



バンク特集の企画に寄せて

東京医科歯科大学難治疾患研究所 木村 彰方

KAMON 読者の多くは、実務としてあるいは研究として、HLA に関わっていらっしゃると思う。医療においても研究においても HLA には興味が尽きないが、医療における HLA の最大の意義は移植医療における重要性である。特に骨髄移植や臍帯血移植などの造血幹細胞移植や腎臓移植などの臓器移植では、HLA 型の一致度と拒絶反応の頻度や程度などの臨床予後とが関連することは良く知られた事実であり、このことから骨髄バンク、臍帯血バンクなどのバンク機構や、臓器移植ネットワークなどの移植関連ネットワーク機構が確立され、移植医療における非血縁者間のドナーとレシピエントの橋渡しをしている。KAMON 読者は多かれ少なかれ、これらの機構に直接あるいは間接的に関わっているか、少なくとも一般の方々よりは、これらの機構になじみが深いであろう。

移植医療に関連するバンク機構にはこれら以外にも多数の機構が存在し、またそれぞれが精力的な活動を行っている。私は HLA に関連する世界にいながらも、わが国においてそれぞれのバンク機構がいかなる経緯で設立され、いかなる活動を行い、そして今後いかなる発展を遂げようとしているのかを不勉強で知らなかった。そこで KAMON 編集部で協議し、「知っているようで知らない」バンクについての特集を企画することとした。

今号の企画では、(1)最も早くから活動しているアイバンクについて、その設立経緯と活動の現況 (東京歯科大学市川総合病院 角膜センターアイバンク コーディネーター 浅水健志先生)、(2)アイバンクの今後の方向性 (東京歯科大学眼科 教授 坪田一男先生)、(3)アイバンクから組織バンク全般にわたる活動 (東京歯科大学市川総合病院 角膜センターアイバンク センター長 篠崎尚史先生)、(4)骨バンクの設立経緯と活動現況 (はちや整形外科病院 院長 峰谷裕道先生、愛知骨軟部組織移植振興財団事務局長 酒井孝先生)、(5)現在設立進行中の睨島バンク (国立佐倉病院 外科医長 剣持敬先生)について、それぞれのバンク機構で精力的な活動をされている先生方に寄稿して頂いたり、あるいは取材に伺わせて頂いた。超多忙な先生方が KAMON のバンク特集の趣旨に賛同され、快く貴重な時間を割いて下さった。

それぞれのバンクに寄せる諸先生方の情熱と使命感の一端に触れさせて戴けたことに感謝しつつ、KAMON 読者の皆様にバンク特集をお届けする。



第一部 アイバンク

第一章 アイバンクの現状

東京歯科大学市川総合病院 角膜センター・アイバンク

浅水 健志

1. アイバンクとは

死後、眼球の提供を受け、安全性の確認をした上で、角膜・強膜を必要としている患者さんに公平にあっせんをする公的機関のことである。

その活動は以下の三原則に基づいて行われており、啓発活動、献眼登録、眼球の摘出、ドナーの血清および眼球の検査、角膜・強膜の保存、移植希望患者の登録、あっせん、記録など多岐にわたる。厚生労働大臣の「眼球あっせん業」という許可により運営を許され各都道府県に少なくとも1行は設立されており、全国で52行が活動している。

アイバンクの三原則

- ・ 十分なドナーを獲得する
- ・ 安全な角膜を供給する
- ・ 公平、公正に分配する

2. 角膜移植とアイバンクの歴史

1789年フランスのペリエ・ド・ケンシーがガラスを使って試みたのが初めといわれている。その後各国で、動物の角膜やプラスチックなどの人工角膜を使って多くの実験と研究が行われたがなかなかうまく行かず、1928年ソ連のオデッサ大学教授フィラトフが初めて人の死体からの角膜を移植することに成功した。

フィラトフの成功で、人には人の角膜を移植することが極めて有効であることは証明された。しかしながら、現実の問題として、人の角膜はなかなか得難いということがあった。

日本では1949年（昭和24年）11月、岩手医科大学眼科教授であった今泉亀撤氏が、当時死体からの角膜を用いることは刑法第190条の死体損壊罪に抵触することも承知の上で、密かに第一例目を成功させた。今泉氏はその後も、1956年（昭和31年）までの8年間で、後に公表されたものだけで十数例の角膜移植を施行し、そして、昭和31年には厚生省の許可なしに非公式の岩手医大「眼の銀行」を発足させた。そこでの登録者が昭和32年に亡

くなり、献眼したため移植をしたが、それが一部の新聞記者に漏れ「角膜移植法立法化前の手術—刑法第190条にふれるか」という見出しとともに明るみに出ることとなった。結果、世論を喚起することとなり様々な議論の末に、昭和33年4月「角膜移植に関する法律」が成立した。当時の最高検察庁は、今泉氏の行為は法的には問題はあるとしても、社会性に富んだ正当医務行為及び目的内容からして、医師として全く崇高な行為であるから道徳的、人道的に見て犯罪の成立を認められないとの正式見解を表明した。

この流れを受けて、昭和38年厚生省より眼球あっせん許可が出され、各地にアイバンクが設立された。以後、今日までの四十数年間、「角膜及び腎臓の移植に関する法律」「臓器の移植に関する法律」と係る法律の名前こそ変わりはしたが、視覚障害者に光をとという一心で、眼科医とアイバンクは移植医療のパイオニアとして歩みつけている。

3. 角膜移植

〈角膜〉

角膜とは、眼球の最前方にある直径11~12mm、厚さ0.5mmの透明な膜で、コラーゲンでできており、一般的には「くろめ」と呼ばれる部分のことである。角膜は眼の中と外を分け（病原体を中に入れない、皮膚のような役割）、光を通し、屈折させる役割がある。しかし角膜に変形や混濁などが起こると、視力に非常に大きく影響する。構造は、眼の表面から、角膜上皮細胞層、角膜実質層、角膜内皮細胞層の3層に分けられる。特に角膜内皮細胞は、ポンプとして、実質層に前房水が入らないよう前房水を押し戻し、角膜を透明に保つ役目を持っているため重要である。

内皮細胞数が極端に減少すると、コラーゲンである実質層に前房水が入り、角膜が白く混濁してしまう。全層角膜移植術は、内皮細胞を移植しているといっても過言ではない。この内皮細胞は分裂能を持たないために、出生時が細胞密度のピークであり、おおよそ5500cell/mm²くらいである。加齢とともに減少するものの、何の外的

ストレスもなければ問題はない。しかし、例えば目の手術を受けたとか、ソフトコンタクトレンズを何年も使用したりすると減り方の早い人がある。一般的には、内皮細胞密度が $500\text{cell}/\text{mm}^2$ を切ると角膜は浮腫となり、光を遮断してしまうと言われている。何の外的ストレスもない場合の自然な漸減からの推測で、角膜は 160 年～180 年その機能を保つといわれている。

〈角膜移植とは〉

角膜移植とは、角膜が感染症・遺伝的疾患および外傷などにより透明性を失った場合に行われる。手術の方法はおおよそ 3 通りで、ほとんどが全層角膜移植 (PKP) という術式で行われている。他には、角膜の混濁等が浅い場合は表層角膜移植 (LKP)、ある程度病変部が深い場合では患者様の内皮細胞の数・バイアビリティを加味した上で深層表層角膜移植 (DLKP) という術式を選ぶ場合も増えてきている。表層移植の良いところは、患者様自身の内皮細胞を残すことができるということである。角膜移植でも拒絶反応が予後もっとも危惧されるわけだが、内皮細胞が拒絶反応の一番の原因だと言われている (後

述)。また最近では、角膜上皮障害が強い場合、上皮の stem cell (幹細胞) を含む輪部移植なども行われるようになってきた。

角膜移植が必要な疾患として、病原体に感染して角膜に穴の開く「角膜潰瘍」、病原体と戦った結果血管などが侵入してしまう「角膜混濁」、原因不明だが角膜中心部が前方に飛び出して焦点が合わなくなる「円錐角膜」、内皮細胞が減って前房水が実質に入り込む「水疱性角膜症」、遺伝性の「角膜変性症」、酸やアルカリによる「化学外傷」、「交通外傷」、「熱傷」などがある。

手術自体は病変部を切り抜き、そのサイズに合わせた透明なドナー角膜を縫い付ける単純なもので、術者によれば PKP なら小 1 時間、DLKP でも 1 時間 30 分くらいの手術である。

〈ドナー基準〉

移植というのは、ドナーがいなくては行いうることのできない医療であるが、主役は当然だが移植を受ける患者様である。移植を受ける患者様に、移植術によって不利益があってはならない。そのために移植臓器・移植組織を

使用禁忌:

- ①原因不明の死: Death of unknown cause (異状死体等)
- ②細菌、真菌、ウイルス性全身性活動性感染症(敗血症)
- ③HIV 抗体、HTLV-1 抗体、HBs 抗原、HCV 抗体が陽性
- ④クロイツフェルトヤコブ病およびその疑い*
- ⑤亜急性硬化性全脳炎(SSP)、進行性多巣性白質脳症等の遅発性ウイルス感染症
- ⑥活動性ウイルス脳炎および原因不明の脳炎、進行性脳症
- ⑦Reye 症候群
- ⑧原因不明の中樞神経系疾患
- ⑨眼内悪性腫瘍(網膜細胞腫、癌転移眼)
- ⑩白血病、悪性リンパ腫(Hodgkin 病、非 Hodgkin リンパ腫)

*「クロイツフェルト・ヤコブ病およびその疑い」の扱いについて

- A. 病理診断による確定診断だけでなく、臨床診断をも含んだうえで感染の可能性が認められるかを提供施設の医師に確認し、認められた場合には移植に用いない。
- B. 提供者の病歴、海外渡航歴及びその血縁者の病歴等を詳細に把握するよう努め、下記に該当する提供者からの臓器の提供は見合わせる。
 - ・ヒト成長ホルモンの投与を受けた者
 - ・硬膜移植歴がある者
 - ・角膜移植歴がある者
 - ・クロイツフェルトヤコブ病及びその類縁疾患の家族歴がある者
 - ・クロイツフェルトヤコブ病及びその類縁疾患と医師に言われたことがある者
 - ・1980 年以降、イギリス、アイルランド、フランス、ドイツ、スイス、ポルトガル、スペイン、ベルギー、イタリア、オランダの 10 カ国に通算 6 ヶ月以上の滞在歴を有する者

表 1

あっせんするバンクは、移植に伴うリスクを出来得る限り低減するよう努めている。

ドナー基準とは、提供された臓器・組織を患者様にあっせんしていいのかどうかの基準であり、患者様に安全を担保するものである。

角膜の場合、年齢制限はなく、乱視・近視・遠視（老眼）、白内障手術後、緑内障であっても角膜が透明でさえあれば提供することは可能である。しかし、他の臓器・組織同様ドナースクリーニングとして感染症の検査を行うことが義務付けられている。感染症以外にも使用禁忌といって、あっせんされてはいけない病気がある（表1参照）。例えば、中枢神経系の疾患や白血病などがそれにあたり、おおかた他の臓器・組織と同じである。ただ、他の臓器・組織と大きく違うのは固形癌でも提供できる点である。

また、角膜組織（内皮細胞数、キズはないか、透明かどうか等）の評価も行い、基準に達しなければ移植には用いることはできない。ただし全層角膜移植と、表層角膜移植ではこの角膜組織評価基準が違ってくるため、全層移植用にあっせんできないものも、表層移植にはあっせんできる場合などもある。

ドナー基準は、日々の医学の発展によってどんどん変化する。現在は使用禁忌であっても、いずれ、何らかの処置をすることによって移植では感染しないことが証明される可能性もあるし、逆にクロイツフェルト・ヤコブ病や西ナイルウイルス症のように新たな使用禁忌疾患が見つかることも十分あり得る。そのためにもコーディネーターによるドナーに関する情報収集は重要であると考え、教育を受けたコーディネーターが現場では活動している。病名のついたものだけがそのドナーに発症していた病気とは限らないし、新しい使用禁忌疾患は、結果的に移植しない方がいいということが分かるのであって、最初の段階から新疾患の全貌が明らかになっていることなどほとんどない。具体的に何に重点を置いているかと言うと、問診（インタビュー）である。主治医、担当看護師、御家族、カルテ、昔のカルテ等、情報源はいくつかあるが、臨床症状、手術・輸血歴、海外渡航歴、家族に同じような病状の方はいたか、性癖、ドラッグをやっていたか等を徹底的に調査するよう努めている。

〈眼球摘出術〉

ドナースクリーニングに必要な情報、血清が確保できた時点で眼球摘出を行なう。眼の周囲を消毒し眼球も十分に洗浄した後、ドレーピングを行い、眼球の摘出を行う。摘出された眼球は固定器にいれ、生理的食塩水を加え4℃で保存する。眼球摘出後は綿球および義眼を挿入し、義眼脱出および開瞼防止のため縫合を行い、容貌が自然

になるよう周囲を整える。

お顔に傷をつけることなどはない。上下の瞼（まぶた）を開くだけで十分摘出できる。お顔というのは、茶毘に伏されるまで見られる大切な場所であると考え、摘出後はドナーの元々の表情に限り無く近付けるよう努めている。摘出時、最初に一礼した後、摘出医とコーディネーターはしっかりとお顔を覚える。お顔というのは正面から見ないと本来の表情は分からないので、横たわるドナーのお顔を下から（足元から）見てしっかりと覚え、次に両側から見て目の高さを覚える。眼科医は普段、患者様の頭越しに処置している。そのためコーディネーターが気を配り、眼科医にも摘出の時は、ドナーを下から見て表情を覚えていただくようお願いしている。

また、あとからの出血などは極力避けたいものである。死因、死亡後の安置されていた状況などにより、どうしても出血してしまうことがあるが、数種類の止血剤を常備し何時間でも圧迫して止血をする。

摘出にかかる時間そのものは、慣れた摘出医であれば20分くらいのものである。しかし、お顔を整えることにそれ以上の時間を必要とすることはよくあることである。それくらい誠意を持ってドナーに接することは当然のことであり、長い間毎日お顔を見てきた御家族にしてみれば、ほんの少しの違いも一瞬にして分かるものであるから、細心の注意を払っている。

〈保存法〉

ドナーの血液検査の結果を待たなければ、提供された角膜の安全性を担保することができない。このため1週間の保存が可能な強角膜片保存法という方法を採用している。これにより角膜の保存期間が全眼球保存に対し、飛躍的に延びた。眼球から強角膜切片を作成する処置は、移植片の質を維持する上で極めて重要である。この段階でのミスは許されないため、始めは豚眼で練習をし、手技に習熟したコーディネーターがこの処置にあたっている。角膜保存専用容器（ビューイングチャンバー）を用い、保存液（optisol-GS）に浸した状態ではじめて、角膜内皮細胞の計測および角膜組織そのものの観察ができる。

アイバンクの医学基準をクリアしたものはこの状態で4℃保存となり、あっせんされることとなる。しかし、何らかの理由で医学基準をクリアしなかったとしても廃棄することはなく、-80℃で保存される。この場合のbufferはairで小さな容器に入れて、ディープフリーザーで保存する。表層移植では冷凍保存されたものの方がいい場合もある。使用禁忌疾患であったドナーからの角膜も同様に保存される。

〈待機患者〉

角膜移植を受けるには、医師によって移植の適応と判断された時点で、医師によりいずれかのアイバンクに登録が要請される。そしてアイバンクのリストに登録されることで待機患者となり、移植のチャンスを待つこととなる。

チャンスをもたらすのは提供者であるが、これまでアイバンクでは献眼登録という活動によってこの提供者を獲得してきた。全国 52 行のアイバンクへの献眼登録者数は、これまでの約 40 年間毎年右肩上がりが増加し、現在では延べ 120 万人を超えるまでになった。しかしここ十数年間、ドナー数はほとんど増えず角膜移植件数は毎年コンスタントに年間 1,600 件前後である。ここ 4 年間ではドナー数はむしろ減少傾向にある (図 1 参照)。

それに比べ、待機患者数は 5,500 人以上となっており、年々増加傾向にある。この 5,500 人は今日現在、全国 52 行あるアイバンクのどこかで登録されている人の数で、提供数の少なさゆえに、まだ角膜移植の時期ではないと医師に診断されている人や、あきらめている人が相当数いることが推測される。また現状では、交通外傷や熱傷、化学外傷などの緊急事態に対応できていないという実状もある。人口が倍の米国で、年間 45,000 例の角膜移植が行われているということは、単純に計算すると日本でも年間 2 万件くらいの需要があると推測される。

現在リストに登録されている 5,500 人全員が移植を受けられるのに 4-5 年かかってしまい、まさに今、移植を必要としているであろうと推測される 2 万人全員が受けるには 10 数年もかかってしまう計算になる。

米国では、年間 95,000 例の提供があり、前述のように年間 45,000 例の角膜移植が行われている (図 2 参照)。その残りは、諸外国に供給されたり、研究・トレーニング等に使用されている。米国での角膜移植は予定手

術として行われており、アイバンクに登録している待機患者はわずか 1,500 人くらいである。その 1,500 人もただ予定日を待っているだけで、困っている訳ではない。

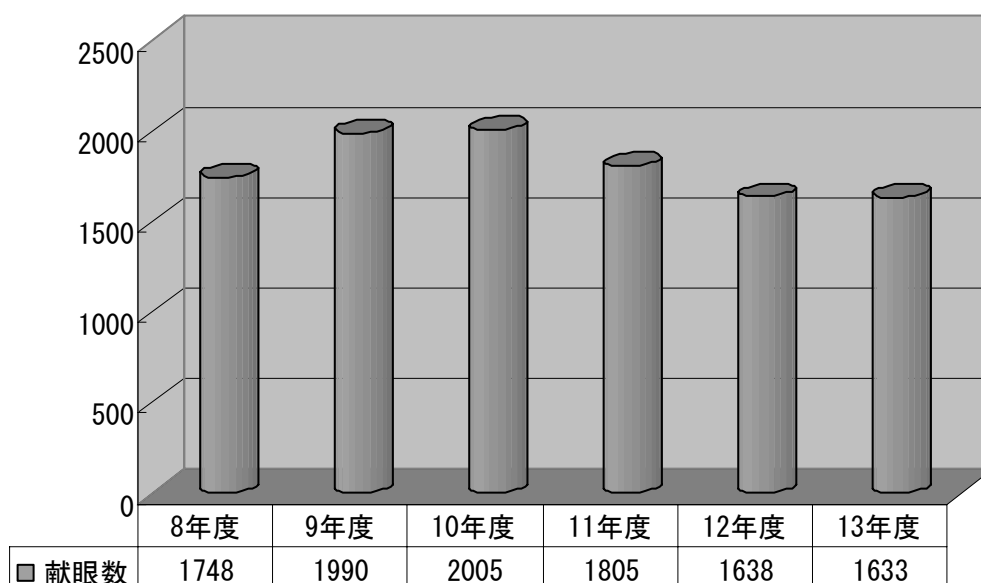
〈拒絶反応およびレシピエントコーディネーション〉

拒絶反応は術後合併症の中で、もっとも避けたいものであり、患者様 (レシピエント) が一番気にするところでもある。それは当然で、できることなら受けたくなかった移植術を受けた上に拒絶反応になってしまったら、手術を受けた意味がなくなってしまうどころか、移植を受ける前よりも病態が悪化してしまうことも考えられるからである。

角膜移植は他の臓器・組織移植に比べて角膜自体に血管が通っていないこともあり、ドナーとレシピエントの血液型を合わせるというようなことは必要としない。ゆえに、拒絶反応の確率は低い、まったく起きないわけではなく、中でも内皮細胞に対する拒絶反応はもっとも移植成績に影響を及ぼす。その発症時期には特徴があり、他の移植のようにすぐに出るという訳ではない。もっとも発症頻度の高い時期は、術後 3 ヶ月-6 ヶ月後である。早ければ 1 週間以内に出る場合もあるが、遅ければ 10 数年後に拒絶反応になったという報告もある。HLA タイプの違いと拒絶反応の発生率の因果関係も判明していない。

実際の症状は、ぼやける、すぐく眩しい、充血、これらがほとんどの方に共通して診られる症状である。他には個人差があるが、めやにが多くなる、涙が出る、チクチク痛むという方もいる。何よりもレシピエントは、見

図 1 献眼数 (日本)



え方の変化で気付く場合がほとんどである。進行性に視力低下が起るからである。

拒絶反応は避けたいものであるが、しかし、起きてしまえば再移植しかないのかというそうではない。早い段階で適切な処置をすれば、7割近くの方は元の透明な角膜に戻るのである。早い段階とは、発症から1~2日間くらいのことで、1週間、1ヶ月も放っておかれると、打つ手を無くしてしまうことになる。早期発見が重要である。

また、拒絶反応はレシピエント自身の配慮で防ぐこともできる。何よりも大切なのは、術後の点眼である。術後の点眼は、一生続けることを勧める医師が多い。通常はステロイドと抗生剤の点眼が術後には処方される。他に大切なことは、日常生活において目を清潔にすること、ぶつけないこと、異物を入れないこと等である。

術後の視力は、これもレシピエントの多くが心配することである。よく、テレビドラマや映画などで移植後すぐに劇的に見えるようになる描写があるが、実際はそうではなく時間がかかる。移植後はまず、角膜上皮がレシピエントの輪部からドナー角膜の中心に向かって貼ってくる。これが退院の目安となるわけだが、平均で10日~2週間である。その後、数ヶ月をかけて角膜実質部分がしっかりと生着する。この実質部分の生着まではドナー角膜は日々微妙に変化している、つまり曲率(カーブ)が毎日変化しているのである。視力という観点からすると角膜の曲率というのはとても重要になってくる。移植後は必ずと言って良いほど、メガネやコンタクトレンズでの矯正が必要となるため、曲率が定まらなくては矯正ができなくなってしまう。

だから、術後は角膜が比較的しっかり生着する、3ヶ月~6ヶ月後ようやく矯正ができ、それで初めて視力が得られる。

移植を受けるといことは、前述のように少ないチャンス巡ってきた方だけが受けられる訳だから、移植術が成功し、

いつまでもレシピエントの中で機能して欲しいと願うばかりである。そのためにも、また拒絶反応等、色々な不安を抱えながら生活することになるレシピエントのために、しっかりとレシピエントコーディネーションが必要になってくる。

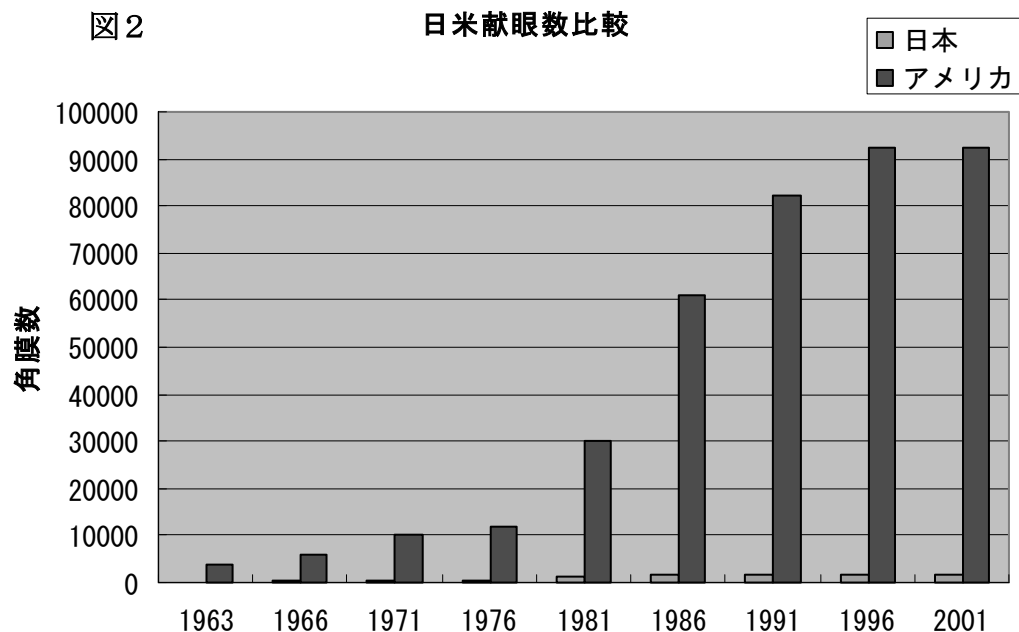
レシピエントコーディネーションとは、患者様が移植適応だと医師によって診断されたときから始まり、移植とはどういうものなのか、どういうリスクがあるのか、術後管理はどのようなことが必要なかなどをきちんと伝えるとともに、いつでも相談に乗り心配・不安を取り除いてあげることを言う。

