

令和 2 年 6 月 9 日現在

機関番号：82401

研究種目：基盤研究(A)（一般）

研究期間：2016～2019

課題番号：16H01874

研究課題名（和文）思春期・青年期コホートと抗疲労介入の融合研究による健康創出

研究課題名（英文）Health promotion by integrated research of cohort and anti-fatigue intervention in adolescence

研究代表者

水野 敬（Mizuno, Kei）

国立研究開発法人理化学研究所・科技ハブ産連本部・チームリーダー

研究者番号：60464616

交付決定額（研究期間全体）：（直接経費） 34,020,000円

研究成果の概要（和文）：本研究は、疲労の実態調査から子どもたちの抱える慢性疲労児童生徒の状況・割合を明らかにしたうえで生活習慣等の介入因子を同定した。さらに、自律神経機能、認知機能と脳機能計測に基づく心理生理学的研究手法を用いることで疲労の重症度評価、介入効果および小児慢性疲労症候群（CCFS）等の疲労関連小児疾患の治療効果が評価可能な基盤を構築することができた。

研究成果の学術的意義や社会的意義

小児・思春期の子どもたちの疲労の実態が明らかになることで、学力のみならず子どもたちの健康についても介入をしていく必要性を見出すことができる。また、客観的な疲労の重症度や疲労の緩和に資するさまざまな対応策の効果を、痛みなどを伴わない子どもでも計測可能な科学的な手法を用いることで検証することができる。この両軸の研究を柔軟に推進することで、時代に合わせた子どもへの健康増進プランの策定に役立つと考えられる。

研究成果の概要（英文）：The present study revealed the rate of school students with chronic fatigue and intervention factors of lifestyle behavior. In addition, we could develop the evaluation bases which can investigate the severity of fatigue, intervention effects, and treatment effects for pediatric fatigue-related disorders including childhood chronic fatigue syndrome (CCFS) by using psychophysiological methods consisted of autonomic nerve function, cognitive function and brain function.

研究分野：疲労科学、脳神経科学

キーワード：疲労 意欲 認知機能 注意機能 小児期 思春期 MRI 小児慢性疲労症候群

科研費による研究は、研究者の自覚と責任において実施するものです。そのため、研究の実施や研究成果の公表等については、国の要請等に基づくものではなく、その研究成果に関する見解や責任は、研究者個人に帰属されます。

## 様式 C - 19、F - 19 - 1、Z - 19 (共通)

### 1. 研究開始当初の背景

本研究実施者らの2006年の調査では、30日以上継続する疲労感を訴える子どもの割合は、小学生の9%、中学生の19%であった。諸外国においても7~20%の小中学生が疲労を訴えており、学習意欲や学力低下を引き起こす慢性疲労は見過ごすことのできない世界的問題である。しかしながら、高校生における疲労の実態は不明で、子どもの疲労増強に関わる生活習慣因子も明確ではなかった。

疲労とは作業能率が低下した状態であり、意欲、覚醒度、注意・集中力の低下や副交感神経機能の低下などの脳の中樞神経系の機能低下を引き起こす。本研究実施者らは不登校者に多数含まれる、3カ月以上持続する激しい疲労感とこれら中樞神経系の症状を呈する小児慢性疲労症候群(Childhood Chronic Fatigue Syndrome, CCFS)患児において、自律神経機能、認知機能と脳機能計測が疲労の重症度評価に有用であることを明らかにしてきた。しかしながら、その他の疲労関連小児疾患や健常児童生徒等の易疲労性や疲労回復性についての十分な評価ができていなかった。

### 2. 研究の目的

本研究では小中高生の思春期・青年期コホート研究により疲労児の発生に関わる因子を明らかにし、疲労児のみならず小児慢性疲労症候群等の疲労関連小児疾患患児に対して課す、自律神経・脳機能指標を基に生理学的メカニズムに立脚した易疲労性・疲労回復性の評価試験において抗疲労介入研究を行うことで有用な疲労克服法・治療法の創出を目的とした。

### 3. 研究の方法

小中高生を対象に、生活習慣、習い事、家族の関わりなどの基本情報関連質問票、疲労症状質問票〔日本語版 Chalder Fatigue Scale (Tanaka et al., 2008)〕、学習意欲質問票(内発的 - 外発的動機付け尺度)、学習に関わる努力報酬比尺度(Fukuda et al., 2010)を用いた調査研究を実施した。

