

…されど網膜

東京大学名誉教授, 立命館大学総合科学技術研究機構 立花 政夫

本稿は, 2015年3月末の定年退職に際して2月におこなった最終講義の一部をまとめたものである。

I. 網膜の構造

脊椎動物の網膜は, 眼球の内側に貼り付いた厚さ約0.2mmの神経組織であり, 発生学的には神経管に由来する中枢神経系の一部である。角膜や水晶体によって網膜上に投影された外界像は, 二次元配列された視細胞の働きで, 各々に入射した光の強度と波長に依存した電気信号(過分極性の緩電位応答)に変換される。視細胞—双極細胞間のシナプス伝達は水平細胞によって修飾され, 双極細胞—神経節細胞間のシナプス伝達はアマクリン細胞によって修飾される。神経節細胞の軸索は眼球を出て視神経となり, 視覚情報をスパイク発火によって脳に伝える。視細胞は1億個以上あるのに視神経線維は約百万本しかないために, 網膜は視覚情報を符号化して脳に送っている。

II. 1970年代半ばにおける網膜研究

眼球に光を与えると角膜側から複雑な電位波形(網膜電図, electroretinogram: ERG)を記録できることが19世紀半ばには知られていた[1]。1933年にGranit[2]によってERGの成分が分離され, その後, 網膜における各成分の発生部位を明らかにする研究が活発に行われた。1960年代になってERGの研究が一段落し[3], その後は, 各網膜神経細胞の機能を明らかにするために微小電極を細胞内に直接刺入して光応答を記録する研究が進展した。富田ら[4,5]はコイの錐体視細胞から過分極性光応答を記録することに成功し, スペクトル感度の違いから3種類のサブタイプ(赤錐体, 緑

錐体, 青錐体)に分類できることを示し, Young-Helmholtzの三原色説が視細胞レベルで成立していることを証明した。一方, Kuffler[6]らは, 網膜の出力をになう神経節細胞は, 特定の小領域(受容野)を光照射するとスパイク発火することを見いだした。光を点けた時に発火するON型, 消した時に発火するOFF型, 点灯・消灯時に発火するON/OFF型があり, 同心円状をした受容野は中心一周辺拮抗型であった。

中枢神経系に属するが比較的単純な層構造をしている網膜は, 脊椎動物(とりわけ哺乳類)の複雑な脳の代替(モデル)として, 無脊椎動物の神経系や昆虫の脳と共に, 注目を浴び(Dowling[7]), 日本でも多くの網膜研究グループが存在した。

III. ON経路とOFF経路

私が慶應義塾大学医学部生理学教室で網膜研究を始めた1974年は, 前年に富田恒男先生が定年退職され, 村上元彦先生が教授に, 金子章道先生が助教授に昇任された年であった。初代教授の加藤元一先生もご健在で, 毎年, 「不減衰学説」や「単一神経繊維からの記録」について様々なエピソードを交えた感銘深い特別講義をされた。金子先生は, Harvard Medical SchoolのDepartment of Neurobiologyで網膜細胞に細胞内染色法を適用して画期的な研究[8]をされ, 帰国して間もない頃であった。金子先生のご指導を受け, 細胞内記録用アンプの製作に始まり, 剥離網膜標本, 微小電極, 溶液等の作成法や光応答の記録法など, 電気生理学の基本を学んだ。しばらくしてEdward V. Famiglietti Jr.が来日し, 網膜内網状層におけるON経路とOFF経路に関する共同研究を行った

[9]. 光応答を記録した細胞を細胞内染色した結果、内網状層の遠位側 (a 層) には、OFF 型双極細胞の軸索終末部と OFF 型アマクリン細胞や OFF 型神経節細胞の樹状突起が広がっており、一方、内網状層の近位側 (b 層) には、ON 型双極細胞の軸索終末部と ON 型アマクリン細胞や ON 型神経節細胞の樹状突起が広がっていることがわかり、ON 経路と OFF 経路が双極細胞の段階で別れ、それぞれが視覚中枢に送られることが明らかになった。

