

早産児の視覚発達と行動リズムの制御 — 赤ちゃんの光受容体の発達過程 —

太田英伸¹⁾・向田 茂²⁾

¹⁾ 東北大学病院周産母子センター

²⁾ 北海道情報大学情報メディア学部

メラノプシンの発見により、1) 発達の各段階で赤ちゃんがお母さんの顔を知覚する能力に差があること、2) 光環境が早産児・新生児の行動リズムの形成に影響すること、をより明確に理解できるようになった。近年の「時間生物学」の研究から、げっ歯類だけでなくヒトにおいても、光受容体はメラノプシン・ロドプシン・コーンオプシンの順に発達が進むことが確認された。この知見を基礎に早産児が認知する世界をシミュレーションしたところ、早産児はカラーを知覚できず、輪郭がぼやけた映像を見ている可能性が明らかになった。また、主にメラノプシン機能を抑制する光フィルターを開発し、夜間のみ早産児に装着したところ、通常生後3週間～3ヶ月で確立する行動リズムの昼夜差が妊娠38週相当（満期：40週）の発達段階で確認された。

1. はじめに

—メラノプシンの発見で変わった視覚発達の研究

赤ちゃんの視覚に対する理解は、メラノプシン (melanopsin) と呼ばれる新しい光受容体の発見によって大きく変わろうとしている。光受容体とは、光（光子）をつかまえる蛋白質のことで、主に目の網膜に存在する。メラノプシンは近年の「生物時計」の研究を通して発見され、メラノプシンを含む神経節細胞は、哺乳類において、桿体・錐体細胞に次ぐ第3の光センサーであることが明らかになった。メラノプシンの最大の特長は、明暗情報の処理（明るい暗いの知覚）を行うことである。これは、以前から知られていたロドプシン（桿体細胞）・コーンオプシン（錐体細胞）といった光受容体が映像情報の処理（形・色の知覚）を行うのと対照的である。またメラノプシンのもう1つの特長は、ロドプシン・コーンオプシンより早い発達段階で働き始めることで、ヒトにおいても同様の発達過程が存在することが最近確認された。この点は赤ちゃんの生後発達と視覚環境を考える上で特に重要な意味をもっている。メラノプシンの発見により、1) 早産児と満期出産児の間でお母さんの顔を見分ける能力に差があること、2) 光環境が早産児の行動リズムの形成に影響

すること、をより明確に理解できるようになった。

2. 新しい光センサー「メラノプシン」の発見

現在の視覚システムの理解はメラノプシンの発見 [1] によって新しいステージに入った。つい10年前まで脊椎動物の視覚機能は、ほぼ解明されたと考えられていた。網膜外側に位置する桿体・錐体細胞がまず光を検出し、網膜内側の神経節細胞から視神経を通して外側膝状体を経由、最終的に脳（大脳皮質視覚野）に伝達、映像が認識されるという流れである（図1）。更に分子レベルでは、桿体細胞にはロドプシン、錐体細胞にはコーンオプシンという光受容体が存在し、光を11-シス型レチナル（11-cis-retinaldehyde）という分子で捕まえることにより、光信号を生化学信号に変換し、最終的には電気信号に変えて視神経へ伝達する。桿体細胞は弱い光にも反応し白黒の区別をするものの、詳細な映像を脳に伝達することはできない。錐体細胞は弱い光には反応しないが、青・緑・赤の3色に反応する複数のコーンオプシンをもち、詳細な映像を脳に伝達する。このようなメカニズムを通して、桿体・錐体細胞は光信号を外界からキャッチする。一方、近年発見されたメラノプシンを含む神経節細胞は、形・色と

