

# 疲労研究の最前線 ～疲労克服戦略～

大阪市立大学大学院医学研究科  
教授 渡辺 恭良

## はじめに

私たちの周りにはたくさんの健康情報・医学情報がありますが、「疲労」を正面から取り上げたものはこれまで少なかったように思います。

疲労は、私たちの本当に身近なものですが、あまりにもテーマが大きいためか、これまで十分には取り上げてこれませんでした。

疲労は、私達の日常生活における様々なストレスの延長線上にあり、病気への下地にもなります。また、疲労により仕事や学業の能率が下がることは誰もが経験しています。

この15年位の間、より長期の疲労を引きずっている人数が明らかに増えています。これは、私たちを取り巻く生活環境の急速な変化や情報の加速度的増加が原因になっていると思われます。しかし、日常生活や社会の変化を昔に戻すことは、大変難しいと思われます。

このような現状の中で、真正面から疲労を分析し研究を行い、よりよい回復方法や過労予防法を探っていくことは、21世紀の私たちの大きな課題と言えます。

ここに、文部科学省からの研究費をいただいて私たちが行ってきた研究のエッセンスを簡単に紹介させていただきます。少しでも、皆さんのお役に立てれば、と願っています。



CONTENTS	
疲れとは何？ 疲れの統計と経済損失	1
疲れを測る	2-3
慢性疲労・慢性疲労症候群のメカニズム	4-5
ヒト疲労の脳神経メカニズム / 急性疲労から慢性疲労へ	6-7
疲労動物モデルの構築と研究概要	8-9
よりよい疲労回復のために	10-11
情報発信と発展研究	12-13

# 疲れとは何？ 疲れの統計と経済損失

忙しい現代社会では、あなたも私も、子供も中年の方もお年寄りの方も！みんなが疲れています。

では、疲れってなんでしょう？ エネルギー切れ？頭と体が動くだけのためのエネルギー切れなら、食べる事によって回復するはずですよね。

でも、エネルギー源を入れたって回復しない時もあります。

「疲れ」ってものは、睡眠不足とか、夏ばてとか、人間関係の問題とか、たくさんのストレスが私たちの身体・心にかかってきた負担の結果なのです。

「疲れている」ってイヤな感覚ですが、これが無いと多分休む事なく働き続けて、やがて、疲弊死を迎える事になるでしょう。こんなふうにと考えると疲労とは、大切なアラーム（警報）ですよ。

私たち研究者は、「疲労」を「痛み」や「発熱」と同じように考えて、3大生体アラームという説明をします。例えば、「痛み」や「発熱」を考えてみてください。痛みがあれば、私たちは、どこに問題（きず、出血）があるかを知って、かばいます。熱があると身体を休め、また、身体の一部の熱には、感染・炎症の治療を行います。疲れとは、つまり身体の異常を教えてくれて、何かの対策をしないと考えさせてくれる、



## “疲れ”って何？

“休め”を命ずる重要な生体信号

- 休憩・眠りで治る場合
  - 1晩で取れる場合
  - 週や月の単位で長く続く場合
- メカニズムが異なる？



もの人が6ヶ月以上も疲れを感じたままの慢性疲労を感じていることが明らかになりました。また、以前に比べ、疲れのため、作業能力が低下しているように感じるとの回答が約半数にのぼることが明らかになりました。

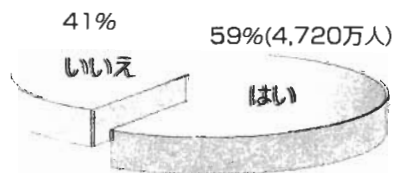
この能率低下等を経済損失として計算すると少なくとも1.2兆円/年と膨大なものです。

大切な警報装置なのです。

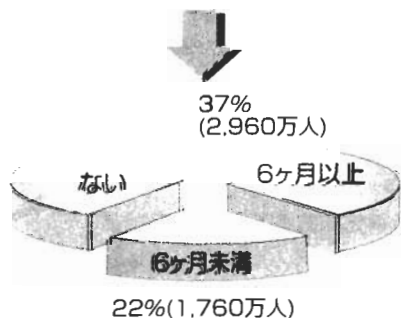
では、今の日本社会でどのくらい多くのヒトが疲れているのでしょうか？

1998年の厚生労働省の疫学調査によりますと、疲労感を自覚している人の割合は、約60%で（愛知県豊川保健所管轄内の2市4町、15才～65才の男女4,000人への疲労調査研究班調べ）、1985年の総理府調査とほとんど同率でした。その、疲労を感じている約60%の人のうち、37%

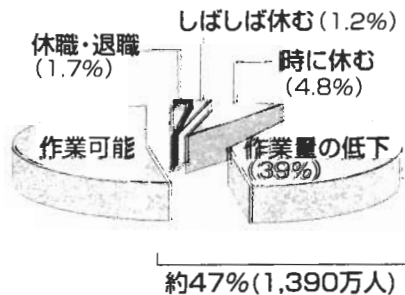
## ■ 疲れていますか？



(就労人口8千万人で計算すると)



## ■ 慢性疲労と日常生活



え？そんなに多くの人が疲れてるの？



## ■ 医療機関受診患者の疲労調査結果

対象：外来受診者男女2,180人  
(有効回答数：1,767人、81.1%)

疲労の期間	労働・作業	疲労の原因
6ヶ月以上 (45%)	不能 (10%) 低下 (43%)	不明 (29%) 過労 (32%)
6ヶ月未満 (55%)	可能 (47%)	病気 (39%)

2000年、同一地区の医療機関受診患者の調査を行ったところ、慢性疲労がみられる患者の病因を医師が診断できているのは4割に過ぎず、大半は原因が不明か、過労として扱われていることが明らかになった。

文部科学省疲労研究班 (2000年)

## ■ 日本における慢性疲労による経済損失

慢性疲労症候群	4,081億円/年
慢性疲労	7,646億円/年
総計	1.2兆円/年

(文部科学省疲労研究班 平成16年度報告書による)

# 疲れを測る

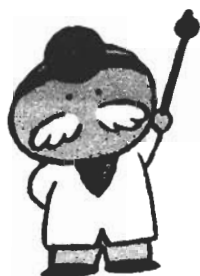
## 「疲れている」という感覚(疲労感)は大切ですが

「疲れている」という感覚(疲労感)は、私たちが休憩に導くための大切なアラーム(警報)ですが、これは時に隠れてしまいます。一所懸命物事に集中している時や、大きな報酬をもらったり達成感が大きい時、また、意欲満々に過ごしている時などです。そこで、「疲労を測る」ということには、2つの大きな側面があることが理解できます。1つは、自己申告の疲労です。これには、下のような自己診断や、Visual Analog Scale (VAS) という10cmの線分に今自分がどれくらい疲れているかを記しても

らう方法も良く使います。0は、疲労の全くない状態、10cmの点は、自分の生涯で一番へとへとになった状態です。また、ここに顔からつらい泣き顔までを段階的に並べたFace Scaleというものも利用して、主観的な疲労を測定しました。

もう一つは、疲労感に頼らないで、客観的に疲労度を測定しようというものです。この客観的計測を用いれば、疲れているが疲労感が麻痺している状態(たとえば過労死に至る状態)もきちんと測定できるはずですし、根本的な疲労回復法などの点数化

が可能です。研究班は、この部分に大きな精力を注いできました。ここに挙げている生理学的バイオマーカー以外に、生化学的バイオマーカーと呼ばれるものがあります。それは、身体的疲労、精神的疲労、複合疲労のそれぞれで挙動が異なり、それぞれの疲労度を表すのに適切なものです。血液中のアミノ酸、ペプチド、酵素などがあり、また、唾液中の物質にも有望なものがあります。一つ一つの物質については、動物実験で得られているものと同じものもありますので、その項を参照ください。



