

機関番号：24402

研究種目：研究活動スタート支援

研究期間：2010～2010

課題番号：22800054

研究課題名（和文）トップダウンアプローチによる疲労感の神経メカニズムの解明

研究課題名（英文）Top down approaches to the neural mechanism 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・特任助教

研究者番号：90587809

研究成果の概要（和文）：疲労感の神経メカニズムの解明するために、疲労感の古典的条件付け、あるいは疲労のミラーシステムを用いた課題を開発し、従来の疲労研究とは根本的に異なる脳磁図研究を実施した。健常被験者を対象にした結果からは、後帯状回が疲労感の神経メカニズムに関わっていることが示唆された。また疲労感の古典的条件付けや、疲労のミラーシステムによるアプローチが疲労研究に有効であることが示された。

研究成果の概要（英文）：We developed two tasks for magnetoencephalography (MEG) study, in order to investigate the neural mechanism of fatigue sensation. One task was based on the idea of the mirror system of fatigue sensation and the other utilized classical conditioning of fatigue sensation. We performed MEG studies on healthy participants. Equivalent current dipoles were estimated in the posterior cingulate cortex in both tasks, indicating the involvement of the brain region in fatigue sensation. Our results also suggested that these approaches utilizing mirror system of fatigue sensation or classical conditioning are effective in investigating the mechanism of fatigue sensation.

交付決定額

(金額単位：円)

	直接経費	間接経費	合計
2010年度	1,260,000	378,000	1,638,000
年度			
総計	1,260,000	378,000	1,638,000

研究分野：医歯薬学

科研費の分科・細目：応用健康科学

キーワード：疲労感、脳磁図、MEG

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名を対象とした調査によると、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。疲労は「過度の肉体的・精神的活動の結果生じる機能低下状態」と定義され、慢性疲労に悩む人の半数近くが疲労による作業効率の低下を訴えている。一方、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や医療崩壊など、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いていくことは、非常に重要であると考えられる。

疲労により生じる疲労感には、過労を防ぐように発せられる生体防御アラームとしての側面がある。しかしながら、疲労から回復し

た後で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た。このような“疲労”の不適切な認知が慢性疲労の成因に重要な役割を果たすと考えられるため、疲労の病態を理解し、対処していく上で“疲労感”の脳内機構を明らかにすることは不可欠である。しかし、従来から行われている疲労負荷課題を用いたボトムアップ型の研究では、意欲、学習、馴化などの疲労感以外の因子の混入が避けられず、“疲労”と“疲労感”を明確に区別して研究することが困難であった。そこで本研究では、トップダウン的なアプローチを用いることで疲労感を疲労と分離して評価できる新たな系を考案し、疲労感の神経メカニズムを明らかにする研究を行った。

また、脳機能計測には時間的分解能に優れた脳磁図を用い、時間的前後関係や、コヒーレンス解析を行うことも視野に入れた。

2. 研究の目的

疲労負荷課題を実施中の脳活動を計測する従来型のボトムアップ型のアプローチではなく、トップダウン型の課題を用いて慣れや意欲の要素を排除することで疲労感の神経基盤を明らかにする。

(1) 実験1

過去の動物実験より疲労は条件付けされることが明らかにされており、ヒトにおける慢性疲労の成因に疲労感の誤った条件付けが関与する可能性が指摘されている。これらのことから、疲労感と条件刺激（メトロノーム音）を古典的条件付けにより関連づけ、条件刺激により生じる脳活動を計測することで、疲労感に関連する脳活動を明らかできる可能性があると考え、実験を行った。この実験では、脳活動測定日に疲労負荷を行っていないため、実際に疲労することに関連する脳活動は混入しない。

(2) 実験2

疲労感のみを選択的に想起させる課題を実施時脳活動を計測する実験を行った。疲労感を想起させる方法としては、被験者に疲労感を具体的に想起してもらう方法と、自然に疲労感に関連する反応が得られるような課題を用いる方法が考えられるが、今回は後者を用いた。具体的には、スクリーン上に現れる疲労した表情の顔写真を眺めているときの脳活動を測定し、自然とわき上がる疲労感関連の脳活動について検討した。コントロールとして neutral な表情の顔写真を用いた。

3. 研究の方法

(1) 実験1 古典的条件付けを用いた疲労感の神経活動の研究。健常被験者 10 名を対象に、第一日目にメトロノーム音を聞きなが

ら精神疲労負荷課題を行ってもらい、第二日目に第一日目と同一のメトロノーム音を聞いているときの脳活動を脳磁図により計測した。

精神疲労負荷課題としては、60 分間の 2-back 試験を用い、疲労が蓄積されてくる開始後 30 分からメトロノーム音を開始した。

脳磁図データについてはそれぞれのメトロノーム音開始時点をトリガーとした加算平均を行い、等価電流双極子法により磁場応答の信号源推定を行った。疲労負荷課題でどの程度疲れたかや、実験 2 日目にメトロノーム音を聴くことでどの程度疲労感を感じたかなど、主観的データを visual analog scal (VAS) にて収集した。実験プロトコルを図 1 に示す。

