

運動疲労の脳磁図研究

大阪市立大学大学院 田 中 雅 彰

A Magnetoencephalography Study on Physical Fatigue

by

Masaaki Tanaka

Department of Physiology,

Osaka City University Graduate School of Medicine

ABSTRACT

Enhanced central inhibition system caused by peripheral fatigue input and facilitation system caused by motivational input play an important role to determine the performance during physical fatigue. We tried to clarify the neural mechanism of central inhibition and facilitation systems during physical fatigue using magnetoencephalography (MEG) and a classical conditioning technique. As an experiment 1, participants underwent MEG recording during the imagery of maximum grips of the right hand guided by metronome sounds for 10 min. Thereafter, fatigue-inducing maximum handgrip trials were performed for 10 min; the metronome sounds were started 5 min after the beginning of the handgrip trials. We used metronome sounds as conditioned stimuli and maximum handgrip trials as unconditioned stimuli to cause central inhibition. The next day, MEG recording during the imagery of maximum grips of the right hand guided by metronome sounds were measured for 10 min. Levels of the fatigue sensation in the right hand and sympathetic nerve activity on the second day were significantly higher than those on the first day. In the right dorsolateral prefrontal cortex (Brodmann's area 46), the alpha-band event-related desynchronization (ERD) of the second MEG session relative to the first session

with the time window of 200 to 300 ms after the onset of handgrip cue sounds was identified. The ERD level in this brain region was positively associated with the change in subjective level of right hand fatigue after the conditioning session and was negatively associated with that of sympathetic nerve activity. As an experiment 2, participants underwent MEG recording during the imagery of maximum grips of the right hand guided by metronome sounds for 10 min. Thereafter, fatigue-inducing maximum handgrip trials were performed for 10 min; the metronome sounds were started 5 min after the beginning of the handgrip trials. The metronome sounds were used as conditioned stimuli and maximum handgrip trials as unconditioned stimuli. The next day, they were randomly assigned to two groups in a single-blinded, two-crossover fashion to undergo two types of MEG recordings, that is, for the control and motivation sessions, during the imagery of maximum grips of the right hand guided by metronome sounds for 10 min. The alpha-band ERDs of the motivation session relative to the control session within the time windows of 500 to 700 and 800 to 900 ms after the onset of handgrip cue sounds were identified in the sensorimotor areas. In addition, the alpha-band ERD within the time window of 400 to 500 ms was identified in the right dorsolateral prefrontal cortex (Brodmann's area 46). The ERD level in the right dorsolateral prefrontal cortex was positively associated with that in the sensorimotor areas within the time window of 500 to 700 ms. We demonstrated that the right dorsolateral prefrontal cortex is involved in the neural substrates of both the central inhibition and the facilitation systems during physical fatigue.

要 旨

抑制システムと促進システムは、身体的な疲労時のパフォーマンスを決定するために重要な役割を演じる。我々は、脳磁図と古典的条件付けを用いて抑制システムと促進システムの神経メカニズムを明らかにしようと試みた。実験1として、メトロノーム音に従って右手（利き手）の最大の握りのイメージを10分間実施した（メトロノーム音は、5分後に開始した）。抑制を引き起こす無条件刺激として右手の最大の握りを施行する身体的疲労負荷課題を実施した。翌日、メトロノーム音に従って右手の最大の握りのイメージを10分間実施した。その結果、右の背外側前頭前野（ブ

ロードマン46野）において、200～300ms後に事象関連脱同期が認められた。この事象関連脱同期レベルは、右手疲労の主観的なレベルと正の相関を認めた。実験2として、メトロノーム音に従って右手の最大の握りのイメージを10分間実施した（メトロノーム音は、5分後に開始した）。抑制を引き起こす無条件刺激として右手の最大の握りを施行する身体的疲労を実施した。翌日、メトロノーム音に従って右手の最大の握りのイメージを10分間、意欲ありとなしの課題を実施した。意欲なしセッションと比較して意欲ありセッションでは、右の背外側前頭前野（ブロードマン46野）において、400～500ms後に事象関連脱同期が認められた。本研究により、右の背外側前頭前野

