#### 総説 腎移植シリーズ

# 異種移植の現状と展望

名古屋大学大学院医学系研究科 小 林 孝 彰

### はじめに

動物の臓器をヒトへ移植する異種移植は、当初は実現不可能と思われていた。しかし、ここ十数年で、遺伝子組み換え技術とともに目覚ましい進歩を遂げた。約10年前、移植用の遺伝子改変ブタ(ヒト補体制御因子遺伝子を導入したトランスジェニックブタ)が初めて誕生した(1回目のブレークスルー)。すぐにでも臨床応用へ進むかと思われたが、拒絶反応、感染症の問題を完全に解決できないことから見送られた。追い打ちをかけるように、ブタ内在性レトロウイルスがヒト細胞へ感染すること(種を越えた感染)が明らかになり、異種移植研究熱は急速に冷めていった。期待が向けられたのは、ヒトの幹細胞を利用した再生医療である。

最近では、著しい発展を遂げた再生医療の技術が、細胞、組織の治療、修復に応用されている。さらに、困難と考えられている臓器形成については、胚性幹細胞から in vitro で臓器特異的幹細胞や前駆細胞を誘導し、それを動物の体内に移植することで器官形成を試みる研究も行われている。また、倫理的問題をはらんでいるが、将来は、クローン技術(核移植)を取り入れた治療用クローニング(therapeutic cloning)も可能となるかもしれない<sup>1)</sup>。しかしながら、完全なる臓器形成には未解決の問題が多く残されており、現状では臓器移植に代わりうるものはない。

2002年には、2回目のブレークスルーである異種抗原( $\alpha$ Gal 抗原)を抹消したクローンブタが誕生した。これにより、異種移植への期待が大きく膨らんだが、新たなる課題も見えてきた。

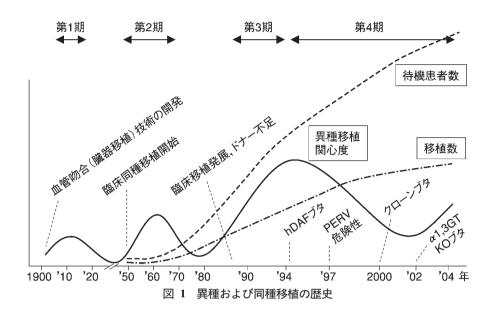
本稿では、他分野を専門にされている方にも理解しやすいように、異種移植の臨床応用に関する過去の歴史、研究の進歩の過程をたどり、異種移植の必要性、現在の課題、将来の展望について記述する。

### 異種臓器移植臨床例(過去の歴史から2)

大雑把ではあるが、理解しやすいように異種移植の関心度をグラフに表した(**図1**)。今までに異種移植の臨床、研究が活発に行われた期間を4つに分類した。それぞれの期間の契機となる事柄についても記載した。

第1期は、黎明期である。1902年に Alexis Carrel が血管吻合技術を開発し、臓器移植実験が可能となった。 当時は免疫学も確立されていない時期にもかかわらず、ブタ、ウサギ、ヤギ、ヒツジ、サルなどからヒトへの無 謀とも言える腎臓移植が行われた。当時の記録として Princeteau が行ったウサギ腎臓が 16日の生着とあるが、 詳細は不明である。

第2期は、1950~1960年代の同種(ヒトからの)移植が開始され定着した時期である。1954年には、Merill、



Murray らにより一卵性双生児間の腎移植が行われた。世界で初めての成功例である。肝臓は 1963 年に Starzl、心臓は 1967 年 Barnard によってヒトからの移植が行われた。同じ頃に霊長類からの異種移植も競い合うように数多く行われた。チンパンジーからの腎移植は 1963 年(Reemtsma)、ヒヒからの腎移植は 1964 年(Starzl)、チンパンジーからの心移植は 1964 年(Hardy)、チンパンジーからの肝移植は 1966 年(Starzl)に行われた。1963 年にReemtsma らが行ったチンパンジーからの腎移植で、9カ月生着した例もみられるが、一般には異種移植後の拒絶反応は激烈であり、多くは数時間から数日で機能廃絶に陥った。この時期には、異種移植による厳しい拒絶反応の克服よりも、同種移植の定着にエネルギーが費やされた。

第3期は、1980年代の後半の免疫抑制療法の発展により移植成績が向上し、移植数が飛躍的に増加した時期である。移植医療が定着し臓器の需要数が増加したため、臓器提供不足は深刻な状況となりつつあった。それを解決すべく異種移植への期待が膨らみ、1987年には Bailey がヒヒからの心臓移植を、1992~1993年には Starzlがヒヒからの肝移植を行い、それぞれ 20日、70日生着した。しかし、倫理的問題、感染症の危険性から霊長類からの移植は望ましくないとされ、ブタからの心移植(1992年 Religa)・肝移植(1993年 Makowka)が試みられたが、1日で機能不全となった。

