

令和 5 年 6 月 15 日現在

機関番号：13401

研究種目：若手研究

研究期間：2020～2022

課題番号：20K14255

研究課題名（和文）中枢性疲労を伴う不登校生徒のトリプトファン動態と白質形態変化の解明

研究課題名（英文）The relationship between tryptophan and brain structure in school refusal with central fatigue

研究代表者

山下 雅俊（Yamashita, Masatoshi）

福井大学・子どものこころの発達研究センター・特命助教

研究者番号：50828928

交付決定額（研究期間全体）：（直接経費） 2,700,000円

研究成果の概要（和文）：不登校傾向児の中枢性疲労とそれに関連した分子神経機序を明らかにするために、不登校傾向児と通常登校児の尿中トリプトファン、5-ヒドロキシインドール酢酸（セロトニン代謝産物）、安静時fMRI課題中の脳活動、脳構造を比較する実験をおこなった。その結果、不登校傾向児の中枢性疲労の引き金には末梢のトリプトファン含量の増加が関連することが示唆された。さらに、不登校傾向児の中枢性疲労状態は楔前部の萎縮に強く影響し、それに関連したネットワークや認知機能にも影響を及ぼす可能性が示唆された。

研究成果の学術的意義や社会的意義

本研究の学術的特徴は、生化学と認知神経科学の方法論を用いて、不登校の中枢性疲労に関する分子神経機序を明らかにすることを目指している点である。このような従来にはない独創的なアプローチにより、非侵襲性に優れた尿指標のトリプトファンが不登校の中枢性疲労の引き金となる可能性を見出し、さらに脳イメージングを組み合わせることで不登校の脳構造の特徴をも明らかにした。このことにより、不登校の根本的理解と疲労し易い病態生理の解明に近づき、教育指導に繋げるための基礎的・科学的知見を提供できると考えられる。

研究成果の概要（英文）：Previous studies on central fatigue have demonstrated that patients with chronic fatigue syndrome have smaller volumes of the frontal and parietal lobe compared with healthy controls. Although this suggests that the role of tryptophan and its neuroactive metabolites is associated with central fatigue and brain dysfunctions, evidence in children with school refusal is scarce. To address these gaps, we compared urinary tryptophan levels and regional brain grey matter volume (GMV) between children with school refusal and healthy controls. Biochemical analyses revealed an increase in tryptophan in the urine of children with school refusal. Whole-brain structural analysis revealed smaller GMVs in several brain regions, such as the precuneus, in children with school refusal. Our preliminary findings suggest that peripheral tryptophan is associated with severe central fatigue in children with school refusal and may have a negative impact on the GMV of the precuneus.

研究分野：実験心理学

キーワード：中枢性疲労 トリプトファン 脳機能

1. 研究開始当初の背景

中枢性疲労(精神性疲労)は脳神経系を主体とする疲労現象であり、慢性疲労症候群の病理状態と関係する。子どもの不定愁訴を調べた疫学研究によると、睡眠の質の低下や中枢性疲労に悩む多くの就学者が存在すると言われており、これらの遷延化が就学の困難に関係することも指摘されている(Farmer et al., 2004; Janson et al., 2006)。これまでの研究では、不登校傾向の児童・生徒(不登校傾向児)とそうでない児童・生徒(通常登校児)の睡眠の質や疲労度を調べたところ、不登校傾向児は通常登校児よりも睡眠時間が長く、睡眠中央時刻が後退し、認知的作業後の疲労度も高まることが報告されている(Yamashita et al., 2020)。しかし、精神性疲労と睡眠異常が関連した不登校状態の病態生理についてはあまりわかっていない。このことから、生化学や認知神経科学の手法を取り入れた、不登校傾向児の脳機能の精査が必要である。

2. 研究の目的

不登校は怠けと誤解されることが多いが、多くの場合(1)睡眠障害と易疲労性、(2)学習意欲や記憶力の低下、(3)免疫機能の低下が存在する(三池, 2009)。これまで、ラットの中枢性疲労の成因には脳内のトリプトファンとキヌレニン含量の亢進(Yamashita and Yamamoto, 2014; Yamashita and Yamamoto, 2017)やセロトニン含量の亢進(Acworth et al., 1986; Yamada et al., 2016)が関与することが報告されている。一方、ヒトの中枢性疲労の解明では慢性疲労症候群患者の病態メカニズムに着目し、脳イメージングにより前頭葉や頭頂葉体積の減少が報告されている(Okada et al., 2004; Finkelmeyer et al., 2017)。しかしながら、子どもの中枢性疲労を分子と神経機能の関係性から迫った研究は少数にとどまる。

