

### (3) 生活・社会基盤研究

1) 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

① 概要ポンチ絵

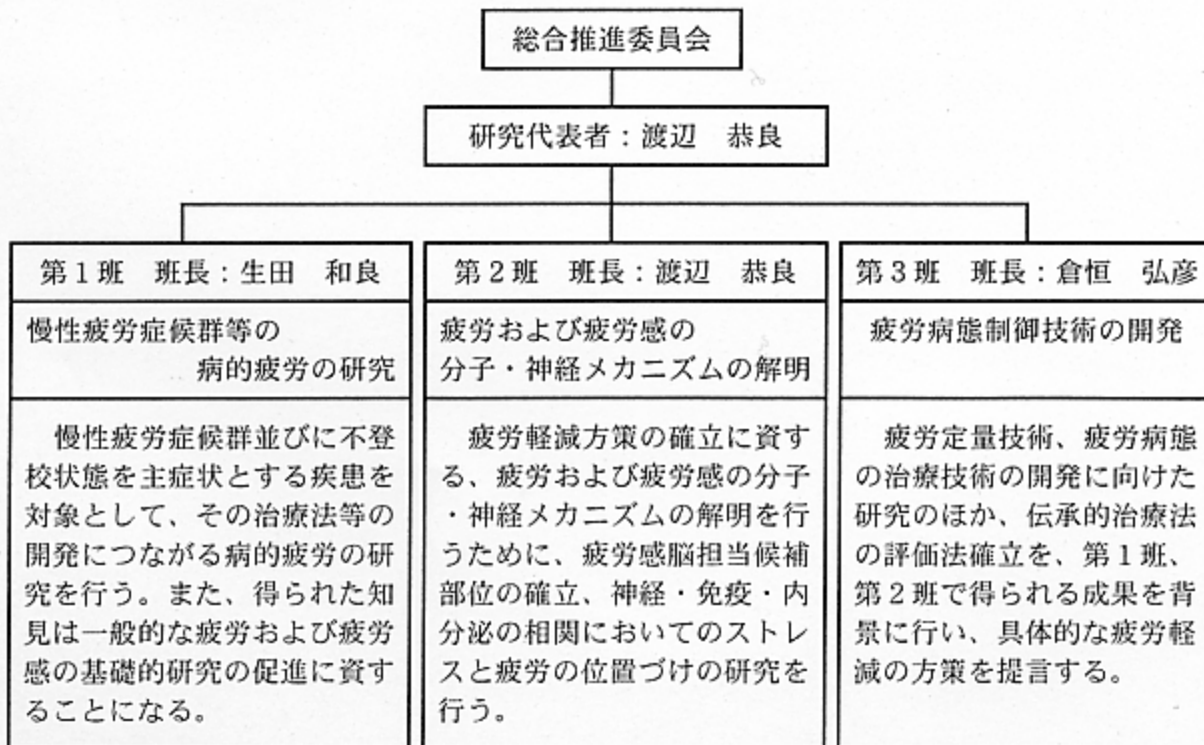
(平成11～13年, 第1期)

平成13年度予算額: 2.0億円

研究代表者: 渡辺 恭良 (財)大阪バイオサイエンス研究所 他15機関

研究の概要・目標	研究の背景等	研究進展・成果がもたらす利点
<p>1. 何を目標しているのか?                      これまで未解明であった疲労及び疲労感の分子・神経レベルでの機序解明を目指すとともに、それらの成果を活かした、疲労病態制御の技術開発を行う。</p> <p>3年後の目標                      ●疲労・疲労感のメカニズムの解明                      ●疲労度の客観的定量法の開発                      ●科学的知見に基づいた疲労軽減方策の提言</p> <p>2. 何を研究しているのか                      ・病的疲労(慢性疲労症候群・不登校)の発症メカニズム基礎的・臨床研究                      ・一般的な疲労および疲労感の分子・神経メカニズムの解明                      ・疲労・疲労感軽減方策の開発及び生活の提言</p> <p>3. 何が新しいのか?                      疲労・疲労感のメカニズムの解明と科学的知見に裏付けられた疲労軽減方策の研究を行うこと</p>	<p>生活者の4人に1人が2週間以上の疲労感に苛まれ、そのうち約60%が原因不明である。                      また、6ヶ月以上持続する慢性的疲労は、100人中2.2人に達している。</p> <p>また、ストレスと疲労との関連は非常に密接であり、痛や免疫失調、自律神経障害等、多くの内科系疾患が疲労をベースに起こっていると考えられる。</p> <p>しかし、これまで疲労のメカニズムを本格的に解明した研究はなく、また「疲労回復」を謳う伝統的療法や薬剤についてもその科学的根拠について解明されていないものが多い。</p>	<p>①これまで未解明であった疲労及び疲労感の分子・神経メカニズムの解明</p> <p>②疲労メカニズムの解明により、治療・予防法の確立、治療の前提となる疲労定量技術の開発につながる。</p> <p>③疲労のメカニズムの科学的知見に基づいた疲労軽減の方策および生活の提言、伝統的療法等のデータベースの構築。</p> <p>以上により現代社会で多くの人々が向き合っている疲労および疲労感という問題の克服に資する。</p>

