補体について

長年、「補体の全てについて書きます」と皆さんに期待を持たせ続けていたのですが、今、その約束を果たすことができる時となりました。実は補体の全てについて書くことはやめます。というのは、書いたところで素人が簡単に理解することできないからです。興味のある人は免疫学の本格的な医学書、例えば世界的に著名な免疫学者である Roitt や Abbas や Janeway の書いた医学原書の「補体（Complement)」のチャプターを読んでください。恐らく数ページ読むだけで嫌になるでしょう。そのような優れた書物の全てを私は解説するつもりはありません。

ところが補体のような素人には難しいテーマの説明でも、私のホームページを読めば、皆さんも興味をお持ちであれば、ある程度理解することができるのです。なぜだと思いますか？私は常に臨床と免疫学とを結びつけて書き続けているからです。いつも言っているように、私の最高の教科書は患者さんであります。常に考えていることは、患者さんの病気を治すためにはどうすればよいかということだけです。逆に言い換えると、世界中の医者が大好きな病気と直接関わりのない病名には全く私は興味はないのです。病気を起こして人体を守ろうとするのは、自分自身の免疫だけしかないわけですから、常に臨床経験を基礎に免疫学を追求し続け、できる限り患者さんに分かりやすく説明しようとしているのをご理解していただけるでしょう。免疫学の理論を臨床に応用し、難病患者さん自身の免疫で治させているのが松本理論であります。しかも長年補体があらゆる病気に関わっているにもかかわらず、全世界の医者が全く無視してきたのが補体であるということもわかっていたので、私も完全に補体を理解するまでは書くつもりがなかったので、補体について書くことは最後の最後までとっておいたのです。

生命は液性獲得免疫（適応免疫)、つまり抗体という特異的液性免疫を 5 億年前から徐々に進化させるまでは、生命誕生以来、33 億年余りの間、液性自然免疫、つまり補体という非特異的液性先天免疫で人類は生命を守ってきたのです。もちろん細胞性免疫は獲得免疫と先天免疫の両方においても、人類の生命を守り続けるためには欠くべからざるものであったことは言うまでもありません。

当院に来られる難病患者さんは、日本全国のあらゆる一流の大学病院などで難病と診断され、「一生治らない」と宣告されてきた人ばかりです。私はそのような難病に出会えば必ずできる限りの専門医学書を紐解き、その難病に関する情報を集めて勉強し続け

てきました。ところが医学専門書には、ほとんどの難病は原因不明と書いてあります。何回も述べていますが、原因の分からない病気は実は何もないのです。世界中の医者が病気の原因を知ろうとする努力が足りないだけなのです。それではなぜ原因が分からない病気はないのでしょうか？

病気は異物が体内に侵入し、それを免疫が認識し、その異物と戦い始めることによってのみ起こります。異物と免疫が戦いを始めると、いわゆる自覚症状的にも血液データ的にも炎症症状が様々な検査所見が見いだされます。近頃は CT や PET などの様々な画像診断技術が発達し、難病の診断に役立っているように見えますが、実は私にはまるで必要ないのです。このような症状や所見は、免疫の遺伝子が作り出すものですから、病気を治すためには免疫の働きのプロセスを見るだけで十分なのです。しかも画像診断はその原因もプロセスを何も教えてくれないからです。

どう考えても現代の病気の原因となる異物は２つしかないのです。何千万種類もの化学物質と、８種類のヘルペスウイルスの仲間しかないのです。化学物質によって起こされる病気はアレルギーと膠原病であり、これらが全て難病にされているのです。実はこれらの難病の治し方は、これらの化学物質と免疫寛容を起こして共存するしかありません。一方のヘルペスウイルスも難病の原因であるにもかかわらず、世界中の医学者の誰も認めようとしていないのです。ところがこのヘルペスウイルスこそが最も手強い敵であるのです。なぜならばヘルペスウイルスは絶対に殺しきることができないからです。８つのヘルペスウイルスのうち、単純Ⅰヘルペスと単純Ⅱヘルペスと水痘帯状ヘルペスの３つに対しては、自分の免疫で殺しながら、同時に増殖しないように抗ヘルペス剤を用いて、最後は神経節に封じ込めることしかないのです。４つめのエプシュタイン・バール・ウイルス（EBV）と５つめのサイトメガロウイルス（CMV）が最も難儀な敵となります。この EBV と CMV こそが先進文明国家の全ての医学者たちがこぞって解決すべき最後に残された唯一の敵でありますが、残念ながら難病といわれる病気の背後に EBV と CMV が潜んでいることに誰も気がついていないのです。６つめと７つめは、突発性発疹といわれるヘルペスであり、最後の８つめのウイルスはカポジー肉腫を起こす怖〜いヘルペスウイルスであります。５〜８番目のウイルスに対しては、補体のホームページを書き終われば必ず詳しく書くつもりです。

ここで皆さんは、癌が一番怖い病気なのに、なぜ病気に入れないのですか？と思われるでしょう。そうです。実を言えば癌は病気ではないのです。なぜならば癌の原因は体外

から体内に入ってきた異物ではないからです。何回も述べているように、癌は遺伝子異常症のひとつですから、遺伝子についてコメントするのはあまりにも深遠すぎて、今ここでコメントするつもりはありません。いずれ癌と免疫というテーマで書くつもりです。

人類は古来から感染症で悩んできました。人類を散々殺してきた感染症はワクチンと抗生物質で集結しました。先ほど述べたように、最後に残された化学物質とヘルペスだけでありますが、世界中の医学者たちはこのふたつを文明最後の病気として認めようとしないものですから、人体が化学物質とヘルペスと戦っているのにもかかわらず、原因不明の病気が増えるばかりであります。

有名なエピソードがありました。今でこそ AIDS の原因となっている HIV ウイルスに対する優れた抗 HIV 剤ができたので、AIDS は過去の病気になりつつあります。ところが抗 HIV 剤がなく、AIDS で死ぬ人が増えるばかりであった時代に、補体が HIV を殺すというニュースを読んだことがあります。なぜ補体という先天免疫で HIV を殺すことができたのでしょうか？この論文は、これに対する答えも示すことができます。先ほど述べた難敵である EB ウイルスが、どうして B リンパ球に潜んで伝染性単核症や悪性リンパ腫などを起こすのかという答えも出しておきます。とりわけ SLE という膠原病で最も難病とされている病気の診断に、炎症所見が全くないのに、意味のない蝶形紅斑や、補体の C3、C4 や補体価といわれる CH50 が低値であるだけの理由で SLE と診断されているのは間違いであるということも立証しましょう。そのほか、リウマチに見られる貧血や、その他色々な病気に見られる溶血現象、クリオグロブリン血症、レイノー現象など、世界中の医者の誰もが原因不明であると決めつけている病気や現象を挙げればキリがないのですが、実は、原因もわかっており、ほとんど全てに補体が関わっていることを説明しましょう。それぐらいに、あらゆる病気に関わっている免疫の最も重要なプレイヤーが補体なのです。

ここで数年前に補体とは何かを短くコメントしたことがあるので、その文章を取り出して書きはじめとするとともに、その後私が勉強し尽くした補体の免疫学を加えながら、臨床と関わりのある補体の全貌を明らかにしましょう。

まず最初に、どのようにして補体が発見されたかの歴史について書きましょう。19 世紀後半、血清には細菌を殺すことのできる「因子」あるいは「性質」があるということが見出されていました。1894 年に、パリにあるかの有名なパスツール研究所にいた若いベルギー人科学者であるジュール・ボルデは、この性質は分解されて 2 つの要素

に分かれ、一方は熱安定性をもったものであり、（後でこれが抗体であることが分かりました。）他方は易熱性をもったもの（後でこれが補体であることが分かりました。）であることを示しました。易熱性とは血清を熱したらその効果を失うという意味です。補体が熱に弱いことはのちに証明されました。

「補体」（complement）という言葉は、1890 年代後半に、パウル・エールリヒが、免疫系のもっと大きな理論を展開した際に、免疫系の構成要素の 1 つを表すものとして導入されました。20 世紀初めに、補体は抗原特異的な抗体と結びついて作用するか、あるいは独自に非特異的に作用するかのどちらかだということが分かりました。

補体は、以前は５億年前の前口動物のカブトガニに見出されていたとされていたのですが、最近の知見では、７億年前にウニも作り出していた先天性免疫の極めて大切な武器であることが分かりました。

補体（Complement）は、生体が病原体を排除する際に抗体および貪食細胞（好中球と大食細胞）を助けることができる自然免疫に属するタンパク質であります。

ここでまず、自然免疫と獲得免疫の違いをはっきりさせておきましょう。一言で言うと、自然免疫とは非特異的な働きを持ち、獲得免疫は特異的な働きを持つのです。それでは非特異的というのはどういう意味なのでしょうか？元来、「特異的」という言葉の意味は「他のものと異なっている性質がある」ということです。従って「特異的な免疫」というのは、

「他の敵と異なった敵を見いだすことができる」という免疫です。人体にとって異物である限り、その異物の違いを区別せずに殺してしまおうとする働きが「非特異的な働き」を持っているのであり、それが自然免疫なのです。一方、獲得免疫が持っている特異的というのは、まさに異物の中から一つを選び出す能力であります。一つの異物だけを選び出すという賢い高等な働きを持っているので、獲得免疫のことを高等免疫といったり、かつ状況に応じて必要な敵を選び出す賢い働きがあるので、適応免疫といったりするのです。抗体がその代表です。

それではなぜ適応免疫を獲得免疫というのでしょうか？まず人間が生まれた時に備わっている生まれつきの自然な免疫を自然免疫という言い方をするのはお分かりでしょう。この自然免疫の一つが補体であります。一方、獲得免疫というのはどうして名付けられたのでしょうか？人間が生まれたときには持っていなかった免疫の働きを獲得免疫というのです。というのは、赤ちゃんが生まれた時は、この獲得免疫は持っていないのです。

持っていないというよりも、働く必要がないと言ったほうがいいでしょう。さらに働くことができないと言ったほうがより適切であるかもしれません。先ほど獲得免疫の代表は抗体だと言いました。この抗体を生後すぐには作れないのです。この抗体は、赤ちゃんが自分で作り始めるのは、生後６ヶ月からです。従って、生まれた６ヶ月後から徐々に作り出して獲得していく免疫という意味で、獲得免疫と名付けられたのです。簡単に言うと、自然免疫の好中球や大食細胞に対して、獲得免疫ではキラーT 細胞や NK 細胞が存在し、自然免疫の補体に対して、獲得免疫では抗体が対応すると考えておいてください。

病気を治すために自然免疫で一番大事なのは、大食細胞と補体であります。まず補体の働きから説明していきましょう。見慣れない言葉が数多く出てきますが、ついてきてください。臨床と直接関わりのある７つの働きがあります。それを羅列しながら説明していきましょう。

①抗原のオプソニン化。オプソニン化とは、ご存知のようにオプソニンというのはドイツ語であり「味付け」という意味です。なぜドイツ語が使われたかというと、近代医学の発祥地はドイツであるからです。補体という言葉を作ったパウル・エールリッヒはドイツ人でありますし、かの有名な近代細菌学の祖といわれるロベルト・コッホもドイツ人であります。異物を貪食細胞が飲み込むときに、味をつけると貪食しやすくなるという意味でつけられました。おいしくない病原菌に補体が結合すると、補体レセプターをもつ食細胞が病原菌に結合した補体を認識し、味が付いているのでおいしく食べる働き、つまり食作用が促進されるのです。関わる補体の種類は、C3b、C3bi（iC3b）、C4bi(iC4b)であります。さぁ、皆さんにとってはパズルのような横文字が並んでいますが、これを解読することが難しいのです。しかしながら理解してしまえば、美しさを感じるぐらいです。C は、 Complement（補体）の略語です。i は inactive（不活化）の略語です。これらの意味については、後でゆっくり説明します。

②膜侵襲複合体（MAC）による細菌の破壊。補体は最終的に膜侵襲複合体（MAC）になり、細菌やウイルスや寄生虫などの細胞膜にひっつき、孔（あな）を作ります。細菌などの細胞に孔（あな）が開くことによってその周りの構造が変わり、孔の外側からも水・イオンが流入して、細胞外の物質が細胞内に流入して破裂、融解させます。関わる補体の種類は、C5b6789 の補体複合体であります。9 は C9 の略です。C9 はパーフォリンに似ています。覚えていますか？パーフォリンはヘルペスウイルスが感

染した細胞を、細胞もろともヘルペスウイルスを殺すために NK 細胞やキラー細胞が出すポア（孔）形成タンパク質です。

③マクロファージや好中球に対する走化性を高めます。病原菌に感染した部位に好中球やマクロファージを呼び寄せる作用を走化性といいます。関わる補体の種類は C5a、C3a であります。これらを走化性化学物質（Chemoattractant、ケモアトラクタントと読みます。）といいます。さらに、この C5a と C3a は、異物が人体に侵入したときに、C5a と C3a と結びつくレセプターを持った食細胞に結合すると、俄然、食細胞は異物を貪食し始めます。このレセプターは、C5a と C3a と結びついたという情報を G タンパクとよばれる細胞内のタンパクを通じて核に送り、貪食活動を強めるのです。食細胞は３種類あります。ひとつめが大食細胞（マクロファージ）と単球、２つめが好中球（ニュートロフィル）、３つめが樹状細胞（ランゲルハンス細胞）であります。単球と大食細胞は同じ細胞と考えてください。単球が組織に出た時に大食細胞になるのです。

④アナフィラキシー。肥満細胞（マスト細胞）・好塩基球にヒスタミンを放出させます。ヒスタミンは血管を拡張させ血管の透過性を亢進させます。これによってアレルギー症状が出ます。ときには血圧低下が起こり、アナフィラキシーショックが生じることがあります。外食した時にウェイターが「何かアレルギーがある食べ物がありますか？」と聞くのは、このアナフィラキシーショックになる人が出ると困るからです。しかし実際には滅多に起こることではありません。関わりのある補体の種類は C5a、C3a であります。C5a、 C3a のレセプターは、上に述べた食細胞と肥満細胞と血管内皮細胞が持っています。

⑤ウイルスの中和作用と細菌毒素の中和作用。外膜をもつウイルスに対して、傷害することにより感染力を失わせたり、細菌毒素の毒力を奪います。関わる補体の種類は C4b、
C3b であります。ウイルスが細胞の外にいるときは、この補体と抗体がひっつきます。抗体も特異的なウイルスや毒物の活性を中和して無力にすることができます。このように病原体に結びついた抗体も補体と同じく、①のオプソニン作用を持っていることはご存知ですね。

⑥キラーT 細胞や NK 細胞による ADCC 作用を増強します。抗体と結合した細胞とキラーT 細胞や NK 細胞との親和性を増強します。元来キラーT 細胞や NK 細胞には

ADCC 作用があります。ADCC とは細胞を傷害し、殺す作用のことであります。関わる補体の種類
は C1q、C3b です。ADCC とは、Antibody Dependent Cellular Cytotoxicity の略であり、日本語では抗体依存性細胞障害といいます。このように補体は抗体と同じ作用があることがおわかりでしょう。補体が“安物の抗体”と言われるゆえんです。

⑦抗原抗体複合体可溶化。抗原と抗体との再結合を阻止します。これによって抗原抗体複合物は小分子となり、可溶性物質となり、このようにして抗原抗体複合体が除去されます。関わる補体の種類は、C3、C3b、B、D、P であります。B、D、P については後で説明します。

⑧抗原抗体複合体（Immune complex、IC、免疫複合体）の血中からの除去。赤血球に抗原抗体複合体を脾臓まで運ばせ、そこでマクロファージに処理させます。この仕事は赤血球が行いますが、この赤血球は CR1 という補体と結びつくレセプターがあるのです。関わる補体は C3b、C3bi（iC3b）、C4bi(iC4b)であります。１個の赤血球には 1000 個の CR1 という分子があるのです。なぜ赤血球にこのような仕事をさせるようにしたのでしょうか？これに対する答えは、以前「なぜリウマチになると貧血が起こるのか」という論文に一部書かれています。さらにこの答えは、「なぜ慢性糸球体腎炎になるか」に対するもっと詳しい答えとなるのです。これらに対する答えは世界で初めて見つけたものですから、しっかり読んでください。

まず、なぜ⑦や⑧の働きがあるかについて述べましょう。免疫複合体（IC）は抗原と抗体が結びついたものです。このような免疫複合体（IC）が多量にあるときには、①のオプソニン作用による貪食処理ができないうえに、かつ⑤の中和作用などでも処理できないで生体内の血液循環にいつまでも残ります。免疫複合体（IC）には抗体がひっついています。この抗体のしっぽには Fc 部分があり、この Fc 部分には補体がくっつくことができます。この Fc 部分に補体がくっついてしまうと、さらに抗原と抗体と補体の３つが結合した大抗原抗体複合体ができてしまいます。この抗原と抗体と補体の３つが結合した大抗原抗体複合体が血液循環をめぐり続けます。

さて、けまりのような無数の極めて細い毛細血管から構成されている腎臓の糸球体は、ひとつの腎臓に 100 万個あります。この腎臓の糸球体には糸球体上皮細胞といわれる足細胞（ポドサイト）があります。このポドサイトには、補体セレプター１（CR1、CD35）があります。このポドサイトが持っている CR1 という補体レセプターに、い

つの間にか、この抗原と抗体と補体の３つが結合した大抗原抗体複合体が補体により結びつき、沈着してしまうことになります。するとポドサイトに沈着した大抗原抗体複合体を処理するために、大食細胞や単球や好中球が集まり、貪食します。貪食した後、様々な強力な化学物質を吐き出します。これらの化学物質は腎臓の糸球体の毛細血管が拡張し、かつ透過性が増して様々な炎症を引き起こす成分が、糸球体に集まってきます。こうして糸球体の毛細血管の内皮細胞や糸球体上皮細胞（足細胞やポドサイトといわれます）や、糸球体の結合組織であるメサンギウムに炎症を起こしてしまいます。これが急性腎炎であり、糸球体のポドサイトやメサンギウムも炎症のために破壊され、長く続くと慢性腎炎となってしまうのです。炎症の種類によって様々な腎炎の病名がつけられるのです。とりわけ、ひとたびポドサイトが破壊されると二度と再生ができないので、治らない慢性腎炎となってしまうのです。　このような糸球体腎炎になると、ポドサイトのスリット膜に穴が開いてしまうと修復できなくなり、その穴からタンパクであるアルブミンや赤血球がボーマン嚢に漏れ出てしまいます。ボーマン嚢は、原尿といわれる尿の原液が溜まる場所です。この原尿に含まれている人体にとって必要な成分は糸球体の尿細管というところで血管に再吸収されるのですが、これらの漏れ出たタンパクや血球は大きすぎるので尿細管で再吸収されないで尿に出てしまい、尿に蛋白や潜血が見られるようになります。

血液中には 100 種類以上のタンパク質があり、そのうち約 65%がアルブミンであり、約 35%が γ グロブリンです。言い換えると、血液中の大半のタンパク質はアルブミンとグロブリンであります。アルブミンは、グロブリンに比べて分子量が小さいので、足細胞のスリット膜から一番漏れやすいのです。一方、赤血球はアルブミンの 300 倍の大きさがあるので、足細胞の穴の空いたスリット膜から漏れにくいので、腎炎の人は、蛋白尿はよく見られますが、潜血は少ないのです。それでは潜血は何を意味するのでしょうか？赤血球は血液から尿に出てしまうと破壊され、破壊された赤血球から出てくるヘモグロビンがあるかないかを見る検査が潜血の検査なのです。尿検査で潜血が＋ということは、糸球体の穴の空いたスリット膜から赤血球が漏れ出たという証拠になるのです。

ついでに述べれば、血液に含まれている 100 種類以上のタンパクがどうして尿に出てこないのでしょうか？アルブミンよりも小さいタンパクもあり、大きいタンパクもあります。従ってアルブミンが漏れ出ている時には、小さいタンパクも漏れ出ているのです

が、血中にある量がアルブミンに比べてはるかに少ないので、尿に漏れ出ても、すぐには問題にはならないのです。しかしながら小さなタンパク質は漏れ続けるので、必ず異常が出るはずなのですが、未だかつて腎臓専門家は指摘したことがないのです。これも解くべき謎です。もう一つの謎は、大きなスリット膜の穴からアルブミンよりも大きいグロブリンが漏れ出るのか、もし漏れ出たとしたらどのような病気が出るかについての謎です。しかしながら誰も考えたことがないうえに、今答えを出す必要がないので、いずれ答えを出してみせましょう

実は、蛋白尿に関しては、健康な人でも毎日蛋白が尿に排泄されているのですが、試験紙で検査しても陰性になるくらいの微量（150m g 以下/日）です。通常、アルブミンのような大きい蛋白（高分子蛋白）は、尿の中にはほとんど出ません。小さな蛋白（低分子蛋白）の場合、正常なスリット膜から糸球体を通過することができますが、糸球体より下部にある尿細管で吸収されるので、これも尿の中にはほとんど排泄されません。しかし、腎臓に障害がおき、この糸球体や尿細管に障害が起きると、蛋白を濾過・吸収する能力が低下するため、尿蛋白が陽性となることがあります。本論の補体に戻ります。

補体系は血液中の約 30 種類の多数の小タンパク質からなりたっています。補体系のタンパク質は主に肝臓で合成され、先ほど述べた血清のグロブリンの約 5%を占めます。それらは通常不活性な酵素前駆体の形で血管の血漿の中を循環しているタンパク質です。細菌と出会うと刺激を受け、それがキッカケとなり、カスケード的に（連続的に）タンパク質分解酵素ができ、特定のタンパク質の分解反応を行い、上記の様々な炎症反応を起こしたり、仕事をすると同時に、最後は細胞殺傷性の膜侵襲複合体（細胞膜障害性複合体、MAC、 membrane attack complex）を作ります。補体系は 20 以上のタンパク質とタンパク質断片からなります。

補体系の活性化には 3 つの生化学的プロセスがあります。その３つは、①古典経路、② 副経路（代替経路）、③マンノース結合レクチン経路であります。

補体系の活性化には 3 つの生化学的プロセスがあります。その３つは、①古典経路、② 副経路（代替経路）、③マンノース結合レクチン経路であることを前回述べました。この３つの経路を詳しく述べたところで、素人の皆さんが完全に理解することはまず無理です。もっとハッキリ言うと、この３つの経路を完全に理解している医者は、それこそ補体の専門学者しかいないでしょう。なぜかというと、現在の病気の原因は、

いつも言っているように 7500 万種類の化学物質のいずれかか、８種類のヘルペスウイルスのいずれかしかないのですが、世界中の医者は誰一人として認めないのです。上記の化学物質か、ヘルペスか、あるいはこの両者と免疫の戦いが症状として出たとしても、その症状を原因不明の病気によるものだと言い続ける世界中の医学界の医者たちは、補体がどうだとか、免疫の働きがどうだとかという疑問を全く抱く必要がないから、補体を勉強する気にもならないのです。　難病で当院を訪れる患者は、大学病院を含めて大病院から紹介状を持ってくる人も結構いるのですが、なんとリンパ球の値さえ調べていない医者がいるのです。病気は自分の免疫しか治せないなどと考えている医者も世界中には誰もいないので、リンパ球に全く関心がないのです。というのは、私が常々言っているように、自分の病気は自分の免疫でしか治せないという意味は、獲得免疫である自分のリンパ球でしか治せないという意味でありますが、世界中の医者はこの真実を誰も気づいていないのです。もっと具体的に言うと、化学物質をリンパ球が作った IgG で戦うと膠原病になり、リンパ球が IgE にクラススイッチするとアレルギーになり、さらにリンパ球が自然後天的免疫寛容を起こすと、化学物質と戦いをやめ共存することになります。一方、ヘルペスの戦いは神経細胞に入り込んだヘルペスに対しては、リンパ球の一つであるナチュラルキラー細胞が殺し、人体の他のあらゆる細胞に住み込んだヘルペスはリンパ球に属するナチュラルキラー細胞とキラーT 細胞で殺すしかないのです。最後は神経節に閉じ込めるしかないのです。

このように全て現代の病気を治すためには、リンパ球しかないのにもかかわらず、世界中の医者はステロイドを使いまくって、骨髄にあるリンパ球の幹細胞を殺し続けるだけですから、末梢血に出てくるリンパ球が極度に減っている患者ばかりですが、日本中のみならず、世界中の医者は、リンパ球を減らすことを楽しんでいるようです。採血した血液に見られるリンパ球の数は、若い人では 40%以上なければならないのですが、ほとんどの人が 40%を切る人ばかりです。何年もステロイドを使ってきた人のリンパ球の最低記録はなんと３％の人がいました。10％台の人はザラです。当院に来られた人は、残りの数少ないリンパ球でしか現代の病気を治すことができないので、極めて治りにくいのです。リンパ球の全てについてはいずれ近いうちに書きます。

当院には外国に住んでいる難病の患者さんがしばしば来られます。白人と結婚した日本女性やその子供たちがやって来られるのです。東洋は漢方があるので私のような医者も生まれる余地があるのですが、ヨーロッパやアメリカの医者たちは 3000 年の歴史

がある確立された漢方や鍼灸のことを全く知らないので、難病と診断をつけてしまうと即座に大量のステロイドを使います。免疫を上げるとか下げるとかについては一向に興味がないのです。　ヨーロッパやアメリカでは、慢性副鼻腔炎や耳管狭窄症などに対しては、１～２週間で数百 mg のプレドニンの錠剤を治療と称して使うのは日常茶飯事であることがわかりました。短期間で 500mg も用いられると、８種類のヘルペスウイルスは喜び勇んで一挙に増え続けます。症状がよくなったというので、外国の医者は突然プレドニンをやめてしまいます。するとプレドニンを使っている間に一挙に失われた免疫が徐々に徐々に回復してくるにつれて、増殖しすぎた８種類のヘルペスウイルスとの戦いが始まります。とりわけ、単純ヘルペス１、単純ヘルペス２、水痘帯状ヘルペスはもとより、実は最も恐ろしいヘルペスの仲間である、エプシュタイン・バール・ウイルス（EBV）とサイトメガロウイルス（CMV）との戦いが徐々に始まります。（CMV については必ずのちに詳しく書きます。）訳の分からない症状が出てきます。その症状はまず口内炎、全身の痛み、激しい倦怠感、喉の痛み、全身の筋肉痛、あちこちのリンパ節の腫大（人体には 700 近いリンパ節があります)、継続する微熱、頭痛など、様々な症状が出始めます。大量に増えたヘルペスウイルスに対して、大量の抗ヘルペス剤であるアシクロビルを用いても、症状がなかなか楽にならないのです。　こんな時、35 年前に作られて葬り去られたソリブジンがあれば、簡単に症状が取れるのにと思うと、ソリブジンが恋しくてたまらなくなる時があります。なぜならば、ソリブジンはアシクロビルの 2000 倍以上の抗ヘルペス作用があるからです。抗ヘルペス剤の仕事はヘルペスが増殖しないようにするために飲むのですが、ヘルペスが増えなければ、敵が少ないので自分のリンパ球で殺すことが簡単にできるのです。神経細胞に住み込んでいるヘルペスウイルスを殺しやすくなるので、上記の恐ろしい症状が一挙になくすことができるのです。

以前にソリブジンを作ったヤマサ醤油に電話で、もう一度ソリブジンを作ることができないかどうかを尋ね、ぜひ作るように頼んだのですが、もちろんけんもほろろに断られてしまいました。ソリブジンもアシクロビルも増やさないようにできるヘルペスは、単純ヘルペスと水痘帯状ヘルペスと EB ウイルスの３つだけですが、その効力はソリブジンの強さはアシクロビルの 2000 倍ですから、どこかの製薬メーカーが作れば、それこそノーベル生理医学賞は確実であるのに、残念でたまりません。

補体について書くべきであったのに、またまた寄り道をしました。要するに血中に流れている補体は、英語で Zymogen（ザイモジェンと読みます）と呼ばれ、日本語では酵素原とか酵素前駆体と訳すように、酵素の働きがまだない状態ですから、それを働くことができる酵素にする必要があります。それを「活性化する」といいます。酵素原である補体を活性化するための道筋が３つあるのです。その３つが①古典経路、②マンノース結合レクチン経路、③副経路（代替経路）であります。基本的にはこの３つの経路で一番大事なの
は、③番目の副経路（代替経路）であります。なぜなのかは次回説明します。

なぜ補体を活性化するために３種類の方法を進化させたのでしょうか？いや、進化させざるを得なかったのでしょうか？それは獲得免疫の抗体が作られるまでは、補体でしか病原体を処理できなかったからです。しかも肝臓で補体をいくら作ったところで、活性化しなければ補体の働きはないのと同じですから、生命は補体を宝の持ち腐れにならないように、３つの活性化方法をあみだしたのです。４つめの活性化方法をあみだそうとしたようですが、抗体ができてしまったのでその必要がなくなったのです。アッハッハ！

補体の説明のはじめに、補体の役割を８つ掲げました。初めて補体の役割について読まれた人は一体補体が免疫の全体の仕事の中で、どんな役割をしているのかがさっぱり掴めないでしょう。一言で言えば、自然免疫である補体は、高等免疫である獲得免疫の抗体を作り出すまでは、抗体の代わりに人体を感染症から守ってきたのです。

病原体がこの世に存在しなければ免疫を進化させることは全くなかったのです。感染症というのは病原体が人体に侵入した時、つまり感染した時に免疫が殺そうとする働きが症状として見られるので、感染に際して見られる症状という意味で感染症と名付けられたのです。ところが、ワクチンと抗生物質で感染症が制圧された現代文明においては、残された病気の原因は化学物質とヘルペスだけになってしまいました。もちろん世界中の医学者たちは全く気がついていませんが。残念なことです。しかもこの２つの敵は、制圧されたあらゆる病原体とは性質が違うのです。過去の病原体はワクチンと抗生物質で完全に人体から殺しきることができたので、殺してしまえば勝負がついたのです。ところが無生物の異物である化学物質は殺すことができないので、共存するしかありません。つまり病原体と違って死ぬまで人体に存在し続けるのが化学物質であります。残念

ながらもうひとつの現代人の敵であるヘルペスも殺しきることができないので、神経節の神経細胞や他の細胞に押し込めるしか手立てはないのです。ヘルペスがどのようにして免疫から回避するかについては、ヘルペスのコーナを読んでください。このようにしてしか、化学物質で生じるアレルギーと膠原病は治しようがなく、かつヘルペスを細胞に封じ込めるしかヘルペスとの戦いは終わらないのです。この２つの現代病を治すのに、補体を含む先天免疫や抗体を含む獲得免疫の全てを利用するしかないのです。だからこそ、人類を苦しめ続けてきた感染症に用いられてきた補体について、いま詳しく解説しようとしているのです。

上に掲げた８つの補体の役割の中に抗体と協力して初めて病原体を除去する働きが混ざっているので、皆さんは補体のイメージが明確に浮かばないでしょう。しかも補体という言葉は、文字通り抗体の働きを補うために補体という名前がついたのですが、実は、この名称は間違っているのです。補体を見つけたパウル・エールリヒや、補体という名前をつけたロベルト・コッホの時代は、19 世紀半ばから 20 世紀の初めころですから、まだまだ免疫学が現在ほど進んでいなかったので、免疫の全体像がつかまえられずに、たまたま抗体を補うタンパクとして補体とつけただけなのです。既に書いたように、補体は全ての異物と戦うことができるのですが、抗体は特異的な１種類の敵としか戦えないという違いがあるだけで、補体と抗体の働きは、とどのつまりは①オプソニン作用と⑤中和作用だけだと言っても過言ではないのです。逆に②の膜侵襲複合体による細菌の破壊の仕事は、抗体にはないのです。さらに④アナフィラキシーというような、化学物質との戦いに見られる症状を起こさせる働きは、抗体にはないのです。ついでに言えば、③のマクロファージや好中球を病原体がいる戦場まで引き寄せる力は抗体には全くないのです。⑦の抗原抗体複合

体可溶化の働きとは一体何なのでしょうか？抗原と抗体が結びつくと、抗原抗体複合体（IC）となり、この IC がどんどん増えていくと、腎臓の組織に沈着して最後に糸球体腎炎を起こすことがあります。補体がこれらの抗原抗体複合体に結合すると、抗原と抗体が離れてしまいます。（なぜかはまだ分かっていません）補体が結合した抗原抗体複合体が抗原と抗体に別々にいったん離れてしまうと、抗原と抗体は再び結合することがなくなります。この反応が続いていくと抗原抗体複合体の分子はだんだん小さくなっていき、これによって高分子のために血液に不溶性だった大きな抗原抗体複合体は、可溶性の分子となり、腎炎などになりにくくなるのです。いわゆる膠原病になりにくくなる

のです。このときは補体と抗体の働きはまるで逆のような働きをしていることになりますね。さらに⑧の抗原抗体複合体を血中から除去する補体の働きは、⑦の抗原抗体複合体可溶化と似ています。実は、 ⑦と⑧の抗原抗体複合体の抗原は、化学物質であり、免疫を抑えることによって、殺しきれなかったレンサ球菌などの断片であるので、やはり、現代病が引き起こす病気を補体が起こさないようにしているのです。ちょうど、HIV ウイルス（Human Immunodeficiency Virus、ヒト免疫不全ウイルス）による AIDS が流行り、抗 HIV 剤がなかったときに、AIDS
患者の補体が HIV ウイルスを殺して AIDS が治ったというエピソードに似ていると思いませんか？

このように書いていくと、補体の方が抗体よりも優れた免疫の働きがあるように見えると思いませんか？それでは補体だけで十分であるようにみえるのに、なぜ抗体が免疫の進化の中で必要であったのでしょうか？ましてや人類が滅びるまで永遠に人類を苦しめる８つのヘルペスウイルスの仲間を補体も抗体も殺すことができないにもかかわらず、なぜ生まれたのでしょうか？答えはただ一つあります。何回も言うように、細菌やウイルスを殺すのは殺し屋の細胞性免疫である先天免疫の好中球や大食細胞であり、かつ獲得免疫の NK 細胞（ナチュラルキラー細胞）や、キラーT 細胞であります。決して液性免疫である補体や抗体ではないのです。あくまでも補体や抗体は、ウイルスと結びついて①のオプソニン作用といって、殺し屋に味付けをして食べやすくするためであり、かつ細胞の中にウイルスが入らなくなるためだけなのです。ところが補体はウイルスを特定することが下手なうえに、ほとんど肝臓でしか作ることができないので、有限であります。従って病気によっては血中内の補体が減ることがあります。一方、抗体はウイルスを特定でき、そのウイルスを殺しきるまで無限に作ることができるのです。ところが一旦ウイルスが細胞に入り込んでしまうと、補体と抗体は手も足も出なくなってしまいます。従って細胞にウイルスが入る前にどれだけ素早く①のオプソニン作用や⑤の中和作用によって、細胞に入らせないようにすることがウイルス制圧の決め手となることがおわかりでしょう。病原体で最も手強いウイルスが存在したので、補体と抗体が生まれたのです。

このように見ていくと、極論すれば、補体を抗体と言い換え、抗体を補体と言い換えてもいいぐらいなのです。なぜならば、逆説的な話になりますが、獲得免疫の抗体は、先天免疫（自然免疫）の補体を補うために生まれたからです。ワッハッハ！それではどう

して名前を変えたほうがいいのか、具体的に説明していきましょう。この説明は、補体の活性化の①番目の古典経路が、どのように活性化されるのかの説明にもなります。

まず、①古典経路の登場人物は、C1q、C1r、C1s であり、この３つをまとめて C1 複合体といいます。２番目は IgM 抗体であります。最後の３番目は異物である病原体や化学物質であります。この IgM 抗体が C1q に結合すると①古典経路の活性化が始まります。皆さん、この IgM 抗体は獲得免疫が作った抗体ではないのです。実はこの IgM 抗体は自然抗体なのです。抗体は本来ならば、獲得抗体というべきであるのに、なぜ自然抗体と私が言い切ることができるのでしょうか？その答えを出してあげます。まず自然抗体とはなんでしょうか？

人間は知らぬ間に抗原が人体に侵入しなくても、毎日毎日 B リンパ球の遺伝子の組み替えを行って、様々な IgD や IgM を作っています。これを自然抗体といいます。病原体や異物が人体に侵入した時に抗体が作られると言われますが、異物が入らなくても自然に作られている抗体が自然抗体なのです。抗原の刺激やヘルパーT 細胞の手助けがなくても自然に作られる抗体であるので、自然抗体というのです。言い換えると、骨髄で毎日毎日絶え間なく自然に作られている B リンパ球は、アトランダムに抗体の遺伝子の組み替えを行って、無限と言ってもいいぐらいの多種類の抗体を作り、B リンパ球の膜に IgD と IgM として付着し、B リンパ球の抗原を認識するレセプターとして自然に生まれてくるのです。まるで敵が人体にいようがいまいが肝臓で自然に補体を作っているのと同じなのです。IgD は膜から剥がれることはないのですが、IgM の方は B リンパ球から自然に剥がれて血中や組織に運ばれていくのです。これらの B リンパ球は B１リンパ球といわれることがあります。異物が膜にとどまっている IgM にひっつくときに、初めて B リンパ球が活性化され、形質細胞となり、IgM が IgG や IgA や IgE に作り変えられる抗体のクラススイッチの現象もご存知ですね。このように IgD や IgM 以外に、IgG や IgA や IgE を作る B リンパ球を B２リンパ球というのです。言い換えると、B リンパ球の中で、レセプターに抗原が一度もつかないものを B１リンパ球といい、B リンパ球の中で、レセプターに抗原がひっつくと、 B２リンパ球になるといってもいいのです。この B2 リンパ球だけが抗体のクラススイッチを繰り返しながら５種類の抗体を作ることができるのです。この説明で B１リンパ球が作る IgM が自然抗体であることがご理解できましたね。B1 リンパ球はリンパ球であるので、獲得免疫の一部であると同時に敵と出会わなくても自然にできるので自然免疫の一部

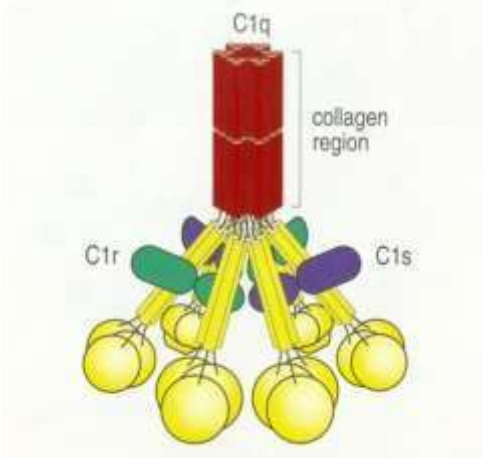
であると言えるのです。従って、①古典経路というのは、全て自然免疫の働きといっても良いと思いませんか？

さて、①古典経路という劇を開始するために、C1 複合体と、IgM 抗体と、異物の３人の役者を登場させました。ワクチンと抗生物質が作られたのはせいぜい 100 足らず前のことです。それまで人類の敵は全てと言っていいほど病原体であるウイルスと細菌とマイコプラズマとカビと寄生虫でありました。現代は新たなる敵が加わりました。それが化学物質であります。実際には化学物質に加えて、あえて言えば、人間の敵となる病原体は風邪のウイルスと８種類のヘルペスウイルスだけであります。その化学物質と風邪のウイルスとヘルペスウイルスがどのように３つの経路で処理されるのかをひとつひとつ書いていきます。楽しみにしておいてください。

さて、①古典経路 (英: Classical pathway) から説明しましょう。なぜ「古典」という文学的な名前がついたのでしょうか？古典という意味は、単純に３つの補体の活性経路の中で最初に見つけられたという意味しかありません。文学とは全く関係ありませんからね。アッハッハ！２番目に説明するマンノース結合レクチン経路（mannose-binding lectin pathway と英語で書きます。頭字語で MBL といいます。）と非常によく似ていますから、古典経路が理解できれば MBL 経路は簡単に理解できます。この補体活性化経路の補体は一番目に見つけられたので、Complement1 と名付けられ、短くＣ１といいます。この Ｃ１は、３つの成分の C1q、C1r、C1s のタンパクから成り立っているので、C1 複合体とか C1 複合体タンパクともいわれます。この C1 複合体の構造を文字で説明することは極めて難しいのですが、やってみましょう。まず C1q の成り立ちから説明しましょう。まず真ん中で外側に少し折れ曲がった１本の棒をイメージしてください。その折れ曲がった棒の先端に球が一つ付いています。この玉つきの棒が３本集まって束になり、これが１セットとなり、 C1 複合タンパクの構成単位になります。言い換えると、軸の根元は３本の棒が１本に集まっていますが、球のある先端は３つの球が接触してぶら下がっていことになります。イメージできますか？さらにこの３本の束が６セット根元で集められると C1 複合体の構造が出来上がります。つまり根元の軸の数も先端の球もそれぞれ 3×6＝18 になります。強風に

飛ばされてひっくり返った傘の状態をイメージしていただければお分かりになるでしょう。

下手な説明よりも、百聞は一見に如かずですから、Janeway の IMMUNO BIOLOGY から画像を借用し、これを見ながら説明しましょう。



左の画像を見てください。C1q の軸はコラーゲンでできていることがお分かりになりますね。

Collagen region というのは、コラーゲンでできた領域という意味です。18 本の軸を Tail（尾）といい、18 個の球を Head（頭）といいます。この頭に細菌がついたり抗体がくっつくと、敵を認識でき、補体の活性化が開始されるのです。この Head は、細菌や異物の表面に持っている分子構造の繰

り返しパターンや、抗体のパターンを認識できるのです。

次に上図にこけし状の緑色で書かれているものが 2 組ありますね。これが C1r であります。紫色で書かれているものが２組ありますね。これが C1s であります。

この３つの成分である C1q、C1r、C1s はそれぞれ仕事が異なります。C1q についている Heads は、いわばセンサーであります。このセンサーの働きは、先程言ったように細菌の表面や様々な異物の表面にある、人間の細胞にはない特別なパターンを認識することができるのです。必ず細菌だけとひっつき続けなければ働くことができないことを忘れないでください。なぜならば、補体というのは強力な障害能力や殺傷力があるので、人間の細胞にひっつくと、それこそ人間の細胞も殺されることがあるからです。この C1q のセンサーの Heads こそが、人体に敵が侵入したことを認識するのです。認識するとすぐに、２個の C1r と２個の C1s の形態が変化し、まず最初に C1r が活性化し、酵素の働きを持つようになります。

次にこの活性化した C1r の酵素は C1s に働いて C1s を分割します。すると、この分割された C1s は活性化し、アミノ酸であるセリンを含むタンパク質分解酵素になります。すると活性化した C1s が、肝臓で作られた血中に大量に流れている補体の C4 と C2 に結びつき、酵素作用を発揮します。まず C1s は C4 を分割して C4b に変えます。C4b はさらに補体の C2 にも結びつきます。すると C2 は C1s によって分割され、C2a というセリンタンパク分解酵素が作られます。この C2a は、C4b にひっついて C4b2a になります。この C4b2a は C3 変換酵素といわれます。この C4b2a は、①の

古典経路で生み出される C3 変換酵素となります。後で説明する②のマンノース結合レクチン経路（MBL）で生み出される C3 変換酵素である C4b2a と全く同じ C4b2a なのです。C3 変換酵素は、英語で C3 convertese といいます。

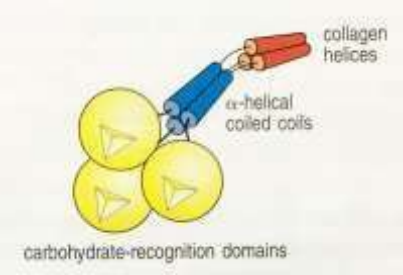
突然出てきた C3 変換酵素について説明したいところですが後回しにします。先に②のマンノース結合レクチン経路（MBL 経路）について説明しましょう。というのは、上の①古典経路でふれたように、実は MBL 経路と古典経路は極めて似ているので、今すぐ説明した方が MBL 経路を理解しやすいからです。

