

疲労の科学

田 中 雅 彰

疲労は身近なものであり、最近まで研究対象とならなかったが、非常に重要な概念である。私たちが病気になったら病院に行くが、そのときの医療のことを病態医学という。一方、未病の状態から病気にならないようにする、もしくは元気な元の状態に戻す医療のことを予防医学というが、少しずつ医療の中心は病態医学から予防医学へと移行している。

疲労は未病の代表的な概念である。疲労を科学の俎上に乗せて、私たちが健康に楽しく暮らせるようにするためにはどうすればいいかと考え、格闘した跡を示すこととする。

「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心身の活動能力・能率の減退状態である。「疲労」は独特の不快感、休養の願望、活動意欲の低下を伴うことが多く、これを「疲労感」と呼ぶ。このように、疲労は2つの概念で定義されている。

大阪地区のデータでは、約 56% の方が疲れていると訴えている。6 か月以上続く慢性疲労の状態の方が全体の 4 割近くいる。実は 4 割の中でその半分近くの方が能力の低下、しばしば休む、休職・退職、すなわちもともとできていたことができなくなるといったことが起こっている。急性疲労は一定期間の休息後に消失する正常な状態であるが、慢性疲労は通常の休息によっても消失しない状態である。慢性疲労は日常生活における活動を損なうだけでなく、多数の病気の下地（未病）であり、多数の疾患で見られる症状であり、様々な疾患や死亡の危険因子でもある。また、慢性疲労を訴える人も多く、慢性疲労のメカニズムを明らかにし、慢性疲労を克服するための対処法を開発することは非常に重要なことである。

違った角度から疲労を眺めると、疲労は休みを命じる重大な生体信号ということが分かる。サバンナでキリンがいるときには、ガイドは絶対にキリンを追いかけない

と言う。なぜかという、キリンには疲労感がほとんどないと言われているからである。キリンを深追いすると、キリンは全速力で走り、やがてはバタンと倒れる。様子を見に行ったら死んでいる。なぜかという、疲労を非常に感じにくいもしくは感じないために、命の限界を超えてまで無理をしてしまうからである。疲労は『休め』を命じる重要な生体警報（バイオアラーム）なのである。実際、疲労は、痛み、発熱と並んで三大バイオアラームの一つと言われている。

平成 11 年、私が大学院に入ったときに渡辺恭良先生が大阪市立大学医学部の教授に就任された。脳科学で非常に有名な先生で、私も脳にとっても興味を持っていた。そのとき疲労の研究をしておられ、脳科学の研究をしたかった私はちょっとがっかりしたような、寂しいような状況だった。しかしよくよく話を聞いたところ、疲労というのは奥深くて非常に面白いものだったため、結局今日まで疲労の研究を続けることとなった。

疲労は多面的な概念であり、簡単に解明できるものではないため、最初の 5 年間は基礎的な研究を行った。このような研究が評価され、平成 16 年に 21 世紀 COE プログラムが採択され、1 つ目の柱として国際疲労研究センター、2 つ目の柱として疲労クリニカルセンター、3 つ目の柱として抗疲労食薬環境空間開発センターを設立し、本格的な疲労研究が始まった。

まず 1 つ目の柱である国際疲労研究センターについて説明する。ここでは、疲労を客観的に計測し評価するための方法を確立することが重要な課題となった。疲労研究を科学の俎上に乗せるためには、疲労をきちんと数値化する必要がある。これは非常に難しい課題であった。一度、疲労をきちんと評価するようなものさしを開発することができるようになると、意外と簡単にその奥に潜む疲労のメカニズムを解明できた。私は、医療・医学の教科書に載るような学問分野にしようと精力的に研究を進めてきた。

