

令和 5 年 6 月 13 日現在

機関番号：14301

研究種目：若手研究

研究期間：2021～2022

課題番号：21K16472

研究課題名（和文）過小グラフト症候群の病態解明を目指した肝移植・肝切除後 肝内門脈のMRI血流解析

研究課題名（英文）MRI hemodynamic analysis of portal vein flow after liver resection/liver transplantation

研究代表者

小木曾 聡 (Ogiso, Satoshi)

京都大学・医学研究科・助教

研究者番号：10804734

交付決定額（研究期間全体）：（直接経費） 3,500,000円

研究成果の概要（和文）：本研究では、7テスラMRIを用いて肝切除後の門脈力学指標を解析することで過小グラフト症候群の機序解明を目指した。70%および90%肝切除ラットおよびマウスの切除後1週間の門脈血流変化を経時的に解析することが可能であった。さらに、門脈2枝分枝ごとの血流指標と対応する肝区域の容量変化との関連を評価し、肝容量当たり門脈血流量の一時的増加が門脈圧および最終的な再生肝容量と関連することが確認された。いっぽう、一般的に肝切除後には壁せん断応力が上昇するとされるが、門脈枝レベルにおいては壁せん断応力は肝切除後の変化は小さく、正常肝再生の過程においては壁せん断応力がトリガーとはなっていない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

肝切除後の門脈枝における血流指標変化が非侵襲的かつ客観的に評価出来るようになり、また得られた指標によってその後の肝臓の容量・機能の回復過程が予測できるようになることで、肝切除後および肝移植後の管理が改善し治療成績につながる事が期待される。また、本研究の知見をさらに末梢の解析へ展開することにより、類洞レベルにおける血流指標が肝臓の発生や再生へ与える影響の理解に繋がる。これにより、肝臓外科・肝移植医療の成績向上だけでなく、門脈内皮細胞や肝細胞を用いた3次元再生臓器の成熟化技術への応用なども期待される。

研究成果の概要（英文）：The project analyzed portal vein flow after liver resection using 7-tesla MRI to understand mechanism of small-for-size syndrome development. Portal vein flow parameters in 70%- and 90%-hepatectomized mice/rats were successfully obtained using 7-tesla MRI during the post-hepatectomy first week. Based on blood flow parameters of 2nd-order portal branches and corresponding parenchymal volumes, post-hepatectomy increase in portal flow volume per parenchymal volume was associated with portal pressure and liver regenerated volume. In contrast, wall shear stress, which is often considered as a trigger of liver regeneration, did not significantly increase in the process of liver regeneration.

研究分野：肝臓外科

キーワード：門脈 血流 肝切除 肝移植 MRI 血流解析

## 様式 C - 19、F - 19 - 1、Z - 19 (共通)

### 1. 研究開始当初の背景

肝切除後や肝移植後の肝不全の原因として、過小グラフト症候群が知られている。その機序として、門脈血流量の増加が類洞内皮細胞へ与える過度な力学的刺激が契機になるものと推測されている。また一方で、肝臓の発生や再生過程においても、類洞内皮細胞への力学刺激が契機となることが報告されている。しかし、類洞内皮細胞へのどのような種類のどのような強さの刺激が上述のような変化を生み出すのか、についてはこれまで明らかになっていない。

### 2. 研究の目的

7テスラ MRI を用いて肝切除後の門脈 2 次分枝ごとの血行力学指標を解析し、術後肝再生や肝不全発生との関連を評価することで、過小グラフト症候群の機序解明を目指した。

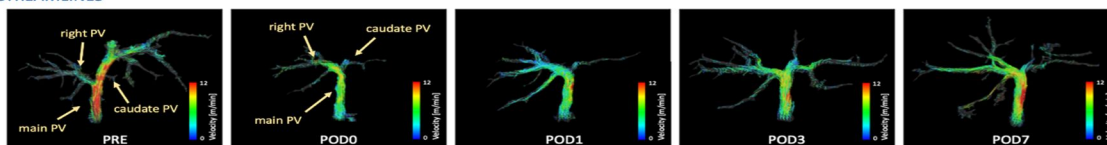
### 3. 研究の方法

70%および 90%肝切除ラットおよびマウスの切除後 1 週間の門脈血流変化を経時的に解析し、得られたデータをもとにコンピュータ上で流体解析を行って様々な血流指標を算出した。また、門脈枝に対応する肝区域の容量変化やタンパク・遺伝子発現との関連を評価した。

