

## マウスの視覚に関する行動的研究の動向

筑波大学大学院人間総合科学研究科 興津 隆雄

筑波大学人間系 加藤 克紀

Behavioral studies of visual perception in mice: A review

Takao Okitsu (*Graduate School of Comprehensive Human Sciences, University of Tsukuba, Tsukuba 305-8572, Japan*)

Katsunori Kato (*Faculty of Human Sciences, University of Tsukuba, Tsukuba 305-8572, Japan*)

This paper reviews behavioral studies of visual perception in mice. Although mice have generally not been regarded as “visual animals”, recent studies suggest that their visual abilities are better than previously thought. They can discriminate complex visual patterns and they appear to have dichromatic color vision. The visual system of mice is similar to that of humans in some aspects, even though their visual ability is much inferior. For example, the visual acuity of mice is less than a fiftieth of humans. Such differences need to be taken into account when mice are used as a model animal in behavioral studies. Vision research can provide valuable information in interpreting data relating to visually-dependent tasks in mice.

**Key words:** visual perception, mice, behavioral studies

### はじめに

動物は外界から物理化学的刺激を感覚器を通して受け取り、それに基づいて逃避や捕食など適切な行動を生起させている。どのような刺激をどのように利用しているのかは動物種によって様々であるが、そのなかでも、光(電磁波)を入力とする視覚は我々ヒトにおいて重要な感覚モダリティであり、実験的な制御もしやすいことから、これまで多くの研究が行われてきた。

ヒト以外の動物における視覚研究は、眼が顔の正面に位置した種、例えばネコやサル類を対象にしたものが多い(Huberman & Niell, 2011)。夜行性であるマウス(*Mus musculus*)は一般に“視覚優位の動物”ではなく、主に嗅覚や聴覚、ひげを用いた触覚により外界の刺激を受容していると考えられてきたため、その視覚能力はあまり重要視されてこなかった(Pinto & Enroth, 2000)。しかし、たとえ視覚に大きく依存していないとしても、マウスが視覚

刺激を受容し、それを利用していることは明らかである。例えば、空間記憶を評価するモリス水迷路課題をマウスは習得できるが、この課題では迷路外の視覚手がかりの重要性が示唆されている(Vorhees & Williams, 2006)。

マウスは最も一般的な実験動物の1つであり、様々な分野で盛んに用いられているが、行動研究で行われる試験や課題にはモリス水迷路のように視覚に依存したものが少なくない。そのため、マウスにおける視覚研究は、そうした行動研究の結果を適切に解釈する上で基礎的知見として有益である。ただし、一口に視覚といっても、その研究対象は瞳孔径の変化から眼球運動、視力、色覚など多岐に渡り、その検討方法も様々であるため、網羅的な記述は困難である。そこで、本稿では、マウスにおける視覚研究の動向について、行動的検討を中心に概観する。

なお、マウスは哺乳類の実験動物として遺伝的操作が容易であったために、遺伝的変異を持つ系統が

数多く作出されている。そのため、ほとんどの研究において、マウスといえば野生マウスではなく、実験動物としての特定の系統を指すことがほとんどである。本稿では、煩雑さを避けるため、「マウス」と一般に表記した場合には、原則として近交系のC57BL/6あるいはC57BL/6Jを指すこととする。C57BL/6は近交系の1つに過ぎないが、初期に作出された系統であり、遺伝子解析が進んでいることに加えて、近年盛んに用いられているノックアウトマウスの遺伝的背景がC57BL/6由来であることが多いことから、C57BL/6を対象にした研究が多数行われるようになった。また、C57BL/6以外の近交系や遺伝的に均一でないアウトブリード系が用いられている場合には、その系統名を記すことにする。

### 視覚系の基本的特徴

マウスの眼は顔の側面に位置しており、両眼の視野の重なりは40°程度 (Dräger, 1978) と比較的小さいが、代わりに広い視野を獲得したようである。マウスの眼軸長はおよそ3.4 mmであり、比較的大きな角膜と水晶体を持つ (Remtulla & Hallett, 1985)。水晶体は球形に近く、その大きさは眼軸長の6割を占めるが (Remtulla & Hallett, 1985)、ヒトなどとは異なりマウスの水晶体は調節力 (機能) を持たないとされ (Kuszak, Mazurkiewicz, Jison, Madurski, Ngando, & Zoltoski, 2006)、焦点を合わせるためにその厚みを変化させ屈折率を変えることはないようである。

眼球が小さいために、網膜には小さく、明るい像が投影される。網膜に投影された光刺激は桿体細胞と錐体細胞の2種類の光受容体によって電気信号に変換されるが、マウスの光受容体のうち97%程度が桿体細胞であり、錐体細胞の割合はわずか3%程度に過ぎない (Jeon, Strettoi, & Masland, 1998)。霊長類の一部は網膜上に錐体細胞のみが密集する中心窩 (fovea centralis) を持つが、マウスを含む哺乳類の大部分はそのような中心窩を持たない (Leamey, Protti, & Drether, 2008)。錐体細胞のみが密集する中心窩を持たない動物において、光受容体の密度が高くなる部位は中心視覚面 (area centralis) と呼ばれるが、マウスではそれほど発達していないようである。Jeon et al. (1998) によれば、マウスの錐体細胞の密度は網膜中心部 (視神経乳頭から600  $\mu\text{m}$  離れた部位) で最も高くなるが、そこでも網膜周辺部の2倍に満たない程度の密度しかない。また、桿体細胞の密度は網膜全体ではほぼ一様であるという。

