

## 博士論文(要約)

論文題目 網膜における視覚情報の符号化

氏 名 松本 彰弘

# 目次

要約	001
第1章 序論	005
1-1節 感覚・知覚における哲学的、実戦理論的展開	005
1-2節 感覚神経系における情報処理：受容野	010
1-3節 網膜神経回路による視覚情報処理	012
1-4節 眼球運動に伴う網膜像の揺動	019
第2章 方法	026
2-1節 被験体	026
2-2節 標本	026
2-3節 電気生理	028
2-4節 記録溶液	034
2-5節 視覚刺激	037
2-6節 解析	040
第3章 神経節細胞の分類	050
3-1節 受容野特徴に基づく細胞グループへの分類	050
3-2節 暗黒背景に提示された光刺激に対する応答の相関性	051
3-3節 細胞グループごとの電気生理学的特徴	053
第4章 眼球運動を模した光刺激下における応答性修飾	055
4-1節 急速運動時における Ft 型細胞の応答	055
4-2節 応答性修飾に必要な刺激条件	058
4-3節 急速運動時における Ft 型細胞応答の空間性	061
第5章 細胞グループ依存的な協同的スパイク発火	064
5-1節 急速運動時に生じる Ft 型細胞群の同期的スパイク発火	064

5-2節 眼球運動様の動的状態で形成される“相関性アセンブリ”	065
第6章 眼球運動を模した光刺激特徴との対応	068
6-1節 キンギョ眼の“サッカード”に対応する方向依存性と速度依存性	068
6-2節 キンギョ眼の“固視微動”に対応する時間特性	070
第7章 広域微動背景による受容野特性の修飾	074
第8章 眼球運動様刺激下での応答性修飾に關与する経路の薬理学的検討	078
第9章 広域微動背景下における Ft 型細胞への興奮性経路の修飾	081
9-1節 広域微動背景下における Ft 型細胞への興奮性入力	081
9-2節 “sharp EPSC”の空間プロファイル	083
第10章 運動刺激の時空間的相関性によって駆動される非線型応答	087
10-1節 運動刺激相関性を伴うバースト発火を駆動する	087
10-2節 運動刺激によって駆動される興奮性入力	090
第11章 総合考察	093
11-1節 電気/GABA 作動性シナプスを介した広域連絡網による修飾	095
11-2節 相関性アセンブリを介した網膜出力の機能的意義	103
11-3節 眼球運動時における網膜での情報処理	110
補遺	113
1節 自然画像を用いた広域背景微動下における応答性の修飾	113
2節 オブジェクト運動に対する Mt 型細胞の応答	114
謝辞	116
文献	118

# 本文

本学位論文の内容の一部は、学術雑誌「*Proceedings of the Japan Academy, Ser. B, Physical and Biological Sciences*, vol. 93」に掲載予定であるため、全文をインターネット公表することができない。また、本学位論文全文は、5 年以内に出版予定である。

## 文献

- Ackert J. M., Wu S. H., Lee J. C., Abrams J., Hu E. H., Perlman I., Bloomfield S. A. (2006) Light-induced changes in spike synchronization between coupled ON direction selective ganglion cells in the mammalian retina. *J. Neurosci.* **26**:4206-4215.
- Adrian E. D., Zotterman Y. (1926) The impulses produced by sensory nerve-endings. III. Impulses set up by touch and pressure. *J. Physiol. (Lond.)* **61**:465-483.
- Allman J., Miezin F., McGuinness E. (1985) Stimulus specific responses from beyond the classical receptive field: neurophysiological mechanisms for local-global comparisons in visual neurons. *Annu. Rev. Neurosci.* **8**:407-430.
- Amthor F. R., Grzywacz N. M., Merwine D. K. (1996) Extra-receptive-field motion facilitation in on-off directionally selective ganglion cells of the rabbit retina. *Vis. Neurosci.* **13**:303-309.
- Angelucci A., Bressloff P.C. (2006) Contribution of feedforward, lateral and feedback connections to the classical receptive field center and extra-classical receptive field surround of primate V1 neurons. *Prog. Bra. Res.* **154**:93-120.
- Arai I., Tanaka M., Tachibana M. (2010) Active role of electrical coupled bipolar cell network in the adult retina. *J. Neurosci.* **30**:9260-9270.
- Azeredo da Silveira R., Roska B. (2011) Cell types, circuits, computation. *Curr. Opin. Neurobiol.* **21**:664-671.
- Baccus S. A., Meister M. (2002) Fast and slow contrast adaptation in retinal circuitry. *Neuron* **36**:909-919.
- Baden T., Berens P., Franke K., Roman Roson M., Bethge M., Euler T. (2016) The functional diversity of retinal ganglion cells in the mouse. *Nature* **529**:345-350.
- Barlow H. B. (1953) Summation and inhibition in the frog's retina. *J. Physiol. (Lond.)* **119**:69-88.
- Barlow H. B., Fitzhugh R., Kuffler W. S. (1957) Change of organization in the receptive fields of the cat's retina during dark adaptation. *J. Physiol. (Lond.)* **137**:338-354.
- Bennett M. R. (1999) The early history of the synapse: from Plato to Sherrington. *Bra. Res.* **50**:95-118.
- Berry M. J. 2nd, Brivanlou I. H., Jordan T. A., Meister M. (1999) Anticipation of moving stimuli by the retina. *Nature* **398**:334-338.
- Bloomfield S. A., Völgyi B. (2009) The diverse functional roles and regulation of neuronal gap junctions in the retina. *Nat. Rev. Neurosci.* **10**:495-506.
- Borst A., Theunissen F. E. (1999) Information theory and neural coding. *Nat. Neurosci.* **2**:947-957.

