

科学研究費助成事業（科学研究費補助金）研究成果報告書

平成24年5月24日現在

機関番号：17102

研究種目：基盤研究（C）

研究期間：2009～2011

課題番号：21560613

研究課題名（和文） 概日リズムの光同調における分光特性の解析と照明応用

研究課題名（英文） Analyses of Spectral Properties of Circadian Photoentrainment and Lighting Applications

研究代表者

古賀 靖子 (KOGA YASUKO)

九州大学・人間環境学研究院・准教授

研究者番号：60225399

研究成果の概要（和文）：良好な概日リズムを保つ照明応用のため、概日リズムの光同調や日中の覚醒に効果的な光環境を把握する。概日リズムの光同調や覚醒の分光特性は、既往研究が示すような単峰性の感度曲線ではなく、内因性光感受性網膜神経節細胞と視細胞の光受容により、短波長域の光放射に感度の高い二峰性の感度曲線になることが示唆された。ただし、青色光成分の多い光で快適な光環境を作るには、照明方法に工夫が必要である。

研究成果の概要（英文）：For lighting applications to keep appropriate circadian rhythms, we examined luminous environment conditions effective in circadian photoentrainment and vigilance during the daytime. It is indicated that spectral properties of circadian photoentrainment and vigilance are highly sensitive to optical radiation of short wavelength, and described as a bimodal sensitivity curve due to phototransduction of intrinsically photosensitive retinal ganglion cells and cones. This is different from previous research results that have shown unimodal action spectra. Careful lighting design is required in order to create the comfortable luminous environment with blue-enriched light.

交付決定額

（金額単位：円）

	直接経費	間接経費	合計
2009年度	1,100,000	330,000	1,430,000
2010年度	1,500,000	450,000	1,950,000
2011年度	900,000	270,000	1,170,000
総計	3,500,000	1,050,000	4,550,000

研究分野：工学

科研費の分科・細目：建築学、建築環境・設備

キーワード：建築環境・設備、生理学、概日リズム、視覚、網膜神経節細胞、ipRGC、分光感度、瞳孔反射

1. 研究開始当初の背景

概日リズムは、ヒトの生存と活動に必須の

基本的な生理機能である。概日リズムの乱れは、健康上の様々な問題を引き起こす。概日

振動を駆動するのは、脳の視交叉上核に局在する生物時計であるが、生物時計を環境の明暗周期に同調させるのは、眼の網膜から脳へ伝わる光の信号である。

概日リズムの光同調において、網膜から脳へ光の信号が伝わる神経路には、①直接的な網膜視床下部路（網膜から視交叉上核へ直接投射）、②間接的な膝状体視床下部路（網膜から視交叉上核へ、外側膝状体中間小葉を経由して投射）がある。そのほか、縫線核や視床室傍核からの投射も影響すると考えられているが、これらの光同調の神経路については、十分に解明されていない。

視交叉上核へ外界の光情報を伝える眼の機能について、2002年に米国の研究チームが、哺乳動物の網膜に視細胞のほかに光受容器があることを発表し、内因性光感受性網膜神経節細胞 (intrinsically photosensitive retinal ganglion cell; ipRGC) と名付けた。その後、ipRGCに関する研究が活発になり、ipRGCはメラノプシンという視物質を含むこと、約480 nmの光放射に対して最大となる分光感度を有すること、錐体視細胞や杆体視細胞と異なる光応答特性を持つこと、概日リズムの光同調や瞳孔の対光反射に関与するなどが、次々に報告されている。しかし、ipRGCの光受容機能や神経回路網など、不明な点は多い。

照明分野では、1990年代後半から、照明の質の要素として、光環境の健康性が重要な研究課題の1つとなっている。2001年に米国と英国の研究チームが、それぞれメラトニン（外界が夜になったことを体内に伝えるとされるホルモン）の分泌抑制の作用スペクトルを発表すると、光の生理的な影響に関する研究・技術開発・規格作成の動きが盛んになった。照明の実務では、自然光と同様に光の量や色を変えるサーカディアン照明、快適な眠りや目覚めのための寝室照明が提案されているが、そのような照明システムにおいて脳科学的な意義付けや効果の検証は不十分である。本研究では、良好な概日リズムを保つための照明応用を考えるに当たって、概日リズムの光同調、日中の高い覚醒水準の獲得に着目し、それらに有効な光環境条件を把握することとした。

