

令和 6 年 5 月 21 日現在

機関番号：10101

研究種目：基盤研究(B) (一般)

研究期間：2020～2022

課題番号：20H03737

研究課題名(和文) 易傷害性肝グラフトの至適体外灌流法と非侵襲的グラフト機能評価法の開発

研究課題名(英文) Explorations of an optimal ex vivo perfusion method and non-invasive evaluation of graft function for less-than-ideal liver grafts

研究代表者

嶋村 剛 (Shimamura, Tsuyoshi)

北海道大学・大学病院・准教授

研究者番号：00333617

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 13,800,000円

研究成果の概要(和文)：脳死ドナー不足故に移植の機会を得られずに亡くなる患者さんを一人でも多く救命するためには、状態が悪い臓器を安全に移植する方が必要である。臓器保存液の改良、臓器灌流による臓器の修復、安全に移植できる臓器の選別法等、多くの技術要素が開発途上にある。本研究では、脂肪肝動物の作成法、脂質分析による障害予測、臓器保存液の改良、臓器灌流液の開発等を同時に進め、ヒトの肝機械灌流による安全な肝修復・機能モニター・移植をシームレスに実施するための基礎技術の開発を目指した。肝冷保存再灌流障害におけるある種のリン脂質、中性脂肪の役割を見出した。今後、これらの知見を臨床肝移植に役立てる道筋を模索していく。

研究成果の学術的意義や社会的意義

脳死臓器移植症例数が少ない本邦では臓器保存、臓器灌流をはじめ、本領域の最先端を臨床治験で切り開くのは困難である。しかし、世界が臨床治験の先鞭争いに注力する中で、次世代の基礎医学を深堀するのは、本邦にとってのチャンスでもある。機械灌流の世界標準を巡る産学の競争では未着手、未解決な多くの課題に対して、動物実験を駆使して地道に一步ずつ進んでいくことに意義がある。本研究では、どの温度での灌流が至適なのか、その温度の灌流での至適pHはどの程度か、pHや緩衝能、灌流液の組成、灌流速度、灌流時の酸素濃度、水素ガスなどの医用ガスの効果等の未解決課題を地道に検討したことに本研究の意義がある。

研究成果の概要(英文)：To lessen the death of waiting list patients due to the shortage of brain-dead donors, strategies for safely transplanting organs with poor conditions are necessary. Many technological elements, such as improvements in organ preservation solutions, organ repair through organ perfusion, and methods for selecting organs that can be safely transplanted, are still under development. In this study, we aimed to develop basic technologies for safely repairing and monitoring liver function by simultaneously advancing methods for creating animal models of fatty liver, predicting impairments through lipid analysis, improving organ preservation solutions, and developing organ perfusion fluids. In this study we have discovered the roles of certain phospholipids and neutral fats in reducing liver cold preservation and reperfusion injury. In the future, we will explore ways to apply this knowledge to clinical liver transplantation.

研究分野：臓器灌流

キーワード：脂肪肝 肝移植 機械灌流 単純冷保存 酸化ストレス 機能評価 虚血再灌流障害

様式 C-19、F-19-1 (共通)

1. 研究開始当初の背景

背景 <肝移植の適応> 本邦の肝移植待機患者の42%が移植前に死亡し、適応外のHCC患者もいる。研究代表者はHCCに対する脳死肝移植の適応基準「5-5-500基準」を提言した(Shimamura T et al. 2019 *Transpl Int*)。これにより適応患者の11%増が見込まれるが、ドナー不足を解消しなければ救命には結実しない。近年、心停止肝移植後の胆管合併症 (Schlegel 2018 *J Hepatol*) の解決策として機械灌流 (MP) が注目されている。臨床治験では非標準的ドナー (Expanded Criteria Donor; ECD) 肝の利用率上昇や (Nasralla 2018 *Nature*)、4-7 (HMP)、37 (NMP)、中間温(SNMP)の有用性が示され、MPはグラフト修復、コグネーション、移植前機能評価の手段として期待されている。しかし、再灌流後の微小循環、酸化ストレス、エネルギー代謝、グラフト生存を規定する、CS/MP中のミトコンドリア機能障害、臓器膨張、Ca²⁺ overloadは欧米の治験では十分に検討されていない (Berendsen 2014 *Nat Med*)。我々は重水含有緩衝液(Dsol)を開発し、ラット心 (Wakayama K 2012 *Transpl Int*)、肝の冷保存再灌流障害を軽減することに成功した (Shimada S 2019 *J Clin Med*)。

脂肪滴は脂肪肝のみならず、心停止肝等の易傷害性グラフトでも生成し、傷害を増悪させる。低温曝露に対してヒト肝臓のミトコンドリアで同様の適応反応が起こるのか、脂肪滴が灌流液に辿り着く機構、温度や酸素濃度の影響等は分からない。臓器灌流における肝臓や灌流液の¹³C-DMSI解析により知見が得られるはずである。ECD肝移植において、新規保存・灌流液による肝冷保存後のMPは術後成績を改善するか？移植前のグラフト機能評価により移植後の成績を予測できるか？は未解明である。

2. 研究の目的

本研究の全体構想における目的は、種々の易傷害性肝グラフトを用いたラット肝移植の術後成績を向上させる方法論を確立し、これらの動物、試料を用いて術後成績を予測する移植前グラフト機能評価法を確立することである。本研究では主に動物実験モデル、臓器保存液、機能評価法等のインフラを確立することを目指す。

