

眼内水晶体の光透過率や瞳孔径の年齢差と光の非視覚および視覚的作用の関係性

江藤, 太亮

<https://hdl.handle.net/2324/4475203>

出版情報 : Kyushu University, 2020, 博士 (感性学), 課程博士
バージョン :
権利関係 :

博士学位論文

眼内水晶体の光透過率や瞳孔径の年齢差と
光の非視覚および視覚的作用の関係性

九州大学大学院統合新領域学府

ユーザー感性学専攻

3FS18002G 江藤太亮

目次	
第 1 章 序論.....	5
1.1 はじめに.....	5
1.2 眼と加齢.....	7
1.2.1 眼の構造.....	7
1.2.2 水晶体の加齢変化.....	11
1.2.3 瞳孔の加齢変化.....	13
1.2.4 視細胞の加齢変化.....	15
1.3 光の視覚的作用.....	17
1.3.1 色の知覚.....	17
1.3.2 明るさの知覚.....	18
1.3.3 視覚機能の年齢差.....	20
1.4 光の非視覚的作用.....	23
1.4.1 メラノプシン含有網膜神経節細胞.....	23
1.4.2 概日リズムの位相調節作用.....	24
1.4.3 メラトニン分泌の光抑制作用.....	27
1.4.4 瞳孔の対光反射.....	31
1.4.5 非視覚機能の年齢差.....	33
1.5 本研究の目的.....	36
1.6 本論文の構成.....	38
第 2 章 <i>in vivo</i> での眼内水晶体の分光光学濃度及び分光透過率の評価が可能な Purkinje image-based system の提案.....	40
2.1 背景と目的.....	40
2.2 方法.....	45
2.2.1 実験参加者.....	45
2.2.2 光学濃度及び光透過率の客観的測定の原理.....	45

2.2.3	眼科医による主観的な水晶体濃度の診断	51
2.2.4	データ解析と統計手法.....	51
2.3	結果.....	53
2.3.1	Purkinje image-based system によって測定された水晶体の分光光学濃度と、年齢 および主観的な混濁度診断結果との関連性	53
2.3.2	瞳孔径の違いが Purkinje image-based system の測定結果に及ぼす影響	57
2.3.3	分光透過率の推定.....	60
2.4	考察.....	61
2.5	まとめ.....	67
第 3 章	夜の光曝露によるメラトニン抑制作用の年齢差と眼光学特性の 年齢差との関係性：小学生と中年成人との比較.....	68
3.1	背景と目的.....	68
3.2	方法.....	71
3.2.1	実験参加者.....	71
3.2.2	実験条件と手順.....	71
3.2.3	水晶体の分光透過率の測定.....	75
3.2.4	データ解析と統計手法.....	75
3.3	結果.....	78
3.3.1	水晶体の分光透過率・瞳孔径と Non-visual photoreception	78
3.3.2	メラトニン分泌と光抑制.....	80
3.3.3	Non-visual photoreception とメラトニン抑制との関係	82
3.4	考察.....	84
3.5	まとめ.....	90
第 4 章	主観的明暗感と水晶体の光透過率との関係性：小学生・中年成人・ 高齢者の三世代比較	91
4.1	背景と目的.....	91

4.2	方法.....	94
4.2.1	実験参加者.....	94
4.2.2	実験条件と手順.....	94
4.2.3	データ解析と統計手法.....	95
4.3	結果.....	97
4.3.1	主観評価に対する年齢と照度の影響.....	97
4.3.2	水晶体の分光透過率の世代間比較.....	101
4.3.3	主観的明暗感と水晶体の分光透過率との関連性.....	103
4.4	考察.....	106
4.5	まとめ.....	111
第5章	総括.....	112
謝辞	118	
参考文献	120
付録 A: Ocular media model	150

第1章 序論

1.1 はじめに

ヒトを含む地球上の多くの生物は太陽の光の下で進化してきており、光によってヒトが得ている外界の情報、光がヒトに及ぼす生理反応は多岐にわたる。光を感じ取るための光受容器は眼内の奥に位置する網膜に存在し、目に入射した光は、角膜、前房水、水晶体、硝子体の順に眼内媒質を通過し、網膜に到達する。網膜に到達した光の情報は、脳内で大きく分けて二通りの経路で処理され、生理作用を引き起こす。一つは、視覚野に到達する経路で処理されることで生じる視覚的作用であり、周囲の明るさや色、物体の形状や動きなどを感じ取る。ヒトは生命活動に必要な情報の80%を視覚に頼っているとされており、非常に重要な作用である。もう一つは、視床下部にある視交叉上核と呼ばれる体内時計で処理され、地球の自転に伴う24時間の明暗サイクルに生物時計（概日リズム）を同調させるための生理作用を引き起こす。この光の生理作用は、視覚的な知覚を必要としないことから、光の非視覚的作用と呼ばれている。非視覚的作用には、概日リズムの光同調作用の他に、メラトニンの分泌抑制作用、覚醒作用、瞳孔の対光反射などがある。

光により引き起こされる生理作用は目に光が入射することからはじまるため、光受容器がある網膜に至るまでの眼内媒質（角膜・前房水・水晶体・硝子体）における光透過性などの光学特性は上述の生理作用について議論する上で重要である。特に水晶体は、加齢に伴い光透過率が減衰し、その減衰の程度は光の波長（色）に依存することが知られている。具体的には、短波

長（青色光）領域で顕著に減衰する。また、水晶体の前側（角膜側）に位置する瞳孔は入射する光の量を調節する役割があるが、この瞳孔の大きさも加齢によって収縮することが知られている（老人性縮瞳）。これらにより、網膜に到達する光の量や質が変化するため、眼光学系の年齢による違いは光の視覚および非視覚作用に影響を及ぼすことが考えられる。

実際に、光の視覚的作用や非視覚的作用に年齢差があることは数多くの研究によって明らかにされてきており、ほとんどの研究において年齢差の要因として水晶体や瞳孔径といった眼光学系の加齢変化の影響が疑われている。しかしながら、眼光学系の年齢差が光の視覚的作用や非視覚的作用の年齢差にどの程度影響しているのかといった定量的かつ詳細な検討は、現状十分に成されていない。この理由として、瞳孔径の大きさについては容易に測定できるのに対して、水晶体の分光透過率を *in vivo* で測定できる方法が確立していないことが挙げられる。もちろん、光の視覚的作用や非視覚的作用の年齢差には眼光学特性の加齢変化だけでなく、網膜より後、つまり光受容器や光情報伝達に関わる神経基盤の加齢変化の影響も関わっているため、眼光学特性の影響のみを独立に評価することが難しいことも要因の一つとして考えられるが、いずれにしても、瞳孔径に加えて水晶体の分光透過率を測定することができれば、光の視覚的作用や非視覚的作用の年齢差が引き起こされる原因の究明に大きく貢献できると考えられる。光の視覚的作用や非視覚的作用の年齢差の原因究明は、子どもや大人、高齢者といった様々な世代の人々に対して適切な光環境を提供することに役立つと考えられる。

そこで本研究では、水晶体や瞳孔といった眼光学特性の加齢変化と、光の視覚および非視覚的作用の年齢差との関係性について着目した。

1.2 眼と加齢

本節では、光の入力部である眼の構造と、網膜に到達する光の質や量に直接的に関わる水晶体や瞳孔の特徴や加齢変化、また視細胞の加齢変化について概説する。

1.2.1. 眼の構造

ヒトにおける光の視覚および非視覚的作用は、眼に光が入射してはじめて引き起こされることから、眼光学系は光生理作用の出発点と言える。

図 1-1 にヒトの眼球の断面図を示す。眼の構造はカメラの構造と対比して考えることができる。入射した光は絞り（虹彩）によって光量が調節され、レンズ（水晶体）によって焦点調節された後、イメージセンサー（網膜）に結像される。虹彩の間が瞳孔である。網膜の中心あたりには、ややくぼんだ直径約 2 mm の横楕円形で暗黄褐色を呈した黄斑部がある (Kitahara, 1997)。黄斑部が暗黄褐色に見えるのは、460 nm に吸収ピークを持つ黄斑色素が集中しているためである (Pease et al., 1987)。黄斑色素が 460 nm のような短波長（青色）光領域を吸収するのは、黄斑部の網膜細胞に変性を起こす青色光から視細胞を保護することや (Kirschfeld, 1982)、色収差を低下させて視覚解像度を上昇させるといった役割のためであるとされている (Loskutova et al., 2013; 川島ら, 2014)。黄斑の中心部には直径 0.2~0.4 mm のさらにくぼんだ中心窩があり、中心窩にはきわめて密に錐体が分布している (Curcio et al., 1987)。錐体は、明るい環境下で働き、形態覚と色覚をつかさどるとされる視細胞で、異なる波長に選択的に応答する 3 種類（対応する波長が長い順に、L 錐体：ピーク波長 564 nm、M 錐体：ピーク波長 534 nm、S 錐体：ピーク波長 420 nm）が存在する

(Bowmaker & Dartnall, 1980) (図 1-2)。錐体の密度は中心窩から離れると急激に減少するため(Curcio et al., 1987)、眼の解像力(視力)は視野中心部では高いが中心を離れると急激に低下する。明るい環境下で働く錐体に対して、桿体と呼ばれる視細胞は光感度が非常に高いため(Baylor et al., 1979)主に暗い環境下で働き、中心窩には存在せず周辺部に多く分布している(Curcio et al., 1987)。桿体のピーク波長は 498 nm とされている(Bowmaker & Dartnall, 1980) (図 1-2)。錐体や桿体といった視細胞で受け取られた光情報は、双極細胞によって神経節細胞(視神経)に伝えられ、脳の各部位に伝達される(図 1-3)。光の情報が双極細胞から神経節細胞に伝えられる際、網膜表面に対して水平方向に軸索が伸びている水平細胞やアマクリン細胞によって、隣り合う錐体からの情報の修飾を受ける(鵜飼, 2004)。

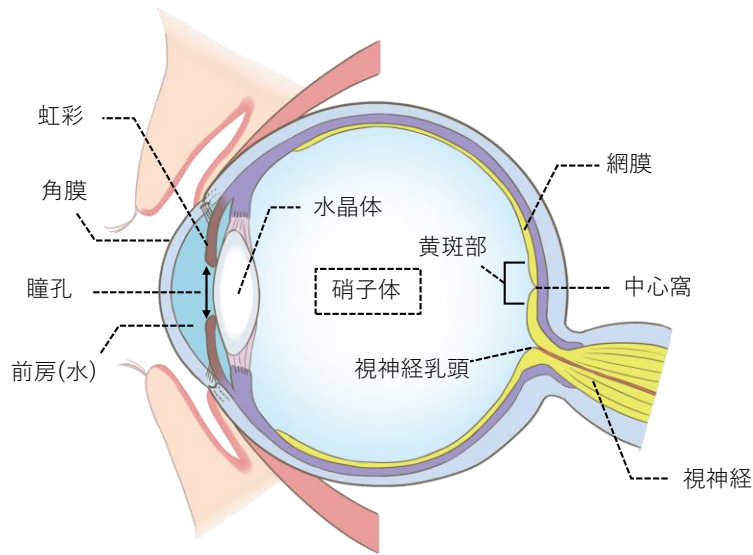


図 1-1. 眼の断面の模式図。

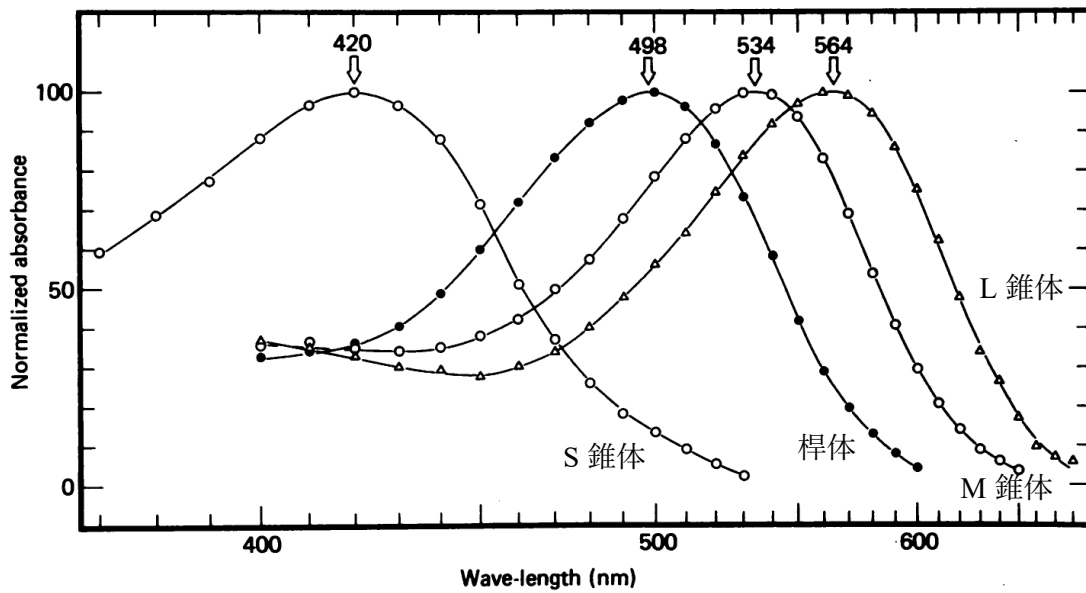
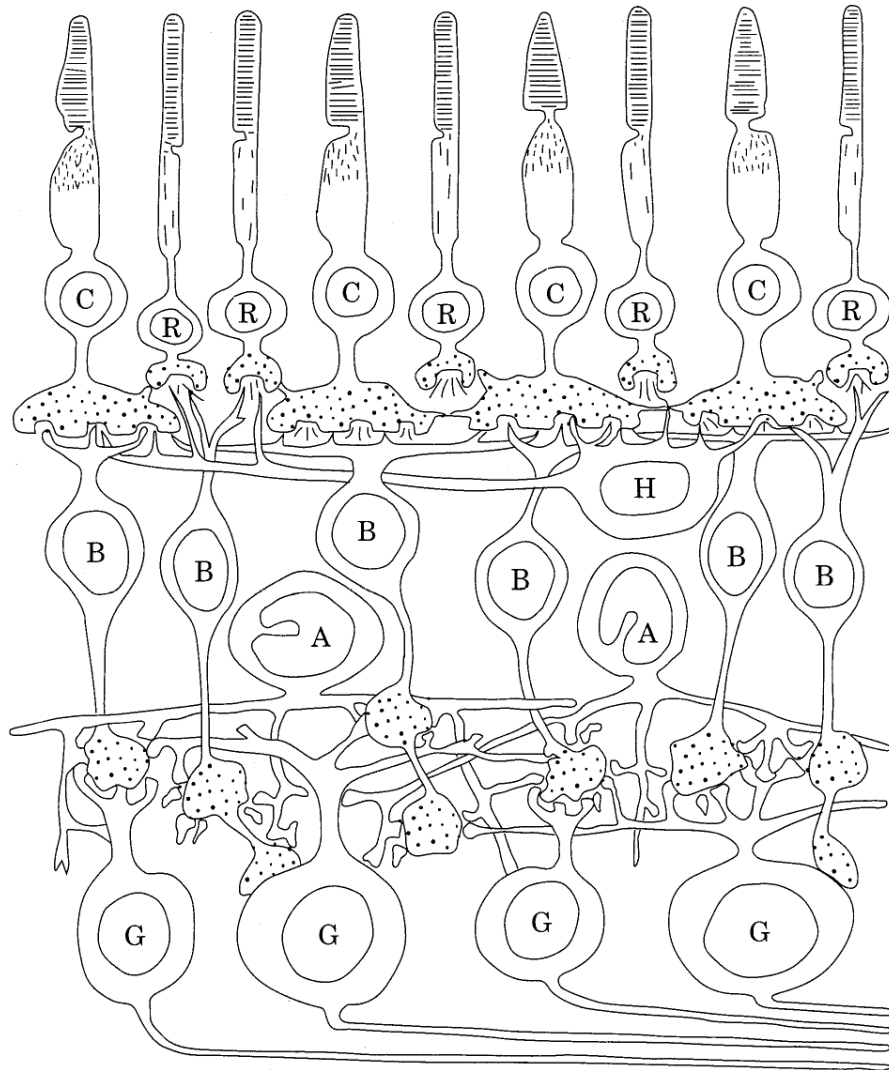


図 1-2. 各視細胞 (L、M、S 錐体と桿体) の吸光スペクトル。
(Bowmaker & Dartnall, 1980 より一部改変)



C: 錐体 R: 杆体 H: 水平細胞 B: 双極細胞
A: アマクリン細胞 G: 神経節細胞

図 1-3. 網膜内細胞の模式図。

(鵜飼, 2004 より抜粋)

1.2.2. 水晶体の加齢変化

水晶体は、瞳孔のすぐ後ろに位置しており、虹彩の裏面と接している前面及び後面が凸型の形状をしている透明体である。水晶体は無血管組織であり、周囲の房水から栄養を補給されている特殊な臓器である(松井ら, 2008)。水晶体は加齢に伴い混濁(光学濃度が上昇)し、それに伴い光透過率が減衰することが知られており、その光透過率の減衰は短波長(青色)光領域で顕著に現れる(Artigas et al., 2012; Chaopu et al., 2018; Norren & Vos, 1974; Pokorny et al., 1987) (図 1-4)。この混濁程度が病的な部類であると白内障と診断される。白内障かどうかの分類は、臨床現場では主に眼科医による細隙灯顕微鏡を用いた目視によって行われており、分類基準として Emery-Little 分類(Emery & Little, 1979) (図 1-5) や LOCS III: Lens opacities classification system III(Chylack et al., 1993)等がある。白内障の原因、つまり水晶体が混濁する原因としては上述した加齢以外にも、薬物、放射線・紫外線、全身および眼疾患、代謝異常、外傷など様々あり、白内障の種類も、加齢による加齢白内障(Michael & Bron, 2011)や糖尿病と併発する糖尿病性白内障(Obrosova et al., 2010)など様々である。

水晶体の混濁度には、年齢差以外にも民族差や性差がある可能性が考えられるが、民族差について検討された研究は調べた限りこれまで報告例がない。性差については 20~60 歳の被験者を対象に水晶体混濁度を比較した研究があるが、有意な性差は確認されなかったことが報告されている(Kar et al., 2016)。

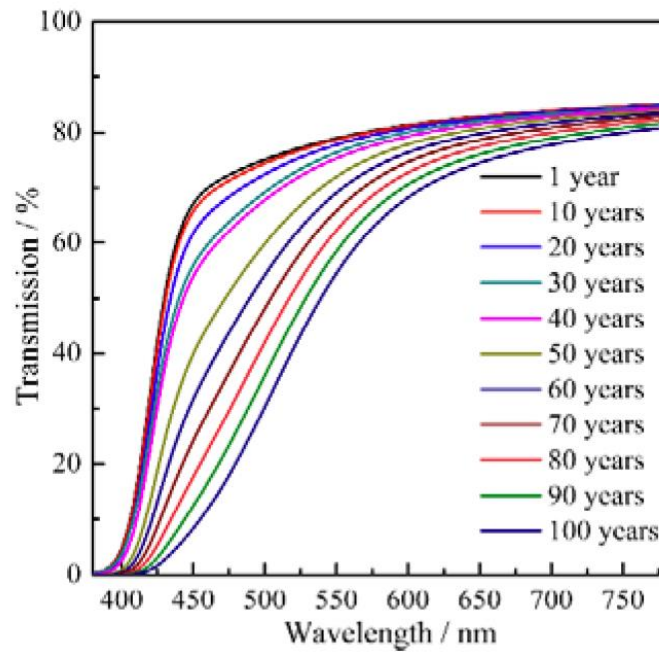


図 1-4. 水晶体の分光透過率の加齢変化。
(Chaopu et al., 2018 より抜粋)

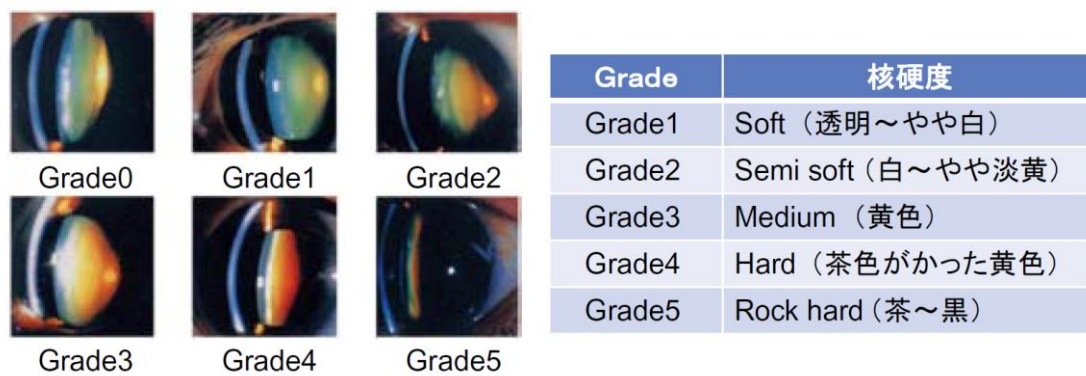


図 1-5. Emery-Little 分類。
(松井ら, 2008 より抜粋)

1.2.3. 瞳孔の加齢変化

虹彩に囲まれた部分、通常「黒目」と呼ばれている部分を瞳孔という。瞳孔は拡大または縮小することにより網膜に到達する光の量を調節する役割がある。瞳孔も水晶体と同じように加齢の影響を受けており、瞳孔の大きさは加齢に伴い縮小する(Winn et al., 1994; Yang et al., 2002)。これを老人性縮瞳と呼ぶ。老人性縮瞳には、瞳孔括約筋の萎縮や虹彩の硬直、慢性的な疲労など様々な要因が関係していると考えられている(De Loewenfeld, 1979)。瞳孔径は年齢に対して線形に減少するが、その傾きは散瞳状態、薄明視、明所視のいずれであってもほとんど変化しないことが報告されている(Yang et al., 2002) (図 1-6)。一方で、明所視の中では、眼に入射する光が大きくなるほど傾きが小さくなる、つまり年齢差が小さくなることも報告されている(Winn et al., 1994) (図 1-7)。

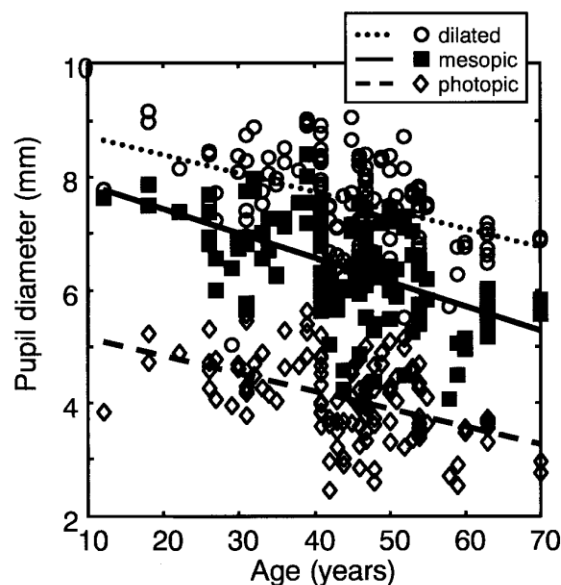


図 1-6. 瞳孔径と年齢との関係。(Yang et al., 2002 より抜粋)

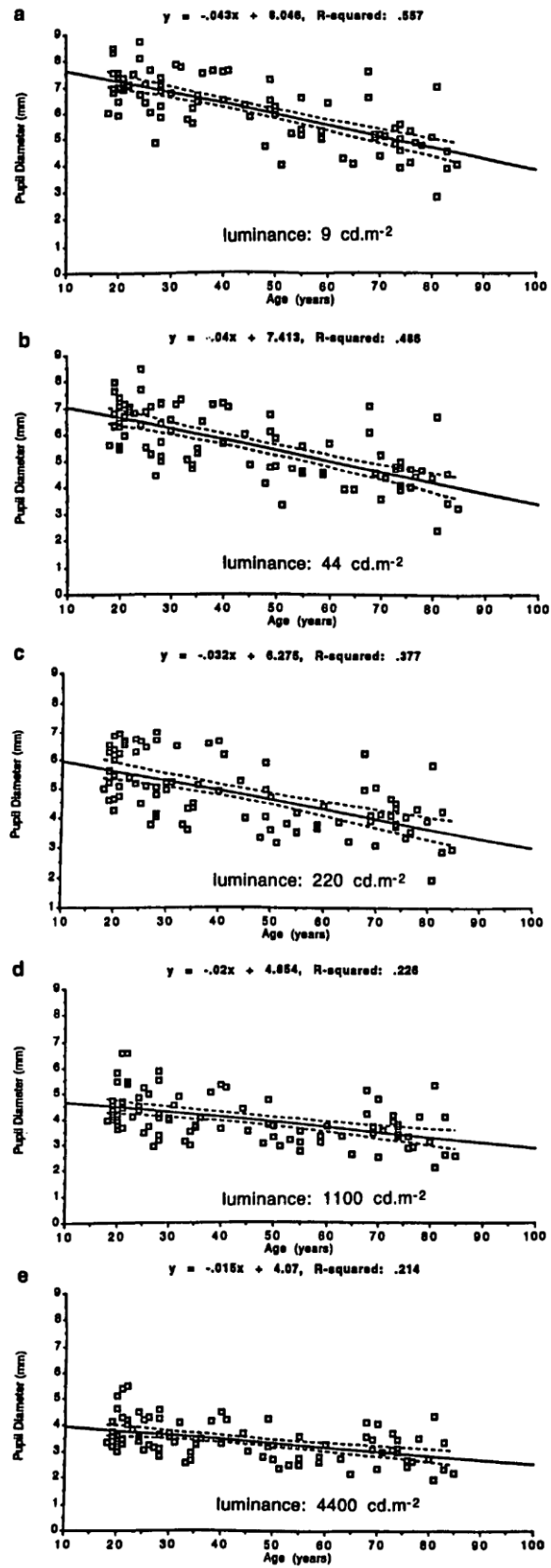


図 1-7. 老人性縮瞳と輝度の関係。(Winn et al., 1994 より抜粋)

1.2.4. 視細胞の加齢変化

加齢の影響は、水晶体や瞳孔だけでなく視細胞にも表れる。例えば、心理物理学的に測定された錐体の光感度は加齢に伴って低下することが報告されている(J. S. Werner et al., 1990; J. S. Werner & Steele, 1988)。この加齢に伴う錐体感度の低下の傾きは、S錐体、M錐体、S錐体のいずれも同じであった(J. S. Werner & Steele, 1988) (図 1-8)。このことは、3錐体の光感度はすべて同じように低下することを示している。錐体感度の変化は、錐体の密度が変化することと、錐体個々の感度が変化することの両方が考えられるが、錐体密度については加齢によって変化しないことが報告されている(Curcio et al., 1993)。錐体個々の感度については、錐体外節の長さが減少したり、外節の方向が無秩序になったりと視細胞外節で解剖学的な形状変化が起きており、これらにより錐体が吸収できる光の量が減少することで錐体感度が低下すると考えられている(篠森, 2005)。

錐体以外にも神経節細胞の密度も加齢に伴い減少することが報告されており(Curcio & Drucker, 1993)、このことが心理物理学的に測定された錐体感度に影響を与える可能性も考えられる。また、桿体の密度が加齢に伴い減少することも報告されている(Curcio et al., 1993)。

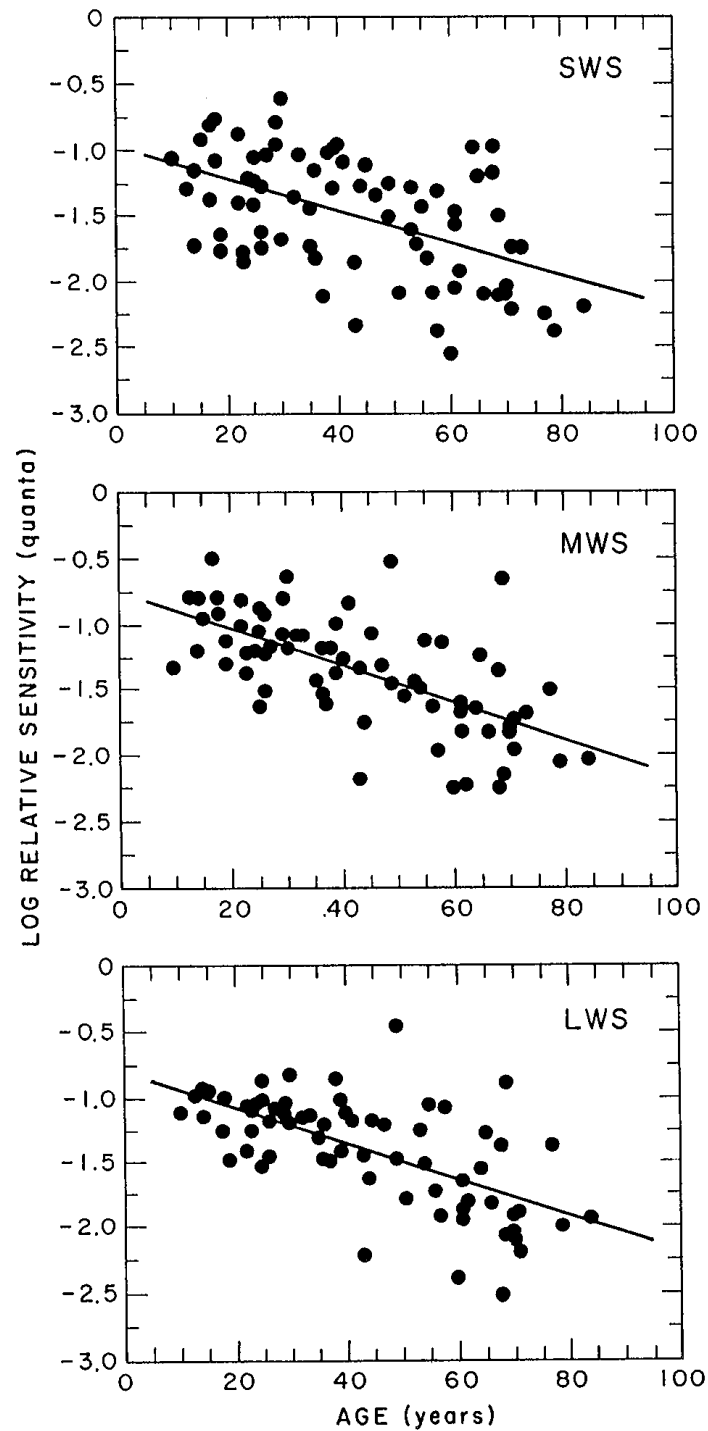


図 1-8. 心理物理学的に測定された錐体感度と年齢の関係。
SWS、MWS、LWS はそれぞれ S 錐体、M 錐体、L 錐体の応答波長に対応している。
(Werner et al., 1989 より抜粋)

1.3 光の視覚的作用

瞳孔や水晶体を通過し網膜に到達した光は、錐体や桿体といった視細胞によって電気信号に変換され、双極細胞、網膜神経節細胞の軸索を通して様々な脳の領域で処理されることにより視覚的作用や非視覚的作用を引き起こす。本節では光の視覚的作用に焦点を当て、明るさの知覚や色の知覚のメカニズム、また様々な視覚機能の年齢差について概説する。

1.3.1. 色の知覚

網膜神経節細胞から伸びる軸索は視神経として視床の外側膝状体に到達しており、外側膝状体まで伝達された光の情報はその後、大脳皮質に到達する。光の情報は大脳皮質に到達して初めて、明るさや色として知覚される。明るさや色の知覚には、L、M、Sの3錐体と桿体が互いに複雑に関わり合っている。同じ輝度のものの明るさを比べた場合、色の鮮やかな方が明るく見えるというヘルムホルツ・コールラウシュ効果という現象が知られており(Guth & Lodge, 1973; Wood, 2012)、このことは明るさの感覚に色知覚の介在があることを示している。そのため、まず色の知覚のメカニズムについて概説する。

ヒトが色を知覚するメカニズムとして、「段階説」が最も有力とされており、「段階説」は、「3色説」と「反対色説」が統合されたものである(田口, 2015)。3色説は、網膜のS錐体、M錐体、L錐体がそれぞれ対応する短波長、中波長、長波長の色感覚を青、緑、赤とし、これらの3つの錐体の反応値の組み合わせによって色を知覚するという理論であり、錐体レベルでの色覚メカニズムは3色説で説明される。一方で、反対色説は、赤、緑、黄、青を純粋な色感覚とし、網膜には赤/緑と黄/青をつかさ

どる組織（反対色チャンネル）があると想定したものである。赤/緑チャンネルの場合、出力が正だと赤、負だと緑に、黄/青チャンネルでは、出力が正だと黄、負だと青となる。これに白/黒チャンネルを加え、反対色説が確立された(田口, 2015)。段階説は、上述の2つの説を組み合わせたものであり、まとめたものを図1-9に示す。図中の最下段が桿体や錐体に対応し、それより上が双極細胞、水平細胞、アマクリン細胞、神経節細胞などに対応する。

1.3.2. 明るさの知覚

図1-9の白/黒チャンネルは輝度チャンネルとも呼ばれ、「輝度」はいわゆる「明るさ」とは異なる。このことは1.3.1節でも述べたように、同じ輝度であっても色が鮮やかな方を明るく感じるヘルムホルツ・コールラウシュ効果が生じることからも想像できる。「明るさ」はあくまで主観的な感覚の尺度である。この「輝度」と「明るさ」の違いについて、色覚のメカニズムから次のように考えられている。L錐体とM錐体の和の信号(L+M)が輝度チャンネルに、L錐体とM錐体の差の信号(L-M)は赤-緑反対色チャンネルに、L錐体とM錐体の和とS錐体の差の信号(L+M-S)は黄-青反対色チャンネルに伝達され、「輝度」の視感度の決定は反対色チャンネルの介入のない輝度チャンネルで行われる。一方、「明るさ」の判断には輝度チャンネルに加え、2つの反対色チャンネルの介入がある。反対色チャンネルの介入の分、明るさが増し、ヘルムホルツ・コールラウシュ効果が起こると考えられている。つまり、「明るさ」は「輝度」に色成分が加わっていると考えられている(矢口, 2005)。

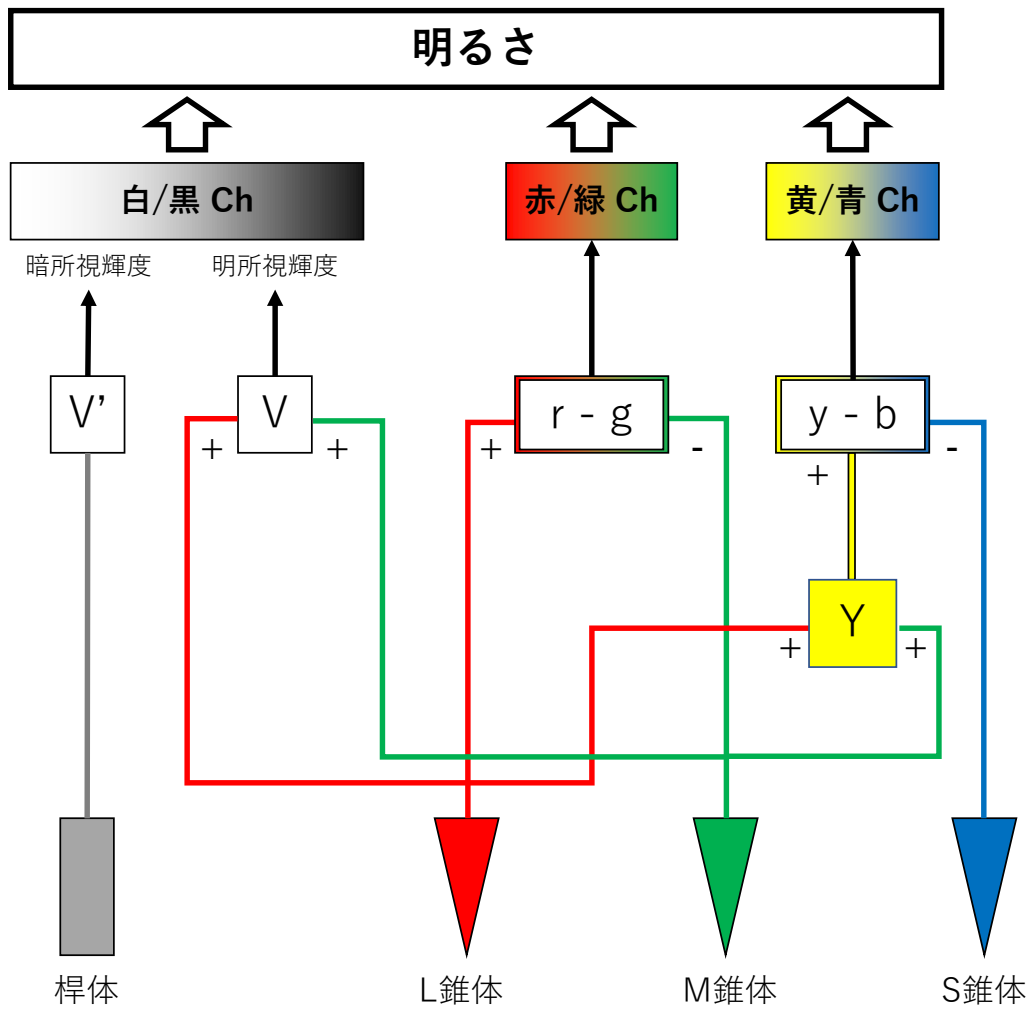


図 1-9. 色覚と明るさ知覚のメカニズムの概略図。
 (田口, 2015 と 矢口, 2005 を基に作成)

