

平成 23 年 4 月 12 日現在

機関番号：24402

研究種目：基盤研究 (C)

研究期間：2008～2010

課題番号：20500581

研究課題名 (和文) 運動疲労時における中枢制御機構の解明

研究課題名 (英文) Clarification for the central regulation of physical fatigue

研究代表者

田中 雅彰 (TANAKA MASAOKI)

大阪市立大学・大学院医学研究科・講師

研究者番号：60382199

研究成果の概要 (和文)：脳磁図、心電図計測、および心理行動学的評価手法を用い、運動疲労時の中枢神経系における制御機構を解明することを目的に、健常な成人を対象として本研究を実施した。ラマチャンドランのミラーボックスを用いた行動学および脳機能イメージング手法により、運動疲労時、脳において反対側感覚運動野の活動を制限する、抑制系システムの存在を科学的に証明した。加えて、前頭前野が、両側感覚運動野の賦活に関わることも明らかにし、運動疲労時の中枢神経系における動作制御機構の統合的解明に向けた貴重な知見が得られた。

研究成果の概要 (英文)：The central mechanisms to regulate physical fatigue were examined using magnetoencephalographic (MEG), electrocardiographic (ECG), and psycho-behavioral techniques in healthy participants. By using Ramachandran's mirror box, we identified behavioral and neural evidence of an inhibitory system to limit the activation of the contralateral sensorimotor area during physical fatigue. In addition, the prefrontal area was shown to be a brain region associated with the compensation mechanisms to enhance the bilateral sensorimotor areas. Hence, we have obtained precious clues for the comprehensive understanding of the central mechanisms to regulate physical fatigue.

交付決定額

(金額単位：円)

	直接経費	間接経費	合計
2008年度	2,100,000	630,000	2,730,000
2009年度	500,000	150,000	650,000
2010年度	500,000	150,000	650,000
年度			
年度			
総計	3,100,000	930,000	4,030,000

研究分野：総合領域

科研費の分科・細目：健康・スポーツ科学

キーワード：スポーツ生理学、疲労、脳磁図

## 1. 研究開始当初の背景

運動疲労は、身体的に負荷を与えた際に起

こるパフォーマンスの低下として定義される。従来、運動疲労時のパフォーマンス低

下は筋肉あるいは全身といった末梢組織でのホメオスタシスの破綻によって引き起こされると考えられていた。しかし、1) 運動疲労時、全身・筋肉においてホメオスタシスの破綻が生じてはいないこと、2) 最大自発運動によって生じた疲弊時においてさえも中枢からの Motor unit は 100% に達していないことから、中枢神経系が生体のホメオスタシスを保つために運動を制御しており、運動疲労時のパフォーマンス低下は主に中枢由来の Motor unit の調節から引き起こされるといふ Central governor model が提唱されている。すなわち、運動疲労時、中枢神経系が常に末梢の状態をモニタリングしており、末梢のホメオスタシスが破綻する前に中枢神経系からの命令で運動を休止させる機構が存在するというモデルである。さらに、運動疲労時、運動野そのものが疲弊しているというよりむしろその上流から運動野が抑制を受けている可能性も示唆されており、運動疲労時の中枢制御機構の解明は、学際的に重要項目であると考えられていた。しかしながら、運動疲労時の中枢制御機構の解明は、ほとんど進んでいなかった。

## 2. 研究の目的

行動学および脳機能イメージングのテクニックを用いて、運動疲労時の中枢神経系における制御機構を解明することが本研究の目的である。

## 3. 研究の方法

本研究は、大阪市立大学医学部倫理委員会の承認を既に得て実施し、本研究の遂行に当たってはプライバシーに充分配慮し、実施時、医師が付き添った。

### (1) 行動学的検討

運動疲労時の抑制システムの存在を行動学的に明らかにするため、ラマチャンドランのミラーボックス（左図）を用いた検討を行った。このミラーボックスを用いると、疲労側上肢を非疲労側上肢と、あるいは疲労側上肢を非疲労側上肢と認識させる



ることが可能である。この

原理を使って、ミラーボックスを用いる場合と用いない場合の 2 試験区クロスオーバーデザインで、ハンドグリップを用いた 60 回の運動疲労負荷後、疲労側上肢の握力を評価した。

