なぜアシクロビルが超安全な薬であるか？
～なぜアシクロビルに耐性なヘルペスウイルスが生まれないのか？～

皆さん、あらゆる製薬メーカーが作る薬には副作用が訳も分からずに満載されています。しかも副作用がどのように出るかについて知っているにもかかわらず一言も書きません。なぜだか分かりますか？２つの理由があります。

１つ目は以前も書いたことがありますが、副作用は免疫が薬を異物として認識して、生ずるべくして生じているのにもかかわらず、それを隠蔽するためです。薬の副作用とは、あらゆる症状はエゴなる人体を異物から守るために一心不乱に絶対神である免疫の遺伝子が英雄的に戦っている最高の姿を見ているだけなのです。つまり人体を生き続けさせるためだけに働いている免疫の戦いの姿が病気であり症状にすぎないのですから、副作用は正しい免疫反応なのです。それでは副作用を出さないためにはどうしたらいいのでしょうか？薬屋が作る薬を飲まなければよいだけです。しかしながら医者は病気を作らない限りは生き延びられませんから、薬屋が作った薬をどんどん出し続けるのです。副作用をどんどん出し続け、それに対してまた別の化学物質を入れて売り上げを伸ばし、さらに新たなる原因のわからないと言い続ける副作用を作り続けて無限に病気を治らなくしているのみならず、新たなるアレルギー疾患と膠原病とヘルペスとの戦いによる病気を作っているだけなのです。

現代の病気の原因は何でしょうか？何万回も書きましたが、現代の病気の原因は、化学物質とヘルペスしかないのはご存知ですね、しかもこの２つの原因と免疫が戦う時に症状が出ますね。まさに製薬メーカーが作った薬は化学物質そのものであり、現在 20 万 5000 種類以上の薬が使われているのです。その全てが人間にとって異物になっているのです。なぜならば 20 万種類以上の化学物質のただひとつさえ人体が作ったことがないので、人体の免疫にとって製薬メーカーが作る薬は初めて認識する化学物質ですから異物とならざるをえないのです。もちろんこれらの化学物質を異物として認識できるかは患者の MHC Ⅱ遺伝子の多様性によります。

ここでもう一度免疫学のいろはを復習しておきましょう。この製薬メーカーが作った薬という異物がハプテンとなり、様々な種類のキャリアタンパクと結びついて複合抗原となります。ところが残念なことに（？）、この複合抗原を認識できる優秀な MHCⅡの遺伝子を不幸にも（？）持って生まれた人は、この化学物質を異物と認識し、IgE 抗体を作って排除しようとして正しいアレルギー症状がまず出現します。

もちろんこの IgE 抗体を作るためには、まずは IgG 抗体を作らなければならないので、さらに原点に戻って、最初に IgG 抗体がどのようにして作られるかを説明しましょう。そ

