

## 科学研究費助成事業（科学研究費補助金）研究成果報告書

平成25年6月10日現在

機関番号：10101  
 研究種目：基盤研究(A)  
 研究期間：2010～2012年度  
 課題番号：22249048  
 研究課題名（和文） 肝臓移植における重水を主体とした臓器保存液の開発  
 研究課題名（英文） Development of a novel organ preservation solution for the use of liver transplantation  
 研究代表者  
 藤堂 省 (TODO SATORU)  
 北海道大学・大学院医学研究科・特任教授  
 研究者番号：60136463

## 研究成果の概要（和文）：

冷保存障害軽減効果を有する重水含有緩衝液の組成を見出だし、各種の細胞の冷保存実験、小動物の心冷保存移植、肝冷保存・単離肝灌流において UW 液を陵駕する効果を確認した。Ca<sup>2+</sup> overload 阻害、解糖・酸化的リン酸化促進、細胞骨格維持が主作用と考えられた。しかし、大動物肝、腎冷保存・移植モデルではグラフトの灌流不全を呈し、保護効果が発揮されなかった。今後、凝血の予防、酸素の供給法等を確立する必要があると考えられた。

## 研究成果の概要（英文）：

We explored the necessary condition of heavy water containing buffer for the use of simple cold preservation. The novel solution appeared to show excellent cytoprotection in various cells, and rat liver and heart, due to the inhibition of cytosolic Ca<sup>2+</sup> overload and cytoskeletal breakdown, and stimulation of aerobic respiration. However, these beneficial effects were abolished in liver and kidney preservation and transplantation of dogs, possibly due to the stimulation of intravascular agglutination by PEG. To proceed to the clinical application, customization of PEG concentration should be explored. Further, since the main action of heavy water containing buffer is stimulation of aerobic respiration, we should find better way to provide oxygen without agglutination for the next step.

## 交付決定額

(金額単位：円)

	直接経費	間接経費	合計
2010年度	18700000	5610000	24310000
2011年度	13600000	4080000	17680000
2012年度	2700000	810000	3510000
年度			
年度			
総計	35000000	10500000	45500000

研究分野：医歯薬学

科研費の分科・細目：外科系臨床医医学

キーワード：移植外科

## 1. 研究開始当初の背景

移植医療における臓器の単純浸潤冷保存法は、保存許容時間を延長し、合併症を軽減したが、UW 液では心停止や脂肪肝等の傷みやすいグラフトは安全に利用できない。移植後の虚血再灌流障害を制御するためには、冷

保存中の無(低)酸素と低温による細胞変化の制御が重要であり、これらを抑制する可能性がある重水に着目した。

重水は水より強い水素結合によりタンパクを水和、安定化し、無(低)酸素と低温による細胞障害を抑制する生物活性をもつ。重

水を用いた細胞保護や保存液としての有用性を示唆する報告が、1短報を含め4編あるが、保護作用の分子メカニズムは殆ど分かっておらず、重水を用いた本格的な臓器保存液開発の研究は未だにない。

## 2. 研究の目的

(1) 重水含有緩衝液の至適組成を決定し、(2) 細胞保護(冷保存障害軽減)効果の UW 液に対する優位性を示し、(3) 細胞保護のメカニズム、(4) 小動物モデルにおける有用性、(5) 大動物モデルにおける有用性、を明らかにすることが本課題の目的である。

## 3. 研究の方法

### (1) 新規重水含有保存液の基本組成 至適重水濃度の検討:

マウス肝細胞株(AML12)を sub-confluent に培養した。重水濃度を 0, 5, 10, 20, 30, 40, 50%の培養液(DMEM)を作成した。AML12を4°C、低酸素下で12時間保存し、成長培地に置換後12時間まで通常培養し、LDH放出、MTT代謝を評価した。

### 至適 Na<sup>+</sup>-K<sup>+</sup>比:

細胞保護効果が弱い Euro Collins 液を 30% 重水化し、Na<sup>+</sup>、K<sup>+</sup>の比を変化させた Euro Collins 改変液を作成した。AML12を大気下で48時間の冷保存し、LDH放出、MTT代謝を評価した。

