

表1 腎移植

Year	TG of donor	Imnsp	Recipient	Position	Mean survival (days)	Range (days)	NonTG survival	n	Reference
2000	CD55+CD59+HT	-	baboon	life-supporting		< 5	< 1 hr		36)
2000	hDAF	+	cynomolgus	life-supporting	> 4×6/9	< 68	< 11days	9	37)
2000	hDAF	+	cynomolgus	life-supporting	> 50×4/9	< 78		21	38)
2000	hDAF	+	nh primate		24.5±7.9			6	Roma
2000	hDAF	+	nh primate		37.5±12.2			6	Roma
2000	hDAF	+	baboon		28, 29		6~13days	2	Roma
2000	CD46	+	baboon	life-supporting	14	8~15			Roma
2000	CD46	-	baboon	life-supporting	4	1~6			Roma
2001	hDAF	+	cynomolgus			32		1	Chicago
2001	hDAF	+	cynomolgus	life-supporting	44	< 90		5	Chicago
2001	hDAF	+	baboon	life-supporting	28	< 75		11	Chicago
2001	CD46	+	baboon	hetero	7		3.5hr	4	Chicago
2001	hDAF	+	baboon		17.5±3				Chicago
2001	hDAF	+	cynomolgus		20.3±13.9	3~37		10	Chicago
2001	hDAF (homoZ)	+	baboon	hetero, (TK)		< 27		13	Chicago
2001	hDAF	+	baboon		15	< 16		4	Chicago
2003	hDAF (homoZ)	+	baboon	hetero, (TK)		11~30		11	Glasgow
2003	hDAF (homoZ)	+	baboon	hetero, +VTL		60~90		5	Glasgow
2003	hDAF	+	baboon	life-supporting	20±3	< 75		24	Glasgow
2003	hDAF	+	baboon	life-supporting	8	4~31		20	Glasgow
2003	hCD55+hCD59	+	baboon		8±2			4	Glasgow
2003	hDAF	+	cynomolgus	life-supporting	28.8±12.4			30	Glasgow
2003	hDAF	+	cynomolgus		34	19~51		7	39)

imnsp: 免疫抑制. homoZ: ホモ接合体. TK: composite thymokidneys. VTL: vascularized thymic lobe. Roma: 第18回国際移植学会(2000年). Chicago: 第6回国際異種移植学会(2001年). Glasgow: 第7回国際異種移植学会(2003年)

がある。

(2) 臓器移植

世界各地の共同研究施設で行われた Imutran 社製の hDAF プタを用いた臓器移植の集計が報告された⁵⁾。245 頭の cynomolgus monkey に行われた life-supporting kidney transplantation (hDAF 234 例, controls 11 例) では、102 例が 4 日以内に死亡した。このうち 31 例 (30%) は拒絶反応以外の (非免疫学的) 臓器不全にて死亡した。hDAF 例に超急性拒絶反応はみられなかったが、control 例の 3 例 (27.3%) に認められた。

一方、異所性心移植の結果では、cynomolgus monkey に行われた 65 例 (hDAF 57 例, controls 8 例) 中、44 例 (67.7%) が 4 日以内に死亡している。しかし、31 例は非免疫学的臓器不全にて死亡しており、超急性拒絶反応は hDAF 例の 4 例 (7%)、control 例の 5 例 (62.5%) に発生した。ヒビに行っ

た 33 例 (hDAF 28 例, controls 5 例) では、15 例が 4 日以内に死亡した。超急性拒絶反応は hDAF 例の 11%、control 例の 20% に発生した。

ヒビ 16 例に同所性心移植が行われたが、同じ傾向を示した。

すべての野生型プタに超急性拒絶反応が起こるわけではないこと、低頻度ながら hDAF プタにも超急性拒絶反応が起こることが明らかになった。レシピエントであるサル其自然抗体量が個体によってかなり異なることによると考えられている⁶⁾。

腎移植に関しては、生着期間に関する限り、2001 年の 6th IXA の成績とくらべて、2003 年の 7th IXA での発表はあまり進展がないように思う (表 1)。

一方、心移植をみると (表 2)、この 2 年間で生着期間は飛躍的によくなっている。6th IXA のときは平均 1 カ月、最長 2 カ月であったのが、7th IXA

表2 心移植

Year	TG of donor	Imnsp	Recipient	Position	Mean survival (days)	Range (days)	NonTG survival	n	Reference
1998	hDAF	+	baboon	ortho	6.3	5, 5, 9		3	40)
1998	hDAF	+	baboon	hetero		>2, 13, >21		3	40)
1998	hDAF	+	baboon	ortho		<18hr~9d		10	41)
1999	hDAF/hCD59	+	baboon	hetero		85~130hr	20~80min	4	42)
2000	hDAF/hCD59	+	baboon	hetero	8	5, 7, 11	60~80min	3	43)
2000	DAF+CD59+CD46	+	baboon	hetero	7	5, 6, 7, 11		3+1	44)
2000	hDAF	+	baboon	ortho		39		1	45)
2000	hDAF (homoZ)	+	baboon	hetero	17	3, 6, 21, 36	<2hr	4	Roma
2000	hDAF	-	baboon	hetero	4	16hr~5d		5	Roma
2000	hDAF	+	baboon	hetero	18	6~29		9	Roma
2001	CD46	+	baboon			<23	<90min		46)
2001	CD46	+	baboon	hetero/abd	16	8~40	0.035d	8	Chicago
2001	CD46?	+	baboon	hetero/abd	26.5	11~59			Chicago
2001	hDAF	+	baboon	hetero/abd	27	6, 8, 19, 26, 45, 60		6	Chicago
2001	hDAF	+	cynomolgus			78		1	Chicago
2001	hDAF (homoZ)	+	baboon	hetero/abd	23	12, 21, 21, 36	2hr	4	Chicago
2003	CD46	+	baboon	hetero/abd	81	62~113		12	Glasgow
2003	CD46	+	baboon	hetero/abd	71±29	<137		16	Glasgow
2003	hDAF (homoZ)	+	baboon	hetero/abd	37	4~139		10	Glasgow
2003	hDAF (homoZ)	+	baboon	ortho	16	1, 9, 25, 30		4	Glasgow

imnsp: 免疫抑制. homoZ: ホモ接合体. Roma: 第18回国際移植学会(2000年). Chicago: 第6回国際異種移植学会(2001年). Glasgow: 第7回国際異種移植学会(2003年)

表3 肺移植

Year	TG of donor	Imnsp	Recipient	Position	Mean survival	Range	NonTG survival	n	Reference
2000	hCD59	+	(human blood)	hemoperfusion	240min	35±15min		5	47)
2001	hDAF	+	(human blood)	hemoperfusion		2~4hr			Chicago
2001	CD46	+	baboon	left, ortho		0~9hr		5	Chicago
2001	hDAF	+	(human blood)	hemoperfusion	227±38min*	30~240min		10	Chicago
2003	hDAF	+	cynomolgus	left, ortho		6~14hr		3	Glasgow
2003	CD46	+	baboon	left, ortho	22.1±1.3hr		4.6±1.4hr	3	Glasgow
2003	hDAF (heteroZ)	+	(human blood)	hemoperfusion	90min	10~161min	littermate 35min, farm-bred 5min	12	7)
2003	hDAF (heteroZ)	+	(human blood)	hemoperfusion	330min	39~577min	littermate 35min (6~307min)	6	7)

imnsp: 免疫抑制. homoZ: ホモ接合体. Roma: 第18回国際移植学会(2000年). Chicago: 第6回国際異種移植学会(2001年). Glasgow: 第7回国際異種移植学会(2003年). * 灌流時間

では平均2カ月, 最長4カ月半のレベルになっている。

肺移植(表3)については, 発表数がいまだに少ないこと, 生着期間がせいぜい時間単位であることに変わりがないが, 術前に肺内のマクロファージを除去し, 術後ヘパリンを強力に効かせると9時間以上機能するものが出たという発表があった⁷⁾。

3. CD59とHTのダブルTGブタ

Alexion社はCD59と α 1,2-fucosyltransferase (HT)を共発現したブタをつくった⁸⁾。まだ, *in vitro*の実験しか行っていないが, CD59またはHTを単独で発現しているブタの細胞にくらべて, 自然抗体結合量および補体活性化能が低いことを確認した。

4. hDAFとGnT-ⅢのダブルTGブタ

筆者らは、hDAF-TGブタとN-acetylglucosaminyl-transferase Ⅲ (GnT-Ⅲ)TGブタ⁹⁾を掛け合わせてダブル・トランスジェニック(TG)・ブタを作出した¹⁰⁾。サルへの臓器移植はまだ実施していないが、抗原量の検定結果から α Gal抗原だけでなくHanganutziu-Deicher抗原も低下していることがわかっており、注目を集めている。理由としては、 α Gal抗原をノックアウトしただけでは生着が延長しないことがわかり、他の抗原も減らす方法が必要と考えられたからである。クローン技術を使ってhDAF + GnT-Ⅲ TGブタ細胞で α 1-3GT遺伝子をノックアウトするとどうなるかが興味のあるところである。

5. CD46-TGブタ

2003年の7th IXAでNexran社の開発したCD46-TGブタの移植成績が3題(心移植2題<表2>と肺移植1題<表3>)発表になった。2001年までのCD46-TGブタの成績は心臓、腎臓、肺、ともhDAF-TGブタにおよばなかったが、今回の発表では心臓は同等の、肺では驚異的な成績を発表した。

他の臓器と異なり、なぜか肺は免疫抑制をしても数時間で機能しなくなる(病理学的には超急性拒絶反応ではなく、DICによる)とされてきた。今回は、liposomal clodronateを食食させて肺血管内に多数存在するマクロファージを80%以上除去したあとに移植したと発表され、CD46の効果のみではないと思うが、それまで数時間であった生着期間が平均22時間まで延長している。無処置のCD46-TGブタ肺も平均4時間(これまでhDAF-TGブタで80分だった)機能しているので、CD46-TGブタそのものも改良されていると思われる。

