

異種腎移植と同種腎移植の違いについて —日本における現状と今後の課題について—

大阪大学大学院医学系研究科器官制御外科学講座（泌尿器科）

松村 聡一， 中澤 成晃， 山中 和明， 角田 洋一

Soichi MATSUMURA, Shigeaki NAKAZAWA, Kazuaki YAMANAKA, Yoichi KAKUTA



1. 日本における同種腎移植の現状

慢性腎不全患者には血液透析，腹膜透析，腎移植術という腎代替療法がある。それぞれの特徴を表1に示すが，腎移植は慢性腎不全に対する唯一の根治的治療法である。近年の免疫抑制薬の進歩や組織適合性検査の発展によって，腎移植の成績は著しく改善した¹⁾。日本の報告では，血液透析患者の5年生存率が約60%であるのに対し，腎移植患者の5年生存率は96%と著明な生存率の改善を認めている。さらに，腎移植患者ではQOL (quality of life) が大きく改善する。血液透析には1か月に50時間以上の時間的制限があるが，腎移植を受けるとそのような制限がなくなり，学業や仕事などへの社会復帰率が高まる。また，厳格な食事制限も不要となり，血液透析による味覚障害も起こらない。若年女性の場合は，腎移植を受けることで出産が可能になる。小児の場合，腎移植を受けることで身体的および精神的な成長への制限がなくなるとされている。さらに，腎移植医療は医療費の面でも大きな影響を与える。血液透析患者には1年間に約480万円の費用が必要である一方，腎移植では初年度の費用は約600万円程度と高額であるが，2年目以降は約120万円程度で，血液透析患者の4分の1となり，3年目以降は医療費を低減できる²⁾。

日本透析医学会統計調査委員会の調査結果によると，2021年末の日本における透析患者数は349,700人に達し，人口百万人あたりの患者数は2,786人で，年々増加している(図1)^{3),4)}。しかし，2021年に全国で実施された腎移植の症例数は1,773件であり，そのうち生体腎移植が1,648件

■ 著者連絡先

大阪大学大学院医学系研究科器官制御外科学講座（泌尿器科）
〒565-0871 大阪府吹田市山田丘2-2
E-mail. matsumura@uro.med.osaka-u.ac.jp

を占め，献腎移植は125件にとどまっている。米国では年間約14,000人が献腎ドナーとして臓器提供をしていることを考えると，海外と比較して日本では献腎ドナーが格段に少ない状況である。実際，日本で腎移植を受けた患者は透析患者数のわずか0.5%しか占めておらず，諸外国と比較しても日本で腎移植を受けた患者数は著しく低い。つまり，日本は慢性的なドナー不足の状態にあるといえる。この危機的状況を打開するために，再生医療やバイオ臓器などの分野で様々な研究が行われているが，現在最も実現の可能性が高いとされているのが「異種移植」である。異種移植が現実味を帯びている中，臨床応用が進みドナー不足が改善されれば，日本における慢性腎不全の医療において大きな進歩となるであろう。

2. 異種腎移植の現状

2021年以降，異種腎移植は大きな変換点を迎えている。この背景には，CRISPR (clustered regularly interspaced short palindromic repeats) / Cas9 (CRISPR associated protein 9) などによる遺伝子改変技術の向上が大きく関与している。Revivicor社は，すでに10種類の遺伝子を改変したブタである10-gene-edit (10-GE) ブタの作製に成功している。本稿では，2021年以降に施行された異種腎移植について紹介する。

2021年9月にMontgomeryらは， α -1,3-galactosyltransferase (α Gal) をコードする遺伝子をノックアウトしたブタの腎臓を脳死患者に移植した⁵⁾。この研究では，免疫細胞を産生し異種臓器の拒絶を回避する目的で，ブタ胸腺を同時に移植している。計画的に54時間後に移植腎は摘出されたが，少なくともこの間は拒絶反応を回避でき，クレアチニン値の改善も認めていた。しかし，この研究には問題点がいくつか存在する。以前の研究では， α Galに加え，

