

的ではあるのだが、さらに、アメリカ合衆国にあってもこれだけの要件を課していることは、わが国においても参考にならう。わが国においては保険診療の質の管理が現実にはなされておらず（ピアレビュー機構がない）、結局は診療報酬の出し渋りという形にしかならないことは別に問題にしなければいけないにせよ、生体部分肝移植の施設基準として挙げられている、症例数、常勤医師数、倫理指針の遵守、レシピエントおよびドナーの保護のために十分であるのだろうか。また、この施設基準にどれだけの実効性を期待することができるのであろうか。また、生体腎移植に関しては、当該医療機関で行われるすべての手術につき文書による説明を行うこと、手術数を公開することが必要とされているが、肝移植と同じように倫理指針の遵守を要件とすることは可能であろうか。また、これにより、非親族間の生体臓器提供について倫理委員会の審査を必要とする移植学会の倫理指針が十全に守られることになるものであろうか。生体移植が医療保険により公的なお墨付きをもって行われる以上、保険の枠組みとしてもこれら問題を考えなければならぬものであろう。

(1) 人臓器移植法二条二項によると、親子、兄弟姉妹、叔父叔母、甥姪。よって、配偶者は審査が必要であったことになる。これらの関係にある場合に限って金銭授受がないと考えることは合理的ではないのではないか、また、血縁者間における方が心理的なプレッシャーはより強いのではないかと、疑問も出されていた。

(2) 宇都木伸・佐藤雄一郎「人由来物質の研究利用——イギリスの新しい「人組織法」」東海法科大学院論集一号五五ページ以下。

(3) [http://www.uktransplant.org.uk/uktransplant/statistics/latest\\_statistics/latest\\_statistics.js](http://www.uktransplant.org.uk/uktransplant/statistics/latest_statistics/latest_statistics.js) なお、本調査後に、NHSでは初となる成人への生体肝移植が本年六月二一日に行われた。

(4) また、同法は、人組織の保存については一般に免許を必要としているが、移植の目的で一時的に保存する場合には、生体由来、死体由来とも免許は不要とされている (The Human Tissue Act 2004 (Ethical Approval, Exceptions from Licensing and Supply of Information about Transplants) Regulations 2006, SI. 2006 No. 1260 規則三(3))。

(5) HTAが発する実務要領は、固形臓器の摘出にあたっては、こどもに能力があるうとなかろうと、裁判所の判断を得るのがよき慣行だという。なお、イギリスにおいては、制定法により、外科、医科および歯科治療（診断を目的としてなされるもの、および麻酔のように治療に不可欠なものも含む）に関して同意能力年齢が一六歳まで下げられているが (Family Law Reform Act 1969)、臓器提供もこれに含まれるか、すなわち本法によって一六歳から臓器提供が認められているかについては、傍

論ではあるが、Re W (a minor) (Medical Treatment) [1992] 4 All ER 627における

ドナルドソン記録長官の判示がある。同記録長官は、一九六九年法ができるきっかけとなった委員会報告書において、献血は一八歳以上の者だけに認められるべきとされていたことに触れた上で、献血を認めることに問題があるとは思わないが、臓器移植はまったく異なるとして、未成年者の同意のみで臓器摘出を認めることは消極的である (at 635)。その一方で、まとめとしては、一九六九年法による制定法上の権利は血液や臓器の提供の同意には拡張されないが、コモンロー上の権利はこれとは異なり血液や臓器の提供にも拡張される、という (at 639)。また、前述の事務要領は、この点も極めて稀な状況においてしか生体ドナーとはされえないとは断りながら、子どもの同意能力の説明としてギリック能力を出している。

(6) The Human Tissue Act 2004 (Persons who Lack Capacity to Consent and Transplants) Regulations 2006, S.I. 2006, No. 1659。規則三(1)(a)による「行為者が、本人の最善の利益にかなっている」と合理的に信ずる場合、この要件である。

(7) この違反に対しては、五一週以下の懲役、レベル五以内の罰金、あるいは併科。

(8) The Human Tissue Act 2004 (Persons who Lack Capacity to Consent and Transplants) Regulations 2006, S.I. 2006, No. 1659。

(9) さらに、同意のための能力を欠く成人および能力のない子どもの場合には、さらに骨髓および末梢血幹細胞についても本規則の対象となる (規則一〇(9))。

(10) 具体的には以下の行為が禁止されている。

① 制限を受ける物質の提供あるいは提供の申出に関して報酬の授受を行う。

② 報酬目的で制限を受ける物質を提供しようとする者を見つけるために探す。

③ 報酬目的で制限を受ける物質の提供を申し出る。

④ 制限を受ける物質の提供あるいは提供の申出に関する報酬の受け取りを含む取り決めを持ちかけあるいは交渉する。

⑤ そのような取り決めの持ちかけあるいは交渉を構成しあるいは含む活動を行う法人あるいは非法人のマネージメントあるいは管理に参加する。

⑥ 報酬目的で制限を受ける物質を提供し、あるいは提供を申し出る。

⑦ 広告者が④で規定されたような取り決めの持ちかけあるいは交渉を望んでいることを示唆する。

⑧ から⑩に関しては、summary convictionの場合には十二か月以下の懲役、法定額以内の罰金、あるいは併科、conviction on indictmentの場合には三年以下の懲役、罰金、あるいは併科、⑥と⑦に関しては、summary convictionのみで、五一週以内の懲役、スタンダードスケール上のレベル五以内の罰金、あるいは併科が科される。

ただし、配偶子や胚のほか、人為の適用によって所有権の対象となったものはこの対象から外れる (reg 10(1)(b))。

(11) ROBERT M. VEATCH, TRANSPLANTATION ETHICS 185 (2000)。

(12) 42 USC 274e。人の移植に利用する目的で、有価約因 (valuable consideration) と交換に人臓器を得る行為は違法とされ、五万ドル以下の罰金もしくは五年以下の自由刑またはその併科という刑罰の対象となる。同法はまた、それまで地域に行われてきた臓器の斡旋につき、補助金の支給と引き換えに、斡旋機関をOPTNのメンバーとする (reg 1) により、その運営や質についてコントロールをしようとした。同法の成立過程については、石橋章市朗「一九八四年全米臓器移植法の立法過程」関西大学法学論集五一巻一六二六ページ以下がある。

(13) Brian Vastag, *Living Donor Transplants Reexamined*, 290 JAMA 181 (2003)。

(14) <http://www.ustransplant.org/annual-reports/current/default.htm>

(15) Brian, *supra* note 13, at 181。

(16) ちろん、OPTNの主たる (おもな) 役割は死体由来臓器の配分である (連邦規則上も、OPTNが作成すべきポリシーの第一番目に「死体臓器の公平な配分のポリシー」という項目が挙げられている (42 C.F.R. 121.4 (1)))。また、OPTNが生体臓器の問題に乗り出すことには問題がなわけではなくとも思われたが、上述のように、OPTNが作成すべきポリシーはこれ以外にも広範に及びうる (reg 1)。また、生体移植をめぐる問題が大きく報道されたことから、結局は連邦保健省もOPTNが生体移植の分野に乗り出すことを認めたのである。二〇〇六年一月二三日の官報 (71 Fed. Reg. 3519-20 (2006)) において、OPTNが生体移植について死体移植同様のポリシーを作成すべきかどうかについて、パブリック・コメントが求められた。その結果、同年六月一六日の官報 (71 Fed. Reg. 34946-8 (2006)) において、保健省長官がOPTNに対して、生体移植ドナーおよびレシピエントに関するポリシー (臓器の配分に関する

ものも含まれる) の策定を命ずることが公表された。

(17) <http://www.transplantliving.org/Community/members/membersDirectory.asp>

(18) 72 Fed. Reg. 15193-280 (2007)。ただし、規則自体は移植一般 (心臓、心臓、腸、腎臓、肝臓、肺および脾臓) に関するものであり、この中に生体移植についての項目が含まれることが形である。

(19) <http://www.usdoj.gov/olc/2007/organtransplant.pdf>。なお、「家族の腎臓提供で患者の移植順位繰り上げ、米の病院が導入、是非論争」読売新聞二〇〇一年四月一二日東京夕刊一八面参照。

(20) <http://www.transplantliving.org/livingdonation/financialaspects/statetax.aspx>

(21) Organ Donation and Recovery Improvement Act of 2004 § 3, 42 U.S.C. § 274f (Supp. 2005)。

(22) Kelly Lobas, *Living Organ Donations: How Can Society Ethically Increase the Supply of Organs?*, 30 Seton Hall L.J. 475, 480-1 (2006)。

(23) [www.transplantliving.org](http://www.transplantliving.org)

(24) [www.transplantliving.org](http://www.transplantliving.org)

(25) [www.transplantliving.org](http://www.transplantliving.org)

(26) [www.transplantliving.org](http://www.transplantliving.org)

(27) [www.transplantliving.org](http://www.transplantliving.org)

(28) [www.transplantliving.org](http://www.transplantliving.org)

(29) [www.transplantliving.org](http://www.transplantliving.org)

(30) [www.transplantliving.org](http://www.transplantliving.org)

(31) [www.transplantliving.org](http://www.transplantliving.org)

(32) [www.transplantliving.org](http://www.transplantliving.org)

(33) [www.transplantliving.org](http://www.transplantliving.org)

(34) [www.transplantliving.org](http://www.transplantliving.org)



# 臓器移植法の展開

上智大学法学研究科教授 町野 朔

## 〈目 次〉

- I 改正臓器移植法の成立
- II 臓器移植法の展開
- III 日本の臓器移植法の基本構造
- IV 死の概念と本人提供意思
- V 親族優先提供
- VI 虐待死した児童からの臓器提供の忌避

