

科学研究費助成事業 研究成果報告書

平成 27 年 5 月 22 日現在

機関番号：24402

研究種目：基盤研究(B)

研究期間：2011～2014

課題番号：23300241

研究課題名(和文) 運動疲労時における中枢制御機構の統合的解明

研究課題名(英文) Systemic elucidation of central regulation system under physical fatigue

研究代表者

田中 雅彰 (TANAKA, MASAOKI)

大阪市立大学・医学(系)研究科(研究院)・講師

研究者番号：60382199

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 9,400,000円

研究成果の概要(和文)：本研究の目的は、運動疲労時の中枢神経系における運動制御機構を統合的に解明することであり、疲労・抑制系システム・促進システムの観点から脳機能イメージング手法を駆使して系統的に実験を行った。運動疲労負荷をかけた時の脳活動を、脳磁図を用いて統合的に探索することにより、抑制システム(背側前頭前野)、促進システム(背側前頭前野)、および疲労感(後帯状回)などの、運動疲労と関係のある神経基盤を同定した。一方では、運動疲労の古典的条件付けが可能であることも脳磁図を用いて明らかにし、急性運動疲労から慢性疲労に至る神経機構の解明(後帯状回)にも迫ることができた。

研究成果の概要(英文)：The purpose of this study was to elucidate a physical regulation system in the central nervous system under the condition of fatigue using functional brain imaging techniques from the viewpoint of fatigue, inhibition system, facilitation system, and fatigue sensation. By using magnetoencephalography, neural substrates of inhibition system (dorsolateral prefrontal cortex), facilitation system (dorsolateral prefrontal cortex), and fatigue sensation (posterior cingulate cortex). On the other hand, I proved that the classical conditioning of physical fatigue could take place (posterior cingulate cortex) and identified the neural mechanisms to cause chronic fatigue using the magnetoencephalography.

研究分野：総合領域

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

脳機能・形態イメージング手法を用いて明らかにされてきた慢性・病的疲労の神経メカニズムをまとめると、以下のようになる。脳神経回路は、その恒常性および機能維持のため、通常、その動作を最適変動の範囲内で制御されている。その動作が過度になると疲労状態に陥るため、活動を低下させ休息へと導く抑制性の制御機構である抑制系システムが働く。一方では、その動作低下が過度になると機能低下を招くことになるため、抑制系システムに対抗し活動を増加させる亢進性の制御機構である意欲が働く。通常では、抑制系システムと意欲のバランスが保たれ、最適変動の範囲内で脳神経回路の動作が制御される。このような動作制御の下では、情報処理・記憶・学習においても最適な状態に保たれる。しかしながら、危機的な（あるいはそれを予期する）状況においては、生存維持の方策が、たとえ恒常性および機能を犠牲にしても選択されることになり、ストレス・ストレス応答が惹起される。ストレス・ストレス応答やそれらに伴って生じる過労状態は、活動を低下させ休息へと導く抑制系システムを過度に活動させるが、これが反復されると、条件付け・遷延化が生じ、ついには抑制系システムの過剰活動が固着しシナプス可塑性・神経回路形成が劣化した状態である慢性疲労・病的疲労へと導かれる。

慢性疲労に関しては、以上のように、神経基盤の解明が進みつつある一方、運動（身体的）疲労の神経メカニズムに関しては、明らかになっていることは少ない。実際、1990年代前半までは、運動疲労時のパフォーマンスの低下は、筋肉あるいは全身といった末梢組織での恒常性の破綻によって引き起こされると考えられていた。ようやく1990年代後半になって、1) 運動疲労時、筋肉・全身において恒常性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運動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などから、中枢神経系が生体の恒常性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（低下）から引き起こされるという Central governor model が提唱されるに至った。さらに、ファンクショナル MRI を用いた研究において、運動時、骨格筋の運動を指令する運動野からの信号は、疲労による筋肉のパフォーマンスの低下を補うため最初は徐々に増えていくが、ある一定のレベルを超えると逆に減っていくことも、報告された。骨格筋が疲労するに伴い仕事の効率は低下し、その低下を補うため運動野からの信号は増え続けなければならないはずであるが、こういった現象が起こるのは、骨格筋が疲労困憊し危機的な状態になる前に脳はそのことをいち早く察知し、筋肉活動、さらには、運動野からの信号を抑制することを示唆している。しかしながら、この中枢制

