

Genetically Modified Porcine-to-Human Cardiac Xenotransplantation

世界初、遺伝子改変したブタ心臓のヒトへの異種移植手術

Bartley P. Griffith, M.D., Corbin E. Goerlich, M.D., Ph.D., Avneesh K. Singh, Ph.D., et al.

N Engl J Med. 2022 07 07;387(1):35-44. doi:10.1056/NEJMoa2201422.

要約:

高血圧と僧帽弁形成術の既往歴を持つ非虚血性心筋症の 57 歳男性が、左室駆出率 (LVEF) 10% の重症心不全により入院した。複数の強心薬を含む薬物治療を受けるも改善なく、入院 11 日目に大動脈内バルーンポンピングが留置され、23 日目に静脈-動脈体外式膜型人工肺 (ECMO) が導入された。

同種移植を含む複数の心臓移植プログラムの審査を受けたが対象とは認められず、米国食品医薬品局から承認を得て、10 の遺伝子編集がなされた遺伝子改変ブタの心臓が移植された。免疫抑制はヒト化抗 CD40 モノクローナル抗体である KPL-404 を主軸に、移植後 21 日目まではミコフェノール酸モフェチル、35 日目からはタクロリムスが併用された。

移植後、乏尿性急性腎不全に対し腎代替療法が施行されたが、翌日には気管チューブが抜管され、強心薬の投与を要することなく移植後 4 日目に ECMO から離脱した。6 日目の血行動態は、低用量ニカルジピンの投与下で、平均血圧 130-170/40-60mmHg、肺動脈圧 32-46/18-25mmHg、中心静脈圧 6-13mmHg、心拍出量 5.0-6.0L/分、1 回拍出量 65-70mL/m² であった。また、異種移植心は 70-90 拍/分で洞調律を維持し、LVEF は 55% 以上を保持していた。初期経過としては概ね順調であり、患者は心血管系のサポートなしにリハビリテーションを行い、移植後 34 日目の心内膜心筋生検においても拒絶反応は認められなかった。

ドナー特異的抗体の値は、免疫抑制薬の導入後も移植後 47 日目まで低値で推移した。血清トロポニン I 値は移植後に上昇したが、24 日目にはベースライン値に戻り、その後 35 日目に急激に上昇し始めた。

移植後 43 日目に傾眠が強くなり、再び気管挿管となった。胸部 X 線と気管支鏡検査でウイルスまたは真菌感染を示唆する所見、微生物無細胞 DNA 検査では、ブタサイトメガロウイルス (pCMV) が高値であり、ドナーの脾臓と患者の末梢血単核球の定量的 PCR で pCMV 陽性となったことから、ドナーが pCMV に潜伏感染していた可能性が示唆された。抗ウイルス薬投与により軽快し、47 日目には気管チューブが抜管され、患者は室内でのリハビリテーションを再開した。

しかしながら、49 日目に軽度の腹部不快感と膨満感が出現、血清乳酸値が 8 時間で 4mg/dL から 11.2mg/dL に上昇し、血圧が低下したため気管挿管管理となった。末梢チアノーゼが発現し、移植後初めて低心拍出が疑われた。心エコー図検査で LVEF は 65~70% を示したが、左室壁厚 (1.7cm) と右室壁厚 (1.4cm) の著明な増大、左室内腔サイズ (3.2~3.5cm) の縮小、global longitudinal strain の値は著明低下を認め、ECMO が再導入された。

移植後 50 日目に実施した 2 回目の心内膜心筋生検では、抗体関連型拒絶 (AMR) や急性細胞性拒絶はみられなかったが、赤血球漏出および浮腫による局所毛細血管損傷が認められた。トロポニン I 値は上昇していた。後に、異種移植心由来無細胞 DNA 値、異種移植心特異的 IgG 値、および IgM 値がピークに達していたことが判明し、非典型的な AMR が疑われた。移植後 56 日目に実施した 3 回目の心内膜心筋生検では、病理学的 AMR (Grade1) が確認された。間質への赤血球漏出や浮腫は前回の生検時に比べて少なかったが、心筋細胞の 40% が壊死していた。研究チームは、移植心に不可逆的な損傷が生じていると判断し、患者家族と相談して移植後 60 日目に生命維持装置を停止し、患者は永眠した。