2. 研究の目的

本研究の最終的な目的は、概日リズムの光同調に係わる視覚機能を解明し、概日リズムの調整の観点から、光環境に対する生体応答の理論を組み立てることである。本研究では、

視覚の基本特性として概日リズムの光同調の分光特性と日中の覚醒に関する作用スペクトルを把握する。

3. 研究の方法

(1) 概日リズムの光同調の分光特性

内因性光感受性網膜神経節細胞 (ipRGC) は、生物時計の中核である脳の視交叉上核に軸索を投射して、概日リズムの光同調に関与するだけでなく、脳の視蓋前域オリブ核にも軸索を投射して、光の信号を伝え、瞳孔の対光反射にも関与している。このことを利用して、単色光刺激に対する瞳孔反射を測定し、縮瞳率（光刺激前の瞳孔径に対する縮瞳後の瞳孔径の変化率）を基に ipRGC の分光感度を求める。

波長や放射量の異なる単色光刺激を、被験者の一側の眼前に呈示して、他側の眼前に設置した CCD カメラにより瞳孔径の変化を計測する。瞳孔反射測定のために、市販の電子瞳孔計を改造し、光刺激装置を追加した。電子瞳孔計は1秒間に30回、瞳孔径を測定し、記録する。光刺激の与え方は、被験者の眼前を半球形の拡散透過材で覆って全視野刺激とした。単色光刺激の波長条件は、約420 nm から約600 nm までの7通りとした。

縮瞳率と光刺激量との関係から、瞳孔反射の分光感度曲線を導き出す。縮瞳率は、ipRGCの光応答特性を考慮して、光刺激中の縮瞳と光刺激後に持続する縮瞳の2つの相について検討する。また、波長や強度の異なる単色光を混合した複色光刺激を用いて瞳孔反射測定を行い、分光感度の加法性を検討する。

さらに、概日リズムの光同調の分光特性を直接的に検討するため、網膜からの光入力に対する視交叉上核の分光応答特性を解剖学的に調べる。一定の温湿度に空調された12時間ごとの明暗周期の環境下で最低3週間飼育した雄マウスを被験体に用い、24時間の暗順応の後、暗期の開始時刻から、同じ放射量で波長の異なる単色光を1時間照射する。光照射の波長条件は、360 nm、400 nm、500 nm、612 nm の4通りとした。対照条件として、24時間の暗順応後に1時間、光を照射しない場合 (Dark) を設けた。その後、マウスに麻酔をかけ、脳を取り出し、切片を免疫染色して、視交叉上核における c-Fos の発現量を調べる。c-Fos とは即初期遺伝子 c-fos がコードするタンパク質で、刺激により神経細胞核内で発現誘導されるため、神経細胞反応のマーカーとして用いられている。

なお、その一連の実験手続きは、東海大学

動物実験委員会の承認を得た後、国内関連法規、米国国立衛生研究所ガイドラインおよび東海大学動物実験委員会規定に従った。

(2) 日中の覚醒に関する作用スペクトル

睡眠・覚醒と関係の深い脳の青斑核や縫線核において、光入力に関する神経活動の波長依存性を免疫組織化学的に調べる。実験方法は、視交叉上核に関するものと同じである。

(3) 作業場の光環境評価

光量や光色の異なる光環境下で、被験者にパソコンを用いる事務作業をさせて、生理的・心理的指標により光環境を評価する。作業前後に、疲労や光環境に関する主観評価、感覚機能検査として眼の焦点調節応答時間測定、精神運動機能検査として視覚刺激に対する反応時間測定を行う。

オフィスの執務室を想定した実大模型室 (3,500 mm×3,500 mm×天井高 2,300 mm) を白色プリント合板で作成し、パーティションで2つのブースに区切った。それぞれのブースの中央に作業机と椅子を置き、天井面には32形蛍光灯器具を均等に設置した。蛍光灯は25%～100%の出力範囲で調光可能とした。実大模型室に外光は入らないものとし、実大模型室を設置した室も、窓をふさいで、外光がほとんど入らない状態にした。

光環境の条件は、机上上面照度を 500 lx で一定とし、作業者と向かい合う壁面の平均照度 (背景照度) を低い場合 (113 lx; 照度均斉度 0.55) と高い場合 (376 lx; 照度均斉度 0.90) の2通り、蛍光灯の相関色温度を一般的な白色光の場合 (4,200 K) と青色光成分が多い白色光の場合 (12,000 K) の2通りとした。

