

令和 2 年 6 月 12 日現在

機関番号：10107

研究種目：基盤研究(C) (一般)

研究期間：2017～2019

課題番号：17K10503

研究課題名(和文) マージナルドナー適応拡大のための人工赤血球を用いた積極的機械肝臓灌流

研究課題名(英文) Application of artificial oxygen-carrying hemoglobin vesicles for marginal liver grafts in machine perfusion preservation

研究代表者

松野 直徒 (Matsuno, Naoto)

旭川医科大学・医学部・特任教授

研究者番号：00231598

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 3,500,000円

研究成果の概要(和文)：研究成果としては、人工赤血球含有の灌流液による肝臓灌流保存は保存中の有害事象はなく、安全に施行可能であること、灌流中のドナー肝の酸素消費量が活発に行われ、肝細胞障害、そして細胞アシドーシスを改善することが判明した。これを電顕所見でミトコンドリアの膨化抑制で確認した。室温灌流中の灌流液に分子量の大きな人工赤血球を含有することで肝障害や血行動態の悪化およびドナー肝への微小血栓が危惧された。しかし、灌流終了時の病理所見でも静脈閉塞を疑う所見や人工赤血球の遺残も見られなかった。本実験では作成後18-20ヶ月と長期のものを使用した有効性は証明された。

研究成果の学術的意義や社会的意義

研究成果は、ブタを用いた前臨床的研究であること、灌流保存技術による臓器機能回復をめざした点で我が国初の画期的研究成果だと考えている。臓器移植手術では、移植直前に臓器内血球成分を洗い流すため、人工赤血球が体内に入ることなく、臨床応用のハードルは高くないと考えている。今回、虚血再灌流障害を抑制することに成功した。心停止肝臓のみならず、小児医療などで期待の高い分割肝あるいは脂肪肝など適用に課題のある臓器移植を可能とする可能性がある。赤血球循環技術はdrug delivery systemや臓器培養、再生医療との共創により次世代型治療との複合による新しい時代の研究を切り開くプラットフォームになる

研究成果の概要(英文)：Pig livers were excised after 60 minutes of warm ischemic time and were preserved under one of three preservation conditions for 4 hours. The preservation conditions were as follows: cold storage (CS group; N = 5), Hypothermic machine preservation (HMP) (HMP group; N = 5), subnormothermic MP (21°C); N = 5) SNMP with HbVs (SNMP+HbV group; N = 5). Autologous blood perfusion was performed for 2 hours in an isolated liver reperfusion model. The oxygen consumption of the SNMP and SNMP+HbV group was higher than the HMP groups ( $p < 0.05$ ). During the reperfusion, AST level in the SNMP+HbV group was lower than that in the CS, HMP and SNMP groups. The changes in pH was significantly lower in SNMP+HbV group. The ultrastructural findings indicated that the mitochondria of the SNMP+HbV group was well maintained. The SNMP+HbVs preservation solution protected against metabolic acidosis and preserved the liver function after reperfusion injury in the DCD liver.

研究分野：肝臓外科、移植外科、臓器保存

キーワード：肝臓保存 機械灌流保存 人工赤血球 移植臓器保存液 心停止ドナー肝

## 1. 研究開始当初の背景

### ① 研究の学術的背景

末期臓器不全患者の治療法として臓器移植医療は救命のみならず QOL の向上・医療費の抑制の視点などから、高い期待がある。しかし、待機患者数と提供数の乖離は国際的にも大きな課題であり、ドナー不足は深刻な状態である。この解決策の一つとして、高齢ドナーなどの機能劣化のリスクを有する Expanded criteria donor(ECD)を受け入れ、さらには心停止ドナーまでの適応拡大が求められている。しかし、これらのマージナルな臓器は標準的な臓器に比し Viability が低下しており、また虚血再灌流障害も高頻度に出現する。臓器機能を良好に保存・維持し、更には機能回復・蘇生が可能な技術として臓器内に保存液を灌流する機械灌流保存に注目がある。

欧米では、腎臓用低温持続灌流保存装置が実用化され、単純冷却保存との多施設共同での比較臨床試験により灌流保存の有用性が報告 (Moers, N Engl J Med,2009) され、広く普及した技術となっている。また、肝臓についても低温灌流保存の有用性 (Guarrera, AmJT,2010) や、体温条件下でヒト赤血球を用いた持続灌流保存の移植報告 (R. Ravikumar AmJT, 2016) さらに、ヨーロッパでの各 100 例の単純冷却保存と灌流保存の複数施設での比較試験による有効性の速報 (国際移植学会総会 TTS2016,香港) がなされ、世界的にも大きな期待が集まっている。しかし、灌流液に血液を使用するためには克服すべき課題も多く、血液の代替物としての酸素運搬体の活用が求められている。一方、DCD ( Donation After Cardiac Death) 臓器の移植適用への期待も大きく (図 1)、酸素を付加した低温灌流 (Dutkowski,Ann.Surgery, 2016) などの報告など、灌流温度と酸素管理と灌流条件の検討が議論されているものの、国内のマージナルドナーに適切な手法はなく精力的な研究が求められている。

