

Table 2 動的光散乱法による粒子径測定結果

製造番号	中心粒子径 (nm)	
	ガウス型分布	バイモダル分布
Lot. 4-38	279.5	270.7
Lot. 5-21	279.9	269.8
Lot. 5-55	283.6	265.7

次に、レーザー回折式粒度分布測定を実施した結果を Fig. 8 に示した。 Lot.4~7 における HbV の粒度分布は 0.17~0.45 μ m 付近のいずれも単一ピークが得られ、ほぼ粒子径の均一な製剤が得られているものと判断された。

D. 結論

4 ロットのいずれの試料においても均一な粒径の製剤が調製されていることが判明した。

20. Hb小胞体の非臨床試験のための準備

20-1. カニクイザルへのHb小胞体単回負荷投与試験

A. 研究目的

Hb小胞体(HbV)の非臨床試験を開始するための前準備として、霊長類を対象とした安全性に関する予備的な知見を得ることを目的とし、カニクイザルへのHbV単回負荷投与試験を行った。

B. 研究方法

HbVの生理食塩水分散液 (Hb濃度: 10g/dL; 5, 10, 20mL/kg 体重の3用量)、あるいは対照として生理食塩水 (20mL/kg 体重) を正常雄性カニクイザルの前腕橈側皮静脈内にインフュージョンポンプを用

いて5 mL/min の速度で投与した。

観察、検査項目

一般状態、摂餌量、体重、血圧、尿検査、血液学的検査 (血小板、凝固、綿溶系検査含)、血液生化学的検査について投与2週間後まで経時的に評価し、最終剖検時には器官重量、骨髓検査、病理組織学的検査を実施した。また、Toxicokinetics として血漿中Hb濃度 (HbV由来) の測定を行った。

C. 結果及び考察

カニクイザルにHbVを単回静脈内投与後、血漿中Hb濃度 (HbV由来) を測定し、最終消失相の半減期を算出した。その結果、半減期は10 mL/kg で2.8日、20 mL/kg では2.9日であった。このうち非メト化Hb画分の消失半減期については10 mL/kg で約15時間と見積もられ、救命救急臨床における有用性が示唆された。

HbV 10mL/kg および20mL/kg 投与群の血清コレステロールが投与7日後および13日後に高値を示した(Fig.1)。HbVの脂質成分の代謝分解に起因した変化と推察される。一方、大量投与であるにもかかわらず、血小板数と血小板機能 (出血時間測定にてスクリーニング) に殆ど影響を及ぼさないことが明らかとなった(Fig.2)。

HbV 20mL/kg 投与群の3、7、13日後に、血清フェリチンが対照群に比し有意な高値を示した (Fig.3)。Hb代謝に基づく誘導性変化と考えられる。

D. 結論

カニクイザルにHbVを単回負荷投与 (5, 10, 20mL/kg 体重) し、2週間の経過観察においてみられた主な項目は、血清コレステロール濃度 (中・高用量で高値)、血清フェリチン濃度 (高用量で高値) であった。また、血小板数、血小板機能の変化は殆ど観察されなかった。

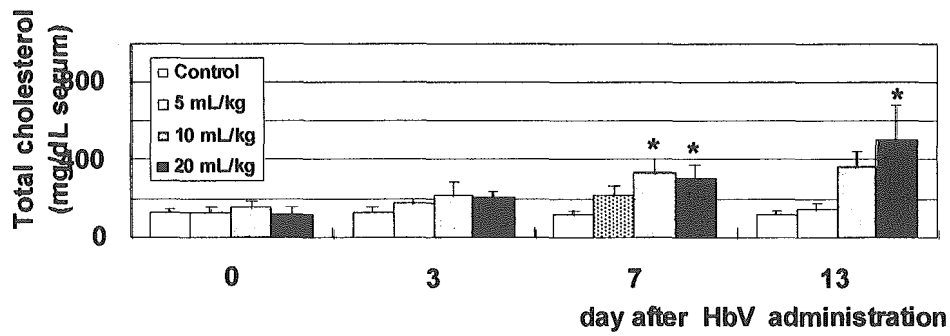


Fig. 1 Serum cholesterol levels after single intravenous administration of HbV to male cynomolgus monkeys. *: significantly different from control value ($p < 0.05$)

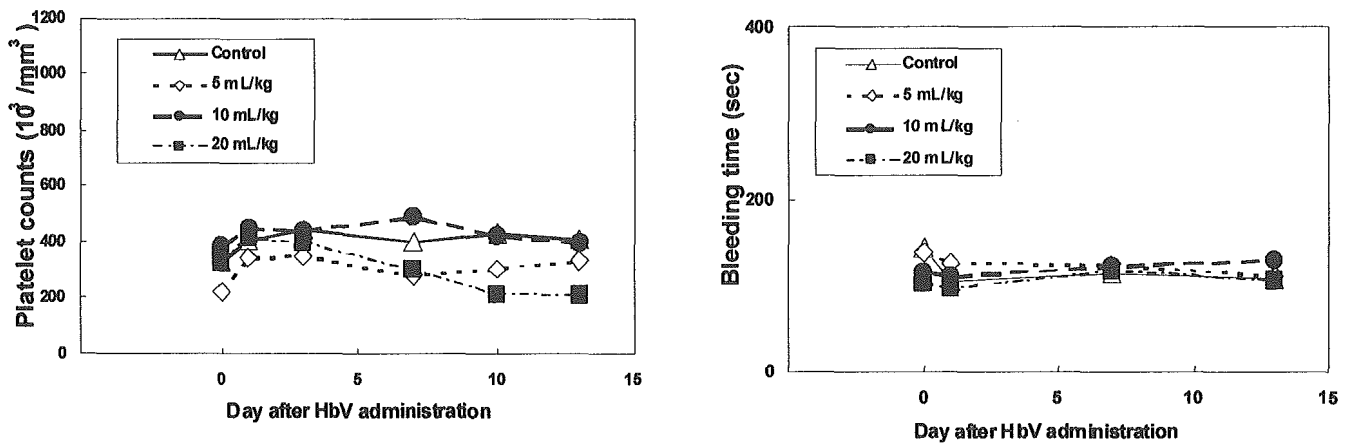


Fig. 2. Platelet counts and bleeding time after single intravenous administration of HbV to male cynomolgus monkeys

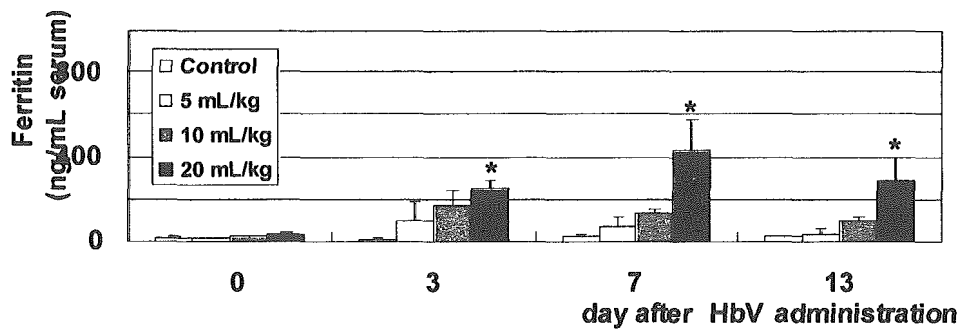


Fig. 3 Serum ferritin levels after single intravenous administration of HbV to male cynomolgus monkeys. *: significantly different from control value ($p < 0.05$)

20-2. 非臨床試験プロトコールの検討

A. 研究目的

HbV製造のスケールアップとGMP基準での製造に接続し、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った。

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HbVの安全性/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ール(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難しい。協議を重ねた結果、HbVの性質を考慮した下記の項目について、明らかにする必要があり、その予備検討を開始した。

- ・ 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ールを決定し、予備検討を開始した。これまでに得られた所見や情報収集の結果、各種の留意点を踏まえて、非臨床試験デザインを考案することができた。平成18年度には、GMP基準で製造したHbVを使用して非臨床試験を本格的に開始する予定である。

2 1. 人工酸素運搬体(人工赤血球)の前臨床試験法および治験計画作製に関する研究

A. 研究目的

平成15年度では各研究者が実験系において使用する動物の種類、人工酸素運搬体(Hb小胞体:HbV)の使用量等を実地臨床で使用される量を想定して検討することを目的とした。また国内外の研究施設と交流を行い、将来的にこのような人工酸素運搬体を臨床で使用する際の条件、またそれに到達するまでの過程において行うべき前臨床試験について検討することを目的とした。平成16年度においては引き続き国内外の研究施設と連絡をとるとともに製品の無菌性を検証することを目的とした。平成17年度では国内の救急部を対象にHbVの活用度の調査をした。またHbVの物理・化学・生物学的性格の基本となる条件、製造上の必要事項、特にその製造物の安定性、均一性、無菌性、ならびに製造過程における倫理上順守すべき基本的留意事項を作成することを目的とした。