4. アイバンク・コーディネーター

これまでのアイバンクというのは、おおかた医局の端に机一つと冷蔵庫が一つあるだけであった。その体制では献眼者数が伸びなかった訳であるから、数を増やすためにもアイバンク業務をプロフェッショナルに行なう専属のコーディネーターを配備するアイバンクが増えてきている。アイバンク・コーディネーターの仕事は大別すると3つに分けることができるが、端的にいうと移植に関わること全てがコーディネーターの仕事である。

{ドナーコーディネーション}

ドナーコーディネーションとは、提供に関する仕事である。24時間体制で、ドナー発生に備え、連絡を受ければどこにでも飛んでゆく。一般に移植コーディネーターという想像される内容の仕事である。



具体的には、情報をスムーズにキャッチし、1次情報(電話から得られる簡単な情報のことで、間違っていることもあるので注意が必要)の収集、現場に急行し医療スタッフ・カルテからの2次情報(実名、病名など確実な情報)の収集、御家族へのインフォームドコンセント、摘出医の派遣要請、摘出、お見送り、掃除などが挙げられる。その後、御葬儀への参列、移植の報告、提供後の御家族のフォローなども業務内容である。

{レシピエントコーディネーション}

レシピエントコーディネーションについては前述したが、これも今までにない概念である。しかし、医療はサービス業であり、サービスの対象は関わる全ての方であるため、これも重要な仕事である。よくコーディネーターとは提供者と移植者の橋渡しをする人だなどと言われるが、本当にその通りである。ここに良い循環が生まれれば、移植医療は発展する。移植を受ける人が、どういう性格の医療を受けようとしているのかをきちんと理解し、移植術が成功し、拒絶反応もなく幸せな人生を送る。提供した御家族は、愛する人を亡くしたことは確かに悲しく癒えることはなくとも、移植の報告やレシピエントからの感謝のお手紙などを受取り、心のどこかで良いことをしたという誇りが芽生えいつしかそれが立ち直るきっかけとなる。医療スタッフはその間に存在し、レシピエントを助けたという満足感、提供した御家族も喜んでいるという事実が激務の毎日を支える。このような良い循環を作ることこそがコーディネーターの本来の役割であり、それはコーディネーターにしか出来ないことでもある。そのためにも、レシピエントコーディネーションは必要なのである。

{啓発活動}

現在、一番大切な仕事はこれである。角膜移植において最大の問題は、再三にわたり述べてきたが、ドナー不足である。このことを解決するためにアイバンクにコーディネーター制度は導入された。

・一般啓発活動

一般啓発活動とは、一般の方にアイバンクについて知っていただき、ひとりひとりの方に自身の意思を示していただくよう努める活動であり、そのためには正確な情報を与え続けることが大切である。移植医療にとって一番恐ろしいことは、国民の無関心化であり、臓器移植法の施行によって移植医療という名前は広まったと言えるが、最近の世論調査ではその関心が薄れてきている傾向が示唆された。メディアなどを通して広く一般国民に訴え続けるというようなことも方法の一つであるが、経済的なことを考えるとむずかしいことでもある。やはり地

味ではあるが、前述のいい循環を作り続ける以外に打開策はない。情報伝達ツールの一つに“ロコミ”というのがあるが、一度提供に関わった人がその時良い印象を抱けば、提供について肯定的に考えてくれるであろうし、そこで嫌な思いをした人は二度と提供に同意しないであろう。

・医療従事者啓発活動

病院開発とも言う。待機患者のところで述べたが、アイバンクはこれまで献眼登録活動を主体に活動してきた。登録者数が伸びても、実際の提供数が伸びないと言うことは、献眼登録には意味がないことを指している。なぜなら、何年も何十年も前にアイバンクに登録したことなど本人はともかく、家族は覚えているはずがないからである。他にもたくさん理由は考えられる。例えば、冷静な時はアイバンクの事を覚えていても、愛する人の死という信じがたい状況に置かれた人は冷静ではいられないため思い出すことができない。また、人が亡くなった時やらなくてはならないこと(葬儀の心配、親戚・関係者への連絡など)があり過ぎて、12時間という許容時間を逃してしまうということは十分起こりうるであろう。こういったことはごくごく自然なことである。

ならばと、この現実に対処する方法として始まったのが病院開発である。医療従事者に移植医療を起こせる人物であるということ認識して頂き、献眼の意志を確認できるシステムを構築することが、ドナーを増やすためには最も重要である。

医療サイドにとって患者様の命を救えなかったことは、残念であるし、喪失感で一杯であろう。しかし、命あるものは死を免れないのだからどうすることもできない。だからといって、死を看取った段階で、医療サイドがもう何もサービスを提供できないかという、それは違うというスタンスに立ってこの活動を進めている。故人は何らかの臓器・組織を提供したいという意思があったかも知れない。家族が提供の事など思い出せない状況にあるのであれば、それを思い出させてあげることもサービスの一つである。故人の意思を最大限活かしてあげることが医療サイドが提供すべきサービスである。

病院開発は、このサービスという概念に基づき行われており、決して提供をお願いするものではない。“お医者様”主体から、“患者様”主体の医療に変わりつつある今、この概念を受け入れてくれる協力施設を数多くもつことがコーディネーターに課せられた最大の使命であり、病院開発の成功なくして移植医療の発展はない。

第一部 アイバンク

第二章 日本のアイバンク 2003

東京歯科大学眼科

坪田 一男

日本のアイバンクシステムは国際的にみてとても遅れている。すでに45年以上も前に始まったにもかかわらず、社会のニーズを全く満たすことができていない。2002年において年間2万件の手術の必要性に対して1,500個の角膜しか供給できなかった。この1,500個の角膜供給は過去10年以上増える傾向がなく、このままでは未来に期待が持てないのが現状である。現在ではアメリカアイバンクからの角膜輸入が増え、こちらは逆に年間1,100件まで増えている。なんとかしないと輸入角膜の方が国内のドナー角膜より多くなってしまふ。今までの長い間、アイバンク関係者も厚生労働省も眼科医も患者さん自身でさえもこの機能しない日本のシステムを変えることはできなかった。何故なのか？お金の問題なのか？技術の問題なのか？人の問題なのか？それとも日本というシステムの問題なのか？こちらへんでこのシステムをあらためて見直してみる必要があるようである。

最初に僕がアイバンクを見たのは卒業して1年目の慶応大学病院だった。先輩の先生が「坪田先生、これがアイバンクですよ。」と指したのは小型冷蔵庫ひとつ。冷蔵庫の白い表面に慶大アイバンクとマジックで書かれていた。おー、これがアイバンクなのか。とその時はがっかりしたけれど、だんだんそういうものなのかと納得してしまった。先輩がこれはこうなのですよ、といえば、はいそうですかという世界が医師の世界である。アイバンクが冷蔵庫と言われれば、はいそうですかとすぐに納得してしまう。誰も驚かないところが大きな驚きだった。でもどう考えてもアイバンクが冷蔵庫ひとつというのはおかしい。バンク＝銀行といえぱりっばな建物に大きな金庫があつて厳重に保管されているというイメージである。きたない研究室の片隅にぽつんと置かれている冷蔵庫ひとつで「アイバンク」なんて名乗っていいわけ？この冷蔵庫のコンセントがぬけた時はどうなるんだろう？っていう感じである。卒業して5年後に旧厚生省の奨学金を得てハーバード大学に留学する機会を得た。そこでみたアメリカのアイバンクはまさに機能するアイバンクであった。啓蒙活動業務、書類手続きを担当する事務部門からドナー角膜の摘出、運搬、検査、保管を行う医学

部門、さらに研究部門から会議室、図書室までそなえた近代的なアイバンクはひとつのアイバンクで日本全国のアイバンクをあわせた数よりも多くの角膜を扱っていたのである。会議室は円卓で、椅子がとてつこよく、まるで大企業の会議室のようだった。これは大変な驚きであった。なんとか日本にもこういうかっこいいアイバンクを作りたい。心からそう思ったのが15年前の1987年である。以来アイバンク活動を真剣にやってきた。僕たちの作った新しいアイバンク（角膜センターアイバンク）が1995年に公式に厚生省から認可され今活発に活動をしている。昨年は本当にアイバンクのビルまで建った。本当に心から思ったことは現実化するんだなという大きな感慨がある。一方、医療のシステムに組み込まれている眼科医が医療の内側からこれを変えていくことの難しさをまだまだ痛切に感じている。だいたい自分の頭が抑制的に働いてしまうのである。ついまわりとのバランスを考えてしまうのである（坪田がバランスを考えているなんて信じられない？）。日本の医療を変えていくことの難しさをよく見ることができると感じる。でも、このまま待っていたのでは21世紀の日本の医療はよくならない。もっとドラスチックな挑戦がすべての分野で必要はずだ。とと思っている今日このごろです。



第一部 アイバンク

第三章 アイバンクと組織バンクの活動

東京歯科大学市川総合病院 角膜センター・アイバンク

篠崎 尚史

平成14年12月に訪ね、アイバンクについてインタビュー致しました。

KAMON 本日は角膜センター・アイバンクを含め、組織移植全般について篠崎先生に企業化と関連してお話を伺いたいと存じます。篠崎先生宜しくお願ひ致します。

篠崎 私どもの大学では、文部科学省バイオベンチャー研究開発拠点整備事業助成金を頂きまして人工角膜の研究を行っております。これはコラーゲンベースの新しい生体材料で人間の材料にかなり近いものです。これをベースに全層角膜を作ろうという目的で研究しています。

KAMON ハイ

篠崎 実は内皮を付けない状態のものもう出来上がりまして、動物に移植してるんですけど、非常に良好に推移しております。今まだ最長で4ヶ月半というレベルでしか評価していないので、出来れば2年位評価したいと考えています。また、今年度からの文科省のトランスレーショナル研究で、ESもしくは体性幹細胞を用いた再生医療プロジェクトも行っています。また、私の大学はTLOがございませんでしたので、ライセンスも出来るし、かつ研究も出来る会社として設立されたのがバイオリンクです。登記が3月29日なので、まだ出来て間もないんですけども。

KAMON 随分面白い事をなさっているんですね先生は。

篠崎 これは僕の動物的カンでして、元々変わった事が大好きですね。以前は、日光の中禅寺湖畔に日本両生類研究所という研究所がありまして、その研究所をやってました。元々再生って僕の父から受け継いだ研究の一つで、イモリの網膜の再生をやったんですよ。父は網膜が一番簡便な脳のシンプルモデルなので、あれをやれば人間の脳が分かって面白いからやれよ。という話で始め

たのが、小学校の6年生位の時から、ずっと自宅が研究所だったものですから。

KAMON 面白いですね。

篠崎 その後アメリカへ行ってケンタッキーで Dr. Just という発生の大家がいたものですから、彼に教わりました。また、帰って来ているいろいろ生物系といいますが、発生もやったし、生態学をやってきたら、日本には生態学者っていないんですよ。で、それこそ本州連絡橋を作るからアセスメントをやってくれだの、茂木レース場を作るから環境アセスメントが必要など、そんなのまで頼まれて、いろいろ楽しくやっていたんです。

KAMON 現在の仕事と全然関係ないですね。

篠崎 全然関係なくって、非常に楽しい人生をやって、タモリとウォッチングという番組をNHKでずっとやっていたんですよ。何の不自由も無く研究していました。それが角膜に血管が生えて困る動物がいるから助けてくれと坪田教授に言われて、彼と話してみたら同じ年で面白いからって慶応に行



篠崎 尚史 センター長

って研究しているうちに、一緒に研究しようって話になりました。その後、彼が千葉の病院に移ったら、アイバンク作ってよって言われたのが10年前なのです。3年で日光に引き上げる約束だったんです。そうこうしてたら、おりしも臓器移植法が始まる時で手伝えという事になって今度は臓器移植に取り込まれて、臓器移植やっていくうちにやっぱり再生の方に夢が出て来ました。杏林では網膜の再生研究をやらせているのですけれど、こちらの東京歯科大では角膜を対象にしています。バイオマテリアルは医療に随分役に立ちますし、バイオビジネスが成り立てば、日本経済が何とかなるかもしれないと思ひまして。

真面目な話をさせていただきますと、日本が800兆円の借金から立ち直れる方法って、どう考えても難しいですよ。で、唯一最後のリソースとして、頭脳を売る以外我々は道がないというのが私の結論で、そのためにはちゃんとプロダクトに変えて新しい産業ベースを築いていくという作業をしなくては行けない。ところが、それにはギャップがあり過ぎます。日本の先生方ってビジネスを目の当たりに見ていらっしやらない方が多くて、感覚がちょっとないんですね。本来頭脳の財産って大きいですから非常にプロダクティビティを発揮出来るんですよ。経費かかからないですし。そのプロダクティビティをどうやって維持出来るかがすごく大事な事で、それが日本の産業の要だと僕は思っています。こちらの気持ちですか、研究者の本当に無邪気な所とシリアスなビジネスを繋ぐのは、同じ人がシリアスになれたってなれっこないですから、その枠組みを作ることが基礎しないと日本のベンチャーもうまくいかないだろうという事で始めました。

ただ冷静に考えてみますと、材料をどこから得るのが臓器移植法との関連で問題になります。そこでヒューマンサイエンス財団でリサーチリソースバンクを作りました。また、民間ベースで大量に供給出来るものを作ろうという概念があったものですから、そちらにも手を広げてます。まず日本組織移植学会を作らせて頂いて、人の組織の扱い方、その倫理規約ならびにレジストリをしっかりと、今ある組織バンクのクオリティをしっかりと上げておいて、社会に流通出来る仕組みを作りあげようとしています。

KAMON この学会で取り扱う組織の範囲はどうなっていますか？つまり移植学会というのがありますが、あちらは完全に臓器そのものを対象としている。

また造血幹細胞移植学会というのがございますよね。これ以外の組織は全てが対象という事ですか？

篠崎 そうです。臓器移植法に載っていないものは、全部扱うという概念でいます。我々は全て臓器移植法に則っていない、全ての体の部分をご提供頂いて、供給出来るための学会という位置付けです。ただ現状ではオペレートしているのは、本当の組織バンクだけですので、数がまだ少ないですし、エリアも限られています。これを全国展開していく事によって、組織バンクをちゃんと作ろうという事です。手始めとして3年前に杏林大学の救命救急センターに、臓器組織移植センターを作りました。コーディネーターを雇用して、私も非常勤ですがそこでコーディネーター部長として、コーディネーションさせて頂いています。逆に言えば、これがプロモートして、臓器移植が増えれば非常にいい事なので、それは我々の分野ではないのですが、臓器移植ネットワークの移植コーディネーター委員会にも加わせて頂いてました。学問としての再生医療を考えた時には、やはり底上げしていく、これが必要だという事で作ったのがこれです。

KAMON 学会員はどれくらいいらっしゃいますか？

篠崎 まだ、300何人という段階です。日本再生医療学会とか、日本炎症・再生学会などの学会がありますが、それらは臨床に近い所にあります。我々の学会はもうちょっと、実際の提供を頂いて、組織移植の他にも供給出来る様なティッシュバンク的なところに重点を置いています。早急に大きな学会になっていく必要もない。但し、しっかりした運営だけしてもらわないと困ると考えています。

KAMON ちょっと話題がずれてしまうのですが、先生が角膜センターのセンター長でいらっしゃるの、角膜バンクの方のお話をお聞きしたいと思います。

篠崎 1980年代にアイバンクを各県に作ろうという運動が活発になり、これにより、角膜移植は件数が増えました。年間2,200件までいったのですが、残念な事に移植提供の方が追いつきませんで1,500~1,600件で推移しています。日本では毎年1,800から2,000の献眼で、移植する件数が1,600位です。これをアメリカの状況と比較しますと、アメリカの人口は日本の2倍で2億5千何百万人ですが、年間96,000眼の献眼で、移植されるのが45,000眼です。アメリカと同じ率で角膜移植が行われるとすると、日本でも22,000~23,000件なく

てはいけない。それが 1,600 ですから、少なく見積もっても 2 万人ちょっとが、毎年角膜移植を受けられずに視力障害者になっている現実を考えて、はたしてどうするのだと考えますね。これを打破するにはどうしたらいいかという事で。

KAMON 角膜は輸入してましたよね。

篠崎 今でもやっていますよ。これはこれで、致し方ないですね。アメリカは 50,000 個の角膜余剰が出ますから、その内の一部を輸入しています。実はアメリカアイバンク協会の国際部と医学基準医をやらせて頂いています。ドイツ、イギリスとフランスもそうなのですが、やはり国内の提供が追いつかない所には、どうゆうふうに分配するかということを検討しています。50,000 個を廃棄するのはもったいないですし、折角の御意思ですからなんとかうまく分配が出来ないかと。

KAMON その廃棄というのは、選択の基準に合わないという事ですか？

篠崎 合うんですが、それほどの数が要らないんですよ。45,000 しか手術しないのですから。

KAMON 保存は効かないのですか？

篠崎 そうでもないですよ。凍結で保存する方法が幾つかあるのですが、その研究は学問として全く進みません。何故かという、唯一研究するのはアメリカな訳ですが、そこで毎年 50,000 も余剰があり保存する意義は全くない。一方、ヨーロッパはとていまして、オルガンカルチャー（器官培養）が盛んになってまして、そうしますと 1 ヶ月保存出来ますが、数が不足していますので、保存している前にどんどん移植していかないといけませんので、長期保存の研究があまり進みません。ただ、いい保存液がありまして現在でも一週間持ちます。一週間あると世界中どこでも間に合いますので、それならばどんどん SHIPPING してしまうという事でやっています。

KAMON 先生のやってらっしゃる角膜センターはアイバンク協会に加わっているのですか。

篠崎 厚生労働省が認可した日本眼球銀行協会という財団があります。これ財団法人ですが、幹旋業を持っていない、つまりアイバンクではありませんので、各アイバンクの指導的立場にあるといえます。各バンクは、傘下とはいいいませんが、グループとなっています。日本のアイバンクを世界レベルで見ると、最もパッシブなアイバンキングといひまして、これは受身なんですね。世界中どんな国でも、どんな人種でも、どんな宗教でも、ランダムに亡くなった方にオプション提示を家族にします

と、だいたい 11%~12% 献眼するというデータがあるんですが、非常に有効な知識でございまして、はっきり言ってシステムさえちゃんとすれば、わが国でも献眼は増えると考えられます。

KAMON 啓蒙活動が大切ですね。

篠崎 それをどうゆうふうにするのかというと、やはりちゃんとした道筋がなくてはいけません。ですから、ドナーアクションといって、ヨーロッパでやっているようなドナーアクションプログラムが必要となる訳です。厚生労働省の研究班で、名古屋大学の 大島伸一先生がおやりになっていらっしゃるのですが、このドナーアクション日本側にライセンス受けてきまして、病院内の情報管理をしっかりして頂こうとしています。ドナーアクションというのは、ご提供者を増やす目的で行われますけども、要は病院内での情報管理、特に ICU での情報管理がしっかり出来れば、インフォームドコンセントもしっかりされて、今はこうゆう状況だ、次こうゆうチェックしますと一々聞かされながら進めていけば、承諾率が 20% 以上上がるという事は、データで分かっている訳ですから。そういったちゃんとしたシステムとして機能させるようなものを供給しながら行われるべきですね。これと関連しますが、再生医療でも本当に国民としてやるのかやらないのか、まだ実はコンセンサスが得られていなくて、変わった研究で顎が出来たり、皮膚生えたりするんだという情報程度しか無い訳です。はたして自分が死んだ時に、自分の組織を 70 何箇所も人にあげられる訳ですから、私、死んじゃったらあげてもいいわと言うのかどうかを国民のコンセンサスの中で議論する必要があると思います。また、自分の子供が火傷の時は痛いよ痛いよと言いながら、危篤になって死んで行くのを見るのか、或いはどんな事があっても治療してほしいのか。その判断を一回国民に委ねる必要があると思うんですね。国民のだいたい 6 割方以上が、それぐらい科学技術としてあるべきだ、医学としてあるべきという事であれば、それはそれでちゃんと進めるという政策もしっかり打ち出し直せば、多分理解が進むのではないかなと思います。ただ、政策ありきでどんどん進んでいくのも問題で、人の組織、特にご遺体への礼儀を保つという事ははっきりもうちょっと打ち出さないといけませんね、特にわが国は生命倫理基本法がございませぬから、そこで組織ビジネスを勝手に始められますと非常に怖いという事になります。

今回の学会設立で最初に一番注意を払ったのは、

倫理委員会にどれ程の権利を持たせるかです。もう一つは、本委員会は、学会内だけが対象ですので、今後は他学会との合同倫理委員会に変えていく事です。これはやはり第三者の目というのが非常に大事になってくるので、自分等の中でいくらいいいですいいですと言っても意味無い事です。社会から見た時にちゃんと倫理的だと、信頼をおけられるものにしていかなくてはいけないので、この学会としても将来的に他学会或いは他分野の方と合同にしていくという形を考えてます。

KAMON 眼の移植の場合というのは、ウイルスとか、HLAとの関係はどうなんですか？

篠崎 はい。現状で申し上げますとHLAに関しては拒絶反応発生率とHLAには有意な関連は無いんです。少なくとも今のデータの中では、DQにはやや統計学的有意差が出そうなんですけども、それ以外には全く無いです。有意差といたしましても、もともと拒絶反応が起こるのが、うちのセンターが日本では一番多くやっている筈ですが、2,000例ありましても9%以下なんです。しかも移植した臓器が体表面ですので、免疫抑制剤を点眼すれば、拒絶反応は減らせる訳ですから、HLAをマッチングする必要はないと思います。ただ、何度も拒絶を起こされる方で1例だけどうしてもHLAを合わせたいという事でペンディングになってる患者さんがいらっしゃいますけど、通常ではマッチングなしでやります。ウイルスに関しましては、現状では厚生労働省のアイバンクの眼球取り扱い基準というのが示されています。幹旋適応基準で移植してはいけない疾患としまして、ウイルス性のものと、B型肝炎、C型肝炎の抗体、HIVのI、II、あと梅毒に関しましては去年の秋までは使用禁忌だったんですけども、アメリカでオプチゾールという液に漬けて角膜を3日間保存しますと、梅毒活性が無くなって感染しないという事が証明されましたので、それを受けて梅毒に関しましては陽性のご提供者でも、3日以上保存すれば移植しても感染しない事が判明して、移植を行っております。

KAMON 輸血もそうですし、腎臓もそうなんですけど、狂牛病との関係でヨーロッパに半年以上住んだ人は提供出来ないってありますよね。それは角膜の場合はどうなんですか？

篠崎 ご指摘の通り、角膜は硬膜と並んでWHOが指定している危険性の高いハイリスクなシリーズに関する組織片です。実際、角膜移植で感染するのは分かってますし、死亡例も報告されているので、

我々としては、本当に気を付けなくてはならないと思っています。

KAMON 今は問診だけしかありませんが、そのような提供者からの角膜は使わないという事ですか？

篠崎 使わないという事です。そして、そのデータをどう取るかは、実は基準は国が作るのですが、それぞれの組織の責任になります。

KAMON どこもそうですよね。

篠崎 そうなって来てまずいのは、これも提案して今動いて頂けるようにがんばっているのですが、アイバンクに責任を持ったメディカルディレクターがいなくてまずい訳ですね。ただ、完全に責任体制がしっかりしていないのが現状だと思います。近々眼球銀行協会の方で、メディカルディレクターの制度を立ち上げて頂けるようしますが、まだ2、3年掛かるかと思えます。取り敢えず我々の角膜センターでは、医学基準委員会を作ってます。

