

令和 6 年 6 月 21 日現在

機関番号：32659

研究種目：基盤研究(C)（一般）

研究期間：2019～2023

課題番号：19K11652

研究課題名（和文）精神的健康増進を目指した太陽光による中枢作用の解明

研究課題名（英文）Effects of Sunlight on Mental Health

研究代表者

水野 晃治（Mizuno, Koji）

東京薬科大学・薬学部・准教授

研究者番号：10551046

交付決定額（研究期間全体）：（直接経費） 3,400,000円

研究成果の概要（和文）：一般に、晴天の日は気分が清々しく、雨の日は気分が塞がるといった天候により情動の変化が生じる。しかしながら、太陽光に含まれる波長光線がどのように中枢神経作用を示しうるのは不明である。本研究では、うつ様モデルマウスを用いて紫外線のうつ様症状に対する影響を明らかにした。その結果、一日の太陽光の照射エネルギー量に対し、極めて低いエネルギー量の紫外線A波は、うつ様モデルマウスのうつ様行動ならびに不安様行動を抑制した。

研究成果の学術的意義や社会的意義

近年の精神疾患の罹患率増加を背景として、2011年、厚生労働省により、精神疾患が5大疾患に指定され、現在、精神疾患治療の重要性が問われている。日本におけるストレス社会を背景に発症するうつ病の治療において、人口太陽光を用いた光療法が行われているが、その作用機序は不明な点が多い。本研究により、一日の太陽光の照射エネルギー量に対し、極めて低いエネルギー量のUVA波の照射により、うつ様症状の改善が認められることが明らかとなった。したがって、本研究成果を基盤とし、副作用の低い精神疾患治療の新規デバイス開発に大きく寄与するものと考えられる。

研究成果の概要（英文）：In general, weather can cause emotional changes, such as feeling refreshed on sunny days and feeling depressed on rainy days. However, it is unclear how the wavelengths of sunlight affect the central nervous system. In this study, we investigated the effects of ultraviolet (UV) radiation on depression using social defeat stress induced depression model. The results showed that ultraviolet A (UVA) waves, which have extremely lower energy compared to daily solar radiation, suppressed depression-like and anxiety-like behaviors in the model.

研究分野：皮膚科学、生化学、健康科学

キーワード：太陽光 UVA 精神疾患 皮膚

## 様式 C - 19、F - 19 - 1 (共通)

### 1. 研究開始当初の背景

日本におけるストレス社会を背景に発症するうつ病の治療において、人口太陽光を用いた光療法が行われているが、その作用機序は不明な点が多い。太陽光は、紫外線、可視光線、赤外線など様々な波長を含む光線であり、皮膚においてビタミン D の産生に関わるなど欠かすことのできない自然の恵みである。しかしながら、紫外線の曝露は、皮膚のしわ・たるみを表現型とする光老化の原因となり、また、280nm～600nm の領域にわたる光線は波長特異的に分類される光線アレルギーを引き起こすことが報告されている<sup>1)</sup>。一方、近赤外線を利用した医療機器が、しみの治療として使用されている。このように太陽光に含まれる様々な波長光線は、波長特異的な作用を有していると考えられている。

近年、厚生労働省より、豪雪地帯および寒冷地域においてうつ病罹患率との相関性が認められることが報告されており、天候は情動へ影響することが示唆されている。一般に、晴天の日は気分が清々しく、雨の日は気分が塞がるといった天候により情動の変化が生じるが、実際に、気圧がうつ様行動を促進することが報告されている<sup>2)</sup>一方で、天候は気圧のみならず太陽光が地表に届く割合も変化させる。気象庁によると、地表に届く紫外線量は、快晴の時に比べ、くもりの場合は約 60%、雨の場合は約 30%の量になると報告されている。したがって、“太陽光が情動行動に影響を与えることが十分に考えられるが、太陽光に含まれる波長光線がどのように中枢神経作用を示しうるのかは不明である”。また、精神科領域では、うつ病の治療法として人工太陽光を利用した光線治療が行われているが、その効果は十分に明らかとされていない。