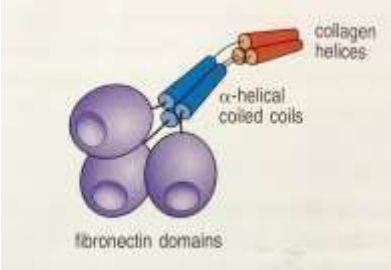
MBL 経路の MBL タンパクはフィコリンというタンパクと瓜二つなのです。フィコリンもマンノース結合レクチンと全く同じ仕事をするので、ついでに MBL の構造とフィコリンの構造も示しておきましょう。非常に構造が似ており、かつ同じ C3 転換酵素である C4b2a という補体の成分を生み出すので、MBL 経路はフィコリン経路といってもいいのですが、全く働きが同じだとは言えないので、フィコリン経路という言い方は現代の免疫学者はしません。

マンノース結合レクチンやフィコリンというタンパク質と古典経路の C1 複合タンパク質とを比較してみましょう。どこが違うのでしょうか？まず MBL とフィコリンのタンパク質の構造を下に示しましょう。左に MBL の構造、右にフィコリンの構造を掲げます。

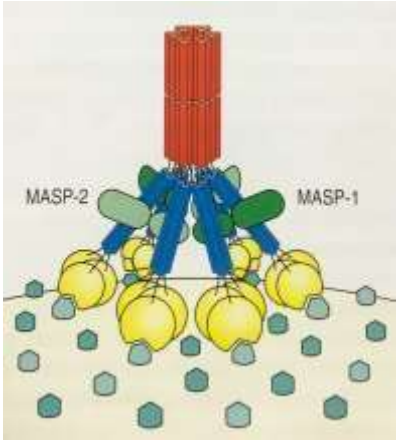
もちろん、この画像も Janeway の IMMUNO BIOLOGY から借用しました。

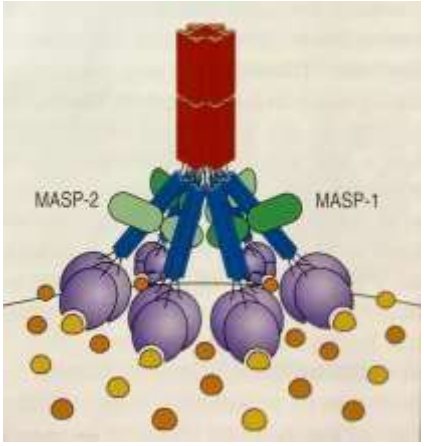
＜MBL の構造単位＞　　＜フィコリンの構造単位＞





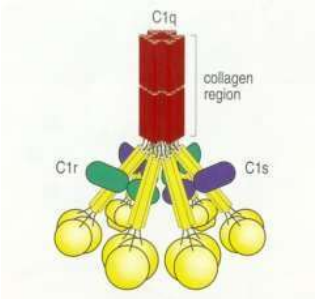
＜MBL の構造＞　　＜フィコリンの構造＞

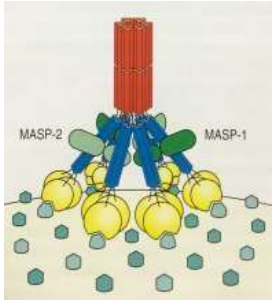


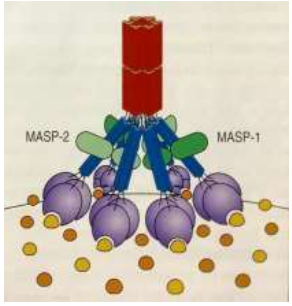


MBL とフィコリンの２つのタンパク質の構造を見れば、C1 複合タンパクの構造と極めて似ていることがお分かりでしょう。いや、全く同じだと言っても許されると思いませんか？どこが違うのでしょうか？ 比較するために再度 C1 複合体の画像を掲載しておきます。

＜C1 複合体＞　　＜MBL＞　　＜フィコリン＞







C1 複合体のセリンタンパク分解酵素である C1r と C1s が、MBL とフィコリンでは、 MASP-1 と MASP-2 になっています。もちろん働き方はずいぶん違っています。解説しましょう。まず C1 複合体の Head は、あくまでもマンノースを含んでいる炭水化物であります。一方、MBL では、細菌の細胞壁や細胞膜にある４つの違った炭水化物を認識するレセプターによって細菌を認識することができるのです。どのように認識し、どのように補体を活性化するかについては次回詳しく説明します。

さぁ、突然出てきた C3 変換酵素とは一体なんでしょうか？文字通り肝臓で大量に作られた C3 という補体成分を、別の補体成分に変える酵素なのです。実は３つの補体活性化経路はこの C3 変換酵素を作るために存在しているのです。しかもこの C3 変換酵素を作る途中で様々な補体の成分が作りだされます。途中で作り出された補体成分も無駄なく人体を守る免疫の働きを行ってくれるのです。

思い出してください。補体の最初に８つの補体の働きをまとめましたね。これらの補体の働きは、この C3 変換酵素を作るためにあると同時に、この酵素を作る過程で生み出される様々な補体成分の働きによって可能になるのです。それでは、８つの補体の働きをまず簡単に復習しましょう。補体を勉強すればするほど訳が分からなくなるでしょう。ついてきてください。。

①抗原のオプソニン化。関わる補体の種類は、C3b、C3bi（iC3b）、C4bi(iC4b)であります。

②膜侵襲複合体（MAC）による細菌の破壊。関わる補体の種類は、C5b6789 の補体複合体であります。

③マクロファージや好中球に対する走化性を高めます。関わる補体の種類は C5a、C3a であります。

④アナフィラキシー。関わりのある補体の種類は C5a、C3a であります。

⑤ウイルスの中和作用と細菌毒素の中和作用。関わる補体の種類は C4b、C3b であります。

⑥キラーT 細胞や NK 細胞による ADCC 作用を増強します。関わる補体の種類は C1q、C3b です。

⑦抗原抗体複合体可溶化。抗原と抗体との再結合を阻止します。関わる補体の種類は、C3、C3b、B、D、P であります。

⑧抗原抗体複合体（Immune complex、IC、免疫複合体）の血中からの除去。関わる補体は C3b、C3bi（iC3b）、C4bi(iC4b)であります。

さぁこれから、①～⑧の働きに関わる補体の成分について、はじめにお約束したとおりに詳しく解説していきましょう。

①抗原のオプソニン化。関わる補体の種類は、C3b、C3bi（iC3b）、C4bi(iC4b)であります。

次回、乞うご期待！

今日は、膠原病の病気の患者さんがご存知である CRP も、実は補体と関わりがあるので CRP の話から始めましょう。ご存知のように CRP は、炎症の度合いを示すものですね。ところが炎症というのは一体何であるかを知らない人がいます。（炎症については炎症のコーナーを読んでください。）炎症とは一言で言えば人体に入ってきた

異物であるウイルスや細菌や化学物質と戦っている免疫の働きの度合いだと考えてください。CRP が高ければ憂鬱になり、低ければ嬉しくなった経験をすべての患者さんはしておられるでしょう。というのも、敵を殺したり免疫寛容を起こせば、免疫の働きが必要ではなくなり、病気が治ってしまうので CRP は正常になってしまうのですが、治るまでに長時間かかり、その間にリバウンドのために CRP は上がったり下がったりするからです。一方、CRP を人為的にいくらでも正常にできるのです。それは医者がステロイドホルモンを大量に投与すれば免疫の働きがなくなるので、見かけ上、病気が治ったように見えるだけなのも賢い皆さんはご存知でしょう。

CRP という言葉は、世界中の病人に一番よく知られていますが、実は一体 CRP が何なのかについては、患者は何も知りません。いや、残念ながら医者さえ CRP の本質を知らないのです。ここで補体と関わりがある CRP の全てについて説明しておきましょう。

まず CRP という略語はどこからきたのでしょうか？CRP の正確な英語は“C reactive protein”といいます。日本語では「C 反応性タンパク」と訳します。肺炎球菌の C 多糖に沈降反応を起こすタンパクであることから名付けられたのです。それでは C 多糖の C とは一体何の C でしょうか？この CRP という言葉が最初に現れたのは、医学の揺籃期である 1930 年頃であります。100 年前のこの時代は肺炎球菌による肺炎で数多くの人が死んでいました。それは抗生物質もなかったからです。そこで研究者たちは肺炎球菌性肺炎の研究に真剣に取り組み、この肺炎にかかった人の血清を取り出し、どんな成分が含まれているかを調べ始めました。

肺炎球菌の細胞壁は多糖体からできています。この多糖体という言葉は英語でポリサッカライド（polysaccharide）といいます。このポリサッカライドは 3 つの部分の多糖体から成り立っています。それを A、B、C と名付けました。肺炎球菌の A の部分と B の部分に対して肺炎球菌性肺炎にかかった人の血清と反応させる実験をしたのですが、沈降反応が出ませんでした。（沈降反応とは、肉眼で見える沈殿物が生じることです。）この血清の中には抗体や補体が入っていることを当時の医学者は全く知らなかったのですが、いろいろ実験しているうちに沈降する場合と沈降しない場合があることに気づきました。３番目の C の多糖体と患者血清とを反応させる同じ実験をしたときに、試験管の中で沈降現象が見られたのです。昔は、この C の多糖体のことを"Fraction C"とか"C substance"といったこともあるのです。一方、このタンパクを持った部分に対して反応する患者側の血清中の成分を“C reactive protein”と名付けたのです。現代の医者たちは遠い昔の話ですから、今も毎日毎日使われている検査である CRP の C の意味を誰も調べようとしなかったのです。

それでは、この CRP という物質はどこで作られ、どんな仕事をするのでしょうか？この CRP というタンパクは何も肺炎球菌性肺炎にかかったときにだけ出るのではないことが、その後次々と明らかにされました。いわゆる炎症性疾患と言われる病気に際しては、患者の血液で CRP を調べると必ず上昇していることがわかりました。

それではどこでどのようにして CRP が作られるのでしょうか？ 肝臓で作られます。どのようにしてでしょうか？サイトカインのインターロイキン１と TNF-α が幹細胞の膜にひっついて CRP を作らせるのです。それではどのようにしてインターロイキン１

と TNF-α が作られるのでしょうか？もちろん大食細胞（マクロファージ）が作るのです。いつ作るのでしょうか？大食細胞が人体に入ってきたウイルスや細菌や化学物質などの異物を貪食したときに最初に作るサイトカインがインターロイキン１であり、TNF-α であるのです。ですから 1930 年代に見つかった CRP というのは、たまたまあの時代に肺炎球菌にかかる人が多かったので、たまたま CRP が見つかっただけの話です。その後、医学が進むにつれて、あらゆる病原体が人体に入り込んだときに、CRP が上がるということもわかったのです。さらに、現代病の代表である膠原病では必ず CRP が上がることもわかりました。さらに悪性腫瘍、外傷、虫歯、心筋梗塞、胃炎などでも CRP が上昇することがわかりました。

それでは CRP はどんな仕事をしているのでしょうか？実は CRP は、敵が持っているパンプスを認識できるのです。パンプスとは、“pathogen-associated molecular patterns”といい、略語で“pamps”と書きます。日本語では「病原体関連分子パターン」と訳します。つまり人間の細胞にはなくて、病原体だけが持っている独特な分子模様を認識できるのです。言い換えると、人間が持っている細胞の膜の分子模様と病原体の持っている分子模様を区別することができるのです。さらに、もちろん人間には存在しない化学物質（ハプテン）と結びついたタンパク（キャリアタンパク）の複合体も認識することができるからこそ、膠原病においても CRP が高くなるのです。人間が持っていない異物を認識するだけではありません。病原体や化学物質などの敵を認識した後、その敵と結びついて補体の活性化の古典経路の C1q と結びついて、上で説明したように古典経路を活性化することができるのです。もう一度補体の古典経路の活性化を復習しておいてください。面白いでしょう。CRP が単なる炎症の度合いを示すのみならず、敵を認識する能力を持つと同時に、古典経路まで活性化し、人体を様々な敵から守っていることがおわかりになったでしょう。残念ながら、ちなみに CRP はオプソニン作用を持っていないことを付け加えておきましょう。CRP がオプソニン作用を持っていれば、補体そのものになってしまいますね。わっはっは！CRP は補体の仲間ではないのです。

従って CRP が高いからといって、何も嘆くことはないのです。人体を守るために高くなっていると理解すれば、CRP が高ければ高いほど免疫が上がり、病気を治そうとしていると理解して喜べばいいということがお分かりになるでしょう。もちろん CRP が高すぎる前に敵を早く処理すればするほどよいのですが、ステロイドや免疫抑制剤を長期に大量に使ってきた人たちは、それをやめるときに見られる戦いが CRP をどんどん上昇させて、様々な問題で苦しまねばならないのは別問題です。ステロイドを使えば使うほど大食細胞の遺伝子の働きがなくなり、CRP を作らせることができないのです。なぜならば大食細胞はステロイドの影響でインターロイキン１（IL-1）や TNF-α を作る遺伝子が OFF になってしまうので、作ることができなくなるからです。ステロイドやレミケードなどを用いれば用いるほど、そのような薬をやめたときに、CRP がリバウンドのために極端に高くなることも理解されたことでしょう。そして激しい症状で苦しまなければならないのです。残念です。

皆さん、医学、特に免疫学は勉強すればするほど、最高に面白いかがおわかりになるでしょう。毎日聞かされている CRP もこれだけ深い意味があることを知った上で

CRP の値を聞けば、自分の体を免疫が必死で守っていることもお分かりになるでしょう。

次回は間質性肺炎の SP-A や SP-D と補体の関係について述べたいと思います。乞うご期待。

近頃、難病中の難病と思われている間質性肺炎と診断されて来院される人が多くなりました。間質性肺炎の本質は、肺胞が崩壊し、最後は呼吸不全のために死に至る病とされています。従って間質性肺炎は正しくは肺胞炎と名付けるべきですが、まず肺胞の間質で炎症が起こり、この炎症が肺胞に波及することで、肺胞自身の本来の仕事である酸素を取り込むことができなくなるのは結果ですから、やはり間質性肺炎の方が原因病名としては正しいと考えた方が良いのかもしれません。

それでは肺胞とはなんでしょうか？肺胞の間質とはなんでしょうか？まず肺胞は、両肺で６億個近くあります。呼吸によって口から運ばれた酸素は、最後は丸い袋状の中空の肺胞にまで到達し、そこで酸素と二酸化炭素の交換をします。それでは口から肺胞まで、酸素はどのように運ばれていくのでしょうか？まず、口から気管に行き、さらに左右の気管支に分かれていきます。それぞれの気管支は、細気管支に分岐します。さらに細気管支から呼吸細気管支に分岐し、最後は下の絵に描いているように、何本かの肺胞管に分かれます。肺胞管からいくつかの肺胞に到達します。

それでは肺胞の間質とはなんでしょうか？

左の図をごらんください。肺胞間質と書かれている白っぽい部分は、ひとつひとつの肺胞を取り囲み、肺胞と肺胞の境界になっていますね。その肺胞の壁に肺動脈毛細血管と肺静脈毛細血管が張り付いています。

肺動脈毛細血管が運んできた二酸化炭素が肺胞に放出され、逆に呼吸によって運ばれてきた酸素が肺静脈毛細血管に取り込まれていることがお分かりでしょう。肺胞の極めて薄い壁を肺胞上皮といいます。この肺胞上皮は２種類の上皮細胞からできています。Ⅰ型肺胞上皮細胞と、Ⅱ型肺胞上皮細胞から成り立っています。Ⅰ型肺胞上皮は薄い細胞なので、偏平肺胞細胞ともいいます。一方、Ⅱ型は立方状でかつ大きいので、大型肺胞細胞ともいいます。肺胞表面の大部分を被覆するのは、I 型肺胞上皮細胞で 95%を占め、Ⅱ型肺胞上皮細胞は、5%程度存在しています。

この２つの細胞の役割はなんでしょうか？Ⅰ型肺胞上皮細胞は、まさに酸素と二酸化炭素の交換に預かっています。一方、Ⅱ型肺胞上皮細胞は、間質性肺炎の患者さんならご存知のように、SP-A や SP-D を産生しているのです。SP とは、サーファクタント・プロテイン（Surfactant Protein）という英語の略語です。日本語では肺表面活性タンパク質と訳されます。界面活性剤と訳されることもあります。SP-A や SP-D はⅡ型肺胞上皮細胞が分泌した界面活性物質であり、Ⅱ型の上皮細胞は分泌細胞とも呼ばれます。界面活性物質とは、肺胞の袋をいつも膨らませ続け、酸素とできる限り接触させるために必要なものです。肺胞は球形であり、ここに発生する表面張力は、肺胞をつぶす方向に働くので、肺サーファクタントである SP-A や SP-D は、肺胞の表面張力を減少させるためにあるのです。この表面張力で肺胞が虚脱するのを防いでいるのです。

この SP-A や SP-D は、ヒトにおいて肺に特異的な物質であり、肺以外の臓器や細胞では作られていないのです。従って、肺の病気に特異的なマーカーとして価値があります。特発性間質性肺炎、膠原病性間質性肺炎で陽性率が高く、これら肺疾患の補助的診断にも役に立ちます。

ところがⅡ型肺胞上皮細胞だけで作られる KL-6 が間質性肺炎や肺線維症の診断に感度が良く、しかも特異的であるうえに、これらの病気の経過を反映するので、常にやるべき検査なのです。残念ながら肺のレントゲン写真ですりガラス状の陰影があるだけで、間質性肺炎や肺線維症という曖昧な診断を下し、KL-6 を調べていない病医院が多すぎるのに驚きます。すりガラス状の肺の影がレントゲン写真に映る病気は数多あるにもかかわらず、原因のわからない一生治らない病気として診断を下されてこられるのは残酷な話です。

実は、間質性肺炎と間質性肺疾患とは違った病気なのです。ただ肺の間質に炎症が起こっている点だけは同じ病気なのです。しかし間質性肺疾患は一つの病名ではなく、多くの病気を含んだ総称です。原因が分かっている病気としては、ウイルスなどの肺炎、外界より吸い込んだ物質のアレルギーで生じる過敏性肺炎、薬が原因で生じる薬剤性肺炎、関節リウマチや皮膚筋炎などの膠原病に伴う間質性肺炎、放射線治療によって生じる放射線肺炎、サルコイドーシス、じん肺等が含まれています。しかし患者には肺胞の間質に炎症が起こっている肺炎といっても、間質という言葉が理解されないので、間質性肺炎と診断されてしまうのです。一方、普通の肺炎は、肺胞性肺炎というべきなのですが、そんな区別をしても患者はさらに理解できないので、ますます適当な診断名、つまり間質性肺炎という病名を医者は患者に伝えるだけなのです。従って、KL-6 が完全に正常値であるにもかかわらず、間違って間質性肺炎という病名をつけられた患者もいるのです。間質性肺炎というのは、結局は、原因がわかっていない特発性間質性肺炎や、特発性肺線維症と理解しておいてください。（実は私だけが原因を知っているのですが！！）SP-A や SP-D と KL-6 の関係を書く前に、まずもう一度 KL-6 について少し詳しく説明しましょう。

KL-6 とはなんでしょうか？正式な名前は、シアル化糖鎖抗原 KL-6 とかシアリル化糖鎖抗原 KL-6 といい、英語で、“Sialylated carbohydrate antigen KL-6”といいます。それでは KL-6 という名称はどこから出てきたのでしょうか？ヒトの肺腺癌由来細胞株の中から初めて見つけられました。ドイツ語で癌のことを“Krebs”といい、肺のことを“Lungen”といいます。肺の癌、つまり “Krebs von den Lungen”から見つけられたので、頭文字をとって“KL”と名付けたのです。ちなみにドイツ語の“von”は英語の“of”です。その 6 番目の成分として見つけられたので、6 をつけて“KL-6”という名称が生まれたのです。ところが肺以外の臓器の良性疾患ではほとんど上昇せず、当初は血清腫瘍マーカーとして研究されていましたが、現在では、間質性肺炎の活動性の指標としてまたは肺の線維化の度合いを見る物質として臨床で用いられるようになりました。実際、私も間質性肺炎の患者さんが多いので頻繁に利用しています。

人体では、KL-6 はⅠ型肺胞上皮細胞には見られず、Ⅱ型肺胞上皮細胞だけに見られると言いましたが、呼吸細気管支上皮細胞や気管支腺細胞にも見られます。特発性間質性肺炎では、Ⅱ型肺胞上皮細胞が炎症のために破壊され、肺胞上皮細胞の幹細胞が

あらたにⅡ型肺胞上皮細胞を作ろうとするときに、大量の KL-6 も作るので、KL-6 が増えてきます。これを過形成といいます。過形成とは、過剰な細胞分裂によって起こる組織の細胞が増え、組織が肥大することです。また、炎症が起こっている事により周辺の毛細血管の透過性が増し、大量に作られた KL-6 は容易に血中に移行するため、間質性肺炎では血中の KL-6 が上昇するのです。

さて、KL-6、SP-A、SP-D は、肺間質の傷害の程度を評価するときにも用いられますが、KL-6 の方が SP-A、SP-D よりも、感度と特異度にすぐれています。間質性肺炎の診断の際しての KL-6 の感度は 94%、特異度 96%となります。感度とは、ある検査について「陽性と判定されるべきものを正しく陽性と判定する確率」であります。言い換えると、病気を決める診断の検査としては間違いが少ない度合いを示しています。特異度とは、感度と対になる言葉であり、病気を決める検査について「陰性と判定されるべきものを正しく陰性と判定する確率」として定義されます。言い換えると、病気でないのに病気だという間違いをしない度合いであります。

KL-6 と SP-A、SP-D の比較をさらにしていきましょう。間質性肺炎急性時の初期には SP-D が上昇し、少し遅れて KL-6 は上昇してきます。またステロイドを用いたときは、見かけは SP-D、KL-6 の順に低下します。

KL-6 は、すりガラス陰影の肺の面積に占める割合（5 つの断面で測定）と相関しますが、肺胞が潰れて線維化してしまった病巣（気管支拡張の存在する肺の区域の数）との相関がより強いのです。一方、SP-A、SP-D は、すりガラス陰影として認められる間質性肺炎の程度と相関があり、線維化病巣である蜂の巣のような肺が広がる度合いは低いのです。なぜならば SP-A、SP-D が多くなればなるほど、肺胞が虚脱してしまっているので、肺胞の中の空気が少なくなり、すりガラス陰影としてレントゲン写真に映るからです。

KL-6 が 1000U/mL 以下である場合は、治療により値が低下する事が多いのですが、2500U/mL 以上の場合は、KL-6 が落ちにくいという印象があります。

間質性肺炎以外に KL-6 が上昇する疾患には、肺胞蛋白症、ニューモシスチス肺炎、びまん性汎細気管支炎などがあります。肺腺癌、乳癌、膵臓癌などの腺癌や、肺扁平上皮癌でも上昇する場合があります。

さてここでビッグニュースをお伝えしましょう。先ほども「肺上皮細胞の幹細胞」という言葉をちらっと書きましたが、私は長い間、肺胞の細胞はひとたび壊死やアポトーシスしてしまえば、二度と再生できないと考えていました。なぜならば、肺胞の上皮細胞には幹細胞がないと考えていたからです。ところが、脳の中枢神経細胞にも幹細胞があるという事がわかったように、肺胞のⅠ型・Ⅱ型の細胞にも幹細胞があり、再生が可能ということが判明しました。私の知る限りでは、ひとたび死滅した細胞が再生できないのは、腎臓の足細胞だけであるのです。

ご存知のように私は常々言っています。「病気というのは、異物が人体に入らない限り絶対に起こらない。現代文明において病気を起こす異物はたった二つだけである。一つは現代文明が作り出した 7500 万種類以上の化学物質のどれかであり、二つ目は８種類のヘルペスウイルスのどれかである」と。間質性肺炎の原因についても、言うま

でもなく、その原因は化学物質かEBウイルスかサイトメガロウイルスのどれかであることがわかってきました。EB ウイルスやサイトメガロウイルスについては補体の話の後に詳しく書く予定です。ご期待ください。いずれにしろこれらの化学物質とEBウイルスとの戦いが肺で行われたときに、死滅したⅠ型やⅡ型の肺胞上皮細胞も再生が可能であるということがわかったのです。人間は死なない限り、自分の免疫でしか病気を治すことはできないという真実も、間質性肺炎においても言えるのです。ひとたび死んだ肺上皮細胞も肺の幹細胞によって再生することができるという希望が出てきたのです。肺の命を守ってくれる幹細胞があるという研究については次回詳しく述べましょう。しかしながら崩壊した肺胞の構築を正常に戻すことと、肺胞上皮細胞を再生することとは別問題であることは知っておいてください。ちょうどリウマチにおいて、長い間炎症を繰り返し、変形してしまった関節の構造を元に戻すことと、関節の細胞が炎症ために死んでも、関節の幹細胞が残っている限りは再生が可能であることとは別問題であるのと似ています。

ここで２～３年前に書いた「なぜ一度傷ついた糸球体は修復されにくいのか？」というペーパーを皆さんに復習してもらうために、下に載せておきます。先ほど書いた糸球体腎炎の発症には補体が極めて重要な役割を果たすので、ぜひ読み返してもらいたいからです。

２～３年の間にさらに私は様々な難病を患者さんの免疫で治させる臨床を積み重ねてきました。と同時に、さらに進んだ免疫学を勉強し続けてきた今の私から見ても正しい理論ですから、私自身も復習するつもりで以下に掲載しておきます。この２～３年間、私についてきていただいた皆さんが読み返されたら、難病中の難病といわれる糸球体腎炎がどのように生じ、どのように自分の免疫で治すことができるのかがさらに理解していただけると思います。

既に腎炎の項で書いたように、糸球体で原尿が作られるときに、糸球体の毛細血管からは分子量が大きいタンパクや血球は濾過されないのです。ここでもう一度、糸球体の毛細
血管からどのようにして血液が濾過されるかについて詳しく復習し直してみましょう。

糸球体の毛細血管の壁は一般の血管の毛細血管よりも極めて薄い壁になっています。この壁が毛細血管とボーマン腔の間を隔てています。この壁が尿を濾過するフィルターになっているのです。血液に接する側は、血管の内皮細胞がつらなっています。この内皮細胞の間に丸い孔（穴）が開き、内皮細胞がとぎれとぎれになっています。このフィル

ターの中間の層は糸球体基底膜であり、内皮細胞から分泌されたコラーゲン線維からできており、このコラーゲンタンパクの線維が絡み合い、編み目を作っています。

一方、原尿がたまるボーマン腔に接する側は、例の足細胞の細かい突起からできていることはご存知でしょう。隣り合う足細胞の突起がまるでタコの足のように糸球体の表面を覆っています。

フィルターから糸球体の毛細血管の血液を濾過するときには、血液の中の血球、つまり血液の中にいる細胞とタンパク質は大きすぎて、先ほど述べた孔（穴）から通ることができないのですが、それ以外の成分の全てを通すことができます。水、様々なイオン、電解質、ブドウ糖、アミノ酸などの小さな分子は、このフィルターを通り抜けてボーマン腔に出て行くのです。腎炎のような病気では、この孔からタンパク質や血球がもれでていくのです。小さい穴であるときには、タンパク質がまずもれ出て行きますが、さらに炎症のためにフィルターに大きな穴ができてしまうと、さらに分子量の大きい血球が原尿に出て行
き、最終的には尿の中にタンパク質や血球が見られるようになるのです。

私は以前に、一度傷ついたフィルターは修復されるのが困難であるということを書きました。長い間、なぜ一度糸球体のフィルターの膜が傷つくと修復されないのか疑問に思っていましたが、やっと分かりました。人体には一度細胞が傷つくと修復できない細胞があります。つまり分裂して傷ついた細胞と入れ替わることができない細胞があるのです。その代表がご存知のように、脳の中枢神経細胞であり、心臓の筋肉であり、骨格筋であるということは知っていたのですが、実は足細胞が分裂できない細胞であることが最近の研究で分かったのです。私が一度書いたように、昔から足細胞は秘密のベールに包まれていたのですが、やっと解明されたのです。糸球体のフィルターを構成する３つの細胞である糸球体の毛細血管の内皮細胞と、糸球体基底膜と、糸球体の足細胞の中で、最も重要なのは足細胞であるということは以前から分かっていました。この糸球体が一度傷ついてしまうということは、足細胞が傷ついて再生できないということです。足細胞が傷つくということは糸球体の修復が不可能であるという意味です。

腎炎のために足細胞が傷つく数が多ければ多いほどますます多量のタンパクや血球が尿に出現し、腎臓の濾過機能、つまり腎機能が低下していくのです。その傷ついた糸球体の基底膜や足細胞の消失を補うように結合組織が増えていくのです。この結合組織を作っている細胞がメサンギウム細胞であり、糸球体に固有な線維芽細胞であります。このメサンギウム細胞から膠原線維が作られ、糸球体の構造が徐々に徐々に線維と置き代わり、ますます糸球体の血液濾過の仕事ができなくなり、腎不全となり、最後は人工透析のお世話にならざるをえなくなるのです。ちょうど慢性肝炎で肝臓の細胞がどんどん破壊されていくと、線維化が進み、肝硬変となり、肝不全となるのと同じです。

それではなぜ足細胞が減ると尿にタンパクや赤血球をはじめとする様々な血球が排泄されるのでしょうか？さらに糸球体腎炎の患者の尿には足細胞も大量に出てくることが分かっています。糸球体が炎症を起こすと、表面を覆う傷ついた足細胞がはがれて尿中に排泄されるのです。

実を言えば、足細胞の細胞体からタコのように伸ばしている足には、足突起と呼ばれる太い剛毛のような細い突起が無数に飛び出し、糸球体の表面を覆い尽くしています。この足突起どうしの間に隙間があり、濾過スリットよばれています。濾過という意味はそこから血液が濾過されるためであり、スリットというのはまさに隙間であります。この濾過スリットの谷底は一枚の膜によって塞がれています。これがスリット膜と呼ばれます。スリット膜には小さな窓があります。この窓から原尿が流れ出てボーマン腔に出ていくのです。足細胞が正常であれば、足細胞のスリット膜をリズミカルに伸び縮みさせて、毛細血管をしごくようにマッサージして必要に応じて血液を濾過しているのです。ところが足細胞が傷つくと、このような調整ができなくなり、常に穴が開いた状態になってしまうのです。まさに糸球体の傷は足細胞の無数の足突起の間にあるスリット膜の穴がいつまでも開いたままになってしまうのです。一度腎炎と診断されたり、ネフローゼと診断されるのは、結局このスリット膜がいつまでも開き続けるために、腎臓の炎症がないのにもかかわらず、開き続けるこの穴からタンパク質や血球が出続けるので、一生治らない病気と刻印を押されてしまうのです。腎炎が治らないのではなくて、このスリット膜がいつまでも修復されないというべきなのです。しかも腎機能が全く問題がないのにもかかわらず、腎臓の専門

医は「腎臓に炎症が起こり続けているから怖い病気だ」と言い続けるのです。

なぜ腎炎と診断された人が「タンパク質を摂りすぎるといけない」とか、「運動しすぎてはいけない」とか、「風邪をひかないようにしなさい」と言われるのでしょうか？まずタンパク質を摂りすぎると、腎臓にも多くのタンパク質を含んだ血液が増えます。するといつまでも開き続けている多くのスリット膜の穴からたくさん取ったタンパクの量だけもれでてくるからです。それでは運動はしない方がいいというのはなぜでしょうか？運動をすると、やはり腎臓に流れる血液量が多くなり、従ってスリット膜の穴からもれ出るタンパク質や血球が多くなるからです。それでは風邪をひかないようにしなさいと、元の急性腎炎が治っているにもかかわらずアドバイスされるのでしょうか？風邪をひくと必ず熱が出ます。熱は心臓から出て行く循環血流を多くさせ、従って腎臓の糸球体に流れる血流量も多くなるために、スリット膜の穴から出るタンパク質や血球が多くなるのは当たり前なのです。つまり急性の腎臓の炎症が終わっても、ひとたび傷ついた足細胞が１カ所でも破壊されると、傷ついたスリット膜の穴からタンパク質や血球が出続けるので、急性の腎炎を治らない慢性の腎炎に医者たちが仕立てあげているのです。200 万個もある糸球体のうち、何個の糸球体に傷があり、何カ所に傷があるかを知りたいのですが、それは無理です。
ただ尿にもれ出てくるタンパクや血球の量である程度推量はできます。

ネフローゼはどうして起こるとお考えですか？急性腎炎が治っても、傷ついた足細胞のスリット膜の穴があまりにも多くて大きすぎるために、タンパク質が大量に尿に出てしまい、その分、血液のアルブミンが減ってしまうからです。

それでは一生続く慢性腎炎というのは存在するでしょうか？つまり一生腎臓の糸球体で敵と戦い続ける慢性腎炎というのはありえるでしょうか？私に言わせれば、ないというのが答えです。ちょうど慢性に続くリウマチとか SLE とか MCTD がないのと同じです。ただ足細胞の傷を修復する免疫の機構を発揮させないステロイドを用いるために、永遠に治らない腎炎が生まれると考えています。

それでは傷ついた足細胞の突起の間のスリット膜の穴をどのようにして閉じればいいのでしょうか？先程述べたように、足細胞は分裂して数を増やすことはできないのですが、周囲の足細胞を大きくすることは可能なのです。特に子供は成人になるまで足細胞もどんどん大きく成長しますので、決して成長を止めるような不自然なことはしないことです。初めて尿タンパクや尿潜血が指摘されて腎炎と診断されるのは、ほとんどが子供の時代であります。腎臓専門医はすぐに腎生検をやりたがります。人為的に足細胞を傷つけてしまい、さらに糸球体の傷口を広げてしまいます。診断のために必要だと腎臓専門医は患者の家族を説得するのですが、診断がついたからといって、傷ついた糸球体を再び正常にする
治療は不可能であるのに、なぜ腎生検をやるのか私には全く理解できません。

彼らは足細胞が分裂不可能なことを知っているのでしょうか？残念です。治療といえば結局はステロイド投与というわけですから、一度使えばやめることができなくなります。なぜならば炎症のリバウンドが再び激しくなり、ステロイドの量を減らしては増やし、増やしては減らしというイタチごっこになるだけです。

既に述べたように、このように幼児や若い人に尿の異常が起こるのは、いわゆる腎臓の糸球体で感染症による炎症が IgG や IgA などの抗体を用いて生じた後か、あるいはメサンギウム組織の結合組織で、ハプテンである化学物質とキャリアタンパクの複合体による異物と免疫との戦いで膠原病が生じたのか、あるいはクロスリアクションによる膠原病のいずれかであります。この腎臓の炎症が細菌感染症による場合は抗生物質投与で治すことができますが、他は自分の免疫で治す以外にないので患者さん自身の免疫の修復機構を利用する自然治癒を待つ以外にないのです。

ここで登場するのが漢方煎じ薬であります。漢方煎じ薬はあらゆる薬の中で唯一人間の免疫を上げることができます。しかも免疫を上げるということは、単に異物を処理してくれるのみならず、組織の修復もしてくれるのです。傷ついた足細胞は二度と分裂して増やすことはできませんが、残った足細胞を大きく成長させることによって、先程述べたスリット膜の修復を時間をかけて閉じてしまうことが可能なのです。古来から腎臓病も漢方煎じ薬で治療してきたと言われる所以であります。足細胞の分裂を待たなくても、

足細胞が大きくなって大きな穴を閉じてくれるだけで十分であり、何も正常な足細胞や基底膜の修復を完全に行わなくてもいいのです。開き続けているスリット膜の穴を閉じれば尿にタンパク質や血球が排泄されることがないからです。漢方をかなり飲み続ける必要があるのは、漢方の成分の中に足細胞を成長させる成分が十分に含まれると同時に、穴の傷を塞いでくれる可能性もあるのです。もちろん漢方は免疫を上げることができるので、腎臓で戦っている敵を上手に処理してくれているのです。足細胞が成長するのに時間もかかるので、漢方煎じ薬は古来から腎臓病には長く服用する必要があると言われてきました。　漢方は万能です！なぜならば植物は自分自身の成分で自分の身を守っているのです。漢方生薬は栄養があるのみならず、傷を治す成分が他の植物よりもはるかに多く含まれています。今どうして漢方生薬が免疫を上げるかというペーパーを書き続けていますから、そこも読んでおいてください。

ここでなぜ IgA 腎症が腎臓に起こるのかについて、新たなる答えを加えておきましょう。以前の腎炎のこのペーパーに IgA 腎症について考察しましたが、その原稿を元にして、新しい知見を付け加えましょう。まず付け加えなければならない最も重要な発見があります。それは腎臓の糸球体で原尿が作られますが、その原尿を集める袋をボーマン嚢というのはご存知でしょう。このボーマン嚢は実は尿を集める膀胱と同じ仕事をしているのです。膀胱の壁は粘膜でできています。まさに粘膜免疫が膀胱の粘膜を守っているように、原尿を集めるボーマン嚢の壁も粘膜でできていることを誰も知らなかったし、私も気がつかなかったのです。それを私が発見しました。

IgA は粘膜を敵から守る免疫の中心の抗体であります。皆さんご存知のように、腎臓は 200 万個のネフロンでできています。ネフロンは腎小体と尿細管から成り立っています。腎小体は糸球体とボーマン嚢から成り立っています。この糸球体は毛細血管の集まりであり、毛細血管からボーマン嚢へと原尿が濾しとられ、ボーマン嚢という袋に尿が毎日毎日莫大な量がためられるのです。このボーマン嚢の壁は粘膜からできていることに気づかなかったことを謝りたいと思います。すみません！

それではなぜ IgA 腎症が細菌感染やウイルス感染の後に起こりやすいのでしょうか？さらに様々な食物タンパクが IgA 腎症を起こしやすいといわれていますが、なぜ

でしょうか？なぜ腸管や喉頭や気管支の粘膜で作られる IgA が粘膜とは全く関係ない腎臓に沈着するのでしょうか？このふたつの疑問を解きましょう。

（先ほど修正したように、腎小体の一部であるボーマン嚢は、腸管や喉頭や気管支の粘膜と同じく、ボーマン嚢の壁は粘膜でできていますから、他の粘膜の免疫で作られた粘膜免疫の IgA がボーマン嚢の粘膜に流れてきたとしても何も不思議ではないのです。身体中の血管に一番多く含まれているのは IgG 抗体でありますが、IgG 抗体よりもはるかに多い IgA 抗体が粘膜中を駆け巡っているのです。これからあちこちの粘膜のリンパ節で作られた IgA 抗体が、どのようにしてボーマン嚢の粘膜と繋がりがあるかを書き記しましょう。以下の説明は、感染症の後になぜ腎炎が起こりやすいかの説明にもなるのです。以前書いた文でありますが、何も間違ってはいないのですが、付け加えておきたいことは、粘膜で IgA 抗体を作る免疫のリンパ球の細胞集団は、いつまでも粘膜で仕事をし続けるのです。しかも粘膜で作られた IgA 抗体も、粘膜に運ばれやすくなるのです。この仕組みも詳しく書き出すとキリがないのですが、ただひとつケモカインというサイトカインが大きな役割を占めていることだけを知っておいてください。さらに粘膜で働くリンパ球は、体内を循環しても再び自分の仕事のふるさとである粘膜に戻ることを“リンパ球のホーミング”といいますが、その仕組みは結局はケモカインの働きによって説明できるのです。）

腎炎を起こす前に、粘膜で扁桃炎を起こすほどのウイルスや細菌の感染症が続くと、IgA 抗体も大量に作られます。その抗体の中に補体がひっつく IgA 抗体も生まれます。もちろん補体と結びつくが、まだ補体がついていない IgA 抗体もどんどん作られます。例えば、2 次リンパ組織である扁桃などで作られたこのような抗体は、必ず扁桃の輸出リンパ管に乗って扁桃のリンパ節から出て、最後は血管に入っていきます。リンパ管に流れている液体をリンパといいます。（IgA 抗体は基本的には補体とは結びつかないと考えられていたのですが、最近補体と結びつく IgA も見つかったのです。）

まずリンパ管の起始部はどこにあると思いますか？というよりもリンパ液はどこから発生すると思いますか？さらにリンパ液の元は何だと思いますか？意外とこれに対する答えは、現役の医者でも知らない医者が多いのです。さぁ、答えを出しましょう。なんとリンパの元は組織液なのです。それでは組織液とは何でしょうか？組織とは何でしょうか？　皆さん、人体には細胞が分化した 270 種類の組織があり、その組織には機能の異なった細胞が働いています。そのためには 3 大栄養素と水と酸素が要ります。これらを何が運ぶのでしょう？血管です。血管はどこを通りますか？これが結合

組織です。この結合組織はほとんど似た組織であり、細胞を支えるためにあるのです。つまり血管から栄養分と水と酸素が運ばれ、組織にもれ出て必要な成分をその組織の細胞が汲み取ります。このもれ出た栄養分の入った水溶成分を組織液といいます。細胞に栄養分や水を運び去った後、今度はこの組織液に老廃物を含んだ水溶成分があります。これも組織液といいます。つまり水溶性の栄養分と水溶性の老廃物をまとめて組織液というのです。老廃物の組織液を運び去るのは何だと思いますか？

すぐに静脈性の毛細血管であることはお分かりになるでしょうが、毛細血管は全体の組織液の４割ぐらいしか運ばないのです。残りの６割を運び去っていく管はなんでしょうか？これが毛細リンパ管なのです。ここがリンパ管の起始部であり、このリンパ管に入った液体をリンパとかリンパ液というのです。驚きでしょう！毛細血管のあるところには必ず毛細リンパ管の起始部があるということを知っておいてください。従って毛細リンパ管が集まって作るリンパ節はどれぐらいあるかご存知ですか？人体にあるリンパ節は微小なものを含めると数千以上もあるという解剖学者もいます。　皆さん、リンパ管やリンパ節の解剖学的研究が血管の研究よりもなぜ遅れていると思いますか？解剖学は死体でしか研究できません。死体の血管には血液が残っていますが、リンパ管は毛細血管と比べてはるかに管壁が薄く、かつ血液がないので見つけにくいのです。しかもリンパ管は周りの組織に圧迫されて、リンパ管がつぶれてしまい痕跡がないことが多いのです。しかもリンパ液は組織にある液体と同じものであるので、ますますリンパ管を見つけにくいのです。血管の血液に対して白い液と言われるぐらいに見つけにくいのです。だってリンパというのは組織液と同じですから、毛細リンパ管が虚脱してしまうと組織とかわらなくなってしまい、組織とリンパ管を区別することができなくなるのも当然なのです。

血管はちぎれのない完璧な循環装置でありますが、リンパ管はちぎれのある不完全な循環器官というべきです。つまりリンパ管の始まりは全ての結合組織から始まるのです。人体に大きなリンパ節は 600 あるといわれます。組織に入ってきた化学物質や細菌やウイルスは、組織にいる樹状細胞に捕まえられて毛細リンパ管に入り込み、これらのリンパ節の中で一番近いリンパ節（これを所属リンパ節と言いますが）に運び、抗体を作る準備を始めるのはご存知でしょう。さらに癌細胞も所属リンパ節に転移するので、癌細胞が生じた組織に最も近いリンパ節を切り取るのもご存知でしょう。）

