

運動疲労時における神経基盤の系統的検討

大阪市立大学大学院 田中雅彰

Systematic Investigations of the Neural Basis during Physical Fatigue

by

Masaaki Tanaka

Department of Physiology,

Osaka City University Graduate School of Medicine

ABSTRACT

Physical fatigue refers to a progressive decline in the ability to activate muscles voluntarily. Although the existence of central inhibition of the motor area via visual feedback during physical fatigue was noted in our previous behavioral study, neural evidence has not been presented. In addition, although the neural mechanisms of central inhibition of the motor area during physical fatigue have been widely investigated, mechanisms supporting motor output during fatigue remain to be clarified. The central mechanism to regulate physical fatigue was systematically examined using a magnetoencephalographic (MEG) system. The study group consisted of eleven healthy participants. They were randomly assigned to two groups in a crossover fashion to perform fatigue-inducing physical task sessions, in which they performed repetitive grips of a dominant hand at maximal voluntary contraction levels every second without using Ramachandran's mirror box to see the dominant hand or with using the mirror box to see the mirror reflection of the dominant hand to perceive that the fatigued dominant hand was not fatigued non-dominant hand. Before and after each session, imagery of maximum grips of the dominant hand was performed for the evaluation with MEG. Beta-band event-related desynchronization (ERD) level of

motor movement-evoked magnetic field in the contralateral sensorimotor area was reduced after the fatigue-inducing session without the mirror box, although it was not altered after the session with the mirror box. In addition, the ERD levels of the motor movement-evoked magnetic fields in the prefrontal and ipsilateral sensorimotor areas were increased after the session. We identified neural evidence of the central inhibition and showed that the visual feedback system is involved in the central mechanism regulating motor output. In addition, the ipsilateral sensorimotor and prefrontal areas are brain regions associated with compensation mechanisms to support motor output under the condition of physical fatigue.

要 旨

身体的疲労とは、身体的な負荷によって生じる自発的に筋肉を動かす能力の低下減少・状態のことである。身体的疲労時の視覚のフィードバックを介した運動野への抑制システムの存在が、われわれの行動学的研究から示唆されていたが、脳科学的な証拠は得られていなかった。また、身体的疲労時の運動野の抑制システムに加えて、運動野からの出力をサポートする促進システムの脳科学的なメカニズムについても、ほとんど分かっていなかった。これら、身体的疲労時にパフォーマンスを制御するメカニズムについて、脳磁図装置を用いて系統的に検討した。被験者は、11名の健常成人から構成され、無作為割付（ラマチャンドランのミラーボックスを使用するかしないかの）2試験区クロスオーバーデザインで試験を実施した。身体的疲労負荷課題として、利き手の反復的な最大把握を行わせた。身体的疲労負荷課題の前後に、利き手の最大把握の想起を実施させ、この時の脳活動を、脳磁図装置を用いて評価した。ベータ帯域の事象関連脱同期の程度は、ミラーボックスなしで身体的疲労を誘発させた課題の後、反対側の感覚運動野で低下したものの、ミラーボックスを使用して疲労していないと錯覚させた時は、反対側の感覚運

動野の事象関連脱同期の程度は低下しなかった。また、前頭前野と同側感覚運動野の事象関連脱同期の程度は、疲労負荷後、上昇した。以上の結果は、脳における抑制システムの存在を脳科学的に証明するものであり、それは、視覚のフィードバックシステムを介したものであることを示した。加えて、同側感覚運動野および前頭前野は、疲労した状況で運動出力をサポートする促進システムに関連する脳部位であることも明らかになった。

緒 言

疲労は、労作による作業効率の低下状態・現象と定義できる。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。

脳機能・形態イメージング手法を用いて明らかにされてきた慢性・病的疲労の神経メカニズ

ムをまとめると、以下のようなになる¹⁾。脳神経回路は、その恒常性および機能維持のため、通常、その動作を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系システムが働く。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、抑制系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意欲が働く。通常では、抑制系システムと意欲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、情報処理・記憶・学習においても最適な状態に保たれる。しかしながら、危機的な（あるいはそれを予期する）状況においては、生存維持の方策が、たとえ恒常性および機能を犠牲にしても選択されることになり、ストレス・ストレス応答が惹起される。ストレス・ストレス応答やそれらに伴って生じる過労状態は、活動を低下させ休息へと導く抑制系システムを過度に活動させるが、これが反復されると、条件付け・遷延化が生じ、ついには抑制系システムの過剰活動が固着しシナプス可塑性・神経回路形成が劣化した状態である慢性疲労・病的疲労へと導かれる。