### 自己診断疲労度チェックリスト

米国CDCの慢性疲労症候群診断基準に記載されている症状のうち、次の身体症状10項目、精神・神経症状10項目(睡眠障害は精神・神経症状に含めた)を、0点:まったくない、1点:少しある、2点:まあまあある、3点:かなりある、4点:非常に強い、の5段階で評価し、身体的評価(40点満点)、精神的評価(40点満点)、総合評価(身体的評価+精神的評価、80点満点)検討した。

#### ● 身体症状 10項目 (40点満点)

- 微熱がある
- 疲れた感じ、だるい感じがある
- ちょっとした運動や作業でもすごく疲れる
- 筋肉痛がある
- このごろ体に力が入らない
- リンパ節が腫れている
- 頭痛、頭重感がある
- 一晩寝ても疲れがとれない
- のどの痛みがある
- 関節が痛む

#### ● 精神・神経症状 10項目 (40点満点)

- 思考力が低下している
- よく眠れない
- ゆうつな気分になる
- 自分の体調に不安がある
- 働く意欲がおきない
- ちょっとしたことが思い出せない
- まぶしくて目がくらむことがある
- ぼーっとすることがある
- 集中力が低下している
- どうしても寝過ぎてしまう

## ■ 判定

	安全ゾーン	要注意ゾーン	危険ゾーン
身体疲労	0 ~ 8.3点	8.4 ~ 12.3点	12.4点以上
精神疲労	0 ~ 9.5点	9.6 ~ 13.0点	13.1点以上
総合疲労	0 ~ 16.5点	16.6 ~ 22.9点	23.0点以上

### さて、あなたはいかがですか？

あなたの疲労の程度を調べてみましょう！もし、あなたの疲労が要注意ゾーンに入っているようでしたら、休憩を取り、心身をリラックスさせるように心がけて下さい。もし、危険ゾーンが1ヵ月以上にわたって続くようなら病気である可能性があります。





## 疲労の客観的計測

### ■ 疲労に伴う変化に着目！

ヒトは疲れてきますと

- ① 刺激に対する反応が遅くなる。
- ② 思考力が低下し、注意力が散漫になる。
- ③ 動作が緩慢で行動量が低下する。
- ④ 自律神経系に異常が起こる、などの変化がみられます。

そこで、研究班では、脳機能の変化や行動特性を調べることで疲労に伴う変化を客観的に捉えることにしました。その代表的な方法をご紹介します。

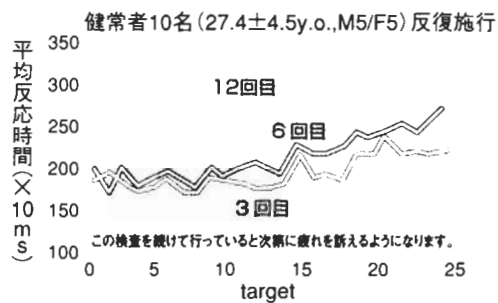
### ■ ATMT 法とは

コンピューターのスクリーン上に表示された25個の数字を、1から順に番号を指で押す検査です(1を押すと1が消えて26が新たに出て。その際に、ほかの全ての番号の位置がランダムに変化したりする)。



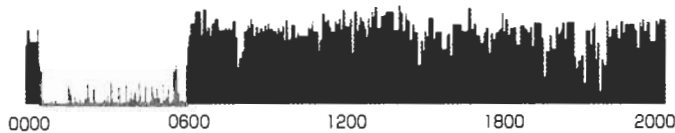
この検査では、1つ1つの番号を押すまでの時間を計測して、脳の反応時間の変化を評価しています。

### ● ATMT (Advanced Trail Making Test) 法を用いた疲労評価

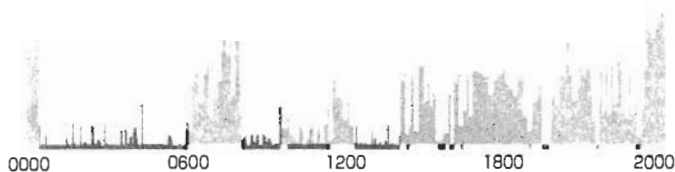


### ■ アクティグラフによる一日活動量の評価

#### ● 健常者



#### ● 慢性疲労症候群患者



- 健常者.....起床時における平均活動量:179分 睡眠時間:約6時間
- 慢性疲労症候群患者...起床時における平均活動量:126分 睡眠時間:約11時間



アクティグラフによる疲れの測定方法は、NASAの宇宙飛行士の行動観察にも使われます。0.1G以上の加速度が単位時間あたり、どの程度みられるかを計測。正常者では200回/分程度。

健常者(上段)に比べて、強い疲労感がみられる慢性疲労症候群患者(下段)では、休憩時間が多くなるとともに、起床時間帯における活動量が低下していることがわかります。

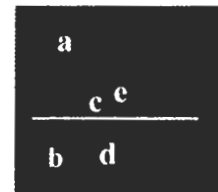


### ■ 疲労時の加速度脈波の変化

脈波は、皆さんが手首などで測るあの動脈のドクンドクンという脈を波として計測したものです。この場合、自律神経の動きがより鋭敏に出る指先の脈波を1分間程度連続に測ります。加速度脈波というのは、その脈波を2回微分したもので、図のような波形です。このたくさんの波を解析することにより、疲れて副交感神経(癒し系神経)の動きが鈍ると、疲れが測定できます。いくつかの解析法がありますが、カオス解析というのがかなり感度がいいです。

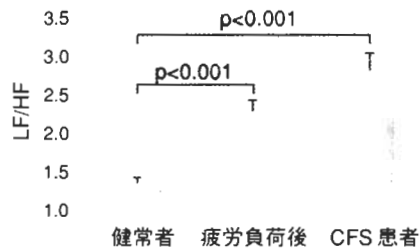


指尖加速度脈波の計測



加速度脈波

#### ● a-a 間隔の低周波数成分(LF)と高周波数成分(HF)の比



#### ① 相対的交感神経系優位

- a 波の減高
- Waveform Index-1の減少
- 変動係数減少
- a-a 間隔の LF/HF 増加

疲れると

#### ② カオス性の減弱 となって測れます。

# 慢性疲労・慢性疲労症候群のメカニズム



慢性疲労に陥るメカニズムを考えるに当たって、慢性疲労症候群（Chronic Fatigue Syndrome, CFS）の患者さんから得られた情報が貴重です。

慢性疲労症候群は、これまで健康に生活していた人に原因不明の強い全身倦怠感、微熱、頭痛、筋肉痛、精神神経症状等が起こり、長期にこの状態が続いて健全な社会生活が送れなくなるという病気であり、米国疾病対策センター（CDC）により1988年に提唱された比較的新しい疾患概念です。1999年、厚生労働省研究班（旧厚生省、班長：木谷照夫）の調査では、慢性的な疲労を感じている人の半数近くでは自覚的な作業能力が低下しており、CFS診断基準（わかりやすく右枠内に記載しました）に該当する人も8名/3,015名（0.27%）認められました。

しかし、これまでに報告されてきた

CFSの病因について調べてみると、研究している学者の立場によりストレス説、ウイルス感染症説、内分泌異常説、免疫異常説、代謝異常説、自律神経失調説などが発表されていますが、このような異常の1つ1つはすべてのCFS患者に共通して見つかるものではないことより共通の認識には至っておらず、CFSの病因が混沌とするひとつの要因ともなってきました。