ちなみに、心移植でも異所性ではあるが、平均70~80日、最高137日の生存を記録している(免疫抑制で、抗体中和薬NEX1285を徹底的に使用していること、抗CD20抗体を追加していることが新しい。あとはタクロリムス<FK506>、ラパマイシン、ステロイド)。論文や抄録には書かれていないが、pig-to-primateの実験は特別の無菌病棟にて行っているという。普通の実験棟で術後をみる

と、感染、DICで長生きしないといわれている。

6. アフリカの淡水魚Tilapiaの膵島細胞

Tilapiaは大きくて、摘出が容易な膵臓を持っており、しかもきわめて簡単に膵島細胞が分離できる魚である。この魚の受精卵にヒト・インシュリン遺伝子を導入したところ、ヒト・インシュリンを分泌するTilapiaが生まれ¹¹⁾、このインシュリン産生能は子孫に継承された(6th IXA, 演題#011)。伝達感染症の存在も現時点でみつかっておらず、安くて、簡単で、安全なヒト・インシュリン産生細胞が得られるという。

7. 抗 α Gal抗体中和薬としての各種Gal複合体

- GAS914: poly L-lysine に α Gal type 2 と type 6 oligosaccharides を結合させたもの (Immerge BioTherapeutics 社)
- BAS-Gal: ウシ血清アルブミン(BSA)に α Gal type 2 oligosaccharidesを結合させた複合体(Immerge BioTherapeutics 社)
- NEX1285: α Gal と PEG の複合体(Nextran 社)

これらは、自然抗体の大部分を占める抗Gal抗体と結合する複合体で、水溶性に富み、注射薬としてつくられた。点滴静注すると血中の抗体を中和し、抗体価をほとんどゼロにすることができるが、注入を中止するとすぐに(24時間以内に)もとに戻る¹²⁾。ただ、点滴静注しつづけても副作用がないようで、ブタ-ヒト間の移植実験には重宝するようであり、自然抗体を5~10%に抑えることができるという。GT-KOブタがうまく作出できないことになれば、臨床的にも有用な手段になる。

8. EndoGalC

異種抗原であるGal α 1-3Gal epitopesを分解する酵素endo- β -galactosidase C(EndoGalC)が、*in vitro* および *in vivo* でブタ血管内皮上の糖鎖末端のGal α 1-3Galを切り出すことから異種抗原をなくす方法論として注目されていた。EndoGalCの投与実験では、酵素が血中から消失すると抗原はすぐに再生されることから、細胞表面に酵素を発

現させることが必要とされていた。COS7細胞およびブタ血管内皮細胞に導入したデータが報告された¹³⁾。種々の方法で遺伝子導入され、 α Galの発現が約50%に減じたので、TGブタの作製を目指すとのこと。日本発の技術であり、期待される。(その後、EndoGalC-GTブタの胎内死亡例の解析結果が7th IXAで報告された。)

GT-KOブタ

GT-KOブタに関する論文は、ダブルKOアウトブタが生まれたという報告以外にまだない。以下に示す移植成績および感染実験については7th IXAの発表による。

1. 開発競争

ヘテロ接合体のGT-KOブタを最初に誕生させたのはImmerge BioTherapeutics社で(2001年9月に誕生)¹⁾、PPL Therapeutics社は3カ月遅れであった(2001年12月に誕生)²⁾。先行のImmerge BioTherapeutics社は、オーソドックスにヘテロ接合体の雌と雄を作製し、交配にてホモ接合体を作製したが、順調にいったら12カ月かかる(実際には2002年11月に誕生)。後続のPPL Therapeutics社は胎生4カ月の胎児から取り出した線維芽細胞を用いて、もう一度 α 1-3GTのノックアウトを行い、クローン技術でダブルKOブタを作出した(2002年6月25日に誕生)。工程を6カ月以上短縮したのである³⁾。

2. 移植成績

腎移植は5例、3群に行われた。5例とも同じ免疫抑制療法を用いた。つまり、胸腺摘出、脾臓摘出を行ったヒヒにGT-KOブタの腎臓を移植し、ATGまたはシクロフォスファミドと抗CD2抗体による導入療法を行い、抗CD154mAb、ステロイド、MMF、タクロリムス、cobra venom factor (CVF) による維持療法を28日間続行した。

1群(2例)：腎移植と同時に血管吻合による胸腺移植を行った。

2群(2例)：移植2週間前にGT-KOブタの腎臓

膜下にGT-KOブタの胸腺細胞をあらかじめ移植した腎臓("thymokidney")を移植した。

3群(1例)：GT-KOブタの腎臓のみを移植した。

1,2群では一時的(約10~50日)に免疫不応答状態になったが、1群は68,80日目、2群は40,81日目に機能が廃絶した。3群の1例は免疫抑制中止後すぐ(33日目)に拒絶された。

心移植は3例に行われた。ヒヒは術前から免疫抑制を開始。ATGは3日前から3日間、700 Gyの胸腺照射を前日に、CVFを術前日から毎日術後14日まで行った。維持療法には抗ヒトCD154mAb, MMF, ステロイド, ヘパリンを用いた。心臓は56, 59, 62日間拍動した。1例は56日目に合併症で死亡(移植心はまだ拍動していた)、他の2例は拒絶された。

以上、腎臓も心臓も生着期間でみる限り、hDAF-TGやCD46-TGブタの移植成績と変わらない。違いは、GT-KOブタの場合は α Gal抗体中和薬等による抗体除去が必要ないこと、TGブタの場合はCVFがいらぬことである。Gal α 1-3Gal epitopesを除去しただけでは、急性血管性拒絶反応は制御できないというのが、現在の認識である。

3. PERVの伝達感染との関係

GT-KOブタ細胞から出芽したPERVを、純化した自然抗体またはヒト血清と反応させ、中和能に対する感受性を調べたところ、Gal α 1-3Gal epitopesを有する細胞が感受性であるのに対してGT-KOブタ細胞は感受性がなかった。しかし、GT-KOブタ細胞のPERVは成熟が遅く、GalがPERVの増殖に関与している可能性が示唆された(7th IXA)。

臨床例

アメリカでは(OECDの資料によると)2001年末までに、治験として約470名の患者に異種移植が行われたという。図1にみるように、動物種はブタとマウスがほとんどで、一部遺伝子改変動物製品を含む。FDAによると、それ以降は治験の許可はないはずとのこと。これ以外に自己再生皮膚の移植が1,500例ほどある。

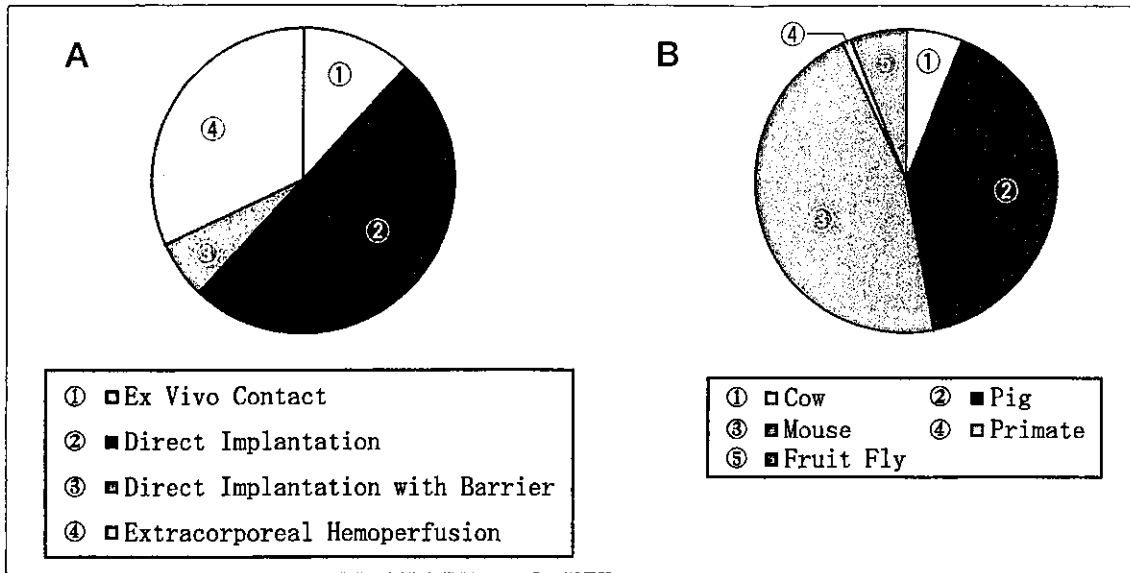


図1 米国における異種移植の臨床例(n = 470)
Source Animal as of 12/1/2001. A: 移植手技. B: ドナー動物種

1. ブタ肝細胞または肝臓による体外灌流

1964年4月～2000年までの文献検索で、270例の体外肝灌流例が確認された¹⁴⁾。そのうち、方法論および予後が明記されている198名について分析しているが、24時間以上生存例は78例(39%)、長期生存例は26%であった。これは標準的集中治療の成績と変わらないという。ただし、この集計には遺伝子改変ブタの肝臓を使った灌流は2例しか含まれていない。この2例を含めて肝移植へのbridgingを目的に灌流した14例中12例が無事移植を受けることが出来ていることから、遺伝子改変ブタの肝臓を使った灌流はハイブリッド人工肝を用いた血漿灌流装置(LAS)¹⁵⁾と同様の効果が期待できるという。

フォロファイバーに野生型ブタの肝細胞を詰めたハイブリッド人工肝を用いたLASによる、急性肝不全患者に対するⅡ/Ⅲ相臨床試験の成績が発表された(6th IXA, 演題#102)。1998～2001年にかけて、18施設の共同研究として行われたもので、74名の患者に234回LASが使われた。このうち36名(49%)が無事肝移植を受けることができ、bridge to transplantとして有用であった。劇症肝不全に対してブタの肝臓で体外灌流したという

報告は、1964年以来多数ある。自己肝の回復を待つ目的で灌流した報告が多いが、救命例はほとんどない。最近の例では移植へつなげるために行っており、成功する例が多数出てきた。