B. 研究方法

前臨床試験にて検討すべき項目、方法、あるいはHbVの活用度などは主としてアンケート調査方法にて行った。研究班内での研究計画への助言は班会議の席のみならず、現地赶赴して行った。また細菌学的検討は各サンプル毎に好氣的、嫌氣的

培養を行い検討した。HbV 製造の基本的留意事項の作成には日本血液代替物学会の理事会、および、総会、ならびにパネルディスカッションで審議した。

C. 研究結果

前臨床試験での HbV 使用量については HbV の薬物力学的性格上、また将来臨床での使用状況を考慮して、5~10 ml/kg の血液交換、あるいは 40 ml/kg の出血性ショックを想定した使用量を基準とすることに纏められた。国内外の研究施設との交流からは HbV の使用は専ら出血に対しての使用であり、赤血球よりも小さな HbV の粒子サイズを利用した臨床応用などは認められなかった。一方、体外循環での回路内充填液としての使用などが認められた。細菌学的検索では一時期、サンプルからグラム陽性菌が検出されたことがあった。しかし製造過程において作製回路を完全滅菌し、また特殊フィルターを用いるようになってからは以後検出されなくなった。HbV 製造の基本的留意事項を導入することに関しては上記の検討会以外にも、各有識者と個人的な検討を重ねた結果、ほぼ満足すべき基準案を得ることができた。ただ HbV 単位容量あたりの酸素含有量を規定することは十分な了解が得られなかった。

D. 考察

国内外の研究者との交流から得られた意見と本研究班として進めてきた前臨床試験での計画とにほとんど差を認めることなく、交流の成果はあったものと思われた。HbV の無菌性を保ったことによりすべての前臨床試験は人為的誤謬なく行うことが出来た。また HbV 製造の基本的留意事項の完成により HbV 作製の GMP を確定することが出来た。

E. 結論

前臨床試験はほぼ完了していると評価された。しかしなお一部確認をすべき数点が認められた。細菌学的な問題は一部 HbV に認められたが、その後はロット毎検査を行い、完全無菌状態を維持することが出来た。なお、平成 16 年度からの生産過程ではすべて GLP 基準に基づく生産方法に変えられ、無菌状態は確実な状態に保たれた。HbV 製造の基本的留意事項案もその後幾つかの意見が寄せられたが特に根本的な変更を強いられるところなく、公表された(文献)。以上の結果から次期開発段階としての臨床第 I 相試験への前進が確立された。

(文献) 高折益彦. “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. *人工血液* 13, 12-18 (2005)

2 2 . 研究発表 (2003.4~2006.3)

A. 小林 紘一 (主任研究者)

1. 論文発表

1. K. Kobayashi. Artificial blood. *Nippon Geka Gakkai Zasshi*. **106**, 31-37 (2005).
2. Y. Huang, T. Komatsu, H. Yamamoto, H. Horinouchi, K. Kobayashi, E. Tsuchida. Safety evaluation of an artificial O₂ carrier as a red blood cell substitute by blood biochemical tests and histopathology observations. *ASAIO J.* **50**, 525-529 (2004).
3. A. Yoshizu, Y. Izumi, S. Park, H. Sakai, S. Takeoka, H. Horinouchi, E. Ikeda, E. Tsuchida, K. Kobayashi. Hemorrhagic shock resuscitation with an artificial oxygen carrier, hemoglobin vesicle, maintains intestinal perfusion and suppresses the increase in plasma tumor necrosis factor-alpha. *ASAIO J.* **50**, 458-463 (2004).
4. T. Goto, A. Ishizaka, F. Kobayashi, M. Kohno, M. Sawafuji, S. Tasaka, E. Ikeda, Y. Okada, I. Maruyama, K. Kobayashi. Importance of tumor necrosis factor-alpha cleavage process in post-transplantation lung injury in rats. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* **170**, 1239-1246 (2004).
5. H. Sakai, H. Horinouchi, Y. Masada, S. Takeoka, M. Takaori, K. Kobayashi, E. Tsuchida. Metabolism of hemoglobin-vesicles (artificial oxygen carriers) and their influence on organ functions in a rat model." *Biomaterials* **25**, 4317-4325 (2004).
6. H. Sakai, Y. Masada, H. Horinouchi, E. Ikeda, K. Sou S. Takeoka, M. Suematsu, K. Kobayashi, E. Tsuchida "Physiologic capacity of reticuloendothelial system for degradation of hemoglobin-vesicles (artificial oxygen carriers) after massive intravenous doses by daily repeated infusions for 14 days. *J. Pharmacol. Exp. Ther.* **311**, 874-884 (2004).
7. Y. Hunag, T. Komatsu, H. Yamamoto, H. Horinouchi, K. Kobayashi, E. Tsuchida. Exchange transfusion with entirely synthetic red-cell substitute albumin-heme into rats: Physiological responses and blood biochemical rests. *J. Biomed. Mater. Res.* **71A**, 63-69 (2004).
8. T. Komatsu, H. Yamamoto, Y. Huang, H. Horinouchi, K. Kobayashi, E. Tsuchida, Exchange transfusion with synthetic oxygen-carrying plasma protein "Albumin-Heme" into an acute anemic rat model after seventy-percent hemodilution.. *J. Biomed. Mater. Res.* **71A**, 644-651 (2004).
9. Y. Hunag, T. Komatsu, H. Yamamoto, H. Horinouchi, K. Kobayashi, E. Tsuchida. Safety evaluation of artificial O₂-Carrier as red cell substitute "Albumin-Heme" by blood biochemical Tests and histopathology observations. *ASAIO J.* **50**, 525-529 (2004).
10. M. Sawafuji, A. Ishizaka, M. Kohno, H. Koh, S. Tasaka, Y. Ishii, K. Kobayashi K. Role of Rho-kinase in reexpansion pulmonary edema in rabbits. *Am. J. Physiol. Lung Cell Mol. Physiol.* **289**, L946-53 (2005).
11. M. Kawamura, M. Gika, Y. Izumi, H. Horinouchi, N. Shinya, M. Mukai, K. Kobayashi. The sealing effect of fibrin glue against alveolar air leakage evaluated up to 48 h; comparison between different methods of application. *Eur. J. Cardiothorac. Surg.* **28**, 39-42 (2005).
12. 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).
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)

