

## 科学研究費助成事業 研究成果報告書

平成 29 年 8 月 15 日現在

機関番号：32651

研究種目：若手研究(B)

研究期間：2014～2016

課題番号：26870605

研究課題名(和文) 眼疾患による眼光学系変化から惹起される羞明のメカニズムの解明

研究課題名(英文) Investigation of mechanism of photophobia evoked by changing of ophthalmic optics due to eye disease

研究代表者

堀口 浩史 (Horiguchi, Hiroshi)

東京慈恵会医科大学・医学部・講師

研究者番号：90385360

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 2,100,000円

研究成果の概要(和文)：羞明(まぶしさ)は眼科受診する患者の主訴として頻繁に認められるが、その発生機序に関しては未だ不明な点が多い。そこで、視覚入力から惹起される羞明に注目して本研究を行った。代表的な羞明を生じる疾患である、白内障に対する手術の前後で生じた眼光学的な変化に注目した。術前と術後の全眼球の波面収差および自覚的な羞明をスケール化して、その関係性を調査したところ、術後の特定の収差成分と羞明スケールに中等度の強さの相関を認めた。この関係は散乱の強い術前では認めなかった。この結果をもとに、神経画像法を用いたアプローチで、今後は羞明の脳内での発生メカニズムを追求していく予定である。

研究成果の概要(英文)：Patients in a clinic often complain about photophobia, however it is still unknown that the cause and mechanism of photophobia in the neural mechanism. Here, we investigated the cause of photophobia evoked by visual inputs. Cataract often causes photophobia, so we focused on the change of ophthalmological optics before and after surgery. We measured wavefront aberrations in the eye and asked the patient to give a score of photophobia. We found that subjective photophobia score had a moderate positive correlation with RMS value of specific aberrations. There was no significant correlation in a postoperative case presumably because scattering light causes photophobia more than such aberrations. In future studies, we keep seeking the cause and mechanism of photophobia using with neuro-imaging methods based on our findings.

研究分野：眼科学、心理物理学、脳科学、神経画像法

キーワード：羞明 白内障 高次収差 散乱 機能的磁気共鳴画像法

## 1. 研究開始当初の背景

羞明(まぶしさ)は、強い明るさに伴う視機能低下あるいは不快と定義できる。眼疾患を有する患者では部屋の照明のような光源でさえも、強い羞明が生じることがある。このような羞明(病的羞明)は大変強い苦痛を伴う場合がある。羞明の生成には、眼への光入力を起点とする視覚系と三叉神経系への入力を中心とする体性感覚系が関与すると考えられる。単一の経路でも羞明は生起するが、両者の相互作用により羞明は増強する(堀口, 2009)。では、羞明がどのようにヒトの神経回路で生じるのか。正確な情報伝達処理と、その経路は未だに不明である。

羞明の神経メカニズムが不明であれば、当然羞明の軽減・治療に関しても不十分であることは言うまでもない。羞明を惹起していると考えられる明らかな原疾患が存在する場合は、その疾病の治療で羞明は改善することが多いが、網膜色素変性などの不可逆性の病変が引き起こす病的羞明に対処する方法は、遮光眼鏡などの対処療法しかないのである。

この遮光眼鏡の機能は、特定の波長光を抑制すること、主として短波長光を抑制することである。近年、「ブルーライト」が、羞明を含む視機能に及ぼす影響について、議論が活発となっている。その関連として、特に最近発見された比較的短波長領域光を吸収するメラノプシン視色素が注目を浴びている。われわれは、メラノプシンが視覚に寄与することを報告した(Horiguchi et al. 2013)。メラノプシンは、羞明のメカニズムの一因である可能性が指摘されている(Nosedá et al. 2010)。

