

る。町野先生のお考えでは、こういう移植、生きている人と死んでいる人の権利というのとどういふふうにお考えなんですか。

○町野 クローン技術規制法ができたのは、外圧によるものです。デンバーサミットで橋本龍太郎が合意して戻ってきて、シラクとクリントンですか、珍しくフランスとアメリカが握手してクローン規制法がつくられたということになったので、日本もやらなきゃというので戻ってきて、そのときの議論が最初でした。我々法律の方の人間としては、スタートのところでクローン人間をつくってなぜ悪いかというところからスタートしたのです。

○田中 なぜ悪いか。

○町野 ええ。それでほとんどの人が絶対悪いという考えです。今でも恐らく、ほとんどすべての人がそうじゃないかと思えます。しかし、多くの人の趣味に合わないから法律で禁止すると言うことはできない。まして処罰することはできません。「悪いこと」が法律によって禁止する存在であることがまず必要です。

そこから始まって今のイヌのクローンを作ることと人のクローンを作ることとの間にどのような相違があるのかが次の問題です。

ほ乳類のクローン個体はかなり作られています、ペットのためにそれをやったのは、初めてなんですか。

○田中 そうです。

○町野 そうすると、自分の亡くなった子供のクローンをつくってもらいたいという希望が出てくるんじゃないかということの議論だと思います。

いろんな議論があった末に、「人間の尊厳」ということを持ち出しました。法律の第1条のところを見ますと、1回限りの存在である人間のコピーをつくること自体が人間の存在に反し、よくないという考え方です。これは、建前の保護のために禁止するというものです。

一夫一婦制は建前ですよ、日本国憲法上の。だから、重婚は処罰しています。重婚したからだれが不幸になるかという、もしかしたら、全員幸福な人がふえるということもあるかもしれないわけですよ。しかしそれはやはり許さないということですよ。これは、女性の尊厳に反する、じゃ女性が1人で男性の夫を10人つくるのはどうかという、それもやはりよくないものですから、これは単純に女性の尊厳とか、それだけの問題じゃなくて、建前の上でやはり家族とか、結婚とか、そういうものはこういうようなものなんだと。それを日本国憲法で保障しているので。

だから人間が1回限りの存在なら、この意味での人間の尊厳の保護を要求しているのが日本国憲法なんだろう。だから、人間のコピーをすること自体がよくない。コピーされた人間がもしできたとしても、人格は別なんですから、同じ人がやるわけじゃない、しかし、これは建前に反するものだから処罰する。

特定胚はクローン、キメラ、ハイブリッドみたいなものができる可能性があるのも、それをつくって研究することについて、規制を加えましょうという考え方です。

さっきのようなクローンができた、イヌのクローンができたときに、次は人間だといったときに、それを禁止し得るのかと。どうしてだめのかという、今のようなことだろうと思うんですね。人間の胚をつくるのは、これはセラピューティッククローニングの研究の目的であれば、私は許されるだろうと思います。ただ、それが次に人間に育たないようにするという議論だろうと思います。

○田中 小林先生、例えば医者縛るのはヘルシンキ宣言を含めて、最近の韓国での世界医師連盟もヘルシンキ宣言を非常にリビジョンした形で立てられましたよね。

日本でも、日本医師会は脳死を人に認めましょうといっていますよね。だけど、社会、医者の中でも脳死を認めないという人がいるのと同じように、宣言そのものが、

法曹界とか、社会とか、行政とか、そういうところに十分浸透しないというのは、我が国だけなんですかね。

○小林　　どうでしょうか。

○田中　　これは町野先生やはり、例えば私が国会で参考人になったときに、脳死臨調が始まる時とほとんどかわらないんですよね、宗教界のおっしゃることと、あれは弁護士ですかね。

○町野　　光石さんたちですね。

○田中　　ええ、依然として同じ流れというか、こういうのを融合するか理解する。そういう方向性というのは、我が国では不可能なので法で縛ろうと。こういう形になっているのが、今の臓器移植法もそうですけど、原点に帰るといふ先生の意味は、そこを含めて、これ原点に帰れますかね。

○町野　　脳死の問題に限らずに、多くの議論というのは、本当にプレイバックなんですよ。ただやはりこれは脳死の問題に決着といいますか、ある範囲で両方の意見を尽くした上で、反対の人が最後に残るのは当然なんだけれども、そういうことがなくて、結局臓器移植のときだけに何とか認めるためにこういう法律をつくったというところで決着したために、私はそうなっているんじゃないかと思えますね。

日本では、やはり非常に反対が強いのは、脳死というのは、実は死じゃないんだという意識をかなりの人が持っているということだと思えます。だから、移植のためだけに死としていいというようなことにまたなると、これますますわからなくなってしまふわけですから、これはやはりもう一回、皆さん嫌かもしれないし、私も余り楽しい思い出はないんですが、またやらなきゃいけないのかなと思えます。

○田中　　まだ、世界で脳死が認められていないという国は、ずっと見渡してエジプトだけですかね。

○町野　　エジプトはないんですか。

○田中　　エジプトは今ようやくつくろうとしていますけれども。

○猪股　　法律がですか。

○田中　　法律で、今度の。

○町野　　日本の宗教界の人たちは、脳死は絶対人の死じゃない、宗教を持っている人はみんなそうだと思っております。それは誤りで、一番最初に南アフリカで心臓移植が行われたときに、あのときに脳死の判断であれをやったわけですけども、これは医療の問題であって、宗教の問題ではないと、一番最初にローマ教皇庁が言っています。臓器移植は推進すべきだということは、ずっとカトリックは言っている立場です。カトリックは強いプロライフの立場で、中絶とか安楽死に絶対反対しているところだけれども、脳死については、これは人の死だということは、最初からはっきりしているところです。

ところが、日本の宗教界は、いつ生まれたかよくわからない、いつ死んだかわからないというようなものがやはりあるわけで、宗教というのは、そういうものだと思っている人がかなり多いように思えます。

○猪股　　その宗教界と一回しゃべったことがありますけれども、宗教として脳死を認めない云々というのはないとみんなおっしゃっておられますね。

ただ、その中に属している人たちの認識は、先生今おっしゃったようなことなのかなと思えます。

○町野　　そうですね。宗教学の先生で島園先生という方がそういう発想です。

○田中　　仏教国のタイなんかはどうですか。

○小林　　タイは、脳死が日本の10倍以上の手術をして、年間で100近く。

○田中　　仏教界は、どういうスタンスなんでしょうか。

○小林 どうなんでしょうか、思想上のことよりも、むしろ脳死の移植を推進しようとするのが、王妃をトップとする組織ができ上がってしまっていて、国王に対する、王様に対する尊敬、畏敬の念が非常に強いんですね。赤十字全体が脳死を推進するという医師と教授らが動かれていて、その行為が非常に、尊いという意識がかなり強いんじゃないでしょうか。宗教上のことで仏教がどうだとか、例えば仏教だと鳥に亡くなった人の体を食べさせるというふうなことも聞いているし、余り思想上のことよりも、むしろ現実的なことに合わせてその国のリーダーシップをとっているように、タイに行ったときに思いましたね。

○猪股 タイで移植している医師に聞くと、やはり資金的な問題について、ロイヤルファミリーや仏教界がすごく強い後ろ盾になって支援しているという構造になっています。

○田中 なるほどね。

○猪股 だから、思想的なことで反対することは、基本的にはないんだということです。

○田中 町野先生の研究会に行くと、本当に反対の人から認める人まで、ものすごい幅がありますよね。あの何と言う先生ですか、例の。

○町野 小松美彦さん。

○田中 あの人の頭の構造をかえるというのは、不可能ですよ、何度話し合っても。

○町野 ただ彼の場合は、脳死絶対反対ですから、現在の法律もだめです。それである範囲で認めて良いみたいな、あるいは12歳未満の子供についても、採っているというのは、それも絶対反対です。その限りでは、非常にプリンシプルがはっきりしている人間ですね。

プリンシプルがはっきりしていない人がむしろ問題だと思います。

我々の臓器移植法の研究会は非常に幅広いとお褒めをいただきましたが、法律の世界では、臓器移植に賛成している人の方がむしろ少ないということです。法律の人の方がほとんどの人がネガティブか反対の人が多くて、積極論者というのは、あの中の1割か2割でしょうね。

あの中にいらっしゃる高橋先生だとか、多くの先生方を含めた医療関係者の方とは、法律家との間ではかなり落差があります。しかし、法律家と医療者との間の議論は長く続けなければいけないと思っています。

