

## 疲労の分子神経メカニズムと疲労克服

大阪市立大学大学院医学研究科・システム神経科学 渡辺 恭良

### 1. ストレスから疲労研究

疲労感・倦怠感は、我々が日常的に経験している感覚であり、発熱、痛みとともに、身体の内環境（恒常性）の乱れを知らせる三大アラーム機構の1つである。

疲労は、私たちにとって非常に身近な問題であり、ストレスの多い現代社会に生きる私たちの中で慢性疲労に悩んでいるヒトが多いにもかかわらず、科学的・医学的研究はこれまで断片的であった。我々は、ストレスの過重蓄積によって陥る状態を疲労と定義している。ここ数年で、生活習慣病をはじめとする疾患の予防医療・予知医療の発展とともに、このような前病状態（未病ともいわれる）に如何に対処するかという気運が高まり、「疲労の科学」に目を向けられるに至った。多忙なスケジュールに振り回されている状況を回避することが困難な我々 21 世紀の住人にとって、如何に疲労に対処し回復策を探り過労に陥らないように知恵を絞るかが求められている。

文部科学省・科学技術振興調整費による疲労研究班 [生活者ニーズ対応研究「疲労および疲労感の分子・神経メカニズムとその防御に関する研究」(平成 11-16 年度, 研究代表者: 渡辺恭良)] では、これまでに知られてきた断片的な疲労の分子・神経メカニズムの研究結果を統合し、脳機能イメージングや遺伝子解析などの新しい方法論も取り入れて「疲労」と「疲労回復・予防」についての研究を深めてきた。ここでは、「疲労の神経メカニズム」についての研究の現状についての情報を提供したい。また、2004 年夏からは、文部科学省の 21 世紀 COE プログラム革新的学術分野に我々大阪市立大学が申請した「疲労克服研究教育拠点の形成」が採択された(拠点リーダー: 渡辺恭良)。現在、COE 拠点を挙げて、疲労の基礎・臨床研究と抗疲労食薬・環境開発プロジェクトを進めている。

### 2. 誤った疲労仮説 / 疲労研究の問題点

疲労の仮説には、明らかに間違ったものがあり、それは、生物医学全体を良く理解していない者が断片的な知識により記載あるいは発表したものが定説として一人歩きしたものが多く、そのような誤った仮説がいつまでも横行しているところが、疲労研究の最も大きな問題点である。人類、医学にとって、これだけ重要な現象であるのに、明確な統合的研究がなされていなかった。

象徴的な例は、疲労の乳酸原因物質仮説である。運動によって筋肉におこる代謝変化は、エネルギーの供給が追いつかないために起こる ATP (アデノシン 3 リン酸) の低下、乳酸の増加とそれに伴うアシドーシスである。乳酸は筋肉の中では疲労回復を遅らせると考えられてきたので、速やかに血液中に放出し、肝臓に運んで肝臓でしかできない乳酸をグルコースに戻す糖新生系に依存する必要があるという臓器相関が考えられた。そのため、乳酸が脳にも回って、これが筋肉疲労を脳に知らせているシグナルでかつ脳の疲労の原因物質であるかのように極めて単純に考えられた時代もあった。