が、身体的疲労時、抑制システムと促進システムの両方に関係することが明らかになった。

緒言

疲労は労作による作業効率の低下と定義できる。日本人の実に4割が6ヶ月以上続く慢性疲労を自覚し、そのうち半数近い人々が、疲労が原因で従前に比し作業効率が低下したと訴えている。慢性疲労によるわが国の純粋経済損失は、国内GDPをベースとして年間1兆2千億円と計算される。一方で、疲労はこれまでは「休めば治る」と考えられていたが、生活習慣病、癌、循環器疾患、感染症、アトピー等のアレルギー疾患等、様々な病気の前兆（未病）であり、今後、医療の中核をなす予知医療において最も重要なテーマでもある。したがって、疲労のメカニズムを解明し、評価・予防・対処法を確立することの学術的・医学的・経済的・社会的意義は非常に大きいと考えられる。

慢性疲労に関しては、その神経基盤の解明が進みつつある¹⁾。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多くない。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、中枢神経系が生体の恒常性を保つよう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運動単位の調節（出力低下）から引き起こされると考えられるに至った²⁾。しかしながら、運動時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などにより、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³⁾。

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が示された⁴⁾。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が示された⁵⁾。これらの結果は、運動疲労時、脳において、抑制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、運動疲労の神経基盤解明のための大きな手掛かりであると考えられた。

脳神経回路は、その恒常性および機能維持のため、通常、動作は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促進システムが働く。通常では、抑制システムと促進システム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、運動・情報処理においても最適な状態に保たれる。

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、促進システム、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が同定された⁶⁾。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され、急性運動疲労から慢性疲労に至る神経機構の解明にも迫りつつある⁷⁾。

動的で相互依存的な側面を持つ運動疲労の中樞神経系制御機構に対して、時空間的關係性を有する形での統合的理解までには至っていない。したがって、本研究では、運動疲労の神経基盤を統合的に解明し、運動疲労の本態に迫る。具体的には、脳磁図と古典的条件付けを用いて、抑制システムと促進システムの神経メカニズムを明らかにしようと試みた。

1. 研究方法

本研究は、大阪市立大学医学部倫理委員会の承認を既に得ており、本研究の遂行に当たってはプライバシーに充分配慮し、実施時、医師が付き添った。

1. 1 実験 1

健康成人 12 名を対象として、メトロノーム音に従って右手（利き手）の最大の握りのイメージを 10 分間実施した（メトロノーム音は、5 分後に開始した）。実験参加者には、予告音を手掛かりに音声キューに合わせ、4 秒ごと音声キューの間（1 秒間）、右手でボールの最大把握をイメージするよう指示した。この時の脳活動を、脳磁図装置（160 チャンネル全頭型脳磁図システム（横河電機株式会社））を用いて評価した。脳磁図を用いた脳活動は、アルファ周波数帯域（8-13 Hz）の事象関連脱同期で評価した。なお、脳部位の同定は、試験後に行った MRI 検査によって実施した。抑制を引き起こす無条件刺激として、脳磁図用ベッド上に寝てもらい、右手の反復的な最大把握を音声キューに合わせ 1 秒ごとに行わせる、身体的疲労負荷課題を実施させた。翌日、メトロノーム音に従って右手の最大の握りのイメージを 10 分間実施した（メトロノーム音は、5 分後に開始した）。実験参加者には、予告音を手掛かりに音声キューに合わせ、4 秒ごと音声キューの間（1 秒間）、右手でボールの最大把握をイメージするよ

う指示した。この時の脳活動を、脳磁図装置を用いて評価した。課題前後には、主観的疲労感を、visual analogue scale (VAS) で評価した。また、課題遂行中、心電図計測を行った。心電図データは、周波数解析によって、low frequency power (LF; 0.04-0.15 Hz)、および high frequency power (HF; 0.15-0.4 Hz) を算出した。