光受容体で電気信号に変換された光刺激は双極細

胞などの介在ニューロンを経て網膜神経節細胞に伝えられる。マウスでは網膜神経節細胞の軸索の大部分は視交叉で交叉し反対側の脳へ投射され、同側へ投射される非交叉線維は全体の2.6%のみである (Dräger & Olsen, 1980)。哺乳類では両眼視野が大きい種ほど非交叉線維の割合も大きい傾向があるとされ (Leamey et al., 2008)、マウスもそれに矛盾しない。網膜神経節細胞は外側膝状体背側核 (dLGN) や上丘 (SC) など複数の脳領域へ軸索を投射しているが、このうち、外側膝状体に伝えられた情報は視覚野 (visual cortex) へ送られる (Huberman & Niell, 2011)。

近年、哺乳類において、桿体・錐体細胞以外に内因性光感受性網膜神経節細胞 (ipRGC) と呼ばれる新たな光受容体が網膜神経節細胞の一部に存在することが明らかにされた (Schmidt, Chen, & Hattar, 2011)。ipRGCはメラノプシンという色素 (視物質) を持ち、もっぱら概日リズムや瞳孔反射の調節といった非像形成 (non-image-forming) 機能に関与しているとされてきた (Hattar, Liao, Takao, Berson, & Yau, 2002)。一方、桿体および錐体細胞双方の機能を欠損させた *Gnat1*<sup>-/-</sup>; *Cnga3*<sup>-/-</sup> ダブルノックアウトマウスは光受容体としてipRGCのみを持つが、このようなマウスにおいても縦縞と灰色の視覚弁別が可能であったという報告もあり (Ecker, Dumitrescu, Wong, Alam, Chen, LeGates, Renna, Prusky, Berson, & Hattar, 2010)、ipRGCが像形成 (image-forming) 機能にも関与している可能性も示唆されている。また、ipRGCと桿体および錐体細胞の相互作用については明らかでない部分も多いが、相補的に機能している可能性が指摘されている (Hankins, Peirson, & Foster, 2008)。

マウスの眼球は小さく、眼球運動の正確な検討は困難であったが、記録技術の進歩により、近年ではマウスの眼球運動の詳細な検討が可能になっている。サッカードや滑動性眼球運動は、網膜上の最も感度の良い部分に視対象を捕捉するための随意的眼球運動であり、中心窩あるいは中心視覚面が発達した動物で特に重要である。マウスは中心視覚面があまり発達しておらず (Jeon et al., 1998)、自発的な眼球運動は稀であること (van Alphen, Stahl, & De Zeeuwa, 2001) を考慮すると、サッカードや滑動性眼球運動のような眼球運動はマウスにとって重要でないように思われる。実際、マウスにおいて眼球運動によって特定の視対象を固視するという報告は見られない。頭部を固定したマウスにおいて自発的なサッカード様的高速眼球運動 (SLREM) が生起するという報告 (Sakatani & Isa, 2007) もあるが、こ

の高速眼球運動が視対象を固視するための随意的眼球運動であるかどうかは明らかでない。一方、不随意的眼球運動である前庭動眼反射（VOR）や視運動性反応（OKR）は比較的強固に生起する（Stahl, 2008）。VORとOKRは代償性眼球運動と呼ばれる反射性の眼球運動であり、運動によって生じる網膜像のずれを安定させる役割を担う。VORでは、外力による頭部の運動を前庭が感知することにより、頭部運動と反対方向へ眼球運動が生起する。OKRは、視野内の対象全体の運動に対して、その運動と同方向へ眼球を運動させる働きのことを指す。このようなマウスの眼球運動は、中心窩を持たない他の哺乳類の眼球運動と基本的には類似した特徴を持つ（Stahl, 2008）。

実験動物としてのマウスには遺伝的に操作された数多くの系統が存在するが、これら全ての系統が同等の視覚能力を有しているわけではなく、いくつかの系統には明らかな視覚異常が認められる。例えば、Wong & Brown (2008) がまとめたところによれば、C3H/He や FNB/N などは網膜変性によって桿体細胞と錐体細胞を喪失し、DBA/2は加齢とともに緑内障を発症する。一方、BALB/c などのアルビノ系は眼球内で光が拡散してしまい鮮明な像を得ることが難しいとされ、強い光によって網膜が損傷しやすいとされる。マウスを対象とした研究においては系統差が問題になる場合も多いが、視覚についても例外ではなく、使用する系統には留意すべきであろう。