申請者は、腎臓灌流保存法の先駆的な多くの研究成果 (たとえば Matsuno, Transplantation,1994) を源流とした灌流保存法を発展させ、臨床移植医療のための「医工薬学連携によるマージナルドナーに対応する新しい臓器保存方法の開発」(H23-H25 基盤研究 (B)) により医薬工学で協同し、臓器移植用体外臓器灌流システムの開発に取り組んできた。当該研究の中で、酸素管理の重要性を明らかにし (国際移植学会総会 TTS2016,香港) 肝臓灌流法の基盤技術を確認してきた。また 分担研究者の酒井、研究協力者の東らはヒトヘモグロビンを用い長期保存可能で、きわめて生体適合性の良好な人工赤血球の開発し「備蓄・緊急投与が可能な人工赤血球製剤の実用化を目指す研究」(H27、AMED) により開発が進められている。これらの背景の中、臓器不足を解決することが可能な人工赤血球を用いた積極機械肝臓灌流に大きな期待がある。しかしながら、これらの実現には大きく 3 つの課題がある。

- (1)人工赤血球を含む栄養成分などの最適化が必要な灌流液が未開発。
- (2)機械灌流管理に重要な各種灌流条件、特に灌流温度に適切な酸素供給条件が未解明。
- (3)Uncontrolled 心停止肝臓の虚血再灌流障害克服の大動物移植実験による解明が必要。

## 2. 研究の目的

申請研究グループでは、既に機械灌流保存装置 [特願 2011-035,AOIN 1/02] を作成し、主にブタを用いた肝臓の保存・移植実験をおこない多くの研究成果を報告した。その結果、灌流中の肝動脈圧パターンで臓器 Viability の外挿の可能性 (Obara, Matsuno ほか transpl Proc.2012) を見出し、さらに心停止後摘出された肝臓に関しては保存温度を特に 22° C という subnormothermia まで冷温から復温させることによって虚血障害を軽減し肝臓の ATP を回復させ、酸素の需要が増加することを見出している (Shigeta. Matsuno Transpl Proc. 2013) これら事実臓器蘇生への鍵となるものと考えられる。(特願 2011-035, A01N 1/02 および Shigeta, Matsuno, Obara et al: Transpl. Proc.2013) 一方、共同研究者の酒井、東らはヒトヘモグロビンを用いた人工赤血球の研究により平成 27 年度日本医療研究開発機構研究費・医療技術実用化総合研究事業 備蓄・緊急投与が可能な人工赤血球製剤の実用化を目指す研究の成果を臓器不足の課題を解決すべく、共同研究として開始することとなった。

## 3. 研究の方法

本研究は、臓器不足を解決可能な人工赤血球を用いた積極機械肝臓灌流を提案し、探索・検証・最適化の研究ステージにおいて 3 項目について実施する。

### [探索 (H29) 詳細計画]

#### (1) アミノ酸などの栄養素を含む人工赤血球含有灌流液の調整と評価 (酒井 [奈良医大]、東 [旭川医大])

人工赤血球含有灌流液は、人工赤血球 (奈良医大開発品) を用い、市販されている腎臓用灌流液 Peglusonate 液を基盤にして、分子鎖アミノ酸、低分子ヘパリンなどを添加し作成する。PH、Na/K 組成、粘ちよう度、浸透圧などの検証をおこない、目標 Ht を 10~15%程度にする。低温域から常温域まで保存し、温度による組成変化について検討する。長期保存もふまえ 6 か月、1 年での組成変化についても検討する。

## [検証 (H30) 詳細計画]

### (2) 人工赤血球含有灌流液によるブタ肝臓灌流条件、灌流液の評価 (松野、古川、西川 [旭川医大]、小原 [首都大])

医療機器への早期展開のために大動物評価を実施する。肝臓類洞内、肝細胞、類洞内皮などの虚血障害状態を流動力学 (圧、流量、血管抵抗の変化など、形態学 (光顕、免疫染色) 分子生物学 (mRNA, IL-1, IL-6, TNF, IFN) などの面から評価する。また、保存状況の評価として、体温条件 (37°C) での血液灌流によって、移植を模擬し、保存時同様に各種酵素、ならびに分子生物学評価、病理評価などをおこない適切な灌流条件を探索する。肝臓については、正常肝、心停止温阻血障害肝 (45 分、60 分) 対照群は市販されている UW-gluconate 液を用いる。