具体的な目的

- (1) 再現性の高く、短期間で作成できる脂肪肝モデルの確立。
- (2) ¹³C-DMSI解析の手法確立： 肝虚血再灌流障害に伴う脂質の変化を網羅的に解析し、移植前に移植後の再灌流障害の強度を予測し得るマーカー候補分子を明らかにする。
- (3) 正常肝と脂肪肝の温阻血再灌流障害における脂質の役割の解明。 障害予測マーカーの確立。

3. 研究の方法

(1) *in vivo* 肝温阻血再灌流モデルを用いた質量分析イメージング法の検討： 雄 Wistar rat (9週令) を購入し、1週間の飼育後に、絶食することなしに実験に供した。脳動脈瘤クリップを用いて肝動脈、門脈、胆管を一括でクランプし、30、90分の肝70%温阻血モデルを作成した。クリップを除去することで再灌流とし、肝切除は行わなかった。各阻血時間に対してそれぞれ、温阻血終了時、再灌流後1,6,24時間で犠牲死させて血液と肝臓を採取した。阻血再灌流をしていない動物を対象 (NT; no treatment) とした (各 n=6)。

質量分析イメージング法： 肝凍結組織を10μmに薄切し、9-aminoacridine液を噴霧し、MALDI-IMS (Bruker solarix XR system) で質量電荷比 (m/z) 200-2000 のシグナルを検出した。m/z 498.28 に着目し、LC-MS/MSによって分子種の同定を試みた。

(2) 絶食・過食による急性の脂肪肝モデル： (1)の検討に、さらに15分温阻血再灌流群と脂肪肝の30分温阻血再灌流群を加えて、同様の検討を実施した。脂肪肝は2日の絶食の後、高炭水化物餌を4日給餌することで作成した。食餌は炭水化物85%、タンパク質15%、脂質0%である。正常肝ratで15, 30, 90分温阻血再灌流、脂肪肝で30分温阻血再灌流を行い、阻血終了時、再灌流後1, 6, 24時間で犠牲死させて血液、肝臓を採取した。阻血再灌流をしていない無侵襲の肝臓も対照として採取した(pre)。各n=6。

脂肪肝の判定： HE染色標本を病理医が盲検し、NAFLD Activity Score (NAS) を評価した；脂肪化 (S; 0: <5%, 1: 5-33%, 2: 33-66%, and 3: >66%), 小葉内炎症 (L; 0: none, 1: <2 sites, 2: 2-4 sites, and 3: >4 sites), 肝細胞の風船様変化 (B; 0: none, 1: few, and 2: many) の最高8点で

評価した (Kleiner DE et al. 2005 *Hepatology*)。

過酸化脂質： 肝組織過酸化脂質はLPO586 kitを用いてMDAと4-HNEの総和として定量した。

質量分析イメージング(IMS)法 (精査): 上記と同様。正常肝の温阻血15, 30, 90分モデルの組織切片を、温阻血終了時、再灌流後1, 6, 24時間の順に配置し、同一スライドガラス内および異なるスライド間の比較のために、正常肝の無ストレス試料 (Pre) を全てのスライドに貼付した。まず、同一スライド内の各サンプルにおける物質量はtotal ion currentで補正し、切片毎のイオン化のされやすさを揃えた。次に、Pre試料に対する変化を比較するために、Pre試料における興味対象分子のシグナル強度に対する比で各群、各タイムポイントでの値を表した。

(3) 再現性の高い脂肪肝モデルの作成

雄のSHRSP5-Dmcrマウス、4-6週齢を購入し、本学動物実験施設に入舎後3日間は標準動物飼料で飼養した。その後、高脂肪高コレステロール食を5, 7, 14日給餌し、MRI撮像後に採血し、肝臓を摘出した。 **脂肪肝の判定：** 同上

Functional MRI: 3テスラMRIシステムで撮像した。撮像条件は以下のとおりである。proton density fraction(PDF) はトリグリセリド(TG) 由来の可動性のプロトン(F)と、TGと水に由来するプロトン(W) を用いて、PDFは $W/(W+F) \times 100$ (%)により算出した。

マウス脂肪肝の阻血再灌流障害軽減法の探索: 全身麻酔下に肝臓を摘出し、氷冷 UW 液、あるいは、自作液中に 24 時間浸漬した。新液は重水含有臓器保存液 (Dsol) (Wakayama K. 2012 *Transplant Int.*) のバッファー成分を改変した自作液である (組成は非開示)。冷保存後の肝臓は単離ラット肝灌流装置 (IPRL) で 90 分間再灌流した。灌流条件は既報のとおり (Shimada 2016 *Artificial Organs*)である灌流中は門脈圧 (PVP) をモニターし、30 分後までに PVP を 12 cmH₂O に下げようように流速を調節した。PVP を流速で除することにより門脈抵抗 (PVR) を算出した。灌流終了時までの積算産生量 (uL)、酸素消費率、灌流液中 LDH 活性を評価した。

