

## 科学研究費助成事業 研究成果報告書

平成 28 年 5 月 19 日現在

機関番号：24402

研究種目：若手研究(B)

研究期間：2013～2015

課題番号：25750351

研究課題名(和文) 疲労認知メカニズムの統合的理解をめざした脳磁図研究

研究課題名(英文) Magnetoencephalography study aimed to clarify the neural mechanisms of fatigue sensation by assessing functional relationships among brain regions related to multiple aspects of fatigue sensation

研究代表者

石井 聡 (Ishii, Akira)

大阪市立大学・大学院医学研究科・病院講師

研究者番号：90587809

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 3,200,000円

研究成果の概要(和文)：本研究課題では時間分解能・空間分解能に優れた脳機能イメージング手法である脳磁図計測を用いて、疲労感の様々な側面に関連する脳磁場活動の時間的前後関係や相互の機能的つながりを明らかにすることで、疲労認知に関わる神経メカニズムの全体像を明らかにすることを目標とした。疲労感の想起(精神的な疲労感および身体的な疲労感)、疲労時の意志決定そして疲労感の予測に関する神経メカニズムを明らかにする研究を行った。これらの研究により、疲労時の意志決定や将来の疲労感の予想には疲労感の想起や自己評価が相互に深く関わっていることが明らかになり、疲労の病態生理を明らかにする上での重要な知見を得ることができた。

研究成果の概要(英文)：We aimed to clarify the neural mechanisms of fatigue sensation by assessing functional relationships, using magnetoencephalography with high temporal and spatial resolutions, among brain regions related to multiple aspects of fatigue sensation. We focused on the neural mechanisms related to the re-experience of mental and physical fatigue sensation, the making decision to rest in the presence of fatigue, and the prediction of the level of fatigue sensation in the future. Our results showed that the neural mechanisms of the decision to rest in the presence of fatigue and those of the prediction of the future level of fatigue were related to those of the re-experience of fatigue sensation and those of the self-evaluation of the level of fatigue sensation. These findings may help in the understanding of the pathophysiology of fatigue and fatigue-related conditions and/or diseases.

研究分野：脳科学

キーワード：疲労 疲労感 疲労の認知 脳磁図

## 1. 研究開始当初の背景

2004年に文部科学省疲労研究班が成人男女2742名を対象に実施した調査によると、約40%の人々が6ヶ月以上続く慢性疲労に悩んでいることが明らかになった。過労が招く事故や過労死、さらには少子高齢化社会が新たに生み出した介護疲労など、疲労の蓄積による社会的・経済的損失は計り知れない。したがって、慢性疲労のメカニズムを解明し、適切な対処方策の開発へと導くことは、非常に重要である。これまで我々が報告してきたように、疲労から回復した後も疲労感が遷延するなど、アラーム機能に不調を来すと「疲れがとれない」状態が続き、慢性疲労へとつながることが明らかになってきており、慢性疲労の病態を理解し、対策を考えていく上で、疲労認知の神経メカニズムを明らかにすることが不可欠である。

これまでに行われてきた疲労認知の神経メカニズムに関する研究では、特定の状況において疲労との関連性が認められる脳部位を単発的に探索するだけで、疲労認知の神経メカニズムの全体像を明らかにすることはおろか、それぞれの研究で異なった疲労関連脳部位が報告されることをどのように解釈すべきであるかという基本的な問題ですら未解決であった。そこで本研究課題では、疲労感の様々な側面に関連する脳部位間の時間的前後関係や相互の機能的つながりを明らかにすることで、疲労認知に関わる神経メカニズムの全体像を明らかにすることを目標とした。

## 2. 研究の目的

本研究課題では時間分解能・空間分解能に優れた脳機能イメージング手法である脳磁図計測を用いて、疲労感の様々な側面に関連する脳磁場活動の時間的前後関係や相互の機能的つながりを明らかにすることで、疲労認知に関わる神経メカニズムの全体像を明らかにする。

