

トリプトファン研究の成果から見た中枢性／精神性疲労の誘発メカニズム

山下 雅俊・山本 隆宣

はじめに

現代社会の特徴でもある情報過多による昼夜逆転の生活や長時間労働によるワークライフバランスの変化は、慢性的な疲労を誘発し、人々の心身を疲弊させる。これは就労人口に対し、約60%のヒトが疲労を自覚し、その37%が半年以上持続する慢性的疲労¹に悩まされている(木谷, 2000)。このような状態は成人に限らず、小児にまで波及し、疲労を克服するためには、そのメカニズムを明らかにすることが重要である。

疲労とは、「連続的な身体的あるいは精神的負荷の蓄積により生じる一過性の運動パフォーマンスの低下や中枢神経系活動の抑制」と定義される。主に、疲労は肉体的疲労(末梢性疲労)、精神性疲労(中枢性疲労)、免疫学的疲労に分類できる。特に、中枢性疲労は慢性疲労症候群(Chronic fatigue syndrome: CFS)の病理的状态と関係し(Castell, Yamamoto, Phoenix & Newsholme, 1999), 認知機能の停滞, 社会生活の困難, 脳機能の障害を導く。例えば、不登校を含めた学童において、慢性的な睡眠障害を基盤とした中枢性疲労の罹患率は40%–80%を占め(Farmer, Fowler, Scourfield & Thapar, 2004; 三池, 2009), 就学の困難(Tomoda, Miike, Uezono & Kawasaki, 1994; Tomoda, Miike, Yonamine, Adachi & Shiraishi, 1997), 精神疾患の発症(Farmer et al., 2004; 三池, 2009), 脳機能の障害を生起することが報告されている(Tomoda, Miike, Yamada, Honda, Moroi, Ogawa, Ohtani & Morishita, 2000)。このように、多くの老若男女において、精神作業能力の低下を伴う中枢性疲労が存在し、休職(休学)あるいは退職(退学)に追い込まれることに加え、交通事故や産業事故の引き金ともなる。そこで、我々は脳神経系を主体とする疲労現象、即ち、中枢性疲労を誘発するメカニズムを解明するために、関与する脳内疲労物質の特定と精神機能との関係性を研究課題としている。そして、我々は脳内疲労物質の候補として、必須アミノ酸トリプトファンの運命に注目している。トリプトファンとは、生体の成長に必要なアミノ酸であり、肉類や魚類、乳製品に含まれる。しかし、トリプトファンの高含量摂取による好酸球増多筋痛症候群の発症など、トリプトファンには危険性もあり、我々の精神活動に支障を来す存在でもある。また、トリプトファンが前駆体であるセロトニンの脳内投与により、中枢性疲労の神経科学的特性に共通する睡眠の誘発や精神機能の変化が報告されており、脳内セロトニン濃度は血中トリプトファンの動態にも大きく影響する。即ち、トリプトファンやセロトニン生成のダイナミック

な変化により、中枢性疲労様症状が生起することを示唆する。以上から、トリプトファンが中枢性疲労のバイオアラーム機構の一翼を担うと考えられてきた。

疲労は社会的・経済的損失を招く社会問題であり、精神疾患を発症させる前病気段階でもある。従って、中枢性疲労の成因に関与する微細な神経回路の解明とその制御法を確立するには動物を用いた研究が必要不可欠であり、得られた知見はヒトの疲労現象を理解し、還元することができるかを考える重要な位置づけとなる。本稿ではラットやヒトを用いた中枢性疲労モデルを抜粋し、トリプトファンを中心とした分子・神経メカニズムや中枢性疲労発現の実験手法を紹介する。

トリプトファンの脳内移行と分枝鎖アミノ酸との競合

中枢性疲労の誘発機構として、Acworth, Nicholass, Morgan & Newsholme(1986)により提唱されたセロトニン仮説が最も有名である。セロトニンは末梢血管収縮に関与し、消化管に多く存在する(Rapport, Green & Page, 1984)。一方、脳神経系に存在するセロトニンは神経伝達物質としての役割を担い、睡眠-覚醒サイクル、体温調節や摂食行動に加え、精神機能にも深く関与する(Jacobs & Azmitia, 1992)。さらに、セロトニンは必須アミノ酸であるトリプトファンが前駆体であり、中枢性疲労もまた睡眠の誘発が現れるという共通のメカニズムが存在することから、これらは疲労物質候補として注目されてきた。

脳内セロトニン生成の律速段階はトリプトファン水酸化酵素の活性にある。遊離型トリプトファンは血中内でアルブミンとの結合型で存在し運搬されるが、脂肪酸もまたアルブミンに結合し輸送されている。しかし、長時間運動により血中遊離型脂肪酸濃度が上昇し、親和性がより高いアルブミンと脂肪酸の結合量が増加した結果、血中内に遊離型トリプトファンが増加する。また、同様の運動により血中内の分枝鎖アミノ酸がエネルギー源として利用される。トリプトファンと同様に、分枝鎖アミノ酸の脳内取り込みはアミノ酸トランスポーターの一種であるシステムL-アミノ酸トランスポーター(LAT-1)が利用される。従って、これらのアミノ酸は競合するため、トリプトファンの脳内への流入は分枝鎖アミノ酸濃度に依存することになる。

