

第53回日本臨床腎移植学会

(2020年2月20日、浜松町)

特別講演 I

臓器保存学から 臓器蘇生学への展開

Keio University



Eiji Kobayashi, MD, PhD

Department of Organ Fabrication,

Keio University School of Medicine, Japan



日本臨床腎移植学会 COI 開示

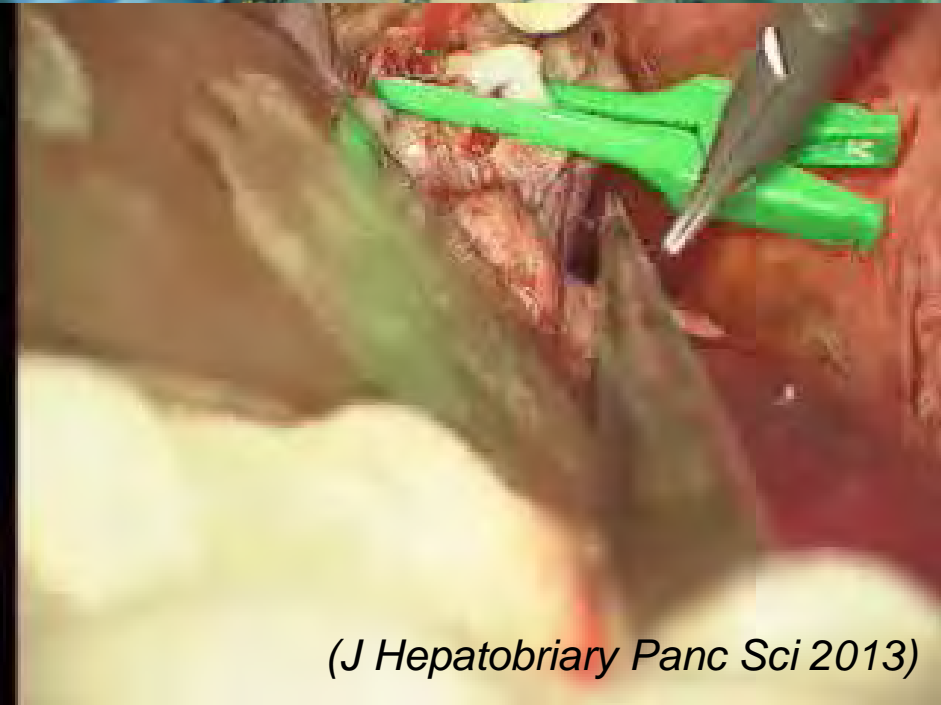
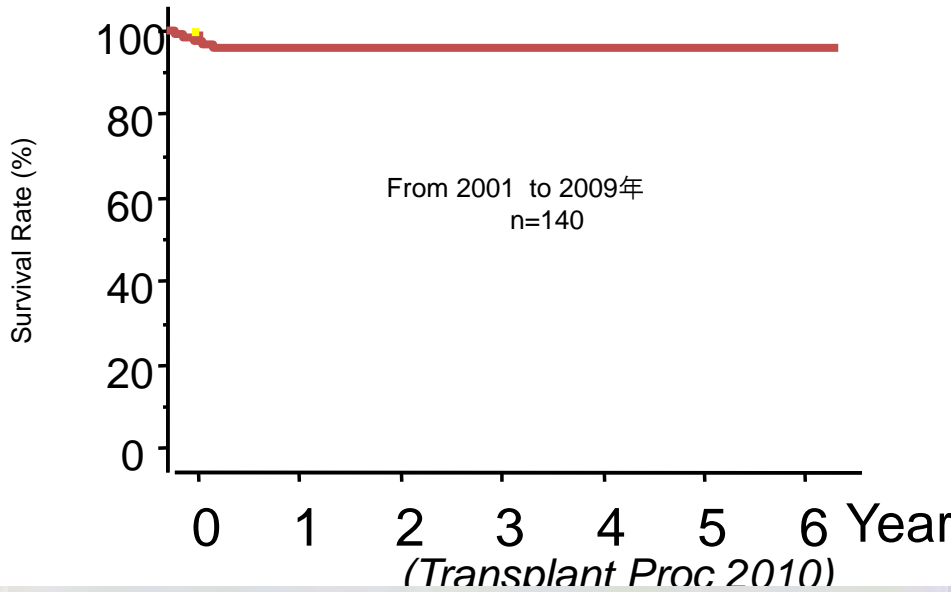
筆頭発表者名: 小林 英司

演題発表に関連して、開示すべきCOI関係にある企業などとして

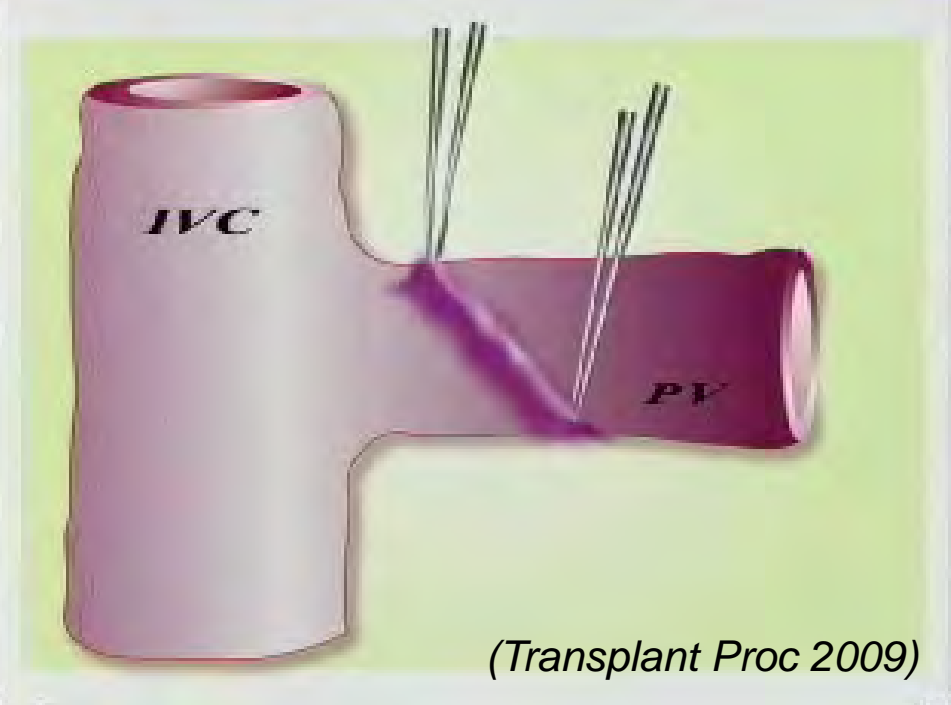
- ①顧問・アドバイザー スクリーン・ホールディングス、ドクターズマン
- ③特許使用料 富士マイクラ(株)
- ⑥共同研究費 スクリーン・ホールディングス、ドクターズマン



Clinical Microsurgery in JMU

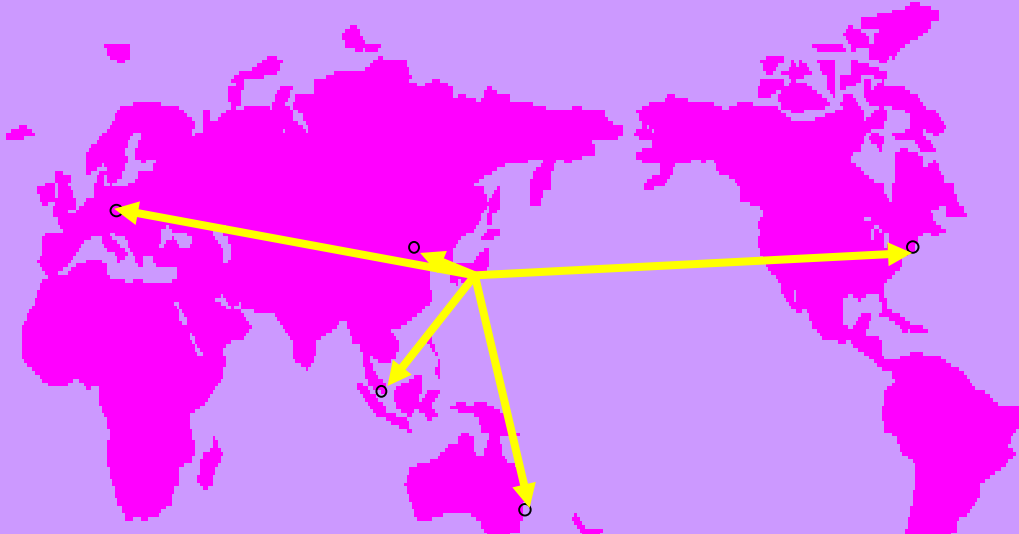


(J Hepatobiliary Panc Sci 2013)

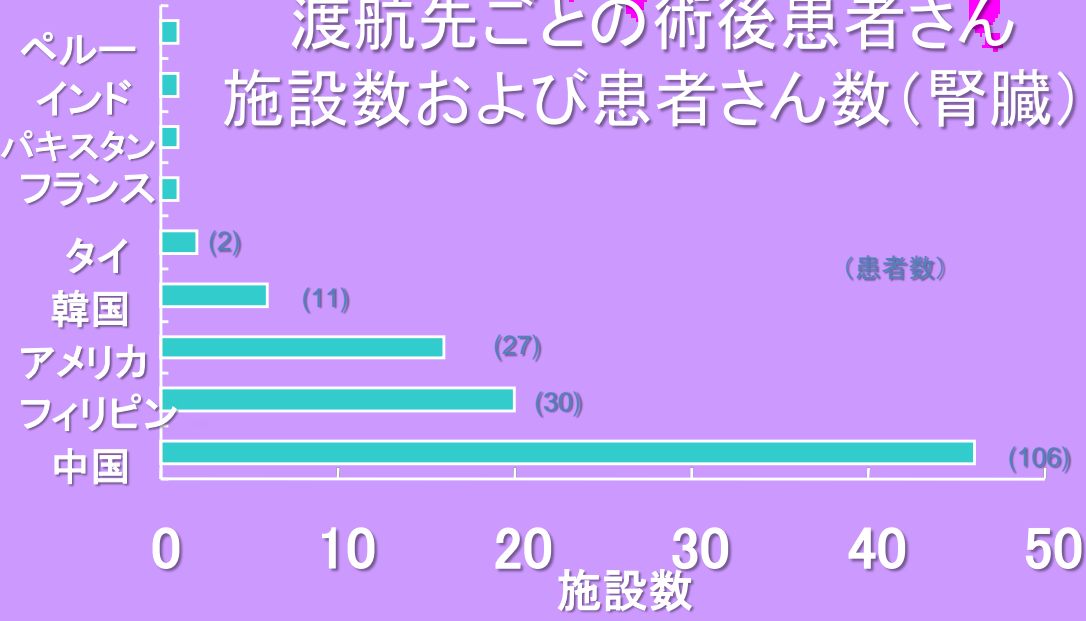


(Transplant Proc 2009)

2006年特別研究班（小林班）の報告



渡航先ごとの術後患者さん
施設数および患者さん数(腎臓)



2006年(平成18年)3月10日 金曜日 43075号 (日刊)

14版 1892年3月11日

海外での臓器移植手術 腎臓151人 肝臓199人

厚労省研究班調査

アジアの国々で臓器移植手術を受ける日本人が増えているとされる問題で、腎臓移植の渡航先は世界で少なくとも10カ国、患者数は151人にのぼり、中国での移植が多いことが9日、厚生労働省の研究班(座長＝小林英司、自治医科大学)の調査でわかった。肝臓は12カ国、199人だった。韓国、国内の医療機関で治療を受けている患者の転院の問題など、渡航移植を議論する材料になっている。

調査は今年1～2月、海外で臓器移植を受けた患者を現任外来で診ているかどうか、日本移植学会の会員医師がいる医療機関に尋ねた。腎臓は144施設、肝臓は122施設が対象で、回収率は74%と75%だった。腎臓の渡航移植を受けた患者は50施設で151人いた。行き先は中国が34施設で最も多く、フィリピンが16施設、米国が14施設で勢い、国別の人数は把握できていない。すでに死亡した患者は抜けており、会員以外の医師が診ているケースもある。腎臓は30施設で199人も多いとされる。

肝臓は30施設で199人。行き先は米国、蘇州が15施設、中国が12施設で続いた。移植を希望した者がいたかを尋ねたところ、中国での肝臓移植の場合は患者の4分の1が「有り」と答えた。アジアでの移植は安全面のほか、死刑囚からの臓器提供や臓器売買などの倫理問題も指摘される。厚労省臓器移植対策室は「渡航移植した患者を非難するのはなく、正確な情報を提供したい」としている。(小堀龍之)

イスタンブール宣言

(Istanbul, 30th April – 3rd May 2008)

1. Organ trafficking (臓器取引)、Transplant tourism (移植ツーリズム)、Transplant commercialism (移植商業主義)等の内容を明確して、人道的、社会的、国際的に問題がある

2. 死体(脳死、心停止)ドナーを増やすよう呼びかけること

3. 生体ドナーは、ドナー保護を、等の制度を国家的

を増

的な保障

152 professionals from 78 countries

(Lancet 2008年7月6日)

The National Diet
(6 Sep ,2009)

