

網膜のフロントエンド

山内 泰樹

Front-End of the Retina

Yasuki YAMAUCHI

Recently adaptive optics technology has been applied to vision science, which made it possible to obtain retinal images of living human eye in high resolution. Moreover, combining a selective bleaching technique and retinal densitometry, we could classify three classes of cones in the retina. Two subjects showed a big difference in their L/M cone ratio by a factor of 4. Their unique yellow, however, were essentially the same regardless of such a big difference in the L/M ratio. These results suggest that unique yellow is not simply determined by the L/M cone ratio. A possible explanation for the small difference of unique yellow among subjects is that the visual system has a plasticity, in which the balance point is adjusted by the input signal. This hypothesis was supported empirically by a long-term chromatic alteration experiment, whereby subjects spent a certain amount of time per day under an altered chromatic environment. Although they spent the rest of the day under a normal visual surroundings, their unique yellow showed a significant shift after several days, and the effect was sustained for about a week after the termination of the alteration.

Key words: adaptive optics, retinal image, color vision, unique yellow

われわれの色知覚メカニズムはとても巧妙にできており、無数の色を識別、弁別することが可能である。このような色覚メカニズムも、その入力信号は波長感度が異なる3種類の錐体（以下、長波長から短波長に感度を有するものから順にL, M, S錐体）とよばれる細胞から与えられるにすぎない。われわれが知覚する無数の色は、これら3種類の錐体の相対的な応答量によって決定されているのである。3種類の光受容体の存在はYoungによって提唱された（Young-Helmholtzの三原色説）、後に生理学的に実証された。しかしながら、錐体がどのように網膜上に分布しているかを特定することは困難であった。それは、個々の錐体の大きさが数マイクロメートル程度と小さいため、高解像度のカメラが必要であるのと同時に、眼の水晶体や角膜などの光学系が物理的に完全でないため、精細な網膜像をクリアな状態で観察できないからである。そのため、これ

までの網膜の観察は、ドナーから摘出した眼を分析する方法が主流であったが、この方法は不可逆であり、網膜構造と色知覚との対応づけはきわめて困難であった。

図1に、L, M, S錐体の相対的な感度を示す。S錐体は、他の錐体と特性が異なり、古くから研究されてきたが¹⁾、M錐体とL錐体は、感度の重複部分が大きいことや形態等の特性が類似していることから、独立に特定することはできなかった。L, M錐体の比率の推定は両者の感度の違いに着目した心理物理実験によってなされてきたが、その結果L, M錐体はほぼ2:1の比率で存在するといわれてきた。また、ドナーから摘出された眼からL, M錐体の数を求めた結果もそれに近い値となっていた。これまで生体の錐体配列や錐体比を非侵襲で同定する技術がなかったため、色覚との関連性を求めるためには、これらの錐体比の値を用いるしかなかった。

富士ゼロックス(株)ドキュメントプロダクトカンパニー DS&S 開発統括部システム技術開発部 (〒259-0157 神奈川県足柄上郡中井町境430) E-mail: Yasuki.Yamauchi@fujixerox.co.jp

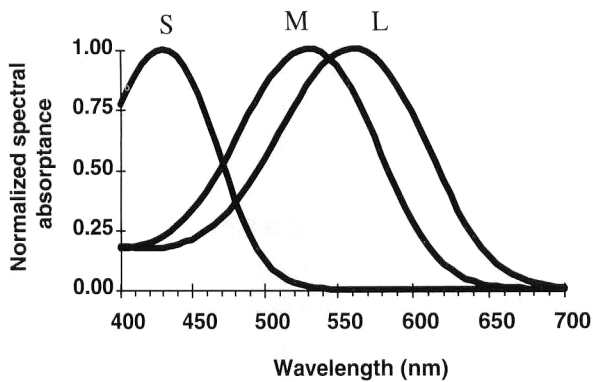


図1 L, M, S 錐体の相対的感度.