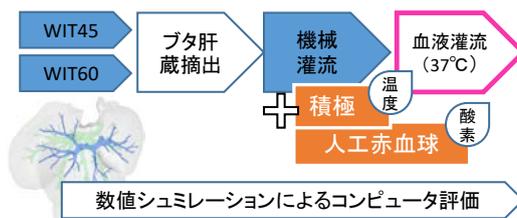


図 モデル実験による灌流条件の探索

## [最適化 (H31) 詳細計画]

### (3) 移植模擬実験による虚血再灌流障害の抑制の検証 (松野、古川、西川 [旭川医大])

肝臓についてそれぞれのモデルについて灌流、移植実験を行う。肝機能のほか酸化ストレスマーカーMDA、アポトーシス組織内サイトカイン、組織 (光顕・電顕)、組織 ATP などを精査する。なお、実験モデルとして温虚血時間により心停止時間あるいは脂肪肝を模擬し移植を成功させることを目標に実験を実施する。ブタを用いた灌流・移植実験により、持続灌流前の前灌流の効果なども含めた保存温度、灌流流量・圧力の条件比較の他、灌流中の臓器からの逸脱酵素・組織 (光顕・電顕) 組織 ATP ならびにサイトカインを精査する。



図 移植実験による虚血再灌流障害の抑制の検証

## 4. 研究成果

### 1) 文献的考察により肝臓灌流液を作成した。人工赤血球は 100ml と 300ml 含有のものを使用した。

図にあるように基本的に市販されている臓器保存液 UW 液の中で不透過物質として gluconate が含まれているものに分子鎖アミノ酸を添加して作成し PH、浸透圧を調整して実験に使用した。人工赤血球含有保存液は 2 種類あり、0,6mg/dl, 1,8mg/dl とかなり低濃度になった。しかしながら大量の人工赤血球は入手できず。主として高濃度を実験に使用することになった。

### 2) 人工赤血球含有還流保存液による心停止ドナー肝臓に対する保存実験 4 時間の灌流保存を行った。

先行実験で温度を上げると酸素消費量が増大することが証明されており、酸素消費量が増大すると保存中の肝機能の上昇が抑えられることが証明されている。さらに 21° 程度の室温灌流保存は ATP が増加することも認めた (Kanazawa H et al: JSR 2019, 245, 410-419, DOI: 10.1016/j.jss.2019.07.058)。そこで人工赤血球含有灌流保存液を用い、低温還流、室温灌流、人工赤血球含有灌流液の 3 群で比較検討した。期待通り人工赤血球含有保存液は酸素消費量を増加させ、逸脱酵素 AST は低値を示した (図 1, 2)。また、肝臓の Viability の評価として重要な肝動脈圧の低下も最も低値であった。人工赤血球の濃度が低いため酸素消費量は期待したほど上昇しなかった。酸素消費量や AST は室温灌流と統計学的有意差は 4 時間のすべての評価ポイントで出たわけではなかった。

(Shonaka T et al : PLOS ONE, December 11, 2019 DOI: 10.1371/journal.pone.0226183, PMID: 31825976)

### 3)-1 ex vivo で臓器を評価する評価系: isolated reperfusion model (IRM) を考案した。

4 時間の単純冷却保存、4 時間の低温灌流保存、4 時間の室温灌流保存を行い、IRM モデルの妥当性について検討した。このモデルに関しては近年、ドナーとレシピエントの 2 頭の動物を使うことや、手術技術のバイアスを軽減するためにさまざまなモデルが文献上、提案されている。我々は、首都大学小原のグループにより作製された実験用還流保存装置を使用して、これを IRM に使用した。すなわち灌流保存終了後、30 分程度の温阻血時間を置き、灌流液を取り換え、あらかじめ採取した自己血を Ht10% 程度に希釈して使用した。門脈圧は 12~20mmHg、動脈圧は 40mmHg とし流量はそれぞれ 200~210ml/min, 44~67ml/min とした。温阻血 0 分と温阻血 60 分肝臓を用い単純冷却、低温還流保存、室温冷却保存群を作成し IRM による虚血再灌流粗障害評価モデルとした結果、AST, LDH, 動脈圧の低下などに有意差を認め、障害度に相関することをも見出した。(Yoshikawa R et al : Transpl Proc. 2018 DOI: 10.1016/j.transproceed.2018.04.020 / Yoshikawa R et al : Annals of Transplantation 2018, 23, 822-827, DOI: 10.12659/AOT.910008) さらに、免疫染色 CD40, ERG など類洞微小循環障害を表すマーカーを用いても、単純冷却保存よりも還流保存の有用性が証明された。この評価モデルを確立することにより人工赤血含有還流保存液による温阻血 60 分の障害肝の評価を可能にすることができた (Kanazawa H et al; Impact of Machine Perfusion on Sinusoid Microcirculation of Liver Graft Donated After Cardiac Death, JSR 2019, 245, 410-419, DOI: 10.1016/j.jss.2019.07.058)

