

科学研究費助成事業 研究成果報告書

平成 27 年 6 月 9 日現在

機関番号：17401

研究種目：基盤研究(C)

研究期間：2012～2014

課題番号：24600014

研究課題名(和文)子どもの疲労の神経基盤解明による治療法の開発 - 慢性疲労とPC・携帯電話依存の関連

研究課題名(英文)Development of treatment methods based on the neural substrates of fatigue - Relationship between chronic fatigue and internet addiction -

研究代表者

川谷 淳子(Kawatani, Junko)

熊本大学・医学部附属病院・非常勤診療医師

研究者番号：30423669

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 4,200,000円

研究成果の概要(和文)：慢性疲労症候群患児と携帯電話・インターネット依存症患児を対象とし、意欲・報酬系の神経基盤の違いを明らかにし、自律神経機能計測により労作後の疲労度を定量評価することで、薬物療法の適正化および自律神経機能調節による疲労の軽減・予防法の開発を目的とした。CCFS患児における低報酬知覚時の線条体の活性低下と、報酬課題遂行による自律神経調節機能の低下を明らかにした。CCFS患児のドーパミン神経系と自律神経調節機能をターゲットとする治療法の検討およびその効果の客観的な評価に資する神経生理学的手法を構築することができた。

研究成果の概要(英文)：The aim of this study was to clarify the neural substrates associated with motivation and reward systems and develop the methods for decrease and prevention of fatigue by controlling the autonomic nerve activity based on an objective evaluation of postexertional fatigue using the autonomic nerve function in patients with childhood chronic fatigue syndrome (CCFS) and internet addiction disorders. Decreases in the striatal activity and ability to regulate the autonomic nerve activity were observed in CCFS patients. We could develop the neurophysiological investigation methods for a treatment of dopaminergic system, regulation of autonomic nerve function and the objective evaluation for these interventions in CCFS patients.

研究分野：小児神経科学

キーワード：疲労 意欲 報酬 自律神経 思春期 線条体 ドーパミン 依存

1. 研究開始当初の背景

慢性的な疲労・倦怠感を有する子どもの割合は増加しており、諸外国においては約7~20%の小中学生が疲労を訴え、日本においても30日以上継続する疲労感を訴える子どもの割合は、小学生の約10%、中学生の約20%にも上っている(水野ら, 日本疲労学会誌, 9(2): 101-103, 2014)。本基盤研究代表者の川谷らは、3カ月以上持続する激しい疲労感と中枢神経系の症状(学習意欲・集中力の低下や物忘れ、睡眠障害、重度の抑うつ等)を呈する小児慢性疲労症候群(Childhood Chronic Fatigue Syndrome, CCFS)の診療および研究を重ねていくうちに、近年、「疲労」を主訴に受診する子どもの中に、携帯電話やインターネットに過度にのめりこみ「止めようにもやめられない」という「依存」(その刺激を求める行動が優位になり、その刺激がないと不快な精神的・身体的症状を呈する状態)といわれるような子どもたちの姿が目立つようになった。これらの過渡の、のめりこみによって生じる生活習慣の乱れ、心身のバランス異常は、持続する激しい疲労感として表現され、CCFSの臨床像とオーバーラップし、活き活きとした生活を歩むことができず、学習に対する姿勢、学習意欲が著しく低下する特徴がみられる。

学習意欲の神経基盤として線条体が挙げられる。線条体は学習と密接に関わる作業記憶課題遂行時の達成感を伴う報酬知覚時に活性化する(Mizuno et al., Neuroimage, 42(1): 369-378, 2008)。また、意欲低下は報酬の感受性低下と密接に関連する。本基盤研究分担者の水野らは、CCFS患児やインターネット依存症患者と同様に、学習意欲低下がみられる注意欠陥多動障害(Attention Deficit Hyperactivity Disorder: ADHD)患児を対象に、報酬の感受性低下にかかわる脳部位の同定および同部位での活性化の程度を機能的磁気共鳴画像法(functional Magnetic Resonance Imaging, fMRI)の非侵襲的脳機能イメージングの手法を用いて解析した。その結果、低報酬の知覚時に側坐核や視床の賦活度が著しく低下していることを明らかにしただけでなく、ドーパミンおよびノルアドレナリントランスポーター再取阻害剤のメチルフェニデート徐放剤の3ヶ月投薬治療により、低報酬知覚時も線条体が健常児と同レベルで活性化し、学習意欲も改善することがわかった(Mizuno et al., Neuroimage: Clinical, 2: 366-376, 2013)。