健常児童生徒と小児慢性疲労症候群などの疲労関連疾患患児を対象とした易疲労性・回復性評価研究の注意制御課題として、ディスプレイ上にランダムな位置に点在する計25個で形成される数字と平仮名を交互に探索を要する(あ い ... し)注意転換課題であるE課題のmodified Advanced Trial Making Test (mATMT)を用いた。mATMT作業前後および作業中は非利き手に自律神経機能評価のための計測機器(皮膚温度、脈波、脈拍および皮膚コンダクタンス反応)を装着し、胸部には呼吸センサーを装着した。脈波計測から得られた脈波は高速フーリエ変換によりパワースペクトル成分を抽出した。主に交感神経活動の指標となる0.04~0.15 Hzの低周波(Low Frequency, LF)成分、副交感神経活動の指標となる0.15~0.4 Hzの高周波(High Frequency, HF)成分およびLF/HF ratioによる相対的交感神経活動の指標を基に自律神経機能の評価した。心電図や脈波を用いた自律神経機能評価は、小児から成人にかけて共通して、健常者と疾患関連疲労の疲労度を客観的に評価可能な非侵襲的計測法である(see Review, Tanaka et al., 2015)。課題前後において、唾液アミラーゼ分析による自律神経機能の評価も行った。MRI研究においては、臨床研究用の3テスラMRI装置を用いて、報酬感や注意機能に関する課題遂行時の脳活動、安静時の脳活動と脳形態の計測を行った。行動試験やMRI試験においては、一部、成人を対象とした研究も実施した。

### 4. 研究成果

約16,000名の小中高生の生活習慣、疲労と学習意欲の質問票調査研究データを取得した。小学校高学年生の28.8%、中学生の45.5%、そして高校生の56.7%が1ヶ月以上続く疲労状態であり、非常に多くの児童生徒において疲労が継続している状況であった。さらに、3ヶ月以上続く慢性疲労の状態と考えられる小学校高学年生は6.8%、中学生は10.6%、高校生は14.5%であることも明らかとなり、2006年の小中学生2,000名を対象とした本質問票調査研究時に比べ疲労児童生徒の割合が高いことが明らかとなった。今回の調査研究を実施したことで高校生においては、小中学生よりも疲労が継続している生徒の割合が高いことも明らかとなった。また、ある自然災害の被害があった地域においては、他地域と比べ、1か月以上続く疲労状態および3か月以上続く慢性疲労状態にある児童生徒の割合が高いことも認められた。

平日の睡眠時間の学年変化を比較してみると、小学6年生から中学1年生にかけて睡眠時間が約45分間短縮し、中学3年生から高校1年生にかけて睡眠時間が約25分も短くなることが明らかになった。これは、急激な睡眠時間の短縮による心身への負担が疲労増強に密接に関連することを示唆する。さらに、学年と性を補正した重回帰分析においても、平日の睡眠時間が短いほどChalder Fatigue Scaleによる疲労度が高いことも認められた。短時間の睡眠時間の関連因子は、テレビ/ビデオなどの動画視聴、ゲームやソーシャルネットワーキングサービス(SNS)などの日常的な利用頻度といったメディア接触時間があげられることが明らかになった。これ

らの SNS やメディア接触への積極的介入を行った一部の学校において、睡眠時間が延長することで、疲労度が低下する傾向も認められた。

質問票調査研究データにおける学習意欲の程度について、学年と性を補正した重回帰分析を行った結果、Chalder Fatigue Scale の疲労度が高いほど、内発的 - 外発的動機付け尺度による学習意欲の程度が低いことも明らかとなった。MRI の研究からは、小児慢性疲労症候群患児において、報酬の感受性低下に伴う線条体の被殻における賦活低下を明らかにした (図 1, Mizuno et al., 2016)。また、その賦活レベルは、Chalder Fatigue Scale の疲労度に伴い低かった。さらに、学習に関わる努力報酬比尺度による普段の学習による報酬感が低いほど、被殻の賦活度は低下していた。本領域は学習意欲にも密接に関連しており (Mizuno et al., 2008)、疲労に伴い被殻の機能低下が低下し、学習意欲低下にも繋がる可能性を示唆する。健常児童生徒および注意・欠如多動症においても疲労度が高いほど被殻の賦活度が低下する傾向がみられた。

