

異種臓器移植は実現するのか



●こばやし・たかあき氏

1985年名大医学部卒。西尾市民病院、安城更生病院、愛知県がんセンターで研修。移植外科医を志し、名古屋第二赤十字病院(当時)で研鑽を積む。移植医療について学ぶため94年米オクラホマ州のパペストメディカルセンターへ留学。抗体に関する研究に携わる中で異種移植にも関心を持つようになる。95年に帰国し、名大医学部第二外科医員としてABO血液型不適合腎移植を手掛ける傍ら、超急性拒絶反応を防ぐためのα Galに関連した霊長類やブタを用いた異種移植研究を開始する。同大大学院医学系研究科移植免疫学寄附講座教授を経て、2015年より現職。13~15年にかけて国際異種移植学会会長を務め、現在は日本異種移植研究会世話人。25年には日本移植学会総会の大会長を務める。

米国で報告された異種臓器移植研究の成果に思うこと

——2021年末、米ニューヨーク大学で2例、アラバマ大学で1例のブタ腎臓移植が脳死患者に実施され^{1,2)}、22年1月には同じく米国のメリーランド大学でECMOが装着された同種移植不適応の末期心不全患者に対してブタ心臓移植が行われました。ブタ心臓移植の例では、移植後60日間生存したと報告されています^{3,4)}。また本年9月には同大学で2例目のブタ心臓移植が成功したとの発表がありました。長年、異種移植研究に携わってきた小林先生の目から見て、相次いで発表された成果を受けての率直な気持ちを教えてください。

小林 いずれも異種移植研究に大きなブレイクスルーをもたらした成果と言えます。その一方で、いち早く実績を

interview 小林 孝彰氏に聞く

愛知医科大学医学部外科学講座腎移植外科 教授

1997年の臓器移植法施行から四半世紀が経過した。依然としてドナー不足の現状に大きな変化はなく、海外での臓器移植を無許可で斡旋したとして、NPO法人が摘発された事件は記憶に新しい。そうした状況下、かねて研究が進められてきたブタの心臓や腎臓を用いた異種臓器移植研究の成果が、米国を中心に立て続けに報告されている。臨床応用に向けてさまざまなハードルが考えられる中、果たして異種臓器移植は実現し得るのか。国際異種移植学会会長を務めるなど、異種移植研究に長年尽力してきた小林孝彰氏に現在地を聞いた。

出したいとの研究者の気持ちが前面に出過ぎて印象を受けたのが本音です。移植の実施に当たって開示された情報も限定的であり、移植される患者として本当に適格だったのかと疑問を抱きました。——どのような点からそう考えられるのですか。

小林 私は腎移植外科医ですのでブタ腎移植例に関して意見を述べます。通常、脳死状態になってから数日経過すると、ホルモンバランスや凝固系が乱れ、炎症も各部位に発生し、その影響で大抵の場合が心停止に至ります。米アラバマ大学で施術された患者の状態を詳細に追うと、移植術前(脳死判定5日後)の時点で凝固系が乱れていたことが明らかになっています。そうした状態では全身管理をされていても、すぐに血栓が発生するため長くは持ちません。そのため凝固系の乱れが脳死状態で起こったのか、異種臓器移植後の免疫反応によって起こったのかわからない。つまり、脳死状態がどれほど異種臓器移植に影響を与えたのかわからないのです。しかも、3日間という限定付きの実施です。

このような悪条件の中で実施して、もしも結果が芳しくなかったらどうするのか。危険な研究とレッテルを貼られてしまうと本領域の研究全てにストップがかかる可能性すらあります。彼らのような勇気あるパイオニアたちが医学を発展させてきたとの事実はあるものの、今はもうそういう時代ではない。多施設が足並みをそろえていかに協力できるか。人類の未来を左右する研究だからこそ、プロセスを全て公開し、透明性を確保すべきと感じました。

異種臓器移植研究の歩み

小林 異種臓器移植研究の歴史は古く、免疫抑制剤の使用によるヒトの同種移植の成功を背景に、霊長類からの異種移植も数多く実施されるようになりました。1963~64年にかけてはチンパンジーからの腎移植⁵⁾やヒヒからの腎移植⁶⁾が行われています。また心臓⁷⁾、肝臓⁸⁾においてもチンパンジーの臓器を用いた移植が行われました。しかしながら、多くは数時間から数日で機能廃絶に陥っています。

