

全学講義開講

学生の総合的な知見を高めるため、学外から講師を招いて行っている全学講義。平成18年度に行われた東京工業大学・東浩紀教授の「ポストモダンと情報社会」と、鹿児島大学・山田和彦教授の「異種移植の最前線」を紹介します。

全学講義:1

「ポストモダンと情報社会」

- 2006年12月20日(水) 15時30分から17時まで
- 人文社会学系棟A20講義室
- 講師/東 浩紀(東京工業大学世界文明センター人文学院特任教授)



東氏の講義を聴きながら筆者がメモに書きつけた言葉は「過激な明晰さ」でした。現代社会の病理と狂気をざっくばらんな明晰さで分析し、安易な希望で味つけすることなく、そのままごろりと聴衆の前に投げ出す。しかしそのような残酷さは論壇人の気取りとは無縁なユーモアに伴われていて、立ち見ができるほど会場を埋めつくした聴衆を魅了したのでした。

今回、批評家の東浩紀氏をお呼びしたのは、あるいはこれまでの全学講義からすれば異例のことだったかもしれません。大学在学中に批評家としてデビューし、サントリー学芸賞を受賞したデリダ論『存在論的・郵便的』では浅田彰に「私は『構造と力』が完全に過去のものとなったことを認めたのである」とまで言わしめた氏は、フランス現代思想の研究者としてスタートしながら、『新世紀エヴァンゲリオン』をきっかけに次第にアニメやゲームといったサブカルチャー批評の領域に進出し(『動物化するポストモダン』)、情報化や9・11以降の世界といった社会的な問題に対しても旺盛な批評活動を展開してきました(『情報自由論』、『自由を考える』)。狭いアカデミズムに閉じてもることなく、つねに現在社会の最先端の問題にとりくんできた氏の

批評は、ある意味では閉塞した大学の現状に対する鋭い批判でもあったわけで、今回、そんな東氏を全学講義の講師としてお招きしたことは、ひょっとすると、新潟大学が自らのアカデミズムのあり方を反省しはじめたきざしなのかもしれません。

講義は、「ポストモダン」と「情報社会」という、一見したところ無関係にみえる事態の共犯関係を探るものでした。60年代フランス哲学と70年代アメリカ消費社会の結合によって生み出され、80年代の日本でも大いにもてはやされたポストモダン思想は、「進歩」「正義」「精神」といった、モダン(近代)社会の「大きな物語」に徹底的な批判を加えるものでした。近代社会は、学校や監獄といった制度を通じて、個人に「主体的であれ」「正しくあれ」と呼びかけます。一つの正しい規範に向かって全員が努力せよ——これが近代社会の抑圧的なメッセージであり、それを支えていた統治の技術が、哲学者ミシェル・フーコーのいう「規律訓練」だったのです。東氏のたとえば秀逸で、忘れがたいものでした。「近代社会とは「酒を飲んだら乗るな」と市民に言いつづける社会である」。

ところが、いまは違う。わたしたちの社会は「酒を飲んだら、呼気のアルコール度数を自動的に測定して、自動車が発進しなくなる、そんな技術を夢見る社会である」。ポストモダン(脱近代)社会は他人にうるさく説教しようとはしない。それはもはや規律訓練の原理では動いてはいない。そのかわりに、わたしたちの社会は「環境管理」をめざす——東氏はそう言うのです。

多様性と差異に寛容であろうとしたポストモダン思想の浸透は、ライフスタイルの多様化、共通の価値観の崩壊を極限まで推し進めてしまいました。その結果、わたしたちはもはや、社会的コンセンサスの形成や価値観の共有をほとんど期待できない状態に陥っています。公園のベンチで寝るなといっても聞く耳を持たない者がおり、深夜に盛り場をうろつくとなれば「うざい」とかえす少年少女たちがいる。