作業時間の条件は、1日の場合 (作業 9:00～12:00; 休憩 12:00～13:00; 作業 13:00～15:00; 休憩 15:00～15:30; 作業 15:30～17:30)、午後半日の場合 (作業 13:00～15:00; 休憩 15:00～15:30; 作業 15:30～17:30) とした。疲労に関する主観評価では、日本産業衛生協会産業疲労研究会作成の申告書を用いた自覚症状調べと眼精疲労評価を行った。自覚症状調べの質問項目は、疲労一般の訴え項目、心的症状の訴え項目、神経感覚的症状の訴え項目の3つの群で構成されている。光環境に関する主観評価では、室内の明るさ、文字の読みやすさ、光環境の受容度、まぶしさについて質問した。眼の焦点調節応答時間測定は、凸レンズまたは凹レンズを介して指標が明瞭に見えるまでの調節時間を計るものである。焦点調節応答時間が長

くなるほど、視覚疲労があることを示す。視覚刺激に対する反応時間測定は、ランダムな時間間隔で与えられる視覚刺激に反応して、ボタンを押すまでの時間を計るものである。反応時間が長くなるほど、覚醒度が低いことを示す。

4. 研究成果

(1) 概日リズムの光同調の分光特性

単色光刺激に対する瞳孔反射について、光刺激量と縮瞳率の関係から求めた分光感度は、サルやヒトにおける既往の研究報告と同様の傾向を示した。すなわち、およそ 480 nm～510 nm の光放射 (ヒトの色覚で青から緑に相当) に感度が最も高くなる。図 1 に単色光刺激に対する瞳孔反射の例を示す。瞳孔は光刺激と共に速やかに縮小し、光刺激を止めても、しばらく縮瞳が残る。刺激量が同じでも、481 nm の光刺激には反応が大きい。

しかし、感度は 440 nm 付近の光放射にも比較的高く、単一の光受容器の作用スペクトルを用いた既往の研究報告と異なり、分光感度曲線は二峰性になる可能性がある。ヒトは、S 錐体 (分光感度の極大波長 λ_{max} : 440 nm)、M 錐体 (λ_{max} : 535 nm)、L 錐体 (λ_{max} : 565 nm)、杆体 (λ_{max} : 507 nm) という4種類の視細胞と ipRGC (λ_{max} : 約 480 nm) を持つ。概日リズムの光同調の分光特性には、ipRGC の関与を主として、錐体の影響があると考えられる。

限られた条件ではあるが、複色光刺激に対する瞳孔反射測定の結果から、分光感度の加法性も成り立つと考える。しかし、部分的である可能性も否定できず、さらに詳細な検討が必要である。

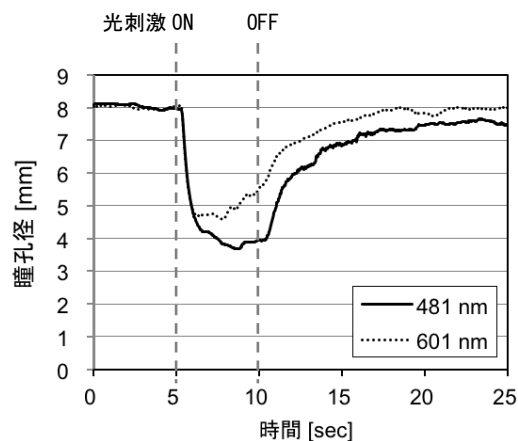


図 1 単色光刺激に対する瞳孔反射の例

現在、内因性光感受性網膜神経節細胞 (ipRGC) は錐体視細胞や杆体視細胞からの

光入力を受けていること、概日リズムの光同調には ipRGC からの光入力に加えて、ipRGC を介した錐体視細胞または杆体視細胞からの光入力も寄与することを示す研究報告が蓄積されつつある。晴眼者の場合、概日リズムの光同調の分光感度は、ipRGC 単独の分光感度によるものではない可能性が高く、概日リズムの光同調に関する多くの既往研究が用いている作用スペクトルの解析手法そのものに再考の余地がある。

網膜からの光入力に対する視交叉上核の応答について、c-Fos 発現量は 500 nm、360 nm の波長条件に対して特徴的であった。マウスは UV 錐体 (λ_{\max} : 360 nm)、M 錐体 (λ_{\max} : 508 nm)、杆体 (λ_{\max} : 498 nm) という 3 種類の視細胞と ipRGC (λ_{\max} : 約 480 nm) を持つ。500 nm の光照射に対する視交叉上核での c-Fos 発現は、ipRGC からの光入力に加えて、M 錐体からの光入力の可能性を示唆している。360 nm の光放射に対する c-Fos 発現は、UV 錐体からの光入力の影響を示唆している。これは、ヒトにおける瞳孔の対光反射で、S 錐体からの光入力に影響することを支持する。なお、杆体視細胞の反応は飽和していると考えられる。図 2 に視交叉上核における c-Fos 発現量を示す。

