

平成 21 年 6 月 1 日現在

研究種目:基盤研究(B)

研究期間:2006~2008

課題番号:18370100

研究課題名(和文) 光に対する視覚的及び非視覚的な生体反応の生理的協関性と多型性

研究課題名(英文) Physiological polytypism and coordination in visual and non-visual responses to light

研究代表者

樋口 重和(HIGUCHI SHIGEKAZU)

国立精神・神経センター・精神保健研究所・精神生理部・室長

研究者番号:00292376

研究成果の概要:本研究は、光の非視覚的な作用であるメラトニンの分泌抑制、体内時計の位相調節反応、覚醒反応、体温調節反応、瞳孔調整反応などの個体差およびそれらの関連性を明らかにすることを目的とした。その結果、夜の光曝露に対するメラトニン抑制率の個体差は薄明視の時の瞳孔面積に依存していることが分かった。また、メラトニン抑制率の個体差と位相調節反応の間に高い相関関係があることが分かったが、覚醒度、体温、コルチゾール濃度には有意な光の影響は認められず、メラトニン抑制率の間に有意な相関もなかった。

交付額

(金額単位:円)

	直接経費	間接経費	合計
2006年度	9,300,000	2,790,000	12,090,000
2007年度	3,200,000	960,000	4,160,000
2008年度	2,600,000	780,000	3,380,000
年度			
年度			
総計	15,100,000	4,530,000	19,630,000

研究分野:生物学

科研費の分科・細目:人類学・応用人類学

キーワード:光環境, 生体リズム, メラトニン, 全身的協関, 生理的多型性

## 1. 研究開始当初の背景

光は生体リズムの調節に重要な役割を果たしている。ところが、人工照明が夜の快適な生活や労働を可能にしている反面で、生体リズムや健康に悪影響を及ぼしている危険性が報告されている。なぜなら、夜の光は生体リズムを遅らせるからである。また、交替制勤務者において、夜の人工照明曝露がメラトニン抑制を介して癌のリスクを高めるかもしれないことが指摘されている。夜の人工照明の悪影響について何らかの対策が必要と考えられている。

光に対する生体の反応には明るさや物の色・形の見えといった視覚的な作用以外に、

メラトニンやコルチゾールといった内分泌への影響、概日リズムの位相調節反応、覚醒度、体温調節作用などがある。これらの反応は通常の視覚経路とは異なり、視交叉上核などの体内時計の中核を介した光の反応であることから、光の非視覚的作用と呼ばれている(図1)。

我々は今日まで、光曝露によるメラトニン抑制の個体差に着目し、それが民族や季節によって異なることを明らかにしてきた。しかし、光の作用はメラトニン抑制だけではなく、生体リズムや覚醒度など多岐にわたることが知られている。光の悪影響について何らかの対策と立てるにあたって、メラトニン以外

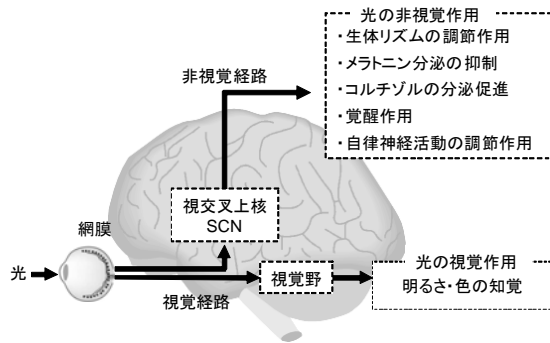


図1. 光の視覚的作用と非視覚的作用

の生体影響を同時に測定し、それらの関連性を明らかにする必要がある。

## 2. 研究の目的

(1) 夜の光の生体影響を調べるにあたって、メラトニン抑制率を測定するのは非常に時間と労力を要する。網膜の光の入射量は瞳孔で主に調節されているので、メラトニンの抑制率は瞳孔面積の個体差に依存しているかもしれない。本研究では、メラトニンの抑制率を瞳孔面積で簡便に予測できるかどうか検証することを目的とした。

