

なぜアトピーの治療でステロイドを長期に用いると、皮膚が黒人のように黒くなったり、
さらに白くなったりするのか？

(なぜマイケルジャクソンが黒人から白人になれたのか？)

病気は患者さん自身の免疫でしか治せないのです。病気とは、免疫と異物との戦いであり、戦うときに様々な症状が出現します。従って病気を治すのは、病気の原因となる異物を特定する必要がまずあります。かつ、症状が変わるのは、免疫の働きが異物に対して最適の戦いをするために、様々に変化するのです。どのように戦うかを知るために、私は毎日毎日、免疫学を勉強してきました。

例えばアトピーは何が原因でしょうか？世間では、免疫の過剰反応だと言い続けています。どのように過剰であるかについて一言も説明がありません。実は、アトピーの原因は化学物質そのものなのです。それでは、リウマチやSLEを代表とする、いわゆる自己免疫疾患は何が原因でしょうか？原因は全て患者の免疫が自分の成分に過剰に反応するという言葉で何十年も簡単に片付けられてきました。従ってこれらの病気は、過剰な免疫を抑えるステロイドを用いざるを得ないという主張が何十年もまかり通ってきました。

そのような過剰な患者の免疫を抑えることが、唯一のアトピーの治療となり、生まれたときから化学物質にさらされ、かつ化学物質を異物と認識する遺伝子を持ったアトピーの赤ちゃんの治療は、世界中どこでもステロイドの投与となります。ステロイドは免疫を一時的に抑えることはできるので、症状は一時的に良くなります。これを「寛解」と医者は名付けます。やめても再び免疫が取り戻されると、初めよりもひどい症状が出てきます。これを「再燃」と医者は名付けます。これを多かれ少なかれ、20年近くも繰り返してしまうと、黄色人種の黄色い皮膚が徐々に徐々に黒くなっていきます。これをステロイド性黒皮症といいます。特にステロイドを大量に塗った皮膚は、まるで黒人のように真っ黒になります。ときには、皮膚が黒い部分がみられると同時に、白い部分もみられる患者もいます。白い部分を白斑（はくはん）といい、これをステロイド性白斑症といいます。

さあ、ここで今日のテーマである、なぜステロイドを長期に使うと黒皮や白斑になるのでしょうか？その答えを出しましょう。まず黒い皮膚は、メラニン色素が真皮に大量にたまるためです。白斑はメラニン色素が作られなくなったためです。それでは、何のためにメラニン色素が作られ、どのように作られるかについて説明しましょう。

まず、脳の下垂体の前葉と中葉から、プロ・オピオ・メラノ・コルチン、英語で“Pro-opio-melanocortin”といい、略語でPOMCという物質が作られます。このPOMCから3つのホルモンが作られます。“Pro”は「前駆体」という意味で、“opio”は「麻薬」という意味で、“melano”は「メラノサイト」という意味で、“cortin”は「副腎皮質」という意味であります。POMCから3種類の物質が作られる前駆体という意味であります。まず、ひとつめの“opio”は、何の物質の前駆体であるのでしょうか？これがエンドルフィンとエンケファリンになるのです。この2つの物質は人間の脳に快楽をもたらす麻薬様

物質であります。ふたつめの“Melano”は何の前駆体でしょうか？メラノサイト刺激ホルモン（melanocyte-stimulating hormone、略語では MSH と書きますが、この前駆体であります。この MSH は、メラニン色素細胞に、メラニンという黒色色素を作れと命令するホルモンであります。みつつめの“Cortin”は何の前駆体でしょうか？副腎皮質ホルモン刺激ホルモン（ACTH）の前駆体であります。ACTH は、英語で“Adreno-Cortico-Tropic Hormone”といい、日本語では副腎皮質刺激ホルモンであり、副腎皮質を刺激してコルチゾールというステロイドホルモンを作らせるのです。

このメラノサイト刺激ホルモン（MSH）が、皮膚の表皮にある黒色色素細胞であるメラノサイトからメラニンという色素を作らせるのです。どの表皮の層にメラノサイトは存在しているのでしょうか？表皮は5層からできています。最下層が基底細胞層であり、上の方に向かって次に有棘細胞層、顆粒細胞層、淡明細胞層、角質細胞層があります。この基底細胞層には、基底細胞の間にメラニン色素細胞というもう一つの細胞があり、このメラニン色素細胞がメラニン色素を作り、作ったメラニン色素を隣にある基底細胞に、このメラニン色素を渡します。メラニン色素をもらった基底細胞は上へどんどんと分裂成長して押し上げられ、結局5層の全ての細胞にメラニン色素が存在することになります。

それではメラニン色素は何のために作られるのでしょうか？メラニン色素は紫外線から表皮細胞の DNA を守るための、いわば日傘なのです。人間などの動物は、メラノサイトの細胞の [DNA](#) を損傷する太陽からの[紫外線](#)をメラニン色素で吸収しないと悪性黒色腫という癌になってしまいます。悪性黒色腫は、英語でメラノーマといい、“malignant melanoma”と書きます。ちなみに悪性黒色腫は、今話題になっています。なぜでしょう？この癌に効くといわれるオブジーボが発売されたからです。なんと1年間飲むだけで3500万円かかるということで、さらに医療費が高くなるということで、トピックになっているのです。メラノーマは紫外線が当たる[皮膚](#)や、[眼窩](#)内組織や、口唇などの[口腔](#)粘膜上皮などに発生しやすいのです。[遺伝](#)的にメラニンが全く合成されない人を[アルビノ](#)といい、こうした人は紫外線によって[皮膚癌](#)になりやすいのです。なぜならばメラニンがないので紫外線を吸収することができないからです。

もう一度 POMC がどこで作られるかを復習しましょう。POMC は次の組織で産生されるのですが、やはり主に産生されるのは脳の[下垂体](#)の前葉と中葉であります。実は、POMC を作らせるホルモンが別にあるのです。視床下部から出される CRH というホルモンによって刺激され、下垂体の前葉と中葉で作られます。CRH は、コルチコトロピン・リリーシング・ホルモン（Cortico-tropin Releasing Hormone）といい、元来は ACTH

（Adreno-Cortico-Tropic Hormone）という副腎皮質刺激ホルモンを下垂体から出させるホルモンであります。この ACTH は副腎からコルチゾールというステロイドホルモンを作れと命令することは既に述べました。視床下部で作られる CRH の仕事は、まず下垂体で POMC を作らせます。POMC を原料にして ACTH や MSH が作られます。下垂体前葉にある副腎皮質刺激ホルモン産生細胞と下垂体中葉にあるメラニン細胞刺激ホルモン産生細胞

胞以外に、POMC は、脳の[視床下部](#)弓状核にある約 3000 個の神経細胞や、脳の視床下部背内側核および脳幹にある少数の細胞や、皮膚の[メラニン細胞](#)自身でも作ることができるのです。

これでメラニンがどのように作られるのかが理解できたでしょう。それではなぜステロイドを使うと黒皮症が生じるのでしょうか？その答えを出す前に、CRH がどのようにして視床下部で作られるかについて述べなければなりません。CRH が作られるのは人体のステロイドホルモンが少なくなった時と、ストレスがかかった時だけです。人体のステロイドホルモンが多くなると、CRH が作られないことを知っておいてください。

ところが、アトピーの治療と称して人工合成ステロイドを長期に使い続けると、CRH はどうなるでしょうか？脳の視床下部は副腎皮質が充分以上のステロイド作っていると見なし、CRH はステロイドホルモンを作れという命令を出すことをやめます。ということは、ACTH のみならず、同時に MSH を作れという命令もなくなります。MSH が作れなくなると、メラニン色素細胞はメラニンを作ることをやめます。そうです。一時的にステロイドを使えば皮膚が綺麗に白くなるのです。だからこそ昔ステロイドが化粧品として用いられたことがあったのです。現在でも化粧品としてプラセンタが使われていますが、プラセンタに含まれている黄体ホルモンは代謝されて、コルチコステロンというステロイドホルモンに変わるので、同じように美白効果があるので、女性の間では大人気になっていますね。アッハッハ！しかもステロイドは免疫を抑えてアトピーの症状も良くするものですから、症状が良くなればステロイドを使うことをやめます。ところが、それを何年も繰り返すと、徐々に徐々にリバウンド現象といって、離脱症状とか禁断症状が出現します。またここでステロイド離脱症状について、詳しく述べる必要が出てきました。

なぜこのようなリバウンド現象といわれる症状が出るのでしょうか？まず、この世に人間が体内で作っている生きた化学工場ともいえる成分を無理やり入れるような薬はステロイドホルモン以外にあるのでしょうか？人体に必要な成分が不足したときには、補う意味で必要な分だけ補充することがあります。逆にそれでは人体が過剰に作りすぎて、除去せねばならない化学物質があるのでしょうか？良く考えてみてください。皆無でしょう。にもかかわらず、人体が作りすぎて困るのは免疫の成分であると言い始めたのです。つまり、アレルギーも過剰反応であり、自己免疫疾患も過剰反応だと言い始め、免疫の遺伝子が作った過剰な成分を作らせないようにするために現代の医療が行われているのです。そのような薬で最高の効き目があるのがステロイドであります。さらに免疫抑制剤であり、生物製剤であり、抗体医学という学問によって作られた薬がゴマンとあります。いや、製薬メーカーは免疫を抑制する薬しか作れないので仕方がないのです。唯一免疫を向上する薬は漢方薬しかないのですが、漢方薬を作っても絶対に儲からないので作らないのです。

とりわけ、人体の免疫の遺伝子が作った成分は、人体に入ってくる異物を処理するためにわざわざ免疫の遺伝子を ON にして、免疫の働きのあるタンパクを一生懸命作っているにもかかわらず、ステロイドを使えば、全ての免疫の遺伝子の働きを OFF にして病気を治

タンパクの製造を中止することができるのです。免疫の戦いは極めて不愉快な症状として認識されるものですから、医者はその症状を止めることによって患者に快楽を提供するために免疫の働きをストップしてしまうのです。

ところが、ひとたび不必要に大量に長期にステロイドを投与すると、ステロイドは単に免疫に関わる遺伝子の働きだけをストップするのみならず、人体の 60 兆個の細胞の細胞膜から簡単に細胞質に入り、かつ核に入って人間が生き続けるために必要な様々な核内受容体と結びつくことによって、正常な人間の遺伝子の発現を異常に ON にしたり OFF にしたりしてしまうのです。言い換えると、人体の働きにとって必要なタンパクを作るための DNA を RNA に転写するメカニズムをメチャクチャにしてしまうのです。その結果、訳の分からない遺伝子異常症というべき病気を作ってしまうのです。その証拠は、副腎皮質ホルモンによる副作用で述べたことがあるのですが、あらゆる臓器のあらゆる器官の病気が生じるのです。しかもどの本にも、どうしてステロイドによる副作用が出るのかについては全て不明と書かれているのです。おかしいと思いませんか？

ちなみに、製薬メーカーが作ったあらゆる薬剤の効能書きには副作用について書かれています。「副作用が全くありません」と書かれている薬は何一つありません。それでは副作用はどうして起こるのでしょうか？それについてもほとんど全ての効能書きには「副作用の原因は分からない」と書いてあります。なぜ副作用が起こるのか、これに対する答えも実は極めて簡単なのです。答えは人体に必要な化学物質が薬であるからです。従ってこの化学物質である薬を異物として認識した人間の免疫の遺伝子が排除しようとして、薬剤性アレルギー症状を起こしたり、薬剤性膠原病が生じるのです。もちろん製薬メーカーが作った薬が毒薬になり、人体の細胞を殺すこともあるのです。それが答えです。ついでに述べれば、製薬メーカーが作った薬で免疫を助けるのは、絶対に必要なワクチンと抗ウイルス剤（抗ヘルペス剤）と抗生物質の 3 種類だけであり、さらに付け加えれば、降圧剤以外の西洋薬は全て免疫を抑えて症状をとるだけです。病気を治さない薬を作っているのが製薬メーカーであると定義するのは言い過ぎでしょうか？ワッハッハ！さらにしつこく付け加えれば、漢方薬は何をしているのかと言われそうですから答えておきましょう。漢方は薬というよりも農産物というべきです。従って「栄養豊富な免疫を高める唯一の真実の病気を治す薬」と定義すべきです。アッハッハ！だからこそ、日本中の 9 割以上の医者がツムラの漢方薬を使っているのではないのでしょうか？にもかかわらず、免疫を抑える西洋薬を併用している現代の医学はなんと定義すべきでありましょうか？「○○○○○医学」ですね！ご自分で○の中に好きな言葉を入れてください。ワッハッハ！

どのようにして過剰に投与された副腎皮質ホルモンが、なぜあらゆる病気を作るのかについての研究もどんどん行われるべきですが、ステロイドの副作用を研究したところで金が儲からないので誰もしないのです。いや、学者の中には当然ステロイドの副作用の原理を学問として研究している人もいるのですが、その研究成果は医薬業界にとっては悪い話ばかりであるので絶対に表には出てこないのです。

元来、人体で作られたステロイドは、人体自身が病気の症状を取るために作ったわけではないのです。それどころか、人体にとってステロイドホルモンを大量に作るのは、一時的にあらゆるストレスに耐えるために作ることはあるのですが、病気を治すために人体は決して作ったわけではないのです。病気を治すのは、免疫と異物が戦って症状を出させる免疫の遺伝子があるにもかかわらず、愚かな患者の症状の不愉快さを除去するために、大量にステロイドを使うがために、不必要な過剰なステロイドを投与してしまうと、DNAをRNAに転写する調節が不必要にアトランダムに行われ、新しい転写因子遺伝子病が出現するのです。ステロイドは核内に入ると、核内にある核内ステロイド受容体と結びつきます。このステロイドも核内ステロイド受容体も、いずれもDNAをRNAに転写するとき利用されるので、両方とも転写因子と呼ばれます。さらにステロイドは受容体に結びつくホルモンでありますから、とも呼ばれます。リガンドの適当な日本語訳はありません。あえていえば、受容体に結びつく物質と理解しておいてください。(※ちなみに結合するリガンドが分からないレセプターをオーファンレセプター(孤児受容体)と言い数十種類以上あります。)

例えばビタミンAなども転写因子のリガンドのひとつであり、当然、核内ビタミンA受容体があります。ところがビタミンAも摂りすぎると過剰症となり、訳のわからない症状が出ます。例えば、脳圧亢進、激しい頭痛(おもに後頭部)、脱毛、骨・四肢の痛み、不安、易刺激性(不機嫌)、吐き気や嘔吐、肝機能障害、疲労感、奇形の発生、食欲不振、発疹、下痢、睡眠障害、皮膚の荒れ、かゆみ、色素沈着、めまい、鼻血などがあります。ビタミンA剤ごときでも過剰になると訳のわからない病気が出てしまうのです。逆に欠乏すると、夜盲症、乾燥眼炎、感染に対する抵抗力の低下、成長不良、骨・歯の発育不良と変形、皮膚や粘膜の角質化、皮膚の異常乾燥、色素沈着、性腺の変性退行などの病気になるのです。しかしながら、これらの病気で死ぬことはほとんどないでしょう。

ただ、ビタミンAがステロイドと違うところは、ビタミンAを過剰に摂っても、免疫を抑えることにはならないので、快楽を生み出すことがないので、わざわざ医者が不必要に過剰にビタミンAを投与してビタミンA過剰症を作ることはないのです。一方、ステロイドを外部から大量に入れて作られるステロイド過剰症は、異物と戦う免疫の働きが抑制され、あらゆる不愉快な症状が消えるので、世界中の医者はステロイドを用いて、間違った喜びを患者に与えることができるものですから、世界中でステロイドほどの人気者はいないのです。(ワッハッハ!)

しかしながら、ステロイドもビタミンAも同じく転写因子の仕事をしているのは同じなのです。つまり、いずれも遺伝子を発現させ、タンパクを作る仕事は同じなのです。タンパクも多なくても少ななくても問題が起こります。ステロイドもビタミンAも、多なくても少ななくても病気を起こすことを知っておいてください。このように、ビタミンAもステロイドも人間が生き続けるためには転写因子として適度な量が必要であります。大量に投与されてもすぐに死ぬわけではありませんし、すぐに過剰なビタミンAや過剰なステロイドに

よる転写因子遺伝子病が現れるわけではありません。ところが、副腎皮質で作るステロイドホルモンは、人体の働きに対する影響が極めて大きいので、とりわけ生死に関わる病気に対する影響が大きいので、適切なステロイドホルモンの量を恒常的に一定にするために、脳の視床下部と下垂体で完全にコントロールされているのです。一方、ビタミンAは、ステロイドほど生死に関わるほど人体に影響を及ぼさないで、脳の視床下部と下垂体でコントロールされる必要は全くないのです。

本論に入る前に面白いエピソードを書いておきましょう。皆さん、マイケルジャクソンがいつの間にか白人になってしまったことを知っていますね。これは同時に彼が50歳と言う若さで早死にした理由にも関わりがあります。マイケルジャクソンはどのようにして皮膚を白くしたのでしょうか？答えは簡単です。皮膚のメラニン色素産生細胞の遺伝子をステロイドで変えてしまったのです。おそらくそのステロイドはリンデロンだと考えられます。ステロイドを塗り続けたり飲み続けると、神経細胞由来であるメラノサイト（メラニン細胞）の幹細胞は遺伝子を変えられてしまい、その結果メラニン色素を作ることが減ってしまいます。減ったメラニン色素をなんとか増やすために、メラニン色素細胞の幹細胞自身が出来る限り多くのメラニン細胞を作り続け、メラニン色素を作り続けます。ステロイドが多ければ多いほど、この残った幹細胞はなんとかしてさらにメラニンを産生する皮膚のメラニン細胞となりますが、ステロイドのために幹細胞の遺伝子が異常になるとともに、幹細胞自身が修復されなければますます幹細胞が減り、最後はメラニン産生細胞自身が作られなくなってしまいます。これはちょうど元金と利子の関係に似ています。元金が幹細胞であり、利子が普通の細胞であります。利子が少なければ元金に手を付けることになり、最後は元金も利子もなくなり、元金もパアになっていくのと似ています。お金がなくなったからといって直接生命には関係ありませんが、マイケルジャクソンの場合は、体中の皮膚の隅々に住んでいる生きたメラニン幹細胞を永遠に0にすることはできないので、ときに黒くなる皮膚に対してステロイドを塗り続けざるを得なかったのです。ところがステロイドで遺伝子を変えられるのはメラニン細胞やメラニン幹細胞だけではありません。皮膚から染み込んだステロイドは全ての細胞や幹細胞を傷つけます。結局彼は、最後は若くして命と莫大な元金も捨てざるを得なくなったのです。いずれにしろ遺伝子を変える薬はまさに毒薬なのです。

黒人であるのにもかかわらず遺伝的にメラニンが全く合成されない人をアルビノと書きましたが、マイケルジャクソンの皮膚が白くなったいきさつについての本を読むと、彼はいつの間にか人生の途中でアルビノになったと書いてありますが、これは全くの嘘です。なぜならばPOMCの遺伝子の中のM（メラトサイト刺激ホルモン）だけが突然変異し、白人になることは絶対でないからです。もちろん黒人の中には生まれつきアルビノがいるのは確かです。

さあ、本論のなぜステロイドを長期に用いると黒皮症や白斑症になるかについての話に

戻りましょう。ステロイドをアトピーで皮膚に大量に塗り続けると、2つ問題が起こります。ひとつは前に述べに、視床下部から CRH が出されなくなり、POMC も作れなくなり、皮膚にあるメラニン産生細胞も一時的にメラニン色素を作れなくなります。ステロイドを使ってアトピーの症状が一時的に良くなると、ステロイドは使う必要は無くなります。ステロイドを使うことをやめると、外から入ってくる過剰なステロイドホルモンが減ります。するとステロイドが減ったことに気づいた視床下部の細胞は再び CRH を作り始め、それに反応した下垂体の細胞も POMC を作り始めます。すると再びアトピーの症状が出始めます。するとアトピーの患者はまたステロイドを皮膚に塗布し始めます。またアトピーの症状は良くなります。患者はステロイドを使うのをまたやめます。そうすると、過剰なステロイドホルモンが減ります。すると再び視床下部で CRH が作られ始め、それに反応した下垂体の細胞が POMC を作り始めます。再びアトピーの症状が出始めます……。

この繰り返しをアトピー患者はしているのですが、アトピーは免疫をステロイドで抑える限り絶対に治りませんから、患者はアトピーの度合いに応じてステロイドを使う間隔や量を適当に変えて何年も繰り返します。以前述べたように、ステロイドはタンパクを作るための遺伝子の設計図であります。

皮膚を黒くする色素タンパクは、メラニン色素というタンパクです。このタンパクはどのようにして作られるかをもう一度復習しましょう。まず視床下部にある CRH を作る細胞や、下垂体にある POMC の細胞や、メラニン色素を作る皮膚にあるメラニン産生細胞の遺伝子の DNA を ON にして、その DNA の遺伝子情報を mRNA に移し替える必要があります。これを「転写する」といいます。ステロイドはこの転写因子の働きを抑えるわけですから、本当は「逆転写因子」というべきなのですが、転写因子の中に遺伝子の発現を抑制するものもありますから、逆転写因子とは言わないのです。転写因子は元来遺伝子を発現させるためにあるのですが、アトピーで人工的に使われるステロイドは無理やり本来の転写の働きを抑制して、症状を取ってしまうのです。

ところが、病気の治療と称して医者がステロイドを使うことは、転写因子の働きを抑制していることになるのです。前にビタミン A (レチノール) は、不足した時には外から投与して本来のビタミン A の転写因子の仕事を補う必要があるのですが、あるいは他のホルモン、例えば甲状腺機能低下症の時にはチラーヂン S という甲状腺ホルモンを投与するのも、甲状腺で甲状腺ホルモンが作られない時に補充をしているだけなのです。ところがアトピーが出るのは、何もステロイドホルモンが不足しているから生じた病気ではないので、本来の転写因子の働きを逸脱しているどころか、過剰なステロイドホルモンを外部から投与すると人体にとっては不必要な過剰なタンパクを作りすぎていることになるのです。

転写因子は特定の DNA に結びつくタンパクであります。そのタンパクの役割は単独か複数で、特定の DNA の遺伝子情報を RNA ポリメラーゼという酵素を集め、それをういて mRNA (メッセンジャーRNA) に移し替えたり (転写)、かつ転写する速度を制御することができるのです。その制御の役割を英語で書くと、文字通り promoter (促進)、enhancer

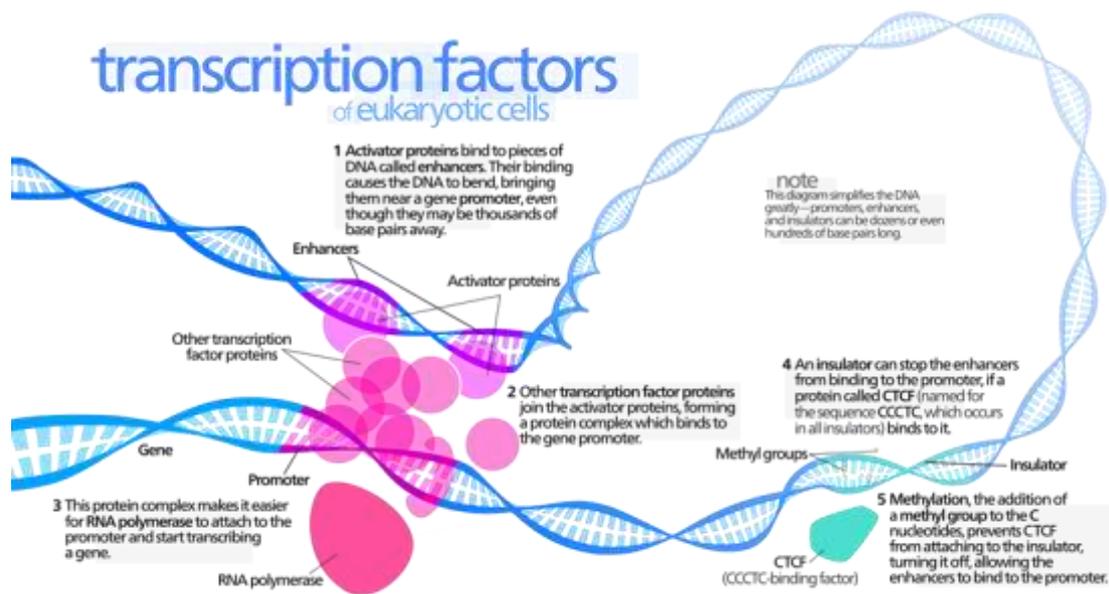
(亢進)、**repressor** (抑制) などがあります。これらの働きについて詳しく書けばキリがないのでここまでにしておきます。というよりも、現代の医学では転写因子や転写因子の詳細な働きの全てが分かっているわけではないのです。いずれにしろ、人体の全ての機能は DNA という設計図を ON にしてタンパクを作るか、OFF にしてそのタンパクを作るのをやめるかだけなのです。つまり生命に営みは、転写因子を働かせて DNA の情報を mRNA に転写して、最後はタンパクを作るか、作らないかだけで決まっているといっても過言ではないのです。

これまでの話は、壮大な転写因子の話のイントロダクションであったので、これからはメラニン色素を作る話だけに限りましょう。アトピーでステロイドを使うたびに、実際に視床下部の細胞や下垂体の細胞やメラニン細胞において何が起きているのでしょうか？簡単に説明しましょう。ステロイドは、これらの細胞の細胞膜を悠々と通過した後、細胞質のグルココルチコイドレセプター (**glucocorticoid receptor**、英語で **GR** と略します。) に結合します。**GR** は全ての細胞に存在し、かつステロイドホルモンは全ての細胞膜を自由に通過していきます。ステロイドと結合した **GR** は、全ての細胞の核内へ自由に移行し、23 対の染色体に乗っている DNA と、様々な **promoter** (促進)、**enhancer** (亢進)、**repressor** (抑制) などの働きを持つタンパクと結びつきます。このようにステロイドと結びつく遺伝子をステロイドの標的遺伝子と呼びます。この標的遺伝子にコードされている情報を mRNA に移し替えるときに、タンパクを作るのを促進したり亢進したり抑制するかたちで調節します。このような調節を「エピジェネティックな調節」とも呼びます。

もっと具体的には、ステロイドホルモンは細胞質にあるときに **NF- κ B** と結びつきます。この **NF- κ B** も転写因子です。核内に入ると **AP-1** などと結びつくのです。この **AP-1** も転写因子とよべます。この結果、炎症に関与するサイトカインなどが負に制御され、免疫抑制作用が発揮されるので、最高の抗炎症剤として用いられるのです。一方、ステロイドを使わなければ **POMC** から **MSH** というメラノサイト刺激ホルモンがメラニン細胞に入り込んでメラニンを作るのですが、ステロイドを使えば **MSH** が作られないので、メラニン色素を作ることができなくなるのです。

ここでイメージをしてもらいたいのですが、先ほど 23 対の染色体に乗っている DNA と、様々な **promoter** (促進)、**enhancer** (亢進)、**repressor** (抑制) などのタンパクと共に結びつき、このような遺伝子をステロイドの標的遺伝子と呼ぶと書きましたが、この 23 対の染色体のどの遺伝子とステロイドが結びついているかは誰もわからないのです。この 23 対の DNA にはステロイドの標的細胞は無限にあるわけですから、アトピーでステロイドを使えば使うほど、どれだけ多くの遺伝子に影響を与えるか誰がわかるのでしょうか？誰もわかりません。

転写因子が染色体の DNA にひっついていてるイメージの一部を、**Wikipedia** から転載しておきました。次回、その意味について詳しく説明します。



今日はまずはじめに、真上にある転写因子の中で **activator** を中心とした働きが簡単にまとめられた画像の説明をしましょう。まず、上の英語を全て日本語に直しますが、専門用語が多いのでその解説を最初にします。例えば **activator** といったところで DNA をメッセンジャーRNA に転写する際に、どのような働きがあるかを説明しながら、同時に 1～5 の文章を翻訳していきましょう。遺伝子の専門用語は日本語にはほとんど翻訳されておりません。英語がそのまま日本語になっています。

Transcription factors of eukaryotic cells (真核細胞の転写因子。eukaryotic というのは「真核の」という意味です。)

真核細胞とは、膜で仕切られた核、つまり核膜を持っている細胞のことです。私たち人間は 60 兆個の真核細胞からできています。一方、核膜を持っていない細胞のことを原核細胞といいます。例えば細菌は単細胞の原核細胞からできています。

Illustration of an activator (アクティベーターのイラスト)

このイラストを掲載したのは、転写因子のひとつであるアクティベーターが、遺伝子である二重鎖 DNA を転写する際に結合する遺伝子であるプロモーターやエンハンサーとどのような関係があるかを視覚的に理解してもらいたいためです。人間の遺伝子である DNA は 23 対の染色体に乗っています。この 23 対の染色体は全てで 60 億対の塩基から成り立っています。上のイラストは 1 対の二重鎖 DNA の本当に短いほんの一部 (配列) を取り出して、どのように遺伝子が転写因子と結びついているかのイメージが描かれているだけです。「百聞は一見に如かず」ですから、なんとなく遺伝子と転写因子の関係がわかった気になりませんか？

人間が瞬間瞬間生き、かつ寿命を全うするまでこのような転写因子が毎日毎日遺伝子と結びついて初めて遺伝子 DNA がタンパクを作り、生きることが可能になるのです。生きるということは、遺伝子という生命の設計図があるだけでは何の意味もないのです。この遺伝子がタンパクに変えられるためには、様々な転写因子と遺伝子とが相互反応して初めてタンパクが生み出されるものです。このような相互反応のメカニズムは、言うまでもなく全てが分かっているわけではないのです。しかしながら、外からは絶対に見ることができない遺伝子と転写因子の働きがあってこそ生命が維持されることを、少しでも理解してもらいために私も勉強し、賢いみなさんにも理解してほしいという思いで書き続けているのです。

Note : This diagram simplifies the DNA greatly –promoters, enhancers, and insulators can be dozens or even hundreds of base pairs long. (注意：この図は DNA を甚だ単純化したものにすぎません。本当は遺伝子であるプロモーターやエンハンサーやインシュレーターは多数の塩基対、いや数百個の塩基対の長さがあり得ることを知っておいてください。)

上の図では塩基対は階段のひとつのひとつの段として示されています。インシュレーターは十数個の塩基対しかないように思われますが、何百個の塩基対が関わっていることもあるのです。

Other transcription factor proteins (他の転写因子タンパク)

転写因子はアクティベーターだけではないのです。他の転写因子タンパクには、いろいろあります。元来、転写因子というのは、そのタンパク因子の中に DNA 結合領域を持っているものだけを指します。しかしながら私は、遺伝子がタンパクに転写される全ての因子を転写因子と考えています。このように考えられる転写因子は一つの細胞に 400 万個以上もあるといわれています。

現代の医学の定義に従って転写因子を分類すると、つまり DNA に結びつく結合領域を持っている転写因子を、結合領域の種類によって分類すると、何百とあります。例えば、大きく分けて基本ドメイン転写因子、亜鉛配位 DNA 結合ドメイン転写因子、ヘリックスターンヘリックス転写因子、 β -scaffold 転写因子、その他の転写因子の 5 つに分けることができます。それをさらに細分化できますが、詳しく書くとキリがないので分類はここまでにしておきます。

転写因子であるタンパクをコードしている遺伝子は、現在わかっているところでは 1800 以上あるといわれています。ここでもう一度転写因子とは何かについて復習しましょう。

転写因子は DNA に特異的に結合するタンパク質の一群であります。英語で “transcription factor” といいます。短く TF と書きます。DNA 上の遺伝子であるプロモーターやエンハンサーといった転写を制御する領域 (遺伝子 sequence) に結合し、DNA に乗っている遺伝情報を RNA に移し替える (転写する) 過程を促進したり、逆に抑制したりするのです。転写因子はこの機能を単独で、または他のタンパク質と複合体を形成することで目的を果たします。必ず決まった DNA の遺伝子配列 (遺伝子 sequence) に結びつ

く必要があるので、英語で “sequence specific DNA binding factor” といい、日本語で「特異的配列を持つ DNA に結びつく因子」と訳します。実は特定の遺伝子を転写するためには、RNA ポリメラーゼを特定の遺伝子が存在する場所に集める必要があります。従って転写を促進するアクティベーターの仕事は、RNA ポリメラーゼという酵素を特定の遺伝子にたくさん集めることです。一方、転写を抑制するリプレッサーの仕事は、RNA ポリメラーゼという酵素を特定の遺伝子に集めることを阻止することです。

Methyl groups (メチル基)

遺伝子にメチル基 (CH₃) が結びつくことを DNA のメチル化といいます。DNA メチル化は、例えば、シトシンのピリミジン環の 5 位炭素原子につくと、遺伝子発現の減少という特異的効果を示すのです。シトシンの 5 位の炭素原子のメチル化は、全ての脊椎動物で発見されています。成体の体細胞組織では、DNA メチル化は通常 CpG ジヌクレオチド部位 (シトシン-ホスホジエステル結合-グアニン) で起こります。CpG はシトシンとグアニンがリン酸で隔てられた DNA の配列を意味します。言い換えると、シトシンとグアニンがリン酸で結びつけられている配列であります。ちなみに医学専門用語的にいえば、CpG は、5'-C-phosphate-G-3'の略語であります。phosphate-はリン酸のことです。5'と 3'は、6つの炭素でシトシンはできていますから、その炭素の番号です。番号は今のところ気にしないでください。

CpG のシトシンヌクレオチドは、メチル化されると 5 メチルシトシンになります。シトシンをメチル化すると、その部分の遺伝子の発現を変えてしまいます。これをエピジェネティックな遺伝子制御といいます。転写因子というのは元来、全てエピジェネティックな遺伝子制御を行うものであります。ときにはその遺伝子の発現を促進したり、ときには抑制したりするものであります。従って、生命はすべからず遺伝子の設計図と転写因子の制御系の 2 つから成り立っていると言っても過言ではないのです。ちなみにメチル基を付け加える酵素は、DNA メチルトランスフェラーゼといいます。

1、Activator proteins bind to pieces of DNA called enhancers. Their binding causes the DNA to bend, bringing them near a gene promoter, even though they may be thousands of base pairs away. (アクティベータータンパクは、エンハンサーと呼ばれる DNA の一部分に結びつきます。結合すると DNA が上の図のように湾曲し、アクティベーターとエンハンサーはプロモーターに近づきます。たとえアクティベーターとエンハンサーがプロモーターから数千塩基離れていても。)

activator は、転写因子を活性化するタンパクであり、これも転写因子のひとつであります。近くにあるエンハンサーと呼ばれる DNA の配列に結合し、転写をさせやすくします。

enhancer は、遺伝子でありながら近くの遺伝子の転写を高める遺伝子です。

promoter は、遺伝子の転写開始点に近い領域の DNA の一部分 (配列) で、DNA ポリメラーゼに転写を開始させる出発点の場所を指示するのです。

DNA ポリメラーゼというのは、DNA の核酸を鋳型にして、新たなる核酸を合成する反

応を触媒する酵素です。RNA ポリメラーゼと DNA ポリメラーゼの 2 種類があります。

DNAポリメラーゼは、デオキシリボヌクレオチドを連続的につなぎ合わせて新たなる DNAを作り出す酵素です。

RNA polymeraseヌクレオチドとは、ヌクレオシドにリン酸基が結合した化合物であります。ヌクレオシドとは、塩基と糖が結合した化合物であります。DNAの塩基は、アデニン、グアニン、シトシン、チミンの 4 つでありますが、RNAの塩基は、チミンの代わりにウラシルになり、アデニン、グアニン、シトシン、ウラシルの 4 つになります。従ってヌクレオチドは塩基と糖とリン基の 3 つが結合したものであります。皆さん、核酸やDNAやRNAの言葉はよく聞くでしょう。ところがその違いはよく理解していない人が多いでしょう。ここで説明しておきましょう。

核酸は、塩基と五炭糖、リン酸からなるヌクレオチドがリン酸ジエステル結合で連なった生体高分子であります。五炭糖とは、5つの炭素を持っている糖であります。五炭糖にもいくつかの種類があります。5つの炭素には番号がついています。番号のつけ方は、今は気にしないでください。とにかく2'位の炭素に、水素基がつくとDNAとなり、2'位の炭素に水酸基がつくとRNAになります。つまり、2'位の炭素に、水素基がつくと酸素がないので、糖として2-デオキシリボースを持つものがデオキシリボ核酸 (DNA) であります。「デオキシ」というのは「酸素がない」という意味であります。一方、2'位の炭素に水酸基がつくと、糖としてリボースとなり、これがリボ核酸 (RNA)であります。

従ってヌクレオチドはDNAやRNAの最小の構成単位であり、核酸はDNAとRNAの 2 つを含みます。核酸は英語でnucleic acidといい、DNAやRNAの“NA”のことであります。RNAは糖の2'位が水酸基であるため、加水分解を受けることにより、DNAよりも反応性が高く、熱力学的に不安定であります。糖の1'位には塩基 (核酸塩基) が結合しています。さらに糖の 3'位と隣の糖の 5'位はリン酸エステル構造で結合しており、その結合がRNAポリメラーゼによって繰り返され、リン酸が連続的に付け加えられて長い鎖状になるのです。転写や翻訳は 5'位から 3'位への方向へ進みます。なお、糖鎖の両端のうち、5'にリン酸が結合して切れている側のほうを 5'末端、反対側を 3'末端と呼んで区別しています。また、隣り合う核酸上の領域の、5'側を上流、3'側を下流といいます。(難しいでしょうから読み飛ばしてください。しかしDNAの転写や翻訳の話には5'末端とか 3'末端とかいう言葉はつきものですから、この言葉だけでも覚えておいてください。)

もう一度簡単に復習しましょう。核酸とは、DNA と RNA のことであり、DNA は4つの塩基であるアデニン、グアニン、シトシン、チミンの窒素をどれかひとつを含む塩基と、五炭糖とリン酸が結合した高分子の有機化合物であります。RNA は4つの塩基であるアデニン、グアニン、シトシン、ウラシルの窒素をどれかひとつを含む塩基と、五炭糖とリン酸が結合した高分子の有機化合物であります。糖がデオキシリボースである時には DNA となります。DNA という略語は実は“deoxyribo nucleic acid”であり、日本語でデオキシリボ核酸といいます。一方、糖がリボースであるときには RNA となります。RNA

は、“ribo nucleic acid”の略語であり、日本語ではリボ核酸といいます。

2、Other transcription factor proteins join the activator proteins, forming a protein complex which binds to the gene promoter. (他の転写因子タンパクはアクティベータータンパクと結びつき、遺伝子プロモーターと結びついてタンパク複合体を形成します。)

3、This protein complex makes it easier for RNA polymerase to attach to the promoter and start transcribing a gene. (このタンパク複合体は RNA ポリメラーゼがプロモーター遺伝子に結びついて、遺伝子を転写しやすくしてくれます。)

4、An insulator can stop the enhancers from binding to the promoter, if a protein called CTCF (named for the sequence CCCTC, which occurs in all insulators) binds to it. (インシュレーターは次のような場合には遺伝子エンハンサーが遺伝子プロモーターにひっつかないようにします。それは CTCF と呼ばれるタンパクがインシュレーターに結びつく場合であります。CTCF というのは、インシュレーターという遺伝子に見られる CCCTC 配列のことをいいます。この C は塩基のシトシンであり、T はチミンのことです。つまりシトシン・シトシン・シトシン・チミン・シトシンという5つの塩基の配列を意味します。)

CTCF(CCCTC-binding factor) (CTCF は、CCCTC binding factor の略であります。) 真上で説明した5つの塩基の配列にひつつく転写因子であります。

5、Methylation, the addition of a methyl group to the C nucleotides, prevents CTCF from attaching to the insulator, turning it off, allowing the enhancers to bind to the promoter. (シトシンヌクレオチドにメチル基が添加される時に、メチル化が起こります。このメチル化は CTCF がインシュレーターにひつつくことを妨げ、かつインシュレーターの働きをなくします。さらにエンハンサーがプロモーターに結びつくことをできなくします。)