価値観の多様性という建前上、しつこく説教するわけにもいかない。ではどうするか？ ベンチに区切りを入れて寝たくても寝られないようにする、深夜のコンビニやファミレスは条例で青少年立ち入り禁止にし、のこのこやってきた奴は条例をたてに一律補導する。現代社会は、多様化した一人一人の価値観を「放置」するかわりに、環境の操作によって画一的なリスク管理をおこなおうとするのです。魂ではなく身体で管理する。酒を呑んだら自動的に運転できないようにする——その意味で、環境管理はポストモダン化の社会的要請であったのです。そして今日、情報技術の発展によって環境管理はますます巧妙化しています。例えばインターネット。たしかにインターネットは多様化した個人の欲望に応じてきました。匿名掲示板で個人を中傷する、猥褻な画像を収集する、ブログやMIXYで共通の趣味をもった人々

の小さなコミュニティーを形成する——どれも自由です。しかし私たちはそこにリスク管理の見えない網の目が張られていることに気づかない。高性能検索マシンは、本当に危険な情報はブロックすることによって、誰にも気づかれぬままリスク管理をおこなっている。極端な自由主義的寛容と思われるものは、実はわたしたちの身体・行動を管理する工学的・情動的技術の洗練と一体になっているのです。目に見える自由と、目に見えないコントロールのあいだで、真の「自由」はいかにして可能か——それが、東氏が投げかけた緊急の問いであったように思います。そして、安易な解答を拒絶するこの重い問いは、講義を聞きに集まった一人一人に届いたはずで

(文責:人文学部情報文化課程 助教授 番場俊)

全学講義:2

「異種移植の最前線」

- 2006年11月6日(月)17時から19時まで
- 医学部第3講義室
- 講師／山田和彦(鹿児島大学フロンティアサイエンス研究推進センター教授)

1 はじめに

私は、これまで12年間ハーバード大学外科に在籍し、2003年からはマサチューセッツ総合病院Transplantation Biology Research Centerの大動物移植免疫寛容・異種移植部門のHeadとして、またハーバード大学外科准教授(Associate Professor)として、臨床応用を目指し大動物を用いた前臨床異種移植実験を行ってきた。また本年からは、鹿児島大学フロンティアサイエンス研究推進センターの異種移植分野にて、これまでの米国での成果をもとに、日本国内における異種移植の臨床応用を実現すべく研究室を立ち上げた。

まず明記すべきこととして、私自身そして私の指導者であるハーバード大学外科教授・Transplantation Biology Research Center所長のDavid Sachsは、これまでの成果から、異種移植の成功は世界的な移植臓器不足の問題の解決につながる確実、かつ実現可能な方法の一つと成り得るという強い信念をもって研究を推し進めていることである。後述するが2002年末の異種抗原の主役である

galactose- α 1,3-galactose (Gal) 抗原をノックアウトしたブタの誕生¹⁾は、異種移植の臨床応用への大きな進歩であり、ブタ・ヒト異種移植の最大のハードルとされてきた超急性拒絶反応の克服を可能とした。そして、そのブタをドナーとし、私の米国の研究室で行った世界初のGalTノックアウトブタ・ヒト間同所腎移植では、すでに80日以上にわたり腎機能が安定した異種移植臓器の生着を得ている²⁾。今後、さらに免疫寛容導入を確実なものとし、免疫抑制療法を改善することで、より長期間の移植臓器の生着が可能と考えている。

日本においても異種移植の研究は行われてはいるが、大動物を用いた実験となると急性実験のみであり、前臨床実験といえる異種移植長期実験は行われていない。日本の移植を専門とする医師との会話の中でさえ、言葉の壁による情報収集の問題からか、近年の異種移植進歩に対する知見がないことがあり、異種移植を夢物語としている意見を聞くことが少なくない。本全学講義により、聴講されている先生方が、「解決すべき様々な課題が残されているが、ブタの臓器をヒトに移植する治療法が臨床応用される日が近づいている」と感じ取っていただくことを願っている。