それでは次に、組織からリンパ管を通して集められたリンパが、どのように血管に集まるかを説明しましょう。まず左右の下半身から集められたリンパと上半身の左側

から集められたリンパは、胸管というリンパ管に一緒に集められ、左鎖骨下静脈に入って血管に入り、心臓へ戻っていきます。上半身の右側から来たリンパは、右リンパ本管に入り、右鎖骨下静脈に合流して心臓に戻ります。心臓に血液と共に戻ったリンパは心臓から出て行く血液と一緒に全身に運ばれ、腎臓にも行きます。腎臓に入った栄養血管は糸球体のメサンギウムに到達すると、栄養と共に補体のついた IgA に結びついた細菌やウイルスの断片を吐き出し、これを待ち構えていたメサンギウム細胞や大食細胞が食べます。このような細菌やウイルスの断片が大量でなければ、メサンギウム細胞や大食細胞は簡単に処理して溶かしきってくれるのですが、あまりに多いと炎症が続きます。このときにたまたま血管から化学物質（ハプテン）と結びついたキャリアタンパクの複合体が一緒に運ばれてくると、ここでときに細菌やウイルスの断片（エピトープ）と似たハプテンキャリアタンパクと IgA とがひっつくことがあります。この IgA は本来は細菌やウイルスの抗原につくべきものですが、この抗原がたまたまハプテンキャリアタンパクの抗原と似ているときには、この IgA がハプテンキャリアタンパクに結びついてしまうのです。これを抗体のクロスリアクションといいます。さらに補体は血流や糸球体の間質にいつも大量にありますから、ここでまた補体のついていない IgA がハプテンキャリアタンパク結合体にひっつきます。この補体を大食細胞やメサンギウム細胞が食べだします。ところがこのような化学物質を貪食細胞は溶かし殺せるわけはないので、殺せない化学物質と共に細胞を傷害する活性酸素や様々な酵素と共にメサンギウムに吐き出してしまいます。ますますメサンギウム間質の炎症が起こり、近辺の毛細血管の内皮細胞にもさらに炎症が波及し、毛細血管の内皮細胞がつぶれていきます。つまり糸球体の毛細血管に穴が開いてしまい、ここからタンパクや血球やその他の血液成分が漏れ出し始めます。はじめに述べたように、糸球体の毛細血管は特別な毛細血管であり、輸入細動脈から輸出細動脈まで毛細血管が連続的につらなっているので、補修が難しく、いつまでも穴が閉じられなく、いつまでも尿にタンパクや潜血が見られ、腎炎と診断をつけられてしまうのです。（この穴は足細胞のスリット膜の穴であり、足細胞が分裂できないために閉じられることが難しいことは新たに説明しておきました。）

さらに勉強したい人のために「なぜリウマチになると貧血が起こるのか」という論文を以下に掲載しておきます。補体が関わっているので勉強してください。

長い間私は何故リウマチになると鉄欠乏性貧血が起こるのか？その答を捜し求めていたのですがどこにも答えは見つかりませんでした。貧血の大部の専門書さえ一言もリウマチの貧血について言及していませんでした。つまりは、リウマチになると貧血が生じる事さえ知らない基礎の学者である貧血の専門家がたくさんいます。ましてやリウマチでなぜ貧血が生ずるのかについては世界中のどの医学者も考えることもしませんし、誰も知りません。臨床と基礎の乗り越えられない深淵の大きさに絶望を感じざるを得ませんでした。しかしとうとうやっと私なりに納得のいく答えをほとんど自分の力で見出しました。貧血はリウマチのみならず、全ての膠原病に見られる症状の一つです。しかも血中の血清鉄が少ないので、リウマチの患者さんに鉄剤を投与しても決して赤血球は増えないのです。この理由は世界のどの学者も解明していなかったのです。

膠原病は化学物質が体内に入り、結合組織に溜まった化学物質を排除しようとする正しい免疫の働きでありますが、その戦いが行われる組織の種類によって病名が異なり、症状も違ってくるのです。人体には約 210 種類の組織がありますが、全ての組織において膠原病が生じてもおかしくはないのですが、化学物質と結びついたタンパク質が溜まりやすい結合組織の多い組織に膠原病が起こりやすいのです。最も膠原線維が多い結合組織が関節であり、従って膠原病で一番多いのはいわゆるリウマチであります。ところが炎症が起こる結合組織の部位によって出血がしやすくて出血性貧血が起こり、鉄欠乏性の貧血が起こることがあります。この代表がクローン病と潰瘍性大腸炎であります。クローン病や潰瘍性大腸炎の場合は、炎症がなくなれば出血もなくなり、鉄欠乏性貧血も消えてしまうのは当然であります。ところが出血がなくてもほとんど全てのリウマチ性膠原病で貧血が見られるメカニズムについては誰も考えたことはないのです。この難題を私が免疫学を駆使して答えを出してみせましょう。

ここでリウマチ性膠原病の病名を全て羅列しておきましょう。まず関節リウマチ、全身性エリテマトーデス（SLE)、混合性結合組織病（MCTD)、全身性硬化症（SSc）(強皮症ともいわれます)、多発性筋炎（PM）(皮膚筋炎ともいわれます)、全身性血管炎、シェーグレン症候群、抗リン脂質抗体症候群、ベーチェット病、通風、若年性関節リウマチ、成人スチル病、リウマチ性多発筋痛症（PMR）乾癬性関節炎、サルコイドーシス、掌蹠膿疱性骨関節症、再発性多発性軟骨炎、線維筋痛症候群（線維筋痛症）などであります。

さてリウマチは免疫の抗原抗体複合体によるⅢ型のアレルギーであるのは既に述べました。軽いリウマチでは抗原抗体複合体は少量なので貧血は初期のリウマチでは見られません。しかし炎症がどんどん進行していくと抗原である化学物質とそれに対する抗体とが結合した抗原抗体複合体がますます増えていきます。それを食べようとするマクロファージ（大食細胞）や好中球もどんどん増えていきますが、食べても食べても化学物質でありますから溶かしきれません。溶かして殺すことはできないので、これを大食細胞は吐き出します。吐き出してもそれがまた結合組織に蓄積していきます。とりわけ抗原抗体複合体の抗体である IgG 抗体のしっぽの部分には補体（後で説明します。）に対するレセプターがあります。血中にあるおびただしい数の補体が IgG 抗体に引っ付きます。実はこのように IgG 抗体に補体がくっつくのはマクロファージ（大食細胞）や好中球がこの補体と結びついて抗原抗体複合体の抗原を食べるようにするためなのです。どんどん大食細胞はこの化学物質と IgG 抗体と補体が結びついた抗原抗体複合体を食べ続けますが、化学物質は殺しきれない上にさらにどんどん体内に摂取されるので追いつかなくなります。さらに肝臓で補体が大量に作られ続けるのですが、今述べた抗原抗体複合体も大食細胞に食べきれなくなってしまいます。さらにどんどん肝臓で作られた補体も手ぶらになっていきます。大食細胞に食べられない補体が引っ付いた抗原抗体複合体と、大量に作られた単独の補体の 2 種類の補体が最後に赤血球の補体レセプターに引っ付いてしまうのです。つまりマクロファージや好中球では食べきれなくなった抗原抗体複合体が最後には赤血球で処理されざるを得なくなるのです。

ここで補体がどのような人体の細胞に結びつくかについて少し説明しておきましょう。補体と結びつくためには補体レセプターが必要です。この補体レセプターを有している細胞にしか補体は結びつくことはできません、その細胞には６つあります。まず大食細胞と好中球と単球と B 細胞とリンパ節にある樹状細胞の 5 つの免疫細胞であります。そして 6 つめに、赤血球にも補体が結びつくレセプターがあるのです。特に 1 個の赤血球には 700 個の補体レセプターがあるのです。本来、補体というのは免疫細胞と結びついて異物を殺したり排除する手助けをしてくれるのです。ところが赤血球は全くこのような免疫の働きとは関わりがないのです。何故このように補体が赤血球の補体のレセプターにつくのでしょうか？ここにリウマチ性膠原病に貧血が見られる答えが潜んでいるのです。その答えは次のようです。

抗原抗体複合体は循環血液中にいつまであっても無害なのですが、血液をろ過する腎臓の糸球体というけまりの様な毛細血管を通過するときに沈着することがあるのです。というのは、糸球体は毛細血管網の間に結合組織成分があるので、化学物質を結びつけている抗原抗体複合体が沈着しやすくて、ここで大食細胞や好中球に食べられる戦いの炎症が起こると糸球体腎炎を起こし、腎不全になってしまい、一生腎透析をしなければならなくなることがあるのです。このような緊急事態が起こらないように、赤血球が補体と結びついて脾臓で大食細胞に食べられてしまうと考えられます。特に膠原病で最も難病といわれる SLE に、補体の C3 や C4 が少なくなると同時に貧血の度合いも強いのは、腎炎を起こさないためだと考えられます。つまり肝臓で作られた補体が、最終的にははるかに多い赤血球と結びついて脾臓で大食細胞に食べられてしまうので、腎炎は起こらない代わりに低補体血症と貧血が生じるのであります。

ところが SLE で腎炎が起こることがあります。脾臓や肝臓で食べられきれなかった抗原抗体複合体や赤血球と結びついた抗原抗体複合体が血液に運ばれて腎臓の糸球体に沈着して、そこで再び大食細胞や好中球に貪食されて炎症が起こることがあり、SLE においてさらに腎炎という病気を引き起こしてしまうことがあるのです。

一個の赤血球の細胞表面には 700 個の補体レセプターがあることは既に述べましたが、以上のように赤血球の補体レセプターに補体が引っ付いてしまうと腎炎は起こらないのですが、残念ながら貧血は起こしてしまうのです。赤血球の大量の補体レセプターは、この抗原抗体複合体の補体と赤血球を結合させ、それを肝臓や脾臓に運んでいくのです。つまり肝臓や脾臓はまさに血中の異物を処理するための最大の臓器であり、そこにはマクロファージ（大食細胞）が一番多く集積しており、そこで赤血球とともに抗原抗体複合体も処理するのです。つまり毒食らわば皿までというわけです。こんな処理の仕方は他にも見られます。例えばウイルスが細胞に入り込んでしまうと免疫はウイルスを殺すために自分の細胞まで殺してしまうのです。他にも似た例があります。異物が気管支に侵入すると免疫は異物を入れまいとして気管を狭めてしまいます。そして窒息死することがあるくらいです。つまり免疫は可能な限りの手段を用いてあくまでも目の前の異物を処理しようとするのですが、他に人体にどのようなとばっちりを起こすかは意に介さないのです。これこそ免疫の本質なのです。こうして免疫は自己の役割を貫徹するために貧血を起こすことをもまるで気にかけないのです。

これはちょうどリウマチもアレルギーも同じ意味合いを持っているのです。つまりリウマチもアレルギーのような人間に都合の悪い症状を起こしてまで、とにかく最後まで免疫がなりふり構わず異物を排除するのも同じことだと考えられます。人体に迷惑をかけても免疫の本来の目的を最後まで貫徹しようとするのは、人間の自我が他人を省みず自己を貫徹しようとするのと似ています。したがってリウマチの貧血は、見かけは鉄欠乏性貧血であるのですが、いくら造血剤といわれる鉄剤を投与しても絶対にリウマチの貧血は是正できないのです。赤血球が仮に増えても上に述べたように赤血球をマクロファージ（大食細胞）が貪食し続けるからなのです。しかしリウマチがよくなるにつれて必ずリウマチ性貧血も治るのです。

それでは大食細胞に食べられた赤血球の中にある鉄はどこにいくのでしょうか？鉄の代謝について語るとまたまた極めて難しくなるので、実際的な事柄だけ書きます。リウマチの貧血は、血清鉄が低下しているのにフェリチンだけが高い値をとるという特徴が見られます。このフェリチンは脾臓や肝臓などの細胞に存在し、鉄と結びつくことができる水溶性タンパク質であり、細胞内の鉄を貯蔵するタンパク質であります。肝臓、脾臓以外に骨髄や筋肉組織にも存在する分子量45万の水溶性タンパク質であるアポフェリチン1分子が最大限 2500 個の 3 価の鉄と結合したものをフェリチンとよびます。フェリチン内の鉄は 3 価の状態で貯蔵されます。遊離の鉄はハイドロオキシラジカル（活性酸素）の生成に関与するので、脾臓や肝臓の細胞は鉄をフェリチン内に封じ込めるように貯蔵するのです。フェリチンの役割は今述べたように鉄の貯蔵に加えて、鉄が過剰に吸収されても活性酸素を作って直接組織が障害されないように結びつく 2 つの働きがあるのです。

最先端の肺胞の上皮細胞の再生についての研究の一端を紹介しましょう。

長い間、一度死んだ肺胞の細胞は再生しないと考えられていました。老人に多い慢性閉塞性肺疾患（COPD: chronic obstructive pulmonary disease）のひとつである肺気腫（Pulmonary emphysema）などで認められる肺胞破壊は不可逆的なものであると考えられてきました。ところが感染、喫煙、誤嚥などによりⅠ型もⅡ型も肺細胞は傷害を受け、それら傷害を受けた細胞および肺組織が新しい細胞によって常に実際は修復されていることは知られていました。言い換えれば、肺の細胞は創傷を受けても免疫の修復の力で治癒されているのです。この修復機構は、COPD 以外の肺線維症や肺癌など多くの難治性肺疾患にも働いているのです。これらの肺修復には、肺組織幹細胞のみならず骨髄由来幹細胞の関与もわかってきました。具体的に説明しましょう。

肺は発生学的には、食道壁の一部より生じ、消化管と同じ起源を持ちます。消化管とくに腸の上皮細胞が1日～数日で新しい細胞に入れ替わるのに対し、肺の気道上皮細胞の turn over（細胞の新旧の入れ替わり）は約 100 日と長いのです。しかし、肺は外界

に接している臓器であるため、肺損傷後の修復は素早く行われる必要があります。なぜならば、肺胞の傷が残り続ければ、常に空気に含まれる病原体や毒物にさらされ、様々な肺炎になりやすいからです。ところが残念ながらこの肺の修復の詳細は未だ不明であるのです。

傷害を受けた肺胞では、その細胞に取って代わる新しい細胞の供給が必要です。この新しい細胞の供給源となる元の細胞が肺の幹細胞であります。これらの細胞が増殖するために母地となる適切な結合組織（基質）を作る細胞の存在も必要であり、さらにそれらの細胞を傷害部位に誘導させるための走化因子、増殖させるための増殖因子などの液性因子も不可欠です。また、それらの幹細胞を目的とする肺組織の様々な細胞に分化させるための細胞内シグナルおよび転写因子の発動も重要でありますが、今なお完全には解明されていません。

肺組織だけに存在する幹細胞群として、肺胞Ⅱ型上皮細胞、クララ細胞、肺上皮細胞と間質の間にある基底細胞が候補としてあげられています。

クララ細胞とは、終末細気管支と呼吸細気管支の移行部に存在する線毛のない細胞でありますが、細胞表面に短い微絨毛はあります。しかしながら詳しいことはわかっていません。それでは終末細気管支と呼吸細気管支とはなんでしょうか？もう一度気道の構造を復習しましょう。まず空気は喉から気管に入り、次に気管支、細気管支、呼吸細気管支、肺胞管、肺胞嚢に入り、最後は肺胞が終着点となります。終末気管支は細気管支の最後の部分をいいます。終末気管支から続く呼吸細気管支の上皮細胞は円柱状から立方上皮様にさらに扁平上皮様となり、細胞の背丈がだんだん低くなっていきます。また実際には酸素と二酸化炭素を入れ替える機能は肺胞だけでなく、すでに呼吸細気管支の上皮からその機能があることがわかっています。

上に述べたように、肺胞の幹細胞は、全てのⅡ型肺胞上皮細胞、クララ細胞であるとは限らないことは知っておいてください。これらの細胞の間に、本当の分化増殖の能力を持つ幹細胞があるかもしれませんが、まだ解明されていません。

次に骨髄由来の肺胞上皮細胞の幹細胞について述べましょう。骨髄由来幹細胞が肺の炎症により動員され、傷害部位に集積し、肺胞上皮細胞・肺毛細血管内皮細胞に分化または融合することもわかりました。一般の肺炎症例においても、骨髄由来細胞が肺炎後の治癒にかかわっていることもわかりました。

最後に肺胞上皮の幹細胞によって肺胞の上皮細胞が再生されるのには、細胞の分化・増殖因子を促す分化誘導・細胞増殖因子が必要であることはすでに述べましたが、これについても少し付け加えておきましょう。なぜ私がこれほど肺胞の細胞の再生についてこだわるのでしょうか？もちろんひとつは、間質性肺炎で傷ついた肺胞の細胞は絶対に再生できないので、治っても傷は永遠に残ると考えていたのは間違いであることを証明したいためですが、それだけではありません。ふたつめの理由は、人間のすべての組織の細胞が障害を受けた時に、新たにその組織の固有の幹細胞から細胞を再生する必要がありますが、肺胞の細胞を再生するプロセスと、多かれ少なかれ酷似しているからです。従って人体の他の全ての組織の細胞が傷ついた時に、どのようにしてそのような傷ついた組織が修復・再生されるかを同時に理解してもらいたいためなのです。

さて、細胞増殖因子は、細胞の増殖・遊走・分化・アポトーシスの誘導、形態形成の誘導、細胞外基質（細胞外結合組織）の産生・制御など様々な細胞および組織機能の調節を行い、発生時の組織形成や発生後の組織再生に関与しています。とりわけ肝細胞増

殖因子 hepatocyte growth factor (HGF)は、肝細胞や胆管上皮細胞に働きその細胞増殖を促進させ、肝臓の細胞や肝臓の組織の再生へ向かわせるのみならず、実は様々な臓器において組織の修復と再生を促すことが知られています。肺においても、発生の段階での肺胞形成や肺切除後の代償性の肺成長に関与することが知られています。HGF のみならず、様々な細胞増殖因子が肺胞細胞を増殖させることも知られています。例えば、granulocyte-colony stimulating factor (G-CSF)も HGF と同じ細胞の再生の効果があることが分かっています。元来、granulocyte-colony stimulating factor というのは、顆粒球の集団を増やす因子という意味です。つまり白血球の中で３つの顆粒球である好中球や好塩基球や好酸球を骨髄で増やし成熟させ、かつ末梢血に運び出す遊走因子でもあったのですが、マクロファージに対してもこの G-CSF は同じ作用を持っています。G-SCF は、このような白血球を増やすのみならず、肺胞上皮細胞を増やすこともわかりました。ちなみに最近、骨髄由来幹細胞を含めた血球系および間葉系の骨髄細胞を末梢に動員する能力も G-CSF が持っていることが明らかになったことも伝えておきましょう。

さぁ、最後に本論の原因不明である間質性肺炎、つまり特発性間質性肺炎がどうして起こるのかについて考察していきます。今まで述べてきたのは、あくまでも特発性間質性肺炎の時に、どんな症状が出るとか、かつ KL-6 が高値であるとか、SP-A、SP-D も高値をとるとか、KL-6、SP-A、SP-D が何であるかについて専門書に書かれた最先端の情報をかいつまんで述べてきただけです。ところが、どれだけ私が世界中の医学者の書いた専門書を読んでも、なぜ KL-6 が上昇するのか、SP-A や SP-D の値が高くなるのかの理由については一言もふれられていません。ましてやその原因についても誰も何も言及していません。そこが私が一番知的興味をそそられるところなのです。言い換えると、誰も知らないことを明らかにするために私は老体に鞭打って日夜勉強しているのです。アッハッハ！これから、その難問のひとつひとつを解明していきたいと思います。

まず、今書いているホームページは、本来、補体の全貌を明らかにするために書き始めたのですが、なぜこんなに寄り道をしてしまったのでしょうか？それは SP-A と SP-D は、まさに補体の仲間であるからです。思い出してもらいたいのですが、補体活性化の経路は３つあります。①古典経路、②副経路（代替経路）、③マンノース結合レクチン（MBL）経路の３つであります。①と③は既に詳しく述べました。③の MBL 経路で最初に異物（病原体）を認識するタンパクがレクチンとフィコリンがあったことを覚えておられますか？これらのタンパクは、コレクティンというタンパクの仲間なのです。従ってレクチンとフィコリンの構造は非常に似ていることに気づかれたことでしょう。実は SP-A や SP-D も、このコレクティンのタンパクの仲間なのです。だからこそ SP-A や SP-D は、肺胞の内面の粘液の中に大量に見られるのです。なぜでしょう？この SP-A と SP-D は、肺胞の内面の粘膜を外敵から守っているのです。SP-A や SP-D は、外部の空気に含まれている様々な病原体に塗りつけるように覆って、肺胞マクロファージに食べやすくさせているのです。まさに、補体と同じくオプソニン作用を発揮しているのです。肺胞マクロファージとは何でしょうか？

肺胞マクロファージ（alveolar macrophage）は、血管から袋状の肺胞の内面に出たマクロファージであります。“Alveolar”という英語は、「肺胞の」という意味です。肺胞マクロファージは、大気中から肺胞に侵入した粒子状物質やたばこの煙、呼吸器内に侵入した微生物を、マクロファージの細胞骨格を形成するアクチンというタンパクを働かせ、肺胞マクロファージの細胞膜を粒子に沿わせ伸展させながら包み込むことによっ

て、粒子や病原体を細胞内に取り込み、肺胞を守る役割を持っています。通常のマクロファージは組織内で活動しますが、肺胞マクロファージだけは組織の外へ出て、肺胞の内壁で活動します。1個の肺胞の表面には平均 50個の肺胞マクロファージがいます。つまり、人間は左右に６億個～７億個の肺胞を持っていますから、７億×5＝350 億個もの肺胞マクロファージを持っているのです。ちなみに、すべての肺胞の表面積を合わせると平均70平方メートルにもなります。

もちろん肝臓で作られた様々な補体成分が肺胞表面にもあるにもかかわらず、なぜわざわざオプソニン作用を持つ SP-A や SP-D をⅡ型肺胞上皮細胞に作らせたのでしょうか？言うまでもなく、肺胞は常に空気に含まれているあらゆる種類の病原体や化学物質にさらされているからです。それではKL-6はどんな仕事をしているのでしょうか？次回お楽しみに！

皆さん、覚えておられますか？肺癌の治療薬で、癌細胞の分子だけを標的にして癌細胞を殺すといわれる抗癌剤のイレッサを投与したために、肺癌が治るどころか、557 人もの患者が間質性肺炎で亡くなられたニュースを覚えていますか？このような薬を分子標的薬といいます。アストラゼネカが作った分子標的薬であるイレッサが間質性肺炎を生み出し、死ぬこともあるという副作用を知らされずに用いられたということで被害者が訴訟を起こしたのですが、結局裁判で負けてしまいました。それはイレッサの効能書きに間質性肺炎になることもあるという一文が書いてあったということで、被害者は負けてしまったのです。これもおかしな判決だと思いませんか？病気を治すために薬を飲むのですが、肺癌が絶対に治るという薬であれば、たとえ死ぬかもしれない薬でも生死をかけて服用する価値もありますが、治すことができない薬を国が認めるということはおかしいと思いませんか？TPP が締結された後に、欧米の製薬会社が同じような薬を金儲けのために大々的に売り出すようになるのではないかと懸念しています。ちなみにクローン病や潰瘍性大腸炎の抗体医薬で有名なヒュミラは一年間で１兆2000億円売れています。世界でナンバーワンの売り上げの薬です。２番目は例のレミケードであります。これは8500億円売れています。使えば使うほど免疫を抑え続けて病気を絶対に治すことができない薬が、どうして売れまくるのでしょうか？不思議でたまりません。病気を治すのは自分の免疫の遺伝子しかないのにもかかわらず、であります。悲しいことですね。

それではどうしてイレッサが間質性肺炎を起こすのでしょうか？いろいろ調べてみたのですが、それに対する答えは一行たりとも探し出すことはできませんでした。さぁ、ここで私の出番となります。皆さんご存知のように、私の理論の根底は異物が人体に侵入し、それを免疫が認識しない限り病気は起こらない、という原理原則です。異物とは人体にとって生き続けるためには必要でないものです。言い換えると、異物とは命を守る免疫が敵と認識するものです。現代文明社会においては、そのような異物は２つしかないのです。ひとつは言わずと知れた文明が作った7500万種類以上の化学物質です。もうひとつは、８種類のヘルペスであります。

イレッサはまさにわざわざ肺に集中的に集まるように作った化学物質です。その化学物質がハプテンとなり、遺伝子が生きるために作った10万種類以上のタンパクがキャリアタンパクとなり、イレッサのようなハプテンとキャリアタンパクが結びつき複合抗原となります。摂取されたイレッサがこの複合抗原となり、血流に運ばれて肺胞の間質（隔壁）に沈着します。肺胞にいる肺胞マクロファージがこのような複合抗原を貪食し、血管を通じて肺周辺にあるリンパ節に運び込みます。肺や肺周囲には、14 箇所のリンパ

節があります。代表的なリンパ節には、まず鎖骨上窩リンパ節、上縦隔リンパ節、大動脈リンパ節、下縦隔リンパ節、肺門リンパ節、肺内リンパ節などがあります。イレッサであるハプテンとキャリアタンパクの複合抗原がこのようなリンパ節に運ばれると、この複合抗原だけを認識できる限られたＴ細胞が敵だと認識できるのです。

それでは抗体を作るために必要な B 細胞は、どのようにしてこの複合抗原を認識するのでしょうか？肺胞の間質（隔壁）には膨大な毛細血管があります。その毛細血管に運ばれてきた肝臓で作られた補体が肺胞の結合組織に漏れ出てきます。この補体と複合抗原が結びつき、再び毛細血管や毛細リンパ管から吸収されて上に述べた肺関連のリンパ節に運ばれます。そのリンパ節には、イレッサと結びついたキャリアタンパクの複合抗原だけを認識できる B 細胞がいれば、その複合抗原が結合した補体と結びつくことができるのです。なぜでしょう？実は B 細胞は、補体と結びつくレセプター（CR2）を持っているのです。この B 細胞の CR2 に補体とイレッサの複合体が結びつくと、B 細胞もイレッサを認識できます。

リンパ節で T 細胞も B 細胞もイレッサを敵と認識すると、B 細胞はイレッサに対する抗体を作り始めます。この抗体はリンパ管から再び肺胞の結合組織（間質）にまで運びだされます。ご存知のように、抗体はオプソニン作用があり、肺胞の間質や肺胞の内面にいる好中球や肺胞マクロファージに食べられます。これらの貪食細胞は溶けきれないイレッサを吐き出します。吐き出す時に、肺胞の組織に障害を与える活性酸素や様々な酵素も同時に吐き出します。このような強い作用を持つ化学物質が肺胞の組織を傷つけ、炎症が生じます。大量のイレッサを飲み続けると、この炎症が激しくなり、肺胞が崩壊していきます。酸素と二酸化炭素の交換を行う肺胞上皮細胞Ⅰ型のみならず、Ⅱ型も死んでしまいます。肺胞の上皮細胞Ⅱ型で作られる KL-6 や SP-A や SP-D が大量に血流に漏れ出てしまいます。既に述べたように採血をすれば KL-6 や SP-A や SP-D の値が正常より高くなっていることがわかるのです。ややこしいですがついてきてください。

それでは今日のテーマのひとつに対して答えを出しましょう。肝臓で作られた様々な補体成分が肺胞表面にもあるにもかかわらず、なぜわざわざオプソニン作用を持つ SP-A や SP-D をⅡ型肺胞上皮細胞に作らせたのかという問いに対する答えです。答えは極めて簡単です。生き続けるためには、何が一番大事でしょうか？酸素です。酸素が無限にあっても、それを体内に取り込む肺胞の仕事ができなくなれば一巻の終わりです。昔から人類は感染性肺炎で死に続けてきました。まさに肺胞に入ってきたウイルスや細菌を何とかして殺すために、補体があるにもかかわらず SP-A や SP-D が特別に肺胞上皮細胞Ⅱ型で作られたのです。肺胞に入ってくるウイルスには、実はヘルペスウイルスの８つの仲間たちがいることはご存じでしょう。これらのヘルペスウイルスをいち早くやっつけるために SP-A や SP-D が作られたのです。これについては後でふれます。

ところが感染症がほとんど根絶された現代文明においては、肺胞に入ってくるのは病原体ではなく化学物質となってしまったのです。まさにイレッサは現代文明が作り出した不必要な（？）化学物質であったのですが、SP-A や SP-D は今も昔も変わらず、補体と同じくイレッサにまとわりついて、肺胞マクロファージや好中球に食べやすいようにオプソニン作用の働きを発揮するのです。もちろん生命でないイレッサを貪欲細胞が殺せるわけはないのにもかかわらず、殺そうとする無駄なことをやらざるを得ない宿命を負っているのです。なぜならば、免疫の遺伝子の命令であるからです。これが膠原病なのです。まさに膠原病は現代文明が作った化学物質が原因となっているのです。この世

に化学物質がなければ、人類にとって難病というものは起こり得ないのです。もちろん化学物質がなければ医者も飯の食い上げですがね！だって病気がなくなってしまうでしょう？アッハッハ！

それでは KL-6 は何のために作られたのでしょうか？38 億年かかって進化した人類が作る化学物質は目的的な意味が必ずあるはずです。間質性肺炎の診断や経過を見る上で最も大切な KL-6 ですから、大上段に構えて KL-6 の役割を問いかけたのですが、元来、KL-6 が間質性肺炎と直接関わりがある特別な機能を持っているわけではないのです。KL-6 は、MUC1（ムチン１）上に存在しているシアル化糖鎖抗原の 1 つにすぎないのです。MUC は mucin の略です。MUC1 はムチンの 1 種であり様々な上皮細胞に見られる膜貫通型の糖タンパク質にすぎないのです。言い換えると、KL-6 は、ムチン（mucin）といわれるタンパクにひっついた糖の鎖にすぎないのです。それではムチンとはなんでしょうか？ムチンとは、動物体の粘性物質を指し、特に免疫中の粘液タンパク質をいいます。もう少し詳しく説明しましょう。

ムチンは、人体の高分子の中に含まれるタンパク（コアタンパク）が無数の糖の鎖によって修飾されてできた巨大分子であります。コアタンパクの主要領域は大半がアミノ酸であるセリンかトレオニンからなる 10～80 個のペプチドの繰り返し構造を持っています。糖の鎖は、N-アセチルガラクトサミン、N-アセチルグルコサミン、ガラクトース、フコース、シアル酸などから構成されています。糖鎖はムチンの分子量の 50%以上を占めています。この糖鎖のためにムチンの強い粘り気や水分子の保持能力が生まれ、タンパク質分解酵素によって分解されにくくなるのです。ムチンには、上皮細胞などが産生する分泌型ムチンと、疎水性の膜貫通部位を持ち細胞膜に結合した状態で存在する膜結合型ムチンの２種類があります。

ムチンのコアタンパクは MUC と呼ばれ、様々なコアタンパクが発見され、その発見順に番号がつけられました。ヒトでは少なくとも 19 種類のムチンがあり、MUC1, 2, 3A, 3B, 4, 5AC, 5B, 6, 7, 8, 9, 11, 12, 13, 15, 16, 17, 18, 19 があることがわかっております。そのうち MUC2, 5AC, 5B, 6 は分泌型ムチン、MUC1, 3A, 3B, 4, 12 は膜結合型ムチンであります。従って、KL-6 は MUC1 ですから、最初に発見されたムチンであり、かつ膜結合型ムチンであるのです。従って間質性肺炎でⅡ型上皮細胞の膜に結合していたムチンである KL-6 が崩壊して血中に大量に見られるのです。KL-6 が膜にあるということは、この KL-6 を足場にして EB ウイルスやサイトメガロウイルスが肺胞の細胞に入り込むのです。これについては後で詳しく書きます。

さぁ、ここで本邦初公開の間質性肺炎の新たなる原因について述べましょう。伏線を張っておいたのですが、SP-A や SP-D はヘルペスウイルスと結びついて、貪食細胞に食べやすくするようにオプソニン作用があるということは、チラッと述べておきました。８種類のヘルペスウイルスによって起こされるあらゆる病気について勉強してわかったことですが、なんと４番目のヘルペスウイルスである EB ウイルスによる間質性肺炎があることがわかったのです。さらに５番目のヘルペスウイルスであるサイトメガロウイルスも間質性肺炎を起こすことがわかりました。にもかかわらず、なぜ間質性肺炎の専門家である人たちが原因のわからない特発性間質性肺炎という病名を持ち出すのでしょうか？当院には日本全国から特発性間質性肺炎という病名をつけられて来院される人がたくさんいます。しかしながら EB ウイルス性間質性肺炎という病名や、サイトメガロウイ

ルス（CMV）性間質性肺炎という病名をつけられて来院された人は誰一人としておられません。なぜでしょう？みなさん疑問に思われませんか？

それに対する答えはただ一つ、資本主義医療のためです。私が常々言っていますように、現代文明の病気の原因はたったふたつしかありません。８つのヘルペスの仲間と化学物質であります。この２つの原因によってもたらされる現代の病気はアレルギーと膠原病、それとヘルペスによる様々な原因不明の難病だけであります。しかもアレルギーと膠原病と原因不明の難病はすべてつながっているのです。なぜならば、アレルギーを治療と称して免疫を抑え続けると膠原病となり、しかも免疫を抑え続けている間に８つのヘルペスの仲間たちが人体のあらゆる細胞に増え続けるものですから、まさに医者と免疫を抑える薬を作る製薬メーカーが病気を作っていることを認めざるを得なくなるからです。なんと恐ろしい真実でしょうか？？？このような真実を語っているのは世界で私しかいません。もちろん世界中には医者が何千万人といるのですが、たった一人の死に損ないのクソジジイが語る真実を無視すればなんの痛痒も感ずることはないのです。世界中の誰もが知らない真実を語り続ける私はひょっとしたら天才ペテン師か、キチガイか、ノーベル賞を超えた天才かもしれませんね、ワッハッハ！

現在、確かに13歳の潰瘍性大腸炎の患者さんをよくしつつあります。この患者さんの手記も読んでください。お父さんは医者であり、絶対に治らない病気と証明されている（？）潰瘍性大腸炎が治っていく喜びを手記に書いてくれました。その手記の中で私のことを「免疫学、英語、漢文に秀でた天才」だと真面目な冗談で書いてくれました。アッハッハ！天才などと言ってもらっても何も嬉しくはないのですが、彼はこの天才という言葉の中に世界中の誰もが知らない真実を語り実行する医者だという思いを込めて言ってくれたと感じています。なぜなら私は毎日世界中のすべての医者が口を揃えて絶対に乗らないという病気を、患者の免疫の遺伝子を使って治させているものですから、ましてや世界中の医者が誰も治したことがない潰瘍性大腸炎が治っていく子どもの姿を見て、思わず天才だと言わざるを得なかったのでしょう。ところが実は医学の天才はすべての人間が持っている免疫の遺伝子なのです。この免疫の遺伝子の働きこそ神の手であり、天才医師そのものであります。この遺伝子が作ったタンパクこそ、神が作った最高の病気を治す薬であるのです。私はただこの神の手の働きを毎日明らかにし、神が作った薬の邪魔をしないようにしているだけなのです。私は免疫の遺伝子という神の手の奴隷に過ぎないのです。ところが世界中の資本主義医療は金儲けがすべてですから、病気を治してしまうと医者も薬も金儲けができなくなるので、神の手の邪魔ばかりをしているのです。この世に患者の免疫で治すことができない病気は何もないのですが、製薬メーカーは免疫を抑える薬を作れるのですが、免疫を助ける薬を絶対に作れないので、金儲けのために医者とタッグマッチで病気を作り続けているのです。悲しいことですね。

ついでに言えば、山中先生が作った、かの有名な iPS の臨床応用は絶対に失敗することを再び予言しておきましょう。なぜならば、山中４因子で出来上がった iPS はまさに鬼子であるからです。必ず iPS は癌になるか、アポトーシスをして死に絶えるか、異常な細胞として人体に害をなすかのどれかであるからです。人間の遺伝子を変えてホクホク顔でいられるのは、神に対する挑戦以外に何もありません。山中先生は神を超えた人だと思われますか？資本主義社会においては、金銭が、というよりもドルが世界中の人間の心を支配し、快楽と幸福のすべてを支配する限り人類はいずれ破滅に向かう以外に

はありません。残念です。ノーベル生理医学賞はすべての人間の遺伝子に与えるべきものなのです。ワッハッハ！
次回、どのようにしてEBウイルスやサイトメガロウイルスが間質性肺炎を起こすかについて詳しく述べましょう。乞うご期待！

EBV について書く前に、補体と臨床と直接関わりのある話をしておきます。そうでなければ、寄り道ばかりで補体について書ききるゴールにいつまでたっても到着しないからです。すみません。
近頃、レストランの食事の前に「アレルギーがありますか？」と必ず聞かれるようになりました。なぜレストランのウェイターはこのような質問をするようになったのでしょうか？それは、食べ物に化学物質が入りすぎるようになり、特に学校給食でアナフィラキシーショックになって亡くなった子供がいたからです。食べ物でショックが起こったのではなくて、食べ物に含まれる人工着色剤や人工香料や酸化防止剤や化学調味料などが無限に入り込むようになったのですが、今なお医者たちは食べ物が悪いと言いまくっています。変ですよね。
それではどうしてアナフィラキシーショックが起こるのかについて詳しく書きましょう。まさに補体が関わっているのです。既にアナフィラキシーについては、以前簡単に書いたことを覚えておられますか？補体の C5a と C3a が、C5a と C3a のレセプターを持った肥満細胞や好塩基球に結びつくと、肥満細胞（マスト細胞）・好塩基球にヒスタミンを放出させます。ヒスタミンは血管を拡張させ血管の透過性を亢進させます。血管内皮細胞にも C5a と C3a のレセプターがあります。結びつくと、血管の平滑筋を収縮させ、ヒスタミンと同じように血管透過性を亢進させます。これによって様々なアレルギー症状が出ます。アレルギーについてもっと知りたい人は、こちらを読んでください。ときには血管から血液成分が組織に出過ぎて血圧低下が起こり、アナフィラキシーショックが生じることがあることは、既に書きました。従って C5a と C3a は、アナフィラキシーショックを起こすことがあるので、アナフィラトキシンといわれます。
さらに、C5a と C3a のレセプターを持っているのは、好中球や大食細胞などの貪食細胞です。貪食細胞が持っているレセプターをＧタンパク共役レセプターといいます。C5a と C3a が大食細胞に結びつくと G タンパクと呼ばれるタンパクを通じて、C5a と C3a が結合したという情報を核に伝えるので、このレセプターが G タンパクと共に仕事をするので、G タンパク共役レセプターという名前がついたのです。これ以外に補体の他のレセプターは６つありますが、その役割は極めて複雑なので、今ここで説明することはやめます。ただこの７つのレセプターには C3b がひっつくことを覚えておいてください。補体って難しいでしょう？
補体について、書かねばならない大切な話がいくつか残っています。そのひとつが、補体から人体が身を守る方法です。補体というのは特異的な抗体と違って非特異的な“安物の抗体”ですから、人体にとって極めて危険なのです。なぜならば、特異的な抗体はターゲットである敵を特定してしまえば、その敵だけに結びつき、好中球や大食細胞に殺させます。
一方、補体はアトランダムに様々な人体の細胞や組織の成分に結びつきます。どうして結びつくことができるのでしょうか？以前述べたことがありますが、補体の成分で一番大事なのは C3b であります。この C3b がひっつくターゲットは、アミノ基と水酸基の

２つです。地球上の生命体が持っている細胞に一番普通に見られるケミカルグループ（化学基）はアミノ基と水酸基であります。生命体のすべてはタンパクや炭水化物を持っています。このタンパクや炭水化物には必ずアミノ基と水酸基があります。C3b は、このアミノ基と水酸基に結びついてしまうのです。人体が成り立っている細胞や組織は、常に C3b と結びつく可能性があります。そのような細胞や組織が自分自身が作る補体から身を守る装置がなければ自分自身を傷つけることになります。皆さん、これこそ補体による自己免疫疾患とは思いませんか？ワッハッハ！抗体はいわばスマート爆弾のようなものでありますが、補体はそれこそ手榴弾であります。そのために人体は補体の被害を受けないように、（自己免疫疾患にならないように？）様々な防衛装置を進化させました。これらの装置は、タンパクでできているので、補体制御タンパクといわれたり、補体制御因子といわれたり、補体インヒビター因子といわれたり、補体阻止因子といわれたりします。

左の表に 10 種類の制御因子を示します。まず、血漿に溶けている可溶性制御因子には６種類あります。ひとつひとつ説明していきます。

一番上の C1 INH は、Complement1 に対するインヒビター(Inhibitor)の略語です。この C1 INH は、C1 複合体である C1q、C1r、C1s 複合体と結びついて①古典的経路のスタート点となる C1 が活性化できないようにします。

２つめの C4bp は、“C4 binding protein”の略であります。７本の鎖からできており、この７本の鎖に C4b を結合して①古典経路と②MBL 経路の C3 転換酵素である C4b2a の形成を阻害します。言い換えると、C4b に C2a がひっつかないようにして、C4b2a が作れないようにするのです。いつまでも孤独になっている C4b は、今述べた C4bp に結びつくと、後で述べる FactorI（FI）の作用で、C4c と C4d に分解されます。

３つめの FactorH は、１本鎖の糖タンパクで、C3 の活性型である C3b に結合すると、③代替経路の C3 転換酵素である C3bBb と C3bBbP を分解して、C3b にしてしまいます。ついでに言えば、P はプロペルジン(properdin)の略語です。プロペルジンは、血清タンパクである C3 を活性化し，これによって C3 は水解を受けて，C3a と C3b となります。このうち C3b は細菌の細胞膜に結合し、このとき C5 やその他の補体をも順次細胞膜に結合させていきます。赤血球に関しては，溶血を惹起させます。さらに付け加えれば、プロペルジンは一人ぼっちになった C3b が C5 に結びつくことを阻害します。すると MAC（Membrane Attack Complex）という膜侵襲複合体を作らせなくします。つまり人体の細胞が襲撃されないようにしてしまうのです。MAC については既に述べましたが、後で詳しく述べます。さらに FactorH は C3b を不活型の iC3b に切断する次に述べる FactorI のコファクター（CoFactor）として作用します。コファクターは補因子の意味であります。難しいですが、人体は破壊的な手榴弾である補体から身を守るために、補体と同じぐらいの数の制御タンパクを作ったのです。人体は生き続けるためにすごい進化を遂げてきたのです。

４つめの FactorI は、“Factor Inhibitor”の略です。FI は C3b と C4b とを分解してしまいます。C3b は、iC3b と C3dg に分解され、 C4b は iC4b と C4d に分解されて C3b も C4b も不活化してしまうのです。ここで“i”という意味は、inactive(不活性)の頭文字です。C3b は C3 から作られ、C4b は C4 から作られ、両者とも最後は C3 転換酵素になるためには絶対に必要な補体の断片ですから、FI により不活性の C3b や C4b に分解されて

しまうと、補体が活性化できなくなります。従ってFIは補体制御因子としては最も大事な因子といえます。

５つめのS protein は、p-S とかvitronectin ともいわれます。６つめのSP-40 は、clusterin ともいわれます。両者とも血液中のC5b-6-7 に結合して、C5b-6-7 複合体が人体の細胞表面への結合を阻害します。6 と 7 は、C6C7 の意味です。C5-6-7 複合体はC5b に補体のC6 とC7 が結合した複合体です。MAC というのは、C5b-6-7-8-9 複合体であるのはご存じでしょう。先ほども述べたとおり、細胞に穴を開けて殺してしまうのです。このようなMAC を作らないために、p-S やSP-40 が制御因子となるのです。

次に、細胞膜にある４つの補体制御因子について述べましょう。まず１つめの CR1 は、別名CD35 やC3b/C4b receptor ともいわれます。CR はComplement receptor の略語であります。CR1 の仕事は C4b や C3b に結合して、FactorI のコファクター（補因子）となり、C4b と C3b を不活化します。さらに３つの C3 転換酵素である C4b2a と C3bBb と C3bBbP に作用して、酵素の働きをなくしてしまいます。CR1 に関してはすでに述べたのは覚えておられますか？つまり CR1 の大部分は赤血球に存在しており、抗原抗体複合体（IM）と結びついて、その仕事については既に上に詳しく書いたので読み返してください。つまり赤血球が免疫複合体の除去を行っているのです。この CR1 は、血液中の赤血球のみならず、好中球や好酸球や単球やマクロファージやB リンパ球や一部のT リンパ球にも存在しています。ただしNK 細胞と血小板にはCR1 はありません。これらのCR1 はただ単に補体制御因子としての作用以外に、特に食細胞用の CR1 は貪食機能としても重要な役割を果たしているのです。

