

世界のヒトの異種移植（臓器移植）の最前線の解説

脳死者からの同種移植の臓器の供給が不十分であることを私たちは皆理解しています。臓器移植の順番を待っているヒトの数はアメリカでは10万人になろうとしています。しかしこの数字は氷山の一角でしかありません。異種移植は品質管理された大量の臓器や組織を手術のために供給することができます。遺伝子的な操作により、臓器や組織を供給する動物を人間への移植にもっと適したものにしたり、レシピエントが拒絶反応を示さないようにすることは、近年実用化されてきました。

近年万能細胞による治療法が注目を集めています。この治療法の未来は明るいようですが、まだ誕生したばかりの治療法ですし、万能細胞をどのように育てればダメージを受けた心臓や肺や腎臓などに替わる臓器になるのかまだ分かっていません。例えば万能細胞を注射器で注入しても心筋の故障で末期状態にある患者の心臓が再構築されきちんと機能するようにはなりません。

異種移植に替わるもうひとつの方法は、人工臓器を使うというものです。人工心臓と人工膵臓の製作に努力がそそがれました。人工心臓は脳死移植へのつなぎとして使われています。ですからもっと広く人工心臓が用いられるようになれば、さらに心臓移植の順番が来るのを待つ患者の数は増えることになります。したがってこの人工心臓の実用化に成功すると、臓器移植に対する需要は増えることはあっても減ることはありません。

仔ブタのすい臓の細胞群を移植する技術が最近開発されてきたため、組織の新しい供給源を見つける必要性が高まっています。すい臓のランゲルハンス島の異種移植を受けると、糖尿病患者は一時的にせよインシュリン注射に頼らなくてもよくなります。ただそのためには、数名の同種、異種のドナーが必要です。しかも長期にわたって免疫抑制剤を必要とするので、この治療法は糖尿病患者の中でもごく一部の者にしか用いられません。多くの研究チームは万能細胞を使って膵島を再生させようと努力していますが、成功するのはかなり先のことでしょう。したがって、再生可能な膵島の供給源、例えば他の種のものなどは、魅力的な代替案なのです。しかも使われる動物が近親交配のもので、遺伝子的にまったく同じ膵島を無尽蔵に供給できるなら更に魅力的です。ヒト以外の霊長類を対象とする最近の研究では、多種類の免疫抑制剤をブタの膵島を移植されるレシピエントに服用させるというアプローチは非常に有望ですが、これらの投薬プランはあまりにも免疫抑制的でありすぎます。なお、膵島の移植を実用化する上では免疫隔離膜とか免疫寛容の誘導といったほかのアプローチも重要な役割を演じることでしょう。

このように科学技術の進歩により、異種移植の成功の必要性は減少するどころか高まる一方です。幸いなことにこの必要性と関連して、遺伝子の組み換え戦略の展開や近親交配豚の開発、異種移植に対する障害についての私たちの新しい理解などは、異種移植の成功に前例のないほどの機会を提供しています。私が見るところでは、ほかのアプローチが成功する前に、異種移植は実用化されるでしょう。

non-Gal 抗体の役割はいつそう明白となってきました。anti-Gal の自然抗体よりは量的に少ないものの、ほかの特異性を識別する抗体が難問です。なぜかというと、種間の補体制御は通常的正常なレベルよりも低いのかもしれないのです。私たちのGalTのノックアウトマウスによる研究によれば、正常な崩壊促進因子の制御を失うと、低レベルのanti-Gal抗体であっても、超急性拒絶反応を引き起こすのです。Anita Chongの研究は、これらの補体制御蛋白が移植片の適応過程で重要な役割を果たしていることを示唆しています。同時に急性の液性拒絶反応を促進することによって血栓と血液凝固のpathwaysを制御する蛋白質における分子的不適合の役割が明るみに出ました。そしてこのことによって、この過程を抑制するように遺伝子を改変されたブタを生み出そうという努力が鼓舞されたのです。D' Apice と Cowan の研究チームは

ヒトの CD39 を使って遺伝子を改変された Gal ノックアウトブタを生み出し、このブタの腎臓のヒト以外の霊長類への移植を最近開始しました。このチームはまたヒトの多様な遺伝子を同時にブタのゲノムに注入する技術を開発しています。したがって、このブタに補体制御蛋白やそのほかの移植片の保護分子・・・例えば CTLA4Ig・・・を付加することが期待できます。

Dorling et al. が非常に明確に示したように、凝固作用の連鎖は免疫を仲介とする拒絶反応を促進します。Sachs と Yamada のグループが提示したデータが示唆しているように、血管柄付きの胸腺の移植により T 細胞の免疫寛容の状態が達成されていると、ヒトに移植された GalT のノックアウトされた腎臓には凝固障害も液性拒絶反応も見られませんでした。このように、いまだに私たちを悩ませている抗体反応の大半は、T 細胞の反応しだいということなのです。