2 なぜ異種移植が必要か？ どのような根本的対応があるか？

なぜ異種移植が必要か、の答えは、現在慢性的な臓器不足となっているからである。移植医療の成績向上に伴い、移植用臓器の不足は世界各国共通の問題となっている。日本でも1997年10月に「臓器の移植に関する法律(臓器移植法)」が施行され、脳死患者からの臓器移植が始まった。しかし、2006年10月現在、脳死下での臓器提供は49例に留まり、毎年多くの移植待機患者が移植を受けることなく亡くなっている。

ではどのような根本的対応があるか?、について簡単に述べる。臓器不足下での末期臓器不全に対する根本的対応としては、再生医療、人工臓器、そして異種移植があげられる。近年、末期臓器不全に対して人工臓器による置換や再生医工学を用いたアプローチが脚光を浴びている。しかし、現在のところ組織移植は期待できるものの、3次元構造を持った機能性臓器という点において、臓器移植に代わる治療法として臨床応用に定着するまでには至っていない。そこで、ドナー不足を解決する最も有効な手段のひとつとして、異種移植(Xenotransplantation)が注目されている。我々の施設(Transplantation Biology Research Center, Massachusetts General Hospital, Harvard Medical School)では、1990年前半から異種移植の臨床応用を目指した研究を行い、2002年には前述の如く異種Gal抗原をノックアウトした、 α -1, 3-galactosyltransferase (GalT)ノックアウトブタ(GalT-KOブタ)を誕生させ、筆者の米国研究室(Organ Transplantation Tolerance and Xenotransplantation Laboratory, Head: Kazuhiko Yamada, M.D., Ph.D.)で人間に近いヒトをレシピエント、そのGalT-KOブタをドナーとし、世界最長となる80日以上異種移植腎正常機能での生着を報告するに至っている²⁾。腎臓という機能性臓器で、大動物において体内埋め込み型人工臓器または再生医療技術での腎臓を用いて、この異種移植の結果に匹敵する結果を示した報告はない。

3 臨床異種移植における ドナーとしてのブタの意義

異種移植はconcordantとdiscordantに大別されるが、ブタからnon-human primateやヒトへの移植はdiscordant異種移植である。両者の違いは自然抗体(異種移植では異種抗体)の有無により区別され、discordant異種移植では移植直後に超急性拒絶反応が起

こる。免疫学的観点からは、concordant間異種移植のハードルはdiscordant間異種移植に比べて超急性拒絶反応が起こらない分だけ低い。しかし、ドナーとしてnon-human primateを用いる場合、(1)その供給数が限られること、(2)ヒトに対して危険なウイルスに感染している可能性が高いこと、また(3)倫理的問題などにより、現実の治療法としての確立は困難と考えられている。異種移植は臓器不足という大前提の下で研究が進められている。供給の限られるNon-human primate(サルやヒビ)をドナーとすることは免疫学的バリアー以前の問題である。一方、discordant間異種移植では、これらconcordant間で挙げられる問題点は克服可能と考えられる。ブタをドナーとする異種移植はこの中に分類される。人はブタに対し、異種抗体(主に抗Gal抗体)が存在し、それにより超急性拒絶反応が生じることから、これが異種移植臨床応用への道に大きく立ち塞がった。しかし、特に臓器の大きさ、解剖学的類似点、繁殖の容易さ、遺伝子操作の可能性、そして倫理面において、ブタが臨床異種移植でのドナーとして最適であると考えられ、研究が進められた。

4 異種移植での最初のかつ 最難関バリアー ：超急性拒絶反応

1990年代初めには、discordant異種移植後に出現する超急性拒絶反応の原因として、galactose- α 1,3-galactose (Gal) 抗原がヒトへの異種抗原であることが同定された³⁾。ブタに限らず、ヒト