## I 改正臓器移植法の成立

「臓器の移植に関する法律の一部を改正する法律案」が2009年7月13日に参議院本会議で可決され、臓器移植法は改正された(26頁の新旧対照条文参照)。施行は公布後1年後であるが、後述の「親族優先提供」条項については6月後である(附則1項)。以下では便宜のためこれを「新法」といい、改正前の臓器移植法を「旧法」ということにする。また、本稿で新・旧の区別をせずに単に条文を引用するときには、それは新法においても変更のない臓器移植法の条文である。

旧法は1997年に成立したものであり、その附則2条(検討等)1項が「施行後3年を目途とした見直し」を要請していたことを考えるのなら、12年たったの改正は「あまりにも遅い」といわざるをえないだろう。また、1994年4月に提出された法案(以下、旧法案という)では、本人のOpt-InもOpt-Outもないときには遺族の承諾によって臓器提供をな

しうるというものであり、見直しも「5年を目途」としたものであった。だが同年12月に、本人のOpt-Inのある場合でなければ臓器の提供を認めないという厳格な修正案が提出され、この摘出要件の見直しをより早期に行う必要があるという理解から、その時期も「3年を目途」に前倒しされた。これらを引き継いだのが旧法である。このような経緯を考えるなら、臓器提供要件を実質上旧法案に戻す今回の改正が急がれていたのは当然のことであったといえよう<sup>(1)</sup>。

しかし他方では、12年に渡って支配してきた旧法の臓器移植法の基本構造を、新法がかなりドラステックに変更したことについては、反発もある<sup>(2)</sup>。また、新法には、脳死の定義、親族優先提供、虐待死した児童からの臓器摘出の忌避など、臓器移植法の基本的理念に関係するいくつかの問題もある。本稿は新法の理念と問題点を検討するものであるが、その前にまず、新法成立までのわが国の臓器移植法制の動きをたどり、日本の臓器移植法の特徴を理解することにする。

## II 臓器移植法の展開

### 1 盛岡事件、角膜移植に関する法律、札幌医大心臓移植事件、角膜及び腎臓の移植に関する法律

わが国初の臓器移植法は「角膜移植に関する法律」(昭和33年4月17日法律第64号。以

下、角膜移植法)である。政府は、すでに確立した医療となっていた角膜手術は死体損壊罪(刑法190条)として処罰されないことを明らかにするために、角膜移植法案を国会に提出したが、審議未了で廃案になった。ある新聞社がその直後に、すでに行われていた角膜移植手術について「早すぎた角膜移植」という記事を書いたため、医師は検察庁から事情を聞かれることになった。しかし、妥当な行為であり刑事責任を問うべきではない、立法を急ぐべきだとの最高検の見解が発表された。いわゆる「盛岡事件」である<sup>(3)</sup>。この後に成立したのがこの法律であり、角膜移植術のために死体からの眼球を摘出するときには、遺族がいるときにはその承諾を必要とするという趣旨の条文(2条)を中心とした全9条の簡単なものであった<sup>(4)</sup>。

わが国初の心臓移植手術はその約10年後の

1968年に行われたが、レシーピエントは3ヶ月たらずに死亡した。執刀医はドナーに対する殺人罪、レシーピエントに対する業務上過失致死罪として告発され、1970年9月に、札幌高検はいずれも不起訴処分とした。不起訴の理由となった柱は、心臓死説と医療の裁量性であり、死の概念としては心臓死説をとるべきであるがドナーが心臓摘出時に生きていたことの十分な証拠はない、レシーピエントへの心臓移植手術は医療の裁量性の範囲内であり不当ということできないというものであった(札幌医大心臓移植事件)<sup>(5)</sup>。

角膜移植法では心臓移植に対応できないとして、移植臓器の範囲を心臓までに拡大し、脳死を人の死とする新しい臓器移植法を考えるべきだという動きもあったが、それ以上は進まなかった<sup>(6)</sup>。そのうち、世界でも心臓移植は殆ど行われなくなり、脳死を人の死と

(1) これまで筆者らは臓器移植法の改正問題についてかなり頻繁に意見を表明してきた。次のものは、2004年までの論稿を集めたものである。

- ・町野朔=長井圓=山本輝之(編)『臓器移植法改正の論点』(信山社、2004年)。  
それ以降に印刷されたものとしては、次のようなものがある。
- ・町野朔「『脳死臓器移植』について」『年報医事法学』19巻(2005年)57頁。
- ・町野朔「臓器移植法改正問題について」『日本臨牀』63巻(2005年)1915頁。
- ・町野朔「臓器移植法改正問題の背景」財団法人日本宗教者連盟『第1回宗教と生命倫理シンポジウム いま、臓器移植の行方を考える——臓器移植法の改正と生命科学研究の課題——』(2005年)22頁。
- ・『厚生労働科学医研究費補助金 厚生労働科学研究特別事業 「移植医療の法的・社会的基盤に関する研究」平成18年度 総括・分担研究報告書 主任研究者 町野朔』(2007年)。
- ・『厚生労働科学研究費補助金 再生医療研究事業 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』(2008年)。
- ・町野朔「日本の臓器移植——出自、現状、将来——」『厚生労働科学研究費補助金 免疫アレルギー疾患等予防・治療研究事業 研究報告書(移植分野) 平成20年度 主任研究者 田中紘一』(2009年)97頁。  
さらに筆者自身は、2度にわたって国会に参考人として意見を述べる機会も与えられた。
- ・『第68回国会衆議院厚生労働委員会 臓器の移植に関する法律の一部を改正する法律案審査小委員会議録』1号(2007年)。
- ・『第71回国会参議院厚生労働科学委員会会議録』22号(2009年)。  
本稿は、筆者として臓器移植法改正が実現してから初めてのものであるが、その内容の多くは、上記の文献の中で何らかの形で議論したものである。

(2) 例えば、松宮孝明「2009年脳死・臓器移植法改正を批判する」法時81巻(2009年)11号1頁は施行までの間にもう一度改正すべきだとする。

(3) 太田和夫「角膜移植法成立前夜 移植グラフィティ(28)」による。[http://www.medi-net.or.jp/tcnet/history/hstr\\_028.html](http://www.medi-net.or.jp/tcnet/history/hstr_028.html)

(4) 丸山英二「臓器移植と法」加藤一郎=森島昭夫(編)『医療と人権』(有斐閣、1984年)275頁参照。

(5) 町野朔=秋葉悦子(編)『脳死と臓器移植 資料・生命倫理と法』[第3版](信山社、1999年)231-240頁参照。心臓死とは心機能の完全かつ不可逆的な停止をいうものであり、心臓が細動状態にあった時点で心臓死を認めたとされる不起訴裁定書は、当時としても不適切ではなかったかと思われる。また、レシーピエントの死期を早めることが確実であった心臓移植に踏み切ることも医療の裁量性の範囲だという理解にも疑問がある。さらにそれは、患者の自己決定権、インフォームド・コンセントを考慮することはない。これらの点を考えるのなら、不起訴処分が当時の法水準としても妥当であったかには、強い疑問がある。

する必要性を多くの人々が感じなくなったため、また札幌医大事件の影響で臓器移植に対する消極的な世論もあり、脳死をめぐる議論はかつてほどの活気を示さなくなった<sup>(7)</sup>。他方では、腎臓移植が医療として確立してきた状況で、死体腎移植の推進を行うべきだとする動きが出てきた。このようにして1979年に、「脳死・心臓移植抜き」の「角膜及び腎臓の移植に関する法律」(昭和54年12月18日法律第63号。以下、角膜法という)が成立したのである<sup>(8)</sup>。

## 2 筑波大学事件、脳死臨調、臓器の移植に関する法律、改正法

1980年代に入ると、免疫抑制剤、シクロスポリンの普及により、一転して世界では肝臓移植、心臓移植が活発に行われるようになり、死体腎の定着率も向上した。世界中で飛躍的に臓器移植件数が増加し「第2の移植ブーム」が到来した。このような中で、1984年に、脳死と判定されたドナーから摘出した膵臓と腎臓を糖尿病患者に移植した医師らが殺人罪、傷害致死罪で告発された(筑波大学事件)。政府の諮問を受けた「臨時脳死及び臓器移植調査会」(以下、脳死臨調)は1992年に、脳死を人の死とする立場での臓器移植法の立法をうながす「臨時脳死及び臓器移植調査会答申 脳死及び臓器移植に関する重要事項について」(以下、脳死臨調最終報告書)を出した。その後の紆余曲折を経て、1997年に成立したのが旧法である。1998年、検察庁はこの法律の成立によって脳死は人の死であるとし、筑波大学事件の医師らを不起訴処分とした<sup>(9)</sup>。

そして、死体からの臓器提供要件を緩和するため、今回この法律が改正され、新法が成立したのである。

## Ⅲ 日本の臓器移植法の基本構造

### 1 死体臓器移植と生体臓器移植

日本の臓器移植法は、角膜移植法、次いで角膜法というように、移植のために臓器を死体から摘出することが死体損壊罪として処罰されることがないことをはっきりさせるということから始まっている。その意味で、これは「死体臓器移植法」である。脳死が問題になったときにも、議論の焦点は「脳死は人の死か、脳死体は死体か」であり、脳死が人の死でないのなら、臓器の摘出は生体からの行為ということになり、心臓の摘出などはどうして許容しえないことが前提にされていた。本人の書面によるOpt-Inという厳格な要件においてであっても、脳死体からの心臓の摘出を許容する旧法も、そうであったと解される。ところがこのような明確な哲学を崩したのが、脳死は人の死ではないとしても、脳死者は生きているとしても、心臓の摘出を行いドナーの死を招いても違法ではないという、おそらくは日本独自の「違法阻却論」である。これによるなら、旧法も新法も「究極の生体臓器移植法」ということになる。