皮膚は、生体の最外郭に位置する器官であり、表皮細胞、線維芽細胞、脂腺細胞等により構成されている。これまでに、表皮細胞が proopiomelanocortins (POMC) やβエンドルフィンを初めとするニューロペプチドの産生能を有すること<sup>3)</sup>や、カテコールアミンの生成能および分解能を有すること<sup>4)</sup>が報告されている。一方で、脂腺細胞がこれらの受容体を発現していることや、光老化の原因である UVB により表皮細胞から分泌される液性因子が、線維芽細胞を刺激しコラゲナーゼを分泌することも報告されており<sup>5)</sup>、皮膚細胞間相互作用により様々な生体反応を引き起こすと考えられている。したがって、“表皮細胞は UVB をはじめとする外界からの光刺激により活性化され、脂腺細胞や線維芽細胞といった周囲の細胞を間接的に活性化し、生理機能を促すこと”が推測される。最近、表皮細胞において紫外線曝露によりβエンドルフィンが産生され、中枢神経に作用し、紫外線依存症を引き起こすことが明らかとされている<sup>6)</sup>。これらのことから、“紫外線をはじめとする太陽光に含まれる各種波長光線が、表皮細胞をはじめとする皮膚細胞の分泌物を介し、波長特異的な中枢神経作用を示す可能性が十分に考えられる”。

### 2. 研究の目的

本研究は、太陽光に含まれる各波長光線が情動行動すなわち精神的健康に及ぼす影響を明らかにするものである。波長特異的な光線刺激が皮膚組織に及ぼす影響と情動行動の発現との相関については未だ明らかとされていないが、上記の学術的背景から“波長特異的な光線刺激は皮膚細胞間相互作用を介し、中枢神経に影響を与える可能性を有する”と考えられる。本研究により得られる知見は、光による精神的健康増進法の確立のみならず、うつ病をはじめとする精神神経疾患の新たな治療戦略の開発に繋がることが期待される。

### 3. 研究の方法

5 週齢雄性 C57BL6J マウスを 1 週間飼育環境に順化させた後、Golden らの方法<sup>7)</sup>に準じて社会的敗北ストレスを 10 日間与え、うつ様モデルを作製した。リタイア雄性 ICR マウス (Agressor) のホームケージにて C57BL6J マウスを 5 分間接触させることにより社会的敗北ストレス負荷をかけた。ストレス負荷後、C57BL6J マウスを ICR マウスのホームケージ間にて飼育し、24 時間知覚ストレス負荷も行った。モデルマウスを対照群、イミプラミン (30 mg/kg) 投与群、紫外線 (375 nm, 200 mJ/cm<sup>2</sup>) 照射群に分け、5 days/week を 1 クールとし、薬物及び紫外線照射を 4 クール行った。

うつ様行動は、オープンフィールド試験により評価した。40 cm × 30 cm のオープンフィールド内に ICR マウスが入った直径 6cm のケースを設置した。オープンフィールド内にて C57BL6J マウスを 5 分間自由歩行させ、ICR マウスへの接触時間 (interaction zone 滞在時間) および回避時間 (avoid zone 滞在時間) を測定した。不安行動は、高架式ゼロ迷路試験により評価した。高架式ゼロ迷路は、直径 60 cm のリング状の高架に 4 分の 1 周ごとに壁を設置し、opened arm と closed arm を作製した。高架式ゼロ迷路内に 5 分間マウスを自由歩行させ、opened arm および closed arm 内の滞在時間を測定し、不安状態を評価した。

### 4. 研究成果

社会的敗北ストレス負荷により回避行動の増加したマウスに対し、イミプラミン投与および紫外線照射を行ったところ、イミプラミン投与群において ICR マウスに対する接触時間および回避時間は対照群と同様であった。一方、紫外線照射群において、ICR マウスへの接触時間は対照群と同様であったが、回避時間は有意に抑制された (図 1)。接触時間に対する回避時間の比も

