

驚異の再生医療

～培養上清とは何か～

上田実（医学博士、専門分野は再生医療） 扶桑社新書

1949年生まれ名古屋大学医学部大学院卒、1990年よりスウェーデン・イエテボリ大学医学部、スイス・チューリッヒ大学に留学 1994年名古屋大学医学部教授、2003～8年東大医科学研究所客員教授兼任、2004年日本学術会議会長賞受賞、2011年よりノルウェー・ベルゾン大学客員教授、肝細胞に関する研究論文は600超、臨床応用では皮膚・骨の再生医療中心に300例以上

（はじめに）～再生医療こそ、病に苦しむ患者を救う～

再生医療の主役は幹細胞ではなかった、我乍らビックリしたアルツハイマー型認知症、脳梗塞、アトピー性皮膚炎、など再生医療の手法で大きく改善「100%の治癒でなくても70～80%改善すれば十分」という発想の転換も必要なのでは、又医療は私達の暮らしや人生の重要な一部を占めコストパフォーマンス、リスクとベネフィット等経済的価値や効率も無視できません人生百年時代とも云われ「持続性可能」というキーワードも注目され、そうした時代にふさわしい時代に耐えられる医療のあり方のヒントに挑戦し開発した再生医療という技術の切り口で提言、本書が病気で苦しむ多くの患者さんや、そのご家族に勇気と希望をもたらすなら望外の喜びです。

第一章 再生医療って、なんだ？

* 脳梗塞によって2年半前に右の手足に片麻痺を起こした76歳の女性に私が開発した「培養上清」を投与、車椅子の不便な生活を強いられていたが片麻痺を起こした手が動くようになり、4週間後には一人で歩けるようになり、ご主人は「凄い！これは奇跡だ！」と思わず叫んでいた、この症例以外にも植物人間状態の患者さんに自発呼吸や瞳孔反射が戻り、現在の医療では不可能と言われている様々な病気が改善

* 再生とは何か～トカゲのしっぽは切れてもなぜ生えてくる？～幹細胞は皮膚になる細胞を作りだし、肝臓が再生するのも肝臓に存在する幹細胞が肝細胞を作り出す。

* 世界で初めての再生医療は火傷への培養皮膚移植は見事に成功で現代再生医療の幕が開く～マサチューセッツ工科大学のハワード・グリーン博士～1983年遊びで全身に着いたペンキを洗い落とす為にガソリンを全身に使い、突然に引火・火傷は身体の97% 3人の子供の内一人は死亡6歳と5歳の子供が助かる見込みはゼロだったが脇の下に残っていた皮膚片2cm が採取され時間との戦いで培養皮膚の再生、7回の移植手術で入院20日後に二人の男の子の命は救われ歴史的な成功を収め世界的に大反響、今から10年前にその後の二人は成人、心配された皮膚癌も見られず米国形成外科学会で生き証人として招待され元気な姿を見せた。 P 1