4. 研究成果

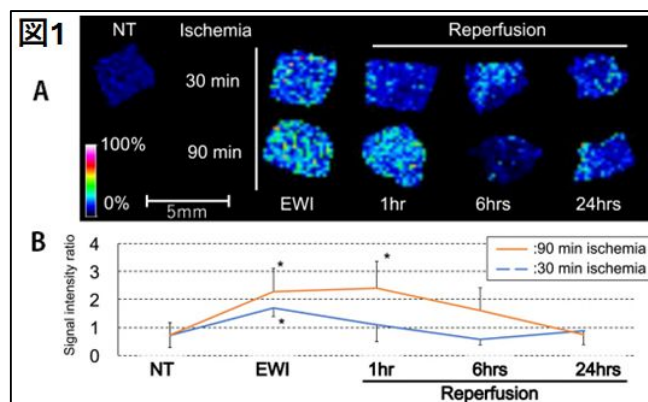
(1) in vivo 肝温阻血再灌流モデルを用いた質量分析イメージング法の検討：

30分, 90分温阻血再灌流では両群ともに1週間生存率は100%であった。血中ALT活性は温阻血30分群では再灌流後6時間には既に低下していたが、温阻血90分群では漸増した (data not shown)。

m/z 498.28 の物質は、阻血時間依存性に温阻血終了時の signal が強かった。再灌流後には温阻血30分群では速やかに減少して、ほぼ前値に復した。一方で、90分温阻血群では再灌流後1時間まで高値を保ち、以後漸減した。再灌流後に血中ALT活性の高値が遷延し、強い阻血再灌流障害を受ける90分温阻血群では再灌流直後から6時間までm/z 498.28の高値が遷延していたことは、再灌流後の細胞障害をリアルタイムに反映する可能性を示唆した。さらに重要なことは、この増加は実際に細胞障害が生じるのに先立って変化していることである (図1)。すなわち、まだ障害が顕在化していない温阻血中に温阻血時間依存的に増加しており、虚血による変化を鋭敏に反映していると考えられた。LC-MS-MSの断片化パターンからtaurine conjugates of dihydroxy-cholanoic acid (TCDCA)と同定され、検出されたm/z 498.28の候補はtaurine-conjugated CDCA, UDCA, oxycholic acidの何れかと考えられた。

(2) 絶食・過食による急性の脂肪肝モデル: 脂肪肝の作成中の絶食時や再給餌後に死亡する個体はなかった。また、全ての実験群、すなわち、正常肝の15, 30, 90分温阻血再灌流、脂肪肝の30分温阻血再灌流において、術後7日間の生存率は100%であった。正常肝動物ではNASは0点だった。脂肪肝動物では肉眼的に明らかに肝臓が白色調が強く、NASは 2.3 ± 0.5 と有意に高値であった。

血清ALT活性は、無侵襲コントロール (Pre)では 42.7 ± 7.7 IU/Lであり、ピーク値は再灌流後



1-6時間であった。再灌流後1時間時のALT値は温阻血15、30、90分群ではそれぞれ363±89, 841±328, 1830±396 IU/L ($p < 0.0001$) であった。脂肪肝動物のALT値は、前値68±51 IU/L (PreF) から増加し、再灌流後1、6時間では1683±392, 2191±683 IU/Lに有意に上昇した。肝組織中過酸化脂質は脂肪肝群でのみ温阻血終了時に有意に増加した。

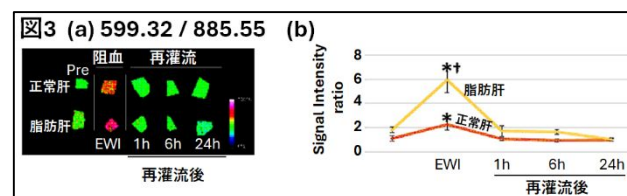
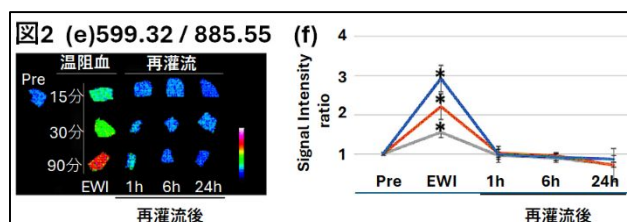
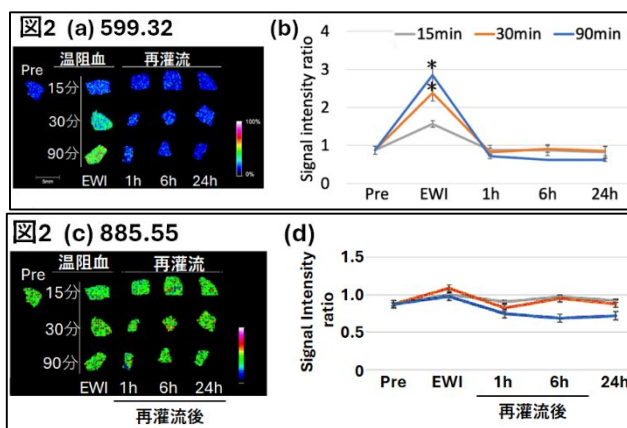
組織障害をSuzukiの肝傷害スコアで評価した。温阻血前には0だったものが、再灌流後1-6時間で増加した。再灌流後1時間の値を比較すると、温阻血15、30、90分群ではそれぞれ2.0±0.6, 5.5±1.0, 6.5±1.0 であったが、脂肪肝の30分温阻血では7.0±1.3であり、阻血再灌流群間に有意差を認めなかった。しかし、再灌流後6時間では、正常肝の温阻血15分群のスコアは低値を維持し、温阻血30分群では再灌流後1時間のスコアよりも下がり、温阻血15分、30分群は同等の値を示した。一方で、正常肝の90分温阻血群、脂肪肝の温阻血30分群は高値を維持し、温阻血15分、30分群よりも有意に高値であった。

