

令和 5 年 5 月 7 日現在

機関番号：32644

研究種目：基盤研究(C) (一般)

研究期間：2019～2022

課題番号：19K06876

研究課題名(和文) ヒトとマウスにおける概日リズムの光同調に関わる網膜内光受容の時計遺伝子による調節

研究課題名(英文) Physiological regulation of retinal cells mediating circadian photoentrainment by clock genes in human and mouse

研究代表者

高雄 元晴 (Takao, Motoharu)

東海大学・情報理工学部・教授

研究者番号：90408013

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 3,300,000円

研究成果の概要(和文)：ヒトの概日リズムに配慮し、健康快適な住生活を促すいわゆるサーカディアン照明技術は、高雄らによる概日リズムの光同調の生起に關与する内因性光感受性網膜神経細胞の発見に端を発する。この発見は生物学分野のみならず、照明工学の分野にも大きなインパクトを与えた。光反応性が一日のうちで朝・昼・夜で変化することがヒトとマウスで高雄らを含む複数のグループの研究で明らかになっている。本研究ではマウスにおける基礎的な研究に加えてヒトにおける同細胞の光感度の時間依存特性を詳細に解明することにより、真にヒトの健康の増進に寄与する照明機器の開発に大きく貢献することが期待される。

研究成果の学術的意義や社会的意義

サーカディアンリズム障害による健康被害また労働力低下による経済的損失は計り知れない。一方、網膜内において全網膜神経節細胞のうち数パーセントしか存在しない内因性光感受性網膜神経節細胞が自ら光電変換(phototransduction)を行い、これが脳におけるサーカディアンリズム中枢(視交叉上核)と視神経を通じてシナプスを形成することによりサーカディアンリズムの光同調に関わっていることがこの20年間でわかってきた。本研究はこの障害の治療に用いられる高輝度光療法において最適な光刺激条件を求める上で基礎的治験となることが期待される。

研究成果の概要(英文)：The circadian lighting technology, which promotes healthy and comfortable living in consideration of human circadian rhythms, originated with the discovery of intrinsically photosensitive retinal cells involved in photoentrainment of circadian rhythms by Takao et al. This discovery had a major impact not only in the field of biology, but also in the field of lighting engineering. Studies by several groups including Takao et al. in humans and mice have shown that photosensitivity changes during the morning, day, and night in a day. In addition to the basic research in mice, this study is expected to contribute significantly to the development of lighting devices that truly contribute to the promotion of human health by elucidating in detail the time-dependent characteristics of photosensitivity of this cell in humans.

研究分野：神経科学

キーワード：網膜 マウス ヒト 網膜神経節細胞 網膜電図 光瞳孔反射 心理物理学 視神経

様式 C - 19、F - 19 - 1、Z - 19 (共通)

1. 研究開始当初の背景

ヒトの概日リズムに配慮し、健康快適な住生活を促すいわゆるサーカディアン照明技術は、高雄らによる概日リズムの光同調の生起に關する網膜の光受容細胞の発見に端を発する。この細胞は視物質様タンパク質・メラノプシン (melanopsin) を含んでおり、網膜内から単離しても光受容が可能であったことから内因性光感受性網膜神経細胞 (intrinsic photosensitive retinal ganglion cell) と名付けられた。この発見は生物学分野のみならず、照明工学の分野にも大きなインパクトを与えた。現在、サーカディアン照明機器の分光波長の最適化は、概日リズムの光同調に關わる内因性光感受性網膜神経細胞のみの分光波長感度を想定した数理モデルにもとづいて行われている。しかし、研究代表者の高雄らは内因性光感受性網膜神経細胞へ双極細胞を介した錐体視細胞からのシナプス入力が存在し、錐体視細胞への光刺激によって同細胞の光反応の増強効果が存在することをマウスとヒトで見出している。一方で錐体視細胞には CLOCK などの時計遺伝子が発現しているとともに、光反応性が一日のうちで朝・昼・夜で変化することがヒトとマウスで高雄らを含む複数のグループの研究で明らかになっている。本研究はヒトとマウスにおいてこの光反応の増強効果が錐体視細胞の時計遺伝子の作用によって一日の時間帯によって変化することを明らかにする。これらの結果は、現在の数理モデルの再考を促すもので、本研究で得られる知見は時計遺伝子を介した錐体視細胞と内因性光感受性網膜神経細胞の間の神経回路調節機構と、ヒトにおける同細胞の多波長光刺激に対する感度の時間依存特性を詳細に解明することにより、真にヒトの健康の増進に寄与する照明機器の開発に大きく貢献することが期待される。