疲労研究は、動物研究とヒト研究を両輪として進める

ことが肝要であるが、最初は動物実験が行われた。私が大学院に入って最初の難関は、疲労動物を作成することであった。当時、数多くの疲労動物モデルがあった。しかしながら、現代人のような慢性的な疲労の動物モデル、過労働動物モデルは皆無だった。そこで、ケージに普通なら床敷きに紙とか木くずを使うところ、1.5センチの水深の水を床敷きにして、そこでラットを5日間飼育した。そうすると、ラットは水が嫌いなのでこの状態では熟睡ができない、ずっとストレスがかかっている、床敷きに体を沈めて休むことができないという状態であった。体重の8%のおもりを尻尾につけ、そこで遊泳させ、これ以上泳げなくなるといった状態になるまでの時間を評価すると、1日、2日、5日と遊泳時間が短くなった。この5日間の水浸状態のラットを過労ラットと名付けた。

マイクロPETという小動物用のPETを使って、過労ラットで体の糖代謝を調べる検査を行ったところ、過労ラットでは脳の糖代謝が減少した。驚くべきことに、脳以外の糖代謝はほとんど落ちなかった。疲れると最初にダメージをくらはうのは脳だということがわかった。そのときに、脳に空胞変性、すなわちアポトーシスともネクロシスとも違う空胞がどんどん増えてきて突然細胞が死ぬという特異的な変化が見られた。

慢性疲労は、長期間の過労やストレスに起因する中枢神経系の炎症、酸化ストレス、およびエネルギー欠乏によって生じる。末梢組織と中枢神経系のどちらにおいても、炎症、酸化ストレス、およびエネルギー欠乏が引き起こされ、これらによって神経損傷が生じ、遂にはしん

どいときにも頑張ろうとする脳の促進システムの機能障害を招くことになる。末梢においては、カテコラミンと副腎皮質ステロイドであるコルチゾールが主要な役割を果たす。慢性疲労によって、交感神経系活動の増加と副交感神経系活動の低下が起こるが、交感神経末から放出されるカテコラミンは、末梢において炎症性サイトカインの放出を促進する。炎症性サイトカインは血液を介して脳に到達すると、炎症性のシグナル伝達経路を活性化させる。脳にあるミクログリア細胞は活性化され、それによって炎症カスケードが開始され、酸化ストレス、エネルギー代謝障害、神経栄養因子の産生低下、さらには神経可塑性の破壊が引き起こされる。また、視床下部-下垂体-副腎系の活性化は、炎症反応を阻害するコルチゾールの分泌を誘導するが、慢性ストレスの状況では視床下部-下垂体-副腎系の機能不全が生じ、免疫系はコルチゾール抵抗性となる。従って、慢性疲労による交感神経系活動の増加と副交感神経系活動の低下は、コルチゾール分泌の低下やコルチゾールの抗炎症効果に対する感受性の低下と相まって、中枢神経系における炎症反応の慢性的な活性化、酸化ストレス、エネルギー欠乏、および神経損傷を引き起こす。これらの末梢機構に加えて、慢性疲労は、中枢神経系内で直接の神経損傷を引き起こす。促進システムの亢進は、神経の活性化を生じ、グルタミン酸やアスパラギン酸といった興奮性アミノ酸の大量放出を誘導する。放出されたグルタミン酸は受容体に結合するが、受容体の活性化は細胞質内に遊離カルシウムの動員を引き起こす。過剰な細胞内カルシウム濃度の上昇は、カルシウム依存性酵素の過剰活性化を生じ