○田中 町野先生の研究会を通じて、ドイツの移植法の経緯、あるいは最近の決定事項、それからフランスの移植法などは、非常に我々にとっても参考になるんです。やはり今回の研究班では、もっともっと各国の経緯とかそういうのを、この研究会からメッセージを、先生の研究会を通じて出す必要はありますね。

○町野 3年前の特別研究で立ち上がったときに、若干やったんですけども、これを少しまとめて、各国のやつをきちんとしたものをもとめるということは、やらせてもらおうかなと思います。

○田中 ぜひお願いしたい。この1年間、今回の法律に間に合うかどうかは別問題としても、やはり我が国の法と、またやがてそういう問題が出てきますね。

何かご質問ありますか。

それでは、小林先生、よろしくお願いたします。

○小林 最初に、田中先生がお話してくださったように、この研究班の目的が国際比較という問題と、日本の社会が国際的にどういう位置にあるのかというのは、極めて重要な点だとまず思います。

今、添付していただいた資料は、TTSのカウンセラーである田中先生以外は、後で

回収させていただきたいと思います。理由は、まだ TTS からオープンになっていないものです。これは国際移植学会のステアリングメンバーで今やりとりしている文書で、全世界のステアリングメンバーでポストイスタンブール宣言後どのようなアクションが行われているかがまとめられています。先ほどお話した、田中先生が言われたエジプトの話、国際学会がかなりのプレッシャーで国の法律にまで関与するようなアカデミアの動きがあったりしています。それから一番最後のページは、多分これは田中先生が用意してくれた資料 1 での WHO での発表内容のところのコメントの 10 行ぐらいでまとまっていますが、Deremy Chapman spoke at...と 124 回のセッションで WHO エグゼクティブボードでこれを述べたというふうなことが載っています。

どのようなアクションがあったかということで、少し国際移植学会のポストイスタンブール宣言後の動きを少しまとめてみようと思います。

○田中　これはイスタンブール宣言があって、各国がこれに対してどのようなアクションがあったか、という意味ですね。

○小林　そうです、今まさにメールでやりとりをしています。NHK で放映されましたクローズアップ現代、「WHO スイスジュネーブ会議の自給自足の呼びかけ」という様なタイトルであります。渡航移植が禁止になってきていると報道されました。ドイツに心臓移植に行っている方々が追い込められていて、ドイツの先生方も、日本は自国でやってくださいというメッセージを出したことで、ここでは、少し早送りしますが、WHO の自給自足、リュック・ノエル氏の発言、それから国際比較、脳死の国際比較などがうまくまとまっております。この取材をしたのは、NHK の方ですが、移植学会の折にたくさんいろんな形で取材なさっていました。

日本の法律が国際基準からすると、どういうレベルにあるかという 1 枚のスライドもきちっとまとめてあります。実に緻密で国際比較がよくまとまっています。このスライドからもう一回私の方でまとめたいと思います。また今回回収させていただいたのは、今現在日本語訳をつくっておりますので、報告書には、ポストイスタンブール後の各国の動きを日本語でまとめて報告書に添付したいと思います。

これはビデオになっておりますので、いつでも先生方が見れますし、ここがポイントです。家族の同意があっても脳死の方の生前の意思がなければ移植ができないというのは、国際基準から欠落しているというようなことがこのクローズアップ現代で述べられています。その後、メディアが大分激しく動き始めています。ちょうど来週我が国の脳死移植法が施行されて第 1 例の高知の脳死患者が出て 10 年目になる週だと思います。三社ほど新聞社が随分それぞれの特集記事を組もうというふうなことで動きがあります。

さて、田中先生や私は、国際移植学会の委員なので、背景をちょっとご説明したいと思います。この基盤になったのが今年の 5 月 3 日にイスタンブールでヘルシンキ宣言のような形で医師主導型でとにかくオルガントラフィッキングとトランスプラントツーリズムに関して、世界じゅうで問題が起こっているからこれを何とかしようよというふうなコンセンサス会議が行われました。

世界 78 カ国の 152 名のプロフェッショナルが一堂に集まってディスカッション、コンセンサス会議ですが、コンセンサスになったもとは、実は、このステアリングコミティというのが組織され行われました。私はこの TTS のカウンセラーである田中統一先生を支える役で、3 年前にステアリングコミティになりました。国際移植学会は、唯一アメリカ移植学会や日本移植学会、エジプト移植学会のような個人個人の国の学会じゃなくて、全世界 6 大陸全部含めた移植学会であるというふうな位置づけです。6 大陸にそれぞれ評議員を置いていますが、日本は、田中統一先生、それから昨年藤堂先生が評議員に選ばれております。それをもっとアクティブに情報交換できる

ようにということで、このようなステアリングメンバーがおかれ、現在32名が動いています。

中には、WHOのリュック・ノエル氏もいますし、TTS会長のジェロミーチャップマンも入っていて、非常にアクティブな国際会議をやっています。

イスタンブール宣言の骨子は三つに分かれていて、一つは非人道的な移植の定義をどうしようかというふうなことが第1項目、もちろんオルガントラフィッキング、臓器取引、臓器売買、臓器をやったり採ったりする、取引という意味で、町野先生にも入っていただいて、日本翻訳をつくりました。それからトランスプラントツーリズムです。これがなかなか悩ましい問題で、すごいディベートが残ったところなんです。それは日本からアメリカに移植に行くのはどうなんだということです。それから、先程のようにドイツに現在行っているのはどうなんだということが非常にたくさん論議があったんです。結局は、用語をかえてトラベル・フォー・トランスプラントという用語が一個だけ残っていたんですが、それはツーリズムと違うという意味合いなんです。結局自国民の移植をするチャンスを奪うということで、トラベル・フォー・トランスプラントもツーリズムになりかねないという用語が入っています。今後は、WHOでの宣言にもあったように、すべての、よその国へ行って移植をするという行為に関しては、禁止すべきであるという動きが今回クローズアップ現代でも話題になった自給自足という国際宣言がWHOで採択されたというふうなことが大きな話題です。

ですから、こういうような状況というのは、法律家の先生や宗教学者にやはり現実を見ていただかないといけません。ゆっくり考えましょうなんていうふうなことになっていると、それこそ移植で命が助かるということをも日本国民がわかったわけですから、そこに移植ができないことを逆戻りさせるというふうなことになって、非常に大きな日本の国内の問題が彷彿するであろうということが予想されます。

イスタンブール宣言の骨格は、とにかく死体移植を自国で適正にふやしなさいとするものです。それは自国で法律であろうが、国がリーダーシップをとってやりなさいということが盛り込んであります。そのために国際協力を行うというふうなことがこの原文になっています。

それから、生体ドナーに関しては、保護や登録をしておかないと国際問題が改善しないことです。すなわちどうということかという、法律のゆるい国の方に、またはガイドラインだけでしぼっているところに、もし患者さんが移動してしまっているということです。フィリピンやインドの例を挙げて生体ドナーに関しても、国が総合的に規制したり保護したりすることを国家として取り組むように呼びかけている内容です。

全文は、ランセット氏の7月6日号に載っておりますが、翻訳は、先ほどご紹介したように町野先生や法律家に入っていただいて、急ぎで実は翻訳文になっています。日本移植学会のホームページにアクセスすると、全文がダウンロードできるような格好になっています。

その後のポストイスタンブールのことに関しては、実は、今配付した資料の11月にイスタンブールでもう一度、第2回のイスタンブール会議をやるから集合と言ったんですが、僕はちょっといけなくて、日本からはその後の動きは記載してありません。しかし、去年の移植学会の折には、第3回のワールドトランスプラントのセレモニーがあったりして、ほとんどのイスタンブール宣言に関与したWHOの代表のリュック・ノエル氏、それからこのデklarレーションをまたまたハーバードのフランク・デルモニコ教授、それからTTS会長のジェロニー・チャップマン等が来ました。日本のアクションはかなり動いているんですが、うまく進んでいません。法律のところを持っていくと議員立法のために法律家の政策論に非常に振り回されて、A案、B案、またはC案等いろんな案を法律の手段や選挙のネタに使われて後回しになっているよう

に感じます。政治家にも現在非常に困っている患者さんの現状をしっかりと見ていただいて、国際基準に合わせるように日本が動くべきだという非常に単純なことにぜひ動いてほしいなと思っています。

もう一つは、どうしてもやらなきゃいけないであろうと考えてアクションを起こし始めたのは、U-Talk シンポジウムです。これも町野先生が触れられましたけれども、生とか死の問題に関しては、私ども医師は、脳死が人の死であること、それから家族の同意で移植ができること、この二つが国際基準では標準でありますので、そこをどうかと考えたときに、脳死が人の死であることを医師である、また医学を志す学生がすべてそう思っているのかどうかというのをしっかりと論議しないといけないのではないかとというふうなことで思っています。