しかしながら、羞明を大きく変化させる白内障手術について考えたとき、短波長光以外の羞明を生起する要素である光の散乱・収差が重要性に気づかされる。白内障では、混濁した水晶体が、入力光を散乱させ、眼光学系の点広がり関数が変化して、収差を増加させる。白内障手術では、その混濁した水晶体が人工眼内レンズに置換される。手術により混濁した水晶体を透明な人工レンズに置換すると、短波長光領域の入力は増加するが、散乱は減少して収差も低減する。短波長光領域の入力が増加するにもかかわらず、白内障術後は羞明が減弱されることが多い。

光の散乱が原因となって、羞明が発生したと推定した報告は以前より多くある。しかしながら、それでは何故「入力光の散乱・収差の増加により羞明が起こるか」、そしてその際、ヒトの脳内ではどのような処理がなされているのか、という問題は依然解明されていない。

## 2. 研究の目的

眼疾患に基づく眼光学系の変化は、視覚情報の波長情報だけでなく、空間的な要素にも

強く影響を及ぼす。この視覚入力の空間的要素の変化がどのようにヒト脳内で情報処理され、羞明が惹起されるのか。この問題を解明することが本研究の目標である。

視覚入力からの羞明で重要となる要素は「明るさ(brightness)」の知覚である。そこで本研究では、白内障を代表とした前眼部疾患によって強い眼光学的変化が生じたとき、あるいはその変化した状態を体験できるような視覚刺激を正常被験者が観察したときに、どのように脳反応が変化するか、後頭葉を中心に詳細に検討する。われわれは、両側後頭葉腹側部病変により無羞明となった患者を報告している(Horiguchi et al. 2011)。第4のヒト視覚野を含むこの後頭葉腹側部は、色及び明るさに関して重要な役割を担う(Brewer et al. 2005, Winawer, Horiguchi et al. 2010)。そこで研究方法として、機能的磁気共鳴画像法(fMRI: functional magnetic resonance imaging)を用いて、第一次視覚野から広範にわたる脳領域を包括的に観察する。さらに、予想される網膜の錐体・神経節細胞の反応と得られた脳反応を説明する神経活動モデルを構築する。

## 3. 研究の方法

羞明惹起フィルターの作成：白内障を代表とする前眼部病変を持ち、強い羞明を訴える患者のPSFおよび散乱を計測して、a)どの収差成分・散乱成分が羞明と相関するかを検索する。あるいは、b)得られたPSFや散乱を平均化する。いずれかの方法を用いて、羞明惹起に強く寄与するPSFを求める。得られたPSFに対して、inverted transfer functionを用いて、羞明をもつ患者が視覚体験を正常被験者が擬似的に経験できるような画像フィルター(羞明惹起フィルター)を作成する。波面計測は東京慈恵会医科大学 眼科白内障外来においてOPD2®(Optical Path Difference)を用いて行われる。

羞明惹起フィルター依存した脳反応の差違(fMRI計測): 実験に使用するディスプレイに対して正確な較正を行い、神経節細胞に基づいた反対色応答系であるL+M、L-M、S-(L+M)チャンネルのみを刺激するガンマカーブを計算する(cone-isolate法に基づく)。a) 脳反応を計測するのに最適化した単純な画像(円など)およびb) 羞明惹起フィルターを用いてa)を加工したもの、これらを視覚刺激として作成する。

## 4. 研究成果

白内障手術の術前術後に焦点を当ててデータの収集を行った。波面センサーで術前・術後を計測して、またアンケートで自覚的な羞明の程度を評価した。自覚的な羞明スコアから、軽減群、不変群、増悪群と分類した。症例数が少ない増悪群を除いて、軽減群と不変群の間で比較検討したが、術前、術後

および術前後変化量において、両群間の間には有意に異なる高次収差を認めなかった。しかしながら、羞明スコアと高次収差から散布図を作成したところ、術後の羞明スコアとコマ収差の間に中等度の正の相関を認めた。術前スコアと高次収差の間にはこのような相関を認めなかった。この結果からは、術前は白内障による光の散乱が、高次収差より羞明を強く惹起するが、術後に光の散乱が減弱すると高次収差成分による羞明が顕性化すると考えられる。

