sup>は錐視物質の分光特性には個人差があり、一定の群 (cluster) を呈し<sup>21)</sup>、1名の第2色弱者の赤視物質と異常視物質のおのおのが、2名の第2色盲者が有するそれぞれの赤視物質に一致したことから<sup>22)</sup>、先天赤緑異常では、赤および緑錐体ともに、同一のclusterから由来するとした。すなわち、赤および緑視物質ともに緑視物質のcluster由来であれば第1異常(第1色弱か第1色盲)、赤視物質由来であれば第2異常(第2色弱か第2色盲)であり、両者の分光特性が一致すれば2色型、異なれば異常3色型とする興味ある仮説を提唱していた。

このような時代的背景のなか、Nathansら<sup>2)</sup>によって、先天色覚異常の遺伝子が明らかにされ、錐視物質蛋白の異常に基づくことが示された。

## 2.2 先天赤緑異常の遺伝子

彼らは、1つの赤または緑遺伝子が赤遺伝子部分と緑遺伝子部分からなるハイブリッド遺伝子 (hybrid gene) 説を提唱し、ハイブリッド遺伝子の発現は、赤および緑遺伝子における塩基配列の相同性が高い (98%) ため、交叉によって相同的組み換え (homologous recombination) が生じたものと推察している (図5)。組み換えはイントロン部分で生じるが、組み換えが起こるイントロンの部位により数種類のハイブリッド遺伝子が存在する。

## 2.3 ハイブリッド遺伝子とその分光特性

ハイブリッド遺伝子においては組み換えが起きるイントロンの部位によって分光吸収特性が異なることになる

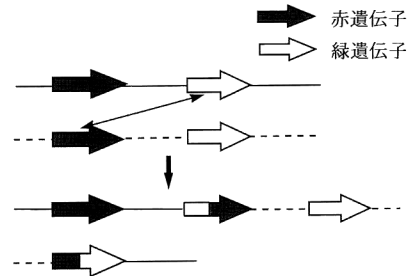


図5 ハイブリッド遺伝子の発現の模式図。イントロン部分で相同性組み換えが生じたものと推察されている。

エクソン	λ max (nm)		
	Merbs <sup>24)</sup>	Asenjo <sup>25)</sup>	
1 2 3 4 5 6	556.7	563	赤視物質
	556.7	563	
	556.7	561	
	553.0	559	赤視物質に近似
	548.8	555	
	544.8	551	
	529.7	532	緑視物質
	529.7	532	
	529.7	532	
	529.5	532	緑視物質に近似
	533.3	534	
	536.0	536	

図6 遺伝子型と最大吸収波長特性。

が、前述のように赤と緑視物質では364のアミノ酸のうち15個が異なるのみである。さらに、この15個のうち7個のアミノ酸が、両視物質の分光吸収特性の違いに関与しているものと推察されており、とくに180, 277および285番目のアミノ酸の違いが重視されている<sup>23)</sup>。このうち、277および285のアミノ酸はエキソン5によってコードされている。したがって、エキソン5が赤遺伝子由来であれば、正常赤視物質の分光吸収特性に近似、逆に緑錐体由来であれば、正常緑視物質の分光吸収特性に近似することになる。実際に、Merbsら<sup>24)</sup>、Asenjoら<sup>25)</sup>によって正常視物質と同様に、ハイブリッド遺伝子の分光吸収特性が示された。図6にこれらの遺伝子型と最大吸収波長を示した。実際には、エキソン1と6は赤遺伝子と緑遺伝子で塩基配列が同一であるから、理論的には分光特性の違いに関与していない。また、前述のように赤遺伝子のエキソン3の180番目のアミノ酸がアラニンかセリンかで分光特性が異なるが、図ではセリンの場合を示してある。

ここに、これまで謎であった異常3色型色覚における正常と異なる視物質の分光特性が示されたのである。

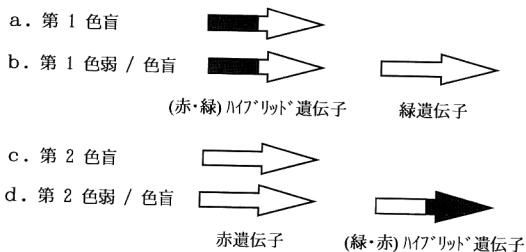


図7 遺伝子型と表現型(第1, 第2異常)の模式図。

## 2.4 2色型(色盲)と異常3色型(色弱)

図7は, 第1異常および第2異常の遺伝子型を模式図で示したものである。第1異常では, 頭側が赤遺伝子, 尾側が緑遺伝子からなる赤・緑ハイブリッド遺伝子を有する。したがって, 赤・緑ハイブリッド遺伝子のみで緑遺伝子が欠失していれば, 図6に示した緑視物質近似の視物質のみが網膜に発現することになり第1色盲となる(図7a)。一方, ハイブリッド遺伝子とこれに続く正常緑遺伝子が存在し, 両者によって発現される視物質の分光吸収特性が同一であれば第2色盲, 異なれば網膜には緑視物質近似と緑視物質の2種類が発現することになり第2色弱となる(図7b)。