たまたま昨年の移植学会の折、福島県立医大、自治医大、東邦医大、女子医大、京大の医学部の学生が参加して、ステアリングメンバーのアリゾナ・バゲル氏と私が司会をやっていろいろ討論をしたことがございます。そこで一番重要視したことは、脳死に異議あり、それから脳死は人が生きているというふうなことを主張なさる人はたくさんおられますが、重要なことは、私どもが脳死になったときに、自分がその臓器をあげるとか、差し上げたいというふうなことを自己決定するための十分な資料をどれだけ若い人たちに与えられるかどうかだと思います。

厚生労働省の方でも、中学生向けの脳死の資料をつくって配付はしているとお聞きしますが、實際上僕はそれを熟読したことはありません。今の子供たちが脳死のことや臓器移植のことを考えましようというふうなことだけを教えるよりも、移植というのはどういう治療で、再生医療というのはどういう治療で、先端医療というのはどういう治療という大きな流れの中で、生死というふうなものをやはり若い連中に考えてもらうということが極めて重要なことではないかなと個人的には思っています。

そのような動きは、栃木で行ったりしているんですが、これはやはり大きな全国運動とすべきだというふうに思っています。今のことに関しては、班の報告に関しては、今配付した資料の日本語訳をつくっています。実は第3回目のポストイスタンプール会議が今年の6月27日イスタンプールで予定されています。それまでに日本のアクションも少し文章をしっかりと提示して、アカデミアとしてできる、国際移植学会のアカデミアとしている最大限の点は、その文章を各国の移植学会や各国の移植を専門にするグループにその資料として提供して、世界的にこういう動きを出しているんだということを広報しようという動きで、それぞれ分担を決めて動いています。ポリティカルに例えば、この資料の中には、フィリピンのアロヨ大統領にプレッシャーというか、手紙を送って、アロヨ大統領がお金を払うことの委員会をとめたというふうなことも実際には書いてありますが、翻訳の中で、余り差しさわりのないよう文章形態をかえて報告書にしたいと思います。

ここまでは、実は用意していたんですが、時間がなかったらこの辺で終わって、実はそれ以降の動きに関して、再生医療も大変話題なんですが、異種移植の動きが世界中では物すごい勢いで今進んでいますので、少し後半に情報量を積んであります。スライドは5分ぐらいで終わっちゃいますが、そっちに行ってもいいでしょうか。

○田中            お願いします。

○小林            わかりました。

これもビデオがあることはあるんですが、実は、私どもも移植可能な臓器をつくるためにはどうしたらいいかというストラテジーを展開すると、幹細胞では決して臓器まで発生しない。その理由の明確な理由は、スカフォードとそれを支えてくれるグロースファクター、いわゆる増殖因子がなければ、血管構築をもって単純再生して、それが胆管に流れていくという臓器までできないというふうなこともあります。私ども、

たまたま今スライド出ましたが、スカフォードをブタを使って、それをやりたいと思っていて、異種移植の情報量を集めておかないと、今後どういふふうな方向に動くのかなと思って、昨年は異種移植に関する情報を集めてまいりました。

私どもの仮説は、例えばブタが発生するところに人間の幹細胞を打ち込むと、分化のために足場とグロースファクターが非常にたくさん出るだろうというふうなことでそのような仕事をしています。

ラットに人間の間葉系の細胞を腎臓の場所に打つと、ごらんのように人間のMSCが腎臓のコンポーネントに分化します。それをとってきて、別なネズミに植えてそのネズミの片方の腎臓を採ってしまつて負荷をかけますと、その腎臓は血管がどんどん入ってきて、パンパンに膨れてきます。このものを水の成分を解析すると、人間のおしっこであります。すなわちラットの体の中に人間のおしっこをつくるものがつくれるという技術があります。

これも間違いなく、ラットの体の中に、人のエリスロポエチンをつくる細胞も分化していますので、こういう足場がしっかり、ブタの胎児のような胎児原基さえあれば、人間の幹細胞をそちらに向けることができると思っております。

現在のところ、人間のES細胞やiPS細胞は、そこに打ち込んでもこのような形になりません。テラトーマになってしまいます。そのテラトーマになってしまうのと、こういう間葉系の細胞は、リプロダクティブ・セネッセンスを起こして、テラトーマを形成しませんので、この違いを明らかにすることが、極めて重要な幹細胞研究の方向性だと個人的には思っております。

それに関連する特許をこの間申請したばかりなので、オープンになったときには、ぜひ使っていただきたいなと思っております。

現在どういふふうなものを進めていっているかということ、ブタの胎児の腎臓の原基を今動画で見えているような病気のネコの体毛の中に植えたり、腎臓の脇に植えたりしてその効果を見ています。胎児を異種動物の中に植えるというのは、免疫学的には、胎児抗原というのは、非常にアロゲネスティーもゼロゲネスティーも非常に低いオルガノイドなので、ごらんのように実は体毛を引っ張り出して、そこにブタの腎臓の芽を移植するというをやっています。現在のところ、5頭ぐらいやって、1センチぐらいの腎臓に発育しているところまで経過観察しています。

これは、免疫抑制学は、実はサイクロスポリンだけで、単剤で十分引っ張れることがわかりました。今体毛のところにはちっちゃな1ミリ前後のブタの腎臓の芽を鑷子でぶつぶつと突っ込んで移植していますが、今手技は、鏡視下で、内視鏡で全部できるように、今ブタでトレーニングしているところです。

○田中　スカフォードは入れていないんですね。

○小林　単にブタの腎臓の芽をスカフォードにして、そこにネコのMSCを注入してそれを植えています。ですから、ブタのおからを借りて、ネコの腎臓がキメラ化してくればいいと思っています。現在のところ大体30%ぐらいはブタ以外のネコのコンポーネントが出てきます。これは3週間前に開けた仕事ですが、今引っ張り出すと、この場合は22個のブタの腎臓の芽を植えて、その中にネコの幹細胞が入っています。ごらんのように1センチ近いものが発育していますので、これはもう特許が終わりましたので、来年ぐらいには公開になってくると思います。ごらんのようにおしっこがたまっていますので、これがネコのおしっこであれば幸いなのですが、後は尿管をどうやってつなぐかということ、今現在の研究の焦点が動いています。

研究の話ではないのであれですが、じゃ小林の論法でいったらブタを使わないといけないんだねということで、ゼノの移植の世界的な趨勢に関して十分調べる必要があらうと思います。

昨年、これはスプリングポイントプロジェクトとありますが、1年半以上前にミネソタのヘーリング、サザーランドたちがつくっている、これはNPOで患者さんからドネーションマネーをもらって無菌ブタの施設が維持されています。FDAとやりとりして、サザーランドたちの、ヘーリングたちのプロジェクトは、実はブタのラ島を移植しようと、ラ島移植を最初に持ってきた理由は、ラ島は、マチュレーションしても、Alpha-galのエクスポジションが極めて低いということで、免疫制御ができるだろうということで、サルの実験が2006年のNature Medicineで紹介されて、そのプロトコルで人間で動かそうとして、FDAとやりとりをしていました。

チーフでやっているのがシュールマンという方なんですけど、その方からこのスプリングポイントプロジェクトのブタセンターの状況をお聞きしました。年間維持費が大体3億円ぐらいで、今セカンドジェネレーション、FDAの方では、最初に無菌にしたブタを使わないで、二世世代目のブタを使ってくださいというふうなことでやりとりをしているそうです。現在二世世代目のブタが産まれています。特殊なブタじゃなくて、これはランドレースというブタを使っています。家畜豚と同じであります。

我々もドイツとアメリカとブタ屋さんでいろいろ協議をしています。会社としては、このアメリカのグループのミズーリ大学のこの2人が中心になって、ご存じかもしれませんが、2002年にギャルフルノックアウトビッグをつくったランディー・ブラツアーたちと一緒にこの会社をつくって、実はブタの体の中に人間のヘパトサイトがグロースするためのブタを2種類現在つくっていて、今共同研究契約を添えて、アメリカで実は、人間のヘパトサイトをブタの体の中で増幅させたいという計画を進めているところです。

アメリカの状況はNHがファンデーションを起こして、このNSRRCというセンターができています。これは大体200頭ぐらいのブタが管理されていて、中にももちろん入ることはできません。私はここの実は客員教授をやっている、やりとりしているんですが、ここにAlpha-galのフルノックアウトとhDAFのトランスレニックもコマースャリーでアベイラブルのようにして、これは臨床ではなくて、研究用にデリバリーをかけるための準備をしているそうです。これは、だから混合でそのころはAlpha-galのフルノックアウトで、こういうブタを実はハーバードとかの人たちが飛行機で取りにきています。