- * 培養皮膚の研究から再生医療に繋がるヒントを得る～グリーン教授の論文通りにして培養皮膚が出来ない！～教授にアポなし面談で培養に不可欠な栄養細胞ゲット
- * 細胞から組織へ培養皮膚作成技術の特許化～グリーン博士の3T3-J2細胞の威力は絶大でその後、次々に表皮細胞の培養に成功、口腔粘膜細胞を培養して、表皮シートを作る独自の技術が確立され熱湯や皮膚潰瘍の患者さんに移植する一連の技術は特許化、日本初の再生医療バイオベンチャー企業の「ジャパン・ティッシュ・エンジニアリング(株)=J-TEC」の設立に繋がり商品化された希有な成功例と言える。
- * 幹細胞に備わった二つの機能、多分化能・自己複製能～生命を維持している細胞に寿命があり絶えず新しい細胞と入れ替わり赤血球120日、肝臓細胞200日、皮膚の表皮細胞は2～7日で入れ替わり、幹細胞は死んでいく細胞を補う為に新たな細胞を生み出す事が出来る特殊な細胞皮膚にも幹細胞があり皮膚が傷つくと欠損を埋めてしまう、今一つ重要な事は幹細胞の働きを助ける支援細胞が不可欠です(グリーン教授が開発した3T3-J2細胞)
- * 日本の先端技術をアフリカの子供達へ～立花隆氏との対談により私の学者人生はターニングポイントを1つ迎えた、雑誌中央公論に掲載され日本財団から突然電話があり「アフリカの風土病にブルーリー潰瘍があって、これを培養皮膚で治療するプロジェクトに協力してほしい」と言われ挑戦、先ずジュネーブのWHO(国際医療機関)に説明し承認と支援が不可欠、又実際にブルーリー潰瘍を見て培養皮膚が使えるのか判断する為にアフリカの「ガーナ」が選ばれた。
- * 国際的な医療支援に必要なものはお金ではない～「培養皮膚に使用可能」という結論で日本財団、名古屋大学の医療チーム、培養皮膚ベンチャー企業の協力で総勢約20名のチームを結成 WHO や外務省、日本航空も協力のお陰でガーナを目指した、2週間で治療した子供は9人幸い全員のブルーリー潰瘍を治すことが出来た。後日テレビで私が手術した少女がインタビューで「看護婦を目指している」と目を輝かしていたと聞き、私は目頭が熱くなった。
- * 移植手術の行き詰まりが再生医療の必要性を生んだ～臓器移植は理論上、死生観等の複雑な問題と免疫拒絶反応、ドナー不足等、実に複雑な問題を抱えている。
- * 人工臓器による再生医療には限界があった～心臓、肝臓、肺等大型臓器では生体と材料の相性、耐用性、動力源の確保や副作用等、様々な問題がある
- * バカンティ博士が提唱した組織再生の3要素～幹細胞+足場材料+生理活性物質。バカンティ博士はマウスの背中に人間の耳を作り世界中を驚かせた。
- * 第二期黄金期の後に、長い停滞期を迎えた再生医療～2000年初頭国は再生医療の研究に大型の研究費を助成、実際に患者さんの治療に応用できたのは、皮膚と軟骨の再生だけだった。

