

3397-3403 (2005).

9. A. Nakagawa, T. Komatsu, M. Iizuka, E. Tsuchida. Human serum albumin hybrid incorporating tailed porphyrinatoiron(II) in the $\alpha, \alpha, \alpha, \beta$ -conformer as an O₂-binding site. *Bioconjugate Chem.* **17**, 146-151 (2005).
10. H. Sakai, H. Horinouchi, M. Yamamoto, E. Ikeda, S. Takeoka, M. Takaori, E. Tsuchida, K. Kobayashi. Acute 40% exchange transfusion with Hb-vesicles (HbV) suspended in recombinant HSA solution: Degradation of HbV and erythropoiesis in rat spleen observed for 2 Weeks. *Transfusion* **46**, 339-347 (2006).
11. H. Abe, M. Fujihara, H. Azuma, H. Ikeda, K. Ikebuchi, S. Takeoka, E. Tsuchida, H. Harashima. Interaction of hemoglobin vesicles, a cellular-type artificial oxygen carrier, with human plasma: effects on coagulation, kallikrein-kinin, and complement systems. *Artif. Cells Blood Substit. Immobil. Biotechnol.* **34**, 1-10 (2006).
12. Y. Huang, T. Komatsu, R.-M. Wang, A. Nakagawa, E. Tsuchida. Poly(ethylene glycol) Conjugated Human Serum Albumin Including Iron Porphyrins: Surface Modification Improves the O₂-Transporting Ability. *Bioconjugate Chem.* **17**, (2006) in press
13. H. Sakai, H. Horinouchi, E. Tsuchida, K. Kobayashi. One-year observation of Wistar rats after infusion of Hb-vesicles (Artificial oxygen carriers). *Artif. Cells Blood Substitutes Biotechnol.* (2006) in press.

(総説、著書など)

1. 酒井宏水、宗慶太郎、武岡真司、小林絃一、土田英俊. 人工赤血球. 「医療用マテリアルと機能膜」第5章、pp 107-118, (株)シーエムシー出版, 2005. 5.31
2. 酒井宏水、土田英俊、目でみるバイオ「微小血管内を均一に流れる人工赤血球とその運命」、バイオサイエンスとインダストリー 63, 571-572

(2005)

3. 土田英俊、酒井宏水、小松晃之、小林絃一、酸素輸液(人工赤血球)の臨床応用、先端医療シリーズ37「人工臓器・再生医療の最先端」第16章-4. pp. 279-286, 2005 寺田国際事務所 / 先端医療技術研究所
4. 土田英俊、小林絃一、(トピックス)輸血製剤への新しい取り組み：人工赤血球、麻酔科診療プラクティス 18. 周術期の輸液・輸血療法, pp. 270-273, 2005 文光堂
5. H. Sakai, K. Sou, S. Takeoka, K. Kobayashi, and E. Tsuchida, "Hemoglobin-Vesicles as a Molecular Assembly: Characteristics of Preparation Process and Performances as Artificial Oxygen Carriers." In "Blood Substitutes" (Ed. By Robert M. Winslow, Elsevier), Chapt. 44, pp. 514-522, 2006.
6. T. Komatsu, Y. Huang, H. Yamamoto, H. Horinouchi, K. Kobayashi, E. Tsuchida. "Albumin-heme: a synthetic heme-based oxygen carrier". In "Blood Substitutes" (Ed. By Robert M. Winslow, Elsevier), Chapt. 46, pp. 532-539, 2006.
7. A.G. Tsai, P. Cabrales, H. Sakai, and M. Intaglietta. "Blood Substitutes' Efficacy: Microvascular and Theological Determinants." In: Microvascular Research: Biology and Pathology, Vol. 2. (Ed: David Shepro), San Diego: Elsevier, 2006, pp. 1095-1103.
8. H. Sakai, E. Tsuchida. Performances of PEG-modified hemoglobin-vesicles as artificial oxygen carriers in microcirculation. *Clin. Hemorheol. Microcirc.* **34**, 335-340 (2006).
9. E. Tsuchida, H. Sakai, H. Horinouchi, K. Kobayashi. Hemoglobin-vesicles as a transfusion alternative. *Artif. Cells Blood Substitutes Biotechnol.* (2006), in press.

2. 学会発表

1. 宗慶太郎、B. Goins, W.T. Phillips, 酒井宏水、武岡真司、土田英俊 / 人工赤血球(ヘモグロビン小

- 胞体)の血中半減期と代謝臓器への分布過程／
2005.5.25-27／パシフィコ横浜
2. 酒井宏水、宗慶太郎、武岡真司、堀之内宏久、
小林紘一、土田英俊／人工赤血球(ヘモグロビン
小胞体)大量投与後の細網内皮系における代謝過
程／第54回高分子学会年次大会／2005.5.25-27／
パシフィコ横浜
 3. 酒井宏水、D. Erni, M. Intaglietta, 土田英俊／人工
赤血球(ヘモグロビン小胞体)による虚血領域酸
素化の機序解明／第54回高分子学会年次大会／
2005.5.25-27／パシフィコ横浜
 4. 中川晶人、飯塚 誠、小松晃之、土田英俊／ $\alpha 3$
 β 置換ヘム誘導体を包接したアルブミン複合体
の酸素結合能／第54回高分子学会年次大会／
2005.5.25-27／パシフィコ横浜
 5. 黄 宇彬、中川晶人、小松晃之、土田英俊／ア
ルブミン-ヘムの表面修飾と物性・酸素結合の相
関／第54回高分子学会年次大会／2005.5.25-27／
パシフィコ横浜
 6. R.-M. Wang, T. Komatsu, E. Tsuchida / New
Albumin-heme conjugate covalently linked
oxygen-binding sites / The 12th International
Congress of Biorheology & The 5th International
Conference on Clinical Hemorheology /
2005.5.30-6.3/ Chongqing, China.
 7. Y. Huang, T. Komatsu, E. Tsuchida. / Structure,
properties and oxygen-binding ability of
polyoxyethylene-modified albumin-heme / The 12th
International Congress of Biorheology & The 5th
International Conference on Clinical
Hemorheology / 2005.5.30-6.3/ Chongqing, China.
 8. 酒井宏水、堀之内宏久、武岡真司、小林紘一、
土田英俊／人工赤血球(ヘモグロビン小胞体)に
よる血液希釈後の回復過程／第53回日本輸血学
会総会／2005.5.26-28／東京ベイホテル東急
 9. 酒井宏水、勢司泰久、佐藤夏枝、堀之内宏久、
武岡真司、土田英俊、小林紘一／ヘモグロビン
小胞体による50%出血ショック蘇生後の回復過
程／第12回日本血液代替物学会年次大会／
2005.6.6-7／東京 早稲田大学
 10. 泉陽太郎、山本 学、竹内 健、渡辺真純、堀
之内宏久、寺村裕治、酒井宏水、武岡真司、土
田英俊、小林紘一／人工酸素運搬体ヘモグロビ
ン小胞体による固形腫瘍の酸素化の試み／第12
回日本血液代替物学会年次大会／2005.6.6-7／東
京 早稲田大学
 11. 酒井宏水、勢司泰久、堀之内宏久、池田栄二、
武岡真司、土田英俊、小林紘一／ヘモグロビン
小胞体の単回投与1年後の血液生化学、組織病理
学的検討／第12回日本血液代替物学会年次大会
／2005.6.6-7／東京 早稲田大学
 12. 阿部英樹、東 寛、藤原満博、山口美樹、酒井
宏水、武岡真司、土田英俊、池田久實／ヘモグ
ロビン小胞体(HbV)がラット免疫系(脾臓細胞)に
及ぼす影響／第12回日本血液代替物学会年次大
会／2005.6.6-7／東京 早稲田大学
 13. 山本 学、堀之内宏久、渡辺真純、酒井宏水、
武岡真司、勢司泰久、佐藤夏枝、須賀裕子、小
林紘一、土田英俊／ビーグル犬50%脱血ショック
モデルにおけるHb小胞体の蘇生効果と安全性評
価／第12回日本血液代替物学会年次大会／
2005.6.6-7／東京 早稲田大学
 14. 安楽 誠、浦田由紀乃、武岡真司、土田英俊、
小田切優樹／マウスにおけるヘモグロビン小胞
体の血中滞留性と組織移行性について／第12回
日本血液代替物学会年次大会／2005.6.6-7／東京
早稲田大学
 15. 宗慶太郎、武岡真司、土田英俊／ポリエチレン
グリコール鎖を結合した両親媒性化合物による
リン脂質小胞体の表面修飾とヘモグロビン小胞
体の安定化効果／第12回日本血液代替物学会年
次大会／2005.6.6-7／東京 早稲田大学
 16. 阿閉友保、相原源就、土田英俊、武岡真司／
metHb/L-Tyrによる過酸化水素消去系を封入した
ヘモグロビン小胞体の機能評価／第12回日本血

