

機関番号：37116

研究種目：基盤研究 (C)

研究期間：2008 ~ 2010

課題番号：20591466

研究課題名 (和文) 3テスラ MRS を用いた脳内 GABA の測定により夜勤従事者の疲労を客観的に評価する

研究課題名 (英文) Influence of work shift on glutamic acid and gamma-aminobutyric acid (GABA): evaluation with proton magnetic resonance spectroscopy at 3T

研究代表者：興梠 征典 (KOROGI YUKUNORI)

産業医科大学・医学部・教授

研究者番号：60195691

研究成果の概要 (和文)：

夜勤従事者では、主要な興奮性、抑制性の神経伝達物質である脳内グルタミン酸 (Glu)、グルタミン (Gln) やγ-アミノ酪酸 (GABA) に変化が生じている可能性があり、超高磁場の 3T MR スペクトロスコピー (MRS) を用い MEGA-PRESS 法という手法により計測した。日勤従事者 16 名、夜勤従事者 16 名を対象とし、脳内 Glu・Gln と GABA は、朝、夕の決められた時間帯で 2 回測定した。正常コントロールとしての日勤従事者と夜勤従事者の日内変動を比較したところ、前頭葉の GABA/Cr 比は夕方において、夜勤従事者が日勤従事者よりも有意に低い値を示した (1.885 vs 0.875,  $p=0.008$ )。一方、Glu/Cr 比等では、朝夕ともに両群間に有意差を認めなかった。従って、交代制勤務が脳内 GABA 濃度に影響を及ぼす可能性が示唆された。

研究成果の概要 (英文)：

Working conditions such as shift work constitute a well-known risk factor for insomnia and excessive daytime sleepiness complaints. We compared brain gamma-aminobutyric acid (GABA), glutamic acid (Glu), glutamine (Gln), and Glx (Glu+Gln) levels in day-shift versus alternate-shift workers with proton magnetic resonance spectroscopy (1H-MRS) at 3T. The study population consisted of 32 healthy adult volunteers (16 day-shift and 16 alternate-shift workers). Each subject underwent MRS conducted using a MEGA-PRESS sequence in the early morning and early evening on the same day. Spectroscopy voxels (3.0 cm×3.0 cm×3.0 cm) were placed in the frontal lobe and parieto-occipital lobe. The GABA/Cr ratio in the frontal lobe was significantly lower for the alternate-shift group than for the day-shift group in the early evening (1.885 vs. 0.875). For the other metabolite ratios (Gln/Cr and Glx/Cr), there were no significant differences between the two groups regardless of morning or evening schedule. Our preliminary finding represents a possible alteration of GABA content in the brain related to an irregular work schedule.

交付決定額

(金額単位：円)

	直接経費	間接経費	合計
2008年度	2,400,000	720,000	3,120,000
2009年度	800,000	240,000	1,040,000
2010年度	500,000	150,000	650,000
年度			
年度			
総計	3,700,000	1,110,000	4,810,000

研究分野：医歯薬学

科研費の分科・細目：内科系臨床医学・放射線科学

キーワード：3T MRI、プロトン MR スペクトロスコピー、 $\gamma$ -アミノ酪酸、グルタミン酸、慢性疲労、交代制勤務

1. 研究開始当初の背景

労働科学研究所が出版した「勤務時間制・交代制」(甲 51)には、夜間勤務により、(1)生体リズムの位相逆転により諸生理機能の乱れが日常的に反復される、(2)生体リズムの作用と環境刺激により睡眠の量・質が低下して睡眠不足となる、(3)食事時刻が不規則となることなどから、労働者の疲労の蓄積が進み慢性疲労状態が形成され、心身に悪影響が生じる、と述べられている。実際、平成 13 年労働環境調査(甲 64)によると、深夜業務従事後の体調変化について、総数で 36.1%が体調の悪化を回答している。

