

科学研究費助成事業 研究成果報告書

平成 29 年 6 月 19 日現在

機関番号：17701

研究種目：挑戦的萌芽研究

研究期間：2014～2016

課題番号：26540146

研究課題名（和文）メラノプシン神経節細胞の視野内分布測定法の開発

研究課題名（英文）Development of pupil perimetry associated with a stimulation of melanopsin ganglion cells

研究代表者

辻村 誠一（Tsujimura, Sei-ichi）

鹿児島大学・理工学域工学系・准教授

研究者番号：10381154

交付決定額（研究期間全体）：（直接経費） 3,000,000円

研究成果の概要（和文）：本課題では、視野内の特定の領域のメラノプシン神経節細胞のみを刺激し、その刺激に伴う瞳孔反応を測定した。そのために視野内の瞳孔反応を測定する瞳孔ペリメトリテストの実施手法を確立した。瞳孔ペリメトリテストを実施することによって、メラノプシン神経節細胞の視野内分布を推定することが可能となる。実験では研究代表者が先行研究で確立したメラノプシン神経節細胞の独立刺激法を適用した。刺激に対して十分な大きさの瞳孔反応が生じないことが潜在的な問題であったが、刺激装置を改良し、高輝度、高コントラスト化することによって、大きなS/Nの高い瞳孔反応を測定することが可能となった。

研究成果の概要（英文）：In this study we have developed a pupil perimetry associated with a stimulation of melanopsin ganglion cells using silent-substitution technique. The aim of this study was to estimate a spatial distribution of melanopsin ganglion cells at retina in human. There was a technical difficulty to measure large pupil responses in the previous studies. We have improved the equipment that enabled us to collect the large pupil responses at a part of visual field in pupil perimetry.

研究分野：実験心理学

キーワード：メラノプシン 瞳孔反応 ペリメトリ

1. 研究開始当初の背景

網膜の光受容器は長い間、錐体および杆体細胞のみだと考えられていたが、最近新たな光受容器が発見された。この細胞はメラノプシン神経節細胞と呼ばれ、概日リズムの調節や瞳孔の対光反応、さらには明るさの知覚や季節性情動障害などに関与していることが報告されている。先行研究では、メラノプシン神経節細胞のみをもつノックアウトマウス等を用いてその機能が調べられている。一方で、ヒトに対してはその機能は良く分かっていない。なぜなら、メラノプシン神経節細胞のみを刺激することが極めて難しいからである。一般に、光刺激を提示するとメラノプシン神経節細胞だけではなく錐体・杆体細胞も刺激される。結果としてこれら全ての細胞によって瞳孔反応が生じ、その解釈は極めて困難である。

研究代表者は先行研究において世界で初めてメラノプシン神経節細胞のみを独立に刺激する手法を確立した。この手法を用いると、ヒトにおいてもメラノプシン神経節細胞への選択的な刺激が可能である。この手法を用いた研究成果は大きな注目を浴び、すでにインパクトファクター(IF)の高い権威ある雑誌に掲載されている (Tsujiura et al. *Proceedings of the Royal Society B-Biological Sciences* 2010, IF=5.415, 責任著者; Brown*, Tsujiura* et al. *Current Biology* 2012, IF=9.647, 責任著者, *注: Equal contribution で第一著者)。

2. 研究の目的

本課題ではこの手法を瞳孔反応駆動系に適用することによって、メラノプシン神経節細胞の視野内感度分布の測定法を開発する

ことを目的とした。具体的には視野内の様々な位置においてメラノプシン神経節細胞のみを刺激し、その瞳孔反応を測定する(瞳孔ペリメトリテスト)。研究代表者が確立したメラノプシン神経節細胞の独立刺激法と組み合わせることによって、視野内のどの領域を刺激すればメラノプシン神経節細胞を活性化するかを明らかにすることができる。