研究面では、1990年代に入り、異種移植メカニズム解明に向けて急速に進展した。1991年には、第1回国際 異種移植会議がミネアポリスで開催され、超急性拒絶反応を引き起こす異種抗原の本態が明らかにされた。ブタ に発現する  $\alpha$  ガラクトース糖鎖抗原 ( $\alpha$  Gal 抗原: $Gal\alpha$  1-3 $Gal\beta$  1-4GlcNAc) (図 2) とヒトに存在する抗  $\alpha$  Gal 抗 体による抗原抗体反応と補体の活性化により、超急性拒絶反応が引き起こされることが解明された<sup>3)</sup>。

### 拒絶反応のメカニズム解明

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、移植後数分から数時間で移植臓器が拒絶される超急性拒絶反応が大きな障壁であった。ブタ移植臓器の血管内皮細胞に発現する  $\alpha$  Gal 抗原と、ヒト(レシピエント)に存在する抗  $\alpha$  Gal 自然抗体との抗原抗体反応と補体の活性化により超急性拒絶反応が引き起こされ<sup>4)</sup>、血管内皮細胞の活性化、凝固系の亢進、血栓形成、そして間質の出血により移植直後に移植臓器は暗赤色に変色し、その機能は廃絶する(図 3)。主要な異種抗原と考えられている  $\alpha$  Gal 抗原は、ヒト、類人猿(チンパ

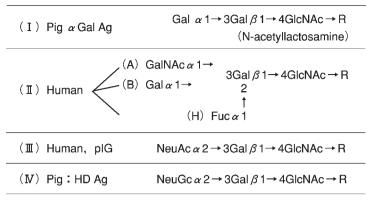


図 2 血管内皮細胞に発現する糖鎖抗原

N-アセチルラクトサミンを共通の基質として様々な糖鎖抗原が形成される。

- ( I ): ブタのみがガラクトース転移酵素により  $\alpha$  ガラクトース抗原が作られる。
- (II): ヒトの血液型抗原も糖鎖抗原であり、フコース転移酵素により(H) O型となる、A 転移酵素(N-アセチルガラクトサミン転移酵素)により A型となり、B 転移酵素(ガラクトース転移酵素)により B型となる。
- (III):ヒト,ブタでは、N-アセチルノイラミン酸転移酵素によりシアル酸となる。
- (Ⅳ): ブタのみが、N-アセチルノイラミンの水酸化酵素により N-グリコリルノイラミン酸(Hanganutziu-Deicher 抗原)となる。これは、異種抗原の一つと考えられている。

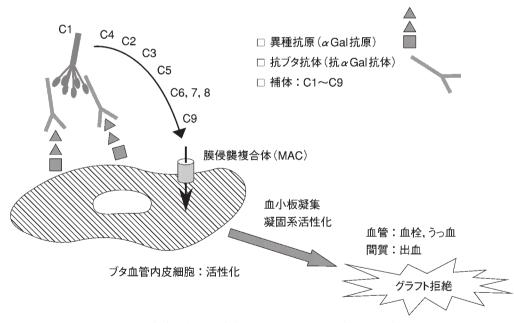


図 3 超急性拒絶反応(hyperacute rejection)メカニズム

ンジー, ゴリラなど)や旧世界猿類(カニクイザル, アカゲザル, ヒヒなど)には存在しない $^{5}$ 0。その合成酵素である  $\alpha$ 1,3 ガラクトース転移酵素( $\alpha$ 1,3 galactosyltransferase: $\alpha$ 1,3 GT)が, 遺伝子の frameshift mutation によりその機能が失われているためである。そして、これらの動物には腸内細菌などの微生物に対する感染防御の役割

から、抗  $\alpha$  Gal 抗体が多量に存在することが明らかにされている。反対に新世界猿類(マーモセット,リスザルなど)やその他の哺乳類(ブタ,ウシ,ウマ,マウスなど)では  $\alpha$ 1,3 GT が機能するため, $\alpha$  Gal 抗原が細胞膜に発現している。このことにより抗  $\alpha$  Gal 抗体は産生されない。カニクイザル,ヒヒなどはヒトと同様に抗  $\alpha$  Gal 自然抗体が存在するため,ブタからの移植では超急性拒絶反応が起こりうる。このため,ブタからヒトへの移植を目指した前臨床研究モデルとしてカニクイザルやヒヒが使用されている。