### (2) 既存液の重水化改変液の効果:

HTK 液の 30%重水化液を HTKD 液、UW 液から HES を除去し、30%重水化したものを UWD、Na<sup>+</sup>-K<sup>+</sup>濃度を逆転させたものを ExtUWD、さらに Raffinose (30mM)を Mannitol(10mM)と糖(20mM: Glucose, Fructose, Sucrose, Maltose, Trehalose)に置換したものを作成した。ラット小腸上皮細胞株(IEC-6)をこれらの液中で大気下、4°C、48時間保存し、LDH漏出、ATP量を評価した。

### 重水含有液の効果の普遍性

AML12, IEC-6、心筋細胞(H9c2)、気管上皮(Beas-2B)、尿管上皮細胞(HK-2)を重水含有細胞外液型 UW 改変液(MEUD-MS; Mannitol +Sucrose)で24-48時間、大気下冷保存した。

### (3) 細胞保護メカニズム

#### エネルギー産生とミトコンドリア機能:

各種細胞株を UW 液あるいは重水含有液で大気下、24-48時間冷保存した。

ATP量: 化学発光法で定量した。

ミトコンドリアの膜電位: 蛍光プローブ(JC-1)によって評価した。

ミトコンドリア代謝能: MTT assay。

#### Ca<sup>2+</sup> overload:

Ca<sup>2+</sup> indicator (Fura2-AM)を pre-load した細胞を UW 液あるいは重水液で大気下、24-48時間冷保存した。保存液を培養液に置

換し、60分まで通常培養し、細胞内Ca<sup>2+</sup>濃度を経時的に記録した。別のCa<sup>2+</sup> indicator (Fluo4-AM)を pre-load した細胞を大気下で、各保存液で4時間冷保存後に、Ca<sup>2+</sup> overload stimulant (4-HNE)を添加し、30分後までの細胞内Ca<sup>2+</sup>濃度をモニターした。

#### 細胞骨格:

細胞を大気下で、各保存液で6-24時間冷保存した。保存終了時にパラホルムアルデヒドで固定し、AlexaFluor488-PhalloidineでF-actinを、Alexa594-DNaseIでG-Actin染色した。一定のレーザー強度で撮像し、蛍光強度の比によりF-, G-Actin比を算出した。

#### (4) 小動物モデルにおける有効性

##### ラット心冷保存・移植

雄Lewis ラット(8-10w)の心臓を摘出し、UW液あるいは重水液で24、36時間冷保存した。移植後1、6、24時間、1週間で犠牲死させた。また、グラフトの拍動を触診スコア(0-4)と超音波検査(Fractioning shortnings; FS)により経時的に評価し、7日目までの生存を確認後、犠牲死させた。冷保存(24時間)のみの検体も採取した。これらの検体を用いて、組織障害と炎症細胞浸潤をHE染色とCD68免疫染色で、1週後の線維化をマツソントリクロム染色で、移植後1、24時間後の壊死範囲をTTC染色で、移植後24時間のアポトーシスをTUNEL染色で、冷保存終了時(24時間)と移植後1時間のエネルギー状態をATP量で評価した。

##### ラット肝冷保存、単離肝灌流(IPRL)

雄SDラット(8-10w)の肝臓を摘出し、48時間冷保存後にIPRLで90分間再灌流した。灌流は閉鎖回路、37°Cの Krebs Henseleit Bicarbonate Buffer (KHB; 300ml)、8cmH<sub>2</sub>Oの定圧灌流とし、灌流液中にはタウロコール酸を添加した。灌流中の酸素分圧は450-550mmHgに設定した。

##### 冷保存状態が再灌流に及ぼす影響

実験群は肝摘出後直ちに再灌流するCT群、UW液で48時間冷保存するUW群、MEUD-MS(=Dsol)で48時間冷保存するDsol群、重水液2で48時間冷保存する重水液2群、の4群(各n=6)を作成した。

##### 再灌流時の水素ガス投与の効果

さらに、UW、Dsolで48時間冷保存し、再灌流時に水素ガスを投与したUW-H<sub>2</sub>群、Dsol-H<sub>2</sub>群を作成した(各n=6)。

##### 評価項目

門脈抵抗=灌流圧(mmHg)/流量(ml/min/g)

胆汁産生量(ul/g/90min)

酸素消費率(mmHg O<sub>2</sub> equivalent/g)

