

科学研究費助成事業 研究成果報告書

令和 2 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：2016～2019

課題番号：16H05398

研究課題名(和文) 脂肪肝グラフトのミトコンドリア機能と抗酸化能を増強する画期的な肝体外灌流法の開発

研究課題名(英文) Exploration of graft conditioning methods during machine perfusion to augment mitochondrial function and antioxidant ability in steatotic liver graft

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) 13,500,000円

研究成果の概要(和文)：脂肪肝の移植後障害を軽減する修復灌流法を確立し、移植前に予後を予測し得るマーカーを確立するために、以下の検討を実施した。まず、各種の脂肪肝ラット、肝細胞株への脂肪酸添加培養等のモデルを確立した。これらのモデル臓器、細胞を単純冷保存、酸素化灌流に供し、既存保存液、灌流液の効果が不十分であることを再確認した。既存液に新規抗酸化物質や幾つかの物質を添加し、抗酸化治療と保護性タンパク質の機能増強の併用が、臓器コンディショニングに有用なことを明らかにした。これらの知見は従来使用できなかった、脂肪肝グラフトを安全に移植するための重要な手段となることが期待されるものである。

研究成果の学術的意義や社会的意義

本研究は肝移植におけるドナー不足解消を目指すものである。そのために、脂肪肝の移植後の障害を軽減する肝臓の修復灌流法を確立し、移植前に予後を予測し得るマーカーを確立することを目指すものである。ラット脂肪肝、脂肪肝肝細胞(株)の冷保存、機械灌流実験を行い、既存保存液、灌流液に新規薬剤を添加し、または、自作液を用いて、その傷害、機能を検証した。また、それらの試料を網羅的に解析し、傷害、機能を評価し得る脂質、脂肪酸を見出した。これらの結果は、脂肪肝を安全に移植に利用できる可能性を提示するものであり、臨床的に意義深い。さらに、その保護機構の一部が明らかになり、学術的にも意義深いものである。

研究成果の概要(英文)：To establish the methods for pre-conditioning the steatotic graft by machine perfusion, and to find out the reliable marker to predict later severity of ischemia and reperfusion injury (IRI), we explored the following issues. Using steatotic rat livers and hepatocytes cell line treated by fatty acids-rich culture, they were subjected to cold storage and/or machine perfusion (or mimicking conditions) in various temperatures, preservation and perfusion solutions commercially available, with or without supplementation of antioxidant and other agents to augment some protective proteins. We found that pre-conditioning during machine perfusion with antioxidant and some agents, having property to induce expression of protective proteins and to activate protective transcription factors, effectively prevent progression of IRI. These results indicate that properly pre-conditioned steatotic graft could become a safe source of liver transplantation.

研究分野：肝移植

キーワード：肝移植 虚血再灌流 脂肪肝 ミトコンドリア 機械灌流

様式 C - 19、F - 19 - 1、Z - 19 (共通)

1. 研究開始当初の背景

< 脂肪肝ドナーのリスク > 単純冷保存(CS)は約10%の代謝活性が残り、エネルギー減少、酸化ストレス、Ca²⁺ overload が進行する。脂肪肝では障害が再灌流後に級数的に進展、顕在化する。移植片の早期機能不全、Graft Loss の危険因子として、M3 steatosis(60%<)があるが、M2 (30-60%の脂肪変性)は他の危険因子が無ければ移植の禁忌ではない (Durand 2008)。それゆえ、M2 steatosis (30 ~ 60%)のグラフト修復が現実的な目標である。

< 灌流保存の必要性 > 機械灌流(MP)は好気代謝、washout等の効果による臓器 "修復法" である(Bon *Nature Rev Nephrol* 2012)。欧米ではUW-MP、Polysol® 等の灌流液が開発されたが長期予後は未報告である。低温灌流 (Hypothermic Machine Perfusion; **HMP**) は冷保存で臓器を搬送後に短時間の灌流を併用する方法であり、臨床的に実現性が高い。ラット脂肪肝、心停止肝 (Dutkowski *Ann Surg* 2006)、臨床腎移植 (Moers *N Engl J Med* 2012)、肝移植 (Guarrera *Am J Transplant* 2010)で奏功した。しかし、好気代謝は酸化ストレスを増大させるので、灌流液の組成や灌流条件の検討が不可欠である。

