

令和 5 年 6 月 26 日現在

機関番号：14301

研究種目：研究活動スタート支援

研究期間：2021～2022

課題番号：21K20947

研究課題名(和文) 肝切除後の肝再生過程および過小グラフト症候群における門脈血流変化のMRI解析

研究課題名(英文) Hemodynamic analyses of the portal vein flow changes using MRI, focusing on post-hepatectomy liver regeneration and small-for-size syndrome.

研究代表者

大島 侑 (OSHIMA, Yu)

京都大学・医学研究科・客員研究員

研究者番号：50911830

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 2,400,000円

研究成果の概要(和文)：本研究は、3次元位相コントラストMRIと流体解析技術を用いて肝切除後の門脈血行動態と肝再生との関係や、過小グラフト症候群の病態を解明することを目的としている。まず、正常肝再生過程を辿るラット70%肝切除モデルの門脈血行動態パラメーターを測定し、肝再生との関連を評価した。次に、過小グラフト症候群を来す90%肝切除モデルを用いて、門脈血行動態パラメーターとの関連を検討した。現在はこれまでに解析した門脈の血行動態パラメーターや各種サイトカイン、成長因子と肝再生過程との関連を評価し、どのような血行動態パラメーターであれば肝再生が誘導されるのか、あるいは肝再生が損なわれるのかの解析を試みている。

研究成果の学術的意義や社会的意義

肝切除後の相対的な門脈血流量増加が肝再生を誘導する一方で、血管内皮細胞への過大な力学的刺激が肝再生を障害し、過小グラフト症候群発生のリスクとなる。しかし、これまで門脈血行動態の詳細な評価は困難であったため、門脈血行動態と肝再生との関係や、過小グラフト症候群の病態はいまだ十分に解明されていない。本研究により、ラット肝切除術後の血行動態パラメーター(血流量、血流速度、壁せん断応力など)を定量的に評価することが可能となった。今後は肝疾患や肝臓外科治療の小動物モデルにおいて、門脈血行動態変化と肝再生との関係や、過小グラフト症候群の病態を解明することに応用できると考えられる。

研究成果の概要(英文)：The study aimed to analyze the relationship between portal vein hemodynamics and liver regeneration after hepatectomy and to elucidate the mechanisms of small-for-size syndrome using 3D non-cine phase contrast MRI and fluid dynamics analyses. Firstly, portal vein hemodynamic parameters were measured in 70% hepatectomy models that follows the normal liver regeneration process, and their relationship with liver regeneration were evaluated. Subsequently, we examined the association between portal vein hemodynamic parameters and 90% hepatectomy models that exhibit small-for-size syndrome. Currently, we are evaluating the relationship between portal vein hemodynamic parameters, cytokines, and growth factors in the context of the liver regeneration process. Additionally, we are attempting to analyze the hemodynamic parameters that either induce or impair liver regeneration.

研究分野：消化器外科

キーワード：肝切除 門脈血行動態 肝再生 過小グラフト症候群 wall shear stress

1. 研究開始当初の背景

これまで、肝切除後の相対的な門脈血流量の増加が肝再生を誘導する一方で、血管内皮細胞への過大な力学的刺激が肝再生を障害し、過小グラフト症候群 (small-for-size syndrome; SFSS) の発生のリスクとなることが報告されている。しかし、これまで門脈血行動態の詳細な評価は技術的に困難であったため、門脈血行動態と肝再生との関係や SFSS を来す機序についての理解も不十分なままとなっている。

2. 研究の目的

本研究では、3次元位相コントラストMRI (3D PC-MRI) と流体解析技術を用いてラット70%、90%肝切除後の門脈血行動態の変化と肝再生や SFSS との関連を可視・定量化することにより、肝切除後の門脈血行動態と肝再生との関係や、SFSS の病態を解明することを目的とした。さらに肝再生 や SFSS の機序を解明し、SFSS を予防するためのリスク評価法や手術的および薬物的治療法の開発へ結びづけることを目的とした。

3. 研究の方法

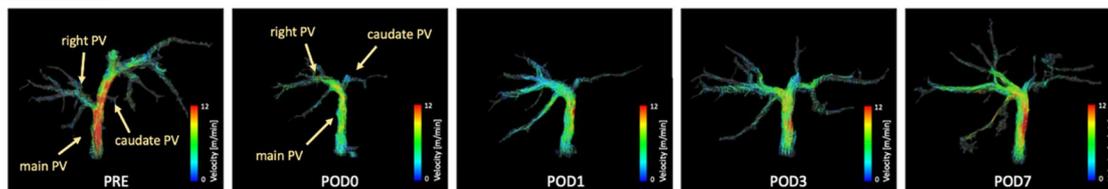
正常肝再生過程を辿るラット70%肝切除モデルの門脈血行動態変化を測定し、血行動態パラメーター(血流量、血流速度、壁せん断応力など)の定量的な評価を行った。次に、術後にSFSS を来すラット90%肝切除モデルを用いて、同様に血行動態パラメーターや肝再生過程を解析、評価した。また、それぞれの術前、術後過程における各種サイトカインや成長因子を測定した。

