

初期視覚メカニズムと瞳孔反応

辻村 誠一

鹿児島大学 工学部

〒890-0065 鹿児島市郡元 1-21-40

1. はじめに

瞳孔は周囲の明るさに反応する。例えば、明るい部屋にいと小さくなり、暗い部屋にいと大きくなる。このことから瞳孔反応のメカニズムは、カメラなどの絞り調節機能と同様、網膜照度の調整を目的とする単純な光量制御システム回路であると考えられてきた。しかしながら、実際、瞳孔の直径は最小2mm程度から最大8mm程度にしか変化しない。このことは、瞳孔は網膜照度を最大で16分の1（もしくは16倍）程度しか制御できないことを示している。実際、我々が日常受ける光量は 10^{12} 程度の範囲で変化しているので、瞳孔の変化だけでは光量の調節には極めて不十分であることがわかる。このことから瞳孔制御システムは単なる網膜に入射する光量を調整する単純な光量制御システムではないことが示唆される。

このように周囲の明るさによって瞳孔の直径は、定常状態に緩やかに変化することが知られているが、一方でフラッシュなどの一過性の刺激にも瞳孔は過渡的な応答を示す。この持続的な応答と過渡的な応答が果たして一つの神経回路システムによって制御されているか否かは今もなお議論の対象である¹⁾。

特にこの過渡的な応答に関しては、刺激の輝度成分に対する反応 (Pupil Light Reflex: PLR) だけではなく、様々な刺激属性にも反応することが数多く報告されている。例えば、フリッカー刺激²⁾ や空間パターン^{3,4)}、運動^{5,6)}、波長や色^{5,7-17)} などが挙げられる。特に色光に対する瞳孔反応は木村によって詳細に解説されてい

る¹⁸⁾。瞳孔が様々な視覚属性をもつ刺激に対しても応答する事実は、瞳孔反応が結像性経路 (visual information pathway)、および非結像性経路 (non-visual information pathway) の機能的関連性を調べる上でも非常に興味深い研究対象であるといえる。

また最近では、網膜神経節細胞に新たな光受容体が発見され、この神経節細胞が瞳孔反応やサーカディアンリズムの機能に密接に関連していることから、瞳孔反応がさらに注目されている (例えば、19-27)。この神経節細胞は瞳孔反応について非常に重要な役割を担っていると考えられるが、現時点でその機能的な役割はほとんど解明されていない。しかし、様々な見地から興味深い結果が多数報告されているので後で簡単に紹介する。

このように瞳孔反応は多くの結像性経路の機能を反映していると言える。瞳孔の色への反応やその他の視覚属性への反応は、瞳孔制御システムが少なくともその初期の段階において、結像性経路と神経回路を共有している可能性が示唆されおり、視覚系一般の研究者にとっても非常に興味深いものとなっている。本稿では、L+M輝度メカニズムやL-M色メカニズムなど、心理物理学で提案されている視覚系の初期段階におけるメカニズムと瞳孔制御システムとの機能的関連性について概説する。

2. 初期視覚メカニズムと瞳孔反応

瞳孔反応が明るさや色に対して反応することは、瞳孔制御システムが錐体や杆体の入力を受けている一つの根拠になっている。最近の研究

によると、マウスの錐体や杆体を遺伝子操作により欠損させ、そのマウスに視覚刺激を提示することによって、これらの瞳孔反応への機能的な寄与を調べている（例えば、22, 27）。このようなノックアウトマウスを使う利点は、光受容体を欠損させることにより、どの受容体からどのような信号が瞳孔制御システムに入力しているのかを調べることが可能となることである。この手法では当然ヒトを対象に扱えないという制限があるので、ヒトを対象とした研究では、例えば、色覚異常者を被験者に用い、特定の錐体信号の瞳孔制御システムへの寄与を調べている研究が報告されている²⁸⁾。

一方、視覚刺激を慎重に制御することによっても、各々の光受容体から瞳孔制御システムへの寄与を調べることが可能である。実際、心理物理学では、テスト刺激を用いて光受容体を選択的に刺激する試みが古くからおこなわれている。最初に、各光受容体の分光感度と提示する視覚刺激の分光放射輝度から各光受容体に与える興奮度を計算する。次に、ターゲットとなる光受容体の興奮度のみを変調し、かつ、他の光受容体の興奮度は変化しないテスト刺激を選択する。このようなテスト刺激を用いることによって、ターゲットとなる受容体のみを選択的に刺激することが可能となる。手法の詳細については、例えば、Smithら(1996)などを参照するとよい²⁹⁾。