御機構の神経基盤についてはほとんど解明されておらず、その局在についても痛みからの類推により、脊髄がその候補として考えられているにとどまっており、脳の関与はないことが定説であった。慢性疲労に関しては、神経基盤の解明が進みつつある一方、運動（身体的）疲労の神経メカニズムに関しては、明らかになっていることは少ない。実際、1990年代前半までは、運動疲労時のパフォーマンスの低下は、筋肉あるいは全身といった末梢組織での恒常性の破綻によって引き起こされると考えられていた。ようやく1990年代後半になって、1) 運動疲労時、筋肉・全身において恒常性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運動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などから、中枢神経系が生体の恒常性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（低下）から引き起こされるという Central governor model が提唱されるに至った。さらに、ファンクショナル MRI を用いた研究において、運動時、骨格筋の運動を指令する運動野からの信号は、疲労による筋肉のパフォーマンスの低下を補うため最初は徐々に増えていくが、ある一定のレベルを超えると逆に減っていくことも、報告された。骨格筋が疲労するに伴い仕事の効率は低下し、その低下を補うため運動野からの信号は増え続けなければならないはずであるが、こういった現象が起こるのは、骨格筋が疲労困憊し危機的な状態になる前に脳はそのことをいち早く察知し、筋肉活動、さらには、運動野からの信号を抑制することを示唆している。しかしながら、この中枢制

御機構の神経基盤についてはほとんど解明されておらず、その局在についても痛みからの類推により、脊髄がその候補として考えられているにとどまっており、脳の関与はないことが定説であった。

本申請者は、平成20～23年度日本学術振興会科学研究費補助金基盤研究(C)「運動疲労時における中枢制御機構の解明」において、1) 運動疲労時の制御機構を行動学的に解明することを目的に、ラマチャンドランのミラーボックスを用いた運動疲労研究を実施し、ミラーボックスを用いて疲労の認知をマスクする（疲労している手を疲労していないと錯覚させる）ことで、運動疲労による握力低下が減弱することを示した。さらに、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、脳磁図を用いた運動疲労研究を実施したところ、行動学的検討の結果と一致して、ミラーボックスを用いて疲労の認知をマスクすることで、運動疲労による大脳皮質運動野における運動誘発磁場応答低下が減弱することを発見した。これらの結果は、運動疲労時、脳において、抑制系システムが存在することを科学的に証明するものであり、従来の定説を決定的に覆す画期的な

知見であるとともに、運動疲労の脳神経基盤を解明する大きな手掛かりであると考えられた。

2. 研究の目的

本研究の目的は、運動疲労時の中枢神経系における運動制御機構を統合的に解明することである。平成 20-23 年度日本学術振興会科学研究費補助金基盤研究(C)「運動疲労時における中枢制御機構の解明」において、従来の定説を決定的に覆す画期的な知見であり、運動疲労の神経基盤解明の大きな手掛かりとなる、脳における抑制系システムの存在を証明してきたが、本研究ではさらに進めて、疲労・抑制系システム・意欲・ストレスの観点から脳機能イメージング手法を駆使して系統的に実験を行い、運動疲労時の中枢神経系における動作制御機構を統合的に解明する。

3. 研究の方法

(1) 抑制系システムの神経基盤の検討

健常被験者を対象として、抑制系の脳活動を引き起こす無条件刺激として右手によるハンドグリップの最大把握を、条件付け刺激としてメトロノーム音を使用した。条件付け前(初日)後(2日目)における、10分の間メトロノーム音によって導かれる右手の最大把握のイメージの間の脳活動を、脳磁図を用いて評価した。

(2) 意欲(促進系システム)の神経基盤の検討

健常被験者を対象として、運動疲労の脳活動を引き起こす無条件刺激として右手によるハンドグリップの最大把握を、条件付け刺激としてメトロノーム音を使用した。条件付け後(2日目)における、10分の間メトロノーム音によって導かれる右手の最大把握のイメージの間の脳活動を、コントロールと意欲セッションの2試験区クロスオーバー試験にて、脳磁図を用いて評価した。