さらに温阻血肝臓のみならず、分割された部分肝でも今評価系が有用であることを示した (Ishi D et al; Applicability of Hypothermic Oxygenate Machine Perfusion Preservation for Split-Liver Transplantation in a Porcine Model: An Experimental Study Ann Transplant, 2020; 25: e919920 DOI: 10.12659/AOT.919920, PMID: 31932575)

### 3)-2 IRMによる移植模擬実験での人工赤血球含有還流液の再灌流障害に対する有効性の検討

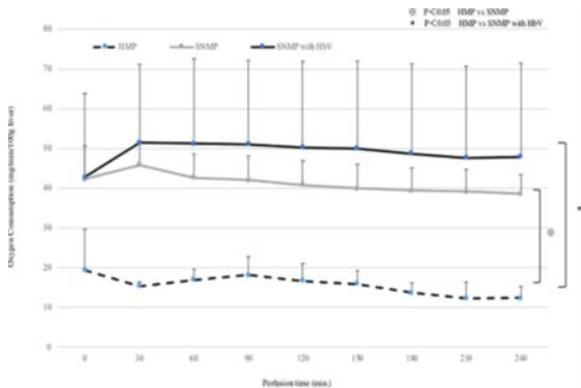
4時間単純冷却保存、4時間低温灌流保存、4時間室温灌流保存、4時間人工赤血球含有還流保存液による室温灌流保存を行い、その後、3)-1のIRMで評価系にて有効性を評価した。人工赤血球は300ml用い評価した。結果としては、ATPの増加傾向(図3)、酸素消費量の高値維持(図4)、組織中炎症性サイトカインの抑制(図5)、ASTの低値(図6)、アシドーシスの抑制(図7)、を認めた。さらにH&Eでも脂肪滴の元素湯、Disse腔の拡大元素湯傾向をみとめ、電顕組織にて低温灌流保存よりも明らかに人工赤血含有還流液にミトコンドリアの膨化の抑制を認めた(図8) (Shonaka T et al: Impact of human-derived hemoglobin based oxygen vesicles as a machine perfusion solution for liver donation after cardiac death in a pig model PLOS ONE, December 11, 2019 DOI: 10.1371/journal.pone.0226183, PMID: 318259769)

## 5. 移植実験

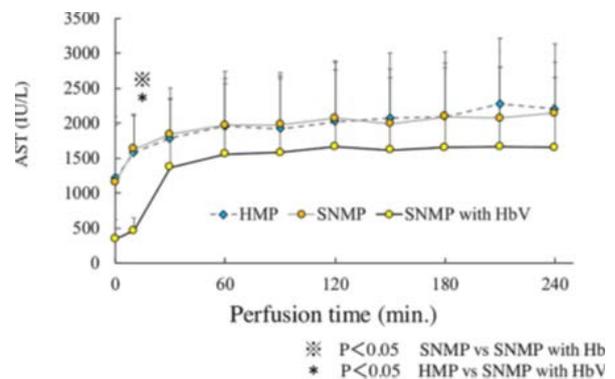
ブタ同所性肝移植を行った。心停止60分の肝臓を用いた肝移植は全く機能せず。モデル自体に問題があると感じた。

