

## エピジェネティックについて

全ての細胞の生命の設計図である遺伝子は、同じ遺伝子であるのにもかかわらず、その遺伝子が細胞によって発現されたりされなかったりする違いを「エピジェネティックな違い」といいます。分化とは、とどのつまりは、細胞の種類によって、メチル化される遺伝子の違いを生み出すエピジェネティックな違いを生み出すことであります。エピジェネティックという言葉の意味をもう少し詳しくしましょう。ご存知のように遺伝子は DNA 塩基配列によって決められます。この塩基配列の変化が生じていないにもかかわらず、遺伝子の発現が変わることです。言い換えると、必要な遺伝子の発現は転写調節因子により ON にし、不必要な遺伝子は OFF にしておくことがエピジェネティックな遺伝子の修飾といわれるものです。

エピジェネティックな遺伝子の修飾についてももう少し詳しく説明しましょう。この一生涯必要でない遺伝子を細胞の機能の違いに応じて OFF にする方法がメチル化なのです。実は数多くの転写調節因子が集まって遺伝子を発現させるスタート点にこれらのいくつかの転写調節因子がひつつくと、スイッチが ON となり、その部分の遺伝子が発現されるのです。従ってその部分をプロモーター領域、つまり遺伝子発現を促進させる領域というのでありますが、この領域にはシトシンという塩基があり、このシトシンにメチル基 (ch3 基) が付加されると、DNA を mRNA に転写することができなくなります。これをメチル基付加によるエピジェネティック修飾というのです。

もう一度エピジェネティクスについて簡単に復習しておきましょう。2003 年にヒトゲノム計画で人間の DNA を作っている 4 つの塩基であるアデニン、チミン、シトシン、グアニンの並びの全てが解明され、30 億対の塩基対でできていることが明らかにされました。私たち人間は 60 兆個の細胞から成り立っています。この 60 兆個の細胞の 1 個 1 個の全てが 30 億対の同じ塩基対の並びを持っているのです。にもかかわらず、目の中に心臓ができたり、腸の中に耳ができたりすることは絶対にありません。なぜでしょうか？答えは簡単です。精子と卵子が 1 個ずつ融合して 1 個の受精卵を作ります。受精時には受精卵はたった 1 個の細胞しかないのです。この 1 個の細胞が 10 ヶ月かかって 3 兆個の細胞にまで増えると同時に、正常な人間として生き続けるために必要な様々な機能を持った 210 種類の組織に分化し生まれてくるのです。どうしてたった 1 つの細胞からできている受精卵が赤ちゃんになるのか不思議に思いませんか？その答えがエピジェネティックな学問が取り扱う分野なのです。

つまり遺伝子は DNA からできています。この DNA はさきほど述べたように 4 つの塩基が 30 億対並んで遺伝子を作っているのです。遺伝子があるだけでは、単なる設計図に過ぎな

いだけでその設計図を正しく実行に移す必要があるのです。つまりこの遺伝子の設計図の中には、目を作る設計図、心臓を作る設計図、脳を作る設計図が、さらにあらゆる臓器になれる設計図が全て1つの細胞に内蔵されているのです。この設計図を一度に1つの細胞に実行させてしまうと、それが癌です。つまり奇形種という癌になってしまうのです。人間でも実際にはありえない話ですが、目が心臓の仕事をし、かつ胃の仕事をし、かつ耳の仕事もし、かつ脳の仕事もできるとすれば、むちゃくちゃ面白い天才人間となるでしょうが、私もそのような万能細胞を持った人間になりたいのですが絶対にありえない話でしょう。天才的癌人間といってもいいでしょうが、これは100%SFの話です。アッハッハ！従って生まれるまでに、目は目になれる設計図だけを実行に移し、心臓は心臓になれる設計図だけを実行に移していくのです。このようにして210種類の組織のひとつひとつが、その組織に相応しい遺伝子の設計図だけを実行に移されてはじめてまともな赤ちゃんが生まれてくるのです。これがエピジェネティックな働きの結果といえるのです。

実は、1個の受精卵が2個、4個、8個、16個、32個、64個…になった頃から、分化の遺伝子を決めるスイッチはONになったりOFFになったりしているのです。皆さんご存知のように、ES細胞というのは“Enbryonic Stem cell”といい、胚性幹細胞と訳されます。受精卵が128個になったときには、既にそれぞれの細胞が、何の組織の細胞になるかの分化が決められているのです。従って、128個、あるいは256個になった受精卵は、ES細胞になりえないのです。もちろんこのES細胞に山中4因子を入れれば、ES-iPS細胞のカップルができ、またまた面白い遺伝子遊びができるかもしれません。ワッハッハ！

