

令和 6 年 6 月 10 日現在

機関番号：34417

研究種目：基盤研究(C)（一般）

研究期間：2021～2023

課題番号：21K08959

研究課題名（和文）妊娠高血圧と中枢神経性調節：機能的磁気共鳴イメージングを用いた脳機能的結合性解析

研究課題名（英文）Hypertension during Pregnancy and Central Nervous System Regulation: Functional Connectivity Analysis of the Brain Using Functional Magnetic Resonance Imaging

研究代表者

中畑 克俊（NAKAHATA, Katsutoshi）

関西医科大学・医学部・講師

研究者番号：70332971

交付決定額（研究期間全体）：（直接経費） 1,600,000円

研究成果の概要（和文）：高解像度MRI装置にて安静閉眼状態時のBOLD信号を計測し、大脳全皮質内のvoxel(6×6×6mm)におけるrGCを計算した。グラフ理論を用いたネットワーク解析から、次数中心性および固有ベクトル中心性をそれぞれについて解析を行なった結果、分娩前の高血圧期、分娩後1ヶ月後、月経周期が戻った非妊娠期にかけて変化がみられたvoxelが複数見出された。これらのvoxelが存在する領域は、楔前部および頭頂葉であり、それぞれのvoxelにおける次数中心性と固有ベクトル中心性の値と血圧値をプロットすると、収縮期血圧、拡張期血圧、平均血圧において正の相関がみられることが判明した。

研究成果の学術的意義や社会的意義

同一被験者における非妊娠期から妊娠期、産褥期それぞれにおける脳機能的結合解析をプロスペクティブに行った研究はこれまで報告されていない。また、先行研究にて見出した眼窩前頭皮質をフォーカスとした前帯状皮質との脳領域間結合特性と血圧データとの関係を網羅的に解析した点において、独創性の高い得られた知見をさらに発展させることができた点で特筆すべき研究といえる。

研究成果の概要（英文）：BOLD signals during resting state with eyes closed were measured using a high-resolution MRI device, and rGC was calculated for voxels (6×6×6mm) within the entire cerebral cortex. Network analysis using graph theory was conducted to analyze degree centrality and eigenvector centrality, respectively. As a result, multiple voxels that showed changes from the period of hypertension before childbirth, one month postpartum, and the non-pregnant period when the menstrual cycle returned were identified. These voxels were found in the precuneus and parietal lobe. Plotting the values of degree centrality and eigenvector centrality for each voxel against blood pressure values revealed a positive correlation with systolic blood pressure, diastolic blood pressure, and mean arterial pressure.

研究分野：麻酔科学

キーワード：妊娠高血圧症候群 脳機能的結合性解析

1. 研究開始当初の背景

妊娠高血圧症候群(hypertension during pregnancy: HDP)は、母体予後に重大な影響を及ぼす妊娠合併症であるが、HDPにおける高血圧の発症機序は未だ明らかにされておらず、有効な予防法や治療法の開発には至っていない。神経イメージング法は脳全体の機能的繋がりを数学的な手法を用いて解析する技術であり、交感神経活動の調節における高位中枢神経の役割など、近年様々な病態における知見が集積されつつある。

HDPでは、胎盤虚血を発端とし過剰産生され母体血中に放出された soluble fms-like tyrosine kinase-1 (sFlt-1) および placental growth factor (PlGF) などの血管増殖因子が各臓器における血管内皮機能障害を引き起こし、高血圧だけでなく腎臓や肝臓、脳神経などの臓器障害を発症させるとのいわゆる Two hit theory が疾患の重症化機序として有力視されてきた (N Engl J Med 2016; 374: 13-22)。しかしながら、近年の研究において、HDPにおける高血圧症状は妊娠終了後に正常化するにも関わらず、これら HDP 症例は将来において高血圧症、心血管病、認知機能障害、慢性腎臓病および糖尿病の発症リスクが極めて高いことなどから、妊婦における高血圧の原因は、妊娠期特有のものではなく、むしろ妊娠以前から潜在的に存在する別の病態機序が関わっている可能性が高いことが指摘されている (American journal of hypertension 2020; 33: 756-64)。

