(19)日本国特許庁(JP)　(12)公開特許公報(A)　(11)特許出願公開番号
特開2019-199450
(P2019-199450A)
(43)公開日　令和1年11月21日(2019.11.21)

(51)Int.Cl.		F I		テーマコード（参考）
A01N 1/02	(2006.01)	A01N	1/02	4H011

審査請求 未請求　請求項の数 12　ＯＬ　（全 10 頁）

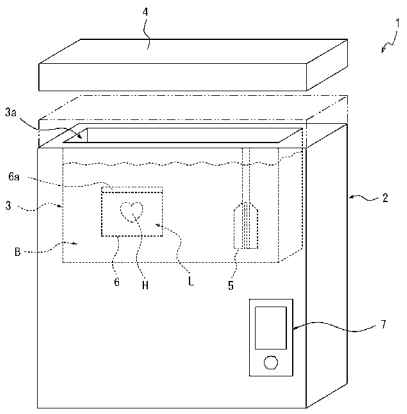
(21)出願番号　特願2018-95695(P2018-95695)
(22)出願日　平成30年5月17日(2018.5.17)

(71)出願人　592015293
株式会社テクニカン
神奈川県横浜市都筑区茅ケ崎南三丁目１－１６
(71)出願人　510136312
国立研究開発法人国立成育医療研究センター
東京都世田谷区大蔵２－１０－１
(71)出願人　518175027
上海交通大学付属上海第一人民医院
中華人民共和国上海市虹口区海寧路１００号
(74)代理人　100147485
弁理士　杉村　憲司

最終頁に続く

(54)【発明の名称】移植用心臓の処理方法

(57)【要約】　（修正有）
【課題】移植用の心臓を長時間にわたって適切な状態で維持可能な移植用心臓の処理方法の提供。
【解決手段】本発明の移植用心臓Ｈの処理方法は、灌流液を用いて移植用心臓Ｈを灌流する灌流工程と、容器体６に収容された臓器保存液Ｌに、灌流工程後の移植用心臓Ｈを浸漬し、移植用心臓Ｈが収容された容器体６を、冷却装置１の液槽３内で－６℃～－１０℃に管理された液体の冷却溶媒Ｂに浸漬する冷却工程と、移植前の再灌流工程と、を含む。
【選択図】図２



