

光とヒトのメラトニン抑制

樋口重和¹⁾

国立精神・神経センター精神保健研究所精神生理部

ヒトのメラトニンは内因性の概日リズム位相を反映する信頼性の高いホルモンである。一方で、メラトニンは夜の光によって急性に分泌が抑制されることから、生体の光感受性マーカーのひとつとしても用いられている。メラトニン抑制と光の属性に着目した研究として、量(照度)-反応関係や光のスペクトルの影響を明らかにした研究があり、抑制反応の個体差やばらつきに着目した研究として、うつ病を対象とした研究や季節差・民族差に着目した研究などがある。光はメラトニンの抑制以外にも、概日リズム位相、覚醒度、交感神経活動、体温などに影響を及ぼすことから、これらの指標との相関や因果関係を明らかにする試みが行われているが、研究間で共通した関連性は必ずしも得られておらず、一時的なメラトニンの抑制そのものが生体にとってどのような意味を持つのかはよく分かっていない。しかし、光による長期的なメラトニン抑制が健康被害のリスクを高めることが示唆されていることから、メラトニンの抑制されやすい夜間の明るい光は極力避けることが望ましいと考えられる。

1. はじめに

ヒトの場合、メラトニンは主に脳の松果体で生合成され体内に分泌される。昼間はほとんど分泌されず、夜に分泌が高まるといった概日リズムを示し、視交叉上核にある体内時計の位相や周期をよく反映するホルモンである。もう一つの特徴として、光によって分泌が急性に抑制される。光以外の要因の影響を受けにくく、生体の光感受性のマーカーとしてよく用いられている。

網膜で受光した光の情報は、網膜視床下部経路(RHT)を通して体内時計の存在する視交叉上核に伝えられる。その後、信号は脳の外の上頸部交感神経節を経由して松果体に伝えられる。交感神経節後繊維終末から分泌されるノルアドレナリンと松果体のβ受容体が、それぞれ伝達物質とその受容体になる。光は、交感神経終末からのノルアドレナリン放出を抑制し、松果体内でセロトニンからメラトニンを生合成するN-アセチル転移酵素(NAT)の活性を弱めることで、メラトニン生合成が抑制される。

薬理的なメラトニンの作用や動物を使った実験も含めると、メラトニンに関する研究は膨大な数にのぼる。ここでは、ヒトを対象とした光に対するメラトニン抑制に焦点を絞って、今までの研究や最近の知見について紹介する。なお、ヒトの生体リズムとメラトニンに関する全般的な研究については、優れた総説があるのでそちらを参考にされたい²⁾⁶⁾。

2. 照度・スペクトルの影響

ヒトで光によるメラトニン抑制が初めて観察されたのは1980年のことである³⁾。その時の照度は2500 luxであった。その後の量-反応関係を明らかにした研究によれば²⁾³⁾⁶⁾⁹⁾、より低い照度でもメラトニンが抑制されることが示されている。また、光の曝露時間が長いほどメラトニンの抑制も大きくなる²⁾。メラトニンが抑制される最低照度について、研究によって多少のばらつきはあるものの、1~2時間の曝露を想定した場合、300 lux程度の明るさでメラトニンの抑制が引き起こされている。別の研究では、

1) shige@ncnp.go.jp (〒187-8553 東京都小平市小川東町4-1-1)

夜の前半(23:00~5:30)に6.5時間の光曝露を行った場合、120 lux程度の明るさでもメラトニンの抑制が観察されている⁷⁸⁾。驚くことにこの研究では、550 luxの明るさでメラトニンの抑制率は飽和してしまい、9000 luxという高照度光と同じ抑制率になることが報告されている。

光によるメラトニンの抑制は、照度(明るさ)だけに依存しているわけではない。光のスペクトル(波長)にも依存している。2001年にBrainardらとThapanらの2つのグループからヒトのメラトニン抑制のアクションスペクトルが報告され、メラトニン抑制は460nm付近(青色光)の短波長の光で最も大きいことが明らかとなった^{9,79)}。この波長は、錐体細胞の感度のピーク波長(S錐体で約440nm、M錐体で約540nm、L錐体で約570nm)や杆体細胞の感度のピーク波長(507nm)とは一致していない。このことは、従来の視覚系の視細胞(杆体と錐体)とは異なる新たな受容体の存在を示唆するものであった。ちょうど同じ頃に、メラノプシンという視物質を含む光感受性を持った網膜神経節細胞(ipRGC)の存在が発見され、明暗情報を視交叉上核に伝えていることが明らかにされた^{5,27,30)}。ラットやサルを使った実験でメラノプシンを含む神経節細胞も480nmの短波長に対して脱分極されやすいことがわかっており^{5,11)}、メラトニン抑制や位相調節反応などの光の作用が短波長光で強いのは、メラノプシンを含む神経節細胞の関与がおおきいと考えられている。

