



Title	前臨床用7T-MRIを用いた肝線維化モデルの経時的病態評価
Author(s)	
Citation	令和6（2024）年度学部学生による自主研究奨励事業研究成果報告書. 2025
Version Type	VoR
URL	https://hdl.handle.net/11094/101269
rights	
Note	

The University of Osaka Institutional Knowledge Archive : OUKA

<https://ir.library.osaka-u.ac.jp/>

The University of Osaka

令和6年度大阪大学未来基金「学部学生による自主研究奨励事業」研究成果報告書

ふりがな 氏名	せんざき ゆうか 千崎 優花	学部 学科	医学部保健学科	学年	2年
ふりがな 共同 研究者氏名		学部 学科		学年	年
					年
					年
アドバイザー教員 氏名	齋藤 茂芳	所属	医学系研究科保健学専攻 生体物理工学講座		
研究課題名	前臨床用 7T-MRI を用いた肝線維化モデルの経時的病態評価				
研究成果の概要	研究目的、研究計画、研究方法、研究経過、研究成果等について記述すること。必要に応じて用紙を追加してもよい。(先行する研究を引用する場合は、「阪大生のためのアカデミックライティング入門」に従い、盗作剽窃にならないように引用部分を明示し文末に参考文献リストをつけること。)				

1. 背景

原発性肝細胞癌の約 90% はウイルス感染症が原因とされており、B 型肝炎や C 型肝炎ウイルスが持続感染することで、肝細胞に炎症をきたし、壊死と再生を繰り返しながら慢性肝炎を経て肝線維化、肝硬変に移行する。肝線維化、肝硬変は、肝不全や門脈圧亢進症、肝がんの発生に大きく関わるとされている。肝臓がんの症状初期には自覚症状がほとんどないため、画像診断の重要性は高い。

一般的に単発や少数個の肝がんの治療には、手術とラジオ波焼却術が用いられ、それらの手法で治療が困難な場合には、肝動脈化学塞栓療法が検討される。しかし、上記のような手術やラジオ波焼却術が困難とされる患者に対しては、肝動脈化学塞栓療法が利用されるが、塞栓療法のみで根治できるケースは限定的である。それを補う方法として、体幹部定位放射線治療が行われることがある。しかしながら、照射により肝機能異常を認めることもあり、放射線誘発の肝線維化も報告されている。したがって、肝臓の線維化は病態の進行に関与することも含め、治療の副作用としても観察される。

肝線維化の疾患モデルとして胆管結紮モデルが広く利用される。本実験モデルは、肝線維化を引き起こし、胆管結紮により胆道系の一部を閉塞して作製する。また、他の肝線維化の疾患モデルとして、ラットの肝臓に 30 Gy 程度を照射した放射線誘発の肝線維化モデルも利用されている。

2. 目的

本研究では、胆管結紮および放射線誘発肝線維化による肝臓や胆嚢の病態変化について MRI を用いて経時的に明らかにし、そのメカニズムについて理解を深めることを目的とする。具体的には、胆管結紮および放射線誘発肝線維化モデルラットを対象に超高磁場 7T-MRI を用いて、病態を経時的に観察する。MRI 画像解析により、肝臓のサイズ、形態、信号強度、および緩和時間等を評価し、病態変化の程度を定量化する。

3. 方法

[使用機器・動物]

実験は Bruker 社製水平型 7T-MRI を用いて行った。

・胆管結紮モデル(BDL)：動物は 11 週齢の control(Wistar rat、♂、n=6、株式会社 SLC) と 11 週齢の胆管結紮モデル(BDL)(Wistar rat、♂、n=6、株式会社 SLC)を用いた。胆管結紮後 2 週間および 3 週間目で MRI 撮影を行った。

撮影はイソフルラン麻酔下で、循環高温水槽と呼吸モニターを用いて体温と呼吸数を管理しながら行った。

・放射線誘発肝線維化モデルラット：雌性 Wistar ラット 10 週齢 3 匹(Wistar rat、♂、n=3、株式会社 SLC)を対象として、イソフルラン麻酔下で放射線照射 (15Gy) を行った (160 kV、3 mA、線量 15 Gy、1 Gy/min)。