灌流終了時: HE染色、TUNEL染色

灌流終了時酸化ストレス(8-OHdG染色)

冷保存終了時エネルギーチャージ

冷保存終了時生存シグナルタンパク

#### (5) 大動物モデルにおける有効性 イヌ肝冷保存・移植

雌性ビーグル犬 10-12kg を一晩の絶食後、全身麻酔下に開腹し、腹部大動脈にカニューレションし、UW 液あるいは重水液 2 で体内灌流し、摘出した。摘出後、バックテーブルで門脈、肝動脈から追加灌流した。48 時間水中で保存後、乳酸リンゲル液で灌流し、同所性に肝移植した。下大静脈、門脈の吻合後に再灌流し、動脈、胆管を吻合した。閉腹後、生存期間を観察した。

#### イヌ腎冷保存移植

雌性ビーグル犬 10-12kg を一晩の絶食後、右腎を摘出した。バックテーブルで UW 液あるいは重水液 2 で灌流し、72 時間水中に保存した。グラフトを乳酸リンゲル液でフラッシュ後に家腎移植し、左腎を摘出した。

#### 4. 研究成果

##### (1) 新規重水含有保存液の基本組成； 重水濃度：

重水 5% (v/v) 以上で LDH 漏出を軽減し、MTT 値が上昇し、30% が最も効果が強かった。

##### Na<sup>+</sup>-K<sup>+</sup>比：

Na<sup>+</sup>/K<sup>+</sup>比によらず 30% の重水化によって細胞保護効果は増強された。重水含有 Euro Collins 液は細胞外液型組成で UW 液と同等の強い細胞保護効果を発揮した。重水化液はインスリンの添加によりさらに強い細胞保護効果を発揮し、壊死、アポトーシス、両方を軽減した。

##### (2) 重水化改変液の至適組成と効果：

小腸上皮細胞の 24-48 時間冷保存において、重水含有 UW 改変液は糖の組成と無関係に UW 液を凌駕する保護効果を発揮した。既存の保存液 (Euro Collins, UW, HTK, Celsior 液) や、Trehalose (ET-Kyoto 液の主成分) を含む buffer でも 30% 重水は強い保護効果を示した。MEUD-MS (Mannitol, Sucrose) は 4°C での pH が 7.6-7.7 の時に最も強い保護効果を発揮した。これらの結果から、30% 重水、細胞外液型組成、Mannitol 含有、4°C で pH=7.7 を基本組成とし更に検討した。

##### 効果の普遍性

肝細胞、心筋、小腸上皮、気管上皮、尿管上皮を MEUD-MS 液 (=Dsol) で 24-72 時間、大気下で冷保存すると、LDH 漏出は全ての細胞において UW 液よりも低値であり、小腸上皮では UW 液の 1/25 まで低下した。

##### (3) 細胞保護のメカニズム

##### エネルギー産生とミトコンドリア機能：

冷保存終了時の ATP 量は UW 液では pre 値の 10% 程度であったが、MEUD-MS では 20% と有意に高値であった。一方、HTK 液では 24 時間後には約 80%、48 時間後には約 130% であった。この ATP 量維持作用は低酸素、

ミトコンドリア複合体 I、IV の阻害剤、GAPDH 阻害剤、過酸化水素や 4-HNE の添加により阻害された。重水は解糖、ミトコンドリア両方の反応を促進した。TCA 回路の基質を含み、緩衝能が強い HTK 液の組成で、酸素の存在下でより強く作用すると考えられた。

冷保存後のミトコンドリア膜電位は UW 液群ではほぼ消失し、復温・再酸素化後もほとんど回復しなかったが、重水液群では有意に高値であった。MTT 代謝は重水液群で有意に高値であった。

冷保存後の細胞内 Ca<sup>2+</sup>濃度は UW 液群では上昇したが、重水液群では殆ど変化しなかった。冷保存細胞に対する 4-HNE 添加により、UW 液群では細胞質 Ca<sup>2+</sup>濃度が添加後 15 分以内に上昇したが、重水液群では完全に阻害された。

冷保存終了時のアクチンを染色すると、UW 液群では F-actin のメッシュ構造が消失したが、重水液群では構築が維持され、F-actin/G-actin 比は高値を維持した。