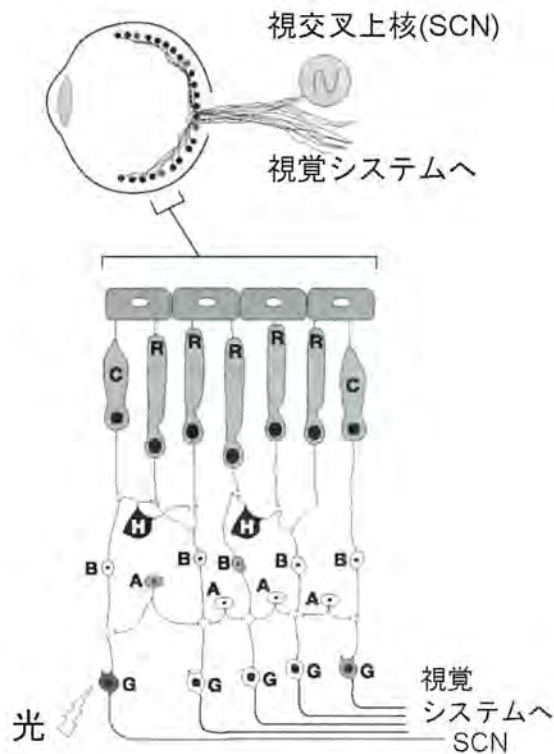


図1 網膜の視覚回路 (文献 [2])
 メラノプシンを含む神経節細胞は、桿体・錐体細胞を経由せず、光に直接反応し視神経を通して光情報を生物時計に伝える。神経節細胞はかん体・錐体細胞からの入力も受けている。R (rod cell) : 桿体細胞、C (cone cell) : 錐体細胞、H (horizontal cell) : 水平細胞、B (bipolar cell) : 双極細胞、A (amacrine cell) : アマクリン細胞、G (ganglion cell) : 神経節細胞。

いった映像を脳に伝達することはできない。しかし興味深いことに明るい暗いといった周囲の明暗情報を伝達できる [3, 4]。映像情報を伝達できないメラノプシンだが、ここ数年の「生物時計」の研究で、私たちの日常生活における睡眠・覚醒サイクルの形成に重要であることが明らかになってきた。神経節細胞が捉えた光信号は視神経を介し、視交叉上核に到達する。視交叉上核は私達の頭のほぼ中心に位置し「生物時計」として睡眠覚醒を調節すると同時に、各臓器に昼・夜の24時間周期の情報を神経連絡・ホルモンを介して伝達する。またメラノプシンを含む神経節細胞は、外側膝状体にも連絡している [5]。外側膝状体は桿体・錐体細胞からの映像を受け取る大脳皮質視覚野への中継地点である。このことは神経節細胞から入力された明暗情報が桿体・錐体細胞の映像情報を修飾する可能性も示している。

3. 赤ちゃんは外の世界をどのように見ているのか？ 赤ちゃんはいつから光を感じ、外の世界をどのよ

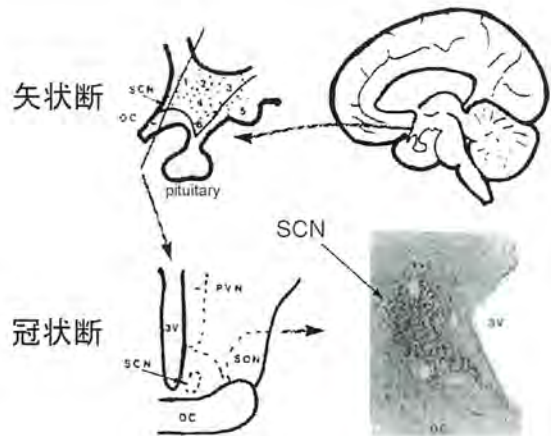


図2 ヒトの生物時計 (視交叉上核) (文献 [6])
 SCN (suprachiasmatic nucleus) : 視交叉上核、OC (optic chiasm) : 視交叉、Pituitary : 下垂体、PVN (periventricular nucleus) : 室傍核、SON (supraoptic nucleus) : 視索上核、3V (the third ventricle) : 第3脳室

うに見ているのだろうか？この疑問に対する答えは、桿体細胞 (ロドプシン)・錐体細胞 (コーンオプシン)・神経節細胞 (メラノプシン) の3つの光センサーの発達過程を考えることがヒントになる。これまでの研究から、哺乳類においては、メラノプシン、ロドプシン、コーンオプシンの順に光受容体の機能が発達することが推測される。

