

厚生労働科学研究費補助金

再生医療等研究事業

再生・移植医療の現状と将来に向けての国際比較

平成19年度 総括・分担研究報告書

主任研究者 田中 紘一

平成20（2008）年 3月

## 目 次

I. 総括研究報告	
再生・移植医療の現状と将来に向けての国際比較に関する研究 .....	3
田中 紘一 (先端医療振興財団 先端医療センター長)	
II. 分担研究報告	
1. 再生医療分野における情報収集と実態調査 .....	7
浅原 孝之 (先端医療センター研究所 血管再生グループリーダー)	
2. 再生医療・移植医療における倫理関係の情報収集と実態調査 .....	9
加藤 俊一 (東海大学医学部 教授)	
3. 移植医療分野における情報収集と実態調査 .....	14
小林 英司 (自治医科大学分子病態治療研究センター 教授)	
4. 移植医療分野における情報収集と実態調査 .....	17
猪股 裕紀洋 (熊本大学大学院医学薬学研究部 教授)	
5. 臓器移植における法的問題の研究 .....	20
町野 朔 (上智大学法学部 教授)	
6. 小児における脳死判定基準に関する研究 .....	39
武下 浩 (宇部フロンティア大学大学院教授・香川学園理事長)	
竹内 一夫 (杏林大学名誉教授)	
III. 研究成果の刊行に関する一覧表 .....	125
IV. 再生医療に関する調査資料 .....	128
V. 班会議	
1. 第1回班会議 .....	161
2. 第2回班会議 .....	197
3. 第3回班会議 .....	230

# I . 総括研究報告

田中 紘一

総括研究報告書

再生・移植医療の現状と将来に向けての国際比較に関する研究

主任研究者 田中 紘一（財）先端医療振興財団 先端医療センター長

研究要旨

わが国の臓器移植は重要な局面を迎えている。その理由は法律の改正と、WHOと国際移植学会の指針を受け各国の“自給自足”の対応による影響である。そこで、今後の動向に資するため、わが国と各国の移植医療を比較した。再生医療は市場化しているもの、企業の取組み、各国の規制と審査の状況、および研究動向を調査したが、わが国では研究論文は多いが、実現数が少なく将来取組まねばならない課題を明らかにした。

A. 研究目的

わが国では臓器移植法改正の時期を迎えている。あらためて、各国の臓器移植法の特徴を調査し移植活性化への課題を検討する。最近の大きな動向は、臓器移植に関するWHOの指針および国際移植学会（TTS）の方針への各国の対応である。これらの動向はわが国の臓器移植の体制やあり方にも大きな影響を与える。したがって、これらの一連の現状を調査し、国際比較する。再生医療は、すでに先進医療として産業化の段階にあるものまでまちまちである。そこで、米国、欧州を中心に再生医療の現状と産業、行政、アカデミアの分野の取組みを調べる。これをふまえて、各国の抱えている問題や障害について国際比較して再生医療の実現化に貢献する。

B. 研究方法

小児脳死判定基準はインターネットを活用し、文献検索した。移植医療の国際比較は、学術集会への参画、国際学会事務局への問い合わせ、UNOS、ユーロトランスプラントセンターの情報収集、東アジア地域では現地での情報収集を行った。再生医療の国際比較は、ベンチャー企業の情報ネットワークを利用すること

と各国の政策と取組み、アカデミアの開発動向を学会参画と海外出張で現地調査した。さらに、トムソンロイター社に委託して、再生医療の特許数、研究論文数を調べた。小児における脳死判定基準に関する研究は①判定基準の再検討、検査項目の検討、②外国とくにアジアの小児脳死判定基準を調べた。③判定基準の周辺課題の文献的資料収集を行った。

（倫理面への配慮）

移植未発達国の調査では、情報発信を慎重に行う。

C. 研究結果

移植医療：小児移植判定基準について2000年の厚労省研究班基準を最近の外国基準と比較した結果、国際的には日本の基準がより洗練されたものであった。2) 臓器移植法は、英国、ドイツ、韓国の法律と比較したが、いずれの国も臓器移植の活性化と倫理面から改正しつつ法整備を行っている。わが国での活性化のためには、ドナーアクションの取組みと法改正が必要である。3) WHO および国際移植学会の方針は、各国の自給自足の努力、臓器売買の禁

止、死刑囚からの臓器提供の禁止、生体ドナーの保護である。アジアの近隣諸国の対応がわが国の移植希望者に大きく影響していることがわかった。ドナー保護についてはわが国の対応は国際的にも評価されている。

再生医療：トムソンロイターの調査によると再生医療の特許数は、米国が著しく多く、他の国は大きく遅れている。臨床実現の数を反映している。しかし論文数はわが国は、米国に次いで多い。企業から見て、わが国において実現化には確認申請および製造販売承認の明確なガイドラインが必須であることが分かった。膵島移植の将来は、再生医療との連携が重要で、各国とも承認機構と相談しつつ進めている。