14. 土田英俊、宗慶太郎、酒井宏水、小松晃之、武岡真司、堀之内宏久、末松誠、小林絃一. 酸素輸液(人工赤血球)の安全度と体組織への酸素供給. *麻酔* **53** (増刊号) S55-S66 (2003).
15. 土田英俊、酒井宏水、武岡真司、宗慶太郎、小林絃一. 酸素輸液(人工赤血球). *医学のあゆみ* **205**, 558-566 (2003).
16. K. Kobayashi, H. Horinouchi, M. Watanabe, Y. Izumi, Y. Teramura, A. Nakagawa, Y. Huang, K. Sou, H. Sakai, T. Komatsu, S. Takeoka, E. Tsuchida. "Safety and Efficacy of Hemoglobin-Vesicles and Albumin-Hemes". In: *Artificial Oxygen Carrier: Its Front Line*, Keio University International Symposia for Life Sciences and Medicine Vol.12, pp. 1-21, Eds. by K. Kobayashi, E. Tsuchida, and H. Horinouchi. Springer-Verlag Tokyo (2005).
17. H. Sakai, K. Sou, S. Takeoka, K. Kobayashi, E. Tsuchida. "Hemoglobin-vesicles (HbV) as artificial oxygen carriers". In: *Artificial Oxygen Carrier: Its Front Line*, Keio University International Symposia for Life Sciences and Medicine Vol.12, pp. 135-168, Eds. by K. Kobayashi, E. Tsuchida, and H. Horinouchi. Springer-Verlag Tokyo (2005).
18. E. Tsuchida, H. Sakai, T. Komatsu, S. Takeoka, Y. Huang, K. Sou, A. Nakagawa, Y. Teramura, and K. Kobayashi. Oxygen infusions (Hemoglobin-vesicles and Albumin-hemes) based on nano-molecular sciences. *Polymers Adv. Technol.* **16**, 73-83 (2005).
19. 小林絃一、山崎真敬、饗庭了、四津良平、土田英俊. *ハートナーシング*, **18**, 965-969 (2005).
20. 堀之内宏久、泉陽太郎、小林絃一、土田英俊. 人工酸素運搬体の開発 現状と将来展望. *検査と技術*, **33**, 879-881 (2005).
21. 小林絃一. 外科領域における輸血と血液製剤の現状と展望 人工血液. *日本外科学会雑誌* **106**, 31-37 (2005).
22. 堀之内宏久、藤本博之、小林絃一. 細径気管支鏡/ *Annual Review 呼吸器* **2005**, 152-155 (2005).
23. 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).
24. 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. 寺田国際事務所 / 先端医療技術研究所 (2005).
25. 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. 文光堂 (2005).
26. 小林絃一. 外科医のための輸血医学講座 人工血液の現在と将来. *外科*, **68**, 82-87 (2006).
27. 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).
28. 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).
29. 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. 小林絃一 / (会長講演) 青年期を迎える日本呼吸器外科学会 / 第 20 回日本呼吸器外科学会 / 2003.5.8 / 東京
2. 小林絃一 / (会長講演) 人工酸素運搬体の開発 / 第 56 回日本胸部外科学会 / 2003.11.20 / 東京
3. 小林絃一 / (イブニングセミナー) 人工酸素運搬体の臨床応用を目指して / 第 12 回日本形成外科学会基礎学術集会 / 2003.10.9 / 東京
4. 堀之内 宏久、泉陽太郎、渡辺真純、武岡真司、小松晃之、酒井宏水、土田英俊、小林絃一 / 臨床応用を目指した人工酸素運搬体の開発研究：現状と展望 / 第 8 回 日本心臓血管麻酔学会 学術大会・総会 / 2003. 9. 27-28 / 奈良県新公会堂
5. 酒井宏水、武岡真司、堀之内宏久、小林絃一、土田英俊 / 人工赤血球 (ヘモグロビン小胞体) の反復投与による安全度評価 / 第 41 回日本人工臓器学会大会 / 2003.10.30 - 11.1 / 仙台市民会館
6. H. Sakai, K. Sou, S. Takeoka, H. Horinouchi, K. Kobayashi, E. Tsuchida. / Physicochemical properties of Hb-vesicles (HbV) and their O₂ transporting efficiency in vivo. / 7th International Symposium on Polymers for Advanced Technologies / 2003.9.21-24 / Fort Lauderdale, Florida
7. H. Sakai, K. Sou, S. Takeoka, K. Kobayashi, E. Tsuchida. / Rheological properties of PEG-modified Hb-vesicles (HbVs) and their oxygen-transporting capacity in vivo. / The Spring 2004 ACS National Meeting / March 28-April 1, 2004 / Anaheim, CA, USA
8. H. Sakai, K. Sou, S. Takeoka, K. Kobayashi, E. Tsuchida. Rheological Properties of PEG-modified Hb-vesicles (HbVs) and their oxygen-transporting capacity in vivo. / The 9th Liposome Research Days Conference / May 11-15, 2004 / Hsinchu, Taiwan
9. E. Tsuchida, H. Sakai, H. Horinouchi, S. Takeoka, K. Kobayashi. / Hemoglobin-vesicles as oxygen carriers: influence on phagocytic activity and histopathological changes in reticuloendothelial system. / The 9th Liposome Research Days Conference / May 11-15, 2004 / Hsinchu, Taiwan
10. 堀之内宏久、小林絃一、渡辺真純、泉陽太郎、山本学、藤本博行、土田英俊、武岡真司、酒井宏水、小松晃之、山本尚志 / 人工酸素運搬体の開発 / 第 52 回日本輸血学会総会 / 2004. 6.23-25 / 札幌コンベンションセンター
11. 酒井宏水、堀之内宏久、武岡真司、小林絃一、土田英俊 / ヘモグロビン小胞体による 40%血液交換後の回復過程 / 第 11 回日本血液代替物学会 / 2004.7.13-14 / 札幌市
12. 酒井宏水、山本学、堀之内宏久、武岡真司、小林絃一、土田英俊 / 人工赤血球(ヘモグロビン小胞体)による 40%血液交換後の回復過程 / 第 42 回日本人工臓器学会大会 / 2004.10.5-7 / 東京
13. 小林絃一 / 生体内における酸素移動と低酸素症に対する対応 / 第 11 回日本血液代替物学会 / 2004.7.13-14 / 札幌市
14. 堀之内宏久、山本学、藤本博行、泉陽太郎、渡辺真純、小林絃一 / 各種ショックに対する Fluid Resuscitation の新しい展開 ヘモグロビン小胞体(HbV,ヘモグロビン胞埋型リポソーム)の出血性ショックにおけるショック蘇生効果 / 日本救急医学会 / 2004.10.27-29 / 幕張メッセ
15. 小林絃一 / 人工酸素運搬体ヘモグロビン小胞体 (hemoglobin vesicle, HbV) およびアルブミン・ヘムの開発状況 / 第 42 回人工臓器学会 / 2004.10.5-7 / 東京
16. 小林絃一 / 安全な人工赤血球をつくる / 人工血液をつくる / 2005.2.11 / 慶應義塾大学北里記念講堂
17. 堀之内宏久、羽藤泰、黒田浩章、塚田紀理、藤

- 本博行、山本学、泉陽太郎、江口圭介、渡辺真純、川村雅文、小林絃一、神谷一徳、川久保雅祥/ 胸壁切除に対する再建症例の検討 胸壁再建症例はQOLが低下するか/ 第105回日本外科学会定期学術集会/ 2005.5.11-13/ 名古屋
18. 酒井宏水、宗慶太郎、武岡真司、堀之内宏久、小林絃一、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
 19. 酒井宏水、堀之内宏久、武岡真司、小林絃一、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/ 浦安
 20. 堀之内宏久、黒田浩章、神谷一徳、羽藤泰、川久保雅祥、塚田紀理、藤本博行、竹内健、泉陽太郎、江口圭介、渡辺真純、川村雅文、小林絃一/ 再発肺癌に対する外科的治療/ 第22回日本呼吸器外科学会総会/ 2005.6.2-4/ 京都
 21. 堀之内宏久、黒田浩章、神谷一徳、羽藤泰、川久保雅祥、塚田紀理、藤本博行、泉陽太郎、江口圭介、渡辺真純、川村雅文、澤藤誠、小林絃一/ 食道癌気管浸潤に対するステント治療/ 第28回日本呼吸器内視鏡学会総会/ 2005.6.9-10/ 東京都新宿区
 22. 山本尚志、堀之内宏久、山本学、小林絃一、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/ 2005.6.6-6.7/ 早稲田大学
 23. 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/ 2005.6.6-6.7/ 早稲田大学
 24. 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、小林絃一/ 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/ 2005.6.6-6.7/ 早稲田大学
 25. 泉陽太郎、山本学、竹内健、渡辺真純、堀之内宏久、寺村祐治、酒井宏水、武岡真司、土田英俊、小林絃一/ 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/ 2005.6.6-6.7/ 早稲田大学
 26. 堀之内宏久、山本尚志、小林絃一、小松晃之、土田英俊/ 赤血球代替物の適応 人工酸素運搬体による腫瘍酸素加と放射線治療効果増強について 実験的検討/ 第12回日本血液代替物学会年次大会/ 2005.6.6-6.7/ 早稲田大学
 27. 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/ 赤血球代替物の安全性 ヘモグロビン小胞体による50%出血ショック後の回復過程/ 第12回日本血液代替物学会年次大会/ 2005.6.6-6.7/ 早稲田大学
 28. 小林絃一/ 人工酸素運搬体の製造に関するガイドラインの策定 血液代替物学会の取り組みと役割/ 第12回日本血液代替物学会年次大会/ 2005.6.6-6.7/ 早稲田大学
 29. K. Kobayashi The Efficacy of Hemoglobin-Vesicle, An Artificial Oxygen Carrier, In Hemorrhagic Shock / ASAIO 51st Annual Conference/ Jun, 2005/ Washington, USA
 30. 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
 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. 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
33. 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
34. 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
35. 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
36. 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
37. 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
38. 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
39. 小林紘一 / 日本胸部外科学会の進むべき方向 / 第58回日本胸部外科学会定期学術集会 / 2005.10.5-7 / 岡山
40. 堀之内宏久、山本尚志、小林紘一、小松晃之、土田英俊 / 人工酸素運搬体投与による放射線抗腫瘍効果増強についての実験的検討 / 第43回日本癌治療学会総会学術集会 / 2005.10.25-27 / 名古屋
41. 堀之内宏久、塚田紀理、神谷一徳、川久保雅祥、黒田浩章、朝倉啓介、池田達彦、泉陽太郎、江口圭介、渡辺真純、川村雅文、小林紘一 / 肺癌気管支形成症例の再発様式についての臨床的検討 / 第46回日本肺癌学会総会 / 2005.11.25-26 / 幕張メッセ
42. 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
43. 小林紘一、堀之内宏久、酒井宏水、土田英俊 / 日本発の人工臓器 基盤技術の創出と開発の現況 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
44. 小林紘一 / 人工赤血球の臨床応用へ向けて / 人工血液をつくる / 2006.2.11 / 日本科学未来館

