

令和 2 年 6 月 1 日現在

機関番号：24402

研究種目：基盤研究(B)（一般）

研究期間：2016～2019

課題番号：16H03248

研究課題名（和文）疲労感を中心とした疲労の神経メカニズムを明らかにする脳磁図研究

研究課題名（英文）Magnetoencephalography studies on the neural mechanisms related to 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） 11,900,000円

研究成果の概要（和文）：本研究では疲労感が生じる神経メカニズムおよび疲労感がパフォーマンスの低下を引き起こす神経メカニズムを明らかにすることを目的とした。健康人を対象とした脳磁図測定による脳機能イメージング研究を実施した。疲労におけるパフォーマンス制御の神経メカニズムへの理解を深める重要な成果を得るとともに、疲労に伴ってパフォーマンスを低下させる引き金となる情報についての知見を得ることに成功し、研究の目的を果たすことができた。

研究成果の学術的意義や社会的意義

疲労感がパフォーマンスを制御するメカニズムおよび疲労感の成因に関わる重要な知見を得ることが出来たことにより、疲労の病態生理をより明確に捉えるための基盤を構築することができた。疲労感と心理的ストレス・食欲などとの関連性について脳科学的にアプローチすることで、実生活の中に存在する疲労をより良く理解する素地を構築したことと合わせて、疲労への総合的な対処戦略の考案に大きく貢献できるものと考えられる。

研究成果の概要（英文）：We aimed to elucidate the neural mechanisms by which fatigue sensation regulate performance and those by which fatigue sensation is generated. We performed neuroimaging studies with healthy participants using magnetoencephalography. We obtained important clues to understand the neural mechanisms by which fatigue sensation regulate performance and also that for the possible mechanism of the generation of fatigue sensation.

研究分野：脳科学

キーワード：疲労感 疲労 脳磁図 神経メカニズム 意識

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。過度の疲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。疲労の成因には脳が大きな役割を果たしていると考えられ、適切な予防法・対処法を開発するためには、疲労の神経メカニズムを明らかにすることが必須である。

日本疲労学会によると、「疲労は過度の肉体的・精神的活動あるいは疾病により活動能力(パフォーマンス)が低下した状態であり、疲労に伴う特有の感覚が疲労感である」と定義されている。しばしば経験するように、疲労と疲労感が乖離していることは珍しくなく、疲労と疲労感とは明確に区別する必要がある。例えば、試験勉強の徹夜明けのように、実際には疲労が蓄積し認知機能は低下しているにも関わらず、自覚的には殆ど疲労感を感じていない状況を経験することがある。逆に、大した仕事もしていないのに強い疲労感を感じることも経験する。このように疲労感は疲労に伴って自然に生じるのではなく、意欲などの影響を受けながら、何らかの認知的な営みにより形成されていると考えられる。意外なことではあるがどのような要因が、どのような神経メカニズムによって疲労感を引き起こしているのかは明らかになっていない。

急性疲労においては、疲労感はバイオアラームとして休息を促し、生体の恒常性が破綻するのを防ぐ役割を果たしている。申請者は脳磁図を用いた疲労の脳科学研究を実施する中で、脳内には疲労の増悪を抑制し疲労からの回復を促す目的で、敢えてパフォーマンスを低下させる仕組み(抑制システム)が備わっていることを明らかにしてきた。疲労感が抑制システムを介して急性疲労時のパフォーマンスの低下を引き起こしていることが示唆されることから、疲労感は単にバイオアラームとして疲労の存在を知らせるのみならず、パフォーマンスの低下をも引き起こすことで、急性疲労の病態の中心的役割を担っていると考えられる。だが疲労感がパフォーマンスを低下させる神経メカニズムの詳細は解明されていない。

慢性疲労では、十分な休息によっても強い疲労感が持続し、パフォーマンスが低下した状態が続くことが特徴である。慢性疲労では疲労の原因となる身体的・精神的な負荷が軽減された後でも強い疲労感が持続していることから、活動量に見合った適切な疲労感を認知するメカニズムに異常をきたすことで過剰な疲労感を認知し、その過剰な疲労感が抑制システムを必要以上に活性化することにより著しくパフォーマンスが低下した状態が生じている、と考えることができる。