IV. 単離した網膜神経細胞の膜特性

1979 年 3 月に医学博士号を取得し、4 月に岡崎の生物科学総合研究機構 (1981 年から岡崎国立共同研究機構) 生理学研究所の生体情報研究系に金子先生が教授として、私が助手として赴任した。10 月には Harvard Medical School の Department of Neurobiology に留学した。神経生物学という新たな分野を切り開いた Stephan Kuffler 先生をはじめ、David Hubel, Torsten Wiesel, Edward Kravitz, David Potter, Edwin Furshpan 諸先生という錚々たる教授陣に数十名のポストドクや若手研究者が加わり、研究の熱気に包まれていた。Kuffler 先生は科学者としてのみならず、その人間性からまさに別格の存在であった。私は Wiesel 先生のグループに属したが、大脳視覚皮質の研究を行うのではなく、Peter MacLeish らと共に網膜から単離した細胞を使って膜特性を解析する実験を行った [10]。これは、神経回路の解析には、シナプス伝達のみならず個々の神経細胞の特性を知ることが必須だと考えたからである。網膜では、神経節細胞を除くほとんどの神経細胞が光刺激に対してスパイク発火ではなく緩電位で応答する。ところが、蛋白質分解酵素を使って単離した水平細胞に微小電極を刺入して膜特性を調べたところ、 Ca^{2+} スパイクを発生することがわかった [11]。また、膜電位固定法を適用して膜電流を分離して解析すると、 Ca^{2+} 電流以外に 3 種類の K^{+} 電流が存在することが明らかになった [12]。留学中の 1980 年 10 月に Kuffler 先生が逝去され、翌年に Hubel, Wiesel 両先生がノーベル生理学・医学

賞を受賞されたが、Kuffler 先生がご健在だったら 3 人が共同受賞されたのにと悔やまれる。

ちょうどこの頃、Neher と Sakmann らによってパッチクランプ法が開発された [13]。単離した網膜細胞は細胞表面が綺麗なために、パッチクランプ法を適用するのに、まさに理想的な標本であった。1982 年 3 月に生理学研究所に戻ると、同じ建物の 6 階には入澤宏先生の研究室があり、ここでは心臓から単離した心筋細胞にパッチクランプ法を適用して電流系の解析が行われていた。これまで心臓と網膜は全くかけ離れた標本であり、共通言語など見当たらないと思われていたが、パッチクランプ法の適用により、標本が異なっても類似したイオンチャネルが見つかることもあり、それぞれの細胞の膜特性は、発現しているイオンチャネルのタイプやサブタイプに依存することが理解できるようになった。金子先生と共に網膜から単離した各種神経細胞にパッチクランプ法を適用して、膜電流系および化学伝達物質に対する応答特性を解析した [14-18]。

V. 緩電位応答のシナプス伝達機構

1988 年 10 月に古巣の東京大学文学部心理学研究室に助教授として異動した。これまでとは異なる研究を始めたいと思っていたので、まず、伝達物質の放出機構を解析することにした。これは、慶應義塾大学時代の細胞内染色実験で、コイ網膜には巨大な軸索終末部を持つ Mb1 型 (ON 型) 双極細胞が存在することに気づき [9]、いつかはこの細胞を使って実験をしてみたいと考えていたからである。聴覚系の Calyx of Held と共に Mb1 型双極細胞は、シナプス前終末部にパッチクランプ法などの電気生理学的手法を適用することができる数少ない標本である。

キンギョ網膜の Mb1 型双極細胞を単離して膜電流系の解析をおこなったところ、 Ca^{2+} 電流は L 型であった [19]。当時、伝達物質の放出に関わるのは P/Q 型であると信じられていたので、L 型が伝達物質の放出に関わるか否かを検討することにした。双極細胞の伝達物質はグルタミン酸であると考えられていたので、グルタミン酸受容体が豊

富に存在するアメリカナマズ網膜の水平細胞をグルタミン酸センサーとして利用することにした。双極細胞を脱分極させてL型Ca²⁺電流を活性化させると、水平細胞からグルタミン酸応答を記録することができた [20, 21]。