表1 腎代替療法の特徴

	腎臓移植	血液透析	腹膜透析 (CAPD)
腎機能	正常に近いレベル (60~70%程度)		腎機能廃絶
必要な手術	腎臓移植手術 (全身麻酔)	シャント手術 (局所麻酔)	腹膜カテーテル挿入手術 (主として局所麻酔)
通院回数	1回/1~2月	3回/週	1回/月
治療による自覚症状	爽快感など症状の改善	穿刺による痛み, 除水による血圧低下	お腹が張る
免疫抑制薬	必要	不要	不要
食事・水分制限	少ない	多い (蛋白, 水, 塩分, カリウム, リンなど)	やや多い (蛋白, 水, 塩分, リンなど)
旅行, 出張	自由	制限あり (通院透析施設の確保)	制限あり (透析液や装置の準備・運搬)
出産	腎機能により可能	困難	困難
スポーツ	ほぼ自由	ほぼ自由	腹圧がかからないように注意が必要
入浴	問題なし	透析後はシャワーが望ましい	カテーテルの保護が必要
社会復帰率	高い	中程度	やや高い
その他の利点	透析による制限からの開放感	医学的ケアが常に提供される, 日本で最も確立した治療方法	血液透析に比べて自由度が高い

CAPD, continuous ambulatory peritoneal dialysis.

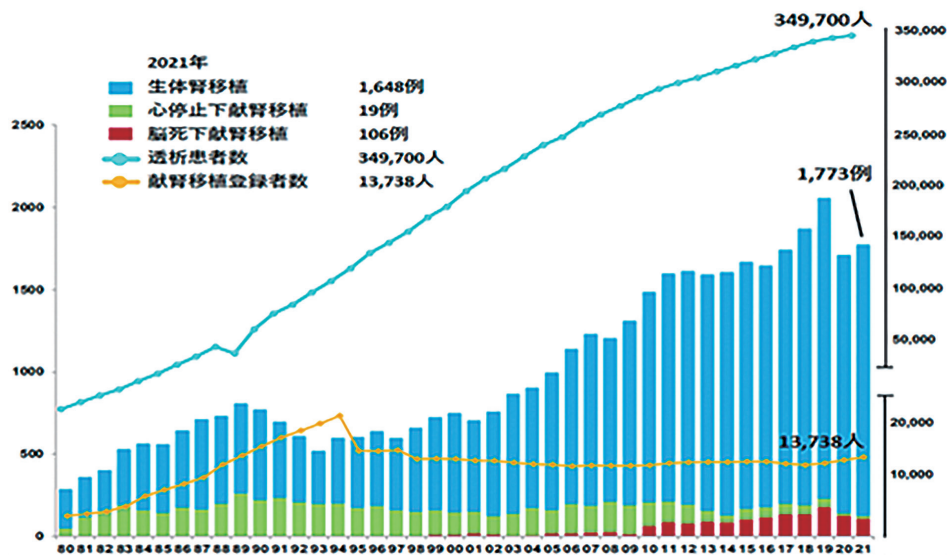


図1 腎移植術の現状

日本の透析患者数と腎移植術数の推移を示す。(文献4より転載)

N-glycolylneuraminic acid (Neu5Gc) 抗原の生成酵素である cytidine monophospho-N-acetylneuraminic acid hydroxylase (CMAH) や, Sda 抗原の生成酵素である β 1,4 N-acetylgalactosaminyl transferase 2 (β 4GalNT2) の3つの異種糖鎖抗原遺伝子を改変することで異種臓器の拒絶を回避しやすくなるとの報告がある。しかし, この研究で使用

されたブタは α Gal しか欠失させていない。また, この研究では固有腎は摘出せずに移植したため, 尿を産生していたのがブタの腎臓であったのか, 被験者自身の腎臓であったのかを判断することは困難であった。

そこで, Porrettらは2022年1月に, 脳死判定患者から両側の自己腎を摘出し, ブタ腎臓を移植した⁶⁾。この研究で

使用されたブタの腎臓は、前述の3つの遺伝子に加えて、補体制御因子や成長抑制因子を遺伝子導入した、Revivior社が作製した10-GEブタであった。このブタ腎臓を脳死患者に2つ移植し、74時間モニタリングした。この研究でも、移植臓器に対する拒絶反応は回避できた。しかし、ブタの腎臓からは尿排泄を認めたが、最終的に被験者の腎機能の改善は認められなかった。この理由として、被験者は脳死から5日が経っており、血行動態の悪化が影響していることが考えられている。