(2) 夜の光に対する生体反応はメラトニン抑制率だけではなく、概日リズムの位相後退作用、覚醒作用、体温調節作用、コルチゾール分泌促進作用がある。本研究の目的は、これらの指標の光に対する応答性（感受性）の違いを明らかにすることと、指標間の関連性についても明らかにすることを目的とした。

## 3. 研究の方法

(1) インフォームドコンセントを得た健康な若年成人男子 23 名（平均年齢：22.4 ± 2.4 歳）を被験者とした。被験者は午後 8 時から薄暗い実験室（15 ルクス以下）で安静に過ごし、夜中に被験者の概日リズムに合わせたタイミングで光曝露が開始された。光の曝露開始時刻はあらかじめ測定した夜間のメラトニン分泌量のピーク時刻の 2 時間前とした。曝露開始時刻の平均は午前 2 時 16 分であった。光の照度は被験者の目の位置の鉛直面照度で 1000 ルクス、色温度は 4500K（昼白色）であった。光曝露の前と曝露中の唾液中メラトニン濃度と瞳孔面積を調べた。唾液中メラトニン濃度は ELISA 法（Bülmann, Switzerland）によって測定した。メラトニンの光曝露による抑制率は次式によって求めた。メラトニン抑制率 (%) = {曝露前のメラトニン濃度 - 曝露中のメラトニン濃度} / 曝露前のメラトニン濃度 × 100。瞳孔面積の測定は、赤外線電子瞳孔計（スカラ社製 DK-101）を用い、光曝露の直前（15 ルクス以下の薄明視時）、光曝露中（1 時間後と 2

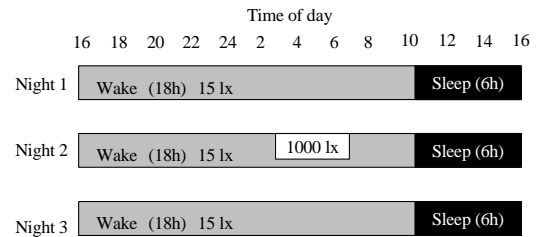


図2. 実験プロトコル

時間後）に行われた。

(2) インフォームドコンセントを得た健康な若年成人男子 14 名を対象に、3 連続の夜間覚醒（16:00～翌朝 10:00）と昼間睡眠（10:00～16:00）を繰り返した。第 1 夜は恒暗条件下（15 lx 以下）で、1 時間毎に採取した唾液からメラトニン濃度の夜間変動を求めた。第 2 夜に天井の白色蛍光灯によって、1000 lx（目の位置での鉛直面照度）の光曝露を 4 時間行った（この光曝露によってメラトニン分泌の抑制と、概日リズム位相の後退が引き起こされる）。光曝露開始は、第 1 夜の直腸温が最も低くなる時刻から 5.5 時間前とした（曝露開始の平均時刻 02:17 ± 1.4hour）。第 3 夜は第 1 夜と同じ手順を繰り返した。覚醒中は原則として椅座位安静で、1 時間毎に脳波、心電図、神経行動タスク（PVT）、唾液中コルチゾール、主観的覚醒度（眠気）の測定を行った（図 2）。

概日リズム位相の指標として、メラトニンの分泌開始時刻（Dim light melatonin onset ; DLMO）を求めた。光曝露による位相後退の大きさは、第 2 夜から第 3 夜までの位相後退量から第 1 夜から第 2 夜までの位相後退量を引いた量とした。メラトニン抑制率は、第 1 夜のメラトニン分泌量を基準に、第 2 夜の光曝露中のメラトニン分泌量の変化率を求めた。光曝露が DLMO 時刻に対して早すぎた 1 名と遅すぎた 1 名は分析から除外した。