## 3. 研究の方法

本研究期間中に主に以下の4つの研究を実施した。

### (1) 精神的な疲労の想起に関する神経基盤の研究(平成25年度)

健常成人男性13名を対象に、精神的な疲労負荷課題として2-back課題を40分間行ってもらった後に、2-back課題中の疲労感を想起してもらいその際の脳磁場活動を脳磁図計により測定した。対照課題として2-back課題の代わりに15分間の休憩をしてもらい、休憩中の疲労感のない状態を想起してもらった条件を追加した。脳磁図測定データに対して空間フィルター法による同期・脱同期解析を実施し、疲労感の想起に関連する脳磁場活動を抽出した。

### (2) 疲労存在下での意志決定の神経基盤に関する研究(平成25年度)

健常成人男性15名を対象に、疲労時に作業を続けるかあるいは休息するかを決定することに関わる神経メカニズムを検討した。被験者には逆ストループ課題を連続して行ってもらい、その合間に逆ストループ課題のパフォーマンスを保つために休息が必要であるか否かを判定してもらい、その際の脳磁場活動を脳磁図計により測定した。対照として、逆ストループ課題は実施するが、休息するか継続するかの意志決定は行わない条件を追加した。脳磁図測定データに対して空間フィルター法による同期・脱同期解析を実施し、休息の決断に関連する脳磁場活動を抽出した。

### (3) 身体的な疲労の想起に関する神経基盤の研究(平成26年度)

健常成人男性15名を対象に、身体的な疲労負荷課題としてハンドグリップ課題を10分間行ってもらった後に、ハンドグリップ課題中の疲労感を想起してもらいその際の脳磁場活動を脳磁図計により測定した。対照課題ではハンドグリップ課題は行わず安静座位で過ごしてもらい、安静座位中の疲労感のない状態を想起してもらった条件を追加した。脳磁図測定データに対して空間フィルター法による同期・脱同期解析を実施し、疲労感の想起に関連する脳磁場活動を抽出した。

### (4) 疲労感の予測に関する神経基盤の研究(平成27年度)

健常成人男性16名を対象に実験を実施した。実験は予測実験と対照実験からなり、両実験はランダムな順番でそれぞれ異なる日に実施した。両実験では画面に投影された逆ストループ課題を連続して行ってもらい、逆ストループ課題3~5問毎に、予測実験では60分後の疲労の程度の予測を、対照実験ではその時点での疲労感の程度の自己評価を行ってもらった。脳磁図測定データに対して空間フィルター法による同期・脱同期解析を実施し、60分後の疲労の程度の予測に関わる脳磁場活動を抽出した。

## 4. 研究成果

### (1) 精神的な疲労の想起に関する神経基盤の研究(平成25年度)

精神的な疲労感の想起に関連して、ブロードマン39野で帯域(1-4 Hz)のパワー値の低下が、40野と視床の一部で帯域(8-13 Hz)のパワー値の低下が、40野で帯域(13~25 Hz)のパワー値の低下が認められ、疲労感の想起にこれらの脳部位が関わっていることが示唆された(次ページ図1)。これらの脳部位は情動に関する記憶に関連していることが報告されており、今回の結果と一致する。

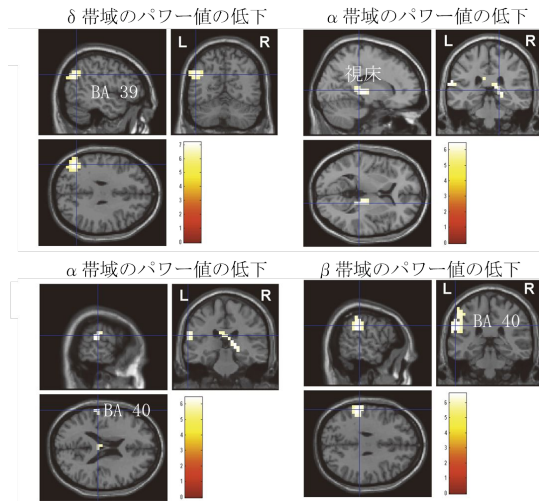


図 1

(2) 疲労存在下での意志決定の神経基盤に関する研究 (平成 25 年度)