1.3.3. 視覚機能の年齢差

様々な視覚機能と加齢の関係については、これまで数多くの研究が行われてきている(Owsley, 2016)。例えば、白背景と黒またはグレーの縞模様をどれだけ区別できるか(コントラスト感度)を様々な縞の間隔(空間周波数)で調べた研究では、高空間周波数領域におけるコントラスト感度が加齢に伴い減少することが報告されている(Owsley et al., 1983) (図 1-10)。この現象には主に眼光学特性の変化、つまり、水晶体の光透過率の低下や老人性縮瞳による網膜照度の変化が影響していると考えられている(Owsley, 2016)。

色知覚に関する加齢変化についても研究が行われており、Farnsworth-Munsell 100-hue test を用いて若年者と高齢者の色弁別能力を比較した研究では、高齢者の方がほとんどの色相において色弁別能力が低く、特に赤紫(RP)領域と青緑(BG)領域での色弁別能力が低いことが報告されている(川口ら, 2005) (図 1-11)。20代から70代までの様々な年齢の被験者を対象に、Farnsworth-Munsell 100-hue test を用いて色弁別能力を調べた研究では、加齢に伴い色弁別能力が低下するが、高齢者における色弁別能力は高照度環境下ではほとんど低下しないことも報告されている(Knoblauch et al., 1987) (図 1-12)。これらの結果から、色知覚の年齢差に対しても、加齢による水晶体の分光透過率の低下や瞳孔径の縮小による網膜照度の低下、錐体感度の加齢変化が関わっていると考えられている。

以上のことから、様々な視覚機能の加齢変化に水晶体や瞳孔の加齢変化が関与していることが示唆されているが、水晶体の光透過率や瞳孔径

の情報がないために、どの程度関与しているのかという定量的な検証は行われていないのが現状である。

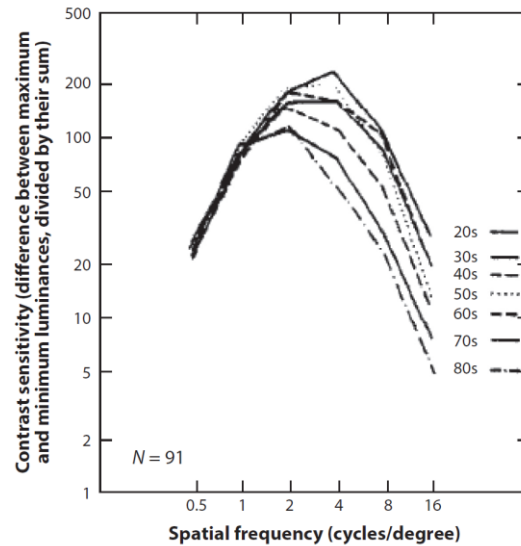


図 1-10. コントラスト感度と空間周波数、年齢の関係。
(Owsley, 2016 より抜粋)

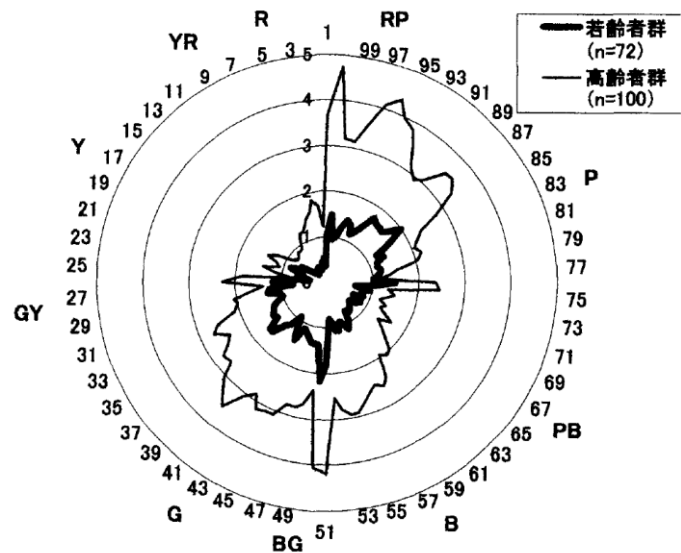


図 1-11. 若年者と高齢者の色弁別能力の比較。
(川口ら, 2005 より抜粋)

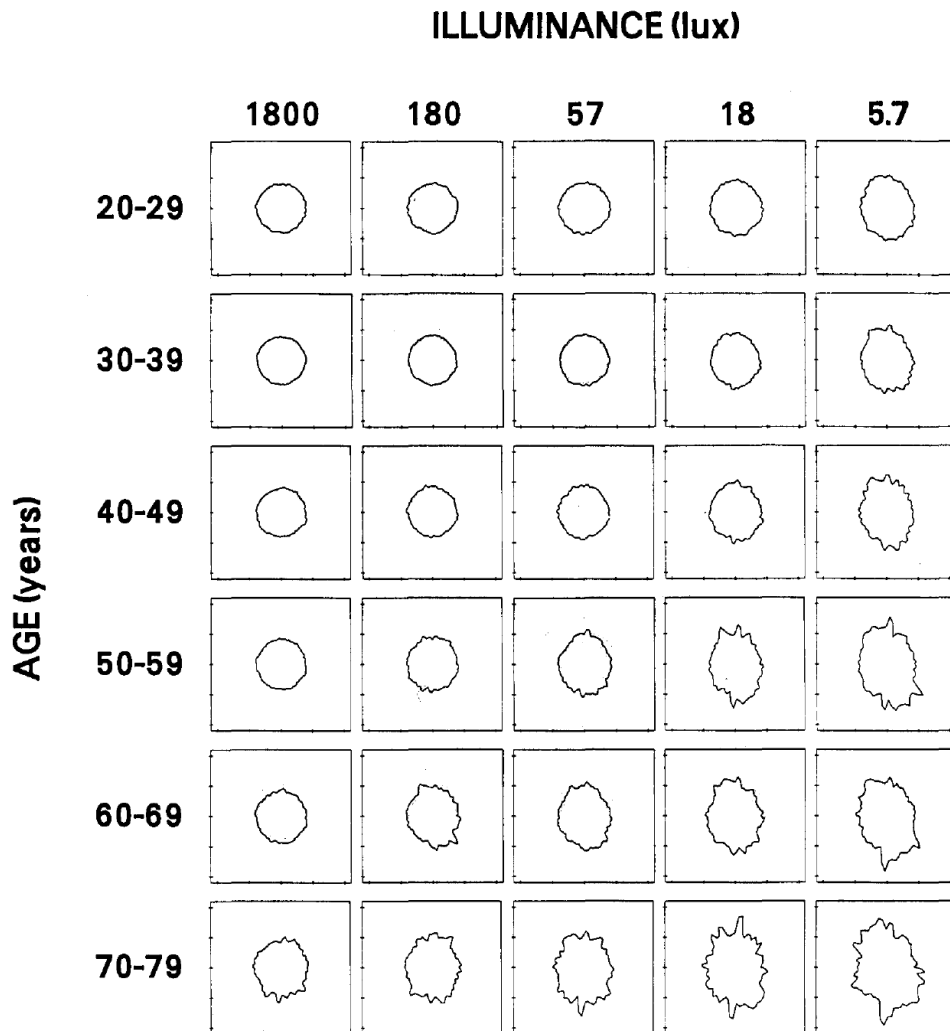


図 1-12. 色弁別能力と照度、年齢の関係。
 黒い円が外側に広がるほど色弁別能力が低いことを示す。
 (Knoblauch, 1986 より抜粋)

1.4 光の非視覚的作用

1.1 節でも述べたように、網膜に到達した光は視覚的作用だけでなく、非視覚的作用も引き起こす。体内時計を周囲の明暗サイクルに光同調させる作用に代表される光の非視覚的作用は、ヒトの生命維持活動において視覚的作用と同様に重要な生理作用である。本節では、非視覚的作用の中でも、概日リズムの位相調節作用やメラトニンの光抑制作用、瞳孔の対光反射について概説するとともに、それらの年齢差について先行研究に触れながら概説する。

1.4.1. メラノプシン含有網膜神経節細胞

1.2.1 で説明したように、錐体や桿体によって受け取られた光の情報は網膜神経節細胞を介して脳の様々な部位へ伝達されるが、2000年代に入って間もなく、この網膜神経節細胞の約1-2%にメラノプシンという視物質が発現していることが明らかにされた(Berson et al., 2002; Hattar et al., 2002; Provencio et al., 2000)。メラノプシンが発現している網膜神経節細胞は、他のものと区別してメラノプシン含有網膜神経節細胞 (melanopsin-containing retinal ganglion cells: mRGCs) と呼ばれ(Hattar et al., 2002)、また、mRGCs は単独で光を受容することができることから(Berson et al., 2002) 内因性光感受性網膜神経節細胞 (intrinsically photosensitive retinal ganglion cells: ipRGCs) とも呼ばれている。ipRGCs は、網膜視床下部路 (retinohypothalamic tract: RHT) を介して非視覚的作用をつかさどる様々な脳部位 (例えば、概日リズムの調整をつかさどる視交叉上核) に光の情報を伝達していることから(Gooley et al., 2001)、光の非視覚的作用への寄与が大きい視細胞とされている。しかし、網膜の構造上 ipRGCs は錐体や

桿体からの入力も受けており、メラノプシンノックアウトマウスにおいても概日リズムの位相調節作用が見られたことから（光感度は弱まったが）、非視覚的作用には ipRGCs に加えて錐体や桿体の寄与も存在するとされている(Panda et al., 2002)。ipRGC 発見に関わった主要な研究とその流れについては解説記事を参考にされたい(江藤・樋口, 2021)。

ipRGCs の分光感度のピーク波長は、3 錐体や桿体のものとは異なり、480 nm 周辺の短波長領域あることが明らかになっている(Berson et al., 2002; Dacey et al., 2005)。このことは、ipRGCs が主立って介在する非視覚的作用が短波長（青色）光に対して強く反応する可能性があることを示唆しており、実際に、後述するように各非視覚的作用において波長依存的な反応が確認されている。また、1.2.2 節で述べたように、水晶体分光透過率の加齢に伴う減衰は青色領域で顕著に表れることから、青色光に対して強く反応する ipRGCs が関与する生理作用には、水晶体の加齢変化の影響が現れることが予想される。

1.4.2. 概日リズムの位相調節作用

概日リズムとは、約 24 時間周期のリズムのことであり、英語では Circadian（ラテン語で“circa”は「おおよそ」を意味し、“dian”は「一日」を意味する）rhythm という。睡眠や体温、ホルモン分泌リズムなどの様々な概日リズムは、中枢時計である視交叉上核 (suprachiasmatic nucleus: SCN) によって制御されている(Moore & Eichler, 1972)。ヒトの内因的な概日リズムは 24 時間より少し長いとされており(Czeisler et al., 1999)、網膜で受け取った光情報が ipRGCs、RHT を介して SCN に働きかけることによ

て周囲の 24 時間の明暗サイクルに概日リズムを同調させている(Berson et al., 2002; Gooley et al., 2001; Hattar et al., 2002)。

概日リズムに関する研究においては、概日リズムの位相を知ることが重要である。ヒトの概日リズム位相の指標としては、血中や唾液中のメラトニンやコルチゾールなどの日周性を持つホルモンの測定や、深部体温の測定が知られている。この中でもメラトニンは、日中は分泌量が少なく夜間に分泌が高まるという明確な概日リズムを示すため、その分泌開始時刻 (dim light melatonin onset: DLMO) は概日リズム位相の信頼できる指標としてよく用いられている (Benloucif et al., 2008; Lewy & Sack, 1989)。概日リズムの位相を光によって調節するということは、すなわち、光によって概日リズム位相をずらすことを意味し、概日リズム位相への光の影響を調べる際には、一般的に DLMO のシフト量 (時間) を観察する。

概日リズム位相への光の影響は、曝露する光の強度(Zeitzer et al., 2000) や波長成分(Gooley et al., 2010; Hanifin et al., 2019; Ho Mien et al., 2014; Lockley et al., 2003; Wright & Lack, 2001)、照射時間の長さ(Chang et al., 2012) やタイミング(Khalsa et al., 2003; St Hilaire et al., 2012)で異なる。特に光曝露のタイミングは重要で、タイミングによって概日リズム位相のシフト方向が変化する。図 1-13 に、St Hilaire らによって報告された、白色光を 1 時間曝露したときの位相反応曲線 (phase response curve: PRC) を示す。これは DLMO を基準としたときの光曝露を行った時間を横軸に、概日リズム位相の変化量を縦軸にとったもので、縦軸の位相変化量は、正であれば概日リズム位相が前進、負であれば後退することを示している。個

人差はあるものの、DLMO が一般的に就寝時刻の 1~3 時間であることを考えると、夜間に光を浴びることで位相が後退し、朝に光を浴びることで前進することが見て取れる。

概日リズム位相への光の波長の影響については、緑の単色光 (555 nm) と青の単色光 (460 nm) をそれぞれ曝露したときの位相後退量を比較した研究において、青の単色光を曝露した方が、有意に概日位相が後退したことが報告されている(Lockley et al., 2003)。ipRGCs の光感度ピークが青色光領域にあることを考えると、この結果は、ipRGCs が概日リズム位相の調節作用に寄与していることを支持するものである。一方で、青色光成分を多く含む多色光源 (色温度 17000 K) を曝露した研究では、青色光成分が少ない多色光源 (色温度 4000 K) を曝露した場合と比較しても、位相後退量に有意な違いがなかったことが報告されている(Hanifin et al., 2019)。この結果には、多色光源を使用したことにより ipRGCs だけでなく錐体や桿体からの入力も含まれていた可能性が考えられ、概日システムの複雑さを示しているのかもしれない。

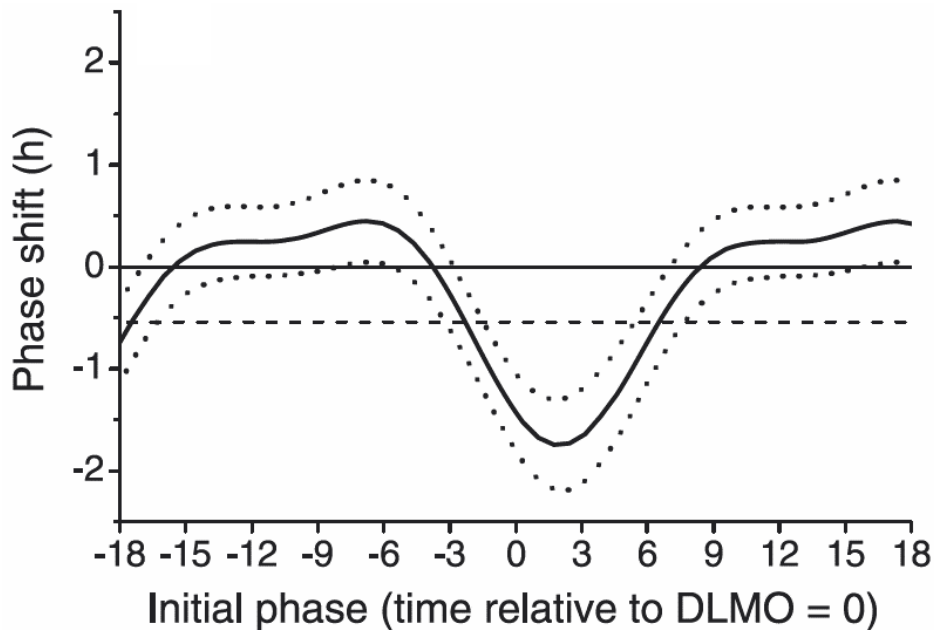


図 1-13. 位相反応曲線 (Phase response curve: PRC)。
(St Hilaire, 2002 より抜粋)

1.4.3. メラトニン分泌の光抑制作用

メラトニンは、必須アミノ酸であるトリプトファンからセロトニンを経て松果体で生合成されるホルモンであり、その生成リズムは中枢時計である SCN によって室傍核、交感神経節前ニューロン、上頸神経節 (交感神経節後ニューロン)、松果体という経路を介して調整されていると考えられている (Altun & Ugur-Altun, 2007)。メラトニン分泌は光によって抑制されることが知られており、目から入射した光の情報が 1.4.1 節で述べたように ipRGCs から RHT を介して SCN に到達し、その後、上述の経路によって松果体まで到達することで生じる (Lewy et al., 1980)。メラトニン

分泌の抑制の程度は、生体の非視覚的な光感受性の指標としてよく用いられている(Zeitzer et al., 2000)。

メラトニン抑制作用に対する光の影響についても、概日リズム位相と同様に、曝露する光の強度(Brainard et al., 2001; Gooley et al., 2010; Zeitzer et al., 2000)や波長成分(Brainard et al., 2015; Hanifin et al., 2019; Kozaki et al., 2008; Kraneburg et al., 2017; Souman et al., 2018)、曝露時間の長さ(Aoki et al., 1998; Chang et al., 2012; Gooley et al., 2010; Nagare et al., 2019)によって異なる。メラトニン抑制作用の波長依存性については、2001年に Brainard らと Thapan らの2つの研究グループから報告があり、約 460 nm の青色光に対して最も強く反応することが示された(Brainard et al., 2001; Thapan et al., 2001)(図 1-14)。この結果は、メラトニン抑制作用においても ipRGCs が寄与していることを支持するものであった。一方、ipRGCs だけでなく錐体の寄与がある可能性についても、ヒトを対象とした研究で示されている。Gooley らは、460 nm と 555 nm の単色光をそれぞれ 6.5 時間曝露したときのメラトニン抑制を観察した(Gooley et al., 2010)。その結果、曝露開始から約 1.5 時間の間は両方の光条件において同程度のメラトニン抑制が生じたが、460 nm の光を曝露した場合は 6.5 時間の曝露終了時までメラトニンが抑制され続けたのに対して、555 nm の光を曝露した場合は徐々に抑制作用が弱まり最後の 1~2 時間はほとんど抑制されなかった。この結果から Gooley らは、光曝露開始直後は ipRGCs に加えて錐体もメラトニン抑制作用に寄与するが、経時的に錐体の寄与が減少し、最終的には ipRGCs の寄与のみが残るという仮説を立てた。しかしながら、ipRGCs をほとんど刺激しない低色温度光源においても 4 時間にわたって

メラトニン抑制率が上昇し続けたという研究(Nagare et al., 2019)や S 錐体がメラトニン抑制に寄与しないことを示した研究(Spitschan et al., 2019)もあり、メラトニン抑制作用に対する錐体の寄与については不明な点が多い。

こうした中、メラトニン抑制を含む非視覚的な作用に対する異なる光受容器からの入力を定量づける方法として、 α -opic metric が Lucas らによって提案された(Lucas et al., 2014)。 α -opic metric は、錐体や桿体、ipRGCs それぞれの分光感度と照射された光源の分光分布から、それぞれの光受容器が感受するいわゆる「照度 (illuminance)」を推定するもので、S、M、L 錐体が感受する照度はそれぞれ Cyanopic、Chloropic、Erythropic illuminance、桿体は Rhodopic illuminance、ipRGCs は Melanopic illuminance と定義づけられている。この中でも非視覚的作用を考える場合に重要なのは Melanopic illuminance である。Melanopic illuminance を用いることで、メラトニン抑制や概日位相シフトをある程度正確に説明できることも最近報告されており (Brown, 2020; Prayag et al., 2019)、光源情報から非視覚的な生理反応を予測するためのツールとしての有用性が示されている。ただし、水晶体の透過率や瞳孔径の情報は定数として与えられているため、これらの個人差や年齢差については考慮されていない。

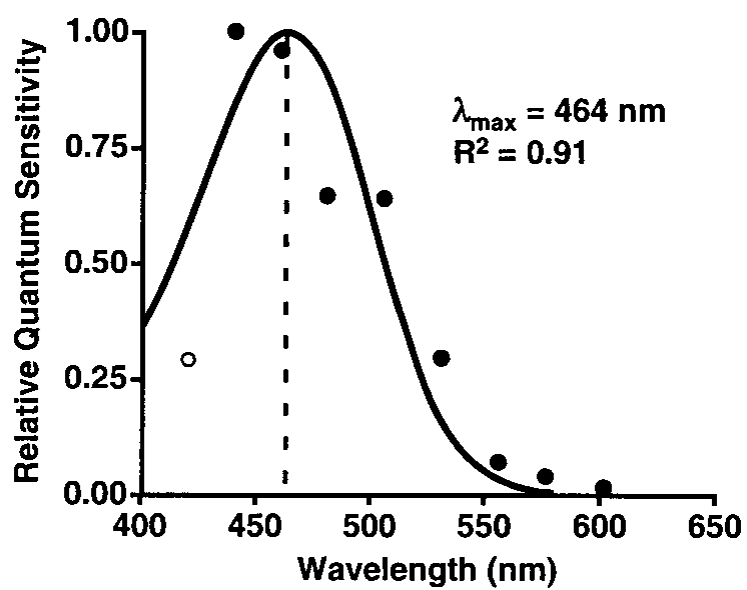


図 1-14. メラトニン分泌抑制作用の波長依存特性。
(Brainard, 2001 より抜粋)

1.4.4. 瞳孔の対光反射

ipRGCs からの光の情報は、RHT を介して、瞳孔の対光反射に関与している視蓋前域オリブ核 (pretectal olivary nucleus: PON) にも伝達される (Gooley et al., 2003; Hattar et al., 2002)。瞳孔の対光反射 (pupillary light reflex: PLR) とは、網膜へ入射する光の量を調節するために瞳孔が直径約 2 mm から 8 mm の間で増減することを指し、光量の制御によって広い明るさの範囲で視力を維持できる (Campbell & Gregory, 1960)。

PLR には錐体や桿体、ipRGCs がそれぞれ寄与しているが、その寄与の割合は照射光の強さ (Gooley et al., 2012) や曝露時間 (McDougal & Gamlin, 2010) によって異なる。具体的には、強度が低い入射光に対しては錐体や桿体が主だって寄与するが、強度が高い入射光に対しては ipRGCs の寄与も働く (Gooley et al., 2012; Lucas et al., 2001)。また、光曝露直後は錐体や桿体の寄与が大きいが、その寄与の割合は曝露時間が数 10 秒から 100 秒単位で長くなるにつれて減少し、ipRGCs の寄与が優位になる (McDougal & Gamlin, 2010)。

瞳孔反応の分光感度については、1962 年に Bouma によって報告されており、そのピーク波長は 490 nm と、ipRGCs の分光感度と類似していたが、ipRGCs の発見前であったことから錐体や桿体といった光受容器の特性や他の要因の相互作用の結果であると考えられていた (Bouma, 1962, 1965)。その後、光照射終了後 (光刺激を off にした後) も縮瞳反応が持続するという ipRGCs の特徴を利用して求められた瞳孔反応の分光感度が Gamlin らによって報告され、そのピーク波長は 482 nm と、ipRGCs の感度ピークと一致していた (Gamlin et al., 2007) (図 1-15)。

通常、PLR から錐体や桿体と独立して ipRGCs の応答性だけを取り出すことは難しいが、上述の、光照射終了後も縮瞳反応が持続するという現象は post-illumination pupil response (PIPR) と呼ばれ、ipRGCs 特有の光応答性を *in vivo* で評価するための1つの指標として様々な研究で用いられている(Adhikari et al., 2015; Kankipati et al., 2010, 2011; van der Meijden et al., 2015)。また、Tsujiura らは錐体や桿体と独立して ipRGCs のみを刺激する方法を提案しており、この方法を用いて ipRGCs の瞳孔反応への寄与が M 錐体や L 錐体に比べて3倍以上もあることを示した(Tsujiura et al., 2010)。

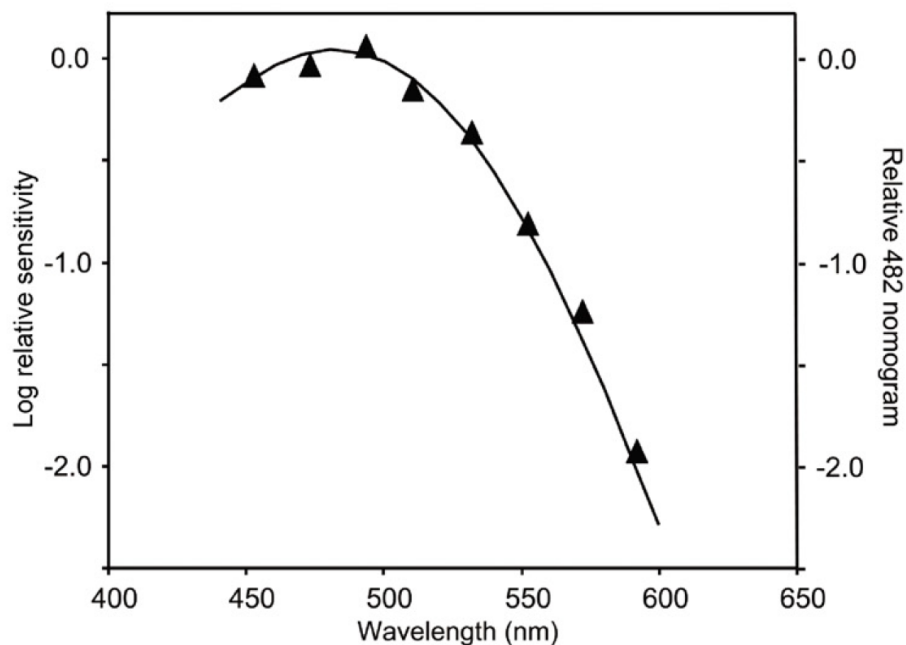


図 1-15. 瞳孔反応 (PIPR) の波長依存特性。
(Gamlin, 2007 より抜粋)

1.4.5. 非視覚機能の年齢差

非視覚的作用に主立って寄与している ipRGCs が青色光領域にピーク感度を有していることと、水晶体光透過率の加齢に伴う減衰が青色光で顕著であることを考えると、水晶体の加齢変化に起因した非視覚的作用の年齢差があることが予想される。そのため、概日リズムの位相調節作用、メラトニン分泌の抑制作用、瞳孔の対光反射といった光の非視覚的作用の年齢差については、これまで様々な研究において調査されてきている。

概日リズムの位相調節作用について、Duffy らは高齢者を対象に、照度と概日位相シフト量の用量反応曲線を調査した(Duffy et al., 2007) (図 1-16)。高齢者の用量反応曲線と、すでに報告されていた若年者における用量反応曲線(Zeitzer et al., 2000)を比べた結果、位相シフト量の最大値には違いがなかったものの、最大値の 50%に達する照度は高齢者の方が高かった(高齢者: 263 lx、若年者: 119 lx)。この結果は、若年者に比べて高齢者の方が光感受性が低いことを示唆している。一方で、青色光(456 nm)と緑色光(548 nm)のそれぞれを曝露したときの位相シフト量を若年者と高齢者で比較した研究では、どちらの光条件においても若年者の方が高齢者に比べてシフト量が大きい傾向にあったが、統計的な有意差がなかったことが報告されている(Sletten et al., 2009)。

メラトニン分泌の抑制作用について、若年者と高齢者のメラトニン抑制率を比較した研究では、緑色光(548 nm)を曝露した場合は両者に有意な違いがなかったのに対し、青色光(456 nm)を曝露した場合は高齢者の方が、有意にメラトニン抑制率が小さかったことが報告されている

(Herljevic et al., 2005)。また、小学生の子どもと大人（中年成人）のメラトニン抑制を比較した研究では、子どもの方が、メラトニン抑制率が有意に大きいことや(Higuchi et al., 2014)、低色温度光（3000 K）と高色温度光（6200 K）をそれぞれ曝露したときのメラトニン抑制率が、子どもにおいては高色温度光を曝露したときの方が有意に大きかったのに対して、大人においては有意な違いがなかったことが示されている(Lee et al., 2018)。Lee らの研究と同様の結果は、思春期の子どもにおいても確認されている(Nagare et al., 2019)。一方で、Najjar らはメラトニン抑制の分光感度を若年者と高齢者で比較した研究において、分光感度のピーク波長が高齢者において有意に長波長側にシフトしていたことは確認したものの、短波長光領域においてメラトニン抑制率の有意な違いがなかったことを報告している(Najjar et al., 2014)。ピーク波長のシフトは水晶体分光透過率の加齢変化が影響している可能性が考えられるが、光感受性については若年者と高齢者で違いがない可能性を示唆している。

瞳孔の対光反射について、分光感度を小学生の子どもと若年成人で比較した研究では、統計的には有意傾向にとどまったものの、分光感度のピーク波長が、子どもの方が短波長側に存在していることが示されている(江藤ら, 2018)。一方で、Rukmini らは青色光（469 nm）と赤色光（631 nm）をそれぞれ入射したときの縮瞳率を若年者と高齢者で比較し、若年者と高齢者の間に縮瞳率の違いはあるものの、その差が波長に依存しないことを報告している(Rukmini et al., 2017)。また、若年者と高齢者を対象に青色光（480 nm）と緑色光（550 nm）を照射したときの縮瞳率を比較した研究では、有意な年齢差がなかったことが報告されている(Daneault et

al., 2012)。比較する年齢群の違い（子ども or 高齢者）や比較方法の違い（分光感度の比較 or 特定波長の光に対する縮瞳率の比較）があるため純粋には比較できないが、瞳孔の対光反射における年齢差についても明らかでない点が多い。

上述してきたように、光の非視覚的作用の年齢差については数多くの検討が行われてきているが、年齢差があるのかどうか、あるとしたら何が要因なのかといった点については統一した見解が得られていないのが現状である。

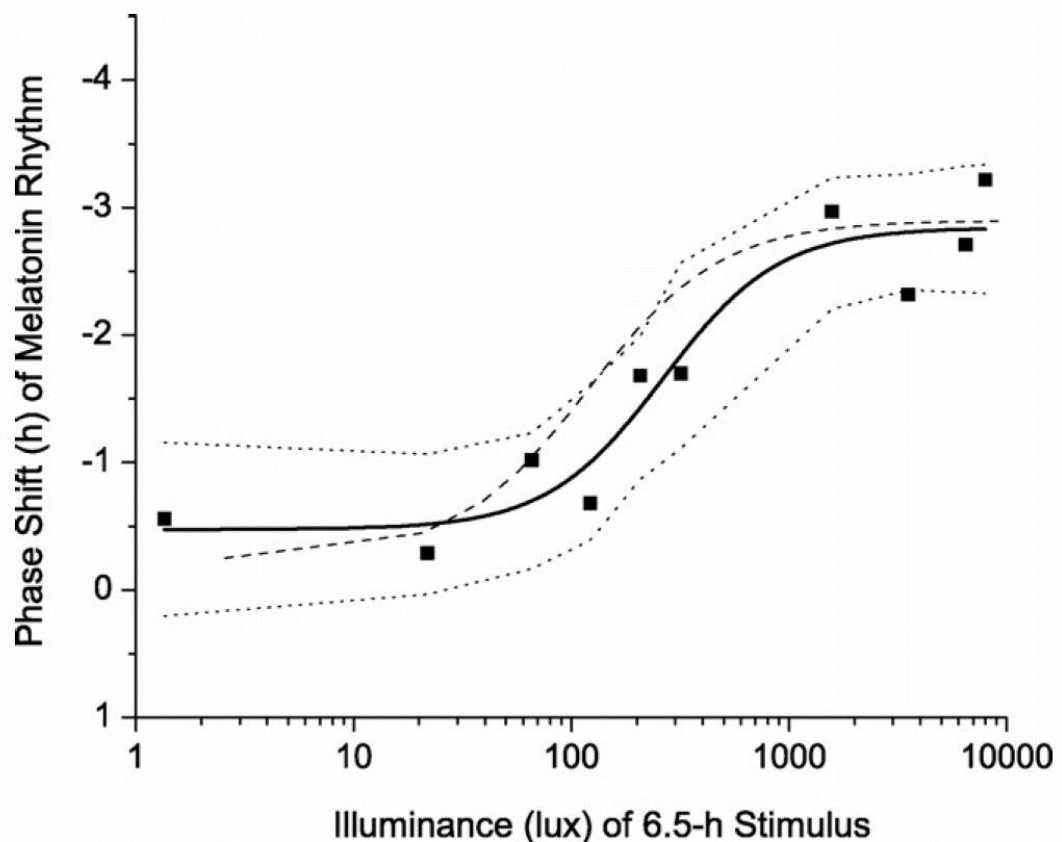


図 1-16. 高齢者における照度と概日位相シフト量の用量反応曲線。黒の実線が高齢者の用量反応曲線を示しており、点線は 95%信頼区間を示している。破線は Zeitzer, 2000 で報告された若年者における用量反応曲線を示している。

(Duffy, 2007 より抜粋)

1.5 本研究の目的

1.2 節で述べたように、加齢によって瞳孔径は小さくなり、眼内水晶体の分光透過率は減少するため、網膜に存在する様々な光受容器が感受する光の量や質は年齢によって異なる。特に、水晶体の分光透過率の減少は短波長領域で顕著であり、非視覚的作用に関わる光受容器 ipRGCs の感度ピークが短波長領域にあることを考えると、非視覚的作用の年齢差に及ぼす影響は大きい可能性がある。また最近では、明るさ知覚などの視覚機能に対する ipRGCs の寄与についてもエビデンスが蓄積されつつあり (Brown et al., 2012; Spitschan et al., 2017; Yamakawa et al., 2019)、水晶体の波長依存的な加齢変化は視覚的作用の年齢差にも寄与している可能性がある。

しかしながら、水晶体の分光透過率や瞳孔径などの眼光学特性が視覚および非視覚的な機能の年齢差にどのように関係しているのかといった点を詳細に調査した研究はこれまでに報告されていない。この理由の一つとして、水晶体の分光透過率を *in vivo* で測定する方法がなかったことにより、個々人の水晶体の情報を得ることができなかったことが挙げられる。そのため、これまで水晶体の分光透過率と視覚的および非視覚的作用の年齢差の関係性について議論する際には、過去に報告されている水晶体の透過率モデル (Pokorny et al., 1987; Xu et al., 1997) を使用せざるを得ず、個人差などを考慮することができなかった。

そこで本研究では、眼光学系の加齢変化が光の視覚的および非視覚的作用に及ぼす影響を明らかにするために、水晶体の分光透過率を *in vivo* で測定できるシステムの開発を行った。続いて、水晶体や瞳孔の年齢差と視覚的および非視覚的機能の年齢差との関係性を、開発システムを用いて評価し、光

生理反応への眼光学特性の寄与を明らかにするとともに、開発システムで得られる水晶体に関する情報の有用性や新たな知見への貢献の可能性について検討した。

1.6 本論文の構成

本論文「眼内水晶体の光透過率や瞳孔径の年齢差と光の非視覚および視覚的作用の関係性」は、以下の全5章により構成される。

本章「序論」では、光に対する生理反応の出発点である眼の構造や網膜に存在する光受容器の特徴や加齢変化、光の視覚および非視覚的作用の基本特性や年齢差に関する研究とその課題について概説した。

第2章「*in vivo*での眼内水晶体の分光光学濃度及び分光透過率の評価が可能な Purkinje image-based system の提案」では、水晶体分光透過率の *in vivo* 測定システムの開発と測定結果の信頼性の検討を行い、提案システムの研究分野や臨床現場への応用の可能性について言及する。

第3章「メラトニン抑制作用の年齢差と眼光学特性の年齢差との関係性：小学生と中年成人との比較」では、小学生の子どもと大人におけるメラトニン抑制率の年齢差が水晶体の光透過率や瞳孔径の年齢差によって説明できるかどうかについて、第2章で開発したシステムを用いて検討する。

第4章「主観的明暗感と水晶体の光透過率との関係性：小学生・中年成人・高齢者の三世代比較」では、子どもと大人、高齢者における様々な照度環境下での主観的明暗感などの照明環境に対する主観評価に世代差があるのかどうか、また水晶体の光透過率が主観的明暗感に影響するののかどうかについて検討する。

第5章「総括」では、以上の内容全体の総括として、光の非視覚および視覚的作用の年齢差と眼光学特性の加齢変化との関係性についての結論や、水晶体分光透過率の *in vivo* 測定法の様々な場面での有用性について今後の展望も交えて言及する。