(3) ストレスの中枢神経系動作制御機構に対する影響の検討

健常被験者を対象として、ストレス負荷課題遂行前後に身体的疲労を想起させる実験を行い、身体的疲労時における、ストレスの中枢神経系動作制御機構に対する影響を検討した。加えて、身体的疲労負荷課題前後に精神的疲労を想起させる実験を行い、精神的疲労時における身体的疲労の中枢神経系動作制御機構に対する影響を検討した。

4. 研究成果

(1) 抑制系システムの神経基盤の検討

等価双極子による評価では、後帯状回(PCC)において、条件付け後、およそ 460 ms の潜時で、すべての参加者で活動が観察されたものの、1日目では1人の参加者しか観察

されず、統計学的に有意な差を認められた。加えて、周波数解析を用いた検討では、背側前頭前野(DLPFC)が抑制条件で有意に活動し、その程度は主観的疲労感や交感神経系の活動低下と相関を認められた。以上より、抑制系システムは古典的に条件付けさせることが可能であり、PCCおよびDLPFCが抑制系システムの神経基盤として中心的な役割を有していることを示している。

(2) 意欲(促進系システム)の神経基盤の検討

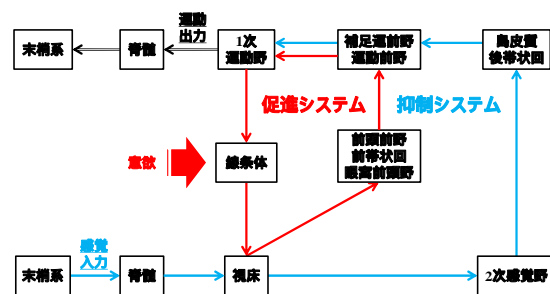
周波数解析を用いた検討では、背側前頭前野(DLPFC)が意欲条件で有意に活動した。以上より、DLPFCが促進系システムの神経基盤として中心的な役割を有していることを示している。

(3) ストレスの中枢神経系動作制御機構に対する影響の検討

周波数解析を用いて、ストレス負荷課題遂行前後の身体的疲労時における脳活動を評価したところ、前帯状回において、周波数帯域(8-13 Hz)事象関連脱同期が認められた。一方では、身体的負荷課題遂行前後の精神的疲労想起時における脳活動を評価したところ、左尾状核において、周波数帯域事象関連脱同期が認められた。

(4) まとめ

運動疲労負荷をかけた時の脳活動を、脳磁図を用いて統合的に探索することにより、抑制系システム、促進系システム、および疲労感などの、運動疲労と関係のある神経基盤を統合的に同定した(下図)。



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 25 件)

1. Tanaka, M., Ishii, A., Watanabe, Y. Fatigue in the central nervous system. *Austin J Clin Neurol*, 2(1): 1020, 2015. 査読有り.
2. Tanaka, M., Ishii, A., Watanabe, Y. Neural effects of mental fatigue caused by continuous attention load: A magnetoencephalography study. *Brain Res*, 1561: 60-66, 2014. 査読有り. Doi: 10.1016/j.brainres.2014.03.009.
3. Tanaka, M., Ishii, A., Watanabe, Y.