そうした時代を経て、免疫抑制療法の発展によって移植医療が定着し始めた1980年代後半においては移植臓器の需要が増加したことから、問題解決に向けた異種臓器移植への期待がさらに高まりました。1984年にはヒヒからの心臓移植⁹⁾、93年には肝移植¹⁰⁾が行われ、それぞれ20日、70日生着したと報告されています。一方で、倫理的問題、感染症の危険性から霊長類を用いた移植は望ましくないとされ、ブタを用いた異種臓器移植が検討されるようになったのです。

——なぜブタが選ばれたのですか。

小林 ヒトに近い霊長類からの移植と異なり、ブタからの臓器移植では移植臓器が拒絶される超急性拒絶反応の存在が障壁ではあるものの、解剖学的、

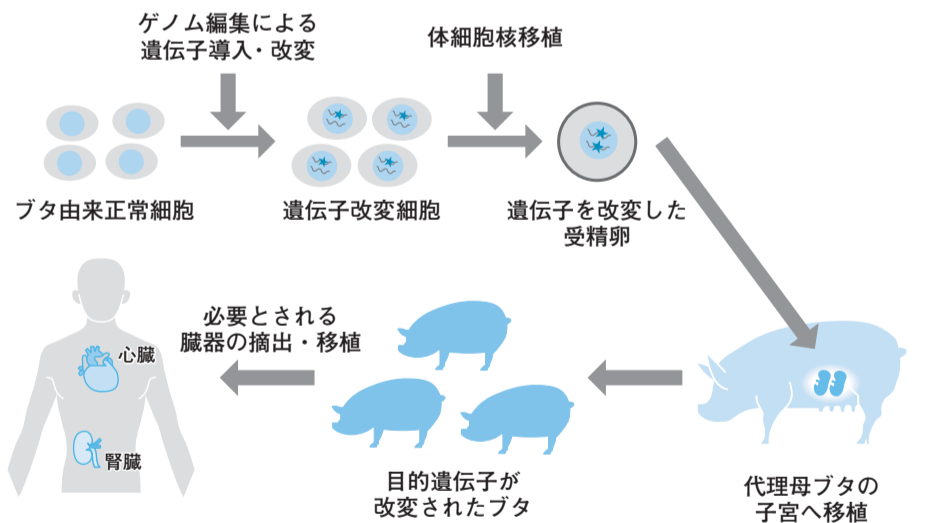
生理学的、血液生化学的にヒトに比較的近いとされ、繁殖能力が高く、妊娠期間も短いことから安定的に供給可能という点で優れています。また長年食用として扱われており、動物愛護的な問題も少ない。さらに比較的狭い飼育スペースで病原性微生物フリーの状態での管理が可能という点も理由として挙げられています。そうした可能性から、1994年に初めて遺伝子導入動物の作出技術がブタに応用され¹¹⁾、2002年に主要異種抗原であるα Gal抗原の生成酵素であるα 1, 3 galactosyltransferaseをノックアウトしたブタが作出されました¹²⁾。けれどもその頃に一度、異種臓器移植研究の波が世界的に途絶えています。実現に向けて励んでいた研究者たちが当時を暗黒な日々と回顧するほどです¹³⁾。

——何らかの問題が発生したのでしょうか。

小林 培養細胞レベルではありますが、ブタの内在性レトロウイルス(PERV)がヒト細胞に感染することが報告され¹⁴⁾、未知の感染症への対策に関して十分な議論を行う必要性が生じたからです。さらに、これらの遺伝子組換えブタを用いても拒絶反応を克服できず、臨床応用できないと判断され、異種臓器移植研究に投資をしていた企業の多くが撤退してしまいました。その後、ゲノム編集技術が登場して、ようやく風向きが変わり始めた。短期間で多種類の遺伝子を改変したブタの作出(図)¹⁵⁾が可能になり、PERVフリーのクローンブタが作出されるようになりました¹⁶⁾。現在では、10か所を改変したブタが作製され、冒頭に紹介した異種臓器移植の事例にも用いられたとされています。

動物実験での限界

小林 一方で、今取り組まれている異



●図 遺伝子改変ブタの作出から移植まで(文献15をもとに作成) 培養体細胞に対して遺伝子導入や遺伝子ノックアウトなどの変化を加え、遺伝子改変した細胞核を作製。得られた細胞核からクローン胚を作製し、代理母ブタへ移植、出産によって必要に応じた遺伝子改変ブタを作出する。

2024年 年間購読申込受付中!

