

iPS細胞を使った再生医療が普及へ向けて一步前進した。理化学研究所や京都大学のグループが他人のiPS細胞を使って目の難病を治療する臨床研究を始め、1例目の手術を無事に終えた。（この再生医療は、加齢性黄斑変性症の患者に対して行われました。他人の細胞をiPSに変えて、さらに網膜色素上皮細胞に変えて、これを懸濁液に入れて、その懸濁液を細胞もろとも患者の目に移植したのです。既に自分の細胞をiPSに変えて自家移植した例はあったのですが、他人のiPSを使った他家移植であるところが違ったのです。

自家移植と他家移植の違いはどこにあるのでしょうか？他家移植で出現する問題は何かというと、他人のiPSですから、必ず拒絶反応が起こります。自分のiPSだと全く拒絶反応が起こることはないのです。なぜでしょう？自家移植の場合は、自分の全ての細胞はMHCといわれる拒絶反応にかかわる遺伝子が全く同じであるので、人体にとって移植臓器は異物とみなされないからです。ちなみにMHCはHLAと呼ばれることも知っておいてください。ところが、他人の細胞（組織）を移植すると、このMHC(HLA)が全く同じである人はこの世にいませんから、移植すると多かれ少なかれ、早かれ遅かれ、必ず移植された側の免疫が排除しにかかります。もちろん患者が早く死んでしまえば拒絶反応もおこらないのですが。アッハッハ！

さらにもうひとつ大きな問題が隠れているのです。この隠れた難題はiPSがどのように作られるかが関わっているのです。まずiPSを作る細胞は現代では臍帯血に含まれている細胞を利用しています。臍帯血にはほとんどあらゆる細胞に分化できる幹細胞が含まれています。この臍帯血にある幹細胞にエピソーマルベクターを利用して、まず山中先生が見つけた5つの因子を導入します。この5つの因子はヒトの遺伝子であり、かつ転写因子であり、その名前はOct3/4、Sox2、Klf4、L-Myc、Lin28であります。この5因子を臍帯血の幹細胞に導入して臍帯血の幹細胞の遺伝子の発現をエピジェネティックに変え、幹細胞の遺伝子の状態を初期化し、iPSつまり、“induced pluripotent stem cells”を作成したのです。iPSはこの英語の略語であり、日本語では誘導性多能性幹細胞と訳します。ところがどのようにして5つの遺伝子である因子が臍帯血の幹細胞を、いわゆる万能細胞に変えることができたかのメカニズムについてはほとんどわからないのです。iPS細胞については[こちら](#)を読んでください。

ここでエピソーマルベクターについて説明しておきます。エピソーマルベクターはエピソーマルプラスミドと言い換えても構いません。このエピソーマルベクターは英語で“Episomal Vector”といい、細胞の核に入り込みますが、染色体には取り込まれずに遺伝子を発現させることができる遺伝子の運び屋です。EBウイルスの抗原である“oriP-

EBNA1”が組み込まれたエピソーマル-ベクターは、ウイルスを用いて遺伝子を導入する方法とは異なり、導入される遺伝子が細胞のゲノムに組み込まれることはありません。また通常のプラスミドとは異なり、細胞分裂に伴って導入遺伝子が複製される利点があります。この話はまさにEBウイルスが潜伏感染している時に実際に行っていることです。EBウイルスの潜伏感染については[こちら](#)を読んでください。このエピソーマル-ベクターを利用してiPSが作られているのです。つまりiPSを作る時にEBウイルスのタンパクを利用して私はいささか興奮しています。人類最後の敵である8種類のヘルペスウイルスの中で、最も悪質なEBウイルスが世界で最も注目しているiPS細胞の作成に利用されているとはビックリ仰天です。

臍帯血の細胞は、確かに様々な幹細胞を含んでいるのでありますが、さらに受精卵の細胞により近いiPSは、あらゆる細胞に分化するので、いわゆる人工万能細胞といわれるのです。しかしながら受精卵から臍帯血の幹細胞になるまでに、遺伝子DNAの多くが既にメチル化されているので、そのメチル化をまずはずさなければならないのです。つまり細胞の分化を停止させざるを得ないのです。DNAを巻き込んでいるヒストンというタンパクが細胞の分化によって様々な修飾をされているのですが、そのヒストンの修飾もなくしてしまうことにより初期化が行われるのです。細胞の分化を停止することは、このメチル化やヒストンの修飾の変化をもたらすことになり、これが癌を生み出すことになることもわかってきました。従って必ず受精卵が分化して正常な細胞ができるのでありますが、その分化を停止して、いわば異常な細胞を新たに作った細胞がiPSですから、必ず癌が遅かれ早かれ生じてしまうのです。つまり、メチル化することによって不必要な遺伝子の発現を抑制することで分化した結果、正常な細胞が生まれます。ところが転写因子である5因子を入れることによって、その遺伝子のメチル化をはずすことでその細胞の分化を消滅させ、受精卵に近づけたもの、つまり初期化した細胞がiPSですから、必ずその細胞の遺伝子は変異が起こっているのです。従って癌というのはそもそも遺伝子の変異によって起こるものですから、常にiPSから生まれた細胞には癌化がつきまとうのです。)