参考人
自治医科大学先端医療技術開発センター
先端治療開発部門客員教授
小林 英司

小林 英司

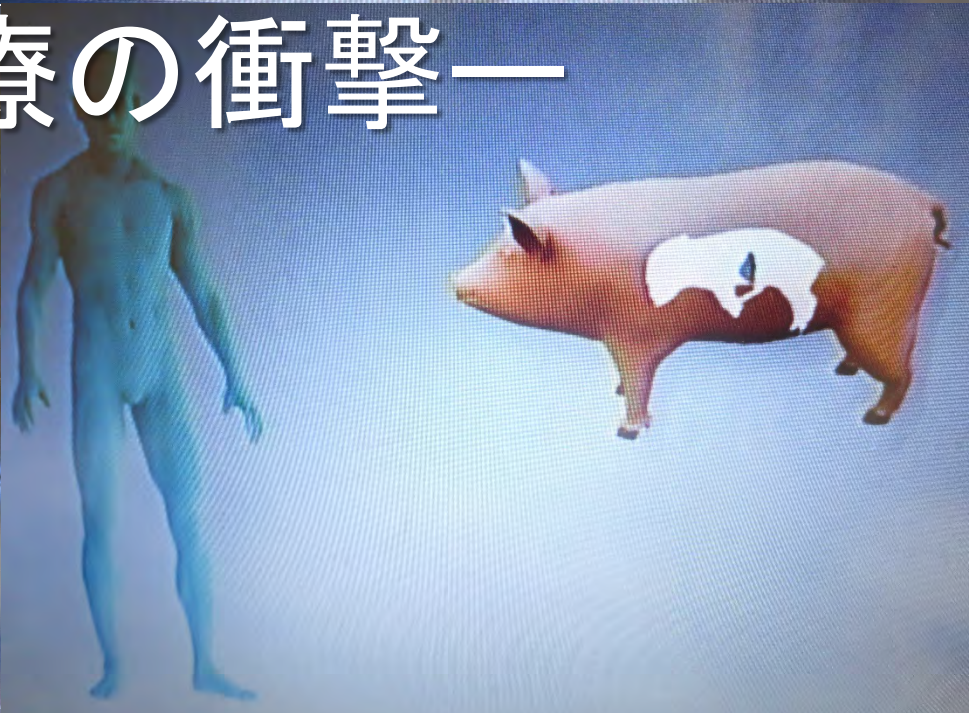


人体“製造”

—再生医療の衝撃—



自治医科大学
小林 英司 医師



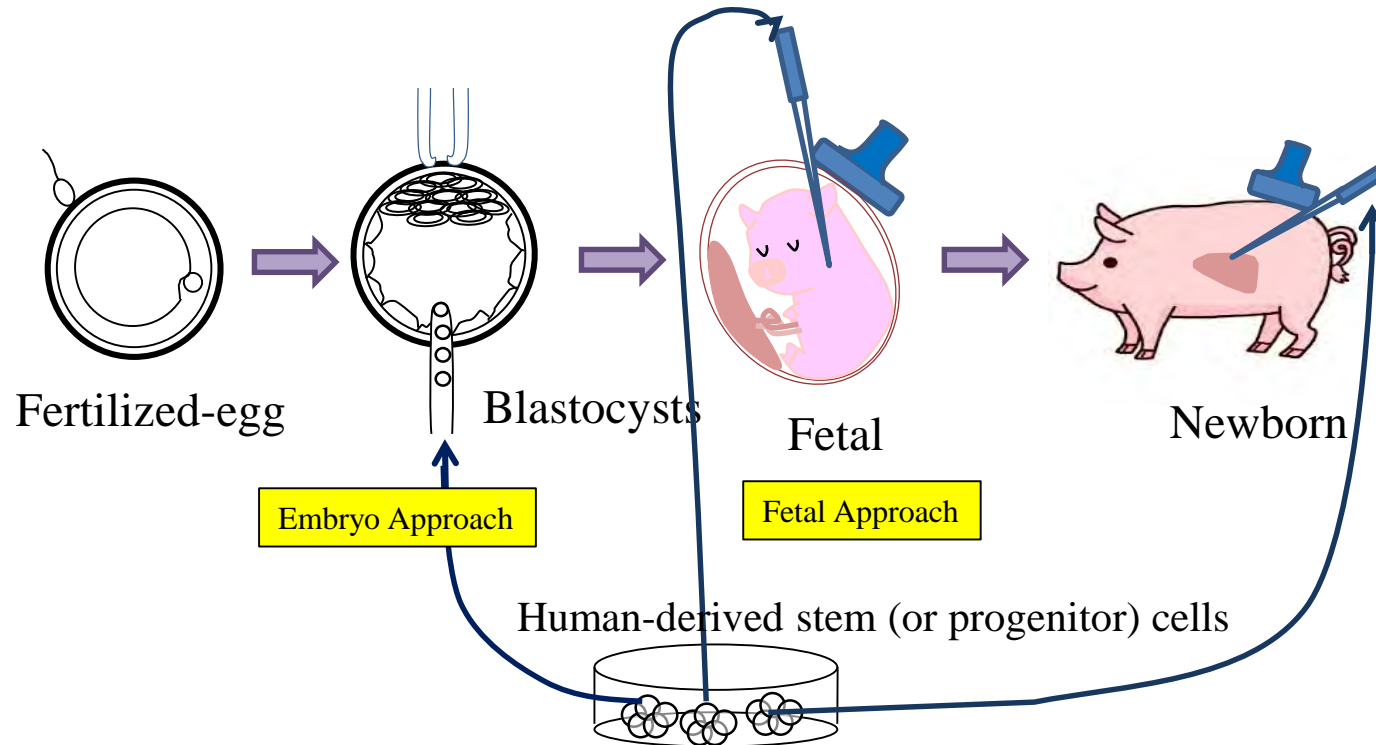
臟器再生医学

Organ 'Fabrication'

'Fabrication' being a concept of artificially birding up from human stem cells



Summary of Aspects in Generation of Human Organs in Pigs



Aspects

Animal Human Chimera
(Human brain and genital cells)

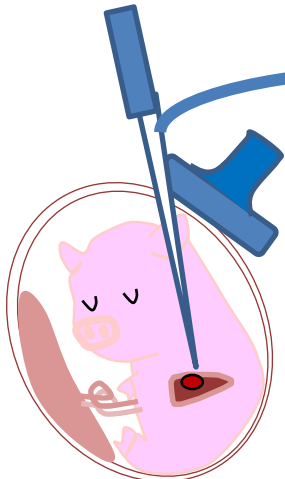
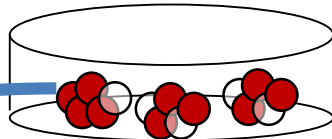
Immunological Difficulty
(Rejection of human-derived cells)

(Modified from Kobayashi E, et al. Keio J Med 2019)

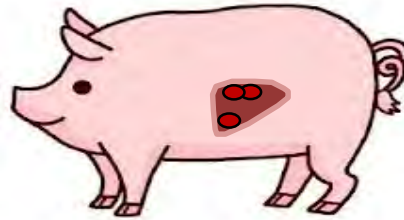
Strategy of Production of Pigs with Human Organ by Actively Acquired Tolerance



Human Stem/
Progenitor Cells



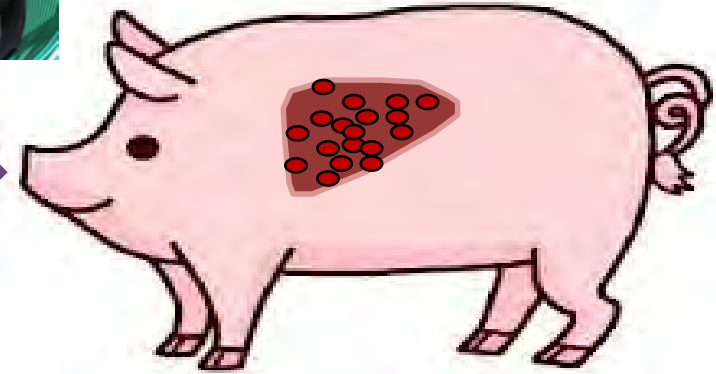
fetus



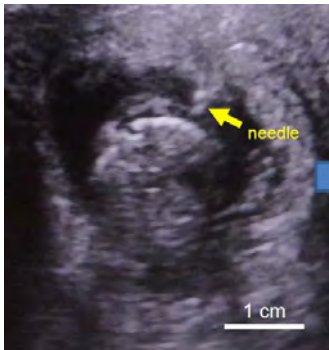
neonate



Drug inducing
Apoptosis of Target Pig Organ

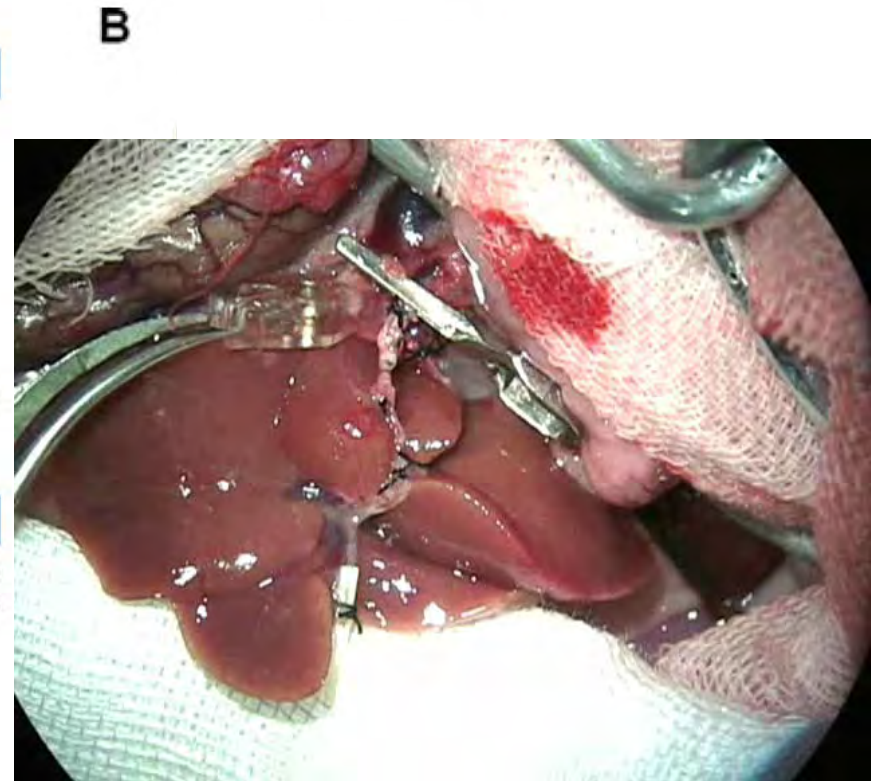
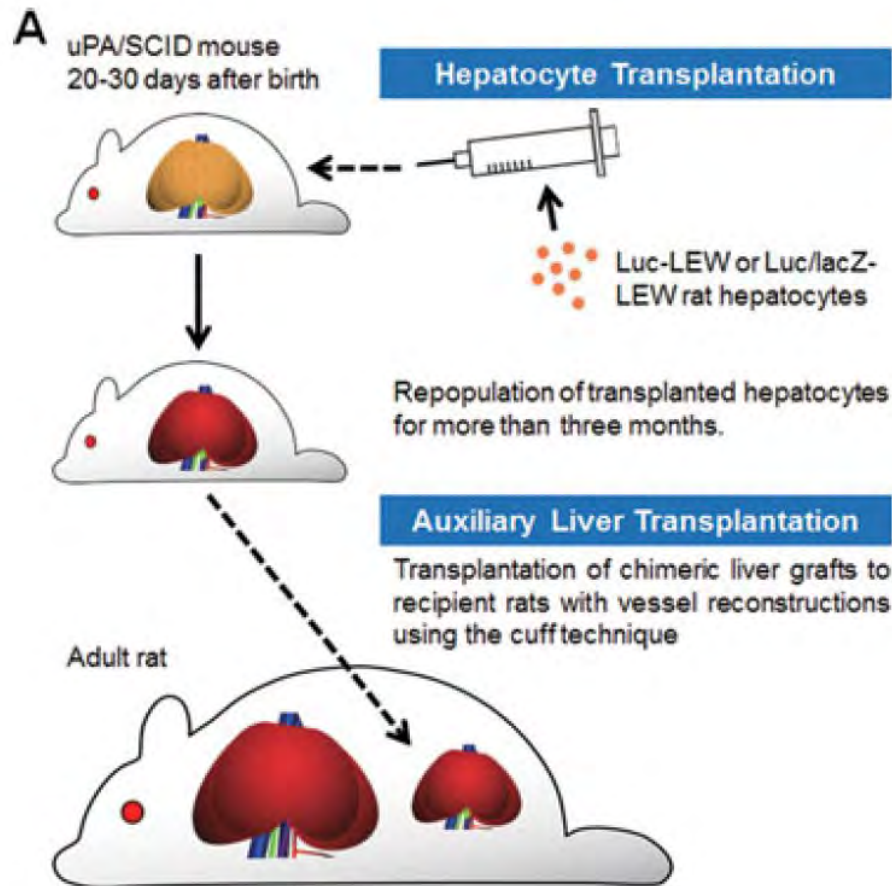


