

2. ヘモグロビン小胞体の安全性試験 (40%交換輸血)

A. 研究目的

臨床現場でのヘモグロビン小胞体(HbV)の投与量は、全血量の 20 vol%程度と想定される。その二倍の量(40 vol%)を設定条件として安全

性を確認する。平成 13 年度に決定された麻酔法や体温維持などの詳細な実験条件のもと、40%血液交換試験を行い、循環動態と血液ガスパラメータ、および血液生化学試験項目の解析を行うことを目的とした。

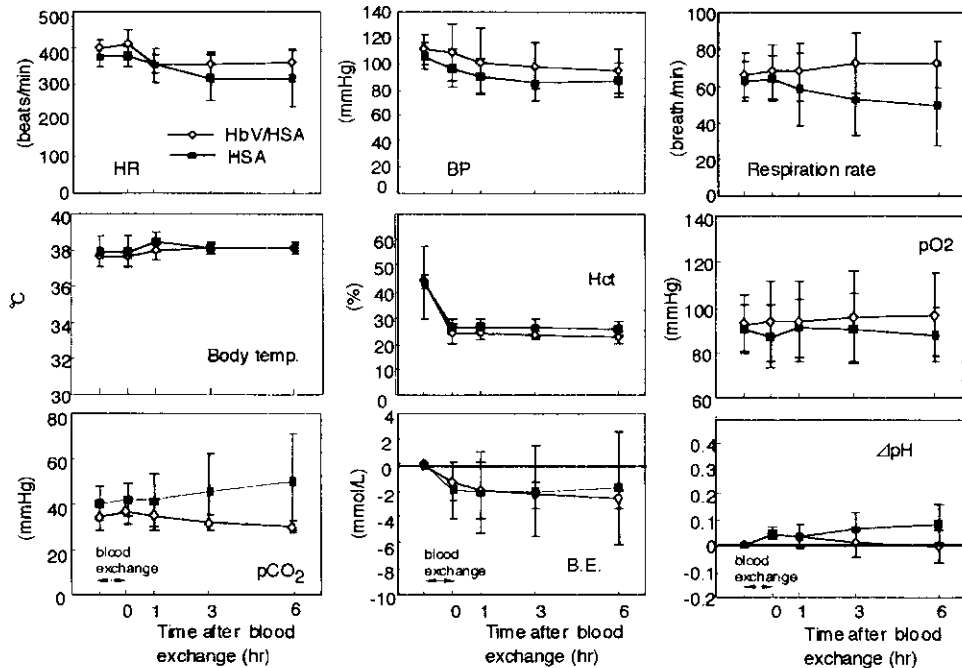


Figure 4 Systemic responses to hemodilution with HbV/HSA and HSA alone.

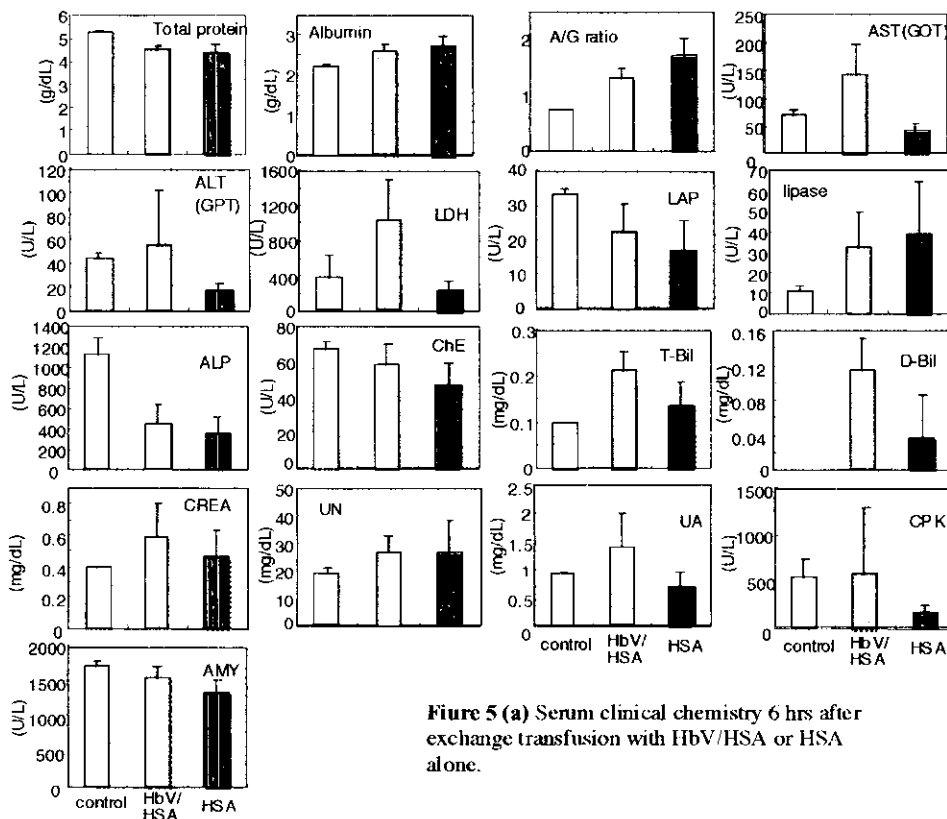


Figure 5 (a) Serum clinical chemistry 6 hrs after exchange transfusion with HbV/HSA or HSA alone.