瞳孔が様々な視覚属性をもつ刺激に対して反応する事実は、前述のように結像性経路と非結像性経路が、少なくともその初期段階で処理を共有していることを示唆している。それでは、どのような初期段階のメカニズムが瞳孔制御システムに寄与しているのであろうか。心理物理学では初期段階のメカニズムとして、輝度刺激に反応する輝度メカニズムと色刺激に反応する色メカニズムが知られている。また、主に明るところで動作する明所視と暗いところで動作する暗所視が知られている。これらの初期メカニズムと瞳孔制御システムとの間の機能的関連性については研究が進められており、例えば以

下の報告がある。

輝度メカニズムと色メカニズムの瞳孔制御システムへの寄与についての研究では、輝度のみを変調させた輝度刺激を用いて輝度メカニズムを選択的に刺激し、また、色のみを変調した等輝度刺激を用いて色メカニズムを刺激することによって、それぞれのメカニズムから瞳孔制御システムへの寄与を調べるものである（例えば、5, 15, 30）。また、心理物理学ではこのような等輝度刺激を用いた実験手法は色相置換法(Hue substitution technique)として古くから知られている³¹⁻³⁵⁾。また、等輝度刺激でかつ、杆体の興奮度のコントラストも零である D-isoluminant 刺激³⁶⁾を使って色信号による瞳孔反応への寄与も調べられている³⁰⁾。D-isoluminant 刺激は、輝度コントラストと杆体興奮度のコントラストがともに零なので、暗所視における信号経路(杆体)と輝度経路の瞳孔反応への寄与を最小限に抑えることができると考えられている。それゆえ、色刺激の瞳孔反応への影響を明らかにすることが可能となる。D-isoluminant 刺激では、テスト刺激における杆体の興奮度と輝度信号(L+M)のコントラストを零にしたが、この手法を3錐体に拡張した刺激提示手法は錐体置換法(silent-cone substitution technique, もしくは、cone-silent substitution technique)と呼ばれている。この手法では、ターゲットとなる錐体以外の錐体の興奮度変化(錐体コントラスト)を零にする刺激を用いる。例えば、L錐体(Long-wavelength sensitive cone)がターゲットであれば、このL錐体の興奮度のみを変調するテスト刺激を用いる。この時、その他の錐体のコントラストは零である。この手法により、L錐体からの信号がどのように瞳孔反応に寄与するかを調べることができる。同様にM錐体(Middle-wavelength sensitive cone)、およびS錐体(Short-wavelength sensitive cone)をターゲットとしたテスト刺激も作成できる。輝度グレーティングや等輝度グレーティングもこれらの刺激を用いて表すことができる。例えば、輝度グレーティングは、L錐体の興奮度のみを変

調したL錐体グレーティングとM錐体の興奮度のみを変調したM錐体グレーティングを同位相、同じコントラストで加算したグレーティングで表すことができる。また、等輝度グレーティングは、同じ振幅をもつL錐体グレーティングとM錐体グレーティングを逆位相で加算して作成することが可能である。瞳孔反応がL錐体とM錐体の興奮度を加算した刺激によって生じていれば、輝度信号 ($IL+MI$) が瞳孔制御システムに寄与していることを示唆し、また、瞳孔反応がL錐体とM錐体の興奮度の差によって生じていれば、色信号 ($IL-MI$) が寄与していることを示唆している。換言すれば、このような刺激を用いることによって、瞳孔反応が、輝度 ($IL+MI$) メカニズムか、もしくは色 ($IL-MI$) メカニズムによって生じているかを確認することが可能になる。

3. 瞳孔の等反応コントラスト

図1は瞳孔の等反応コントラストをL、M錐体コントラスト空間にプロットした模式図である。横軸はL錐体の興奮度のみを変調させたテスト刺激のコントラストを示し、縦軸はM錐体の興奮度のみを変調したテスト刺激のコントラストを示している。原点はL、M錐体のコントラストが零である刺激、すなわち背景刺激を示

している。この空間での原点を起点とするベクトルの長さはテスト刺激のコントラストの大きさを示し、ベクトルの方向はL錐体刺激とM錐体刺激を加算する割合を示している。第1象限および第3象限は、L錐体刺激とM錐体刺激が同位相で加算されており、第2象限および第4象限では逆位相で加算されている。この空間で閾値や等反応コントラストをプロットすることによって、内在する錐体間の相互作用を明らかにすることが可能となる。例えば、図1の左パネルの点は、各ベクトル方向における等反応コントラストを示している。ここで等反応コントラストとは、瞳孔がある一定値収縮するために必要なコントラストとして定義している。第2、4象限は原点に近く、第1、3象限の点は原点から遠い。このことは、L、M錐体刺激が逆位相に加算された刺激（第2、4象限）に対しては瞳孔反応が大きく、同位相で加算された刺激では小さいことを示している。また、第2、4象限の点では、概ね直線で近似できることがわかる。このことは、L錐体とM錐体が逆位相で線形に加算された信号によって、主に瞳孔反応が誘発されていることを示している。すなわち、心理物理学で提案されているモデルの一つである線形の $IL-MI$ 色メカニズムが瞳孔反応に寄与していることを意味している。一方、右側のパ