- 液代替物学会年次大会／2005.6.6-7／東京 早稲田大学
17. 藤原満博、若本志乃舞、阿部英樹、山口美樹、東 寛、武岡真司、土田英俊、池田久實／*In vitro*におけるヘモグロビン小胞体の血小板活性化に対する影響
18. 武岡真司／分子集合科学を利用した人工血液の創製(大会長講演)／第12回日本血液代替物学会年次大会／2005.6.6-7／東京 早稲田大学
19. 小松晃之、土田英俊／部位特異的アミノ酸置換を利用した新しいアルブミン-ヘムの合成と酸素結合／第12回日本血液代替物学会年次大会／2005.6.6-7／東京 早稲田大学
20. 浦田由紀乃、安楽 誠、小松晃之、土田英俊／組換えアルブミン二量体の体内動態特性について／第12回日本血液代替物学会年次大会／2005.6.6-7／東京 早稲田大学
21. 中川晶人、王 榮民、黄 宇彬、小松晃之、土田英俊／ポリエチレングリコール鎖で表面修飾したアルブミン-ヘムの酸素結合／第12回日本血液代替物学会年次大会／2005.6.6-7／東京 早稲田大学
22. 黄 宇彬、小松晃之、中川晶人、王 榮民、土田英俊／ポリエチレングリコール鎖で表面修飾したアルブミン-ヘムの合成とその構造および溶液物性／第12回日本血液代替物学会年次大会／2005.6.6-7／東京 早稲田大学
23. 王 榮民、小松晃之、土田英俊／*Synthesis and O₂-Binding Properties of Albumin-Heme Covalently Linked GluFePs as O₂-Coordination Site*／第12回日本血液代替物学会年次大会／2005.6.6-7／東京 早稲田大学
24. 山本尚志、堀之内宏久、山本 学、小林紘一、小松晃之、中川晶人、黄 宇彬、弘津一郎、甲斐俊哉、土田英俊／麻酔下イヌ出血ショックモデルを用いた人工酸素輸液アルブミン-ヘムの酸素運搬能評価／第12回日本血液代替物学会年次大会／2005.6.6-7／東京 早稲田大学
25. 飯塚 誠、武岡真司、中川晶人、小松晃之、土田英俊／新規な酸素結合サイト $\alpha^3\beta$ 型ヘムの合成とアルブミン-ヘムの酸素結合／第12回日本血液代替物学会年次大会／2005.6.6-7／東京 早稲田大学
26. 佐藤高彰、中川晶人、小松晃之、土田英俊／アルブミン-ヘムの静的構造とダイナミクス／第12回日本血液代替物学会年次大会／2005.6.6-7／東京 早稲田大学
27. K. Kobayashi, H. Sakai, M. Yamazaki, M. Yamamoto, H. Horinouchi, S. Takeoka, R. Yozu, E. Tsuchida. / The efficacy of hemoglobin-vesicle, an artificial oxygen carrier, in hemorrhagic shock resuscitation, and cardiopulmonary bypass. / The 51st Annual Conference of American Society for Artificial Internal Organs (ASAIO). / 2005.6.9-11 / Washington DC
28. H. Sakai, P. Cabrales, A.G. Tsai, S. Takeoka, D. Erni, M. Intaglietta, E. Tsuchida / Oxygen releasing from Hb-vesicles in ischemic microcirculation / 10th International Symposium on Blood Substitutes/ 2005.6.12-15/ Providence, RI/
29. H. Sakai, Y. Seishi, N. Satoh, H. Horinouchi, S. Takeoka, E. Tsuchida, K. Kobayashi. / Fourteen days observation after resuscitation from hemorrhagic shock using Hb-vesicles suspended in recombinant albumin in a rat model. / 10th International Symposium on Blood Substitutes/ 2005.6.12-15/ Providence, RI/
30. J. Plock, C. Contaldo, H. Sakai, S. Takeoka, E. Tsuchida, D. Erni. / The role of hemoglobin encapsulated in liposome vesicles in the oxygenation of critically ischemic hamster flap tissue / 10th International Symposium on Blood Substitutes/ 2005.6.12-15/ Providence, RI/
31. H. Sakai, H. Horinouchi, M. Yamamoto, K. Sou, S. Takeoka, E. Tsuchida, K. Kobayashi. / Recovery