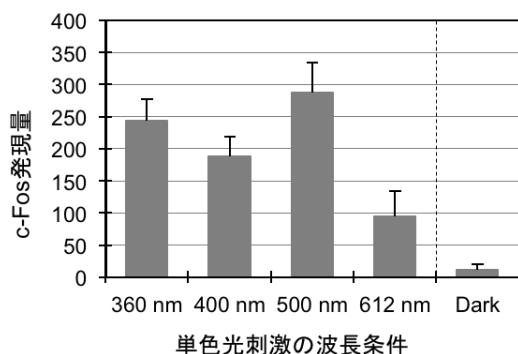


図2 視交叉上核における c-Fos 発現量

(2) 日中の覚醒に関する作用スペクトル

既往の研究により、視交叉上核における c-Fos の発現は光刺激に対する反応であり、その発現量は光刺激の量と時間の積算値に比例することが報告されている。しかし、青斑核や縫線核に関する同様の研究はない。覚醒に関与する青斑核での c-Fos 発現量は、視交叉上核での結果と同様に、500 nm、360 nm の波長条件に対して特徴的であり、青斑核への光入力が示唆された。ただし、反応の様相は、視交叉上核での結果と逆であった。夜行性マウスの場合、光入力は青斑核での c-Fos の発現に、抑制的に働いたことを示唆する。背側縫線核では、500 nm の波長条件に対して

特徴的な反応が認められた。図 3 に青斑核における c-Fos 発現量を示す。

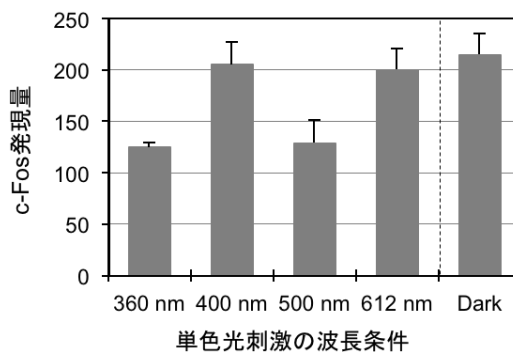


図3 青斑核における c-Fos 発現量

(3) 作業場の光環境評価

光環境に関する主観評価で、青色光成分の多い白色光環境では、一般的な白色光環境より、空間が暗く感じられる一方、まぶしさ感が高くなる評価となった。青色光成分は眼球内で散乱しやすく、まぶしさ感に影響するためである。青色光成分は覚醒度や集中力の向上に効果的とされるが、視覚刺激に対する反応時間測定結果では、光色の影響について顕著な違いは認められなかった。

光環境の受容度について、背景照度は高い方が受け入れられる傾向にあった。しかし、パソコンを使う作業で、一般的な白色光環境で背景照度が高い場合、作業後の視覚疲労感を引きやすいことが示唆された。青色光成分が多い白色光環境で背景照度が低い場合にも、作業後の視覚疲労感を引きやすいことが示唆された。パソコンを使う作業空間には、空間の明るさ感を高める一方、まぶしさ感を軽減するような照明方法が必要と考える。ただし、焦点調節応答時間測定結果では、いずれの光環境条件についても、視覚疲労の有意な増減は認められなかった。

概日リズムの光同調や覚醒には、波長の短い光、すなわち青色光が効果的であるが、青色光成分の多い白色光を作業場の照明に適用するには、昼光環境に近づくように空間の明るさ感を高めると共に、まぶしさ感を少なくするように、空間の照明方法に工夫が必要である。

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6件)