スペクトルの効果が明らかになるにつれて、従来から光の影響を調べる際に用いられてきた照度という単位に疑問が持たれ始めている^{10,48)}。一般的に緑や青などの単波長光(monochromatic light)を使用する場合、物理量としての放射照度($\mu\text{W}/\text{cm}^2$)または光子量であるフォトン($\text{photons}/\text{cm}^2/\text{s}$)が用いられる。ちなみに照度(lux)は、人間の目を感じる明るさの感覚(視感度)をもとに作られた心理物理的な単位である。同じ物理エネルギーの場合、視感度の高い緑色光と、視感度の低い短波長の青色光を比較すると、青色光の照度は低くなる。しかしながら、両者のメラトニンの抑制率を比較すると、照度が低いにもかかわらず青色光のメラトニンの抑制率が高くなる。過去の研究によれば、同じ光子量($2.8 \times 10^{13} \text{ photons}/\text{cm}^2/\text{s}$)の青色光と緑色光では(照度はそれぞれ、5 luxと68.1 lux)、照度の低い青色光の方がメラトニン抑制率は高い^{11,47)}。位相前進作用を調べた研究では8 luxという低照度の短波長光(436nmと456nmにピークを持つ光、 $28 \mu\text{W}/\text{cm}^2$)でも、

12000 luxの白色光($4300 \mu\text{W}/\text{cm}^2$)と同じ効果が得られている⁷⁶⁾。

3. メラトニン抑制率の求め方の違い

メラトニンの抑制率の大きさに影響を及ぼす要因として、計算方法の違いがある。計算方法は大きく2通りある。光曝露を開始する直前の値を基準に抑制率を求める方法と、Dim Light(DL)条件であらかじめ測定しておいた同じ時刻のメラトニン濃度を基準に抑制率を求める方法である。過去の研究では前者の光曝露直前の値を基準にした研究が多いようである。我々は、12名の被験者に対して夜前半(メラトニンの上昇位相)に4時間の光曝露(1000 lux)を行い、二通りの方法で求めたメラトニン抑制率の比較および相関を調べてみた。その結果、DL条件で測定した同じ時刻のメラトニン濃度を基準にした時の方が、曝露前の値を基準にした時に比べてメラトニン抑制率は高かった(4時間の平均で約1.6倍)。相関に関しては、曝露1時間後では両者に有意な相関は認められなかったが($r = 0.433$)、曝露2時間以降は有意な相関が認められた。また、曝露時間が長いほど両者の相関は強くなり、最も相関の強かったのは曝露4時間後の抑制率であった($r = 0.826$, $p < 0.01$)。メラトニンの抑制率は、計算方法の違いによって値が異なるけれど、両者の相関は維持されていることがわかった。二つの計算方法で1時間後のメラトニン抑制率に相関が無かったのは、曝露直後の値は誤差を生じやすいためと思われる。過去の研究で、90分や2時間の光曝露を採用する研究が多いのも理解できる。

4. うつ病・概日リズム障害とメラトニン抑制

1980年代から1990年代にかけて、うつ病とメラトニンの光抑制の関係が数多く報告されている。1981年にLewyら⁴⁶⁾が、双極性うつ病の患者で光によるメラトニン抑制が大きいことを報告し、双極性うつ病のtrait markerとしての可能性を示唆している⁴¹⁾。しかし、双極性うつ病患者と対照群の間に差がないという研究や⁴⁶⁾、反対に対照群の方で抑制率が高いという報告もある⁴²⁾。季節性感情障害(seasonal affective disorder, SAD)の患者ではメラトニンの抑制率が大きいという研究が多いが^{30,54,71)}、違いがないという研究もある⁵³⁾。大うつ病については健常者と差が無いという研究が多い^{13,42,54)}。

概日リズム障害については、睡眠相後退症候群(delayed sleep phase syndrome, DSPS)の患者は健

常対照群に比べて、メラトニンの抑制率が高いことが報告されている¹⁾。その原因はよくわかっていないが、夜の光に対する感受性が高いという特徴が、位相の後退を引き起こしやすくしている可能性が示唆されている。

SADもDSPSもなぜ光に対するメラトニン抑制率(感受性)が大きくなるのか、その原因やメカニズムがよく分かっていない。しかし、近年、昼間の光曝露履歴が少ないと夜の光に対する感受性が高まることが報告されている^{28,31,66,67)}。SADやDSPS患者の光に対する感受性が高いのは、日中の光曝露量が少ないことを反映した結果かもしれない。