易疲労性・回復性評価研究において、小児慢性疲労症候群における認知機能課題の mATMT 負荷中は脈波解析による相対的交感神経活動が高いが、認知行動療法と薬物治療の併用療法により相対的交感神経活動が抑制傾向になることを明らかにした。本評価試験系は計測時間の面から MRI 研究に移行が困難であったが、先行研究 (Mizuno et al., 2015) における小児慢性疲労症候群の注意制御課題遂行時の前頭葉と帯状回の過剰活性の結果から考察すると、自律神経機能中枢の一部と考えられている帯状回の賦活は、課題遂行のために交感神経活動を亢進させて課題遂行を試みる戦略と考えることができる。代償的に、課題遂行後に疲労感が増強する現象は、休息を促す防御的反応とも捉えることができる。脈波による解析結果と同様に、皮膚コンダクタンス反応も同様の傾向を示したが、信号ノイズが大きく評価が困難な側面も認められた。唾液アミラーゼ活性に関する分析では、測定誤差が大きく自律神経機能評価のために有用ではなかった。また、摂食障害患児においては、小児慢性疲労症候群とは異なる自律神経活動状態であり、課題前から相対的交感神経活動が低値を示すことも明らかとなった。

疲労と注意機能の関連性について、成人が対象ではあるが新たな知見を見出した。疲労状態においては悲しみの感情価を持った刺激から注意を背けるような注意の偏りがみられ、負の感情価を持つ刺激の認知を抑制するような情報処理機構が存在する可能性が認められた (Watanabe et al., 2019)。MRI を用いて、この情報処理機構の探究を行った結果、疲労状態下では、疲労していない状態と比べて脳内の一部の情報処理過程において変調が引き起こされることも明らかとなった。今後、小児・思春期の子どもへの応用研究により同様の傾向が認められるか検討を進めていく予定である。

疲労の実態調査から子どもたちの抱える慢性疲労の状況把握と介入因子を同定し、さらに心理生理学的研究手法を用いて疲労の重症度および介入効果、治療効果の評価が可能な基盤を構築することができた。さらに、これらの研究手法をシステム化し、幅広い小児思春期の子どもたちへ提供することが必要であり、子どもたちの生活環境の多様な変化を捉えながら、健康是正・増進に資する研究手法を今後も検証していく。