超急性拒絶反応を抑制するために、二大要因である抗原抗体反応と補体活性化を抑制する種々の実験が行われた。移植前の血漿交換、ブタ臓器や  $\alpha$  Gal 抗原結合カラムを用いた体外灌流、 $\alpha$  Gal オリゴ糖による抗体の中和などによる抗ブタ  $\alpha$  Gal 抗体の除去、コブラ毒(コブラ毒は補体第二経路を活性化し続けることにより補体成分を枯渇させる)や FUT175、K76COOH 投与による補体活性化の抑制が試みられ、超急性拒絶反応を制御しうることが示された $^{4.6}$ 。しかし、完全なる抗体・補体の抑制は不可能であり、また、抗体や補体活性の低下した状態はレシピエントを易感染性状態に陥れる危険性があった。レシピエント側の重い負担となる上述の処置より、ドナー側をヒトへの移植に適するように形質転換することが望ましいと考えられた。

### hDAF トランスジェニックブタの作出(第一のブレークスルー)

第4期は、遺伝子組み換え技術の進歩により、トランスジェニックブタの作出が可能となった時期である(図 1)。ブタをヒトへの移植に適するように形質転換する試みがなされ、1994年には、ヒトの補体制御因子の一つである decay accelerating factor (DAF: CD55)を導入したトランスジェニックブタの作出が報告された $^{\eta}$ 。世界で初めての異種移植用の遺伝子改変ブタである。このブタの心臓・腎臓をヒヒとカニクイザルへ移植した結果、最長で3カ月以上生着した $^{8}$ 。その他のヒト補体制御因子遺伝子(CD59, membrane cofactor protein; CD46)を導入したトランスジェニックブタの作成も世界中で試みられた。そして、異所性ではあるがブタからヒヒへの心移植モデルにおいて、グラフト生着の最長期間が139日 $^{9}$ 、中央値が76日 $^{10}$ という成績が報告された。しかし、すべて拒絶反応によるグラフト機能廃絶か、過剰な免疫抑制療法による感染症が引き起こされた。

補体制御因子遺伝子の導入により,移植直後の超急性拒絶反応は克服されたが,その後に機能廃絶に追い込む急性血管型(液性)拒絶反応が課題として残された。また,グラフトへの抗体の接着により,補体活性化,血管内皮細胞活性化,凝固系亢進と徐々に進行し,NK細胞やマクロファージなど炎症細胞も関与して拒絶に至る。すべての拒絶反応の引き金となっている抗原抗体反応をほぼ完全に抑制することが重要と考えられ,遺伝子操作により主要な異種抗原である  $\alpha$  Gal 抗原を除去したブタの作出が不可欠と考えられた。

1997年にはウイルス感染の危険性が報告された $^{11}$ 。ブタ内在性レトロウイルス (porcine endogenous retorvirus: PERV)がヒト培養細胞に感染することが明らかにされた。さらに 2000年には,ブタ細胞の移植実験において,モルモット,マウスに感染することが報告された $^{12,13}$ 。今まで,ブタは霊長類と異なりヒトとは遠く離れているため,共通する感染症が少ないとされていた。しかし,PERV は種を越えて感染することが明らかになった。異種細胞移植の臨床治験は中止となり,異種移植の臨床応用はますます遠ざかり,忘れ去られようとしていた。その危機を救ったのが,核移植技術により  $\alpha$ Gal 抗原を抹消したクローンブタの作出である。

## α**1,3** ガラクトース転移酵素遺伝子ノックアウトブタの作出 (第二のブレークスルー)

lphaGal 抗原の発現を抹消するためには,lphaGal 抗原の生成酵素である lpha1,3 GT 遺伝子の抹消が必要である。核

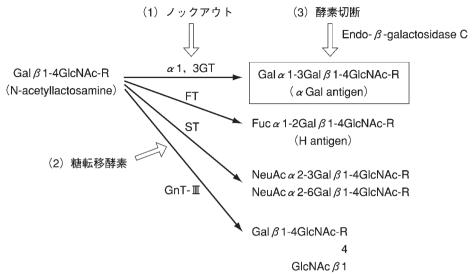


図 4 αGal 抗原発現を抑制する方法

 $\alpha$  Gal 抗原を除去する方法として、(I) 生成酵素である  $\alpha$  I,3 ガラクトース転移酵素( $\alpha$  I,3 GT)をノックアウトする、(2) 他の糖転移酵素を強力に発現させることにより、 $\alpha$  I,3 GT を競合的に阻害する、(3) endo- $\beta$ -galactosidase C などの酵素処理により糖鎖を切断する方法、がある。

lpha I,3 GT: galactosyltransferase, FT: fucosyltransferase, ST: sialyltransferase, GnT-III: N-acetylglucosaminyltransferase