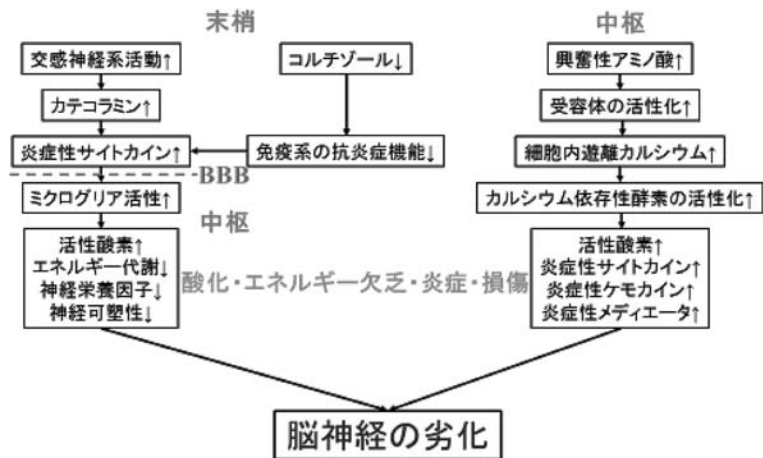


図1 過労の脳神経メカニズム

させ、炎症性サイトカイン、ケモカイン、炎症性メディエータ、活性酸素の生成をもたらす、炎症、酸化ストレス、およびエネルギー欠乏を引き起こす。このようにして、慢性疲労は、中枢神経系における炎症、酸化ストレス、およびエネルギー欠乏を誘発し、神経損傷、さらには促進システムの機能障害を引き起こすと考えられる。

これらの知見はあくまで動物によるもので、ヒトでは一体どういうことが起きているのかを知る必要があるため、ヒトを対象とした研究を始めた。

最初は急性精神的疲労の研究から始めた。現代人はコンピュータ作業をして疲れるということがよくあるので、パソコン課題を参加者に実施させた。ワーキングメモリーに関連する脳部位である前頭葉、なかでも前頭前野は脳の中で最後に発達し髄鞘化する部位なので、これらの部位は、疲れると真っ先にダメージを受けるだろうという仮説のもと、ワーキングメモリーが必要な課題である 2-back テストを研究対象者に実施させた。目の前のパソコンの画面に数字もしくはアルファベットが3秒ごとに出現する。そのとき、2・1・2・3・4・3と数字が画面出たとき、今出ている数字と2つ前の数字が同じだったら右のボタンを押す、違ったら左のボタンを押してもらおう。そのような課題を30分間実施してもらった。当然、参加者は疲れたと訴える。しかしながら、この2-back テストの結果を見て愕然とした。30分間正答率が下がらず、反応時間も遅くならなかった。すなわち、疲れてもパフォーマンスの低下が起こらなかった。疲労負荷中の自律神経のデータを評価すると、LF/HF という交換神経系活動の指標が時間の経過とともに増加していた。2-back テストをすることにより、潜在的にはパフォーマンスはどんどん落ちているのだが、パフォーマンスを下げないように、いわば頑張り系の神経を無理やり活性化させることによって何とかパフォーマンスを維持しているという仮説を考えることができた。後になってこの仮説が正しいということを証明することができた。

ここでの一番の問題点は、疲労することによってパフォーマンス、すなわち正答率や反応時間が悪化しないということであり、疲労を客観的に定量化することができない。疲労の客観的定量化ができなければ、科学的な研究を行えないため、様々な脳機能検査（認知機能検査）を行った。

疲労の定量化に成功した2つの課題を示す。パソコンの画面に信号機があり、その信号機の上に青という文字が出れば右のボタンを押す、赤という文字が出れば左のボタンを押すという課題である。一つ目は非常に素直な

課題で、青信号の上には青という文字が出ないし、赤信号の上には赤という文字が出ないという課題である。二つ目は青信号の上に赤という文字が出たり、赤信号の上に青という文字が出たりという文字と色が逆転していることがある課題である。2-back テスト前後にこれらの課題を実施したところ、一つ目の課題では前後で反応時間が長くなり、二つ目の課題では反応時間が長くなるだけでなく正答率まで下がるということが明らかとなった。

こうして精神的に疲労すると、選択的注意機能のみが特異的に低下することが分かった。疲労してもほとんどの脳機能が低下せず、選択的注意機能だけが低下するため大丈夫と思うかもしれないが、実はそこが落とし穴となっている。例えば、JR 西日本のデータによると、交通事故と関連のある脳機能はたった2つであり、それらは選択的注意機能の低下及び緊急時の対応能力の低下であった。疲労では残念ながら選択的注意機能が落ちる。疲れるとほぼふだんどおりのことができる。脳機能はほとんど落ちない。ただ、事故と関連のある脳機能は知らず知らずのうちに落ちるので、疲れているときには大丈夫、今までと同じようなことがちゃんとできるだろう、などと高をくくってしまうととんでもない事故や失敗を起こしてしまうことになるのだ。