メラノプシン神経節細胞はヒトにとって錐体細胞・杆体細胞と同様に極めて根本的な脳機能に寄与していることが知られている。したがって、視野内の特定領域への刺激とメラノプシン神経節細胞の活性化との機能的関連性が明らかになれば、様々な学術分野に影響を与えることが期待できる。例えば人工照明の場合、天井に照明光を配置した場合と床に照明光を配置した場合では、視野内の刺激される領域が異なる。このような様々な光環境において、概日リズムの調節や明るさの知覚等の脳機能が影響することを明らかにすれば、革新的な人工光環境を提供することが可能となり、社会的に大きな意味をもつと考えられる。

3. 研究の方法

本課題ではメラノプシン神経節細胞の視野内分布を推定するために、視野内の特定の領域を刺激し、瞳孔反応を測定する瞳孔ペリメトリテストを実施する。そのために、研究代表者らが先行研究で開発したメラノプシン神経節細胞の独立刺激法を適用する。またテスト刺激によって誘発される瞳孔反応のS/Nを改善するために、刺激を光点ではなく視野内の特定領域に提示し大きな瞳孔反応を得る。さらに、テスト刺激を高輝度、高コントラスト化するために装置を改良する。

研究代表者らは先行研究においてメラノプシン神経節細胞の独立刺激法を確立した。ここでは簡単に実験原理を概説する。メラノプシン神経節細胞起因の反応を測定するためには、錐体細胞や杆体細胞には影響を与えないでこの細胞のみを刺激することが必要である。このような研究背景で研究代表者らはメタマーと呼ばれる刺激を用いて、メラノプシン神経節細胞のみを刺激することに成功した。メタマー刺激とは、ある刺激と同じ色・輝度ではあるが、そのスペクトラムが異なる刺激である。同じ色・輝度であるために、被験者にとっては2つのメタマー刺激対は全く同じ刺激に知覚され、その違いはない。換言すれば、メタマー刺激対は、3種類の錐体細胞には同じ刺激を与えるが、メラノプシン神経節細胞には異なる刺激を与えることが可能な刺激であるといえる。これらのメタマー刺激対をテスト刺激に用いることによって、メラノプシン神経節細胞によってのみ生じる瞳孔反応を測定することが可能となる。

次に瞳孔ペリメトリテストについて概説する。本提案手法では、一般に用いられている視野計と異なり、光点を刺激として用いず、視野内の特定領域に刺激を提示することによって大きな瞳孔反応を生じさせることが可能となる。本研究では当初、視野内を24分割し、視野を小領域に分割した。しかしながら、24分割では提示する刺激領域が小さすぎたため、大きな瞳孔反応を得ることができなかった。そこで視野内を、中心窩を除き上下左右の4分割にし、瞳孔反応を測定した。その結果、大きな瞳孔反応を得ることができた。現在、視野内の上下左右の領域に提示す

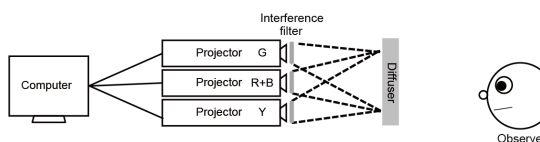
る刺激に対する瞳孔反応を測定している。

さらに、大きな瞳孔反応を得るために先行研究で開発した多原色光源表示装置を改良した。改良は、試行錯誤の上、3台のプロジェクターを用いて1つの投影面に刺激を提示し多原色表示装置を実現した。装置の開発に際しては、適切な光学系部品を選択後各色チャンネルのガンマ補正を実施し、さらに所定の性能は満たしていることを確認した。各プロジェクターからの出力は慎重に補正をおこない適切に制御している。以上の改良によって、高輝度、高コントラストのテスト刺激を提示することが可能となった。

4. 研究成果

平成26年度では、先行研究で我々が開発した多原色光源装置を瞳孔の対光反射測定用に改良した。当初の予定では、照明部にレーザー光源と光学システムを実装し、新たな刺激提示システムを構成する予定であったが、予算の都合上、既存のプロジェクターをベースにした装置を開発することにした。