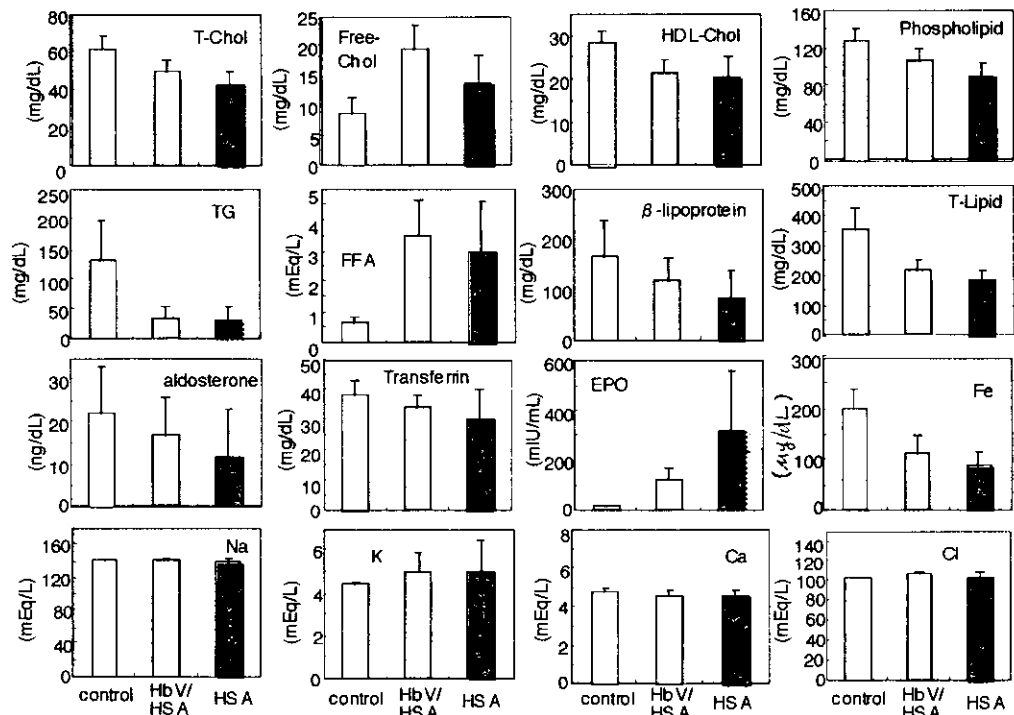


Figure 5 (b) Serum clinical chemistry 6 hrs after exchange transfusion with HbV/HSA or HSA alone.

B. 研究方法

Wistar 系ラット(体重約 360g, ♂)を自発呼吸下、吸入麻酔させた(Sevoflurene 1.5%)。体温を維持させるため、保温パッド上にラットを仰臥位に固定した。頸動・静脈に挿管し、頸動脈から脱血(1mL/min)と同時に頸静脈から試料を同速度で注入した。試料としては、HbV を 5%アルブミン(HSA)に分散させて膠質浸透圧 20 mmHg に調節した HbV/HSA ([Hb 濃度] = 10g/dL) (HbV/HSA 群)、および対照試料として、HSA 単独の溶液 (HSA 群) を用いた。血圧、心拍数、血液ガス組成(PaO₂, PaCO₂, pH, BE)、呼吸数、体温、血球数の変動を血液交換後 6 時間まで追跡した(測定時間: 0, 1, 3, 6 hr)。血球数は、多項目自動血球計数装置(Sysmex, KX-4500)により測定した。犠牲死時に約 6 mL 採血し、超遠心分離(50,000g, 40 min)によって血清中に浮遊する HbV を除去して、血液生化学的検査およびサイトカイン(IL-1α)の測定を実施した(BML 社依頼)。分離 HbV の、メト化率を測定した。

C. 結果および考察

1) 循環動態、体温、呼吸数、血液ガス組成 (Fig. 4)

呼吸数、体温ともに安定した麻酔状態から試験を開始した。交換後、HSA 群は呼吸数が低下する傾向を示した。血圧と心拍数は、HSA 群と HbV/HSA 群ともに正常値を維持し、群間に有意差は無かった。血液ガスも安定した値を推移し、群間に有意差無し。40%程度の血液希釈では、HSA 単独でも十分に代償機能(心拍出量の増大など)が働き、正常値を維持したと考えられる。

2) 血液生化学検査 (Fig. 5a,b)

ラットのアルブミン濃度の正常値は 2g/dL なので、HbV/HSA 群、HSA 群ともに血液交換後アルブミン濃度の増大とそれによる A/G 比の増大が認められている。基本的には血液希釈によって各成分も希釈されるべきであるが、AST, ALT, LDH の上昇がみられた。

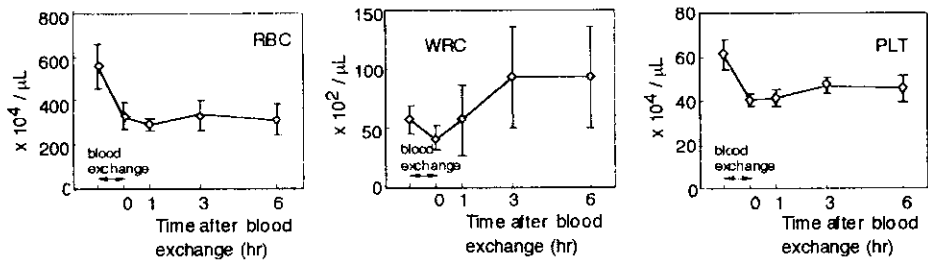


Figure 6 Changes in the number of RBC WBC, and PLT during and after exchange transfusion with HbV/HSA.

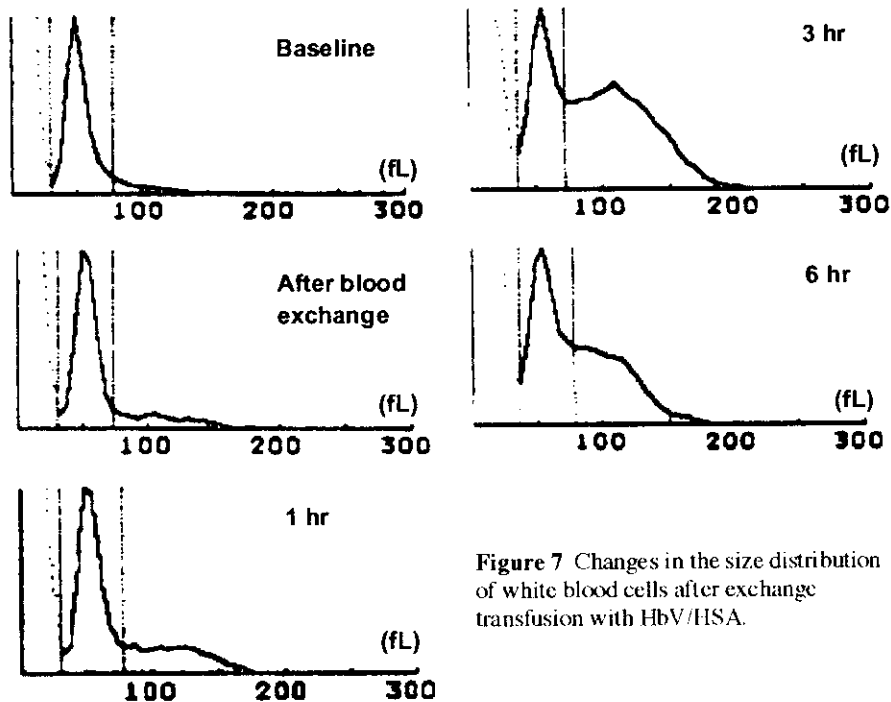


Figure 7 Changes in the size distribution of white blood cells after exchange transfusion with HbV/HSA.

