

2019年10月2日

報道関係者各位

慶應義塾大学医学部

血流循環停止後のマージナルドナー臓器を蘇生 —水素吸着合金キャニスターを用いた水素ガス保存液を開発—

慶應義塾大学医学部の小林英司特任教授、同内科学（循環器）教室の佐野元昭准教授らの研究グループは、株式会社ドクターズ・マン（代表取締役 橋本総）との共同研究により、臓器保存液（注1）の中に速やかに水素ガスを圧入することによって、高齢ミニブタ（ドナー）から摘出した血流が止まった状態で、ある程度時間が経過した傷害臓器を、移植可能な臓器へと蘇生させることを証明しました。

今回、研究グループは、水素ガス貯蔵装置として利用されている水素吸蔵合金（注2）キャニスターから、臓器保存液を収容した容器内に水素ガスを瞬時に圧入することによって、わずか数分で、安全に水素含有臓器保存液を生成する新しい方法を開発しました。

心停止ドナーを含むマージナルドナー（注3）からの臓器移植は、臓器提供者不足を補い移植待機期間を短縮させるための重要な対策です。しかし、マージナル臓器では臓器の温阻血障害（注4）に加えて、臓器保存液中での冷保存障害が、移植時に強い虚血再灌流障害（注5）を発生させ、さらに移植後に高い確率で無機能（プライマリーノンファンクション）状態を発生させます。そのため、臓器保存液に簡易な方法で水素ガスを充填することで、移植前に障害臓器の機能再生を進め、移植後の予後を改善させることが期待されていました。

本研究グループが新規に開発した方法では、手軽に移植用臓器の摘出現場に水素ガス発生源を持ち込むことができるため、緊急時にもドナー臓器摘出の現場において、臓器保存液中に速やかに水素ガスを圧入することができます。

本研究結果は、従来移植不適用なドナー臓器利用拡大の一助となると期待されます。

本成果は、2019年10月1日（米国東部時間）米国科学誌『PLOS ONE』オンライン版に掲載されました。

1. 研究の背景と概要

心停止したドナーから摘出した「マージナル臓器」の移植成功率の引き上げは、臓器提供者不足を補い、移植待機期間を短縮させるための重要な課題です。

ある一定時間以上体内で循環停止状態にさらされていた臓器は細胞の壊死が始まっており、摘出後、移植手術が行われるまでに、移植に適さない臓器になることが多くあります。これを防ぐため、摘出後ただちに臓器保存液中で冷却し保存をしますが、移植して血流を再開すると、凍結保存されたマージナル臓器は虚血再灌流障害による損傷を受けやすく、機能不全

の発生率が高くなります。これがマージナル臓器の移植における大きな障壁となっていました。現在、臓器保存液は開発されたものの、体外に取り出した障害臓器を移植可能な臓器へと十分に蘇生させるレベルのものではありませんでした。

近年、水素ガスには、さまざまな生体反応を起こす作用があることが明らかにされ、有効性を検証する臨床試験も行われています (Tamura et al., *Circ. J.*, 2016, Katsumata et al., *Circ. J.*, 2017; Tamura et al., *Trials*, 2017)。特に、臓器移植の分野でも、水素ガスが移植後の臓器機能の回復を向上させることが動物実験で示されています (Haam et al., *J. Heart Lung Transplant.*, 2018; Ishikawa et al., *Surg. Today*, 2018; Tamaki et al., *Liver Transpl.*, 2018; Uto et al., *BMC Gastroenterol.*, 2019、他)。

肺の場合を除き、臓器は水素ガスを溶解させた保存液に浸すことにより水素ガスに暴露させます。摘出した臓器の保護は迅速に行われなければならないため、ドナー (臓器移植) 病院において短時間で水素含有保存液を作製することができる簡便な技術の樹立が求められていました。

従来の技術では、水素ガス発生源として、水素ポンプ、電気分解装置、水素発生剤を用いることが提案されてきました。しかし、突発的に発生するドナーの臨床現場で、常に水素ガスポンプを搬入することは非現実的です。また、電気分解装置や水素発生剤で水素を発生させ臓器保存液に水素ガスを供給する方法は、簡便性に欠ける上、保存液中の水素ガス濃度を 1 ppm 前後まで上げるのに 24-48 時間を要するため、緊急性が要求される移植医療の臨床現場には不向きでした。

今回、研究グループは、臓器保存液の容器内に高濃度の水素ガスを、瞬時に圧入する新しい機器を開発しました。この機器は水素吸蔵合金キャニスター (図 1) を利用した小型な機器で、携帯に適しています。

研究グループは、この技術を活用して、摘出前に循環停止状態が続いて傷害を受けた高齢ミニブタの腎臓を、臓器保存液内で水素ガスと接触させることで、別の高齢ミニブタに移植後にも尿排泄機能を維持できるレベルまで蘇生させることを証明しました。