Mature pig



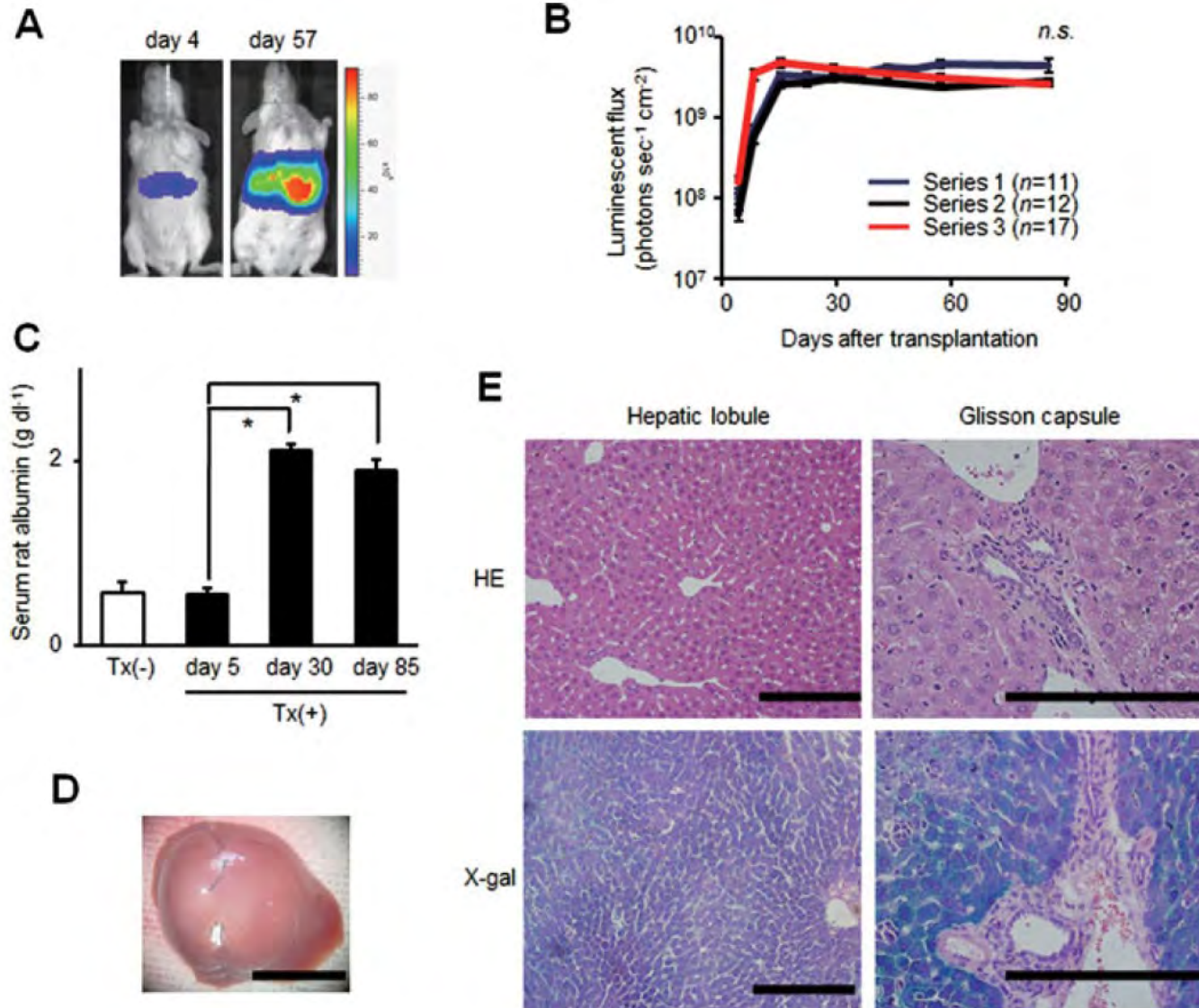
(E Kobayashi ;unpublished)

Transplantation of Engineered Chimeric Liver With Autologous Hepatocytes and Xenobiotic Scaffold



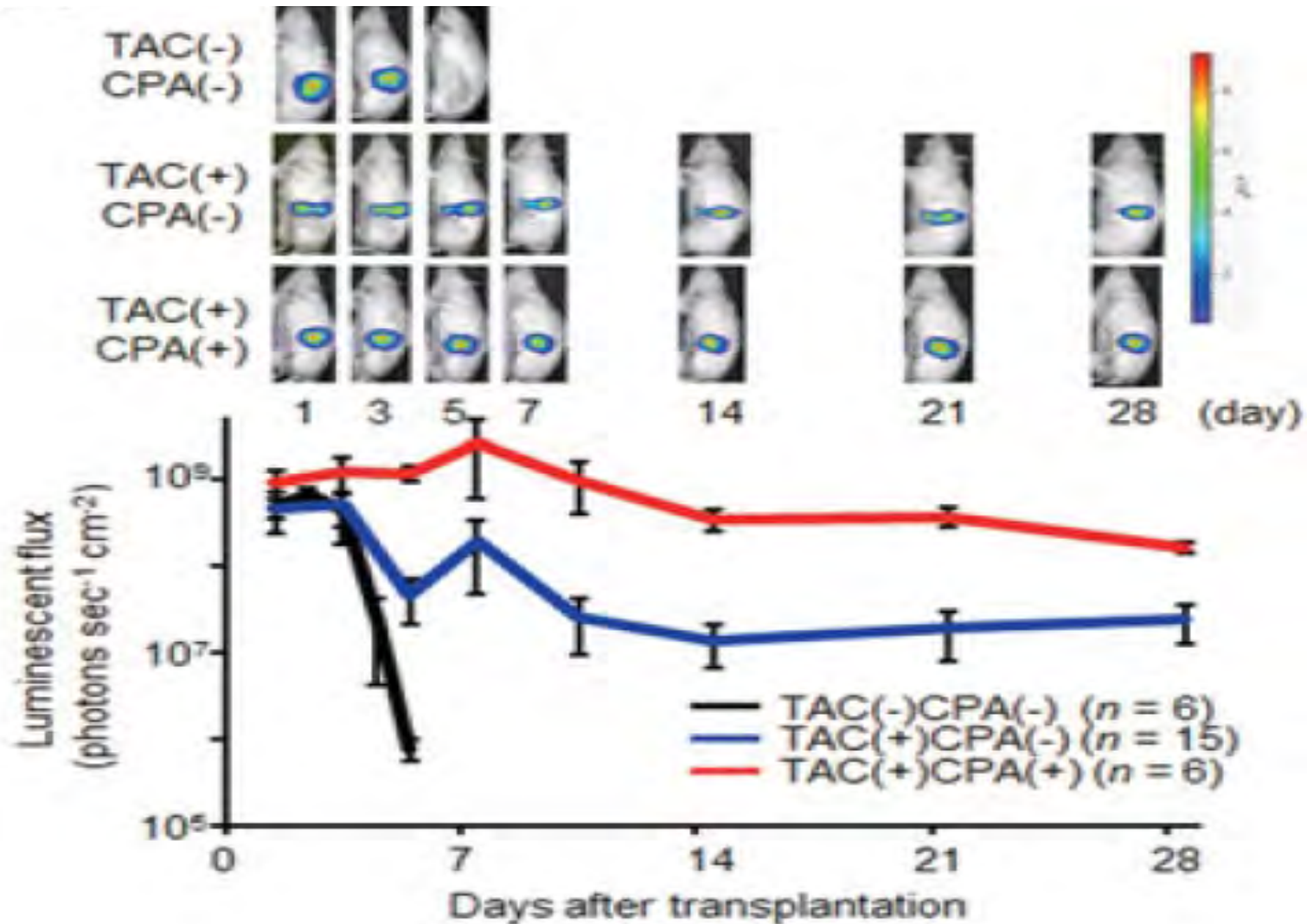
(Hata T, et al. *Annals of Surgery* 2013)

Development of Chimeric Liver grafts in uPA/SCID mice



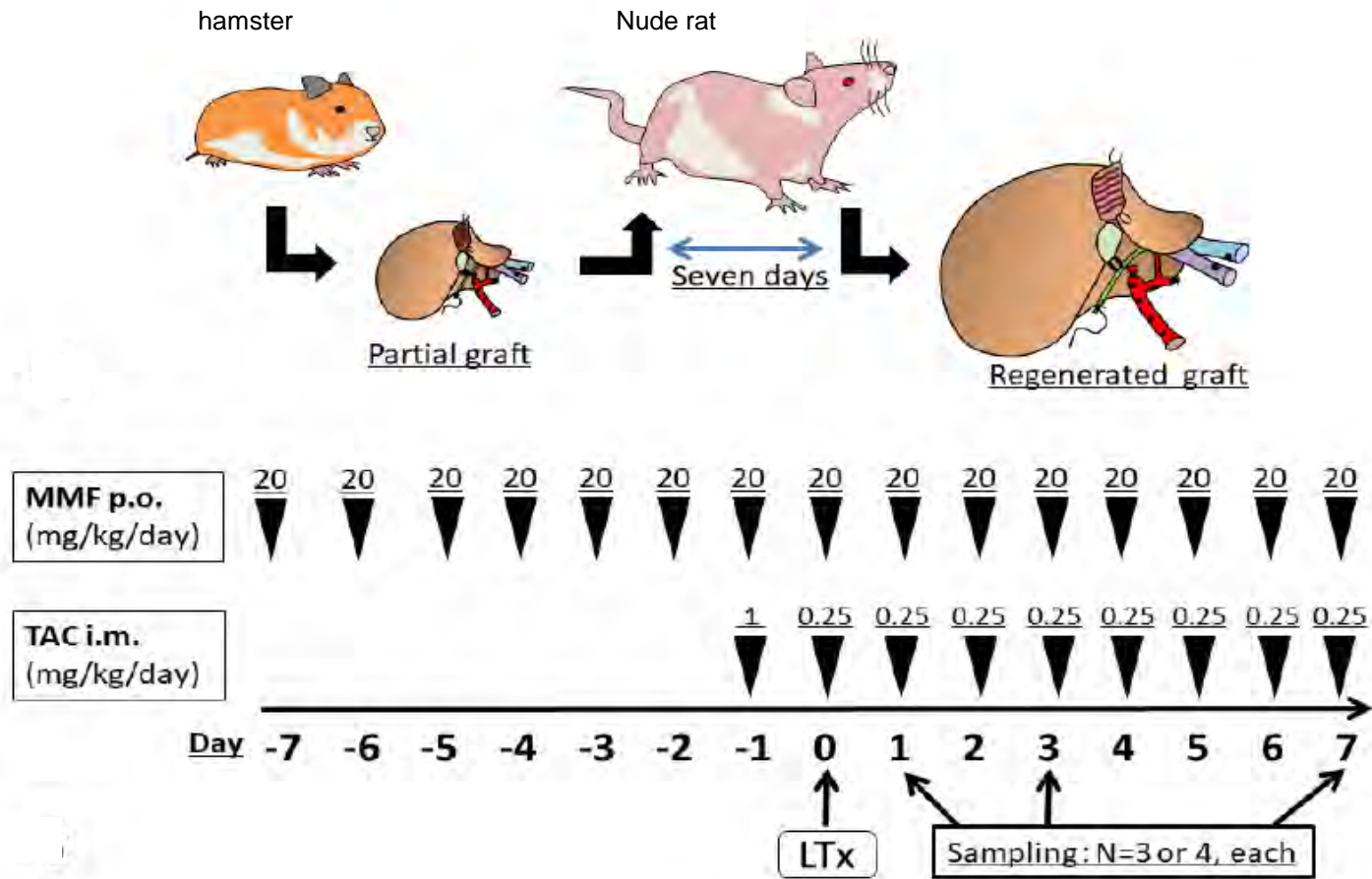
(Hata T, et al. *Annals of Surgery* 2013)

Viability of transplanted CL grafts in wild-type LEW rat recipients



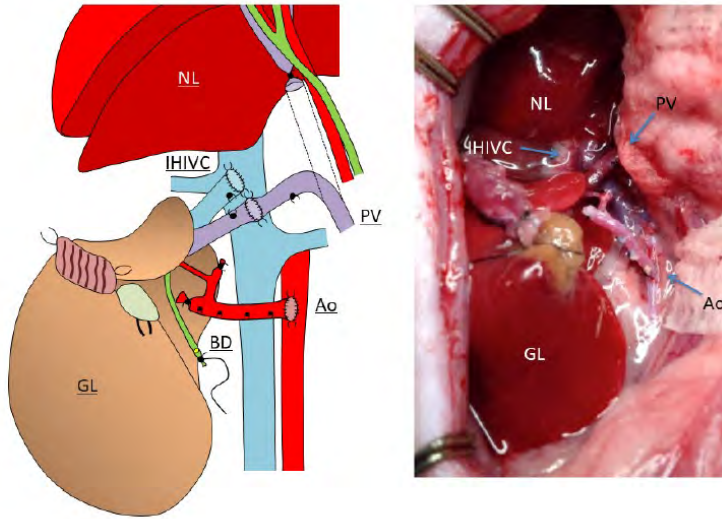
(Hata T, et al. *Annals of Surgery* 2013)

Auxiliary xenotransplantation as an in vivo bioreactor— Development of a transplantable liver graft from a tiny partial liver



(Masano Y, et al. Xenotransplantation. 2019)

Images and scheme of auxiliary xenogeneic partial liver transplantation (AxPLT) just after vessel reconstruction