移植を用いたクローン技術が確立される前は、ブタの胚性幹細胞(ES 細胞)が樹立されないため困難と考えられていた。マウスでは、ES 細胞を用い、 $\alpha$ 1,3 GT 遺伝子の抹消に成功しているが、ブタの臓器にはマウスの 500 倍もの  $\alpha$ Gal 抗原が発現しており、さらに  $\alpha$ Gal 抗原は細胞の分化や個体の発生に不可欠であると考えられており、当初はブタの  $\alpha$ Gal 抗原抹消は不可能と考えられた<sup>14)</sup>。ノックアウトの代替法として、糖転移酵素(フコース転移酵素、シアル酸転移酵素など)による糖鎖改変が試みられたが、 $\alpha$ Gal 抗原発現を十分に抑制したブタの臓器は開発されていない。われわれは、 $\alpha$ Gal 抗原を抹消するためにノックアウト以外の方法として、 $\alpha$ Gal 抗原を切断する酵素(endo- $\beta$ -galactosidase C: EndoGalC)に着目し、その有用性を報告してきた(図 4)。recombinant EndoGalC を用い、ブタ臓器の血管内皮細胞に発現する  $\alpha$ Gal 抗原を測定感度以下まで減少させることに成功した<sup>15)</sup>。また、EndoGalC の in vivo 遺伝子導入により、 $\alpha$ Gal 抗原発現の減少が確認された<sup>16,17)</sup>。EndoGalC のトランスジェニックブタを作成中であり、98~99%の $\alpha$ Gal 抗原を除去できた。

ノックアウトについては、1996 年体細胞クローンヒツジ(ドリー)が誕生し、ウシ、マウスでの核移植やクローン技術の進歩とともに、クローンブタも技術的に可能となった $^{18}$ 0。2000 年には相次いで 3 カ所でクローンブタが誕生した。その後の進歩は急速であった。2001 年 9 月、12 月には、heterozygous であるが  $\alpha$ 1,3 GT をノックアウトしたクローンブタが 2 施設(PPL Therapeutics, Immerge BioTherapeutics)で誕生し $^{19,20}$ 、2002 年  $^{7}$  月と  $^{11}$  月には、homozygous にノックアウトされ、完全に  $\alpha$  Gal 抗原を抹消したブタの作出に成功した $^{21,22}$ 。

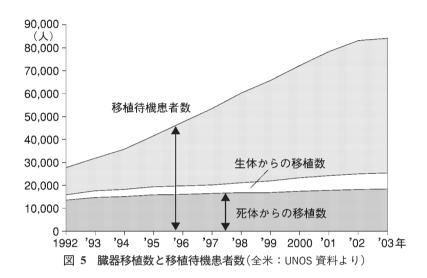
### 異種臓器移植の必要性と有用性

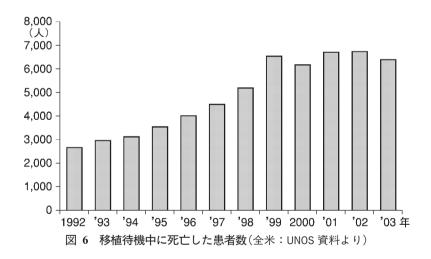
異種臓器移植はどうして必要であろうか? わが国では,2004年11月20日に31例目の脳死下臓器提供が行われた。1997年10月に臓器移植法が施行となり,最初の脳死移植が1999年2月に行われた。そして約6年経過した現在,やっと30例を超えたにすぎない。この間,心臓22名,肺19名,肝臓26名など計121名が臓器移

表 臓器別移植待機患者数(死体移植数)

	アメリカ	日本
	12/31/2004(Tx in 2003)	1/4/2005(Tx in 2004/to date)
Heart	3,308(2,084)	81 (5/22)
Lung	3,940(1,099)	98(4/19)
Liver	17,739(5,351)	88 (3/26)
Kidney	64,305(9,529)	12,300(173/1,497)
Pancreas	4,180(1,369)	112(5/15)

(January 7, 2005)





植の恩恵を受けることができた(表)((社)日本臓器移植ネットワークデータより http://www.jotnw.or.jp/datafile/example.html)。末期臓器不全患者にとって移植は確立された有効な治療法であるにもかかわらず,多くの患者が移植を受けることができずに亡くなっているのが現状である。腎臓は,心停止下からの提供も可能であるが,2004年は173例の移植が行われただけである。2003年の136例に比べると増加しているが,移植希望者の12,300人には遠く及ばない。

いまだ発展途上にある日本と比べ、すでに数多く移植が行われているアメリカでは、死体からの腎移植は約

9,500 例,生体からも約 6,500 例行われている。それでも,臓器提供不足がより深刻な社会問題となっている。アメリカでは待機患者数が年々増加し,すべての臓器を合わせると約 87,000 人が移植を待っている。しかし,年間の移植数は生体,死体を含め約 25,000 例 (2003 年) であり,6,400 人もの患者が移植臓器を待っている間に死亡している (図 5,6) (UNOS データより,http://www.unos.org/)。