KAMON 今先生のこちらのセンターでは、どの地域でプロモーション活動されているのですか？

篠崎 一応私のところは千葉県にありますので、しかも千葉大学に千葉県アイバンクがありますので、千葉市内は千葉大がほとんどやるという事で、我々は千葉県の北西部を対象にしています。

KAMON 具体的にどんなプロモーション活動をされるんですか？

篠崎 ご献眼を考えて頂けるような活動に二つあります。一つは所謂パブリックエデュケーション、一般啓発活動。もう一つがプロフェッショナルエデュケーション、医療従事者の啓発活動とあります。アクティブで有効なプロモーションというのは、基礎体力として文化を築く事、これはパブリックエデュケーション一般啓発活動ですね。これはポスターであれテレビ、ラジオ、新聞であれ話題性を作る活動です。学校で教育する事でも結構ですが、日頃、臓器提供なりアイバンク、献眼について知って頂くことです。もう一つですが、自分の家族が死んだ時に献眼の事を考えるか、臓器提供を考えるか、考える人間はいないというのが僕の理論です。じゃ誰かがそこで、リマインドしてくれるシステムが必要です。これを誰がするかというと、病院のスタッフが提示することになりますね。そこにアイバンクもネットワークもないですから。こうゆう事が可能だけとお考えになるか？と投げかける作業が必要です。提供するかしらないかは聞かなくていいんです。ただ、お考えになるかと聞いて頂き、なりたい場合はコーディネーターを呼んで来ますと。説明聞いてお決めになったらどう

ですかって言ってくれる、所謂オプション提示といわれることなんですね。

KAMON コーディネーター部長をおやりになってますが、コーディネーター活動について教えてください。

篠崎 それは非常に重要です。ドクターに先生、医療って何業ですかって聞くと、100人が100人サービス業っておっしゃって下さるんですが、じゃ、医療でのサービスは何かというと、やっぱり病気を治すだけでなく、メンタリティーなところも含めてやるのがサービスだと思います。では、亡くなったら医療のサービスから除外されるのか。多分違うと思うのです。うちの場合ですと献眼されたご家族とこれから我々一生お付き合いする。例えば、インフォームドコンセントをして承諾頂いたら、そのコーディネーターが一生その家族と付き合い合います。他のコーディネーターでは替われない。四十九日と呼ばれたらそのコーディネーターが夏休み中でも出て来て行くのが決まりです。それが出来なかったら私はクビです。何故かということ、そのご家族はアイバンクとではなく、コーディネーター個人と付き合い合っていますから。このような業務に携われるコーディネーターの資質を確保し、教育する。その上で医療機関へのアプローチや、ご家族との対応を行います。

KAMON 先生の所の角膜センターとしてコーディネーターを持っていらっしゃるんですか？

篠崎 はいそうです。

KAMON 何人くらい？

篠崎 現在、3人です。

KAMON 角膜移植の費用としては、角膜センターのアイバンクを使う場合と輸入角膜を使う場合と、患者さんの負担は違いますか？

篠崎 保険診療分の患者さんの負担は変わらない筈です。しかし、当院の場合では海外からの角膜を使用する場合には、準ICU扱いで入院していただきますので、その分のご負担があります。

KAMON それは全部医療費の中ですか？

篠崎 中で含まれていますからね。ただ海外から輸入する分はどうするのかという問題で、それは個々の医療機関でいろいろご対応されているようです。例えばですね、個人輸入の形で患者さんに輸入してもらって、持ってきてもらって移植するという形式ですね、FDAでは医療材料で、ましてや日本の臓器移植法には国内で提供された角膜しか想定されていないので、海外からの角膜は医療材料になっています。

KAMON そうですね。

篠崎 ですからそれこそ人工骨頭でも何でも同じで、患者さん個人か医師もしくは医療機関の個人輸入ベースという事になってます。ただ、今年の3月31日までは1例角膜の材料費9,000点だったのですから、9万円ですね。

KAMON それじゃ輸入は出来ないですね。

篠崎 出来ないどころか、日本のアイバンクが国内でご提供頂く角膜の実費は、人件費を除外して考えても、平均運営費が1眼あたり37万8千円ほど掛かっています。

KAMON そうですか。

篠崎 37万いくら掛けているアイバンクに国が9万円しか認めてくれない訳ですよ。やればやるほど赤字なのですよ。運営も何もポスターなんか作るお金は何処にも無い訳で、プロモーションも何処にも掛けられない訳です。じゃそれでいいのかと。それは拙いだろうというのが私のスターティングポイントにあって、これはアイバンク以外で金を稼いでアイバンクに突っ込む方式しかあり得ないと思ったので、それで始めたのが角膜センターなのです。

KAMON 先生のところのアイバンクでコーディネーターの方が3人とおっしゃいましたが。

篠崎 その他にも杏林の組織バンクに4人おられます。

KAMON あと全国的にみても、どうなんですか？

篠崎 個々のアイバンクでコーディネーターと認めている人ということ、多分7人もしくは8人しかいないと思います。うち以外です。うちはコーディネーターと呼んでおります。日本眼球銀行協会では、試験受けて、通った方からアイバンク専門スタッフというふうに呼ぶことになってます。ただ、試験内容はどうも、眼科の臨床の事や法律の事ばかりなものですので、もう少しプロモーションを掛けられるようなクオリティーの方の養成が必要ですね。

KAMON 全国レベルで言うと、アイバンクを介する角膜移植と、輸入して角膜移植をしている比率といえますか、数はどれくらいなのですか？

篠崎 眼球銀行協会の統計ですけども、だいたい1,600件が国内献眼です。日本角膜学会が統計調査を行っておりまして、1,000件くらいが輸入に依存しています。

KAMON ほぼ同じ位ですね。

篠崎 それでも3,000になりません。

KAMON 待っている患者さんが毎年2万人ずつ増えている訳ですね。

篠崎 過去5年でもう10万人溜まっている訳です。視力

障害者は日本で80万人ちょっとです。身体障害者手帳1級と2級をお持ちの方ですけど、80万人のうち、角膜疾患による視力障害者がだいたい15万から20万人位だと予測されます。15万から20万人の患者様の3,000しか救えていないという事を考えると、輸入に依存して云々という議論自体が私はばかばかしくってあまりやる気ないんですが、そうじゃなくってこの現状で日本人はどうやっていったらいいのかって事がすごく大事で、やっぱり、早急にプロモーションをやっていかないとまくいかないですね。数が少ないので海外の角膜使っておかしいのって言うてる人が多分おかしくって、日本総評論家時代に突入してしまった縮図としか思えないんです。やっぱりこれをどう変えていくのか？って。本当に角膜疾患を治していくんであれば、何かもう少し国から国民一人にいたるまでの構造改革、思想改革が必要です。臓器移植も含めてなんですが、提供した病院に赤字が出るのは変ですよ。脳死移植だと2回目の脳死判定以降は保険が切られるのは、システムとしてちょっと考えないと。

KAMON あれはおかしいですよ。

篠崎 臓器移植した人の遺産相続税は半分にするとか、30%にしましょうとかいうのをアメリカでは今話し合ってる議論してますけども、そうでしょう。何人も人の命助けたんだから、国が税金取る必要はないですよ。取るにしても少しくらいまけてやったっていいじゃないかと。反対する人はいないと思いますよって言うのと、今度はお金でやるののおかしいって人がいるんですよ。そうじゃなくって、人の命助けたことをどう評価するのが問題です。日本では、どんなベテランの医者でも今年卒業して初めてっていう人が角膜移植するのと、全く同じなのが公平だと思ってる方が怖いんですよ。だから国民もその辺の意識改革が一番大事で、これ以上どそんなに頑張ったって、多分システムは崩壊すると思いますね。何故かって、僕らが改革出来てないですから、心の改革。そこをもう少し打破していかないといけないかなって気はしています。

KAMON なるほどね。

篠崎 出来る所しか出来ないの、私はアイバンクとバイオリックとまず二つから始めている訳です。日本経済活性化とアイバンク活性化に。献眼が増加していけば献腎も増加し、臓器移植全体の件数も増加するだろうと思うので、眼が先駆者に成らざるをえないと考えてます。と言う事は病院に入る

日が一番多いんです。アイバンクのコーディネーターだけでも年間1,500~1,600回病院に入ってますが、こんなに病院を訪問しているコーディネーターってアイバンクしかない訳ですよ。移植医療というのは個人と個人の信頼で、ご家族と先生、先生と看護師さん、看護師さんとご家族、ご家族と我々コーディネーターというネットワークでしか動かない訳で、それは信頼ですよ。

KAMON ドナーアクションは進めないといけないですね。

篠崎 はい。しっかり進めなくちゃという事でやっています。これは病院自体のクオリティーコントロールになりますから、非常にいい事だと思うんです。でも、どう導入するか、余計な手間だという認識高いですからね。セーフティーマネジメントの中でのドナーアクションと捉えてくれると非常に分かりやすいんですけど、これが受け入れたらすごいと思います。特にICUでの情報系が完璧に把握出来ますし、何処で誰が何をしたからこの結果になっているのかが分かるんですね。あえて逆にその人を追及するシステムではなく、これはデータベースなのです。簡単に言いますと、1つの例が、脳血管障害でも脳挫傷でもですが、脳に障害があって入院して、脳死の可能性があった例のことを考えてみましょう。クリニカルな脳死判定をしているか、ご家族に誰がインフォームドコンセントしているのか、しなければいけない結構ですが、それを一応メディカルデータとしてレポート全部頂きます。それでクリニカルチェックをしました、その間家族は何処にいて、そのクリニカルチェックをした医師は誰で、看護婦はその時何人いて、そこでどんな動きをして、というのを全部ですね、インタビュー形式でチャートシートで全部取って置きます。そうすると入ったときに脳障害の可能性のあるものが100%として、そのうち脳死の状態が疑われた者が例えば3%から5%いましたとすると、その状態でこれからどうゆうジャッジをするのかを、どんな診断を家族に伝えたか、誰が伝えたのかと。その患者さんのうちの何%がちゃんとチェックを受けてインフォームドコンセントされて、それで次にオプション提示された場合に、医療スタッフがオプション提示した場合とコーディネーターを呼んでオプション提示した場合。オプション提示というのは提供の話をしちゃった場合ですね。提供の話を聞くかどうかはまた別問題ですが、カナダ、ヨーロッパは同じデータベースやっているので、医療スタッフ

がオプション提示した場合の承諾率は 45%なんです。コーディネーター単独で行った場合は 58% くらい。ところが、コーディネーターと医療スタッフが両方でやると、どこの国でも 60%超えるんですよ。脳死患者で。

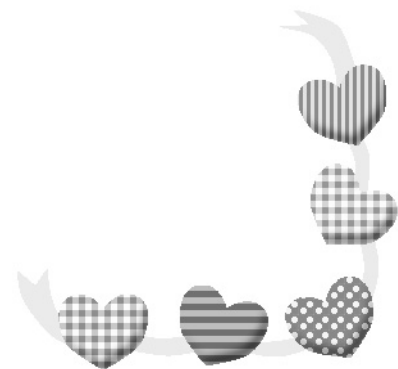
それはですね、やっぱりお互いの、餅は餅屋の良さがあって、そこで一緒に話をされる事によって家族の安心感とか時間の取り方とか、タイミングの計り方があって、どっちかだけでやると、偏っちゃうんですね。その患者様のペースが今までどんな状況で来てて今ここにきているのか知らずに、ゆっくり話してみたり、逆に慌てて話してみたり、判断力があるかどうかのジャッジも出来なくて、いきなり探りに入ろうとする。それで失敗する。逆に医療スタッフだけでやると、本当のコーディネーションのプロとしての知識がないまま話をするので、矛盾点が生じてみたり、明快な返答ができないことで不安感を持ってしまったりという心理的要素があって承諾率が落ちる。同じ事を同じくやっても、実は承諾のパーセンテージが全然違う訳です。ですから、それは病院のクオリティーコントロールですね。コントロールというよりはクオリティーアシュアランスの問題ですね。クオリティーアシュアランスがしっかり出来るツールと認識をして下されば、救急の評価に入ってもいいぐらいだと思っているんです。逆にその程度の情報管理がしっかり出来てない所に、何かあっても入りたくないですよ。日本のあちこちの病院でやっているののって言われると多分やってないと思うんで、ドナーアクションをどんな出し方をしたらいいのかなって考えます。受け入れて頂くのは厳しいのですが動くと思います。

KAMON もう一つお聞きしたいのですが、人工角膜の話なんですけど。人工角膜では角膜の内皮が出来ないので、結局透明性が維持出来ない。全層移植をするのは、そちらの方がいつまでも透明性を維持出来ると聞いています。人工角膜が出来ると、内皮細胞を再生させるような事が同時にやれるかどうかお聞きしたいと思います。研究レベルでもいいのですが。

篠崎 内皮細胞はだいたい 1 平方ミリあたりの密度で、細胞密度が 2,000 無いといけないんですが、培養レベルで 3,000 を越えるところまで行ってます。ですからディッシュ上で 3,000 位にするのは可能になって来たんですね。ただ、これだけじゃあんまり意味ないんですね。で、一つの方法として内皮細胞だけ移植してあげましょって方向があります。これいい事だと思います。この方法ですと最も適応の多い

水胞性角膜症の患者様への角膜移植が必要無く内皮細胞だけ、取り替えれば出来るようになりますから、非常に簡便だしい方法だと思います。それが出来れば全層移植は要らないのかなって思います。実は角膜深層表層移植といいまして、デスメ膜まで全部切り取って、デスメ膜と内皮だけにして全部取り替えるというのを、日常的に臨床でやっています。そうしますと、内皮が取り替えられれば逆に表層移植だけで十分だというのが実は裏にあるので、全層移植用の人工角膜を本気でやるのはあまり意味ないのかなって思ってます。ただ内皮に関しては、プロジェクトセルは、実はいくつか見つかっているんです。でも、ステムセルではないですし、どんどん増える状態ではないんですよ。だからある程度増えます。例えば 1 眼から何眼位は多分いくだろうと思います。ただ、これでは数としてプロダクションレベルに乗っからないですね。1 眼からその 100 倍、数 100 倍になってくれれば別として、1 眼から数眼になるだけでは少ないですね。そこで、もうちょっといい方法はないかと考えてます。だって犬とか他の動物でもっと増える訳ですから、人間だけ増えないので何かインヒビットしている訳ですよ。それが何かというのをを見つける。何かもっと増える方法で考えていかなければいけないとは思いますが。

KAMON 今日は多岐にわたるお話をお聞かせ頂き、大変ありがとうございました。



第二部 骨バンク

はちや整形外科病院（愛知県名古屋市）

蜂谷 裕道 酒井 孝

平成15年3月に訪ね、骨バンクについてインタビュー致しました。

KAMON 本日は愛知骨バンクの設立経緯や運営について取材させて頂きたいと存じます。事務局を担当されている酒井様と、後ほど蜂谷先生にもお話を伺いたいと思います。まずは酒井様、この骨バンクの設立経緯などをご紹介下さい。

酒井 手術の時に保存された骨を使うことは、結構古くから確立されていたようですが、亡くなられた方からの骨を組織だって保存して用いるシステムは、1942～3年頃、第二次世界大戦中アメリカのネイビーの中で発足しました。死傷兵の中でドネーションの意思を示されていた人達の皮膚、靭帯、骨などを保存して移植するということから始まっているようです。日本では保存が利きますよという概念から、九州大学で、それも1940年代から、そんなに遅れる事無く戦後直ぐに始まっていたようです。整形外科的には手術中に摘出されてそのまま廃棄となる骨を保存しておいて、別の手術計画の中で予め骨が不足するであろう時に使うということは、ずーっとやられていました。実際にはそれをやって良いとも悪いとも問題にもならずに来てしまったのです、ところが、だんだん手術が進歩し、より骨が足りないという事態が多々出て来たのと、各医療機器・製薬メーカーさんが骨に変わる人工的な物を出しましたがやっぱり旨く行かないというので、1991年に愛知県内4つの大学の医学部の整形外科とここは民間病院ですが、これら5つの施設で力を合わせてドナーがあったら骨を摘出して保存して置こうということで始めました。最初は必要な人には誰にでも供給するようなことを考えたのですが、その後、行政との色々のやり取りがありまして、現在は閉ざされたグループの中で使う分には斡旋にならないという解釈で運営しています。ここ数十年の間でドナーが85例位、レシーピエントは1300を超えています。

KAMON 財団組織を作られたのは、どのような経緯からですか？

酒井 やり始めの頃にアメリカの7箇所程度のティッシ

ューバンクやボーンバンクを見学に行き、多分これはやっていると相当お金が掛かるぞと指摘されたのが一つです。また、クオリティーや公平性の問題がありますので、独立機関でやる事が望ましく、NPOで組織を作ってやっていかねばいけないという事になり、実際のドナーが出たら摘出をして骨の保存移植を実施しようとする準備と、それを賄う組織作りを同時進行でやってきました。本当は一つの財団で全部済ませてしまいたかったのですが、行政の方が、財団としての事業が教育、普及啓蒙と、施設や医療機関を超えて活動しますので、そういう仕組み作りとクオリティーをコントロールする為のレギュレーションは可能です。しかし、財団が医師を雇うなり、処理施設を所有して骨銀行を営む事は認可できません。とのことでした。それで財団は財団で要件を満たして申請を進めました。ここの一室を改造してそこに設備



酒井 孝 財団事務局長

を構えておき、実際にドナーが発生すると、研究会の医師に集まって頂いて摘出するという骨銀行の実施機関との同時並行でやっています。財団は「愛知骨軟部組織移植振興財団」というのを設立し、骨銀行の実施機関は「愛知骨移植研究会」というふうに、明解に別の組織という位置付けになっています。ただ、大学整形外科の教授には理事として財団に係わって頂いてますし、その整形外科の医局が研究会の構成員になりますので、教授には研究会の幹事になって頂いてと、基本的には一つの組織でやっているようなものです。最終的には財団の資金で研究会の全ての行為が賄えるようにと思っただけでやってきたのですが、実際には全然やっていけませんので、人件費に関しては全て医局の先生方のボランティアで、摘出時・保存・管理・処理、全てに掛かる経費はその都度、何とか賄うような形で、持ち出してやっている状況です。

KAMON この骨バンクは、先程おっしゃった研究会の会員の施設だけが使えるのですか？

酒井 移植時の供給体制の申し合わせとして、研究会でそのようなルールにしています。これは行政の指導で、財団や研究会が骨・組織の斡旋機関として認められないことにもよります。ただ、先生方が学会に発表したりしますので、他所からオファーがあります。そのため研究会外にも供給しております。お申し込み頂いて、研究会の諮問委員会というのが年に4回あるのですが、そこで審議し、これは人道的に出すべきではないかという結論をもってお出しするという事になっています。

KAMON ドナーが発生した場合は、これも研究会の施設からですか？

酒井 研究会施設である藤田保健衛生大学の救命救急センターが非常にアクティビティーが高く、1970年代から心停止後の腎臓ドナーを年間10例以上コンスタントに成立させているという実績があります。腎臓のドネーションにくっつく形で、骨のドネーションを始めました。ですから、85例のドナーのうち70例以上は保健衛生大学です。それから3~4年したところで、腎臓の方も各県一腎臓バンクから移植法案の成立と共にネットワークになりまして、腎臓バンクの頃のコーディネーターの人達とコミュニケーション取っていたものですから、ネットワークになった後も、ドナーの状況で成立すれば摘出に向うという形でやっています。

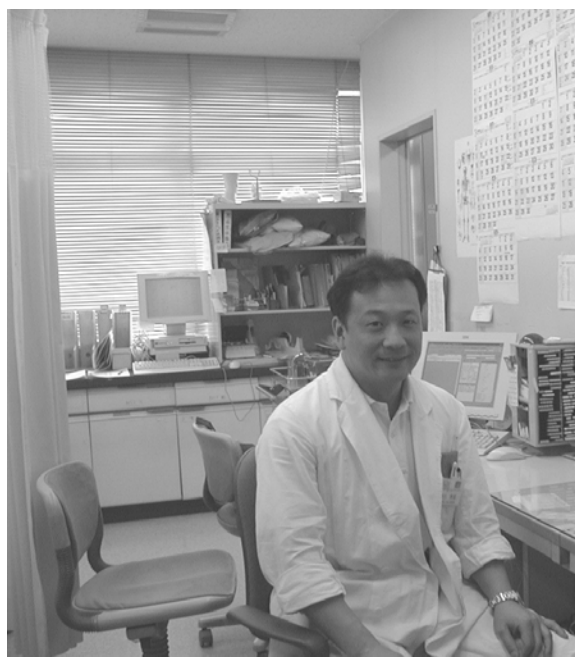
KAMON それは腎臓が出た場合ですけど、そうではなく単独で骨だけという事もあると思うのですが。

酒井 保健衛生大学からのドナーの場合は、単独で骨だ

けというも成立いたします。それ以外で骨だけという場合は、ネットワークの方にドナーカードの所有なり提供の意思表示なりの通報が入って、下調べで腎臓は無理だという様な場合とか、また心停止してしまい温阻血時間の問題で腎臓提供が成立しない様な場合はアイバンクと私共の骨だけというケースがあります。

KAMON 次にお聞きしたいのが、レシーピエントの方ですが、どんな疾患が対象になるのですか？

蜂谷 同種骨移植の適応となる疾患というのは、大きな骨欠損を有するケースですね。そうすると、どうしても自分の骨では足りないし、人工のものを混ぜて使ったとしてもそれでもまだ足りない。それと人工の骨ですと、骨の質という意味ではボーンインダクションの能力はないので、それよりも亡くなった人の骨の方が有効です。欧米では今はコストの面で減ってきているのですが、以前は75%が同種骨移植だったというデータもあります。アメリカでは40万件位年間で骨移植がなされていますが、そのうちの75%が同種骨移植だったという時代が10年位前ですね。その後医療費の高騰に伴って、同種骨自体値段が掛かりますので、ちょっと使うのを控えようという動きが出てきて、それでもまだ、60%位は同種骨が使われています。一番必要なのは、人工関節ですね。特に人工股関節、これ耐用年数が御座いまして、だいたい20年



蜂谷 裕道 院長

前後とされています。そうなりと入れ換えしなければならぬのですが、緩んで行く過程で骨がだんだん侵食されていってしまうのです。そうなりと骨の欠損部分がかなり大きな範囲で出来てしまう。その補填材料として同種骨移植が有効だと言われてます。また、背骨のある種の疾患というのは、固定しなければいけないので、脊椎の手術というのはかなり多いのです。脊椎の場合多量に必要というのはそうございませんので、自分の腸骨で代用出来るのですけども、どうしても骨を採った後、その部分が傷んでしまうという弊害もありますから。

KAMON 骨のかけらみたいなものを入れていくと、そこに骨形成がレシーピエント側から入っていくのですね。

蜂谷 そうです。同種骨というのは、自家骨ほどではないのですけど、骨誘導能を残していますので、人工の骨よりはうんと成績が良いという事が言えます。一番良いのは予め適したサイズの物が用意できるという事です。それで手術時間をかなり短縮

する事が出来ます。術中に骨を採って細工をしますと、それだけで30~40分ロスしてしまうのですね。その点同種骨ですと用意してある訳ですから。

KAMON 保存する際に、最初から加工しておくのですか？

蜂谷 まずドネーションでドナーが出ました。すると、手術室で無菌的に骨を取り出します、取り出したもの全てを培養検査します。もちろんどの段階でも培養検査で陽性になったら使う事は出来ませんが、骨を滅菌のパックで三重にして保管します。そして一旦-80℃で保管する訳です。そうする事によって抗原性が殆ど無くなってしまいます。ですから血液型が違おうが何しようが使えるという訳です。一応3ヶ月間保管する事になっていまず、その間に培養検査のデータとか、HB、HC、HIVなどが無いことが分かりますので、3ヶ月経ったら出して来て、無菌室で無菌操作の下に骨に付いた余分な筋肉とかスジとか、あと骨の中に残ったたんぱく質や脂肪成分、血液成分を可及的に洗い流します。その後60℃10時間加温処理する

