

令和 6 年 6 月 3 日現在

機関番号：15201

研究種目：若手研究

研究期間：2019～2023

課題番号：19K17199

研究課題名(和文)術前門脈塞栓術の至適塞栓方法と肝肥大予測バイオマーカ探索

研究課題名(英文)Optimal embolization method for preoperative portal vein embolization and search for biomarkers for predicting liver hypertrophy

研究代表者

丸山 光也(Maruyama, Mitsunari)

島根大学・学術研究院医学・看護学系・助教

研究者番号：80770122

交付決定額(研究期間全体):(直接経費) 3,200,000円

研究成果の概要(和文):門脈塞栓術は切除予定区域の門脈をあらかじめ塞栓することで、残存肝容量を増大させる手技である。ラット門脈塞栓モデルを作成し、非塞栓領域の肝肥大率と塞栓領域の肝萎縮率を算出した。無水エタノール群と比較して、n-butyl-2-cyanoacrylate:NBCA群のほうがより非塞栓領域の肝肥大と塞栓領域の肝萎縮を認めた。また、無水エタノール群とNBCA群の血管内皮障害を比較すると、エタノール群では500µm以下の血管内皮障害が強かったが、壊死には寄与しないことが示唆された。非塞栓領域組織サンプルより、残存肝肥大率を早期に予測できるmicroRNAバイオマーカを探索したが、発見には至らなかった。

研究成果の学術的意義や社会的意義

門脈塞栓術は切除予定区域の門脈をあらかじめ塞栓することで、残存肝容量を増大させる手技である。安全に大量肝切除術を行うためには、残存予定肝を十分肥大させておく必要がある。系統的レビューでは、無水エタノールとn-butyl-cyanoacrylate(NBCA)がより残存肝肥大を誘発することが示されている。しかし、現時点では、門脈塞栓術における無水エタノールとNBCAの優劣は明らかになっていない。ラット門脈塞栓モデルを用いた本研究では、NBCA群のほうが、無水エタノール群より非塞栓領域の肝肥大と塞栓領域の肝萎縮を認めた。よって、門脈塞栓術に適した塞栓物質はNBCAであることが示唆された。

研究成果の概要(英文):Portal vein embolization is a procedure that increases the remnant liver volume by embolizing the portal vein in the area scheduled for resection in advance. A rat portal vein embolization model was created, and the liver hypertrophy rate in the non-embolized area and the liver atrophy rate in the embolized area were calculated. Compared with the absolute ethanol group, the n-butyl-2-cyanoacrylate:NBCA group showed more liver hypertrophy in the non-embolized area and liver atrophy in the embolized area. Furthermore, when comparing the vascular endothelial damage between the ethanol group and the NBCA group, the ethanol group had stronger vascular endothelial damage of 500 µm or less, but it was suggested that this did not contribute to necrosis. We searched for a microRNA biomarker that could early predict the remnant liver hypertrophy rate from the obtained non-embolized area tissue samples, but we were unable to find any.

研究分野:画像下治療

キーワード:門脈塞栓術 肝肥大 無水エタノール n-butyl-2-cyanoacrylate

様式 C - 19、F - 19 - 1 (共通)

1. 研究開始当初の背景

門脈塞栓術は、肝切除術前に切除予定区域の門脈をあらかじめ塞栓することで、残存肝容量を増大させる手技である。しかし、門脈塞栓術後も約8%の頻度で術後肝不全となり、その場合の致死率は50-80%である。安全に大量肝切除術を行うためには、残存予定肝を十分肥大させておく必要がある。しかし、効果的に残存肝を肥大させる適切な門脈塞栓術の方法は、未だ確立していない。系統的レビューでは、無水エタノールと n-butyl-cyanoacrylate (NBCA) がより残存肝肥大を誘発することが示されている。しかし、現時点では各々の塞栓効果を同一条件で前向きに比較した質の高い研究は存在せず、門脈塞栓術における無水エタノールと NBCA の優劣は明らかになっていない。さらに、十分な残存肝肥大効果を早期に予測できるバイオマーカーがあれば、追加塞栓の適応決定や肝切除時期の決定において大変有用である。しかし、現時点では、そのようなバイオマーカーは確立されていない。

2. 研究の目的

本研究では、ラットを用いた動物実験により、門脈塞栓術において最も効果的に残肝を肥大させる塞栓方法を明らかにする。また、門脈塞栓術後に残肝肥大を早期に予測できるバイオマーカーの確立を目指す。

3. 研究の方法

ラット門脈塞栓モデル作成

ラットに全身麻酔を行ったのちに、小開腹を行い腸間膜静脈を直接穿刺し、カテーテル先端を標的門脈枝に留置した。その後、X線透視下に塞栓物質(無水エタノールまたは n-butyl-2-cyanoacrylate : NBCA) を注入して、45%門脈塞栓モデルを作成した。なお、コントロール群として、塞栓物質注入を行わない Sham 群を作成した。

評価方法

術後1日目

増殖マーカーの比較：無水エタノール群と NBCA 群における非塞栓葉の CD68 および Ki-67 陽性細胞発現率を比較した。400倍 (CD68) と 200倍 (Ki-67) の倍率で、ランダムな視野 (10回) の平均値で群間比較した。

壊死面積の比較：塞栓領域壊死面積の割合を、無水エタノール群と NBCA 群で比較した。

術後2週間後

非塞栓葉/全肝重量比と塞栓葉/全肝重量比の算出：肝臓を摘出し、重量を計測することにより、非塞栓葉/全肝重量比と塞栓葉/全肝重量比の算出をそれぞれ算出した。

microRNA バイオマーカーの探索：残肝肥大率を早期に予測できる microRNA バイオマーカー探索を行った。無水エタノール群と NBCA 群の非塞栓領域組織サンプルの microRNA を群間比較することにより、網羅的に探索した。