水素吸蔵合金キャニスターの仕組み

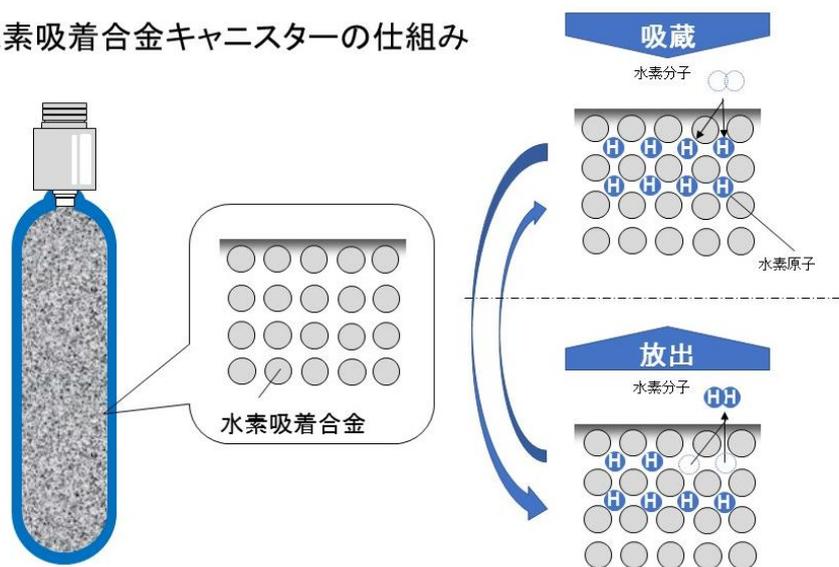


図 1 : 冷却や加圧により水素を吸蔵し、加熱や減圧により水素を放出する

2. 研究の成果と意義・今後の展開

水素吸蔵合金キャニスターを利用した水素充填デバイスにより、4°Cに冷やした臓器保存液（ETK液）中に水素ガスの充填を行いました。容器内圧が0.06MPaになった時点で臓器保存液の入ったプラスチックソフトバックを圧力制御装置と水素吸蔵合金キャニスターから切り離しました。プラスチックソフトバックを手にもって激しく振り（30秒以上）、ふたを開けて大気圧まで戻しました（図2）。

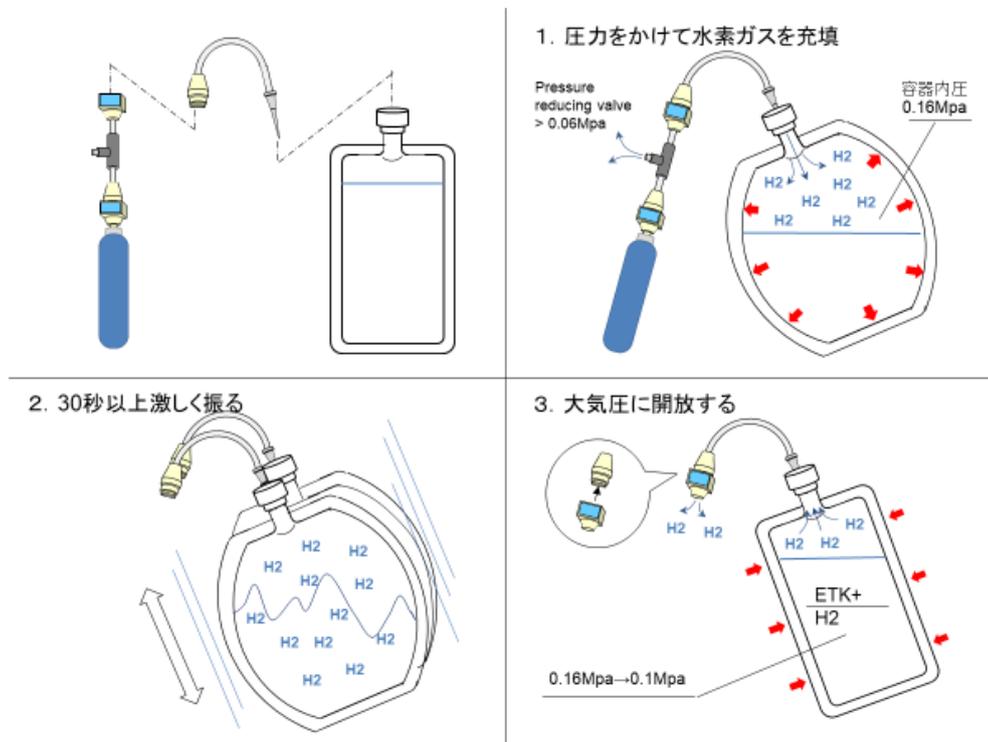


図2：水素吸蔵合金キャニスターによる水素含有臓器保存液の作成方法

この機器は組み立て式で、水素充填デバイスを組み立てはじめてから水素含有臓器保存液が完成するまでにかかる時間は、わずか4、5分です。常圧下、4°C保存での保存液内の水素ガス濃度の減少は極めてゆるやかであり、水素ガス充填後4時間までは1ppm以上の高濃度の水素濃度を確保できることを確認しました。

