

科学研究費助成事業 研究成果報告書

令和 2 年 6 月 2 日現在

機関番号：14301

研究種目：研究活動スタート支援

研究期間：2018～2019

課題番号：18H05812・19K21004

研究課題名（和文）不登校児の中枢性／精神性疲労における行動・分子・神経基盤応答連関の解明

研究課題名（英文）Importance of the cross-talk between molecular and brain activity in central/mental fatigue of children

研究代表者

山下 雅俊（Yamashita, Masatoshi）

京都大学・総合生存学館・特定研究員

研究者番号：50828928

交付決定額（研究期間全体）：（直接経費） 2,300,000円

研究成果の概要（和文）：子どもの不定愁訴を調べた疫学的研究では、睡眠異常や疲労に悩む就学者が存在すると言われている。本研究では行動、分子、神経基盤の指標が不登校生徒と登校生徒でどのように異なるのかを、疲労・睡眠調査、認知機能テスト、尿中神経代謝物質の測定、MRI計測から検討する。まず、睡眠相が昼間に後退した不登校生徒は昼夜逆転傾向となり、潜在的な睡眠欠乏と強い脳疲労を持つことが見出された。また、不登校生徒は記憶更新課題に対して数唱の正答率が低下したことから実行機能の抑制が考えられるが、言語性聴覚性課題の単語の想起数に変化はみられなかった。さらに、このような状態にはノルアドレナリンなどの代謝異常が関与する可能性がある。

研究成果の学術的意義や社会的意義

不登校は怠けと誤解されることが多いが、紛れもなくジェットラグのような睡眠異常と易疲労性が存在し、それが就学の困難にも繋がっていると推測する。本研究結果による不登校生徒の行動・分子・神経機能の関係性は、その病理的理解に繋がり、臨床心理学や発達心理学、認知神経科学の研究分野にも大きな示唆を与えるものとなる。その点で、基礎的・科学的な知見と社会問題の距離を有機的に結びつけることができる。そして、不登校の根本的理解と疲労し易い病理的理解を把握した上で、教育指導に繋げるための基礎的・科学的知見を提供できると考えられる。

研究成果の概要（英文）：An epidemiological study reported that many students suffer from central fatigue and sleep deprivation. Under these conditions, concentration and intelligence are reduced. The present study investigated fatigue level, sleep conditions, urinary neuroactive metabolites, and brain structure, by comparing school refusal children and healthy children. Psychological results indicated that although school refusal children may sleep eight hours, they have lower sleep quality and a later sleep midpoint compared with healthy children. Moreover, school refusal children showed increased central fatigue and decreased processing speed. This result indicates that the sleep phase in school refusers is shifted to the daytime, and potential insufficient sleep is aggravated by night owl tendencies. In addition, monoamine imbalance may be associated with neurobehavioral impairment in school refusers. At present, we are investigating associations between amino acids and brain functions in schoolchildren.

研究分野：実験心理学

キーワード：不登校 中枢性疲労 睡眠欠乏 神経代謝物質 脳機能

様式 C - 19、F - 19 - 1、Z - 19 (共通)

1. 研究開始当初の背景

中枢性疲労(精神性疲労)は脳神経系を主体とする疲労現象であり、社会生活の障害を導く基盤である。子どもの不定愁訴を調べた疫学的研究によると、睡眠不足や疲労感に悩む多くの就学者が存在すると言われており、これらの遷延化が就学の困難に関係することも指摘されている。このような条件下では集中力や知能が低下し、さらに自律神経症状とうつ症状のリスクにも繋がるのが予測されている。この就学者の中でも、不登校状態では疲労と睡眠に特異性がみられるのだろうか。もし、不登校生徒において強い疲労と睡眠異常が存在するならば、認知や分子、神経機能にどのような変化をもたらすのだろうか。