しかし現在では、脳では、乳酸が神経細胞周辺のグリア細胞により作られて神経細胞に

供給されていることがわかってきた。神経細胞が急な活動などでエネルギーを緊急に必要とする時にグルコースからでは間に合わずに、乳酸をもてとりばやく使うことがわかっている。このことから考えると、多少血液中の乳酸が増えたからといって、神経活動の妨げになることはない。我々は、この点を様々な実験系を用いて証明してきた(1)。また、もっと驚くことは、筋肉の活動についても近年決して乳酸やアシドーシスが問題にならない、あるいは逆に筋肉活動に保護作用があることが明らかにされつつあることである(2)。しかし、乳酸の有用性がこれほどわかってきても、筋肉運動に乳酸の上昇はつきもので、運動に伴い、血液中の乳酸値が上昇する。ただ、前述のように、これは非常に一過性の上昇で、運動後、1時間以内に、元のレベルまで低下する。この乳酸の一過性増加・減少の経時的変化を追跡すると、乳酸が一元的に疲労原因物質でないことがわかる。即ち、我々の実験でラットの強制水泳による疲労モデルにおいては、強制水泳30分間に、血漿中の乳酸、ピルビン酸の値は、コントロールの5-10倍になるが、遊泳が終了してからの休養期には、すぐに値が低下し、30分間で元のレベルに戻る。動物は、この乳酸レベルが元に戻っても、立ち上がって動くことができない。実に、乳酸レベルが強制水泳前に戻ってから約25分後に動き始める。また、同じ負荷を続けて5日目に適応現象を示し、もはや行動上の無動時間が短くなったラットにおいても、乳酸、ピルビン酸のこのような一過性上昇・下降のレベルと時間経過は、ほとんど初日と同じであった。つまり、乳酸のレベルは、運動の指標としてはいいのであるが、その結果の疲労状態を表す指標にさえならない。乳酸を疲労原因物質と呼ぶことは大いなる誤りである。また、「悪玉乳酸を駆逐するためにクエン酸を使っている」というコマーシャルを見るが、あくまで、クエン酸自身の供給には意義を認めるが、乳酸の駆逐が疲労回復に役立っているわけではない。

すると、筋肉のエネルギー疲弊情報をどのように脳に伝播しているかについては、深部知覚系を上行する神経機構を考えるか、後述のように、他の液性調節、たとえば、免疫系サイトカイン、トリプトファンのようなアミノ酸や遊離脂肪酸のような因子を考えていくべきである。

### 3. 疲労の液性機構とトリプトファン・セロトニン仮説

マラソン等の激しい運動後の疲労感ということについて、血中アミノ酸の組成変化(トリプトファンの相対的増加)による脳中のセロトニン生合成の増加を、その原因候補として捉らえる説(3)があった。この説を理解するためには、アミノ酸の脳への輸送系についての知識が必要である。即ち、輸送系のうちLシステムトランスポーターは、トリプトファンなどの芳香族アミノ酸とロイシン・バリンなどの分枝鎖アミノ酸に共通の輸送系であり、これらのアミノ酸はお互いの血中有効濃度により競合的に脳に入る。トリプトファンは、脂肪酸と同じく、その大部分が血中アルブミンに結合した形で存在し、アルブミンから遊離された型の濃度が輸送系に重要である。このことを頭に入れて考えると、激しい運動後には、血中で遊離脂肪酸が増え、これが遊離型のトリプトファンを増やす。一方で、分枝鎖アミノ酸は、骨格筋に窒素供給源として取り込まれるために、血中濃度が減少する。この双方の結果により、トリプトファンの脳への移行量が上昇し、トリプトファン濃度に依存しているセロトニン生合成が活性化される。セロトニンは、様々な作用を担っているが、古くから睡眠関連物質として知られていたことから、このトリプトファン・セロトニ

ン説が提唱された。実際に、分枝鎖アミノ酸やLシステムトランスポーター阻害剤の前投与により、運動や手術後の疲労・倦怠感は減少することが報告されている。慢性肝炎や肝硬変極悪期の肝性脳症の際も、ロイシン・バリン等の分枝鎖アミノ酸の輸液が臨床第2相試験まで行われたことがあり、このような血中アミノ酸組成ないしはアミノ酸輸送・代謝は、末梢性の疲労・倦怠の脳伝播メカニズムに関与している可能性が高い。

