

Title	Influence of intensity of illumination during the light period on diurnal variations of pineal indoles in rats and mice.
Author(s)	東, 均
Citation	
Issue Date	
Text Version	none
URL	<a href="http://hdl.handle.net/11094/37650">http://hdl.handle.net/11094/37650</a>
DOI	
rights	
Note	

***Osaka University Knowledge Archive : OUKA***

<https://ir.library.osaka-u.ac.jp/repo/ouka/all/>

## 【 5 】

氏名	東 均
博士の専攻分野 の名称	博 士 (医 学)
学位記番号	第 9870 号
学位授与年月日	平成3年8月8日
学位授与の要件	学位規則第4条第2項該当
学位論文名	Influence of intensity of illumination during the light period on diurnal variations of pineal indoles in rats and mice. (松果体インドール化合物の日内変動に対する明期光強度の影響)
論文審査委員	(主査) 教授 西村 健 (副査) 教授 和田 博 教授 塩谷弥兵衛

## 論 文 内 容 の 要 旨

## 〔目 的〕

松果体は生体のリズムの調節に深い関わりを持つ器官であり、感情障害をはじめとする種々の精神疾患に関係すると考えられている。松果体はセロトニン (5HT)、5-ヒドロキシインドール酢酸 (5HIAA)、5-ヒドロキシトリプトファン (5HTOL)、N-アセチルセロトニン (NAc5HT)、メラトニン (MLT) などのインドール化合物を含有しており、光は、強力な Zeitgeber として、これらの代謝に影響することが知られている。これまでも、光の松果体に対する影響についてはいろいろと研究されているが、それらの多くは、明期の長さあるいは暗期における光刺激に関するもので、明期の光強度の影響を検討したものはほとんど見られない。ところで、最近、季節感情障害に対する光療法の有効性が確認されたが、その作用機構として、高照度光の松果体日内リズムに対する影響が注目されている。本研究は、実験動物において、明期光強度が松果体インドール化合物の日内変動に与える影響を研究することにより、光と松果体との関係を更に明らかにするとともに、光療法の作用機構の検討をも目指したものである。

## 〔方法ならびに成績〕

実験には Wistar 系雄ラットおよび New-Zealand Black (NZB) 系雄マウスを用いた。7 週令の動物を購入し、8 時～20 時を明期とする恒温明暗環境で 3 週間飼育した。なおこの際、明期の照明条件により、動物を、B 群 (40 W 白色蛍光灯 8 本を用いた装置により、ケージレベルで 2000 lux とするように照明)、N 群 (B 群の場合と同じ蛍光灯 1 本を用いて 50 lux で照明)、D 群 (同様に 10 lux

で照明)の3群に分けた。実験当日、動物を一定時間毎に断頭屠殺し、松果体を取り出して、インドール化合物の測定まで $-80^{\circ}\text{C}$ で保存した。マウスの場合は、松果体を直上の頭骨とともに取り出した。暗期の断頭は、写真用赤色ランプのみの照明で行なった。松果体インドール化合物の定量にはHPLC-蛍光法を用いた。すなわち、松果体に3%過塩素酸(0.1%アスコルビン酸含有)をラットでは $100\mu\text{l}$ 、マウスでは $50\mu\text{l}$ 加え、超音波破碎、遠沈後、その上清の一部をHPLCに注入した。HPLCの固定相には逆相系充填剤、移動相には酢酸ナトリウム緩衝液とメタノールを混合した液を用い、メタノール濃度10~50%で30分間の直線勾配溶出を行なった。カラムからの溶出液にオンラインでオルトフタルアルデヒドおよび硫酸を加え、テフロンチューブ内で加熱後、生じる蛍光を蛍光計で検出した。

ラットでは、5HT, 5HIAA, 5HTOL, NAc5HT, MLTの5種類のインドール化合物が定量できたがNZBマウスでは、MLTは明暗いずれの時期にも検出されず、NZBマウスでは他の多くの系統のマウスと同様にMLTを欠いていることが確認された。一方、NAc5HTは定量できたので、MLT合成の律速酵素であるとされるserotonin-acetyl-transferaseは存在するものと考えられ、この点でNZBマウスは他のマウスとは異なっている。N群のマウスに関してNAc5HTの日内変動を見ると、暗期開始の数時間後に上昇を始め、暗期の後半に最大値に達した後暗期終了前までに急速に低下するパターンであり、NZBマウスの松果体活動リズムのパターンはReiterの分類の第I型に属するものと考えられる。

次に、このNAc5HTの動きを指標にして、明期光強度が松果体活動の日内変動に及ぼす影響を検討した。8時~20時の明期の全期間を2000luxの高照度で飼育したB群および10luxの低照度で飼育したD群ともに、N群と同様のNAc5HTの日内変動が見られた。しかし、B群ではD群に比べて、NAc5HTの増加の開始が約1時間遅れていた。このことは、マウスを、明期に高照度の照明条件下で飼育することにより、松果体のインドール化合物の日内変動が影響を受け、暗期のNAc5HTの合成の開始が遅れたことを示している。これと同様の実験結果は、MLTの分泌パターンがReiterの分類の第II型(暗期開始直後に増加を始め徐々に上昇して夜半に最大値に達した後再び徐々に低下する)に属するラットで、MLTの日内変動を検討した実験でも確認された。これらのことは、従来、明期の光強度が問題にされなかった、実験動物においても、明期の照明強度によって、松果体の活動に影響を受けることを示している。

#### 〔総括〕

ラットおよびマウスを用い、明期の光強度が松果体の活動のリズムに与える影響を検討した。明期に高照度光で飼育した動物では、暗期のMLTおよびNAc5HTの増加の開始が遅れており、明期の光強度が松果体の活動に影響を及ぼすことが示された。このことは、季節感情障害の治療に用いられる光療法の作用機構として、高照度光が松果体活動をはじめとする生体のリズムに与える影響が関連する可能性を示唆している。

## 論文審査の結果の要旨

松果体は生体リズムの調節に重要な関わりをもつ器官であるが、明期の光強度が松果体活動に及ぼす影響についてはほとんど知られていない。

本研究は、高速液体クロマトグラフィー-蛍光法による、松果体インドール化合物の新しい系統的定量法を開発し、この方法を用いて、ラット及びマウスの松果体インドール化合物の日内変動を検討し、明期に高照度の照明で飼育した動物では暗期における松果体でのメラトニン及びN-アセチルセロトニン合成の開始が遅れることを示したものである。すなわち、実験動物において明期の光強度が松果体活動のリズムに影響を与えることをはじめて明らかにし、この作用が季節感情障害に対する光療法の作用機構に関連する可能性を示唆したもので、精神医学的にも重要な研究であり、学位に値するものと考えられる。