異種臓器移植は、臓器提供不足を解決する以外に、自己免疫疾患やウイルス感染(B型肝炎ウイルスなど)の再発を回避することができる、抗 HLA 抗体陽性のためヒトからの同種移植が困難な患者にも移植適応が拡がる可能性がある、レシピエントに適した大きさの臓器を容易に確保することができる、移植に適するようにドナーに対して種々の遺伝子操作を容易に行える、などのメリットがある。

ドナー動物として、霊長類からの移植は免疫学的には有利であるものの、ヒトに適した大きさになりにくい、種によっては数が少なく多大なる臓器移植の需要に応えられない、大量の繁殖が困難、動物愛護(倫理的)問題、ヒトに近縁であるため人獣共通感染症を持ち込む可能性が高い、などの理由で国際異種移植学会の指針により使用することは許されなくなっている。ただ、ヒトの代わりとして、前臨床実験に用いることは許されている。

ドナー動物としてブタが最適であると考えられている<sup>23)</sup>。その理由として、ブタは、臓器の大きさなど解剖学的、血液生化学的にヒトに比較的近い(特にミニブタは成豚になっても 60~100 kg である)、飼育の歴史が長くブタ特有の疾患についてよく知られている、1 回に 10 頭前後産出する多産系で繁殖力が強い、飼育スペースは比較的狭く無菌飼育に適している、多くは食肉用として飼育されているため倫理的な動物愛護の問題が少ない、などの利点があげられる。農林水産省の畜産物流通統計によると平成 14 年で年間 1,600 万頭が食肉用として処理されている。

### 課題(免疫反応、生理学的不適合、感染症、倫理・規制)

異種移植の臨床応用には多くのハードルを越えなければならない。免疫反応、生理学的不適合、感染症、倫理・規制の問題がある。上述したように、PPL (現 Revivicor) と Immerge の 2 社が  $\alpha$ 1,3 GT をノックアウトした クローンブタの作出に成功した。Immerge のブタはボストングループがヒヒへの心・腎移植を行い、良好な結果 が報告された。心移植は異所性であるが、生着期間は、59、67、78、110、179 日であり $^{24}$ 、腎移植の生着期間は、56、68、81、83 日である $^{25}$ 。ヒト補体制御因子遺伝子を導入したトランスジェニックブタを用いた今まで の成績から大きく改善された。しかし、心移植では、ほとんどの症例に血栓性微小血管障害 (thrombotic microangiopathy: TMA)がみられ、腎移植では、肺炎、中心静脈カテーテル感染、心筋梗塞などで死亡している。まだ臨床応用へ向けて GO サインが出るレベルではない。臨床レベルでの免疫抑制療法を用いて結果を出す必要があろう。

他施設からは、homozygous に  $\alpha$ 1,3 GT をノックアウトしたブタの fibroblast に微量ではあるが  $\alpha$ Gal 抗原が発現しているとの報告があり $^{26}$ 0,第二,第三の  $\alpha$ Gal 抗原生成酵素が存在する可能性を否定できない $^{27}$ 0。  $\alpha$ Gal 問題が解決されれば、次に  $\alpha$ Gal 抗原以外の異種抗原 (nonGal 抗原) の存在が明らかにされるであろう $^{28}$ 0。 Hanganutziu-Deicher (HD) 抗原 $^{29}$ 1,異種蛋白 $^{30}$ 1 など多くの候補が示唆されているが、どの程度の免疫原性があり、通常の免疫抑制でコントロール可能かどうか、または  $\alpha$ Gal 抗原と同様に遺伝子改変による除去が必要かなど、この  $\alpha$ 1,3 GT ノックアウトブタを用いることにより、解答が得られるであろう。そして長期生着が可能となれば、今まで未知の領域であった細胞性拒絶反応、慢性拒絶反応についての知見も得られるであろう。

生理学的不適合については、四足歩行のブタに対し、直立歩行のヒトとの体位の違い、赤血球の大きさ、体温、pH、電解質などの違い、臓器寿命の問題が指摘されているが、心臓、腎臓については、ブタ臓器が霊長類

で2~6カ月機能している。酵素、サイトカイン、ホルモンなど分子レベルでの不適合も示唆され、種の壁を越えてヒト体内で十分に機能するかどうか疑問が残されている。特に腎臓では、ブタのエリスロポエチンはヒトでは機能せず、ブタのレニンもヒトのアンギオテンシンに作用しないことが知られている。また、分子レベルの不適合からブタ内皮細胞とヒト凝固線溶系との相互作用による制御が行われず、凝固系が亢進しグラフトの機能低下につながると考えられている。