実際に、10-GEブタの腎臓を移植することで拒絶反応を抑制することができるのか、また、ヒトに移植しても腎機能を問題なく発現させることができるのかを検討するためには、さらなる研究が必要である。しかし、これらの報告からは、遺伝子改変ブタを使用した異種移植の臨床応用に確実に近づいているといえる。

3. 同種と異種における免疫応答の違い

同種と異種における最大の免疫応答の違いは、異種抗原との反応である。同種では、ABO血液型抗体やドナー特異的抗体(donor specific antibody, DSA)によって抗原抗体反応が生じるが、脱感作療法により制御可能である。しかし、異種抗原との反応は、それとは比較にならないほど強い。異種拒絶で一番に問題になるのは、異種糖鎖抗原遺伝子である。これは、前述の遺伝子改変によってある程度が制御されていると考えられている。また、獲得免疫の制御は同種移植と同様の免疫抑制療法において、ある程度制御可能であると考えられている。これらの改善に向け、現在、異種抗原との免疫応答を抑制する重要な因子として、「自然免疫」と「CD40/CD154共刺激反応の阻害」の2つが注目されている⁷⁾。

異種移植を臨床応用するうえでは、自然免疫、特に細胞性の因子についての検討がまだ不十分であると考えられている。ヒトNK(natural killer)細胞は、自己のMHC(major histocompatibility complex)分子との間の抑制シグナルが不十分であるため、異種の移植片に対して反応を示す。NK細胞の異種反応性を抑制するためには、活性化受容体シグナルを遮断し、抑制受容体シグナルを増強するアプローチが必要である。最近の研究では、CD2やNKG2Dといった受容体の同時遮断⁸⁾やHLA(human leukocyte antigen) class I b群の発現⁹⁾が異種NK細胞応答を有意に抑制することが示されている。一方、ヒトマクロファージは、抗体や補体に頼らずにブタの細胞を貪食する能力を持っており、固形臓器の異種移植片の拒絶反応においてもヒトマクロファージが関与していることが報告されてい

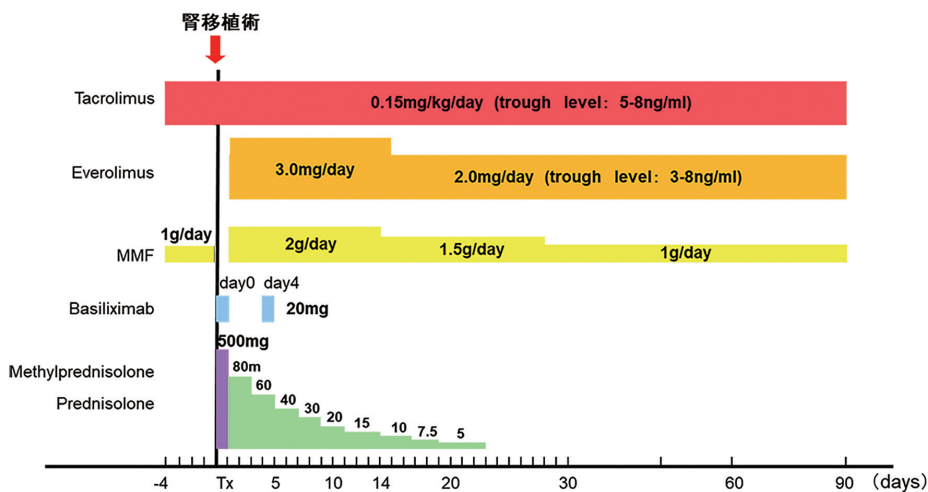
る。マクロファージの強力な作用は、一部の受容体がマクロファージを活性化する一方で、重要な抑制作用が働かないとされている。その代表的なものとして、CD47とSIRP α (signal regulatory protein α)の異種間不適合がマクロファージによる異種細胞の貪食に大きく関与していることが分かっている¹⁰⁾。ブタの細胞にヒトのCD47を発現させたことで、ブタの細胞をヒトのマクロファージから保護することができたとの報告がある。実際、Revivior社の開発した10-GEブタでは、すでにCD47のヒト遺伝子を導入することに成功している。また、もう1つの細胞性因子である好中球に対する制御についてはほとんど対策がなされていない。血管を覆う内皮細胞と密接に接触するヒト好中球が、異種の内皮細胞を直接認識することが分かっている。また、ブタの大動脈内皮細胞がヒト好中球を直接活性化することも示されている。好中球の抑制についての研究は始まったばかりで、今後解決すべき大きな課題の1つである¹¹⁾。