【特許請求の範囲】
【請求項１】
灌流液を用いて移植用心臓を灌流する灌流工程と、
容器体に収容された臓器保存液に、灌流工程後の前記移植用心臓を浸漬し、前記移植用心臓が収容された前記容器体を、冷却装置の液槽内で－６℃～－１０℃に管理された液体の冷却溶媒に浸漬する冷却工程と、を含む、移植用心臓の処理方法。
【請求項２】
前記冷却工程において、前記容器体に収容された前記臓器保存液は液体の状態を維持し、前記移植用心臓は前記臓器保存液の働きによって凍結することなく所定の温度まで冷却される、請求項１に記載の移植用心臓の処理方法。
【請求項３】
前記灌流工程は、灌流液としてのヘパリン生理食塩水を用いて前記移植用心臓を灌流するヘパリン灌流と、灌流液としての臓器保存液を用いて前記移植用心臓を灌流する保存液灌流とを含む、請求項１又は２に記載の移植用心臓の処理方法。
【請求項４】
前記冷却工程の後に前記容器体から取り出した前記移植用心臓を、灌流液を用いて灌流する再灌流工程をさらに含む、請求項１～３の何れか一項に記載の移植用心臓の処理方法。
【請求項５】
前記臓器保存液の浸透圧が、３２０～６８０ｍＯｓｍ／ｋｇである、請求項１～４の何れか一項に記載の移植用心臓の処理方法。
【請求項６】
前記臓器保存液のｐＨが７～８である、請求項１～５の何れか一項に記載の移植用心臓の処理方法。
【請求項７】
前記臓器保存液は、１００ｍｍｏｌ／Ｌ以下のＫラクトビオン酸塩と、２０～５０ｍｍｏｌ／Ｌのリン酸二水素カリウム（KH_2PO_4）と、３～１５ｍｍｏｌ／Ｌの塩化マグネシウム（$MgCL_2$）と、３０～３００ｍｍｏｌ／Ｌのトレハロースと、３～１０ｍｍｏｌ／Ｌのグルタチオンと、３～１０ｍｍｏｌ／Ｌのアデノシンと、１～３ｍｍｏｌ／Ｌのアロプリノールと、１％～１０％のＰＥＧ（ポリエチレングリコール３５kDa）と、１４～１８ｍｇ／Ｌのデキサメタゾンと、４０～３００Ｕ／Ｌのインスリンと、２％～７％のグルコースと、１ｍｍｏｌ以下のリドカインと、２００，０００Ｕ／Ｌのペニシリンと、を含む、請求項１～６の何れか一項に記載の移植用心臓の処理方法。
【請求項８】
前記冷却工程において、前記容器体を前記液槽内の冷却溶媒に浸漬する浸漬時間が４８時間以上である、請求項１～７の何れか一項に記載の移植用心臓の処理方法。
【請求項９】
前記冷却工程において、前記容器体を前記液槽内の冷却溶媒に浸漬する浸漬時間が１２０時間以下である、請求項１～８の何れか一項に記載の移植用心臓の処理方法。
【請求項１０】
前記冷却装置は、前記液槽内に配置されて内部に冷媒が流動するよう構成された冷媒管と、該冷媒管に冷媒を供給する冷媒供給装置とを備える、請求項１～９の何れか一項に記載の移植用心臓の処理方法。
【請求項１１】
前記冷却装置は、前記液槽内の冷却溶媒を撹拌する撹拌手段を備える、請求項１～１０の何れか一項に記載の移植用心臓の処理方法。
【請求項１２】
前記液体の冷却溶媒が、エタノールまたはメチルブタンである、請求項１～１１の何れか一項に記載の移植用心臓の処理方法。
【発明の詳細な説明】

【技術分野】
【０００１】
本発明は、移植用心臓の処理方法に関する。
【背景技術】
【０００２】
臓器移植の分野においては、ドナー（臓器提供者）から摘出した臓器をレシピエント（臓器受容者）に移植する時まで、臓器を移植に適した新鮮な状態で維持するために、様々な保存方法が検討されている。臓器の処理方法としては、例えば、摘出した臓器を臓器保存液で灌流した後、冷却した臓器保存液に浸漬する単純冷却法が知られている。このような方法により、臓器の損傷（壊死等）を一定時間、防止することができる。
【０００３】
ここで、臓器保存液としては、例えば、ウィスコンシン大学液（University of Wisconsin：ＵＷ液／腎臓・肝臓・膵臓等）、ユーロコリンズ液（Euro-Collins：ＥＣ液／腎臓）、Celsior（登録商標／心臓）、ラクトリンゲル液（肺）、ヒスチジン－トリプトファン－ケトグルタル酸液（Histidine-tryptophan-ketoglutarate：ＨＴＫ液／肝臓・心臓・膵臓・腎臓・小腸）、ET-Kyoto液等が用いられている。臓器保存液は、緩衝液として働くほか、凍結による細胞の膨張を防ぐことができ、糖を添加する、あるいは抗酸化剤を添加することにより、虚血再灌流障害の発生を防ぐなどの工夫がなされている。なお、虚血再灌流障害とは、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種々の毒性物質の産生が惹起され引きおこされる障害であり、臓器移植後に発生し易い問題である。
【０００４】
また、移植用の臓器を保存する方法としては、例えば、臓器を保存液に浸漬しながら、当該臓器を保存液で灌流する方法も提案されている（例えば、特許文献１参照）。特許文献１に記載された方法では、４℃から２５℃の範囲で保存液の温度を管理し、臓器保存部内で保存液に浸漬させつつ、臓器を保存液で灌流することで、臓器組織の劣化を抑制している。
【先行技術文献】
【特許文献】
【０００５】
【特許文献１】特開２０１７－２１８４６３号公報
【発明の概要】
【発明が解決しようとする課題】
【０００６】
しかしながら、従来から知られている臓器の保存方法では、摘出した臓器を移植に適した状態で維持可能な時間は短く、特に心臓の場合は一般的に４～６時間程度と非常に短いものであった。そのため、例えば摘出した臓器の輸送に時間がかかり、臓器の保存可能時間を超えてしまう場合には、臓器の移植を断念せざるを得なかった。このような状況から、できる限り長時間にわたって、移植用の臓器、特に心臓を適切な状態に維持する技術が求められている。
【０００７】
それゆえ本発明は、移植用の心臓を長時間にわたって適切な状態で維持可能な移植用心臓の処理方法を提供することを目的とする。
【課題を解決するための手段】
【０００８】
本発明は、上記課題を解決するためになされたものであり、本発明の移植用心臓の処理方法は、灌流液を用いて移植用心臓を灌流する灌流工程と、
容器体に収容された臓器保存液に、灌流工程後の前記移植用心臓を浸漬し、前記移植用心臓が収容された前記容器体を、冷却装置の液槽内で－６℃～－１０℃に管理された液体の冷却溶媒に浸漬する冷却工程と、を含むことを特徴とする。