ヌクレオチドには4つの塩基がありますから、4つのヌクレオチドがあることとなります。シトシンヌクレオチド・チミンヌクレオチド・アデニンヌクレオチド・グアニンヌクレオチドの4つであります。ほとんどの場合、遺伝子がメチル化すると、遺伝子の発現が阻止されてしまい、その働きがなくなります。

なぜ私が転写因子にこだわるのかについて説明しましょう。以前は、補体にこだわり、ときには自己免疫疾患はないということにこだわり、その他いろいろなことにこだわってきたのですが、なぜでしょうか？言うまでもなく、患者の病気を治すために、病気の根本を知る必要があるからです。生命の維持の出発点はまず遺伝子を持って生まれることです。遺伝子だけでは生きられません。この遺伝子をタンパクに変えさせることが必要です。このことを「遺伝子を ON にする」とか、「遺伝子を発現する」といいます。遺伝子を ON にさせるのが転写因子の働きであります。

転写因子とは生命の設計図である遺伝子 DNA を mRNA に変えて、まずアミノ酸を作り、

そのアミノ酸を寄せ集めてタンパクを作ることです。この2つのどちらかに異常があれば、いわゆる遺伝子病になってしまうのです。ところが一般の病気とは遺伝子病ではないのです。病気とは正常な生命の営みに異常な物質が侵入し、それを正常な状態に戻すために、その異物を処理しようとする正しい働きに過ぎないのです。ところが現代の医療は、その正しい働きに伴う症状を病気だと言いくるめ、その症状がどうして出るかについては一言も言及しないのです。ただただ、症状を病気と言い続け、薬と称する免疫抑制剤を用いるだけで症状を取ることに汲々とするばかりです。最悪の免疫抑制剤がステロイドであるのです。このステロイドこそが、病気を治してくれる免疫の遺伝子を変えるだけで症状が取れるものですから、文明社会はステロイド天国になっているのです。なぜ免疫を抑制すれば症状が取れるのでしょうか？言うまでもなく症状というのは、免疫と異物との戦いであるので、戦いをやめさせれば症状はなくなるからです。一番正しい症状を取る方法は、異物をなくしてしまえば完全に症状も取れ、かつ病気も治ってしまうのですが、そんなことを医薬業界がやっしまえば、医者も薬屋もこの世からなくなってしまうので絶対にやりません。アッハッハ！だからこそ命を守る恩人である免疫の働きを抑える薬を作り、使うことが医薬業界の正しい仕事となってしまうました。アッハッハ！

私は30年以上もステロイドが病気を治すものではないと言い続け、免疫の遺伝子が最高の医者であり、遺伝子が作るタンパクが最高の薬であると言い続けてきました。さらに、病気を治せるのは患者が死なない限りは患者自身の免疫の遺伝子だけだという真実を実行してきただけです。そして医者の仕事は、つまり私の仕事は、数え切れないほどたくさんの患者の免疫を助けるだけで、世界中の医者が治せないと言い続けている病気を、患者自身の免疫に治させてきたのです。

今私が転写因子にこだわっているのはなぜでしょうか？それは、どうしてステロイドが病気を治せないかについて遺伝子レベルで明らかにしたいという大それた試みを今まさにやろうとしているからです。近頃は、癌は言うまでもなく、その他のあらゆる病気に炎症を取るために根拠もなくステロイドを使われているのでありますが、正確にどうしてステロイドが炎症を起こす遺伝子の正しい発現を抑制するのにはある程度は知られているのですが、ステロイドの副作用が遺伝子レベルでどうして生ずるかについては、どのような医学書を調べても記載されていません。

ここで断っておきたいのですが、転写因子の定義を新たに作りたいのです。転写因子というのは、とにかく遺伝子を発現するのに関わる作用と成分の全てと考えてください。言い換えると、遺伝子以外の全ての働きといってもいいのです。これを難しく現在では「エピジェネティックな働き」といいます。[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。](#)つまり元来、転写因子とは、遺伝子と直接結びつく領域を持っているタンパクだけを意味するのですが、遺伝子の発現、つまりタンパクを作る成分の全てを転写因子と考えています。直接遺伝子には結合しないあらゆるタンパクのひとつである、コアクティベーターやコレプターも転写因子と考えています。さらに甲状腺ホルモン、エストロゲン

ホルモンなどの 30 種類以上あるホルモンの全てや、神経伝達物質の全ても転写因子と考えると、なぜならばこれらの物質は全て遺伝子を ON にするために使われるからです。

さらに近頃転写調節因子とか、転写共役因子と呼ばれる成分も全て転写に関わっているので、これらも転写因子だと考えています。もちろんビタミン A、ビタミン D の脂溶性ビタミンも転写に関わるので転写因子だと考えています。さらに転写因子を拡大解釈すれば、元来、転写因子は DNA に結びつくタンパクだけを示したのですが、この DNA につく転写因子が結合した DNA の遺伝子の配列自身も転写に関わるので、転写因子のひとつと言ってもいいのではないかと考えています。だからこそ、これらを全てを転写因子に含めると、ひとつの細胞に 400 万種類の転写因子が存在すると考えている医学者も出てきたのです。

本論に戻りましょう。まさにステロイドホルモンは、私は以前から人体にある 60 兆個の細胞に自由自在に入り込んで、遺伝子の発現を ON にしたり OFF にしたりするということを述べてきました。ところがどのように ON/OFF にするかについては一言も述べたことがありませんでした。これを解明するために、ここで初めて本格的に治療で使われている合成ステロイドホルモンがいったいどんな仕事をするのかから話を始めたいと思います。

実は合成ステロイドホルモンは、正しくは、合成糖質コルチコイドというべきです。人体が副腎皮質で作る自然な糖質コルチコイドは、コルチゾールといわれます。一方、医者が用いる場合のステロイドは合成糖質コルチコイドであります。以下で用いるステロイドという言葉は、コルチゾールである場合と合成糖質コルチコイドである場合があります。いずれにしろ働きは同じであるからです。

副腎で自然に分泌される糖質コルチコイド（コルチゾール）は、何回も述べていますように、下垂体前葉からの副腎皮質刺激ホルモン（ACTH）によって調整されていることはご存知でしょう。このホルモンが運ばれていく器官を標的器官といいます。この標的器官の細胞に入り込むと、次のような作用をもたらします。

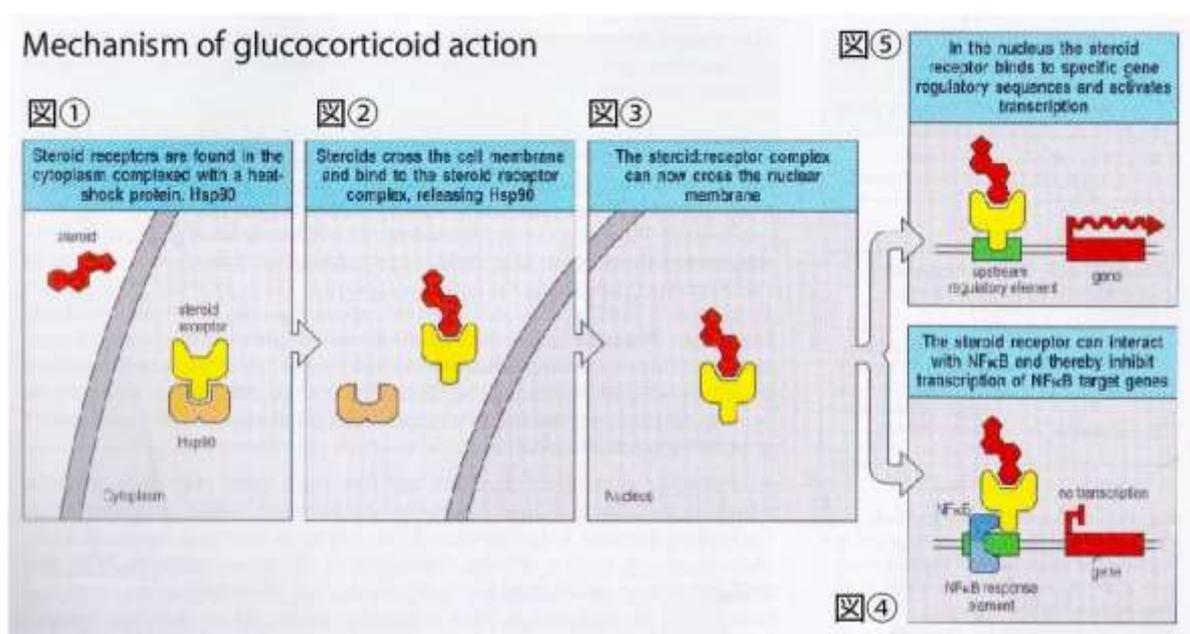
- 1、アミノ酸を放出します。
- 2、脂肪を分解します。
- 3、糖を新たに作ります。
- 4、筋肉と脂肪細胞がグルコース（糖）を抑制することによって血中グルコース濃度を上昇させます。
- 5、心筋の収縮を促進します。
- 6、人体の水分の貯留量を増大させます。
- 7、炎症を抑えます。アレルギーの症状を抑えます。

臨床において用いられるのは、この 7 番目のステロイドホルモンの働きを発揮させるためです。7 番目の働きについてはかなり詳しく調べられています。これについては後で詳しく説明します。ところが 1～6 の働きについて遺伝子レベルではほとんど解明されていません。しかもステロイドを用いれば、あらゆる器官において様々な副作用が生じます。その副作用がどうして生じるのかについても誰も解明していないのです。こ

れらをできる限り解明するために私は今勉強しているのです。

まずここで、副腎皮質ステロイド療法の副作用とその発症機序について掲載します。

どのようにして医者が投与した過剰なステロイドホルモンが 60 兆個の細胞に自由に入り込む様子を『Janeway's IMMUNO BIOLOGY』の絵を参考にしながら、Mechanism of glucocorticoid action の説明を簡単にしましょう。Glucocorticoid というのは、glucose と cortex と steroid の3後の合成語の略語であります。Glucose は糖であり、cortex は皮質であり、steroid はまさにステロイドです。私たちがステロイドと簡便に言っていますが、実はグルコルチコイドなのであります。副腎皮質が作るホルモンの一つであり、糖質コルチコイドとも呼びます。



図①の英語の説明を訳しておきましょう。「ステロイドレセプターはヒートショックプロテイン 90、略して Hsp90 と複合体を作って細胞質にいつも存在します。」Cytoplasm は、細胞質の意味です。ステロイドが外部から細胞膜を通過して細胞質に入ろうとするところです。細胞質には、ステロイドレセプターと Hsp90 が結合して待っています。熱ショックタンパク質は、細胞が熱等のストレス条件下にさらされた際に発現が上昇して細胞を保護してくれる一群のタンパク質であり、分子シャペロンとして機能します。シャペロンとは元来、若い女性が社交界にデビューする際に付き添う年上の女性を意味しました。ストレスタンパク質とも呼ばれます。Hsp90 には Hsp90α と Hsp90β というアイソフォームが存在します。Hsp90α と Hsp90β はアミノ酸配列の相同性は高いのですが、刺激に対する応答性は若干異なります。Hsp90 は非ストレス環境下においても細胞内発現量が高く、真正細菌や真核生物において広く発現して分子シャペロンとして機能します。Hsp90 は細胞内において不活性状態のステロイド受容体と複合体を形成しています。また、Hsp90 は癌の

進展との関連が深く、Hsp90 阻害剤は抗がん剤として期待されています。

図②の英語の意味は、「ステロイドは細胞膜を横切って、ステロイドレセプターと結びつくと、Hsp90 が離れます。」

図③の意味は、「ステロイドレセプターとステロイドが結びついた複合体が、今度は核膜を通ります。」Nucleus は、核の意味です。

図④の意味は、ちょっと複雑ですが、英語の説明をまず訳します。「ステロイドレセプターが NF- κ B と相互作用して、NF- κ B の標的遺伝子の転写を阻害します。」NF- κ B は、核内受容体と呼ばれる転写因子のひとつです。NF- κ B の正式な英語は、”nuclear factor kappa-light-chain-enhancer of activated B cells” であります。この言葉のいわれも説明すれば全て分かっていただけるのですがやめます。この図の意味は、ステロイドとステロイドレセプターの複合体が核内に入って、転写因子である NF- κ B と結びつくと、炎症を起こしている遺伝子の働きを阻害して転写ができなくなり、その結果炎症を起こすタンパクが作られなくなり、炎症がなくなります。つまり、世界中で使われているステロイドは、この遺伝子の働きを OFF にして炎症を止めてしまっているのです。炎症はまさに病気を治すための第一歩でありますから、ステロイドはとどのつまりは症状を取るだけで病気を治しているわけではないのです。

図⑤は、「核内において特異的な遺伝子制御配列に結びついて、転写を活性化する」という意味です。Regulatory という意味は、制御とか調節という意味があります。Sequence というのは、遺伝子の塩基の並び、言い換えると、ヌクレオチドの配列のことです。この図⑤はステロイドの副作用を説明するときに極めて大切な意味を持つので、しっかり理解してください。というのは、図④で説明したように、人工合成ステロイドは、炎症を止めるために使われているのでありますが、下の表に載せられているあらゆる副作用の原因となっているのです。本来、この副作用のメカニズムを製薬メーカーや薬学者や医学者が説明すべきであります。資本主義医療においては都合の悪いことはわかっているにもかかわらず、大衆にはできるだけ知らせないように努力するものですから、一介のアホな開業医である私が説明しなければいけない羽目に陥ってしまっているのです。ワッハッハ！

それでは図⑤をしっかり見てください。図⑤の下に “upstream regulatory element” と記されていますね。この意味は、「上流にある遺伝子の制御要素 (エレメント)」であります。

Upstreamは上流の意味ですが、上流とはなんですか？ついでに下流という言葉もいざれ出ますが、下流とはなんですか？難しすぎますが、なんとか説明しましょう。まず転写というのは、二重鎖でできているDNAをRNAに移し替えることですね。二重鎖のDNAを同時に読み取ることはできません。ですから、まず二重鎖をほどいて一重鎖にする必要がありますね。どちらの一重鎖のDNAを読み取るかを決めねばなりませんね。というよりも、読み取る鎖はなぜだか決まっているので、なにはともあれ、一重鎖にする必要が

あります。従って、このように読み取るべき鎖はいつも決まっているので、永遠に同じ遺伝子を作り続けるのでこれを「半保存的な複製」といいます。つまり同じ遺伝子を永続的に保存しながら子孫に伝えていくということになります。

RNAに移し替えようとするDNAを鋳型鎖といい、別名アンチセンス鎖といいますが、読み取らない一重鎖を非鋳型鎖といい、センス鎖といいますが、新しく出来上がるDNAは、言い換えると、転写するという事は、新しく非鋳型鎖を作ることになるのです。なぜならば、鋳型鎖のT（チミン）に対応して、新しくできるDNAはA（アデニン）であり、鋳型鎖のC（シトシン）に対応して、できるのはG（グアニン）であるからです。逆に、鋳型鎖のAに対応して新しく出来上がるDNAは、Tであり、鋳型鎖のGに対応して、新しくできるのはCであるからです。実は遺伝子の転写を仲介するRNAは、TがU（ウラシル）になっているのですが、もっと詳しく知りたい人は、高校の生物の教科書の遺伝子の項を読んでください。

RNAに読み取られる転写の進行は、鋳型鎖は必ず3'→5'の方向で読み取られることを知っておいてください。3'、5'は上で五炭糖について述べたので、それを読み返してください。その順番で非鋳型鎖が合成されます。鋳型鎖において、転写の開始部位の3'末端側を上流、5'末端側を下流といいますが、遺伝子を読み取ってRNAに転写するのは、ちょうど川の流れて考えて、水が上流から下流へと流れるように読みとられていくので、読み取りの始まりを上流といい、終わりを下流というのです。読み取り始めの3'末端側を上流、5'末端側を下流といいますが。

この遺伝子上にあるエレメントが、どんな種類のエレメントであり、どんな仕事をする事で下流にある遺伝子をONにするかについて誰も説明してくれませんかから、私が説明していきましょう。もう一度上の“mechanism of glucocorticoid action”の図④と図⑤を見てください。図④は、まさにステロイドがNF- κ B (NF- κ B) という核内転写因子と結びつくこと、このエレメントの遺伝子の働きを抑制し、抗炎症作用を発揮していることを描いています。図⑤は、どんな働きをしているかは説明していませんでしたね。図⑤は、ステロイドがひとつだけの遺伝子に結びつくだけであるように思われますが、実はステロイドが結びつく遺伝子というのは、1種類だけではなく、あらゆる組織や器官の遺伝子に無数にあるのです。しかもどのような遺伝子をONにしたりOFFにしたりすることも現代の医学では数多くわかっているのです。それが下に掲載した“Examples of genes regulated by GR”の表であるのです。この一覧表は、“グルココルチコイドレセプターによって制御される遺伝子の例”というタイトルがありますが、本当は“医者の投与した過剰なグルココルチコイドがグルココルチコイドレセプターによって制御されすぎる遺伝子の例”と名付けるべきです。その結果、過剰なステロイドによって異常な遺伝子のON/OFFが生じて様々な副作用が出てしまうのです。わかりますか？私はアホですから、賢くなるために休診日に勉強を続け、このような世界で誰も知らない真実を見いだすことができるのです。アハハハ！全ての分野で社会が良くなるのは、真実を知らないアホが多いからです。勉強すれば必ず真実がわかるのに残念です。

だからこそ不必要に投与されたステロイドが無数の副作用を起こしてしまうことを知っておいてください。いずれにしろ、どの遺伝子のエレメントに結びついていてもステロイドの作用はたった2つしかないのです。ひとつは、結びついた転写因子や遺伝子の複合体と相互作用して、下流にある遺伝子の転写を初めて活性化（ON）させることができます。もうひとつは、既に遺伝子の転写がONになっているにもかかわらず、そのONをOFFにしてしまうネガティブステロイド反応エレメントと結びついて、既に活性化している遺伝子の転写を抑制（OFF）にしてしまうのです。

それでは一介の開業医にすぎないクソジジイが、ステロイドによってどのような遺伝子が影響を受けているかを解明しようとするときに、何を武器にしようとしているのかお分かりになりますか？ 答えは簡単です。患者さんが経験したステロイドの副作用をもとにして答えを出してくのです。というよりも、どうしてステロイド療法によって華々しい副作用がでるのは、過剰なステロイドが患者の遺伝子の発現を異常にさせているのであり、どの副作用がどの遺伝子のON/OFFの異常によって生じるかを探す努力を私にさせてくれたのです。そして今その答えを書きつつあるのです。

医学というのは元来、病気を持っている患者から学ぶべきものなのです。なぜならば、この世に患者がいなければ医学は必要ではないし、患者がいてこそ医学の発展が見られるのです。松本医学を作り出したのも、何も医学研究室ではないのです。私の研究室は、私の診察室であり、私の研究対象は常に患者であり、同時に病気を治す対象は患者であり、患者の苦しみや患者の症状や訴えであるのです。私は常に全ての患者の症状が病気として出現する根本原因を30年以上も探求してきました。他の医者たちは、症状が病気だと思いつ込み、患者の症状をとれば、愚かな患者は納得してくれるので、症状を取る免疫を抑える抗炎症剤や免疫抑制剤を投与するだけで事足りりとしてしまい、どうして症状が取れるかはもとより、自分が使ったこれらの薬が一体どうして抗炎症作用や免疫抑制作用があるのか解明しようとしません。一方私は真実に対して偏執狂といわれるぐらい、自分でも嫌になるぐらいのしつこい性格であるので、どうしてそのような症状が出たり、薬の副作用が出現するのか、最後まで追求しないと気が済まない人生をやってきました。

世界中で一番よく使われている最高の医薬業界に利益をもたらす薬は、言わずと知れたステロイドホルモンであります。というのは、ステロイドは一度使えば絶対に止めることができないからです。症状が良くなると病気が寛解したというわけでステロイドをやめますが、再び病気が再燃する状態になります。このステロイドホルモンを一度使えば結局やめることができないのみならず、使っている間に下の表に示した様々な副作用が出ることは世界中の医者が知っていることです。いや本当は患者の方がよく知っているかもしれませんね。なぜならばステロイドの被害者は患者であるからです。とりわけ欧米の医者たちは漢方や鍼灸の中国医学を一切知らないのでありますから、ステロイドの副作用で白人の患者の命を縮めているのは公然の秘密であります。ステロイドの華々しい副作用については世界中の医者は全て知っているのです。にもかかわらず日本の医者が日本の大学医学部

の教授になるために、ハクをつける必要があるので、必ず免疫を抑える医療しか知らない偉い白人の大学教授が支配する病気づくりの医学を学ぶためにアメリカに留学せざるを得ないのも滑稽な話です。アッハッハ！

ところが、どうしてステロイドの副作用が出るのかについては、世界中の医者が誰も知らないのです。実は知っているのですが語らないだけです。アッハッハ！医学は科学の一分野である学問であるにもかかわらず、病気の治し方の根本についてはなにも知らないのです。不思議ですね。これらのステロイドの副作用を根本的に明らかにしたいと考えていたのですが、やっと徐々ながら分かってきました。外から投与したステロイドは、上の図で明らかにしたように、単に免疫を抑制するためにステロイドレセプターやステロイドの複合体が核内受容体のひとつである転写因子の $\text{NF-}\kappa\beta$ に結びついて抗炎症作用を示すのみならず、別の上流にある制御（調整）エレメントにステロイドレセプターやステロイドの複合体が結びついて、下流にある別の遺伝子に働いて不必要に、しかも強制的に遺伝子を発現してしまうことになるからです。この遺伝子の発現がまさに新たなる副作用を作っていることが分かってきたのです。つまり医者が使用したステロイドがアトランダムに細胞膜を通して細胞質にあるステロイドレセプターと結びつき、ステロイド・ステロイドレセプター複合体となり、ステロイドに反応する遺伝子のプロモーター領域にある、病気を治すためには関わりのない訳のわからない特定の DNA の配列に結びついて、遺伝子の発現を呼び起こし、その結果、下の表に載せているような副作用をもたらしているということが分かってきたのです。

実はステロイドは単に抗炎症作用と抗免疫作用と抗アレルギー作用の目的のために使われているのですが、下の表に出ている様々な副作用と起こすことを既に知っている研究者もたくさんいる証拠があるのです。インターネットで私が上に書いた真実を知っている研究者は次のような記事を書いています。「ステロイドの抗炎症作用には炎症を起こすための転写を抑制する能力（**transrepression**）があるが、同時に副作用には炎症には全く関係のない別の遺伝子の転写活性化能（**transactivation**）が関係する。そのために転写活性化能と転写抑制能を分離したグルココルチコイド化合物（**GR-selective modulator**）の開発が進められている。」という記事であります。とんでもない記事ですね。なぜ副腎皮質ステロイドの副作用がどのように生ずるかを全く一行も触れないで、単純に言葉の遊びをし、金儲けの新しいグルココルチコイド化合物を作っても、炎症を起こす免疫の遺伝子を抑えること自体が間違いであるということを感じていないのが恐ろしいことなのです。しかもそのような新たな薬が作られていないにもかかわらず、ステロイドを使うことによって新たな病気を作っていることの方がさらに恐ろしいことなのです。

私は今、ステロイドを治療行為として使われてきた患者さん自身が経験してきた副作用という新たなる病気を通じて、なぜ臓器の全てにステロイドの副作用が生じたのかを遺伝子レベルで解明しようとしているのです。私は何もステロイド副作用研究室を主催している研究者でもありません。開業してから 10 年以上かかって博士号を取得しましたが、何も

ステロイドの研究をして授与された博士号ではないのですが、患者さんの副作用の寄ってきた根源を、患者さんの副作用が遺伝子の発現の結果であることを、病気が治らないにもかかわらずステロイドを医者に使われた患者さんの副作用の苦しみから帰納しようとしているのです。

私は常々患者に言っているのですが、免疫の遺伝子の働きを抑制するステロイドをはじめとする薬は何も要らないし、さらにそのような薬を投与する医者は要らない。なぜならば最高の医者が全ての人間が生まれ持っている免疫の遺伝子であり、最高の薬が免疫の遺伝子が作り出すタンパクであると言っています。従って自分の免疫の遺伝子で治せない病気は、どんな医者や薬も治すことはできない。ましてや免疫を抑えるような薬は、元の病気を治せないどころか、副作用という新たなる病気を作り出すのです。

ここで薬の副作用とは何かについて復習してみましょう。私はこの副作用という言葉も、病気と同じくらいに意味のない言葉だと考えています。さらに言えば、薬の作用というのも、実は副作用というべきなのです。なぜならば、いわゆる製薬メーカーが作る薬の作用というのは、結局は免疫を抑えるか炎症を抑えるだけであるからです。下の表の副腎皮質ステロイドの副作用の一番下の免疫系をみてください。そこには、「免疫反応の抑制・遅延型アレルギー反応の減退」と書かれています。まさにステロイドの副作用を用いて治療と称しているのです。他のほとんど全ての薬は「免疫反応の抑制・遅延型アレルギー反応の減退」のために作られ、使われています。いかに現代の医薬業界は矛盾したことを語り、やっているかがおわかりになるでしょう。同じ薬の効果を、一方では薬の効果といいながら、他方では薬の副作用と愚かな大衆に対して言いくるめているからこそ、私は薬の作用も副作用も同じことだと言うのです。ワッハッハ！もっと真面目に副作用について語り続けましょう。ワッハッハ！

なぜ全ての新薬には副作用が書かれ、かつ実際にその副作用で悩み、ときには命を失うことがあるのでしょうか？幾つかの理由があります。まず製薬メーカーの作る薬は全て化学物質です。私がいつもいっていますように、化学物質こそが全てのアレルギーの原因であり、その化学物質を排除しようとする正しい免疫の働きがアレルギーの症状を引き起こすのです。これも実を言えば、副作用というのもおかしいと思いませんか？なぜならば、人体に必要でない化学物質である薬を入れられて副作用が出たと驚く必要があるでしょうか？出て当然でしょう。免疫が正しい反応を起こしたのですから、二度と副作用が出るとされているそのような薬は使わないようにすべきなのです。ワッハッハ！

それでは、アレルギーが出る人と出ない人がいるのではないかと反論する薬剤師や医者や患者がいるでしょうが、それに対する答えも極めて簡単です。その化学物質を異物と認識するMHCの多様性が極めて優れた人しか出ないのです。化学物質を認識できる免疫を持った人だけしか、アレルギーや膠原病は生じないのです。さらに免疫を抑えるという馬鹿げた作用を持っている薬は、アレルギーを膠原病に変えてしまうことになるので、ますます

使うべきではないのです。ついでに言えば、免疫を抑える限りはこっそりと8種類のヘルペスウイルスが無限大に増えていくのです。

もちろん言うまでもなく、免疫を抑える限りは、絶対にどんな病気も治らないわけですから、使うべきではないのは明明白々です。免疫を抑える薬は、38億年かかって進化した神なる免疫の遺伝子に対する侮辱であり冒瀆であります。皆さん、このように考えていくと、現代の病気は化学物質と8種類のヘルペスと免疫とのたたかいによってしか生じないわけですから、しかもこれらの敵との戦いは、免疫を抑えない限り深刻になることはないのです。いわゆる病気になっても何も怖がることはないということがわかりませんか？逆に言うと、免疫がこれらの敵を認識できるという優秀な免疫の遺伝子を持っているので生じるわけですから、悲しむどころか良い免疫の遺伝子をもって生まれたと喜ぶことではないかと思いませんか？なぜならば免疫が優秀であるからこそ、癌にもなることが少ないと言えるからです。

これまでの話の補遺をしておきます。実は、製薬メーカーが作る全ての薬には効能書きとともに副作用が書かれています。効能書きに副作用が書かれていない薬はこの世に一つもありません。患者が副作用の全てを読めば、卒倒するぐらいの元の病気よりも恐ろしい病気が副作用として書かれていることに気がつくはずですが。しかしながら皆さんは薬の詳しい効能書きを見たことはないでしょう。嬉しいことに、絶対起こらない副作用、つまり新たなる病気も書かれていることがしばしばあるのです。なぜ嬉しいことかわかりますか？しっかり考えてください。アッハッハ！

にもかかわらず、なぜ製薬メーカーは副作用として難病を書き連ねるのでしょうか？答えは簡単です。皆さん、ご存知のように、肺がんのガンの分子標的剤で今なお使われている、イレッサという薬があります。肺がんでこのイレッサを使われて、肺がんではなく最後はイレッサの副作用の間質性肺炎で亡くなられた方の遺族のことをご存知ですか？遺族の方々がイレッサを作ったアストラゼネカに集団訴訟を起こしましたが、敗訴しました。なぜでしょうか？

イレッサの効能書きに間質性肺炎が起こることがあると、小さい文字で書かれていたのですから、負けてしまいました。つまり、副作用のない薬などというのは、元来あるわけではないのですから、副作用が公表されている限り、製薬メーカーは責任を取る必要がないという判決が出たのです。ところがイレッサを飲んでいる患者さんに間質性肺炎が起こることがあると説明を受けた人は一人もいなかったのです。だからこそ集団訴訟を起こしたのです。これに味をしめた(?)製薬メーカーは、あらゆる薬にありとあらゆる副作用を掲載するようになったのです。ところが実際は、副作用がどうして起こるかについては何もわからないとされているわけですから、複数の薬を服用している時にはどの薬が新たなる病気を起こしたのか、あるいは相乗作用で起こしたのかは分からないわけですから、副作用をめたやたらに表示しておく方が製薬メーカーにとっては安全となるので、効能書きは副作用で満載です。逆に副作用が絶対に出ない薬もあるのですが、副作用を起こすメカニズム

がわからないものですから、患者としては病気を治す薬以外は絶対飲んではいけないという教訓がイレッサの判決であります。日本人は薬が大好きですから、1年間の薬の売り上げは10兆円を超えてしまいました。

元来症状は病気を治すために免疫の遺伝子が作り出したタンパクを武器にして敵と戦っているときに見られるものですから、この真実をよ〜く理解されてできる限り症状を抑える薬は飲まない方がベストだということですが、こんなことを言っているのは私だけですから、ほとんどの人は病気になれば医者と言われれば薬が治してくれると思っ込んでいます。現代の病気の原因は、7500万種類の化学物質と、8種類のヘルペスだけだと極論できるわけですから、しかも病気を治すのは自分の免疫だけですから、免疫をヘルプできる漢方と抗生物質と抗ヘルペス剤以外は要らないということになります。もちろんもっと大事なことは自分のステロイドホルモンで免疫を抑えて病気を作り、かつ治せないようにしているわけですから、欲をかきすぎて葛藤し、ストレスがかかり、これに耐えるためにステロイドホルモンを出しすぎないことが一番大事だということもお分かりですね。アッハッ！ストレスホルモンこそが病気の根源であるということもお分かりですね、アッハッハ！

さあ、本論のステロイドホルモンがどのように様々な遺伝子を変えることによって新たな病気を作っているのかについて詳しく述べていきましょう。さらに下に掲載した様々な副作用は、遺伝子がステロイドによって無理やり変えられたために生じる病気は言うまでもないのですが、そのうえに免疫が抑えられて8種類のヘルペスウイルスが増殖し、あらゆる細胞にこっそりと大量に増殖したヘルペスウイルスと免疫との戦いで見られる症状も含まれていることを前もって知っておいてください。このヘルペスとの症状を世界中の医者が誰一人知らないことも知っておいてください。あらゆる免疫を抑える薬の最大の医原病はヘルペスを増やしたという真実を、患者も医者も誰一人知らないのです。（本当はアホな私よりもはるかに偉い医者たちが世界中にゴロゴロしていますから、当然アホな私が知っていることを彼らが知らないわけではないのですが言わないのです。いや言えないのです。なぜでしょうか？患者のみなさんにご存知でしょうね？アッハッハ！）

もう一度医者が投与したグルココルチコイド（GC）、つまりステロイドがどのようにして遺伝子の発現を無理やり調節し、遺伝子をON（促進）にしたり、OFF（抑制）したりして、GCの異常な作用が生ずるまでのストーリーを復習しましょう。ONのことをupといたり、OFFのことをdownということも知っておいてください。

まずGC（ステロイド）は、図に書いたように、細胞膜から細胞質に入り込み、ステロイドレセプターと結びつきます。結びついたステロイドは核膜を通過して核に入り、図⑤に書いたように、ステロイドレセプターは核のステロイド反応エレメント（GRE）と直接結びつきます。この直接結びつくGREは2種類あります。ひとつは転写因子と遺伝子の複合体と相互作用して、下流にある転写を活性化（ON）させます。もうひとつはネガティブステロイド反応エレメントと結びついて、遺伝子の転写を抑制（OFF）します。ステロイドのもう一つの働きがNF- κ Bという核内転写因子と結びついて炎症を抑えることはすでに述

べました。

それでは“グルココルチコイドレセプターによって制御される遺伝子の例”の一覧表を英語で掲載し日本語で訳し、さらに解説もしておきましょう。

Examples of genes regulated by GR (グルココルチコイドによって調節される遺伝子)

(人間は副腎皮質でグルココルチコイドを生き続けるために必要なだけ毎日毎日作っております。このグルココルチコイドが過剰に体外から投与された時に、機能が過剰になったり、かつ正常な機能の制御ができなくなります。このような時にグルココルチコイド(ステロイド)の様々な副作用が出ることを理解してもらいたいのです。グルココルチコイドによって制御される遺伝子が他にもあるはずなのですが、分かればさらに後日追加し、解説します。)

Gene Names (遺伝子の名前)	Function (機能)	Regulation (制御・抑制か 促進)
Glutamine synthetase (グルタミン合成酵素)	Amino acid metabolism (アミノ酸代謝)	Up (促進)
TAT(tyrosine amino transferase) (チロシンアミノ基転移酵素)	Amino acid catabolism (アミノ酸異化) (チロシン分解の最初の反応を触媒する酵素)	Up (促進)
Tryptophan oxygenase (トリプトファン酸化酵素)	Amino acid catabolism (アミノ酸異化)	Up (促進)
PEPCK (liver) (肝臓) (phospho enol pyruvate carboxy kinase) (ホスホエノールピルビン酸カルボキシナーゼ) (オキサロ酢酸の、脱炭酸とリン酸化によって PEP(ホスホエノールピルビン酸)を作る酵素。糖新生の調節点となる酵素です。)	Gluconeogenesis (糖新生) (アミノ酸や脂肪酸などの、炭水化物以外の物質からブドウ糖を生合成することです。高等動物の主に肝臓と腎臓にこの機能があります。)	Up (促進)
G6Pase (Glucose 6-phosphatase) (グルコース-6-ホスファターゼ) (グルコース-6-リン酸からリン酸部分を除去する糖新生経路の酵素である。グルコースが細胞に取り込まれると直ちにリン酸化が起こるのは、これが拡散してしまうのを防ぐためであります。)	Gluconeogenesis (糖新生)	Up (促進)
Angiotensinogen (アンジオテンシノーゲン) (別名ハイパーテンシノーゲンともいいます。つまり高血圧に関わりのある物質です。)	Precursor of angiotensin I; vasoconstriction, electrolyte balance, etc. (アンジオテンシン 1 前駆体; 血管収縮、電解質バランス、その他)	Up (促進)

	(肝臓で合成されて血中に放出された後、レニンの作用によってアンジオテンシン1を生成します。)	
<p>Leptin (レプチン)</p> <p>(脂肪組織から分泌されるホルモンで体脂肪の蓄えを調整します。obという遺伝子によって作られるホルモン。)</p>	Energy metabolism (エネルギー代謝)	Up (促進)
<p>VLDLR (Very Low Density Lipoprotein Receptor) (超低密度リポタンパク受容体)</p> <p>(肝臓で生成されて血中に放出される。約1:5の割合でコレステロールとトリアシルグリセロールが含まれ、末梢組織にトリアシルグリセロールを供給する。構成するアポリポタンパク質としてアポリポタンパク質B-100 (apo B-100)、アポリポタンパク質C-II (apo C-II)、アポリポタンパク質E (apo E) がある。)</p>	<p>Lipoprotein metabolism (リポタンパク代謝)</p> <p>(脂質異常症といわれるのは総コレステロールとLDLが高い人ですね。LDLはLow Density Lipoproteinのことであり、さらに密度が低いLDLをVLDLというのです。このVLDLと結びつくレセプターがVLDLRであり、未熟な脳の発達に極めて重要な役割を持っています。)</p>	Up (促進)
<p>PEPCK (adipose) (脂肪)</p> <p>(phospho enol pyruvate carboxy kinase)</p> <p>(ホスホエノールピルビン酸カルボキシナーゼ)</p> <p>(オキサロ酢酸の、脱炭酸とリン酸化によってPEP(ホスホエノールピルビン酸)を作る酵素。糖新生の調節点となる酵素です。)</p>	Glyceroneogenesis (糖新生)	Down (抑制)
<p>aP2</p> <p>(脂質シャペロンである脂肪酸結合タンパク。シャペロンは物質を輸送するタンパクのことで。)</p>	<p>Intracellular lipid shuttling and metabolism</p> <p>(細胞内脂質輸送と脂質代謝)</p> <p>(シャトルとは、往復輸送するという意味です。)</p>	Up (促進)
<p>GLUT4 (Glucose transporter type 4)</p> <p>(グルコース輸送体4型) (インスリンが分泌されると、細胞の内側にあるこのGLUT4というタンパクが細胞の表面へ移動します。血液中のブドウ糖を、筋肉組織や脂肪細胞などに送り届ける役割をはたしているのです。GLUTには12番まで存在し、例えばGLUT2は、主に肝臓におけるグリコーゲン生成に関与しています。)</p>	<p>Glucose transport (糖輸送) (2型の糖尿病は、インスリンが充分あるにもかかわらず血糖が細胞内に取り込まれない場合に起こります。これをインスリン抵抗性といいます。この原因のひとつは、ステロイドホルモンが細胞のインスリンの受容体に結びつくことにより、インスリンが結びつくことができなくなるからです。ストレスの多い生活をしていると、自分でステロイドを出しすぎて糖尿病を作っていることとなります。)</p>	Up (促進)
<p>【補足】 GLUT4の活性が低下する主な要因としては、加齢による代謝の低下やTNF-αがあるといわれますが、どうして感染症の炎症の最初に大食細胞が作るTNF-αが血糖を上げるのでしょうか？TNF-αは、また脂肪細胞からも分泌されます。このTNF-αは、インスリン受容体チロシンキナーゼの活性を弱め、糖輸送能を著しく低下させてしまいます。なぜインスリン受</p>		

容体チロシンキナーゼの活性が落ちるのでしょうか？ステロイドホルモンが増えるからです。なぜステロイドホルモンが増えるのでしょうか？感染症に際して、副腎皮質から分泌されるコルチゾール（ステロイドホルモン）や、単球（マクロファージ）から産生されるPGE₂は、細胞膜を安定化させ（細胞を炎症から保護し）、抗炎症作用を示します。生体は、感染症に際して、自分の細胞の膜を安定化させ、保護しようとして、抗炎症作用のある、コルチゾールや、PGE₂を、増加させるためです。ついでに言えば、風邪をひくとステロイドホルモンが出され、アトピーが良くなります。しかし風邪が治ったあとに再びアトピーが悪くなるのは、感染症の最中はコルチゾールが増え、終わるとコルチゾールが減ってリバウンドが出るからです。）