お話しくださった山田和彦教授(右)と医学部の高橋太太教授(左)。

およびnon-human primate以外のほとんど全ての哺乳類は、細胞表面にGal抗原を発現している。一方、ヒトおよび大部分のnon-human primateはこのGal抗原を発現しておらず、自然抗体としてGal抗原に対する抗体（抗Gal抗体）を持っている。ブタの臓器をprimateに移植した場合、まずprimateの血清中に存在する抗Gal抗体がブタの血管内皮細胞表面のGal抗原に結合する。引き続き補体が活性化され、数分から数時間で超急性拒絶反応が起こり移植臓器は廃絶される。ヒトおよび一部のnon-human primateにはGal抗原以外のエピトープに対する抗non-Gal抗体も存在するが、異種移植での超急性拒絶反応を引き起こす主要な抗体は、抗Gal抗体であると考えられている。

5 超急性拒絶反応を克服するための試み

ブタからヒトへの異種移植を成功させるためには、この抗Gal抗体による移植臓器への攻撃をいかに克服するかが重要である。この超急性拒絶反応を回避する手段として、(1) 自然抗体の除去、(2) 補体活性化の抑制、(3) 標的抗原であるGal抗原の除去が積極的に試みられてきた。

自然抗体の除去としては、臨床におけるABO不適合間移植に準ずる、自然抗体吸着カラムを用いて吸着する方法、そしてレシピエントの血液を異種臓器（ブタがドナーの場合ブタ臓器・腎または肝臓）に環流し自然抗体をブタ臓器に吸着させる方法がある。ABO血液型抗原の決定基は、Gal抗原と同様に糖鎖抗原である。臨床でのABO不適合腎移植では、術前に抗A、抗B抗体の吸着を行い、以後ABO適合間腎移植の場合とほぼ同様の免疫抑制療法で、良好な移植腎生着率が得られている。このことから、ブタ・ヒヒまたはサル間での異種移植の際、Gal抗原に対してもABO不適合間と同様の成功が得られることを期待し、欧米では血漿交換法、また我々の施設では抗Gal抗体吸着カラムを用いて、移植前に抗Gal抗体を一過性に除去することを試みた。これらの手法により異種移植前に血中抗Gal抗体はほぼ完全に除去され、超急性拒絶反応は回避された。しかし、ABO不適合腎移植の場合⁴⁾とは異なり、移植後に強力な免疫抑制剤を用いても、新たに産生された抗Gal抗体により、移植後1～2週間で移植臓器は拒絶された⁵⁾。

補体活性化の抑制としては、C3bアナログによりC3を枯渇させることで補体活性抑制作用を発揮するcobra venom factor (CVF) や、C3bおよびC4bに結合することで補体活性化を抑制するsoluble complement receptor type1 (sCR1) などの補体制御

抑制蛋白の投与が試みられている。さらに、membrane cofactor protein (MCP)、CD59、human decay accelerating factor (h-DAF) といったヒトの補体制御蛋白遺伝子を導入し、ブタの血管内皮細胞にこれらの蛋白を発現させたトランスジェニックブタが作製された。種特異的な作用によりブタの補体制御因子は、non-human primate もしくはヒトの補体活性を抑制できない。しかし、h-DAFトランスジェニックブタの臓器をnon-human primateに移植すると、移植臓器に反応した抗Gal抗体による補体の活性化を抑制できる。我々の施設でも、このh-DAFトランスジェニックブタの腎臓をヒヒに移植する実験を行った。全例で超急性拒絶反応は回避されたが、胸腺と共に腎臓を移植し、T細胞免疫寛容を誘導する筆者の確立した戦略を用いても、Gal抗原に対する液性拒絶反応により、全ての移植腎は30日以内に拒絶された⁶⁾。また、他施設ではh-DAFトランスジェニックブタ・ヒヒ間異種腎移植で、1例のみ血清クレアチニンが高値ながらも75日間生着という報告がある。しかし、この症例も早期に尿管が拒絶され、75日目には移植腎は完全に機能が廃絶した。