### (2) 灌流保存中の変化 (図1.2.3)

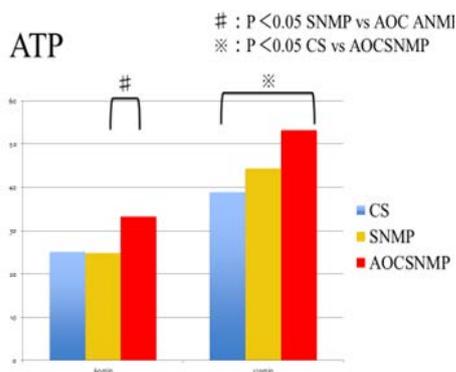
【図1】



【図2】



【図3】

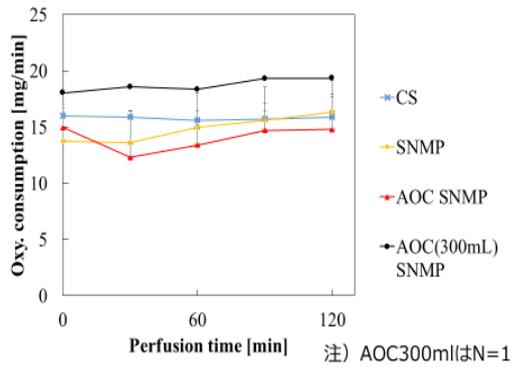


### 3)-2 IRMによる虚血再灌流実験

還流保存中は、人工赤血球含有灌流液において酸素消費量を高く維持し、逸脱酵素、ASTは低値を示した

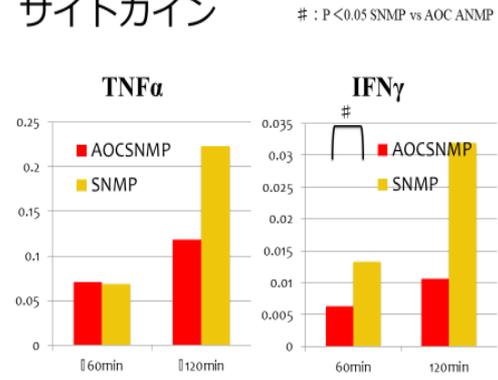
【図4】 酸素消費量は高値を維持できる

酸素消費量

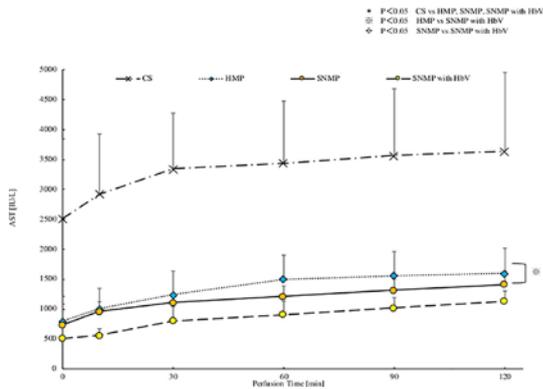


【図5】 TNF や IFN は 室温灌流保存単独よりも人工赤血球含有灌流液を入れたほうが抑制される

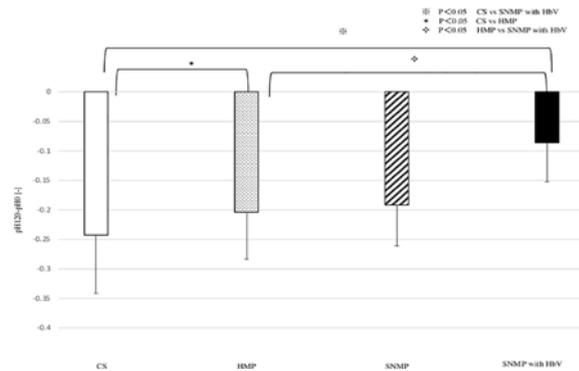
サイトカイン



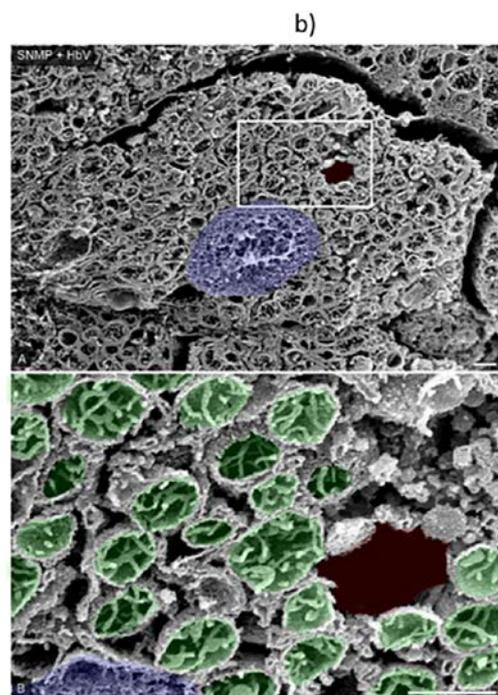
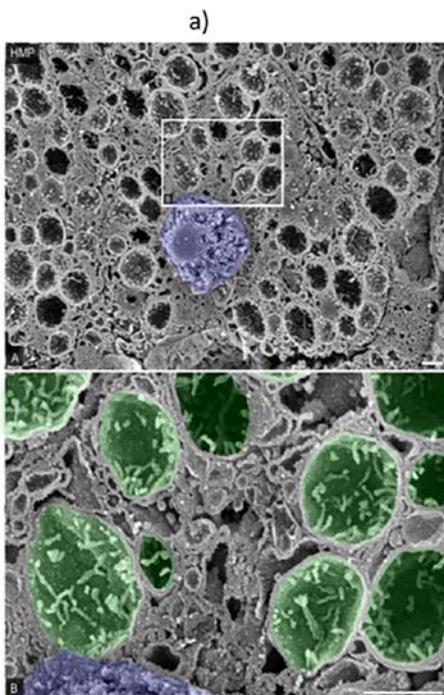
【図6】 AST は低値