このように疲労感は、急性疲労と慢性疲労のいずれにおいても、その神経メカニズムの中心的な役割を果たしていると考えられる。特に社会的に大きな問題となっている慢性疲労では、その予防法・対処法を開発するためには、疲労感が生じる神経メカニズムや疲労感がパフォーマンスの低下を引き起こす神経メカニズムを明らかにすることが不可欠であるが、これらの神経メカニズムは明らかにされていない。

2. 研究の目的

本研究では、健常被験者を対象に時間的・空間的分解能に優れた脳機能イメージング手法である脳磁図を用い、疲労感が生じる神経メカニズム及び疲労感がパフォーマンスの低下を引き起こす神経メカニズムに関連する脳磁場活動を詳細に検討することで、疲労感を中心とした疲労の神経メカニズムを明らかにすることを目的とする。

より具体的には疲労感が生じる神経メカニズムおよび疲労感が活動能力の低下を引き起こす神経メカニズムの双方を明らかにすることを目的としている。



図1 脳磁図測定の様子

3. 研究の方法

健常成人を対象として、疲労感の生成および疲労時のパフォーマンスの制御に関わる神経メカニズムを明らかにするための複数の実験系を構築し、その課題実行時の脳活動を脳磁図により計測することで、疲労感の生成および疲労時のパフォーマンスの制御に関わる種々の側面を順次明らかにしていく複数の研究を行った。具体的には、疲労感がパフォーマンス制御の直接の原因となっている可能性を見積もる研究、疲労感がパフォーマンスを低下させるメカニズムに関する研究、疲労感を介さずにパフォーマンスを負に制御するメカニズムの存在可能性を示す研究、疲労感や意欲の低下などのパフォーマンスを負に制御するバイオアラームのメカニズムに関する研究を始めとする疲労感の本質にせまる極めて重要な研究に加えて、疲労感とストレス・食欲・ある種の不快感などとの関係に関する疲労・疲労感の理解を広げる研究にも着手した。

4. 研究成果

(1) 疲労感がパフォーマンス制御の直接の原因となっている可能性を見積もる研究

疲労感に基づいて休息が決定されているように見える状況において、疲労感に関する自覚が生じる時刻に先行して行動を引き起こす準備電位が観察されるかを観察することによって、疲労感が意思決定において真に決定的な役割を果たしているのか否かを検討した。その結果、疲労感に関する自覚に先行する準備電位は観察されず、少なくとも本研究の状況下では、疲労感の自覚よりも以前に何らかの神経メカニズムによって行動が決定されている訳ではないこと、すなわち疲労感が意思決定において真に決定的な役割を果たしていることが示された。

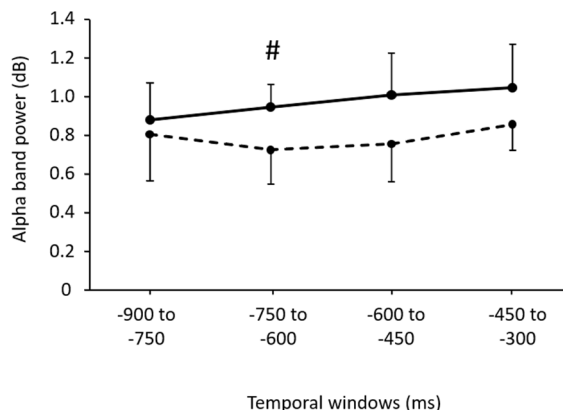


図2 ボタン押し直前の時間帯における 帯域のパワー値の低下

疲労感の自覚に基づくボタン押し（破線）においては、ボタン押しに先行する 帯域のパワー値の低下が、自由なタイミングでのボタン押しと（実線）の場合に比して軽度であった。（Ishii et al., 2019）

(2) 疲労感がパフォーマンスを低下させるメカニズムに関する研究

疲労感の存在によって身体的なパフォーマンスが負に制御される神経メカニズムを観察するために、疲労感を想起しながらハンドグリップ課題を実施する実験系を構築した。その結果、課題の実施によって引き起こされたパフォーマンスの低下に伴って、背外側前頭前野を始めとした脳領域の脳活動に変化が認められることが明らかになった。これまでに疲労負荷課題の前後の脳活動の比較から、背外側前頭前野が疲労時のパフォーマンスの制御に関わっていることが推測されていたが、本研究では課題中の脳活動からも背外側前頭前野がパフォーマンス制御に関わっていることを示唆することに成功した。