本研究班では、このような異常の多くは独立して存在しているのではなく、お互いに密接に関連して神経系・内分泌系・免疫系ネットワークの異常につながっており、CFSへの様々なウイルスの関与はあるものの、潜伏感染の問題をクローズアップし、CFSの本体はサイトカイン（TGF-βやインターフェロンなど）の異常によって引き起こされた脳・神経系の機能障害であるという説（図参照）を提唱してきました。また、生活環境因子と患者さんの遺伝的背景、気質・性格などについても検討し、慢性疲労の罹患リスクの検討を行ってきました。

## 慢性疲労症候群

6ヶ月以上続く疲労が、

- A:** 下記4つの条件を全て満たすこと
- ▷ 新しい明確な発症である
  - ▷ 過労などが原因でない
  - ▷ 休養をとっても回復しない
  - ▷ 職業、教育、社会、個人レベルで以前に比べて活動力が低下している
- B:** 下記の4つ以上の症状が続いているか繰り返していること
- ▷ 記憶力や集中力が低下して、職業、教育、社会、個人レベルで重大な障害を来している
  - ▷ のどが痛い
  - ▷ リンパ節がはれている
  - ▷ 筋肉が痛い
  - ▷ 関節が痛い
  - ▷ （発赤や腫れはみられない）
  - ▷ 頭痛（新たに発症したもの、もしくは程度が増悪している）
  - ▷ 労作後に1日以上続く強い倦怠感

**病気の疲れ**

いつも

**休んでも**

また、風邪?

**生理的な疲れ**

一時的

**休むと**

元気ね

**TGF-β 仮説**

TGF-βが増える

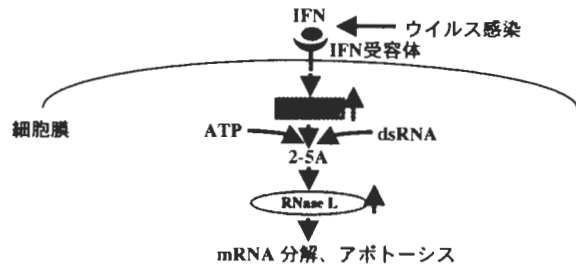
研究班により、CFSは感染症や化学的、生物学的、社会心理的なストレスが誘因となって引き起こされた神経・内分泌・免疫系の変調に基づく病態であり、TGF-βやインターフェロンなどの免疫物質の異常が引き起こす脳・神経系の機能障害であることがわかってきました。



## 慢性疲労症候群とボルナ病ウイルス (BDV) の中枢神経系への持続感染



慢性疲労症候群 (CFS) では、ウイルス感染防御機構であるインターフェロン (IFN)/2-5 AS、RNase L 経路が恒常的に活性化している



ウイルス感染で IFN、2-5AS、RNase L の活性化 (↑) が誘導され感染防御に働く

## ヒトヘルペスウイルス 6 (HHV-6) と疲労との関係

生後1年半以内に  
全ての人に感染



突発性発疹を生じる

成人後



仕事のストレスによる  
**中期・長期的疲労**

ほとんどの人では

疲労によって体内に潜伏している HHV-6 が活動を再開し(再活性化)唾液中にウイルス粒子が放出される



この再活性化ウイルスを測定することによって  
疲労の客観的な測定が可能となる

一部の人では

潜伏している HHV-6 が活性化された潜伏感染状態である中間状態を取る。この中間状態の HHV-6 を持つ細胞が異常に増加することにより、潜伏感染細胞であるマクロファージやグリア細胞の機能が障害され、慢性疲労症候群の発症・増悪などの原因となる。

この中間状態の異常な増加は、抗潜伏感染蛋白に対する抗体反応として検出される

マクロファージ脳内(グリア細胞)  
で生涯続く潜伏感染

潜伏感染の中間状態

マクロファージやグリア細胞内で、潜伏感染特異的な制御蛋白の産生亢進が生じる。

## 不登校児に多くみられる小児型慢性疲労症候群の研究

本研究班の三池輝久教授のチームは、不登校児の診療から、その多数に慢性疲労症候群に類似の症状が見られることを突き止め、世界に先駆けて、小児型慢性疲労症候群 (Childhood Chronic Fatigue Syndrome, CCFS) という疾患概念を樹立しました。現代社会は子供をも不自然に疲れさせている厄介な状況下にあります。一言で表現すると、「慢性時差ぼけ状態」になっています。体内の生体リズムの破綻から、様々な障害(下表)が起こり、その結果、学校という環境になじまないようになります。この乱れていたリズムを高照度光療法やサウナによる深部体温上昇法により治療すると規則的なリズムを取り戻し、学校に復帰できる子供達もいます。

不登校児 5% (14万人)

健常児

不登校状態の原因は、その多くが生体リズムの破綻だった。

### ● 生体リズムの破綻に伴う障害

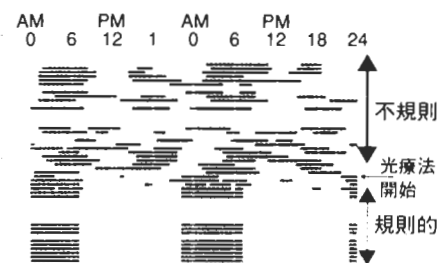
- 易疲労性・疲労感
- 睡眠障害
- 時計関連遺伝子の発現異常
- 自律神経機能異常(副交感神経機能の低下)
- 深部体温の異常
- 糖代謝異常
- 内分泌ホルモン異常
- 脳血流の低下(前頭葉、視床や基底核領域など)
- 前頭葉におけるコリン蓄積
- 認知機能の低下
- 学業不振(意欲、集中力や記憶力の低下)

### ● 治療

高照度光療法による生体リズムの改善効果



### ● 睡眠・覚醒リズム表



# ヒト疲労の脳神経メカニズム：急性疲労から慢

## 加速度脈波を用いた疲労定量化研究の成果

ここでは、ポジトロンエミッショントモグラフィ (PET) や機能的核磁気共鳴イメージング (fMRI) 等の非侵襲的脳機能イメージングの方法論を用いた研究成果を中心に、疲労の分子神経メカニズムの研究の進捗状況をお話します。

### 疲労感のメカニズム

頭(脳)で感じる→脳神経機構  
末梢性疲労の場合、  
脳へのシグナル  
伝達機構がある



### 疲労感の脳部位

私たちは、脳のどこで疲労を感じているのでしょうか？この質問に答えるために、2時間、健常被験者にコンピュータで一生懸命仕事をしてもらいました。「疲労を測る」という前章で出てきたATMTをずっと続けてもらったのです。そして、PETによって12名の被験者の疲労感(どの程度疲れたかを点数化)と相関して活動が上がる脳部位(脳局所血流量が上がります)を見いだしました。それは、図のように、2つの脳部位でした。意欲や感覚系の情動(たとえば匂いがいい匂いか

どうかなど)を司るBA11野(BAxxはブロードマンというヒトが名付けた脳の住所番地に当たるものです)と、新しい環境に慣れる脳部位のBA10野の一部でした。私たちは、どうもここで疲労を感じているようで、「疲労の見張り番」と言ってもいい場所です。



### 慢性疲労症候群の患者さんの脳では

慢性疲労症候群(CFS)患者さんと健常被験者について、PETを用いた脳局所血流量と脳局所アセチルカルニチン代謝の検討を行なったところ、局所血流量はCFS患者群で前帯状回、

眼窩前頭野、左側頭葉、海馬、中脳、橋など様々な脳の部位において低下していましたが、局所アセチルカルニチン代謝は局所血流異常とは異なり、集中力・注意、自律神経系の調節や情動などに深く関連している