質量分析イメージング法では脂質、脂肪酸を主とする約300種のシグナルの比較が可能であった。そのうち、温阻血、再灌流で特徴的な推移を示す物質を見出した。本研究では温阻血時間を反映すること、再灌流後の障害に先んじて変化すること、に当てはまるシグナルの変化を抽出した。

m/z 599.32は温阻血時間依存的に温阻血終了時に増加し、再灌流後1時間には正常値に復した(図2 a,b)。LC-MS/MSにより m/z 599.32は

lysophosphatidylinositol [LPI (18:0)]と同一定された。LPI (18:0) は phosphatidylinositol (PI) から脂肪酸が一つ切り取られた分子である。そこで、18:0を含むPIをスクリーニングすると、PI (18:0, 20:4) (m/z 885.55) が最も多く存在した。PI (18:0, 20:4)の変化は温阻血90分群でのみ再灌流後に減少し続けたが、経過を通して温阻血再灌流により特筆すべき変化を呈さなかった(図2 c, d)。PI (18:0, 20:4)とLPI (18:0) の存在量比を比較すると、LPI/PI値は温阻血中により鋭敏に温阻血時間を反映した。しかし、再灌流後には速やかに正常値に復した(図2 e, f)。

LPI (18:0) / PI (18:0, 20:4) 比は正常肝群、脂肪肝群共に温阻血中に増加した。脂肪肝温阻血では正常肝30分温阻血よりも有意に高値となり(図3)、正常肝90分温阻血の約2倍となった。正常肝ではLPI (18:0) 単独でも同様の推移であったが、脂肪肝ではLPI (18:0) は正常肝よりも低値であった。興味深いことに、脂肪肝ではPIも正常肝より少なく、LPIにおける減少の程度よりもさらに減少していた。それ故、LPI/PI比は全タイムポイントで脂肪肝の方が高値となった。LPI/PI比は門脈近傍のZone1で高値を示し、中心静脈域 (Zone3) では低値であった(図3 a, b)。温阻血ストレスによるリゾリン脂質の増減が、Zone (局在) によって異なることを初めてIMS法によって明らかにすることに成功した。この事実は、肝臓の組織をホモジナイズして脂質を抽出する測定では高濃度、低濃度の部位の情報が混合してしまうために検出できない可能性があった。また、Zone1で温阻血による変化が強く検出された理由として、元来肝内で酸素濃度が高いZone1では低酸素に対する耐性が低いことに起因する可能性が考えられる。もう一つの可能性として、臨床で実施するプリンゲル法と同様に本研究で実施したグリソンの一括クランプは肝静脈や短肝静脈が開放されて



LPI/PI比は全タイムポイントで脂肪肝の方が高値となった。LPI/PI比は門脈近傍のZone1で高値を示し、中心静脈域 (Zone3) では低値であった(図3 a, b)。温阻血ストレスによるリゾリン脂質の増減が、Zone (局在) によって異なることを初めてIMS法によって明らかにすることに成功した。この事実は、肝臓の組織をホモジナイズして脂質を抽出する測定では高濃度、低濃度の部位の情報が混合してしまうために検出できない可能性があった。また、Zone1で温阻血による変化が強く検出された理由として、元来肝内で酸素濃度が高いZone1では低酸素に対する耐性が低いことに起因する可能性が考えられる。もう一つの可能性として、臨床で実施するプリンゲル法と同様に本研究で実施したグリソンの一括クランプは肝静脈や短肝静脈が開放されて

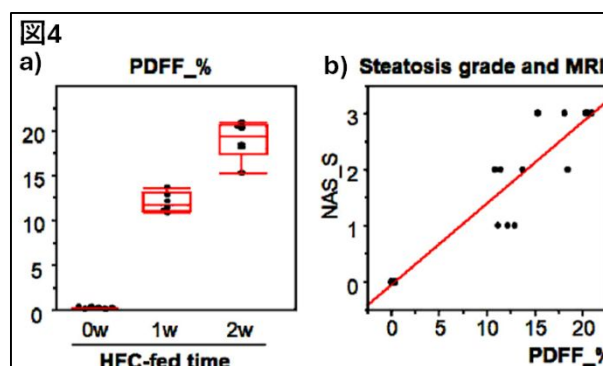
いるので、肝臓には逆流によって酸素や糖などが少量ながらも供給されていることが挙げられる。今後、摘出肝臓を種々の温度、酸素濃度の液に浸漬あるいは灌流して、LPI、PIの推移を観察することで、今回得られたLPI/PI比の相異の意義付けが可能になるはずである。