第二章 幹細胞って何だ？～シャーレの中で繰り広げられる生体の不思議、僅か直系10cm 足らずのガラスの皿の中で細胞が臓器へと変化を遂げていく P 2

- * 人間は本来120歳まで生きられる！？～細胞の寿命がどの様に決められているのか解明されています、寿命を決めているのが幹細胞の寿命で細胞分裂は120歳で最期を迎えます2009年にノーベル医学・生理学賞を受賞する理由となった**テロメア**こそがそれぞれの細胞の寿命を決めていた、テロメアは DNA の遺伝情報が壊れてしまわないように DNA の末端の損傷を防ぐ為の鞆の役割を果たしている。
- * 命のろうそくと言われるテロメアが細胞の寿命を決めている～テロメアは細胞分裂によって DNA が複製されるたびに少しずつ短くなってゆきます、ある程度以上には分裂できなくなる、しかしこのシステムにも例外があり幹細胞は短くなったテロメアを延ばすことで細胞分裂を繰り返しています。
- * たった一つの受精卵から分化して自分の役割を果たす～たった一つの受精卵の細胞が分裂を繰り返しながら体の細胞の全てを作り出します、全身の37兆個の細胞がそれぞれの寿命に応じ古い細胞から新しい細胞へ入れ替わり寿命が来る前に何らかの理由で傷ついたり、病気やケガで死んでしまう細胞の補充をするのも幹細胞の役割。
- * 幹細胞はいろんな細胞に分化できる未分化細胞～幹細胞には二つの能力があり、1つは自分と同じ能力を持った幹細胞に分裂できる自己複製機能と、二つ目は体を作っている様々な細胞を作り出す分化機能です、何故ほとんどの人間が120歳まで生きられないかは病気により破壊される細胞が増えると幹細胞による細胞の供給や細胞自身の分裂が追い付かない為です。
- * 幹細胞には組織幹細胞と多能性幹細胞の二つのタイプがある～再生医療として最も進んでいる分野は骨髄移植です(白血病などの血液の癌に対して造血幹細胞を骨髄に移植)骨髄や死亡の中には間葉系幹細胞と言われる幹細胞があり新生児の時の量を1とすると18歳では約10分の一、50歳では約40分の一、80歳では約200分の一に減少し再生能力は失われていく。
- * 人工的に創り出した多様性幹細胞が ES 細胞(胚性幹細胞)や IPS 細胞～受精卵が数日の分裂後に100個程度の細胞の塊を指す IPS 細胞は普通の細胞からある種の操作によって人工的に創られた多能性幹細胞で培養皿の中では、ほぼ無限に増殖する、但し目的の細胞に思い通りに分化させる難しさや癌化など、解決すべき問題もある。
- * 「再生医療とは幹細胞の補充療法」という方向性で競って研究が始まる～幹細胞が骨再生の主役ではなかった
- * 培養細胞を使った再生医療に付きまとう、3つの問題点
 - ①癌化 ②血栓形成 ③有効性～「幹細胞の沢山含まれている臍帯血を点滴すれば若返る」は科学的に根拠のない治療でも実際に行われている。
- * 幹細胞を使う時には届け出をする必要がある法律ができる「再生医療など安全性確保法」

第三章 IPS 細胞って、なんだ？

～再生医療の分野に大きなインパクトを与えた IPS 細胞～京都大学の山中伸弥教授らが2006年マウスの皮膚細胞から IPS 細胞を作る実験に成功、1年後には人間の細胞から IPS 細胞を作る実験に成功、2012年にノーベル医学・生理学賞を受賞。

- * 万能細胞で人間丸ごと再生できる？～あらゆる細胞を創れるか？臓器や個体を丸ごと作れる能力はない、臓器や個体は発生過程で非常に沢山の細胞との相反作用を経て気の遠くなるようなステップを踏んで漸く一つの完成品の臓器や個体が完成する神の領域そのものです。
- * ヒト ES 細胞は倫理的な問題が課題となっている為に世界的に強い規制がかけられている、今一つはヒト ES 細胞から作られた組織や臓器は移植を受け入れる人にとっては自分とは異なる遺伝情報を持った異物という事になって移植後の拒絶反応の問題が付きまといます。
- * IPS 細胞は皮膚や血液などの成熟細胞から作り出せる。今一つは人工的に多能性幹細胞を作り出すことが出来る但し安全性という点でクリアできているか課題である
- * 成熟細胞から IPS 細胞を作り出すカギは「ヤマナカファクター」にあり～山中教授などはヒトの遺伝子の中から4種類の遺伝子が成熟細胞の初期化に関わっている事を突き止め「ヤマナカファクター」と名付けられた。
- * 重症の心不全の患者さんに心筋細胞のシートを張り付けて心臓を回復させる試み～厚生労働省は計画の実施を承認(日本の心不全患者は百万人超)
- * 再生不良性貧血(難病疾患)の患者さんに IPS 細胞から作り出した血小板を輸血する試み。
- * パーキンソン病の患者さんに IPS 細胞で作った神経細胞を移植する治験～京都大学の高橋淳教授らが開始と発表。
- * IPS 細胞に付きまとう癌化の可能性をどのようにクリアするかが問われている。
- * IPS 細胞による再生医療にあった倫理上の問題～人工多能性幹細胞を使って人の生殖細胞を作る事が、果たして許されるのか倫理上の問題、と今一つ忘れてはならないのは「臨床試験」と「臨床応用」との言葉の違いです。試験は限られた症例に対し実験的な医療に厚生省はゴーサインを出した。応用は私達が望み、医師が必要と認め費用や病院の体制が整えば治療を受けられるという意味＝この場合は治療によるリスクより効果が遥かに勝っている事が絶対条件。
これから IPS 細胞の臨床試験が始まります。
- * STAP 細胞事件は起こるべくして起こった？～実績のある研究者が認め権威のある雑誌(Nature)に掲載されたことで専門家迄思考停止に陥ってしまった、今回の騒動で一番損をしたのは小保方さん自身だったのではないかと思います。はいられません。
- * マスコミが正しいと言ったことが正義になってしまう怖さ
- * 今研究者に問われているのは強固な実験データとある種の品格