このようにして、現在では疲労を主観的・客観的に評価する指標はたくさん開発されている。客観的評価指標は生理学的バイオマーカーと生化学的バイオマーカーに分類することができる。これらのなかで、ユニークなものを2つ紹介する。

疲労度計では、右手の人差し指と左の人差し指を挿入すると、高速フーリエ変換法と最大エントロピー法を用いた特殊なアルゴリズムで、今どれだけ疲労しているかを1分程度で測定することができる。

唾液を検査することで疲労を客観的に計測できることが分かっている。これは、東京慈恵医大の近藤教授が開発したものである。ヘルペスウイルス属のみが、私たちの体が危機的な状態になると、私たちの体を見捨て、隙あれば唾液を介して私たちより元気な人の体に移ろうとする特徴を有している。例えば、HHV-6では、通常の作業では唾液のウイルスの量は増加しないが、労働することで唾液のウイルスの量がポンと増加する。ただし、休息すると元のレベルに戻る。しかしながら、加重労働をしてしまうと、唾液のウイルスの量が増加するのみでなく休息をとっても唾液のウイルス量は減らない。このように、ヘルペスウイルス属の特性を利用した生化学

学的客観的疲労評価指標が開発されている。

疲労のメカニズムを明らかにするため、脳磁図、機能的MRI、PET、MRIなどの様々な脳イメージング技術を用いた研究を行ってきた。急性精神的疲労の結果を示す。30分間の2-backテスト前後で脳の状態の変化を評価した。課題前後で課題付随的に起こった変化である可能性を排除するため、課題前後でパフォーマンスも測定した。これは、先ほどの信号機課題を使って評価をした。疲労することにより、脳の活動が亢進することが分かった。このとき、脳の活動が亢進すればするほどパフォーマンスは低下した。したがって、脳の活動亢進が疲労の本態であることが示された。急性身体的疲労も同様の結果が得られた。

慢性疲労の研究というのは非常に難しい。元気なヒトを慢性疲労の状態にすることは倫理的に許されることではない。したがって、慢性疲労の指標との相関を調べることで慢性疲労の本態を間接的に明らかにしようと試みた。

私たちの目に外から光を入れたときの脳活動を観察したところ、慢性的に疲れば疲れるほど脳の活動が亢進することが分かった。慢性的に疲れている人は、ふだん日常生活をするだけで脳の中がいわば火事の状態になっていく。疲れば疲れるほどより疲れやすくなるという非常に危険な状態になるということが明らかになった。したがって、疲労の本態としては脳が火事のように活性化することが挙げられる。そのとき神経細胞が傷つき、炎症が起こるとともに、傷ついた細胞の修復エネルギーが不足するものと考えられる。

「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心身の活動能力・能率の減退状態である。「疲労」は独特の不快感、休養の願望、活動意欲の低下を伴うことが多く、これを「疲労感」と呼ぶ。このように、疲労は、2つの概念で定義されている。疲労に関してはこの2つ目の概念を考慮しないと、その本態をきちんと理解したことになる。

疲労感についての研究も数多く行った。ユニークな研究を1例示す。元気な人の写真を見たり、疲れている人の写真を見たりするとき、脳の活動がどのように異なるのかを評価した。疲れている人の写真を見たとき、12名中9名が脳の後帯状回という部位が活性化した。一方、元気な人の写真を見たときは、誰1人として後帯状回は活性化しなかった。以上より、後帯状回は、疲労感関連脳部位であることが示された。