CCFS患児および携帯電話・インターネット依存症患児においても、本fMRI検査を施行することで、意欲低下の神経基盤を明らかにすることが可能と考えられる。CCFS患児と携帯電話・インターネット依存症患児の学習意欲低下に報酬系の機能低下の関与が推測され、未だ確立された治療法がないなか、ドーパミン作動薬を用いることで、良好な治療成績が得られる可能性もある。

健常者における生理的疲労状態において、安静時の副交感神経の活動低下および交感神経の過活動状態になるため(Tanaka et al., Life Sciences, 84(7-8): 235-239, 2009; Mizuno et al., Behavioral and Brain Functions, 7: 17, 2011)、自律神経機能計測は、急性疲労と慢性疲労の共通の疲労マーカーとしての有用性が高い。CCFS患児においても同様に、臨床的特徴として自律神経バランス異常がみられ、安静時にも関わらず副交感神経活動が低下し、相対的に交感神経活動が高い状態にある(Tomoda et al., Journal of Pediatric Neurology, 199-208, 2007)。また、CCFS患児における自律神経機能の変調は、意欲低下にも関わると考えられるが、その関連性は明確でない。また、携帯電話・インターネット依存状態の子どもたちもまた、疲労度が高いため、副交感神経と交感神経機能のバランス異常が長期間持続していることが予想される。

2. 研究の目的

CCFS患児と携帯電話・インターネット依存症患児を対象とし、意欲・報酬系の神経基盤の違いを明らかにし、自律神経機能計測により労作後の疲労度を定量評価することで、薬物療法の適正化および自律神経機能調節による疲労の軽減・予防法の開発を目的とした。

3. 研究の方法

研究倫理審査委員会の承認後、被験者と保護者の同意書を得て、fMRI試験を施行した。CCFS患児、携帯電話・インターネット依存症患児および年齢と性をマッチングさせた健常児を対象とし、意欲・報酬系の神経基盤解明のためにfMRIを用いて金銭報酬の知覚に伴う脳の賦活度・賦活パターンを検討した。fMRI課題として、金銭報酬課題(Izuma et al., Neuron, 58(2): 284-294, 2008)を用いた。本課題において、被験者は、ディスプレイに呈示されたA、BとCの三枚のカードから一枚のカードを、利き手に持ったボタンを用いて選択した。カードの裏には、60、30または0のいずれかが隠れており、被験者はなるべく、高い報酬を獲得するようにと教示を受けた。また、報酬が得られない無報酬セッションも設け、「報酬獲得時の脳活動」から「無報酬時の脳活動」を差し引くことで、報酬に関連した脳活動を評価した。なお、報酬セッションでは、高報酬セッションと低報酬セッションを設定し、報酬の感受性に関わる神経活動を検討した。

fMRI試験では、3テスラMRI装置を用いた。神経賦活度はBlood Oxygenation Level Dependent(BOLD)信号計測により評価し、fMRIデータ解析ソフトウェア(Statistical Parametric Mapping, SPM)を用いて画像統計解析を行った。

fMRI試験(意欲・報酬課題)前と試験後に主観的疲労度をVisual Analogue Scale(日

本疲労学会 URL 参照：

<http://www.hirougakkai.com/VAS.pdf> で記録し、自覚的疲労度を評価した。また、試験前に被験者の普段の疲労度、学習意欲の程度を把握するため、自己記入式質問票の日本語版 Chalder's Fatigue Scale (Tanaka et al., Psychological Reports, 103: 683-690, 2008) と内発的・外発的動機付け尺度および学習の努力報酬不均衡モデル調査票 (Fukuda et al., Behavioral Medicine, 36(2): 53-62, 2010.) を用いた。

客観的疲労度は、脈波計測から得られた脈波を 2 回微分して加速度脈波に変換し、a-a 間隔の時系列データを作成後、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) 成分と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) 成分を基に自律神経機能を評価した。また、唾液アミラーゼも fMRI 試験前後に測定し、交感神経活動を評価した。

4. 研究成果

携帯電話・インターネット依存症患児において試験参加希望者が少なく、本成果は主に CCFS 患児と健常児の比較結果を示す。

Chalder's Fatigue Scale の結果、CCFS 患児は精神的疲労、身体的疲労、およびこれらの総和の総合的疲労度はいずれも健常児の各疲労度よりも高かった (図 1)。内発的・外発的動機付け尺度において、学習を楽しむ姿勢が低い傾向にあることがわかった (図 2)。学習の努力報酬不均衡モデル調査票からは、学習に対する努力に見合った報酬感が得られていない傾向が CCFS 患児でみられた (図 3)。