意識下における動脈血圧および各臓器への血流分配は、姿勢、運動、摂食、飲水など意識と関連した能動的行動だけでなく、情動や精神的ストレスに伴い絶えず変動することがよく知られている。この中枢性循環調節は、各種受容器からの求心性信号を起点とし延髄の循環中枢から自律神経系を介した心・血管への経路による反射性調節とは異なり、辺縁系を含む大脳皮質の高位中枢神経から延髄循環中枢へのモデュレーションによるものである。fMRI に基づく最近のヒト脳機能研究により、ある種のストレス環境下においては、前帯状皮質、眼窩前頭皮質および扁桃体の脳活動による機能的な結びつきが交感神経活動と関連していることが明らかになっている (NeuroImage 2016; 134: 522-31)。

HDP 患者においては、眼華閃発、視力減退および複視などの眼症状、頭痛、不穏状態および腱反射亢進などの中枢神経症状が頻繁にみられ、これらの症状は重症化の前駆症状として臨床重要である。また、中枢性降圧薬である α -メチルドーパが高血圧妊婦への第一選択薬として古くから用いられていることから、申請者らは、HDP 患者における血圧上昇の発症機序には、大脳皮質による中枢性循環調節が関係しているとの仮説を立て、本研究課題に先行し脳神経イメージング研究「妊娠高血圧時脳ネットワーク異常と麻酔: 安静時機能的磁気共鳴画像法による新研究 (科研課題番号 26861245)」を行った。その結果、分娩期意識下妊婦の拡張期血圧値が、眼窩前頭皮質の一部領域と局所脳ネットワーク結合性 (regional global connectivity; rGC) において負の相関関係を持つこと、また高い rGC を示す眼窩前頭皮質内の焦点領域が、前帯状皮質と強い機能的結合性を持つことを示すことができた (PLoS One 2018; 13: e020367)。この研究成果における最も特筆すべき点は、HDP のなかでも転帰が不良である PE 症例のみならず非 HDP 妊婦においても、眼窩前頭皮質と前帯状皮質との脳機能的結合が、血圧値と相関関係を持つことを見出したことであり、このことから、妊婦の血圧調節に中枢性循環調節が重要な役割を果たしている可能性が示唆されたことである。しかしながら、この研究では大脳内の機能的結びつきと母体血圧との関係を分娩期に限って示しただけに過ぎないため、非妊娠時より存在する脳ネットワーク結合性の特性が血圧に影響しているのか、あるいは妊娠期血圧の変化そのものが脳機能に影響を及ぼしているのか、階層の序列を含む真の関係性については不明のままである。

2. 研究の目的

本研究課題の学術的「問い」は、HDP 患者のみならず正常妊婦における血圧調節のメカニズムを中枢性神経機能から全容を明らかにすることであり、また妊娠期高血圧の予防および治療法の開発に繋げることである。本研究では、学術的「問い」を明らかにするため、非妊娠期における眼窩前頭皮質、および前帯状皮質における脳ネットワーク結合性の差異が、妊娠期の血圧上昇と直接的な因果関係を持つとの仮説を立て、これを実証することを目的とした。このため本研究では、同一被験者の非妊娠期から妊娠期、産褥期それぞれにおける脳機能的結合解析を、安静時 fMRI を用いプロスペクティブに行い、先行研究にて見出した拡張期血圧と負の相関関係にあった眼窩前頭皮質部位をフォーカスとした前帯状皮質との脳領域間結合特性と血圧データとの関係を網羅的に解析した。

3. 研究の方法

本研究では、同一被験者における非妊娠期から妊娠期、産褥期それぞれにおける脳機能的結合解析をプロスペクティブに行い、先行研究にて見出した眼窩前頭皮質をフォーカスとした前

