

異種腎臓移植の現状と課題

小林孝彰

愛知医科大学 外科学講座(腎移植外科)

takaaki.kobayashi@aichi-med-u.ac.jp

第1回厚生科学審議会 再生医療等評価部会

異種移植に関する専門委員会

(2025年1月30日 ビジョンセンター東京虎ノ門 501A会議室:WEB参加)

Department of Renal Transplant Surgery



Aichi Medical University School of Medicine

内 容

- 臓器移植の現状（異種移植を推進する理由）
- 異種臓器移植の現状／世界の臨床例（腎臓）
- 臨床応用に向けて必要な条件
- 日本では、どうすべきか？

<https://www.transplant-observatory.org/>

Global activity in organ transplantation

Estimations 2022

Kidney	Liver	Heart	Lung	Pancreas	S. bowel
102 090	37 436	8 988	6 784	2 026	170

≈ 157 494 solid organ transplants

≈ 9.1% increase vs 2021

≤ 10% of global needs

39 % living kidney transplants

24% living liver transplants

41 792 deceased donors (32 248 DBD and 9 544 DCD donors)*

Information of 91 Member States on organ transplantation activities (75% of the global population)

COMPARISON OF LIVING AND DECEASED DONATION 2022 (pmp)

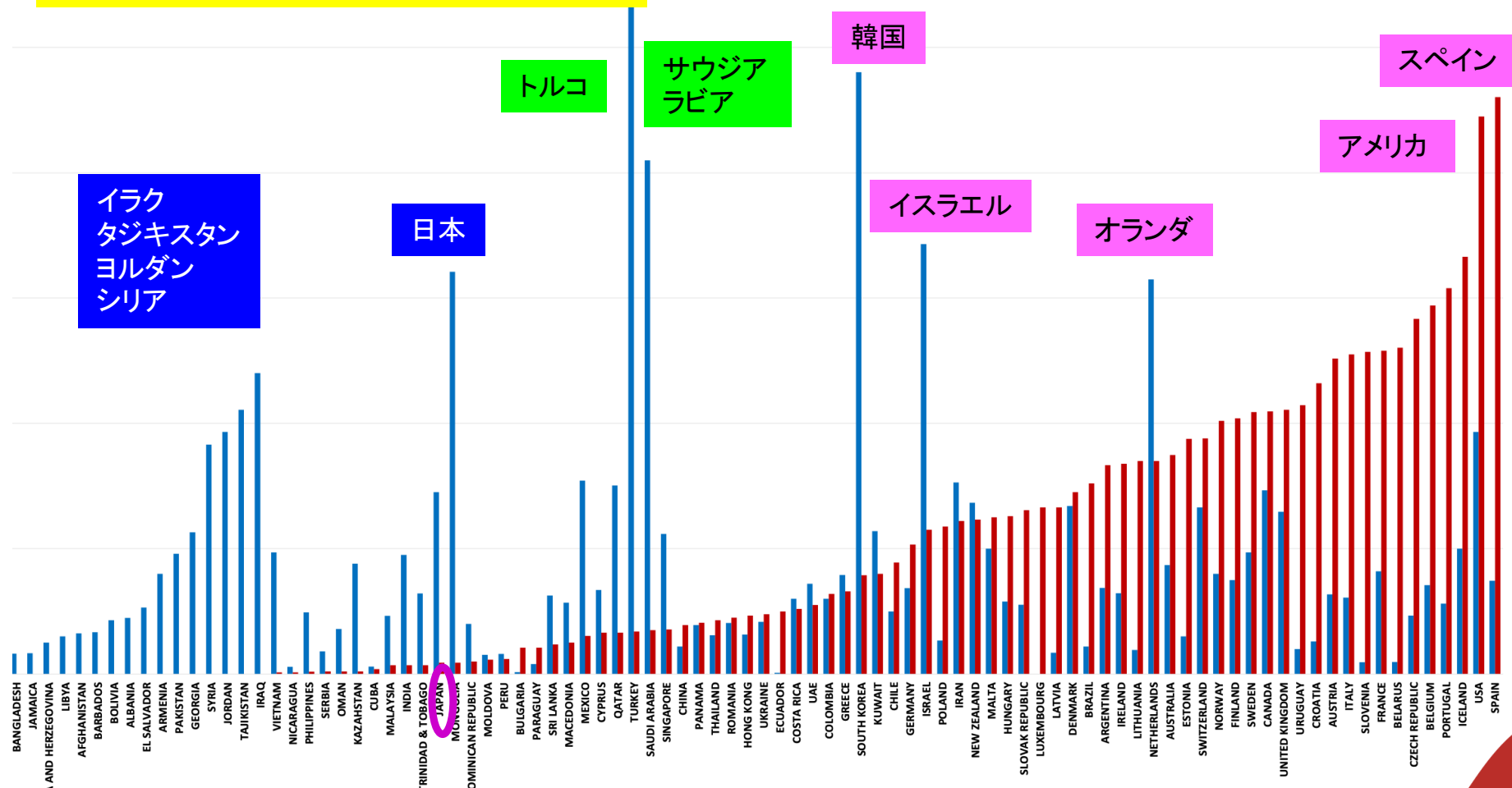
■ Living Donors

■ Total Actual Deceased Organ Donors

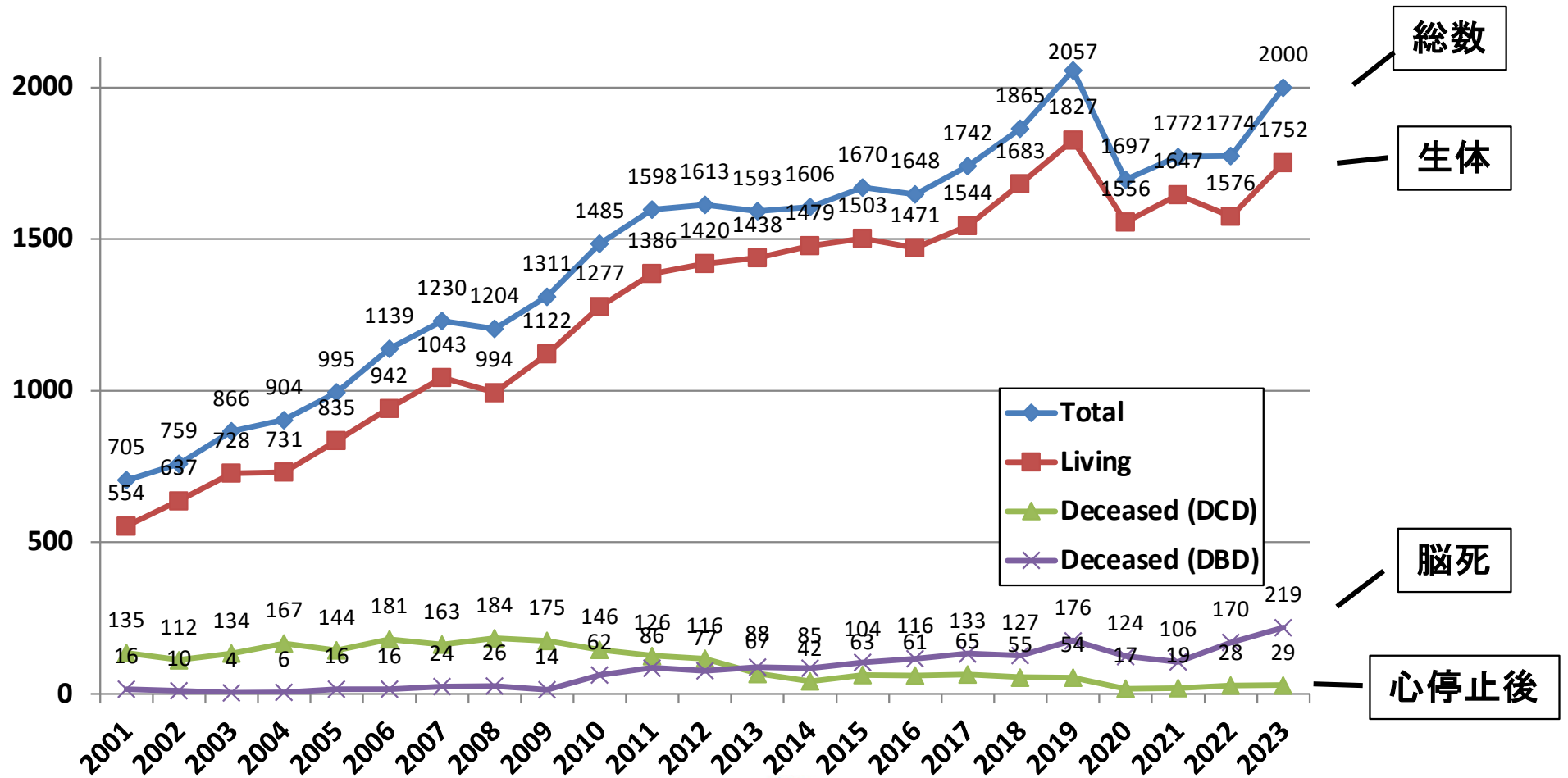