#### D. 考察

各国の移植法はオプトイン方式ではあるが、家族の同意が中心であった。イギリスと韓国の調査では、臓器移植活性化のため、社会基盤に基づいて数次にわたって法改正をしている。小児移植も大きく道が開かれわが国の厚労省研究班の小児脳死判定基準は今日でも妥当性がある。WHOおよび国際移植学会の指針に基づいてアジア各国も自国の移植法の改正を行っている。これらのことから再生移植医療を実現し、新しい医療を社会に開くには、わが国の審査の基準やガイドラインの整備をしなければならない。

#### E. 結論

小児脳死判定基準の研究は、本年度で終了する。臓器移植法の比較と活性化は次年度の調査に引き継ぎ、再生医療は各国の審査

のガイドライン、さらに米国のFDAの対応、実現化への障害をさらに研究する。

#### F. 健康危険情報

なし

#### G. 研究発表

##### 1. 論文発表

分担研究者報告に記載

##### 2. 学会発表

分担研究者報告に記載

#### H. 知的財産権の出願・登録状況

なし

## II. 分担研究報告

厚生労働科学研究費補助金（再生医療等研究事業）  
再生・移植医療の現状と将来に向けての国際比較に関する研究  
分担研究報告書

分担研究課題 再生医療分野における情報収集と実態調査

分担研究者 浅原 孝之 先端医療センター血管再生グループリーダー

研究要旨 再生移植医療において、特に医療応用進展が顕著な領域である血管再生治療が、自己幹細胞の採取・移植治療は国内外で試みられており、その研究調査と今後の展開解析をすすめている。

A. 研究目的

再生移植医療において、特に医療応用進展が顕著な領域として、血管再生治療があげられる。自己幹細胞の採取・移植治療は国内外で試みられており、再生・移植医療発達の一例としてその研究調査が望まれている。本年度研究では、国内外の血管再生治療の現状把握調査を目的とした。

B. 研究方法

血管再生治療を進めている研究・大病院施設の研究成果発表を追跡し、現状を把握する。特に国内外の研究会・学会および論文調査を中心とし、研究成果をまとめる。

（倫理面への配慮）

特の本研究で、倫理面に配慮が必要な実験・調査はない。

C. 研究結果

国内では、骨髄単核球細胞の下肢虚血性疾患の治療に始まり、末梢血単核球細胞、骨髄単核球細胞の下肢および心臓虚血性疾患治療が臨床研究としてこ

られている。しかし、治療効果が緩やかであり、炎症・線維化・石灰化などの間葉系合併症の可能性があり、血管内皮前駆細胞を抽出しての移植治療が期待されている。G-CSFで前処置の後CD34陽性細胞として血管内皮前駆細胞を集め、移植する治療法が、神戸の先端医療センターで開始になっている。現時点で17例を終了し、医師主導型臨床治験を視野に、準備中である。

海外では、ボストンタフツ大学でのCD34陽性細胞の心筋虚血性疾患への移植、ドイツのフランクフルト大学を中心とした骨髄単核球細胞の冠動脈投与治療などが、多施設治療で結果を出し始めている。

D. 考察

国内外での血管再生治療には、様々なレベルのパイロット研究・臨床研究・臨床治験が進められているが、その効果判定の点で、比較研究が不可能なのが現状である。臨床研究のあり方と、領域におけるスタンダードな評価研究の発展が、治療の有効性

判定のためには不可欠である。

E. 結論

国内外の治療成績評価のためには、共通解析方法の開発が不可欠である。

F. 健康危険情報

特記事項なし

G. 研究発表

1. 論文発表 (主要)

Masuda H, Kalka C, Takahashi T, Yoshida M, Wada M, Kobori M, Itoh R, Iwaguro H, Eguchi M, Iwami Y, Tanaka R, Nakagawa Y, Sugimoto A, Ninomiya S, Hayashi S, Kato S, Asahara T. Estrogen-mediated endothelial progenitor cell biology and kinetics for physiological postnatal vasculogenesis. *Circ Res* 2007, 101: 598-606.

Sugimoto A, Masuda H, Eguchi M, Iwaguro H, Tanabe T, Asahara T. Nicotine enlivenment of blood flow recovery following endothelial progenitor cell transplantation into ischemic hind limb. *Stem Cells Dev* 2007, 16: 649-56.

2. 学会発表 (主要)

Asahara T. et al. Endothelial Progenitor Cells for Vascular Medicine. The 13th Annual Meeting of the International Society for Cellular Therapy. June, 2007. Sydney, NSW.

Asahara T. et al. CD34<sup>+</sup> Progenitor Cells in Treatment of Experimental Infarction. The 4th Annual Symposium of the American Heart Association Council on Basic Cardiovascular Sciences. November, 2007. Orlando, FL.

