

令和 6 年 6 月 20 日現在

機関番号：32622

研究種目：基盤研究(C)（一般）

研究期間：2018～2023

課題番号：18K08186

研究課題名（和文）慢性閉塞性肺疾患での情動系神経ネットワークの解析と身体活動性低下との関連性の解明

研究課題名（英文）Emotional neural network and its association with reduced physical activity in COPD

研究代表者

泉崎 雅彦（IZUMIZAKI, Masahiko）

昭和大学・医学部・教授

研究者番号：20398697

交付決定額（研究期間全体）：（直接経費） 1,800,000円

研究成果の概要（和文）：慢性閉塞性肺疾患（COPD）患者と高齢健常者を対象とし、安静時fMRIでの脳の機能的接続性解析とMRIでの脳局所体積測定を行った。安静時fMRIの結果、COPD患者で左海馬と右感覚運動領域および左右の海馬間の機能的接続性が低下しており、COPDに脳内ネットワークの変化が生じていることが示唆された。また、呼吸機能、脳局所体積、精神疾患傾向の関係性をパス解析で検証した結果、COPD患者群では%FEV1の低下が脳梁膝部の体積減少を介してうつ病傾向の上昇に関連するモデルが最も高い適合度を示した。病期の進行に伴う脳梁膝部の萎縮が、左右の情報伝達を低下させ、うつ病傾向の上昇に関連する可能性が示唆された。

研究成果の学術的意義や社会的意義

本研究は、COPDにおける中枢疾患の発症リスクに関する新たな知見を提供するものである。安静時fMRIを用いてCOPD患者の脳内ネットワークの変化を明らかにし、海馬と他の脳領域との機能的接続性の低下が生じていることを示した。さらに、気流閉塞の進展とうつ病傾向の悪化の関係には、脳梁膝部の萎縮が介在することを見出した。これらの知見は、COPDにおける中枢疾患の発症メカニズムの理解を深め、新たな治療アプローチの開発に貢献することが期待される。また、早期発見・早期介入による合併症予防と適切な疾患管理につながる可能性がある。

研究成果の概要（英文）：We employed resting-state fMRI to analyze brain functional connectivity (FC) and MRI to measure regional brain volumes in COPD patients and healthy elderly individuals. Our resting-state fMRI results suggest that COPD patients experience alterations in brain networks, as evidenced by decreased FC between the left hippocampus and the right sensorimotor region, as well as between the left and right hippocampi. Path analysis to explore the relationships among respiratory function, regional brain volumes, and psychiatric tendencies revealed that in COPD patients, the model with the highest goodness of fit indicated that a decline in %FEV1 was associated with increased depressive tendencies. This association was mediated by decreases in the volume of the genu of the corpus callosum. These findings suggest that as COPD progresses, atrophy of the genu of the corpus callosum may lead to decreased interhemispheric communication, potentially contributing to a rise in depressive tendencies.

研究分野：生理学、呼吸器内科学

キーワード：COPD 機能的磁気共鳴画像 接続性解析 うつ病傾向

様式 C-19、F-19-1、Z-19 (共通)

1. 研究開始当初の背景

慢性閉塞性肺疾患 (COPD) は全身性疾患と認識され、多方面からの病態解明が進んでいるが、COPD の中枢神経系に関する検討は少なく、行動科学的な治療の介入を支持する神経生理学的基盤の構築は課題である。COPD 患者では身体活動性が低下し、これは COPD の最も独立した予後規定因子である。運動能力の指標は、運動の最大能力である運動耐容能から、日常の運動量である身体活動性を重視するようになってきた。

COPD の最も特徴的な症状は、慢性的で進行性の呼吸困難であり、呼吸に伴う不快感の主観的な経験とされ、感覚的な強弱と情動的な不快の要素を併せ持つ。運動耐容能は維持されるも、呼吸困難の回避のため、身体活動性が低下する患者が存在し、これはデコンディショニングを招き、呼吸困難と QOL の増悪の悪循環に陥る。

2017 年に von Leupoldt らは、課題遂行型 functional magnetic resonance imaging (fMRI) の手法により、COPD 患者では情動に関連する脳領域の賦活性が高いことを明らかにした。特に、呼吸困難誘発の予期時における不快情動の中枢である扁桃体と海馬の強い賦活は、行動回避と身体活動性の低下に直結しうる知見であり、COPD 患者における情動に関連する脳領域を中心とした脳内ネットワークの変化を示唆する興味深いデータである。

脳内ネットワークの新しい研究手法として、安静時 fMRI を用いた研究が注目されている。これは特定の課題を行わずに安静にしている間の脳活動を測定し、各脳領域間での MRI 信号の同期性を機能的接続性として定量化する手法である。呼吸困難と同様に不快情動を伴う感覚である「痛み」の研究分野では、安静時 fMRI の研究により、慢性的な痛みのある患者で、情動に関連する脳領域間での機能的接続性の高まりが多く報告されている。このような機能的接続性の変化は、痛み関連の脳内ネットワークの過敏化を招き、痛みの増加につながるとされる。

