



Title	超高磁場MRIを用いた胆管結紮モデルにおける病態の経時的観察
Author(s)	
Citation	令和5（2023）年度学部学生による自主研究奨励事業研究成果報告書．2024
Version Type	VoR
URL	https://hdl.handle.net/11094/95169
rights	
Note	

The University of Osaka Institutional Knowledge Archive : OUKA

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

The University of Osaka

令和5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	1 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	超高磁場 MRI を用いた胆管結紮モデルにおける病態の経時的観察				
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。)				
・背景 慢性肝炎は、B 型、C 型肝炎ウイルスなどが原因で、肝臓の炎症が最低 6 か月以上持続する病気であり、世界人口の 1~2%に見られる。倦怠感、食欲不振、疲労が症状としてあらわれ、検査には血液検査、超音波などが用いられる。一般的に、慢性肝炎は進行し肝硬変になるまで肝疾患としての明らかな症状はみられないとされている。胆管閉塞は先天性疾患、総胆管結石などで胆管が狭窄・閉塞した状態をさす (R. Williams, <i>Hepatology</i>, 2006)。胆汁が腸管内に排出されないため、症状として黄疸や肝硬変が現れ、肝不全に進行する。胆管閉塞を模擬したモデル動物として、胆管結紮モデルラットが良く用いられ、このラットは胆管結紮によって胆汁がうっ滞し、急性肝障害、肝臓の炎症を経て肝臓が線維化するモデルとなる (Yu J, et al., <i>Liver Int</i>, 2009.)。胆道閉塞疾患のイメージングを用いた研究として、先天性の胆管閉塞疾患である新生児胆汁うっ滞の患者に対して、超音波を用いた音響放射圧法や、shear wave elastography、SWE などが実施されている (Hanquinet S, et al., <i>Pediatr Radiol</i>, 2015.)。また、MRI を用いた方法では T2 強調画像、MRCP、拡散 MRI などが用いられ、胆道閉塞に伴い引き起こされる、肝障害に関する情報が得られるとされている (Kim H, et al., <i>Eur Radiol</i>, 2023.)。 ・目的 前臨床用 7T-MRI を用いて胆管結紮ラットモデル (BDL) において肝臓の緩和時間測定を行い、胆管結紮による肝組織への影響を非侵襲的に評価した。 ・方法 [使用機器、動物] 実験は Bruker 社製水平型 7 T-MRI を用いて行った。動物は胆管結紮モデル BDL の作製 (n=6) ・総胆管の起始部を 2 カ所結紮 ・結紮部の中間を切断。 ・Wistar rat (SPF 動物)(N=12 (control=6), 11 週齢 (オベ後 2 週), ♂, 株式会社 SLC) ・イソフルラン麻酔下で撮影を行い、体温管理は循環高温水槽により行った。呼吸モニターを用い					

て呼吸数を観察し、ラットの生理状態の維持を行った。

〔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).

・T1rho-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*-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).

〔撮影条件〕

画像解析

- ・ImageJ (NIH, USA) を用いた。
- ・ROI は右図, 肝臓の緩和値を測定した。
- ＊胆管・血管は除外・右葉左葉に各1か所測定した。

統計解析

- ・Prism 9 (GraphPad Software, USA) を用いた。
- ・unpaired-t 検定, $p < 0.05$ を統計学的有意とした。