<p>HSL (hormone-sensitive lipase) (ホルモン感受性リパーゼ)</p> <p>(リパーゼは脂肪を分解する酵素ですね。その酵素は、様々なホルモンに出会うと働き出します。そのホルモンは、エピネフリン、ノルエピネフリン、ACTH、TSH、MSH、グルカゴン、セロトニン、甲状腺ホルモン、成長ホルモン、副腎皮質ホルモンなどがあります。</p> <p>逆に、インスリン、PGE₁ (プロスタグランジン E1)、アデノシンは、ホルモン感受性リパーゼの作用を抑制する方向に作用します。</p> <p>HSLは、筋肉（骨格筋細胞や心筋細胞）にも存在します。HSLは、筋肉の筋線維間（遅筋線維の間）に存在するトリグリセリドを、運動時などに、分解し、生成される遊離脂肪酸は、エネルギー源として利用されます。)</p>	<p>Lipolysis (脂肪分解)</p> <p>(脂肪組織の脂肪細胞内に存在し、脂肪細胞内の中性脂肪（トリアシルグリセロール）を、脂肪酸とグリセロール（グリセリン）に加水分解します。中性脂肪はトリアシルグリセロールや、トリグリセリドともいいます。皆さん、脂質異常症の方はTGが高いと言われたことがあるでしょう。このTはトリアシルやトリのTであり、GはグリセロールやグリセリドのGであります。)</p>	<p>Up (促進)</p>
<p>LPL (lipo protein lopase) (リポタンパクリパーゼ)</p> <p>(成長ホルモンは、脂肪組織のリポ蛋白リパーゼ (LPL) の活性を、抑制（低下）させます。</p> <p>逆に、インスリンは、脂肪組織のリポ蛋白リパーゼ (LPL) の活性を、上昇させます。)</p>	<p>Lipid metabolism (脂質代謝)</p> <p>リポ蛋白リパーゼ (LPL) は、脂肪組織などで合成・分泌され、毛細血管の血管内皮細胞表面（脂肪細胞外）に存在します。リポ蛋白リパーゼ (LPL) は、細胞外で、血液中の中性脂肪（トリグリセリド）を、遊離脂肪酸とグリセロールに分解し、細胞内（脂肪細胞内など）に、遊離脂肪酸を取り込ませます。脂肪細胞では、リポ蛋白リパーゼ (LPL) により分解されて取り込まれた遊離脂肪酸は、アシル-CoAを経て、中性脂肪に再合成され、貯蔵される (LPLは、脂肪細胞の中性脂肪貯蔵を促進します)。</p>	<p>Up (促進)</p>

【補足】アシルCoAというのは、アシルコエンザイムAと読み、上に述べたように、脂肪酸の代謝にかかる補酵素です。補酵素というのは、触媒である酵素の手助けをするタンパクであり、助酵素ともいわれます。この補酵素にアシル基がつくと、

アシルCoAになり、アセチル基がつくとアセチルCoAになります。

<p>TNF-α (Tumor necrosis factor α) (腫瘍壊死因子)</p> <p>(TNF-αとは、サイトカインの1種であり、狭義にはTNFはTNF-α、TNF-β、LT-α (リンホトキシンα) およびLT-β (リンホトキシンβ) の3種類であります。TNF-αは主にマクロファージにより産生され、固形がんに対して出血性の壊死を生じさせるサイトカインとして発見されました。腫瘍壊死因子といえば一般にTNF-αを指します。これらの分子は同一の受容体を介して作用し、類似した生理作用を有します。広義にTNFファミリーと称する場合にはFasリガンドやCD40リガンド等の少なくとも19種類以上の分子が含まれます。</p>	<p>Inflammation and apoptosis (炎症とアポトーシス)</p> <p>(mTNF-αとsTNF-αの2種類があります。“m”は“membrane”の略であり「膜」のことです。“s”は“soluble”の略であり「可溶性」のことです。TNF-αは主に活性化されたマクロファージによって産生される他、単球、T細胞やNK細胞、平滑筋細胞、脂肪細胞も産生します。)</p>	<p>Down (抑制)</p>
<p>Osteocalcin (オステオカルシン)</p> <p>(オステオカルシンは、骨の非コラーゲンタンパク質として25%を占める、カルシウム結合タンパクであります。骨芽細胞のビタミンK依存性カルボキシラーゼによって、タンパク質のγ-グルタミン残基に炭酸イオンが付加されたものです。骨の形成やカルシウムイオンの恒常性維持に寄与しています。ホルモンとしての作用もあり、膵臓のβ細胞に働いてインスリン分泌を促したり、脂肪細胞に働き、脂肪細胞のインスリン感受性を高めるタンパク質であるアディポネクチンの分泌を促進します。骨が形成されている度合いを見るマーカーとして用いられます。)</p>	<p>Marker for mature osteoblasts (成熟した骨芽細胞のマーカー)</p> <p>(オステオカルシンは骨芽細胞のみから分泌され、骨の代謝調節および骨形成促進性に働きます。また、骨の石灰化とカルシウムイオンの恒常性維持に関与します。)</p>	<p>Down (抑制)</p>
<p>CRH (corticotropin-releasing hormone) (副腎皮質刺激ホルモン放出ホルモン)</p>	<p>Stress mediated/feedback hormone release (ストレスに仲介され、フィードバックホルモン放出) (ストレスが生ずると、その情報が脳の視床下部に伝えられ、CRHが放出されて副腎皮質ホルモンが作られるということです。)</p>	<p>Down (抑制)</p>
<p>POMC (Pro-opio-melanocortin) (プロオピオメラノコルチン)</p> <p>(241個のアミノ酸残基からなるポリペプチド前駆体。285個のアミノ酸残基からなるポリペプチド</p>	<p>Precursor of pituitary hormones (下垂体ホルモンの前駆物質)</p> <p>(POMCの働きについては、上に書いてあります。)</p>	<p>Down (抑制)</p>

<p>のプレプロオピオメラノコルチン(pre-POMC)から作られます。)</p>		
<p>Prolactin (プロラクチン) (乳腺刺激ホルモン)</p>	<p>Hormone critical for reproduction (プロラクチン)</p>	<p>Down (抑制)</p>
<p>【補足】プロラクチンは、英語で縮めてPRLと書きます。女性も男性も主に下垂体前葉のプロラクチン分泌細胞 (lactotroph) から分泌しています。</p> <p>泌乳に対しては乳腺の分化と発達を促します。思春期において、乳管の分枝構造を発達させます。また妊娠期には乳腺葉を発達させます。乳汁合成のときは、カゼインやラクトアルブミンなどのタンパク質合成を促進します。赤ちゃんの吸引刺激に応じて乳汁を分泌します。妊娠維持のときには、胎盤ができるまでは卵巣に残された黄体 (妊娠黄体) を刺激してプロゲステロン分泌を維持させます。このプロゲステロンの作用は排卵を抑え、また子宮内膜を肥厚させることです。妊娠8週ころになると妊娠黄体の機能は低下を始めて、今度は「胎盤」から黄体ホルモンが分泌されることで妊娠の継続が可能になるのです。</p> <p>女性の母性行動については、赤ちゃんに対する敵から守り、敵に対する攻撃性を強めます。夫に対しても攻撃的になります。さらに免疫を高め、浸透圧調節も行い、血管新生にも関わります。ついでに書けば、男性でプロラクチン値が高い場合には、インポテンツ (ED) や、性欲低下が現れます。男性の場合は、射精オーガズムの後に、急速に性欲を失う原因となっています。)</p>		
<p>Proliferin (プロリフェリン)</p> <p>(英語で縮めてPLFといます。プロラクチンや成長ホルモンとの関わりがあると同時に、細胞の増殖にも関わりがあるので、この遺伝子によって作られるタンパクはプロリフェリンと呼ばれているのです。)</p>	<p>Angiogenesis (血管新生) (成長や分化に必要な血管新生に関わっていることはわかっています。プロリフェリンは、成長ホルモン(GH)、胎盤性ラクトジェンおよびプロラクチンと同一の遺伝子ファミリーであり、GH/PRLファミリーと呼ばれています。哺乳動物の胎盤では、このファミリーに属する多種類の蛋白が見出されています。プロリフェリンが属するファミリーの大部分は特定の動物種にのみ見出される不可思議な進化を遂げた蛋白であります。)</p>	<p>Down (抑制)</p>
<p>Glycoprotein hormone α-subunit (グリコプロテインαサブユニット)</p>	<p>Common subunit of gonadotropin hormones (性腺刺激ホルモンの共通サブユニット) (サブユニットとは、高分子を成り立たせる基本単位の分子のことです。)</p>	<p>Down (抑制)</p>
<p>【補足】性腺刺激ホルモンのLH (黄体化ホルモンとか黄体形成ホルモンともいいます)、FSH (卵胞刺激ホルモン)、hCG (ヒト絨毛性ゴナドトロピン、英語で“Human chorionic gonadotropin”といます。ゴナドトロピンは性腺刺激ホルモンの意味です。) は糖タンパク質で、タンパク質サブユニットの二量体のそれぞれが糖と結合しています。そのタンパク質二量体にはα及びβサブユニットと呼ばれる2つのポリペプチドユニットでできています。この構造はTSH (甲状腺刺激ホルモン) に似ています。これらのホルモンの糖の部分はフルクトース、ガラクトース、マンノース、ガラクトサミン、グルコサミン、から成り立っています。LHの半減期はたったの20分であります。そしてLHの生物学的半減期に重大な影響を与えるのは糖であるシアル酸から成り立っています。)</p>		

<p>IL-6 (インターロイキン6)</p> <p>(マクロファージ、Tリンパ球、Bリンパ球、線維芽細胞などで産生されるサイトカインです。免疫応答に関わり、造血幹細胞の増殖と分化を制御しています。)</p>	<p>Proinflammatory cytokine (炎症促進性サイトカイン) (サイトカインとは、リンパ球やそのほかの免疫に関わる細胞から分泌される液性因子で様々な細胞を活性化します。そして生体の免疫機構を全体に作用し、制御します。)</p>	<p>Down (抑制)</p>
<p>IL-8 (インターロイキン8)</p> <p>(ケモカインの一つであります。ケモカインとは、サイトカインのうち、白血球を炎症巣に遊走させる働きを持つ因子です。その分子中にアミノ酸のシステイン (C) の存在によってCXCX、CC、C、CX₃C、ケモカインの4つのサブファミリーがあります。各サブファミリー名にリガンドのLをつけます。リガンドとは、細胞の受容体に特異的に結合する低分子物質です。50種類以上のケモカインが存在しますが、その作用は多様です。)</p>	<p>Proinflammatory cytokine (炎症促進性サイトカイン) (別名、好中球活性化因子ともいいます。好中球を炎症の現場に遊走させたり、好中球の貪食作用を活性化させます。別名、CXCL8ともいいます。CXCL8のLは、リガンドのLです。つまりリガンドが細胞の受容体にひつくと、情報が細胞に伝わり、その細胞の核の遺伝子をONにして様々なタンパクを作ることができるのです。)</p>	<p>Down (抑制)</p>
<p>Collagenase (コラゲナーゼ)</p> <p>(コラーゲンやゼラチンを分解するタンパク分解酵素(プロテアーゼ)であります。従って、コラーゲンというタンパクを分解するのでコラゲナーゼといえます。細胞のあらゆる基質に存在するタンパク分解酵素です。)</p>	<p>Matrix protease (マトリックスプロテアーゼ)</p> <p>(マトリックスプロテアーゼの多くは、金属を含んでいます。それをマトリックスメタロプロテアーゼといえます。英語で、Matrix metallo-proteinaseといい、略してMMPと書きます。)</p>	<p>Down (抑制)</p>
<p>【補足】(メタロプロテアーゼは、酵素の活性を中心に金属イオンが配座し、その活性中心には亜鉛イオン(Zn²⁺)やカルシウムイオン(Ca²⁺)が含まれています。コラーゲンやプロテオグリカン、エラスチンなどから成る細胞の外にある古くなったり傷ついたりしたマトリックス(基質)の分解をはじめとし、細胞表面に発現する傷ついたタンパク質の分解、古くなった生理活性物質のプロセッシングなどその作用は多岐にわたります。MMPファミリーに属する酵素は分泌型と膜結合型の二種類に分類されます。分泌型MMPは産生後、分泌細胞から離れたところにおいても働きますが、膜結合型は細胞表面に発現しているので活動範囲は狭いのです。)</p>		
<p>ICAM-1 (Intercellular Adhesion Molecule 1) (細胞間接着分子、CD54ともいいます。)</p> <p>(免疫系の細胞間相互作用を司る接着分子の一つで、リガンドであるLFA-1 (lymphocyte function associated antigen-1) と共同してリンパ球の抗原提示細胞への結合や、活性化リンパ球の血管内皮細胞への結合に関与します。さらに血管内皮細胞、胸腺上皮細胞その他の上皮細胞、線維芽細胞などのさまざまな細胞にICAMは認められ、各種炎症</p>	<p>Inflammatory response (炎症反応)</p> <p>(近年、炎症の発症メカニズムにおいて、接着分子の関与が注目されています白血球がケモカインにより炎症部位へ遊走し移行・浸潤するには、まず血管内皮に接着することが必要であり、接着分子はその接着作用に不可欠であります。特にICAM-1は、種々の炎症性疾患に重要な役割を果たしています。ICAM-1 (CD54) は75~115kd の糖タンパクで、主に血管内皮細胞に発現を認め、そのリガンドである</p>	<p>Down (抑制)</p>

<p>性サイトカイン（IL-1、TNFあるいはIFN-γ）によりその発現が増強されます。近年、敗血症、膠原病、癌転移などの病態における接着分子の役割が注目されています。）</p>	<p>LFA-1を有する白血球との接着に関与するIgスーパーファミリーに属する分子であります。IFN、IL-1、TNF等の炎症性サイトカインにより発現が増強され、免疫応答初期で作用しています。消化器癌、造血器腫瘍等でも発現し、転移時の他臓器浸潤に関与していることが分かっています。）</p>	
---	---	--

この表の解説は終わりました。今日はここまでです。

今日は、投与されすぎたステロイド（グルココルチコイド）が、心臓の血管や動脈硬化に影響を与える遺伝子の働きについてひとつひとつ具体的に説明していきます。言い換えると、そのような遺伝子の発現のON/OFFが行われているかを明らかにしたいと思います。下の表は、著名な心臓学者によって研究された成果であります。下の表の“Increase”という意味はステロイドによって発現が高まり、“Decrease”というのは発現が低下するという意味です。上の表の“Up”が“Increase”という意味であり、“Down”が“Decrease”と同じ意味になります。この表の“Effect”という意味は、上の表の“Function”と同じであります。また下の表の“in vitro”は「動物実験において」という意味であり、“in vivo”は「人体において」であるという意味です。人体において実験ができないステロイドの作用を動物を用いて行ったのが“in vitro”であります。

Table 1

Effects of glucocorticoids on cardiovascular risk factors and atherosclerotic mediators
 （コルチコイドが心血管の病気の発現を促す危険因子に及ぼす影響と動脈硬化を引き起こす仲介因子に及ぼす影響）

Risk factor/mediator	Effect	Evidence
<p>Metabolic（代謝）（代謝とは簡単にいえば、古いものと新しいものが入れ替わることであります。従って新陳代謝のことです。生体内の物質とエネルギーの変化であります。代謝によって外界から取り入れた物質を基にして合成と分解を行い、そのためにはエネルギー消費すると同時に、新しくエネルギーが生産されるのです。）</p>		
<p>Visceral obesity（内臓肥満）（脂肪細胞は英語で“adipocyte”といい、細胞質内に脂肪滴を有する細胞のことです。脂肪細胞には白色と褐色があります。白色脂肪細胞は単胞性脂肪細胞といい、脂肪を貯蔵する仕事をします。一方、褐色脂肪細胞は多胞性脂肪細胞といい、細胞小器官が発達しているため、代謝型の脂肪細胞といいます。冬眠する動物では多胞性脂肪</p>	<p>Increase</p>	<p>Human adipocytes in vitro Animals in vivo</p>

細胞を主体とする脂肪組織を冬眠腺と呼びます。脂肪組織に多くの脂肪幹細胞が見出され、脂肪幹細胞移植など再生医療のセルソース（細胞源）となっています。脂肪酸が脂肪細胞へ運ばれて脂肪細胞が成熟します。また、グルコースが脂肪細胞へ取り込まれると脂肪酸が合成されます。脂肪細胞は、インスリン受容体を介さずにグルコースの取り込みを促進し、さらに、インスリン受容体の感受性を良くするアディポネクチンを分泌します。高カロリー摂取や運動不足などによって脂肪細胞は次第に肥大化していき、肥大化脂肪細胞となり、これが内臓に溜まると内臓肥満になっていくのです。また、脂肪細胞も細胞分裂し、脂肪細胞の数も増加します。白色脂肪細胞はヒトにおいて250-300億個あります。）		
Low-density lipoprotein cholesterol（低密度リポタンパクコレステロール）（臨床の間ではLDLコレステロールやLDLと呼ばれます。LDLは、リポタンパク質の中でコレステロール含有量が最も多く、末梢組織にコレステロールを供給します。そのため、悪玉コレステロールとも呼ばれます。LDLが酸化すると酸化LDLになり、さらに変性や糖化することによってLDL受容体への親和性を失います。その場合、スカベンジャー受容体などを経てマクロファージに取り込まれ、マクロファージの機能を変化させることにより動脈硬化症を発症します。）	Increase	Healthy humans in vivo
High-density lipoprotein cholesterol（高密度リポタンパクコレステロール）（血管内皮細胞など末梢組織に蓄積したコレステロールを肝臓に運ぶ働きがあります。その結果、動脈硬化を抑える働きをするので、善玉コレステロールと呼ばれます。）	Increase	Healthy humans in vivo
Triglycerides（トリグリセリド）	Increase	Healthy humans in vivo
Insulin resistance/glucose intolerance（インスリン抵抗性・糖耐性）	Increase	Healthy humans in vivo
Vascular tone/oxidative stress（血管緊張・酸化ストレス）		
Blood pressure（血圧）	Increase	Healthy humans in vivo
Endothelial function（血管内皮細胞の機能）（血管内皮とは、血管の内表面を構成する扁平で薄い細胞の層で、血液の循環する内腔と接しています。これらの細胞は心臓から毛細血管まで全ての循環器系の内壁に並んでいます。小さな血管と毛細血管では内皮細胞はもっぱら1種類の細胞しかみられません。内皮細胞は様々な仕事をすると同時に、様々な疾患にも関わっています。例えば、血管収縮と血管拡張による血圧のコントロールや、血液凝固や、血栓症や、繊維素溶解や、アテローム性動脈硬化症や、血管新生(angiogenesis)や、炎症と腫脹（浮腫）などに関わっております。血管内皮細胞はまた、血流にある物質や白血球を血管の内から組織へと運ぶ仕事もしています。いくつかの器官で高度に分化して濾過機能に特化し	Impaired	Healthy humans in vivo

<p>た血管内皮細胞があり、そのような独特な内皮構造には腎臓の糸球体や血液脳関門があります。適切な血管内皮細胞の機能の消失は血管病の目印であり、しばしばアテローム性動脈硬化症を引き起こします。</p>		
<p>NADH/NADPH oxidase (NADH・NADPH 酸化酵素) (NADHにリン酸が付加したものがNADPHです。どちらも化学的性質は同じだと考えていいのです。NADは、英語で“nicotinamide adenine dinucleotide”の略で、「ニコチンアミド・アデニン・ジヌクレオチド」といいます。NADは、全ての真核生物にあり、ミトコンドリアで用いられる電子伝達体となっております。さまざまな脱水素酵素の補酵素として機能し、酸化型は、NAD⁺かNADで示します。還元型は、NADHかNADPHで示し、ニコチンアミド・アデニン・ジヌクレオチドはこの還元型と酸化型の2つの状態を取り得るのです。略号であるNAD⁺ (あるいはNADでも同じ) のほうが論文や口頭でも良く使用されています。またNADH₂とする人もいますが間違いではありません。NADHオキシダーゼは、細胞膜に結合している酵素複合体であり、細胞膜や食細胞膜にみられます。元来、食細胞は病原体が人体に入ってくると、病原体を取り込んだ時にスーパーオキシドを作り、過酸化水素を作り、最終的に活性酸素を発生します。これらの物質の働きで病原体が殺されます。ところが、マクロファージは病原体のみならずコレステロールをも取り込んでしまいます。動脈硬化は、コレステロールを蓄えたマクロファージ(泡沫細胞)が血管内膜に集積することで起こります。泡沫細胞とは、LDLコレステロール(悪玉コレステロール)が血管組織内に多量に溜まると、変性LDLコレステロールに変化するのですが、この変性LDLコレステロールがマクロファージ(大食細胞)によって食べられた後の大食細胞のことであります。NADHオキシダーゼは活性酸素を生産し、アクチンを重合させることでマクロファージを血管壁に接着します。これはNADHオキシダーゼ阻害剤や抗酸化物質で排除されます。このようにNADHオキシダーゼは動脈硬化症の主な原因となります。)</p>	Variable	Human vascular cells in vitro
<p>Inducible nitric oxide synthase (誘導性一酸化窒素合成酵素) (一酸化窒素合成酵素は英語の略語でNOSと書きます。窒素酸化物である一酸化窒素(NO)の合成に関与する酵素です。NOは単純な化学的構造を持つ分子ですが、人体においては常温では気体の状態で存在し、生体膜を自由に通り抜けて細胞情報伝達因子として機能しています。NOはアポトーシス、血圧変動などに関わっています。NOSは常時細胞内に一定量存在する構成型NOS(cNOS)と炎症やストレスにより誘導される誘導型NOS(iNOS、NOS2)に分類されます。cNOSの“c”は、“constitutive”の頭文字であり、構成的という意味で、構造に一部になっているのです。</p>	Decrease	Human and animal endothelial cells in vitro

<p>さらにcNOSには、神経型のnNOS(NOS1)と、血管内皮型のeNOS(NOS3)が存在します。“nNOS”の“n”は“neuron”の頭文字であり、神経という意味です。“eNOS”の“e”は“endothelial”の頭文字であり、血管内皮の意味です。NOSの補酵素としてカルモジュリンや上に述べた還元型ニコチンアミド・アデニン・ジヌクレオチドリン酸(NADPH)が働いています。NOの機能は血管拡張作用と血小板凝集作用があります。)</p>		
<p>Endothelial nitric oxide synthase (血管内皮細胞一酸化窒素合成酵素)</p>	Variable	Human in vitro
<p>Endothelin-1 (エンドセリン1) (血管内皮細胞由来の21個のアミノ酸から出来ているペプチド。このペプチドは血管収縮作用を持つ。平滑筋収縮因子のひとつ。)</p>	Increase	Animal vascular endothelial cells in vitro
<p>Endothelin-1 receptor (エンドセリン1受容体) (エンドセリン (endothelin) は、血管内皮細胞由来のペプチドで、強力な血管収縮作用を有するオータコイドの一種であります。オータコイドとは体内で産生され微量で生理・薬理作用を示す生理活性物質のうち、ホルモンおよび神経伝達物質以外のものの総称であります。エンドセリンは肺高血圧、心不全、腎不全といった病態との関連が指摘されています。エンドセリン受容拮抗薬である "bosentan" は肺動脈性肺高血圧症の治療薬として使用されています。)</p>	Decrease	Animal vascular smooth muscle cells in vitro
<p>Angiotensinogen (アンジオテンシノーゲン) (アンジオテンシンには I~IV の4種が存在し、これらのうち、アンジオテンシン II~IV は心臓の収縮力を高め、細動脈を収縮させることで血圧を上昇させます。なお、アンジオテンシン I には血圧を上昇させる効果はないことを覚えておいてください。アンジオテンシンの原料となるアンジオテンシノーゲン (angiotensinogen) は肝臓や肥大化した脂肪細胞から産生・分泌されます。このアンジオテンシノーゲンは、腎臓の傍糸球体細胞から分泌されるタンパク質分解酵素であるレニンの作用によって、アミノ酸 10 残基から成るアンジオテンシン I がまず作り出されます。このアンジオテンシン I は血圧を上げることができないので、その後、これがアンジオテンシン変換酵素の ACE (angiotensin converting enzyme と書き、略語で ACE となります) とキマーゼ、カテプシン G の働きによって C 末端の 2 残基が切り離され、アンジオテンシン II に変換されます。</p> <p>アンジオテンシン I は血圧上昇作用を有さず、アンジオテンシン II が最も強い血圧上昇作用を持ちます。アンジオテンシン III は II の4割程度の活性で、IV はさらに低いのです。また、アンジオテンシン II は副腎に作用して、鉱質コルチコイドで血液におけるナトリウムとカリウムのバランスを制御するアルドステロンを分泌させます。また、脳下垂体に作用し</p>	Increase	<p>Human adipocytes in vitro</p> <p>Animal adipocytes in vitro</p>

<p>利尿を抑えるホルモンであるバソプレッシン(ADH)が分泌されます。</p> <p>アンジオテンシン II は副腎皮質にある受容体に結合すると、副腎皮質からのアルドステロンの合成・分泌が促進されます。このアルドステロンの働きによって、腎臓の集合管でのナトリウムの再吸収を促進し、これによって体液量が増加する事により、血圧上昇作用をもたらします。また、脳下垂体後葉から分泌されるバソプレッシン(ADH)の分泌を促進し、水分の再吸収を促進することにより、さらに血圧上昇作用をもたらします。アンジオテンシン II には血圧上昇作用があるため、これを作らせないか、またはその作用をブロックする化合物ができれば血圧降下剤として用いることができます。アンジオテンシン変換酵素 (ACE) の働きを止めるタイプの薬剤を ACE 阻害薬 (angiotensin converting enzyme inhibitor, ACE inhibitor) と呼びます。またアンジオテンシン II の受容体に結合し、その作用をブロックするタイプの薬剤を アンジオテンシン II 受容体拮抗薬 (angiotensin receptor blocker, ARB) と言います。いずれも臨床上重要な降圧剤として広く用いられています。また近年、これらの前の段階である、レニンを阻害するタイプの降圧剤も登場しています。</p>		
<p>Angiotensin-converting enzyme (アンジオテンシン変換酵素)</p>	<p>Increase</p>	<p>Animal vascular smooth muscle cells in vitro</p>
<p>Angiotensin II type I receptor (アンジオテンシン2タイプ1受容体)</p>	<p>Increase</p>	<p>Animal vascular smooth muscle cells in vitro</p>
<p>Alpha-1 adrenergic receptor (アルファ1アドレナリン受容体) (アドレナリンは副腎髄質より分泌されるホルモンであり、また、神経節や脳神経系における神経伝達物質でもあります。交感神経が興奮した状態、すなわち「闘争か逃走か (fight-or-flight)」のホルモンと呼ばれます。動物が敵から身を守る、あるいは獲物を捕食する必要にせまられるなどといった状態に相当するストレス応答を、全身の器官に引き起こします。アドレナリン受容体は現在、α はα_1、α_2の2種類と、βはβ_1、β_2、β_3の3種類と、更にαは3つずつのサブタイプに分類されています。これらサブタイプは、次のように分類されております。</p> <p>α_1 (α_{1A}、α_{1B}、α_{1D}) - 血管収縮、瞳孔散大、立毛、前立腺収縮などに関与</p> <p>α_2 (α_{2A}、α_{2B}、α_{2C}) - 血小板凝集、脂肪分解抑制のほか様々な神経系作用に関与</p> <p>β_1 - 心臓に主に存在し、心収縮力増大、子宮平滑筋弛緩、脂肪分解活性化に関与</p> <p>β_2 - 気管支や血管、また心臓のペースメーカー部位にも存在し、気管支平滑筋の拡張、血管平滑筋の拡張(筋肉と肝臓)、子宮の平滑筋等、各種平滑筋</p>	<p>Increase</p>	<p>Animal vascular smooth muscle cells in vitro</p>

<p>を弛緩させ、および糖代謝の活性化に関与</p> <p>β_3 - 脂肪細胞、消化管、肝臓や骨格筋に存在する他、アドレナリン作動性神経のシナプス後膜にもその存在が予想されています。基礎代謝に影響を与えているとも言われています。</p> <p>ノルアドレナリンが褐色脂肪細胞上のβ_3受容体に結合すると、UCP1 (脱共役タンパク質) が生成され、ミトコンドリアで脱共役が起こり、熱が産生されます。動物の冬眠時に良く見られる運動に伴わない熱産生の手段であります。日本人を含めた黄色人種ではβ_3受容体の遺伝子に遺伝変異が起こっていることが多く、熱を産生することが少ない反面、エネルギーを節約し消費しにくいことから、この変異した遺伝子を節約遺伝子と呼びます。)</p>		
<p>Prostacyclin E₂ (プロスタサイクリンE₂) (人体の組織でアラキドン酸から作られ、抗凝血作用や血管拡張作用があるホルモン様物質。別名プロスタグランジンI₂)</p>	<p>Decrease</p>	<p>Animal vascular smooth muscle cells in vitro</p>
<p>Homeostasis (恒常性) (恒常性とは、生物体が体内環境を一定範囲に保つ働きであります。恒常性は生物のもつ重要な性質のひとつで生体の内部や外部の環境因子の変化にかかわらず生体の状態が一定に保たれるという性質、あるいはその状態を指します。生物が生物である要件のひとつであるほか、健康を定義する重要な要素でもあり、生体恒常性とも言われます。恒常性の保たれる範囲は体温や血圧、体液の浸透圧やpHなどをはじめ病原微生物やウイルスといった異物(非自己)の排除、創傷の修復など生体機能全般に及びます。恒常性が保たれるためにはこれらが増減したとき、それを元に戻そうとする作用、すなわち生じた変化を打ち消す向きの変化を生む働きが存在しなければならないのですが、これを、負のフィードバック作用と呼びます。この作用を主に司っているのが間脳視床下部であり、その指令の伝達網の役割を自律神経系や内分泌系(ホルモン分泌)が担っています。)</p>		
<p>Platelet activator inhibitor-1 (血小板活性化阻害1)</p>	<p>Increase</p>	<p>Human adipocytes in vitro</p>
<p>Von Willebrand factor (フォン・ヴィレブランド因子) (血液凝固因子で血管内皮細胞によって分泌されます。血漿中にあり、血管損傷部位で血小板が血管内皮下組織のコラーゲンに粘着するのを促します。血漿中で第Ⅷ因子と複合体を形成し、第Ⅷ因子の活性化の低下を防いでいます。)</p>	<p>Increase</p>	<p>Human endothelial cells in vitro</p>
<p>Cellular adhesion molecules ICAM-1, ELAM-1 (細胞接着分子 Inter cellular adhesion moleculeの略がICAMであり、細胞間接着分子という意味で、Endothelial leukocyte adhesion moleculeの略がELAMであり、血管内皮白血球接着分子です。)(人体は38兆個の細胞でできています。毎日人体は必要な細胞同士がコミュニケーションを取るためには必ず接着する必要があるのです。)</p>	<p>Decrease</p>	<p>Human endothelial cells in vitro</p>
<p>Plasma matrix metalloproteinases MMP-2,9 (プラズママトリックスメタロプロテアーゼ2、9) (MMPは30種類近くあります。マトリックスという意味は基質です。基質というのは細胞の間にある細胞間物質でありま</p>	<p>Decrease</p>	<p>Healthy humans in vivo</p>

す。組織は細胞だけで成り立っているのではなくて、細胞の外にある組織を結合組織といい、基質から成り立っています。プロテアーゼというのは、このマトリックスにある様々なタンパクを分解したり、細胞表面に発言するタンパク質を分解したりします。)		
Circulating cytokines IL-1,2,6 and TNF-alpha (血中に循環しているサイトカインの中のインターロイキン1、2、6とTNF-α)	Decrease	Depressed humans in vivo Rheumatoid arthritis humans in vivo
C-reactive protein (C活性タンパク質) (体内で炎症反応や組織の破壊が起きているときに血中に現れるタンパク質。肺炎球菌のC多糖体と結合するためこの名がある。CRPと略称されます。C反応性蛋白は細菌の凝集に関与し、補体の古典的経路を活性化する作用を有します。CRPのコーナーを読んでください。)	Increase	Human hepatocytes in vitro
	Variable	Animals in vivo
	Decrease	Rheumatoid arthritis humans in vivo

今日はここまでです。2016/08/25

合成コルチコステロイド、つまり人工ステロイドが作られたのは1940年代で、それに関わった3人のヘンチ、ケンダル、ライヒスタインはノーベル賞を受賞しました。それ以来、ステロイドは万能の薬となり、70年あまり臨床で使われすぎてきました。なぜ合成ステロイドが最高の薬になったかという、免疫が敵と戦う時に経験する様々な苦痛が一挙に除去でき、すべての病人に最高の快楽をもたらすことができたからです。その結果、ステロイドは世界各国の厚生省公認の薬となり、いくら使いすぎても絶対に罰せられない、私に言わせればいわば政府公認の最高の麻薬にのし上がりました。その一方で、人体のすべての組織の細胞に不必要に入り込み、遺伝子を好きなだけ変えてしまうので、様々なステロイドの副作用が出現し、下の表に記されている様々な副作用が知られるようになりました。もちろんこの副作用もほんのわずかにすぎません。実を言えば最も大事な副作用については、何一つ気づかれていないので、私がそれを指摘しておきましょう。もちろんすべての医者には気づかれてはいるのですが、患者には言えないのです。なぜでしょうか？みなさん自分で考えてください。

まず一番目は、病人から様々な苦痛を取り除くことはできますが、絶対に元の病気を治すことはできないことです。二番目は、上に述べたようにステロイドは麻薬ですから、やめれば必ず禁断症状が出現するということです。しかもこの禁断症状はステロイドを入れる前の症状よりもひどいものですから、ひとたびステロイドを用いれば、やめるときに何倍もの激しい症状が出るのでやめることができなくなることです。三番目は、ステロイドにより上の表で解説したように、人工的遺伝子病を作っていることです。しかもすべての遺伝子にステロイドは影響を与えますから、難病といわれる原因不明の病気は、ステロイドの過剰投与によるものと言っても過言ではないのです。四番目に、これが一番大事です

が、8種類のヘルペスウイルスがステロイドを使っている間に免疫が抑制されているので無限に増え続けているということです。五番目は、とりわけウイルス性のガンが10種類近くありますが、その中の3つのガンはヘルペスウイルスによるものです。それは、8種類のヘルペスウイルスの4番目のEBV（エプシュタイン・バール・ウイルス）と、5番目のCMV（サイトメガロウイルス）と、9番目のKSHV（カポジ・サルコーマ・ヘルペスウイルス）が占めています。なぜでしょうか？ステロイドを使えば、免疫が落ちてEBV、CMV、KSHVがどんどん増えるためです。

このようにステロイドで免疫を抑えることによって、様々な副作用が起こるのですが、ステロイドをやめたとしても、ステロイドをやめた途端に免疫も回復し、すぐにあらゆる細胞に侵入して増殖した様々なヘルペスとの戦いがそれらの細胞で始まります。とりわけ神経の細胞にいるヘルペスとの戦いは、自覚できます。言い換えると、体性神経である運動神経の細胞で戦うと、動きにくい、知覚神経の細胞で戦うと、痛くなる、痺れる、感覚がなくなる、味や匂いがわからなくなる、耳鳴りがする、聞こえにくくなる、目が見えにくくなる、などの症状が出てきます。一方、自律神経である交感神経で戦うと、や副交感神経で免疫とヘルペスの戦いが開始されます。それぞれの神経で炎症が起き、あらゆる種類の神経症状が出現します。つまりヘルペス性神経炎により、神経が刺激されると電気信号に変わり、この信号が脳に伝わり、様々な症状として自覚されるのです。

ところが世界中の医者は、外からは神経にいるヘルペスと免疫の戦いが見えないものですから、決して口には出さないのです。痛みの原因としては一番多いのはヘルペス性の神経炎ですが、どんな痛みの本を読んでも一行も触れられていません。さらに自律神経でヘルペス性の炎症が生じ、その結果、原因不明の症状が出ると適当に自律神経失調症という病名をつけるだけで事足りれりとしているのです。さらに全身の知覚神経（痛覚神経）でヘルペスと免疫が戦うときには、痛みで動くことさえもできなったりするのですが、これを原因不明の線維筋痛症という病名をつけるだけで、その原因については解明しようとしません。

本当に医者というのはアホですね。実は私より賢い医者はゴマンといらっしゃるのですが。偉い学者が言ったことがすべて正しいと思い込んでいるところが間違っているのです。アホな私は毎日勉強しているので賢く見えるのですが、実は私は死に損ないのアホジジイにすぎないのです。アッハッハ！すいません。書けばきりがないので、交感神経と副交感神経の働きと同時に、そこでヘルペスと戦うと、つまりヘルペス性の炎症がそれぞれの神経で生ずるとどんな症状が出るのかについても一覧表にしておきます。

ご存知のように、自律神経とは、作用が相反する2つの神経、すなわち交感神経と副交感神経に分類されます。脳や脊髄には自律神経の中枢があり、それぞれ全身の末梢神経に自律神経線維を送っています。自分の意思でコントロールすることはできません。

	交感神経（役割）	ヘルペス性交感神経炎の症状	副交感神経（役割）	ヘルペス性副交感神経炎の症状
目的	闘争、逃走、緊張（ 昼の活動時に優位になる ので 昼の神経とも呼ばれます。 ）	常に怒ったり、興奮したり、落ち着きのない状態。従って夜も不眠症になりやすくなります。	回復、休息（ 夜の睡眠時に優位になる ので 夜の神経とも呼ばれます。 ）	常に眠たい、しんどい、疲れやすい症状がみられます。
睡眠	覚醒	不眠症になります。	安眠	嗜眠症になります。
血流	運動に必要な大きな筋群に血が集中します。	交感神経は活動の神経ですから、血流を全身に運ぶために血管を収縮させ、血圧を上げます。特に筋肉にいく血流を増やします。	休息時には筋肉には血流は必要ないので、内臓や末梢に集まります。	血液は主に活動時は筋肉に流れ込むようになるため、内臓への栄養や酸素の供給が減ります。全身の良好な血行を保つためには自律神経のバランスが大切なのはすべての臓器についても言えます。
瞳孔	拡大	交感神経によって瞳孔散大筋は支配され、瞳孔が散大します。瞳孔の大きさ（瞳孔径）は両眼同等にコントロールされていますが、ヘルペス性の交感神経の障害が片方に起こると瞳孔散大筋の麻痺をきたし、片目の瞳孔が縮小します。瞳孔が円形でないとか、左右の瞳孔の大きさが違う（瞳孔不同）とか、光が当たっても縮瞳しない（対光反応がない）などはヘルペス性の炎症により起こります。	縮小	副交感神経によって瞳孔括約筋は支配され、瞳孔が縮瞳します。瞳孔は黒目の中央にある円形の穴で、虹彩（こうさい）といわれます。瞳孔は暗所では散瞳し、明所では縮瞳することで、眼の中に入る光の量を調節しています。また近くを見る時も縮瞳レシントが合いやすくなります。これを専門用語で輻湊（ふくそう）といいます。瞳孔不同には、ホルネル症候群、瞳孔緊張症、動眼神経麻痺（まひ）などがあります。
唾液	減少、濃くなる	唾液が少なくなり口が乾くシェーグレン症候群はヘルペスによるものです。	増加、薄くなる	
気管支	拡張	息が出しにくくなります。	収縮	喘息になりやすくなります。

				す。
心拍	増加	動悸や不整脈がみられます。	減少	脈が遅くなる徐脈がみられます。
骨格筋	緊張	肩こりや首こりがみられ、筋肉が硬くなります。こむら返りが起こりやすくなります。	弛緩	手に力が入りにくくなります。
血圧	上昇	突然に血圧が上昇するのはヘルペスのためです。	下降	血圧が突然に低くなります。
胃腸の働き	抑制	消化不良が起こります。便秘が起こりやすくなります。	促進	下痢が起こりやすくなります。過敏性腸症候群になります。
消化液	抑制	消化不良が起こります。	促進	胃酸が出過ぎます。
血管	収縮	血圧が上がります。脳の血管神経が炎症を起こすと頭痛が起こります。血管神経炎の頭痛は、実は収縮した後、拡張するときにブラジキニンなどの発痛物質が出て頭痛が生じます。	拡張	拡張しすぎると、血圧が低下しすぎることがあります。収縮しすぎた血管が拡張するときに偏頭痛が起こりやすくなるのはブラジキニンのためです。
呼吸	早くなる	過呼吸になります。	ゆっくりになる	遅くなっても休めば死ぬことはありません。アッハッハ！
発汗	増加	汗かき、寝汗がみられます。	減少	汗がかきにくくなります。
体温	増加	体温が高めになります。	減少	冷え性になります。