(1) 神経節細胞は妊娠30週前後から働きはじめる

メラノプシンを含む神経節細胞は、視蓋前域オリブ核 (olivary pretectal nuclei) にも神経を伸ばし、光が誘導する瞳孔の縮瞳 (対光反射) を調節している。つまり、対光反射によって神経節細胞が機能しているかどうかを簡単に確かめることができる。ヒト早産児においては、対光反射が妊娠30週から確認できる [7]。対光反射を指標とした私達の研究において、妊娠33週相当の早産児では、メラノプシンが機能している一方で、ロドプシン及びコーンオプシン (中波長型・長波長型) が働いていないことが確認された (図3)。行った観察は非常にシンプルで、メラノプシンの受容範囲「外」で、ロドプシン・コーンオプシンが反応可能な600nmの単色光を赤ちゃんの目に当てたところ、対光反射を確認することができなかった。これは、妊娠33週の時点では、ロドプシン・コーンオプシン (中波長型・長波長型) が働いていないことを意味している。更に同じ早産児にメラノプシンが反応できる580nm以下の波長を含む白色光を当てたところ、成人と同様の対光反射が起り、メラノプシンが機能していることが確認され

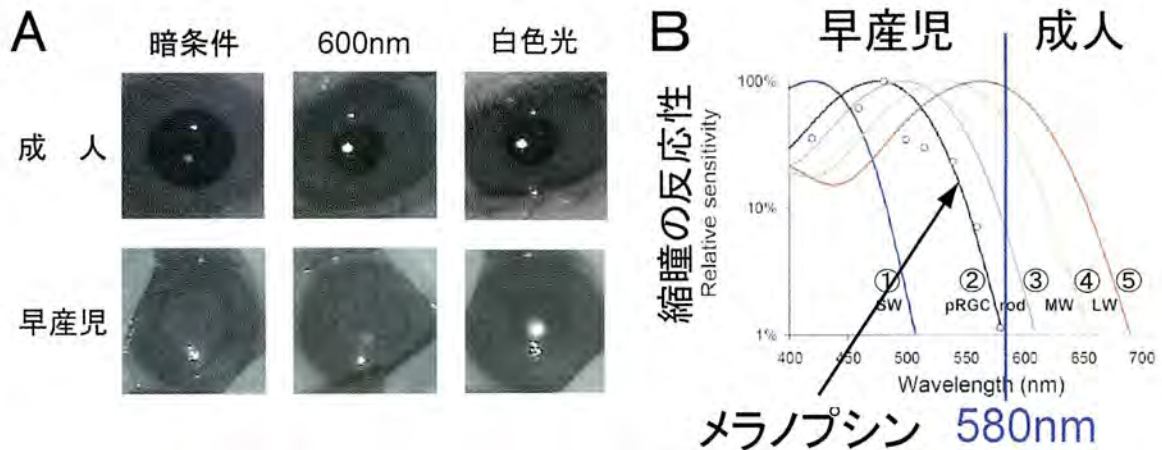


図3 ヒト早産児の対光反射と光受容体の光反応曲線

A: ヒト早産児の対光反射 (妊娠33週相当) (文献 [9])、B: 対光反射を指標としたヒト光受容体の光反応曲線 (文献 [8])

早産児の光受容体メラノプシンは580nm以上の光の波長に反応することができない。そのため早産児は600nmの光を当てられても瞳孔は縮瞳しない。一方、成人は他の光受容体ロドプシン・コーンオプシンを用いて600nmの光に反応し縮瞳する。①SW (short-wavelength cone) 短波長型錐体細胞、②pRGC (photosensitive retinal ganglion cell) 光感受性網膜神経節細胞、③rod桿体細胞、④MW (middle-wavelength cone) 中波長型錐体細胞、⑤LW (long-wavelength cone) 長波長型錐体細胞。

た [9]。

視覚のしくみがヒトに近いマントヒヒ胎児を調べた研究では、更に早くヒト早産児が光に反応する可能性が示された [10]。この研究では、妊娠28週のヒト早産児に相当するマントヒヒ胎児を帝王切開にて出生させ、夜間5,000ルクスの光を当て胎児の生物時計「視交叉上核」の反応を確かめた。この実験では光刺激で視交叉上核における神経活動が高まると c-fos 遺伝子の発現が上昇することを利用している (c-fos 遺伝子は元々、癌・成長分化に関する遺伝子の発現を調節するが、脳科学ではニューロン活動性の指標としても頻繁に用いられる)。実際、この光照射によって視交叉上核の c-fos 遺伝子の発現が上昇し、妊娠28週のヒト胎児においても神経節細胞から脳へ光信号が伝達されると推測された。

