

## ．研究成果の概要

### 1．総括

#### 1．1．慢性疲労症候群等の病的疲労の研究

- ・慢性疲労症候群（CFS）の病因についての解析を進め、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はないかと考えられる結果を得た。
- ・CFS患者において高率にHHV-6潜伏感染特異的蛋白（ORF160）に対する異常な免疫反応が認められ、このような現象が認められる患者では、より強い疲労感を感じていることを見出した。一方、わが国のCFS患者ではマイコプラズマとの関連性は認められなかった。
- ・ボルナ病ウイルス（BDV）がCFS患者との関連性が高いことが疫学的に明らかになった。BDVでは、モデル動物が使えることから、各種モデル動物を用いた病態解析を行い、BDVの脳内持続感染により神経細胞の機能異常が引き起こされる結果を得た。
- ・CFS患者からの末梢血におけるサイトカインの動態異常について検討し、このようなサイトカイン均衡の攪乱がEBウイルスの再活性化に基づいて引き起こされていることを明らかにした。
- ・不登校についても、生体リズムの破綻が存在しあたかも慢性的な時差ぼけ状態であることを突き止めた。セロトニンなどの脳内モノアミンやアセチルコリン系の異常が病因の一端と考えられるに至った。
- ・CFS患者において見られるカルニチンやサイトカインの異常動態を参照した動物モデルを用いて、各種の代謝動態の異常による慢性疲労への分子機序の研究を行った。

#### 1．2．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た。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。その結果、多くのモデルにおいて、脳内のカテコールアミンやセロトニンなどのモノアミン系に異常、全身での様々な遺伝子発現変化、全身でのアスコルビン酸などの細胞還元系分子の低下が起こることが判明した。それぞれのモデルでの共通項と特異項を掘り下げた。
- ・ラットにおいて、疲労の条件付けが可能であることを明らかにし、疲労の神経回路の存在を証明した。なお、この系はセロトニンが関与する系であることも判明した。

- ・サルの頭脳作業による疲労の程度を作業中の反応時間や作業間時間を測定することで表現することが可能であることを見出した。このような状況下で、ポジトロンエミッショントモグラフィー（PET）や電気生理学的手法を用いて、学習機能の低下や分子機構を探る研究を行うことができる。
- ・健常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、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，眼窩前頭野）の脱抑制を発見した。

### 1.3. 疲労病態制御技術の開発

- ・慢性疲労症候群患者および健常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，アクティグラフ法などを用いて、準定量化が可能であることが判明した。
- ・治療技術の開発としては、1.2. 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つのラットモデルとともに有効、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についても手がかりを得た。
- ・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。
- ・慢性疲労症候群を中心とした疲労の治療法として、漢方薬による治療，茶成分の効果，セロトニン系やドーパミン系を活性化する薬剤による治療がかなり奏功することが判明した。