< 灌流の課題 > MP の共通課題は、上記特性の強化に加え、「CS 時の障害」、「臓器膨張」、「Ca²⁺ overload」、を軽減する能力である。

< MP の可能性 > グラフトの体外治療、移植前機能評価が可能である。薬物治療、遺伝子や転写活性因子の制御等、治療法候補は多数ある。グラフト予後は灌流液、胆汁中のマーカーで予測可能だが、DCD グラフトのMP やMP 時治療の効果を判定する方法が望まれる。

2. 研究の目的

脂肪肝の移植後障害を軽減する修復灌流(MP)法と予後を予測するマーカーの確立を目指す。目的達成の為に、脂肪肝の至適灌流法を確立し、新規抗酸化治療の併用効果、14-3-3ζの発現誘導法、14-3-3ζ高発現グラフトのMP/抗酸化治療、等を併用し、これまで不可能であった脂肪肝からの臓器提供を実現する。

- ・ 体外で14-3-3ζを高発現させる方法を確立する
- ・ 14-3-3ζの高発現により、再灌流後の酸化的リン酸化、生存シグナルを増強できるか？
- ・ グラフト障害の予測マーカーを確立する
- ・ 新規灌流液の有効性の検討

3. 研究の方法

< 体外で14-3-3ζを高発現させる方法の確立 >

In vitro: 薬剤性の 14-3-3ζ 誘導は、肝細胞株 (AML12) を用いて実施した。物質 A を添加し、1,3,6 時間後に 14-3-3ζ タンパク質の発現レベルをウェスタンブロット法で検討した。

< 14-3-3ζの高発現による細胞機能の変化 >

肝細胞株、尿細管細胞株の14-3-3ζ高発現を作成し、低温酸素化灌流時の細胞機能と、抗酸化剤の併用効果の検討を試みた。肝細胞株では安定株の選別中に増殖が停止し検討を断念した。

Fukai M, Shimamura T, and Taketomi A. et al. *Transplant Proc.* 2016; 48(4):1288-91.

14-3-3ζ高発現尿細管細胞株 (ζHK-2) の作成:

pLVSINIRES-ZsGreen1 vectorにヒトYWHAZ (14-3-3ζ)を挿入した。HK-2細胞株にtransfect し、安定高発現株を得た。

Hypothermic Machine Perfusion (HMP) を模倣した*in vitro* model:

HK-2, ζHK-2 を前培養後に培地をUW液 (4)に置換した。冷蔵庫に72時間静置し、上清LDH、ATP量 (% vs. pre) を評価した。14-3-3ζ機能増強と酸化ストレスの関係を明らかにするために、UW液中にデフェロキサミン (DFX)、H₂O₂, tert-Butyl hydroperoxide (tBHP) を添加した。

< H₂による肝グラフトの虚血再灌流傷害軽減法の探索 >

機械灌流による臓器修復において、臓器膨張が微小循環障害、類洞傷害を引き起こし、再灌流後の2次的虚血、酸化ストレスを介して、グラフト機能を障害する。これらを引き起こす原因として、低酸素からの再酸素化、低温からの復温の各々が挙げられる。これらの環境変化の全てが短時間に負荷される、最も臓器を過酷な状況に晒すのが、心停止(温虚血)から低温低酸素(冷保存)を経て復温再酸素化する場合である。2つのモデルでH₂の保護効果を検討した。

(1) 正常ラット肝の長時間冷保存後の再灌流

ラット肝を摘出し、UW液に48時間浸漬冷保存後、単離肝灌流装置で再灌流した。

Shimada S, Shimamura T et al. Artificial Organs 2016, 40(2): 1128-36.

(2) 心停止ドナーラット肝の冷保存後の再灌流

ラットを心肺停止させ、30分後に肝臓を摘出し、UW液に4時間浸漬冷保存後、単離肝灌流装置で再灌流した。Ishikawa T, Shimamura T et al. Surg Today. 2018; 48(12):1081-1088.