しかし私たちの体の中には自然な non-Gal 抗体でブタを歓迎しないものが相当量存在しています。したがって、胸腺の移植で T 細胞の免疫寛容を誘導する上記の研究にしても、これらの抗体を取り除くため吸収手段をとるか、non-Gal 抗体のレベルの低いヒトをレシピエントとして選択しています。

こうした状況はブタの臓器のヒトへの移植にとって理想的なものではありません。non-Gal 自然抗体の問題を克服する手段を見つけださねばなりません。克服手段のひとつは混合キメリズムの導入です。マウスを使った研究では、混合キメリズムが自然抗体産生細胞を免疫寛容化することがはっきり示されました。このアプローチによると、T 細胞の免疫寛容も達成できますから、異種移植にとっては魅力的なやり方なのです。

自然抗体以外の異種移植に対する自然免疫障壁としては、ナチュラルキラー (NK) 細胞とマクロファージがあります。NK 細胞は異種のドナーからの細胞移植にとっては大きな障壁です。自然の免疫障壁と適応的な免疫障壁を克服できれば、異種間の骨髄移植は可能となり、NK 細胞の免疫寛容は達成されたこととなります。この免疫寛容は NK 細胞の機能の全般的な喪失と結びついているため、ヒトの白血球抗原分子を導入された遺伝子改変ブタの生産を NK 細胞の障壁を克服するアプローチとして魅力あるものとしています。

マクロファージは自然な免疫系の付加的な構成要素ですが、これもまた異種移植片を急速に破壊します。そこでブタのキメリズムのヒト以外の霊長類への移植が邪魔されているのです。ヒトの白血球抗原分子によって遺伝子改変されたブタの潜在的な効用である NK 細胞が仲介する拒絶反応を妨げるという点は、目下大いに研究されています。

Ekhard Wolf グループと Jorg Seebach グループは、ヒトの白血球抗原の E/β 2 ミクログロブリンを導入した遺伝子改変ブタについてのデータを提示しましたが、このブタの血管内皮細胞はヒトの NK 細胞に対する抵抗を示しています。したがって、ヒト以外の霊長類のレシピエントにおいて造血細胞の混合キメリズムを達成するため、この遺伝子改変をヒトの CD47 による遺伝子改変と結びつけるのは非常に興味深いでしょう。

免疫抑制剤ぬきで豚島の異種移植を成功させるうえで有望かもしれないアプローチがいくつかあります。こうしたアプローチのひとつは、カプセル化というアイデアです。Gianello グループの研究によると、技術進歩のおかげで免疫抑制なしで 6 ヶ月間生着したということです。豚の豚島の移植片をカプセルに入れて人に導入したところ、10 年近く生着したという非常に興味深い最近の報告もあります。しかしこのような移植片の長期にわたる機能に関するデータがもっと必要です。Yair Reisner は胎児のブタの膵臓や腎臓の組織を移植し、レシピエントの体内で成長させるというアプローチを使った興味深いデータを提示しています。

このように私たちは 1991 年に開かれた国際異種移植学会の第 1 回大会当時とくらべると、ずいぶん長い道のりをきたものです。当時の最大の関心事は超急性拒絶反応でした。遺伝子操作がもたらした機会の増大にもかかわらず、なぜ異種移植はもっと強い興奮を引き起こさないのでしょうか？

私が見るところでは、私たちがあまりにもペニシリンのような「魔法の弾丸」というか「ブレイクスルー」を期待しすぎているためです。実際、過去15年間に幾つかの大きなブレイクスルーがありました。例えば α Galがヒトの自然な異種抗体の主要な標的であるという Cooper et al. の発見とか、ヒトの崩壊促進因子を導入した遺伝子改変ブタの利用による超急性拒絶反応の阻止とか、もっと近年ではGalノックアウトブタのドナーから胸腺の移植を受けたヒヒにブタの腎臓を移植する場合、超急性拒絶反応はもちろん、遅延型拒絶反応やすべての拒絶反応を少なくとも数ヶ月間は避けることができるというものなどです。

しかし魔法の弾丸に対する期待は私たちにとって幾つかの方法でマイナスに働いています。まず、第一に最も目の前の障害を克服しさえすれば、臨床的異種移植に成功できるという確信が浅はかなものであることが判明しました。ヒトの崩壊促進因子を導入したブタの開発に成功すると、ヒトへの心臓の異種移植がまもなく行われるだろうという期待が高まりましたが、この期待はかなえられず、一般の人々も異種移植のスポンサーである産業人も、共に失望させられました。