中枢性疲労の誘発メカニズムに関与する遊離型トリプトファンの運命

運動後疲労モデルラットにおいて、血中内の分枝鎖アミノ酸濃度が低下し、且つ遊離型トリプトファン濃度の上

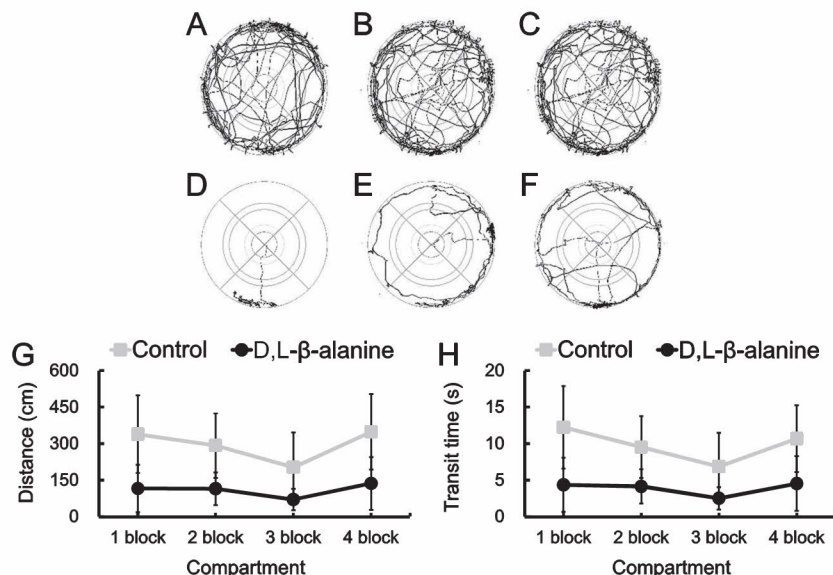


Figure 1 トリプトファン誘導体によるオープンフィールド内の移動軌跡 (A-F), 移動距離 (G) および移動時間 (H) の変化
Note: D,L-β-(1-naphthyl)alanine 投与群 (D-F) における移動軌跡は Control 群 (A-C) と比較し、抑制している。

昇により, LAT-1での競合に優勢となったトリプトファンは脳内に取り込まれ, 脳内の広範囲に亘りセロトニン生成を亢進させる (Acworth et al., 1986; Blomstrand, Perrett, Parry-Billings & Newsholme, 1989)。また, Yamamoto & Newsholme (2001) はトレッドミル走により疲労を課した無アルブミンラット (Nagase analbuminemic rat: NAR) とその Control である Sprague-Dawley ラット (SDR) の神経終末内 (シナプトゾーム) トリプトファン代謝物含量を検討した結果, NAR の脳・脊髄領域の広範囲でトリプトファンおよび5-ヒドロキシトリプトファン含量の増加を報告している。さらに, *in vivo* マイクロダイヤリシス法を用い, NAR と SDR の細胞外液トリプトファン動態を比較検討した結果, 疲労中の線条体内トリプトファン濃度は NAR で常時, 高レベルを維持し, 疲労の負荷に対して鋭敏に反応することを明らかにしている。また, このダイナミックな生化学的変化は疲労困憊に至るまでの時間にも表現され, NAR の持久力は SDR の71%にしか相当しなかった。

NAR は SDR に由来する高脂血症ラットの育成中に,

Nagase, Shimamune & Shumiya (1979) により発見された。NAR は遺伝的に血中内のアルブミンを欠損しているため, 60% のトリプトファンが血中に遊離型として存在している。この事実は SDR に比べ, NAR が疲労困憊に陥るための生理的特異性を兼ね備えていると推測できる。

このように, アルブミンの制御下でない NAR の遊離型トリプトファンの増加と脳内セロトニン代謝の亢進過程は, 中枢性疲労を誘発する機構として1つの証拠を示している。

ヒトにおける術後疲労時のトリプトファン動態の変化

ヒトの中枢性疲労研究においても, トリプトファンが疲労に対して鋭敏に反応することが確認されている。例えば, Yamamoto, Castell, Botella, Powell, Hall, Young & Newsholme (1997) は大腿骨骨折を有する高齢者を対象に, 術後療養期間における血中遊離型およびアルブミン結合型トリプトファン濃度を検討している。術後療養中2日目において術前と比較した結果, 遊離型トリプトファン濃度は上昇し, アルブミンへの結合親和性も低下していた。さら

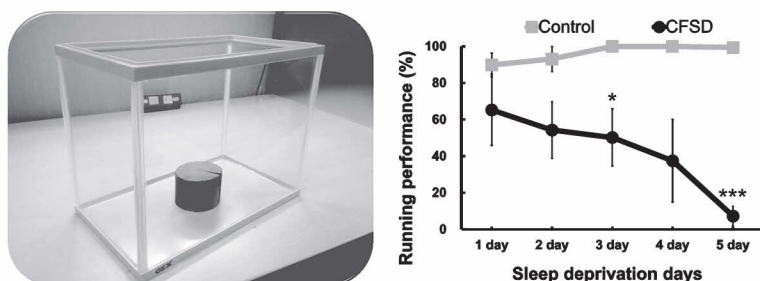


Figure 2 睡眠障害型中枢性疲労モデルの作製およびトレッドミルテストによる疲労レベルの評価 (Yamashita & Yamamoto, 2013より引用, 一部改変)

