

自治医科大学先端医療技術開発 センターの先進的取り組み — ピッグを用いた医学研究・医 療技術トレーニング拠点として の歩みと将来構想 —

自治医科大学 先端医療技術開発センター
國田 智

はじめに

自治医科大学先端医療技術開発センター (Center for Development of Advanced Medical Technology: CDAMTec)は、国内外でも最高レベルの医療機器を完備し、長期実験に対応したピッグ専用施設である。充実したハード面と共に、ソフト面でもユーザーにとって利用しやすい運用システムを提供しており、本センターの大きな特色となっている。経験豊富な教職員による外科的処置、術後ケア、画像診断装置を駆使した撮影データ提供等の幅広い支援体制はその一例である。我々は、これまで20年間にわたって蓄積した研究上のノウハウを広く学内外の利用者に提供し、ピッグを利用した研究や医療技術トレーニングに付加価値をもたらしてきた。この実績が認められ、2017年に文部科学省から共同利用・共同研究拠点「大型動物を用いた橋渡し研究拠点」として認定された。最先端の施設と実績を併せ持ち、ピッグ利用研究の多様なニーズに対応可能な知識・技術・ノウハウの

一大集積地として、更なる発展を目指している。我々の次なる目標は、種々の病態モデルピッグの作出を担い、病態の解明や新規治療法の開発から実用化研究までを一貫して遂行可能なOne-Stop研究拠点の形成である。本稿では、本センターの20年の歩みと共に、我々の将来構想を紹介したい。

センター運営目的の変遷(1)：医学教育・医療技術トレーニング

自治医科大学は、「医の倫理に徹し、高度な臨床能力を有する医師を養成する」という理念の下、種々の先進的な取り組みを行ってきた。開学当時から始められていた、医学生や若い外科医を対象とする生きた動物を使った外科教育プログラムも、そのひとつである。生きている動物を使用する

外科教育プログラムは、現在も継続されており、今後もその重要性を増すものと思われる。それは、学生や若い外科医が、そもそも患者相手に練習することが出来ないという現実があるためである。ただし、生きている動物の犠牲に依存しない代替法の利用は常に検討する必要がある。このような観点より、本学では2001年から、栃木県重点分野研究開発促進事業の一環として、譲渡犬を用いた動物実験をすべて中止し、実習を含めてピッグの実験目的での使用に完全移行する方針を固めた(表1)。

実験用ピッグを医学教育や研究に取り入れる取り組みを有形化したものが、2009年に設立した先端医療技術開発センターである。開設当初は、外科系医療技術教育システムの向上に力を入れ、

表1 先端医療技術開発センターの歩み

2001年4月	ピッグ用実験室を整備し、ピッグを用いた外科手技トレーニング開始
2009年4月	先端医療技術開発センター設立 (総床面積543m ²)
2012年5月	第1期増築：収容頭数を10頭から27頭に (総床面積764m ²)
2013年10月	第2期増築：細胞調整室とda Vinciを整備 (総床面積900m ²)
2017年4月	文部科学省の共同利用・共同研究拠点認定
2019年6月	第3期増築：繁殖に対応し、収容頭数を27頭から54頭に (総床面積1090m ²)

外科系医師のみならず医学生・看護師などの多種の医療従事者が実習に参加し、その参加者数を急激に増やしていった。本センターの利用実績に占める実習の割合は、研究目的利用の増加に伴って近年徐々に減少しているが、実習回数の実数としては最近10年間に渡って年間60～70回で安定している。最近の実習の傾向としては、内科系を含む複数のグループが共同で行う診療科横断的なトレーニングが増えている。

センター運営目的の変遷(2)：橋渡し研究

基礎医学研究の成果を臨床応用するには、動物を用いた有効性・安全性試験は欠かせない。臨床研究への移行に先立って必要となるProof-of-Conceptの取得に、マウス・ラットやウサギ等の小型実験動物を用いる例が従来から一般的であった。しかし、近年、研究対象の有効性や安全性の検証に、生理機能がヒトに近い非ヒト霊長類や体格がヒトに近い大型動物を用いた実験を求められることが多くなってきている。このようなニーズを踏まえ、本センターは橋渡し研究拠点としての活動にも早くから注力してきた。