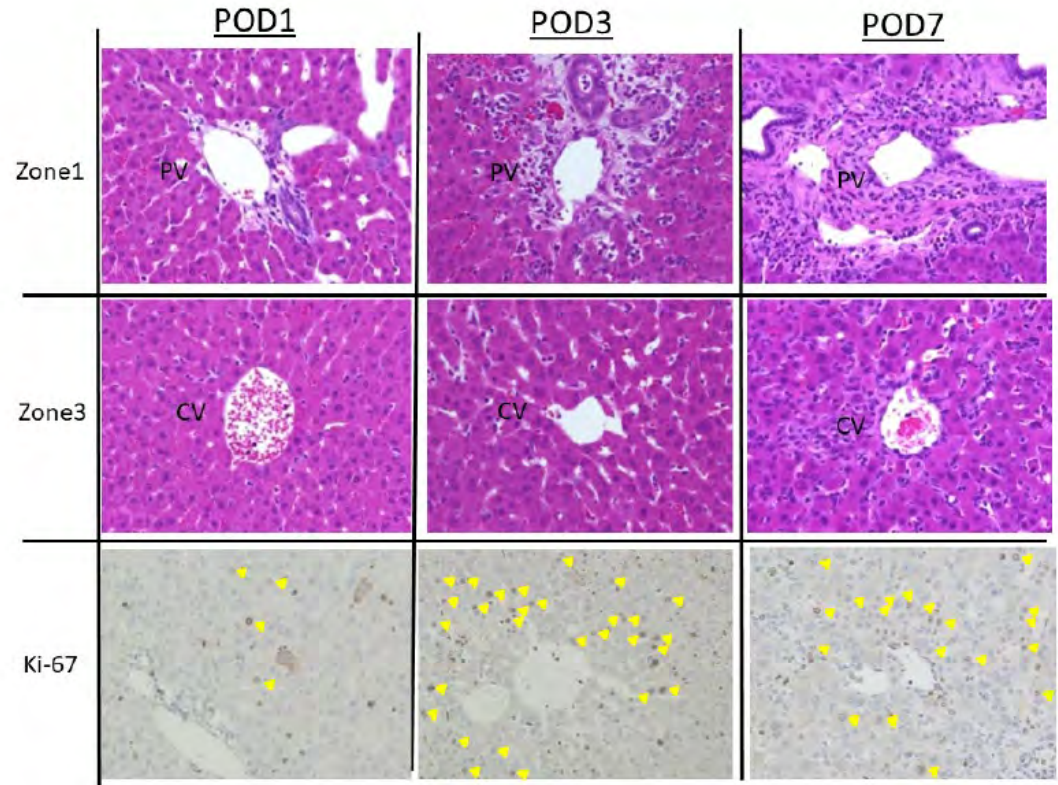


Histopathological changes of hamster's liver graft (HE and Ki - 67 staining).

Yellow arrowheads

show the Ki - 67 positive cell

show the Ki - 67 positive cell



慶大審査委、iPS心筋移植了承

2020/2/6 10:49 (2020/2/6 10:51 更新)

共同通信

人工多能性幹細胞（iPS細胞）から作った心臓の細胞を重い心臓病の患者に移植する慶応大研究チームの臨床研究計画について、学内の審査委員会が6日までに実施を了承した。近く厚生労働省に申請し、認められれば移植を始める。

福田恵一教授らのチームは、京都大が備蓄しているiPS細胞から心臓の筋肉（心筋）の細胞を作り、重い心不全の患者に特殊な注射で約5千万個移植する。移植細胞が周りの心筋細胞と一緒に収縮することが期待できるという。1年かけて安全性や効果を確かめる。

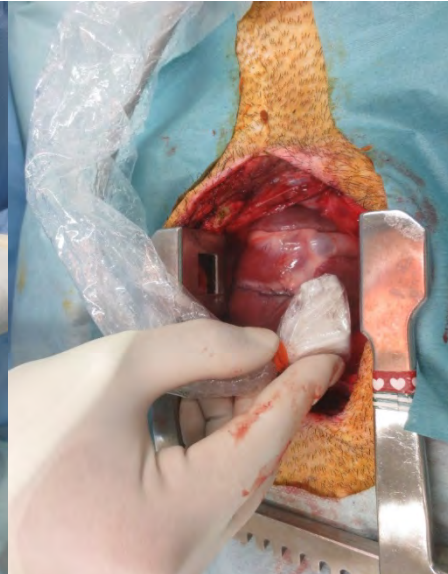
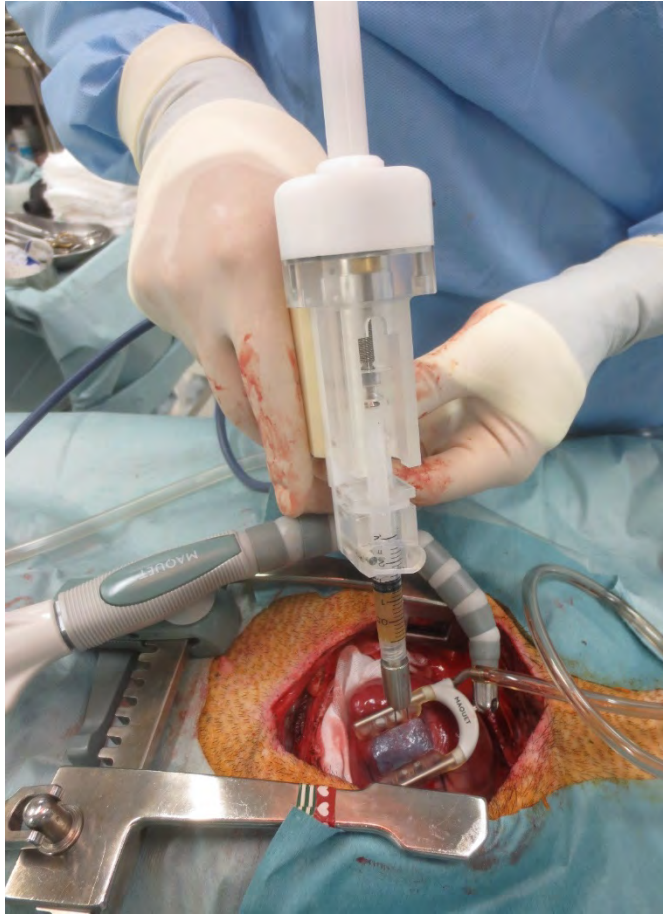
iPS細胞による心臓治療では、大阪大のチームが1月「心筋シート」の治験を開始したことを明らかにしている。

ブタを使った研究



福田研ハイウエー計画に応用

2017年7月3日 日経産業新聞



慶大を主 再生医療の効果検証

小型ブタで心筋梗塞再現

慶応義塾大学（慶大）の福田研が、再生医療の効果を検証するため、小型ブタ（マイクログネー）を用いた心筋梗塞モデルを再現した。この研究は、再生医療の臨床応用に向けた重要なステップと見られる。

慶大の福田研は、再生医療の臨床応用に向けた重要なステップとして、小型ブタ（マイクログネー）を用いた心筋梗塞モデルを再現した。この研究は、再生医療の臨床応用に向けた重要なステップと見られる。

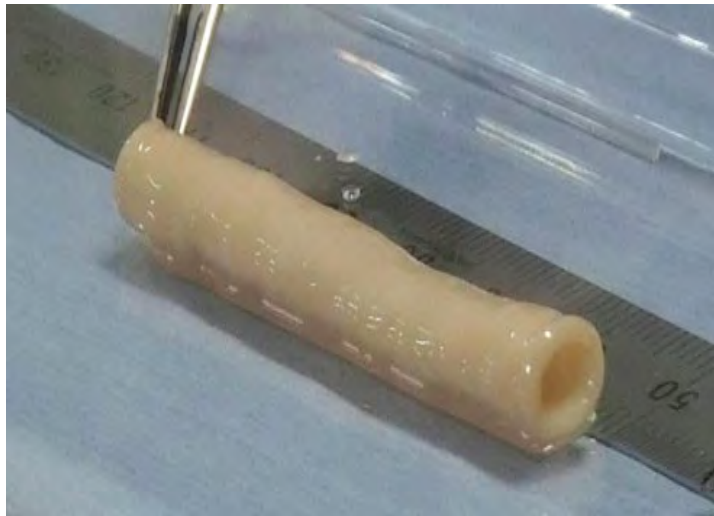
再生医療の臨床応用に向けた重要なステップとして、小型ブタ（マイクログネー）を用いた心筋梗塞モデルを再現した。この研究は、再生医療の臨床応用に向けた重要なステップと見られる。

再生医療の臨床応用に向けた重要なステップとして、小型ブタ（マイクログネー）を用いた心筋梗塞モデルを再現した。この研究は、再生医療の臨床応用に向けた重要なステップと見られる。

(Hirano A et al, Translational Med 2017)

バイオ3Dプリンタで作った人工血管を移植する臨床研究、佐賀大学などの研究グループが開始

2019年11月13日 13時31分 公開



バイオ3Dプリンタで作った
細胞製人工血管

佐賀大学と再生医療ベンチャーのサイフューズ（東京都文京区）は11月12日、独自開発のバイオ3Dプリンタで細胞製人工血管を作り、ヒトへ移植する臨床研究を開始すると発表した。

人工透析を必要とする患者に移植し、安全性の高いバスキュラーアクセス（血液の出入口）を作るという。

「人間」を拒絶しないブタ 再生医療で移植臓器に期待



免疫に関わる細胞を作る臓器を取り除き、体外からの異物を拒絶しない状態にしたブタを、慶応大の小林英司・特任教授らが生み出した。体内で人間の臓器を作る再生医療の研究に役立つという。

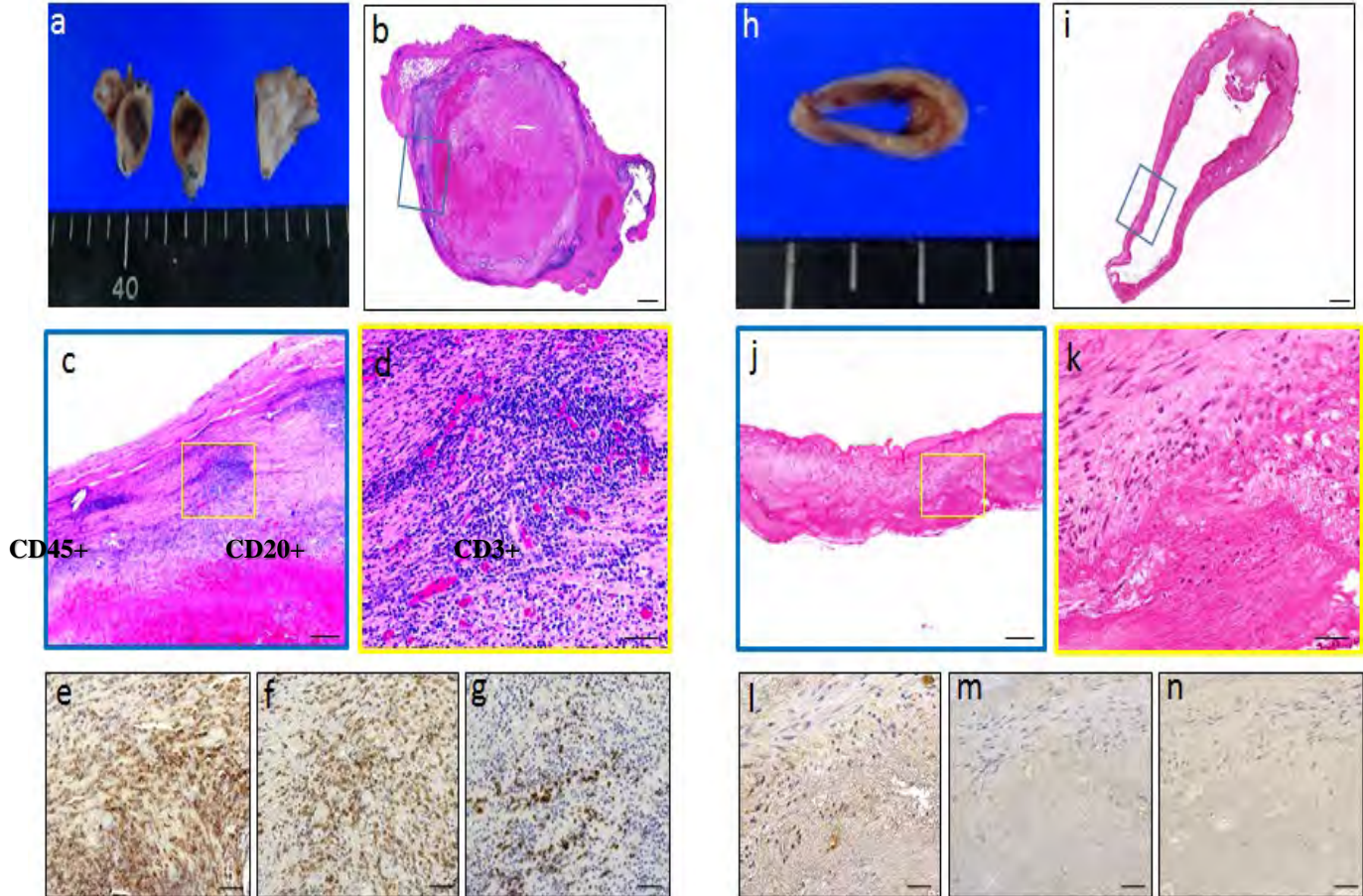
21日、英科学誌ネイチャー・コミュニケーションズで発表した。



Development of an immunodeficient pig model allowing long-term accommodation of artificial human vascular tubes