2. 臍島移植

・ニュージーランドのDiatranz社が作出した、生後7日目のSPF化ニュージーランド白ブタから採取したブタ臍島が、メキシコ市の小児病院で12名の子ども(10～15歳)の皮下に移植されたと6th IXAで発表された(演題#009)。テフロン製ステントの中に入れたステンレス・メッシュ製の両端を閉じたチューブを腹部の皮下に埋め込んでおき、8週間後にステントを抜き取って、そこにブタ臍島およびセルトリ細胞を入れるという。免疫抑制は一切行わない。6カ月ごとにメッシュ製チューブ内に移植を繰り返すという。このメッシュ内の小腔をautologous collagen generating deviceと称している。

1年間の観察で、PERVの感染症はなく、12名中4名に効果(インシュリン投量の40%削減、HbA1cの低下、ブタCペプチドの検出など)を認めているという。方法・成績とも“眉につばもの”と

もいえるが、のち(7th IXA)に倫理的問題で大論争となった(後述, 4. メキシコ参照)。

2002年8月にマイアミで行われた第19回国際移植学会でも, Valdesらは続報として2年の観察結果を報告した(演題 #0246)。

7th IXA で Diatranz 社から臍島移植した臨床例18例の報告があった。6例はニュージーランドで行われ, 最高9年の経過観察でPERVもサイトメガロウイルス(CMV)も伝達感染していなかったと明言している。しかし, 残り12例は特別なdeviceのなかにセルトリ細胞とともに移植し, 最高3年間の観察をしたというだけで, どこで実施したかには触れなかった。PERVの感染者はいなかった。

3. 再生皮膚

自己細胞を体外培養する再生医療のなかにはマウス由来のフィーダー細胞等が用いられることが多いのだが, WHOの定義からすると異種移植であり, 強い規制がかかる可能性がある。2003年10月はじめにマドリッドで行われたWHOの会議において, フィーダー細胞をGMP基準に合わせることを条件に, 異種移植の規制を緩和することが提案されたが, 成り行きが注目される。患者の国際登録と, 長期のサーベイランスが義務づけられる可能性がある。

ブタからの伝達感染

1. PCMV

hDAFブタの腎臓を移植した6匹のヒヒについて, 移植前からドナーおよびレシピエントのCMVの検索を行った結果が報告された¹⁶⁾。ヒヒは全例術前の抗体価が陽性だった。ブタのCMV(PCMV)とヒヒのCMV(BCMV)には種差があり, PCR法にて区別ができた。強力な免疫抑制により, CMVの再燃, 伝達感染が容易に起こることが判明した。ブタの腎臓からヒヒへのPCMVの伝達感染はもちろん, ヒヒからブタの腎臓へのBCMVの伝達もみられた。CMV肺炎で1例死亡したが, 原因ウイルスはBCMVの再燃だった。

2匹の雌ブタ(hDAFブタ)を使って垂直感染(経

胎盤感染)を調べ, 帝王切開によるSPF化の技術にて, PCMVはブタから排除できることが示された¹⁷⁾。親ブタはすべていずれかの臓器にPCMVを持っているが, 胎児および生後17日までの子ブタにはPCMVは検出できなかった。生後35日以降の子ブタのほぼ全臓器に高濃度のPCMVを検出した。9匹の雌ブタに帝王切開によるSPF化を行い, 31匹の子ブタすべてにおいてPCR法でPCMVは陰性であった。

ブタからの感染でなく, 逆の感染についての報告がある(6th IXA, 演題#105)。ヒトのCMVはブタの血管内皮に感染し, 結果的に内皮細胞の活性化を起こすというのである。ヒト(患者)がCMV保菌者である場合, 移植臓器への感染が起こり, 急性血管性拒絶反応や慢性期の血管病変形成に関与する可能性があると考察している。

2. PERV

ブタ白血球抗原の系統化のために純化したミニチュアブタのなかには, ヒト細胞株に感染力を持つ完全な形のPERVを持つ系統と持たない系統があるという報告が, Immerge BioTherapeutics社からあった¹⁸⁾。

また, ブタの遺伝子内に存在する25~50のPERVプロウイルス断片のうち, 機能的プロウイルスとして完全な形で組み込まれているのは, ランドレイス種の場合, せいぜい5,6個だとする発表があった。これくらいだと, 通常の交配技術で除去できるという(6th IXA, 演題 #051, 052)。

PERVは各種動物の培養細胞には容易に感染するが, 動物からヒトまで, 個体には感染しないとする論文が多い^{19~27)}。しかし, Bluschらによると²⁸⁾, これらの報告には欠陥があり, 大丈夫とはいえないという。

つまり, ① 報告にある症例のうち, 免疫抑制療法を受けた例は10%以下で, しかも同種移植に対する免疫抑制で, 異種移植後に想定される強烈なものではない, ② ヒト補体制御因子を発現したブタの細胞や組織の移植例が含まれていない, ③ 一時的にしろ, 補体抑制療法を受けた例が含まれていない, ④ 血中の α Gal抗体を免疫吸着法

等で除去した例は2例あるのみである、⑤ プタ細胞との接触期間が(臓器移植例と比較して)きわめて短い例がほとんどである、⑥ 検査はすべて末梢血単核球を検体としているが、末梢血単核球が感染するかどうか証明がない、などを考えると、“感染しない”とか、“安全である”とはいえない。

さらに、GT-KOブタにおいては、ウイルスのエンベロープが Gal α 1-3 Gal epitopes を持たないことになるので、補体系による感染防御が機能しない可能性が危惧されている²⁹⁾。

同様のことは、ヒト補体制御因子を強発現したブタ細胞についても考えられる。正常のブタ細胞から複製される PERV は Gal α 1-3 Gal epitopes を持つがゆえに、自然抗体・補体系が関与して除去されるとすると、ヒト補体制御因子を強発現したブタ細胞から複製される PERV 粒子は制御蛋白を持っている³⁰⁾ため、補体が働かず、除去できないことになる。実際、CD59-TGブタの細胞を調べると、それから出芽した PERV 粒子はヒト CD59 蛋白を含んでおり、補体による殺ウイルス量が少ないという³¹⁾。

LAS “HepatSaaist™ System” (Circe Biomedical 社)による急性肝不全患者に対するⅡ/Ⅲ相臨床試験で、74名の患者に234回LASが使われた。そのうち21名は12カ月以上の経過観察が行われているが、PERVによる感染症はみられなかったという(6th IXA, 演題 #102)。

7th IXAでは、ドイツから同様の報告があった。8名の患者(全員肝移植後)を最長5年フォローしており、ほとんどの患者に抗ブタ抗体を検出したことがあるが、PERV抗体を検出したことはない。

3. 飼育環境 — QPF

臨床に用いるブタは病原性微生物を持たないように、無菌的環境で飼育されねばならない。各系統ごとに隔絶された飼育室で、フィルターを通した空気、水、放射線照射した食餌を与え、飼育室に持ち込むものはすべて消毒し、出入りする者はエアシャワーを浴び、放射線照射した服に着替えて入室するなど厳密な衛生管理が必要である。この飼育環境(conditions of stringent bioexclusion)は、

食用ブタの SPF specified pathogen free より厳密で、qualified pathogen free (QPF)環境といわれている³²⁾。

異種移植の臨床応用に対する 各国における反応・規制

1. アメリカ

US Public Health Service (PHS) は、FDA が 1996 年に作成したガイドライン案をもとに議論を重ね、2001 年 1 月 “PHS guideline on infectious disease issues in xenotransplantation” を発表した。さらに、2002 年 2 月に “Guidance for industry : precautionary measures to reduce the possible risk of transmission of zoonoses by blood and blood products from xenotransplantation product recipients and their intimate contacts” を策定した。WHO のガイドラインを含めて、世界中のガイドラインの手本となっている。

つづいて、FDA は 2003 年 4 月に “Guidance for Industry : Source Animal, Product, Preclinical, and Clinical Issues Concerning the Use of Xenotransplantation Products in Humans” の最終版(初版は 2001 年)を公開した。動物から製作する医療材料および異種移植についての指針だけでなく、体外で動物の生きた細胞、組織、臓器に接したヒトの体液、細胞、組織、臓器についての基準・指針も含まれている。

2. バチカンの見解表明

ローマで 2000 年に行われた第 18 回国際移植学会において、ローマ法王 Pope John Paul II は、会場前広場で行われた歓迎の挨拶で、異種移植の研究を支持する声明を発表した。

そして、2001 年初頭にバチカン法王庁の生命に関する諮問会議である Pontifica Academia pro Vita の異種移植に関する倫理と高額な研究費に関する論評が発表になった。いろいろな分野の重鎮、専門家の意見をもとに書かれたもので、最大の注意を払って行う限り(人類の、そして動物の尊厳を損なわない限り)において、この分野の研究は、他に治療法のない人々の命を救うための緊急性の高い研究として正当化されるという内容であった。

この声明書は、たんにローマンカソリック教会の意見にとどまらず、世界に広く影響力のある見解になるといわれている。

3. 国際異種移植学会倫理委員会³³⁾

Ethics Committee of the International Xenotransplantation Association が出した見解であるから、当然のこととして、臨床をいかに開始するか、そのためになにが必要か、を提言している。まず、倫理的妥当性、倫理的原理原則は、臨床試験を含め異種移植に関するあらゆる実験・研究に裏打ちされたものでなければならないとしている。最後に、異種移植の臨床研究を推進するために従わなければならない原則を、以下のように要約している。

- 患者のみならず一般市民、人類へ波及するかもしれない危険性について評価するために必要な前臨床試験の十分なデータが必要である。特に、伝達感染の危険性については十分な前臨床試験のデータに基づく評価が必要。
- 移植用ブタの飼育・提供は国の定める基準に従って、監督機関の監視のもとに行われること。
- 患者および家族の定期検診と検体の保存については、国家レベルで監督すること。
- 臨床試験の倫理的妥当性を施設内倫理審査機関で審査し、その実行を監視すること。
- 動物の愛護・福祉についても施設内倫理審査機関が審査し、その実行を監視すること。
- 類人猿、サル臓器を臨床使用しないこと。

以上の国家レベルの監視・監督の必要性に加えて、異種移植を受けた患者が、国家的監視体制のない国へ(または国から)移動して、追跡調査を含む監視体制から外れる危険性を強く危惧しており、全世界が加盟する国際的監視機構を可及的すみやかに立ち上げ、基準の統一とその普及を図るべきであることを提唱している。