## 4. 研究成果

(1) 光曝露 2 時間後のメラトニン抑制率の平均値は 57.2 ± 22.1% であった。また、光曝露前の薄明視時と光曝露時の瞳孔面積はそれぞれ、30.7 ± 7.9 mm<sup>2</sup>、15.9 ± 4.8 mm<sup>2</sup> であった。光曝露によってどの被験者も瞳孔が縮小していたが、瞳孔面積の絶対値にはかなり個体差が認められた。

相関分析の結果、光曝露中の瞳孔面積とメラトニン抑制率の間に有意な正の相関が認められた (r = 0.525, p < 0.05)。また、興味深いことに、光曝露前の薄明視時（15 lx）の瞳孔面積と光曝露によるメラトニン抑制率の間により強い相関が認められた (r = 0.628, p < 0.01)（図 3）。以上の結果は薄明視状態の瞳孔面積が、メラトニン抑制率の個体差を予

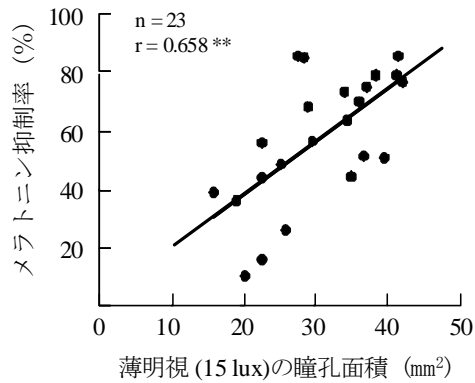


図3. 光曝露前(薄明視 15 lx)の瞳孔面積の個体差とメラトニン抑制率の関係

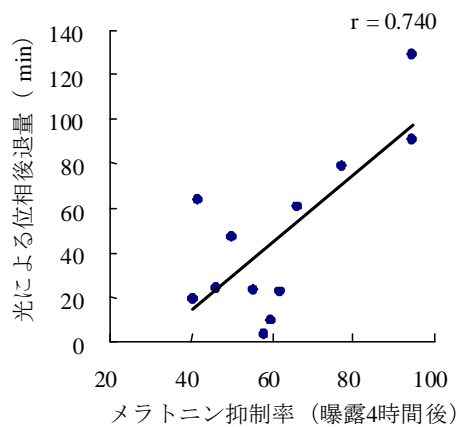


図4. 光曝露4時間後のメラトニン抑制率と光による位相後退量の関係

測するマーカーになり得るかもしれないことを示唆する結果であった。

(2) 夜間の光曝露によって有意なメラトニンの抑制 ( $52.8 \pm 11.1\%$ ) と概日リズム位相(DLMO)の後退 ( $47.5 \pm 37.8$ 分), 直腸温の上昇 ( $0.14 \pm 0.16^\circ\text{C}$ ) が認められた。しかし, 主観的な覚醒度, コルチゾール濃度, 反応時間には有意な変化は認められなかった。

相関分析の結果, メラトニン抑制率と位相後退量の間, 正の相関があり ( $r = 0.74$ ,  $p < 0.01$ ), メラトニン抑制率の高い個体で光による位相後退が大きかった(図4)。しかしながら, それ以外の指標である直腸温, 覚醒度, コルチゾール濃度, 反応時間の変化量とメラトニン抑制率との間に有意な相関はなかった。

以上の結果より, 1000ルクスという明るさは, 全ての非視覚作用を引き起こすには十分ではなかった。メラトニンの抑制率や概日リズム位相は比較的に中程度の照度でも影響を受けるが, この明るさは覚醒度やパフォーマンスに影響を及ぼすほどではなかった可

能性がある。光の非視覚的な作用の協感性を調べるにはより強い照度の光に曝露する必要があると考えられた。

また, これらの結果は, 光によって覚醒度を上げようとする, 必ずメラトニンの抑制を伴うことを示している。深夜勤の現場において, 覚醒度の維持は事故防止の観点から非常に重要と言える。メラトニンの抑制を引き起こさずに, 覚醒度を高めるような対策が必要と考えられるが, 光の明るさによってそれを実現するのは簡単ではないかもしれない。本研究から, 夜に覚醒度を維持させるには, 光以外の対策が必要であることが示唆された。