2. 研究の目的

マウスの内因性光感受性網膜神経細胞の時間分解能に關する詳細な検討を行うために、長時間安定して光反応を記録できる実験系を確立すべく記録電極を新たに開発するとともに各種条件検討をおこなう。この技術を使って内因性光感受性網膜神経細胞が最も高い分光感度を有する 480nm の狭域波長光の ON・OFF の duty 比を変化させながら steady-state で記録し、同細胞の時間分解能は duty 比に対する依存性について解析をおこなった。またこれらのサーカディアンリズムに対する依存性についても検討した。ヒトにおいては、内因性光感受性網膜神経細胞の光反応特性について光瞳孔反射を指標に検討を行った。

3. 研究の方法

マウスの剥離網膜標本を作成するとともに、機械的・薬理的に視細胞を欠失させるとともにシナプス入力を遮断することにより内因性光感受性網膜神経細胞を機能的に単離させた。そして silver-in-glass 電極を用いて、内因性光感受性網膜神経細胞を細胞外より電氣的に記録した。なお光刺激は 480nm の狭域波長光を発する高輝度 LED を光源として点滅させることにより行った。一方、光量は ND フィルタを光源と網膜標本の間に設置することにより調整した。ヒトを対象にした実験は、3名の成人男性被験者に電子瞳孔計を装着した状態で顎台で顔面を固定し、実施した。また光刺激は、被験者の眼前に照明用の LED 光源の前にアクリル製拡散板を設置し行った。なお光刺激はそれぞれ青、緑、赤に相当する LED 光源を照射した。

これらの実験は、それぞれ動物実験およびヒトを対象とした東海大学の研究倫理審査および承認を受けた上で実施した。

4. 研究成果

研究期間を通じて、コロナウイルス渦のもと緊急事態宣言および学内外における感染拡大防止対策を遵守した結果、頻繁に研究を停止せざるを得なかった結果、予定を大きく延長して終了することとなった。

マウスの剥離網膜標本において長時間にわたって内因性光感受性網膜神経細胞の光反応を記録する手法を確立し、microERG と名付けた。この手法によりマウス網膜から内因性光感受性網膜神経細胞から 1 時間以上にわたって安定して光反応を記録し続けられるとともに詳細な時間特性を解析も可能となった。この結果、100Hz という非常に高い時間分解能を有していた (図 1 および図 2)。また点滅の duty 比を様々に変化した際のスペクトル解析を行ったところ、基本周波数に加え 2、3、4 倍周波数で独特な増減が認められた。この生理学的意義について今後の解析の中で明らかにしていきたい。

またヒトの内因性光感受性網膜神経細胞の光反応の解析に光瞳孔反射を指標に用いられてきた。また光瞳孔反射を指標としてヒトの内因性光感受性網膜神経細胞の光反応のサーカディアンリズム特性が研究されている。一方、様々な波長や強度の光刺激を近接した時間で繰り返し提示するため、その持ち越し効果が懸念される。そのため我々は各波長ごとに別日に内因性光感受性網膜神経細胞の光反応のサーカディアンリズム特性について検討した結果、これまでの研究と同様の結果が得られ、内因性光感受性網膜神経細胞は近接した時間で様々な波長の光

刺激を与えても少なくともヒトにおいて持ち越し効果は見られないことが明らかとなった(図3、図4、図5)。一方興味深いことに、赤色に相当する波長の光に対し、朝から夕方にかけて内因性光感受性網膜神経節細胞の光反応を反映するとされる瞳孔収縮後の再散瞳に要した時間が次第に延長していくのに対し、青色に相当する波長の光に対しては逆に短縮する傾向が見られた。ただしこれらの結果は、被験者が少なく今後さらに例数を増やして検討する必要がある。