Asahara T. et al. Vascular Progenitor Cells and Cell Growth. AHA Scientific Sessions 2007. November, 2007. Orlando, FL.

H. 知的財産権の出願・登録状況 (予定を含む。)

1. 特許取得

特になし

2. 実用新案登録

特になし

3. その他

特になし



厚生労働科学研究費補助金（再生医療等研究事業）  
再生・移植医療の現状と将来に向けての国際比較に関する研究  
分担研究報告書

分担研究課題 再生医療・移植医療における倫理関係の情報収集と実態調査  
分担研究者 加藤 俊一 東海大学医学部基盤診療学系・教授

研究要旨

わが国における血縁者間造血幹細胞移植ドナーの登録状況、有害事象発生状況、ドナー傷害保険利用状況などについての調査を行った。2005年4月～2007年10月までの期間に日本造血細胞移植学会の血縁者ドナー登録に登録されたドナーは骨髄817名、末梢血幹細胞1110名であった。短期重篤有害事象は骨髄ドナーの0.6%、末梢血幹細胞ドナーの0.3%に報告された。ドナー傷害保険は約60%のドナーが利用し、保険者の1.3%において請求どおり保険金が支払われていた。わが国における日本造血細胞移植学会による造血幹細胞移植ドナーの事前登録制度により血縁者ドナーにおける有害事象発生状況を正確に把握するばかりでなく、有害事象の発生を抑制していることに役立っていることから、国際的にも高く評価されている。

A. 研究目的

生体ドナーからの移植においてドナーの人権保護と安全性を確保するための制度を確立するために、移植の種類別比較と国際比較を行うことを目的として研究を開始した。

わが国においては骨髄移植推進財団（骨髄バンク）が1993年から全面的に非血縁ドナーの登録、コーディネート、採取状況、有害事象発生状況、追跡調査などを行いドナーの把握を行ってきた。血縁者ドナーの登録については2000年から日本造血細胞移植学会によって事前登録制度が開始された。

研究初年度は、わが国における血縁者間造血幹細胞移植ドナーの状況を詳細に調査した。

B. 研究方法

日本造血細胞移植学会血縁者ドナー登

録事業に登録されたドナーの年次別登録数、有害事象発生状況、ドナー傷害保険加入状況、保険金請求・支払い状況などを調査した。

（倫理面への配慮）

研究実施にあたっては国の「疫学研究に関する倫理指針」を遵守し、個人情報を含まない統計情報のみを収集した。

C. 研究結果

1. ドナー登録

2000年4月に血縁者間末梢血幹細胞移植（PBSCT）ドナーの登録事業が開始され、2005年3月までに3264人、2005年4月から2007年10月までに1110人、合計4374人が登録された。

2005年4月からは血縁者間骨髄移植（BMT）ドナーの登録も開始され、2007年10月までに817人が登録された。

2005年4月以降のドナー登録状況を図

1に示したが、2005～06年はPBSCTドナーがBMTドナーよりもやや多い状況であったが、2007年には両者がほぼ同数で推移している。

## 2. 有害事象

調査期間において血縁者ドナーの死亡事故はなかった。

採取との因果関係の有無にかかわらず、有害事象の中で治療を必要とするか厳重な経過観察を要するものを主治医判断により「重篤」と定義して集計した。

2000年4月～2007年7月までの期間において3975人の血縁者PBSCTドナーで11例(0.3%)に短期重篤有害事象が報告された。

2005年4月～2007年7月までの期間において710人の血縁者BMTドナーで4例(0.6%)に短期重篤有害事象が報告された。

## 3. 傷害保険

2006年3月より血縁造血幹細胞移植ドナーに関わる団体傷害保険は日本造血細胞移植学会が団体加入する形になり、従来の骨髄移植ドナーに加えて末梢血幹細胞移植ドナーにも適用されることとなった。

2006年3月～2007年9月の期間に学会に登録をしたドナー1292人(BMT:603人、PBSCT:689人)のうち63%にあたる815人(BMT:368人、PBSCT:447人)がドナー傷害保険を申し込んだが、6%にあたる51人(BMT:23人、PBSCT:28人)は不適格とされ、764人が適格とされた。

この期間に提供に関する有害事象のために保険請求が行われたのは1.3%にあたる10件(BMT:6人、PBSCT:4人)であり、いずれも保険金が支払われていた。

## D. 考察

造血幹細胞移植においてはドナーの人権保護と安全性確保が重要な事項となっている。骨髄採取や末梢血幹細胞採取は固形臓器の摘出術と比較して安全な手技と理解されているが、重篤な合併症も起こりうることを忘れてはならない。

骨髄採取においては主に全身麻酔と関連した死亡事故が海外から数件、国内で1件あり、末梢血幹細胞採取においてはG-CSF投与に関連した死亡事故が10件前後海外から報告されている。