学者の世界は嫉妬の世界、と書いていくくらいです。

第四章 培養上清って、なんだ？～漸く見えてきたアルツハイマー型認知症の治癒薬

培養上清の投与で学習記憶障害が劇的に改善(培養上清は幹細胞を培養した時にできる培養液の上澄み)臨床試験の対象は軽度から中程度の学習記憶障害などのアルツハイマー型認知症の症状のある65歳から83歳迄の5名の女性患者で、全員が自立した日常生活を送れないレベルだった、8週間後には全員が認知症を疑われるレベル20点以下から全員が20点以上に回復した。

- * 高齢化がピークを迎えた後も増え続ける認知症の恐怖～厚生労働省による2012年の認知症高齢者数は約462万人、65歳以上は約7人に一人の割合で2025年には約730万人に増え、約5人に一人の割合になる見込み。
- * 認知症の約四分之三を占めるアルツハイマー型認知症の治療を行う～脳の神経細胞の変性や委縮は50歳代から始まっている。グレイゾーンは20年前から始まり、最も多く発症する年代は70～75歳、これからは軽度認知症に対して予防的に培養上清を使用する事を計画しています。
- * 数々の映画で取り上げられたアルツハイマー病の悲劇～2014年最高の評価を受けた映画「アリスのまゝで」若年性アルツハイマー病を正面から取り上げた、主演女優のジュリアン・ムーアはこの年のアカデミー主演女優賞を受賞、認知症の恐怖は正に人格変貌にあると考えます、我々にとって「**悪魔の病気**」と言えます。
- * “**妖精の粉**”で、切断された指が爪まで元通りに再生された～2010年3月28日NHKスペシャル「人体“製造”再生医療の衝撃」には、さすがに私もビックリしました
- * 培養上清を使った動物実験で目を見張る様な結果を得る～糖尿病や関節リュウマチのモデルマウスでも培養上清による再生で両方共に劇的な効果を示した。
- * はじめは培養上清に見向きもしなかった研究者の目の色が変わってきた～動物実験で治療に成功した疾患は脳梗塞、脊髄損傷、低酸素脳症、アルツハイマー型認知症、関節リュウマチ、接触性皮膚炎、骨欠損、皮膚潰瘍、心筋梗塞、肺線維腫症、腎不全、肝硬変等。
- * 培養上清が持つ再生に関わる4つの機能～
 - ①炎症を抑える～破壊された組織や臓器では強い炎症が起きている
 - ②炎症で傷ついた細胞を保護する機能で破壊された組織や臓器に緊急対応できる
 - ③体の中に存在している幹細胞を誘導する機能
 - ④新たな血管を作る機能～再生された組織や臓器が機能する為に不可欠な酸素や栄養素が供給されます。
- * 培養液の一番の特徴は幹細胞を活性化させる事～培養上清は失われた組織や臓器を修復する再生機能で強力に手助けしている～動物実験を通して癌化の危険や副作用がなく、効果は幹細胞移植と同等であると分かった。
- * 培養上清による再生医療には医療者にも患者さんにもメリットは沢山ある