これは HbV が最終的に肝臓にて捕捉代謝される時の一過性の影響とも考えられるが、最近になって試料に混入したしたエンドトキシン含量との相関も明らかにされてきたので、今後詳細を検討する予定である。腎機能を反映する CREA, UN, UA には特に異常は認められなかった。T-Bil, D-Bil の僅かな上昇は、HbV の代謝物に由来するものと考えられる。その他、遊離脂肪酸、遊離コレステロールの上昇も、HbV 粒子の二分子膜成分の代謝に起因すると考えられる。エリスロポエチンの上昇が HbV 群で見られるものの、HSA 群に比較すると有意に低い値であった。造血因子であるエリスロポエチンは貧血を表すパラメータになるので、HbV

/HSA 群が HSA 群よりも低い値を示したことは、より酸素運搬能が高いことを意味している。

3) 血球数 (Fig. 6)

血液交換に応じた赤血球と血小板数の低下が見られた。白血球数は2倍程度に増大した。また、白血球粒度分布 (Fig. 7) において、rat 白血球は 50 fL 辺りに分布するが、HbV 投与後次第に 100 fL 付近の分画が増大する傾向を示した。この分画は骨髄から誘導された好中球と考えられ、HbV の捕捉代謝にも寄与していると予想される。

4) サイトカイン(IL-1 α)測定

サイトカインカスケードの頂点にある IL-1 α を項目として選択した。しかしコントロール、HSA 群、HbV/HSA 群全てにおいて測定下限 15.6 pg/mL 以下となった。これは、投与 6 時間後では伝達分子であるサイトカインは既に消失してしまっているためと考えられ、投与直後の観測が必要になる。

5) メト化率の推移

HbV のメト化率は 6 時間後に 25% に達した。これは *in vitro* 系と比較して約二倍速い。

D. 結論

HbV にて 40% 交換輸血試験を実施したところ、各測定項目は血液希釈前の値から殆ど変動無く、安定した値を推移し、安全性は高いと言える。今後は比較群として洗浄濃厚赤血球を試験する予定であるが、赤血球の保存条件(採血直後または 3 週間保存)によっては赤血球を上回る結果も期待される。

E. 研究発表

(論文発表)

H. Sakai, H. Horinouchi, K. Tomiyama, E. Ikeda, S. Takeoka, K. Kobayashi, E. Tsuchida. "Hemoglobin-Vesicles as Oxygen Carriers: Influence on Phagocytic Activity and Histopathological Changes in Reticuloendothelial System." *Am. J. Pathol.* **159**, 1079-1088 (2001).

K. Kobayashi, T. Komatsu, Y. Matsukawa, A. Iwamaru, M. Watanabe, E. Tsuchida. "Oxygenation of hypoxia region in solid tumor by administration of human serum albumin incorporating synthetic hemes" *J. Biomed. Mater. Res.* **58** (2002) in press.

E. Tsuchida, T. Komatsu, Y. Matsukawa, A. Naka-

gawa, H. Sakai, K. Kobayashi, M. Suematsu. Human serum albumin incorporating synthetic heme: Red blood cell substitute without hypertension by nitric oxide scavenging. *J. Biomed. Mater. Res.* **58** (2002) in press.

(学会発表)

山内徳子、小林紘一、堀之内宏久、渡辺真純、岩丸有史他／人工酸素運搬体投与時の肺微小循環動態の解析／第 101 回日本外科学会総会／2001.4.

山内徳子、小林紘一、堀之内宏久、渡辺真純、岩丸有史他。／「Effect of red cell substitutes on the pulmonary microcirculation in living rats」／ATS2001／2001.5.

岩丸有史、山本学、大塚崇、山内徳子、渡辺真純、堀之内宏久、酒井宏水、小松晃之、土田英俊、小林紘一／人工酸素運搬体を用いた腫瘍酸素化の検討／第 8 回日本血液代替物学会年次大会／シェーンバッハサポー／2001.9.4-5

田島敦志／人工酸素運搬体の液体換気への応用について／人工酸素運搬体を用いた腫瘍酸素化の検討／第 8 回日本血液代替物学会年次大会／シェーンバッハサポー／2001.9.4-5

H. Sakai, S. Takeoka, M. Intaglietta, K. Kobayashi, E. Tsuchida. / Safety of hemoglobin-vesicles as oxygen carriers: Influence on microcirculation and metabolism in reticuloendothelial system (RES) / The International Symposium on Bio-integrated Materials and Tissue Engineering. / March 7, 2002 / National Museum of Emerging Science and Innovation (Nippon Kagaku Mirai-kan), Tokyo.

分担課題：非細胞型・細胞型修飾ヘモグロビン酸素運搬体の網内系代謝の解析と臓器機能恒常性に及ぼす影響の検討

分担研究者 末松 誠 慶應義塾大学医学部医化学 教授

研究協力者 菅沼 和弘 慶應義塾大学医学部外科 助手

研究要旨 生体内の主要なヘム分解系である heme oxygenase は肝臓に豊富に存在する酵素であり本来メト化したヘモグロビン (Hb) の代謝に適した臓器デザインが明らかになった。一方細胞型 Hb 小胞体 (HbV) の酸素運搬に対する有効性が明らかになりつつあるが、その代謝臓器としての肝臓/網内系の応答に関する解析は臨床応用へのステップとして極めて重要である。In vivo における HbV 投与時の肝臓微小循環の応答を検討した結果、投与直後に類洞内の Kupffer cell に取り込まれ、一過性に類洞血管径の狭小化を来すものの、数分で径は正常に復した。一方、遊離 Hb 投与時には投与後に時間依存性の血管径狭小化が認められた。これらの結果は in vivo においても血管外での CO 濃度が低下することが肝臓血流を維持するために重要であるとするとこれまでの我々の主張を支持するものであると同時に、細胞型 Hb 製剤の創製が重要であること、またその投与量に網内系の capacity を考慮した適正な上限が存在することを示唆するものである。

