

令和元年6月17日現在

機関番号：34401

研究種目：基盤研究(C) (一般)

研究期間：2016～2018

課題番号：16K10584

研究課題名(和文)時系列画像データに基づいた肝切除後の肝再生の数理的解析

研究課題名(英文) Prediction of postoperative liver regeneration from clinical information using a data-led mathematical model

研究代表者

山本 君代(中村)(Yamamoto, Kimiyo)

大阪医科大学・医学部・非常勤講師

研究者番号：70611078

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 3,300,000円

研究成果の概要(和文)：本研究費により成果を得た学術論文(Yamamoto et al., Sci Rep, 2016)では、数理学術領域にて発展した決定論的記述を医学・臨床医学に応用することにより、(1)肝再生見込みの少ない症例を術前もしくは術前術後の臨床情報を用いて示唆することができる、(2)各々の症例別に推定された肝再生の速度により術後の生存率を予測できる、という結果を示した。当研究で構築した数理モデルは、当研究で用いられた症例のみならず、新規症例に対しても高い予測能を示すことを示した。

研究成果の学術的意義や社会的意義

当研究で出版した論文では、肝臓再生の定量的予測や術前の治療見込み予測を示唆できることを示した。これらの情報は、肝切除を要する症例の治療に当たって決定的因子であり、本研究の臨床還元によるインパクトは絶大である。また、当研究に適用された数理学分析手法は、生命現象の本質を数理モデルとして捉えるという目的で、生態学や水産学などといった様々な領域で応用されつつあるが、医学領域との融合は少ない。当研究成果は、数理学分析手法を医学に応用し医学の進歩へ新展開をもたらしたという学術的意義を持つ。また臨床現場にて、特殊な設備導入など必要とせず、しかも高い汎用性を持つ手法を開発した、という点で社会的意義を持つ。

研究成果の概要(英文)：The paper published by the support from this grant adopted a combined clinical and theoretical approach for the goals of identifying successful/unsuccessful candidates for liver resection and monitoring post-hepatectomy liver regeneration. This translational approach was achieved by establishing a novel logistic growth framework with two carrying capacities of successful/unsuccessful liver regeneration. The study predicted whether the liver of a patient will succeed in recovering, with accuracies as high as 84-88% in both of a training cohort with cross validation and a separate validation cohort by utilizing the mathematical tool. We also proposed a powerful criteria to identify potential clinical predictors for successful liver resection and to predict the time course of liver regeneration.

研究分野：数理腫瘍学

キーワード：数理モデル

様式 C - 19、F - 19 - 1、Z - 19、CK - 19 (共通)

1. 研究開始当初の背景

一般的に肝臓は、肝切除後の肝細胞喪失および肝機能障害に対し、残肝中の肝細胞の肥大や細胞増殖により肝体積を回復させる能力がある事が知られているが、背景肝によっては上手く再生せず肝不全となることがある。肝不全に陥り死亡する症例は、報告によっては手術例の30%にも及び (Rahabali et al, 2011)。肝切除後の肝再生において、分子生物学的研究により、血小板や、血小板に含まれるセロトニン等の生理活性物質や増殖因子が寄与することが示唆されているが、肝切除後の肝再生を予測できる具体的な手法は見つかっていない (Clavien et al, 2008; Lesurtel et al, 2006)。致死的である術後肝不全を避けるためには、肝不全に陥る可能性のある症例を術前に判別する方法を樹立することが臨床的急務である。

2. 研究の目的

肝切除後の肝再生を予測する理論構築、及び肝再生の見込みが少ない症例の予測までの一連の確立を、数理モデル手法を用いて目指す。研究期間内に以下を明らかにする。

目標 1 肝切除後 123 症例の肝体積の測定 肝切除術を施行された症例において、肝切除後の肝体積を経時的に反復測定する。測定には腹部 CT を用い同一プロトコールにて行う。

目標 2 数理モデルの構築 肝切除後の肝再生を示す数理モデルを微分方程式にて構築し、123 症例の肝体積の経時的データと適合させる。普遍的に臨床データを推定できる微分方程式へと改良を繰り返す。