単離肝灌流 (IPRL) :

酸素化した37℃の緩衝液で90分間灌流した。(1)では8 cmH₂O、(2)では12 cmH₂Oの定圧灌流とした。H₂飽和緩衝液を側管から投与した。

評価項目 :

障害 (HE染色、Apoptosis)、酸化ストレス、微小循環、ミトコンドリア機能、胆汁合成能を評価した。(2)では細胞質タンパク質をウェスタンブロットで評価した。

< グラフト障害の予測マーカー確立 >

正常肝の虚血再灌流における脂質、脂肪酸の変化を網羅的に解析し、再灌流後の傷害を虚血終了時に予測するマーカーを探索した。

肝部分 (70%) 温阻血再灌流モデル :

♂ラットを常法の如く30分あるいは90分、70%温阻血とし、温虚血終了時、再灌流後1, 6, 24時間後に犠牲死させ、血液と肝臓を採取した。

Matrix-assisted laser desorption/ionizing mass spectrometry (MALDI-IMS) :

凍結組織を薄切し、9-aminoacridine溶液を塗布後、陰イオンモードでスキャンし、m/z 200-2000の範囲の遊離分子を検出した。各分子の量を切片上での分布として可視化し、さらにタンデムMS/MSにより物質を同定した。

< 新規灌流液の有効性の検討 >

・ラット肝冷保存における新規臓器保存液の有効性を検討した。(特許申請準備中)

4. 研究成果

< 体外で14-3-3ζを高発現させる方法の確立 >

In vitro: 14-3-3ζは冷保存、低温酸素化灌流を模倣した低温低酸素、あるいは、低温酸素溶存状態から、復温・再酸素化すると、6時間後までタンパク質量が増加した。一方、通常培養状態に物質Aを添加すると、1-3時間で2-10倍に増加した。

In vivo: 物質Aをラットに静脈投与すると溶剤(DMSO)の毒性が強く、14-3-3ζの増加を評価できず、腹腔内投与では直ちに析出した。高度脂溶性物質の投与のための製剤化は断念した。

< 14-3-3ζの高発現による細胞機能の変化 >

HK-2では軽度の細胞死が惹起され、DFXは細胞死を有意に抑制した。予想に反し、ζHK-2ではHK-2と比べ著明に死細胞が増加した。DFXはその細胞死を有意に抑制した(図1)。

HK-2ではATPが著明に減少し、DFXはATP減少を有意に抑制した。ζHK-2ではHK-2と比べ著明にATP量が維持され、定常状態の細胞と同程度の量を維持していた。DFXはζHK-2のATP量を定常状態以上の量に保っていた(図2)。

同様の検討をH₂O₂、tBHPを添加して評価した。HK-2、ζHK-2共に細胞死は増強しなかった(図3)。一方、細胞死を増強しない濃度のH₂O₂、tBHPにより、ATP量は著明に減少した。

14-3-3ζの機能増強と抗酸化治療の併用により、酸化ストレスによるミトコンドリア機能障害を増強することなくATP量を維持するコンディショニングが可能であり、低温酸素化灌流における重要なグラフト機能修復法になると考えられた。

< H₂による肝虚血再灌流傷害軽減 >

機械灌流による復温・再酸素化に利用できる、微小循環障害と酸化ストレスの軽減法として、H₂の有効性を検証した。

(1) 正常ラット肝の長時間冷保存後の再灌流

CT(冷保存無し)群と比較し、再灌流時にH₂非投与のH₂(-)群では、灌流液中ALT、Apoptotic indexが上昇し、H₂(+)群では軽減された。

門脈抵抗はCT群では低値だったが、H₂(-)群では高値であり、H₂(+)群ではその変化が阻害された(図4)。酸素消費率、胆汁産生能の低下が抑制され、酸化ストレスが軽減された(図5)。