② 体制ポンチ絵



③ 所用経費

研究項目	担当機関等	研究担当者	(千円) 所用経費
1. 慢性疲労症候群等の病的疲労の研究			202,599
(1)慢性疲労症候群原因ウイルスとサイトカイン異常に関する研究			89,862
①原因ウイルス分離・同定	大阪大学大学院医学系研究科	山西 弘一	25,866
②ボルナ病ウイルスと慢性疲労症候群の関連	大阪大学微生物病研究所	生田 和良	42,590
③疲労病態におけるウイルス感染と免疫応答異常	鳥取大学医学部	西連寺 剛	21,406
(2)慢性疲労症候群に関わる代謝動態の研究			86,521
①疲労状態にいたるまでの脳内代謝動態の解明	京都大学大学院情報学研究科	松村 潔	28,417
②アセチルカルニチントランスポーターの研究	北海道大学大学院医学研究科 (H11・12年度は京都大学大学院 医学研究科)	三輪 聡一	26,827
③カルニチン欠損と疲労病態の関係	鹿児島大学医学部	佐伯 武頼	31,277
(3)不登校状態の研究	熊本大学医学部	三池 輝久	26,216
2. 疲労及び疲労感の分子・神経メカニズムの解明			354,864
(1)疲労感の脳担当部位とその役割の解明			224,969
①疲労にともなう神経攪乱機構の解明	(財)東京都神経科学総合研究所	尾上 浩隆	32,820
②前頭前野セロトニン・ドーパミン系とグルタミン酸神経伝達系の関連	筑波大学基礎医学系	岡戸 信男	20,772
③疲労状態における快情動の神経機構の解明	学校法人玉手山学園 関西福祉科学大学社会福祉学部	志水 彰	35,620
④疲労状態における脳活動・神経回路の解明	(財)大阪バイオサイエンス研究所	渡辺 恭良	135,757
(2)疲労生体信号と神経・免疫・内分泌関連の調整			129,895
①サイトカインの疲労生体信号への道筋	九州大学大学院医学研究院	片淵 俊彦	20,246
②疲労等による神経内分泌機構変調の動態解明	京都工芸繊維大学大学院工芸科学研究科	中島 敏博	21,622
③疲労等による摂食及び高次脳機能変調様式の解明	富山大学工学部	佐々木和男	21,999
④活性酸素代謝とレドックス制御系の役割解析	大阪市立大学大学院医学研究科	井上 正康	66,028
3. 疲労病態制御技術の開発			96,943
(1)疲労の定量化・指標化と疲労を和らげる生活の提言			47,120
①疲労の定量化及び指標化技術の開発	大阪大学大学院医学系研究科	倉恒 弘彦	32,234
②伝承療法等の評価と疲労を和らげる生活の提言	(株)地域計画研究所	栗原奈王子	14,886
(2)疲労病態の治療技術の開発に関する研究	大阪大学大学院医学系研究科	倉恒 弘彦	49,823
	鳥取大学医学部	西連寺 剛	
	熊本大学医学部	三池 輝久	
4. 研究推進	文部科学省 研究振興局		1,655
合 計			656,061

#### ④ 研究成果の概要

##### 1. 慢性疲労症候群等の病的疲労の研究

慢性疲労症候群の病因についての解析が進み、ウイルス潜在感染の指標、遺伝子変異などについての研究が進展し、ウイルス感染やウイルス再活性化がもたらす影響の中でのサイトカインや核酸代謝酵素による脳内神経伝達物質（グルタミン酸、モノアミンなど）・神経調節物質（ステロイドやプロスタグランジンなど）の低下が慢性疲労の主な原因でないかと考えられる結果を得た。不登校についても、リズム障害が主な病態として取り上げられ、やはりセロトニンなどの脳内モノアミンの異常が病因の一環と考えられるに至った。

##### 2. 疲労および疲労感の分子・神経メカニズムの解明

動物に対して、様々な観点からの疲労モデルを作成することに成功し、大別して8種のラットモデル〔強制水泳モデル、断眠・過労死モデル、脳酸化モデル、連続運動モデル、拘束（水浸）モデル、感染モデル、暑熱環境モデル、眼紫外線照射日焼けモデル〕とサルの頭脳作業による疲労モデルを研究対象とした。ラットモデルでは、疲労評価として行動量の低下を基準にし、疲労状態と回復過程における体内因子や神経伝達物質、還元物質（抗酸化能）を定量的に評価した。また、健康人ボランティアにおいては、頭脳作業による疲労を負荷しつつ経過を追跡する形で、ポジトロンエミッショントモグラフィ（PET）により疲労に伴う脳内活動の活性化・不活性化部位を探り、ブロードマン11野（前頭底部）の脱抑制を発見した。