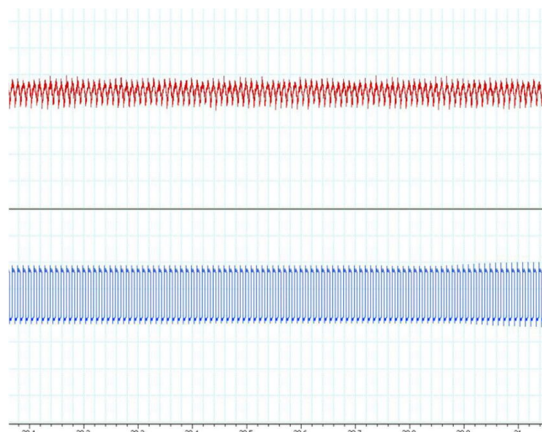


図1 内因性光感受性網膜神経節細胞の光応答(上段)および光刺激(下段)。光刺激は100Hz、duty比50:50の点滅光であった。時間は0.1秒で示している。

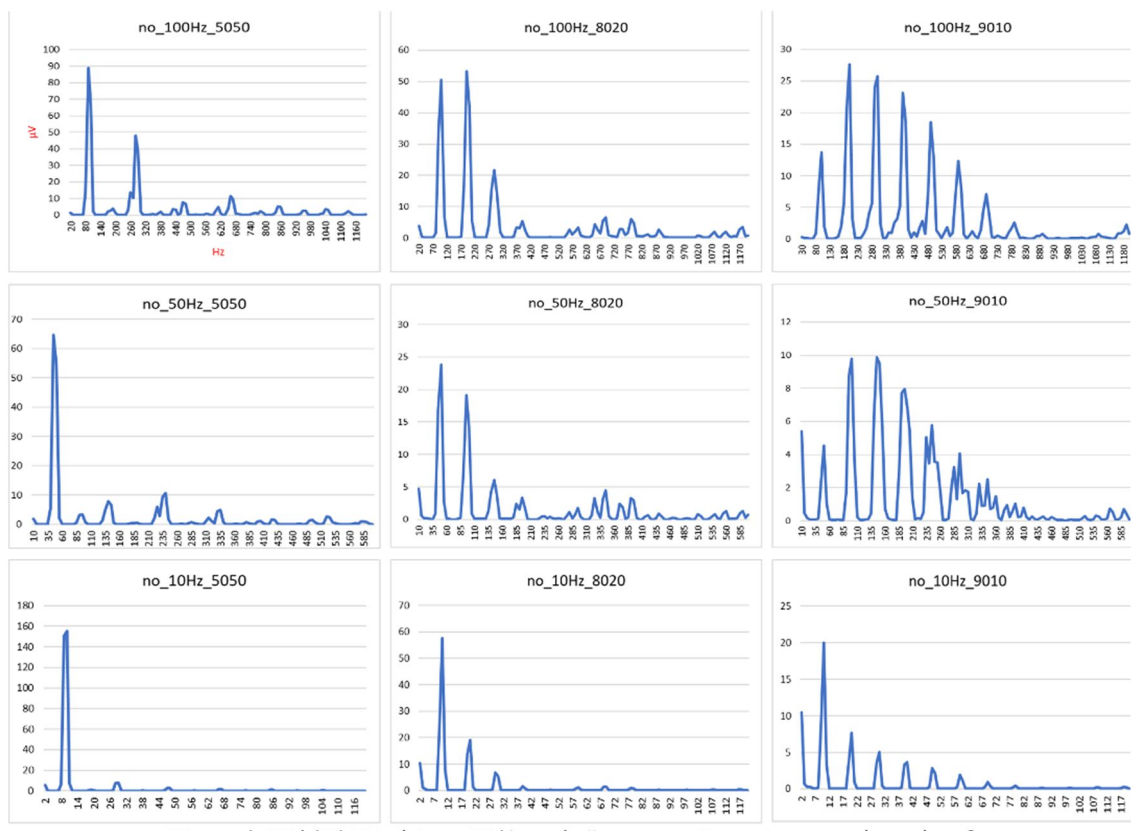


図2 点滅光の周波数及びduty比を変化させたときの光反応のスペクトル解析。Noはno filter 意味で33W/m²の照度で、Hzはそれぞれの点滅周波数。たとえば5050というのはduty比50:50を示す。