同種保存骨提供者 (Donor) について

Donor 基準

【基本姿勢】

日本整形外科学会発行の提供者 (Donor) としての許容基準に準ずる (日整会誌 65 (1) 1991)。

【内容】

A. 除外すべき条件

1. ウイルス感染症の存在
(HBs 抗原、HCV 抗体、HIV 抗体、ATLA 抗体陽性)
2. 梅毒感染
3. 敗血症
4. 局所の悪性腫瘍、感染など
5. 骨髄、リンパ系の悪性腫瘍
6. 重篤な代謝、内分泌の疾患
7. 膠原病
8. その他不相当と考えられる疾患

B. ドナーの年齢

(現時点においては、一応の目安である。)

・構造上の大きな支柱となる大きな骨が得られるドナー

男性：60 歳

女性：50 歳

・クラッシュボーンを作成するための骨が得られるドナー

特に年齢の制限はない

C. その他骨に対し組織的に考慮すること

財)愛知骨軟部組織移植振興財団発行「Bone Bank を 正しく理解していただくために」より抜粋

んですけども、その段階で骨を形造るんです。

KAMON なるほど保存後ですね。

蜂谷 60°C10時間加温処理というのは、HIVウイルスの不活化ですが、それによって骨の能力、骨の質が落ちないという事は実験的に確認しています。BMP活性を調べたのですけども、60°C10時間加温してもしなくても、基本的にはBMP活性には影響しないという事が分かっています。そうする事によってHIV、HCV、ATLAに付いては完全に不活化出来ます。HBウイルスに関しましては1万分の1程度にしか不活化出来ませんので、当然の事ながら最初のスクリーニングで厳密に、その為にPCRも行っているという訳です。その段階で、骨の加工をしまして、形もどの様な形が必要になるかは、だいたい分かりますので、形作ってそれぞれの製品を作っておく訳です。製品番号を付けてコンピュータで管理して、全部トレース出来る様にしている訳です。ですから、ドナー情報・プロキアメント情報・プロセッシング(処理)の情報・レシーピエントの状況が全部繋がっていますから、どの方向からでもトレース出来る訳です。

KAMON そのプロセッシングの期間はどれ位掛かるのですか？

蜂谷 プロセッシングというのは、3ヶ月保管した後、1日でやってしまいます。いや、オーバーナイトしますので、2日ですね。実際マンパワーで沢山やろうとしたら大変ですが、幸いと言うか生憎と言うか、ドナーの数が少なく、去年ですと1年間で3例ですから。ただ、最近静岡県が心臓死後の腎移植を沢山やって来ているものですから、そちらの方のコーディネーターの方とも毎月協議しまして、今年に入って静岡で2件出ました。今年ですから、1、2月です。毎月ですよ。実はさっきももう一人出たのですが、生憎HCVプラスだったものですから駄目でした。静岡のアクティビティを見ますと年間多分10体以上出る可能性があります。そうなるとマンパワーとしてはかなりシンドクになりますよね。

KAMON 静岡で出ますと、こちらから取りに行かねばならないのですよね。

蜂谷 この間は、沼津で出ました。基本のご遺族の方の事を考えると車で動ける2時間の範囲をテリトリーとすると決めていたのですけど、この沼津の方の場合は、どれだけでも待つから提供したいという意思がありましたので、3時間掛かって行って向こうで3時間位待って、2時間位で採って3時

間掛けて帰って来ました。夕方の4時に出て帰って来たのは明け方3時半位だったと思います。

KAMON プロセッシングされて製品に形作りますよね、これはどれ位ではけてしまうのですか？

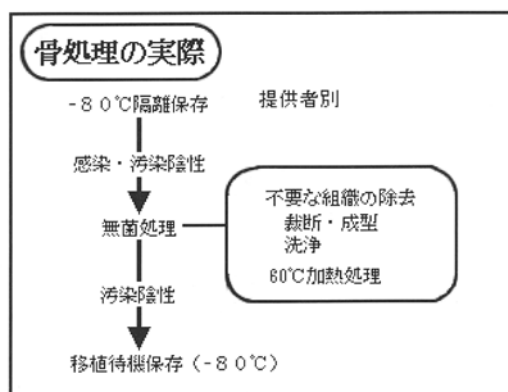
蜂谷 実は使える部分と使えない部分がありまして、海綿骨部分というのは非常にニーズが高いんですよ。だけど、骨皮質部分というのはどうしてもニーズが低くなります。海綿骨部分というのは、人工関節の再置換で10何人が待っていますので、出たら直ぐに出てしまいます。ドナーが増えれば充分賄えるのですけども、まだそんな状態です。

KAMON 優先順位はどのように決めていますか？

蜂谷 基本的には申し込み順です。タイピングの必要がないので、どなたでも公平の立場です。申請して頂いて合った骨があれば出します。どんどん回して行きますが、同じ種類のものを使用する希望が多いので、どうしても待つ頂かないといけないことになります。

KAMON 抗原性が保存中に減っていくというお話でしたが、実際には免疫反応みたいなものは術後に何か生じますか？

蜂谷 レシーピエントの免疫反応を、イムグロブリンのG、M、A、3種類測ったり、CRPも血沈も測ってみましたが、一般的な手術で術後に上がってくる程度です。骨を移植した事によって特異的に上がって来るような反応は全くありません。ただ、骨融合期間は自家骨の方がずっと短いんですよ。その段階で抗原性の問題が何らかは関与している可能性はあります。ただ、骨が着くという観点からすると、そんなに大きな、私たちが捉え



財)愛知骨軟部組織移植振興財団発行
「Bone Bankを正しく理解していただくために」
より抜粋

られる様な何かのマーカーとして現われるという程の反応ではないというふうに理解しています。

KAMON 保存して使う限りは拒絶反応が起こらないという事ですね。

蜂谷 基本的にはないですね。細胞が殆ど死んでいますから。

KAMON 軟部組織に関しても冷凍保存で免疫反応は起こらないものですか？

蜂谷 起こらないですね。ただ、因果関係ははっきりしないのですが、靭帯を移植した後、数週間後に関節液が溜まってしまったというケースが2例ありました。200例の中の2例ですが、それが抗原抗体反応なのかどうか分かりません。その症例も一過性で済んでいます。

KAMON それでまた取らなければいけないという事は無いのですか？

蜂谷 無いですね。

KAMON 靭帯の移植というのは、レシーピエントの元々残っている所に継ぎ足すというイメージですか？

蜂谷 そうですね、よくやられているのは、膝の前十字靭帯というのがあるのですが、それが一旦緩んだり切れてしまうと、繋ぎ合わせる事は出来ないので、全置換しなければいけません。ですから残っている靭帯も全部とってしまい、その位置に新しいものを入れるという使い方をします。

KAMON 骨との繋ぎ目はどうするのですか？

蜂谷 骨と骨を繋ぐのです。それを使うのは膝蓋骨と靭帯と脛骨の部分で Bone-Tendon-Bone とします。

KAMON 骨ごと採ってくるのですか？

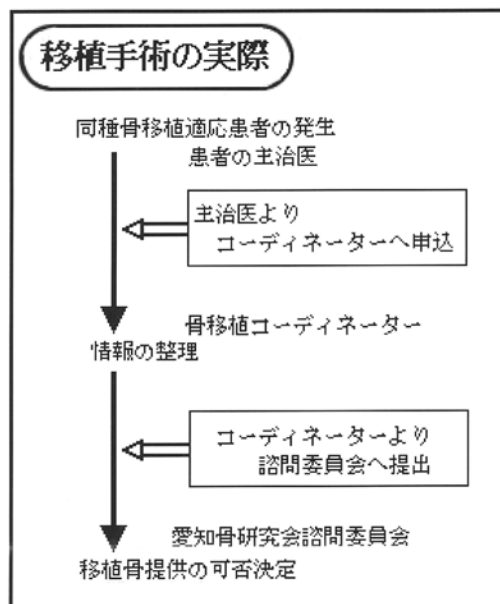
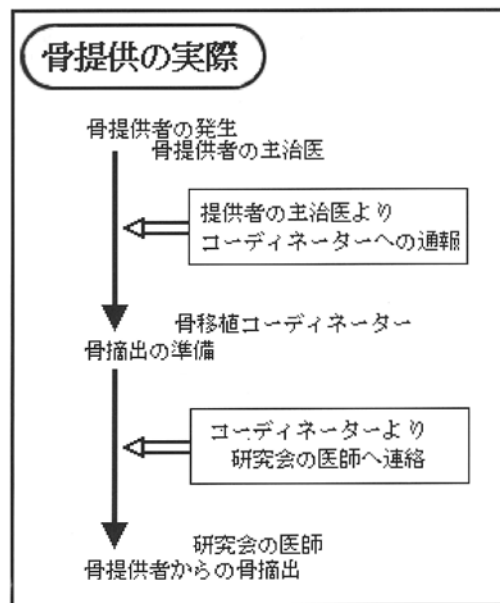
蜂谷 そうです。それを適した形に合わせておいて、それを骨に穴を開けてですね、内視鏡で全部やっちゃうんですが、そこで再建するという方法です。

KAMON 一般的な骨欠損の場合、人工骨よりも自家骨や骨バンクの骨の方が良いというのは、先程の骨の形成能だけの問題ですか？

蜂谷 それと値段の問題ですね。人工骨の場合1グラム1万円位の値段です。人工関節の場合だと、再置換の時に50グラムだとか100グラム使うんです。それだけで50万100万なんです。かなりのコストが掛かるのです。一方、同種骨が普及したとして、同種骨が1個どれくらい試算したことがあるのですが、これ土地建物の値段は入っていないので全くの正確なものとするには誤弊がありますが、一人のドナーで30ピース位の骨が出来るのです。それを1ピースで換算しますと、大体5万円弱になります。

KAMON 患者さんの負担はどの様になってますか？

蜂谷 2000年4月の医療法の改正で手技料として、同種骨移植が認められましたので、今の所7920点、79200円を手技料として頂く事が出来ます。手技料というのは病院に入ってくるお金で我々のボーンバンクに入ってくるお金ではありません。材料



財)愛知骨軟部組織移植振興財団発行
「Bone Bankを正しく理解していただくために」
より抜粋

費として申請を出したのですが、それは厚生省の方で通してくれていません。

KAMON 手技料に含められないのですか？

蜂谷 含むという意味だと思うのですが、それをどの様に配分するかは難しいところで。角膜の場合は確か違って、角膜代だけアイバンクに入るシステムで、手技料は手技料で別にありましたから。そうするとやり易いのですが。

KAMON この骨移植研究会は、ドネーションの場合は愛知県と静岡県とおっしゃいましたが、供給先は？

蜂谷 愛知県の4つの大学の整形外科の関連病院と愛知学院の歯学部、それと私の病院と、岐阜大学とその関連病院ですね。

KAMON 岐阜からドナー情報が入って来るという事はあるのですか？

蜂谷 はい。1度ありました。3年前ですね。

KAMON 骨バンクに関しては、こちらと北里ですか？

蜂谷 北里は遺体から採るという事は行っていないのか、あまりアクティビティーは高くないような事を言っていました。今、杏林大学の救命救急部で作ろうとしてますね、骨の方は。

KAMON そうすると、先生のおやりになっているこの骨バンクが、わが国では唯一ですか？

蜂谷 地域骨銀行としては、ただ、生体ドナーからののも使えるんですね。例えば、高齢者の大腿骨頸部骨折が起こった場合、骨頭がずれてしまうと壊死に陥ってしまうので、着ける事を諦めて人工の物に換えるとなると、その骨は捨てるだけなのです。その骨を保存しておいて使うという方法も、名古屋大学の整形外科が中心となってボーンバンクネットワークというのを作っています。私たちは、基本的にリビングドナーは扱わないという立場でやっていますので、うちで手術した骨頭はネットワークに提供するという形でやっています。このリビングドナーからのものは全国でもかなりあって、日本整形外科学会の調査で145施設位でやっていますね。日本整形外科学会の学会誌の今年の4月号にその統計が出ていると思うのでご参考にして頂ければと思います。日本整形外科学会の移植再生医療委員会というのがありまして、そのメンバーの九大の神宮寺助教授がまとめて報告しています。

KAMON 倫理問題の検討はどうなっていますか？

蜂谷 はい。倫理委員会を作って各施設でやっています。倫理的問題もガイドラインの中にも含まれておりまして。

KAMON それは整形外科学会のガイドラインですか？

蜂谷 そうです。それと、日本組織移植学会というのがありまして、倫理面でのガイドラインも出来ています。日本組織移植学会に関しては、研究面に関してまで突っ込んで規定してあるのですが、その部分に関しては、まだ整形外科は踏み込んでいません。今後必要になってくるだろと思います。

KAMON この財団も丸10年になります、どうしてこの財団を設立しようとなさったのですか？

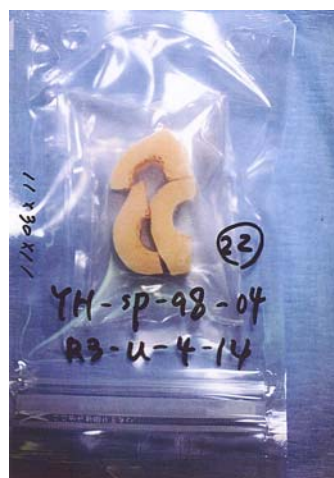
蜂谷 最初に設立しようとしたのは、藤田保健衛生大学の整形外科の教授と私の父とが是非設立しようとしたのです。何故かというは私自身脊椎と股関節を専門にしているものですから、脊椎の手術を沢山やっています。骨を採ってまた手術に取り掛かるとなると、その手術自体結構大変なので長時間掛かってしまいます。先程移植材料の骨があれば3~40分短縮出来ると言いましたが、そこの部分で何とかならないかと考え、そうして海外の方を見てみますと、同種骨移植というのを殆どがやっている。だったら、日本に無いならば作ろうではないかという事で始めました。

KAMON 立ち上げは財政的にも難しくはなかったですか。また、骨バンクを全国に広げることにしてはどうでしょうか。

蜂谷 お金が掛かる話ですので、これを立ち上げるのに、イニシャルコストだけでも5000万円弱位掛かっています。それを出そうという人はあまりいないんじゃないかな。

KAMON 公的な補助はないのですか？

蜂谷 全くないです。実際には病院から持ち出しでやっ



プロセッシングされた骨の一例

プロセッシングされた全ての骨はこの様にきちんと写真に撮り、保管してある。

てる現状です。その経済面が一番難しいところじゃないですかね。

KAMON 製品が売れば、また材料費としてお金が取れば、やりようがありますよね。

蜂谷 そうなんです。いろいろな方面に働きかけて何とかならないかと、だいぶ進めてきてはいます。日本整形外科学会も、全国展開する事に協力しようとしてくれています。ただ、日本整形外科学会自体がやる訳にはいきませんので、誰かが手を挙げてやらなければいけない、一応僕しかいないので、やろうかという事で取り掛かっています。

KAMON 日本の場合、人工的な材料を使う場合と、人から採った材料を使う割合はどうなってますか？

蜂谷 統計としては、日本で10万件近くなされている骨移植の、20%位が人工骨です。一方、同種骨というのが0.何%。というのは使いたくても製品が無いんですよ。圧倒的に人工骨の方が多い。要は注文すれば製品として来ますから。

KAMON いつでも来るという事ですね。

蜂谷 そんな状況にしなければ保険の対象にならないのですよ。だから愛知県で細々とやってもなかなか進まない、これを全国展開していつ、何時でも何処でも誰もが恩恵に与れるようになった時に、始めて保険の対象という形で見られるのですね国は。そちらの整備をしていかなければ駄目という事です。もし国から何らかの財政的援助が頂けたら有難いのですが、……。全国の集配にしましては宅配便でやり取りは可能だと思うんで、センターとしては日本に一箇所か二箇所あればいいのです。ただ問題なのは摘出チームですよ。我々が九州まで行く訳にはいかないんで、そちらの方で摘出チームを整備する事を考えて、またそれをコーディネートする人間というのは必ず必要となりますので、それを何人か養成することが必要です。それが広まってドナーが沢山出始め、材料費として認められれば、その組織を維持していく事もでき、人の養成も可能になってくると思うんです。好循環になってくると思うんです。まずは取っ掛かりを作ることです。

KAMON 公的なバンクといえ、臓器移植ネットワークとアイバンクですよ。それらと連携するなり組織的に融合するなりという事は考えていないのですか？

蜂谷 考えてます。骨は骨でまずは考えるのですけれども、当然他の組織も同じ様になって来ますので、手を組めるところは手を組んでしまった方が、効

率がいいですよ。一緒に出来るところは一緒にやりましょう。というスタンスで考えています。

KAMON 臓器移植法案の前後ではドネーションは変わらないですか？

蜂谷 激減しました。それまで年間10数例あったのが、97年以降は多くて7例というのが一回で、後は2とか3とか5例いかないです。それは何故かというと、心臓死後でするので親族の同意だけでいけるのですが、臓器移植法案で脳死の場合ですと、本人の意思がなければいけないので、その辺のところ国民はきっと混同しているんですね。

KAMON 心臓死後でも、この人はドナーカードを持っていないから意思が分からないと。生前の意志を確認出来ないという事で、断ってる可能性があるのですね。もう少し一般の人に啓蒙しなければいけないんでしょうね。

蜂谷 実は昨日も、骨粗鬆症に関して一般市民を対象とした市民公開講座をボランティアでやっていたのです。300人位集ってくれまして、その機会に30分話していいよと言うので、骨粗鬆症の話をして、最後の5分位で骨バンクの話をしたんです。そして、後で結構集ってくれまして、提供するにはどうやって登録すればいいのですか？というリアクションがありまして、あながち捨てたもんじゃなくなっていると思います。地道な努力を全国で展開していけば必ず広まるだろうなと思っています。

KAMON コーディネーターの方はこの名古屋で何人いらっしゃるのですか？

蜂谷 骨に関してはうちにいる3人だけだと思います。

KAMON うちというのは？

蜂谷 はちや整形外科病院という事です。スタッフで医療に係わる国家資格をもった人間が3名。そのうちの1名が毎月行われるコーディネーター協議会、腎移植ネットワーク、臓器移植ネットワークの人達と話を進めて、情報提供しています。年間に10件位は欲しいですね。10件あれば何とかかな。

KAMON 摘出チームとしては先生方が行かれるだけでいいですか？

蜂谷 行った先で、ちょっと手伝ってよって形で、先方の医師に少しずつ経験してもらっています。

KAMON 地道ですね。

蜂谷 全国展開するのであれば、研修制度とか、ビデオを作ったりとかいろんな事を考えています。

KAMON 本日は長時間にわたり貴重なお話を伺うことが出来ました。全国展開が可能になることを期待しています。どうもありがとうございました。

愛知骨軟部組織移植振興財団と愛知骨移植研究会の役割

愛知骨軟部組織移植振興財団

事務局

名古屋市千種区末盛通り 1 丁目 15 番地 2-43
 荘苑 覚王山 7A
 TEL : (052)764-2145

事業

一般に対する骨移植・骨銀行の普及啓発
 医療従事者に対する教育
 コーディネーターの育成
 愛知県内の骨銀行システムの整備
 愛知県内の骨移植に関する研究への援助
 骨提供者からの骨摘出に対する助成

愛知骨移植研究会

事務局

名古屋市千種区末盛通り 2-4
 (はちや整形外科病院内)
 TEL : (052)751-8188
 FAX : (052)751-8178

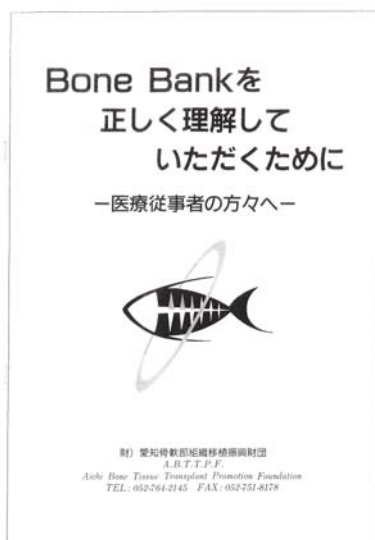
(加盟医療施設)

愛知医科大学整形外科
 愛知学院大学第二口腔外科
 国立名古屋病院整形外科
 名古屋市立大学整形外科
 名古屋大学整形外科
 はちや整形外科
 藤田保健衛生大学整形外科

事業

- 骨銀行の運営
 - 骨提供者からの骨摘出
 - 骨移植適用患者への移植
 - 同種骨の保存管理
 - コーディネーターの委嘱
- 同種保存骨移植に対する研究

財)愛知骨軟部組織移植振興財団発行 「Bone Bank 同種保存骨移植 悲しみを超えた贈り物」より抜粋



財)愛知骨軟部組織移植振興財団発行
 「Bone Bank を 正しく理解していただくために」 表紙

第三部 膵島バンク

国立佐倉病院

剣持 敬

平成15年3月に訪ね、膵島バンクについてインタビュー致しました。

KAMON 本誌の企画で日本にいったいどんな生体材料バンクがあるだろうと調べていった時に、剣持先生方のおやりになっている膵島バンクというのが出て参りまして、それがどのようなものなのかをお聞きしたいと思います。まず、現状をご紹介願えないかと思っております。それでは質問させて頂いてよろしいでしょうか？

剣持 はい。

KAMON このバンクは膵島移植研究会が母体になっているのですね。

剣持 膵島移植研究会の中の膵島移植班という作業班です。私は膵島移植の臨床および研究を UCLA で行ってきましたが、1996年に帰って来て、まだ日本では始まっていませんでしたので数施設で始め、次の1997年に膵島移植研究会の下部組織として発足しました。

KAMON 施設数は、どれ位ですか？

剣持 ワーキンググループの施設は、現在35施設89名がメンバーです。

KAMON 膵島を分離凍結する組織と、実際に移植をする組織は分かれていますか？

剣持 分離をして凍結する施設と、実際に移植する施設は重なってはいます。移植だけ行って分離・凍結はしないという所もあります。

KAMON 実際にスタートされていますか？

剣持 まさに今です。先週膵島移植研究会があったのですが、ワーキンググループ会議がありまして、もう始められる状態です。例えば厚生労働省とか移植学会とか、膵島移植研究班は勿論ですが、その他組織移植学会などにアナウンスしていますが、東日本、中日本、西日本のネットワークのコーディネーターとシミュレーションをやっておいた方が良いという事で、実行を準備しています。早ければ1、2ヶ月の間に日本で最初の分離が行われる予定です。移植に関しては凍結して暫くしてからですから、数ヶ月先になってしまうと思います。

KAMON 膵臓移植はもう行われていますね。

剣持 はい。脳死が9で、心停止が1ですね。

KAMON 日本ではまだ比べられないと思いますが、外国の例で、膵臓移植と膵島移植の成績はどうなのでしょう？

剣持 2000年までは、膵島移植は成績が良くなかったです。膵臓移植はご存知のようにだんだん良くなって、他の移植と変わらない生着率で、だいたい1年で80%位です。生着率というのは膵臓の場合インスリンフリーになるという事なのですが、膵島移植でインスリンフリーになる率は、2000年以前の症例では、ほんの10%に過ぎませんでした。しかし、エドモントン（カナダ）のアルバータ大学のプロトコールが出されて、免疫抑制法とか膵臓の分離方法や、ドナーやレシーピエントの選択などを吟味する事によって、インスリン離脱率は現在1年で85%位になっています。ここ1～2年で急速に膵島移植の世界的な成績が良くなっています。カナダではあまり膵臓移植をやらなくて膵島移植をやっています。アメリカでは施設によ



剣持 敬 外科医長

って膵臓移植を一生懸命やったり膵島移植をやったりです。どちらを選んでどうという事ではなく、これまでの臨床例数は膵臓移植の方が遥かに多いですから、膵島移植はこれからの状態ですね。