しかし、日本の臓器移植法は生体臓器移植を規定していない。死体臓器の不足の中では生体臓器移植が頻繁に行われることになる状況で、その規制については「日本移植学会倫理指針」(2003年。2007年最終改訂)しかない<sup>(10)</sup>。しかし、宇和島での臓器売買事件、さらに後述の「病腎移植問題」が生じたため、厚生労働省は「臓器の移植に関する法律の運用に関する指針」(平成9年10月8日健医発第1329号。以下、ガイドライン)を2007年に改正し、生体ドナー、レシーピエントへのインフォームド・コンセントの履行、提供者の同一性の確認などを新たに定めた(第12 生体からの臓器移植の取扱いに関する事項)。

しかし、生体ドナーの負担の大きさからその保護が重要な問題になっている現在、多くの国の法律のように、臓器移植法を改正して生体臓器移植についても規定するかが問題と

(6) 丸山英二・前掲注(4) 276頁、唄孝一『脳死を学ぶ』(日本評論社、1989年) 3-5頁、参照。

(7) 唄孝一・前掲注(6) 109頁参照。

(8) 丸山英二・前掲注(4) 276-282頁参照。

(9) 札幌医大事件のときは違い、筑波大学事件では不起訴裁定書の詳細な内容は知られていない。不起訴の発表された記者会見については、1998年4月1日付の各紙朝刊を参照。

(10) 加藤俊一「日本移植学会の倫理指針」『日本臨牀』63巻(2005年) 1899頁。

なっている<sup>(11)</sup>。これはさらに議論すべきことであるが<sup>(12)</sup>、どのような方法をとるにせよ、現在より一歩踏み込んだ規制的措施は必要となると思われる。法律か、行政指針か、学会ガイドラインの強化か、いずれによるにせよ、これは脳死臓器移植とは別の種類の、かなりのエネルギーを要する作業であることを覚悟しなければならない。

## 2 臓器移植と組織移植

多くの国の臓器移植法は、臓器だけでなく組織についても規定している。しかし日本の臓器移植法はこれについて規定していないばかりか、臓器についても、心臓・肺・肝臓・腎臓・眼球・脾臓・小腸が指定されているに過ぎない(法5条・規則1条)。「当該臓器にかかる移植医療が確立・定着しているという基準の下に」摘出可能な臓器の範囲を定める<sup>(13)</sup>という立法の方法は、角膜移植法、角腎法以来一貫して変わっていない。

ガイドライン(第13 組織移植の取扱いに関する事項)は、「組織移植の取扱い」として、「通常本人又は遺族の承諾を得た上で医療上の行為として行われ、医療的見地、社会的見地等から相当と認められる場合には許容されるものである」とするのみで、特段の規制を設けていない。後に、移植関係学会が2つのガイドラインを作っている<sup>(14)</sup>。

国会には、組織の摘出についても法律によって厳格に規制すべきだという臓器移植法改正案<sup>(15)</sup>が提出されたことがあった。組織も臓器と同じくヒト由来物質(Human Substance)であり、その取得・使用についてもこれと同質の原理の下で考えられなければならないのは確かである。それは電気製品

のパーツとは単なる倫理的地位をもっている。また、遺族のインフォームド・コンセントも重視されなければならない。しかし、臓器提供より死体への侵襲性の度合いが小さい組織提供にどのような規制が必要であるか、さらに法律の厳格な規制を及ぼす必要性が現在あるのかは、十分考えなければならない。

## 3 臓器摘出と臓器移植、病腎移植問題

臓器移植法は、移植医療の適正な実施に資することを目的として、移植に用いられる臓器の摘出について規定している(1条)のであり、移植医療そのものについては規定していない。移植手術を行うに際して必要な注意を払い、レシーピエントらに説明してその理解を得るのが「医師の責務」とする条文(4条)はあるが、これは医療法(1条の4第2項)などと共通の一般原則を述べているものに過ぎず、臓器移植に固有のものではない。要するに日本の臓器移植法は、諸外国のそれと同じように「移植用臓器摘出法」であるが、これは法律が個別的な医療に直接の規制を加えないという基本的態度に由来するものである<sup>(16)</sup>。

ネフローゼ、癌などを理由として生体から摘出された生体から腎臓を移植に用いたという「病腎移植問題」が生じたとき、移植関連学会は、「病腎移植」の生着率は低く、また、「病腎」の提供者の生存率も低くなっていることなどを挙げて、医学的・倫理的に不当であるとした<sup>(17)</sup>。厚生労働省はこれを受けて、病腎移植は現時点では医学的に妥当とはいえないので、臨床研究の手続に従ってのみ認められるというガイドラインを追加した(第12 生体からの臓器移植の取扱いに関する事

(11) 城下祐二(編)『生体移植と法』(日本評論社、2009年)参照。

(12) 採決されることなく廃案になった「臓器の移植に関する法律の一部を改正する法律案」(第168回臨時国会、金田誠一外2名提出)(いわゆるC案)は、「配偶者又は2親等以内の血族」間の生体臓器移植だけを認めるなどの条項を含んでいた。

(13) 厚生省保健医療局臓器移植法研究会(監修)『逐条解説 臓器移植法』(中央法規出版、1999年)39頁。

(14) 日本組織移植学会倫理委員会・日本移植学会組織移植委員会「ヒト組織を利用する医療行為の倫理的問題に関するガイドライン」(2002年。2008年最終改正)、日本組織移植学会ガイドライン作成委員会・日本移植学会組織移植委員会「ヒト組織を利用する医療行為の安全性確保・保存・使用に関するガイドライン」(2002年。最終改訂2008年)。

(15) C案(前掲注<sup>(12)</sup>)は、脳死体からの組織の摘出を禁止し、心臓死体からの組織の摘出は本人の書面によるOpt-Inがあるときに認めるとするものであった。

(16) 厚生省保健医療局臓器移植法研究会(監修)・前掲注<sup>(12)</sup>53頁参照。

項8)。要するに、法律によってではなく、行政指導によって移植医療に規制を加えたのである。

#### IV 死の概念と本人提供意思

##### 1 小児臓器移植と脳死論

(1) 今回の法改正の議論においては「小児臓器移植」、特に小児心臓移植を認めるべきかが最大の焦点であった。

移植のための心臓の摘出は脳死下においてのみ可能であり、旧法では臓器提供について本人の書面による承諾が必要であった(旧6条1項)。小児がレシーピエントであるときには、その体の大きさに適合した心臓でなければならず、ドナーとなる者も小児でなければならない。しかし意思能力がない小児は提供意思を表示することができない。ガイドライン(第1 書面による意思表示ができる年齢等に関する事項)は意思表示可能年齢を「15歳以上」とし、これを受けて「法的脳死判定マニュアル」(18)は15歳未満の小児には脳死判定を行わないものとしている。旧法の下で小児心臓移植が不可能なのは、このような理由からである。

「A案」(19)は、提供者の年齢の如何を問わず、その生前の意思表示がないときには遺族の書面による承諾によって臓器提供を可能な

ものとしようとした。これに対して「B案」(20)は、本人のOpt-Inを要求する旧法の原則を維持し、意思表示可能年齢を12歳に引き下げることによって対応すべきだとした。後に提出された「D案」(21)は、15歳未満の小児からの臓器提供のときにだけ遺族の承諾で足りるとするものであり、A案とD案を折衷しようとしたものであった。「C案」(22)は小児心臓移植の是非については将来の検討に委ねるべきものとし、旧法を基本的に維持すべきだとした。参議院審議の段階で提出された臓器移植法の改正をしないという「E案」(23)も、小児臓器移植を今回は見送るという点ではC案と同様であるが、検討のために「臨時子ども脳死・臓器移植調査会」の設置を提案する。結局A案が成立し、新法となったことは冒頭に見たところである。

新法によって小児臓器移植が可能となったが、いわゆる長期脳死の事例が小児に多いこと、小児の脳が、成人のそれに比して、侵襲に対して抵抗性が強く、脳機能の可逆性も比較的が高いということなど、小児の脳死判定には固有の問題がある(24)。これからは、2000年に作られた竹内一夫=武下浩両教授による「小児脳死判定的基準」(25)を基礎としながら、脳死判定基準の見直しが行われることになる。

(17) 例えば、日本移植学会「市立宇和島病院における病腎移植の予後検討報告」『移植』43巻(2008年)5号364頁参照。これは、日本移植学会のHP(HYPERLINK "http://www.asas.or.jp/jst/"http://www.asas.or.jp/jst/)で見ることができる。

(18) これは、「厚生省厚生科学研究費用特別研究事業「脳死判定手順に関する研究班」平成11年度報告書」であり、厚生労働省のガイドライン(第7 臓器摘出に係る脳死判定に関する事項 1 脳死判定の方法)はこれに依拠して脳死判定を行うべきものとしている。

(19) 臓器の移植に関する法律の一部を改正する法律案(第164回通常国会、中山太郎外5名提出)。

(20) 臓器の移植に関する法律の一部を改正する法律案(第164回通常国会、斉藤鉄夫外3名提出)。これは、採決されることなく廃案になった。

(21) 臓器の移植に関する法律の一部を改正する法律案(第171回通常国会、根本匠外6名提出)。これも採決されることなく廃案になっている。

(22) 前掲注(12)参照。

(23) 子どもに係る脳死及び臓器の移植に関する検討等その他適正な移植医療の確保のための検討及び検証等に関する法律案(第171回通常国会、千葉景子外8名提出)。これも採決されることなく廃案になった。