- Hazardous effects of light stimulation in the central nervous system. *Austin J Clin Neurol*, 1(2): 1010, 2014. 査読有り.
<http://austinpublishinggroup.com/clinical-neurology/fulltext/ajcn-v1-id1010.php>
4. Tanaka, M., Ishii, A., Watanabe, Y. Regulatory mechanism of performance in chronic cognitive fatigue. *Med Hypotheses*, 82(5): 567-571, 2014. 査読有り. Doi: 10.1016/j.mehy.2014.02.013.
 5. Tanaka, M., Ishii, A., Watanabe, Y. Neural effect of mental fatigue on physical fatigue: A magnetoencephalography study. *Brain Res*, 1542: 49-55, 2014. 査読有り. Doi: 10.1016/j.brainres.2013.07.022.
 6. Tanaka, M., Ishii, A., Watanabe, Y. Neural mechanism of facilitation system during physical fatigue. *PLoS One*, 8(11): 80731, 2013. 査読有り. Doi: 10.1371/journal.pone.0080731.
 7. Tanaka, M., Ishii, A., Watanabe, Y. Neural mechanism of central inhibition during physical fatigue: A magnetoencephalography study. *Brain Res*, 1537: 117-124, 2013. 査読有り. Doi: 10.1016/j.brainres.2013.08.054.
 8. Tanaka, M., Ishii, A., Watanabe, Y. Neural correlates of central inhibition during physical fatigue. *PLoS One*, 8(7): 70949, 2013. 査読有り. Doi: 10.1371/journal.pone.0070949.
 9. Tanaka, M., Ishii, A., Watanabe, Y. Neural dysfunction in chronic fatigue syndrome. *Advances in Neuroimmune Biology*, 4: 291-300, 2013. 査読有り.
<http://iospress.metapress.com/content/p11071260071223j/>
 10. Tanaka, M., Ishii, A., Watanabe, Y. Neural mechanisms underlying chronic fatigue. *Rev Neurosci*, 24(6): 617-628, 2013. 査読有り. Doi: 10.1515/revneuro-2013-0035.
 11. Tanaka, M., Watanabe, Y. Risk-management syndrome. *Int J Psychiatry Clin Pract*, 16(4): 312-315, 2012. 査読有り. Doi: 10.3109/13651501.2011.653378.
 12. Tanaka, M., Ishii, A., Yamano, E., Ogikubo, H., Okazaki, M., Kamimura, K., Konishi, Y., Emoto, S., Watanabe, Y. Cognitive dysfunction in elderly females with depressive symptoms. *Med Sci Monit*, 18(12): 706-711, 2012. 査読有り.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23197231>
 13. Tanaka, M., Ishii, A., Shigihara, Y., Tajima, S., Funakura, M., Kanai, E., Watanabe, Y. Impaired selective attention caused by mental fatigue. *J Neurol Sci (Turkish)*, 29(3): 542-553, 2012. 査読有り.
<http://www.jns.dergisi.org/text.php?id=567>
 14. Tanaka, M., Shigihara, Y., Ishii, A., Funakura, M., Kanai, E., Watanabe, Y. Effect of mental fatigue on the central nervous system: an electroencephalography study. *Behav Brain Funct*, 8(1): 48, 2012. 査読有り. Doi: 10.1186/1744-9081-8-48.
 15. Tanaka, M., Ishii, A., Yamano, E., Ogikubo, H., Okazaki, M., Kamimura, K., Konishi, Y., Emoto, S., Watanabe, Y. Effect of a human-type communication robot on cognitive function in elderly women living alone. *Med Sci Monit*, 18(9): 550-559, 2012. 査読有り.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=Effect+of+a+human-type+communication+robot+on+cognitive+function+in+elderly+women+living+alone>
 16. Tanaka, M., Shigihara, Y., Funakura, M., Kanai, E., Watanabe, Y. Fatigue-associated alterations of cognitive function and electroencephalographic power densities. *PLoS One*, 7(4): 34774, 2012. 査読有り. Doi: 10.1371/journal.pone.0034774.
 17. Tanaka, M., Watanabe, Y. Academic and family conditions associated with intrinsic academic motivation in Japanese medical students: a pilot study. *Health Educ J*, 71(3): 358-364, 2012. 査読有り.
http://www.researchgate.net/publication/254096226_Academic_and_family_conditions_associated_with_intrinsic_academic_motivation_in_Japanese_medical_students_A_pilot_study
 18. Tanaka, M., Watanabe, Y. Association between lifestyle and school attendance in Japanese medical students: a pilot study. *Health Educ J*, 71(2): 165-172, 2012. 査読有り.
<http://hej.sagepub.com/content/early/2011/03/06/0017896910393788>
 19. Tanaka, M., Watanabe, Y. Supraspinal regulation of physical fatigue. *Neurosci Biobehav Rev*, 36(1): 727-734, 2012. 査読有り. Doi: 10.1016/j.neubiorev.2011.10.004.
 20. Tanaka, M., Yamada, H., Nakamura, T., Watanabe, Y. Effects of pellet stove on recovery from mental fatigue. *Med Sci Monit*, 18(3): 148-153, 2012. 査読有り.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22367125>
 21. 運動疲労時における神経基盤の系統的検討、田中雅彰、デサントスポーツ科学、Vol.33 121-126 頁、2012. 査読無し.
https://www.descente.co.jp/ishimoto/des33/pdf/des33_14.pdf
 22. 疲労の中枢神経系機構解明を目指した脳磁図研究、田中雅彰、渡辺恭良、日本疲労学会誌（総説） Vol.7（2） 21-26 頁、2012. 査読無し.
 23. Tanaka, M., Mizuno, K., Yamaguti, K., Kuratsune, H., Fujii, A., Baba, H., Matsuda,