最近になって、adaptive optics (AO) システムとよばれる補償光学技術を人間の視覚系に応用することによって、初めて生きた人間の網膜の精細像を撮影することが可能になった²⁾。また、L または M 錐体が吸収可能な光の量を選択的に変化させることにより、個々の錐体を特定することが可能になった³⁾。これらにより、かつては不可能であった錐体配列や網膜構造と色覚機能の対応づけが初めて可能になった。本稿では、AO システムを用いた網膜撮影技術、および色覚と網膜構造の関連性について概説する。

1. 網膜像の撮影

1.1 AO システム

AO システムは、もともと天文学の分野で開発された技術である。大気のゆらぎなどが原因で劣化してしまう天体写真の画質を、そのゆらぎ成分を測定、補正することでクリアな画像を得ることができる。その AO 技術を視覚系に応用する試みがなされ、その高いパフォーマンスが報告されている²⁾。ロチェスター大学において構築された AO システムの概略図を図 2 に示す。システムは、眼光学に含まれる波面歪みを測定する波面センサーとその歪みを補正する可変形ミラーから構成され、網膜像を撮影する CCD カメラもシステム内に組み込まれている。レーザーダイオードからの光 (790 nm) が網膜上に照射され、その光を点光源とする網膜からの反射光が波面センサーで受光される。レーザーダイオードにより網膜上に形成された点光源からの光は、眼光学系 (角膜およびレンズ) が不完全なために眼球から出射した際には平面波にならない。この出射光が 2 次元状に一定間隔で配列されたレンズ群に捉えられると、個々のレンズによって集光されたスポットは規則的に結像せず、波面の歪みに応じて変位してしまう。これらの結像点を CCD カメラで撮影し、その変位量から眼光学系に起因する歪みを計算することが可能である。次に、この波面の歪みを補正するように可変形ミラーの形状を調整す

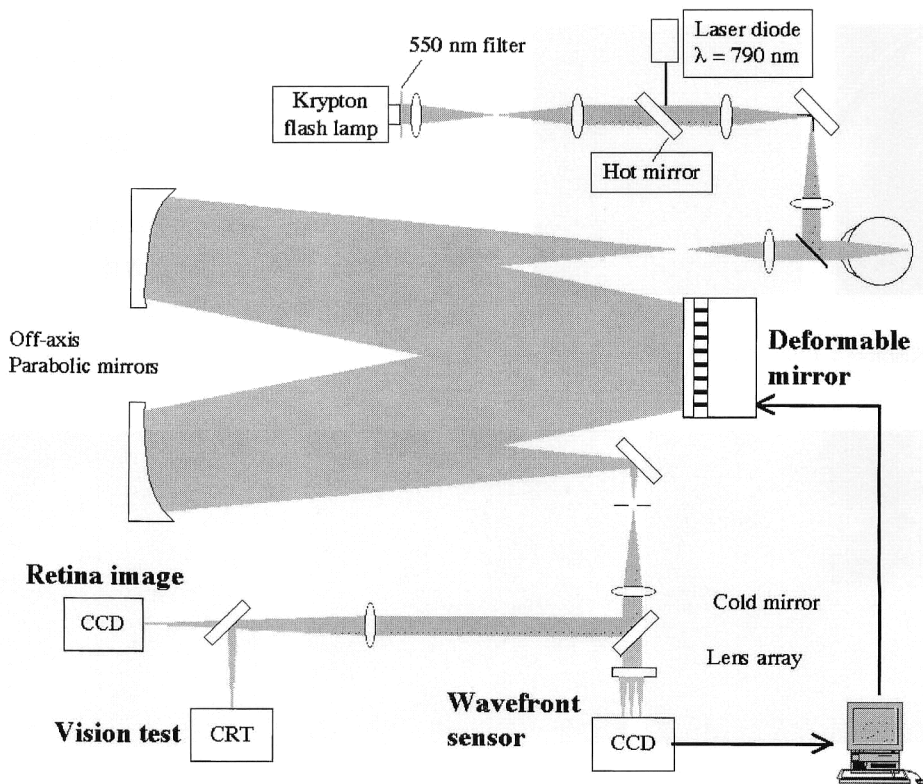


図2 ロチェスター大学の AO システム概略図.