## 光 覚

光覚の絶対閾とは暗順応下で知覚することができる最小の光の強さのことを指すが、Herreros de Tejada, Muñoz Tedó, & Costi (1997) はオペラント箱を用いてマウスの絶対閾を測定している。彼らは光が点灯したらレバーを押すようマウスを訓練した後に、光の輝度を操作するという手法で絶対閾を推定した。その結果、 $-5.5 \log \text{ cd/m}^2$  の輝度があればマウスは光を感知できた。これは同様の装置で測定したヒトの絶対閾とほぼ同程度であったという（Muñoz Tedó, Herreros De Tejada, & Green, 1994）。近年では、マウスの暗順応下での桿体および錐体細胞の感度はヒトの網膜周辺部の感度に近いとする報告もある（Naarendorp, Esdaille, Banden, Andrews-Labenski, Gross, & Pugh Jr, 2010）。

一方、マウスには一般に明所を避け暗所を好む習性があるが、そうした暗所への選好はその動物が光覚を持つことを示唆する。しかし、明暗往来試験（主に不安を評価する試験）においては、正常な視覚能

力を持つ系統だけでなく、網膜変性が生じた系統においても暗所への選好が認められた（Griebel, Belzung, Perrault, & Sanger, 2000）。網膜変性を有する系統も ipRGC は持つため（Panda, Provencio, Tu, Pires, Rollag, Castrucci, Pletcher, Sato, Wiltshire, Andahazy, Kay, Van Gelder, & Hogenesch, 2003）、その働きによって比較的強い光であれば知覚可能なようである。

## 視 力

マウスにおける視力は明暗縞模様様の空間周波数を操作した視覚刺激を用いて測定され、一般に空間周波数の単位である  $\text{c/d}$  を用いて表される。 $\text{c/d}$  とは cycle per degree の略であり、視角  $1^\circ$  あたりの明暗縞の本数を表したものである。この値が大きいくほど空間分解能＝視力が高いとされる。ヒトの視力を測定する場合、日常的にはランドルト環が用いられることが多いが、このときの視力  $1.0$  が  $30 \text{ c/d}$  に相当する。本項では、異なる3つの手法によって測定されたマウスの視力について概略する。

### 弁別課題による測定

Prusky, West, & Douglas (2000) は Visual Water Task と呼ばれる水からの逃避反応を利用した視力測定法を開発した。Visual Water Task は2肢選択型の視覚弁別課題であり、水を張ったプールの一方の側面に設置されたコンピュータディスプレイに正弦波縞の明暗パターン（S+）とその明暗パターンが融合した時に生じる輝度をもった灰色（S-）の画像が提示された。マウスは刺激が提示された側とは反対の壁際から放され、正刺激（S+）の方に向かって泳いでいけば、水面下に隠されたプラットフォームに到達し、水から逃れることができた。訓練習得後、縦縞模様様の空間周波数を操作し訓練を継続することで視力（弁別閾）を測定し、 $0.5 \text{ c/d}$  という結果を得た。一方、Gianfranceschi, Fiorentini, & Maffei (1999) は餌を報酬とした欲求性事態での弁別課題によって視力を測定している。彼らはマウスに縦縞（S+）と横縞（S-）の弁別を習得させた後に縞の空間周波数を段階的に操作することで視力を測定し、 $0.51 \text{ c/d}$  という結果を得た。このように弁別課題による測定では、縦縞と灰色あるいは縦縞と横縞の弁別が課されることが多いが、これらの刺激条件で測定された視力に差はないことから（Prusky & Douglas, 2004）、同一の視覚機能を評価していると考えられる。

臨界期と呼ばれる特定の時期に適切な視覚経験を

持つかどうかとその後の動物の視力発達に影響を与えることは一般に良く知られている (Morishita & Hensch, 2008)。Prusky & Douglas (2003) は若齢での視覚剥奪が成熟後の視力に与える影響を Visual Water Task を用いて検討し、19-32日齢の視覚剥奪は成熟後の視力を不可逆的に低下させることを報告している。彼らの検討では、12-18日齢あるいは33-51日齢の視覚剥奪は成熟後の視力に影響を与えなかったことから、正常な視力の発達には19-32日齢に適切な視覚経験を持つことが重要であることが示唆された。

一方、Prusky & Douglas (2004) は視覚野損傷がマウスの視力に与える影響についても検討している。彼らは Visual Water Task を用いて視力を測定した後、両側の視覚野を損傷させた。損傷後、視力を再測定したところ、視力は損傷前のおよそ半分程度に低下したことから、視覚野は高空間周波数域の視覚情報処理に関与していると考えられた。

平均輝度を一定に保ったまま明暗縞のコントラストを低下させていくと、最終的には一様な灰色として知覚されるが、明暗縞として知覚できる最小のコントラストはコントラスト閾値と呼ばれる。コントラスト感度はコントラスト閾値の逆数として定義され、コントラスト感度を空間周波数を変えて測定することでコントラスト感度曲線を得ることができる。マウスのコントラスト感度曲線は哺乳類に典型的な帯域透過型 (逆U字型) をとり、コントラスト感度のピークは0.208 c/d のとき6.37であった (Prusky & Douglas, 2004)。ヒトのコントラスト感度のピークは3-6 c/d のとき200程度であり (Owsley & Sloane, 1987)、マウスのそれとは大きな隔たりがあるが、コントラスト感度曲線が帯域透過型をとるという点では類似している。