中枢性疲労における生化学的知見として、神経伝達物質のセロトニンは疲労物質として知られており、その亢進が疲労誘発の原因であるとされてきた。しかし、セロトニンの前駆物質であるアミノ酸のトリプトファンは95%がキヌレニン経路、5%がセロトニン経路に代謝されるため、疲労物質としてキヌレニン経路の重要性も指摘されている。我々はこれまでラットを用いた行動薬理実験により、末梢由来のキヌレニンが海馬特異的に取り込まれ、空間記憶の想起を抑制することを明らかにした。さらに、慢性的な睡眠欠乏により作製した中枢性疲労ラットの脳内疲労物質を調べた生化学実験では、海馬のオリゴデンドロサイト(グリアの一種)や神経細胞にトリプトファンとキヌレニン含量が増加し、セロトニンが枯渇していることを見出した。また、脳内のトリプトファン含量の増加は、ノルアドレナリンやドーパミンなどの神経伝達物質の代謝異常を引き起こす。これら一連の成果から、中枢性疲労時のトリプトファンはキヌレニン経路の亢進とセロトニンの枯渇に関与し、脳機能を抑制することが推測できる。しかしながら、ヒトの中枢性疲労における疲労物質や神経伝達物質の代謝状態は明らかでなく、中枢性疲労を定量化するためにもその確立が重要である。また、脳内で増加するトリプトファンは通常、血液脳関門にあるLシステム輸送体を介した末梢由来のトリプトファンの流入量に依存する。もし中枢性疲労により脳機能が脆弱化しているならば血液脳関門の機能自体も低下しており、トリプトファンの異常な脳内流入と脳機能の慢性的な低下が生じる危険性をはらむ。中枢性疲労時の血液脳関門の機能性についても視野に入れ、ラットと不登校生徒の両方の側面から生化学的エビデンスを示す必要がある。

中枢性疲労における認知神経科学的知見として、慢性疲労症候群患者の病態メカニズムに注目されてきた。白質イメージングにより、慢性疲労症候群患者には前頭葉白質での欠損箇所や体積の縮小がみられ、これらの脳神経異常が認知機能を停滞させることが示唆されている。また、慢性疲労症候群患者の前頭葉に血流量の低下がみられる。これまで我々は、ラットの中枢性疲労の成因には海馬特異的にトリプトファンとキヌレニン経路の代謝亢進が関与し、空間記憶が抑制することを明らかにしてきた。一方、ヒトの中枢性疲労の解明では前頭葉機能の低下を中心とした認知機能の低下が指摘されている。しかし、記憶や認知の神経機序の根幹をなす海馬機能の基礎的研究が、ヒトの中枢性疲労研究において不明瞭であった。

このように、認知や分子、神経機能の関係性に迫るこのアプローチは不登校の根本的理解と分子神経メカニズムの解明に繋がると考えられる。

2. 研究の目的

(1) 本研究の目的は、行動、分子、神経基盤の3つのレベルの指標が不登校生徒と登校生徒でどのように異なるのかを、心理調査(疲労・睡眠調査)、認知機能検査(聴覚性・言語性記憶課題など)、生化学検査(神経伝達物質や疲労物質)、認知神経科学検査(ワーキングメモリ課題中の脳活動と脳構造)の4つの観点から追究し、これらの指標の相関関係を明らかにする。

(2) 中枢性疲労時にトリプトファンがLシステム輸送体を介さずに脳内に流入する可能性を明らかにするために、慢性的な睡眠欠乏により作製した中枢性疲労ラットを用い、血液脳関門の透過性を観察した。

3. 研究の方法

(1) 不登校生徒と登校生徒の疲労と睡眠の把握

本研究では、フリースクールや不登校等親の会に通う中学生・高校生と、通常登校の中学生・高校生を対象とし、電話インタビューと心理調査(睡眠項目と疲労項目)を行った。なお、既往歴(精神疾患や神経発達障害に関する項目)や向精神薬の服用がある対象者については研究より除外した。睡眠項目では、睡眠の平均時間、睡眠の平均不足度、社会的ジェットラグ、クロノタイプ(睡眠中央時刻)、睡眠の質、睡眠効率などについて調査した。疲労項目では、小児慢性疲労症候群国際基準尺度を用いて調査した。

(2) 不登校生徒と登校生徒の認知機能の把握

聴覚性 言語性記憶課題は15個の単語を繰り返し記憶し、20分の遅延後に再度想起させ、その正答数を測定した。記憶更新課題は数列を読み上げ、その下4桁のみを復唱させ、その正答率を測定した。持続注意課題はターゲットの数字が表示された時にのみ反応し、その反応時間と正答率を測定した。

