

科学研究費助成事業 研究成果報告書

平成 28 年 6 月 3 日現在

機関番号：32612

研究種目：若手研究(A)

研究期間：2014～2015

課題番号：26713050

研究課題名(和文)子宮移植による妊孕性再建技術の開発：霊長類動物を用いた基礎実験と社会の意識調査

研究課題名(英文) Uterus transplantation research with cynomolgus monkeys and survey of attitudes toward uterus transplantation

研究代表者

木須 伊織 (Kisu, Iori)

慶應義塾大学・医学部・特任助教

研究者番号：30445267

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 16,700,000円

研究成果の概要(和文)：カニクイザルを用いて子宮同種移植を行い、手術手技の確立、免疫抑制剤プロトコールの検証、拒絶診断の確立、免疫応答の検証を行った。また、移植後に月経の回復を認めたが、術後に拒絶反応をきたし、カニクイザルにおける子宮移植モデル作製には拒絶反応の制御が重要な課題として挙げられた。また、子宮虚血許容時間の検証を行い、温阻血4時間まではその後に月経の回復を認めたが、8時間では子宮は萎縮した。以上より、子宮の温阻血許容時間はカニクイザルにおいては4時間は許容されることが判明した。さらに、生殖年齢女性に対して子宮移植のアンケートを行い、子宮移植が個人的にも社会的にも許容される技術として支持される傾向であった。

研究成果の概要(英文)：We performed uterus allo-transplantation with cynomolgus monkeys. Establishments of surgical procedure, protocol of immunosuppressants and rejection diagnosis were examined in this study. The allowable warm ischemic time was examined and it was figured out that four hours was acceptable in cynomolgus monkeys, but the uterus which kept ischemia for 8 hours was atrophied. Moreover, surveys of attitudes toward uterus transplantation was performed with internet web-site. Our results suggest that many Japanese women of reproductive age feel that UTx is socially and individually acceptable, but that concerns requiring further discussion remain among these women. There was also a tendency for UTx to be viewed more favorably than gestational surrogacy.

研究分野：婦人科腫瘍

キーワード：生殖医学

1. 研究開始当初の背景

近年、不妊症は6組の夫婦に対して1組の割合で存在すると言われている。一方で、生殖補助医療技術の発展により、体外受精による出生児は約3.7%にもものぼり、生殖補助医療技術は多くの不妊夫婦に福音をもたらしてきた。しかしながら、近年急増している若年の子宮悪性腫瘍により子宮摘出を余儀なくされる女性や、先天的に子宮を持たない女性は多く存在し、代理懐胎が認められていない本邦においてはこれらの子宮性不妊女性の拳児は不可能な状況にある。我が国においては、若年(20~30代)の子宮性不妊患者は約6-7万人と推定される。

そこで我々は、近年の生殖補助医療技術、臓器移植技術、血管吻合技術、組織保存技術の発展に着目し、これらの技術を統合することで「子宮移植」という新たな生殖補助医療技術が解決策になりうるのではないかと発案した。生殖補助医療で最も重視されるのが、生まれてくる子の福祉の尊重であるが、自らの子宮で胎児を育み、自らが出産することで、代理懐胎で問題とされる様々な倫理的問題は生じにくいと考えられる。

2. 研究の目的

本研究の目的は、(1)非ヒト霊長類であるカニクイザルを用いて子宮同種移植を行い、免疫抑制剤下に、妊娠、さらには健児を得る一連の過程を検証し、臨床応用に向けた基盤となるデータを構築することである。また臨床応用にあたっては、倫理的課題の解決は必須であり、社会の意識やニーズを把握する必要があるため、(2)一般市民及び不妊症患者の子宮移植に対するアンケート調査を行い、子宮移植に対する社会の意識調査を行うことである。

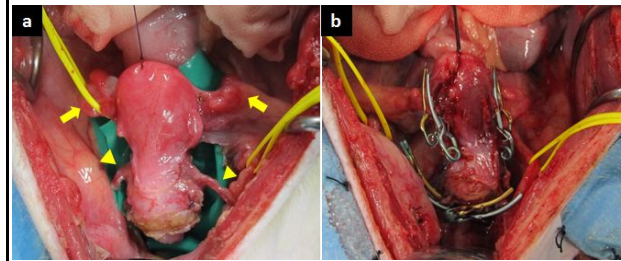
3. 研究の方法

(1) 臓器移植における虚血許容時間は各臓器により異なり、輸送方法や摘出順序が臓器ごとに定められているが、子宮については不明であるため、はじめに、カニクイザルを用いて、死体ドナーからの子宮移植を想定し、子宮の温阻血許容時間の検証及び虚血による病理組織学的変化を解析した。