【図7】 アシドーシスの進行は抑制される



【図8】 低温灌流よりも室温人工赤血球含有還流液による方が再灌流2時間後のミトコンドリアの膨化は抑制されている



## 5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕 計16件（うち査読付論文 4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 Obara Hiromichi, Morito Noriyuki, Matsuno Naoto, Yoshikawa Ryo, Nakajo Tetsuya, Gochi Mikako, Otani Masahide, Shonaka Tatsuya, Furukawa Hiroyuki, Hirano Toshihiko, Enosawa Shin	4. 巻 23
2. 論文標題 Initial perfusate purification during subnormothermic machine perfusion for porcine liver donated after cardiac death	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 Journal of Artificial Organs	6. 最初と最後の頁 62 ~ 69
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1007/s10047-019-01123-5	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 -
1. 著者名 Kanazawa Hiroyuki, Obara Hiromichi, Yoshikawa Ryo, Meng Lingtong, Hirano Toshihiko, Okada Yoko, Nishikawa Yuji, Matsuno Naoto	4. 巻 245
2. 論文標題 Impact of Machine Perfusion on Sinusoid Microcirculation of Liver Graft Donated After Cardiac Death	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 Journal of Surgical Research	6. 最初と最後の頁 410 ~ 419
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.jss.2019.07.058	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 -
1. 著者名 Shonaka Tatsuya, Matsuno Naoto, Obara Hiromichi, Yoshikawa Ryo, Nishikawa Yuji, Ishihara Yo, Bochimoto Hiroki, Gochi Mikako, Otani Masahide, Kanazawa Hiroyuki, Azuma Hiroshi, Sakai Hiromi, Furukawa Hiroyuki	4. 巻 14
2. 論文標題 Impact of human-derived hemoglobin based oxygen vesicles as a machine perfusion solution for liver donation after cardiac death in a pig model	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 PLOS ONE	6. 最初と最後の頁 1 ~ 17
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1371/journal.pone.0226183	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 -
1. 著者名 Ishii Daisuke, Matsuno Naoto, Gochi Mikako, Otani Masahide, Shonaka Tatsuya, Takahashi Hiroyuki, Nishikawa Yuji, Yoshikawa Ryo, Obara Hiromichi, Miyamoto Kazutoshi, Furukawa Hiroyuki	4. 巻 25
2. 論文標題 Applicability of Hypothermic Oxygenate Machine Perfusion Preservation for Split-Liver Transplantation in a Porcine Model: An Experimental Study	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 Annals of Transplantation	6. 最初と最後の頁 1 ~ 8
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.12659/AOT.919920	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 -

1. 著者名 小原弘道、吉川 遼、松野直徒、中條哲也、絵野沢 伸、平野俊彦	4. 巻 Vol.26 No.2
2. 論文標題 機械灌流による代謝に着目した移植のための臓器機能評価技術、Organ viability assessment technology using machine perfusion for transplantation.	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 Organ Biology 2019	6. 最初と最後の頁 123 ~ 128
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) なし	査読の有無 無
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 -

1. 著者名 松野直徒、庄中達也、高橋裕之、萩原正弘、今井浩二、横尾英樹、合地美香子、大谷将秀、古川博之、石井大介、小原弘道	4. 巻 Vol.35 No.1
2. 論文標題 免疫抑制剤と臓器保存 Current topics of immunosuppression and preservation for organ transplantation	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 日中医学	6. 最初と最後の頁 2 ~ 7
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) なし	査読の有無 無
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 -

1. 著者名 Morito Noriyuki, Obara Hiromichi, Matsuno Naoto, Enosawa Shin, Furukawa Hiroyuki	4. 巻 21
2. 論文標題 Oxygen consumption during hypothermic and subnormothermic machine perfusions of porcine liver grafts after cardiac death	5. 発行年 2018年
3. 雑誌名 Journal of Artificial Organs	6. 最初と最後の頁 450 ~ 457
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1007/s10047-018-1063-0	査読の有無 無
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 -

