

内因性光感受性網膜神経節細胞 に関する最近の研究動向について

添田悠介*¹, 高雄元晴*²

Recent Research Advancement of Intrinsically Photosensitive Retinal Ganglion Cell

Yusuke Soeda, Motoharu Takao

(Received on Oct. 14, 2023 & accepted on Nov. 3, 2023)

Abstract

Intrinsically photosensitive retinal ganglion cells (ipRGCs) are mainly associated with non-visual functions such as photoentrainment of circadian rhythm and regulation of hormone secretion. Recent studies also have demonstrated that ipRGC is partly involved in sleep disorder and migraine. In this article, we review the studies on association among ipRGC, neurological diseases and individual differences.

Keywords: 1. ipRGC 2. blue light 3. sleep disorder 4. neurological diseases 5. review

1. はじめに

第 3 の光受容体である内因性光感受性網膜神経節細胞 (intrinsically photosensitive retinal ganglion cell : ipRGC) が 2000 年初期に David Berson, 高雄元晴らによって発見された¹⁾²⁾. この杆体でも錐体でもない新たな視細胞は” ものを見るという” 視覚機能にかかわっているのはもちろん, 概日リズムの光同調などの非視覚機能にも強い影響を与えている.

外界からの光刺激は, ipRGC で光電変換され網膜視床下部路を通して概日リズムを発振する視交叉上核に伝えられる. そして, この光情報はさらに上頸部交感神経節を介して松果体に伝えられる. 松果体では睡眠や日内リズムに関与するメラトニンというホルモンが分泌され血中に放出される. さらに, メラトニンは光によって分泌が抑制されるため, 日中にはメラトニン分泌が低くなるのに対し, 夜間に分泌量が高くなる. メラトニンは体内時計と環境光の両面から調節されことから, 昼夜の光の変化にも追従できる.

日中に受ける光の量の低下や夜間に受ける光の量の増加が人体に多くの悪影響を及ぼすことがよく知られるようになってきた. 最近の研究では, 夜間, 街路灯などの人工照明によって屋外で浴びる光が睡眠障害や精神障害の発症に関連すること³⁾, 夜間に寝室などで浴びる光の量の増加によって体重増加・肥満のリスクが高まること⁴⁾が報告されている.

上記の研究のようにこれらは現代の生活に深くかかわっているため, 内因性光感受性網膜神経節細胞は研究する意義が大いにある. 本稿では, このような非視覚機能に及ぼす ipRGC と光が与える影響に関する最近の研究動向を概説する.

2. ipRGC の特性

ipRGC はメラノプシン(melanopsin)と呼ばれる視物質を含有することから光刺激に応答できるとともに, 概日リズムの調節

に関わる視交叉上核や瞳孔反射を司っている視蓋前核オリブ核などに投射している⁵⁾⁶⁾. ipRGC は 480nm 前後 (青色) の短波長光に特に強い反応を示す¹⁾⁷⁾. また杆体, 錐体細胞と大きく異なるのは光刺激に対する時間応答特性である. 霊長類において杆体を介する場合の反応潜時は約 150ms, 錐体を介する場合は約 30~40ms だが, ipRGC は約 900ms であると 2005 年に報告されている⁸⁾.

3. 睡眠障害とメラトニン抑制

睡眠障害とは, 何らかの理由で夜間における入眠や睡眠維持が困難になる状態の総称である. 代表的なものとして不眠症があげられる. 現代では少子高齢化による働き手の不足や女性の社会進出, コロナ流行などをきっかけに, 労働者の働き方のニーズが多様化した. 勤務体系の種類が増えた影響で, 例えば夜勤・交代制勤務で睡眠時間帯が頻繁に変わることによって不眠や眠気などの睡眠障害に少なからず悩まされることがある. さらに若年層においては, 多機能化し続ける携帯電話が影響を与えている.