### (2) 脳機能イメージングを用いた検討

実験は、疲労負荷試験、反転疲労負荷試験、

休息試験の 3 つから構成され、ラマチャンドランのミラーボックスを用いて左右反転（錯覚）させるものとさせないもの、及び、疲労を負荷しない、3 回の実験を、3 クロスオーバーデザインで実施した。被験者には、予告音を手掛かりに、音声キューに合わせ、音声キューの間利き手でボールを握ることをイメージするよう指示した。疲労負荷は、被験者は脳磁図用ベッド上に座ってもらって実施した。実験中、脳磁図、心電図、心理行動学的評価を行った。

## 4. 研究成果

### (1) 行動学的検討

ハンドグリップを用いた 60 回の運動疲労負荷後、疲労側上肢の握力の低下は減弱、非疲労側上肢は低下傾向を認めた。このことは、運動疲労において、運動野より上流の抑制システムの存在を示唆しており、新しい知見が得られた。これらの行動学的な結果をベースに、脳磁図を用いて、運動疲労時の中枢神経系における制御機構を解明すべく歩みを進めることが可能となった。

### (2) 脳機能イメージングを用いた検討

ボールを握るイメージをした時の利き手を握る際の反対側及び同側の脳半球の感覚運動野における脱同期の強度を、定量化同期脱同期解析を用いて検討したところ、反対側感覚運動野において、疲労負荷の前後での脱同期の強さが低下した。しかしながら、反転疲労負荷前後では脱同期の低下は完全に消失した。

一方では、同側感覚運動野の脱同期の強さは増加した。加えて、前頭前野領域で、疲労負荷による賦活も明らかになった。前頭前野領域における脱同期の強さと対側及び同側の脳半球の感覚運動野にあらわれた脱同期の強さの相関を検討したところ、前頭前野領域の賦活の程度は、両側の感覚運動野の賦活の程度と正の相関を認めた。

以上より、運動疲労において、運動野より上流の抑制システムの存在が脳機能イメージングの手法を用いて示すことができた。加えて、前頭前野領域は、運動疲労時におけるパフォーマンスの維持に重要な役割を有していることが明らかとなった。