【０００９】
なお、本発明の移植用心臓の処理方法にあっては、前記冷却工程において、前記容器体に収容された前記臓器保存液は液体の状態を維持し、前記移植用心臓は前記臓器保存液の働きによって凍結することなく所定の温度まで冷却されることが好ましい。
【００１０】
また、本発明の移植用心臓の処理方法にあっては、前記灌流工程は、灌流液としてのヘパリン生理食塩水を用いて前記移植用心臓を灌流するヘパリン灌流と、灌流液としての臓器保存液を用いて前記移植用心臓を灌流する保存液灌流とを含むことが好ましい。
【００１１】
また、本発明の移植用心臓の処理方法にあっては、前記冷却工程の後に前記容器体から取り出した前記移植用心臓を、灌流液を用いて灌流する再灌流工程をさらに含むことが好ましい。
【００１２】
また、本発明の移植用心臓の処理方法にあっては、前記臓器保存液の浸透圧が、３２０～６８０ｍＯｓｍ／ｋｇであることが好ましい。
【００１３】
また、本発明の移植用心臓の処理方法にあっては、前記臓器保存液のｐＨが７～８であることが好ましい。
【００１４】
また、本発明の移植用心臓の処理方法にあっては、前記臓器保存液が、１００ｍｍｏｌ／Ｌ以下のKラクトビオン酸塩と、２０～５０ｍｍｏｌ／Ｌのリン酸二水素カリウム（KH_2PO_4）と、３～１５ｍｍｏｌ／Ｌの塩化マグネシウム（$MgCL_2$）と、３０～３００ｍｍｏｌ／Ｌのトレハロースと、３～１０ｍｍｏｌ／Ｌのグルタチオンと、３～１０ｍｍｏｌ／Ｌのアデノシンと、１～３ｍｍｏｌ／Ｌのアロプリノールと、１％～１０％のＰＥＧ（ポリエチレングリコール３５kDa）と、１４～１８ｍｇ／Ｌのデキサメタゾンと、４０～３００Ｕ／Ｌのインスリンと、２％～７％のグルコースと、１ｍｍｏｌ以下のリドカインと、２００，０００Ｕ／Ｌのペニシリンと、を含むことが好ましい。
【００１５】
また、本発明の移植用心臓の処理方法にあっては、前記冷却工程において、前記容器体を前記液槽内の冷却溶媒に浸漬する浸漬時間が４８時間以上であることが好ましい。
【００１６】
また、本発明の移植用心臓の処理方法にあっては、前記冷却工程において、前記容器体を前記液槽内の冷却溶媒に浸漬する浸漬時間が１２０時間以下であることが好ましい。
【００１７】
また、本発明の移植用心臓の処理方法にあっては、前記冷却装置は、前記液槽内に配置されて内部に冷媒が流動するよう構成された冷媒管と、該冷媒管に冷媒を供給する冷媒供給装置等を備えることが好ましい。
【００１８】
また、本発明の移植用心臓の処理方法にあっては、前記冷却装置は、前記液槽内の冷却溶媒を撹拌する撹拌手段を備えることが好ましい。
【００１９】
また、本発明の移植用心臓の処理方法にあっては、前記液体の冷却溶媒が、エタノールまたはメチルブタンであることが好ましい。
【発明の効果】
【００２０】
本発明によれば、移植用の心臓を長時間にわたって適切な状態で維持可能な移植用心臓の処理方法を提供することができる。
【図面の簡単な説明】
【００２１】
【図１】本発明の一実施形態に係る移植用心臓の処理方法を示すフローチャートである。