Note: 水深4.8 cmの観察箱において, 5日間飼育することで睡眠障害型中枢性疲労モデル動物を作製した。疲労レベルはトレッドミルテストにより測定した。データは平均値±標準誤差で示す。*** $p < .001$, * $p < .05$

に、分枝鎖アミノ酸との濃度比も有意に増加したことから、トリプトファンが脳内へ流入するための条件が整っていることを確認できる。そして、トリプトファンの役割における実験的証拠として、Lieberman, Corkin, Spring, Growdon & Wurtman (1982)の研究がある。Lieberman et al. (1982)はトリプトファンをヒトに投与した結果、眠気および疲労感の出現が認められたことを報告している。

また、中枢性疲労研究はヒトCFSの解明からも進められており、CFS患者には強い疲労感が長期に渡ることが知られている。この原因として、脳内神経伝達物質の合成低下、特に興奮性アミノ酸であるグルタミン酸の合成低下との関連性が考えられている。

Hopkins & Cole (1901)により、カゼイン(乳製品に含まれるたんぱく質)の腸液消化からトリプトファンが世界で初めて発見され、今日までに約100年経過する。その間、トリプトファンに関する見聞は深められてきた。トリプトファンは生体の成長に必要なアミノ酸であることから (Willcock & Hopkins, 1906; Osborne & Mendel, 1914; Harper, 1977)、トリプトファン高含量の食料品や医薬品が世界中のマーケットで販売され、一種の健康サプリメントとして爆発的な人気を博した。しかし、トリプトファン高含量摂取が原因である好酸球増多筋痛症候群に見られるように、トリプトファンには紛れもなく特異性と危険性が備わっている。さらに、これまでの研究成果から、必須アミノ酸トリプトファンは疲労物質的な側面も有し、日常生活において、我々の精神活動に支障を来す存在であることも忘れてはならない。

睡眠障害を背景とした中枢性疲労とそのモデル動物の作製

疲労と睡眠は表裏一体の関係にある。睡眠には深い徐派睡眠を含むNon-REM睡眠と、身体の休息や記憶の固定化を図るREM睡眠に分類される。これらは約90分周期で1日数回繰り返され、疲労した脳機能の回復に努めている。即ち、日中での膨大な情報処理により疲労した脳は睡眠を摂ることで初めて休息し、翌日の精神活動に備えている。ところが、睡眠不足は日中の眠気を招き、中枢性疲労の誘発による精神作業能力の低下、注意力や集中力の欠如を誘導し、交通事故や産業事故などの社会問題に繋がる。また、不登校児童において睡眠障害を基盤とした中枢性疲労の罹患率は40%–80%を占めるなど (Farmer et al., 2004; 三池, 2009)、睡眠障害を背景とした中枢性疲労は、社会生活を容易に破綻し、誰しもが発症し得る「前病気段階的疾患」としても考えられる。従って、睡眠障害を背景とした中枢性疲労の誘発機構を解明し、その制御法(予防と治療)を確立するためには、適切な動物モデルを必要とする。

そこで、我々はトリプトファン誘导体物質であるD,L- β

-(1-naphthyl)alanineを用いて、ラット脳内トリプトファンの薬理操作を行った。D,L- β -(1-naphthyl)alanineはトリプトファンからセロトニンを生成するためのトリプトファン水酸化酵素の活性を抑制することで、セロトニン生成を阻害し (Weicker & Struder, 2001)、Non-REM睡眠の増大とREM睡眠の減少を誘導する (Rogemont, Sarda, Gharib & Pacheco, 1988)。D,L- β -(1-naphthyl)alanine投与後の疲労度を評価するため、オープンフィールド内の自発行動量(移動距離、移動時間、移動軌跡)を測定した。D,L- β -(1-naphthyl)alanine投与群の移動距離、時間および軌跡はControl群と比較し、低下傾向であった (Figure 1)。以上より、D,L- β -(1-naphthyl)alanineはトリプトファンの増加を促し、睡眠リズムを変化させることで、中枢性疲労様症状を引き起こすことが可能であると考えられる。

さらに、ヒトにおける睡眠障害を背景とした特異的な精神性疲労をラットで再現するため、我々はラットに断眠疲労負荷法を課すことで誘起した。睡眠剝奪のため、ラットをプラットホームが固定された水深4.8 cmの観察箱で飼育した (Figure 2)。この断眠疲労負荷法はラットがREM睡眠時に筋弛緩状態になるとプラットホームから水中に落下し、覚醒状態となることを応用している。次に、疲労レベルは、15分間のトレッドミルテスト(速度:25 m/min)を用いて、そのランニング遂行率から算出した。断眠負荷3日目および5日目において、睡眠障害型中枢性疲労(CFSD)群のトレッドミルパフォーマンスはControl群と比較し、有意に抑制した (Figure 2)。以上より、トレッドミルテストから観察されたCFSD誘発性疲労は精神運動機能不全を伴い、複雑な疲労困憊状態を有している。