(3) 疲労感を介さずにパフォーマンスを負に制御するメカニズムの存在可能性を示す研究

疲労感の無意識下条件付けという革新的な実験パラダイムを新規に開発し、このパラダイムを用いることで、課題の実施によって疲労感が生じないがパフォーマンスの低下は認められる状況を作り出すことができるようになった。その結果、疲労時の疲労感を介さないパフォーマンス調節に関わる神経メカニズムが存在し、その神経メカニズムに後帯状回が関わっていることを示すことが出来た。これまでの我々の研究から、疲労感とは疲労時に休息を促すバイオアラームとして働き、パフォーマンスを低下させることで生体の恒常性を保つ役割を有していることが明らかになっていたが、今回の成果により、疲労に際して疲労感を介さずにパフォーマンスを低下させる脳内メカニズムが存在することが明らかになった。

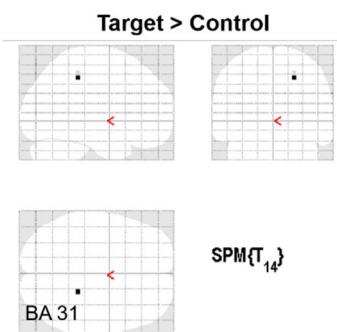


図3 疲労感を介さないパフォーマンス制御に関わる脳活動
(Ishii et al., 2017)

(4) パフォーマンスを負に制御するバイオアラームのメカニズムに関する研究

疲労感の増加や意欲の低下などのパフォーマンスを負に制御するバイオアラームがどのような情報に基づいてその作用を発動しているのかは明らかになっていなかった。我々はその可能性の一つとして、精神的・身体的活動に伴って引き起こされるニューロンの電気的活動の総和がこれらのバイオアラームを発動する引き金となっているのではないかと考えた。認知課題実施に伴って脳磁図計測で測定される電気的活動の総和を

評価したところ、電気的活動の総和は課題により引き起こされた意欲の低下と相関することが明らかとなり、脳における情報処理量が疲労の病態生理に重要な役割を果たしていることが示唆された。本研究はこれまでは全く試みられることのなかったアプローチに依っており、今後疲労・疲労感の研究を大きく進展させる原動力となる極めて重要な成果となると考えられる。

(5) 疲労感とストレス・食欲・ある種の不快感などとの関係に関する研究

疲労への対処方法を考案するためには、疲労・疲労感の神経メカニズムを明らかにすることは勿論、疲労とその他の健康を保つうえで重要な因子との関連性にも目を向ける必要がある。その一歩として、疲労感とストレス・食欲・ある種の不快感などとの関係に関する研究を実施した。疲労あるいは疲労感とストレスは同類のものとして扱われがちであるが、Trier Social Stress Test を模した心理的ストレス課題に伴う疲労感および心理的ストレスを評価したところ、本課題では心理的ストレスは増加するものの疲労感が増加しないことが示され、疲労感と心理的ストレスはイコールではないことが確認できた。さらに、急性の心理的ストレス下では食欲の減少が認められたことに対して、疲労感存在下では食欲が上昇する傾向にあるなど、食欲に対する影響も心理的ストレス(図4)と疲労感(図5)とでは異なっていることが示唆された。また疲労感以外のある種の不快感の存在下では認知課題の成績が低下することおよび、その低下には背外側前頭前野の活動が関わっていることが示唆された(図6)。

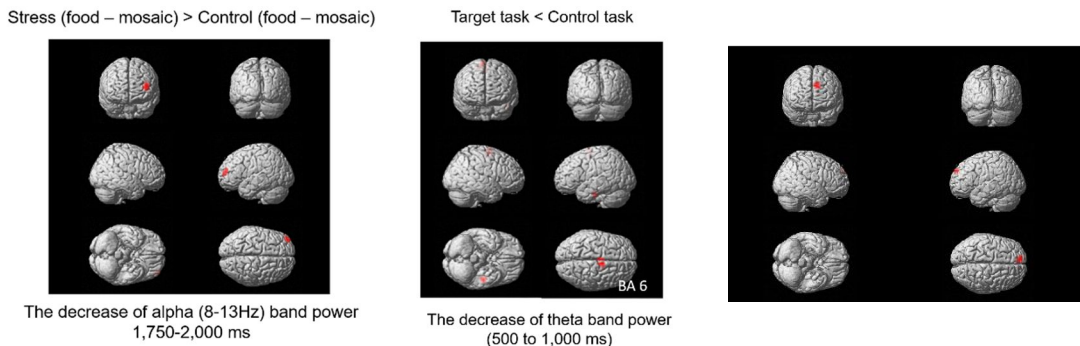


図4 ストレスによる食欲変化に関連する脳部位 (Nakamura et al., 2020)