それでは、交感神経と副交感神経の両方にヘルペスが感染し、同時に免疫との戦いが交感神経と副交感神経で生じたらどうなるのでしょうか？ひとつは昔から言われているような自律神経失調症のような様々な症状が出てきます。自律神経失調症という病気の原因も、実はヘルペス性自律神経炎によって生じるのですが、今なお隠蔽されております。交感神経における炎症の度合いが高ければ、上にあげた交感神経炎の症状が強くなり、副交感神経における炎症の度合いが高ければ、上にあげた副交感神経炎の症状が強くなるのです。その上に、どの自律神経で戦うかの組み合わせによって様々な症状が出てくるものですから、結局は原因不明の病気となるのです。臨床医学って面白いと思いませんか？他の医者が知らないことを解明する楽しさを世界で一番享受しているのは私でしょうね、アッハッハ！ちなみに、交感神経の命令が臓器に伝わるために必要な神経伝達物質はアドレナリンかノルアドレナリンであります。副交感神経が臓器に伝わるために必要な神経伝達物質はアセチルコリンであります。

医学が最高度に発達した現代においては死をもたらす病原体が原因となる病気はなくなったにもかかわらず、ステロイドを使えば使うほど、ヘルペスが無限に増えていくということを、世界中の医学者の誰一人としてステロイドの副作用の最も大きな副作用だと気付いていないのです。このようなヘルペスの戦いも原因不明の難病として病名がつけられ、治療もステロイド投与ということになり、一挙にヘルペス性神経炎の症状も戦いがなくなるので消えてしまうのです。しかもその間、ヘルペスはさらに増え続けているのです。人類が消滅するまでヘルペスとイタチごっこの戦いと間違った治療が続けられるのです。悲しいことです。

ついでに皮肉な話をしておきましょう。下の表を見ればお分かりになるとおもいますが、免疫系に対する副作用として、「免疫反応の抑制」と書いてあります。なんとステロイドを用いるのは、ステロイドの副作用を利用して世界中で用いられているのです。みなさんおかしいとおもいませんか？治療というのは、病気を治すために行われるのでありますが、実は病気づくりを治療と称しているのと似ていると思いませんか？副作用というのは良くないことではないのですか？にもかかわらず、ステロイドを使う医者に、「ステロイドの副作用を利用して治療している」と説明を受けた人がいますか？なぜステロイドの免疫を抑制する作用を、最高の作用として説明しないのでしょうか？これも現代医学がめちゃくちゃな医療である証拠の一つなのです。アッハッハ！

今日はここまでです。2016/09/01

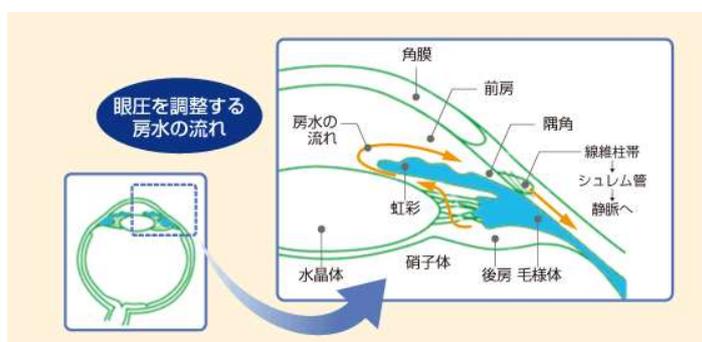
《過剰に投与されたステロイドの目に対する副作用》

組織系統	ステロイドの副作用の内容	推定される発症機序
目	緑内障 白内障 (cataractasubcapsularisposterior)	眼圧の上昇 水晶体繊維の凝固・壊死
<p>緑内障は、網膜神経節細胞が死滅する進行性の病気であり、特徴的な視神経の変形と視野異常（視野欠損）が見られ、一度死滅した網膜神経節細胞を回復させることができないので、視野欠損も改善させることが困難であり、日本では現在、糖尿病網膜症を抜いて1番目の失明の原因となっています。かつては眼球の中の圧力である眼圧が高いことが原因と考えられていたことから、眼圧を下げることで視野障害の進行を停めるという方法しかなかったのです。しかし、現在は眼圧が20mmHg以下の正常範囲であっても緑内障に罹患している患者が多いことが確認され、現在は視神経乳頭の脆弱性が緑内障の原因として考えられています。なぜ視神経乳頭の脆弱性が生じたかについては原因が全く解明されていないのです。言い換えると、昔も今も緑内障の原因は全くわからないというのが真実です。そこで私は、どうして緑内障が起こるかということをはっきりするために、この論文を書いているのです。</p> <p>上に述べたように、緑内障の従来の定義は、眼圧が高くなって眼球を圧迫し、眼底にある神経や血管の働きが異常になって生じると言われていましたが、これは嘘です。なぜならば眼圧が正常な緑内障といわれる人が50%以上を占めているからです。40歳以上の30人に一人が緑内障といわれています。日本には推定200万人の緑内障患者がいることとなります。昔は緑内障の急性発作を起こす人がいたのですが、そのような人は外側から見ても多少角膜が濁り青く見えることもあったようで</p>		

すから、「あそこひ」という名前がつけられたこともあります。現在では慢性の緑内障の人が多すぎるので青く見える患者は誰一人もいないのです。しかも緑内障の患者さんで失明した人を私は聞いたことがありません。緑内障という病名は過去の遺物というべきです。実際、緑内障は眼圧上昇による視野の異常とされる場合もあるでしょうが、緑内障の原因としては眼圧以外にも様々な因子が関係しているということもわかっております。この様々な因子が何であるかを私は明らかにしたいのです。

それでは従来の緑内障の原因は、高眼圧といわれてきたのですが、なぜ高眼圧が起こるのでしょうか？まず眼圧とは何なのかについてまず勉強しましょう。

眼圧とは、眼球内を満たしている眼内液の圧力を指します。それでは眼内液とはなんのでしょうか？眼内液とは、リンパ液の一種であり、毛様体で分泌されることによって生み出されます。この眼内液の液体を房水と呼びます。毛様体から分泌され



た房水は、まず虹彩と毛様体と水晶体の間の空間である後房に放出され、後房水となります。この後房水は、虹彩とレンズの間を通り抜け、瞳孔を通過して角膜と虹彩の間の空間である前房（前眼房ともいう）に出ていき、前房水となります。前房に入った前房水は、虹彩と角膜の結合部分である隅角にある線維柱帯からシュレム管を通過することで眼球外に

排出されます。それでは眼内圧と何でしょうか？眼内圧とは、前房水と後房水との和であります。つまり房水のトータルであります。それでは、眼内圧の「圧の高さ」は何によって調節されるのでしょうか？毛様体における房水の産出量と、シュレム管における房水の排出量のバランスによって決められるのです。左に房水の流れの絵を掲げておきます。

従って、眼内液の圧力を示すのは、眼内圧 (intraocular pressure) であり、一方眼圧とはあくまでも眼球壁の圧力、つまり眼球壁の圧力の代表として角膜の圧力を測っているだけなのです。本当は、正確な眼内圧を測るためには、マンメーターなどにより眼内液の圧力を直接に測定せざるをえないのですが、極めて面倒なので、ヒトを対象とした医学上の検査では、眼内圧を類推するための値として、眼圧、つまり角膜の圧力を測定しているだけなのです。このように、医学的検査では眼内圧を直接扱うことがないので、医学上で使われる広義の「眼圧」は、眼球壁の測定値としての眼圧だけでなく、実際の眼内圧を指す場合にも使われているのです。つまり、眼圧と眼内圧は同じものと考えておいてください。

眼圧は、眼球壁の一部である角膜の圧力から測定します。眼圧測定は、非接触測定法として空気眼圧計で、または正確には圧平眼圧計（ゴールドマン眼圧計）により直接角膜に測定部を接触させて眼圧を計ります。眼圧を計られた人はゴールドマン眼圧計で計られた経験を覚えているでしょう。眼圧は大気圧よりも僅かに高く、この大気圧との差を眼圧の値として表します。なぜならば、角膜を押し圧力よりも、眼球壁の圧力の方が大気圧よりも強いので、眼球壁の形が維持されているのです。単位はmmHg（ミリ水銀柱）平均14～16mmHgで、ヒトの眼圧の正常値は、10～21mmHgと定義され、これを診断上の正常眼圧としているのです。それでは、正常眼圧にもかかわらず、緑内障はどうして生ずるのでしょうか？さらに、なぜ房水が多く産生されたり、排泄が少なくなったりするのでしょうか？その答えを世界で初めて私が少しずつ出してあげましょう。

さて、眼圧が高くなることで発症するといわれてきた緑内障が進行すると、強い眼痛や頭痛、嘔吐、眼精疲労などが現れるとされています。最近の研究では、眼圧が高くなる原因は、眼球内に房水がたまる循環障害によって起こることがわかって

います。というのは、前房水はシュレム管から排泄され、上強膜静脈へと流れていきます。この上強膜静脈の循環が悪くなると前房水の排泄が障害されます。どうして上強膜静脈の循環障害が起こるのでしょうか？それは、静脈の収縮が絶えず起こっているからです。どうして静脈が収縮し続けるのでしょうか？それは、交感神経が常に優位になっているからです。簡単に言うと、ストレスがかかりすぎている状態です。ストレスがかかり、初めに述べたように、緑内障に見られる強い眼痛や頭痛、嘔吐、眼精疲労が出現するのは、実は緑内障という病気のためではなくて、別の病気の症状が出現しているだけなのです。つまり、ストレスがかかっている間にステロイドホルモンを出しすぎて、様々な神経に増殖させたヘルペスウイルスとの戦いがストレスの後に生じているに過ぎないのです。さらに最初に述べたように、網膜神経節細胞が死滅したり、特徴的な視神経の変形と視野異常（視野欠損）が見られるのは、ステロイドホルモンを出しすぎたために網膜神経細胞に増殖したヘルペスウイルスとの戦いが繰り返され、そのために傷ついた網膜神経細胞が修復されずに神経症状がひどくなっていくのです。私が常々言っていますように、原因不明の病気や現代の難病といわれる病気や神経症状が見られる病気は、すべて8種類のヘルペスウイルスのどれかが原因となっているのです。まさに緑内障もその一つなのであります。

だからこそ、近頃緑内障の症状を取るためには、規則正しい生活をし、適度な運動をし、アルコールを控え、適度な休息をとって、ヘルペスウイルスを増やさない生活を心がけることが大事だと言われ出したのです。さらにスマホやパソコンの画面を見すぎたり、夜遅くまでゲームをやりすぎたりするのは良くないですよ。もちろん、世界中の医者はヘルペスウイルスを増やさない生活という言い方は絶対にしませんがね、アッハッハ！

今日はここまでです。2016/09/08

前回は、ごちゃごちゃ説明しましたが、要するに眼圧が高く眼底の網膜神経や網膜血管が機能不全に陥って、緑内障という病気が出るのではないということをお願いしたかったです。網膜神経や網膜血管が障害されるのは、何も眼底が眼圧に圧迫されて異常になるわけではないのです。なんとすれば、眼球の先端の一部である前房や後房を循環している房水が、骨と脂肪と眼筋で囲まれた眼球全体を圧迫して、その圧力が眼底に影響を及ぼすことは物理的に無理なのです。ここで、眼科医学会もやっと緑内障の原因が眼圧の上昇ではないということを最近やっと認めた報告があるので記載しておきましょう。平成13年に大規模な緑内障の調査が岐阜県の多治見市で行われました。この「緑内障多治見スタディ」によると、むしろ眼圧が正常な（20mmHg以下）緑内障症例が全体の9割を占めることがわかり、緑内障の定義が見直されました。さらに、緑内障の年齢別の割合は、40歳代が2.3%、50歳代が3.0%、60歳代が7.9%、70歳代13.1%と、年齢が上がるにつれて緑内障の患者が増えていました。

さらに、平成14年9月に作成された緑内障ガイドラインの緑内障の定義から「眼圧」が除外され、「緑内障は、視神経乳頭、視野の特徴的変化の少なくとも一つを有し、通常、眼圧を十分に下降させることにより視神経障害の改善あるいは進行を阻止し得る疾患」との定義づけがなされたのです。緑内障の発見や経過観察において重要なのは、眼圧よりもむしろ視神経乳頭陥凹拡大の程度と視野の欠損の問題となったのです。ところが、この緑内障ガイドラインにおいても、やはり「眼圧を十分に下降させることにより」という文が入っていることが曲者です。一方では、眼圧は緑内障に関係がないと言いながら、この文を付け加えた理由は何なのかは、皆さん考えてください。賢い皆さんならばその意図がわかるでしょう。アッハッハ！以上の見直しの報告の中でもっと大事なことは、やはりどうして視神経乳頭が陥凹拡大するかについては一言も触れられていない点です。さあ、ここでその視神経乳頭の陥凹拡大の原因を解明すべく私の出番となります。

まず視神経乳頭陥凹拡大というのはどういう意味でしょうか？視神経乳頭は、視神経軸索（視神経線維）が眼球から脳に束をなして出て行く出口です。眼底検査でこの視神経線維の束の出口が落ち込んで広がるということは、何も出口が落ち込んで

でいるのではなくて、眼科医が眼底カメラで写し取った視神経乳頭が落ち込んで広がっているように見えるだけのことです。それは何を意味しているのでしょうか？それは、東になって眼球から出て行く出口に見られる視神経の線維が減少しているということを意味しているのです。つまり、緑内障とは視神経の減少を意味するのです。なぜ視神経が減ったのでしょうか？緑内障は視神経の病気です。しかも視神経乳頭から出て行く視神経の束だけが減っているのではなくて、実は全ての視神経のどこかで視神経が減っているのです。その結果、網膜神経線維の厚さも薄くなり、減っていくことも緑内障の原因であるのです。言い換えると、何も視神経乳頭に見られる視神経だけが減っているのではないのです。網膜神経線維の厚さが一定以上薄くなったり、数が減ってしまうと、そのような場所にある神経は光を正確に認知することができず、その結果、視野の異常が色々な形で出現するのです。なぜでしょうか？網膜神経のあちこちで炎症が起こったために網膜神経線維が減ったのです。どんな炎症が起こったのでしょうか？ずばり言います。ヘルペスが視神経で免疫と戦い炎症が起こったのです。とりわけ視神経に入り込んだ単純ヘルペスと、水痘帯状ヘルペスとの戦いが徐々に徐々に拡大していったからです。

それではヘルペスはどこから入り込んだのでしょうか？言うまでもなく、外部との接触が生じる角膜から、次に虹彩から、次に毛様体から、さらに強膜から侵入していったのです。ここから入っていったヘルペスは、さらに奥深くに入り込み脈絡膜に入り、最後は網膜に入り、網膜にある視神経に侵入していったのです。素人っぽくいえば、黒目と白目と瞳孔から入っていったのです。

ひとたび今述べたルートで眼球の網膜の神経細胞や神経細胞線維に徐々に徐々に侵入していくのには、何十年という時間がかかります。ましてやこのヘルペスを免疫が見つげ出して、戦いを始めて炎症が生じて自覚症状が出現するのには、ヘルペスウイルスが大量に増える必要があります。そのためにもかなりの時間がかかるのです。だからこそ、若い青少年には絶対に緑内障という病気はないのです。先ほど述べたように歳をとればとるほど緑内障は増えるという多治見レポートを紹介しました。なぜ歳をとればとるほど緑内障は増えるのでしょうか？それは歳をとればとるほどストレスが多くなり、自分が作るステロイドホルモンも多くなるとともにヘルペスがどんどん眼球内で増え続けるからであります。免疫が回復したときに眼球の神経に増えたヘルペスとの戦いが起こり、緑内障という病名をつけられる老人が増えていくのです。

視神経は末梢神経である12種類ある脳神経の第2番目の脳神経であります。神経の一つである視神経線維で、ひとたび炎症が起こると、修復するのが極めて難しいのです。まず傷が残ると光の情報を脳に伝えるという視神経の本来の仕事がしにくくなります。さらに視神経細胞体からの栄養が神経線維に伝わりにくくなり、神経線維がやせ衰えて萎縮していき、その結果、見かけは神経が減っていくように見えます。1本の視神経線維だけの炎症であれば神経の傷による影響は自覚されにくいのですが、東になって炎症が起こると、視野(見える範囲)が狭くなったり、見えにくい部分が出現したりし始めるのです。もちろん眼底検査でその上にしかも緑内障は40歳以上の人の20人に1人がかかっています。しかもこれからも老化とともに増えていくといわれています。なぜ老化によって緑内障が増えていくのかは、直前に述べました。

ここで注意を喚起しておきたいのです。緑内障というと、今述べたように2番目の脳神経である視神経の網膜の神経にいるヘルペスと免疫が戦った特別な目の病気と考える傾向にあります。実は他の似た病気はいくらでも見られるのです。脳神経の12種類のすべての神経に入り込んだヘルペスウイルスと免疫が戦い、炎症の結果見られる症状がそうです。皆さんがご存知のように、顔面神経麻痺や、メニエール病や、味覚障害や、嗅覚障害や、眼瞼麻痺や、眩暈症や、耳鳴りや難聴、疲れやすいなどは、まさにその症状の一部なのです。ちなみに12種類の脳神経の名称と機能と役割についての一覧表を載せておきましょう。このようなそれぞれの脳神経でヘルペスと戦うと、その脳神経に特有な役割が障害され、様々な症状が出てくるのです。

番号による名称	解剖学的名称	機能学的分類	役割
第I脳神経	嗅神経	知	嗅覚
第II脳神経	視神経	知	視覚
第III脳神経	動眼神経	運、副	眼球運動（外眼筋・瞳孔括約筋・毛様体筋）
第IV脳神経	滑車神経	運	眼球運動（上斜筋）
第V脳神経	三叉神経	運、知	顔面・鼻・口・歯の知覚、咀嚼運動
第VI脳神経	外転神経	運	眼球運動（外直筋）
第VII脳神経	顔面神経	運、知、副	表情筋の運動、舌前2/3の味覚、涙腺や唾液腺の分泌
第VIII脳神経	内耳神経	知	聴覚、平衡覚
第IX脳神経	舌咽神経	運、知、副	舌後1/3の知覚、味覚、唾液腺の分泌
第X脳神経	迷走神経	運、知、副	頭部や頸部、胸部、腹部（骨盤を除く）の内臓の知覚・運動・分泌
第XI脳神経	副神経	運	胸鎖乳突筋・僧帽筋の運動
第XII脳神経	舌下神経	運	舌筋の運動

機能学的分類の略称の知は知覚神経であり、運は運動神経であり、副は副交感神経であります。

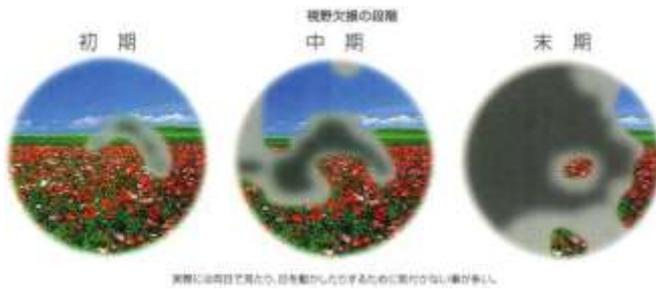
ついでに書き添えておけば、12種類の脳神経の中で副交感神経線維を含むのは、動眼神経・迷走神経・顔面神経・舌咽神経の4つだけあります。興味あることに交感神経線維を含む脳神経はひとつもありません。それでは頭部や顔面を支配する交感神経はどこから出ているのでしょうか？12種類の脳神経からではなくて、脊髄神経から出ていき、脊髄から出た後すぐに交感神経幹という神経節に入り、ここでシナプスを変えてから交感神経は全身の器官に分布していくのです。

それでは、なぜこのように脳神経12種類に入り込んだヘルペスと免疫が戦いやすいのでしょうか？それは脳神経の神経線維はすべて無髄神経線維であるからです。無髄神経線維は有髄神経線維と違ってシュワン鞘がありません。鞘というのは鞘（さや）と読み、覆いという意味があります。従って、覆いがないので、無髄神経線維にヘルペスウイルスがあると、免疫は簡単にヘルペスウイルスを見つけることができます。

いつも言っていますように、今も昔も原因がわからない神経が絡む病気というのは、すべて単純1ヘルペスカ、単純2ヘルペスカ、EBウイルスか、サイトメガロウイルスしかないのです。視神経に潜んでいる上にあげたヘルペスウイルスと免疫の戦いが生じると視神経が傷つき、傷ついた部分の神経の働きが障害を受け、いわゆる視野障害という形でいわれるのです。初期の段階では自覚症状がほとんどなく、気が付かないうちに病気が進行していることのある疾患であるのはすでに説明しました。進行すると、部分的にぼーっとして見えにくい、完全に見えない部分があるなどの症状が出現し、視力が低下します。

下に視野障害の度合いの画像があるので、掲げておきます。この画像を見ればわかるように、初期・中期・末期という形で掲載されていますが、末期になるほど症状が深刻になるのは、ヘルペスと免疫の戦いにより視神経の障害が深刻になっているだけの話なのです。ただ世界中の眼科医たちは、すべての医者と同じく人類に最後に残された病気の原因であるのは、殺

しきれない8種類のヘルペスウイルスだけであるのは知っているのですが、この真実を認めてしまうと飯が食べなくなるので、口が裂けても真実を語れないだけです。アッハッハ！



左の図は実は、「視野欠損の段階の図」というよりも、「ヘルペスと免疫の戦いによる視神経の炎症の度合いを示す図」という名称に変えるべきですね。アッハッハ！

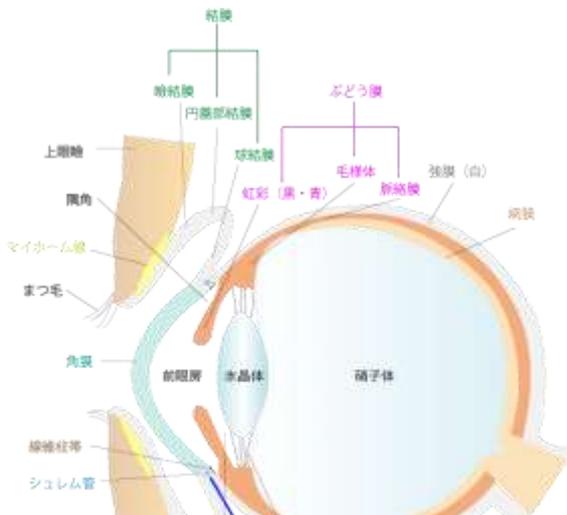
さらに追い討ちをかけるように、緑内障という病気が、医者で作った病名（病気）であるという証拠を見せましょう。今現在世界中で使われている緑内障の治療薬というものがああります。薬の種類を下に掲載しておきましょう。

現在日本で処方されている薬は、ほとんどが点眼薬（目薬）です。点眼薬（目薬）は、大きく次の2つに分類されます。

1. 房水の産生を抑えるタイプ
2. 房水の排出を促すタイプ

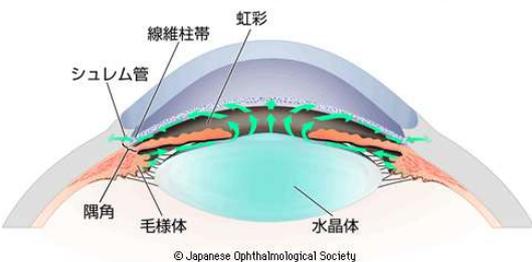
2016/09/15今日はここまでです。

この2つはどちらも房水の量を減らして、眼圧を下げることで、緑内障が良くなるとされている薬です。ところが、なぜ一



生使わなければならないのでしょうか？この世に一生涯続く病気があるでしょうか？病気というのは、異物が免疫と戦って症状や組織の障害を起こすことです。1番目の房水の産生を起こす原因や、2番目の房水の排出ができなくなる原因を取り除けば治るのでしょうか、なぜ取り除くことをしないのでしょうか？

一般に眼圧の上昇を伴う緑内障は、隅角が完全には塞がっていない開放隅角緑内障と隅角が完全に塞がっている閉塞隅角緑内障との2つに大別され、頻度は圧倒的に前者が多いです。ところで、隅角はどこにあるのでしょうか？角膜と虹彩の間を隅角といいます。左上の図を見て勉強してください。ついでにシュレム管や線維柱帯や前眼房や後眼房も確認しておいてください。

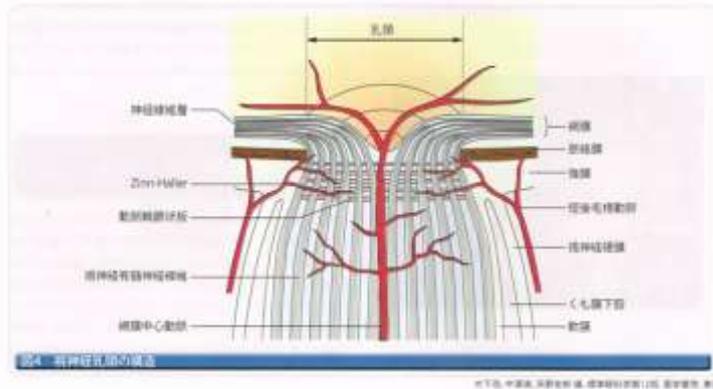


ついでに房水の循環の図を左に示しましょう。左の図の緑の線が房水の循環を示しています。まず毛様体で作られた房水は、後房から後房水として出て行きます。それが前房に入って前房水となり、線維柱帯を通してシュレム管に侵入し、最後は強膜上静脈に入っていきます。

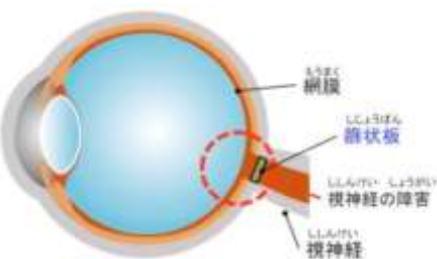
これを繰り返すのです。

眼科のオペはものすごく精密極まりないので芸術の域に達しているといわれます。従って簡単に原因を除去できる眼科のオ

ぺができるはずですが、にもかかわらず、未だかつて一度も緑内障が手術で治ったという話を聞いたことがありません。その通りなのです。いかなる眼科の名医が緑内障の手術やっても、治ったわけではないのに一生治療と称する行為を続けざるを得ないからです。従って手術が終わった後でも、緑内障という病気は生涯持ち続けるのです。従って、術後も眼圧の経過などを診ながら根気良く治療を続け、生涯にわたって通院が必要な病気であり、一生きもしない点眼薬や内服薬を使わざるをえないのです。皆さん、おかしいと思いませんか？なぜでしょうか？緑内障が眼圧には関係がないので、眼圧を減らす手術は全く意味がないからです。アッハッハ！



既に述べたのですが、眼圧の上昇を伴わず、何らかの原因で視神経が傷害を受けて緑内障のような視野の欠損を起こすものを正常眼圧緑内障と呼んでいて、これが緑内障の7～8割を占めるのです。緑内障では視神経乳頭の特徴的な変化として、視神経乳頭の陥凹拡大があります。正常眼でも生理的な小さな陥凹がありますが、緑内障では動脈輪篩状板(しじょうばん)が後方に湾曲し、その



部位で神経繊維が圧迫され傷害されることで陥凹が深くなるのです。視神経乳頭と動脈輪篩状板の図を上と左にのせておきます。動脈輪篩状板は、別に強膜篩状板とか強膜篩状板とか、単に篩状板ともいわれます。上の図はミクロの篩状板の図であり、左の図はマクロの篩状板の図であります。

それでは、篩状板の役割とはなんのでしょうか？篩状板は、視神経を支えるプレートの中に網目がある、ふるい状になったコラーゲン組織であるので篩状板

といえます。「篩(し)」というのは訓読みで「ふるい」というのはご存じでしょう。ふるいは細かい穴が空いた網目上になっていることもご存じでしょう。この篩状板は、プレートとしては視神経を固定する支持的な役割をしています。このコラーゲン組織である篩状板は、実は強膜であるので頑丈なのであります。それでは、網の目は何の仕事をしているのでしょうか？強膜篩状板の中心部の網目は、網膜中心動脈と静脈が通るやや大きな穴になっており、篩状板の周辺には毛様体血管と神経を通す穴が多数開いているのです。このように、視神経と網膜中心動脈や小さな血管が、強膜からなる篩状板の穴、つまり網目、つまりふるいの穴を貫いているのです。篩状板のことを英語で“laminacribrosa”といえます。この篩状板のふるいの穴に通る神経線維が締め付けられて緑内障が生ずるという意見もあります。なぜ締め付けられるかについては誰も語りません。

とにかく視神経線維が視神経乳頭部で傷害されることで、視神経線維の走行に対応した部位に視野障害が発生するのです。一度傷害された中枢神経につながる視神経の修理は非常に難しく、一度緑内障になると一生治りにくいのです。しかも視神経の傷害を起こすのは、まさに神経細胞に住み着くことが大好きなヘルペスウイルスと免疫の戦いによる炎症の傷によるものであり、かつ視神経に住み着くヘルペスウイルスを殺しきることができないので、免疫で殺せないどころか、ストレスの多い競争社会ですから、自分自身が作り出すステロイドホルモンにより、ますますヘルペスが増えていきます。そのために、さらに激しいヘルペスと免疫との戦いを生涯続けざるを得ない病気であるのでますます緑内障が悪化することはあっても治ることはないのです。まさに敵であるヘルペスとは、8種類のヘルペスウイルスであり、特に難儀な敵は5番目のサイ

トメガロウイルスであり、4番目のエプシュタイン・パール・ウイルスであり、3番目の水痘帯状ヘルペスと1番目と2番目の単純ヘルペスであるのです。

緑内障の薬は眼圧を下げる目的で使われます。ところが、直前の論文で証明したように、緑内障は眼圧が高くなるために起こった病気ではなくて、ヘルペスによるものですから抗ヘルペス剤を使うべきなのです。一番価値があるのは、35年前に抗ヘルペス剤としては現在唯一用いられているアシクロピルの2000倍ものヘルペスの増殖を抑える力のあるソリブジンが最適であるのです。ところがこの最高の薬が亡き者にされたのも、実は緑内障がソリブジンでなくなってしまうからです。アッハッハ！国内の緑内障の患者は300~400万人であり、世界中の患者を入れると何千万にもなるでしょう。ところが緑内障が治ってしまいますと、以下に示した眼圧を下げる薬は一切売れなくなってしまうので、葬り去られてしまったのです。これほど素晴らしい薬はないのに、なぜ葬り去られたのでしょうか？皆さん、自分で考えてください。アッハッハ！

次に、現在用いられている眼圧を下げる薬を羅列しておきましょう。

- ①プロスタグランジン製剤 ②炭酸脱水酵素阻害剤
- ③副交感神経刺激薬 ④抗コリンエステラーゼ薬
- ⑤交感神経刺激薬 ⑥β遮断薬
- ⑦α₁遮断薬 ⑧α₂作動薬
- ⑨ROCK阻害薬 ⑩配合剤 (PG+β遮断薬、CAI+β遮断薬)

以上のすべての薬剤について言えることは、使うことで症状が良くなったということが全くふれられていないのです。ただ、少し眼圧が下がったとかが述べられているだけで、緑内障という病気が良くなったかについては一切ふれられていないのです。おかしいと思いませんか？

ここで、排出を促進する薬には、⑦α₁遮断薬、①PGF_{2α}誘導体、④副交感神経作動薬（コリン作動、ChE阻害薬）、⑨Rhoキナーゼ阻害薬があります。産生を抑制する薬には、⑥β(1、2、3)遮断薬、②炭酸脱水酵素阻害薬が用いられます。次回はそれぞれの薬の作用と、薬の無意味さについて解説しましょう。

今日はここまでです。2016/09/29

下の表に現在使われている緑内障の薬のすべてについて、薬効分類名、代表的な商品名、一般名、薬理作用を掲載しておきましょう。

薬効分類名	代表的な商品名	一般名	薬理作用
プロスタグランジン製剤 (PG製剤)	トラバタンズ	トラボプロスト	ぶどう膜強膜経路の房水排出を促進する。
	レスキュラ	イソプロピルウノプロストン	
	キサラタン	ラタノプロスト	
	タプロス	タフルプロスト	
	ルミガン	ビマトプロスト	
炭酸脱水酵素阻害剤 (CAI)	エイゾプト	ブリンゾラミド	房水の産生に関与している炭酸脱水酵素を阻害することにより、房水の量を減らす。
	トルソプト	ドルゾラミド塩酸塩	

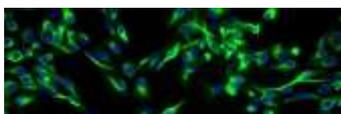
副交感神経刺激薬	サンピロ	ピロカルピン塩酸塩	シュレム管経路の房水流出を促進する。
抗コリンエステラーゼ薬	ウブレチド	ジスチグミン臭化物	瞳孔括約筋の収縮による縮瞳がおきて、シュレム管の圧迫がなくなり房水の流れを良くする。
交感神経刺激薬	ピバレフリン	ジピペフリン塩酸塩	房水の産生を抑制する作用と、房水排出を促進する作用をもつ。
β遮断薬	ミケラン ミケランLA	カルテオロール塩酸塩	房水の産生に関与しているβ受容体の作用を遮断することにより、房水の量を減らす。
	チモプトール チモプトールXE リズモンTG	チモロールマレイン酸塩	
β ₁ 遮断薬	ベトプティック ベトプティックエス	ベタキシロール塩酸塩	房水の産生に関与しているβ受容体の作用を遮断することにより、房水の量を減らす。
α ₁ ・β遮断薬	ハイパジールコーワ ニプラノール	ニプラジロール	房水の産生を抑制する作用と、ぶどう膜強膜経路の房水排出を促進する作用をもつ。
	ミロル	レボプロロール塩酸塩	
α ₁ 遮断薬	デタントール	ブナゾシン塩酸塩	ぶどう膜強膜経路の房水排出を促進する。
α ₂ 作動薬	アイファガン	ブリモニジン酒石酸塩	房水の産生を抑制する作用と、房水排出を促進する作用をもつ。
ROCK阻害薬	グラナテック	リバスジル塩酸塩水和物	線維柱帯・シュレム管経路の房水流出を促進する。
配合剤 (PG製剤+β遮断薬)	デュオトラバ	トラボプロスト+ チモロールマレイン酸塩	ぶどう膜強膜経路の房水排出を促進する。
	ザラカム	ラタノプロスト+ チモロールマレイン酸塩	房水の産生に関与しているβ受容体の作用を遮断することにより、房水の量を減らす。
	タプコム	タフルプロスト+ チモロールマレイン酸塩	ぶどう膜強膜経路の房水排出を促進する。 房水の産生に関与しているβ受容

			体の作用を遮断することにより、房水の量を減らす。
配合剤 (CAI+β遮断薬)	コソプト	ドルゾラミド塩酸塩+ チモロールマレイン酸塩	房水の産生に関与している炭酸脱水酵素を阻害することにより、房水の量を減らす。
	アゾルガ	プリンゾラミド+ チモロールマレイン酸塩	房水の産生に関与しているβ受容体の作用を遮断することにより、房水の量を減らす。 房水の産生に関与している炭酸脱水酵素を阻害することにより房水の量を減らす。 房水の産生に関与しているβ受容体の作用を遮断することにより、房水の量を減らす。

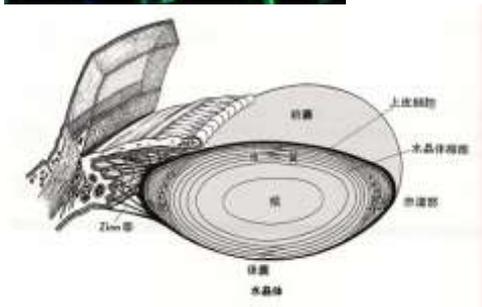
以上、上の表の薬理作用のすべては、房水の産生を抑えるか、房水の排泄を促進するかのどちらかであります。ところが、緑内障は房水が増大したために眼圧が上がって生じた病気ではないので、上の表に書かれた薬はすべて意味がないことがお分かりでしょう。しかも房水の排泄を促進する手術をやっても緑内障は治らず、死ぬまで房水を減らすという目的で上記の薬を飲み続けざるをえない治療の無意味さがおわかりになるでしょう。さあ、これで緑内障とはお別れして、白内障に進みましょう。

白内障とはなんのでしょうか？水晶体の病気であります。それでは水晶体とはなんのでしょうか？

水晶体はタンパク質33%、水分66%、ミネラル1%からできていて、人間の体の中でもっともタンパク質の多い、非常に特殊な組織です。水晶体は閉鎖された空間で、血管も神経も通っていません。内部の細胞はもちろん生きていますが、血管がないので、普通の細胞のように血液から栄養をもらうわけにはいきません。水晶体に栄養を与えているのは、毛様体でつくられる既に述べた房水という栄養水なのです。房水は決して眼圧を上げるために毛様体で作っているのではないのです。アッハッハ！



左に、ヒト水晶体上皮細胞のCK-19抗体による免疫蛍光染色で染めたあと、200倍に拡大して水晶体上皮細胞を見た顕微鏡写真を掲載します。ブルーは水晶体上皮細胞の核です。緑は細胞質です。さらに左下に水晶体の立体図と名称を掲示しておきます。



哺乳類の水晶体は、2種類の細胞から構成されています。水晶体の大部分を形成する水晶体線維細胞と、前側をおおう単層の上皮細胞です。眼の水晶体はどのようにして発生分化するのでしょうか？正常な水晶体の発生には、まず水晶体上皮細胞の漸進的な分化・成熟が必要です。水晶体上皮細胞がまず水晶体の両端（これを赤道部といいます）から生

まれ、中心に向かって移動する際に、クリスタリンを生成し、水晶体上皮細胞がどんどん伸長して水晶体線維細胞を形成していきます。水晶体線維細胞形成中に水晶体上皮細胞にあった核やその他の細胞小器官は失われます。このような水晶体上皮細胞の分化は、眼の体液内に存在する増殖因子によって促進されます。上皮細胞増殖因子などの増殖因子は有糸分裂を促進し、その他の増殖因子である塩基性線維芽細胞増殖因子や、インスリン様成長因子や、インスリンなどの成長因子は、上皮細胞の移動および分化を促進します。

それではどのようにして水晶体が混濁し、白内障が生ずるのでしょうか？本来、白内障は歳をとるにつれて徐々に水晶体に混濁が生じて発症する加齢性疾患で、80歳以上になるとほぼすべての人に生じます。なぜ、水晶体の透明性が失われ、混濁に至るのかは明らかになっていませんが、紫外線被曝、糖尿病、近視などによっても促進されるといわれています。主たる要因は加齢によるものであるのですが、その発症機構はいまだに完全には解明されていません。

白内障も加齢現象のひとつですが、それでは人体の加齢によって様々な老化現象が起こるのはなぜなのでしょう？老化の理論は大きく分けて、プログラム説、エラー説、活性酸素説、摂取カロリー説、糖化反応説の5つがあります。それぞれ説明していきましょう。

①プログラム説は、それぞれの細胞には、分裂できる限界がはじめから設定されており、その分裂回数を超えると分裂ができなくなり老化が発生するという説であります。人間の染色体にあるテロメアは分裂の度ごとに短くなるので、なくなれば分裂できなくなり、老化が生じるというわけです。このテロメアを伸ばすことができる酵素がテロメラゼであります。従ってすべての細胞の幹細胞のテロメラゼ活性を継続させることができれば不老不死の実現が可能なのではないかといわれています。

②エラー説は、細胞分裂の際に少しずつ発生する突然変異が、徐々に蓄積されていき、最終的に破綻するのではないかという説であります。ウェルナー症候群をはじめとする早老症ではヘリカーゼというDNA修復に関与する遺伝子に異常があったことから考えられました。DNA分子の損傷は1日1細胞あたり最大50万回程度発生し、細胞の加齢によって損傷されたDNA修復速度が低下したり、さらに環境要因によるDNA分子の損傷増大により、DNA修復がDNA損傷の発生に追いつかなくなると老化が生ずるのです。ちなみに人体においては、ほとんどの細胞が老化細胞の状態に達しますが、修復できないDNAの損傷が蓄積した細胞では、普通はアポトーシスが起きます。アポトーシスは体内の細胞がDNAの損傷により癌化しないための切り札として機能しているのです。