しかしながら、提唱者も含め、最近では、疲労のセロトニン増加原因説に疑問が投げかけられている。それは、我々の班研究の成果として、(1)慢性疲労症候群患者の約半数にSSRI(セロトニン選択的トランスポーター阻害剤)投与による疲労感改善効果が見られること(倉恒ら)、(2)慢性疲労症候群患者のセロトニントランスポーター(5-HTT)遺伝子のプロモーター領域の長さが長い変異が見られ、これは、5-HTTの発現上昇を意味すること(筑波大学・成田ら、後述)、(3)慢性疲労症候群患者に対するPET検査により、前頭部でのセロトニン生合成の低下が見られる可能性が高いこと、(4)擬似感染動物疲労モデルにおいては、interferon- mRNAの増加と一致した時間経過で脳皮質や内側視束前野の5-HTT mRNAが上昇すること、同時にマイクロダイアリシスで測定した前頭前野の細胞外セロトニン濃度は低下すること(九州大学・片淵ら)、(5)そのモデルで条件づけを行うことができ、条件づけによる行動量の低下をセロトニン1A受容体アゴニストが改善すること(九州大学・片淵ら)、などから、セロトニンはむしろ疲労時には低下しているのではないかと、という考えが成り立つからである。実際、我々の研究でも、セロトニン枯渇動物の行動量は低い。確かに、疲労のモデルは殆どがストレスモデルの延長でもあることから、実験データの時間経過を良く精査する必要がある。つまり、セロトニンはストレスの急性期では上昇するが、その位相と疲労の位相とを混同してしまうと、全く逆の方向の結果を得ることになる。

そのような経緯で、現時点では、疲労のセロトニン増加説は少し撤退し、トリプトファンそのものを問題にする説、あるいは、トリプトファンからの他の代謝物で神経毒性のあるキノリン酸(グルタミン酸 NMDA 受容体の拮抗薬)などにその原因を求めつつある。今から20年以上前のはセロトニン睡眠物質説華やかなりし頃、セロトニンそのものは脳に入りやすく、また、末梢循環に入れるとフラッシュ(のぼせ)などの悪い効果もあるので、前駆体であるトリプトファンを睡眠剤として開発した時代があった。ところが、副作用が出て、この目論見は退けられた。即ち、現在の知識では、トリプトファンからセロトニン以外へと代謝される系(インドール環解裂系、哺乳動物ではこの系がメジャーで、セロトニン生合成系より遙かに強い)で作られたキノリン酸などの神経毒性により、グルタミン酸神経を破壊することが判明した。つまり、この毒性のある物質が脳内で増えることにより、疲労感も増悪され、また、副作用があると考えられる。疲労は、このように、アミノ酸がかなり重要な要素と考えられるが、トリプトファン以外の芳香族アミノ酸や分枝鎖アミノ酸についての統合的な正しい解釈に至るにはもう少し良く精査する必要がある。

結局、マラソンのスペシャルドリンク中の分枝鎖アミノ酸(BCAA)は、増加する遊離型トリプトファンが脳へ移行するのを防ぐ効果があり、これは、セロトニンばかりでなく、毒性のあるキノリン酸等の脳での増加に歯止めをかける。これは、逆に、分枝鎖アミノ酸の摂取が行きすぎれば、セロトニンを低下させすぎて、疲労状態に陥らせる「両刃の剣」でもあるので、要注意である。また、生化学を修めた者は、以前から、分枝鎖アミノ酸の

うちのロイシンをラジオアイソトープで標識したものの取り込みで蛋白質合成の指標としてきたことを良く知っているので、マラソンなどの体を蝕むような激しい運動では、筋肉細胞内をはじめとし多数の細胞内で蛋白質のダメージが起こり、これを修復するために蛋白質の合成が重要な過程になるという考えは妥当である。

#### 4．セロトニン低下と疲労 / 慢性疲労症候群

セロトニンは、必須アミノ酸であるトリプトファンから神経細胞内で作られる重要な神経伝達物質の一つで、セロトニンを伝達物質とする神経細胞は、大脳皮質をはじめ脳のいろいろな部位に広く連絡網を張り巡らせて、多くの脳機能に関わっている。うつ病では、このセロトニンの低下がうつ状態の主因と考えられ、セロトニン神経伝達部位（シナプス間隙）でのセロトニンを薬剤（SSRI）によって増やすとうつ状態が改善されることが知られている。SSRI は、セロトニンが神経終末シナプス部で放出されると、それを終末部に回収するためのセロトニントランスポーターという蛋白質の働きを止めることで作用する。SSRI を投与すると、回収機構がうまく働かないので、シナプス間隙のセロトニンは、長く留まることになり、ひいては、セロトニンの働きを増強することができる。実際に、うつ病では、視床などで、セロトニントランスポーターの発現が高いというポジトロンエミッショントモグラフィ（PET）を用いた解析結果の論文があり、また、遺伝子発現を占うプロモーター領域の遺伝子多型性の研究からは、繰り返し配列の長いもの（L, XL）が健常者に比べ多いことが判明している。このL, XL 型のもは、セロトニントランスポーターの発現効率が高いことを示唆する発現実験に関するデータはあるが、まだ、実際の病状との関連、その因果関係は明確ではない。