る。可変形ミラーは鏡面の後側に一定間隔でアクチュエーターの配列がついており、それらはナノメートルの単位で駆動することが可能で、それによって表面の形状を自由に变化させることができる。図2に示したシステムでは、直径75 mmの可変形ミラーは97個のアクチュエーターを有しており、コンピューターからの制御信号で駆動される。図3に示したのが、被験者YYのAOシステムによる補正前(a)、補正後(b)の波面歪みである。軸方向の屈折異常(近視成分)はトリアルレンズにより補正されている。これを見ると、波面歪みが大きく減少しており、AOシステムによって眼光学系の歪みがほぼ完全に補正できることがわかる。なお、現在のシステムでは、最高で毎秒30回の補正が可能である。

レンズは一般的に口径が大きいほど解像度が高い反面、

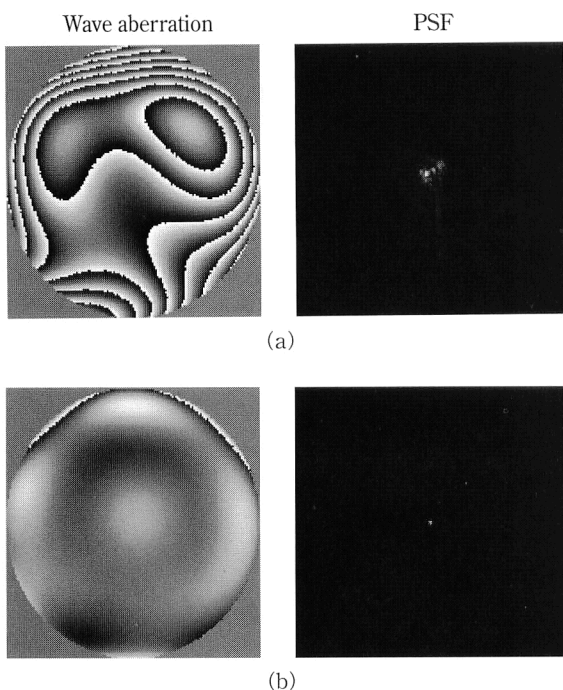


図3 被験者YYの波面歪みとPSF。(a)補正前、(b)補正後。

光学的には高次歪みが大きくなってしまふ。AOシステムによって高次歪みを補正することが可能であるので、解像限界が高い大口径レンズ径のほうが有利である。そのため、被験者の眼に散瞳剤を点眼し、瞳孔サイズを6.8 mmとして測定を行っている。

1.2 AOシステムによる網膜像撮影

前節で述べたように、AOシステムを用いた波面測定およびその補正によって、眼光学系に含まれる光学的な歪みを劇的に小さくすることができる。これにより、網膜からの反射光に含まれる歪みが最小限の状態でも網膜像を撮影することが可能になり、その結果精細な像を得ることができる。

撮影は、クリプトンランプを光源にし、550 nm (バンド幅25 nm)の干渉フィルターを透過したフラッシュ光を網膜上に照射することによって行われる。眼球運動の影響を最小限にするため、4 msの露光時間が用いられる。この波長は、M、L錐体の感度を考慮して決定されたものである。網膜に照射された光の一部は錐体で吸収されるが、残りの光は反射する。網膜からの反射光は、眼光学系に起因する歪みを含むが、AOシステム内の可変形ミラーによって補正され、高解像CCDカメラに結像する。また、複数枚の画像を重ね合わせることでS/N比を向上させ、より鮮明な画質の網膜像を獲得することができる。図4に示したのが、この光学系を用いて撮影された網膜写真である。(a)が補正前に撮影した画像、(b)が補正後の画像、(c)が補正後の画像を59枚重ね合わせた画像である。この被験者の眼光学系はきわめてよいもので、補正前にもある程度錐体構造が観察できるが、通常の被験者ではその限りではない。