脳内トリプトファンおよびモノアミン代謝産物の動態

急性的あるいは長期的な運動負荷により、脳内の広範囲において、トリプトファン濃度の上昇とセロトニン生成の亢進を誘導する (Acworth et al., 1986; Blomstrand et al., 1989; Yamamoto et al., 1997)。

トリプトファン誘导体D,L- β -(1-naphthyl)alanineをラットに投与すると、Control群と比較し、視床下部内トリプトファン濃度は濃度上昇を呈したが、セロトニン濃度は濃度減少を呈した (Table 1)。Weicker & Struder (2001)はD,L- β -(1-naphthyl)alanineは、トリプトファン水酸化酵素の不活性化を誘導することで、セロトニン生成を阻害し、脳幹および線条体機能を抑制することを報告している。従って、D,L- β -(1-naphthyl)alanine投与による自発行動量の低下はセロトニンよりもむしろ、トリプトファン自体がそのトリガーとなることを示唆する。一方で、免疫学的疲労モデルを用いたセロトニン濃度低下による中枢性疲労仮説を報告したKatafuchi, Kondo, Take & Yoshimure (2005)の研究がある。D,L- β -(1-naphthyl)alanine投与によるセロトニン濃度の低下は、Katafuchi et al. (2005)の研究報告と一

Table 1 トリプトファン誘導体および睡眠障害型中枢性疲労モデルにおけるトリプトファンとモノアミン代謝産物の変化 (Yamashita & Yamamoto, 2013; Yamashita & Yamamoto, 2014より一部引用および改変)

Brain regions	Conditions	Alterations in tryptophan and monoamine metabolite (versus control)				
		Tryptophan	Serotonin	Kynurenic acid	Noradrenaline	Dopamine
Hypothalamus	D,L-β-(1-naphthyl)alanine i.p.	↑	↓		↓	↓
	CFSD	↑	↓	↑		
Hippocampus	D,L-β-(1-naphthyl)alanine i.p.					
	CFSD	↑	=	↑		
Striatum	D,L-β-(1-naphthyl)alanine i.p.					
	CFSD	=	↓	=		

Note: これらのデータはControl群との比較であり, 脳内各物質における↑は上昇, ↓は減少, =は変化なしを示す。なお, 空欄は未測定を示す。

致するが, 濃度上昇を生じたトリプトファンはその主な代謝経路であるキヌレニン経路に代謝される可能性を推測できる²。最近, ラットにキヌレニン経路内の最終代謝産物キヌレニ酸を投与するとレッドミル, オープンフィールド, モリス型水迷路課題におけるパフォーマンス成績を抑制することが報告されている (Yamamoto, Azechi & Board, 2012)。このように, D,L-β-(1-naphthyl)alanine投与により誘発された自発行動量の低下には, キヌレニ酸が関与していると考えられる。また, D,L-β-(1-naphthyl)alanine投与により, 視床下部内ノルアドレナリンおよびドーパミン濃度はControl群と比較し, 濃度減少を呈した (Table 1)。このようなドーパミン神経系の抑制は無動症や強硬症を生起し, 感覚-運動系機構を破綻させる (Marshall, Richardson & Teitelbaum, 1974)。これは, D,L-β-(1-naphthyl)alanineが運動実行系を担う視床下部-背側線条体-内

側淡蒼球回路を抑制していることを示唆する。さらに, Rassoulpour, Wu, Ferre & Schwarcz (2005)は線条体内キヌレニ酸濃度の上昇は, 細胞外液ドーパミンレベルを低下させることを報告している。このような知見は, トリプトファンおよびキヌレニ酸が脳機能や行動の抑制に関与することを示唆する。

トリプトファンからキヌレニ酸生成の亢進過程は中枢性疲労を増幅させる

我々は睡眠障害を基盤とした中枢性疲労を発現するCFSDモデルを用いて, 脳内各組織 (視床下部, 海馬, 線条体) のトリプトファン, セロトニンおよびキヌレニ酸濃度の変化を観察した。驚くべきことに, CFSDラットの視床下部や海馬の限定的な部位にのみ, トリプトファン濃度はControl群と比較し, 有意な濃度上昇を呈したが, セロ