(2) 桿体・錐体細胞は生後働きはじめる？

一方、映像情報をキャッチする桿体 (ロドプシン)・錐体 (コーンオプシン) 細胞のヒトにおける発達は、以前より発達心理学的アプローチから確かめられている [11]。

心理学では、「選考注視法」という技法で新生児が顔の表情・色を見分ける時期を明らかにしている。「選考注視法」では、赤ちゃんが新しく提示された対象物をより長い時間注視するという特徴を利用して、対象物が同じものか、新しいものかを赤ちゃんが区別するのを確かめる。フィールドら [12] は、

生後36時間の新生児に対し、女性の顔をモデルとした幸福・悲しみ・驚きの各表情刺激を提示した。この実験では、表情刺激のタイプが変化した時点で、新しい表情刺激に対する新生児の注視時間が増加し、新生児が表情の違いを識別することが明らかになった。同様に選考注視法で赤ちゃんの色知覚 (= 錐体細胞の機能) を検討したところ、緑・赤の区別ができるのは生後2ヶ月頃からで、新生児は色の識別が不完全なため白黒の世界に住んでいることが分かった [13-15]。これらの研究から形の識別にかかわる桿体細胞は生後36時間以降、色・形の識別にかかわる錐体細胞は生後2ヶ月以降に働きはじめると推測されている。

これら3つの光センサーの情報から早産で生まれた赤ちゃんは、形といった映像の情報よりも、明暗の光情報を主に取り込んでいるので、ぼんやりとした白黒テレビの世界を見ていると想像される。図4は妊娠35週の赤ちゃんの見る世界を対光反射・網膜電図の知見から作成したイメージ図である [9, 16]。早産児がもつ輪郭識別の分解能については原画像の約2%のカーネルサイズのローパスフィルタ (ガウシアンフィルタ) を適用した。その後、色情報を除去するためにグレースケールへと変換した。