してクラススイッチをして初めてIgE抗体が作られる話もしておきましょう。まず薬が体内に入ってきます。この薬は化学物質ですから、IgG抗体が作られるには必ず薬が体内にあるタンパク質のどれかと結びつかなければなりません。人体のDNAの命令で作るタンパク質は約10万種類といわれています。食べ物に含まれている動物性タンパクや植物性タンパクは、数百万～数千万種類といわれています。まずこのような数多くのタンパクの中のひとつと化学物質が結びつき、タンパクと化学物質の複合体を作る必要があります。このときタンパクをキャリアタンパクといい、化学物質をハプテンといいます。従ってこの複合体を「ハプテン-キャリアタンパク複合体」といいます。このような複合体が組織に蓄積すると樹状細胞が異物と認識し、貪食します。この貪食した複合体を粉砕し、小さなペプチドとハプテンの断片にします。この断片を抗原といいます。この抗原にMHCⅡというタンパクが結びついて初めてT細胞に異物である化学物質（ハプテン）をナイーブT細胞に提示します。抗原を提示されたナイーブT細胞が全て認識できるのではありません。T細胞に細胞膜にはTCRというレセプターがついています。TCRは“Tcellreceptor”の略であります。このTCRにぴったりと結びつく抗原しか認識できないのです。認識できる選ばれたT細胞は、次にIgGを作ることができるB細胞を探し出します。ところがB細胞も細胞膜にBCRというレセプターを持っています。これを“Bcellreceptor”といいます。このBCRが抗原と認識するためにはTCRが認識した抗原とレセプターが同じでなければならないのです。このときに初めてBレセプターにIgGを作らせることができるのです。どんどん同じ種類のIgGを作り続けても、ハプテン-キャリアタンパク複合体は、人体にとって異物であっても殺すことができないので、いつまでも殺し溶かすことができないうえに、ほとんどの薬は毎日継続して大量に飲まされるので、永遠にIgGを作らざるを得なくなるのです。つまりIgGは、殺しの抗体といってもいいのです。殺しきれない薬をいつまでもIgGで処理できなくなると、人体の免疫はB細胞に排除の抗体を作らせるのです。この抗体がアレルギー抗体であるIgE抗体であり、このように殺しのIgGから排除のIgEに変えることを抗体のクラススイッチといいます。

さぁ、どのようにしてIgGの産生が生じ、かつIgGがIgEの産生に変わるのでしょうか？私のホームページで勉強されてきた皆さんは、もうすでに答えはお分かりでしょう。復習しておきましょう。

まずIgGはどのようにして作られるでしょうか？まずIgGを作るのに必要なIL-2やIFN-γやTNF-αなどのサイトカインがどのように作られ、かつIgEを作るのに必要なIL-4がどのように作られるかを説明します。人体に侵入してきた化学物質や細菌やウイルスは樹状細胞や大食細胞に食べられると、まずIL-12が樹状細胞や大食細胞で作られます。このIL-12は

骨髄で作られたばかりの未熟なT細胞（ナイーブT細胞）をヘルパーT１リンパ球（Th1）に変えてくれるのです。するとTh1はIL-2やIFN-γやTNF-βを出します。これらのサイトカインの中で、IFN-γが直接的にBリンパ球のIgMをIgGに作り変えるよう、1回目のクラススイッチをさせるのです。つまりIFN-γはIgGを作るのには絶対に必要なサイトカインなのです。と同時にこのIL-2やIFN-γやTNF-β樹枝状細胞や大食細胞を刺激して、さらに異物を処理する能力を高めてくれるのです。

まずこのようにして IgG が作られて、この IgG がアレルギーを起こす肥満細胞の膜のレセプターに結びつくと、徐々に肥満細胞が IL-4 を作り始めます。ここで強調しておきたいことがあります。IL-4 はあくまでも IgG が作られてこそ、初めて作られ始めるのです。この IL-4 は骨髄で作られた未熟な T 細胞と結びついて、IL-4 を作るヘルパー２T リンパ球に分化させるのです。このヘルパー２T リンパ球は、IL-4 をどんどん作り出し、この IL-4 が IgM や IgG を作っている B リンパ球に結びついて B リンパ球の AID 遺伝子を再び ON にさせ、自分の作る抗体を IgG から IgE に変えていくのです。ここで注意しておきたいのは、AID 遺伝子を見つけたのは我が母校の京大の本庶佑でありますが、今なおクラススイッチの作用機序の目的を彼は明らかにしていないことを知っておいてください。いずれにしろ一度 AID 遺伝子の発現を抑制してしまうと、正常な遺伝子の働きを戻すのが大変なのです。先ほど言ったように、同じ IgG 抗体がどんどん作られると、少しずつこの IgG 抗体は肥満細胞という細胞の膜にひっつき始めます。なぜ IgG 抗体は肥満細胞と結びつくことができるのでしょうか？元来、肥満細胞は IgG 抗体のレセプターをほとんど持っていないのです。肥満細胞の細胞膜には IgE 抗体のレセプターばかりであるのです。にもかかわらず、どのようにして少しずつ肥満細胞の細胞膜に IgG 抗体のレセプターが作られるのでしょうか？