5. 光曝露履歴・季節による影響

日中の光曝露履歴が夜の光の感受性に影響を及ぼすことが近年報告されている。日中の光曝露量が少ないと夜の光に対するメラトニンの抑制が高くなる。屋外でのサングラス着用や部屋の窓を遮光して網膜へ到達する光を200 lux以下に制限して1週間生活すると、ライトボックス(5000~7000 lux)の使用や屋外での光曝露を積極的に行った場合に比べて、夜の光によるメラトニンの抑制率が増加していたという報告²⁶⁾、日中に0.5 luxの暗い実験室で3日間過ごす、200lxの実験室で3日間過ごした場合に比べて、夜の光によるメラトニン抑制率が高くなるという報告⁶⁷⁾、日中の光曝露量が少ない屋内労働者は屋外労働者に比べて、夜の光によるメラトニンの抑制率が高くなるという報告がある⁶⁸⁾。もっと短いスパンの光曝露履歴でさえ、その後の光に対するメラトニン抑制率に影響を及ぼすという報告もある³⁶⁾。光曝露前の2時間を暗黒で過ごす(暗順応状態)と、18 luxの薄暗い明るさで過ごした場合に比べて、その後の光曝露によるメラトニン抑制率が増加している。

日中の光曝露量は、季節によっても変化することが考えられる。今まで、日照時間の季節変動が大きい南極で、メラトニン抑制率に季節差が認められていたが³⁷⁾、中緯度の地域では季節差が認められていなかった^{35,71)}。過去の研究では、日中の光曝露履歴が調べられていなかったため、我々は、冬季の日照時間が極端に短くなる東北地方で、日中の光曝露履歴とメラトニンの抑制率の季節差を調べた。その結果、日照時間の短い冬季では、日中の光曝露量が平均で夏期の約半分まで低下し、冬季では光によるメラトニン抑制率が高まっていたことが分かった³¹⁾。特に、夏期の光受光量が多い個体ほど季節差が大きかった。

日中の光曝露量が低下することに対して光感受性を高めるのは、生理的な適応反応と考えられる。しかし、光感受性を高めるメカニズムについてはよく分かっていない。恒暗環境下に置かれたラットでは、網膜上の視物質であるメラノプシンのmRNAとタンパクの発現量が増加することが報告されている^{24,25)}。メラノプシンを含む網膜神経節細胞(ipRGC)は、光の情報を視交叉上核に伝える重要な役割を担っている。ヒトの場合でも、日中の光曝露量がメラノプシンの発現量に何らかの影響を及ぼしているのかもしれない。

6. 民族・虹彩色・加齢の影響

ヒトが少ない日照条件に対して獲得した遺伝的形質に皮膚の色がある。日照量(紫外線量)の少ない高緯度地域では骨の形成に必要なビタミンD不足を防ぐために、紫外線を吸収しやすい白い皮膚が生まれた。しかし、変化した形質は皮膚の色だけではなく、瞳の色も同様に薄くなったと考えられるが、その意義はよくわかっていない。季節性感情障害(SAD)には民族差があり、白人女性はアジア人女性に比べてSADの有病率が低いことが報告されている⁶⁹⁾。また、SADの患者を対象としたアメリカの調査では、青い虹彩をもつ患者は、濃い虹彩をもつ患者に比べてSADの症状が軽いことが報告されている²²⁾。

我々は、虹彩の濃いアジア人(アジア群)と虹彩の薄い欧米人(コーカソイド群)を対象に光に対するメラトニンの抑制率を比較した。その結果、虹彩の薄いコーカソイド群で、アジア群に比べてメラトニン抑制率が有意に高かった³⁰⁾。この結果は、薄い虹彩が高緯度地域における冬季の日照不足に対して適応的な役割を担っている可能性を示唆するものである。そのメカニズムのひとつとして、薄い虹彩で光の透過が大きいことと、薄い網膜色素上皮による網膜内での光の散乱が大きいことが考えられる^{74,75)}。光の透過や散乱により網膜の視物質がより多くの光を吸収すれば、それだけ視交叉上核に伝わる信号も増え、メラトニンの抑制も大きくなると予測される。

加齢の影響について、高齢者では光に対するメラトニンの抑制率が低下することが報告されており、これは高齢に伴う水晶体の黄変が原因と考えられる²⁹⁾。水晶体の黄変は、メラトニンの抑制に最も影響力のある短波長側の光の透過率を低下させてしまう³⁸⁾。また、瞳孔面積は加齢に伴って小さくなるため⁸⁾、メラトニンの抑制率を小さくする要因として作用しているかもしれないが、これに関する研究は

