

[会員からの話題]

ブタをドナーとした異種間臓器移植

小林 秀 樹

(農研機構 動物衛生研究部門)

All about SWINE 64, 48-50

昨年、今年（2023年）と米国においてブタの心臓移植をうけた2人の50代男性が術後2ヶ月程度で亡くなりました。いずれも延命の可能性が無かった中で数十日間は、彼らとその家族には大きな意義があったでしょう。死因は複数の要因による心不全とされ、当初検出されなかったブタ由来ウイルスの痕跡も報告されています。移植による自己免疫能緩和のために過剰な免疫抑制剤が投与されたことで、はじめは僅かなウイルス量でも病変をつくるまでに至ったのでしょう。ウイルスの起原はドナーのブタに感染していたものか、ブタの遺伝子の中に潜在的に存在（内在性ウイルス）していたものかはわかりません。

ヒトの遺伝子は約30億塩基対あり、その約8%が内在性ウイルスの塩基配列といわれています。ざっと数千のウイルスが内在性ウイルスとしてヒトの染色体遺伝子の中に潜んでいるわけです。ヒトの祖先動物まで追っていくと、少なくとも4000万年前から取り込まれていたことが分かっています。もっともそれらのウイルス遺伝子は不完全であるものがほとんどで、直ちにウイルス粒子をつくることはありません。何らかの条件で、極希にウイルスを産生することがあっても、通常、ウイルスの増殖により変異した細胞は免疫細胞

に喰われたり、特異抗体で中和されたりして、健康が維持されます。したがって、免疫能が極端に低下していたり、薬物による免疫抑制状態であったりすると外から来た病原体に感染し易くなるだけでなく、内在性ウイルスが発現しても押さえ込めなくなります。内在性ウイルスのうちレトロウイルスは白血病をはじめ種々のガンを発現させることが知られています。内在性ウイルスは染色体遺伝子の一部なので子孫に遺伝します。保有する内在性ウイルスの種類と免疫系の遺伝等がガン家系と関連付けられる要因のひとつといわれています。

ブタの臓器の構造やサイズはヒトのそれと良く類似し、最も異種間臓器移植に適しているといわれており、臓器提供用のブタの開発は大学や大手企業だけでなく、一攫千金を狙うベンチャー企業でも試みられているようです。研究の対象は異種間での免疫寛容性、すなわち、拒絶反応抑制や血栓形成予防等であり、これらに関連する遺伝子改変による特殊ブタを作出することが主軸となっています。冒頭の米国での移植手術で供与されたブタはヒトに適合するよう遺伝子改変したものでありましたが十分でなかったようです。免疫学的により安定した臓器移植用ブタの開発は昨今のめま

ぐるしい遺伝子操作技術により、近い将来それなりのものが誕生しそうです。しかしながら、ヒトの遺伝子で数千もの内在ウイルス遺伝子断片があるなら、ブタのそれにも相当のものがあると考えられ、これらの遺伝子発現を選択的に抑制することは極めて困難だと思われまます。ブタに内在するウイルス遺伝子断片のバリエーションは品種、系統間だけで無く限りなく個体レベルに近いところまであるからです。折角、近交系を作出したけどダメだったでは済まされないし、そもそもネガティブマーカーの特定が難しいからです。異種間臓器移植の実現化に向けた研究は錬金術と同じ歴史をたどるかもしれません。

そうなるとやはり、ips細胞技術が最も有望に思えます。本誌のページ数を増やしたくはありませんが、ips細胞について簡単に説明したいと思います。ips細胞は言わずと知れた京都大学の山中伸弥教授が開発しました。彼には2012年度のノーベル医学生理学賞が授与されています。2006年、山中教授はレトロウイルス由来のベクターを用い、4種類の核初期化遺伝子（*OCT4*、*SOX2*、*KLF4*、*c-MYC*：いわゆる山中4因子）をマウスの体細胞に導入し、初期胚細胞のように多分化能をもった人工多能性幹細胞（induced pluripotent stem cell: ips細胞）を作製しました。2009年にはヒトの体細胞からも同様にips細胞の作出に成功しています。これにより、細胞の分化、個体の発生プロセスを正逆両方向に自在に操作することが可能となりました。多能性幹細胞としては、以前より胚性幹細胞（ES細胞）が注目されていましたが、受精卵を利用するため、ヒトでは卵子の提供という倫理の問題や移植の際の拒絶反応といった免疫上の問題がありました。このような問

