

# Association between Human Melanopsin Gene Polymorphism and Non-Image Forming Photic Responses including Pupillary Light Reflex and Sleep Habits

李, 相逸

<https://hdl.handle.net/2324/1441326>

---

出版情報：九州大学, 2013, 博士（感性学）, 課程博士  
バージョン：  
権利関係：やむを得ない事由により本文ファイル非公開（3）



氏 名 : 李相逸

論文題名 : Association between Human Melanopsin Gene Polymorphism and Non-Image Forming Photic Responses including Pupillary Light Reflex and Sleep Habits

(ヒトのメラノプシン遺伝子の一塩基多型と光の非視覚作用の関係  
—瞳孔の対光反応と睡眠習慣—)

区 分 : 甲

### 論 文 内 容 の 要 旨

メラノプシンはヒトの網膜内の一部の神経節細胞に含まれている光受容たんぱく質であり、概日リズムの光同調、メラトニンの分泌抑制、瞳孔の対光反応などといった光の非視覚作用に大きく寄与する。ヒトのメラノプシンの遺伝子にはいくつかの多型が存在しているが、光の非視覚作用との関係についてはほとんど知られていない。本研究では、メラノプシン遺伝子の一塩基多型 I394T (rs1079610) と光の非視覚作用（瞳孔の対光反応と睡眠習慣）との関係について明らかにすることを目的とした。

第1章「General introduction」では、メラノプシン発見、光の非視覚作用におけるメラノプシンの役割、桿体や錐体とは異なるメラノプシンの特徴について述べた。なお、光の非視覚作用には大きな個人差が存在するが、その要因として光受容体に焦点を当てた研究が不十分であることを指摘した。ヒトのメラノプシン遺伝子にはいくつかの一塩基多型 (SNP) が存在し、SNP がメラノプシンの機能に何らかの影響を与えた可能性が考えられる。しかし、メラノプシン遺伝子多型と光の非視覚作用との関係について十分に検討されていないことが現状であり、本研究の目的を両者の関係について明らかにすることにした。

第2章「Association between melanopsin gene polymorphism I394T and pupillary light reflex」では、メラノプシン遺伝子の一塩基多型 I394T と瞳孔の対光反応 (PLR) の関係について検討を行った。メラノプシンの活性化には高照度の光が必要であることから、5つの異なる明るさ (10 lx, 100 lx, 1000 lx, 3000 lx, 6000 lx) の光条件に対する瞳孔サイズを測定した。I394T の遺伝子型は TT 型、TC 型、CC 型の3つに分類され、遺伝子型間で瞳孔反応を比較した。その結果、高照度条件において TC 型と CC 型の間には統計的な有意差が見られず、両方とも TT 型より瞳孔サイズが有意に小さく、瞳孔の縮瞳率が有意に大きいことが明らかになった。このことから、メラノプシン遺伝子多型 I394T は PLR と関連していることが示唆された。また、TC 型と CC 型の縮瞳率が TT 型より大きかったことから、C アリルを有する遺伝子型 (TC+CC) の光に対する反応性が TT 型より敏感であることが推察された。

第3章「Effects of light wavelength on the association between melanopsin gene polymorphism I394T and pupillary light reflex」では、メラノプシンが短波長 ( $\lambda_{peak}$  480 nm、青色) の光に対してピーク反応性を示すことから、異なる光波長が第2章で明らかになった I394T と PLR との関係にどのように作用するかについて検討した。仮説では、メラノプシンが最も活性化する青色光において遺伝子

型間の差が見られ、メラノプシンをほとんど刺激しない赤色光においては遺伝子型間の差が見られないと予想した。青、緑、赤の3色の単波長光 ( $\lambda_{\text{peak}}$  465 nm, 536 nm, 632 nm) を5つの光強度 (12, 13, 14, 14.5, 15 log photons/(cm<sup>2</sup> s)) で呈示し、瞳孔反応を測定した。遺伝子型間 (TC+CC vs. TT) の瞳孔サイズの比較では、青色光の強い光 (15 log photons/(cm<sup>2</sup> s)) において遺伝子型間の違いが認められ、TC+CC 型の方が TT 型より有意に小さかった。また瞳孔の縮瞳率は、青色光と緑色光の強い光条件において TC+CC 型の方が TT 型より大きかった。しかし、赤色光条件では仮説の通り遺伝子型間の差は認められなかった。これらの結果は第2章で得られた結果を支持する。なお、メラノプシンが十分に活性化される光条件において遺伝子型間の差が見られたことから、I394T と PLR の関係は光の波長に依存し、両者の間における強い因果関係が示唆された。

第3章の結果から C アリルを持つグループ (TC+CC 型) と TT 型の間には光波長に対する反応性が異なる可能性が考えられるが、その詳細は明確ではない。従って、第4章「Difference in characteristic spectral sensitivity between I394T genotype」では、各遺伝子型 (TT vs. TC) の波長特性について検討を行った。10種類の単波長光 ( $\lambda_{\text{peak}}$  430, 460, 470, 480, 500, 520, 540, 560, 580, 600 nm) に対する瞳孔の縮瞳率から各遺伝子型の光波長に対するピーク反応性を推定した。その結果、TT 型の被験者は 482 nm の光波長に対して、TC 型の被験者は 477 nm の光波長に対してピーク反応性を示しており、両者の波長特性が有意に異なることが明らかになった。このことから、I394T と PLR の関係は遺伝子型間の波長特性の違いにも影響を受けることが示唆された。

第2章から4章にかけて I394T の遺伝子型の間には光に対する反応性が異なることを明らかにし、その違いが概日リズムに何らかの影響を与える可能性が考えられる。第5章「Association between melanopsin gene polymorphism I394T and sleep habits in daily life」では、比較的に光に敏感である TC 型と CC 型の概日リズムが TT 型に比べて後退しやすいと想定し、I394T の遺伝子型間の就寝時刻と覚醒時刻を比較した。CC 型の就寝時刻と覚醒時刻は他の遺伝子型に比べ有意に遅いことから、I394T は睡眠習慣とも関連していることが示唆された。なお、この結果は I394T の遺伝子型における異なる光反応性が関連していることが推察できる。しかし、第2~4章の結果とは一致しない結果でもあり、I394T と PLR の関係から得られた各遺伝子型の特徴が睡眠習慣における遺伝子型間の違いを十分に説明できないことが考えられる。

第6章「Summary & conclusion」では、第2章~5章から得られた結果について総括し、今後の課題について述べた。本論文は I394T が PLR と睡眠習慣に関連していることを明らかにした。なお、I394T はメラノプシンの光に対する反応性に関与している一塩基多型である可能性を示唆する。