行われていないようである。

7. 瞳孔・照射部位の影響

瞳孔はカメラのレンズの絞りの役割を果たしており、網膜に到達する光の量を調節している。散瞳薬によって瞳孔を散瞳させるとメラトニン抑制率が高くなる³⁰⁾。メラトニン抑制率だけでなく、瞳孔面積も個体差が大きいことが知られている⁷⁷⁾。我々の最近の研究で両者の関連を調べたところ、光曝露時の瞳孔面積とメラトニン抑制率には正の相関があり、光曝露時の瞳孔面積が大きい個体ほどメラトニンの抑制率が高いことを明らかにした。

網膜への照射角度がメラトニンの抑制率に影響するという報告もある。網膜の鼻側に照射した光は耳側に照射した光に比べてメラトニンの抑制率が高く^{61,75)}、また、網膜の下側への照射は(上方からの光照射)、網膜上側への照射に比べて、メラトニンの抑制率が高くなる^{21,43)}。これらの結果は、視細胞の網膜上の分布(密度)の違いを反映しているかもしれない。ipRGCの分布がラットで調べられている。その結果によると、ipRGCは網膜の耳側と上側に多く分布しており、ヒトのメラトニン抑制の結果(鼻側と下側への照射に対して敏感)を支持するものではない。なぜ網膜の場所によってメラトニンの抑制率が異なるのか、その理由はまだよく分かっていない。

8. 光の非視覚的作用

今日まで、環境(季節や光曝露履歴など)や集団(年齢や民族、季節性感情障害の患者群など)の特徴の違いによって光によるメラトニン抑制率が異なることが、多くの研究で明らかにされている。また、同じ集団や同じ環境で測定しても、メラトニンの抑制率には個体差が大きい。しかしながら、メラトニン抑制そのものが生体にとってどのような意味をもつのかについては十分な答えは得られていない。これは、内因性のメラトニンの生理作用そのものがはっきりしていないことにも関係している^{3,66)}。

夜の光の生理作用には、メラトニンの抑制以外にも、概日リズムの位相シフト、覚醒度の上昇、体温の上昇、交感神経の賦活などがある。これらの作用は脳の視覚野とは異なる経路で引き起こされることから、光の非視覚的影響(non-visual effectまたはnon-image forming effect)と呼ばれる。これらの指標とメラトニンの抑制の相関および因果関係について調べた研究があるが、結果はかならずしも一致していない。光によるメラトニン抑制と覚醒度の上昇

の間に強い相関を認めている研究もあるが¹²⁾、相関がないという研究もある⁶³⁾。メラトニンの抑制と同様に、光による覚醒度の上昇にもdose-responseの関係が存在するため¹²⁾、それぞれの間に関連関係があっても不思議ではないが、因果関係まではよく分かっていない。例えば、メラトニンが分泌されていない日中でも光によって覚醒度は上昇する^{37,62)}。また、β遮断薬によってメラトニンの合成を抑制しても、覚醒度や体温には影響がなかったという報告もある¹⁶⁾。これらの結果は、覚醒度の変化にメラトニンの関与が少ない可能性を示唆するものである。

光によるメラトニン抑制率と位相シフト量の間についても、結果は必ずしも一致していない。異なる光条件下(異なるスペクトルの光と照射方法)で測定されたデータに関しては、メラトニン抑制率とDLMO(dim light melatonin onset)の位相シフト量の間には有意な相関が得られている^{47,61)}。一方で、単一の光条件で得られたメラトニン抑制率の個体差と位相シフト量(DLMOを指標)の関係を調べた過去の研究では、両者の間には有意な相関は得られていない^{10,41)}。しかしながら、体温のnadir⁴⁰⁾やメラトニンoffset⁴¹⁾を指標とした場合には有意な相関が得られている。我々は最近、光曝露のタイミングなどを厳密に調整し、被験者毎に体温のnadir時刻の5.5時間前から1000 luxの光曝露を4時間行ったところ、単一の光条件でもメラトニンの抑制率の個体差とDLMOの位相後退量の間には有意な相関が認められた。光によるメラトニン抑制と位相調節反応の関係について、メカニズムは異なるが、光の感受性の個体差という点では一致している可能性が示唆された。

9. 日常生活との関わり

数百ルクスの光でもメラトニン分泌の抑制が引き起こされる⁷⁶⁾。これは、オフィスや家庭での一般照明でさえ、メラトニンに影響を及ぼすことを示唆している。IT技術の進展とパソコンの一般家庭への普及が、生活の夜型化の原因のひとつとして考えられる。我々は、ディスプレイ注視にともなう光曝露に着目し、明るいディスプレイ(照度は目の位置で45 lux)を利用した夜間のパソコンゲームがメラトニン分泌に及ぼす影響を調べた。結果として、同じ明るい画面でもゲームを行った時に限って(比較対照は簡単な計算作業をしながら画面を見続ける条件)、メラトニンの分泌が抑制されていた³²⁾。これは、光の影響が被験者の精神状態(安静か興奮かなど)によっても異なる可能性を示唆している。過去の光