このように、AOシステムを用いた眼光学の歪みの補正によって、網膜上の個々の錐体をはっきりと識別できる高画質の網膜像が撮影可能になる。

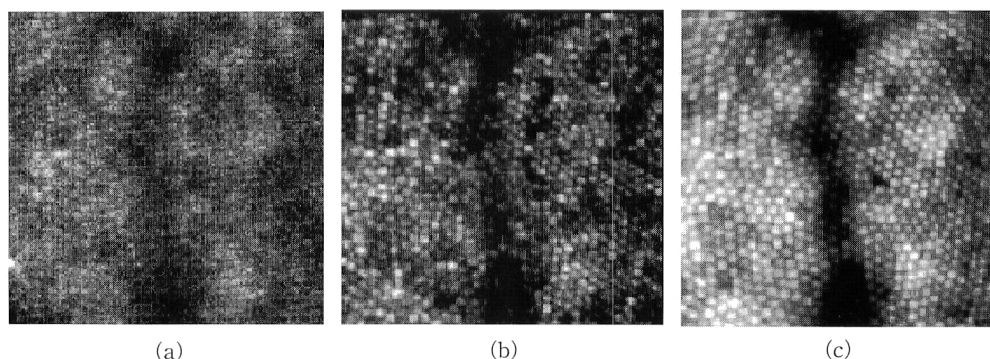


図4 AOシステムを用いて撮影した網膜像(被験者JW)。(a)補正前、(b)補正後、(c)補正後の画像を59枚重ね合わせたもの。

1.3 選択的ブリーチングと錐体の同定

錐体に含まれる視物質は、光を吸収して反応を起こすと無色に変化し(ブリーチ)、再度光を吸収可能になるまでに一定の時間を要する。この特性を用いると、選択的に各錐体が吸収しうる光の量を変化させることが可能になる。例えば、赤色光に対してはL錐体のほうが感度が高いため、赤色光を一定時間網膜に照射すると、相対的にL錐体のほうがM錐体よりも多くブリーチされる。逆に、青色光を用いれば、M錐体をよりブリーチすることが可能である。このように、適切な光を用いてブリーチングを行うことで、その直後の撮影時にフラッシュ光に対する錐体の吸収量を変化させ、生きた人間の網膜上で個々のM、L錐体を特定することが可能になる。前節で示した網膜像は、網膜上で吸収されずに反射した光をCCDカメラで捉えたものであるが、M錐体は青色光でのブリーチング直後には吸収可能な光の量が減少するために、通常の場合での撮影時よりも多くの光を反射し明るく写る。同様に、赤色光のブリーチング直後には、L錐体のほうが吸収可能な光の量が減少しているためにM錐体よりも明るく写るようになる。

L、M錐体を選択的にブリーチしたそれぞれの条件で網膜を撮影し、個々の錐体の反射光量を求める。さらに、両錐体をブリーチした条件と錐体を暗順応させて感度を最大限にした条件でも網膜像を撮影し、それぞれの錐体が各ブリーチ条件において、どれだけ光を吸収したかを計算して散布図を描くと、ブリーチに用いた光に対する吸収率の違いから図5(a)に示したような分布が得られる。これらの吸収量を極座標で表現し、 x 軸からの角度 θ でヒストグラムを描くと、図5(b)に示すような双峰分布が得られる。L錐体はその感度から650nmのブリーチ後の光吸収量が470nmのブリーチ時よりも少なくなるため、 θ が小さくなる。よって、図5(b)の双峰分布のうち θ が小さいものがL錐体、大きいものがM錐体と考えられる。このようにして特定した2名の被験者の錐体分布を示したのが図6である。S錐体は550nmに対する感度が低いので、選択的なブリーチングをしなくても特定することが可能である。(a)が被験者JWの鼻側網膜、(b)が被験者ANの耳側網膜である。網膜の部位は中心窩から1degのところであり、図中のバーが5minを表す。そして、L、M錐体比は、被験者JWが3.66、ANが1.15と大きく異なることがわかった³⁾。

以上のように、これまでの心理物理的な間接的な錐体比推定方法と異なり、本手法では直接錐体像を撮影し、それから錐体を同定することによって、錐体比を求めることが可能になった。

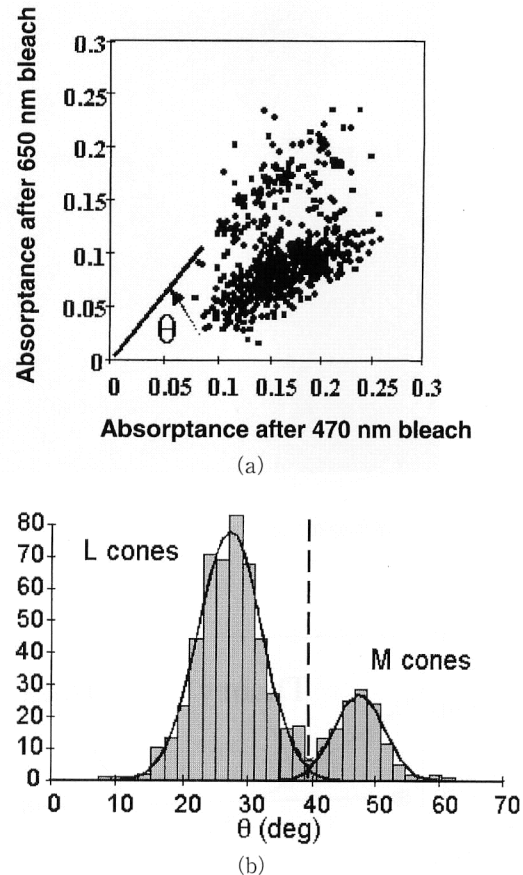


図5 470 nm と 650 nm の光で選択的にブリーチングした後の、個々の錐体の吸収率の散布図 (a) と個々の点の x 軸となす角度でプロットしたヒストグラム (b)。