獲得免疫については、異種移植ではCD4陽性T細胞の反応が主体となりブタのswine leucocyte antigen (SLA) class IやIIを認識し、Fas-Fas Ligand (L)系によりtargetのブタ細胞を攻撃することも分かっている。これまでの研究では、Fas-FasL系を使って制御する方法や、ブタ胸腺を腎臓と同時に移植する方法が報告されている¹²⁾。また、異種移植においては、CD40/CD154共刺激の阻害が免疫反応を抑えるうえで重要と考えられている。しかし、抗CD154抗体は血小板を直接活性化する可能性があり、血栓塞栓合併症と関連するため、臨床応用されていない¹³⁾。異種移植を成功させるためにも、これらの薬剤の臨床応用が必要となる。

4. 同種腎移植と異種腎移植における免疫抑制療法での違い

同種腎移植後に長期生着を目指すのであれば、免疫抑制療法や脱感作療法が重要になってくる。脱感作療法とはABO血液型不適合生体腎移植やDSA陽性腎移植において、抗体除去やB細胞抑制を目的とした治療法である。免疫抑制療法は、副作用を軽減する目的で多剤併用が基本となる。当院で使用している免疫抑制療法のプロトコルを図2に示す。主に使用する薬剤はカルシニューリン阻害薬(CNI)のタクロリムス、代謝拮抗薬のミコフェノール酸モフェチル、ステロイド、抗CD25モノクローナル抗体のバシリキシマブ、mTOR(mammalian target of rapamycin)阻害薬のエベロリムス、ABO血液型不適合における抗CD20モノクローナル抗体のリツキシマブ、DSA陽性症例に対する免疫グロブリン(IVIG)製剤である。拒絶反応に対し、抗ヒト胸