目標 3 肝再生速度の推定とその近似式による肝再生の予測 数理モデルから各症例の肝再生速度を推定する。推定された肝再生速度を術前や術中の臨床情報を説明変数に用いて近似する。近似に成功すれば、術前や術中の臨床情報を用いることで肝再生の見込みの度合いが予測可能となる。また、推定した肝再生速度による生存期間の差についても検討する。

目標 4 独立コホートによる検証 数理モデルの予測能を検証するため、39 症例の独立コホートにて肝切除後の肝再生を予測することが可能かを確認する。

3. 研究の方法

上記の「研究の目的」にて掲げた目標の達成を目指し、下記の方法で研究を進めた。

目標 1 肝切除術を施行された各症例において、三次元画像解析ワークステーション (SYNAPSE VINCENT, Fujifilm, Inc, Tokyo, Japan) を用いて腹部 CT 画像上の肝体積を測定する。具体的には、術前、術直後、術後 7 日、術後 30 日、60 日、90 日、150 日、365 日、730 日の合計 9 時点のデータを計 123 症例収集した。

目標 2 肝切除後の肝再生を示す微分方程式を構築する。構築の基盤となるロジスティック方程式は、1838 年に個体群生態学に於いて考案され、現在では人口学やウイルス増殖、培養細胞増殖の説明等に幅広く応用される。肝臓は切除後 1 カ月以内にほぼ元通りに戻る事が報告されている。従って、指数増殖的に肝体積が増加するモデルではなく、上限容量を設けるロジスティック方程式から発展させたモデルを構築すると、再生という観点からの生物学的特徴を最も捉えることが出来る。構築した式と各症例の 9 時点での肝体積の測定値を用い、症例毎の肝再生速度を推定した。

目標 3

肝再生速度 r を定義し、 $r=f(\text{術前臨床情報})$ にて、推定した肝再生速度 r を表すことを目標としていたが、術前臨床情報からの説明変数の選別が困難であったため、代替案として、線型判別分析で再生見込みが良好、若しくは不良な症例を抽出することを目指した。この際、推定を行った症例群のみならず、新規症例への数理モデルの予測能を示すために、独立コホートでの再現と共に、交差検証を行った。

目標 4

交差検証のみならず、査読者からの要求にて、更に独立コホートによる検証数理モデルの予測能を検証した。具体的に 39 症例より構成される独立コホートにて肝切除後の肝再生を予測することが可能かを確認した。

4. 研究成果

目標 1 においては、研究分担者と研究協力者の協力の元、順調に症例収集を完了した。**目標 2** において、下記の拡張型ロジスティック方程式を構築した。

$$\frac{dy(t)}{dt} = r \left(\frac{K - y(t)}{K} \right) \left(\frac{y(t) - M}{M} \right)$$

肝体積を $y(t)$ 、術前肝体積を K 、下限容量を M 、肝再生速度を r と置く。この方程式を応用する利点は、各患者の肝体積の経時変化を表す際、肝臓が術前体積以上に増加する事はなく肝体積の恒常性を表現できる点である。本研究では、肝切除後に肝縮小する症例の肝体積の経時変化も考慮する必要があるため、下限容量 M も設けた拡張型ロジスティック方程式へと発展させた。**目標 2** で構築した方程式を用いて各症例の肝再生速度を推定し (図 1A)、そのヒストグラムを示す (図 1B)。123 症例中 99 症例は術前の肝体積へと回復し (K へ収束)、残 24 症例においては肝体積が縮小した (M へ収束) (図 1B)。

