

**SL1**

ノーベル化学賞を受賞して

北海道大学

鈴木 章

**SL2**

ABO 血液型不適合腎移植への挑戦－本当に移植前の抗体除去療法は必要なのか？－

新潟大学医学部泌尿器科

高橋公太

私は 1963 ~ 1965 年まで 2 年間、米国 Purdue 大学の Herbert C. Brown 先生 (1979 年ノーベル化学賞受賞者) の研究室に留学し、同先生が発見された Hydroboration (ヒドロホウ素化) 反応の研究に従事した。この反応はその数年前に Brown 先生が発見された反応であり有機ホウ素化合物をつくる合成法である。当時 Brown 研には世界中から多くの研究者が参加して同反応の研究をしていたが、彼等の多くは Hydroboration は面白い反応ではあるが、それによって合成される有機ホウ素化合物は反応性が低く、有機合成の有用な中間体とはならないであろうと考えていた。しかし有機ホウ素化合物の安定性は短所であるばかりでなく、長所と考えることも出来る。例えば、多くの有機金属化合物は活性ではあるが、水に対する反応性が強く、そのため使用する溶媒中に水が存在すると、直ちに分解してしまうため水の完全な除去が必要であるが、有機ホウ素化合物は水に対して安定であり、反応しないので水の存在に留意する必要は全くない。この点は長所と考えることもできる。

1965 年帰国後、我々は有機ホウ素化合物を用いる有機合成に関する研究に従事し、有機ホウ素化合物が有用な合成中間体であることを明らかにした。これらの研究成果の一つが有機ホウ素化合物と有機ハロゲン化物を Pd 触媒と塩基の存在下で反応させるとクロス・カップリングである。この反応は医薬、農薬の製造に有用であるばかりでなく、その他多くの重要な工業生産物の製造にも利用できることが明らかになった。

これらの成果により、この研究が 2010 年のノーベル化学賞受賞の対象となったのである。

本講演ではノーベル賞受賞にいたる経緯や受賞講演会、受賞式、受賞祝賀会の様子について簡単に説明したい。

腎移植は、末期腎不全の根治的な腎代替療法であるが、わが国では欧米諸国に比べて献腎提供が極端に少ないため、腎移植を受けることのできる患者は限られている。われわれは、腎移植の適応を拡大する目的で 1989 年、わが国で初めて ABO 血液型不適合生体腎移植を成功させた。

Karl Landsteiner が 1901 年にヒトに血液型があることを発見して以来、この移植をするとただちに超急性拒絶反応が発生して移植腎機能が失われる所以、免疫学的に禁忌とされてきた。移植免疫学の前に立ちはだかるこの問題は、あまりにも高く大きな障壁であったため、世界では誰一人して面と向かってこの問題を解決しようとせず、あえて避けて通ってきた。

われわれは、この大きな課題に正面から真剣に取り組み、日常医療として定着させることを最終目標に掲げ、多数の症例を詳細に検討した。そして疫学的、集学的手法を用い、さらに臨床的イノベーションを繰り返し、探索的研究 (translational research) を実践し、最終的に免疫学的禁忌とされてきた超急性拒絶反応を克服し、その治療戦略を確立した。

その結果、ABO 血液型不適合腎移植の成績は飛躍的に向上し、現在では適合移植の成績と同等になっている。年間の症例数でも献腎移植数を超えて、生体腎移植の約 30% を占めるようになり、今日まで通算 2500 例以上の末期腎不全患者がこの移植の福音を受けている。

このようにわれわれは、既成の移植免疫学に一石を投じ、ABO 血液型不適合腎移植を学問的体系まで高めた。いまや不適合腎移植は、名実ともにわが国より世界に胸を張って発信できる数少ない臨床研究の一つになっている。

今回は、ABO 血液型不適合腎移植の現況と将来の展望について述べたい。

## SL3

### Plasma products programme in the Netherlands

Sanquin, Amsterdam, The Netherlands

Paul Strengers, M.D., F.F.P.M.

The first Netherlands' blood transfusion service (BTS) was founded in 1930 in Rotterdam, based on the pioneer work of Percy Oliver, the founder of the first Red Cross BTS in London (UK), who recruited only voluntary, non-remunerated blood donors (VNRBD). The success of the BTS in Rotterdam resulted in more BTSs, and in 1939 a Central Blood Transfusion Committee (CBTC) was installed for central coordination. The threat of a world war created a demand for 'conserved' blood and two conservation institutes were built of which the Amsterdam facility became later the Central Laboratory of the Netherlands' Red Cross BTS (CLB), where freeze dried plasma was produced for the treatment of war victims, and blood transfusion research and diagnostic services took place, as well. Legislation on blood was developed since 1965. Based on a CBTC's proposal, from 1973 on the 110 BTSs were transformed into 22 regional Red Cross blood banks that were responsible for donor recruitment and production and delivery of blood components; in CLB, internationally renowned blood transfusion and immunological research, diagnostic services and plasma fractionation developed further. Over the years, not only the demand increased for blood components but also for albumin solutions, clotting factor VIII and immune globulins. Major progress was made in blood transfusion science, i.e. the first blood separation machine (1987) and the first evidence-based Consensus Guideline on Blood Transfusion Therapy of the world (1982), but logistic, collaborative and quality issues and the development of European legislation on blood forced the Minister of Health for a merger between the blood banks and the CLB in 1998 with the aim to create a national blood transfusion organization, Sanquin Blood Supply, with nationally uniform blood components based on high quality and safety standards. The following years, quality requirements and cost containment resulted in further concentration of activities and Sanquin