各国の死体、生体ドナー比較

(International Registry in Organ Donation and Transplantation)

Website <https://www.irodat.org> より



生体および死体腎移植数の推移（日本）



臓器移植希望登録者の現況

JOTNW HPより

(2024/12/31現在)

死体移植済／登録者累計	37%	35%	22%	9%	59%	59%
	心臓	肺	肝臓	腎臓	膵臓	小腸
現登録者合計	821	637	493	14,741	141	9
死体移植済	931	943	1017	4,849	544	32
取消	59	60	500	23,627	149	6
死亡	608	955	1,876	5,376	85	7
生体移植済	0	79	722	3,360	4	0
海外渡航	75	3	35	0	0	0
その他・不明	0	0	0	12	0	0
登録者累計	2,494	2,677	4,643	51,965	923	54
登録開始年月日	1997年10月	1998年5月	1997年10月	1995年4月	1999年3月	2000年1月

移植待機患者数↑
腎移植患者は、14-15年(成人17年)待ち

異種移植の歴史とブタの遺伝子改変

(1) 主要異種抗原 (α Gal) 同定

1990

- α Gal抗原報告(1984 Galili U) 同定(1992 Good AH)

(2) 遺伝子組換え (トランスジェニック)

- Microinjection (1985 Hammer RE)
→ DAF Transgenic Pig (1994 Cozzi E, White DJG)

Pig ES cell
不成功

補体制御

- PERV (1997 Patience C)

FT, EndoGalC etc -- > Gal発現低下

2000

(3) 遺伝子組換え (ノックアウト)

- Cloned pig (2000 Onishi A, 2000 Polejaeva IA)
→ GTKO pig (2003 Phelps CJ, 2004 Kolber-Simonds)

Gal発現抹消

2010

(4) ゲノム編集技術

凝固/炎症 制御

