

科学研究費助成事業（学術研究助成基金助成金）研究成果報告書

平成25年5月31日現在

機関番号：82401

研究種目：若手研究(B)

研究期間：2011～2012

課題番号：23700817

研究課題名（和文） 疲労による自律神経機能変調の分子神経メカニズム研究

研究課題名（英文） Molecular and neural mechanisms of altered autonomic function by fatigue

研究代表者

水野 敬 (MIZUNO KEI)

独立行政法人理化学研究所・分子プローブ動態応用研究チーム・基礎科学特別研究員

研究者番号：60464616

研究成果の概要（和文）：疲労により安静時の交感神経活動の亢進がみられる。しかし、その疲労と自律神経機能変調の分子神経メカニズムは明らかでない。本研究は、機能的磁気共鳴画像法（fMRI）と陽電子放射断層撮影法（PET）を用いて、健常者の急性疲労による自律神経機能変調の分子神経基盤を明らかにすることを目的とした。その結果、帯状回の神経活動低下およびセロトニン神経系の機能低下が疲労による交感神経活動の亢進と関連する可能性を見出した。

研究成果の概要（英文）：Sympathetic hyperactivity during rest is induced by fatigue. However, the molecular and neural mechanisms of the relationship between fatigue and change in autonomic function are unclear. The aim of the present study was to clarify the molecular and neural substrates associated with fatigue and autonomic activity in healthy volunteers using functional magnetic resonance imaging (fMRI) and positron emission tomography (PET). We found that decreases in neural activation and serotonergic function of the cingulate gyrus may be associated with the sympathetic hyperactivity in fatigue condition.

交付決定額

(金額単位：円)

	直接経費	間接経費	合計
交付決定額	3,400,000	1,020,000	4,420,000

研究分野：総合領域

科研費の分科・細目：健康・スポーツ科学・応用健康科学

キーワード：疲労、自律神経、交感神経、副交感神経、脳機能イメージング、fMRI、分子イメージング、PET

1. 研究開始当初の背景

現代社会における精神的ストレスの蓄積により、実に日本人の37%が6ヶ月以上続く慢性疲労を自覚し、その半数近い人々が従前に比し、仕事や学業の能率低下を訴えている。そこで、疲労をいかに客観的に評価し、疲労軽減策を講じるかを提言するため、疲労に関する科学研究の推進が求められてきた。研究代表者らは、世界に先駆け疲労研究に着手し、幾つかの疲労のバイオマーカーを見出してきた。パソコン作業といった精神的作業を30分連続して行くと副交感神経活動が低下し、

交感神経活動が亢進することを明らかにした (Tanaka, M., et al., *Life Sciences*, 2009)。また、入浴による疲労回復効果の評価ツールとして自律神経計測の有用性も見出した (Tajima, K., et al., *Ergonomia IJE&HF*, 2008)。また、6ヶ月以上の持続的な慢性疲労状態にある小児慢性疲労症候群においても、健常者の急性疲労と同様に、自律神経機能の変調がみられることがわかった (Tomoda, A., et al., *Journal of Pediatric Neurology*, 2007)。以上のように、急性疲労および慢性疲労に共通し、自律神経機能の変調がみられ、自律神経機能評

価は、疲労の客観的評価法として確立されてきた。しかしながら、疲労による自律神経変調の分子神経メカニズムを解き明かすための研究は遅滞しており、未だそのメカニズムは明らかでない。疲労と自律神経機能の関係を脳神経活動だけでなく脳内分子動態の側面からも明らかにするためには、非（低）侵襲的脳機能・分子イメージングの方法論を用いた研究アプローチが必須と考える。

機能的磁気共鳴画像法（functional Magnetic Resonance Imaging, fMRI）は、ヒトの脳神経活動の程度を評価可能な脳機能イメージング法である。空間解像度に優れ、脳局所の神経活動を捉えることを可能とする。研究代表者らは、急性疲労および慢性疲労に共通して、疲労負荷課題に関連して活動する脳部位の神経活動が疲労により低下することを明らかにした（Tanaka, M., et al., *BMC Neurology*, 2006）。このとき MRI 環境下で心電図や脈波を用いた自律神経機能計測は困難な状況にあった。しかし、最近では fMRI と心電図の同時計測が可能となってきた。