(3) ノックアウト・マウスにおける光受容体の発達研究

神経節細胞が桿体・錐体細胞より早く発達することを直接証明した研究がある。それは、ヒトとは動

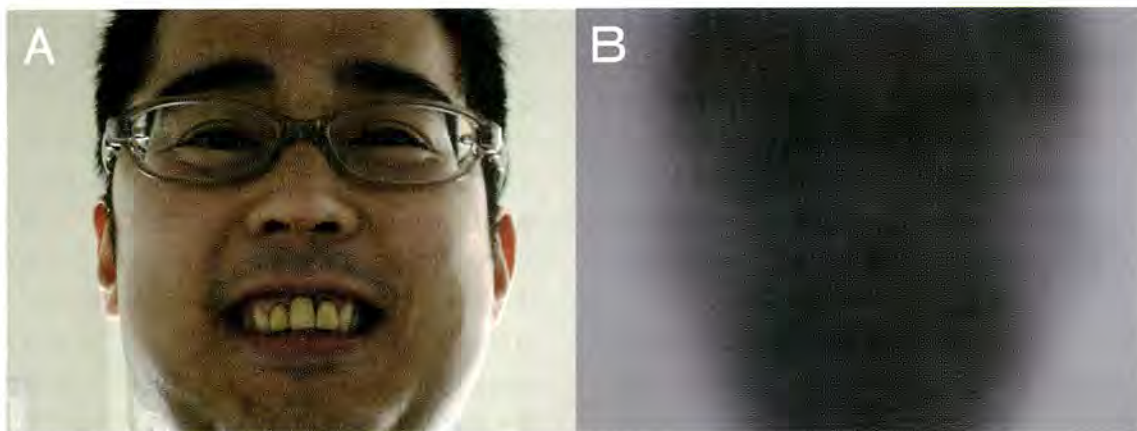


図4 早産児から見た大人の顔
A: 大人の目から見たモデルの顔、B: 妊娠35週相当の早産児から見た同じ顔のイメージ図

物種が異なるが、メラノプシン遺伝子を取り除いたマウス（ノックアウト・マウス；Opn4^{-/-}マウス）の研究である。

先述のマントヒヒ胎児と同じように、マウス新生児に光刺激を与えると、生後0日より視交叉上核（生物時計）のc-fos遺伝子の発現が上昇し、マウスでは出生日より光情報が脳（視交叉上核）に到達することが明らかになった。ところが、メラノプシン遺伝子を取り除いたノックアウト・マウスでは、光刺激に対する視交叉上核のc-fos遺伝子の反応は生後しばらく確認できず、反応がようやく確認できたのは生後14日目だった[18]。つまり、通常のマウスでは、生後2週間は桿体（ロドプシン）・錐体（コーンオプシン）細胞が機能せず、その期間、神経節細胞（メラノプシン）のみが脳へ光情報の伝達を行っていたことになる。この結果から、マウスにおいては生後2週間まで脳への光伝達はメラノプシンのみが、生後2週間以降は、ロドプシン・コーンオプシンが加わり処理が行われると推測された。

4. 光環境は早産児の睡眠発達にどのように影響するのか？

以上の研究より早産児は少なくとも神経節細胞（メラノプシン）を使い、明暗情報を脳で処理していると考えて良さそうだ。早産児の発達と光環境について興味深い観察結果がある。これらの研究によると、昼夜の区別のある光環境（明暗環境）で保育された早産児は、24時間明るい環境（恒明環境）あるいは、反対に一日中暗い環境（恒暗環境）で保育された早産児より体重が有意に増加した[19]。しかし、どうして明暗環境で育った早産児の体重が有意に増加したのか、そのメカニズムはまだ良く分かって

ていない。また、図5に示すような時計遺伝子発光レポーターを組み込んだマウス新生児モデルの研究から、恒明環境が赤ちゃんの生物時計を細胞レベルで乱し、成長後も生物時計の機能に影響を与える可能性も明らかになっている [20-22]。

しかし、早産児の集中治療の現場である新生児集中治療室（Neonatal Intensive Care Unit: NICU）では、実際に夜間赤ちゃんが暗いと認識するレベルまで照度を落とすことは難しい。赤ちゃん自身を見ることができなくなるため、医療行為に障害が生じて

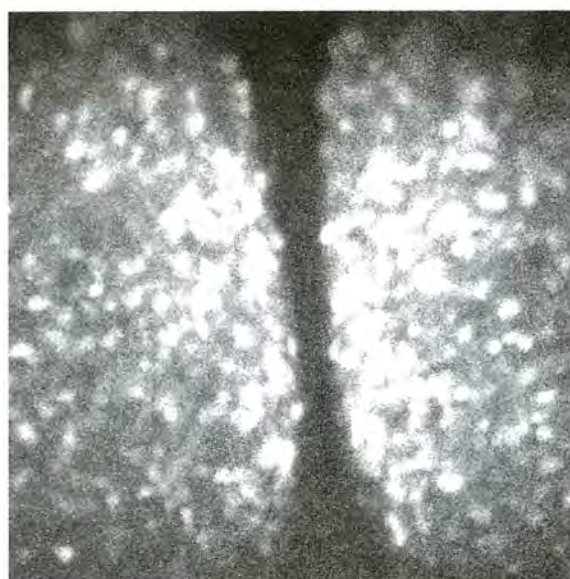


図5 マウス生物時計の神経細胞が刻むサーカディアン・リズム
生物時計（左右2つの視交叉上核）に存在する個々の神経細胞が24時間周期で発光を繰り返す。神経細胞内の生物時計の遺伝子Period1（ピリオド・ワン）の働きに合わせ、遺伝子操作によって組み込まれたクラゲ発光蛋白が発色する（写真の白色の部分）。

しまうからである。そのため、早産児に適切と考えられる明暗環境をこれまでNICUに導入することは難しかった（恒暗環境の導入を試みていた米国ヴァンダービルト大学小児病院NICUでは、早産児1人に対して看護師（助産師）1人の人員の増員を行っていた。保育器の周囲から24時間離れない体制を整え、万が一の緊急事態には直ちに点灯、症状の確認ができるように準備していた）。