Ca²⁺イメージングの結果、L型Ca²⁺電流はMb1型双極細胞の軸索終末部に局在しており [20]、軸索終末部内のCa²⁺濃度は、細胞内Ca²⁺バッファーと細胞膜のCa²⁺ポンプ及びNa⁺/Ca²⁺トランスポーターによって制御されていることもわかった [22]。

軸索終末部での開口放出に伴う膜容量変化を計測し、伝達物質放出機構を詳細に調べた結果、活性化のキネティクスが遅いL型Ca²⁺電流によってグルタミン酸が放出されるにもかかわらず、Ca²⁺電流のテール電流を利用して最短のシナプス遅延を調べたところ1ms以下であり、カエルの神経筋標本に比べて遜色のないことがわかった [23]。また、全反射顕微鏡を用いて軸索終末部のアクティブゾーンに存在するシナプスリボンの位置、Ca²⁺電流の流入部位、シナプス小胞の開口放出部位をイメージングする実験をおこなった [24]。その結果、シナプスリボンの直下にCa²⁺電流の流入部位が局在しており、シナプスリボンの近傍で早い一過性のグルタミン酸放出が生じ、シナプスリボンから離れた部位で遅い持続性の放出が生じることが明らかになった。電子顕微鏡でMb1型双極細胞の軸索終末部におけるシナプス部位を調べたところ、リボンありとリボンなしアクティブゾーンの直下にそれぞれシナプス後肥厚のあるプロセスが伸びてシナプスを形成していた。したがって、Mb1型双極細胞軸索終末部からのグルタミン酸の一過性放出と持続性放出は、それぞれ異なるシナプス後細胞のグルタミン酸受容体によって受容されている可能性が強く示唆された。

VI. 神経回路におけるシナプス伝達

単離した神経細胞の振る舞いからだけでは神経回路の機能を明らかにすることができない。そこで、網膜スライス標本にホールセルクランプ法を適用し、光刺激や電気刺激を与えてシナプス伝達

について検討した。

キンギョ網膜のスライス標本でMb1型双極細胞を膜電位固定しようとしたがスペースクランプがうまくかからなかった。その原因を探ると、Mb1型双極細胞の樹状突起間にギャップ結合があり、電気的ネットワークを介して電流が漏れていることがわかった [25]。さらに、軸索終末部で発生したCa²⁺スパイクは隣接する双極細胞に約10msの遅延でCa²⁺スパイクを発生させることが明らかになった。

双極細胞軸索終末部からのグルタミン酸放出は、Ca²⁺電流の活性化のみによって制御されているわけではない。Mb1型双極細胞の軸索終末部には、アマクリン細胞との間に相反性シナプス (reciprocal synapse) とアマクリン細胞からの通常シナプス (conventional synapse) が存在する。これらはいずれもGABA作動性の抑制性入力である。相反性シナプスは局所的な抑制をかけ、通常シナプスはMb1型双極細胞の電気的ネットワークを介して広領域から側抑制をかけることがわかった [26]。

視細胞や双極細胞は光刺激によって緩電位応答を発生し、L型Ca²⁺電流によってグルタミン酸の持続的な放出が制御される。正常なシナプス伝達のためには、シナプス間隙のグルタミン酸濃度が高くなりすぎないように調節される必要がある。そこで、マウス網膜のスライス標本を作製し、外網状層における桿体視細胞から桿体 (ON型) 双極細胞へのシナプス伝達を調べた [27]。グルタミン酸トランスポーターの非特異的阻害剤DL-threo-β-benzyloxyaspartate (TBOA) を投与すると、桿体双極細胞における光応答が遅延した。しかし、網膜のグリア細胞であるMüller細胞に特異的に発現しているグルタミン酸トランスポーターGLASTをノックアウトしたマウスの網膜スライス標本を用いて桿体視細胞—桿体双極細胞間のシナプス伝達を調べたところ、何ら異常は認められなかったが、TBOAによる阻害効果はあった。そこで、網膜神経細胞に存在する他のグルタミン酸トランスポーター (EAAC1 やGLT1) の関与も検討したが、いずれも桿体視細胞—桿体双極細胞間