(24) 武下浩=竹内一夫「小児脳死判定基準の再検討」『厚生労働科学研究特別事業 平成18年度 総括・分担研究報告書』・前掲注(1)25頁参照。

(25) 『厚生省厚生科学研究費特別研究事業「小児における脳死判定基準に関する研究班」小児における脳死判定基準 平成11年度(2000年)』。これは、「修正齢12歳未満」を脳死判定から除外するとともに、初回の脳死判定から2回目の脳死判定が行われるまで「24時間以上」を必要としている。現在の「臓器の移植に関する法律施行規則」(2条2項本文)によると「6時間」であるが、小児についてはこれでは不十分と考えたためである。

(2) 「死者の自己決定権」尊重の観点から、一般的に死体からの臓器の摘出について本人のOpt-Inを要求するということはある。しかし、本人のOpt-In/-Outのいずれも存在しないときには、心臓死体からは遺族のOpt-Inによって腎臓、眼球の摘出が許されるという旧法(附則4条)に反対する人はいないところからは、死体からの臓器の提供は、本人の意思が不明のときには遺族の承諾で可能であるということが認められているという。従って、本人の意思が不明であるときには遺族の書面による承諾によって脳死体からの臓器提供をなすというA案、そして新法は、脳死を心臓死と同じ人の死するものである。他方では、脳死者は生きていることを前提にしながら、本人の事前の承諾と移植医療の目的であることを条件に、殺人(死体損壊ではない)の違法性が阻却されるという「違法阻却論」では、臓器提供に関する本人の積極的承諾を必要とすることになり、A案・新法のような解決方法は認めがたいものである。他人の医療のために必要なときは生きている人の臓器を摘出して死にいたすことも許されるという違法阻却論(ある人の表現によるとterribleな法理論)は、新法によって明確に否定されたのである<sup>(26)</sup>。

## 2 相対的脳死と脳死判定

(1) A案(すなわち新法)6条2項は「脳死した者の身体」とは、脳幹を含む全脳の機能が不可逆的に停止するに至ったと判定された者の身体をいう」とし、旧法の「その身体から移植術に使用されるための臓器が摘出されることとなる者であって」という部分を削除している。そのために、脳死が人の死とされるのは臓器移植の場合に限られるべきであるとして、参議院においてA案を旧法のかたちに修正する案が提出されることになった<sup>(27)</sup>。

だが、A案(新法)も脳死を一律に人の死と断定しているわけではない。

A案は家族の脳死判定拒否権を認めてい

る。これは脳死を人の死と認めたくない人々の感情を尊重したためである。さらにA案は、「臓器の摘出に係る判定は、次の各号のいずれかに該当する場合に限り、行うことができる」とし、臓器提供のときに限って脳死判断を問題にしている。

要するに、A案(新法)も旧法の脳死に関する次のような枠組みを引き継いでいるのである。

- ① 脳死判定されたときに脳死がある。
- ② 臓器提供のときには脳死判定がなされるから、そのときには人の死としての脳死が存在する。
- ③ 臓器提供以外の局面では、脳死判定が行われないから、脳死はない。
- ④ 家族が脳死判定を拒むときには脳死判定が行われないから、人の死は存在しない。

また、A案(新法)は、「死体」ではなく「脳死した者の身体」、「遺族」ではなく「家族」という用語を用いている。これは旧法と同じであり、これも脳死を一律に人の死と見ることにはできないという立場への配慮だと思われる。これは、平成6年4月12日に、初めて国会に提出された臓器移植法案、旧法案が、「死体(脳死体を含む)」「遺族」という表現をしていたのと対照的である。

(2) 脳死は心臓死と同じく、すべての場面で人の死であるとしなければならない。脳死によって相続は開始し(民法882条)、生体はなくなり死体が存在する。殺人罪、傷害致死罪もそれによって完成する。「死」という事実は社会の中で単一の重い意味を持つ出来事である。臓器移植、死体損壊、殺人、相続、それぞれにおいて死が異なるとすることは、目的に従属して人の生死が決定されるところであり、その重みを理解しないものである。

また、脳死判定がなければ脳死がないかのように考えることは、概念とその概念を充た

(26) 松宮孝明・前掲注(2)2頁が、新法でも違法阻却論は可能だとしている。しかし、その違法阻却論は、本人の承諾がなくても殺人の違法性が阻却されるという内容にならざるをえない。それはterrible以上のものである。

(27) この修正案は参議院本会議で否決された。



す事実の判断とを混同したもので不当である(28)。脳死の判定がなくても脳死は存在することは、心臓死の場合と同じである。臓器移植の必要のあるときにしか脳死判定を行わないとしても、そこに脳死がないということではない。また、ガイドライン(第8 死亡時刻に関する事項)が脳死者の死亡時期を、「脳死判定の観察時間経過後の不可逆性の確認時(第2回目の検査終了時)」であるとしているのも、法的な意味での死亡時期ではなく、これは、医師法(19条・20条)の「検案書」に記載すべき死亡時刻に関するものと解しなければならぬ。相続の開始などの「死」の到来時期は、ガイドラインという行政指導によって決められるべきものではないからである。

## V 親族優先提供

### 1 経緯

新法は次のような規定を新設した。同趣旨の規定はB案にもあった。

(親族への優先提供の意思表示)

第6条の2 移植術に使用されるための臓器を死亡した後に提供する意思を書面により表示している者又は表示しようとする者は、その意思の表示に併せて、親族に対し当該臓器を優先的に提供する意思を書面により表示することができる。

このような規定に至った背景は次のようなものである。

2001年7月の、第15例目の脳死臓器提供の事例において、日本臓器移植ネットワークは、厚生労働省の意見を徴したうえで、親族に対して臓器を提供するという提供者の生前の意思表示にそった臓器提供のあっせんを行った。しかし、厚生科学審議会疾病対策部会臓器移植委員会は、事後的に、このような臓器提供を認めるべきではないとした(「臓器提供先に係る本人の生前意思の取扱いについて」

[平成14年7月11日])。ガイドライン(第1書面による意思表示ができる年齢等に関する事項)も改正され、「臓器の提供先を指定する意思が書面により表示されていた場合は、脳死・心臓死の区別や臓器の別にかかわらず、親族に限定する場合も含めて、当面、当該提供先を指定する意思表示を行った者に対する法に基づく脳死判定及びその者からの臓器の摘出は見合わせる」とされた。他方では、臓器移植委員会は、この問題に関しては国会等の場において早急に結論を出すことが望まれるとしていた。新6条の2はこれに応えたものということになる。ここでは、脳死・心臓死の区別はないことに気をつけるべきである。

ここでは詳細を述べることはしないが、筆者は、このような規定は、死体からの臓器移植については、臓器移植ネットワークによる公平な臓器の配分を行うべきだという臓器移植法の基本的理念に反するもので、不当だと思う(29)。しかし、これがこれからの法律である。

### 2 「親族」と「優先提供」の意義

(1) 民法(725条)によると、「6親等内の血族、配偶者、3親等内の姻族」が「親族」である。しかし、A案の提案者は「公平性の確保」の見地から「親子と配偶者」に限定すべきだとしている(30)。しかし、もし新法の「親族」が民法のそれと同じだとするならば、新法がそれに何らの限定も加えていない以上、運用によって限定することは法律に違反することである。新6条の2の「親族」とは民法のそれとは異なる、「親子と配偶者」を意味するという前提でのみ、このような運用も許されるということになる。

(2) これに対して、どのようにしたら「優先」といえるかは、法の合理的な解釈の範囲に委ねられる。A案の提案者は、優先提供を受ける親族は臓器移植ネットワークに事前にレシーピエント登録をしておく必要があるとしている(31)。

(28) 町野朔「日本の臓器移植——出自、現状、将来——」・前掲注(1)100-101頁参照。

(29) 町野朔「臓器移植法改正問題について」・前掲注(1)1917-1918頁。

(30) 第171回衆議院会議録37号(田村憲久厚生労働委員長による中間報告)参照。

レシーピエント選択基準は各臓器について厚生労働省の通知として定められているが<sup>(32)</sup>、血液型、体重、抗体、HLA型などを考慮する「適合条件」と、虚血許容時間、医学的緊急度、待機期間などの「優先順位」とに分けられる。医学的適合性がない場合にまで親族レシーピエントを優先し、移植手術を失敗させることはできないので、「優先順位」の中で考慮することになる。その場合、すべての優先項目の前に「親族」であることを位置づけるか、あるいは、例えば「ABO血液型」と「待機期間」の間に挿入するかなど、また、これは臓器毎に異なるべきかなど、多くの問題がある。

## VI 虐待死した児童からの臓器提供の忌避

### 1 その意義

新法の附則5項は次のようにしている。

#### (検討)

5 政府は、虐待を受けた児童が死亡した場合に当該児童から臓器（臓器の移植に関する法律第5条に規定する臓器をいう。）が提供されることのないよう、移植医療に係る業務に従事する者がその業務に係る児童について虐待が行われた疑いがあるかどうかを確認し、及びその疑いがある場合に適切に対応するための方策に関し検討を加え、その結果に基づいて必要な措置を講ずるものとする。

これは、虐待死させた親の承諾に基づいて死亡した児童から臓器を摘出するということは認めるべきでない、という考え方が発端に

なっているものと思われる<sup>(33)</sup>。これは、本人の提供意思が不明のときには、遺族（家族）の承諾の余地を認めないB案がこのような条項を提案していなかったこと、15歳未満の小児の場合に限って、提供意思が不明のときには家族の同意によって提供を認めるD案は「当該者に対するその家族による虐待が行われた疑いがある」とときには臓器提供を認めないとしていたことからうかがえることである。しかし、もしそうであるのなら虐待を加えた親が承諾者から除外するだけで十分の筈であるが、新法は、およそ「虐待を受けた児童」の死体からの臓器提供を認めるべきではないとしているから、虐待した親以外の遺族が同意したときであっても臓器の提供は認められない。しかし、配偶者間暴力、子による親への暴力などファミリー・バイオレンス一般、さらには殺人、業務上過失致死などの犯罪被害者からの臓器の提供については臓器の提供を認めるべきでないという議論は存在しないのに、どうして児童虐待についてだけこのようにすべきなのかは不明である<sup>(34)</sup>。