抑制されたことから、375 nm の紫外線照射は、社会的敗北ストレスにおける攻撃者への恐怖を緩和するものと考えられる。

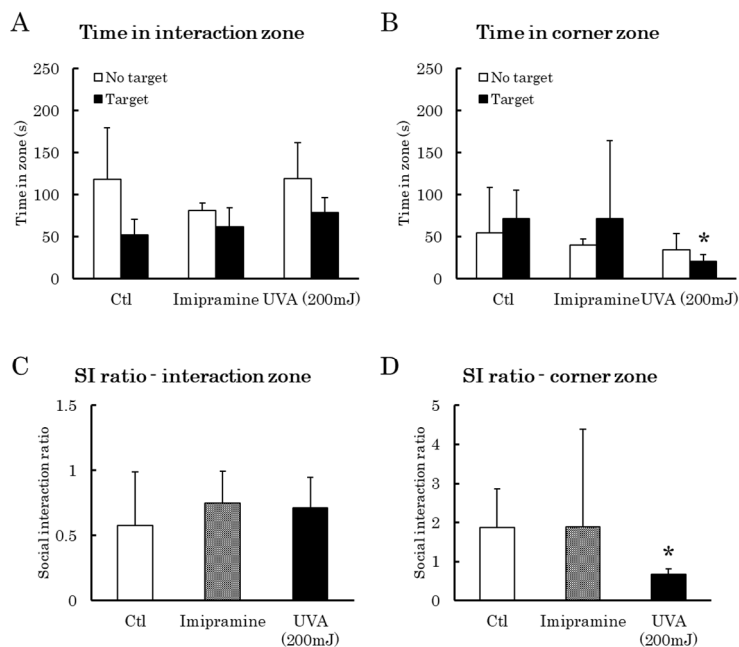


図1 うつ様行動に対するUVAの効果

社会的敗北ストレスにより不安様行動を示したマウスに対し、イミプラミン投与および紫外線照射を行った。各処理群における典型的な行動の軌跡を図 2A に示した。図のように対照群において、高架式ゼロ迷路におけるマウスの open field への侵入はほとんど認められなかった。一方、イミプラミン投与群および紫外線照射群において、高架式ゼロ迷路におけるマウスの open field への侵入が認められた。各処理群における軌跡を DuoMouse\_1.37 により解析したところ、イミプラミン投与群および紫外線照射群において、対照群と比較して open field の滞在時間は有意に増加し、close field の滞在時間は有意に減少した(図 2B)。また、各マウスにおける open field 滞在比率も有意に増加した (図 2C)。このことから、イミプラミン投与および紫外線照射は社会的敗北ストレスに対する不安様行動を抑制することが示された。

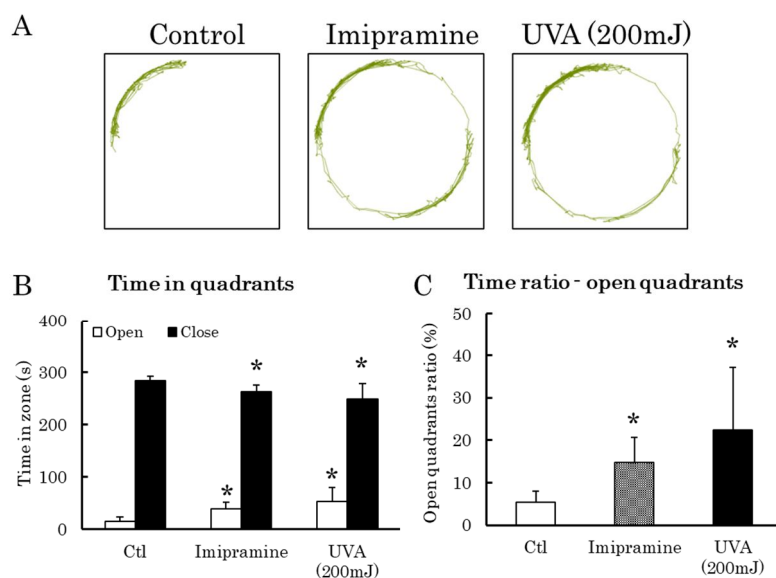


図2 不安様行動に対するUVAの効果

紫外線は、UVA (320–400 nm)、UVB (290-320 nm)、UVC (220-290 nm)に大別される。このうち、UVC はオゾン層に吸収されほとんど地上には届かない。また、地上に届く紫外線のおよそ 95%は UVA であり、残り 5%が UVB であり、地球環境研究センターの報告<sup>8)</sup>から計算すると一日当たりのエネルギー量は、UVA はおよそ 48000 mJ/cm<sup>2</sup> であり、UVB は 3600 mJ/cm<sup>2</sup>