ラマチャンドランのミラーボックスを用いて、さらな

る疲労を防ぎ、休息を促す脳内の神経システムである抑制システムの存在が示された。実験参加者は左手と右手をミラーボックスの穴に挿入する。右手にハンドグリップを持ち繰り返し把握してもらう。参加者がこの時右手を見るのではなく、鏡に映っている左手を見るのであれば、右手はハンドグリップを把握して疲労したとしても、自分の右手は疲れていないかのような錯覚をすることができる。実際に自分の右手が疲れていると思ったときの脳活動と、何かしんどいけども私の右手は全然疲れていないと思ったときの脳活動に違いがあるのか検討した。疲れていないと感じたときには、右手の握力があまり下がらない。さらに、ミラーボックスなしで右手が疲れていると思った場合右手を動かそうとするときの脳活動は疲労前後で下がったが、疲れていないと感じた場合には脳活動が下がらなかった。右手を握るときには脳が活動するが、疲れを感じると右手を握るという脳活動が減弱した。しんどいから休もうとする。実際に疲れていると思っていなかったら脳の活動が減らなかったことから、疲れると何とかして右手を動かさないようにしようというような抑制系の脳活動が起こったことが示唆された。疲れるということは、単に機能が落ちるだけでなく、右手の機能を落とさないようにするために、右手を動かさないようにする抑制系のシステムが働いていることが示された。

次に、急性疲労から慢性疲労に至るメカニズムを明らかにするため、パブロフの犬として有名な古典的条件付けの実験を行った。2-backテストをしているときに、背景でチンチンチンと音を鳴らした。そうすると、2-backテストを実施することによって疲労感が惹起された。一方では、背景音を鳴らすことだけで疲労感が惹起された。このとき後帯状回が活性化していた。以上のことから、疲労感は条件付けが可能であり、急性疲労から慢性疲労に至るメカニズムとして、疲労感の条件付けが関与していることが示唆された。身体的な疲労においても同様の結果が得られた。

慢性疲労のモデルとなるような疾患群である、慢性疲労症候群／筋痛性脳脊髄炎の患者を対象とした実験も行った。目を閉じた後に目を開けてもらうと、健常者も視覚野である後頭葉が活性化するが、慢性疲労症候群／筋痛性脳脊髄炎の患者では視覚野だけでなく脳全体が活性化した。すなわち、目を開けているだけで脳全体が火事場のような状態になることが明らかとなった。実際に慢性疲労症候群／筋痛性脳脊髄炎の患者では脳に炎症が生じ、脳が萎縮していることも示された。

PK 11195 という放射線で標識された化学物質を用いた PET 検査で、慢性疲労症候群／筋痛性脳脊髄炎の患者では脳に炎症が生じていることが分かった。PK 11195 は脳ミクログリアの活性化の指標である。脳のミクログリアが活性化すると脳に炎症が起こることが分かっているが、慢性疲労症候群／筋痛性脳脊髄炎の患者では脳の多くの部位でミクログリアが活性化していた。すなわち、脳のいろいろな部位で炎症を起こしているということ私たちは世界で初めて明らかにした。しかもそれぞれの脳部位の炎症の程度とそれぞれの臨床症状、例えば認知機能であったり、鬱状態であったり、痛みの程度に相関性が認められた。

慢性疲労症候群／筋痛性脳脊髄炎の患者に対して視覚探索課題を実施させた。課題を遂行するとともに健常者も慢性疲労症候群／筋痛性脳脊髄炎の患者も両方とも視覚野の活動は低下した。同時に MRI 撮像音が消えた瞬間の脳の活動を評価した。健常者では課題非関連脳部位である聴覚野の活動は変化しなかったが、慢性疲労症候

群／筋痛性脳脊髄炎の患者は視覚的な課題をしているにもかかわらず、課題非関連脳部位である聴覚野の活動が低下した。脳全体の活動を落とすような抑制システムの過剰亢進が慢性疲労症候群／筋痛性脳脊髄炎患者で明らかになった。

以上より慢性疲労のコア・メカニズムが明らかになった。オーバーワークすることによって活性酸素が発生する。それによって細胞がどんどん傷つく。一生懸命活動しているので、エネルギーがだんだん追いつかない。さらに傷を治すためにはさらにエネルギーが要るけれど、エネルギーをきちんと供給できないと、炎症や細胞の損傷がどんどん激しくなる。その結果として神経、内分泌、免疫、すなわち恒常性が落ちてゆき、ついには生体が重篤な状態になるというのが1つの側面である。