本研究の目的は、不登校傾向児の中枢性疲労に関する分子神経機序を明らかにすることにより、不登校状態の疲労し易い病態生理を把握する知見を得ることであった。そのために、不登校傾向児と通常登校児によって神経代謝物質(疲労物質など)、脳活動・脳構造の指標がどのように異なるのかを、尿中トリプトファン、5-ヒドロキシインドール酢酸(セロトニン代謝産物)安安静時 fMRI 中の脳活動、脳構造について検討した。

3. 研究の方法

本研究では、6歳から18歳の不登校傾向児と通常登校児を対象とした。疲労度は Chalder 疲労尺度を用いて評価した。尿は安安静 30 分後に採取し、尿中に含まれるトリプトファン、5-ヒドロキシインドール酢酸、4-ヒドロキシ-3-メトキシフェニルグリコール(ノルアドレナリン代謝産物)、ホモバニリン酸(ドーパミン代謝産物)は高速液体クロマトグラフィーを用いて解析した。脳画像(安安静時 fMRI、高解像度 T1 強調画像、拡散テンソル画像)は 3T-MRI (GE) により撮像した。以下、本報告書では現段階で結果が得られた尿中の神経代謝物質と脳構造について報告する。

4. 研究成果

(1) 疲労度の比較

不登校傾向児の疲労度を調べるために、Chalder 疲労尺度を用いた。その結果、不登校傾向児の疲労度(13.5点)は通常登校児(5.9点)よりも約2倍高かった。この結果はこれまでの先行研究(Mizuno et al., 2015; Mizuno et al., 2016; Yamashita, 2020)と一致しており、不登校傾向児の脳では中枢性疲労が慢性的に蓄積している可能性がある。

(2) 尿中の神経代謝物質の比較

尿中の疲労物質の動態特徴を調べたところ、不登校傾向児のトリプトファン濃度は通常登校児よりも上昇したが、5-ヒドロキシインドール酢酸濃度は減少した。中枢性疲労の分子基盤として、トリプトファン-キヌレニン経路あるいはトリプトファン-セロトニン経路の代謝亢進が報告されているが(Acworth et al., 1986; Yamada et al., 2016; Yamashita and Yamamoto, 2017; Yamashita, 2020)、不登校傾向児の中枢性疲労の引き金には末梢のトリプトファン含量の増加が関連しているかもしれない。

表 1 尿中の神経代謝物質

神経代謝物質 (nmol/min)	通常登校児	不登校傾向児
トリプトファン	95.06	171.31
5-ヒドロキシインドール酢酸	0.26	0.10
4-ヒドロキシ-3-メトキシフェニルグリコール	2.24	1.42
ホモバニリン酸	0.42	0.28

(3) 脳構造の比較

Voxel based morphometry 解析の結果、不登校傾向児の中心前回、楔前部、鳥距皮質、小脳外側部の灰白質容積は通常登校児よりも小さかった。これらの脳領域の中でも、楔前部は、内観や注意の転換、メタ認知、視空間イメージなどの処理を行い (Nagahama et al., 1999; Suchan et al., 2002; Gilboa et al., 2004; Ye et al., 2019)、デフォルトモードネットワークの重要な領域としても知られている (Wang et al., 2006; Utevsky et al., 2014)。また、中枢性疲労は注意機能や空間記憶の想起を抑制するという報告もある (Yamashita and Yamamoto, 2017)。このことから、不登校傾向児の中枢性疲労状態は楔前部の萎縮に強く影響し、それに関連したネットワークや認知機能にも悪影響を及ぼす可能性がある。