1. 著者名 小原 弘道	4. 巻 25
2. 論文標題 臓器機械灌流による臓器機能評価技術の新展開	5. 発行年 2018年
3. 雑誌名 Organ Biology	6. 最初と最後の頁 192 ~ 196
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) <a href="https://doi.org/10.11378/organbio.25.192">https://doi.org/10.11378/organbio.25.192</a>	査読の有無 無
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 -

1. 著者名 Shonaka T., Matsuno N., Obara H., Yoshikawa R., Nishikawa Y., Gouchi M., Otani M., Takahashi H., Azuma H., Sakai H., Furukawa H.	4. 巻 50
2. 論文標題 Application of Perfusate With Human-Derived Oxygen Carrier Solution Under Subnormothermic Machine Perfusion for Donation After Cardiac Death Liver Grafts in Pigs	5. 発行年 2018年
3. 雑誌名 Transplantation Proceedings	6. 最初と最後の頁 2821 ~ 2825
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.transproceed.2018.02.184	査読の有無 無
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 -

1. 著者名 Yoshikawa Ryo, Matsuno Naoto, Morito Noriyuki, Gouchi Mikako, Otani Masahide, Takahashi Hiroyuki, Shonaka Tatsuya, Nishikawa Yuji, Enosawa Shin, Hirano Toshihiko, Furukawa Hiroyuki, Obara Hiromichi	4. 巻 23
2. 論文標題 Evaluation Using an Isolated Reperfusion Model for Porcine Liver Donated After Cardiac Death Preserved with Oxygenated Hypothermic Machine Perfusion	5. 発行年 2018年
3. 雑誌名 Annals of Transplantation	6. 最初と最後の頁 822 ~ 827
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.12659/AOT.910008	査読の有無 無
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 -

1. 著者名 庄中 達也、松野 直徒、小原 弘道、吉川 遼、西川 祐司、合地 美香子、大谷 将秀、高橋 裕之、東 寛、酒井 宏水、古川 博之	4. 巻 63
2. 論文標題 心停止ドナーへの肝移植に対する人工赤血球 (Hemoglobin vesicles, HbV) を用いた灌流保存方法の有効性	5. 発行年 2018年
3. 雑誌名 北海道外科雑誌	6. 最初と最後の頁 46-48
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) なし	査読の有無 無
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 -

1. 著者名 Bochimoto H, Matsuno N, Ishihara Y, Shonaka T, Koga D, Hira Y, Nishikawa Y, Furukawa H, and Watanabe T	4. 巻 12
2. 論文標題 The ultrastructural characteristics of porcine hepatocytes donated after cardiac death and preserved with machine perfusion preservation.	5. 発行年 2017年
3. 雑誌名 PLoS One	6. 最初と最後の頁 PLoS One
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1371/journal.pone.0186352	査読の有無 無
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 -

1. 著者名 松野直徒、庄中達也、合地美香子、大谷将秀、大原みずほ、高橋裕之、小原弘道、西川祐司、古川博之	4. 巻 VOL.62
2. 論文標題 北海道から発信する移植医療技術；臓器灌流保存、機能再生プロジェクトについて	5. 発行年 2017年
3. 雑誌名 北海道外科雑誌	6. 最初と最後の頁 VOL.62
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) なし	査読の有無 無
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 -

1. 著者名 小原弘道、松野直徒、吉川遼、森戸規之、森井勇太、絵野沢伸、平野俊彦	4. 巻 Organ Biology
2. 論文標題 臓器機械灌流による臓器機能評価技術の新展開	5. 発行年 2017年
3. 雑誌名 Organ Biology	6. 最初と最後の頁 Organ Biology
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) なし	査読の有無 無
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 -

1. 著者名 Tatsuya Shonaka, Naoto Matsuno, Hiromichi Obara, Ryo Yoshikawa, Yuji Nishikawa, Mikako Goucha, Masahide Otana, Hiroyuki Takahashi, Hiroshi Azuma, Hiromi Sakai, Hiroyuki Furukawa	4. 巻 Transpl Proc
2. 論文標題 The application of perfusate with human-derived oxygen carrier solution under subnormothermic machine perfusion for donation after cardiac death (DCD) liver grafts in pigs	5. 発行年 2017年
3. 雑誌名 Transpl Proc	6. 最初と最後の頁 Transpl Proc
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.transproceed.2018.02.184	査読の有無 無
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 -

1. 著者名 Ryo Yoshikawa; Hiromichi Obara; Naoto Matsuno; Noriyuki Morito; Mikako Gouchi; Masahide Otani; Tatsuya Shonaka; Hiroyuki Takahashi; Shin Enosawa; Toshihiko Hirano; Hiroyuki Furukawa	4. 巻 Transpl Proc
2. 論文標題 Ex vivo reperfusion model to evaluate the utility of machine preservation for porcine liver donated after cardiac death	5. 発行年 2017年
3. 雑誌名 Transpl Proc	6. 最初と最後の頁 Transpl Proc
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.transproceed.2018.04.020	査読の有無 無
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9件（うち招待講演 1件 / うち国際学会 3件）