2. 錐体比と色知覚

緑みも赤みも含まない黄色は unique yellow とよばれる。知覚される色は、各錐体の相対的な興奮量によって決定されるが、赤 (R) と緑 (G) あるいは青 (B) と黄 (Y) という2つの色みは同時に知覚されることはなく、R-G、B-Y 反対色とよばれ、それぞれが別々に高次メカニズムへ伝達されていると考えられている。特に R-G 反対色チャネルは、L、M錐体からの信号で形成されていると考えられるが、このL、M錐体の信号の重みが網膜上の錐体の数と関係があるかどうかに関しては、関連しているという説⁴⁾と、なんらかの外的要因によって調整されており、錐体の数で直接決定されていないという説⁵⁾が提唱されてきた。

前記の通り、AOシステムを用いることで直接錐体を撮影し、それらから各錐体の比率を求めることが可能になった。この方法では、錐体比を非侵襲で測定しており、錐体比が同定された被験者を心理物理実験に用いることが可能である。そのような実験により、錐体比と色の見えとの間

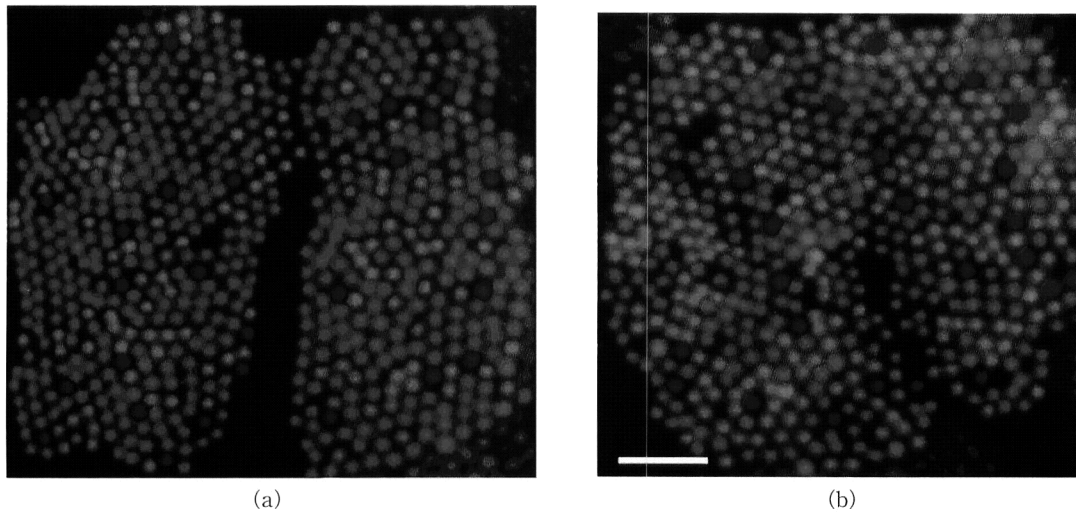


図6 網膜上の錐体分布. 赤で示したのがL錐体, 緑, 青で示したのがそれぞれM, S錐体である. (a) 被験者: JW, (b) 被験者: AN.

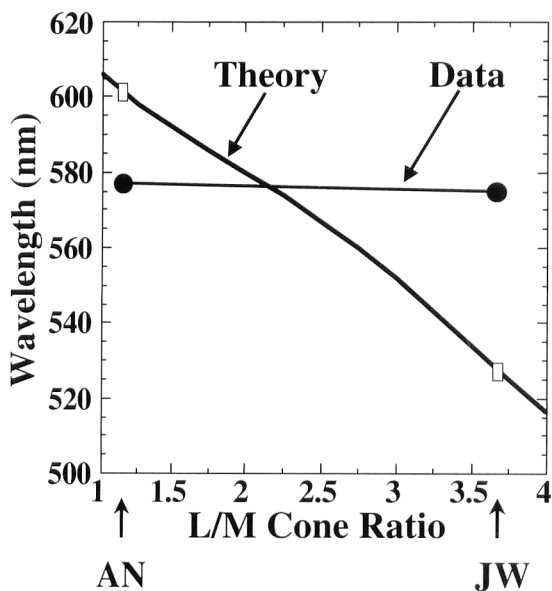


図7 錐体比の求められた2名の被験者の unique yellow とする波長と単純加法モデルから得られる unique yellow 曲線.

