

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31日現在

機関番号：32644

研究種目：基盤研究（C）

研究期間：2009～2011

課題番号：21590262

研究課題名（和文） 概日リズムの同調に関わる網膜神経節細胞の光受容メカニズム

研究課題名（英文） A Study on the Photosensitive Properties of Retinal Ganglion Cell

研究代表者

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

研究成果の概要（和文）：健康な生活にとって、概日リズムの光同調は最も基本的なものの一つである。この光同調を支える光受容は、網膜内で内因性光感受性網膜神経節細胞が行っていることが、申請者らの研究によって 2001 年に最初に発表された。本研究は、内因性光感受性網膜神経節細胞の光受容メカニズム、特に、同細胞と錐体視細胞の光受容の相互作用について研究した。その結果、内因性光感受性網膜神経節細胞には、錐体視細胞からのシナプス入力が存在し、内因性光感受性網膜神経節細胞の分光感度特性を高めていることが明らかとなった。

研究成果の概要（英文）：Intrinsically photosensitive retinal ganglion cell, a subset of retinal ganglion cell, was found to mediate circadian photoentrainment ten years ago. The detailed local circuit is still largely unknown. In this study, I found the synapses between intrinsically photosensitive retinal ganglion cell and cone bipolar cells. The synaptic inputs from cones enable the intrinsically photosensitive retinal ganglion cell to respond to wide range of light spectrum.

交付決定額

（金額単位：円）

	直接経費	間接経費	合計
2009年度	1,400,000	420,000	1,820,000
2010年度	1,300,000	390,000	1,690,000
2011年度	900,000	270,000	1,170,000
年度			
年度			
総計	3,600,000	1,080,000	4,680,000

研究分野：基礎医学

科研費の分科・細目：環境生理学（含体力医学・栄養生理学）

キーワード：網膜神経節細胞、錐体視細胞、局所神経回路、光同調、概日リズム

1. 研究開始当初の背景

健康な生活にとって、睡眠―覚醒リズムや内分泌の日内リズムなどを調整する概日リズムの光同調は、最も基本的なものの一つである。この光同調を支える光受容は、網膜内で内因性光感受性網膜神経節細胞 (intrinsically photosensitive retinal ganglion cell) が行っていることが、申請者らの研究によって 2001 年に最初に発表された

(Berson et al., ARVO 2001)。同細胞は、メラノプシン (melanopsin) という視物質様蛋白質を含有し、直接光受容が可能である。この 10 年間に内因性光感受性網膜神経節細胞に関して多くの研究がなされてきたが、その光受容メカニズムや局所神経回路に関する研究は十分に進んでいるとはいえない。特に局所神経回路に関して、桿体双極細胞と同細胞間でのシナプス入力の存在が確かめられ

ているものの、錐体双極細胞との間の神経回路については、詳細は依然不明である。

2. 研究の目的

上記の研究背景を踏まえ、本課題において、光感受性網膜神経節細胞の光受容メカニズムに関する詳細な検討のため、電気生理学的検討を行うとともに、その局所回路について免疫組織化学的検討を行った。

3. 研究の方法

紫外光と可視光の2種類の錐体細胞を有しているマウスを対象に、内因性光感受性網膜神経節細胞と錐体双極細胞との間の局所神経回路について免疫組織化学的に検討した。また、光反応の特性について、ホールセルパッチクランプ法を用いて研究を行った。なお、内因性光感受性網膜神経節細胞の主要投射神経核である視交叉上核の狭域波長光に対する光反応性の評価を、自由行動下で、転写因子 c-Fos の発現を指標に行い、中枢における同細胞の関与について評価した。

4. 研究成果

(1). 光感受性網膜神経節細胞における網膜内局所回路と分光感度特性について

光感受性網膜神経節細胞における双極細胞からのシナプス入力 of 組織学的検索および光感受性網膜神経節細胞の分光波長感度特性について生理学的検討を行った。光感受性網膜神経節細胞の分光感度特性について、主に明順応下で機能する錐体との機能的な神経回路を明らかにする目的で、光感受性網膜神経節細胞のマーカーである抗メラノプシン抗体および錐体双極細胞の各種マーカー抗体による多重染色を行った。現在、神経回路網が形成されているらしいことがわかったが、両細胞の間におけるシナプスの存在については技術的問題から、現在のところ明らかにすることは出来ていない。

また、光感受性網膜神経節細胞の分光波長感度特性に関して、転写因子 c-Fos の発現を指標にして実験的に求めた。その結果、500nm 付近の波長をピークとして、比較的短波長側に限局した狭いバンド幅を有していることが明らかとなった。この分光波長感度特性と太陽光の分光波長特性を比較したところ、相当部分の波長をカバーしていたことから、光感受性網膜神経節細胞が太陽光を効率的に感受し、効率的に概日リズムの光同調に寄与していることがわかった。

さらに、光感受性網膜神経節細胞は、最大分光感度であることがわかっている狭帯域単波長の光刺激よりむしろ、低い分光感度特性しか有さない狭帯域多波長混色光の光刺

激のほうが、より強い光反応を惹起可能なことがわかった。このような混色光による増強効果は、光感受性網膜神経節細胞の光受容特性のみならず、同細胞に錐体双極細胞を介してシナプス入力する錐体視細胞による光受容が大きく関わっていることが示唆された。

一方、外側膝状体背側核に軸索を投射する非光感受性網膜神経節細胞の分光波長感度特性は短波長から長波長帯域にかけて広いバンド幅を有していることを見出した。この結果は、外側膝状体背側核-視覚皮質系の視覚情報処理に関わる網膜神経節細胞は、外界の視対象の形態・運動を効率よく認識するためにできる限り幅広い色情報を中枢に伝えるよう機能していると考えられた。