慢性的な痛みのある疾患での中枢機構の解明が進んでいることをふまえ、慢性的な呼吸困難が主症状である COPD を研究対象とし、COPD 患者における脳領域間の関連性について検討することは意義があると考えられた。

2. 研究の目的

(1) COPD 患者では呼吸困難誘発の予期時における不快情動の中枢である扁桃体と海馬の強い賦活が報告されている。COPD 患者で安静時 fMRI を施行し、各脳領域間の機能的接続性を定量化し、安静時 fMRI を用いて COPD の脳内ネットワークを解析し、対照群との差異を明らかにする。これによって、COPD 患者は情動に関連する脳領域間の機能的接続性が高いのか明らかにすることを目的とする。これにより、COPD への行動科学的介入の合理性を説明する科学的基盤形成の一端を担う。

(2) COPD における精神疾患の併存率の高さが報告されており、不安障害や抑うつ障害などの精神疾患が COPD の予後に悪影響を及ぼすことがある。COPD 患者における脳領域と精神疾患傾向の関連について検討することは意義があると考えられる。そこで、COPD における脳の構造的変化と精神疾患傾向の関係性について検討を行い、呼吸機能の低下が直接的に脳の構造的変化や精神疾患傾向に影響を及ぼすのか、あるいは呼吸機能と精神疾患傾向の間に介在する脳部位が存在するのかについて明らかにする必要がある。これらの点を踏まえ、本研究では COPD 患者と年齢をマッチさせた高齢健常者を対象とし、パス解析を用いて、呼吸機能、脳局所体積、精神疾患傾向の関係性を同時に分析し、呼吸機能と精神疾患傾向の間に介在する脳部位を特定することを目的とし、COPD における中枢での病態解明と治療介入の糸口を探る。

3. 研究の方法

(1) 本研究では、20 人の COPD 患者と年齢をマッチさせた高齢健常者 25 名を対象とした。MRI 撮像には、3 テスラの MRI スキャナーを使用した。安静時 fMRI は、心拍波と呼吸を同時に記録しながら、4 分 30 秒間撮像した。データ解析には、関心領域間の機能的接続性解析を行った。fMRI データの前処理と解析を行うための専用ソフトウェアである CONN ツールボックスを用いて、左海馬と他の脳領域間の機能的接続性を計算した。関心領域間の機能的結合性解析の手順は以下の通りである。まず、左海馬を関心領域として設定し、もう一方の領域は 116 に分割された全脳をその機能的接続性の関心領域として設定した。次に、各関心領域における Blood Oxygenation Level Dependent (BOLD) 信号を経時的に抽出し、2 つの関心領域の時系列的デー

夕間の相関係数を計算した。そして、全ての脳領域の組合せにおいて相関係数の有意性を統計学的に解析し、脳全体の機能的接続性マップを作成した。得られた機能的接続性マップを用いて、COPD患者と対照の高齢健常者の間で、左海馬と他の脳領域間の機能的接続性を比較した。

(2) 本研究では、COPD患者19名と年齢をマッチさせた高齢健常者24名を対象とし、呼吸機能、MRIで測定した脳局所体積、精神疾患傾向の関係性を同時に解析することで、呼吸機能と精神疾患傾向の間に介在する脳部位の特定を目的とした。呼吸、脳、精神疾患傾向の3者間の関係を同一サンプルで解析し、それぞれの因果関係をより適切に解析し、さらに、COPD患者群と健常者群を比較することで、疾患特有の関係性を検討した。

評価項目は以下の3つに分類される。

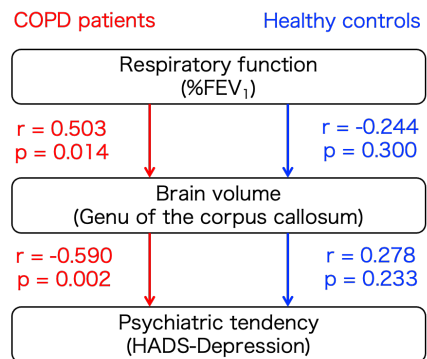
- 1) 基本情報と呼吸機能：年齢、性別、身長、体重、Body Mass Index (BMI)、教育歴、喫煙歴、Forced Vital Capacity (FVC)、Forced Expiratory Volume in 1 second (FEV1)、%FEV1
- 2) 脳体積：帯状皮質、海馬、扁桃体、視床下部、島皮質の左右それぞれと、脳梁(体部、膨大部、膝部)を関心領域として設定した。
- 3) 精神疾患傾向アセスメント：Mini-Mental State Examination (MMSE)、Hospital Anxiety and Depression Scale-Anxiety (HADS-A)、Hospital Anxiety and Depression Scale-Depression (HADS-D)