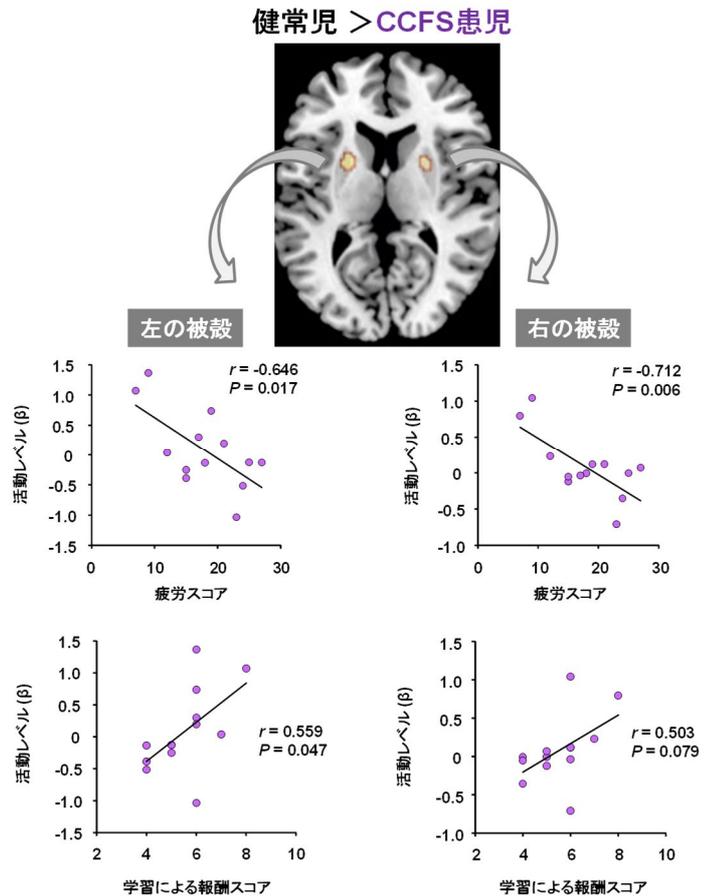


図 1 小児慢性疲労症候群 (CCFS) 患児における報酬の感受性低下に伴う被殻の活動低下と重症度との関連性

<引用文献>

- Tanaka, M., Fukuda, S., Mizuno, K., Imai-Matsumura, K., Jodoi, T., Kawatani, J., Takano, M., Miike, T., Tomoda, A., Watanabe, Y.: Reliability and validity of the Japanese version of the Chalder Fatigue Scale among youth in Japan. *Psychological Reports*, 103: 683-690, 2008.
- 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. *Behavioral Medicine*, 36(2): 53-62, 2010.
- Tanaka, M., Tajima, S., Mizuno, K., Ishii, A., Konishi, Y., Miike, T., Watanabe, Y.: Frontier studies on fatigue, autonomic nerve dysfunction, and sleep-rhythm disorder. *Journal of Physiological Sciences*, 65(6): 483-498, 2015.
- Mizuno, K., Kawatani, J., Tajima, K., Sasaki, A. T., Yoneda, T., Komi, M., Hirai, T., Tomoda, A., Joudoi, T., Watanabe, Y.: Low putamen activity associated with poor reward sensitivity in childhood chronic fatigue syndrome. *Neuroimage: Clinical*, 12: 600-606, 2016.
- Mizuno, K., Tanaka, M., Ishii, A., Tanabe, H. C., Onoe, H., Sadato, N., Watanabe, Y.: The neural basis of academic achievement motivation. *Neuroimage*, 42(1): 369-378, 2008.
- Mizuno, K., Tanaka, M., Tanabe, H. C., Joudoi, T., Kawatani, J., Shigihara, Y., Tomoda, A., Miike, T., Imai-Matsumura, K., Sadato, N., Watanabe, Y.: Less efficient and costly processes of frontal cortex in childhood chronic fatigue syndrome. *Neuroimage: Clinical*, 9: 355-368, 2015.
- Watanabe, K., Sasaki, A. T., Tajima, K., Mizuseki, K., Mizuno, K., Watanabe, Y.: Mental fatigue is linked with attentional bias for sad stimuli. *Scientific Reports*, 9: 8797, 2019.

## 5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕 計7件（うち査読付論文 3件/うち国際共著 0件/うちオープンアクセス 2件）

1. 著者名 Watanabe Kyosuke, Sasaki Akihiro T., Tajima Kanako, Mizuseki Kenji, Mizuno Kei, Watanabe Yasuyoshi	4. 巻 9
2. 論文標題 Mental fatigue is linked with attentional bias for sad stimuli	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 Scientific Reports	6. 最初と最後の頁 8797
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） 10.1038/s41598-019-45428-0	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 渡辺一志, 本宮暢子, Scott Going, 田口素子, 水野敬, 岡崎和伸	4. 巻 69
2. 論文標題 子供の健全な発育発達と生活習慣・運動を考える	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 体力科学	6. 最初と最後の頁 45
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 無
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -
1. 著者名 水野敬, 上土井貴子, 渡辺恭良	4. 巻 56
2. 論文標題 小児慢性疲労症候群 不登校と脳機能	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 リハビリテーション医学	6. 最初と最後の頁 469-475
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 無
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -
1. 著者名 大川尚子, 治部哲也, 長見まき子, 福田早苗, 野口法子, 松中久美子, 松村歌子, 川村佐千代, 藤岡弘季, 東尾真紀子, 久保加代子, 八田武志, 水野敬, 倉恒弘彦	4. 巻 12
2. 論文標題 児童生徒に対する客観的疲労度評価	5. 発行年 2018年
3. 雑誌名 日本疲労学会誌	6. 最初と最後の頁 44-57
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 オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -

1. 著者名 水野敬, 渡辺恭良	4. 巻 59
2. 論文標題 小児慢性疲労症候群の脳機能研究	5. 発行年 2018年
3. 雑誌名 小児科	6. 最初と最後の頁 255-261
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 無
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -

1. 著者名 水野敬, 上土井貴子, 川谷淳子, 渡辺恭良	4. 巻 87
2. 論文標題 脳機能イメージング法からみた報酬感覚と疲労感覚のクロストーク ~小児慢性疲労症候群のfMRI研究から~	5. 発行年 2017年
3. 雑誌名 神経内科	6. 最初と最後の頁 76-83
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 無
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -

1. 著者名 Mizuno, K., Kawatani, J., Tajima, K., Sasaki, A. T., Yoneda, T., Komi, M., Hirai, T., Tomoda, A., Joudoi, T., Watanabe, Y.	4. 巻 12
2. 論文標題 Low putamen activity associated with poor reward sensitivity in childhood chronic fatigue syndrome	5. 発行年 2016年
3. 雑誌名 Neuroimage: Clinical, 12: 600-606, 2016.	6. 最初と最後の頁 600-606
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) doi: 10.1016/j.nicl.2016.09.016	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9件(うち招待講演 5件/うち国際学会 0件)

1. 発表者名 水野敬, 上土井貴子, 渡辺恭良
2. 発表標題 子どもの慢性疲労と脳機能への影響
3. 学会等名 第74回日本体力医学会大会(招待講演)
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 大川尚子, 福田早苗, 藤原弘季, 治部哲也, 小山秀之, 水野敬, 倉恒弘彦
2. 発表標題 子どもに対する客観的健康評価 - 疲労、睡眠と自律神経機能との関連について -
3. 学会等名 第15回日本疲労学会総会・学術集会
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 水野敬, 田島華奈子, 仲谷真利子, 金子円佳, 有馬優香, 梶本修身, 上土井貴子, 渡辺恭良
2. 発表標題 小中高生の疲労実態調査FY2015～2018. 第15回日本疲労学会総会・学術集会
3. 学会等名 第15回日本疲労学会総会・学術集会
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 水野敬
2. 発表標題 教育現場との協同による思春期疲労と学習意欲の科学
3. 学会等名 第6回日本情動学会大会 (招待講演)
4. 発表年 2016年

1. 発表者名 Mizuno, K., Sasaki, A. T., Watanabe, K., Tajima, K., Ebisu, K, Watanabe, K.
2. 発表標題 Indirect molecular imaging using fMRI for developmental disorder
3. 学会等名 Northeastern Asian Conference on Molecular Imaging-based Precision Medicine (招待講演)
4. 発表年 2016年

1. 発表者名 Mizuno, K., Joudoi, T., Tomoda, A.
2. 発表標題 Neural bases of decrease in reward sensitivity in pediatric AD/HD, RAD and CFS/注意欠陥多動性障害、反応性愛着障害および慢性疲労症候群の報酬感受性低下に関わる神経基盤
3. 学会等名 第58回日本小児神経学会総会
4. 発表年 2016年

1. 発表者名 水野敬, 上土井貴子, 田島華奈子, 佐々木章宏, 渡邊恭介, 梶本修身, 渡邊恭良
2. 発表標題 小児の疲労と高次脳機能・情動機能
3. 学会等名 第12回日本疲労学会総会・学術集会(招待講演)
4. 発表年 2016年

1. 発表者名 水野敬
2. 発表標題 疲労科学から紐解くウェルネス
3. 学会等名 日本ウェルネス学会第13回大会(招待講演)
4. 発表年 2016年

1. 発表者名 6.水野敬, 上土井貴子, 田島華奈子, 仲谷真利子, 古澤美香, 仲谷真知子, 筒井涼子, 堀洋, 佐々木章宏, 渡邊恭介, 蛭子杏子, 梶本修身, 渡邊恭良
2. 発表標題 小中高生の深刻な疲労実態
3. 学会等名 第12回日本疲労学会総会・学術集会
4. 発表年 2016年

〔図書〕 計1件

1. 著者名 水野敬	4. 発行年 2018年
2. 出版社 少年写真新聞社	5. 総ページ数 287
3. 書名 体と心 保健総合大百科 < 中高校編 > 2018	

〔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 分担者	渡辺 恭良  (Watanabe Yasuyoshi)  (40144399)	大阪市立大学・大学院医学研究科・客員教授   (24402)	
研究 分担者	上土井 貴子  (Joudoi Takako)  (90363522)	熊本大学・医学部附属病院・非常勤診療医師   (17401)	