通常の成熟ブタ

外科的に主要免疫臓器を摘出したブタ



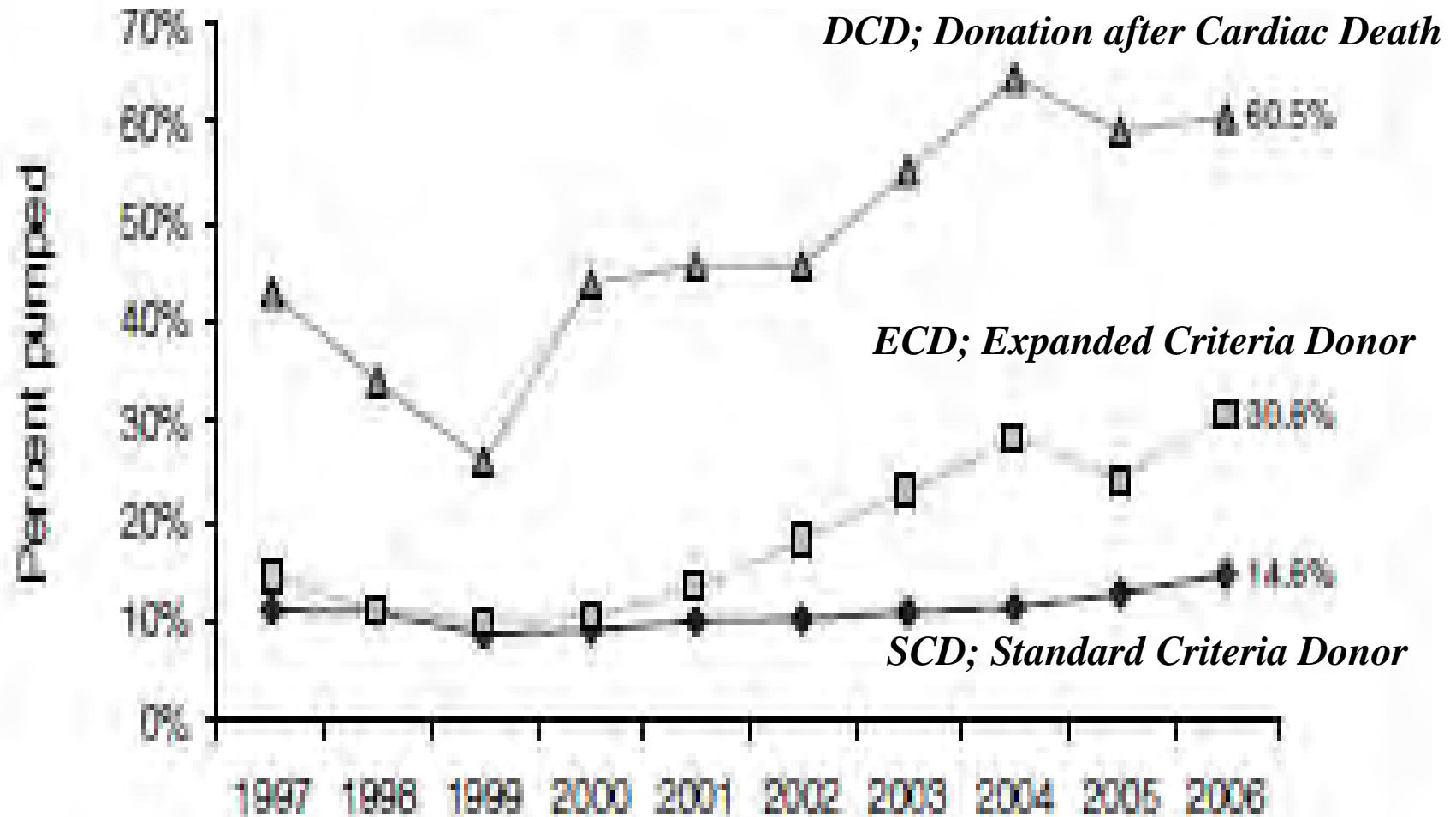
臟器蘇生医学

Organ 'Resurrection'



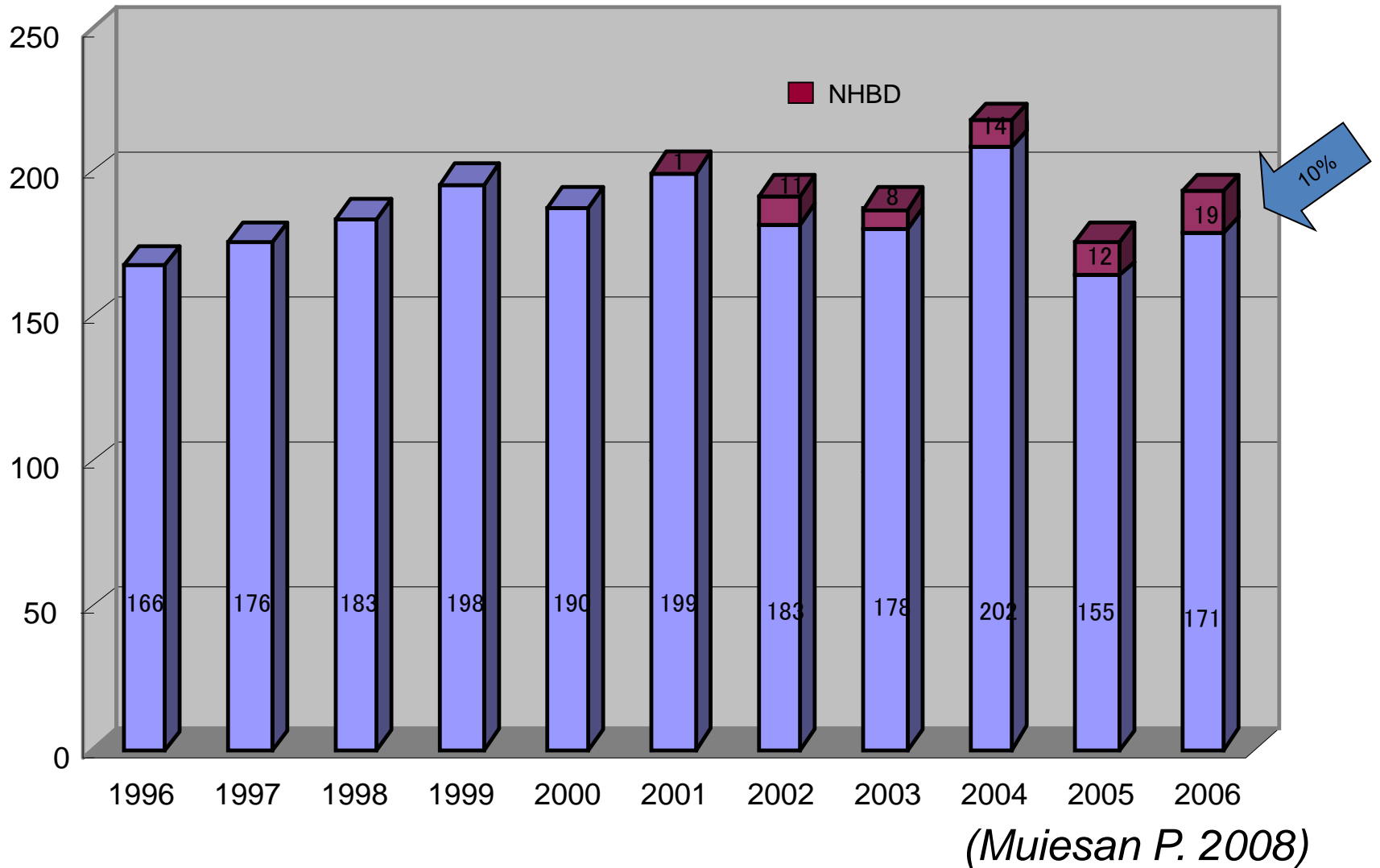
'Resurrection' being the largely religious concept of a coming back to life after death

Organ Donation and Utilization in US (1997-2006)

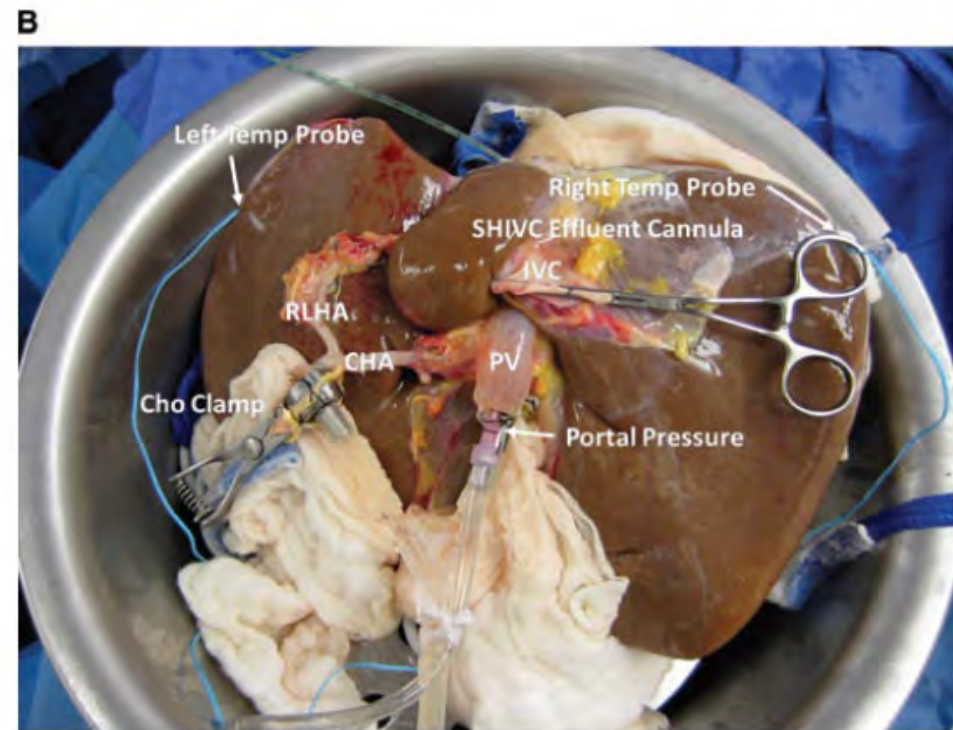
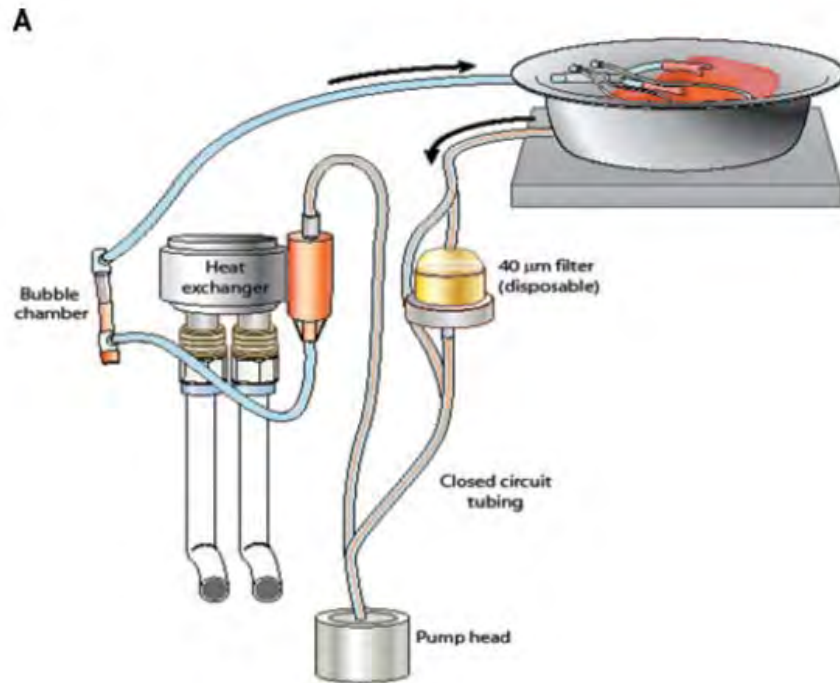


(R.S.Sung, et al. Am J Trasuplntation 8(2); 922, 2008)

Impact of NHBD liver transplantation in King's college Hospital



Hypothermic Machine Preservation in Human Liver Transplantation: The First Clinical Series



(Guarrera JV, et al. Am J Transplant 2009)

A randomized trial of normothermic preservation in liver transplantation



NMP device and circuit.
OrganOx metra (generation 1)



Image of liver during
normothermic machine perfusion

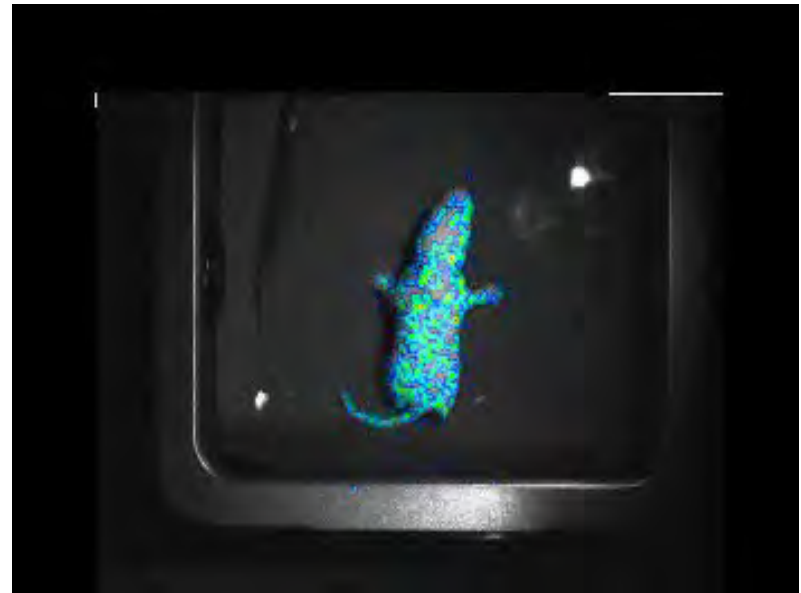
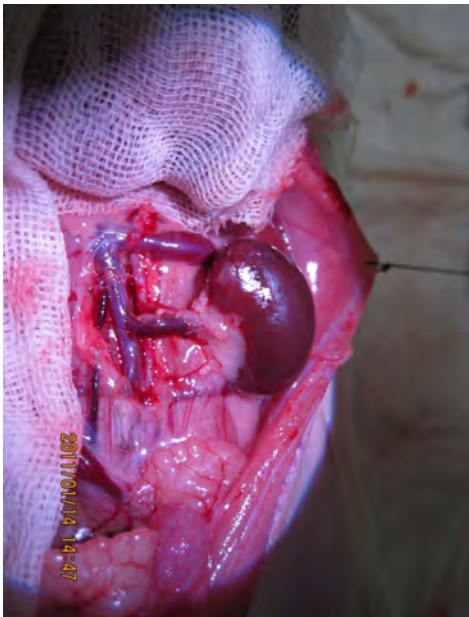
ラットを使った研究



Impact of normothermic preservation with extracellular type solution containing trehalose on rat kidney grafting from a cardiac death donor.