### 視運動反応による測定

視野内の対象全体が一定方向に動くと、マウスは頭部あるいは全身を対象全体の動きと同方向に運動させる。これは視運動反応 (optomotor response) と呼ばれる反射性の運動であり、対象全体の動きに伴って生じる網膜像の動き (ずれ) を相殺する動きを持つ。本稿では、対象全体の動きに対する頭部あるいは全身運動を視運動反応、対象全体の動きに対する眼球運動を OKR と区別し表記するが、両者には類似点も多く (Prusky, Alam, Beekman, & Douglas, 2004)、厳密に区別されない場合もある。

マウスにおける視運動反応は、一般に、内壁に縦縞の明暗パターンが配された円筒とその中心部に設置された小型プラットフォームから構成された装置を

用いて測定される。プラットフォームにマウスを置き、外側の円筒を回転させると、縦縞が感知されていればマウスは円筒の回転と同方向に頭部あるいは全身を回転させるため、このような追従反応から視力を評価する。通常の両眼視条件では左右どちらの回転方向に対しても追従反応が生起するが、片眼視条件では耳側から鼻側への回転方向に対してのみ追従反応が生起する (Douglas, Alam, Silver, McGill, Tschetter, & Prusky, 2005)。右眼は左回り、左眼は右回りの回転を検出することにより、結果として両眼視下では両方向の回転運動に対して反応が生起するようである。

Schmucker, Seeliger, Humphries, Biel, & Schaeffel (2005) は、縞模様様の空間周波数を操作し、視運動反応を測定した。その結果、視力すなわち視運動反応が生起しなくなる空間周波数は0.3-0.4 c/d 程度であった。一方、Prusky et al. (2004) は Virtual Optomotor System と呼ばれる装置を開発した。彼らは小型プラットフォームの周囲をコンピュータディスプレイで取り囲み、ディスプレイに表示された縞模様を動かすことで、マウスの視運動反応を誘発させた。また、彼らは装置上部に設置されたカメラでプラットフォーム上のマウスの位置をリアルタイムで捕捉し、マウスの位置に応じて縞の幅を調整することで、空間周波数を正確に制御した。視力測定の結果、マウスの視運動反応に基づく視力は0.4 c/d であった。このように、視運動反応に基づく視力は、視覚弁別によるものに比較して20%以上も低かった。

弁別課題による視力測定では大脳皮質の視覚野の関与が示唆されているが (Prusky & Douglas, 2004)、視運動反応による測定では視覚野損傷後も視力に変化は認められず、皮質下経路の関与が示唆されている (Douglas et al., 2005)。

コントラスト感度曲線は視運動反応によって測定した場合も弁別訓練による測定と同様に帯域透過型を示すが、そのピークは0.064 c/d のとき25であり (Prusky et al., 2004)、弁別課題による測定と比較して、全体的に低周波数方向へシフトし、ピーク時の感度はより高いという特徴を持つ。

以上のように、弁別課題に基づく視力と視運動反応に基づく視力は同じではなく、関与している脳領域も異なることが示唆されているため、これらは異なる視覚機能を反映している可能性が高い。

視運動反応を利用した測定には訓練の必要がなく短時間で実施できるという利点がある。例えば、弁別課題による測定では訓練に時間を要するため、若齢期の視力を測定することは困難であるが、視運動

反応は若齢期のマウスにも適用可能である。Prusky et al. (2004) による検討では、マウスの視力は測定を開始した15日齢では約0.04 c/dであったが、その後急速に発達し、24日齢で成体と同様の約0.4 c/dとなり、以降目立った変化は見られなかった。離乳後、比較的早い時期に視運動反応は完成するようである。

### 電気生理学的測定

視覚刺激の提示によって生じる視覚誘発電位 (VEP) を計測することで動物の視力が推定された例もある。Porciatti, Pizzorusso, & Maffei (1999) によれば、麻酔下のマウスの一次視覚野における視覚誘発電位 (pattern VEP) による推定視力は0.6 c/dであった。さらに彼らは0.06 c/d および0.2 c/d におけるコントラスト閾値を測定した。その結果をコントラスト感度に換算すると、0.06 c/d では20, 0.2 c/d では5.9に相当し、0.06 c/d のほうが感度が高かった。

以上3つの測定法で得られた視力についてまとめたものを Table 1 に示す。これらの手法はいずれも明暗縞を視覚刺激として用い、その空間周波数を操作して閾値を算出するという点では類似しているが、得られた視力が異なる場合もあり、これらが同一の視覚機能を反映しているとは限らない。特に、視対象の運動を検出する視運動反応と静止した視対象に対する反応は異なる視覚機能を反映している可能性が高いと考えられる。一方、弁別課題による測定と視覚誘発電位による測定は、測定された視力と視覚野の関与という点では矛盾しないが、コントラスト感度については隔たりがあり、これら異なる手法で測定された視力が同一の視覚機能を反映しているかについては議論の余地があるだろう。

### 形態視

マウスに視覚弁別を課す試みは古くからなされて

おり、おそらく Yerkes (1907) がその先駆者であろう。彼は電撃からの回避行動を利用して、コマネズミ (*Mus wagneri* var. *rotans*) に白と黒の弁別訓練を行い、弁別学習が成立することを報告した。その後、幾何学的図形を弁別刺激として用いることにより、マウスが視対象の形を知覚、弁別する能力があるか検討されてきた。