ミラーボックスを用いた研究、前頭前野領域の研究とともに、論文投稿中であり、さらに、総まとめとしての総説論文も作成し、英文校正の準備を進めている。

## 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 42 件)

- ① Tanaka, M., Watanabe, Y. Academic and family conditions associated with intrinsic academic motivation in Japanese medical students: a pilot study. *Health Educ J*, 査読有, in press.
- ② Tanaka, M., Watanabe, Y. Association between lifestyle and school attendance in Japanese medical students: a pilot study. *Health Educ J*, 査読有, in press.
- ③ Mizuno, K., Tanaka, M., Fukuda, S., Imai-Matsumura, K., Watanabe, Y. Relationship between cognitive functions and prevalence of fatigue in elementary and junior high school students. *Brain Dev*, 査読有, in press.
- ④ Mizuno, K., Tanaka, M., Fukuda, S., Sasabe, T., Imai-Matsumura, K., Watanabe, Y. Changes in cognitive functions of students in the transitional period from elementary school to junior high school. *Brain Dev*, 査読有, in press.
- ⑤ Tsutsumi, K., Tanaka, M., Shigihara, Y., Watanabe, Y. Central regulation of physical fatigue via mirror visual feedback. *Eur J Sport Sci*, 査読有, in press.
- ⑥ Mizuno, K., Tanaka, M., Fukuda, S., Imai-Matsumura, K., Watanabe, Y. Relationship between cognitive function and prevalence of decrease in intrinsic academic motivation in adolescents. *Behav Brain Funct*, 査読有, 7(1);2011;4.
- ⑦ Tanaka, M., Watanabe, Y. A new hypothesis of chronic fatigue syndrome: Co-conditioning theory. *Med Hypotheses*, 査読有, 75;2010;244-249.
- ⑧ Shigihara, Y., Tanaka, M., Watanabe, Y. Relationship between fatigue and photosensitivity. *Behav Med*, 査読有, 36(4);2010;109-112.
- ⑨ Tajima, S., Yamamoto, S., Tanaka, M., Kataoka, Y., Iwase, M., Yoshikawa, E., Okada, H., Onoe, H., Tsukada, H., Kuratsune, H., Ouchi, Y., Watanabe, Y. Medial orbitofrontal cortex is associated with fatigue sensation. *Neurol Res Int*, 査読有, 2010;2010;671421.
- ⑩ Fukuda, S., Yamano, E., Joudoi, T., Mizuno, K., Tanaka, M., Kawatani, J., Takano, M., Tomoda, A., Imai-Matsumura, K., Miike, T., Watanabe, Y. Effort-reward imbalance for learning is associated with fatigue in school children. *Behav Med*, 査読有, 36(2);2010;53-62.
- ⑪ Tanaka, M., Mizuno, K., Fukuda, S., Watanabe, Y. Personality and fatigue in medical students. *Psychol Rep*, 査読有, 106(2);2010;567-575.
- ⑫ Yamano, E., Fukuda, S., Joudoi, T., Mizuno, K., Tanaka, M., Kataoka, Y., Kawatani, J., Takano, M., Tomoda, A., Imai-Matsumura, K., Miike, T., Matsuda, F., Watanabe, Y. Temperament and character as predictors of fatigue-induced symptoms among school children in Japan: A 1-year follow-up study. *Compr Psychiat*, 査読有, 51(3);2010;256-265.
- ⑬ Akazawa, K., Cui, Y., Tanaka, M., Kataoka, Y., Yoneda, Y., Watanabe, Y. Mapping of regional brain activation in response to fatigue-load and recovery in rats with c-Fos immunohistochemistry. *Neurosci Res*, 査読有, 66(4);2010;372-379.
- ⑭ Shigihara, Y., Tanaka, M., Tsuyuguchi, N., Tanaka, H., Watanabe, Y. Hazardous nature of high-temporal-frequency strobe light stimulation: neural mechanisms revealed by magnetoencephalography. *Neuroscience*, 査読有, 166(2);2010;482-490.
- ⑮ Mizuno, K., Tanaka, M., Tajima, K., Okada, N., Rokushima, K., Watanabe, Y. Effects of mild-stream bathing on recovery from mental fatigue. *Medical Science Monitor*, 査読有, 16(1);2010;8-14.
- ⑯ 田中雅彰、疲労動物モデルによる医薬品・食品成分の評価、*Functional Food*、査読無、Vol.4 (3)、2010、324-329.
- ⑰ Nozaki, S., Mizuma, H., Tanaka, M., Jin, G., Tanaka, M., Mizuno, K., Yamato, M., Okuyama, K., Eguchi, A., Akimoto, K., Kitayoshi, T., Mochizuki-Oda, N., Kataoka, Y., Watanabe, Y. Thiamine tetrahydrofurfuryl disulfide improves energy metabolism and physical performance during physical-fatigue loading in rats. *Nutr Res*, 査読有, 29(12);2009;867-87.
- ⑱ Tanaka, M., Fukuda, S., Mizuno, K., Kuratsune, H., Watanabe, Y. Stress and coping style are associated with severe fatigue in medical students. *Behav Med*, 査読有, 35(3);2009;87-92.
- ⑲ Ogawa, T., Shishioh-Ikejima, N., Konishi, H., Makino, T., Sei, H., Kiryu-Seo, S., Tanaka, M., Watanabe, Y., Kiyama, H. Chronic stress elicits prolonged activation of  $\alpha$ -MSH secretion and subsequent degeneration of melanotropha. *J Neurochem*, 査読有, 109(5);2009;1389-1399.
- ⑳ Mizuma, H., Tanaka, M., Nozaki, S., Mizuno, K., Tahara, T., Ataka, S., Sugino, T., Shirai, T., Kajimoto, Y.,