なお、本論文の第 2 章は「Taisuke Eto, Petteri Teikari, Raymond P Najjar, Yuki Nishimura, Yuki Motomura, Manami Kuze, and Shigekazu Higuchi. 2020. “A Purkinje Image-Based System for an Assessment of the Density and Transmittance Spectra of the Human Crystalline Lens in Vivo.” *Scientific Reports*, 10 (1): 16445.」に基づいており、第 3 章は「Taisuke Eto, Michihiro Ohashi, Kotaro Nagata, Nakyeong Shin, Yuki Motomura, and Shigekazu Higuchi. 2021. “Crystalline lens transmittance spectra and pupil sizes as factors affecting light-induced melatonin suppression in children and adults.” *Ophthalmic and Physiological Optics*, in press.」に基づいている。

第2章 *in vivo* での眼内水晶体の分光光学濃度及び分光透過率の評価が可能な Purkinje image-based system の提案

2.1 背景と目的

1.2.2 節でも述べたように、加齢は水晶体光学濃度の上昇、それに付随する透過率の減少と関連しており、これらの現象は特に短波長（青色光）領域で顕著に現れる(Artigas et al., 2012; Norren & Vos, 1974; Pokorny et al., 1987)。このような水晶体の加齢変化は、網膜に存在する光受容器に到達する光の強度や分光成分を変化させるため、様々な視覚的(Beirne et al., 2008; Cheng et al., 2016; Ruddock, 1965a)および非視覚的な作用(Daneault et al., 2016; Herljevic et al., 2005; Higuchi et al., 2014; Lee et al., 2018; Najjar et al., 2014; Turner & Mainster, 2008)に影響を及ぼすと考えられている。さらに水晶体の濃度上昇は、失明の主要な要因である白内障を引き起こしてしまう(Michael & Bron, 2011)。これらのことから、水晶体の分光濃度や分光透過率の客観的評価手法は、研究分野や臨床現場で有用であると考えられる。

ヒト水晶体の分光濃度や分光透過率の測定が行われた当初は、主に摘出されたドナーレンズを対象に測定が実施されていた(Ambach et al., 1994; Artigas et al., 2012; Cooper & Robson, 1969; Mellerio, 1987; Van den Berg & Felius, 1995; Van Den Berg & Ijspeert, 1995; Zigman et al., 1976)。その一方で、分光濃度や分光透過率の測定を *in vivo* で測定しようという試みも行われてきた(Ruddock, 1965b; Sample et al., 1988; Savage et al., 1993; Wooten et al., 2007; Xu et al., 1997)。最近、Teikari らは scotopic Heterochromatic Flicker Photometry (sHFP)

と呼ばれる心理物理学的な手法によって測定された水晶体の分光濃度から、van de Kraats and Norren によって提案された ocular media model(van de Kraats & van Norren, 2007)を用いて分光透過率の推定が可能であることを示した (Teikari et al., 2012)。これに続いて Najjar らは、sHFP によって測定された水晶体濃度が臨床現場で一般的に使用されている医師による主観的な混濁度診断の結果と相関することと、他の物理的・心理物理学的な濃度評価方法と比較して水晶体濃度の加齢変化をよりよく説明できることを検証した(Najjar et al., 2016)。しかしながら、sHFP のような心理物理学的手法は一般的に、呈示された刺激（光）が見えたかどうか、または参照刺激より明るいかどうかなどを判断する試行を複数回実施する必要があるため、測定に時間がかかる。また、測定対象者の応答や視知覚、注視能力に依存するため、視覚障害者や子どもに適用することは難しい。

これらの心理物理学的な手法に対して、直接的な測定を実施するための方法についても研究がなされている (Bleeker et al., 1986; Broendsted et al., 2011; Delori & Burns, 1996; Zagers & van Norren, 2004; Zeimer et al., 1987)。Said and Weale は、Purkinje image に基づいた物理的な方法によって水晶体の分光濃度を測定した(Said & Weale, 1959)。Purkinje image は、眼に光が入射したときに、眼内の異なる媒質の境界 (Ist Purkinje image: 空気-角膜間、IInd: 角膜-前房水間、IIIrd: 前房水-水晶体間、IVth: 水晶体-硝子体間) で反射されることで現れる像のことで(Millodot, 2018) (図 2-1)、長年様々な技術に使われてきている (Navarro et al., 1986)。Said and Weale は、可視光領域の様々な波長の光を眼に入射させたときの水晶体の前面と後面において反射した像、IIIrd と IVth Purkinje image の光強度の比によって水晶体の分光濃度を測定した。彼らの手

法は、Sakanishi らのアプローチにも応用されており、Sakanishi らは IIIrd と IVth Purkinje image の強度比から相対的な分光透過率を計算できることを報告した(Sakanishi et al., 2012)。心理物理学的な手法に対し、Purkinje image に基づいた方法は測定対象者の知覚や応答に依存しないため、視覚障害を有する人や子どもにおいても適用可能であると考えられる。しかしながら、Said and Weale や Sakanishi らの方法は、瞳孔を薬品により散瞳させる必要があり時間がかかるうえに不便であった。

上述の Purkinje image を利用した方法に対して、Johnson らは Said and Weale の方法を基礎として、迅速かつ客観的な水晶体の分光光学濃度の測定が可能な A lens absorption monitor (LAM) 技術を開発している(Johnson et al., 1993)。LAM 技術は、Said and Weale や Sakanishi らの方法とは異なり IIIrd Purkinje image を必要とせず、可視光領域の様々な波長を眼に入射したときに現れる IVth Purkinje image の強度を、事前に測定した外部リファレンスと比較することによって分光光学濃度を測定することができる。IVth Purkinje image は IIIrd Purkinje image に比べて非常に検出しやすく、散瞳させることなく撮像することができる。Johnson らの報告によれば、LAM 技術を用いることにより約 2 秒で分光濃度の測定が可能である。LAM 技術によって測定された光学濃度は水晶体後面からの反射光である IVth Purkinje image のみを利用しているため、水晶体だけでなく角膜や前房水の濃度情報も含んでいるものの、角膜や前房水の光学濃度は可視光領域では波長に依存せず一様であり、水晶体に比べると濃度はごく小さいため無視できることが先行研究で示されている(Ambach et al., 1994; Charman, 2003; van de Kraats & van Norren, 2007; Van Den Berg & Tan, 1994)。そのため、LAM 技術によって測定された分光光学濃度は

水晶体の特性を反映したものであるとみなすことができる。しかしながら、LAM 技術のような迅速で客観的かつ正確な水晶体の分光濃度の測定ができる Purkinje image に基づいた方法は、研究分野や臨床現場で有用である可能性があるにも関わらず、測定精度の向上を示した Savage らの研究以降(Savage et al., 2001)、この技術に関する報告はない。また、先で述べた Teikari らの方法のように、ocular media model を用いることによって、Purkinje image に基づいた方法で測定された光学濃度から、分光透過率の推定ができる可能性もある。

本研究の目的は、迅速かつ正確に客観的なヒト水晶体の分光光学濃度の測定ならびに分光透過率の推定が *in vivo* でできるシステムの実現可能性を検証することであった。はじめに、Purkinje image に基づいたシステム（以下、Purkinje image-based system）によって測定された水晶体の光学濃度の精度を再評価した。具体的には、Purkinje image-based system を用いて測定した水晶体光学濃度が、1) 先行研究で報告されているような、短波長領域で濃度が上昇するという波長依存性と加齢に伴い濃度が上昇するという年齢依存性を示すかどうか、2) 臨床現場で水晶体の混濁度評価に一般的に用いられている細隙灯顕微鏡による診断結果と相関するかどうか、3) 瞳孔径の影響を受けるかどうか（無散瞳 or 散瞳状態）を調査した。Purkinje image-based system の正確性を確認した後、測定された分光光学濃度から van de Kraats and Norren によって提案された ocular media model を用いることで分光透過率の推定が可能かどうかを調査した。

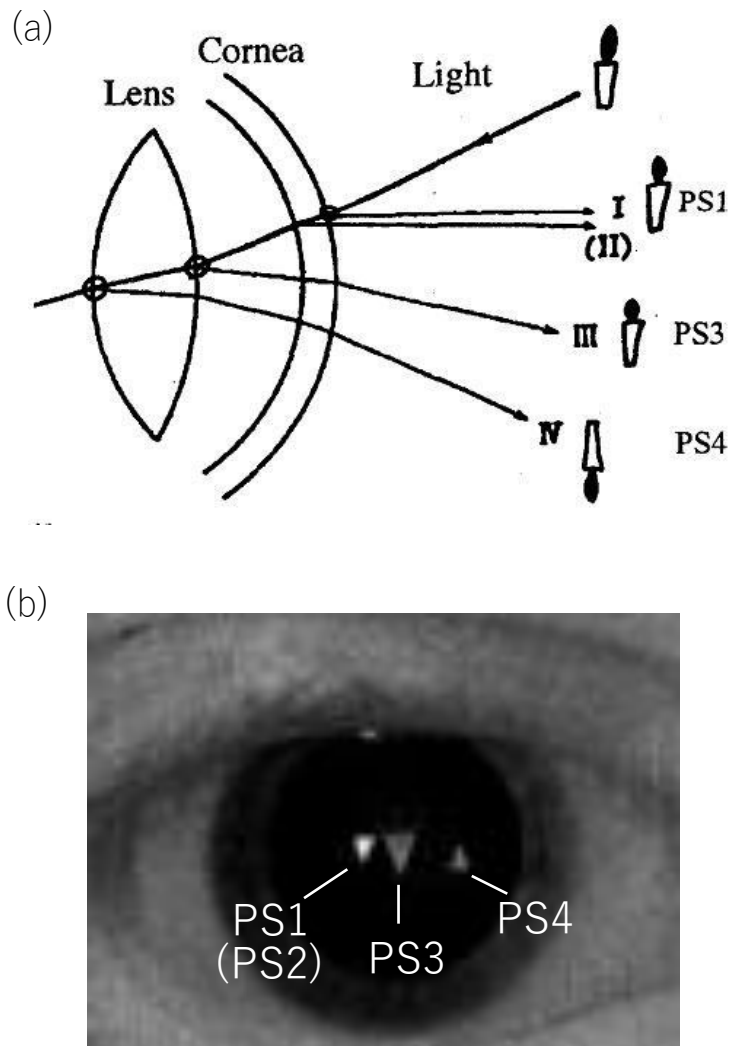


図 2-1. Purkinje images の説明図。(a) Purkinje image が生じる仕組みの概念図。
Light: 入射光、Cornea: 角膜、Lens: 水晶体、PS1~4: 1st ~ 4th Purkinje-Sanson image。
Purkinje image は Purkinje-Sanson image と呼ばれる。(b) 瞳孔内に現れた Purkinje
image。PS4 だけ上下左右が反転するのが特徴。

(Millodot, 2018 より一部改変)

2.2 方法

2.2.1 実験参加者

様々な年齢（年齢幅: 22~67 歳; 平均±標準偏差: 40.7±12.8 歳）の健康な 26 名（男性 10 名、女性 16 名）が本研究に参加した。他の眼疾患を有していなければ、軽度の白内障や軽度から中程度の近視を有する参加者も含めた。角膜や網膜、視神経乳頭板に関する眼疾患や緑内障、糖尿病性神経障害や眼に手術歴がある参加者はいなかった。つまり、全参加者が白内障と近視を除いては健康な目を有していた。これらの診断は眼科医によって実施された。

実験参加者は年齢によって三つの群に分けられた: 10 名の若年群 (20~34 歳; 27.2±3.7 歳)、9 名の中年群 (35~49 歳; 42.7±4.1 歳)、7 名の高齢群 (50~70 歳; 58.9±6.7 歳)。事前に実験について説明したうえで書面により実験参加に対する同意を得た。本実験は九州大学大学院芸術工学研究院の実験倫理委員会の承認（承認番号: 315）を得た上で、ヘルシンキ宣言に則って実施された。

2.2.2 光学濃度及び光透過率の客観的測定の原理

図 2-2 に実験光学系の概略図を示す。Purkinje image-based system の実験光学系は Johnson らによって提案された LAM 技術に基づいている (Johnson et al., 1993)。図 2-2 に示されるように、Purkinje image は光源からの光が眼内の異なる境界面（空気-角膜間、角膜-前房水間、前房水-水晶体間、水晶体-硝子体間）で反射されることによって形成される。角膜前面と後面でそれぞれ形成される Ist と IInd Purkinje image は、角膜の厚さ

が小さいためほとんどの場合重なって観測される。前房水－水晶体間の境界面で形成される IIIrd Purkinje image は、4つの Purkinje image の中で最も大きく、水晶体－硝子体間の境界面で形成される IVth Purkinje image は Ist や IInd Purkinje image よりわずかに小さいという特徴を持つ (Taberner et al., 2006)。Purkinje image に関するより詳細な説明については本論文の範囲を超えるため、他の文献を参照されたい (Lee, 2008; Millodot & Newton, 1976; Navarro et al., 1986; Sun et al., 2014)。Purkinje image はこれまでに、視線計測 (Cornsweet & Crane, 1973; Crane & Steele, 1985; Lee et al., 2012)、眼内水晶体 (Taberner et al., 2006) や白内障手術中の移植用人工水晶体の傾きの測定 (de Castro et al., 2007; Rosales et al., 2010; Taberner et al., 2016) などに応用されてきた。一方で、我々の Purkinje image-based system は、可視光領域の光を入射させたときの水晶体後面からの反射光 (IVth Purkinje image) の強度を測定することで、前眼部 (主に水晶体) の分光光学濃度の計算が可能である。IVth は IIIrd Purkinje image に比べて撮像が簡単であるため、たいていの場合、対象者の瞳孔を散瞳させることなく観測することができる (Johnson et al., 1993)。

キセノンランプ (MAX-301、朝日分光株式会社) からの光は、半値幅が 10 nm、ピーク波長が 430、460、470、480、500、520、540、600 nm の 8 つのバンドパスフィルター (MX430-MX600、朝日分光株式会社) のうち一つを通過し、参加者の目に入射する。分光放射照度計 (CL500A、コニカミノルタ株式会社) によって測定された角膜放射照度は $6.0 \times 10^{-2} \sim 7.4 \times 10^{-2} \text{ Wm}^{-2}$ であり、ICNIRP guidelines (ISO 15004-2: 2007) (Ziegelberger, 2013) によって制定されているセーフティリミテーションに満たない強度

であった。バンドパスフィルターは MAX-301 内の円形のホルダーに固定されており、ホルダーが回転することによって光が通過するバンドパスフィルターが切り替わる。バンドパスフィルターを通過した光はライトガイドによって直径 3 mm の開口まで到達する。開口はライトガイドからの光を点光源とするために、ライトガイドの先端に取り付けられている。開口から参加者の目までの距離は約 9 cm であった。光の照射は波長が短い順に行い (430 nm から順に 600 nm まで)、8 つの波長の光全ての照射が終わるまでの時間は約 4 秒であった。水晶体の後面からの反射光である IVth Purkinje image は拡大レンズ (50 mm C Series VIS-NIR Fixed Focal Length Lens #67-717、エドモンド・オプティクス社) が取り付けられた CMOS カメラ (BFS-U3-32S4M-C、FLIR 社) によって撮像された。CMOS カメラのセンサーサイズは 7.1×5.4 mm (Type 1/1.8) であり、ビット深度は 12 ビットに設定した。フレームレートと露光時間はそれぞれ 60 fps、15 ミリ秒に設定し、拡大レンズの焦点距離と開口数 (NA: Numerical Aperture) はそれぞれ 50 mm、0.018 であった。光の照射側の軸と CMOS カメラが設置された側の軸のなす角は実験参加者の目を中心に 30 度に固定した。電球色の LED ランプを参加者の目から 40 cm の位置に設置し、測定中は LED ランプを注視し続けるよう参加者に教示した。IVth Purkinje image の強度 (輝度値) とサイズ、実験参加者の瞳孔の大きさは、撮像された画像から Image J (Schneider et al., 2012) を用いて計算した。瞳孔を鮮明に撮像するために、参加者の目は赤外線 LED に常に曝露されていた。

Purkinje image を含む瞳孔画像から、Image J を用いて IVth Purkinje image のサイズと強度 (輝度値) を算出する際には、まず 1 波長につき 5

枚の画像を加算平均した後、IVth Purkinje image が存在する関心領域を正方形に切り出す。切り出された領域の背景のノイズを除去するために”Rolling ball”アルゴリズムを適用した後、ガウシアンフィルタにより平滑化処理を施す。平滑化された画像に対して Otsu 法を用いて前景 (IVth Purkinje image) と背景を区別する閾値を決定し、前景領域内の平均輝度値 (I) とピクセル数 (A) を計算する。以上の過程を観測波長 (λ) の数だけ繰り返す。

実験参加者の測定の前に外部リファレンスとして、可視光領域における光学濃度が一様である人工眼 (OEMI-7、Ocular Instruments 社) に 8 つの波長の光を照射し、上述の画像処理過程を同様に施すことで IVth Purkinje image の強度 (I_R) とサイズ (A_R) を測定しておいた。参加者の水晶体の分光光学濃度 $D(\lambda)$ は、Said and Weale によって提案された数式の一部を改変した以下の式で計算された。

$$D(\lambda) = \frac{1}{2} \left(\log \frac{I_R(\lambda)}{I(\lambda)} - \log \frac{A(\lambda)}{A_R(\lambda)} \right)$$

ここで、 λ は光の波長、 $I(\lambda)$ と $A(\lambda)$ は参加者の眼で観測された各波長における IVth Purkinje image のそれぞれ強度とサイズ、 $I_R(\lambda)$ と $A_R(\lambda)$ は人工眼でリファレンスとして観測された各波長における IVth Purkinje image のそれぞれ強度とサイズを表している。全ての実験参加者は右目のみが Purkinje image-based system によって評価された。

各波長における光学濃度は、600 nm における光学濃度に対する相対値に変換された。変換後の光学濃度スペクトルの曲線下面積 (area under the curve: AUC) を水晶体の混濁度の指標 optical density index (ODI) とし

て定義した。分光透過率は、 $D(\lambda)$ から van de Kraats and Norren によって提案された ocular media model を用いて計算された(van de Kraats & van Norren, 2007)。Ocular media model を用いた分光透過率の導出手順としては、まず $D(\lambda)$ を ocular media model ($D_{media}(\lambda)$)にフィッティングする。Ocular media model ($D_{media}(\lambda)$)は、5つの分光成分と波長に依存しないオフセットの足し合わせとして以下の式で表される。

$$\begin{aligned} D_{media}(\lambda) = & d_{RL}(age) \times M_{RL}(\lambda) \\ & + d_{TP}(age) \times M_{TP}(\lambda) \\ & + d_{LY}(age) \times M_{LY}(\lambda) \\ & + d_{LOUV}(age) \times M_{LOUV}(\lambda) \\ & + d_{LO}(age) \times M_{LO}(\lambda) \\ & + d_{neutral} \end{aligned}$$

ここで、 λ は光の波長、 M_i は各分光成分のテンプレートを示しており、 d_i は各テンプレートに対する年齢依存のスカラー量の重みを示す。下付き文字の $i=RL, TP, LY, LOUV, LO$ はそれぞれ、Rayleigh loss、tryptophan、lens young、lens old UV、lens old を表しており、各成分のテンプレートが足し合わされるとき重みが、与えられた変数 age (年齢)によって変化する (ocular media model ($D_{media}(\lambda)$)の詳細については付録 A を参照されたい)。実測された $D(\lambda)$ を Ocular media model ($D_{media}(\lambda)$)でフィッティングしたときの最も当てはまりの良い変数 $age = age'$ を算出し、 age' を $D_{media}(\lambda)$ に代入することで可視光全域における分光光学濃度 $D'_{media}(\lambda)$ を推定する。その後、以下の式により分光透過率 $T(\lambda)$ を計算する。

$$T(\lambda)[\%] = 10^{(2-D'_{media}(\lambda))}$$

ここでも λ は光の波長を示している。

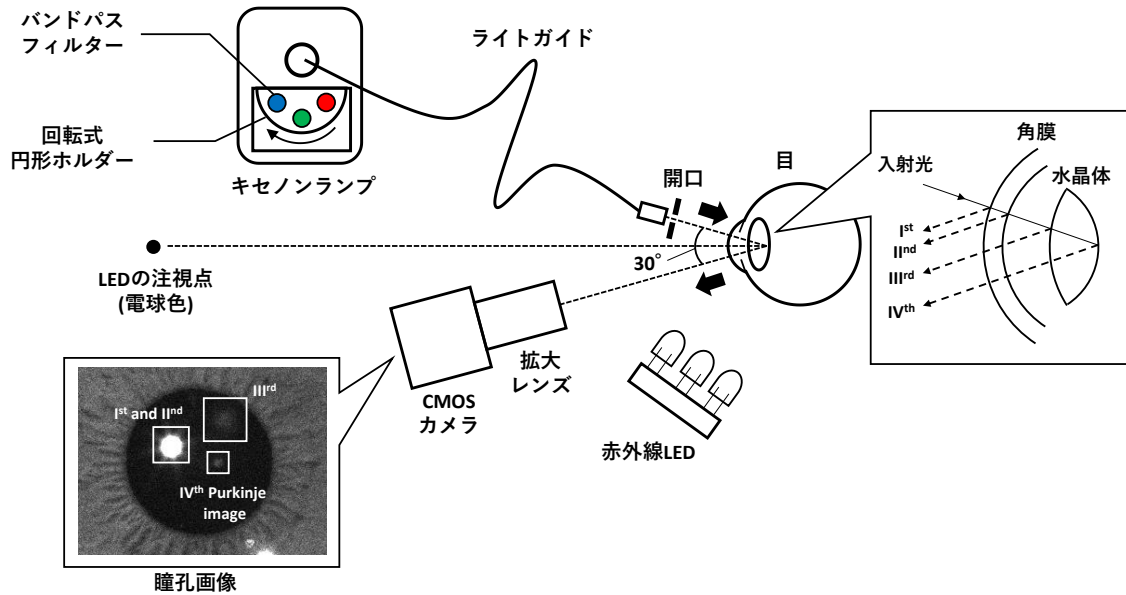


図 2-2. Purkinje image-based system の実験系概略図。

2.2.3 眼科医による主観的な水晶体濃度の診断

臨床的な主観的な水晶体混濁度評価は、Purkinje image-based system による測定の後、散瞳させた状態で実施した。瞳孔は0.4%のトロピカミドを含む目薬によって散瞳させた。参加者の前眼部は眼科医によって、細隙灯顕微鏡を用いて検査された。水晶体の混濁度は Emery-Little 分類 (Emery & Little, 1979) に基づき、眼科医の主観によって6段階 (Grade 0-5) に分類された。Purkinje image-based system による測定時と同様に、すべての被験者は右目のみが検査された。

Purkinje image-based system による測定結果における瞳孔径の影響を調査するために、主観的な水晶体混濁度評価の後、散瞳状態の参加者において再度 Purkinje image-based system による光学濃度の測定を実施した。

2.2.4 データ解析と統計手法

Purkinje image-based system による光学濃度は430～600 nmの波長において測定されたが、すべての参加者において、水晶体の混濁度の指標である ODI は光学濃度スペクトルの460～600 nm間のAUCを計算した。これは高齢群において、水晶体の濃度が高すぎるために430 nmにおけるIVth Purkinje image を観測できなかった参加者がいたためである。

統計解析は主に統計用フリーソフト R version 3.4.3 を使用し、回帰分析のみ MATLAB (Math works) を使用した。

Purkinje image-based system によって測定された光学濃度スペクトルにおける波長の影響は一元配置分散分析 (analysis of variance: ANOVA) を用いて調査した。分散分析に関して、はじめに Mendoza の球面性検定を行い、球面性の仮定が成り立たない場合は Greenhouse-Geisser の ϵ を用い

て自由度の調節を行った。下位検定は対応のある両側 t 検定の多重比較によって行われ、多重比較は MSRB (modified sequentially rejective Bonferroni) 法によって補正された(Shaffer, 1986)。

ODI と推定された分光透過率の AUC の年齢群差は、年齢群を要因とした一元配置分散分析によって比較され、下位検定は MSRB 法によって補正された対応のない t 検定の多重比較によって行われた。眼科医による主観的な混濁度診断結果の年齢群間比較は Kruskal-Wallis 検定を使用し、下位検定は Bonferroni 法によって補正された Wilcoxon の順位和検定の多重比較によって行われた。

年齢と ODI や混濁度診断結果との関係性を調べるために、ODI と混濁度診断結果はそれぞれ 1 次項を取り除いた 2 次式 ($f = y_0 + bx^2$) によって年齢の関数としてフィッティングされた(van de Kraats & van Norren, 2007)。年齢と ODI や混濁度診断結果との関連性や、ODI と混濁度診断結果との関連性はそれぞれ Spearman の相関解析によって調査した。

Purkinje image-based system によって測定された光学濃度に対する瞳孔径の影響を調べるために、各年齢群それぞれに対して、瞳孔状態(無散瞳、散瞳)と波長を要因とした二元配置分散分析を使用した。高齢群においては、散瞳状態において適切に注視できなかったことにより光学濃度が測定できなかった参加者が 2 名いたため、残りの 5 名を解析対象とした。

2.3 結果

2.3.1 Purkinje image-based system によって測定された水晶体の分光光学濃度と、年齢および主観的な混濁度診断結果との関連性

Purkinje image-based system によって測定された相対光学濃度は、すべての年齢群において波長が短くなるにつれて高くなっていった（波長の主効果：若年群 [$F(2.94, 26.48) = 134.51, P < 0.001, \eta_p^2 = 0.94$]、中年群 [$F(2.31, 18.52) = 137.43, P < 0.001, \eta_p^2 = 0.95$]、高齢群 [$F(1.81, 10.86) = 61.83, P < 0.001, \eta_p^2 = 0.91$]）（図 2-3）。混濁度の指標 ODI において、年齢群を要因とした一元配置分散分析の結果、年齢群の有意な主効果が確認された [$F(2, 23) = 22.55, P < 0.001, \eta_p^2 = 0.66$]。下位検定の結果、高齢群における ODI は中年群 ($P < 0.001$)、若年群に比べて有意に大きく ($P < 0.001$)、中年群における ODI は若年群に比べて有意に大きかった ($P = 0.019$)（図 2-4 (a)）。主観的な混濁度診断結果において、Kruskal-Wallis 検定の結果、年齢群の有意な主効果が認められた ($\chi^2 = 19.2, P < 0.001$)。下位検定の結果、ODI の結果と同様に、高齢群における混濁度スケールは中年群 ($P = 0.014$)、若年群に比べて有意に高く ($P = 0.001$)、中年群の混濁度スケールは若年群に比べて有意に高かった ($P = 0.003$)（図 2-4 (b)）。各混濁度の指標（ODI と混濁度スケール）と年齢との関連性について、いずれにおいても年齢との有意な相関関係が認められた（ODI: $\rho = 0.80, P < 0.001$ [quadratic trend: $f = 1.34 + 3.2 \times 10^{-3}x^2, r^2 = 0.60$]; opacification scale: $\rho = 0.88, P < 0.001$ [quadratic trend: $f = -0.39 + 6.8 \times 10^{-4}x^2, r^2 = 0.83$])（図 2-4）。Purkinje image-based system によって測定された 460、500、540 nm における光学濃度と年齢との関連性をそれぞれ調べてみると、460 nm の光学濃

度が、500、540 nm の光学濃度に比べて最も水晶体の加齢に伴う二次関数的な変化を説明した (460 nm: $f = 0.0054 + 6.9 \times 10^{-5}x^2, r^2 = 0.77$ 、500 nm: $f = 0.22 + 3.0 \times 10^{-5}x^2, r^2 = 0.46$ 、450 nm: $f = 0.0047 + 8.6 \times 10^{-6}x^2, r^2 = 0.39$) (図 2-5)。また、ODI は混濁度スケールと高い相関関係にあった ($P < 0.001, rho = 0.81$) (図 2-6)。

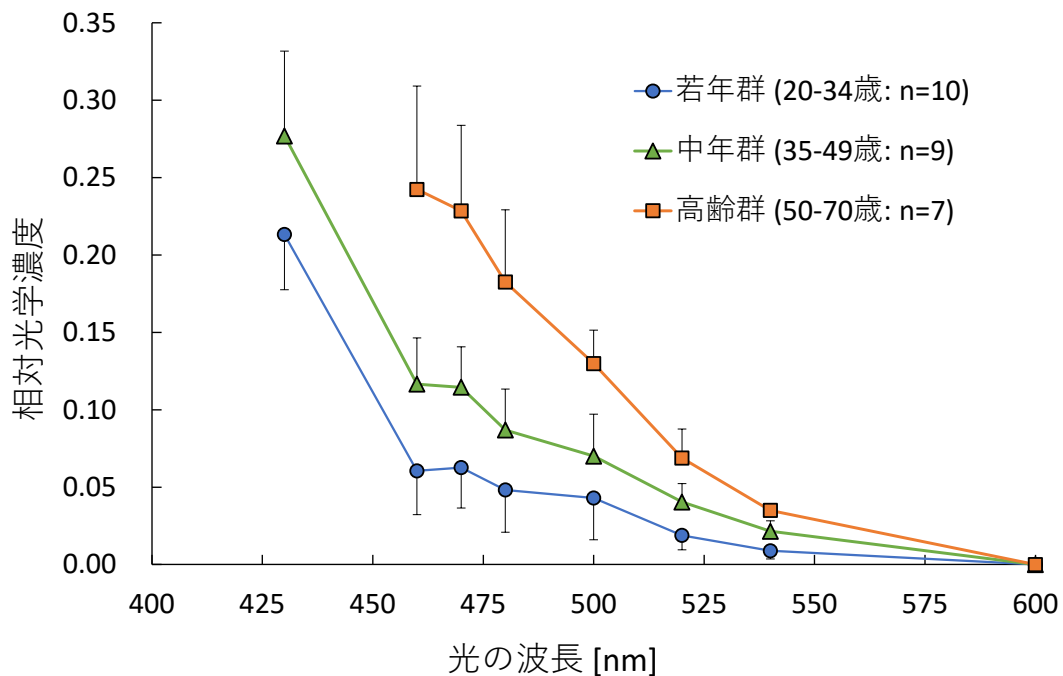


図 2-3. 各年齢群における水晶体の光学濃度と波長の関係。

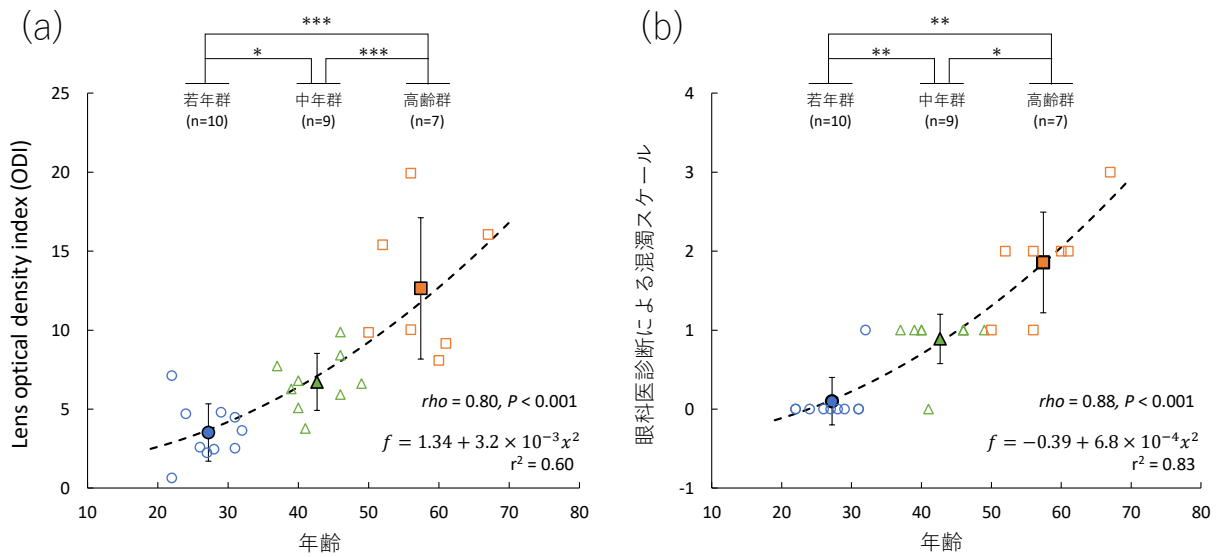


図 2-4. 各水晶体混濁度の指標と年齢の関係。
(a)ODI と年齢の関係、(b)眼科医診断による混濁スケールと年齢の関係。

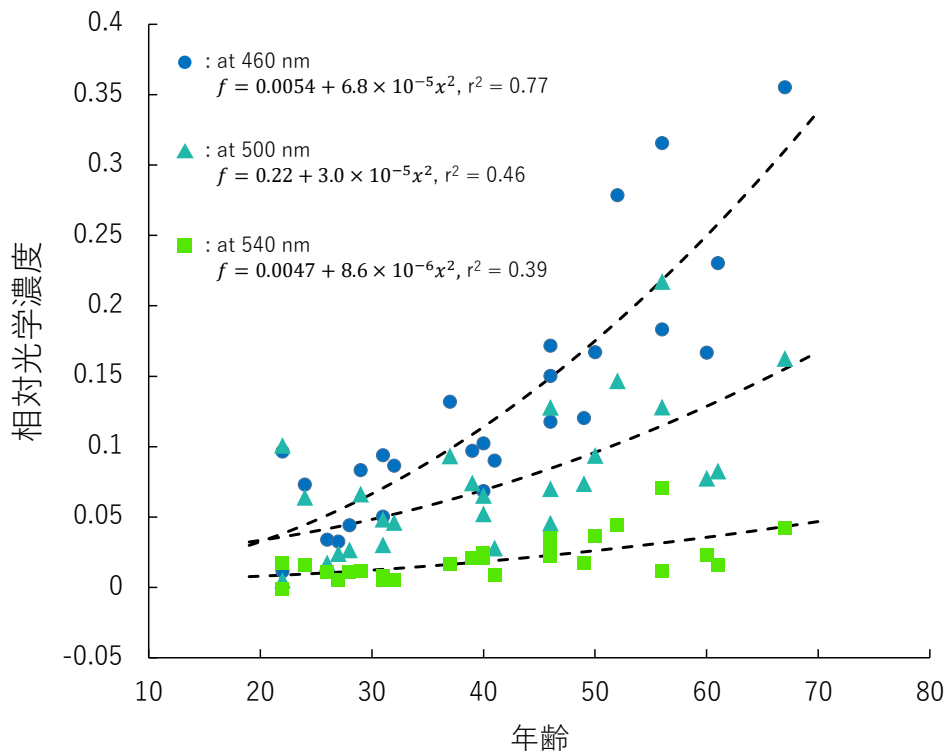


図 2-5. 460、500、540 nm それぞれにおける光学濃度と年齢の関係。

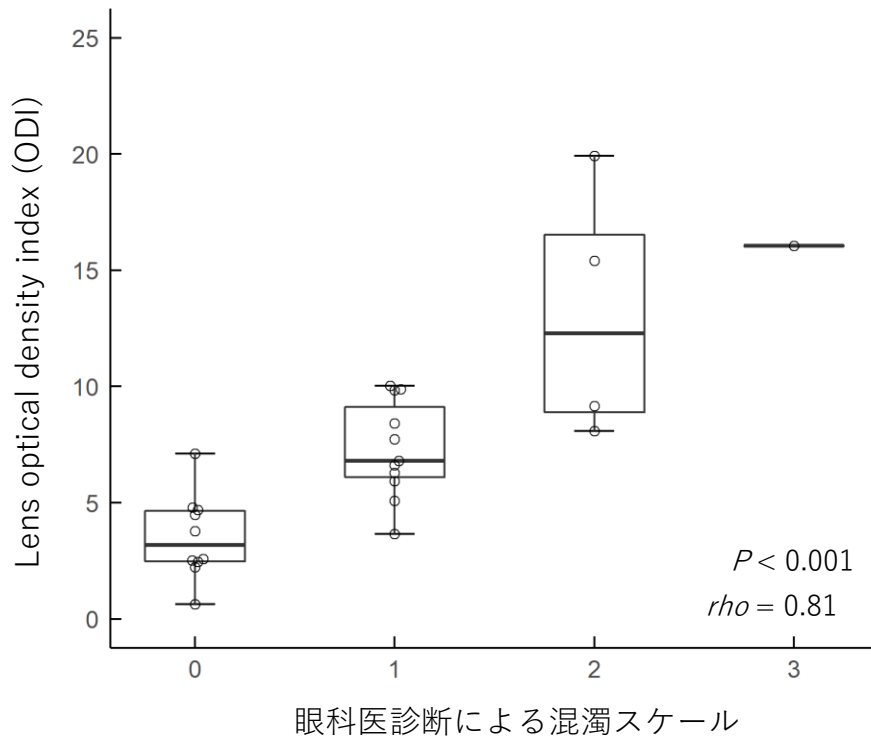
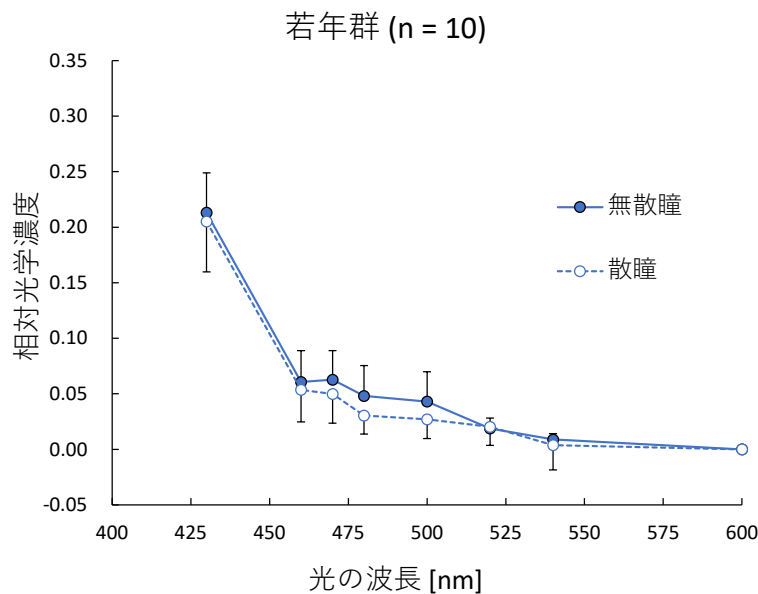