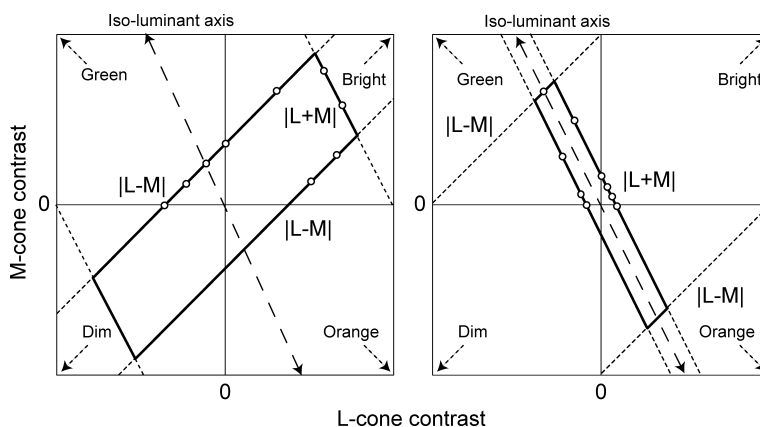


図1 L、M錐体コントラスト空間で表した様々な刺激に対する瞳孔の等反応コントラストの模式図。横軸はL錐体コントラストを表し、縦軸はM錐体コントラストを表している。左のパネルは $IL-MI$ 色メカニズムが主に瞳孔反応を生じさせ、右側のパネルは $IL+MI$ メカニズムが主に瞳孔反応を生じさせている場合を示す。詳細については本文を参照のこと。

ネルでは、第1, 3象限の閾値が低く直線で近似できる。このことは、L錐体とM錐体が同位相で線形に加算されていることを示し、線形のL+M輝度メカニズムが瞳孔反応を生じさせていることを意味している。このようにL, M錐体コントラスト空間で閾値をプロットすることにより、内在するメカニズムを錐体信号の関数として推定することが可能となる。

以上の観点から瞳孔反応に寄与する錐体間メカニズムを明らかにするために我々は以下の実験を行った¹⁶⁾。刺激としてCRTに直径10度の円形刺激を提示した。刺激の提示時間は2秒間で、刺激提示の前後2秒間を含めて瞳孔反応を測定した(図2)。背景の輝度は杆体の影響を少なくするために高輝度に設定した。図3に錐体

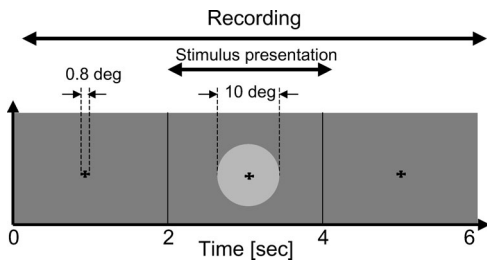


図2 実験で用いたテスト刺激の提示手順。テスト刺激をCRT画面の中心に2秒間提示した。瞳孔反応はテスト刺激の前後2秒間記録した。

コントラスト空間で表したテスト刺激を示す。例えば、テスト刺激 a-a' は輝度グレーティングを示す。このグレーティングは、先に述べた同じコントラストをもつL錐体グレーティングとM錐体グレーティングを同位相で加算したグレーティングである。また、b-b' は等輝度グレーティングを示す。測色的な等輝度グレーティングはL錐体グレーティングとM錐体グレーティングの振幅が同じ大きさで、かつ逆位相であることが必要である。この背景の場合、背景のL錐体の興奮度とM錐体の興奮度の比は2.0としているので、この条件を満たす測色的な等輝度方向は $\tan^{-1}(2.0) \cong 117$ 度となる。

図4に輝度グレーティング、等輝度グレーティングに対する瞳孔反応を示す。左側の2つのパネルは輝度グレーティングに対する瞳孔反応を示し、右側のパネルは等輝度グレーティングに対する瞳孔反応を示す。横軸は時間、縦軸は瞳孔直径を示している。刺激は2秒間提示し、提示したタイミングを横軸上のボックスで表している。刺激のコントラストは両刺激ともに、L, M錐体コントラスト空間上で0.16である。等輝度グレーティングに対する反応は、輝度グレーティングに対する反応に比較して大きいことがわかる。このことは瞳孔反応に寄与す