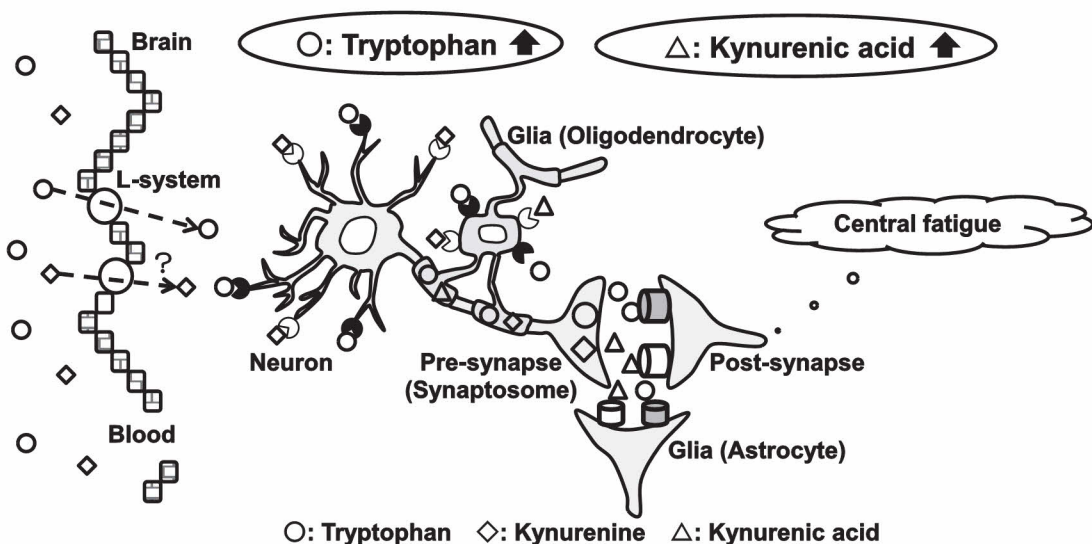


Figure 3 中枢性疲労の誘発メカニズムにおける末梢-中枢連関の仮説

Note: 末梢内で上昇した遊離型トリプトファンおよびキヌレニンは血液-脳関門を通過し, 脳内に流入後, トリプトファン濃度の上昇とキヌレニ酸生成の亢進を導く。これらはニューロン, あるいはグリアにアクセスし, 中枢性疲労を誘発後, 神経認知機能不全を引き起こすかもしれない。

トニン生成は亢進しなかった(Table 1)。ところが、CFSDラットの視床下部、海馬内キヌレン酸濃度はControl群と比較し、有意な濃度上昇を呈した(Table 1)。このように、CFSDが視床下部や海馬において、特異的なトリプトファン取り込みとキヌレン酸生成の亢進を誘導することを示唆する。また、視床下部は社会認知記憶、社会行動機能を担う(Dombret, Nguyen, Schakman, Michaud, Hardin-Pouzet, Bertrand & De Backer, 2012; Lopatina, Inzhutova, Salmina & Higashida, 2012)。電気生理学的に、トリプトファン濃度の上昇は縫線核ニューロンの発火を抑制する(Gallager & Aghajanian, 1976)。CFSDモデルにおけるトリプトファンレベルの上昇もまた、視床下部や海馬における神経発火を抑制しているかもしれない。さらに薬理的に、脳内キヌレン酸レベルの上昇はアンタゴニストとしてN-メチル-D-アスパラギン酸型グルタミン酸(NMDA)および α 7ニコチン型アセチルコリン(α 7nACh)受容体を抑制し、グルタミン酸レベルを減少させる(Hilmas et al., 2001; Schwarcz & Pellicciari, 2002; Wu, Pereira, Bruno, Pellicciari, Albuquerque & Schwarcz, 2010)。グルタミン酸レベルの低下は記憶-学習機能の抑制(Curzon, Anderson, Nikkel, Fox, Gopalakrishnan, Decker & Bitner, 2006)、トレッドミルパフォーマンスの低下(Yamamoto et al., 2012)、社会行動の障害(Iaccarino, Suckow, Xie & Bucci, 2013)に関連した認知・社会機能障害を引き起こす。CFSDモデルにおけるキヌレン酸レベルの上昇とそれに伴うグルタミン酸レベルの抑制は、視床下部機能を中心とした社会相互作用(Yamashita & Yamamoto, 2013)や精神運動活動における神経認知機能不全の根底をなすかもしれない。従って、トリプトファン脳内取り込みの上昇とキヌレン酸生成の亢進が、中枢性疲労における増幅効果を生起することを示唆する(Yamashita & Yamamoto, 2014)。さらに、疲労におけるキヌレン酸の役割について、Coppola, Wenner, Ilkayeva, Stevens, Maggioni, Slotkin, Levin & Newgard(2013)の研究がある。Coppola et al.(2013)は、運動誘発性疲労モデルに分枝鎖アミノ酸を投与した結果、脳内キヌレン酸濃度の上昇を抑制することを報告している。このような研究成果は、中枢性疲労により誘発された神経認知機能不全におけるトリプトファン-キヌレン酸経路の重要な役割を定義する直接的な証拠である。

今後の課題と展望

中枢性疲労はCFSの病理的状态に関係し、精神疾患の発症を導く「前病気段階」である。その危険性は多くの老若男女に認められ、驚くべきことは、未来を担う子どもにも及ぶことである。従って、心理的・社会的問題として、中枢性疲労の存在は無視できないものである。

本稿では、中枢性疲労メカニズムの研究成果について、概観してきた。その成果により、疲労物質候補として、トリプトファンが特定されている。トリプトファンは生体の成長に必要なアミノ酸の一つでありながら、特異性と危険性を併せ持つ。従来の中枢性疲労研究では、急性運動や術後経過に見られるように、脳内に移行した遊離型トリプトファンにより、脳内セロトニン生成が亢進した結果、中枢性疲労を生起すると考えられてきた。しかしながら、脳内に取り込まれたトリプトファンの95%がキヌレン酸経路に代謝されるように、中枢性疲労の誘発メカニズムにトリプトファン-キヌレン酸経路の関与も指摘されている。例えば、キヌレン酸投与実験による自発行動量や記憶成績の低下(Yamamoto et al., 2012)、運動疲労(Coppola et al., 2013)や断眠疲労(Yamashita & Yamamoto, 2014)における脳内トリプトファンとキヌレン酸濃度の上昇は、中枢性疲労の誘発機構を説明する上での証拠を示している。