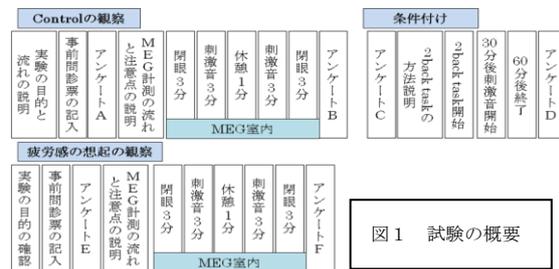


図 1 実験の概要

(2) 実験2 疲労した人物画像を見ることで生じる神経活動の研究。健常被験者 12 名を対象に、ランダムな順番で提示される「疲れた人」の写真と「疲れていない人」の写真 (neutral condition) を見ている時の脳活動を脳磁図により計測した (図 2)。脳磁図データは、それぞれの画像提示開始時をトリガーとした加算平均を行い、等価電流双極子法により磁場応答の信号源推定を行った。実験終了後に実際に実験に用いた画像を再度被験者に見てもらい、それぞれの画像がどの程度疲れたように見えたかの評価を行った。また、脳磁図測定前後で主観的な疲労感を VAS にて評価した。実験プロトコルを図 3 に示す。

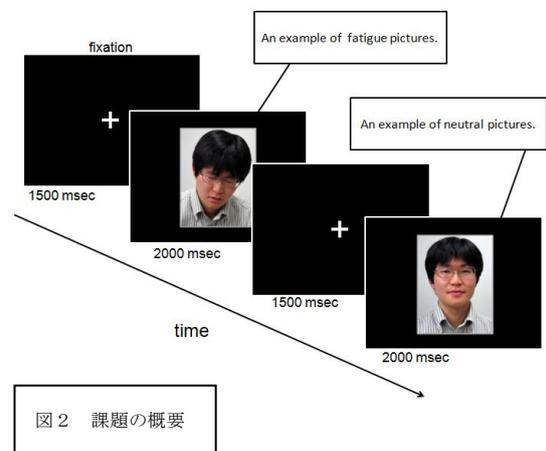


図 2 課題の概要

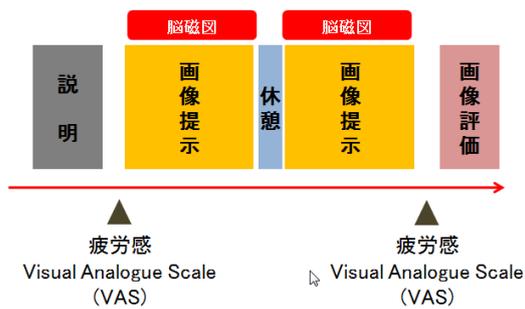


図3 試験の概要 (実験2)

4. 研究成果

(実験1) 主観的なデータから一日目の2-back課題で十分に疲労感を感じていることが確認出来た ($P < 0.01$) (図4)。第二日目にメトロノーム音を聞くことで疲労感が誘発されていることが確認できた ($P < 0.01$) (図5)。さらに、疲労負荷課題でよりメトロノーム音が気になった被験者ほど、2日目のメトロノーム音聴取によって生じた疲労感が強いことも確認できた ($P < 0.01$) (図6)。