のシナプス伝達には影響を与えないことがわかった。一方、桿体視細胞の軸索終末部にグルタミン酸を局所投与したり、桿体視細胞自体を脱分極させたりすると、TBOA 感受性の電流（グルタミン酸トランスポーターの活性化に伴う陰イオン電流）が発生した。モデルシミュレーションによって、桿体視細胞の軸索終末部から持続的にシナプス間隙に放出されたグルタミン酸は、自身の軸索終末部に高密度で存在するグルタミン酸トランスポーターによって約 100ms の遅れで全量が回収されることが推定された。このように、桿体視細胞の緩電位応答に対応して放出されるグルタミン酸は、グリア細胞を介することなく、桿体視細胞のグルタミン酸トランスポーターによって非常に効率的に回収されており、シナプス後細胞にキネティクスのはやいグルタミン酸応答を引き起こすことができる。また、内網状層においても、双極細胞軸索終末部から放出されるグルタミン酸は、グルタミン酸トランスポーターによって回収されていた [28]。

VII. 受容野をこえて

網膜における神経回路は、構成要素である神経細胞の膜特性や神経細胞間のシナプス伝達を調べるだけでは、その機能を十全に理解することができない。とりわけ、網膜では機能分化があり、色、形、運動等の情報が異なる神経回路で並列処理されていると考えられる [29]。また、解剖学的にも、網膜は 5 種類の神経細胞タイプ（視細胞、水平細胞、双極細胞、アマクリン細胞、神経節細胞）のそれぞれにサブタイプが存在し、総計は 60 種類以上にもなる [30]。これらのサブタイプがどのように組み合わせられて神経回路を構成し、どのような機能を果たしているかを同定するのは極めて難しい。例えば、方向選択性神経節細胞が発見されたのは 1963 年 [31]、その後、スターバーストアマクリン細胞の寄与が示唆され [32]、実際に方向選択性の形成に関与していることが示されたのが 2001 年 [33]、スターバーストアマクリン細胞自体に方向選択性があり [34]、そこへ入力する双極細胞のサブタイプがわかってきたのは 2014 年 [35]

であり、未だ運動方向選択性神経機構の解明には至っていない。

既に述べたように、多くの神経節細胞は同心円状の中心一周辺拮抗型受容野を持つ [6]。各神経節細胞サブタイプはそれぞれの樹状突起領域がほとんど隙間を空けることなくタイル状に配列され、受容野中心部のサイズはほぼ樹状突起の広がり一致している [29]。受容野の外側を光刺激しても、その神経節細胞に応答を引き起こしたり、受容野内の光刺激に対する応答を修飾したりすることはないという“古典的”受容野概念は広く受け入れられており、広域の視覚情報を処理する視覚皮質のニューロンは皮質における長い神経連絡に基づくものであると信じられている。しかし、網膜には、様々な神経細胞間にギャップ結合があり [36]、広く樹状突起をのぼすアマクリン細胞や神経節細胞と、長い軸索を網膜内にのぼすアマクリン細胞も存在する [37-40]。これらの機能を明らかにするためには、スポット光やバーを使って定義されるような古典的受容野概念では不十分である。そこで、より生態学的な光刺激に対する神経節細胞群のスパイク応答をマルチ電極法で記録し解析した。

カエル網膜のディミング検出器 (OFF 持続型神経節細胞) は、受容野内の光強度が弱くなると持続的にスパイク発火することから、捕食動物に対する逃避行動を引き起こす機能を担っていると考えられていた [41]。そこで、カエルの剥離網膜標本にマルチ電極法を適用して、ディミング検出器群のスパイク発火を記録した [42, 43]。捕食動物の接近を模した刺激 (拡大する黒スポット光) を網膜に提示すると、黒スポット光のサイズが大きくなるにしたがい、ディミング検出器のスパイク発火頻度は増加したが、受容野サイズを超えると増加しなくなった。この結果は古典的受容野概念で説明することができる。ところが応答のスパイク列を詳細に解析してみると、ディミング検出器群は位相の揃った (同期した) γ 帯域 (30~40Hz) の周期的スパイクを発生し、その発火強度は、黒スポット光のサイズが受容野サイズを超えて大きくなって、さらに増加し続けた。この結果は、ス