A. 目的

ヘモグロビン(Hb)はハプトグロビンにより肝臓などに運搬され heme oxygenase (HO)により分解されて胆汁色素である biliverdin と一酸化炭素 (CO) として代謝される。我々は最近肝臓で内因性に生成される一酸化炭素 (CO) が類洞血管抵抗を生理的レベルに低く保つために必要不可欠であることを報告した (1,2)。Hb をベースにした酸素運搬体はこのような CO の効果をキャンセルする可能性があることを平成 11 年度に報告し、平成 12 年度はヘム分解の結果生じるビリルビンの生成動態と肝臓機能の修飾作用の関係について詳細な定量的検討を加えた。またショックなどの病態においては誘導型 HO の発現が量的、部位的に変動することにより Hb 由来のヘムの分解の速度とコンパートメントが大きく変化することが示された。

実験動物レベルとはいえこれらの結果は無細胞型 Hb 修飾体を体内に投与した場合、ストレス応答を示した肝臓では通常では考えられない速度でヘム分解が進行し肝臓の胆汁分泌能や類洞血流維持に悪影響を及ぼす可能性があること、細胞型 Hb 製剤はヘム分解が緩やかに進み、臓器機能への影響も少ないことを示している。今年度はさらに早稲田大学理工学部土田研究室で作成した細胞型 Hb 小胞体 (HbV) に改良を加え、in vivo における生体適合性をラット肝臓微小循環の生体ビデオ顕微鏡システムを用いて詳細に検討したので報告する。以下にその実験方法と成績を示す。

B. 方法

既報の方法により Wistar 系雄性ラットをネブタール腹腔内注射により麻酔し、気管切開をして

呼吸を安定させた状態で正中切開により肝臓左葉の一部を腹腔外に dislocation させた。倒立型生体顕微鏡により肝臓表面を観察し、透過光線像をデジタルビデオシステムに記録した。この際電氣的画像処理を行い phase-contrast enhancement をを行い類洞構造の微細な構造の描出を可能とした。また肝臓表面を必要に応じて Ar laser light source によりラインスキャンを行いレーザー共焦点像を得た (文献 1)。蛍光画像は Kupffer cell 機能を評価する目的で carboxyfluorescein 標識ラテックスビーズ (粒径 100nm) を一定量投与した際に取得した。投与 10 分後に、門脈域を中心にとりこまれる粒子の蛍光強度を既報の方法で半定量化することにより評価した (文献 1)。全血を頸動脈カテーテルから 40% 脱血し、HbV, Hb を当量再灌流して一定時間ごとに類洞および中心細静脈の管径を測定した。また各時点で血流が保持されている類洞血管の密度を算定し、観察視野における血管総数に対する割合を計算することにより functional capillary density を算定した。



図 1 肝臓微小循環の典型像。左から二番目の類洞の右側に HbV を取り込んで膨隆し血管内腔を狭小化した像が観察できる。

血流低下を来した類洞のうち、リアルタイム画像で単一赤血球が観察できるものを、血流停止と認定してビデオ画像のリプレイから解析を行った。さらに再灌流後 70 分の時点で 0.1% 蛍光標識ラテックス粒子浮遊液 0.1ml を血管内投与し、

Kupffer cell への粒子の取り込みを前述の方法で解析した。

C. 結果

図 1 に透過光線で観察したラット肝臓微小循環像の典型を示す。高解像度の画像から類洞径の微妙な変化や Kupffer cell の血管への突出、肝細胞間に存在する毛細胆管などが観察できた。このような系を用いて得られたビデオ画像から HbV および Hb 投与時のパラメータの変化を解析した。

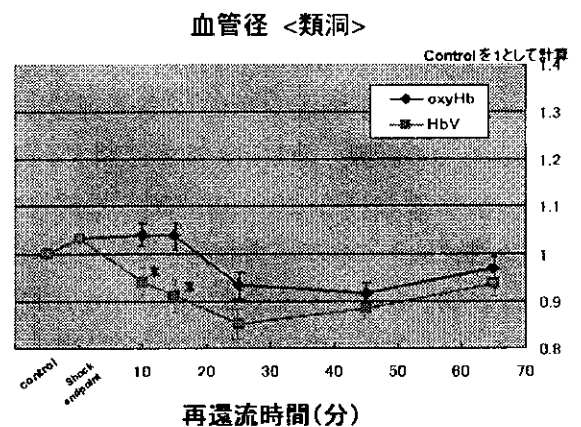


図 2 再灌流後 70 分までの類洞血管径の変化。

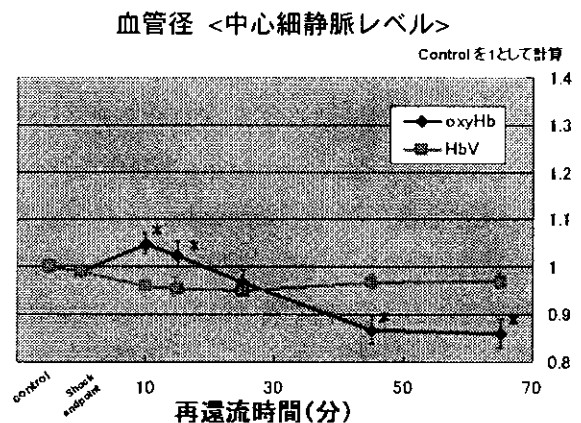


図 3 再灌流後 70 分までの中心細静脈径の変化。

図 2 は類洞血管、図 3 は中心細静脈径の変化であるが、HbV 投与により 10-25 分で有意な径の狭小化が認められた。この変化は中心細静脈では認められないことから、Kupffer cell におけるとりこみと細胞の膨隆による狭小化が関与する可能性が

示唆された。この変化は一過性であり 50 分以降は両群で差を認めなかった。一方中心細静脈径は Hb 投与群で acute に血管拡張が起りその後径が狭小化して 70 分では HbV より有意な狭小化が認められた。この間 functional capillary density を検討すると Hb では reperfusion 後有効血管密度が著明に減少することが確認された。すなわち、遊離 Hb に比べて HbV が肝臓の血流維持作用が優れていることが確認された。