そこで、このジレンマを解決するため、私達は早産児で機能している光受容体「メラノプシン」に焦点を当てた。具体的には、前述の大人と早産児の光センサーの違いに着目し、主に「メラノプシン」が知覚する光情報を遮断することにより、成人である医療従事者は赤ちゃんの観察ができ、かつ「メラノプシン」知覚をメインとする早産児は夜と感じるマジックミラー状の光フィルターを開発した。この光フィルターを用い、保育器内に人工昼夜を導入し、早産児の睡眠をコントロールできないかどうかを検討した [23]。

夜間（20：00－5：30）保育器および新生児用ベッドに光フィルターをかけることにより、退院まで人工昼夜を保育環境に導入し（図6）、ビニル製光フィルター保育器が早産児の行動リズムの発達に与える影響を評価した。対象となったのは、出生体重1000g以上1500g未満（妊娠27週～30週相当；極低出生体重児）の早産児合計17名で、以下の2群に分け治療を開始した（コンピューターによるランダム割付）。

〔グループ1〕光フィルターがなく恒明環境で保育

される児：9名

〔グループ2〕光フィルターにより昼夜の区別のある光環境で保育される児：8名

早産児の昼夜の行動量・NICUの照度はエントリー後1週間毎に24時間定期的に退院（≒妊娠38週）までActiwatch（Minimitter Co, OR, USA）を使用して1分毎に連続モニタリングした。行動量の昼夜比はActiwatchに記録された行動カウント数から〔（昼の行動量）／（夜間の行動量）〕にて計算され、Student's t-test（ $p < 0.05$ ）にて光フィルター装着群・非装着群の2群間の比較を行った（図7）。

その結果、妊娠34週相当の早産児では、①光フィルター非装着群の行動パターンには夜間により活動する行動パターン（day-night ratio: 0.58 ± 0.23 、平均値 \pm SD、以下同様）が認められ、②光フィルター装着群は昼間により活動する行動パターンが既に存在した（day-night ratio: 1.34 ± 0.24 ）。また、妊娠38週相当の早産児においては、①光フィルター非装着群の行動パターンには明確な昼夜差は認めなかった（day-night ratio: 0.94 ± 0.13 ）。しかし②光フィルター装着群の早産児には妊娠34週相当の早産児と同様に、昼間により活動する行動パターンを認めた（day-night ratio: 1.30 ± 0.20 ）。この結果は、早産児の睡眠覚醒サイクルの形成に修正3週間－3ヶ月（満期出産児の生後3週間－3ヶ月に相当する医学用語）必要とする従来の報告 [24] に比較し、光フィルターを使用することにより、5－9週も早く早産児の睡眠覚醒サイクルを形成できることを意味する。つまり、早産児においては、既に光環境を整備する



図6 病棟において光フィルターを使用している様子

A：従来の新生児集中治療室では早産児の緊急事態に対応するため、夜間も照明を連続点灯している（午後9時に撮影）。そのため、透明な保育器フードを通して蛍光灯の光が直接児の目に到達していた。B：一方、光フィルターを使用することにより同一の光環境でも保育器内に人工的な夜を導入でき、かつ医療従事者も赤ちゃんを観察できる（午後8時に撮影）。