1. 2 実験 2

健康成人 12 名を対象として、メトロノーム音に従って右手の最大の握りのイメージを 10 分間実施した（メトロノーム音は、5 分後に開始した）。実験参加者には、予告音を手掛かりに音声キューに合わせ、4 秒ごと音声キューの間（1 秒間）、右手でボールの最大把握をイメージするよう指示した。抑制を引き起こす無条件刺激として、脳磁図用ベッド上に寝てもらい、右手の反復的な最大把握を音声キューに合わせ 1 秒ごとに行わせる、身体的疲労負荷課題を実施させた。翌日、メトロノーム音に従って右手の最大の握りのイメージを 10 分間、意欲あり（金銭的報酬あり）となし（金銭的報酬なし）の実験を実施した。実験参加者には、予告音を手掛かりに音声キューに合わせ、4 秒ごと音声キューの間（1 秒間）、右手でボールの最大把握をイメージするよう指示した。この時の脳活動を、脳磁図装置を用いて評価した。脳磁図を用いた脳活動は、アルファ周波数帯域の事象関連脱同期で評価した。課題前後には、主観的疲労感および意欲を、VAS を用いて評価した。

統計は、2 条件間の比較においては対応のある t 検定、2 条件間の相関においてはピアソンの相関解析を、それぞれ、実施した。全ての P 値は両側であり、P 値が 0.05 未満のものを統計学的に有意であるものとし、0.1 未満のものを統計学的に傾向あるものとした。

2. 研究結果

ボールを握るイメージをした時のアルファ帯域の事象関連脱同期の程度を、定量化同期脱同期解析 (BEATS (横河電機)) を用いて検討した。

2. 1 実験 1

1 日目において、身体的疲労負荷後、疲労感 VAS の値は増加した。また、2 日目の評価課題実施後の疲労感 VAS の値は、1 日目の評価課題実施後の疲労感 VAS の値より高値を示した。また、2 日目の LF/HF の値は、1 日目の LF/HF の値より高値を示した。

1 日目と 2 日目を比較したアルファ周波数帯域の事象関連脱同期解析において、右の背外側前頭前野 (ブロードマン 46 野) で、200 ~ 300 ms 後に事象関連脱同期が認められた (図 1)。この事象関連脱同期レベルは、右手疲労感 VAS の値と正の相関、交感神経活動と負の相関を認めた。

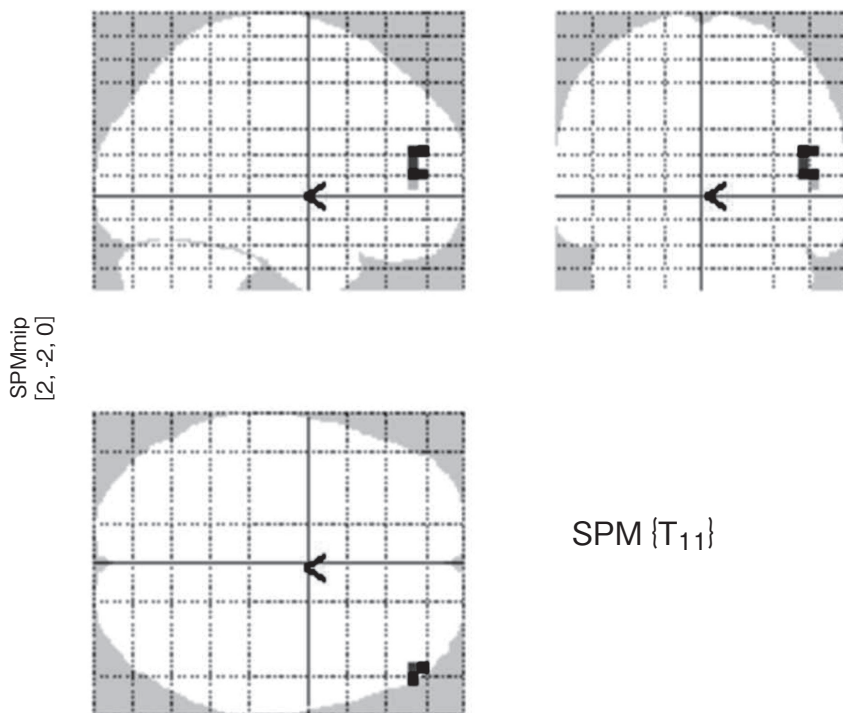


図 1 抑制システムの神経基盤

2. 2 実験 2

2 日目の評価課題実施後の疲労感 VAS の値は、1 日目の評価課題実施後の疲労感 VAS の値より高値を示した。また、2 日目の意欲 VAS において、意欲あり課題の方が意欲なし課題よりも、意欲 VAS の値は高値を示した。