慢性疲労に関しては、以上のように、神経基盤の解明が進みつつある一方、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少ない。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、運動疲労時、筋肉・全身において恒常性の破綻が生じてはいないこと、最大自発運動によって生じた運動疲弊時においてさえも中枢からの運動出力は100%に達していないことなどから、中枢神経系が生体の恒常性を保つために運動を制御（抑制）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（抑制）から引き起こされるという「Central governor model」が提唱されるに至った²⁾。さらに、ファンクショナルMRIを用いた研究において、運動時、骨格筋の運動を指令する運動野からの信号は、疲労による筋肉のパフォーマンスの低下を補うため最初は徐々に増えていくが、ある一定のレベルを超えると逆に減っていくことも、報告された³⁾。骨格筋が疲労するに伴い仕事の効率は低下し、その低下を補うため運動野からの信号は増え続けなければならないはずであるが、こういった現象が起こるのは、骨格筋が疲労困憊し危機的な状態になる前に脳はそのことをいち早く察知し、筋肉活動、さらには、運動野からの信号を抑制することを示唆している。しかしながら、こ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き、脳の関与はないことが定説であった⁴⁾。

われわれは、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（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を示した⁵⁾。これらの結果は、運動疲労時、脳において、抑制系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、運動疲労の脳神経基盤を解明する大きな手掛かりであると考えられた。

本研究ではさらに進めて、脳機能イメージング手法を用いて、運動疲労時の神経基盤を、疲労・抑制系システム・意欲の観点から系統的に検討し、運動疲労時の動作制御機構の統合的解明を目的として実施した。

1. 研究方法

被験者は、11名の健常成人男性から構成され、無作為割付（ラマチャンドランのミラーボックスを使用するかしないかの）2試験区クロスオーバーデザインで試験を実施した。なお、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。

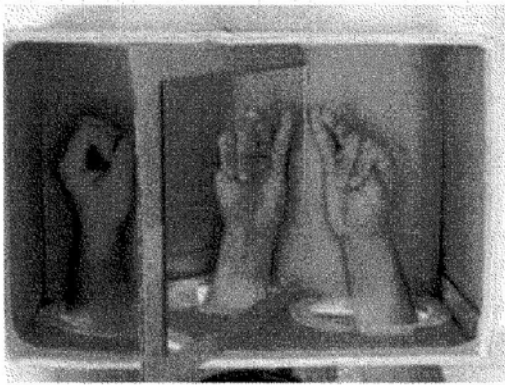


図1 ラマチャンドランのミラーボックス

ラマチャンドランのミラーボックスは、図1のように、段ボール箱の屋根を取り除いた後、鏡を垂直に置いて作成した⁶⁾。ラマチャンドランのミラーボックスを用いた課題時、鏡に反射する前腕および手のみを見るようにあらかじめ教示を行った。この手法を用いると、疲労負荷させた手が、あたかも、疲労していないように錯覚させることが可能となった⁷⁾。

実験は、身体的疲労負荷課題、その前後の身体的疲労評価課題から構成される。身体的疲労負荷課題として、利き手の反復的な最大把握を音声キューに合わせ1秒ごとに行わせた。被験者は脳磁図用ベッド上に座ってもらい、利き手の最大把握を音声キューについていけなくなるまで行った。疲労評価課題時、被験者には、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）、利き手でボールを握ること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、ベータ帯域の事象関連脱同期の程度（運動誘発磁場応答）で評価した。なお、脳部位の同定は、試験後に行ったMRI検査および正中神経刺激による体性神経誘発磁場検査によって実施した。

統計は、2条件間の比較においてはスチューデントの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利き手と反対側の脳半球の感覚運動野におけるベータ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。ベータ帯域の事象関連脱同期の程度は、ミラーボックスなしで身体的疲労を誘発させた課題の後、反対側の感覚運動野で低下したものの、ミラーボックスを使用して疲労していないと錯覚させた時は、反対側の感覚運動野の事象関連脱同期の低下は、完全に消失した。

また、同時に測定した、ボールを握るイメージをした時の利き手を握る際の同側の脳半球の感覚運動野におけるベータ帯域の事象関連脱同期の程度を、定量化同期脱同期解析を用いて検討した。ベータ帯域の事象関連脱同期の程度は、疲労負荷後、上昇した。さらに、ボールを握るイメージをした時の利き手を握る際の前頭前野領域におけるベータ帯域の事象関連脱同期の程度を、定量化同期脱同期解析を用いて検討したところ、ベータ帯域の事象関連脱同期の程度は、疲労負荷後、上昇した。

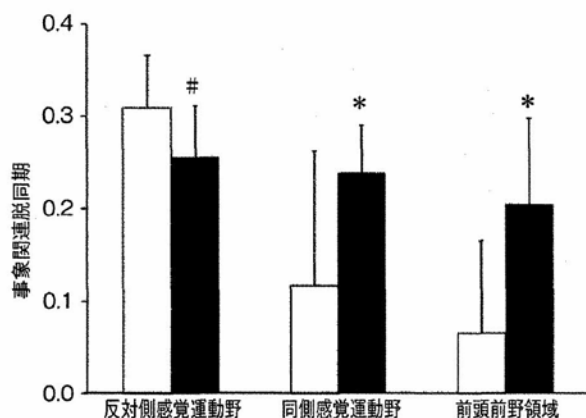


図2 身体的疲労による事象関連脱同期の変化
 □: 疲労前 ; ■: 疲労後
 *P<0.05, #P<0.1; Mean and SD

前頭前野領域における脱同期の強さと対側及び同側の脳半球の感覚運動野にあらわれた脱同期の強さの関連性を検討したところ、前頭前野領域の賦活の程度は、両側の感覚運動野の賦活の程度と正の相関の傾向を認めた。加えて、反対側の脳半球の感覚運動野における脱同期の強さと同側の脳半球の感覚運動野にあらわれた脱同期の強さの相関を検討したところ、両者の感覚運動野の賦活の程度の間、正の相関を認めた。