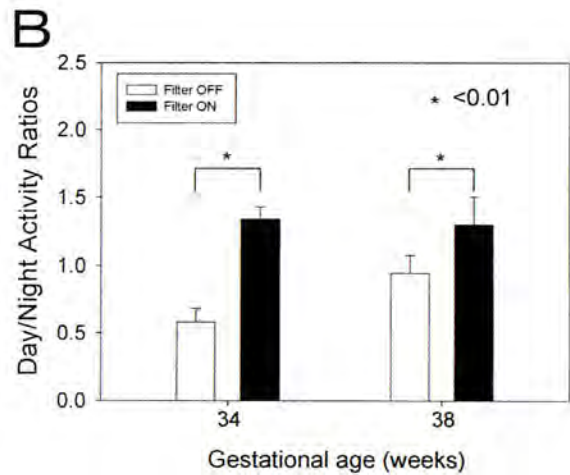
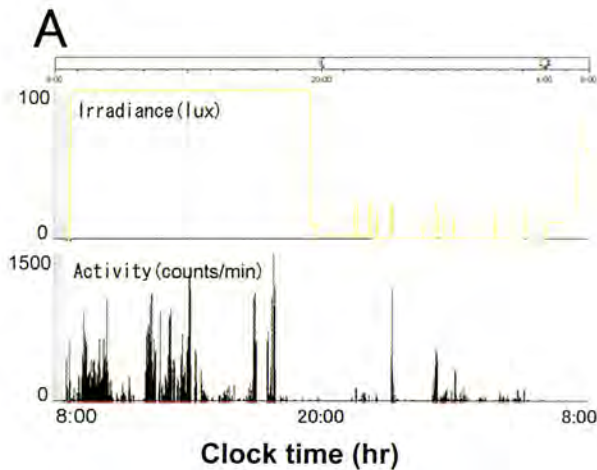


図7 早産児の行動リズム

A: 満期(妊娠40週)相当における光フィルター使用した早産児における行動パターンの典型例。光フィルターを午後7:45-午前7:30まで装着した。医療ケアのため保育器付属の小型ドアを夜間開閉した時刻に一時的に照度の上昇が認められているが、30ルクス以下に抑えられている。B: 妊娠34、38週相当の早産児の行動リズム。光フィルター保育器内の妊娠34週・38週相当の早産児には昼優位の行動リズムを有意に認めた。横軸は行動計で測定した行動量の比 = [(昼の行動量) / (夜間の行動量)] (文献 [25]、[26])。

ことで行動リズムをコントロールし、かつ従来の医療行為の安全レベルを下げることなく、早産児の保育環境を改善できる可能性が明らかになった [25, 26]。今後症例数を増やし、更に検討を進める予定である。

5. おわりに

一赤ちゃんの「光生体回路」を制御して一

従来から心理学的アプローチを中心に赤ちゃんの視覚発達の研究が多数行われてきた。遺伝子操作動物の知見を基礎とした光受容体の研究が近年急速に進んだ一方で、ヒトの視覚発達における生理学的・分子生物学的メカニズムはまだ良く分かっていない。五感の中で特に視覚は出生時に未熟なため、生後環境の影響を受けやすく、平均3ヶ月間も保育器という人工環境で生活する早産児にとって視覚環境の整備の意義は大きい。過去の臨床研究では、光環境は赤ちゃんの体重増加といった身体発達にも影響する可能性が指摘されている。これまでの知見では、神経節細胞(メラノプシン)・桿体細胞(ロドプシン)・錐体細胞(コーンオプシン)を光センサーとする生物時計は、ホルモン・神経伝達を介し、光情報を体全体の器官に伝達できる唯一のシステムである。この体全体に張り巡らされた「光生体回路」とも言える生物時計の詳細を明らかにし、最適な視覚環境を見つけることが赤ちゃんのより健全な発達を実現する1つの鍵となるかもしれない。この光環境を利用した早産児治療へのアプローチは、従来の薬物治療

が持つ副作用を軽減する性格をもち、小児医療に適した治療法とも言える。将来、最適な波長の光を同定し光生体回路を適切なタイミングで駆動させることにより、代謝・内分泌の視点から早産児のより適切な発育を実現することできるかもしれない。

謝辞

この場をお借りして臨床研究にご協力頂いた赤ちゃん、御両親、病棟スタッフに心から感謝申し上げます。また本研究を支援して頂いている宇都宮大学農学部、東北大学大学院薬学研究科、国立精神・神経医療研究センター精神保健研究所精神生理研究部、東北大学大学院医学研究科、東北大学大学院教育学研究科、東北大学大学院工学研究科、北海道大学病院、東北大学病院、宮城県立こども病院、東京医科歯科大学附属病院、神奈川県立こども医療センター、名古屋大学附属病院、京都大学附属病院、国立循環器病センター、大阪大学附属病院、大阪府立母子保健総合医療センター、アトムメディカル(株)、株ルケオの関係者の皆様に御礼申し上げます。本総説に関する研究は厚生労働省・NEDO・光科学技術研究振興財団より研究助成を頂いております。