- Zinc Finger nucleases (ZFNs) (2011 Hauschild J)
- TALENS (2012 Carlson DF)
- CRISPR/Cas9 (2014 Whitworth KM)

新規免疫抑制療法開発
(CD40-154 blockade)

NeuGc, Sda

→ GTKO, CMAHKO, β GalINT2KO (2015 Estrada JL)

→ PERV (62 copies) KO (2015 Yang L, 2017 Niu D)

2020

(5) 臨床試験(clinical study)

ヒト異種臓器移植 臨床試験 (clinical study)

(A) 脳死患者への移植

NYU (New York University Langone Health)	腎臓(3)
2021/9/25 2021/11/22 (54hrs: 3days)	
2023/7/14 (61days)	
NYU (New York University Langone Health)	心臓(2)
2022/6/16 2022/7/6 (66hrs: 3days)	
UAB (University of Alabama at Birmingham)	腎臓(3)
2021/9/30 (77hrs: 3days)	
2023/FEB (7days) + 2023(?)	
PENN (University of Pennsylvania)	肝臓(体外灌流)
2024/1/18 (72hrs)	
Air Force Medical University in Xi'an (China)	肝臓(2)
2024/3/10 (10days) 2025/1/10 (?)	
Air Force Medical University in Xi'an (China)	腎臓
2024/3/25 (>13days)	
Hainan Medical University (China)	腎臓(2)
2022/11/20 2023/6/13 (12days)	
Kunming Medical University (China)	肝臓+腎臓
2024/5/23 (7days ?)	
Guangzhou Medical University (China)	肺
2024/5 (?) (9days ?)	

