

疲労の正体

巻頭インタビュー

大阪市立大学大学院医学研究科疲労医学講座特任教授
東京疲労・睡眠クリニック院長

梶本修身

構成●飯塚りえ *composition by Rie Izuka*

イラストレーション●小湊好治 *illustration by Koji Kominato*

解明されてきた 現代における「疲れ」の原因

秋になると夏の疲れがどっと出る。疲労回復に栄養価の高い食べ物を摂るものの、効果があまり実感できないという人は多いのではないかと。実は、現代社会において、私たちが感じる疲れは体に由来しないものがほとんどということが、分かってきた。疲れの度合いを客観的に測定する手法も開発され、「疲労」とは、どういう現象か——その正体が少しずつ解明されつつある。

疲労は、多くの動物が感じている生理現象です。疲れることによって、攻撃能も防御能も低下してしまうことから、野生で生きる動物は本能的にそれを避けようとします。人間も、疲労時には「疲れた」と自覚しますが、この感覚は、疼痛、発熱と並んで生体への三大アラームと言われており、大切な防御シグナルです。

動物にとって疲労というのは生死に直結する問題でもあるのですが、一方で疲労に関する医学的な研究が始まったのは、1990年代と歴史は長くありません。日本で最初に、本格的に疲労について取り上げられたのは、91年に発足した旧厚生省の「慢性疲労症候群研究班」です。慢性疲労症候群の症状は、強い疲労感、筋肉痛、関節痛、頭痛、咽頭痛、睡眠障害、精神障害、

脳機能障害であり、日本では91年に、「生活が著しく損なわれるような強い疲労感を主な症状とし、少なくとも6カ月以上この状態が持続、またはこれを繰り返している」という診断基準も作成されました。

原因が分かっていない慢性疲労症候群

慢性疲労症候群の原因は、まだはっきりと分かっていません。ただ、この慢性疲労症候群は、れっきとした病気であって、もし生活に著しい異常を来すような疲労感を感じたら、すぐに医師の診断を受ける必要があります。

先の研究班では、慢性疲労症候群について研究が進むのですが、その中で最初に問題となったのが「そもそも疲労とは何か？」ということです。疲労は、多くの人が感じているにもかかわらず、長く科学的に説明できない状態だったのです。

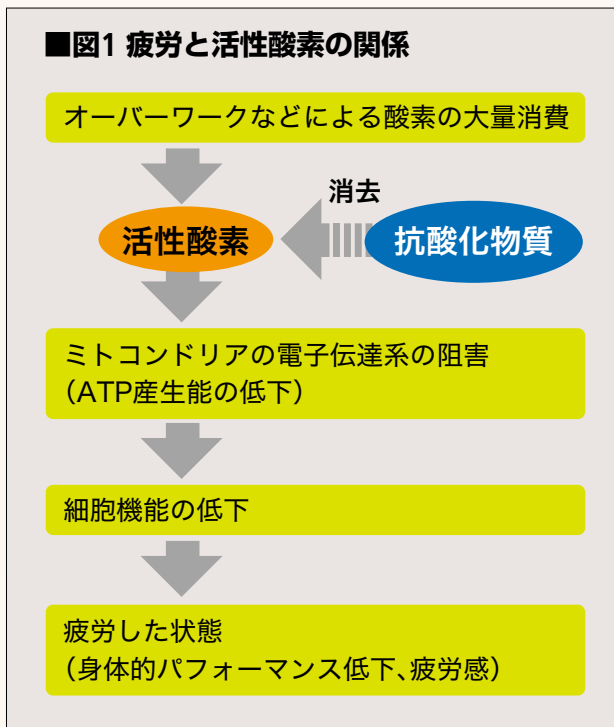
この研究班によって疲労の科学的解明が進み、さらに99年に始まった科学技術庁(現・文部科学省)の「疲労および疲労感の分子・神経メカニズムとその防御に関する研究」では、疲労が起きるメカニズムも解明され、疲労とは「過度の肉体的および精神的活動、または疾病によって生じた独特の不快感と休養の願望を伴う身体活動能力の減退状態」と定義されました。

私たちは、「産官学連携：疲労定量化及び抗疲労食

梶本修身(かじもと・おさみ)