このように、約100年の歴史を持つトリプトファン研究から、トリプトファンが持つ意外性と危険性について紹介してきたが、それでもなお、多くの問題と仮説が存在する。第一に、トリプトファンは血液-脳関門上(血管内皮細胞膜)に発現するLAT-1を介し、容易に脳内に移行する。そして、脳内に取り込まれたトリプトファンは神経終末上の細胞膜に発現する高親和性輸送系により、神経細胞(ニューロン)にアクセスし、精神機能に影響する。このように、トリプトファンの運命はLAT-1により制御されている。また、Friedman, Kaufer, Shemer, Hendler, Soreq & Tur-Kaspa(1996)やEsposito, Gheorghe, Kandere, Pang, Connolly, Jacobson & Theoharides(2001)の研究から、心理社会的ストレスや疲労状態により、血液-脳関門の透過性は上昇することが報告されている。即ち、遊離型トリプトファンのほとんどが透過性を増した血液-脳関門を直接、通過することが考えられる。従って、中枢性疲労モデルを用いて、血液-脳関門の透過性を検討すると同時に、血液-脳関門上を直接、バリアするような改善薬(予防と治療)の開発が重要であると考えられる。第二に、脳に移行し、過剰状態にあるトリプトファンがそれ以後、どのような神経回路で中枢性疲労を引き起こしているかという問題である。即ち、中枢神経内に存在するニューロンは全体の約10%程度になり、残りの90%は神経膠細胞(グリア)で構成されている(Allen & Barres, 2009)。グリアにはアストロサイト、オリゴデンドロサイト、ミクログリアが存在し(Allen & Barres, 2009)、これらはニューロンの支持細胞(縁の下の力持ち)として考えられてきた。しかし、最近の研究成果から、グリアは特異的に生理的調節機能を担うことが明らかになり、様々な物質の分泌やニューロンの活動調節を行いながら、精神機能に深く関与することが報告されている(Barres & Raff, 1999; Allen & Barres, 2009; Fields, 2013)。さらに、トリプトファン代謝産物はグリアで産生されているとの報告もある(Schwarcz & Pellicciari, 2002; Wejksza, Rzeski,

Okuno, Kandefler-Szerszen, Albrecht & Turski, 2005)。即ち、中枢性疲労の誘発メカニズムとして、末梢中の遊離型トリプトファンが脳内に移行した後、どのような運命を辿るのか、あるいは、トリプトファンを含めたその代謝産物がグリア内で既にストックされた状態なのか、全くの未踏の領域である。このように、末梢-中枢連関のダイナミックな特性が中枢性疲労の誘発メカニズムを解明する上での鍵となるかもしれない(Figure 3)。