KAMON 失礼な言い方かもしれないですけど、成績があまり良くないのに行うのはかなり難しいのかと思います。

剣持 勿論我々膵臓移植も進めています。膵臓移植が成績の点からは良いのですが、アメリカで膵島移植をやったの経験から言えば、非常に低侵襲、安全性が高いことが利点です。レントゲン室で針を刺して、門脈の中に入れて終わりですから、患者さんの負担が少ない。入院日数も1、2日で帰って来て、しかも繰り返し移植出来る。ドナーが出るかという問題がありますが、膵島移植は低侵襲、安全性が高い、成績が良くなって来ている。それから理論的に考えると、対象は糖尿病患者さんですので、膵臓の外分泌細胞は基本的に要らないのです。ランゲルハンス島だけあればいい訳ですから、膵島移植はその面でも理論的に優れた治療法だと、医療として定着するにはまだ時間が掛かるけれども、そういったメリットを持っているので進めて行こうという姿勢です。ただ、完全に膵臓移植にとって変わるものではないと思います。

KAMON 何度でも移植出来るというのは、拒絶されているのか、他の理由で生着せずに細胞が落ちていったのかですが、いずれにしろアロ免疫をしているようなものですよね。何度も繰り返せば拒絶が生じやすくなるのではないかと思います。

剣持 アルバータ大学でも、インスリンフリーになるには2～3回の移植が必要なのですね。普通に考え

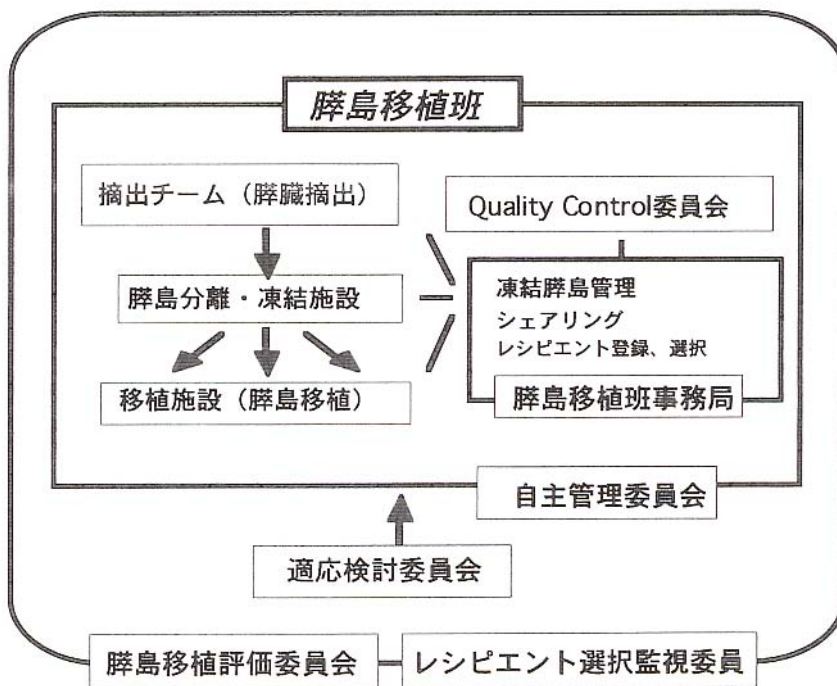
ると、イムナイゼーションされて2回目は拒絶されるのかなと思うのですが、実際の臨床例で見ると、2回目とか3回目でインスリンフリーになる事が多いので、そのプロトコルを使えば、臨床的に拒絶反応が生じやすくなっていることは無いようです。我々は一度に数多く移植することを考えたのですが、向こうでは、少量でも採れたらどんどん患者さんに移植する、何回も移植するのです。その事によってむしろ凍結保存や培養によって生細胞が減るよりは良いと、それが臨床的に成績が出てますから、繰り返しやる事のデメリットはないようです。

KAMON 門脈に入れるとのことですが、肺塞栓などの合併症はないのですか？

剣持 肺塞栓は今まで報告されていないですね。合併症として報告されているのは、門脈に穿刺してカテーテルを入れますので、出血ですね。もう1つは門脈と胆管は近いので、胆管門脈瘻が出来ていて、胆管内出血がありますが、それらは保存的療法で止血されています。

KAMON 殆ど合併症は無いのですね。

剣持 合併症は非常に少ないですね。純度を非常に高くして、1ccから1.5cc位のペレットを門脈内の一



膵島移植実施マニュアル(膵島移植班)2002.5月 より抜粋

番太い所に入れて肝臓全体に行き渡るんで、門脈圧はそんなに上がらないんですね。開腹しませんので術前術後の合併症も少ない。

KAMON 有望な治療法ですね。

剣持 そうですね、これからです。ただ、一番問題なのは欧米と違い、日本では心停止ドナーからの膵臓移植になるだろうという点です。脳死ドナーは基本的に膵臓提供があると、膵臓移植となります。それが使えないからといって膵臓移植には転用出来ません。ですから、心停止ドナーから採ることになると、純度や収量の問題ですが、世界では脳死で採ってますから、心停止ドナーからのデータが無いのです。勿論我々は実験的なデータは出してますけど、それが実際になったらどうか、と。最初の数例に関しては、きちっと分離の結果やクオリティーコントロールをチェックして、それからです。ですから移植は数ヶ月先になるかと思っています。

KAMON 分離は8時間以内なら大丈夫と書かれています。

剣持 Islet Transplant Registryで、それ位でなければだめだと指針を出したんですけど、それは脳死の場合です。心停止ですともっと早く分離する必要があるかもしれません。最近、神戸大学で開発した二層法というのがありまして、それですと膵臓移植よりも膵臓分離に非常に良好だという結果が世界の臨床で出ているので、当然日本でもそれを標準的な方法として行う予定にしています。

KAMON まだ、始まっていないのですが、実際ドナー情報が出た場合、臓器移植ネットワークとタイアップして行うという事を念頭に置かれているのですか。

剣持 臓器移植ネットワークの

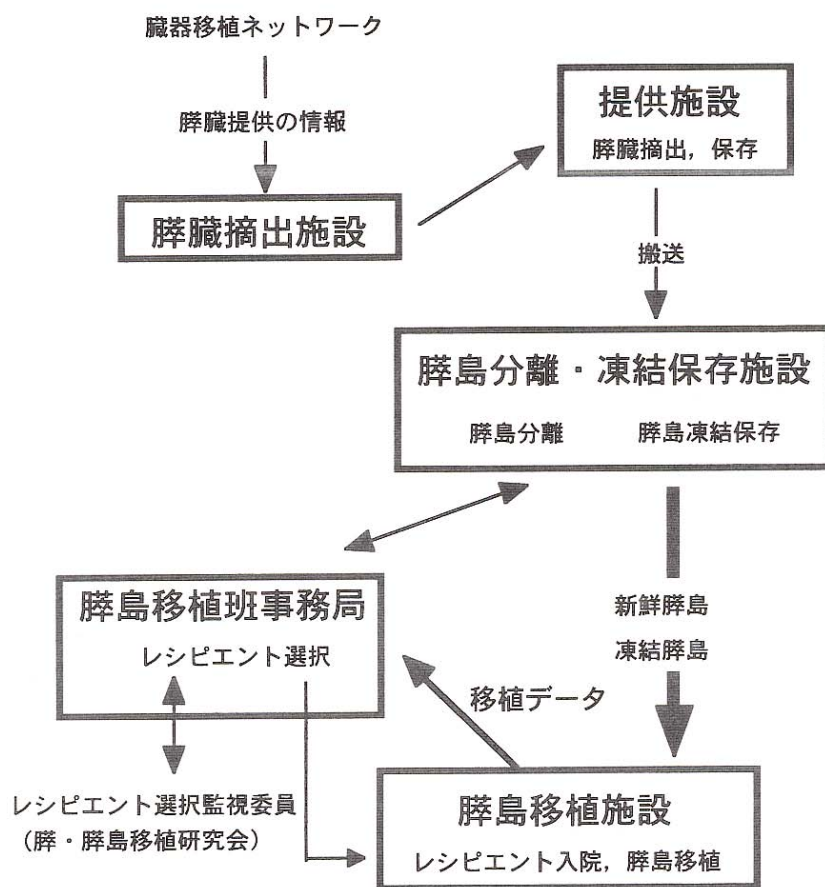
コーディネーターは本来なら組織移植には関与しません。しかし、膵臓が皮膚とか角膜と違うのは、お腹の中の臓器ですので還流して冷やして採らなければいけないという点があります。腎臓のドナーから腎臓を頂いた後に直ぐ採らないと、時間的な事もありますし、情報も臓器移植ネットワークが一番最初に入るので、組織移植ではありませんが、ネットワークとの連携を考えています。ただ、説明や同意書を取るのはいくつかです。関東甲信越ですと杏林大学に組織移植のコーディネーターがおりますから、一緒にやっという話が出ています。

KAMON 自前のコーディネーターの養成はいかがでしょうか。

剣持 それが一番良いんですけど、膵臓分離や膵臓移植

膵臓移植実施のフローチャート

膵臓摘出、分離・凍結、移植



膵臓移植実施マニュアル(膵臓移植班)2002.5月 より抜粋

がポピュラーになって来たら、当然考えられるので、今はこの部門で殆ど自費で運営しているのは難しい事ですね。今は組織移植として承諾書が一枚になっているのですが、組織移植コーディネーターが全部説明出来るかという、そこまでよく知らない。勿論膵島に関して講義はしていますが、角膜や皮膚とは違うので、説明を何回かする事になってしまいます。亡くなった方の家族も次は皮膚です、次は膵島です、って嫌ですね。たまったものじゃないですね。最終的には組織移植と臓器移植のコーディネーターの二人だけ、組織はこの人で臓器はこの人と分担する考えもあるのですが、まだ色んな問題でなかなか出来ない様です。移植摘出チームが家族に合っ、コーディネーターを補助して一緒にやるような形でやるしかないかなと思っています。

KAMON 選択基準は、血液型が一致している事とあり、ほぼそれだけの様ですが。

剣持 そうですね、それと待機日数ですね。

KAMON ABO 式の血液型だけというのは世界的な事なのですか？

剣持 世界的ですね。基本的に一人のドナーからではなく、マルチプルドナーでやりますから。シングルドナーからシングルレシーピエントというのも最近非常に多くなり成績が良くなって来ています。HLA 適合性の考慮は、ヨーロッパの一部にはありますが、アメリカ、カナダでは全く合せていません。一つはマルチプルドナーですので適合は不可能という事と、もっと重要なことは、膵臓移植の話ですけども HLA 一致度によって成績に差が無いというバックグラウンドがあります。

KAMON HLA を合わせてどうかというスタディーは？

剣持 膵島ではスタディーも無いんです。動物実験では、クラスIIを合わせた方が良いでしょう。データはありますが、フランスとスイスでネット

ワークを組んでやっている所がありますが、そこで今度 HLA と臨床データのエビデンスを作ろうとしてますね。今のところは、HLA を合わせた方が良いでしょうというデータは無いですね。ABO の血液型についても、一致でなく適合でいいのではとの意見もありますが、最初は同じ血液型でやろうという事になっています。

KAMON 外国の症例になるのでしょうか、再発といえますか、組織が落ちてしまうのではありませんか。IDDM (I型糖尿病) の症例などが対象になるのでしょうか、そもそも自己免疫で膵ラ氏島β細胞が落ちてくる訳ですから、非常に生着し難いと考えるのですが。

剣持 その通りだと思います。特に移植直後に落ちるのが多くて、エドモントンのプロトコールでは、ゼナパックスという IL2 レセプターの抑制剤を必ず使うことと、ステロイドを使用しない免疫抑制法が良いとされています。それから、免疫抑制剤を合わせて使用すると、拒絶が比較的抑えられ、それで成績が上がっていると。長期に生着していますから、個々の症例で違いはありますが、適切な免疫抑制剤を使えば自己免疫に関しても他の移植と同じ程度のものではないかと思います。膵臓移植も同じで、他の移植よりすごく成績が悪いかというと、昔は悪かったんですがそれはテクニカルな問題です。膵臓移植では HLA-DR を合わせたりもしますが、他の移植に比べて、自己免疫で早く落ちるかということ、決してそんな事無くて同じ成績なので、免疫抑制剤でコントロール出来るのではないかとされていますね。

表 5. レシピエント選択 (順番決め: 1) → 4) の順で選択)

- 1) ABO 血液型
- 2) 既に膵島移植を受け、インスリン離脱が得られていない例*
- 3) 待機日数
- 4) 血糖の不安定性

*膵島移植の目的はインスリン離脱が原則であるので、特に当初数例は再移植、再々移植を優先する。

膵島移植実施マニュアル(膵島移植班)2002.5月 より抜粋

KAMON 原疾患別で予後が違うという事はないのですか？糖尿病もⅡ型の場合とⅠ型の場合では。

剣持 基本的にはⅡ型の人にはやらないんですよ。Ⅱ型の人でもインスリン枯渇した場合には勿論適応があるんですけど、昔はやっていましたが今は殆どⅠ型だけです。あとは非常に少ない症例では、慢性膵炎で膵臓全摘の場合が対象となりますけど、比較できる程の症例がありません。

KAMON 外国では、ABO を合わせているのですか？

剣持 合わせている所が多いです。一致でなく適合でやっていますね。

KAMON そうするとクロスマッチは？

剣持 これも色々です。凍結保存したものをマルチプルに植えるので現実的には難しいのではないかと思います。

う事があって行われていないことが多いですね。欧米でもクロスマッチは、ヨーロッパの一部でしていますが、あとはやっていません。今後検討しなければいけない問題とは思いますが、今の議論の中ではやらない事になっています。

KAMON クロスマッチをやった方が生着率が良いとか、そんなエビデンスがあるとやらなければいけないのでしょうか。

剣持 そうなんです。今の所データがありません。もともと例数が、トータルで600例といっても、ここ1、2年急に増えているだけで、それまで400例位ですから。

KAMON 欧米では、プロトコールを合わせて行う所まで行っていないのですか。

ドナーの医学的適応（日本移植学会ワーキンググループ 6「組織移植」より）

	心臓弁	血管	骨	皮膚	角膜	膵島
年齢上限（歳） （原則として）	<60	<60	なし	<75	なし	<70
心停止後から摘出までの許容時間	←————— 6時間以内が望ましい			—————→ 12時間以内	←—30分以内—→	
通常の除外項目	1. 全身性の感染症（細菌、真菌、ウイルス） 肺炎等、局所性感染症は摘出チームの判断、摘出後の検査の結果により判断する 2. 梅毒（TPHA）、HBs-抗原陽性、HCV抗体陽性、HTLV-1抗体陽性、HIV抗体陽性、Creutzfeld-Jakob病 3. 悪性腫瘍（固形癌は可能な場合がある）、白血病、悪性リンパ腫等の血液の腫瘍、放射線治療中、化学療法中 （例外：原発性脳腫瘍、手術後5年を経過し、完治したと判断される固形癌） 4. 膠原病等の自己免疫疾患 5. 原因不明の死亡					
組織特有の除外項目	弁疾患	動脈硬化	重篤な代謝	皮膚疾患	先天性風疹	733-6 依存症
	心外傷 開心術後	血管疾患	内分泌系の疾患	構造破壊された皮膚	Reye症候群 狂犬病 Hodgkin病 屈曲矯正	急性・慢性膵炎 糖尿病
保存液 摘出に要する時間	←—— RPM11640 ——→ TC-199 1時間	—————→ 2時間	ドライアイス ↓（搬送） 2時間	RPM11640 TC-199 2時間	オブチゾールGS 1時間	←— UW液 —→ 1時間
凍結保存プロセス	必要 （-196℃）	必要 （-196℃）	必要 （-80℃冷凍保存）	必要 （-196℃）	不要	必要 （-196℃）

膵島移植実施マニュアル(膵島移植班)2002.5月より抜粋

剣持 プロトコールを合わせて、脾臓分離から移植後の免疫抑制剤まで揃えてやり始めたのが、1年前からですね。結果はまだ出て来てませんね。

KAMON 感染症の検査体制はどのようになっているのですか？

剣持 それは一番重要だと思います。組織移植学会が作ったマニュアルに準じています。除外項目の中の感染症チェックは組織移植と同等に行いますが、分離の時、凍結の前、移植前と3回感染症のチェックをする事になっています。項目は一般細菌と真菌、好酸菌、それから結核菌。

KAMON 移植前とおっしゃいましたが、真菌などでは培養期間が問題になってくるのでは？

剣持 そうですね。移植前に関しては、しかもフレッシュで移植する場合もあり、それが今メインですから、その場合には出来ない事になります。ガイドラインでも新鮮脾臓を使用する場合には、それは除外すると書いてありますが、直ぐに出来るものだけやるという事になっています。

KAMON 新鮮でやるのがおそらく一番いいと思うのですが、そこが難しいですね。一人の脾臓から一人分の細胞は採れるのですか？

剣持 採れる場合もあります。でも8割位は、二人以上の脾臓から一人分ですね。現在の所二人分でやっと治っている位なので、だから心停止でやると三人分、四人分いるかもしれないところなんです。ドナーが一杯いるのならいいけど、そうじゃない状況でしかも血液型を合わせてやるとなるとなかなか大変ですよ。

KAMON 登録されている患者さんは9名でしたか？

剣持 正式に登録されて

いるのは9名で、申請中も含めて31名です。時々刻々と希望者がきて登録患者は今後増えていくでしょう。

KAMON 登録のシステムはどの様になっていますか？

剣持 登録は事務局で行っています。ワーキンググループ内に適応検討委員会という別の組織がありまして、そこに申請書を送って適応ありとなった人に再度受ける気持ちに変わらないかをもう一度確認して、その後登録しています。

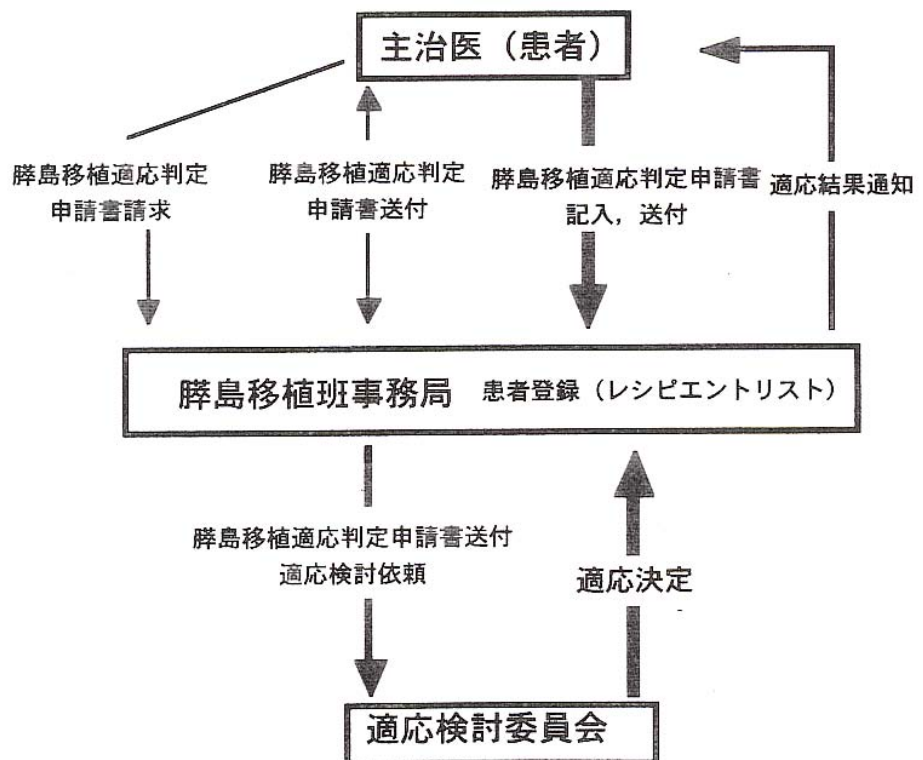
KAMON 患者さんが登録される場合の登録費用とかは？

剣持 費用は無料です。種々の経費は今のところ個々の研究費でなんとかやっています。移植は自費となっていますが、自費で算出すると年間420万位かかるのですね、免疫抑制剤が殆どですけど、それをどうやってバックアップしていくかは非常に大きな問題です。

KAMON 例えば高度先進医療とかですね？

剣持 ワーキンググループとして何例かあれば、多施設

脾臓移植患者登録フローチャート



脾臓移植実施マニュアル(脾臓移植班)2002.5月 より抜粋

ですからそれは出来ると思うんですが、最初の数例は無理だと思います。しかも分離だけした時点で移植もしていないのに申請は出来ないでしょう。1回の分離に3~40万の費用がかかります。人件費を別にして。結局自分達の研究費で賄いますから多数は難しいですね。どこかで変えて行かなければいけないのですが、保険医療になるのは非常に難しいでしょう。

KAMON 随分先になるでしょうね。

剣持 だから高度先進医療としての申請は必要ですね。

KAMON UCLAには膵臓移植の勉強で行かれたのですか？

剣持 それまでは、大学の方で膵臓移植の実験がメインでしたが、僕が行った所が膵島移植をやっている所で、それまでやった事なかったのですが、やってみるとこれ結構おもしろいなという感じで、それから膵島移植の研究を始めて、膵臓移植もまだ続けています。

KAMON 両方やられて初めて、安全性などのメリットがあるから膵島移植を進めたいとの事ですか？

剣持 膵臓移植もかなり難しいのです。糖尿病で殆ど透析患者さんですから、糖尿病性腎症の透析患者さんは心臓が悪かったり、血管がぼろぼろだったりで、術後の合併症が多いのです。そういった点で膵島移植は遥かに安全という事です。

KAMON 1年生存率が95%とありましたが、膵島移植で1年以内に亡くなった方というのは何故かかって思ったのですが。

剣持 それは膵島移植とは関係無い合併症で、糖尿病性腎症で腎臓が悪いか、心筋梗塞が半年後に起こったとかです。膵島移植のために亡くなった方はいません。

KAMON 膵島分離と保存を担当されるのは、今の所4箇所ですね。

剣持 はい。今後も増えたり減ったりすると思います。これはその時点のもので、国が認定した訳ではなく、設備があって消耗品が十分あって、あと24時間体制が可能などを条件として、しかも自分達から私やりますと言って来た所ですから。その4施設は直ぐにでも出来るという所で、それら以外にも数施設が準備の段階です。組織バンクとして取材していらっしゃるという事ですが、バンクというふうにはなっていないのです。凍結保存して管理するという事に関しては、今は分離凍結施設が個々にやり、トータルな情報として我々が事務局として管理することになってます。実際の膵島の管理は各分離施設で管理し、ただ移植患者が出た

時にレシピエントを選択して、フレッシュなのをここでこれ位入れて、凍結が必要ですよとなったら直ぐ言って送って頂く、という形のネットワークになっています。ただバンクというのは本来は移植施設から離れた所に一つ組織を作ってやるべきものだと思いますけど、現在は経済的にも出来ない状況です。

KAMON 欧米ではバンキングは？

剣持 いや個々です。カナダはアルバータ大学一箇所ですがやっていないので、そこでやっているだけです。欧米では凍結保存は使いませんから。新鮮なやつをどんどん植えちゃいますから。

KAMON 新鮮な方が有効なのでしょうね。

剣持 絶対有効ですよ。日本でもそうやって行くと思いますが、最初はそうはならないのでバンクが必要なのです。一種の臓器移植に近いものなので、フレッシュなものを植えるというのが原則ですが。

KAMON 分離するのにどれ位の時間がかかるのですか？

剣持 膵臓が来てから2時間位です。

KAMON そんなに短い時間で出来るのですか。

剣持 昔は5時間も6時間もかかったのですが、いろんな所を改良して、あと機械も使いますから、大体2時間弱位で出来ますね。アメリカではそれを2、3時間以内に植えろと言っているのです、だから摘出提供があつたら、直ぐ患者さん呼んで入院させて、分離したら2、3時間以内で培養しないで移植します。一方、ヨーロッパでは1日培養して植えるという、いろんな方法があります。