Bovet-Nitti (1969) は DBA/2J, A/J, BALB/c, C3H/He の4系統について、電撃からの回避行動を利用して、水平線分と垂直線分の弁別を訓練し、その後、コの字を左右反転させた図形に対する弁別を訓練した。いずれの系統においても両課題の弁別が成立したが、全体的に C3H/He は他の3系統に比較して成績が悪かった。

また Hyde & Denenberg (1999) によれば、幾何学模様の弁別も可能であるという。彼らは8方向放射状迷路を2肢選択型のT迷路に改変し、幾何学模様の弁別を BXSb/Mpj マウスに訓練した。使用された刺激は全面黒、縦縞模様、横縞模様、波線模様、黒地に白の水玉模様、白地に黒の水玉模様の6種であり、それらを2つずつ組み合わせ9種類の刺激対を作って弁別訓練を行ったところ、全て組み合わせで弁別が成立した。

さらに Reuter (1987) は水を報酬として用い、縞模様の傾きの弁別を訓練している。縦縞と横縞の弁別を習得させた後、横縞の角度を変えることで傾きの弁別閾を算出したところ、Swiss マウスで約30°, BCBA マウスで約20°であり、アルビノの Swiss よりの有色系の BCBA のほうが成績が良かった。

一方、模様のように一様なパターンだけでなく複雑な図形も弁別できることを示唆する報告もある。Bussey, Saksida, & Rothblat (2001) はコンピュータグラフィックで表示した図形を刺激として2肢選択型の弁別訓練をマウスに施した。刺激提示用のディスプレイはタッチパネルになっており、マウスはディスプレイ上に提示された正刺激の図形に触れることで餌を得ることができた。使用された図形は

Table 1 3つの視力測定法とその結果のまとめ

測定法	視覚刺激の性質	視力	視覚野損傷後の視力	ピーク時のコントラスト感度 (その時の空間周波数)	引用文献
弁別課題	静止	0.5-0.55 c/d	半減	6.4 (0.208 c/d)	Prusky et al. (2000) Prusky & Douglas (2004)
視運動反応	回転運動	0.3-0.4 c/d	影響なし	20-25 (0.064 c/d)	Prusky et al. (2004) Douglas et al. (2005)
視覚誘発電位	静止 (1 Hz. で明暗反転)	0.6 c/d	—	20 (0.06 c/d)	Porciatti et al. (1999)

円や多角形などの複数の要素が組み合わされた複雑な画像であったが、弁別が成立した。

以上のように、マウスは線分の傾きや白黒模様、図形など様々な視覚刺激の弁別を習得できることが示されている。しかしながら、マウスが視覚刺激のどのような特徴に基づいて反応しているのかについては十分な検討がなされていない。例えば、Bussey et al. (2001) ではマウスは図形弁別を習得したが、それは必ずしもマウスが「図形全体の形態」の弁別を習得したことを意味しない。すなわち、図形全体ではなく、局所的な手がかりによっても弁別は可能であり、マウスが形態をどのように捉えているのかについては課題が残る。

### 運動視

Douglas, Neve, Quittenbaum, Alam, & Prusky (2006) は運動方向の一貫性 (coherence) の知覚についてランダムドットキネマトグラムを用いて検討を行った。一貫性は多数のドットの運動方向の一致度を表しており、例えば、一貫性が100%であれば全てのドットは同一方向へ動き、0%であればドットはそれぞれがランダムな方向に動く。彼らはドットの水平運動と垂直運動の弁別をマウスに訓練した後、一貫性を段階的に操作して訓練を継続し、運動方向の一貫性の弁別閾を算出した。一貫性が低下するにつれ、ランダムな方向に移動するドットの割合が増加するため、一定の運動方向を検出することが困難になるが、マウスは一貫性が25%程度あれば運動方向を弁別することができた。さらに、彼らはヒトにおいても同様の視覚刺激を用いて検討し、ヒトの閾値はマウスよりも3倍程度低いことを報告している。

### 色 覚

色覚とは波長の異なる光を弁別する能力のことであり、異なる波長の光に反応する複数種の錐体細胞を持つことがその前提条件となる。マウスが夜行性であることやマウスの光受容体のうち、錐体細胞の割合がわずか3%程度に過ぎないこと (Jeon et al., 1998) などから、マウスが色覚を持つかは疑問視されてきた。

網膜電位図を用いた検討によれば、マウスの錐体細胞の感度は2つの異なる波長でピークを形成し、これらはそれぞれ、紫外線に敏感なSオプシン (ピーク: 約360 nm) と中波長に敏感なMオプシン (ピーク: 約510 nm) の2種類の光色素に由来