③活性酸素説は、代謝に伴い発生する活性酸素により身体がダメージを受け、老化が発生するという説であります。代謝率の高い（つまり活性酸素の発生量の多い）生物ほど寿命が短くなる傾向にあることから考えられました。また、この活性酸素がテロメアの短縮に影響しているという説もあります。

④摂取カロリー説は、低カロリーの食事や低炭水化物の食事は、平均寿命と最長寿命を延ばすと言われています。この効果は酸化ストレスの減少が関与しているとされています。

酸化ストレスとはなんのでしょうか？私たちはエネルギーを使う際、酸素を利用します。呼吸によって体内に取り込まれた酸素の一部は、通常の状態でも不完全に還元されたり、活性酸素やフリーラジカルになります。ほ乳類では摂取した酸素の数%が活性酸素に変化します。これら活性酸素やフリーラジカルの多くは寿命が短いのですが、さまざまな体の成分と反応し代謝を制御してくれます。例えば白血球は活性酸素であるスーパーオキシド・過酸化水素などの作用によって感染防御の重要な役割を果たしていますし、また活性酸素の一つである一酸化窒素は、血管を弛緩させ末梢の血流を確保する役割を持つ他に、シグナル伝達・排卵・受精・細胞の分化・アポトーシスの際に、生理活性因子として利用されています。一方で活性酸素やフリーラジカルはさまざまな生体成分と反応してしまいます。体内のタンパク質と反応するとタンパク質が変性したり、

酵素が失活したりします。過剰に生じたものはさらに細胞傷害をもたらします。このような人体に悪影響を及ぼす活性酸素やフリーラジカルを酸化ストレスというのです。

⑤糖化反応説。糖化とは、糖がタンパク質や脂質と結合することです。1971年から1980年のデータで糖尿病患者と日本人一般の平均寿命を比べると、糖尿病の男性で約10年、糖尿病の女性では約15年の寿命が短くなっていました。このメカニズムとして高血糖が生体のタンパク質を非酵素的に糖化反応を発生させ、タンパク質本来の機能を損なうことによって障害が発生するという説が糖化反応説です。この糖化による影響は、コラーゲンや水晶体のクリスタリンタンパクなど寿命の長いタンパク質ほど大きな影響を受けます。例えば白内障は老化によって引き起こされますが、血糖が高い状況ではこの老化現象がより高度に進行してしまいます。同様のメカニズムにより動脈硬化も進行します。また、糖化反応により生じたフリーラジカル等により酸化ストレスも増大します。老化の様々な説はここで終わりにして、本論に戻しましょう。

さて、紫外線照射、酸化ストレス、加齢などによって水晶体構成蛋白質に構造変化が生じ、このような構造タンパク質が凝集したり、不溶化したり、さらにこのようなタンパク質の相互作用によりタンパク質のさらなる変性が起こることが、水晶体混濁の原因となるのです。それでは、なぜ、透明性を保持していたクリスタリンタンパク質が、異常凝集し、不溶化し、さらに変性してしまうのでしょうか？クリスタリンタンパク質異常凝集のきっかけは、蛋白質構成アミノ酸の酸化、脱アミド化、非酵素的糖化、異性化、などです。この4つについて詳しく述べましょう。

①酸化

タンパク質構成アミノ酸の一つであるトリプトファンは280nmのUVB領域（紫外線B領域）に吸収極大を持っていることから紫外線照射の標的になります。トリプトファンはUVBを吸収するとキヌレニン（吸収極大=360nm）となり、キヌレニンはさらに酸化されてヒドロキシキヌレニンをはじめとしたキヌレニン誘導体となります。これらはUVA（紫外線A領域）を吸収し、その光エネルギーを活性酸素の形で放出し、過酸化水素、スーパーオキシドアニオン、一重項酸素、その他のフリーラジカルが、タンパク質中のシステイン、メチオニン、ヒスチジンなどを分解し、タンパク質の構造にダメージを与えてしまいます。酸化された結果、種々の修飾をアミノ酸残基の側鎖に種々の修飾を受けてしまったタンパク質は繋がって架橋が生じます。架橋が生じるとさらに異常に長いタンパク質になり、タンパク分解酵素であるプロテアーゼによって分解されにくくなり、異常になったタンパク質が正常な代謝によって生体内から排除されないで蓄積されてしまうのです。

②脱アミド化

カルボニル基と窒素との結合を特にアミド結合と呼びます。脱アミド化とは、アミドが有機化合物から取り除かれる化学反応のことです。生化学での脱アミドは、アミノ酸（アスパラギンとグルタミン）のアミドを含む側鎖を分解するため、タンパク質の分解にとって重要な反応であります。タンパク質構成成分であるアミノ酸のアスパラギンやグルタミンの脱アミド化により、アスパラギン酸、グルタミン酸へと変化することにより、電荷が発生し、酸性アミノ酸が増えます。その結果、そのタンパク質自身の性質や、他のタンパク質との相互作用が変化することです。

③非酵素的糖化

リジンのε-アミノ基と糖のアルデヒドが縮合することによって開始するメイラード反応による修飾物および架橋産物が、加齢に伴い生体内のタンパク質中で蓄積することが知られています。縮合とは、2個以上の化合物が結合して、簡単な化合物、例えば水などを分離し、新たな化合物（これを縮合体といいます）を生成することです。メイラード反応とは、還元糖とアミノ化合物（アミノ酸、ペプチド及びタンパク質）を加熱したときなどに見られ、メラノイジンという褐色物質を生み出す反応のことです。従って褐変反応とも呼ばれます。還元糖とは、糖類のうち還元性を示す糖類であります。

今日はここまでです。2016/10/6

④異性化；D-アスパラギン酸残基の生成

異性化の話をする前に、L-体やD-体、さらに異性体や異性化の意味についてまず理解しましょう。L-体やD-体は、化合物の立体配置の絶対配置を示す際に使用される表記法であり、「d-グリセルアルデヒド」という化学物質の立体配置を基準として、この立体配置を崩さずにできる化合物をD-体とし、そのD-体を鏡で映しだして見える鏡像を鏡像異性体と定義し、これをL-体と表記するのです。L-体とD-体は異性体どうしであり、同じ数、同じ種類の原子を持っています。違うのは立体構造だけなのです。異性化というのは、ある分子が原子の組成は全くそのまま、つまり原子の数と種類は全く同じであります。ただ配列が変化して別の立体構造が生まれ、別の分子に変換されることであります。

まずアミノ酸は、その分子内にアミノ基 (-NH₂) とカルボキシル基 (-COOH) を持つ化合物の総称であることはご存じでしょう。グリシンを除くアミノ酸には、ちょうど右手と左手の関係のように、互いに鏡に映すと同一になる構造のものが存在し、一方をL体、もう一方をD体とよんで区別します。体のタンパクを構成するアミノ酸は不思議なことにすべてL体です。D体のアミノ酸は自然界に存在しないとされてきましたが、実はいろいろな役割を持ったD-体も存在していることが近年、見出されつつあります。DL体はL体とD体の等量混合物で、ラセミ体ともいいます。

通常、タンパク質はすべて、L-アミノ酸から構成されているために、立体構造が保持されています。しかし、加齢性白内障のクリスタリン中ではアスパラギン酸 (Asp) というアミノ酸が、部位特異的にL-体からD-体に反転し、同時にこれらの隣接アミノ酸残基との結合がα結合からβ結合へと異性化するのです。これをβ-Asp化といいます。これが白内障の病因の一つなのです。なぜなら、タンパク中でのD-β-Asp生成はタンパク質の2次構造や高次構造に直接的なダメージをもたらすからです。D-β-Aspとは、D-体でベータ結合したアスパラギン酸であります。すなわち、タンパクはすべてL-アミノ酸から構成されているために側鎖はペプチド結合の平面に対して、全てトランスに配置されています。トランスというのは反対側と理解してください。D-アミノ酸が生成されると隣同士のアミノ酸の側鎖はペプチド結合の平面に対して同じ向きに配置されることとなります。これをアミノ酸の側鎖はシスに配置されるといいます。このような変化がタンパク質の立体構造に波及的に影響を及ぼすため、異常凝集体が生じ、機能低下を引き起こすのです。実際、このような変異の生じている80歳のヒトの水晶体のα-クリスタリン会合体は不均一で巨大な異常凝集体となっており、さらにα-クリスタリン会合体の機能であるシャペロン活性も正常なα-クリスタリン会合体の40%しかないということも報告されています。会合というのは、化学において、

表1 酸化ストレス、加齢によって誘起される蛋白質中のアミノ酸の変化

アミノ酸	生成物	蛋白質中にもたらされる変化
酸化①		
Cysteine	Disulfides, Cystic acid	
Methionine	Methionine sulfoxide, Methionine sulfone	
Tryptophan	2-, 4-, 5-, 6-, 7-Hydroxytryptophan, Nitrotryptophan, Kynurenine, 3-Hydroxykynurenine, Formylkynurenine	
Phenylalanine	2,3-Dihydroxyphenylalanine, 2-, 3-, and 4-Hydroxyphenylalanine, 1,4-Dihydroxyphenylalanine	
Tyrosine	Tyrosine-tyrosine cross-links, 3-nitrotyrosine	アミノ酸残基の変化、架橋形成
Histidine	2-Oxohistidine, Asparagine, Aspartic acid	
Arginine	Glutaryl semialdehyde	
Lysine	alpha-Aminoadipic semialdehyde	
Proline	2-Pyrrolidone, 4- and 5-Hydroxyproline, Pyroglutamic acid, Glutamic semialdehyde	
Threonine	2-Amino-3-ketobutyric acid	
Glutaryl	Oxalic acid, Pyruvic acid	
脱アミド化②		
Asparagine	Aspartic acid	アミノ酸残基の電荷の変化、(相互作用変化)
Glutamine	Glutamic acid	
AGE化③		
Lysine	CML, Pyrazin, Pentosidine	架橋形成
異性化④		
Aspartic acid	D-β-Aspartic acid, D-α-Aspartic acid, L-β-Aspartic acid	主鎖の伸縮、側鎖の回転、立体構造変化、不溶化、異常凝集体形成

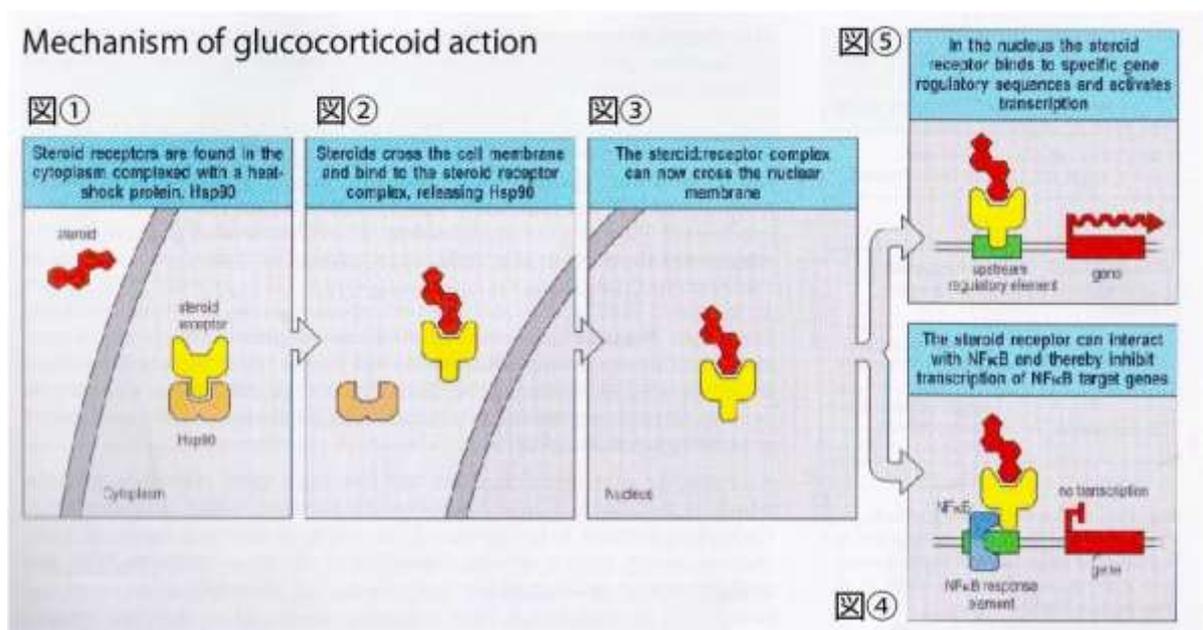
静電相互作用や水素結合、ファンデルワールス力などの非共有結合性相互作用によって複数の化学種が結びつくことです。それによって出来上がった化合物を会合体といいます。シャペロンとは、折りたたまれることができない変性状態のタンパク質に結合し、それが適切に折りたたまれた状態（天然状態）になるのを助けるタンパク質の総称であり、シャペロン活性とは、変性タンパクを天然タンパクに変える働きを持っているという意味です。

以上、なぜ、透明性を保持していたクリスタリンタンパク質が、異常凝集し、不溶化し、さらに変性してしまう根拠を詳しく述べました。水晶体のクリスタリンタンパク質異常凝集のきっかけは、クリスタリンタン

タンパク質を構成しているアミノ酸の酸化、脱アミド化、非酵素的糖化、異性化の4つであります。この4つの酸化、脱アミド化、非酵素的糖化、異性化によって、どのようなクリスタリンタンパク質の中のアミノ酸が変化して、どのような異常な生成物ができるかの一覧表を左に戯れに掲載しておきます。専門的すぎますが、自分のために掲載しました。左の一覧表で何が言いたいかというと、長年生きてると酸化的ストレス、つまり活性酸素がタンパクを作る遺伝子にも影響を与えると同時に、出来上がったクリスタリンのタンパク質にも障害を与えて修復されなくなり、最終的には老人性白内障になるということです。上の表の脱アミド化のアミド化の意味は、カルボン酸の-OHを-NH₂で置き換えることです。言い換えると、カルボニル基と窒素との結合を特にアミド結合とかアミド化と呼ぶのです。ついでに異性化というのは、ある分子が原子の組成は全くそのままに、原子の配列が変化して別の分子に変換することです。

以上、長々と白内障が生じるプロセスを説明してきましたが、この白内障は全て老人性白内障がどのようにして起こるかの説明であったのです。言い換えると、老人性白内障は全くステロイドとは関係がないということを知ってもらいたかったのです。ところが、これからはまさに過剰に投与されたステロイドがどのようにしてステロイド性白内障が起こすのかを説明する本番の舞台となってきました。

ここで以前提示した糖質コルチコイド（ステロイドホルモン）の遺伝子に対するステロイドホルモンの作用の図をもう一度見てもらいたいです。下に掲載します。この図を見ながら糖質コルチコイド（ステロイドホルモン）の遺伝子の働きを復習しながら、同時にステロイドが水晶体を形成する2つの細胞である水晶体上皮細胞と水晶体線維細胞の遺伝子にどのように影響を与えてステロイド白内障ができるかをゆっくりと詳しく説明していきましょう。



まず上の図④を見てください。図④は、ステロイドが炎症を起こさせる遺伝子の働きを阻止する絵が描かれています。細胞質にあるステロイド受容体と結びついた複合体が核内に移行して、核内受容体であるNF-κβと結びついて炎症を抑える働きを示しています。このステロイドの働きはステロイド白内障を起こす原因にはなっていないことを知ってください。というのは、近頃新たなる「アトピー性白内障」というありえない病名が生まれました。まさに医者が病名作りが上手である成果の一つです。アッハッハ！眼科医や皮膚科医は、自分たちがステロイドを使って生み出した病気の責任を回避するために、アトピーのために白内障が生まれたと言い出したのです。ところが、眼科医も皮膚科医もアトピー性皮膚炎がどのようにし

て生ずるかを全く知らないのです。とりわけ皮膚科医に私のコラムの一つである、『どのようにしてアトピーが生ずるか』を読ませてあげたいのですが、私のコラムに書かれている論文は、皮膚科学会では絶対に認めないので読もうとしないのです。馬と同じで、馬を水辺に連れて行って無理やり欲しがっている水を飲ませようとしても飲まないように、皮膚科医もアトピーを治したがっているのに私の真似をすれば患者がアトピーを治してくれるのに、私の論文を読もうとしてくれないのです。アッハッハ！残念ですね。

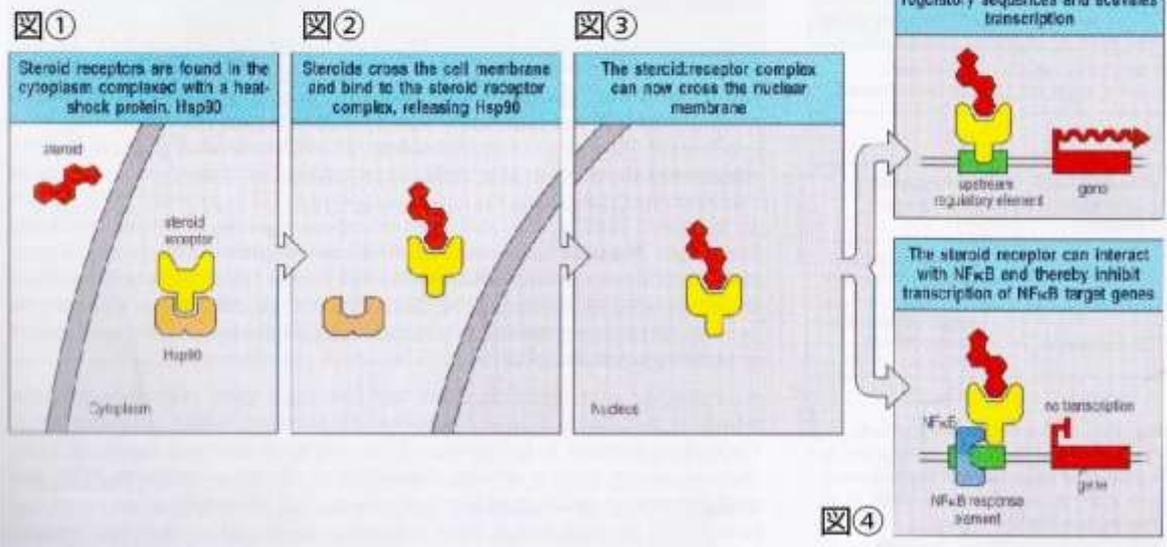
いずれにしろアトピー性皮膚炎は、排除の炎症、つまりIgEで化学物質（ハプテン）を処理しようとする働きですが、ハプテンが血管もない水晶体に到達することは絶対起こらないにもかかわらず、アトピー性白内障が水晶体に起こるというわけです。アトピーの合併症で白内障が本当に起こるのでしょうか？絶対にありえないのです。その理由をしつこくもう一度説明しましょう。

アトピー性皮膚炎というのはあくまでも化学物質（ハプテン）と結びついたキャリアタンパクが複合体となり、この複合体をアレルゲンと認識した免疫が排除する結果起こるものです。ところが水晶体は、水晶体上皮細胞と水晶体線維細胞だけで作られており、血管は存在しません。水晶体は、角膜と同様、透明な組織でなければなりません。もし血管があれば、目に入ってくる光が血管で遮られ、網膜に正しい映像が映らないからです。そのために血管がないので、血液から栄養が運ばれません。そのかわりに、水晶体の周囲を満たして流動している「房水」から、酸素と栄養を受け取っているのです。ついでに言えば、房水は同時に、水晶体から排出された老廃物を受け取り、血流に運び去っていきます。水晶体には「紫外線を吸収する役割」もあり、紫外線ができるだけ網膜に届かないように、「盾」の役割をして網膜を紫外線から守ってくれているのです。

このように、ハプテンが血液から運ばれることもないので、アトピーは起こりようがないのです。もちろん透明なクリスタリンタンパクはありますが、ハプテンがない限りは、このクリスタリンタンパクと結びつくアレルゲンは存在しようがないのです。それではアトピー性白内障が絶対に起こりえないとなれば、アトピーの若い患者さんに見られる若年性白内障はどうして生ずるのでしょうか？言うまでもなく、ステロイドのためであるのです。水晶体の細胞は発生時にクリスタリンを一杯に満たすと他の器官を萎縮させてしまい、タンパクの合成機能も完全に失ってしまいます。このためクリスタリンは他の組織のタンパクと異なり、交換・補充が利かず、一生にわたって使用されるので、若くしてステロイド性白内障になってしまうと、人工水晶体を入れざるをえないのです。

さあもう一度上にあげたステロイドの遺伝子に作用する絵図を見直しましょう。

Mechanism of glucocorticoid action



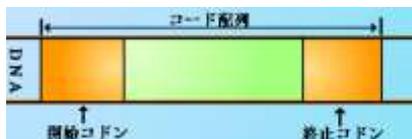
上の図⑤を見てください。図⑤のRegulatoryelement（レギュラトリーエレメント）とは一体なんなのでしょうか？文字通り訳せば、制御エレメントとか調節エレメントという訳になります。実は同義語は、英語も日本語も入れると全部で10以上あります。まず英語では、control element、control region、Nucleic Acid Genetics Regulatory Region、Nucleic Acid Regulator Region、Nucleic Acid Regulatory Sequence、regulatory domain、regulatory element、Regulatory Region、など難しい英語が8種類あります。日本語では、核酸制御配列、制御ドメイン、制御領域、調節エレメント、調節領域など、これも慣れ親しめない日本語が5種類ありますが、一番わかりやすく日本語で意識すれば、「遺伝子の発現スイッチの役割をするDNAの塩基配列」となります。要するに英語では“Regulatory element”で代表され、日本語では「制御エレメント」と訳されるのですが、いずれにしろこれらの言葉の本質は、人体にある特定の遺伝子の発現を増やしたり減らしたりするのを調節する遺伝子の一部分であるということです。

それでは、このような遺伝子発現を調節する遺伝子の一部分は、人間の全ての遺伝子に何箇所あるのでしょうか？それを考えてみましょう。まず、人間の遺伝子の全てを乗せている染色体は23対あります。この生体内にある23対の染色体にはこのような制御エレメントが分かっているだけで数十万箇所あります。このような制御エレメントは、400万箇所もあると書いている研究者もいます。私が以前からしばしばホームページで「遺伝子の発現のON/OFFに関わるエピジェネティックな箇所は、400万もある」と言い続けたのはこのことなのです。皆さん、やっと私が言い続けた400万の意味がお分かりになったでしょう。

それでは図⑤の意味は一体なんなのでしょうか？細胞の核の中でステロイドのレセプターが、ある一つの特定の遺伝子配列と結びついて、遺伝子DNAの情報をRNAに転写する因子を活性化させているという図であります。もっと具体的に言えば、図⑤の意味は、文字通りステロイドがたった1箇所の遺伝子の制御エレメントに働いて、制御因子によって制御されている遺伝子の発現を制御因子と共同で調節していることを図示しているのです。それではここでもう一度遺伝子DNAとは何か？遺伝子発現とは何か？に対する答えを出すために、DNAの発現、つまりアミノ酸を作る出発点から終点までの経過もついでに少し復習してみましょう。

DNAは、アミノ酸を指定する暗号の集まりと考えられます。わかりやすく言うと、DNAの暗号を64個の単語(コドン)で書か

れた文章だと考えれば、遺伝子はその文章を構成する1つ1つの区切られた文に例えることができます。コドンとはなんでしょう？DNAの最小単位は核酸であります。核酸はアデニン、グアニン、シトシン、チミンの窒素を含む4つの塩基と、糖とリン酸が結合し、連続して繋がっている高分子の有機化合物です。この4つの塩基が3つで一つのアミノ酸を指定できます。従ってその組み合わせは $4 \times 4 \times 4 = 64$ 個であり、64個の単語、つまりコドンで書かれた文章がDNAなのであります。このアミノ酸が単語であり、その単語を連ねた結果、タンパクが作られます。ところが、この単語であるコドンから成り立っているDNAの文章は、いくつもの文が切れ目なく繋がった形で書かれているので、情報が正しく読み取られるためには、1つの文章の開始点と終点がはっきりしなければなりません。その開始点と終点を示しているのが、読み始めと読み終わりを意味するコドンです。読み始めはメチオニンを意味するコドンで示され、これは「開始コドン」と呼ばれます。一方の読み終わりを示すコドンは3種類あり、これらは「終始コドン」と呼ばれます。下にわかりやすく絵で書いておきます。絵を見ながら文を読んでください。



コード配列というのは、遺伝子暗号配列という意味です。

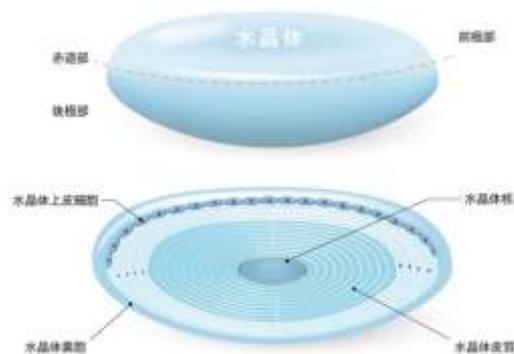
開始コドンから終始コドンまでの塩基配列が、1種類のタンパク質のアミノ酸配列となるので、これをコード配列とも呼ばれるのです。このコード配列の前後には「制御配列」と呼ばれる特別な塩基配列が存在します。DNAに暗号されているタンパクを作る情報は、メッセンジャーRNA（伝令RNA）に転写される必要があります。この転写作業の開始と終止を制御する役割、つまり開始を命令したり、終わりを命令しているのが制御配列です。従って、暗号の前にも後ろにも制御配列があるのです。また、開始コドンの前には、開始コドンが正しく読まれるようにするための特有の塩基配列(リボソーム結合配列)も存在することも知っておいてください。さらに制御配列には、アミノ酸を意味するようなコード配列は存在しないのは言うまでもないのです。

転写されて出来上がった伝令RNAがDNAの鋳型となるべき反応が起こる際、RNAポリメラーゼIIという物質が、まず最初にプロモーターと呼ばれる遺伝子の部分に結合することによって始まります。そしてその反応が起こる前にエンハンサーと呼ばれるプロモーターよりも遙かに遠くにある部分にアクチベーターと呼ばれるタンパク質の固まりが合成されることでRNAポリメラーゼIIの反応を催促するのです。つまり、開始コドンよりもさらに前にあるDNAの部分にタンパク質合成に関する遺伝子の機能が必要なのであります。

今日はここまでです。2016/10/13

水晶体細胞には幹細胞があるでしょうか？あります。幹細胞があるからこそ、ステロイド性白内障が生じるのです。答えを先にご書きましょう。幹細胞の遺伝子のON/OFFのスイッチを医者が過剰に投与したステロイドが勝手気ままに切ったりつけたりしてしまうからです。ひとたび幹細胞の遺伝子の発現がステロイドでむやみにONにされたりOFFにされたりすると、もとの正常なスイッチに戻すことができなくて、遺伝子異常が生じます。その遺伝子異常を修復できないいくつかの幹細胞はアポトーシスしてしまうからです。その結果、幹細胞が死滅してしまうと、修復できないステロイド性白内障となり、人工水晶体を入れざるをえなくなってしまうのです。その根拠をひとつずつ論じていきましょう。上の記述と重複することがありますが、復習のつもりでついてきてください。

水晶体は眼球内部にある楕円球体の構造で、水晶体の角膜側を前極（前嚢の中心）、網膜側を後極（後嚢の中心）、そして前極と後極から等距離にあり水晶体楕円球体で最大径の円周を、地球の場合と同じく赤道といいます。赤道よりも前の部分を前極部といい、後ろの部分を後極部といいます。水晶体という楕円球体の周囲全体はコラーゲンを主成分とする水晶体嚢（水晶体包ともいいます）で包まれており、水晶体の前極から赤道にいたる水晶体嚢（水晶体包）の内側に、ドーム状に水晶体上皮細胞(lens epithelial cell:LEC)が単層で並んでいます。LECは、水晶体赤道部よりやや後極寄りの領域の近くまで水晶体嚢から離れながら、水晶体の前極と後極に向かって伸長し水晶体線維細胞に分化します。水晶体線維細胞は水晶体の中心に向かってさらに分化し、細胞核、ミトコンドリア、ゴルジ体などの細胞内小器官が減少・消失し、最後に水晶体細胞の内部はクリスタリンという巨大タンパク質分子が規則正しく並んでいます。これが線維状に見え、光の屈折率を一定に保つ



ことができ、可視光線を通すことが可能になり、長期にわたって透明性を維持することができるのです。左に赤道部、前極部、後極部、水晶体上皮細胞、水晶体核、水晶体皮質、水晶体嚢の図を掲載しておきます。水晶体線維細胞は、ときに水晶体線維ともいいます。

なぜ細胞であるのに線維というのでしょうか？それは、水晶体線維は線維以外の成分がない無数の線維から成り立っています。水晶体の中心部の水晶体核はこのような線維だけを有している古い線維細胞の集まりで、線維細胞の膜どうしの境界が不明瞭になっているので、細胞というよりも線維だけでできているので水晶体線維細胞を水晶体線維というのです。一方、水晶体の周辺にある皮質は比較的新しく作られた細胞の集合体であります。水晶体線維（水晶体線維細胞）の増殖は幹細胞である水晶体上皮細胞で終生続けられ、新しくできた水晶体線維（水晶体線維細胞）は次々と古い線維細胞の上に重なって水晶体内部の核に移行します。注意しておきますが、ここでの核というのは、水晶体の中心部という意味であり、水晶体細胞の細胞核ではないことです。この過程で細胞核が失われていくのです。細胞核がなくなればなくなるほど、古い線維細胞は線維に見えてくるのです。この水晶体線維は水晶体から漏出することはないので、水晶体の中央部の核は加齢とともに少しずつ大きくなっていくのです。

それでは、なぜクリスタリンは透明性を維持できるのでしょうか？実は生まれてまもない哺乳動物の水晶体は完璧に無色透明であるのです。光は眼の中でクリスタリンタンパク質の濃厚な水溶液によって集められます。眼の中にあるレンズは発生初期に形成された長い水晶体上皮細胞でできており、この中はクリスタリンで満たされています。既に述べたように、この水晶体上皮細胞は核やミトコンドリアやゴルジ体などの細胞小器官（オルガネル）を失う代わりに、滑らかで透明な可溶性タンパク質だけを残しているのです。我々が持つクリスタリンは生涯を通じて必要であるため、自身を守る強力な手段を持っています。それはクリスタリンタンパクの一つである α -クリスタリンがシャペロンとして働くことができるからです。シャペロンとは、折りたたまれない変性状態のタンパク質に結合し、それが適切に折りたたまれた状態（天然状態）になるのを助けるタンパク質のことであることは既に述べました。 α -クリスタリンは、損傷したタンパク質を見つけ出し、それらが凝集して乳白色の複合体になる前に捕らえて結合します。残念ながら、このような保護機構があるにもかかわらず、歳を重ねると共に損傷は蓄積し、クリスタリンは壊れたり、ほじけたり、酸化したりしてしまうことも既に述べました。損傷によって、ゆっくりと不透明な凝集物の蓄積が進み、白内障(cataract)を引き起こすことになるのです。

水晶体は外側から、水晶体上皮、水晶体皮質、水晶体核から成り立っています。既に説明したように、水晶体核は赤ちゃんにはなく、年とともに水晶体皮質が増えながら水晶体の中心部へと古い水晶体線維細胞が移っていき、その細胞が圧縮さ

れ、25歳ごろから硬くなり、だんだん淡黄色に着色して、最後は水晶体核になります。加齢性白内障のほとんどは、水晶体皮質で生ずる「皮質白内障」です。最も一般的なタイプでは、まず水晶体の周辺部に小さくさび状に濁りだし、頂点を水晶体の中心に向けた細長い三角形の濁りとなっていきます。下側や鼻側に数本現れるのが普通です。この三角形が次第に成長し、頂点が瞳孔に達するようになると、視力低下が始まります。そして外からも瞳の濁りが確認できるようになります。これがやや白く見えるので「しろそこひ」と呼ばれる状態となるのです。

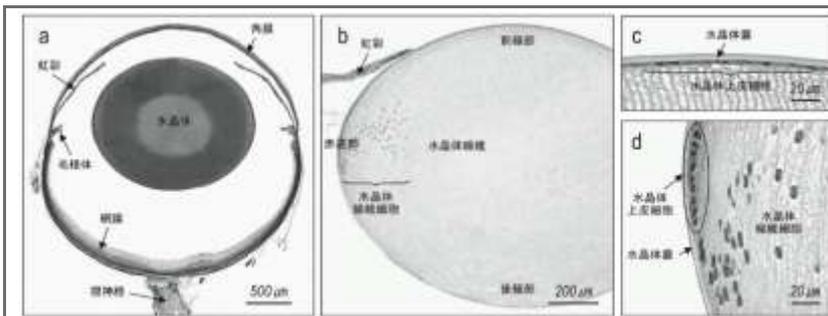
今回はイントロダクションが多かったのですが、今回は本当に水晶体上皮細胞には幹細胞があるかどうかを論じます。さらにどうしてステロイドが白内障を起こさせるのかについても述べます。

今日はここまでです。2016/10/20

なぜ私が水晶体上皮細胞に幹細胞があるかないかを論じざるをえないのでしょうか？あくまでも私が論じたいのは、白内障がどうしてできるかという問題だったのです。ところがどうしてもこの問いに対する答えを見出すためには水晶体上皮細胞の幹細胞の有無についても論じざるをえなくなったのです。ところが眼科学の専門家の誰一人もこの幹細胞についてはほとんど触れられていないのです。だから私が明確に触れざるをえなくなってしまったのです。アッハッハ！私は以前述べたように、人体の二百数十種類の組織で幹細胞がないのは腎臓の足細胞、心臓の心筋細胞、肺胞の肺上皮細胞、最後は脳の中中枢神経細胞の4つであります。実は、水晶体にも幹細胞がないのではないかという疑問は常に感じていました。そこでこの疑問に対しても、ここでケリをつけたいのです。

前回述べたのですが、『水晶体線維（水晶体線維細胞）の増殖は水晶体上皮細胞で終生続けられ、新しくできた水晶体線維（水晶体線維細胞）は次々と古い線維細胞の上に重なって水晶体内部の核に移行します。この過程で細胞核が失われていくのです。』と書きました。この文章は、水晶体にも幹細胞があることを示しています。ちょうど皮膚の細胞の幹細胞は基底細胞にあり、その細胞が分裂・増殖していくうちに細胞核を失って、最後は死んだ細胞である角質細胞になり、垢となってしまいます。この繰り返しを120日周期で一生繰り返すのが皮膚の上皮細胞であります。幹細胞に関わるマウスで研究された論文の一部を抜き出しておきましょう。マウスで起こっていることは人間でも起こっていると考えてもいいのです。LECは、“Lens epitelial cell”の略語です。水晶体上皮細胞のことです。

『マウス水晶体上皮細胞(LEC)の増殖領域と組織幹細胞は、水晶体のいずれの領域のLECにおいても増殖が見られ、細胞の増殖に関連する代表的なタンパク質として、PCNA (Proliferating Cell Nuclear Antigen)やKi-67などがあります。PCNAは細胞周期が移っていく細胞である増殖細胞で主に見られますが、一部の増殖していない細胞である静止期の細胞でも見られます。また、細胞周期制御因子であるサイクリンDやサイクリンEなどもあり、これらは増殖マーカーとなっています。一方、組織幹細胞マーカーの1つに low-affinity neurotrophin receptor p75があり、これは低親和性の neurotrophin の受容体で上皮系幹細胞マーカーのひとつであります。前極部のLECは“細胞増殖が再開可能な細胞”であり、“水晶体特異的な組織幹細胞”であります。』とハッキリ書かれていました。



左にさらに詳しいマクロからミクロの水晶体の絵図を掲げておきます。なぜこんなミクロの水晶体上皮細胞や水晶体線維細胞の絵を掲げる必要があるのでしょうか？言うまでもなく、過剰な医者が投与したステロイドが、まさに幹細胞となり

りうる水晶体上皮細胞に入り込んでアトランダムに細胞核に入り込み、上皮細胞の細胞周期を無理やり変えさせたり、さらに上皮細胞の遺伝子のタンパクの発現を訳もわからずに OFF にしたり ON にしてしまうために、水晶体上皮細胞が作るクリスタリンが異常になったり配列がおかしくなったり、さらに上皮細胞自身の形や配列が異常になって、ぼやけたり見えにくくなったりしてしまうことを知ってもらうためです。

何回も繰り返して言いますが、皆さんは水晶体上皮細胞の核にある全ての遺伝子は、皮膚の細胞にある全ての遺伝子と全く同一であることはご存知ですね。いわば目の水晶体上皮細胞はクリスタリンを死ぬまで一生正常に作り続け、さらにそのクリスタリンタンパクだけを特異的に作るために分化した細胞であるのです。このように特異的なタンパクだけを作る遺伝子のことを「ラグジュアリー遺伝子」といいます。日本語で訳せば「分化した細胞だけが発現できるという贅沢が許された遺伝子」というわけです。と同時に、水晶体上皮細胞は生き続けるために、毎日必要に応じてラグジュアリー遺伝子以外の遺伝子も発現したり止めたりする必要があります。これらの毎日毎日使われている遺伝子を「ハウスキーピング遺伝子」といいます。過剰なエピジェネティックな働きをしすぎる医者の使う大量のステロイドホルモンは、単にラグジュアリー遺伝子の ON/OFF を異常にするのみならず、このハウスキーピング遺伝子の ON/OFF も異常にしまい、全ての遺伝子がステロイドのためにもてあそばれて、訳のわからない後天的遺伝子病を生み出してしまうのです。ただ、その遺伝子病がいつ病気として認識されるかどうかは分からないのです。だからこそステロイドをアトピーの治療で長期に使い続けて、若くしてステロイド性白内障になったり、ならなかったりするの、水晶体上皮細胞の遺伝子まかせなのであります。

さらに付け加えれば、老人性白内障というもの、長生きしている間に自分の副腎皮質で作ったステロイドの影響で、徐々に徐々に老人性ステロイド性白内障になっている可能性も否定できないのです。アッハッハ！さらに付け加えれば、歳をとればとるほど水晶体上皮細胞の中にある幹細胞も減っていくのも老人性白内障の原因であるのです。水晶体上皮細胞の幹細胞については後で詳しく説明します。

今日はここまでです。2016/10/24

今日は、老人性白内障は水晶体の周辺から混濁し、若年性ステロイド性白内障は中心部に混濁が見られます。この違いは何でわかるのでしょうか？細隙灯（さいげきとう）顕微鏡という装置を用いれば、水晶体の混濁部位と度合いがわかります。ところが、若くして白内障になるのは、アトピー性皮膚炎でステロイドを使いすぎてなるにもかかわらず、皮膚科の医者も眼下の医者も身内どうしですから、新たな病名を作ったのです。それがアトピー性白内障という病名です。なぜアトピー性白内障になるのかは一切わからないと言い張るのです。この世に原因のわからない病気などは何もないと言っても過言ではないにもかかわらず、ステロイドが原因であるステロイド白内障であると診断付ければ、ステロイドを用いない科というのは何もないわけですから、医薬業界の全てを私のように敵に回すことになるものですから、正しい診断名をつけようとしません。というよりも、皮膚科がステロイドを用いれば用いるほど眼科の仕事が増えるので、医者たちにとって

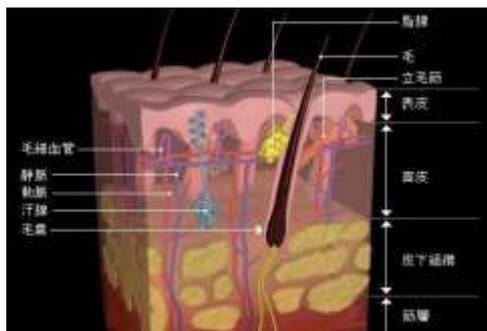
は仕事が増える訳で喜ばしいこと限りないということになるのです。ワッハッハ！このような間違っただけステロイド医療が患者をどれだけ苦しめているかを告発し、かつ医者たちがどれほど嘘をついているかを明らかにするために、長々としつこくステロイドの副作用がどのように出るかの真実を明らかにするためのホームページが私のホームページなのです。

