

# 非ヒト霊長類動物における子宮移植技術の開発： 新たな生殖医療技術の臨床応用に向けて

慶應義塾大学医学部産婦人科学教室 木須 伊織

## 要約

【目的】近年、海外で臨床研究が行われ始めた子宮移植には未解決な課題も多く、その解明には非ヒト霊長類動物を用いた検証は有用であるが、これまでに非ヒト霊長類動物における子宮同種移植後の妊娠・出産の報告はない。今回我々はカニクイザルにおける子宮同種移植後の出産に成功したので報告する。【方法】実験施設倫理委員会承認の下、カニクイザルに対して子宮同種移植を行った。ドナーを開胸開腹し、大動脈および下大静脈から骨盤内までの血管を剥離後、外腸骨動脈に灌流用カテーテルを留置した。腹腔内全臓器を灌流後に子宮を周囲血管ごと体外に摘出し、子宮摘出後のレシピエントへ移植した。術後は免疫抑制剤を投与し、定期的な子宮生検による拒絶反応の診断を行い、拒絶反応時にはステロイドパルス療法もしくは抗胸腺細胞免疫グロブリン療法を施行した。周期的な月経回復後に腹腔鏡下経卵管的胚移植を行った。【成績】術後1ヶ月後に拒絶反応を認め、ステロイドパルス療法および抗胸腺細胞免疫グロブリン療法にて軽快した。術後4ヶ月後より周期的な月経回復がみられた。術後6ヶ月後に前胸部および腋窩部に腫瘤が出現し、移植後リンパ増殖性疾患を発症したが、一時的な免疫抑制剤の中止とリツキシマブ投与で完全寛解した。免疫抑制剤の中止に伴い拒絶反応をきたしたが、ステロイドパルス療法で軽快した。その後、人工授精を3回施行し妊娠に至らなかったため、胚移植を行った。術後446日目に経腹超音波断層法にて移植子宮内の胎児ならびに心拍がみられ、妊娠を確認したが1ヶ月後に流産した。その後、3度目の妊娠において、妊娠経過中の胎児発育は良好であり、胎齢満期(152日目)に帝王切開にて児を娩出した。児は358gで外表奇形を認めず、現在まで発育は良好である。【結論】非ヒト霊長類動物において世界で初めて子宮同種移植後の出産に成功した。

## 緒言

近年の生殖補助医療技術の発展により、日本では生殖補助医療による出生児は約5%にのぼり、多くの不妊夫婦に福音をもたらしてきた。しかしながら、子宮性不妊女性に対しては、代理懐胎が許容されていない我が国においては、挙児は不可能な状況にある。我が国における若年(20~30代)の子宮不妊患者は約6-7万人と推定される[厚労省人口統計及び日本産科婦人科学会婦人科腫瘍委員会報告より概算]。我々はこれらの患者が児を得るための手段として「子宮移植」が一つの解決策となると考え、2009年より子宮移植研究を行ってきた(1)。海外においても我が国と同様な社会的背景の国々で子宮移植研究が進められ、国際的にも子宮移植が新たな生殖補助得医療技術として注目を浴び始めている。海外では既に子宮移植の臨床応用が展開され、2014年には子宮移植後の出産が報告されている(2)。しかしながら、子宮性不妊症に対する「子宮移植」には、まだ

臨床研究の段階であることから、多くの医学的課題が残され、動物モデルによるさらなる基礎的検証が求められる。これまでラットやヒツジにおける子宮同種移植後の出産は報告されていたものの(3,4)、非ヒト霊長類動物における子宮同種移植後の妊娠・出産の報告はなかった。我々は2012年に霊長類動物における子宮自家移植後の妊娠・出産に世界で初めて成功し(5)、その後、カニクイザルを用いて安定した術式や虚血時間の検証など様々な検証を行ってきた(1)。今回我々はカニクイザルにおける子宮同種移植後の妊娠に成功したので報告する。

## 方法

実験施設倫理委員会承認の下、術前にMHC(Major Histocompatibility Complex; 主要組織適合性複合体)半ハプロ一致、血液型適合およびDSA(Donor specific antibodies; 抗ドナー抗体)陰性を確認した1ペアのカニクイザル間で子宮同種移植を行った。よ