KAMON 膵島を培養するのですか？

剣持 そうです。膵島は培養出来ますから。分離にはいろんな酵素を使うのでダメージがあって、オーバーナイトカルチャーするとダメージが復活するだろうと言っているのです。でもむしろ成績が良いのはアメリカですから、そんなのは必要無いってアメリカは言ってます。その方が培養して感染の危険などを増やすよりはずっといいんだと。

KAMON 細胞が増えれば別ですけどね。培養する事で。

剣持 増えないです。むしろ減るんですよ。減るものは多分植えてもからだの中で減ると思います。臓器移植の考え方ですよ。保存なんかしていないで早く植えなさいって。

KAMON 同じものをフレッシュで植えた場合と凍結して保存してから植えるのでどれ位差があるのですか？

剣持 それも明らかなデータは無いのですが、以前のデータでは凍結保存膵だけで所謂インスリンフリー

になったというのは若干の報告があっただけで、他は全然駄目なんです。凍結保存臓だけではいかなないという事は、数入れてもかなりの部分バイアビリティーが下がるんだと思います。実際測ってみると数も80%位あるんですが、植えても生着しないので、植えた後に細胞が落ちるのだと思います。凍結保存臓は殆どが落ちるのではないかとやっている人もいるくらいです。

KAMON 動物実験での比較データはないのですか？

剣持 動物実験はあります。だいたい8割位の細胞が凍結後で生存しています。

KAMON 生着に関しては？

剣持 動物実験では凍結解凍したやつを植えて、ちゃんと血糖も下がるし、長期生着します。なぜ人間と違うかはよく分かりません。でも人間でも治った例もあるので、全然駄目になっちゃう訳ではなく、それはそのバイアビリティーの下がり方が、多分個々の症例で全然違うのではないかと事なんです。

KAMON 組織ではなく臓器移植として動いていくのですか。

剣持 確かに凍結保存すれば免疫原性が下がるとかのメリットも言われていますけど、細胞はフレッシュな方がいいんですよね。

KAMON 細胞そのものを使う場合ですね。

剣持 だから、その構築を使うとか骨みたいにね。むしろバイアブルセルを無くした方がいいというのとちょっと性格が違うと思います。

KAMON そうですね。

剣持 膵島移植は臓器移植に近いんで、他の組織移植とはちょっと違いますね。ガイドラインを見ていてもちょっと違って、滅菌法にしてもパッキング法にしても、骨は凍結乾燥出来るけど、細胞は凍結乾燥とか効きませんから。本当は製品化した方がいいと思うんですけど、輸血みたいに、膵島10万個パックに入って、そうしたら工業ベースに乗りますから。ちゃんと滅菌もされて行程もチェックして、所謂セルプロセッシングが一番いいんだらうと思います。

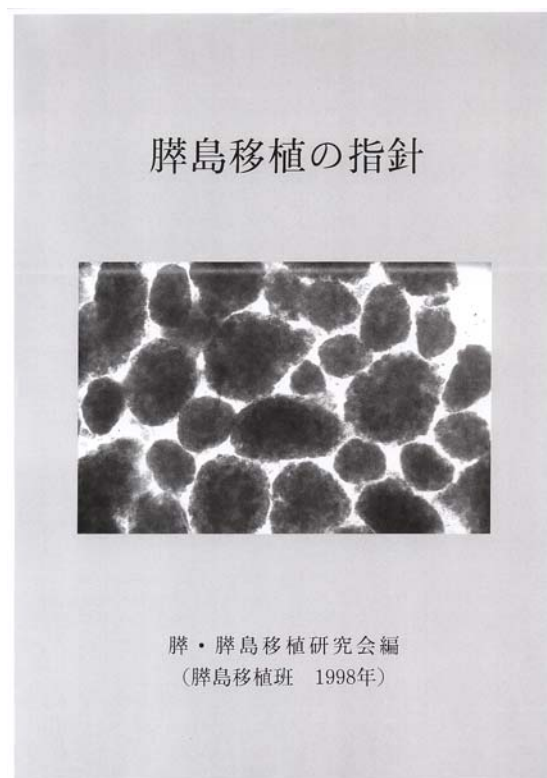
KAMON パッキングが出来て、保存して置いてというイメージですよね。

剣持 そうです。組織移植っていかにもそうゆうふうが出来そうだけでも。なかなかそこまで到達するまでは行きません。世界の趨勢がそうやって動いていないので。

KAMON 純粋に医療費というコストパフォーマンスを考えると、難しいが問題がありますね。

剣持 日本みたいにドナーが少ないところで、3人分で1人を治す、しかも免疫抑制剤で何十万もかかりますので、恒常的医療にするのは困難でしょう。ただそんな方向に発展するためには、今きちっとシステムを作っておく事ですよ。現時点ではそれしか出来ないので。今後は再生医療に行くかもしれませんね。その方が免疫抑制剤も使わないし。ES細胞だと免疫抑制剤いるので、出来れば自分の細胞で。膵臓や腸にもランゲルハンス島に分化出来る所謂ステムセルがありますよ。膵臓を採らないといけないので分離は難しいのですが、それでも自分のを採って何かして植えて上げられれば、それはそれで将来の医療かと思います。

KAMON 本日は多岐にわたるお話を伺う事が出来ました。どうもありがとうございました。



膵・膵島移植研究会編 「膵島移植の指針」 表紙

2003年4月14日夕刻、青空にも拘らず重い空気が流れる霞ヶ関の丘に、青い曇りガラスで包み込まれた威容で屹立する、新装なった総理大臣官邸のエントランスで、厳しいチェックと照合を受けながら、我々は小泉首相への表敬訪問に緊張した思いを共にしていました。我々4人とは、東京大学医科学研究所榊佳之教授、慶応義塾大学医学部清水信義教授、国立遺伝学研究所菅原秀明教授と私です。その先刻に同じ霞ヶ関の文部科学省の大臣室にて、遠山敦子大臣へヒトゲノム解読完了を報告したのち、遠山大臣と井村裕夫総合科学技術会議議長に伴われて、総理大臣官邸に到着したところです。

1,000m²以上はあろうかという、フロア一面に美しい赤茶色が燃えるウッディ調からなる広大なエントランスロビーに、遠山大臣、井村議長、多くの文部官僚とともに足を踏み入ると、多くの記者とプレスカメラマンのフラッシュの歓迎を受け、突然華やかな舞台に引きずり出された戸惑いを感じつつ、晴れやかな心地良さにも流されていました。特別応接室に導かれて、待つこと20分、筆者好みの赤い水玉のネクタイが映える渋いダークブラウンのスーツに身を固めた小泉純一郎首相が、多くのSP (security police) を引き連れて、颯爽と来室されました。早速、遠山大臣より我々4人が紹介され、ヒトゲノム30億bp (塩基対) の決定と解読の報告を行い、30億bpの塩基配列情報を一染色体ずつ収めた計24枚のCD (第1染色体～第22染色体、X染色体、Y染色体の24枚) を恭しく、首相に贈呈いたしました。この日、「ヒトゲノム解読完了報告書」は、ヒトゲノム塩基配列決定の共同作業を遂行するコンソーシアムとして参加した5カ国の首脳、フランス・シラク大統領、英国・ブレア首相、米国・ブッシュ大統領、日本・小泉首相、中国・温首相の署名を添えて、全世界に発信されました。塩基配列を決定した日本の貢献度が、これら5カ国のなかで、6%しかというべきか、6%もあつたというべきか、という議論はさておくとして、月着陸のアポロ計画にも匹敵するこの歴史的な科学事業の完結の儀式に私が参列できたことは、研究者にとって誇るべき栄誉ある記念として、心に深く刻み込むことができました。

ヒトゲノムはA、G、C、Tの4種類の塩基で綴られた30億bp (塩基対) からなる設計図です。ご存知のように2001年2月にその90%の配列がドラフト (概要) 版とし

て発表されて、大いに話題を呼びましたが、ついにこの2003年4月14日は100%の完全配列が完成版として発表された記念すべき日、というわけです。ヒトの遺伝情報が少なくとも塩基配列レベルで明らかになったことは、ヒトを科学的に解析する基盤が築かれた、という意味で人類にとって画期的な偉業であることは論を待ちませんし、大きな節目であることは間違いありません。しかしながら、個々の塩基配列の生物学的な機能を我々はまったく知らない、という意味ではヒトゲノム学はようやくその芽を大きく育てる基盤が整った、と言い直すべきでしょう。この事情を卑近な例をあげれば、ある見知らぬ言語をあやつる外国人から恋文が送られてきたが、それが4種の文字 (A、G、C、T) で書かれていることはわかるものの、その意味が全く理解出来ない、といった状況に似ているでしょう。憎からず思っているのか、それとも今後会うことはままたらぬのか、といった重要なことが不明のままなのです。ヒトゲノム学では、このようなゲノム情報の意味を知る解析は“ゲノム多様性プロジェクト (genome diversity project)”と呼ばれ、ポストゲノムシーケンス解析の最も重要な研究テーマの一つとして、位置づけられています。これらについては本欄で何回もとあげてきたように、“ゲノム多様性プロジェクト”の最も重要な対象は、生活習慣病をはじめとする疾患関連遺伝子をヒトゲノム塩基配列より見出すことであり、私個人としては、さらにヒトの体重、身長、顔貌、老化、視力、嗜好、性格、学習能力、知性、記憶、美肌、美女などといったヒトをヒトたらしめている遺伝子を探し出すことです。これらの表現型の差異 (例えば、糖尿病に罹患するか否か、美女か否か) は、すべてとはいえないまでも、かなり要因がある遺伝子のゲノム塩基配列の違いにより決定されていると考えられます。このような多型 (変異ではないことに注意してください。詳細については下記参照) の違いを追求することにより、ゲノム塩基配列の生物学的な機能を知ることが、ポストゲノムシーケンスにおける世界的に進行しつつある、“ゲノム多様性プロジェクト”であり、私がいま最も関心がある課題なのです。私は、この“ゲノム多様性プロジェクト”に対し、HLAと関連する疾患解析から学んで着想をえた、“マイクロサテライトを用いたゲノムワイドな関連解析という独自の手法”で、挑戦しようとしてい

るのです。

従来、このようなゲノム情報を機能的に知る手段は、実験生物やモデル生物については、巧妙かつ卓越した方法が確立されています。すなわち、その生物を突然変異誘起剤処理して、そのゲノムにある変異 (mutation) を誘起する。その変異した結果生物に起きた変化、すなわち親株とは異なる変異特有の表現型 (phenotype) を変異株から観察すれば、変異が生じた遺伝子の機能を知ることが出来るはずでず。たとえば、大腸菌に変異を誘起し、その結果変異株がトリプトファン無しでは生育出来なくなったとしたら、その変異が生じた遺伝子はトリプトファン合成に関わっていることを容易に知ることが出来ます。生物のゲノムに手当たり次第に変異を誘起し、生じた表現型の変化を観察して、変異が起きた遺伝子の機能を探ることも出来るし、ある興味ある遺伝子を標的にして変異を誘起し、生じた表現型を観察することで特定の遺伝子の機能も知ることも可能です。この方法には、分子遺伝学の根幹をなす重要な考え方を含んでいます。すなわち、得られた変異生物は変異を起こした塩基以外

のゲノム情報 (あるいは、ゲノムの塩基配列) は親株と変異株で全く同じであることから、親株と変異株の表現型の違いは、その一塩基の変異に帰せられる、という論理です。この遺伝子型 (genotype) と表現型 (phenotype) との関係は遺伝子とその表現型とが原因と結果の関係、すなわち確固とした因果関係であり、“風が吹けば桶屋が儲かる” 式のあいまいな対応関係ではない点に注目すべきです。古典的な生物学は多くの場合、対応関係の記載に終わっていたために、生物の個々の要素と現象を論理的につなげることが出来なかったことから、一種の博物学の域を脱することができませんでした。1960年以降、この変異株の分離の手法が導入されることにより、DNA や RNA の発見とともに、分子遺伝学、ひいては分子生物学の大きな発展を導いた、と行ってよいでしょう。遺伝子の転写調節の原理の金字塔ともいえる、Jacob と Monod が 1961 年に提唱したオペロン説の基礎となった、大腸菌の変異株を縦横に駆使した巧妙な実験に魅せられた学徒も多いと思います。また、最近頻繁に行われるノックアウトあるいはノックインマウスによる遺伝子機能



ヒトゲノム全解読の報告を、塩基配列情報を一染色体ずつ収めた計 24 枚の CD の贈呈とともに、小泉首相らに行なう 4 人のゲノム研究者。左から、菅原秀明教授 (国立遺伝学研究所)、筆者、清水信義教授 (慶応義塾大学医学部)、榊佳之教授 (東京大学医科学研究所)、小泉純一郎首相、遠山敦子文部科学大臣、井村裕夫総合科学技術会議議長、丸山剛司文部科学省大臣官房審議官

の検証実験も、この分子遺伝学の良き継承ということが出来ます。一流の雑誌を含めて、発表される多くの論文が対応関係のみを記載して明快な結論に至らない“歯痒さ”に比べ、この分子遺伝学的に遺伝子型と表現型を関連づけることは、生物現象に関わる真の役者を浮き彫りにすると同時に、その因果関係にせまる手法の切り口の鋭さは研究の興奮と醍醐味を堪能させてくれます。

それでは、ヒトゲノムに対してこのような遺伝子型の違いとそれによる表現型の変化を追究因果論にもとづく分子遺伝学的手法は可能でしょうか？モデル生物のように、ヒトに対しては突然変異誘起剤処理して、そのゲノムに変異を誘起することはもちろん倫理的に許されませんので、この手法は一見不可能のようにみえます。しかしながら、我々がヒトゲノムに対して興味をいだく対象形質は、従来モデル生物を用いて主に解析されてきたような、単純なメンデル性の遺伝形質、すなわち一つの遺伝子によって決定されるようなものではなく、いくつかの遺伝要因が重なり合って現れる形質であり、多因子性の遺伝要因によって決定される、ヒトに特有な「複合形質」です。たとえば、糖尿病、がん、高血圧、痴呆、梗塞といった生活習慣病をはじめとするありふれた疾患 (common disease) や、体型 (身長、体重など)、顔貌、老化、視力、嗜好、性格、学習能力、知性、記憶、美肌、美女といったヒトを特徴づける複雑な形質です。これらは、いずれも一つの遺伝要因では規定することの出来ない多因子性の遺伝様式をしめすと考えられます。サラセミア、フェニルケトン尿症、色盲などのような単純なメンデル性の遺伝をしめし、一つの遺伝要因で疾患が発症する単因子性疾患はきわめて稀であり、遺伝子の“変異”によって発症が説明されます。一方、複合形質である生活習慣病などの common disease の多因子性疾患は、いくつかの遺伝子の“多型 (polymorphism または common variant)”によって発症すると考えられています。いわゆる、CD-CV説 (common disease - common variant theory) です。“変異”と“多型”の違いは、遺伝学上、“変異”はある集団 (例えば日本人) でその頻度が1%以下の稀な対立遺伝子 (allele) (わかりやすく言えば、型) であり、“多型”は頻度が1%以上のありふれた対立遺伝子をいいます。変異と多型に、ゲノム塩基配列上の塩基配列の違い、例えば一塩基置換 (SNP: single nucleotide polymorphism)、欠失 (insertion)、挿入 (deletion)、繰り返し配列回数の違い (例えば microsatellite マイクロサテライト) の種類に違いがあるわけではなく、集団内で稀か、ありふれたもの (common) かの違いにより区別されます。誰でもがよく知っているヒトの多型の例は、赤血球血液型である、A型、B型、O型でありますし、もちろん HLA は典型的な多型を有す

る遺伝子です。先述のように、生活習慣病などの common disease の発症に関わる要因は、ある遺伝子の変異ではなく、多型 (common variant) であると考えられますし、体型 (身長、体重など)、顔貌、老化、視力、嗜好、性格、学習能力、知性、記憶、美肌、美女といったヒトを特徴づける複雑な形質の違いも同様に、遺伝子の多型で説明されると想像されます。これらの複合形質は、いくつかの遺伝子の多型の要因に、特定の環境要因が重なって表現されると考えられます。たとえば、若年性糖尿病では、よくご存知のように、HLA-DRB1 遺伝子の一つの多型 DRB1*0405 が関連し、日本人では発症要因の一つである可能性が考えられています (ここでは、真の若年性糖尿病の感受性遺伝子が DRB1、DQB1、DQA1 のいずれであるかの議論は不問にしておきます)。すなわち、HLA-DRB1 遺伝子には日本人でこれまで約 30 個の対立遺伝子が確認されていますが、その一つである DRB1*0405 を患者さんの 57%が持ち、この対立遺伝子を持つヒトは、持たないヒトに比べて、4倍糖尿病に罹患しやすいことがわかっています。この DRB1*0405 の一般日本人 (健康人) での頻度は 27%であり、日本人で頻度が高いきわめてありふれた多型です。このように、ごく一般的にみられる多型がヒト複合形質の遺伝要因となりうるのです。このような多型は集団内で1%以上の頻度で存在するありふれた遺伝子型であることから、そのヒト集団にとってなんらかの意味で生物学的に有利な形質をもたらすがゆえに、集団内で高頻度に維持される、と考えることができるでしょう。すなわち、ある通常的环境ではヒト種の生存にとって有利に働くが、ある特殊な環境条件下では疾患の発症に至るのでしょうか。たとえば、さまざまな病原体 (細菌、ウイルスなど) に対する免疫応答をつかさどる HLA-DRB1 遺伝子のなかでも、DRB1*0405 は日本人が一般的に感染する病原菌に対する確かな免疫応答を行い、免疫学的に効率よく排除する能力が高いが故に日本人で頻度高く維持されているでしょう。しかしながら、特殊な環境条件 (飽食暴飲、ある特殊な病原菌の感染など) のもとでは、的確な免疫応答に至らず糖尿病を発症する、ということが想像されます。このように、それぞれの多型は多様な環境に適応して選択された優れた機能をその遺伝子に賦与しますが、一つ一つの多型についてみればある特殊な環境下では十分には適応出来ず、生存には不利な表現型を導くでしょう。すなわち、あらゆる環境条件に適応した、個人レベルでの万能の1セットのヒトゲノム (ヒトに限らず、生物ゲノムについても) は存在せず、多様な環境に対応して多様な多型を集団内に生み出してヒト種全体が生き延びる戦術をゲノムはとっている可能性が考えられています。ちなみに、人類集団での多型の数は SNP に限って

いけば、少なくとも 300 bp に 1 個、したがってヒトゲノム上にはおよそ 1,000 万個の多くに及びます。ヒト・チンパンジー間のゲノム塩基配列は 98.8% という高い一致率であることを考えれば、ヒトは遺伝的に個性溢れる集団ということも出来ます。

私が解き明かしたいヒト複合形質の遺伝要因が遺伝子のありふれた多型によるものであれば、我々研究者は、変異が導入されたノックアウトマウスやノックインマウスに相当するヒト（この場合、多型が導入されたヒト）を理想的な研究対象としてすでに手にしていることとなります。たとえば、高血圧であれば、病院で診療を受けている高血圧患者さんから血液の提供を受ければよいし、しかも患者さんの臨床情報は豊富にすでに用意されています。さらには、モデル生物と違って、本人自身から多くの疫学情報も容易に得られます。理想的には、それらの患者さんの血液から DNA を抽出し、健常者との全ゲノム塩基配列の違い、すなわち多型を徹底的に調べあげれば、疾患発症に関わる遺伝子多型に突き当たるはずで、実際には、全ゲノム配列を多くの患者さんと健常者について決定するのは現実的ではありませんから、遺伝多型マーカーを用いた相関解析（HLA 領域における HLA 多型を用いた相関解析と全く同様に）によるゲノムワイドなマッピングと、そのマッピングによって明らかにされた遺伝子候補領域から最終的な遺伝子同定、という戦略がとられます。これが、ヒトゲノム多様性プロジェクトであり、今後数年間のヒト生物学の中心テーマとなるでしょう。重要なことは、この戦略は変異を導入することなく、またモデル生物を改めて作る必要なしに、因果関係にせまれる分子遺伝学の手法で、ヒト複合形質に関与する真の遺伝要因を解き明かすことができる点です。

私の戦略としては、これまで前号まで述べてきたように、HLA 領域でのさまざまな疾患との相関解析の経験から、“ゲノム多様性プロジェクト”においても、現在米国をはじめ多くの研究者達が用いようとしている SNP（2つの多型しかない）よりも、マイクロサテライト（平均 10 個の多型が存在する）を遺伝多型マーカーとして用いる、すなわちゲノムワイドに設定した 3 万個マイクロサテライトを用いた相関解析が生活習慣病の関連遺伝子やヒトの体重、身長、顔貌、老化、顔貌、視力、嗜好、性格、学習能力、知性、美肌、美女などといったヒトをヒトたらしめている遺伝子をさがしだす最良の方法だと思っています。

しかしながら、日本、米国をはじめとして世界的にみても、ポストゲノムシーケンシングに我々が取り組むべき“ゲノム多様性プロジェクト”に関するこのような議論が、実際には何も行なわれずに、今日のヒトゲノム解読完了の日を迎えてしまいました。現状は、反省を含めた総括や確かな戦略もなく、次のポストゲノムシーケンシングとし

ての“ゲノム多様性プロジェクト”に突き進み、ただ馬車馬のように日々のデータ生産に追われながら、莫大な予算がつぎこまれつつあるような感をぬぐいきれません。その強力なパワーで邁進する気迫は高い評価と期待を感じるものの、戦略をしっかりと固めて、挑戦することも大事です。このような“ヒトゲノム解読完了宣言”を盛大に行うことはもちろん節目としてはよいことですが、私個人としては HLA 全領域 3.6 Mb のゲノム塩基配列を決定した 1999 年にヒトゲノムシーケンシングは終わっていますし、多くのゲノム学者にとってはヒトゲノム配列の 90% の配列がドラフト（概要）版として発表された 2001 年 2 月に終了しているのではないのでしょうか？重要なことは、この節目のときに、ポストゲノムシーケンシングとしての“ゲノム多様性プロジェクト”をいかに効率的に展開していくかの英知を結集することでしょう。

小泉首相へのヒトゲノム解読完了の報告を終えた私たちは、首相官邸のエントランスロビーに戻り、再び多くの記者とプレスカメラマンに迎えられました。彼らは首相官邸の専属として、首相を訪問する人たちを見逃すまいとして、常にエントランスロビーに待機しているのだそうです。このときも、おそらく機械的にシャッターを押す多くのカメラマンからの強烈なフラッシュの放列を目に浴びて、私は目前の途を閉ざされ、軽い眩暈を覚えました。私が個人的に考える科学の目指すべきベクトルと世の中の流れとのずれを想いながら、ゲノム学のこれからの険しく、出口がまだ判然としない道りを懸命に前に進むしかありませんでした。このように、世の中の風潮との齟齬に疎外感を感じながら、少しでも新しい光明を見出すことが研究者の宿命なのでしょう。



基礎講座 「HLA の基礎の基礎④」

防衛医科大学校検査部 小林 賢

はじめに

HLA 抗原分子は、タンパク質のひとつであるから DNA に書き込まれている遺伝情報が直接、転写・翻訳の過程を経て生成される。その後、クラス I とクラス II では異なった過程を経て細胞膜に発現される。そこで、今回は、分子生物学の基礎を少しでも理解していただけるよう、転写と翻訳について記述することにする。

転写

DNA からの情報がタンパク質に変換されるには、DNA → (転写 transcription) → RNA → (翻訳 translation) → タンパク質の一連の過程 (セントラルドグマ) を通しておこなわれている。

染色体 DNA は細胞の核に存在し、けっして細胞質中に移動しない。これはちょうど図書館の「持ちだし禁止図書」のようなものである。しかし、DNA に保存されている情報からのタンパク質合成は、細胞質中で行なわれているので、「持ちだし禁止 DNA」の情報を外に持ちだすためには、図書をコピー機でコピーをとるか、手で写し取って外部に持ち出すのと同じように、DNA のコピーを取って細胞質に持ちださなくてはならない。この原本からつくられたコピーにあたるのが mRNA 前駆体であり、コピー機の役目をするのが RNA ポリメラーゼ (RNA polymerase、RNA 合成酵素) である。