- after 40% exchange transfusion with Hb-vesicles suspended in recombinant albumin: physiological capacities for degradation of Hb-vesicles and hematopoiesis. / 10th International Symposium on Blood Substitutes/ 2005.6.12-15/ Providence, RI/
32. T. Atoji, M. Aihara, H. Sakai, E. Tsuchida, S. Takeoka. / Prolongation of oxygen carrying ability of hemoglobin-vesicles by hydrogen peroxide elimination using methemoglobin and L-tyrosine / 10th International Symposium on Blood Substitutes/ 2005.6.12-15/ Providence, RI/
33. H. Sakai, Y. Seishi, K. Ohta, H. Horinouchi, E. Ikeda, S. Takeoka, E. Tsuchida, K. Kobayashi / Histopathological and plasma biochemical analyses one year after bolus infusion of Hb-vesicles in Wistar rats. / 10th International Symposium on Blood Substitutes/ 2005.6.12-15/ Providence, RI/
34. M. Yamamoto, K. Kobayashi, H. Horinouchi, H. Yamamoto, H. Sakai, S. Takeoka, Y. Suka, E. Tsuchida. / Safety and effectiveness of hemoglobin vesicles in 50% hemorrhage shock model in dog / 10th International Symposium on Blood Substitutes/ 2005.6.12-15/ Providence, RI/
35. H. Sakai, P. Cabrales, A.G. Tsai, S. Takeoka, D. Erni, M. Intaglietta, E. Tsuchida / Oxygen releasing from Hb-vesicles in ischemic microcirculation / 10th International Symposium on Blood Substitutes/ 2005.6.12-15/ Providence, RI/
36. K. Sou, B. Goins, W.T. Phillips, H. Sakai, S. Takeoka, E. Tsuchida / Circulation kinetics and organ distribution of the hemoglobin-vesicles (HbV) / 10th International Symposium on Blood Substitutes/ 2005.6.12-15/ Providence, RI/
37. K. Kobayashi, H. Horinouchi, Y. Izumi, M. Watanabe, H. Yamamoto, R. Yozu, H. Sakai, T. Komatsu, Y. Huang, A. Nakagawa, S. Takeoka, and E. Tsuchida. / Preclinical studies of Hb-vesicles and albumin-hemes. / 10th International Symposium on Blood Substitutes/ 2005.6.12-15/ Providence, RI/
38. Y. Izumi, M. Yamamoto, K. Takeuchi, M. Watanabe, H. Horinouchi, Y. Teramura, H. Sakai, S. Takeoka, E. Tsuchida, K. Kobayashi / Systemic administration of hemoglobin vesicle augments radiation response in lewis lung carcinoma. / 10th International Symposium on Blood Substitutes/ 2005.6.12-15/ Providence, RI/
39. T. Komatsu, E. Tsuchida. / Human serum albumin having a prosthetic heme group in a tailor-made heme pocket / 10th International Symposium on Blood Substitutes/ 2005.6.12-15/ Providence, RI/
40. A. Nakagawa, T. Komatsu, E. Tsuchida. / O₂-binding properties of albumin-heme hybrid incorporating $\alpha_3\beta$ -substituted heme derivative / 10th International Symposium on Blood Substitutes/ 2005.6.12-15/ Providence, RI/
41. Y. Huang, T. Komatsu, R.M. Wang, E. Tsuchida. / Polyoxyethylene-modified albumin-heme hybrid: synthesis, property, oxygen-binding ability / 10th International Symposium on Blood Substitutes/ 2005.6.12-15/ Providence, RI/
42. R.M. Wang, T. Komatsu, E. Tsuchida. / Albumin-heme conjugate covalently attached heme sites / 10th International Symposium on Blood Substitutes/ 2005.6.12-15/ Providence, RI/
43. H. Yamamoto, H. Horinouchi, M. Yamamoto, K. Kobayashi, T. Komatsu, A. Nakagawa, Y. Huang, I. Hirotsu, T. Kai, E. Tsuchida. / Exchange transfusion with entirely synthetic red-cell substitute albumin-heme into anesthetized dogs: physiological responses and oxygen delivery / 10th International Symposium on Blood Substitutes/ 2005.6.12-15/ Providence, RI/
44. H. Horinouchi, H. Yamamoto, T. Oba, M. Haraguchi, K. Kobayashi, T. Komatsu, E. Tsuchida. / Enhanced radiation response by using artificial oxygen carrier: albumin-heme (rHSA-FecycP). / 10th International Symposium on Blood Substitutes/

2005.6.12-15/ Providence, RI/

45. F. Ma, D. Wang, S. Handa, K. Ogami, K. Umeda, T. Hekei, H. Sakai, E. Tsuchida, T. Nakahata, and K. Tsuji / Generation of functional hemoglobin-synthesizing erythroid cells from human embryonic stem cells. / 34th Annual Meeting of the International Society for Experimental Hematology (ISEH) / 2005.7.30-8.2 / Univ. Glasgow, UK.
46. 酒井宏水、武岡真司、小林紘一、土田英俊 / 人工赤血球(ヘモグロビン小胞体) / 第34回医用高分子シンポジウム / 2005. 8.1-2. / 東京、上智大学
47. H. Sakai, E. Tsuchida / Rheological property of hemoglobin-vesicles and the oxygen binding capacity (Invited lecture) / XIV International Material Research Congress / 2005. 8.21-25 / Cancun, Mexico
48. E. Tsuchida. / Safety and efficacy of oxygen-infusion as artificial red cells. (Invited Lecture) / IUPAC 11th International Symposium on Macromolecule-Metal Complexes / 10-13 Sept. 2005 / Pisa, Italy
49. T. Komatsu, E. Tsuchida. / Dioxygenation of human serum albumin having a prosthetic heme group in a tailor-made heme pocket. / IUPAC 11th International Symposium on Macromolecule-Metal Complexes / 10-13 Sept. 2005 / Pisa, Italy
50. E. Tsuchida, T. Komatsu. / The advances of oxygen-infusions (hemoglobin vesicles and albumin hemes). (Plenary Lecture) / 8th International Symposium on Polymers for Advanced Technologies / 12-16 Sept. 2005 / Budapest, Hungary
51. T. Komatsu, E. Tsuchida. / O₂ and CO binding ability of human serum albumin having a prosthetic heme group. / 8th International Symposium on Polymers for Advanced Technologies / 12-16 Sept. 2005 / Budapest, Hungary
52. 酒井宏水、土田英俊 / 人工赤血球(Hb小胞体)のレオロジー特性と酸素放出挙動 / 第54回 高分子討論会 / 2005.9.20-22 / 山形大学
53. 宗慶太郎、Beth Goins、William T. Phillips、武岡真司、土田英俊 / 表面修飾小胞体の体内動態特性 / 高分子討論会 / 第54回 高分子討論会 / 2005.9.20-22 / 山形大学
54. 阿閉友保、相原源就、武岡真司、土田英俊 / 活性酸素消去系の導入によるヘモグロビン小胞体の酸素運搬能向上 / 高分子討論会 / 第54回 高分子討論会 / 2005.9.20-22 / 山形大学
55. 鈴木大祐、武岡真司、宗慶太郎、土田英俊 / 気液界面光反応を効率化した装置を用いたヘモグロビン小胞体の配位子交換 / 第54回 高分子討論会 / 2005.9.20-22 / 山形大学
56. 中川晶人、小松晃之、土田英俊 / 遺伝子組換えアルブミン-プロトヘム複合体の酸素結合能 / 第54回 高分子討論会 / 2005.9.20-22 / 山形大学
57. 土田英俊 / 医療現場で利用できる酸素輸液(人工赤血球)はここまで来ている / ヒューマンライフサイエンスフォーラム2005 / 2005.10.21 / インテックス大阪
58. E. Tsuchida / Oxygen infusions (artificial oxygen carriers): Hb-vesicles and albumin-hemes. / TEDA-Bioforum / 2005. 11.. 3-6 / Teda, Tianjin, China.
59. 酒井宏水、堀之内宏久、小林紘一、土田英俊 / 人工赤血球(ヘモグロビン小胞体)の代謝過程における脾臓微小循環の動的解析 / 第43回 日本人工臓器学会大会 / 2005.11.30 - 12.2 / 東京・日本都市センター
60. 小林紘一、堀之内宏久、酒井宏水、土田英俊 / 人工赤血球製剤(ヘモグロビン小胞体)の臨床試験に向けて / 第43回 日本人工臓器学会大会 / 2005.11.30 - 12.2 / 東京・日本都市センター
61. 相原源就、阿閉友保、武岡真司、土田英俊 / L-チロシン/メトヘモグロビン共封入ヘモグロビン