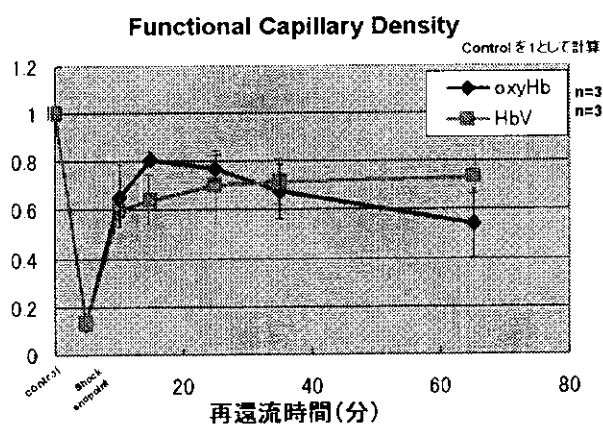


図 4 Functional capillary density の推移。

D. 考察および結論

HbV は Kupffer cell に取り込まれ膨化することによって類洞を一時的に狭窄させることが明らかになった。しかしながらこの変化は数十分のあいだに reversible に戻り、endpoint では遊離 Hb のほうが血流低下を来すことが示された。これまで ex vivo perfusion の系では HbV によるこのような変化が認められなかったのは、類洞を通過する粒子の取り込みが赤血球のある系とない系で異なる可能性と、in vivo の場合 recirculation する fraction が存在するため phagocytosis の進展が早いことなどの効果を考慮する必要があるものと考えられる。もともと肝臓は赤血球から漏出した Hb が自動酸化を受けて metHb となったものを代謝する使命があると考えられ、NO ではなく CO が局所血流と胆汁流量を調節していることをこれまで明らかにしてきたが、現在等量の metHb による血流変化を解析しており、これらの所見を併せて肝臓

における血流維持のための CO の役割がさらに明らかにされるとともに、ヘム分解のコンパートメントを考慮した人工赤血球の設計の重要性が明らかになりつつあると思われる。

謝辞 Hb、HbV を供与いただいた早稲田大学理工学部 土田英俊教授、武岡真司助教授に深謝申し上げます。

参考文献

1. M. Suematsu, Y. Ishimura, "The heme oxygenase-CO system as a regulator of hepatobiliary function", *Hepatology* 31, 3-6 (2000).
2. T. Kyokane, S. Norimizu, H. Taniai, *et al*, "Carbon monoxide from heme catabolism protects against hepatobiliary dysfunction in endotoxin-treated rat liver" *Gastroenterology* 120, 1227-1240 (2001)

研究業績

A. 論文発表

1. N. Makino, M. Suematsu, Y. Sugawara, H. Morikawa, S. Shiomi, N. Goda, T. Sano, Y. Nimura, K. Sugimachi, Y. Ishimura, "Altered expression of heme oxygenase-1 in the livers of patients with portal hypertensive diseases" *Hepatology* 33, 32-42 (2001)
2. T. Kyokane, S. Norimizu, H. Taniai, T. Yamaguchi, S. Takeoka, E. Tsuchida, M. Naito, Y. Nimura, Y. Ishimura, M. Suematsu, "Carbon monoxide from heme catabolism protects against hepatobiliary dysfunction in endotoxin-treated rat liver" *Gastroenterology* 120, 1227-1240 (2001)

B. 学会発表

1. 末松 誠、京兼隆典、武岡真司、土田英俊 / ショック病態における細胞型・非細胞型 Hb の分解動態変動と肝臓機能異常 / 第 8 回日本血液代替物学会 / 2001.9.4-5 / シェーンバッハ・サボー (東京)

分担研究報告書

臨床応用可能な人工赤血球の創製 に関する研究

分担課題：赤血球代替物開発への前臨床研究、治験計画に関する検討

分担研究者 高折 益彦 東宝塚さとう病院 名誉院長

研究要旨 研究班会議において各分担研究者の研究計画を検討し、実施上での具体的な提言を行った。また国内外の研究者、研究機関と意見交換を行い、血液代替物としての必要条件を規定した。さらに実行可能な臨床治験の実施計画も作成した。

A. 目的

各研究分担者は試作された赤血球代替物を生体に投与した際の安全性、そしてその有効性について検討しているが、それらの前臨床試験としての妥当、合理的であるか査察、検討する。また赤血球代替物製剤の安全性・有効性に関する規準の作成、そしてその製品での臨床治験の具体案を作成する。

B. 方法

研究班会議において各分担研究機関での研究計画、結果を聴取し、その実現性、有効性を検討した。そして追加検討すべき項目を指摘し、各研究機関と協議した。次に将来、前臨床試験、ならびに臨床治験で協同研究が可能であろう研究機関を訪問して現在の分担施設での研究進捗状況を説明して、将来での分担研究参加を依頼した。また赤血球代替物の安全性・有効性に関する規準作成を目的として国内外の関係研究施設に調査依頼書を送り、それらの施設からの意見を集約した。また同時に臨床治験の計画に関しての意見も集約、それらから本研究班独自の安全性・有効性の規準、臨床治験計画の作成を試みた。

C. 結果**1) 研究班会議での検討**

各分担研究機関での研究計画を綿密に検討した。そして前臨床試験での具体的な方法としてラットを用いて、(1) 連続的脱血と試作赤血球代替物注入による 40%血液交換、(2) 単回 50%血液交換での実験で、生体機能への安全性、酸素運搬機能の有効性を検討した。

2) 国内研究機関での研究参加

試作赤血球代替物の開発状況を説明、2施設から平成 14 年度からの前臨床試験実施への参加を得た。

3) 赤血球代替物の安全性・有効性規準の作成

安全性に関しては諸施設とも、すでに発表されている論文(Przybelski R.L., *Transfusion* 37, 749-751, 1997)(Fratantoni J.C., *Blood Substitutes*. Elsevier S.A. Amsterdam, p. 33-39, 1998)と異なるところは少なかった。そこで我々は 20 項目からなる規定を設けた (添付図参照)。しかし有効性に関しては具体的な意見提示は皆無であった。そのため出血に対して赤血球代替物を投与して治療する場合での循環血液機能の代替必要条件 4 規準を設定した (添付図参照)。