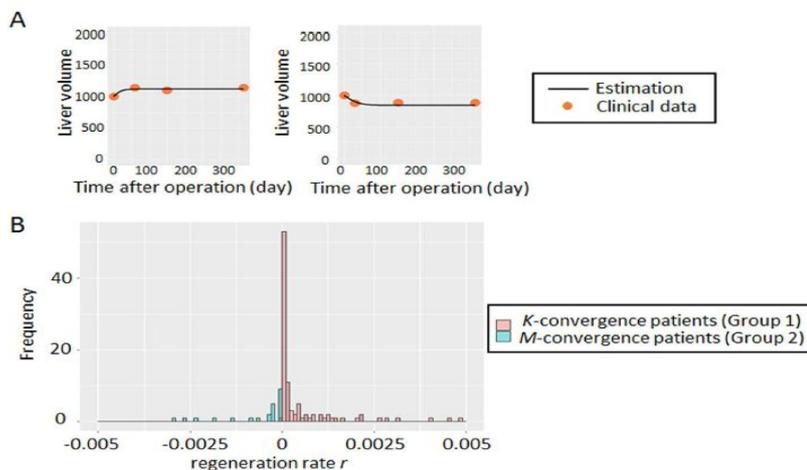


図 1.
 A 肝切除術後の肝体積の時系列データを用い方程式を non-linear least square 法にて fitting させた 2 症例 (左: 肝再生良好な例、右: 肝再生不良な例)。
 B. 推定された肝再生速度 r の分布。

次に、**目標 3** において、肝再生の見込み良好、若しくは不良な症例を予測するために、術前臨床情報のみを用いた (D_1)、及び、術前と術後の臨床情報を用いた (D_2) 線型判別分析を行った。当解析では、各症例の臨床情報を用いて得られる判別式 D_1 と D_2 の正負の符号にて、術後肝が回復するか、縮小するかを予測可能である。

$$D_1 = 0.018 \times \text{PLT} - 0.043 \times \text{ICGR15} + 0.086 \\ \times \text{BMI} - 0.0033 \times \text{Preoperative liver volume} \\ + 3.4 \times \text{Resection level} + 1.4$$

$$D_2 = 0.012 \times \text{PLT} - 0.036 \times \text{ICGR15} + 0.068 \times \text{BMI} - 0.0025 \\ \times \text{Preoperative liver volume} + 4.4 \times \text{Resection level} \\ - 0.00053 \times \text{Blood loss} - 0.00062 \times \text{Operation time} + 1.3$$

線型判別分析による判別の中率は、術前臨床情報を用いた場合 (D_1) 実データで 86.4% (交差検証にて 85.4%)、術前及び術後の臨床情報を用いた場合 (D_2) 実データで 89.3% (交差検証にて 87.4%) であった (表 1)。ここで交差検証を用いることにより、未知データに線型判別式を適合させた場合の的中率を予測している。

更に、**目標 4** にて、モデルに使用していない独立コホート 39 症例を用い、肝再生を線型判別式にて予測したところ、術前臨床情報を用いた場合 (D_1) 84.6%、術前及び術後の臨床情報を用いた場合 (D_2) 87.2% であった (表 2)。

尚、線型判別式 D_1 及び D_2 を用いて、肝切除後の生存成績の予測能を調べた。生存解析を行った結果、 D_1 は予後良好群を判別しなかったが、($p=0.608$, log-rank test) D_2 は予後良好群を有意に判別した ($p=0.005$)

当研究では、肝再生の生物学的特徴を示す拡張型ロジスティックモデルを構築した。当モデルでの肝再生の予測能を評価した結果、交差検証、及び、モデル構築に用いない独立コホートを用いた解析にて、正しく肝再生もしくは縮小を予測する確率は 84-88% と高値であった。交差検証及び独立コホートでの優良な結果は、当研究にて構築された拡張型ロジスティックモデルにて、当研究に用いられたコホート以外においても、術前術後の臨床情報を使用して肝再生を予測可能であることを示している。

	K or M	Predicted patient number	Matched patient number	Total predictive accuracy
(i) Preoperative	K	94	81	
	M	9	8	
	Total	103	89	89/103 (86.4%)
(ii) Perioperative	K	93	82	
	M	10	10	
	Total	103	92	92/103 (89.3%)
Leave one out cross validation				
(i) Preoperative	K	93	80	
	M	10	8	
	Total	103	88	88/103 (85.4%)
(ii) Perioperative	K	93	81	
	M	10	9	
	Total	103	90	90/103 (87.4%)