- Kuratsune, H., Kajimoto, O., Watanabe, Y. Daily oral administration of crocetin attenuates physical fatigue in human. *Nutr Res*, 査読有, 29(3);2009;145-150.
- ⑳ Tanaka, M., Mizuno, K., Tajima, S., Sasabe, T., Watanabe, Y. Central nervous system fatigue alters autonomic nerve activity. *Life Sci*, 査読有, 84(7-8);2009;235-239.
- ㉑ Jin, G., Kataoka, Y., Tanaka, M., Mizuma, H., Nozaki, S., Tahara, T., Mizuno, K., Yamato, M., Watanabe, Y. Changes in plasma and tissue amino acid levels in an animal model of complex fatigue. *Nutrition*, 査読有, 25(5);2009;597-607.
- ㉒ Tanaka, M., Mizuno, K., Fukuda, S., Tajima, S., Watanabe, Y. Personality traits associated with intrinsic academic motivation in medical students. *Med Educ*, 査読有, 43(3);2009;384-387.
- ㉓ Nozaki, S., Tanaka, M., Mizuno, K., Ataka, S., Mizuma, H., Tahara, T., Sugino, T., Shirai, T., Eguchi, A., Okuyama, K., Yoshida, K., Kajimoto, Y., Kuratsune, H., Kajimoto, O., Watanabe, Y. Mental and physical fatigue-related biochemical alterations. *Nutrition*, 査読有, 25(1);2009;51-57.
- ㉔ 田中雅彰、過労モデル動物を用いた研究からわかってきた疲労のメカニズム、医学のあゆみ、査読無、Vol.228 (6)、2009、610-614.
- ㉕ 田中雅彰、ヒト脳疲労、医学のあゆみ、査読無、Vol.228 (6)、2009、621-625.
- ㉖ Tajima, K., Tanaka, M., Mizuno, K., Okada, N., Rokushima, K., Watanabe, Y. Effects of bathing in micro-bubbles on recovery from moderate mental fatigue. *Ergonomia IJE&HF*, 査読有, 30(2);2008;137-147.
- ㉗ Tanaka, M., Fukuda, S., Mizuno, K., Imai-Matsumura, K., Jodoi, T., Kawatani, J., Takano, M., Tomoda, A., Miike, T., Watanabe, Y. Reliability and validity of the Japanese version of the Chalder Fatigue Scale among youth in Japan. *Psychol Rep*, 査読有, 103(3): ;2008;82-690.
- ㉘ Yoshida, M., Tanaka, M., Mizuno, K., Ishii, A., Nozaki, K., Urakawa, A., Cho, Y., Kataoka, Y., Watanabe, Y. Factors influencing the academic motivation of individual college students. *Int J Neurosci*, 査読有, 118(10);2008;1400-1411.
- ㉙ Tanaka, M., Mizuno, K., Fukuda, S., Shigihara, Y., Watanabe, Y. Relationships between dietary habits and the prevalence of fatigue in medical students. *Nutrition*, 査読有, 24(10);2008;985-989.
- ㊱ Mizuno, K., Tanaka, M., Ishii, A., Tanabe, H.C., Onoe, H., Sadato, N., Watanabe, Y. The neural basis of academic achievement motivation. *NeuroImage*, 査読有, 42(1);2008;369-378.
- ㊲ Tanaka, M., Baba, Y., Kataoka, Y., Kinbara, N., Sagesaka, Y.M., Kakuda, T., Watanabe, Y. Effects of (-)-epigallocatechin gallate in liver of an animal model of combined (physical and mental) fatigue. *Nutrition*, 査読有, 24(6);2008;599-603.
- ㊳ Tanaka, M., Watanabe, Y. Reduced energy utilization in the brain is a feature of an animal model of fatigue. *Int J Neurosci*, 査読有, 118(5);2008;683-692.
- ㊴ Mizuno, K., Tanaka, M., Nozaki, S., Mizuma, H., Ataka, S., Tahara, T., Sugino, T., Shirai, T., Kajimoto, Y., Kuratsune, H., Kajimoto, O., Watanabe, Y. Anti-fatigue effects of coenzyme Q10 during physical fatigue. *Nutrition*, 査読有, 24(4);2008;293-299.
- ㊵ Ataka, S., Tanaka, M., Nozaki, S., Mizuma, H., Mizuno, K., Tahara, T., Sugino, T., Shirai, T., Kajimoto, Y., Kuratsune, H., Kajimoto, O., Watanabe, Y. Effects of oral administration of caffeine and D-ribose on mental fatigue. *Nutrition*, 査読有, 24(3);2008;233-238.
- ㊶ 田中雅彰、渡辺恭良、疲労の分子神経メカニズム 脳機能イメージングを用いて、メディカルバイオ、査読無、Vol.5 (4)、2008、36-41.
- ㊷ 渡辺恭良、田中雅彰、水野敬、疲労の脳内機序、精神医学、査読無、Vol.50 (6)、2008、527-532.
- ㊸ 田中雅彰、渡辺恭良、慢性疲労状態の脳機能・分子イメージング、治療、査読無、Vol.90 (3)、2008、473-479.
- ㊹ 田中雅彰、渡辺恭良、疲れのメカニズムはどこまでわかったか？、現代化学、査読無、Vol.444 (3)、2008、24-28.
- ㊺ 田中雅彰、渡辺恭良、乳酸疲労原因物質は誤り！、現代化学、査読無、Vol.444(3)、2008、29.
- ㊻ 田中雅彰、渡辺恭良、乳酸は疲労原因物質でないというのは本当か？、*Clinical Neuroscience*、査読無、Vol.26(1)、2008、108.
- ㊼ 田中雅彰、鳴原良仁、藤井比佐子、平山佳伸、渡辺恭良、CBEX-Dr 配合飲料の健常者における抗疲労効果、薬理と治療、査読無、Vol.36 (3)、2008、199-212.