引用文献

- 1) Provencio I, Jiang G, De Grip WJ, Hayes WP, Rollag MD: Proc Natl Acad Sci U S A 95: 40-345 (1998)
- 2) Reppert SM, Weaver DR: Nature 418: 935-941

- (2002)
- 3) Provencio I, Rodriguez IR, Jiang G, Hayes WP, Moreira EF, Rollag MD: *J Neurosci* 20: 600-605 (2000)
 - 4) Berson DM, Dunn FA, Takao M: *Science* 295: 1070-1073 (2002)
 - 5) Lucas RJ, Hattar S, Takao M, Berson DM, Foster RG, Yau KW: *Science* 299: 245-247 (2003)
 - 6) Moore RY: *J Biol Rhythms* 8: S3-9 (1993)
 - 7) Robinson J, Fielder AR: *Arch Dis Child* 65: 35-38 (1990)
 - 8) Zaidi FH, Hull JT, Peirson SN, Wulff K, Aeschbach D, Gooley JJ, Brainard GC, Gregory-Evans K, Rizzo JF 3rd, Czeisler CA, Foster RG, Moseley MJ, Lockley SW: *Curr Biol* 17:2122-2128 (2007)
 - 9) Hanita T, Ohta H, Matsuda T, Miyazawa H: *J Pediatr* 155:596 (2009)
 - 10) Hao H, Rivkees SA: *Proc Natl Acad Sci U S A* 96: 2426-2429 (1999)
 - 11) Atkinson J: *The developing visual brain: New York Oxford University Press: 107-134 (2000)*
 - 12) Field TM, Woodson R, Greenberg R, Cohen D: *Science* 218:179-181 (1982)
 - 13) Teller DY, Lindsey DT: In Simons, K. (Ed), *Early visual development: normal and abnormal*. New York Oxford University Press: 143-162 (1993)
 - 14) Brown AM: *Vision Res* 30: 1159-1188 (1990)
 - 15) Teller DY: *Invest Ophthalmol Vis Sci* 38: 2183-2203 (1997)
 - 16) Hood DC, Birch D, Birch EE: In Simons, K. (Ed), *Early visual development : normal and abnormal*. New York: Oxford University Press: 517-535 (1993)
 - 17) Mukaida S, Miyuki K, Oda M, Kato T, Yoshikawa S, Akamatsu S, Chihara K: *IEICE (A) J85-A(10): 1126-1137 (2002)*
 - 18) Sekaran S, Lupi D, Jones SL, Sheely CJ, Hattar S, Yau KW, Lucas RJ, Foster RG, Hankins MW: *Curr Biol* 15: 1099-1107 (2005)
 - 19) Sernagor E: *Curr Biol* 15: R556-9 (2005)
 - 20) Ohta H, Yamazaki S, McMahon DG: *Nat Neurosci* 8: 267-269 (2005)
 - 21) Ohta H, Mitchell A, McMahon DG: *Pediatr Res* 60: 304-308 (2006)
 - 22) Wakatsuki Y, Kudo T, Shibata S: *Eur J Neurosci* 25: 2413-2424 (2007)
 - 23) 出願者・権利者：太田英伸，特許第4463177号「保育器フード用カバー」(2010)
 - 24) Rivkees SA: *Pediatrics*:112:373-381 (2003)
 - 25) Watanabe S, Ohta H, Akiyama S, Hanita T, Obara A, Imai K, Miura Y, Kitanishi R, Watanabe T, Satoh S, Tsujituka A, Matsuda T, Tsuchiya S, Okamura K, Yaegashi N: 36th Annual Meeting of the Fetal and Neonatal Physiological Society 2009 meeting abstract: 16 (2009)
 - 26) Akiyama S, Ohta H, Watanabe S, Hanita T, Matsuda T, Miura Y, Kitanishi R, Watanabe T, Imai K, Kumasaka Y, Saitoh J, Ueda K, Katsuraki S, Ikeda T, Honma N, Moriya T, Iigo M, Tsuchiya S, Okamura K, Yaegashi N: 36th Annual Meeting of the Fetal and Neonatal Physiological Society 2009 meeting abstract: 17 (2009)