4. メキシコ

先に(臨床例:2. 臍島移植)述べたメキシコの臨

床例は、国レベルの規則・監視で規制することができないこと、指針・規制の厳重な国で確立した技術やその製品が規制のない国で応用されること、がありうることを示した。Archerら³⁴⁾は、2002年4月号のLancet誌で、この研究に疑問を投げかけた。これに答えて、当のValdes³⁵⁾は、入念な動物実験の結果に基づく臨床試験で、メキシコの法のもとに厳格な審査を受けて、しかもFDAのガイドラインに準拠して計画を実施したと述べた。

2002年の第19回国際移植学会でも、Valdesらは2年の観察結果を報告した(演題#0246)。そして、7th IXAにも演題を応募したが、同学会の倫理委員会はメキシコには異種移植を監督する機構はなく、患者およびその家族をサーベイランスする体制も不備であることから、この臨床試験は倫理的に受け入れられないとして、演題を採用しなかった。

この騒動の元凶であるニュージーランドのDiatranz社は、(The New Zealand Herald紙によると)メキシコで行ったのと同様の計画をクック諸島(Pacific Cook Islands)で実施する計画であるという。メキシコの事例も、ニュージーランド厚生省から認可を拒否されたあとに行っており、国際異種移植学会およびアメリカ大統領の異種移植に関する諮問委員会(SACX)から懸念されていたところであり、事態を重くみたSACXはアメリカ当局に勧告し、世界各国とも異種移植の監督・規制の体制整備を急ぐようよびかけた。(その後、“クック諸島計画”は延期された。)

5. その他

(1) WHO

前回、Draftが公開されていることを紹介したが、2001年2月にDepartment of Communicable Disease, Surveillance and Response部門がガイダンス“WHO guidance on xenogeneic infection/disease surveillance and response: A strategy for international cooperation and coordination”を出版した。

(2) Council of Europe(COE)

アメリカのPHSガイドラインが出来上がるまでの過程で公表されたdraftに影響され、1999年

に Working Party of Draft Recommendation on Xenotransplantation が設置され、加盟国への勧告案がつくられた。そして、2001年10月に最終案を公開し当面禁止をよびかけたが、その後各国の意見を聞き、2003年2月に“Report on the state of the art in the field of xenotransplantation”を公表した。内容的にはきわめて詳細に渡るが、基本的理念は PHS ガイドラインと FDA の各種指針と同様である。

(3) European Union (EU)

2001年10月、Scientific Committee on Medicinal Products and Medical Devices が“Opinion on the state-of-art concerning xenotransplantation”を公表した。これも現状紹介と問題点の評価が主で、基本的理念は PHS ガイドラインと同じである。しかし、これも具体的施策については触れていない。長期追跡調査についての見解はヘルシンキ宣言に触れる可能性がある。

(4) スイス

2000年6月、Swiss Academy of Medical Sciences (SAMS) が“Statement of Position of the SAMS. Medical-Ethical Principles on Xenotransplantation”を公表した。

(5) オーストラリア

2002年秋、オーストラリア政府(National Health and Medical Research Council : NHMRC)は、異種移植作業部会を設置して、科学的・倫理的・技術的問題を検討してガイドライン案を一般に公開した。そのなかで、異種移植の臨床応用は停止する必要はなく、国家的厳重な監督(基準)のもとに実施する方向で研究・検討されるべきだと結論している。中央評価機構の許可を得るシステムをつくる、また、患者はPERV等の感染症に罹患していないか厳重に監視する体制をつくるなど、十分に議論し、市民の了解のもとにガイドラインは施行されることとなった。

(6) カナダ

カナダ公衆衛生学会(Canada Public Health Association)の市民諮問委員会(Public Advisory Group)は、2001年12月に住民のアンケート調査の結果から、異種移植の臨床応用は当面行うべき

でないという声明を出した。危険性に関する問題が解決し、法律等による規制が確立するまでは臨床は中止し、人工臓器の開発、再生医学など、他の研究を促進するべきであるというものである。

ところが、2002年4月、カナダ連邦教会(United Church of CanadaのGeneral Council Executive Meeting)は、異種臓器(組織を含む)移植はただちに完全に禁止するべきであると決議した。この移植の定義に心臓弁と皮膚(一時的使用)は含まないとした。(7) ガイドライン等、国主導の指針がある国 イギリス、スペイン、スウェーデン、日本

文 献

- 1) Dai Y, Baught TD, Boone J, Chen SH, Phelps CJ, Ball S, Monahan JA, Jobst PM, McCreath KJ, Lamborn AE, Cowell-Lucero JL, Wells KD, Colman A, Polejaeva IA, Ayares DL : Targeted disruption of the α 1,3-galactosyltransferase gene in cloned pigs. *Nat Biotechnol* 20 (3) : 251-255, 2002.
- 2) Lai L, Kobler-Simonds D, Park KW, Cheong HT, Greenstein JL, Im GS, Samuel M, Bonk A, Rieke A, Day BN, Murphy CN, Carter DB, Hawley RJ, Prather RS : Production of α 1,3-galactosyltransferase knockout pigs by nuclear transfer cloning. *Science* 295 (5557) : 1089-1092, 2002.
- 3) Phelps J, Koike C, Vaught TD, Boone J, Wells KD, Chen SH, Ball S, Specht SM, Polejaeva IA, Monahan JA, Jobst PM, Sharma SB, Lamborn AE, Garst AS, Moore M, Demetris AJ, Rudert WA, Bottino R, Bertera S, Trucco M, Starzl TE, Dai Y, Ayares DL : Production of α 1,3-galactosyltransferase-deficient pigs. *Science* 299 (5605) : 411-414, 2003.
- 4) Luo Y, Levy G, Ding J, Qi J, Chakbrati S, Garcia BM, Phillips MJ, Kumar N, Friend P, Noble L, MacDonald J, Zhong R, Grant D : hDAF transgenic pig livers are protected from hyperacute rejection during *ex vivo* perfusion with human blood. *Xenotransplantation* 9 (1) : 36-44, 2002.
- 5) Schuurman HJ, Pino-Chavez G, Phillips MJ, Thomas L, White DJ, Cozzi E : Incidence of hyperacute rejection in pig-to-primate transplantation using organs from hDAF-transgenic donors. *Transplantation* 73 (7) : 1146-1151, 2002.
- 6) Holmes BJ, Richards AC, Awwad M, Copeman LS, McLaughlin ML, Cozzi E, Schuurman H-J, Davies HFS : Anti-pig antibody levels in naïve baboons and cynomolgus monkeys. *Xenotransplantation* 9 (2) : 135-147, 2002.
- 7) Azimzadeh A, Zorn GL3, Blair KSA, Zhang JP, Pfeiffer S, Harrison RA, Cozzi E, White DJG, Pierson RN3 : Hyperacute lung rejection in the pig-to-human model. *Xenotransplantation* 10 (2) : 120-131, 2003.
- 8) Costa C, Zhao L, Burton WV, Rosas C, Bondioli KB, Williams BL, Hoagland TA, Dalmmasso AP, Fosor WL : Transgenic pigs designed to express human CD59 and H-transferase to avoid humoral xenograft rejection. *Xenotransplantation* 9 (1) : 45-57, 2002.
- 9) Miyagawa S, Murakami H, Takahagi Y, Nakai R, Yamada