そもそも、小児からの臓器提供を認めることにするから、児童虐待の発見に努めなければならないというものではない。児童虐待を発見する態勢が整備されていることが小児からの臓器提供を認める前提であるという論理が成り立たないのと同様、小児臓器移植を認めないならこのような態勢をとらなくてもいいというものでもない。新法が虐待死した児童の問題を小児臓器移植との関連で持ち出したことによって、児童虐待問題の本質が見失われるようなことになってはならない。

以上のように、この附則5項も賢明な立法とは思われないが<sup>(35)</sup>、政府としては「虐待

(31) 第171回国会衆議院厚生労働委員会会議録15号（河野太郎）参照。詳細は明らかにされていないが、上記の第15例目の脳死臓器提供の事例では、提供を受けることになってから初めてレシーピエント登録を行ったといわれている。

(32) 「移植希望者（レシーピエント）選択基準」は、臓器移植ネットワークのHPから見ることができる。  
[http://www.jotnw.or.jp/jotnw/law\\_manual/law6.html](http://www.jotnw.or.jp/jotnw/law_manual/law6.html)

(33) 国会では、虐待死を発見する方法についての提案者からの説明はあったが、本項の意味については、特に問題とされることはなかった。

(34) アメリカでは、殺人、自動車事故、自殺による場合と同様、児童虐待による死亡の場合にも臓器の提供が行われている。その件数についてはUNOS（United Network for Organ Sharing）のHP（<http://www.optn.org/>）で見ることができる。「児童虐待」（child abuse）の範囲、その場合の承諾者についての詳細は明らかでない。

を受けた児童が死亡した場合に当該児童から臓器が提供されることのないよう」にしなければならぬ。

## 2 「児童虐待」と附則5項

(1) 児童虐待防止法(2条)は、「児童虐待」を次のように定義している。

第2条 この法律において、「児童虐待」とは、保護者(親権を行う者、未成年後見人その他の者で、児童を現に監護するものをいう。以下同じ。)がその監護する児童(18歳に満たない者をいう。以下同じ。)について行う次に掲げる行為をいう。

- 一 児童の身体に外傷が生じ、又は生じるおそれのある暴行を加えること。
- 二 児童にわいせつな行為をすること又は児童をしてわいせつな行為をさせること。
- 三 児童の心身の正常な発達を妨げるような著しい減食又は長時間の放置、保護者以外の同居人による前二号又は次号に掲げる行為と同様の行為の放置その他の保護者としての監護を著しく怠ること。
- 四 児童に対する著しい暴言又は著しく拒絶的な対応、児童が同居する家庭における配偶者に対する暴(配偶者(婚姻の届出をしていないが、事実上婚姻関係と同様の事情にある者を含む。)の身体に対する不法な攻撃であって生命又は身体に危害を及ぼすもの及びこれに準ずる心身に有害な影響を及ぼす言動をいう。)その他の児童に著しい心理的外傷を与える言動を行うこと。

附則5項の「虐待を受けた児童」と児童虐待防止法の「児童虐待」との異同が問題となる。

「児童」が18歳未満の者をいうとする点

は、他の法律の児童の定義<sup>(36)</sup>も同様であることから、附則5項においても同じと考えて良いと思われる。要するに「15歳未満の小児」ではないのである。

しかし、同項は虐待を「保護者」によるもの限定していないから、虐待者の範囲がどこまでかは問題である。おそらくは、事実上児童の監護を行っている保護者でない家族に限定すべきであろう。

それ以外の「虐待」の概念は、児童虐待防止法の定義に準じて良いと思われる。

(2) 附則5項の臓器提供の禁止は、児童の死が虐待に起因するものであるときについてである。虐待されていた児童が他の病気で死亡したときには、本項には当たらない。虐待がネグレクトの類型(児童虐待防止法2条2号)で行われたときには、このような因果関係が問題になることが多いと思われる。

児童虐待行為は暴行、傷害、保護責任者遺棄などの犯罪であるから、児童が虐待によって死亡した場合にはそれは「異状死」であり<sup>(37)</sup>、そのことを知った医師は24時間以内に警察に届けなければならず、その懈怠には罰則がある(医師法21条・33条の2)。届け出を受けた警察は検視(刑訴法229条1項)などの捜査を開始し、それが終了するまで臓器の摘出を行うことはできない(7条)。虐待死であることが明らかになったときには、捜査の終了後も臓器の提供を許さないのが新法附則5項の趣旨であろう。

このように見るなら、同項のいう「児童について虐待が行われた疑いがあるかどうかを確認し、及びその疑いがある場合に適切に対応するための方策」とは、異状死を看過しないようにする措置にほかならないことになる。自分の子どもを失った親の心情に配慮しながら、現場でどのような措置が可能かは、現場にいない我々には分からないことがある。

(まちの・さく)

(35) 町野朔「臓器移植法改正問題について」・前掲注(1)1916-1917頁。

(36) 児童福祉法4条1項、児童買春等処罰法2条1項、児童権利条約1条、など。

(37) 最高裁判例(最判平成16年4月13日刑集58巻4号247頁)は「異状死体」は「人の死亡を伴う重い犯罪にかかわる可能性があるもの」であるとしている。

## 霊長類を用いた臓器移植学的研究

場集田 寿

順天堂大学免疫学

### Overview of the studies of organ transplantation in non-human primates

Hisashi Bashuda

Department of Immunology, School of Medicine, Juntendo University

Transplantation tolerance is defined as a state in which the immune system, in the absence of ongoing exogenous immunosuppression, does not mount a pathological response against specific antigen, while responses to other antigens are maintained. In organ transplantation, various kinds of tolerance, such as clonal deletion, clonal anergy, clonal ignorance, or immunosuppression, are advocated. Although the tolerance induction in solid organ is relatively easy in mice, it is very difficult in large animal models, including non-human primates (NPH). Even in the most successful tolerance induction strategies in NPH, only 50% of the recipients are survived indefinitely after organ transplantation. This article provides an overview of the NPH models commonly used to test immunomodulatory organ transplant protocols for induction of the tolerance.

#### 1. はじめに

移植免疫の分野における免疫学的寛容とは、宿主固有の免疫機能は保持された条件下で免疫抑制剤なしにアログラフトが生着している状態を指す。臓器移植の歴史は意外にも古く、20世紀初頭にUllmanがイヌを用いて腎臓移植を初めて成功させたのが最初とされる。今の常識から考えると臓器移植後に移植片拒絶反応が起こりうるのは当然であるが、もちろん当時は移植後いったん生着した臓器に1週間目頃より拒絶反応が起こる理由などは分かるはずもなかったかもしれない。その

後、移植片拒絶は免疫反応が主役であることが判明し、その反応を制御する薬剤の開発が行われてきた。腎臓をはじめとする臓器移植が本格化した頃は免疫抑制剤に有用なものがなかったため移植臓器の生着率は悪く、移植医療の発展を妨げていた。1970年代に入り、サイクロスポリンが開発され、その強力な免疫抑制効果が確かめられると移植医療は一変し、1980年代より腎臓をはじめとする臓器移植は飛躍的に増えていった。免疫抑制剤は一生涯服用する必要があるため、当然その副作用も多岐に及ぶ。よって免疫学的寛容状態を作り出すことが求められている。ドナー特異的免疫寛容を誘導することは移植免疫学の聖杯Holy Grailであり、この項では霊長類を用いて行っている寛容誘導の研究の現況を概略する。

#### 【キーワード】

Tolerance, Transplantation,  
Regulatory T cells, Non-human primates

表1 トレランスの分類

Central tolerance (中枢性寛容)

Clonal deletion (クローン除去)

Peripheral tolerance (末梢性寛容)

Clonal ignorance (クローン無視)

Clonal anergy (クローン麻痺)

Immunosuppression (免疫抑制)

## 2. 免疫学的寛容の維持機序とマウスを用いての実験の意義

現在考えられている寛容の維持機序として表1に示すものが挙げられる。大きく分けて、T細胞が分化してゆく途中で寛容を獲得するものをcentral tolerance, 移植されたアロ抗原を認識する細胞は体内に存在するが何らかの機序によりその機能が不活化されている状態をperipheral toleranceと称する。Central toleranceは体内にアロ抗原を認識する細胞自体がないもの、すなわちclonal deletionとも称される機序に代表される。元来、自己抗原に反応するT細胞は存在するが、それらは胸腺内で成熟する段階で排除されてゆくと考えられている。それと同じようにアロ反応性T細胞を何らかの方法で除去(deletion)できれば移植された臓器は個体内で生着しうる。一方、何らかの機序で除去を免れた自己反応性クローンは末梢でのT細胞の不活性化によって免疫寛容が維持されると考えられている。臓器移植の主役はT細胞であるが、その拒絶反応に関わるプロセスとして移植された臓器を非自己と認識することが必要である。通常T細胞上のT細胞受容体(TCR)とCD3複合体がグラフトの主要組織適合抗原(MHC)クラスI,あるいはクラスII抗原を認識する。その際にTCRから直接入るシグナルの他に副刺激が必要であり<sup>1)</sup>,この副刺激シグナルを伝達するにはT細胞上のCD28と抗原提示細胞上のB7の相互作用が必要とされる。興味あることに、