の研究では安静中に調べたものがほとんどであるが、実生活や労働現場での影響を考えると、精神活動との交互作用について、今後調べる必要があると考えられる。また、その後の睡眠への影響について、ゲーム条件で睡眠潜時の遅延とREM睡眠時間の減少が認められたが、明るい画面の睡眠パラメータへの影響は認められなかった³³⁾。

照度だけが注目されがちであるが、光源のスペクトル特性の影響も考えられる。一般的に蛍光灯の色を表す場合は、色温度(ケルビン:K)という単位を用いる。黒体が熱せられたときに放射される光の波長(色)をその時の絶対温度で表している。電球色の暖かみのある蛍光灯は色温度が低く(約2800~3200K)、オフィスなどで用いられる昼光色(白色)の蛍光灯は色温度が高い(約4500~5500K)。より白さを強調した蛍光灯(6700K~7500K)も存在する。短波長の成分を多く含んでいる高色温度の蛍光灯の方が、低色温度の蛍光灯に比べてメラトニンの抑制率が高いことが報告されている^{17,32)}。メラトニン抑制率との因果関係については不明であるが、高色温度光に曝露された後の睡眠は睡眠前半の徐波睡眠が少なくなることも報告されている³⁰⁾。

DSPS患者の概日リズム位相が後退しやすい原因の一つとして、患者のメラトニン抑制率が高いことが示唆されている³¹⁾。もし、健常者にもこの仮説が当てはまれば、夜の光に対して感受性の高い個体は概日リズムの位相が後退しやすく、就寝時刻も夜型になりやすいかもしれない。我々は健常成人を対象に光によるメラトニン抑制率の個体差と習慣的な就寝時刻との関係を調べた。しかし、両者の間に有意な相関は認められなかった³¹⁾。

10. メラトニン抑制と健康影響

2000年に入って、交替制勤務・深夜勤が乳癌のリスクを高めるという疫学調査が相次いで発表された^{15,25,65)}。システムティックレビューによると、夜勤者の乳癌のリスクは1.51倍と報告されている(95%信頼区間1.36倍-1.68倍)⁵¹⁾。より最近の報告で、10万人規模の女性看護師を対象としたコホート研究によると、夜勤経験が20年以上のグループの乳癌のリスクは1.79倍(95%信頼区間1.06倍-3.01倍)と高いが、夜勤経験が20年未満のグループのリスクは認められていない⁶¹⁾。

夜勤者の乳癌のリスクを高める原因として、夜間の光によるメラトニン抑制の関与が疑われている⁶⁸⁾。この仮説の背景となるのは、ラットを使った動物実

験の結果である。光曝露によってメラトニンの分泌を抑制すると、ラットの癌細胞の成長が加速することが報告されている⁶⁷⁾。しかし、この動物実験は、癌細胞の成長(development)を明らかにしたものであり、癌細胞の形成(initiation)との関係を明らかにしたのではない。また、夜勤者の光の曝露評価とメラトニンの測定が行われている研究がないため、両者の因果関係はまだはっきりと分かっていない。光によるメラトニン抑制と乳癌の間に何らかの因果関係があるとしたら、光によるメラトニン抑制量の大きい個体(光感受性の高い個体)は癌のリスクが高くなるかもしれない。しかし、今のところ、このような仮説に基づいた研究はまだ行われていない。動物実験では、時計遺伝子機能の乱れと癌の関連が示唆されていることから^{18,19)}、光以外にも、交替制勤務にともなう生体リズムの乱れが癌のリスクを高めている可能性も考えられる。対策として、メラトニンが抑制されにくいように光源の短波長域をフィルターでカットした蛍光灯が提案されている³⁸⁾。また、日中に多くの光を受光しておくことも夜の光に対する感受性を弱めるので、効果的な方法と言えるだろう。

昼行性のオマキザルを使った実験であるが、妊娠中の母ザルに対して恒明条件で光曝露を行い、慢性的にメラトニンを抑制させると、生まれた新生児のコレチゾル濃度が約2倍高くなることが報告されている⁷²⁾。また、母ザルのメラトニン抑制が胎児の視交叉上核にある時計遺伝子の発現に影響を及ぼし、メラトニンの補充でその影響が消失することから、母ザルのメラトニンが胎児の視交叉上核にとって同調因子になっていることが示唆されている⁷³⁾。妊娠中の母ザルのメラトニンおよび光によるメラトニン抑制が、生まれた後の新生児の生体リズムや健康にどのような影響を及ぼすかについては今後の研究が必要とされる。