肝臓は 2,000 以上の蛋白を合成し、糖、蛋白、脂質の代謝にも重要な臓器である。ブタの凝固因子がヒトの凝固線溶系を完全にコントロールできるかどうかも不明である。さらに、ブタの肝臓が作り出す補体によりヒト臓器が傷害される可能性も否定できない。ブタの肝臓では、ヒトの生命維持のための十分な機能は期待できないため、現在のところ、急性肝不全に対する一時的な life support として、ブタ肝臓、肝細胞(バイオ人工肝臓)を利用した体外灌流が用いられている。

ブタの飼育方法の進歩により、人蓄共通感染症と考えられる細菌、真菌、寄生虫、大部分のウイルスの排除が可能となっているが、PERV 感染が問題となっている³¹゚。しかし現在まで、ブタから霊長類、ヒトへのPERV の感染は証明されていない。PERV は、ブタでは病原性を持たないが、ヒトで突然変異、遺伝子組み換えが起きると新しい治療抵抗性の病原体として発病する可能性がある。そして、その感染は移植患者だけでなく社会全体にも拡がりうる。PERV はブタ遺伝子に 50 カ所以上組み込まれており、普段はウイルスを産出しないが、活性化して感染性のあるウイルスを産出するようになる危険性がある。飼育、繁殖により PERV 放出のみられないブタの系を確立したり、遺伝子操作による PERV 遺伝子の根絶や、RNA 干渉により PERV mRNA 産生を抑制したり、PERV receptor の改変や、ワクチンの開発などの取り組みが必要である。最近では、BSE、鳥インフルエンザ、重症急性呼吸器症候群(SARS)、E型肝炎など、動物からヒトへの感染症問題がクローズアップされており、二重、三重の感染予防対策が望まれる。

感染症については、国際規模で考えなければならないレベルになっている。人畜共通感染症として、鳥インフルエンザ、SARS のように国境を越えて容易に感染が拡がりうる。国際異種移植学会の倫理委員会によると、異種移植は、社会に利益を与える可能性を最大限に生かし、危険性を最小限にする方法で行われるべきであり、前臨床実験において有効性と感染症の危険性について十分な評価をしておく必要がある³²²。倫理、インフォームド・コンセント、宗教、ドナー動物の権利、福祉についても言及している。危険と利益を十分に説明し、患者本人だけでなく家族も生涯にわたるモニタリングが必要であり、ヘルシンキ宣言での患者の権利(いつでも臨床試験を撤回可能)は制限されることになる。

WHO では,2003 年 10 月に移植の倫理に関する専門者会議で「Human organ and tissue transplantation」が審議され,2004 年 1 月に理事会で採択された (http://www.who.int/ethics/topics/human\_transplant/en/)。内容は異種移植についても含まれており,国家レベルによる規制,強力な監視体制が確立されていなければ異種移植を行ってはならないこと,レシピエントのみならず,接触した人が国を越えて拡がりうる二次的な感染症を防ぐ(最小限にする)ため,国際間の協力体制を推進することが勧告された。各国で異種移植の臨床応用のためのガイドラインが制定されている。

また、臨床を開始するにあたり世論調査も重要である。異種移植に対する反対派も活発に意見を表明しており (http://www.crt-online.org/)、十分な議論を進める必要がある。23 カ国の市民の意識調査を解析した結果、約 半数が異種移植を受け入れ、残りは反対か意思表示しなかった人たちである。ここ数年で受容派の割合は変わらないが、反対派の割合は減少している<sup>33)</sup>。

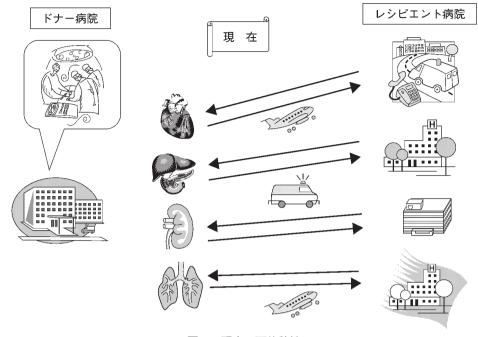


図 7 現在の死体移植

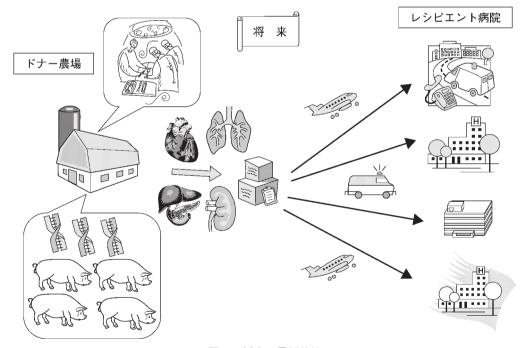


図 8 将来の異種移植

# 将来の展望

臓器移植における現在と将来をイメージした。現在は、ドナーが発生すれば、各臓器のレシピエント病院からドナー病院に医師が派遣される( $\mathbf{27}$ )。夜間、週末など緊急手術が行われることが多く、患者には十分な術前処