① Y. Koga, M. Takao, T. Murata, N. Ide,

- A. Mikuriya, and G. Yamashita, A Pilot Experiment on Spectral Response Sensitivity of The Suprachiasmatic Nucleus (The Chief Circadian Pacemaker), Proc. of the 27th Session of the CIE, 査読有, 1-1, 2011, 504-509
- ② 高雄元晴、もっと朝の光を、夜の闇を、望星、査読無、42、2011、33-38
- ③ 高雄元晴、視覚と生体リズム、東海大学情報理工学部紀要、査読有、9、2009、pp. 29-40
- ④ M. Ishii, K. Morigiwa, M. Takao, S. Nakanishi, Y. Fukuda, Ectopic Synaptic Ribbons in Dendrites of Mouse Retinal ON- and OFF-Bipolar Cells, Cell & Tissue Research, 査読有, 338, 2009, pp. 355-375
- ⑤ M. Takao, T. Kurachi, K. Kato, Photoperiod at Birth Does Not Modulate Diurnal Preference in Asian Population, Chronobiology International, 査読有, 26, 2009, pp. 1470-1477
- ⑥ M. Takao, Y. Koga, Polychromatic Properties of the Pupillary Light Reflex in Human Subjects, Proc. of Lux Europa 2009, 査読有, 2009, pp. 313-316

[学会発表] (計 14 件)

- ① 中村怜衣那、古賀靖子、屋内照明基準の再考の必要性、2012 年度日本建築学会大会、2012 年 9 月 12 日 (発表確定)、名古屋大学
- ② 中村怜衣那、古賀靖子、国内外の屋内照明基準の歴史的変遷について、2011 年度日本建築学会九州支部研究発表会、2012 年 3 月 4 日、西日本工業大学
- ③ 御厨藍子、井手渚紗、古賀靖子、秋田における冬季の昼光測定、2011 年度日本建築学会九州支部研究発表会、2012 年 3 月 4 日、西日本工業大学
- ④ 井手渚紗、御厨藍子、古賀靖子、高雄元晴、非イメージ形成の視覚の分光感度 - 覚醒に関わる神経核の応答、平成 23 年度照明学会全国大会、2011 年 9 月 15~16 日、愛媛大学
- ⑤ 山下巖己、古賀靖子、VDT 作業時の照明環境について、平成 23 年度照明学会全国大会、2011 年 9 月 15~16 日、愛媛大学
- ⑥ 御厨藍子、井手渚紗、古賀靖子、非イメージ形成の視覚に関する基礎的研究 その 3 覚醒に関わる青斑核の応答、2011 年度日本建築学会大会、2011 年 8 月 23 日、早稲田大学
- ⑦ 田中宏和、山本宏亮、古賀靖子、拝崎昭洋、執務空間の光環境と作業者の睡眠に関する調査、2010 年度日本建築学会九州支部研

- 究発表会、2011 年 3 月 6 日、鹿児島大学
- ⑧ 古賀靖子、井手渚紗、横町亮太、非イメージ形成の視覚に関する基礎的研究 - その 2 生物時計の光感受性、2010 年度日本建築学会大会、2010 年 9 月 11 日、富山大学
- ⑨ 横町亮太、井手渚紗、古賀靖子、非イメージ形成の視覚に関する基礎的研究 - その 1 光受容器と分光感度、2010 年度日本建築学会大会、2010 年 9 月 11 日、富山大学
- ⑩ 山本宏亮、古賀靖子、照明環境と視作業性能について、2010 年度日本建築学会大会、2010 年 9 月 11 日、富山大学
- ⑪ 井手渚紗、古賀靖子、高雄元晴、非イメージ形成の視覚の分光感度 - 生物時計の光感受性、平成 22 年度照明学会全国大会、2010 年 9 月 7 日、大阪市立大学
- ⑫ 高雄元晴、古賀靖子、概日リズムの光同調評価装置の試作、広域連携医療ネットワークシステム研究会、2010 年 6 月 12 日、明電舎沼津営業所
- ⑬ 井手渚紗、横町亮太、古賀靖子、非イメージ形成の視覚と光受容器、2009 年度日本建築学会九州支部研究発表会、2010 年 3 月 7 日、長崎総合科学大学
- ⑭ 古賀靖子、天野蓉子、高雄元晴、非イメージ形成の視覚の分光感度 - 暗順応状態における瞳孔反射、平成 21 年度照明学会全国大会、2009 年 8 月 28 日、北海道工業大学

[図書] (計 1 件)

- ① 高雄元晴、他 4 名、コロナ社、神経情報科学入門 - 初学者から IT エンジニアまで、2009、208

[その他]

ホームページ等
<http://www.licht-iprgc.org>

6. 研究組織

(1) 研究代表者

古賀 靖子 (KOGA YASUKO)
 九州大学・大学院人間環境学研究院・
 准教授
 研究者番号：60225399

(2) 研究分担者

高雄 元晴 (TAKAO MOTOHARU)
 東海大学・情報理工学部・准教授
 研究者番号：90408013

(3) 連携研究者

なし