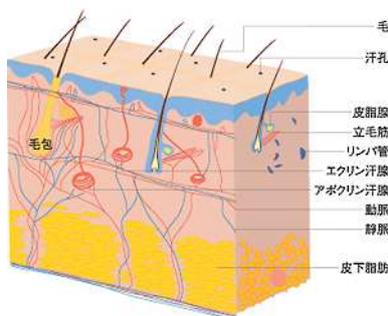
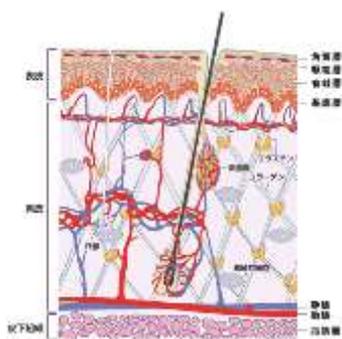
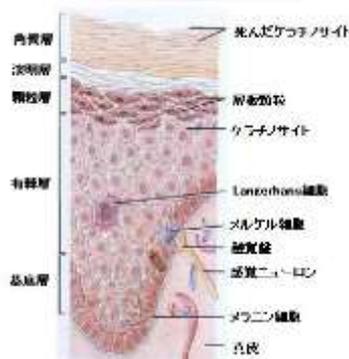
既に水晶体の上皮細胞に幹細胞があると書きました。実は水晶体の上皮細胞は皮膚の上皮細胞や真皮の細胞と非常によく似ているのです。皮膚は表皮と真皮からなり、表皮と真皮それぞれ幹細胞があり、次々と新しい細胞を生みだして、皮膚の生まれ変わりを担っています。しかし、この皮膚の幹細胞は、加齢とともに減少してしまうのです。皮膚の幹細胞が減少すると肌の生まれ変わる能力が低下し、肌は老化して、乾燥したり、シワ、タルミが現れてきます。ところが、水晶体の上皮幹細胞や上皮細胞は、新陳代謝をしても皮膚のように外部に放り出すことができないので、水晶体の中心部や後嚢下に老化した水晶体線維細胞が蓄積し、歳とともに硬く重くなっていくのです。これがクリスタリンのタンパクの異常をもたらし、老人性白内障になるのです。もちろん、皮膚の幹細胞も徐々に減少し、若々しい肌を失いシワやたるみが現れてきます。しかしながら、老人性白内障の場合は水晶体を全部入れ替える必要がありますが、皮膚は何も手術をして入れ替える必要がないのです。さあ、このあたりで水晶体の話は終わりにして、そろそろステロイドの皮膚への副作用について述べる 때가きました。まず皮膚の組織がどのようなものであるかを勉強しましょう。書き忘れましたが、水晶体に対するステロイドの副作用は、水晶体の幹細胞も水晶体上皮細胞も、細胞核に入っている遺伝子があるのでこれら2つの細胞にある遺伝子のON/OFFをアトランダムにやることを知っておいてください。ところが、水晶体線維細胞は核がないので影響を免れるのであります。

《過剰に投与されたステロイドの皮膚に対する副作用》

組織系統	ステロイドの副作用の内容	推定される発症機序
皮膚	創傷・術症の治癒遅延、皮下出血 皮下組織萎縮、皮膚菲薄化 皮膚線条 ニキビ、多毛	繊維芽細胞の増殖抑制 膠原繊維の合成阻害 肉芽の退縮 軽度のアンドロゲン様作用

ここから、上記の表に書かれた皮膚に対するステロイドの副作用がどのように生じるかを説明していきましょう。まず、皮膚の組織がどのようになっているかから始めましょう。皮膚は3層より構成され、外側から表皮・真皮・皮下組織となっています。表皮と真皮は基底膜で仕切られ、基底膜上に位置する表皮は厚さの異なる4層からなっています。下から基底層、有棘層、顆粒層、角質層であり、さらに基底層は1層、有棘層は5～6層、顆粒層は2～3層、角質層は十数層があります。ただし手のひらと足の裏には、顆粒層と角質層の間に淡明層があります。下に皮膚の解剖図のあらましを掲げておきましょう。これを見ながら勉強していきましょう。





表皮を構成する細胞は主に角化細胞（ケラチノサイト）であります。角化細胞には、下層から基底細胞と有棘細胞と顆粒細胞（ケラトヒアリン）と角質細胞（ケラチン細胞）の4種類の細胞があります。基底細胞が多い層を基底層といい、有棘細胞が多い細胞を有棘層といい、顆粒細胞が多い層を顆粒層といい、最後の角質細胞が多い層を角質層というのです。これらの4つの細胞は、基底細胞層にいる表皮上皮細胞の幹細胞が分裂し、分化しながら移動していく細胞が4種類あるという意味です。それぞれの細胞層には他にメラノサイトやランゲルハンス細胞やメルケル細胞や表皮上皮細胞の幹細胞もあります。

それでは、角化細胞から説明を始めましょう。角化細胞は上にあげた、基底細胞、有棘細胞、顆粒細胞、角質細胞の4つが含まれます。それではなぜ角化細胞と言うのでしょうか？実は、表皮の一番大きな仕事は角質層にある角質細胞が行うからです。つまり、角化細胞というのは、最後は角質細胞になっていく細胞であるという意味なのです。上に述べたように、基底細胞から最後は核のない細胞である角質細胞になります。この角質細胞内部に「ケラチン」という線維状のタンパク質が大量にあるので、ケラチンを最後に作るので、作るまでの4つの細胞をケラチノサイトと名付けたのです。この角質細胞の役割はバリア機能と保湿機能という表皮の最も大切な役目を果たしています。

このバリア機能には、皮膚表面から、ほこりや菌などの外部の異物が体内に入るのを防ぎ、さらに体の水分が体外に過剰に蒸散するのを防ぎ、体が乾燥しないようにすることです。また紫外線から防御する仕事もしています。かつ、保湿機能により、角層にうるおいを保つことができるのです。最後は、角質細胞は垢となって剥がれ落ちるのです。

次にステロイドを使うと、皮膚が黒くなるのに関わるメラノサイトについて述べます。メラノサイトは黒色色素産生細胞であります。メラノサイトは、神経堤由来で、樹状突起を有し、表皮基底層や毛母などに存在します。メラノサイトの皮膚の分布や数については人種による差はないのですが、メラノサイトの大きさと産生能に差があるだけなのです。つまり黒人はメラノサイトが大きくてメラニン色素を作る量が多いだけであります。白人はメラノサイトが小さくてメラニン色素を作る量が少ないのです。メラノサイトは、有棘層と基底層の細胞の間に散在します。メラニンが急速に、かつ大量に作られ

ぎると、メラニンが真皮に滴下し、大食細胞（マクロファージ）に食べられてしまいます。これをメラノファージといいます。この大食細胞は数カ月はその場所にとどまるため、一時的にシミとなります。

次にランゲルハンス細胞（Langerhans細胞）について述べます。ランゲルハンス細胞は皮膚に住んでいる樹状細胞であります。抗原提示細胞であります。皮膚に見られる抗原を食べて、ヘルパーT細胞に抗原を提示することができます。有棘層上層に多く存在し、骨髄由来の組織球で、樹状突起・Birbeck顆粒を持っています。このランゲルハンス細胞は皮膚の免疫の働きにおいて極めて大事ですから、ちょっと詳しく説明しましょう。

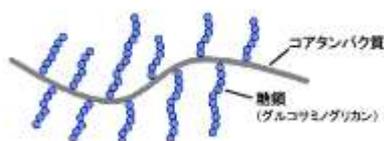
ランゲルハンス細胞は発見者であるドイツの医学者パウル・ランゲルハンスにちなんで名づけられました。実はパウル・ランゲルハンスは膵臓に存在するランゲルハンス島も彼が見つめました。膵臓は、膵液アミラーゼなどの消化酵素を十二指腸内へ分泌する外分泌腺と内分泌腺となるランゲルハンス島からなっています。従ってランゲルハンス細胞とランゲルハンス島と混同してはいけませんよ。ランゲルハンス細胞は、骨髄で造られ、表皮有棘層に存在する樹状細胞であり、表皮全体の細胞数の2~5%を占めています。樹枝状の突起があり、皮膚免疫を司るたくさんのレセプター（受容体）を持ち、外部から侵入する細菌やウイルス、化学物質、かび、放射線、紫外線、温熱、寒冷等の刺激を認識し、この情報を常に脳へ伝達し皮膚を守るセンサーの役目を担っているのです。遊走性で、細胞内の抗原輸送を担うバーベック顆粒（Birbeck granule）があり、抗原を樹枝状の突起で取り込むとリンパ管を通して特定のリンパ節に移動し、抗原をT細胞に提示します。この抗原を認識したT細胞が皮膚に移行して抗原に出会うとサイトカインを放出し、異物を殺傷したり炎症などを引き起こすのです。老化した皮膚や、ステロイドを使って免疫が落ちた皮膚のランゲルハンス細胞は数が低下しているのみならず、働きも落ちているので、微生物や化学物質などの異物は排除されず侵入を許し、皮膚や体に感染が起りやすくなるのです。紫外線照射により、ランゲルハンス細胞の遺伝子が傷つき、数が減少してしまいます。

今日はここまでです。2016/10/27

今日は、表皮の下の真皮を勉強しましょう。まず真皮は何からできているのでしょうか？細胞と線維と基質の3つから成り立っています。線維と基質の2つを合わせて細胞外マトリックスといいます。細胞外マトリックスとはなんのでしょうか？細胞外マトリックスを簡単に説明すると、多細胞生物を構成する個々の細胞の多くは細胞外マトリックスという量の上で生活しているのです。細胞外マトリックスの線維成分の代表がコラーゲンであります。ただそれは単純な量ではなくて、細胞の生き様を変化させることができる動的で機能的なものであり、難しく言えば、細胞にとっての「微小環境（micro environment）」ともいえます。その働きは、細胞及び細胞外マトリックスと相互作用を行ったり、創傷の収縮を起こす等、創傷治癒過程の中で重要な働きもしています。微小環境という言葉は非常に新しい難しい概念であります。とりわけ最近の腫瘍（ガン）の研究において使われ始めた新しい概念であります。正常な細胞もガン細胞も微小環境があつて初めて生き続けることができるのであります。微小環境と細胞外マトリックスとは同義語と考えてください。

まず細胞は5種類から成り立っております。1つめが線維芽細胞であり、2つめが組織球であり、この組織球はマクロファージと単球です。3つめが肥満細胞であり、英語のマスト細胞と同じであります。4つめが形質細胞であり、B細胞が分化したもので抗体を作ることができます。5つめが真皮樹状細胞であります。ランゲルハンス細胞と同じであります。

次に線維はコラーゲン線維（膠原線維）とエラスチン線維（弾性線維）の2つから成り立っています。



最後の基質は英語でマトリックスといいます。線維芽細胞から作られ、水と有機高分子（プロテオグリカン）を含み、その多くは多糖類とタンパク質から成り立った複雑な糖タンパクです。細胞外マトリックスとはなんのでしょうか？

<プロテオグリカンの模式図>

細胞外マトリックスを簡単に説明すると、多細胞生物を構成する個々の細胞の多くは細胞外マトリックスという量の上で生活しているのです。細胞外マトリックスの線維成分の代表がコラーゲンであります。ただそれは単純な量ではなくて、細胞の生き様を変化させることができる動的で機能的なものであり、難しく言えば、細胞にとっての「微小環境 (micro environment)」ともいえます。その働きは、細胞及び細胞外マトリックスと相互作用を行ったり、創傷の収縮を起こす等、創傷治癒過程の中で重要な働きもしています。微小環境という言葉は非常に新しい難しい概念であります。とりわけ最近の腫瘍 (ガン) の研究において使われ始めた新しい概念であります。正常な細胞もガン細胞も微小環境があって初めて生き続けることができるのであります。微小環境と細胞外マトリックスとは同義語と考えてください。

プロテオグリカンについて詳しく説明しましょう。まずこの多糖類に、皆さんよくご存知のヒアルロン酸や、コンドロイチン硫酸や、デルマトン硫酸や、ケラタン硫酸があります。これら4つの多糖体を総称してグルコサミノグリカンといい、ムコ多糖体ともいいます。ブラシ状になったグルコサミノグリカンが、長い鎖状 (棒状) のコアタンパクと結合した巨大な分子がプロテオグリカンであります。左にプロテオグリカンの模式図を示します。プロテオグリカンという名称は、コアタンパクのプロテインとグルコサミノグリカンのグリカンを結びつけて生まれたのです。このコアタンパクのブラシの間に大量の水を保有することが可能になるのです。従って皮膚の水分の大部分はここに含まれているのです。なぜ水が保持する必要があるのでしょうか？それは水を保持することによって基質をゼリー状にするためなのです。さらにプロテオグリカンは、もっと大切な仕事をしてくれます。実はこのプロテオグリカンは、細胞外のみならず細胞の表面にもあるのです。細胞の表面にあるプロテオグリカンは、ある種のシグナルタンパク、例えば線維芽細胞形質転換増殖因子 (FGF) と結合し、線維芽細胞が軟骨細胞、骨細胞、ある種の平滑筋細胞に変わることができるのです。さらにプロテオグリカンが分解されると、これらに蓄えられた増殖因子が放出され、他の細胞の増殖や細胞外マトリックスの産生が活性化されるのです。ついでにグルコサミノグリカンは、英語で “glycos-amino-glycan” で、略語でGAGといいますが、このグルコサミノグリカンという名前が出てきたのかを説明しましょう。まずグルコはグルコース、つまり糖という意味です。アミノはアミノ糖のアミノであります。グリカンが多糖類という意味であります。もともと酸性ムコ多糖類と呼ばれていました。だから、GAGを今でもムコ多糖体として使われます。GAGは直鎖型の多糖でウロン酸とヘキシサミンという2つの糖の反復によって構成された長い直鎖状の重合体です。先ほど述べたように、GAGにはヒアルロン酸、コンドロイチン硫酸、デルマトン硫酸、ケラタン硫酸に加えてヘパラン硫酸とヘパリンがあります。ヘパリンは血液凝固を防いでくれる抗凝固剤として有名ですね。余談を言えば、ヒアルロン酸やコンドロイチン硫酸はよく新聞で目にしませんか？そうです。サプリメントで有名ですね。コンドロイチン硫酸は、ゲル状の物質で、軟骨の成分で骨、角膜、血管壁などの結合組織などにも多く含まれます。

さあ、これから細胞と線維と基質の3つのそれぞれについて詳しく見ていきましょう。

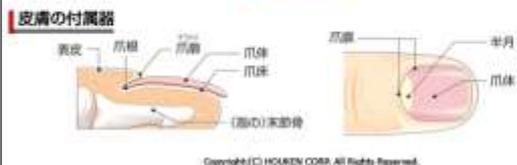
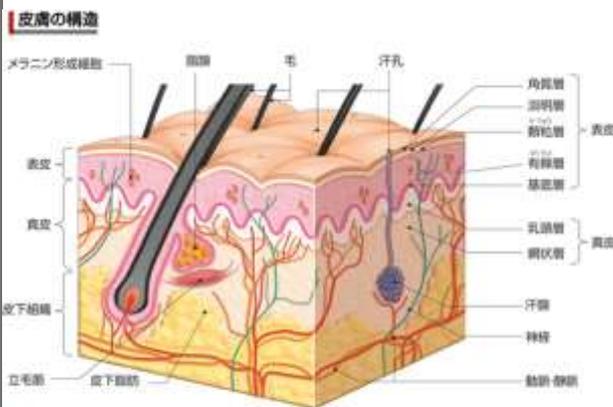
表皮の下にある真皮といっても、皆さんはイメージができていくでしょう。表皮は皮膚の表面にあるので見ればすぐにわかりますが、真皮は隠れていますので、詳しく説明する必要があります。

皆さんのなかで革靴を持っていない人はいないでしょう。革靴の革は、まさに動物の真皮から作られます。というのは、真皮は強靱な線維性結合組織でできているので、この強い性質を利用して革靴を作っているのです。革靴を作るときには、まず動物の皮をなめします。「なめす」という漢字は「鞣す」であり、毛皮の毛と脂を取り除いて柔らかくすることです。皮と革は違います。皮を鞣して革にするのです。皮 (原皮) は、動物の体から、はいだままの状態にしておくと腐ってしまいます。そこで、皮が腐ったり変質したりしないように、「なめし」という加工を行います。なめし剤が革の主成分であるコラーゲン蛋白質と化学的、物理的に結合、これにより皮は革へと変わります。皮は英語で「スキン」または「ハイド」といい、革は「レザー」といって区別します。なめし方にはいろいろあり、そのなめし方の違いによって、靴のアップパー (上

例)には柔らかい革、ソール(足底側)には厚くて堅くしまった革が使われます。

ついでになめしのやり方について勉強しておきましょう。皮(原皮)のなめしの工程では、水洗いや石灰漬けによって毛を除去します。さらに腐敗しやすい動物の脂を除き、たんぱく質であるコラーゲン線維を変性させて、さらに強靱にします。また、柔らかくするために主にリンスと同じ作用をする合成の脂を加えます。リンスとは油脂成分を補い、しなやかにするという意味があります。

原始時代は、人類は自らの唾液で皮をなめしていたのです。古代になり、植物の樹皮、木部、葉、果実等から抽出した赤黒い液であるシブに含まれるタンニンを利用して、タンニンなめしとして長らく使用されてきました。シブというのは渋柿の渋い味のことです。タンニンなめしを施した革の断面は茶褐色であり、堅牢で伸びが少ないので、革靴のソール(足底)にも使われます。現在では安価な化学薬品であるクロムなめし材が使用されることが多いのです。クロムなめし剤は、塩基性硫酸クロムであり、その作用機序は皮のタンパク質とクロムの錯体を作って、耐熱性等の性能が向上し、革となります。錯体とは金属と非金属の原子が結合した構造を持つ化合物のことです。クロムなめし剤で作られた革の断面はクロム錯体の色である青緑色に見えます。革靴が雨に濡れたときの耐熱性が強く、柔軟で伸縮性があり、植物タンニンのなめし革に比べて軽いのが特徴です。従ってアッパー用のなめしに使われます。近頃はタンニンなめし剤とクロムなめし剤を組み合わせたコンビネーションなめしも用いられています。比較的安価なクロムなめしが主流だったのですが、昨今の環境問題からタンニンなめしが見直されつつあります。さて、余談は終わりにしましょう。



ややこしい皮膚の構造をもう一度復習しながら、乳頭層と網状層でできている真皮のところを着目しながら読み続けてください。真皮は強靱な線維性結合組織であり、毛細血管と感覚をつかさどる神経終末が多く存在することがお分かりでしょう。真皮は2層からできている、表皮との接界面である凸凹した乳頭層、これを真皮乳頭といますが、乳頭層の下には網状層の2層から成り立っております。網状層は皮下組織と明瞭な境界を持たず、密なコラーゲン繊維の結合体の中に強靱な弾性繊維が網状に分布し、皮膚全体の強さを維持しております。先ほど述べたように、動物の皮革は皮革線維というべきであり、このコラーゲン線維部分に防腐処理や柔軟化を施したものです。コラーゲンの種類は、成人の場合I型がIII型の3倍程度あるが、15週前後

の新生児では、III型の方が多い。また、水分を維持する糖類の一種ヒアルロン酸も含まれます。

さぁここで、コラーゲンについて勉強してみましよう。皆さん、以前から私は自己免疫疾患などという病気は、頭の良すぎる医学者たちが作った病名であり、実はコラーゲン線維の上で生ずる病気なので、膠原病と言っているに過ぎないといってきました。最初に膠原病という名前をつけたのは誰でしょうか？

膠原病は、1942年にアメリカの病理学者ポール・クレンペラーが提唱した名称であり、クレンペラーは全身性エリテマトーデス、全身性硬化症の研究から、病態の主座は結合組織と血管にあると考え、collagen-vascular disease と命名しました。これが膠原病と翻訳されました。綿密な病理組織学的検索によって全身の「結合組織」が病変の主座であり、しかも「フィブリノイド変性」という病理組織学的変化が共通して見られることを示し、このような疾患群を「膠原病」(Collagen Disease)

とクレンペラーは命名したのです。「結合組織」という言葉は、体の中のいろいろな構造や臓器のすき間を埋める組織、言い換えると間質と考えておいてください。「フィブリノイド変性」とは、血管や結合組織に変性したフィブリンを主体とする種々の血漿成分（免疫グロブリンなど）よりなる物質が滲み込み形成されたものです。日本語では、類線維素変性、線維素様変性といえます。さらにフィブリノイド変性は、病変の主体は膠原線維であり、血漿内の線維素が膠原線維に染み込み、線維は膨化し、線維構造を失い均等な硝子のような状態となります。

コラーゲンはなんのために作られたのでしょうか？ その理由を説明するためにも、もう少し詳しくコラーゲンについて勉強する必要があります。

コラーゲンが地球で初めて誕生したのは、原生代後期に極端な寒冷のために地球全体が凍結後（6億～8億年前）であります。タンパクであるコラーゲンの産生には大量の酸素の供給が必要なのですが、全地球凍結以前は、地球においてはコラーゲンを作り出せるだけの高濃度の酸素が蓄積されていませんでした。そのため、それまでの生物の進化は単細胞生物までに留まっていました。ある説によれば、12億年前に多細胞生物が出現したという学者もいますが、全地球凍結の状態が終わり、急激な気候変動の影響で大量に酸素が作られ地球に蓄積したことにより、単細胞生物がコラーゲンを作り出す事に成功し、細胞同士の接着に利用され、単細胞生物の多細胞化が促進されたのです。今日見られる多細胞生物である動物・植物・原生生物・真菌類の全ては、このコラーゲンの生産に成功した種の子孫であります。ただし、多細胞生物の子孫である植物は細胞間接着にコラーゲンをを用いず、セルロースを用いており、コラーゲンを細胞間接着剤として利用している生物は動物と一部の原生生物に限られています。多細胞動物の細胞外基質（英語で細胞外マトリックスといえます）の主成分であります。

体内に存在しているコラーゲンの総量は、ヒトでは全タンパク質のほぼ30%を占めているのです。真皮の全タンパク質の90%が膠原線維（コラーゲン）であります。真皮には10種類のコラーゲンが存在しております。ところが真皮を構成するコラーゲンの80%は、I型コラーゲンであり、15%はIII型コラーゲンであります。I型コラーゲンは乳頭層にあるのではなく、真皮網状層に存在しています。III型コラーゲンは、真皮乳頭層や真皮の血管や汗腺や毛などの皮膚付属器官に分布しています。

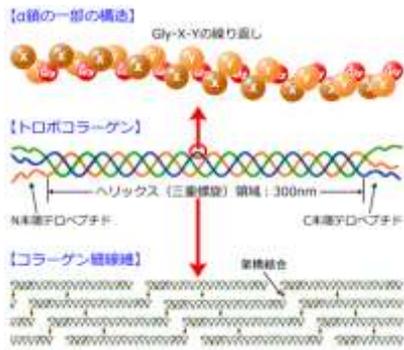
脊椎動物は30種近くのコラーゲンタンパク質を有しており、それぞれのコラーゲンはI型、II型のようにローマ数字を使って28の型に分類されています。真皮、靭帯、腱、骨、軟骨、血管壁などにコラーゲンが分布しています。しかもこれらのコラーゲンはI型コラーゲンが主成分ですが、例外的には関節軟骨ではII型コラーゲンが主成分です。また、すべての上皮組織を裏打ちしている基底膜はIV型コラーゲンが主であります。体内で最も豊富に存在しているのはI型コラーゲンであります。

今日はここまでです。2016/11/07

今回はコラーゲンの分子構造についてさらに詳しく勉強しましょう。これまでも解説していますが、動物がここまで高度に進化できたのはコラーゲンというタンパク質が存在したからと言っても過言ではなく、皮膚や骨や軟骨、血管などの様々な臓器に欠かせないものです。なぜならば人体の60兆個の細胞は、コラーゲンという素地の上にひつつき、生き続けているからです。さらに、このコラーゲンの中に血管やリンパ管が通り、神経も通っているのであります。言い換えると、コラーゲンがなければ細胞は生き続けることができないと言っても過言ではないのです。

では、なぜコラーゲンがそんな大切な役割を担うことができるタンパク質なのでしょう？それは、ひとことで言うと「線維構造」をとっているからです。繊維と言えば「食物繊維」が思い浮かびますが、食物繊維も植物の高度な進化には大切な役割を果たしていますから、高度な生命には細胞以上に「繊維」が大切だということになります。それでは、タンパク質の線維であるコラーゲンの構造について、その線維をほぐすように詳しく解説してみましよう。

まず、コラーゲンがどのようにして作られるかを勉強してみましょう。コラーゲン線維の最小の1本は、約20種類のアミノ酸が繋がった「ポリペプチド鎖（α鎖）」です。左下にこのα鎖であるポリペプチド鎖からトロポコラーゲン、コラーゲン細線維が作られるまでの図を示しておきます。



体内のコラーゲンで一番多いI型コラーゲンのα鎖は、アミノ酸残基数1,000程度のポリペプチドで分子量約10万です。左図の「Gly-X-Y」の説明をしましょう。左図の【α鎖の一部の構造】をみてください。「Gly-X-Y」の3文字が並び、それが繰り返されていますね。「Gly-X-Y」のGlyは、アミノ酸のグリシンであり、X、Yもアミノ酸のひとつであります。アミノ酸配列は「グリシン-X-Y」という並びが繰り返され、Xにはアミノ酸のプロリン、Yにはアミノ酸のヒドロキシプロリンであることが多く、この配列が螺旋状を作り3本のα鎖を強く結びつけて、丈夫なコラーゲン線維を作っている図が真ん中の

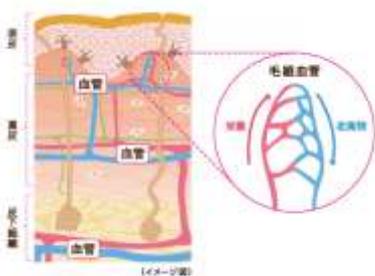
図です。そして、このα鎖3本が左巻きの螺旋（らせん）状に絡み合い、分子量約30万で長さ約300nm（ナノメートル）、直径が約2nmの細長い棒状のタンパク質となり、これを「トロポコラーゲン」といいます。コラーゲン分子というのは、このトロポコラーゲンのことでもあります。そしてさらに、トロポコラーゲン同士が1分子の約1/4にあたる67nmごとに規則的にずれて、おのおの鎖の間に架橋結合が形成されて線維束を形成しており、これが図示されている「コラーゲン細線維」であります。さらにこのコラーゲン細線維が多く寄り集まって、結合組織内で強大な線維を形成しており、これが「コラーゲン線維」であります。コラーゲン線維が膠原線維であります。

まとめると、「アミノ酸 → ポリペプチド(α鎖) → トロポコラーゲン → コラーゲン細線維 → コラーゲン線維」となっていくのです。まさにコラーゲン線維というのはアミノ酸から出来ており、タンパク質そのものなのであります。

真皮部分にはコラーゲン線維の他に、コラーゲン線維をつくる繊維芽細胞や、免疫機能や炎症などに関係する肥満細胞（マスト細胞）があります。肥満細胞については[ここ \(wikipedia\)](http://www.wikipedia.org) を読んでください。また、神経は表皮まで到達しますが、毛細血管の伸びは真皮で止まります。なぜ膠原病が膠原線維に多い真皮に多い理由を述べる前に、真皮を構成する細胞成分について勉強する必要があります。

真皮の主な細胞には、4種類あります。1つめは繊維芽細胞であり、コラーゲンとエラスチンを産生します。エラスチンは硬タンパク質の一種で、水にとけず、ゴムのような弾力性を持ち、コラーゲン線維ほど強靭ではないものの、軟骨・腱（よく知られているのがアキレス腱）・靭帯・大動脈・皮膚などの伸縮性に富んだ組織、すなわち結合組織に多く含まれています。真皮の結合組織にあるタンパク質の重量に占める割合は約2%とわずかですが、皮膚の弾性に重要な役割を果たしています。2つめは組織球であり、単球とマクロファージを組織球といいます。3つめは肥満細胞であり、これはアレルギーに関係するヒスタミンや、血液の凝固を防ぐヘパリンを含む顆粒をもっています。4つめは形質細胞であります。この形質細胞

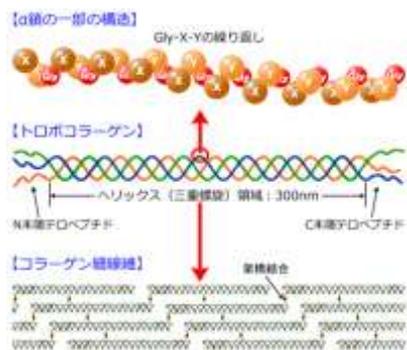
はBリンパ球が分化した細胞であります。これらの4つは何のためにあると思えますか？形質細胞からIgM、IgG、IgA、IgEなどの抗体が作られるのです。アトピーが皮膚に現れるのは、IgEが異物である化学物質を排除しようとするからです。また皮膚から入った細菌やウイルスを排除しようとするのがIgGであることは皆さんご存じでしょう。



左に皮膚の動静脈毛細血管系のイメージ図を掲示しましょう。真皮には毛細血管が豊富であり、血液に含まれた栄養物質を真皮乳頭に漏出させます。皆さ

ん、なぜ真皮乳頭といわれる乳首のような突出部を作るのか疑問に思いませんか？真皮と表皮の境界は平坦な直線であればいいのに、なぜわざわざ凹凸を作っているのか疑問に思いませんか？さらに左の図の毛細血管と毛細血管を拡大した図をみてください。毛細血管の拡大図は、ループ状になり、網状になっていることがお分かりでしょう。つまり真皮乳頭はまさに毛細血管をループ状にするためです。なんのためでしょう？それは、真皮乳頭は真皮と表皮の接触面積を大幅に増加させることによって、ループ状になった動脈性毛細血管から、動脈から運ばれた栄養素を真皮乳頭にできるだけ多く漏れ出させ、真上にある血管のない表皮に栄養供給をはかるためだったのです。栄養素が真皮乳頭のループ毛細血管から真上の表皮の基底層の細胞に運ばれ、拡散していくと、基底層にある上皮の幹細胞が分裂できるようになり、ケラチノサイトが新たに作るができるからです。もちろん言うまでもなく、静脈性毛細血管からは表皮や真皮の老廃物を出来る限り多く運び去るためにループ状の毛細血管が必要であったのです。

ところが残念なことに、化学文明社会においては、水分や食べ物に含まれた大量の化学物質が真皮にある血管系から毎日毎日膠原線維でできた真皮を含むあらゆる結合組織に染み出しているのです。しかもこの結合組織にある膠原線維は、先程述べたように人体のタンパクの30%も占めているものであり、さらに真皮においてはタンパクの90%がこのコラーゲタンパクであるのです。これらの人体の結合組織の細胞の素地（畳）となっているこのコラーゲタンパクをキャリアタンパクとし、異物となる化学物質であるハプテンと結びつき、ハプテン-キャリアタンパク複合抗原となり、この抗原を認識できるMHC IIの多様性が豊かである人たちの免疫に認識され、アレルギーや膠原病として処理される病気が生まれるのであります。



それではここで、どのようにしてコラーゲタンパクと化学物質が結びつきかを少し考えるために、左に先ほど掲げた膠原線維がどのように作られるかの図を掲載します。左の図のポリペプチド鎖からトロポコラーゲン、コラーゲン線維になるまでの間に、これらの様々なタンパクと化学物質が一番結びつきやすいチャンスがあるはずですが、化学物質の種類によって、どの段階のコラーゲタンパクと結びつくかどうかはアレルギーや膠原病の研究者の今後の課題となるでしょう。現代の医学では、原因がわからなくてIgEを用

いるアレルギーは、免疫の過剰反応というだけであり、かつ膠原病は何かわからないけれども自己の免疫が過剰に反応し、自己の成分をIgGを用いて攻撃する自己免疫疾患だとありもしない病気を作り上げ、いずれも過剰な免疫を下げるためにステロイドや免疫抑制剤を用いるだけですから、全く困ったものです。[「なぜ自己免疫疾患がないのか」](#)の論文を読んでください。悲しい話です。

ここでひとつ面白いお話を2つしておきましょう。1つめは、人体に入ってきた不必要な異物は、なぜコラーゲタンパクと結びつきアレルギーや膠原病を起こすことになるのでしょうか？2つめは、人体にとっては異物ではあるが無害である化学物質とは最後に自然後天的免疫寛容を起こすことで化学物質と共存できるのに、なぜ余計なIgEを作ってアレルギーにしたり、わざわざIgGを作って戦う膠原病になってしまうのでしょうか？

1つめの問いに対する答えは、免疫が異物を処理することができるのは、その異物はタンパクとしてしか認識できないからです。ですから、もしタンパクでない化学物質がコラーゲタンパクというキャリアタンパクと結びつかなければ、異物と認識できないので病気は起こらないのです。

実はこの人体のコラーゲタンパクを結びつけて排除するシステムは、元来人類が発祥した頃に、無知蒙昧な私たちの祖先が食べられると思って食べた天然の異物となる化学物質や、飲めるとして飲んだ水の中に含まれた天然の異物となる化

学物質を排除するために生まれたシステムなのであります。このような天然の異物を摂取して死んでしまった人類の祖先は多かったでしょうが、実はこのシステムを利用して生き残った人もいたのです。しかし昔も今も、異物となる天然の化学物質との戦いは、必ずアレルギーか膠原病か、最悪の場合は死を招いたのです。このような毒物となる天然の化学物質が引き起こすアレルギーや膠原病を避けるために、経験学習により食べたり飲んだりすることを徐々に徐々にやめていったのです。そして現在では食べ物や飲み物には毒物となる天然の化学物質は全く入らなくなってしまったので、天然の異物に対するアレルギーや膠原病も消滅してしまったのです。

2つめの問いは、人間を殺すことがない、いかなる人工化学物質も、いずれは共存できるように自然後天的免疫寛容が起こるわけなのに、なぜわざわざ人工化学物質と戦うのでしょうか？でした。その答えは、それは自然後天的免疫寛容が起こるのは、戦って初めて無害であると免疫が学習できる現象であるからです。言うまでもなく、生命を奪うような人工化学物質を摂取したり用いたりすることは厳重に法律によって禁止されています。従って現代の人工化学物質は死ぬことがないので、最後は自然後天的免疫寛容が起こるのです。この自然後天的免疫寛容という名称は私がつけました。死なないわけですから、「自然」というのは「免疫を抑えない自然な免疫の働き」という意味であり、「後天」というのは「異物ではあるが無害であるということ免疫のシステムが学習する」という意味です。最後の「寛容」は、まさに「無害な異物を免疫が受け入れて共存できる」という意味であります。しかし現代のように無理やり化学物質を飲食のみならず接触させられる時代においては、化学物質をキャリアタンパクとして結びついた複合体を認識できる免疫のMHC I やMHC II の優れた遺伝子の多様性を持った人は、まさに現代の文明の被害者になってしまうのであります。アレルギーや膠原病は、まさに文明が作り出した人工化合物による文明病なのであります。

本論に戻りましょう。この不必要な異物である化学物質と結びついたキャリアタンパク（コラーゲンタンパク）を排除するために、IgEの世界であるアレルギーを起こしたり、IgGで殺しの炎症を引き起こす膠原病となってしまうのです。だからこそ、上にあげた4つの線維芽細胞、組織球、肥満細胞、形質細胞の4種類の細胞成分の現代的な意味は、全ての細胞はアレルギーや膠原病を治すために存在しているといえるのです。

ここで、まず4つの細胞の最初の線維芽細胞についてもう少し説明しておきましょう。なぜ線維芽細胞が作るコラーゲンが30種類もあるのでしょうか？それは、線維芽細胞は1種類ではなくて、線維芽細胞の家族というべき様々な細胞に変化することができる未分化な細胞といえるのです。この家族を一言で言うと、結合組織細胞家族というべきものです。この家族には、今述べている線維芽細胞があり、軟骨細胞、骨細胞、ある種の平滑筋細胞なども含まれるのです。だからこそノーベル賞受賞者である山中先生が、この皮膚の真皮にある未分化な線維芽細胞を利用してiPS細胞という得体の知れない(?) 万能幹細胞を、簡単に(?) 作ることができたのです。つまり、もともと線維芽細胞というのは、あらゆる分化した細胞の中で最も分化の度合いが少ない細胞であるので、実に簡単に初期化できたのです。皮肉なことに、このiPS細胞は、様々なガン細胞に最後は分化することもできる特別な未分化な細胞なのです。アッハッハ！

線維芽細胞の機能は、他の細胞から放出されるFGF (Fibroblast growth factor) などのいくつかの因子によって調節を受けています。線維芽細胞は、コラーゲン、エラスチン、ヒアルロン酸といった真皮の間質の成分を作り出していることはすでに述べました。細胞小器官が豊富であり、核小体が明瞭な楕円形の核を有し、細胞質は塩基好性を示します。また、線維芽細胞は比較的分裂周期が早い為、特別に処理をしないで同じ容器の中で複数の細胞と共に長期間培養すると他の細胞より大量に増殖します。だからこそ、この性質はiPS細胞を作るときに非常に好都合であるのです。また様々な化学的なシグナルに反応して機能を変えることもできます。

線維芽細胞は英語で“Fibroblast”といいます。皮膚の様々な機能を保つ上で最も重要な細胞であります。正常組織では

目立った機能を有しませんが、損傷が加わると損傷部に遊走し、コラーゲンなどの細胞外マトリックスの産生を始める結合組織の固有細胞であり、常に細胞外マトリックスを新たに作り出しています。細胞外マトリックスは、線維成分と基質でしたね。

それでは、汗腺について話を進めましょう。真皮には汗を分泌するエクリン腺とアポクリン腺があり、どちらも球状に絡まった管状構造があり一端を表皮に伸びていますが、エクリン腺は直接表皮に、アポクリン腺は毛穴の側面に繋がっています。ヒトの場合、温度調節に欠かせないエクリン腺は全身に200~500万個程あり、1cm²に換算すると300個以上があります。特に顔や掌および足底に多く見られます。ただし多くの動物ではアポクリン腺の数の方が多く、またヒトのように汗腺が全身にあるのは霊長類以外には見られません。それは霊長類にとって体温調節が極めて大事であることを物語っています。

次に真皮に分布している知覚神経について勉強しましょう。この知覚神経には、ステロイドをアトピーで大量に使うとヘルペスウイルスが神経細胞に大量に増殖し、ステロイドをやめるときに免疫が高まり、神経細胞に増殖していた単純ヘルペス1、単純ヘルペス2、水痘帯状ヘルペスとの戦いが始まり、アトピーの症状よりもはるかに苦痛を引き起こすこととなります。現代、世界中の医者はステロイドを使えば使うほどヘルペスが増えることを誰も知りません。ステロイドをやめればアトピーの症状がひどくなるのみならず、知覚神経細胞に増殖したヘルペスを細胞免疫が殺そうとするとときに出現するビリビリ、チクチク、ヒリヒリ、じりじりと表現される耐えかねる痛みは、患者にとってまさに地獄の苦しみであります。さらに表皮細胞に増殖したヘルペスが細胞免疫で殺されるときに、細胞に含まれている大量のリンパ液が出現し、その不快さや苦しみは言葉では表現できないのです。

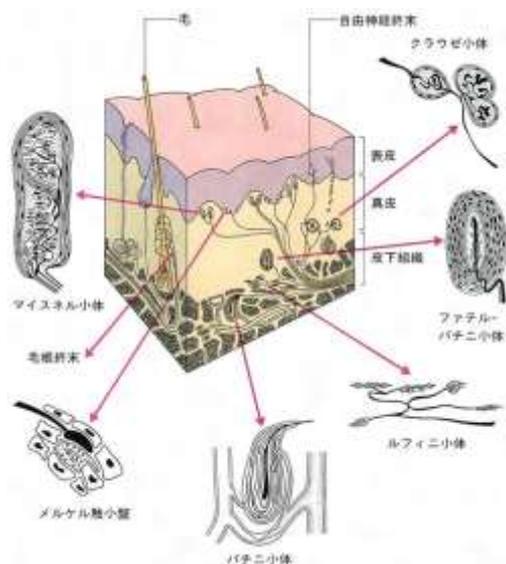
今回は、皮膚の神経付属器官であるMeissner小体・Pacini小体・Krause終末・Ruffini小体について詳しく勉強しましょう。