意欲あり課題と意欲なし課題を比較したアルファ周波数帯域の事象関連脱同期解析において、右の背外側前頭前野 (ブロードマン 46 野) において 400 ~ 500 ms に事象関連脱同期が (図 2)、右の中心後回 (ブロードマン 3 野) において 500 ~ 600 ms に事象関連脱同期が、左の中心後回 (ブロードマン 7 野) において 500 ~ 600 ms に事象関連脱同期が、右の中心後回 (ブロードマン 3 野) において 600 ~ 700 ms に事象関連脱同期が、左の中心前回 (ブロードマン 4 野) において 800 ~ 900 ms に事象関連脱同期が認められた。右背外側前頭前野の事象関連脱同期レベルは、中心後回の事象関連脱同期レベルと正の相関を認めた。

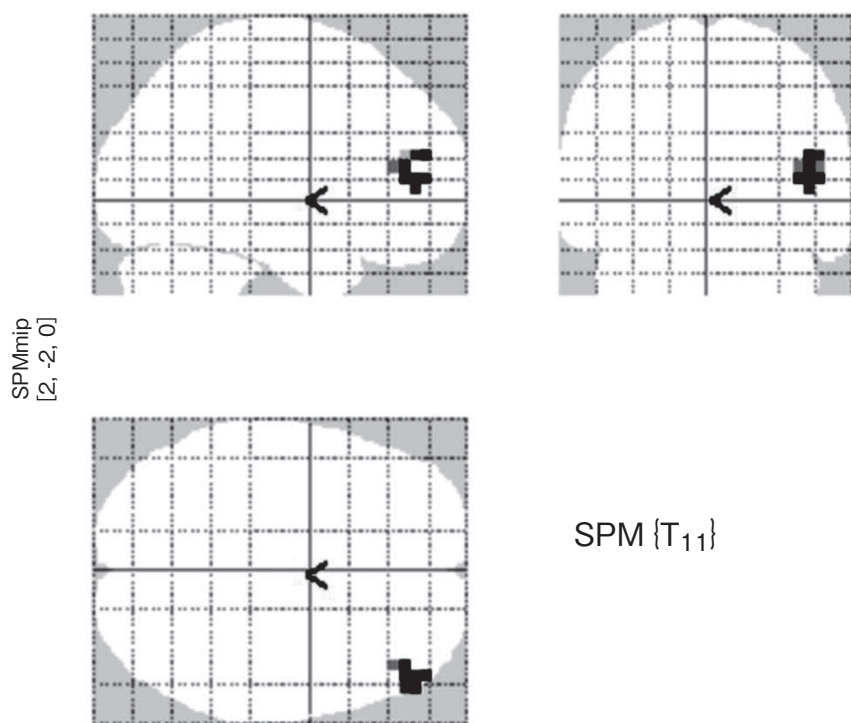


図2 促進システムの神経基盤

3. 考察

実験1および2により、右の背外側前頭前野が、身体的疲労時、抑制システムと促進システムの両方に関係していることが明らかになった。

実験1および2において、2日目の評価課題実施後の疲労感VASの値は、1日目の評価課題実施後の疲労感VASの値より高値を示した。このことは、疲労の古典的条件付けが成功したことを示唆しており、本研究結果の妥当を示している。

疲労時、さらなる疲労を避けるため、休息を促す抑制システムが発動することが知られており、Group III / IVの侵害受容器由来の神経線維を介して、脳内では、後帯状回および島皮質が、抑制系システムに関する脳部位であることが明らかになってきている⁸⁾。加えて、本研究により、前頭前野領域が抑制システムの中心となる脳部位であることが示された。