(2) 心停止ドナー肝の冷保存後の再灌流

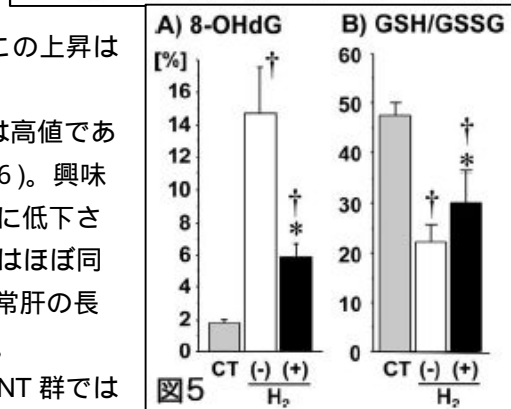
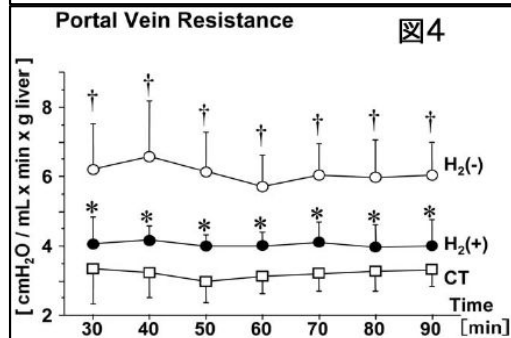
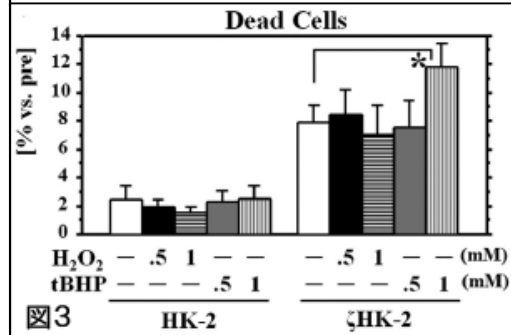
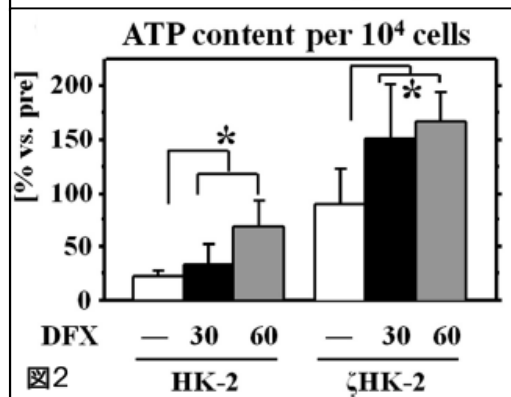
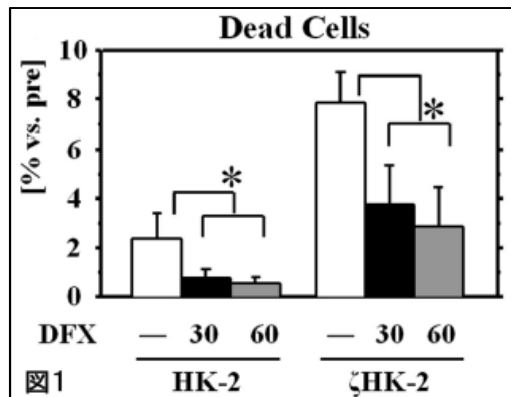
心停止ドナーラット肝臓においても、H₂による同様の保護効果が得られるかを検討した。

CT(冷保存無し)群と比較し、再灌流時にH₂非投与のNT(no treatment)群では、再灌流後90分の灌流液中ALT、組織Apoptosisが高値であり、この上昇はH₂群では軽減された。

門脈抵抗はCT群では低値であったが、NT群では高値であり、H₂群ではその門脈抵抗上昇が阻害された(図6)。興味深いことにH₂は心停止ドナー肝の門脈抵抗を著明に低下させたが、再灌流50分後以降の門脈抵抗上昇の傾きはほぼ同等であった。この時期の門脈抵抗上昇は前記の正常肝の長時間冷保存モデルでは見られなかった現象である。

酸素消費率、ATP量、胆汁産生(排出)能、等はNT群では低下したが、H₂群ではその低下が有意に抑制された。これら

の結果は、H₂がミトコンドリア機能障害を軽減し、肝臓の高次機能を維持することを示しており、正常肝の長時間冷保存、再灌流モデルでの知見と合致する。



H₂ の抗酸化効果を比較すると、NT 群では GSH/GSSG が低下したが、H₂ 群ではその低下が抑制された。しかし、過酸化脂質量は3群間に有意差を認めなかった (図7)。心停止肝の冷保存再灌流においては、H₂ による傷害軽減に脂質過酸化の抑制は必須ではないことを示しており、**HO・の消去がH₂の主作用とする、従来の解釈に疑問を投げかける、重要な知見**である。