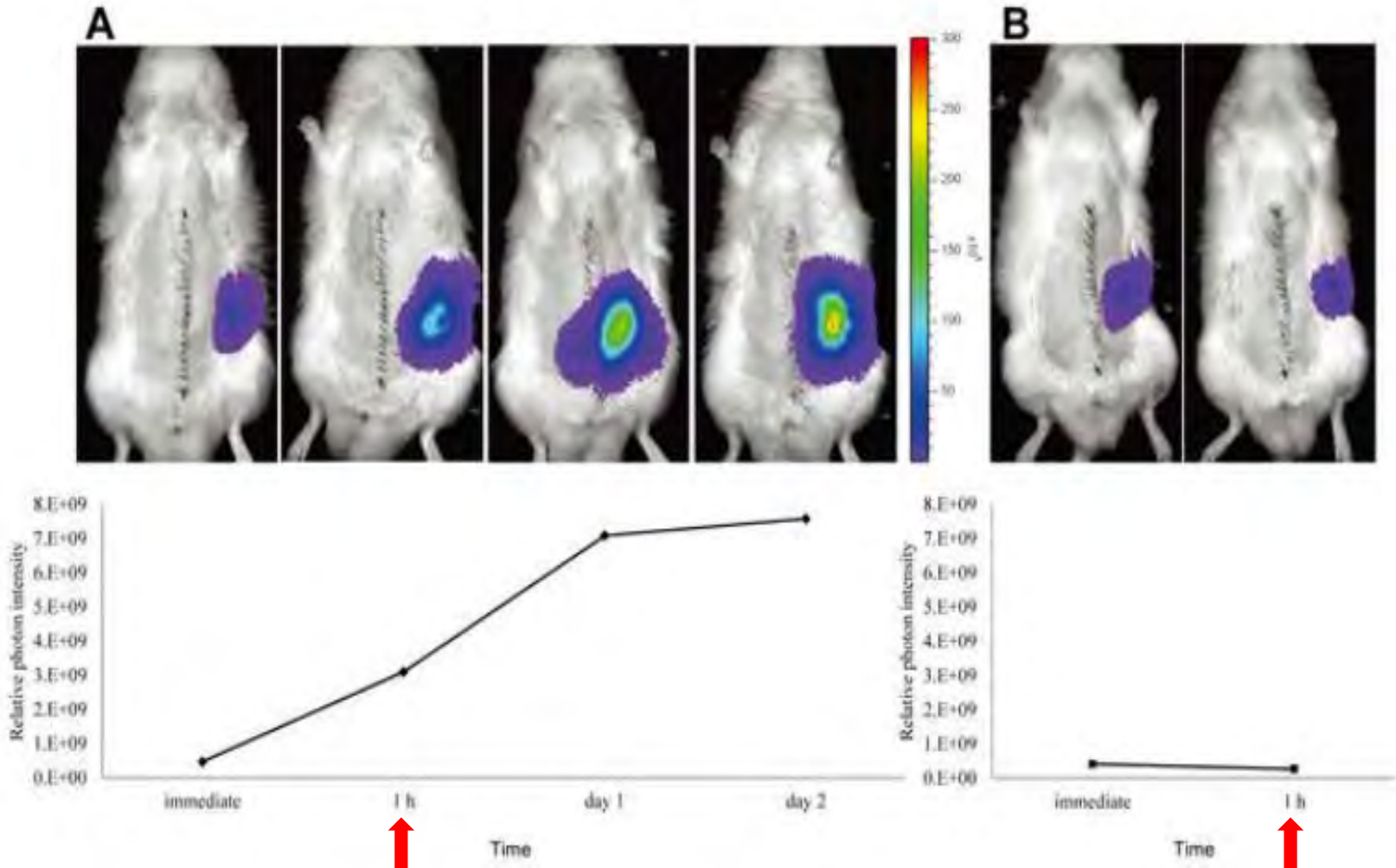
The aim of this study was to investigate factors that may improve the condition of a marginal kidney preserved with a normothermic solution following cardiac death (CD) in a model of rat kidney transplantation (RTx).

. Normothermic storage with extracellular-type solution containing trehalose might prevent reperfusion injury due to temperature-dependent tissue edema



(Iwai S, et al. *PLoS One*. 2012;7(3):e33157)

Difference of changing luminescence pattern after RTx between survivors and non - survivors



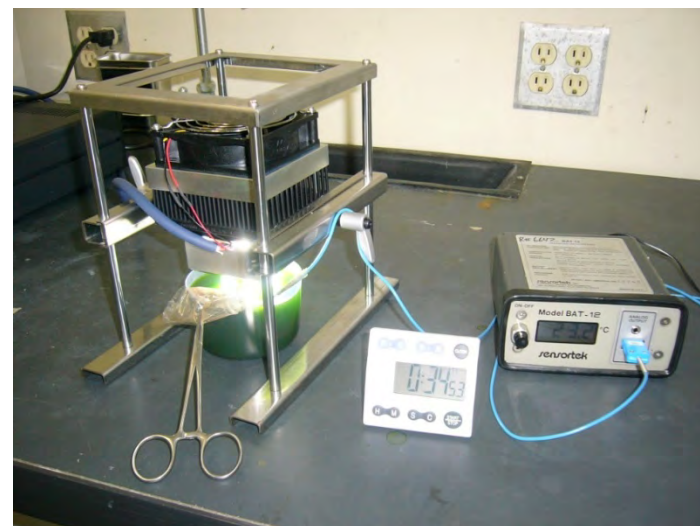
(Iwai S, et al. PLoS One 2012)



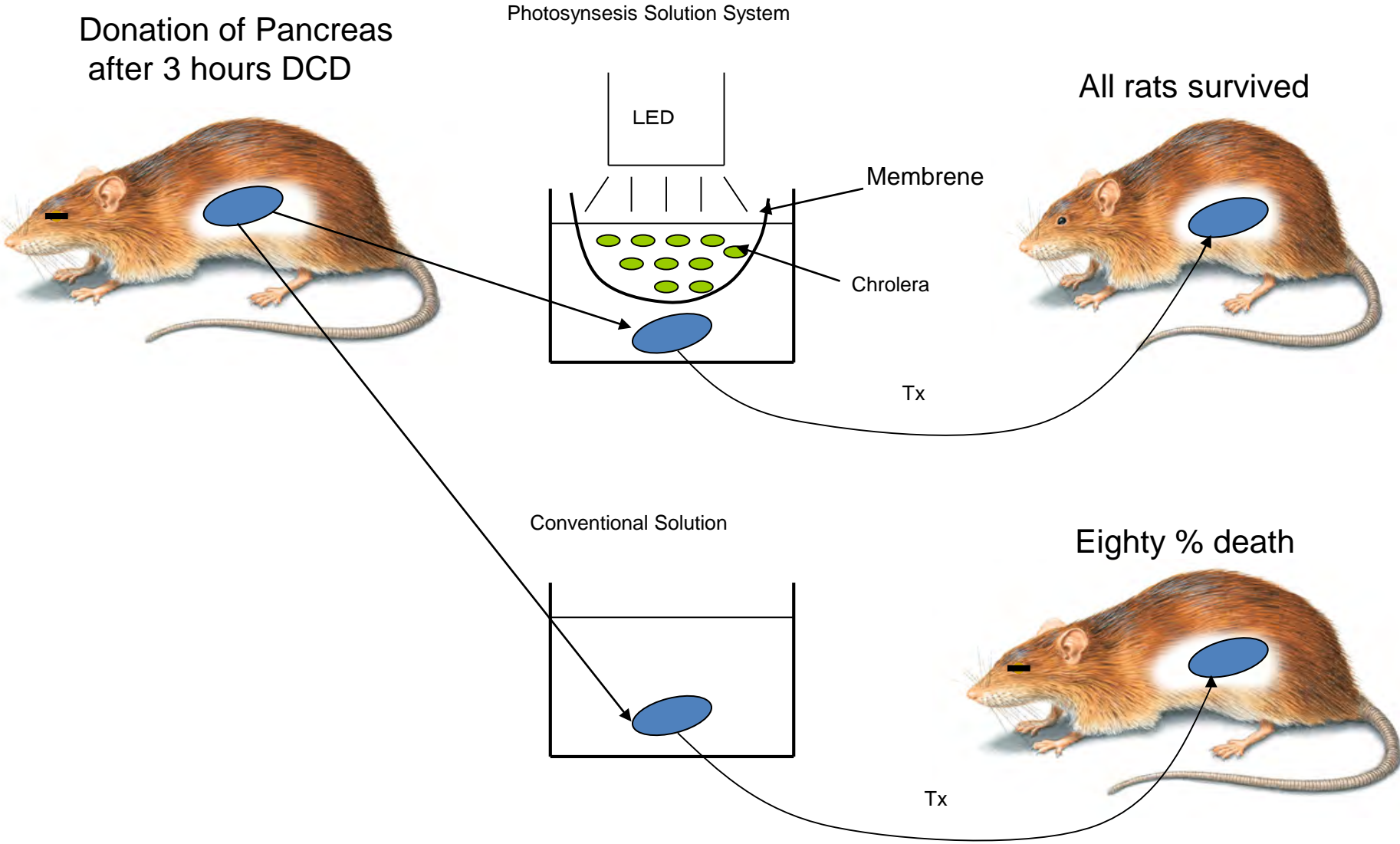
Organ preservation using a photosynthetic solution.

Organs harvested from a body lapsing into circulatory deficit are exposed to low O₂/high CO₂, and reach a critical point where original functionality after transplantation is unlikely.

The present study evaluates the effect of respiratory assistance using *Chlorella* photosynthesis on preservation of the rat pancreas from the viewpoint of donation after cardiac death (DCD).



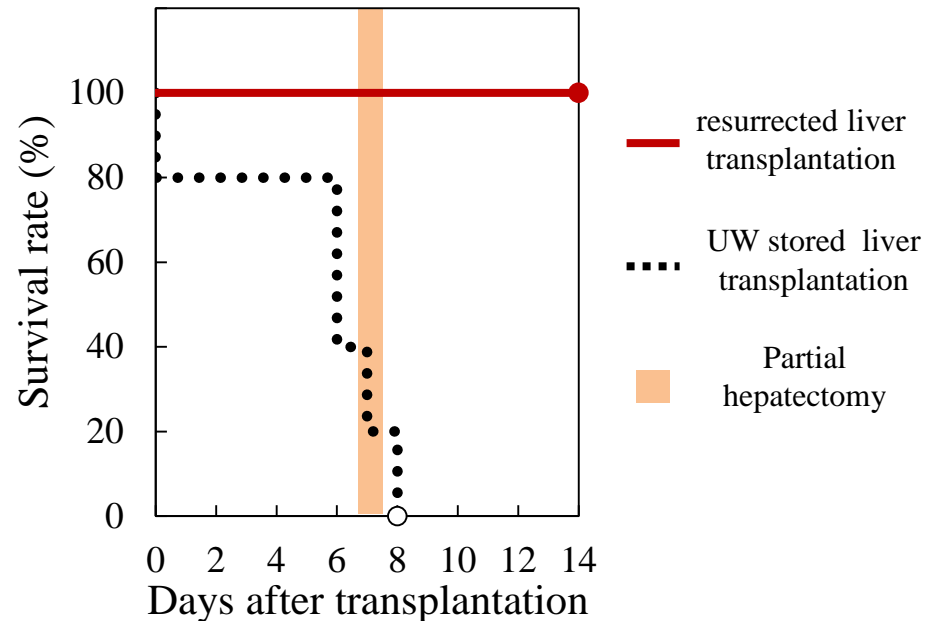
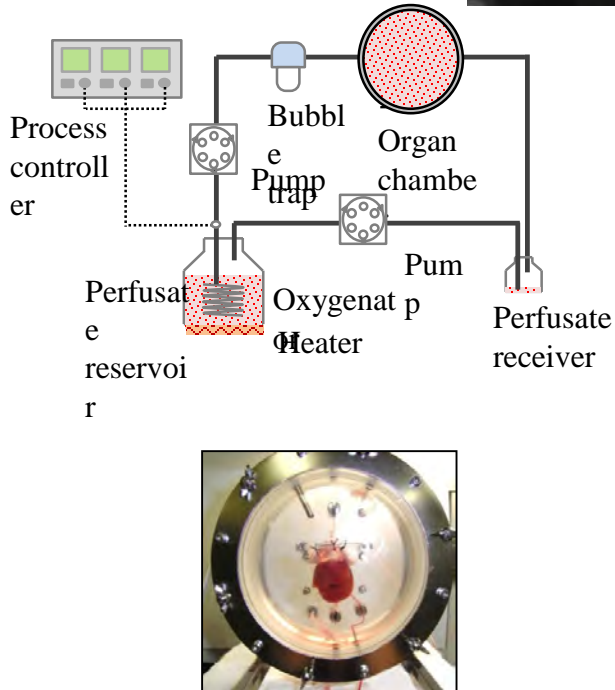
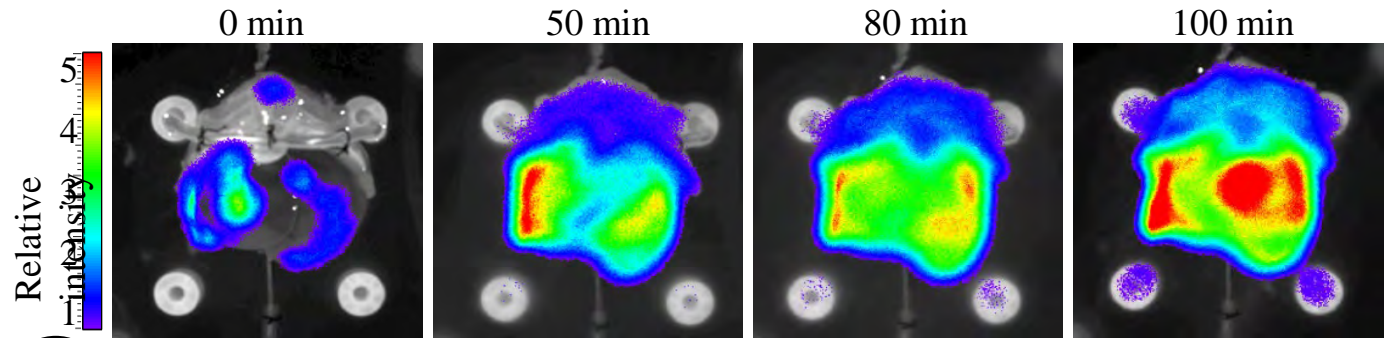
Organ Resurrection by Photosynthesis Solution