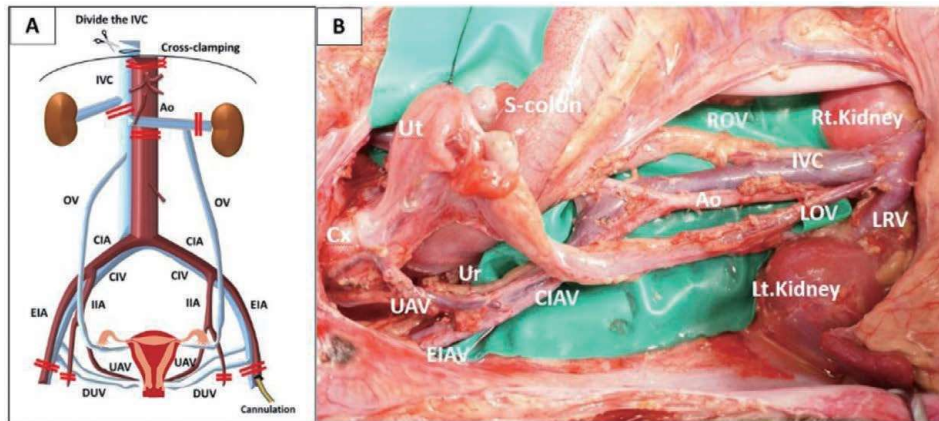


図1. ドナー手術における摘出血管範囲シエマ(A)と血管剥離(B)

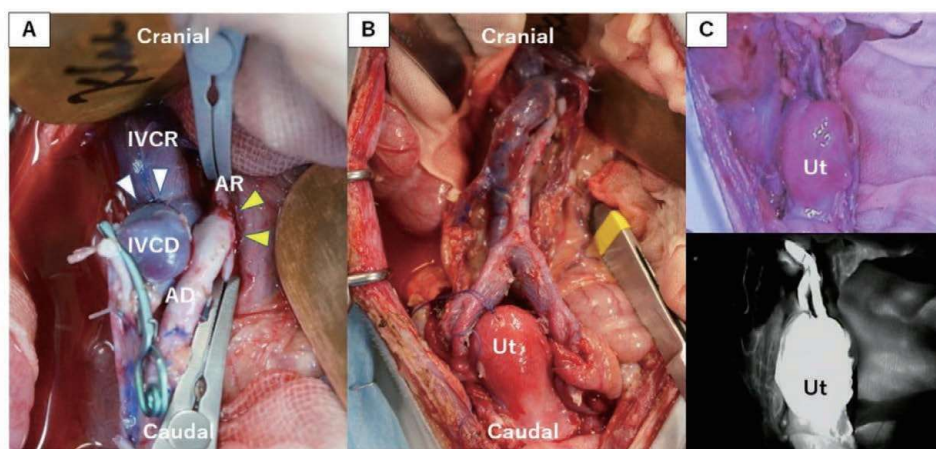


図2. レシピエント手術

(A) 血管吻合部位 (大動脈、下大静脈同士の端側吻合) (B)再灌流後に赤色調の子宮がみられる (C)ICG蛍光造影法に良好な子宮血流が確認される

り安定した術式を確立するために、カニクイザルにおける子宮同種移植手術手技は、より長く長い血管柄を摘出できる脳死ドナーを想定した術式を用いた。

ドナーを開胸開腹し、大動脈および下大静脈から骨盤内までの血管を剥離後、外腸骨動脈に灌流用カテーテルを留置した。(図1)ヘパリン静注後、ドナーの血圧低下を認めるまでカテーテルより瀉血し、腹腔動脈上で大動脈を遮断し、腹腔内全臓器を灌流した。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。腔同士の吻合を行い、続いてドナーとレシピエントの大動脈および下大静脈同士を各々端側吻合し、血流を再灌流させた。(図2)

## 結果

外腸骨動脈からの臓器灌流により、子宮を含めた腹腔内全臓器の灌流は良好であった。血流再開後、

移植子宮は白色からピンク色へ変化し、子宮血流は良好であった。術後1ヶ月後に拒絶反応を認め、ステロイドパルス療法および抗胸腺細胞免疫グロブリン療法にて軽快した。さらに術後3ヶ月後に抗ドナー抗体陽性となり、リツキシマブ投与を行った。(図3)