MKK4-JNK 経路によるミトコンドリア apoptosis 経路の状態を評価した。NT 群では MKK4, JNK のリン酸化が増強され、cleaved-Caspase3 が増加したが、H₂ 群ではそれらの変化が抑制された。

細胞質に存在する MKK4, JNK は酸化ストレス曝露により、細胞質からミトコンドリアに移行し、酸化ストレスをさらに増強する。H₂ は HO・の消去により MKK4, JNK, ROS の悪循環を断ち、ミトコンドリアの apoptosis 経路の活性化を阻害すると考えられた。

H₂ は中大脳動脈結紮脳梗塞モデルで示されており、血栓を貫通して塞栓部位の先に到達することが示唆されている。さらに、HO・を消去した際に薬物のラジカルを生じることなく、生成物は水である。これらの特性から、本病態の改善に安全な治療法となることが期待される。

< グラフト障害の予測マーカー確立 >

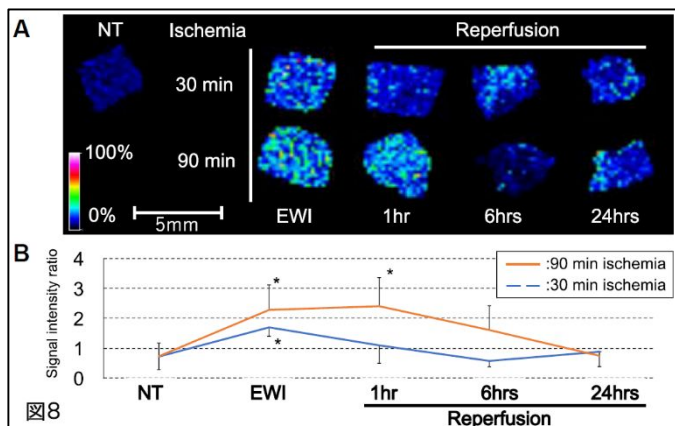
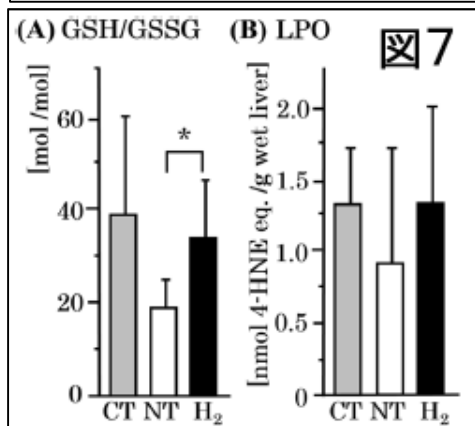
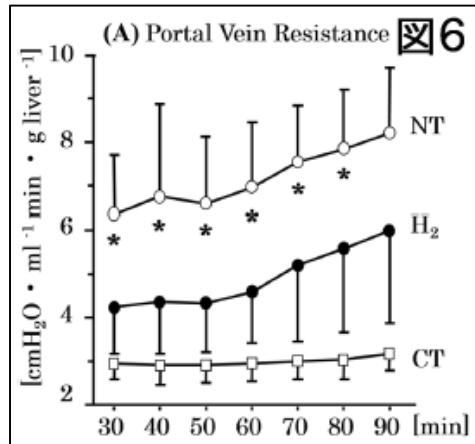
多くのスペクトルが検出されたが、m/z498.28 の分子が肝温虚血時間に依存して集積した。この分子は30分虚血群では再灌流後速やかに減少し前値 (NT; Normal Tissue) に復した。しかし、90分虚血群では再灌流後1時間でも高値を示した。虚血再灌流傷害のピークとなる6時間では、依然高値を示した (図8)。

MS/MS 解析により、この m/z498.28 は Turochenodeoxycholic acid (TCDCA) であることが明らかになった。また、HE 染色との対比により、肝温虚血による TCDCA の集積部位は胆管内であることが分かった。