脂肪肝では肝内の総脂質量が増加しているにもかかわらず、PreのPIは正常肝の約40%しか存在しなかった。生体内のPIの大部分はsn-1位に18:0(ステアリン酸)、sn-2位に20:4(アラキドン酸)を結合しており、脂肪肝マウスではアラキドン酸を含まない稀少なPIが生成することが報告されている(Tanaka Y et al. 2020 Gut)。本研究では脂肪肝でPIが減少しており、その減少したPIを原料にLPIが生成したが、その生成効率は同じ温阻血時間の正常肝の3倍に亢進しており、アラキドン酸含有PIからアラキドン酸が切り取られる反応の亢進、あるいは、LPIAT1によるステアリン酸含有LPIへのアラキドン酸転移反応の阻害、のいずれか、あるいは、両方が関係すると考えられた。

これらの結果をまとめると、LPI(18:0)/PI(18:0, 20:4)比は温阻血によるストレスを反映し、実際に細胞死が起こる前に鋭敏に検出することができる。すなわち、再灌流する前の温阻血終了時に再灌流後のピークの障害を予測できるマーカーになることが示唆された。また、この予測能は脂肪肝でも機能することから、様々な脂肪化の肝グワットの障害を同じ土俵で評価できる画期的な指標になることが示唆された。

(3) SHRSP5-Dmcr rat に HFC 食を給餌すると、給餌期間に応じて肝臓の外観が変化した。1w から肝の色調が変化し、2w では著明に白色調を呈した。Steatosis grade、NAS total score は共に給餌日数と相関した。移植の拡大適応として検討したい steatosis grade 2 点 (33-66%の脂肪沈着) は 7 日以下の HFC 給餌により作成できた。

HFC給餌期間とPDFF_%は相関し、また、PDFF_%とNAS 脂肪化gradeは相関した(図4 a,b)。それ故、HFC給餌期間を調節することにより、脂肪化の程度を制御することが可能であった。移植における脂肪肝の冷保存あるいは機械灌流の実験を行う場合には、臨床的にドナープール拡大の対象となる30-60%程度の脂肪肝を再現性よく作成したい。本研究の結果から、企図する脂肪



肝になり得る給餌日数を概ね定めたうえで、脂肪化の程度を実験前にMRI (PDFF_%) で評価することにより、均一脂肪肝を無侵襲に準備できるようになることに大きな意義がある。今後、脂肪肝の体外灌流による脱脂等のコグネーションの検討が重要になるが、本課題はそれらの研究における重要な基礎事項となるはずである。

実際に脂肪肝をUW液、新液で24時間冷保存し、常法の如く単離肝灌流装置で再灌流すると、再灌流直後から門脈抵抗(PVR)が低く、経過中全てのタイムポイントで新液群のPVRが低値であった。酸素消費率(OCR)は再灌流直後には新液群で有意に高値であったが、90分後には群間に有意差を認めなかった。90分の再灌流中の胆汁産生量は新液群で有意に高値であり、再灌流90分での灌流液中の逸脱LDH活性は新液群で低下傾向を示したが、統計学的に有意差を認めなかった。これらの結果から、脂肪肝冷保存による阻血再灌流障害に対して新液はUW液を凌駕するある程度の保護効果が認められた。しかし、本研究の結果は保護効果が不十分と言わざるを得なかった。原因として、ストレスレベルが過大であったことは否めない。24時間の冷保存を6時間程度に変更して再検討することで、新液の有効性が顕在化することを期待し、さらに検討を続けている。今後さらに、心停止ドナー肝、高齢ドナー肝も含めた、易傷害性肝グワットの冷保存、機械灌流における新規保存液、灌流液の有効性を検討する予定である。また、本研究で得た組織検体、保存液・灌流液検体を用いてリポドミクス解析、メタボローム解析を進めており、それらの結果からグワット機能評価の新たな方法論を提示することを目指している。具体的な物質名の記載はしないが、いくつかの候補法が示唆されるデータを得ており、さらに検討を重ねていく。

5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕 計14件（うち査読付論文 12件 / うち国際共著 0件 / うちオープンアクセス 3件）