する (Jacobs, Williams, & Fenwick, 2004)。SオプシンとMオプシンの2種の光色素の存在はマウスが2色型の色覚を持つ可能性を示唆するものであるが、錐体細胞のほとんどはSオプシンとMオプシンを共発現している (Applebury, Antoch, Baxter, Chun, Falk, Farhangfar, Kage, Kryzstolik, Lyass, & Robbins, 2000)。オプシンの共発現は、ほとんどの錐体細胞が紫外線と中波長光の両方に反応することを示唆しているため、そのような条件で色を識別することは極めて困難であるように思われる。しかしながら、共発現の程度は網膜部位により異なっており (Applebury et al., 2000)、M優勢錐体は網膜背部側に多く、S優勢錐体は腹側部に多いとされるため (Szél, Röhlich, Caffé, Juliusson, Aguirre, & Van Veen, 1992)、そのような共発現の程度の異なる錐体細胞を用いることでマウスは色を識別している可能性はある。

一方、3肢選択型の視覚弁別課題によってマウスが色覚を有していることを示した研究もある。Jacobs et al. (2004) は波長 (色) の異なる光の弁別をマウスに訓練した。テストチャンバーには刺激提示用パネルが3つ取り付けられており、1つには500 nm (緑) の光が投影され、残りの2つには370 nm の紫外線光が投影された。マウスは500 nm の光が投影されたパネルに触れば報酬を獲得できた。訓練の結果、マウスは有意に500 nm の光を選択するようになった。また、反対に370 nm の紫外線光を正刺激とした条件においても弁別学習が成立した。一方、500 nm (緑) と600 nm (橙) の光の弁別を習得することはできなかったが、これはマウスが長波長に対応するLオプシンを持っていないことに由来するものと考えられる。実際、Jacobs, Williams, Cahill, & Nathans (2007) は、ヒトのL錐体の遺伝子を導入し人工的に3色型色覚にしたノックインマウスでは、同様の訓練で500 nm と600 nm の光弁別を習得できることを報告している。これら一連の検討により、波長の異なる光を弁別する能力があることから、マウスは色覚を有していることが示唆された。しかしながら、色弁別の習得には非常に多くの試行数を必要とすることから、Jacobs et al. (2004) は、マウスにとって色の差異は価値が低いかもしれないとも論じている。

### 奥行き知覚

視覚的断崖は奥行き知覚を検討するための方法として Walk, Gibson, & Tighe (1957) により開発され、多くの動物種において用いられてきた。マウスに視

覚的断崖法を適用したのはおそらく Fox によるものが初めてであろう。Fox (1965) は A/J, Sm/J, C57BL/6, C57BL/10, C3H/HeJ の 5 系統の近交系マウスを用いて視覚的断崖実験を行った。浅側・深側の境界線上に設置されたプラットホームにマウスを置き、マウスがどちら側に移動するかを記録したところ、C3H/HeJ 以外の 4 系統は 83-90% の割合で浅側を選好した。一方、網膜変性を起こした C3H/HeJ については、浅側と深側の選択に有意な差は見られなかった。

Nagy & Misanin (1970) は 20-100 日齢の C3H を用いて検討し、浅側への選好は日齢依存的に変化することを報告している。40 日齢までは選択率は 60-70% 程度と比較的低かったものの有意に浅側を選好したが、50 日齢以降では浅側と深側の選択に有意差は見られなかった。この結果は、C3H のように網膜変性を起こす系統では 8 日齢から桿体細胞が喪失し始め 30 日齢には完全に喪失し、その後錐体細胞も喪失すること (Lin, Masland, & Strettoi, 2009) と大きな矛盾はない。

Adams, Fitch, Chaney, & Gerlai (2002) の報告では、CD1 マウスは 90% 以上の割合で有意に浅側を選好したが、ICR は選好を示さなかった。モリス水迷路など他の行動試験の結果を考慮すると、ICR は奥行きの知覚のみが選択的に障害されているのではなく、視覚能力全般に問題があるようである (Adams et al., 2002)。

これらの結果は、少なくとも重篤な視覚障害のないマウスは奥行きを知覚できることを示している。しかし、どのような手がかりに基づき奥行きを知覚しているのか、また奥行き知覚の精度や奥行きが知覚できなくなる最速平面までの距離などについては検討されておらず、今後の課題である。

### おわりに

マウスは視覚優位の動物でないとされるが、本稿でみてきたように、マウスの視覚は我々ヒトほど優れてはいないものの、基本的な機能および能力を有していることが示されている。近年では、マウスの視覚システムは以前考えられていたよりもかなり洗練されているという指摘もあり (Huberman & Niell, 2011)、マウスの視覚についてのこれまでの固定観念的な考えは見直されるべきかもしれない。

マウスの視覚はヒトと比較して類似点も多いが (Huberman & Niell, 2011)、明らかに異なる特徴もある。例えば、マウスの眼の解像度は低く、その視力はヒトの 50 分の 1 以下に過ぎず (Prusky &

Douglas, 2008)、色覚もほとんど発達していないようである。そのため、マウスをモデル動物として視覚に関連する研究を行う際は、その特性を十分に考慮する必要があるだろう。

分子遺伝学的技術の進歩によってマウスの実験動物としての価値はますます高まっている。心的機能の生物学的基盤を明らかにするために行動研究は不可欠であり、マウスの視覚に関する基礎的知見はさらに重要になるとと思われる。