1962年生まれ。94年大阪大学大学院医学研究科博士課程修了(医学博士)。大阪外国語大学保健管理センター講師、助教授を経て、2007年大阪市立大学大学院医学研究科COE生体情報解析学講座教授、10年5月より現職。99～05年には文部科学省大規模研究「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」に携わり、03～06年には産官学連携「疲労定量化及び抗疲労食薬開発プロジェクト」のプロジェクト統括責任者を務める。15年8月、東京疲労・睡眠クリニック(<http://疲労クリニック.com/>)開業。





活性酸素が増え過ぎて疲労がもたらされる。

薬開発プロジェクト」にて、疲労を定量化して解消するという研究を進めることとなりました。

栄養不足が原因の疲労は消滅しつつある

まず疲労が「不快感と休養を求める欲求」であるとする、それは疲労感として自覚されている感覚となります。激しい運動をした時に使われるのは筋肉ですが、それを疲労と感じるのは脳です。また「身体および精神機能の減退」という状態は、パフォーマンスの変化として、刺激に対する反応が遅くなったり、思考力がなくなって注意散漫になったり、あるいは動作が緩慢になって行動量が減るという形で現れます。

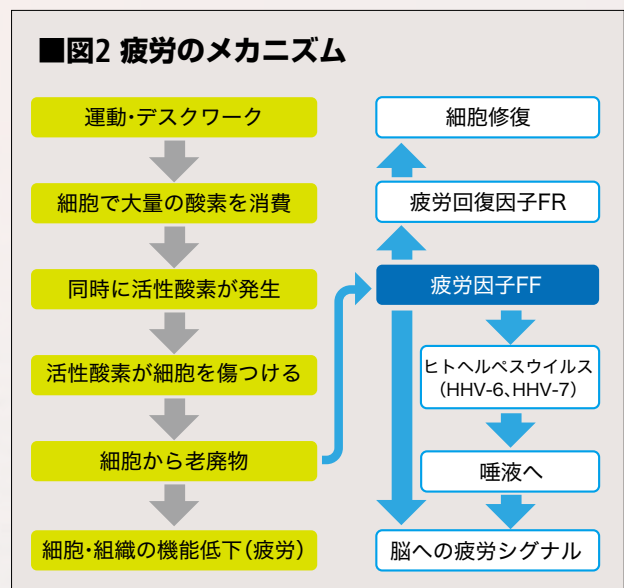
そこで、「疲れている」という時、生体にはどのような変化が起きているのか、さまざまな研究を続けていました。その結果、見えてきたのは、現代の疲労は自律神経系の機能低下だということです。

これまで言われてきた、例えば栄養の不足における疲労というのは、現代の一般的な日本人においてほとんど見られなくなっています。現代の疲れはスタミナ食を摂ったからといって解消されるものではありません。むしろ、食べ過ぎて疲れていることもあります。現代の疲労は摂取エネルギーとは無関係です。

次に、運動をして筋肉による疲労があるかといえば、これもまた、大きなインパクトを与えるようなものではありません。長い間、筋肉に乳酸がたまって疲労が起これと言われていましたが、これは今では科学的根拠がないことが分かっていました。ただ、私たちのチームでも当初は、体の疲れというからには「体」が疲れているのだろうと考えていました。

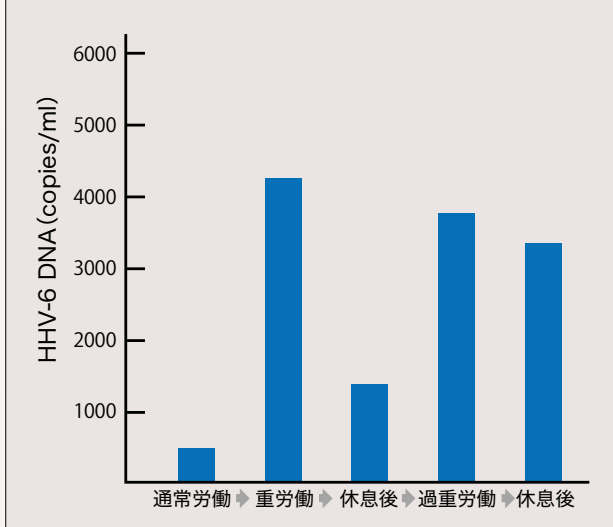
そこで筋肉の変化を測ってみました。CPK（クレアチンフォスホキナーゼ）は、筋肉中の酵素で細胞に異常があると高い数値を示します。同様にLDH（乳酸脱水素酵素）は、細胞内で糖をエネルギーに変える際に必要な酵素の一種です。どちらも筋肉の損傷を測る指標となりますが、これらは、登山をしたり、普段運動をしない人が全速力で走ったりということがあれば上昇しますが、一日買い物をして街を歩いた程度では異常を示すような数値にはなりません。ということは、今、普通の暮らしを送っている私たちを悩ませている疲労の原因は少なくとも筋肉とは違うところにあると推察できました。