	K or M	Predicted patient number	Matched patient number	Total predictive accuracy
(i) Preoperative	K	36	31	
	M	3	2	
	Total	39	33	33/39 (84.6%)
(ii) Perioperative	K	35	31	
	M	4	3	
	Total	39	34	34/39 (87.2%)

〔雑誌論文〕(計4件)

1. Hinohara K, Wu HJ, Vigneau S, McDonald TO, Igarashi KJ, Yamamoto KN, Madsen T, Fassel A, Egri SB, Papanastasiou M, Ding L, Peluffo G, Cohen O, Kales SC, Lal-Nag M, Rai G, Maloney DJ, Jadhav A, Simeonov A, Wagle N, Brown M, Meissner A, Sicinski P, Jaffe JD, Jeselsohn R, Gimelbrant AA, Michor F, Polyak K. KDM5 Histone Demethylase Activity Links Cellular Transcriptomic Heterogeneity to Therapeutic Resistance. *Cancer Cell*. 2018 34(6):939-953. 査読有
2. Stein S, Zhao R, Haeno H, Vivanco I, Michor F. Mathematical modeling identifies optimum lapatinib dosing schedules for the treatment of glioblastoma patients. *PLoS Comput Biol*. 2018. doi: 10.1371/journal.pcbi.1005924. 査読有
3. Yamamoto KN, Yachida S, Nakamura A, Niida A, Oshima M, De S, Rosati LM, Herman JM, , Iacobuzio-Donahue CA, Hiroshi Haeno. Personalized management of pancreatic ductal adenocarcinoma patients through computational modeling. *Cancer Research*. 77(12):3325-3335. 2017. 査読有
4. Yamamoto KN, Ishii M, Inoue Y, Hirokawa F, MacArthur BD, Nakamura A, Haeno H, Uchiyama K. Prediction of postoperative liver regeneration from clinical information using a data-led mathematical model. *Scientific Reports*. 3;6:34214. 2016. 査読有

〔学会発表〕(計2件)

学会発表

1. Yamamoto KN. Personalized Management of Pancreatic Ductal Adenocarcinoma Patients through Computational Modeling. Physical Science in Oncology. 2017. MA, USA.

招待講演

2. Yamamoto KN. Prediction of postoperative liver regeneration from clinical information using a data-led mathematical model. Japan Society of Mathematical Biology. 2016. Kyushu University.

〔図書〕(計0件)

〔産業財産権〕

○出願状況(計0件)

○取得状況(計0件)

〔その他〕

ホームページ等

該当なし

6. 研究組織

大阪医科大学

(1)研究分担者

研究分担者氏名：内山 和久

ローマ字氏名：UCHIYAMA, Kazuhisa

所属研究機関名：大阪医科大学

部局名：医学部

職名：教授

研究者番号(8桁)：80232867

研究分担者氏名：波江野 洋

ローマ字氏名：HAENO, Hiroshi

所属研究機関名：九州大学

部局名：理学研究院

職名：助教

研究者番号(8桁)：70706754

(2)研究協力者

研究協力者氏名：井上 善博

ローマ字氏名：INOUE, Yoshihiro

研究協力者氏名：石井 正嗣

ローマ字氏名：ISHII, Masatsugu

研究協力者氏名：中村 晶

ローマ字氏名：NAKAMURA, Akira

研究協力者氏名：Franziska Michor

ローマ字氏名：Franziska Michor

研究協力者氏名：Ben D. MacArthur

ローマ字氏名：Ben D. MacArthur

研究協力者氏名：Chin Hur

ローマ字氏名：Chin Hur

科研費による研究は、研究者の自覚と責任において実施するものです。そのため、研究の実施や研究成果の公表等については、国の要請等に基づくものではなく、その研究成果に関する見解や責任は、研究者個人に帰属されます。