(Yamaoka I, et al. 2012)

ラットを使った研究

Hypothermic temperature effects on organ survival and restoration

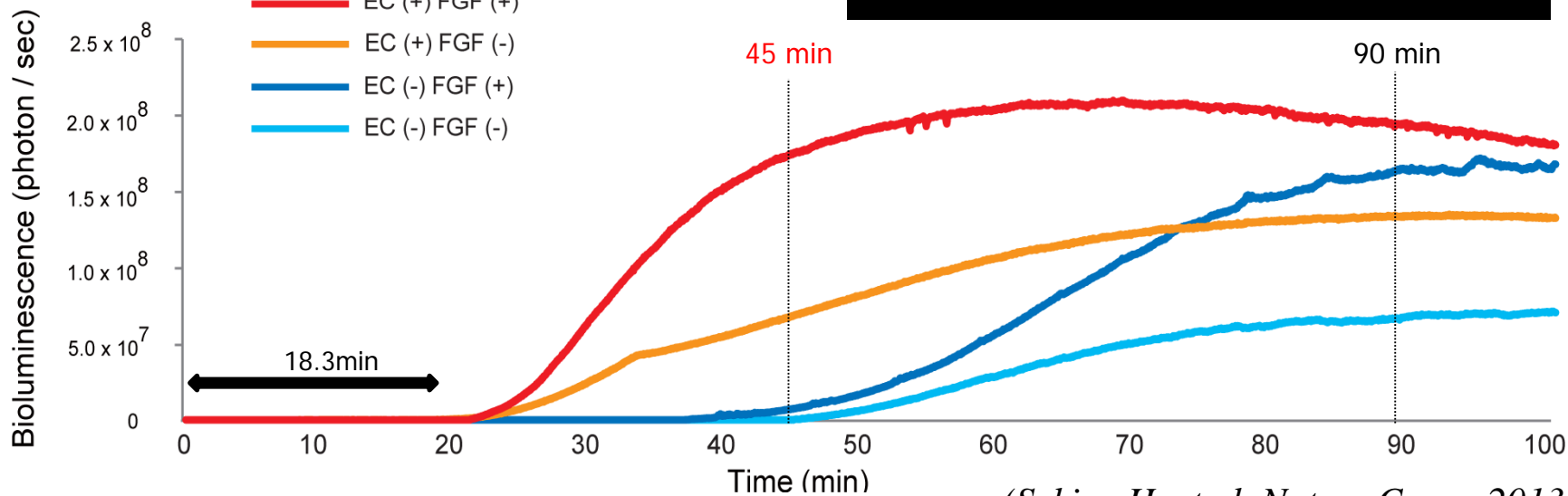
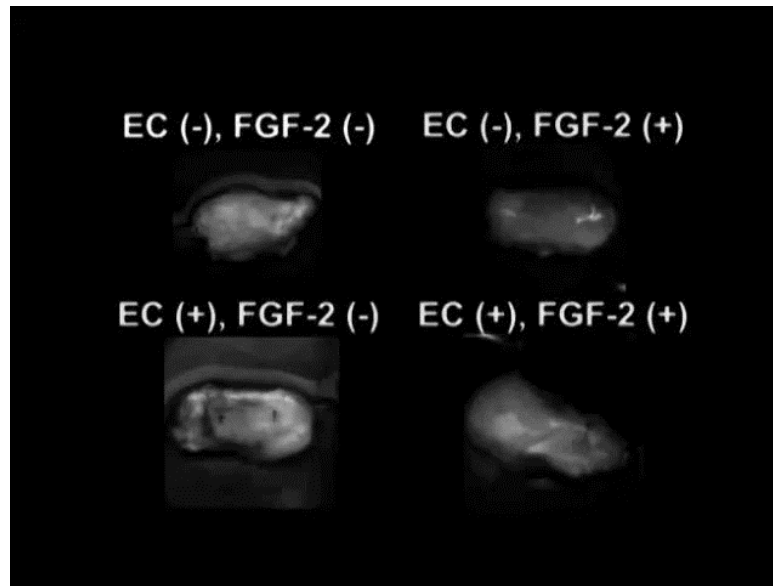
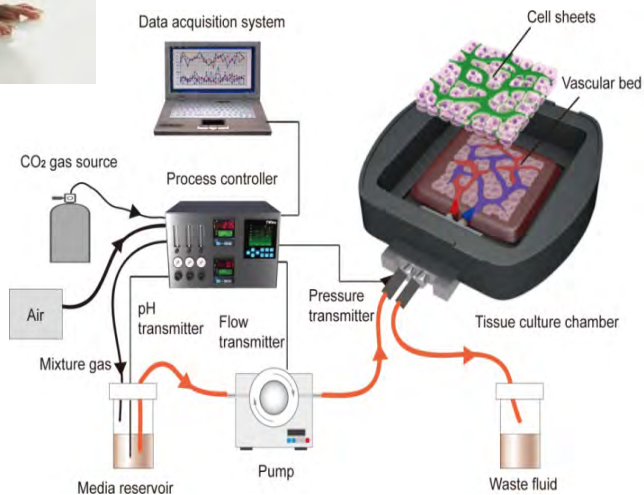


(Ishikawa J, et al. Scientific Reports 2015)

ラットを使った研究



In vitro fabrication of functional three-dimensional tissues with perfusable blood vessels



(Sekine H, et al. Nature Comm 2013)

Don Quixote Project for Organ Resurrection



(Kobayashi E with Screen Ltd. from 2015)

85年前、医師と化学者が挑んだこと

(1873-1944)



In 1912, **Dr. Alexis Carrel** was awarded the **Nobel Prize**

The Culture of Whole Organs



Author(s): Alexis Carrel and Charles A. Lindbergh

Source: *Science*, New Series, Vol. 81, No. 2112 (Jun. 21, 1935), pp. 621-623

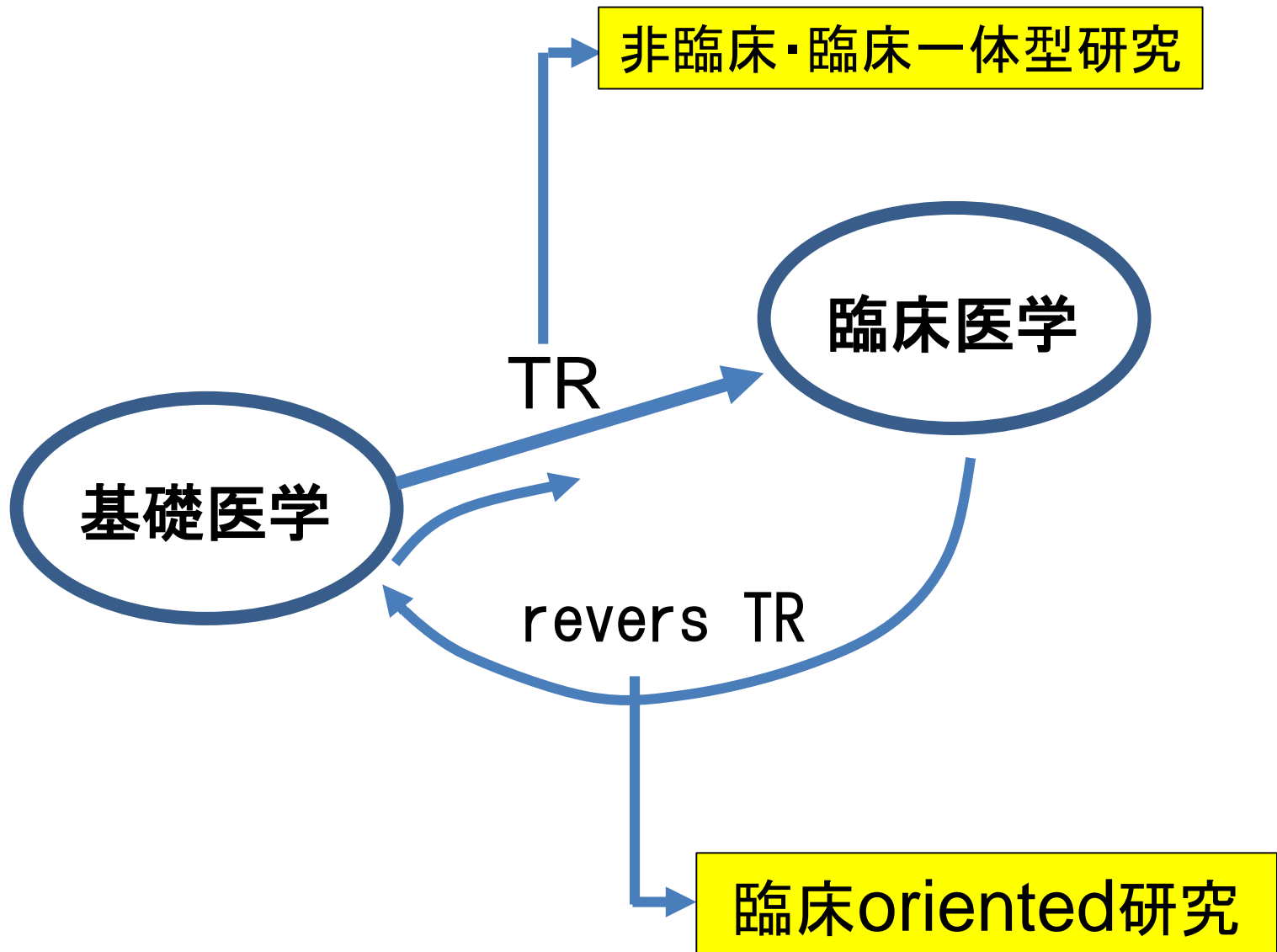
Published by: American Association for the Advancement of Science

Stable URL: <http://www.jstor.org/stable/1660192>

Accessed: 13-11-2017 02:50 UTC



小林の研究手法



なぜネズミの研究が臨床応用されにくいのか？

Hydrogen has been experimentally shown to prevent ischemic-reperfusion injury, but not used clinically ?