B. 池田 久實 (分担研究者)

1. 論文発表

1. 阿部英樹、藤原満博、東寛、池田久寛. “リポソームと補体系との相互作用” *人工血液* **11**, 151-160 (2003).
2. Y. Yamada-Ohnishi, H. Azuma, N. Urushibara, M. Yamaguchi, M. Fujihara, T. Kobata, H. Ikeda. Cytotoxic difference of T cells expanded with anti-CD3 monoclonal antibody in the presence and absence of anti-CD28 monoclonal antibody. *Stem Cells Development*. **13**, 315-322 (2004).
3. 漆原範子、山田淑子、宮崎孔、山口美樹、村橋秀明、関本達也、佐藤進一郎、加藤俊明、藤原満博、東寛、池田久寛. Edstein-Barr virus 特異的 CD4 陽性 bulk cytotoxic T lymphocytes の ex vivo 増幅と解析. *Jpn. J. Transfusion Medicine*. **50**, 588-595 (2004).
4. 伊藤のぞみ、佐藤典宏、茂木祐子、荒関みき、山本定光、東寛、池田久寛、宮崎保. 臍帯血凍結保存状態に関する保管検体による評価の有用性の検討. *Jpn. J. Transfusion Medicine*. **50**, 620-625 (2004).
5. S. Wakamoto, M. Fujihara, N. Urushibara, K. Morishita, S. Kaneko, H. Yasuda, H. Takayama, S. Yamamoto, H. Azuma, H. Ikeda. Heterogeneity of platelet responsiveness to anti-CD36 in plasma associated with adverse transfusion reactions. *Vox Sang.* **88**, 41-51 (2005).
6. S. Wakamoto, M. Fujihara, H. Abe, M. Yamaguchi, S. Takeoka, E. Tsuchida, H. Azuma and H. Ikeda. Effects of aemoglobin vesicles on resting and agonist-stimulated human platelet in vitro. *Artif. Cells Blood Substit. Biotechnol.* **33**, 101-111 (2005).
7. H. Abe, M. Fujihara, K. Ikebuchi, S. Takeoka, E. Tsuchida, H. Harashima, H. Azuma, H. Ikeda. Interaction of aemoglobin vesicles, a cellular-type artificial oxygen carrier, with human plasma:

Effects on coagulation, kallikrein-kinin, and complement. *Artif. Cells Blood Substit. Immobil. Biotechnol.* **34**, 1-10 (2006).

(総説、著書など)

8. 阿部英樹、東寛、平山順一、池田久寛. ウィルス不活化の現状と課題. *人工血液* **12**, 104-113 (2004).
9. 東寛、池田久寛. 血液事業の新しい動きー8項目の安全強化対策についてー. *人工血液* **13**, 6-12 (2005).

2. 学会発表

1. 阿部英樹、他 / ヘモグロビン小胞体投与によるラット末梢血液細胞および補体への影響 / 第 51 回 日本輸血学会総会 / 2003.5.29-31 / 北九州市
2. 阿部英樹、他 / ヘモグロビン小胞体 (HbV) 投与がラット免疫系に及ぼす影響 / 第 11 回日本血液代替物学会総会 / 2004.7.13-14 / 札幌市
3. 東 寛、池田久寛 / ヘモグロビン小胞体が免疫系に及ぼす影響について / 第 12 回日本血液代替物学会総会 / 2005.6.6-7 / 東京
4. 阿部英樹 / 人工酸素運搬体とウイルス・プロセスバリデーション / 第 12 回日本血液代替物学会総会 / 2005.6.6-7 / 東京
5. 阿部英樹、他 / 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総会 / 2005.6.6-7 / 東京
6. 藤原満博、他 / *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 / 第 12 回日本血液代替物学会総会 / 2005.6.6-7 / 東京

C. 小田切 優樹 (分担研究者)

(研究協力者) 安楽 誠

1. 論文発表

1. K. Nakajou, H. Watanabe, U. Kragh-Hansen, T. Maruyama, M. Otagiri. The effect of glycation on the structure, function and biological fate of human serum albumin as revealed by recombinant mutants. *Biochim. Biophys. Acta.* **1623**, 88-97 (2003).
2. Y. Tokutomi, S. Okamoto, K. Matsumoto, M. Otagiri, K. Nishi, N. Tokutomi. Effects of alpha-1-acid glycoprotein on isometric tension of mouse aorta. *Eur. J. Pharmacol.* **477**,137-41 (2003).
3. M. Anraku, U. Kragh-Hansen, K. Kawai, T. Maruyama, Y. Yamasaki, Y. Takakura, M. Otagiri. Validation of the chloramine-T induced oxidation of human serum albumin as a model for oxidative damage in vivo. *Pharm Res.* **20**, 684-692 (2003).
4. K. Matsumoto, K. Nishi, Y. Tokutomi, T. Irie, A. Suenaga, M. Otagiri. Effects of alpha-1-acid glycoprotein on erythrocyte deformability and membrane stabilization. *Biol. Pharm. Bull.* **26**,123-126 (2003).
5. Y. Sakurai, S.F. Ma, H. Watanabe, N. Yamaotsu, S. Hirorno, Y. Kurono, U. Kragh-Hansen, M. Otagiri. Esterase-like activity of serum albumin: Characterization of its structural chemistry using p-nitrophenyl esters as substrates. *Pharm. Res.* **21**, 285-292 (2004).
6. S. Matsushita, Y. Isima, V.T. Chuang, H. Watanabe, S. Tanase, T. Maruyama, M. Otagiri. Functional analysis of recombinant human serum albumin domains for pharmaceutical applications. *Pharm. Res.***21**,1924-1932 (2004).
7. T. Komatsu, Y. Oguro, Y. Teramura, S. Takeoka, J. Okai, M. Anraku, M. Otagiri, E. Tsuchida. Physicochemical characterization of cross-linked human serum albumin dimer and its synthetic heme hybrid as an oxygen carrier. *Biochim. Biophys. Acta.* **1675**, 21-31(2004).
8. D. Harada, M. Anraku, H. Fukuda, S. Naito, K. Harada, A. Suenaga, M. Otagiri. Kinetic studies of covalent binding between N-acetyl-L-cysteine and human serum albumin through a mixed-disulfide using an N-methylpyridinium polymer-based column. *Drug Metab. Pharmacokinet.* **19**, 297-302 (2004).
9. M. Katsuki, V.T. Chuang, K. Nishi, A. Suenaga, M. Otagiri. Tryptophan residues play an important role in the extraordinarily high affinity binding interaction of UCN-01 to human alpha-1-acid glycoprotein. *Pharm. Res.* **21**, 1648-1655 (2004).
10. K. Yamasaki, T. Maruyama, A. Takadate, A. Suenaga, U. Kragh-Hansen, M. Otagiri. Characterization of site I of human serum albumin using spectroscopic analyses: locational relations between regions Ib and Ic of site I. *J. Pharm. Sci.* **93**, 3004-3012 (2004).
11. M. Anraku, Y. Tsurusaki, H. Watanabe, T. Maruyama, U. Kragh-Hansen, M. Otagiri. Stabilizing mechanisms in commercial albumin preparations: octanoate and N-acetyl-L-tryptophanate protect human serum albumin against heat and oxidative stress. *Biochim. Biophys. Acta.* **1702**, 9-17 (2004).
12. K. Nishi, T. Maruyama, H.B. Halsall, T. Handa, M. Otagiri. Binding of alpha-1-acid glycoprotein to membrane results in a unique structural change and ligand release. *Biochemistry.* **43**, 10513-10519 (2004).
13. M. Anraku, K. Kitamura, A. Shinohara, M. Adachi, A. Suenaga, T. Maruyama, K. Miyataka, T. Miyoshi, N. Shiraishi, H. Nonoguchi, K. Tomita, M. Otagiri. Intravenous iron administration induces oxidation of serum albumin in hemodialysis patients.