先端医療技術開発センターは、2008年に文部科学省「私立大学戦略的研究基盤形成支援事業」として採択された「大型動物(ミニブタ)を用いた先進的医療技術実現化」(研究代表:小林英司・自治医科大学教授、現客員教授)の事業において、国内初の実験用ピグ

専用施設として設立が実現した。本センターには、設立当初より臨床現場で患者用に使用されているCT、MRI、C-armといった画像診断装置を配備し、基礎研究と臨床を結ぶトランスレーショナルリサーチの実践を可能にした。また、有効性・安全性の長期的な生体評価を実施するための動物資源として、ミニピグの利用を積極的に推進した。さらに、学内の研究者・医師のみならず、他大学あるいは企業の研究者や専門家も利用可能な運営システムとした。

後継事業として2013年に採択された「マウスからヒトへ:大型動物を利用する橋渡し研究」(研究代表:花園豊・自治医科大学教授)では、ピグ利用研究の基盤づくり、新規デバイスの開発と検証、病態モデルでの新規治療法の評価に着手した。代表的な研究テーマとしては、免疫不全(SCID)ピグの作出と無菌化による長期飼育の成功、腸内細菌ヒト化ピグの作出、脳に届くAAVベクターの開発、大型動物の生体光分子イメージング、ピグモデルでの脳血流測定技術、生体反応性の低いステントの開発などがあげられる。このような再生医療、遺伝子治療、医療機器開発など最先端の研究の場としての利用が増え、最近では本センター利用の7割近くを医学研究関連が占めるようになっている。

センター運営目的の変遷(3)：共同利用・共同研究拠点化

本センターに集積した知識・技

術・ノウハウは、設立当初から学外の利用者にも広く開放してきた。この実績が評価され、2017年に文部科学省から共同利用・共同研究拠点「大型動物を用いた橋渡し研究拠点」として認定された。本拠点の愛称は「ポルコパーク」である。「ポルコ」はイタリア語でピグを意味し、本拠点がピグの実験利用に関する知識・技術・ノウハウの一大集積地でありたい、という願いが込められている。

ポルコパークの研究課題は全国の研究者から公募している。公募申請の資格は、国公立・独立行政法人試験研究機関、国公私立大学等の非営利組織に所属し、公益性の高い研究・教育を行う者とし、年1回、公募を受け付けている。申請された研究計画は、課題審査委員会で審査し、2018年度は東京大学、慶應義塾大学、早稲田大学、千葉大学、群馬大学等の計19グループが採択された。学外利用は毎年増えており、現在では利用グループの約半数近くを占めている。企業研究者は拠点課題への応募資格はないが、本センターの利用は企業にも広く開放しているので、利用を希望される方々は直接お問い合わせ頂きたい¹⁾。

最高レベルの研究・飼育環境を完備したピグ専用実験施設

実験用ピグに特化した国内初の教育・研究施設である本センターは、2009年の開設当初から、最高スペックの研究環境とアニマルウェルフェアに配慮した高度な飼育環境のプラットフォーム



図1 自治医科大学 実験医学センター (CDAMTec) 既存施設
A) 施設外観、B) トレーニング中の手術室、C) da Vinciでのwetトレーニング、D) X線透視下での投与実験、
E) 128列CTでの画像撮影、F) 3D CT画像

ムを有していた(図1)。手術室は、4台の手術台と吸入麻酔装置に加え、臨床現場を再現したインフラ設備を完備している。点滴やテレモニターシステムを利用した術後ケアが可能な集中治療室(ICU)、P2Aレベルの遺伝子組換え実験(ウイルスベクター接種実験)が可能な封じ込め設備、各種画像診断装置(CT・MRI・C-arm)を備え、多彩な研究テーマや医療技術トレーニングに対応できる国内希有の施設である。2012年と2013年の増築を経て、収容可能動物数は10頭から27頭に増え、手術支援ロボット用のトレーニング室と細胞調整室(CPC)も併設された。手術支援ロボット「da Vinci」は、ピッグ専用の本センター内に常置しており、dryトレーニングからピッグを使用したwetトレーニングまでを本センター内で完遂できる。また、CPCを利用してiPS細胞移植など最新