休息の決断に関連して、ブロードマン 31 野で  $\theta$  帯域 (8-13 Hz) のパワー値の低下が、10 野および 9 野で  $\alpha$  帯域のパワー値の低下が、46 野および 10 野で  $\beta$  帯域のパワー値の低下が認められた (図 2)。さらに、31 野における  $\theta$  帯域のパワー値の低下は逆ストループ課題を行うことで生じた主観的な疲労感と正の相関を有していた (図 3)。これまでの我々の研究から、31 野が疲労感の自己評価に関わっている事が明らかとなっていることから、現時点での疲労感が 31 野で評価され、その結果に基づいて前頭前野で意志決定を行っている可能性が明らかになった。

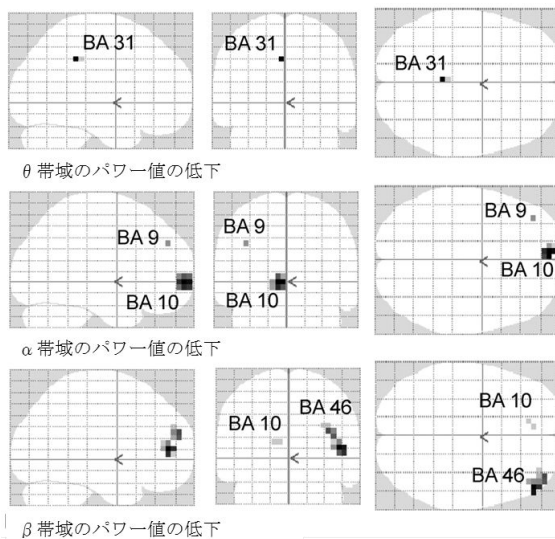


図 2

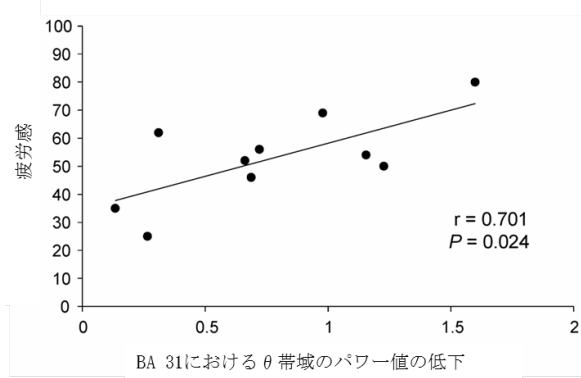


図 3

(3) 身体的な疲労の想起に関する神経基盤の研究 (平成 26 年度)

身体的な疲労感の想起に関連して、精神的な疲労感の想起の際と同様に、ブロードマン 40 野などでパワー値の変化を認め (図 4, 図 5)、これらの脳部位でのパワー値の変化が 2-back 課題による疲労感の想起に特異的なものではないことが明らかになった。さらに、疲労感を想起してもらう合図として使用した聴覚 Cue に対する脳磁場活動を検討したところ、想起の指示を与えていない条件でも、聴覚 Cue を聞くだけで 40 野等の脳部位でパワー値の変化が生じることが明らかとなった (図 4, 図 5)。脳磁図測定前に聴覚 Cue を用いて想起の練習を行っていたためこのような結果が生じたと考えられることから、聴覚 Cue による脳磁場活動は意図せず疲労感を想起してしまうことに関連していることが示唆された。