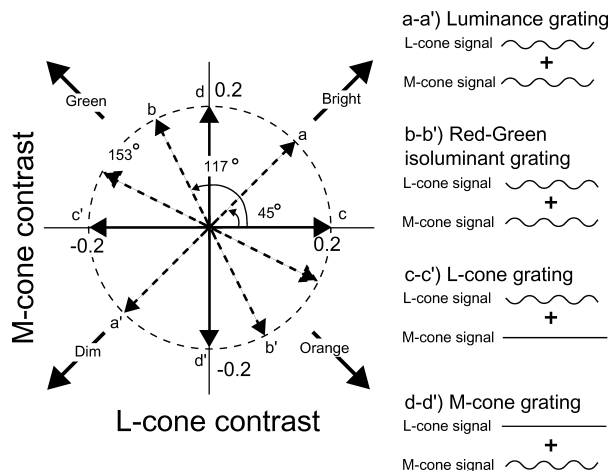


図3 L, M錐体コントラスト空間で表したテスト刺激。L錐体の興奮度のみ変調するL錐体グレーティングとM錐体の興奮度のみ変調するM錐体グレーティングを様々な割合で加算したテスト刺激を用いた。ベクトルの角度は両グレーティングを加算した割合を示し、ベクトルの長さはテスト刺激のコントラストを示す。

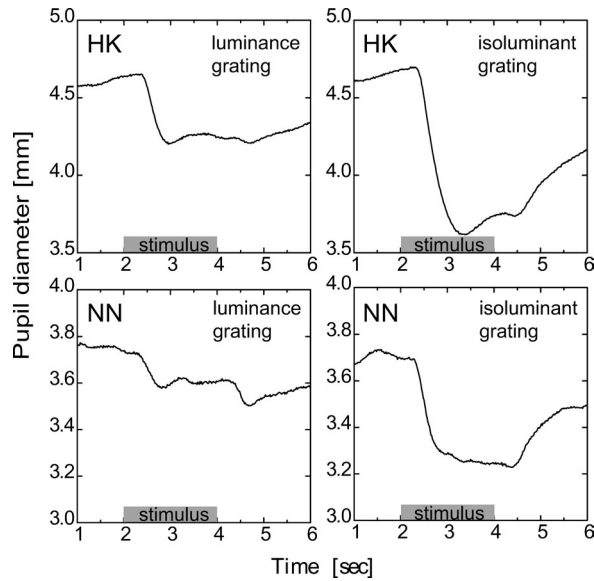


図4 輝度刺激に対する瞳孔反応（左パネル）および、等輝度刺激に対する瞳孔反応（右パネル）。横軸は時間、縦軸は瞳孔直径を示す。横軸上のボックスはテスト刺激の提示タイミングを示している。両被験者ともに、この実験条件では輝度刺激に対する反応よりも等輝度刺激に対する瞳孔反応が大きいことがわかる。

る IL-MI 色メカニズムの感度が、瞳孔反応に寄与する IL+MI 輝度メカニズムの感度よりも高いことを示唆している。これらの結果はこれら2つの刺激に対して、異なるメカニズムが瞳孔反応に寄与していることを示唆している。

4. 初期視覚メカニズムと瞳孔反応の潜時

これらの2つの刺激に対する瞳孔反応をさらに詳細に比較すると潜時にも差があることが明らかになっている^{14,16,17}。図5に輝度刺激と等輝度刺激に対する瞳孔反応の潜時の違いを示す。横軸は時間で縦軸は瞳孔直径である。テスト刺激を提示したタイミングを横軸上のボックスで表している。実線は輝度刺激に対する瞳孔反応を示し、点線は等輝度刺激に対する反応を示している。潜時を比較するために振幅とベースラインは両条件で一致させている。両被験者ともに刺激のオンセットから200–300ms後に縮瞳が始まることが観測される。しかしながら、等輝度刺激に対する反応は輝度刺激に対する瞳孔反応より約70–100ms遅れていることがわかる。どうしてこのような差が生じるのかはいまだ明らかでないが、処理の段階での差¹⁴)という説や異なる経路での伝達速度の差¹⁷)という説が提案されている。いずれにせよ、この結果は少なくとも2つのメカニズムが瞳孔制御システムに寄与している可能性を示唆している。

先に述べたように、瞳孔の等反応コントラストを錐体コントラスト空間でプロットすることにより、どのようなメカニズムが瞳孔制御システムに寄与しているかを知る手掛かりとなる。図6に瞳孔反応のL, M錐体コントラスト空間における等反応曲線を示す。それぞれの点から原点までの距離は、瞳孔を0.2mm縮瞳させる刺激のコントラストを示し、テスト刺激のコントラストに対する瞳孔反応の振幅特性から求めている。左のパネルの被験者では各データ点が右の被験者と比較して原点に近い。このことは、左の被験者は右の被験者に比較して、同じコントラストをもつ刺激に対して瞳孔反応が大きいことを示している。両被験者のデータを比較すると、曲線の大きさは異なるが等反応曲線の形が類似していることがわかる。実際、45–225度方向の輝度刺激を除き、両被験者ともに正の傾