これはドイツの状況です。ドイツも実は、GPCという現在の建物があります。このぐらいのちっちゃなブタも維持されていて、きれいな施設をつくっています。エリック・ウルフという教授がそのチーフになって、この人ですけれども、やっているというところですが、ドイツは、実は2010年に新しいファシリティを建てる準備をしているそうです。かなり大がかりなガバメンタルのお金も入って現在建築中です。

私どもの方では、GFPとかピンクブタとか、共同研究で、再生医療のツールとして完成しましたので、それを検証するための施設を現在建てて、3月にブタセンターが新ブタセンターで建つ予定になっています。国の研究費なので、3月31日までにコンクリートが乾かないと大変だということで突貫工事をやっています。情けない話なんですけれども。

ここのセンターは、実はSPFコントロールしているとか、CTとかMRIとか、それからICU等完備する予定になっています。それから、重要な点は、AAALACの基準を突破しようとしています。AAALACの基準というのは、世界のいわゆる動物倫理とかを国際基準化した施設認定制度もありますが、日本で唯一のブタの施設になると思います。お金が随分かかりましたけれども、設計図も実は、豚房のブタを飼う施設の高さとか面積とか、専任獣医師がいなきゃいけないとか、それから、私ども放射線の先生方といろいろ協議したんですが、ブタ用に入れてしまうと、放射線技官の人



をそこに配備しないといけないみたいな話になると、とても人件費が出てこないで、病院に勤務しているレントゲン技師さんが併用できるように、全く人間で使うCTとMRIを登録することにして、機械も同じ操作でできるように準備している。

そのために、自治医大の中では、今私自身のポジションも含めて、改めてCDAM Tecというどっかの名前によく似た名前になってしまいましたけれども、先端医療技術開発センターというのが教授会で認められましたので、ここを今現在運営して、ともかくゼノの準備を先ほど話したようにしながら、世界の趨勢としては、ゼノのガイドラインのミーティングも昨年上海でリュック・ノエル氏が来てやられましたし、それもガイドラインすらもう一回見直さないと、とても世界中で臓器が足りなくてとんでもないことが起こっているで、本当にブタに頼らなきゃいけないのかというのが現在非常に大きな話題だと思えます。

話は雑駁になりましたけれども、前半は国際移植学会TTSのステアリングメンバーの報告書は先ほど配付しました英語の資料を日本語にしてまとめてしまいたいと思います。これは相当の国の数の情報量が一堂に入ってくるので、この田中班を通じて、ぜひ町野先生や、そういう多くの方に論議いただく資料として、大変有用ではないかと思っておりますので、どうぞよろしく願いいたします。

後半の件は、まだまだ情報量は不十分ですが、国際的見地からすれば、我が国だけが後づけで追っかけてもしょうがないから、やはりアメリカやドイツのそういうトップランナーたちと情報交換しながら、世界で臓器が足りなくて困っている人たちがあっちへ行ったりこっちへ行ったりしなくていいようにしなけりゃいけないんじゃないかと思っています、以上です。

○田中 小林先生の最近の研究状況も含めて、報告していただきましたけれども、一つ興味があったことは、学生ですね。この学生の現在の意識調査というのを学生自らがやれるようにこの研究班でサポートできれば、どういうクエスチョンにするかも大変問題になってくると思います。それによってまた誘導されたりしますが、こういう実際の医学生がこういうところにどういう問題意識を持っているかというようなことを先生の方に参加する人は、もう意識を持ってくるわけで、端的な学生がどういう意識を持っているかというのを調査する方法はないですかね。

○小林 田中先生が今おっしゃったように、実は、なんで学生かという、まだ皮膚科に行こうとか、外科医になろうとか、救急医になろうとか、内科に行こうとか思わない全医学生に対して、こういう意識づけをしないと、医療者ですら臓器移植に、またはこういう渡航移植の問題とかについて無関心でいられないということをやはり問題提起する必要があるんだと思うんです。一般人の方は、当然臓器移植に関心が薄いなんて言ったって、それは現実ではないですが、医療人というのは、やはり患者さんの生命に何科であろうが生命に当たるわけだから、自分たちがしっかり意識を持つことが極めて重要だと思うんですが、大学自身は、先生、80はありますし、それから8,000人の医学生が毎年毎年入学していくわけですから、何とかその人たち全員にやはり臓器移植の現状の悩ましい問題を考えてくれという投げかけができれば、相当インフェクティブだと思うんですが。

○田中 この班研究の一つは、厚生行政にどのように役立てようと、その段階のベースラインの今の現在の医学生がどういう認識でいるかという、啓蒙という前にどういうふうなことを考えているか。ここ15年間たつ臓器移植をどのように見ているかとか、こういうような学生の意識調査のようなものが、もし学生レベルから、先生がやるとまたインテンショナルな方向になるというので、そういうことを学生に投げかけて、一体どういう状況なのかを調べることは興味深いですね。

○小林 実は、パッと集まってシンポジウムをやったわけじゃなくて、学生にま

ず、各大学に1人決めて、君らでシンポジウムで使うであろう資料を自分の友達に投げかけてくださいということで、メンバーを募ったのが第1回目だったんです。そういう方式を使えば、現在インターネットとか、非常に情報メディアがうまく学生たち使いこなすので、どこかに資料をどんと入れておいて、学生が登録さえすれば、どんどん入り込めるような仕組みをすれば、恐らく基本情報がある程度のスピードで集められるかなと思うんですが。

○田中 それをぜひ考えていただきたい。来年の班研究のテーマの一つとして、学生に投げかけてできるかどうか、検討していただけないでしょうか。

○小林 移植学会なりの各大学の先生にお願いするという手もあるかと思います。

○町野 医学部の学生さんの教養課程で反脳死論を講義される方がいて、その人の授業を聞いた医者の方の卵は、全部脳死反対になってしまうと怒っている人もおります。

○田中 すごいですね。

○小林 すごい情報量ですね。実は僕も激怒したことがあります。

○町野 そうですか。

○小林 激怒したことは、その先生のことじゃなくて、医学進学予備校なんです。予備校の医療概論というのがあって、予備校で出しているんで、これから医師を目指す人たちのために本を出版しているんですが、そこに脳死の部分が書いてあるんですが、脳死のことはむちゃくちゃ悪いことが書いてある。

私は、その講師は、これは絶対認めてはいけなくて個人的には思いますがという文章が入っているのが、全受験生が見ているかと思うと、ゾッとするようなことが書いてございます。だから、すごい威力があるんだと思うんです。

○猪股 つい先日も推薦入試の面接をしたんですね、脳死のことを聞いたら、7人のうち2人の学生は、高校で習っていると、それでかなり正確に判定基準まで、えっと思うくらい、正確に答えることができました。それで移植との関連で、かなり肯定的な返答をしていました。別に僕が移植しているとか何も知らないで彼らは答えたわけです。

だから、高校での教育というのは、少し導入されてきているのかなと思います。どこで習うかについては、推薦ですから、みんな浪人ではなく高校3年生なので、予備校の教材に触れることは恐らくなかったと思うんですが、そういう高校までの教育の中での脳死知識の普及などは知らない間にちょっと進んでいるのかなと思います。

○田中 そういう両方のニュースソースやいろんな会、今の町野先生の話などを入れると、今の医学生がどのように考えているかというのは、意識調査では大変重要なことなので、それをどういう方法論でやるか。そこを時間をかけて検討していただいて、学生に持ちかけるのが一番いいと思います。今の U-Talk の人たちについて、ぜひよろしくお願いします。

その調査費などは班研究から出すことも可能だと思いますので、ぜひ検討していただきたいと思います。

○猪股 医学生も6年間の中でどういう時期での意識なのかタイミングが結構ありますね、1年生と高学年と、U-talkでは混じっていたんですね。

○小林 そうです。女子医の場合は1年生でしたし、京大の子は5年生です。

○町野 最後の異種移植なんですけれども、その倫理的限界などの議論はありますか。といいますのは、最初にクローン法をつくったときに、クローン人間だめだ、それからハイブリット人間だめだ、キメラ人間だめだと、三悪ということでスタートしています。どこまでがキメラかという話がありまして、特定胚指針の中で、動物性集合胚だけ認めています。あれは、動物の中に人間の細胞がちょこっと入ってもよいという話です。ところがヒト性集合胚は認めないということになりますから、どこか

限界ということが問題となる。キメラというのは、一つのタブーでスタートしたことは間違いないんですが、今のお話を伺っていたら、恐らく次にこれを問題にする人が出てくるんじゃないかと思えます。