実際には、エンハンサー、プロモーター隣接エレメントやプロモーターといわれる制御部位に多くの転写活性化因子と共益アクチベーターが結合して転写に必要な転写開始複合体を形成され、そこに RNA ポリメラーゼ II が結合し遺伝子が活性化される。RNA ポリメラーゼ II はその後、C 末端がリン酸化され活性化され、DNA の二重らせんを巻もどしながら、DNA 配列に沿って mRNA 前駆体 (hnRNA) を 5'→3' 方向に合成していく。mRNA 前駆体の鋳型となる鎖をアンチセンス鎖 (anti-sense strand) または、非コード鎖 (non-coding strand) もう一方の鋳

型とならない鎖をセンス鎖 (sense strand) またはコード鎖 (coding strand) という (図 1)。RNA ポリメラーゼは DNA 上を 3'→5' の方向に前進し、DNA を巻もどしつつ mRNA 前駆体を合成し、合成の鋳型として終わった部分については再び巻き返される。これら一連の過程を転写 transcription という (図 2)。このとき、DNA 鎖の A (アデニン) には RNA 鎖の U (ウラシル)、G (グアニン) には C (シトシン)、T (チミン) には A、C には G というように、対になることのできるリボヌクレオチドが取り込まれる。すおわち、DNA の原本と mRNA のコピーとは同じものではなく、対となるコピーが合成されることになる。言いかえれば、一方の DNA 鎖を手本として合成された mRNA 前駆体はもう一方の DNA 鎖と相似した構造をもつことになる (図 1)。

この転写は、いろいろな要素によって制御を受けていることがわかっている。組織特異的な発現を示す regulated 遺伝子のプロモーター領域の配列では転写開始点から 25 ~ 35 塩基上流にある TATAA (TATA ボックス) や約 80 塩基上流にある CCAAT (CAAT ボックス) といった共通配列が見いだされる。TATA ボックスは正確な転写部位の決定に、CAAT ボックスは転写の効率に関与している。また、このプロモーター領域に結合する DNA 合成タンパク質が転写の重要な因子であることもわかってきている。

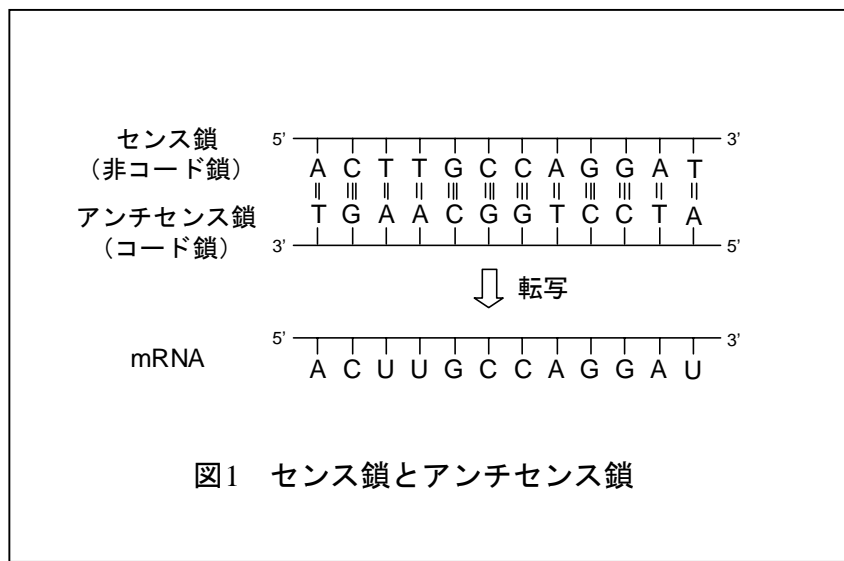


図1 センス鎖とアンチセンス鎖

種々の組織に共通に発現しているハウスキーピング遺伝子について、5'隣接領域はGCに富み、転写調節因子の一つである Sp1 の結合可能な配列 GGCGGG、CCCGCC などの GC ボックスが複数個ならんでいるが、一部を除き、TATAA や CCAAT 配列は存在しない。またプロモーター領域だけでなく、この上流 (5'方向) または下流 (3'方向) に存在するエンハンサーと呼ばれる領域によっても転写の効率が影響される。

HLA 遺伝子に関するプロモーター領域の構造については前々号 (KAMON 25 号) で概説しているので参照されたい。HLA 分子の転写はどのようにおこなわれるのか。また、クラス I 分子とクラス II 分子では、発現する細胞が異なっているが、そのメカニズムはどのようになっているのか、ということをおよび以下に概説する。クラス I 分子の転写は、プロモーター領域に NF-Y (nuclear factor-Y) とか、KBF1 と呼ばれる転写因子が結合することで開始される。また、インターフェロンが存在すると、インターフェロン応答シーケンスにインターフェロン応答シーケンス結合タンパク質と呼ばれる別の転写因子がさらに結合することで転写量が増加する。一方、TNF が存在する場合は、ここに NFκB と呼ばれるタンパク質が新たに結合することで転写が活性化される。クラス II 分子の転写は、プロモーター領域の Y ボックスに NF-Y タンパク質が、X ボックスに RFX (regulatory factor X)、X2BP (X2 box-binding protein) 転写因子が結合し、さらにその全体を CIITA (class II transactivator) によって複合体を形成されることで開始される。

しかしながら、クラス II を発現していない細胞であっても、NF-Y、X2BP 転写因子は存在しているが、複合体を形成する CIITA 転写因子、あるいは RF-X 転写因子が存在しないために、クラス II 抗原遺伝子の転写が活性化されないと考えられている。

真核生物の遺伝子 DNA は、タンパク質へのアミノ酸配列を指定する情報として意味のある部分のエクソン

(exon) とその間に介在する遺伝情報をもたないイントロン (intron) とが存在している。イントロンは間に割り込んでいる部分ということから介在配列 (intervening sequence) とも呼ばれている。エクソンは mRNA をコードする領域であり、必ずしもタンパク質をコードする部分だけでなく、mRNA にはあるけれどもタンパク質に翻訳されない 5'や 3'末端非翻訳領域をコードする部分も含まれている。

RNA ポリメラーゼ II によってイントロン配列を含んだ DNA の配列が読み取られ、全長にわたる mRNA 前駆体が形成される過程で 5'末端に 7-メチルグアノシン (m⁷G) が付加したキャップ構造が酵素的に付加される。次に、スプライシング (splicing) と呼ばれる処理によってイントロン部分だけが除かれ、エクソンのみからなる mRNA が形成される。このスプライシングという過程は、スプライセオソーム (spliceosome) という RNA タンパク質複合体でおこなわれる。スプライシングで取りのぞかれるイントロンの両端は、5'GU----AG3' という構造をとっており、すべての生物で共通である。一つの遺伝子からつくられた mRNA がみんな同じスプライシングがおこなわれるとは限らず、異なった組み合わせでスプライシングがおこなわれることがある。このようなスプライシングを選択的スプライシング (alternative splicing) と呼んでいる。この選択的スプライシングによりゲノムを有効利用し、多様性を高めている。スプライシングが終了したのち、3'末端が特定部位で切断された後、50~200 基のポリ

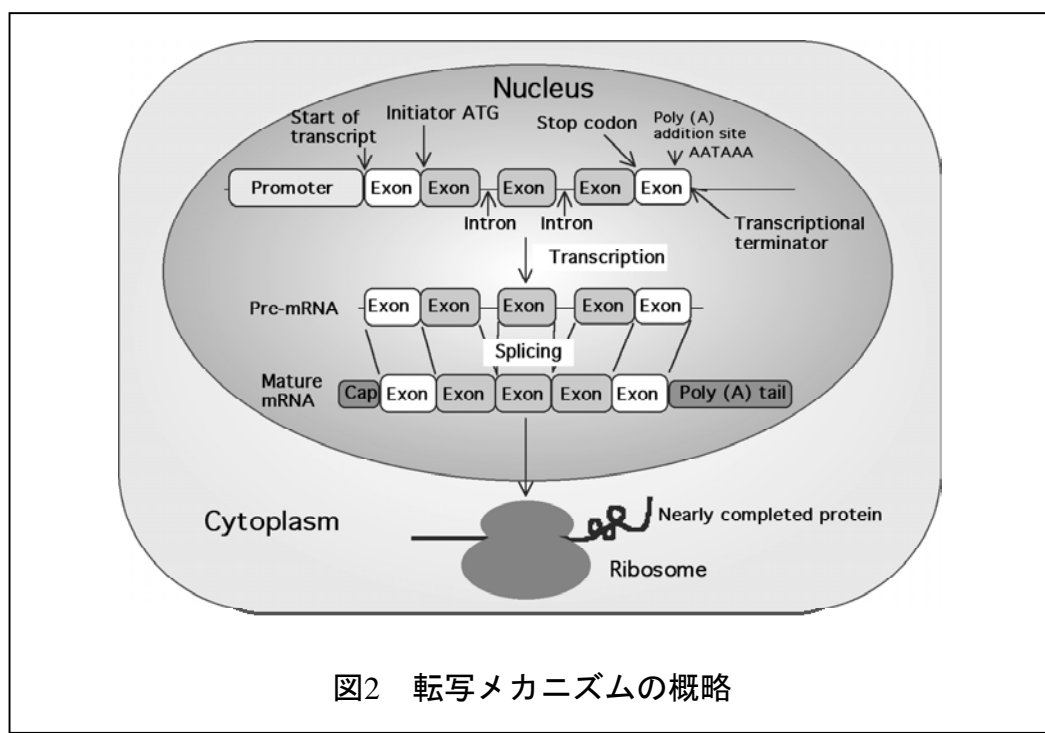


図2 転写メカニズムの概略

A 鎖 (アデニル酸) が付加される。このポリ A 鎖長は、タンパク質合成における mRNA の寿命と関係している。また、3' 末端が切断されポリ A 鎖がつく部位の上流には AAUAAA という特定の配列が必要である。キャップ結合複合体がキャップ構造に結合して 5'側を、PabII (poly A binding II) がポリ A 鎖に結合して 3'側を保護する。この PabII は、mRNA の核外輸送に重要な役割を演じている。

翻訳

遺伝情報を転写した成熟 mRNA は、核から出て細胞質のタンパク質合成工場のダルマのような形をしたリボソーム (ribosome) に結合し、タンパク質が合成される。リボソームは、タンパク質を合成する機能をもった粒子状のタンパク質-RNA (リボソーム RNA; rRNA) 複合体であって、その分子量は約 450 万で、80S (遠心機で測定した沈降速度が 80 スベドベルグ単位ということ) リボソームと呼ばれ、60S の粒子と 40S の粒子の二つのサブユニットからなっている。また、タンパク質合成にはそれぞれのアミノ酸を結合しリボソームに運ぶ約 80 塩基からなるクローバーの葉のような形をしたトランスファー-RNA (tRNA) が必要とされる (図 3)。この tRNA の 3'末端にあるアミノ酸結合部位に特定のアミノ酸を結合し、また内部に mRNA の各コドンと相補結合する部位 (アンチコドン) をもっている。そして、tRNA は mRNA 上の 3 塩基の配列 (コドン) をアミノ酸に翻訳 (translation) していることが分かっている。4つの塩基 A、G、C、T が 3つ並ぶコドンの組み合わせは全部で $4 \times 4 \times 4$ の 64 通りあるが、このうち 61 種類がアミノ酸を決め、残りの 3 種 (UAA、UAG、UGA) は翻訳終止を意味するナンセンスコドン (終止コドンとも呼ばれる) である (表 1)。このような暗号は、大腸菌でもヒトでも全ての種で同一に用いられている (ただし、ミトコンドリアでは 4ヶ所例外が存在している)。タンパク質合成に必要なアミノ酸

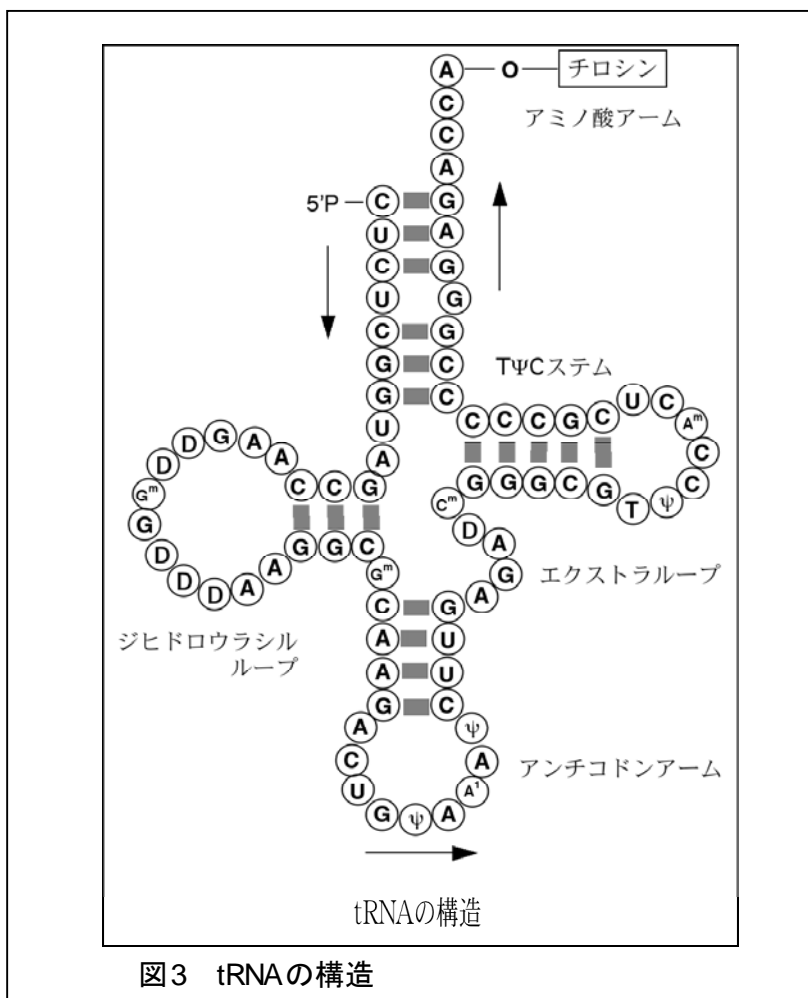


図 3 tRNAの構造

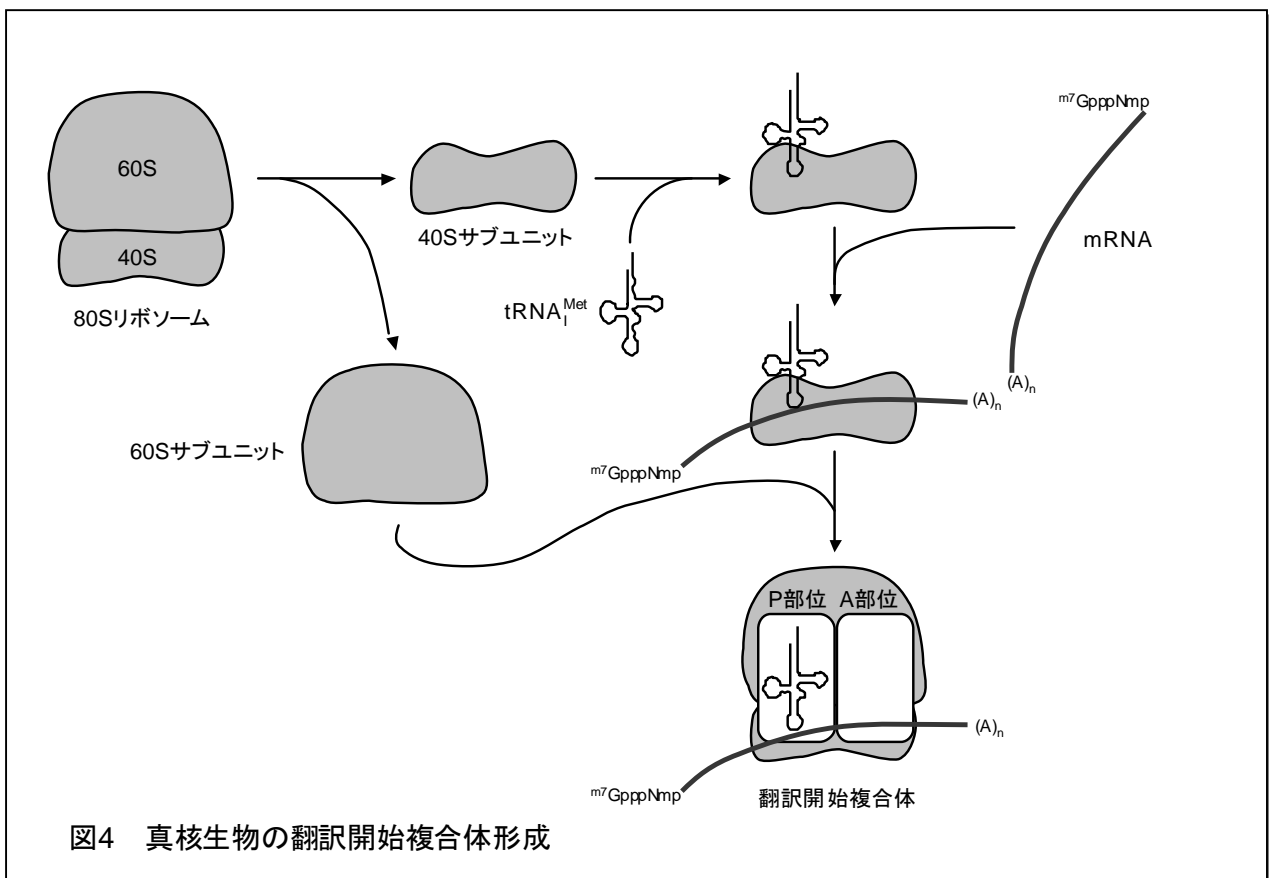
表1 コドン表

第1文字	第2文字				第3文字
	U	C	A	G	
U	Phe	Ser	Tyr	Cys	U
	Phe	Ser	Tyr	Cys	C
	Leu	Ser	Stop	Stop	A
	Leu	Ser	Stop	Trp	G
C	Leu	Pro	His	Arg	U
	Leu	Pro	His	Arg	C
	Leu	Pro	Gln	Arg	A
	Leu	Pro	Gln	Arg	G
A	Ile	Thr	Asn	Ser	U
	Ile	Thr	Asn	Ser	C
	Ile	Thr	Lys	Arg	A
	Met	Thr	Lys	Arg	G
G	Val	Ala	Asp	Gly	U
	Val	Ala	Asp	Gly	C
	Val	Ala	Glu	Gly	A
	Val	Ala	Glu	Gly	G

は20種類なので一つのアミノ酸に複数のコドンが対応することになる。しかし、メチオニンやトリプトファンについては一種類のコドンのみしか対応していない。反対にアルギニン、ロイシンやセリンではそれぞれ6種類のコドンが対応している。グリシンにはGGA、GGG、GGC、GGUの4種類のコドンが対応しているが、1番目と2番目の塩基に比べて3番目の塩基には特異性が少なく、これを第3塩基の縮重 (degeneracy) という。

リボソームでのタンパク質合成は、まず、80Sリボソームが開始因子の作用によって40S (小サブユニット) と60S (大サブユニット) サブユニットに解離されることからスタートする。40SサブユニットにはeIF-2:GTPと開始アミノアシル tRNA ($tRNA_I^{Met}$) が結合する。eIF-4A、4B、4F と ATP の作用で mRNA が40Sサブユニットに結合する。eIF-5の作用で開始因子がはずされ、同時にeIF-2のGTPがGDPとP₁に分解される。そこに、eIF-6がはずされた60Sサブユニットが結合して翻訳開始複合体が形成される (図4)。60Sリボソームには、P部位 (peptidyl site) とA部位 (aminoacyl site) と呼ばれる部位があり、40Sサブユニットと結合した際に開始アミノアシル tRNAはP部位に入る。続いて、2番目のアミノ酸を運ぶ

tRNAがA部位に位置する mRNA と結合したのち、ペプチジルトランスフェラーゼの働きでメチオニンとの間がペプチド結合で連結される。これが終了すると、伸長因子の作用によって mRNA は読み枠をひとつずらされる。すなわち、メチオニンはリボソームから出て、2番目のアミノ酸がP部位に移行し、A部位が空になる。そこに3番目のアミノ酸を運ぶ tRNA が結合し、ペプチド結合により2番目と3番目のアミノ酸が連結される。これらの過程を繰り返して、ポリペプチド鎖 (タンパク質) が合成される。これら一連の反応は、一本の mRNA にひとつのリボソームでなく、複数のリボソームが結合して同時にたくさんのポリペプチド鎖合成が起こる。最初に結合したメチオニンはタンパク質合成が終了すると切断される。



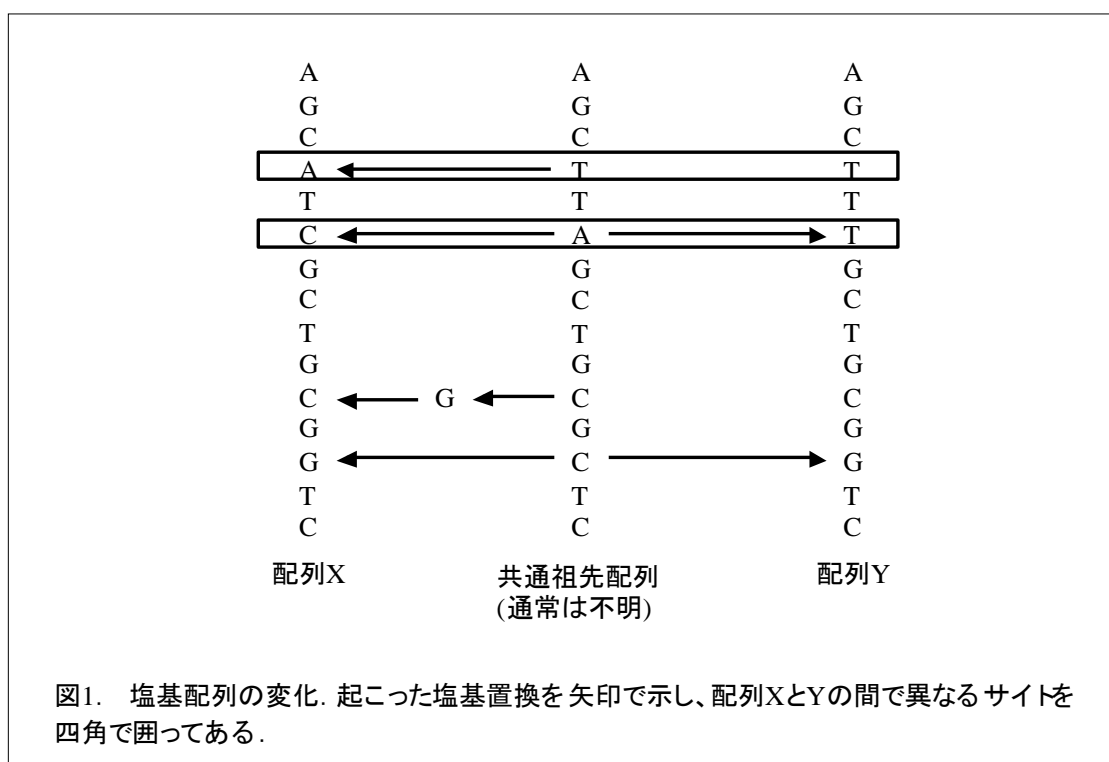
集団遺伝学の基礎講座(4)

-塩基置換・アミノ酸置換の統計モデル-

東京大学医学部人類遺伝学教室 大橋 順

前回までは、集団中における対立遺伝子頻度が世代経過に伴って変化する様子を解析する手法を解説いたしました。今回は、生物進化のプロセスにおいて、塩基配列やアミノ酸配列が変化する様子を統計モデルを利用して解析する方法について解説したいと思います。