剖検の結果、異種移植心は浮腫を呈し、重量が移植時の 328g から 600g とほぼ 2 倍に増加していた。組織学的検査では、心筋細胞の壊死、間質の浮腫、赤血球の滲出が散見されたが、微小血管の血栓症は認められず、典型的な拒絶反応所見とは一致しなかった。このような組織傷害をもたらした病態生理学的なメカニズムの解明に向けた研究が引き続き進められている。

コメント：

2022年の心血管診療はこのニュースで幕を開けた。多くの一般メディアも取り上げた極めて挑戦的な試みは、いくつかの課題と問題を提起した。いずれも議論が尽きないテーマばかりであるが、私なりに重要だと思う点をいくつか挙げる。

1. 移植治療における課題

- ・今回の試みは、discordant 異種移植の可能性を一步進めた（ドナーの安定供給が見込める異種移植は、ドナー不足の解決に直結することから大いに歓迎されるだろう。また、移植の適応拡大にもつながる可能性がある）。
- ・今回の試みは、移植ドナーとしてのブタの可能性を実臨床で示した（十分な大きさの臓器の確保、多産で成長が早い、食用である、確立された Specific Pathogen Free (SPF) 管理、遺伝子改変が可能などいくつかの利点がある）。
- ・SPFの遺伝子改変動物からの移植だったからなのか、超急性拒絶（HAR：移植直後の抗体関連型拒絶）を回避し得たのは大きな成果であるが、そもそも遺伝子改変動物の作成は時間的にも資金的にも手軽ではない。また、細胞性拒絶や抗体関連型拒絶（AMR）、人畜共通感染症のコントロールについては十分確認されたとは言えない。
- ・今回使用された移植心を提供した Revivicor 社は、ヒトがその抗体を持つブタ抗原のうち3つの遺伝子をノックアウト（KO）し、逆に6つのヒト遺伝子を発現させた。さらに、ヒヒの先行実験で確認されている移植後の心肥大の抑制を狙って成長ホルモン受容体（GHR）をKOしたブタを作成したが、今回の転帰と剖検所見から、遺伝子編集にはまだ検討すべき課題が残されている（特に、AMRに伴う心肥大に対するGHR KO心の有効性は議論がある）。

2. 倫理的問題

- ・本患者は治療へのアドヒアランスが不良で、複数施設で同種心臓移植や植込み型補助人工心臓の適応基準を満たさないと判断された（その理由はどうか、アドヒアランス不良だけではなかったようである）。そこで、実施施設のメリーランド大学メディカルセンターによる資金提供の元、遺伝子改変ブタを用いた discordant 異種心臓移植を実施した。また、患者の全身状態は良好とは言えず、移植前の時点で、副腎不全、消化管出血、菌血症と薬剤誘発性の白血球減少を発症していた。通常よりも強力な免疫抑制療法を必要とする異種移植のレシピエントとして、この患者は好適であったと言えるだろうか。救命を目指した究極の選択である一方、開発途上の技術の達成度を確認することを目的に実施された側面もあったと思われる（実際、experimental という単語が3回出てくる）。コンパッション・ユースの考え方が浸透し、Right to Try という連邦法を持つ米国ゆえに実現できたのだろう。
- ・今回のような異種間の移植は、生命倫理的にどう位置づけられるのだろうか。例えば生体弁であれば、都合の良い形態と受動的機能を持った“モノ”と考えることに抵抗はないが、心臓のように自ら動く臓器となると困惑する人もでてくるのではないだろうか（ちなみに、ブタの心臓は“医薬品”に分類されるようです）。異種移植が確立されたあかつきには、中学校や高校の生物の教科書に、「臓器は異種間で相互乗り入れ可能であり、生命や種を規定する要件にはなりません。」と記述される日が来るかもしれない。

千葉大学医学部附属病院循環器内科
宮内秀行