(a) ABO 血液型適合腎移植術



(b) ABO 血液型不適合腎移植術

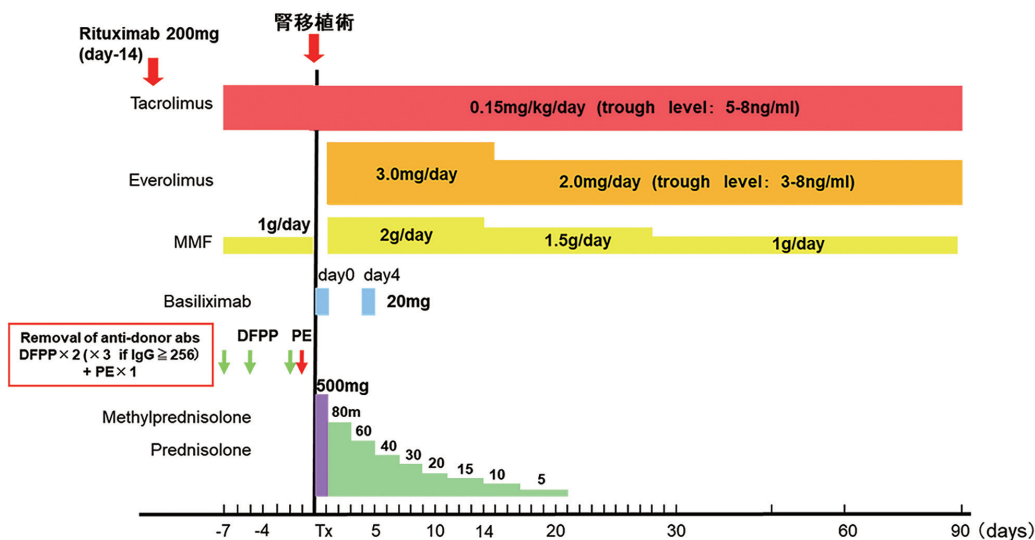


図2 同種腎移植の免疫抑制プロトコール

当院での免疫抑制療法のプロトコールを示す。

(a) ABO 血液型適合腎移植術, (b) ABO 血液型不適合腎移植術。MMF: ミコフェノール酸モフェチル, DFPP: 二重濾過血漿交換, PE: 血漿交換。

腺細胞ウサギ免疫グロブリンを使用することもある。血液型不適合およびDSA陽性症例においては血漿交換療法も行う。

異種移植での免疫抑制療法は、ヒトでの臨床試験が少ないため、確立したものはない。本稿では、2022年1月に重症心不全患者に施行した異種心移植の免疫抑制療法について紹介する⁴⁾。この研究では、B細胞およびT細胞を枯渇させる目的でリツキシマブおよび抗胸腺細胞グロブリンが使用され、補体阻害にはC1エステラーゼ阻害薬であるヒトC1インアクチベーターが使用された。異種移植では、すでに言及したように、CD40/CD154共刺激の阻害が免疫反応を抑えるうえで重要と考えられている。今回の臨床試

験では、CD40の共刺激反応を阻害するためのヒト化モノクローナル抗体である抗CD40抗体(KPL-404)が導入された。維持免疫抑制には、ミコフェノール酸モフェチル、KPL-404、およびステロイドが使用された。異種糖鎖抗原に対する抗体はB細胞の中でもB-1b細胞がメインであり、CNI抵抗性との報告がある。また、拒絶反応に対する治療としてIVIgの使用は、同種移植患者とは異なり、ドナー特異的細胞へ結合する可能性があるため、さらなる議論の余地がある。

異種移植の免疫抑制療法は確立したものが存在しない。今後、異種移植片の長期生着を目指し、免疫抑制療法についての検討が必要と考える。

5. 同種移植と異種移植における感染症での違い

同種腎移植で問題になる感染症には、主にサイトメガロウイルス、EB (Epstein-Barr) ウイルス、BKウイルスがある。サイトメガロウイルスは、腎移植患者に腸炎や網膜炎などの症状を引き起こす。EBウイルスはヒトの唾液を介して感染し、90~95%の人が成人までに抗体を獲得する。臓器移植患者では、移植後リンパ増殖性疾患の原因ウイルスとして知られている。BKウイルスは、幼少期に上気道炎などで感染し、腎尿路系上皮細胞やリンパ球に潜伏感染する。腎移植患者では、免疫抑制薬の投与により再活性化し、腎機能低下をきたす原因となる。

一方で、異種移植が臨床応用するうえで特に懸念されているのが、ブタ内在性レトロウイルス (porcine endogenous retrovirus, PERV) である。このウイルスについては、eGenesis社がブタゲノムからPERVをノックアウトすることに成功している。また、これまでにブタの組織や細胞の移植を受けたことがある患者の血液が集められて検査されたが、PERV感染の証拠がみられなかったことから、PERVの人への感染リスクは低いとの意見もある¹⁴⁾。また、ブタサイトメガロウイルスも異種移植で問題とされる感染症の1つである。2022年に施行された異種心移植患者では、ブタサイトメガロウイルスが検出され、生着期間が短くなった原因の1つと考えられている。実際、ヒヒへの実験では、ブタサイトメガロウイルスに感染したブタの臓器は生存期間が著しく短縮したとの報告もある¹⁵⁾。

2018年に開催された第3回異種移植臨床試験の規定要件に関するWHO (World Health Organization) 世界会議でも、感染症については議論されている。そこでは、異種移植に関するどのような感染症の広がりにも対応できる組織を構築し、世界的な検査協力体制を整えることが重要であると言及されており、今後、異種移植を臨床応用する際の大きな課題の1つでもある¹⁶⁾。