骨髄移植推進財団(骨髄バンク)においてはドナーの安全性確保を最優先事項として取り組み、厳格なドナー適格性基準と詳細な骨髄採取マニュアルの作成を行い、重篤な合併症や死亡事故を防いできた。

血縁者間の骨髄移植においては、上記の非血縁者間骨髄移植のドナー適格性基準に完全には合致しないような条件でも、家族の強い希望などにより採取を行うことが少なからずあるのが現実である。血縁者間末梢血幹細胞移植においても日本造血細胞移植学会のドナー適格性基準に合致しないドナーからの採取が少数例ながら行われている。

末梢血幹細胞ドナーの安全性を調査する目的で日本造血細胞移植学会は2000年から血縁末梢血幹細胞ドナーの全員事前登録制度を開始し、2005年からは血縁骨髄ドナーの登録も行うこととした。2006年からは骨髄ドナー傷害保険を末梢血幹細胞ドナーにも拡大して、学会が団体加入する形で団体傷害保険制度を導入した。

これらの施策により移植の現場ではドナー適格性の判定を厳格に行うようになり、

結果として重篤な合併症の減少に結びついているものと考えられる。

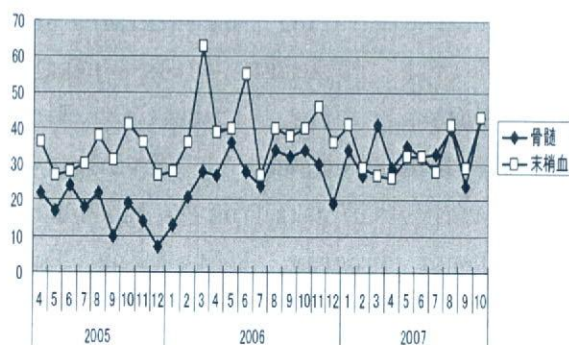
このようなわが国の造血幹細胞ドナー事前登録制度は世界に先駆けて導入されたもので、ヨーロッパにおいてはEBMT（ヨーロッパ造血幹細胞移植機構）が同様の制度を計画し、アメリカにおいてもドナー登録の検討が開始されたところである。

臓器移植の領域においても生体ドナーの安全性確保のために同様の制度を計画すべきではないかと考える。世界保健機構（WHO）や国際移植学会（TTS）においても生体ドナーに関するガイドラインの改定が進行中で、ドナー保護のために守るべき、あるいは導入されるべき手続きが提唱される予定である。

#### E. 結論

日本造血細胞移植学会が実施している血縁者ドナーの登録制度の現状を解析し、骨髓ドナーと末梢血幹細胞ドナーの双方について正確に把握され追跡されていることを明らかにした。

生体ドナーの安全性を確保するためにはこのような事前登録制度が最も有効であり、より高い登録率とし、長期にわたって維持していく努力が必要である。



#### F. 研究発表

(1) 学会発表 (\*は招待講演)

1. **Kato S**, Kodera Y, Yamamoto K, et al. The safety and the risk of allogeneic bone marrow and peripheral blood stem cell donation; the results of nation-wide consecutive pre-transplant registration of related donors in Japan. The 49<sup>th</sup> Annual Meeting of American Society for Hematology. Atlanta, USA, 2007 December.
2. **Kato S** for JMDP and JCBBN. Comparison of 6586 unrelated bone marrow transplants and 2713 unrelated cord blood transplants in Japan. 同上
- 3\*. **Kato S** for JCBBN. Cord blood transplantation in childhood malignancy Japan. 1<sup>st</sup> Cord Blood Transplant European Conference. Rome, Italy, 2007 May.
- 4\*. **Kato S**. Hematopoietic stem cell transplantation in children. 3<sup>rd</sup> Asian Society of Pediatric Research. Tokyo, Japan, 2007 October.
- 5\*. **Kato S**. Cord blood transplantation in Japan. 2008 BMT Tandem Meeting. San Diego, USA, February 2008.

(2) 論文発表

1. Atsuta Y, Suzuki R, Yoshimi A, Gondo H, Tanaka J, Hiraoka A, Kato K, Tabuchi K, Tsuchida M, Morishima Y, Mitamura M, Kawa K, **Kato S**, Nagamura T, Takanashi M, Kodera Y. Unification of hematopoietic stem cell transplantation registries in Japan