- Bortone D. S., Olsen S. R., Scanziani M. (2014) Translaminar inhibitory cells recruited by layer 6 cortico-thalamic neurons suppress visual cortex. *Neuron* **82**:474-485.
- Brainard, D. H. (1997) The Psychophysics Toolbox, *Spat. Vis.* **10**:443-446.
- Breitmeyer B. G., Ganz L. (1976) Implications of sustained and transient channels for theories of visual pattern masking, saccadic suppression, and information processing. *Psychol. Rev.* **83**(1):1-36.
- Briggman K. L., Helmstaedter M., Denk W. (2011) Wiring specificity in the direction-selectivity circuit of the retina. *Nature* **471**:183-188.
- Cajal S. R. Y. (1894) The croonian lecture: La fine structure des centres nerveux. *Proc. R. Soc. Lond.* **55**:444-468
- Chávez A. E., Grimes W. N., Diamond J. S. (2010) Mechanisms underlying lateral GABAergic feedback onto rod bipolar cells in rat retina. *J. Neurosci.* **30**:2330-2339.
- Chichilnisky E. J. (2001) A simple white noise analysis of neuronal light responses. *Network: Computation in Neural system* **12**:199-213.
- Chino Y. M., Hashimoto Y. (1986) Dopaminergic amacrine cells in the retina of Japanese dace. *Brain Res.* **372**:323-337.
- Clarke F. J. J. (1960) A study of Troxler's effect. *Opt. Acta. (Lond.)* **7**:219-236.
- Cole K. S. (1982) Squid axon membrane: impedance decrease to voltage clamp. *Annu. Rev. Neurosci.* **5**:305-323.
- Constantinidis C., Franowicz M. N., Goldman-Rakic P. S. (2001) Coding specificity in cortical microcircuits: a multiple-electrode analysis of primate prefrontal cortex. *J. Neurosci.* **21**:3646-3655.
- Contreras D. (2004) Electrophysiological classes of neocortical neurons. *Neural Netw.* **17**:633-646.
- Cruikshank S. J., Hopperstad M., Younger M., Connors B. W., Spray D. C., Srinivas M. (2004) Potent block of Cx36 and Cx50 gap junction channels by mefloquine. *Proc. Natl. Acad. Sci. U.S.A.* **101**:12364-12369.
- David S. V., Vinje W. E., Gallant J. L. (2004) Natural stimulus statistics alter the receptive field structure of v1 neurons. *J. Neurosci.* **24**:6991-7006.
- deCharms R. C., Merzenich M. M. (1996) Primary cortical representation of sounds by the coordination of action-potential timing. *Nature* **381**:610-613.
- Dégenétais E., Thierry A. M., Glowinski J., Gioanni Y. (2002) Electrophysiological properties of pyramidal neurons in the rat prefrontal cortex: an invivo intracellular recording study. *Cereb. Cortex.* **12**:1-16.
- Demb J. B. (2008) Functional circuitry of visual adaptation in the retina. *J. Physiol. (Lond.)* **586**(18):4377-4384.
- DeVries S. H., Baylor D. A. (1997) Mosaic arrangement of ganglion cell receptive fields in rabbit

- retina. *J. Neurophysiol.* **78**:2048-2060.
- DeVries S. H., Qi X, Smith R., Makous W., Sterling P. (2002) Electrical coupling between mammalian cones. *Curr. Biol.* **12**:1900-1907.
- DeVries S. H., Li W., Saszik S. (2006) Parallel processing in two transmitter microenvironments at the cone photoreceptor synapse. *Neuron* **50**:735-748.
- Djamgoz M. B., Spadavecchia L., Usai C., Vallerga S. (1990) Variability of light-evoked response pattern and morphological characterization of amacrine cells in goldfish retina. *J. Comp. Neurol.* **301**:171-190.
- Dombeck D. A., Khannaz A. N., Collman F., Adelman T. L., Tank D. W. (2007) Imaging large-scale neural activity with cellular resolution in awake, mobile mice. *Neuron* **56**:43-57.
- Doyle D. A., Cabral J. M., Pfuetzner R. A., Kuo A., Gulbis J. M., Cohen S. L., Chait B. T., MacKinnon R. (1998) The structure of the potassium channel: molecular basis of K<sup>+</sup> conduction and selectivity. *Science* **280**:69-77.
- Dowling J. E. (1987) *The retina: an approachable part of the brain*. Cambridge, Massachusetts: The Belknap Press of Harvard University Press.
- Easter S. S. Jr., Pamela R. J., Heckenlively D. (1974) Horizontal compensatory eye movements in goldfish (*Carassius auratus*). *J. Comp. Physiol.* **92**:23-35.
- Fairhall A. L., Burlingame A. B., Narasimhan R., Harris R. A., Puchalla J. L., Berry M. J. 2nd (2006) Selectivity for multiple stimulus features in retinal ganglion cells. *J. Neurophysiol.* **96**:2724-2738.
- Ecker A. S., Berens P., Cotton R. J., Subramaniyan M., Denfield G. H., Caldwell C. R., Smirnakis S. M., Bethge M., Tolias A. S. (2010) State dependence of noise correlations in macaque primary visual cortex. *Neuron* **82**:235-248.
- Euler T., Detwiler P. B., Denk W. (2002) Directionally selective calcium signals in dendrites of starburst amacrine cells. *Nature* **418**:845-852.
- Field G. D., Chichilnisky E. J. (2007) Information processing in the primate retina: Circuitry and coding. *Annu. Rev. Neurosci.* **30**:1-30.
- Frégnac Y., Bathellier B. (2015) Cortical correlates of low-level perception: from neural circuits to percepts. *Neuron* **88**:110-126.
- Fried S. I., Münch T. A., Werblin F. S. (2002) Mechanisms and circuitry underlying directional selectivity in the retina. *Nature* **420**:411-414.
- Gasser H. S., Erlanger J. (1922) A study of the action currents of nerve with the cathode ray oscillograph. *J. Am. Physiol.* **62**:496-524.
- Gibson J. J. (1986) *The ecological approach to visual perception*. Psychology Press.
- Giese M. A., Rizzolatti G. (2015) Neural and computational mechanisms of action processing: interaction between visual and motor representation. *Neuron* **88**:167-180.