２つめのDAF は、CD55 ともいわれます。DAF はdecay-accelerating factor の略語で、崩壊促進因子という意味です。何を崩壊させるのでしょうか？人体の細胞に付着した C3 転換酵素を崩壊させるのです。従ってこの DAF は、全ての人体の細胞膜の表面に存在しております。難しいことを言えば、DAF のタンパク部分は細胞膜外に出ています。このタンパク部分は、フォスファチジルイノシトールを含む糖脂質によって膜に結合しています。さらに難しいことを言えば、GPI アンカー型タンパクといわれます。GPI は、Glycosyl Phosphatidyl Inositol の略語であります。アンカー(anchor)という意味は、真核細胞の細胞膜の外面にある様々なタンパク質を繋ぎ止める錨（いかり）という意味です。この DAF は、言うまでもなく、赤血球をはじめ血小板を含んだ血液細胞のみならず、血管内皮細胞や様々な組織の上皮細胞にも分布しており、エコウイルスやコクサッキーウイルスのレセプターとなったり、大腸菌のレセプターになったりするのです。このようなレセプターはウイルスや細菌が感染しやすくなるという意味では、病原体に悪用されているといえます。

３つめのMCP は、CD46 ともいわれます。この補体制御因子は、赤血球以外の全ての血液細胞に存在しています。MCP はMembrane cofactor protein の略語であります。難しいことを言えば、膜貫通型糖タンパクであります。FactorI のコファクター（補因子）として、細胞膜に付着した C3b と C4b の一部を分解することができます。残念なことにこの MCP も麻疹ウイルスのレセプターになったり、A 群レンサ球菌と結合することが知られており、これらの病原体の感染経路になっているのです。

最後のCD59 は、プロテクチンもしくはMembrane Inhibitor of Reactive Lysis (MIRL)として知られています。MIRL の意味は、反応性細胞融解を阻止するという意味です。分子量18～20 キロダルトンであり、先ほど述べたDAF と同じくGPI 結合型細胞表面タンパ

クです。CD59 は、C5b-6-7-8 もしくは C5b-6-7-8-9 複合体に結合し、最終的な膜侵襲複合体である C9 ポリマーの複合体（MAC）形成を妨げることで、補体による細胞融解を防いでいます。CD59 は、造血系細胞だけでなく、すべての組織の細胞に幅広く発現しています。HIV-1、HTLV-1 及び CMV（サイトメガロウイルス）の補体感受性の研究から、とんでもない恐ろしいこれらのウイルスの働きがわかったのです。つまり、人体の細胞に侵入したこれらのウイルスが、人体の細胞だけが持っている CD59（プロテクチン）や CD55（DAF）などの、人体細胞由来である補体制御タンパク質を取り込んで、エンベロープを持った様々なウィルスが、補体によるウイルスの溶解をできなくしてしまうのです。なんとずるいウイルスがいることでしょう。補体は難しいですが面白いでしょう！

今までの補体の説明で何が一番わかりにくいかというと、まず C は補体の略語であるということはお分かりですが、その C の後につく C3 や C4 の番号や、かつその後につく C3b や C4a や C3bBb や C4a2b の a や b のアルファベットが、まるで暗号のようでチンプンカンプンでしょう。ここで補体の原点に戻って、今までの補体の勉強の復習も兼ねながら、どのようにして補体の番号がつけられ、小文字の a や b がつけられるかからわかりやすく説明していきましょう。そのためにも、説明の最後に残された補体活性化経路の③副経路（代替経路）がどのようにして補体を活性化するかを同時に説明しながら、解説していきましょう。

いずれにしろ、補体の研究は 100 年以上も続いていますが、病気と補体との関係を解明することは、今なお極めて難しいのですが、気ちがい（？）である私は、なんとかして難病といわれる腎炎や特発性間質性肺炎や、SLE などの病気は全て補体とヘルペスウイルス、とりわけ EB ウイルスやサイトメガロウイルスが関わっていることを証明しようとしているので、いつまでもいつまでも補体の全ての真実を徹底的に追及しているのです。

私は補体のこの論文にとりかかるしょっぱなに、『最も難病とされている SLE という膠原病の診断に、炎症所見が全くないのに、単に見かけは意味のない蝶形紅斑や、補体の C3、C4 や補体価といわれる CH50 が低値であるだけの理由で SLE と診断されているのは間違いであるということも立証しましょう。』と大見栄を切りました。世界中で一番難病といわれる SLE と診断をつけられた患者の補体である C3 や C4 や CH50 がなぜ低くなるのかが、今やっと分かりました。結論から先に言いますと、SLE における低補体の原因は、補体の③副経路（代替経路・第二経路）の安定化因子である C3Nef であるのです。CH50 や C3Nef の意味については後で詳しく説明し、かつ SLE がヘルペスウイルスである EB ウイルスやサイトメガロウイルスによるものであることを論証するつもりです。乞うご期待！

補体は、英語の”complement”の頭文字をとって「C」と表記されます。補体系は 20 以上のタンパク質とタンパク質断片からなり、主に肝臓で合成され、血中に毎日毎日放出されています。補体は易熱性（熱に弱い）であり、56℃、30 分の処理で活性がなくなります。これを補体の非働化といいます。

大まかに C1~C9 の 9 つの成分があり、C1 のついた補体は C1q、C1r、C1s の 3 つがあります。C2、C3、C4、C5 の４つの補体タンパクのそれぞれは、その働きを発揮するためには、あるきっかけによって生み出された酵素によって連鎖的に活性化されます。活性化されると次々と新しい酵素ができます。この酵素によって１つの補体は２つのタンパク分子に分断され、大きい部分に対して b をつけ、小さい部分に対して a をつけます。例えば、C3a と C3b は、補体タンパク分子である C3 が２つに分断されたものであり、C3b の方が、C3a より大きい分子であります。ところが例外が一つだけあります。C4 が分断されると、C4a と C4b の２つに分断されますが、この場合は C4a の方が C4b よりも大きい分子であることを知っておいてください。なぜこんな混乱が起こったのでしょうか？はじめに述べたように補体の研究というのは 100 年以上続けられていますが、まず 20 種類の補体の全てを見つけ出すことが困難であった上に、酵素によって補体が分断されて生まれた新しい２種類の補体のフラグメント（断片）が何であるかを確認することも非常に難しかったからです。

既に述べたように補体系の経路には、①古典経路、②マンノース結合レクチン経路（MBL経路）、③副経路（代替経路・第二経路）の３つの経路があり、その主な目的は人類を苦しめてきた細菌やウイルスを殺すためです。たった１個の大食細胞や好中球でも、敵を見つけて貪食してしまえば、簡単に敵を殺すことができます。ところが肝臓で作られる補体は単一のタンパク分子にすぎないので、一人では敵を殺すことができないのです。しかもタンパク質なので、その働きを引き出すためには、いわゆる活性化する必要があるのです。つまり共同作業が必要なのです。そのためにそれぞれの補体の活性化のスタートとなるきっかけが異なるのです。ところが活性化の最終的な目的は敵を殺すためでありますが、そのために全ての補体の活性化が目指すゴールは同じなのです。そのゴールには２つあります。１つめは、C3 という補体から C3b を作るためである C3bBb と C4a2b を作ることです。ちなみに実は C3 転換酵素はもうひとつあります。それは C3(H_2O)Bb であります。これについては後の③副経路のところで詳しく解説します。従って C3 転換酵素は３つあることも知っておいてください。

２つめのゴールは C5 転換酵素を作ることです。C5 から C5b を作ることです。みなさん、MAC は C5b6789（C5bC6C7C8C9 を短くしたものです。）と書いたことを覚えていますか？補体の複合体であるこの C5b6789 が細菌の膜やウイルスのエンベロープに穴を開けて殺してしまうのです。この C5b6789 の最初の C5b を作り出すのが C5 転換酵素であるのです。この C5 転換酵素には２つあります。ひとつは①古典経路と②マンノース結合レクチン経路（MBL 経路）で作られる C4b2a3b であります。C3 転換酵素である C4b2a に C3b がついたものが C4b2a3b です。もうひとつは、③副経路（代替経路・第二経路）で作られた C3bBb3b であります。つまり C3 転換酵素である C3bBb に C3b がついたものです。この２つの C5 転換酵素によって C5b が作られ、最後は C5b6789 という MAC になるのです。C５転換酵素を作るためには、まず C3 転換酵素である C3bBb と C4a2b が作られる必要があります。その C3 転換酵素に C3b がついて初めて C5 転換酵素ができるものですから、C3b が色々な意味でいかに大切かがおわかりでしょう。

このように大切な C3b を作るのに実は C3 転換酵素を用いなくても作れる経路があるのです。それが③副経路（代替経路・第二経路）なのです。その話をこれからします。みなさん、補体というのが、いかに複雑かがおわかりになるでしょう。でもついてきてください。なぜならば、世界中の医学者がとりわけ臨床家が補体のことを全く理解していないので、治る病気を治らない難病といってみたり、原因がわからない病気だと言って患者を苦しめるからです。自分の難病は自分の免疫の責任でしか治せません。自分の病気は自分の免疫でしか治せないので、患者さんの皆さんに自分の免疫の働きを十分に理解してもらいたいのです。

さて、まず C3 転換酵素という意味は、まさに C3 を C3b に変える酵素であることを十分に理解してください。ここで C3 転換酵素を用いなくても直接 C3b を作ることができる経路が、まさに③副経路（代替経路・第二経路）だけなのです。

さぁ、とうとう最後の③副経路（代替経路・第二経路）の説明にまで到達しました。３つの経路の中で一番大事なのは、この副経路であります。なぜ一番大事な経路の説明を最後に持ってきたかわかりますか？補体の成分の中で一番大事である C3b を自然に簡単に作れる副経路をなぜ最後にしたのでしょうか？それは補体の活性化を理解することがいかにも簡単だと思わせたくなかったからです。

自然免疫は、殺しの専門家である貪食細胞と NK 細胞と補体の３つから成り立っています。もちろんそれぞれ大事な仕事を引き受けているのですが、補体を理解することが比べようもなく難しいのです。ところが補体の３つの活性化経路の中で、これから説明しようとする③副経路（代替経路・第二経路）はシンプルでかつ明快ですから、私自身も補体なんて簡単にマスターできると思ってしまったことがあります。ところが補体の全てを理解しようとした時に、補体の複雑さとすごさに圧倒されたことがあります。さらに臨床を通じて難病を治そうとするときに、補体と病気との関わりを十分に理解しなければ難病を治すことができない

ということを知ったときに、本格的に補体を勉強し始めたのです。ですから、これから書こうとしている③副経路（代替経路・第二経路）は皆さんも簡単に理解できると思いますがどうなるでしょうか？ついでに言えば、この経路はおそらく生命の進化の中で最初にできた経路であります。その後に②MBL 経路ができ、最後に抗体が生まれた後に①古典経路が進化したのであります。この３つの経路は互いに助け合いながら生命を７億年も長い間守ってきたのです。

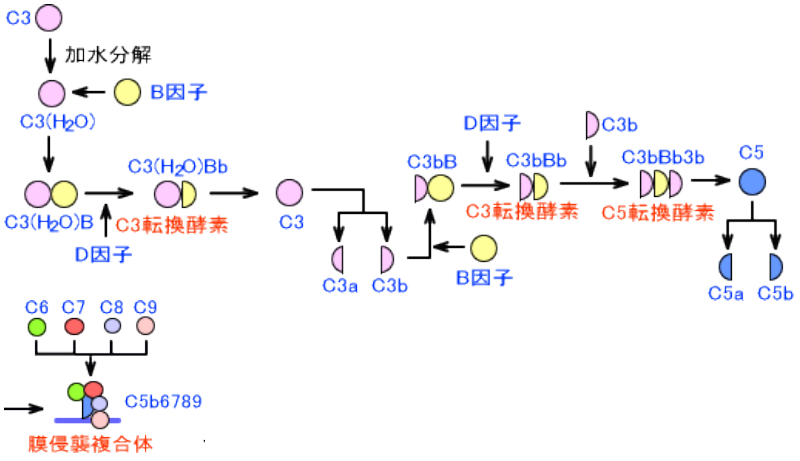
言うまでもなく、先天免疫にしろ後天免疫にしろ、免疫系が働くには必ず活性化される必要があるように、③副経路（代替経路・第二経路）も、他の２つの経路と同じように、必ず活性化される必要があります。なぜ全ての免疫系は活性化する必要があると思いますか？免疫系というのは殺しの武器から成り立っています。この武器は常に鞘の中に入れておかないと、細菌やウイルスと同じく生命体である人間の細胞も傷つくことがあるからです。その意味では免疫というのは危険きわまりなシステムであります。

既に述べたように、補体の成分の全ては肝臓で作られ、血液と組織に高濃度に存在します。その中で最も多い補体はC3であり、このC3分子は常にいわば血中の水分と接触すると自動的といってもいいぐらいに２つの小さなタンパクであるC3bとC3aに分解されていきます。言うまでもなく、C3bの方がC3aよりも大きい分子であります。つまり、まずC3が加水分解を起こして$C3(H_2O)$という分子になります。この$C3(H_2O)$は、細菌の表面にひっつくと、$C3(H_2O)$は血中にある別の補体であるFactorB（B因子）と結合し、$C3(H_2O)B$になります。この$C3(H_2O)B$は簡単に分解してしまうのですが、分解しなかったこの複合体の$C3(H_2O)B$に別の補体であるFactorD（D因子）が作用すると、D因子は酵素であるので、BをBaとBbに断裂させることができます。Bbだけが細菌の膜やウイルスの表面に残り、Baは剥がれて$C3(H_2O)Bb$となります。この$C3(H_2O)Bb$が先ほど述べた３つめのC3転換酵素であります。

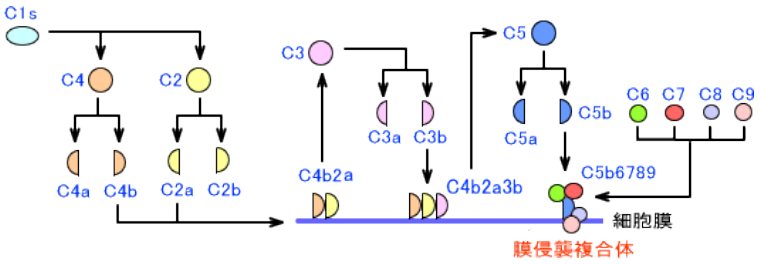
この$C3(H_2O)Bb$ができると、C3を直接C3bに転換できます。ですから、③副経路（代替経路・第二経路）は、しょっぱなは水と反応する必要があるのですが、$C3(H_2O)Bb$になってしまうと、水は必要なくなり、かつ直接C3に働いてC3bを作り出します。するとC3bにFactorB（B因子）が結合し、C3bBになります。このC3bBのBに酵素であるFactorD（D因子）が作用すると、C3bBbになります。このC3bBbはC3転換酵素（C3 convertase）であります。このC3転換酵素は血中や組織に大量にあるC3をすぐにC3bに変えてくれます。このC3bは近くにいる細菌の表面にあるアミノ基や水酸基にひっつきます。忘れてはならないことは、補体の活性化は、敵である細菌やウイルスの表面で行われなければ、殺すことができないということです。万一人間の細胞で活性化が行われると、人間の細胞が殺されてしまうこともご存知ですね。

すると、細菌の表面についたC3bに再びB因子が結合し、さらにD因子が作用するとC3bBbになり、ますますC3転換酵素が増え、増えれば増えるほどC3bも増えていくことになります。なんのためにC3bを増やし、かつC3転換酵素が増やすのでしょうか？先ほど述べたように、このC3bBbにさらにC3bがひっついて、C3bBb3bというC5転換酵素を作るためです。このC5転換酵素はC5という補体をC5bに分裂させ、最後はC5b6789というMACを作るためであることは既に述べました。

ここで③副経路（代替経路・第二経路）の活性化を簡単に図にまとめましょう。



ついでに①古典経路の活性化の経路を簡単に図にまとめましょう。



最後に②レクチン経路（MBL経路）の活性化について詳しく書きましょう。

実は３つの補体活性化の経路の中で一番大事なのは、レクチン経路であります。この経路は、最後に見つけられた経路でありますが、補体の進化の中では最初に生命が作った経路であります。１番目の古典経路は、いかにも最初に進化した古めかしさを示唆する古典経路という名前がついていますが、この経路は別名、抗体依存性経路ともいわれますが、この抗体依存性経路という名称は間違いであることは既に証明しました。先天免疫である補体は後天免疫である抗体よりもはるか昔に生まれていました。補体学者の専門書を読めば、異口同音にまるで抗体がなければ古典経路は活性化できないように書いています。以前書いたように、古典経路のC1の構造とレクチン経路の代表であるMBLやフィコリンの構造などとはソックリであることを覚えておられますか？古典経路のC1には、C1qとC1rとC1sがありましたね。これら３つをまとめてC1複合体といいましたね。一方、レクチン経路では、C1qの代わりにMBLがあり、C1rとC1sの代わりにMASP1とMASP2があったことを覚えておられますか？このMBLとMASP1、MASP2をまとめてMBL複合体とか、MBL-MASP complexといいます。難しいでしょうがついてきてください。できればC1複合体とMBL複合体とフィコリンの構造については、カラーで詳しく描いておきましたから復習してください。

これから、どのようにしてレクチン経路が活性化されるかを書きましょう。レクチン経路は、細菌が持っているマンノースという糖がひっつくと活性化され始めます。マンノースのみならず、フコースという糖がついても活性化します。フコースという糖は血液型を決める糖です。言い換えると、古典経路の場合は細菌であればほとんど何でもいいのですが、レクチン経路は、マンノースだけをターゲットにしているのです。というのは、古典経路の方が、レクチン経路よりも早く生まれたと考えられます。というのは、とにかくどんな細菌でもくっつけてしまう古典経路が特異性を持たないで生まれたのです。その後でそれをマンノースに特化したのがレクチン経路だといえます。さらに大雑把に細菌を捕まえるだけの古典経路を特化したのが自然免疫であるIgMであります。様々な細菌が同時に人体に侵入するこ

とは、滅多にないのです。特定の１種類の細菌が人体に感染することのほうがはるかに多いのです。従って戦う武器もその特定の細菌にフィットするように補体も特異化していったのです。
　それではマンノースにターゲットを絞ったレクチン経路がいかん感染から身を守っているかを具体的な例を出して説明しましょう。皆さん、カンジダ症という真菌による感染症のことを知っていますか？真菌とはキノコやカビや酵母の総称であります。カンジダとはアンジダ・アルビカンスという真菌が一番有名でありますが、抗生物質を使いすぎると鵞口瘡という菌交代症が起こることがあります。少し菌交代現象について説明しておきましょう。
　人間は体内にいる様々な常在菌と共存しております。菌交代現象とは、生体において正常菌叢（フローラ）が抗生物質などにより減少し、通常では存在しないか少数しか存在しない菌、例えば真菌などが異常に増殖を起こし、正常菌叢が乱れる現象であります。この結果、臨床症状を示す状態を菌交代症 (microbial substitution disease) と呼びます。Substitution は交代という意味です。例として抗菌スペクトルの広い抗生物質を使用した場合、その抗生物質によって正常菌が殺され減少し、一方、殺されにくい菌が異常に増殖することがあります。小腸上部では腸球菌、乳酸菌、小腸下部では大腸菌、大腸では大腸菌、グラム陰性菌が増えます。この菌交代現象と日和見感染を混同する医者がいるので、ついでに日和見感染について説明しましょう。
　日和見感染は、健康な動物では感染症を起こさないような病原体（弱毒微生物・非病原微生物・平素無害菌などと呼ばれる）が原因で発症する感染症である。
後天性免疫不全症候群（AIDS）などに代表されるように免疫力低下を招く疾患に罹患している、臓器移植等で免疫抑制剤を使用中である、あるいは加齢に伴う体力減衰等の要因によって動物の免疫力が低下すると、通常であればその免疫力によって増殖が抑えられている病原性の低い常在細菌が増殖し、その結果として病気を引き起こすことがある。すなわち日和見感染とは、宿主と病原体との間で保たれていたバランスが宿主側の抵抗力低下により崩れ、宿主の発病につながるものである。日和見感染を起こす病原体の中には薬剤耐性を獲得しているものも含まれており、いったん発病した場合にその治療に有効な薬剤が限定されることから、医学上の大きな問題になっている。なお、免疫力の低下により易感染性になった人のことを、易感染宿主（コンプロマイズド・ホスト）(compromised host) という。
①細菌性日和見感染
　非結核性抗酸菌症・MRSA感染症・緑膿菌感染症・レジオネラ肺炎・セラチア感染症・ウェルシュ菌感染症
　ここで非結核性抗酸菌症について説明しておきましょう。というのは、当院にもこの患者さんが何人かおられるからです。菌の種類には「マイコバクテリウム・アビウム」と「マイコバクテリウム・イントラセルラーエ」と「マイコバクテリウム・カンサシ」の３菌種があります。「マイコバクテリウム・アビウム」と「マイコバクテリウム・イントラセルラーエ」の２菌種が複合感染している場合が多いので、複合感染しているときは「マイコバクテリウム・アビウム・コンプレックス（MAC）」とよびます。このMACによる感染症が83%、次いで「マイコバクテリウム・カンサシ」が8%となっています。この3菌種で91％以上を占めています。
②真菌性日和見感染
　カンジダ症・クリプトコッカス症・ニューモシスチス肺炎（旧カリニ肺炎）・ムーコル科の真菌類による重症の真菌症である接合菌症
ニューモシスチス肺炎について述べておきましょう。この原因となる真菌はニューモシスチス・イロヴェチであり、ほとんどの人が保菌しています。しかし免疫力が低下すると増殖が抑制できなくなり肺炎を引き起こします。AIDS発症において最も多い日和見感染症であり、治療をしないと致死的であります。
③ウイルス性日和見感染

ヘルペス（単純ヘルペス・水痘帯状ヘルペス・エプシュタインバール感染症・サイトメガロウイルス感染症）・JCウイルスによる進行性多巣性白質脳症
④原虫性日和見感染
トキソプラズマ症・クリプトスポリジウム症
日和見感染を勉強すれば、免疫を抑えることがいかに怖いかがお分かりになるでしょう。
さぁ、そろそろレクチン経路がどのように現代の感染症に役立っているかの話に戻りましょう。カンジダアルビカンス以外にHIV（Human Immunodeficiency Virus）（ヒト免疫不全ウイルス)、やインフルエンザウイルスやサルモネラ菌やレンサ球菌やラッシュマニアなどの寄生虫などにもマンノースがあるので、これらの病原体に対しても補体が結びつくことできることも述べておきましょう。もちろん、MBLは健康な人間の細胞や組織に見つけ出される炭水化物には結びつくことがないということも伝えておきましょう。
補体の専門家が書いた医学書を読めば、まるで抗体がなければ古典経路は活性化されないような書き方をされています。しかもIgMが一番活性化しやすいと書かれていますが、決して自然免疫の一部である自然抗体のIgMによるものだとは書かれていません。さらにIgGも古典経路を活性化することができますが、しにくいと書かれています。これは実は自然抗体IgMがたまたま同じ敵に対してクラススイッチをしてIgGになっただけですから、同じ細菌に対して作られたIgGが、たまたまC1にひっついただけにすぎないとは書かれていません。いずれにしろ古典経路のIgMによる活性化も自然免疫である先天免疫の仕業にすぎないことを知っておいてください。理解できますか？私がこのサイトを作っているのも、何も患者さんのためでだけではないのです。専門家が気づかない真実を明らかにするために書いているだけだというのは言い過ぎでしょうか？
レクチン経路を説明する場合に必ず出てくるMBLやMASPは何の略語でしょうか？まずMBLは、“Mannose-Binding Lectin”の略語であり、「マンノースという糖に結びつくレクチンというタンパク」という意味です。それではMASPとは何でしょうか？“MBL-associated serine protease”といって、「MBLに結合するセリンを含んだタンパク分解酵素」という意味であります。この酵素は、細菌と結びつかなければ活性化されないのです。細菌とMBLが結びつくと、このMASP2という酵素が活性化されると、C4という補体成分とC2という補体成分が順番にそれぞれ、C4aとC4b、C2aとC2bに分割されるのです。C4という補体は、C3と同じように、内部にThioester（ティオエステル）という結合反応性の高い化学物質をもっています。MASP2によって、C4がC4aとC4bに分断されると、C4bはC3bと同じように、結合性の強いThioester（ティオエステル）が表面に現れます。次にこのC4bは、近くの細菌の膜にひっつき、さらに補体成分のC2にひっつくとMASP2によってC2は、C2aとC2bに分割されます。C2aは反応性の高いアミノ酸の一種であるセリンを含むタンパク分解酵素であります。このC2aはC4bと結びついてC4b2aになります。これがレクチン経路で作られたC3転換酵素なのです。ややこしいでしょう。私が補体について語るのをこれだけ遅らせた理由がおわかりでしょう。
ついでに言えば、C3転換酵素であるC3bBbとC4b2aのうち、どちらが効果的にC3をC3bにすることができるのでしょうか？もちろんC3bBbであります。なぜでしょうか？考えておいてください。答えはいずれ書きます。
ついでに復習しておきますが、C3bBbは第二経路から生まれます。C4b2aは古典経路とレクチン経路から生まれることを確認しておいてください。しかしながら、C4b2aがひとたび作られ、C3がC3bになってしまうと、結局はこのC3bが第二経路（副経路・代替経路）の成分の一部となるので、第二経路が一番大事だと思いませんか？最初に私は書きました。３つの補体の活性経路の目的はC3bを作るためであると。この意味を理解できますか？難しいでしょう。考えてください。
ついでに古典経路がどのように活性化されるか、レクチン経路の活性化と極めて似ているので書き加えておきましょう。同時に古典経路のC1複合体の構造も復習しておきましょう。

今述べたばかりのMBL-MASP複合体と同じように、C1複合体は細菌を認識するセンサーであるC1qと２つのserine protease（アミノ酸のひとつであるセリンを含んだタンパク分解酵素）であるC1rとC1sから成り立っています。何回も繰り返しますが、C1rとC1sは、MASP1とMASP2に似ているのです。C1qが細菌と結びつくと、C1rとC1sの酵素タンパクの立体構造に変化が現れます。するとC1rが活性化されます。活性化されたC1rは、次にC1sを活性化します。するとC1sは活性化したセリンタンパク分解酵素になります。この活性化したC1sがC1qのHeadにひっついたC4とC2に順番に作用していきます。

ここから先はレクチン経路と全く同じですが、あえて繰り返し説明します。C4はC4bになり、このC4bが細菌の表面に結びつき、さらにC4bがC2にひっつくと、C2はC2aとC2bに分割され、C2aだけがC4bについた状態になり、C4b2aというC3転換酵素になるのです。

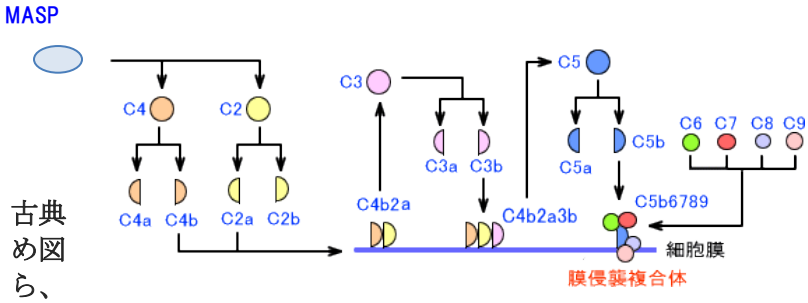
ここで復習のために以前書いた自然抗体であるIgMの部分を取り出してもう一度掲載しておきますから、読み返してください。はじめ理解できなかった事柄がたやすく理解できるはずです。

微生物の細胞表面には①古典経路の登場人物は、C1q、C1r、C1sであり、この３つをまとめてC1複合体といいます。２番目はIgM抗体であります。最後の３番目は異物である病原体や化学物質であります。このIgM抗体がC1qに結合すると①古典経路の活性化が始まります。実は、IgM抗体だけではなくて、どんな細菌でもC1qにひっつくと活性化されるのです。先ほど述べたように、このIgM抗体は後天免疫で作られたIgMではないのです。つまり、このIgM抗体は獲得免疫が作った抗体ではないのです。実はこのIgM抗体は自然抗体なのです。抗体は本来ならば、獲得抗体というべきであるのに、なぜ自然抗体と私が言い切ることができるのでしょうか？その答えを出してあげます。まず自然抗体とはなんでしょうか？

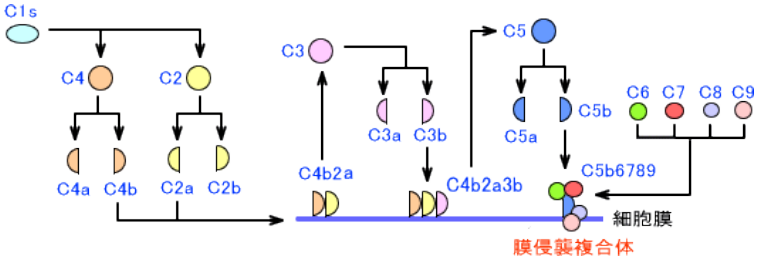
人間は知らぬ間に抗原が人体に侵入しなくても、毎日毎日 B リンパ球の遺伝子の組み替えを行って、様々な IgD や IgM を作っています。これを自然抗体といいます。病原体や異物が人体に侵入した時に抗体が作られると言われますが、異物が入らなくても自然に作られている抗体が自然抗体なのです。抗原の刺激やヘルパーT 細胞の手助けがなくても自然に作られる抗体であるので、自然抗体というのです。言い換えると、骨髄で毎日毎日絶え間なく自然に作られている B リンパ球は、アトランダムに抗体の遺伝子の組み替えを行って、無限と言ってもいいぐらいの多種類の抗体を作り、B リンパ球の膜に IgD と IgM として付着し、B リンパ球の抗原を認識するレセプターとして自然に生まれてくるのです。まるで敵が人体にいようがいまいが肝臓で自然に補体を作っているのと同じなのです。従って、IgD と IgM だけは、補体と同じ仲間といっても過言ではないのです。IgD は膜から剥がれることはないのですが、IgM の方は B リンパ球から自然に剥がれて血中や組織に運ばれていくのです。これらの B リンパ球は B１リンパ球といわれることがあります。異物が膜にとどまっている IgM にひっつくときに、初めて B リンパ球が活性化され、形質細胞となり、IgM が IgG や IgA や IgE に作り変えられる抗体のクラススイッチの現象もご存知ですね。このように IgD や IgM 以外に、IgG や IgA や IgE を作る B リンパ球を B２リンパ球というのです。言い換えると、B リンパ球の中で、レセプターに抗原が一度もつかないものを B１リンパ球といい、B リンパ球の中で、レセプターに抗原がひっつくと、B２リンパ球になるといってもいいのです。この B2 リンパ球だけが抗体のクラススイッチを繰り返しながら５種類の抗体を作ることができるのです。この説明で B１リンパ球が作る IgM が自然抗体であることがご理解できましたね。B1 リンパ球はリンパ球であるので、獲得免疫の一部であると同時に敵と出会わなくても自然にできるので自然免疫の一部であると言えるのです。従って、①古典経路というのは、全て自然免疫の働きといっても良いのです。

ここで、マンノースのことをマンナンということがありますので、マンナンについて少し説明しましょう。マンナンとは多くの細菌が持っている糖であり、D-マンノースからなる多糖であります。レクチンはこのような糖と結合する性質をもつタンパクであります。レクチ

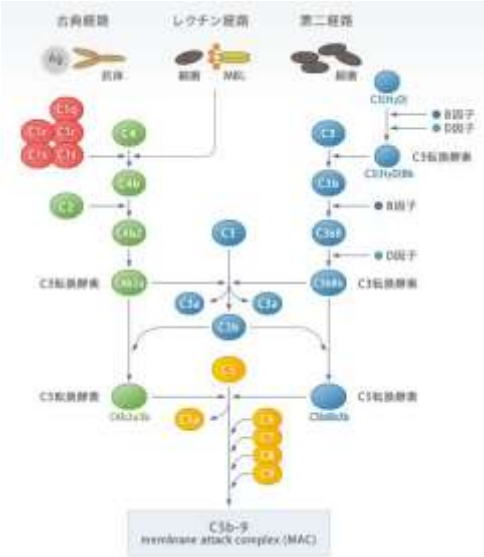
ン経路ではマンナン結合タンパク(MLB)と MASP(プロテアーゼの一種)が関与します。従って MLB とはマンナンと結合する性質のあるタンパクであります。マンナンと MLB が結合すると MASP が活性化します。MASP は C1s のように働き、C4 に作用します。その後の作用はすべて古典経路と同じであります。下にレクチン経路（MBL-MASP 経路）のまとめ図を掲載しておきます。



古典経路（C1経路）のまとめ図も掲載しておきますから、比較してください。出発点が違うだけで他はすべて同じであることがわかるでしょう。



ここで、古典経路・レクチン経路・第二経路の３つの経路の活性化を、今までの図とは別の視点からまとめた経路図がありますから、掲載しておきましょう。この経路図も非常によくまとまっているので、今まで補体を私と一緒に勉強した人は難しい補体の活性化の流れを整理するのに極めて便利であることがおわかりになるでしょう。下の図で注意してもらいたいのは、古典経路の出発点に書かれているAgはantigen(抗原)の略語です。実は先ほど述べたように、古典経路は直接C1qに細菌がひっつくと活性化されることも知っておいてください。しかしながら、やはり自然抗体であるIgMが抗原と結びついた免疫複合体がC1qにつくことが古典経路を活性化するのに一番効率が良いということも知っておいてください。



ひとつだけ覚えておいてください。SLEでC3、C4、CH50が低くなるのは、C3Nefであること。その理由は今日書くつもりでしたが時間がないので、次回に述べます。乞うご期待！

今日はここまでです。2016/04/07

まだまだ補体の全てを語り尽くしていないのですが、今日は世界中の研究者の誰もが知らない全身性エリテマトーデス（SLE）の原因を明らかにしながら、同時にSLEではC3、C4、CH50が低くなる理由をお話ししましょう。SLEは、色んな臓器に生じる自己免疫疾患の集まりだと理解してください。全身に炎症が起こるとされているSLEでは、C3、C4、CH50が低くなることは何十年も前から知られていたのですが、なぜ低くなるのかについては誰も知らなかったのです。さらにお約束を果たすために、今日はC3、C4、CH50が低くなるのは、C3Nefである根拠を書きましょう。ついでに同じメカニズムで、皆さんよくご存知のバセドウ病や間質性肺炎が起こることも証明しましょう。というよりも、全ての自己免疫疾患といわれている病気は同じメカニズムで起こるのでSLEやバセドウ病や橋本病や間質性肺炎の成り立ちを理解すれば、自己免疫疾患の全ての成り立ちが分かってしまう楽しみがありますから、できる限り詳しく、なぜSLEやバセドウ病や橋本病や間質性肺炎が起こるのかを説明しましょう。上で間質性肺炎の成り立ちも書きましたが、実はEBVやSMVが関わっていることも補いながら詳しく説明しましょう。

何百回も繰り返し述べているように、現代の病気の原因は、7500万種類の化学物質と８種類のヘルペスウイルスしかないのです。言い換えると、全ての病気は化学物質とヘルペスウイルスが関わっているということを私は言い続けてきました。これからの説明は、まさに原因不明の自己免疫疾患といわれる病気には、４番目のヘルペスウイルスであるEBウイルスが一番深く関わっているということを説明することになります。今日の論文を書く前から胸がわくわくしております。皆さんも読み終われば、すごいと感じられることでしょう。

結論から書きましょう。難しいですが、ついてきてください。ヘルペスウイルスは８種類から成り立っていますが、４番目のEBV（エプシュタイン・バール・ウイルス）は、抗体を作るリンパ球であるBリンパ球に好んで感染します。もちろん骨髄から作られたばかりのBリンパ球にも感染します。この生まれたばかりのBリンパ球は、既に述べたようにB１リンパ球といわれます。このB１リンパ球には、BCL（B cell receptor）と呼ばれるIgMが必ずついています。このIgMは、自然抗体であることも私のホームページを読んできた人はおわかりでしょう。この自然抗体であるIgMは、IgMを作る遺伝子の組み合わせによって何億種類も作ることができるのです。この生まれたばかりのBリンパ球にEBVが感染すると、感

染した EBV は、はじめは潜伏感染という状態でおとなしくしていますが、患者の免疫が落ちると、EBV が突然暴れだし、この B リンパ球は、EBV によって活発な増殖能を持つリンパ芽球様細胞に変わります。これを LCL といいます。LCL とは英語で“Lymphoblastoid Cell Line”といい、“blastoid”が「芽球様」という意味であり、“Line”は「細胞系列」という意味であります。LCL になった B リンパ球は、細胞分裂を繰り返すとともに、細胞の寿命を決めるテロメアの長さが短縮して、細胞の染色体が不安定化し、死滅してしまう LCL もあるのですが、どういうものか、なかには不死化（immortalize）する LCL も出てくるのです。不死化というのは寿命がないことです。寿命がない細胞はこの不死化した LCL の中から生まれる腫瘍、つまりガンになることもあるのです。この不死化のメカニズムについてはまだ誰も知りません。

さて、生まれたばかりの BCL という自然抗体である IgM を持っている B リンパ球にこの EBV が感染した当初は潜伏感染でありますが、免疫が落ちると俄然このリンパ球は増殖を始めます。正常な B リンパ球は、元来は BCL に抗原がついて形質細胞に変わって初めて増殖するのですが、EBV が感染した B リンパ球は、EBV の遺伝子によって無理矢理に形質細胞に変えられてクローンの IgM を作るのみならず、クラススイッチをさせられて同じクローンの IgG を作り、どんどん IgM や IgG を血中に放出し続けるようになります。もちろん IgA や IgE にもクラススイッチさせてしまうこともあります。従って、EBV が感染した B リンパ球に作らせた IgM も IgG も抗原なしに作られたものですから、どちらも自然 IgM と自然 IgG といっても間違いではないのです。さらに考えを進めていくと、EBV 感染によって不死化した B リンパ球は単に IgM や IgG のみならず、IgE や IgA も作ってしまうので、これらの抗体も自然 IgE や自然 IgA といってもよいでしょう。例えば、アレルゲンが全くないのにアレルギー症状が突然ひどくなる人がいます。当然アレルギーでステロイドをたっぷり使ってきた患者さんであり、免疫を抑えてきた人ですから、必ず EBV に感染しています。ですから、原因不明のアレルギーというのは、EBV が B リンパ球に IgE を作らせた病気であると断言できるのです。この考え方をあらゆる原因不明の病気に敷衍していくことができるのです。言い換えると自己免疫疾患を含めて、あらゆる現代の原因不明の病気や特発性の病気といわれる病気の原因は、全て EBV に感染した B リンパ球が作り出した多クローン性の抗体によるものだと言っても過言ではないのです。もっと具体的に説明しましょう。

さぁ、これからが山場の話となります。EBV はひとつの種類の B リンパ球、言い換えると１種類の IgM だけを作るクローンの B リンパ球だけに感染するのではなくて、非常に様々な多種類の異なった IgM を持った多くのクローンの B リンパ球にも感染していきます。EBV は膨大な数の B リンパ球に感染するのです。その結果、本来抗原を認識して様々な段階を経て初めて B リンパ球は抗体が作れるにもかかわらず、EBV が B リンパ球に感染することだけで、多クローンの抗体、つまり多種類の IgM を作ることになります。これは極めて恐ろしいことです。しかし実際に怒っていることです。なぜ怖いのでしょう？なぜならば EBV がリンパ球に感染することによって作られた様々な IgM 抗体が、さらにクラススイッチした IgG や IgA や IgE が人体の様々な成分と結びついてしまうとどうなるでしょうか？何の目的もなしに EBV が B リンパ球に作らせた膨大な種類の抗体が血中にどんどん流れ始めると、交差反応（クロスリアクション）が起こり、この無数に作られた抗体と結びつく人体の成分が必ず存在しますから、結びつくとまさに様々な不都合を生み出し、いわゆる見かけは自己免疫疾患という病気が生じてしまうのです。

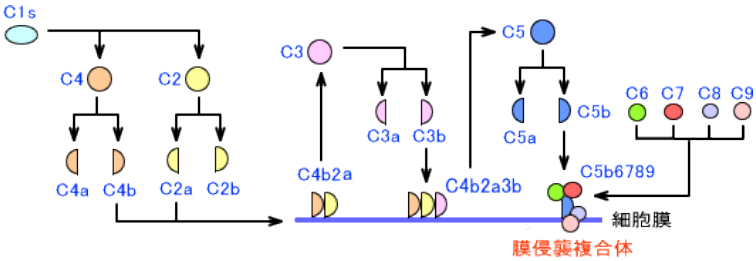
例えば、補体の話でおわかりのように、C3 転換酵素である C3bBb というタンパクに引っ付く抗体が EBV 感染 B リンパ球に作られ続けたらどうなるでしょうか？必要あって人体は C3bBb を作ったのに、そこに引っ付く抗体が生まれたらどうなるでしょうか？C3bBb の仕事はできなくなってしまいます。まさにこの抗体を C3Nef と名づけたのです。

なぜ C3Nef という名前をつけたのか疑問に思う人がいるでしょう。C3Nef の“Ne”は“Nephritic”の略で“腎臓の”という意味です。“f”は“factor”の略で“因子”という

意味です。となれば、C3Nef というのは、補体の C3 の腎臓因子であるということになりますね。そうです。この C3Nef は、自己免疫疾患といわれる糸球体腎炎を起こす IgG という意味です。SLE という病気を持った人に腎炎が起これば、ループス腎炎という名前をつけるのです。既に補体の働きが腎炎に関係あるということは述べましたね。既に腎炎の話は書いたのですが、もっと詳しく書くつもりですから、ご期待ください。

C3bBb とこの C3Nef が引っ付くと、C3bBb の仕事ができなくなり、敵である様々な病原体が残ることになり、補体は病原体をやっつけるまで、C3 から C3bBb や C4b2a が繰り返し作り続けられるのです。するとどうなるでしょうか？C3 と C4 が減り続けませんか？ましてや８種類のヘルペスウイルスは永遠に人体に住み着くので、免疫が８種類のヘルペスのどれかを見つけるたびに C3 と C4 が仕事をし始めるのですが、最後に作り上げた C3bBb が何の働きもしないものですから、目の前にいる敵はいつまでもいつまでも減ることがなく、減り続けるは C3bBb の原料となる C3 と C4 だけであるのです。皆さん、おわかりですか？私はやっと目的地に着きました。世界で初めての真実を伝えたいために、補体の難しい話を真剣にずっと語り続けたのです。私は嬉しさに胸がいっぱいです。皆さんもそうでしょう！

ついでに言えば、SLE という病気で減るのは C3 と C4 のみならず、CH50 も減るのです。ここで CH50 について説明しておきましょう。



左の図は、以前書いた補体活性化の古典経路のまとめ図です。CH50 というのは、この古典経路活性化の強さの度合いを見る検査であるのです。言い換えると、この経路の活性化の補体の成分が減ったり欠如したり、あるいは活性度がなくなっているかを見る検査が CH50 であります。例えば上の図の補体の成分が完全になくなれば CH50 の検査の値は０になります。古典経路の成分が減れば減るほど CH50 の値も減っていきます。上の図をみればおわかりのように、C3 と C4 が重要な位置を占めていることがおわかりでしょう。C4 がなくなれば、まずこの古典経路が働かないのはおわかりになるでしょう。従って C3Nef によって C3 が減れば、当然 CH50 も減るのはおわかりでしょう。従って SLE では C3 も C4 も CH50 も全て低下していくのです。