図 2-6. ODI と眼科医診断による混濁スケールとの関係。

2.3.2 瞳孔径の違いが Purkinje image-based system の測定結果に及ぼす影響

光学濃度を従属変数、瞳孔状態と波長を要因とした二元配置分散分析の結果、すべての年齢群において波長の有意な主効果が認められたが（若年群: $F(2.3, 41.46) = 271.88, P < 0.001, \eta_p^2 = 0.68$, 中年群: $F(2.17, 34.73) = 325.04, P < 0.001, \eta_p^2 = 0.71$, 高齢群: $F(1.65, 16.52) = 84.0, P < 0.001, \eta_p^2 = 0.62$ ）、瞳孔状態の有意な主効果は認められず（若年群: $F(1, 18) = 0.01, P = 0.92, \eta_p^2 < 0.001$, 中年群: $F(1, 16) = 1.62, P = 0.22, \eta_p^2 = 0.02$, 高齢群: $F(1, 10) = 0.0009, P = 0.98, \eta_p^2 < 0.001$ ）、また有意な交互作用も認められなかった（若年群: $F(2.3, 41.46) = 0.62, P = 0.56, \eta_p^2 = 0.002$, 中年群: $F(2.17, 34.73) = 0.78, P = 0.48, \eta_p^2 = 0.002$, 高齢群: $F(1.65, 16.52) = 0.80, P = 0.45, \eta_p^2 = 0.006$ ）（図 2-7）。各年齢群における、Purkinje image-based system で測定中の無散瞳ならびに散瞳時の瞳孔径を表 2-1 に示す。



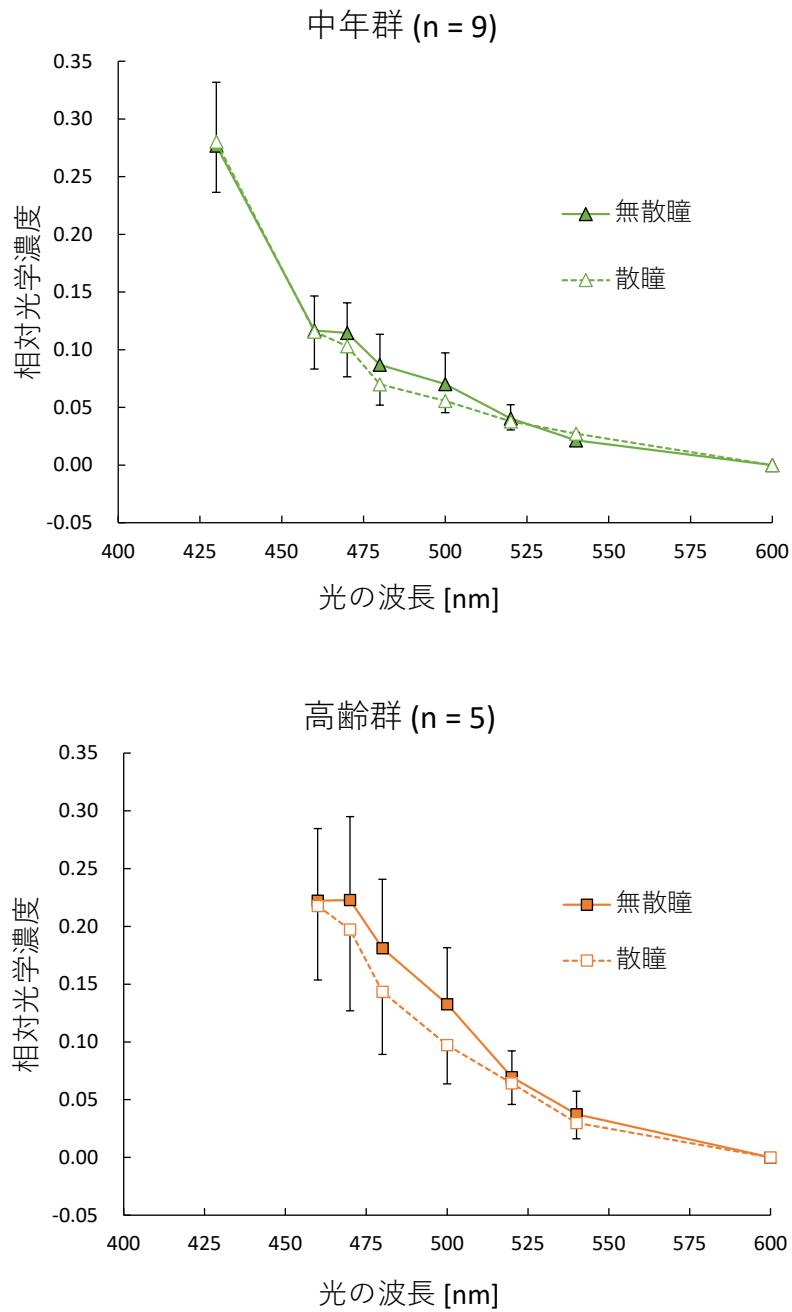


図 2-7. 瞳孔の状態が分光光学濃度の測定結果に及ぼす影響。
各年齢群における無散瞳と散瞳の比較。

表 2-1. 各年齢群における Purkinje image-based system による測定中の瞳孔径。
無散瞳と散瞳の比較。

波長 [nm]	若年群 (n = 10)		中年群 (n = 9)		高齢群 (n = 5)	
	Mean ± SD [mm]		Mean ± SD [mm]		Mean ± SD [mm]	
	無散瞳	散瞳	無散瞳	散瞳	無散瞳	散瞳
430	6.14 ± 0.78	7.80 ± 0.48	5.24 ± 0.68	7.38 ± 0.37	4.70 ± 0.68	6.96 ± 0.48
460	5.27 ± 0.77		4.47 ± 0.64		4.06 ± 0.64	
470	4.88 ± 0.85		4.24 ± 0.69		3.86 ± 0.65	
480	4.71 ± 0.83		4.18 ± 0.77		3.89 ± 0.69	
500	4.56 ± 0.85		4.14 ± 0.78		3.93 ± 0.72	
520	4.40 ± 0.86		4.03 ± 0.71		3.87 ± 0.70	
540	4.28 ± 0.83		3.92 ± 0.71		3.70 ± 0.61	
600	4.24 ± 0.79		3.84 ± 0.77		3.55 ± 0.59	

2.3.3 分光透過率の推定

図 2-8 に Purkinje image-based system によって測定された分光光学濃度から、van de Kraats and van Norren によって提案された ocular media model を用いて推定された水晶体の分光透過率を示す。分光透過率の AUC を、年齢群を要因とした一元配置分散分析によって比較した結果、年齢群の有意な主効果が認められた [$F(2, 23) = 22.97, P < 0.001, \eta_p^2 = 0.67$]。下位検定の結果、高齢群における透過率は中年群 ($P < 0.001$)、若年群 ($P < 0.001$) に比べて有意に低いことが明らかになった。一方で、中年群と若年群の間に有意な違いは認められなかった ($P = 0.08$)。

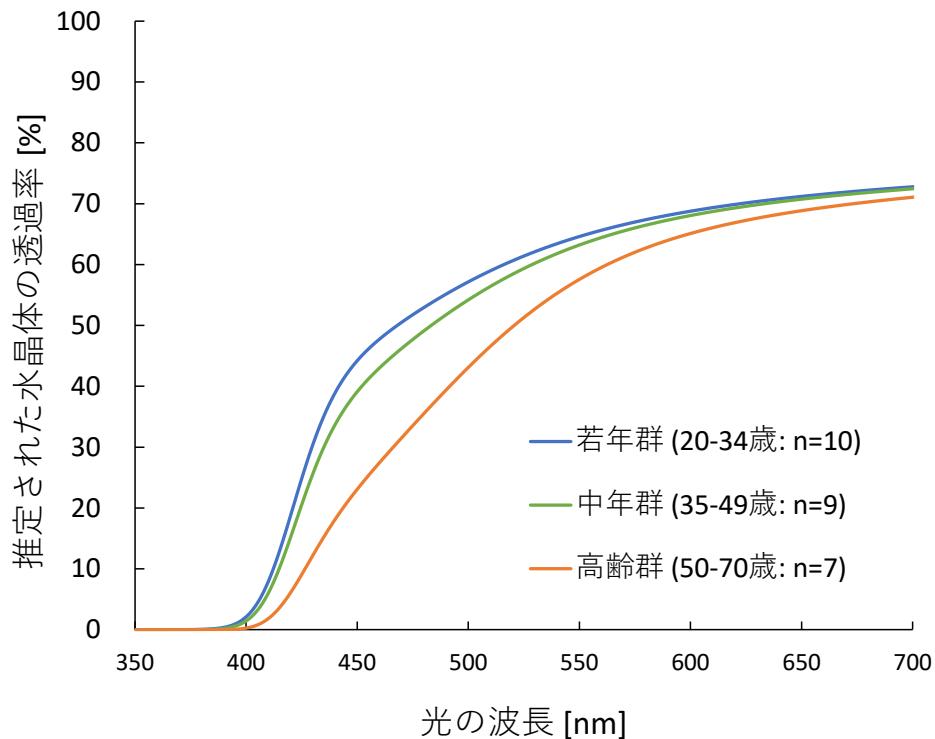


図 2-8. 各年齢群における水晶体の分光透過率。

2.4 考察

本研究の結果は、Purkinje image-based system によって約 4 秒で測定されたヒト水晶体の混濁度の客観的指標である ODI が、水晶体の加齢変化を正確に検出できる有益な指標であることを示した。さらに、分光光学濃度の結果は、水晶体の光学濃度の加齢に伴う上昇が短波長領域において顕著に表れるという先行研究の結果と一致していた(Norren & Vos, 1974; Pokorny et al., 1987)。また、分光光学濃度から推定された分光透過率が加齢に伴い減少することも確認でき、この結果は過去に報告されているドナーレンズ(Artigas et al., 2012; Van den Berg & Felijs, 1995; Van den Berg & Ijspeert, 1995)での測定結果や *in vivo* での測定結果(Broendsted et al., 2011; Najjar et al., 2016; Teikari et al., 2012)と一致していた。

Savage らは、平均年齢が 24 歳と 50 歳の被験者において、Purkinje image-based system によって測定された 430 nm における光学濃度がそれぞれ 0.2 と 0.39 であったと報告している(Savage et al., 2001)。本研究において、年齢が一致する 24 歳と 50 歳の被験者（それぞれ $n = 1$ ）における 430 nm の光学濃度はそれぞれ $0.1956 \approx 0.20$ と $0.3854 \approx 0.39$ であり、Savage らの結果と一致している。この結果は、Purkinje image-based system による測定結果に高い再現性があることを示唆していると考えられる。

本研究において、水晶体の混濁度の指標である ODI が水晶体の加齢に伴う二次関数的な混濁度の変化を比較的高い精度で検出できていることを示した ($r^2 = 0.60$)。Najjar らは、sHFP ($r^2 = 0.71$) を用いることによって既存の混濁度評価方法である Scheimpflug imaging ($r^2 = 0.46$) や threshold detection method ($r^2 = 0.38$) に比べて高い精度で水晶体の加齢に伴う二次関数的な変化を検

出できることを報告した(Najjar et al., 2016)。ODI による水晶体の加齢変化の検出精度は sHFP に比べると劣っているように思えるが、460 nm における光学濃度に限って言えば sHFP の検出精度と同等、もしくはそれ以上の精度で加齢変化を検出できている ($r^2=0.77$)。そのため、Purkinje image-based system は、既存の混濁度評価法よりも優れた検出精度を有する sHFP と同等、もしくはそれ以上の精度で水晶体の光学濃度を迅速に測定できる可能性がある。

白内障診断など臨床現場で一般的に用いられている、眼科医による主観的な混濁度診断結果（混濁度スケール）と ODI は高い相関関係にあった。これは、ODI が水晶体の混濁度評価において有用な指標であることを示唆している。さらに、本研究結果は眼科医によって混濁度スケールが 0 と診断された被験者の中でも ODI に個人差があることを示した。これは、ODI を用いて混濁度を用いることによって、主観的な混濁度スケールよりも客観的かつ高精細に水晶体の混濁度を評価することができる可能性を示している。眼科医による細隙灯顕微鏡を用いた Emery-Little 分類(Emery & Little, 1979)や LOCS III(Chylack et al., 1993)による主観的混濁度のスケーリングは臨床現場で広く使用されているが、眼科医の経験や細隙灯顕微鏡の設定（ランプの明るさなど）によって診断結果の信頼性や再現性に影響が出ることが報告されている(Kirwan et al., 2003; Tan et al., 2008)。Purkinje image-based system によって客観的に測定された ODI は、主観的な診断結果に比べて信頼性の高い水晶体の混濁度情報を提供できると考えられる。

瞳孔の状態（無散瞳と散瞳）が Purkinje image-based system によって測定された水晶体の分光光学濃度に影響するのかどうかを調べた結果、瞳孔状態の有意な主効果は認められなかった。これは、Purkinje image-based system を

用いた測定において瞳孔を散瞳させる必要がないことを意味している。主観的な混濁度診断においては、正確な診断を行うために瞳孔を散瞳させる必要がある。対照的に、Purkinje image-based system による評価においては散瞳が必要ないため、臨床現場への導入が容易である。

推定された水晶体の分光透過率は、高齢群において中年群や若年群に比べて有意に低かった。一方で、若年群と中年群の間には有意な違いは認められなかった。この結果は、60歳までは徐々に透過率が減衰していき、それ以降に急激に減衰する、つまり二次関数的に変化(van de Kraats & van Norren, 2007)することを示した Najjar らの研究結果と一致している(Najjar et al., 2016)。Najjar らの研究においても、若年群 (26.3 ± 1.0 歳) と中年群 (45.9 ± 1.4 歳) の間に有意な水晶体分光透過率の違いは認められなかった。そのため、我々の手法によって得られた分光透過率は水晶体の加齢変化を正確に検出できていると考えられる。一方で、ODI の結果においては若年群と中年群の間に有意な混濁度の違いが認められている。この矛盾は、水晶体の分光透過率と ODI それぞれに対する年齢の影響の効果量 (η_p^2) が同程度であったことから (透過率, $\eta_p^2 = 0.67$; ODI, $\eta_p^2 = 0.66$) 無視してもよいと考えられるが、分光光学濃度の生データから得られた ODI と、分光光学濃度を ocular media model によってフィッティングすることで得られた透過率のどちらが正確であるのかは、これから検証する必要がある。

Purkinje image-based system による測定と、水晶体の分光透過率を推定する我々のアプローチは様々な研究分野において有用であると考えられる。水晶体の分光透過率の加齢に伴う減衰が、視覚(Beirne et al., 2008; Cheng et al., 2016)や非視覚的機能(Herljevic et al., 2005; Higuchi et al., 2014; Lee et al., 2018)

に影響する可能性があることは様々な年齢群において報告されている。しかしながら、水晶体の分光透過率を *in vivo* で測定する方法がこれまでなかったために、先行研究では、分光透過率と視覚および非視覚的機能との関連性を詳細に調査することはできなかった。本アプローチを用いることによって、水晶体の光透過率の評価と網膜に達する光の量や分光特性の推定を客観的、簡便、迅速かつ正確に行うことができるため、光の非視覚的作用に関する研究(Katsuura & Lee, 2019; Tähkämö et al., 2019)のような網膜照度の情報が必要となる研究分野に貢献できると考えられる。非視覚的作用に関する研究において例えば、Turner and Mainster の計算方法に基づいて(Turner & Mainster, 2008)、本研究で得られた水晶体分光透過率(図 2-8)と瞳孔径(表 2-1)の結果から相対的な非視覚的光受容(non-visual photoreception)の加齢に伴う減衰の推定が可能である。本研究の実験参加者において、散瞳状態の若年群(27.2 ± 3.7 歳)に対する中年群(42.7 ± 4.1 歳)、高齢群(58.9 ± 6.7 歳)の相対的な non-visual photoreception はそれぞれ 0.83 と 0.54 であった。Turner and Mainster の報告によれば、25 歳に対する 45 歳と 55 歳の相対的な non-visual photoreception はそれぞれ 0.6 と 0.4 であった。年齢や瞳孔の状態に違いはあるが(Turner and Mainster の研究では無散瞳かつ明所視での瞳孔から計算しているのに対し、本研究は暗室における散瞳状態の瞳孔から計算)、この値の不一致は水晶体の混濁の仕方にも大きな個人差があることにより生じたものであると考えられる(Sample et al., 1988)。つまり、これらの結果は非視覚的機能の年齢差を評価するような研究を行う際には、水晶体光透過率の個人差も考慮する必要があることを示唆している。

また、白内障診断といった臨床現場においても Purkinje image-based system の導入は多くの利点があると考えられる。最近、ヒトの眼の前眼部（角膜や前房水、水晶体を含む）に関する研究に関する研究において、光干渉断層撮影技術（optical coherence tomography: OCT）の使用が注目を集めてきている。これまでに、2次元 OCT(Chen et al., 2019; Kim et al., 2016; Makhotkina et al., 2018; Wong et al., 2009)や3次元 OCT(de Castro et al., 2018)を用いて撮影された水晶体核による光の散乱程度が、細隙灯顕微鏡を用いた眼科医診断による混濁スケールと正の相関関係があることが示されている。最近では、Grulkowskiらが独自にセットアップした3-D OCTを用いることで、水晶体の内部の3次元構造を詳細にイメージングできることを証明し、白内障診断における有用性を示した(Grulkowski et al., 2018)。ChenらやPanthierらは、現在臨床現場で使用されつつある2次元 OCT 装置 IOLMaster 700 が、白内障診断において眼科医診断による混濁スケールなどの従来の診断法に比べて信頼性や再現性が高い診断結果を提供できることを報告している(Chen et al., 2019; Panthier et al., 2019)。このように、白内障診断において OCT 技術の活用が有効であることが様々な研究において示されてきているが、OCT 技術を適用した装置は内部の光学系が複雑であるため、装置が大型化しやすく高価である場合が多い。これに対して Purkinje image-based system は、光を照射するための光源とプルキンエ像を取得するカメラのみで構成されているため、小型で安価なデバイスの実現が可能である。OCT 技術のような水晶体内の詳細な構造の情報を提供することはできないが、Purkinje image-based system に基づいた小型で安価なデバイスは臨床現場への導入コストが低く、短時間で客観的な水晶体の混濁程度の情報が得られるため、より広い範囲への普及が期待される。また、

水晶体の分光特性は現状 OCT 技術では得ることができないため、Purkinje image-based system が測定できる分光光学濃度や分光透過率の情報は、水晶体が関わる新たな病態の発見に貢献できるかもしれない。

本研究の限界として、高齢群の参加者において 430 nm における光学濃度が測定できない場合があったことが挙げられる。430 nm における光学濃度に関する情報の不足は、分光透過率の推定結果の精度に影響を及ぼす可能性がある。しかしながら、水晶体の加齢変化は 460 nm における光学濃度でも十分に検出できている ($r^2=0.77$) (図 2-5)。そのため、430 nm の光学濃度に関する情報がなくても、分光透過率の推定は十分な精度で実施できると考えられる。また、本研究での測定結果に測定誤差がどの程度含まれていたのかを評価できていないことも限界として挙げられる。そのため、同一被験者に対して複数回の測定を、複数日に分けて行うなどして、測定誤差がどの程度含まれ、個人差に比べてどの程度の大きさなのかを明らかにする必要があると考えられる。

2.5 まとめ

Purkinje image-based system を用いることで、水晶体の分光光学濃度の測定ならびに分光透過率の推定が可能であることを示した。測定された分光光学濃度から計算した混濁度の指標 ODI は、水晶体の加齢変化を高い精度で検出することができる指標であり、臨床現場で広く用いられている眼科医による主観的な混濁度スケールと高い相関関係を示した。このことは、Purkinje image-based system によって測定された光学濃度、ならびに光学濃度から推定された透過率が正確なものである可能性を示唆するものである。また、Purkinje image-based system の測定結果はどの年齢群においても瞳孔状態（無散瞳 or 散瞳）の影響を受けないため、散瞳させることなく測定が可能である。本研究結果は、本アプローチが水晶体の分光濃度や分光透過率の客観的情報を高い精度を有しながら簡便に提供でき、研究分野と臨床現場の両方において有用であることを示唆している。

第3章 夜の光曝露によるメラトニン抑制作用の年齢差と眼光学特性の年齢差との関係性：小学生と中年成人との比較

3.1 背景と目的

松果体から分泌されるメラトニン分泌の概日リズムは、生物時計の中核時計である視交叉上核（SCN: suprachiasmatic nucleus）によって制御されている。メラトニンは、生物学的夜に光が曝露されるとその分泌が抑制されるという特徴があり(Lewy et al., 1980)、周囲の光の情報は網膜に存在する光受容器、内因性光感受性メラノプシン発現網膜神経節細胞（intrinsically photosensitive melanopsin-expressing retinal ganglion cells: ipRGCs）を介してSCNに伝達される。夜間の光曝露によるメラトニン抑制は様々な健康リスクと関連することが報告されており(Kantermann & Roenneberg, 2009; Navara & Nelson, 2007; Stevens & Zhu, 2015)、夜の光の悪影響を低減するためにもメラトニン抑制の特性を理解することが重要である。

メラトニン抑制には個人差があることが知られており、光曝露履歴(Hébert et al., 2002; Smith et al., 2004)、民族(Higuchi et al., 2007)、遺伝子多型(Akiyama et al., 2017)、年齢(Daneault et al., 2016)に依存することがこれまでに報告されている。この中でも、年齢差については様々な年齢群を対象に研究が行われてきており、就学前(Akacem et al., 2018)や小学生の子ども(Higuchi et al., 2014; Lee et al., 2018)、思春期の子ども(Crowley et al., 2015; Nagare et al., 2019)、そして高齢者(Herljevic et al., 2005; Najjar et al., 2014)におけるメラトニン抑制の特性が、若年成人や中年成人と比較することによって明らかになり

つつある。このようなメラトニン抑制の年齢差が生じる原因として、いくつかの研究では眼光学特性の加齢変化の関与が疑われている。なぜなら、眼内水晶体の光透過率(Barker et al., 1991; Broendsted et al., 2011; Van den Berg & Feliuss, 1995)や瞳孔径(Winn et al., 1994; Yang et al., 2002)は加齢によって減衰し、光受容器が存在する網膜に到達する光の量が減少するからである。特に水晶体の光透過率の減衰は、メラノプシンのピーク波長である 480 nm を含む短波長領域で顕著に現れる(Berson et al., 2002; Dacey et al., 2005)。裏を返せば、水晶体の光透過率が高く、瞳孔径が大きい子どもにおいては、メラノプシンが他の年代に比べて強く刺激されている可能性がある。Turner and Mainster は、水晶体の光透過率と瞳孔径の加齢変化モデルから Non-visual photoreception (メラノプシンの刺激量の指標) を計算し、10 歳における Non-visual photoreception が 45 歳に比べて 2 倍と推定されたことを報告した(Turner & Mainster, 2008)。

実際に、小学生の子どもにおけるメラトニンの抑制率が大人に比べて大きいことが報告されており(Higuchi et al., 2014)、このメラトニン抑制の違いが、青色光成分を多く含む高色温度の白色 LED を曝露することによって顕著になることも報告されている(Lee et al., 2018)。これらの知見は、メラトニン抑制の年齢差が眼光学特性の加齢変化と関連している可能性を示唆するものである。同様の結果は、思春期の子どもと大人のメラトニン抑制を比較した研究においても報告されており、Nagare らは思春期の子どもと大人のメラトニン抑制率の違いが、高色温度の照明を曝露することによって強まったことを報告している(Nagare et al., 2019)。しかしながら Nagare らは、思春期の子どもにおける高色温度光に対する高い光感受性が、水晶体の光透過率と瞳孔

径の加齢変化モデルでは説明できないと論文内で述べている。つまり、水晶体の光透過率と瞳孔径などの眼光学特性がメラトニン抑制の大きさに寄与するかどうかについては一貫した知見が得られておらず、議論の余地があると言える。

瞳孔径や水晶体光透過率といった眼光学特性のメラトニン抑制に対する寄与についての知見が不足している理由として、水晶体の分光透過率を *in vivo* で測定する方法が確立していないことが挙げられる。第2章で述べたように、我々は水晶体の分光透過率の客観的測定を *in vivo* で実施できるシステムを構築した(Eto et al., 2020)。このシステムを用いることで、眼光学特性の加齢変化がメラトニン抑制の年齢差に影響するのかどうかを明らかにできる可能性があるが、子どもを対象とした測定が可能であるかは不明である。

そこで本研究では、はじめに Purkinje image-based system を用いて子どもの水晶体の分光透過率を測定できるかどうかを検証した。続いて、子どもにおける大きいメラトニン抑制が、高い水晶体光透過率と大きい瞳孔径によって引き起こされているという仮説を検証した。

3.2 方法

3.2.1 実験参加者

通常色覚特性を有する健康な小学生 14 名 (9.6 ± 1.8 歳；男児 8 名、女児 6 名) とその保護者 14 名 (41.2 ± 2.5 歳；男性 5 名、女性 9 名) の合計 28 名が本実験に参加した。色覚特性は、石原式色覚異常検査表を用いて検査した。実験参加者の睡眠習慣やクロノタイプ（日周指向性）は、子どもの参加者においては日本語版子ども用朝型夜型質問紙（CCTQ: children's chronotype questionnaire）(H. Werner et al., 2009)、大人の参加者においては日本語版朝型夜型質問紙（MEQ: morningness-eveningness questionnaire）(Horne & Ostberg, 1976)を用いて調査した。子どもの参加者における朝型夜型スコア（CCTQ スコア）の平均は 26.9 ± 5.0 （朝型 5 名、中間型 7 名、夜型 2 名）であり、大人の参加者における朝型夜型スコア（MEQ スコア）の平均は 53.5 ± 5.7 （ほぼ朝型 2 名、中間型 11 名、ほぼ夜型 1 名）であった。事前に実験について説明したうえで書面により実験参加に対する同意を得た。参加者が子どもの場合は、本人とその保護者の両方に実験説明をした上で、保護者の同意を得た。本実験は九州大学大学院芸術工学研究院の実験倫理委員会の承認（承認番号：327）を得た上で、ヘルシンキ宣言に則って実施された。

3.2.2 実験条件と手順

実験は九州大学内の実験施設にて、2019 年 9 ~ 10 月に実施された。実験参加者が過ごす実験室はすべて気温 25°C 、湿度 50% に設定した。参加者は 2 度実験施設を訪れ、夕方から夜にかけて実験施設に滞在した。2

回の実験日の間隔は少なくとも1週間空けた。最初の実験日の一週間前から、参加者には習慣的な就寝/起床リズムを維持してもらい、睡眠日誌の記録も行ってもらった。実験日当日はアルコールの摂取を禁止し、正午からは過度な運動、昼寝、カフェインの摂取を行わないように教示した。

図3-1に実験デザインの概要図を示す。1回目の実験日について、実験参加者は15:00までに実験施設に到着し、15:00から18:00まで実験室1に滞在した。実験室1の照度と色温度はそれぞれ、天井蛍光灯によって200 lxと4500 Kに維持された。すべての照度と色温度、分光放射照度の測定は、分光放射照度計（CL-500A、コニカミノルタ株式会社）を用いて実施し、参加者の座位姿勢における目の高さの鉛直面照度を測定した。それぞれの参加者は15:00から18:00の間に1度だけ暗室に移動し、Purkinje image-based systemを用いた水晶体の分光透過率の測定が実施された。水晶体の分光透過率の測定以外の18:00までの時間は、他の参加者との会話や、ポータブルデバイス（スマートフォン、タブレット、ノートPC、ゲーム機）の使用、読書、アナログゲーム（トランプなど）を行うことが許可されていた。基本的なメラトニン分泌動態を観察するために、18:00から部屋の照明をDim light (< 10 lx)に変更し、各参加者の習慣的な就寝時刻の1時間後（BT+1.0）まで座位姿勢で過ごした。この時、普段の就寝時刻（BT）からBT+1.0の間に、電子瞳孔計（FP-10000、TMI）を用いて瞳孔計測を行った。2回目の実験日の実験手順は、就寝時刻の30分前（BT-0.5）からBT+1.0までの90分間の照明条件以外は1回目と同様であった。Dim light環境下の実験室1にBT-0.5まで滞在した参加者は、

メラトニン抑制を観察するための光環境に設定された実験室 2 に移動した。実験室 2 の照度と色温度はそれぞれ、天井 LED 照明 (HH-LC569A、パナソニック株式会社) によって 300 lx と 6000 K に設定された (図 3-2)。LED 照明の照度と色温度、 α -opic illuminance (Lucas et al., 2014; Spitschan et al., 2019) を表 3-1 にまとめた。参加者は、実験室 2 にて BT-0.5 から BT+1.0 まで座位姿勢で過ごし、視線を固定するために映画を視聴した。映画は 15 inch の液晶 DVD ポータブルプレーヤーで再生し、ディスプレイは参加者の目から約 1 m の位置に設置した。子どもと大人の目の高さは、椅子の高さを調節することで統一した。光曝露中の瞳孔径は、一日目の Dim 条件と同様に BT と BT+1.0 の間に測定し、一日目の測定時間と一致する時刻に実施した。

唾液サンプルはコットンプラグ (Salivette, Sarstedt 社) を用いて、19:00 から BT-1.0 までは 1 時間ごとに、BT-1.0 から BT+1.0 は 30 分ごとに採取した。二日目の BT-0.5 における唾液サンプルは、実験室 2 に移動する直前 (光曝露を行う直前) に Dim 環境で採取した。

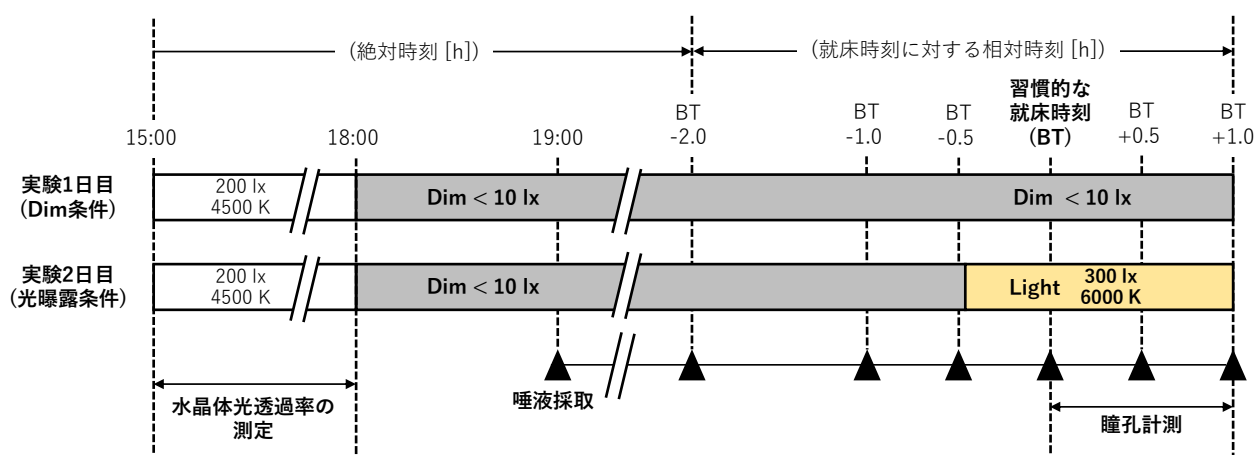


図 3-1. 実験プロトコル。

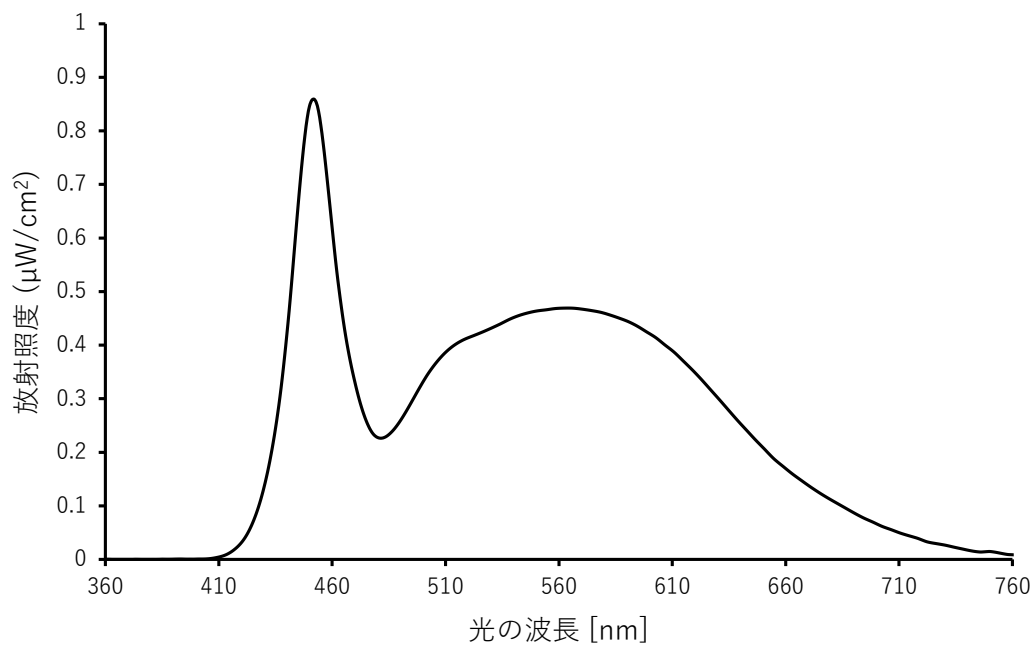


図 3-2. 光曝露用 LED 照明の分光放射照度。

表 3-1. 光曝露用 LED 照明のパラメータ。

	照度 [lx]	色温度 [K]	Alpha-opic illuminance				
			Cyanopic	Melanopic	Rhodopic	Chloropic	Erythropic
LED light	304.7	5918	280.8	283.2	291.5	301.7	295.8

3.2.3 水晶体の分光透過率の測定

実験参加者の水晶体の分光透過率は、第2章で開発した Purkinje image-based system を用いて測定した。詳細の測定原理は 2.2.2 を参照されたい。実験日の日中（15:00～18:00）の間に実験室1から暗室に移動した参加者は椅子に座り、あご台に顎を乗せ、参加者の目から約 40 cm の位置に設置された電球色の LED を注視するよう教示された。参加者の視線に対し右 15° の線上に設置された光源装置から光が照射されることによって IVth Purkinje image が生成される。照射された光の波長は 8 つ（430、460、470、480、500、520、540、600 nm）であり、全ての波長の光を照射するのに要した時間は約 4 秒であった。8 つの波長の光それぞれを照射したときに現われるそれぞれの IVth Purkinje image は、参加者の視線に対し左 15° の線上に位置している CMOS カメラによって撮像された。取得された IVth Purkinje image の強度とサイズから水晶体の分光光学濃度を計算し、van de Kraats and Norren によって提案された ocular media model(van de Kraats & van Norren, 2007)を用いて分光透過率を推定した。

3.2.4 データ解析と統計手法

唾液中メラトニン濃度は放射免疫測定（radioimmunoassay: RIA）法に基づいた分析キット（RK-DSM2, Bühlmann laboratories AG）によって定量された。メラトニン濃度の定量作業は、九州大学アイソトープ総合センター病院地区実験室にて実施された。メラトニン抑制率は以下の式によって計算した。

$$\begin{aligned} & \text{Melatonin suppression [\%]} \\ &= \frac{[(\text{Mel Conc under Dim}) - (\text{Mel Conc under Light})]}{(\text{Mel Conc under Dim})} \times 100 \end{aligned}$$