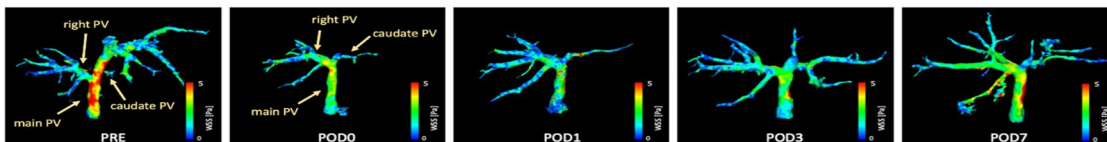
### 4. 研究成果

70%および 90%肝切除ラットおよびマウスの切除後 1 週間の門脈血流変化を経時的に解析することが可能であった。

#### STREAMLINES

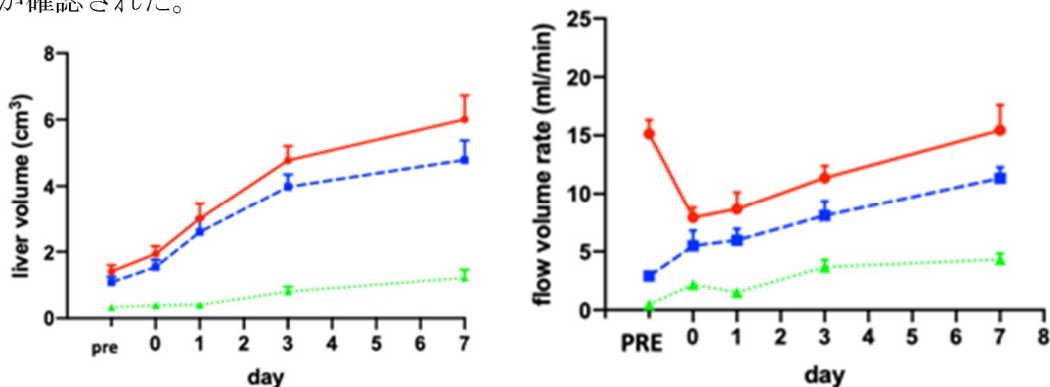


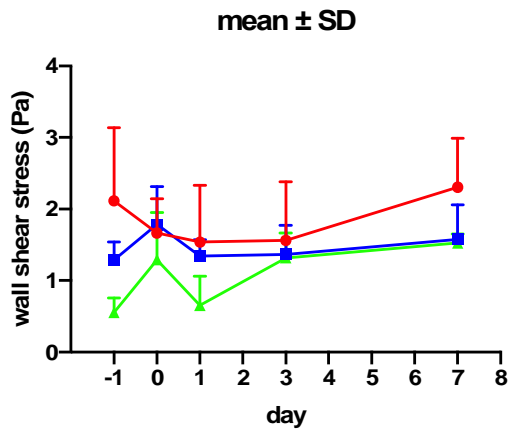
#### WSS



70%ラット肝切除後 1 週間の血流指標の変化を 3D マッピング表示したもの(上段:流線、下段:壁せん断応力)

さらに、門脈 2 枝分枝ごとの血流指標と対応する肝区域の容量変化との関連を評価し、肝容量当たり門脈血流量の一時的増加が門脈圧および最終的な再生肝容量と関連することが確認された。





左上図：肝切除後の肝容積の推移、右上図：肝容積当たり門脈血流量の推移、下図：壁せん断応力の推移（赤は残肝全体および門脈本幹、青は肝右葉、緑は尾状葉）

いっぽう、一般的に肝切除後には壁せん断応力が上昇するとされるが、門脈枝レベルにおいては壁せん断応力は肝切除後の変化は小さく、正常肝再生の過程においては壁せん断応力がトリガーとはなっていない可能性が示唆された。

この成果がヒトに応用されることで、非侵襲的かつ客観的に評価された術後門脈血流指標の変化に基づいた肝切除後・肝移植後の管理向上により治療成績につながることを期待される。また、本研究の知見をさらに末梢の解析へ展開し、類洞レベルにおける血流指標と肝臓の発生や再生への影響の理解に繋がることも期待される。

5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕 計1件（うち査読付論文 1件 / うち国際共著 0件 / うちオープンアクセス 0件）

1. 著者名 Takashi Ito, Satoshi Ogiso, Masanori Nakamura, Yu Oshima, Hiroshi Horie, Satoshi Wakama, Kenta Makino, Katsuhiro Tomofuji, Ken Fukumitsu, Takamichi Ishii, Takashi Ito, Koichiro Hata, Etsuro Hatano	4. 巻 29(6)
2. 論文標題 Fluid analysis unveils hepatic venous outflow obstruction and its negative impact on posttransplant graft regeneration	5. 発行年 2023年
3. 雑誌名 Liver Transpl.	6. 最初と最後の頁 658-662
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1097/LVT.0000000000000086.	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -

〔学会発表〕 計3件（うち招待講演 0件 / うち国際学会 1件）

1. 発表者名 伊藤孝、小木曾聡、中村匡徳、福光剣、伊藤孝司、石井隆道、秦浩一郎、増井俊彦、田浦康二郎、波多野悦朗
2. 発表標題 Computational Fluid Dynamicsを用いた左葉グラフト生体肝移植後のoutflow blockに対する早期同定の試み
3. 学会等名 日本肝移植学会
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 Y. Oshima, S. Ogiso, H. Imai, M. Nakamura, K. Makino, S. Wakama, K. Tomofuji, T. Ito, K. Fukumitsu, T. Ishii, T. Matsuda, E. Hatano
2. 発表標題 Fluid dynamics analyses of the portal vein flow changes after hepatectomy using 7T 3D PC-MRI
3. 学会等名 International Liver Congress, European Association for the Study of Liver (国際学会)
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 大島 侑、小木曾 聡、今井 宏彦、中村 匡徳、牧野 健太、若間 聡史、友藤 克博、伊藤 孝、福光 剣、石井 隆道、松田 哲也、田浦 康二郎
2. 発表標題 肝切除後の3D PC-MRIを用いた経時的門脈血流解析
3. 学会等名 第121回日本外科学会
4. 発表年 2021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
--	---------------------------	-----------------------	----

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