といいますのは、ESの細胞研究のときについて、ある生命倫理関係の人が、動物を扱っているクリーンベンチの上で、ヒトのES細胞を扱うのはけしからんと激怒されたことがあります。「人間の尊厳に反する」と怒り狂ったことがあります。みんなきょとんとしていたんですけども、そういう意識っていうのはかなりあると思うんですね。

だから、「キメラがなぜ悪い」とまた議論しなきゃいけない。そんな悠長なことやるなという話かも知れませんが。

○小林 きょうは、全貌を話していないんですが、実はブタの組織は、将来的には人間の体の中から消えてしまうような仕掛けをしています。

つまり、ブタの胎児が発生するときは使って、人間の幹細胞を引っ張ってくれますけれども、マチュレーションがキメラが成立して、ブタを例えば30%人間の細胞ができて、ブタが70%できるとしたら、70%落としてもいいと思っています。落としてもいいというのは、実は自殺遺伝子が組み込んであって、臓器が発生してしまったら、役割を終えてさよならするように、実はブタ、今つくっています。

ですから、ある時期、ブタの臓器が発生しようとする力を利用するという方法論の腎臓のつくり方がちらっと今出ているだけなんです。

キメラがずっとキメラで行くかどうかに関しては、先生おっしゃったように、ブタの臓器を人間に移植するということが自身が恐らく人間がキメラ化しますので、そのことと同じく土俵でやはり十分論議していかないといけないことかなと思っています。

○田中 脳死と一緒に、何年ぐらいそのブタ細胞が行ってもいいという考え方と、何年後にはなくなるという考え方と、いや、やはりそれ自体がだめだという考え方と、極端に言うと、何年というのが20年もうヒトが死に至るまではいるんですよという考え方といろいろあって、要するに医師の方から考える、研究者から考えられる倫理性と、あるいはそれを規制する方法と、またかわってくるので、その辺のところはどういうふうに海外も含めて整理されているかというのが、いい悪いじゃなくて、国際的なところがどうなのかということをもたぜひ教えていただきたいんですけども。

浅原先生、何かご質問ありますか。

○浅原 結構いろいろあるんですけど、僕の観点からちょっと一つ、研究者がこういう開発をしたときに、例えばゼノグラフトとかを実現しようと思ったときに、どんな道筋で行けばいいのかというのが僕らには全然わからないんです。もっと単純なことでさえ、一般の人たちにどうやって認めてもらって、国にはどうやって認めてもらって、実際に医療としてやっていくのか。

だから、いろんなこれがいいのか悪いのかということの議論は、当然途中で必要なわけですけど、そのステップを踏んでいくときに、どの段階ですべきなのか、その研究が始まった時点でもう道筋が見えるような形のものをこの国の中でつくっておかないと、みんなぐるぐるぐるぐる回って、出口に出られなくなっちゃっていると思うんですね。

そういう点で、多分先生のこの研究はすごいと思うので、これをじゃ、やはり実際にこれは実現するんだというふうに宣言をして、じゃどうしたらいいんですかという具体的なことの解決策が見えるような形のシステムがぜひ欲しいなというふうに僕は思うんですけどね。

そこがちょっとやはり、開発をする側からすると、いろんな人が話し合っ、そういう形のコンソーシアムの中で、こうあるべきじゃないかというのを道筋をちゃんと

つくっておいて、それを行政に認めてもらうなりとかしないと、結構厳しいかなというふうに思います。

○小林 先生が言ってくださったように、恐らく現状で、じゃあフィリピンに行って腎臓を買いたいという人たちがどうやって行くなというか、こういう国際的な問題に研究者がもっとしっかり加わって、ネズミの机上の話をしなくて、やはりそうしないといけない、だけど動物の体を使うのを将来的にやめるためにはどうしたらいいかという方法論も、やはり設計した上でやはり世の中に公示しないと、とりあえず10年ブタの胎児の力を借りないと臓器は発生できないよねというふうな何か先生が言われるような長期ビジョンをしっかりと見せて、社会のコンセンサスを得ないと、まるでブタをやたら殺して臓器をつくるぞみたいな話になったら、やはり社会的には、ずっと受け入れられるような品物ではないように感じています。

○田中 意識醸成というのは日本は非常に独特で、海外のI型糖尿病の財団にも、私たちの将来のために研究してくださいという患者団体の方から研究推奨があるようですが、日本はどちらかということ、全くそういう意識醸成はまだまできていないですよね。

子供のがんを守るというのは、ちょっとかわってきたんですね。いろんな研究費を出したりしているようです。ある意味では、こういう意識の問題を国際比較の中で取り上げるというのも一つの手じゃないかなと思います。

それでは次ですが、阿曾沼先生に今回お願いしたのは、やはりドミノ移植と病腎移植の違いが全くわかっていないというのが現状でして、京大の医学部教授会でドミノ移植の話をしたときに、教授会でさえ、取り出さないといけないような肝臓をまた植えるということが問題になって、そういうところから始まったので、今の病腎移植に賛成する人たちは、ドミノ移植を非常に意識したキャンペーンを張っているの、そういう意味では少しここの研究班でも取り上げた方がいいんじゃないかと思って、阿曾沼先生にあえてお願いしたという、そういう次第です。お願いします。

○阿曾沼 私がちゃんと理解できているかどうか、ちょっと心配なんです、いろんなバックグラウンドがあると思うんですけども、今回は、医学的な側面から見てどういう違いがあるかということを考えてみたいと思います。

まず、ドミノ移植というのは、全世界的にも多くやられている医療でありまして、2006年までで全世界で600例、多分600例を越えていると思うんですが、FAPの患者さんをバックグラウンドにしてドミノ移植がその半数近く行われているという現実があります。非常に世界的にも認められている医療と言っていると思います。

一方、腎臓の方の病腎という言葉であらわされる一つの形としては、腎がんを合併したグラフトというのがありますが、そのレポートというのは、これも3個ぐらいありまして、一番上は14症例のケースについて小さな腎がんがあって、それを採って移植したと。あと二つは、ケースレポートなんです、いずれも小さな腎がんであれば、採って移植をして問題がなかったというレポートなんですけれども、ただこれらはいずれも腎移植を最初から予定して、腎移植のために摘出されたグラフトに偶発的に腎がんが発見されて、そこを切除して移植をした。その予後がどうだったかということ述べたケースですね。

ただ、今回テーマとして与えられました病腎移植というのは、ご存じのように日本においてやられた移植なんですけれども、これは昨年のアメリカの *Journal of Transplantation* に載ったその日本における病腎移植のまとめなんです、彼らは病腎というものを *Restored Kidneys* と、日本語で言えば修復腎ということになるかもしれませんが、そういう言葉であらわしてレポートしています。このレポートに基づいて今後ちょっと検証していきたいと思うんですが。

先ほど、ちゃんと理解していない人がいるという話で、ドミノ肝、病腎、そういった障害を持った臓器を移植して大丈夫かという話になったときに、大抵出てくるのは、それをもらったレシピエントは大丈夫ですか、安全性あるんですかという議論になるんですね。ただ、その前にまず大事なことは、ドナーとなった方の安全性がこういう生体臓器移植の場合は、不可欠でありまして、その安全性がちゃんと確保できているかと。それについては、この二つの移植の中では、大きな相違点があると言わざるを得ない。

まず、ドナーが違うというところが大きな点なんですけれども、ドミノ肝移植のドナーは、ご存知のようにFAP、すなわち家族性アミロイドポリニューロパチーという疾患に限定されています。文献によれば、別な代謝性疾患でドミノ移植をやられたことがあるそうなんですけれども、それは成功もせず受け入れられる状態でないので、一般的には、ドミノ肝移植のドナーはFAPであると考えいいと思います。

ただ、一方病腎移植を施行されたドナーというのは、これより数多くありまして、悪性腫瘍も含んで計12種類の方のドナーがおられるという現実があります。

ドミノ肝移植の方は、前提としては、この1番上に書いてありますように、FAPの患者さんというのは、そのまま放置すれば進行性に病状は悪化して、肝移植をする以外には救命する手段はないというのが、まず大前提です。そしてこれは昨年も述べたんですが、FAP肝というのは、それに異型トランスサイレチンという異型タンパクを産生する以外は全く正常な機能を持った臓器なので、それを次の方に移植すれば、それが使えるのではないかというふうな考えに基づいて成り立っています。

ですから、この原則はFAPの患者さんにとって不利とされない移植であるということが大前提なんです。じゃあそれが通常の移植手術とかかわらない安全な肝摘出手術の施行ができるかということになります。そうでなければ、FAPの患者さんに対して肝移植は、しなければならぬけれども、その肝臓を次に使うことはできないということになります。