研究代表者らは、陽電子放射断層撮影法（Positron Emission Tomography, PET）による分子イメージング研究から、慢性疲労症候群の脳血流低下、グルタミン酸等の神経伝達物質の生合成に寄与するアセチルカルニチン取込低下（Kuratsune, H., et al., *Neuroimage*, 2002）とセロトニントランスポーター密度低下（Yamamoto, S., et al., *Neuroreport*, 2004）を見出した。また、健常者における急性疲労により、セロトニンの前駆物質であるトリプトファンの血中濃度が低下することを明らかにした（Mizuno, K., et al., *Journal of Neural Transmission*, 2007）。よって、急性疲労と慢性疲労、いずれもセロトニン神経系と関連することが示唆された。しかし、急性疲労時における脳内セロトニン動態と自律神経機能の関係は明らかでなかった。

2. 研究の目的

疲労による自律神経機能の変調に関する分子神経メカニズムは未だ明らかでない。このメカニズム解明は、自律神経変調に伴う脳神経活動による機能変化だけでなく機能変化に関連する神経伝達物質といった分子動態変化をも明らかにすることを指す。よって、本研究は、PET と fMRI を用いた疲労による自律神経機能変調の分子神経メカニズム解明を目的とした。

3. 研究の方法

本研究では、健常者における急性疲労時の心電図計測と fMRI による脳神経活動計測を行った。特に、疲労による交感神経活動亢進の中枢制御を担う脳領域を fMRI による神経

活動と自律神経活動の相関解析から同定することを旨として実験を行った（fMRI 実験）。

疲労誘発課題として 45 分間の連続作業を要する 2-back task を用いた。2-back task はディスプレイ上に、2 つ前に呈示された数字が現在呈示されている数字と一致するか否かを判定する作業記憶（ワーキングメモリ）課題である。2-back task は、その連続作業によって惹起された疲労により、著しく作業能率が低下するため疲労負荷課題として有用性が高いことを研究代表者らが見出してきた（Tanaka, M., et al., *Life Sciences*, 2009; Mizuno, K. and Watanabe, Y., *Fatigue Science for Human Health*, 2008）。心電図と fMRI の同時計測実験は、自然科学研究機構生理学研究所の定藤規弘教授の協力により、生理学研究所所有の 3 テスラ MRI 装置を用いて実施した。

次に、fMRI 研究により同定された脳領域を関心領域として、疲労による脳内セロトニン動態変化を、セロトニントランスポーターの PET リガンドである [¹¹C]N, N-dimethyl-2-(2-amino-4-cyanophenylthio)benzylamine ([¹¹C]DASB) を用いて評価した。さらに、近年、慢性疲労症候群と脳内炎症の関連が示唆されているため、脳内炎症の指標であるミクログリア活性化を、Translocator protein の PET リガンドである

[¹¹C](R)-((2-chlorophenyl)-N-methyl-N-(1-methylpropyl)-3-isoquinoline carboxamide) ([¹¹C](R)-PK11195) を用いて評価した。これら、脳内セロトニン動態および炎症動態と安静時交感神経活動の亢進度との相関解析から、脳局所セロトニン動態または炎症と自律神経機能の関係を明らかにすることを試みた（PET 実験）。[¹¹C]DASB と [¹¹C](R)-PK11195 の PET 実験は、大阪市立大学大学院医学研究科の塩見進教授と渡辺恭良教授の協力を仰ぎ、大阪市立大学医学部附属病院所有の PET および PET/CT 装置を用いて実施した。

これらの fMRI 研究と PET 研究結果を総合的に考察・解釈し、疲労による自律神経機能変調の分子神経メカニズムを明らかにすることを試みた。

4. 研究成果

(1) 行動実験成果

精神的疲労負荷後の疲労状態において、副交感神経活動が低下し、相対的に交感神経活動が亢進することを見出した（Mizuno, K., et al., *Behavioral and Brain Functions*, 2011）。疲労負荷をかけない安静状態においても、疲労が強いほど副交感神経活動が低下し、相対的に交感神経活動が亢進していることを明らかにした（Tanaka, M., et al., *Behavioral and Brain Functions*, 2011）。