- Gilbert C. D., Li W. (2013) Top-down influences on visual processing. *Nat. Rev. Neurosci.* **14**:350-363.
- Goldberg M. E., Wurtz R. H. (1991) Extraretinal influences on the visual control of eye movement. *Motor control: concepts and issues*.
- Gollisch T., Meister M. (2008a) Rapid neural coding in the retina with relative spike latency. *Science* **319**:1108-1111.
- Gollisch T., Meister M. (2008b) Modeling convergent ON and OFF pathways in the early visual system. *Biol. Cybern.* **99**:263-278.
- Gollisch T., Meister M. (2010) Eye smarter than scientists believed: Neural computations in circuits of the retina. *Neuron* **65**:150-164.
- Gray C. M., Singer W. (1989) Stimulus-specific neuronal oscillations in orientation columns of cat visual cortex. *Proc. Natl. Acad. Sci. U.S.A.* **86**:1698-1702.
- Gray-Keller M. P., Detwiler, P. B. (1994) The calcium feedback signal in the photo-transduction cascade of vertebrate rods. *Neuron* **13**:849-861.
- Greschner M., Bongard M., Rujan P., Ammermüller J. (2002) Retinal ganglion cell synchronization by fixational eye movements improves feature estimation. *Nat. Neurosci.* **5**:241-347.
- Grienberger C., Konnerth A. (2012) Imaging calcium in neurons. *Neuron* **73**:862-885.
- Hartline H. K. (1938) The response of single optic nerve fibers of the vertebrate eye to illumination of the retina. *Am. J. Physiol.* **121**:400-415.
- Hartline H. K. (1940) The receptive fields of optic nerve fibers. *Am. J. Physiol.* **130**:690-699.
- Hass K., Cline H., Malinow R. (1998) No change in NMDA receptor-mediated response rise-time during development: evidence against transmitter spillover. *Neuropharmacology* **37**:1393-1398.
- Hayhoe M., Ballard D. (2005) Eye movements in natural behavior. *Trends Cogn. Sci.* **9**:188-194.
- Heidelberger R. (1998) Adenosine triphosphate and the late steps in synaptic terminals of retinal bipolar neurons. *Neuroreport* **5**:729-732.
- Heil J. (1983) Perception and Cognition. University of California Press.
- Hitchcock P. E., Easter S. S. Jr. (1986) Retinal ganglion cells in goldfish: a qualitative classification into four morphological types, and a quantitative study of the development of one of them. *J. Neurosci.* **6**(4):1037-1050.
- Hodgkin A. L., Huxley A. F. (1952) A quantitative description of membrane current and its application to conduction and excitation in nerve. *J. Physiol. (Lond.)* **116**:500-544.
- Hodgkin A. L., Huxley A. F., Katz B. (1952) Measurement of current-voltage relations in the giant axon of *Loligo*. *J. Physiol. (Lond.)* **116**:442-448.
- Hodgkin A. L., Katz B. (1949) The effect of sodium ions on the electrical activity of the giant axon of the squid. *J. Physiol. (Lond.)* **108**:37-77.

- Honda H. (1991) The time courses of visual mislocalization and of extraretinal eye position signals at the time of vertical saccades. *Vis. Res.* **31**:1915-1921.
- Honda H. (1993) Saccade-contingent displacement of the apparent position of visual stimuli flashed on a dimly illuminated structured background. *Vis. Res.* **33**:709-716.
- Hubel D. H., Wiesel T. N. (1959) Receptive fields of single neurons in the cat's striate cortex. *J. Physiol. (Lond.)* **148**:574-591.
- Hubel D. H., Wiesel T. N. (1962) Receptive fields, binocular interaction and functional architecture in the cat's visual cortex. *J. Physiol. (Lond.)* **160**:106-154.
- Huxley A. F., Stämpfli R. (1949) Evidence for salutatory conduction in peripheral myelinated nerve fibers. *J. Physiol. (Lond.)* **108**:315-339.
- Ichinose T., Fyk-Kolodziej B., Cohn J. (2014) Roles of ON cone bipolar cell subtypes in temporal coding in the mouse retina. *J. Neurosci.* **34**:8761-8771.
- Iriki A., Tanaka M., Iwamura Y. (1996) Coding of modified body schema during tool use by macaque postcentral neurons. *Neuroreport* **7**(14):2325-2330.
- Isa T. (2002) Intrinsic processing in the mammalian superior colliculus. *Curr. Opin. Neurobiol.* **12**:668-677.
- Ishikane H., Gangi M., Honda S., Tachibana M. (2005) Synchronized retinal oscillations encode essential information for escape behavior in frogs. *Nat. Neurosci.* **8**:1087-1095.
- Itti L., Koch C. (2001) Computational modelling of visual attention. *Nat. Rev. Neurosci.* **2**:194-203.
- Johansson R. S., Vallbo A. B. (1983) Tactile sensory coding in the glabrous skin of the human hand. *Trends Neurosci.* **6**:27-32.
- Kaiser M., Lappe M. (2004) Perisaccadic mislocalization orthogonal to saccade direction. *Neuron* **41**:293-300.
- Kanai R., Kamitani Y. (2003) Time-locked perceptual fading induced by visual transients. *J. Cogn. Neurosci.* **15**(5):664-672.
- Kaneko A. (1973) Receptive field organization of bipolar and amacrine cells in the goldfish retina. *J. Physiol. (Lond.)* **235**:133-153.
- Kawamura S., Murakami M. (1991) Calcium-dependent regulation of cyclic GMP phosphodiesterase by a protein from frog retinal rods. *Nature* **349**:420-423.
- Keat J., Reinagel P., Reid R. C., Meister M. (2001) Predicting every spike: a model for the responses of visual neurons. *Neuron* **30**:803-817.
- Kleinle J., Vogt K., Lüscher H. R., Müller L., Senn W., Streit J. (1996) Transmitter concentration profiles in the synaptic cleft: an analytical model of release and diffusion. *Biophys. J.* **71**:2413-2426.
- Konishi M. (2003) Coding of auditory space. *Annu. Rev. Neurosci.* **26**:31-55.
- Krishnaswamy A., Yamagata M., Duan X., Hong Y. K., Sanes J. R. (2015) Sidekick 2 directs