一方、疲れたと感じた時の脳内の変化を見ると、運動でもデスクワークでも、脳の自律神経の中核とされている、視床下部や前帯状回と言われている領域が強く疲労していることがわかりました。この分野は、心拍数を上げる、呼吸を早くする、体温の調節のために



細胞が活性酸素に傷つけられ、疲労因子FFが発生。疲労回復物質FRによって修復されるが、処理しきれないFFによってHHVが活性化され、「疲れた」というシグナルとなる。

■図3 疲れると唾液中のウイルスが増える



疲れがたまると、唾液中のHHV量が増える。この現象が疲労度を客観的に測る一つの指標となった。
(資料提供：東京慈恵会医科大学 近藤一博教授)

汗をかくといった体調管理や、精神面においてはストレスやリラックスの状態を調節するなど、交感神経と副交感神経の調整をしている分野です。つまり、頭を使っても体を使っても、疲れるのはどちらも脳のこの分野だったのです。

ここで留意しなくてはならないのが、「疲労」と「疲労感」の違いです。疲労は、実際に体に対する負担を指しますが、シチュエーションによって疲労感が違うことは、多くの人が経験していることだろうと思います。旅先で街を観光して1時間歩くのと、道に迷って30分、目的地を探し回るのとでは、「疲れた」という度合いもずいぶん違うことでしょう。このような現象が生まれるのは、ヒトの脳、中でも前頭葉の作用によるものです。ヒトの場合、それが過労死など、過剰な疲労を生む原因ともなっています。

動物に過労死はありません。疲労感を生体を防御するためのものですから、動物は疲れたら休むのが基本です。しかし、前頭葉の発達したヒトはドーパミン、 β -エンドルフィンといった興奮物質が達成感を生み、眼窩前頭野にマスクがかかって、疲れていても疲労感を持つことがなくなってしまうのです。皮肉なことに仕事に充実感を持って取り組んでいる方ほど、こうした現象が起りやすくなります。仕事を達成しなくてはならないと生真面目に考える日本人の気質は、特に

そのような状態を生みやすいようです。

自律神経中枢系の活性酸素が「犯人」

では、疲労の原因は何でしょうか。先述したCPKなど、原因になりそうな物質を93種類ほど挙げ、それぞれについて調べた結果、疲労に関わるのは、活性酸素だということが分かりました。

人間が活動する時は、筋肉と言わず、脳と言わず、あらゆる場所で酸素を用いて、アデノシン三リン酸を作り出しますが、その結果、大量の活性酸素も産生されます。活性酸素は、強力な酸化作用をもってウイルスなどを攻撃するのですが、この作用は、周知のように私たち人間の細胞をも破壊してしまう両刃の剣です。細胞が酸化してしまうとその機能は低下しますが、通常は活性酸素から細胞を守るシステムが働きます。しかし何らかの理由で処理しきれないほどの活性酸素が産生すると、細胞を修復することができず機能不全に陥って、必然的に体のパフォーマンスが低下、すなわち疲労につながるのです。

活性酸素が細胞を酸化させた時、その細胞から出る物質に誘発される物質「FF (Fatigue Factor)」が、2008年国際疲労学会で東京慈恵会医科大学の近藤一博教授によって発表されました。

「疲れるとヘルペスが口の周りに出てくる」というのはよく言われることですが、近藤教授の研究はこの現象をヒントにしています。これは、HHV (ヒトヘルペスウイルス) は、通常、宿主であるヒトの体内に潜伏感染しているのですが、疲労が蓄積され、宿主に「危機」が生じると、HHVは別の宿主を求めて再活性化するという現象です。この時、HHVは、ある特定のタンパク質を検知していました。このタンパク質は激しい運動や徹夜をしたマウスの臓器中で通常の3~5倍、肝臓や心臓にいたっては、10倍もの量が検出されました。このタンパク質こそFFであり、FFを別のマウスに投与すると、運動をしなくなるといった現象が観察されたことを受けて、FFが疲労の因子であることを示しているのです。