図5 疲労感による食欲変化に関連する脳部位 (Matsuo et al., 2020)

図6 ある種の不快感によるパフォーマンス低下に関連する脳部位

以上のように、疲労におけるパフォーマンス制御の神経メカニズムへの理解を深める重要な成果を得るとともに、疲労に伴ってパフォーマンスを低下させる引き金となる情報についての知見を得ることに成功し、疲労感がパフォーマンスを制御するメカニズムおよび疲労感の成因に関わる重要な知見を得ることが出来たことにより、疲労の病態生理をより明確に捉えるための基盤を構築することができた。疲労感と心理的ストレス・食欲などとの関連性について脳科学的にアプローチすることで、実生活の中に存在する疲労をより良く理解する素地を構築したことと合わせて、疲労への総合的な対処戦略の考案に大きく貢献できるものと考えられる。

「文献」

1. Ishii A, Tanaka M, Yoshikawa T, Watanabe Y
Evidence for unconscious regulation of performance in fatigue
Sci Rep. 2017 Nov 23;7(1):16103. doi: 10.1038/s41598-017-16439-6.
2. Ishii A, Matsuo T, Nakamura C, Uji M, Yoshikawa T, Watanabe Y
Decreased alpha-band oscillatory brain activity prior to movement initiated by perception of fatigue sensation
Sci Rep. 2019 Mar 8;9(1):4000. doi: 10.1038/s41598-019-40605-7.
3. Matsuo T, Ishii A, Nakamura C, Ishida R, Yamaguchi T, Takada K, Uji M, Yoshikawa T
Neural effects of hand-grip-activity induced fatigue sensation on appetite: a magnetoencephalography study
Sci Rep. 2019 Jul 30;9(1):11044. doi: 10.1038/s41598-019-47580-z.
4. Nakamura C, Ishii A, Matsuo T, Ishida R, Yamaguchi T, Takada K, Uji M, Yoshikawa T
Neural effects of acute stress on appetite: a magnetoencephalography study
PLoS One. 2020 Jan 22;15(1):e0228039. doi: 10.1371/journal.pone.0228039. eCollection 2020.

5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕 計10件（うち査読付論文 10件／うち国際共著 0件／うちオープンアクセス 7件）