- formation of a retinal circuit that detects differential motion. *Nature* **524**:466-470.
- Krekelberg B., Lappe M. (2001) Neuronal latencies and the position of moving objects. *Trends Neurosci.* **24**:335-339.
- Kuffler S. W. (1953) Discharge patterns and functional organization of mammalian retina. *J. Neurophysiol.* **16**:37-68.
- Kuo S. P., Schwartz G. W., Rieke F. (2016) Nonlinear spatiotemporal integration by electrical and chemical synapses in the retina. *Neuron* **90**:320-332.
- Lamb T. D., Pugh E. N. Jr. (2004) Dark adaptation and retinoid cycle of vision. *Prog. Retin. Eye Res.* **23**:307-380.
- Lamme V. A. F. (1995) The neurophysiology of Figure-Ground segregation in Primary Visual Cortex. *J. Neurosci.* **15**:1605-1615.
- Land M. F., Hayhoe M. (2001) In what ways do eye movements contribute to everyday activities? *Vis. Res.* **41**:3359-3565.
- Land M. F. (2012) The operation of the visual system in relation to action. *Curr. Biol.* **22**:811-817.
- Leonardo A., Meister M. (2013) Nonlinear dynamics support a linear population code in a retinal target-tracking circuit. *J. Neurosci.* **33**:16971-16982.
- Lewicki M. S. (1998) A review of methods for spike sorting: the detection and classification of neural action potentials. *Network* **9**:R53-R78.
- Lien A. D., Scanziani M. (2013) Tuned thalamic excitation is amplified by visual cortical circuits. *Nat. Neurosci.* **16**:1315-1323.
- Lucas K. (1909) The “all or none” contraction of the amphibian skeletal muscle fiber. *J. Physiol. (Lond.)* **33**:125-137.
- Macy A., Easter S. S. Jr (1981) Growth-related changes in the size of receptive field centers of retinal ganglion cells in goldfish. *Vis. Res.* **21**:1497-1504.
- Mao B. Q., Hamzei-Sichani F., Aronov D., Froemke R. C., Yuste R. (2001) Dynamics of spontaneous activity in neocortical slices. *Neuron* **32**:883-898.
- Martinez-Conde S., Macknik S. L., Hubel D. H. (2002) The function of bursts of spikes during visual fixation in the awake primary lateral geniculate nucleus and primary visual cortex. *Proc. Natl. Acad. Sci. U.S.A.* **99**:13920-13925.
- Martinez-Conde S., Macknik S. L., Hubel D. H. (2004) The role of fixational eye movements in visual perception. *Nat. Rev. Neurosci.* **5**:229-240.
- Martinez-Conde S., Otero-Millan J., Macknik S. L. (2013) The impact of microsaccades on vision: towards a unified theory of saccadic function. *Nat. Rev. Neurosci.* **14**:83-96.
- Masland R. H. (2001) The fundamental plan of the retina. *Nat. Neurosci.* **4**:877-886.
- Masland R. H. (2012) The neuronal organization of the retina. *Neuron* **76**:266-280.
- Meister M., Pine J., Baylor D. (1994) Multi-neuronal signals from the retina: acquisition and