ここで EBV が B リンパ球に感染すれば、抗原なしに作られた C3Nef 以外の抗体が作られたらどうなるでしょうか？ひょっとすれば C5 に対しても抗体を作っているかもしれませんよ。もちろん今の所誰も気づいていません。EBV は怖いでしょう。怖～い、怖～い、怖～い！

さらにSLEについては話すべきことがたくさんあります。なぜならばSLEの様々な症状はEBVと極めて関わりがあるからです。例えばループス腎炎とよばれる糸球体腎炎があることは既に述べました。これもEBVが関わる腎炎なのであります。

ここでSLEに関する病名と症状を掲げましょう。

発熱、全身倦怠感、疲労感、食欲不振、体重減少などがみられます。

皮膚・粘膜の症状には、蝶型紅斑（頬にできる赤い発疹で、蝶が羽を広げた形に似ている）が特徴的です。また、顔面、耳、首のまわりなどにできる円形の紅斑で、中心の色素が抜けてコインのようになるディスコイド疹もみられます。日光過敏を認めることが多く、強い紫外線を受けたあとに、皮膚に発疹、水ぶくれができ、発熱を伴うこともあります。また、手のひら、手指、足の裏などにできるしもやけのような発疹も特有な症状です。その他、大量の脱毛や、口腔内や鼻咽腔(びいんくう)に痛みのない浅い潰瘍ができたりします。

関節の症状には、手指にはれや痛みがあるために関節リウマチと間違えられることもありますが、ＳＬＥでは関節リウマチと異なって骨の破壊を伴うことはほとんどありません。

臓器の症状では、腎症状としては、急性期に蛋白尿がみられ、尿沈渣(ちんさ)では赤血球、白血球、円柱などが多数出現するのが特徴です（テレスコープ沈渣）。糸球体腎炎(しきゅうたいじんえん)（ループス腎炎）と呼ばれる腎臓の障害は約半数に現れ、放っておくと重篤となり、ネフローゼ症候群や腎不全に進行して透析が必要になったり、命にかかわったりすることがあります。

心臓や肺では、漿膜炎(しょうまくえん)（心外膜炎(しんがいまくえん)や胸膜炎(きょうまくえん)）の合併が約20%に起こります。間質性肺炎(かんしつせいはいえん)、肺胞出血、肺高血圧症(はいこうけつあつしょう)は頻度としては低いですが、難治性です。

腹痛や吐き気がみられる場合には、腸間膜の血管炎やループス腹膜炎(ふくまくえん)、ループス膀胱炎(ぼうこうえん)に注意が必要です。

中枢神経の症状には、中枢神経症状（ＣＮＳループス）。多彩な精神神経症状がみられますが、なかでも、うつ状態・失見当識(しつけんとうしき)・妄想などの精神症状とけいれん、脳血管障害が多くみられます。

その他の症状では、貧血、白血球減少、リンパ球減少、血小板減少などの血液の異常もよくみられます。また、抗リン脂質抗体という抗体がある場合は、習慣性流早産、血栓症、血小板減少に基づく出血症状などの症状、抗リン脂質抗体症候群などです。

皆さん、粉の症状の全てが実はEBVが感染したBリンパ球が作り出す抗体によるものなのです。なんとびっくり仰天でしょう！！！おそらく私は死ぬまで全ての自己免疫疾患の原因、特にSLEの原因を完璧に明らかにし、かつその治療のためにEBVを増やさせない治療を言い続けることになるでしょう。８種類のヘルペスウイルスを増殖させない抗ヘルペス剤の開発に世界中の医薬業界は一丸となってまい進すべきだと言い続ける一方、EBVを増やさないために免疫を抑えない医療を声高に叫び続けるでしょう。最悪の人類の敵であるEBVが世界中に広まるのは、免疫を抑える薬しか作れない薬業界なのだと弾劾し続けることになるでしょう。そして死ぬまで医薬業界から憎まれ狙われ続けることになるでしょう。私の最期はどうなるでしょうか？わかりません。ワッハッハ！

さらについでに書けば、バセドウ病は、下垂体から作られる TSH というホルモンが甲状腺を刺激して、T3、T4 という甲状腺ホルモンを作らせます。TSH というのは、“thyroid stimulating hormone”で、“thyroid”は「甲状腺」で、“stimulating hormone”は「刺激ホルモン」という意味です。T3、T4 の T3 はトリヨードサイロニンの略であり、T4 はサイロキシンの略であります。ところがバセドウの人は脳の下垂体から出される TSH という刺激ホルモンがなくても T3、T4 を作り続けるのです。なぜでしょうか？頭のいい人はおわかりでしょう。先ほどの SLE の話で述べたように、C3Nef の代わりに EBV に感染した B リンパ球が、TSH の代わりをする抗体を作り出してしまうのです。この抗体を TRAb と名付けたのです。TRAb の意味は、“TSH receptor antibody”の略であり、「TSH 受容体抗体」と訳します。TSH がひっつくレセプターに B リンパ球が作った抗体がひっついてしまうのです。すると、この抗体は TSH と同じ仕事をしてしまうのです。

ここで甲状腺の膠原病には橋本病があることをご存知でしょう。まさにこの橋本病も、EBV が B リンパ球に作らせた抗体である自然抗体の IgM であり、かつ自然抗体の IgG なのです。橋本病の場合には EBV が感染した B リンパ球に作らせる抗体は、TgAb と TPOAb であります。TgAb は“Thyroglobulin antibody”の略で、
「甲状腺グロブリン抗体」であり、TPOAb は“Thyroid peroxidase antibody”の略で、「甲状腺ペルオキシダーゼ抗体」であります。ここで注意しておきますが、TgAb の日本語で「抗甲状腺グロブリン抗体」と訳されたり、TPOAb は「抗甲状腺ペルオキシダーゼ抗体」と訳されたりして混乱が見られますが、これは間違いです。「抗」はいらないのです。それではこの２つの抗体は誰が作ったのでしょうか？言わずともおわかりでしょう。B リンパ球です。なぜならば抗体を作るのは B リンパ球だけだからです。それではどんな種類の B リンパ球が作ったのでしょうか？言わずと知れた EBV が感染した B リンパ球であります。TgAb

は甲状腺のグロブリンに結びつくと仕事ができなくなり、TPOAb は甲状腺のペルオキシダーゼという酵素に結びついて酵素の働きがなくなって、甲状腺ホルモンが作れなくなるのです。

それでは甲状腺ホルモンが作られる過程を勉強しましょう。５段階あります。

①ヨードの能動輸送：血液中のヨード（ヨウ素）が、甲状腺細胞の中に取り込まれます。

②ヨードの有機化：過酸化酵素である甲状腺ペルオキシダーゼ（TPO）という特殊な酵素の力で、ヨードが1個のMIT（モノヨードチロジン）と、ヨードが2個のDIT（ジヨードチロジン）が作られます。皆さん、“MIT”の“I”はなんだかご存知ですか？日本語ではヨードと言いますが、英語では“Iodo”と書くので、頭文字の“I”が書かれているのです。

③次に甲状腺の中に蓄えられているサイログロブリンという特殊なタンパク質と結合します。

④縮合：再びTPOの働きも加わり、MITとDITでヨードが３個のトリヨードサイロニン（T3）、DITとDITでヨードが4個のサイロキシン（T4）ができます。縮合とは、２つの分子から水、アンモニア、アルコールなどの簡単な分子を引き剥がして新しく共有結合を生成する反応であります。

⑤加水分解酵素の働きにより、T3、T4はサイログロブリンから離れ、T3、T4、サイログロブリンが血液中に放出されます。一方、残ったMITとDITは、脱ヨード化（ヨードがはずれる）され再び甲状腺ホルモンに使われるのです。

皆さん、ここまでくると、すべての自己免疫疾患の原因は B リンパ球に感染した EBV が作らせた抗体だけだと思いませんか？実はそれはちょっとだけ思い過ぎです。いつも言っているように、化学物質をハプテンとし、かつそのハプテンを運ぶキャリアタンパクとの複合体が膠原病の原因になることも忘れないでください。それでは、EBV が B リンパ球に作らせた抗体による膠原病と化学物質が原因である膠原病の違いはどうしてわかるでしょうか？非常に簡単です。化学物質が原因で起こる膠原病は、IgG で化学物質と戦っているのですが、必ず免疫を抑えなければ正常な免疫反応の結果 B リンパ球が作っている IgG が B リンパ球の AID 遺伝子によってクラススイッチしてしまうと IgE になり、病気は膠原病からアレルギーになってしまうのです。一方、EBV が感染した B リンパ球が作った抗体が作り出す膠原病は絶対にクラススイッチはできないのです。この違いを十分に理解してください。

私は開業してすぐにリウマチはアトピーになるということは知っていたのですが、橋本病やバセドウ病などの膠原病を持っている人は、どれだけ免疫を上げてもクラススイッチをすることはありませんでした。従って、同じ自己免疫疾患や膠原病でも２種類あることはとっくに知っていました。ひとつはハプテンキャリアタンパク複合体によるものであることは完璧にわかっていたのですが、もうひとつの EBV が感染した B リンパ球に作らせた抗体が生み出した病気であることは徐々に徐々にわかっていったのです。

橋本病を 1911 年に世界で最初に見つけたのは日本人の橋本策（はかる）でありました。この病気を世界で初めて自己免疫疾患であると理論づけたのは、1957 年にかの有名な免疫学者であるイギリス人のロアットであります。ところが彼は全く訳のわからない理論を作って世界中に自己免疫疾患の間違った概念を広めてしまいました。誰もその間違いを指摘したことがなく、今なおありえない自己免疫疾患という亡霊が世界中を闊歩しているのです。残念です。

今日はここまでです。2016/04/14

私がなぜロアットという人物にこだわるかは、おわかりでしょうか？むちゃくちゃ頭の良い免疫学者で、ありえない病気である自己免疫疾患の概念を 1956～1957 年頃に作り上げたのですが、彼よりも頭のいい医学者の誰一人も反証できないどころか、彼に悪ノリして世界中に新たなる自己免疫疾患という病気を広めてしまった元凶であるからです。ここで一般に知られているロアットの経歴を見てみましょう。

ロアットの正式な本名は、ロアット・モーリス・アイヴァンであります。1927 年に生まれ、89 歳の今でも健在であり、現在の世界の免疫学会においても最も影響力を持っている医学界の重鎮であります。彼の書いた免疫学の本は、世界中を席巻しています。彼は中等教育をバーミンガムの King Edward's School で終え、大学は世界的な名声のあるオックスフォード大学の Balliol College で免疫学を習得しました。オックスフォード大学を卒業後、1956 年に、同僚のデボラ・ドニアッチ博士、ピーター・キャンベル博士とともに、「橋本甲状腺炎（慢性甲状腺炎）はサイログロブリンに対する自己抗体が存在する」という極めて著名な発見を行い、この業績はその後、自己免疫がヒトにおいて種々の疾患の原因となるという、間違った（？）概念の発展に大きく寄与しました。また、彼が言い出したこの自己免疫疾患がさらに数多く存在するという研究はさらに発展し、悪性貧血や原発性胆汁性肝硬変などにも自己免疫応答が関わることを示す多くの研究を行いました。

以上が彼の経歴であり、業績でありますが、実は悪性貧血も原発性胆汁性肝硬変も自己免疫疾患ではないのです。それをひとつずつ証明していきましょう。まず悪性貧血が自己免疫疾患ではないということを証明することから始めます。それでは悪性貧血とは何であるかを現代医学がどのように定義しているかを説明しながら、その間違いを指摘しましょう。世界の免疫学の泰斗であるロアットに刃向かう私は一体何者でしょうか？おそらくきちがいでしょう。実際、私は 15 歳から 35 歳までの 20 年間、深刻な鬱を患っていたことは認めます。という意味では、きちがいだったかもしれませんね、ワッハッハ！

悪性貧血の現在の定義は、胃粘膜の萎縮による内因子（キャッスル因子）の低下によりビタミン B_{12} が欠乏することで生じる貧血であり、巨赤芽球性貧血の一種であり、胃粘膜が萎縮することでビタミン B_{12} の吸収に必要な内因子が低下するために DNA の合成が障害されるために起こります。内因子（キャッスル因子）の欠乏は他にも胃全摘後などにも起こりますが、悪性貧血と呼ばれるのは萎縮性胃炎によるものだけであります。「悪性」と呼ばれたのは、ビタミン B_{12} が発見されるまでは治療法がなく致死的な経過をたどったためであります。

さぁ、賢い皆さんは、この文章を読むだけで悪性貧血が自己免疫疾患でないとすぐおわかりなるでしょう。つまりロアットが自己免疫疾患として悪性貧血を提唱した時代には、まだビタミン B_{12} が発見されていなかったのです。だから間違って自己免疫疾患といったのです。しかしロアットは今なお健在ですが、自分の間違いを訂正していません。皆さん、毎日の新聞を読んでいると、医学の新しい発見が嫌というほどニュースになっています。ところがその発見のほとんどが間違いだらけであるのですが、間違えましたという医学者の訂正記事を未だかつて一行も見たことがありません。おかしいと思いませんか？

さらに現在の悪性貧血の定義では、胃粘膜の萎縮による内因子（キャッスル因子）の低下がどのようにして生じるかについても一行もふれていません。この胃粘膜の萎縮は胃の粘膜の上皮細胞に感染した単純ヘルペスウイルスか、水痘帯状ヘルペスか、EB ウイルス（EBV）によるものなのです。もっと正確に言えば、胃の粘膜に感染した EB ウイルス（EBV）によるものなのです。どのようにして胃の粘膜の萎縮が起こるのでしょうか？簡単に言えば、EBV に感染した胃の粘膜上皮細胞をキラーT 細胞が直接に細胞とヘルペスを殺します。一方、ナチュラルキラーT 細胞は ADCC（抗体依存性細胞傷害）によって細胞もろともヘルペスウイルスを殺します。すると、その際に、胃粘膜に炎症が起こり胃炎となり、さらに慢性胃炎となり、最後は萎縮性胃炎となるのです。もっと詳しく慢性胃炎について説明しましょう。ついでにピロリ菌のみならず、ヘルペスウイルスによって、とりわけ EBV によって胃ガンが発生する機序についても書いておきましょう。

慢性胃炎とは、胃の粘膜に感染したEBVを殺すために白血球（キラーT細胞とNK細胞）が集まって、常に慢性的な炎症を起こしている状態をいいます。なぜ慢性的な炎症が起こるのでしょうか？それは一旦人体に入ったヘルペスウイルスは殺しきることができないからです。殺しきれないヘルペスウイルスは、人間の免疫が落ちるたびに増殖し、上に述べたよう

な免疫とヘルペスの戦いが胃の粘膜細胞で続き、炎症が長引くと胃粘膜の障害も進みます。すると胃酸を出す胃腺がひどく縮小して、胃の粘膜がうすくぺらぺらになってしまいます。すなわち、慢性胃炎が長く続いた結果として、胃の粘膜が萎縮した状態を「萎縮性胃炎」というわけです。

ここで胃腺について説明しましょう。胃腺は別名、胃底腺ともいいます。英語で“Fundic glands”といいます。胃腺は胃粘膜を構成する外分泌腺の一種であり、固有胃腺とも呼ばれます。胃液成分である胃酸（塩酸）、ペプシノーゲン、粘液を産生する3種類の細胞からなる複合管状腺であります。胃酸分泌細胞は壁細胞（英語：parietal cell）、ペプシノーゲン分泌細胞は主細胞（英語：chief cell）、粘液分泌細胞は腺頚部粘液細胞（英語：mucous neck cell）と呼ばれます。胃底腺の分布する領域は、胃の上部を構成する胃底部から、胃の中部を構成する胃体部までであり，胃全体の2/3を占めています。実は胃の細胞に最も感染しやすいのはEBVなのであります。エプシュタイン・バール・ウイルス（EBV）は、人体の細胞の中で外分泌腺といわれる粘液を作る腺細胞に感染しやすいのです。例えばシェーグレン症候群という病気も、粘液を作る涙腺や唾液腺の細胞に感染し、目の渇きや口の渇きをもたらすのです。一方、単純ヘルペス（HSV）や水痘帯状ヘルペス（VZV）は、末梢の神経細胞に感染しやすいのです。ヘルペスは仲間同士で縄張りを侵さないようにしているのです。

内視鏡で観察すると、正常な胃はきれいなピンク色をしていますが、上に述べた慢性胃炎が長く続き、萎縮性胃炎になってくると、胃は色あせ（退色）、粘膜の下にある血管が透けて見えるようになって来ます。このような慢性胃炎の原因は、ほとんどがヘリコバクター・ピロリ菌という細菌によって引き起こされていることは既に分かっているのですが、実はEBVによるものであるということは世界中の医者の誰一人も知らないのです。私は、世界中の医者が知らないことを明らかにするためにこのホームページを作成しているのです。

50歳以上の日本人は、大多数がこのピロリ菌やヘルペスウイルスに感染していますが、感染時期は、5歳未満の幼少期であります。幼少期にピロリ菌やヘルペスウイルス（EBV）に感染した胃は、常に炎症があるのです。なぜでしょう？ピロリ菌もEBVも殺しきれないからです。ピロリ菌は胃の粘膜細胞の膜に付着し、一方、EBVは粘膜細胞の中に住み着きます。人間の免疫が強くなると、常にこれらのピロリ菌とEBVを殺そうとして戦い続けるのですが、殺しきれずに細胞は次第に傷んでゆき、殺されて少なくなっていきます。その結果、30歳位から萎縮性胃炎に進行します。このせいで、生まれたときはきれいなピンク色だった胃も、次第に粘膜が薄くなって、色あせてしまうのです。

さらに、萎縮が進行した胃には、30歳後半から、大腸や小腸の粘膜に似たような粘膜が胃にデコボコと生えてきます。つまり胃の細胞の遺伝子が少しずつ変異していくのです。これを胃の粘膜の「腸上皮化生」と呼びます。この腸上皮化生粘膜から胃ガンが発生するのです。「慢性胃炎→萎縮性胃炎→腸上皮化生→胃癌」という道すじの中で、慢性胃炎は「前癌病変」（癌になりやすい状態）として据えられており、萎縮の進行度に応じて胃癌発生が高くなるのです。胃の腸上皮化生の段階の胃の粘膜の細胞の遺伝子がガン化していくのです。

またまた道草を食ってしまいました。悪性貧血の話に戻りましょう。回腸末端には内因子受容体（キャッスル因子受容体）が存在し、ビタミン B_{12} は内因子と複合体を形成することで吸収されやすくなります。潰瘍性大腸炎やクローン病には出血があるので貧血がつきものです。このときに造血剤（鉄剤）と一緒にメチコバールを同時に投与しますが、このメチコバールがまさにビタミン B_{12} であるのです。内因子（キャッスル因子）が欠乏すると複合体ができなくなり、ビタミン B_{12} の吸収が低下します。

ビタミン B_{12} は、身体のすべての細胞の代謝に関与しており、特に DNA 合成に加え脂肪酸の合成とエネルギー産生に関与しています。しかしながら、体内でビタミン B_{12} が葉酸（ビタミン B_9）の再生産に利用されているため、多くのビタミン B_{12} の機能は十分な量の葉酸によって代替されています。DNA の一部であるチミンやプリンの合成のための十分な量の葉酸が体内に存在しない場合には DNA 合成障害を引き起こし、その葉酸（ビタミン B_9）

欠乏症状は悪性貧血症状や巨赤芽球性貧血を引き起こすため、ほとんどのビタミン B_{12} 欠乏症状は実際には葉酸欠乏症状であることも付け加えておきましょう。いずれにしろ、ビタミンB_{12}欠乏により、赤血球のDNAの合成が障害されて造血ができなくなることがあります。DNA の合成が障害されて無効造血となるのは、赤血球のみならず白血球なども同じでありますから、汎血球減少をきたすこともあるのです。

内因子によるビタミン B_{12} の結合障害の原因は、タンパク質である内因子が自己免疫の攻撃を受けてビタミン B_{12} と結合できなくなるのと同様に胃の壁細胞も自己の免疫によって攻撃されて自己免疫性萎縮性胃炎によるものといわれていますが、間違いであることはおわかりでしょう。壁細胞は英語で“parietal cell”といいます。この壁細胞は、固有胃腺に存在する細胞の 1 つで、傍細胞とも呼ばれます。胃酸を作る仕事に関わっています。従って、萎縮性胃炎になれば消化力が弱くなるのも当然なのです。老人が年をとると、若いときほど食事が摂れないのは、萎縮性胃炎によるものです。

悪性貧血の治療ですが、悪性貧血は自己免疫疾患ではないので、ステロイドは一切必要としません。不足したビタミン B_{12} の非経口投与を行えば悪性貧血は治るのです。内因子（キャッスル因子）が存在しなくても微量ながらビタミン B_{12} は腸管から吸収されるため、大量経口投与を行うだけで悪性貧血が治ることもあります。

ここで最後に、悪性貧血が自己免疫疾患である根拠として、自己抗体である抗内因子抗体（抗キャッスル因子抗体）や抗壁細胞抗体が検査されます。もちろんこの検査試薬は、患者の胃の成分ではないので、自己抗体ではないのです。このような自己抗体は実は自然抗体 IgM であるか、化学物質に対する抗体であるか、人体に侵入してきたウイルスや細菌に対して作られた抗体が、自分の胃の成分に対してクロスリアクションしたために、陽性になることは「なぜ自己免疫疾患がないのか」という論文で証明しました。決して自分の胃の成分に対する自己抗体ではないのです。さらに最近の「SLE においてなぜ補体の C3、C4、CH50 が低くなるか」という論文で示したように、B リンパ球に感染した EBV が自然に作らせた自然 IgG 抗体であるのです。しかしながら、一応抗内因子抗体と抗壁細胞抗体について説明しておきましょう。

抗内因子抗体は悪性貧血に特異度が高く、一部の高度萎縮性胃炎を除いて他の疾患ではほとんど陽性になることはないので、悪性貧血の診断的価値が高いのです。しかし悪性貧血で抗内因子抗体陽性率が 70%以下にとどまることは、発症に抗内因子抗体以外が関与する可能性もあり、かつ陰性の場合もあるのは、悪性貧血がビタミン B_{12} の欠乏症であり、EBV 感染によるものであって、決して自己免疫疾患ではないことを示しています。

抗胃壁細胞抗体は胃壁細胞の細胞質に対する自己抗体であり、抗内因子抗体(intrinsic factor antibody)とともに抗胃抗体と総称されます。抗胃壁細胞抗体は、悪性貧血患者血清で高率に陽性となりますが、抗内因子抗体より悪性貧血に対する特異度は低く、萎縮性胃炎を含む種々の胃疾患や甲状腺疾患、SLE やシェーグレン症候群などで陽性となるほか、健常人でも 5～10%は陽性となるのです。これは何を意味しているのでしょうか？まさに、前回説明したように、甲状腺疾患（橋本病・シェーグレン症候群）と SLE の原因は、B リンパ球に感染した EBV が自然に作らせた自然抗体 IgG によるものであることを示しています。さらにシェーグレン症候群に関して次回説明するつもりでありますが、ちらっとさっき述べたように、シェーグレン症候群も EBV によるものなのです。

さぁ、ここで皮肉な今日の結論を書いておきましょう。抗内因子抗体と抗壁細胞抗体の検査が陽性になるということは、EBV 感染があるかどうかを見るためには抗内因子抗体と抗壁細胞抗体の検査が陽性になることを調べればよいということがお分かりになりますか？ワッハッハ！難しいですね？ゴールデンウイークの休みの間に、皆さん、私のホームページをしっかり勉強してください。日本人は、アメリカ人に負けないぐらいに、金に明かして遊びほうけるばかりで全く勉強しません。休みの間に私のホームページを何回も読み返してください。賢くなりますよ！ワッハッハ！しかも小銭が残りますよ、ワッハッハ！

今日はロアットが自己免疫疾患だと言う PBC が、実は自己免疫疾患でないということをも証明したかったのですが、時間切れになりました。休みの間に必ず書きますからご期待ください。

今日はここまでです。2016/04/28

さぁ、今日は約束通りロアットの言う PBC が、実は自己免疫性肝炎（AIH）でないことを証明しましょう。AIH とは、“auto immune hepatitis”の略で、日本語では自己免疫性肝炎のことであります。ついでに愚かな医薬業界は、ずばり自己免疫性肝炎（AIH）という病名も作り上げました。結局は PBC もこの自己免疫性肝炎（AIH）というのも、同じ病気なのです。どちらも自分の免疫が自分の肝臓の成分を攻撃しているものではないということを順番に証明していきましょう。「公益財団法人 難病医学研究財団/難病情報センター」が出している記事を批判しながら、PBC が自己免疫疾患でないことを証明していきましょう。

原発性胆汁性肝硬変（Primary biliary cirrhosis: PBC）は、中年以降の女性に好発する慢性進行性の胆汁うっ滞性肝疾患であります。（Primary というのは原発性、biriary というのは胆汁性、cirrhosis というのは肝硬変の意味であります。なぜ中年女性に多いのでしょうか？後でわかることですが、自己免疫性肝炎も同じように中年の女性に多いのはなぜでしょうか？結論を先に言いましょう。女性は思春期から中年、さらに老年期の始まりまで、女性ホルモン、とりわけ黄体ホルモン（プロゲステロン）を生理前２週間にわたって妊娠の準備のために毎月 40 年近く作り続けます。妊娠すれば、胎盤から妊娠継続のために 10 ヶ月間、大量に作られ続けます。その間作られた黄体ホルモン（プロゲステロン）は必ずステロイドホルモンであるコルチコステロンに変えられて代謝されます。その経路は、プロゲステロン → 11-デオキシコルチコステロン → コルチコステロンになるのです。男性は、妊娠しないので、黄体ホルモンを作ることもないのです。従って、女性の方が男性よりもはるかに長年にわたって免疫を抑制することになります。ついでに言えば、女性の方が男性よりもステロイドホルモンであるコルチコステロンが多いので、ストレスに強いとも言えます。男は暴力で女に勝りますが、耐える力は男よりも女が強いのです。

ちなみに皆さん、胎盤エキス（プラセンタエキス）の中に大量のプロゲステロンが入っているのをご存知ですね。テレビで毎日毎日胎盤エキスが美容のために宣伝されていますが、実は胎盤エキスを使うことはコルチコステロンを使っていることを知っておいてください。

既に結論で述べたように、自己免疫疾患というのは、化学物質か８種類のヘルペスウイルス、とりわけ EB ウイルスかサイトメガロウイルスかのどちらか、もしくは両方と自分の免疫が戦って出現する病気であります。化学物質とは免疫寛容を起こせば共存できますが、ヘルペスウイルスは共存どころか殺しきることができないので、一生つきまといます。全地球の 73 億人が死ぬまで苦しまなければならないこの世の最後の敵は、ヘルペスウイルス８種類だけです。資本主義は世界的な金儲けの競争社会ですから、乳幼児から死ぬまで毎日毎日がストレス社会であります。勉強や仕事のストレスに耐えるために副腎皮質で作られるステロイドホルモンを毎日最大限に放出している間に、免疫が低下し、ヘルペスウイルス８種類は好き放題増殖していくのです。しかしながら 24 時間ストレスが毎日続けば、人間は生き続けることができません。必ず休息の時間が必要です。休息の間に免疫が取り戻され、増えた８種類のヘルペスウイルスと戦いが始まります。自己免疫疾患の原因はまさに EB ウイルスであることは既に証明しました。

病気は原因がなければ生じません。現代の全ての先進国では死ぬ病気の原因がなくなってしまったので、長生きし続ける老人のための介護医療は大繁盛で、国の財政は赤字になるばかりです。アッハッハ！それでもなぜ病気が起こるのでしょうか？誰も認めない化学物質と８種類のヘルペスが永遠に残るからです。これらが最後に残った病気の原因であるにもかかわらず、医者は学力の偏差値は日本のみならず、どこの国でも最も高いのですが、金を儲け

る欲望も世界一ですから、天才的嘘つきが多すぎるので、ロアットに負けないぐらいに自己免疫疾患という新たなる病気を作ってしまったのです。アッハッハ！

この２つの原因によって自己免疫疾患といわれる病気が起こるのにもかかわらず、原因については、65年以上も不明と言い続けています。これから先100年たっても不明であり続けるでしょう。だって、もともと自己免疫疾患というのはありえないからです。しかしながらステロイドを使えば、免疫の働きを抑えることができるので、症状が楽になるので、愚かな大衆は自分の過剰な免疫が自分の組織や細胞を攻撃していると思い込まされているのです。実は自分の免疫の敵は「本能寺にあり」で、自分の体に住み着いている第４番目のヘルペスウイルスであるEBウイルスが一番手強い原因であるのです。（サイトメガロウイルス（CMV）の場合もあり得るのですが、CMVに関する本格的な研究は日本ではほとんど行われておらず、洋書の“Cytomegaloviruses: From Molecular Pathogenesis to Intervention (Two Volume Box Set) 1 Box Edition by Matthias J Reddehase (Editor)”で猛勉中です。）

あらゆる文明先進国において最後に残る病気は、言わずと知れた化学物質と、唯一の病原体である８種類のヘルペスウイルスしかないのですが、世界中の医者の誰もが言わないのです。原因不明な病気などというのは何一つとしてないのです。ただステロイドを使えば症状が良くなるので、原因不明の病気を全て自己免疫疾患に仕立て上げてしまったのです。ロアットがやった罪を今なお現代の賢い医者が犯し続けているのです。悲しいことです。このような資本主義医療を正義主義医療に変えるにはどうしたらいいでしょうか？資本主義国家をアメリカの大統領選に民主党から出馬しているバーニー・サンダーズが唱えているように、民主社会主義国家にすることです。貧乏人がバーニー・サンダーズのような社会主義を主張する党に投票すれば無血革命が行われ、世界の大多数の人々の生活が楽になるからです。かつ過剰な競争によるストレスもなくなるので、全ての病気も消えてしまうからです。ワッハッハ！こんな話は夢物語ですね、ワッハッハ！しかしどうすれば金が人間を支配する資本主義世界を人間が金を支配する世界に変えることができるでしょうか？皆さん、考えてください。）病理組織学的には慢性非化膿性破壊性胆管炎であり、“chronic non-suppurative destructive cholangitis”と英語で書き、略語はCNSDCであります。Chronicは慢性であり、non-suppurative 非化膿性であり、destructiveは破壊性であり、cholangitisは胆管炎という意味であります。肉芽腫の形成を特徴とし、（肉芽腫を作るのはEBウイルスであります。肉芽腫で有名な病気は、ウェゲナー肉芽腫症であります。鼻の形がなくなる病気です。）胆管上皮細胞の変性・壊死によって肝内小型胆管が破壊され消失することにより慢性進行性の胆汁うっ滞を呈します。（EBウイルスが一番住みたがるのは、Bリンパ球やTリンパ球やNK細胞などの免疫細胞の他に、あらゆる組織の上皮細胞に住みたがります。さらにEBウイルスは外分泌腺に住みたがります。）胆汁うっ滞に伴い肝実質細胞の破壊と線維化を生じ、究極的には肝硬変から肝不全を呈します。自己抗体の一つである抗ミトコンドリア抗体（Anti-mitochondrial antibody: AMA）が90%以上の症例で検出され、診断的意義が高いといわれています。（人体の60兆個の細胞のひとつひとつに数十個以上のミトコンドリアが存在しています。ミトコンドリアは、ご存知のようにエネルギー通貨といわれるATPというエネルギーを作っています。AMAは、ほとんどがIgM抗体であります。この意味を解釈してあげましょう。胆管の上皮細胞に感染したEBウイルスは、患者の免疫が落ちると潜伏感染から、溶解感染といわれる増殖感染を始めます。なぜ溶解感染といわれるかというと、EBウイルスは、感染した上皮細胞を破って隣の上皮に感染していくときに、もともと潜伏していた細胞を溶解破壊してしまうのです。従ってこれを溶解感染というのです。難しいでしょう。すると溶解破壊された細胞からミトコンドリアも放出され、これを認識した自然抗体IgMがこのミトコンドリアと結合するのです。自然抗体IgMとは既に述べましたが、無限に骨髄で作られる多種類のIgM抗体というのは、この世の中のあらゆるタンパクのみならず、あらゆる種類の炭水化物や脂肪とも結びつくことができるのです。IgM抗体というの

は、別名、Bリンパ球のレセプター（BCL）と言ってもいいのですが、さらにBリンパ球から離れてしまうと、分泌されたBCLと言ってもいいのです。ところが、異物でないミトコンドリアと結びつくIgMは、絶対にIgGに抗体のクラススイッチすることもないし、さらに抗体のsomatic hypermutation（体細胞高頻度突然変異）もしないのです。皆さん、抗体はY字型になっているタンパクであることをご存知でしょう。しっぽの形が抗体のクラス（種類）を決め、IgM、IgG、IgE、IgA、IgDの５種類があります。一方、上方の両手は抗原を捕まえる手ですね。この捕まえる力を強めるための突然変異を体細胞高頻度突然変異というのです。

人間の細胞の遺伝子が正しく突然変異（組み換え）するのを世界で最初に見つけた人は誰だかご存知ですか？いわずと入れたノーベル医学賞受賞者の利根川進です。免疫の細胞の遺伝子だけが常に突然に組み換えをするのはなぜでしょうか？他の細胞では絶対起こり得ない遺伝子の組み替えであります。答えは、敵が無限種類であり、それを捕まえるために無限種類の抗体を作る必要があるからです。

ミトコンドリアは決して異物ではないのです。自分の成分ですから、絶対に異物になりえないのです。従ってAMAという抗体も、実を言えば自然抗体IgMであるのです。ところが、もしミトコンドリアが異物であれば免疫はどのような働きをするでしょうか？まずミトコンドリアを食べた大食細胞や樹状細胞が、サイトカインのひとつであるインターフェロンγをどんどん作ってナイーブT細胞に引っ付いてTh1にしてしまいます。ミトコンドリアが異物であれば、さらにTh1はインターロイキン２をだして、Bリンパ球にIgMをIgGに作り変えなさいと命令するのです。従ってミトコンドリアに対する抗体ができたからといって、自然免疫である大食細胞や樹状細胞がインターフェロンγをつくらない限りは、絶対に自然抗体であるIgMをIgGに作り変えることができないので、ナイーブT細胞もTh1になることができないわけですから、インターロイキン２（IL-2）も作られず、従ってIgMをIgGにクラススイッチさせることもできないのです。難しいですが、ついてきてください。インターロイキン２（IL-2）は、Th1細胞から作られることを確認しておいてください。ついでに言えば、インターフェロンγを作るのは、単に大食細胞や樹状細胞だけではなく、他にもNK細胞もあることを知っておいてください。）臨床的には胆汁うっ滞に伴うそう痒感が特徴的であるが、臨床症状が全くみられない無症候性PBCの症例も多く、このような症例は長年無症状で経過し予後もよいのです。（ミトコンドリアに対して、抗体検査の結果が自然抗体IgMだけであるときには、長年無症状で経過していくのです。）シェーグレン症候群、慢性甲状腺炎、関節リウマチなど、種々の自己免疫性疾患を合併することが多い。（シェーグレンも完全にEBウイルスによるものであることは次回説明します。慢性甲状腺炎は橋本病のことでありますから、説明は不必要でしょう。関節リウマチも原因は二つあるのです。ひとつは化学物質をIgGで戦う場合と、滑膜の滑膜細胞に感染したEBウイルスが引き起こす場合の２つがあります。ひとつめの化学物質をIgGで戦う関節リウマチは、免疫を上げていくと必ずIgGがIgEにクラススイッチして、あるいはIgMがIgEにクラススイッチしてしまうと、アレルギーになります。関節リウマチについては次回もっと詳しく書きます。

さらにPBCは、種々の自己免疫性疾患を合併するのはなぜでしょうか？もちろん化学物質を様々な組織でIgGで戦って膠原病になることもありますが、同時にいわゆる自己免疫疾患が違った組織で起こっている場合はEBウイルスとの戦いで生じているのです。EBウイルスがBリンパ球に感染し、増殖するために様々なEBウイルスの遺伝子を発現するときに、自然抗体IgGを作り、さらに治療と称して医者はステロイドを使い続けるので、いつまでも免疫によってEBウイルスを殺しきることができないために、あちこちの組織の細胞に入り込み、新たなる自己免疫疾患を作っているのです。ついでに述べておきますが、実はEBウイルスが増殖を始めるときには、同時にナイーブT細胞をTh2に変えるインターロイキン10を作る遺伝子まで発現してしまうので、殺しの世界であるTh1の働きがなくなり、ますますEBウイルスは跳梁跋扈してしまうのです。その結果、様々な自己免疫疾患が生じ、その最たる

ものが、いわゆるSLEといわれる全身性狼瘡性紅斑であります。すでにSLEについては述べました。）

厚生労働省「難治性の疾患」調査研究班の全国調査によると、男女比は約１：７であり、最頻年齢は女性50歳代、男性60歳代であります。1974年わずか10名程度であった発生数が1989年以後250～300名前後を推移しています。年次別有病者数も年々増加し2007年には5000人弱となりました。（なぜ歳とともに多くなると思いますか？ひとつは化学物質が毎年毎年、指数的に増えていったからです。かつ日本の生活が金銭的に豊かになり、豊かになればなるほどもっとお金を儲けたいという気持ちがストレスを同時に増え続けさせ、このストレスに勝つために副腎皮質ホルモンも増え、ますます免疫が落ちていき、EBウイルスが好きなように増殖していったためです。）

特定疾患治療研究事業で医療費の助成を受けているPBC患者数（症候性PBC）は2008年度は約16,000人でありました（特定疾患医療受給者証交付件数、平成21年3月31日現在）。これに基づくと、無症候性のPBCを含めた患者総数は約50,000～60,000人と推計されます。日本人総人口を1億3千万人（国勢調査）とすると、人口100万対600人、患者がみられる20歳以上（１億3百万人）のみを対象とすると人口100万人対750人とされています。

発症の原因はまだ不明でありますが、（原因は、化学物質か、EBウイルスが感染したBリンパ球に作らせた自然抗体IgGか、本来の自然抗体IgGか、他の異物に対して作られた抗体のクロスリアクションか、最後は間違った自己抗体検査によるものです。難しいでしょうが、私の論文を読み返してください。）自己抗体の一つであるAMAが特異的かつ高率に陽性化し、また、慢性甲状腺炎、シェーグレン症候群等の自己免疫性疾患を合併しやすいことから、胆管障害の機序として自己免疫学的機序が考えられています。組織学的にも、肝臓の門脈域、特に障害胆管周囲は免疫学的機序の関与を示唆するような高度の単核球の浸潤がみられ、胆管上皮細胞層にも単核球細胞浸潤がみられます。（単核球（mononuclear cell）とは、円形に近い核を有する白血球という意味で、リンパ球と単球の総称名であり、Bリンパ球、Tリンパ球、NK細胞、大食細胞であります。これら単核球がどうして胆管上皮細胞に集まってくると思いますか？上皮細胞に住むことが好きなEBウイルスを殺すためです。「関節リウマチ、慢性甲状腺炎、シェーグレン症候群等の自己免疫性疾患を合併しやすいことから、胆管障害の機序として自己免疫学的機序が考えられています」と書かれていますが、実は病名はもとより、合併しているという表現も正しくはないのです。自己免疫疾患の原因は化学物質を単独でIgGで戦うか、もしくはヘルペスウイルス（とりわけEBウイルス）と戦うか、それとも同時に両者と戦っているか、だけなのです。従って、どの組織で戦うかによって病名がつけられているに過ぎないのです。２つ以上の組織で戦うときに合併症といわれるだけなのです。関節リウマチについても、シェーグレン症候群についても、のちに新たに詳しく書く予定です。）免疫組織学的に、浸潤細胞はT細胞優位であり、小葉間胆管上皮細胞表面にはHLAクラスⅡ抗原の異所性発現がみられ、小葉間胆管上皮細胞表面にはクラスⅠ抗原の発現が増強している、また、接着因子の発現がみられるとともに、AMA（抗PDC-E2抗体など）が認識する分子が小葉間胆管上皮細胞表面に存在するなど、自己免疫反応を特徴づける所見が認められることより、胆管障害機序には免疫学的機序、とりわけT細胞（細胞傷害性T細胞）が重要な役割を担っていることが想定されています。（まさに、細胞傷害性T細胞（CTL）が胆管上皮細胞に集まっているのは、上皮細胞に増えようとしているEBウイルスを殺すためであります。EBウイルスが潜伏感染しているときには、80種類のEBウイルスの遺伝子は、ほとんど発現していないのです。免疫が落ちて増殖しようとするとき、つまり溶解感染を起こして細胞を殺して、隣の細胞に感染しようとしたときに初めて様々なEBウイルスの遺伝子が発現するのです。するとこのEBウイルスの遺伝子が発現して、タンパクを作れば作るほど免疫に見つけられやすくなり、EBウイルスと免疫との激しい戦いとなり、症状がますます激しいものになるのです。難しいことを書けば潜伏感染のときにEBウイルスが発現している遺伝子はLMP-1と、LMP-2AかLMP-2Bであります。このLMP-1

“Latent membrane protein-1”の略であり、日本語では「潜伏感染膜タンパク」であり発がん活性を持っているのです。しかもなんとBリンパ球が持っているCD40を発現し、かつB細胞がリンパ芽球様細胞、つまり潜伏感染細胞にさせることができるのです。このCD40からのシグナルが持続的に活性化されると、転写因子であるNF-κBがONになり、Bリンパ球の働きがトランスフォームしてしまうのです。トランスフォームというのは、形質転換ともいい、Bリンパ球に自然抗体IgMから自然抗体IgGを作らせてしまうのです。前回私はEBウイルスが感染したBリンパ球が自然抗体IgGを作らせると書きましたが、その根拠は書きませんでした。まさにLMP-1がBリンパ球にCD40を発現させることによって、無理やりクラススイッチを行わせたのです。本来、Bリンパ球が持っているCD40というのは、Th1リンパ球が持っているCD40Lと結びついて初めて活性化され、クラススイッチが行われるのです。これだけの話でもEBウイルスがいかに難解な敵であるかがおわかりでしょう。おそらくEBウイルスの全てを書こうと思えば、５年はかかるでしょう。いや、10年以上かかるでしょう。）PBCの特殊な病態として、肝炎の病態を併せ持ちALT（GOT）が高値を呈する病態があり、PBC-AIHオーバーラップ症候群と呼ばれています。AIHは、auto immune hepatitisで、日本語では自己免疫性肝炎のことであります。副腎皮質ステロイドの投与によりALTの改善が期待できるため、PBCの亜型ではあるが、PBCの典型例とは区別して診断する必要があります。

病初期は長期間無症状であるが、ある程度進行すると本疾患に特徴的である胆汁うっ滞に基づく皮膚そう痒感が出現していきます。（この皮膚掻痒感は、Bリンパ球に感染したEBウイルスがBリンパ球を無理やりクラススイッチさせ、自然抗体IgEを作らせるためです。このIgEが肥満細胞にひっつき、化学物質と結びつくとヒスタミンが放出されて痒くなるのはおわかりですね。）特徴的な身体所見として、そう痒感に伴う掻き疵や高脂血症に伴う眼瞼黄色腫がみられる症例もあります。通常肝硬変に伴って出現する食道・胃静脈瘤が、肝硬変に進展していない早い段階からみられることもあるので注意が必要です。さらに進行すると、黄疸や腹水、肝性脳症など、肝硬変に伴う症状が出現します。近年ではPBCの生命予後の改善、患者の高齢化に伴い、以前はPBCには稀と考えられていた肝細胞癌が発症することも少なからずみられます。（肝細胞癌もEBウイルスが関与しているのです。これについては次回詳しく書きます。EBウイルスがいかに難敵かがおわかりでしょう。）