もう1つの側面としては、疲労したときにはそれ以上の疲労を防ぐための防衛反応が惹起される。この反応はとても大事なものではあるが、これが繰り返されることによって、条件付けされてしまう。すなわち、過剰防衛の状態となり、普段ならとても疲れることではないようなことをしても、とてもしんどいと感じるようになるのだ。

以下、これまでの話を整理することとする。疲労によって活動能力・効率の減弱が起きる。促進システムとは、疲労に抗って活動能力・効率を維持させようとする脳内の神経システムのことである。この促進システムの存在は、電気生理学的手法を用いた身体的疲労研究によって初めて示された。その後、促進システムの存在は、脳波、機能的 MRI、PET、脳磁図を用いた身体的疲労研究や脳磁図を用いた精神的疲労研究で相次いで示されており、大脳辺縁系、大脳基底核、視床、眼窩前頭野、前頭前野、および前帯状回から構成される再帰型神経回路

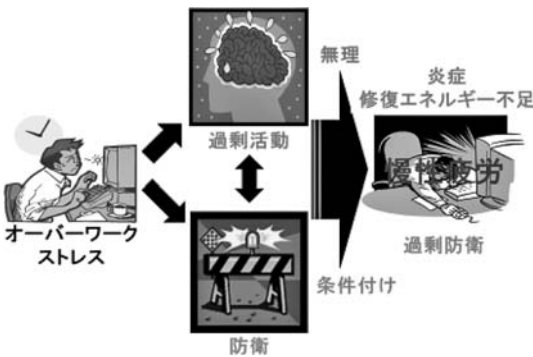


図2 慢性疲労への脳神経メカニズム

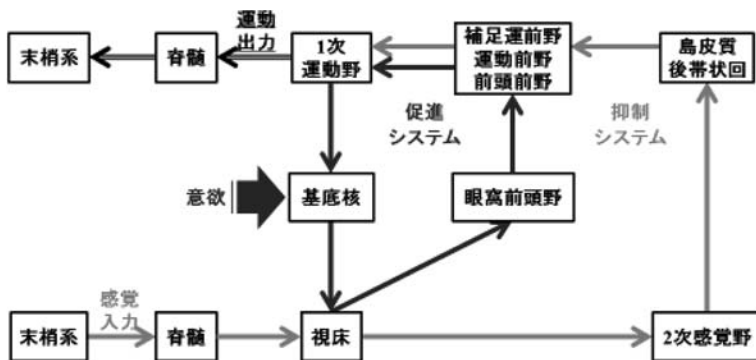


図3 疲労の神経回路

が促進システムを構成し、ドーパミン神経系を介した動機づけによる入力が増進システムを活性化することが明らかになった。

慢性疲労者における促進システムの機能障害は、慢性疲労による認知機能や自律神経系の変化から示唆される。ストループ試験は、提示される色と言葉の意味が異なる単語を提示する試験であるが、両者の違いによって脳内に葛藤が生じる。ストループ試験においては、前帯状回で葛藤の存在を検知し、前頭前野で葛藤に対応し適切な対処ができるように機能している。慢性疲労の程度とストループ試験の誤答率との間に正の相関を示したことから、慢性疲労では葛藤に対して正しく対応することができず、前帯状回や前頭前野の機能が障害されている可能性がある。また、慢性疲労の程度と副交感神経系活動の低下や交感神経系活動の亢進が関連することが報告されている。前帯状回や前頭前野を含む脳ネットワークは、自律神経系活動の調節に重要な役割を果たしており、加えて、交感神経系の皮質下にある興奮性回路は前頭前野の制御下にある。以上より、慢性疲労においては、線条体-視床-前頭葉から構成される神経回路、すなわち、促進システムが機能障害を起こしていることが示唆される。