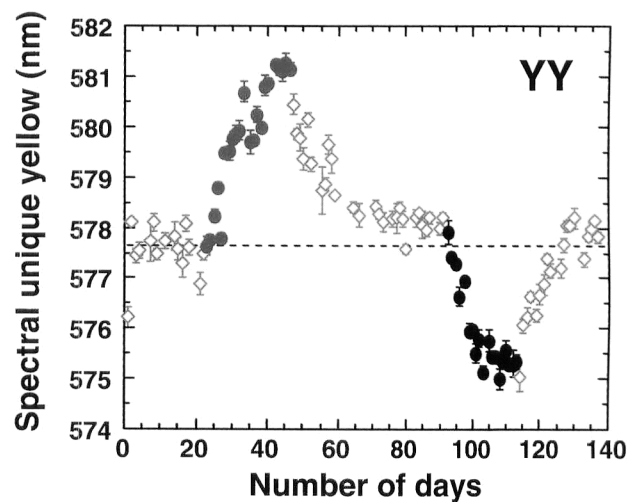


図8 長期色順応実験を行ったときの unique yellow の変化 (被験者 YY). 赤と緑のシンボルはそれぞれ, 1日の一部 (8時間) を赤または緑に着色されたコンタクトレンズを装着して過ごした期間内に得られた結果であり, 他は通常の照明条件下で過ごした期間の結果である.

の関連を求めることが可能である^{6,7)}.

Unique yellow は, 上記のように R-G 反対色メカニズムの拮抗点であると考えられている. 本章では, unique yellow 知覚と錐体比の関係について述べ, さらに視覚情報が色覚メカニズムに影響を及ぼすことを示した実験について述べる.

2.1 Unique yellow 知覚

被験者として, 1章3節で錐体分布が求められた2名の男性を用いた. 両被験者とも色覚正常であることが色覚テストによって確かめられている.

実験は, マクスウェル視光学系を用い, 5つの異なる波長の単色光を被験者に見せ, それらが赤成分と緑成分のい

ずれを含むかを選択させる二者強制選択法を用い, 両者の応答が拮抗する (50%となる) 点を unique yellow の波長とした. 色順応の進行を防ぐため, 単色光は4sごとに0.5s呈示された. また, 色刺激は視角サイズ0.5degで, 網膜像が撮影されたのと同じ部位に呈示された. 刺激の周辺は暗黒である. 実験に用いられた5つの波長は, 各被験者における予備実験によって決定された.

各被験者の unique yellow となる波長は574.7nmと576.8nmであった. 前者がL/M錐体比が3.66の被験者, 後者が錐体比1.15の被験者の結果である. R-G拮抗メカニズムが単純にL, M錐体の出力で決定され, その重みづけがそれぞれの錐体比に基づくと仮定する簡単な加法モデ

ルを用いて錐体比に応じてどのように unique yellow が変化するかが予測できる。Unique yellow は R-G 反対色メカニズムの出力がゼロになるところであるから、

$$(N_l/N_m)L(\lambda_y) - kM(\lambda_y) = 0 \quad (1)$$

と記述できる。ここで、 λ_y は unique yellow の波長、 N_l/N_m は L/M 錐体比、 k は定数、 $L(\lambda)$ 、 $M(\lambda)$ は L、M 錐体の感度を表す。図 7 中に示した実線は、式(1)から与えられる予測値である。予測値を一意に定めるためには、定数 k を決定する必要があるが、ここでは、これまでに報告されてきた代表的な値 (L/M 錐体比: 2.0, unique yellow: 580 nm) を用いて k を定めた。

この予測式に基づくと、L/M 比が大きく異なる 2 名の被験者の unique yellow は約 80 nm の違いを有することになるが、実際の結果は、その 40 分の 1 にすぎない。このことは、unique yellow 知覚が L、M 錐体の網膜上の数だけで決定されているのではないことを示している。