[学会発表] (計 6 件)

- ① 田中雅彰、嶋原良仁、渡辺恭良、シンポジウム「疲労の脳科学～ウイルス、サイトカイン、イメージングからの新しい視点～」(座長：渡辺恭良、田中雅彰)、脳神経回路の周波数分析と疲労～Human MEG study～第 33 回日本神経科学学会大会 (Neuro2010)、2010 年 9 月 4 日、神戸コンベンションセンター
- ② 田中雅彰、嶋原良仁、船倉正三、金井江都子、渡辺恭良、ポスター発表、脳磁図を用いて明らかになった疲労による中枢神経系周波数特性の変化、第 6 回日本疲労学会総会・学術集会、2010 年 6 月 26 日、大阪産業創造館
- ③ 田中雅彰、嶋原良仁、水野敬、渡辺恭良、シンポジウム「疲労の基礎研究」(座長：岩井一宏、近藤一博)、脳磁図を用いて明らかになった疲労の脳神経学的メカニズム第 5 回日本疲労学会総会・学術集会、2009 年 5 月 15 日、九州大学
- ④ 田中雅彰、水野敬、渡辺恭良、シンポジウム「疲労と意欲の脳科学/ Brain Science on Fatigue and Motivation」(座長：定藤規弘、田中雅彰)、疲労と意欲のニューロイメージング、第 51 回日本神経化学学会大会、2008 年 9 月 13 日、富山国際会議場
- ⑤ Tanaka, M., Mizuno, K., and Watanabe, Y. Symposium (Chairs: Kenny L. De Meirleir and Hirohiko Kuratsune). Neural mechanisms underlying chronic fatigue. International Conference on Fatigue Science 2008. September 3, 2008. Okinawa, Japan.
- ⑥ Tanaka, M. Luncheon Seminar (Chair: Yosky Kataoka). Anti-fatigue effects of imidazole dipeptides. International Conference on Fatigue Science 2008. September 4, 2008. Okinawa, Japan.

[産業財産権]

○出願状況 (計 2 件)

① 名称：生体疲労評価装置  
発明者：金井江都子、船倉正三、渡辺恭良、田中雅彰、嶋原良仁、水野敬  
権利者：パナソニック株式会社  
種類：特許  
番号：特願 2009-235689  
出願年月日：21 年 10 月 9 日  
国内外の別：国内

② 名称：生体疲労評価装置  
発明者：金井江都子、船倉正三、渡辺恭良、田中雅彰、嶋原良仁  
権利者：パナソニック株式会社  
種類：特許  
番号：特願 2009-249537  
出願年月日：21 年 10 月 9 日  
国内外の別：国内

6. 研究組織

(1) 研究代表者

田中 雅彰 (TANAKA MASAOKI)  
大阪市立大学・大学院医学研究科・講師  
研究者番号：60382199

(2) 研究分担者

なし

(3) 連携研究者

なし