これらの結果から、温虚血終了時の TCDCA の蓄積量の閾値を見出すことにより、移植後の胆管傷害、グラフト機能障害を予測できる可能性が明らかになった。

< 新規灌流液の有効性の検討 >

ラット肝の冷保存再灌流において、UW 液を遙かに凌駕する強力なグラフト保護効果が得られた。引き続き、その保護メカニズムを検討中である。(特許申請に向けて準備中)



5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕 計7件（うち査読付論文 6件/うち国際共著 1件/うちオープンアクセス 0件）

1. 著者名 Matsushima Masaaki, Yabe Ichiro, Tsuda Masaya, Sakakibara Mamoru, Shimamura Tsuyoshi, Sasaki Hidenao	4. 巻 56
2. 論文標題 Amyloid Polyneuropathy and Myocardial Amyloidosis 10 Years after Domino Liver Transplantation from a Patient with a Transthyretin Ser50Arg Mutation	5. 発行年 2017年
3. 雑誌名 Intern Med	6. 最初と最後の頁 3231 ~ 3235
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.2169/internalmedicine.8434-16	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 Onuma Takahiro, Kamishima Tamotsu, Shimamura Tsuyoshi, Kawamura Norio, Yamashita Kenichiro, Sutherland Kenneth, Takeda Hiroshi	4. 巻 8
2. 論文標題 Longitudinal CT study of sarcopenia due to hepatic failure after living donor liver transplantation	5. 発行年 2018年
3. 雑誌名 Quant Imaging Med Surg	6. 最初と最後の頁 25 ~ 31
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.21037/qims.2018.01.07	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 Shimada Shingo, Wakayama Kenji, Fukai Moto, Shimamura Tsuyoshi, Ishikawa Takahisa, Fukumori Daisuke, Shibata Maki, Yamashita Kenichiro, Kimura Taichi, Todo Satoru, Ohsawa Ikuroh, Taketomi Akinobu	4. 巻 40
2. 論文標題 Hydrogen Gas Ameliorates Hepatic Reperfusion Injury After Prolonged Cold Preservation in Isolated Perfused Rat Liver	5. 発行年 2016年
3. 雑誌名 Artificial Organs	6. 最初と最後の頁 1128 ~ 1136
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1111/aor.12710	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, Kobayashi Nozomi, Ishikawa Takahisa, Wakayama Kenji, Shimada Shingo, Umemoto Kohei, Ohtani Shintaro, Fujiyoshi Masato, Yamashita Kenichiro, Shimamura Tsuyoshi, Taketomi Akinobu	4. 巻 48
2. 論文標題 14-3-3 -Mediated Stimulation of Oxidative Phosphorylation Exacerbates Oxidative Damage Under Hypothermic Oxygenated Conditions in Human Renal Tubular Cells (HK-2)	5. 発行年 2016年
3. 雑誌名 Transplantation Proceedings	6. 最初と最後の頁 1288 ~ 1291
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.transproceed.2015.09.066	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 Todo Satoru, Yamashita Kenichiro, Goto Ryoichi, Zaitzu Masaaki, Nagatsu Akihisa, Oura Tetsu, Watanabe Masaaki, Aoyagi Takeshi, Suzuki Tomomi, Shimamura Tsuyoshi, Kamiyama Toshiya, Sato Norihiro, Sugita Junichi, Hatanaka Kanako, Bashuda Hisashi, Habu Sonoko, Demetris Anthony J., Okumura Ko	4. 巻 64
2. 論文標題 A pilot study of operational tolerance with a regulatory T-cell-based cell therapy in living donor liver transplantation	5. 発行年 2016年
3. 雑誌名 Hepatology	6. 最初と最後の頁 632 ~ 643
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1002/hep.28459	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 該当する