18頭のカニクイザルを用いて実験を行った。子宮を腔管から切断し、子宮及び卵巣動静脈だけで子宮灌流が行われている状態とし(図1a)、その後子宮卵巣動静脈全ての血流を遮断した(図1b)。

3頭を対照とし、16頭の子宮血流を3頭ずつ、各々0.5, 1, 2, 4, 8時間阻血した後、子宮体部筋層組織を採取した。生検した各組織を光学及び電子顕微鏡下で観察し、さらに、各個体における月経再開を観察した。

(図1)



(2) カニクイザル(ドナー・レシピエント)を用いて、ドナー側より摘出された子宮を、子宮摘出を行ったレシピエント側に移植し、免疫抑制剤を投与しながら、月経回復状況、超音波診断検査、病理組織学的診断から臓器の生着を検証した。当初は妊娠出産を目指していたが、手術術式が確立していないことより、安定した手術術式を確立することに主眼をおいた。

血液型が一致した3頭のカニクイザルをレシピエント、ドナー、輸血用に分け、3例の子宮移植手術を行った(計12頭)。ドナーを開胸開腹し、骨盤内血管の剥離を行い、外腸骨動脈に灌流用カテーテルを留置した。ヘパリン静注し、ドナーの血圧低下を認めるまでカテーテルより瀉血した後、腹腔動脈上で大動脈を遮断し、胸腔内で下大静脈を切断した。灌流用カテーテルより灌流液を注入し、腹腔内全臓器を灌流後、子宮グラフトを体外に摘出し、自己子宮摘出後のレシピエントへ子宮グラフトを移植した。初めの2例は総腸骨動脈同士の、あとの2例は大動脈、下大静脈を各々端側吻合し、子宮の血流を再開させ、閉腹した。ドナーより瀉血した血液及び輸血用個体より採血した血液(15cc)を白血球除去後に放射線照射し、術中にレシピエントに全血輸血した。

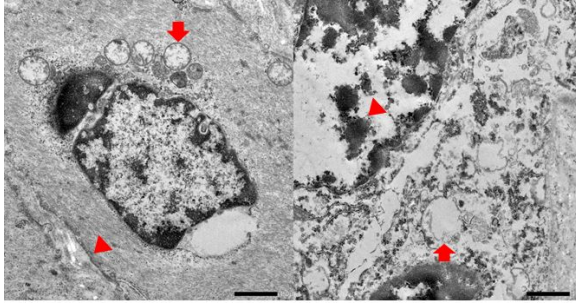
(3) 子宮移植に対する日本社会の大規模な意識調査はこれまでないため、インターネットリサーチ会社を通じて、2014年12月に無作為に抽出された日本の25歳-39歳の女性3892名に対して、子宮移植に対するアンケートによるアンケート意識調査を行った。

スクリーニングによって不適例を除外し、最終的に3098名(平均年齢 32.1 ± 4.2 歳)が解析対象者となった。年齢を25~29歳、30~34歳、35~39歳の3群に分け、それぞれの群における人数をほぼ同数とし($n=1042, 1043, 1013$)、各群での未婚率、居住地域の構成を日本国勢と一致するように割付した。

4. 研究成果

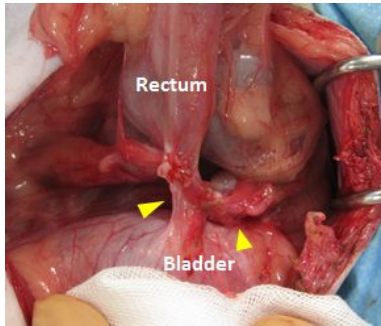
(1) 光学顕微鏡下ではいずれも明らかな病理組織学的変化は認めなかった。電子顕微鏡下では、阻血後4時間までは明らかな変化を認めなかったものの、阻血後8時間でミトコンドリアや粗面小胞体の膨化を認め、さらにその再灌流3時間後には、細胞膜の消失や核クロマチンの凝集を認めた(図2)。

(図 2)



月経に関しては、阻血後 4 時間までのいずれの個体において術後周期的な月経を認めたが、阻血後 8 時間ではいずれも無月経となり、子宮は萎縮した(図 3)。

(図 3)