#### (4) 小動物モデルにおける有用性

##### ラット心冷保存・移植

7 日グラフト生存：冷保存時間が 12 時間以下では全群 100% であった。24 時間冷保存では UW 群 (4/5)、MEUDMS (Dsol) 群 (5/5)、36 時間冷保存では UW 群 (2/7)、MEUDMS (=Dsol) 群 (4/6) であった。

##### 24 時間冷保存移植後 7 日目の線維化：

線維化領域は重水液群で有意に縮小した。

24 時間冷保存移植後の触診及びエコーによるグラフト機能 (%FS)：機能が比較的保たれている状態では、触診による grading はエコーと同等の評価が可能であった。重水液群では UW 液群と比べ、FS (左室収縮能) の回復が早く、高値であった。重水液は移植後の心機能を有意に改善させた。

24 時間冷保存移植後 24 時間の壊死領域：UW 液群では左室の 67.8% が壊死に陥ったのに対し、新液群では 11.7% に抑えられた。

24 時間冷保存移植 12 時間の血液生化学：血清 CPK, CPK-MB, LDH, GOT, Troponin-T は新液群で有意に減少した。

詳細は論文参照

Wakayama K et al. 25 (6):696-706, 2012

##### ラット肝冷保存、単離肝灌流 (IPRL)

SD ラット肝の 48 時間冷保存・IPRL において UW 液群では CT 群と比較し、再灌流時の門脈抵抗が高く、灌流液 ALT は高値、酸素消費率が低下し、白色胆汁が少量排出されたのに対し、Dsol 群ではこれら全てが改善され、濃黄色胆汁が産生された重水液 2 群ではこれら全てがさらに改善され、濃黄色胆汁が多量に産生された。組織所見、

TUNEL 陽性細胞率、8-OHdG 陽性細胞率も同様の推移を示した。保存終了時のエネルギーチャージは ATP 量の増減に規定され、UW、Dsol 群では正常肝の 5%未満に減少したが、重水液 2 群ではそれらの減少が有意に抑制された。再灌流後には Dsol 群では UW 群と比較し、速やかに回復し、重水液 2 群ではさらに著明に改善した。

再灌流後時に水素ガスを投与すると、UW-H2 群では組織所見が改善され、Dsol 群と同程度の胆汁が産生され、他の所見も Dsol 群に近似していた。一方、Do1-H2 群ではさらに改善した。

#### (5) 大動物モデルにおける有効性 イヌ肝冷保存・移植

UW 液群では最長で 2 日目まで生存したが、7 日は生存しなかった。重水液 2 群では、体内灌流時から灌流不良であった。再灌流後も同部位は血液が灌流されず、全例が麻酔から覚醒することなく死亡した。UW 液あるいは乳酸リンゲル液で灌流後にバックテーブルで重水液 2 を灌流しても結果は変わらず、大動物肝冷保存、移植モデルでは W 液よりも遥かに劣っていた。原因を究明、組の改良のために、肝移植による検討を中断した。

#### イヌ腎冷保存移植

UW 液で 72 時間冷保存した腎臓を移植すると全例が 14 日間生存した。しかし、重水液 2 群では全例で再灌流直後からの灌流不良であり、再灌流後 3 時間までにほとんど尿が排出されず、尿毒症症状を呈して死亡した。バックテーブル灌流時の排泄を観察すると、排泄が透明になった後も debris が継続的に排出されており、凝血塊であった。これらの結果から、肝臓特異的な問題ではなく、重水液 2 の組成に起因する現象と考えられ、polyethylene glycol (PEG) による凝血促進が強く疑われた。

そこで、重水そのものの効果を検証するために、HTK 液、HTKD 液を用いて 72 時間冷保存、自家腎移植モデルを作成した。HTK 液群、HTKD 液群ともに尿毒症を呈し、ほぼ全例が 7 日以内に死亡し、グラフトは水腎症を呈していた。われわれは以前に本モデルを用いて、HTK 液に抗酸化剤(エダラボン)を添加すると全例が生存し、移植後腎不全を呈さないことを経験しており、重水化 HTK 液による単純浸漬冷保存はその効果に及ばないことが分かった。