[撮影条件]

・ **T1 map** : Repetition Time (TR) = 400, 800, 1500, 3000, 5000 ms, Echo Time (TE) = 16 ms, average = 1, matrix = 160×160, Field of View = 60 mm × 60 mm, Resolution = 375 μ m × 375 μ m, Scan time = 7 min 8 s (Trigger on, actual scan time = below 10 min).

・ **T1 rho map** : Repetition Time (TR) = 2500 ms, Echo Time (TE) = 30 ms, Spin-Lock = 2 – 52 ms (10 ms step, 10 μ T), average = 1, matrix = 160×160, Field of View = 60 mm × 60 mm, Resolution = 375 μ m × 375 μ m, Scan time = 5 min (Trigger on, actual scan time = below 8 min).

・ **T2 map** : Repetition Time (TR) = 2200 ms, Echo Time (TE) = 7.5 – 90 ms (step = 7.5 ms), average = 1, matrix = 160×160, Field of View = 60 mm × 60 mm, Resolution = 375 μ m × 375 μ m, Scan time = 5 min 52 s (Trigger on, actual scan time = below 8 min).

・ **T2 star map** : Repetition Time (TR) = 800 ms, Echo Time (TE) = 4.5 – 43 ms (step = 5.5 ms), average = 2, matrix = 160×160, Field of View = 60 mm × 60 mm, Resolution = 375 μ m × 375 μ m, Scan time = 3 min 12 s (Trigger on, actual scan time = below 6 min).

[画像解析方法]

- ・ ImageJ (NIH, USA) を用いた。
- ・ ROI は肝臓全体にとった。
- ・ MATLAB を用いて緩和値を測定した。

[照射条件]

- ・ 160 kV、3 mA、線量 15 Gy (1 Gy/min、MediXtec、Japan、図 1)。
- ・ ラットをイソフルラン麻酔下で仰向けとし、肝臓に対して照射を行った。



図1. MX-160Labo (MediXtec)

4. 結果

「胆管結紮モデル(BDL)」

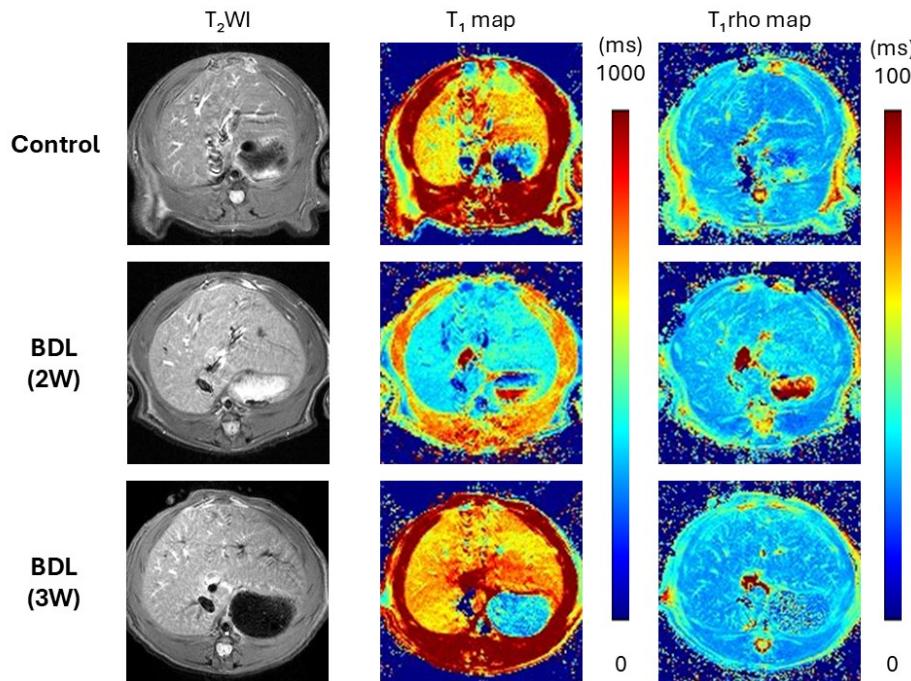


図2. 左から順に T2 強調画像、T1 map、T1 rho map

上から順に Control、BDL(2W)、BDL(3W)