中枢性疲労は社会生活の障害を導く基盤である。中枢性疲労研究は、その病理的危険性に対処し、社会に潜む心の問題の科学的解明に寄与するものと考ええる。

文献

- Acworth, I., Nicholass, J., Morgan, B., & Newsholme, E. A. (1986). Effect of sustained exercise on concentrations of plasma aromatic and branched-chain amino acids and brain amines. *Biochemical and Biophysical Research Communications*, **137**, 149-153.
- Allen, N. J., & Barres, B. A. (2009). Neuroscience: Glia – more than just brain glue. *Nature*, **457**, 675-677.
- Barres, B. A., & Raff, M. C. (1999). Axonal control of oligodendrocyte development. *The Journal of Cell Biology*, **147**, 1123-1128.
- Blomstrand, E., Perrett, D., Parry-Billings, M., & Newsholme, E. A. (1989). Effect of sustained exercise on plasma amino acid concentrations and on 5-hydroxytryptamine metabolism in six different brain regions in the rat. *Acta Physiologica Scandinavica*, **136**, 473-481.
- Castell, L. M., Yamamoto, T., Phoenix, J., & Newsholme, E. A. (1999). The role of tryptophan in different conditions of stress. *Advances in Experimental Medicine and Biology*, **467**, 697-704.
- Coppola, A., Wenner, B. R., Ilkayeva, O., Stevens, R. D., Maggioni, M., Slotkin, T. A., Levin, E. D., & Newgard, C. B. (2013). Branched-chain amino acids alter neurobehavioral function in rats. *American Journal of Physiology-Endocrinology Metabolism*, **304**, E405-413.
- Curzon, P., Anderson, D. J., Nikkel, A. L., Fox, G. B., Gopalakrishnan, M., Decker, M. W., & Bitner, R. S. (2006). Antisense knockdown of the rat alpha7 nicotine acetylcholine receptor produces spatial memory impairment. *Neuroscience Letters*, **410**, 15-19.
- Dombret, C., Nguyen, T., Schakman, O., Michaud, J. L., Hardin-Pouzet, H., Bertrand, M. J., & De Backer, O. (2012). Loss of Maged1 results in obesity, deficits of social interactions, impaired sexual behavior and severe alteration of mature oxytocin production in the hypothalamus. *Human Molecular Genetics*, **21**, 4703-4717.
- Esposito, P., Gheorghe, D., Kandere, K., Pang, X., Connolly, R., Jacobson, S., & Theoharides, T. C. (2001). Acute stress increases permeability of the blood-brain barrier through activation of brain mast cells. *Brain Research*, **888**, 117-127.
- Farmer, A., Fowler, T., Scourfield, J., & Thapar, A. (2004). Prevalence of chronic disabling fatigue in children and adolescents. *The British Journal of Psychiatry*, **184**, 477-481.
- Fields, R. D. (2013). Neuroscience: Map the other brain. *Nature*, **501**, 25-27.
- Friedman, A., Kaufer, D., Shemer, J., Hendler, I., Soreq, H., & Tur-Kaspa, I. (1996). Pyridostigmine brain penetration under stress enhance neuronal excitability and induces early immediate transcriptional response. *Nature Medicine*, **2**, 1382-1385.
- Gallager, D. W., & Aghajanian, G. K. (1976). Inhibition of firing of raphe neurons by tryptophan and 5-hydroxytryptophan: blockade by inhibiting serotonin synthesis with Ro-4-4602. *Neuropharmacology*, **15**, 149-156.
- Harper, A. E. (1977). Human amino acid and nitrogen requirements as the basis for evaluation of nutritional quality of protein, in Food Proteins. by Whitaker, J. R., & Tannenbaum, S. R. (Eds). Avi Publishing Co., Inc., Westport, Pp. 363-386.
- Hilmas, C., Pereira, E. F., Alkondon, M., Rassoulpour, A., Schwarcz, R., & Albuquerque, E. X. (2001). The brain metabolite kynurenic acid inhibits alpha7 nicotinic receptor activity and increases non-alpha7 nicotinic receptor expression: physiopathological implications. *The Journal of Neuroscience*, **21**, 7463-7473.
- Hopkins, F. G., & Cole, S. W. (1901). A contribution to the chemistry of proteids. Part I. A preliminary study of a hitherto undescribed product of tryptic digestion. *The Journal of Physiology*, **27**, 418-428.
- Iaccarino, H. F., Suckow, R. F., Xie, S., & Bucci, D. J. (2013). The effect of transient increases in kynurenic acid and quinolinic acid levels early in life on behavior in adulthood: Implications for schizophrenia. *Schizophrenia Research*, **150**, 392-397.
- Jacobs, B. L., & Azmitia, E. C. (1992). Structure and function of the brain serotonin system. *Physiological Reviews*, **72**, 165-229.
- Katafuchi, T., Kondo, T., Take, S., & Yoshimura, M. (2005). Enhanced expression of brain interferon- α and serotonin transporter in immunologically induced fatigue in rats. *European Journal of Neuroscience*, **22**, 2817-2826.
- 木谷照夫 (2000). 疲労の実態調査と健康づくりのための疲労回復法に関する研究(厚生省) 平成11年度研究業績報告.
- Lieberman, H. R., Corkin, S., Spring, B. J., Growdon, J. H., & Wurtman, R. J. (1982). Mood, performance, and pain sensitivity: changes induced by food constituents. *Journal of Psychiatric Research*, **17**, 135-145.
- Lopatina, O., Inzhutova, A., Salmina, A. B., & Higashida,