抗原認識が行われる際に副刺激伝達分子に対する抗体を用いるとT細胞はその抗原に対して増殖できず、結果として一種の免疫寛容状態(クローン麻痺)に陥る<sup>2)</sup>と考えられている。免疫学的無視(ignorance)はLakkisにより提唱された概念<sup>3)</sup>である。二次リンパ組織が欠如したトランスジェニックマウスから脾臓を摘出し、それをレシピエントにすると移植された心臓は永久的に生着する。しかし、この系であらかじめアロ抗原で刺激したwild typeのリンパ球を移入すると移植心は拒絶されるという。一方、TCR $\beta/\delta$ ノックアウトマウスはアロ抗原を拒絶できないが、このマウスに(先述した)二次リンパ組織が欠如したマウスのリンパ球を移入するとアロ抗原は普通に拒絶される。すなわち、二次リンパ組織が欠如したマウスにはアロ抗原に反応しうるリンパ球が存在するにもかかわらず、抗原提示を受ける場所(リンパ節ないし脾臓)がないために移植された心臓が無視され、結果的に生着している状態になっている。この状態をクローン無視と称する。さて、抗原認識の際に副刺激を阻害するとそのT細胞は認識した抗原に対して「麻痺」状態に陥ると述べたが、この麻痺細胞は最近移植された抗原に対する拒絶反応を直接抑制することが判明してきた。マウスを用いての移植ではこの免疫抑制細胞がグラフトの生着を延長させると報告<sup>4,5)</sup>され、寛容を誘導する一つの機序として注目されている。

移植免疫の分野においてマウスは新しく開発される薬剤や免疫抑制の手法のスクリーニングとし

表2 霊長類におけるトレランスの誘導法と結果

トレランス誘導法	結果 (1年以上生存割合など)	処置に要した期間	文献
(A) T cell costimulation blockade			
Anti-CD40L (5C8)	33% (9例中3例)*1	5ヶ月	7
Anti-CD40 (Chi220)	0%、最長70日	14日	10
LEA29Y	0%、最長134日	70日	11
CTLA4-Ig + anti-CD40L	0%? 150日以上生存中	28日	6
LEA29Y + anti-CD40	0%、最長237日	6ヶ月	13
Anti-CD40L+rapamycin+DST*2	60% (5例中3例)	3ヶ月	14
(B) Mixed hematopoietic chimerism	38% (13例中5例)	28日	16
(C) T-cell depletion *3	66% (6例中4例) *4	1日	18
(D) Regulatory T cell	50% (6例中3例)	13日	23

\*1 9例中8例は報告時73-206日で生存中

\*2 DST (donor specific transfusion)

\*3 CD3-specific immunotoxin (FN18-CRM9)

\*4 6例中5例は報告時258-788日で生存中

て重要である。マウスの皮膚あるいは臓器移植でグラフトの生着延長効果が確認できなかったものがヒトに応用されるはずもない。本来生体に備わっている種々の免疫反応を単純化したマウスを作り出すことにより、マウスは免疫学的寛容の導入・維持機序の解明にも役立っている。例えば一世代前の教科書には suppressor T cell は CD8 分子を有すると書かれていた。しかし、最近では CD4 分子を有する T 細胞の一部に免疫反応を抑制するものがあることが常識になっており、これもマウスの実験から判明した、MHC の全く異なるマウス間での寛容誘導は困難とされてきたが、15年ほど前から MHC 不一致マウス間での臓器移植の系で比較的容易に免疫寛容が誘導されるようになり、ヒトへの応用の可能性も一気に高まった。さて、それらの薬剤がヒトへ応用できるかどうかを模索する次のステップとして、大型動物であるサルが一般的に用いられている。表2にまとめた種々の手法を用いるとマウスでは免疫学的寛容を誘導可能であるが、サルで実験すると寛容を誘導することは非常に難しいことが分かる。現時点で

は移植後わずかな期間の処置により免疫寛容を誘導することは不可能であり、数週間ないし数ヶ月をかけてホストを“教育”してゆく必要がある。

### 3. NPHにおける寛容誘導

NPH (Non-human primates) における寛容誘導の報告はここ10年位の間に徐々に散見されるようになった。Central tolerance を誘導するものではなく、主として peripheral tolerance を誘導するもので、大別すると (A) T-cell costimulation blockade, (B) mixed chimerism induction, (C) T-cell depletion, (D) tolerance induction through regulatory T-cells の4つの方法がある。

A. 副刺激伝導シグナルを抗体で阻害する方法には CD40-CD154 (CD40L) に対する抗体を用いるものと CD28 経路を CTLA4-Ig もしくは CD80/CD86 に対する抗体で阻害するものがある。抗 CD40L 抗体を用いた実験で、Kirk はこの抗体と CTLA4-Ig を用いて移植腎が長期間生着したこと<sup>6)</sup>、その後、抗 CD40L 抗体投与のみでも一年以上生存したサルがいることを報告し、臨床応

用が期待された<sup>7)</sup>。しかし、CD40Lは血小板にも発現しており、投与すると血栓症を合併することが報告<sup>8)</sup>され臨床応用には至っていないが、ヘパリンやアスピリンを併用することにより血栓症は防止可能であるとされる。CD40に対する抗体ではch5D12<sup>9)</sup>とChi220<sup>10)</sup>が用いられている。しかし、両者ともにグラフトの生着を延長させるが、寛容誘導には至っていない。Belatacept(LEA29Y)はsoluble recombinant immunoglobulin fusion proteinであるCTLA4-Ig (abatacept)の誘導体であり、抗原提示細胞上のCD80/CD86に結合し、いわゆるcostimulationを選択的に阻害する。しかもabataceptよりCD80, CD86に対するavidityが強く、in vitroでT細胞の活性化を抑制する作用はabataceptの10倍ともされている。Larsenら<sup>11)</sup>はbelataceptを移植手術中、その後移植後4, 14, 28, 42, 56, 70日目に10~20mg/kg用いた。その結果、38~134日の生存を確認しているが、残念なことにすべて拒絶反応で失っている。しかし、ミコフェノールとステロイドを併用することで、生存はさらに延長し、5例中2例は200日以上生存している。この薬剤はすでにヒトに対して応用され、Vincentiら<sup>12)</sup>はbelatacept10 mg/kgを移植後1, 5, 15日目とその後2週間毎に85日目まで、さらに半年後まで月に1回、7-12ヶ月目は5 mg/kgの量で4ないし8週ごとに投与するというプロトコルを作成した。ただし、belataceptを単独で使用した訳ではなく、移植初期にはbasiliximal, mycophenolate mofetil, methylprednisoloneなども併用している。観察期間中に死亡やグラフトの機能が廃絶した被検者の発生率は5%で、シクロスポリンとbasiliximal, mycophenolate mofetil, methylprednisoloneを併用した群の発生率8%に比較しても大差はない。シクロスポリンの副作用としてよく見られる高血圧症や高脂血症の発症率も両群間でほぼ差はないか、わずかにbelatacept投与群で低い傾向にあったという。belatacept群が勝っていたのは糸球体濾過率が高く保たれていたことと慢性のグラフト腎症の発症率が低かったことで、costimulator blockade

を用い、ヒトの臓器移植を対象とした研究では優れた結果が出ている。CD28経路をCTLA-4Igで阻害し、CD40/CD154経路をCD154抗体で同時に阻害しても寛容誘導には至らないが、belataceptもしくはCD86抗体とCD40抗体を併用すると4例中2例で長期生着が得られている<sup>13)</sup>。またCD154抗体としてIDEC-131とラパマイシン、そしてDST (donor specific transfusion)を組み合わせると6例中3例で免疫寛容が得られたとの報告<sup>14)</sup>があり、ヒトへの応用が期待される。それによるとIDEC-131を20mg/kgの量で移植後-1, 0, 3, 7日目、その後8週目まで週に1回投与、シロリムスは1mg/kgを移植当日から3ヶ月間1mg/kgの量で連日投与する。またDSTとしてドナーの血液を移植前日に7ml/kg輸血するというプログラムである(図1)。CD154抗体単独では移植臓器の血管内膜肥厚など慢性拒絶反応を抑制できない<sup>15)</sup>が、本プロトコルによるとアロ抗体が形成されないため、長期生存しているサルにおいても移植腎の血管内膜には肥厚所見は観察されていない。この方法ではCD154経路をシロリムスと共に阻害するとactivation-induced cell death (AICD)によりアロ反応性細胞が減少するために寛容になると結論づけている。

B. mixed chimerismを誘導するにはホストのリンパ球を減らす処置を行った後にドナーの骨髄細胞を移入することで、この後に臓器を移植すると高い確率で寛容が誘導されるという<sup>16)</sup>。しかしキメリズムが出現するのは一過性であり、キメリズムが消失した後も寛容が維持される理由はよく分かっていない。多発性骨髄腫に腎不全が合併したような特殊なケースでは有用であろう。

C. T-cell depletionとは文字通りT細胞を何らかの方法で除去しようとする方法である。移植後免疫反応がピークとなる期間にレシピエントのT細胞を極力へらし、虚血再灌流障害を軽減せしめ、かつ細胞性免疫反応を阻害する。サルを用いた実験では抗CD3イムノトキシンを用いたものが最も効果的である。FN18・CRM9を移植前7日または移植当日に投与すると、投与後12-48時間後に