中央の T1 map では Control と BDL(2W)の間で画像上で減少が観察された。BDL の 2W と 3W の間では緩和値の増加傾向が観察された。右の T1 rho map において、Control に比べ、わずかな上昇が確認された。

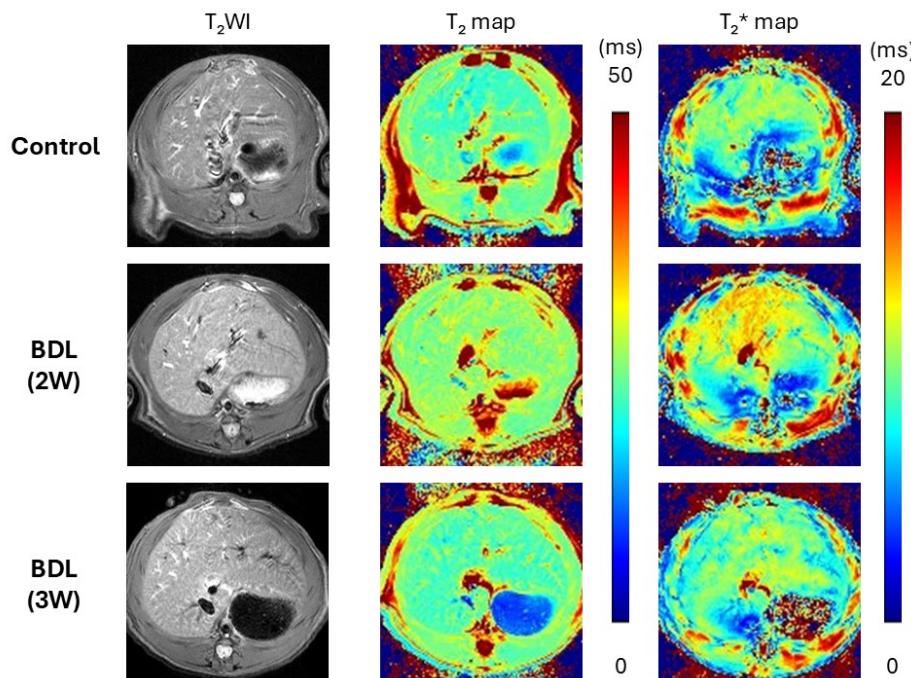


図3. 左から順に T2 強調画像、T2map、T2starmap

上から順に Control、BDL(2W)、BDL(3W)

中央の T2 map では大きな違いが観察されなかった。右の T2 star map では Control と BDL(2W) の間で緩和値の明らかな増加が観察された。BDL の 2W と 3W の間では緩和値の減少が観察された。