スパイク発火頻度以外のパラメーター（周期的発火強度）で受容野を定義しようとするのと従来の古典的受容野よりも遥に広域にわたっていることを示している。内網状層にはGABA作動性アマクリン細胞の樹状突起が伸びており、双極細胞軸索終末部や神経節細胞にGABA受容体が存在している。そこで、ディミング検出器に対するGABA作動性シナプスの関与を検討したところ、拡大する黒スポット光によって生じる同期的周期的スパイク発火は、GABA_A受容体の阻害剤によって消失し、GABA_C受容体の阻害剤によって増強されることがわかった[44]。しかし、スパイク発火や同期発火の頻度は抑制性入力を阻害したために、いずれの阻害剤でも増加した。避難行動は拡大する黒スポット光をカエルに提示すると引き起こされる。しかし、GABA_A受容体の阻害剤を眼球内投与すると拡大する黒スポット光を提示しても逃避せず、一方、GABA_C受容体の阻害剤を眼球内投与すると黒スポット光を僅かに拡大させただけで逃避することがわかった。このように、カエル網膜の神経節細胞では、古典的受容野をこえて複雑な情報処理がおこなわれている。

動物と環境は相互依存関係にあり、動物は動き回って能動的に知覚している[45]。したがって、網膜像は眼球・頭部・身体の動きと共に常に揺動している。そこで、揺動する網膜像からどのような情報が抽出されて脳に送られるのかを調べた。キンギョの剥離網膜標本に眼球運動（固視微動とサッケード）を模した広域の光パターンを提示し、マルチ電極によって神経節細胞群のスパイク発火を記録・解析した[46, 47]。暗黒（一様な低輝度）広域背景（視角60度以上の背景）上に急速運動する高輝度のターゲットを提示すると、各神経節細胞は、それぞれの受容野にターゲットが到達後、一定の時間遅れ（潜時）でスパイク発火した。スパイク列の相互相関を調べても、各神経節細胞は独立にスパイク発火していた。ところが、ランダムドットパターンからなる広域背景を微動運動（～固視微動）させた後、高輝度のターゲットを広域背景と共に急速運動（～サッケード）させると、特定の神経節細胞サブタイプ（Fast transient型）

は、ターゲットが受容野に到達する約450 μ m手前でスパイク発火し、しかも近隣のFast transient型細胞群は同期発火することがわかった。また、これらのFast transient型細胞の近傍にある他の神経節細胞サブタイプ（Slow sustained型など）は、それぞれの受容野にターゲットが到達すると、その到達時刻を基準とするのではなく、むしろFast transient型細胞の同期発火時刻を基準としてスパイク発火することがわかった。これらの神経節細胞群は局所的なグループを形成し、協同してスパイクを発生した。このような局所的グループは網膜上に広く配置されており、Fast transient型細胞がターゲットの到達予測をおこなう司令塔のような役割を担っていた。Fast transient型細胞の同期発火は、キンギョの固視微動の持続時間やサッケードの速度と方向（水平方向優位）に対応する条件下でのみ発生した。一方、暗黒（一様な低輝度）背景の場合や、ランダムドットパターン背景が視角50°以下である場合には、このような協同的なスパイクは発生しなかった。また、網膜にギャップ結合の阻害剤を投与すると、協同的なスパイク発火は可逆的に消失した。揺動する網膜像に対して網膜神経節細胞群は局所的なグループを形成し、協同して正確なタイミングで視覚情報を脳に送ることが明らかになった。

VIII. おわりに

1970年代には、網膜は脳の出店（中枢神経系の一部）であり、複雑な脳のモデルと見なされていた[7]。しかし、その後の研究によって、スパイクを介して情報が伝達される脳とは異なり、網膜内では主に緩電位応答を介して情報が処理されていること、シナプス伝達機構もそれに見合うように調整されていることが明らかになってきた。さらに、個々のシナプス伝達機構を解析するのみでは、神経回路に組み込まれたときにどのような機能を果たしているのかを理解することができないこともわかってきた。