一方, 第2異常において, 赤遺伝子のみで緑遺伝子が欠失していれば第2色盲となる(図7c)。赤遺伝子に緑・赤ハイブリッド遺伝子が続き, 両者によって発現される視物質の分光吸収特性が同一であれば第2色盲, 異なれば第2色弱となる(図7d)。

以上の結果は, 前述の Alpern<sup>20)</sup> の cluster 説を指示するものであり, 心理物理学的成果から導かれた仮説が分子生物学的に確認されたともいえる。実際に, ほぼこのようなタイプが Rayleigh 等色と分子生物学的検索により確認されている。しかし, 図6に示されているように, 赤または緑視物質とハイブリッド遺伝子から発現されるそれぞれに近似の視物質では最大吸収波長が接近している。したがって, 心理物理学的方法では2色型と異常3色型の診断が困難な例が存在することが考えられる。例えば, 図2において最大吸収波長 529.5 nm の緑視物質近似の視物質に加えて, 最大波長 529.7 nm の正常緑視物質を有した場合は, 理論的には第1色弱であるが, 両者の最大吸収波長の差は 1 nm 以下である。したがって, 心理物理学的方法では第1色盲と診断される可能性が推察される。実際に, Rayleigh 等色では2色型と異常3色型の診断上の限界が示されている<sup>18)</sup>。

## 2.5 ハイブリッド遺伝子の発現

ハイブリッド遺伝子を有する者が赤緑異常の頻度より

高いこと, ハイブリッド遺伝子を有していても Rayleigh 等色が正常を示す者が存在すること, 逆に正常赤・緑遺伝子に加えて緑・赤のハイブリッド遺伝子を有していた被検者が第2色盲であったことなどから, すべての視物質遺伝子が網膜に発現するとは限らないことが指摘されている<sup>26-28)</sup>。実際に, Winderickx ら<sup>29)</sup> はゲノム DNA に2種類の緑遺伝子を有していても, 網膜には1種類の mRNA しか出現していないことを摘出眼球を用いて示した。これについては, 視物質の発現をコントロールしている locus control region (LCR) が赤遺伝子の upstream に想定され, LCR に近い遺伝子ほど発現しやすいものと推察されている<sup>29)</sup>。すなわち, 正常赤遺伝子・正常緑遺伝子・ハイブリッド遺伝子の配列であれば, 赤遺伝子と最初の正常緑遺伝子が発現し, 表現型は正常になるものと推察されている。

19世紀の初頭, Thomas Young によって提唱された色覚の三原色説に基づき, 網膜の視細胞に3種類の錐体細胞が想定され, それぞれに存在する視物質の抽出および分光吸収特性について検索されてきた。今回, 分子生物学の技術をもってヒト視物質が合成され, その分光特性が明らかにされたことにより, ヒト錐体視物質の探索に終止符が打たれようとしている。また, 色覚理論の第1段階である錐体レベルの分光特性が示された点で, 今後の心理物理学的研究に与える影響は大きい。

先天赤緑異常の成因に関しても, 分子生物学的に視物質の異常であることが確認され, また, これらの異常視物質の分光吸収特性が示されたことにより, 100年以上にわたる論争に判決が下されようとしている。

今後の課題として, 杆体および錐体遺伝子は相同性を有しているが, 両者の明るさ条件の違いを規定しているのは何か。Ala<sup>180</sup> と Ser<sup>180</sup> 赤緑視物質のほかに最大吸収波長の異なる正常視物質は存在するか。また, 女性では2本の X 染色体のうち, 一方の X 染色体に Ala<sup>180</sup>, 他方に Ser<sup>180</sup> 赤視物質遺伝子を有する可能性が推察されるが, はたして網膜に2種類の赤視物質が発現するのか。発現したとすると心理物理学の特性にどのように影響するのか。もし緑視物質に2種類以上の遺伝子が存在していた場合, 4種類の赤・緑遺伝子を有する女性の存在も考えられるが, すべて発現したとするとこれらの女性の色覚はどのようなものかなど, 疑問は尽きない。

また, 色覚異常に関しては程度判定が特に職業適性などにおいて問題とされている。ここで, 例えば第1色弱において, 異常視物質の最大吸収波長が正常緑視物質の

値と近似するほど、色識別能が良好ともいえる。また程度には、網膜に発現する視物質の量や視覚伝達過程の関与も考えられるが、これらの諸問題が遺伝子解析により解決される可能性もあり、今後の研究に期待したい。