1. 著者名 Ishii Akira, Matsuo Takashi, Nakamura Chika, Uji Masato, Yoshikawa Takahiro, Watanabe Yasuyoshi	4. 巻 9
2. 論文標題 Decreased alpha-band oscillatory brain activity prior to movement initiated by perception of fatigue sensation	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 Scientific Reports	6. 最初と最後の頁 1-9
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） doi: 10.1038/s41598-019-40605-7	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 Ishii A, Tanaka M, Yoshikawa T, Watanabe Y	4. 巻 7
2. 論文標題 Evidence for unconscious regulation of performance in fatigue	5. 発行年 2017年
3. 雑誌名 Sci Rep.	6. 最初と最後の頁 1-12
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） 10.1038/s41598-017-16439-6	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 Takada K, Ishii A, Matsuo T, Nakamura C, Uji M, Yoshikawa T	4. 巻 8
2. 論文標題 Neural activity induced by visual food stimuli presented out of awareness: a preliminary magnetoencephalography study	5. 発行年 2018年
3. 雑誌名 Sci Rep.	6. 最初と最後の頁 1-10
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） 10.1038/s41598-018-21383-0	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 Tanaka M, Ishii A, Watanabe Y	4. 巻 4
2. 論文標題 Neural effect of physical fatigue on mental fatigue: a magnetoencephalography study	5. 発行年 2016年
3. 雑誌名 Fatigue: Biomedicine, Health & Behavior	6. 最初と最後の頁 101-114
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 Tanaka M, Ishii A, Watanabe Y	4. 巻 4
2. 論文標題 Roles of the right dorsolateral prefrontal cortex during physical fatigue: a magnetoencephalographic study	5. 発行年 2016年
3. 雑誌名 Fatigue: Biomedicine, Health & Behavior	6. 最初と最後の頁 146-157
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 Ishii A, Tanaka M, Watanabe Y	4. 巻 234
2. 論文標題 The neural mechanisms of re-experiencing physical fatigue sensation: a magnetoencephalography study	5. 発行年 2016年
3. 雑誌名 Experimental Brain Research	6. 最初と最後の頁 2433-2446
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1007/s00221-016-4648-y	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 Ishii A, Tanaka M, Watanabe Y	4. 巻 6
2. 論文標題 Neural mechanisms to predict subjective level of fatigue in the future: a magnetoencephalography study	5. 発行年 2016年
3. 雑誌名 Sci Rep.	6. 最初と最後の頁 1-9
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1038/srep25097	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 Yoshikawa T, Tanaka M, Ishii A, Watanabe Y	4. 巻 12
2. 論文標題 Visual food stimulus changes resting oscillatory brain activities related to appetitive motive.	5. 発行年 2016年
3. 雑誌名 Behavioral and Brain Functions	6. 最初と最後の頁 1-11
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1186/s12993-016-0110-3	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 Matsuo Takashi, Ishii Akira, Nakamura Chika, Ishida Rika, Yamaguchi Takahiro, Takada Katsuko, Uji Masato, Yoshikawa Takahiro	4. 巻 9
2. 論文標題 Neural effects of hand-grip-activity induced fatigue sensation on appetite: a magnetoencephalography study	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 Scientific Reports	6. 最初と最後の頁 1-11
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1038/s41598-019-47580-z	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 Nakamura Chika, Ishii Akira, Matsuo Takashi, Ishida Rika, Yamaguchi Takahiro, Takada Katsuko, Uji Masato, Yoshikawa Takahiro	4. 巻 15
2. 論文標題 Neural effects of acute stress on appetite: A magnetoencephalography study	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 PLOS ONE	6. 最初と最後の頁 1-17
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1371/journal.pone.0228039	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8件 (うち招待講演 1件 / うち国際学会 0件)

1. 発表者名 石井 聡、田中 雅彰、山野 恵美、松尾 貴司、中村 千華、高田 勝子、宇治 正人、吉川 貴仁、渡辺 恭良
2. 発表標題 身体的疲労における無意識下でのパフォーマンス調節メカニズムに関する脳磁図研究
3. 学会等名 日本疲労学会総会 (招待講演)
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 松尾 貴司、石井 聡、中村 千華、高田 勝子、宇治 正人、山口 貴大、吉川 貴仁
2. 発表標題 急性の運動負荷による疲労感が食欲に与える影響に関する脳磁図研究
3. 学会等名 日本疲労学会総会
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 Akira Ishii, Masaaki Tanaka, Takahiro Yoshikawa, Yasuyoshi Watanabe
2. 発表標題 Neural and behavioral evidence for unconscious control of performance in fatigue: a magnetoencephalography study
3. 学会等名 日本神経科学大会
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 石井 聡
2. 発表標題 疲労感をポジティブにとらえることがもたらす効果に関する脳磁図研究
3. 学会等名 第13回日本疲労学会総会・学術集会
4. 発表年 2017年

1. 発表者名 石井 聡
2. 発表標題 The neural effects of positively and negatively re-experiencing mental fatigue sensation on motivation: a magnetoencephalography study
3. 学会等名 第40回日本神経科学大会
4. 発表年 2017年

1. 発表者名 石井 聡、田中 雅彰、山野 恵美、渡辺 恭良
2. 発表標題 疲労レベルの予測に関わる神経メカニズムの脳磁図研究
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

1. 発表者名 石井 聡、田中 雅彰、山野 恵美、渡辺 恭良
2. 発表標題 未来の疲労レベルの予測に関わる神経メカニズムの脳磁図研究
3. 学会等名 第39回日本神経科学大会
4. 発表年 2016年

1. 発表者名 石井 聡、松尾貴司、中村千華、石田梨佳、宇治正人、田中雅彰、吉川貴仁、渡辺恭良
2. 発表標題 疲労感が行動決定の直接の原因である可能性についての検討：脳磁図研究
3. 学会等名 第15回日本疲労学会
4. 発表年 2019年

〔図書〕 計0件

〔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
--	---------------------------	-----------------------	----