(3) 不登校生徒と登校生徒の尿中神経伝達物質と疲労物質の把握

我々のこれまでの研究では、尿を含む末梢の神経伝達物質やアミノ酸の動態が脳内で活動す

これらの物質と相関関係にあることを報告している。採取した尿は、0.05 規定の塩酸と 2.5% の過塩素酸処理を施し徐たんぱく後、その上清のみを回収した。そして、その上清に含まれた神経伝達物質とアミノ酸は高速液体クロマトグラフィーにより解析した。

(4) 中枢性疲労ラットの血液脳関門の把握

中枢性疲労ラットは、20 時間の断眠を 5 日間課すことで作製した。中枢性疲労ラットと健康ラットの血液脳関門の透過性は腹腔内にエバンズブルーを投与し 30 分後、全脳を摘出することで観察した。

4. 研究成果

いくつかの研究項目のうち、これまでに結果が見えてきた指標を紹介する。

(1) 不登校状態の睡眠と疲労の特異性

13 歳から 18 歳の不登校生徒は登校生徒と比べて、睡眠時間が長いことがわかった。しかし、不登校生徒では高い睡眠不足度がみられた。さらに、詳細な睡眠の質と中枢性疲労度を調べたところ、不登校生徒は登校生徒よりも睡眠中央時刻が後退し、認知的作業後の疲労度も高まることを示した。この結果は、睡眠相が後退した不登校生徒は昼夜逆転傾向となり、潜在的な睡眠欠乏によって、疲労した脳は休息がとれない状態であることを示唆する。このことから、時差ぼけのような状態を伴う不登校生徒の脳は疲労が蓄積した状態にあると推測する。

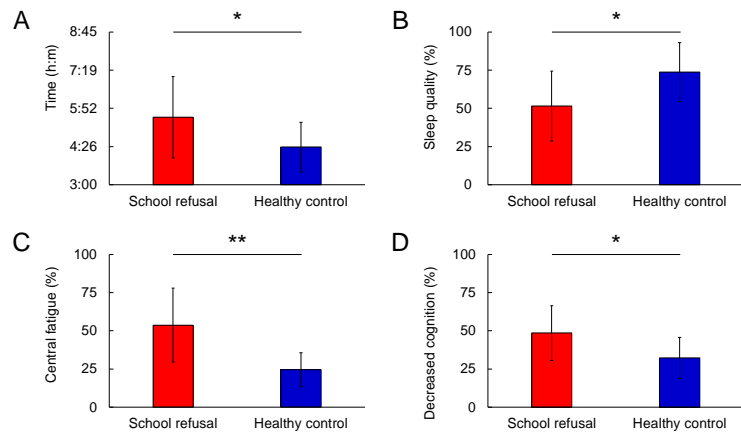


図 1 不登校生徒と登校生徒の睡眠中央時刻 (A)、睡眠の質 (B)、中枢性疲労度 (C)、認知状態 (D) の比較

(2) 中枢性疲労と睡眠との相関関係

中学生・高校生を対象に、中枢性疲労と睡眠との相関関係について検討した。中枢性疲労は睡眠リズムの不調 ($r = .61$, $P = .001$) と睡眠効率 ($r = -.50$, $P = .01$) に強い相関がみとめられた (図 2)。この結果は、中枢性疲労が睡眠の乱れによってより重症になる可能性が示唆された。

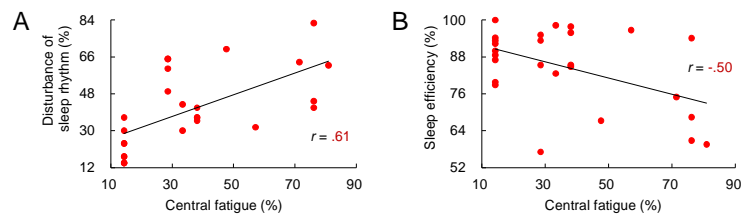


図 2 中枢性疲労と睡眠リズム (A)、睡眠効率 (B) との相関関係性

(3) 不登校生徒の認知機能の停滞

不登校生徒と登校生徒の聴覚性言語性記憶課題の正答数には差がみられなかった。一方、不登校生徒の記憶更新課題の正答率は登校生徒と比べて低下していた。聴覚性言語性記憶課題は単語の学習後、20 分の遅延時間を与えてからその単語を想起させるため、海馬機能に依存していると考えられる。また、記憶更新課題は処理速度などの実行機能やワーキングメモリを必要とするため、前頭葉機能に依存していると考えられる。このことから、不登校生徒は海馬機能に関係した長期記憶能力に低下はみられないが、前頭葉機能に関係した実行機能に抑制がみられることを示唆した。