促進システムとは、疲労に抗ってパフォーマンスを維持させようとする脳内の神経システムのことであるが、促進システムの活性化によってさらなる疲労が誘発されることになる。そこで、さらなる疲労を防ぎ、休息を促す脳内の神経システムが必要である。これが、抑制システムである。この抑制システムの存在は、電気生理学的手法を用いた身体的疲労研究によって初めて示された。その後、抑制システムの存在は、脳波、機能的MRI、脳磁図を用いた身体的疲労研究や脳磁図を用いた精神的疲労研究で相次いで示されている。身体作業中にパフォーマンスが低下したとき、島皮質における機能的MRI信号の増強が認められ、また、身体的疲労の増強に伴い脳磁図信号が島皮質から後帯状回へシフトすることが報告されている。加えて、疲労した表情をしている人々の写真を見ることによって、後帯状回が活動することが脳磁図で観察されている。以上のことから、島皮質や後帯状回を含む神経経路が抑制システムを構成していると考えられる。

身体的疲労や精神的疲労において、抑制システムが中枢性感作および古典的に条件付けすることが可能であることが示されている。身体的疲労研究では、条件刺激としてメトロノーム音、非条件刺激として疲労を誘発する

最大握力でのハンドグリップ試行が使用されている。この時、メトロノーム音はハンドグリップをする合図のキュー音とし、ハンドグリップのイメージ中の神経活動を脳磁図により評価している。条件付け課題終了後、メトロノーム音のハンドグリップキューを聞くだけで、主観的疲労は増加した。この現象は、研究参加者が身体的疲労の中枢性感作および古典的に条件付けられたことを示す。さらに、参加者に対して、身体的疲労の条件付けの後にメトロノーム音を聞きながらハンドグリップのイメージを実施させたところ、抑制システムを構成している後帯状回の活動が脳磁図で同定された。精神的疲労においても身体的疲労と同様に、中枢性感作および古典的条件付けが発現するとともに、条件付け課題終了後、抑制システムを構成する後帯状回と島皮質の活動が脳磁図で同定された。このように、反復的な疲労負荷の結果、抑制システムの中枢性感作および古典的条件付けが健康な参加者で生じることから、促進システムの機能障害に加えて、抑制システムの中枢性感作および古典的条件付けは、慢性疲労の発症に関与すると考えられる。

これまで脳科学研究の成果に基づき、慢性疲労の脳神経モデルが提案されている。過労やストレスによって急性に疲労した場合、急性疲労によるパフォーマンス能力の低下を補償し、パフォーマンスを維持するための努力が必要とされる。その際、中枢神経系の促進システムが活性化され、急性疲労によるパフォーマンスの低下は克服される。促進システムは、辺縁系、基底核、視床、眼窩前頭皮質、前頭前野皮質、および前帯状皮質から構成される再帰型神経回路であり、動機づけによる入力がこの系を活性化する。このような状態においては、さらなる疲労を回避するための休息をとるための警報信号(抑制システム)が作動する。抑制システムは島皮質と後帯状回を含む神経経路から構成される。過労やストレスが遷延すると、促進システムのさらなる活性化によって、炎症、酸化ストレス、エネルギー欠乏、遂には神経損傷が生じ、促進システムの機能不全を招く。中枢神経系において不安定性、脆弱性、および情報処理障害を呈することとなる。加えて、過労やストレスが遷延すると、抑制システムの中枢性感作および古典的条件付けをも招くことになる。この慢性疲労による抑制システムの中枢性感作および条件付けにより、休息をとるための警報信号が誤作動することになり、持続的で重度の疲労感と日常生活における機能障害を引き起こす。

これまで明らかにされた慢性疲労の神経メカニズムに基づいて、治療戦略を提案することができる。このよう

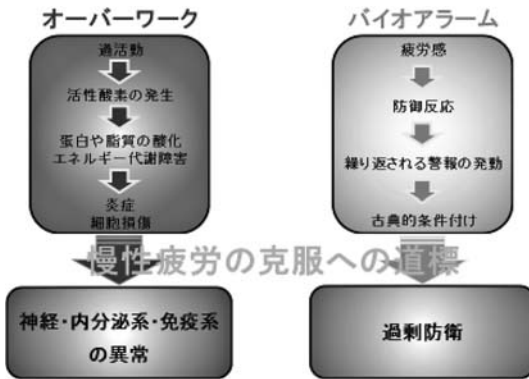


図4 慢性疲労のコア・メカニズム

にして提示された治療戦略は、慢性疲労の予防および再発の予防にも有用である。

第一に、促進システムの過剰な活性化、炎症、酸化ストレス、およびエネルギー欠乏が慢性疲労の病態に関与していることから、中枢性の過活動阻害作用、抗炎症作用、抗酸化作用、および中枢神経系におけるエネルギー産生支援作用を有する薬物や栄養素やビタミンなどの食品素材も、慢性疲労の治療に有用であると考えられる。