【図２】本発明の移植用心臓の処理方法に用いる冷却装置の一例を示す図である。
【発明を実施するための形態】
【００２２】
以下に、図面を参照しつつ、本発明の実施の形態について例示説明する。なお、以下の説明では主にドナーマウスから摘出した心臓を移植する際の処理方法について説明するが、本発明を適用可能な移植用心臓としては、生体（ドナー）から摘出した心臓に限らず、in vitro、再生医療技術等により人工的に構築した心臓の他、万能細胞から作製された心臓等でもよい。
【００２３】
本発明の移植用心臓の処理方法を用いての心臓移植は、ドナー等から提供された心臓を、レシピエントの対応心臓を取り除いてレシピエントにおける同じ場所に移植する同所性心臓移植であっても、ドナー等から提供された心臓を、レシピエントの心臓を残したままでレシピエントの別の部位に移植する異所性心臓移植であってもよい。
【００２４】
本発明の移植用心臓の処理方法を用いての心臓移植におけるドナー及び／又はレシピエントとしては、ヒト、ヒヒ、ウシ、ブタ、イヌ、ネコ、ウサギ、ラット、マウス等の哺乳動物を挙げることができ、かかる心臓移植の態様としては、ドナーからレシピエントへの心臓の移植が可能な態様であれば特に制限されないが、マウスからマウスへ、ラットからラットへ、ウサギからウサギへ、イヌからイヌへ、ネコからネコへ、ブタからブタへ、サルからサルへ、ヒヒからヒヒへ、ヒトからヒトへ等の同種心臓移植や、ブタからヒトへ、ウシからヒトへ、サルからヒトへ、ヒヒからヒトへ等の異種心臓移植を挙げることができる。
【００２５】
本実施形態の移植用心臓（以下、単に「心臓」ともいう）Ｈの処理方法は、図１に示すように、例えば、ドナーから摘出した心臓Ｈを、灌流液で灌流する灌流工程Ｓ１と、灌流工程Ｓ１後の心臓Ｈを、容器体６に収容された臓器保存液Ｌに浸漬し、心臓Ｈが収容された容器体６を、冷却装置１の液槽３内で－６℃～－１０℃に管理された液体の冷却溶媒Ｂに浸漬する冷却工程Ｓ２と、移植前の再灌流工程Ｓ３と、を含む。
【００２６】
ここで、図２を参照しつつ、本実施形態の移植用心臓Ｈの処理方法に使用する冷却装置１について説明する。冷却装置１は、全体として箱状をなす装置本体２の上部に、液槽３を備えている。液槽３内には、使用温度において液体状態を維持する冷却溶媒（ブライン）Ｂが収容されており、上部開口３ａを通して、液槽３内への臓器等の出し入れを可能としている。なお、液槽３の上部には、蓋体４が開閉自在に設けられており、上部開口３ａを開閉することができる。このような蓋体４を閉めておくことで、液槽３内の冷却溶媒Ｂの温度上昇を抑制することができる。
【００２７】
ここで、冷却溶媒Ｂとしては、使用する温度範囲（本例では－６℃～－１０℃）において液体の状態を維持するものであれば特に限定されるものではないが、例えばエタノールやメチルブタンとすることができる。液槽３内の冷却溶媒Ｂの温度は、温度調整部（図示省略）により、常に所望の温度に変更、維持できるように構成されている。
【００２８】
温度調整部としては、例えば、内部に冷媒が流動するよう構成された冷媒管と、液槽３外（例えば、装置本体２内における液層３の下部）に配置されて当該冷媒管に所定温度の冷媒を供給する冷媒供給装置を備えることができる。冷媒管は、例えば液槽３の内面に沿って配置された屈曲する管状部材とすることができる。なお、温度調整部は、液槽３内の冷却溶媒Ｂを冷却、または必要に応じて加熱して自在に温度を調整可能に構成されていれば、その形態は特に限定されない。
【００２９】
また、冷却装置１は、液槽３内の冷却溶媒Ｂを撹拌し、冷却溶媒Ｂの温度の均一に保つ