| | |
|---|-------------------------|
| 1. 著者名 Kuramitsu K, Fukumoto T, Egawa H, Ohdan H, Umeshita K, Uemoto S, Hibi T, Kasahara M, Yoshizumi T, Mizuta K, Shimamura T, Furukawa H. | 4. 巻 104 |
| 2. 論文標題 A Multicenter Japanese Survey Assessing the Long-term Outcomes of Liver Retransplantation Using Living Donor Grafts. | 5. 発行年 2020年 |
| 3. 雑誌名 Transplantation | 6. 最初と最後の頁 754-761. |
| 掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1097/TP.0000000000002958. | 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 Shibata K, Hayasaka T, Hashimoto S, Umemoto K, Ishikawa T, Sakamoto S, Kato K, Shimada S, Kawamura N, Wakayama K, Kobayashi N, Hama Y, Fukai M, Shimamura T, Taketomi A | 4. 巻 52 |
| 2. 論文標題 Imaging Mass Spectrometry Reveals the Changes in the Taurine Conjugates of Dihydroxycholeanoic Acid during Hepatic Warm Ischemia and Reperfusion in a Rat Model | 5. 発行年 2020年 |
| 3. 雑誌名 Transplantation Proceedings | 6. 最初と最後の頁 1880-1883 |
| 掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.transproceed.2020.01.169 | 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 Fukasaku Y, Goto R, Ganchiku Y, Emoto S, Zaito M, Watanabe M, Kawamura N, Fukai M, Shimamura T, Taketomi A | 4. 巻 81 |
| 2. 論文標題 Novel Immunological Approach to Assess the Donor reactivity of Transplant Recipients using Humanized Mouse Model | 5. 発行年 2020年 |
| 3. 雑誌名 Human Immunology | 6. 最初と最後の頁 342-353 |
| 掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.humimm.2020.04.007 | 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 Goto R, Kosai-Fujimoto Y, Yagi S, Kobayashi T, Akamatsu N, Shimamura T, Imura S, Ogiso S, Mizuno S, Takatsuki M, Fukuhara T, Kanto T, Eguchi S, Yanaga K, Ogura Y, Fukumoto T, Shimada M, Hasegawa K, Ohdan H, Uemoto S, Soejima Y, Ikegami T, Yoshizumi T, Taketomi A, Maehara Y | 4. 巻 50 |
| 2. 論文標題 De novo hepatocellular carcinoma developing in the living donor liver grafts: A Japanese multicenter experience | 5. 発行年 2020年 |
| 3. 雑誌名 Hepatol Res | 6. 最初と最後の頁 1365-1374 |
| 掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1111/hepr.13565 | 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 嶋村剛、後藤了一、藤好真人、渡辺正明、川村典生 | 4. 巻 75 |
| 2. 論文標題 H C C に対する肝移植の新展開 | 5. 発行年 2020年 |
| 3. 雑誌名 臨床外科 | 6. 最初と最後の頁 1029-1035 |
| 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 嶋村 剛、藤好真人、巖築慶一、後藤了一、川村典生、渡辺正明 | 4. 巻 43 |
| 2. 論文標題 最新の肝癌外科治療「移植」 | 5. 発行年 2020年 |
| 3. 雑誌名 消化器外科 | 6. 最初と最後の頁 1679-1690 |
| 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 Takikawa Yasuhiro, Kakisaka Keisuke, Suzuki Yuji, Ido Akio, Shimamura Tsuyoshi, Nishida Osamu, Oda Shigeto, Shimosegawa Tooru | 4. 巻 51 |
| 2. 論文標題 Multicenter study on the consciousness regaining effect of a newly developed artificial liver support system in acute liver failure: An on line continuous hemodiafiltration system | 5. 発行年 2020年 |
| 3. 雑誌名 Hepatology Research | 6. 最初と最後の頁 216 ~ 226 |
| 掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1111/hepr.13557 | 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 Eguchi Susumu, Egawa Hiroto, Eguchi Hidetoshi, Uehira Tomoko, Endo Tomoyuki, Genda Takuya, Shinoda Masahiro, Hasegawa Kiyoshi, Shimamura Tsuyoshi, Tsukada Kunihisa, Hara Tetsuya, Nakao Kazuhiko, Yatsunashi Hiroshi, Yotsuyanagi Hiroshi, Natsuda Koji, Soyama Akihiko, Hidaka Masaaki, Hara Takanobu, Takatsuki Mitsuhiisa | 4. 巻 51 |
| 2. 論文標題 Indications and waiting list priority for deceased donor liver transplantation in HIV/HCV co infected hemophilic patients in Japan through contaminated blood product | 5. 発行年 2021年 |
| 3. 雑誌名 Hepatology Research | 6. 最初と最後の頁 909 ~ 914 |
| 掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1111/hepr.13686 | 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 Fukai Moto, Nakayabu Takuya, Ohtani Shintaro, Shibata Kengo, Shimada Shingo, Sakamoto Soudai, Fuda Hirotooshi, Furukawa Takayuki, Watanabe Mitsugu, Hui Shu-Ping, Chiba Hitoshi, Shimamura Tsuyoshi, Taketomi Akinobu | 4. 巻 10 |
| 2. 論文標題 The Phenolic Antioxidant 3,5-dihydroxy-4-methoxybenzyl Alcohol (DHMA) Prevents Enterocyte Cell Death under Oxygen-Dissolving Cold Conditions through Polyphyletic Antioxidant Actions | 5. 発行年 2021年 |
| 3. 雑誌名 Journal of Clinical Medicine | 6. 最初と最後の頁 1972 ~ 1988 |
| 掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.3390/jcm10091972 | 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 - |