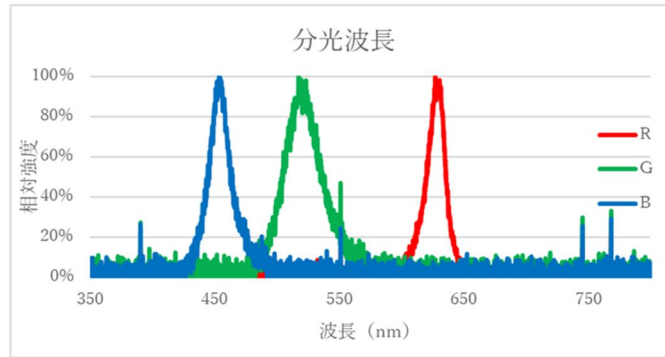


図 3 LED 光源の分光波長特性

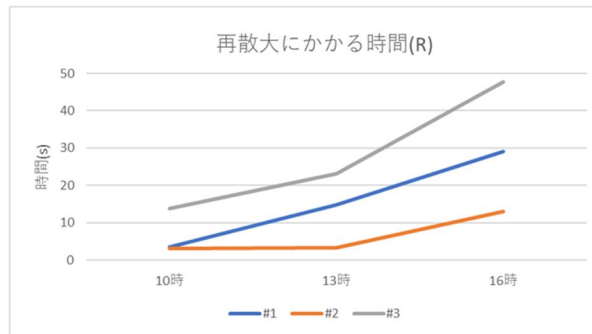


図 4 赤色に相当する波長に対する瞳孔収縮後の再散瞳に要した時間。被験者ごとに示してある。

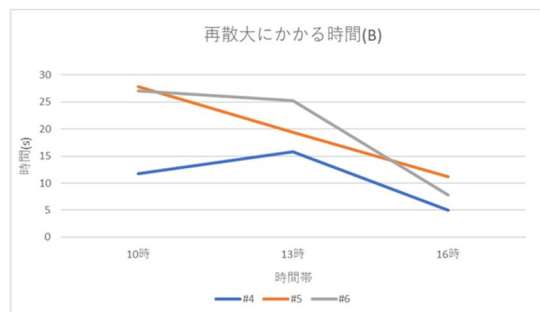


図 5 青色に相当する波長に対する瞳孔収縮後の再散瞳に要した時間。被験者ごとに示してある。

5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕 計10件（うち査読付論文 7件 / うち国際共著 0件 / うちオープンアクセス 7件）

1. 著者名 川島 淨子、島田 真聖、林 良輔、高雄 元晴	4. 巻 26
2. 論文標題 色の短期記憶に及ぼす視覚刺激呈示視野の影響	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 日本生理人類学会誌	6. 最初と最後の頁 47～53
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） 10.20718/jjpa.26.3_47	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスとしている（また、その予定である）	国際共著 -
1. 著者名 Takao Motoharu, Uehara Yasuhiro, Izawa Akihiko	4. 巻 3
2. 論文標題 Improvement of Visual Attention by Dotted Background Noise	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 IEEE Global Conference on Life Sciences and Technologies (LifeTech)	6. 最初と最後の頁 11-113
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） 10.1109/LifeTech52111.2021.9391900	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスとしている（また、その予定である）	国際共著 -
1. 著者名 Ishii Wataru, Takao Motoharu	4. 巻 3
2. 論文標題 Nightscape assessment of shopping district in a virtual reality display	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 IEEE Global Conference on Life Sciences and Technologies (LifeTech)	6. 最初と最後の頁 114-116
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） 10.1109/LifeTech52111.2021.9391974	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスとしている（また、その予定である）	国際共著 -
1. 著者名 高雄 元晴、Martina Meliana	4. 巻 26
2. 論文標題 光による情動行動の調整に関わる研究の展望	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 日本生理人類学会誌	6. 最初と最後の頁 35～38
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） 10.20718/jjpa.26.2_35	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスとしている（また、その予定である）	国際共著 -