以上より、カニクイザルにおける子宮の温阻血は、4 時間までは許容されるものの、8 時間は許容されないことが証明された。

(2) 外腸骨動脈からの臓器灌流液の臓器灌流により、子宮の灌流は良好であった。血流再開後、子宮グラフトは白色からピンク色へ変化し、子宮血流は良好であった(図 4)。また、レシピエントへの術中輸血により術後貧血はいずれも軽度であり、全例が生じた。以上より、カニクイザルにおける安定した子宮同種移植モデルの作製の手術手技を確立した。



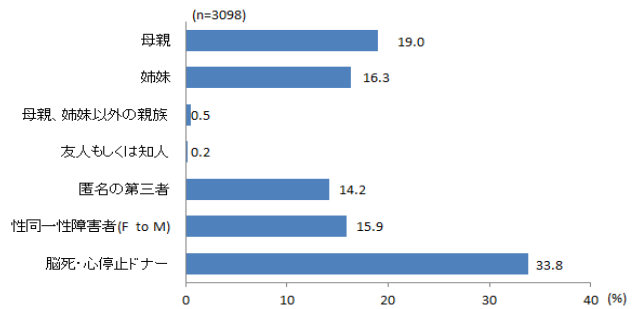
(図 4)

(3) 子宮移植のドナーおよびレシピエントの候補者に関する質問では、ドナーは、脳死・心停止ドナー(33.8%)、母親(19.0%) (図 5)、レシピエントは、先天性子宮欠損(54.4%)、子宮悪性腫瘍による子宮摘出(20.0%)が支持された(図 6)。また、子宮移植、代理懐胎、養子制度のいずれかを支持すると回答した人が 82.2%おり、その回答者のうち、子宮移植(34.7%)、代理懐胎(18.1%)、養子制度(62.1%)であり、養子制度が最も支持された(図 7)。一方でいずれかを支持しないと回答した人が 89.9%おり、そのうち子宮移植が 21.9%、代理懐胎が 63.3%、養子制度が 7.0%

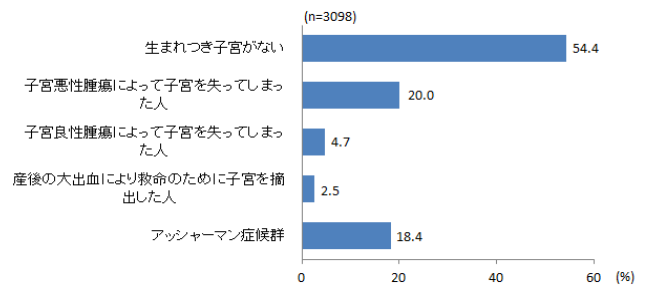
であり、代理懐胎を支持しない回答が最も多かった。子宮移植が倫理的に社会に「許容される」と回答した人は 15.7%、「議論を続ければ許容される」が 77.6%、「議論しても許容されない」が 6.7%であった。子宮移植に対する個人的な賛否では、賛成である人は 44.2%、どちらともいえないが 47.5%、反対である人が 8.3%であり、どちらともいえないが最も多かったが、賛成派の意見が反対派よりも多かった。

以上より、日本の生殖年齢女性には、子宮移植は社会的にも個人的にも許容できるという肯定的な意見が多く、また代理懐胎よりも支持が多いことが示唆された。

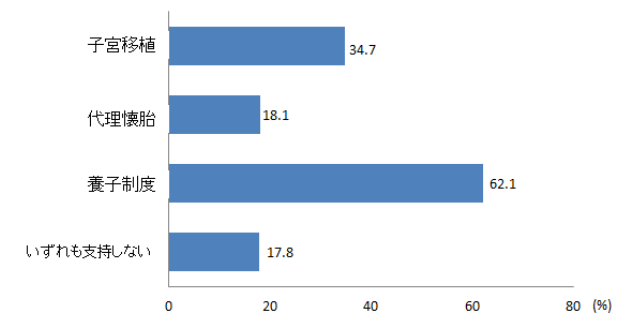
(図 5)



(図 6)



(図 7)



5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕(計 8 件)

Kisu I, Banno K, Soeda E, Kurihara Y, Okushima M, Yamaguchi A, Nakagawa E, Umene K, Aoki D. Survey of attitudes toward uterus transplantation among Japanese women of reproductive age: A cross-sectional study. PLOS ONE