- and establishment of the TRUMP system. *Int. J. Hematol.* 2007;86:269-274.
2. Masuda H, Kalka C, Takahashi T, Yoshida M, Wada M, Kobori M, Itoh R, Iwaguro H, Eguchi M, Iwami Y, Tanaka R, Nakagawa Y, Sugimoto A, Ninomiya S, Hayashi S, Kato S, Asahara T. Estrogen-mediated endothelial progenitor cell biology and kinetics for physiological postnatal vasculogenesis. *Circ Res.* 2007 ;101:598 -606.
  3. Kawase T, Morishima Y, Matsuo K, Kashiwase K, Inoko H, Saji H, Kato S, Juji T, Kodera Y, Sasazuki T; Japan Marrow Donor Program. High-risk HLA allele mismatch combinations responsible for severe acute graft-versus-host disease and implication for its molecular mechanism. *Blood.* 2007 ;110:2235-41.
  4. Ozawa S, Nakaseko C, Nishimura M, Maruta A, Cho R, Ohwada C, Sakamaki H, Sao H, Mori S, Okamoto S, Miyamura K, Kato S, Kawase T, Morishima Y, Kodera Y; Japan Marrow Donor Program. Chronic graft-versus-host disease after allogeneic bone marrow transplantation from an unrelated donor: incidence, risk factors and association with relapse. A report from the Japan Marrow Donor Program. *Br J Haematol.* 2007 ;137:142-51.
  5. Ishiguro H, Yasuda Y, Tomita Y, Shinagawa T, Shimizu T, Morimoto T, Hattori K, Matsumoto M, Inoue H, Yabe H, Yabe M, Shinohara O, Kato S. Gonadal shielding to irradiation is effective in protecting testicular growth and function in long-term survivors of bone marrow transplantation during childhood or adolescence. *Bone Marrow Transplant.* 2007 ;39:483-90. .
  6. Morishima Y, Yabe T, Matsuo K, Kashiwase K, Inoko H, Saji H, Yamamoto K, Maruya E, Akatsuka Y, Onizuka M, Sakamaki H, Sao H, Ogawa S, Kato S, Juji T, Sasazuki T, Kodera Y; Japan Marrow Donor Program. Effects of HLA allele and killer immunoglobulin-like receptor ligand matching on clinical outcome in leukemia patients undergoing transplantation with T-cell-replete marrow from an unrelated donor. *Biol Blood Marrow Transplant.* 2007 ;13:315-28.
  7. Kato K, Kanda Y, Eto T, Muta T, Gondo H, Taniguchi S, Shibuya T, Utsunomiya A, Kawase T, Kato S, Morishima Y, Kodera Y, Harada M; Japan Marrow Donor Program. Allogeneic bone marrow transplantation from unrelated human T-cell leukemia virus-I-negative donors for adult T-cell leukemia/lymphoma: retrospective analysis of data from the Japan Marrow Donor Program. *Biol Blood Marrow Transplant.* 2007 ;13:90-9.
- G. 知的財産権の出願・登録状況  
1. 特許取得 なし

2. 実用新案登録 なし

その他 なし

厚生労働科学研究費補助金（再生医療等研究事業）  
再生・移植医療の現状と将来に向けての国際比較  
分担研究報告書

分担研究課題 移植医療分野における情報収集と実態調査  
分担研究者 小林 英司 自治医科大学 臓器置換研究部

研究要旨 社会的、国際的に悩ましい情報を収集することは、極めて困難であるが、わが国の移植医療を適正に保ち、国際的に公明正大であるためには、実態調査が急務とされる。今年度は、わが国で個々別々に、このような情報収集ならびに活動を行っている研究者より可能なかぎりの資料を収集し資料集を作成した。世界的な移植臓器の不足は、国際的問題となりつつある。アジア内において、経済的背景をもちあわせた生体ドナーがいる現状において、わが国の自助努力を国際的に示すことが急務である。

#### A. 研究目的

昨今、アジア各国における移植医療状況が大きく揺れ動いている。国際移植学会をはじめ WHO 等が自国での移植「自助努力」を呼びかけているなか、わが国は、移植医療が可能である国の中で最低の脳死ドナー率であり、急を要する重篤な患者は海外に脳死ドナーを求める状態に陥っている。一方、生体ドナーを海外に求めることは、臓器売買等の問題に巻き込まれるケースがある。このように社会的、国際的に悩ましい情報を収集することは、極めて困難であるが、わが国の移植医療を適正に保ち、国際的に公明正大であるためには、実態調査が急務とされる。今年度は、わが国で個々別々に、このような情報収集ならびに活動を行っている研究者より可能なかぎりの資料を収集した。

#### B. 研究方法

以下、協力をあおいだ研究協力者とその情報収集方法を示した。

自治医科大学客員研究員 櫛島 次郎

氏は「中国移植条例」、「アジア主要国の臓器売買禁止と罰則に関する規定」、「台湾移植概況」、「渡航移植の現状と問題点」、「中国・台湾における臓器移植と公的規制の概要」をまとめた。岡山大学 栗屋剛氏は、独自の潜入調査研究で得られた資料を「フィリピンの移植医療の現状」としてまとめた。慶應義塾大学病院 添田英津子氏および小林はタイの学会等に参加し「タイ及びアジアの移植の現状」について情報収集を行った。