**IDEC-131 (anti-CD154 mAb)**

20 mg/kg \*\* \* \* \* \* \* \* \* \*

**Donor specific transfusion (Whole donor blood, 7 ml/kg)**

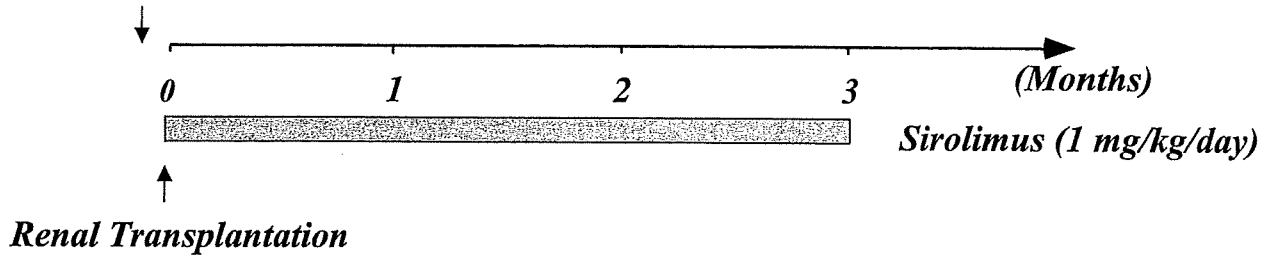


図1 Prestonらのプロトコール

移植前日にドナーの全血を輸血する。抗CD154抗体であるIDEC-131を20mg/kgの量で移植前日、当日、3日後、7日後、その後週に1回ずつ8週目まで投与する。シロリムスを1mg/kgの量で移植日から3ヶ月間投与する。

CD3陽性T細胞の数は投与前の1%以下に減少するとされ、結果的に1年以上グラフトが生着する確率も60%以上であった。しかし、寛容を誘導するのは難しいとされ、特に慢性拒絶反応のコントロールが問題になっている<sup>17)</sup>。その他、現在新たに注目されているものとしてAlemtuzumab (Campath-1H) が挙げられる。これは既にヒトに対して応用されているので、その詳細を記述する。AlemtuzumabはTリンパ球、Bリンパ球、単球、マクロファージ、好酸球などに発現しているCD52に対する抗体である。ヒトの補体の存在下にリンパ球を溶解させる抗体として開発され、当初はrat IgMタイプのもの (Campath-1M) であった。その後、IgG2bタイプのものになり、更にラット抗体をヒト化型したもの (Campath-1H) が用いられるようになった。CD52はリンパ球の表面に多く発現している抗原の一つであり、1ないし2回の投与で非常に長い期間リンパ球減少をもたらす。例えば、40mgを腎臓移植の患者に2日間投与しただけでCD4リンパ球やCD8リンパ球は3年以上も有意に減少するという。Calneらにより1998年に13人の腎臓移植患者に使用されたのが最初である<sup>18)</sup>。Campathは導入期に用いられたのみで、その後維持療法としてごく少量のシクロスポリンを使用しているが、全例で一年間グラフトが生着したという。その後症例を増やして検

討しているが、Campathプラス少量のシクロスポリン使用群と3者併用 (シクロスポリン、アザチオプリン、ステロイド) の間には患者生存率、グラフト生着率など大差はなく、シクロスポリンの副作用を減らすという目的では効果が得られている。Morrisらの総説<sup>19)</sup>によるとCampath投与後にいわゆるregulatory T細胞が増えているとされている。Campathはthymoglobulinや抗IL-2受容体抗体よりもリンパ球数を減らすという点では効力は強く、何かの方法と組み合わせることにより有効な結果が得られる可能性もある。

D. マウスやラットを用いて免疫寛容を誘導した状態で、その寛容状態にある個体から種々の細胞を取りだし、別の個体に移入し、さらに臓器を移植するという実験系がある。この系で寛容が成立するといわゆる「免疫抑制細胞」の存在を考えることは移植免疫の分野では当然のように考えられてきたが、その細胞がどのような表面マーカーを有し、どのような機序で免疫抑制を行うかは分からず、免疫学の分野ではその存在すら疑問視される時代もあった。Hallはラットを用いた系でCD4+CD25+細胞が免疫抑制機能を有するのではないかと提唱している<sup>20)</sup>。SakaguchiらはCD25分子を有するCD4陽性T細胞の存在に注目し、同細胞を除去すると移植した皮膚の生着が延長すること<sup>21)</sup>を報告し、移植片拒絶反応の抑制に



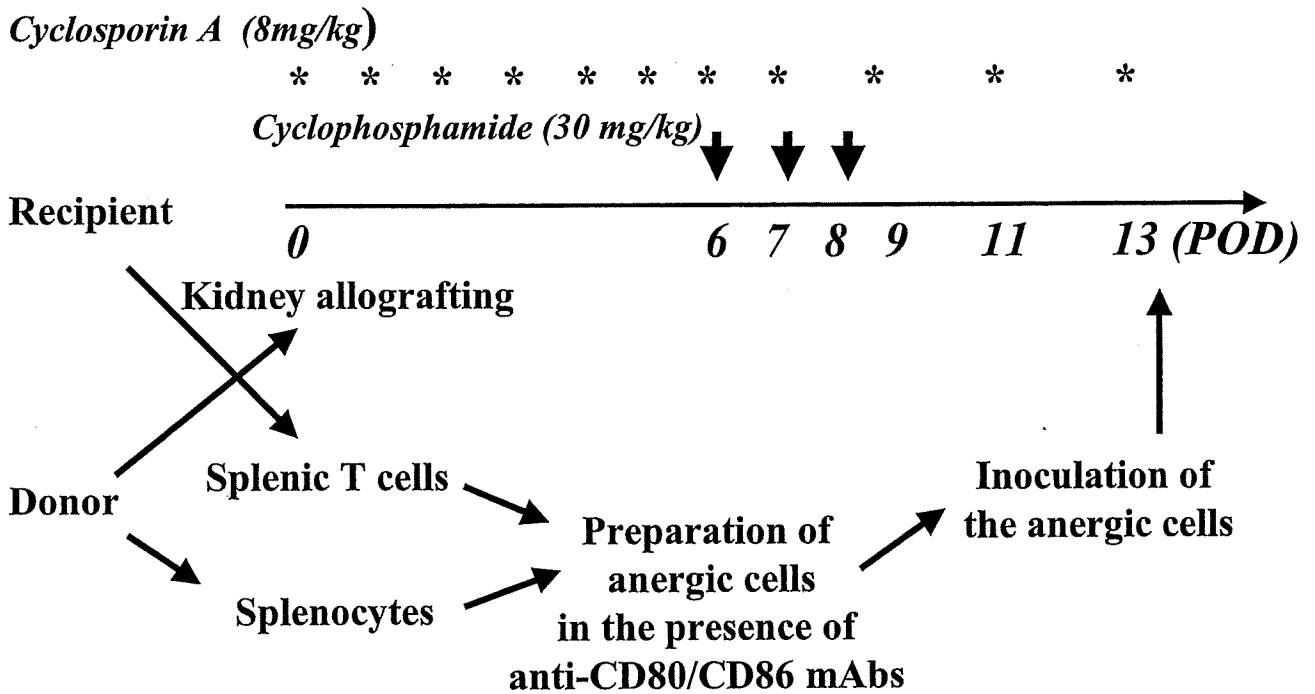


図2 我々の実験のプロトコール

ドナーから腎臓の摘出、レシピエントの腎臓移植に先立ち、双方から脾臓を摘出し、脾細胞を取り出す。さらにレシピエントの脾細胞からT細胞を得、ドナー脾細胞と共に13日間培養する。この培養液中に抗CD80/CD86抗体を添加する。一方、レシピエントは移植後6、7、8日目にシクロフォスファミド30mg/kgを投与、また移植当日から連続一週間、その後9、11、13日目にシクロスポリン8mg/kgを投与する。移植後13日目に培養した細胞をレシピエントに戻し、その後は一切の免疫抑制療法を中止する。

CD4+CD25+細胞が関与するのではないかと考えた。さて、種々の方法でいわゆる「アナジー」にした細胞は免疫抑制細胞としての機能を発揮すると考えられている<sup>4,5)</sup>。Guinannはヒトの骨髄移植の系でレシピエントの細胞とドナーの細胞を二日間混合培養し、その中にCTLA4-Igを添加して得られた細胞をレシピエントに戻してやると骨髄移植後のGVHDを制御できると報告している<sup>22)</sup>。我々は培養条件を変え、腎臓移植の系で実験を行った<sup>23)</sup>。そのプロトコールを図2に示す。すなわち、MHCの異なる二頭のアカゲサルを用いてドナー/レシピエントとし、レシピエントには両腎臓を摘出した後にドナーの片腎を移植した。手術の際にドナー、レシピエント双方から脾臓を摘出し、レシピエントの脾臓からT細胞を取り出し、ドナーの(抗原提示細胞を含む)脾細胞と混合培養した。その際に抗CD80/CD86抗体を添加し、13日間混合培養した。その間、レシピエントには

8 mg/kgのサイクロスポリンを移植後7日間は連日、その後術後9、11、13日目に投与し、またT細胞を極力減らす目的でシクロフォスファミドを3日間投与した。そして移植後13日目に培養した細胞をレシピエントに戻し、細胞移入後はすべての免疫抑制剤を中止し、実験群の生存日数をもってプロトコールの有用性を検証した。移植後は血清クレアチニンレベルをモニターし、移植片拒絶反応の程度を推測した。6例の腎臓移植を行ったが、明らかな拒絶反応で失ったものは1例のみで、3例が1年以上生存した。培養細胞を移入しないコントロール群ではすべて移植後1ヶ月以内に死亡しているため、移入した培養細胞に移植免疫を抑制する効果があったと考えられた。長期生存しているレシピエントに自己、ドナー、全く別のサルの皮膚を移植すると、自己とドナーの皮膚は生着するのに対しthird-party(全く別の個体)の皮膚は拒絶される。すなわち、抗原特異的