6. さいごに

同種腎移植と異種腎移植との違いについて免疫応答と感染症を中心に述べたが、日本での異種腎移植の臨床応用のためには、遺伝子改変ブタ作製施設の問題、ブタエリスロポエチンやブタレニンといった内分泌の問題、患者選択の問題、倫理的問題など、多くの問題が残されている。異種移植腎移植術は他臓器とは異なり、移植腎が何らかの影響で機能不全に陥っても透析再導入により生命維持が可能であるため、他の臓器に比べて比較的安全に臨床試験が行いやすいというメリットがある。これらの体制を整えて、異種

腎移植が日本でさらに広がっていくことを期待している。

本稿のすべての著者には規定されたCOIはない。

文 献

- 1) Okumi M, Kakuta Y, Unagami K, et al: Current protocols and outcomes of ABO-incompatible kidney transplantation based on a single-center experience. *Transl Androl Urol* **8**: 126-33, 2019
- 2) Kakuta Y, Okumi M, Unagami K, et al: Outcomes, complications, and economic impact of ABO-incompatible living kidney transplantation: A single-center Japanese cohort study. *Clin Transplant* **33**: e13591, 2019
- 3) 日本透析医学会：わが国の慢性透析医療の現況 (2021年12月31日現在)。 <https://docs.jsdt.or.jp/overview/> Accessed 1 Aug 2023
- 4) 日本移植学会：ファクトブック 2022. <http://www.asas.or.jp/jst/pdf/factbook/factbook2022.pdf> Accessed 1 Aug 2023
- 5) Montgomery RA, Stern JM, Lonze BE, et al: Results of Two Cases of Pig-to-Human Kidney Xenotransplantation. *N Engl J Med* **386**: 1889-98, 2022
- 6) Porrett PM, Orandi BJ, Kumar V, et al: First clinical-grade porcine kidney xenotransplant using a human decedent model. *Am J Transplant* **22**: 1037-53, 2022
- 7) Lu TY, Xu XL, Du XG, et al: Advances in Innate Immunity to Overcome Immune Rejection during Xenotransplantation. *Cells* **11**: 3865, 2022
- 8) Kim TJ, Kim N, Kim EO, et al: Suppression of human anti-porcine natural killer cell xenogeneic responses by combinations of monoclonal antibodies specific to CD2 and NKG2D and extracellular signal-regulated kinase kinase inhibitor. *Immunology* **130**: 545-55, 2010
- 9) Maeda A, Kawamura T, Ueno T, et al: The suppression of inflammatory macrophage-mediated cytotoxicity and proinflammatory cytokine production by transgenic expression of HLA-E. *Transpl Immunol* **29**: 76-81, 2013
- 10) Ide K, Wang H, Tahara H, et al: Role for CD47-SIRPalpha signaling in xenograft rejection by macrophages. *Proc Natl Acad Sci U S A* **104**: 5062-6, 2007
- 11) Wang HT, Maeda A, Sakai R, et al: Human CD31 on porcine cells suppress xenogeneic neutrophil-mediated cytotoxicity via the inhibition of NETosis. *Xenotransplantation* **25**: e12396, 2018
- 12) Yamada K, Sykes M, Sachs DH: Tolerance in xenotransplantation. *Curr Opin Organ Transplant* **22**: 522-8, 2017
- 13) Xu H, Zhang X, Mannon RB, et al: Platelet-derived or soluble CD154 induces vascularized allograft rejection independent of cell-bound CD154. *J Clin Invest* **116**: 769-74, 2006
- 14) Paradis K, Langford G, Long Z, et al: Search for cross-species transmission of porcine endogenous retrovirus in patients treated with living pig tissue. The XEN 111 Study Group. *Science* **285**: 1236-41, 1999
- 15) Denner J: Xenotransplantation and porcine cytomegalovirus. *Xenotransplantation* **22**: 329-35, 2015
- 16) 日本異種移植研究会：第3回異種移植臨床試験の規定要件に関するWHO世界会議, 2023. <http://square.umin.ac.jp/xeno/img/110.pdf> Accessed 1 Aug 2023