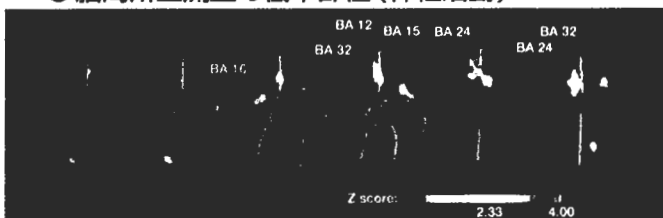
BA24野、意欲や思考、計画等の高次脳機能において重要なBA9/46d野、および小脳核の一部において著減していました。アセチルカルニチンのアセチル基は、脳内で主に神経伝達物質グルタミン酸遊離プールに利用されていることも

発見され、これらの両領域における神経伝達物質の合成障害がCFSの臨床症状の主体である慢性疲労感と深く関連している可能性が初めて明らかになりました。また、慢性疲労症候群(CFS)では、筑波大学の成田らとの共同研究により、セロトニントランスポーター(5-HTT)のプロモーター領域の長さにつき、S、L、XLの3種類があり、日本人においては、ほとんどが短いS-formであるにも関わらず、CFS患者においては、長いものが多くなることが判明しました。では、実際に、CFS患者において5-HTTの蛋白発現、機能がどのように変わっているかを調べるために、5-HTTに特異的なリガンドである $[^{11}C](+)$ McN5652を用いたPET研究を浜松先端医療センターの先生方と共同研究で行いました。解析結果によると、前帯状回という集中力・注意、自律神経系の調節や情動などに深く関連している脳部位の一部で、CFS患者の5-HTTが有意に低くなっている結果を得ました。つまり、この前帯状回の部分は、慢性化する疲労に関する重要なスポットであり、この部分の機能低下、セロトニン系の低下が疲労の重要な特性であると言っても差し支えないような結果でした。

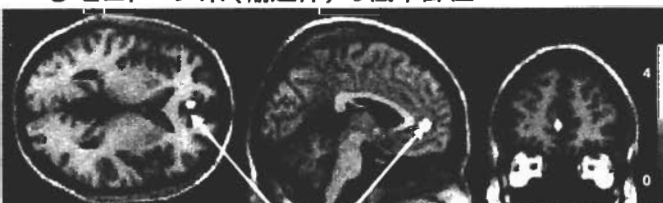
#### ① グルタミン酸遊離プールの低下部位



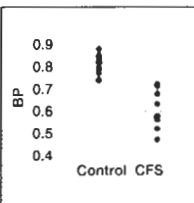
#### ② 脳局所血流量の低下部位(神経活動)



#### ③ セロトニン系(輸送体)の低下部位



BA 24  
注意力・集中力、自律神経の中核



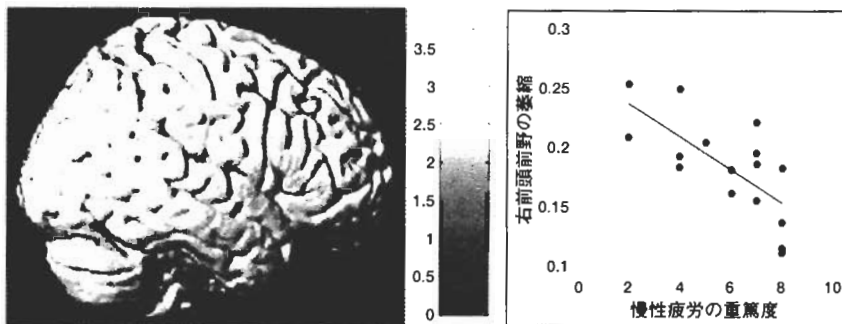
## 疲労の脳神経メカニズムに関わる fMRI 研究の成果

### fMRI を用いた研究から

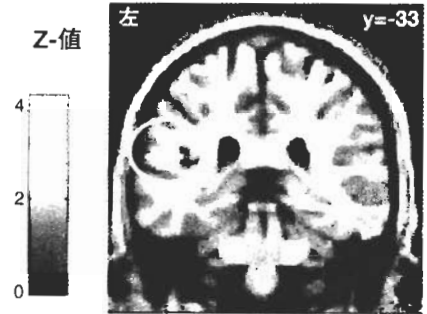
岡崎の生理学研究所での共同研究では、fMRI を用いました。これは、CFS 患者さんたちと健常被験者に「目で数字を探して指先でボタンを押す」という視覚課題をしっかりと疲れてもらいます。この研究のミソは、ここで一生懸命に使っている大脳皮質の視覚野の活動は、患者さんも健常者も同じように下がって来ますが、その時、本来意識して使っていない（全く酷使していない、だから、疲れないはず）聴覚野の活動も同時に見てみたことです。これは、大きなブレイクスルーでした。図のように、CFS 患者さんは、

通常、健常人では疲れないはずの聴覚野の反応も視覚課題をして視覚野が疲れるに従い、下がっていったのです。しかも、図のように、疲れの度合いの強いヒトほど、この聴覚野の活動低下が大きかったのです。どうも、このような脆弱性、脳の一部分が疲れてくると他の脳部位にも同じように「休め」指令を早く出していき様子が見られます。そして、そのような指令は、多分、全体の感覚系情報が集まる前頭前野から行われていると考えられますが、実は、患者さんたちの脳全体での萎縮場所を調べると、右前頭前野に慢性疲労度合いと相関した萎縮が見られます。

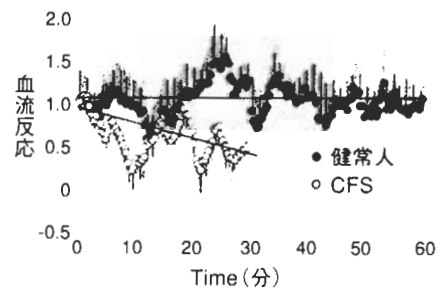
### ● 慢性疲労症状の強度と前頭前野の萎縮に関係あり



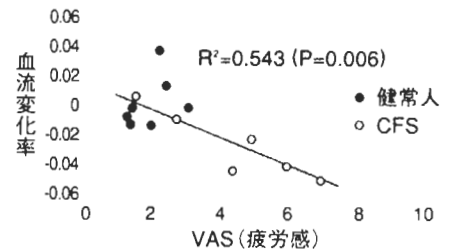
### ① 疲労負荷時、雑音減弱による血流反応は、CFS 患者の聴覚野の一部で単調減少する



### ② 疲労負荷時、CFS で著明な血流反応減弱を認める



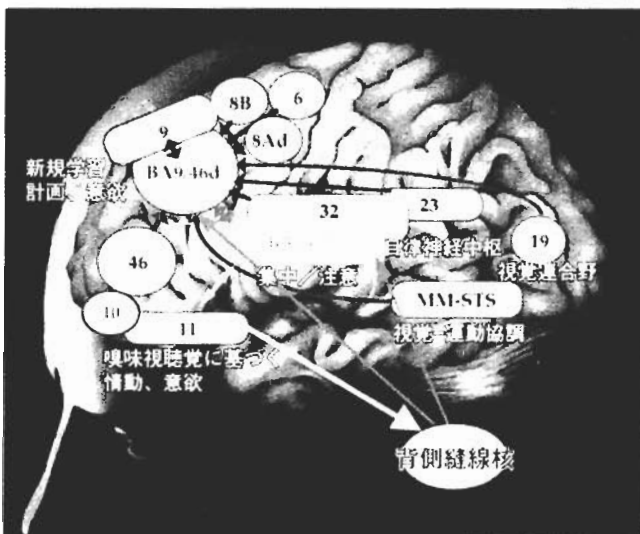
### ③ 健常人と CFS の、疲労感 (VAS) と血流反応の関係



### ④ まとめ

- ・ 疲労負荷時、CFS 患者では、脳血流反応が減弱する
  - ・ 減弱の程度は、疲労負荷前どれほど疲労しているかに依存
- ↓
- 疲労の程度を定量・客観的に測定可能
  - CFS の診断補助検査としても利用できる