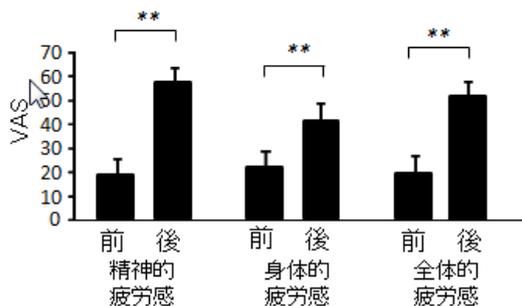


図4

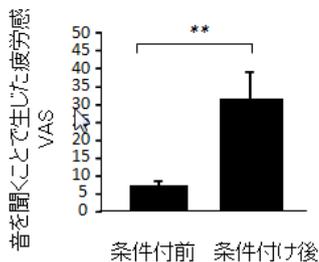


図5

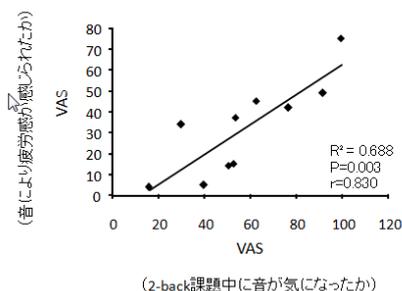


図6

脳磁図データの解析では、メトロノーム音の聴取により、一次聴覚野の応答に続いて島皮質、側頭葉内側、後帯状回に信号源が推定可能であった (図7)。

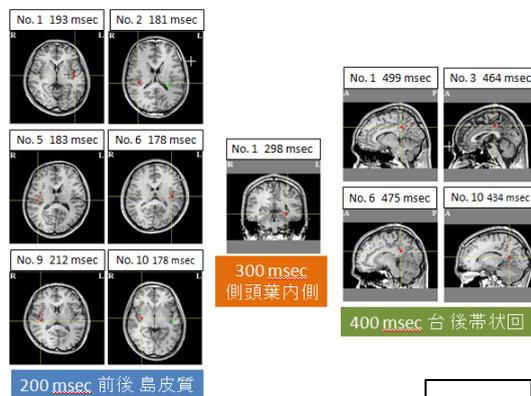


図7

(実験2) 実験終了後に、実際に実験中にみた画像を再度みてもらい、それぞれの画像が疲れている様に見えたか、それとも疲れている様には見えなかったかを5段階で評価してもらった (疲れている1、疲れていない5) ところ、疲れている画像は1点側に採点され、neutralな画像は5点側に採点されており ($P < 0.01$)、課題が適切に作成できていることが確認出来た (図8)。

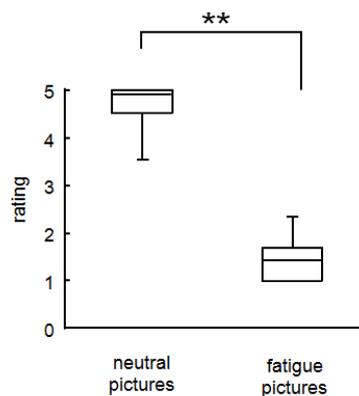


図8

さらに、脳磁図測定前後での主観的な疲労感についてVASで評価した結果、測定前後で疲労感の変化は統計学的に有意ではなく、課題自体が疲労負荷になっているわけではないことが確認出来た (図9)。

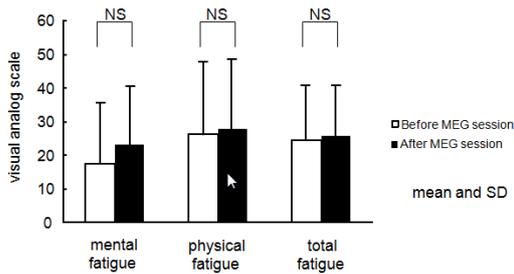


図 9

脳磁図の等価電流双極子法による解析では、一次視覚野の応答に続いて、「疲れた人」を見た場合にのみ 12 名中 9 名で 300 msec 付近で後帯状帯に信号源が推定可能であり、さらに 3 名では 480 msec 付近で島皮質に信号源が推定可能であった (図 10)。

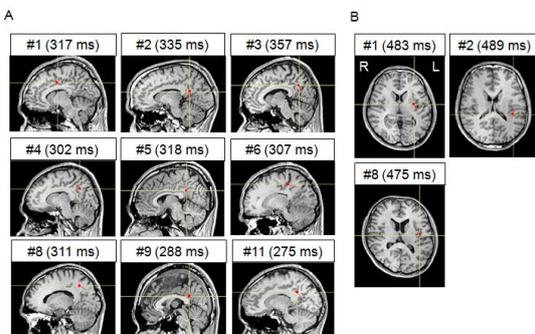


図 10 (A: 後帯状回、B: 島皮質)

以上 2 つの実験では後帯状回と島皮質の関与が明らかになった。後帯状回は、様々な感覚の評価・self assessment に重要な脳部位であることが報告されていることから、疲労の評価・分析に関わることで疲労感形成に関わっている可能性が考えられる。ボトムアップデザインの研究ではあるが、後帯状回が疲労感に関わっている可能性を示唆する報告もあり、今回の結果は後帯状回が疲労感に関わっていることを新たなパラダイムを用いて再確認できたことになる。島皮質は aversive value の決定に関わっていることが報告されており、疲労感に関する aversive な側面によって島皮質の活動が観察されたのではないかと考えられる。島皮質は扁桃体と密な連絡があるため、特に条件付け課題でより速い潜時で dominant に島皮質の活動が観察されたと推察できる。

今回の研究で、後帯状回および島皮質が疲労感の神経メカニズムに関わっていることが示唆された。今後各脳部位が疲労感に果たす

役割をさらに追求することで、慢性疲労の予防法の開発につなげていくことが出来る。さらに疲労感の古典的条件付けや、疲労のミラーシステムによるアプローチが疲労研究に有効であることが示され、これらの課題が疲労の脳科学における新たなパラダイムとなり得ると考えられる。

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]
論文作成中 (計 2 件)

[学会発表] (計 2 件 (1 件発表予定))

① 第 7 回日本疲労学会総会・学術集会
(2011, 5, 21 名古屋、発表者: 石井聡)
脳磁図による疲労のミラーシステムの検討
石井聡、田中雅彰、山野恵美、渡辺恭良

② 第 34 回日本神経科学大会 (発表予定)

The neural correlates of the mirror system of fatigue: A magnetoencephalography study

Akira Ishii, Masaaki Tanaka, Emi Yamano,

Yasuyoshi Watanabe

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・特任助教
研究者番号: 90587809

(2) 研究分担者

なし

(3) 連携研究者

なし