慢性疲労症候群（CFS）では、筑波大学の成田らの研究によると、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（Genotype, S/S = 39, L/S = 10, L/L = 1, n = 50）にも関わらず、CFS患者においては、長いものが多くなる（Genotype, S/S = 42, L/S = 32, L/L = 3, XL = 1, n = 78）ことが判明した（4）。では、実際に、CFS患者において5-HTTの蛋白発現、機能がどのようにな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 $^{11}\text{C}$ (+)McN5652を用いたPET研究を浜松先端医療センターの尾内康臣先生たちとの共同研究で行った。10名のCFS患者と10名の健常人ボランティアでPETを行い、SPM99による解析結果では、前帯状回の一部で、CFS患者の5-HTTが統計的に有意に低くなっている結果を得た（5）。患者の痛みに関するスコアとの相関を持つ前帯状回の微少区画は、ここで見出した部分のかなり後ろであることが判明し、この前帯状回の前部のセグメントは、疲労感に関係する部位であることを示唆した。この部分は、これまでに筆者らがスウェーデン・ウプサラ大学PETセンターと共同で行ったCFS患者の脳局所血流量の低下している部位と良く一致する。つまり、この前帯状回の前部のセグメントは、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。セロトニンの重要性は、最近益々注目されているが、このように、様々な精神神経疾患において、脳のどの部分のセロトニン系がどのように問題があるかをきちんと明らかにしていくことが重要であると思われる。ヒト・患者での遺伝子解析と分子イメージングの結果とのつき合わせは、総合的な解釈を行うために、

今後も益々重要になってくると思われる。

## 5．慢性疲労の脳内メカニズム

感染性の疲労、精神ストレスにより起こってくる疲労、運動性の疲労に共通して働くメカニズムがあり、全くすべてが同じメカニズムということでないにせよ、どこかで、疲労を感じる神経回路のようなものがあって、そこに、様々な修飾が及んでいると思われる。この神経回路は、まさに、目標が達成された満足感や昼寝などによる睡眠・日内リズムの中枢とも密接な交流があるといえる。痛みの研究では、痛みを忘れるぐらいに物事に熱中している時の脳内の活動を調べて、このような修飾系の入力についても判明しつつある。このような考えに立てば、近い将来、疲労感の神経回路についてももう少し理解が進むものと考えられる。

我々が開発した疲労動物モデルの実験では、マイクロ PET による脳機能イメージングにより、前頭部のグルコース利用能が低下していることが判明した。ヒトの脳神経系と疲労によって起こる様々な症状とを詳細に考えていくと、疲労に付随して起こるどの現象の原因を明らかにしなければいけないかが見えてくる。すなわち、

- 1) 作業能率の低下、集中力の低下とは？
- 2) 多重注意のメカニズムは？
- 3) 意欲の脳神経メカニズム
- 4) 知覚異常
- 5) 日内リズムの乱れ、睡眠障害による脳の変調