- Kidney Int.* **66**, 841-848 (2004).
14. K. Nishi, N. Fukunaga, M. Otagiri. Construction of expression system for human alpha 1-acid glycoprotein in *Pichia pastoris* and evaluation of its drug-binding properties. *Drug Metab. Dispos.* **32**, 1069-1074 (2004).
 15. U. Kragh-Hansen, S. Saito, K. Nishi, M. Anraku, M. Otagiri. Effect of genetic variation on the thermal stability of human serum albumin. *Biochim. Biophys. Acta.* **1747**, 81-88 (2005).
 16. K. Fukuzawa, Y. Saitoh, K. Akai, K. Kogure, S. Ueno, A. Tokumura, M. Otagiri, A. Shibata. Antioxidant effect of bovine serum albumin on membrane lipid peroxidation induced by iron chelate and superoxide. *Biochim. Biophys. Acta.* **1668**, 145-155 (2005).
 17. K. Nakajou, S. Horiuchi, M. Sakai, N. Haraguchi, M. Tanaka, M. Takeya, M. Otagiri. Renal clearance of glycolaldehyde- and methylglyoxal-modified proteins in mice is mediated by mesangial cells through a class A scavenger receptor (SR-A). *Diabetologia.* **48**, 317-327 (2005).
 18. N. Wakida, D.G. Tuyen, M. Adachi, T. Miyoshi, H. Nonoguchi, T. Oka, O. Ueda, M. Tazawa, S. Kurihara, Y. Yoneta, H. Shimada, T. Oda, Y. Kikuchi, H. Matsuo, M. Hosoyamada, H. Endou, M. Otagiri, K. Tomita, K. Kitamura. Mutations in human urate transporter 1 gene in presecretory reabsorption defect type of familial renal hypouricemia. *J. Clin. Endocrinol. Metab.* **90**, 2169-2174 (2005).
 19. M. Katsuki, V.T. Chuang, K. Nishi, K. Kawahara, H. Nakayama, N. Yamaotsu, S. Hirono, M. Otagiri. Use of photoaffinity labeling and site-directed mutagenesis for identification of the key residue responsible for extraordinarily high affinity binding of UCN-01 in human alpha1-acid glycoprotein. *J. Biol. Chem.* **280**, 1384-1391(2005).
 20. M. Otagiri. A molecular functional study on the interactions of drugs with plasma proteins. *Drug Metab. Pharmacokinet.* **20**, 309-323 (2005).
 21. S.F. Ma, M. Anraku, Y. Iwao, K. Yamasaki, U. Kragh-Hansen, N. Yamaotsu, S. Hirono, T. Ikeda, M. Otagiri. Hydrolysis of angiotensin II receptor blocker prodrug olmesartan medoxomil by human serum albumin and identification of its catalytic active sites. *Drug Metab. Dispos.* **33**, 1911-1919 (2005).
 22. J. Ghuman, P.A. Zunszain, I. Petitpas, A.A. Bhattacharya, M. Otagiri, S. Curry. Structural basis of the drug-binding specificity of human serum albumin. *J. Mol. Biol.* **353**, 38-52 (2005).
 23. S. Saito, Y. Ando, M. Nakamura, M. Ueda, I. Kim, Y. Ishima, T. Akaike, M. Otagiri. Effect of nitric oxide in amyloid fibril formation on transthyretin - related amyloidosis. *Biochemistry* **44**, 11122-11129 (2005).
 24. K. Mera, M. Anraku, K. Kitamura, K. Nakajou, T. Maruyama, M. Otagiri. The structure and function of oxidized albumin in hemodialysis patients: Its role in elevated oxidative stress via neutrophil burst. *Biochem. Biophys. Res. Commun.* **334**, 1322-1328 (2005).
 25. V.T. Chuang, M. Hijioka, M. Katsuki, K. Nishi, T. Hara, K. Kaneko, M. Ueno, A. Kuniyasu, H. Nakayama, M. Otagiri. Characterization of benzodiazepine binding site on human alpha1-acid glycoprotein using flunitrazepam as a photolabeling agent. *Biochim. Biophys. Acta.* **1725**, 385-393 (2005).
 26. K. Nishi, Y. Komine, N. Sakai, T. Maruyama, M. Otagiri. Cooperative effect of hydrophobic and electrostatic forces on alcohol-induced alpha-helix

- formation of alpha1-acid glycoprotein. *FEBS Lett.* **579**, 3596-3600 (2005).
27. K. Nakajou, S. Horiuchi, M. Sakai, K. Hirata, M. Tanaka, M. Takeya, T. Kai, M. Otagiri. CD36 is not involved in scavenger receptor-mediated endocytic uptake of glycolaldehyde- and methylglyoxal-modified proteins by liver endothelial cells. *J. Biochem. (Tokyo)*. **137**, 607-616 (2005).
28. T. Deguchi, M. Takemoto, N. Uehara, W.E. Lindup, A. Suenaga, M. Otagiri. Renal clearance of endogenous hippurate correlates with expression levels of renal organic anion transporters in uremic rats. *J. Pharmacol. Exp. Ther.* **314**, 932-938 (2005).
29. H. Tahara, M. Shono, H. Kusuhara, H. Kinoshita, E. Fuse, A. Takadate, M. Otagiri, Y. Sugiyama. Molecular cloning and functional analyses of OAT1 and OAT3 from cynomolgus monkey kidney. *Pharm. Res.* **22**, 647-660 (2005).
30. T. Deguchi, Y. Kouno, T. Terasaki, A. Takadate, M. Otagiri. Differential contributions of rOat1 (Slc22a6) and rOat3 (Slc22a8) to the in vivo renal uptake of uremic toxins in rats. *Pharm. Res.* **22**, 619-627 (2005).
31. C.I. Kawasaki, R. Nishi, S. Uekihara, S. Hayano, U. Kragh-Hansen, C.I. Kawasaki, M. Otagiri. How tightly can a drug be bound to a protein and still be removable by charcoal hemoperfusion in overdose cases? *Clin. Toxicol. (Phila)*. **43**, 95-99 (2005).
32. T. Imai, M. Sakai, H. Ohtake, H. Azuma, M. Otagiri. Absorption-enhancing effect of glycyrrhizin induced in the presence of capric acid. *Int. J. Pharm.* **294**, 11-21 (2005).
33. T. Deguchi, K. Isozaki, K. Yousuke, T. Terasaki, M. Otagiri. Involvement of organic anion transporters in the efflux of uremic toxins across the blood-brain barrier. *J. Neurochem.* **96**, 1051-1059 (2006).
34. V.T. Chuang, M. Otagiri. Stereoselective binding of human serum albumin. *Chirality*. (2006) in press.

2. 学会発表

- 安楽誠, 新塘里奈, 岩尾康範, Kragh-Hansen U, 小田切優樹/部位特異的変異を施したアルブミンによる HSA 分子上の酸化部位の検索/日本薬学会第 123 年会 2003.3./長崎
- 安楽誠, 篠原有祐美, 北村健一郎, 丸山 徹, 富田公夫, 小田切優樹/腎疾患時における酸化型アルブミンの変動とその構造・機能変化/第 18 回日本薬物動態学会年会; シンポジウム/2003.10./北海道
- 新塘里奈, 安楽誠, 北村健一郎, 富田公夫, 小田切優樹慢性腎不全患者から単離精製した血清アルブミンの構造・機能特性/日本薬学会第 124 年会/2004.3./大阪
- 安楽誠, 齋藤志織, 西弘二, Kragh-Hansen U, 小田切優樹/異常アルブミン (variant) の構造特性について/日本薬学会第 124 年会/2004.3./大阪
- 松下貞治, 異島優, 小田切優樹/遺伝子組換えによるヒト血清アルブミンドメインの設計と機能評価/日本薬学会第 124 年会/2004.3./大阪
- 小田切優樹/血清アルブミンの構造特性と医薬への応用/第 11 回血液代替物学会 2004. 7./札幌
- 安楽誠, 浦田由紀乃, 宗慶太郎, 酒井宏水, 土田英俊, 小田切優樹/¹²⁵I ラベル化ヘモグロビン小胞体の体内動態特性について/第 11 回血液代替物学会 2004. 7./札幌
- 岩尾康範, 安楽誠, 山崎啓之, 川井恵一, 丸山 徹, 小田切優樹/ヒト血清アルブミンの消失に関するアミノ酸残基の解析—Site II に存在する Arg-410 の重要性—/第 11 回血液代替物学会/2004. 7./札幌