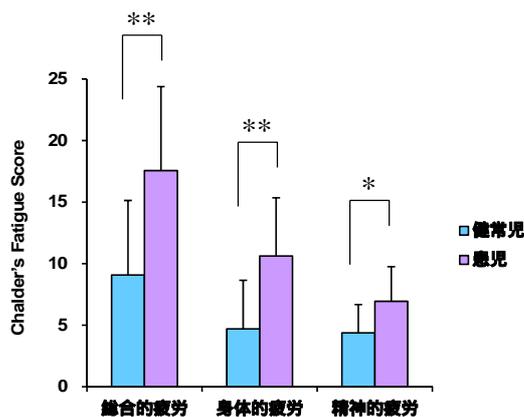


図1. 疲労質問票の結果

fMRI 試験前後の VAS による主観的疲労感、健常児において有意な変化が認められなかったが、CCFS 患児では、fMRI 後に有意に疲労感が増大した。これは、労作後の疲労・倦怠感が高まることを示す。報酬知覚時の意欲、退屈度は対象グループ間で有意な差がみられなかったが、CCFS 患児の眠気は健常児

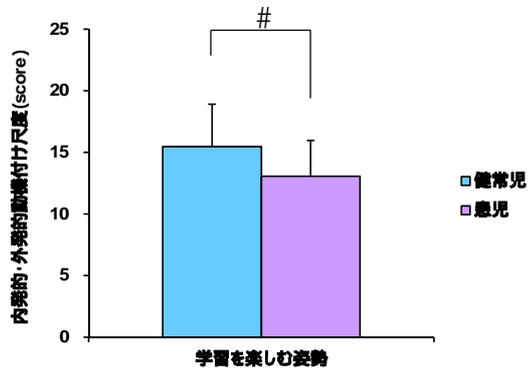


図2. 学習意欲質問票の結果

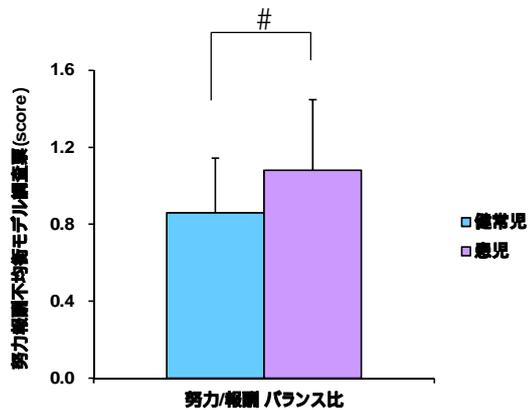


図3. 努力報酬不均衡モデル調査票の結果

よりも高い傾向にあった。

唾液アミラーゼの測定結果からは、CCFS 患児、健常児いずれも fMRI 試験前後でアミラーゼ濃度の有意な変化を認めなかった。

脈波解析による自律神経機能については、CCFS 患児における交感神経活動および副交感神経活動の明確な変化はみられなかったが、CCFS 患児の fMRI 試験後におけるトータルパワースペクトルが健常児に比べ著しく低下し、自律神経調節力が労作後に低下することがわかった (図 4)。

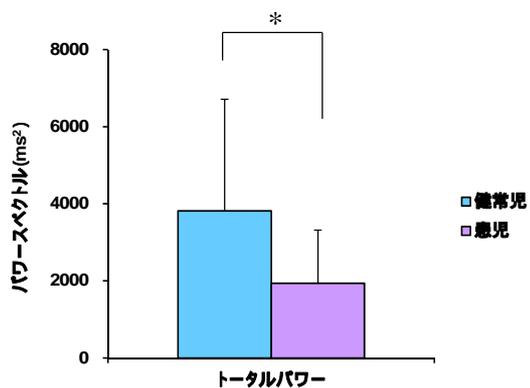


図4. 加速度脈波a-a間隔の周波数解析の結果

fMRI 課題において、カードの選択反応時間は、対象グループ間にて、高報酬セッション、低報酬セッションおよび無報酬セッション

ン、いずれも有意な差はみられなかった。

SPMを用いた画像統計解析においては、先行研究を参考にして、関心脳領域として線条体と視床の神経活動を評価した(Mizuno et al., Neuroimage: Clinical, 2: 366-376, 2013)。高報酬コントラスト(高報酬セッション - 無報酬セッション)において、CCFS 患児の線条体や視床の活動レベルは健常児と同程度であった。一方、低報酬コントラスト(低報酬セッション - 無報酬セッション)においては、CCFS 患児の線条体の賦活度が健常児に比し有意に低下していることがわかった(図5)。また、携帯電話・インターネット依存症患児も同様の傾向を示した。