- H. (2012). The roles of oxytocin and CD38 in social or parental behaviors. *Frontiers in Neuroscience*, **6**, 182.
- Marshall, J. F., Richardson, J. S., & Teitelbaum, P. (1974). Nigrostriatal bundle damage and the lateral hypothalamic syndrome. *Journal of Comparative & Physiological Psychology*, **87**, 808-830.
- 三池輝久 (2009). 小児型慢性疲労症候群と不登校 医学のあゆみ, **228**, 710-716.
- Nagase, S., Shimamune, K., & Shumiya, S. (1979). Albumin-deficient rat mutant. *Science*, **205**, 590-591.
- Osborne, T. B., & Mendel, L. B. (1914). Amino acids in nutrition and growth. *The Journal of Biological Chemistry*, **17**, 325-349.
- Rapport, M. M., Green, A. A., & Page, I. H. (1948). Crystalline serotonin. *Science*, **108**, 329-330.
- Rassoulpour, A., Wu, H. Q., Ferre, S., & Schwarcz, R. (2005). Nanomolar concentrations of kynurenic acid reduce extracellular dopamine levels in the striatum. *Journal of Neurochemistry*, **93**, 762-765.
- Rogemont, C., Sarda, N., Gharib, A., & Pacheco, H. (1988). Change in the rat sleep-wake cycle produced by D,L-bate-(1-naphthyl)alanine, a tryptophan analog. *Neuroscience Letters*, **93**, 287-293.
- Schwarcz, R., & Pellicciari, R. (2002). Manipulation of brain kynurenines: Glial target, neuronal effect, and clinical opportunities. *Perspectives in Pharmacology*, **303**, 1-10.
- Tomoda, A., Miike, T., Uezono, K., & Kawasaki, T. (1994). A school refusal case with biological rhythm disturbance and melatonin therapy. *Brain & Development*, **16**, 71-76.
- Tomoda, A., Miike, T., Yonamine, K., Adachi, K., & Shiraiishi, S. (1997). Disturbed circadian core body temperature rhythm and sleep disturbance in school refusal children and adolescent. *Biological Psychiatry*, **41**, 810-813.
- Tomoda, A., Miike, T., Yamada, E., Honda, H., Moroi, T., Ogawa, M., Ohtani, Y., & Morishita, S. (2000). Chronic fatigue syndrome in childhood. *Brain & Development*, **22**, 60-64.
- Weicker, H., Struder, H. K. (2001). Influence of exercise on serotonergic neuromodulation in the brain. *Amino acid*, **20**, 35-47.
- Wejksza, K., Pzeski, W., Okuno, E., Kandeferszyszen, M., Albrecht, J., & Turski, W. (2005). Demonstration of kynurenine aminotransferases I and II and characterization of kynurenic acid synthesis in oligodendrocyte cell line (OLN-93). *Neurochemical Research*, **8**, 963-968.
- Willcock, E. G., & Hopkins, F. G. (1906). The importance of individual amino acids in metabolism: Observations on the effect of adding tryptophane to a diet in which zein is the sole nitrogenous constituent. *The Journal of Physiology*, **35**, 88-102.
- Wu, H. Q., Pereira, E. F., Bruno, J. P., Pellicciari, R., Albuquerque, E. X., & Schwarcz, R. (2010). The astrocyte-derived alpha7 nicotinic receptor antagonist kynurenic acid controls extracellular glutamate levels in the prefrontal cortex. *Journal of Molecular Neuroscience*, **40**, 204-210.
- Yamamoto, T., & Newsholme, E. A. (2001). Tryptophan modulates striatal serotonergic activity relative to fatigue. *Amino acids*, **21**, 55.
- Yamamoto, T., Azechi, H., & Board, M. (2012). Essential role of excessive tryptophan and its neurometabolites in fatigue. *The Canadian Journal of Neurological Sciences*, **204**, 40-47.
- Yamamoto, T., Castell, L. M., Botella, J., Powell, H., Hall, G. M., Young, A., & Newsholme, E. A. (1997). Changes in the albumin binding of tryptophan during postoperative recovery: a possible link with central fatigue? *Brain Research Bulletin*, **43**, 43-46.
- Yamashita, M., & Yamamoto, T. (2013). Establishment of a rat model of central fatigue induced by chronic sleep disorder and excessive brain tryptophan. *Japanese Journal of Cognitive Neuroscience*, **15**, 67-74.
- Yamashita, M., & Yamamoto, T. (2014). Tryptophan and kynurenic acid may produce an amplified effect in central fatigue induced by chronic sleep disorder. *International Journal of Tryptophan Research*, **7**, 9-14.

注

¹ 慢性疲労症候群(Chronic fatigue syndrome: CFS)とは、健康状態のヒトが社会的、物理的、化学的ストレスなどの要因により、突如、激しい全身倦怠感に襲われ、その後、強い疲労感と共に微熱、頭痛、認知障害、抑うつなどの精神症状が長期的に持続し、健全な社会生活を送ることのできない疾患である。2014年9月8日付の朝日新聞掲載の記事でも、日本国内のCFS患者は約30万人にも上ると紹介されている。

² 哺乳類において、セロトニン生成以外に、脳内に取り込まれたトリプトファンの95%がキヌレニン経路を介し、キヌレニン酸およびキノリン酸へ代謝される(Schwarcz & Pellicciari, 2002)。キノリン酸はN-メチル-D-アスパラギン酸型グルタミン酸(NMDA)受容体のアゴニストとして作用し、キヌレニン酸はNMDAおよび α 7ニコチン型アセチルコリン(α 7nACh)受容体のアンタゴニストとして作用する(Hilmas, Pereira, Alkondon, Rassoulpour, Schwarcz & Albuquerque, 2001; Schwarcz & Pellicciari, 2002)。

The mechanism of central fatigue disclosed by the history of tryptophan research in human and rats

Masatoshi YAMASHITA and Takanobu YAMAMOTO

Abstract

Central fatigue is implicated in clinical conditions such as chronic fatigue syndrome, and leads to reduced cognitive function, disrupted social life, and impaired brain functions. In adults, these conditions can result in retirement or suspension from work. Similarly, the prevalence of central fatigue that is induced by chronic sleep disorders in schoolchildren has been reported at 40–80%, children are occasionally excused from school, and brain function can become disrupted. Studies have reported that an increase in plasma concentration of free tryptophan can result in postoperative or exercise-induced fatigue in human and rats. Additionally, more free tryptophan crosses the blood-brain barrier in the brain, and leads to higher levels of serotonin. In mammals, outside of serotonin synthesis, the vast majority of tryptophan is metabolized via the kynurenine pathway into kynurenic acid and quinolinic acid. Very recently, injection of kynurenic acid was shown to impair rat performance in the running, open-field, and Morris water-maze tests. Moreover, we have been provided that increased tryptophan concentration in the brain and subsequently synthesized kynurenic acid may produce an amplified effect that induces central fatigue induced by chronic sleep disorder and possibly directly lead to social-interaction deficits. The role of kynurenic acid in fatigue that we report is supported by the recent findings that administration of a branched-chain amino acid in rats not only lowered exercise-induced fatigue but also reduced the higher concentration of kynurenic acid in the brain. However, the crosstalk between excessive brain tryptophan-kynurenic acid and neuron-glia network in central fatigue remains to be explored further.

Keywords: sleep disorder, central fatigue, tryptophan