ための撹拌部５を備えている。撹拌部５は、モータ等の駆動手段により回転する軸部と、軸部に設けられた複数の羽根部とを有し、液槽３内の溶媒Ｂを撹拌することができるよう構成されている。また、冷却装置１は、冷却溶媒Ｂの温度を表示、また、操作するための表示・操作部７を備えている。表示・操作部７は例えばタッチパネルとすることができるが、これに限定されない。

【００３０】

以下、実施例により本発明をより具体的に説明するが、本発明の技術的範囲は以下の例に限定されるものではない。

【００３１】

（マウス異所性心臓移植１）

移植用心臓Ｈを提供するドナーマウス、及びドナーマウスから摘出した心臓Ｈを移植するレシピエントマウスとして、Ｃ３Ｈ系統のマウス（雄、６～１０週齢）を用いた。マウス異所性心臓移植の手術の手順は、Ｗｕら（European Heart Journal (2011) 32, 509-516）の記載を参考としたが、以下に概要を示す。

【００３２】

ドナーマウスを麻酔後に胸郭を開き、心臓Ｈの上大静脈を結紮し、腕頭動脈を切断した。次いで、灌流工程Ｓ１を行った。灌流工程Ｓ１は、灌流液としてのヘパリン生理食塩水を用いて心臓Ｈを灌流するヘパリン灌流と、灌流液としての臓器保存液を用いて心臓Ｈを灌流する保存液灌流を含む。ヘパリン灌流と保存液灌流の順序は限定されないが、ヘパリン灌流を先に行うことが好ましい。

【００３３】

ヘパリン灌流は、１ｍＬのヘパリン生理食塩水（１００ＩＵ／ｍＬ）を用いて心臓Ｈを灌流する。ヘパリン灌流において、ヘパリン生理食塩水は４℃に管理されていることが好ましい。このような構成とすることにより、ヘパリン灌流での心臓Ｈの劣化を防いで品質（保存状態）を良好に保つことができる。

【００３４】

次に、灌流工程Ｓ１における保存液灌流に用いた灌流液は上記臓器保存液である。また、灌流工程Ｓ１での灌流液の温度は４℃に管理されている。

【００３５】

灌流工程Ｓ１では、上記の灌流液（１ｍＬ）を、それぞれ各ドナーマウスの下大静脈から灌流し、腕頭動脈から排出させた。各ドナーマウスの下大静脈を結紮後、上行大動脈と肺動脈とを切断し、他のすべての血管を結紮した。

【００３６】

次に、冷却工程Ｓ２を行った。冷却工程Ｓ２では、灌流工程Ｓ１後の心臓Ｈを、臓器保存液Ｌ（１０ｍＬ）を予め収容した容器体６に収容する。本例では、容器体６として、熱伝導性が高く、取扱いが容易なビニル袋を用いたが、これに限らず、他の材料からなる袋体としてもよいし、熱伝導性の高いものであれば袋体に限定されず、合成樹脂製または金属製等の箱状の容器等を用いることも可能である。冷却工程Ｓ２に用いた臓器保存液Ｌは、１００ｍｍｏｌ／Ｌ以下のKラクトビオン酸塩と、２０～５０ｍｍｏｌ／Ｌのリン酸二水素カリウム（KH_2PO_4）と、３～１５ｍｍｏｌ／Ｌの塩化マグネシウム（$MgCL_2$）と、３０～３００ｍｍｏｌ／Ｌのトレハロースと、３～１０ｍｍｏｌ／Ｌのグルタチオンと、３～１０ｍｍｏｌ／Ｌのアデノシンと、１～３ｍｍｏｌ／Ｌのアロプリノールと、１％～１０％のＰＥＧ（ポリエチレングリコール３５kDa）と、１４～１８ｍｇ／Ｌのデキサメタゾンと、４０～３００Ｕ／Ｌのインスリンと、２％～７％のグルコースと、１ｍｍｏｌ以下のリドカインと、２００，０００Ｕ／Ｌのペニシリンと、を含む。