### 疲労の脳神経メカニズム (仮説)



私たちは、このような脳研究を世界に先駆けて行い、急性疲労から慢性疲労への移行に伴う神経回路の異常を説明する仮説を提唱しました。日本の疲労研究がユニークでオリジナリティの高いものと認められてきた一つのポイントです。



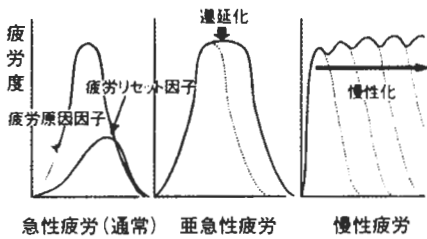


# 疲労動物モデルの開発と研究成果

## 疲労の位相とメカニズムの概念

疲労の分子神経メカニズムを探る場合、下図のような概念、すなわち、疲労原因因子（疲労警報のシグナル）があり、疲労回復因子あるいはリセット因子（疲労警報シグナルの解除）があるという概念で研究を進めました。このようなメカニズムを明らかにすることにより、疲労原因物質を早く減らし、回復因子を応援することで、科学的な疲労回復・過労予防が果たせます。また、疲労遷延因子というもの考えることによって、長引く疲労を回避することが可能です。

●原因因子が強くなり、リセット因子が不調になると疲労を感じるようになります。



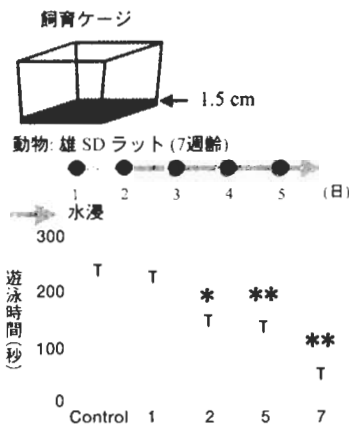
## 疲労動物モデルの開発

ヒトではできない疲労・過労時の脳をはじめ各臓器での物質代謝やタンパク質・遺伝子発現の変化を探るためには、動物モデルが必要でした。研究班では、様々な試みの末に、ヒトの疲労のことを考えて、様々な原因による疲労モデルを11種類ほど開発しました。夏ばてモデルや日焼けモデルなどもありますが、ここでは、もっとも研究が進んだ過労モデルと免疫疲労モデルの2つを代表として紹介します。

## 過労モデル

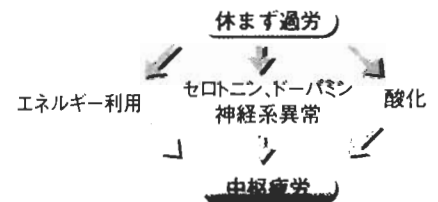
動物を十分な睡眠が摂れないような環境におくと、我々の徹夜明けのような行動低下モデルになります。このモデルでは、エネルギーの元であるATP（アデノシン-3-リン酸）のレベルは減っ

①ラットを5日水浸飼育することで、疲労動物モデルの作成に成功した



ていないのですが、有効にATPを使えず、脳へのブドウ糖の取り込みなども非常に低下し、中枢性疲労のモデルとして考えられることがわかりました。このモデルでは、セロトニン系やドーパミン系の神経伝達に異常がありました。また、タンパク質や遺伝子発現の変化を見ると、もっとも大きく変化したのは、脳下垂体の神経ペプチド（あるいは内分泌ホルモン）の産生に関わる酵素群でした。その他、疲労時に過剰になる活性酸素（酸素ラジカル）を処理するための抗酸化物質アスコルビン酸（ビタミンC）が腎臓や肝臓で減ることがわかりました。

## ②中枢疲労の脳内メカニズム(仮説)



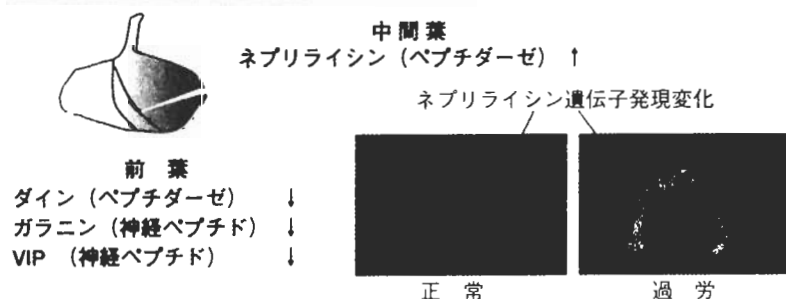
## 過労モデル動物における分子発現変化研究の成果



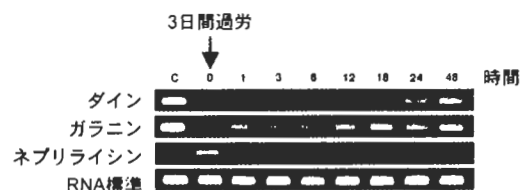
過労時の  
遺伝子発現変化は  
脳下垂体で著しい

神経ペプチドとその産生・分解を担う酵素が変化する

過労後の下垂体変化は  
休憩により回復する



## ●過労後の休憩による発現の回復



## 免疫疲労モデルと脳内インターフェロン $\alpha$ (IFN- $\alpha$ ) およびセロトニン (5-HT) 系

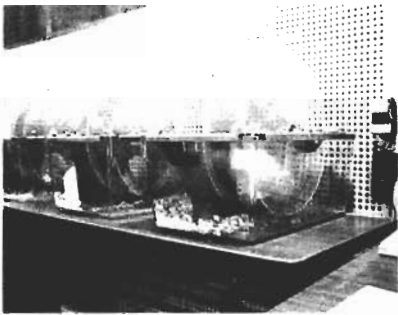
一方、慢性疲労症候群や慢性疲労モデルとなると、ウイルス感染や免疫学的な疲労モデルが適切です。ここでは、主に、活性酸素の過剰産生などにより損傷を受けた細胞の情報、Transforming Growth Factor- $\beta$  (TGF- $\beta$ ) やインターフェロン $\alpha$  (IFN- $\alpha$ ) のような免疫サイトカインというシグナルを使って、疲労状態を起こします。Poly I:Cは、ウイルス感染のような状態を起こすことで知られる人工合成核酸

で、その投与でラットは、自発的な運動量が長く低下することがわかります。人間で言えば、風邪(インフルエンザ)に罹って、しばらくつらい状況です。この時、当然発熱も起こりますが、発熱を抑える解熱薬がこの行動低下を抑えないので、発熱という現象と疲労という現象は違う分子メカニズムで起こることもわかったのです。発熱が原因で疲労が起こっているわけではありません。このPoly I:C投与行動低下モデルで

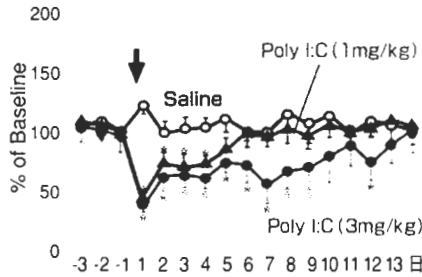
は、脳の中で、IFN- $\alpha$ の発現が高まり、それに従い、セロトニン系の異常(セロトニン輸送体、図では、5-HTT、の増加:セロトニン遊離量の低下)が起こります。この疲労モデルでは、このようにメカニズムがわかり、セロトニン選択的再取り込み部位(セロトニン輸送体、5-HTT)の阻害剤やセロトニン1A受容体のアゴニスト(同様の作用薬)が疲労回避に動く(疲労予防)になることがわかりました。