- M, Murase A, Koyota S, Koma M, Matsunami K, Fukuta D, Fujimura T, Shigehisa T, Okabe M, Nagashima H, Shirakura R, Taniguchi N : Remodeling of the Major Pig Xenoantigen by N-acetylglucosaminyl-transferase III in Transgenic Pig. *J Biol Chem* 276 : 39310-39319, 2001.
- 10) Takahagi Y, Miyagawa S, Murakami H, Matsunami K, Fujimura T, Shigehisa T, Shirakura R : Transgenic pigs expressing both human decay-accelerating factor (hDAF) and N-acetylglucosaminyltransferase III (GnT-III). *Transplant Proc* 35 : 516-517, 2003.
 - 11) Morison CM, Yang H, Jazaeri AI, Tam J, Plisetskaya EM, Wright JR Jr : Xenogeneic milieu markedly remodels endocrine cell populations after transplantation of fish islets into streptozotocin-diabetic nude mice. *Xenotransplantation* 10 (1) : 60-65, 2003.
 - 12) Gollackner B, Knosalla C, Houser S, Mauiyyeedi S, Buhler L, Kawai T, Duggan M, Sachs DH, Awwad M, Cooper DKC : Pig kidney transplantation in baboons treated intravenously with a bovine serum albumin-Gal α 1-3Gal conjugate. *Xenotransplantation* 10 (6) : 606-614, 2003.
 - 13) Ogawa H, Kobayashi T, Yokoyama I, Nagatani N, Mizuno M, Yoshida J, Kadomatsu K, Muramatsu H, Nakao A, Muramatsu T : Reduction of α Galactosyl xenoantigen by expression of endo- β -galactosidase C in pig endothelial cells. *Xenotransplant* 9 (4) : 290-296, 2002.
 - 14) Pascher A, Sauer IM, Hammer C, Gerlach JC, Neuhaus P : Extracorporeal liver perfusion as hepatic assist in acute liver failure : a review of world experience. *Xenotransplant* 9 (5) : 309-324, 2002.
 - 15) Sauer IM, Kardassis D, Zeillinger K, Pascher A, Gruenwald A, Pless G, Irgang M, Kraemer M, Puhl G, Frank J, Muller AR, Steinmüller TH, Denner J, Neuhaus P, Gerlach JC : Clinical extracorporeal hybrid liver support ; phase I study with primary porcine liver cells. *Xenotransplantation* 10 (5) : 460-469, 2003.
 - 16) Mueller NJ, Barth RN, Yamamoto S, Kitamura H, Patience C, Yamada K, Cooper DKC, Sachs DH, Kaur A, Fishman JA : Activation of cytomegalovirus in pig-to-primate organ xenotransplantation. *J Virol* 76 (10) : 4734-4740, 2002.
 - 17) Clark DA, Fryer JFL, Tucker AW, McArdle PD, Hughes AE, Emery VC, Griffiths PD : Porcine cytomegalovirus in pigs being bred for xenograft organs : progress towards control. *Xenotransplantation* 10 (2) : 142-148, 2003.
 - 18) Oldmixon BA, Wood JC, Ericsson TA, Wilson CA, White-Scharf ME, Andersson G, Greenstein JL, Schuurman HJ, Patience C : PERV transmission characteristics of an inbred herd of miniature swine. *J Virol* 76 (6) : 3045-3048, 2002.
 - 19) Paradis K, Langford G, Long Z, Heneine W, Sandstrom P, Switzer WM, Chapman LE, Lockey C, Onions D, Otto E : Search for cross-species transmission of porcine endogenous retrovirus in patients treated with living pig tissue. *Science* 285(5431) : 1236-1241, 1999.
 - 20) Heneine W, Tibell A, Switzer WM, Sandstrom P, Rosales GV, Mathews A, Korgren O, Chapman LE, Folks TM, Groth CG : No evidence of infection with porcine endogenous retrovirus in recipients of porcine islet-cell xenografts. *Lancet* 352 (9129) : 695-699, 1998.
 - 21) Tacke SJ, Bodusch K, Berg A, Denner J : Sensitive and specific immunological detection methods for porcine endogenous retroviruses applicable to experimental and clinical xenotransplantation. *Xenotransplant* 8 (2) : 125-135, 2001.
 - 22) Blusch JH, Patience C, Takeuchi Y, Templin C, Roos C, Von Der Helm K, Steinhoff G, Martin U : Infection of nonhuman primate cells by pig endogenous retrovirus. *J Virol* 74 (16) : 7687-7690, 2000.
 - 23) Patience C, Patton GS, Takeuchi Y, Weiss RA, McClure MO, Rydberg L, Breimer ME : No evidence of pig DNA or retroviral infection in patients with short-term extracorporeal connection to pig kidneys. *Lancet* 352 (9129) : 699-701, 1998.
 - 24) Dinsmore JH, Manhart C, Raineri R, Jacoby DB, Moore A : No evidence for infection of human cells with porcine endogenous retrovirus (PERV) after exposure to porcine fetal neuronal cells [In Process Citation]. *Transplantation* 70 (9) : 1382-1389, 2000.
 - 25) Schumacher JM, Elias SA, Palmer EP, Kott HS, Dinsmore H, Dempsey PK, Fischman AJ, Thomas C, Feldman RG, Kassissieh S, Raineri R, Manhart C, Penney D, Fink JS, Isacson O : Transplantation of embryonic porcine mesencephalic tissue in patients with PD. *Neurology* 54 (5) : 1042-1050, 2000.
 - 26) Levy MF, Crippin J, Sutton S, Netto G, McCormack J, Curriel T, Goldstein RM, Newman JT, Gonwa TA, Banchereau J, Diamond LE, Byrne G, Logan J, Klintmalm GB : Liver allotransplantation after extracorporeal hepatic support with transgenic (hCD55/CD59) porcine livers. Clinical results and lack of pig-to-human transmission of the porcine endogenous retrovirus. *Transplantation* 69 (2) : 272-280, 2000.
 - 27) Pitkin Z, Mullon C : Evidence of absence of porcine endogenous retrovirus (PERV) infection in patients treated with a bioartificial liver support system. *Artif Organs* 23 (9) : 829-833, 1999.
 - 28) Buhler L, Xu Y, Li W, Zhu A, Cooper DKC : An investigation of the specificity of induced anti-pig antibodies in baboons. *Xenotransplantation* 10 (1) : 88-93, 2003.
 - 29) Kurihara T, Miyazawa T, Miyagawa S, Tomonaga K, Hazama K, Yamada J, Shirakura R, Matsuura Y : Sensitivity to human serum of gammaretroviruses produced from pig endothelial cells transduced with glycosyltransferase genes. *Xenotransplantation* 10 (6) : 562-568, 2003.
 - 30) Weiss RA, Mager S, Takeuchi Y : Infection hazards of xenotransplantation. *J Infect* 40 (1) : 21-25, 2000.
 - 31) Takefman DM, Spear GT, Saifuddin M, Wilson CA : Human CD59 incorporation into porcine endogenous retrovirus particles, implications for the use of transgenic pigs for xenotransplantation. *J Virol* 76 (4) : 1999-2002, 2002.
 - 32) Tucker A, Belcher C, Moloo B, Bell J, Mazzulli T, Humar A, Hugher A, McArdle P, Talbot A : The production of transgenic pigs for potential use in clinical xenotransplantation. *Xenotransplantation* 9 (3) : 203-208, 2002.
 - 33) Sykes M, d'Apice A, Sandrin M : Position paper of the Ethics Committee of the International Xenotransplantation Association. *Xenotransplantation* 10 (3) : 194-203, 2003.
 - 34) Archer K, McLellan F : Controversy surrounds proposed xenotransplant trial. *Lancet* 359 (9310) : 949, 2002.
 - 35) Valdes R : (Letter) : Xenotransplantation trials. *Lancet* 359 (9325) : 2281, 2002.
 - 36) Cowan PJ, Aminian A, Barlow H, Brown AA, Chen CG, Fiscaro N, Francis DM, Goodman DJ, Han W, Kurek M, Nottle MB, Pearse MJ, Salvaris E, Shinkel TA, Stainsby GV, Stewart AB, d'Apice AJ : Renal xenografts from triple-

- transgenic pigs are not hyperacutely rejected but cause coagulopathy in non-immunosuppressed baboons. *Transplantation* 69(12) : 2504-2515, 2000.
- 37) Loss M, Vangerow B, Schmidtko J, Kunz R, Jalali A, Arends H, Przemek M, Ruckholt H, Leuwer M, Kaup J, Rensing S, Cozzi E, White D-J, Klempnauer J, Winkler M : Acute vascular rejection is associated with systemic complement activation in a pig-to-primate kidney xenograft model. *Xenotransplantation* 7 (3) : 186-196, 2000.
- 38) Cozzi E, Bhatti F, Schmoeckel M, Chavez G, Smith KG, Zaidi A, Bradley JR, Thiru S, Goddard M, Vial C, Ostlie D, Wallwork J, White DJ, Friend PJ : Long-term survival of nonhuman primates receiving life-supporting transgenic porcine kidney xenografts. *Transplantation* 70 (1) : 15-21, 2000.
- 39) Cozzi E, Vial C, Ostlie D, Farah B, Chavez G, Smith KGC, Bradley JR, Thiru S, Davies HFS, Wallwork J, White DJG, Goddard M, Friend PJ : Maintenance triple immunosuppression with cyclosporin A, mycophenolate sodium and steroids allows prolonged survival of primate recipients of hDAF porcine renal xenografts. *Xenotransplantation* 10 (4) : 300-310, 2003.
- 40) Waterworth PD, Dunning J, Tolan M, Cozzi E, Langford G, Chavez G, White D, Wallwork J : Life-supporting pig-to-baboon heart xenotransplantation. *J-Heart-Lung-Transplant* 17 (12) : 1201-1207, 1998.
- 41) Schmoeckel M, Bhatti FN, Zaidi A, Cozzi E, Waterworth PD, Tolan MJ, Pino-Chavez G, Goddard M, Warner RG, Langford GA, Dunning JJ, Wallwork J, White DJ : Orthotopic heart transplantation in a transgenic pig-to-primate model. *Transplantation* 65 (12) : 1570-1577, 1998.
- 42) Chen RH, Naficy S, Logan JS, Diamond LE, Adams DH : Hearts from transgenic pigs constructed with CD59/DAF genomic clones demonstrate improved survival in primates. *Xenotransplantation* 6 (3) : 194-200, 1999.
- 43) Chen RH, Kadner A, Mitchell RN, Adams DH : Mechanism of delayed rejection in transgenic pig-to-primate cardiac xenotransplantation. *J Surg Res* 90 (2) : 119-125, 2000.
- 44) Chen RH, Kadner A, Adams DH : Monitoring pig-to-primate cardiac xenografts with live internet images of recipients and xenograft telemetric signals : histologic and immunohistochemical correlations. *J Heart Lung Transplant* 19 (6) : 591-597, 2000.
- 45) Vial CM, Ostlie DJ, Bhatti FN, Cozzi E, Goddard M, Chavez GP, Wallwork J, White DJ, Dunning JJ : Life supporting function for over one month of a transgenic porcine heart in a baboon. *J Heart Lung Transplant* 19 (2) : 224-229, 2000.
- 46) Diamond LE, Quinn CM, Martin MJ, Lawson J, Platt JL, Logan JS : A human CD46 transgenic pig model system for the study of discordant xenotransplantation. *Transplantation* 71 (1) : 132-142, 2001.
- 47) Kulick DM, Salerno CT, Dalmaso AP, Park SJ, Paz MG, Fodor WL, Bolman RM : Transgenic swine lungs expressing human CD59 are protected from injury in a pig-to-human model of xenotransplantation. *J Thorac Cardiovasc Surg* 119 (4 Pt 1) : 690-699, 2000.

WHO 国際会議報告

—Ethics, access and safety in tissue and organ transplantation: Issues of global concern—

白 倉 良 太

大阪大学大学院医学系研究科

2004・2 発行
移 植 (Vol. 39 No. 1)
〈日本移植学会雑誌〉
別 刷

WHO 国際会議報告

—Ethics, access and safety in tissue and organ transplantation: Issues of global concern—

白 倉 良 太

大阪大学大学院医学系研究科

Report of WHO meeting on [Ethics, access and safety in tissue and organ transplantation: Issues of global concern]

Ryota SHIRAKURA

Osaka University Graduate School of Medicine

[Summary]

The excellent survival and success rates of transplantation of organs and cells have led to high levels of demand globally. It is, however, clear that etically-unacceptable practices occur in a number of countries. WHO's involvement in transplantation has been difined through WHA Resolutions and the 1991 Guiding Principles for Transplantation. In May 2003, The Executive Board of WHO decided to set up an international group of experts to examine issues in transplantation, including xenotransplatation. This group would work to prepare a report for the Board and offer recommendations for action in a report to the session of the Executive Board in January 2004. The objectives of this meeting, therefore, are to: (1) map current issues in transplantation; (2) distinguish between areas of broad consensus and areas of controversy; (3) develop recommendations for the role of WHO; and (4) outline desirable outcome parameters from WHO involvement.