【００３７】

また、容器体６は、臓器を出し入れする開口部６ａが密封可能な構成であることが好ましい。これによれば、容器体６全体を液槽３内の冷却溶媒Ｂに浸漬することができるので、液槽３への容器体６の投入、及び取り出し操作が容易であり、また、容器体６の外表面全体に冷却溶媒Ｂが接触するので、冷却効率も高めることができる。

【００３８】
なお、容器体６は、開口部を密閉できないものでもよい。その場合、冷却工程Ｓ２において、冷却溶媒Ｂの液面よりも容器体６の開口部が上方に出た状態で、容器体６の開口部以外の部分のみ冷却溶媒Ｂに浸漬されるように保持する。
【００３９】
ここで、冷却工程Ｓ２において、液槽３に浸漬する前の容器体６内の臓器保存液Ｌは、予め４℃に管理されていることが好ましい。これによれば、液槽３に浸漬する際に、液槽３内の冷却溶媒の温度上昇を抑制し、より短時間で効率よく心臓Ｈを冷却することができる。また、上記の温度範囲とすることにより、容器体６内の臓器保存液Ｌに心臓Ｈを浸漬したときから心臓Ｈを冷却し始めることができる。
【００４０】
そして、冷却装置１の液槽３内で－６℃～－１０℃に管理された液体の冷却溶媒Ｂに、臓器保存液Ｌ及び心臓Ｈが収容された上記の容器体６を浸漬する。これにより、容器体６内の臓器保存液Ｌ及び心臓Ｈは急速に冷却されるが、臓器保存液Ｌはその性質により凍結せずに液体の状態を維持し、また、臓器保存液Ｌの働きにより、心臓Ｈの凍結も抑制される。
【００４１】
ここで、本発明の実施例としての心臓Ｈを２３個用意し、冷却工程Ｓ２における液槽３内の冷却溶媒Ｂの温度と、冷却溶媒Ｂに容器体６を浸漬する時間の長さを変えて実験を行った。４つの心臓Ｈ（Ｈ１～Ｈ４）は、－６℃に管理された冷却溶媒Ｂに４８時間浸漬し、別の２つの心臓Ｈ（Ｈ５、Ｈ６）は、－６℃に管理された冷却溶媒Ｂに７２時間浸漬し、また別の１つの心臓Ｈ（Ｈ７）は、－６℃に管理された冷却溶媒Ｂに１２０時間浸漬し、また別の５つの心臓Ｈ（Ｈ８～Ｈ１２）は、－８℃に管理された冷却溶媒Ｂに９６時間浸漬し、また別の１つの心臓Ｈ（Ｈ１３）は、－８℃に管理された冷却溶媒Ｂに１２０時間浸漬した。また別の１つの心臓Ｈ（Ｈ１４）を、－８℃に管理された冷却溶媒Ｂに１４４時間浸漬した。また別の５つの心臓Ｈ（Ｈ１５～Ｈ１９）は、－１０℃に管理された冷却溶媒Ｂに７２時間浸漬し、別の３つの心臓Ｈ（Ｈ２０～Ｈ２２）は、－１０℃に管理された冷却溶媒Ｂに９６時間浸漬し、さらに別の１つの心臓Ｈ（Ｈ２３）は、－１０℃に管理された冷却溶媒Ｂに１２０時間浸漬した。その後、それぞれの容器体６を冷却溶媒Ｂから引き上げ、各容器体６から心臓Ｈを取り出して、再灌流工程Ｓ３を行った。再灌流工程Ｓ３では、灌流液を用いて冷却工程Ｓ２後の心臓Ｈを灌流する。
【００４２】
また、比較例として２つの心臓Ｈ（Ｈ２４、Ｈ２５）を、－１１℃に管理された冷却溶媒Ｂに７２時間浸漬した。また、他の比較例として別の１つの心臓Ｈ（Ｈ２６）を、－１２℃に管理された冷却溶媒Ｂに１２０時間浸漬した。
【００４３】
その後、それぞれの心臓Ｈを、レシピエントマウスへ移植した。全身麻酔下においてレシピエントマウスの腹部が開かれた後、ドナーマウスの摘出心臓Ｈの上行大動脈はレシピエントマウスの腹部大動脈へ吻合され、ドナーマウスの下大静脈はレシピエントマウスの下大静脈に吻合し、手術を完了した。
【００４４】
異所性心臓移植をした各マウス個体について、移植された心臓Ｈが拍動するか否かを触診により確認した。その結果、それぞれのレシピエントマウスに移植された全ての実施例の心臓Ｈ（Ｈ１～Ｈ２３）の再拍動が確認された。なお、－８℃に管理された冷却溶媒Ｂに１４４時間浸漬した心臓Ｈ１４については、移植後に一旦再拍動したものの、移植から２４時間経過した後には拍動が停止していた。また、比較例としての３つの心臓Ｈ（Ｈ２４～Ｈ２６）については、移植後に再拍動しなかった。
【００４５】
以上のように、本実施形態の移植用心臓Ｈの処理方法にあっては、灌流工程Ｓ１により移植用心臓Ｈを灌流した後、冷却工程Ｓ２で液槽３内の冷却溶媒Ｂに心臓Ｈを浸漬するこ