術後4ヶ月後より周期的な月経回復がみられた。しかしながら、術後6ヶ月後に前胸部および腋窩部に腫瘤が出現し、移植後リンパ増殖性疾患(Post-transplant lymphoproliferative disorders)を発症したが、一時的な免疫抑制剤の中止とリツキシマブ投与で完全寛解した。免疫抑制剤の中止に伴い経過中、再度の拒絶反応をきたしたが、ステロイドパルス療法で軽快した。その後、拒絶反応はみられなくなったため妊娠を試行した。人工授精を3回施行し妊娠に至らなかったため、腹腔鏡下経卵管的胚移植を行った。術後446日目に経腹超音波断層法にて移植子宮内の胎児ならびに心拍がみられ、妊娠を確認したが1ヶ月後に流産した。その後、3度目の妊娠

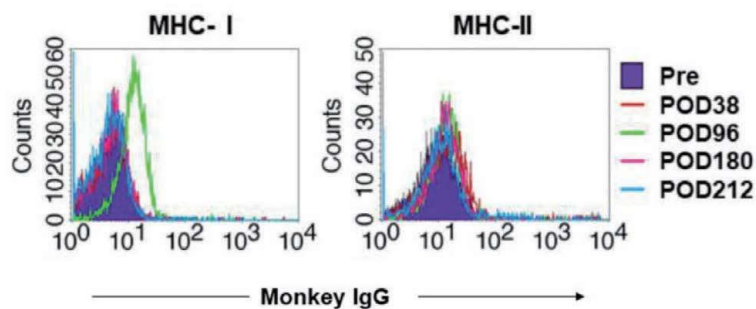


図3. 抗ドナー抗体推移  
CD3+に対するDSA抗体の出現を認める。



図4. カニクイザルにおける世界初の子宮同種移植後の出産および産児  
(A) 腫大した妊娠移植子宮. (B) 子宮下部横切開により露見される児頭. (C) 移植子宮より娩出された産児. (D) 人工ミルクを哺乳される産児.

において、妊娠経過中の胎児発育は良好であり、胎齢満期(152日目)に帝王切開にて児を娩出した。(図4)児は358g で外表奇形を認めず、現在まで発育は良好である。

### 考 察

今回我々はMHC統御カニクイザルを用いて子宮同種移植後の妊娠出産に初めて成功した。

子宮移植研究は海外では2000年に初めてヒトでの子宮移植が行われたが失敗に終わり(6)、その後、動物実験での検証が重視され、小動物を中心に研究が開始された。2010年頃から主にスウェーデンのグループにより霊長類動物を用いた子宮研究が行われるようになった。解剖生理学的にヒトと類似する非霊長類動物における子宮同種移植モデルにおける科

学的検証は、子宮移植における医学的課題の解明やさらなる発展に重要な知見となり、我々は2009年よりカニクイザルを用いて子宮移植実験を行ってきた(1)。カニクイザルにおける子宮自家移植後の出産に成功し、子宮同種移植実験へ移行したが、カニクイザルは非常に小さい個体であること、投薬や検査などの術後管理がヒトのように行えないことなどにより、子宮同種移植モデル作製に苦渋していた。これらの課題を克服するために、MHC統御サルを用いることでヒトでの親族間での移植を模倣し、拒絶反応の発症を抑えるペアで本研究では子宮移植を行うこととした。また、安定した手術手技を見据えて、脳死ドナーからの子宮移植を想定することで、大血管を用いた血管吻合を行い、術式を確立させた。また、これまでの経験からカニクイザルにおいては子