11. 最後に

以上、光によるヒトのメラトニン抑制の研究について概説した。様々な種類の光の影響が明らかにされ、ヒト側の要因によっても光の影響が異なることが明らかにされている。ただ、本質的な問題として、ヒトの場合、メラトニンの分泌に加えて、メラトニンの抑制そのものが、生体にとってどのような意味をもつのかについてはまだ十分な解明がなされていない。メラトニンの分泌量には個体差が大きく、光によるメラトニン抑制にも個体差が大きい。これだけの個体差が許されるのは、大きな個体差を補うよ

うな補償機能がヒトに備わっているからかもしれない。あるいは、ヒトの長い歴史の中で、メラトニン自体が生体にとってそれほど大きな意味を持っていなかったからかもしれない。

現代社会ではどうだろうか。ヒトは過去の歴史の中で、夜に強い光をあびるという経験をしてこなかった。蛍光灯が世の中に普及するようになってからまだ50年くらいの歴史しかない。明るい夜を過ごすヒトにとって、夜間の生活および労働環境における人工照明によるメラトニンの抑制が健康被害のリスク要因として顕在化してくる危険性が指摘されはじめている。ヒトの場合、メラトニンの抑制そのものの生体影響がよくわかっていないため、結果の解釈は慎重に行う必要があるが、メラトニンが抑制されやすい夜の明るい光は控えることが望ましいと考えられる。ただし、メラトニンは他の指標に比べて、光に敏感に反応する傾向があるので、光の影響を過剰に見積もってしまうかもしれない。光の生体影響を評価する場合は、メラトニンだけではなく他の生理的な指標も用いて総合的に明らかにしていく必要があると思われる。

謝辞

時間生物学会学術奨励賞という栄誉ある賞を頂き、この総説を執筆する機会を得ました。これまでの研究を支えてくれた多くの方々へ感謝いたします。特に、研究者として出発点である九州芸術工科大学時代の恩師である佐藤方彦教授、安河内朗教授、綿貫茂喜教授、私が時間生物学研究を始めるきっかけとなり、その後多くの助言を与えてくれた秋田大学医学部の本橋豊教授、この賞に私を推薦してくれた国立精神・神経センターの三島和夫部長、それぞれの先生に心より感謝申し上げます。

引用文献

- 1) Aoki H, Ozeki Y, Yamada N: *Chronobiol Int* 18:263-271 (2001)
- 2) Aoki H, Yamada N, Ozeki Y, Yamane H, Kato N: *Neurosci Lett* 252:91-94 (1998)
- 3) Arendt J: *Chronobiol Int* 23:21-37 (2006)
- 4) Arendt J: *J Biol Rhythms* 20:291-303 (2005)
- 5) Berson DM, Dunn FA, Takao M: *Science* 295:1070-1073 (2002)
- 6) Blask DE, Brainard GC, Dauchy RT, Hanifin JP, Davidson LK, Krause JA, Sauer LA, Rivera-Bermudez MA, Dubocovich ML, Jasser SA, Lynch DT, Rollag MD, Zalatan F: *Cancer Res* 65:11174-11184 (2005)
- 7) Blask DE, Dauchy RT, Sauer LA, Krause JA, Brainard GC: *Neuro Endocrinol Lett* 23 Suppl 2:52-56 (2002)
- 8) Borgmann H: *Albrecht Von Graefes Arch Klin Exp Ophthalmol* 184:300-308 (1972)
- 9) Brainard GC, Hanifin JP, Greeson JM, Byrne B, Glickman G, Gerner E, Rollag MD: *J Neurosci* 21:6405-6412 (2001)
- 10) Brainard GC, Provencio I: *Proceedings of the 2nd CIE Expert Symposium on Lighting and Health* 6-21 (2006)
- 11) Cajochen C, Munch M, Kobiacka S, Krauchi K, Steiner R, Oelhafen P, Orgul S, Wirz-Justice A: *J Clin Endocrinol Metab* 90:1311-1316 (2005)
- 12) Cajochen C, Zeitzer JM, Czeisler CA, Dijk DJ: *Behav Brain Res* 115:75-83 (2000)
- 13) Cummings MA, Berga SL, Cummings KL, Kripke DF, Haviland MG, Golshan S, Gillin JC: *Psychiatry Res* 27:351-355 (1989)
- 14) Dacey DM, Liao HW, Peterson BB, Robinson FR, Smith VC, Pokorny J, Yau KW, Gamlin PD: *Nature* 433:749-754 (2005)
- 15) Davis S, Mirick DK, Stevens RG: *J Natl Cancer Inst* 93:1557-1562 (2001)
- 16) Deacon S, English J, Tate J, Arendt J: *Neurosci Lett* 242:53-56 (1998)
- 17) Figueiro MG, Rea MS, Bullough JD: *Neurosci Lett* 406:293-297 (2006)
- 18) Filipski E, Delaunay F, King VM, Wu MW, Claustrat B, Grechez-Cassiau A, Guettier C, Hastings MH, Francis L: *Cancer Res* 64:7879-7885 (2004)
- 19) Fu L, Pelicano H, Liu J, Huang P, Lee C: *Cell* 111:41-50 (2002)
- 20) Gaddy JR, Rollag MD, Brainard GC: *J Clin Endocrinol Metab* 77:1398-1401 (1993)
- 21) Glickman G, Hanifin JP, Rollag MD, Wang J, Cooper H, Brainard GC: *J Biol Rhythms* 18:71-79 (2003)
- 22) Goel N, Terman M, Terman JS: *Depress Anxiety* 15:34-41 (2002)
- 23) Hannibal J: *Chronobiol Int* 23:159-166 (2006)
- 24) Hannibal J, Georg B, Hindersson P, Fahrenkrug J: *J Mol Neurosci* 27:147-155 (2005)