| | |
|--|---------------------------|
| 1. 著者名 Fukai Moto, Sakamoto Sodai, Bochimoto Hiroki, Zin Nur Khatijah Mohd, Shibata Kengo, Ishikawa Takahisa, Shimada Shingo, Kawamura Norio, Fujiyoshi Masato, Fujiyoshi Sunao, Nakamura Kosei, Shimamura Tsuyoshi, Taketomi Akinobu | 4. 巻 55 |
| 2. 論文標題 Hypothermic Machine Perfusion with Hydrogen Gas Reduces Focal Injury in Rat Livers but Fails to Restore Organ Function | 5. 発行年 2023年 |
| 3. 雑誌名 Transplantation Proceedings | 6. 最初と最後の頁 1016 ~ 1020 |
| 掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.transproceed.2023.02.036 | 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 Fukai Moto, Sugimori Hiroyuki, Sakamoto Sodai, Shibata Kengo, Kameda Hiroyuki, Ishikawa Takahisa, Kawamura Norio, Fujiyoshi Masato, Fujiyoshi Sunao, Kudo Kohsuke, Shimamura Tsuyoshi, Taketomi Akinobu | 4. 巻 55 |
| 2. 論文標題 Rapid and Reliable Steatosis Rat Model Shrsp5-Dmcr for Cold Storage Experiment | 5. 発行年 2023年 |
| 3. 雑誌名 Transplantation Proceedings | 6. 最初と最後の頁 1032 ~ 1035 |
| 掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.transproceed.2023.02.063 | 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 Fukai Moto, Sakamoto Sodai, Shibata Kengo, Fujiyoshi Masato, Fujiyoshi Sunao, Bochimoto Hiroki, Ishikawa Takahisa, Shimada Shingo, Nakamura Kosei, Kawamura Norio, Shimamura Tsuyoshi, Taketomi Akinobu | 4. 巻 55 |
| 2. 論文標題 Combination of Cold Storage in a Heavy Water-Containing Solution and Post-Reperfusion Hydrogen Gas Treatment Reduces Ischemia-Reperfusion Injury in Rat Livers | 5. 発行年 2023年 |
| 3. 雑誌名 Transplantation Proceedings | 6. 最初と最後の頁 1027 ~ 1031 |
| 掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.transproceed.2023.03.061 | 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 Shibata Kengo, Hayasaka Takahiro, Sakamoto Sodai, Hashimoto Satsuki, Kawamura Norio, Fujiyoshi Masato, Kimura Taichi, Shimamura Tsuyoshi, Fukai Moto, Taketomi Akinobu | 4. 巻 12 |
| 2. 論文標題 Warm Ischemia Induces Spatiotemporal Changes in Lysophosphatidylinositol That Affect Post-Reperfusion Injury in Normal and Steatotic Rat Livers | 5. 発行年 2023年 |
| 3. 雑誌名 Journal of Clinical Medicine | 6. 最初と最後の頁 3163 ~ 3178 |
| 掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.3390/jcm12093163 | 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 - |

| | |
|---|---------------------------|
| 1. 著者名 Sakamoto Sodai, Bochimoto Hiroki, Shibata Kengo, Zin Nur Khatijah Mohd, Fukai Moto, Nakamura Kosei, Ishikawa Takahisa, Fujiyoshi Masato, Shimamura Tsuyoshi, Taketomi Akinobu | 4. 巻 12 |
| 2. 論文標題 Exploration of Optimal pH in Hypothermic Machine Perfusion for Rat Liver Grafts Retrieved after Circulatory Death | 5. 発行年 2023年 |
| 3. 雑誌名 Journal of Clinical Medicine | 6. 最初と最後の頁 3845 ~ 3859 |
| 掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.3390/jcm12113845 | 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14件 (うち招待講演 2件 / うち国際学会 6件)

| |
|--|
| 1. 発表者名 嶋村剛 |
| 2. 発表標題 臓器提供推進委員会企画「医療者の意思表示率の実際と促進策」 |
| 3. 学会等名 第56回日本移植学会オンライン総会 (招待講演) |
| 4. 発表年 2020年 |

| |
|--|
| 1. 発表者名 嶋村剛、藤好真人、赤松延久 |
| 2. 発表標題 肝細胞癌治療における肝移植の役割: Japan criteria導入後に予想される変化 |
| 3. 学会等名 第38回日本肝移植学会学術集会、シンポジウム |
| 4. 発表年 2020年 |

| |
|--|
| 1. 発表者名 嶋村剛 |
| 2. 発表標題 肝臓に対する拡大適応基準 (Japan criteria) について (基調講演) |
| 3. 学会等名 第56回日本肝臓研究会、ワークショップ2 (招待講演) |
| 4. 発表年 2020年 |

| |
|---|
| 1. 発表者名 後藤了一、巖築慶一、川村典生、渡辺正明、長津明久、神山俊哉、嶋村剛、武富紹信 |
| 2. 発表標題 生体肝移植ドナーの術後脂肪肝リスクの検討 |
| 3. 学会等名 第38回日本肝移植学会学術集会 |
| 4. 発表年 2020年 |

| |
|---|
| 1. 発表者名 後藤了一、嶋村剛、川村典生、渡辺正明、巖築慶一、渋谷一陽、神山俊哉、武富紹信 |
| 2. 発表標題 生体肝移植ドナーの長期経過後の脂肪肝リスクの検討 |
| 3. 学会等名 第56回日本移植学会オンライン総会 |
| 4. 発表年 2020年 |

| |
|---|
| 1. 発表者名 深井原、柴田賢吾、坂本聡大、島田慎吾、加藤紘一、藤好真人、若山顕治、石川隆壽、川村典生、嶋村剛、武富紹信 |
| 2. 発表標題 新規抗酸化物質 3,5-dihydroxy-4-methoxybenzyl alcohol (DHMBA) は小腸上皮細胞の冷保存傷害を軽減する |
| 3. 学会等名 第121回日本外科学会定期学術集会 hybrid開催 |
| 4. 発表年 2021年 |

| |
|---|
| 1. 発表者名 坂本聡大、深井原、柴田賢吾、島田慎吾、加藤紘一、藤好真人、若山顕治、石川隆壽、川村典生、嶋村剛、武富紹信 |
| 2. 発表標題 心停止ドナー肝に対する機械灌流における水素ガスの有効性の検討 |
| 3. 学会等名 第121回日本外科学会定期学術集会 hybrid開催 |
| 4. 発表年 2021年 |