今日はここまでです。2016/05/05

今日は、PBC と同じ病気である自己免疫性肝炎について書きます。「公益財団法人 難病医学研究財団/難病情報センター」が出している記事を批判しながら、自己免疫性肝炎が実は自己免疫疾患でないことも証明していきましょう。

自己免疫性肝炎（Autoimmune hepatitis: AIH）は中年以降の女性に好発する原因不明の肝疾患で、その発症進展には遺伝的素因、自己免疫機序が関与することが想定されている。（PBCと同じくAIHも中年以降の女性に好発するのは、女性が妊娠のために男性が作らない黄体ホルモンを作り、そこから副腎皮質ホルモンであるコルチコステロンを作り、免疫を毎月繰り返し抑制するためであることは皆さんご存知でしょう。）臨床的には①抗核抗体、抗平滑筋抗体などの自己抗体陽性、②血清IgG 高値を高率に伴う。発症には急性、慢性のいずれも存在するが、無症候性で何らかの機会の血液検査でAST、ALT の上昇により発見されることがある。急性発症の場合には、①、②の特徴を示さず急激に進展、肝不全へと進行する場合がある。

多くの症例では、副腎皮質ステロイド投与が極めて良く奏効し、多くは投与によりAST、ALT は速やかに基準値内へと改善するが、治療開始が遅れた場合、有効性は低下する。また

少数例では副腎皮質ステロイド抵抗性を示す。（PBCでは、ミトコンドリア抗体が高いのでありますが、AIHでは抗核抗体、抗平滑筋抗体などの自己抗体が高くなるのはなぜでしょうか？「なぜ自己免疫疾患はないのか？Part1～3」の論文を繰り返し読まれればお分かりのように、まずこの自己抗体といわれる抗体検査というのは、自分の血液に含まれる抗体を用いているのは確かでありますが、検査試薬である人工的な抗原は、自分の組織や成分の一部ではないということで、まず自己抗体でないことが証明できます。なぜならば自己免疫疾患というのは、自分の免疫が自分の成分に対して抗体を作って初めて自己抗体ということができるからです。

それではどうしてこのような抗体が陽性になるのでしょうか？自然抗体IgMの多様性がある人です。ということは、自然抗体IgMというのは、骨髄で最初に作られるBリンパ球にはBCRという自然抗体IgMがBリンパ球の膜にひっついています。このBCRは父親と母親から受け継いだ14番目の染色体に運ばれている遺伝子の組み換えによって、ひとつひとつのBリンパ球のBCR（自然抗体IgM）の特異性が決まります。従ってこの遺伝子の多様性のある人や、その多様性から生み出される組み換えの種類が多い人は、他の人が作れないBCRを生まれ持ってくることになります。従って、人工的な抗原と、たまたまこの自然抗体IgMが結びつくと、抗原抗体反応が陽性になり、自己免疫疾患と診断されることがほとんどです。難しいでしょう？ついてくるために、私のホームページを毎日毎日読み返すことです。ですから、このような自己抗体は、ほとんどがIgMなのです。

ところが自己抗体がIgGになることがあります。なぜでしょう？皆さんご存知のように、IgMがIgGにクラススイッチするためには、絶対にいくつかの関門を通過せねばならないのです。まずナイーブB細胞が、活性化される必要があります。そのためには、まず樹状細胞が異物をTLRで認識し、それをクラスⅡMHCと結びつけて、リンパ節にまで運びます。次に樹状細胞に運ばれた異物をヘルパーT１リンパ球（Th1）が認識します。認識するだけではダメなのです。必ず樹状細胞にあるB７という分子とTh1リンパ球にあるCD28が結びつかないと前に進まないのです。このようなB７やCD28のことを共刺激分子といいます。共刺激については、すぐ後に書きます。

次に、その異物のエピトープをBリンパ球が数多くのBCRで認識します。さらに同じ異物を認識したこれらのTh1とBリンパ球が結びつく必要があります。Th1の膜上にあるCD40Lという分子と、Bリンパ球の膜上にあるCD40という分子が結合する必要があります。このCD40Lの分子やCD40の分子を共刺激分子といいます。先ほどCD28とB7も同じように共刺激分子というのです。なぜ共刺激という言い方をするのでしょうか？異物と結びついたという刺激をシグナルとして細胞内の核に送ることができるのです。これらのシグナルを“Co-stimulatory signal”といい、日本語では「共刺激シグナル」といいます。

もっと具体的に説明しましょう。先ほどの樹状細胞にあるB7という分子とTh1リンパ球にあるCD28が結びつくと、樹状細胞はB7を通じてTh1を刺激し、一方Th1リンパ球はCD28を通じて樹状細胞を刺激して互いを活性化することができるのです。この活性化がないと免疫反応はここで止まってしまうのです。もう一つの例が、T細胞のCD40LとB細胞のCD40が結びつくと、CD40LはB細胞を刺激し、一方CD40はT細胞を共に同時に刺激しあい、それぞれの細胞は活性化し、その結果、後に続く長い免疫反応が進んでいくのです。難しすぎますか？とにかく人間の命を守る免疫の働きは、生化学以上に難しいのですが、理解してしまえばなんと深淵で美しい世界であるかがわかるのです。専門家でも理解していないこんな難しい免疫の話を、素人が完全に理解することは無理なのは承知の介ですが、真実を知りたい人はついてきてください。しかも免疫の真実は無限ですから、知られていないことが多いので、それを発見したくて勉強し続けているのです。

なぜこんな面倒くさいことを書いたのでしょうか？以前にも書いたことがあるのですが、自己免疫論者は、以上、簡略に書いた抗体ができるプロセスに一言も言及せずに自己抗体があると言い張っているからです。ただ世界中の自己免疫診断検査薬を作る検査メーカーに高

い人工的な意味のない検査薬を作らせて悦に入っているだけです。なぜ世界中の頭のいい自己免疫疾患の専門とする医者たちは、自己抗体が作られるプロセスを明確にできないのでしょうか？自分の免疫が自分の成分を攻撃するというような病気は絶対にありえないので、証明しようにも証明できないからです。私のような免疫学が専門でないアホな医者でもわかることが、私よりもはるかに賢いユダヤ人を始めとする最高の頭脳を持った医者たちがこんな簡単な真実を知らないと思いますか？やはり人類最後に残された難病である自己免疫疾患を作り続けないと医薬業界が潰されるからでしょう。ワッハッハ！彼らが、自己免疫疾患が生ずるのは患者の過剰免疫であるという賢すぎる一つ覚えの根拠を知りたいのですが、いわゆる自己抗体が作られるまでのプロセスのどの部分が過剰であるかさえ一言も語ろうとしないのです。残念です。

ここで非常に大事なことを書いておきます。Bリンパ球も樹状細胞と同じ仕事ができるのです。つまりリンパ球もAPCになりうることができることをまず説明しましょう。

キラーT細胞にしろ、ヘルパーT細胞にしろ、仕事ができるにはまず活性化される必要があります。なぜでしょうか？それは敵を殺すための武器であるからです。この武器が自分に向けられては困るので、絶対に安全な敵の殺し方を免疫の進化が作り上げたのです。そのために直接殺す武器を作り上げるのに活性化という方法をとったのです。

まずT細胞が活性化されるには、敵を見せてくれる細胞が必要です。その細胞のことを“professional antigen presenting cell”といい、略してAPCといいます。日本語では「専門の抗原提示細胞」と訳します。このAPCの細胞になるためには２つの条件が必要です。そのひとつはMHC分子を持つことです。MHC分子には２種類あり、クラスⅠMHCとクラスⅡMHCであります。２つめが共刺激分子を持っていることであり、それはB7とCD40であります。キラーT細胞はクラスⅠMHCが必要であり、ヘルパーT細胞はクラスⅡMHCが必要であります。一方、しかしながらこれだけでは十分ではありません。キラーT細胞もヘルパーT細胞も、T細胞は先ほど述べた２つめの共刺激シグナルが必要であります。B7とCD40であります。

APCには樹状細胞と大食細胞とBリンパ球の３つがあります。もちろんこれら３つの細胞とも活性化される必要がありますが。これらの３つの細胞の仕事は、キラーT細胞と、ヘルパーT細胞を活性化することですから、正しくはT細胞活性化細胞と呼ぶべきでありますが、最初にAPCという名前が付けられたので、なかなか変えることができないのです。

元に戻りましょう。どうして自己抗体がIgGであることがありえるのでしょうか？この話を進める前に、活性化されたB細胞がどのようにしてAPCになり得るのかを説明しておきます。皆さんは、B細胞というのは抗体を作る仕事だけだと思っておられることでしょうが、実は、樹状細胞や大食細胞と同じくT細胞に敵（抗原）を見せ、かつT細胞を活性化できる共刺激分子も持っているのです。もちろんナイーブB細胞（virgin B cell）は抗原提示の仕事はあまり上手ではないのです。なぜならば、活性化される前はクラスⅠMHCやクラスⅡMHCの分子量が少ない上に、B7やCD40の分子も極めて少ないからです。ところが一度活性化されると、クラスⅠMHCやクラスⅡMHCの分子量や、B7やCD40の分子量も劇的に増えるのです。

ところで、B細胞が活性化されるとは一体どういうことなのでしょうか？実は皆さんは、BCRは自然抗体IgMと同義語であることはご存じでしょうが、このBCRにひっついたタンパク抗原をB細胞の中に取り込んで、その抗原を分断してペプチドにして、クラスⅠMHCやクラスⅡMHCと結びつくことができるのです。このようなタンパク抗原と結びついたB細胞を、“experienced B cell”といいます。ナイーブB細胞というのは未経験のB細胞という意味で使われ、英語でときに“virgin T cell”ともいいます。一方“experienced B cell”つまり体験したB細胞というわけです。

もっと詳しく説明しますと、数多くのBCRが多くの抗原と結びつくと、BCRと抗原が一緒にB細胞の膜から除去されて細胞内に引き込まれます。そこで抗原が分断され、適当なペプ

チドに加工されて、クラスⅠMHCとクラスⅡMHC分子に乗せられます。つまりMHCと抗原ペプチドが複合体となり、その複合体がキラーとヘルパーの両方のT細胞に提示するために膜の表面に運ばれます。BCRは当然、抗原に結びつくために存在しているので、抗原に対して強い親和性を持っているので、まるで磁石のように働きます。同じ抗原を認識できるT細胞と出会うと、数多くのTCRと多くのBCRが結びつくと、TCRが一箇所に集まってくると、敵が来たという情報がT細胞の核に伝えられます。TCRが一箇所に集まってくることを専門用語で「クロス・リンキング」といい、英語で“cross linking”といいます。日本語では「架橋結合」とか「橋架け結合」といいます。この時に共刺激分子はどんな働きをするのでしょうか？B細胞のB7はT細胞のCD28と結びつき、T細胞は完全に活性化されます。一方、B細胞のCD40とT細胞のCD40Lとが結びつけば何が起こるでしょうか？B細胞の抗体がIgMからIgGへとクラススイッチすることになるのです。この真実が今日の新しい発見であります。つまりB細胞がクラススイッチするのには、何もT細胞が樹状細胞に刺激される必要がないということです。なぜならば、活性化されたB細胞が樹状細胞の代わりを務めることができるからです。

B細胞が持っている共刺激分子のB7は、自分が樹状細胞になるためであり、もうひとつのCD40は、T細胞に抗体のクラススイッチをさせてもらうためにあるのです。B細胞はなかなかの働き者でしょう！）

組織学的には、典型例では慢性肝炎像を呈し、門脈域の線維性拡大、同部への単核球浸潤を認め、浸潤細胞には形質細胞が多いことが特徴である。肝細胞の、多数の巣状壊死、帯状、架橋形成性肝壊死もしばしばみられ、また肝細胞ロゼット形成も少なからずみられる。門脈域の炎症が高度の場合には胆管病変も伴うことがあるが、胆管消失は稀である。初診時既に肝硬変へ進展している症例もある。（これを読むだけでも、皆さん AIH が PBC に極めて似ていることがおわかりになるでしょう。それでは最初の問いである、自己抗体がなぜ IgG になることがあるのでしょうか？それは、EB ウイルスが感染した B 細胞に無理やりにクラススイッチさせるからであるということには変わりはありません。どのようにクラススイッチさせるかは次回詳しく書きます。）

今日はここまでです。2016/05/12

病因・病態

AIH 発症の原因は現在なお不明であるが、抗核抗体などの自己抗体陽性、高γグロブリン血症、他の自己免疫疾患の合併、副腎皮質ステロイド治療に対する反応性などから、免疫寛容システムの破綻による自己免疫機序の関与が想定されている。（私がいつもいつも言っていますように、原因不明な病気は現代文明社会には何ひとつとしてないのです。7500万種類の化学物質と、８種類のヘルペスウイルスだけなのです。しかも自己免疫疾患に最も関わっているのは化学物質よりもヘルペスウイルスの４番目のEBVと５番目のCMVであります。さらに６番目のHHV-6、７番目のHHV-7、８番目のHHV-8も関わっている可能性もあることを付け加えておきましょう。これらのウイルスについては研究が十分になされていないだけなのです。

自己免疫疾患の書物を見ますと、ある本には、自己免疫疾患の原因は、自分の免疫が過剰であるとか、ときには自己免疫疾患を起こさないために存在する免疫寛容システムが破綻して生じるとかと書かれています。しかしながら、自分の免疫が過剰であることがどのようにして起こるのかにつては一言も書かれておりません。免疫寛容システムの破綻についても納得のいく説明は一行も読んだことがありません。私が常々主張しているように、自己免疫疾患は化学物質やヘルペスウイルスが原因であるなどについても一言も言及されていません。一体どうして60年近くも自己免疫疾患の原因は追及されているにもかかわらず、私のレベルまで現代の医薬業界は上がることができないのでしょうか？ステロイドを使えば過剰な免疫も免疫寛容システムの破綻によって起こる自己免疫疾患の症状は全て消えるので、医薬業界

は真剣に自己免疫疾患を治す気がないからでしょう。医者の仕事は病気を治すことであり、この世から病気をなくすことが最高の目的であるはずです。最後は医者も薬もいらなくなる世界が最高の理想の世界であります。そんな世界を作ってしまうと、医薬業界が消滅してしまうからでしょうか？ワッハッハ！）肝内浸潤リンパ球はT細胞優位であり、肝細胞に対する自己反応性T 細胞の活性化とそれを抑制すべき免疫制御性T細胞の機能異常による細胞性免疫異常が肝細胞障害の主因と考えられている。（肝内浸潤リンパ球がT細胞優位であるのは、EBVかCMVが感染した肝細胞を殺すために優位になっているだけです。何も免疫制御性T細胞の機能異常や細胞性免疫異常によるものではないのです。）
特定の遺伝因子を持つ個体（遺伝要因）に、何らかの誘因（環境要因）が加わると発症すると推定されているが、肝細胞に対する自己免疫現象の標的抗原はいまだに同定されておらず、本疾患に特異的な自己抗体も同定されていない。（ないものを探すのは永遠に不可能です。）

症状
しばしば全身倦怠感、易疲労感、食欲不振等の自覚症状を伴い、肝障害が著明な場合は黄疸等の他覚症状がみられる。（全身の倦怠感がみられるのは、EBVやCMVが肝細胞に感染している人は、免疫が極めて落ちている人です。免疫が落ち続けたためにEBVやCMVが増殖しています。そのような免疫の落ちた人は既に単純ヘルペスⅠ（HHV-1）やⅡ（HHV-2）や、水痘帯状ヘルペス（HHV-3）に感染している人です。これらのヘルペスウイルスは全身の副交感神経を支配する迷走神経にも感染しております。免疫が上がると、この迷走神経で戦いが始まると倦怠感が現れるのです。肝障害が現れるのは、肝細胞に感染したEBVやCMVがキラーT細胞に殺されるときに肝細胞が破壊されるからです。黄疸が起こるのは、肝細胞で作られた胆汁が肝臓の障害のために胆道（胆管）から排出されなくなったり、溢れ出てきたりするので、血中に吸収されることになり、身体中に運ばれて身体が黄ばんでくるのです。もっと詳しく黄疸について書く前に、どのようにして肝臓で作られた胆汁が便にまで運ばれるのかの経路をまず書きましょう。同時に、大便が黄色くなる理由も説明しましょう。専門的になりますが、ついてきてください。
　肝臓で作られた胆汁は、胆管（胆道）から十二指腸まで流れていきます。胆汁の成分は、水分、ビリルビン（胆汁色素）、コレステロール、胆汁酸の４つです。まず肝臓内の胆管は細かく枝分かれして樹状のネットワークを形成しています。その経路は、毛細胆管 → Hering管 → 小葉間胆管 → 区域胆管枝 → 左肝管・右肝管 →（肝臓外へ）→ 総肝管 →（胆嚢管が合流）→ 総胆管 → 乳頭部胆管 →（主膵管が合流）→ 共通管から、最後は十二指腸へと流れていきます。この経路のどこかが閉塞すると黄疸症状が出るのです。それでは、黄疸とはなんでしょうか？
　黄疸は英語で“jaundice”とか“icterus”といいます。身体にビリルビン（胆汁色素）が過剰にあることで、眼球や皮膚といった組織や体液が黄色く染まる状態のことをいいます。どのようにしてビリルビンは作られるのでしょうか？実は原料は赤血球なのです。脾臓は血液の異物をろ過する二次リンパ器官であります。血液循環中の赤血球が120日の歳をとって古くなったり、損傷を受けたりすると、脾臓中のマクロファージにより取り除かれる場所でもあります。まずマクロファージに取り込まれた赤血球中のヘモグロビンはヘムとグロビンに分解されます。ヘムの分解は、さらにマクロファージによって、ヘムのポルフィリン環は、ヘムオキシゲナーゼ (HMOX) という酵素により緑色のビリベルジンに分解されます。次に、ビリベルジンがビリベルジンレダクターゼ (BVR) という酵素により最終的には黄色のビリルビンに還元されます。
　ビリルビンには２種類あります。グルクロン酸というタンパク質によって抱合型ビリルビンになります。別名、直接ビリルビンともいいます。なぜ直接という名がつくかというと、肝臓のグルクロン酸によって直接処理されるからです。一方、肝臓でグルクロン酸と直接結

びつく前のビリルビンを非抱合型ビリルビンといい、別名、間接ビリルビンといいます。間接という名は、直接肝臓で処理されていないのでつけられました。直接ビリルビンと間接ビリルビンを合わせて、総ビリルビンといいます。

まず脾臓で生成されたビリルビンは、血液を介して肝臓へ運ばれ、そこで抱合型ビリルビン、つまり直接ビリルビンとなります。間接ビリルビンは神経に対する毒性があるので、間接ビリルビンをグルクロン酸というタンパク質で抱き込むことにより、専門用語でいえば抱合することにより、毒性がなくなるのです。この仕事も肝臓の解毒作用の一つであります。この肝臓でのグルクロン酸抱合は、時間のかかる化学反応であり、一度に大量に抱合させることはできません。

ヘム分解で生成されたままのビリルビンそのものである水に溶けにくい非抱合型ビリルビン（間接ビリルビン）は、血漿中のアルブミンであるタンパク質と結合して血漿へ放出され、肝臓に運ばれます。血漿中の非抱合型ビリルビンは肝臓でグルクロン酸抱合を受け、水に溶けやすい抱合型ビリルビン（直接ビリルビン）となり、胆汁中に放出され、上に書いた経路を通って胆道から十二指腸へ分泌されます。胆汁の主成分は胆汁酸、いわゆるコール酸などであります。肝臓の病気でウルソという薬を飲んだことがあるでしょう。これはコール酸のひとつで、ウルソデオキシコール酸が正式名です。

十二指腸に分泌された抱合型ビリルビンは、小腸の腸内細菌によって脱抱合を受けてグルクロン酸が剥がれ、非抱合型ビリルビンになります。この非抱合型ビリルビンがさらに腸内細菌に還元されてウロビリノーゲンとなります。なぜ人間の敵である腸内細菌がこんな素敵な（？）大きな２つの仕事をなんのためにするようになったのでしょうか？なぜなのか誰も答えを出していません。ひょっとすれば、腸内細菌は余計な悪さをしているのかもしれません。しかしわかっているのは、ウロビリノーゲンは抗酸化作用があるということです。とにかく腸内細菌で作られたウロビリノーゲンは小腸から再吸収され血流に入り腎臓で尿とともに排泄されます。一方、小腸に吸収されなかった残りのウロビリノーゲンは、腸内細菌によりステルコビリノーゲンを経て茶黄色のステルコビリンに変化し、大便とともに排泄されるので、大便が茶黄色になるのです。これらの経路のどこかが破綻すると高ビリルビン血症が起こり、さらにひどくなると黄疸になるのです。特に白目が黄色になると目立つので、このような人を見たことがあるでしょう。

ここで注意しておきましょう。腸管内でウロビリノーゲンになれなかった非抱合型ビリルビンは、ウロビリノーゲンと共に小腸で吸収され、再び血中へ戻ります。血中に戻ったウロビリノーゲンは尿中に排出されます。非抱合型ビリルビンも小腸で吸収され、再び肝臓に戻り、肝臓で抱合型に変えられるのです。先ほど述べたように、血中に戻ったウロビリノーゲンは尿中に排出されます。ウロビリノーゲンが生み出されるのは、小腸に出ることしかないので、胆道閉塞では小腸に出られないので、小腸から血中に再吸収されることもないので、血液から腎臓に運ばれて尿に出ることがないので、尿中のウロビリノーゲンが陰性となります。これは実は病的な状態であります。

尿中ビリルビンというのは、抱合型ビリルビンを測っています。というのは、水には溶けない非抱合型ビリルビンが腎臓でろ過されることは基本的にはないからです。従って、尿中ビリルビンが見られるのは、胆道閉塞などで直接ビリルビン（抱合型ビリルビン）が優位に増加する疾患であるのです。

高ビリルビン血症によって黄疸が起こるのは黄色のビリルビンが組織沈着して組織が黄色くなるからです。ビリルビンは特に弾性線維との親和性が高いため、皮膚、強膜、血管といった弾性線維が豊富な組織に沈着します。特に眼球を覆っている強膜との親和性が高いため、黄疸の検査は眼球結膜の色で調べます。黄染はあくまで組織沈着をみているので、血液生化学のデータよりは遅れて変動します。

ビリルビンの組織沈着としては皮膚以外に大脳基底核の沈着による核黄疸（ビリルビン脳症）が有名です。これは非抱合型ビリルビンのうちアルブミンに結合していない非抱合型ビ

リルビンが沈着する病気です。主に新生児に起こる疾患であり、ミルクを飲まない、モロ反射消失といった症状から始まり、痙攣や後弓反張を起こし、経験的に総ビリルビンが25mg/dlを超えない限り起こるのは極めて稀であり、乳幼児の健康管理技術が進んだ今日ではまず起こりません。総ビリルビンの正常値は、1mg/dl以下です。後弓反張（こうきゅうはんちょう）とは、首が後ろに傾き、背中がこわばり、弓なりになっている姿勢です。）

AIHの治療法は病因が不明であるため根治的治療法は確立されておらず、副腎皮質ステロイドが第一選択薬となります。副腎皮質ステロイドとしては、プレドニゾロンが広く使用されています。日本の最近の全国調査では、75％の症例でプレドニゾロン投与が行われています。また、プレドニゾロンで治療された症例の94％で血清トランスアミナーゼの正常化が得られますが、ステロイド治療中止後に約80％の症例で再燃がみられます。また、再燃を繰り返すことが生命予後の悪化につながることから、原則として治療中止は困難です。（AIHも自己免疫疾患のひとつですから、ステロイドで免疫を抑えれば全て症状は消え、肝機能も正常になり、いわゆる寛解状態になります。ところがステロイドを止めると再び免疫が復活し、症状と同時に肝機能データも悪化するという再燃が訪れます。結局は、ステロイドは肝細胞に感染したEBVやCMVをキラーT細胞が殺すのを抑えるだけですから、見かけは良くなるのですが、ステロイドを使っている間にEBVやCMVは増殖しまくるので、ステロイドをやめて再び免疫が回復すると、増殖したEBVとCMVと戦わざるをえなくなるので、ますますAIHが増悪するという結果になり、ステロイドを死ぬまで止めることができなくなってしまうのです。）

今回は下に掲げる平成 28 年 2 月 3 日の毎日新聞の記事についてコメントするつもりでした。CAEBV という病気で、人気声優の松来未祐さんが 38 歳の若さで平成 27 年 10 月に亡くなられた記事です。CAEBV というのは、英語で“Chronic Active Epstein Barr Virus”の略です。日本語では、『慢性活動性エプシュタイン・バールウイルス感染症』であります。まさに私がいつも言っているように、最後に人類に残された病気の原因であるヘルペスウイルスの中でも、最も恐るべきウイルスである EB ウイルスに感染されて亡くなられたのです。実は、EB ウイルスよりももっと恐ろしい敵がいるのです。５番目のヘルペスウイルスであります。知る人ぞ知るサイトメガロウイルス（CMV）でありますが、これについては必ず後で詳しく書きます。どうして CAEBV で死なざるをえなかったのかの意味づけをするつもりでしたが、時間が切れました。次回コメントするつもりです。それまで、下の新聞記事をしっかり読んで自分で考えてみてください。

新聞記事の間違いも指摘し、正しながらコメントも付け加えていきます。

みなさん、アメリカではトランプ旋風が吹き荒れ、全世界がトランプの twitter で毎秒毎秒、一喜一憂しています。なぜトランプは twitter で人類最悪のエゴイズムを発信しているのでしょうか？ジャーナリズムを、とりわけアメリカを代表する新聞である The NewYork Times や Washington Post をはじめ、TV 界の CNN や ABC など、ほとんどすべてのメディアを嘘つき呼ばわりして、自分だけが嘘つきでない戦略をとって愚かな大衆を騙し続けています。（ちなみに私は毎日 The NewYork Times を購読しております。）本当はメディアも資本主義の宣伝隊ですから、自分たちが伝える記事の中には、いわゆるエスタブリッシュメントにとって都合の悪い記事は捻じ曲げられたり削除されたりするのは当たり前のことなのです。

結局民主主義というのは、勉強しない愚かな大衆のために生まれたわけですから、大衆迎合主義になることは当然であり、大衆におもねることによって政治家は完全に国民を支配することができます。もちろん民主主義といわれる大衆迎合主義を支配しているのは金でありますから、大衆の一票でも多く勝ち取れば政治権力を獲得し、好きなことを言い、好きなことができるので、嘘をつこうが真実を語ろうが、票を一票でも多くとった方が勝ちなのです。トランプのような金が世の中すべてを支配しているという人間にとっては、すべてのゴールは金儲けですから、何を言っても構わないのです。なぜならば嘘をついたら罰せられるという法律がないからです。ただ信用を失うことはありますが、大衆はテレビやメディアの報道やトランプの twitter が真実であ

るか嘘であるかわからないし、信じさせればいいだけですから、嘘を毎日毎日何千回も言えば嘘も真実になってしまいます。日本のテレビや新聞にも同じことがいえます。報道を伝える記者たちも何が真実かどうかを見極める証拠はほとんど持っていません。ただ生き抜くためにお金を稼ぐことが目的ですから。アッハッハ！

とりわけ医学に関してはそうであります。免疫を抑える薬はすべて病気を作るだけでありますが、気ちがいである私以外は「免疫を抑える薬はすべて毒薬だ」と誰も言いません。みなさん、ご存知のようにアメリカの国民皆保険となるはずであったオバマケアもトランプは廃止すると言っていますが、これだけがトランプがやろうとしている政策の中で唯一正しいのです。しかもトランプ自身は医学については全く無知ですから、“逆知らぬが仏”という結果になったのです。アッハッハ！ついでに言えば、オバマがオバマケアをやろうとした時、医薬業界は全く反対しませんでした。なぜならば国民皆保険となるオバマケアをやればやるほどアメリカの医薬業界が日本の医薬業界と同じくらいに毎年成長産業となり、人類が滅びるまで無限にお金が儲かることが分かっているからです。アッハッハ！もちろんオバマもトランプも医学のことは何も知りません。アッハッハ！長いイントロダクションになりましたが、新聞やテレビで報道される医薬に関する報道のすべては医薬学会が意図的に自分たちの都合のいいように流した記事にすぎないので、最も間違いが多いので、この記事についてもその間違いを正しながらコメントを書きます。アッハッハ！

ヘルペスウイルスは８種類から成り立っていますが、４番目のEBV(エプシュタイン・バール・ウイルス)は、抗体を作るリンパ球である B リンパ球に好んで感染します。もちろん骨髄から作られたばかりのBリンパ球にも感染します。この生まれたばかりのBリンパ球は、既に述べたようにB1リンパ球といわれます。このB1リンパ球には、BCL(Bcellreceptor)と呼ばれる IgM が必ずついています。この IgM は、自然抗体であることも私のホームページを読んできた人はおわかりでしょう。この自然抗体であるIgMは、IgMを作る遺伝子の組み合わせによって何億種類も作ることができるのです。この生まれたばかりの B リンパ球に EBV が感染すると、感染した EBV は、はじめは潜伏感染という状態でおとなしくしていますが、患者の免疫が落ちると、EBV が突然増殖しだし、この B リンパ球は、EBV によって活発な増殖能を持つリンパ芽球様細胞に変わります。これを LCL といいます。LCL とは英語で“Lympho-blastoid Cell-Line”といい、“blastoid”が「芽球様」という意味であり、“Line”は「同系列の細胞の仲間」という意味であります。LCLになったBリンパ球は、細胞分裂を繰り返すとともに、細胞の寿命を決めるテロメアという DNA の長さが短縮して、細胞の染色体が不安定化し、死滅してしまう LCL もあるのですが、どういうものか、なかには不死化(immortalize)する LCL も出てくるのです。不死化というのは寿命が永遠に続くことです。寿命が永遠に続く細胞はこの不死化した LCL の中から生まれる腫瘍、つまりガンになることもあるのです。この不死化のメカニズムについてはまだ誰も知りません。

さて、生まれたばかりのナイーブBリンパ球のレセプターが自然抗体IgMであることは既に説明しました。Bリンパ球のレセプターを英語で“B cell receptor”といい、略語でBCRいいます。生まれたばかりのBリンパ球には２種類のBCRが必ずBリンパ球の細胞膜にひっついています。ひとつはIgDという抗体であり、もうひとつはIgMという抗体であります。この IgM のことを自然抗体 IgM というのです。また、膜についている抗体ですから、このようなIgDやIgMはBCRというのですが、膜抗体ともいいます。この自然抗体であるIgMを持っている B リンパ球に、EBV が感染した当初は潜伏感染でありますが、免疫が落ちると俄然このリンパ球は増殖を始めます。正常なBリンパ球は、元来は二次リンパ節に組織から運ばれた抗原が BCR に結びつき、様々な刺激を得て初めて形質細胞に変わります。形質細胞に変わると、同じ抗原を認識する同じIgMを産生するBリンパ球がどんどん増殖します。ちなみに１個の形質細胞は１秒間に 2000 個の IgM 抗体を産生します。さらに刺激を受けると今度は、抗体のクラススイッチを行い、必要に応じて様々なサイトカインによって自然抗体

IgM を IgG に変えたり、IgA や IgE になっていくのです。さらに Somatic hyper mutation（ソマティック・ハイパー・ミューテーション、日本語で体細胞高頻度突然変異）を起こして、B リンパ球のレセプターが抗原とさらに強く結びつくようにレセプターの遺伝子が突然変異をして、レセプターのタンパクが変わってしまうのです。Somatic は体細胞と意味であり、hyper は高頻度という意味であり、mutation は突然変異という意味であります。

ところが、EBV が感染した B リンパ球は、上に述べた正常な抗原との出会いやサイトカインの刺激が一切ないのにもかかわらず、EBV の遺伝子によって無理矢理に形質細胞に変えられてクローンの IgM を作るのみならず、クラススイッチをさせられて同じクローンの IgG を作り、どんどん IgM や IgG を血中に放出し続けるようになります。もちろん IgA や IgE にもクラススイッチさせてしまうこともあるのです。従って、EBV が感染した B リンパ球に作らせた IgM も IgG も抗原なしに作られたものですから、どちらも自然抗体 IgM と自然抗体 IgG といっても間違いではないのです。さらに論理を進めていくと、EBV 感染によって不死化した B リンパ球は単に IgM や IgG のみならず、IgE や IgA も作ってしまうので、これらの抗体も自然抗体 IgE や自然抗体 IgA といってもよいでしょう。

例えば、アレルゲンが全くないのにアレルギー症状が突然ひどくなる人がいます。当然アレルギーでステロイドをたっぷり使ってきた患者さんであり、免疫を抑えてきた人ですから、必ず EBV に感染しています。一度 EBV に感染してしまうと、免疫は絶対に殺すことができないので、永遠に人体に住み続けます。しかもストレスがかかり（いやはことが多くなれば）それに耐えるためにストレスホルモンが出続けている間に必ず EB ウイルスは増殖しているので増えた EB ウイルスはさらに新しい B リンパ球に感染するので、上記に述べたように自然抗体 IgE がますます多く作られてしまいます。従って原因不明のアレルギーというのは、EBV が B リンパ球に IgE を作らせた病気であると断言できるのです。この考え方をあらゆる原因不明の病気に敷衍していくことができるのです。言い換えると自己免疫疾患を含めて、あらゆる現代の原因不明の病気や特発性の病気といわれる病気の原因は、全て EBV に感染した B リンパ球が作り出した多クローン性の抗体によるものだと言っても過言ではないのです。実は EB ウイルス（EBV）よりももっと巧妙な働きをしているのがサイトメガロウイルス（CMV）であることも後で詳しく述べるつもりです。CMV は EBV の兄貴であり親玉であるといってもよいのです。もっと EBV について具体的に説明しましょう。CMV も基本的には EBV と同じ挙動をすることを知っておいてください。CMV の勉強を続ける中でわかってきたのです。

さぁ、これからが山場の話となります。EBV はひとつの種類の B リンパ球、言い換えると１種類の IgM だけを作るクローンの B リンパ球だけに感染するのではなくて、非常に様々な多種類の異なった IgM を持った多くのクローンの B リンパ球にも感染していきます。EBV は膨大な数の B リンパ球に感染するのです。その結果、本来抗原を認識して様々な段階を経て初めて B リンパ球は抗体が作れるにもかかわらず、EBV が B リンパ球に感染することだけで、多クローンの抗体、つまり多種類の IgM を作ることになります。これは極めて恐ろしいことです。しかし実際に起こっていることです。なぜ怖いのでしょう?なぜならば EBV がリンパ球に感染することによって作られた様々な自然抗体 IgM のみならず、さらにクラススイッチした自然抗体 IgG や自然抗体 IgA や自然抗体 IgE が人体の様々な成分と結びついてしまうとどうなるでしょうか?何の目的もなしに EBV が B リンパ球に作らせた膨大な種類の抗体が血中にどんどん流れ始めると、交差反応(クロスリアクション)が起こり、この無数に作られた抗体と結びつく人体の成分が必ず存在しますから、結びつくとまさに様々な不都合を生み出し、いわゆる見かけは自己免疫疾患という病気が生じてしまうのです。つまり自己免疫疾患というのは、以前から言っているように、化学物質を IgG で戦うのみならず、EBV や CMV が関わっているのです。

ここで交差反応（クロスリアクション）について説明しておきましょう。日本語で交叉反応とも書きます。体内にアレルゲンを含む様々な抗原が侵入すると、免疫反応によって抗体

を作り、抗体がある特定の抗原（アレルゲン）だけを認識し、抗原抗体反応を起こし、様々な炎症が生じます。交差反応とは、その特定の抗原（アレルゲン）以外のものにも反応して、炎症やアレルギーを起こすことをいいます。なぜ交差反応が起こるのでしょうか？作られた抗体は絶対に最初に出会った抗原だけに反応するのではないのです。少し異なった抗原（アレルゲン）の構造分子が似ていると、最初に作られた抗体が両者を識別できないからです。

ここで、忘れないうちに自然抗体 IgG、自然抗体 IgA、自然抗体 IgE を半自然抗体 IgG、半自然抗体 IgA、半自然抗体 IgE とそれぞれ言い直したほうが良いということを説明します。なぜかというと、クラススイッチをするためには必ず B リンパ球が CD40 を作り、かつ B リンパ球と結びつく T リンパ球が CD40T が必要であることを説明する中で気づいたからです。そこでまず今日はなぜ半自然抗体 IgG、半自然抗体 IgA、半自然抗体 IgE といったほうが良いかを説明しておきます。

EBウイルス（EBV）が最も感染しやすいのは、粘膜の上皮細胞やBリンパ球であります。とりわけEBウイルスは粘液を産生する細胞に侵入したがります。言い換えると外分泌腺細胞に感染しやすいのです。人間の遺伝子は23000個余りであることはご存知ですね。EBウイルスは遺伝子を80種類持っています。これらの細胞に感染しているEBウイルスが潜伏感染しているときには、80種類のEBウイルスの遺伝子は、ほとんど発現していないのです。ただし、潜伏状態においてはEBウイルスの潜伏肝炎を続けるために必要なタンパクを作るために、特定の数少ない遺伝子のみを発現し、EBウイルスの遺伝子（ゲノム）は、環状のエピソームとして存在しています。EBウイルスのゲノムは本来二重鎖DNAでありますが、細胞の免疫から逃れるために、円環状になって隠れているのです。ところが、宿主細胞が複製されるときに、EBVのDNAを一度だけ複製し、宿主に同調し、円環状の形で２倍に増えます。円環状になって隠れているこのような潜伏感染においては、EBウイルスの遺伝子はエピソームの形になっているといいます。エピソームとは、宿主細胞の染色体の外と染色体の内の両方に遺伝子（遺伝因子）が存在する形態をとりうるDNAの呼び名でもあります。このようなエピソームの状態を取るのはEBウイルスだけではありません。実は大腸菌もこのようなエピソームの状態を取ることができるのです。

大腸菌には雄と雌の細菌があり、雄の細菌は細胞質に性決定因子と呼ばれるF因子（F遺伝子）を持っています。このF因子（F遺伝子）はFプラスミドとも呼ばれます。このF因子を持っている大腸菌を雄といい、環状になっています。F因子を持っていない大腸菌を雌といいます。雄の大腸菌はチューブを伸ばして、雌との間に細い通路を作り、これを通してF因子だけが注入される場合と、F因子とともに雄の大腸菌のDNAもずるずると注入することができます。雄のF因子だけではなく、雄のゲノムの一部が雌のゲノムに注入されることがあります。この状態になった雌の細菌を“High frequency of recombination cell”といい、縮めてHfr細胞といいます。このようにDNAの移動が起こるときに形質転換といいます。形質転換とは、いろいろな経路でDNAの移動が起こる現象を言います。上記のF因子が関わる現象も形質転換のひとつであります。つまりF因子(＋)の雄からF因子(−)へ遺伝物質が移動したので形質転換と言えるのです。わかりにくいので、もう一度F因子とからめながら形質転換がEBウイルスに感染したBリンパ球でどのように起こるかを説明しなおしましょう。忘れないうちに結論から書いておきましょう。F因子(＋)の雄がEBウイルスの遺伝子に相当し、F因子(−)の雌がBリンパ球の遺伝子に相当することです。

形質転換は英語でtransformationといい、遺伝子を導入することにより生物の性質を変えることです。F因子を持っている雄(F+)とF因子を持っていない雌(F-)の細菌が接合してチューブによってつながると、雄の環状の染色体が1か所切断され、その場所からF因子が挿入され、F因子の染色体の複製が始まります。こうして雄の染色体に新しく出来上がった染色体は、その一端から細い橋を通って雌の細胞の中に移動します。しかしながら、途中で接合が破れると、雄の染色体の一部だけしか雌の細胞に入らず、雌の細胞の中で入ってきた雄の染色体の一部と雌の染色体との間の組換えが起こります。上に述べたようなF因子のように細

胞質内に染色体から遊離して存在する状態と、自分の染色体に組み込まれた状態の二つの状態をとることのできる因子をエピソーム (episome) と呼びます、エピソームにはF因子のほか、薬剤耐性を生み出すR因子 (resistant factor) などもあります。エピソームとは、ゲノムとは別個に存在し、複製されることができる環状DNAともいえます。まさにこのエピソームの定義にふさわしい状態が、Bリンパ球に環状二本鎖DNA状態で潜伏感染したEBウイルスそのものなのです。本格的なEBウイルスについてのどんな研究書を読んでも形質転換がどのように起こるかについて一行も書かれていなかったので、こだわって書きました。

なぜ形質転換にこだわって書いたのでしょうか？始めに書いたように、F因子(＋)の雄がEBウイルスの遺伝子にあたり、F因子(−)の雌がBリンパ球の遺伝子に相当するのです。つまり、F因子(＋)の遺伝子がF因子(−)の遺伝子に入り込んでF因子(−)の遺伝子の形質転換をしたように、EBウイルスの遺伝子がBリンパ球の遺伝子を形質転換してしまうことを説明したかったからです。この形質転換はサイトメガロウイルスについても当てはまることであります。サイトメガロウイルスについては後で詳しく書いていきます。

このEBウイルスによるBリンパ球の遺伝子の形質転換によって半自然抗体IgGや、半自然抗体IgAや、半自然抗体IgEが生まれるのです。本来、異物が入らない限りはIgGやIgAやIgEが生まれないのに、EBウイルスに感染したリンパ球の遺伝子にEBウイルスの遺伝子が入り込み、形質転換したために生じた、いわば強制されたクラススイッチが生じてしまったのです。

とにかくEBウイルスとサイトメガロウイルスは、従来の免疫学では理解できない病気を起こしてしまうのです。それではどうしてEBVやCMVに感染している人は非常に多いのにもかかわらず、訳のわからない原因不明の病気が起こるのでしょうか？答えは簡単です。免疫を抑制し続けた人たちがEBVやCMVの餌食になってしまうのです。つまり言い換えると、EBVやCMVによる遺伝子の異常が生じてしまうからです。

感染した宿主である人間の免疫が落ちてしまうと、様々なEBVやCMVは隙を見て増殖します。この増殖したEBVやCMVはあらゆる細胞に感染していきます。と同時に、増殖するために必要なタンパク質をEBVやCMVは作る必要があります。EBVやCMVの80種類の遺伝子の多くが発現し、タンパクを作り始めます。自分のコピーを作ると次の正常な細胞に感染していきます。次々と感染した細胞は死んでいきます。普通はウイルスが細胞に感染すると多くの場合はキラーT細胞や大食細胞に食い殺されるのでありますが、EBVやCMVの感染細胞の遺伝子は形質転換を受けているので、細胞が死ぬ時には殺されるというよりも細胞が溶解していく状態で死んでいきます。いわゆる専門用語で、溶けるように細胞が死んでいくので、「溶解感染をする」といいます。このような溶解感染を起こしてEBVやCMVは、細胞を次々に溶解殺人をしてから隣の細胞に感染しようとしたときに、潜伏感染で発現しなかった様々なEBウイルスの遺伝子が初めて発現するのであります。なぜならば感染するためにはEBウイルスも自分自身の遺伝子をコピーする必要があると同時に、自分のタンパクを作るためにもEBウイルスの遺伝子の発現が必要であるからです。

ところが、このEBウイルスの遺伝子が発現して、様々なタンパクを作れば作るほど、そのタンパクを異物として認識するリンパ球に見つけられやすくなります。なぜならばリンパ球はタンパクしか認識できないからです。特にEBウイルスだけを認識できるキラーT細胞が、EBウイルスが感染した細胞もろとも殺そうとするときに免疫との激しい戦いとなり、症状がますます激烈になり、新しい病気（病名）がEBウイルスによって生まれだすのです。難しいことを書けば潜伏感染のときにEBウイルスが発現している遺伝子はLMP-1と、LMP-2AかLMP-2Bであります。このLMP-1“Latent membrane protein-1”の略であり、日本語では「潜伏感染膜タンパク」であり発がん活性を持っていることも知られています。ここで注意を喚起しておきますが、EBウイルス（EBV）はもとより、CMウイルス（CMV）は、秘密だらけであることを知っておいてください。しかもなんとBリンパ球が持っているCD40を発現し、かつB細胞がリンパ芽球様細胞、つまり潜伏感染細胞にさせることができ