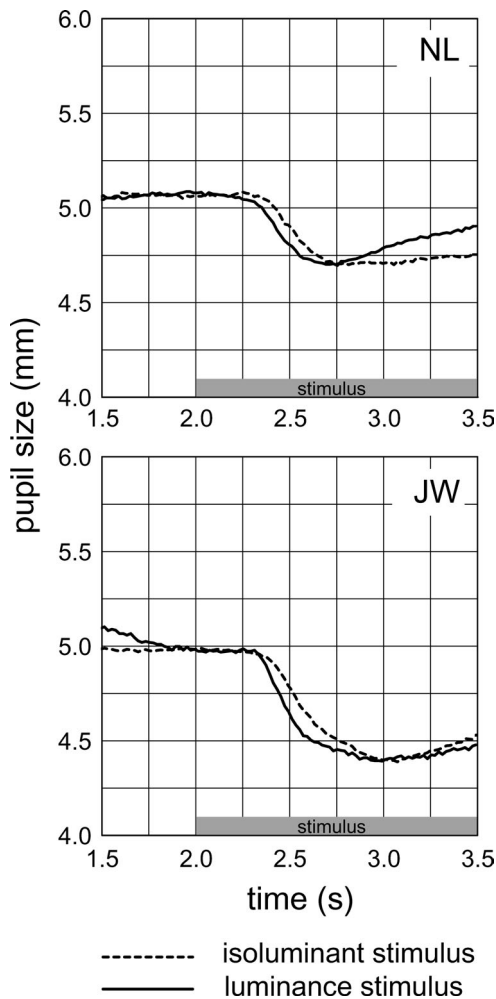


図5 輝度刺激に対する反応と等輝度刺激に対する潜時の差。横軸は時間、縦軸は瞳孔直径を示す。潜時を比較するために瞳孔の振幅およびベースラインは両被験者の平均値に合わせている。

きをもつ直線で近似することができる。この2本の直線上の刺激はL錐体の興奮度とM錐体の興奮度を減算した値が一定になる刺激を示している。すなわち、この結果はIL-MI色メカニズムが瞳孔制御システムに寄与していることを示唆している。

5. 瞳孔反応と閾値曲線との一致

図7の左側のパネルは図6と同様、L、M錐体コントラスト空間における瞳孔の等反応曲線を示している。右側のパネルは同じ刺激を用い

ているが、心理物理学測定法で得られた変化検出閾値曲線である。測定には変形上下法 (interleaved staircase method) を用い79%の閾値を用いている。どちらのパネルも傾きが概ね1の直線で近似できる。先行研究においても低時間周波数では閾値曲線が、L、M錐体コントラスト空間でプロットすると傾きが1の直線で近似できることが知られている³⁷⁾。瞳孔の等反応曲線と変化検出閾値曲線が同じ傾きをもつ直線で近似できることは、2つの経路が線形のIL-MI色メカニズムを共有していることを示唆している。

ここで特に重要なことは、他覚的評価法による瞳孔反応測定結果と主観的評価法による変化検出閾値測定結果が、ともに傾き1の直線で近似できるという点である。このことは、必ずしも全ての刺激条件で瞳孔の等反応曲線と変化検出閾値曲線が一致していることを示しているということではない。しかしながら、少なくとも初期段階において結像性経路と非結像性経路が神経回路を共有していることを示唆している、という点において非常に重要であると考えられる。

6. メラノプシンを含む神経節細胞と瞳孔反応

以上、結像性経路と非結像性経路において共有する初期視覚メカニズムの可能性について概説したが、最近、結像性経路および非結像性経路の双方の経路に投射している可能性がある新たな神経節細胞が発見され、興味深い知見が蓄積されているのでここで簡単に紹介する。人間の光受容器は赤緑青の3種類の錐体と杆体だけであると考えられていたが、最近になって新たな光受容器の存在が明らかとなった(例えば、26)。その光受容器とは、視物質メラノプシンを含む特別な神経節細胞である (melanopsin-containing Retinal Ganglion cells: mRGCs, もしくは intrinsically photosensitive retinal ganglion cells: ipRGCs)。この神経節細胞は単体で光刺激に神経応答を示し、かつ、その信号は、生体リズムを調節していると考えられている視交叉上