そのドミノ肝移植における通常の肝移植のレシピエント手術と違う点は、まず肝臓の摘出方法です。それはどういうことかということ、もう最初から捨てるつもりであれば、血流を全部遮断して、単に取り除けばいいんですけれども、それをドナー肝、グラフト肝として使おうとすれば、肝臓の Viability を保つために、血流を摘出直前まで温存して肝臓を愛護的に扱うという必要があります。

しかし、これは非常に技術的には容易でありまして、私は毎回やっているんですけれども、そんなに難しいことではなくて、FAPの患者さんにとっては不利とされない肝摘出が可能であります。

もう1点は、肝門部での、ちょっと専門的になるんですけども、肝門部には、胆管と肝動脈と門脈というものがありますけれども、もし肝臓を捨てるということであれば、肝臓に近いところで胆管、肝動脈、門脈をこういう位置で切って、そしてそれをまた新しいかわった肝臓と吻合するということになるわけなんですけれども、この点は、少しドミノ肝移植では違っていて、採った肝臓を再度使おうとしているわけで、できれば穴が二つになるよりは一つになった方がいいだろうということで、胆管と門脈は左右の分岐部直下で切断する。それから肝動脈は、ちょうどここに入ってくるドナー肝の情報をもとにして、FAPの患者さんの不利にならないような場所で、大体中間的な長さで切断すると。ただ、どちらもその後入ってきた肝臓にとって吻合することに関して全く支障はないというのは、我々のこれまでの手術で証明されています。

ということで、そのFAPの患者さんに対してドミノ移植をする場合でもしない場合でも、ほとんどかわらない全肝摘出と移植手術が施行できるという前提があります。

しかしながら、病腎移植において、ドナーの病腎摘出が果たして安全にできている

のか、これには疑問を持たざるを得ません。先ほど言いましたように、これまで病腎移植、42例やられているんですが、ドナーは38人、というのは、ネフローゼの方から二つの腎臓を採っていますので、それが2倍になっているということで38人おられるんですが、先ほど言いましたように、腎細胞がんとか尿管がんといった悪性腫瘍も含めて、非常にさまざまな病気の方がおられるわけですね。

この人たちは、本当に適切な治療を受けたのかということが問題になると思います。例えば、腎細胞がんというのは、一般的、私も泌尿器科専門ではないんですけども、腫瘍が限局して径が4センチ以下のものT1aと称していますけれども、それからその上のT1b、4センチと7センチの間の場合には、現時点では、腎部分切除というのが第一選択であろうというふうに言われています。

しかしながら、腎細胞がんの病腎とはどうされたかということ、彼らはペーパーの中で言っているのは、家族が再発の危険を恐れて、長時間の手術や複雑な手技を嫌って、そして多くの施設では、またT1aの使用に対しても、腎摘出が施行されているんだというようなバックグラウンドを述べて、この彼らが扱った腫瘍は、すべて4センチ以下の腫瘍であったんですけども、全例に腎摘出を施行していると。果たしてそれが妥当であったかどうかという疑問が残ります。

それから、もう一つは、腎細胞がんについての手術方法ですけども、当然がんが中にあるわけですから、普通のいわゆる外科的手術での基本ですけども、できるだけ早期に腎の血管を処理して、細胞が飛び散らないようにしなきゃいけないんですけども、一方、腎細胞がんの病腎ドナーでは、Gerotaのファシアを開放して十分な血管を確保した上で、その腎血管の処理を最後に施行しているとか。これはいわゆる生体腎移植のドネーションの手法をもってやって、その血管を処理していることになると、これは果たしてがんの腎臓に対して、適切な治療であったかという疑問が残ります。

また、尿管がんの方も病腎ドナーとなっているんですが、尿管がんというのは、通常はマルチに、多中心に発生するという事なので、腎尿管を一塊として全摘除術するのが基本とされています。またその腫瘍の散布を避けるために尿管を切断してはならないということを言われているんですけども、この病腎ドナーの方では、尿管を切断して腎を摘出し、移植のために還流してバックテーブルで腫瘍を摘出していると。残った尿管は閉鎖後、別な切開から下部尿管を摘出する。これは手術記録にそう記載されているそうです。すると、これも果たして適切なものであったかという疑問が残らざるを得ません。

今尿管がんの患者さん、そのペーパーの方に8名のことが書いてあるんですけども、予後はドナーさんなんですけれども、提供した方なんですけれども、8名おられて、予後がはっきりしていない方が2人おられるんですけども、3人が3年以内に亡くなっていると。計算上、2人の方が生きてるか死んでいるかわからないんですけども、わかった6人から言っても5割ぐらいの生存率なんですけども、そのステージ分類を見ますと、割とステージの低い方もおられるわけですね。こういうのは、あるペーパーによれば、ステージの低い、100%近い生存率もあるし、ステージpT2でも70%の生存率が考えられるので、この人たちも考えによっては、80%以上の5年生存率が期待できるはずなのに、実際そうでもない。死因については、わからないというようなことも書いてあるんですけども、生存率だけをとらえても、本当にドナーさんがちゃんと手術がされたのかなという疑問は残ります。

また、腫瘍ではないんですけども、腎動脈瘤という方もドナーの方におられます。その腎動脈瘤というのは、径が2センチ以下で石灰化を伴って、高血圧がなければ、経過観察で十分であると言われておりまして、またそれ以上でもIVRやメッシュで被覆す

るなどの方法の可能性があるというふうには考えられているんですが、腎動脈瘤の病腎ドナーでは、6例中4例は径2センチ以下だったので経過観察でもよかったのではないかと思います。1例は4.5センチあるんだけど、1例は不明であると。6例中1例は、腎動脈瘤は切除せずに移植された。切除せずに移植されたということは、その腎臓を採らなくてよかったんじゃないかという気はするんですが、果たしてこれが正しい治療がされたんだろうかというような疑問が残ります。

それ以外のドナーの腎疾患についても、例えばAngiomyolipomaという病気があるんですが、これも4センチ以下では温存治療が可能だったり、それから大きい場合でも、部分切除でいいというような腎臓が採られていると。それから、尿管損傷が1例あるんですが、これは直腸がんに対して腹腔鏡下手術時に発生した尿管損傷で腎摘をしているんですが、やはりドナーさんの中での腎温存を考慮した尿路変更が必要だったんじゃないかと。

また、そもそも悪性腫瘍を合併している患者さんから臓器移植、これはちょっとドナーの問題と外れますけれども、禁忌がないと考えられる。

それから、ネフローゼ症候群から4人の方から病腎を摘出しているんですけども、果たしてそれは適切な治療であったのかということも議論があるところだと思います。

ですから、まとめていけば、病腎移植のドナーにおいては、適切な治療法が施行されたのか、すなわち腎の摘出が必要であったのかということや、腎摘出が必要であったとしても、適切な方法でそれがなされたのかという点では、疑問を持たざるにはおられないとなります。

レシピエントについては、簡単に述べますけれども、受け取った側、ドミノ移植、これはご存じのように、受けたレシピエントは、新たなFAPの発症の危険性があります。これは昨年のここでも発表しましたが、異型トランスサイレチンが新しい受け取った患者さんの中でできています。ほとんどできています。アミロイドの沈着を認めている方もいると。中には、神経症状を発現した人もおられ、日本ではまだ自覚症状が出た方はなくて、他覚的に出たという方は1人おられるんですけども、海外ではそういうことがあって、再移植されている方もいますし、日本でももしそういうことになれば、再移植をするということも考えなければいけないと思います。

一方、その病腎移植では、先ほど言いましたように、ドナーの病気があれだけさまざまなのですから、それぞれの病腎の原疾患がトランスミッションする危険性は考えなきゃいけない。そもそも最初から機能しない腎臓が結構あるんですね、移植をしても。そういう腎臓を本当に植えてもよかったのかという問題もありますし、それから悪性腫瘍を採って移植した人がその悪性腫瘍が起きないかという問題もあるわけです。

幸か不幸か、腎臓の場合は、透析へ戻れば、生命の危険はないということがあるわけですけども、悪性腫瘍が発生した場合は、腫瘍の治療をしなければいけないということで、レシピエントの問題も大分様相が違うんじゃないかと思っています。

本当にこういった腎臓がRestored Kidneys、修復腎と言っていいんだろうかという疑問が残ります。ドミノ肝移植の累積生存率を見ますと、これが日本の肝移植研究会に出された4,600に対しての29例なんですけど、ただ少し悪くなっていますけれども、ドミノ肝移植のレシピエントに選ばれる一つの基準として、進行した肝がんとか、そういった余り予後がよろしくないものもかえって選んだ方がいいんじゃないかというのがありますので、少し生存率は落ちています。今までのところFAPが発症してグラフトをとりかえた、グラフトロスした、患者さんが亡くなったという方はおられません。