それではなぜ1つ細胞の全ての設計図が同時に実行に移されないのでしょうか？この答えも簡単です。目の細胞は、目だけになるように目以外の他の遺伝子が実行に移されないように鍵がかけられてしまうのです。これを「遺伝子の発現をOFFにする」といいます。実際には不必要な遺伝子の発現を抑制するために、この遺伝子にメチル基をつけてしまえばいいのです。「メチル」というのは「メチルアルコール」とか「エチルアルコール」などといわれるときの、あの「メチル」です。高校の化学で学んだでしょう。分子式が $\text{CH}_3\text{OH}$ であり、最も簡単なアルコールであることも知っておられるでしょう。このメチルを他の不必要な遺伝子にひっつけてしまうと、つまりメチル化されてしまうと不思議や不思議、メチル化された遺伝子はメチル基がその遺伝子から一生はずれることはなく、一方、メチル基をつけられることがなかった目になる遺伝子だけは一生目になり続ける働きを持つのです。つまり、目という組織は目だけの遺伝子の設計図がメチル化をまぬがれて、一生目の仕事をし続けるのです。目だけの遺伝子の設計図が実行され目の組織ができることを「目の遺伝子の分化発現がONになっている」といいます。目について述べた話は、他の210種類の組織の全ての細胞についていえることです。例えば心臓は心臓にならせる遺伝子がメチル化をまぬがれて、他の全ての分化の遺伝子がメチル化されてOFFになってしまっている

ので、死ぬまで心臓は心臓であり続けることができるのです。このように DNA の4つの塩基の配列は変わらないのにもかかわらず、メチル基がつくと、DNA から作られているその遺伝子が OFF になったり ON になったりすることを、エピジェネティックな変化といいます。既にあちこちで書いたように、特定の遺伝子の設計図を ON にするためには、転写調節因子が必要です。この転写調節因子はひとつの細胞に 400 万種類あるといわれています。この転写因子はいわば遺伝子の発現のスイッチであります。この遺伝子発現のスイッチを ON にしたり OFF にしたりして、正常に生きるための必要なタンパク質を瞬間瞬間に作り続けているのです。つまり生きるということは、このスイッチを切ったりつけたりすることだといえます。つまりこのスイッチの ON/OFF は可逆的であります。

遺伝子にメチル基をつけたりメチル基を外したりすることも、遺伝子の発現を OFF にしたり ON にして、必要なタンパク質である酵素を作ることによって行われるのです。つまり分化の遺伝子はひとたびメチル化をされて遺伝子の発現を OFF にしてしまうと、死ぬまで OFF にしておかなければならないのです。1 個の受精卵が母親の子宮で胎児として育てて行く 10 ヶ月の間に、まともな人間の赤ちゃんとして生まれてくるために、分化の遺伝子が OFF になるべきものは OFF になって生まれてくるのです。このようにして目は目になり、心臓は心臓になり、腸管は腸管になって正常な赤ちゃんが生まれてくるのです。従って人間として正常な状態を続けるためには、この OFF は死ぬまで OFF にしておかなければ、人間が人間でなくなってしまうのです。目の細胞にある心臓になることのできる遺伝子のメチル基が外れて、いきなり目に心臓ができたらどうなりますか？とんでもないですね！つまりこの分化を引き起こすエピジェネティックな OFF は変えてはならないのです。つまり不可逆的にスイッチが OFF になっているのです。この OFF を無理矢理変えて作り出した細胞が iPS 細胞であり STAP 細胞なのであります。

一方、分化してしまった細胞のスイッチは、分化した細胞の機能を果たすために、物を食べたり、運動したり、勉強したり、その他生きるためのあらゆる営みに応じて、簡単に変えたり戻したりすることができるのです。ところが、分化に必要なスイッチだけは一度 OFF にしてしまうと絶対に死ぬまで変えてはならないのです。このエピジェネティックな変化、つまり OFF にしてしまったスイッチは正常な細胞を続けるためには、生まれたときに与えられ死ぬまで OFF にしておかねばならないのにもかかわらず、OFF を無理矢理に切ってしまったのが、iPS 細胞であり STAP 細胞であるのです。

他にも難しいことを言えば、メチル化の話のみならず、ヒストンの修飾状態を変えると話す必要なのですが、難しすぎるのでやめます。またどのようなメカニズムでメチル基をひっつけるかについてはさらに難しい話になります。正常な細胞 1 個の DNA には、1000 ヶ所もメチル化されている場所があることが分かっております。さらに増える可能性もあ