また、網膜からの電気的応答を用いた測定により錐体比を求めた数十名の被験者の unique yellow を測定した結果でも、同様な報告がなされている⁸⁾。

2.2 色知覚に与える視覚情報の影響

われわれの色知覚はきわめて類似したものであり、それはカテゴリ-色知覚などによって示されているし、前節で示したように、L/M 錐体比に大きな差がある被験者の unique yellow の測定結果からも実証された。L、M 錐体比が大きく異なるということは、色覚メカニズムへの入力信号の絶対量が大きく異なることである。それにもかかわらず、最終的な知覚での違いとなってその差が現れないのはなぜだろうか。このことは、「反対色メカニズムが可塑性を有しており、与えられる視覚情報によって経験的に拮抗点が調整されている」と考えれば説明できる。このような機能が、発達の段階に限られている可能性、およびその可塑性が成長後にも残されている可能性がある。視覚メカニズムの可塑性に関しては、数多くの報告がなされているが^{9,10)}、色覚メカニズムについて可塑性が存在するかどうかはこれまでに報告されていない。本節では、異なる色情報を長期間視覚系に与えたときに、unique yellow 知覚がどのように影響を受けるかを調べた研究について説明する。

色覚メカニズムが可塑性を有しており、反対色チャンネルの拮抗点は視覚情報に含まれる色情報によって決定されていると仮定する。そうすると、長波長成分を多く含む情報を与えられた場合には、L 錐体からの信号が過剰になるため、その重みづけを減らす方向に調整機構が作用し、その結果として unique yellow となる単色光は長波長側へシフト

するはずである。逆に短波長成分を多く含む視覚情報を与えられた場合には、unique yellow は短波長側へシフトすることが予想される。

レンズ全体を赤、もしくは緑に染色した特製のカラーコンタクトレンズを装着して、1日のうちの一定時間を過ごす実験を行った。実験は、まず被験者の unique yellow を数日測定した後に開始され、被験者は毎朝 unique yellow を測定した後で、特製カラーコンタクトレンズを 8 時間装着する。被験者は、コンタクトレンズの装着直後には赤もしくは緑のフィルターを通して世界を観察していることを強く感じるが、装着して時間が経過するのに伴ってその度合いは弱まっていく。これは、視覚系の色順応が進行しているためである。8 時間の装着後にコンタクトレンズをはずし、翌日の測定開始まで、約 16 時間通常の照明下で生活する(これには睡眠時間を含む)。視覚系の色順応は短時間で進行・完了することが知られており、通常よく知られている色順応から回復するには十分な時間である¹¹⁾。そのような長時間にわたる色順応実験を約 3 週間、赤と緑のカラーコンタクトレンズを装着して行った結果を示したのが図 8 である。図内の赤シンボルが赤のコンタクトレンズを装着した期間の unique yellow の波長、緑シンボルが緑のコンタクトレンズを装着した期間のデータである。オレンジ色で示されたシンボルは通常の照明下で過ごした日のデータである。図から明らかなように、カラーコンタクトレンズを装着開始して数日後には、それまでは赤もしくは緑と応答していた光を unique yellow として応答していることがわかる。この変化は、最初の仮定と一致する方向であり、その大きさは数ナノメートルのオーダーである。また、この変化は順応初期には日数に応じて進行していくが、ある一定期間後にはあまり進行しないことが図からわかる。また、一定期間の順応の後にカラーコンタクトの装着を中止しても、この効果はすぐに消失するのではなく、徐々に初期値に戻っていることがわかる。他の被験者においても、この実験は追試されているが、被験者間で効果の大きさや時定数の差はあれ、同じ傾向の結果が得られている。本実験ではある期間後に unique yellow の変化は飽和したようにみえるが、視覚系の適応能力に限界があるのか、さらに実験を継続すればより大きな効果が得られたのかはわからないが、この変化量は実験に用いたカラーコンタクトレンズの色で規定されたものであり、より色の濃い順応条件を用いたら、より大きな効果が得られる可能性はある。また、短時間で進行・完了する色順応だけで対処しきれない色情報部分に関して、このような時定数の大きい変化で視覚系が対応しているとも考えられるのではないだろう