加えて、水素含有臓器保存液の有効性を、血流を止めたまま状態で時間がたったドナーからのブタ腎移植モデルで検証しました。従来、ブタの腎移植モデルには、幼若な家畜が用いられてきましたが、本実験では、臨床での患者年齢を考慮して、ドナーおよびレシピエントに高齢の実験専用ミニブタ（年を重ねても大きくならないブタ）を使用しました。血流を止めたままの状態でも30分間が経過した腎臓を、ドナー腎として摘出し、左右の腎臓に分けて、一方は水素含有臓器保存液、もう一方は水素非含有臓器保存液を用いて、1mの自然点滴落下で5分間臓器内にたまった血液を洗い流しました。水素非含有臓器保存液と比較して、水素含有臓器保存液の方が、自然落下によるドナー腎臓の洗い流し速度が速く、組織解析からも、尿細管周囲等の毛細血管系の拡張と微小血栓の洗い流し効果に優れていることが確認されました。

さらに、移植後短期的観察（術後6日目まで）において、水素非含有保存液に浸して保存

された腎臓を移植した場合は、保存時間が1時間であっても、移植した腎臓が機能しないプライマリーノンファンクション状態となり、尿の排泄は認められませんでした。水素含有臓器保存液で浸漬保存された腎臓を移植した場合は、保存時間を4時間まで延長しても尿排泄が観察されました。

したがって、この手法は、心停止したドナーから摘出したマージナル臓器を移植可能な臓器へ蘇生させる新たな技術として有効であり、臨床の現場で、爆発の危険性もなく安全に、かつ簡便に使用可能であることが示されました。

本研究は、術後急性期に焦点を当てて検証しましたが、今後は、免疫抑制剤投与下における長期移植腎機能に関しても検証することで、マージナル臓器の移植成功率を高めていくことが期待されます。

3. 特記事項

本研究は、株式会社ドクターズ・マンからの支援によって行われました。

4. 論文

英文タイトル : Organ preservation solution containing dissolved hydrogen gas from a hydrogen-absorbing alloy canister achieves better function of transplanted ischemic kidneys in miniature pigs

タイトル和訳 : 水素吸蔵合金キャニスターを用いて作成した水素ガス充填臓器保存液は、循環停止ミニブタから摘出した重篤な虚血障害を受けた腎臓の移植後の予後を改善する

著者名 : 小林英司、佐野元昭

掲載誌 : PLOS ONE (オンライン版)

【用語解説】

(注1) 臓器保存液 : 機能不全に陥った臓器の抜本的な治療として臓器移植治療が行われています。現在の臓器移植では、ドナー臓器を臓器保存液に浸して低温で保存する方法が一般的です。しかし、低温保存によって臓器の鮮度を保てる時間は限られています。

(注2) 水素吸蔵合金 : 冷却や加圧すると水素を吸収し、加熱や減圧により水素を放出する合金です。

(注3) マージナルドナー : 標準的ドナー条件を満たさないドナー。生体臓器移植においては高齢者の他に、高血圧、肥満、軽度の糖尿病を合併したドナーがこれにあたります。ドナーの不足によりマージナルドナーからの臓器移植を施行せざるをえない現状があります。心停止ドナーもマージナルドナーに含まれます。

(注4) 温阻血障害 : 通常体温の状態でも阻血(心停止、血流停止)が起こると、細胞の代謝に必要な酸素や栄養が補給されないため臓器に損傷を与えることになります。このことを温阻血障害といい、その程度は阻血時間に比例します。

(注5) 虚血再灌流障害 : 虚血状態にある臓器、組織に血液再灌流が起きた際に、その臓器・組織内の微小循環においてさまざまな毒性物質の産生が惹起され引き起こされる障害のことを指します。臓器移植後にも見られます。

※ご取材の際には、事前に下記までご一報くださいますようお願い申し上げます。

※本リリースは文部科学記者会、科学記者会、厚生労働記者会、厚生日比谷クラブ、各社科学部等に送信しております。

【本発表資料のお問い合わせ先】

慶應義塾大学医学部 内科学（循環器）教室

准教授 佐野 元昭（さの もとあき）

TEL : 03-5843-6702 FAX : 03-5363-3875

E-mail : msano@keio.jp

<http://www.cpnet.med.keio.ac.jp/>

慶應義塾大学医学部

ブリヂストン臓器再生医学寄附講座

特任教授 小林 英司（こばやし えいじ）

TEL : 03-5315-4090 FAX : 03-5315-4089

E-mail : organfabri@a2.keio.jp

【本リリースの発信元】

慶應義塾大学

信濃町キャンパス総務課：鈴木・山崎

〒160-8582 東京都新宿区信濃町 35

TEL : 03-5363-3611 FAX : 03-5363-3612

E-mail : med-koho@adst.keio.ac.jp

<http://www.med.keio.ac.jp/>

※本リリースのカラー版をご希望の方は
上記までご連絡ください。