第二に、慢性疲労の発生には、過労やストレスが遷延することによる抑制システムの中樞性感作および古典的条件付けが関与するため、再条件付け療法と呼ばれる抑制システムの再条件付けは、抑制システムの持続的活性化を低下させ、ひいては慢性的な疲労感の低下や日常生活における機能障害を改善することが期待される。この再条件付け療法は、古典的条件付けの系統的脱感作療法を応用したものであり、慢性疲労者は、活動終了後に「不快な」疲労感が生じることなく、「心地よい」疲労感のみ生じるという範囲内において、精神的および身体的活動レベルを徐々に増加させる治療法である。

食品素材の抗疲労効果は、これまで数多くの報告がある。例えば、アップルフェノン、コエンザイム Q₁₀、茶カテキン、クロセチン、イミダゾールジペプチド（アンセリンおよびカルノシン）、チキンエッセンス、D-リボース、ビタミン B₁ 誘導体などの食品素材において抗疲労効果が明らかにされている。アップルフェノン、アスコルビン酸、コエンザイム Q₁₀、茶カテキン、クロセチン、イミダゾールジペプチド、およびチキンエッセ

スは素材が有する抗酸化作用を通して抗疲労効果を発現する一方、D-リボースやビタミン B₁ 誘導体は、中枢神経系におけるエネルギー産生支援作用を通して抗疲労効果を発現する。このうち、イミダゾールジペプチドは、酸化バイオマーカーを減弱し、炎症性サイトカインの上昇を抑え、疲労感と疲労時のパフォーマンス双方に効果がある抗疲労食品であることが判明し、イミダゾールジペプチド含有飲料などが新しく開発されている。逆に、カフェインは、摂取時の覚醒作用を通して疲労感の一時的な減弱を認めるものの、疲労そのものに対しては悪影響を与えることが示されている。

抗疲労試験の1例として、イミダゾールジペプチドの抗疲労効果に関する実験を示す。渡り鳥は何千キロも全く休まずに飛び続ける。回遊魚も、例えばマグロなら時速約 60 キロで休みなく泳ぎ続ける。鳥の胸肉や回遊魚の筋肉成分には、カルノシンやアンセリンなどのイミダゾールジペプチドが多く含まれている。イミダゾールジペプチドには抗酸化作用がある。活性酸素が生じてもすぐに消去する作用がある。さらに、摂取後消化・吸収されると血液中で一度アミノ酸に分解されるが、骨格筋で再びイミダゾールジペプチドに合成されるということがわかっている。そこで、プラセボ対照二重盲検クロスオーバー試験で科学的にイミダゾールジペプチドの抗疲労効果の有無を評価した。参加者に 10 秒間最大の力で自転車こがしたところ、身体的疲労休息後、回転数が減るところか逆に増えた、すなわちパワーアップしたということがわかった。疲労感も減弱した。尿中の酸化的ストレスの指標である 8-イソプロスタンを調べたところ、8-イソプロスタンの生成が抑えられることが明らかになった。したがって、イミダゾールジペプチドは酸化的ストレス、もしくは活性酸素を消去する機能を通して抗疲労効果が発現することが示された。

本講演では、脳科学研究の成果に基づく、慢性疲労の脳神経モデルを提示した。さらに、解明された慢性疲労の神経メカニズムに基づいて、慢性疲労の治療戦略を提示した。多くの食品素材が、慢性疲労の治療に有望であると考えられている。慢性疲労の仕組みを明らかにし、慢性疲労を克服するためには、今後も多くの研究が必要であるが、克服への道筋についての確かな指針が立てられつつある。