ります。遺伝子については分からないことが多すぎるのですが、どのようにして線維芽細胞が山中4因子によって iPS 細胞になったかも解明されていないにもかかわらず、iPS 細胞だけがもてはやされています。いずれ iPS 細胞も理研の小保方研究員が作った STAP 細胞に地位を奪われてしまうでしょう。もちろん iPS 細胞も STAP 細胞も同類の細胞ですがね。この10年で iPS 細胞のために1100億円という研究費が税金から費やされるのですが、全く無駄なお金となってしまいうでしょう、アッハッハ！残念です。STAP 細胞に対してもノーベル医学賞が与えられるべきかもしれませんね。

それでは iPS 細胞も STAP 細胞もどのようにしてできあがるのでしょうか？簡単に言えば、上で説明した細胞の分化に必要なメチル化やヒストンの修飾を訳も分からずに変えて、エピジェネティックな OFF を無理矢理切ってしまったために、細胞の分化がなくなってしまうからです。細胞の分化がなくなるというのは、目の細胞が分化した目の細胞でなくなることであり、心臓の細胞が分化した細胞でなくなってしまうことです。つまり何にでもなれる元の受精卵の細胞になれると思われているので万能細胞といわれるのです。確かに iPS 細胞も STAP 細胞も、見かけは人体を構成する210種類のどんな細胞にもなりそうありますが、おっとそうは間屋が卸しません。なぜならば、確かにいずれの細胞も受精卵と同じ遺伝子の設計図を持っていることは確かでしょう。ちょうど iPS 細胞や STAP 細胞を作る前に用いた体細胞が全て受精卵と同じ遺伝子の設計図を持っているのと同じです。

さあ、これからが問題です。皆さん、どうして体細胞に山中4因子を入れて iPS 細胞を作るときに99%が癌になるかご存知ですか？どうして体細胞を弱酸性の溶液に浸しておけば数日で STAP 細胞という万能細胞が9%できて、あとは奇形種という癌細胞になるのかご存知ですか？断っておきますが、STAP 細胞作成の時に、残りの90%以上が奇形種になることは報道されていません。しかし理屈からそうならざるをえないと予告しているだけです。生命は論理の世界ですから、予言できるのです。

まず癌細胞というのは一体何だと思えますか？人間はまず生まれた時から、全ての1個の細胞の中に癌原遺伝子と癌抑制遺伝子の両方を持ち、これらがそれぞれの細胞が分化し、その分化した細胞の増殖を制御しています。この正常細胞にみられる2つの癌原遺伝子と癌抑制遺伝子の両方が、遺伝子レベルにおいて不可逆的変化を生じた結果、異常な細胞に変わったものを癌細胞といいます。これらの癌細胞は正常な分化をやめて未分化な細胞となり、正常な細胞増殖機構の統制から逸脱した細胞であり、非合目的な脱分化した増殖細胞が癌細胞であります。この定義が癌細胞の最も完璧な定義であります。ここで注意しておきたいと思えます。人間は生まれた時から癌遺伝子をもっているわけではありません。正常な遺伝子が変異して癌細胞を引き起こす元の遺伝子を癌原遺伝子というのです。変異してしまったそのような遺伝子を癌遺伝子というだけなのです。つまり元来、正常な遺伝

子に変異して、その細胞が無限に増殖する癌細胞を生み出すのです。一方、癌抑制遺伝子というのは、癌細胞が増殖することを抑制する遺伝子であり、癌細胞を細胞自殺（アポトーシス）させる引き金を引いてくれるのです。この2つの遺伝子が異常になると、本当の癌になるのです。従って、iPS細胞やSTAP細胞も放置しておく、脱分化した細胞でありますから、時間が経てば本物の癌になるか、癌抑制遺伝子によってアポトーシスされるといつも言っているのです。