4. 研究成果

増殖マーカーの比較：非塞栓領域における CD68 および Ki-67 陽性細胞の割合は、無水エタノール群よりも NBCA 群で有意に高かった (図1, 2)。

図1

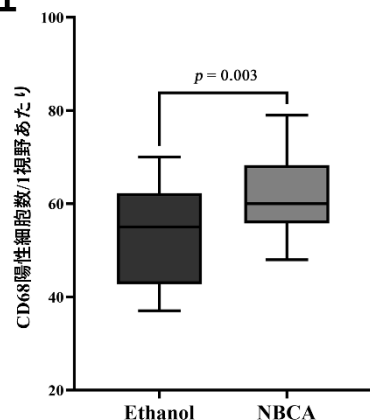
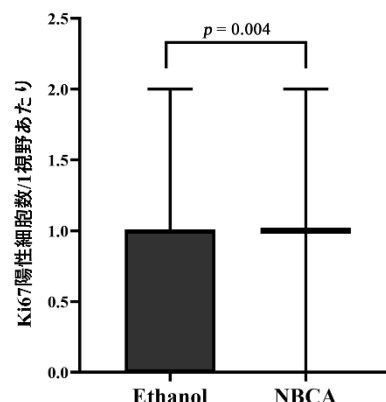
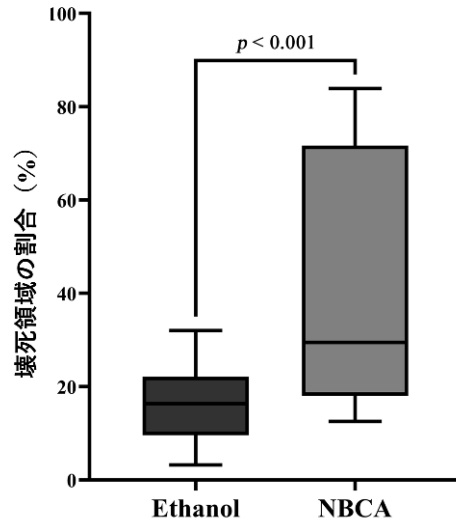


図2



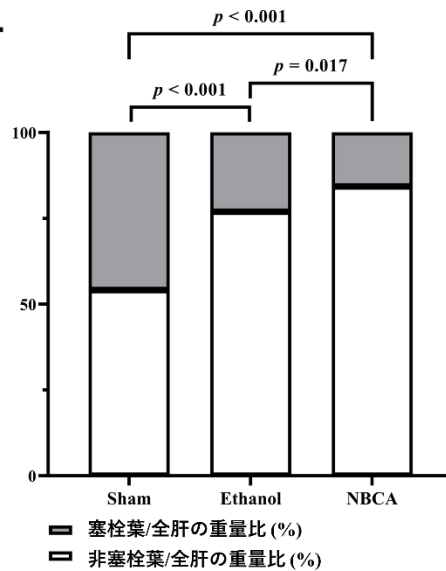
壊死面積の比較：塞栓葉壊死領域の割合は、無水エタノール群よりも NBCA 群で有意に大きかった（図3）。

図3



非塞栓葉/全肝重量比と塞栓葉/全肝重量比の算出：NBCA 群の方が無水エタノール群と比較して、より顕著な非塞栓領域の肝肥大と塞栓領域の肝萎縮を認めた（図4）。

図4



NBCA は無水エタノールと比較して、塞栓領域のより大きな壊死領域を誘発し、非塞栓領域の再生をより促進した。さらに、エタノール群と NBCA 群の血管内皮障害を比較すると、エタノール群では $500 \mu\text{m}$ 以下の血管内皮障害が強かったが、塞栓領域の壊死には寄与しないことが示唆された。

microRNA バイオマーカーの探索：取得した非塞栓領域組織サンプルより、残肝肥大率を早期に予測できるバイオマーカーを網羅的に探索したが、発見には至らなかった。

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 1件）

1. 著者名 Mitsunari Maruyama, Haruyuki Takaki, Naoko Yamada, Yutaka Hirata, Koichiro Yamakado, Hajime Kitagaki	4. 巻 Online ahead of print
2. 論文標題 Liver regeneration after portal vein embolization: comparison between absolute ethanol and N-butyl-cyanoacrylate in an in vivo rat model	5. 発行年 2023年
3. 雑誌名 Diagn Interv Radiol	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） 10.4274/dir.2022.211144	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3件（うち招待講演 0件 / うち国際学会 1件）

1. 発表者名 Mitsunari Maruyama, Haruyuki Takaki, Nahomi Yoshimura, Naoya Kinota, Eisuke Ueshima, Hiroshi Kodama, Naoko Yamada, Yutaka Hirata, Hajime Kitagaki, Koichiro Yamakado
2. 発表標題 Portal vein embolization: in vivo comparison of ethanol and n-butyl-cyanoacrylate in a rat model
3. 学会等名 JSIR, ISIR & APSCVIR2022（国際学会）
4. 発表年 2022年

1. 発表者名 Mitsunari Maruyama, Haruyuki Takaki, Nahomi Yoshimura, Naoya Kinota, Eisuke Ueshima, Hiroshi Kodama, Naoko Yamada, Yutaka Hirata, Hajime Kitagaki, Koichiro Yamakado
2. 発表標題 門脈塞栓術後肝肥大: ラットモデルを用いた無水エタノールとn-butyl-cyanoacrylate glueの比較
3. 学会等名 The Annual Meeting of the Japanese Society of Interventional Radiology (JSIR) 2021
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
---------	---------