一方、1970年代には哺乳類（ネコやサル）の脳の一次視覚野でのカラム構造が明らかにされ[48]、1980年代にはサル高次視覚野の生理学的研

究が急速に進展し、背側視覚路や腹側視覚路での情報処理に関する知見が集積し[49]、近年ではマルチ電極法や細胞レベルでのイメージング法、fMRIによる脳イメージング法や分子生物学的手法といった実験手法の導入に伴い、視覚研究の重点は次第に網膜から脳に移っていった[50]。

視覚神経回路モデルの構築という観点からは、「網膜は単純な受容野によるフィルターとして働いているにすぎず、複雑な情報処理はもっぱら脳で行われている」という考え方が現在でも主流である。しかし、私たちの最近の実験結果は、これまで視覚皮質で想定されていた処理が既に網膜でかなりおこなわれていることを示している[42-44, 46, 47]。従来の視覚研究では、要素主義的な考え方から、スポットやバーなどの単純な刺激に対する応答から網膜神経節細胞の受容野を定義し、それに基づいて視覚中枢における複雑な情報処理に関与する機構を推定することが行われてきた。しかし、視覚系の情報処理機構を考える場合、網膜という初期段階で行われる処理に関する知見が必須である。さらに重要なことは、眼球・頭・身体は常に動いており、網膜像は一瞬たりとも静止することはないということである。麻醉条件下での実験ではなく、動き回る動物の脳からイメージングによって神経細胞群の活動を捉えることができるようになってきた現在[50]、環境(外界世界：遠刺激)と脳活動の対応関係のみを調べるのではなく、感覚器への入力(網膜像：近刺激)と脳活動の対応関係を調べるのが必要である。視覚系のサブシステムである神経回路を解析する場合、それぞれの神経回路の機能を生態学的観点[45]から捉え直す必要がある。視覚系の入口に過ぎない“たかが網膜”ではあるが、神経回路の解析といった観点からも、情報符号化の解析といった観点からも、古典的受容野概念を超える新たな枠組みによる視覚研究の展開が大いに期待でき、私の思いは“されど網膜”である。

40年にわたり研究を続けることができたのは、個別にお名前をあげることはしないが、諸先生、同僚、共に実験をおこなった研究者と学生諸君のおかげであると深く感謝している。

文 献

1. Holmgren F: Metod att objectivera effecten af ljusintyck pa retina [A method to make objective the effect of light on the retina]. *Upsala Läk Fören Förh* **1**: 177-191, 1865
2. Granit R: The components of the retinal action potential in mammals and their relation to the discharge in the optic nerve. *J Physiol* **77**: 207-239, 1933
3. Tomita T & Kaneko A: An intracellular coaxial microelectrode—Its construction and application. *Med Elec Biol Eng* **3**: 367-376, 1965
4. Tomita T: Electrophysiological Study of the mechanisms subserving color coding in the fish retina. *Cold Spring Harb Symp Quant Biol* **30**: 559-566, 1965
5. Tomita T, Kaneko A, Murakami M & Pautler EL: Spectral response curves of single cones in the carp. *Vision Res* **7**: 519-531, 1967
6. Kuffler S: Discharge patterns and functional organization of mammalian retina. *J Neurophysiol* **16**: 37-68, 1965
7. Dowling J: *The Retina: An approachable part of the brain*, Harvard University Press, Massachusetts and London, 1987
8. Kaneko A: Physiological and morphological identification of horizontal, bipolar and amacrine cells in goldfish retina. *J Physiol* **207**: 623-633, 1970
9. Famiglietti EV Jr, Kaneko A & Tachibana M: Neuronal architecture of On and Off pathways to ganglion cells in carp retina. *Science* **198**: 1267-1269, 1977
10. MacLeish P, Tachibana M & Townes-Anderson E: Morphological and electrophysiological properties of dissociated retinal neurons. In: *Advances in Pharmacology and Therapeutics II*, vol. 2 Neurotransmitters Receptors, Yoshida H, Hagihara Y & Ebashi S, Eds. Pergamon Press, Oxford and New York, pp 245-253, 1982
11. Tachibana M: Membrane properties of solitary horizontal cells isolated from goldfish retina. *J Physiol* **321**: 141-161, 1981
12. Tachibana M: Ionic currents of solitary horizontal cells isolated from goldfish retina. *J Physiol* **345**: 329-351, 1983
13. Hamill OP, Marty A, Neher E, Sakmann B & Sigworth FJ: Improved patch-clamp techniques for high-resolution current recording from cells and cell-free membrane patches. *Pflügers Arch* **391**: 85-100, 1981
14. Tachibana M & Kaneko A: γ -Aminobutyric acid acts at axon terminals of turtle photoreceptors: Difference in sensitivity among cell types. *Proc Natl Acad Sci USA* **81**: 7961-7964, 1984
15. Ishida AT, Kaneko A & Tachibana M: Responses of