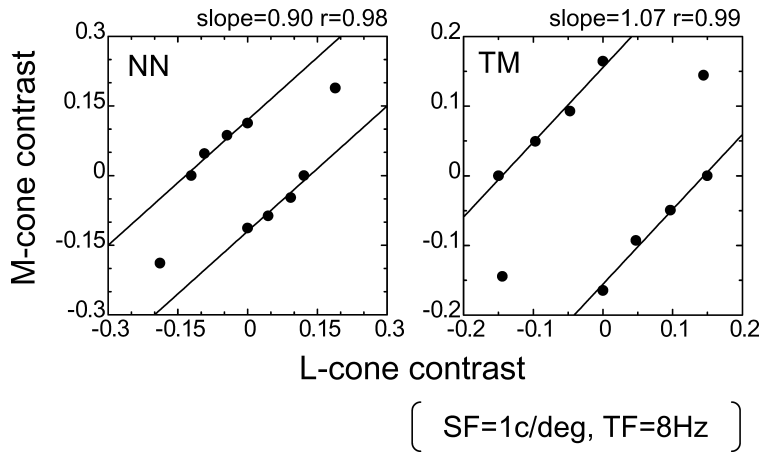


図6 L, M錐体コントラスト空間で表した瞳孔の等反応曲線. 横軸はL錐体コントラストを示し, 縦軸はM錐体コントラストを示す. 図中の点は瞳孔直径が0.2mm変化するために必要なコントラストを示している. 近似直線は線形のIL-MI色メカニズムを示し, パネルの右上に近似直線の傾きと相関係数を示している.

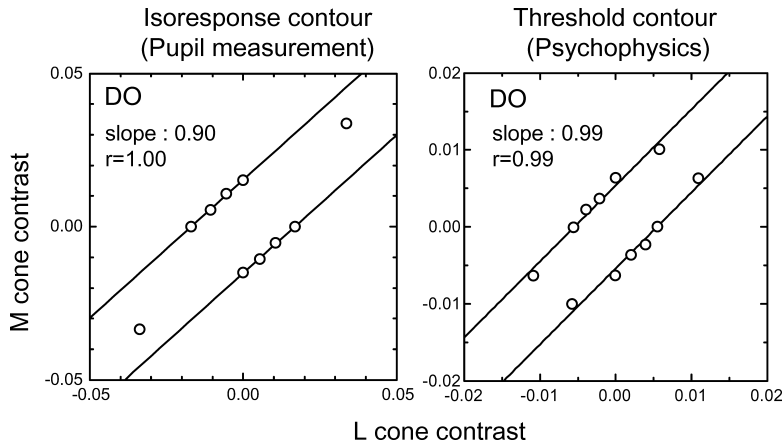


図7 L, M錐体コントラスト空間で表した瞳孔の等反応曲線(左パネル)と心理物理学測定法で求めた変化検出閾値(右パネル). 図中の点は瞳孔直径が0.3mm変化するために必要なコントラストを示している. パネル内の値は近似直線の傾きおよび相関係数を示している.

核や瞳孔反射をつかさどっている視蓋前域などに投射している. さらに驚くことには, この神経節細胞は, 視覚情報を伝達している外側膝状体から視覚野への経路にも投射しているという報告もある²⁶⁾. このことは, 従来, 視覚の研究は3錐体と杆体のみを対象としてきたので驚くべきことである. 最近, Gamlinらは, マカクサルを用いて薬理的に錐体および杆体経路の信号をブロックすることによってmRGCを機能的に分離した³⁸⁾. 分離前では赤色, 青色のテスト刺激に対して瞳孔反応が生じるが, 分離後では赤

色刺激に対しては瞳孔反応がほとんど見られず, 青色刺激に対しては持続的な応答が確認された. mRGCは生理学的に持続的な応答を示すという報告があることから²⁶⁾, 彼らはこの青色のテスト刺激に対する反応がmRGCによって生じている反応であると考えている. さらに最近の研究によると遺伝子操作によってmRGCを欠損させたマウスでは, パターン刺激を知覚できるが瞳孔反応や生体リズムは障害を受けることが報告されている³⁹⁾. このことは, 従来型の結像性経路に投射している神経節細胞は, 非結像性経路に

寄与していないことを示している。結像性経路と非結像性経路がどのような神経回路を共有し、また、どのような神経回路が経路特有なものなのかは、今後、研究がさらに発展して明らかになっていくと期待している。mRGCについての形態学的、生理学的側面については多数の概説があるので興味がある人はそれらを参照して頂きたい⁴⁰⁻⁴⁴⁾。

mRGCの非結像性経路への寄与は、現在多くの研究者が取り組んでいる課題の一つである。mRGCの非結像性経路および結像性経路への影響を定量的に調べるためには、mRGCの興奮度を推定することが必要であるが、従来の表色系ではmRGCへの物理刺激量を定義できない。輝度や色度などの測光量は網膜の錐体、杆体細胞のみを考慮しており、mRGCを考慮していないからである。すなわち、従来の表色系はmRGCの興奮度を反映することができない。このことは、実験でテスト刺激を用いる場合、分光エネルギーでテスト刺激を定義する必要があることを意味している。mRGCの興奮度を視覚刺激によって定量化するために、mRGCの分光感度特性を早急に特定し、刺激を適切に記述することを可能とすることが、多くの研究者にとって必要であると考えている。