置を行うことが困難であったり、医療スタッフにとっても大きな負担となっている。ドナー病院では血圧が不安 定など全身状態が不良のドナー管理も行わなければならない。遠い地域からジェット機を利用して摘出チームを 派遣し運搬を行うこともある。摘出時のドナー状態、保存時間の延長など、グラフトの質の低下は避けられない 問題であった。

次に、将来の異種移植が一般的な治療となった場合の予想図である(図 8)。遺伝子改変ドナーブタを利用した 異種移植では、すべて予定手術として無菌飼育施設を持つドナー農場で行われる。レシピエントの状態により、 計画された日時に摘出手術を行い、予定された運搬方法にてレシピント病院に運ばれる。レシピエント病院では グラフトを待ちながら計画的な移植手術を行うことができる。当然、ドナーの摘出時の状態は良好であるためグ ラフトの質は保証される。レシピエントにとっても医療スタッフにとっても、身体的・精神的ストレスは軽減さ れる。

腎不全患者に対する移植は、患者の QOL 向上だけでなく医療経済を考えても大きなメリットがある。血液透析に必要な医療費は年間 500~600 万円であり、腎移植は初年度のみ手術費用などを含むため血液透析と同じくらいの費用を要するが、2 年目以降はその 1/4~1/5 程度で済む。国家予算のなかで医療費の占める割合は増大する一方である。今後、増加しつつある透析患者の治療費を抑制するためには、何らかの形で移植数を増やすことは不可欠であると考えられる。

### おわりに

本年(平成17年)3月5日には、第8回日本異種移植研究会が、かしはら万葉ホール(奈良県立医科大学・胸部心臓血管外科学:谷口繁樹教授)で開催される(http://www.naramed-u.ac.jp/~3sur/ishoku.html)。興味のある方はぜひご参加いただければ幸いである。また、海外では9月10日から14日までスウェーデンで第8回国際異種移植学会が開催される(http://www.ixa2005.com/abstract.php)。

世界では、異種移植の臨床応用へ準備段階となっている。多くの課題が残されているが、着実に前進している。

#### 文 献

- 1. Koh CJ, Atala A. Therapeutic cloning application for organ transplantation. Transplant Immunol 2004; 12:193-201.
- 2. Taniguchi S, Cooper DKC. Clinical Xenotransplantation—a brief review of the world experience. In: Cooper DKC, Kemp E, Platt JL, White DJG(eds). Xenotransplantation, 2nd ed, Heidelberg: Springer, 1997; 776-784.
- 3. Good AH, Cooper DKC, Malcolm AJ, et al. Identification of carbohydrate structures that bind human antiporcine antibodies: implications for discordant xenografting in humans. Transplant Proc 1992; 24: 559-562.
- 4. Kobayashi T, Cooper DKC. Anti-gal, αgal epitopes, and xenotransplantation. Subcellular Biochem 1999; 32: 229–257.
- 5. Galili U, Shohet SB, Kobrin E, Stults CL, Macher BA. Man, apes, and old world monkeys differ from other mammals in the expression of α-galactosyl epitopes on nucleated cells. J Biol Chem 1988; 263: 17755.
- 6. Kobayashi T, Yokoyama I, Nakao A. Current status in xenotransplantation. J Reprod Devel 2001; 47 (Suppl): S1-9.
- 7. Langford GA, Yannoutsos N, Cozzi E, et al. Production of pigs transgenic for human decay accelerating factor. Transplant Proc 1994; 26: 1400-1401.
- 8. Bhatti FNK. Schmoeckel M, Zaidi A, et al. Three month survival of hDAF transgenic pig hearts transplanted into primates. Transplant Proc 1999; 31: 958.
- 9. Kuwaki K, Knosalla C, Dor FJM, et al. Suppression of natural and elicited antibodies in pig-to-baboon heart transplantation using a human anti-human CD154 mAb-based regimen. Am J Transplant 2004; 4:363-372.
- 10. McGregor CGA, Teotia SS, Byrne GW, et al. Cardiac xenotransplantation: progress toward the clinic. Transplantation