#### 考察

今後の実用化に向けて、凝血作用を呈さない PEG 濃度を模索し、再度、大動物移植モデルで検討したい。臨床応用に向けたカスタマイズを進めることが今後の課題と考えられた。

#### 5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕(計 14 件)

- Hirokata G, **Fukai M, Todo S.** et al. Does heavy water attenuate cold preservation and reperfusion injury in canine kidney? *Low Temperature Medicine* 2012; 38(3), 62-68 (11 人中 11 番目査読有)
- Shibasaki S, **Yamashita K, Todo S.** et al. Immunosuppressive Effects of DTCM-G, a Novel Inhibitor of the mTOR Downstream Signaling Pathway. *Transplantation*. 2012 ;95(4):542-50. (10 人中 10 番目査読有)
- Oura T, **Yamashita K, Todo S.** et al. Long-Term Hepatic Allograft Acceptance Based on CD40 Blockade by ASKP1240 in Nonhuman Primates. *Am J Transplant*. 2012;12(7):1740-54 (11 人中 11 番目査読有)
- Wakayama K, **Fukai M, Todo S.** et al. Successful transplantation of rat hearts subjected to extended cold preservation with a novel preservation solution. (10 人中 10 番目査読有) *Transpl Int*. 2012; 25(6):696-706.
- Goto R, **Yamashita K, Todo S.** et al. Immunomodulatory effect of nuclear factor- $\kappa$ B inhibition by dehydroxymethyl -epoxyquinomicin in combination with donor-specific blood transfusion. *Transplantation*. 2012 ;93(8):777-86 (11 人中 11 番目査読有)
- Shibasaki S, **Yamashita K, Todo S.** et al. Dendritic Cells Conditioned With NK026680 Prolong Cardiac Allograft Survival in Mice. *Transplantation*. 2012; 93(12):1229-37 (10 人中 10 番目査読有)
- 深井原、嶋村剛**：臓器保存の現状と今後—新しい保存法開発のための基礎知識— (研究の新しい展開) *医学のあゆみ* 237(5), 583-591, 2011 (査読無)
- 深井原、藤堂省**：臓器保存における重水の可能性 *Organ Biology* 18(1), 101-107, 2011 (査読無)
- 尾崎倫孝、深井原、藤堂省、他**：臓器移植の非侵襲的モニタリング法の開発 *Organ Biology* 18(1), 134-140, 2011 (査読無)
- Funakoshi T, **Yamashita K, Todo S.** A novel NF- $\kappa$ B inhibitor, dehydroxymethyl -epoxyquinomicin, ameliorates inflammatory colonic injury in mice. *J Crohns Colitis*. 6(2):215-25, 2011 (13 人中 13 番目査読有)
- Yoshida T, **Suzuki T, Todo S.** et al. Induction of insulin-dependent diabetes mellitus by total pancreatectomy for pancreatic islet transplantation in cynomolgus monkeys. *J Hepatobiliary Pancreat Sci*.