- 回転かご(①)を用いた Poly I:C (=合成RNA) 腹腔内投与による免疫学的疲労ラットの作成(②)  
 → 脳内 IFN- $\alpha$  およびセロトニントランスポーター (5-HTT) の増加(③)  
 → 5-HTT 増加による前頭前野 5-HT の減少(④)  
 → 5-HT1A 受容体刺激によって Poly I:C 疲労が回復(⑤) → 抗疲労物質としての 5-HT(⑥)

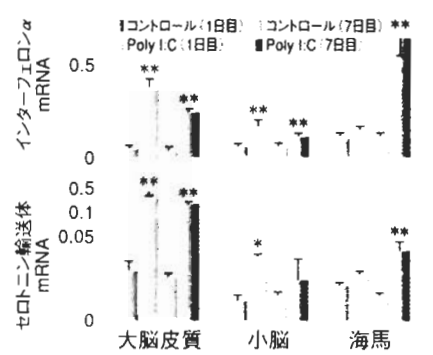
### ① 回転かご (自発運動量を測る)



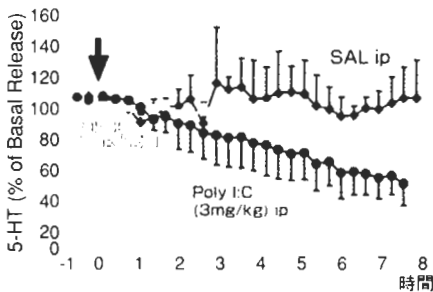
### ② Poly I:C による回転かごの回転数の減少



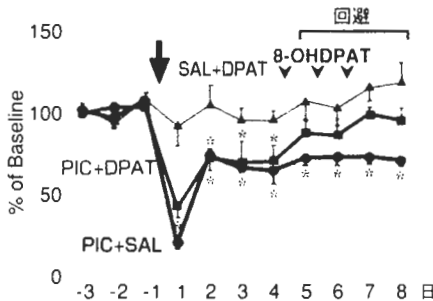
### ③ Poly I:Cによる IFN- $\alpha$ , 5-HTT mRNA の増加



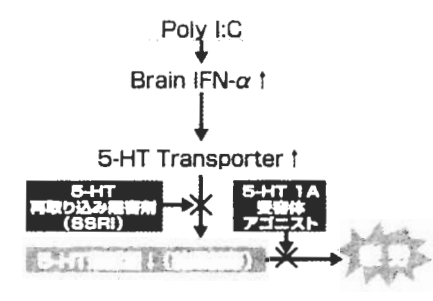
### ④ Poly I:C による前頭前野 5-HT 遊離量の減少 (SSRI でブロックされる)



### ⑤ 5-HT1A 受容体アゴニスト(8-OH DPAT)による Poly I:C 疲労の回避



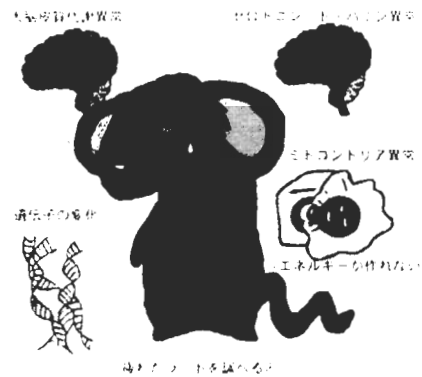
### ⑥ 抗疲労物質としての 5-HT



## 乳酸は疲労原因物質ではない!

このような多種類の疲労モデルで多くの発見がありました。右の図にその概略を書いています。これらのモデルに共通のメカニズムを挙げれば、活性酸素過剰産生による細胞や細胞内の重要タンパクの損傷→免疫系物質サイトカインの産生増加→脳内での代謝・神経伝達の異常(低下)→行動低下・食欲不振という図式になります。また、これまでに語り継がれてきた乳酸が疲労の原因物質であるという説は否定的であることもわかってきました。乳酸は、脳神経系ではすでに重要なエネルギー源として知られ

ており、筋肉においても、むしろ、運動によって疲弊した筋肉を早く回復させるための貯金物質であったのです。乳酸は、筋肉運動で実際に増えますが、一過性で疲労の時間経過とは合わず、また、疲労の程度にかかわらず血液中で上昇します。乳酸を投与しても動物に疲労状態を起こすことができません。



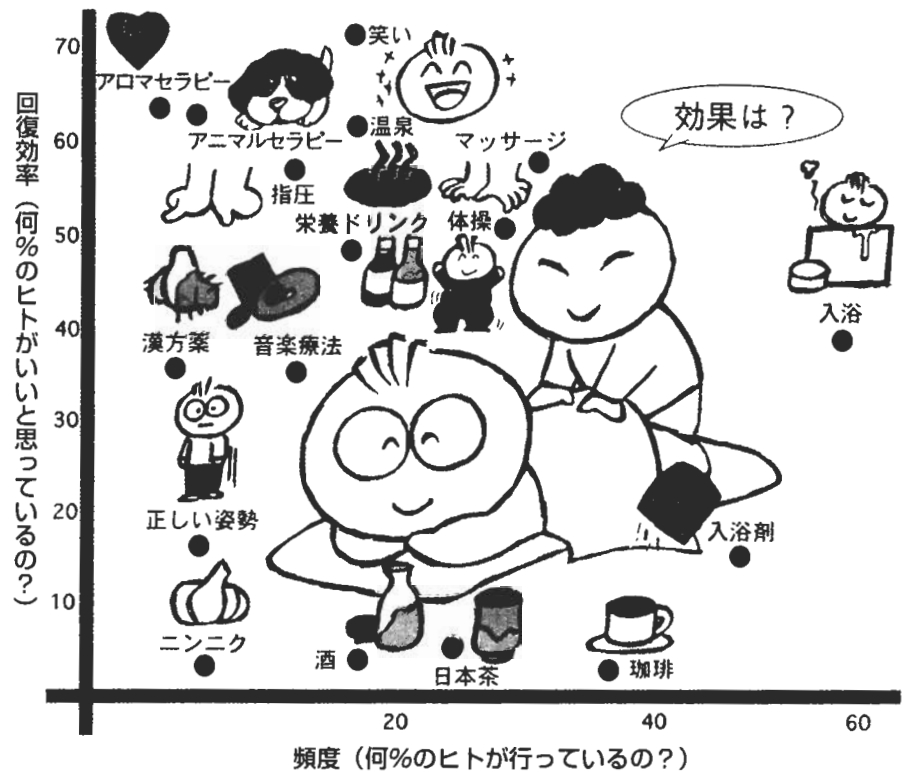
# よりよい疲労回復のために



現在の日本では、疲労回復を謳う商品は山のようにあり、ドリンク剤だけで2,600億円、マッサージ機などの理学療法機器も合わせると1兆円を超える市場ですが、疲労のメカニズムがわかっていなかったこと、疲労の客観的計測法も開発されていなかったため、そのほとんどの商品が経験に基づいたもので、科学的な根拠に裏付けされたものではありませんでした。本研究班の研究により、科学的なアプローチが可能になってきたので、これからは、よりよい疲労回復、自分の疲労に合った疲労回復の方策が考案できるようになります。