4. 研究成果

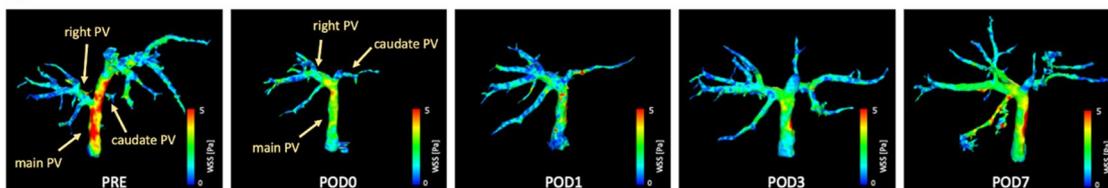
まず、正常な肝再生過程を辿るラット70%肝切除モデルに対する門脈血行動態解析を行った。同一個体での術前から術後7日目までの経過を追うことで、門脈血行動態の経時的变化や肝再生過程の解析が可能であった。Streamlines や WSS の経時的变化が3次的に描出可能であり (Fig.1)、微細な肝内門脈分枝での血流量や WSS などのパラメーターや肝体積の定量化も可能であった。

Fig.1

STREAMLINES



WSS



70%肝切除後の経過において、術後7日目の残肝の肥大率は術前の4.3倍(術前の全肝体積の88.2% Fig.2a)で、右葉と尾状葉は経時的な増大傾向を認めた (Fig.2b)。

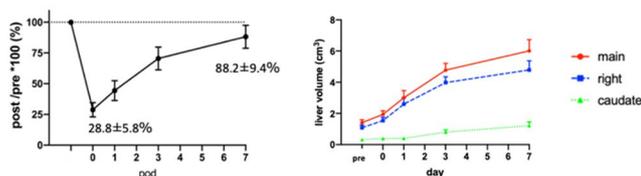


Fig.2a, b

門脈本幹の血流量は術後1時間で著明に低下、その後は緩やかに増加し術後7日目には術前と同等までに回復した(Fig.3a)。右葉枝と尾状葉枝の7日目の血流量はそれぞれ術前の4.0倍、13.2倍に増加した。WSSは右葉枝でほぼ一定であったが、尾状葉枝では右葉枝より高値であった(Fig.3b)。門脈血流支配領域の体積あたりの血流量は門脈本幹/右葉枝/尾状葉枝間で差が認められたが、術後1時間で一過性に上昇するも術後1日目以降は低下する傾向が認められた(Fig.3c)。

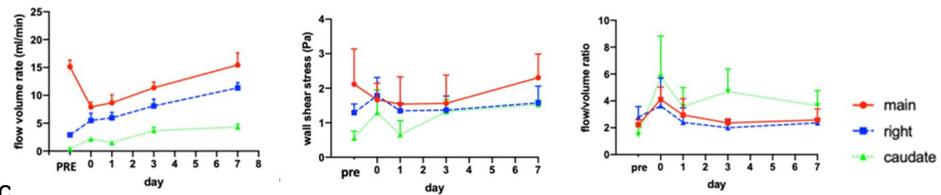
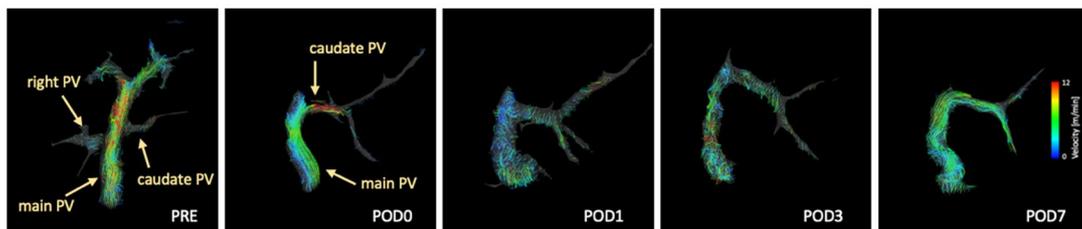


Fig.3a, b, c

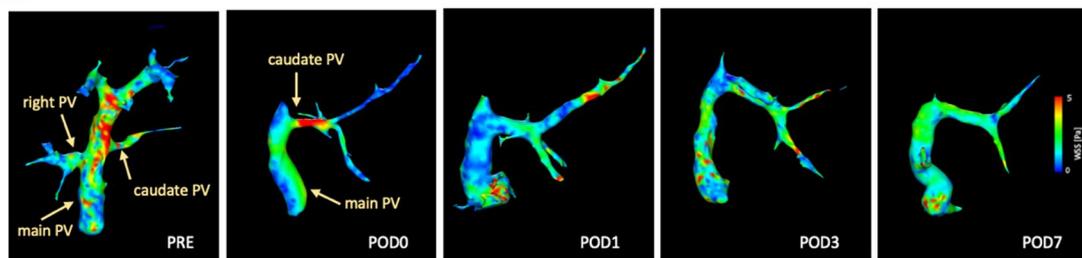
次に、SFSSを来すラット90%肝切除モデルに対する門脈血行動態解析を行った。70%肝切除モデルと同様に同一個体での術前から術後7日目までの経過を追ひ、門脈血行動態の経時的变化や肝再生過程の解析を行った。StreamlinesやWSSの描出は可能であり(Fig.4)、血流量やWSSなどのパラメーターや肝体積の定量化も可能であった。