2011 年に消灯後の通話やテキストメッセージの送信に携帯電話を使用することが日本の青少年の睡眠障害と関連していることが示された⁹⁾. 毎日ほんの一瞬でも携帯電話を使用していると回答した人は 84.4%で, 消灯後の携帯電話の利用については 8.3%が毎日電話に, 17.6%がメールの送信に利用していた. 多重ロジスティック回帰分析にかけた結果, 消灯後の通話およびメールは, 説明変数とは無関係であり, それぞれ独立して睡眠障害と関連していた.

最近では夜間の薄暗い照明が与える影響を報告した研究がある¹⁰⁾. この実験は, 若いボランティア被験者に一晩中薄暗い人工光線 (Artificial Light at Night : ALAN) に曝露させメラトニン分泌と睡眠の質に与える影響を報告した. 1 ルクスの ALAN を一晩中照射すると, 睡眠断片化と 1 分間の無動状態を増加させ, 睡眠の質を悪化させた. 5 ルクスまでの ALAN は, メラトニンの生合成を有意に減少させ, 1 分間無動状態の

* 1 修士課程, 東海大学工学研究科電気電子工学専攻

* 2 教授, 東海大学情報理工学部情報科学科

割合や断片化指数を増加させた。これらのことから低照度の光は睡眠を阻害することが示された。

実験結果から、人は夜間全体にわたって低照度に対して敏感であることがわかった。携帯電話のような ALAN は若く健康な人のメラトニン分泌を妨げ睡眠の質を低下させる可能性がある。

4. うつ障害とメラトニン抑制

双極性障害は、躁状態すなわち気分の高揚や活力や活動性の増加・睡眠要求の低下、またうつ状態すなわち抑うつ気分や気分の低下や活力および活動性の減少といったエピソードが反復することである。この障害は概日リズム障害と密接な関連を有している。双極性障害を持つ患者は健康者やうつ病患者と比べて光曝露による夜間メラトニン分泌が大きく抑制されることが報告されているが¹¹⁾¹²⁾、反対の対照群の方で抑制率が高い¹³⁾、または患者群と対照群の間に差がないという報告もある¹⁴⁾。

最近の報告を紹介する¹⁵⁾。Philipp Ritter らはメラノプシン系を特異的に標的とする青色光を用いて、双極性 I 型障害の易刺激性患者におけるメラトニン抑制を調べた。単色青色光によるメラトニン抑制は群間で差がなく、暗条件下でのメラトニン濃度にも差はなかった。健康対照群では、双極性 I 型障害患者よりも青色光曝露時の主観的覚醒度の上昇が強かった。今回の実験では双極性 I 型障害の真性患者と健康対照群との間にメラトニン抑制の差は認められなかった。双極性障害と光曝露によるメラトニン抑制に関してさらなる調査が求められる。

また大うつ病性障害のサブタイプとして季節性感情障害 (Seasonal Affective Disorder : SAD) というものがある。これは秋から冬にかけてきまって気分の落ち込みが見られる障害であり、夏と冬の日照量の差に起因する。このことに注目した研究を紹介する¹⁶⁾。

2016 年の 1 年間、韓国でうつ病を理由に病院を受診した約 53 万例を分析した。気温、降水量、湿度などの気候要因の影響を除くと、1 日平均日照量が増加するとうつ病の症例数が増加した。しかし、この効果は 1 月と 5 月においてのみ有意であった。うつ病の症例数は過去 30 日間の 1 日平均日照量が多いほど減少し、この効果は 1, 3, 5 月においてのみ有意であった。今回の分析では、うつ病に対する太陽光の効果は限られた期間のみであり、短期間の日照はうつ病を増加させ、過去 30 日間の日照はうつ病を減少させるという傾向を支持している。

さらに ipRGC が発見されて以来、SAD の治療法として 470 ~ 490nm の青色光はいくつかの利点があるとされている。Meesters らが 2018 年に行った実験では、青色光は白色光と同様の効果があると報じた¹⁷⁾。