3. 考察

本検討より、ボールを握るイメージをした時の利き手を握る際の脳活動は、ミラーボックスなしで身体的疲労を誘発させた課題の後、反対側の感覚運動野で低下したものの、ミラーボックスを使用して疲労していないと錯覚させた時は、反対側の感覚運動野の事象関連脱同期の低下は、完全に消失することが明らかになった。このことは、脳における抑制システムの存在を脳科学的に証明するものであり、それは、視覚のフィードバックシステムを介したものであることを示した。ファンクショナルMRIを用いた先行研究では、開眼時において、体の正中線より右側への触覚刺激においては左頭頂葉が活動したのに対して、閉眼時においては、右頭頂葉が活動し

たことが報告されている⁸⁾。また、頭蓋磁気刺激を用いた脳波の検討では、他者の痛み画像を見ることによって、運動関連電場の反応が、相当する筋肉特異的に、頭蓋磁気刺激による応答が減弱することも報告されている⁹⁾。これらの知見は、本研究結果を支持するものであるとともに、視覚フィードバックシステムを介して、身体的なパフォーマンスと恒常性のバランスを保つ機構の存在を示唆している。

一方では、同時に測定した、同側の脳半球の感覚運動野および前頭前野領域における脳活動は、疲労負荷後、ともに上昇することが分かった。このことは、同側感覚運動野および前頭前野は、疲労した状況で運動出力をサポートする促進システムに関連する脳部位であることを示唆する。前頭前野領域における脳活動の強さと対側及び同側の脳半球の感覚運動野における脳活動の強さとの間に正の相関の傾向を認め、加えて、反対側と同側の脳半球の感覚運動野の脳活動の強さの間に、正の相関を認めた。脳活動の時間的順序（前頭前野領域が先に活動し、反対側と同側の脳半球の感覚運動野がその後、同時に活動する）および、解剖・機能的知見を考慮すると、前頭前野領域が促進システムの中心となる脳部位の一つであり、前頭前野領域への辺縁系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。

意欲のみでは、さらなる疲労を誘発してしまうことになり、意欲に対抗して休息を促す抑制系システムが発動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¹⁰⁾。したがって、前頭前野領域を中心とした促進システム、後帯状回および島皮質を中心とした抑制系システム、筋肉などの末梢組織

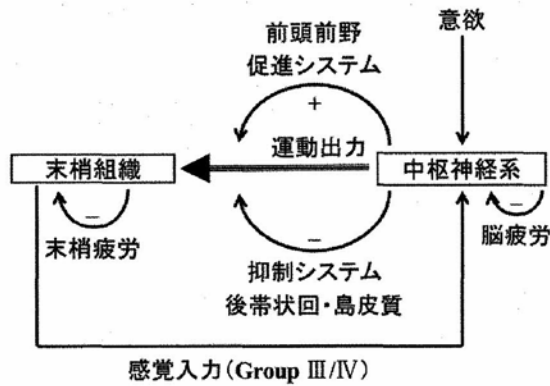


図3 身体的疲労時の制御機構

および1次運動野などの脳疲労¹¹⁾、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ものと考えられる。

4. まとめ

本研究により、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が明らかになった。これらの成果により、身体的疲労の神経メカニズム解明に向けた、新たな展望が開けたものと考えられる。

謝辞

本研究の成果は、第33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) Liu J.Z., Dai T.H., Sahgal V., Brown R.W., Yue G.H., Nonlinear cortical modulation of muscle fatigue: a functional MRI study. *Brain Res.*, 957: 320-9(2002)
 4) 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)
 5) Tsutsumi, K., Tanaka, M., Shigihara, Y., Watanabe, Y. Central regulation of physical fatigue via mirror visual feedback. *Eur. J. Sport Sci.*, 11: 171-175 (2011)
 6) Ramachandran V.S., Rogers-Ramachandran D., Cobb S., Touching the phantom limb. *Nature*, 377: 489-490(1995)
 7) Ramachandran V.S., Rogers-Ramachandran D., Synaesthesia in phantom limbs induced with mirrors. *Proc. Biol. Sci.*, 263: 377-386(1996)
 8) Lloyd D.M., Shore D.I., Spence C., Calvert G.A., Multisensory representation of limb position in human premotor cortex. *Nat. Neurosci.*, 6: 17-18 (2003)
 9) Avenanti A., Buetti D., Galati G., Aglioti S.M., Transcranial magnetic stimulation highlights the sensorimotor side of empathy for pain. *Nat. Neurosci.*, 8: 955-960(2005)
 10) 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)
 11) 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)