#### （倫理面への配慮）

関連法令を遵守するとともに、必要な指針等に基づき、研究を遂行した。

#### C. 研究結果

櫛島氏の調査で、中国では、今までの臓器移植は、95%が死体からであって、生体移植は5%で、その実態を反映して、法令上の規定でも抑制的であることがわかった。実務的には、実施医療機関を、地方政府の登録許可制にしており、1件ごとの可否は、個々の医療機関の倫理委員会で行われていた。中央政府は直接関

与せず、各地方政府に登録管理をさせ、実際の1件ごとの可否は、それぞれの移植医療施設で行うという体制が取られており、違反に対しては細かい罰則が設けられていて、医療関係者に対する業務停止や、資格剥奪などが付けられていた。

粟屋氏は、2007年2月から4回に渡りフィリピンの貧しい人たちが住んでいるスラムで聞き取り調査を行った。当初、500人の調査を見込んでいたが、2008年1月6日の時点で201人の聞き取り調査が終了した。生体腎ドナーとなった人は平均33歳であり、職業は建設労働者が多かった。84%がカトリック教徒で、結婚している人が8割、手術を行った病院は、多くがマニラの病院であった。

添田氏は、アジアの学会、Congress of Asian Society of Transplantation (第10回)の“Ethics, Legislation and Public Awareness”セッションで韓国・台湾・タイ・シンガポールの発表資料を収集した。韓国のネットワークはKONOSというプログラムで、韓国でも脳死法案が施行された当初は臓器提供者数が減少したが、「ドナーを指定できるシステム」を導入したら提供者数が増えたなど、「ドナー交換システム」についての有用性が紹介されていた。台湾のネットワークは、TNOSで、臓器提供者数を増やすための草の根的な活動の報告や、また、生体ドナーに対する制約(2年以上の婚姻生活がないとドナーになれないこと)などがあつた。タイでは2008年1月から、腎の移植の費用が保険適応になった。腎臓の透析が必要な患者が6万人いて、医療費の観点からも

透析より移植のほうがより経済的効果が高いことも分析され明示された。シンガポールは、アジアで初めて Presumed consent (推定同意)を採用した国である。2004年から、この推定同意を導入しており、年間40人ぐらいの脳死ドナーがある。シンガポールはイスラム教徒が多い国であり、イスラム教徒に対しては、別のドナーカードを作成していることがわかった。

#### D. 考察

現在、世界的なドナー不足を考え、国際移植学会(TTS)において、生体腎ドナーに対し顕彰しようという動きがある。一方、わが国では、脳死ドナー・ファミリーに対して、もう少し積極的に感謝すべきと指摘する動きがある。現在は、厚生大臣から感謝状があるが、タイのように、皇族からの感謝状等の導入の考え方がある。しかし、前述の国際移植学会では、生体ドナーになった人を表彰し、ヒーローと称える考え方も紹介されている。もしフィリピン等で、ドナーになったら“ヒーロー”であれば問題である。一方、2007年12月のドバイ会議でTTSの声明文の解釈のなかで重要な点は、自国の努力なくしてグローバリゼーションはあり得ないということである。自国で脳死移植を推進していなければならない。脳死ドナーについての自国での努力を原則としたうえで、生体のことで、グローバリゼーションが考えられている。

#### E. 結論

世界的な移植臓器の不足は、国際的問題となりつつある。アジア内において、経済的背景をもちあわせた生体ドナーがいる現状において、わが国の自助努力を国際的に示すことが急務である。

G. 研究発表

1. 論文発表

小林英司：アジア諸国の脳死移植への取り組みから－タイ Organ Donation Center の活動－. 移植

42 (6) p. 558-560, 2007

2. 学会発表

小林英司： 渡航移植の現状と問題点、第 132 回日本医学会シンポジウム「我が国の臓器移植－現状と問題点－」東京、 2007 年 8 月 2 日（日本医師会雑誌 136 (7) :1381-1382, 2007)

H. 知的財産権の出願・登録状況

なし



厚生労働科学研究費補助金（再生医療等研究事業）  
再生・移植医療の現状と将来に向けての国際比較に関する研究

分担研究報告書

分担研究課題 移植医療分野における情報収集と実態調査

分担研究者 猪股 裕紀洋 熊本大学大学院医学薬学研究部 教授

研究要旨 臓器提供先進地であるヨーロッパ諸国、ベルギー、フランス、スウェーデンを訪問した。現在急速に脳死臓器提供を増やしているベルギーでは、その理由、臓器提供から研究までを一元化した生命倫理法が5年以上をかけて論議中であるフランスでは、生体移植、ドミノ移植の認識のされ方、FAP（家族性アミロイドポリニューロパシー）患者が多いスウェーデンでは、FAPの治療とドミノ移植の現状について討論し、いずれも、我が国における肝移植医療の質的量的向上に貴重な情報を得た。

A. 研究目的

脳死臓器移植先進地であるヨーロッパ諸国での臓器提供の現状、脳死臓器提供不足の中で出てきた、肝移植の一形態であるドミノ肝移植の現状、の調査を通して、自験例や日本の現状と比較し肝移植医療改善を目的とする。