小胞体のin vitro、in vivo評価／第43回 日本人工臓器学会大会／2005.11.30 - 12.2／東京・日本都市センター

62. 土田英俊／人工血液開発研究の経緯と近未来の展望／厚生労働科学研究 平成17年度研究成果発表会「人工血液をつくる(6)」／2006.2.11／日本科学未来館

63. 佐藤 敦、酒井宏水、武岡真司、土田英俊／ストロプトフロー法によるヘモグロビン小胞体のNO、CO結合反応の解析／日本化学会第86春季年会／2006.3.27 - 30／日本大学理工学部船橋キャンパス

64. 阿閉友保、相原源就、武岡真司、土田英俊／L-チロシンによるフェリルヘモグロビン還元反応の解析(1)／日本化学会第86春季年会／2006.3.27 - 30／日本大学理工学部船橋キャンパス

65. 谷田海博孝、阿閉友保、武岡真司、土田英俊、
“L-チロシンによるフェリルヘモグロビン還元反応の解析(2)／日本化学会第86春季年会／

2006.3.27 - 30／日本大学理工学部船橋キャンパス

66. 飯塚 誠、中川晶人、小松晃之、武岡真司、土田英俊／アルブミン-ヘム複合体の酸素結合に及ぼすポルフィリン構造の効果／日本化学会第86春季年会／2006.3.27 - 30／日本大学理工学部船橋キャンパス

67. 黄 宇彬、王 榮民、小松晃之、中川晶人、土田英俊／ポリエチレングリコール鎖で表面修飾したアルブミン-ヘムの特徴と酸素結合／日本化学会第86春季年会／2006.3.27 - 30／日本大学理工学部船橋キャンパス

3. 報道

Chemistry World, 12, 18 (2005), December, Royal Society of Chemistry, “Albumin complex engineered for artificial blood”

H. 知的財産権の出願・登録状況

「血中微粒子製剤の除去装置」(特願2005-152284).

分担研究報告書

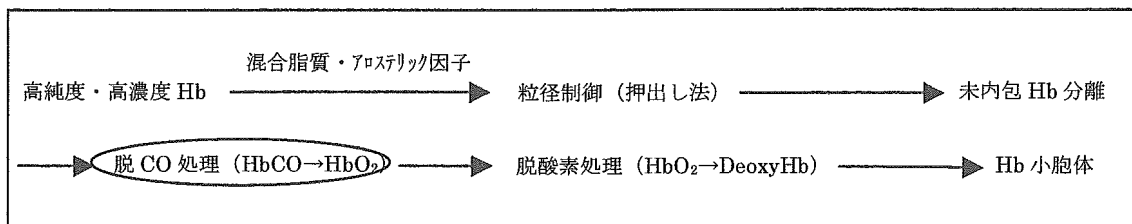
人工赤血球の安全性向上に関する研究

分担課題： Hb小胞体製造法の確立 -大量製造に向けた脱CO化装置の開発-

分担研究者 甲斐 俊哉 ニプロ株式会社 医薬品研究所 製剤研究室 室長
 研究協力者 西田 誠司 ニプロ株式会社 医薬品研究所 製剤研究室 主席研究員
 片山 直久 ニプロ株式会社 医薬品研究所 製剤研究室 主席研究員

研究要旨

Hb小胞体（HbV）の工業化に向け、改善が必要な脱CO工程について、検討を行った。具体的には、オキシジェニクス社より提供されたHbVを用い、大量製造に向けた脱CO化装置の開発を行った。前年度に報告したダイアライザーに光照射する脱CO化処理法について、本年度は操作条件を詳細に検討し、治験薬製造のためのパイロットプラントスケール（10 Lスケール以上）に対応した脱CO化装置を完成させた。



A. 目的

人工赤血球であるHb小胞体(HbV)の製造工程では、HbをCOが結合したCO体として安定化させ、粒径制御後にCOを除去して酸素が結合したOxy体へと変化させる方法を採用している。本試験では、パイロットプラントスケールに対応可能な装置を作成するため、ダイアライザーに光照射して脱COする方法について、処理工程の詳細な条件検討を行った。

B. 方法

オキシジェニクス社が製造したHbV分散液 200 mL([Hb]=2.5 g/dL)をダイアライザー(FB-50U：ニプロ社製)の内部ポート側に通過させ、外部ポート側には酸素ガス2 L/minにより酸素飽和された精製水（約2 L）を500 mL/minで循環させた。装置図はFig. 1に示す。

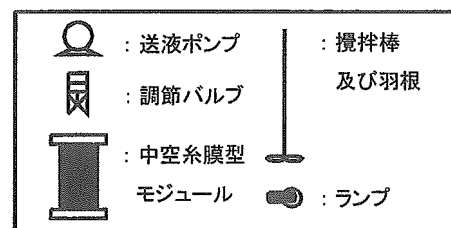
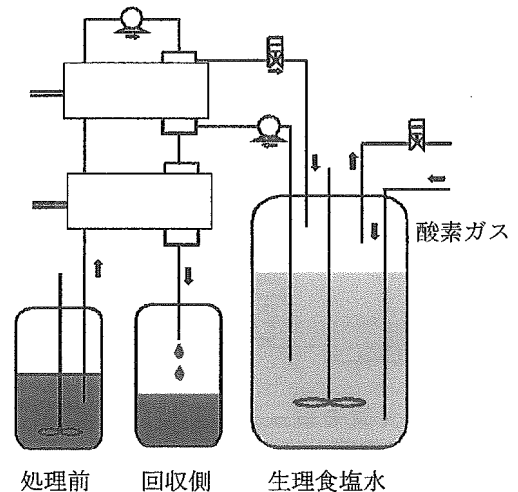