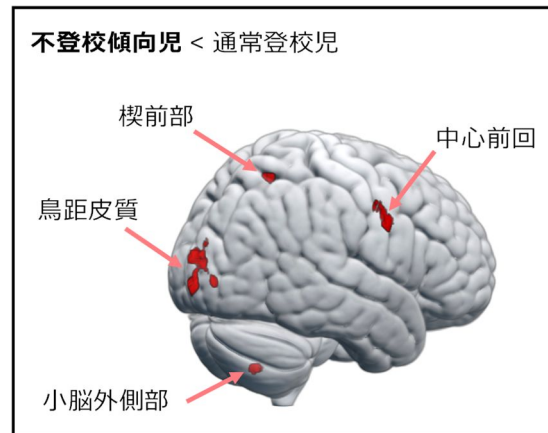


図 1 群間差がみられた各領域の灰白質容積

(4) 今後の課題

現在解析中の白質繊維構造について、不登校傾向児ではどのような特徴がみられるのかを明らかにしていく。また、群間差に基づき関心領域とした楔前部と尿中トリプトファンとの相関関係を明らかにするとともに、楔前部をシードとした安静時機能結合の解析も進めていく。このことにより、不登校の根本的理解と疲労し易い病態的理解に繋がる可能性がある。

5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕 計3件（うち査読付論文 3件/うち国際共著 1件/うちオープンアクセス 3件）

1. 著者名 Yamashita M, Kagitani-Shimono K, Hirano Y, Hamatani S, Nishitani S, Yao A, Kurata S, Kosaka H, Jung M, Yoshida T, Sasaki T, Matsumoto K, Kato Y, Nakanishi M, Tachibana M, Mohri I, Tsuchiya JK, Tsujikawa T, Okazawa H, Shimizu E, Taniike M, Tomoda A, Mizuno Y	4. 巻 -
2. 論文標題 Child Developmental MRI (CDM) Project: Protocol for a multi-centre, cross-sectional study on elucidating the pathophysiology of attention-deficit/hyperactivity disorder and autism spectrum disorder through a multi-dimensional approach	5. 発行年 2023年
3. 雑誌名 BMJ Open	6. 最初と最後の頁 -
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） なし	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスとしている（また、その予定である）	国際共著 該当する
1. 著者名 Yamashita M, Yamamoto T	4. 巻 11
2. 論文標題 Impact of Long-Rope Jumping on Monoamine and Attention in Young Adults	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 Brain Sciences	6. 最初と最後の頁 1347
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） 10.3390/brainsci11101347	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスとしている（また、その予定である）	国際共著 -
1. 著者名 Yamashita M	4. 巻 13
2. 論文標題 Potential role of neuroactive tryptophan metabolites in central fatigue: establishment of the fatigue circuit	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 International Journal of Tryptophan Research	6. 最初と最後の頁 1-15
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） 10.1177/1178646920936279	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスとしている（また、その予定である）	国際共著 -

〔学会発表〕 計2件（うち招待講演 0件 / うち国際学会 0件）

1. 発表者名 山下 雅俊, 山本 隆宣
2. 発表標題 不注意を主徴とする注意欠如多動症の中枢性疲労と神経伝達物質動態に関する基幹研究
3. 学会等名 日本心理学会
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 山下 雅俊, 盛永 政和, 山本 隆宣, 宮本 葵, 川合 悟, 大久保 純一郎
2. 発表標題 ADHDの行動特徴と中枢性疲労との関係
3. 学会等名 第25回認知神経科学会学術集会
4. 発表年 2020年

〔図書〕 計1件

1. 著者名 山下雅俊・水野賀史（編）鷲見聡	4. 発行年 2022年
2. 出版社 日本評論社	5. 総ページ数 200
3. 書名 発達障害のサイエンス - 支援者が知っておきたい医学・生物学的基礎知識	

〔産業財産権〕

〔その他〕

-

6. 研究組織

	氏名 (ローマ字氏名) (研究者番号)	所属研究機関・部局・職 (機関番号)	備考
研究協力者	中地 展生 (Nakaji Nobuo)		

6. 研究組織（つづき）

	氏名 (ローマ字氏名) (研究者番号)	所属研究機関・部局・職 (機関番号)	備考
研究協力者	山田 静代 (Yamada Shizuyo)		
研究協力者	平川 夏帆 (Hirakawa Natsuho)		
研究協力者	水野 賀史 (Mizuno Yoshifumi)		
研究協力者	山本 隆宣 (Yamamoto Takanobu)		

7. 科研費を使用して開催した国際研究集会

〔国際研究集会〕 計0件

8. 本研究に関連して実施した国際共同研究の実施状況

共同研究相手国	相手方研究機関