私は以前、論理的に IgG 抗体のレセプターが肥満細胞になければ絶対アレルギーは起こらないと論証したことがあります。人間の体は生きるために人知を超えた合目的な論理性を持っていると考えてきました。そのひとつは言うまでもなく免疫システムは異物からの攻撃を処理するためで進化したものですから、合目的論理的には自己免疫疾患はないと最初に直感的に気づき、私の「なぜ自己免疫疾患はないのか？」という論文が生まれたのです。もちろん自己免疫疾患の代表である SLE をはじめ CD や UC やリウマチなどのあらゆる病名がついた患者さんの病気を治した手記は腐るほどありますね。もしこれらの病気が自己の免疫が自分を攻撃するということになれば、自己免疫疾患は治るどころか死ぬ以外にないですよね。アッハッハ！同じように、殺すことができない敵を処理するためには人体から敵を排除するアレルギーというシステムが人体の免疫のシステムに備わっているのは当然なのです。それでは現実にアレルギーを起こす中心の人物は誰でしょう？まさに

アレルギー抗体であるIgEと結びつき、その結果ヒスタミンを作り出すことができる肥満細胞しかないのです。しかも既に分かっていたことは、IgGからIgEへの抗体のクラススイッチがあるということであり、かつそのクラススイッチをさせるのは、AID遺伝子であることも分かっていました。さらにクラススイッチさせるきっかけを作るのはサイトカインであるIL-4であるということもその当時分かっていました。しかもIL-4をヘルパーTリンパ球が作っていることも分かっていました。しかもTh2がなにをキッカケにIL-4を作り出すのかは誰も知らなかったのです。このような幾つかの事実を世界で初めて結びつけて最初に誰がIL-4を作るのかを論理的に証明したのがIL-4を最初に作り出すのはアレルギーの中心人物である肥満細胞であると言い切ったのです。この発見も、私が世界で初めて見つけ出した発見と大言壮語したことがあります。アッハッハ！

ところが最近やっと私の論理を実証してくれた研究が現れました。その研究成果は「ヒト肥満細胞はIFN-γ豊富な環境下では、FcεRIだけでなくFcγRIを介して活性化され、アレルギー性炎症に関わっている」ということを証明したのです。「IFN-γ豊富な環境下」とはどういう意味を持つのでしょうか？IgGをどんどん作っているという意味です。それではFcεRIはどういう意味でしょうか？IgE抗体のFc部分に対するレセプターを持っているという意味です。それではFcγRIとはなんでしょうか？IgG抗体のFc部分に対するレセプターがどんどん作られているという意味です。従ってわかりやすく言えば、IgG抗体が作られれば作られるほど肥満細胞の細胞膜にIgE抗体のレセプターのみならず、IgG抗体のレセプターをどんどん作り出すということになります。

さぁ、本論に戻りましょう。人体に毎日毎日薬という名の化学物質が投与されたら、どんな戦略を用いると思いますか？やはり化学物質ですからIgEのアレルギーで処理するか、さらに免疫を抑えられる化学物質を投与されるとクラススイッチができなくなり、この化学物質をIgG抗体で処理しようとするときに膠原病が出現することや、８種類のヘルペスがどんどん増え続けている真実も、賢い私のホームページのフォロワーの皆さんにとっては耳タコでしょう。