Fig. 1 ダイアライザーを用いた脱CO処理工程（酸素ガスを外部ポートに吹送）

C. 結果及び考察

HbV分散液のCO化率はEq. 1から算出した(Oxy化率 = 100 - CO化率)。Hb小胞体由来の濁度の補正のためCO体とDeoxy体の等吸収点波長408 nmと458 nmを結んだ直線をベースラインとし、その際のCO体の最大吸収波長419 nm、CO体とDeoxy体の等吸収点波長426 nmより $Q_s = E_s 419 / E_s 426$ とした。

Fig. 1の装置を用い、処理したHbV分散液の経時変化を以下のFig. 2に示す。

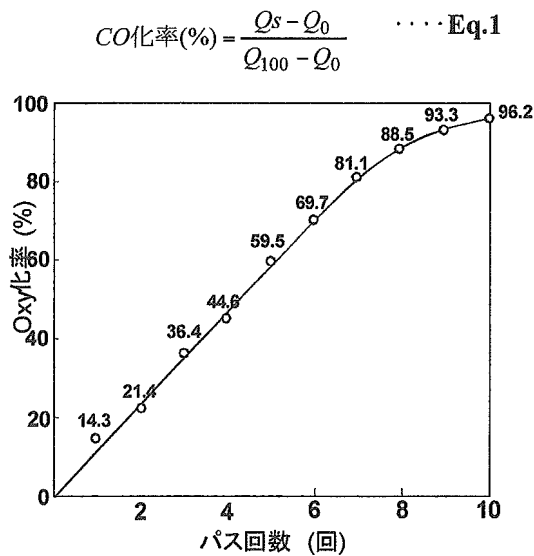


Fig. 2 Oxy 化率の経時変化

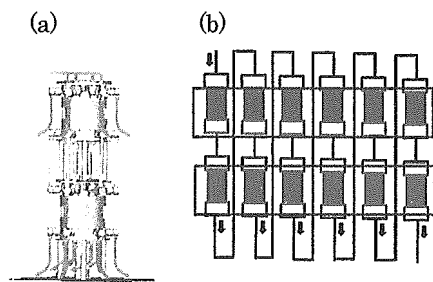


Fig. 3 大型モジュール装置外観図及び内部の構造説明

(a) 外観図

(b) モジュール内には 12 個のモジュールが直列接続されており、光照射される

Oxy化率は10回のパス回数で96%に達し、この結果に基づき、Fig. 1の装置を基本ユニットとして、Fig. 3の装置を考案し、完成させた。

本装置を、Fig. 4のシステムに組み込み、パイロ

ットプラントスケール(10 L)の製剤製造が可能になるものと考えられる。本システムの導入により4月以降にオキシジェニクス社にて製造が予定されている。

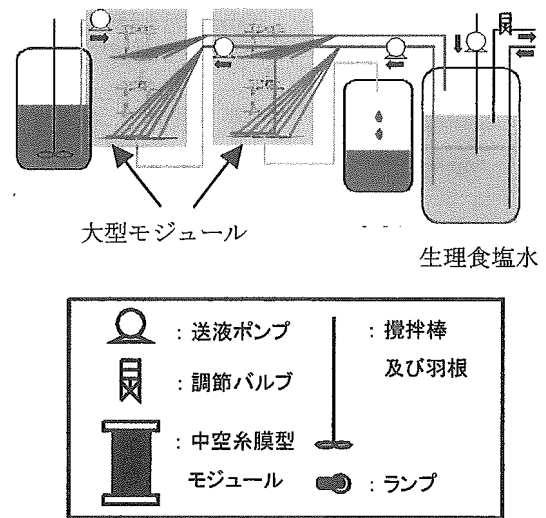


Fig. 4 治験薬製造用脱CO化システム図(案)

D. 結論

従来のHbV製造工程における脱CO化システムに比べ、(1)製剤の品質を損ねず、(2)液量変化に容易に対応でき、(3)モジュール数に応じて製造時間が設定できるシステム構築が終了した。

E. 健康危険情報

該当なし。

F. 研究発表

1. 学会発表

1. 甲斐俊哉、木田善規、福富一平、帆足洋平、片山直久、山本尚志、大川裕紀、弘津一郎、佐藤誠／人工酸素運搬体大量製造への取り組み／日本血液代替物学会／2005.6.6／早稲田大学国際会議場

G. 知的財産権の出願・登録状況

1. 甲斐俊哉、福富一平、木田善規、片山直久／特願2005-119057／人工酸素運搬体の脱一酸化炭素化された人工酸素運搬体、その医薬組成物及び脱一酸化炭素化装置

分担研究報告書

人工赤血球の安全性向上に関する研究

分担課題：(1) スケールアップした Hb 小胞体製造工程の確立と製剤の規格設定
(2) 各種動物を用いた安全性試験 (非臨床試験準備)

分担研究者 須賀裕子 株式会社オキシジェニクス 京都研究所 主席研究員
研究協力者 太田勝次 株式会社オキシジェニクス 横浜研究所 所長

研究要旨

(1) スケールアップした Hb 小胞体(HbV)の製造工程を確立し、その条件で製造された HbV の規格値の再検討を行った。(2) 上記 HbV 製造のスケールアップと接続して、臨床応用時の用法・用量の根拠とすべく、GLP (安全性) および信頼性保証下 (薬効、体内動態) の非臨床試験の予備検討を開始した。

1. スケールアップした Hb 小胞体製造工程の確立と製剤の規格設定

施し、その分析実測値をこれまでの暫定規格値と比較した。

A. 研究目的

Hb 小胞体(HbV)の安定供給を目的として、1 ロットでの製造量を増量し、そのスケールで安定して製造できる工程を確立する。

また、上記製造方法によって得られる HbV 物性値 (Hb 濃度、粒子径等) をスケールアップする前後で比較し、スケールアップした場合の規格値を検討する。

B. 研究方法

1. スケールアップした製造工程の確立

オキシジェニクス京都研究所内の HbV 製造設備において、1 ロットでの製造量を 3L から 5L まで段階的に増量させることを試みた。

2. 規格値の設定

スケールアップして製造した 2 ロットについて HbV の粒径、HbV 分散液の Hb 濃度等の分析を実

C. 結果及び考察

1. 製造スケールの増大

1 ロットでの製造量をこれまでの 3L から 5L へ増量することができた。

また、5L レベルでの安定した製造が可能となった。これらの結果を **Table 1** に示す。

2. 規格値の設定

スケールアップして製造した HbV について、2 ロット(Lot 10, 11)の粒子径、Hb 濃度等の分析実測値より安定した製造が確認された。また、これらの実測値は 3L スケール製造の HbV から設定した規格値の範囲内であり、平均値の比較においても大きな差はなかった(data not shown)。

Table 1. HbV の製造実績

	Lot 8	Lot 9	Lot 10	Lot 11
スケール	従来法	従来法	スケールアップ	スケールアップ
製造量 (L)	3.2	2.9	3.8	5.1
製造日	H17.4.15	H17.7.1	H17.8.4	H17.11.24