であると考えられる。UVA および UVB は、共に活性型ビタミン D の合成に寄与する。しかしながら、過剰な UVA の曝露は、皮膚の炎症や硬化、免疫抑制作用を引き起こし、UVB は DNA 障害性を有しており、過剰な UVB 曝露は皮膚の炎症や発がん作用を示すことが知られている<sup>9)</sup>。精神神経科学においては、Fell らの報告のように、紫外線依存症は UVB が表皮細胞から  $\beta$  エンドルフィンの分泌を促すことに起因するとされている<sup>6)</sup>。本研究では、社会的敗北ストレス誘発性うつ様モデルに対し、UVA (375 nm) 200 mJ/cm<sup>2</sup> の連日照射により、うつ様行動ならびに不安様行動が抑制された。この照射条件は、一日の太陽光の照射エネルギー量に対し、極めて低いエネルギー量であり、このエネルギー量でうつ様行動および不安様行動を改善したことは、副作用の低い精神疾患治療の新規デバイス開発に大きく寄与するものと考えられる。

#### 参考文献

- 1) 大塚藤男. 皮膚科学, Vol. 第 10 版: 金芳堂. 2016.
- 2) Sato J et al. *Neurosci Lett*. 2011; 503: 152-6.
- 3) Bhardwaj RS, et al. *Arch Dermatol Res*. 1994. 287(1):85-90. Review.
- 4) Schallreuter KU. *J Investig Dermatol Symp Proc*. 1997. 2(1):37-40.
- 5) Seok JK et al. *Korean J Physiol Pharmacol*. 2015. 19(3):241-7.
- 6) Fell GL et al. *Cell*. 2014; 157: 1527-34.
- 7) Golden SA et al. *Nat Protoc*. 2011; 6: 1183-91.
- 8) 佐々木政子. 絵とデータで読む太陽紫外線-太陽と賢く仲良くつきあう法-. 独立行政法人国立環境研究所. 2006.
- 9) de Jager TL et al. *Adv Exp Med Biol*. 2017; 996: 15-23.

5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕 計3件（うち査読付論文 3件 / うち国際共著 0件 / うちオープンアクセス 2件）

1. 著者名 Mizuno Koji, Sakaue Hiroaki, Kohsaka Keita, Takeda Hidetomo, Hayashi Nobukazu, Sato Takashi	4. 巻 48
2. 論文標題 An increase in normetanephrine in hair follicles of acne lesions through the sympatho adrenal medullary system in acne patients with anxiety	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 The Journal of Dermatology	6. 最初と最後の頁 1281 ~ 1285
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） 10.1111/1346-8138.15935	査読の有無 有
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3件（うち招待講演 0件 / うち国際学会 0件）

1. 発表者名 水野 晃治
2. 発表標題 心理的ストレスによる毛包内カテコールアミンの発現調節
3. 学会等名 第45回日本香粧品学会
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 水野 晃治
2. 発表標題 社会的敗北ストレス誘発性うつ病モデルにおける不安行動に対する皮膚光照射による治療
3. 学会等名 第118回日本皮膚科学会総会
4. 発表年 2019年

〔図書〕 計1件

1. 著者名 水野晃治	4. 発行年 2020年
2. 出版社 金原出版	5. 総ページ数 4
3. 書名 皮膚科の臨床 付属器疾患 Q26 ストレスとざ瘡の関係を教えてください	

〔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	坂上 弘明  (Sakaue Hiroaki)  (80734855)	東京薬科大学・薬学部・助教    (32659)	

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
---------	---------