- 19(6):661-6, 2011 (10人中10番目査読有)
12. Furukawa H, Shimamura T, Todo S. Liver transplantation for hepatocellular carcinoma: the Japanese experience. *Hepatobiliary Pancreat Sci* 17(5):533-538, 2010 (9人中9番目査読有)
  13. Uchida K, Furukawa H, Todo S. et al. Three-dimensional computed tomography scan analysis of hepatic vasculatures in the donor liver for living donor liver transplantation. *Liver Transpl* 16(9):1062-1068, 2010 (10人中10番目査読有)
  14. Shibasaki S, Furukawa H, Todo S. et al. Risk factors for portal vein complications in pediatric living donor liver transplantation. *Clin Transplant* 24(4):550-556, 2010 (12人中12番目査読有)
- [学会発表] (計30件)
1. Shimada S, Fukai M, Todo S, et al. Heavy water confers protection against hepatic cold ischemia injury and hydrogen confers protection against hepatic reperfusion injury in isolated perfused rat liver. [The American Transplant Congress, May18-22, 2013, Seattle, WA, USA; Washington State Convention & Trade Center]
  2. 深井原、藤堂省、他、低温下でエネルギー産生を賦活化させる新しい方法～有効性と普遍性, [日本外科学会 2013. 4. 12 -14 福岡国際会議場]
  3. 島田慎吾、深井原、藤堂省、他、ラット冷保存肝における再灌流時水素ガス投与の効果, [日本外科学会 2013. 4. 12-14 福岡国際会議場]
  4. 青柳武史、山下健一郎、藤堂省、他、生体肝移植における門脈圧および門脈血流の術後早期予後に及ぼす影響, [第113回日本外科学会 2013. 4. 12 -14 福岡国際会議場]
  5. 深井原、藤堂省、他、臓器保存液の現状と今後の展望, [第39回日本臓器保存生物医学学会 2012. 11. 16-17; コラッセ福島]
  6. 島田慎吾、深井原、藤堂省、他、ラット冷保存肝における再灌流時水素ガス投与の効果, [日本臓器保存生物医学学会 2012. 11. 16-17; コラッセ福島]
  7. 藤堂省、北海道の臓器提供推進モデルの全国展開に向けて, [日本移植学会 2012. 9. 20-22;名古屋; ウィンクあいち]
  8. 大浦哲、藤堂省、当科における脳死肝移植適応基準, [日本移植学会 2012. 9. 20 -22; 名古屋; ウィンクあいち]
  9. 島田慎吾、深井原、藤堂省、マウス肝温虚血再灌流障害における硫化水素の効果, [日本移植学会 2012. 9. 20 -22;名古屋; ウィンクあいち]
  10. Shimada S, Fukai M, Todo S. et al. Hydrogen Sulfide Confers Protection Against Hepatic Warm Ischemia Reperfusion Injury in Mice. [XXIV International Congress of The Transplantation Society, July 15-19, 2012. Berlin, Germany; International Congress Center Berlin]
  11. 大浦哲、嶋村剛、藤堂省、他、当科における脳死肝移植ドナー適応基準 [第112回日本外科学会 2012. 4. 12-14 幕張メッセ]
  12. 島田慎吾、深井原、藤堂省、他、マウス肝虚血再灌流モデルにおける硫化水素の肝保護効果 [第112回日本外科学会 2012. 4. 12 -14 幕張メッセ]
  13. 深井原、藤堂省、他、「低温酸素化灌流による臓器修復は可能か?～ミトコンドリア機能と細胞内Ca<sup>2+</sup>」 [第112回日本外科学会 2012. 4. 12 -14 幕張メッセ]
  14. 島田慎吾、深井原、藤堂省、他、ラット心冷保存・移植後のグラフト機能の評価, [第38回日本臓器保存生物医学学会 2011. 11. 23 仙台; 江陽グランドホテル]
  15. 深井原、藤堂省、他、臓器の保存から修復への試み～ミトコンドリア機能と細胞内Ca<sup>2+</sup>の重要性, [第38回日本臓器保存生物医学学会, 2011. 11. 23 仙台; 江陽グランドホテル]
  16. 旭火華、深井原、藤堂省、新規臓器保存液(FJ液)による肝冷凍保存再灌流障害の軽減～FJ液の重要な成分 [日本外科学会, 2011. 5. 26- 28 震災; 紙上開催]
  17. 深井原、若山顕治、藤堂省、他、低温下で好気代謝を促進する新規臓器保存液の至的條件～低温酸素化灌流保存法への応用を目指した基礎的検討 [日本外科学会, 2011. 5. 26- 28 震災; 紙上開催]
  18. 鈴木友己、嶋村剛、藤堂省、他、「指定期間に北大病院で施行された成人生体肝移植61例の検討, [第72回日本臨床外科学会 2010. 11. 21-23 パシフィコ横浜]
  19. 福森大介、深井原、藤堂省、他、新規保存液(FJ solution)によるラット肝冷保存再灌流障害の軽減～単離肝灌流を用いた有効成分の検討, [日本移植学会 2010. 10. 20-22 京都; みやこめっせ]
  20. 若山顕治、深井原、藤堂省、他、新規臓器保存液(Dsol)のラット心冷保存・移植モデルにおけるグラフト保護効果, [日本移植学会 2010. 10. 20-22 京都; みやこめっせ]
  21. 深井原、藤堂省、他、新規臓器保存液の開発; 重水とバッファーの細胞保護効果の普遍性と作用メカニズムの検討 (in vitro study) [日本移植学会 2010. 10. 20-22 京都; みやこめっせ]
  22. Wakayama K, Fukai M, Todo S. et al. Heavy water containing organ preservation solution, Dsol, ameliorates graft survival and function of the rat hearts after