今日はここまでです。2016/11/17

さあ、今日は皮膚の神経の全てについて語りましょう。アトピーの患者さんはステロイドをやめて、化学物質に対して自然後天的免疫寛容を起こし、化学物質と共存をすれば、すぐに良くなると思っておられるでしょうが、そうはいきません。ステロイドで皮膚の免疫を抑えている間に、皮膚の様々な末梢神経に無限大といえるほどヘルペスウイルスを感染させ、さらに増殖させてきたので、ステロイドをやめて免疫を復活させると、あらゆる神経に入り込んだ莫大なヘルペスウイルスとの

新たなる激しい戦いが始まります。しかも一度人体の神経細胞に入り込んだヘルペスウイルスを殺しきることはできないので、それこそ化学物質との戦い以上に難敵なのはヘルペスなのです。そのメカニズムを明らかにしたいために、いつものごとくしつこくしつこく神経にこだわり説明していきます。

皮膚を感じる感覚を皮膚感覚といいます。圧覚、触覚、温覚、冷覚、痛覚の5つがあります。温覚と冷覚を合わせて温度覚とまとめることがあります。痛覚以外の残りの4つは、皮膚に存在する受容器によって認識されますが、例外的に痛覚だけは自由神経終末によって知覚されます。深部感覚などとあわせて体性感覚と呼ばれます。深部感覚とは、体の深部にあたる皮膚と内臓の中間領域において、機械的刺激によって起こる感覚をいいます。深部感覚については後に詳しく説明し



ます。

触覚とは触れることで物体の形などを認識する能力であり、圧覚とは物体によって押される圧力を認識する能力です。触覚や圧覚を感じるのは、圧力の変化に対して応答する細胞が行い、マイスナー小体、パチニ小体、メルケル触盤、ルフィニ終末、クラウゼ小体の5つがあります。これらの細胞は、圧力がかかって反応し始めてから、順応して反応しなくなるまでの時間特性が異なるだけです。順応が早い細胞は圧力がかかり続けている状態では反応しないため、圧力の変化や振動があるときのみ反応します。一方、順応が遅い細胞は持続的な圧力の存在に反応して、触覚や圧覚を感じ続けます。マイスナー小体は、圧力に対し速やかに順応し、振動などによく反応する。主に表皮下層に分布します。マイスネル小体ともいいます。パチニ小体は、圧力に対し非常に速やかに順応し、振動などによく反応します。真皮下層や皮下組織に分布します。ファテルパチニ小体とか、ファーターパチニ小体ともいわれます。メルケル触盤は、圧力に対し遅く順応し、持続的な皮膚への圧力によく反応し、主に表皮に分布します。メルケル触小盤ともいいます。ルフィニ終末は、圧力に対し遅く順応し、持続的な皮膚の変形などによく反応します。主に真皮に分布します。ルフィニ小体ともいわれます。クラウゼ小体は、圧覚や触覚や冷覚を司る求心性神経終末のひとつです。真皮、結膜、口や鼻の粘膜下に存在し、楕円形あるいは球形をしています。以上、上にあげた受容器は求心性神経終末であります。これらの求心性神経終末と自由神経終末とを混同しないでください。もちろん自由神経終末も求心性神経終末の一つですが。

今述べた最後に残された求心性神経終末は、特別に自由神経終末とって、神経終末がむき出しになっているだけで、単に痛みを感じる神経線維の末端にすぎないのです。つまり痛み刺激を受容するための特別な構造である小体を持っていないのです。上の図をみればおわかりのように、自由神経終末以外は、特別な装置があることがおわかりになるでしょう。皮膚に分布する全ての神経の最後の末端部分は求心性神経終末であり、自由神経終末は特別な求心性神経終末であることを忘れないでください。自由神経終末とは、神経線維の末端ではありますが、刺激を受容するための特別な構造を持たないという特徴があります。自由神経終末では髄鞘が消失しており、痛覚を刺激し痛みを脳に伝えます。髄鞘については後で説明します。痛覚では、電気信号を発生するための特別な感覚受容器がないので、神経末端自身が電気信号を発生させているだけです。従って自由神経末端の自由とは、マイスナー小体やパチニ小体などの感覚受容器がないという意味なのです。

さあ、ここで、皮膚感覚を認識する神経線維の分類について整理しておきましょう。難しいですがついてきてください。というのは、アトピーで長年ステロイドを使われてきた患者さんが、ステロイドをやめるときに、全身にピリピリ、ヒリヒリ、チクチクという痛みの感覚を、ほとんど全ての患者さんが訴えるのですが、どうしてそんな痛みが引き起こされるのかを説明したいからです。さらに鍼やお灸をやるときに、どのようにして痛みや熱さを感じるのかの説明もしたいからです。さらに鍼灸と免疫との関係を神経学的に解明したいと思うからです。

【皮膚感覚の神経線維の分類】

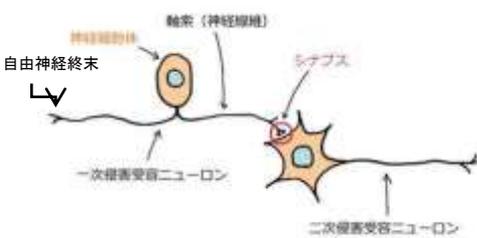
種類	役割	直径 (μm)	伝導速度 (m/sec)	髄鞘の有無
Aα	筋紡錘からの求心性情報、骨格筋支配	15	100	有
Aβ	触覚、圧覚	8	50	有
Aγ	筋紡錘への遠心性情報	5	20	有
Aδ	痛覚（一次疼痛）、温覚、冷覚	3	15	有
B	交感神経節前線維	< 3	7	有
C	痛覚（二次疼痛）、交感神経節後線維	1	1	無

左端の種類のカラムをみてください。まず、AとBとCの違いについて述べます。右端の伝導速度もみてください。Aが一番電

気信号の伝導速度が速くて、Cが一番遅いのです。それではA α 、A β 、A γ 、A δ の、 α 、 β 、 γ 、 δ は何を示すのでしょうか？これも伝導速度の違いを示しているのです。つまり伝導速度が早いA線維のなかで、 α が一番速くて δ が一番遅いという意味です。神経線維のなかで最も早い神経線維はA α ということになります。1秒間に100mの速さで伝わっていくのです。A線維の中で一番遅いA δ でさえも、1秒間に15mというスピードで神経の活動電位が伝導していくのです。すごいスピードでしょう！一番遅いC線維でも1秒間に1mの速さで電気信号が伝わっていくのです。髄鞘がないのはC線維だけなのです。だからこそC線維の伝導速度が一番遅いのです。というのは、髄鞘がある神経線維、つまり有髄神経線維は電気信号を跳躍伝導で伝えることができるので、スピードが速くなるのです。跳躍伝導も髄鞘とともに後で説明します。

次に役割の欄をみてください。触覚と圧覚を感じるのはA β であり、温度覚を脳に伝えるのはA δ ですが、A δ は同時に痛覚も感じ取ることができるのです。覚え方は、A δ で温度が高すぎたり低すぎたりすると、同時に皮膚は痛みを感じ取れませんか？だからA δ は温冷覚と痛覚を同時に感じ取ることができるのです。しかも一次疼痛と書いていますね。言い換えると、外部刺激の痛みの第一報である衝動的な痛みは、高閾値機械受容器が興奮し、A δ 神経経路で神経節、シナプス、脊髄、大脳と伝わります。高閾値機械受容器の興奮は一過性で、外部刺激が治まれば、痛みも治まります。伝達スピードは、15m/sです。高閾値機械受容器は後で説明します。

次に一次疼痛（一次痛）の意味を理解するために、ついでにC線維の役割の欄をみてください。C線維は二次疼痛（二次痛）の痛覚を感じ取ることができますね。それでは一次疼痛と二次疼痛の違いはなんのでしょうか？外部からの侵害的な刺激を皮膚が受けた直後に感じる鋭い衝撃的な痛みを一次疼痛といい、この痛みは高閾値機械受容器で感知し、A δ 神経で伝わることは既に述べました。刺激がなくなれば、この一次疼痛も消失します。一方、少し遅れて感じるうずくような痛みを二次疼痛といい、ポリモーダル受容器で感知し、C線維神経で脳まで伝わります。ポリモーダル受容器については高閾値機械受容器と一緒に後で説明します。言い換えると、外部刺激の痛みの第一報である衝動的な痛みは、高閾値機械受容器が興奮し、A δ 神経経路で神経節、シナプス、脊髄、大脳と伝わります。高閾値機械受容器の興奮は一過性で、外部刺激が治まれば、痛みも治まります。伝達スピードは15m/sです。これを一次痛といいます。しかし、その後多少遅れて、ジワ〜ッと来る不快な痛みがきます。これがポリモーダル受容器の興奮で、C線維神経を通じ、神経節、シナプス、脊髄、大脳と伝わり、痛み全体を認識するのです。スピードは1m/sです。これを二次痛といいます。



一次侵害受容ニューロンの末端（末梢側）は自由神経終末とよばれ、2種類の痛みの受容器（侵害受容器）が存在します。それは、高閾値機械受容器とポリモーダル受容器です。これらの受容器は、刺激が与えられると興奮し、その興奮は神経を伝わっていきます。与えられる刺激の強度に伴って興奮性が増します。高閾値機械受容器は、身体に害を及ぼすような侵害性の強い機械的的刺激が与えられると興奮しますが、弱い機械的的刺激では興奮しないという特徴があります。ポリモーダル受容器

は、侵害性、非侵害性に関わらず、機械的的刺激、熱刺激（43°C以上の高温と15°C以下の低温）、化学的的刺激が与えられると興奮するという特徴があります。ちなみに、ポリモーダルの『ポリ』は多様な、『モーダル』は様式という意味です。ここで注意しておいてください。一次疼痛（一次痛）と一次侵害受容ニューロンは別物であり、同じように二次疼痛（二次痛）と二次侵害受容ニューロンとは別物であります。混同しないでくださいね。上の絵を見ればすぐにお分かりでしょう。難しい話だったのでまとめてみましょう。

一次侵害受容ニューロンには、A δ 線維とC線維の2種類があります。A δ 線維は、直径5 μ m以下、伝導速度30m/s以下のも

ので、受容器の興奮を素早く脊髄へ伝えます。C線維は、直径1.5 μ m以下、伝導速度2m/s以下のもので、受容器の興奮を比較的ゆっくり脊髄へ伝えます。『痛み』には2種類あって、一次痛、二次痛とよばれています。一次痛は『刺すような鋭い痛み』で、二次痛は『鈍く疼くような痛み』です。組織が損傷されたときは、最初に一次痛が生じ、少し遅れて二次痛が生じます。一次痛は一過性の痛みであります。例えば、転んで頭を打ったとき、最初に感じる「火花が飛ぶような痛み」は一次痛で、その後に感じる「ズキズキした痛み」は二次痛であります。つまり、一次痛はA δ 線維によって、二次痛はC線維によって脊髄に伝えられます。アトピーの皮膚のズキズキする痛みはまさに二次疼痛であります。

A δ 線維の自由神経終末うち、皮膚表面にあるものにはポリモーダル受容器が、深部組織にあるものには高閾値機械受容器が存在しています。C線維の自由神経終末には、ポリモーダル受容器が存在しています。先ほど説明したように、ポリモーダルの『ポリ』は多様な、『モーダル』は様式という意味で、多様な様式（機能）をもった受容器が存在しています。受容器には、多種類の刺激を受け取る多種類の別々の受容体が存在します。つまりこの受容体は何種類もあり、それぞれ決まった刺激しか受け取ることができません。従って、A δ 線維の皮膚表面にあるポリモーダル受容器に存在する受容体には、機械的刺激に反応するもの、熱刺激に反応するもの、化学的刺激に反応する受容体があります。化学的刺激については、プロスタグランジンI₂に対する受容体などが存在します。A δ 線維は深部組織にも分布しております。深部組織にもある高閾値機械受容器に存在する受容体には、機械的刺激に反応するものも存在しています。

C線維のポリモーダル受容器に存在する受容体には、機械的刺激に反応するもの、熱刺激に反応するもの、化学的刺激に反応するものがあります。化学的刺激については、ブラジキニン、サブスタンスP、ヒスタミン、セロトニン、アデノシン三リン酸、カプサイシン、酸（水素イオン）、プロスタグランジンI₂、プロスタグランジンE₂、神経成長因子、種々サイトカインなどに対する受容体が存在します。ブラジキニン、サブスタンスP、ヒスタミン、プロスタグランジンI₂やプロスタグランジンE₂は、まさに免疫に関わる生理活性物質であります。鍼灸とこれらの生理活性物質の関係は後で機会があれば詳しく書くつもりです。

以上のように、一次侵害受容ニューロンは、機械的刺激、熱刺激、化学的刺激を受容器の受容体で受け取り、その刺激を脊髄へ伝える役目を果たしています。そして、一次侵害受容ニューロンには伝導速度が異なる2種類の神経線維、すなわちA δ 線維とC線維があることは何回も述べました。伝導速度が速いA δ 線維によって伝えられる痛みは一次痛を、伝導速度が遅いC線維によって伝えられる痛みは二次痛を引き起こすことも既に述べました。

自由神経終末であるポリモーダル受容器は表皮に一番多く分布し、ポリモーダル受容器は外部刺激だけでなく、化学物質や温度、炎症などにも反応します。鍼灸はポリモーダル受容器を積極的に刺激し、痛みを感じさせ、かつ皮膚の温度を高め、その結果炎症を無理やり起こして免疫を上げる、まさに今流行りの免疫療法なのであります。中国の天才医学者は、このような神経活動のメカニズムも一切知らず、しかも免疫のイロハも知らないで、経験的に鍼灸を発明し、何千年の間、実行してきた素晴らしさに驚嘆せざるをえません。また、表皮は傷を負ったときに、興奮性の神経伝達物質であり、創傷の治癒を早めるドーパミンや、ストレスをコントロールするセロトニンなども産生し、免疫をあげることがわかってきました。まさに表皮を傷つけたり、セロトニンを増やすのは鍼灸でありますから、このような点からも鍼灸は理にかなっているのであります。つまり、鍼灸はポリモーダル受容器を刺激してこれらの神経伝達物質を増やし、炎症を起こして免疫をあげているのです。

深部感覚について、説明しましょう。深部感覚は位置覚、運動覚、抵抗覚、重量覚により、体の各部分の位置、運動の状態、体に加わる抵抗、重量を感知する感覚であります。深部知覚、深部覚、固有受容性感覚（proprioceptive sense）とか固有覚

ともいわれます。これらの感覚が存在するのは、関節、筋、腱であります。例えば位置覚、運動覚は関節の動きが感知されることで生じます。関節の動きに関連する受容器には関節包のルフィニ小体、関節靭帯のゴルジ受容器があります。筋、腱に存在する受容器は筋紡錘とゴルジ腱器官であります。筋紡錘とは、骨格筋の筋周膜内に存在し、筋の伸長速度や伸長程度を感受する装置であります。ゴルジ腱器官とは、骨格筋と腱の移行部にあるコラーゲン線維の皮膜に覆われた構造を持つ長さ500-1200 μ m、直径100-120 μ mの腱の感覚器であります。カミッロ・ゴルジによって発見されたので、この名称がつけられました。2種類の役目を持っており、一つは関節への負荷や曲がり方などを感知して運動感覚を得ることと、もう一つは過剰な力によって腱や靭帯が損傷しないための安全装置であります。これらの深部受容器からの求心性信号が深部反射を発現させるとともに上行性に大脳皮質感覚中枢へ伝導され、多様な深部感覚が起こります。関節内には表皮にもあるパチニ小体、自由神経終末が存在しますが、パチニ小体は振動受容器のため関節の位置、運動覚には無関係であります。深部痛覚には深部疼痛や、チネル徴候があります。筋、腱、関節に存在する自由神経終末がこれに関与しています。関節内にも自由神経終末があるのは、まさに体の奥深くで炎症が起こっていることを伝えるために深部痛覚が存在しているのです。深部感覚と表皮の感覚である皮膚感覚とをあわせて体性感覚といいます。次回、深部痛覚とチネル徴候について詳しく述べます。

今日はここまでです。2016/11/24

もう少し深部反射について勉強しましょう。深部反射 (deep sensation reflex) とは、筋紡錘、腱、関節などの身体内部の受容器を深部受容器といい、ここから脊髄中枢への信号によって起こる反射をいいます。反射とはなんでしょうか？ヒトを含む動物が刺激を受けた場合に、脳で意識しないうちに脊髄が中枢となって起こる反応です。刺激は大脳皮質まで送られようとされるのですが、実は反射の中枢は大脳皮質に行くまでにあるので、大脳皮質を通るよりも短い経路で刺激に対する反応が起こされることになり、より速く的確に反応できるのです。感覚器が刺激を受容してから行動に移るまでの情報伝達が脳を経由せずに完了するので、脳を経由して反応するよりも素早い行動が可能になり、緊急時に非常に役に立つのです。例としては、熱いものに手を触れたとき、瞬間的に手を離すなどあります。

もちろん全ての反射は神経系を介して起こるので、反射が起こるためには、刺激を受容され、その刺激が脊髄などの中枢で処理され、末梢の筋や腺などに即座に伝えられる必要があります。この神経伝達の経路を反射弓といいます。刺激を受容する器官を受容器、反応が現れる器官を効果器と呼びます。反射には深部反射と皮膚反射の2種類があります。皮膚や表皮の感覚受容器の興奮によって起こるのが皮膚反射 (skin reflex) であります。筋紡錘を受容器とする腱反射は深部反射にあたります。一方、皮膚を受容器とする刺激によって起こる屈筋反射、腹壁反射、バビンスキー反射などは全て皮膚反射であり、深部反射ではないのです。屈筋反射の代表として、膝蓋腱反射があります。皆さんご存知のように、膝頭の真下 (膝蓋腱) をハンマーで強くたたいたとき、足が突然前方にはね上がる反射です。膝蓋腱をたたくことで大腿四頭筋がすばやく伸張し、筋紡錘の張力受容器からのインパルスが腰髄に伝えられて伸張反射が起こるのです。

深部痛覚とは、体の深部にある皮下組織・骨格筋・骨膜・腱・関節などから発する鈍いわずくような痛みで、かつどこが痛いのか分からない痛みであります。この痛みの受容器は深部にある自由神経終末であります。例えば、外傷や感染で皮膚が損傷すると、当然炎症が起こりますね。炎症が起こりますと、炎症細胞は様々な化学物質であるキニン、ヒスタミン、セロトニンなどを放出します。これらの化学物質はまさに発痛物質でありますから、表皮の神経は当然痛みを感じますね。ところが、この表皮の痛みはさらに奥深くの骨格筋の反射性収縮を引き起こし、筋肉が持続的に収縮するために虚血状態となり、その間にさらに化学物質が遊離蓄積して、体の深部にある筋肉や骨格筋や骨膜や関節などが痛くなるのです。これが、深部

痛覚が引き起こした痛みなのです。

今日は、深部痛覚と神経反射の話がでたついでに、片頭痛や習慣性頭痛がどのように起こるのかについて説明しましょう。私は以前から、頭痛は三叉神経と脳の血管神経とヘルペスの3者が深く関わりがあることを述べてきました。それでは三叉神経と脳の血管神経とヘルペスがどのように関わって深部痛覚として認識され、頭痛が生ずるのかを詳しく説明しましょう。かなり難しい話になりますがついてきてください。結論から書きますと、脳の血管を支配する自律神経に感染したヘルペスウイルスと、脳の免疫細胞であるミクログリアやアストロサイトやオリゴデンドログリアとの戦いによって生じた炎症が三叉神経の知覚神経に反射弓を通じて痛みとして感じられるのです。つまり、脳の自律神経と三叉神経の痛覚反射の結果として頭痛が生じるのです。そのメカニズムを詳しく説明しましょう。

脳血管に分布している交感神経は、血管を収縮させる作用があるので、一般に血管収縮神経といわれます。例外もあります。一方、副交感神経（迷走神経）は血管を拡張させるので血管拡張神経といわれます。交感神経性血管収縮線維は、アドレナリン作動性線維といわれます。自由神経終末から放出されたノルアドレナリンが血管平滑筋 α 受容体に作用して血管収縮を起こすのです。常に持続的にある程度の興奮をしており、血管の緊張（tonus）を保っています。例外として、交感神経性血管拡張線維があり、コリン作動性線維といわれます。このコリン作動性線維は、自由神経終末からアセチルコリンを放出し、血管拡張を起こすのです。交感神経は常に血管を収縮させる神経だと思っている人がいますが、実は交感神経にも血管を拡張させる作用もあるのです。もちろんこのときの交感神経の自由神経終末から伝達物質は、ノルアドレナリンではなくアセチルコリンであることを知っておいてください。このコリン作動性線維は、骨格筋に分布しており、運動時に筋への血流を増加させるためであります。

副交感神経性血管拡張線維もコリン作動性線維神経終末からアセチルコリンが放出され、血管拡張を起こします。血管拡張神経には持続性の興奮はありません。なぜ血管拡張神経には持続性の興奮がなく、一方交感神経性血管収縮線維は持続性の興奮が必要なのでしょう？なぜならば血管が拡張し続ければ血圧が維持できないので、心臓がいくら頑張っても血液を全身に流し続けることができないからです。

現在の医学では、私たちが普通に頭痛といってすませている痛みを4つに分類しています。それは、群発頭痛、発作性片側頭痛、結膜充血および流涙を伴う短時間持続性片側神経痛様頭痛発作(SUNCT)、三叉神経・自律神経性頭痛の4つであります。いずれにしろこの4つの頭痛の全てにヘルペスウイルスが関わっているのです。

さらに深部感覚のひとつであるチネル徴候について述べながら、神経が大好きなヘルペスと免疫の戦いによって神経に炎症が起きたときに、どのように炎症のために傷ついた神経が修復されるのかの話もしておきましょう。

まずチネル徴候とはなんのでしょうか？交通事故による外傷などで傷ついた神経線維（神経軸索）は、徐々に徐々に修復され、新しく正常な神経が再生されます。有髄神経といわれる神経の軸索は髄鞘（ミリエン鞘）で包まれています。無髄神経では髄鞘（ミリエン鞘）はありません。傷ついた神経線維が再生する際、まずは軸索が再生され、その軸索の上を髄鞘が覆っていきます。再生していく軸索の先端部は、まだ髄鞘に覆われていないので、軽い刺激でも痛みを感じることがあります。これが時間の経過とともに、末梢部分へと徐々に移行する現象をチネル徴候というのです。チネルという名前は、このチネル徴候を見つけたフランスの神経科医の名前にちなんだのです。

軸索の再生が順調に経過する場合、当初は受傷部に強く現れる痛みの徴候が次第に弱まって末梢へ移るため、痛みは神経の再生速度を知る目安にもなります。また神経が損傷しているにもかかわらずチネル徴候が長期に見られない場合は、神経の再生の可能性が低く、治りにくい損傷であることを示しています。

神経線維は6種類あることは既に述べました。髄鞘を持っている神経線維はA α 線維、A β 線維、A δ 線維、A γ 線維、B

線維の5つであります。C線維だけ髄鞘がありません。それでは髄鞘のないC線維にいるヘルペスと免疫が戦って損傷した神経線維はどのように修復されるのでしょうか？髄鞘を作る必要がないので、チネル徴候は見られません。C線維は神経軸索を伸ばすだけで簡単に損傷が修復・再生されるのです。アトピーの治療と称して長期間ステロイドを塗りつけてきた患者さんは、膨大なヘルペスウイルスがA α 線維やC線維に増殖しています。このような神経線維の神経軸索に増殖しているのみならず、表皮のケラチノサイト（角化細胞）にも入り込んでいます。ステロイドをやめて免疫を復活させるときに、C神経線維にいるヘルペスウイルスと免疫が戦うときは、チクチク・ヒリヒリ・ピリピリという痛みが出ます。一方、表皮の細胞に入り込んであるヘルペスウイルスを殺すためにNK細胞やキラーT細胞が表皮細胞もろとも細胞内のヘルペスウイルスを殺します。このとき皮膚の表面はリンパ液だらけになります。というのは、細胞は70パーセント近くがリンパ液ですから、細胞が潰れたときにこのリンパ液が皮膚から外部へ漏れだしてしまうためです。

既にご存知のように自律神経は全て無髄神経でありますから、自律神経に増殖したヘルペスと免疫が戦うときには様々な症状が出ますが、傷ついた自律神経はC線維と同じく神経の損傷が治りやすいのです。ところが、痛みを感じる神経はC線維だけではなくて、髄鞘を持ったA δ 線維もあります。このA δ 線維に住み着いたヘルペスウイルスを殺すために免疫との戦いがひどくなると、その傷はまさにチネル徴候を呈します。しかも傷がなかなか治りにくくなるのです。例えば、線維筋痛症と呼ばれる全身性の痛みは、現代医学では原因不明とされていますが、実はヘルペスウイルスが痛覚神経に増えすぎたためです。医者を使った大量のステロイドホルモンや、さらに自分自身がストレスに耐えるために自ら作り出したステロイドホルモンのために、全身の痛みを感じる有髄神経であるA δ 線維に住んでしまった大量のヘルペスと免疫の戦いによって生じたものであります。従ってA α 線維はC線維と違って修復再生が難しいので痛みがなかなか取れないのです。一方、脳神経の全ては無髄神経であるので、ヘルペスとの戦いによって頭痛が起こっても傷が治りやすいので、四六時中続く頭痛は稀にしかないので。ただし気をつけておいてもらいたいことがあるのですが、あらゆる痛みの際してステロイドや痛み止めを飲むと、免疫の働きによる神経線維の修復再生ができなくなるので、ヘルペスは増えるのみならず、神経線維の傷が治らないので、ますます傷が深く広がるばかりであることを知っておいてください。現代文明に残された最後の病気の原因は、ヘルペス8種類と、7500万種類以上の化学物質であるので、免疫を抑える薬は現代文明の病気の原因を増やすだけであります。残念ですが。

さあ、皮膚器官の最後の皮下組織について勉強しましょう。文字通り、皮下組織は皮膚の下の組織でありますから、実は皮膚ではないのです。真皮までが皮膚というべきであります。皮下組織は機能的には皮膚と考えられています。しかもステロイドが皮下組織にある脂肪細胞の遺伝子を変えることによって、ムーンフェイスを作ったりするので、やはり勉強しておきましょう。

皮下組織は脂肪細胞が集合してできた脂肪小葉で大部分が構成されています。従って皮下組織というのは皮下脂肪組織といたったほうがはるかに正しいのです。脂肪を多く含むまばらな線維性結合組織であります。真皮は密なコラーゲン性線維組織であることを思い出してください。それでは皮下組織をなぜ線維性のあとに結合組織をつけて表すのでしょうか？それは、皮下組織の真上には真皮があり、一方、真下には筋肉や骨があるので、皮膚と筋肉の筋膜や骨の骨膜とを結合させる働きが皮下組織にはあるので、皮下組織を皮膚と骨や筋肉とを結びつける特殊な結合組織といってもよいからです。また、皮下組織は脂肪の貯蔵および外部からの衝撃から体を守るクッションの役割もあります。皮膚の最下層である基底層を境に、表皮と真皮の境界は明瞭であるのに対し、真皮と皮下組織の境界は多くの場合、明瞭ではありません。顔の一部では皮下組織に骨格筋を覆うシートである表情筋が入りこんでいます。体の一部では皮下組織に増殖期の毛包の下部（例：頭皮）や汗腺であるアポクリン汗腺（例：腋窩）、エクリン汗腺（例：手掌と足底と額）が入り込んでいます。

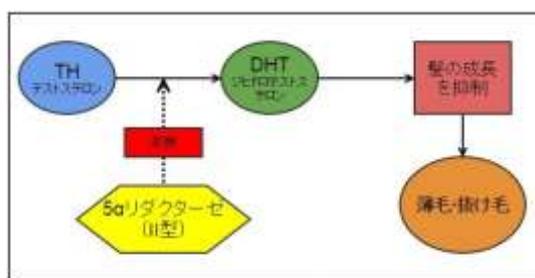
脂腺は、皮脂が分泌され、皮膚を酸性のpH5.5~7.0に保ち、細菌や有害物質からのバリアーの役割を果たし、さらに水分の蒸発を防いでいます。皮脂の成分はトリグリセリドが大部分で、他にスクアレン・コレステロール・エステル・リン脂質などです。スクアレンという言葉は聞かれたことがあるでしょう。それは、最近スクアレンはサプリメントとしてよく宣伝されていますが、実は国立健康・栄養研究所のデータベースによると、その効果の有効性を裏付ける資料は見当たらないとされているものです。いつも思うのですが、サプリメントというのは、補助をするという意味ですね。ところがサプリメントを売り出しているメーカーは、何を補助しているかについては一言も言及せず、しかもその根拠を一切述べていません。日本のような先進国では、過剰栄養状態にありますから、サプリメントというサプリメントが必要ですね。ワッハッハ！サプリメントは、本当は後進国の人が必要なものですが、金がないので買えません。ワッハッハ！

それでもスクアレンの中身についてちょっと勉強しておきましょう。スクアレンはステロイド骨格の中間体でもあり、最終的にはスクアレンはコレステロールになるのです。スクアレンは多くの動物で作られています。ヒトなどの哺乳類ではメバロン酸経路を通じてアセチルCoAより肝臓や皮膚で800mg/日程度生合成されますが、さらにコレステロールに変わってしまうので、スクアレン自体の存在量は多くないのです。オリーブ油や皮脂などにも含まれており、羊毛を処理する際の副産物として得られます。市販のスクアレンはサメの肝油から抽出されたものです。

皆さん、血液のコレステロールを下げるためのスタチン製剤のひとつであるメバロチンという薬の名前を聞いたことがあるでしょう。これはコレステロールを作るメバロン酸経路に必要な酵素を阻害することによってコレステロールが作れなくなるのでメバロチンという名前がついたのです。

近頃、毛生え薬が大々的に広告されていますが、1ヶ月で生えなければお金を返すという宣伝もあります。しかしながら、残念なことに、正常な毛が1ヶ月で生えるわけではないのです。若ハゲの原因はほとんどがテストステロンが多いためであり、そのような毛生え薬には抗テストステロン剤が入っているのです。ここで、若ハゲで悩んでおられる男性が多いので、なぜ若ハゲが起こるのかのメカニズムを勉強しておきましょう。若ハゲは専門的には男性型脱毛症と呼ばれ、英語で“Androgenetic Alopecia”といい、略語で“AGA”といいます。“Andro”は男性という意味で、“genetic”は生成されるという意味で、“Alopecia”は脱毛症という意味であります。全体で男性型脱毛症と訳されるのです。

「DHTのメカニズム」と題された左の図を見てください。DHTは“dihydrotestosterone”の略語であり、日本語ではジ



DHTのメカニズム

ヒドロテストステロンといいます。このDHTという強力な男性ホルモンについてはすぐ後で書きます。ただ知っておいてもらいたいのは、DHTはテストステロンよりもはるかに男性度を強める働きがあります。

ご存知のように、男性が男性たるゆえんは睾丸があり、かつ、この睾丸で男性は男性ホルモンであるテストステロンの90%を作っているのです。睾丸は男性の象徴です。実は女性も少量のテスト

ステロンを卵巣や副腎皮質で作っていることを知っておいてください。ついでに言えば、女性はこの少量のテストステロンを女性ホルモンのエストロゲンにすぐに変えて死ぬまで女性であることを続けられるのです。その意味では男性が女性を作っているともいえますね。アッハッハ！キリスト教では「神が土から男であるアダムを作り、アダムの肋骨から女であるイブを作り出した」と言いますが、正しくは「アダムのテストステロンからイブが生まれた」というべきでしょうね。はっはっは！

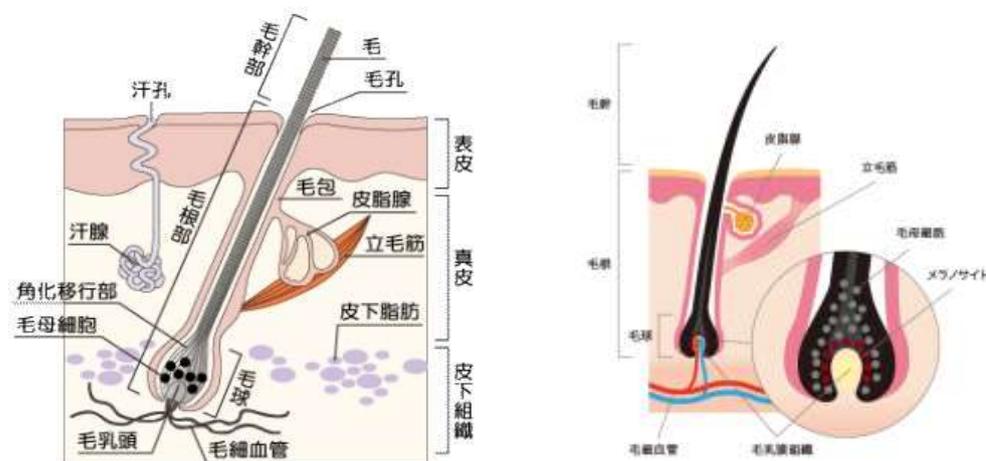
テストステロンの英語は“testosterone”であり、略してTHといいます。テストステロンにステロンという名前がついてい

るのは、テストステロンも実はステロイドホルモンの仲間のひとつであるからです。上の図を見てください。THが5αリダクターゼⅡ型(5α-reductase 2)という還元酵素によって変換されて作られたのが、THよりもさらに強力な男性ホルモンであるDHT(ジヒドロテストステロン)であることがお分かりになりますね。そしてこのDHTが毛乳頭細胞の受容体に結合してしまうと、髪の毛を作る為の毛乳頭細胞の分裂が減ってしまい、若ハゲになってしまうのです。

皆さんも、男性すぎる男性がスキンヘッドの方が多いのは気づいておられるでしょう。彼らは若ハゲを隠すためにスキンヘッドにしているのです。やはり男らしい男も髪の毛が薄くなるのが気になるからでしょうね。もちろんブ男である私も、禿頭になることは嫌です。5αリダクターゼⅡ型という酵素の働きをなくせばDHTができないのです。そこで生まれたのが、男性ホルモンテストステロンをDHT(ジヒドロテストステロン)に転換するのに必要な酵素である5αリダクターゼⅡ型を抑制すればDHTが作られなくなり、若ハゲもなくなる薬であります。それがアメリカのメルク社が開発した抗アンドロゲン薬であるフィナステリドという薬です。一言で言えば、若ハゲの原因は強力すぎる男性ホルモンであるDHTであるのです。容姿を気にする人は、マッチョマンを目指さない方がいいですね！アッハッハ！ついでに付け加えると、まさに5αリダクターゼⅡ型を抑制する漢方いろいろあります。当院においても、男性も女性も脱毛で困った人を何人も漢方煎じ薬で治す手伝いをしてあげました。今も手伝いしています。

それとはともかくとして、1本1本の毛は毛包に包まれています。毛包は毛を産生する器官であり、毛包には成長期・退行期・休止期の3つの毛周期があり、その周期によって1本の毛の寿命が決まっています。成長期は、毛が発育・成長する時期であり、6～8年続きます。退行期は、毛の成長が停止し、2週間続きます。休止期は、毛根が棍棒状となり、毛が脱落します。脱落している休止期間は3～4ヶ月続きます。従って、1本の毛は6～8年前後の寿命を持つことになります。

下に毛包の構造の絵図を2枚載せておきます。



毛隆起には立毛筋(平滑筋の一種)が付着しています。毛母にはメラノサイトがあり、毛にメラノソームを与えて毛を黒くします。毛がいつもテカテカしているのは、毛に皮脂腺から作られた油脂が常に付着しているからです。

なぜ年をとると若い時のツヤがなくなり、肌は老化して、乾燥したり、シワ、タルミが現れ、白髪が増えていくのでしょうか？それは皮膚を構成する全ての細胞の幹細胞が減少し、肌や髪の毛の生まれ変わる能力が低下していくからです。これは皮膚のみならず全ての組織の細胞にもいえることです。つまり、老化とは幹細胞が減少することにより、新しい細胞を再生することができなくなることです。全ての細胞の老化を防ぐためには、細胞の遺伝子をできる限り無理やり人工的変異を起こさせないことです。遺伝子を異常にする成分はステロイドホルモンしかありません。従って医者からもらうステロイド

ホルモンをできる限り使わないと同時に、自分が出すステロイドホルモンを必要最小限にすることができる生活と心のあり方が一番大切なのです。

さあ、やっと「過剰に投与されたステロイドの皮膚に対する副作用」がどのように起こるのかを理解するためのイントロダクションが終わり、本論である様々な皮膚に見られる症状がどのようにして生じるかを説明する段階にやってきました。もう一度、一番はじめに載せた『ステロイドの過剰投与による副作用』の中の皮膚に対する副作用の表を取り出して、皮膚に対する過剰なステロイドの副作用を復習しておきましょう。

組織系統	ステロイドの過剰投与による副作用の内容	推定される発症機序
皮膚	創傷・術症の治癒遅延、皮下出血 皮下組織萎縮、皮膚菲薄化 皮膚線条 ニキビ、多毛	繊維芽細胞の増殖抑制 膠原繊維の合成阻害 肉芽の退縮 軽度のアンドロゲン様作用

副作用という言葉は、あらゆる薬の能書きに書かれています。副作用について書かれていない薬は何ひとつないのですが、なぜその副作用が出るのかについても何ひとつ説明がありません。それでは私がまず副作用とは何かについてから説明していきましょう。

以前も書いたことがあるのですが、副作用というのは一体何なのでしょう？製薬メーカーや医学者たちは、副作用は薬を服用することによって生じる症状であることは認めます。その症状が能書きに盛りだくさん書き込まれています。しかし、それぞれの副作用の症状がどのように生じるかについては一切説明がありません。薬の副作用によって生ずる症状の原因が一切わからないということになっているからです。こんなばかな話はないのです。この世の中に生ずる現象、つまり症状が原因なしに起こることは何もありません。さあ、私の出番となりました。どのようにして副作用と呼ばれる症状が起こるのでしょうか？

私は常々、現代の病気の原因は、人体に異物が入って免疫がその異物とたたかうときに生じる現象と言い続けてきました。現代医学は、症状と病気を同一視し、症状を取ることを治療と称して免疫を抑える薬を投与するだけで事足りると考えています。つまり症状と病気を同一視しています。健康な人が現代の病気にかかる原因となる異物はたった二つしかないのです。それは何千万種類の化学物質と、8種類の殺しきれないヘルペスウイルスしかないのです。もちろん風邪のウイルスによる風邪などは、病気というほどのものではありません。まさに製薬メーカーが作っている薬は病気の原因となる化学物質そのものなのです。当然、薬を含めてあらゆる種類の化学物質が人体に入ってきますと、それを排除するために様々なアレルギーが起こったり、さらに免疫を落とすことによって逆クラススイッチが起こり、アレルギーが膠原病になることも何万回も言い続けてきました。さらに免疫を抑える化学物質を入れることによって新たな病気を作っているのです。これが副作用という病気なのです。以上の説明が理解できますか？

ところが全世界の医者たちは、現代病であるアレルギーと膠原病の原因は化学物質と認めないものですから、無理やり大量に毎日飲ませる薬という化学物質は、まさに現代病の一番大きな原因となっているのです。従って病気が治るどころか、あたらなる副作用という病気が無限に生じ続けているのです。おまけに、製薬メーカーが作る薬は化学物質であると同時に、免疫を抑える成分も大量に含まれている薬があるので、元の病気も治らないのです。なぜならば病気を治すのは38億年かけて進化した全ての患者に与えられている免疫の遺伝子だけしかないからです。患者の免疫が治せない病気は、誰も治せないのです。