脳体積の測定には、MRIを用いた。3テスラのMRIスキャナーを用いて撮像し、T1強調画像を取得した。得られた画像データは、FreeSurferソフトウェアを用いて、画像の解剖学的標準化、平滑化、位置補正を行い、各脳部位の体積を計算した。本研究では、帯状皮質、海馬、扁桃体、視床下部、島皮質の左右それぞれと、脳梁(体部、膨大部、膝部)の体積に着目し、これらの脳部位が呼吸機能と精神疾患傾向の関係に与える影響を調べた。各評価項目を直接測定可能な変数として扱い、パス解析にて複数の変数間の因果関係を同時に解析した。本研究では、呼吸機能、脳体積、精神疾患傾向の3者間の関係性を明らかにするために、COPD患者群と健常者群のデータを個別にパス解析を行った。

4. 研究成果

(1) 本研究では、安静時fMRIによる機能的接続性マップを用いて、COPD患者と高齢健常者の間で、左海馬と他の脳領域間の機能的接続性を比較した。その結果、COPD患者では、左海馬と右感覚運動領域の間の機能的接続性が、対照群と比較して有意に低かった。さらに、COPD患者では、左右の海馬間の機能的接続性も有意に低かった。COPD患者では記憶に関わる海馬と、感覚運動領域や対側海馬との機能的接続性が健常者と比べて低下しており、これが認知機能障害等に関与している可能性が示唆される。低酸素血症や慢性炎症などのCOPDに伴う病態が、これらの脳領域の機能的ネットワークに悪影響を及ぼしている可能性があるものの、因果関係の解明は今後の研究課題である。

(2) 本研究では呼吸、脳、精神疾患の因果関係を明確にするために、COPD患者と高齢健常者における呼吸機能、脳体積、精神疾患傾向の関係性をパス解析で検証し、最も妥当性の高いモデルを算出した。その検証から呼吸機能と精神疾患傾向の間に介在する脳部位を推定した。両群のデータを個別にパス解析した結果(図)、COPD患者群では%FEV₁の低い患者ほど脳梁膝部の体積が減少し($r = 0.503$, $p = 0.014$)、その体積の減少がうつ病傾向の上昇($r = -0.590$, $p = 0.002$)を生じさせるモデルが最も高い適合度を示した(モデル適合度： $\chi^2(1) = 2.759$, $p = 0.097$, GFI = 0.913)。一方、高齢健常者群では同じモデルの適合度は低かった(モデル適合度： $\chi^2(1) = 1.007$, $p = 0.316$, GFI = 0.161)。%FEV₁の低下はCOPDによる気流閉塞の進展を示しており、%FEV₁はCOPDの病期分類の指標に用いられている。つまり、COPDが進行している患者ほど脳梁膝部の体積が小さい、すなわち萎縮が見られることを示唆している。脳梁は右脳と左脳をつなぐ働きをしており、脳梁を介して左右の大脳半球の活動が同期する。そのなかで、左右の前頭野の情報を伝達する脳梁膝部の体積とうつ病傾向の関連性が示唆された。



5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕 計9件（うち査読付論文 9件/うち国際共著 0件/うちオープンアクセス 9件）

1. 著者名 Yoshikawa Akira, Masaoka Yuri, Yoshida Masaki, Koiwa Nobuyoshi, Honma Motoyasu, Watanabe Keiko, Kubota Satomi, Natsuko Iizuka, Ida Masahiro, Izumizaki Masahiko	4. 巻 14
2. 論文標題 Heart Rate and Respiration Affect the Functional Connectivity of Default Mode Network in Resting-State Functional Magnetic Resonance Imaging	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 Frontiers in Neuroscience	6. 最初と最後の頁 -
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） 10.3389/fnins.2020.00631	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスとしている（また、その予定である）	国際共著 -

〔学会発表〕 計11件（うち招待講演 0件/うち国際学会 3件）

1. 発表者名 Yoshikawa, A., Masaoka, Y., Yoshida, M., Koiwa, N., Ryo, M., Kubota, S., Iizuka, N., Honma, M., Kamijo, S., Ida, M., Izumizaki, M.
2. 発表標題 Resting-state fMRI connectivity analysis on psychiatric symptoms for COPD patients.
3. 学会等名 第100回日本生理学会大会
4. 発表年 2023年