- extended cold preservation. [XXIII International Congress of The Transplantation Society, August 15-19, 2010, Vancouver, Canada; Vancouver Convention Centre]
23. **Fukai M, Furukawa H, Todo S.** et al. Important characteristics of heavy water (D<sub>2</sub>O) containing cold preservation solution. [XXIII International Congress of The Transplantation Society, August 15-19, 2010, Vancouver, Canada; Vancouver Convention Centre]
24. Fukumori D, **Fukai M, Todo S.** et al. Extended preservation of rat liver with newly developed organ preservation solution in Hokkaido University. [XXIII International Congress of The Transplantation Society, August 15-19, 2010, Vancouver, Canada; Vancouver Convention Centre]
25. **谷口雅彦、藤堂省、他**：生体肝移植におけるグラフト選択と肝循環制御法の検討 [日本肝移植研究会 2010. 7. 1-2 ANA クラウンプラザホテル広島]
26. **深井原、藤堂省、他**：新規重水含有臓器保存液による肝長期冷保存・再灌流障害の軽減～重水の肝保護作用を増強する最適条件の探索 [日本肝移植研究会 2010. 7. 1-2 ANA クラウンプラザホテル広島]
27. Uchida K, **Todo S.** et al. Functional Classification of Hepatic Veins and Interrelationships among Hepatic Vessels for Living Donor Liver Transplantation. [The American Transplant Congress, May1-5, 2010, San Diego, USA; San Diego Convention Center]
28. **Fukai M, Furukawa H, Todo S.** et al. Heavy Water (D<sub>2</sub>O) Universally Ameliorates Cold Preservation Injury: Precise Analyses of Cytoprotective Mechanisms In Vitro. [The American Transplant Congress, May1-5, 2010, San Diego, USA; San Diego Convention Center]
29. Wakayama K, **Fukai M, Todo S.** et al. Heavy Water Containing Solution Ameliorates Cold Preservation Injury of the Rat Heart. [The American Transplant Congress, May1-5, 2010, San Diego, USA; San Diego Convention Center]
30. Fukumori D, **Fukai M, Todo S.** et al. A Novel Solution for Rat Liver Preservation Composed of Heavy Water and Swan Buffer; a Pilot Study. [The American Transplant Congress, May1-5, 2010, San Diego, USA; San Diego Convention Center]

[図書] (計1件)  
深井原、尾崎倫孝 (分担執筆)  
移植のための臓器摘出と保存: 浅野武秀監修、  
福島教偉・剣持敬・絵野沢伸 編、丸善出版

## 6. 研究組織

### (1) 研究代表者

藤堂 省 (TODO SATORU)  
北海道大学・大学院医学研究科・特任教授  
研究者番号: 60136463

### (2) 研究分担者

尾崎 倫孝 (OZAKI MICHITAKA)  
北海道大学・大学院医学研究科・特任教授  
研究者番号: 80256510

古川 博之 (FURUKAWA HIROYUKI)  
旭川医科大学・大学院医学研究科・教授  
研究者番号: 70292026

山下 健一郎 (YAMASHITA KENICHIRO)  
北海道大学・大学院医学研究科・特任准教授  
研究者番号: 00399940

深井 原 (FUKAI MOTO)  
北海道大学病院・消化器外科学 I ・医員  
研究者番号: 60374344

菅原 満 (SUGAWARA MITSURU)  
北海道大学・大学院薬学研究院・教授  
研究者番号: 60332467

### (3) 連携研究者

松下 通明 (MATSUSHITA MICHIAKI)  
北海道大学・大学院保健学研究院・教授  
研究者番号: 0250425

嶋村 剛 (SHIMAMURA TSUYOSHI)  
北海道大学病院・臓器移植医療科・准教授  
研究者番号: 00333617

谷口 雅彦 (TANIGUCHI MASAHIKO)  
旭川医科大学・大学院医学研究科・准教授  
研究者番号: 30374333

鈴木 友己 (SUZUKI TOMOMI)  
北海道大学・大学院医学研究科・特任准教授  
研究者番号: 70374238