な免疫抑制状態が得られたことが裏付けられた。先述したCD4+CD25+細胞については培養前後で比較すると、培養後でCD4+CD25+細胞割合は増えており、この細胞群においてはCTLA4発現も増強していた。CD4+ T細胞はcostimulatory pathwayを阻害された状況でアロ抗原と共に培養すると免疫抑制作用が出現するが、その抑制効果はあらかじめCD4+CD25+細胞を除去すると弱まる<sup>24)</sup>とされ、CD4+CD25+細胞が免疫抑制細胞とされる所以である。もちろんCD4+CD25+細胞は均一な機能を有する細胞集団ではなく、元来CD25陰性の細胞が抗原刺激を受けた後で、CD25陽性になったものは麻痺細胞とはならないと考えられている<sup>25)</sup>。実験のコントロールとして、培養細胞からCD4+CD25+細胞を除去した後に移植を実施してはいないので、同細胞群が寛容誘導に重要な役割を演じているかどうかは不明なままである。

われわれの実験系にはいくつかのポイントがある。臓器移植後レシピエントの体内で起こっている免疫反応を体外で再現したこと、その培養の際に副刺激伝達シグナルを抗体で阻害したこと、細胞培養の期間は既存の免疫抑制剤を利用したこと、サイクロフォスマイド投与により免疫抑制細胞移入時にT細胞を減らしたことであろう。臓器移植に際しては免疫拒絶に関与する反応と、その拒絶反応を(逆に)抑制する細胞が共に出現するのかもしれない。そのバランスがどちらに傾くかで臓器が拒絶されるか生着するかが決定されるとも考えられる。我々の実験系では移植後のレシピエントのアロ反応性細胞はサイクロフォスマイドでかなり減らしている。その状況下、(培養した結果)免疫抑制細胞が非常に多い集団を移入することにより、レシピエント体内では免疫抑制細胞が優位な状態になり、これが移植片の生着延長につながったと結論づけた。

Koshiba, Sakaguchiらは生体肝移植後に免疫抑制剤を離脱できた患者の血液を解析し、CD4+CD25+細胞のある特定の分画が増えていることに注目している。セルソーティング法により

その細胞を取り出し、生体外で移植抗原と共に培養し増やしたものを生体内に戻すストラテジーを検討しているが、トランスを誘導する手段として今後注目されよう<sup>26)</sup>。

#### 4. 最後に

霊長類を用いての実験ではないが、ブタを用いて開発されている研究もある。YamadaらはGalT-ノックアウトブタをドナー、ヒヒをレシピエントとする系において腎臓と同時に胸腺を移植して長期生着例を報告<sup>27)</sup>した。レシピエントには胸腺摘出、脾臓摘出を施し、抗CD154抗体・ミコフェノール・ステロイドなどを投与するが、これらの薬剤も移植後30日目からは徐々に減らしてゆく。胸腺を移植しない群は移植後30日位で拒絶反応にて失っているが、胸腺を同時に移植した群では60日以上生きるものもある。

霊長類をモデルにした実験のまとめをKirk<sup>28)</sup>とKean<sup>29)</sup>が詳細に報告しており、そちらを参考にするとよりよく理解できるかもしれない。Keanは50%の確率で寛容を誘導することがやっと実現できたと述べており、寛容誘導がいかに難しいかが想像できよう。霊長類を用いての研究では移植手術を行う施設も限られているし、研究費用も膨大であり、制約が多い。しかし、ヒトへの応用を考えれば必ず通らなければならない道であるので、寛容を誘導する新しい薬剤や手段を開発したら是非ともチャレンジしていただきたいものである。今後の研究の進展を楽しみにしている。

#### 参考文献

- 1) Mueller D, Schwartz R. Clonal expansion versus functional clonal inactivation: A costimulatory signaling pathway determines the outcome of T cell antigen receptor occupancy. *Ann Rev Immunol* 1989; 7: 445-492.
- 2) DeSilva DR, Urdahl KB, Jenkins MK. Clonal anergy is induced in vitro by T cell receptor occupancy in the absence of proliferation. *J. Immunol.* 1991; 147: 3261-3267.

- 3) Lakkis FG, Arakelov A, Konieczny BT, Inoue Y. Immunologic 'ignorance' of vascularized organ transplants in the absence of secondary lymphoid tissue. *Nat. Med.* 2000 ; 6 : 686-688.
- 4) Chai JG, Bartok I, Chandler O, et al. Anergic T cells act as suppressor cells *in vitro* and *in vivo*. *Eur. J. Immunol.* 1999 ; 29 : 686-692
- 5) Luo Z-J, Gotoh M, Grochowicki T, et al. Anergic T cells generated *in vitro* suppress rejection response to islet allografts. *Transplantation* 2000 ; 69 : 2144-2148
- 6) Kirk AD, Harlan DM, Armstrong NN, et al. CTLA4-Ig and anti-CD40 ligand prevent renal allograft rejection in primates. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* 1997 ; 94 : 8789-8794
- 7) Kirk AD, Burkly LC, Batty DS, et al. Treatment with humanized monoclonal antibody against CD154 prevents acute renal allograft rejection in nonhuman primates. *Nat. Med.* 1999 ; 5 : 686-693
- 8) Kawai T, Andrews D, Colvin PB, Sachs D, Cosimi AB. Thromboembolic complications after treatment with monoclonal antibody against CD40 ligand. *Nat. Med.* 2000 ; 6 : 114.
- 9) Haanstra KG, Sick EA, Ringers J, et al. Costimulation blockade followed by a 12-week period of cyclosporine A facilitates prolonged drug-free survival of rhesus monkey kidney allografts. *Transplantation* 2005 ; 79 : 1623-1627.
- 10) Pearson TC, Trambley J, Odom K, et al. Anti-CD40 therapy extends renal allograft survival in rhesus macaques. *Transplantation* 2002 ; 74 : 933-940.
- 11) Larsen CP, Pearson TC, Adams AB, et al. Rational development of LEA29Y (belatacept), a high-affinity variant of CTLA4-Ig with potent immunosuppressive properties. *A. J. Transplantation* 2005 ; 5 : 443-453.
- 12) Vincenti F, Larsen C, Durrbach A, et al. Costimulation blockade with belatacept in renal transplantation. *New Eng. J. Med.* 2005 ; 353 : 770-781.
- 13) Adams AB, Shirasugi N, Jones TR, et al. Development of a chimeric anti-CD40 monoclonal antibody that synergizes with LEA29Y to prolong islet allograft survival. *J. Immunol.* 2005 ; 174 : 542-550.
- 14) Preston EH, Xu H, Dhanireddy KK, et al. IDEC-131 (Anti-CD154) , Sirolimus, and Donor-Specific Transfusion Facilitate Operational Tolerance in Non-Human Primates. *Am. J. Transplantation* 2005 ; 5 : 1032-1041.
- 15) Xu H, Tadaki DK, Elster EA, et al. Humanized anti-CD154 antibody therapy for the treatment of allograft rejection in nonhuman primates. *Transplantation* 2002 ; 74 : 940-943.
- 16) Kawai T, Poncelet A, Sachs D, et al. Long-term outcome and alloantibody production in a non-myeloablative regimen for induction of renal allograft tolerance. *Transplantation* 1999 ; 68 : 1767-1775.
- 17) Armstrong N, Buckley P, Oberley T, et al. Analysis of primate renal allografts after T-cell depletion with anti-CD3-CRM9. *Transplantation* 1998 ; 66 : 5-13.
- 18) Calne R, Friend P, Moffatt S. Prope tolerance, perioperative Campath 1H, and low-dose cyclosporin monotherapy in renal allograft recipients. *Lancet* 1998 ; 351 : 1701-1705.
- 19) Morris PJ, Russell NK. Alemtuzumab (Campath-1H) : A systematic review in organ transplantation. *Transplantation* 2006 ; 81 : 1361-1367.
- 20) Hall BM, pearce NW, Gurley KE, Dorsch SE. Specific unresponsiveness in rats with prolonged cardiac allograft survival after treat-

- ment with cyclosporin. *J. Exp. Med.* 1990 ; 171 : 141-157.
- 21) Sakaguchi S, Sakaguchi N, Asano M, Itoh M, Toda M. Immunologic self-tolerance maintained by activated T cells expressing IL-2 receptor  $\alpha$ -chains (CD25). *J. Immunol.* 1995 ; 155 : 1151-1164.
- 22) Guinan EC, Boussiotis VA, Neuberg D, et al. Transplantation of anergic histoincompatible bone marrow allografts. *N. Engl. J. Med.* 1999 ; 340 : 1704-1714
- 23) Bashuda H, Kimikawa M, Seino K, et al. Renal allograft rejection is prevented by adoptive transfer of anergic T cells in nonhuman primates. *J. Clinical Investigation* 2005 ; 115 : 1896-1902.
- 24) Taylor PA, Noelle RJ, Blazar BR. CD4+CD25+ Immune Regulatory Cells Are Required for Induction of Tolerance to Alloantigen via Costimulatory Blockade. *J. Exp. Med.* 2001 ; 193 : 1311-1316
- 25) Levings MK, Sangregorio R, Roncarolo M-G. Human CD25+CD4+T Regulatory Cells Suppress Naive and Memory T Cell Proliferation and Can Be Expanded In Vitro without Loss of Function. *J. Exp. Med.* 2001 ; 193 : 1295-1301.
- 26) 小柴貴明. 第41回日本移植学会抄録 41thJST 2005 ; 41 : 190
- 27) Yamada K, Tazawa K, Shimizu A, et al. Marked prolongation of porcine renal xenograft survival in baboons through the use of  $\alpha$ 1,3-galactosyltransferase gene-knock-out donors and the cotransplantation of vascularized thymic tissue. *Nature Medicine* 2005 ; 11 : 32-34.
- 28) Kirk AD. Crossing the bridge : large animal models in translational transplantation research. *Immunological reviews* 2003 ; 196 : 176-196.
- 29) Kean LS, S.Gangappa, T.C.Pearson, C.P.Larsen. Transplant Tolerance in Non-Human Primates : Progress, Current Challenges and Unmet Needs. *Am. J. Transplantation* 2006 ; 6 : 884-893.