(2) fMRI 実験成果

fMRI を用いた脳機能イメージング研究から、精神的疲労負荷中において、負荷時間経過に伴い自律神経機能支配に関わる帯状回の賦活度が低下することを見出した。さらに、疲労負荷により交感神経活動が亢進するほど帯状回の賦活度が低い傾向がみられた (図1)。よって、疲労による自律神経機能変調に関わる神経基盤として帯状回における神経活動低下が示唆された。

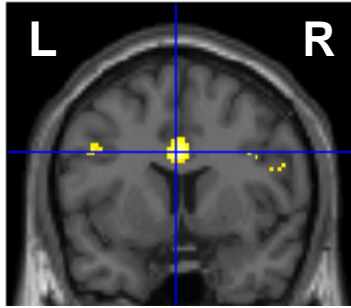


図1 交感神経活動と帯状回の賦活度との相関

(3) PET 実験成果

PET を用いた分子イメージング研究から、脳内炎症マーカーである^[11C](R)-PK11195 の脳内局所結合度と自律神経活動との関連を評価したところ、脳幹の炎症の程度と交感神経活動間に関連がみられた (図2)。

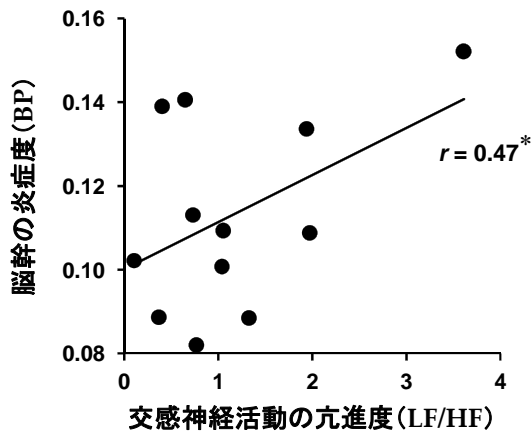


図2 交感神経活動と脳幹の炎症度との相関

また、脳内セロトニン動態として、セロトニントランスポーターの PET リガンド、^[11C]DASB と自律神経の関連解析を行い、帯状回と脳幹のセロトニントランスポーターの密度が低いほど交感神経活動が高い傾向がみられた (表1)。よって、疲労による自律神経機能変調に関わる分子基盤として脳幹や帯状回における炎症とセロトニン機能の

関連性が示唆された。

表1 交感神経活動と帯状回と脳幹のセロトニントランスポーター密度との相関

	^[11C] DASB 結合度	
	帯状回	脳幹
交感神経活動亢進度	$r = -0.62$	$r = -0.81$

以上の結果は、急性疲労による自律神経機能の変調の分子神経機構として、帯状回の神経活動低下およびセロトニン神経系の機能低下が関連することが示唆された。また、脳幹部に存在するセロトニン神経の起始核の縫線核の炎症も自律神経機能の変調に関わる可能性も考えられる。

5. 主な発表論文等

[雑誌論文] (計7件)

- ① Shigihara, Y., Tanaka, M., **Mizuno, K.**, Ishii, A., Yamano, E., Funakura, M., Kanai, E., Watanabe, Y.: Effects of daily levels of fatigue and acutely induced fatigue on the visual evoked magnetic response. *Brain Research*, 1457: 44-50, 2012. (査読有)
- ② Kuratsune, D., Tajima, S., Koizumi, J., Yamaguti, K., Sasabe, T., **Mizuno, K.**, Tanaka, M., Okawa, N., Mito, H., Tsubone, H., Watanabe, Y., Inoue, M., Kuratsune, H.: Changes in reaction time, coefficient of variance of reaction time, and autonomic nerve function in the mental fatigue state caused by long-term computerized Kraepelin test workload in healthy volunteers. *World Journal of Neuroscience*, 2: 113-118, 2012. (査読有)
- ③ Takeuchi, J., Shimada, H., Ataka, S., Kawabe, J., Mori, H., **Mizuno, K.**, Wada, Y., Shiomi, S., Watanabe, Y., Miki, T.: Clinical features of Pittsburgh compound-B-negative dementia. *Dementia and Geriatric Cognitive Disorders*, 34(2): 112-120, 2012. (査読有)
- ④ Yamamoto, S., Ouchi, Y., Nakatsuka, D., Tahara, T., **Mizuno, K.**, Tajima, S., Onoe, H., Yoshikawa, E., Tsukada, H., Iwase, M., Yamaguti, K., Kuratsune, H., Watanabe, Y.: Reduction of ^[11C](+)-3-MPB binding in brain of chronic fatigue syndrome with serum autoantibody against muscarinic cholinergic receptor. *PLoS One*, 7(12): e51515, 2012. (査読有)