- solitary retinal horizontal cells from *Carassius auratus* to L-glutamate and related amino acids. *J Physiol* **348**: 255–270, 1984
16. Kaneko A & Tachibana M: A voltage-clamp analysis of membrane currents in solitary bipolar cells dissociated from *Carassius auratus*. *J Physiol* **358**: 131–152, 1985
 17. Kaneko A & Tachibana M: Effects of γ -aminobutyric acid on isolated cone photoreceptors of the turtle retina. *J Physiol* **373**: 443–461, 1986
 18. Tachibana M & Kaneko A: γ -Aminobutyric acid exerts a local inhibitory action on the axon terminal of bipolar cells: Evidence for negative feedback from amacrine cells. *Proc Natl Acad Sci USA* **84**: 3501–3505, 1987
 19. Tachibana M & Okada T: Release of endogenous excitatory amino acids from ON-type bipolar cells isolated from the goldfish retina. *J Neurosci* **11**: 2199–2208, 1991
 20. Tachibana M, Okada T, Arimura T, Kobayashi K & Piccolino M: Dihydropyridine-sensitive calcium current mediates neurotransmitter release from bipolar cells of the goldfish retina. *J Neurosci* **13**: 2898–2909, 1993
 21. Sakaba T, Tachibana M, Matsui K & Minami N: Two components of transmitter release in retinal bipolar cells: exocytosis and mobilization of synaptic vesicles. *Neurosci Res* **27**: 357–370, 1997
 22. Kobayashi K & Tachibana M: Ca^{2+} regulation in the presynaptic terminals of goldfish retinal bipolar cells. *J Physiol* **483**: 79–94, 1995
 23. von Gersdorff H, Sakaba T, Berglund K & Tachibana M: Submillisecond kinetics of glutamate release from a sensory synapse. *Neuron* **21**: 1177–1188, 1998
 24. Midorikawa M, Tsukamoto Y, Berglund K, Ishii M & Tachibana M: Different roles of ribbon-associated and ribbon-free active zones in retinal bipolar cells. *Nat Neurosci* **10**: 1268–1276, 2007
 25. Arai I, Tanaka M & Tachibana M: Active roles of electrically coupled bipolar cell network in the adult retina. *J Neurosci* **30**: 9260–9270, 2010
 26. Tanaka M & Tachibana M: Independent control of reciprocal and lateral inhibition at the axon terminal of retinal bipolar cells. *J Physiol* **591**: 3833–3851, 2013
 27. Hasegawa J, Obara T, Tanaka K & Tachibana M: High density presynaptic transporters are required for glutamate removal from the first visual synapse. *Neuron* **50**: 63–74, 2006
 28. Matsui K, Hosoi N & Tachibana M: Active role of glutamate uptake in the synaptic transmission from retinal nonspiking neurons. *J Neurosci* **19**: 6755–6766, 1999
 29. Wässle H: Parallel processing in the mammalian retina. *Nat Rev Neurosci* **5**: 1–11, 2004
 30. Masland RH: The neuronal organization of the retina. *Neuron* **76**: 266–280, 2012
 31. Barlow HB & Hill RM: Selective sensitivity to direction of movement in ganglion cells of the rabbit retina. *Science* **139**: 412–414, 1963
 32. O'Malley DM & Masland RH: Co-release of acetylcholine and gamma-aminobutyric acid by a retinal neuron. *Proc Natl Acad Sci USA* **86**: 3414–3418, 1989