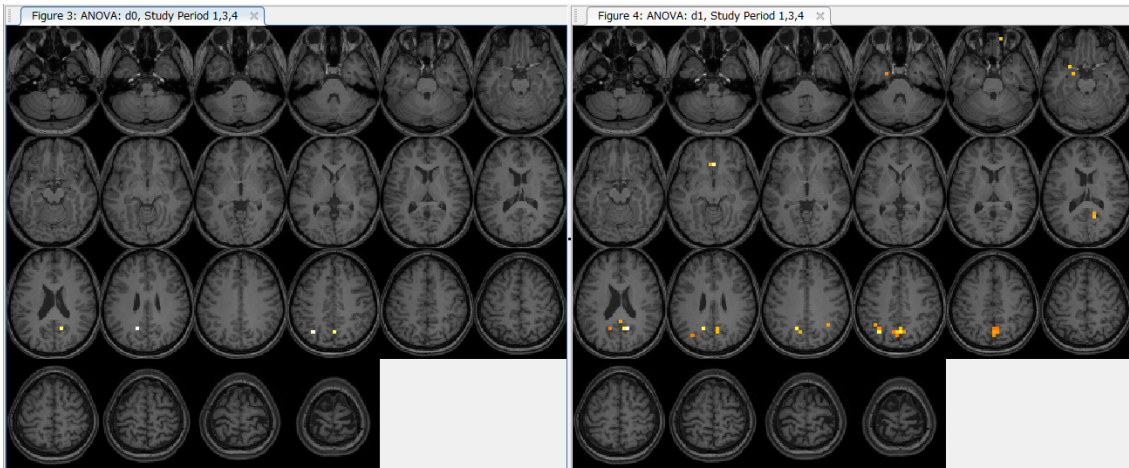
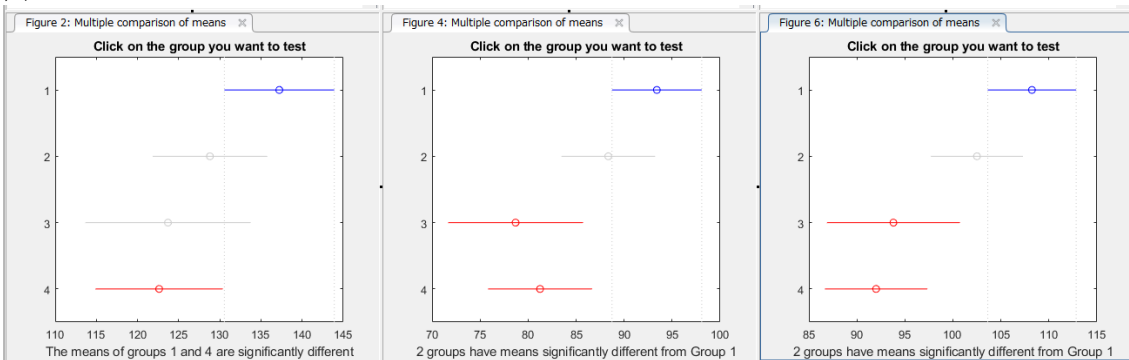
帯状皮質との脳領域間結合特性と血圧データとの関係を網羅的に解析した。3テスラの高解像度 MRI 装置にて安静閉眼状態時の BOLD 信号を計測し、6 分間の時系列データから 0.01~0.1Hz の低周期信号から大脳全皮質内の voxel (6 × 6 × 6 mm) における rGC を計算した。先行研究における被験者数を基準に 40 例を検討する予定であった。血算生化学検査項目に加え、sFlt-1、PlGF、エストラジオール、プロゲステロンの血中濃度を副次的評価項目とした。また、前頭葉機能の評価方法として、ストループ試験およびトレイルメイキングテストによる神経心理検査、さらに簡易抑うつ症状尺度、エジンバラ産後うつ病自己評価表を用いた。

ネットワーク解析には、SPM8 および MATLAB を用い、主成分解析、灰白質抽出を行う。撮像中の Headmotion の補正、標準化、周波数のフィルタリングは CompCor にて実施した。

4. 研究成果

グラフ理論を用いたネットワーク解析から、次数中心性および固有ベクトル中心性をそれぞれについて解析を行なった結果、分娩前の高血圧期、分娩後 1 ヶ月後、月経周期が戻った非妊娠期にかけて変化がみられた voxel が複数見出された(図)。これらの voxel が存在する領域は、楔前部および頭頂葉であり、それぞれの voxel における次数中心性と固有ベクトル中心性の値と血圧値をプロットすると、収縮期血圧、拡張期血圧、平均血圧において正の相関がみられることが判明した。残念ながら、ホルモンや sFlt-1、PlGF、神経心理検査項目においては、時相における変化に血圧と関係がみられる項目は見つからなかった。

図



5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕 計0件

〔学会発表〕 計0件

〔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
--	---------------------------	-----------------------	----

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
---------	---------