ここで、*Mel Conc under Dim* は Dim 環境でのメラトニン濃度を示し、*Mel Conc under Light* は光曝露中のメラトニン濃度を示す。

水晶体の分光透過率と瞳孔径が非視覚的作用に及ぼす影響力の指標として、Turner and Mainster らの研究に基づいて”Non-visual photoreception”を計算した(Turner & Mainster, 2008)。計算には Microsoft Excel 2019 を使用した。計算方法は以下の通りである。

- ① 測定された水晶体の分光透過率と光曝露中の瞳孔面積を個人ごとに掛け合わせ、瞳孔面積で重み付けされた分光網膜照度を計算する。
- ② 計算された個人の分光網膜照度を、790 nm における子どもの平均値によって正規化する。
- ③ 相対的な分光網膜照度を、非視覚的作用に寄与するとされている光受容器メラノプシンの分光感度曲線(Al Enezi et al., 2011)と波長ごとに掛け合わせる。
- ④ 計算されたスペクトル曲線の AUC を Non-visual photoreception と定義する。

統計解析は、統計用フリーソフト R version 3.4.3 と Microsoft Excel 2019 を用いて実施した。

子どもと大人両群において、Dim 環境におけるメラトニン濃度と光曝露中のメラトニン濃度を比較する際には、個人差が大きく正規分布に従わないというメラトニン濃度の特徴を考慮して、Wilcoxon の符号順位検定を用いた。瞳孔計、分光透過率の AUC、Non-visual photoreception、メラトニン抑制率の群間比較（子ども vs 大人）は対応のない両側 t 検定によって行われた。メラトニン抑制率と Non-visual photoreception の関連性を評価する際には、Pearson の相関解析を用いた。有意水準は 5%とし、全ての結果は Mean \pm SEM (standard error of the mean) で表記した。

3.3 結果

3.3.1 水晶体の分光透過率・瞳孔径と Non-visual photoreception

水晶体の分光透過率の測定結果を図 3-3(a)に、瞳孔径の測定結果を図 3-3(b)に示す。子ども群における水晶体の分光透過率は大人に比べて高く、特に短波長領域で顕著であった。子どもの水晶体の分光透過率の AUC は大人に比べて有意に高かった ($t_{28}=9.35, P<0.001$)。瞳孔径について、大人と子ども両群において、Dim 条件に比べて光曝露時に有意に瞳孔が小さくなっていた (大人: $t_{13}=7.54, P<0.001$; 子ども: $t_{15}=4.27, P<0.001$)。また、Dim 環境と光曝露中のいずれにおいても子どもの瞳孔径は大人に比べて有意に大きかった (Dim 環境: $t_{28}=3.25, P=0.003$; 光曝露中: $t_{28}=3.99, P<0.001$)。一方で、子どもと大人の間に縮瞳率の有意な違いは認められなかった (子ども: $10.5\pm 2.7\%$ 、大人: $14.6\pm 1.8\%$; $t_{28}=1.06, P=0.3$)。

水晶体の分光透過率と瞳孔径の結果から計算された分光網膜照度を図 3-4(a)に示し、このスペクトルとメラノプシンの分光感度から求められた Non-visual photoreception を図 3-4(b)に示す。分光網膜照度は大人に比べて子どもの方が高く、子どもの Non-visual photoreception は大人に比べて有意に大きかった ($t_{28}=6.22, P<0.001$)。

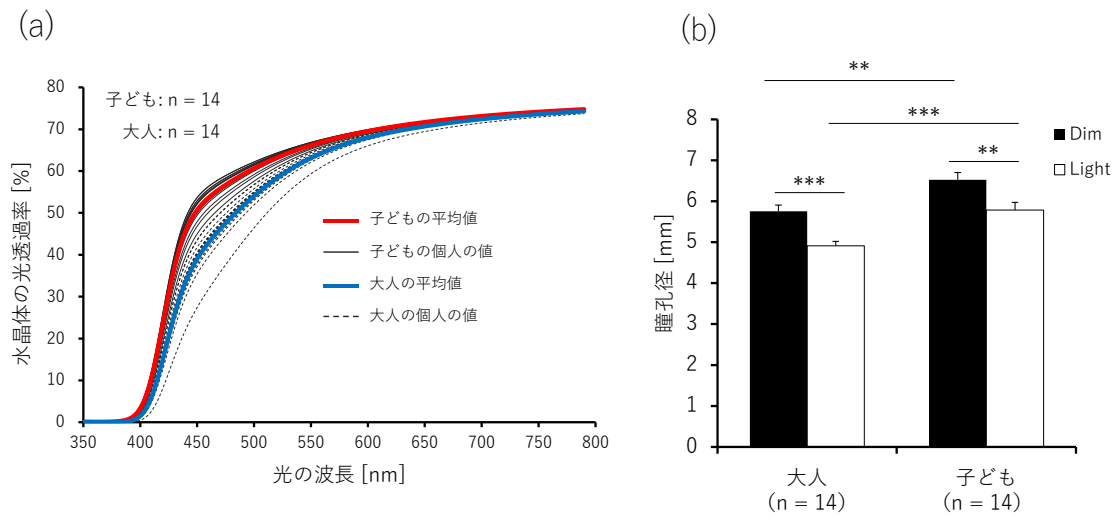


図 3-3. 眼光学特性の子どもと大人の比較。
(a)水晶体の分光透過率、(b)Dim 条件と光曝露中の瞳孔径。

***: $P < 0.001$ 、 **: $P < 0.01$ 。

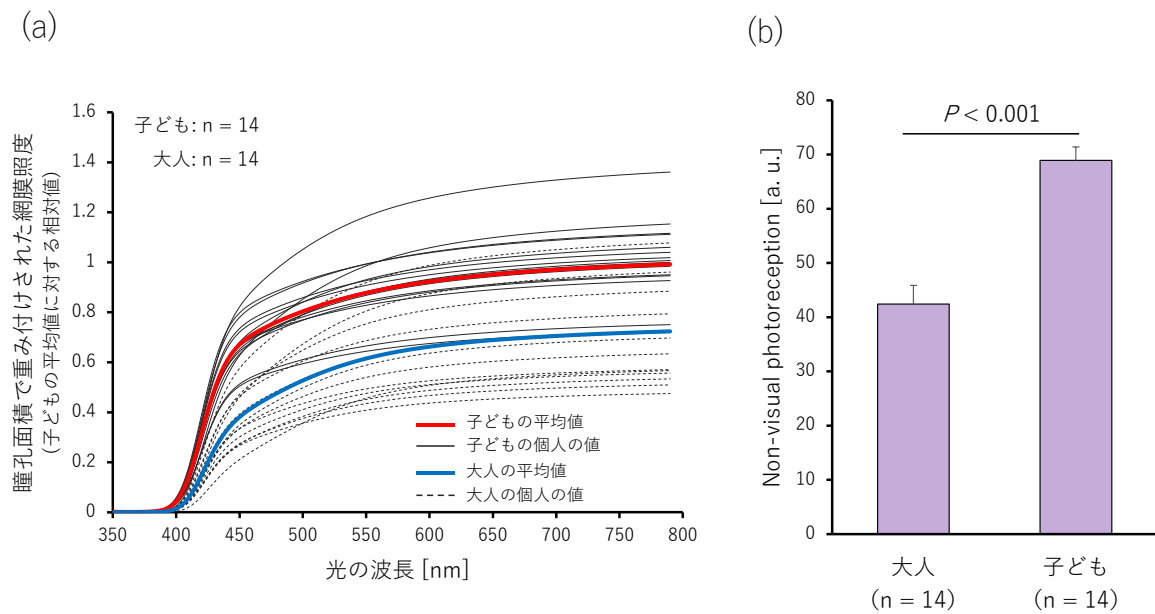


図 3-4. (a)分光網膜照度と(b)Non-visual photoreception の子どもと大人の比較。

3.3.2 メラトニン分泌と光抑制

実験参加者の全員が全ての実験手順を完了したが、メラトニン分泌動態が分析に適さない参加者（子ども7名、大人5名）がいたため、以後の分析から除外した。除外された参加者の特徴は以下のとおりである。

(ア)実験終了時刻までメラトニンが分泌されなかった（大人1名）。

(イ)光曝露中のメラトニン濃度が常に Dim 条件におけるメラトニン濃度を上回っていた（子ども1名）。

(ウ)実験条件間で、概日リズムの位相が少なくとも1時間シフトしていた（大人2名）。

(エ)実験条件間で、BT-0.5（光曝露開始直前）におけるメラトニン濃度に大きな違いがあった（子ども4名、大人2名）。

(エ)については、(ア)~(ウ)に当てはまる者を除いた参加者を対象に、四分位範囲法による外れ値検出を用いて除外した。これらにより、メラトニン抑制が関与する解析については、残りの子ども9名（ 9.2 ± 1.7 歳；男児6名、女児3名）、大人9名（ 40.9 ± 2.7 歳；男性3名、女性6名）を対象に実施した。

Dim 条件および光曝露条件におけるメラトニン濃度の経時変化を図3-5に示す。大人と子どもの両群において、Dim 条件下のメラトニン濃度は時間の経過とともに上昇していた。光曝露中のすべての時間点（BT、BT+0.5、BT+1.0）におけるメラトニン濃度は、大人と子どもの両群とも Dim 条件下に比べて有意に低下していた（大人： $n = 9$ ，子ども： $n = 9$ ；Wilcoxon の符号順位検定： $P < 0.01$ ）。図3-6に示すように、実験終了時刻

(BT+1.0) におけるメラトニンの抑制率は、子どもの方が大人に比べて有意に大きかった ($t_{16} = 2.69, P = 0.016$)。

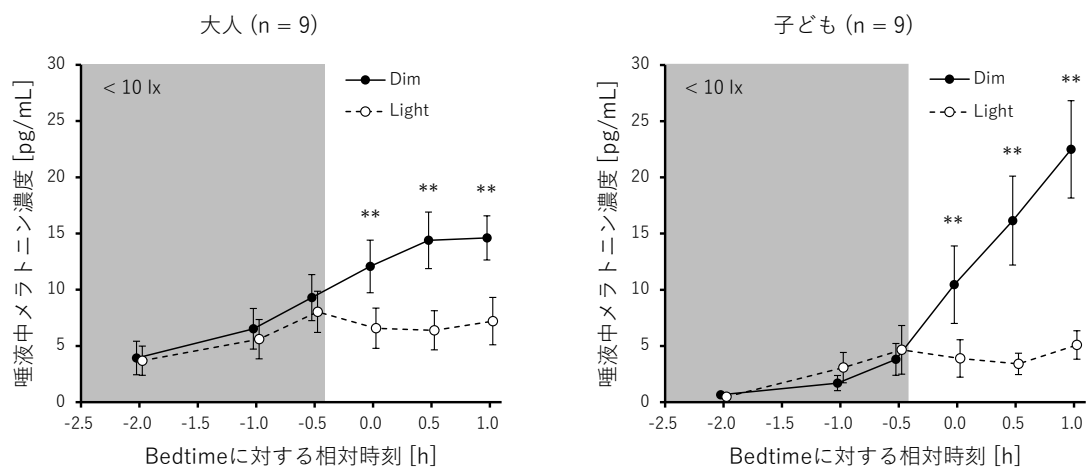


図 3-5. 大人と子どもにおけるメラトニン分泌プロファイル。

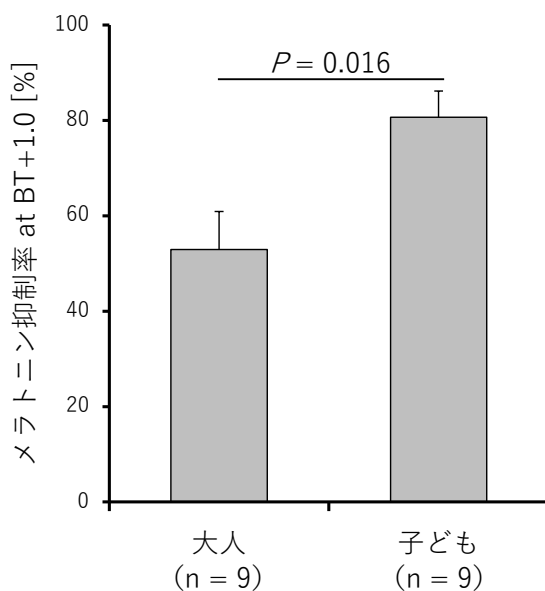


図 3-6. BT+1.0 におけるメラトニン抑制率の大人と子どもの比較。

3.3.3 Non-visual photoreception とメラトニン抑制との関係

3.3.2 で述べたように、何人かの参加者はメラトニン抑制の計算時に解析から除外された。そのため、Non-visual photoreception とメラトニン抑制の関係性を調査するために、メラトニン抑制が計算された参加者（大人9名、子ども9名）を対象に Non-visual photoreception を再計算した。再計算してもなお、子どもの Non-visual photoreception は大人に比べて有意に大きかった ($t_{16} = 3.53, P = 0.003$)。

Non-visual photoreception が、子どもと大人のメラトニン抑制率の違いに及ぼす影響を評価するために、Non-visual photoreception とメラトニン抑制率をそれぞれ大人の平均値に対する相対値に変換した。図 3-7 に示すように、子どもにおける Non-visual photoreception とメラトニン抑制率の相対値はそれぞれ 1.48 ± 0.08 と 1.52 ± 0.1 (mean \pm SEM)であった。より詳細に Non-visual photoreception とメラトニン抑制率の関連性を調べるために、Pearson の相関解析を実施したが、図 3-8 に示すように子どもと大人で分けた場合も（子ども: $n = 9, r = 0.19, P = 0.62$; 大人: $n = 9, r = 0.07, P = 0.86$ ）、大人と子どもをまとめた場合も ($n = 18, r = 0.36, P = 0.14$)、有意な相関関係は確認されなかった。

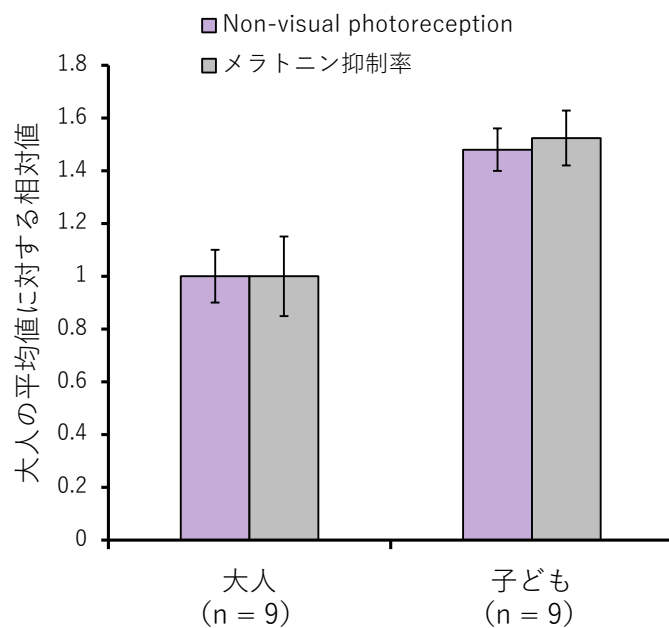


図 3-7. Non visual photoreception とメラトニン抑制率の年齢差の比較。

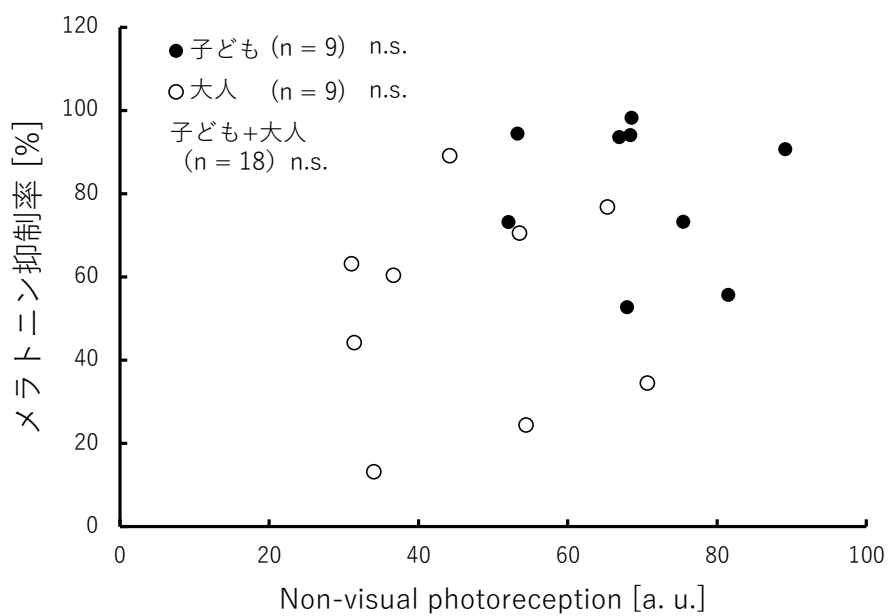


図 3-8. Non-visual photoreception とメラトニン抑制率の関係。

3.4 考察

Purkinje image-based system によって測定された水晶体の分光透過率の結果は、子どもの水晶体の分光透過率が特に青色領域で高いことを示した。この結果は、水晶体光透過率の加齢変化に関する先行研究で得られている知見と一致するものである(Broendsted et al., 2011; Najjar & Zeitzer, 2016; Teikari et al., 2012; Van den Berg & Felius, 1995)。我々が知る限りでは、本研究は子どもの水晶体の分光透過率を *in vivo* で測定した初めての研究である。第2章において測定された若年群 (27.2±3.7 歳)、中年群 (42.7±4.1 歳)、高齢群 (58.9±6.7 歳) における短波長領域、例えば 480 nm の光透過率はそれぞれ 52.9%、49.1%、35.5%であった。本研究で測定された子どもの水晶体の 480 nm における光透過率は 57.6%であり、第2章で測定されたいずれの年齢群のものより大きい。このことから、子どもの水晶体の分光透過率が正確に測定されていると考えられる。また、本研究における大人群 (41.2±2.5 歳) の水晶体の 480 nm における光透過率は 49.0%であり、第2章で測定された中年群 (42.7±4.1 歳) の光透過率 (49.1%) と一致している。そのため、Purkinje image-based system によって測定された水晶体の分光透過率は高い再現性があり、様々な年齢群を対象とした水晶体の特性の評価に有用であると考えられる。

子ども (n=14) の瞳孔径は、Dim 条件でも光曝露条件でも大人 (n=14) に比べて有意に大きく、先行研究の結果を支持するものであった(Higuchi et al., 2014; Winn et al., 1994; Yang et al., 2002)。メラトニン抑制の計算が行われた参加者において (大人: n=9、子ども: n=9)、光曝露中の子どもの瞳孔面積は大人の 1.26 倍であった。480 nm における子どもの水晶体の光透過率はせいぜい大人の 1.17 倍程度であったにも関わらず、瞳孔面積を考慮した 480 nm

における網膜照度は大人の1.47倍の大きさであった。興味深いことに、分光網膜照度から得られた子どもにおけるNon-visual photoreceptionは、大人に比べて1.48倍大きく、この比率はメラトニン抑制率の比率と概ね一致していた(1.52倍)。これらの知見は、水晶体の光透過率と瞳孔面積の年齢差がメラトニン抑制の年齢差に寄与している可能性と、メラトニン抑制率の年齢差を水晶体や瞳孔といった眼光学特性に着目して説明する場合においては、水晶体の透過率や瞳孔面積のどちらかだけではなく両方の情報が必要であることを示唆していると考えられる。

Turner and Mainsterはヒト水晶体の透過率(Barker et al., 1991)と明所視における瞳孔径(Yang et al., 2002)のテンプレートを用いて、10歳の子どもにおけるNon-visual photoreceptionは、45歳の大人のものより2倍大きいと推定した(Turner & Mainster, 2008)。大人の年齢が本研究とはわずかに異なるが、Turner and Mainsterが推定した値(2.0倍)は本研究のNon-visual photoreception(1.48倍)やメラトニン抑制(1.52倍)の値と一致しない。また、Higuchiらは小学生における明るい光(580 lx)によるメラトニン抑制率が、大人に比べて1.9倍大きいことを報告しており、この比率はTurner and Mainsterの推定値を支持するものである(Higuchi et al., 2014)。先行研究におけるこれらの結果と本研究の結果の矛盾は、研究間で参加者の水晶体の光透過率や瞳孔径が異なっていたことによるものであると考えられる。水晶体の光透過率は先行研究にて実測されていないため比較できないが、本研究における子どもの光曝露中の瞳孔面積は大人の1.26倍だったのに対し、Higuchiらの研究では子どもの瞳孔面積は大人の1.5倍の大きさであったと報告されている。この瞳孔面積比の違いにより、我々の研究では子どもと大人のメラトニン抑制率の違い

いが減少したと考えられる。この仮説は、瞳孔面積とメラトニン抑制率の間に有意な相関関係があったことを示す先行研究によって支持される(Higuchi et al., 2008)。まとめると、これらの結果は、水晶体や瞳孔のテンプレートによる非視覚的作用の年齢差の説明には限界があることと、非視覚的作用に関する研究(Katsuura & Lee, 2019; Tähkämö et al., 2019)において個人の水晶体の光透過率や瞳孔径を測定することの重要性を示唆していると思われる。

一方で、Non-visual photoreception とメラトニン抑制の間には有意な正の相関が認められなかった ($r=0.36, P=0.14$)。このことは、水晶体の光透過率と瞳孔径では説明できないメラトニン抑制の個人差がある可能性を示しており、メラトニン抑制の年齢差に対する水晶体や瞳孔径の寄与についての考察とは矛盾する。しかしながら、Non-visual photoreception とメラトニン抑制率との間に相関関係が認められなかった理由が2つ考えられる。1つ目は、メラトニン抑制において天井効果が働いた可能性があることである。本研究において、9名の子どもの参加者のうち5名が90%以上もメラトニンが抑制されている。そのため、特に子どもにおいて、メラトニン抑制における個人間の分散が制限され、相関関係をとらえることができなかつた可能性が考えられる。2つ目は、メラトニン抑制に対して ipRGCs だけでなく錐体も寄与(Ho Mien et al., 2014)していた可能性を排除できないことである。もし、本研究の結果が錐体の寄与も含んでいたものだとすれば、Non-visual photoreception がメラノプシンの分光感度しか考慮されていないために、Non-visual photoreception とメラトニン抑制の関係性が弱まってしまった可能性がある。メラトニン抑制に対する錐体の寄与を考慮すべきかどうかについては依然として議論が分かれているが(Brown, 2020; Gooley et al., 2010; Prayag et al., 2019;

Spitschan et al., 2019)、Gooley らは光曝露開始直後は錐体とメラノプシンの両方がメラトニン抑制に寄与するが、光曝露時間が長くなると錐体の寄与が無くなり、メラノプシンのみが寄与するという仮説を立てている(Gooley et al., 2010)。そのため、Non-visual photoreception とメラトニン抑制の関連性は、光曝露時間を長くすることで強調される可能性がある。参考までに、両者の相関係数は経時的に増加していた (BT: $r = 0.06$, BT+0.5: $r = 0.22$, BT+1.0: $r = 0.36$)。これらの二つの要因(天井効果と錐体の寄与)は、メラトニン抑制の年齢差を平均値で比較した結果(図 3-7)に対しても影響している可能性もあるため、これらの影響を明らかにするための更なる研究が必要である。

もちろん、メラトニン抑制の年齢差や個人差には水晶体の光透過率や瞳孔径だけではなく、他の要因も関わっていると考えられる。年齢差については、網膜神経節細胞の数が加齢によって減少することが知られている(Christine A. Curcio & Drucker, 1993)。メラノプシンを含む網膜神経節細胞である ipRGCs も同様に減少するかは明らかではないが、仮に数が減少するとすれば光感度が低下する可能性が考えられる。しかしながら、高齢者において網膜神経節細胞が減少することは知られているが、子どもと大人で違いがあるかどうかは明らかになっていない。個人差については、最近の研究で、眼光学特性に大きな違いがないであろう同年代の被験者(若年成人)の中でも、メラトニン抑制率に大きな個人差が生じることが報告されている(Phillips et al., 2019)。この個人差の原因については現状明らかになっていないが、機能的磁気共鳴画像法(functional magnetic resonance imaging; fMRI)を用いて中枢時計である SCN 領域の賦活量とメラトニン抑制率の関係を若年成人を対象として調べた研究では、両者に正の相関関係が認められている(McGlashan et

al., 2018)。このことから、メラトニン抑制の個人差には SCN の機能自体の個人差が影響している可能性が考えられる。SCN の機能の違いは年齢差にも影響しているかもしれない。しかしながら、SCN の機能自体が異なっていたのか、光が網膜に到達した時点で刺激が異なっていたのか、または網膜より後の、SCN に光の情報を伝える過程の経路に違いがあったのかどうかは区別することができない。個人差に関連する他の要因としては、遺伝子多型の影響が考えられる。Akiyama らは、時計遺伝子である *PER2* の塩基配列の違いがメラトニン抑制率と関連していることを示唆している (Akiyama et al., 2017)。また、メラノプシン自体の機能の違いが影響している可能性も考えられる。メラノプシンの遺伝子 (*OPN4*) 多型とメラトニン抑制率の関連性は分かっていないが、メラトニン抑制と同様に光の非視覚的作用である瞳孔反応との関連性については明らかにされている (Higuchi et al., 2013)。メラノプシンの光応答性を *in vivo* で評価する際に用いられる瞳孔反応: PIPR (1.4.4 節を参照) とメラトニン抑制率を比較した研究では、両者に正の相関関係があることが示されている (Munch et al., 2015)。ただしこの相関の結果には、網膜神経節細胞の損傷等によりメラノプシン由来の光反応性が低下していると思われる視神経症や緑内障を有する 20代から 60代の様々な年齢の患者も含まれており、解釈には注意が必要である。以上をまとめると、メラトニン抑制の年齢差や個人差には水晶体や瞳孔といった光の入力部以外の要因 (SCN の機能や遺伝子多型、メラノプシンの光応答性など) も影響している可能性が示唆されているが不明な点も多く、それぞれの要因とメラトニン抑制の年齢差や個人差との関連性については更なる研究が必要であると思われる。こうした状況において、子どもと大人の比較という限られた年齢幅ではあるが、数ある要因

の中のいくつかの要因（水晶体の光透過率と瞳孔径）の影響を調査した本研究の知見は重要なものであると思われる。また、他の要因とメラトニン抑制などの非視覚的作用との関連性を調査する場合においても、個人の水晶体光透過率と瞳孔径を測定することは、光の入力部の影響と他の要因の影響を区別するという点において有用であると考えられる。

本研究の限界として、実験日の 15:00 以降は実験室にて厳密に光条件が統制されていたが、参加者の負担を軽減するために、起床してから実験室に到着するまでの光曝露量は統制されていなかったことが挙げられる。様々な研究において、光曝露履歴がメラトニン分泌特性や概日リズムを変化させることが示されている(Chang et al., 2011; Hébert et al., 2002; Kozaki et al., 2016; Münch et al., 2017; Patrick et al., 2017; Yasukouchi et al., 2019)。そのため、日中の光曝露量の個人間変動がメラトニン抑制の結果に影響を及ぼしていた可能性が考えられるが、その一方で、日中の光曝露量を厳密に統制した場合、より明確に眼科特性とメラトニン抑制の関連性が観測される可能性も考えられるため、今後の研究で検討すべき要因の一つである。

3.5 まとめ

本研究の知見は、水晶体の光透過率や瞳孔径のような眼科特性の加齢変化がメラトニン抑制の年齢差と関連しているという仮説を、少なくとも小学生の子どもと中年成人においては、一部支持するものであった。また、我々の結果は、光に対する非視覚的反応の年齢差や個人差の研究において、個人の水晶体と瞳孔径の両方を評価することの重要性を示唆した。しかしながら、本研究の結果は、メラトニン抑制のための光刺激の強度や長さに関してリミテーションが存在していた。そのため、今後の研究においては、光刺激の強度や長さを適切に調節した際の Non-visual photoreception とメラトニン抑制の関連性についての調査が必要である。

第4章 主観的明暗感と水晶体の光透過率との関係性：小学生・中 年成人・高齢者の三世代比較

4.1 背景と目的

第3章において、子どものメラトニンは夜の光によって大人以上に抑制され、その年齢差が水晶体の光透過率や瞳孔径によって説明される可能性が示された。メラトニンの光抑制といった光の非視覚的作用が大人と比較して子どもにおいて強く生じるという結果は先行研究と一致しており(Higuchi et al., 2014; Lee et al., 2018)、夜の光に対して子どもが高い光感受性を有するということの再現性を確認したとともに、夜の光の概日リズムへの悪影響を減じる対策を子ども目線で講じる必要性が明らかとなった。メラトニン抑制や概日リズム位相への夜の光の影響は、光の強度が高いほど(Zeitzer et al., 2000, 2005)、また色温度が高いほど(Brainard et al., 2015; Kozaki et al., 2008; Kraneburg et al., 2017)大きくなることが知られている。このことから、光の非視覚的作用を考えると、夜間照明の照度や色温度を低く設定することで夜の光の影響を減じることができると考えられる。一方で、近年の子どもは夜に自宅や学習塾などの明るい環境の下で過ごす機会が多く、こういった状況で学習することを想定した場合、文字の視認性が重要になってくる。文字の視認性には文字と背景のコントラストをどれだけ感じ取れるか(コントラスト感度)が重要になってくるが、コントラスト感度は照度が高いほど(岩田ら, 2001)、また色温度が高いほど(Berman et al., 2006)上昇することが報告されている。そのため、子どもたちが学習を行う場面では高照度かつ高色温度の光環境が好

まれる場合が多い。以上をまとめると、子どもの夜の照明環境には、概日リズムの乱れなど非視覚的な観点から考えると暗い光が好ましいが、文字の視認性など視覚的な観点から考えると明るい光が好ましいというジレンマが生じており、両者のバランスをとることが重要となる。

第3章において、子どもの高い水晶体光透過率と大きい瞳孔径が非視覚的な光の影響を強めていることが示唆されたが、一方で、視覚的な光の影響を強める可能性も考えられる。つまり、子どもはその高い水晶体の光透過率と大きい瞳孔径によって、多少暗い光環境（低照度）でも大人や高齢者に比べて多くの光が網膜まで到達し、明るく快適に感じていたり、高い視認性を確保できていたりする可能性がある。この仮説が正しければ、子どもが過ごす夜の光環境を少し暗くしたとしても、明るさ感や快適性、視認性に影響を与えることなく、概日リズムへの影響を軽減できると考えられる。

明るさ感や視認性の年齢差に関する先行研究として、岡嶋と岩田は、文字を読むときの「最も読みやすい明るさ（照度）」を若年者と高齢者に評価してもらい、最適と判断した照度を両群で比較した結果について報告している。電球色照明下においては若年者に比べて高齢者の方が1.26倍高い照度を最適と判断し、昼白色環境下においては高齢者の方が1.62倍高い照度を最適と判断したことが明らかになった(岡嶋・岩田, 1998)。このことは、水晶体の光透過率の加齢変化が文字の視認性に影響し、高齢者の方が視認性の確保により高い照度の光が必要であることを示唆している。また、同論文内で岡嶋と岩田は、若年者と高齢者の最適照度の違いを、Pokornyらによって提案された水晶体の加齢モデル(Pokorny et al., 1987; Xu et al., 1997)を用いて説明できるかを検討した。水晶体モデルによって推定された電球色環境下での高齢者の

最適照度は若年者の1.24～1.32倍であり、実測された値（1.26倍）と概ね一致していたのに対して、昼白色環境下での高齢者の推定された最適照度は若年者の1.31～1.37倍と、実測値（1.62倍）と異なっていた。水晶体の加齢モデルによって電球色環境下での最適照度の実験結果がほぼ説明できたのに対して、昼白色環境下での結果が完全に説明できなかつた理由として岡嶋と岩田は、Pokornyらの水晶体の加齢モデルが日本人に当てはまらない可能性について言及している。このことは、視覚機能と水晶体の光透過率の関係性を調査する場合においても、モデルを用いることによる限界があることと、個人の光透過率の情報が重要であることを示唆していると考えられる。また上述のような、光環境と視覚機能の年齢差との関連性については高齢者と若年者を比較した研究が多く、子どもを比較対象とした含めた研究は調べた限り行われていない。

そこで本研究では、子どもは大人や高齢者に比べて低照度環境下でも明るく快適に感じ、視認性の確保ができているという仮説を検証するために、照度が異なる環境下における照明環境に対する評価（明暗感、好み、快適性）やモノの見やすさを主観的に評価してもらい、評価値を世代間で比較した。また、主観的明暗感が水晶体の光透過率の影響を受けているかどうかを明らかにするために、第2章で開発したPurkinje image-based systemを用いて個人の水晶体の光透過率を測定し、主観的明るさ感と水晶体の光透過率の関連性について調査した。

4.2 方法

4.2.1 実験参加者

通常色覚特性を有する健康な子ども 14 名 (9.6 ± 1.8 歳；男児 8 名、女児 6 名)、大人 14 名 (41.2 ± 2.5 歳；男性 5 名、女性 9 名)、高齢者 13 名 (68.0 ± 1.9 歳；男性 4 名、女性 9 名) の計 41 名が実験に参加した。色覚特性は、石原式色覚異常検査表を用いて検査した。事前に実験について説明したうえで書面により実験参加に対する同意を得た。参加者が子どもの場合は、本人とその保護者の両方に実験説明をした上で、保護者の同意を得た。本実験は九州大学大学院芸術工学研究院の実験里倫理委員会の承認（承認番号：327）を得た上で、ヘルシンキ宣言に則って実施された。

4.2.2 実験条件と手順

実験は九州大学内の実験施設にて実施された。各測定が行われる実験室はすべて気温 25°C 、湿度 50% に設定した。初めに、主観評価に対する視力の影響を排除するために、参加者全員の 500 lx の照度下における少数視力を、健常視力とされる 1.0 以上に矯正した。この時、メガネやコンタクトレンズによる視力矯正は、レンズの分光透過特性が眼に入射する光の分光特性を変化させてしまうため、壁に貼られた視力検査表からの視距離による矯正を行った。具体的には、はじめに視力検査表から 3.0 m の位置で視力検査を行い、少数視力が 1.0 未満の被験者は 0.5 m ずつ視力検査表に近づき、少数視力 1.0 を確保できた場所でその後の実験を行った。矯正後の平均視距離は子どもで 2.61 ± 0.63 m、大人で 2.82 ± 0.36 m、

高齢者で 2.54 ± 0.69 m であり、世代間に有意な違いはなかった (Kruskal-Wallis 検定による年齢群の主効果: $\chi^2 = 1.64, P = 0.44$)。照明条件は、照度が 10 lx、100 lx、1000 lx の 3 条件であり、相関色温度が 6700 K (昼光色) の蛍光灯 (FPL36EX-D、パナソニック株式会社) を照明として使用した。照度や色温度の測定には分光放射照度計 (CL-500A、コニカミノルタ株式会社) を用いた。測光は、参加者正面の壁に貼られた視力検査表に対して鉛直方向かつ参加者の方向に対して行われ、参加者の目の高さである床から 1.5 m の位置で測定した。参加者の目の高さは椅子の高さを調節することによって統一した。各照度条件における照度の実測値 (平均 \pm 標準偏差) はそれぞれ 10 ± 0 lx、 97 ± 5 lx、 995 ± 40 lx であり、色温度の実測値は 5799 ± 100 K であった。次に参加者は、照度 10 lx、100 lx、1000 lx の順に実験室に入室し、それぞれの照明環境下で「学習を行うと想定」した場合の、「明暗感 (明るい—暗い)」「好み (好き—嫌い)」「快適感 (快—不快)」の評価を行った。この時、視力検査もそれぞれの照度下で行っており、主観的な「黒 (のランドルト環) の見やすさ (見やすい—見にくい)」の評価も行った。主観評価は 7 段階の評定尺度法 (例: 1.とても暗い 2.暗い 3.少し暗い 4.どちらでもない 5.少し明るい 6.明るい 7.とても明るい) を用いて行った。照度 3 条件の順応時間については、10 lx 条件は他の 2 条件と比較して暗く、順応に時間がかかると考えられたため 20 分間とした。100 lx と 1000 lx における順応は、暗い環境から明るい環境への変化であったため、1 分間とした。水晶体の光透過率の測定は、実験開始前または終了後に実験室とは別の暗室にて行われた。

4.2.3 データ解析と統計手法

統計解析には、統計用フリーソフト R version 3.4.3 と Microsoft Excel 2019 を使用した。

主観評価「明暗感」「好み」「快適感」「黒の見やすさ」に対しては、年齢群（子ども、大人、高齢者）と照度（10 lx、100 lx、1000 lx）を要因とする 2 元配置分散分析を行った。分散分析は、はじめに Mendoza の球面性検定を行い、球面性の仮定が成り立たない場合は Greenhouse-Geisser の ϵ を用いて自由度の調節を行った。下位検定は対応のある両側 t 検定の多重比較によって行われ、多重比較は MSRB（modified sequentially rejective Bonferroni）法によって補正された。