このように薬という化学物質によって生じた症状を医薬業界は副作用と言い続けているだけです。病気を治すのは、薬ではないにもかかわらず、薬の副作用は医者が病気を治療するのだから仕方がないという印象を製薬メーカーが作り上げました。本当に病気を治療できるのは抗生物質と抗ヘルペス剤だけですから、それ以外の薬を人体に投与するときに、免疫が異物を人体に入れないでくれと泣き叫びながら正しい免疫反応を起こしているのが副作用なのです。元来、病気は自分の免疫の遺伝子でしか治せないわけですから、異物である薬が病気を作ろうとしているからこそ正しい副作用が出るわけですから、そんな薬を患者に投与する必要がないのです。正しい薬というのはあるのでしょうか？あります。免

疫を助ける漢方と抗生物質と抗ヘルペス剤以外は全て不必要なのです。資本主義社会においては資本、つまり金が一番大事ですから、人間は自分のエゴ、つまり快楽のために朝から晩まで嘘をついて金を儲けることが医薬業界の仕事となって久しいのです。残念です。「お前も同じことをやっているじゃないか」と誰かがこっそり叫んでいるのも聞こえるのですが、私は病気を作って患者からお金を巻き上げることは絶対にしません。だからこそ世界中の製薬メーカーと医者を敵に回しているのです。「なぜそんなことができるのですか？」と誰かが言っているようです。気は世界で一番小さい男ですが、真実のために殉職することが最高の生き方であり死に方であることがわかっているから医療界でただ一人で真実を語り続け実践しているだけです。本当？ワッハッハ！実は３月７日で 72 歳になりました。私は誕生日を“呪う日”だと 16 歳から思い続けてきましたから、何も誕生日が嬉しいわけではないのですが、72 歳にもなるとそろそろ頭も腐り始めてきたことが分かります。アルツハイマー直前の状態です。頭が腐る前に死んでしまうことも若い人たちのためになることを知っているから死に急いでいるだけです。ワッハッハ！

製薬メーカーが薬の副作用のメカニズムを知っているにもかかわらず、その理由を書かない２つ目の理由は、薬の副作用のメカニズムを証明してしまうと、現代の病気であるアレルギーと自己免疫疾患と呼ばれる膠原病の原因は製薬メーカーの薬を含む化学物質であることが完全に分かってしまうからです。いわば製薬メーカーの薬はアレルギーと自己免疫疾患を患者に投与することで実験的に証明しているだけに過ぎないのです。にもかかわらず病気を治しているふりをしています。つまり製薬メーカーは薬を使う前に全世界に生じたアレルギーと膠原病が薬以外の化学物質によって生じているということがバレてしまうからです。なぜならばアレルギーと膠原病の原因はわからないとされていますが、実はその原因は化学物質であるという証拠を副作用という形で提示しているからです。この論理を理解できますか？何回も読み返してください。

さらに薬という化学物質によって新たなるアレルギーや膠原病を起こすことで、世界中の先進国で一番多いアレルギーと膠原病の原因は化学物質であると証明すると同時に、アレルギーや膠原病を拡大再生産していることが分かってしまうからです。この理屈もわかりますか？薬以外に化学物質が 7500 万種類あることはご存知ですね、そのうちの 20 万種類が薬です。ということは残りの 7480 万種類もの化学物質がアレルギーや膠原病の原因になっているのです。つまり世界中の医者は化学物質が IgE で戦う時にあらゆるアレルギーになり、IgG で戦うと膠原病になることを一言も言っていませんね。それを暴露してしまうことになるからです。それどころか世界中の医学者たちは膠原病を自分の免疫が自分を攻撃しているという自己免疫疾患と新たなる病名を捏造し、自分の免疫を抑えるステロイドを使う以外に治療法はないと言って永遠に病気を作り続け、医者天国と薬屋天国を地