Key words: Ethics, Access, Safety, Issues of global concern, WHO

I. はじめに

2003年10月6～9日、マドリード(スペイン厚生省内の国際会議室)で標記の会議が開催(写真1)され日本代表団代表として出席したので報告いたします。プログラムは68～69ページ参照。日本代表団メンバーは、井内 努(厚生労働省臓器移植対策室)、神田忠仁(国立感染症研究所遺伝子解析室長)、篠崎尚史(東京歯科大学市川総合病院角膜センター長)と筆者の4名であった。今回の会議の目的と議論の内容をまとめる前に、移植に関するWHOの認識、問題意識について概略する。

臓器、組織、細胞の移植の有用性、成績については万人の認めるところであり、世界中に普及したいが、提供の絶対的、世界的不足が引き起こす問題が

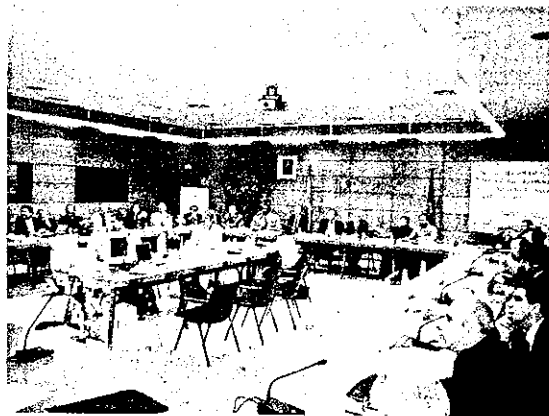


写真1 国際会議の様相

最近顕著化しており、静観できない状態になっている。一部の国、地域を除いて登録制度がないか不備なため、世界全体としては実害の実態がつかめていないのが実状である。

世界的にみて臓器、組織、細胞が絶対的に不足しているために起こる最大の問題は、患者にとっての不公平(90%の患者には臓器が回ってこず、そのうちの20~50%の人は死亡する)である。この不公平さが、引き続き次に示すような種々の問題を引き起こしている。1) 生体ドナーの激増・適応拡大、安全性の軽視、2) 生体ドナーからの臓器の売買、3) 死刑囚からの提供、4) 組織、細胞の商品化、産業化、5) 異種移植の臨床応用、“見切り発車”。

会議はスペイン厚生省による歓迎の挨拶、WHOの開会の辞に始まり、出席者の自己紹介があった。15カ国から、臨床医、管理者、行政官、法学者、生命倫理学者ら35人が参加。WHOから3名が出席。移植医は議長に選任されたCarl G. Grothを含め数名だった。

II. 会議の背景と目的

WHOは192の政府が加盟する機構で、世界6カ所に地方事務所、152カ国に支所がある。2003年4月に新部門HTP(Health Technology and Pharmaceuticals)ができ、その中にEHT(Essential Health Technology)が設置され、外科、麻酔、移植を扱う部署SATができた。

保健事業の優先順位を世界的視野で見ると、治療法として患者にとっては不可欠の有効な治療法であっても、他の医療の役割の重要性との比較において判断されるので、移植は人類全体への貢献度から必ずしも優先順位が高いものではない。不平等性を抑えられるか、どれくらいの人口にとって有益なのかなどが考慮される。しかし、保健事業の優先順位とは別に、先述したように提供の絶対的、世界的不足が引き起こす問題が最近顕著化し、静観できない状態になっていることからEHTが設置され、来年1月に開かれる執行委員会に、移植の現況とその分析、WHOの役割、提案と戦略などについて報告することになった。本会議はその報告書を作成するためのもので、移植に関する最近の問題点を洗い出して論点を明確にし、何が重要か、何をなすべきかを考える必要がある。そして、WHOの役割を示し、WHOが関与した場合の期待される成果を明示してほしいというものであった。提案と戦略が認められれば、それ相応の予算がつかはずだ

と。

III. 世界の移植の趨勢と現況

臓器、組織、細胞の移植がどれくらい世界に普及しているかについて、歴史的経過、文化・経済の開発度との関連性、地域特性などの分析による基調報告があり、また、異種移植の前臨床試験の研究の状況と問題点が報告された。それに基づく討論から、共通認識として合意された内容を以下に要約する。

1. 臓器移植

- ・移植は有効であり、世界に普及させるべき一般的な医療とみなす。(Transplantation should be seen as a “global patient service”)
- ・世界的には情報不足で統計が不十分。一部の地域および国からのデータが欠落しており、不確実なデータや集計に入れるべきでないデータもある。
- ・人口100万対年間移植数(transplants per million population; pmp)の地域差は“不穏”なまでに顕著な差(“disquieting discrepancies”)がある。ちなみに腎移植では、米国52 pmp、ヨーロッパ27 pmp、アジア0.3 pmp、スペイン33 pmp、日本5.9 pmp。原因は複雑で不明。平均寿命、教育、年収を指標にした文化・経済開発度(human development index)とpmpは正の相関を示す。日本は例外的。
- ・臓器提供の種類(生体、脳死体など)に国/地域間の特性がある。
- ・WHOの当面の役割：①1991年のWHO基準に反して生体移植が世界的に増えており、要検討。②国、地域、世界のより正確な統計を得るための事業を促進する。③移植の世界的な地域差を理解するために、多様な文化の調査・研究を促進。

2. 組織移植

- ・毎年300~500万件の移植が行われているが、統計はきわめて不備。
- ・需要に対して供給不足は世界的な問題となっている。
- ・「組織」の定義が乱れており、均一化、合意、調整(harmonization)が必要。角膜を含む、含まないの両論が相半ばしている。
- ・移植組織を通じた伝達感染の危険性があるにもかかわらず、品質と安全性に関する管理基準がないところが多く、あっても国/地域格差が大きい。国際基準が必要。WHOの関与が重要。
- ・商品化、企業化についても統一性がない。組織バン

クの営利性、非営利性の考え方に国/地域格差がある。各国/地域の規制法、基準の調整が必要。

- ・世界規模のネットワーク化と連携が必要。WHOの関与が重要。

3. 細胞移植

- ・造血幹細胞移植に限る。2003年までに世界で850万人がドナー登録している。
- ・各国/地域のドナープールは着実に大きくなっているが、地域格差が大きい。プールが大きいほど適合率が高く成績もよい。
- ・2001年度、国際間の交換(international exchange)が1,597件行われた。
- ・国際間での交換を促進するには、患者の生存率、提供者の安全性、組織適合性の技術の向上、底上げが必要。
- ・倫理観の違い、経費/費用も障害となっている。
- ・品質と安全性に関する管理基準の欠如。国際基準が必要。WHOの関与が重要。
- ・世界的連携、国際的ネットワークの形成と情報交換が必要。WHOの関与が重要。

4. 異種移植

- ・有効性と安全性に関するさらなる基礎的、臨床的研究が必要。
- ・臨床応用は国家的/国際的な監視・監督体制のもとに、注意深く実施すべき。
- ・世界規模のネットワーク化と連携が必要。WHOの関与が重要。
- ・移植患者を国際登録し、近親者を含めて50年間フォローアップする。
- ・WHO加盟国192カ国を動員して、すべての患者(近親者を含む)を監視できるようにする。

IV. 最近起きている諸問題と標準化の倫理基準

倫理基準の見直しの必要性、内容に関連した基調報告があり、それに基づいて総合討論が行われた。

1. 1991年に定めたWHOのGuiding Principles (GP)

世界保健会議が1991年に承認したGPは、基本的に臓器提供の不足を前提にした原理原則であった。臓器不足は非血縁者から提供される臓器が商業的売買につながることを危惧して作られた原則である。弱者や未成年者への特別な配慮もあった。したがって、GPの基本思想は①臓器は死者からの提供が望ましい、②

生体からの提供をする人は原則的に血縁者であるべき、③金銭の授受はあってはならない、の3つに集約される。

このGPは法律や規則、移植医療の方法論、体制論に影響を与えてきたが、最近の十数年間に移植現場で起きている社会的、医学的变化の多く(非血縁者からの生体移植、提供者への報酬、安全性の軽視、異種移植の見切り発車の実施、移植組織の商品化など)はこの原則から逸脱している。GPに謳われている原理原則を肯定されるべきか、修正するべきか、拡大するべきか、さもなくば廃止するべきか、議論を要する。

2. 現在起きている移植の問題点の倫理的考察

現在、脳死移植、生体移植、組織移植、異種移植の領域に生じている倫理的問題点は、4つの倫理原則(自律性の尊重、慈善性、無害性、正当性)に関するもので、そのほとんどは評価できる。しかしいくつかの問題は議論を必要とする。たとえば、生体移植は今でも、死体からの提供がない時の補助的方法論と考えるべきか? ドナーの遠隔期の安全性、レシピエントへの伝達感染に関する安全性の確保と移植機会、同意の自律性の内容、組織の商品化、営利的組織バンクなども現在の医学的、社会的背景をもとに再検討する必要がある。

3. 総合討論の後得られた合意点

- ・当然、ここで見直されたGPを遵守して、各国の政府による行政的監視・監督体制が強化されるべきであり、WHOのもとに世界的連携を構築し、情報の共有化を計らなければならない。
- ・WHOが上記の役割を果たすためには、WHO Expert Advisory Panel for Transplantationを設置する必要がある(満場一致で採択)。

V. 脳死ドナーに関する倫理的問題

各国の脳死体からの臓器提供の実状と提供数の少ない理由が報告された。議論では、提供者不足による患者の不公平性以外の特別な倫理的問題は出てこなかった。臓器提供に至る過程での障害、特に誰の同意(本人か遺族の意思かなど)で提供が決まるかなどの議論があった。Op-in、Op-outどちらが有効か、本人の意思か、家族の意思か、両方かなどについての議論も、提供数を増やすためにどれが有効かが議論されるにとどまった。結局、エビデンスに乏しく合意に至らなかった。