4) 臨床治験計画の作成

臨床治験を行う場合、希釈式自己血輸血での臨床の場合において行うのが最も現実的であると想定

し、その条件に適合した計画を作成した。さらに予期せざる手術中の出血、外来失血患者治療への応用でも可能な治験計画を立案した。

D. 考察

各分担研究機関での研究を協議した結果、研究班員との意見一致を得ることができた。夫々の臨床前研究は進行中である。また、提示した赤血球代替物の安全性、有効性規準に関しても妥当であり、それに今後の赤血球代替物の開発を困難ならしめる要素は見当たらないとの評価を得ている。しかし現在進行中の研究成果を踏まえて追加検討すべき点、あるいは規制すべき項目が生じる可能性はある。臨床治験計画に関しても研究班各位の賛同、ならびに体液・代謝管理研究会、日本自己血輸血学会などでの会員からの意見でも一応の賛同を得ている。ただ倫理性と安全性を重視するあまり、有効性を確実に立証することに困難を感じる。今後は informed consent の取り方を中心に更なる検討が必要であると思われる。

E. 結論

上記のごとく、前臨床研究実施への提言は問題なく受け入れられ、研究それ自身も順調に推進された。また赤血球代替物の安全性・有効性規準も国内外の多くの意見を参考に充実した規準が立案された。そして臨床治験計画もそれなりのものが作成された。

研究業績

A. 論文発表

高折益彦 “赤血球代替物の安全性・有効性の確認”.
人工血液 10, (2002). (投稿予定)

B. 学会発表

高折益彦／臨床治験を前にした人工血液の有効性と安全性／第 15 回日本自己血輸血学会／2002.2.1
／幕張

人工赤血球の有効性

ヒト、動物に投与し、

1. $F_{iO_2} = 0.2 - 0.4$ で 97 % 以上の酸素飽和度
2. 動脈血として 20 vol/dl 以上の酸素を含有
3. 末梢血管で 30 % 以上の酸素を放出
4. 循環血液量の 50 % 置換後
 - a. 12時間まで循環血液量に変化なし
 - b. 赤血球代替物の半減期は 24 - 48 時間

1

人工赤血球の安全性

ヒト・動物に以下条件で投与しての諸種の生体機能に異常を生じない

1. 循環血液量の 50 % の単回置換
2. 循環血液量の 10 % の
3.
 - a. 連日 5 - 7 回投与
 - b. 隔週 5 - 7 回投与

2

人工赤血球の安全性—1

1. 循環機能

- a. 心収縮力に変化なし
- b. 臓器、組織への心拍出量分画の保持
- c. 末梢血管抵抗の保持
- d. 循環血液(量)の分布の保持
- e. 血管壁の透過性の正常保持
- f. リンパ、組織液循環の保持

2. 呼吸機能

- 換気メカニツクスの保持
- 肺胞膜のガス透過性の保持

3

人工赤血球の安全性—2

1. 肝実質細胞を障害しない
2. 肝機能の保持

解毒機能

蛋白、脂肪合成機能

胆汁産生、分泌機能

糖、脂肪代謝の保持

4

人工赤血球の安全性—5

1. 造血機能の正常保持
2. 各種内分泌機能の正常保持
3. 生体防御の機能保持
 - a. 人工血液に対して抗体産生なし
 - b. 生理的液体免疫機能の正常保持
 - c. 貪食機能等、細胞性免疫の正常保持
 - d. 補体活性の異常亢進なし

7

人工赤血球の安全性—3

1. 体液緩衝能の正常保持
2. 腎機能の正常保持
3. 消化管運動機能の正常保持
4. 消化液分泌機能の正常保持

5

人工赤血球の安全性—6

1. 化学修飾の断片物遊離なし
2. 生殖機能の正常保持
3. 血液電解質組成に変化なし
4. 頻用投与薬剤など他薬との相互作用なし
混合による相互作用を生じない
体内での薬理効果が成分ごとに独立して検索

8

人工赤血球の安全性—4

止血、繊維素溶解機能

外因性、内因性凝固機能の正常保持

血小板数・機能の正常保持

血管障害時に血管壁収縮性の正常保持

繊維素溶解機能の正常保持

6

人工赤血球の安全性—7

1. 行動・精神活動
2. 中枢・末梢神経機能
3. 靭帯、骨格筋機能

9

別添 6

表 研究成果の刊行に関する一覧表

刊行書籍又は雑誌名 (雑誌のときは雑誌名、巻号数、論文名)	刊行年月日 (impact factor)	刊行書店名	執筆者名
<i>Bioconjugate Chem.</i> , 12 , 71-75 (2001). “Reaction of Nitric Oxide with Synthetic Hemoprotein, Human Serum Albumin Incorporating Tetraphenylporphyrinatoiron(II) Derivatives”	2001年4月 (2.550)	The American Chemical Society	Teruyuki Komatsu Yasuko Matsukawa Eishun Tsuchida
<i>Chem. Lett.</i> , 2001 , 668-669 (2001). “O ₂ -Adduct complex of <i>meso</i> -tetrakis ($\alpha,\alpha,\alpha,\alpha$ - <i>o</i> -pivalamidophenyl)porphyrinatoiron(II) with an intramolecularly coordinated proximal histidine”	2001年7月 (1.633)	The Chemical Society of Japan	Teruyuki Komatsu Yasuko Matsukawa Kaoru Miyatake Eishun Tsuchida
<i>Bioconjugate Chem.</i> , 12 , 648-652 (2001). “Photoreduction of autooxidized albumin-heme hybrid in saline solution: Revival of its O ₂ -binding ability”	2001年7月 (2.550)	The American Chemical Society	Akito Nakagawa Teruyuki Komatsu Eishun Tsuchida
<i>Am. J. Pathol.</i> 159 , 1079-1088 (2001). “Hemoglobin-vesicles as oxygen carriers: Influence on phagocytic activity and histopathological changes in reticuloendothelial system”	2001年9月 (6.971)	American Society for Investigative Pathology	Hiromi Sakai Hirohisa Horinouchi Kenichi Tomiyama Eiji Ikeda Shinji Takeoka Koichi Kobayashi Eishun Tsuchida
<i>Bull. Chem. Soc. Jpn.</i> , 74 , 1695-1702 (2001). “O ₂ -Binding properties of double-sided porphyrinatoiron(II)s with polar substituents and their human serum albumin hybrids”	2001年9月 (1.834)	The Chemical Society of Japan	Teruyuki Komatsu Tomoyuki Okada Miho Moritake Eishun Tsuchida
<i>Bull. Chem. Soc. Jpn.</i> , 74 , 1703-1707 (2001). “Iron(II) complex of octopus-porphyrin with a covalently linked proximal imidazole; Self-assembly and O ₂ -coordination in aqueous media”	2001年9月 (1.834)	The Chemical Society of Japan	Teruyuki Komatsu Shoichi Hayakawa Tetsuya Yanagimoto Makiko Kobayakawa Akito Nakagawa Eishun Tsuchida
<i>Inorg. Chim. Acta</i> , 322 , 120-124 (2001). “Electrochemical studies of albumin-heme hybrid in aqueous media by modified electrode”	2001年10月 (1.200)	Elsevier Science SA	Yuping. Wu Teruyuki Komatsu Eishun Tsuchida
<i>Bull. Chem. Soc., Jpn.</i> , 74 , 2123-2128 (2001). “Photoreduction of a self-assembled (lipidporphyrinato)iron(III) complex in saline by LMCT excitation: Co-aggregated hyaluronic acid allows an irreversible electron transfer”	2001年11月 (1.834)	The Chemical Society of Japan	Tetsuya Yanagimoto Akito Nakagawa Teruyuki Komatsu Eishun Tsuchida
<i>Biotechnol. Progress</i> 18 , 101-107 (2002). “Complete deoxygenation from a hemoglobin solution by an electrochemical method and heat treatment for virus inactivation”	2002年2月 (1.897)	The American Chemical Society	Yubin Huang Shinji Takeoka Hiromi Sakai Hideki Abe Jyunichi Hirayama Kenji Ikebuchi Hisami Ikeda Eishun Tsuchida