- 2004; 11: 1569-1575.
- 11. Patience C, Takeuchi Y, Weiss RA. Infection of human cells by an endogenous retrovirus of pigs. Nat Med 1997; 3: 275-276.
- 12. van der Laan LJ, Lockey C, Griffeth BC, et al. Infection by porcine endogenous retrovirus after islet xenotransplantation in SCID mice. Nature 2000: 407: 90-94.
- 13. Deng YM, Tuch BE, Rawlinson WD. Transmission of porcine endogenous retroviruses in severe combined immunodeficiency mice xenotransplanted with fetal porcine pancreatic cells. Transplantation 2000; 15:1010-1016.
- 14. Tanemura M, Maruyama S, Galili U. Differential expression of  $\alpha$ -gal epitopes (Gal $\alpha$ 1-3Gal $\beta$ 1-4GlcNAc-R) on pig and mouse organs. Transplantation 2000; 69: 1897-190.
- 15. Liu D, Kobayashi T, Yokoyama I, et al. Enzymatic removal of  $\alpha$ Gal antigen in pig kidneys by ex vivo and in vivo administration of endo-s-galactosidase C. Xenotransplantation 2002; 9: 228-236.
- 16. Ogawa H, Kobayashi T, Yokoyama I, et al. Reduction of  $\alpha$ -galactosyl xenoantigen by expression of endo- $\beta$ -galactosidase C in pig endothelial cells. Xenotransplantation 2002; 9:290-296.
- 17. Miki Y, Maruyama S, Liu D, et al. *In vivo* gene transfer of endo- $\beta$ -galactosidase C removes  $\alpha$ Gal antigen on erythrocytes and endothelial cells of the organs. Xenotransplantation 2004; 11:444--451.
- 18. Onishi A, Iwamoto M, Akita T, et al. Pig cloning by microinjection of fetal fibroblast nuclei. Science 2000; 289: 1188–1190.
- 19. Lai L, Kolber-Simonds D, Park KW, et al. Production of  $\alpha$ -1,3-galactosyltransferase knockout pigs by nuclear transfer cloning. Science 2002; 295: 1089-1092.
- 20. Dai Y, Vaught TD, Boone J, et al. Targeted disruption of the α1,3-galactosyltransferase gene in cloned pigs. Nature Biotechnology 2002; 20: 251-255.
- 21. Phelps CJ, Koike C, Vaught, TD, et al. Production of  $\alpha$ 1,3-galactosyltransferase-deficient pigs. Science 2003; 299:
- 22. Kolber-Simonds D, Lai L, Watt SR, et al. Production of  $\alpha$ -1,3-galactosyltransferase null pigs by means of nuclear transfer with fibroblasts bearing loss of heterozygosity mutations. Proc Natl Acad Sci USA 2004; 101: 7335-7340.
- 23. Cooper DKC, Ye Y, Rolf LLJ, Zuhdi N. The pig as potential organ donor for man. In: Cooper DKC, Kemp E, Reemtsma K, White DJG (eds). Xenotransplantation, Heidelberg: Springer, 1991: 481-500.
- 24. Kuwaki K, Tseng Y-L, Dor FJM, et al. Heart transplantation in baboons using α1-3 galactosyltransferase gene-knockout pigs as donors: initial experience. Nat Med 2004; 11: 29-31.
- 25. Yamada K, Yazawa K, Shimizu A, et al. Marked prolongation of porcine renal xenograft survival in baboons through the use of  $\alpha 1$ -3 galactosyltransferase gene-knockout donors and the cotransplantation of vascularized thymic tissue. Nat Med 2004; 11: 32-34.
- 26. Sharma A, Naziruddin B, Cui C, et al. Pig cells that lack the gene for  $\alpha 1$ -3 galactosyltransferase express low levels of the Gal antigen. Transplantation 2003; 75: 430-436.
- 27. McKane BW, Ramachandran S, Yang J, Xu XC, Mohanakumar T. Xenoreactive anti-Gal  $\alpha$  (1,3) Gal antibodies prevent porcine endogenous retrovirus infection of human *in vivo*. Human Immunology 2003; 64: 708-717.
- 28. Kobayashi T. Detecting non-gal epitopes of importance. Graft 2001; 4:29-31.
- 29. Miwa Y, Kobayashi T, Nagasaka T, et al. Are N-glycolylneuraminic acid (Hanganutziu-Deicher) antigens important in pig-to-human xenotransplantation? Xenotransplantation 2004; 11: 247-253.
- 30. Gollackner B, Qawi I, Daniel S, Kaczmarek E, Cooper DKC, Robson SC. Potential target molecules on pig kidneys recognized by naïve and elicited baboon antibodies. Xenotransplantation 2004; 11: 380-381.
- 31. Magre S, Takeuchi Y, Bartosch B. Xenotransplantation and pig endogenous retrovirus. Rev Med Virol 2003; 13: 311–329.
- 32. Sykes M, d'Apice A, Sandrin M. Position paper of the ethics committee of the international xenotransplantation association. Xenotransplantation 2003; 10: 194-203.
- 33. Hagelin J. Public opinion surveys about xenotransplantation. Xenotransplantation 2004; 11:551-558.