### 5. 主な発表論文等

(研究代表者, 研究分担者及び連携研究者には下線)

[雑誌論文] (計4件)

- ① Higuchi S. Effect of brightness contrast between a computer display and background on salivary melatonin concentration. Proceedings of the 2nd International Symposium on Design of Artificial Environments, 2007, 査読有
- ② Higuchi S., Ishibashi K, Aritake S, Enomoto M, Hida A, Tamura T, Kozaki T, Motohashi Y, Kazuo M. Inter-individual difference in pupil size correlates to suppression of melatonin by exposure to light. Neurosci Lett, 440(1): 23-26. 2008 査読有
- ③ 樋口重和. 光とヒトのメラトニン抑制. 日本時間生物学雑誌. 14(1): 6-13, 2008. 査読有
- ④ Higuchi S. Lighting and human wellbeing. Proceedings of The 9th International Congress of Physiological Anthropology, 2009. 84-88, 査読有

[学会発表] (計9件)

- ① 樋口重和ら, 光曝露による夜間のメラトニン抑制と瞳孔の対光反射の関係. 日本生理人類学会第55回大会, 2006年6月17日, 東京.
- ② Higuchi S et al, Inter-individual difference in pupil size under mesopic vision correlates to suppression of melatonin by exposure to light. 2nd World Congress of Chronobiology, 2007年11月5日, Tokyo.
- ③ Higuchi S. Variation in circadian photosensitivity to light - individual, seasonal and ethnic differences in suppression of melatonin by light. Joint Meeting of the Japan Society of Physiological Anthropology and the Society for the Study of Human Biology, 2007年9月25日. Cambridge.

- ④ 樋口重和ら. 夫光曝露によるメラトニン抑制率と位相シフトの個体差の関係. 第14回日本時間生物学会, 2007年11月7日, 東京.
- ⑤ 樋口重和, 光環境に対する生理反応の多型性. 日本生理人類学会第57回大会, 2007年10月21日, 福岡.
- ⑥ Higuchi S et al., Correlations among inter-individual differences in non-image forming effects of light. 20th Anniversary Meeting Society for Research on Biological Rhythms, 2008年6月19日. Florida.
- ⑦ 樋口重和. よいリズム. 日本生理人類学会第59回大会. 2008年10月18日, 東京.
- ⑧ 樋口重和ら, 模擬夜勤時の光曝露による概日リズム位相の後退量と睡眠構築の関係. 日本睡眠学会大33会定期学術集会, 2008年6月25日, 郡山.
- ⑨ 樋口重和ら, 光-概日リズム特性の個体差と体内時計の夜型化について. 第15回日本時間生物学会学術大会, 2008年11月8日, 岡山.

[図書] (計3件)

- ① 樋口重和 (共著), 丸善, 人工環境デザインハンドブック, 201-203, 207-209, 2007.
- ② Higuchi S. Human adaptation to natural and artificial light -variation in circadian photosensitivity -. in Human Variation: From the laboratory to the Field, edited by CG. Nicholas Mascie-taylor, A Yasukouchi, S Ulijaszek, 2009, in press

## 6. 研究組織

### (1)研究代表者

樋口 重和 (HIGUCHI SHIGEKAZU)

国立精神・神経センター・精神保健研究所・  
精神生理部・室長

研究者番号：00292376

### (3)連携研究者

高橋正也 (TAKAHASHI MASAYA)

独立行政法人労働安全衛生総合研究所・国際  
情報労働衛生研究振興センター・主席研究員  
研究者番号：70332400

岩切一幸 (IWAKIRI KAZUYUKI)

独立行政法人労働安全衛生総合研究所・研究  
企画調整部・研究員

研究者番号：82703827