## ■ 疲労回復法に関する調査・データベース

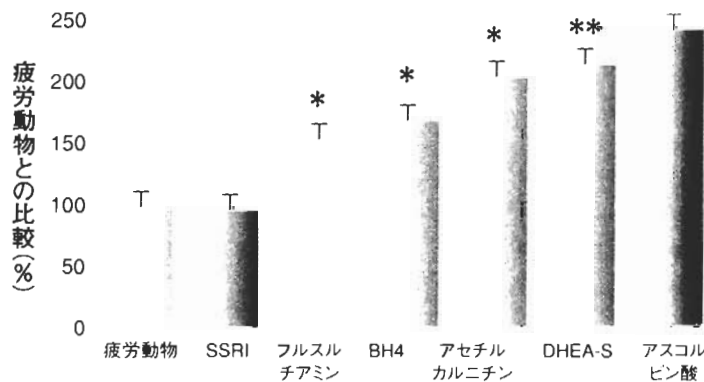
そこで、まず、研究班では、我々一般市民がどのような疲労回復法を選んでいるのかを調査しました。一次データベースでは、100項目以上にわたる多数の疲労回復伝承療法のリストアップを行い、それに基づき、大阪府民1,219名にアンケート調査を行いました。その結果の一部を図の漫画にしました。疲労回復と考えて行っている一番多いものは、56%のヒトが行っている入浴でした。そして、入浴を疲労回復と考えて行い有効だったヒトは、40%程度と少し有効性が薄いようです。効果が高いと思われたものは、笑い、アニマルセラピー、アロマセラピー、温泉、指圧、マッサージでした。これらに従い、笑いやアロマセラピーについては研究が進んでいます。また、入浴についても研究を進めていきます。疲労のどのメカニズムに効果があるか、です。



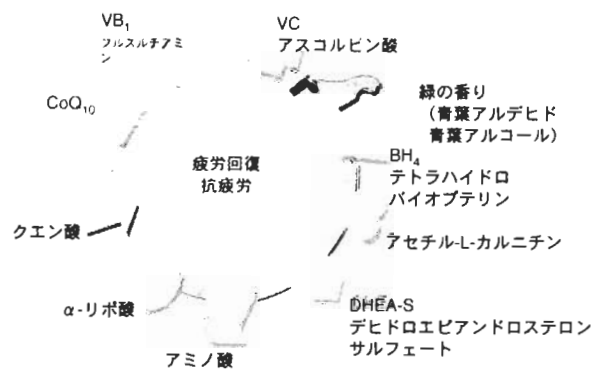
## ■ 抗疲労食薬のスクリーニング

また、開発した疲労モデル動物を用いて、抗疲労食品成分や医薬品成分のスクリーニングが可能です。図には、その一部の結果を並べました。ただ、これらのものが働く相手が違うので、うまく使えば、相加・相乗効果が期待できるのです。

### ● 疲労モデルでのスクリーニング



### ● 疲労予防、疲労回復候補物質の異なる作用点

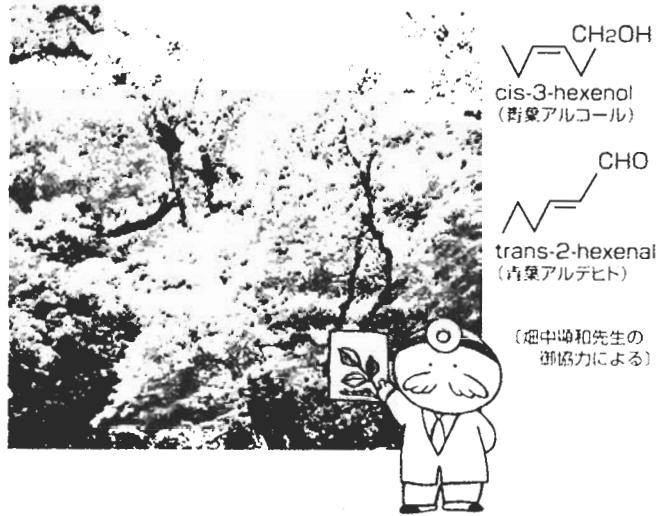


# 緑の香りの抗疲労効果；脳神経メカニズムに関わる行動及びPET 研究の成果

緑の香りの神経メカニズムがわかってきた  効率の良い疲労回復と過労予防への方策

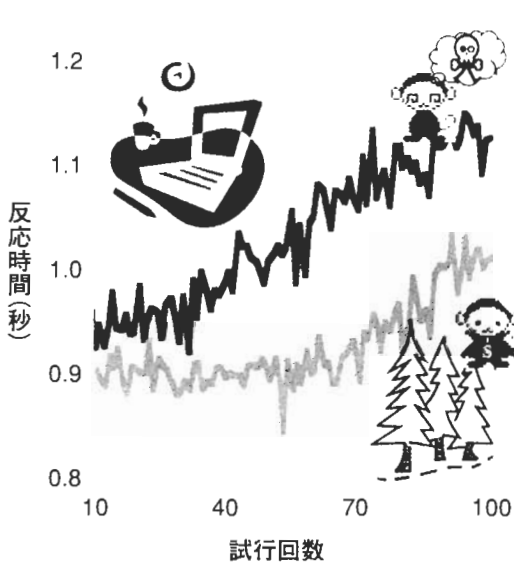
## ■ 緑の香りの疲労回復メカニズム

どのように、データベースやスクリーニングから実際のメカニズム研究を行うのか、一例として、ここで、「緑の香り」の疲労回避効果の研究成果を紹介します。「緑の香り」は、森林浴の経験のある方もたくさんおられると思いますが、まず、純品の2つの化合物、青葉アルコールと青葉アルデヒドを用いて、その疲労回避（疲労回復？）効果がヒト、サルなどでわかります。それでは、疲労に伴い活動が下がってくる前帯状皮質（前帯状回）の部分が、緑の香りをかきながら同じ作業を行うと、作業能率が落ちにくく、緑の香りはその時、前帯状回の活動が下がらないように頑張っていることがわかりました。また、ラットの実験からは、疲れて食欲がなくなる中枢（視床下部）で働くこともわかってきました。このような研究を様々な疲労回復、疲労回避候補物質について行い、メカニズムの保証をしていくこととなります。

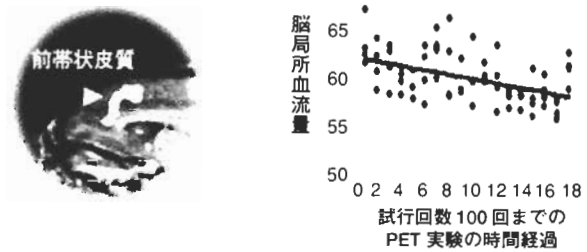


## ■ 「緑の香りは疲労を抑制するか？」

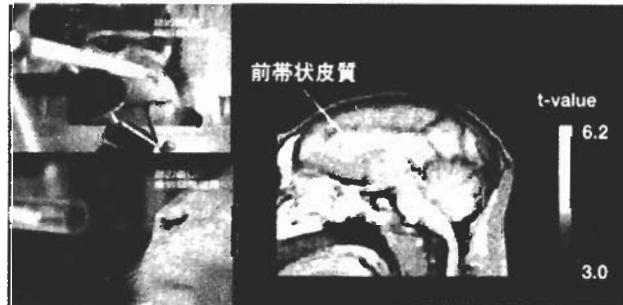
### ① 単純反応課題における反応時間遅延を防ぐ



### ② 疲労に伴う前帯状皮質の脳局所血流量（神経活動）の低下

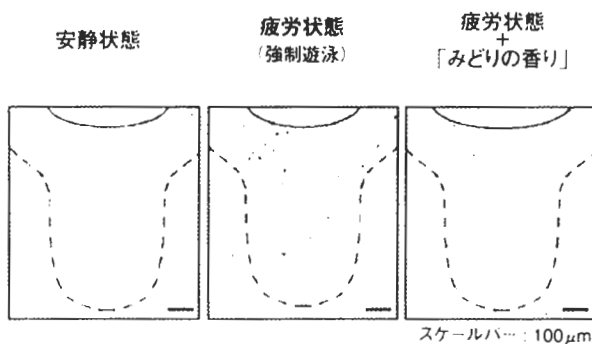


### ③ 緑の香りによる前帯状皮質の活性化



## ■ 疲労やストレスに対する「みどりの香り」の効果

### ① 「みどりの香り」は疲労により活性化される脳部（視床室傍核、PVT）の活動を抑制する。



adapted from Fig. 1 in Kim J. et al., Chem. Senses, 30 (Suppl. 1), i266-i267, 2005