題もips細胞は根本的に解決できます。しかしながら、山中教授らが初期に作製したips細胞は、マウス白血病レトロウイルスベクターを用いたため、このウイルスの受容体を細胞に発現させること、非分裂細胞には導入できないことに加え、発がん性といった安全性の問題は払拭できませんでした。これらの問題解決に向け現在ではウイルスベクターを使用せずにips細胞が作れるようになりました。RNAリプログラミング法もそのひとつで、新型コロナワクチンもその応用例といえます。

現在、ips細胞を用いて血球細胞や心筋細胞等、ほぼ全身の細胞をはじめ、組織や小器官なら作れるようになりましたが、心臓や腎臓等の構造的に複雑で大きなサイズの臓器の作成には至ってはいけません。それでも部分的欠損部位の修復といった再生医療はかなり進んでいます。将来、アニメに出てくるような、巨大なガラス管の中で得体の知れない養液に満たされた人工培養人間が誕生するかもしれません。絶滅した日本のトキも冷凍保存されていますが、将にこの技術で復活させられる期待がこめられています。一方、ips細胞技術の普及は研究分野に留まらず我々一般人にまで浸透しつつあります。あるベンチャー企業は個人を対象にその本人のips細胞の作製と保管管理を請け負っています。元となる体細胞の提供は歯や尿で良いらしく、ips細胞作製と10年間の維持管理費で200万円程度らしいです。もちろん実際に保存しているips細胞を再生医療に使うとなると更に多額の費用がかかるのは当然ですが。個人の所得も寿命も二極化が進むのか、生命保険業界も頭を悩ますでしょう。何とも不可思議な時代になりました。

話が少し逸れてしまいましたが、ブタの遺伝子改変のことに戻したいと思います。先ほど「錬金術の歴史」という表現をしました。錬金術を辞書で調べると、「紀元1世紀ごろ以前にエジプトに始まり、アラビアを経てヨーロッパに広がった、卑金属を貴金属の金に変えようとする化学技術。さらに不老不死の仙薬を得ることができるとされ、呪術的性格をもった。科学としては誤りであったが、多くの化学的知識が蓄積され、近代化学成立の基礎資料となった。」と記載されています。ヒトの異種間臓器移植のための錬金術の最終目標はドナーである遺伝子改変ブタの臓器がレシピエントと同一のものであるということになります。おそらくこんなキメラブタは作出できないでしょう。むしろ、ips細胞技術でレシピエントのコピー人間のほうが技術的に可能です（もちろんこれはダメですが）。一方、この錬金術のための試行錯誤の中で、食肉生産を目的としたブタの遺伝子改変のトライアル報告は徐々に増加していま

す。遺伝子組換えによるものは食肉として安全性の担保が難しいのでゲノム編集技術を中心に行われています。筋肉が多く脂身の少ないマッチョなブタといった生産性改良を目的としたもの、アフリカ豚熱やPRRSウイルス等、病原体に感染しないというような抗病原性ブタの開発を目的としたもの等が進められています。一方、食肉や移植と関係ない改変は遺伝子組換えも可能なため、ヒトの疾患モデル作製や愛玩動物化を目的として既にいくつか開発されています。

ブタは多産でヒトと近い動物であるがゆえ、本来の食肉動物としての家畜以外の多様な目的に供試されるようになりました。医療、実験動物、生命工学といったサイエンスから福祉動物までこれほど幅広く利用されている家畜はないと思います。ブタにとってそれが幸せかどうかは判りませんが、いずれにしても飼養者は動物福祉精神に則り動物へのストレス軽減のための努力をしなければなりません。