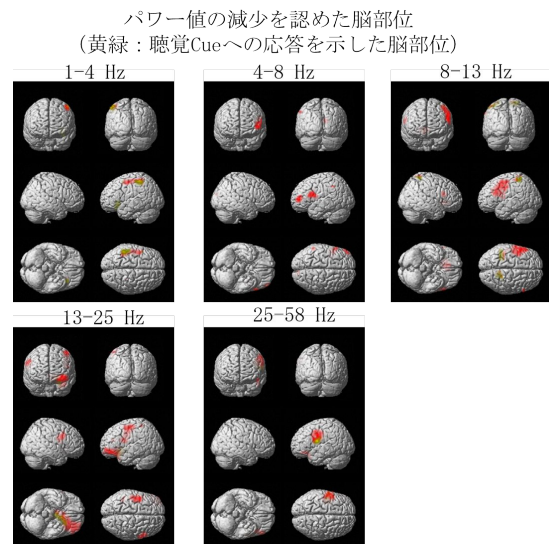


図 4

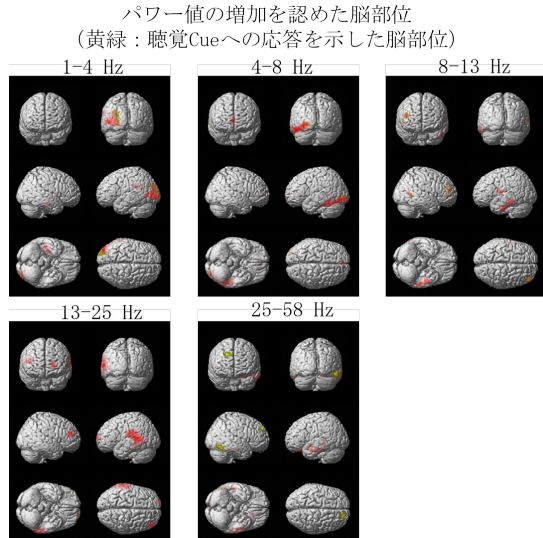


図 5

(4) 疲労感の予測に関する神経基盤の研究  
(平成 27 年度)

疲労の程度の予測に関連して、潜時 1200 ~ 1350 ms において右大脳半球のブロードマン 40 野・9 野で 帯域 (8-13 Hz) のパワー値の低下、潜時 1350 ~ 1500 ms において 9 野で 帯域のパワー値の低下、潜時 1500 ~ 1650 ms において 10 野で 帯域 (25-58 Hz) のパワー値の低下が認められた (図 6)。9 野での 帯域のパワー値の低下の程度とチャルダー疲労スケールで評価した日常疲労の程度とは正の相関を示した (図 7)。これまでに慢性疲労症候群では症状が強い人ほど右 9 野の体積がより減少していることが報告されている。帯域のパワー値の低下は当該脳領域の活動を反映しているため、日常疲労の程度が高い人ほど右 9 野がより強く活動していると考えられることから、仮説として、日常的に疲労度が高い状態が続くことで右 9 野の強い活動が持続し、このことが同部位の体積減少を引き起こしている可能性を考えることができるなど、疲労や疲労関連疾患の病態生理を解明する上で重要な知見が得られたと考えられる。

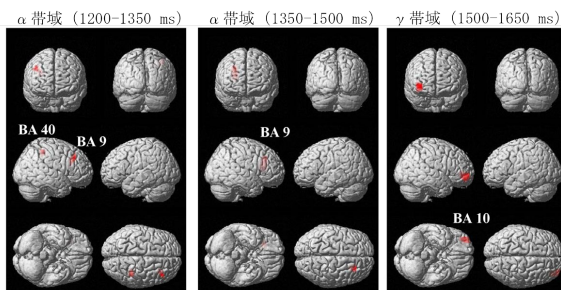


図 6

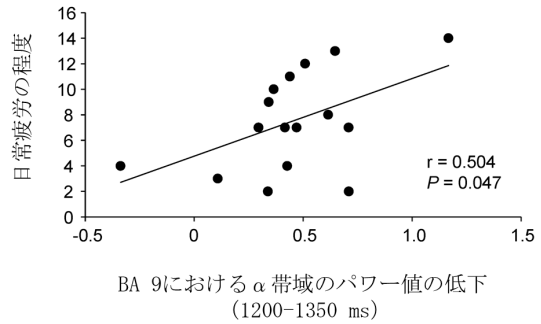


図 7

上記の(1)~(4)の研究により、疲労時の意志決定や将来の疲労感の予想には疲労感の想起や自己評価が相互に深く関わっていることが明らかになり、疲労感に関わる幾つかの脳部位が疲労感に果たす役割が明らかになってきた。疲労の病態生理を解明する上での重要な知見を得ることができたと考えられる。