D. 結論

Hb 小胞体の製造工程のスケールアップを検討し、約 5-6L を製造することが可能となった。

2. 非臨床試験準備

A. 研究目的

Hb 小胞体(HbV)製造のスケールアップと接続して、臨床応用時の適切な用法・用量を設定することを目的として、GLP (安全性) および信頼性保証下 (薬効、体内動態) の非臨床試験の予備検討を行う。

B. 方法

厚生労働科学研究班でこれ迄に明らかにされてきた安全性/有効性の基礎知見を参考にし、また欧米で展開されている修飾Hbに関する文献、米国FDA-CBER, CDERの見解などの調査を行い、注意すべき項目を洗い出し、非臨床試験のプロトコル(案)を作成した。更に、本研究班の分担研究者、非臨床試験実施機関とも協議を重ね、具体案として策定した。

C. 研究結果と考察

HbVを輸血代替として使用する場合、数百ミリリ

ットルにも及ぶ大量投与を伴うことが想定されるので、一般的薬剤のための非臨床試験をそのまま使用する事は到底出来ない。協議を重ねた結果、HbVの性質を考慮した次の項目について、明らかにする必要があり、その備検討を開始した。

- ・実験動物種の選択
- ・HbVの各種測定系 (血液学、血液生化学等) における妨害の有無
- ・HbVが存在することで妨害される測定系について新規測定法の確立
- ・脂質類の毒性検討
- ・鉄解毒反応精査
- ・GLP理化学、Toxicokinetics / Pharmacokinetics 試験法の確立とプレバリデーション

D. 結論

臨床応用時の用法・用量の根拠とすべく、GLP (安全性) および信頼性保証下 (薬効、体内動態) の非臨床試験のプロトコルを決定し、予備検討を開始した。

E. 研究発表

学会発表

1. 高木智史/ヒトヘモグロビン小胞体開発の新局面 / 第12回日本血液代替物学会年次大会 / 2005.6.6-7 / 東京 早稲田大学
2. 山本学、堀之内宏久、渡辺真純、酒井宏水、武岡真司、勢司泰久、佐藤夏枝、須賀裕子、小林絃一、土田英俊/ビーグル犬50%脱血ショックモデルにおけるHb小胞体の蘇生効果と安全性評価 / 第12回日本血液代替物学会年次大会 / 2005.6.6-7 / 東京 早稲田大学
3. 酒井宏水、勢司泰久、佐藤夏枝、堀之内宏久、武岡真司、土田英俊、小林絃一/ヘモグロビン小胞体による50%出血ショック蘇生後の回復過程

／第12回日本血液代替物学会年次大会／
2005.6.6-7／東京 早稲田大学

4. 酒井宏水、勢司泰久、堀之内宏久、池田栄二、
武岡真司、土田英俊、小林紘一／ヘモグロビン小
胞体の単回投与1年後の血液生化学、組織病理学
的検討／第12回日本血液代替物学会年次大会／
2005.6.6-7／東京 早稲田大学

5. H. Sakai, Y. Seishi, K. Ohta, H. Horinouchi, E. Ikeda,
S. Takeoka, E. Tsuchida, K. Kobayashi /
Histopathological and plasma biochemical analyses
one year after bolus infusion of Hb-vesicles in Wistar
rats. / 10th International Symposium on Blood
Substitutes/ 2005.6.12-15/ Providence, RI/

6. H. Sakai, Y. Seishi, N. Satoh, H. Horinouchi, S.
Takeoka, E. Tsuchida, K. Kobayashi. / Fourteen days
observation after resuscitation from hemorrhagic

shock using Hb-vesicles suspended in recombinant
albumin in a rat model. / 10th International
Symposium on Blood Substitutes/ 2005.6.12-15/
Providence, RI/

7. M. Yamamoto, K. Kobayashi, H. Horinouchi, H.
Yamamoto, H. Sakai, S. Takeoka, Y. Suka, E.
Tsuchida. / Safety and effectiveness of hemoglobin
vesicles in 50% hemorrhage shock model in dog /
10th International Symposium on Blood Substitutes/
2005.6.12-15/ Providence, RI/

F. 知的財産権の出願・登録情報
当該なし

別添 5

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	刊行書店名	執筆者名
<i>Transfusion</i> 46 , 339-347 (2006) “Acute 40% exchange transfusion with Hb-vesicles (HbV) suspended in recombinant HSA solution: Degradation of HbV and erythropoiesis in rat spleen observed for 2 Weeks.”	2006 年	American Association of Blood Banks	H. Sakai H. Horinouchi M. Yamamoto E. Ikeda S. Takeoka M. Takaori E. Tsuchida K. Kobayashi.
<i>Eur. J. Cardio-thoracic Surg.</i> 28 , 39-42 (2005). “The sealing effect of fibrin glue against alveolar air leakage evaluated up to 48h ;comparison between different methods of application”	2005 年	Elsevier B.V.	M. Kawamura M. Gika Y. Izumi H. Horinouchi N. Shinya M. Mukai K. Kobayashi
<i>Am. J. Physiol. Lung Cellular Mol. Physiol.</i> 289 , 956-953 (2005). “Role of Rho-kinase in reexpansion pulmonary edema in rabbits”	2005 年	American Physiological Society	M. Sawahuji A. Ishizaka M. Kohno H. Koh S. Tasaka Y. Ishii K. Kobayashi
外科, 68 , 82-87 (2006) “外科医のための輸血医学講座 人工血液の現在と将来.”	2006 年	泰山堂書店	小林絃一
ハートナーシング, 18 , 965-969 (2005). “人工赤血球(人工酸素運搬体)の臨床応用”	2005 年	メディカ出版	小林絃一 山崎真敬 饗庭 了 四津良平 土田英俊
検査と技術, 33 , 879-881(2005). “人工酸素運搬体の開発 現状と将来展望.”	2005 年	医学書院	堀之内宏久 泉 陽太郎 小林絃一 土田英俊