- analysis. *J. Neurosci. Methods* **51**:95-106.
- Meister M., Lagnado L., Baylor D. (1995) Concerted signaling by retinal ganglion cells. *Science* **270**:1207-1210.
- Mensh B., Aksay E., Lee D., Seung H., Tank D. (2004) Spontaneous eye movements in goldfish: oculomotor integrator performance, plasticity, and dependence on visual feedback. *Vis. Res.* **44**:711-726.
- Miyachi E., Murakami M. (1989) Decoupling of horizontal cells in carp and turtle retina by intracellular injection of cyclic AMP. *J. Physiol. (Lond.)* **419**:213-224.
- Moore G. P., Segundo J. P., Perker D. H., Levitan H. (1970) Statistical signs of synaptic interaction in neurons. *Biophys. J.* **10**:876-900.
- Münch T. A., Azeredo de Silveira R., Siebert S., Viney T. J., Awatramani G. B., Roska B. (2009) Approach sensitivity in the retina processed by a multifunctional neural circuit. *Nat. Neurosci.* **10**:1306-1318.
- Murakami I., Cavanagh P. (1998) A jitter after-effect reveals motion-based stabilization of vision. *Nature* **395**:798-801.
- Murakami I. (2001a) The flash-lag effect as a spatiotemporal correlation structure. *J. Vis.* **1**:126-136.
- Murakami I. (2001b) A flash-lag effect in random motion. *Vis. Res.* **41**:3101-3119.
- Nakamura K., Colby C. L. (2002) Updating of the visual representation in monkey striate and extrastriate cortex during saccades. *Proc. Natl. Acad. Sci. U.S.A.* **99**: 4026-4031.
- Nakayama K., Mackeben M. (1989) Sustained and transient components of focal visual attention. *Vis. Res.* **29**(11):1631-1647.
- Niell C. M., Stryker M. P. (2010) Modulation of visual responses by behavioral state in mouse visual cortex. *Neuron* **65**:472-479.
- Nijhawan R. (1994) Motion extrapolation in catching. *Nature* **370**:256-257.
- Nikolaev A., Leung K. M., Odermatt B., Lagnado L. (2013) Synaptic mechanisms of adaptation and sensitization in the retina. *Nat. Neurosci.* **16**:934-941.
- Nirenberg S., Carcieri S. M., Jacobs A. L., Latham P. E. (2001) Retinal ganglion cells act largely as independent encoders. *Nature* **411**:698-701.
- Nowak L. G., Azouz R., Sanchez-Vives M. V., Gray C. M., McCormick D. A. (2003) Electrophysiological classes of cat primary visual cortical neurons in vivo as revealed by quantitative analyses. *J. Neurophysiol.* **89**:1541-1566.
- Oesch N. W., Diamond J. S. (2011) Ribbon synapse compute temporal contrast and encode luminance in retinal rod bipolar cells. *Nat. Neurosci.* **14**:1555-1561.
- Ölveczky B., Baccus S., Meister M. (2003) Segregation of object and background motion in the retina. *Nature* **423**:401-408.
- Olsen S. R., Bortone D. S., Adesnik H., Scanziani M. (2012) Gain control by layer six in cortical

- circuits of vision. *Nature* **483**:47-52.
- Palmeri T. J., Gauthier I. (2004) Visual object understanding. *Nat. Rev. Neurosci.* **5**: 291-304.
- Pecka M., Han Y., Sader E., Mšić-Flogel T. D. (2014) Experience-dependent specialization of receptive field surround for selective coding of natural scenes. *Neuron* **84**:457-469.
- Pelli D. G. (1997) The VideoToolbox software for visual psychophysics: Transforming numbers into movies. *Spat. Vis.* **10**:437-442.
- Picciuto V., Carruthers P. (2015) Inner sense. in *Perception and its modalities*. Ed. Stokes D., Matthen M., Biggs S. Oxford University Press.
- Poort J., Raudies F., Wannig A., Lamme V. A. F., Neumann H., Roelfsema P. R. (2012) The role of attention in Figure-Ground segregation in areas V1 and V4 of the Visual Cortex. *Neuron* **75**:143-156.
- Poort J., Khan A. G., Pachitariu M., Nemri A., Orsolic I., Krupic J., Bauza M., Sahani M., Keller G. B., Mšić-Flogel T. D., Hofer S. B. (2015) Learning enhances sensory and multiple non-sensory representations in primary visual cortex. *Neuron* **86**:1478-1490.
- Pritchard R. M. (1961) Stabilized images on the retina. *Sci. Am.* **204**:72-78.
- Reinhold K., Lien A. D., Scanziani M. (2015) Distinct recurrent versus afferent dynamics in cortical visual processing. *Nat. Neurosci.* **18**:1789-1797.
- Reppas J. B., Usrey W. M., Reid R. C. (2002) Saccadic eye movements modulate visual responses in the lateral geniculate nucleus. *Neuron* **35**:961-974.
- Rieke F. (2001) Temporal contrast adaptation in salamander bipolar cells. *J. Neurosci.* **21**:9445-9454.
- Roska B., Werblin F. (2003) Rapid global shifts in natural scenes block spiking in specific ganglion cell types. *Nat. Neurosci.* **6**:600-608.
- Roth M. M., Dahmen J. C., Muir D. R., Imhof F., Martini F. J., Hofer S. B. (2016) Thalamic nuclei convey diverse contextual information to layer 1 of visual cortex. *Nat. Neurosci.* **19**:299-307.
- Salas C., Herrero L., Rodriguez F., Torres B. (1997) Tectal codification of eye movements in goldfish studied by electrical microstimulation. *Neuroscience* **78**:271-288.
- Saleem A. B., Ayaz A., Jeffery K. J., Harris K. D., Carandini M. (2013) Integration of visual motion and locomotion in mouse visual cortex. *Nat Neurosci.* **16**:1864-1869.
- Sanes J. R., Masland R. H. (2015) The types of retinal ganglion cells: current status and implications for neuronal classification. *Annu. Rev. Neurosci.* **38**:221-246.
- Sasaki Y., Murakami I., Cavanagh P., Tootell R. H. (2002) Human brain activity during illusory visual jitter as revealed by functional magnetic resonance imaging. *Neuron* **35**:1147-1156.
- Schwartz G., Taylor S., Fisher C., Harris R., Berry M.J. 2nd (2007) Synchronized firing among retinal ganglion cells signals motion reversal. *Neuron* **55**:958-969.