とで、当該心臓Ｈを急速に冷却することができる。これにより、従来の保存方法と比較して、心臓Ｈの劣化及び損傷を抑制することができるので、心臓の保存期間が飛躍的に延びる。

【００４６】

したがって、本実施形態の移植用心臓Ｈの処理方法によれば、移植用心臓Ｈを従来よりも長時間にわたって適切な状態で維持することが可能となる。

【００４７】

本実施形態の方法において、心臓Ｈを灌流、及び、浸漬する臓器保存液Ｌは、上記成分に限られるものではない。例えば、１００ｍｍｏｌ／Ｌ以下のKラクトビオン酸塩と、２０～５０ｍｍｏｌ／Ｌのリン酸二水素カリウム（KH_2PO_4）と、３～１５ｍｍｏｌ／Ｌの塩化マグネシウム（$MgCL_2$）と、３０～３００ｍｍｏｌ／Ｌのトレハロースと、３～１０ｍｍｏｌ／Ｌのグルタチオンと、３～１０ｍｍｏｌ／Ｌのアデノシンと、１～３ｍｍｏｌ／Ｌのアロプリノールと、１％～１０％のＰＥＧ（ポリエチレングリコール３５kDa）と、１４～１８ｍｇ／Ｌのデキサメタゾンと、４０～３００Ｕ／Ｌのインスリンと、２％～７％のグルコースと、１ｍｍｏｌ以下のリドカインと、２００，０００Ｕ／Ｌのペニシリンと、を含む液体とすることができる。なお、臓器保存液Ｌはこれに限られず、移植用心臓Ｈを所定の氷点下温度において凍結させることなく移植に適した状態で保存可能であればよい。

【００４８】

なお、灌流工程Ｓ１において心臓Ｈを灌流する臓器保存液Ｌの温度は、４℃に管理されていることが好ましい。このような構成とすることにより、灌流工程Ｓ１での心臓Ｈの劣化を防いで品質（保存状態）を良好に保つことができる。

【００４９】

心臓Ｈの劣化を防いで品質を良好に保つ観点から、臓器保存液Ｌの浸透圧は、３２０～６８０ｍＯｓｍ／ｋｇであることが好ましく、より好適には３２６～３６３ｍＯｓｍ／ｋｇであることが最も好ましい。

【００５０】

また、同様の理由から、臓器保存液ＬのｐＨ（水素イオン指数）は、７～８であることが好ましい。

【００５１】

また、冷却工程Ｓ２において容器体６を液槽３内の冷却溶媒Ｂに浸漬する時間は、好ましくは４８時間以上、１２０時間以内である。また、より好適には９６時間以内であり、７２時間以内がさらに好適である。なお、浸漬時間が４８時間未満、及び１２０時間超であっても心臓Ｈを移植に適した新鮮な状態で保存することができる。