測定された水晶体の分光透過率は波長 350 ~ 790 nm の範囲で AUC を算出し、積分範囲全体で透過率の値が 1 であった場合の AUC との比に変換した後、年齢群間で比較された。透過率 AUC の年齢群差は、年齢群を要因とした一元配置分散分析によって比較され、下位検定は MSRB 法によって補正された対応のない t 検定の多重比較によって行われた。

水晶体の光透過率と主観的明暗感との関連性を調べる際には、Pearson の積率相関解析を用いた。全ての統計解析において有意水準は 5% とした。

4.3 結果

4.3.1 主観評価に対する年齢と照度の影響

図4-1に「明暗感」、図4-2に「好み」、図4-3に「快適感」、図4-4に「黒の見やすさ」の主観評価の結果を箱ひげ図で示す。箱ひげ図において、エラーバーは上が最大値、下が最小値を示しており、箱内の横線は中央値を、×印は平均値を示している。

年齢群と照度を要因とする二元配置分散分析の結果、すべての評価項目において年齢群と照度の主効果が認められた（年齢群の主効果「明暗感」： $F(2, 38) = 24.09, P < 0.001, \eta_p^2 = 0.56$ 、「好み」： $F(2, 38) = 11.76, P < 0.001, \eta_p^2 = 0.38$ 、「快適感」： $F(2, 38) = 11.87, P < 0.001, \eta_p^2 = 0.38$ 、「黒の見やすさ」： $F(2, 38) = 12.70, P < 0.001, \eta_p^2 = 0.40$)（照度の主効果「明暗感」： $F(1.99, 75.59) = 102.83, P < 0.001, \eta_p^2 = 0.73$ 、「好み」： $F(1.45, 55.21) = 50.27, P < 0.001, \eta_p^2 = 0.57$ 、「快適感」： $F(1.34, 50.98) = 46.93, P < 0.001, \eta_p^2 = 0.55$ 、「黒の見やすさ」： $F(2, 76) = 22.23, P < 0.001, \eta_p^2 = 0.37$)。下位検定の結果、図からも見て取れるように、高齢なほど、また照度が低いほどそれぞれの評価値が低下していることが示された。

評価項目別に見ていくと、「明暗感」について、年齢群と照度の有意な交互作用が認められた [$F(3.98, 75.59) = 4.57, P < 0.01, \eta_p^2 = 0.19$]。交互作用の下位検定の結果、1000 lx 環境下においては世代間で有意な差は認められなかったが、100 lx、10 lx と照度は低くなるにつれて世代間の評価値の違いが顕著になっていた。具体的には、100 lx 環境下において子どもは大人 ($P < 0.01$) や高齢者 ($P < 0.001$) に比べて有意に明るいと感じて評価していたが、大人と高齢者の評価値の違いは有意傾向にとどまった ($P =$

0.05)。一方で、10 lx 環境下において子どもは大人 ($P < 0.001$) や高齢者 ($P < 0.001$) に比べて有意に明るいと評価しており、大人と高齢者の間にも有意差があった ($P < 0.01$)。

「好み」について、有意傾向ではあるが年齢群と照度の交互作用が確認された [$F(2.91, 55.21) = 2.74, P = 0.05, \eta_p^2 = 0.13$]。下位検定の結果、1000 lx 環境下において、子どもは大人に比べて有意に好むと評価していた ($P < 0.001$)。100 lx 環境下において、子どもは大人 ($P < 0.01$) や高齢者 ($P < 0.001$) に比べて有意に好むと評価しており、10 lx 環境下においては、子どもは大人 ($P < 0.05$) や高齢者 ($P < 0.001$) に比べて有意に好むと評価し、大人と高齢者の間にも有意差があった ($P < 0.05$)。

「快適感」について、有意傾向ではあるが年齢群と照度の交互作用が確認された [$F(2.68, 50.98) = 2.55, P = 0.07, \eta_p^2 = 0.12$]。下位検定の結果、1000 lx 環境下では世代間で有意な違いが確認されなかった一方で、100 lx 環境下において子どもは大人 ($P < 0.05$) や高齢者 ($P < 0.01$) に比べて有意に快適と評価しており、10 lx 環境下においても子どもは大人 ($P < 0.01$) や高齢者 ($P < 0.001$) に比べて有意に快適であると評価していた。

各照度条件において視力検査を行った際の「黒の見やすさ」について、有意傾向ではあるが年齢群と照度の交互作用が確認された [$F(4, 76) = 2.09, P = 0.091, \eta_p^2 = 0.1$]。下位検定の結果、1000 lx 環境下では世代間で有意な違いが確認されなかった一方で、100 lx 環境下では、子ども ($P < 0.001$) と大人 ($P < 0.01$) は高齢者に比べて有意に黒が見やすいと回答していたが、子どもと大人の間にも有意差はなかった ($P = 0.07$)。また、10

1lx 環境下において子どもは大人 ($P < 0.01$) や高齢者 ($P < 0.001$) に比べて有意に黒が見やすいと回答していた。

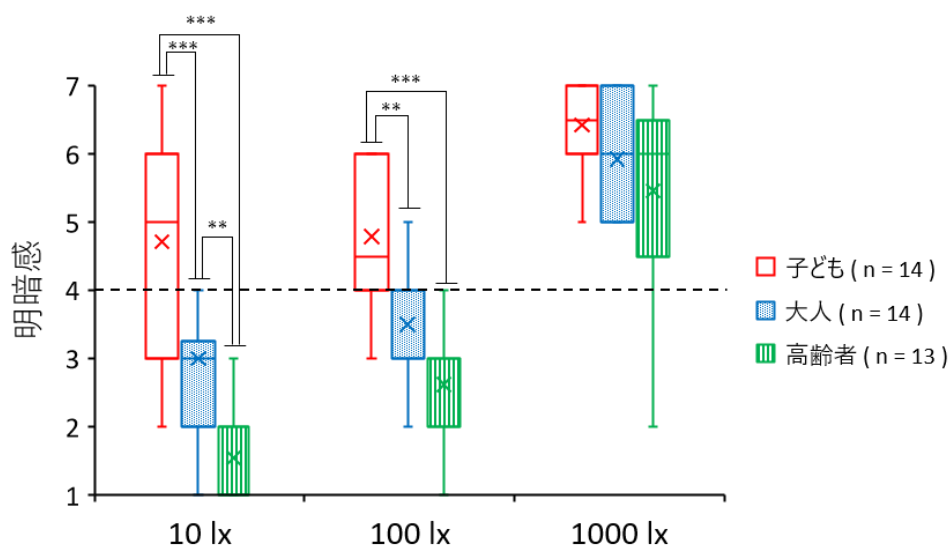


図 4-1. 各照度条件における主観的明暗感の世代比較。

***: $P < 0.001$, **: $P < 0.01$ 。

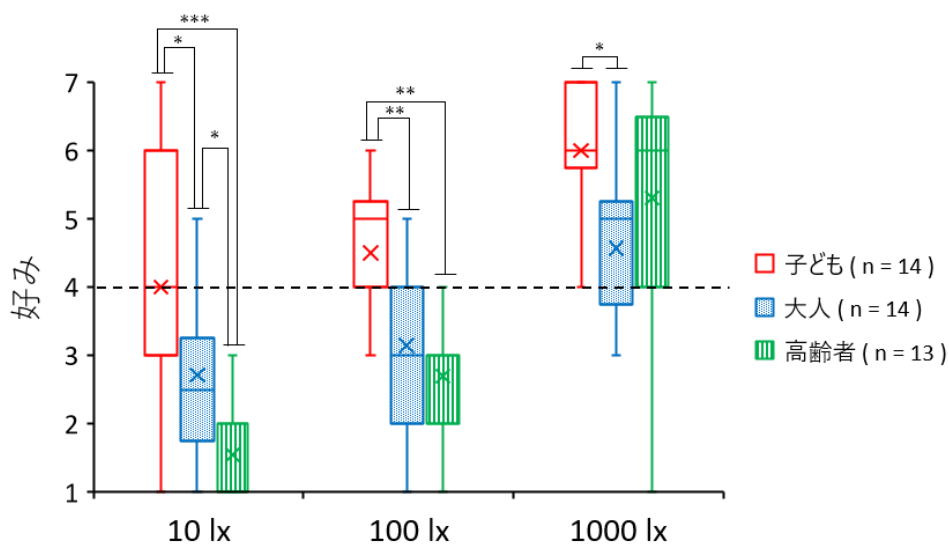


図 4-2. 各照度条件における主観的好みの世代比較。

***: $P < 0.001$, **: $P < 0.01$. *: $P < 0.05$ 。

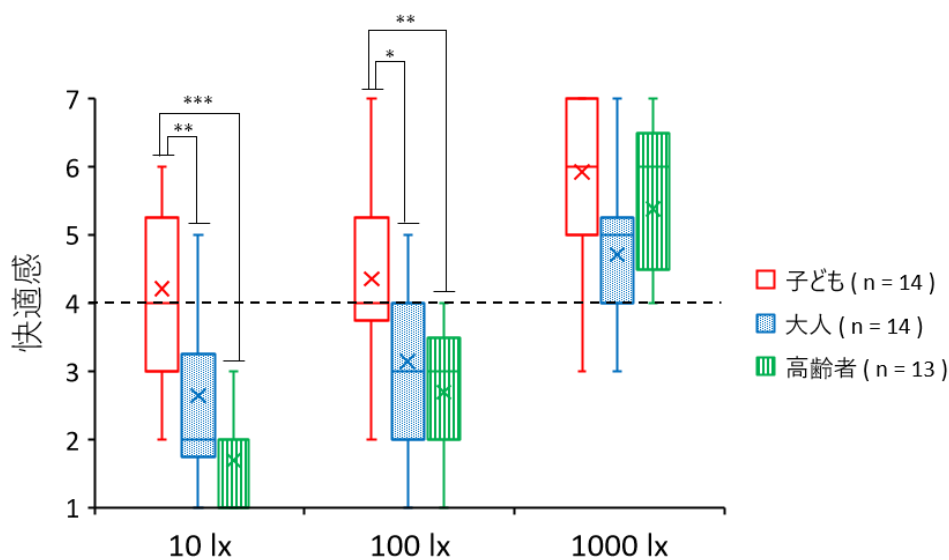


図 4-3. 各照度条件における主観的快適感の世代比較。

***: $P < 0.001$, **: $P < 0.01$. *: $P < 0.05$ 。

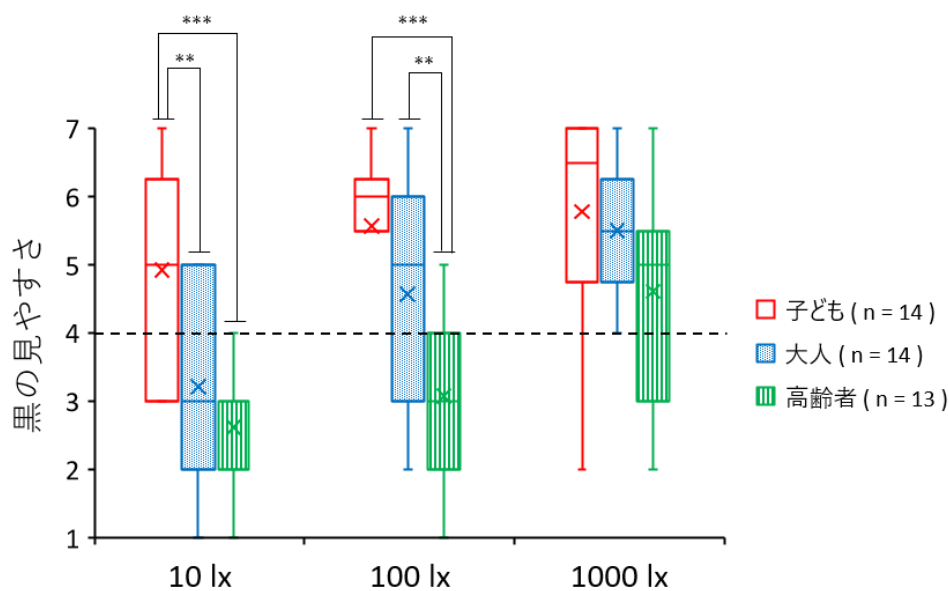


図 4-4. 各照度条件における主観的な黒の見やすさの世代比較。

***: $P < 0.001$, **: $P < 0.01$ 。

4.3.2 水晶体の分光透過率の世代間比較

高齢群の参加者 13 名のうち 1 名が光過敏を有しており、水晶体の光透過率を測定する際に入射する光に対して 4 秒間目を開けておくことが困難であったため、この 1 名の参加者を除外した 12 名で解析を実施した。

Purkinje image-based system によって測定された各群の水晶体の分光透過率を図 4-5 に示す。ただし、図 4-5(a)は平均値をプロットしており、図 4-5(b)は個人の値をプロットしている。加齢に伴う水晶体の分光透過率の減衰が確認され、その減衰程度は短波長領域で顕著になることが見て取れる。分光透過率曲線の AUC を計算し世代間で比較したところ、有意な年齢群の主効果が確認され [$F(2, 37) = 118.85, P < 0.001, \eta_p^2 = 0.87$]、下位検定の結果、子どもは大人 ($P < 0.001$) や高齢者 ($P < 0.001$) に比べて有意に透過率 AUC が大きく、大人は高齢者に比べて有意に大きかった ($P < 0.001$)。

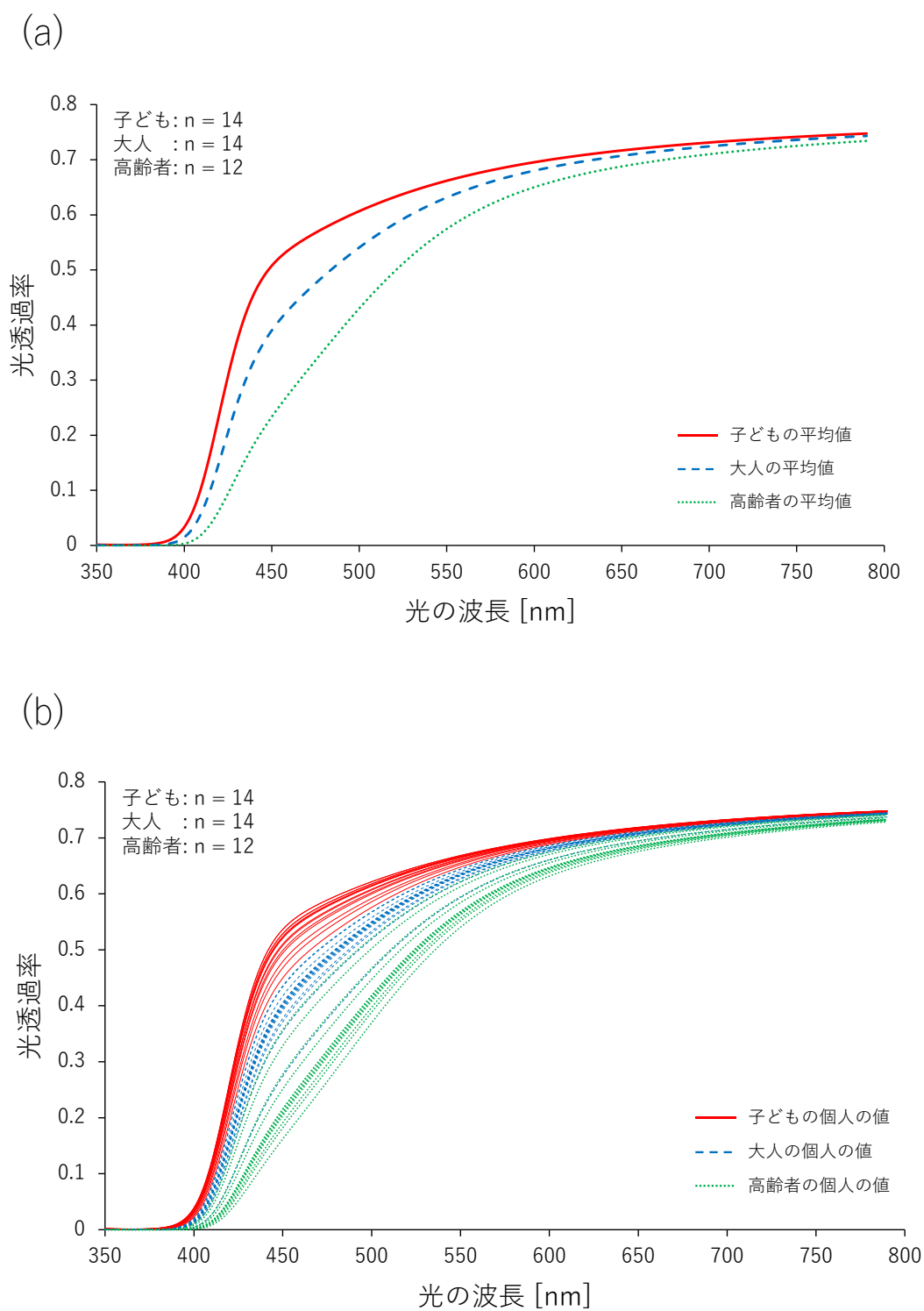


図 4-5. 各世代における水晶体の分光透過率。

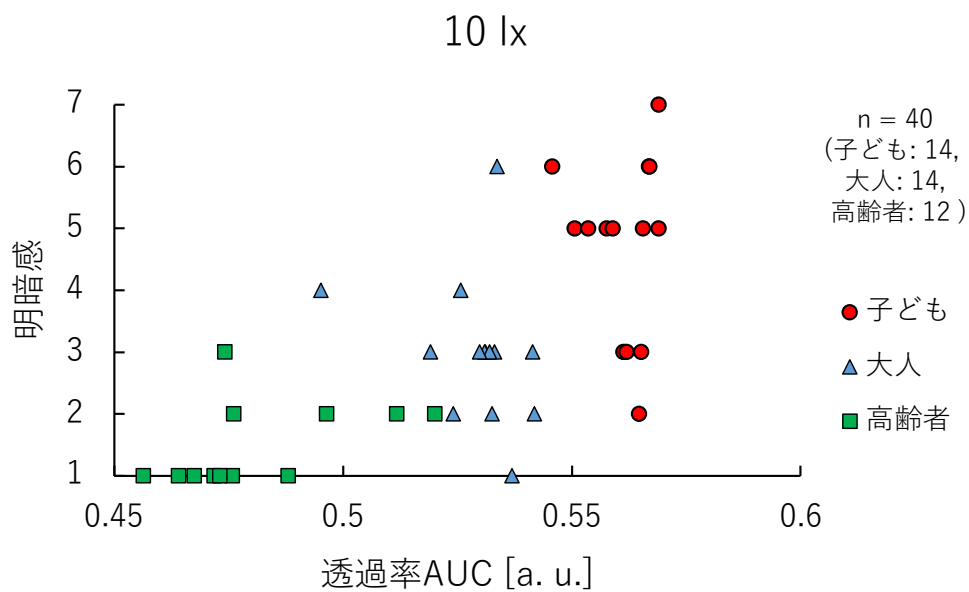
(a)平均値、(b)個人の値。

4.3.3 主観的明暗感と水晶体の分光透過率との関連性

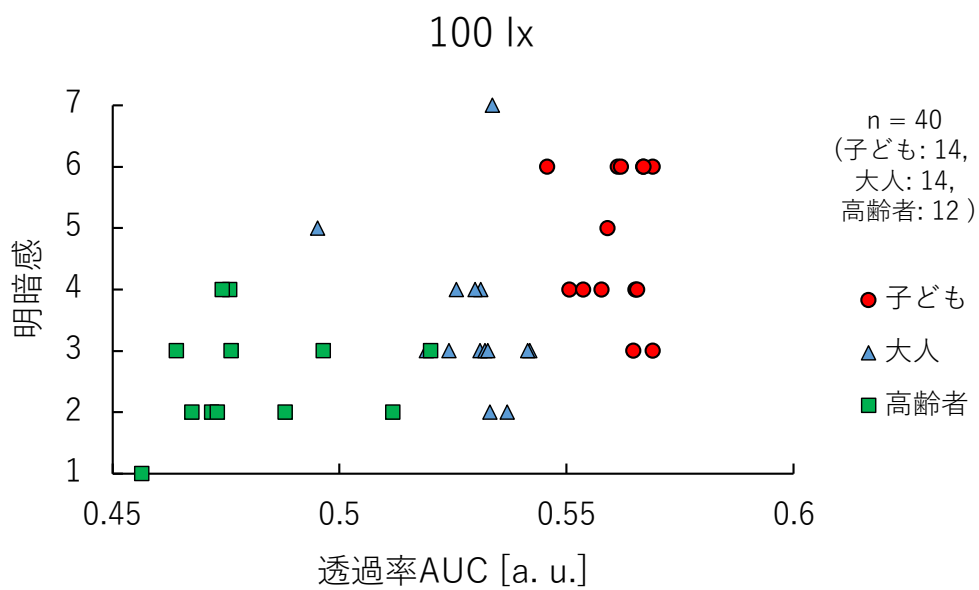
各照度条件における主観的明暗感と水晶体の分光透過率の AUC との関連性を図 4-6 に示す。両者の関係性を Pearson の積率相関解析によって調査した結果、1000 lx、100 lx、10 lx いずれの照度条件下においても有意な正の相関関係が確認された（1000 lx： $r=0.47, P<0.01$ 、100 lx： $r=0.55, P<0.001$ 、10 lx： $r=0.70, P<0.001$ ）。このことは、水晶体の光透過率が高いほど主観的に明るいと評価していることを示している。

一方で、水晶体の光透過率以外の要因の加齢変化（瞳孔径や錐体の光感度など）が主観的明暗感に影響している可能性も考えられる。そのため、各照度条件において、主観的明暗感と年齢との相関関係を調査したうえで、相関関係が認められた場合には年齢で補正した偏相関解析を実施した。その結果、全ての照度条件において主観的明暗感と年齢との間に相関関係が認められた（1000 lx： $r=-0.36, P<0.05$ 、100 lx： $r=-0.60, P<0.001$ 、10 lx： $r=-0.74, P<0.001$ ）。そのため、全ての照度環境下においてそれぞれ年齢で補正した偏相関解析を実施したところ、100 lx と 10 lx 環境下における主観的明暗感と水晶体の光透過率との間の有意な相関関係は認められなかった一方で（100 lx： $r=0.02, P=0.91$ 、10 lx： $r=0.06, P=0.70$ ）、1000 lx 環境下においては年齢で補正してもなお有意な相関関係が確認された（ $r=0.37, P<0.05$ ）。

(a)



(b)



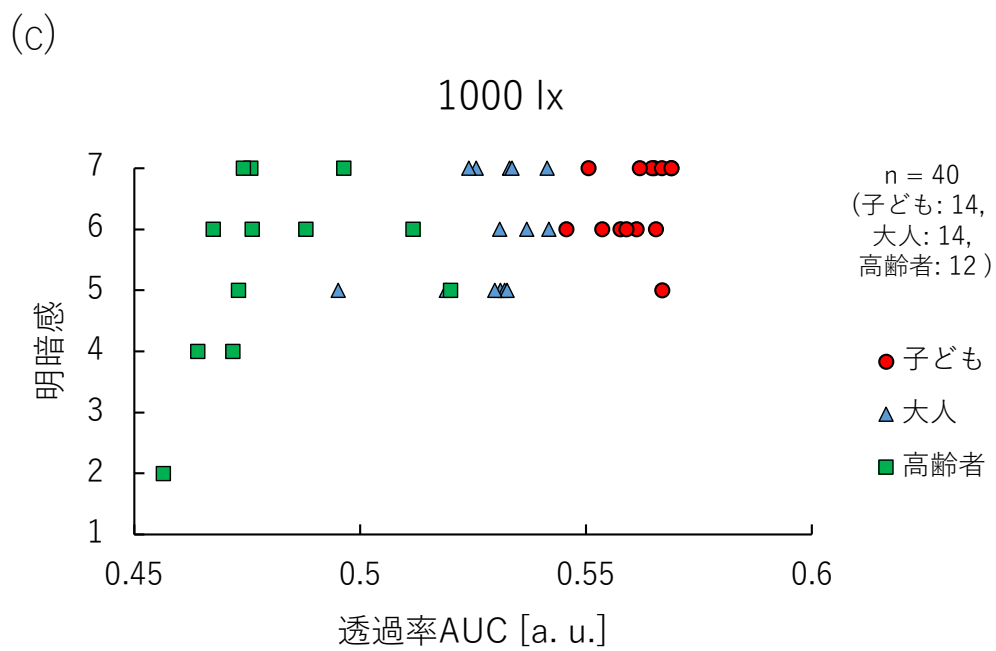


図 4-6. 主観的明暗感と水晶体分光透過率の AUC との関係。
(a)10 lx、(b)100 lx、(c)1000 lx。

4.4 考察

「明暗感」の主観評価について、1000 lx において有意な世代間差は認められなかったが、100 lx と 10 lx の両環境下において子どもは大人や高齢者に比べて明るいと感じていた。興味深いことに、大人と高齢者は 10 lx や 100 lx 環境下において中間の評価値である「どちらでもない」よりも暗めに評価している一方で、子どもは中間の評価値よりも明るめに評価していた(図 4-1)。この結果は、同じ光環境にいたとしても、子どもは大人や高齢者に比べて明るく感じていることを示しており、子どもが多少暗い環境下にいたとしてもある程度の明るさ感を維持できているという仮説を支持するものであった。また、水晶体の光透過率の測定結果は、加齢に伴い光透過率が有意に減衰し、その減衰程度が短波長領域で顕著であるという先行研究と一致した結果を示した(図 4-5) (Broendsted et al., 2011; Najjar et al., 2016; Teikari et al., 2012; Van den Berg & Felius, 1995)。これらのことから、子どもが大人や高齢者に比べて主観的に明るく感じている背景に水晶体の光透過率の違いが影響している可能性も考えられるが、一方で、主観的明暗感と水晶体光透過率の AUC との相関関係を調べたところ、1000 lx 環境下では年齢で補正してもなお有意な相関関係を示したのに対し、100 lx と 10 lx 環境下では、年齢で補正すると有意な相関関係は認められなかった(図 4-6)。このことは、1000 lx 環境においては水晶体の光透過率が主に主観的明暗感に影響するが、100 lx や 10 lx 環境下においては水晶体の光透過率以外の加齢要因の影響が強く表れている可能性を示していると考えられる。

100 lx や 10 lx 環境下における主観的明暗感の結果に影響した水晶体以外の要因として、瞳孔径の影響が挙げられる。瞳孔径は加齢に伴い縮小するた

め（老人性縮瞳）(Charman, 2003; Winn et al., 1994; Yang et al., 2002)、網膜に到達する光の量が年齢依存で減少したことが、主観的明暗感に強く影響したと考えられる。他の要因としては錐体感度の加齢変化の影響が考えられる。Werner and Steele は、S-、M-、L-錐体のいずれも加齢によって感度が低下することを報告している(J. S. Werner & Steele, 1988)。そのため、錐体感度の年齢依存の減衰も主観的明暗感に強く影響した可能性が考えられる。以上のことから、100 lx や 10 lx 環境下における主観的明暗感に対しては瞳孔径や錐体感度の加齢変化の影響が強く現れたため、年齢で補正すると主観的明暗感と水晶体の光透過率との相関関係が見られなかったと考えられる。

1000 lx 環境下においては年齢と独立して主観的明暗感と水晶体の光透過率との間に有意な相関関係があったことについて、岡嶋と岩田は文字を読むときの主観的な「最適照度」を若年者と高齢者で比較した論文内(岡嶋・岩田, 1998)において、比較的高い照度環境においては老人性縮瞳や網膜の視細胞の加齢の影響は問題にならず、水晶体の加齢効果を強く反映した結果が得られると述べている。実際に、最適照度の年齢差は水晶体の加齢モデル(Pokorny et al., 1987; Xu et al., 1997)を用いると概ね説明できたのに対して、加齢による錐体の感度低下データ(J. S. Werner & Steele, 1988)では説明できなかったことも併せて報告している。この時の、昼白色蛍光ランプ環境下における最適照度の代表値は、若年者において 568 lx、高齢者において 920 lx であった。以上のことから、1000 lx 環境下においてのみ年齢で補正してもなお主観的明暗感と水晶体の光透過率の間に有意な相関関係が認められたのは、低照度環境で問題になる老人性縮瞳や錐体感度の加齢変化の影響が排除され、水晶体の影響が強調されたからであると考えられる。一方で、1000 lx 環境下では主観

的明暗感に世代間の有意な違いはなかった。これはどの世代の参加者も、そのほとんどが明るいと評価したことによる天井効果の影響が考えられる。また、Winnらは瞳孔径の加齢変化の傾きが高輝度条件において小さくなることを報告しており(Winn et al., 1994)、このことは光の強度が高い条件においては、瞳孔径の年齢差が小さくなることを示している。つまり、高い照度環境であったことにより世代間の瞳孔径の差が減少し、それに付随して主観的明暗感の世代差も減少した可能性も考えられる。

主観的明暗感と水晶体の光透過率の結果をまとめると、同じ光環境にいたとしても子どもは大人や高齢者に比べて主観的に明るく感じている傾向にあるが、その世代間差には、水晶体の光透過率や瞳孔径、錐体感度などの加齢変化がそれぞれ影響しており、その寄与の割合は照度条件によって変化する可能性が考えられる。中でも水晶体の光透過率の主観的明暗感への寄与は瞳孔径や錐体感度に比べて限定的で小さく、他の要因の影響が排除されるような高照度環境下でのみ、その寄与が表出してくるのかもしれない。しかしながら、本研究では実験プロトコルの時間的都合上、瞳孔径や錐体感度が測定できておらず、照度条件も 10 lx、100 lx、1000 lx と限定的であったため、それぞれの加齢要因が、どのような光条件でどの程度の寄与率で視覚的作用に影響を及ぼすのかについては更なる研究が必要である。

「好み」や「快適感」の主観評価の結果は、主観的明暗感の結果と同様に、100 lx と 10 lx 環境下において子どもは大人や高齢者に比べて好む、または快適と評価していることを示した(図4-2、図4-3)。これは、主観的明暗感の世代間差を反映した結果であると考えられる。例えば好みについては、どの生活行為を想定するかにもよるが、「学びの場」を想定した場合、照度が高

いほど好ましさの評価が上昇すること、主観的な明るさ感と好ましさの間に高い相関関係があることが報告されており(大井ら, 2007)、本研究結果は先行研究を支持するものであると考えられる。また快適感については、Kruithofによって提唱された快適に感じる色温度と照度の領域 (Kruithof の快適領域) によると、色温度が本研究の条件である 6000 K であった場合、1000 lx は快適、100 lx と 10 lx は不快に分類される(Kruithof, 1941)。実際に本研究における大人や高齢者は先行研究と同様に不快と評価していたが、一方で子どもはやや快適と評価していた。これは、子どもにおいて主観的明暗感が高かったことが、快適感の上昇に反映されたと考えられる。

「黒の見やすさ」の主観評価について、矯正によって視力は統一していたにも関わらず、100 lx や 10 lx 環境下において子どもは大人と高齢者に比べて見やすいと評価していた (図 4-4)。黒のランドルト環や文字などの見やすさに関わると考えられるコントラスト感度は加齢により低下することが知られており(Owsley, 2016; Owsley et al., 1983)、このことが世代差に反映されたと考えられる。興味深いことに、子どもの結果に着目すると主観的な黒の見やすさに照度の有意な主効果は確認されなかった [$F(2, 26) = 1.14, P = 0.34, \eta_p^2 = 0.10$]。このことは、照度が 1000 lx、100 lx、10 lx と低下したとしても黒の見やすさに有意な違いがない可能性を示している。分散が大きいため一概には言えないが、大人や高齢者が黒のランドルト環が見にくいと感じている 100 lx や 10 lx のような低照度環境においても、子どもは 1000 lx 環境下と同程度の見やすさを確保できているのかもしれない。一般に文字は白背景に黒文字であることが多いことを考えると、これらの結果は、夜の室内照明を少し暗くしたとしても子どもは問題なく文字を視認できる可能性を示唆してい

ると考えられる。しかしながら、本研究では「黒の（ランドルト環の）見やすさ」という主観評価でのみの検討であるため、今後はコントラスト感度の測定や視作業を伴うタスクを実施するなど、客観的な視認性の検証が必要であると考えられる。

主観評価の結果は、子どもは多少暗い環境下にいたとしてもある程度の明るさ感の確保や視認性の維持ができているという仮説を支持するものであった。しかしながら、これらの結果に回答が肯定的なものに偏る黙従傾向（acquiescence bias）などの回答バイアスの影響が含まれていた可能性を、本研究では排除することができない。黙従傾向は民族性や年齢、教育水準に依存することが報告されており、年齢が高い方が黙従傾向は強いことが知られている(Baron-Epel et al., 2010)。また、本研究で用いた主観評価の項目には中間回答（どちらでもない）が含まれていたが、米国人と比較して日本人は中間回答（「どちらでもない」）が多いという傾向も報告されており(田崎・申, 2017)、中間回答に偏っていた可能性も考えられる。そのため、照明環境に対する主観評価の各項目で確認された年齢差が、水晶体の光透過率などの眼光学特性によって生じたものなのか、黙従傾向などの回答バイアスによって生じたものなのかは区別することが困難である。今後の研究においては、評価項目の中に逆転項目を含める(Paulhus, 1991)などして黙従傾向等の回答バイアスを減じる対策を講じる必要があると考えられる。

4.5 まとめ

本研究では子ども、大人、高齢者を対象に、照度が異なる照明環境に対する主観評価の比較を行った。その結果、100lx や 10lx といった低照度環境下においても、子どもは大人や高齢者と比較して「明るい」「好む」「快適」「黒（のランドルト環）が見やすい」と評価していた。これらの結果は、子どもが夜に過ごす照明環境を考えた場合、照度をある程度低くしても主観的な明るさや好み、快適感や視認性に影響を与えることなく、夜の光による概日リズムへの影響を軽減できる可能性を示している。また、主観的明暗感と実測した水晶体光透過率との相関関係を各照度条件で調査した結果は、1000lx のような高照度環境下においては水晶体の光透過率が主観的明暗感に影響している可能性を示した一方で、100lx や 10lx のような低照度環境においては、水晶体の光透過率の影響は比較的小さく、瞳孔径や錐体感度の加齢変化の影響が世代間差に強く反映される可能性を示唆した。一方で、本研究は質問紙研究であったため、黙従傾向などの回答バイアスが結果に含まれていた可能性を排除できなかった。また、瞳孔径や錐体感度を測定していなかったため、水晶体や瞳孔、錐体感度の加齢変化がそれぞれどの程度寄与しているのかという点について定量的に示すことはできなかった。しかしながら、いくつかの限界はあったものの、本研究の結果は視覚研究においても個人の水晶体の光透過率を測定することで新たな知見を得られる可能性を示していると考えられる。今後は、実際の学習を模したタスクなどを実施し、より実際的かつ客観的指標を用いた検討を行うとともに、色知覚など他の視覚機能の年齢差と水晶体の光透過率の関連性についての調査も検討したい。

第5章 総括

本論文は、眼内水晶体の分光透過率を *in vivo* で測定可能なシステムの開発から始まり、開発システムを用いて、水晶体の光透過率や瞳孔径の加齢変化が光の非視覚的作用（メラトニン抑制）や視覚的作用（主観的明暗感）の年齢差に及ぼす影響について調査した。また、上述の調査を通して開発システムの有用性を示すとともに、子どもや大人、高齢者それぞれの特性を考慮した夜の光環境を設計する上で必要となる知見を示した。

本章では、各章の要点をまとめた上で本研究の結論を導き、最後に、今後期待される研究について展望を述べる。

第1章では、序論として、目の構造や網膜の視細胞の特徴、また水晶体や瞳孔、視細胞の加齢変化について述べた。次に、光の視覚的作用や非視覚的作用の中でも代表的なものを取り上げ、それぞれの基本的な特性や年齢差に関する先行研究について触れた。年齢差に関する研究状況から、水晶体や瞳孔の加齢変化が光の視覚的作用や非視覚的作用の年齢差に関わっている可能性が疑われているものの、両者の関係について詳細に検討した研究がないという課題について言及した。以上の内容から本論文の目的を、水晶体の光透過率や瞳孔径を実測したうえで、これらの年齢差と非視覚および視覚的作用との関係性を調査することと位置付けた。

第2章では、本論文の目的達成のために、水晶体の分光透過率を *in vivo* で測定できるシステム、Purkinje image-based system の開発を行い、その測定結果の信頼性の検証を行った。様々な年齢の参加者の水晶体を対象に測定された分光透過率は、先行研究で報告されているように、加齢に伴い減少し、その減少の程度が短波長光領域で顕著であることを示した。このことから、