刊行書籍又は雑誌名（雑誌のときは雑誌名、巻号数、論文名）	刊行年月日 (impact factor)	刊行書店名	執筆者名
<i>J. Biochem.</i> (2002) “Characteristics of bovine hemoglobin for the potential source of hemoglobin-vesicles as an artificial oxygen carrier.”	印刷中 (2.116)	Japanese Biochemical Society	Hiromi Sakai, Yohei Masada Shinji Takeoka Eishun Tsuchida
<i>Microvasc. Res.</i> (2002) “Capillary blood flow during severe hemodilution observed by non-invasive transcutaneous technique using a flash epi-illumination.”	印刷中 (2.016)	Academic Press Inc.	Hiromi Sakai Toshiyuki Sato Yasunori Maekawa Eishun Tsuchida
<i>J. Artif. Organs</i> 6, (2002) “Study of virus removal from hemoglobin solution using PLANOVATM-15N.”	印刷中	Japanese Society for Artificial Organs	Yoshiyasu Naito Ippei Fukutomi Yohei Masada Hiromi Sakai Shinji Takeoka Eishun Tsuchida Hideki Abe Junichi Hirayama Kenichi Ikebuchi Hisami Ikeda
<i>J. Artif. Organs</i> 6, (2002) “Carbonylation of oxyhemoglobin solution using a membrane oxygenator.”	印刷中	Japanese Society for Artificial Organs	Ippei Fukutomi Hiromi Sakai Shinji Takeoka Hiroyuki Nishide Eishun Tsuchida Kiyotaka Sakai
<i>Bioconjugate Chem.</i> , 12, (2002). “Effect of heme structure on O ₂ -binding properties of human serum albumin-heme hybrids: Intramolecular histidine coordination provides a stable O ₂ -adduct complex”	印刷中 (2.550)	The American Chemical Society	Teruyuki Komatsu Yasuko Matsukawa Eishun Tsuchida
<i>Macromol. Symp.</i> , 167, (2002). “Human serum albumin incorporating synthetic hemes as an O ₂ -carrying hemoprotein: Control of O ₂ -binding ability by heme structure”	印刷中 (0.406)	Wiley-VCH Verlag GMBH	Eishun Tsuchida Teruyuki Komatsu Yasuko Matsukawa Tomoyuki Okada
<i>J. Biomed. Mater. Res.</i> , 58, (2002). “Human serum albumin incorporating synthetic heme: Red blood cell substitute without hypertension by nitric oxide scavenging”	印刷中 (1.900)	John Wiley & Sons Inc.	Eishun Tsuchida Teruyuki Komatsu Yasuko Matsukawa Akito Nakagawa Hiromi Sakai Koichi Kobayashi Makoto Suematsu
<i>J. Biomed. Mater. Res.</i> , 58, (2002). “Oxygenation of hypoxia region in solid tumor by administration of human serum albumin incorporating synthetic hemes”	印刷中 (1.900)	John Wiley & Sons Inc.	Koichi Kobayashi Teruyuki Komatsu Yasuko Matsukawa Arifumi Iwamaru Masazumi Watanabe Eishun Tsuchida
<i>Polym. Adv. Technol.</i> , 13, (2002). “Preservation stability and in vivo administration of albumin-heme hybrid solution as an entirely synthetic O ₂ -Carrier”	印刷中 (1.066)	John Wiley & Sons Ltd.	Eishun Tsuchida Teruyuki Komatsu Tetsuya Yanagimoto Hiromi Sakai