## 文 献

- 1) J. Nathans, D. Thomas and D. S. Hogness: "Molecular genetics of human color vision, the genes encoding blue, green, and red pigments," *Science*, **232** (1986) 193-202.
- 2) J. Nathans, T. P. Piantanida, R. L. Eddy, T. B. Shows and D. S. Hogness: "Molecular genetics of inherited variation in human color vision," *Science*, **232** (1986) 203-210.
- 3) M. Alpern: "Lack of uniformity in color matching," *J. Physiol. London*, **288** (1979) 85-105.
- 4) V. C. Smith, J. Pokorny and S. Starr: "Variability of color mixture data. I. Interobserver variability in the unit coordinates," *Vision Res.*, **16** (1976) 1087-1094.
- 5) Lord Rayleigh: "Experiments on colour," *Nature*, **25** (1881) 64-66.
- 6) J. Neitz and G. H. Jacobs: "Polymorphism of the long-wavelength cone in normal human colour vision," *Nature*, **323** (1986) 623-625.
- 7) J. Neitz and G. H. Jacobs: "Polymorphism in normal human color vision and its mechanism," *Vision Res.*, **30** (1990) 621-636.
- 8) D. D. Oprian, A. B. Asenjo, N. Lee and S. L. Pelletier: "Design, chemical synthesis, and expression of genes for the three human color vision pigments," *Biochemistry*, **30** (1991) 11367-11372.
- 9) S. L. Merbs and J. Nathans: "Absorption spectra of human cone pigments," *Nature*, **356** (1992) 433-435.
- 10) H. J. A. Dartnall, J. K. Bowmaker and J. D. Mollon: "Human visual pigments: microspectrophotometric results from the eyes of seven persons," *Proc. R. Soc. London, B*, **220** (1983) 115-130.
- 11) J. Winderickx, D. T. Lindsey, E. Sanocki, D. Y. Teller, A. G. Motulsky and S. S. Deeb: "Polymorphism in red photopigment underlies variation in colour matching," *Nature*, **356** (1992) 431-435.
- 12) J. Neitz, M. Neitz and G. H. Jacobs: "More than three different cone pigments among people with normal color vision," *Vision Res.*, **33** (1993) 117-122.
- 13) 山本真喜子, 郡司久人, 伊藤 学, 大山かおり, 久保朗子, 北原健二: "赤錐体視物質の多形性と分光感度特性 (抄録)," *日本眼科学会雑誌 (臨時増刊号)*, **99** (1995) 123.
- 14) W. A. H. Rushton: "A cone pigment in the protanope," *J. Physiol.*, **168** (1963) 345-359.
- 15) W. A. H. Rushton: "A foveal pigment in the deuteranope," *J. Physiol.*, **176** (1965) 24-37.
- 16) G. Wald: "Defective color vision and its inheritance," *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*, **55** (1966) 1347-1363.
- 17) L. M. Hurvich: "Color vision deficiencies," *Handbook of Sensory Physiology*, Vol. VII/4, ed. D. Jameson, L. M. H. Hurvich (Springer-Verlag, Berlin, Heidelberg, New York, 1972) pp. 582-624.
- 18) M. Alpern and T. Wake: "Cone pigment in human deutan colour vision defects," *J. Physiol.*, **266** (1977) 595-612.
- 19) J. D. Mollon, J. K. Bowmaker H. J. A. Dartnall and A. C. Bird: "Microspectrophotometric and psychophysical results for the same deuteranopic observer," *Documenta Ophthalmologica Proceedings Series 39* (Dr. W. Junk Publishers, The Hague, 1984) pp. 303-310.
- 20) M. Alpern: "The color vision of the color blind," *Jpn. J. Ophthalmol.*, **25** (1981) 1-17.
- 21) M. Alpern and E. N. Pugh: "Variation in the action spectrum of erythrolabe among deuteranopes," *J. Physiol.*, **266** (1977) 613-646.
- 22) M. Alpern and J. Moeller: "The red and green cone visual pigments of deuteranomalous trichromacy," *J. Physiol.*, **266** (1977) 647-675.
- 23) M. Neitz, J. Neitz and G. H. Jacobs: "Spectral tuning of pigments underlying red-green color vision," *Science*, **252** (1991) 971-974.
- 24) S. L. Merbs and J. Nathans: "Absorption spectra of the hybrid pigments responsible for anomalous color vision," *Science*, **258** (1992) 464-467.
- 25) A. B. Asenjo, J. Rim and D. D. Oprian: "Molecular determinants of human red/green color discrimination," *Neuron*, **12** (1994) 1131-1138.
- 26) M. Drummond-Borg, S. S. Deeb, A. G. Motulsky: "Molecular patterns of X chromosome-linked color vision genes among 134 men of European ancestry," *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*, **86** (1989) 983-987.
- 27) A. L. Jorgensen, S. S. Deeb and A. G. Motulsky: "Molecular genetics of X chromosome-linked color vision among populations of African and Japanese ancestry: High frequency of a shortened red pigment gene among Afro-Americans," *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*, **87** (1990) 6512-6516.
- 28) S. S. Deeb, D. T. Lindsey, Y. Hibiya, E. Sanocki, J. Winderickx, D. Y. Teller and A. G. Motulsky: "Genotype-phenotype relationships in human red/green color-vision defects: molecular and psychophysical studies," *Am. J. Hum. Genet.*, **51** (1992) 687-700.
- 29) J. Winderickx, L. Battisti, A. G. Motulsky and S. S. Deeb: "Selective expression of human X chromosome-linked green opsin genes," *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*, **89** (1992) 9710-9714.

(1997年1月28日受理)