### 引用文献

- Adams, B., Fitch, T., Chaney, S., & Gerlai, R. (2002). Altered performance characteristics in cognitive tasks: Comparison of the albino ICR and CD1 mouse strains. *Behavioural Brain Research*, **133**, 351-361.
- van Alphen, A.M., Stahl, J.S., & De Zeeuwa, C.I. (2001). The dynamic characteristics of the mouse horizontal vestibulo-ocular and optokinetic response. *Brain Research*, **890**, 296-305.
- Applebury, M.L., Antoch, M.P., Baxter, L.C., Chun, L.L.Y., Falk, D.J., Farhangfar, F., Kage, K., Kryzstolik, M.G., Lyass, L.A., & Robbins, J.T. (2000). The murine cone photoreceptor: A single cone type expresses both S and M opsins with retinal spatial patterning. *Neuron*, **27**, 513-523.
- Bovet-Nitti, F. (1969). Facilitation of simultaneous visual discrimination by nicotine in four "inbred" strains of mice. *Psychopharmacology*, **14**, 193-199.
- Bussey, T.J., Saksida, L.M., & Rothblat, L.A. (2001). Discrimination of computer-graphic stimuli by mice: A method for the behavioral characterization of transgenic and gene-knockout model. *Behavioral Neuroscience*, **15**, 957-960.
- Douglas, R.M., Alam, N.M., Silver, B.D., McGill, T.J., Tschetter, W.W., & Prusky, G.T. (2005). Independent visual threshold measurements in the two eyes of freely moving rats and mice using a virtual-reality optokinetic system. *Visual Neuroscience*, **22**, 677-684.
- Douglas, R.M., Neve, A., Quittenbaum, J.P., Alam, N.M., & Prusky, G.T. (2006). Perception of visual motion coherence by rats and mice. *Vision Research*, **46**, 2842-2847.

- Dräger, U.C. (1978). Observation on monocular deprivation in mice. *Journal of Neurophysiology*, **41**, 28-42.
- Dräger, U.C., & Olsen, J.F. (1980). Origins of crossed and uncrossed retinal projections in pigmented and albino mice. *The Journal of Comparative Neurology*, **191**, 383-412.
- Ecker, J.L., Dumitrescu, O.N., Wong, K.Y., Alam, N.M., Chen S.K., LeGates, T., Renna, J.M., Prusky, G.T., Berson, D.M., & Hattar, S. (2010). Melanopsin-expressing retinal ganglion-cell photoreceptors: Cellular diversity and role in pattern vision. *Neuron*, **67**, 49-60.
- Fox, M.W. (1965). The visual cliff test for the study of visual depth perception in the mouse. *Animal Behaviour*, **13**, 232-233.
- Gianfranceschi, L., Fiorentini, A., & Maffei, L. (1999). Behavioural visual acuity of wild type and bcl2 transgenic mouse. *Vision Research*, **39**, 569-574.
- Griebel, G., Belzung, C., Perrault, G., & Sanger, D.J. (2000). Differences in anxiety-related behaviours and in sensitivity to diazepam in inbred and outbred strains of mice. *Psychopharmacology*, **148**, 164-170.
- Hankins, M.W., Peirson, S.N., & Foster, R.G. (2008). Melanopsin: An exciting photopigment. *Trends in Neurosciences*, **31**, 27-36.
- Hattar, S., Liao, H.W., Takao, M., Berson, D.M., & Yau, K.W. (2002). Melanopsin-containing retinal ganglion cells: Architecture, projections, and intrinsic photosensitivity. *Science*, **295**, 1065-1070.
- Herreros de Tejada, P., Muñoz Tedó, C., & Costi, C. (1997). Behavioral estimates of absolute visual threshold in mice. *Vision Research*, **37**, 2427-2432.
- Huberman, A.D., & Niell, C.M. (2011). What can mice tell us about how vision works? *Trends in Neurosciences*, **34**, 464-473.
- Hyde, L.A., & Denenberg, V.H. (1999). BXS<sup>B</sup> mice can learn complex visual pattern discriminations. *Physiology & Behavior*, **66**, 437-439.
- Jacobs, G.H., Williams, G.A., & Fenwick, J.A. (2004). Influence of cone pigment coexpression on spectral sensitivity and color vision in the mouse. *Vision Research*, **44**, 1615-1622.
- Jacobs, G.H., Williams, G.A., Cahill, H., & Nathans, J. (2007). Emergence of novel color vision in mice engineered to express a human cone photopigment. *Science*, **315**, 1723-1725.
- Jeon, C.J., Strettoi, E., & Masland, R.H. (1998). The major cell populations of the mouse retina. *The Journal of Neuroscience*, **18**, 8936-8946.
- Kuszak, J.R., Mazurkiewicz, M., Jison, L., Madurski, A., Ngando, A., & Zoltoski, R.K. (2006). Quantitative analysis of animal model lens anatomy: Accommodative range is related to fiber structure and organization. *Veterinary Ophthalmology*, **9**, 266-280.
- Leamey, C.A., Protti, D.A., & Dreher, B. (2008). Comparative survey of the mammalian visual system with reference to the mouse. In L.M. Chalupa, & R.W. Williams (Eds.), *Eye, retina, and visual system of the mouse*. Cambridge: MIT Press. pp.35-60.
- Lin, B., Masland, R.H., & Strettoi, E. (2009). Remodeling of cone photoreceptor cells after rod degeneration in rd mice. *Experimental Eye Research*, **88**, 589-599.
- Morishita, H., & Hensch, T.K. (2008). Critical period revisited: Impact on vision. *Current Opinion in Neurobiology*, **18**, 101-107.
- Muñoz Tedó, C., Herreros de Tejada, P., & Green, D.G. (1994). Behavioral estimates of absolute threshold in rat. *Visual Neuroscience*, **11**, 1077-1082.
- Naarendorp, F., Esdaille, T.M., Banden, S.M., Andrews-Labenski, J., Gross, O.P., & Pugh E.N. Jr. (2010). Dark light, rod saturation, and the absolute and incremental sensitivity of mouse cone vision. *The Journal of Neuroscience*, **30**, 12495-12507.
- Nagy, Z.M., & Misanin, J.R. (1970). Visual perception in the retinal degenerate C3H mouse. *Journal of Comparative and Physiological Psychology*, **72**, 306-310.
- Owsley, C., & Sloane, M.E. (1987). Contrast sensitivity, acuity, and the perception of 'real-world' targets. *British Journal of Ophthalmology*, **71**, 791-796.
- Panda, S., Provencio, I., Tu, D.C., Pires, S.S., Rollag, M.D., Castrucci, A.M., Pletcher, M.T., Sato, T.K., Wiltshire, T., Andahazy, M., Kay, S.A., Van Gelder, R.N., & Hogenesch, J. B. (2003). Melanopsin is required for non-image-forming photic responses in blind mice. *Science*, **301**,