| |
|---|
| 1. 発表者名 柴田 賢吾, 橋本 咲月, 早坂 孝宏, 深井 原, 島田 慎吾, 三野 和宏, 嶋村 剛, 武富 紹信 |
| 2. 発表標題 脂肪肝の温阻血再灌流傷害に伴うリゾフォスファチジルイノシトールの変動と局在変化 イメージング質量分析による網羅的解析 |
| 3. 学会等名 第63回日本消化器病学会定期学術集会 |
| 4. 発表年 2021年 |

| |
|---|
| 1. 発表者名 Fukai M, Shibata K, Sakamoto S, Fujiyoshi M, Fujiyoshi S, Nakamura K, Ishikawa T, Kawamura N, Zin MKN, Bochimoto H, Shimamura T, Taketomi A. |
| 2. 発表標題 14-3-3 zeta enhanced survival signals in renal tubular cells subjected to simulating hypothermic perfusion. |
| 3. 学会等名 Transplantation Science Symposium (TSS) Asian Regional Meeting 2022, Kyoto, 25-26 Sep. 2022 (国際学会) |
| 4. 発表年 2022年 |

| |
|---|
| 1. 発表者名 Fukai M, Shibata K, Sakamoto S, Fujiyoshi M, Fujiyoshi S, Nakamura K, Ishikawa T, Kawamura N, Zin MKN, Bochimoto H, Shimamura T, Taketomi A. |
| 2. 発表標題 Important components of D20 containing solution for liver cold storage using an isolated perfused rat liver (IPRL). |
| 3. 学会等名 Transplantation Science Symposium (TSS) Asian Regional Meeting 2022, Kyoto, 25-26 Sep. 2022 (国際学会) |
| 4. 発表年 2022年 |

| |
|--|
| 1 . 発表者名 Fukai M, Shibata K, Sakamoto S, Fujiyoshi M, Fujiyoshi S, Nakamura K, Ishikawa T, Kawamura N, Zin MKN, Bochimoto H, Shimamura T, Taketomi A. |
| 2 . 発表標題 Cold storage in D2O containing solution and post-reperfusion H2 gas treatment reduced rat liver damage: An IPRL study. |
| 3 . 学会等名 Transplantation Science Symposium (TSS) Asian Regional Meeting 2022, Kyoto, 25-26 Sep. 2022 (国際学会) |
| 4 . 発表年 2022年 |

| |
|--|
| 1 . 発表者名 Fukai M, Shibata K, Sakamoto S, Fujiyoshi M, Fujiyoshi S, Nakamura K, Ishikawa T, Kawamura N, Zin MKN, Bochimoto H, Shimamura T, Taketomi A. |
| 2 . 発表標題 Hypothermic machine perfusion with H2 gas reduced focal injury in DCD rat liver but failed to restore organ function. |
| 3 . 学会等名 Transplantation Science Symposium (TSS) Asian Regional Meeting 2022, Kyoto, 25-26 Sep. 2022 (国際学会) |
| 4 . 発表年 2022年 |

| |
|---|
| 1 . 発表者名 Fukai M, Shibata K, Sakamoto S, Fujiyoshi M, Fujiyoshi S, Nakamura K, Takahisa Ishikawa, Kawamura N, Zin MKN, Bochimoto H, Shimamura T, Taketomi A. |
| 2 . 発表標題 Rapid and reliable steatosis rat model (SHRSP5-Dmcr) for cold storage experiments: A preliminary study. |
| 3 . 学会等名 Transplantation Science Symposium (TSS) Asian Regional Meeting 2022, Kyoto, 25-26 Sep. 2022 (国際学会) |
| 4 . 発表年 2022年 |

| |
|---|
| 1 . 発表者名 Kengo Shibata, Takahiro Hayasaka, Satsuki Hashimoto, Kohei Umemoto, Takahisa Ishikawa, Sodai Sakamoto, Koichi Kato, Shingo Shimada, Norio Kawamura, Kenji Wakayama, Nozomi Kobayashi, Yuka Hama, Moto Fukai, Tsuyoshi Shimamura, and Akinobu Taketomi |
| 2 . 発表標題 Lysophosphatidylinositol (16:0) as a possible cause of ischemia reperfusion injury. |
| 3 . 学会等名 Transplantation Science Symposium (TSS) Asian Regional Meeting 2022, Kyoto, 25-26 Sep. 2022 (国際学会) |
| 4 . 発表年 2022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 |
|-------|--|----------------------------------|---------------|
| 研究分担者 | 杉森 博行 (SUGIMORI HIROYUKI) (20711899) | 北海道大学・保健科学研究院・准教授 (10101) | |
| 研究分担者 | 深井 原 (FUKAI MOTO) (60374344) | 北海道大学・医学研究院・客員研究員 (10101) | |
| 研究分担者 | 暮地本 宙己 (BOCHIMOTO HIROKI) (60632841) | 東京慈恵会医科大学・医学部・講師 (32651) | |
| 研究分担者 | 藤好 真人 (FUJIYOSHI MASATO) (90844720) | 北海道大学・医学研究院・客員研究員 (10101) | |
| 研究分担者 | 木村 太一 (KIMURA TAICHI) (90435959) | 北海道大学・医学研究院・客員研究員 (10101) | 削除：2021年3月24日 |

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 |
|---------|---------|
|---------|---------|