球上に作り上げているのです。
薬屋は医者に薬を使ってもらわなければ儲かりません。従って医者が知らないふりをしている真実を薬屋が指摘することは医者の権威を侵害することにもなるので言えないのは当然なのですが、さらに薬屋が作った化学物質で新たなるアレルギーや膠原病を作っているということもバレてしまうので、決して副作用が起こるメカニズムを明らかにしないだけです。いずれにしろ医者と薬屋は共犯関係ですからね。もちろん主犯は医者であることは言うまでもないことですね。アッハッハ！
３つめの理由は、ステロイドのような免疫を抑える薬がヘルペスを増やし続けていることが分かってしまうから副作用のメカニズムを明らかにしないのです。化学物質は免疫寛容を起こして共存できますが、８種類のヘルペスは絶対に殺しきることが不可能ですから、人類絶滅まで戦わざるを得ないのです。免疫を抑えない限りは８種類のヘルペスウイルスはあらゆる細胞に潜伏感染で潜み続けます。ところが免疫が下がると潜伏状態からどんどんヘルペスが増殖し、感染する細胞が無限に増えていきます。ステロイドホルモンを医者が投与しなくても、人間は現代の競争社会においては朝から晩まで副腎皮質ホルモンである糖質コルチコイド（ステロイドホルモン）を出してストレスを乗り切り、死ぬまで繰り返して生き続けます。ところがヘルペスはストレスが多くなると少しずつ増殖し続けますが、ストレスが減った時には免疫が回復し、増えたヘルペスを免疫で殺そうとします。このメカニズムについてはヘルペスのコーナーを読んでください。
それでは免疫を抑えない薬である化学物質がどのようにして免疫を上げるかの説明をしましょう。化学物質が異物になって生じる病気は、ひとつは薬剤性アレルギーであり、２つめは薬剤性自己免疫疾患（実は膠原病というべきですが）であることは既に説明しました。ところがこの２つの病気は、免疫が異物と認識することによって生じるということを説明しましたね。言い換えると、異物が入らない限り免疫の反応は何も生じないのです。つまり病気は免疫が上昇しない限り絶対に生じないのです。この原理原則を理解するだけでも自己免疫疾患はないということが頭のいい人はお分かりになるでしょう。まさに薬という化学物質は異物そのものですから、免疫が上がり、IgE で戦う薬剤性アレルギーが生じ、IgG で戦う時には膠原病が生じることは既に述べました。ところがもうひとつ化学物質を入れることによって別の戦いを起こすことになるのです。さぁ、何なのかまずは自分の頭で考えてください。……。
分かりましたか？そうです。化学物質という異物を入れると免疫が上昇し、全人類の全てが多かれ少なかれ感染し潜んでいる８種類のヘルペスウイルスとの戦いが始まるのです。上で述べたように、免疫が普通の状態であれば、潜伏感染を一生し続けてヘルペスとの戦いは気づかないのですが、医者に大量にステロイドをはじめとする免疫抑制剤を用いられ

てきた人は、増殖感染により数多くの細胞にヘルペスが感染しており、不顕性感染である潜伏感染細胞が増えています。どの細胞にどの種類のヘルペスがどれだけの量増えているかを知ることはできません、しかしながら異物である化学物質を入れた途端に免疫が上昇し、多かれ少なかれヘルペスとの戦いが始まるのです。免疫が上昇するのは異物を入れたときだけではないのです。ステロイドホルモンを使い続けている間にリバウンドが繰り返されて、徐々に徐々に免疫が上がって行っているのです。つまり投与したステロイドが、ちょっとでも少なくなるとリバウンドが起こり、増えると再び免疫が抑制されるという繰り返しが知らぬ間に起こっているのです。

このような状況はどんなときに一番起こりやすいでしょうか？それは臓器移植の後です。臓器移植では絶対に拒絶反応を防がなければ移植が失敗し、さらに患者が死ぬことがあるので強力に免疫を抑える必要があります。臓器移植で用いられる免疫抑制剤の全てが最も強力に免疫を抑えざるをえません。一生涯にわたり免疫抑制剤を服用せざるをえないので、生体移植をされた人は最も多種類の、かつ最も大量のヘルペスウイルスを増やし続けざるをえないのです。