夜間勤務の睡眠障害は、生体の概日リズムと夜業昼眠による生活時間との時間差によって生じるサーカディアンリズム睡眠障害であると過去の研究では述べられている。しかし、夜勤従事者の疲労についての病態解明には至っておらず、職場における対策も十分にとられていない。実際、頻回夜勤が誘引となって発現する循環器疾患による突然死が、過労死として近年問題となっている。また、労働安全衛生上の問題では、夜勤従事者では労災事故の頻度が高くなっ

ており高次機能への影響も論じられている。このため、夜間勤務が人体へ及ぼす影響を解明し、その疲労を客観的に評価する指標を確立することは重要であると考えられた。

超高磁場の 3 テスラ (3T) MRI 装置は現在最も注目を集めている医療用装置の一つである。プロトン MR スペクトロスコピー (MRS) は、組織内の代謝物を観察する方法であるが、従来の 1.5T MRI 装置では測定時間の制限により臨床現場での利用が難しかった。3T MRI による MRS は、化学シフト増加によるピーク分解能の向上、および S/N 向上による空間分解能の向上や計測時間の短縮を可能とし、その結果 1.5T MRI で評価が困難であった脳内グルタミン酸 (Glu)、グルタミン (Gln) と  $\gamma$ -アミノ酪酸 (GABA) の計測が実現した。脳内グルタミン酸と GABA はヒト脳内の主要な興奮性、抑制性の神経伝達物質であり、過去には大うつ病性障害 (major depressive disorder) [1] や、月経前不快気分障害 [2] での変動、タバコ [3] との関連が報告されており、気分障害、ストレス障害など多くの疾患への応用が期待されていた。

## 参考文献

- [1] Sanacora et al, Arch Gen Psych 61, 705 (2004).
- [2] Epperson CN et al, Arch Gen Psych 59, 851 (2002).
- [3] Epperson CN et al, Biol Psychiatry 57, 44 (2005).

## 2. 研究の目的

夜間勤務に伴う慢性疲労状態が社会問題となっているにも関わらず、病態解明や対策は進んでおらず、夜間勤務の影響の客観的評価法が求められている。脳内グルタミン酸と GABA は主要な興奮性、抑制性の神経伝達物質であり、大脳機能の覚醒と睡眠に深く関わっているため、夜勤従事者では何らかの変化が生じているという仮説を立てた。

本研究では、医用情報として 3T MRI によって測定可能となった脳内グルタミン酸と GABA に着目し、それを利用することにより、夜間勤務が脳内神経伝達物質に及ぼす影響を解明し、脳内グルタミン酸と GABA が夜勤従事者の疲労の客観的指標になるか明らかにすることが目的である。

## 3. 研究の方法

使用した MR 装置は GE 社製 Signa EXCITE 3T である。MRS 計測には脳内グルタミン酸と GABA の計測が可能な MEGA-PRESS 法という手法を用い、高次機能領域を含めた前頭葉と大脳後方領域の二カ所で脳内グルタミン酸と GABA を計測した。また脳内グルタミン酸と GABA のピークはきわめて微小であるため、その解析には LC model という専用のソフトウェアを用い、かつ解析に習熟した別の研究分担者が行った。

脳内 GABA には日内変動があると考え

られている。よって研究の初めとして、16 名の日勤従事者（女性 10 名、男性 6 名、平均 33.3 歳）をコントロールとして日内変動を評価した。脳内 Glu、Gln と GABA は、朝、夕の決められた時間帯（8:00–8:30 および 17:00–18:00）で合計 2 回測定し、Cr との比を算出した。

次に、性別と年齢をマッチさせた 16 名の夜勤従事者（女性 10 名、男性 6 名、平均 33.2 歳）について、コントロール群と同様の検討を行った。具体的な夜間勤務業種としては、1 年以上の夜間勤務に従事する看護師、救急救命医師、産婦人科医師等を対象とした。また日勤従事者、夜勤従事者ともに内服治療中の者や喫煙者は除外した。日勤従事者と夜勤従事者の脳内グルタミン酸と GABA の日内変動を統計学的に検討した。