というようなことが瞬時に挙げられるが、このような事象はすべて前頭葉機能であることに気づく。非侵襲的にヒト脳機能を探る PET や fMRI のイメージング方法論がここでは大きな威力を発揮する。現在までに、上肢の運動により疲労負荷を行った場合の fMRI の結果や、多発性硬化症に伴う疲労感に関する fMRI や PET 研究が報告されているが、いずれも様々な脳部位の活動上昇や低下を見出している。我々は、被験者に、疲労評価方法として梶本らにより開発された Advanced Trail Making Test（本書本特集最終章）を試行してもらいながら、PET で疲労度と相関する部位を検定し、12名の被験者の 120 PET データの解析から、この健常人の疲労感に伴い、活性が上昇する部位は、眼窩前頭野（Brodmann 11 野）の一部と下前頭葉の一部（Brodmann 10 野）であることを発見した。また、8名の慢性疲労症候群患者と8名の健常コントロールについて、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（6）、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、橋など種々の部位において低下していたが、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自律神経系の調節や情動などに深く関連している Brodmann 24 野、意欲やコミュニケーションにおいて重要な Brodmann 9/46d 野、および小脳核の一部において著減していた。アセチルカルニチンのアセチル基は、脳内で主にグルタミン酸生合成に利用されていることも確認され、これらの両領域における神経伝達物質の生合成障害が 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った（6）。もちろん、前述のセロトニントランスポーターの PET 研究結果も加味している。これらを含めた急性疲労から慢性疲労に至る神経機構の作業仮説を展開した（7,8）。この仮説に沿って、研究を進め、修

正を行いながら、疲労の脳内機構の全貌を明らかにしたい。

## 6．疲労回復・予防戦略

最も重要な研究課題は、疲労回復・予防戦略である。疲労回復ドリンク剤さえも 3,500 億円を超える市場であると言われている。この方向の研究では、私達の身体の中で、元々有している疲労回復、疲労リセット機構というものに考えを至らせる必要がある。疲労回復および予防は、疲労因子を軽減・消去することばかりでなく、身に備わっている疲労リセット因子を早く巧みに活用させてやる工夫であるかもしれない。日本オリジナルとして開発できる製品があれば、国際市場を席卷できる可能性があり、早急な着手が要請される。すでに、我々疲労研究は、疲労回復・予防に関し科学的に実証される有効な方法論の開発に研究の主力を注いでいる。(株)総合医科学研究所による疲労バイオマーカー探索とそれを用いた疲労回復商品(およびその候補化合物・食品)の定量的評価を目標とする「抗疲労食薬開発プロジェクト」が行われ、平成 19 年度には、抗疲労特定保健用食品の第 1 号を上市すべく活動を行っている。

研究班では、疲労回復法についてのデータベース作成やアンケート調査も行き、大阪府民 1,219 人から返却された疲労回復法に関するアンケート中、一番疲労回復法として良く使われているのは、入浴、次いで、コーヒー、入浴剤の順になるが、効果が多く認識されているものは、アニマルセラピーや笑い、アロマセラピー、指圧である。このようなデータベースを良く吟味し、次のステップに活かすことができる。抗疲労に関しては、食品・医薬品の開発以外に、理学療法をはじめ、住環境・オフィス環境・交通システム・都市再生プランなどに関しても、我々の研究成果を活かそうという要求・働きかけが多く、平成 17 年 10 月より「癒し環境空間開発研究会」が組織(座長:渡辺恭良)され、コンソーシアム活動を開始している。

### [文献]

1. Tanaka, M., et al.: Role of lactate in the brain: revealed by Bioradiography. *Neurosci. Res.*, 48: 13-20, 2004.
2. Gladden, L.B.: Lactate metabolism: a new paradigm for the third millennium. *J. Physiol.*, 558: 5-30, 2004.
3. 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
4. Narita, M., et al.: Association between serotonin transporter gene polymorphism and chronic fatigue syndrome. *Biochem. Biophys. Res. Commun.*, 311: 264-266, 2003.
5. Yamamoto, S., et al.: Reduction of serotonin transporters of patients with chronic fatigue syndrome. *Neuroreport*, 15: 2571-2574, 2004.
6. Kuratsune, H., et al.: Brain regions involved in fatigue sensation: Reduced acetylcarnitine uptake into the brain. *NeuroImage*, 17: 1256-1265, 2002.
7. 渡辺恭良 編,「疲労の科学」, 医学のあゆみ第 1 土曜特集, 205 巻 5 号, 医歯薬出版, 2003.
8. 「危ない! 『慢性疲労』」倉恒・井上・渡辺(著), NHK 生活人新書, NHK 出版, 2004