既存の装置では複数のプロジェクターを用いて1つの投影面に刺激を提示し、多原色表示装置を構成した。この装置に必要な適切な光学系部品を選択することによって、装置のハードウェアを概ね完成させた。ソフトウェアにおいては、プロジェクターからの出力を適切に制御することによって各光受容体を独立に刺激する必要があるが、これらの刺激提示プログラムは前倒しで開発した(下図)。



平成27年度では、平成26年度に改良した多原色光源装置を用いて瞳孔の対光反応を測定した。試行錯誤の上、3台のプロジェクターを用いて1つの投影面に刺激を提示

し、多原色表示装置を実現した。各プロジェクターからの出力を適切に制御することによって各光受容体を独立に刺激する刺激提示プログラムが完成した。

平成28年度では、多原色光源装置を用いて、メラノプシン神経節細胞を選択的に刺激した際の瞳孔の対光反応を測定した。視野内の特定な小領域に提示したメラノプシン刺激に対してどの程度の瞳孔反応が生じるのかを定量的に測定した。

さらに、辻村が7月から10月までスイスローザンヌ大学医学部眼科に招聘された際、ホストの Kawasaki 教授と視野内に病変が存在する患者の瞳孔反応も測定した。刺激としてメラノプシン神経節細胞のみを刺激するメラノプシン刺激、錐体細胞のみを刺激する錐体刺激、メラノプシン神経節細胞および錐体細胞の両方を刺激する Light flux 刺激を用いた。網膜内の病変部位からどの種類の光受容体の機能が阻害されているか推定できるため、本装置と組み合わせることによって、将来的には病変の進行を推定することが期待される。さらには特定の光受容体を刺激する本装置の検証にもなり得る。

一方で、患者には高齢者が多いために、刺激コントラストや刺激提示時間などを最適化し、順応も含めた実験にかかる患者の拘束時間を可能な限り短くする必要があった。このような条件は医療現場での使用に際しては極めて重要と考えられるので、今後も検討していく予定である。

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0件)

〔学会発表〕(計7件)

辻村誠一，“メラノプシン細胞による反対色メカニズムへの影響”，日本色彩学会 基礎視覚研究会，中央大学(東京都文京区)，2016年12月17日発

表(招待講演)

S. Tsujimura，“Luminance and colour perception influenced by melanopsin- and cone-mediated signals”，invited lecture National Taiwan University, 台北(中華民国)2016年11月30日発表(招待講演)

辻村誠一，“自然光に学ぶ:「生体リズム」を調整する光環境の創出”，積水化学 自然に学ぶものづくりフォーラム 2016，積水化学京都研究所(京都府京都市)，2016年10月14日発表(招待講演)

S. Tsujimura，“Contribution of melanopsin-based photoreception to achromatic perception”，Invited lecture, University of Lausanne, ローザンヌ(スイス連邦)，2016年9月15日発表(招待講演)

辻村誠一，“メラノプシン細胞の非撮像系経路および撮像系経路への影響”，基調講演，映像情報メディア学会研究会，鹿児島大学(鹿児島県鹿児島市)，2015年11月13日発表(招待講演)

S. Tsujimura，“The ganzfeld-evoked pupil response to cone- and melanopsin-stimulation”，The Scientific Committee of the 31st International Pupil Colloquium, London, UK, 13-17 September, 2015, オックスフォード(英国)，2015年9月15日発表(招待講演)

辻村誠一，“メラノプシン細胞への刺激と明るさ知覚”，第37回日本光医学・光生物学会2015年，シーガイア(宮崎県宮崎市)，2015年7月18日発表(招待講演)

〔図書〕(計1件)

辻村誠一，“照明年報”，照明学会，視覚生理学，1 page, 2016

〔産業財産権〕

出願状況（計 0件）

取得状況（計 0件）

〔その他〕

ホームページ等

http://www.ibe.kagoshima-u.ac.jp/~t_lab/index.html

6．研究組織

(1)研究代表者

辻村誠一（Tsujimura, Sei-ichi）

鹿児島大学・理工学域工学系・准教授

研究者番号：10381154