- ①癌化の危険性はゼロ～延べ 600 匹以上の動物で癌化はゼロ
- ②使い勝手の良さ～凍結保存で約半年有効性を保つ、粉末化・大量生産も出来る
- ③患者さんの利便性～点鼻液や塗布薬として使える
- ④急性期に使用できる～熱湯治療等で迅速に対応できる
- ⑤費用対効果が高い～治療費は幹細胞移植の約 100 分の一で済む

* 脳梗塞や生活習慣病の代表である糖尿病の有力な治療法の可能性はある～

“脳梗塞”は毎年50万人発症、患者総数は約150 万人で死亡原因の上位を占めその総医療費は全体の約 1 割を占めている、後遺症が残ると約 1 割が寝たきり、乳歯歯髄幹細胞培養上清を投与したグループは運動能力をほぼ回復、血管が新生（梗塞部の体積は発症 116 日目には対象グループの約 30%にまで縮小）“糖尿病”日本では約 2 千万人の患者と予備軍・アルツハイマー病のリスク要因。動物実験で乳歯歯髄幹細胞培養上清が膵臓の β 細胞を直接保護し機能を高める効果がある。

* 致死率の高い劇症肝炎に対する顕著な治療効果～救命率 20～40%止まりの為、肝移植が唯一の治療法と言われているが、培養上清と乳歯歯髄幹細胞培養での単独投与はいずれも肝機能の著名な改善と生存率の向上が見られた。

* 日本人の三大死因の 1 つ心筋梗塞治療にも有望である(年間 15 万人発症、内 30%死亡)～乳歯歯髄幹細胞培養上清を与えたところ著名な改善と生存率の向上・更に幹細胞増殖因子以外にも様々な組織再生に有効な物質を含んでいて、急性心筋梗塞の有望な治療法にもなり得る。

* 培養上清の生理活性物質が関節リュウマチの症状を改善する～乳歯歯髄幹細胞培養上清は破骨細胞の増殖を押さえ様々な効果を持つ。

* 治療法が確立していない難病にも培養上清の効果～①脊髄損傷 ②低酸素脳症 ③腎不全 ④急性呼吸不全 ⑤皮膚疾患＝口唇口蓋裂(先天奇形) 様々な難病に対して培養上清による再生医療が有効である事が実証されました。

第五章 再生医療これからの可能性～今の日本は再生医療＝IPS 細胞に偏り過ぎだ

* 幹細胞移植と IPS 細胞、培養上清を有効性と安全性から比較

1. 有効性～幹細胞移植が一番長い歴史があり臨床現場で有効性が示されている。培養上清は臨床例が少ないものの有効性は幹細胞移植と同等、又はそれ以上。IPS 細胞は今のところ未知数
2. 安全性～幹細胞移植には癌化や血栓形成リスクが伴う。培養上清には現在の所深刻な副作用は起こらず。IPS 細胞にはいくつかの要因から癌化や免疫反応リスクがある、臨床例も少ない。

* 実用医療としての条件を備えているのは培養上清である

1. 使い勝手～大量生産でき、長期冷凍保存・粉末化も可能など多彩な使い方可能
2. 患者さんの体の負担が少ない 3. コストが安い 4. 効果は幹細胞と同等 5. 多彩な投与経路(経静脈、経鼻、経肺、経皮) 5. 急性期に製剤化できる