移植といえば一番代表的な移植は腎臓移植であります。この腎臓移植にまつわる悲しい事件が我が母校の府立医科大学で起こりました。京都府立医科大学付属病院の医師が、腎臓移植の後の暴力団組長の病状について、収監を免れさせるために検察庁に虚偽の報告をしたとされるスキャンダラスな事件が連日全国ネットで報道されました。最後は吉川学長の辞任が決まりました。報告書には組長が収監に堪えられない理由として「BKウイルス腎炎を併発」と具体的病名も明記してありました。免疫抑制剤を使うといろんなウイルスに感染しやすくなります。BKウイルス腎炎は腎臓移植後に発症することが多く、重症化した場合、再び透析治療が必要となる病気です。BKウイルス（BKV）は、ポリオーマウイルス科ポリオーマウイルス属に分類されるDNAウイルスであり、1971年に尿管狭窄を起こした腎移植の患者の尿から分離されました。BKVは経口感染で起こり、95%の人が10歳までに自然感染をしています。感染後軽い上気道炎症状を起こすぐらいです。当然腎移植をする前に暴力団組長もBKV感染を起こしているはずですから、抗体ができています。従って刑務所に収監されたからといって、何もBKウイルス感染が再び起こるわけではありません。特別に怖いウイルスでもないにもかかわらず、なぜこのような事件が起こったと思いますか？まさに「白い巨塔」の事件であります。

私も医学博士号を取るために、医院の休みである月曜木曜だけ10年間府立医大に通い続けましたが、その間誰が次の教授になるとか学長になるとかについての権力闘争を目の当たりで見てきました。まさに殺し合いであります。私が尊敬していた教授の後に誰が教授になるかという人事に教授自身も巻き込まれ、教授が自殺せざるをえない事件に遭遇したこ

ともあります。今回の事件も想像するに、吉川学長は２期６年の学長職を自分が主導して３期９年に去年決めたことが事件の発端であります。誰とは言いませんが、時期学長として下馬評が高かった教授が吉川学長に嫉妬し、元警察OBにチクった可能性が一番大きいのです。なぜならばチクる限りは正当な論拠がないと勝てません。組長の泌尿器科の主治医の移植医は当然BKVの抗体も調べているはずです。さらに収監を免れさせるために脅かされ、データを偽造した可能性も報道されているので、そこに不正の臭いをかいだ嫉妬深い時期学長候補であった教授がスキャンダルを公開し、吉川学長を辞任にまで追い込んだのです。医学界は怖い世界だと思いませんか？人間社会は全て金と権力で動いています。権力欲しさに嫉妬深い教授がチクったのですが、吉川教授も権力欲しさに学長職を自分主導で３期目まで伸ばしたことが仇になったのでしょう。残念です。人間社会で一番怖いのはなんだと思いますか？人間の心です。人間の貪欲です。吉川教授は個人的にはよく知っていますが、人間としては素晴らしい方であり、直接腎臓移植には全く関係ないので、事件に巻き込まれた被害者であると私は感じています。

寄り道はここまでにしておきましょう。拒絶反応が起こらなくても、人間は生き続けるためにステロイドホルモンを出すのみならず、現代の２大疾患であるアレルギーの全てと膠原病の全てに必ずステロイドを用います。大量のステロイドを入れたり、少量ながらも使い続ける限りは、免疫は必ず落ちます。その間にヘルペスウイルスはどんどん増えていきます。すると殺しきれないヘルペスウイルスをたくさん持っている人は、そのヘルペスウイルスを殺すためにあらゆる組織の細胞で戦いが始まり、いわゆる後で述べるSAPHO症候群のような病気が起こるのです。