# 情報発信と発展研究



この疲労研究班は、生活者ニーズ対応研究という、いわゆる出口を求められた研究です。前章のような疲労回復・過労予防方策に関する科学的根拠が出口の一つであり、また、情報発信も大きな柱でありました。

この点において、平成13年度、平成16年度の2回にわたり、公開シンポジウムを開催しました。多数の方が熱心に参加していただきました。また、新聞、雑誌、書籍、テレビ、ラジオなどでも多数取り上げていただきました。ここには、その中のほんの一部を掲載しました。

書籍としては、次の2つがありますが、これから発行される本もあります。

- ① 井上正康・倉恒弘彦・渡辺恭良 編、「疲労の科学—眠らない現代社会への警鐘」、講談社、2001
- ② 「危ない!『慢性疲労』」 倉恒・井上・渡辺 (著)、NHK 生活人新書、NHK 出版、2004

また、平成14年6月と平成17年2月の2回、国際疲労学会を主催しました。日本の主導で今後も開催される予定です。日本疲労学会も本年産声を上げ、第1回学術集会在6月に東京で開催されます。



## 公開シンポジウム“疲れ”の科学と処方箋 (平成13年9月6日)

- 日時 平成13年9月6日(木) 16:00～19:00
- 場所 大阪府立女性総合センター(ドーンセンター) 7階ホール
- 主催 公開シンポジウム“疲れ”の科学と処方箋実行委員会・CFS研究会
- 後援 文部科学省・大阪市・朝日新聞社・講談社
- 講演会 「ヒトはなぜ疲れるのか?」
  - 司会 木谷照夫(大阪大学名誉教授)  
井上正康(大阪市立大学教授)
  - 演者 「疲労の科学」 渡辺恭良(大阪市立大学教授)  
「疲労と病気」 倉恒弘彦(大阪大学講師)  
「私のターニングポイント：心と体の処方箋」 アグネス・チャン
- 座談会 「慢性疲労列島脱出のシナリオ」
  - 司会 井上正康(大阪市立大学教授)  
中村通子(朝日新聞社科学部)
  - パネリスト アグネス・チャン  
大谷由里子(吉本興業・プロデューサー)  
越智宏倫(老化制御研究所長・食科学者)  
倉恒弘彦(大阪大学講師・内科医)  
志水 彰(関西福祉科学大学教授・精神科医)  
三池輝久(熊本大学教授・小児科医)  
渡辺恭良(大阪市立大学教授・脳科学者)



315名  
参加

今疲れている  
70%

30%  
原因不明



# 国際疲労学会 (平成17年2月9～11日) International Conference on Fatigue Science 2005



## 国際疲労学会市民公開シンポジウム

### 疲労を科学する ～「疲れ」のメカニズムを解明し、その克服法を探る～

日時 平成17年3月12日(土) 13:30～15:30 場所 有楽町朝日ホール

主催 朝日新聞社、国際疲労学会

後援 厚生労働省、文部科学省、経済産業省、東京都、(社)日本医師会、(財)日本健康・栄養食品協会

協力 (株)総合医科学研究所、大阪市産業創造館

第1部 基調講演 「疲労克服—医学・医療の忘れもの」

大阪市立大学大学院医学研究科教授・国際疲労学会会長 渡辺恭良

第2部 パネルディスカッション

「疲労を科学する ～「疲れ」のメカニズムを解明し、その克服法を探る～」

パネリスト 東京慈恵会医科大学 教授 近藤一博

関西福祉科学大学 教授 倉恒弘彦

大阪外国語大学 助教授 梶本修身

女優 高田万由子

大阪市立大学大学院医学研究科教授・国際疲労学会会長

渡辺恭良

コーディネーター 朝日新聞東京本社科学医療部長

尾関 章

総合司会 久保純子(フリーアナウンサー)

当日参加 585名(応募総数2,545名からの抽選)

## 関連インターネットサイト

○本研究班HP「みえてきた疲れのメカニズム」  
<http://www.hirou.jp/>

○21世紀COEプログラム  
「疲労克服研究教育拠点の形成」  
<http://www.med.osaka-cu.ac.jp/21coe/>

○大阪市立大学 新産業創生研究センター  
<http://www.ado.osaka-cu.ac.jp/sangaku/>

○株式会社総合医科学研究所  
「疲労定量化および抗疲労医薬・食品開発プロジェクト」  
<http://www.soiken.com/project.html>

○日本疲労学会  
<http://www.hirougakkai.com/>



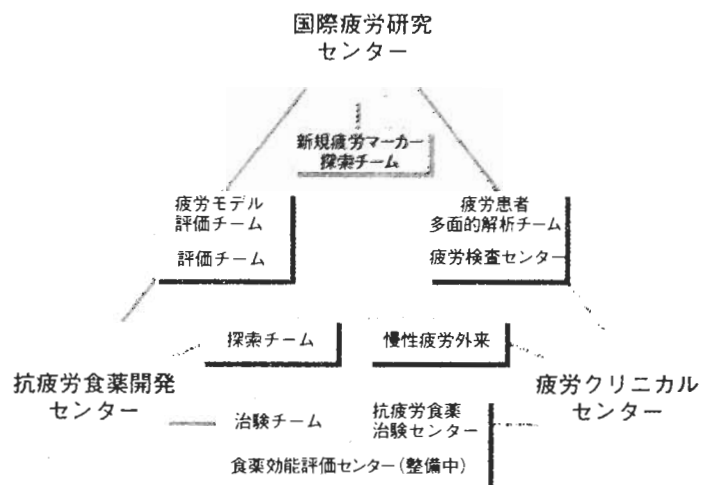
## 21世紀COEプログラム

### 疲労克服研究教育拠点の形成

(大阪市立大学) -Base to Overcome Fatigue-

これらの研究班の活動を受けて、疲労をテーマにした研究の重要性が認められ、平成16年度から文部科学省21世紀COEプログラム(世界的な教育研究拠点を形成できそうなものに焦点を当てるプログラム)革新的学術分野に大阪市立大学が「疲労克服研究教育拠点の形成」というテーマで選出され、現在、右図のように、国際疲労研究センター、疲労臨床センター、抗疲労食薬開発センターの3つの形成を目指した研究体制の中で、本研究班の先生方との発展的共同研究を進めています。

また、実際に研究成果を事業化し、現実に役立つものにするために、大学発バイオベンチャーの雄である(株)総合医科学研究所が主宰する「疲労定量化及び抗疲労医薬・食品開発プロジェクト」に、大阪市の「健康予防医療産業振興プロジェクト」と帯同して参加しています。大阪市立大学新産業創成研究の一環でもあります。このような医薬品、特定保健用食品の開発ばかりでなく、我々の生活環境や日常生活品、機器などにかぎりなく研究成果が反映されていくことを祈ります。



拠点リーダー: 渡辺恭良