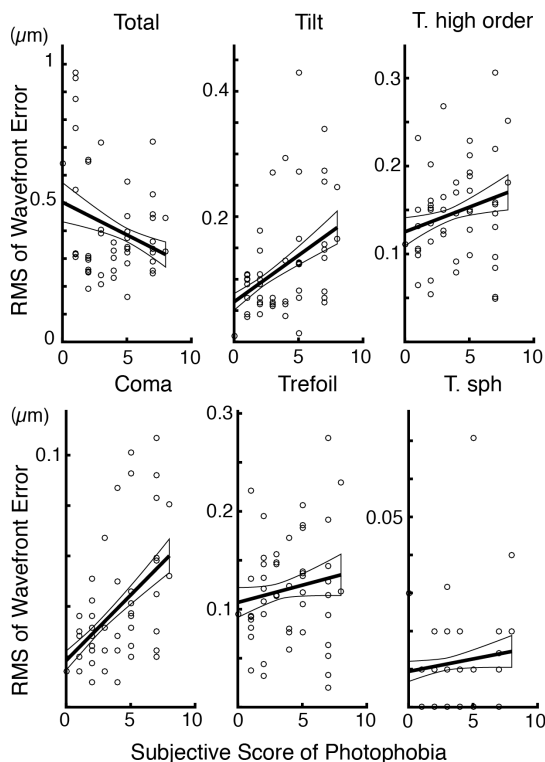


図) 術後の自覚的羞明スコアと波面収差の関係を表した散布図。特定の収差成分と羞明スコアが比較的強く正に相関した。このような相関は術前の羞明スコアと収差成分の間には認めない。術前では収差に比較して光の散乱が強く羞明を惹起するためと考えられる。

羞明惹起フィルターの作成のため、実際の手術を多数行った上で、そのデータ解析を待つ必要があったため(上記の研究結果)、計画期間内に予定通りの実験を遂行することが出来なかった。しかしながら、羞明に関連すると考えられる脳領域について神経画像法を用いて同定したため、Cerebral Cortex誌上に報告した。羞明は、単純に視覚刺激の入力量だけで依存せず、認知や注意といった高次の脳機能により左右される可能性がある(堀口, 2009, 2010, 2013)。そのため、視覚刺激から生じる注意と関連する脳領域の同定は、羞明の脳回路を解明していく上で非常に重要と考えられる。本実験では、高コントラストのフリッカー刺激を提示した時に、側頭頭頂接合部内に

視覚に反応する小領域(vTPJ)について機能的磁気共鳴画像法で正確に位置を同定した。視覚および聴覚の同時刺激と、それらの刺激の差を検出するタスクを用いて、vTPJの反応を観察した。vTPJは聴覚タスクよりも、フリッカー視覚刺激に対して強く反応する、視覚的気づきと関連する領域として矛盾しない。

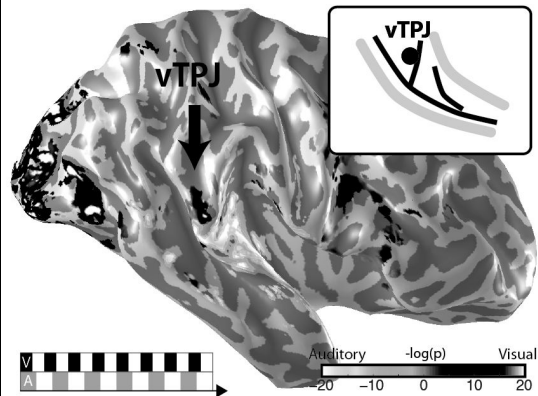


図) 視覚刺激に対して有意に反応を示す、側頭頭頂接合部内の小領域(vTPJ)。解剖学的には聴覚情報を処理する側頭頭頂接合部の上方に隣接する形で存在する。

#### 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4件)

Horiguchi H, Winawer J and Wandell BA: A Predominantly Visual Subdivision of The Right Temporo-Parietal Junction (vTPJ). *Cereb Cortex* 2014; 26: 639-46 (査読有)