患者全体を見すえた内科診療のスタンダードを創る

ホスピタリスト

Hospitalist

Vol.11-No.1 2023 最新号

特集: コマネジメント

●責任編集: 山田悠史・濱田 治 ●1部定価5,060円(本体4,600円+税10%)
●ISBN978-4-8157-2043-8 ●年間購読料19,800円(本体18,000円+税10%) (2024年)
※毎月お手元に直送します。(送料無料) ※1部ずつお買い求めいただくの比べ、約4%の割引となります。

集中治療の“いま”を検証し、“これから”を提示するクォーターリー・マガジン

インテンスイスト

INTENSIVIST

Vol.15-No.4 2023 最新号

特集: ICUで遭遇する免疫異常

●責任編集: 大路 剛・萩野 昇・牧野 淳 ●1部定価5,060円(本体4,600円+税10%)
●ISBN978-4-8157-2054-4 ●年間購読料19,360円(本体17,600円+税10%)
※毎月お手元に直送します。(送料無料) ※1部ずつお買い求めいただくの比べ、約4%の割引となります。

MEDSI メディカル・サイエンス・インターナショナル TEL 03-5804-6051 https://www.medsi.co.jp
113-0033 東京都文京区本郷1-28-36 鳳鳴ビル FAX 03-5804-6055 E-mail info@medsi.co.jp

肝MRIに特化した深掘り解説に納得!

新刊 エビデンスからせまる肝のMRI 撮像から診断まで

肝のMRI検査・読影・診断に関し、最新の文献的考察とガイドライン(「画像診断ガイドライン」+肝疾患の各診療ガイドライン)を参照しつつ包括的に総整理解説。撮像の基礎を簡潔に提示する「撮像方法」、実際の読影で直面する画像所見に対する理解を深める「所見の解釈」、鑑別疾患を絞る際のポイントと、陥りがちな診断のピットフォールについて豊富な症例写真を用いて解説する「各種疾患の画像」の3部構成。放射線科医はもちろん消化器内科医・外科医も必読。

編集: 本杉宇太郎 甲府共立病院放射線診断科
著: 舟山 慧・佐野勝廣・森阪裕之・市川新太郎

定価8,470円(本体7,700円+税10%)
B5変 頁412 図20・写真1245 2023年
ISBN978-4-8157-3084-0

MEDSI メディカル・サイエンス・インターナショナル TEL (03)5804-6051 https://www.medsi.co.jp
113-0033 東京都文京区本郷1-28-36 FAX (03)5804-6055 Eメール info@medsi.co.jp

種臓器移植研究が、先ほど紹介した2000年代前後の暗黒時代の二の舞になる可能性もあります。米国で報告が相次いでいるのも、企業からの資金面でのバックアップが潤沢にあるからです。すなわち企業が関心を示さなくなってしまうと研究自体が頓挫しかねません。

——関心をつなぎとめるには次のステップが必要ということですね。

小林 ええ。サルやヒビなどを用いた実験動物での検討がさまざまに進められてきましたが、このままでは異種臓器移植が本当に有用な技術なのかどうかの見極めができません。サルやヒビでは体に起こっている症状を逐一語ることができませんし、採血、点滴一つとっても検査、治療の実施にハードルがある上、ヒトに効きやすい免疫抑制剤も十分に効果を発揮しないケースもあり、そうした状況で長期間データを取得していくことは非常に骨が折れます。研究者内では、サルやヒビで平均1年の予後が結果として確実に出せるのであれば臨床試験を実施しても良いだろうとのコンセンサス¹⁷⁾が存在し、現在の技術はそのラインを越えるか越えないかの瀬戸際です(註)。さらに、サル、ヒビでは遺伝子組換えに対する反応性がヒトよりも強く、免疫学的に不利であるため、そろそろ臨床試験を行いヒトで確認する時期に来ていると言ってもいいでしょう。

——もしも臨床試験が実施されるとなれば、対象患者はどのような方が想定されますか。

小林 さまざまな意見が出されています。基本路線としては、ヒト臓器の移植が困難な方、長期間の待機が困難な方です。腎臓で言えば、例えば輸血が頻回に施行され、さまざまなHLA抗体が産生されてしまった患者や、巣状分節性糸球体硬化症、IgA腎症など再発が認められる疾患の患者、バスキュラーアクセスが困難な方です。心臓も同様に免疫学的な問題を持つ方、補助人工心臓装着困難な方などは対象になるはず¹⁹⁾。ただ、初回の臨床試験では、安全性をより確保するために、合併症のない方が対象になるでしょう²⁰⁾。

——PERVフリーのクローンブタが作出されるようになったとは言え、未知の感染症の問題が拭いきれないとの声も聞きます。その対策として異種臓器移植後の入念なフォローアップ体制の構築が求められているそうですね。

小林 30~50年間のフォローアップが検討されており、検体も保存されるべきとの方向になるでしょう。また、フォローアップ対象は生活を共にする家族なども含まれると考えられています。ゲノム編集に伴うオフターゲット効果の問題に関しても追跡が必要とされており、しばらくは定期的な厳しい管理が求められるはず²¹⁾です。