Fig.4

STREAMLINES



WSS



70%肝切除モデルでは術後7日時点で全例の生存を認めたが、90%肝切除モデルでは術後7日時点で33.3%の生存を認めた(Fig.5)。

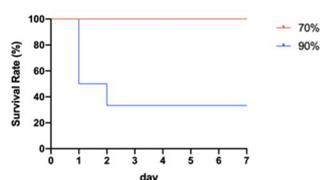
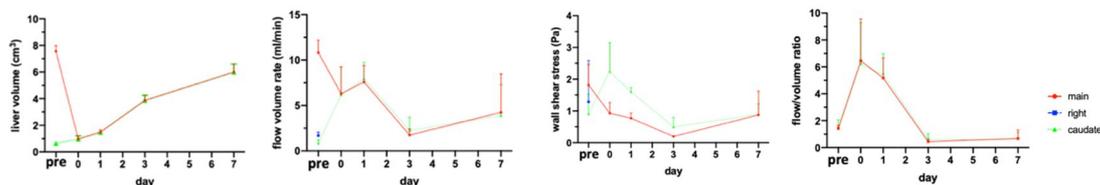


Fig.5

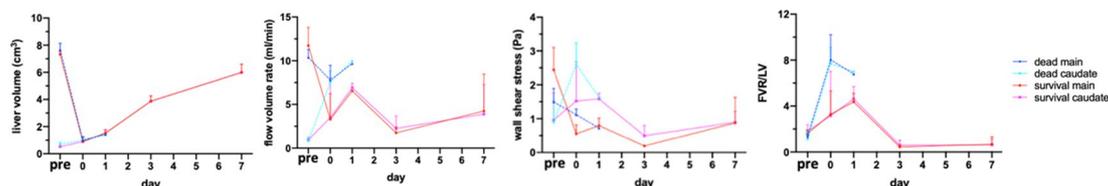
90%肝切除後の経過において、術後7日目の残肝肥大率は11.6倍であった(Fig.6a)。また、門脈本幹の血流量は術後1時間で低下し、その後は低値を継続していた(Fig.6b)。尾状葉枝の術後1、7日目の血流量は術前より増加していた。WSSは術後1時間において門脈本幹よりも尾状葉枝で高値となる傾向を認めた(Fig.6c)。門脈血流支配領域の体積あたりの血流量は門脈本幹/尾状葉枝間でいずれの時点においても差を認めなかった(Fig.6d)。

Fig.6a, b, c, d



一方で、術後7日目まで生存した群(生存群)と7日までに死亡した群(死亡群)を比較すると、術後1時間の門脈血流量、体積あたりの血流量が生存群よりも死亡群で高値となる傾向を認めた(Fig.7)。

Fig.7



また、肝切除後の各時点において犠死させたラットより血液、肝臓を採取し、インテグリン 1 受容体の活性化や VEGFR3 の活性化、各種サイトカイン・成長因子測定(IL-6, TNF- α , VEGF, HGF など)の定量を行い、血行動態パラメーターや肝再生との関連を評価するため、現在解析を進めている。

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 Ito Takashi, Ogiso Satoshi, Nakamura Masanori, Oshima Yu, Horie Hiroshi, Wakama Satoshi, Makino Kenta, Tomofuji Katsuhiko, Fukumitsu Ken, Ishii Takamichi, Ito Takashi, Hata Koichiro, Hatano Etsuro	4. 巻 29
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 Transplantation	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 Yu Oshima, Satoshi Ogiso, Hirohiko Imai, Masanori Nakamura, Kenta Makino, Satoshi Wakama, Katsuhiko Tomofuji, Takashi Ito, Ken Fukumitsu, Takamichi Ishii, Tetsuya Matsuda, Etsuro 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 (ILC), 56th annual meeting of the European Association for the Study of the Liver (EASL) (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 康二朗
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 日本外科学会定期学術集会
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 小木曾 聡, 伊藤 孝, 中村 匡徳, 大島 侑, 小倉 靖弘, 福光 剣, 石井 隆道, 伊藤 孝司, 秦 浩一郎, 波多野 悦朗
2. 発表標題 肝胆膵領域におけるシミュレーションとナビゲーションの最前線 流体シミュレーションによる次世代のグラフト肝血流評価
3. 学会等名 第122回 日本外科学会定期学術集会
4. 発表年 2022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
---------	---------