か。視覚情報中に含まれる平均的な色度情報をこのような方法で除去することにより、S/N 比を上げているとも考えられる。

また、この実験は単眼での順応条件においても行われた。1日当たり4時間の順応が左目で行われ、unique yellow の測定は右目で行われた。その結果、両眼実験とほぼ同じ結果が得られた¹²⁾。このことは、長期にわたる色順応の効果が両眼からの情報が統合された後のレベルで起こっていることを示しており、色覚メカニズムが高次のレベルで可塑性を有していることを示す一例であるといえよう。

本稿では、生きた人間の網膜像を撮影することによって初めて可能になった錐体構造と心理物理実験の関連から、人間の色覚メカニズムの可塑性について概説した。網膜は、唯一外部から非侵襲で観察できる神経細胞であるため、視覚情報処理のフロントエンドである以外にも、脳情報処理メカニズムを解明していくうえでも、生体の錐体構造を解明したうえでの研究は今後も重要な役割を担っていると思われる。

サルはL/M錐体比は、人間とは異なり約1であるという報告もなされている。人間のL/M錐体比も2といわれてきて久しいが、実際にAOシステムを用いて測定してみると個人差が大きいことがわかった。錐体比が進化の過程で最適化されてきたのか、生理的な錐体構造を補正するような可塑性を視覚系が有するために錐体比はそれほど重要でなかったのか、は今後の興味ある研究テーマであると思われる。また、網膜上の錐体比と色弁別などの色覚特性の関連に関しても、錐体比の違いでどの程度個人差を説明できるのかも、大変興味深い問題である。

文 献

- 1) D. R. Williams, D. I. MacLeod and M. M. Hayhoe: "Punctate sensitivity of the blue-sensitive mechanism," *Vision Res.*, **21** (1981) 1357-1375.
- 2) J. Liang, D. R. Williams and D. T. Miller: "Supernormal vision and high resolution retinal imaging through adaptive optics," *J. Opt. Soc. Am. A*, **14** (1997) 2884-2892.
- 3) A. Roorda and D. R. Williams: "The arrangement of the three cone-classes in the living human eye," *Nature*, **397** (1999) 520-522.
- 4) C. M. Cicerone: "Constraints placed on color vision models by the relative numbers of different cone classes in human fovea centralis," *Farbe*, **34** (1987) 59-66.
- 5) J. Pokorny and V. C. Smith: "Evaluation of single-pigment shift model of anomalous trichromacy," *J. Opt. Soc. Am.*, **67** (1977) 1196-1209.
- 6) D. H. Brainard, A. Roorda, Y. Yamauchi, J. B. Calderone, A. Metha, M. Neitz, J. Neitz, D. R. Williams and G. H. Jacobs: "Functional consequences of the relative numbers of L and M cones," *J. Opt. Soc. Am. A*, **17** (2000) 607-614.
- 7) Y. Yamauchi, D. R. Williams, J. B. Calderone, D. H. Brainard, A. Roorda, M. Neitz, J. Neitz and G. H. Jacobs: "Is unique yellow determined by the relative number of L and M cones?" *Invest. Ophthalmol. Vis. Sci.*, **41** (2000) S526.
- 8) J. Carroll, J. Neitz and M. Neitz: "Evaluation of the validity of the flicker photometric electroretinogram as a method for estimating L:M cone ratios in human eyes", *OSA Annual Meeting: Providence, Rhode Island*.
- 9) K. Sekiyama, S. Miyauchi, T. Imaruoka, H. Egusa and T. Tashiro: "Body image as a visuomotor transformation device revealed in adaptation to reversed vision," *Nature*, **407** (2000) 374-377.
- 10) J. H. Kaas, I. A. Krubitzer, Y. M. Chino, A. L. Langston, E. H. Polley and N. Blair: "Reorganization of retinotopic cortical maps in adult mammals after lesions of the retina," *Science*, **248** (1990) 229-231.
- 11) D. Jameson, L. M. Hurvich and F. D. Varner: "Receptor and postreceptor visual processes in recovery from chromatic adaptation," *Proc. Natl. Acad. Sci. U.S.A.*, **76** (1979) 3034-3038.
- 12) Y. Yamauchi, D. R. Williams, J. Carroll, J. Neitz and M. Neitz: "Chromatic adaptation can cause long-term shifts in color appearance that arise in binocular visual pathways," *Invest. Ophthalmol. Vis. Sci.*, **42** (2001) S720.

(2001年10月12日受理)