1. 著者名 高雄 元晴	4. 巻 48
2. 論文標題 第3 の光受容器・内因性光感受性網膜神経節細胞の発見と脳機能との関わり	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 日本頭痛学会誌	6. 最初と最後の頁 159 ~ 165
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.50860/jjho.48.1_159	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスとしている (また、その予定である)	国際共著 -

1. 著者名 川島浄子 高雄元晴	4. 巻 21
2. 論文標題 色の視覚性短期記憶に関する研究の動向	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 東海大学紀要情報理工学部	6. 最初と最後の頁 1-4
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.18995/24352152.21.1	査読の有無 無
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -

1. 著者名 川島 浄子, 杉野 貴哉, 島田 真聖 ,高雄 元晴	4. 巻 26
2. 論文標題 視覚性短期記憶において、色図形の配置のミスマッチは再認を速める	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 日本生理人類学会誌	6. 最初と最後の頁 15-20
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.20718/jjpa.26.1_15	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスとしている (また、その予定である)	国際共著 -

1. 著者名 Tomohide Ishiguro*Cohta Suzuki*Hiroki Nakakoji*Yusuke Funagira*Motoharu Takao*	4. 巻 50
2. 論文標題 Immersive experience influences eye blink rate during virtual reality gaming	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 Polish Psychological Bulletin	6. 最初と最後の頁 49-53
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.24425/ppb.2019.126018	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスとしている (また、その予定である)	国際共著 -

1. 著者名 Takao Motoharu, Ishiguro Tomohide, Kubota Takuma, Iijima Miyu	4. 巻 1
2. 論文標題 3D-Spatial Learning and Eye Blink	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 Proceedings of 2019 IEEE 1st Global Conference on Life Sciences and Technologies (LifeTech)	6. 最初と最後の頁 2019283-285
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1109/LifeTech.2019.8884063	査読の有無 無
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -

1. 著者名 Prasansieng Peerapol, Motoharu Takao	4. 巻 1
2. 論文標題 Physiological Effect of Illuminance on Sense of Devotion during Video Gaming	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 Proceedings of 2019 IEEE 1st Global Conference on Life Sciences and Technologies (LifeTech)	6. 最初と最後の頁 60-62
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1109/LifeTech.2019.8884015	査読の有無 無
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -

〔学会発表〕 計22件 (うち招待講演 3件 / うち国際学会 11件)

1. 発表者名 Motoharu Takao, Tomohide Ishiguro
2. 発表標題 Immersive experience can be evaluated with eye blink rate in virtual reality gaming.
3. 学会等名 International Congress of Psychology (ICP) 2020+ (国際学会)
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 Seiko Kawashima, Motoharu Takao
2. 発表標題 Short-term memory of color is modulated by arrayment of visual stimuli.
3. 学会等名 Asia Lighting Conference 2021 Forum (国際学会)
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 澤田真如 村木泰子 高雄 元晴 鈴木 武志
2. 発表標題 Virtual Reality(VR)技術を高齢者に使用する際の課題についての検討
3. 学会等名 第41回医療情報学連合大会
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 Motoharu Takao, Takaya Sugino
2. 発表標題 Electroencephalographic Study on Jenga Game, the Physical Skill Play.
3. 学会等名 IEEE LifeTech 2022 (国際学会)
4. 発表年 2022年