の幹細胞治療研究が展開されている。

大きさがヒトに近いピッグの特性を活かし、画像診断装置、吸入麻酔器、モニター等の機器は動物用ではなく臨床で使用されているものを導入した。臨床利用に直結する評価データを取得し、実臨床に即した医療技術トレーニングを提供するため、このような実験環境の整備は重要である。非侵襲性の画像診断装置による経時的な計測は、長期実験における動物使用数の削減と質の高いデータ取得の両立に貢献している。特に128列マルチスライスCTは医療現場でもハイスペックな仕様であり、高精細な血管撮影や心冠動脈を撮影でき、全身臓器を全方向から3D画像構築して評価することも可能である。

手術室は最大4頭の同時手術に対応し、最大50名規模の医療技術トレーニングを開催することが

できる。その室内環境は本学附属病院の手術環境を再現することを意識した設計で、HEPAフィルターを通して換気を行い、クラス10,000の空気清浄度を保っている。天井に備えられたカメラ録画装置は、術野画像を記録し術後確認することが可能であり、効果的なトレーニングの実施や実験記録として多くの利用者に活用されている。

最大27頭まで収容できる飼育室は、長期飼育でも快適に過ごせる配慮がなされている。飼育室の環境は動物にとっての快適さを第一に考えた設定であり、室温は1年中 $25 \pm 2^{\circ}\text{C}$ で維持され、中性能フィルター処理した給気を行っている。排気は各ケージ後方に設置された排気口から強制排気するオールフレッシュ方式を採用し、臭気が蓄積しないように工夫されている。音に敏感なピッグの特性に配慮して天井に防音

マットを設置し、音響に由来するストレスや過剰な興奮の発生を抑制している。飼育ケージは平床式で一部が床暖房になっており、動物が自ら快適な空間を選べる仕様である。飼育ケージの床面積は体重50kgまでのILAR指針推奨サイズに準拠しており、ミニピッグでの半年以上の長期実験や体重30～40kg程度の家畜ブタを使用する医療技術トレーニングに対応している。

救命手術においては、術後ケアとして長時間の輸液やドレーン留置、バイタルモニターなどの集中管理が必要になる場合がある。また、術後に頻繁な採血等のサンプリングが必要な実験も多い。このような術後ケアや覚醒下での実験処置の必要性に対応すべく、2部屋の集中治療室(ICU)を一般飼育室とは別に設置している。ICUの空調および明暗周期は部屋毎に調節することができ、医療ガス供給も完備している。さらに、ICU内にはクラス1,000の清浄度を保つクリーンブースや無菌アイソレータの設置が可能で、免疫不全あるいは免疫抑制状態の動物を隔離飼育するための環境としても利用できる。

本センターの支援体制

本センターのハイスペックな設備を十分に活用して研究成果に結びつけるには、センター教職員による研究支援が不可欠である。本センターは、2019年3月現在、33名のスタッフを擁しており、医師9名、獣医師4名、診療放

射線技師2名、実験動物1級技術者2名など多様な職種のスタッフが利用者の要望に応じた支援を行い、本センターの利便性を高めている。そのため、ピッグ実験の経験がない研究者であっても、本センターの外科医・獣医師・技師による手術手技や麻酔管理の支援を受けて実験を完遂可能である。術後ケアの場面でも、留置した中心静脈カテーテルの維持管理や薬剤投与、輸液などを綿密な事前打合せの上で実施している。また、画像診断装置の利用にあたっては、本学附属病院の診療放射線技師が撮影操作を行い、臨床と同等の画像データを提供している。これらの支援体制は本センターのセールスポイントのひとつになっている。