刊行書籍又は雑誌名（雑誌のときは雑誌名、巻号数、論文名）	刊行年月日 (impact factor)	刊行書店名	執筆者名
<i>Artif. Cells Blood Substitues Immobilization Biotechnol.</i> 29 , 191-201 (2001) “Effects of poly(ethyleneglycol)-modified hemoglobin vesicles on agonist-induced platelet aggregation and RANTES release in vitro”	2001年6月 (0.685)	Marcel Dekker Inc.	Shinobu Wakamoto Mitsutoshi Fujihara Hideki Abe Hiromi Sakai Shinji Takeoka Eishun Tsuchida Hisami Ikeda Kenji Ikebuchi
<i>Artif. Cells Blood Substitues Immobilization Biotechnol.</i> 29 , 275-283 (2001) “Superoxide generation from human polymorphonuclear leukocytes by liposome-encapsulated hemoglobin”	2001年8月 (0.685)	Marcel Dekker Inc.	Hideki Abe Kenji Ikebuchi Koichi Niwa Osamu Inanami Mikinori Kuwabara Mitsuhiro Fujihara Junichi Hirayama Hisami Ikeda
<i>Artif. Cells Blood Substitues Immobilization Biotechnol.</i> 29 , 381-388 (2001) “Virus inactivation in hemoglobin solution by heat treatment.”	2001年10月 (0.685)	Marcel Dekker Inc.	Hideki Abe Kenji Ikebuchi Junichi Hirayama Mitsuhiro Fujihara Shinji Takeoka Hiromi Sakai Eishun Tsuchida Hisami Ikeda
<i>Artif. Cells Blood Substitues Immobilization Biotechnol.</i> 29 , 427-438 (2001) “Effects of poly(ethyleneglycol)-modified hemoglobin vesicles on N-formyl-methionyl-leucyl-phenylalanine induced responses of polymorphonuclear neutrophils in vitro.”	2001年12月 (0.685)	Marcel Dekker Inc.	Takatoshi Ito Mitsuhiro Fujihara Hideki Abe Miki Yamaguchi Shinobu Wakamoto Shinji Takeoka Hiromi Sakai Eishun Tsuchida Hisami Ikeda Kenji Ikebuchi
<i>Photochemistry and Photobiology</i> 74 , 461-464 (2001) “Comparison of the effects of different antiviral treatments on the antioxidant systems of stroma-free hemoglobin”	2001年6月 (2.278)	American Society for Photobiology	Junichi Hirayama Hideki Abe Naoki Kamo Kenji Ikebuchi Hisami Ikeda
<i>Life Sci.</i> 69 , 2007-2015 (2001) “Liposome-encapsulated superoxide dismutase suppresses liposome-mediated augmentation of TNF-alpha production from peripheral blood leucocytes”	2001年9月 (1.808)	Elsevier Science	Nibuko Shibuya-Fujiwara Fumiya Hirayama Yoshitaka Ogata Akira Matsuda Sadayoshi Sekiguchi Hisami Ikeda Kenji Ikebuchi
人工血液 9 , 83-87 (2001) “1,9-Dimethylemethylene blue によるストローマフリーヘモグロビンのウイルス光不活化”	2001年12月	日本血液代替物学会	平山順一, 阿部英樹, 東 寛, 池淵研二, 池田久實
<i>Trends in Photochemistry & Photobiology</i> , (2002) “Virus inactivation of stroma-free hemoglobin by photosensitization with 1,9-dimethylmethylen blue”	印刷中	American Society for Photobiology	Junichi Hirayama Hideki Abe Hiroshi Azuma Kenji Ikebuchi Hisami Ikeda

刊行書籍又は雑誌名（雑誌のときは雑誌名、巻号数、論文名）	刊行年月日 (impact factor)	刊行書店名	執筆者名
<i>Hepatology</i> 33, 32-42 (2001) “Altered expression of heme oxygenase-1 in the livers of patients with portal hypertensive diseases”	2001年4月 (7.304)	American Association for the Study of Liver Diseases	Nobuya Makino Makoto Suematsu Yoshiaki Sugawara Hiroyasu Morikawa Susumu Shiomi Nobuhito Goda Tsuyoshi Sano Yuji Nimura Keizo Sugimachi Yuzuru Ishimura
<i>Gastroenterology</i> 120, 1227-1240 (2001) “Carbon monoxide from heme catabolism protects against hepatobiliary dysfunction in endotoxin-treated rat liver”	2001年4月 (12.246)	American Gastroenterological Association	Takanori Kyokane Shinji Norimizu Hisashi Taniai Tokio Yamaguchi Shinji Takeoka Eishun Tsuchida Makoto Naito Yuji Nimura Yuzuru Ishimura Makoto Suematsu
「微粒子工学体系」第二巻, 応用技術, 第12章1節, pp. 665-669 (2002). “酸素輸液(ヘモグロビン小胞体)”	2002年月	フジ・テクノシステム	土田 英俊 酒井 宏水
<i>人工血液</i> 9, 30-31 (2001) “学会報告 第8回血液代替物国際会議”	2001年3月	日本血液代替物学会	宗 慶太郎
<i>人工血液</i> 9, 2-5 (2001) “人工酸素運搬体を用いた液体換気について”	2001年3月	日本血液代替物学会	堀之内宏久 田島敦志 小林絃一
<i>人工血液</i> 10, (2002) “赤血球代替物の安全性・有効性の確認”	投稿予定	日本血液代替物学会	高折益彦

研究成果による知的所有権の取得状況

日本国特許

- 1) 樹枝状分岐構造を持つ両親媒性化合物（特許第 3181276 号 登録日 2001.4.20）（Hb 小胞体の表面修飾に使用できる非リン脂質型 PEG 脂質）／土田英俊、武岡真司、宗 慶太郎、大川春樹
- 2) 脱酸素装置（特願 2001-190302）（Hb 小胞体の脱酸素化装置）／土田英俊、武岡真司、黄 宇彬
- 3) 両イオン性脂質およびその用途（特願 2001-254733）（安定な二分子膜小胞体を形成し、Hb 小胞体の膜成分として利用できるアミノ酸型脂質）／土田英俊、武岡真司、宗 慶太郎、森 かつら
- 4) 酸素運搬体システム（特願 2002-51732）（還元剤と中間電子媒体を内在させた Hb 小胞体システム）／土田英俊、武岡真司、寺村裕二、阿閉友保

国際特許

- 1) カルボン酸型脂質（PCT 出願番号 PCT/JP01/ 09829, 米国/EPC 加盟全国）（Hb 小胞体の負電荷成分として使用できる非リン脂質型負電荷脂質）／土田英俊、武岡真司、宗 慶太郎、森 かつら／
- 2) 小胞体分散液の製造方法（PCT 出願番号 PCT/JP01/09828, 米国/EPC 加盟全国）（凍結融解を利用した Hb 小胞体の迅速な造粒法）／土田英俊、武岡真司、宗 慶太郎、遠藤太郎、内藤祉康

新聞報道

- 1) 高分子化学を応用し欠点克服、人工赤血球、進む研究／読売新聞 夕刊／2001.4.9（月）
- 2) 急ピッチで進む人工血液開発／日刊工業新聞／2001.7.23（月）
- 3) 人工血液完成近づく／日本経済新聞／2002.3.22（金）

20010673

以降のページは雑誌/図書等に掲載された論文となりますので
「研究成果の刊行に関する一覧表」をご参照ください。