5. ブルーライトカットメガネ

ブルーライトカットメガネ (blue light blocking : BLB) は主にブルーライトを遮断するプラスチック製のメガネである。これは不眠症、睡眠相遅延症、交代勤務、時差ぼけ、非病理学的睡眠改善に対する睡眠介入、さらには、双極性障害、大うつ病、産後うつ病の治療法としても幅広い分野で研究されている。このメガネは ipRGC の活性化を減少させることにより、薄明かりでメラトニンの発現を誘導し睡眠を改善するといわれているが未だあいまいなままである。

一例を紹介する¹⁸⁾。この実験は方々の BLB が睡眠に与える影響をランダム化比較試験で調べたものである。メガネなしで過ごす 1 週間のベースライン検査の後、参加者は BLB または透明レンズメガネをランダムに配られ、1 週間を過ごした。こ

の 1 週間が終わると参加者は反対の条件に移行した。

実験の結果として、着用群は対照群と比較して主観的な入眠時間と覚醒回数を減少させ、反対に睡眠の客観的指標には有意な影響は見られなかった。総睡眠時間 (TST) は、主観的 TST および客観的 TST とともに、BLB を着用した条件では逆説的に短くなる傾向があった。この結果から、今回の実験では、BLB は健康な成人の睡眠時間や睡眠の質の客観的測定値を改善しなかったと言える。BLB の有用性を示すには、短期間におけるさらなる研究と長期的な影響を考慮した調査をする必要がある。

6. メラトニン抑制率の個人差

松果体から分泌されるメラトニンは自然な眠りを誘う作用のあるホルモンで、明るい光によって分泌が抑制される特徴を持つ¹⁹⁾⁻²²⁾。そのため現代社会に欠かせない室内照明や携帯電話やテレビの画面などの人工光からも分泌量が影響される。さらにこの抑制率は個人によって異なることが実験によって明らかにされている²³⁾。最近の研究を紹介する²⁴⁾。

この研究では光感受性に関連するパラメータを調整することで、個人レベルの概日位相予測を、内在的な概日周期と同程度のレベルで改善できるかどうかを調べた。健康な参加者は記録された光パターンを用いて、光に対する用量反応曲線の傾きを決定するパラメータ、光に対する位相反応曲線の形状を決定するパラメータ、および内因性概日周期の 3 つのモデルパラメータを変化させ、予測 DLMO 時間の感度分析を行った。デフォルトモデルでは、予測 DLMO 時間の平均絶対誤差は 1.02 時間であったが、3 つのパラメータをすべて反映させると平均絶対誤差は 0.28 時間に減少した。

光感度パラメータは内因性の概日周期と比較して位相の変動が類似し、概日位相予測を個別化するための実行可能なターゲットであることを示している。また、別の研究では概日周期は数ヶ月経っても再現が可能だと報告されている²⁵⁾。個人差に注目した研究は生活の質の向上、健康促進に貢献し、さらには個人に合わせた最適な環境を作ることに意義が生まれる。

7. 結語

ヒトにおいて ipRGC とメラトニンは、生体リズム調節に重要な役割を果たし相互に作用している。この相互作用が正常に動作しないとメラトニンが関わるうつ病や睡眠障害に加え、ipRGC が関わりと考えられる睡眠障害、片頭痛²⁶⁾に大きく影響を与える。例えばアルツハイマー病患者においては、認知症の重症度と相関して行動機能やメラトニン分泌、体温調節で概日リズムの異常が生じる²⁷⁾。これらの症例はあくまで氷山の一角に過ぎないが、この第 3 の光受容体は人体に与える影響はとても大きいといえるだろう。しかし、メラトニンや虹彩、症状の進行度の個人差・民族差・地域差・加齢を調べた研究²⁸⁾⁻³⁵⁾はあるが、ipRGC の個人差等を考慮した研究報告はとても少ない。症状を細分化したらきりがなく、個人差も大きい精神障害や睡眠障害には完全には対処できない。ipRGC は発見されてからまだ四半世紀も経っていない。まだまだ研究の余地が残されたこの分野は医療業界、眼科業界、照明工芸業界に大きく寄与すると筆者は考えている。