一方では、本研究により、前頭前野領域が促進

システムの中心となる脳部位の1つであることが示された。前頭前野領域への辺縁系、大脳基底角、および視床などからの意欲の入力によって、前頭前野領域が活動し、運動野からの出力増加、そして、身体的パフォーマンスの維持へと導かれるものと考えられた。

以上より、筋肉などの末梢組織および1次運動野などの脳疲労⁹⁾、後帯状回および島皮質から前頭前野領域とつながる抑制系システム、大脳辺縁系、大脳基底角、および視床から前頭前野領域とつながる促進システム、これらが、運動疲労時におけるパフォーマンスを規定する主要な因子であると考えられる(図3)。

前頭前野が、身体的疲労時、抑制システムと促進システムの両方に関係しているのは、非常に興味深く、状況に応じて、抑制システムと促進システムの活動や出力のバランスを調整しているものと考えられる。

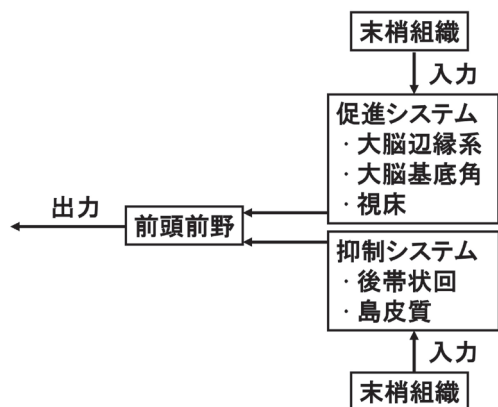


図3 運動疲労におけるパフォーマンスの制御システム

4. まとめ

本研究により、右の背外側前頭前野が、身体的疲労時、抑制システムと促進システムの両方に関係していることが明らかになり、身体的疲労時におけるパフォーマンスの調節機構の神経基盤解明につながる貴重な成果が得られた。この成果は、身体的疲労の神経メカニズムの統合的解明への大きなステップであると考えられる。

謝 辞

本研究の成果は、第36回公益財団法人石本記念デサントスポーツ科学振興財団学術研究の補助によって得られた。深く感謝いたします。

文 献

- 1) Tanaka M., Watanabe Y., A new hypothesis of chronic fatigue syndrome: Co-conditioning theory., *Med. Hypotheses.*, 75: 244-9(2010)
- 2) Noakes T.D., St. Clair Gibson A., Lambert E.V., From catastrophe to complexity: a novel model of integrative central neural regulation of effort and fatigue during exercise in humans: summary and conclusions., *Br. J. Sports Med.*, 39: 120-4(2005)
- 3) Garland S.J., Garner S.H., McComas A.J., Reduced voluntary electromyographic activity after fatiguing stimulation of human muscle., *J. Physiol.*, 401: 547-56(1988)
- 4) Tsutsumi K., Tanaka M., Shigihara Y., Watanabe Y., Central regulation of physical fatigue via mirror visual feedback., *Eur. J. Sport Sci.*, 11: 171-5(2011)
- 5) Tanaka M., Shigihara Y., Watanabe Y., Central inhibition regulates motor output during physical fatigue., *Brain. Res.*, 1412: 37-43(2011)
- 6) Tanaka M., Watanabe Y., Supraspinal regulation of physical fatigue., *Neurosci. Biobehav. Rev.*, 36: 727-734(2012)
- 7) Tanaka M., Ishii A., Watanabe Y., Neural correlates of central inhibition during physical fatigue. *PLoS One*, 8: 70949(2013)
- 8) Jouanin J.C., Pérès M., Ducorps A., Renault B., A dynamic network involving M1-S1, SII-insular, medial insular, and cingulate cortices controls muscular activity during an isometric contraction reaction time task., *Hum. Brain Mapp.*, 30: 675-688(2009)
- 9) Nordstrom M.A., Gorman R.B., Laouris Y., Spielmann J.M., Stuart D.G., Does motoneuron adaptation contribute to muscle fatigue? *Muscle Nerve.*, 35: 135-158(2007)