1. 発表者名 川島浄子, 高雄 元晴
2. 発表標題 社会人の資格継続学習の学びにおけるアクティブ・ラーニングの試み
3. 学会等名 日本教育工学会 2022年春季全国大会
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 高雄 元晴
2. 発表標題 片頭痛光過敏のサイエンス
3. 学会等名 第49回日本頭痛学会総会 (招待講演) (国際学会)
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 Motoharu Takao, Yasuhiro Uehara, Akihiro Izawa
2. 発表標題 Improvement of visual attention by dotted background noise
3. 学会等名 IEEE LifeTech 2021 (国際学会)
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 Wataru Ishii, Motoharu Takao
2. 発表標題 Nightscape assessment of shopping district in a virtual reality display
3. 学会等名 IEEE LifeTech 2021 (国際学会)
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 川島浄子、高雄元晴
2. 発表標題 色のミスマッチは視覚刺激の再認の時間を短縮する
3. 学会等名 (公)日本心理学会 「注意と認知」第19回研究会
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 関隼涼介、高雄元晴
2. 発表標題 重心動揺を指標とした視覚誘導性自己運動感覚の評価
3. 学会等名 日本生理人類学会第81回大会
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 川島浄子、高雄元晴
2. 発表標題 色の短期記憶および感覚記憶に関する認知科学的研究
3. 学会等名 日本生理人類学会第81回大会
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 高雄元晴
2. 発表標題 第3の光受容器・内因性光感受性網膜神経節細胞の発見と脳機能との関わり
3. 学会等名 第48回日本頭痛学会総会（招待講演）
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 小崎智照，奥園芽生，高雄元晴
2. 発表標題 異なる波長の点滅光に対する網膜電位の日内変動
3. 学会等名 日本人間工学会第41回九州・沖縄支部大会
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 Motoharu Takao
2. 発表標題 From Retinal Cell to Virtual Reality: A Psychobiological Approach to Human Centric Lighting
3. 学会等名 Light in Focus Conference（招待講演）（国際学会）
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 Motoharu Takao
2. 発表標題 A NOVEL INTRINSIC ELECTRORETINOGRAM RESPONSE IN MAMMALIAN RETINA LACKING CLASSICAL PHOTORECEPTORS.
3. 学会等名 The 14th International Conference of Physiological Anthropology (国際学会)
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 Peerapol Prasansieng, Motoharu Takao
2. 発表標題 VISUAL FIELD BIAS ON FACIAL PARTS RECOGNITION
3. 学会等名 The 14th International Conference of Physiological Anthropology (国際学会)
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 Motoharu Takao, Tomohide Ishiguro
2. 発表標題 Spatial learning in a computer-generated quasi-realistic environment.
3. 学会等名 The 2nd International Conference of Occupational Health and Safety (国際学会)
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 Motoharu Takao
2. 発表標題 An Intrinsic Electroretinogram Response in Isolated Mouse Retina
3. 学会等名 13th Goettingen Meeting of the German Neuroscience Society (国際学会)
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 関隼涼, 島田真聖, 高雄 元晴
2. 発表標題 VR自動運転シミュレーターを用いたドライバーの認知能力に関する研究
3. 学会等名 日本生理人類学会第79回大会
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 杉野貴哉, 鶴田裕也, 惣津綾, 熊井瑞, 高雄元晴
2. 発表標題 対人ゲーム遊戯時に見られるFm 波に関する研究
3. 学会等名 日本生理人類学会第79回大会
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 Abdulla Alqaydi, 高雄 元晴
2. 発表標題 A Study on Frontal Alpha Rhythm during Building of LEGO Bricks in the Environment Added withWhite Noise Sound
3. 学会等名 日本生理人類学会第80 回大会
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 高雄元晴, 石黒知秀
2. 発表標題 三次元空間における迷路学習の指標に瞬目はなりうる
3. 学会等名 日本生理人類学会第80 回大会
4. 発表年 2019年

〔図書〕 計1件

1. 著者名 高雄元晴	4. 発行年 2022年
2. 出版社 (株)国際文献社	5. 総ページ数 270
3. 書名 新編 生理人類学入門	

〔産業財産権〕

〔その他〕

-

6. 研究組織

	氏名 (ローマ字氏名) (研究者番号)	所属研究機関・部局・職 (機関番号)	備考
研究 分担 者	小崎 智照 (Kozaki Tomoaki) (80380715)	福岡女子大学・国際文学部・准教授 (27103)	

7. 科研費を使用して開催した国際研究集会

〔国際研究集会〕 計0件

8. 本研究に関連して実施した国際共同研究の実施状況

共同研究相手国	相手方研究機関
---------	---------