

一話 題一

21世紀になって見つかった視細胞
— “概日リズム” の神経回路日本医科大学感覚情報科学分野
金田 誠

ヒトの体内時計は視交叉上核に存在しますが、そのリズムは24時間ではありません。そのためヒトの体内時計は、その24時間が一日になるように明暗の情報で毎日調節され、“概日リズム”を刻んでいます。しかし網膜の視細胞は形状視（“物体の形の認識”）をつかさどる細胞であり、全体の明るさ（“昼なのか夜なのか？”）に関する情報は抽出できません。このため、ヒトの体内時計がどのような仕組みで調整されているかは長らく謎とされてきました。ここでは21世紀に入って発見された視細胞と、“概日リズム”の神経回路の確立の経緯について紹介したいと思います。

哺乳類以外の脊椎動物（ヘビなど）では、“概日リズム”の調節に必要な明るさの情報は、頭部にある第3の眼（intracranial pineal organ など）で感知されています。しかし哺乳類は第3の眼を持たないため、どこで明るさの情報を感知しているのかを調べるところから研究がすすめられました。

哺乳類の“概日リズム”は、視細胞を持たないモデルマウスや視細胞が完全に退化したモグラでも、明暗刺激に応じて調節されることが知られています。さらに、モデルマウスでは、視細胞がないにもかかわらず“対光反射”が生じることも知られています。またハムスターの“概日リズム”の研究でも、視細胞とは異なる“光を感じる細胞”が網膜に存在しないと説明できない実験事実が報告されました。

こうしたエビデンスに基づいて研究がすすめられ、21世紀に入ってmelanopsinと呼ばれる新しい視物質を持った光感受性を持つ細胞が同定されました。この細胞は視細胞と異なる形状をしている上、網膜の出力層である網膜神経節細胞層に存在していたことから、ipRGC (intrinsically photosensitive retinal ganglion cell) (まだ和名はありません)と命名されました。その後の一連の詳しい研究を通じて、ipRGCは、1) “概日リズム”の調節、2) “対光反射”の2つの機能をつかさどる細胞であることが明らかにされました。ipRGCは、光照射をすると昆虫の視細胞のように脱分極するという特徴を持っており、哺乳類の視細胞のように光照射で過分極するものとは全く異なる性質を持つ細胞であることがわかっています。

ipRGCの研究が進むと、ipRGCは比較的強い光にのみ反応することが明らかとなりました。このためなぜ薄暗い

ところでも“概日リズム”が調整されるのが新たな疑問として提唱されました。最近の研究で、ipRGCが明るさに応じて入力情報を切り替え、すべての明るさをカバーしていることが明らかにされています。つまり、薄暗いところでは桿体や錐体で生じる光応答がipRGCを興奮させ、明るいところではipRGC自身がとらえた明るさの情報でipRGCが興奮するという、2つの入力回路が存在しているという訳です。

現在ipRGCには5種類程度のサブタイプが存在するとされ、一部のサブタイプは、ドーパミンを出す細胞とシナプスを形成することが報告されています。私たちは“明るい浜辺”と“薄暗い部屋の中”のどちらでも黒は黒と認識できますが、同じ黒でもその輝度は大きく異なっています。この二つの環境で黒を黒と認識できるよう網膜は感度調節を行っていますが、この感度調節にはドーパミンの形成する神経回路が関係している可能性があります。ipRGCが全体の明るさの情報を感知してドーパミンの放出量を調整し、網膜全体の感度調節を行っているのかどうかについても今後研究が進められることでしょう。

現在、哺乳類のみがipRGCを網膜に持っている理由については不明です。哺乳類ではヒトとサル以外では色覚はないとされていますが、これは捕食者である恐竜を避けるため夜行性となり、昼の生活に必要な視覚系（色覚）が退化したためとされています。筆者は、色覚と同じような経緯でipRGCも独自の進化をしたのではないかと想像していますが、今後の研究で明らかにされるのではないのでしょうか。

ipRGCに異常が生じると、“概日リズム”形成の障害や“対光反射”の異常が起こるはずですが、最近では、ipRGC細胞数の減少する緑内障における概日リズム障害や、ipRGCへの光の入射量が減る白内障などでみられる睡眠障害との関係、冬季に日照時間が減ると発症するうつ症状（季節性感情障害）との関係などが研究されているようです。また、ipRGCの“概日リズム”調節の強さは、“青の光と緑の光では違う”という研究もあります。こうした研究が進めば、ipRGCの機能障害で生じる疾患への理解が深まるのではないかと考えています。

Conflict of Interest：開示すべき利益相反はなし。

(受付：2021年7月30日)

(受理：2021年9月2日)

日本医科大学医学会雑誌は、本論文に対して、クリエイティブ・コモンズ表示4.0国際(CC BY NC ND)ライセンス(<https://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/>)を採用した。ライセンス採用後も、すべての論文の著作権については、日本医科大学医学会が保持するものとする。ライセンスが付与された論文については、非営利目的の場合、元の論文のクレジットを表示することを条件に、すべての者が、ダウンロード、二次使用、複製、再印刷、頒布を行うことができる。