- 25) Hansen J: *J Natl Cancer Inst* 93:1513-1515 (2001)
- 26) Hashimoto S, Nakamura K, Honma S, Tokura H, Honma K: *Am J Physiol* 270:R1073-1077 (1996)
- 27) Hattar S, Liao HW, Takao M, Berson DM, Yau KW: *Science* 295:1065-1070 (2002)
- 28) Hebert M, Martin SK, Lee C, Eastman CI: *J Pineal Res* 33:198-203 (2002)
- 29) Herljevic M, Middleton B, Thapan K, Skene DJ: *Exp Gerontol* 40:237-242 (2005)
- 30) Higuchi S, Motohashi Y, Ishibashi K, Maeda T: *Am J Physiol Regul Integr Comp Physiol* 292:R2352-2356 (2007)
- 31) Higuchi S, Motohashi Y, Ishibashi K, Maeda T: *Chronobiol Int* 24:31-43 (2007)
- 32) Higuchi S, Motohashi Y, Liu Y, Ahara M, Kaneko Y: *J Appl Physiol* 94:1773-1776 (2003)
- 33) Higuchi S, Motohashi Y, Liu Y, Maeda A: *J Sleep Res* 14:267-273 (2005)
- 34) Higuchi S, Motohashi Y, Maeda T, Ishibashi K: *J Physiol Anthropol Appl Human Sci* 24:419-423 (2005)
- 35) Ijspeert J, de Waard PW, van den Berg TJ, de Jong PT: *Vision Res* 30:699-707 (1990)
- 36) Jasser SA, Hanifin JP, Rollag MD, Brainard GC: *J Biol Rhythms* 21:394-404 (2006)
- 37) Kaida K, Takahashi M, Haratani T, Otsuka Y, Fukasawa K, Nakata A: *Sleep* 29:462-469 (2006)
- 38) Kayumov L, Lowe A, Rahman SA, Casper RF, Shapiro CM: *Eur J Cancer Prev* 16:357-362 (2007)
- 39) Kozaki T, Kitamura S, Higashihara Y, Ishibashi K, Noguchi H, Yasukouchi A: *J Physiol Anthropol Appl Human Sci* 24:183-186 (2005)
- 40) Kubota T, Uchiyama M, Suzuki H, Shibui K, Kim K, Tan X, Tagaya H, Okawa M, Inoue S: *Neurosci Res* 42:115-122 (2002)
- 41) Laakso ML, Hatonen T, Stenberg D, Alila A, Smith S: *J Pineal Res* 15:21-26 (1993)
- 42) Lam RW, Berkowitz AL, Berga SL, Clark CM, Kripke DF, Gillin JC: *Psychiatry Res* 33:129-134 (1990)
- 43) Lasko TA, Kripke DF, Elliot JA: *J Biol Rhythms* 14:122-125 (1999)
- 44) Lewy AJ, Nurnberger JL Jr, Wehr TA, Pack D, Becker LE, Powell RL, Newsome DA: *Am J Psychiatry* 142:725-727 (1985)
- 45) Lewy AJ, Wehr TA, Goodwin FK, Newsome DA, Markey SP: *Science* 210:1267-1269 (1980)
- 46) Lewy AJ, Wehr TA, Goodwin FK, Newsome DA, Rosenthal NE: *Lancet* 1:383-384 (1981)
- 47) Lockley SW, Brainard GC, Czeisler CA: *J Clin Endocrinol Metab* 88:4502-4505 (2003)
- 48) Lockley SW, Evans EE, Scheer FA, Brainard GC, Czeisler CA, Aeschbach D: *Sleep* 29:161-168 (2006)
- 49) McIntyre IM, Norman TR, Burrows GD, Armstrong SM: *J Pineal Res* 6:149-156 (1989)
- 50) McIntyre IM, Norman TR, Burrows GD, Armstrong SM: *Lancet* 335:488 (1990)
- 51) Megdal SP, Kroenke CH, Laden F, Pukkala E, Schernhammer ES: *Eur J Cancer* 41:2023-2032 (2005)
- 52) Morita T, Tokura H: *Appl Human Sci* 15:243-246 (1996)
- 53) Murphy DG, Murphy DM, Abbas M, Palazidou E, Binnie C, Arendt J, Campos Costa D, Checkley SA: *Br J Psychiatry* 163:327-331, 335-327 (1993)
- 54) Nathan PJ, Burrows GD, Norman TR: *Neuropsychopharmacology* 21:408-413 (1999)
- 55) Nathan PJ, Wyndham EL, Burrows GD, Norman TR: *J Neural Transm* 107:271-279 (2000)
- 56) Nurnberger JL Jr, Adkins S, Lahiri DK, Mayeda A, Hu K, Lewy A, Miller A, Bowman ES, Miller MJ, Rau L, Smiley C, Davis-Singh D: *Arch Gen Psychiatry* 57:572-579 (2000)
- 57) Owen J, Arendt J: *Neurosci Lett* 137:181-184 (1992)
- 58) Pokorny J, Smith V, Lutze M: *Appl Opt* 26:1437-1440 (1987)
- 59) Provencio I, Rodriguez IR, Jiang G, Hayes WP, Moreira EF, Rollag MD: *J Neurosci* 20:600-605 (2000)
- 60) Rufiange M, Beaulieu C, Lachapelle P, Dumont M: *J Biol Rhythms* 22:454-457 (2007)
- 61) Ruger M, Gordijn MC, Beersma DG, de Vries B, Daan S: *J Biol Rhythms* 20:60-70 (2005)
- 62) Ruger M, Gordijn MC, Beersma DG, de Vries