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	刊行書店名	執筆者名
日本外科学会雑誌 106, 31-37 (2005). “外科領域における輸血と血液製剤の現状と展望. 7. 人工血液.”	2005 年	日本外科学会	小林絃一
Annual Review 呼吸器 2005. 152-155 (2005). III. 診断の進歩 “3. 細径気管支鏡.”	2005 年	中外医薬社	堀之内宏久 藤本博之 小林絃一
「医療用マテリアルと機能膜」, 第 5 章、pp 107-118, “人工赤血球”	2005 年 5 月	(株)シーエムシー出版	酒井宏水 宗 慶太郎 武岡真司 小林絃一 土田英俊
先端医療シリーズ 37 「人工臓器・再生医療の最先端」 第 16 章-4. pp. 279-286, “酸素輸液(人工赤血球)の臨床応用”	2005 年 11 月	寺田国際事務所 / 先端医療技術研究所	土田英俊 酒井宏水 小松晃之 小林絃一
「麻酔科診療プラクティス 18. 周術期の輸液・輸血療法」 pp. 270-273, “(トピックス)輸血製剤への新しい取り組み: 人工赤血球”	2005 年	文光堂	土田英俊 小林絃一
“Blood Substitutes” Ed. by Robert M. Winslow, Chapt. 44, pp. 514-522, “Hemoglobin-vesicles as a molecular assembly: Characteristics of preparation process and performances as artificial oxygen carriers.”	2006 年	Elsevier	H. Sakai K. Sou S. Takeoka K. Kobayashi E. Tsuchida
“Blood Substitutes” Ed. by Robert M. Winslow, Chapt. 46, pp. 532-539, “Albumin-heme: a synthetic heme-based oxygen carrier”.	2006 年	Elsevier	T. Komatsu Y. Huang H. Yamamoto H. Horinouchi K. Kobayashi E. 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	刊行書店名	執筆者名
<i>Artif. Cells Blood Substitutes Biotechnol.</i> 33 , 101-111 (2005). “Effects of hemoglobin vesicles on resting and agonist-stimulated human platelet in vitro.”	2005 年	Taylor & Francis, Inc.	S. Wakamoto M. Fujihara H. Abe M. Yamaguchi S. Takeoka E. Tsuchida H. Azuma H. Ikeda
<i>Artif Cells Blood Substitutes Biotechnol.</i> 34 , 1-10 (2006). “Interaction of hemoglobin vesicles, a cellular-type artificial oxygen carrier, with human plasma: Effects on coagulation, kallikrein-kinin, and complement.”	2006 年	Taylor & Francis, Inc.	H. Abe M. Fujihara K. Ikebuchi S. Takeoka E. Tsuchida H. Harashima H. Azuma H. Ikeda
<i>Drug Metab Pharmacokinet.</i> 20 , 309-323 (2005). “A molecular functional study on the interactions of drugs with plasma proteins.”	2005 年	日本薬物動態学会	M. Otagiri
<i>Drug Metab. Dispos.</i> 33 , 1911-1919 (2005). “Hydrolysis of angiotensin II receptor blocker prodrug olmesartan medoxomil by human serum albumin and identification of its catalytic active sites.”	2005 年	The American Society for Pharmacology and Experimental Therapeutics	S. F. Ma M. Anraku Y. Iwao K. Yamasaki U. Kragh-Hansen N. Yamaotsu S. Hirono T. Ikeda M. Otagiri
<i>J. Mol. Biol.</i> 353 , 38-52 (2005). “Structural basis of the drug-binding specificity of human serum albumin.”	2005 年	ELSEVIER	J. Ghuman P. A. Zunszain I. Petitpas A. A. Bhattacharya M. Otagiri S. Curry

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	刊行書店名	執筆者名
<i>Biochemistry</i> 44, 11122-11129 (2005). "Effect of nitric oxide in amyloid fibril formation on transthyretin - related amyloidosis."	2005 年	American Chemical Society	S. Saito Y. Ando M. Nakamura M. Ueda J. Kim Y. Ishima T. Akaike
<i>Biochem. Biophys. Res. Commun.</i> 334, 1322-1328 (2005). "The structure and function of oxidized albumin in hemodialysis patients: Its role in elevated oxidative stress via neutrophil burst."	2005 年	ELSEVIER	K. Mera M. Anraku K. Kitamura K. Nakajou T. Maruyama M. Otagiri M. Otagiri
<i>Biochim. Biophys. Acta.</i> 1725, 385-393 (2005). "Characterization of benzodiazepine binding site on human alpha1-acid glycoprotein using flunitrazepam as a photolabeling agent."	2005 年	ELSEVIER	V. T. Chuang M. Hijioka M. Katsuki K. Nishi T. Hara K. Kaneko M. Ueno A. Kuniyasu H. Nakayama M. Otagiri
<i>FEBS Lett.</i> 579, 3596-3600 (2005). "Cooperative effect of hydrophobic and electrostatic forces on alcohol-induced alpha-helix formation of alpha1-acid glycoprotein."	2005 年	Elsevier BV	K. Nishi Y. Komine N. Sakai T. Maruyama M. Otagiri
<i>J. Biochem. (Tokyo).</i> 137, 607-616 (2005). "CD36 is not involved in scavenger receptor-mediated endocytic uptake of glycolaldehyde- and methylglyoxal-modified proteins by liver endothelial cells."	2005 年	The Japanese Biochemical Society	K. Nakajou S. Horiuchi M. Sakai K. Hirata M. Tanaka M. Takeya T. Kai M. Otagiri

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	刊行書店名	執筆者名
<i>J. Neurochem.</i> 96 , 1051-1059 (2006). “Involvement of organic anion transporters in the efflux of uremic toxins across the blood-brain barrier.”	2006 年	Blackwell Science,	T. Deguchi K. Isozaki K. Yousuke T. Terasaki M. Otagiri
<i>Biochim. Biophys. Acta</i> 1747 , 81-88, (2005) “Effect of genetic variation on the thermal stability of human serum albumin.”	2005 年	Elsevier B.L	U. Kragh-Hansen S.saito K.Nishi M.Anraku M.Otagiri
<i>Hypertens. Res.</i> 28 , 973-980 (2005). "Oxidation and Carboxy Methy Lysine-Modification of Albumin : Possible Invement in the Progression of Oxidative Stress in Hemodialysis Patients."	2005 年	日本高血圧学会	K.Mera M.Anraku K.Kitamura K.Nakajou T.Maruyama M.Otagiri
<i>Thromb. Res.</i> 115 , 191-197, (2005). “Factor XII Shizuoka, a novel mutation (Ala392Thr) identified and characterized in a patient with congenital coagulation factor XII deficiency.”	2005 年	Pergamon Press	S. Oguchi K. Ishii T. Moriki, E. Takeshita M. Murata Y. Ikeda K. Watanabe
<i>Neurosci. Lett.</i> 374 , 132-135 (2005). “T280M and V249I polymorphisms of fractalkine receptor CX3CR1 and ischemic cerebrovascular disease.”	2005 年	Elsevier Scientific Publishers Ireland	H. Hattori D. Ito N. Tanahashi M. Murata I. Saito K. Watanabe N. Suzuki
<i>Blood Coagulation Fibrinolysis</i> 16 , 9-16 (2005) “Genetic analysis of hereditary factor X deficiency in a French patient of Sri Lankan ancestry: <i>in vitro</i> expression study identified Gly366Ser substitution as the molecular basis of the dysfunctional factor X.”	2005 年	Lippincott Williams And Wilkins	I. Isshiki R. Favier T. Moriki T. Uchida H. Ishihara P. Van Dreden M. Murata Y. 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	刊行書店名	執筆者名
<i>J. Epidemiol.</i> 5, 203-10 (2005). “Increased risk of obesity resulting from the interaction between high energy intake and the Trp64Arg polymorphism of the beta3-adrenergic receptor gene in healthy Japanese men.”	2005 年	Japan Epidemiological Association	K. Miyaki, S. Sutani H. Kikuchi I. Takei M. Murata K. Watanabe K. Omae
<i>J. Hum. Genet.</i> 50, 241-8 (2005). “Assessment of tailor-made prevention of atherosclerosis with folic acid supplementation: randomized, double-blind, placebo-controlled trials in each MTHFR C677T genotype.”	2005 年	Springer Tokyo	K. Miyaki M. Murata H. Kikuchi I. Takei T. Nakayama K. Watanabe K. Omae
<i>Thromb. Circ.</i> 13, 90-94 (2005). “PFA-100 による血小板凝集能測定.”	2005 年	メディカルレビュー社	高橋信一 村田 満
<i>Thromb. Circ.</i> 13, 20-24 (2005). “血小板機能と遺伝子多型（分子疫学的立場）”	2005 年	メディカルレビュー社	村田 満
日本医師会雑誌. 134(特別号)S316-S319, (2005) “血栓性血小板減少性紫斑病 わかりやすい免疫疾患.”	2005 年	日本医師会	鈴木美佐 村田 満
<i>Circ. Res.</i> , 97, e104-14 (2005). “Carbon monoxide from heme oxygenase-2 is a tonic regulator against NO-dependent vasodilatation in the adult rat cerebral microcirculation.”	2005 年	American Heart Association	M. Ishikawa M. kajimura T. Adachi K. Maruyama N. Makino N. Goda T. Yamaguchi E. Sekizuka M. Suematsu
<i>Antioxid Redox Signal.</i> , 7, 788-794 (2005) “Hydrogen sulfide as an endogenous modulator of biliary bicarbonate excretion in the rat liver.”	2005 年	Mary Ann Liebert, Inc.,	K. Fujii T. Sakuragawa M. Kashiba Y. Sugiura M. Kondo K. Maruyama N. Goda Y. Nimura M. Suematsu