9. 小田切優樹／薬物と血清蛋白質との相互作用に関する分子機能学的研究／第 19 回日本薬物動態学会年会／2004.11.／金沢
10. 安楽誠, 新塘里奈, 北村健一郎, 丸山 徹, 富田公夫, 小田切優樹／透析患者の鉄剤投与における酸化アルブミンの誘導／第 19 回日本薬物動態学会年会／2004.11.／金沢
11. 菊池真理, 松元一明, 中城圭介, 出口恒夫, 西弘二, 末永綾香, 小田切優樹／ α_1 -酸性糖蛋白質の体内動態／第 19 回日本薬物動態学会年会／2004.11.／金沢
12. 松下貞治, 金澤正智, 棚瀬純男, 小田切優樹／遺伝子組換え型二量体化ヒト血清アルブミンの設計と機能評価／第 19 回日本薬物動態学会年会／2004.11.／金沢
13. 浦田由紀乃, 安楽誠, 土田英俊, 小田切優樹／ヘモグロビン小胞体の体内動態特性について／第 19 回日本薬物動態学会年会／2004.11.／金沢
14. 西弘二, 福永直子, 中城圭介, 小田切優樹／生体膜との相互作用による α_1 -酸性糖蛋白質の α ヘリックス構造形成機構の解明／第 26 回生体膜と薬物の相互作用シンポジウム／2004. 11.／東京
15. 米良克美, 安楽誠, 北村健一郎, 富田公夫, 丸山徹, 小田切優樹／酸化アルブミンによる腎障害亢進の機序解明／第 26 回生体膜と薬物の相互作用シンポジウム／2004. 11.／東京
16. 中城圭介, 堀内正公, 堺政和, 原口望, 小田切優樹／メイラード反応後期生成物 (AGE) の体内動態解析について／第 26 回生体膜と薬物の相互作用シンポジウム／2004. 11.／東京
17. 福田光, 安楽誠, 香月正明, 川原浩一, 中山仁, 小田切優樹／光アフィニティラベル法による各種アルブミン分子上の薬物結合部位のトポロジー解析／日本薬学会第 125 年会／2005.3.／東京
18. 松下貞治, 金澤正智, 中城圭介, 棚瀬純男, 小田切優樹／二量体化ヒト血清アルブミンの設計と機能評価／日本薬学会第 125 年会／2005.3.／東京
19. 西弘二, 菊池真理, 松元一明, 中城圭介, 安楽誠, 末永綾香, 小田切優樹／ α_1 -酸性糖蛋白質はアジアログリコプロテイン受容体を介して消失するのか?／日本薬学会第 125 年会／2005.3.／東京
20. 米良克美, 安楽誠, 北村健一郎, 丸山徹, 小田切優樹／酸化型アルブミンは血液透析患者における酸化ストレスを亢進する／日本薬学会第 125 年会／2005.3.／東京
21. 安楽誠, 新塘里奈, 北村健一郎, 丸山 徹, 小田切優樹／腎透析患者の鉄剤投与による酸化型アルブミンの変化とその役割／日本薬学会第 125 年会／2005.3.／東京
22. 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 回血液代替物学会／2005. 6.／東京
23. 浦田由紀乃, 安楽誠, 小松晃之, 土田英俊, 小田切優樹／組換え型アルブミン二量体の体内動態特性について／第 12 回血液代替物学会／2005. 6.／東京
24. M. Anraku, K. Mera, K. Kitamuta, T. Maruyama, M. Otagiri／Biological influence of serum albumin oxidation in hemodialysis／第 20 回 JSSX-第 13 回 ISSX 合同学会／2005. 10.／Hawaii
25. Y. Iwao, M. Anraku, M. Hiraike, M. Otagiri／Advanced oxidation protein products may cause renal tubular injury through intracellular over generation of ROS／第 20 回 JSSX-第 13 回 ISSX 合同学会／2005. 10.／Hawaii
26. K. Kaneko, V.T.G. Chuang, K. Yamasaki, N.V. Bhagaven, A. Suenega, M. Otagiri／Effect of N-B

- transition and the role of His 146 in ligand binding of human serum albumin/第20回JSSX-第13回ISSX合同学会/2005.10./Hawaii
27. K. Nishi, Y. Komine, N. Fukunaga, T. Maruyama, M. Otagiri/Elucidation of the mechanism involved in the unique beta-sheet to alpha-helix structural transition of alpha1-acid glycoprotein/第20回JSSX-第13回ISSX合同学会/2005.10./Hawaii
28. K. Nakajou, S. Horiuch, M. Sakai, K. Hirata, M. Takeya, M. Otagiri/CD36 is not involved in scavenger receptor-mediated endocytosis uptake of glycoaldehyde and methyl glyoxal-modified proteins by liver endothelial cells/第20回JSSX-第13回ISSX合同学会/2005.10./Hawaii
29. 上野恵, 福永直子, 西弘二, 小田切優樹/ヒトalpha₁-酸性糖蛋白質バリエーションにおける薬物結合選択性について/第27回生体膜と薬物の相互作用シンポジウム/2005.11./京都
30. 原口望, 永井竜児, 中城圭介, 小田切優樹/ヒト血清アルブミンの次塩素酸による新規翻訳後修飾経路の検討/第27回生体膜と薬物の相互作用シンポジウム/2005.11./京都
31. 金子健一, V.T.G. Chuang, 山崎啓之, N.V. Bhagaven, 末永綾香, 小田切優樹/ヒト血清アルブミンのN-B転移におけるHis146の関与/日本薬学会第126年会/2006.3./仙台
32. 岩尾康範, 安楽誠, 北村健一郎, 平池美香子, 末永綾香, 小田切優樹/酸化修飾アルブミンの尿細管間質障害に及ぼす影響/日本薬学会第126年会/2006.3./仙台
33. 下石和樹, 安楽誠, 北村健一郎, 小田切優樹/血中酸化ストレスに及ぼす尿毒症物質インドキシル硫酸 (IS) の影響/日本薬学会第126年会/2006.3./仙台
34. 米良克美, 安楽誠, 北村健一郎, 小田切優樹/尿毒症物質フランジカルボン酸によるヒト血清アルブミンの酸化亢進機構について/日本薬学会第126年会/2006.3./仙台
35. 門脇大介, 安楽誠, 北村健一郎, 小田切優樹/血液透析患者における血中酸化ストレスに及ぼすオルメサルタンの影響/日本薬学会第126年会/2006.3./仙台
36. 異島優, 赤池孝章, 小田切優樹/内因性リガンド結合が及ぼすヒト血清アルブミンのS-ニトロ化反応/日本薬学会第126年会/2006.3./仙台
37. 西弘二, 福永直子, 芥照夫, 小田切優樹/大腸菌を用いた組換え型alpha₁-酸性糖タンパク質の発現系の構築/日本薬学会第126年会/2006.3./仙台
38. 末永綾香, 上野恵, 福永直子, 村上由佳, 西弘二, 小田切優樹/alpha₁-酸性糖タンパク質バリエーションにおける薬物選択性の機序解明/日本薬学会第126年会/2006.3./仙台
39. 安楽誠, 新塘里奈, 北村健一郎, 丸山徹, 小田切優樹/酸化ストレスから診る血液透析患者における鉄剤投与設計の妥当性について/日本薬学会第126年会/2006.3./仙台
40. 小田切優樹/アルブミンの構造特性と医薬への応用/日本薬学会第126年会/2006.3./仙台

D. 村田 満 (分担研究者)

1. 論文発表

1. Y. matsubara, M. Murata, T. Hayashi, K. Suzuki, Y. Okamura, M. Handa, H. Ishihara, T. Shibano, Y. Ikeda. Platelet glycoprotein Ib alpha polymorphisms affect the interaction with von Willebrand factor under flow conditions. *Brit. J Haematol.*, **128**, 533-539 (2005).
2. S. Oguchi, K. Ishii, T. Moriki, E. Takeshita, M. Murata, Y. Ikeda, K. Watanabe. Factor XII