##### 3. 疲労病態制御技術の開発

慢性疲労症候群患者および健康人の疲労を定量化する目的で、行動量や運動の初速度を複数の赤外線ビデオで取り込み定量する方法や、2重注意が必要な脳タスク(Dual Task 法) や新しい Advanced Trail Making Test (ATMT) 法などを開発して、肉体的・精神的疲労度の定量化を試みた。その結果、真の定量化にはまだ少しの努力が必要であるが、Dual Task 法や ATMT 法などを用いて、セミ定量化が可能であることが判明した。

一方、治療技術の開発としては、2で得たラットやサルのモデルを用いて、変化因子と行動評価により、疲労度を定量化し、それに対する「緑の香り」などの疲労回復戦略を試行して、その効果を判定した。「緑の香り」が試行した3つのラットモデルでともに有効、かつ、サルの頭脳作業による疲労モデルにも有効であることが判明し、その効果の分子神経メカニズムを探っている。ヒトにおいては、プライマリーケアに関わる医療関係者へのアンケート調査（1767名の医院・診療所初診患者）や、一般市民（1219名の大阪市民）の疲労回復戦略に関わる伝承療法などの利用状況についてのアンケート調査を行った。プライマリーケアの場合でも、先に厚生労働省の疫学的調査（約3000名の無作為抽出市民）で得た、一般市民の慢性疲労頻度が変わらないことが判明した。一方で、一般市民の疲労回復戦略に関わる伝承療法などの利用状況においては、入浴、コーヒー、ビタミン剤摂取などが疲労回復策として用いられている頻度が大きく、頻度はそれほど大きくなくても効果が高いものに多くの理学療法があることが明らかになった。また、慢性疲労症候群を中心とした疲労の治療法として、セロトニン系やドーパミン系を活性化させる薬剤による治療がかなり奏功することが判明した。

研究成果は、多くの国際学術誌に発表するとともに、国際学会（国際CFS学会、北米神経科学学会やPET関連の国際シンポジウム）で発表した。また、本年3月に行われた日本生理学会では、

「疲労の神経メカニズム」というシンポジウムを企画、世話人として行い、班員の発表を仰いだ。啓蒙本「疲労の科学」を講談社より2001年5月中旬に出版し、2001年9月には、市民公開シンポジウム「疲れの科学と処方箋」を開催した。さらに、2002年2月には、NHK主催のイベントを計画し、そのイベントを4月にNHK番組放送予定である。

⑤ 成果公表状況

【研究成果発表等】

(注：既発表論文について記載し、投稿中の論文については括弧書きで記載のこと)

	原著論文による発表	左記以外の誌上発表	口頭発表	合計
国内	20 (0) 件	103 (2) 件	260 (2) 件	383 (4) 件
国外	130 (14) 件	30 (1) 件	84 (2) 件	244 (17) 件
合計	150 (14) 件	133 (3) 件	344 (4) 件	627 (21) 件

【特許出願等】 0 件 (国内 0 件、国外 0 件)

【受賞等】 1 件 (国内 1 件、国外 0 件)

日本獣医学会獣医学奨励賞「ボルナ病ウイルス p24 タンパク質と伸張因子

Amphoterin との結合とその意義」、神谷亘 (生田研究室)、平成12年10月9日

【主要雑誌への研究成果発表】

Journal	Impact Factor	サブテーマごとの論文数 (サブテーマにまたがる重複数)			論文数
		サブテーマ 1	サブテーマ 2	サブテーマ 3	
Proc Natl Acad Sci USA	10.260	1	0	0	1
J Neurosci	8.955	1 (1)	2 (1)	0	2
Cancer Res	8.614	0	1	0	1
J Biol Chem	7.666	1	0	0	1
Arthritis Rheum	7.054	0	1	0	1
Dev Biol	6.049	0	1	0	1
J Virol	5.942	5	0	0	5
Stroke	5.528	0	1	0	1
Am J Resp Crit Care Med	5.491	0	2	0	2
J Neurochem	4.906	1 (1)	4 (1)	0	4
Neuropsychopharmacol	4.858	0	1	0	1
Biochem J	4.349	0	1	0	1
Free Radical Biol Med	4.079	0	3	0	3
Neurosci	3.924	1 (1)	4 (1)	0	4
Eur J Neurosci	3.899	2 (2)	5 (2)	0	5
Clin Chem	3.769	0	0	1	1
FEBS Lett	3.720	0	1	0	1
Virology	3.548	7 (4)	0	4 (4)	7
Pediatrics	3.487	0	1	0	1
J Pharmacol Exp Ther	3.300	0	1	0	1
Br J Haematol	3.204	0	0	1	1
Vaccine	3.173	1	0	0	1
Biochem Biophys Res Commun	3.161	0	3	0	3
Curr Top Microbiol	3.4	1	0		1
J Med Virol	3.0	3 (1)	0	1 (1)	3
Impact factor 3 以上の英文雑誌の発表	計	25 (10)	30 (5)	7 (5)	52
	247.404				
Impact factor 3 未満の英文雑誌の発表		26 (12)	38 (1)	11 (11)	64
邦文医学雑誌の発表		12 (5)	3 (3)	13 (6)	20
発表論文合計		63 (27)	71 (9)	31 (22)	136