近藤教授による一連の発見は、疲労の定量化において非常に大きな意味を持ちます。

まずHHVのウイルスの数を調べることによって疲

疲労の正体

労の程度を客観的に測る道を開いたということ。HHVには8種類のタイプがありますが、その6型は比較的短期の疲労で表れ、負荷量に比例するもの、7型は2週間から4週間かけての疲労で、ダメージに近い長期的な疲労によって表出するもので、型による疲労蓄積の違いも見るができます。

FFはリアルタイムの疲労の様子を見るのに有用です。例えば5階まで階段で上がった時に「疲れた」という反応として表れます。一方HHVは2時間ランニングをして数値が上がるといった性質のものではなく、十数日にわたって宿主のFFの値、つまり疲労の度合いを監視して、高位が続いているとなった時に発現するものです。血糖値とヘモグロビンA1cのような関係といえば分かりやすいでしょうか？ 食事をしたり、運動をしたりすると反応して上下するのが血糖値だとすれば、高血糖の状態が続いて数値に表れるのがヘモグロビンA1cですから、前者がFF、後者がHHVということになります。

さらにFFが体内で増加すると、それに呼応するかのよう増加するタンパク質があります。それが疲労回復因子「FR (Fatigue Recovery Factor)」です。

疲労を回復するというのは、酸化した細胞を修復することですが、FRは、FFを中和し、細胞の修復を促進する働きがありますので、FRの反応性を見れば、その人の疲労に対する耐性が分かり、FR分のFFを見ることで、疲労の客観的な指標とすることができるのです。

この他、疲労の生体マーカーになり得るものとして、横になった状態から立ち上がった時の血圧の変化を見たり、心電図を取ったりといった自律神経機能検査、酸化ストレスマーカー検査などがあります。

HHVを利用した疲労測定は、現在、東京疲労・睡眠クリニックなど、ごく一部のクリニックでしかできません。しかしメディアなどで取り上げられると、反響が大きく、私自身も驚いています。約3万円の検査代を支払ってまで、ご自身が疲れていることを証明したいという方が少なからずおられます。この背景には、ご自身が非常に疲れているにもかかわらず、周囲の理解を得られない、特にご家族などから怠けていると見られることが辛いという思いがあるようです。

疲労について研究を重ねる中で、かねがね気になっていたのが基礎代謝でした。基礎代謝による消費カロリーは、成人の場合、男性は1500kcal、女性は1200kcalと言われていたのですが、30分散歩をしても、消費されるのは100kcalほどと、運動自体のカロリー消費は決して高くありません。

しかし、疲労と基礎代謝の関係について考えると、中でも1日に何万回と行われている呼吸の影響は小さくないのではないかと推察できます。呼吸の必要エネルギーは、1日に150kcal程度ですが、呼吸数が2倍になると必要エネルギーは4倍、呼吸数が3倍になるとエネルギーは10倍、必要になると言われています。

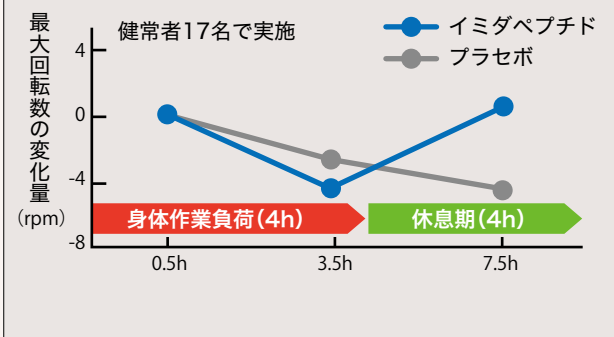
睡眠時の呼吸にも疲れの原因がある

運動以外で呼吸が乱れる場面としては、いびきをかいて寝ている時が考えられます。いびきは、気道が狭小化してしまうため、横隔膜に大きな負担がかかります。いびきをかいている人は、言ってみればストローで息をしているようなもので、運動負荷が非常に高いのです。エネルギーの消費が問題になるというよりは、本来疲労を回復させるべき睡眠中にそれができず、むしろ呼吸が乱れることで、心拍数を上げ、血圧を上げて脳への血流を維持しようと自律神経が奮闘します。その結果、疲労につながっていることが問題なのです。