1. 著者名 Eguchi S, Furukawa H, Uemoto S, Umeshita K, Imamura H, Soyama A, Shimamura T, Isaji S, Ogura Y, Egawa H, Kawachi S, Kasahara M, Nagano H, Ku Y, Ohdan H, Maehara Y, Sato S, Inomata Y	4. 巻 2
2. 論文標題 Outcomes of Living Donor Liver Transplantation Alone for Patients on Maintenance Renal Replacement Therapy in Japan: Results of a Nationwide Survey.	5. 発行年 2016年
3. 雑誌名 Transplant Direct.	6. 最初と最後の頁 e74-79
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) doi: 10.1097/TXD	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 深井原、島田慎吾、小林 希、石川隆壽、梅本浩平、大谷晋太郎、山下健一郎、嶋村剛、武富紹信	4. 巻 23
2. 論文標題 低音酸化状態におけるタンパク機能制御	5. 発行年 2016年
3. 雑誌名 Organ Biology	6. 最初と最後の頁 173-179
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 -

〔学会発表〕 計18件 (うち招待講演 2件 / うち国際学会 3件)

1. 発表者名 深井原、島田慎吾、梅本浩平、中藪拓哉、柴田賢吾、早坂孝宏、鈴木崇史、大谷晋太郎、橋本咲月、三野和宏、嶋村剛、武富紹信
2. 発表標題 臓器灌流時のコンディショニング法の探索
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

1. 発表者名 深井原, 島田慎吾, 小林希, 梅本浩平, 柴田賢吾, 早坂孝宏, 鈴木崇史, 大谷晋太郎, 橋本咲月, 三野和宏, 嶋村剛, 武富紹信
2. 発表標題 小腸上皮細胞の低温保存における溶存酸素と酸化ストレスの影響
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

1. 発表者名 嶋村剛
2. 発表標題 生体肝移植ドナー肝グラフト再手術におけるPringle法 - 行うvs行わない -
3. 学会等名 第117回日本外科学会定期学術集会(招待講演)
4. 発表年 2017年

1. 発表者名 嶋村剛
2. 発表標題 安全・安心な臓器移植のためにできること: 臓器提供推進と免疫寛容の誘導
3. 学会等名 第72回日本消化器外科学会総会
4. 発表年 2017年

1. 発表者名 嶋村剛
2. 発表標題 臓器移植法から20年: いま社会システムとしての臓器提供の推進を考える
3. 学会等名 第53回日本移植学会総会
4. 発表年 2017年

1. 発表者名 嶋村剛、川村典生、腰塚靖之、渡辺正明、太田 稔、山下健一郎、武富紹信
2. 発表標題 肝移植における移植前抗ドナー抗体陽性の臨床的意義
3. 学会等名 第53回日本移植学会総会
4. 発表年 2017年

1. 発表者名 嶋村剛
2. 発表標題 肝移植へのブリッジとしての門脈圧亢進症治療
3. 学会等名 第24回日本門脈圧亢進症学会総会（招待講演）
4. 発表年 2017年

1. 発表者名 Fukasaku Y, Goto R, Ganchiku Y, Zaitso M, Watanabe M, Kawamura N, Koshizuka Y, Yamashita K, Shimamura T, Taketomi A
2. 発表標題 Novel Personalized Immune-Monitoring Assay for Predicting Operational Tolerance by Using Humanized Mouse Model
3. 学会等名 American Transplant Congress (国際学会)
4. 発表年 2017年

1. 発表者名 Fujii Y, Kawamura N, Koshizuka Y, Watanabe M, Goto R, Yamashita K, Taketomi A, Shimamura T
2. 発表標題 The outcome of living donor liver transplantation using treated fatty liver grafts.
3. 学会等名 Annual congress of the International Liver Transplantation Society (ILTS) (国際学会)
4. 発表年 2017年

1 . 発表者名 Fukai M, Ishikawa T, Wakayama K, Shimada S, Fujiyoshi M, Kimura T, Yamashita K, Shimamura T, Taketomi A.
2 . 発表標題 Time course of autophagy and oxidative phosphorylation during hypothermic oxygenated conditions and subsequent re-warming in human renal tubular cell line (HK2)
3 . 学会等名 Transplantation Science Symposium (TSS) Asian Regional Meeting 2016 (国際学会)
4 . 発表年 2016年

1 . 発表者名 Goto R, Koshizuka Y, Kawamura N, Zaitzu M, Ota M, Yamashita K, Taketomi A, Shimamura T.
2 . 発表標題 The current strategies for preexisting donor specific antibodies in liver transplantation.
3 . 学会等名 Transplantation Science Symposium (TSS) Asian Regional Meeting 2016
4 . 発表年 2016年