第二には、最も手近な障害が克服されれば成功間違いなしという期待は、研究者の視野を狭めました。例えば異種移植片の長期にわたる機能を損ねるかもしれない生理学的障壁について考えている研究者はきわめて少数です。ヒト以外の霊長類の研究は、現在のところ免疫学的障壁によって制約されているため、長期にわたる生理学的機能の評価はできません。しかしヒトの体内にある免疫学的障壁を克服することが可能となる日に備えて、ブタとヒトとの間の分子的な相互作用を生体外で研究できない理由はありません。

人類のほかの偉大な業績と同様、異種移植の潜在的な可能性を現実化するには、莫大な時間とエネルギーと資源の投入が必要です。人工心臓が治療法として広く利用されるようになるには、まだ大きな障害が存在します。異種移植が長い道のりをたどってきたことを認める必要があります。特に過去15年間はそうでした。てんでばらばらな努力が調整されることもなく、大きな公的資金の投入もなくここまで来ることができたのです。

私たちの業績は異種移植に対する疑問が高まる中で達成されたものです。10年前にブタの内在性レトロウイルス（PERV）が試験管の中でヒトの細胞に感染することが示されて以来、一般の人々も投資家たちも異種移植による感染の危険性について敏感になり、産業界や一般の支援がさらに手控えられるようになりました。

しかし悪いことがあれば良いこともあるもので、PERVに対する恐怖のおかげで幾つかの国々では異種移植による感染の危険を最小限に抑えるための国家的な手続きを開発するための協調的な努力、さらにはPERVやその他のヒトと動物の共通の感染症の研究の奨励が見られました。こうした研究の結果、感染性のPERVの生態学はいつそう理解されるようになったし、感染を監視する新しい手段の提供や、繁殖計画と遺伝子改変がもたらす危険を最小限にするための新しい手段の提供をもたらしました。そこで研究者の間では、適切な監視と監督があればPERVの危険は十分制御できるという満足度のレベルは著しく向上しています。

しかし感染の危険性を最小限に抑えるこれらの進歩に満足してはいけません。ほかの動物の体内で始まった感染症がヒトに感染して、新しい世界的規模の感染症になった例を私たちは全員目撃してきました。PERVやその他の知られた潜在的なヒトと動物との共通の感染症についての私たちの理解と監視体制が改善されてくると、最大の危険はPERVではない未知のウイルスでこれまで動物の体内で発病しなかったものが、免疫を抑制されたヒトの体内で発病するというものなのです。

すでに述べた理由により、良い監視体制を設けた国々においては、新規の臨床的異種移植は非常に少ないのです。そして異種移植を試みようとする企業は、そうした国家的な監視体制の存在しない国々を意図的に選ぶかもしれません。監視体制を欠いた異種移植ではヒトに新しい病原体を導入する危険が増大します。実際のところ、先進西欧諸国も含めて多くの国々では長年にわたって監視されていない異種移

植は美容のために、また有効性が実証されていない医療行為として行われてきています。人々は自由に世界を旅できるのですから、どの国においてであれ、無規制で行われている異種移植は私たち全員にとって危険なのです。

全世界で行われているこうした異種移植の規模について私たちは何も知りません。そこで国際異種移植学会は世界保健機構（WHO）及びジュネーブ大学と共同して、異種移植についての目録的なウェブサイトを開発するための情報収集を開始しました。異種移植の研究者の専門組織である国際異種移植学会は感染の危険を最小限に抑えるために積極的な役割を担っているのです。

次の異種移植の臨床試験の時期は慎重に選ぶ必要があります。失敗は一般人の異種移植に対する見方を傷つけるでしょうし、失敗している余裕は私たちにはありません。私たちは医学研究者として世間の注目を集めていますから、臨床試験に移行する時には責任感と注意深さのお手本でなければならず、臨床試験の成功を予測する時には謙虚でなければなりません。同時に私たちは一般の人々に異種移植が非常に有望であることを気づかせ、万能細胞のような選択肢と比較するといかに異種移植が進んでいるかということ、そしてまた異種移植の研究をもっと支持する必要があることなどに気づかせる必要があります。

今後も相当な努力を必要とする課題としては、非Gal抗体の問題がありますが、これは更なる遺伝子改変によって改善されるでしょう。どのような改変かということ、人の補体制御蛋白や血栓と血液凝固の制御因子を Gal ノックアウトブタに追加するというものです。免疫寛容のアプローチと組み合わせられたこれらの遺伝子改変は、こうした抗体による拒絶反応を避けるために必要とされるかもしれません。