いびきは、睡眠時無呼吸症候群の症状の一つであり、睡眠時無呼吸症候群の状態が続くと高血圧や心疾患といった生活習慣病につながる恐れもありますし、重症患者の場合、睡眠時の動脈血酸素飽和度が70%以下になることもあります。しかも睡眠時無呼吸症候群とまではいかなくとも、軽いいびきをかいている人で動脈血酸素飽和度が90%くらいまで下がるということも分かりました。呼吸が苦しくなると心拍数が200程度まで上がる場合があります。夜間に心臓発作で救急に運ばれる方の中には、睡眠時の呼吸に原因があるという場合が少なくありませんが、そこまでの重症でなくとも、強い運動負荷がかかっており、疲れを引き起こしているのは間違いありません。呼吸を司る自律神経の疲れを引き起こす要因の一つに、いびきがあったと言えるのです。

これまで、いびきは、病気としての概念がなく治療

■図4 イミダペプチド摂取による疲労回復効果



イミダペプチド配合飲料とプラセボとを4週間摂取した後、自転車こぎでのペダルの回転数の変化を検証。最初の負荷時間3.5時間は両群ともパフォーマンスの低下が見られるが、休息後、イミダペプチドを摂取した群はスタート前と同程度に回復。

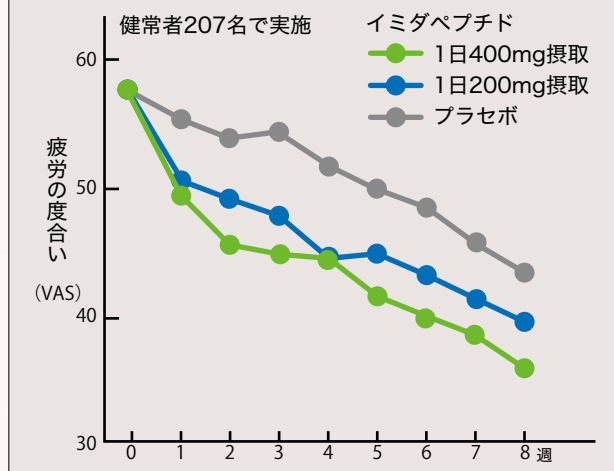
(出典：「CBEX-Dr 配合飲料の健康者における抗疲労効果」)

対象とはされていませんでしたが、疲労回復する上でいびきを緩和させることは非常に重要であることが分かりました。そこで私たちは、CPAPという睡眠時無呼吸症候群に用いる医療機器に着目しました。CPAP（シーパップ）とは、Continuous Positive Airway Pressureの略称で、日本語では「経鼻的持続陽圧呼吸療法」と言います。エアチューブと鼻マスクを介して適当な圧を加えた空気を鼻から気道へ送り込み、気道を押し広げて通りを良くするものです。また、空気を押し込むことで空気を吸う動作を楽にしてくれます。

睡眠時無呼吸症候群では100%の有効率を特長とし、睡眠効率を上げることで慢性疲労を劇的に改善することが知られています。ただ、従来のCPAPは、重度（AHIが20以上）の睡眠時無呼吸症候群の患者を対象としたプログラムになっており、いびきをかきやすいながらも無呼吸ではない慢性疲労の方には別の制御が必要でした。そこで、大阪市立大学医学部疲労医学教室は、(株)インフォメディックスの協力により、いびきをかきやすい健康者を対象とした「疲労回復CPAP」の開発を行ってきました。疲労回復CPAPは、睡眠時の呼吸負荷を軽減し疲労回復を促すよう、空気圧の変動を各自の呼吸状態に応じてプログラミングすることで、呼吸数や呼気と吸気のタイミングを自動調整するようアルゴリズムが制御されています。