B. 研究方法

ベルギーのルーバンカトリック大学移植センター、フランスのパリ、ポールブルース病院をまず訪問し、ベルギーでは、移植医、臓器移植コーディネーターとの討論、日本の臓器移植の現状についての講演、フランスでは、同院研究所長のビスムート博士との意見交換を行った。スウェーデンでは、ウメオ大学、カロリンスカ大学を訪問し、神経内科医、移植医との討論を行った。いずれも情報を得て、日本の現状と比較した。なお、FAP発症に関与する因子として人種差、気候風土、食事などが関与する可能性があるが、今回のスウェーデン訪問を前提にラットを用いた肝移植実験を行い移植後免疫抑制剤の影響とFAPの

関係について、そのデータを含めて二施設で議論を行った。

（倫理面への配慮）

患者情報の直接のやりとりはなく、倫理面での問題は無い。

C. 研究結果

ベルギーは、スペインに次いで単位人口あたりの脳死臓器提供が多くさらに増加傾向にある。その取り組みは、脳死移植にかかわる個人、病院施設、さらに行政や法制など各レベルで必要で、全国の高校生全員に移植コーディネーターが直接移植の意義を啓蒙する、脳死情報を残らず取り上げるシステムを構築する、などの広範な取り組みが有意義であるとされた。

フランスは、脳死臓器移植が中心で、生体移植は親子間以外法的に禁止されている。現在、死の定義や、人体臓器組織の、移植や研究への利用を一元的に規定する生命倫理法が5年かけて国会で議論中で、その中で生体移植ドナーの許容条件も規定される予定である。脳死臓器提供が一定以上ある背景では、生体肝移植ドナーの危険が

より強く認識され、その実施に対して批判的な空気が強いことがフランスの議論では感じられた。フランスでは、ドミノ移植は一般の脳死移植とは区別されて個別の病院の裁量で実施され貴重なドナー源として評価されている。訪問したポールブルース病院では、FAP肝はほぼ全例ドミノ移植に供しており、年間18-20例が施行されていて、その長期生存率も75%と良好であった。すでに、イギリスやドイツでドミノ移植患者でのFAP発症が報告されている現在でも、なおフランスではドミノ移植を継続していく方針を確認した。スウェーデンは、ポルトガルとならびFAPの集積国であり、内科的治療の研究とFAP肝を用いたドミノ肝移植も多数行われている。FAP内科的治療研究の同国中心であるウメオ大学では、890例に及ぶFAP患者データの集積が20年以上にわたり行われている。日本とスウェーデンの患者比較では、同国でのFAP遺伝因子陽性者での発症率が非常に低く、また発症年齢が日本より高い。この違いがなぜ生じるかの検討がFAP発症予防や治療法発見に有用であり、長年、熊本大学と同大学は共同研究を行ってきた。今回、神経内科のウーラー教授に面会し、腸管のセロトニントランスポーターの発現差による消化器症状の差、ミトコンドリアのDNA解析による症状発現の差、などが明らかになりつつあることが示されたが、まだ発症抑制に直接関与する因子は解明されていない。また、アミロイド形成を阻止する非ステロイド系抗炎症薬の治験が開始されており、今後、ドミノ移植患者での応用が同教授から示唆された。我々はラットの実験から、FAP

P患者での肝移植後免疫抑制剤使用に関して、タクロリムスがサイクロスポリンよりアミロイドの前駆物質形成に抑制的に働く可能性を示唆して意見を求めたが、同施設での多数例での臨床解析では免疫抑制剤による差は確認されない、とのことであった。なお、同時に、スウェーデンのFAP患者では、肝移植後心アミロイドーシスを生じる率が非常に高いとされ、免疫抑制剤の心毒性ではない、人種差、あるいは環境要因などもさらに今後共同研究で追跡していくべき必要性が認められた。

FAP国際登録事務局のカロリンスカ大学外科では、FAP肝移植、ドミノ肝移植の長期成績について議論した。FAPの肝移植は、2006年末までに世界で1316例が集積され、その5年生存率は80%と良好である。また、その肝臓を用いたドミノ肝移植は552例登録されており、その5年生存率も75%と良好である。すでに数例のFAP発症がドミノ移植患者で明らかになっているものの、脳死ドナー不足を背景に、ドミノ移植の治療的意義はなお高いと判断されており、カロリンスカ大学独自の移植症例の検討でも、FAP肝移植、ドミノ肝移植患者は良好な予後を示していた。移植外科医、コーディネーターの見解としても、今後もスウェーデンでは引き続き積極的にドミノ移植は継続していきたい、との意向を示された。

#### D. 考察

今回訪問した3カ国はいずれも脳死移植が活発に行われている国であるが、それでもドナー不足は共通の問題で、ベルギーのごとく、臓器提供の各レベルで、現況を反省しつつその増加に向けた努力が継続的