(2). 光感受性網膜神経節細胞における光受容メカニズムについて

光感受性網膜神経節細胞の光受容メカニズムについて詳細な研究を行うべく、ホールセルパッチクランプを記録指標としたコンピュータ制御微細画像提示装置の作製を行った。本装置はステージ固定型の顕微鏡の光路を利用して、網膜組織片に直接画像を提示し、心理物理学的計測を行えるよう工夫したものである(図1)。本実験装置を使用して、光感受性網膜神経節細胞における光受容特性に関わる薬理学的実験を実施している。各種G蛋白関連阻害剤により光反応性が変化することから、同細胞の分光反応特性の形成にG蛋白を介した何らかの系が関わっていることが示唆されている。しかし、詳細については、現在研究中である。



図1 コンピュータ制御微細画像提示装置

(3). 青斑核における分光波長感度特性について

視交叉上核と密接な関連を有することが知られ、脳においてモノアミン神経系を介して広汎な覚醒水準の調節を行う青斑核で、同様の分光波長感度特性に関する研究を行った。その結果、青斑核は視交叉上核より長波長域を含む幅広い分光波長感度特性を有することから、覚醒水準の調整には光感受性網膜神経節細胞以外の網膜神経節細胞も大きな役割を果たしていることがわかった。

(4). 今後の展望

以上の結果から、光感受性網膜神経節細胞の特性について次のように考えられる。

1) 概日リズムの光同調において、光感受性網膜神経節細胞による光受容のみならず、同細胞と錐体視細胞による光受容との相互作用に着目することにより、概日リズムの光同調メカニズムの詳細な理解につながる。

2) ヒトにおいて、概日リズムの光同調において、混色光に対する感受性を詳細に明らかにすることは、季節性うつ病、睡眠相遅延症候群といった概日リズム障害の光治療の指針を策定するにあたって、新しい視点になると期待される。

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 9 件)

1. Takao M., Kurachi T., Kato K.: "Photoperiod at birth does not modulate the diurnal preference in Asian population." *Chronobiology International* 26. 1470-1477 (2009) 査読有
2. Takao M., Takahashi S., Kitamura M.: "Addictive Personality and Problematic Nobile Phone Use." *CyberPsychology & Behavior* 12. 501-507 (2009) 査読有
3. Takao M., Koga Y.: "Polychromatic properties of the pupillary light reflex in human subjects." *Proceedings of Lux Europa* 11. 313-316 (2009) 査読有
4. Ishii M, Morigiwa K, Takao M., Nakanishi S, Fukuda Y, Mimura O, Fukuda Y.: "Ectopic synaptic ribbons in dendrites of mouse retinal ON- and OFF-bipolar cells." *Cell & Tissue*

Research 338. 355-375 (2009) 査読有

5. 高雄元晴: "視覚と生体リズム" 東海大学情報理工学部紀要 9. 29-40 (2009) 査読有
6. Takao M. "Ethnic differences in the infant's photoenvironmental effect on morningness-eveningness." *The Proceedings of the Lighting Symposium of China, Japan and Korea.* 3. 59-62 (2010) 査読有
7. Koga Y, Takao M., Murata T, Ide N., A pilot experiment on spectral sensitivity of the suprachiasmatic nucleus. *The Proceedings of the 27th session of the CIE.* 27. 504-509 (2011) 査読有
8. 高雄元晴: "もっと朝の光を、夜の闇を" *望星* 42. 33-38 (2011) 査読無
9. 高雄元晴: "情報系学生を対象とした神経科学体験実習講座の試み" 東海大学情報理工学部紀要 11. 55-58 (2012) 査読有

[学会発表] (計 9 件)

1. 岩田利枝 高雄元晴 上田稲太 "ヒトの覚醒水準に与える単波長光の効果に関する研究" 平成 21 年度 (第 42 回) 照明学会 全国大会講演論文集 (2009) 8 月 28 日
2. 古賀靖子 高雄元晴 天野蓉子 "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" 照明学会 全国大会講演論文集 (2009) 8 月 28 日
3. Takao M., Koga Y. Polychromatic properties of the pupillary light reflex in human subjects. *Lux Europa* (2009) 9 月 9 日
4. 高雄元晴 古賀靖子 "概日リズムの光同調評価装置の試作" 広域医療連携研究会 (2010) 6 月 12 日
5. 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 (第 43 回) 照明学会 全国大会講演論文集 (2010) 9 月 7 日
6. Takao M. Ethnic differences in the infant's photoenvironmental effect on morningness-eveningness. *The 3rd.*

Lighting Symposium of China, Japan
and Korea (2010) 9月29日

7. Koga Y., Takao, M., Murata T., Ide N.,
A pilot experiment on spectral
sensitivity of the suprachiasmatic
nucleus. The 27th session of the CIE.
(2011) 7月12日
8. Takao M., Kadota Y, Yamagami M,
Taniuchi J, Masuda N, Shimizu H,
Kamei T. Fm theta brain wave activity
during plastic model building. The 8th
IBRO (International Brain Research
Organization) World Congress of
Neuroscience (2011) 7月15日
9. 井手渚紗 御厨藍 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(第43回)照明学会 全国大会講演論
文集 (2011) 9月15日

[図書] (計1件)

1. 高雄元晴、他4名 神経情報科学入門
コロナ社 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

高雄 元晴 (MOTOHARU TAKAO)

東海大学・情報理工学部・准教授

研究者番号：90408013