私たちはここからどこに向かって行くのでしょうか？異種移植の可能性をフルに活用するためには、更なる研究が必要だと私は信じています。

異種移植に対する免疫学的な障壁を克服することに成功するだろうし、もっと先にある障害物について今考えておくべきだという態度でいけば、私たちは最も早く前進するでしょう。そうすれば、もっと前方にある障害物に到達した時点で、生理学的な障壁を克服するように設計された動物を遺伝的に改変する準備はできていることでしょう。このアプローチは現在入手可能な資源よりもはるかに大きなものを必要とするでしょうし、異種移植の問題に専門知識を動員するために他の学術分野の研究者の協力を必要とするでしょう。そうすると、さまざまな遺伝子を改変されたブタが必要になるでしょう。つまり、特定のタイプの臓器や組織に合わせた、また免疫寛容誘導に合わせた遺伝子改変が必要ということです。そのためには、資源や知的財産を分かち合うことが必要となります。また臨床的な移植に本当に類似した、したがって臨床試験に移行する時に指針となるヒト以外の霊長類モデルを開発するために、私たちはもっと良い試薬や試験手順や支援的管理や全体的なインフラを必要としています。

現在は落胆ではなくて希望が支配的な時代なのです。遺伝子操作と臓器の提供源となる可能性のある動物の近親交配に成功した現在、私たちが成功するチャンスはかつてないほど大きいのです。

以上は、異種移植国際学会会長 Megan Sykes の 2007 年 9 月にミネアポリスでひらかれた異種移植国際学会でのスピーチ（抄訳）Xenotransplantation の Volume 15, Number 1, 2008 年 2 月号（P7~P11）から抜粋して解説した資料です。

【解説】キメリズムについて、

移植におけるキメリズムと寛容の歴史についての review。ドナー特異的な allotolerance（同種異系に対する寛容）はレシピエントにおけるドナーリンパ球のキメリズムによって成り立っていることが実証されている。一方、臓器移植は体系的に完成されており、キメリズムとは関係がないと考えられていた。しかし、臓器移植を行ったレシピエントの臓器、血液中に長期生存している微量のドナーリンパ球が発見されたことより、移植臓器の生着の延長にはリンパ球キメリズム依存的な部分的寛容によって成立している

ということが解った。この部分的寛容はドナーとレシピエントの免疫システムが共存することから起こる末梢における clonal exhaustion と clonal deletion によるものとされている。この不応答性やそれらの制御についてのメカニズムの解明は移植時の免疫抑制剤投与のタイミングや量についての改善に応用されている。

リンパ球のキメリズムと寛容の関連性

放射線照射したレシピエントに対して骨髄移植をすること移植臓器の生着延長になること、HLA が十分に合っていない場合 GVHD になること、HLA が十分に合っている場合、寛容が十分に誘導されること（マウス）が明らかになっている。(1943～1968)

臓器移植と骨髄移植のそれぞれについて

上述の時期までに行われた移植について、1 年以上生存した臓器移植患者ではリンパ球キメリズムは当然見られず、ほとんどの臓器で HLA ミスマッチだが、ドナーリンパ球を移入していないので GVHD は起きていないことが判明した。また、免疫抑制剤を一生飲み続けた場合のみ、リンパ球のキメリズムがなくとも、臓器の生着延長が見られると考えられる結果が得られた。

免疫抑制剤非依存的な臓器移植について

放射線を照射した場合で、二卵性双生児の腎移植をした場合、20 年間機能し、26 年間免疫抑制剤なしで生着した。一方、免疫抑制剤として抗がん剤が使用され、拒絶反応の抑制および、ドナー特異的な反応性の消失（寛容の成立）が観察された。

臓器の適合と免疫抑制

臓器移植の更なる発展のためには HLA の適合が不可欠な手段であると考えられるようになった。一方、より良いリンパ球抑制効果のある免疫抑制剤の出現（シクロスポリン、タクロリムス）により、劇的な生着延長を患者にもたらした。

キメリズムに関する疑問移植臓器の生着延長にドナーリンパ球のキメリズムが関与しているのではないかという研究がなされ始め、寛容の誘導における抑制性 T 細胞やサイトカイン産生などのこれまでの要因に加えキメリズムも新たな要因として注目され始めた。

他、移植における統一視点（HVG・rejection、GVH、両反応が同時に起こる状態に関して、臓器移植後の HVG と GVH 応答の進行について、免疫細胞による寛容の誘導について）、免疫制御（クローン消耗と消失、免疫学的無視、移植臓器のリンパ球やドナー骨髄細胞の通る道筋（特権部位への移動）、消失性の免疫寛容における免疫抑制の役割）、臓器寛容性の免疫抑制（免疫寛容を誘導するような免疫抑制方法、腎移植、肝移植の経過）についてまとめられていた。