われている。Opting-out システムという法制上の工夫から、各病院での取り組み、若年層への啓蒙など、我が国でも将来の参考とすべき事柄は多く、今後も継続的に情報収集を行って経過を注目する必要があると思われた。

今回のもう一つの命題である、FAP肝を用いたドミノ移植は、本分担者も国内で、8例経験しており、脳死ドナー不足を補う一つの方策として日本でも意義が高い。ドミノ患者でFAPの発症が見られ、その安全性に警鐘が鳴らされたが、脳死移植の多い国でもなお多数行われており、かつその意義は現在でもむしろ評価されていることが明らかになった。将来の発症リスクが高い若年層でも、移植必要性の緊急度が勝ればやむを得ない選択であろうとの見解が多く、国内でもドミノ移植を今後も継続していくことは国際的にも認められる判断と考えられた。また、ウメオ大学でみられるような内科的研究にも移植医が常に注意を払い、内科的治療の向上を常にドミノ移植患者にも還元できる体制を作っていくことも重要と認識された。

#### E. 結論

法改正などのマクロ面に限らず、教育や、現場医療者の意識改革などの多レベルで広範に支持する運動が行われる必要があることが明らかになった。FAP肝を用いたドミノ肝移植は、すでにFAP発症が数例報告されてはいるが、国際登録集計や多数症例を有するスウェーデンでも、なおその意義の高さを評価している状態が判明した。今後も、慎重に患者経過をおいつつ、移

植医も専門医師との連携を保って、ドミノ肝移植患者でのFAP発症を予防する対策の確立に関与していくことが必要と考えられた。

#### 研究発表

##### 論文発表

・ Inomata Y, Zeledon ME, Asonuma K, Okajima H, Takeichi T, Ishiko T, Ando Y. Whole-liver graft without the retrohepatic vena cava for sequential (domino) living donor liver transplantation Am J Transplant 2007;7:1629-1632

・ 猪股裕紀洋。小児に対する生体肝移植の現状。小児科診療 70 : 951-956, 2007

##### 学会発表

・ 阿曾沼克弘、猪股裕紀洋、安東由喜雄 他。当院におけるドミノ肝移植患者の予後（日本移植学会発表）移植 42巻、総会臨時 295頁（2007）

・ 武市卒之、猪股裕紀洋、他。単一施設での脳死肝移植希望患者に対するドミノ肝移植施行の意義と問題点（日本外科学会発表）日本外科会誌 108巻 臨増189頁（2007）

・ 大林光念、安東由喜雄、猪股裕紀洋、他。本邦初のドミノ肝移植患者が術後7年目にアミロイドポリニューロパチーを発症した神経治療学 24巻3号 383頁(2007)

厚生労働科学研究費補助金（再生医療等研究事業）  
再生・移植医療の現状と将来に向けての国際比較  
分担研究報告書

新法の下でのイギリスにおける移植の現状

分担研究者 町野 朔 上智大学法学研究科 教授  
研究協力者 佐藤 雄一郎 神戸学院大学法学部 准教授

研究要旨

新法を制定し、全ての移植にオプトイン方式を取り入れ、また生体移植を全て規制したイギリスにおいては、法の施行レベルでは順調なようであるが、国レベルでの取り組みについて勧告がなされ、また、オプトアウトの導入に向けての議論が始まっている。わが国における議論にも資するものと考え、イギリスにおける最近の動きについて紹介した。

A. 研究目的

昨年度報告をした国のうち、法律ができて間もないことから動きが大きいであろうと考えられるイギリスの実態を調査し、法律の改正（生体移植について全面的な法規制の下に置くなど）の影響を調査した。

B. 研究方法

制定法や議会議事録、および公開されているプレスリリースなどを検討した。

（倫理面への配慮）

情報源は基本的に刊行物やウェブサイト上の公知の情報であり、保護を要する秘密情報は扱わない。また、人の身体・精神に直接関係する情報も扱わない。

C. 研究結果

1. イギリスにおける生体移植をめぐる動き

（1）これまでのしくみ

昨年度の報告書で報告したとおり、イギ

リスにおいては、1961年の Human Tissue Act が死体からの臓器・組織の摘出の要件を定め、よって、死体からの移植は同法に従わなければならないことになっていた（もっとも要件は明確とはいえず、さらに、違反した場合の罰則規定はなかった）。一方で、生体移植は長い間制定法の根拠も規制もないままであったが、外国からのドナーに金銭の支払いがあったことが問題化したことから、国会は、1989年、Human Organ Transplants Act を成立させた。同法は、臓器の商業的取引を一般的に禁ずるほか、血縁関係のある者（genetically related、図1参照）間での生体移植は特に規制しない一方で、血縁関係のない者間での生体移植を原則として違法とし、規則によって設立された Unrelated Live Transplant Regulatory Authority の承認を必要とするものであった。