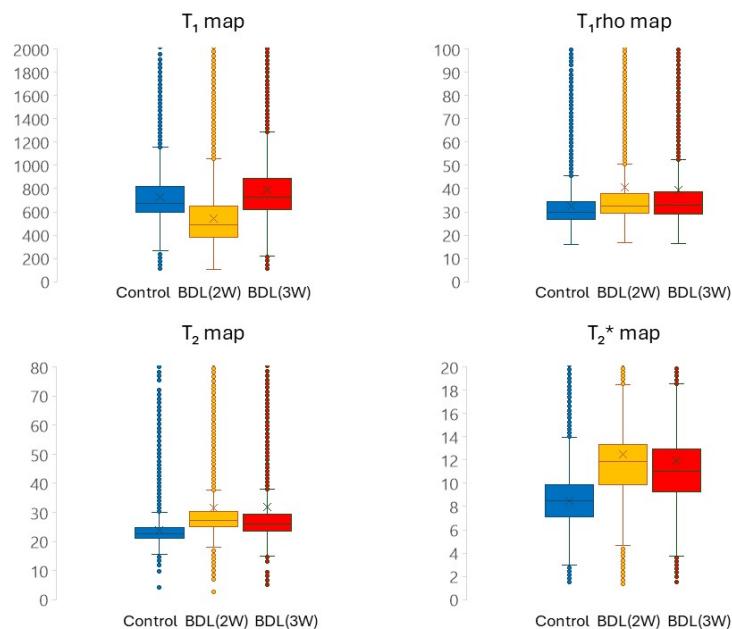


図 4. 各定量値の結果

T1map では Control と BDL(2W) の間で緩和値の減少傾向がみられたが、3 群間で有意な差は無かった。T1 rho map、T2 map、T2 star map において、Control と BDL(2W)、Control と BDL(3W) の間で緩和値の有意な増加が観察された。

T1	Control	2W	3W
平均(ms)	707.6	540.3	790.4
SD	144.0	193.5	289.0

T1 rho	Control	2W	3W
平均(ms)	33.0	42.1	40.6
SD	1.4	5.2	4.5

T2	Control	2W	3W
平均(ms)	23.9	32.2	32.9
SD	1.0	3.2	6.1

T2 star	Control	2W	3W
平均(ms)	8.4	12.8	12.1
SD	0.8	2.3	3.0

図 5. 各定量値の結果

- ・T1 値には差が確認されなかった。
- ・T1 rho 値 (Control vs. BDL(2W)、 $p < 0.01$ 、Control vs. BDL(3W)、 $p < 0.05$)
- ・T2 値 (Control vs. BDL(2W)、 $p < 0.01$ 、Control vs. BDL(3W)、 $p < 0.01$)
- ・T2 star 値 (Control vs. BDL(2W)、 $p < 0.01$ 、Control vs. BDL(3W)、 $p < 0.01$)

「放射線照射モデル」

Wistar ラットの肝臓への放射線照射 (15Gy) の照射を行った。MRI 撮影を 1 月に実施予定である。

5. 考察

本実験において T1 値は、BDL 2 週目、3 週目ともに差が確認されなかった。T1 値の測定誤差が多く、標準偏差が大きいことが分かった。一方で、T1 rho 値、T2 値、T2 star 値すべてにおいて、BDL 2 週目、3 週目で有意な上昇が観察された。先行研究では BDL 2 週、4 週、6 週目で T1 値に差はなく、BDL 術後 15 日目で、T1 rho 値が有意に上昇した (Liu JY, et al. *World J Gastroenterol.* 2021.)。我々の結果において、BDL モデルの肝臓において T1 値が変化しないことは先行研究と一致し、さら

に T1 rho 値の上昇も先行研究と一致した。

本実験において BDL2 週目および 3 週目で、T1rho 値に加え、T2 値および T2 star 値の有意な上昇を示した。先行研究において T2 値は線維化の進展とともに増加し、炎症、浮腫、肝線維化との間に密接な関係があるとされている (Zhang H, et al. *J Magn Reson Imaging*. 2017.)。T2 値は胆管の過形成に強く影響を受ける。T2 値の上昇は先行研究と一致し、肝臓内の炎症・浮腫を反映している。T2 star 値の上昇は新たな知見であり、今後、組織染色等での検証が必要である。放射線照射実験については、照射装置の設置が遅れたため、実験が 12 月になった。MRI 撮影については、1 月以降に実施をする予定である。

6. 結語

胆管結紮モデルにおいて、結紮 2 週間、3 週間後に肝臓の、T1rho 値、T2 値、T2 star 値の延長が観察された。7T-MRI による肝臓の緩和時間測定は、胆管結紮モデルにおける肝組織障害の評価に有用であることが示唆された。