Purkinje image-based system を用いることで水晶体の分光透過率が正確に測定できる可能性が示唆された。また、Purkinje image-based system による測定結果から導出された水晶体混濁度の指標 ODI が、水晶体混濁の加齢変化を高精度で説明したことや眼科医診断による混濁スケールと相関していたことから、白内障診断など臨床現場への応用の可能性についても示唆された。

第3章では、小学生の子どもと大人における光の非視覚的作用の年齢差が、水晶体の光透過率や瞳孔径の年齢差によって説明できるかどうかを、メラトニン分泌の抑制率を指標として検証した。Purkinje image-based system によって測定された水晶体の分光透過率は子どもの方が有意に高く、瞳孔径も子どもの方が有意に大きかった。また、メラトニンの抑制率も先行研究と同様に子どもの方が大きいことが示された。水晶体の光透過率や瞳孔径とメラトニン抑制率の関係性を調査するために、水晶体の分光透過率と瞳孔径の実測値から Non-visual photoreception を計算し、メラトニン抑制率と比較した。その結果、子どもにおける Non-visual photoreception の大人に対する相対値が、メラトニン抑制のそれと一致していた。このことは、メラトニン抑制率の子どもと大人の差が、水晶体の光透過率や瞳孔径の差によって説明できる可能性を示唆していた。一方で、Non-visual photoreception とメラトニン抑制率の間に有意な相関関係が確認されなかった。このことは、水晶体の光透過率や瞳孔径はメラトニン抑制率の個人差までは説明しない可能性を示しているのかもしれないが、曝露した光の強度や長さ、参加者の行動の統制など様々な限界があったため、個人差については更なる研究が必要である。

第4章では、子どもと大人、高齢者を対象に、照明環境に対する主観評価（明暗感、好み、快適感、黒の見やすさ）に世代差があるのかどうかを3

つの照度条件（10 lx、100 lx、1000 lx）で調査した。このとき、Purkinje image-based system を用いて参加者の水晶体の光透過率を測定し、主観的明暗感と水晶体の光透過率との関係性についても検討した。その結果、10 lx や 100 lx といった比較的暗い環境下において、子どもは大人や高齢者に比べて、「明るい」「好む」「快適」「黒が見やすい」と評価していることが明らかになった。また、主観的明暗感と水晶体の光透過率の関係性については、10 lx、100 lx、1000 lx のいずれの照度条件においても両者に有意な相関関係が認められたが、年齢で補正すると、10 lx と 100 lx においては有意な相関関係は認められず、1000 lx においてのみ有意な相関関係があった。これらの結果について、10 lx と 100 lx における子どもの主観的明暗感の評価値の高さには、水晶体の光透過率以外の加齢変化の影響が主に関わっているのではないかと考察した。つまり、10 lx と 100 lx 環境下では瞳孔径や錐体感度の加齢変化の影響が強かったことから、年齢で補正した場合、主観的明暗感と水晶体の透過率との間の有意な相関関係がなくなってしまったと考えられる。一方、1000 lx 環境下においては、主観的明暗感への瞳孔径や錐体感度の加齢変化の寄与が減少し、水晶体光透過率の影響のみが強調されたため、有意な相関関係が見られたと考えられる。それぞれの加齢要因がどのような光条件で、どの程度の割合で主観的明暗感のような視覚的作用に影響しているのかについては、今後の研究で明らかにする必要がある。

以上を総括すると、本論文の結果は、水晶体の光透過率や瞳孔径といった眼光学特性の加齢変化が、光の非視覚的作用や視覚的作用の年齢差と関わっている可能性を示唆するものであった。また、Purkinje image-based system によって得られた個人の水晶体の光透過率の情報が、新たな知見を生み出す

という点で非視覚および視覚的作用に関する研究において有用であることも示された。

個人の水晶体の分光透過率を指標として導入した研究は本論文が初めてであり、これから様々な研究への応用が期待される。非視覚的作用に関する研究について言えば、1.4.5 節でも述べたように、非視覚的作用に年齢差があるのかどうか、あるとしたら何が要因なのかといった点については統一した見解が得られていない。この要因の一つに、水晶体の分光透過率や瞳孔径の情報が欠落していることが挙げられる。本研究結果において、同じ年齢群の中でも水晶体の分光透過率と瞳孔径から推定された網膜照度に大きな個人差があることが示されており、年齢差について検討する際にはこれらの情報についても考慮する必要があると考えられる。研究によっては散瞳状態の参加者を対象にしている場合もあるが、本研究結果は水晶体の透過率と瞳孔径の両方の情報が重要であることを示している。そのため、個人の水晶体の分光透過率と瞳孔径を考慮したうえで、様々な非視覚的作用の年齢差を調査することで、年齢差の要因の究明に貢献できる可能性がある。また、水晶体や瞳孔径と非視覚的作用の関係性に関するエビデンスが蓄積されれば、 α -opic illuminance のような光的作用を推定するモデルに水晶体の光透過率や瞳孔径を変数として組み込むことが可能になるかもしれない。そうすれば、より厳密に光源情報から光的作用を推定できることが予想され、子どもや大人、高齢者といった様々な年齢の人々それぞれに適した光環境の設計に役立つ可能性がある。

視覚的作用に関する研究について言えば、本研究では明るさ知覚や黒の見やすさに限定した評価であったが、明るさ知覚への介在がある「色知覚」

の年齢差の調査においても、水晶体の分光透過率の情報は有用であると考えられる。1.3.3節でも述べたように、色弁別能力が加齢によって低下することは様々な研究で報告されているが、水晶体や瞳孔といった眼光学性の加齢変化がどの程度影響しているのかといった定量的な調査は行われていない。高齢者の色知覚については、眼光学特性の加齢変化で減衰した短波長領域のシグナルを補償するような機能が黄/青チャンネル(1.3.2節参照)に存在することも報告されており(Stringham & Hammond, 2007)、高齢者における色弁別能力の低下に水晶体分光透過率の減衰がどの程度関与しているのかは不明な点が多い。また、視覚機能の加齢変化としては暗順応速度や暗順応時の光感度の低下もよく知られている(Jackson et al., 1998, 1999)。暗順応機能の加齢変化には主に錐体や桿体の密度の低下が関わっており、水晶体や瞳孔の加齢変化が主な要因ではないと考えられているが(Owsley, 2016)、白内障手術(混濁した水晶体を取り出し、きれいな人工水晶体を挿入する手術)を受けた患者において暗順応速度が改善されたことも報告されている(Shenshen et al., 2016)。暗順応機能の加齢変化の原因についても、水晶体や瞳孔といった眼光学特性や網膜の視細胞、それ以降の神経基盤や脳機能のそれぞれがどの程度関わっているかは不明な点も多い。以上のことから、色知覚や暗順応機能などの視覚機能の加齢変化に眼光学特性がどの程度寄与しているかという点についてはよく分かっておらず、Purkinje image-based system やこれが提供する個人の水晶体分光透過率の情報は、これらの解明に有用である可能性が考えられる。こうした知見により、非視覚的機能だけでなく視覚機能の観点からも、様々な年齢の人々それぞれに適した光環境を提供できる可能性があると考えられる。

今後の光の非視覚および視覚的作用に関する研究において、水晶体の分光透過率が重要な一指標として導入されれば、当該研究分野のさらなる発展に貢献できると考えられる。

謝辞

本学位論文の執筆に際し、多くの方々のご指導、ご支援、ご厚意をいただきました。心より感謝申し上げます。

指導教官である九州大学教授・樋口重和先生には、本研究の遂行ならびに本論文の執筆にあたり、終始あたたかいご助言と激励を賜りました。他分野から飛び込んできた私を快く受け入れてくださり、ひとかたならぬご指導をいただきました。九州大学に編入学してから現在まで研究に打ちこんでこられたこと、こうして学位論文に研究成果をまとめられたこと、そしてこれから研究者として歩んでいけること、これらは全て先生との出会いが無ければなかったことだと思っております。ここに厚く御礼申し上げます。

本学位論文の審査をしていただきました九州大学教授・綿貫茂喜先生には、折に触れて大変貴重なご助言をいただきました。特に、本研究の展望につきまして大変示唆に富む具体的なお意見をいただきました。感謝申し上げます。

同じく本学位論文の審査をしていただきました九州大学准教授・平松千尋先生にも、まことにお世話になりました。視覚機能に関する研究経験がない私共の相談にも快く対応してくださり、たくさんのご助言をいただきました。感謝申し上げます。

北海道大学助教・李相逸先生には、先生が九州大学在任中に大変お世話になりました。私が樋口研究室に在籍して間もないころから、当該研究分野の基礎知識から分析技術まで様々なご指導をいただきました。北海道大学にご栄転されてからも、学会の場で有益なお助言をいただきました。感謝申し上げます。

九州大学助教・元村祐貴先生、労働安全衛生総合研究所・西村悠貴先生には、研究に対するたくさんのご助言や実験に関するサポート、実験結果に対する活発な議論を通じた貴重なご意見をいただきました。また、研究のことだけでなく、どのような時にも親身になってご助言と励ましをいただきました。感謝申し上げます。

松阪中央総合病院眼科医・久瀬真奈美先生には、実験へのご協力や眼科学に関する専門知識のご指導をいただき、まことにお世話になりました。折に触れて、論文や研究についてあたたかいご助言と激励をいただきました。特に、研究成果の臨床分野への応用に関して大変貴重なご意見をいただきました。感謝申し上げます。

I would like to offer my special thanks to Dr. Petteri Teikari in University College London and Dr. Raymond P. Najjar in Singapore Eye Research Institute for collaboration on the early stages of this work. Without their guidance and persistent help this dissertation would not have been possible. I am grateful to Petteri and Ray, again.

九州大学技術職員・前田康彦さんには、本研究の実験全てを、前田さんが環境の維持・管理を行っている環境適応研究実験施設にて実施させていただきました。実験環境

の整備だけでなく、研究や実験手順などに対して有益なご助言をいただきました。感謝申し上げます。

学士過程ならびに修士課程在学時に、研究に対する姿勢や基礎、面白さや厳しさを教えて下さいました九州工業大学教授・岡本卓先生と九州工業大学准教授・高林正典先生には大変お世話になりました。先生方との出会いは、私に研究者として歩むきっかけを下さいました。学士・修士と丁寧かつ熱心にご指導いただいたおかげで、博士号の学位論文執筆までたどり着くことができました。ここに御礼申し上げます。

樋口研究室の諸先輩方、所属学生の皆さん、そして秘書の甲斐巻奈さんにはいろいろな形でサポートいただき、まことにお世話になりました。特に、九州大学学術研究員・池田悠稀先生、国立精神神経医療研究センターリサーチフェロー・林小百合先生、同研究室博士学生・大橋路弘くんとは研究者を志す者同士、常に身近で議論し切磋琢磨することができました。研究が行き詰ることもありましたが、皆さんのあたたかい励ましやサポートのおかげでモチベーションを保つことができました。他の皆様におかれましても、お一人お一人のお名前を挙げることはできませんが、それぞれの立場から様々な形でお力添えいただきました。本当にありがとうございました。

また、本研究の趣旨を理解し、快く実験に協力いただいた実験参加者の皆様には、感謝の念にたえません。本当にありがとうございました。

そして、私の研究生生活をあたたかく見守り、ときに励ましてくれた家族、親戚、友人に感謝いたします。特に、学士・修士・博士と進学を許してくれた父と母に深く感謝いたします。さぞ心配をかけたかと思いますが、進学後もあたたかく見守ってくれてありがとうございました。また、私に対して実の息子のように接し、日々見守ってくださった妻のご両親にも感謝申し上げます。在宅での執筆が主となった最終年度でしたが、集中して執筆作業を行えたのもお二人のお力添えのおかげだと思っております。最後に、研究活動や論文執筆中に私を明るく励まし続けてくれた、愛する妻・美穂と愛する息子・大陽（はるひ）に心から感謝します。妻の多大な支援と愛情、そして息子の存在自体が原動力となり、研究成果を学位論文としてまとめ上げることができました。本当にありがとうございます。これからもよろしく。

本論文を新たな出発点として、これからの当該研究分野における発展に貢献していくことが皆様へのご恩返しになると信じて、さらに精進してまいります。ここに重ねて厚く謝意を表し、謝辞といたします。

2021年1月25日

江藤 太亮

参考文献

- Adhikari, P., Zele, A. J., & Feigl, B. (2015). The post-illumination pupil response (PIPR). *Investigative Ophthalmology and Visual Science*, *56*(6), 3838–3849. <https://doi.org/10.1167/iovs.14-16233>
- Akacem, L. D., Wright, K. P., & LeBourgeois, M. K. (2018). Sensitivity of the circadian system to evening bright light in preschool-age children. *Physiological Reports*, *6*(5), e13617. <https://doi.org/10.14814/phy2.13617>
- Akiyama, T., Katsumura, T., Nakagome, S., Lee, S. Il, Joh, K., Soejima, H., Fujimoto, K., Kimura, R., Ishida, H., Hanihara, T., Yasukouchi, A., Satta, Y., Higuchi, S., & Oota, H. (2017). An ancestral haplotype of the human PERIOD2 gene associates with reduced sensitivity to light-induced melatonin suppression. *PLoS ONE*, *12*(6), e0178373. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0178373>
- Al Enezi, J., Revell, V., Brown, T., Wynne, J., Schlangen, L., & Lucas, R. (2011). A “melanopic” spectral efficiency function predicts the sensitivity of melanopsin photoreceptors to polychromatic lights. *Journal of Biological Rhythms*, *26*(4), 314–323. <https://doi.org/10.1177/0748730411409719>
- Altun, A., & Ugur-Altun, B. (2007). Melatonin: Therapeutic and clinical utilization. *International Journal of Clinical Practice*, *61*(5), 835–845. <https://doi.org/10.1111/j.1742-1241.2006.01191.x>
- Ambach, W., Blumthaler, M., Schöpf, T., Ambach, E., Katzgraber, F., Daxecker, F., & Daxer, A. (1994). Spectral transmission of the optical media of the human eye with respect to keratitis and cataract formation. *Documenta Ophthalmologica*, *88*(2), 165–173. <https://doi.org/10.1007/BF01204614>

- Aoki, H., Yamada, N., Ozeki, Y., Yamane, H., & Kato, N. (1998). Minimum light intensity required to suppress nocturnal melatonin concentration in human saliva. *Neuroscience Letters*, 252(2), 91–94. [https://doi.org/10.1016/S0304-3940\(98\)00548-5](https://doi.org/10.1016/S0304-3940(98)00548-5)
- Artigas, J. M., Felipe, A., Navea, A., Fandiño, A., & Artigas, C. (2012). Spectral transmission of the human crystalline lens in adult and elderly persons: Color and total transmission of visible light. *Investigative Ophthalmology and Visual Science*, 53(7), 4076–4084. <https://doi.org/10.1167/iovs.12-9471>
- Barker, F. M., Brainard, G. C., & Dayhaw-Barker, P. (1991). The direct spectral transmittance of the excised human lens as a function of age. *US Food and Drug Administration Report*.
- Baron-Epel, O., Kaplan, G., Weinstein, R., & Green, M. S. (2010). Extreme and acquiescence bias in a bi-ethnic population. *European Journal of Public Health*, 20(5), 543–548. <https://doi.org/10.1093/eurpub/ckq052>
- Baylor, D. A., Lamb, T. D., & Yau, K. W. (1979). Responses of retinal rods to single photons. *The Journal of Physiology*, 288(1), 613–634. <https://doi.org/10.1113/jphysiol.1979.sp012716>
- Beirne, R. O., McIlreavy, L., & Zlatkova, M. B. (2008). The effect of age-related lens yellowing on Farnsworth-Munsell 100 hue error score. *Ophthalmic and Physiological Optics*, 28(5), 448–456. <https://doi.org/10.1111/j.1475-1313.2008.00593.x>
- Benloucif, S., Burgess, H. J., Klerman, E. B., Lewy, A. J., Middleton, B., Murphy, P. J., Parry, B. L., & Revell, V. L. (2008). Measuring melatonin in humans.

- Journal of Clinical Sleep Medicine*, 4(1), 66–69.
<https://doi.org/10.5664/jcsm.27083>
- Berman, S. M., Navvab, M., Martin, M. J., Sheedy, J., Tithof, W., & Fotios, S. A. (2006). A comparison of traditional and high colour temperature lighting on the near acuity of elementary school children. *Lighting Research and Technology*, 38(1), 41–52. <https://doi.org/10.1191/1365782806li155oa>
- Berson, D. M., Dunn, F. A., & Takao, M. (2002). Phototransduction by retinal ganglion cells that set the circadian clock. *Science*, 295(5557), 1070–1073.
<https://doi.org/10.1126/science.1067262>
- Bleeker, J. C., van Best, J. A., Vrij, L., van der Velde, E. A., & Oosterhuis, J. A. (1986). Autofluorescence of the lens in diabetic and healthy subjects by fluorophotometry. *Investigative Ophthalmology and Visual Science*, 27(5), 791–794.
- Bouma, H. (1962). Size of the static pupil as a function of wave-length and luminosity of the light incident on the human eye. *Nature*, 193(4816), 690–691.
<https://doi.org/10.1038/193690a0>
- Bouma, H. (1965). *Receptive systems: mediating certain light reactions of the pupil of the human eye*. 1965, 167 p. <https://doi.org/10.6100/IR129233>
- Bowmaker, J. K., & Dartnall, H. J. (1980). Visual pigments of rods and cones in a human retina. *The Journal of Physiology*, 298(1), 501–511.
<https://doi.org/10.1113/jphysiol.1980.sp013097>
- Brainard, G. C., Hanifin, J. P., Warfield, B., Stone, M. K., James, M. E., Ayers, M., Kubey, A., Byrne, B., & Rollag, M. (2015). Short-wavelength enrichment of

- polychromatic light enhances human melatonin suppression potency. *Journal of Pineal Research*, 58(3), 352–361. <https://doi.org/10.1111/jpi.12221>
- Brainard, G. C., Hanifin, J. R., Greeson, J. M., Byrne, B., Glickman, G., Gerner, E., & Rollag, M. D. (2001). Action spectrum for melatonin regulation in humans: Evidence for a novel circadian photoreceptor. *Journal of Neuroscience*, 21(16), 6405–6412. <https://doi.org/10.1523/jneurosci.21-16-06405.2001>
- Broendsted, A. E., Stormly Hansen, M., Lund-Andersen, H., Sander, B., & Kessel, L. (2011). Human lens transmission of blue light: A comparison of autofluorescence- based and direct spectral transmission determination. *Ophthalmic Research*, 46(3), 118–124. <https://doi.org/10.1159/000323576>
- Brown, T. M. (2020). Melanopic illuminance defines the magnitude of human circadian light responses under a wide range of conditions. *Journal of Pineal Research*, October 2019, 1–14. <https://doi.org/10.1111/jpi.12655>
- Brown, T. M., Tsujimura, S. I., Allen, A. E., Wynne, J., Bedford, R., Vickery, G., Vugler, A., & Lucas, R. J. (2012). Melanopsin-based brightness discrimination in mice and humans. *Current Biology*, 22(12), 1134–1141. <https://doi.org/10.1016/j.cub.2012.04.039>
- Campbell, F. W., & Gregory, A. H. (1960). Effect of Size of Pupil on Visual Acuity. *Nature*, 187(4743), 1121–1123. <https://doi.org/10.1038/1871121c0>
- Chang, A. M., Santhi, N., St Hilaire, M., Gronfier, C., Bradstreet, D. S., Duffy, J. F., Lockley, S. W., Kronauer, R. E., & Czeisler, C. A. (2012). Human responses to bright light of different durations. *Journal of Physiology*, 590(13), 3103–3112. <https://doi.org/10.1113/jphysiol.2011.226555>

- Chang, A. M., Scheer, F. A. J. L., & Czeisler, C. A. (2011). The human circadian system adapts to prior photic history. *Journal of Physiology*, *589*(5), 1095–1102. <https://doi.org/10.1113/jphysiol.2010.201194>
- Chaopu, Y., Wenqing, F., Jiancheng, T., Fan, Y., Yanfeng, L., & Chun, L. (2018). Change of blue light hazard and circadian effect of LED backlight displayer with color temperature and age. *Optics Express*, *26*(21), 27021–27032. <https://doi.org/10.1364/OE.26.027021>
- Charman, W. N. (2003). Age, lens transmittance, and the possible effects of light on melatonin suppression. *Ophthalmic and Physiological Optics*, *23*(2), 181–187. <https://doi.org/10.1046/j.1475-1313.2003.00105.x>
- Chen, D., Li, Z., Huang, J., Yu, L., Liu, S., & Zhao, Y. E. (2019). Lens nuclear opacity quantitation with long-range swept-source optical coherence tomography: Correlation to LOCS III and a Scheimpflug imaging-based grading system. *British Journal of Ophthalmology*, *103*(8), 1048–1053. <https://doi.org/10.1136/bjophthalmol-2018-312661>
- Cheng, W., Ju, J., Sun, Y., & Lin, Y. (2016). The effect of LED lighting on color discrimination and preference of elderly people. *Human Factors and Ergonomics In Manufacturing*, *26*(4), 483–490. <https://doi.org/10.1002/hfm.20333>
- Chylack, L. T., Wolfe, J. K., Singer, D. M., Leske, M. C., Bullimore, M. A., Bailey, I. L., Friend, J., McCarthy, D., & Wu, S. Y. (1993). The Lens Opacities Classification System III. *Archives of Ophthalmology*, *111*(6), 831–836. <https://doi.org/10.1001/archopht.1993.01090060119035>

- Cooper, G. F., & Robson, J. G. (1969). The yellow colour of the lens of man and other primates. *The Journal of Physiology*, *203*(2), 411–417.
<https://doi.org/10.1113/jphysiol.1969.sp008871>
- Cornsweet, T. N., & Crane, H. D. (1973). Accurate two-dimensional eye tracker using first and fourth Purkinje images. *Journal of the Optical Society of America*, *63*(8), 921–928. <https://doi.org/10.1364/JOSA.63.000921>
- Crane, H. D., & Steele, C. M. (1985). Generation-V dual-Purkinje-image eyetracker. *Applied Optics*, *24*(4), 527. <https://doi.org/10.1364/ao.24.000527>
- Crowley, S. J., Cain, S. W., Burns, A. C., Acebo, C., & Carskadon, M. A. (2015). Increased sensitivity of the circadian system to light in early/mid-puberty. *Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism*, *100*(11), 4067–4073.
<https://doi.org/10.1210/jc.2015-2775>
- Curcio, C. A., Millican, C. L., Allen, K. A., & Kalina, R. E. (1993). Aging of the human photoreceptor mosaic: Evidence for selective vulnerability of rods in central retina. *Investigative Ophthalmology and Visual Science*, *34*(12), 3278–3296.
- Curcio, C., Sloan, K., Packer, O., Hendrickson, A., & Kalina, R. (1987). Distribution of cones in human and monkey retina: individual variability and radial asymmetry. *Science*, *236*(4801), 579–582.
<https://doi.org/10.1126/science.3576186>
- Curcio, Christine A., & Drucker, D. N. (1993). Retinal ganglion cells in Alzheimer's disease and aging. *Annals of Neurology*, *33*(3), 248–257.
<https://doi.org/10.1002/ana.410330305>

- Czeisler, C. A., Duffy, J. F., Shanahan, T. L., Brown, E. N., Mitchell, J. F., Rimmer, D. W., Ronda, J. M., Silva, E. J., Allan, J. S., Emens, J. S., Dijk, D. J., & Kronauer, R. E. (1999). Stability, precision, and near-24-hour period of the human circadian pacemaker. *Science*, *284*(5423), 2177–2181.
<https://doi.org/10.1126/science.284.5423.2177>
- Dacey, D. M., Liao, H. W., Peterson, B. B., Robinson, F. R., Smith, V. C., Pokomy, J., Yau, K. W., & Gamlin, P. D. (2005). Melanopsin-expressing ganglion cells in primate retina signal colour and irradiance and project to the LGN. *Nature*, *433*(7027), 749–754. <https://doi.org/10.1038/nature03387>
- Daneault, V., Dumont, M., Massé, Vandewalle, G., & Carrier, J. (2016). Light-sensitive brain pathways and aging. *Journal of Physiological Anthropology*, *35*(1), 1–12. <https://doi.org/10.1186/s40101-016-0091-9>
- Daneault, Véronique, Vandewalle, G., Hébert, M., Teikari, P., Mure, L. S., Doyon, J., Gronfier, C., Cooper, H. M., Dumont, M., & Carrier, J. (2012). Does pupil constriction under blue and green monochromatic light exposure change with age? *Journal of Biological Rhythms*, *27*(3), 257–264.
<https://doi.org/10.1177/0748730412441172>
- de Castro, A., Benito, A., Manzanera, S., Mompeán, J., Cañizares, B., Martínez, D., Marín, J. M., Grulkowski, I., & Artal, P. (2018). Three-dimensional cataract crystalline lens imaging with swept-source optical coherence tomography. *Investigative Ophthalmology and Visual Science*, *59*(2), 897–903.
<https://doi.org/10.1167/iovs.17-23596>
- de Castro, A., Rosales, P., & Marcos, S. (2007). Tilt and decentration of intraocular

- lenses in vivo from Purkinje and Scheimpflug imaging. Validation study. *Journal of Cataract and Refractive Surgery*, 33(3), 418–429.
<https://doi.org/10.1016/j.jcrs.2006.10.054>
- De Loewenfeld, I. E. (1979). Pupillary changes related to age. In *Topics in Neuro-Ophthalmology* (Vol. 130, pp. 124–150). Williams & Wilkins.
<http://ci.nii.ac.jp/naid/10029689758/en/>
- Delori, F. C., & Burns, S. A. (1996). Fundus reflectance and the measurement of crystalline lens density. *Journal of the Optical Society of America A*, 13(2), 215. <https://doi.org/10.1364/josaa.13.000215>
- Duffy, J. F., Zeitzer, J. M., & Czeisler, C. A. (2007). Decreased sensitivity to phase-delaying effects of moderate intensity light in older subjects. *Neurobiology of Aging*, 28(5), 799–807. <https://doi.org/10.1016/j.neurobiolaging.2006.03.005>
- Emery, J., & Little, J. (1979). Phacoemulsification and aspiration of cataracts: Surgical techniques, complications, and results. In *Mosby*. Mosby Inc.
<http://www.getcited.org/pub/101964979>
- 江藤太亮, 松森孝平, 李相逸, 樋口重和. (2018). 瞳孔の対光反射のスペクトル感度に関する研究：児童と若年成人の比較. *日本生理人類学会誌*, 23(2), 63–67. https://doi.org/10.20718/jjpa.23.2_63
- 江藤太亮, 樋口重和. (2021). ipRGCの発見と概日リズム研究の発展. *日本色彩学会誌*, 45(1), 15–18.
- Eto, T., Teikari, P., Najjar, R. P., Nishimura, Y., Motomura, Y., Kuze, M., & Higuchi, S. (2020). A Purkinje image-based system for an assessment of the density and transmittance spectra of the human crystalline lens in vivo.

- Scientific Reports*, 10(1), 16445. <https://doi.org/10.1038/s41598-020-73541-y>
- Gamlin, P. D. R., McDougal, D. H., Pokorny, J., Smith, V. C., Yau, K. W., & Dacey, D. M. (2007). Human and macaque pupil responses driven by melanopsin-containing retinal ganglion cells. *Vision Research*, 47(7), 946–954. <https://doi.org/10.1016/j.visres.2006.12.015>
- Gooley, J. J., Lu, J., Chou, T. C., Scammell, T. E., & Saper, C. B. (2001). Melanopsin in cells of origin of the retinohypothalamic tract. *Nature Neuroscience*, 4(12), 1165–1165. <https://doi.org/10.1038/nn768>
- Gooley, J. J., Lu, J., Fischer, D., & Saper, C. B. (2003). A broad role for melanopsin in nonvisual photoreception. *Journal of Neuroscience*, 23(18), 7093–7106. <https://doi.org/10.1523/jneurosci.23-18-07093.2003>
- Gooley, J. J., Mien, I. H., St. Hilaire, M. A., Yeo, S. C., Chua, E. C. P., van Reen, E., Hanley, C. J., Hull, J. T., Czeisler, C. A., & Lockley, S. W. (2012). Melanopsin and Rod-cone photoreceptors play different roles in mediating pupillary light responses during exposure to continuous light in humans. *Journal of Neuroscience*, 32(41), 14242–14253. <https://doi.org/10.1523/JNEUROSCI.1321-12.2012>
- Gooley, J. J., Rajaratnam, S. M. W., Brainard, G. C., Kronauer, R. E., Czeisler, C. A., & Lockley, S. W. (2010). Spectral Responses of the Human Circadian System Depend on the Irradiance and Duration of Exposure to Light. *Science Translational Medicine*, 2(31), 31ra33-31ra33. <https://doi.org/10.1126/scitranslmed.3000741>
- Grulkowski, I., Manzanera, S., Cwiklinski, L., Mompeán, J., de Castro, A., Marin, J.

- M., & Artal, P. (2018). Volumetric macro- and micro-scale assessment of crystalline lens opacities in cataract patients using long-depth-range swept source optical coherence tomography. *Biomedical Optics Express*, *9*(8), 3821. <https://doi.org/10.1364/boe.9.003821>
- Guth, S. L., & Lodge, H. R. (1973). Heterochromatic additivity, foveal spectral sensitivity, and a new color model*. *Journal of the Optical Society of America*, *63*(4), 450–462. <https://doi.org/10.1364/JOSA.63.000450>
- Hanifin, J. P., Lockley, S. W., Cecil, K., West, K., Jablonski, M., Warfield, B., James, M., Ayers, M., Byrne, B., Gerner, E., Pineda, C., Rollag, M., & Brainard, G. C. (2019). Randomized trial of polychromatic blue-enriched light for circadian phase shifting, melatonin suppression, and alerting responses. *Physiology and Behavior*, *198*, 57–66. <https://doi.org/10.1016/j.physbeh.2018.10.004>
- Hattar, S., Liao, H. W., Takao, M., Berson, D. M., & Yau, K. W. (2002). Melanopsin-containing retinal ganglion cells: Architecture, projections, and intrinsic photosensitivity. In *Science* (Vol. 295, Issue 5557). Springer-er-Verlag. <https://doi.org/10.1126/science.1069609>
- Hébert, M., Martin, S. K., Lee, C., & Eastman, C. I. (2002). The effects of prior light history on the suppression of melatonin by light in humans. *Journal of Pineal Research*, *33*(4), 198–203. <https://doi.org/10.1034/j.1600-079X.2002.01885.x>
- Herljevic, M., Middleton, B., Thapan, K., & Skene, D. J. (2005). Light-induced melatonin suppression: Age-related reduction in response to short wavelength light. *Experimental Gerontology*, *40*(3), 237–242.

<https://doi.org/10.1016/j.exger.2004.12.001>

- Higuchi, S., Hida, A., Tsujimura, S. I., Mishima, K., Yasukouchi, A., Lee, S. II, Kinjyo, Y., & Miyahira, M. (2013). Melanopsin Gene Polymorphism I394T Is Associated with Pupillary Light Responses in a Dose-Dependent Manner. *PLoS ONE*, 8(3). <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0060310>
- Higuchi, S., Ishibashi, K., Aritake, S., Enomoto, M., Hida, A., Tamura, M., Kozaki, T., Motohashi, Y., & Mishima, K. (2008). Inter-individual difference in pupil size correlates to suppression of melatonin by exposure to light. *Neuroscience Letters*, 440(1), 23–26. <https://doi.org/10.1016/j.neulet.2008.05.037>
- Higuchi, S., Motohashi, Y., Ishibashi, K., & Maeda, T. (2007). Influence of eye colors of Caucasians and Asians on suppression of melatonin secretion by light. *American Journal of Physiology-Regulatory, Integrative and Comparative Physiology*, 292(6), R2352–R2356. <https://doi.org/10.1152/ajpregu.00355.2006>
- Higuchi, S., Nagafuchi, Y., Lee, S. II, & Harada, T. (2014). Influence of light at night on melatonin suppression in children. *Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism*, 99(9), 3298–3303. <https://doi.org/10.1210/jc.2014-1629>
- Ho Mien, I., Chua, E. C.-P., Lau, P., Tan, L.-C., Lee, I. T.-G., Yeo, S.-C., Tan, S. S., & Gooley, J. J. (2014). Effects of Exposure to Intermittent versus Continuous Red Light on Human Circadian Rhythms, Melatonin Suppression, and Pupillary Constriction. *PLoS ONE*, 9(5), e96532. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0096532>
- Horne, J. A., & Ostberg, O. (1976). A self assessment questionnaire to determine Morningness Eveningness in human circadian rhythms. *International Journal*

of Chronobiology, 4(2), 97–110.

岩田三千子, 岡嶋克典, 氏家弘裕. (2001). 照度レベルに依存するコントラスト感度の加齢変化. *照明学会誌*, 85(5), 352–359.

https://doi.org/10.2150/jiej1980.85.5_352

Jackson, G. R., Owsley, C., Cordle, E. P., & Finley, C. D. (1998). Aging and scotopic sensitivity. *Vision Research*, 38(22), 3655–3662.

[https://doi.org/10.1016/S0042-6989\(98\)00044-3](https://doi.org/10.1016/S0042-6989(98)00044-3)

Jackson, G. R., Owsley, C., & McGwin, G. (1999). Aging and dark adaptation. *Vision Research*, 39(23), 3975–3982. [https://doi.org/10.1016/S0042-6989\(99\)00092-9](https://doi.org/10.1016/S0042-6989(99)00092-9)

Johnson, C. A., Howard, D. L., Marshall, D., & Shu, H. (1993). A noninvasive video-based method of measuring lens transmission properties of the human eye. *Optometry and Vision Science*, 70(11), 944–955.

<https://doi.org/10.1097/00006324-199311000-00012>

Kankipati, L., Girkin, C. A., & Gamlin, P. D. (2010). Post-illumination pupil response in subjects without ocular disease. *Investigative Ophthalmology and Visual Science*, 51(5), 2764–2769. <https://doi.org/10.1167/iovs.09-4717>

Kankipati, L., Girkin, C. A., & Gamlin, P. D. (2011). The post-illumination pupil response is reduced in glaucoma patients. *Investigative Ophthalmology and Visual Science*, 52(5), 2287–2292. <https://doi.org/10.1167/iovs.10-6023>

Kantermann, T., & Roenneberg, T. (2009). Is Light-At-Night a Health Risk Factor or a Health Risk Predictor? *Chronobiology International*, 26(6), 1069–1074.

<https://doi.org/10.3109/07420520903223984>

- Kar, T., Aksoy, Y., Yıldırım, Y., Kaya, A., Ayata, A., & Ünal, M. H. (2016). Quantitative Scheimpflug camera study of the lens density in healthy Turkish population. *International Ophthalmology*, *36*(6), 819–827.
<https://doi.org/10.1007/s10792-016-0203-x>
- Katsuura, T., & Lee, S. (2019). A review of the studies on nonvisual lighting effects in the field of physiological anthropology. *Journal of Physiological Anthropology*, *38*(1), 1–18. <https://doi.org/10.1186/s40101-018-0190-x>
- 川口順子, 庄山茂子, 栃原裕, 團野哲也. (2005). 100 hue testによる高齢者と若年者の色彩弁別能力の比較. *日本生理人類学会誌*, *10*(3), 101–108.
https://doi.org/10.20718/jjpa.10.3_101
- 川島祐貴, 永井岳大, 山内泰樹. (2014). 日本人の黄斑色素濃度分布の測定. *VISION*, *26*(2), 82–85.
- Khalsa, S. B. S., Jewett, M. E., Cajochen, C., & Czeisler, C. A. (2003). A phase response curve to single bright light pulses in human subjects. *Journal of Physiology*, *549*(3), 945–952. <https://doi.org/10.1113/jphysiol.2003.040477>
- Kim, Y. N., Park, J. H., & Tchah, H. (2016). Quantitative analysis of lens nuclear density using optical coherence tomography (OCT) with a liquid optics interface: Correlation between OCT images and LOCS III grading. *Journal of Ophthalmology*, *2016*, 1–5. <https://doi.org/10.1155/2016/3025413>
- Kirschfeld, K. (1982). Carotenoid pigments: their possible role in protecting against photooxidation in eyes and photoreceptor cells. *Proceedings of the Royal Society of London. Series B. Biological Sciences*, *216*(1202), 71–85.
<https://doi.org/10.1098/rspb.1982.0061>

- Kirwan, J. F., Venter, L., Stulting, A. A., & Murdoch, I. E. (2003). LOCS III examination at the slit lamp, do settings matter? *Ophthalmic Epidemiology*, *10*(4), 259–266. <https://doi.org/10.1076/oep.10.4.259.15908>
- Kitahara, K. (1997). Eye and Visual System. *Journal of the Illuminating Engineering Institute of Japan*, *81*(6), 488–492. https://doi.org/10.2150/jiej.1980.81.6_488
- Knoblauch, K., Saunders, F., Kusuda, M., Hynes, R., Podgor, M., Higgins, K. E., & de Monasterio, F. M. (1987). Age and illuminance effects in the Farnsworth-Munsell 100-hue test. *Applied Optics*, *26*(8), 1441. <https://doi.org/10.1364/ao.26.001441>
- Kozaki, T., Koga, S., Toda, N., Noguchi, H., & Yasukouchi, A. (2008). Effects of short wavelength control in polychromatic light sources on nocturnal melatonin secretion. *Neuroscience Letters*, *439*(3), 256–259. <https://doi.org/10.1016/j.neulet.2008.05.035>
- Kozaki, T., Kubokawa, A., Taketomi, R., & Hatae, K. (2016). Light-induced melatonin suppression at night after exposure to different wavelength composition of morning light. *Neuroscience Letters*, *616*, 1–4. <https://doi.org/10.1016/j.neulet.2015.12.063>
- Kraneburg, A., Franke, S., Methling, R., & Griefahn, B. (2017). Effect of color temperature on melatonin production for illumination of working environments. *Applied Ergonomics*, *58*, 446–453. <https://doi.org/10.1016/j.apergo.2016.08.006>
- Kruithof, A. A. (1941). Tubular luminescence lamps for general illumination.