文 献

- 1) J. L. Barbur: Learning from the pupil: Studies of basic mechanisms and clinical applications. *L. M. Chalupa and J. S. Werner (Eds.): The Visual Neuroscience*. Vol. 1, MIT Press, Cambridge, 641-656, 2004.
- 2) A. Troelstra: Detection of time-varying light signals as measured by the pupillary response. *Journal of the Optical Society of America*, **58**, 685-690, 1968.
- 3) J. Slooter and D. van Norren: Visual acuity measured with pupil responses to checkerboard stimuli. *Investigative Ophthalmology and Visual Science*, **19**, 105-108, 1980.
- 4) K. Ukai: Spatial pattern as a stimulus to the pupillary system. *Journal of the Optical Society of America A*, **2**, 1094-1100, 1985.
- 5) J. L. Barbur, A. J. Harlow and A. Sahraie: Pupillary responses to stimulus structure, colour and movement. *Ophthalmic and Physiological Optics*, **12**, 137-141, 1992.
- 6) A. Sahraie and J. L. Barbur: Pupil response triggered by the onset of coherent motion. *Graefes' Archive for Clinical and Experimental Ophthalmology*, **235**, 494-500, 1997.
- 7) M. Alpern and F. W. Campbell: The spectral sensitivity of the consensual light reflex. *Journal of Physiology*, **164**, 478-507, 1962.
- 8) M. Kohn and M. Clynes: Color dynamics of the pupil. *Annals of New York Academy of Sciences*, **156**, 931-950, 1969.
- 9) R. S. Young and M. Alpern: Pupil responses to foveal exchange of monochromatic lights. *Journal of the Optical Society of America*, **70**, 697-706, 1980.
- 10) H. Krastel, E. Alexandridis and J. Gertz: Pupil increment thresholds are influenced by color opponent mechanisms. *Ophthalmologica*, **191**, 35-38, 1985.
- 11) R. S. Young, B. C. Han and P. Y. Wu: Transient and sustained components of the pupillary responses evoked by luminance and color. *Vision Research*, **33**, 437-446, 1993.
- 12) E. Kimura and R. S. Young: Nature of the pupillary responses evoked by chromatic flashes on a white background. *Vision Research*, **35**, 897-906, 1995.
- 13) E. Kimura and R. S. Young: A chromatic-cancellation property of human pupillary responses. *Vision Research*, **36**, 1543-1550, 1996.
- 14) J. L. Barbur, J. Wolf and P. Lennie: Visual processing levels revealed by response latencies to changes in different visual attributes. *Proceedings of the Royal Society of London. Series B, Biological Sciences*, **265**, 2321-2325, 1998.
- 15) P. D. Gamlin, H. Zhang, A. Harlow and J. L.