〔結果〕

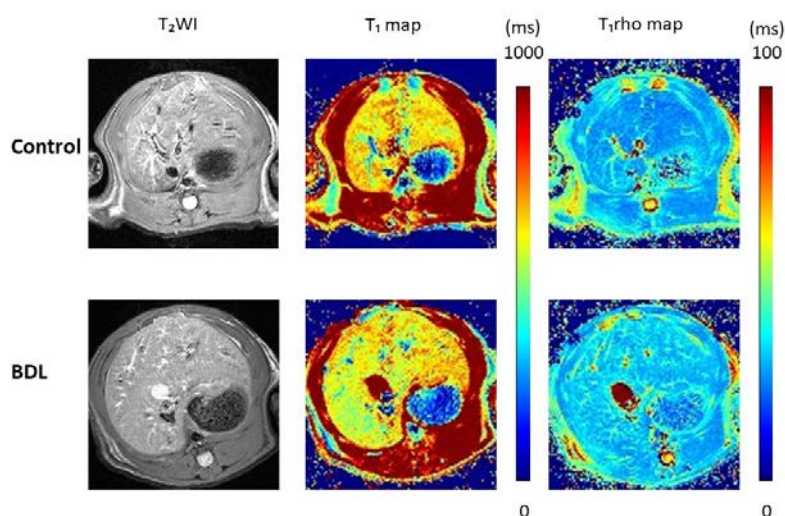


図1 T2強調画像、T1 マップ、T1 ローマップ
上: コントロール、下: BDL モデル

真ん中の T1 マップでは、control と BDL モデルの間に大きな違いはみられない。

右の T1 ローマップでは、肝内胆管の拡張が観察され、画像上ではわずかに T1 ロー値の上昇が観察された。

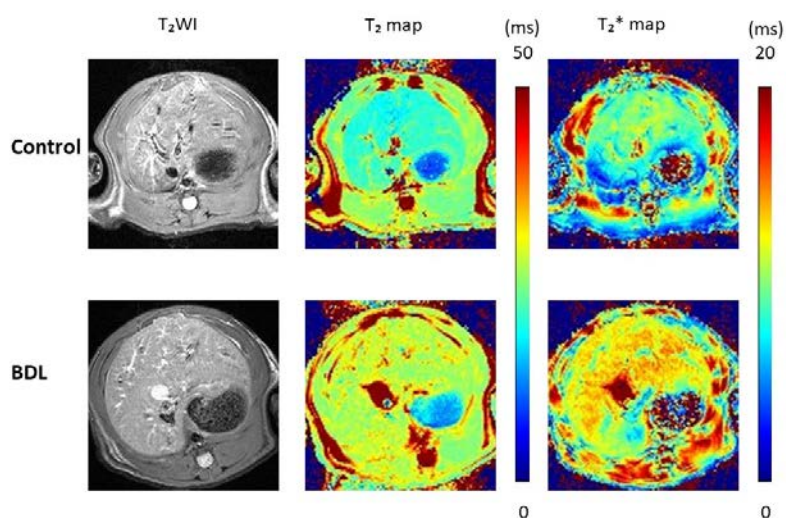


図 2 T2 強調画像、T2 マップ、T2 スターマップ

上：コントロール、下：BDL モデル

真ん中の T2 マップ、右の T2 スターマップでは、control に比べて BDL モデルにおいて、緩和時間の明らかな延長がみられた。

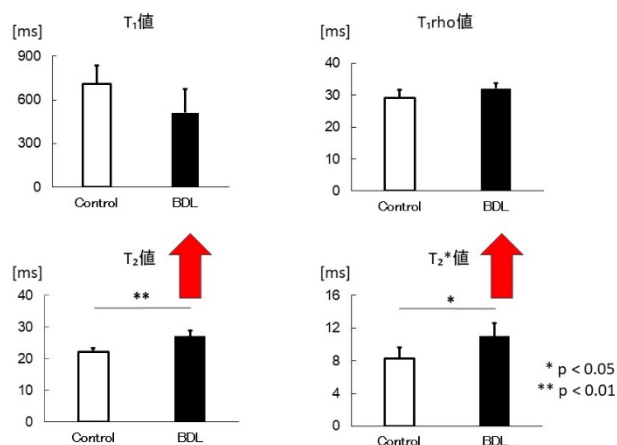


図 3 各定量値の統計解析結果

T1 値、T1 ロー値は Control と BDL の間に差は認められない。

T1 値は測定値の標準偏差が大きい。

T1 ロー値は画像上ではわずかな上昇が示唆され、統計解析の結果からも、有意な差はないものの上昇傾向がみられた。

T2 値、T2 スター値は、両緩和時間ともに BDL において有意に上昇した。

[考察]

本実験において BDL2 週目で T1 値および T1rho 値には差がなかった。先行研究では BDL2 週、4 週、

6 週目で T1 値に差はなく、BDL 術後 15 日目で、T1rho 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た。一方、T1rho 値は先行研究と一致しなかったが、増加傾向を示した。

本実験において BDL2 週目で T2 値および T2*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*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。

【結語】

胆管結紮モデルにおいて、結紮 2 週間後に肝臓の T2 値および T2*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。