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	刊行書店名	執筆者名
<i>Am. J. Physiol. Heart Circ. Physiol.</i> 288 , H1885-H1892 (2005). “Oxygen transport by low and normal P ₅₀ Hb-vesicles in extreme hemodilution.”	2005 年	American Physiological Society	P. Cabrales H. Sakai A. G. Tsai S. Takeoka E. Tsuchida M. Intaglietta
<i>Crit. Care Med.</i> 33 , 806-812 (2005). “New generation of hemoglobin-based oxygen carriers evaluated for oxygenation of critically ischemic hamster flap tissue.”	2005 年	American Thoracic Society,	C. Contaldo J. Plock H. Sakai S. Takeoka E. Tsuchida M. Leuing A. Banic D. Erni
<i>Am. J. Physiol. Heart Circ. Physiol.</i> 288 , H2897-H2903 (2005). “Oxygen Release from low and normal P ₅₀ Hb-vesicles from Transiently Occluded Arteriole in the Hamster Window Model.”	2005 年	American Physiological Society	H. Sakai P. Cabrales A. G. Tsai M. Intaglietta E. Tsuchida
<i>Am. J. Physiol. Heart Circ. Physiol.</i> 289 , H2624-H2631 (2005). “Is the Hb in Hb-vesicles infused for isovolemic hemodilution necessary to improve oxygenation in critically ischemic hamster skin?”	2005 年	American Physiological Society	A. Plock C. Contaldo H. Sakai E. Tsuchida M. Leunig A. Banic M. D. Menger D. Erni
<i>Artif. Cells Blood Substitutes Biotechnol.</i> 33 , 101-11 (2005). “Effects of hemoglobin vesicles on resting and agonist-stimulated human platelets in vitro.”	2005 年	Taylor & Francis, Inc.	S. Wakamoto M. Fujihara H. Abe M. Yamaguchi H. Azuma H. Ikeda S. Takeoka E. Tsuchida
<i>Bioconjugate Chem.</i> 16 , 23-26 (2005). “Human serum albumin bearing covalently attached iron(II) porphyrins as O ₂ -binding sites”	2005 年	American Chemical Society	W. M. Wang T. Komatsu A. Nakagawa E. 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	刊行書店名	執筆者名
<i>J. Am. Chem. Soc.</i> 127 , 15933–15942 (2005). “O ₂ and CO binding properties of artificial hemoproteins formed by complexing iron protoporphyrin IX with human serum albumin mutants”.	2005 年	American Chemical Society	T. Komatsu N. Ohmichi A. Nakagawa P. A. Zunszain S. Curry E. Tsuchida
<i>Biomacromolecules</i> 6 , 3397–3403 “Albumin clusters: structurally defined protein tetramer and oxygen carrier including thirty-two iron(II) porphyrins”.	2005 年	American Chemical Society	T. Komatsu Y. Oguro A. Nakagawa E. Tsuchida
<i>Bioconjugate Chem.</i> 17 , 146–151 (2005) “Human serum albumin hybrid incorporating tailed porphyrinatoiron(II) in the $\alpha, \alpha, \alpha, \beta$ -conformer as an O ₂ -binding site”.	2005 年	American Chemical Society	A. Nakagawa T. Komatsu M. Iizuka E. Tsuchida
<i>Bioconjugate Chem.</i> (2006) in press. “Poly(ethylene glycol) Conjugated Human Serum Albumin Including Iron Porphyrins: Surface Modification Improves the O ₂ -Transporting Ability.”	2006 年	American Chemical Society	Y. Huang T. Komatsu R. M. Wang A. Nakagawa E. Tsuchida
バイオサイエンスとインダストリー 63 , 571-572, (2005) “目でみるバイオ「微小血管内を均一に流れる人工赤血球とその運命」”	2005 年	バイオインダストリー協会	酒井宏水 土田英俊
臨床麻酔 29 , 721-726 (2005). “人工赤血球・人工血小板の開発の現状”	2005 年 4 月	真興交易(株)	武岡真司
In: “Microvascular Biology and Pathology. Vol. 2.” Ed. by David Shepro. pp. 1095-1103. “Blood Substitutes' Efficacy: Microvascular and Theological Determinants.”	2006 年	Elsevier	A.G. Tsai P. Cabrales H. Sakai M. Intaglietta
<i>Clin. Hemorheol. Microcirc.</i> 34 , 335-340 (2006). “Performances of PEG- modified hemoglobin-vesicles as artificial oxygen carriers in microcirculation.”	2006 年	IOS Press	H. Sakai E. 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	刊行書店名	執筆者名
人工血液 13, 12-18 (2005) “人工血液運搬体政策に関する基本的留意事項 (案) を解説する。”	2005 年	日本血液代替物学会	高折益彦

その他刊行物

- 1) *Chemistry World*, 12, 18 (2005), Royal Society of Chemistry, “Albumin complex engineered for artificial blood”
- 2) 日刊工業新聞「血液型照合なしで大量使用 酸素輸液の用途に」(H17. 09. 26)
- 3) 日刊工業新聞「人工酸素運搬体 実証プラント建設 ニプロが 200規模」(H17. 10. 25)
- 4) 日刊工業新聞「大学発ベンチャーの挑戦 75 献血血液で酸素輸液 早慶のシーズ事業化」(H17. 12. 27)