本センターのトレーニング・研究実績

本センターは、世界的にもユニークなピッグを用いるトレーニング・研究の一大拠点として成長を遂げてきた²⁾。医療技術トレーニングでは、アジア圏で初めてアメリカ外科学会からATOMコース(Advanced Trauma Operative Management)のサイトとして認定されるなど、ピッグを使った医療技術トレーニングの日本に於けるトップランナーとしての実績がある。当センターを会場に学内外の診療科や学会等が主催する多数のトレーニングが実施され、現在までにのべ7,000名を超える医療従事者が受講した。我々が企画するトレーニ

ングでは有効性の検証を行い、常に研修内容の改善を図っている³⁾。

医学研究に関する実績としては、過去5年間に利用者が発表した論文207報、学会発表253報、共同研究・受託研究契約数35件に上り、その成果の一部は既に上市されている。具体的には基礎医学研究として、無菌SCIDピッグの作出とその無菌的飼育の確立⁴⁾、ピッグiPS細胞の作製とそのピッグiPS細胞を用いたキメラピッグ胎仔の作出⁵⁾等、新しいモデルピッグや特殊飼育方法の開発等が挙げられる。更に、新規治療方法や検査方法の開発に繋がる橋渡し研究として、移植肝における肝細胞障害や虚血再灌流障害を予防する室温酸素化環流装置の開発⁶⁾、神経変性疾患に対する遺伝子治療の臨床応用に向けた血液脳関門を通過して脳の神経細胞に目的遺伝子を送達するAAVベクターの開発⁷⁾、脳皮質の血行を力学的に測定する機能的近赤外線皮質画像法による感覚のマッピング方法の開発⁸⁾等がある。この様に本センターは、基礎医学研究から橋渡し研究まで多様な研究ニーズに対応し、研究成果発信に貢献している。