- * 癌化の治りにくい病気に培養上清が有効である事が分かってきた～癌の予防や再発防止にも有効である事を動物実験や臨床試験で証明してきた。
- * NK 細胞を培養した癌免疫療法の問題点～殆ど効果なく保険適用外で高負すぎる
- * **NK 細胞の培養上清によるがん予防に大きな可能性がある**、しかも大量に作り保管できるので格段に少ない治療費で済む、培養上清であれば他人の NK 細胞由来の培養上清でもアレルギー反応が起きない。
- * 癌治療法の再発予防にも培養上清は利用できる。
- * 関節リュウマチの人が飛び跳ねられるまで回復～整形外科の病院の協力で 3 名の患者さん、うち 2 名改善
- * 花粉症の症状が培養上清によりなくなった～2008 年の調査では花粉症の有病率約 27% (その 10 年前は約 16%) ボランティア 10 名の臨床研究では全員に効果あり、培養上清は点鼻投与だけで治療開始後 3～7 日後に効果が表れた。
- * アトピー性皮膚炎等の皮膚疾患にも培養上清が効果
- * **期待される培養上清の化粧品への応用**～深刻な病気以上に期待が大きい美容への応用、患者さんの皺に培養上清を塗布して使用、1 ヶ月後には効果が表れ 1 年経っても効果は持続、多くの女性も参加、培養上清の希釈液を 1 日 1 回風呂上りに化粧水のように使うだけでほぼ全員がこれまでにない効果を感じていた。又手術による傷痕等に培養上清を塗る事で傷痕が目立たなくなった～**胃癌で切除した 55 歳の男性は 9 ヶ月後には癍痕の評価スケール傷 14 点が 0 点に改善。**
- * 男女ともに過食による性ホルモン低下で起こる更年期障害～培養上清を使う事で性ホルモンの分泌量が増加し更年期障害の症状が改善した。
- * **培養上清混合育毛剤の開発に成功!**～男性型脱毛症の人に乳頭培養上清と乳歯幹細胞の培養上清の混合液を 90 日間塗布したところ、それを単独で使った人より約 3 倍の長さの毛髪が再生していた。
- * 幹細胞使用の規制から注目が集まる培養上清～それゆえに偽物や乱脈な臨床応用の可能性も～幹細胞による治療は再生医療等安全性確保法によって厳しく規制、一方**培養上清による再生医療は、この法律の対象外**(2014 年 11 月 25 日に施行) この法律ができる迄は医師の裁量で非科学的な幹細胞の移植が頻繁に行われ、特にアンチエイジングや美容などの目的で治療を受ける患者が多かった。2013 年に京都で起きた韓国人患者の死亡事故がキッカケにこの法律ができた、死亡した患者は 75 歳 本国で禁止されている幹細胞の投与を受けた後に心停止、この事件に深く関与したのが「RNL バイオ」というベンチャー企業でこの企業が幹細胞を準備したと報道された。
- * 再生医療の今後を担う培養上清の健全な普及の為に～まず厚労省の定める臨床試験の基準に合致した大規模な臨床試験を行い有効性と安全性を明らかにして、対象疾患を絞り込む、その為に試験費用をサポートする企業や国の支援 P 7

実際に臨床を行う協力病院が必要、サポートが得られたら、その結果を受けて承認薬として申請。

- * 2003 年特許法の改正～細胞の培養法や遺伝子の調整には特許が認められ発明者と企業の権利が保護された。
- * 特許を平気で踏みにじる“コピー培養上清”の氾濫～私と研究グループが開発した培養上清に関する技術は特許化されています。
- * 国際連携による臨床研究で培養上清の製薬化の活路を見出す
～ノルウェーのベンゲル大学との国際強毒研究による多発性硬化症に対する培養上清の研究が 2019 年からスタート、3 つの目標＝①実証 ②特許化 ③製薬化
- * 培養上清による再生医療が実用医療として花開く日は近い～中国でのプロジェクトは上海の医療機関で更年期障害・美容治療の共同研究が始まります。

(**あとがき**)

現状の日本では研究者も製薬会社も国も幹細胞移植至上主義で、その先頭が IPS 細胞を使った再生医療です IPS 細胞には依然として遺伝子の異常などの課題があり安全性の担保がクリアされていません。

私が辿り着いた培養上清は脇役であり本当の主役は培養上清に含まれている多種多様な生理活性物質によって幹部に集められる患者ご自身の幹細胞でした。

再生医療の本質は私達が持つ自然治癒力を引き出す優秀な道先案内人を見つける事だった、私は改めて生命の不思議さ、偉大さに畏敬の念を抱かずにはいられませんでした。