宮の拒絶反応が高頻度にみられ、免疫抑制剤を強化したプロトコルを用いることとしたが、それに伴いPTLDを発症し、幸いにも加療により寛解したため、そのまま経過をみることにした。さらには、カニクイザルの子宮頸管は屈曲していることにより受精卵の胚移植が経腔的に行えない障壁が存在した。そのため、腹腔鏡下に受精卵を卵管内に移植を行うことで妊娠を試行することとした。このように霊長類であるカニクイザルを子宮移植モデルに用いることのメリットは生理学的、解剖学的に人に近い種であることであり、人への前臨床試験として適しているが、一方でデメリットとして、体格が新生児と同等であり手術に時間や技術を要すること、個体が安価ではないこと、術後管理が困難であり、周術期管理および免疫抑制剤血中濃度コントロールが十分に行えないこと、生殖補助医療技術が確立されていないことなどが挙げられる(7)。

子宮性不妊女性に対する子宮移植は海外では既に85例以上行われ、40例の児が誕生している。しかしながら、子宮移植はまだ臨床研究段階であり、本技術の安全性、有効性は道であり、引き続き動物実験における科学的検証は必須と考える。また、子宮移植には医学的、倫理的、社会的、法的課題も内包されており、臨床応用にはこれらの課題を十分に鑑み、慎重に検討されなければならない。2021年7月に日本医学会において子宮移植倫理に関する検討委員会が議論した結果、子宮移植を国内で容認すると報告書が公表された。今後は国内においても子宮移植の臨床応用に向けた動きが大いに期待される

であろう。

子宮移植は技術的には本実験結果も考慮すると、十分可能と考えられる技術であるが、ドナー・レシピエントの負担に加え、生まれてくる子の立場など、解決すべき課題がまだ残されているといえる。しかし、この新たな技術によって我が国においても子宮性不妊女性に大きな福音をもたらし、今後新たな生殖医療および臓器移植医療として臨床展開されていくことを期待する。

#### 参考文献

1. Kisu I, Banno K, Obara H, et al. Experimental techniques for the development of a uterus transplantation model in cynomolgus macaques. *J Obstet Gynaecol Res.* 2020;46:2251-2260.
2. Brannstrom M, Johannesson L, Bokstrom H, et al. Livebirth after uterus transplantation. *Lancet* 2015;385:607-10.
3. Diaz-Garcia C, Johannesson L, Shao R, et al. Pregnancy after allogeneic uterus transplantation in the rat: Perinatal outcome and growth trajectory. *Fertil Steril.* 2014;102:1545-1552.
4. Ramirez E, Nasseti DKR., Nasseti MB, et al. Pregnancy and Outcome of Uterine Allotransplantation and Assisted Reproduction in Sheep. *J. Minim. Invasive Gynecol.* 2011;18:238-245.
5. Mihara M, Kisu I, Hara H, et al. Uterine autotransplantation in cynomolgus macaques: the first case of pregnancy and delivery. *Hum Reprod.* 2012;27:2332-2340.
6. Fageeh W, Raffia H, Jabbad H, et al. Transplantation of the human uterus. *Int J Gynecol Obstet.* 2002;76:245-251.
7. Kisu I, Banno K, Mihara M, et al. Uterus transplantation in nonhuman primates. *Fertil Steril.* 2013;100:e3.

#### Abstract

Uterus transplantation (UTx) has become a potential option for women with uterine factor infertility to have a child. No study has reported an animal model of UTx using cynomolgus macaques. Herein, we report the successful delivery after allogeneic assuming the recovery of a uterus from a deceased donor in a cynomolgus macaque. In donor surgery, thoraco-laparotomy was performed, the blood vessels from the aorta and inferior vena cava to the pelvis were detached, and then a perfusion catheter was placed in the external iliac artery. After perfusion of all intra-abdominal organs, the uterus was removed with the surrounding blood vessels and transplanted to the recipient. Postoperatively, immunosuppressants were administered, and rejection was diagnosed by regular uterine biopsy. Periodic recovery of menstruation was observed 4 months after the operation. Sequentially, artificial insemination was performed 3 times and pregnancy was not achieved, so embryo transfer was performed. On the 446th day after the operation, transabdominal ultrasound tomography showed a fetal and heartbeat in the transplanted uterus, and pregnancy was confirmed, but a miscarriage occurred one month later. In third pregnancy, fetal development was good during the course of pregnancy. The baby was delivered by cesarean section at postoperative day 152. The infant weighs 358 g and has no external malformations, and has been growing well to date. We succeeded in giving birth after allogeneic UTx for the first time in the world in a non-human primate animal.