‘Lack of RTR ‘

ブタを使った研究

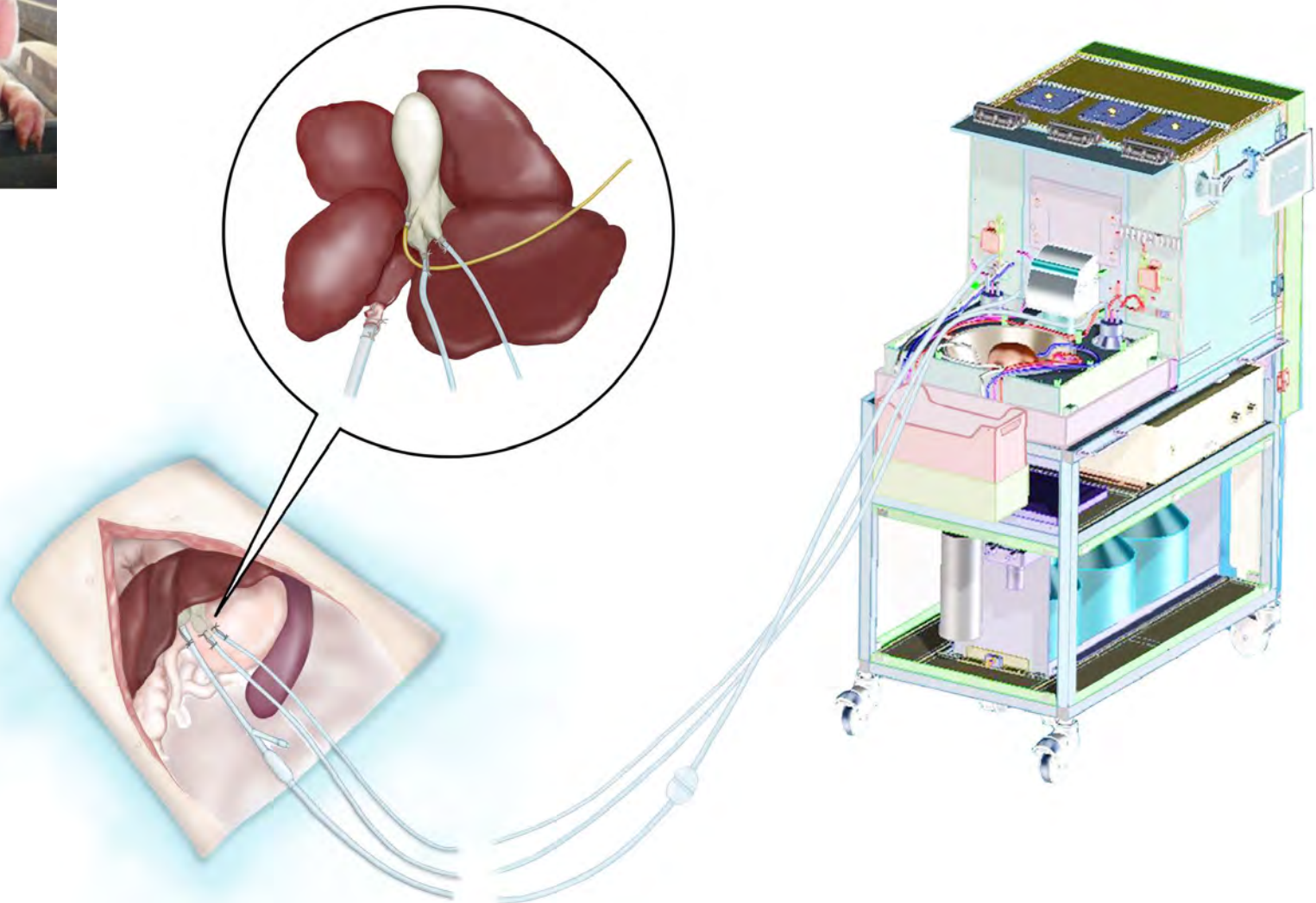


ブタを用いた完全型長期還流培養装置開発



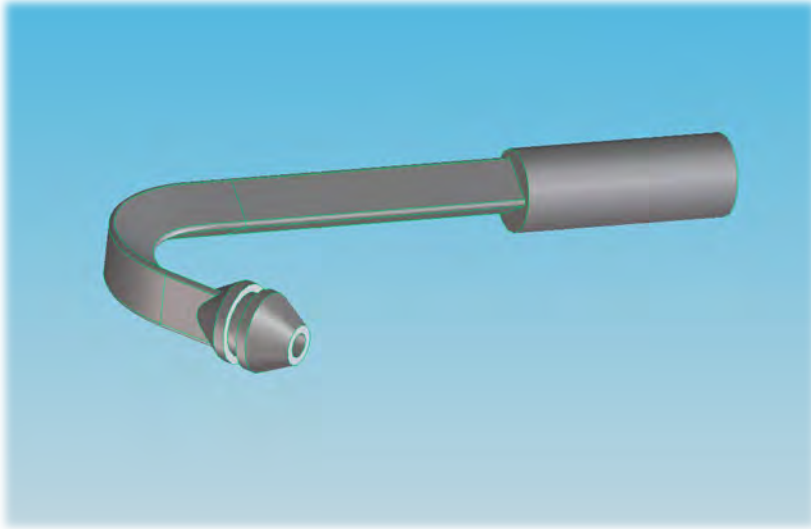
Ischemia Free Transplantation in Pigs

ブタを使った研究

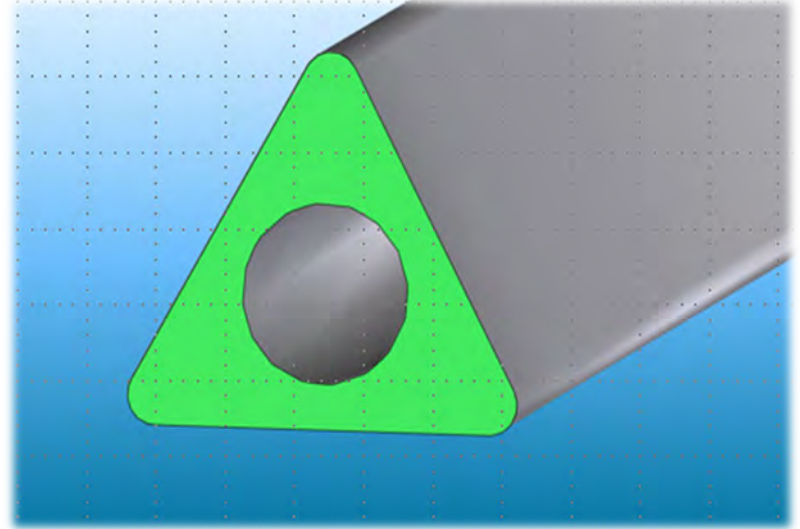


(Yoshimoto S, et al. Transplant Proc 2019)

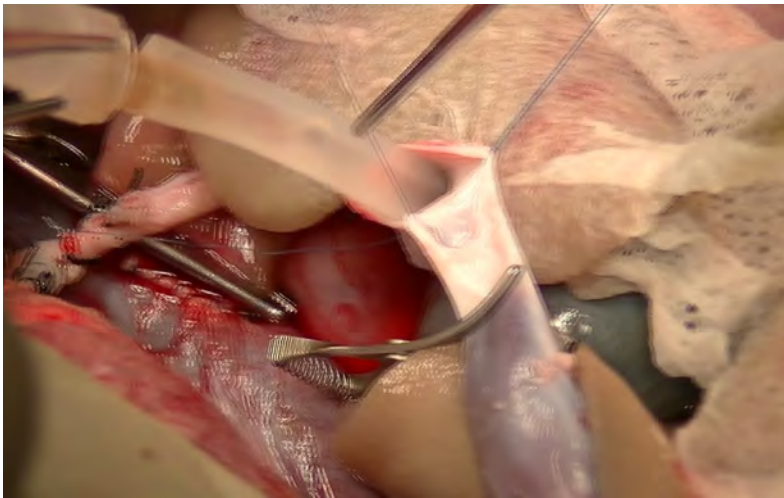
New technology for sewing vessels while perfusing organs



Triangular tube



A cross section



(Kobayashi E & Yoshimoto S. Transplant Direct 2019)

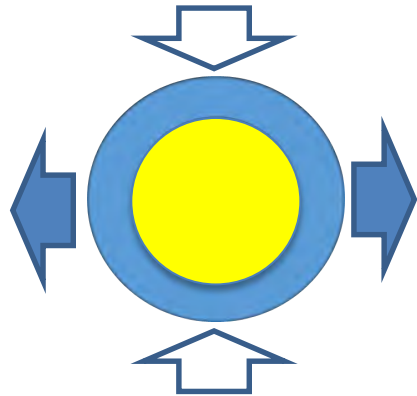
特殊チューブの開発

The cylindrical tube

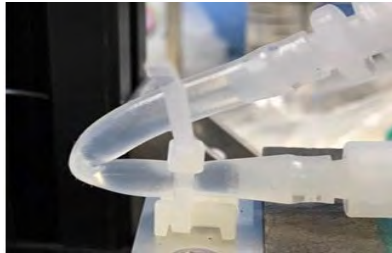
The triangular tube

Applied stress

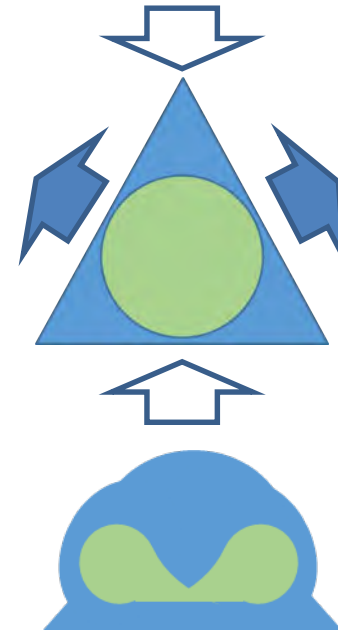
Stress diffusion



Collapsed shapes image

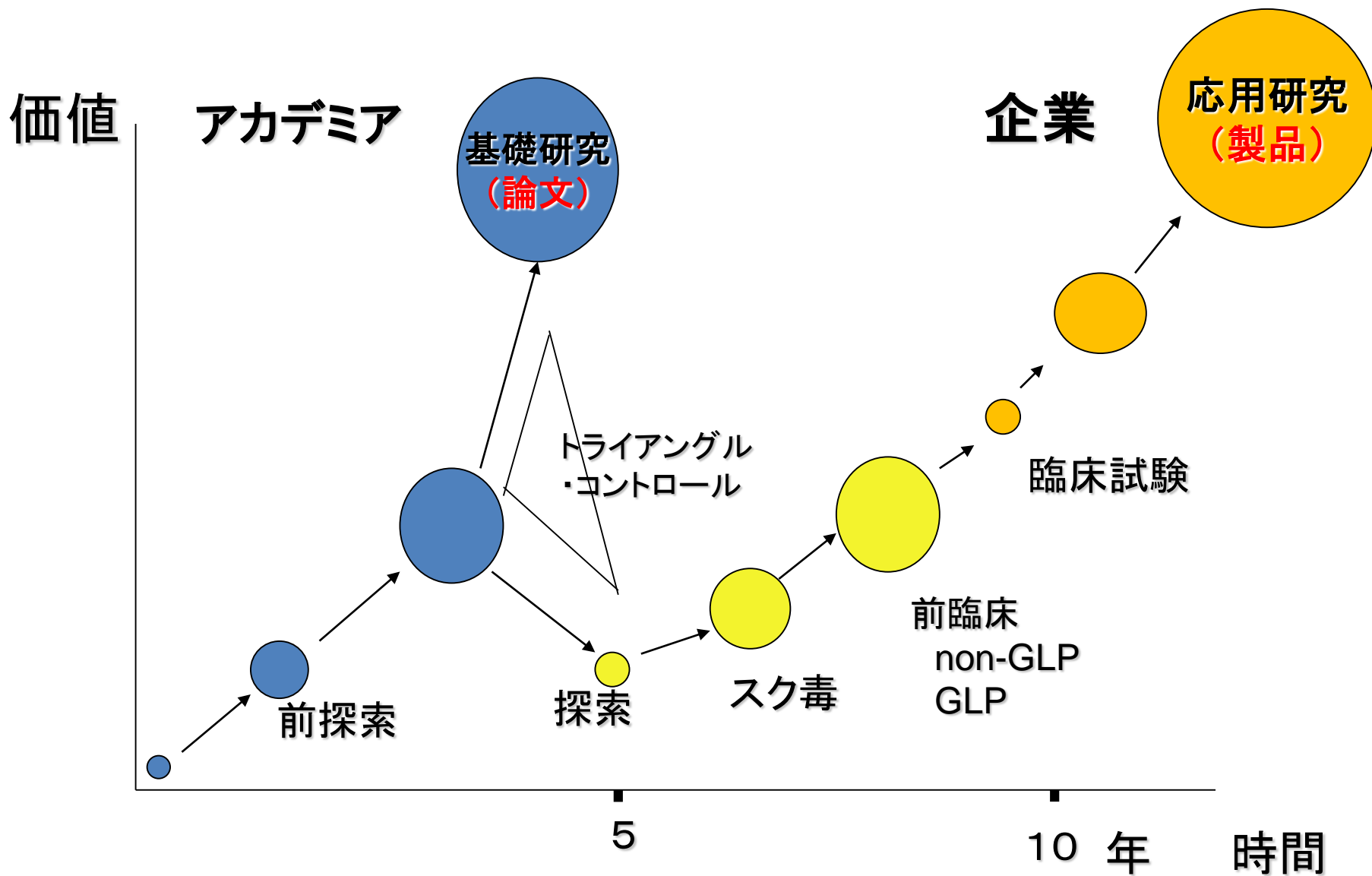


The flow was stopped at 150°



Non-stop

アカデミアと企業の価値観の相違



Acknowledgement / 共同研究者

慶應義塾大学

水素ガス治療センター 佐野元昭
循環器内科 遠山周吾、藤田淳、福田恵一
心血管外科 川口新治、平野暁教、志水秀行
消化器外科 八木 洋、北川雄光
消化器内科 杉本真也、佐藤俊朗

慈恵医科大学

高血圧内科 横尾隆

自治医科大学

先端医療技術開発センター
寺谷 工、阿部朋行 花園 豊

東京医科歯科大学

再生医学 関矢一郎

明治大学 農学部

発生工学 中野和明、松成ひとみ、長嶋比呂志

北里大学

獣医学部 岩井聡美

日本獣医生命科学大学

獣医看護 袴田陽二

京都大学 医学部

胆管膵・移植外科 八木真太郎、上本伸二

九州大学 医学部

小児外科 柳佑典、田口智章

佐賀大学 医学部

臓器再生医工学講座 中山功一
循環器外科 伊藤 学

長崎大学 医学部

腫瘍外科 土谷智史

琉球大学 医学部

再生医学講座 野口洋文

東京女子医科大学

先端生命 佐野和紀、関根秀一、清水達也

理化学研究所

多細胞システム 石川潤、辻孝

国立成育医療センター

先端医療開発室 許懐哲、絵野沢伸