いびきをかきやすく慢性的に疲労を自覚する男性

■図5 イミダペプチド摂取による疲労感の変化



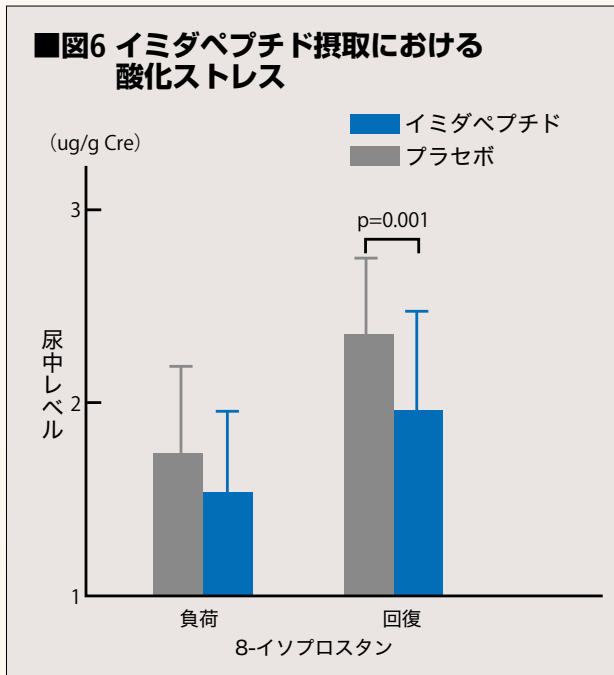
イミダペプチド400mg配合飲料と同200mg配合飲料、プラセボ、それぞれを摂取する3群で8週間後、Visual Analogue Scale (VAS)を用いて疲労度を測定。イミダペプチド摂取量に応じて疲労感が軽減された。(出典：「イミダペプチド配合飲料の日常的な作業の中で疲労を自覚している健康者に対する継続摂取による有用性」)

41名に実施した疲労回復CPAP療法のパイロットスタディでは、41名中6名がマスクの違和感で脱落したものの3日間継続使用した35名においては、51%の被験者が「かなり回復した」と回答し、「疲労回復がいつもより良い」と回答した34%の被験者を合わせると、85%の被験者で疲労回復効果が認められました。そこで、2015年8月に開業した東京疲労・睡眠クリニックでは、日本で初めてこの疲労回復CPAPを慢性疲労患者の治療に導入することにしました。

自律神経中枢で作用する抗酸化物質

また私は、自律神経の中枢に働きかけて活性酸素を分解する抗酸化物質を供給すれば、疲労がなくなるのでは、という発想から、一般に言われている抗酸化物質など23種類について、どのように体に作用するのかを調べ、イミダペプチドという物質に辿り着きました。イミダペプチドは渡り鳥の羽根の付け根の筋肉に豊富に含まれる物質です。このイミダペプチドに抗疲労作用があるかどうかの実験では、図4、図5、図6のように、イミダペプチドが抗疲労作用に優れていることを示していました。

実は抗酸化力という点では、イミダペプチドよりもカテキンやポリフェノールのほうが圧倒的に強いので



酸化ストレスマーカーである尿中の8-イソプロスタンの濃度を見る。イミダペプチド摂取群は、プラセボ群に比べ、負荷時、回復時ともに8-イソプロスタンが少ない。

すが、イミダペプチドは、消化管に吸収された後、 β -アラニンとヒスチジンというアミノ酸に分解されます。このアミノ酸は、血中で消費されずに体の各部位に到達し、それぞれの臓器で酵素によって再びイミダペプチドに合成されるため、活性酸素に対する作用が長続きし、結果的に抗疲労作用を発揮するのです。

それぞれの生物において、この酵素を最も多く持っているのは、イミダペプチドを最も消費する部位と考えられます。渡り鳥では羽根の付け根、まぐろなら尾びれ、そしてヒトでは、脳の自律神経中枢系部分と骨格筋に多く存在することが分かりました。

この他、疲れを軽減する物質、方法はいくつかあります。

体の細胞内にあるクエン酸回路は、食物からの栄養をエネルギーに変換する役割がありますが、クエン酸を摂取するとこの回路が活発化して、エネルギー効率が上がり、結果的に細胞にかかる負担が軽減されます。またビタミンC、ビタミンE、 β -カロテンなどは抗酸化作用があることが知られています。さらに食事においてはゆっくりよくかんで食べるということも重要です。唾液には、アミラーゼ以外に、ペルオキシダーゼという活性酸素を取り除いて細胞を守る酵素も含まれているからです。FFを産生する活動が少ない睡眠も、FRがFFを分解するための重要な時間ですから、疎かにすることはできません。

疲労感を持つ方は多く、また気付かずにいて病気になってしまうなどということも起こっています。自分の疲労について正しく知って、解消の方法を上手に取り入れ、疲労を蓄積しないことが大切です。 **H**