【００５２】

また、冷却工程Ｓ２において、冷却溶媒Ｂに容器体６を浸漬した時点から５～１０分後には、容器体６内の臓器保存液Ｌ及び心臓Ｈが、冷却溶媒Ｂと同じ温度となることが好ましい。このように、心臓Ｈが冷却溶媒Ｂの温度に低下するまで５～１０分以内となるように、心臓Ｈを急速に冷却することにより、心臓Ｈの劣化をより確実に抑制しつつ、より長時間にわたって心臓Ｈを保存することが可能となる。

【００５３】

前述したところは本発明の一実施形態を示したにすぎず、特許請求の範囲において、種々の変更を加えることができる。例えば、本発明の処理方法として、上述の灌流工程Ｓ１、冷却工程Ｓ２、および再灌流工程Ｓ３の前もしくは後、またはそれらの各工程の間に、他の液体による灌流や浸漬等の処理工程を含んでいてもよい。また、灌流工程Ｓ１に用いる灌流液と、冷却工程Ｓ２に用いる臓器保存液は、同じ成分の液体でもよいし、異なる成分の液体でもよい。灌流工程Ｓ１に用いる灌流液と、再灌流工程Ｓ３に用いる灌流液も、同じ成分の液体でもよいし、異なる成分の液体でもよい。また、再灌流工程Ｓ３は本発明の必須の構成ではない。

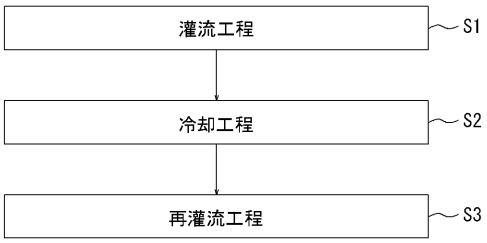
【産業上の利用可能性】

【００５４】
かくして本発明により、移植用の心臓を長時間にわたって適切な状態で維持可能な移植用心臓の処理方法を提供することが可能となった。

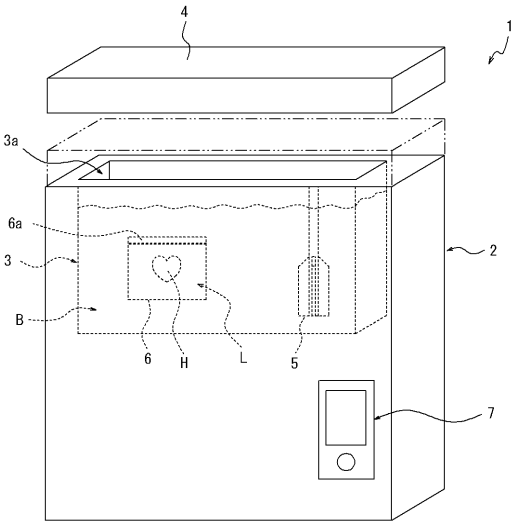
【符号の説明】

【００５５】
１：冷却装置
２：装置本体
３：液槽
３ａ：上部開口
４：蓋体
５：撹拌部
６：容器体
６ａ：開口部
７：表示・操作部
Ｂ：冷却溶媒
Ｈ：移植用心臓
Ｌ：臓器保存液

【図１】



【図２】



フロントページの続き

(74)代理人 230118913
弁護士 杉村 光嗣
(74)代理人 100154003
弁理士 片岡 憲一郎
(72)発明者 山田 義夫
神奈川県横浜市都筑区茅ヶ崎南３丁目１－１６ 株式会社テクニカン内
(72)発明者 梨井 康
東京都世田谷区大蔵２－１０－１ 国立研究開発法人国立成育医療研究センター内
(72)発明者 鐘 林
中華人民共和国上海市虹口区海寧路１００号 上海交通大学付属上海第一人民医院内
(72)発明者 闕 偉涛
中華人民共和国上海市虹口区海寧路１００号 上海交通大学付属上海第一人民医院内
Ｆターム(参考) 4H011 CA01 CB05 CC01 CD02 CD06