引用文献

1) Berson DM, Dunn FA, Takao M. Phototransduction by

- retinal ganglion cells that set the circadian clock. *Science*. 295: 1070-1073, 2002.
- 2) Hattar S, Liao HW, Takao M, Berson DM, et al. Melanopsin containing retinal ganglion cells: architecture, projections, and intrinsic photosensitivity. *Science*. 295: 1065-1070, 2002.
 - 3) Diana Paksarian, Kara E Rudolph, Emma K Stapp, et al. Association of Outdoor Artificial Light at Night With Mental Disorders and Sleep Patterns Among US Adolescents. *JAMA Psychiatry*. 77(12):1266-1275, 2020.
 - 4) Yong-Moon Mark Park, Alexandra J White, Chandra L Jackson, et al. Association of Exposure to Artificial Light at Night While Sleeping With Risk of Obesity in Women. *JAMA Intern Med*. 179(8):1061-1071, 2019.
 - 5) N. F. Ruby, T. J. Brennan, X. Xie, et al. Role of melanopsin in circadian responses to light. *Science*. 298: 2211—2213, 2002.
 - 6) R. J. Lucas, S. Hattar, M. Takao, D. M. Berson, et al. Diminished pupillary light reflex at high irradiances in melanopsin-knockout mice. *Science*. 299: 245—247, 2003.
 - 7) Takao M, Fukuda Y, Morita T. A novel intrinsic electroretinogram response in isolated mouse retina. *Neuroscience*. 357:363-371, 2017
 - 8) Dacey, D. M., Liao, H.-W., Peterson, B. B., et al. Melanopsin-expressing ganglion cells in primate retina signal colour and irradiance and project to the LGN. *Nature*. 433: 749–754, 2005.
 - 9) Munezawa T, Kaneita Y, Osaki Y, et al. The association between use of mobile phones after lights out and sleep disturbances among Japanese adolescents: a nationwide cross-sectional survey. *Sleep* 34: 1013-1020, 2011.
 - 10) Katarina Stebelova, Jan Roska, Michal Zeman. Impact of Dim Light at Night on Urinary 6-Sulphatoxymelatonin Concentrations and Sleep in Healthy Humans. *Chronobiol Int* 32(9):1294-310, *Int J Mol Sci*. 21(20):7736, 2020.
 - 11) Karen T Hallam, James S Olver. The heritability of melatonin secretion and sensitivity to bright nocturnal light in twins. *Psychoneuroendocrinology*. 31(7):867-75, 2006.
 - 12) P J Nathan, G D Burrows, T R Norman. Melatonin sensitivity to dim white light in affective disorders. *Neuropsychopharmacology*. 21(3):408-13, 1999.
 - 13) R W Lam 1, A L Berkowitz, S L Berga, et al. Melatonin suppression in bipolar and unipolar mood disorders. *Psychiatry Res*. 33(2):129-34, 1990
 - 14) J I Nurnberger Jr, S Adkins, D K Lahiri, et al. Melatonin suppression by light in euthymic bipolar and unipolar patients. *Arch Gen Psychiatry*. 57(6):572-9, 2000
 - 15) Philipp Ritter, Falk Wieland, Debra J. Skene, et al. Melatonin suppression by melanopsin-weighted light in patients with bipolar I disorder compared to healthy controls. *J Psychiatry Neurosci*. 45(2):79-87, 2020.
 - 16) Jungmin Son, Jinhee Shin. Bimodal effects of sunlight on major depressive disorder. *Compr Psychiatry*. 108:152232, 2021.
 - 17) Ybe Meesters, Wianne B Duijzer, Vanja Hommes. The effects of low-intensity narrow-band blue-light treatment compared to bright white-light treatment in seasonal affective disorder. *J Affect Disord*. 232:48-51, 2018.