- Seyfarth E. A. (2006) Julius Bernstein (1839-1917): pioneer neurobiologist and biophysicist. *Biol. Cybern.* **94**:2-8.
- Shekhar K., Lapan S. W., Whiteney I. E., Tran N. M., Macosko E. Z., Kowalczyk M., Adiconis X., Levin J. Z., Nemesh J., Goldman M., McCarroll S. A., Cepko C. L., Regev A., Sanes J. R. (2016) Comprehensive classification of retinal bipolar neurons by single-cell transcriptomics. *Cell* **166**:1308-1323.
- Sherrington C. S. (1897) The central nervous system. in *A textbook of physiology*. Ed. Foster M. Macmillan and Co. Ltd., London. The medical heritage library, <https://archive.org/details/textbookofphysio1877fost>
- Shlens J., Rieke F., Chichilnisky E. J. (2008) Synchronized firing in the retina. *Curr. Opin. Neurobiol.* **18**:396-402.
- Simons D., Lleras A., Martinez-Conde S., Slichter D., Caddigan E., Nevarez G. (2006) Induced visual fading of complex images. *J. Vis.* **6**(10):1093-1101.
- Spillmann L. (2014) Receptive fields of visual neurons: the early years. *Perception* **43**:1145-1176.
- Strong S. P., Koberle R., de Ruyter van Steveninck R., Bialek W. (1998) Entropy and information in neural spike trains. *Phys. Rev. Lett.* **80**:197-200.
- Supér H. (2006) Figure-Ground activity in V1 and guidance of saccadic eye movements. *J. Physiol. Paris* **100**:63-69.
- Tanaka M., Tachibana M. (2013) Independent control of reciprocal and lateral inhibition at the axon terminal of retinal bipolar cells. *J. Physiol. (Lond.)* **591**:3833-3851.
- Teranishi T., Negishi K., Kato S. (1987) Functional and morphological correlates of amacrine cells in carp retina. *Neuroscience* **20**:935-950.
- Trenholm S., Schwab D. J., Balasubramanian V., Awatramani G. B. (2013a) Lag normalization in electrically coupled neural network. *Nat. Neurosci.* **16**:154-156.
- Trenholm S., McLaughlin A. J., Schwab D. J., Turner M. H., Smith R. G., Rieke F., Awatramani G. B. (2014) Nonlinear dendritic integration of electrical and chemical synaptic inputs drives fine-scale correlations. *Nat. Neurosci.* **17**:1759-1766.
- Trenholm S., McLaughlin A. J., Schwab D. J., Awatramani G. B. (2013b) Dynamic tuning of electrical and chemical synaptic transmission in a network of motion coding retinal neurons. *J. Neurosci.* **33**:14927-14938.
- Trong P. K., Rieke F. (2008) Origin of correlated activity between parasol retinal ganglion cells. *Nat. Neurosci.* **11**:1343-1351.
- Uematsu M., Matsuzaki N., Brown E. C., Kojima K., Asano E. (2013) Human occipital cortices differentially exert saccadic suppression: intracranial recording in children. *Neuroimage* **83**:224-236.
- Usrey W. M., Alonso J. M., Reid R. C. (2000) Synaptic interactions between thalamic inputs to

- simple cells in cat visual cortex. *J. Neurosci.* **20**:5461-5467.
- Vaney D. I., Sivyer B., Taylor R. (2012) Direction selectivity in the retina: symmetry and asymmetry in structure and function. *Nat Rev. Neurosci.* **13**:194-208.
- Varela F., Lachaux J. P., Rodriguez E., Martinerie J. (2001) The brainweb: phase synchronization and large-scale integration. *Nat. Rev. Neurosci.* **2**:229-239.
- Verheijen F. J. (1961) A simple after image method demonstrating the involuntary multidirectional eye movements during fixation. *Opt. Acta. (Lond.)* **8**:309-311.
- Veruki M. L., Hartveit E. (2002) AII (Rod) amacrine cells form a network of electrically coupled interneurons in the mammalian retina. *Neuron* **33**:935-946.
- Vinje W. E., Gallant J. L. (2002) Natural stimulation of the nonclassical receptive field increases information transmission efficiency in V1. *J. Neurosci.* **22**:2904-2915.
- Völgyi B., Kovacs-Oller T., Atlasz T., Wilhelm M., Gabriel R. (2013) Gap junctional coupling in the vertebrate retina: Variations on one theme? *Prog. Retin. Eye Res.* **34**:1-18.
- von Holst E., Mittelstaedt H. (1971) The principle of the reafference: Interactions between the central nervous system and the peripheral organs. *Perceptual processing: Stimulus equivalence and pattern recognition*, Ed. Dodwell P. C. Meredith Corporation, New York.
- Waitzman D. M., Silakov V. L., Cohen B. (1996) Central mesencephalic reticular formation (cMRF) neurons discharging before and during eye movements. *J. Neurophysiol.* **75**:1546-1572.
- Wässle H. (2004) Parallel processing in the mammalian retina. *Nat. Rev. Neurosci.* **5**:747-757.
- Werblin F. (2011) The retinal hypercircuit: a repeating synaptic interactive motif underlying visual function. *J. Physiol. (Lond.)* **589**:3691-3702.
- Wurtz R. H. (2008) Neuronal mechanisms of visual stability. *Vis. Res.* **48**:2070-2089.
- Yamamoto N., Ito H. (2008) Visual, lateral line, and auditory ascending pathways to the dorsal telencephalic area through the rostralateral region of the lateral preglomerular nucleus in cyprinids. *J. Comp. Neurol.* **508**:615-647.
- Yonehara K., Balint K., Noda M., Nagel G., Bamberg E., Roska. (2011) Spatially asymmetric reorganization of inhibition establishes a motion-sensitive circuit. *Nature* **469**:407-410.
- Yoshida K., Watanabe D., Ishikane H., Tachibana M., Pasten I., Nakanishi S. (2001) A key role of starburst amacrine cells in originating retinal directional selectivity and optokinetic eye movement. *Neuron* **30**:771-780.
- Zeki S. (2015) Area V5 - a microcosm of the visual brain. *Front. Integr. Neurosci.* **9**:21.
- Zhang P. M., Wu J. Y., Zhou Y., Liang P. J., Yuan J. Q. (2004) Spike sorting based on automatic template reconstruction with a partial solution to the overlapping problem. *J. Neurosci. Methods* **135**:55-65.