るのです。この CD40 からのシグナルが持続的に活性化されると、転写因子である NF-κB が ON になり、B リンパ球の働きがトランスフォームしてしまうのです。重複しますが、トランスフォームについてもう一度書きます。トランスフォームというのは、形質転換ともいい、B リンパ球に自然抗体 IgM から自然抗体 IgG を作らせてしまうのです。前回私は EB ウイルスが感染した B リンパ球が自然抗体 IgG を作らせると書きましたが、その根拠は詳しくは書きませんでした。まさに LMP-1 が B リンパ球に CD40 を発現させることによって、無理やりクラススイッチを行わせたのです。本来、B リンパ球が持っている CD40 というのは、Th1 リンパ球が持っている CD40L と結びついて初めて活性化され、クラススイッチが行われるのです。元来、クラススイッチは Th1 リンパ球が持っている CD40L と抗原提示細胞に抗原を提示されて初めて活性化されるにもかかわらず、EBV や CMV の遺伝子によって B リンパ球が無理やりにクラススイッチをさせられ、様々な抗体を作らせてしまうのです。これだけの話でも EBV や CMV がいかに難解な敵であるかがおわかりでしょう。

それでは、どのようにしてクラススイッチして IgG 抗体や IgA 抗体や IgE 抗体ができるのでしょうか？さきほど、「本来、B リンパ球が持っている CD40 というのは、Th1 リンパ球が持っている CD40L と結びついて初めて活性化され、クラススイッチが行われるのです。」と書きました。どういう意味でしょうか？CD40 も CD40L も既に書いたのですが、Co-stimulator とか、Co-stimulatory molecule というのですが、日本語では、共刺激分子とか補助刺激分子といいます。B リンパ球が抗体のクラススイッチをしたり、体細胞高頻度突然変異を行うためには、必ず T リンパ球の CD40L という分子と結びつかなければ絶対に起こらないのです。つまり B リンパ球が活性化するためには、T リンパ球の CD40L が必要なのであります。それではこのような CD40 や CD40L はどのようにして作られるのでしょうか？

まず CD40 はどのように作られるのかを説明しましょう。まさに EB ウイルスの LMP-1 が B リンパ球に無理やり CD40 という Co-stimulatory molecule を発現させることによってであることはすでに説明しました。それでは T リンパ球の CD40L という Co-stimulatory molecule はどのようにして作られるのでしょうか？発現されるのでしょうか？それは B リンパ球に感染した EB ウイルスが B リンパ球のクラスⅡMHC（MHCⅡ）がリンパ球の膜に提示されるときに、HLA-DR というレセプターに乗せて提示されます。そうすると、数多くの T 細胞の中で、これを認識する T 細胞が刺激され、CD40L が T 細胞にどんどん作られ、その結果、B リンパ球の CD40 と T 細胞の CD40T が結びつき、クラススイッチを行わせるのです。本来、B リンパ球が持っている CD40 というのは、Th1 リンパ球が持っている CD40L と結びついて初めて活性化され、抗体のクラススイッチが行われるのです。従って、私が EB ウイルスが無理やり作らせる自然抗体 IgG、自然抗体 IgA、自然抗体 IgE という表現は、半分正しくて半分間違いという面があります。というのは、CD40 は LMP-1 は無理やり B リンパ球に作らせます。一方、CD40L は、EB ウイルスに感染した B リンパ球が、抗原提示細胞として、それを認識するヘルパーT 細胞を刺激して、CD40L を作らせたのですから、これは自然な出来事と言えます。念のために書きますが、抗原提示細胞の仕事をするのは３つあります。樹状細胞と、大食細胞と、B リンパ球であります。B リンパ球に感染した EB ウイルスを切り刻んでペプチドにし、B リンパ球が持っている MHCⅡというタンパクと結びつけて、T リンパ球に EB ウイルスを提示するのです。その意味で CD40 を作るのは、無理やり作らせるという意味で無理やり抗体と言ったほうがよいのかもしれませんね、ワッハッハ！見方を変えれば、抗原と出会って作られた抗体ではないので、自然抗体 IgM と同じく自然抗体 IgG と呼んでもいいと考えたのですが？一方、CD40T は自然に生まれたものですから、自然抗体 IgG とは半分意味が違うので、半自然抗体 IgG、IgA、IgE というべきでしょうか？ワッハッハ！

ここで再び、CAEBV 感染症というのが、どういうものかについてまず詳しく述べましょう。この世に人が死ぬというような病気はなくなってしまいました。にもかかわらず、病気

がどんどん増えています。なぜでしょうか？人類が快楽のために作り上げた近代文明は産業革命以来 250 年間で１億種類の化学物質を作ってしまいました。この化学物質がアレルギーと膠原病を作ってしまったのです。と同時に、人類が病気を古来から恐れてきたのは、人体に侵入してきた病原体のために原因も分からずに死んでいったからです。ところがワクチンと抗生物質ができ、栄養状態がよくなり、免疫の力も強くなり、かつ衛生状態もよくなったので、病原体によって死ぬことは皆無であると言っても許されるほど、病気で死ぬ人はなくなりました。

ところがワクチンが全く役に立たない病気だけが最後に残りました。これが８種類のヘルペスウイルスであります。この中で最も怖いのが４番目の EB ウイルスと５番目のサイトメガロウイルスであります。さらにヘルペスウイルスの６番目と７番目と８番目はもっと恐ろしいかもしれませんが、世界を見てもほとんど研究されていないのです。松来さんの記事をもとにして、一番研究されている EB ウイルスの本体に迫ってみたいと思います。

病気はなぜ見つからなかったのか。（なぜ早く見つからなかったのか、という疑問自身が間違っているのです。その理由を解き明かすために、まず CAEBV という英語の単語ひとつひとつの意味について説明しましょう。まず CAEBV というのは、英語で“Chronic Active Epstein Barr Virus”と書きます。日本語では「慢性活動性 EB ウイルス感染症」と訳します。まず「慢性」という意味は、「活動性」にかかっているのですが、実はこの病名もおかしいのです。EB ウイルスはひとたび人体に侵入すると、絶対に殺しきれません。従って慢性に人体に潜伏しているという意味ではないのです。やはり慢性的に活動しているという意味での慢性であります。従ってまず、“chronic”という形容詞を“chronically”という副詞に変えるべきです。次に“Active”は、何が慢性的に活動しているのかお分かりになりますか？世界中の医者は、EB ウイルスが活動していると誤解しているのです。半分は正しいですが、半分は間違いなのです。

“Active”には２つ意味があるのです。ひとつは、免疫が落ちている間に潜伏感染から溶解感染が起こっているということです。その意味ではこの病名は「免疫低下性によってヘルペスが継続して増えている」という意味の病名に変えるべきです。２つめは、実は患者の免疫が取り戻されてヘルペスウイルスを免疫が認識し、とりわけキラーT 細胞が EB ウイルス感染細胞もろとも殺そうとしている病気の状態が活動的であることを示しているのです。従ってこのような慢性活動性という病名は、病気の実態を示しているわけではないので避けるべきなのです。もちろん EB ウイルスと関わる病気ですから、「EB ウイルス感染症」という病名は正しいのです。従って、CAEBV を早く見つけるとかいう記事は意味をなさないのです。

従って CAEBV という感染症は、別名、「EB ウイルス関連 T リンパ球増殖性疾患」ともいわれます。なぜ T リンパ球が増殖しているのかは、後で説明します。さらに EB ウイルスは増殖しだすと、単に B リンパ球と上皮細胞に感染するだけではなくて、ヘルパーT 細胞や、あるいはキラーT 細胞や、NK 細胞にも感染してしまうのみならず、赤血球や血小板にも感染するので、「EB ウイルス関連血球貪食性リンパ組織球症」という名前もつけられるのです。英語で、“EB virus- associated hemofagocytic lymphohistiocytosis”といいます。略して EBV-HLH ともいいます。なぜ血球貪食性であるのかも後で説明します。リンパ組織球症という意味は、リンパ組織にいる組織球が増えているからです。組織球というのは、大食細胞と考えておいてください。なぜ大食細胞が増えるかについても後で説明します。とりわけ、T 細胞にも感染すると書きましたが、EB ウイルスに感染した T リンパ球は、単一の種類のリンパ球が増殖しているのがほとんどで、これを「モノクローナルな増殖を示している」といいます。ときには、数少ない違った種類のリンパ球が増殖している時もあります。これを「オリゴクローナルな増殖」といいます。）

昨年 10 月に 38 歳で亡くなった人気声優、松来未祐（まつき・みゆ、本名・松木美愛子＝

みえこ）さんの両親が、娘の命を奪った「慢性活動性 EB ウイルス感染症（CAEBV)」の周知と難病指定を願い、伏せていた病名の公表に踏み切った。EB ウイルスは日本人の成人の 9 割以上が保有しているとされるが、発症はまれ。（そうです。水痘帯状ヘルペスは、日本人の成人の 100%が感染しているといえます。単純１ヘルペスや単純２ヘルペスも、80%の人が感染しているといわれています。EB ウイルスも 90%以上の人が感染しているにもかかわらず、なぜ EB ウイルス感染症や、単純１ヘルペス感染症や単純２ヘルペス感染症という病気にならないのでしょうか？疑問に思いませんか？その疑問に答えましょう。

まず最初に人は EBV にいつどのように感染するのでしょうか？生まれてすぐに家族の大人の誰かが EB ウイルスに感染していると、必ず飛沫感染により喉から、あるいは傷から接触感染により、通常は乳幼児から小児期に初感染が起こります。しかし、感染しても潜伏感染といって、エピゾームという形で感染した細胞の核の中で二重鎖遺伝子を環状遺伝子に変えてこっそり潜んでいるので、免疫からは完全に隠れることができます。エピゾームについては潜伏感染を詳しく説明するときに説明します。従って、感染はしているにもかかわらず、免疫が EB ウイルスに気づかないので、戦うこともできないので、いわゆる不顕性感染で終わります。ところがときに、伝染性単核症になることがあります。英語で“Infectious mononucleosis”と書き、縮めて IM と書きます。IM については後で詳しく書きます。さらに乳幼児期に感染しても、母親から胎児の時に胎盤を通じてもらった EB ウイルスに対する IgG 抗体が生後６ヶ月ぐらいまでは残っている上に、母乳を通じて EB ウイルスに対する IgA 抗体を常に赤ちゃんに与えられるので、EB ウイルスはますます潜伏感染から増殖しようとすることができないのです。後で説明することが多くなりましたが、大いにご期待ください。）

今日はここまでです。2016/06/09

医師の間でもあまり知られておらず、松来さんは通院を繰り返しても感染判明まで１年以上かかった。公表は松来さんの遺志でもあった。（著名な人が亡くなられるときに、死亡者略歴が新聞に掲載されます。医者として常に気になるのは、死亡時の年齢と死因であります。特にどのような病気で亡くなられたのかが最も知りたいのです。年齢は必ず書かれていますが、ときどき死因が書かれていないときがあります。松来さんが亡くなられたときも、死亡者略歴は新聞に載せられたはずです。色々な理由で病名を公表されたくない家族の方がおられるのも当然でしょう。そのような思いを超えて、難病だからこそ改めて松来さんの家族が死因を公表されることを望まれたのでしょう。つまり、難病をなんとか治してもらいたいという思いで病名を公表されたのでしょう。この世には公表されて困るような死因は何もないのですから、著名な人物がどうして亡くなられたのか、私たち医者たちにとって病名が最も関心があるところですから、いかなる場合でも必ず死因は掲載していただきたいと常に思っています。）

広島県内に住む父の松木孝之さん（69）と母智子さん（68）によると、松来さんが最初に体調不良を訴えたのは 2013 年ごろ。夜中になると 39 度台の高熱に苦しんだ。（本来、EB ウイルスは、人口の 90%以上の人に感染しているので、ほとんどすべての人が EB ウイルス感染症といってもよいのにもかかわらず、なぜ EB ウイルス感染症にほとんどの人がかかっていると言わないのでしょうか？それは、EB ウイルスは人の細胞に入り込むと、潜伏感染という状態になり、免疫に見つけられないので、EB ウイルスと免疫の戦いが一切症状として現れないからです。

EB ウイルスが一番感染する細胞は B リンパ球であります。なぜでしょうか？B リンパ球はもともと補体と結びつく CD21R というレセプターを持っており、このレセプターに EB ウイルスが好んで結合し、B リンパ球に感染してしまうのです。その他に T 細胞や NK 細胞や、他の血球である血小板や赤血球などにも侵入することができるのです。さらにほとんどの粘膜細胞や他の粘液を分泌する細胞に感染したがります。このような細胞に感染しても、

免疫が正常であれば EB ウイルスは増殖しても必ずキラーT 細胞に見つけられ、細胞もろとも殺されてしまうので、おとなしく潜伏感染の状態で潜んでいるだけなのです。

それでは、松来さんはなぜ夜中になると 39 度台になり始めたのでしょうか？彼女の免疫が下がり始めたからです。私は彼女の生活ぶりがどれほどストレスがあったかどうか知る由もありませんが、絶対言えることは免疫が下がらない限りは EB ウイルス感染も一生潜伏感染で終わってしまうということです。それでは免疫が落ちているかどうかを見るのは、何を調べればいいのでしょうか？採血をして末梢血のリンパ球の白血球に占める割合を見ればすぐに分かります。リンパ球は、本来正常な免疫の人では 40%以上なければなりません。ところがストレスがかかりすぎて鬱にならないためにストレスホルモンを出し続けたり、さらにアレルギーや他の病気で長期にわたり解熱剤や痛み止めやステロイドを始めとする免疫抑制剤を飲み続けると、どんどんリンパ球が減っていきます。とりわけほとんど全ての臓器移植をされた患者さんは、CAEBV 感染症にかかる危険と背中あわせであります。

リンパ球は骨髄のリンパ球の幹細胞から作られます。骨髄の細胞の 10 万個に 1 個あるといわれるリンパ球の幹細胞が、ステロイドホルモンを出し過ぎたり、使いすぎたりするとどんどん減っていきます。というのは、リンパ球の幹細胞はステロイドに対して極めて脆弱であるからです。私が今まで見た末梢血のリンパ球が最悪の人は 3 %でした。10%台の人はざらにいます。ストレスが多い時代ですから、頑張りすぎる人が多くなり、自分のストレスホルモンであるステロイドホルモンを出し過ぎて、リンパ球が 20%台になっている人が極めて多くなりました。40%台の人などは幸せな子供や、少ない幸せな大人以外ではほとんど見られません。世界第 3 位の豊かな資本主義国家である日本が、実はストレスがない心の豊かさ、つまり本当の幸せは子供にしかないということがお分かりになるでしょう。

ところが近頃は子供のリンパ球も減ってくるようになりました。子供たちにとって最もストレスがかかる受験戦争の年頃に突入し、頑張りすぎる子供のリンパ球は 20%台に下がっていくのです。さらにアレルギーでステロイドを使っている子供も、ほとんどが 20%台から 30%台の前半までリンパ球の数が下がっていくのです。私も自分のストレスの度合いを確認するために、自分のリンパ球を適当にフォローしているのですが、通常は 40%台でありますが、私の仕事も難病患者が多いので、思いがけないストレスがかかった時のリンパ球は確実に下がり、その時は 20%台の後半になってしまいます。ところがストレスがなくなると 30%台後半から 40%に戻っていくのです。私の場合は自分のストレスホルモンで一時的に骨髄のリンパ球の幹細胞の働きを抑制しても、ストレスがなくなれば確実に戻るのですが、ステロイドを長期に医者に使われてきた患者のリンパ球は、骨髄のリンパ球の幹細胞が殺されているので、ほとんどが 20%前後以上には上昇しないのです。残念ですが。このような人たちは非常に風邪をひきやすくなります。

ストレスホルモンであるステロイドホルモンが大量に体内に存続し続けると、まず抗原提示細胞（APC）の代表である樹状細胞の働きが確実に減少します。次に影響を受けやすいのは、キラーT 細胞（$CD8^+$T 細胞）やヘルパーT 細胞であります。細胞に侵入した EB ウイルスを殺すのは、キラーT 細胞しかありません。さらにヘルパーT 細胞は EB ウイルスに対する特異的な抗体を作る力も弱まっていきます。このキラーT 細胞やヘルパーT 細胞の働きが無くなっていくのを感知した、主に B リンパ球に潜伏感染をしている EB ウイルスは、自分自身を増殖する態勢に入ります。これが既に述べたような溶解感染という状態になります。英語で、“Lytic infection” という状態になり、潜伏感染では数種類の遺伝子しか発現させていないのに、溶解感染では 80 種類もの遺伝子の全てを発現させ、自分の子孫であるウイルス粒子（ビリオン）を増やしていきます。溶解感染状態がどのようにして出来上がるかについはあとで詳しく述べます。とにかくこれらの EB ウイルスの遺伝子は全てタンパクになるので、このタンパクを数多く発現させればさせるほど、樹状細胞やキラーT 細胞などに認識されて攻撃され、殺される危険を冒してまでも、自分を増殖させるために免疫との戦いを始める再活性化のきっかけを作るのです。

ここでまずどうして松来さんが高熱が出たのかを知る前に、発熱のメカニズムについて少し復習しておきましょう。

発熱を起こす物質を発熱物質と呼びます。体外から由来するウイルス、細菌、真菌などの微生物自身や菌体成分、キャリアタンパクと結びついたハプテンである化学物質などを外因性発熱物質といいます。このような外因性発熱物質によって様々なサイトカインが作られ、発熱を生み出すものを内因性発熱物質と呼びます。まず外因性発熱物質が生体に侵入すると、大食細胞に食べられ、TNF-αという発熱活性を有する内因性発熱物質が放出されます。さらに大食細胞で作られたTNF-αはNK細胞に働いて内因性発熱物質であるIFN-γを作らせます。さらに内因性発熱物質としては、インターロイキン１（IL-1）とインターロイキン６（IL-6）というサイトカインもあります。まずIL-1は未熟な樹状細胞である単球をはじめ、樹状細胞や好中球、T リンパ球、B リンパ球、マクロファージ、血管内皮細胞など様々な細胞によって産生されます。次にIL-6はT リンパ球やB リンパ球、線維芽細胞、単球、血管内皮細胞、腎臓のメサンギウム細胞などの様々な細胞により産生されます。マクロファージは細胞表面のToll様受容体（Toll like receptor = TLR）を介して細菌の膜にあるエンドトキシンといわれるリポポリサッカライド(LPS)の刺激を受けることにより IL-6 をはじめとした様々なサイトカインを分泌します。

これらの内因性発熱物質であるサイトカインであるTNF-α、IFN-γ、IL-1、IL-6は、血流によって脳に運ばれ、血液・脳関門（BBB）がもともと欠落している脳室周囲器官の細胞に作用してプロスタグランジン（PG）E2を産生させます。産生されたPGE2は脳組織の中へ拡散し、視床下部にある視索前野のPGE2受容体を活性化しサイクリック AMP を遊離します。サイクリック AMP は神経伝達物質として体温調節中枢である視床下部にシグナルを伝え、体温のセットポイントを上昇させます。

また内因性発熱物質以外に、直接外から来た外因性の微生物由来物質に対しても熱が上昇することがあります。これらも外因性発熱物質といいます。外因性発熱物質に対する受容体も視床下部の血管内皮細胞に存在し、これらの内皮細胞もPGE2産生を生じ、視床下部に発熱を起こさせます。つまり体温調節中枢である視床下部が刺激されると、交感神経系が活性化され、脂肪組織における代謝性熱産生が上昇し、皮膚内を走る血管の平滑筋が収縮することで、体表面の血流が減少し、体表面からの熱放散が抑制され、発熱します。一方、発熱シグナルによる運動神経の活性化は、骨格筋におけるふるえ、熱産生につながります。このようにして熱産生促進と体表面からの熱放散抑制の 2 つの作用によって体の深部温度が上昇します。体深部温を上昇させる生理学的意義としては、体内に侵入した細菌類の増殖至適温度域よりも体温を上げ、細菌の増殖を抑える作用と、温度上昇による免疫系の活性化を促す作用の２つがあります。むやみに解熱薬を使用することは、生体の感染防御機能を弱めることにつながることを知っておいてください。熱がなくなったら気持ちは良いものですが。解熱鎮痛薬の多くは、プロスタグランジン合成酵素群のなかのシクロオキシゲナーゼと呼ばれる酵素の働きを阻害することで、プロスタグランジン E2（PGE2）の合成を抑制して発熱を抑えます。

それではどのようにして EB ウイルスは潜伏感染から溶解感染に変わるのでしょうか？溶解感染はウイルス産生増殖感染ともいわれます。別名、皆さんよく聞かれる言葉ですが、再活性化ともいわれます。しかしながら、再活性化のメカニズムはどの専門書にも書いていないので、これからの話は再活性化の意味も詳しく説明することになります。まずなぜ再活性化をするのでしょうか？またできるのでしょうか？まずはじめに、EB ウイルスの潜伏感染がどのようなものであるかを説明した後、再活性化、つまり溶解感染の説明をしましょう。

潜伏感染においては、本来 EB ウイルスは二重鎖 DNA の遺伝子を持っていますが、B リンパ球に感染すると、B リンパ球の核内に入り込んで、環状の二本鎖DNAに変わります。B リンパ球の染色体に組み込まれることはない環状の二本鎖 DNA でありますから、これをプラスミド状態といいます。このように哺乳動物細胞内で核内にプラスミド状態で維持される

分子、ここでは DNA 分子でありますが、このようなプラスミド状態にある分子を一般にエピゾームといいます。さらに EB ウイルスはいつまでも生き続けるために、自分が住んでいる B リンパ球が永遠に生き続けるように B リンパ球を不死化できるのです。不死化のメカニズムははっきり分かっておりません。

さらにこの潜伏感染も発現された数少ない遺伝子の発現のパターンによって４つの形があります。例えば EB ウイルスゲノムはメチル化の度合い、ヌクレオソーム形成の度合い、ヒストン修飾の度合い、転写エンハンサーの働きの度合いなどによってⅠ型、Ⅱ型、Ⅲ型、0 型の４つがあります。これらの専門用語は全て遺伝学のエピジェネティックな働きに関係することであります。つまり遺伝子は存在しているのでありますが、それを発現するかどうかを決める働きをエピジェネティックな働きというのですが、皆さんにとっては極めて難しい言葉でしょうが、ついてきてください。エピジェネティックについてはこちらを読んでください。

二次リンパ組織で EB ウイルスが潜伏感染している B リンパ球では、今言った４つのタイプの潜伏感染が生じているのです。これらの４つのタイプは、個々の B リンパ球の遺伝子に対して、それぞれ異なったエピジェネティックな働きの結果、EB ウイルスの遺伝子によって作られたタンパクが、様々な異なった表現系のパターンで発現しているのです。もっと詳しく書きたいのですが、これ以上詳しく書きすぎると永遠に続きそうですから書きません。しかもまだまだ EB ウイルスは謎に満ちたウイルスですから、全て分かっているわけでもありません。チャンスがあれば書くつもりですが。

とにかく潜伏感染している EB ウイルスは、80 種類の遺伝子の中のごく限られた遺伝子のみを発現していることを知っておいてください。ただ潜伏感染した宿主細胞の細胞周期に合わせて自分自身も複製することで、自分自身の遺伝子だけを維持し続けているだけで、自分の子孫を増やしているわけではないのです。ところが免疫が極端に下がった時に、例えば臓器移植に際して大量のステロイドをはじめとする免疫抑制剤を用いると、「さぁチャンス到来！」と言わんばかりに EB ウイルスは密かな潜伏感染から増殖感染（溶解感染）、つまり再活性化に向けて様々な遺伝子を発現させようとするのです。ところがそのような再活性化が突然に起こるわけではないのです。３段階に分かれます。前初期遺伝子の発現と、初期遺伝子の発現と、後期遺伝子発現の３つです。

再活性化の第１段階は、前初期遺伝子がまず発現します。BRLF1 と BZLF1 などと名付けられた遺伝子が発現します。この遺伝子によって作られたタンパクは次の遺伝子を発現させるための転写因子になります。この転写因子を利用して第２段階の初期遺伝子の発現が誘導されます。この初期遺伝子は、ウイルスの DNA 複製のためのタンパクを作ります。この初期遺伝子には BMRF1、BALF2、BGLF4、BALF5、BSLF1 などが代表的な遺伝子です。これらの遺伝子によって、様々なタンパクが細胞核内の複製コンパートメントという場所において EB ウイルスの DNA 合成が開始されます。

EB ウイルスの DNA 合成が終わった後、最後に第３段階の後期遺伝子の発現が開始されます。この後期遺伝子には、EB ウイルスのカプシドといわれるタンパク質の外殻や、糖タンパク質などのウイルス構造タンパク質が多く含まれます。これらの構造タンパク質は子孫ウイルスの粒子（ビリオン）の材料となるのです。このカプシドや構造タンパク質こそが免疫の働きによって認識され、様々な抗体を作り、かつ EB ウイルスを殺す特異的なキラーT 細胞も生まれ、溶解感染になって初めて EB ウイルスは免疫によって排除されやすい状態となります。このような溶解感染状態は、B リンパ球を溶解させるとともに、同時に EB ウイルス自身も増殖するので、EB ウイルスの DNA 合成がどんどん進行するので、B リンパ球の核内では、B リンパ球自身のゲノムの DNA の複製は停止するために、永遠に複製できる不死化状態の B リンパ球もその増殖をストップし、永遠に複製できる B リンパ球の不死化状態も終わるのです。免疫の働きによって、とりわけキラーT 細胞によって B リンパ球は EB ウイルスと一緒に殺され排除されてしまうのです。つまり溶解感染は免疫に見つけられ殺される

危険を知りながら、EB ウイルスが爆発的に増殖する唯一の仕組みであるのです。EB ウイルスが増殖するたびごとに、EB ウイルスによって作られたタンパクを敵と認識した免疫と EB ウイルスの戦いが激しく行われ、EB ウイルス感染の様々な病気が症状として出現するのです。その結果、松来さんがかかった CAEBV 感染症という症状も出現し、CAEBV 感染症という病名も生まれるのです。）

今日はここまでです。2016/06/16

昨年正月の帰省時には、首のリンパ節が腫れ上がり疲労を訴えた。東京都内の複数の病院を受診し、がんの検査も受けたが、診断はいつも「異常なし」だったという。

CAEBV の疑いが分かったのは昨年６月。専門医がいる都内の病院を紹介された。7 月 2 日に診療予約をしたが、6 月 30 日に呼吸困難に陥って、この病院に救急搬送され入院。抗がん剤治療を経て 9 月に退院したものの、2 週間後に容体が悪化し、10 月 27 日に亡くなった。

孝之さんは松来さんの友人らから、本人が闘病中に「元気になったら手記を発表してＣＡＥＢＶを知ってもらい、一人でも多くの命を救いたい」と話していたことを聞き、昨年１２月に病名を公表した。反響は大きく、病名がインターネットのニュースサイトで紹介されると、ネット上には多数のコメントが寄せられた。国にＣＡＥＢＶの周知徹底と難病指定を求めている患者団体「ＳＨＡＫＥ」ホームページのアクセス数も大幅に増えた。

「東京の大きな病院をいくつも回ったのに、何で分からんかったんや」。孝之さん、智子さんは診断が遅れたことに疑問を持ち、ＣＡＥＢＶの難病指定を求めている。指定されれば、３万円ほどかかる自己負担の検査費用は軽減され、医師間に周知され、早期の発見・治療に結びつくと考えるからだ。

国は昨年、指定難病を約３００に拡大。今年３月末までにさらに追加する予定だが、ＣＡＥＢＶはウイルスによる感染症との位置づけで、指定は狭き門という。【菅沼舞】

慢性活動性ＥＢウイルス感染症（ＣＡＥＢＶ）

唾液などを介して感染するＥＢウイルスが、免疫をつかさどるリンパ球内で増殖し、内臓や血管などの炎症、皮膚炎、悪性リンパ腫など多岐にわたる症状を引き起こす。発症メカニズムは不明で、治療法は確立されていない。現状では、炎症を抑えるステロイド剤や抗がん剤の投与、正常なリンパ球を増やすための骨髄（造血幹細胞）移植などの治療が行われている。

◇

京都府福知山市の女性は松来さんの死因公表をインターネットで知り、すぐさま遺族に手紙を送った。有名人が公表したことで、ＣＡＥＢＶが注目されると考えたからだ。女性の娘婿の男性は昨年、３７歳の若さでＣＡＥＢＶで亡くなった。

大阪市内の料理店で働いていた男性は約２年前に高熱を出し、リンパ球内でＥＢウイルスが増殖する「ＥＢウイルス関連リンパ増殖症」と診断された。昨年、ＣＡＥＢＶと診断され、７月に造血幹細胞移植を受けた。移植後いったんは良くなったかに見えたが、すぐに容体が悪化。網膜剥離による失明や呼吸困難などさまざまな症状で９月に亡くなった。

女性は「今振り返れば、４年前ぐらいから病気の症状はあったが、その時は診断がつかなかった。ＥＢウイルスは身近なウイルスと知り、難病指定によってこの病気を誰もが知るようになれば、幼い２人の子供を置いて亡くなった義理の息子の無念が晴らせるのでは」と話す。

と同時に、いわゆる医学会の巷でいわれる“再活性化”という状態に変わります。現代の医学会は、ヘルペスの再活性化の定義も明確にしないどころか、なぜ再活性化が生じるのかについても一切不明としています。ご存知のように、ヘルペスは一度人体に入り込むと、永遠に住み着くすべを身につけました。言い換えると、人間の免疫に見つからないようにし、見

つけられても絶対に殺い尽くされない唯一の病原体に進化したのです。ところが人間の免疫が弱くなった途端に増殖のための遺伝子を発現させて、どんどん自分の仲間を増やし続けるのです。同時に自分が住んでいるＢリンパ球ヘルペスの人間ほど賢くはないので、人間の免疫が再び正常に戻った時に増え続けた自分の仲間たちが殺されることを知らないのです。されない病原体自分のウイルスをＢリンパ球の遺伝子を利用しながら増やそうとします。

まず SLE とバセドウ病がどのような病気と考えられているかについて、批判を交えながら述べておきましょう。批判は赤文字で書きます。

全身性エリテマトーデス（SLE）は、細胞の核成分に対する抗体を中心とした自己抗体（自分の体の成分と反応する抗体）が作られてしまうために、全身の諸臓器が侵されてしまう病気です。よくなったり悪くなったりを繰り返し、慢性に経過します。１万人に１人くらいが発病し、とくに 20～30 代の女性に多く、男女比は１対 10 です。

多くの臓器が侵されるため臨床所見も多彩で、関節症状、皮疹(蝶形紅斑、円板状紅斑)、中枢神経病変、腎障害、心肺病変、血液異常などがみられます。とくに、中枢神経病変、腎障害があると命にかかわる危険性が高くなります。

原因は何か

ＳＬＥは、抗体を作るはたらきをしているＢリンパ球が異常に活性化し、それに伴い産生された自己抗体によって、特有の臓器病変が生じると考えられています。

ＳＬＥの原因はまだよくわかっていませんが、動物モデルにみられるように、複数の遺伝的要因が関与することは確実だと思われます。これは、ヒトでも一卵性双生児でのＳＬＥ発症の一致率が約 70％と高いことからも裏づけられます。

こうした遺伝的素因に、何らかの外因（感染症や紫外線など）が加わって発症するものと考えられています。また、女性に圧倒的に多いことから女性ホルモンが関与している可能性も示唆されています。

症状の現れ方

全身の症状として、発熱、全身倦怠感、易い疲労感、食欲不振、体重減少などがみられます。また、皮膚や関節の症状はこの病気のほとんどの患者さんに現れます。

●皮膚・粘膜の症状

蝶型紅斑（頬にできる赤い発疹で、蝶が羽を広げた形に似ている）が特徴的です。また、顔面、耳、首のまわりなどにできる円形の紅斑で、中心の色素が抜けてコインのようになるディスコイド疹もみられます。ＳＬＥでは日光過敏を認めることが多く、強い紫外線を受けたあとに、皮膚に発疹、水ぶくれができ、発熱を伴うこともあります。また、手のひら、手指、足の裏などにできるしもやけのような発疹も特有な症状です。その他、大量の脱毛や、口腔内や鼻咽腔に痛みのない浅い潰瘍ができたりします。

●関節の症状

とくに、関節炎で発病する場合には、手指にはれや痛みがあるために関節リウマチと間違えられることもありますが、ＳＬＥでは関節リウマチと異なって骨の破壊を伴うことはほとんどありません。

●臓器の症状

腎症状としては、急性期に蛋白尿がみられ、尿沈渣では赤血球、白血球、円柱などが多数出現するのが特徴です（テレスコープ沈渣）。糸球体腎炎（ループス腎炎）と呼ばれる腎臓の障害は約半数に現れ、放っておくと重篤となり、ネフローゼ症候群や腎不全に進行して透析が必要になったり、命にかかわったりすることがあります。

心臓や肺では、漿膜炎（心外膜炎や胸膜炎）の合併が約 20％に起こります。間質性肺炎、肺胞出血、肺高血圧症は頻度としては低いですが、難治性です。

腹痛や吐き気がみられる場合には、腸間膜の血管炎やループス腹膜炎、ループス膀胱炎に注意が必要です。
●中枢神経の症状
中枢神経症状（ＣＮＳループス）もループス腎炎と並んで、ＳＬＥの重篤な症状です。多彩な精神神経症状がみられますが、なかでも、うつ状態・失見当識・妄想などの精神症状とけいれん、脳血管障害が多くみられます。
●その他
貧血、白血球減少、リンパ球減少、血小板減少などの血液の異常もよくみられます。また、抗リン脂質抗体という抗体がある場合は、習慣性流早産、血栓症、血小板減少に基づく出血症状などの症状を伴い、抗リン脂質抗体症候群と呼ばれています。

甲状腺から甲状腺ホルモンが多量に分泌され、全身の代謝が高まる病気です。しばしば甲状腺機能亢進症とバセドウ病は同じ意味に使われていますが、厳密には違います。
バセドウ病以外にも無痛性甲状腺炎、亜急性甲状腺炎、機能性甲状腺腫（プラマー病）でも甲状腺ホルモンが過剰になります。さらに故意や事故で甲状腺ホルモンを過剰に摂取するといったこともありますが、ここではバセドウ病に限って話を進めます。
バセドウ病とは、この病気を報告したドイツの医師の名前に由来するもので、米国や英国では別の医師の名前をとってグレーブス病と呼んでいます。
原因は何か
血液中にＴＳＨレセプター抗体（ＴＲＡｂ）ができることが原因です。この抗体は、甲状腺の機能を調節している甲状腺刺激ホルモン（ＴＳＨ）というホルモンの情報の受け手であるＴＳＨレセプターに対する抗体です。これが甲状腺を無制限に刺激するので、甲状腺ホルモンが過剰につくられて機能亢進症が起こります。
このＴＲＡｂができる原因はまだ詳細にはわかっていませんが、甲状腺の病気は家族に同じ病気の人が多いことでもわかるように、遺伝的素因が関係しています。
症状の現れ方
甲状腺ホルモンが過剰になると全身の代謝が亢進するので、食欲が出てよく食べるのに体重が減り（高齢になると体重減少だけ）、暑がりになり、全身に汗をかくようになります。
精神的には興奮して活発になるわりにまとまりがなく、疲れやすくなり、動悸
どうき
を１日中感じるようになります。手が震えて字が書きにくくなり、ひどくなると足や全身が震えるようになります。イライラして怒りっぽくなり、排便の回数が増えます。大きさに違いはありますが、ほとんどの症例で軟らかいびまん性の甲状腺腫が認められます。
バセドウ病では眼球が突出するとよくいわれますが、実際には５人に１人くらいです。

ついでに肝臓に関わる自己免疫疾患というのは、PBC と AIH と PSC がありますから、最後に、原発性硬化性胆管炎（PSC）についても述べておきます。PSC の英語は、“Primary Sclerosing Cholangitis”であります。しかも３つとも全てヘルペスウイルスである Epsutein barr virus（EBV）と cytomegalovirus（CMV）が絡んでいますから、結局は、同じ病気であることを説明したいからであります。

１）概要
a.定義
原発性硬化性胆管炎（PSC）は肝内外の胆管の線維性狭窄を生じる進行性の慢性炎症疾患である。胆管炎、AIDSの胆管障害、 胆管悪性腫瘍（PSC診断後および早期癌は例外）、胆道の手術や外傷、総胆管結石、先天性胆道異常、腐食性硬化性胆管炎、胆管の虚血性狭窄、floxuridine動注による胆管障害や狭窄に伴うものは２次性硬化性胆管炎として除外される。また、自己免疫性膵炎に伴うものを含めて、IgG4関連硬化性胆管炎も除外される。PSCは胆

汁性肝硬変を経て肝不全に至る予後不良な炎症性疾患である。潰瘍性大腸炎（UC）などの炎症性腸疾患（IBD）を合併することが多く，免疫異常や遺伝的異常の関与が推定される。

b.疫学

2007年の疫学調査から日本の患者総数は約1,200人と推定されている。IBDの合併頻度は欧米で60～80%，わが国では34～38%とされる。一方，IBD患者におけるPSC合併率は2.4～4.0%とされている。UC患者におけるPSC有病率は欧米で10万人あたり8～14人，わが国では1.3人であり欧米に比較してアジアでは少ない。

PSCは小児から高齢者まで患者が存在するが，好発年齢は40歳前後であり，男女比は2：1と男性に多く，7～20%程度に胆管癌を合併する。2003年の全国アンケート調査では、1975年から2003年の約30年間で388例、2014年の同様の調査では2005年以降で197例が集計されている。頻度は男性にやや多く、発症年齢は20歳代と60歳代に2つのピークがみられる。肝内胆管だけでなく肝外胆管にも異常を認める症例が多い。

c.病因・病態

PSCがIBDを合併することが多いことから，病因・病態として大腸粘膜における防御機構の破綻による門脈内への持続的細菌流入や免疫異常、遺伝的異常などが推定されているが解明には至っていない。PSCは傷害される胆管の部位により，１）胆管造影では確認できない細い肝内胆管に病変を有するsmall duct type，２）肝内外の太い胆管に病変が認められるlarge duct type，および，３）その両者ともに傷害されるglobal duct typeに分類される。Large duct typeは，自己免疫性膵炎に伴う硬化性胆管病変やIgG４関連疾患に伴う硬化性胆管炎（IgG4SC）と鑑別する必要がある。

病理組織学的には胆管周囲の輪状線維化と炎症細胞浸潤を特徴としており，onion-skin fibrosisと呼ばれる玉ねぎ状の求心性巣状線維化を呈する（図１）。ＬａＲｕｓｓｏらは病理組織所見から病期分類（stage 1；cholangitis or portal hepatitis, stage 2; periportal fibrosis or periportal hepatitis, stage 3; septal fibrosis, bridging necrosis, or botd, stage 4; biliary cirrhosis）を提唱し臨床病態と対比している。

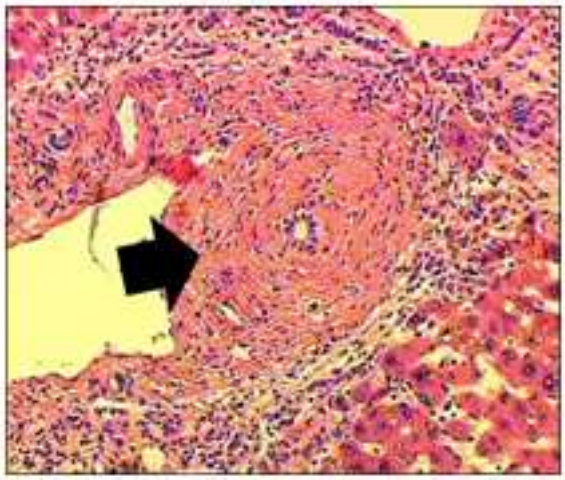


図１．ＰＳＣの肝病理組織所見（田妻　進：原発性硬化性胆管炎．矢崎義雄，編．内科学．東京：朝倉書店；2013.p.1144-1146より引用）

d.症状

全身倦怠感や掻痒感などが主症状である。2013年の全国調査では黄疸28%，掻痒感16%である。閉塞性黄疸や胆道感染合併に伴う腹痛、発熱なども認められるが，無症状で健診や医療機関受診の際に血液検査や画像診断によって偶発的に診断されることも少なくない。わが国

ではPSCのIBD合併率は欧米に比較して低率ではあるものの，問診・医療面接ではIBD合併による下痢や腹痛などの症状について聴取する必要がある。

e.治療

診断時の病期・臨床病態や重症度（後述）により治療が選択され，薬物治療，内視鏡治療および肝移植などの外科治療が行われる。
薬物治療ではウルソデオキシコール酸（UDCA）が第一選択薬であるが，十分な効果がえられない場合，ベザフィブラートの投与（単独あるいはUDCAとの併用療法）が推奨される。自己抗体陽性を示す場合などでは副腎皮質ホルモンの併用も考慮される。その他，胆汁うっ滞に伴う掻痒感には陰イオン交換樹脂製剤，脂溶性ビタミン不足（ビタミンA, D, E, K）には内服薬で補う。IBD合併の場合はその薬物治療も考慮する。
一方、胆管閉塞により黄疸が進行する場合には胆道ドレナージやステント留置，内視鏡的乳頭括約筋切開術（EST）や内視鏡的乳頭バルーン拡張術（EPBD），およびステント留置が有効な場合もあるが，逆行性胆道感染リスクを招来するとの否定的な見解もある。経皮経肝胆道ドレナージ（PTBD）も選択肢の一つであるが肝内胆管に狭窄と拡張が共存するため胆管穿刺自体が容易ではない場合も多い。
外科治療としては肝移植が唯一の根本的治療である。狭窄部切除と上流胆管—空腸吻合も選択肢となるが，胆管との吻合の可否が選択のポイントである。PSCでは胆道癌や胆石の合併も認められ，IBD合併への対応も含めた適切な外科治療を選択する必要がある。

f.ケア

専門医による定期的なフォローアップを受ける必要があることを指導する。
過度の飲酒は症状や検査所見の悪化を招き臨床病態を複合的することから機会飲酒にとどめる。経過中に胆石や胆管炎、胆管癌を合併することがあること、病期の進展により肝硬変や肝不全に至ること、その際は肝移植が唯一の救命手段であることを情報として提供する。
IBDが合併する場合はその食事指導、肝硬変進展例にはアミノ酸やタンパク質の補充、脂溶性ビタミンの腸管吸収が低下による骨密度の低下に留意する。それらを含めて血液検査と腹部エコーやＣＴなどの画像検査を定期的に受けることを指導する。

g.食事・栄養

過度の飲酒は病期進展を惹起する可能性があり機会飲酒にとどめる。胆石や胆管炎を合併した場合は過剰なカロリー摂取、脂肪食摂取を制限する。病期の進展により肝硬変や肝不全に至ることを防ぐために、分岐鎖脂肪酸摂取やアミノ酸、タンパク質、脂溶性ビタミンの摂取を指導する。IBDを合併する場合はω３系多価不飽和脂肪酸摂取を指導する。

h.予後

PSCの診断から死亡または肝移植までの期間は8～17年とされている。病状経過は多彩だが肝不全への進行を止める方法は現在のところ存在しない。予後予測モデルによる予後判定が行われる。New Mayoモデルで計算されたrisk scoreが0の場合は低リスク，0＜R＜2.0の場合は中リスク，2.0以上の場合は高リスクとして分類される。New Mayoモデルでは各リスクにおける生存予測が示されており，予後の判定はrisk scoreから行うことが可能である。高リスク群は肝移植を検討する必要があり，risk score＞44では胆道癌合併が増加するとされる。胆道癌合併例では移植後の成績が不良であるため，肝移植が必要と考えられる症例ではrisk scoreが高値化する前に移植に踏み切る必要がある。PSCは脳死肝移植の適応疾患に含まれ，Child Bで移植を検討，Child Cで移植適応となる。胆道癌非合併例では移植成績は比較的良好（5年生存率85%）だが，移植後PSC再発率は12～37%とされている。