 - 18) Jeremy A Bigalke, Ian M Greenlund, et al. Effect of evening blue light blocking glasses on subjective and objective sleep in healthy adults: A randomized control trial. *Sleep Health*. 7(4):485-490, 2021.
 - 19) J M Zeitzer, D J Dijk, R Kronauer, et al. Sensitivity of the human circadian pacemaker to nocturnal light: melatonin phase resetting and suppression. *J Physiol*. 526 Pt 3(Pt 3):695-702, 2000.
 - 20) Tracey L Sletten, Victoria L Revell, et al. Age-related changes in acute and phase-advancing responses to monochromatic light. *J Biol Rhythms*. 24(1):73-84, 2009.
 - 21) Kenneth Appleman, Mariana G Figueiro, et al. Controlling light-dark exposure patterns rather than sleep schedules determines circadian phase. *Sleep Med*. 14(5):456-61, 2013.
 - 22) Mariana G Figueiro, Barbara Plitnick, et al. The effects of chronotype, sleep schedule and light/dark pattern exposures on circadian phase. *Sleep Med*. 15(12):1554-64, 2014.
 - 23) Andrew J K Phillips, Parisa Vidafar, et al. High sensitivity and interindividual variability in the response of the human circadian system to evening light. *Proc Natl Acad Sci USA*. 116(24):12019-12024, 2019.
 - 24) Julia E Stone, Elise M McGlashan, et al. The Role of Light Sensitivity and Intrinsic Circadian Period in Predicting Individual Circadian Timing. *J Biol Rhythms*. 35(6):628-640, 2020.
 - 25) Thomas Kantermann, Charmane I Eastman. Circadian phase, circadian period and chronotype are reproducible over months. *Chronobiol Int*. 35(2):280-288, 2018.
 - 26) 永田栄一郎. 片頭痛における内因性光感受性網膜神経節細胞 (ipRGC) の光応答の特性. *日本頭痛学会誌*, 48:170-174, 2021
 - 27) J Dai, D F Swaab, J Van der Vliet, R M Buijs. Postmortem tracing reveals the organization of hypothalamic projections of the suprachiasmatic nucleus in the human brain. *J Comp Neurol*. 400(1):87-102, 1998
 - 28) K Suhail, R Cochrane. Seasonal changes in affective state in samples of Asian and white women. *Soc Psychiatry Psychiatr Epidemiol*. 32(3):149-57, 1997.
 - 29) Namni Goel, Michael Terman, Juana Su Terman. Depressive symptomatology differentiates subgroups of patients with seasonal affective disorder. *Depress Anxiety*. 34-41, 2002
 - 30) T J van den Berg, J K IJsspeert, P W de Waard.

- Dependence of intraocular straylight on pigmentation and light transmission through the ocular wall. *Vision Res.* 31(7-8):1361-7, 1991.
- 31) E K Visser, D G Beersma, S Daan. Melatonin suppression by light in humans is maximal when the nasal part of the retina is illuminated. *J Biol Rhythms.* 14(2):116-21, 1999.
 - 32) Shigekazu Higuchi 1, Yutaka Motohashi, et al. Influence of eye colors of Caucasians and Asians on suppression of melatonin secretion by light. *Am J Physiol Regul Integr Comp Physiol.* 292(6):R2352-6, 2007.
 - 33) J Pokorny, V C Smith, M Lutze. Aging of the human lens. *Appl Opt.* 26(8):1437-40, 1987.
 - 34) Mirela Herljevic, Benita Middleton, Kavita Thapan, et al. Light-induced melatonin suppression: age-related reduction in response to short wavelength light. *Exp Gerontol.* 40(3):237-42, 2005.
 - 35) H Borgmann. [Basic data for clinical pupillography. II. The age-dependence of the pupil diameter in darkness]. *Albrecht Von Graefes Arch Klin Exp Ophthalmol.* 184(4):300-8, 1972.