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 8 件)

査読あり

Ishii A, Tanaka M, Watanabe Y  
Neural mechanisms to predict subjective level of fatigue in the future: a magnetoencephalography study  
Scientific Reports (in press)

査読あり

Ishii A, Tanaka M, Watanabe Y  
The neural mechanisms of re-experiencing physical fatigue sensation: a magnetoencephalography study  
Experimental Brain Research (in press)

査読あり

Ishii A, Karasuyama T, Kikuchi T, Tanaka M, Yamano E, Watanabe Y  
The neural mechanisms of re-experiencing mental fatigue sensation: a magnetoencephalography study  
PLoS One. 2015 Mar 31;10(3):e0122455.

査読あり

Ishii A, Tanaka M, Watanabe Y  
The neural mechanisms underlying the decision to rest in the presence of fatigue: a magnetoencephalography study  
PLoS One. 2014 Oct 10;9(10):e109740.

査読あり

Ishii A, Tanaka M, Watanabe Y  
The neural substrates of self-evaluation of mental fatigue: a

magnetoencephalography study  
PLoS One. 2014 Apr 21;9(4):e95763.

査読あり

Ishii A, Tanaka M, Yamano E, Watanabe Y  
The neural substrates of physical fatigue sensation to evaluate ourselves: a magnetoencephalography study  
Neuroscience. 2014 Mar 7;261:60-7.

査読あり

Ishii A, Tanaka M, Shigihara Y, Kanai E, Funakura M, Watanabe Y  
Neural effects of prolonged mental fatigue: a magnetoencephalography study  
Brain Res. 2013 Sep 5;1529:105-12.

査読あり

Ishii A, Tanaka M, Iwamae M, Kim C, Yamano E, Watanabe Y  
Fatigue sensation induced by the sounds associated with mental fatigue and its related neural activities: revealed by magnetoencephalography  
Behavioral and Brain Functions 2013 Jun 13;9:24.

〔学会発表〕(計7件)

石井聡、田中雅彰、山野恵美、渡辺恭良  
第38回日本神経科学大会 (2015年7月29日)  
神戸国際会議場・神戸国際展示場 (兵庫県神戸市)  
The neural substrates of imaging mental fatigue: a magnetoencephalography study

石井聡、田中雅彰、山野恵美、渡辺恭良  
第11回日本疲労学会総会 (2015年5月15日)  
山口県総合保健会館 (山口県山口市)  
脳磁図による疲労の神経メカニズムの研究

Akira Ishii, Masaaki Tanaka, Emi Yamano, Yasuyoshi Watanabe  
第92回 日本生理学会大会(2015年3月23日)  
神戸コンベンションセンター (兵庫県神戸市)  
疲労の脳科学 (Neural mechanisms of fatigue)

Akira Ishii, Masaaki Tanaka, Emi Yamano, Yasuyoshi Watanabe  
第37回日本神経科学大会(2014年9月12日)  
パシフィコ横浜 (神奈川県横浜市)  
The neural substrates of making decisions to maintain task performance based on the level of fatigue: a magnetoencephalography study

石井聡、田中雅彰、山野恵美、渡辺恭良  
第10回日本疲労学会 (2014年5月30日)  
グランフロント大阪 (大阪府大阪市)

精神的疲労の評価に関わる神経メカニズムの脳磁図研究

Akira Ishii, Masaaki Tanaka, Emi Yamano, Yasuyoshi Watanabe  
第36回日本神経科学大会(2013年6月21日)  
京都国際会館 (京都府京都市)  
Neural substrates related to physical fatigue sensation for the evaluation of ourselves: a magnetoencephalography study

石井聡、田中雅彰、山野恵美、渡辺恭良  
第9回日本疲労学会 (2013年6月7日)  
秋田県総合保健センター (秋田県秋田市)  
身体的疲労の評価に関わる神経メカニズムの脳磁図研究

6. 研究組織

(1) 研究代表者

石井 聡 (Ishii, Akira)  
大阪市立大学・大学院医学研究科・病院講師  
研究者番号: 90587809