皆さん、iPS細胞やSTAP細胞がまさにこの癌細胞にぴったりだと思いませんか？さらに解説しましょう。iPS細胞やSTAP細胞の作成に際して90%以上の癌細胞は、まさに無理矢理に分化の遺伝子を変えさせてしまったために生じたのです。それでは残りの10%未満のiPS細胞やSTAP細胞はなぜ逆戻りをするのでしょうか？これらの細胞は作成時に完全な不可逆変化を起こせなかった細胞であります。言い換えると、脱分化が完全に行われなかった細胞です。もちろん逆戻りしたからといって、元の正常な細胞に完全に戻ったかどうかは疑わしいのですが。一見逆戻りできるiPS細胞やSTAP細胞は、元の正常な体細胞に戻ることができる様々な修復遺伝子が残っていたからです。この修復遺伝子が発現することによって、無理矢理に変えられたメチル化やヒストンの修飾を正常に戻ることができる細胞が逆戻りできる細胞であるのです。修復するためには時間が必要であり、遺伝子の変異や喪失が修復できるものは正常に戻ることができ、できないiPS細胞やSTAP細胞は、新たにアポトーシス（細胞自殺）や癌細胞になってしまうのです。

どうして細胞はこのように一度無理矢理に変えられた遺伝子の異常を戻そうとするのでしょうか？答えは色々あります。ひとつは、細胞が生き続けるために、正常なエピジェネティックな変化をひとたび起こすと、それを死ぬまで維持し続けます。これは言い換えると、死ぬまで正常なエピジェネティックな発現を記憶していることになります。ところが無理矢理にエピジェネティックに分化の遺伝子を変え、iPS細胞やSTAP細胞を作ってしまうと、その細胞の修復システムは異常な遺伝子の変異と認識し、生まれた時の正常なエピジェネティックな遺伝子の状態に戻そうとするのです。これが遺伝子の逆戻りであり、リバウンドといわれるものであります。つまりちょうど生まれ持った遺伝子の塩基配列が変えられてしまうと、それを元の遺伝子の塩基配列に戻そうとする働きがあるように、エピジェネティックな分化の遺伝子の発現が変えられると元に戻そうとするのと同じです。

ここで私は皆さんにも質問したいのですが、どうして遺伝子の塩基配列が変わると、それを修復しようとするのですか？という質問をしたいのです。その答えも同じです。それができなければ癌になって生命が危うくなるものですから、元に修復しようとするように運命付けられているという言い方しかできません。結局はこれも遺伝子の塩基配列も記憶されているから元の塩基配列に戻そうとするだけです、と言う以外に、言いようがないの

です。要するに言いたいことは一言、遺伝子を自由に操ろうとするのは神に挑戦することであるということです。138 億年前に宇宙ができ、46 億年前に地球ができ、38 億年前に DNA が作られ地球上に初めて生命が始まったのです。遺伝子が運ばれている DNA はさらに 38 億年かかって人類を生み出したのです。全て遺伝子が進化し、発現を続けることによって成し遂げられた変えようがない事実です。そのような遺伝子を変えようとするのは人間の傲慢という以外に言いようがないのです。この傲慢さを恥ずかしげもなく発揮して、先端医療や再生医療という大義名分の錦の御旗の元で iPS 細胞や STAP 細胞を作っているだけです。いくら遺伝子遊びをやったところで、必ず遺伝子は、おのずから生まれた時の遺伝子に戻ろうとし、エピジェネティックな遺伝子の発現をいかに変えても、生まれた時に分化した状態に戻るだけなのです。

何もこれは再生医療の話だけではありません。病気を治すのも全て 38 億年かかって進化した人間の遺伝子が全ての病気を治してくれます。治せないのは遺伝子病だけです。なぜ遺伝子病だけが治らないのでしょうか？答えは簡単です。遺伝子を人為的に変えることができないからです。ステロイドも 70 年前にステロイドを合成した医学者がノーベル賞をもらいましたが、ステロイドで治った病気はひとつもありません。ステロイドは病気を作り続けるだけですが、巨万の富を医薬業界にもたらしました。悲しい話です。そのために累々と病気が増え、病人が苦しんだだけです。残念です。

免疫の遺伝子は完璧です。なぜならば 38 億年という時間は、神としか言いようがありません。無限の時間という神が作った免疫の遺伝子は完璧であるからです。この完璧な医者が免疫の遺伝子であり、免疫の遺伝子が必要に応じて作るタンパク質が最高の薬なのです。医者がやって許されることは、この免疫の遺伝子をヘルプしてあげることだけです。ヘルプできる薬は、漢方薬と抗生物質と抗ヘルペス剤とワクチンだけです。漢方薬の元である薬草の遺伝子は、人間の遺伝子と仕組みは同じだからです。薬草の遺伝子が作った免疫の成分を植物の栄養素と一緒に盗み取っているのが漢方薬なのです。免疫の遺伝子が発現するからこそ私たちは生き続けられるのです。こんな簡単な真実を私だけが知っているのはありません。偉い医学者は全て知っているのです。資本主義医療が真実を語ることをさせなくしているだけです。残念です。