- 山本光雄（訳）（1968）岩波書店
- ガレノス 『自然の機能について』 種山恭子（訳）（1998）京都大学学術出版会
- デカルト 『情念論』 谷川多佳子（訳）（2008）岩波書店
- プラトン 『ソクラテスの弁明』 久保勉（訳）（1964）岩波書店
- プラトン 『パイドンー魂の不死について』 岩田靖夫（訳）（1998）岩波書店
- マッコマス 『神経インパルス物語ーガルヴァーニの火花からイオンチャネルの分子構造まで』 酒井正樹・高畑雅一（訳）（2011）共立出版
- 石金 浩史（2000）視覚系における並列情報処理に関する研究ー網膜神経節細胞群の周期的、同期的発火とその刺激依存性の解析ー 東京大学大学院人文社会系研究科博士論文
- 雁木 美衣（2015）網膜のON型方向選択性細胞に関する研究 東京大学大学院人文社会系研究科 博士論文
- 廣松渉・子安宣邦・三島憲一・宮本久雄・佐々木力・野家啓一・末木文美士（編）（1998）『哲学・思想辞典』 岩波書店

# 論文内容の要旨

論文題目 網膜における視覚情報処理

氏名 松本 彰弘

外界の視覚世界は、眼球の光学系を介し、網膜に投影される（網膜像）。外界の光信号は、視覚の感覚器官である網膜での処理を経て、脳へと伝送される。網膜像全体は、眼球運動によって絶えず揺動しており、視覚システムは、網膜像の揺動下にあつて安定的な視知覚を形成するための処理機構を備えている。本研究は、網膜が、眼球運動に伴って揺動する網膜像をどのように処理し、脳へと情報を伝送しているのか、明らかにすることを目的とした。

第1章では、感覚・知覚に関する哲学的、科学的な議論についての歴史的展開を概観した。まず、感覚・知覚についての説明が、古代ギリシア世界から続く形而上学的な洞察から、神経組織における電氣的現象（スパイク）としての生理学的記述へ遷移していく過程を概括した。次に、視覚の初期過程について概観した。現在では、視覚系では、視野を空間的に分節化し（“受容野”）、視覚特徴ごとに並列分散処理が行われるとされている。光を受容する網膜では、様々な神経細胞が精緻な層構造を形成し、多数の化学・電気シナプスを介して複雑な神経回路が構成されている。網膜の出力細胞である神経節細胞には、網膜内の処理経路や、発現する膜タンパク、細胞内分子の相違から、多数のタイプが存在する。各々の細胞タイプは、異なる視覚特徴を符号化し、並列的に情報を脳へと伝送する。最後に、神経節細胞からの投射を受ける脳の視覚システムについて概観した。様々な生理学的・

心理物理学的研究は、眼球運動に伴う網膜像の揺動を処理する機構の存在を示している。しかし、それらの機構へ網膜からどのような信号（スパイク列）が伝送されているのか、明らかではない。視覚情報処理の起始点となる網膜での情報の符号化について、解明すべき問題点を提起した。

第2章では、実験方法について記述した。キンギョの眼球から剥離した網膜標本を用い、神経節細胞から多点電極による多細胞同時記録と、ガラス電極によるホールセル・クランプ記録を行った。視覚刺激として網膜標本に投写した広域動画像は、「固視微動→サッカーボール（急速眼球運動）」というキンギョの眼球運動を模しており、ランダムドットの背景刺激と標的が、網膜上で微動運動と急速運動を行った。また、本研究で用いた解析、統計について詳述した。

第3章では、逆相関法によって神経節細胞の受容野を推定し、その時間特性に基づいて神経節細胞を6グループ(Fast-transient型, Medium-transient型, Slow-transient型, Fast-sustained型, Medium-sustained型, Slow-sustained型)に分類した。これらのグループ間では、光刺激に対する応答の時間特性や受容野サイズが異なっており、機能的に異なるタイプであると考えられる。暗黒背景上に提示した光刺激に対する神経節細胞の応答を解析した結果、各神経節細胞は、個々の受容野に入射した光情報を独立に処理していた。

第4章では、眼球運動を模した動画像を提示し（眼球運動様条件）、スパイク発火応答を解析した。眼球運動様条件では、固視微動様に微動運動する背景刺激が提示された後、標的とともに背景がサッカーボール様の急速運動を行った。急速運動時の応答を解析すると、Fast-transient (Ft) 型細胞では、標的が逆相関法によって推定された受容野に到達する前に、高頻度のスパイク発火を生じた。一方、暗黒背景条件では、推定された受容野に標的が到達した後、発火を生じた。細胞グループごとに、眼球運動様条件と暗黒背景条件とで発火特性を比較すると、細胞グループ依存的に運動標的に対するスパイク発火の応答潜時や発火率が異なっていた。このような応答特性の修飾は、広域な背景刺激を必要とした。また、急速運動の前に提示した背景が静止していると、応答性の修飾は生じなかった。このような Ft 型細胞に生じた応答潜時の短縮は、眼球運動様条件において、受容野が運動標的の側へと空間的に拡大したために、運動標的が受容野へより早く侵入したと考えられる。