consists currently of 5 divisions: Blood Bank, Plasma Products, Diagnostic Services, Research, and Reagents. The financially not-for-profit basis of Sanquin supports basic and applied research which in 2012 has resulted in 12 theses and 175 scientific publications in peer reviewed journals. By law, the blood bank is the only organization in the country which is responsible for the supply of blood components; the plasma products division however operates in a commercially competitive environment. For the manufacturing of plasma products for the Netherlands, the blood bank provides recovered and source plasma from VNRBD aiming for self sufficiency. In the coming future for the best possible supply of blood and plasma products, two seemingly contradictory developments play a role. The significant reduction of the use of blood components in hospitals over the last years (the number of transfusions of red cells decreased from 564,290 (2009) to 506,671 (2012)) and a reduction of the budget of the health care sector of 6% in general, forced Sanquin to start implementing a cost effectiveness programme resulting in a reduction of full-time positions. At the same time, a major growth of the Plasma Products Division due to contract manufacturing and export activities asks for scaling up of the facilities from 300,000 L in 2012 to 2,200,000 L in 2016, which reinforces Sanquin's already solid foundations and thus strengthens the Dutch blood supply. Sanquin expects that alternative products and transfusion techniques and new transfusion therapy policies will reduce further the demand for blood components. A increase of the demand for plasma derived medicinal products (i.a. immune globulins, albumin, clotting factors) worldwide however is expected, in particular in developing countries, and will increase the demand of qualified plasma for fractionation. This development on the supply of suitable recovered and source plasma for fractionation will become a major challenge for the future.

**SL4****血漿分画事業の現状と将来  
～日本と諸外国～**

一般社団法人日本血液製剤機構

上田英彦

**SL5****龍馬と北海道**

札幌大学

原子 修

一般社団法人日本血液製剤機構（JBPO）は平成24年6月、日本赤十字社によって設立され、平成24年10月、日本赤十字社の血漿分画事業部門と田辺三菱製薬（株）の子会社である（株）ベネシスを統合する形で事業を開始した。国が推進する血液製剤の国内自給を達成し、日本の血漿分画事業が将来に亘って国民の保健衛生の向上に広く寄与してゆくことを願う多くの人々の熱意と努力が、「特殊法人（認可法人）」の一部と「株式会社」を統合して「非営利型一般社団法人」へという前例のない統合形態を実現させたのである。

血漿分画製剤の分野では、様々な自己免疫疾患への使用を背景として世界的にIVIG製剤の需要が急激に拡大している。そのため、有償供血を原料として世界中で血漿分画事業を展開する大手事業者の売上規模も拡大し、積極的な設備投資が継続的に行われている。一部事業者によるM&Aも実施され、その生産規模は益々拡大する傾向である。

一方、我が国においては、近年、アルブミン製剤の適正使用は進んだものの、その国内自給率は低下している。また、諸外国と医療制度が異なることから、これまでにIVIG製剤の大幅な市場拡大はみられていない。遺伝子組換え凝固因子製剤の需要が急拡大している状況は我が国も先進諸外国と同様であり、それに呼応して国内献血由来凝固因子製剤の市場は縮小している。国内献血血液に基づき血漿分画事業を実施する事業者はJBPOを含め3社存在し、国内自給とは無縁の国内事業者間での販売競争が存在するという現状もある。

このように我が国の血漿分画事業を巡る状況は大変厳しいものであるが、JBPOでは今後とも善意の献血による血漿分画事業に積極的に向き合い、基本理念「善意と医療のかけ橋」になることを願うと同時に、将来は社会の変化とともに様々な方向に広がる可能性を求める考えている。

坂本龍馬は、終生、蝦夷地（北海道の古称、以下北海道とします）渡航を夢見て、果てました。「一滴の血も流さず世直ししたい」という理想に燃えていた龍馬は、日本の将来を“平和の業（わざ）”としての海外通商に托しておりました。彼の構想は、北海道を海外通商基地とし、箱館港を基点に世界にうって出る、という、誠に壮大なものでした。

生れ故郷の高知で米国帰りのジョン万次郎らを通して世界にめざめた龍馬は、江戸で勝海舟塾に入門して塾頭となり、神戸海軍操練所創設に参画し、長崎でスコットランド生れの英国人豪商グラバーと知り合って、世界通商国家への道を歩みだします。海舟の協力のもと幕船黒龍丸で北海道をめざしますが、京都で池田屋事件が起り、惜しくも挫折します。

神戸海軍操練所も廃止され、龍馬は江戸で外国船による北海道渡航を模索した、という話もありますが、本格的な計画は薩摩藩の家老小松帶刀とグラバーらの協力でカンパニー龜山社中生長崎に創設し、洋帆船ワイルウェフ号を購入し、北海道に渡ろうとした後です。しかし、無念にもその船はあらしで沈没し、又もや龍馬の夢は絶たれます。

海外通商国家の前提は国情の安定です。龍馬は薩長同盟・大政奉還を実現へと導き、一方で、大極丸を購入し、長崎で土佐海援隊を設立して隊長となり、北海道渡航実現を図りますが、船中八策の創案・新政府綱領八策等で新政権樹立に奔走中、暗殺の刃に倒れます。幕臣・士族と家族三百万人を北海道の海外通商基地建設に吸収して国情の安定を図り、世界海援隊を中心に平和な世界通商国家日本を創造しようとした龍馬の大志は、兎刃に切り捨てられたのです。