1. 発表者名 Naoto Matsuno
2. 発表標題 Present status of transplant organ preservation by dynamic machine perfusion system: How important is the development of a novel organ preservation solution?
3. 学会等名 第26回日本血液代替物学会年次大会 同時開催 第17回血液代替物国際会議 The 17th International Symposium on Blood Substitutes and Oxygen Therapeutics( -ISBS-2019)(奈良県) (招待講演) (国際学会)
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 Tatsuya Shonaka, Naoto Matsuno, Hiromichi Obara, Ryo Yoshikawa, Yuji Nishikawa, Yo Ishihara, Hiroki Bochimoto, Mikako Gochi, Masahide Otani, Hiroyuki Kanazawa, Hiroshi Azuma, Hiromi Sakai, Hiroyuki Furukawa
2. 発表標題 The efficacy of hemoglobin vesicles(HbV)containing solution in machine perfusion in donation after cardiac death(DCD) in pig liver model
3. 学会等名 第26回日本血液代替物学会年次大会 同時開催 第17回血液代替物国際会議 The 17th International Symposium on Blood Substitutes and Oxygen Therapeutics( -ISBS-2019)(奈良県) (国際学会)
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 松野 直徒、庄中 達也、金澤 寛之、合地 美香子、大谷 将秀、高橋 裕之、西川 祐司、小原 弘道、暮地本 宙己、酒井 宏水、古川 博之、東 寛
2. 発表標題 命をつなぐ移植臓器灌流保存方法における人口赤血球（HbV）含有灌流保存液の研究
3. 学会等名 第25回日本血液代替物学会年次大会
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 吉川 遼、小原 弘道、松野 直徒、金澤 寛之、中篠 哲也、長谷川 海地、渡辺 大智、森戸 規之、絵野沢 伸、平野 俊彦、古川 博之
2. 発表標題 臓器機能温存に貢献する新しい医工学技術「S2-4 肝臓代謝因子に着目した室温機械灌流における移植前機能評価の基礎的検討
3. 学会等名 第45回日本臓器保存生物医学会学術集会（名古屋）
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 金澤 寛之、小原 弘道、松野 直徒、吉川 遼、合地 美香子、石井 大介、長谷川 海地、渡辺 大智、絵野沢 伸、平野 俊彦、古川 博之
2. 発表標題 (小崎正巳教授メモリアルシンポジウム)「次世代の臓器保存」 S4-5 国内臨床応用に向けた臓器機械灌流保存の有効性に関する検討
3. 学会等名 第45回日本臓器保存生物医学会学術集会(名古屋)
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 Tatsuya Shounaka
2. 発表標題 The examination of perfusate with artificial oxygen carrier under subnormothermic machine perfusion for DCD liver grafts in pigs.
3. 学会等名 15thCongress of the Asian Society of Transplantation Poster presentation(国際学会)
4. 発表年 2017年

1. 発表者名 庄中 達也
2. 発表標題 長期間保存された人工赤血球による肝灌流保存液の基礎的検討
3. 学会等名 第53回 日本移植学会
4. 発表年 2017年

1. 発表者名 庄中 達也
2. 発表標題 人工赤血球含有灌流液による肝機械灌流保存の基礎的検討
3. 学会等名 第53回 日本移植学会
4. 発表年 2017年

1. 発表者名 庄中 達也
2. 発表標題 肝移植モデルを用いた人工赤血球含有灌流液での肝機械灌流保存の基礎的検討
3. 学会等名 第44回日本臓器保存生物医学会学術集会
4. 発表年 2017年

〔図書〕 計0件

〔出願〕 計1件

産業財産権の名称 CONNECTOR AND FLUID SUPPLY SYSTEM	発明者 M Matsumura, N Matsuno et al.	権利者 同左
産業財産権の種類、番号 特許、W02018180544	出願年 2019年	国内・外国の別 外国

〔取得〕 計1件

産業財産権の名称 機械保存装置	発明者 小原弘道、松野直徒	権利者 同左
産業財産権の種類、番号 特許、6405016	取得年 2018年	国内・外国の別 国内

〔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
研究 分担者	酒井 宏水  (Sakai Hiromi)  (70318830)	奈良県立医科大学・医学部・教授   (24601)	
研究 分担者	小原 弘道  (Obara Hiromichi)  (80305424)	首都大学東京・システムデザイン研究科・准教授   (22604)	