201620;11(5):e0156179.、査読あり、DOI:10.1371/journal.pone.0156179

Kisu I, Kato Y, Yamada Y, Matsubara K, Obara H, Emoto K, Adachi M, Umene K, Nogami Y, Banno K, Kitagawa Y, Aoki D. Organ perfusion for uterus transplantation in non-human primates with assumed procurement of a uterus from a brain-dead donor. *Transplant Proc.* 2016 (in press)、査読あり、DOI:10.1016/j.transproceed.2015.12.105

木須伊織、子宮移植の現状と将来の展望。日本 IVF 学会雑誌 2016 (in press)、査読あり、URL なし

木須伊織、子宮移植の現状、課題、展望。臨床評価 2016 (in press)、査読あり、URL なし

木須伊織、子宮移植による妊孕性再建技術の開発：霊長類動物を用いた基礎実験と社会の意識調査。産科と婦人科 2016 (in press)、査読あり、URL なし

Kisu I, Banno K, Mihara M, Hara H, Umene K, Adachi M, Nogami Y, Aoki D. A surgical technique using the ovarian vein in non-human primate models of potential living-donor surgery of uterus transplantation. *Acta Obstet Gynecol Scand.* 2015;94(9):942-8、査読あり、DOI:10.1111/aogs.12701.

木須伊織、子宮移植研究の現状と将来の展望。今日の移植 2015;28(2):149-155.、査読あり、URL なし

木須伊織、カニクイザルを用いた子宮移植モデルの開発。SPDP LETTETRS 2015;13:1-4、査読あり、URL なし

木須伊織、トピックス 子宮移植の現況。日本生殖内分泌学会雑誌 2015;20:59-62.、査読あり、URL なし

〔学会発表〕(計 11 件)

木須伊織、子宮移植の現状と今後の展望、第5回 ASAN Friendship Meeting(特別講演) 2016/2/13、虎の門ヒルズ(東京都港区)

Kisu I、Uterus transplantation research in Japan (Invited lecture) International Society for Uterus Transplantation (ISUTx)、2016/1/8、Gothenburg (Sweden)

木須伊織、子宮移植の現状と我々の取り組み(特別講演) 第4回日本子宮移植研究会学術集会・市民公開講座、2015/11/3、ベルサール飯田橋駅前(東京都千代田区)

木須伊織、我が国における若年女性の子宮移植に対する意識調査結果(特別講演) 第4回日本子宮移植研究会学術集会・市民公開講座、2015/11/3、ベルサール飯田橋駅前(東京都千代田区)

木須伊織、子宮移植は新たな臓器移植医

療となり得るか? - 子宮移植研究の現況と展望 -、第51回日本移植学会総会、2015/10/3、ホテル日航熊本(熊本県熊本市)

木須伊織、子宮移植の現状と将来の展望、(招待講演) 第18回 IVF 学会、2015/9/27、アクロス福岡(福岡県福岡市)

木須伊織、子宮移植の現状と今後の展望(特別講演) 第3回臓器移植フォーラム、2015/9/25、北里講堂(東京都新宿区)

Kisu I、Organ perfusion technique for uterus transplant and allotransplant in non-human primates under assumption of the procurement of a uterus from a brain-dead donor、the 14th Congress of the Asian Society of Transplantation、2015/8/24、シンガポール(シンガポール)

木須伊織、非ヒト霊長類動物における脳死ドナーを想定した子宮移植の臓器灌流手技および同種移植の経験、2015/8/7、第57回日本婦人科腫瘍学会、アイーナいわて県民情報交流センター(岩手県盛岡市)

木須伊織、Clinical development and assignment of uterine transplantation-From viewpoint of obstetrics and gynecology- 子宮移植の臨床的展開と課題 産婦人科の視点から -、(Symposium シンポジウム) 2015/4/28、IFFS/JSRM International Meeting 2015、パシフィコ横浜(神奈川県横浜市)

木須伊織、非ヒト霊長類動物による低侵襲手術を目指した子宮移植ドナー手術技術の開発、第67回日本産科婦人科学会総会・学術集会、2014/4/12 パシフィコ横浜(神奈川県横浜市)

〔図書〕(計 0 件)

〔産業財産権〕
出願状況(計 0 件)

取得状況(計 件)

〔その他〕
子宮移植プロジェクトチーム
<http://www.pt-ut.org/>

6. 研究組織
(1)研究代表者
木須 伊織(KISU Iori)
慶應義塾大学・医学部・特任助教
研究者番号: 30445267

(2)研究分担者
なし
(3)連携研究者
なし