Gal抗原の除去については、その完全除去には前述の如く α -1, 3-galactosyltransferase (GalT) をノックアウトすることが必要であるが、われわれの施設で2002年末にそのGalT-KOブタを誕生させるまでは、完全GalT-KOブタは誕生または生存しないのではないかと危惧された。このためGal抗原の低発現を目指した研究が数施設で行われた。その中に、 α -Gal epitopeを分解するEndo-beta-galactosidase Cを用いてGal抗原構造を破壊する方法、alpha-1,2-fucosyltransferaseの糖鎖遺伝子を過剰発現させることで酵素拮抗阻害により糖鎖末端でのガラクトース付加を抑制し、Gal抗原の発現を抑制する方法などが上げられるが、いずれもGal抗原の発現を完全には抑制できていないブタである。我々は、完全GalT-KOブタの作成過程で、その副産物ともいえるGal低発現ブタ(95%以上Galの発現が抑えられている)をドナーとしてブタ・ヒヒ間異種腎移植を行う機会を得た。結果として、異種尿管は1～7日、腎自体は11～15日で完全拒絶された。このことから我々は、少なくとも異種腎移植においては、Gal抗原の完全ノックアウトが必須であり、Galの発現を抑制する戦略では不十分であると結論付けている。

6 GalT ノックアウトブタを用いた前臨床異種移植実験

2003年2月、我々の施設で世界初のホモGalTノックアウトブタからヒヒへの異種移植実験が行われた。現在はUniversity of Pittsburgh Medical Centerに移ったDr. Cooperのグループが

異所性心移植、そして私の研究室が免疫寛容導入の手法を用いた同所性腎移植を担当した。異所性心移植実験では、GalTノックアウトブタの**心臓**がヒヒの**腹部**に移植された。ほとんどの症例は細胞性または液性拒絶により、移植後50～70日ほどで拒絶されたが、最長例で179日間の生着を記録した。この最長例は、これまでの**異種間異所性(非機能性)心移植**の報告において、最も長い生着日数である。しかし、維持期の拒絶反応をどのように克服するか、また**臨床応用の視点からは、同所性に移植された異種心臓(生命維持機能臓器)がレシピエントの生命をどの程度の期間維持し得るかを検討しなければならぬ**。

私は1995年にブタ・ヒヒ間異種T細胞性免疫は、少なくとも同種間のそれに匹敵することを明らかにした⁷⁾。更にこの異種間T細胞反応を克服するための戦略の一つとして、ドナーとレシピエントの血管吻合術を用いるドナー胸腺直接移植法(thymokidney⁸⁾およびvascularized thymic lobe⁹⁾)を開発した。この手法を用いたブタ同種移植にて、**移植臓器の免疫寛容導入に成功**している。この同種移植での免疫寛容誘導の成功から、**私の研究室では2003年よりGalTノックアウトブタを用いブタ・ヒヒ間胸腺・腎併用移植を行っている**。この場合、前述の異種間異所性(非機能性)心移植と異なり**移植腎は生命維持機能性臓器**であり、移植腎が機能しない場合はレシピエントを失うことになる。この戦略によりまず第一報として、複数例において移植後2ヶ月以上にわたり正常な血清クレアチニン値を維持し得たことを報告した²⁾。その内の最長例となったレシピエントヒヒを、内頸動脈に挿入されていた採血用カテーテルの血栓合併症により83日目に失ったが、その間、血清クレアチニン値は安定しており、移植腎は組織学的にもほぼ正常な所見を呈していた。**本症例はブタからヒヒへ移植された異種腎臓(機能性異種実質臓器)における世界最長臓器生着日数**となっている²⁾。GalTノックアウトブタ腎臓を用いて移植を行った全例で超急性拒絶反応は回避され、また胸腺併用移植の症例では異種細胞性拒絶反応も見られていない。しかし同様の免疫抑制剤投与下で、胸腺移植を併用しない異種腎移植群では、細胞性拒絶反応とその後に続く液性拒絶反応(T細胞依存性液性拒絶反応)により、移植腎はすべて34日以内に拒絶されている。