——臨床試験の実施に当たっての規制面では国際的にどのような議論がなされているのですか。

小林 WHOと国際異種移植学会(IXA)

によって発出された指針に近い文書(The Changsha Communiqué)²¹⁾は存在するものの、強制力は持っておらず、実質的には各国に一任されています。日本においては、2014年に再生医療新法によりブタ細胞(豚島)移植が認められました。申請すれば研究の是非に関して審議可能な体制が整備されています。けれども異種臓器移植となった場合は話が別です。現状は取り扱いについての規定はありません。そのため現在、感染症の専門家、遺伝子組換え技術の専門家、法律家などを交えて厚労省と共に議論を続けています。2022年に検討が開始され、ようやく論点整理が終わりました¹⁹⁾。今後は、最新の研究状況を踏まえた法体系の見直しに着手していく見込みです。

——将来的に異種臓器移植が選択肢の一つに挙がる未来は考えられますか。

小林 十分にありはるはず²²⁾です。異種臓器移植のメリットは、安定したドナー供給体制によって予定手術が可能になる点にあります。もちろん、臓器移植の適応となった際に必ずヒト臓器を希望する方もいると考えますが、機能面でほぼ同等となり、なおかつ時を待たずすぐに準備ができ、質も良いとなれば、自ずと選択する人は増えてくるでしょう。

国内においては移植医療への関心を高めることが最優先

——日本での実現可能性はいかがですか。

小林 難しい問いですね。結局、日本が異種移植の領域にどれだけ本気になれるか。そして企業の参画があるかどうかにかかっています。ご存じのように、日本の移植医療は海外に比して実施件数が少ないです。それゆえ、異種臓器移植が実現するとすればニーズは高いと言えるでしょう。段階を経てからはなりますが、日本でも実現に至る可能性はあると考えます。

ただし、懸念はいくつか存在します。一つはカルタヘナ法の問題です。現状、国内では異種臓器移植用にゲノム編集された遺伝子組換えブタは生産されていません。米国で検証が続く遺伝子組換えブタの国を越えての移動はカルタヘナ法による制約が生じるために、遺伝子組換えブタ由来の細胞を輸入し、日本国内で核移植を行って作出する必要があります。加えて、作出したブタを繁殖させるクリーン施設もありません。つまり、初期投資の部分が非常にネックになります。実施できないことはないですが、相当の覚悟が必要です。ある程度まとまって、コンソーシアムとして進めていくのが現実的ではないでしょうか。

——日本がまず取るべき針路を教えてください。

小林 まだまだ日本では移植医療が市民権を得ていないと個人的に感じています。脳死患者からの臓器提供は米国と比較すると50分の1程度しか実施されていないためです。1997年に臓器移植法が施行され、その後2009年

【第6回】麻酔

2007年にボストンで開催されたAmerican Academy of Neurologyの年次大会に参加した時に、ボストン美術館を堪能した他に、神経学の三大聖地の一つMGH(Massachusetts General Hospital)を訪れた(他の聖地はパリのSalpêtrière病院とロンドンのQueen Square)。New England Journal of Medicineの症例カンファレンスの挿絵で有名な建物の最上階の講堂に上ると、**そこ**が1846年に世界で最初の麻酔と言われるエーテル麻酔の公開

実験が行われた場所である。同所にはその時の様子を示す絵が飾られており、思わず自分も参加しているかのごとき写真を撮った。しかし、世界で最初に成功した全身麻酔は1804年の華岡青洲による通仙散(麻沸散)を用いた乳癌手術で行われた。これを題材にした有吉佐和子の『華岡青洲の妻』(新潮社:1970)では医療にとっての大きな業績の陰に、母親と自ら進んで人体実験に身をささげた嫁との青洲の愛を争う深い確執が描かれていて大変興味深い。

では、一体「麻酔」がanesthesia(an+esthesia=無くす+感覚)の訳語になったのは何時で誰によるのか。中国三国時代の華佗による麻沸散を用いた開腹術は有名であるが、『魏志華佗伝』に「酔死の如く知る所無し」とあるものの(後述の松木による論文より)、その当時に「麻酔」の語は見当たらない。かの碩学たる小川鼎三も「明治の初期にはすでにこの術語が用いられていた」(『医学用語の起り』、東京書籍:1983)としか突き止められなかった。しかし、同年の日本医学史雑誌の松木明知による『「麻酔」の語史学的研究』(1983;29(2):219-20,(3):304-15)によれば、1850年の杉田成卿による翻訳本『済生備考』に「麻酔」の語が見え、これが最も古い文献とされている。