今後の展望:疾患モデルピッグの作出・継代と長期試験が可能な繁殖施設へ

2018年、我々は第3期目の施設拡張工事を開始した。今回の拡張計画では、種々の病態モデルピッグの作出システム構築を主要命

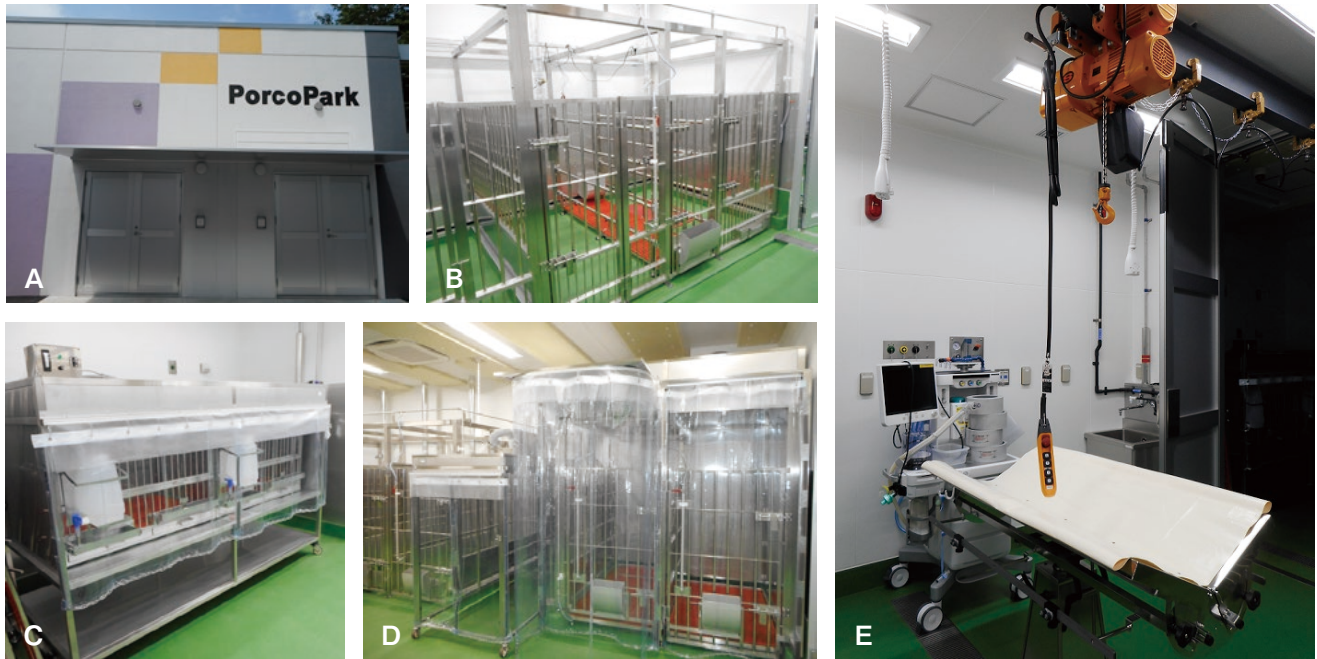


図2 拡張した繁殖用施設
A) 拡張施設外観、B) 分娩ケージ、C) クリーンブース型人工哺育ケージ、D) クリーンブース型大型ケージ、
E) 拡張施設の手術室（手術台とクレーン設備）

題に据え、病態解明や新規治療法開発のための橋渡し研究から実用化研究まで展開できるOne-Stop研究拠点を目指している。このような研究アプローチを推進する上で、ピッグの胚操作技術やゲノム編集技術が鍵になる。これらの新たな研究ニーズに応えた機能強化を図るべく、本センターは「揺り籠から墓場まで」の全ライフステージを対象にしたピッグ繁殖用施設を2019年6月に完成した。この拡張工事で本センターの総床面積は1090m²となった。

拡張施設は、(1)手術室、(2)分娩室、(3)長期飼育室、(4)検疫室で構成されている(図2)。拡張施設の手術室には、遺伝子改変やゲノム編集操作を行った初期胚を仮親の子宮内に移植する、あるいは帝王切開によって胎子を摘出するための手術台・吸入麻酔器一式を設置した。分娩室には、体重

200kgの妊娠ブタの飼育と自然分娩～新生子の哺育に対応した分娩ケージ、帝王切開で摘出した新生子を人工哺育するためのクリーンブース型哺育ケージを備えている。長期飼育室には、200kgまでの妊娠ブタや作出した疾患モデルピッグの長期飼育に対応した大型ケージを配備した。加えて、免疫不全ピッグや免疫抑制下での細胞・臓器移植ピッグの長期飼育に対応したクリーンブース型大型ケージを導入した。これらの整備により、長期観察が求められる疾患モデルピッグでの病態解析や遺伝子・細胞治療法の研究開発等への対応を強化すると共に、幅広い疾患モデルピッグの作出から世代を超えた維持・解析までを担うことが可能になった。実験用ピッグの収容数も、既存施設の27頭から54頭にまで倍増した。

既存施設と拡張施設を統合的に運用し、さらに学内の関連施設や附属病院と連動することで、基礎研究から社会実装までシームレスな研究開発(R&D)拠点を目指している。国際的にも極めてユニークな疾患モデルピッグの作出やピッグ利用研究の可能性を発信する拠点として、本センターの今後の展開に期待頂きたい。

参考文献等

- 1) <http://www.jichi.ac.jp/cdamt/>
- 2) Kobayashi E et al. *Exp Anim.* 67: 7-13 (2018)
- 3) Izawa Y et al. *World J Emerg Surg.* 11:45 (2016)
- 4) Hara H et al. *Exp Anim.* 67:139-146 (2018)
- 5) Fujishiro SH et al. *Stem Cells Dev.* 22: 473-478 (2013).
- 6) Okada N et al. *Transplant Proc.* 47: 419-426 (2015)
- 7) Iwata N et al. *Sci Rep.* 3: 1472 (2013)
- 8) Uga M et al. *Neuroimage.* 91: 138 145 (2014)

(日動協ホームページLABIO21カラーの資料の欄を参照)