Itoh Y, Nakamoto K, Horiguchi H, Ogawa S, Noro T, Sato M, Nakano T, Tsuneoka H and Yasuda N. Twenty-Four-Hour Variation of Intraocular Pressure in Primary Open-Angle Glaucoma Treated with Triple Eye Drops. *Journal of Ophthalmology*. 2017; in press. (査読有)

堀口浩史. 臨床と研究の接点: 明所視における第4の視色素. *神経眼科* 31(3), 350-6, 2014 (査読無)

堀口浩史. 視色素と眼内レンズ. *IOL&RS* 29, 7-12, 2015 (査読無)

[学会発表](計12件)

Horiguchi H, Wandell BA, Liao JY, Winawer J. Intact extrastriate maps following V1 quarterfield lesion. *Vision Science Society, Orlando, USA* (May 2014).

Horiguchi H, Takemura H, Wandell BA, Liao JY, Winawer J. Responsive extrastriate maps despite a V1 lesion and quarterfield blindness. Asian-Pacific Conference of Vision. Takamatsu, Japan (July 2014)

Horiguchi H, Shiba T and Tsuneoka H. Correlation of Coma Aberration with a Subjective Score of Postoperative Photophobia. ASCRS 2017. Los Angeles, USA (May 2017)

堀口浩史. 2つの入力経路で考える羞明の脳内メカニズム. シンポジウム 6, ロービジョンの科学. 第118回日本眼科学会総会. 東京 2014年4月3日

堀口浩史. 視色素の分光感度曲線から考える着色眼内レンズ. シンポジウム 6, 着色眼内レンズを科学する. 第29回 JSCRS. 福岡 2014年7月12日

堀口浩史. 遮光眼鏡と羞明のメカニズム. ランチョンセミナー, 第15回日本ロービジョン学会学術総会. さいたま 2014年11月2日

堀口浩史. メラノプシン総論 - 明所視における第4の視色素 -. SIG: special interest group meeting 眼光学アップデート. シンポジウム「メラノプシンと眼光学」. 第68回日本臨床眼科学会. 神戸 2014年11月14日

堀口浩史. まぶしさの再考察. 第7回 県央眼科研究会. 相模原 2015年4月24日

堀口浩史. まぶしさの再考察. 国領眼科セミナー. 調布. 2015年7月9日

堀口浩史. IC31 明日からすぐ実践! 高機能眼内レンズの上手な使い方. 4. 着色眼内レンズ. 第69回日本臨床眼科学会. 名古屋. 2015年10月23日

堀口浩史. 左右のIOLの色が異なっても問題ない理由. 第20回 N-Cats 研究会. New Orleans, LA. 2016年5月8日

堀口浩史, 柴琢也, 常岡寛. 白内障が惹起する羞明に影響を及ぼす波面収差因子の検討. 第31回 JSCRS. 京都. 2016年6月24日

〔図書〕(計2件)

Winawer J, Horiguchi H. Visual system architecture. Edited by Pablo Artal. Handbook of visual optics. Florida. CRC Press; 2016. Nov.

堀口浩史. 羞明とブルーライト. 坪田一男

編. ブルーライトテキストブック. 第1版. 東京. 金原出版; 2016. 77-83

〔産業財産権〕

出願状況(計0件)

取得状況(計0件)

6. 研究組織

(1) 研究代表者

堀口 浩史 (HORIGUCHI, Hiroshi)  
東京慈恵会医科大学・医学部・講師  
研究者番号: 90385360

(2) 研究分担者

なし ( )

研究者番号:

(3) 連携研究者

なし ( )

研究者番号:

(4) 研究協力者

仲泊 聡 (NAKADOMARI, Satoshi)  
柴 琢也 (SHIBA, Takuya)  
増田洋一郎 (MASUDA, Yoichiro)  
小川俊平 (OGAWA, Shumpei)  
寺尾将彦 (TERAO, Masahiko)  
宮崎 淳 (MIYAZAKI, Atsushi)  
Jonathan Winawer  
Brian A Wandell