いかにして提供数を増やすかが議論の中心になり、

スペインの高い提供率(提供の認定施設は146施設, 年間の提供数は33.2 pmpで米国の20.7, 欧州の15.9を凌駕している。ICUで死亡者中, 脳死が14%で, そのうちの48.7%が臓器を提供)が注目を集めた。統計の分析については, 脳死患者の15.8%が遺族の反対で提供に至らなかったことを反省し, 提供を増やすにはこの率をもっと減らさなければならないと言っていたのが印象的であった。対策としては, こまめな啓発活動(特にオピニオンリーダーと認定施設の医療者)と, 社会の信頼を得る努力が肝要ということだった。

低開発国, 発展途上国からの報告と問題提起も多数あったが, 提供の体制がない, 物・施設がない, 人がいない, 金がない, 教育程度が低くて提供の意識がない, とないないづくしでWHOに“何とか支援を”という話しが多かった。

パキスタンも脳死下での提供は1985年以来2例のみで, 宗教的な理由によるという説明に誰もが納得していたが, 日本で脳死下の提供が少ない理由に宗教性はほとんどないという説明に, 納得や同意は得られな

かった。

最後, WHOは何をするべきかという議論になり, 次のような意見が出た。

- ・死体からの提供への抵抗は各地域の法律, 宗教, 文化による問題意識, 価値観から生じている
- ・死体からの提供を増やす良策は各地域で(not globally)考えるべき
- ・種々のレベルでの行政的支援, 設備投資が考えられる
- ・WHOはこの地域特有の抵抗に関する調査研究(empiric research)を推進するべき
- ・WHOは各国に移植医療を監督する法律, 仕組みを作るよう奨励するべき

結局, 低開発国の支援以外に提案は出なかった。また, 臓器提供を増やすための“incentive”については議題に上らなかった。

VI. 生体ドナーに関する諸問題

最近, 腎, 肝のみならず肺, 膵, 小腸にも適応が拡

プログラム



WORLD HEALTH ORGANIZATION

Ethics, access and safety in tissue and organ transplantation: Issues of global concern

6-9 October 2003, Madrid, Spain

10月6日(月)

- 9:30 開会
挨拶(スペイン厚生省)
開会の辞(WHO Director)
参加者自己紹介
事務連絡
議事日程について
議長選出, 議事要旨担当者の指名
- 10:30 Session 1—会議の背景と目的
WHOと移植/会議の目的と作業の進め方
- 10:45 Session 2—移植の最近の動向と現況(1)
臓器移植/組織移植
- 11:30 Coffee Break
- 12:00 Session 2—移植の最近の動向と現況(2)
細胞移植/異種移植
- 13:00 Lunch
- 14:30 Session 3—最近の進歩と基準化の問題
1991年の標準化の基本姿勢—原形としての意義/移植に関する最近の倫理的問題/公的(政治的)監視の必要性とWHOの役割

- 15:30 Session 4—死体からの提供(1)
提供までの行程/本人の生前の意思と家族の同意
- 16:30 Coffee Break
- 17:00 Session 4—死体からの提供(2)
<追加発言> Tsutomu Iuchiら
<討論>
- 18:00 休憩

10月7日(火)

- 9:00 1日目の議事要旨と提言
- 9:30 Session 5—生体からの提供
安全性と成人および小児に対するインフォームドコンセント/臓器提供の自主性と精神的強制/臓器売りと商売
<追加発言>
<討論>
- 11:30 Coffee Break
- 12:00 Session 6—Tissue Processing and Banking
組織バンクと移植に関する問題/造血幹細胞移植の問題点

大している。また、腎移植においては、生体移植が世界的に急増しており、UNOSの統計では2001年度から提供者数は脳死移植を凌駕しているという。提供者の種類も、非血縁が親、子からの提供とほぼ同数で、同胞からの移植数の1/2に達している。肝臓もこの数年で年間300~500例にまで増加しているが、提供者に死者が出たことで今後伸び率は下がるだろう。倫理的に見過ごせない問題が生じているという基調報告があり、臓器売買の実態が誇張気味に報告されるに至って、口角泡を飛ばしての白熱した議論が行われた。

1. 安全性とインフォームドコンセント、国際登録、データベースのNW化

生体での腎提供者の死亡率は1/3000と低いが、遠隔期の危険性や有病率については最近漸く注目されるようになった。UNOSの統計では、これまでに3例が死亡、56名が腎移植の待機リストに載り(生体提供者の0.04%にあたり、腎提供後平均16年でリストアップされた)、43名がすでに移植を受けている。肝臓は米国では未だ1,500例に満たないが、ドナーが1例死

亡している。生体肺では10年で253人の提供者がいるが死亡例はない。しかし、20%の人に何らかの合併症や後遺症がある。米国の「臓器移植に関する大臣諮問委員会」は、生体ドナーにこれらの危険性をどの程度インフォームドして同意をとっているかを危惧しているという。これら提供者の利害や福利を守るために、訓練された“第三者的ドナー擁護者 (Independent Donor Advocate)” 制を勧告しているという。後述するように、白熱した議論の末、WHOへの提言がまとめられた。

2. 家族への提供と精神的圧力

日本と同じように、韓国、インド、パキスタンの腎移植はほとんどが生体ドナーによる。これら3カ国とも家族主義、集産主義が強い文化的背景があり、家族からの提供が多いが、周りからの精神的圧力が不当に影響して自主性・自律性・慈善性の担保は無理だという。半強制的にドナーが決められることもある。倫理委員会やオンブズマン制もさることながら、“Independent Donor Advocate” 制が必要であることを強調し

<追加発言> Naoshi Shinozaki <討論>	12:00 Session 10—移植医療への規制と公的(政治的)監視
13:00 Lunch	安全の定義と達成の困難性/規制の問題; 韓国の経験から
14:30 Session 7—移植医療の質と安全性 臓器移植において求められる要素と成績・Ryota Shirakura / 移植の技術的原則/移植全般に関する国の標準 <追加発言> <討論>	<追加発言> <討論>
16:00 Tea Break	13:00 Lunch
16:30 Session 8—異種移植 異種移植の安全性と臨床応用の可能性、インフォームドコンセント/患者本人の教育と近親者の教育/国家的および国際的政策 <追加発言> Tadahito Kanda <討論>	14:30 Breakout Groups—ラウンドテーブル: 将来の行動方針案の作成 ① 死亡者からの組織、臓器提供, ② 生体臓器移植, ③ 異種移植, ④ 移植のためのヒト組織の国際的規制, ⑤ (低開発国での) 移植の普及; マッチングの必要性と資源。
18:00 休憩	16:00 Tea Break
10月8日(水)	16:30 総合討論
9:00 2日目の議事要旨と提言	18:00 休憩
9:30 Session 9—需要, 提供, 配分 臓器および組織の配分の公平性/国際間連携の効果/東アフリカにおけるアイバンク <追加発言> <討論>	10月9日(木)
11:30 Coffee Break	9:00 3日目の議事要旨と提言
	9:30 Session 10—問題の洗い出しと今後の方針
	11:00 Coffee Break
	11:30 議事要旨案についての討論と確認 閉会の辞・スペイン厚生大臣
	13:00 閉会
	Lunch

ていた。金銭が動くことも多いが、売買に近い賠償金と報奨金、謝礼との間の線をどこで引くかは難しいという。国がどのように監督・規制するかの枠組みを明確にする必要があるという。

3. 非血縁者からの提供がもたらす問題

米国の夫婦間交換移植などによるなし崩しの WHO Guiding Principles 違反もさることながら、アジア(圧倒的に生体ドナーが多い)でも非血縁が急増し、血縁と同じくらいのところが多い。全世界的にみて、明らかに WHO Guiding Principles から逸脱している。しかし、欧米とアジアでは非血縁を肯定する理由に極端な違いがある。欧米では、最近の非血縁者からの移植成績が one haplotype が一致した同胞からの成績と変わらなくなったことと、ますますひどくなる臓器不足が理由である。一方、アジアでは、貧困と無学ゆえの報奨金、賠償金ほしきの提供であり、国家的規制が働かないための闇市場の繁盛によるという。受刑者、兵士、street children、スラムの住人、失業者、雇用人、債務者、姻族からの提供に問題がある。

一方、低開発国では、死者からの臓器提供を実施するためのネットワークを構築する資金、人材、インフラがないため、臓器の売買を法的に規制することはできないというより、悪行と決めつけられないのが現状だという。

現在、欧米で議論され始めた“financial incentives”について WHO はもっと調査し、死体からの提供が増えるように“implement ethically-acceptable payments”の基本方針を示すべきではないかという意見があった。

4. 臓器売買の市場化、“腎窃盗”

“Organ Watch”なる活動を主宰する人類学者(University of California, Berkeley)が臓器売買“global organ trafficking”の実態を暴いていた。国際的シンジケートが複数あること、闇の移植を専門に行う私的な病院の存在、職業斡旋に見せかけた巧妙な勧誘、子供の誘拐、“特権階級の患者”の中には自国の移植外科医をつれて移植を受けに行くなど、議長が制止するまで続いた。論調は「買う人がいるから売る人が出てくる」、「金に糸目をつけない“organ tourists”がいるのがいけない」、「通常の開腹手術の最中に、無断で腎臓を1つ取って売る医者“kidney theft”もある」、「“transplant tourism”は急速に拡大、進展している」というもので、具体的な対策の提案はなかった。示された写真やデータはかなり古いものも含ま