- B, Daan S: *Am J Physiol Regul Integr Comp Physiol* 290:R1413-1420(2006)
- 63) Ruger M, Gordijn MC, Beersma DG, de Vries B, Daan S: *J Sleep Res* 14:221-227(2005)
- 64) Schernhammer ES, Kroenke CH, Laden F, Hankinson SE: *Epidemiology* 17:108-111(2006)
- 65) Schernhammer ES, Laden F, Speizer FE, Willett WC, Hunter DJ, Kawachi I, Colditz GA: *J Natl Cancer Inst* 93:1563-1568(2001)
- 66) Skene DJ, Arendt J: *Ann Clin Biochem* 43:344-353(2006)
- 67) Smith KA, Schoen MW, Czeisler CA: *J Clin Endocrinol Metab* 89:3610-3614(2004)
- 68) Stevens RG, Blask DE, Brainard GC, Hansen J, Lockley SW, Provencio I, Rea MS, Reinlib L: *Environ Health Perspect* 115:1357-1362(2007)
- 69) Suhail K, Cochrane R: *Soc Psychiatry Psychiatr Epidemiol* 32:149-157(1997)
- 70) Thapan K, Arendt J, Skene DJ: *J Physiol* 535:261-267(2001)
- 71) Thompson C, Stinson D, Smith A: *Lancet* 336:703-706(1990)
- 72) Torres-Farfan C, Richter HG, Germain AM, Valenzuela GJ, Campino C, Rojas-Garcia P, Forcelledo ML, Torrealba F, Seron-Ferre M: *J Physiol* 554:841-856(2004)
- 73) Torres-Farfan C, Rocco V, Monso C, Valenzuela FJ, Campino C, Germain A, Torrealba F, Valenzuela GJ, Seron-Ferre M: *Endocrinology* 147:4618-4626(2006)
- 74) van den Berg TJ, JK IJ, de Waard PW: *Vision Res* 31:1361-1367(1991)
- 75) Visser EK, Beersma DG, Daan S: *J Biol Rhythms* 14:116-121(1999)
- 76) Warman VL, Dijk DJ, Warman GR, Arendt J, Skene DJ: *Neurosci Lett* 342:37-40(2003)
- 77) Yu M, Kautz MA, Thomas ML, Johnson D, Hotchkiss ER, Russo MB: *Ophthalmic Physiol Opt* 27:130-141(2007)