- ⑤ **Mizuno, K.**, Tanaka, M., Yamaguti, K., Kajimoto, O., Kuratsune, H., Watanabe, Y.: Mental fatigue caused by prolonged cognitive load associated with sympathetic hyperactivity. *Behavioral and Brain Functions*, 7: 17, 2011. (査読有)
- ⑥ Tanaka, M., **Mizuno, K.**, Yamaguti, K., Kuratsune, H., Fujii, A., Baba, H., Matsuda, K., Nishimae, A., Takesaka, T., Watanabe, Y.: Autonomic nervous alterations associated with daily level of fatigue. *Behavioral and Brain Functions*, 7: 46, 2011. (査読有)
- ⑦ 富永和作, 津本親子, 安宅鈴香, 越智正博, **水野 敬**, 高橋佳代, 谷川徹也, 渡辺俊雄, 藤原靖弘, 塩見 進, 渡辺恭良, 荒川哲男: 機能性ディスペプシア患者の脳内 serotonin transporter と消化器症状相関. *消化器心身医学*, 18(1): 32-38, 2011. (査読無)

[学会発表] (計6件)

- ① Nakatomi, Y., **Mizuno, K.**, Ishi, A., Wada, Y., Tanaka, M., Tazawa, S., Onoe, K., Fukuda, S., Kawabe, J., Takahashi, K., Kataoka, Y., Shiomi, S., Yamaguti, K., Inaba, M., Kuratsune H., Watanabe, Y.: Neuroinflammation in patients with chronic fatigue syndrome: a positron emission tomography study with [¹¹C]PK(R)-11195. The 35th Annual Meeting of the Japan Neuroscience Society (Neuroscience 2012), Nagoya, Japan, Sep. 18th, 2012.
- ② **水野 敬**, 渡辺恭良: 疲労による自律神経機能の変調. 第64回日本自律神経学会総会, 秋田, 2011年10月28日.
- ③ **Mizuno, K.**, Tanaka, M., Tanabe, H. C., Kawatani, J., Jodoi, T., Tomoda, A., Miike, T., Imai-Matsumura, K., Sadato, N., Watanabe, Y.: Divided Attention and Childhood Chronic Fatigue Syndrome (CCFS). The 34th Annual Meeting of the Japan Neuroscience Society (Neuroscience 2011), Yokohama, Japan, Sep. 17th, 2011.
- ④ Nakatomi, Y., **Mizuno, K.**, Ishi, A., Wada, Y., Tanaka, M., Tazawa, S., Onoe, K., Fukuda, S., Kawabe, J., Takahashi, K., Kataoka, Y., Shiomi, S., Yamaguti, K., Inaba, M., Kuratsune, H., Watanabe, Y.: Microglial activation in patients with Chronic Fatigue Syndrome: a Positron Emission Tomography study with [¹¹C]PK11195. The 34th Annual Meeting of the Japan Neuroscience Society (Neuroscience 2011), Yokohama, Japan,

Sep. 15th, 2011.

- ⑤ **水野 敬**: 小児慢性疲労症候群の脳機能低下のメカニズム. 第7回日本疲労学会総会・学術集会, 名古屋, 2011年5月21日.
- ⑥ 中富康仁, **水野 敬**, 石井 聡, 和田康弘, 田中雅彰, 田沢周作, 尾上嘉代, 福田早苗, 河邊譲治, 高橋和弘, 片岡洋祐, 塩見進, 山口浩二, 稲葉雅章, 倉恒弘彦, 渡邊恭良: 慢性疲労症候群における脳内ミクログリア活性化: PET 研究. 第7回日本疲労学会総会・学術集会, 名古屋, 2011年5月21日.

[図書] (計0件)

[産業財産権]

- 出願状況 (計0件)
○取得状況 (計0件)

[その他]

ホームページ等該当なし

6. 研究組織

(1) 研究代表者

水野 敬 (MIZUNO KEI)

独立行政法人理化学研究所・分子プローブ動態応用研究チーム・基礎科学特別研究員
研究者番号: 60464616

(2) 研究分担者

該当なし

(3) 連携研究者

該当なし