塩基配列やアミノ酸配列には、生物進化のプロセスを反映した塩基やアミノ酸の置換情報が蓄積されています。この情報をうまく利用すれば、異なる生物種の塩基配列を比較することで系統関係を調べたり、同一の生物種内の異なる個体の塩基配列を比較することで、その生物種が進化してきたプロセスを調べたりすることが可能となります。塩基配列やアミノ酸配列は突然変異によって変化しますので、共通祖先配列から二つの配列が分岐し、現在に至るまでの時間が長ければ長いほど、現在の二つの配列間の相違は大きくなります。突然変異の起こる回数は分岐後経過時間に比例すると考えられますので、二つの配列データを比較して、分岐後に双方の配列上で起こった突然変異の回数を見積もることができれば、分岐時間をより正確に推定することができ、さらに系統関係も正確に推定することができるようになります。しかし、配列データを単純に比較して計算される相違度（後述）は、置換数を正確に反映しているとは限りません。なぜなら、長い進化のプロセスにおいては多重置換が起きている可能性があり、これは確認することができないからです。図1を見てください。配列Xと配列Yが共通祖先配列から分岐して現在に至るまでに起こった7回の塩基置換が矢印で示してあります。しかし、これらの中には再び同じ塩基に置換したものや、双方で同じ塩基に置換したものが含まれています。その結果、配列を比較した場合にはわずか2箇所の違いしかありません。図1は極端な例ですが、分岐後の時間が長くなるとこのような多重置換の影響が無視できなくなり、配列相違度の拡大速度は減衰します。塩基の種類は4種類、アミノ酸の種類



は 20 種類しかありませんから、分岐してからいくら時間が経過しても、塩基配列の差は 3/4、アミノ酸配列の差は 19/20 程度にしかありません。

そこで、塩基置換数を配列相違度から推定する必要があります。まず、もっとも単純な Jukes-Cantor の方法について説明します。このモデルでは、塩基置換はいかなるサイトでも同等の確率で起こり、それ以外の 3 種類の塩基に単位時間当たり同等の確率 $\lambda/3$ で変化すると仮定します (図 2)。すなわち、残りの塩基に単位時間当たり λ の確率で変化すると仮定します。いま、 t 単位時間 (単位時間には世代数などが使われます) 前に分岐した配列 X と Y があり、同一度が q_t であったとします (相違度は $p_t = 1 - q_t$)。相違度とは、二つの配列間で異なる塩基数を n_d とし、比較する配列全体の塩基数を n とした場合に、 $p = n_d/n$ であらわされます。 $t+1$ 単位時間目の同一度 q_{t+1} を q_t と λ で記述することを考えます。 t 単位時間目と同じ塩基が $t+1$ 単位時間目においてもそれと同じ塩基のままである確率は、双方の配列で塩基置換が起きなかった確率の積である $(1 - \lambda)^2$ であり、 λ は十分に小さいので 2 乗の項を無視して $1 - 2\lambda$ であらわされます。次に、 t 単位時間目に異なる塩基が $t+1$ 単位時間目において同一の塩基になる確率を考えます。1 単位時間に双方の配列で塩基置換が起こる可能性を無視すれば (λ の 2 乗の項を無視すれば)、配列 X がそのまま配列 Y が配列 X と同じ塩基に置換した場合が考えられます。この確率は、 $(1 - \lambda) * (\lambda/3)$ であり、また、X と Y が逆の場合も考えられますので、 $(1 - \lambda) * (\lambda/3)$ を 2 倍して λ^2 の項を無視すると、異なる塩基が同一の塩基になる確率は $(2\lambda/3)$ となります。ここで、相違度と、あるサイトに着目した場合にその塩基が配列 X と配列 Y との間で異なる確率とは等しいことに注意してください。以上より、

$$q_{t+1} = (1 - 2\lambda)q_t + \frac{2\lambda}{3}(1 - q_t) \quad (4.1)$$

という漸化式によって塩基置換をモデル化することができます。この漸化式を差分であらわすと、

$$q_{t+1} - q_t = \frac{2\lambda}{3} - \frac{8\lambda}{3}q_t \quad (4.2)$$

となります。連続時間モデルを利用して、式(4.2)の差分 $q_{t+1} - q_t$ を

微分 $\frac{dq}{dt}$ であらわすと、

$$\frac{dq}{dt} = \frac{2\lambda}{3} - \frac{8\lambda}{3}q \quad (4.3)$$

という微分方程式がえられ、 $t = 0$ において $q = 1$ であることから、この微分方程式は

$$q = 1 - \frac{3}{4}(1 - e^{-8\lambda t/3}) \quad (4.4)$$

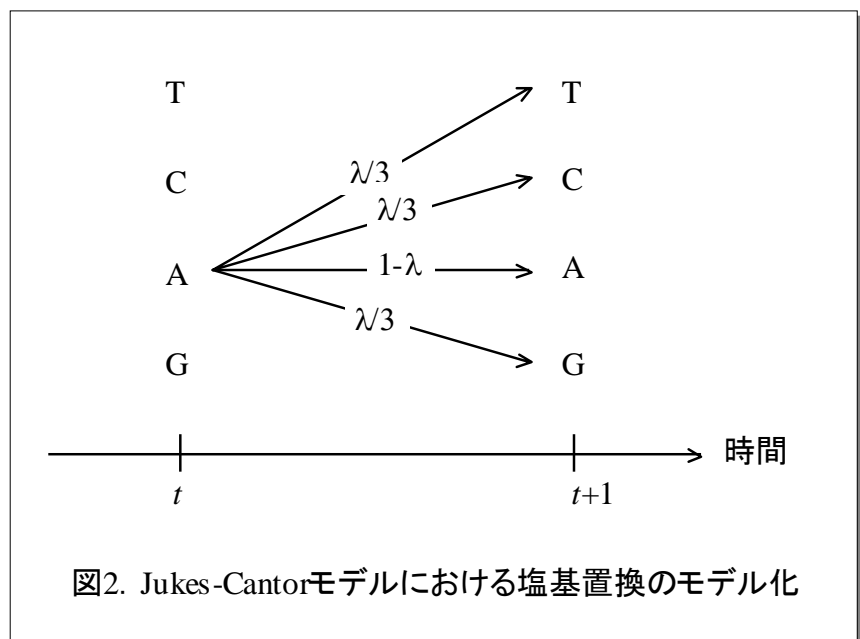


図2. Jukes-Cantorモデルにおける塩基置換のモデル化

と解くことができます。Jukes-Cantor
のモデルでは、 t 単位時間経過した 2
つの配列間で期待される総塩基置換
数（双方の配列で起こる置換数の合
計） d は $2\lambda t$ であらわされますので
（一方の配列での置換数が λt ）、

$$d = -\frac{3}{4} \ln \left[1 - \left(\frac{4}{3} \right) p \right] \quad (4.5)$$

とあらわすことができます。ここで、
 p は現在の二つの配列間の相違度で
す。 d の大標本分散は

$$V(\hat{d}) = \frac{9p(1-p)}{(3-4p)^2 n} \quad (4.6)$$

であらわされます。以上のモデルは
塩基置換をモデル化したものですが、式(4.5)の $3/4$ を $19/20$ に置き換えれば、アミノ酸置換数を

$$d = -\frac{19}{20} \ln \left[1 - \left(\frac{20}{19} \right) p \right] \quad (4.7)$$

とあらわすことができます。

Jukes-Cantor のモデルでは塩基置換やアミノ酸置換の種類については考慮しませんでした。しかし、塩基置換（突然変異）の起こりやすさは、プリン同士やピリミジン同士の塩基置換（トランジッション）の方が、プリンとピリミジン間での塩基置換（トランスバージョン）に比べて起こりやすいことが分かっています。そこで、塩基置換の種類に応じて置換確率を与える Kimura の two-parameter モデルを紹介します。トランジッションの置換確率を α 、トランスバージョンの置換確率を β とします（図3）。比較する 2 つの配列の中で、トランジッションが観察されるサイトの割合を P 、トランスバージョンが観察されるサイトの割合を Q とします。したがって、 $p = P + Q$ となります。Kimura の two-parameter モデルでは、 P と Q は、

$$P = \frac{1}{4} \left(1 - 2e^{-4(\alpha+\beta)t} + e^{-8\beta t} \right) \quad (4.8)$$

$$Q = \frac{1}{2} \left(1 - e^{-8\beta t} \right) \quad (4.9)$$

とあらわされます。したがって、

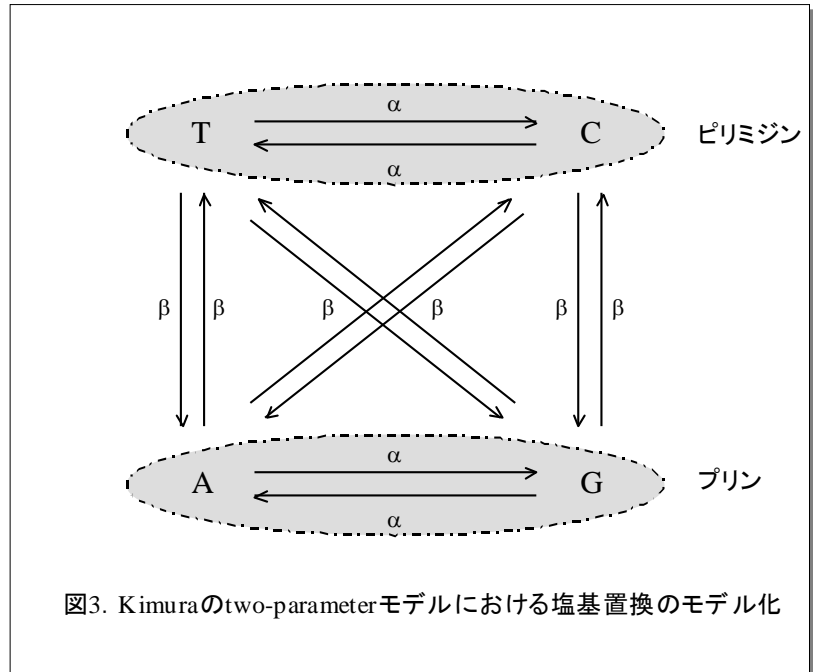


図3. Kimuraのtwo-parameterモデルにおける塩基置換のモデル化

$$d \equiv 2\lambda t = 2\alpha t + 4\beta t$$

$$= -\frac{1}{2}\ln(1-2P-Q) - \frac{1}{4}\ln(1-2Q) \quad (4.10)$$

が期待される総塩基置換数になります。 d の大標本分散は

$$V(\hat{d}) = \frac{1}{n}[c_1^2 P + c_3^2 Q - (c_1 P + c_3 Q)^2] \quad (4.11)$$

で与えられます。ここで、

$$c_1 = \frac{1}{1-2P-Q}$$

$$c_2 = \frac{1}{1-2Q}$$

$$c_3 = \frac{(c_1 + c_2)}{2}$$

です。

Jukes-Cantor モデルと Kimura の two-parameter モデルとの比較をしてみたいと思います。図4の二つの配列間で起きた総塩基置換数を推定します。Jukes-Cantor モデルの結果は、 $d=0.1442$ 、 $V(d)=0.0524$ であり、Kimura の two-parameter モデルの結果は、 $d=0.1443$ 、 $V(d)=0.0525$ でした。Kimura の two-parameter モデルを利用してトランジションが起きた回数を推定すると、 $d=0.0348$ 、 $V(d)=0.0273$ であり、トランスバージョンが起きた回数は、 $d=0.1095$ 、 $V(d)=0.0475$ と推定されました。以上の計算を簡単に行うことのできるソフトウェアもありますので (<http://www.oup-usa.org/sc/0195135857> より入手可能)、興味のある方は利用してみてください。

d が推定できると、 d を配列間の距離とみなし、多数の配列間で距離行列を作成することができます。そして、距離行列をもとに系統樹を作成することができます。系統樹の作成法については、機会があれば紹介したいと思います。次回は、塩基の同義置換と非同義置換の解析法と自然選択の検出法について解説したいと思います。

X: ATTTAACTATTCCTCTGTTCCTTTCATGGGGAAGCAGATTTGGGTACCACCCAAGTATIGAC
 Y: ATTTAACTATTTCTGTACTTTCATGGGGAACCAGATTTGGGTAAACACCCAAGTATAGGC

図4. 塩基配列XとY.

「HLAコンサルタントの日々」

特定非営利活動 (NPO) 法人 HLA 研究所 佐治 博夫 saji@mbox.kyoto-inet.or.jp
hla@hla-labo.org

日々数多くのシリアスな HLA マッチング・コンサルテーションをなさっている佐治先生の症例の中から、今回は『重症再生不良性貧血の患児へのドナー選択』をご紹介します。(編集部)

主治医の先生からファックスによるご相談です。(公開の了承を得ました)

~~~~~  
○○先生、ファックスありがとうございました。

Q: 母子間か、NIMA 相補同胞間か、非血縁間か?  
=====

HLA マッチング・コンサルテーション  
SAA (重症再生不良性貧血)、7♂、免疫抑制療法後・汎血球改善その後増悪、移植必至

## 1. ファミリーの HLA

患児 : A2,11, B62,54, Cw1,7, DR4,4,  
母 : A2,11, B54,54, Cw1,1, DR4,4,  
姉 : A2,2, B62,54, Cw1,7, DR4,4,  
父 : A2,2, B62,35, Cw1,7, DR4,11,

## 2. ハプロタイプの推定

(先生の推定どおりですが再掲)

父を a/b、母を c/d、患者を a/c とするとき、

~~~~~  
IPA: inherited paternal antigens : 父由来遺伝 HLA 抗原 : ■
NIPA: non-inherited paternal antigens : 非遺伝父 HLA 抗原 : □
IMA: inherited maternal antigens : 母由来遺伝 HLA 抗原 : ●
NIMA: non-inherited maternal antigens : 非遺伝母 HLA 抗原 : ○
~~~~~

■ IPA ハプロタイプ a : A2-B62-Cw7-DR4  
● IMA ハプロタイプ c : A11-B54-Cw1-DR4  
□ NIPA ハプロタイプ b : A2-B35-Cw1-DR11  
○ NIMA ハプロタイプ d : A2-B54-Cw1-DR4  
よって、姉は a/d であり、IPA を共有する NIMA 相補同胞です。

## 3. 血縁ミスマッチドナーの適合性

母児免疫寛容 (IPA/NIMA コンセプト) とミトコンドリア共有の概念から、NIMA 相補同胞間、母子間、

その他の同胞間、父子間の順で考えます。

### 3-1. 姉 (NIMA 相補同胞) との適合性

患児 : A2,11, B62,54, Cw1,7, DR4,4,  
姉 : A2,2, B62,54, Cw1,7, DR4,4,  
すなわち、

- ◆ GVHD 方向 A 座 1 ミスマッチ (Cw 座一致)
- ◆ HVG 方向 (抗原型では) 0 ミスマッチ

### 3-2. 母との適合性

患児 : A2,11, B62,54, Cw1,7, DR4,4,  
母 : A2,11, B54,54, Cw1,1, DR4,4,  
すなわち、

- ◆ GVHD 方向 B 座 1 ミスマッチ+Cw 座 1 ミスマッチ
- ◆ HVG 方向 (抗原型では) 0 ミスマッチ。

## 4. 結論 (ドナー選択順位)

SAA であり、造血・免疫の再構築を優先させ、GVL/T 効果を見捨てる。すなわち、低い拒絶率を優先、低い GVHD 発症率を目指します。また、マイナー組織適合性抗原不適合率は非血縁間は母子・同胞間の約 2 倍高いことも考慮します。

- ◆ 第一選択肢 : 姉 (GVHD 方向 A 座 1 ミスマッチ、HVG 方向適合)  
II 度以上 GVHD 発症率予測 : 31% (日本造血幹細胞移植学会データベースより)
- ◆ 第二選択肢 : 母 (GVHD 方向 B 座 1 ミスマッチ+Cw 座 1 ミスマッチ、HVG 方向適合)  
(悪性度の高い腫瘍であれば Cw 座ミスマッチは有利かもしれませんが、SAA では GVHD 発症の原因となりますので不利な条件になります)  
II 度以上 GVHD 発症率予測 (不明ながら、選択肢 1 より高い)
- ◆ 非血縁間フルマッチ (JMDP に多数 (49 名) 検索されます)  
母子、同胞に比してマイナー組織適合性抗原不適合率は 2 倍。血縁間に比して、拒絶率はやや高い。  
II 度以上 GVHD 発症率予測 ; 38% (上記と同じデータベース)  
(もちろん、非血縁臍帯血移植はお薦めしません。

---

依然として 50%の拒絶率です)

## 5. 問題点 (今後の方針)

患児、姉、母の A2、DR4 は日本人において高いアレル型多様性があります。3 人の A 座 DR 座アレル型 (遺伝子型) 検査をされるようお勧めします。

その結果、NIMA 相補同胞と母子間の選択順位が変わる可能性はほとんどありませんが、GVHD 方向 2 座ミスマッチであれば、小寺班ではマイクロキメリズム検査の実施を推奨しております。

## 6. ハプロタイプの説明 (蛇足 ; 患者さんとの話題になれば幸甚)

- IPA ハプロタイプ a : A2-B62-DR4 は日本人に 0.54%。日本人では連鎖する DRB1 は 0406 が dominant です。A2 は A\*0201 か A\*0206 が半々の可能性です。多分朝鮮半島由来でしょう。北欧に 3% の高頻度であることで有名。
- IMA ハプロタイプ c : A11-B54-Cw1-DR4 は日本人に 1%の頻度であり、中国中原長江周辺に端を発するものです。福建省、台湾、南西諸島、沖縄、鹿児島に高頻度であり、この道筋で日本列島にきたものです。朝鮮半島にもあります。連鎖する DRB1 は 0405 が dominant です。
- NIPA ハプロタイプ b : A2-B35-DR11 は日本人に意外にまれ (0.12%) です。多分朝鮮半島由来でしょう。
- NIMA ハプロタイプ d : A2-B54-Cw1-DR4 は日本人に 0.7%。祖先ハプロタイプは A11/24-B54-DR4 であり、南中国由来でしょう。連鎖する A2 アレル型は A\*0201 が dominant で、DR は DRB1\*0405 でしょう。

追伸 :

患児は DR4 homozygote です。DR4 遺伝子の近傍には DRB4 遺伝子 (DR53 抗原) が連鎖しています。よって、患児は DRB4 遺伝子を homozygote でもっているでしょう。

小島勢二先生@名大小児科の解析では、DRB4 遺伝子は「再生不良性貧血の免疫抑制療法に対する抵抗性因子」と推定されます。(未発表ですがまもなく論文になるでしょう)

因みに感受性因子は DRB1\*1501\*1502 といわれています (中尾眞二先生ら@金沢大学血液内科の有名な data です)。

佐治博夫@HLA コンサルタント 拝



# コラム「規制緩和」

東京医科歯科大学 難治疾患研究所 木村 彰方

東京都のカジノ構想が中止されたそうである。法的にクリア出来ない点がどうしても残ることからの構想撤回という。計画の是非はともかく、このユニークな構想が法的規制に阻まれた格好となった。小泉内閣の構造改革推進路線の一環として種々の規制緩和が計画されている。最大の改革の目玉として、大衆薬の小売販売開放が小泉裁定に持ち込まれる（執筆時点では決定されていないが、おそらく医薬部外品に指定しなおすか、対象薬剤を限定した開放となるであろう）ことになった。KAMON 読者とも関連することと言えば、株式会社による病院経営構想は困難のようであるが、高度先進医療を対象とした保険診療と自由診療の混合診療制は可能になるようである。

マスコミの論調は、規制は緩和すべきものであり、種々の規制緩和が出来ないのには監督省庁の既得権益を守ろうとする縄張り意識が働いているとされている。確かに既得権益を守ろうとする意識があるのかも知れないが、ここでよく考えてみなければいけないのは、「その規制が、なぜ作られたか？」であろう。当然のことながら、規制が作られた頃の社会情勢や時代環境に関わるが、その規制の本質がどこにあったのかを検討せずに、「経済の活性化に必要であるから」とか「時代の趨勢に合わないから」などの分かり易い理由に流されると取り返しのつかない事になる可能性がある。規制を緩和する枠組みを一旦作ってしまうと、それが既得権益となり、次の変革を阻害する要因ともなり兼ねない。原則を変更する以上、そこには確固たる理念が必要である。

その意味で言えば、国立大学の独立法人化は、国家による教育の放棄であり、国家百年の計を誤りかねないとの危惧を抱く。国の存亡が問われる時であるからこそ、百年先を見据えた教育体制を論議するべきであるのに、公務員制度改革や経済性の視点ばかりが強調されている気がしてならない。もちろん経済性、効率性は重要なファクターであることは論を待たない。漫然と禄を含むとの批判を受けないように説明責任を果たすべきであり、それが出来ない者は即刻大学を去るべきであると思うが、今の流れは極端な経済性、効率性重視に陥りかねない。

このことは学問一般にも当てはまる事であり、基本原理の探究、基本技術の開発なくして、応用技術の開発は覚束ないことを認識すべきではなからうか？ 学問は本来、経済性とは相容れない面を有している。また、そのことこそが長期間の展望に立つ学問を進展させて来たのである。利益追求を念頭においた研究は、あくまでも目先のことであり、数年とは持たないであろうことを認識しなければならないと思う。

近未来の医療的技術として最近注目されているのが再生

医療であり、夢の医療として脚光を浴びている。多数のベンチャー企業が設立されていることから、この医療技術が「お金」になるだろうと期待する向きのあることは想像に難くない。もちろん、ES 細胞から種々の組織や器官を形成させて医療に用いるとの計画は重要であるが、生命倫理に関わるヒト ES 細胞の人為操作に基づくものであり、生命を操作しているとの認識なくして行うべきことではない。クローン人間作製はなぜ禁止されるのか？ ES 細胞の人為的操作による器官形成とクローン人間作製とは、本質的にどこが違うのであろうか？ それでは、本人の細胞から種々の組織を作り出すことは、ES 細胞の分化誘導と基本的にどう違うのであろうか？ 現在の移植医療で臓器や細胞が用いられることは、再生医療と本質的にどう違うのであろうか？ そのような多様ではあるが、互いに関連する医療技術研究に伴う生命倫理の確立が必要である。

組み換え DNA 技術が開発された当初に、研究者は自発的に研究を中止し、数年に渡って議論を重ねた。その結果、組み換え DNA 実験指針を作成した上で研究を再開した歴史がある。組み換え DNA 技術が極めて容易に行える技術でありながらも、生命を操ることに直結するからこそ、研究を一時中断しても生命倫理を議論することが必要だったのである。昨今の科学技術の進歩は、全く新しい技術であっても、論文として公表される限り比較的容易に追試可能であり、さらにその技術を発展応用させることも容易に行えるようになっている。ある宗教団体が日本人夫妻の子としてクローン人間が誕生したと発表したことは記憶に新しい。真偽の程は不明であるが、そのようなことが可能な時代となったのである。極めて特殊な生命倫理のもとにヒトの生命を探ることが行われかねない。

倫理は個人に属するものであるが、こと生命に関する倫理については何らかの規制は已むを得ないと思う。その技術のもたらすであろう測り知れない効果を予測して、ある程度厳しい規制を設けるべきであろう。「ヒト遺伝子解析に関するガイドライン」、「ES 細胞の取り扱いに関するガイドライン」、「疫学研究に関するガイドライン」、そして「臨床研究に関するガイドライン」など、医学研究に関するガイドラインが次々と策定され、あるいは策定されつつある。昨今の規制緩和とは逆行するかのような規制作成とも受け取られかねないが、その本質はどこにあるのであろうか？ 生命倫理の議論が追いついていないためにやや厳しめになっているガイドラインが、それを守れば何を行っても構わないとの風潮を生み出したり、逆に研究に規制をかけたりと、一人歩きしてしまう可能性がある。脳死法案も然りであろう。