- 525-527.
- Pinto, L.H., & Enroth-Cugell, C. (2000). Tests of the mouse visual system. *Mammalian Genome*, **11**, 531-536.
- Porciatti, V., Pizzorusso, T., & Maffei, L. (1999). The visual physiology of the wild type mouse determined with pattern VEPs. *Vision Research*, **39**, 3071-3081.
- Prusky, G.T., Alam, N.M., Beekman, S., & Douglas, R.M. (2004). Rapid quantification of adult and developing mouse spatial vision using a virtual optomotor system. *Investigative Ophthalmology & Visual Sciences*, **45**, 4611-4616.
- Prusky, G.T., & Douglas, R.M. (2003). Developmental plasticity of mouse visual acuity. *European Journal of Neuroscience*, **17**, 167-173.
- Prusky, G.T., & Douglas, R.M. (2004). Characterization of mouse cortical spatial vision. *Vision Research*, **44**, 3411-3418.
- Prusky, G.T., & Douglas, R.M. (2008). Measuring vision in the awake behaving mouse. In L.M. Chalupa, & R.W. Williams (Eds.), *Eye, retina, and visual system of the mouse*. Cambridge: MIT Press. pp.107-117.
- Prusky, G.T., West, P.W.R., & Douglas, R.M. (2000). Behavioral assessment of visual acuity in mice and rats. *Vision Research*, **40**, 2201-2209.
- Remtulla, S., & Hallett, P.E. (1985). A schematic eye for the mouse, and comparisons with the rat. *Vision Research*, **25**, 21-31.
- Reuter, J.H. (1987). Tilt discrimination in the mouse. *Behavioural Brain Research*, **24**, 81-84.
- Sakatani, T., & Isa, T. (2007). Quantitative analysis of spontaneous saccade-like rapid eye movements in C57BL/6 mice. *Neuroscience Research*, **58**, 324-331.
- Schmidt, T.M., Chen, S.K., & Hattar, S. (2011). Intrinsically photosensitive retinal ganglion cells: Many subtypes, diverse functions. *Trends in Neurosciences*, **34**, 572-580.
- Schmucker, C., Seeliger, M., Humphries, P., Biel, M., & Schaeffel, F. (2005). Grating acuity at different luminances in wild-type mice and in mice lacking rod or cone function. *Investigative Ophthalmology & Visual Sciences*, **46**, 398-407.
- Stahl, J.S. (2008). Characteristics and application of mouse eye movement. In L.M. Chalupa, & R.W. Williams (Eds.), *Eye, retina, and visual system of the mouse*. Cambridge: MIT Press. pp.87-105.
- Szél, Á., Röhlich, P., Caffé, A.R., Juliusson, B., Aguirre, G., & Van Veen, T. (1992). Unique topographic separation of two spectral classes of cones in the mouse retina. *The Journal of Comparative Neurology*, **325**, 327-342.
- Vorhees, C.V., & Williams, M.T. (2006). Morris water maze: Procedures for assessing spatial and related forms of learning and memory. *Nature Protocols*, **1**, 848-858.
- Walk, R.D., Gibson, E.J., & Tighe, T.J. (1957). Behavior of light- and dark-reared rats on a visual cliff. *Science*, **126**, 80-81.
- Wong, A.A., & Brown, R.E. (2008). Visual and other sensory abilities of mice and their influence on behavioral measures of cognitive function. In L.M. Chalupa, & R.W. Williams (Eds.), *Eye, retina, and visual system of the mouse*. Cambridge: MIT Press. pp.13-34.
- Yerkes, R.M. (1907). *The dancing mouse*. New York: Macmillan. pp.65-73.

(受稿 3 月 30 日：受理 5 月 7 日)