## 4. 研究成果

日勤従事者 16 名、夜勤従事者 16 名について、脳内 Glu・Gln と GABA の日内変動を計測した結果、それぞれの業種において異なる日内変動が観察された。

まず日勤従事者では、頭頂・後頭葉の GABA/Cr は前頭葉と比較して有意に低い値を示し、かつ測定値のばらつきが少なかった。頭頂・後頭葉の GABA/Cr は夕方よりも朝が低い傾向を示した。なお前頭葉では朝と夕で明らかな差がなかった。

次に、コントロールとしての日勤従事者と夜勤従事者の脳内 Glu・Gln・GABA の日内変動を比較したところ、前頭葉の GABA/Cr 比は夕方において、夜勤従事者が日勤従事者よりも有意に低い値を示した（1.885 vs 0.875,  $p=0.008$ ）（表 1）。一方、Glu/Cr 比などでは、朝夕ともに両群間に有意差を認めなかった。従って、交代制勤務が脳内 GABA 濃度に影響を及ぼす可能性

が示唆された。

表 1、日勤従事者と夜勤従事者の比較。

	Day-shift worker	Alternate-shift worker	P value
<i>Frontal lobe</i>			
Early morning			
GABA/Cr	1.540(1.260)	1.000(0.990)	0.146
Gln/Cr	0.401(0.147)	0.381(0.132)	0.774
Glx(Glu+Gln)/Cr	0.821(0.250)	0.726(0.259)	0.335
Early evening			
GABA/Cr	1.885(1.135)	0.875(0.650)	0.008*
Gln/Cr	0.381(0.177)	0.386(0.273)	0.933
Glx(Glu+Gln)/Cr	0.727(0.301)	0.690(0.290)	0.707
<i>Parieto-occipital lobe</i>			
Early morning			
GABA/Cr	0.920(0.580)	1.240(0.530)	0.118
Gln/Cr	0.297(0.169)	0.397(0.207)	0.088
Glx(Glu+Gln)/Cr	0.669(0.235)	0.658(0.351)	0.900
Early evening			
GABA/Cr	0.975(0.580)	1.025(0.595)	0.807
Gln/Cr	0.360(0.147)	0.310(0.115)	0.388
Glx(Glu+Gln)/Cr	0.782(0.173)	0.740(0.202)	0.636

我々の結果は、日勤従事者と夜勤従事者における GABA 濃度の違いを初めて明らかにしたものであり、夜勤従事者において有意に低値を示したことより、いわゆる circadian rhythm のコントロールにおいて GABA が特異的役割を果たしていると考えられた。

#### 5. 主な発表論文等

(研究代表者、研究分担者及び連携研究者には下線)

[雑誌論文] (計 1 件)

Influence of work shift on glutamic acid and gamma-aminobutyric acid (GABA): Evaluation with proton magnetic resonance spectroscopy at 3T.  
Kakeda S, Korogi Y, Moriya J, Ohnari N, Sato T, Ueno S, Yanagihara N, Harada M, Matsuda T.

Psychiatry Res. 2011 Mar 4. [Epub ahead of print]  
査読有り

[学会発表] (計 0 件)

[図書] (計 0 件)

[産業財産権]

○出願状況 (計 0 件)

名称:

発明者:

権利者:

種類:

番号:

出願年月日:

国内外の別:

○取得状況 (計 0 件)

名称:

発明者:

権利者:

種類:

番号:

取得年月日:

国内外の別:

[その他]

なし

#### 6. 研究組織

##### (1) 研究代表者

興梶 征典 (KOROGI YUKUNORI)

産業医科大学・医学部・教授

研究者番号: 60195691

##### (2) 研究分担者

大成 宣弘 (OHNARI NORIHIRO)

産業医科大学・医学部・助教

研究者番号: 20233207

掛田 伸吾 (KAKEDA SHINGO)

産業医科大学・医学部・講師

研究者番号: 30352313