これらのGalTノックアウトブタ臓器を用いた第一報において、異種移植の最大のハードルとされてきた超急性拒絶反応は全例回避し得たことを報告した。しかし、それのみでは遅延性・血管性異種間拒絶反応、特にT細胞依存性液性拒絶反応は、免疫抑制剤のみでは克服しきれなかったことを示している。このことから我々は、異種移植の臨床応用に向け、免疫寛容の戦略を更に推し進めている。また、現在世界の数施設において、このGalTノックアウトブタに補体制御蛋

白遺伝子などを導入する戦略による新たな異種ドナーブタの開発が進められている。

7 結 語

異種移植の成功は、世界的な移植臓器不足の問題の解決につながる確実、かつ実現可能な方法のひとつとなると我々の施設は考え、その臨床応用を目指し研究を推し進めている。解決すべき様々な課題が残されているが、ブタの臓器をヒヒに移植する治療法が臨床応用される日が近づいていることは確かである。本稿を読み意見または研究に参加に興味を持たれた方は、kyamada@gis.netへEmailを頂ければ幸いである。

本講義では、上記のほかに、(1) 異種移植の同種移植と比較した利点、(2) 臨床応用の場合に異種移植で救える可能性のある対象patientsなどを解説したが、紙面の都合上本稿では割愛した。

文 献

- 1) Kolber-Simonds D, Lai L, Watt SR, et al. Production of alpha-1, 3-galactosyltransferase null pigs by means of nuclear transfer with fibroblasts bearing loss of heterozygosity mutations. Proc Natl Acad Sci USA 101: 7335-7340, 2004
- 2) Yamada K, Yazawa K, Shimizu A, et al. Marked prolongation of porcine renal xenograft survival in baboons through the use of alpha 1, 3-galactosyltransferase gene-knockout donors and the cotransplantation of vascularized thymic tissue. Nat Med; 11: 32-34, 2005.
- 3) Galili U. Interaction of the natural anti-Gal antibody with alpha-galactosyl epitopes: a major obstacle for xenotransplantation in humans. Immunol Today 14: 480-482, 1993.
- 4) Takahashi K. A review of humoral rejection in ABO-incompatible kidney transplantation, with local (intrarenal) DIC as the underlying condition. Acta Medica et Biologica 45: 95-102, 1997.
- 5) Kozłowski T, Shimizu A, Lambrigts D, et al. Porcine kidney and heart transplantation in baboons undergoing a tolerance induction regimen and antibody adsorption. Transplantation 67: 18-30, 1999.
- 6) Barth RN, Yamamoto S, LaMattina JC, et al. Xenogenic thymokidney and thymic tissue transplantation in a pig-specific T-cell unresponsiveness. Transplantation 75: 11615-11624, 2003.
- 7) Yamada K, Sachs DH, DerSimonian H. Human anti-porcine xenogenic T cell response. Evidence for allelic specificity of mixed leukocyte reaction and for both direct and indirect pathways of recognition. J Immunol 155: 5249-5256, 1995.
- 8) Yamada K, Shimizu A, Utsugi R, et al. Thymic transplantation in miniature swine. II. Induction of tolerance by transplantation of composite thymokidneys to thymectomized recipients. J Immunol 165: 3079-3086, 2000.
- 9) Kamano C, Vagefi PA, Kumagai N, et al. Vascularized thymic lobe transplantation in miniature swine: thymopoiesis and tolerance induction across fully MHC-mismatched barriers. Proc Natl Acad Sci USA 101: 3827-3832, 2004.