

京都大学	博士（医学）	氏名	大島 侑
論文題目	Fluid dynamics analyses of the intrahepatic portal vein tributaries using 7-T MRI (7テスラ MRI を用いた肝内門脈枝の流体解析)		
(論文内容の要旨)			
【背景・目的】			
門脈圧や門脈血流量、壁せん断応力 (wall shear stress: WSS) などの門脈血行動態パラメーターは肝再生や肝障害と密接に関連しており、肝疾患や肝臓手術の周術期における重要な因子である。肝切除や肝移植などの外科的介入は相対的な門脈血流の増加を引き起こし、血管内皮細胞に機械的刺激を与え肝再生の引き金となる一方、過剰なストレスは血管内皮細胞を傷害し肝再生を損なうこともある。このような背景から門脈の血行動態変化を正確に評価することは重要と考えられるが、肝内門脈の血行動態変化を測定・評価する最適な方法は十分に確立されていない。そこで本研究では、高い空間分解能を有する小動物用7テスラMRI (7-T MRI) を用いた3次元位相コントラストMRI (3D PC-MRI) と、流体解析技術を組み合わせることでラットの微細な肝内門脈の血行動態変化を評価できるかを検討した。			
【方法】			
小動物用7-T MRI を用いてラット (Lewis rats) の肝臓全体を含む範囲の撮影を行った。撮影方法としてMR angiography、2次元シネ位相コントラストMRI (2D cine PC-MRI)、3D PC-MRI を用い得られたデータを流体解析し、ラット肝内門脈における血行動態パラメーターを測定・解析した。同一個体、門脈本幹の同一部位で従来の血流測定方法である2D cine PC-MRI と新規撮影方法である3D PC-MRI のパラメーターを比較する。次に同一個体での食事前後の3D PC-MRI のパラメーターを肝内門脈分枝8断面において比較検討した。また、食事後の血流量と肝重量の相関関係を比較検討した。			
【結果】			
2D cine PC-MRI を用いた門脈本幹の血行動態解析では、1心拍中の最大/平均門脈血流速度の拍動係数は0.08/0.13と低く、門脈の流れはかなり安定しており定常と見なすことができた。この知見に基づき時間平均化した3D PC-MRI を撮影し、2D cine PC-MRI と同一個体、同一部位での比較を行うと、各パラメーター (血流量、最大/平均速度、血管面積、WSS) の差は、血流量: 7.9%、平均/最大速度: 10.8%/ 8.3%、血管面積: 0.9%、WSS: 9.6%であった。Bland-Altman 分析では全てのパラメーターにおいて良好な一致を示し、一貫したバイアスは認めず3D PC-MRI は2D cine PC-MRI と比較し有効で信頼できることが示された。3D PC-MRI を用いた肝内門脈の血行動態解析では流線、WSS を3次元的に描出でき、食事前後の経時的変化の可視化も可能であった。肝内門脈分枝8断面におけるパラメーターも良好に測定・解析でき、食事前後の比較では3断面において食後の有意な血流量の増加を認めた ($p < 0.05$)。門脈本幹では食事後に血管面積は4.0%増加 (有意差なし)、最大流速は9.0%増加し (有意差なし)、13.1%の有意な血流量増加を認めた ($p = 0.02$)。血流量以外のパラメーター (平均/最大速度、血管面積、WSS) は全ての断面において食前と食後で有意な差を認めなかった。肝内門脈分枝の血流量と分枝に対応する肝葉重量の比較では、相関係数0.86 ($p < 0.0001$) と有意に相関していた。			

【考察】

小動物用7-T MRI による3D PC-MRI を用いた測定方法と流体解析を組み合わせた門脈血行動態解析手法は、非侵襲的に食事前後における肝内門脈の血行動態変化を評価できる有望な手法であることが示された。3D PC-MRI は撮影範囲内における任意の面で血行動態パラメーターの測定・解析が可能となるため、これまで測定困難であった肝内門脈におけるWSSなどを測定・評価することが可能となった。今後、小動物モデルにおける肝障害・肝切除後の肝再生に関連する門脈血行動態の変化を詳細に測定・評価する新たな方法となり得ると考えられる。

(論文審査の結果の要旨)

肝切除後の肝再生や肝障害の機序解明において、門脈血行動態の評価は重要な課題である。今回申請者は、小動物用7テスラMRIを用いた3D位相コントラスト(PC)MRIと流体解析を組み合わせることでラットの肝内門脈における血行動態変化の評価についての検討を行った。また、従来の血流測定方法である2D cine PC-MRIと比較し、3D PC-MRIによる評価が妥当であるかを検討した。

3D PC-MRIで測定・解析した血行動態パラメーターは2D cine PC-MRIと比較して、有意な差異を認めず、妥当であることが示された。3D PC-MRIによる門脈血流解析では流線、壁せん断応力変化が3次元的に可視化された。また、分枝を含む肝内門脈における食事前後のパラメーター比較では、3断面にて食後に有意な血流量増加を認めたが、平均/最大速度、血管面積、壁せん断応力に有意差は見られなかった。3D PC-MRIを用いることにより、ラットの肝内門脈といった微細な血管であっても血行動態変化の評価が可能と考えられた。

以上の研究は、小動物における門脈血行動態の客観的な評価法を示し、今後の門脈血流に関する研究の基礎となりうる。微細な血管における血行動態変化の評価が可能となったことで、小動物での肝切除後の門脈血行動態の変化と残肝再生との関係解明などへの応用が期待できる。

したがって、本論文は博士(医学)の学位論文として価値あるものと認める。

なお、本学位授与申請者は、令和3年10月19日実施の論文内容とそれに関連した試問を受け、合格と認められたものである。