●写真 時代を超えてエーテル麻酔の公開実験に参加する筆者



松木によれば、中国の『漢洋辞典』(1853)には「麻酔」の語はなく、『英華辞典』(1883)では「迷蒙忘痛」や「致睡」などが用いられていた。『新華外来詞典』では中国での初出は1919年の『診断学』下巻となっている。『日本国語大辞典』によれば、中国に初出した同年に、有島武郎の『或る女』という小説の中に「麻酔中に私の云ふうわ言でも聞いておいて」(うわは超複雑な漢字)という記載がある。

に改正されるなどの取り組みが進んできたものの、移植医療を取り巻く環境が大きく変わった印象を受けないのはなぜなのか。まずはこの点に向き合う必要があります。移植件数が少ないからこそ日本で異種臓器移植を広めるべきだと語る方もいますが、私はその考えには懐疑的です。同種移植の実施件数が増えてきたけれども「まだまだ足りないよね」とのフェーズになってようやく異種臓器移植が視野に入るべきだと考えています。どちらにしても異種臓器移植が臨床応用されるまでには時間がまだまだかかります。その間に、移植医療への関心を高め、移植で人が助かるとの認識を市民の中に根付かせる必要があるはず²³⁾です。今後、5年、10年先の移植医療の形が大きく変わっていくことを期待しています。(了)

註:2023年10月、Nature誌にてブタからサルへの腎移植で758日の生着を認めた報告がなされた¹⁸⁾。

●参考文献・URL

- 1) N Engl J Med. 2022 [PMID: 35584156]
- 2) Am J Transplant. 2022 [PMID: 35049121]

- 3) N Engl J Med. 2022 [PMID: 35731912]
- 4) Lancet. 2023 [PMID: 37393920]
- 5) Ann Surg. 1964 [PMID: 14206847]
- 6) Transplantation. 1964 [PMID: 14224657]
- 7) JAMA. 1964 [PMID: 14163110]
- 8) Am J Surg. 1966 [PMID: 5331677]
- 9) JAMA. 1985 [PMID: 2933538]
- 10) Lancet. 1993 [PMID: 8093402]
- 11) Nat Med. 1995 [PMID: 7585226]
- 12) Science. 2003 [PMID: 12493821]
- 13) IXA. A reflection on the dark days of xenotransplantation.2020. <https://bit.ly/3FzeX6B>
- 14) Nat Med. 1997 [PMID: 9055854]
- 15) 厚労科学特別研究「遺伝子改変を行った異種臓器の移植に関する課題や論点等の整理のための調査研究」(研究代表:山口照英)総括・分担研究報告書. 2023. <https://bit.ly/3LYVWOy>
- 16) Science. 2017 [PMID: 28798043]
- 17) CNA. Commentary: Pigs can help solve organ donation problem. 2023. <https://bit.ly/40eAz1p>
- 18) Nature. 2023 [PMID: 37821590]
- 19) Am J Transplant. 2020 [PMID: 32301262]
- 20) Transplantation. 2021 [PMID: 33481554]
- 21) Xenotransplantation. 2019 [PMID: 30980428]

臨床検査データブック

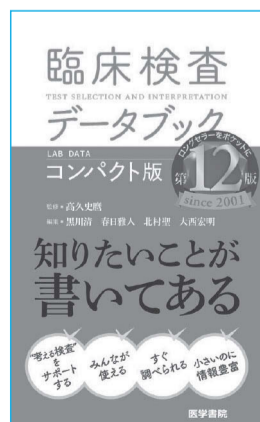
【コンパクト版】

第12版

監修 高久史磨
編集 黒川清/春日雅人
北村聖/大西宏明



書籍の詳細はこちらから



いつでもどこでも頼れるポケットサイズのお役立ちデータブック

『臨床検査データブック2023-2024』(2023年1月刊行)から、いつでもどこでも必要になる検査218項目を抽出し、ポケットに入るサイズに編集。この検査値の意味は……? 病棟に、外来に、実習に、持ち歩いてさっとひけ、コンパクトサイズながら情報がぎっしりと詰まっていて知りたいことが載っている、本当にお役立ちなデータブック。医療職みんなの臨床をサポートします。

■三五変 2023年頁408 定価:1,980円(本体1,800円+税10%)
[ISBN978-4-260-05357-0]

医学書院

こちらが親本!

臨床検査データブック 2023-2024

この1冊で大丈夫!
読みやすく使いやすい
ロング&ベストセラー

B6 2023年 頁1200
定価:5,500円
(本体5,000円+税10%)
[ISBN978-4-260-05009-8]