- Shizuoka, a novel mutation (Ala392Thr) identified and characterized in a patient with congenital coagulation factor XII deficiency. *Thromb. Res.* **115**, 191-197 (2005).
3. H. Hattori, D. Ito, N. Tanahashi, M. Murata, I. Saito, K. Watanabe, N. Suzuki. T280M and V249I polymorphisms of fractalkine receptor CX3CR1 and ischemic cerebrovascular disease. *Neurosci. Lett.* **374**, 132-135 (2005).
 4. Y. Matsubara, M. Murata, T. Hayashi, K. Suzuki, Y. Okamura, M. Handa, H. Ishihara, T. Shibano, Y. Ikeda. Platelet glycoprotein Ib alpha polymorphisms affect the interaction with von Willebrand factor under flow conditions. *Brit. J. Haematol.* **128**, 533-539 (2005).
 5. I. Isshiki, R. Favier, T. Moriki, T. Uchida, H. Ishihara, P. Van Dreden, M. Murata, Y. Ikeda. Genetic analysis of hereditary factor X deficiency in a French patient of Sri Lankan ancestry: *in vitro* expression study identified Gly366Ser substitution as the molecular basis of the dysfunctional factor X. *Blood Coagulation Fibrinolysis* **16**, 9-16 (2005).
 6. K. Miyaki, S. Sutani, H. Kikuchi, I. Takei, M. Murata, K. Watanabe, K. Omae, 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. *J. Epidemiol.* **5**, 203-10 (2005).
 7. K. Miyaki, M. Murata, H. Kikuchi, I. Takei, T. Nakayama, K. Watanabe, K. Omae. Assessment of tailor-made prevention of atherosclerosis with folic acid supplementation: randomized, double-blind, placebo-controlled trials in each MTHFR C677T genotype. *J. Hum. Genet.* **50**, 241-8 (2005).
 8. 高橋信一、村田 満. PFA-100 による血小板凝集能測定. *Thromb. Circ.* **13**, 90-94 (2005).
 9. 村田 満. 血小板機能と遺伝子多型 (分子疫学的立場) *Thromb. Circ.* **13**, 1320-24 (2005).
- (総説、著書など)
10. 鈴木美佐子、村田 満. 血栓性血小板減少性紫斑病 わかりやすい免疫疾患. *日本医師会雑誌* **134**(特別号), 316-319 (2005).
 11. 松原由美子、村田 満. アテローム破綻に血小板はどこまで関与しているのか? *Vascular Medicine* **1**, 58-64 (2005).
 12. 矢富 裕、村田 満、須貝真司. 座談会「日常診療における DIC」*臨床医* **31**, 1748-1759 (2005).
 13. 村田 満. 血栓症と SNPs 図説 血栓・止血・血管学 血栓症制圧のために 一瀬白帝 編 中外医学社 (2005).
- E. 合田 亘人 (分担研究者)
1. 論文発表
 1. A. Kudo, S. Kashiwagi, M. Kajimura, Y. Yoshimura, K. Uchida, S. Arii, M. Suematsu. Kupffer cells alter organic anion transport through multidrug resistance protein 2 in the post-cold ischemic rat liver. *Hepatology* **39**, 1099-109 (2004).
 2. M. Ishikawa, M. Kajimura, T. Adachi, K. Maruyama, N. Makino, N. Goda, T. Yamaguchi, E. Sekizuka, M. Suematsu, Carbon monoxide from heme oxygenase-2 is a tonic regulator against NO-dependent vasodilatation in the adult rat cerebral microcirculation. *Circ. Res.* **97**, e104-14 (2005).
 3. K. Fujii, T. Sakuragawa, M. Kashiba, Y. Sugiura, M. Kondo, K. Maruyama, N. Goda, Y. Nimura, M. Suematsu, Hydrogen sulfide as an endogenous modulator of biliary bicarbonate excretion in the rat liver. *Antioxid Redox Signal.* **7**, 788-794 (2005).

4. Y. Sugiura, M. Kashiba, K. Maruyama, K. Hoshikawa, R. Sasaki, K. Saito, H. Kimura, N. Goda, M. Suematsu, Cadmium exposure alters metabolomics of sulfur-containing amino acids in rat testes. *Antioxid. Redox Signal.* **7**, 781-787 (2005).

2. 学会発表

1. M. Kajimura, M. Ichikawa, H. Sakai, S. Takeoka, E. Tsuchida, M. Suematsu./ Real-time imaging of anionic liposomes during thrombus formation and acute inflammation in rats./ Japan-United Kingdom Platelet Conference / 2004.9
2. M. Kajimura, H. Sakai, T. Atoji, S. Takeoka, E. Tsuchida, M. Ichikawa, M. Suematsu./ Anionic liposome protects murine brain against plasma leaking after ischemia reperfusion / The 6th Asian Congress for Microcirculation (ACM'05)/ 2005.2.24-26

F. 高折 益彦 (分担研究者)

1. 論文発表

1. H. Sakai, H. Horinouchi, Y. Masad, S. Takeoka, E. Ikeda, M. Takaori, K. Kobayashi, E. Tsuchida. Metabolism of hemoglobin-vesicles (artificial oxygen carriers) and their influence on organ functions in rat model. *Biomaterials*, **25**, 4317- 4325 (2004).
2. H. Sakai, Y. Masada, H. Horinouchi, E. Ikeda, K. Sou S. Takeoka, M. Suematsu, M. Takaori, K. Kobayashi, E. Tsuchida “Physiologic capacity of reticuloendothelial system for degradation of hemoglobin-vesicles (artificial oxygen carriers) after massive intravenous doses by daily repeated infusions for 14 days. *J. Pharmacol. Exp. Ther.* **311**, 874-884 (2004).
3. M. Takaori: Approach to clinical trial considering medical ethics and efficacy for HbV, Liposome

encapsulated hemoglobin vesicle: *Artificial Cells, Blood Substitute Biotechnology* **33**, 65-73 (2005).

4. 高折益彦. “人工酸素運搬体作製に関する基本的留意事項 (案)”を解説する。 *人工血液* **13**, 12-18 (2005).
5. 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 human serum albumin solution: Degradation of HbV and erythropoieses in rat spleen for 2 Weeks”. *Transfusion* **46**, 339-347 (2006).

(総説、著書など)

6. M. Takaori. Studies on red cell substitutes in Japan and future perspectives. *Artificial Oxygen Carrier Its Front Line*. Ed, K. Kobayashi, E. Tsuchida, H. Horinouchi. Springer-Verlag Tokyo pp : 267-278 (2004).
7. 小堀正雄、高折益彦. 代用血漿剤と臨床. 克誠堂出版株式会社 (2004).

G. 土田 英俊 (分担研究者)

(研究協力者) 武岡 真司、酒井 宏水、宗 慶太郎

1. 論文発表

1. C. Contaldo, S. Schramm, R. Wettstein, H. Sakai, S. Takeoka, E. Tsuchida, M. Leunig, A. Banic, D. Erni. Improved oxygenation in ischemic hamster flap tissue is correlated with increasing hemodilution with Hb vesicles and their O₂ affinity. *Am. J. Physiol. Heart Circ. Physiol.* **285**, H1140-H1147 (2003).
2. H. Sakai, Y. Suzuki, M. Kinoshita, S. Takeoka, N. Maeda, E. Tsuchida. O₂-Release from Hb-Vesicles Evaluated Using an Artificial Narrow O₂-Permeable Tube: Comparison with RBC and Acellular Hb.. *Am. J. Physiol. Heart Circ. Physiol.* **285**, H2543-H2551

- (2003).
3. Y. Teramura, H. Kanazawa, H. Sakai, S. Takeoka, E. Tsuchida. The prolonged oxygen -carrying ability of Hb vesicles by coencapsulation of catalase *in vivo*. *Bioconjugate Chem.* **14**, 1171-1176 (2003).
 4. K. Sou, Y. Naito, T. Endo, S. Takeoka, E. Tsuchida. Effective encapsulation of proteins into size-controlled phospholipid vesicles using freeze-thawing and extrusion. *Biotechnol Prog.*, **19**, 1547-52 (2003).
 5. 久本秀治、酒井宏水、福富一平、宗慶太郎、武岡真司、土田英俊. 酸素輸液ヘモグロビン小胞体に混在するリポポリサッカライドの定量法. *人工血液* **11**, 173-178 (2003).
 6. K. Kobayashi, T. Komatsu, A. Iwamaru, Y. Matsukawa, M. Watanabe, H. Horinouchi, E. Tsuchida. Oxygenation of hypoxia region in solid tumor by administration of human serum albumin incorporating synthetic Hemes. *J. Biomed. Mater. Res.* **64A**, 48-51 (2003).
 7. E. Tsuchida, T. Komatsu, Y. Matsukawa, A. Nakagawa, 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.* **64A**, 257-261 (2003).
 8. Y. Huang, T. Komatsu, A. Nakagawa, E. Tsuchida, S. Kobayashi. Compatibility *in vitro* of albumin-heme (O₂-carrier) with blood cell components", *J. Biomed. Mater. Res.* **66A**, 292-297 (2003).
 9. A. Nakagawa, T. Komatsu, N. Ohmichi, E. Tsuchida. Synthetic dioxygen-carrying hemoprotein: human serum albumin including iron(II) complex of protoporphyrin IX with an axially coordinated histidylglycyl-propionate. *Chem. Lett.* **32**, 504-505 (2003).
 10. T. Komatsu, M. Moritake, E. Tsuchida. Molecular energy and electron transfer assemblies made of self-organized lipid-porphyrin bilayer vesicles". *Chem. Eur. J.* **9**, 4626-4633 (2003).
 11. P. A. Zuzain, J. Ghuman, T. Komatsu, E. Tsuchida, S. Curry. Crystal structural analysis of human serum albumin complexes with hemin and fatty acid", *BMC Structural Biology* **3**, 6 (2003).
 12. E. Tsuchida, A. Nakagawa, T. Komatsu. Coordination structure of active site in synthetic hemoprotein (albumin-heme) with dioxygen and carbon monoxide. *Macromol. Symp.* **195**, 275-280 (2003).
 13. Y. Huang, T. Komatsu, E. Tsuchida. Microcalorimetry investigation of syntehtic hemoprotein (albumin-heme). *Polym. Adv. Technol.* **14**, 729-732 (2003).
 14. 小松晃之、石原星児、土田英俊. テトラ (シクロヘキサノイル) 基を有するへみを包接させたアルブミン-へム複合体の酸素結合反応. *人工血液* **11**, 167-172 (2003).
 15. E. Tsuchida, T. Komatsu. Oxygen-carrying plasma hemoprotein Albumin-heme: Nitric oxide binding and physiological responses after administration *in vivo*. *Macomol. Symp.* **204**, 13-18 (2003).
 16. H. Sakai, S. Hisamoto, I. Fukutomi, K. Sou, S. Takeoka, and E. Tsuchida. Detection of Lipopolysaccharide in hemoglobin-vesicles by *Limulus* amebocyte lysate test with kinetic-turbidimetric gell clotting analysis and pretreatment with a surfactant. *J. Pharm. Sci.* **93**, 310-321 (2004).
 17. H. Sakai, Y. Masada, H. Horinouchi, M. Yamamoto, E. Ikeda, S. Takeoka, K. Kobayashi, E. Tsuchida. Hemoglobin-vesicles suspended in recombinant