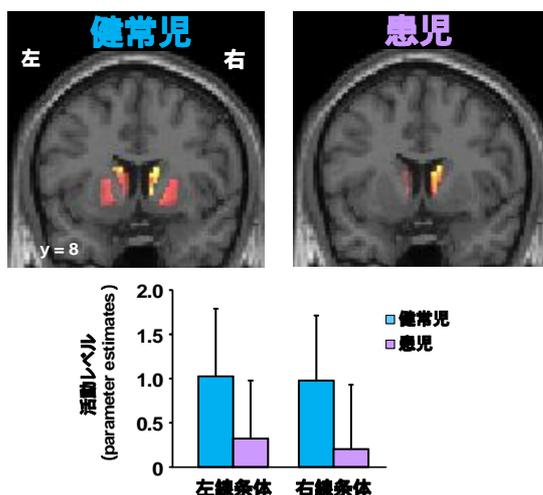


図5. 低報酬知覚時における線条体の賦活度の結果

線条体はドーパミン神経が豊富に存在しているため、期待値よりも低い報酬を知覚したときの神経活動の不活性化が意欲低下に関連すると考えられる。本研究成果により、ドーパミン神経の機能改善に資する投薬治療研究の必要性がみえてきた。また、自律神経改善に資するサウナ療法や高照度光療法などの治療前後において、本 fMRI 試験を用いることでその治療効果の客観的評価を可能とするかもしれない。つまり、本基盤研究成果から、意欲・報酬系機能に関連する脳神経活動と自律神経機能変調を同定することができ、ドーパミン神経系をターゲットとする治療法の検討およびその効果の客観的な評価に資する神経生理学的手法を構築することができた。

5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕(計2件)

1. 水野敬, 友田明美, 渡辺恭良: 小児・思春期の疲労・慢性疲労による意欲低下. 日本疲労学会誌, 10 (2): 101-103, 2014. (査読有)
2. Mizuno K, Watanabe Y: Neurocognitive impairment in childhood chronic fatigue syndrome. Frontiers in Physiology, 4: 87, 2013. doi: 10.1016/j.nicl.2013.03.004 (査読有)

有)

〔学会発表〕(計4件)

1. 水野敬, 定藤規弘, 渡辺恭良: 疲労による脳の構造的変化. 第11回日本疲労学会総会・学術集会, 山口県総合保健会館(山口), 2015年5月15日.
2. Mizuno K, Tajima K, Sasaki AT, Kawatani J, Joudoi T, Yoneda T, Tomoda A, Watanabe Y: Attentional and motivational deficits in patients with childhood chronic fatigue syndrome. 11th IACFS/ME Biennial International Research and Clinical Conference, Parc 55 Wyndham Union Square Hotel (San Francisco), USA, March 21-22, 2014
3. Mizuno K, Tajima K, Kawatani J, Joudoi T, Yoneda T, Tomoda A, & Watanabe Y: Low striatal activity during reward perception caused by adolescent chronic fatigue. The 36th Annual Meeting of the Japan Neuroscience Society (Neuro 2013), Kyoto International Conference Center (Kyoto), June 20, 2013.
4. 水野敬: 小児の疲労・慢性疲労による意欲低下の神経基盤. 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), 2013年6月8日.

〔図書〕(計0件)

〔産業財産権〕

○出願状況(計0件)

名称:
発明者:
権利者:
種類:
番号:
出願年月日:
国内外の別:

○取得状況(計0件)

名称:
発明者:
権利者:
種類:
番号:
出願年月日:
取得年月日:
国内外の別:

〔その他〕

ホームページ等
該当なし

6. 研究組織

(1)研究代表者

川谷 淳子 (KAWATANI, Junko)

熊本大学・医学部附属病院・非常勤診療医
師

研究者番号：30423669

(2)研究分担者

水野 敬 (MIZUNO, Kei)

独立行政法人理化学研究所・研究員

研究者番号：60464616

(3)連携研究者

上土井 貴子 (JUDOI, Takako)

熊本大学・医学部附属病院・助教

研究者番号：90363522

平成26年度に研究分担者から連携研究者
に変更した。