一方、病腎移植のグラフトなんですけど、これは彼らが出しているAmerican Journal of

Transplantationでの報告なんです、これで見ますと、上の点線と実線が日本でのリビングの腎移植と、それから脳死の腎移植の線で、それらと余りかわらないということを行っているんですが、ちょっとこのデータがよくわからないんですけども、もう一つ報告がありまして、これは日本の『移植』という雑誌に載っているんですが、病腎移植というのは、市立宇和島病院と徳州会病院とそれから呉の共済病院の3カ所行われているんですが、市立宇和島病院に限って、これはきっちりと予後が追跡されていまして、25例に限って見ますと、良性・悪性疾患、特にグラフトの生着率というのは、この上に書いてあるのは、先ほどと同じ日本の腎移植の統計の集計なんです、非常に悪いということが言えると思います。

以上をまとめますと、ドミノ肝移植と病腎移植の大きな違いは、ドナー疾患の違いにあります。ドミノ肝移植のドナーは、FAPの患者さんのみですけれども、病腎移植では、悪性腫瘍の疾患をはじめさまざまな疾患の患者を扱っているということがあります。

生体同士の生体臓器移植というのは、ドナーの安全性、利益が第一に考えられるべきでありまして、ドミノ肝移植では、ドナー、すなわちFAP患者さんの利益が損なわれていませんが、病腎移植ではその検討が不十分であると思われます。ドミノ移植も病腎移植もレシピエントの予後については厳密なフォローが必要なんですけれども、特に病腎移植では、それぞれのドナー疾患に対してのレシピエントの危険性について、厳密に検討されなければならないと思います。

以上です。

○田中 非常にいろいろ丁寧にまとめていただきありがとうございます。

彼らの一つの主張は、この移植を行ったところの倫理性と今の倫理性と、つまりドミノ肝移植、FAPに対する肝移植の倫理性の考え方が違うんだということも一つの主張になっていて、もう一つの主張は、京大とか熊本大学とか信州大学のような大学の倫理委員会が認めたものと地方の倫理委員会、病院における倫理委員会が認めたものとをどう区別するのかというのも一つの主張ですね。

○阿曾沼 今回の私の話の中では、医師の問題だとか、そういうことは全然取り上げていなくて、純粋に医学的な側面からなんですけれども、実際に彼らの報告の中では、患者さんに十分な説明をして、そのことも文章化して残っているというふうに言っていますけれども、その辺の検証がどの程度なされているのかというのは、古いことでもありますし、不十分な点もあると思います。

○田中 一つ阿曾沼先生にお願いしたいのは、最近のEurotransplantそれからUNOS、脳死の移植の一応クライテリアがあるじゃないですか、Organ Donationの。その中で、例えば脳死で悪性腫瘍になったときに、実際採っているか採っていないか、その辺りがかわったかどうか、ちょっと調べてくれませんか。それはUNOS、あるいはEurotransplantのデータを見たらすぐわかると思うんです。

もう一つの大きな違いは、僕がよく主張しているのは、ドミノは完全にレジストレーションもできて、さらに広がっていている。ところがこれがもしいいとすれば、世界の中でもっと広がるべき移植であるというようなこともあって、もう一つは、移植学会としては、臨床研究の倫理指針の中でやりなさいという、そういう話になっていますけれども、そこをもう少し調べていただきたい。やはり我々としては、きちんと医学的なデータを示す必要があるんじゃないかと思います。

○阿曾沼 本当に今回のような医学的な内容をお医者様もわかっていない。ドミノと病腎と一緒にするようなものじゃないかと考えているのが。

○田中 そう、助かったらいいじゃないかとかね。

○阿曾沼 そう思っている人は多いと思います。



○田中 町野先生、いかがですか。  
○町野 まず、ドミノ肝のときは、あれはネットワークに乗せているんですか。  
○猪股 乗せていません。  
○町野 乗せていない。そうすると、だれに移植されるんですか。  
○猪股 それは、全く任されているんです、それぞれの施設に。  
○田中 最初に京大で1例やるときに、どういう手順でやるかということが大問題になり、我々は脳死の移植の順番待ちから選びましょうということになった。しかもインフォームドコンセントがきちんをとれるように、京大で待っている患者さんで、そして脳死の移植の順番から選びましょうというふうにしたんです。そのときに、日本臓器移植ネットワークにだれが待っているか、点数はだれが高いか教えてくれとお願いしました。しかしネットワークからは教えられませんと。

なぜならば、この臓器移植ネットワークは、脳死の法律のもとにできた組織です。したがって、そこまでそれこそさっきの個人情報も含めて、それには協力できませんと。じゃあこういう基準で選ぶとなると、むしろ我々としても我々の身を守るのが大変だということで、京大で待っている人は内々に教えてくれる。それが最初のスタートなんです。

その後、各大学がこの移植というものが理解されて、信州大学は信州大学でどういう患者さん、熊本大学は熊本大学でどういう患者さんを選ぶという施設のセレクションになったんですね。今は、倫理委員会のもとでセレクションしているという、そういう状況です。

○町野 そうですか。第1号のとき、臓器移植委員会は肝臓をネットワークに乗っけるということが決まったと思ったんですが。結局臓器移植ネットワークと連絡がとれていなかったということでしょうね、その段階では。だから結局向こうが受けなくて、そういうことかと思うんですが。

○田中 移植法案に載っていないからのとっっていない。

○町野 非常にマニュアルどおりですね。

○田中 そうですね。

他に何かご質問は。

それでは場集田先生、臓器移植の免疫寛容の将来というところをお願いします。

○場集田 順天堂大学の場合です。

臓器移植における免疫寛容の将来ということで、テーマを与えられました。私は、国際移植学会での報告、個人的に知っている河合医師やTRBCの山田医師とのインタビュー、私たちの研究成果、そしてピッツバーグ大学で移植免疫に関わっている研究者とのディスカッションをまとめて今回の発表にしたいと思います。

免疫寛容はご存じのように、移植免疫に携わるものがずっと研究してきたが、はっきり申し上げて誘導は難しいというのが結論です。将来はあるのかと聞かれるとちょっと悲観的にもなりますけれども、その中で、私が感じたことをまとめてみたいと思います。

オペレーショナルトレランスはおそらくこの5項目にまとめられます。まずは河合先生がずっと10年以上手がけてこられたものです。胸腺への放射線照射と骨髄移植、それに抗CD2抗体を絡ませ、さらに移植後に少量の免疫抑制剤を投与します。免疫抑制剤は徐々に減量してゆき、最終的には抑制剤のない、いわゆる寛容というものをつくり出すものです。

次にCD154に対する抗体を用いる方法です。Allen Kirkがずっと取り組んできました。しかし、今回の国際移植学会の報告をみると寛容を誘導するのは難しいという印象です。

それから、調節性細胞を増やしてそれを移植患者に移入してやるという方法があります。この方法は京都大学のグループが日本移植学会で、モントリオール大学のグループは今回の国際移植学会で発表しました。しかし、今のところ臨床応用ができていないという状況です。

次の Reg-T like cell を用いる方法は我々が独自の方法で培養した細胞をレシピエントに移入する方法です。これに関しては、去年この場で臨床応用を考えているということを表明しましたが、現在、臨床研究の段階に入っていて、それについても述べてゆきます。

それからピッツバーグ大学で研究者と話してゆくうちに DC を門脈に注入する試みもあるらしいという話もありました。しかし、まだ大動物を使っての研究段階にあり、ヒトに対しては応用されていないということでした。結局私が調べた範囲でヒトに対して応用可能な方法は河合先生のグループと我々のグループと二通りであると考えています。

河合たちの研究は 10 数年前に遡ります。最初は放射線の全身照射を行っていましたが、レシピエントにかなりの負担がかかります。よって最近では胸腺のみに照射することにどめているようです。次いでドナーの骨髄を移植するという方法です。

レシピエントには CD 2 に対する抗体を使ったり、最近では、リツキシマブを使ったりして、かなり成功率を高めているようです。経口的にサイクロスポリンを使用することは必要不可欠ですが、一年近くかけて徐々に減らしてゆくようです。

これは 2007 年、おとし 1 月に発表されました。6 例のトライアルを行い、そのうち 5 例がうまくいったということでの内容だったと思います。

アメリカにおいてインターナショナルトランスネットワークという組織があるようです。河合たちはそのにグラント申請を行い、許可を待ちます。許可されると複数の施設において同様なストラテジーで免疫寛容誘導を計画するという、そういった組織のようです。