1 . 発表者名 Ono H, Asahi Y, Yoshida T, Koshizuka Y, Watanabe M, Tomaru U, Kobayashi N, Emoto S, Fukai M, Shimamura T, Taketomi A, Todo S, Yamashita K.
2 . 発表標題 A proteasome inhibitor, bortezomib prevents pancreatic islet graft loss after transplantation.
3 . 学会等名 Transplantation Science Symposium (TSS) Asian Regional Meeting 2016
4 . 発表年 2016年

1 . 発表者名 Norio Kawamura, Masaaki Zaitzu, Yasuyuki Koshizuka, Ryoichi Goto, Tomomi Suzuki, Toshiya Kamiyama, Kenichiro Yamashita, Akinobu Taketomi, Tsuyoshi Shimamura.
2 . 発表標題 Optimizing small for sized graft: Our experience in Living Donor Liver Transplantation using GV/SV less than 35% grafts.
3 . 学会等名 22th International Liver Transplant Society annual international congress
4 . 発表年 2016年

1. 発表者名 橋本咲月、深井原、早坂孝宏、梅本浩平、大谷晋太郎、白澤憲典、中藪拓哉、島田慎吾、恵淑萍、千葉仁志、山下健一郎、嶋村剛、武富紹信
2. 発表標題 イメージング質量分析によるラット脂肪肝虚血再灌流障害の評価
3. 学会等名 第34回 日本肝移植研究会
4. 発表年 2016年

1. 発表者名 石川隆壽、深井原、若山顕治、島田慎吾、梅本浩平、藤好真人、山下健一郎、嶋村剛、武富紹信
2. 発表標題 心臓死ドナーグラフトにおける水素ガスの肝保護効果の検討
3. 学会等名 第116回 日本外科学会定期学術集会
4. 発表年 2016年

1. 発表者名 深井原、小林希、梅本浩平、島田慎吾、若山顕治、大谷晋太郎、橋本咲月、藤好真人、山下健一郎、嶋村剛、武富紹信
2. 発表標題 低温酸素化状態における14-3-3zetaによるエネルギー産生と細胞内シグナルの制御 - ヒト尿管上皮細胞株 (HK2) を用いた検討
3. 学会等名 第116回 日本外科学会定期学術集会
4. 発表年 2016年

1. 発表者名 梅本浩平、深井原、島田慎吾、石川隆壽、大谷晋太郎、橋本咲月、藤好真人、若山顕治、山下健一郎、嶋村剛、武富紹信
2. 発表標題 ラット肝冷保存再灌流における重水含有臓器液 (Dsol) の保護効果 ~ Autophagyと細胞生存・死シグナルへの影響
3. 学会等名 第116回 日本外科学会定期学術集会
4. 発表年 2016年

1. 発表者名 深井原, 島田慎吾, 小林希, 梅本浩平, 大谷晋太郎, 中藪拓哉, 三野和宏, 山下健一郎, 嶋村剛, 武富紹信
2. 発表標題 臓器灌流法の先にあるべき技術の開発
3. 学会等名 第43回 日本臓器保存生物医学会学術集会
4. 発表年 2016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	島田 慎吾 (SHIMADA SHINGO) (40755576)	北海道大学・医学研究院・特任助教 (10101)	
研究分担者	深井 原 (FUKAI MOTO) (60374344)	北海道大学・医学研究院・特任講師 (10101)	
研究分担者	布田 博敏 (FUDA HIROTOSHI) (60576172)	北海道大学・保健科学研究院・特任教授 (10101)	
研究分担者	武富 紹信 (TAKETOMI AKINOBU) (70363364)	北海道大学・医学研究院・教授 (10101)	
研究分担者	恵 淑萍 (KEI SHUKUHEI) (90337030)	北海道大学・保健科学研究院・教授 (10101)	

6. 研究組織（つづき）

	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	早坂 孝宏 (HAYASAKA TAKAHIRO) (90415927)	北海道大学・医学研究院・特任助教 (10101)	
研究分担者	木村 太一 (KIMIURA TAICHI) (90435959)	北海道大学・医学研究院・客員研究員 (10101)	