1. 発表者名 Yoshikawa, A., Masaoka, Y., Yoshida, M., Koiwa, N., Iizuka, N., Kubota, S., Manabe, R., Ida, M., Izumizaki, M.
2. 発表標題 Resting-State fMRI Connectivity Analysis between Hippocampus and Motor area in COPD patients.
3. 学会等名 第97回日本生理学会大会
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 Iizuka, N., Masaoka, Y., Manabe, R., Yoshida, M., Kamagata, K., Takenaka, Y., Okuda, K., ., Yoshikawa, A., Kubota, S., Ida, M., Ono, K., Izumizaki, M.
2. 発表標題 Hippocampus abnormalities evaluated by density imaging in COPD patients.
3. 学会等名 The 96th Annual Meeting of the Physiological Society of Japan (国際学会)
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 Yoshikawa, A., Masaoka, Y., Yoshida, M., Koiwa, N., Kubota, S., Manabe, R., Iizuka, N., Ida, M., Izumizaki, M.
2. 発表標題 Relation between resting-state functional connectivity and cognitive function.
3. 学会等名 The 96th Annual Meeting of the Physiological Society of Japan (国際学会)
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 Iizuka, N., Masaoka, Y., Ida, M., Manabe, R., Yoshida, M., Yoshikawa, Ak, Koiwa, N., Kubota, S., Honma, M., Ono, K., Izumizaki, M.
2. 発表標題 Measurements of hippocampus subfield volumes in chronic obstructive pulmonary disease patients.
3. 学会等名 第47回日本磁気共鳴医学会大会
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 Iizuka, N., Masaoka, Y., Yoshida, M., Manabe, R., Kamagata, K., Okuda, K., Yoshikawa, A., Ida, M., Izumizaki, M.
2. 発表標題 Hippocampus abnormalities evaluated by microstructure imaging in patients with chronic obstructive respiratory disease.
3. 学会等名 第47回日本磁気共鳴医学会大会
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 Yoshikawa, A., Ida, M., Masaoka, Y., Yoshida, M., Koiwa, N., Kubota, S., Manabe, R., Honma, M., Iizuka, N., Izumizaki, M.
2. 発表標題 Network analysis of functional brain connectivity between hippocampus and motor area in COPD patient.
3. 学会等名 第47回日本磁気共鳴医学会大会
4. 発表年 2019年

1. 発表者名	R. Manabe, Y. Masaoka, K. Okuda, M. Yoshida, A. Yoshikawa, S. Kubota, H. Sato, H. Yamagami, K. Hirai, S. Ohta, T. Homma, T. Kawahara, H. Mikuni, N. Kuwahara, T. Kimura, M. Jinno, Y. Miyata, M. Yamaguchi, H. Inoue, F. Yamaguchi, M. Yamamoto, S. Kusumoto, S. Suzuki, A. Tanaka, T. Ohnishi, M. Ida, H. Sagara, M. Izumizaki.
2. 発表標題	Cognitive Function and Hippocampus Volume in Chronic Obstructive Pulmonary Disease.
3. 学会等名	American Thoracic Society 2018 International Conference (国際学会)
4. 発表年	2018年

1. 発表者名	Manabe, R., Masaoka, Y., Okuda, K., Yoshida, M., Yoshikawa, A., Kubota, S., Satoh, H., Yamaue, H., Ida, M., Segara, H., Izumizaki, M.
2. 発表標題	Cognitive function and hippocampus volume in chronic obstructive pulmonary disease.
3. 学会等名	第95回日本生理学会大会
4. 発表年	2018年

1. 発表者名	Yoshikawa, A., Ida, M., Masaoka, Y., Yoshida, M., Koiwa, N., Kubota, S., Manabe, R., Iizuka, N., Izumizaki, M.
2. 発表標題	Default mode network and cognitive function: investigating into resting-state functional connectivity between hemisphere.
3. 学会等名	第46回日本磁気共鳴医学会大会
4. 発表年	2018年

1. 発表者名	眞鍋亮, 政岡ゆり, 奥田健太郎, 吉田正樹, 吉川輝, 久保田怜美, 井田瞳, 井田正博, 相良博典, 泉崎雅彦
2. 発表標題	COPD患者における脳の構造的変化について
3. 学会等名	第28回日本呼吸ケア・リハビリテーション学会学術集会
4. 発表年	2018年

〔図書〕 計0件

〔産業財産権〕

〔その他〕

-

6. 研究組織

	氏名 (ローマ字氏名) (研究者番号)	所属研究機関・部局・職 (機関番号)	備考
研究 分担者	政岡 ゆり (MASAOKA Yuri) (70398692)	昭和大学・医学部・准教授 (32622)	
研究 分担者	吉川 輝 (YOSHIKAWA Akira) (90737355)	昭和大学・保健医療学部・講師 (32622)	

7. 科研費を使用して開催した国際研究集会

〔国際研究集会〕 計0件

8. 本研究に関連して実施した国際共同研究の実施状況

共同研究相手国	相手方研究機関
---------	---------