- Barbur: Pupil responses to stimulus color, structure and light flux increments in the rhesus monkey. *Vision Research*, **38**, 3353–3358, 1998.
- 16) S. Tsujimura, J. S. Wolffsohn and B. Gilmartin: A linear chromatic mechanism drives the pupillary response. *Proceedings of the Royal Society of London. Series B, Biological Sciences*, **268**, 2203–2209, 2001.
 - 17) S. Tsujimura, J. S. Wolffsohn and B. Gilmartin: Pupil responses associated with coloured afterimages are mediated by the magnocellular pathway. *Vision Research*, **43**, 1423–1432, 2003.
 - 18) 木村英司：色光に対する瞳孔反応：その特性と基礎視覚過程. *Vision*, **9**, 107–117, 1997.
 - 19) I. Provencio, G. Jiang, W. J. De Grip, W. P. Hayes and M. D. Rollag: Melanopsin: An opsin in melanophores, brain, and eye. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America, USA*, **95**, 340–345, 1998.
 - 20) S. Hattar, R. J. Lucas, N. Mrosovsky, S. Thompson, R. H. Douglas, M. W. Hankins, J. Lem, M. Biel, F. Hofmann, R. G. Foster and K. W. Yau: Melanopsin and rod-cone photoreceptive systems account for all major accessory visual functions in mice. *Nature*, **424**, 76–81, 2003.
 - 21) R. J. Lucas, S. Hattar, M. Takao, D. M. Berson, R. G. Foster and K. W. Yau: Diminished pupillary light reflex at high irradiances in melanopsin-knockout mice. *Science*, **299**, 245–247, 2003.
 - 22) S. Panda, S. K. Nayak, B. Campo, J. R. Walker, J. B. Hogenesch and T. Jegla: Illumination of the melanopsin signaling pathway. *Science*, **307**, 600–604, 2005.
 - 23) X. Qiu, T. Kumbalasiri, S. M. Carlson, K. Y. Wong, V. Krishna, I. Provencio and D. M. Berson: Induction of photosensitivity by heterologous expression of melanopsin. *Nature*, **433**, 745–749, 2005.
 - 24) D. M. Berson, F. A. Dunn and M. Takao: Phototransduction by retinal ganglion cells that set the circadian clock. *Science*, **295**, 1070–1073, 2002.
 - 25) Z. Melyan, E. E. Tarttelin, J. Bellingham, R. J. Lucas and M. W. Hankins: Addition of human melanopsin renders mammalian cells photoresponsive. *Nature*, **433**, 741–745, 2005.
 - 26) D. M. Dacey, H. W. Liao, B. B. Peterson, F. R. Robinson, V. C. Smith, J. Pokorny, K. W. Yau and P. D. Gamlin: Melanopsin-expressing ganglion cells in primate retina signal colour and irradiance and project to the LGN. *Nature*, **433**, 749–754, 2005.
 - 27) N. F. Ruby, T. J. Brennan, X. Xie, V. Cao, P. Franken, H. C. Heller and B. F. O'Hara: Role of melanopsin in circadian responses to light. *Science*, **298**, 2211–2213, 2002.
 - 28) J. L. Barbur, A. J. Harlow and G. T. Plant: Insights into the different exploits of colour in the visual cortex. *Proceedings of the Royal Society of London. Series B, Biological Sciences*, **258**, 327–334, 1994.
 - 29) V. C. Smith and J. Pokorny: The design and use of a cone chromaticity space, A tutorial. *Color Research and Application*, **21**(5), 375–383, 1996.
 - 30) J. L. Barbur: 'Double-blindsight' revealed through the processing of color and luminance contrast defined motion signals. *Progress in Brain Research*, **144**, 243–259, 2004.
 - 31) R. W. Bowen, D. T. Lindsey and V. C. Smith: Chromatic two-pulse resolution with and without luminance transients. *Journal of the Optical Society of America*, **67**, 1501–1507, 1977.
 - 32) M. E. Breton: Hue substitution: wavelength latency effects. *Vision Research*, **17**, 435–443, 1977.
 - 33) J. Pokorny, R. W. Bowen, D. T. Williams and V. C. Smith: Duration thresholds for chromatic stimuli. *Journal of the Optical Society of America*, **69**, 103–106, 1979.
 - 34) R. W. Bowen, J. Pokorny and V. C. Smith: Isolating colour vision mechanisms with hue

- substitution. *Nature*, **285**, 440, 1980.
- 35) R. W. Bowen: Latencies for chromatic and achromatic visual mechanisms. *Vision Research*, **21**, 1457–1466, 1981.
- 36) R. S. Young and D. Y. Teller: Determination of lights that are isoluminant for both scotopic and photopic vision. *Journal of the Optical Society of America A*, **8**, 2048–2052, 1991.
- 37) A. Chaparro, C. F. Stromeyer 3rd, G. Chen and R. E. Kronauer: Human cones appear to adapt at low light levels: measurements on the red-green detection mechanism. *Vision Research*, **35**, 3103–3118, 1995.
- 38) P. D. Gamlin, D. H. McDougal, J. Pokorny, V. C. Smith, K. W. Yau and D. M. Dacey: Human and macaque pupil responses driven by melanopsin-containing retinal ganglion cells. *Vision Research*, **47**, 946–954, 2007.
- 39) A. D. Guler, J. L. Ecker, G. S. Lall, S. Haq, C. M. Altimus, H. W. Liao, A. R. Barnard, H. Cahill, T. C. Badea, H. Zhao, M. W. Hankins, D. M. Berson, R. J. Lucas, K. W. Yau and S. Hattar: Melanopsin cells are the principal conduits for rod-cone input to non-image-forming vision. *Nature*, **453**, 102–105, 2008.
- 40) D. M. Berson: Strange vision: ganglion cells as circadian photoreceptors. *Trends in Neurosciences*, **26**, 314–320, 2003.
- 41) G. C. Brainard and J. P. Hanifin: Photons, clocks, and consciousness. *Journal of Biological Rhythms*, **20**, 314–325, 2005.
- 42) R. N. Van Gelder: Nonvisual ocular photoreception in the mammal. *Methods in Enzymology*, **393**, 746–755, 2005.
- 43) R. G. Foster, M. W. Hankins and S. N. Peirson: Light, photoreceptors, and circadian clocks. *Methods in Molecular Biology*, **362**, 3–28, 2007.
- 44) A. Kawasaki and R. H. Kardon: Intrinsically photosensitive retinal ganglion cells. *Journal of Neuro-ophthalmology*, **27**, 195–204, 2007.