２）診断

①診断基準

1984年にMayo clinicのグループから肝組織像に基づく診断基準が提案されたが，その後、2003年には肝生検による病理診断は除外された。厚生労働省難治性肝・胆道疾患研究班（滝川班）・PSC分科会（田妻ら）で提案している診断基準（案）を以下に示す。

①胆道造影で数珠状拡張、帯状狭窄、憩室用変化など特徴的所見を認める。
②血液生化学検査で胆汁うっ滞型の肝障害を認める。
③IgG4関連硬化性胆管炎を除外できる。
④以下の他の原因による二次性の硬化性胆管炎を除外できる。
⑤胆道結石、AIDSによる胆管障害、虚血性硬化性胆道炎、胆道腫瘍
（PSC診断と同　時、あるいは診断後発症したものを除く）、胆道障害をきたす薬物や毒素の関与、胆道系の手術の影響
⑥参考所見：肝病理組織所見でonion-skin fibrosisの所見を認める。

②重症度分類

ポイント	１点	２点	３点
項目			
脳症	ない	軽度	ときどき昏睡
腹水	ない	少量	中等量
血清ビリルビン(mg/dl)	2.0未満	2.0～3.0	3.0＜
血清アルブミン(g/dl)	3.5＜	2.8～3.5	2.8未満
プロトロンビン活性値(%)	70＜	40～70	40未満

表１．Child-Pugh分類
（A:５～６点，B:７～９点，C:１０～１５点）
Child A：軽症
Child B：中等症（移植検討）
Child C：重症（移植適応）

（１） 低リスク：　R(risk score)　0
（２） 中リスク：　0＜R＜2.0
（３） 高リスク：　R＞2.0

表２．予後予測モデルによる予後判定（New Mayoモデル）
備考：高リスク群は肝移植を検討する必要があり，risk score＞44では胆道癌合併が増加する。
胆道癌非合併例・移植成績：5年生存率85%）
移植後PSC再発率：12～37%
●診療ガイドライン
厚生労働省難治性肝・胆道疾患研究班（滝川班）・PSC分科会（田妻ら）で策定中

３）治療　治療指針

薬物治療，内視鏡治療および肝移植などの外科治療が行われる。PSCは無症状で診断される例が50%を占めるが，疾患自体は進行性である。急性期に該当する病態はまれであるが，胆道結石が合併すれば急性胆道炎を惹起する場合もある。その際は急性胆道炎診療を行う。

①薬物治療：

UDCAが第一選択とされている。初期段階のPSCでは肝機能検査値の改善をもたらす場合が少なくないが、予後改善に寄与するとのエビデンスは乏しい。UDCA高用量療法（体重kg当たり20～30ｍｇ）の有効性も報告されているが確定的ではない。

UDCAにより十分な効果がえられない場合、ベザフィブラートの投与が試みられる。単独でも有効な場合もあるが、UDCAとの併用療法が推奨される。自己抗体陽性を示す場合などで副腎皮質ホルモンの併用による改善が報告されており、骨粗鬆症や感染リスクに留意しながらのUDCA併用療法、あるいは一時的な使用は有効性を期待できる可能性がある。ただし、ステロイドの使用時には胆道感染の除外を行う必要がある。
胆汁うっ滞による掻痒感に対しては、血清総胆汁酸高値を呈する場合には陰イオン交換樹脂製剤を投与する。脂溶性ビタミン不足（ビタミンA, D, E, K）を内服薬で補う必要がある。

②胆道ドレナージ

胆管の閉塞により黄疸が進行する場合にはドレナージやステント留置が有効な場合がある。内視鏡的乳頭括約筋切開術（EST）や内視鏡的乳頭バルーン拡張術（EPBD）、およびステント留置の併用による閉塞性黄疸の解除が行なうこともあるが、逆行性胆道感染機会の増加を招来するため推奨しない意見もある。経皮経肝胆道ドレナージ（PTBD）も選択肢の一つであるが肝内胆管の狭窄と拡張が共存するため胆管穿刺が容易ではない場合も多い。

③外科治療

肝移植は唯一の根本的治療である.
また、狭窄部切除と上流胆管—空腸吻合も選択肢となるが、胆管との吻合が可能であることが条件となる。PSCでは胆道癌や胆石の合併も認められ、適切な外科治療を選択する必要がある。

４）鑑別診断

肝病変を主体とするPSCでは自己免疫性肝炎（Autoimmune hepatitis, AIH，原発性胆汁性肝硬変（Primary biliary cirrhosis, PBC）を鑑別する。胆道病変は胆道癌、IgG４関連疾患（自己免疫性膵炎AIPにおける胆管病変、IgG４関連硬化性胆管炎IgG4SC）を臨床所見，胆管画像診断や胆管生検組織像にて鑑別する。
特に、IgG4SC との鑑別が最も重要である。その診断基準は 2012 年に報告されている（表３）

以下にPSCとの鑑別点を要約する。
（１）胆汁うっ滞による症状（腹痛，発熱，黄疸など）は同様である。
（２）IBDの病歴は稀で，他臓器のIgG4関連疾患を合併することがある。
（３）血液検査値異常を呈することはあるが，AIPに伴う胆管病変は肝外が主体で閉塞性黄疸が主な症状である。
　１）血清γグロブリン＞２g/dl以上, IgG＞1800mg/dlまたはIgG4＞135mg/dl
　２）自己抗体陽性率が高い（抗核抗体，リウマチ因子）
（４）IgG４SCはステロイドが著効する場合が多い。
（５）画像上の鑑別点（図３）
　１）狭窄部の上流胆管の拡張
　２）比較的長い狭窄
　３）ときに局所的な胆管狭窄
　４）下部胆管の狭窄が主座
　５）PSC に特徴的な狭窄像（輪状狭窄，膜状狭窄，帯状狭窄および二次的変化としての憩室様突出や数珠状変化）を認めない。

病気はなぜ見つからなかったのか。昨年１０月に３８歳で亡くなった人気声優、松来未祐（まつき・みゆ、本名・松木美愛子＝みえこ）さんの両親が、娘の命を奪った「慢性活動性ＥＢウイルス感染症（ＣＡＥＢＶ）」の周知と難病指定を願い、伏せていた病名の公表に踏み切った。ＥＢウイルスは日本人の成人の９割以上が保有しているとされるが、発症はま

れ。医師の間でもあまり知られておらず、松来さんは通院を繰り返しても感染判明まで１年以上かかった。公表は松来さんの遺志でもあった。

広島県内に住む父の松木孝之さん（６９）と母智子さん（６８）によると、松来さんが最初に体調不良を訴えたのは２０１３年ごろ。夜中になると３９度台の高熱に苦しんだ。昨年正月の帰省時には、首のリンパ節が腫れ上がり疲労を訴えた。東京都内の複数の病院を受診し、がんの検査も受けたが、診断はいつも「異常なし」だったという。

ＣＡＥＢＶの疑いが分かったのは昨年６月。専門医がいる都内の病院を紹介された。７月２日に診療予約をしたが、６月３０日に呼吸困難に陥って、この病院に救急搬送され入院。抗がん剤治療を経て９月に退院したものの、２週間後に容体が悪化し、１０月２７日に亡くなった。

孝之さんは松来さんの友人らから、本人が闘病中に「元気になったら手記を発表してＣＡＥＢＶを知ってもらい、一人でも多くの命を救いたい」と話していたことを聞き、昨年１２月に病名を公表した。反響は大きく、病名がインターネットのニュースサイトで紹介されると、ネット上には多数のコメントが寄せられた。国にＣＡＥＢＶの周知徹底と難病指定を求めている患者団体「ＳＨＡＫＥ」ホームページのアクセス数も大幅に増えた。

「東京の大きな病院をいくつも回ったのに、何で分からんかったんや」。孝之さん、智子さんは診断が遅れたことに疑問を持ち、ＣＡＥＢＶの難病指定を求めている。指定されれば、３万円ほどかかる自己負担の検査費用は軽減され、医師間に周知され、早期の発見・治療に結びつくと考えるからだ。

国は昨年、指定難病を約３００に拡大。今年３月末までにさらに追加する予定だが、ＣＡＥＢＶはウイルスによる感染症との位置づけで、指定は狭き門という。【菅沼舞】

慢性活動性ＥＢウイルス感染症（ＣＡＥＢＶ）

唾液などを介して感染するＥＢウイルスが、免疫をつかさどるリンパ球内で増殖し、内臓や血管などの炎症、皮膚炎、悪性リンパ腫など多岐にわたる症状を引き起こす。発症メカニズムは不明で、治療法は確立されていない。現状では、炎症を抑えるステロイド剤や抗がん剤の投与、正常なリンパ球を増やすための骨髄（造血幹細胞）移植などの治療が行われている。

◇

京都府福知山市の女性は松来さんの死因公表をインターネットで知り、すぐさま遺族に手紙を送った。有名人が公表したことで、ＣＡＥＢＶが注目されると考えたからだ。女性の娘婿の男性は昨年、３７歳の若さでＣＡＥＢＶで亡くなった。

大阪市内の料理店で働いていた男性は約２年前に高熱を出し、リンパ球内でＥＢウイルスが増殖する「ＥＢウイルス関連リンパ増殖症」と診断された。昨年、ＣＡＥＢＶと診断さ

れ、７月に造血幹細胞移植を受けた。移植後いったんは良くなったかに見えたが、すぐに容体が悪化。網膜剥離による失明や呼吸困難などさまざまな症状で９月に亡くなった。

女性は「今振り返れば、４年前ぐらいから病気の症状はあったが、その時は診断がつかなかった。ＥＢウイルスは身近なウイルスと知り、難病指定によってこの病気を誰もが知るようになれば、幼い２人の子供を置いて亡くなった義理の息子の無念が晴らせるのでは」と話す。

さぁ、今日はお約束通り、松来未祐さんの CAEBV について書く前に、もう一度以前書いた一般的な EBV の説明を読み返してもらいたいのでコピーしながら、さらに不足したことを加筆します。

ヘルペスウイルスは８種類から成り立っていますが、４番目の EBV(エプシュタイン・バール・ウイルス)は、抗体を作るリンパ球である B リンパ球に好んで感染します。もちろん骨髄から作られたばかりの B リンパ球にも感染します。この生まれたばかりの B リンパ球は、既に述べたように B1 リンパ球といわれます。この B1 リンパ球には、BCL(Bcellreceptor)と呼ばれる IgM が必ずついています。この IgM は、自然抗体であることも私のホームページを読んできた人はおわかりでしょう。この自然抗体である IgM は、IgM を作る遺伝子の組み合わせによって何億種類も作ることができるのです。この生まれたばかりの B リンパ球に EBV が感染すると、感染した EBV は、はじめは潜伏感染という状態でおとなしくしていますが、患者の免疫が落ちると、EBV が突然暴れだし、この B リンパ球は、EBV によって活発な増殖能を持つリンパ芽球様細胞に変わります。これを LCL といいます。LCL とは英語で“LymphoblastoidCellLine”といい、“blastoid”が「芽球様」という意味であり、“Line”は「細胞系列」という意味であります。LCL になった B リンパ球は、細胞分裂を繰り返すとともに、細胞の寿命を決めるテロメアの長さが短縮して、細胞の染色体が不安定化し、死滅してしまう LCL もあるのですが、どういうものか、なかには不死化(immortalize)する LCL も出てくるのです。不死化というのは寿命がないことです。寿命がない細胞はこの不死化した LCL の中から生まれる腫瘍、つまりガンになることもあるのです。この不死化のメカニズムについてはまだ誰も知りません。

さて、生まれたばかりのナイーブ B リンパ球のレセプターが自然抗体 IgM であることは既に説明しました。B リンパ球のレセプターを英語で“B cell receptor”といい、略語で BCR いいます。生まれたばかりの B リンパ球には２種類の BCR が必ずひっついています。ひとつは IgD という抗体であり、もうひとつは IgM という抗体であります。この IgM のことを自然抗体 IgM というのです。この自然抗体である IgM を持っている B リンパ球に、EBV が感染した当初は潜伏感染でありますが、免疫が落ちると俄然このリンパ球は増殖を始めます。正常な B リンパ球は、元来は二次リンパ節に組織から運ばれた抗原が BCR に結びつき、様々な刺激を得て初めて形質細胞に変わります。形質細胞に変わると、同じ抗原を認識する同じ IgM を産生する B リンパ球がどんどん増殖します。ちなみに１個の形質細胞は１秒間に 2000 個の IgM 抗体を産生します。さらに刺激を受けると今度は、抗体のクラススイッチを行い、必要に応じて様々なサイトカインによって自然抗体 IgM を IgG に変えたり、IgA や IgE になっていくのです。さらにソマティック・ハイパー・ミューテーション（日本語で体細胞高頻度突然変異）を起こして、B リンパ球のレセプターが抗原とさらに強く結びつくようにレセプターの遺伝子が突然変異をして、レセプターのタンパクが変わってしまうのです。

ところが、EBV が感染した B リンパ球は、上に述べた正常な抗原との出会いやサイトカインの刺激が一切ないのにもかかわらず、EBV の遺伝子によって無理矢理に形質細胞に変えられてクローンの IgM を作るのみならず、クラススイッチをさせられて同じクローンの IgG

を作り、どんどん IgM や IgG を血中に放出し続けるようになります。もちろん IgA や IgE にもクラススイッチさせてしまうこともあるのです。従って、EBV が感染した B リンパ球に作らせた IgM も IgG も抗原なしに作られたものですから、どちらも自然 IgM と自然 IgG といっても間違いではないのです。さらに考えを進めていくと、EBV感染によって不死化した B リンパ球は単に IgM や IgG のみならず、IgE や IgA も作ってしまうので、これらの抗体も自然 IgE や自然 IgA といってもよいでしょう。例えば、アレルゲンが全くないのにアレルギー症状が突然ひどくなる人がいます。当然アレルギーでステロイドをたっぷり使ってきた患者さんであり、免疫を抑えてきた人ですから、必ず EBV に感染しています。一度 EBV に感染してしまうと、免疫は絶対に殺すことができないので、永遠に人体に住み続けます。ですから、原因不明のアレルギーというのは、EBV が B リンパ球に IgE を作らせた病気であると断言できるのです。 この考え方をあらゆる原因不明の病気に敷衍していくことができるのです。言い換えると自己免疫疾患を含めて、あらゆる現代の原因不明の病気や特発性の病気といわれる病気の原因は、全て EBV に感染した B リンパ球が作り出した多クローン性の抗体によるものだと言っても過言ではないのです。もっと具体的に説明しましょう。

さぁ、これからが山場の話となります。EBV はひとつの種類の B リンパ球、言い換えると１種類の IgM だけを作るクローンの B リンパ球だけに感染するのではなくて、非常に様々な多種類の異なった IgM を持った多くのクローンの B リンパ球にも感染していきます。EBV は膨大な数の B リンパ球に感染するのです。その結果、本来抗原を認識して様々な段階を経て初めて B リンパ球は抗体が作れるにもかかわらず、EBV が B リンパ球に感染することだけで、多クローンの抗体、つまり多種類の IgM を作ることになります。これは極めて恐ろしいことです。しかし実際に起こっていることです。なぜ怖いのでしょう?なぜならば EBV がリンパ球に感染することによって作られた様々な IgM 抗体が、さらにクラススイッチした IgG や IgA や IgE が人体の様々な成分と結びついてしまうとどうなるでしょうか?何の目的もなしに EBV が B リンパ球に作らせた膨大な種類の抗体が血中にどんどん流れ始めると、交差反応(クロスリアクション)が起こり、この無数に作られた抗体と結びつく人体の成分が必ず存在しますから、結びつくとまさに様々な不都合を生み出し、いわゆる見かけは自己免疫疾患という病気が生じてしまうのです。

ここで、忘れないうちに前回書いた自然抗体 IgG、IgA、IgE を半自然抗体 IgG、IgA、IgE と言い直したほうが良いということを説明します。なぜかというと、クラススイッチをするためには必ず B リンパ球が CD40 を作り、かつ B リンパ球と結びつく T リンパ球が CD40L が必要であることを説明する中で気づきました。そこでまず今日はなぜ半自然抗体 IgG、IgA、IgE といったほうが良いかを説明しておきます。

EB ウイルスが最も感染しやすいのは、粘膜の上皮細胞や B リンパ球であります。人間の遺伝子は 23000 個余りであることはご存知ですね。EB ウイルスは遺伝子を 80 種類持っています。これらの細胞に感染している EB ウイルスが潜伏感染しているときには、80 種類の EB ウイルスの遺伝子は、ほとんど発現していないのです。感染した宿主である人間の免疫が落ちてしまうと、隙を見て増殖しようとします。増殖するために必要なタンパクを作るためには、80 種類の遺伝子の多くが発現し、タンパクを作り始めます。自分のコピーを作ると次の細胞に感染していきます。このとき、いわゆる専門用語で、細胞を殺すときに細胞を融解させるので、溶解感染をするといいます。このような溶解感染を起こして細胞を次々に殺して、隣の細胞に感染しようとしたときに初めて様々な EB ウイルスの遺伝子が発現するのはおわかりでしょう。

ところが、この EB ウイルスの遺伝子が発現して、様々なタンパクが作られれば作られるほど、そのタンパクを異物として認識する免疫に見つけられやすくなります。特に EB ウイルスを認識したキラーT 細胞が、EB ウイルスが感染した細胞もろとも殺そうとする免疫との激しい戦いとなり、症状がますます激しくなり、新しい病気が EB ウイルスによって生まれだすのです。難しいことを書けば潜伏感染のときに EB ウイルスが発現している遺伝子は

LMP-1 と、LMP-2A か LMP-2B であります。この LMP-1“Latent membrane protein-1”の略であり、日本語では「潜伏感染膜タンパク」であり発がん活性を持っていることも知られています。しかもなんと B リンパ球が持っている CD40 を発現し、かつ B 細胞がリンパ芽球様細胞、つまり潜伏感染細胞にさせることができるのです。この CD40 からのシグナルが持続的に活性化されると、転写因子である NF-κB が ON になり、B リンパ球の働きがトランスフォームしてしまうのです。トランスフォームというのは、形質転換ともいい、B リンパ球に自然抗体 IgM から自然抗体 IgG を作らせてしまうのです。前回私は EB ウイルスが感染した B リンパ球が自然抗体 IgG を作らせると書きましたが、その根拠は書きませんでした。まさに LMP-1 が B リンパ球に CD40 を発現させることによって、無理やりクラススイッチを行わせたのです。本来、B リンパ球が持っている CD40 というのは、Th1 リンパ球が持っている CD40L と結びついて初めて活性化され、クラススイッチが行われるのです。これだけの話でも EB ウイルスがいかに難解な敵であるかがおわかりでしょう。

それでは、どのようにしてクラススイッチして IgG 抗体や IgA 抗体や IgE 抗体ができるのでしょうか？さきほど、「本来、B リンパ球が持っている CD40 というのは、Th1 リンパ球が持っている CD40L と結びついて初めて活性化され、クラススイッチが行われるのです。」と書きました。どういう意味でしょうか？CD40 も CD40L も既に書いたのですが、Co-stimulator とか、Co-stimulatory molecule というのですが、日本語では、共刺激分子とか補助刺激分子といいます。B リンパ球が抗体のクラススイッチをしたり、体細胞高頻度突然変異を行うためには、必ず T リンパ球の CD40L という分子と結びつかなければ絶対に起こらないのです。つまり B リンパ球が活性化するためには、T リンパ球の CD40L が必要なのであります。それではこのような CD40 や CD40L はどのようにして作られるのでしょうか？

まず CD40 はどのように作られるのかを説明しましょう。まさに EB ウイルスの LMP-1 が B リンパ球に無理やり CD40 という Co-stimulatory molecule を発現させることによってであることはすでに説明しました。それでは T リンパ球の CD40L という Co-stimulatory molecule はどのようにして作られるのでしょうか？発現されるのでしょうか？それは B リンパ球に感染した EB ウイルスが B リンパ球のクラスⅡMHC（MHCⅡ）がリンパ球の膜に提示されるときに、HLA-DR というレセプターに乗せて提示されます。そうすると、数多くの T 細胞の中で、これを認識する T 細胞が刺激され、CD40L が T 細胞にどんどん作られ、その結果、B リンパ球の CD40 と T 細胞の CD40L が結びつき、クラススイッチを行わせるのです。本来、B リンパ球が持っている CD40 というのは、Th1 リンパ球が持っている CD40L と結びついて初めて活性化され、抗体のクラススイッチが行われるのです。従って、私が EB ウイルスが無理やり作らせる自然抗体 IgG、自然抗体 IgA、自然抗体 IgE という表現は、半分正しくて半分間違いという面があります。というのは、CD40 は LMP-1 は無理やり B リンパ球に作らせます。一方、CD40L は、EB ウイルスに感染した B リンパ球が、抗原提示細胞として、それを認識するヘルパーT 細胞を刺激して、CD40L を作らせたのですから、これは自然な出来事と言えます。念のために書きますが、抗原提示細胞の仕事をするのは３つあります。樹状細胞と、大食細胞と、B リンパ球であります。B リンパ球に感染した EB ウイルスを切り刻んでペプチドにし、B リンパ球が持っている MHCⅡというタンパクと結びつけて、T リンパ球に EB ウイルスを提示するのです。その意味で CD40 を作るのは、無理やり作らせるという意味で無理やり抗体と言ったほうがよいのかもしれませんね、ワッハッハ！見方を変えれば、抗原と出会って作られた抗体ではないので、自然抗体 IgM と同じく自然抗体 IgG と呼んでもいいと考えたのですが？一方、CD40L は自然に生まれたものですから、自然抗体 IgG とは半分意味が違うので、半自然抗体 IgG、IgA、IgE というべきでしょうか？ワッハッハ！

ここで再び、CAEBV 感染症というのが、どういうものかについてまず詳しく述べましょう。この世に人が死ぬというような病気はなくなってしまいました。にもかかわらず、病気

がどんどん増えています。なぜでしょうか？人類が快楽のために作り上げた近代文明は産業革命以来 250 年間で１億種類の化学物質を作ってしまいました。この化学物質がアレルギーと膠原病を作ってしまったのです。と同時に、人類が病気を古来から恐れてきたのは、人体に侵入してきた病原体のために原因も分からずに死んでいったからです。ところがワクチンと抗生物質ができ、栄養状態がよくなり、免疫の力も強くなり、かつ衛生状態もよくなったので、病原体によって死ぬことは皆無であると言っても許されるほど、病気で死ぬ人はなくなりました。

ところがワクチンが全く役に立たない病気だけが最後に残りました。これが８種類のヘルペスウイルスであります。この中で最も怖いのが４番目の EB ウイルスと５番目のサイトメガロウイルスであります。さらにヘルペスウイルスの６番目と７番目と８番目はもっと恐ろしいかもしれませんが、世界を見てもほとんど研究されていないのです。松来さんの記事をもとにして、一番研究されている EB ウイルスの本体に迫ってみたいと思います。

病気はなぜ見つからなかったのか。（なぜ早く見つからなかったのか、という疑問自身が間違っているのです。その理由を解き明かすために、まず CAEBV という英語の単語ひとつひとつの意味について説明しましょう。まず CAEBV というのは、英語で“Chronic Active Epstein Barr Virus”と書きます。日本語では「慢性活動性 EB ウイルス感染症」と訳します。まず「慢性」という意味は、「活動性」にかかっているのですが、実はこの病名もおかしいのです。EB ウイルスはひとたび人体に侵入すると、絶対に殺しきれません。従って慢性に人体に潜伏しているという意味ではないのです。やはり慢性的に活動しているという意味での慢性であります。従ってまず、“chronic”という形容詞を“chronically”という副詞に変えるべきです。次に“Active”は、何が慢性的に活動しているのかお分かりになりますか？世界中の医者は、EB ウイルスが活動していると誤解しているのです。半分は正しいですが、半分は間違いなのです。

“Active”には２つ意味があるのです。ひとつは、免疫が落ちている間に潜伏感染から溶解感染が起こっているということです。その意味ではこの病名は「免疫低下性によってヘルペスが継続して増えている」という意味の病名に変えるべきです。２つめは、実は患者の免疫が取り戻されてヘルペスウイルスを免疫が認識し、とりわけキラーT 細胞が EB ウイルス感染細胞もろとも殺そうとしている病気の状態が活動的であることを示しているのです。従ってこのような慢性活動性という病名は、病気の実態を示しているわけではないので避けるべきなのです。もちろん EB ウイルスと関わる病気ですから、「EB ウイルス感染症」という病名は正しいのです。従って、CAEBV を早く見つけるとかいう記事は意味をなさないのです。

従って CAEBV という感染症は、別名、「EB ウイルス関連 T リンパ球増殖性疾患」ともいわれます。なぜ T リンパ球が増殖しているのかは、後で説明します。さらに EB ウイルスは増殖しだすと、単に B リンパ球と上皮細胞に感染するだけではなくて、ヘルパーT 細胞や、あるいはキラーT 細胞や、NK 細胞にも感染してしまうのみならず、赤血球や血小板にも感染するので、「EB ウイルス関連血球貪食性リンパ組織球症」という名前もつけられるのです。英語で、“EB virus- associated hemofagocytic lymphohistiocytosis”といいます。略して EBV-HLH ともいいます。なぜ血球貪食性であるのかも後で説明します。リンパ組織球症という意味は、リンパ組織にいる組織球が増えているからです。組織球というのは、大食細胞と考えておいてください。なぜ大食細胞が増えるかについても後で説明します。とりわけ、T 細胞にも感染すると書きましたが、EB ウイルスに感染した T リンパ球は、単一の種類のリンパ球が増殖しているのがほとんどで、これを「モノクローナルな増殖を示している」といいます。ときには、数少ない違った種類のリンパ球が増殖している時もあります。これを「オリゴクローナルな増殖」といいます。）昨年 10 月に 38 歳で亡くなった人気声優、松来未祐（まつき・みゆ、本名・松木美愛子＝みえこ）さんの両親が、娘の命を奪った「慢性活動性 EB ウイルス感染症（CAEBV）」の周知と難病指定を願い、伏せていた病名の公表に踏

み切った。EB ウイルスは日本人の成人の 9 割以上が保有しているとされるが、発症はまれ。（そうです。水痘帯状ヘルペスは、日本人の成人の 100%が感染しているといえます。単純１ヘルペスや単純２ヘルペスも、80％の人が感染しているといわれています。EB ウイルスも 90%以上の人が感染しているにもかかわらず、なぜ EB ウイルス感染症や、単純１ヘルペス感染症や単純２ヘルペス感染症という病気にならないのでしょうか？疑問に思いませんか？その疑問に答えましょう。

まず最初に人は EBV にいつどのように感染するのでしょうか？生まれてすぐに家族の大人の誰かが EB ウイルスに感染していると、必ず飛沫感染により喉から、あるいは傷から接触感染により、通常は乳幼児から小児期に初感染が起こります。しかし、感染しても潜伏感染といって、エピゾームという形で感染した細胞の核の中で二重鎖遺伝子を環状遺伝子に変えてこっそり潜んでいるので、免疫からは完全に隠れることができます。エピゾームについては潜伏感染を詳しく説明するときに説明します。従って、感染はしているにもかかわらず、免疫が EB ウイルスに気づかないので、戦うこともできないので、いわゆる不顕性感染で終わります。ところがときに、伝染性単核症になることがあります。英語で“Infectious mononucleosis”と書き、縮めて IM と書きます。IM については後で詳しく書きます。さらに乳幼児期に感染しても、母親から胎児の時に胎盤を通じてもらった EB ウイルスに対する IgG 抗体が生後６ヶ月ぐらいまでは残っている上に、母乳を通じて EB ウイルスに対する IgA 抗体を常に赤ちゃんに与えられるので、EB ウイルスはますます潜伏感染から増殖しようとすることができないのです。後で説明することが多くなりましたが、大いにご期待ください。）医師の間でもあまり知られておらず、松来さんは通院を繰り返しても感染判明まで１年以上かかった。公表は松来さんの遺志でもあった。

※※※　以下　新規追加部分　※※※

医師の間でもあまり知られておらず、松来さんは通院を繰り返しても感染判明まで１年以上かかった。公表は松来さんの遺志でもあった。（著名な人が亡くなられるときに、死亡者略歴が新聞に掲載されます。医者として常に気になるのは、死亡時の年齢と死因であります。特にどのような病気で亡くなられたのかが最も知りたいのです。年齢は必ず書かれていますが、ときどき死因が書かれていないときがあります。松来さんが亡くなられたときも、死亡者略歴は新聞に載せられたはずです。色々な理由で病名を公表されたくない家族の方がおられるのも当然でしょう。そのような思いを超えて、難病だからこそ改めて松来さんの家族が死因を公表されることを望まれたのでしょう。つまり、難病をなんとか治してもらいたいという思いで病名を公表されたのでしょう。この世には公表されて困るような死因は何もないのですから、著名な人物がどうして亡くなられたのか、私たち医者たちにとって病名が最も関心があるところですから、いかなる場合でも必ず死因は掲載していただきたいと常に思っています。）

広島県内に住む父の松木孝之さん（69）と母智子さん（68）によると、松来さんが最初に体調不良を訴えたのは 2013 年ごろ。夜中になると 39 度台の高熱に苦しんだ。（松来さんが夜中になって 39 度台の高熱を発したのは、夜中は副交感神経が優位となるので、免疫が高まり、EB ウイルスとの戦いが激しくなったからです。

本来、EB ウイルスは、人口の 90%以上の人に感染しているので、ほとんどすべての人が EB ウイルス感染症といってもよいのにもかかわらず、なぜ EB ウイルス感染症にほとんどの人がかかっていると言わないのでしょうか？それは、EB ウイルスは人の細胞に入り込むと、潜伏

感染という状態になり、免疫に見つけられないので、EB ウイルスと免疫の戦いである症状が現れないからです。
　EB ウイルスが一番感染する細胞は B リンパ球であります。なぜでしょうか？B リンパ球はもともと補体と結びつく CD21R というレセプターを持っており、このレセプターに EB ウイルスが好んで結合し、B リンパ球に感染してしまうのです。その他に T 細胞や NK 細胞や、他の血球である血小板や赤血球などにも侵入することができるのです。さらにほとんどの粘膜細胞や他の粘液を分泌する細胞に感染したがります。このような細胞に感染しても、宿主の免疫が下がらない限り、EB ウイルスは増殖しても必ずキラーT 細胞に見つけられ、細胞もろとも殺されてしまうので、おとなしく潜伏感染の状態で潜んでいるだけなのです。
それでは免疫が落ちているかどうかを見るのは、何を調べればいいのでしょうか？採血をして末梢血のリンパ球の白血球に占める割合を見ればすぐに分かります。リンパ球は、本来正常な免疫の人では 40%以上なければなりません。ところがストレスがかかりすぎて鬱にならないためにストレスホルモンを出し続けたり、さらにアレルギーや他の病気で長期にわたり解熱剤や痛み止めやステロイドを始めとする免疫抑制剤を飲み続けると、どんどんリンパ球が減っていきます。とりわけほとんど全ての臓器移植をされた患者さんは、CAEBV 感染症にかかる危険と背中あわせであります。松来さんの場合も、CAEBV 感染症発症前になんらかの要因でリンパ球が下がっていたのでしょう。
　リンパ球は骨髄のリンパ球の幹細胞から作られます。骨髄の細胞の 10 万個に１個あるといわれるリンパ球の幹細胞が、ステロイドホルモンを出し過ぎたり、使いすぎたりするとどんどん減っていきます。というのは、リンパ球の幹細胞はステロイドに対して極めて脆弱であるからです。私が今まで見た末梢血のリンパ球が最悪の人は３％でした。10%台の人はざらにいます。ストレスが多い時代ですから、頑張りすぎる人が多くなり、自分のストレスホルモンであるステロイドホルモンを出し過ぎて、リンパ球が 20％台になっている人が極めて多くなりました。40%台の人などは幸せな子供や、少ない幸せな大人以外ではほとんど見られません。世界第３位の豊かな資本主義国家である日本が、実はストレスがない心の豊かさ、つまり本当の幸せは子供にしかないということがお分かりになるでしょう。

　ところが近頃は子供のリンパ球も減ってくるようになりました。子供たちにとって最もストレスがかかる受験戦争の年頃に突入し、頑張りすぎる子供のリンパ球は 20%台に下がっていくのです。さらにアレルギーでステロイドを使っている子供も、ほとんどが 20%台から 30%台の前半までリンパ球の数が下がっていくのです。私も自分のストレスの度合いを確認するために、自分のリンパ球を適当にフォローしているのですが、通常は 40%台でありますが、私の仕事も難病患者が多いので、思いがけないストレスがかかった時のリンパ球は確実に下がり、その時は 20%台の後半になってしまいます。ところがストレスがなくなると 30%台後半から 40%に戻っていくのです。私の場合は自分のストレスホルモンで一時的に骨髄のリンパ球の幹細胞の働きを抑制しても、ストレスがなくなれば確実に戻るのですが、ステロイドを長期に医者に使われてきた患者のリンパ球は、骨髄のリンパ球の幹細胞が殺されているので、ほとんどが 20％前後以上には上昇しないのです。残念ですが。このような人たちは非常に風邪をひきやすくなります。

　ストレスホルモンであるステロイドホルモンが大量に体内に存続し続けると、まず抗原提示細胞（APC）の代表である樹状細胞の働きが確実に減少します。次に影響を受けやすいのは、キラーT 細胞（CD8+T 細胞）やヘルパーT 細胞であります。細胞に侵入した EB ウイルスを殺すのは、キラーT 細胞しかありません。さらにヘルパーT 細胞は EB ウイルスに対する特

異的な抗体を作る力も弱まっていきます。このキラーT細胞やヘルパーT細胞の働きが無くなっていくのを感知した、主にBリンパ球に潜伏感染をしているEBウイルスは、自分自身を増殖する態勢に入ります。これが既に述べたような溶解感染という状態になります。英語で、“Lytic infection”という状態になり、潜伏感染では数種類の遺伝子しか発現させていないのに、溶解感染では80種類もの遺伝子の全てを発現させ、自分の子孫であるウイルス粒子（ビリオン）を増やしていきます。溶解感染状態がどのようにして出来上がるかについはあとで詳しく述べます。とにかくこれらのEBウイルスの遺伝子は全てタンパクになるので、このタンパクを数多く発現させればさせるほど、樹状細胞やキラーT 細胞などに認識されて攻撃され、殺される危険を冒してまでも、自分を増殖させるために免疫との戦いを始める再活性化のきっかけを作るのです。

ここでまずどうして松来さんが高熱が出たのかを知る前に、発熱のメカニズムについて少し復習しておきましょう。

発熱を起こす物質を発熱物質と呼びます。体外から由来するウイルス、細菌、真菌などの微生物自身や菌体成分、キャリアタンパクと結びついたハプテンである化学物質などを外因性発熱物質といいます。このような外因性発熱物質によって様々なサイトカインが作られ、発熱を生み出すものを内因性発熱物質と呼びます。まず外因性発熱物質が生体に侵入すると、大食細胞に食べられ、TNF-α という発熱活性を有する内因性発熱物質が放出されます。さらに大食細胞で作られた TNF-α は NK 細胞に働いて内因性発熱物質である IFN-γ を作らせます。さらに内因性発熱物質としては、インターロイキン１（IL-1）とインターロイキン６（IL-6）というサイトカインもあります。まず IL-1 は未熟な樹状細胞である単球　をはじめ、樹状細胞や好中球、Tリンパ球、Bリンパ球、マクロファージ、血管内皮細胞など様々な細胞によって産生されます。次に IL-6 はTリンパ球やBリンパ球、線維芽細胞、単球、血管内皮細胞、腎臓のメサンギウム細胞などの様々な細胞により産生されます。マクロファージは細胞表面の Toll 様受容体（Toll like receptor = TLR）を介して細菌の膜にあるエンドトキシンといわれるリポポリサッカライド（LPS)の刺激を受けることにより IL-6 をはじめとした様々なサイトカインを分泌します。

これらの内因性発熱物質であるサイトカインであるTNF-α、IFN-γ、IL-1、IL-6は、血流によって脳に運ばれ、血液・脳関門（BBB）がもともと欠落している脳室周囲器官の細胞に作用してプロスタグランジン（PG）E2 を産生させます。産生された PGE2 は脳組織の中へ拡散し、視床下部にある視索前野のPGE2受容体を活性化しサイクリックAMPを遊離します。サイクリック AMP は神経伝達物質として体温調節中枢である視床下部にシグナルを伝え、体温のセットポイントを上昇させます。

また内因性発熱物質以外に、直接外から来た外因性の微生物由来物質に対しても熱が上昇することがあります。これらも外因性発熱物質といいます。外因性発熱物質に対する受容体も視床下部の血管内皮細胞に存在し、これらの内皮細胞もPGE2産生を生じ、視床下部に発熱を起こさせます。つまり体温調節中枢である視床下部が刺激されると、交感神経系が活性化され、脂肪組織における代謝性熱産生が上昇し、皮膚内を走る血管の平滑筋が収縮することで、体表面の血流が減少し、体表面からの熱放散が抑制され、発熱します。一方、発熱シグナルによる運動神経の活性化は、骨格筋におけるふるえ、熱産生につながります。このようにして熱産生促進と体表面からの熱放散抑制の 2 つの作用によって体の深部温度が上昇しま

す。体深部温を上昇させる生理学的意義としては、体内に侵入した細菌類の増殖至適温度域よりも体温を上げ、細菌の増殖を抑える作用と、温度上昇による免疫系の活性化を促す作用の２つがあります。むやみに解熱薬を使用することは、生体の感染防御機能を弱めることにつながることを知っておいてください。熱がなくなったら気持ちは良いものですが。解熱鎮痛薬の多くは、プロスタグランジン合成酵素群のなかのシクロオキシゲナーゼと呼ばれる酵素の働きを阻害することで、プロスタグランジン E2（PGE2）の合成を抑制して発熱を抑えます。

それではどのようにしてEBウイルスは潜伏感染から溶解感染に変わるのでしょうか？溶解感染はウイルス産生増殖感染ともいわれます。別名、皆さんよく聞かれる言葉ですが、再活性化ともいわれます。しかしながら、再活性化のメカニズムはどの専門書にも書いていないので、これからの話は再活性化の意味も詳しく説明することになります。まずなぜ再活性化をするのでしょうか？またできるのでしょうか？まずはじめに、EB ウイルスの潜伏感染がどのようなものであるかを説明した後、再活性化、つまり溶解感染の説明をしましょう。

潜伏感染においては、本来EB ウイルスは二重鎖DNA の遺伝子を持っていますが、B リンパ球に感染すると、B リンパ球の核内に入り込んで、環状の二本鎖DNA に変わります。B リンパ球の染色体に組み込まれることはない環状の二本鎖 DNA でありますから、これをプラスミド状態といいます。このように哺乳動物細胞内で核内にプラスミド状態で維持される分子、ここでは DNA 分子でありますが、このようなプラスミド状態にある分子を一般にエピゾームといいます。さらにEB ウイルスはいつまでも生き続けるために、自分が住んでいるB リンパ球が永遠に生き続けるように B リンパ球を不死化できるのです。不死化のメカニズムははっきり分かっておりません。

さらにこの潜伏感染も発現された数少ない遺伝子の発現のパターンによって４つの形があります。例えばEB ウイルスゲノムはメチル化の度合い、ヌクレオソーム形成の度合い、ヒストン修飾の度合い、転写エンハンサーの働きの度合いなどによってⅠ型、Ⅱ型、Ⅲ型、0 型の４つがあります。これらの専門用語は全て遺伝学のエピジェネティックな働きに関係することであります。つまり遺伝子は存在しているのでありますが、それを発現するかどうかを決める働きをエピジェネティックな働きというのですが、皆さんにとっては極めて難しい言葉でしょうが、ついてきてください。エピジェネティックについてはこちらを読んでください。

二次リンパ組織でEB ウイルスが潜伏感染しているB リンパ球では、今言った４つのタイプの潜伏感染が生じているのです。これらの４つのタイプは、個々の B リンパ球の遺伝子に対して、それぞれ異なったエピジェネティックな働きの結果、EB ウイルスの遺伝子によって作られたタンパクが、様々な異なった表現系のパターンで発現しているのです。もっと詳しく書きたいのですが、これ以上詳しく書きすぎると永遠に続きそうですから書きません。しかもまだまだEB ウイルスは謎に満ちたウイルスですから、全て分かっているわけでもありません。チャンスがあれば書くつもりですが。

とにかく潜伏感染している EB ウイルスは、80 種類の遺伝子の中のごく限られた遺伝子のみを発現していることを知っておいてください。ただ潜伏感染した宿主細胞の細胞周期に合わせて自分自身も複製することで、自分自身の遺伝子だけを維持し続けているだけで、自分

の子孫を増やしているわけではないのです。ところが免疫が極端に下がった時に、例えば臓器移植に際して大量のステロイドをはじめとする免疫抑制剤を用いると、「さぁチャンス到来！」と言わんばかりに EB ウイルスは密かな潜伏感染から増殖感染（溶解感染)、つまり再活性化に向けて様々な遺伝子を発現させようとするのです。ところがそのような再活性化が突然に起こるわけではないのです。３段階に分かれます。前初期遺伝子の発現と、初期遺伝子の発現と、後期遺伝子発現の３つです。

再活性化の第１段階は、前初期遺伝子がまず発現します。BRLF1 と BZLF1 などと名付けられた遺伝子が発現します。この遺伝子によって作られたタンパクは次の遺伝子を発現させるための転写因子になります。この転写因子を利用して第２段階の初期遺伝子の発現が誘導されます。この初期遺伝子は、ウイルスの DNA 複製のためのタンパクを作ります。この初期遺伝子には BMRF1、BALF2、BGLF4、BALF5、BSLF1 などが代表的な遺伝子です。これらの遺伝子によって、様々なタンパクが細胞核内の複製コンパートメントという場所においてEBウイルスの DNA 合成が開始されます。

EB ウイルスの DNA 合成が終わった後、最後に第３段階の後期遺伝子の発現が開始されます。この後期遺伝子には、EB ウイルスのカプシドといわれるタンパク質の外殻や、糖タンパク質などのウイルス構造タンパク質が多く含まれます。これらの構造タンパク質は子孫ウイルスの粒子（ビリオン）の材料となるのです。このカプシドや構造タンパク質こそが免疫の働きによって認識され、様々な抗体を作り、かつ EB ウイルスを殺す特異的なキラーT 細胞も生まれ、溶解感染になって初めてEBウイルスは免疫によって排除されやすい状態となります。このような溶解感染状態は、B リンパ球を溶解させるとともに、同時に EB ウイルス自身も増殖するので、EB ウイルスの DNA 合成がどんどん進行するので、B リンパ球の核内では、B リンパ球自身のゲノムの DNA の複製は停止するために、永遠に複製できる不死化状態の B リンパ球もその増殖をストップし、永遠に複製できる B リンパ球の不死化状態も終わるのです。免疫の働きによって、とりわけキラーT 細胞によってBリンパ球はEBウイルスと一緒に殺され排除されてしまうのです。つまり溶解感染は免疫に見つけられ殺される危険を知りながら、EBウイルスが爆発的に増殖する唯一の仕組みであるのです。EBウイルスが増殖するたびごとに、EB ウイルスによって作られたタンパクを敵と認識した免疫と EB ウイルスの戦いが激しく行われ、EB ウイルス感染の様々な病気が症状として出現するのです。その結果、松来さんがかかったCAEBV感染症という症状も出現し、CAEBV感染症という病名も生まれるのです。）

今日はここまでです。2016/06/16