- human serum albumin for resuscitation from hemorrhagic shock in anesthetized rats. *Crit. Care Med.* **32**, 539-545 (2004).
18. H. Sakai, H. Horinouchi, Y. Masada, S. Takeoka, M. Takaori, K. Kobayashi, E. Tsuchida. Metabolism of hemoglobin-vesicles (artificial oxygen carriers) and their influence on organ functions in a rat model." *Biomaterials* **25**, 4317-4325 (2004).
 19. A. Yoshizu, Y. Izumi, S. Park, H. Sakai, S. Takeoka, H. Horinouchi, E. Ikeda, E. Tsuchida, K. Kobayashi. Hemorrhagic shock resuscitation with an artificial oxygen carrier Hemoglobin Vesicle (HbV) maintains intestinal perfusion and suppresses the increase in plasma tumor necrosis factor alpha (TNFa). *ASAIO J.* **50**, 458-463 (2004).
 20. H. Sakai, Y. Masada, H. Onuma, S. Takeoka, E. Tsuchida. Reduction of Methemoglobin via Electron Transfer from Photoreduced Flavin: Restoration of O₂-Binding of Concentrated Hemoglobin Solution Coencapsulated in Phospholipid Vesicles. *Bioconjugate Chem.* **15**, 1037-1045 (2004).
 21. H. Sakai, Y. Masada, H. Horinouchi, E. Ikeda, K. Sou S. Takeoka, M. Suematsu, M. Takaori, K. Kobayashi, E. Tsuchida "Physiologic capacity of reticuloendothelial system for degradation of hemoglobin-vesicles (artificial oxygen carriers) after massive intravenous doses by daily repeated infusions for 14 days. *J. Pharmacol. Exp. Ther.* **311**, 874-884 (2004).
 22. Y. Hunag, T. Komatsu, H. Yamamoto, H. Horinouchi, K. Kobayashi, E. Tsuchida. Exchange transfusion with entirely synthetic red-cell substitute albumin-heme into rats: Physiological responses and blood biochemical rests. *J. Biomed. Mater. Res.* **71A**, 63-69 (2004).
 23. A. Nakagawa, N. Ohmichi, T. Komatsu, E. Tsuchida. Synthesis of protoheme derivatives with a covalently linked proximal-base and their human serum albumin hybrids as artificial hemoprotein. *Org. Biomol. Chem.* **2**, 3108-3112 (2004).
 24. T. Komatsu, N. Ohmichi, P. A. Zunszain, S. Curry, E. Tsuchida. Dioxygenation of human serum albumin having a prosthetic heme group in a tailor-made heme pocket. *J. Am. Chem. Soc.* **126**, 14304-14305 (2004).
 25. T. Komatsu, Y. Oguro, Y. Teramura, S. Takeoka, J. Okai, M. Anraku, M. Otagiri, E. Tsuchida. Physicochemical characterization of cross-linked human serum albumin dimer and its synthetic heme hybrid as an oxygen carrier. *Biochim. Biophys. Acta* **1675**, 21-31 (2004).
 26. T. Komatsu, H. Yamamoto, Y. Huang, H. Horinouchi, K. Kobayashi, E. Tsuchida, Exchange transfusion with synthetic oxygen-carrying plasma protein "Albumin-Heme" into an acute anemic rat model after seventy-percent hemodilution. *J. Biomed. Mater. Res.* **71A**, 644-651 (2004).
 27. Y. Hunag, T. Komatsu, H. Yamamoto, H. Horinouchi, K. Kobayashi, E. Tsuchida. Safety evaluation of artificial O₂-Carrier as red cell substitute "Albumin-Heme" by blood biochemical Tests and histopathology observations. *ASAIO J.* **50**, 525-529 (2004).
 28. K. Sou, R. Klipper, B. Goins, E. Tsuchida, WT Phillips. Circulation kinetics and organ distribution of hb-vesicles developed as a red blood cell substitute. *J. Pharmacol. Exp. Ther.* **312**, 702-709 (2005).
 29. R.-M. Wang, T. Komatsu, A. Nakagawa, E. Tsuchida. Human serum albumin bearing covalently attached iron (II) porphyrins as O₂-binding sites. *Bioconjugate Chem.* **16**, 23-26 (2005).
 30. P. Cabrales, H. Sakai, A.G. Tsai, S. Takeoka, E.

- Tsuchida, M. Intaglietta. Oxygen transport by low and normal P₅₀ Hb-vesicles in extreme hemodilution. *Am. J. Physiol. Heart Circ. Physiol* **288**, H1885-H1892 (2005).
31. C. Contaldo, J. Plock, H. Sakai, S. Takeoka, E. Tsuchida, M. Leuing, A. Banic, and D. Erni. New generation of hemoglobin-based oxygen carriers evaluated for oxygenation of critically ischemic hamster flap tissue. *Crit. Care Med.* **33**, 806-812 (2005).
32. H. Sakai, P. Cabrales, A.G. Tsai, M. Intaglietta, E. Tsuchida. "Oxygen Release from low and normal P₅₀ Hb-vesicles from Transiently Occluded Arteriole in the Hamster Window Model." *Am. J. Physiol. Heart Circ. Physiol.* **288**, H2897-H2903 (2005).
33. J.A. Plock, C. Contaldo, H. Sakai, E. Tsuchida, M. Leunig, A. Banic, M.D. Menger, D. Erni. "Is the Hb in Hb-vesicles infused for isovolemic hemodilution necessary to improve oxygenation in critically ischemic hamster skin?" *Am. J. Physiol. Heart Circ. Physiol.* **289**, H2624-H2631 (2005).
34. S. Wakamoto, M. Fujihara, H. Abe, M. Yamaguchi, H. Azuma, H. Ikeda, S. Takeoka, E. Tsuchida. "Effects of hemoglobin vesicles on resting and agonist-stimulated human platelets in vitro." *Artif Cells Blood Substit. Immobil. Biotechnol.* **33**, 101-11 (2005).
35. T. Komatsu, N. Ohmichi, A. Nakagawa, P. A. Zunszain, S. Curry, E. Tsuchida. "O₂ and CO binding properties of artificial hemoproteins formed by complexing iron protoporphyrin IX with human serum albumin mutants". *J. Am. Chem. Soc.* **127**, 15933-15942 (2005).
36. T. Komatsu, Y. Oguro, A. Nakagawa, E. Tsuchida. "Albumin clusters: structurally defined protein tetramer and oxygen carrier including thirty-two iron(II) porphyrins". *Biomacromolecules* **6**, 3397-3403 (2005).
37. 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).
38. 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).
39. 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
40. 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)

41. 土田英俊、宗慶太郎、酒井宏水、小松晃之、武岡真司、堀之内宏久、末松誠、小林絃一. 酸素輸液(人工赤血球)の安全度と体組織への酸素供給. *麻酔* **53** (増刊号) S55-S66 (2003).
42. 土田英俊、酒井宏水、武岡真司、宗慶太郎、小林絃一. 酸素輸液(人工赤血球). *医学のあゆみ* **205**, 558-566 (2003).
43. 土田英俊. 臨床応用可能な酸素輸液(人工赤血球)の創製に関する研究. *人工臓器* **32**, 29-36 (2003).
44. 土田英俊. 酸素輸液の安全性と人工赤血球としての効果. *TMDC MATE* **233**, 4-5 (2004).