それでは製薬メーカーが作ったステロイドホルモンは人間にとって異物ある化学物質でしょうか？もちろん違います。人間自身も副腎皮質で作っています。このステロイドホルモンは生きるためのみならず、ストレスに対抗できるためにも絶対に必要なホルモンなのです。ステロイドがなければ人間は生き続けることができません。一定量のステロイドホルモンは絶対に必要なのですが、多くても少なくとも人体にとって害を及ぼすのです。化学物質ではないにもかかわらず、多すぎても少なすぎてもなぜ人体に害を及ぼすのでしょうか？まさに過剰で不必要なステロイドを、免疫を抑えて症状を取るという理由だけで投与することが人体に害を及ぼすのです。一定量のステロイドホルモンは生きるために60兆個の細胞のひとつひとつの核に内蔵されている23000種類の遺伝子に必要量入り込み、遺伝子の発現をコントロールして生命を維持し続けているのです。

皆さん考えてください、人間が作っている化学物質で薬として最も頻繁に使われている化学物質は何でしょうか？言わずと知れたステロイドホルモンそのものなのです。しかもこのステロイドホルモンが使われる目的は何のためでしょうか？ステロイドの持つ副作用である免疫反応を抑制するためです。もう一度最初に提示した『ステロイドの過剰投与による副作用』の中の免疫系の副作用の表だけを提示しておきましょう。非常に皮肉なことには、副作用がはじめからわかっているのに、その副作用を持ったステロイドで病気を治すどころか新たに病気生まれるのは当たり前のことだと思いませんか？医薬業界が生き残るには仕方ないことなのです。残念ですが。

組織系統	ステロイドの過剰投与による副作用の内容	推定される発症機序
免疫系	免疫反応の抑制 遅延型アレルギー反応の減退 各種感染症の誘発・憎悪 (化膿菌、結核菌、真菌、ウイルス、原虫など)	リンパ球・単球の減少、抗体産生の抑制 抗原抗体反応の抑制 白血球・マクロファージの遊走抑制 その他

上の表を見たらおわかりのように、過剰なステロイドホルモンによる副作用である免疫反応を抑制したり、アレルギー反応を弱めたりする作用を薬と称して患者に飲ませ続けているのです。現代の病気で難病と言われる膠原病に対して免疫を抑制するステロイドがさらに遺伝子を変えることによって、新たなる人工的遺伝子変性症である訳のわからない病気を作っているのです。みなさんご存知のように、アレルギーの代表であるアトピーに乳幼児から過剰なステロイドを使うことによって、見かけの反応は抑えられ痒みやその他の症状は一時的には消えてしまうのですが、同時に上に説明したように皮膚のあらゆる種類の細胞の遺伝子を変えることによって、再掲載した下の表に書かれているような副作用が生まれてくるのは当然のことなのです。

組織系統	ステロイドの過剰投与による副作用の内容	推定される発症機序
皮膚	創傷・術症の治癒遅延、皮下出血 皮下組織萎縮、皮膚菲薄化 皮膚線条 ニキビ、多毛	繊維芽細胞の増殖抑制 膠原繊維の合成阻害 肉芽の退縮 軽度のアンドロゲン様作用

ここで、人間が副腎皮質で作っている副腎皮質ホルモンであるコルチゾールがなぜ人体に必要なのか新たに考えてみましょう。生理的なコルチゾール (Cortisol) は、副腎皮質ホルモンである糖質コルチコイドの一種であり、ヒドロコルチゾン (hydrocortisone) とも呼ばれます。炭水化物、脂肪、およびタンパク代謝を制御し、生体にとって必須のホルモンであります。なぜならばすべての生命の出発点は、エネルギーをまず作る必要があります。そしてそのエネルギーを利用して生命活動が可能となるのです。それでは人類はそのエネルギーをどこから得ているのでしょうか？言うまでもなく植物だけから

であります。植物が光合成で光のエネルギーを化学物質である3大栄養素に変えて作った、炭水化物、脂肪、およびタンパク質を人間は食べ物として盗みとってエネルギー源としているのです。まさにこれらの3大栄養素である炭水化物、脂肪、およびタンパク質だけが生命活動のエネルギー源となっているのです。だからここの3大栄養素をコントロールしてエネルギーを調節する働きがステロイドホルモンに与えられているのです。

さらに、ステロイドは抗ストレス作用があると言われていています。なぜでしょうか？ストレスとエネルギーにはとても深い関係があるからです。本来、ストレスがなければ、実はステロイドに抗ストレス作用をもたせる必要はないのです。ストレスがあつて初めて、生理的なコルチゾールよりも多く出すことによって、ストレスに反応して分泌されて、交感神経を刺激して身体の緊張状態を保って、脈拍や血圧を上昇させて、あらゆる種類の運動機能を増幅し、脳を覚醒させてストレスに対抗しているのです。これらの働きには大量のエネルギーが必要なのです。ストレスの強さによって、一時的には副腎皮質で作ることができる最大量のコルチゾールを作り出すのです。ところが、コルチゾールはご存知のように視床下部、下垂体、副腎皮質によってフィードバックされているので、無限に作り出すことができないのです。ストレスに負けた人は鬱になり、最後は生きるエネルギーをなくしてしまい、自殺をする人が世界中に出てくるのです。あの東大卒の電通の女性もストレスホルモンを出すことができなくなって悲しい結果になったのです。やはり全てはエネルギーが世界を、つまり生命体の全てを支配しているのです。ちょうど石油が世界経済を支配しているのと似ていますね。生命はエネルギーで始まり、エネルギーで終わるのです。ついでに言えば、人体はミトコンドリアで作られるATPによって支配されているのです。ATPは、ご存知のように人体のエネルギー通貨であります。

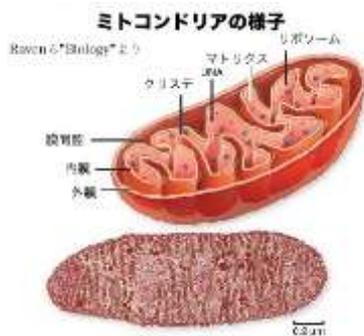
今日はここまでです。2016/12/15

3大栄養素の代謝とその相互関係を簡単にまとめます。糖質（ブドウ糖）は、肝臓で、脂質（トリグリセリド）や蛋白質（アミノ酸）に変換されます。蛋白質（アミノ酸）は、糖質（ブドウ糖）や脂質（脂肪酸）に変換出来ます。脂質は、糖質（ブドウ糖）や蛋白質（アミノ酸）には変換出来ませんが、脂肪酸分解（ β -酸化）で生成されるエネルギー（ NADH_2 やATP）は、肝臓で、糖新生、つまりグルコースを作るのに利用されます。言い換えると、脂肪酸が分解したからといってグルコースができるわけではないのです。あくまでも脂肪酸を分解して得られるのは、体内のエネルギー通貨であるATPを作るためであることを理解してください。

上の説明に登場した2つの難しい用語を解説しておきましょう。皆さんに聞きたいのですが、医学の勉強で一番難しいのは、免疫学ではなくて、実は生化学であるのです。なぜならば免疫学というのは異物が体に入らない限り不必要な学問であります。ところが生化学というのは、人間が生きている限り、瞬間瞬間生きた化学工場である人体は毎日生化学を実行しているからです。毎日毎日、食物を摂取して3大栄養素を代謝し、エネルギーを作り続けなければ人間は死んでしまいます。だからこそ人体という生化学工場は、精密にかつ正確に間違いを起こさないように寝ても冷めても休んではいけない工場なのです。今私が説明しようとしていることは、まさに見えない人体という生化学工場の働きの一つについて述べようとしているのです。従って、簡単に生化学工場の働きを述べることは無理なのですが、興味のある人はついてきてください。

ブドウ糖があれば、細胞に必要なエネルギーはブドウ糖が燃やされて最終的にピルビン酸ができます。これを解糖といい、このピルビン酸ができるまでに、1分子のブドウ糖からATPの分子は2個作られています。ところがもっとたくさんのATPをピルビン酸から作ることができるのです。どうすればいいのでしょうか？これまでの反応は細胞基質（細胞質）で行われていました。ところがこのピルビン酸をミトコンドリアに運び、そこで「TCA回路」という反応系に入れ込み、さらに「電子伝達系」に進むと、その反応の結果、38個のATPを作ることができるのです。TCA回路でATPはひとつも作れません

が、電子伝達系で38個のATPを作るためには絶対にTCA回路が必要なのです。すごいでしょ、TCA回路というのは、TCA回路は別名、クレブス回路とかクエン酸回路とも呼ばれています。



ところがピルビン酸は、簡単にミトコンドリアの内部に入ることにはできないのです。まずミトコンドリアの外膜という部分を通り、さらに膜間腔を通り、内膜を通り、最後にマトリックスという基質に入らなければならないのです。TCA回路はマトリックスで行われるからです。念のためにもう一度説明しますが、膜間腔というのはミトコンドリアの外膜と内膜の間にあるスペースであるので膜間スペースと呼ぶこともあります。左にミトコンドリアの様子を示しておきましょう。ピルビン酸をマトリックスまでの輸送の仕事をしてくれるのが「ピルビン酸-H⁺共輸送系」であります。このマトリックスでピルビン酸はCO₂を放出するとともに、補酵素A(CoA)と結合してやっとなアセチルCoAになるのです。実はアセチル-CoAだけが酸素によって燃やされた結果、最後にATPが生まれ、あらゆる人体という生化学工場のエネルギーになっているのです。この反応を触媒するのがピルビン酸デヒドロゲナーゼという酵素であり、3つの超高分子から成り立つ多酵素複合体であります。さあ、ここでピルビン酸はアセチルCoAに変換されて、オキサロ酢酸とデートすることができるのです。オキサロ酢酸という言葉が初めて出てきました。オキサロ酢酸とはなんでしょうか？オキサロ酢酸は、糖質から生成される物質で、β-酸化といわれる脂肪酸分解に絶対に必要なのです。このオキサロ酢酸と既に述べたアセチルCoAが結婚すると、TCA回路の最初の子供が生まれ、これがクエン酸なのです。ですからTCA回路をクエン酸回路ともいうのです。回路という意味は、生体の物質代謝経路のうち循環的な部分呼びます。このクエン酸回路の一連の化学変化に回路の名がついているのは、クエン酸からオキサロ酢酸まで段階的に変化し、最終的には再びクエン酸へと戻っていくからです。

ここでことわっておきますが、TCA回路を完全に理解するのも極めて困難であるので、さわりだけをできる限り分かりやすく書き記しておきます。生化学をマスターするという事は、解糖系とTCA回路と電子伝達系を完全に理解、記憶しておけば、終わったと言っても過言ではないのです。なぜならば、生化学は人体の新陳代謝の成り立ちを研究することであり、新陳代謝は、異化 (catabolism) と同化 (anabolism) から成り立っております。異化は物質を分解することによってエネルギーを得る過程であり、細胞呼吸で行い、まさに解糖系とTCA回路と電子伝達系でエネルギーであるATPを生み出すこととあります。同化はエネルギーであるATPを使って物質を合成する過程であり、タンパク質・多糖・脂質・核酸の合成を行うこととあります。

ここでちょっと寄り道をしましょう。核酸はどのように新陳代謝されるのかを勉強しましょう。ご存知のように核酸とはまさに核の中にあり、塩基と糖とリン酸から成り立っている酸性物質であるので核酸と呼ばれています。言わずと知れた遺伝子DNAそのものであります。新しい細胞が生まれ変わるときに必須の物質、それが核酸DNAであります。核酸はビタミンB群が人の体の中で働けるようになるにも必須の栄養素です。核酸の種類にはDNAとRNAの2種類あります。DNAは遺伝子の本体です。親から子へ、細胞から細胞へと伝えられる遺伝情報はDNAに書かれています。

1つの細胞に入っているヒトのDNAは、つなぎ合わせるとなんと2mにもなります。核酸のいちばん小さな単位をヌクレオチドといいます。ヌクレオチドがたくさんつながったものを核酸といいます。ヌクレオチドは五角形の糖(5単糖)と塩基、リン酸という3つの成分から成り立っています。核酸は分子量のとても大きいポリマーです。その分子量は1万程度から数百億個ですが、この巨大な核酸という分子を分解すると、いちばん最後に5単糖と塩基、リン酸になり、これをヌクレオチドというのです。

それでは核酸をつくっている成分のひとつである「塩基」とは何のことでしょう。塩基は炭素、水素、窒素、酸素から作られ、環状構造になったものです。核酸をつくる塩基には、プリン塩基とピリミジン塩基の2種類があります。プリン塩基はA(アデニン)・G(グアニン)、ピリミジン塩基はC(シトシン)・T(チミン)・U(ウラシル)です。DNAとRNAといった核酸に使われる塩基はそれぞれ4種類です。DNAで用いられる塩基はアデニン(A)、グアニン(G)、シトシン(C)、チミン(T)の4つであり、RNAで使われる塩基はアデニン(A)、グアニン(G)、シトシン(C)、ウラシル(U)の4つです。ご存知のように塩基の3つの並び方がアミノ酸の種類を指令します。これを「アミノ酸をコード(暗号)する」といいます。例えば、AとUとG(AUG)でタンパク質を作れという最初の合図になるメチオニンをつくるコード(暗号)になり、UGGが並ぶとセロトニンの素であるトリプトファンをつくるコード(暗号)になります。この4つの塩基が3つ並ぶことによって64種類の並び方ができますが、私たちの体では20種類のアミノ酸が必要であり、このアミノ酸を結びつけて様々なタンパク質を作っているのです。

DNAは2重らせんです。2重らせんのDNAの中で向かい合う塩基のペアは決まっています。この塩基のペアがしっかりくっついてくれていることで、きれいな2重らせんが保たれているのです。それでは核酸の塩基は何から作られているのでしょうか？核酸の塩基はいろんな材料からできています例えばプリン塩基のうちアデニン(A)を例に見てみます。アデニン(A)はアミノ酸であるグリシン、アスパラギン酸、グルタミンと、ビタミンB群である葉酸からできています。これらの材料をきちんと食べないとDNAの成分・塩基ができないことになります。

それではこの材料を使ってどこで核酸は作られるのでしょうか？肝臓です。人は自分に必要な核酸を自分の体内で作ることができます。もちろん食べ物からも摂取できます。核酸を今述べたアミノ酸やビタミンから新しく核酸を肝臓で作る合成法をドゥノボ合成といいます。なぜドゥノボ合成というのでしょうか？ドゥノボは英語で“de novo”と書き、「新たに」という意味です。新たに核酸を作るには手間と時間がたくさんかかります。そこで、肝臓以外の細胞では、核酸の分解物を使って核酸を合成しており、この合成法をサルベージ合成といいます。骨髄や腸粘膜など細胞分裂が激しいところでは優先的に行われます。サルベージは英語で“salvege”と書き「廃物利用」という意味があります。

ちなみに肝臓が悪い人は、核酸を最初から作るドゥノボ合成ができないので、新しい細胞の元になるDNAの材料が十分に供給できなくなり、骨髄でも造血機能が低下してくるので、貧血になってしまうこともあります。

それでは、いらなくなった核酸のプリン塩基は、どのように処理されるのでしょうか？最終的にはみなさんご存知のように、水に溶ける尿酸になって主に尿から排泄されます。尿酸は毎日700mg作られる一方で、毎日同じ量が排泄され、それで体内の尿酸プールは一定に保たれているのです。その排泄の内訳は、腎臓から尿中に排泄されるものが550mgで、全体の約80%、消化液の分泌に伴って消化管に排泄されるものや、汗とともに体外に排泄されるもの、これら腎外処理のものが150mgで、20%となっています。ピリミジン塩基は捨てられずにアミノ酸のアラニンなどに変えられて再利用されていきます。

核酸のプリン体が、体の中で変化してできるいちばん最後の物質が尿酸ですが、捨てられるべき尿酸が体の中に増えすぎると「痛風」になってしまいます。このように尿酸はイメージが悪い感じがありますが、実は体の抗酸化作用といわれるサビ取りにも働いてくれていることも知っておいてください。ついでに言えば、赤血球は酸素を運んでくれる以外に、肝臓で合成された核酸も全身に運んでくれる役割を果たしていることも知っておいてください。人の体は毎日生まれ変わる細胞のために全身で核酸を必要としています。この核酸を全身に運んでくれるのも赤血球の仕事の一つです。赤血球様様ですね。ワッハッハ！

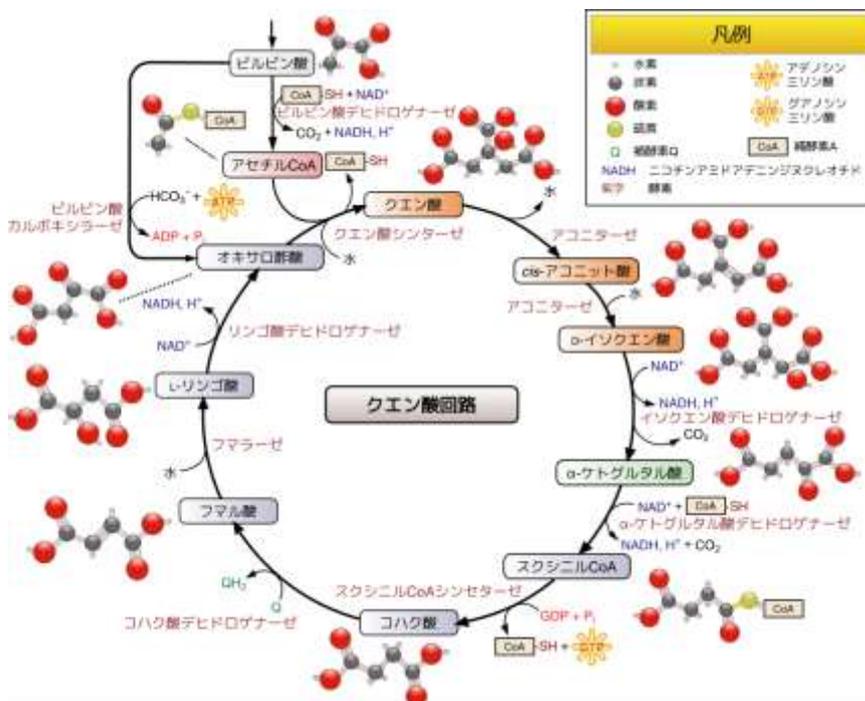
核酸の一部である葉酸についてお話ししましょう。ビタミンB群である葉酸は、ビタミンM、ビタミンB₉、プテロイルグルタミン酸とも呼ばれ、水溶性ビタミンに分類される生理活性物質であります。葉酸は体内で還元を受け、ジヒドロ葉酸を

経てテトラヒドロ葉酸に変換された後に補酵素として働きます。葉酸が不足するとDNA生成に支障を来し、分裂の活発な血球合成に障害が起こり赤血球障害や悪性貧血などの症状を生じます。上に述べたように、葉酸は核酸の材料になります。妊婦さんで葉酸不足になると細胞分裂するときに必要な核酸ができにくくなってしまいますので、核酸の不足は奇形児が生まれる可能性を高めてしまいます。妊婦さんに限らず、妊娠する予定の女性は葉酸をたくさん摂取すべきです。

ついでに言えば、新たなDNAを作るのに亜鉛も必要であることも書き添えておきます。毎日毎日人体の細胞は分裂しています。このとき細胞の全ての遺伝子が、必ず次の新しい細胞に正確に伝えられていきます。これがDNAの複製です。DNAの複製では、常に同じ塩基配列がコピーされていきます。数にすると、毎秒50個ずつのヌクレオチドが重合され、DNAつまり核酸が作り上げられていきます。そしてそのDNAが細胞分裂するときDNAも2つに分裂するのでありますが、このときに大事なのが「ジンクフィンガー」と呼ばれるタンパク質です。ジンクとは亜鉛のことであり、亜鉛を含んだタンパク質であるので、ジンクフィンガーと言われるのです。亜鉛不足ではDNAの複製がうまくいかないということが起きることがあります。

寄り道をしすぎましたがTCA回路の話に戻しましょう。

TCA回路で化学反応が1周行われる間に、3個の NADH_2^+ と FADH_2 とGTPが生み出されます。 NADH_2^+ は NADH ともいわれます。GTPは電子伝達系においては直接ATP産生には関わりがなく、 NADH_2^+ と FADH_2 だけが電子伝達系でATP産生に利用されます。ちなみにGTPは主として細胞内シグナル伝達やタンパク質の機能の調節に用いられます。ここで注意してもらいたいことは、TCA回路ではATPを作ることができないことです。だからこそこのTCA回路で作られた3個の NADH_2^+ と FADH_2 が次の電子伝達系に入り、電子伝達系で初めてATPが作られるのであります。



左にTCA回路のまとめとして、TCA回路を表示しておきます。ピルビン酸からピルビン酸デヒドロゲナーゼという酵素により、CoAがアセチルCoAになります。このアセチルCoAがTCA回路に入り、オキサロ酢酸と結びついてクエン酸となっていく経路図を示しておきます。クエン酸から1回転してオキサロ酢酸になっていく経路が図示されています。参考のつもりで見てください。

ミトコンドリア内膜に存在する電子伝達系に、この NADH_2^+ や FADH_2 の形で捕捉された水素が送られることになるのです。つまり電子伝達系では水素の動きが極めて大事であることを覚えておいてください。解糖系やTCA回路により捕捉された水素はミトコンドリアのクリステにおいて、順次エネルギーが低くなるような一連の酵素系(複合体1~IV)の連鎖を経て、最終受容体である酸素(O_2)に渡されて水(H_2O)になります。上のミトコンドリアの

図をみればおわかりのように、クリステとは、ミトコンドリア内膜の折り畳み構造であります。クリステは、ミトコンドリア内膜の特徴的なひだ構造を形作り、電子伝達系の化学反応が起こる表面積をできる限り広げ、ミトコンドリア内膜で行われる化学反応の場を大きく広げているのです。大切なのは、クリステよりもミトコンドリア内膜であることを知ってください。ミトコンドリア内膜には、ATP合成酵素や様々なシトクロム等のタンパク質が散りばめられています。

解糖系とは、ブドウ糖がピルビン酸にまでなる経路をいいますが、この解糖系には酸素は必要でないのです。実を言えば、酸素が絶対に必要なのは電子伝達系であります。この電子伝達系におけるいわば電子の最終受容体である O_2 がなければ、電子伝達系で人体に絶対に必要なエネルギー通貨であるATPを作れないのです。言い換えると、人間は酸素を吸えなくなると死んでしまうというのは、まさにATPが作れないので生きるためのエネルギーが作れなくなるからです。人体の95%以上のATPは電子伝達系でまかなわれているのです。いかに電子伝達系が大事であるかがお分かりになるでしょう。

みなさん、お分かりになりますか？少し今まで勉強したことを復習してみましょう。電子伝達系まで到達するのに3段階あるのです。1段階目は、1分子のグルコースを分解して2個のATPを産生すると同時に、ピルビン酸を作る解糖系であります。2段階目は、このピルビン酸をアセチルCoAにし、クエン酸回路という循環回路をまわしますが、ATPは作られませんが、 $NADH_2^+$ や $FADH_2$ が作られます。 $NADH_2^+$ や $FADH_2$ の形で捕捉された水素が電子伝達系に送られることになるのです。3段階目が、電子伝達系となり、酸化的リン酸化によってATPが38個作られます。この電子伝達系の複合体I～IVの段階は、ミトコンドリア内膜のタンパク質や補酵素間で電子のやり取りが起こる過程であるために電子伝達系と呼ばれるのです。また、複合体酵素のI、III、IVの段階では、ミトコンドリアのマトリックスから膜間腔に H^+ が汲み出され、内膜を隔てて水素イオンの濃度勾配が発生します。複合体には今述べたように複合体I、複合体II、複合体III、複合体IVがあり、このうち、プロトンの汲み出しに関与しているのはI、III、IVの三つだけあります。ミトコンドリア内膜は、水素イオンをやりとりするダムのようなものなのです。ダムは水の位置の高低差から生まれるエネルギーをダムの上から下へ流す時に生じる位置エネルギーを電気エネルギーに変えるように、このプロトン (H^+) 濃度勾配で生じる化学ポテンシャルを利用して、ミトコンドリア内膜の最後にある複合体Vは H^+ 輸送ATPシンターゼと呼ばれ、この酵素によってADPとリン酸から高エネルギー化学リン酸結合体であるATPを合成します。複合体Vというのは、膜間腔に溜まったプロトン (H^+) を内膜に汲み戻すときにATPを作ることができるのです。複合体Vは、膜間腔からマトリックスへの H^+ の流れを利用してATPを作る酵素複合体であります。ちなみに膜間腔を膜間スペースと呼ぶことがあります。

ダムの水の高低差をプロトン濃度の高低差 (勾配) と考えてください。みなさん、夜間の電気が必要でない時に下に落ちた水を上にあるダム湖に引き上げませんか？つまり低い位置にある水を高い位置にあるダム湖に汲み上げませんか？いわばこの働きをミトコンドリアで毎日毎日やっているのです。プロトンの汲み上げにより (水を下から上に上げることにより) ミトコンドリア膜間腔はプラスに (ダム湖水は水が増え)、ミトコンドリア内膜はマイナスにチャージされます。(水が減ります。) プロトンの正体は H^+ なので、膜間腔側がプラスの電荷を帯びるのは当然のことですね。最後にミトコンドリア膜間腔に生じたプロトン勾配を利用し (ダム湖の増えた水を利用して)、ATP合成酵素によってADPからATPが合成されます。このとき、プロトンがミトコンドリア膜間腔から内膜側に落ちる力が使われます。(水がダム湖から下に落ちる力でタービンを回します。) これが、酸化的リン酸化であります。

この過程をなぜ酸化的リン酸化と呼ぶのでしょうか？TCA回路では何が作られたのでしょうか？ $NADH_2^+$ ($NADH$) と $FADH_2$ の2つでしたね。これらは水素を捕捉しています。先ほど述べた複合体酵素に複合体I、複合体II、複合体III、複合体IVがあることは述べましたね。このような酵素は何に働くのでしょうか？酵素が触媒する物質を基質というのはご存知ですね。まさにこの基質に当たるのが $NADH_2^+$ ($NADH$) と $FADH_2$ などです。このような $NADH$ などの基質をまず酸化します。

酸化というのは水素を奪うことですね。さらにエネルギーの含量の少ないADPにリン酸をつけることによって、つまりリン酸化することによってATPを最後に生成するので酸化的リン酸化と呼ぶのです。ATPには3つのリン酸がくっついていますが、リン酸が1つ切り離されると7.3kcal/molのエネルギーが放出されます。そして、リン酸をひとつ失ったATPは、アデノシン2リン酸 (ADP) になります。このようなATPやADPを高エネルギーリン酸結合化合物といいます。

電子伝達系では以上にあげた役者以外に色々な登場人物が仕事をします。これらの登場人物である酵素複合体の I ~ IV、さらにCoQ、シトクロムC、ATP合成酵素を介して最後にATP合成が行われるのであります。実は電子伝達系を完全に精彩に理解することは極めて難しいのは言うまでもありません。この電子伝達系による酸化的リン酸化と、解糖などでブドウ糖などの基質リン酸基の転移反応によってADPからATPを合成する基質レベルのリン酸化と区別されます。電子伝達系で作られたATPは、ミトコンドリア内膜に存在するADP-ATPトランスロケーターを通して、ADPと交換に速やかに細胞質へと運ばれ、細胞質で毎日行われている人体の化学反応に必要なエネルギーに使われます。

これら電子伝達系の全過程を呼吸鎖 (respiratory chain) ともいいます。解糖や発酵などの酸素を必要としない嫌気的な代謝しか行わないような嫌気生物(anaerobe)に比べて、TCA回路、つまり呼吸鎖を利用できる好気生物(aerobe)である人間はより多くのエネルギーを獲得することができるのです。

生化学は難しいでしょう。やっとな回はβ-酸化について述べていきます。

今日はここまでです。2017/01/05

脂肪酸のβ酸化について書く前に、まず脂肪酸とか脂肪とか脂質とは一体何でしょうか？脂肪酸とは炭素と水素からできている炭化水素を持つカルボン酸であります。炭化水素は、炭素原子と水素原子だけでできた化合物の総称です。カルボン酸とは何でしょうか？カルボキシル基 (カルボキシ基ともいいます) を持つ有機酸の総称です。カルボキシル基とは何でしょうか？-COOH のことです。酢酸や安息香酸などがカルボン酸の仲間であります。酢酸の分子式はCH₃COOH ですよ。

ここで、あの酸っぱい酢酸が脂っこい脂肪酸の仲間であると知って驚かれるのではないのでしょうか？酢は酢酸だけでできているのではなくて、酢には5%ほどの酢酸が含まれているのです。酢には、酢酸以外に、乳酸、コハク酸、リンゴ酸、クエン酸などの有機酸類やアミノ酸、エステル類、アルコール類、糖類などを含んでいます。なぜ酢酸が脂肪酸の仲間になるのでしょうか？実は、脂肪酸を作るのは酢酸が次々と繋ぎ合わされて脂肪酸ができるのです。酢酸の分子式をみてください。CH₃COOH です。酢酸の英語は“acetic acid” といいますね。“Acetic”の意味は「酢酸のような」とか「酢のような」という意味であります。皆さん、アセチル基という言葉聞いたことがあるでしょう。あのアセチルという言葉は“acetic”から生まれたのです。アセチルという英語は“acetyl”と書きます。その名前の由来は酢酸から水酸基のOHを除いた原子団のことです。CH₃COOHからOHを省くとCH₃CO-になりますね。これをアセチル基というのです。英語で“acetyl group” といいます。つまり酢酸は炭素2個のアセチル基から次々と付加されて脂肪酸が合成されるので、脂肪酸の原料はまさに酢酸といってもいいのです。生化学というのは面白いでしょう！ワッハッハ！

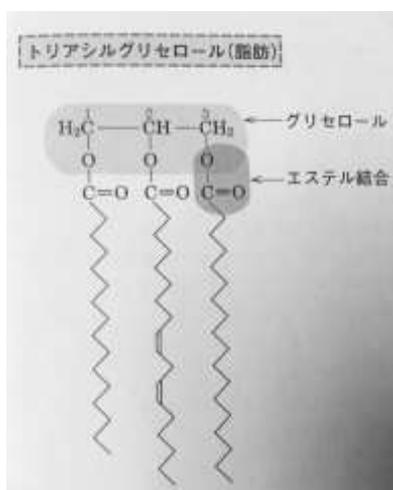
それでは脂肪と脂質はどう違うのでしょうか？脂質とは、人体に含まれる水に溶けにくい物質、つまり疎水性の物質の全てを指します。その脂質の種類には、まず脂肪酸、トリアシルグリセロール、ワックス、ステロイド、イソプレノイド、エイコサノイド、グリセリン脂質、スフィンゴ脂質があります。脂質は英語で“lipid” といいます。

それでは一般によく使われる脂肪とはなんのでしょうか？肥満で増える体脂肪やこったりした肉の脂身などの常温で個体のものを脂肪といいます。脂肪は英語で“fat” といいます。従って脂肪は脂質のひとつであるのです。

それでは一般に用いられる「あぶら」とは何でしょうか？油脂のことです。あぶらの中で、室温で液体のものを油といい、固体のものを脂といいます。まとめて油脂といい、英語では“oil and fat”と訳します。しかしながら脂肪と油脂を同じ意味で使われることがしばしばあります。天然の油脂は、グリセロール（グリセリン）1個と脂肪酸3個がエステル結合した物質（トリグリセリド）がたくさん集まってできています。1個のグリセリンに結合する3個の脂肪酸は同じ種類が揃っているわけではなく、違う種類の脂肪酸が混ざりあっているのが普通です。

グリセリンに結合している脂肪酸は、炭素（C）と水素（H）と酸素（O）からできています。炭化水素に酸素がくっついていっているのです。いくつかの炭素が鎖のように1本につながっていて、その炭素1個ごとに水素が結合しているものを鎖式炭化水素と呼びます。そこから水素がひとつだけ取れたもの（鎖式炭化水素基）に、カルボキシル基（-COOH）がひとつ結合すると脂肪酸となります。その脂肪酸は、結合や構造の違いによって数多くの分類に分けることができることも知っておいてください。

生化学的には油脂というのは脂肪酸のグリセリンエステルから成り立つ物質の全てであり、トリアシルグリセロールといいます。トリアシルグリセロールは、トリグリセリドやトリアシルグリセリンともいいます。グリセロールはグリセリンと同じ意味です。それでは油脂は同じトリアシルグリセロールと呼ばれるにもかかわらず、固体と液体の違いはどうして出てくるのでしょうか？脂肪酸の炭化水素の中にある炭素どうしの結び付きの違いによるものです。下にその違いについて詳しく述べていきます。油脂のトリアシルグリセロールの「トリ」は、3本という意味であり、3本の脂肪酸から成り立っているからトリアシルグリセロールといいます。天然の油脂は3本とも脂肪酸が同じであるのは少なく、2種類あるいは3種類の脂肪酸から成り立つ混合型であることはすでに述べました。この意味についても下で説明していきます。



左に脂肪（トリアシルグリセロール）の構造図を書きましょう。脂肪（油脂）は脂肪酸とグリセロールの2成分から成り立っており、左図に示しているように、三価アルコールであるグリセロールに脂肪酸が3本ぶら下がった構造をしています。語尾に「オール」とか「ロール」とかがつく物質は、アルコールの成分であるOH基が関わりがあることを示しています。ところが上の図では、OH基が見えませんが、なぜでしょうか？エステル結合という部分をよく見てください。結論から先に言うと、エステル結合というのは、酸とアルコールの間で水が失われて生成する結合であります。脂肪を作る酸は脂肪酸であり、脂肪を作っているアルコールはグリセロールであります。C=Oをカルボニル基といいます。このカルボニル基のCがOと結びついていませんか？グリセロールのOHのHがなくなり、脂肪酸のカルボン酸のOHも

なくなっていますね。つまりグリセロールのHとカルボン酸のOHが結びついて水が失われて生成したのがエステル結合だというわけです。これでエステル結合が充分に理解できたでしょうか？まとめましょう。エステル結合とは、図にあるように「-COO-」という結合部分の

ことであり、エステルとは、カルボン酸（RCOOH）とアルコール（R'OH）が反応し、そこから水が取れてできる形の化合物を示します。RとかR'というのは、官能基とか置換基と理解しておいてください。

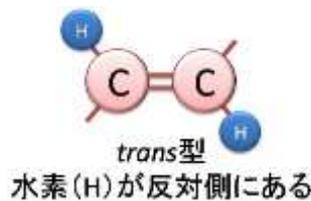
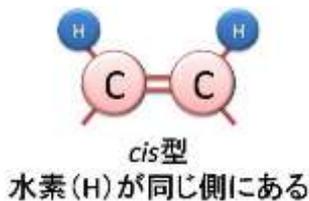
①～③の番号は脂肪酸を示しています。この左図のトリアシルグリセロールは、3種類の異なった脂肪酸で出来上がっています。①はパルミチン酸であり、②はリノール酸であり、③はステアリン酸であります。従ってこの図のトリアシルグリセロールの正式名は、「1-パルミトイル、2-リノレオイル、3-ステアロイルグリセロール」といいます。この3つの異なった脂

脂肪酸がグリセロールとエステル結合によって結びついています。②のリノール酸の脂肪酸は真ん中に2箇所二重線が入っています。これは炭素同士が二重結合していることを示しています。このような脂肪酸を不飽和脂肪酸といいます。一方、①と③の脂肪酸は、炭素同士の二重結合がどこにもないことを示しています。これを単結合といいます。このように炭素同士が全て単結合で結びついている脂肪酸を飽和脂肪酸といいます。難しいですがついてきてください。

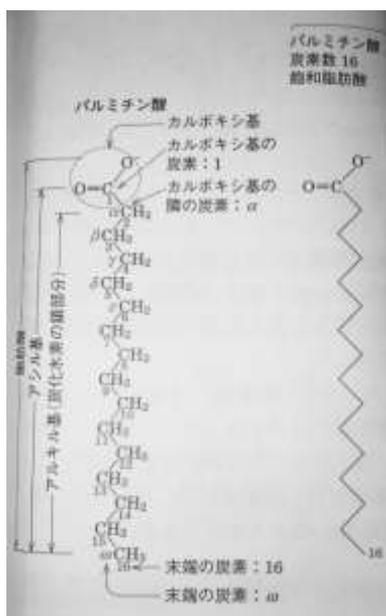
不飽和脂肪酸が多いものほどサラサラになり液状になり、逆に飽和脂肪酸が多い脂肪ほど固まりやすくなっていくのです。それでは、なぜ飽和とか不飽和という言葉がでてくるのでしょうか？脂肪酸の炭素1つには他の元素と結びつく4本の手があり、その1本の手が炭素同士で結びつく手であり、これを炭素同士の単結合といい、専門的にはアルカン結合といいます。単結合のときには、残りの3本の手は水素で飽和されているときに飽和脂肪酸といいます。つまりこの飽和というのは、炭化水素でできている脂肪酸の炭素が水素で飽和されているという意味ですね。ところが、単結合した後の残り3本の手のうち、さらに1本が炭素同士で結びつくと、計2本が重なって炭素と結びついているので2重結合と言い、これを専門的にアルケン結合といいます。2重結合の後さらにもう1本が炭素同士が結びついてしまうと3重結合といい、これを専門的にアルキン結合といいます。2重結合と3重結合は単結合と違って、3本の手が水素で飽和されていないので、不飽和脂肪酸といいます。

それではなぜ不飽和脂肪酸が多い油脂は、固まりにくく液体状になりやすいのでしょうか？二重結合や三重結合があると、炭化水素鎖が不規則な構造となり、立体構造的に折れ曲がって直線状でなくなり、従って短くなり、とりにある脂肪酸の分子との相互作用が低下してしまうと、分子同士の結びつきが弱くなり、バラバラになって液体になりやすくなるのです。

もっと詳しく言えば、不飽和脂肪酸の二重結合はシス配置なので、不飽和度が高いと二重結合のところで折れ曲がって、全体として丸っこくなります。分子同士の接触面積が小さくなると分子間力が小さくなるために結びつきが弱くなり低い温度



でも溶け出し、つまり常温でも溶ける状態になり液体となるのです。下にトランス型とシス型の違いを示しておきます。元来トランスとは「向こう側の」とか「互いに反対側の」という意味であり、シスは「こちら側の」とか「互いに同じ側の」という意味です。図でわかるように、トランス型は互い違いになり折れ曲がっていますね。シスの方は全体としてはまっすぐでしょう。



パルミチン酸の構造図を左に掲載します。脂肪酸であるパルミチン酸の詳しい構造図を示します。図を見ると、まず16個の炭素に番号が付いています。カルボキシ基の炭素を1として、順番に2, 3, 4...15まで番号が付いていますね。最後に16番目ですが、メチル基のCH₃のCについています。ギリシャ文字のαはカルボキシ基と隣接する炭素につけています。順にβ, γ, δ...とつけていきます。最後のメチル基の炭素は必ずω (オメガ) というギリシャ文字をつけます。

さあ、脂肪酸のβ酸化というのは、このβに関係があるのです。β酸化のβに到着するまで本当に長い道のりでした。お疲れさまです。左の図をよく

見てください。つまりこの図は、グリセロールを外しています。グリセロールがなくなった残りの部分全体を脂肪酸といいます。次にアシル基と書いてありますね。アシル基とは、エステルの中の脂肪酸部分をいいます。アシル基と脂肪酸は同じものと考えていいのですが、カルボキシ基の COO-までの部分を指す正式な名称なのです。先ほど説明したように、グリセロールというアルコールから脂肪酸の COOH から水が取れると結びつきをエステル結合と言いましたね。この時、脂肪酸の COOH から OH が取れましたね。その脂肪酸の残りの分をアシル基というのです。さらにこのアシル基の中から COO をはずした残りの炭化水素の鎖部分をアルキル基というのです。図と説明をしっかりと理解してください。

次回は本当にβ酸化の話をするのを約束します。

今日はここまでです。2017/01/12