(4) 中枢性疲労による血液脳関門の透過性の上昇

先行研究によると、精神的ストレスは血液脳関門の透過性を上昇させることが報告されている。今回、中枢性疲労ラットと健康なラットの血液脳関門の透過性について比較した。中枢性疲労ラットは健康なラットと比べて、血液脳関

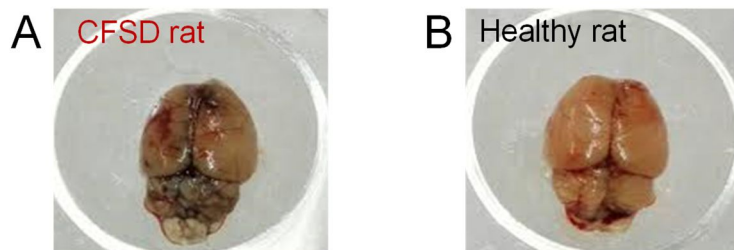


図 3 中枢性疲労ラット (A) と健康なラット (B) の血液脳関門の透過性

門の透過性の上昇がみられた(図3)。この結果は、中枢性疲労は血液脳関門の機能低下を導き、末梢に存在するトリプトファンが際限なく脳内に流入する可能性が示唆された。予測として、不登校生徒の血液脳関門もまたこのような状態を伴う危険性が考えられ、あらゆる脳機能が低下するかもしれない。

(5) 研究成果の学術的意義と現在の状況について

小児科を受診した子どもの多くが不定愁訴を訴え、その80%が睡眠異常や疲労感を伴うと言われている。このことから、疲労と睡眠異常が関与する子どもの心身状態の本質について、臨床心理学、生化学、認知神経科学の手法を融合させた実験心理学スタイルから明らかにする必要がある。不登校は怠けと誤解されることが多いが、紛れもなくジェットラグのような睡眠異常と易疲労性が存在し、それが就学の困難にも繋がっていると推測する。本研究の成果による不登校生徒の行動・分子・神経機能の関係性は、その病理的理解に繋がり、臨床心理学や発達心理学、認知神経科学の研究分野にも大きな示唆を与えるものとなる。その点で、基礎的・科学的な知見と社会問題の距離を有機的に結びつけることができる。そして、不登校の根本的理解と疲労し易い病理的理解を把握した上で、教育指導に繋げるための基礎的・科学的知見を提供できると考えられる。現在、採取した尿中の神経代謝物(神経伝達物質とアミノ酸)とMRI解析を進めていくことがこの計画の本番となる。

5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕 計1件（うち査読付論文 1件/うち国際共著 0件/うちオープンアクセス 1件）

1. 著者名 Yamashita Masatoshi	4. 巻 -
2. 論文標題 Potential role of neuroactive tryptophan metabolites in central fatigue: establishment of the fatigue circuit	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 International Journal of Tryptophan Research	6. 最初と最後の頁 -
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） -	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1件（うち招待講演 0件/うち国際学会 0件）

1. 発表者名 平川 夏帆、山下 雅俊、盛永 政和、山本 隆宣、山田 静代、中地 展生、福永 幹彦
2. 発表標題 不登校状態における疲労と睡眠の特異性
3. 学会等名 第2回日本心身医学関連学会合同集会
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
研究協力者	山田 静代 (Yamada Shizuyo)		
研究協力者	盛永 政和 (Morinaga Masakazu)		
研究協力者	山本 隆宣 (Yamamoto Takanobu)		

6. 研究組織（つづき）

	氏名 (研究者番号)	所属研究機関・部局・職 (機関番号)	備考
研究協力者	平川 夏帆 (Hirakawa Natsuho)		
研究協力者	中地 展生 (Nakaji Nobuo)		
研究協力者	積山 薫 (Sekiyama Kaoru)		