- K., Nishimae, A., Takesaka, T., Watanabe, Y. Autonomic nervous alterations associated with daily level of fatigue. Behav Brain Funct, 7(1): 46, 2011. 査読有り. Doi: 10.1186/1744-9081-7-46.
24. Tanaka, M., Shigihara, Y., Watanabe, Y. Central inhibition regulates motor output during physical fatigue. Brain Res, 1412(2011): 37-43, 2011. 査読有り. Doi: 10.1016/j.brainres.2011.07.021.
25. Tanaka, M., Watanabe, Y. Neural compensation mechanisms to regulate motor output during physical fatigue. Brain Res, 1395(2011): 46-52, 2011. 査読有り. Doi: doi: 10.1016/j.brainres.2011.04.041.

〔学会発表〕(計6件)

田中雅彰、石井聡、山野恵美、渡辺恭良
シンポジウム「疲労、自律神経機能障害、および睡眠・リズム障害研究のフロンティア」
(座長：渡辺恭良、田中雅彰)

疲労と自律神経機能・睡眠・リズム障害

第120回日本解剖学会総会・全国学術集会 第92回日本生理学会大会合同大会、神戸国際会議場・展示場(兵庫県・神戸市) 2015年3月23日

田中雅彰、石井聡、山野恵美、渡辺恭良
シンポジウム「脳科学」(座長：田中雅彰、片淵俊彦)

脳磁図を用いた疲労の脳科学研究

第10回日本疲労学会総会・学術集会、グランフロント大阪内コングレコンベンションセンター(大阪府・大阪市) 2014年5月30日

田中雅彰、石井聡、山野恵美、渡辺恭良
シンポジウム「疲労と疲労病態の生理学・脳科学」(座長：渡辺恭良、近藤一博)

疲労の脳磁図研究

第9回日本疲労学会総会・学術集会、秋田県総合保健センター(秋田県・秋田市) 2013年6月7日

田中雅彰、石井聡、山野恵美、渡辺恭良
Neural substrates of central inhibition during physical fatigue.

第35回日本神経科学学会大会、名古屋国際会議場(愛知県・名古屋市) 2012年9月19日

田中雅彰、石井聡、山野恵美、渡辺恭良
シンポジウム「疲労の脳科学の最前線」(座長：渡辺恭良、片岡洋祐)

慢性疲労の中樞神経系機構解明を目指した脳磁図研究

第8回日本疲労学会総会・学術集会、国立スポーツ科学センター(東京都・北区) 2012年6月2日

田中雅彰、鳴原良仁、石井聡、山野恵美、渡辺恭良

シンポジウム「疲労・慢性疲労のメカニズム」(座長：渡辺恭良、近藤一博)

疲労の中樞神経系機構解明を目指した脳磁図研究

第7回日本疲労学会総会・学術集会、名古屋大学(愛知県・名古屋市) 2011年5月21日

〔その他〕

ホームページ等

<http://www.med.osaka-cu.ac.jp/physiol/>

6. 研究組織

(1) 研究代表者

田中 雅彰(TANAKA MASA AKI)

大阪市立大学・大学院医学研究科・講師
研究者番号：60382199