 33. Yoshida K, Watanabe D, Ishikane H, Tachibana M, Pastan I & Nakanishi S: A key role of starburst amacrine cells in originating retinal directional selectivity and optokinetic eye movement. *Neuron* **30**: 771–780, 2001
 34. Euler T, Detwiler PB & Denk W: Directionally selective calcium signals in dendrites of starburst amacrine cells. *Nature* **418**: 845–852, 2002
 35. Kim JS, Greene MJ, Zlateski A, Lee K, Richardson M, Turaga SC, Purcaro M, Balkam M, Robinson A, Behabadi BF, Campos M, Denk W & Seung HS: EyeWriters: Space-time wiring specificity supports direction selectivity in the retina. *Nature* **509**: 331–336, 2014
 36. Völgyi B, Kovacs-Oller T, Atlasz T, Wilhelm M & Gabriel R: Gap junctional coupling in the vertebrate retina: Variations on one theme? *Prog Retin Eye Res* **34**: 1–18, 2013
 37. Rockhill RL, Daly FJ, MacNeil MA, Brown SP & Masland RH: The diversity of ganglion cells in a mammalian retina. *J Neurosci* **22**: 3831–3843, 2002
 38. Famiglietti EV: Polyaxonal amacrine cells of rabbit retina: Morphology and stratification of PA1 cells. *J Comp Neurol* **316**: 391–405, 1992a
 39. Famiglietti EV: Polyaxonal amacrine cells of rabbit retina: size and distribution of PA1 cells. *J Comp Neurol* **316**: 406–421, 1992b
 40. Famiglietti EV: Polyaxonal amacrine cells of rabbit retina: PA2, PA3, and PA4 cells. Light and electron microscopic studies with a functional interpretation. *J Comp Neurol* **316**: 422–446, 1992c
 41. Lettvin JY, Maturana HR, McCulloch WS & Pitts WH: What the frog's eye tells the frog's brain. *Proc Inst Radio Eng* **47**: 1940–1951, 1959
 42. Ishikane H, Kawana A & Tachibana M: Short- and long-range synchronous activities in dimming detectors of the frog retina. *Vis Neurosci* **16**: 1001–1014, 1999
 43. Ishikane H, Gangi M, Honda S & Tachibana M: Synchronized retinal oscillations encode essential information for escape behavior in frogs. *Nat Neurosci* **8**: 1087–1095, 2005
 44. Arai I, Yamada Y, Asaka T & Tachibana M: Light-evoked oscillatory discharges in retinal ganglion cells

- are generated by rhythmic synaptic inputs. *J Neurophysiol* **92**: 715–725, 2004
45. Gibson JJ: *The ecological approach to visual perception*, Houghton Mifflin Comp, Boston, 1979
 46. Matsumoto A & Tachibana M: Coding of unstationary images by retinal ganglion cells. *J Physiol Sci* **64** (suppl 1): 345, 2014
 47. Tachibana M & Matsumoto A: Cooperative coding of unstationary images by multiple subtypes of retinal ganglion cells. *J Physiol Sci* **64** (suppl 1): 149, 2014
 48. Hubel DH & Wiesel TN: Ferrier Lecture. Functional architecture of macaque monkey visual cortex. *Proc R Soc Lond B* **198**: 1–59, 1977
 49. Goodale MA & Milner AD: Separate visual pathways for perception and action. *Trends in Neurosci* **15**: 20–25, 1992
 50. Hamel EJ, Grewe BF, Parker JG & Schnitzer MJ: Cellular level brain imaging in behaving mammals: an engineering approach. *Neuron* **86**: 140–159, 2015