- Philips Tech. Review*, 6, 65–96. <http://ci.nii.ac.jp/naid/10004342894/ja/>
- Lee, E. C. (2008). Fake iris detection method using Purkinje images based on gaze position. *Optical Engineering*, 47(6), 067204.
<https://doi.org/10.1117/1.2947582>
- Lee, J. W., Cho, C. W., Shin, K. Y., Lee, E. C., & Park, K. R. (2012). 3D gaze tracking method using Purkinje images on eye optical model and pupil. *Optics and Lasers in Engineering*, 50(5), 736–751.
<https://doi.org/10.1016/j.optlaseng.2011.12.001>
- Lee, S., Matsumori, K., Nishimura, K., Nishimura, Y., Ikeda, Y., Eto, T., & Higuchi, S. (2018). Melatonin suppression and sleepiness in children exposed to blue-enriched white LED lighting at night. *Physiological Reports*, 6(24), e13942.
<https://doi.org/10.14814/phy2.13942>
- Lewy, A. J., & Sack, R. L. (1989). The Dim Light Melatonin Onset as a Marker for Circadian Phase Position. *Chronobiology International*, 6(1), 93–102.
<https://doi.org/10.3109/07420528909059144>
- Lewy, A. J., Wehr, T. A., Goodwin, F. K., Newsome, D. A., & Markey, S. P. (1980). Light suppresses melatonin secretion in humans. *Science*, 210(4475), 1267–1269. <https://doi.org/10.1126/science.7434030>
- Lockley, S. W., Brainard, G. C., & Czeisler, C. A. (2003). High sensitivity of the human circadian melatonin rhythm to resetting by short wavelength light. *Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism*, 88(9), 4502–4505.
<https://doi.org/10.1210/jc.2003-030570>
- Loskutova, E., Nolan, J., Howard, A., & Beatty, S. (2013). Macular pigment and its

- contribution to vision. *Nutrients*, 5(6), 1962–1969.
<https://doi.org/10.3390/nu5061962>
- Lucas, R. J., Douglas, R. H., & Foster, R. G. (2001). Characterization of an ocular photopigment capable of driving pupillary constriction in mice. *Nature Neuroscience*, 4(6), 621–626. <https://doi.org/10.1038/88443>
- Lucas, R. J., Peirson, S. N., Berson, D. M., Brown, T. M., Cooper, H. M., Czeisler, C. A., Figueiro, M. G., Gamlin, P. D., Lockley, S. W., O’Hagan, J. B., Price, L. L. A., Provencio, I., Skene, D. J., & Brainard, G. C. (2014). Measuring and using light in the melanopsin age. In *Trends in Neurosciences* (Vol. 37, Issue 1, pp. 1–9). <https://doi.org/10.1016/j.tins.2013.10.004>
- Makhotkina, N. Y., Berendschot, T. T. J. M., van den Biggelaar, F. J. H. M., Weik, A. R. H., & Nuijts, R. M. M. A. (2018). Comparability of subjective and objective measurements of nuclear density in cataract patients. *Acta Ophthalmologica*, 96(4), 356–363. <https://doi.org/10.1111/aos.13694>
- 松井英一郎, 松島博之, 松本佳浩, 妹尾正. (2008). 加齢と眼疾患. *Dokkyo Journal of Medical Sciences*, 35(3), 251–258.
- McDougal, D. H., & Gamlin, P. D. (2010). The influence of intrinsically-photosensitive retinal ganglion cells on the spectral sensitivity and response dynamics of the human pupillary light reflex. *Vision Research*, 50(1), 72–87. <https://doi.org/10.1016/j.visres.2009.10.012>
- McGlashan, E. M., Poude, G. R., Vidafar, P., Drummond, S. P. A., & Cain, S. W. (2018). Imaging individual differences in the response of the human suprachiasmatic area to light. *Frontiers in Neurology*, 9(NOV).

<https://doi.org/10.3389/fneur.2018.01022>

Mellerio, J. (1987). Yellowing of the human lens: Nuclear and cortical contributions. *Vision Research*, 27(9), 1581–1587.

[https://doi.org/10.1016/0042-6989\(87\)90166-0](https://doi.org/10.1016/0042-6989(87)90166-0)

Michael, R., & Bron, A. J. (2011). The ageing lens and cataract: A model of normal and pathological ageing. *Philosophical Transactions of the Royal Society B: Biological Sciences*, 366(1568), 1278–1292.

<https://doi.org/10.1098/rstb.2010.0300>

Millodot, M. (2018). Dictionary of Optometry and Vision Science. In *Clinical and Experimental Optometry* (Vol. 92, Issue 5). Elsevier.

<https://doi.org/10.1016/C2015-0-06059-2>

Millodot, M., & Newton, I. A. (1976). A possible change of refractive index with age and its relevance to chromatic aberration. *Albrecht von Graefe's Archive for Clinical and Experimental Ophthalmology*, 201(2), 159–167.

<https://doi.org/10.1007/BF00410067>

Moore, R. Y., & Eichler, V. B. (1972). Loss of a circadian adrenal corticosterone rhythm following suprachiasmatic lesions in the rat. *Brain Research*, 42(1), 201–206. [https://doi.org/10.1016/0006-8993\(72\)90054-6](https://doi.org/10.1016/0006-8993(72)90054-6)

Munch, M., Leon, L., Collomb, S., & Kawasaki, A. (2015). Comparison of acute non-visual bright light responses in patients with optic nerve disease, glaucoma and healthy controls. *Scientific Reports*, 5. <https://doi.org/10.1038/srep15185>

Münch, M., Nowozin, C., Regente, J., Bes, F., De Zeeuw, J., Hädel, S.,

Wahnschaffe, A., & Kunz, D. (2017). Blue-Enriched Morning Light as a

- Countermeasure to Light at the Wrong Time: Effects on Cognition, Sleepiness, Sleep, and Circadian Phase. *Neuropsychobiology*, 74(4), 207–218.
<https://doi.org/10.1159/000477093>
- Nagare, R., Plitnick, B., & Figueiro, M. G. (2019). Effect of exposure duration and light spectra on nighttime melatonin suppression in adolescents and adults. *Lighting Research and Technology*, 51(4), 530–543.
<https://doi.org/10.1177/1477153518763003>
- Najjar, R. P., Chiquet, C., Teikari, P., Cornut, P. L., Claustrat, B., Denis, P., Cooper, H. M., & Gronfier, C. (2014). Aging of non-visual spectral sensitivity to light in humans: Compensatory mechanisms? *PLoS ONE*, 9(1), e85837.
<https://doi.org/10.1371/journal.pone.0085837>
- Najjar, R. P., Teikari, P., Cornut, P. L., Knoblauch, K., Cooper, H. M., & Gronfier, C. (2016). Heterochromatic flicker photometry for objective lens density quantification. *Investigative Ophthalmology and Visual Science*, 57(3), 1063–1071. <https://doi.org/10.1167/iovs.15-18642>
- Najjar, R. P., & Zeitzer, J. M. (2016). Temporal integration of light flashes by the human circadian system. *Journal of Clinical Investigation*, 126(3), 938–947.
<https://doi.org/10.1172/JCI82306>
- Navara, K. J., & Nelson, R. J. (2007). The dark side of light at night: Physiological, epidemiological, and ecological consequences. *Journal of Pineal Research*, 43(3), 215–224. <https://doi.org/10.1111/j.1600-079X.2007.00473.x>
- Navarro, R., Méndez-Morales, J. A., & Santamaría, J. (1986). Optical quality of the eye lens surfaces from roughness and diffusion measurements. *Journal of the*

- Optical Society of America A*, 3(2), 228. <https://doi.org/10.1364/josaa.3.000228>
- Norren, D. V., & Vos, J. J. (1974). Spectral transmission of the human ocular media. *Vision Research*, 14(11), 1237–1244. [https://doi.org/10.1016/0042-6989\(74\)90222-3](https://doi.org/10.1016/0042-6989(74)90222-3)
- Obrosova, I. G., Chung, S. S. M., & Kador, P. F. (2010). Diabetic cataracts: Mechanisms and management. *Diabetes/Metabolism Research and Reviews*, 26(3), 172–180. <https://doi.org/10.1002/dmrr.1075>
- 岡嶋克典, 岩田三千子. (1998). 水晶体加齢モデルによる高齢者の照明シミュレーションと最適照度の検討. *照明学会誌*, 82(8), 564–572. https://doi.org/10.2150/jiej1980.82.8_564
- 大井尚行, 笠尾円, 高橋浩伸. (2007). 生活行為を想定した室内照度・色温度の好ましさに関する模型実験. *日本建築学会環境系論文集*, 72(614), 87–92. https://doi.org/10.3130/aije.72.87_2
- Owsley, C. (2016). Vision and Aging. *Annual Review of Vision Science*, 2(1), 255–271. <https://doi.org/10.1146/annurev-vision-111815-114550>
- Owsley, C., Sekuler, R., & Siemsen, D. (1983). Contrast sensitivity throughout adulthood. *Vision Research*, 23(7), 689–699. [https://doi.org/10.1016/0042-6989\(83\)90210-9](https://doi.org/10.1016/0042-6989(83)90210-9)
- Panda, S., Sato, T. K., Castrucci, A. M., Rollag, M. D., DeGrip, W. J., Hogenesch, J. B., Provencio, I., & Kay, S. A. (2002). Melanopsin (Opn4) requirement for normal light-induced circadian phase shifting. *Science*, 298(5601), 2213–2216. <https://doi.org/10.1126/science.1076848>
- Panthier, C., de Wazieres, A., Rouger, H., Moran, S., Saad, A., & Gatinel, D.

- (2019). Average lens density quantification with swept-source optical coherence tomography: optimized, automated cataract grading technique. *Journal of Cataract and Refractive Surgery*, 45(12), 1746–1752.
<https://doi.org/10.1016/j.jcrs.2019.07.033>
- Patrick, Y., Lee, A., Raha, O., Pillai, K., Gupta, S., Sethi, S., Mukeshimana, F., Gerard, L., Moghal, M. U., Saleh, S. N., Smith, S. F., Morrell, M. J., & Moss, J. (2017). Effects of sleep deprivation on cognitive and physical performance in university students. *Sleep and Biological Rhythms*, 15(3), 217–225.
<https://doi.org/10.1007/s41105-017-0099-5>
- Paulhus, D. L. (1991). Measurement and Control of Response Bias. In J. P. Robinson, P. R. Shaver, & L. S. B. T.-M. of P. and S. P. A. Wrightsman (Eds.), *Measures of personality and social psychological attitudes* (pp. 17–59). Academic Press. <https://doi.org/https://doi.org/10.1016/B978-0-12-590241-0.50006-X>
- Pease, P. L., Adams, A. J., & Nuccio, E. (1987). Optical density of human macular pigment. *Vision Research*, 27(5), 705–710. [https://doi.org/10.1016/0042-6989\(87\)90067-8](https://doi.org/10.1016/0042-6989(87)90067-8)
- Phillips, A. J. K., Vidafar, P., Burns, A. C., McGlashan, E. M., Anderson, C., Rajaratnam, S. M. W., Lockley, S. W., & Cain, S. W. (2019). High sensitivity and interindividual variability in the response of the human circadian system to evening light. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*, 116(24), 12019–12024.
<https://doi.org/10.1073/pnas.1901824116>

- Pokorny, J., Smith, V. C., & Lutze, M. (1987). Aging of the human lens. *Applied Optics*, 26(8), 1437–1440. <https://doi.org/10.1364/ao.26.001437>
- Prayag, A. S., Najjar, R. P., & Gronfier, C. (2019). Melatonin suppression is exquisitely sensitive to light and primarily driven by melanopsin in humans. *Journal of Pineal Research*, 66(4), e12562. <https://doi.org/10.1111/jpi.12562>
- Provencio, I., Rodriguez, I. R., Jiang, G., Hayes, W. P., Moreira, E. F., & Rollag, M. D. (2000). A novel human opsin in the inner retina. *Journal of Neuroscience*, 20(2), 600–605. <https://doi.org/10.1523/jneurosci.20-02-00600.2000>
- Rosales, P., De Castro, A., Jiménez-Alfaro, I., & Marcos, S. (2010). Intraocular lens alignment from Purkinje and Scheimpflug imaging. *Clinical and Experimental Optometry*, 93(6), 400–408. <https://doi.org/10.1111/j.1444-0938.2010.00514.x>
- Ruddock, K. H. (1965a). The effect of age upon colour vision-I. response in the receptor system of the human eye. *Vision Research*, 5(1–3), 37–45. [https://doi.org/10.1016/0042-6989\(65\)90073-8](https://doi.org/10.1016/0042-6989(65)90073-8)
- Ruddock, K. H. (1965b). The effect of age upon colour vision-II. changes with age in light transmission of the ocular media. *Vision Research*, 5(1–3), 47–58. [https://doi.org/10.1016/0042-6989\(65\)90074-x](https://doi.org/10.1016/0042-6989(65)90074-x)
- Rukmini, A. V., Milea, D., Aung, T., & Gooley, J. J. (2017). Pupillary responses to short-wavelength light are preserved in aging. *Scientific Reports*, 7. <https://doi.org/10.1038/srep43832>
- Said, F. S., & Weale, R. A. (1959). The Variation with Age of the Spectral Transmissivity of the Living Human Crystalline Lens. *Gerontology*, 3(4), 213–231. <https://doi.org/10.1159/000210900>

- Sakanishi, Y., Awano, M., Mizota, A., Tanaka, M., Murakami, A., & Ohnuma, K. (2012). Age-related changes in spectral transmittance of the human crystalline lens in situ. *Ophthalmologica*, 228(3), 174–180.
<https://doi.org/10.1159/000336721>
- Sample, P. A., Esterson, F. D., Weinreb, R. N., & Boynton, R. M. (1988). The aging lens: In vivo assessment of light absorption in 84 human eyes. *Investigative Ophthalmology and Visual Science*, 29(8), 1306–1311.
- Savage, G. L., Haegerstrom-Portnoy, G., Adams, A. J., & Hewlett, S. E. (1993). Age changes in the optical density of human ocular media. *Clinical Vision Sciences*, 8(1), 97–108. <https://www.researchgate.net/publication/282135465>
- Savage, Gary L., Johnson, C. A., & Howard, D. L. (2001). A comparison of noninvasive objective and subjective measurements of the optical density of human ocular media. *Optometry and Vision Science*, 78(6), 386–395.
<https://doi.org/10.1097/00006324-200106000-00010>
- Schneider, C. A., Rasband, W. S., & Eliceiri, K. W. (2012). NIH Image to ImageJ: 25 years of image analysis. *Nature Methods*, 9(7), 671–675.
<https://doi.org/10.1038/nmeth.2089>
- Shaffer, J. P. (1986). Modified sequentially rejective multiple test procedures. *Journal of the American Statistical Association*, 81(395), 826–831.
<https://doi.org/10.1080/01621459.1986.10478341>
- Shenshen, Y., Minshu, W., Qing, Y., Yang, L., Suodi, Z., & Wei, W. (2016). The effect of cataract surgery on salivary melatonin and sleep quality in aging people. *Chronobiology International*, 33(8), 1064–1072.

<https://doi.org/10.1080/07420528.2016.1197234>

篠森敬三. (2005). 加齢効果に伴う世代間・世代内の視覚感度の個人差. *光学*, 34(6), 299–305. <http://ci.nii.ac.jp/naid/10016149544/en/>

Sletten, T. L., Revell, V. L., Middleton, B., Lederle, K. A., & Skene, D. J. (2009). Age-related changes in acute and phase-advancing responses to monochromatic light. *Journal of Biological Rhythms*, 24(1), 73–84.

<https://doi.org/10.1177/0748730408328973>

Smith, K. A., Schoen, M. W., & Czeisler, C. A. (2004). Adaptation of human pineal melatonin suppression by recent photic history. *Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism*, 89(7), 3610–3614.

<https://doi.org/10.1210/jc.2003-032100>

Souman, J. L., Borra, T., de Goijer, I., Schlangen, L. J. M., Vlaskamp, B. N. S., & Lucassen, M. P. (2018). Spectral Tuning of White Light Allows for Strong Reduction in Melatonin Suppression without Changing Illumination Level or Color Temperature. *Journal of Biological Rhythms*, 33(4), 420–431.

<https://doi.org/10.1177/0748730418784041>

Spitschan, M., Bock, A. S., Ryan, J., Frazzetta, G., Brainard, D. H., & Aguirre, G. K. (2017). The human visual cortex response to melanopsin-directed stimulation is accompanied by a distinct perceptual experience. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*, 114(46), 12291–12296. <https://doi.org/10.1073/pnas.1711522114>

Spitschan, M., Lazar, R., Yetik, E., & Cajochen, C. (2019). No evidence for an S cone contribution to acute neuroendocrine and alerting responses to light.

- Current Biology*, 29(24), R1297–R1298.
<https://doi.org/10.1016/j.cub.2019.11.031>
- Spitschan, M., Stefani, O., Blattner, P., Gronfier, C., Lockley, S., & Lucas, R. (2019). How to Report Light Exposure in Human Chronobiology and Sleep Research Experiments. *Clocks & Sleep*, 1(3), 280–289.
<https://doi.org/10.3390/clockssleep1030024>
- St Hilaire, M. A., Gooley, J. J., Khalsa, S. B. S., Kronauer, R. E., Czeisler, C. A., & Lockley, S. W. (2012). Human phase response curve to a 1 h pulse of bright white light. *Journal of Physiology*, 590(13), 3035–3045.
<https://doi.org/10.1113/jphysiol.2012.227892>
- Stevens, R. G., & Zhu, Y. (2015). Electric light, particularly at night, disrupts human circadian rhythmicity: is that a problem? *Philosophical Transactions of the Royal Society B: Biological Sciences*, 370(1667), 20140120.
<https://doi.org/10.1098/rstb.2014.0120>
- Stringham, J. M., & Hammond, B. R. (2007). Compensation for light loss due to filtering by macular pigment: Relation to hue cancellation. *Ophthalmic and Physiological Optics*, 27(3), 232–237. <https://doi.org/10.1111/j.1475-1313.2007.00462.x>
- Sun, M., de Castro, A., Ortiz, S., Perez-Merino, P., Birkenfeld, J., & Marcos, S. (2014). Intraocular lens alignment from an en face optical coherence tomography image Purkinje-like method. *Optical Engineering*, 53(6), 061704.
<https://doi.org/10.1117/1.oe.53.6.061704>
- Taberner, J., Benito, A., Nourrit, V., & Artal, P. (2006). Instrument for measuring

- the misalignments of ocular surfaces. *Optics Express*, *14*(22), 10945.
<https://doi.org/10.1364/oe.14.010945>
- Taberero, J., Chirre, E., Hervella, L., Prieto, P., & Artal, P. (2016). The accommodative ciliary muscle function is preserved in older humans. *Scientific Reports*, *6*(1), 1–7. <https://doi.org/10.1038/srep25551>
- 田口亮. (2015). 視覚システムとその特性に基づく画像処理. *Journal of Signal Processing*, *19*(1), 3–14. <https://doi.org/10.2299/jsp.19.3>
- Tähkämö, L., Partonen, T., & Pesonen, A. K. (2019). Systematic review of light exposure impact on human circadian rhythm. In *Chronobiology International* (Vol. 36, Issue 2, pp. 151–170). Taylor and Francis Ltd.
<https://doi.org/10.1080/07420528.2018.1527773>
- Tan, A. C., Loon, S. C., Choi, H., & Thean, L. (2008). Lens Opacities Classification System III: Cataract grading variability between junior and senior staff at a Singapore hospital. *Journal of Cataract and Refractive Surgery*, *34*(11), 1948–1952. <https://doi.org/10.1016/j.jcrs.2008.06.037>
- 田崎勝也, 申知元. (2017). 日本人の回答バイアス. *心理学研究*, 32–42.
- Teikari, P., Najjar, R. P., Knoblauch, K., Dumortier, D., Cornut, P.-L., Denis, P., Cooper, H. M., & Gronfier, C. (2012). Refined flicker photometry technique to measure ocular lens density. *Journal of the Optical Society of America A*, *29*(11), 2469–2478. <https://doi.org/10.1364/josaa.29.002469>
- Thapan, K., Arendt, J., & Skene, D. J. (2001). An action spectrum for melatonin suppression: Evidence for a novel non-rod, non-cone photoreceptor system in humans. *Journal of Physiology*, *535*(1), 261–267.

<https://doi.org/10.1111/j.1469-7793.2001.t01-1-00261.x>

- Tsujimura, S. I., Ukai, K., Ohama, D., Nuruki, A., & Yunokuchi, K. (2010). Contribution of human melanopsin retinal ganglion cells to steady-state pupil responses. *Proceedings of the Royal Society B: Biological Sciences*, 277(1693), 2485–2492. <https://doi.org/10.1098/rspb.2010.0330>
- Turner, P. L., & Mainster, M. A. (2008). Circadian photoreception: Ageing and the eye's important role in systemic health. *British Journal of Ophthalmology*, 92(11), 1439–1444. <https://doi.org/10.1136/bjo.2008.141747>
- 鵜飼一彦. (2004). 眼の仕組みと脳への経路. *映像情報メディア学会誌*, 58(1), 38–43. <https://doi.org/10.3169/itej.58.38>
- van de Kraats, J., & van Norren, D. (2007). Optical density of the aging human ocular media in the visible and the UV. *Journal of the Optical Society of America A*, 24(7), 1842. <https://doi.org/10.1364/josaa.24.001842>
- Van den Berg, T. J.T.P., & Felius, J. (1995). Relationship between spectral transmittance and slit lamp color of human lenses. *Investigative Ophthalmology and Visual Science*, 36(2), 322–329.
- Van Den Berg, T. J.T.P., & Tan, K. E. W. P. (1994). Light transmittance of the human cornea from 320 to 700 nm for different ages. *Vision Research*, 34(11), 1453–1456. [https://doi.org/10.1016/0042-6989\(94\)90146-5](https://doi.org/10.1016/0042-6989(94)90146-5)
- Van Den Berg, Thomas J.T.P., & Ijspeert, J. K. (1995). Light scattering in donor lenses. *Vision Research*, 35(1), 169–177. [https://doi.org/10.1016/0042-6989\(94\)00123-4](https://doi.org/10.1016/0042-6989(94)00123-4)
- van der Meijden, W. P., te Lindert, B. H. W., Bijlenga, D., Coppens, J. E., Gómez-

- Herrero, G., Bruijtel, J., Kooij, J. J. S., Cajochen, C., Bourgin, P., & Van Someren, E. J. W. (2015). Post-illumination pupil response after blue light: Reliability of optimized melanopsin-based phototransduction assessment. *Experimental Eye Research, 139*, 73–80.
<https://doi.org/10.1016/j.exer.2015.07.010>
- Werner, H., LeBourgeois, M. K., Geiger, A., & Jenni, O. G. (2009). Assessment of Chronotype in Four- to Eleven-Year-Old Children: Reliability and Validity of the Children's ChronoType Questionnaire (CCTQ). *Chronobiology International, 26*(5), 992–1014. <https://doi.org/10.1080/07420520903044505>
- Werner, J. S., Peterzell, D. H., & Scheetz, A. J. (1990). Light, vision, and aging. In *Optometry and Vision Science* (Vol. 67, Issue 3, pp. 214–229).
<https://doi.org/10.1097/00006324-199003000-00013>
- Werner, J. S., & Steele, V. G. (1988). Sensitivity of human foveal color mechanisms throughout the life span. *Journal of the Optical Society of America A, 5*(12), 2122–2130. <https://doi.org/10.1364/JOSAA.5.002122>
- Winn, B., Whitaker, D., Elliott, D. B., & Phillips, N. J. (1994). Factors affecting light-adapted pupil size in normal human subjects. *Investigative Ophthalmology and Visual Science, 35*(3), 1132–1137.
- Wong, A. L., Leung, C. K. S., Weinreb, R. N., Cheng, A. K. C., Cheung, C. Y. L., Lam, P. T. H., Pang, C. P., & Lam, D. S. C. (2009). Quantitative assessment of lens opacities with anterior segment optical coherence tomography. *British Journal of Ophthalmology, 93*(1), 61–65.
<https://doi.org/10.1136/bjo.2008.137653>

- Wood, M. (2012). Lightness - The Helmholtz-Kohlrausch effect. In *Out of the Wood* (pp. 20–22). [http://www.mikewoodconsulting.com/articles/Protocol Summer 2012 - HK Effect.pdf](http://www.mikewoodconsulting.com/articles/Protocol%20Summer%202012%20-%20HK%20Effect.pdf)
- Wooten, B. R., Hammond, B. R., & Renzi, L. M. (2007). Using scotopic and photopic flicker to measure lens optical density. *Ophthalmic and Physiological Optics*, 27(4), 321–328. <https://doi.org/10.1111/j.1475-1313.2007.00489.x>
- Wright, H. R., & Lack, L. C. (2001). Effect of light wavelength on suppression and phase delay of the melatonin rhythm. *Chronobiology International*, 18(5), 801–808. <https://doi.org/10.1081/CBI-100107515>
- Xu, J., Pokorny, J., & Smith, V. C. (1997). Optical density of the human lens. *Journal of the Optical Society of America A*, 14(5), 953–960. <https://doi.org/10.1364/josaa.14.000953>
- 矢口博久. (2005). 明るさ分光感度の個人差. *光学*, 34(6), 306–310.
- Yamakawa, M., Tsujimura, S. ichi, & Okajima, K. (2019). A quantitative analysis of the contribution of melanopsin to brightness perception. *Scientific Reports*, 9(1), 1–8. <https://doi.org/10.1038/s41598-019-44035-3>
- Yang, Y., Thompson, K., & Burns, S. A. (2002). Pupil location under mesopic, photopic, and pharmacologically dilated conditions. *Investigative Ophthalmology and Visual Science*, 43(7), 2508–2512. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12091457>
- Yasukouchi, A., Maeda, T., Hara, K., & Furuune, H. (2019). Non-visual effects of diurnal exposure to an artificial skylight, including nocturnal melatonin suppression. *Journal of Physiological Anthropology*, 38(1), 1–12.

<https://doi.org/10.1186/s40101-019-0203-4>

Zagers, N. P. A., & van Norren, D. (2004). Absorption of the eye lens and macular pigment derived from the reflectance of cone photoreceptors. *Journal of the Optical Society of America A*, *21*(12), 2257.

<https://doi.org/10.1364/josaa.21.002257>

Zeimer, R. C., Lim, H. K., & Ogura, Y. (1987). Evaluation of an objective method for the in vivo measurement of changes in light transmittance of the human crystalline lens. *Experimental Eye Research*, *45*(6), 969–976.

[https://doi.org/10.1016/S0014-4835\(87\)80110-0](https://doi.org/10.1016/S0014-4835(87)80110-0)

Zeitzer, J. M., Dijk, D. J., Kronauer, R. E., Brown, E. N., & Czeisler, C. A. (2000). Sensitivity of the human circadian pacemaker to nocturnal light: Melatonin phase resetting and suppression. *Journal of Physiology*, *526*(3), 695–702.

<https://doi.org/10.1111/j.1469-7793.2000.00695.x>

Zeitzer, J. M., Khalsa, S. B. S., Boivin, D. B., Duffy, J. F., Shanahan, T. L., Kronauer, R. E., & Czeisler, C. A. (2005). Temporal dynamics of late-night photic stimulation of the human circadian timing system. *American Journal of Physiology - Regulatory Integrative and Comparative Physiology*, *289*(3 58-3), 839–844. <https://doi.org/10.1152/ajpregu.00232.2005>

Ziegelberger, G. (2013). ICNIRP guidelines on limits of exposure to incoherent visible and infrared radiation. *Health Physics*, *105*(1), 74–96.

<https://doi.org/10.1097/HP.0b013e318289a611>

Zigman, S., Groff, J., Yulo, T., & Griess, G. (1976). Light extinction and protein in lens. *Experimental Eye Research*, *23*(5), 555–567.

[https://doi.org/10.1016/0014-4835\(76\)90163-9](https://doi.org/10.1016/0014-4835(76)90163-9)

付録 A: Ocular media model

第2章の2.2.2節で述べたように、Purkinje image-based systemによって実測された眼内水晶体の分光光学濃度 $D(\lambda)$ から、van de Kraats and van Norrenによって提案されたocular media modelを用いることで、可視光全域(300–700 nm)における分光光学濃度ならびに分光透過率の推定が可能である。

Ocular media model ($D_{media}(\lambda)$)は、5つの分光成分と波長に依存しないオフセットの足し合わせとして以下の式で表される。

$$\begin{aligned}
 D_{media}(\lambda) = & d_{RL}(age) \times M_{RL}(\lambda) \\
 & + d_{TP}(age) \times M_{TP}(\lambda) \\
 & + d_{LY}(age) \times M_{LY}(\lambda) \\
 & + d_{LOUV}(age) \times M_{LOUV}(\lambda) \\
 & + d_{LO}(age) \times M_{LO}(\lambda) \\
 & + d_{neutral}
 \end{aligned}$$

ここで、 λ は光の波長、 M_i は各分光成分のテンプレートを示しており、 d_i は各テンプレートに対する年齢依存のスカラー量の重みを示す。下付き文字の $i=RL, TP, LY, LOUV, LO$ はそれぞれ、Rayleigh loss、tryptophan、lens young、lens old UV、lens oldを表しており、各成分のテンプレートが足し合わされるときの重みが、与えられた変数 age （年齢）によって変化する。

各分光成分のテンプレートの概形を図A-1に示す。5つのテンプレートのうち1つは、波長に依存して単調に減衰する関数で表され、レイリー散乱による光損失で説明されるものである(M_{RL})。一方で、他の4つはガウシアン分布の形状をしている。レイリー散乱による光損失で説明される一つ目の分光成分のテンプレートは以下の式で表される。

$$M_{RL}(\lambda) = (400/\lambda)^4$$

M_{RL} は 400 nm において光学濃度が 1 になるように正規化されている。二つ目のテンプレート M_{TP} は、眼内媒質のたんぱく質の構成要素であるトリプトファンの分光濃度特性を表したものである。トリプトファンは 310 nm 以下の波長の光を強く吸収する特性がある。 M_{TP} は以下の式で表される。

$$M_{TP}(\lambda) = 10.68 \times \exp(-\{[0.057 \times (\lambda - 273)]^2\})$$

ここで、10.68 はテンプレートの 300 nm における光学濃度を 1 に正規化するための定数であり、0.057 (nm⁻¹) はガウス分布の幅を決定する要因、273 (nm) はピーク波長を表している。残りの 3 つのテンプレートは、水晶体の分光吸収特性について調査されてきた複数の実験データに基づいて全て 400 nm において正規化された形状をしている。若い水晶体における分光濃度特性を表すテンプレート M_{LY} は以下の式でよく説明できる。

$$M_{LY}(\lambda) = 2.13 \times \exp(-\{[0.029 \times (\lambda - 370)]^2\})$$

古い（高齢な）水晶体の UV (ultra violet) 領域における分光濃度特性を表すテンプレート M_{LOUV} は以下の式で表される。

$$M_{LOUV}(\lambda) = 11.95 \times \exp(-\{[0.021 \times (\lambda - 325)]^2\})$$

古い水晶体に関するもう一つのテンプレート M_{LO} は、広い幅をもつガウシアン形状を有しており、その裾野は可視光領域まで到達している。 M_{LO} は以下の式で表される。

$$M_{Lo}(\lambda) = 1.43 \times \exp(-\{[0.008 \times (\lambda - 325)]^2\})$$

これらのテンプレートの妥当性は、van de Kraats and van Norren, 2007 内にて検証されている。

Ocular media model の各テンプレートの年齢依存の重みを表す d_i は、年齢に対して線形ではなく、二次関数的な関係性を有しているとして、以下の式で表される。

$$d_i = d_{i,0} + a_i \times age^2$$

ここで、 $d_{i,0}$ は $age=0$ のときの濃度を表しており（つまり切片）、 a_i は傾き（二次勾配）を表している。

van de Kraats and van Norren によって算出された各定数の数値を全て ocular media model ($D_{media}(\lambda)$) に代入すると、最終的に以下の式が導かれる。

$$\begin{aligned} D_{media}(\lambda) = & (0.446 + 0.000031 \times age^2) \times (400/\lambda)^4 \\ & + 14.19 \times 10.68 \times \exp(-\{[0.057 \times (\lambda - 273)]^2\}) \\ & + (0.998 - 0.000063 \times age^2) \\ & \quad \times 2.13 \times \exp(-\{[0.029 \times (\lambda - 370)]^2\}) \\ & + (0.059 - 0.000186 \times age^2) \\ & \quad \times 11.95 \times \exp(-\{[0.021 \times (\lambda - 325)]^2\}) \\ & + (0.016 - 0.000132 \times age^2) \\ & \quad \times 1.43 \times \exp(-\{[0.008 \times (\lambda - 325)]^2\}) \\ & + 0.111 \end{aligned}$$

各定数の導出過程は van de Kraats and van Norren, 2007 を参照されたい。

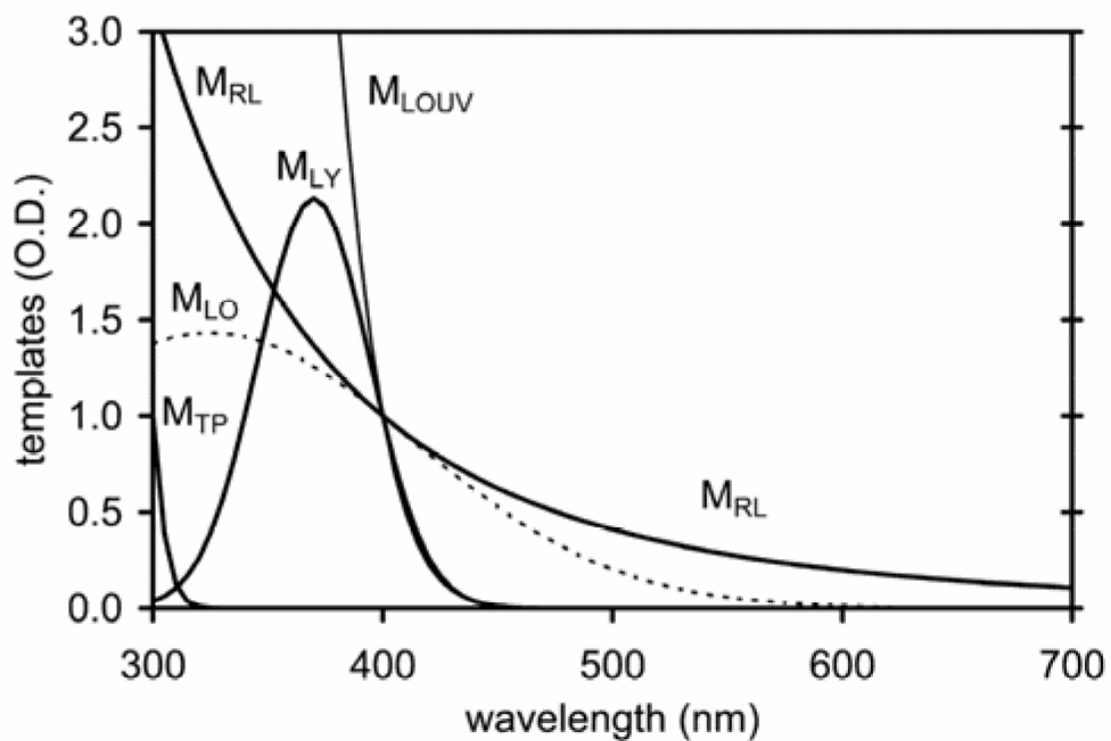


図 A-1. ocular media model における各テンプレートの概形。
 (van de Kraats and van Norren, 2007 より抜粋)