他人の細胞を使える意味は大きい。患者本人の血液などからその都度iPS細胞を作るのに比べてすぐに治療でき、手間もコストも減らせるからだ。ただ、同じ方法がそのまま様々な病気の治療に使えるわけではなく、課題は多い。(その通りです。iPSには課題が多すぎます。)

まず、安全性の確認をより徹底させなければならない。(この安全性というのは拒絶反応が起こらないことと癌化しないことです。)今回、治療した網膜は他人の細胞を移植しても拒絶反応が起きにくい性質が知られている。入れた細胞数も比較的少なく、その分安

全だ。（臍帯血で作られたiPSは患者に移植するときにはできる限りHLAホモ接合体である細胞を用いるからです。

HLAホモ接合体とはなんでしょうか？HLAの遺伝子の型は非常に多様で大きくA、B、C、DR、DQ、DPの6種類の亜型の遺伝子の組み合わせから成り立っています。この遺伝子がタンパクを作るので抗原となり、このような遺伝子を持っている細胞（組織）を移植すると、移植された人の免疫は移植された組織を異物と認識し、その組織を攻撃しはじめ、排除してしまうのです。これが拒絶反応の原理であります。従ってできる限り6種類のHLAの型が似ていると排除しにくくなるのです。このようにHLAが互いに似た型の遺伝子どうしをHLAホモ接合体というのです。簡単に言えば、HLAホモ接合体というのは、できる限りiPSのHLAの遺伝子型と患者のHLAの遺伝子型が近いものであるという意味です。

それではなぜHLAが全く同じ人が存在しないのでしょうか？それは6種類の亜型の遺伝子であるA、B、C、DR、DQ、DPは、実はさらに細分化された遺伝子から成り立っているのです。例えばAについて言えば、10種類の細かい亜型があるのです。従って、HLAを構成している全ての遺伝子が全く同じということは絶対にありえないのです。従って必ず遅かれ早かれ、多かれ少なかれ、拒絶反応の可能性が永遠に残るのです。HLA遺伝子を別の言い方で表せば、全ての人が自分が自分であるという標識であるといえます。）

一方、期待されている心臓病や脊髄損傷の治療では10倍以上の数が必要になる。体内なので拒絶反応による炎症やがんが発生しても見えにくく、難易度が増す。（心臓や脊髄は1種類の細胞から成り立っているわけではありません。様々な細胞が組み合わせさって臓器になるのです。従って臓器移植をするときにはiPSから様々な種類の新たな必要な細胞を作り、それを移植することになるので、それぞれの細胞に関して拒絶反応や癌が出る可能性が大きくなるのです。しかもiPSで作られた様々な細胞が完全に結びつき合って完全に正常な心臓という臓器になり得るかという問題もあります。私はいずれにしろ再生医療というのは必ず失敗すると予言できます。アッハッハ！）

iPS細胞の円滑な供給も欠かせない。臨床研究では、京大が特殊な免疫型の人の細胞から作り、何重にも品質を調べて備蓄したiPS細胞を使っている。こうした細胞を供給できる機関は国内ではほかにない。米欧のように専門企業が商業的に治療用細胞を作り、病院などに安定提供できるようにすることも課題だ。（特殊な免疫型の細胞というのは、iPSからできた細胞と、それを受け取る患者の細胞のHLAが非常によく似ているという意味です。つまり上で説明したように、HLAホモ接合体のことです。）

日本では、2014年施行の改正法で再生医療に使う細胞について新薬承認を得やすくなった。しかし、韓国や米国も追随して法制度を改めており、普及へ向けた日本の優位は早くも崩れつつある。

再生医療はiPS細胞以外を使う治療もある。病気ごとにどんな細胞が最適かを判断し、ものによっては海外勢と組んで製品化を加速する工夫もいるだろう。その際、大学や企業は重要な特許をしっかり押さえ、ライセンス契約をぬかりなく進めてほしい。

保険適用も必要だが広げすぎると財源がもたない。既存の治療と比べ、再生医療がどれだけ効果的かを見極めなければならない。国の普及策は、患者の利益と経済性の両面を考慮する必要がある。（自分の線維芽細胞が作ったiPSから網膜色素上皮細胞を作って移植された、第一例目の加齢性黄斑変性症の治療費は1億もかかり、準備には1年間かかったわけです。ところが臍帯血から得られたHLAホモ接合体の細胞を用いると、費用は数百万円で準備期間も数ヶ月で終わるといことです。

最後に言いたいのです。加齢性黄斑変性症はサイトメガロウイルスなどのヘルペスウイルスが原因であるということを私は論証しました。これについては[こちら](#)を読んでください。従って加齢に関わらず、黄斑変性症の治療は、サイトメガロウイルスの増殖を抑えるガンシクロビルを大量に点滴で投与するか、EBウイルスの増殖をアシクロビルの点滴を投与したら治ると考えています。現代の不明とされている病気の原因は、ヘルペス8種類と7500万種類の化学物質しかないと断言できます。）