(B) 生体患者への移植

UMMC (Univ. of Maryland Medical Center)	心臓(2)
2022/1/7 (60days)	
2023/9/20 (40days)	
MGH (Massachusetts General Hospital)	腎臓(2)
2024/3/16 (52days)	
2025/1/25 (?)	
NYU (New York University Langone Health)	腎臓(2)
2024/4/12 (47days) *graft removed	
2024/11/25 (?)	
Anhui Medical University (China)	肝臓
2024/5/17 (50days ?) *graft removed	

(注意)

Journal (科学論文)ではなく、Web、Personal Communication で入手した情報があり、正確ではない可能性もあります。

異種臓器移植の臨床応用に向けての課題

タンパク尿、電解質 (Ca/P)
RAAS, ADH機能↓ EPO不適合

✓ 免疫学、生理学的問題

→ 遺伝子組換え

10GE

他にも組換え必要?

免疫抑制

CD40-154 副刺激阻害
(TNX-1500, AT-1501 etc.)
機械灌流

免疫、薬剤、管理の問題

前臨床試験(霊長類)

限界 --> 臨床試験(治験)

脳死体での問題

✓ 感染症問題

ホルモン/凝固/炎症など異常、長期管理困難

→ 遺伝子組換えブタ、レシピエント(近親者)の管理、モニタリング

国際協力(共同)

✓ 規制(法律), 倫理, 一般(人々)の認識

→ 異種臓器移植の法規制(企業の参加 促進)

→ 患者選択, インフォームドコンセント

→ 人々の意識、公開協議

TABLE 3.**The presence of primate anti-pig antibodies^a**

	Human	Old World NHPs (eg, baboons)	New World NHPs (eg, capuchins)
Anti-Gal antibodies	+	+	—
Anti-Neu5Gc antibodies	+	—	+
Anti-Sda antibodies	+	+	+
Anti-4th xenoantigen (unknown) antibodies	—	+	+/-

^aModified from Li et al.²¹Gal, galactose- α 1,3-galactose; Neu5Gc, *N*-glycolylneuraminic acid; NHP, nonhuman primate.*Hara H, et al. Transplantation 2023;107: 1265–1277*

前臨床試験として、TKOブタから旧世界サルへの移植は
ヒトに比べて、免疫反応を引き起こしやすく 不利である

今後、海外では

- ✓ 霊長類実験では限界
- ✓ 臨床試験(生体: Compassionate Use、脳死体)では限定的情報
→ Clinical Trial (治験) → 改良 → Clinical Trial → 改良

日本では

- ✓ アメリカ、中国(遺伝子組換えブタ、新規免疫抑制療法)結果を待つ
→ 医薬品として流入
- ✓ 日本でも、前臨床試験を経て、Clinical Trialを行う

AMED 令和5年度「移植医療への応用を想定した動物由来臓器の品質・有効性・安全性評価法に関する研究開発」(鹿児島大、明治大学、京都府立大など)

ポルメドテック(株): eGenesis 遺伝子組換えブタの細胞からクローンブタ作成

→ 日本独自の遺伝子組換えブタ開発 企業のサポート

予定(待機的)手術

遺伝子組換えブタ腎移植が標準治療になれば

生着(1-5年)

生着(5-15年)

予定手術

✓ 生体腎移植 ↓ ↓

ドナー身体的負担大きい

緊急手術

✓ 死体腎移植(献腎移植) ↓ ↓

レシピエント、医療従事者の負担

どうやって併用、レシピエント選択(ネットワーク)

高齢者(献腎移植
の可能性低い)

✓ 透析療法(343,508人:2023年末)