○田中 この許可するというのは、どこが許可するんですか。

○場集田 ITN だと思います。

河合らの方法というのを、Cornell University とか、Pennsylvania University でも実施しているということを言っていました。ただ、その 6 例が終わった後になかなか次の症例をふやすためのグラントがとれてなくて、だから今は 2007 年に発表があった後に追加の症例は増やすことができていないとのことでした。

ただ、今はやっとグラントが認められるようで、今年くらいから河合らが提唱したストラテジーが MGH を含めて多施設で検討される段階に入るのはないかと河井は期待しておられました。

これは、我々の考えたプロトコルです。厳密にいうと 2 例実施していますが、1 例はプロトコルからははずすことになりました。

移植二日前にドナーとレシピエント双方からリンパ球を取り出し、抗 CD80/CD86 抗体を共に 2 週間培養します。腎臓移植後、レシピエントはサイクロスポリン、MMF、そしてステロイドで免疫抑制を行います。そしてリンパ球を減らす目的でサイクロフォスファミド 30mg を 3 日間投与します。レシピエントの免疫抑制は必ずかける必要があると考えています。

細胞培養の期間も非常に重要ですが、2 週間がベストだろうと思います。移植 2 日前から始めますので、移植後 1 2 日目に培養細胞を移入することになります。免疫抑制剤は漸減してゆくというプロトコルを考えたという訳です。

京都大学の小柴医師のグループは CD4 陽性 CD25 陽性のフェノタイプを持つ細胞を体外に取り出し、さらに増やし、これらを臓器移植後のレシピエントに戻すという

方法を考案しました。

今回の国際移植学会ではモントリオールのグループがカニクイザルを用いて同じようなプロトコルで研究した成果を発表していました。

その結果を述べます。調節性T細胞を体外に取り出し、いろんな操作を加えて、それを1カ月かけて50倍から60倍にふやします。この細胞というのは、かなり高いレベルのCD25、それからFoxp3という分子を出しておいて、いわゆる調節性T細胞と考えられます。これは実際にMLRを抑制しているデータもありますので、腎臓移植後のレシピエントに移入してみた訳です。

コントロールの無処置群では大体1週間前後で拒絶反応が起きますが、細胞を移入したサルではMedian survival timeは38日です。しかし、全例で拒絶反応が起こるために死んでしまいます。それでレシピエントに対していわゆる既存の抑制剤、シロリムスを術後2週間投与してみたけれども、やはり生存を延ばすことはできなかったようです。

去年の日本移植学会では小柴医師が発表していましたが、ブタを用いてReg-Tを増やし、それをレシピエントに戻すというストラテジーでは、細胞移入後にサイクロスポリンやタクロリムスだけを併用しても免疫寛容を誘導することには限界があるということをおられました。

単に大型の動物からの末梢血からReg-Tを単離して増やして、それをレシピエントに移入しても寛容は得られないということになります。

なぜ、我々のストラテジーで得られた細胞は移植片拒絶反応を抑制できたのかということですが、我々のストラテジーと小柴らのそれとの大きな違いというのは、細胞移入時に骨髄抑制をかけるかどうかという点です。

ピッツバーグ大学でも質問されましたが、我々が誘導したReg-T like cellsと普通のTregというものの違いは何かということです。その点は学問的興味の対象ですから、今後の課題として自分に課すことにします。

世界でヒトを対象にして臓器移植後の寛容を誘導する試みで有効なものは二つありますが、ポイントとなるのは骨髄抑制だと思います。放射線照射を行うか、あるいはシクロフォスファミドを使うかですが、これに関しては我々と河合らの考え方に差はないように感じます。

もちろん我々の方は、まだ臨床研究の緒についたばかりですので、どれくらいの効果があるかというのは今の段階では言及できませんが。

我々の研究のプロトコルを示します。レシピエントとドナーから移植2日前にPBMCを採ってきます。当初レシピエントのほうはT細胞を分離する予定でしたが、トラブルが合ったので、今はPBMCをそのまま使い、放射線を照射したドナーのPBMCと混合培養するだけです。

$5 \times 10^9$  ぐらいの細胞を採って2週間培養します。この間に細胞は5分の1から10分の1ぐらいに減ります。最初の症例では、10分の1ぐらいに減りまして、 $3 \times 10^8$  ほどの細胞しか入らなくて、非常にやきもきしましたが、ただ予想以上に効果がありました。2週間カルチャーして、それをレシピエントに戻します。この図は移植後経時的に見たMLRです。ドナーに対しては移植前、Stimulation indexで大体30、3rd-Partyに対しては40くらいでした。これを培養すると、もちろん抗体で刺激誘導などを阻害していますので、ドナーに対してもサードパーティーに対しても反応性はなく、この状態でレシピエントに移入されています。

CD4陽性で、CD25強陽性の分画が免疫抑制活性を有するとされていますので、培養細胞のフェノタイプをFACSで調べてみました。

移植前の細胞のフェノタイプです。横軸がCD4、縦軸CD8。このケースでは細

胞を T 細胞リッチにはしていませんので、CD4、CD8 以外の細胞、例えば B 細胞も混在しています。これを 2 週間培養すると CD4/CD8 以外の分画はほとんど存在しなくなります。CD4 陽性細胞が 8 割以上を占めるようになります。さらに CD25 を染めてみると CD4 陽性細胞の半分以上が CD25 を強く発現していました。

我々は培養の結果得られた、これらの細胞を Reg-T like cells を呼ぶことにしました。この細胞群では多くが Foxp3F 陽性細胞に変化していました。

免疫抑制剤をテイパリングするにあたり問題点を列挙してみました。量や時期の問題があります。最初の症例では CP を用いた後に、末梢血中の白血球がゼロの日もあり、心配しました。その他、移植術後早期のシクスボリンの使い方も全く分かりませんし、臨床的にはこの辺りが課題になると思います。

他の問題点です。サル移植腎の標本をピッツバーグ大学の病理学の権威に見せた所、慢性拒絶反応は完全には抑えられていないことを指摘されました。移植後 3 年目のバイオプシーでは間質への細胞浸潤は確かに軽度なのですが、糸球体に目を移すと、このようにスカスカになった糸球体があるのです。こちらの方は移植後 1 年ちょっとたった症例ですが、間質にファイブrosisが見られて、これもやはり慢性拒絶反応の一つの病態として考えるべきだという指摘がありました。

この慢性拒絶反応までも抑えるためにはどうしたらいいのかというのは、今後の問題です。まだまだ解決しなければならないことは多いように感じました。

最後ですけれども、この研究というのは、我々だけじゃなくて、女子医大の腎臓外科のグループ、それから女子医大の免疫学、それから、Cell processing unit、いろいろな方の共同研究でなされていて、今特に女子医大のグループとは、今年中にまた、数例の臨床研究を重ねていくということで合意して進めているという状況です。以上です。

○田中 どうもありがとうございました。

非常に重要なところであるけど、なかなか緒についたところで、京大も指摘されたように、一時少し功名が出たなと思っていたら、なかなか臨床まで持っていけない。ひとつ教えていただきたいんですが、人間の胸腺というのはライフスパンから考えると、子供のころには非常に発達していて、年寄りになるとほとんど胸腺はどこにあるのかわからないような状態になります。ファンクションから考えると、河合先生たちは、なぜ胸腺にイラディエーションをあてるという考え方なんですか。

○場集田 胸腺照射の意義は、最初のうちは移植した骨髄細胞が居着くようにするということでした。でも最近ではそのトーンが変わってきました。確かに最初のうちはキメラ状態にあるのですが、時が経つとキメラ状態は観察されなくなります。胸腺におけるキメラの存在が寛容の条件だとかれらは考えていたのですが、時が経つと胸腺中にドナー細胞は見つからなくなるのです。キメラは寛容の導入には必要だけど、維持には必要ないということでしょうか？

どうですかね、小林先生。何か胸腺のイラディエーションの意味というのは、先生が先生なりに意見とかありますか。

○小林 田中先生が言われるように、ローデントやある程度の動物でも胸腺、実質がしっかりしていれば、中にパッキングした細胞をうまく移動させておかないと、そこから出てくるやつでファイナルエクспанションを起こせば、多勢に無勢でやられる恐れがあるからという意味から、人間であれだけうまくいくときに、胸腺をまだ照射しないと本当にいけないのかどうかという、どうなんですかね、べらべらですよね。16歳とかではなくて、50とかそのぐらいになれば、胸を開けてもほとんど胸腺、上皮くらいしかないし、人間では胸腺の隆起がべらべらになると、別のところが活性化しているんだという人もいますが、そういう面ではこの辺をあげておくと