第5章では、眼球運動様の揺動下に、神経節細胞群がどのように情報を伝送するのか検討した。相互相関解析を用い、スパイク列の相関性を定量した。その結果、眼球運動様条件において、急速運動時、隣接する Ft 型細胞群が同期的に発火していることがわかった。また、Ft 型細胞と、近隣の Medium-sustained (Ms) 型や Slow-sustained (Ss) 型細胞間に、時間遅れを伴った相関性が形成されていた。したがって、眼球運動によって網膜像が揺動

している状態では、網膜神経節細胞は、それぞれ独立に情報を伝送するのではなく、特定のグループが相関性を持ったクラスター（相関性アセンブリ）を形成し、協同して情報を伝送していることがわかった。

第6章では、応答性の修飾について、生体の眼球運動との関連を検討した。眼球運動様条件における神経節細胞の受容野特性の変化や相関性の形成は、標的が網膜上の水平方向（尾側－吻側）に速い速度で動いた時に生じた。また、急速運動の前に、1秒以上、広域背景を微動させる必要があった。これらの特徴は、キンギョ眼球運動の特徴（1-2秒の固視微動の後、水平方向へのサッカードが生じる）によく対応していた。したがって、本研究で新たに見出された神経節細胞における受容野の動的な変化や応答性の修飾は、生体の眼球運動と関係することが強く示唆された。

第7章では、広域な微動背景が網膜の神経回路に与える影響を検討した。Linear-Nonlinear modelによって受容野の時空間特性を評価した結果、Ft型細胞とSs型細胞では、刺激の入力統合が効率化し、受容野の空間的拡大が生じていた。また、Ft型細胞、Ms型細胞、Ss型細胞ではスパイク発火の閾値が低下していた。したがって、網膜像全体が固視微動様に揺動すると、特定の神経節細胞において入出力特性が動的に変化し、効率的なスパイク発火に寄与すると考えられる。

第8章では、神経節細胞の応答性修飾に関与する経路を薬理的に検討した。ギャップ結合を介する電気シナプス伝達とGABA作動性シナプス伝達が網膜内で側方向性の修飾に関与することが知られている。そこで、mefloquine (MFQ) と picrotoxin (PTX) で各々のシナプス伝達を阻害した結果、応答性の修飾が消失した。キンギョ網膜では、電気シナプスで繋がったMbl型双極細胞群によってGABA作動性アマクリン細胞を介する側方向性経路が駆動されることが報告されており、本研究での現象を説明する可能性がある。

第9章では、微動背景下における神経節細胞へのシナプス入力について検討した。ホールセル・クランプ記録を行い、膜電位固定下でFt型細胞への興奮性シナプス入力と抑制性シナプス入力を解析した。その結果、広域背景の微動下では、静止背景時に生じる興奮性シナプス後電流（Excitatory postsynaptic current, EPSC）に加え、新たに、時間経過が速くて振幅の大きなEPSC（“sharp EPSC”）が発生した。sharp EPSCは、暗黒背景下で推定された受容野の周辺領域で生じ、空間的には網膜上の水平方向（尾側－吻側）に広がっていた。このような興奮性シナプス入力から、広域の微動背景下における発火特性の修飾や受容野の空間的拡大を説明することができる。一方、抑制性シナプス入力には変化が生じなかった。

第10章では、急速運動時における神経節細胞の応答性の修飾について検討した。運動

刺激には、輝度変化に時空間的な相関構造が伴っており、静止刺激とは異なる処理が網膜で行われる可能性がある。そこで、広域の微動背景を提示した後、運動刺激の相関性を排除した刺激（無相関条件）と運動刺激（相関条件）を提示した。その結果、Ft 型細胞は、無相関条件ではなく相関条件で、標的に対して高頻度発火と高い同期性を示した。また、相関条件では、sharp EPSC が生じていた。これは、急速運動する標的が引き起こす時空間的に連鎖した輝度変化が、神経節細胞への EPSC の時間的重畳を引き起こしたためと考えられる。

第 11 章では総合考察を行った。固視微動様の広域微動背景は、神経節細胞グループ特異的に受容野の時空間特性を変化させ、後続するサッカード様の急速運動時に効率的なスパイク発火応答を可能にした。特に、Ft 型細胞群では、サッカード様に網膜像全体が急速運動するときには、受容野が空間的に拡大し、運動標的に対して高頻度の同期発火を生じること、脳の視覚システムに対し、一過性の情景変化に関する情報を伝送するのに適していると考えられる。さらに、Ft 型細胞、Ms 型細胞、Ss 型細胞が局所的に相関性アセンブリを形成し、協同して脳へ情報を伝送していた。このような相関性は、サッカード時に特有の時間情報として脳のシステムに利用される可能性がある。これらの応答性修飾は、電気シナプスと GABA 作動性シナプスによって媒介されていた。本研究結果と従来知見に基づき、広域な微動背景下に活性化した Mb1 型双極細胞の電氣的連絡網が、GABA 作動性アマクリン細胞を介する側方向性経路を駆動し、急速運動時に発火特性の修飾を生じさせるという回路モデルを提案した。今後、眼球運動様条件下での応答性修飾に関与する網膜内神経回路を同定すると共に、特徴的な網膜神経節細胞からの出力が脳の視覚システムでどのように利用され、視覚機能と関連するのかを明らかにする必要がある。