れており、話しも科学的というより人権運動家の激しい感じだったが、日本人と石油成金が標的であることは最初わからなかった。後のセッションで行った日本の実状の紹介の中で、小児の臓器提供が不可能であるため幼児の渡航移植 travel abroad for transplantation は脳死移植が始まった今も少数ながらあること、渡航移植を受けて帰国した患者の成績は国内の成績同様に良好であることを示した時質問があり、それを知った。「渡航者は年間何人くらいか」という質問に、「年間1人か2人、多くても数人だ」と言ったら、ブーイングが起こったのである。何百人のオーダーで外国に行っているはずだ、それくらいの数は臓器を買いに行っているというのである。われわれ日本人は、渡航移植と“organ trafficking”による移植は別ものとして区別できるが、彼らには区別がつかないことがわかったのである。「脳死下の臓器提供が認められていなかったとき、移植適応患者を外国の知り合いの移植医に紹介し、その国の待機リストに載せてもらい、その国のネットワークのルールに従って移植を受けたケースを渡航移植と言っており、臓器を買いに行った人はまったく含んでいない。(生体腎移植を国内で年間500例前後行っているから)腎臓の渡航移植はないと思う。売買による臓器移植を受けた人は把握していないが、法律制定後はそのような人はいないと思う」と返答したが、座長の Groth ですら納得しないのである。後でゆっくり説明して誤解は解けたが、臓器移植法で臓器売買は禁止されたので、法制定後は外国に臓器を買いに行く人はいないはずだという説明は、結局信じてもらえなかったように思う。

5. 議論の要約

- ・生体臓器提供のリスクはゼロではない。しかし、正確なデータがない。
- ・自主性の担保：訓練された第三者をドナーにつけて、インフォームドコンセントが適正かどうかを確認する。
- ・自律性、自主性、慈善性を確認する機能、仕組みが必要
- ・WHO への提言
 - ・世界の全提供者、全事例を登録し、予後調査するためのデータベースをネットワーク化すること
 - ・生体ドナーの標準的インフォームドコンセントの作成
 - ・生体ドナーの医学的適応基準
 - ・国、行政の法的規制の在り方

- ・無法な臓器売買事件を確実に裏付け、噂を実証、または論駁することはきわめて困難。
- ・しかし、その規模は無視できないほど拡大していると思われる。
- ・WHOはこの臓器（組織を含む）売買の数、規模、組織に関する調査を緊急に実施するべきである。

VII. 組織バンク、細胞バンク

1. 組織バンクの実状と問題点

タイの組織バンクが紹介された。骨とその軟部組織を中心に、角膜以外の組織を凍結保存し、各国に供給して臨床に應用している。消毒は X 線照射のみ。問題は運営で、利用する側の医療技術の教育・研究、提供された組織を処理する技術者の養成に金と時間がかかること、搬送時を含む保存技術の研究が遅れていること。小さな個々のバンクでこれをすべて行くと、対経済効果はきわめて悪い。非営利的に独立経営するには運営費がかかりすぎ、かといって商業化して善意で無償提供された人体材料で利益をあげてよいものが議論された。ぜひ、WHO でこれら組織バンクのネットワーク化を計ってほしいという提案がされた。これらの問題は低開発国、開発途上国に限られたものではなく、日本、アメリカからも国家的統制が取れていないこと、感染症に関する監督・監視が徹底していないこと、有害事象などの報告制も完備していないことなどが報告された。

角膜移植については議論は少なく、低開発国からの支援の嘆願が目立った。議論になったことは、ドネーションの不足と、国境を越えての供給が盛んになるにつれ（供給元によって）感染症や保存技術などの安全性が危惧されること、および商業化の問題だった。

2. 造血幹細胞移植

最近 10 年間の移植成績の向上はめざましく、骨髄バンクへのドナー登録や臍帯血保存に関する信頼は世界的に高まってきた。問題は HLA 遺伝子系の複雑さによるきわめて低い適合度である。潤沢なドナープールのある国・バンクは適合者が見つかりやすいが、世界的にそのような規模のバンクは少なく、バンク間の exchange が重要である。造血幹細胞の国際的相互利用を統制するために、バンクおよびそのデータベースの国際的ネットワーク化が強く望まれるが、各バンク間の HLA 検査のレベル、感染症対策などの安全性の基準が異なっており、その調整や整合 (harmonization) が必要で、WHO がやるべき緊急課題だとい

のがおおかたの意見だった。

VIII. 移植医療の質と安全性

1. 日本の移植医療の質と安全性

基調報告を担当したので、日本の実状を報告する中で移植医療の質と安全性について考察した。脳死移植については後発であるが、そして厳密すぎる移植法のためか脳死下の臓器提供が思うように伸びないが、きわめて綿密に運営されたネットワークの統制下で、厳選された施設で行った移植成績は先進国のどこにも引けをとらないこと。極端に少ない脳死下の提供を補うため、腎臓だけでなく、肝臓、肺、小腸の生体移植を開発推進し、さらに腎臓では心停止後提供腎の移植も積極的に行っていること。絶望的に長い待機期間の患者管理に関しても、たゆまぬ研究を行っていること。臓器売買の禁止はもちろん、患者の優先順位についてのルールとその実行も、公平、公正、公明に行う努力をしていて、きわめて高い信頼を得ていること。ドナーの厳密で正確な適応評価と、迅速な感染症と組織適合性検査の実施にも万全の体制をしいていること。今後の課題は、いかにして脳死下の臓器提供を増やすか、臓器移植法をいつ、どこまで規制緩和するかとの 2 点に尽きると結んだ。法律制定後も 15 歳未満の臓器提供ができないため、乳幼児はまだ海外のお世話になっていること（海外渡航移植）を紹介した際に、臓器を買いに渡航していると誤解されたことは先述した通りである。

2. 海外の基調報告

カナダからは、移植の質と安全性のさらなる向上を目標に、臓器のみならず組織、細胞移植に関するあらゆる基準、指針、法律の見直しをして、2003 年 6 月に国内統一基準の案を発表したこと、2005 年に最終的な政策方針を出す予定であることが報告された。

アメリカからは、ドナー不足から生体臓器移植が激増していること、死体からの提供の 20% はこれまで適応外だった “extended criteria donors” からの提供であるとの報告があった。

結局、議論はほとんどなく、低開発国や開発途上国からの支援の嘆願が目立った。高度な技術、人的、物的資源、設備、施設、国家レベルで組織化された体制など、莫大な費用のかかる準備が必要で、低開発国、発展途上国には全面的援助がない限り倫理的に妥当な移植医療は実施不可能という嘆願で、“WHO さま、お願いします！” が続いた。

3. WHO への提言

- ・臓器提供の促進と移植までの行程に関する安全管理のための各国の基準を調和させること
- ・国境を越えた臓器配分を促進するために、移植の質と安全に関する各国の監督能力を高める勧告を出すこと
- ・移植によって伝搬される伝染性疾患の危険性は、地域によって大きな差がある。感染対策や基準を国際的に標準化すると、地域によっては臓器移植の促進が阻まれることになる。
- ・世界レベルでの臓器配分を促進するために、実施すべき検査の標準化は必要。

IX. 異種移植

1. カナダの実状：一般市民の53%が臨床応用に反対

カナダは異種移植に対しては早くから議論を開始しており、1999年には Proposed Canadian Standards 案が完成し、2000年にはアメリカ FDA, WHO とともに porcine endogenous retrovirus (PERV) のサーベイランスに関する作業部会を立ち上げた。一方、カナダ公衆衛生学会 Canada Public Health Association の市民諮問委員会 Public Advisory Group は繰り返し国内各地で市民公開討論会を開いた後、2001年12月に住民のアンケート調査を行った。条件付を含めて反対が53%、条件付賛成が46%であったことから、異種移植の臨床応用は当面するべきでないという声明を出した。危険性に関する問題が解決し、法律などによる規制が確立するまでは臨床応用は中止するべきだというものである。さらに2002年4月、カナダ連邦教会 United Church of Canada の General Council Executive Meeting が異種臓器（組織を含む）移植はただちに完全に禁止するべきであると決議した。

以上を踏まえてカナダからの基調報告があった。異種移植の安全性と臨床応用の可能性、インフォームドコンセントの内容と範囲、患者の益（治療）か、公衆の安全（防疫）か、追跡調査と人権など問題点をレビューした上で、市民の不安、反対を解くには、教育でなく契約 public engagement が必要であると結論した。国際的監視体制（登録と追跡、資料・試料の永久保存）を保証して市民と契約しないと臨床応用の賛成は得られないという内容であった。各国のガイドライン、規制の統合が必要であり、192のWHO加盟国が協力してこの国際的監視体制を確立するべきであるとの提案がなされた。

2. アメリカ FDA の担当官から

アメリカでは1999年、異種移植に関する大臣諮問委員会 Secretary's Advisory Committee on Xenotransplantation が設置され、PHS は2001年1月に感染症に関するガイドライン「PHS guideline on infectious disease issues in xenotransplantation」を発表した。さらにFDA規制概要 regulatory framework for oversight を作成。データベース (NXD), 生物試料保存機構 (NBAX, National biological archive for Xenotransplantation) の設置も準備中で、2003年4月には製造者用指針「Guidance for Industry: Source Animal, Product, Preclinical, and Clinical Issues Concerning the Use of Xenotransplantation Products in Humans」を策定した。動物から製作する医療材料および異種移植についての指針だけでなく、体外で動物の生きた細胞、組織、臓器に接したヒトの体液、細胞、組織、臓器についての基準、指針も含まれている。

異種移植の臨床応用を許可しようとする場合、国は国家的追跡調査体制の手段を明確にすることが必要条件とするべき。そのために次の国際的合意、①異種移植の定義、②異種から伝搬する感染症の病原体のリスト、③感染症の報告の義務、が必要である。

追跡調査のネットワークはその益を共有し、経費を負担するすべての会員によって運営されることになる。WHO は OECD およびその他の国際機関（たとえば欧州会議など）と協力して、追跡調査の検査とその報告や追跡調査ネットワークの形成の義務を果たすための設備投資を支援するべくリーダーシップを発揮しなければならない。

国際協力でも必要なのは、勧告（とりあえず FDA の勧告）などの共有。協力体制の構築にあたっては、まず米国の上記機関・機構と欧州の機関・機構および各国の組織を基盤にする。そして、徹底した情報交換から開始する。

WHO の役割は

- ①異種移植実施国の完全把握。
- ②すべての異種移植実施国に国による規制、監視、統制を勧告・奨励する。
- ③行政的監視の最低限の枠組みを提示するために、以下の事項を検討。
 - i) 何を監督するか（例：動物、患者）、ii) 監督するための方法、体制の助言、指導、iii) サーベイランスシステムの確立、iv) Xenotourism を最小限に