免疫抑制薬には、ステロイド薬のプレドニン、カルシニューリン阻害薬といわれるシクロスポリンやタクロリムス、代謝拮抗薬のミコフェノール酸モフェチルのミゾリビン、mTOR阻害薬であるエベロリムスなどや、最後に抗体医薬と呼ばれる色々な薬があり、拒絶反応を起こす機構のそれぞれ別な箇所を阻害して、拒絶反応が起こらないようにします。ちなみに“mTOR”は“mammalian target of rapamycin”の頭字語であります。ラパマイシンの標的分子として同定されたセリン・スレオニンキナーゼで、細胞の分裂や生存などの調節に中心的な役割を果たします。

ここでもう一度医者が投与する過剰なステロイドの一般的な教科書に書かれているレベルの副作用を復習しておきましょう。皆さん、副作用というのは悪い作用だと思っているでしょう。違うのです。あらゆる薬の副作用は免疫が薬という化学物質を投与されたときに、異物と認識して正しく排除しようとする免疫の反応にすぎないのです。ところがステロイドだけは特別です。なぜならばステロイドは人体が作っている唯一の免疫を抑制する

成分であり、それを過剰に投与して生じる人為的遺伝子病というべきものです。元来、人間が毎日副腎皮質で作っている量のステロイドは、必要でかつ十分であるにもかかわらず、医者たちは症状を取るために過剰なステロイドホルモンを投与して遺伝子病を作っているのです。人体でステロイドを作ることができなければ人間は死んでしまいます。医者が投与する過剰なステロイドホルモンが問題なのです。ステロイドの副作用についてはこちらを読んでください。

（東京女子医科大学ホームページより引用、ステロイドの副作用：青字
院長の解説：赤字）

1。易感染性。体の抵抗力（免疫力）が低下するために、風邪やインフルエンザなどの感染症にかかりやすくなります。投与量が多い間は、感染予防の薬（バクタ配合錠など）を飲むこともあります。日頃は、手洗い、うがい、マスク着用、人混みを避けるなどの一般的な注意が必要です。この副作用は、まさに不必要で過剰なステロイドが免疫の遺伝子を変えてしまうために生ずるのです。ちなみにバクタ配合剤というのは、微生物体内における葉酸の生合成を阻害する成分と、葉酸の活性化を阻害する成分の2つの有効成分が配合された、ST合剤と呼ばれる抗菌剤です。STのSは、サルファ剤のSであり、Tはトリメトプリムの Tであります。通常、他剤が無効または使用できない場合の呼吸器感染症、尿路感染症、腸炎、腸チフスなどの一般感染症の治療、およびニューモシスチス肺炎の治療と発症抑制に使用されます。このようにステロイドを使うと免疫が落ちて様々な感染症が生じるので、滅多に使わないST合剤が必要となるのです。
2。骨粗しょう症（ステロイド骨粗鬆症）。骨がもろくなり（骨密度が減少し）、圧迫骨折や大腿骨頸部骨折などが起こりやすくなります。予防薬として骨を守る薬（ビスホスホネート薬）を内服します。ステロイドが破骨細胞と骨芽細胞の遺伝子を変えるので、骨粗しょう症が生じます。
3。糖尿病（ステロイド糖尿病）。糖を合成する働きを高めるため、血糖が上がります。投与量が多いほど血糖は上がるので、特に投与量が多い間は、食事療法による予防が大切であり、薬による糖尿病治療が必要な場合もあります。ステロイドは元来、正しくは糖質コルチコイドであります。要するにストレスに対抗するために、脳の唯一の栄養素である糖をできる限り作るために存在するホルモンであるので、過剰にステロイドを投与すれば血糖が上がり、ステロイド糖尿病になるのは当たり前のことなのです。
4。消化性潰瘍（ステロイド潰瘍）。消化管粘膜が弱くなるため、潰瘍ができやすくなります。胃酸分泌を抑制する薬や胃粘膜を保護する薬を予防的に内服します。なぜステロイドを過剰に投与すれば消化管粘膜が弱くなるのでしょうか？言うまでもなくひとつは消化

管の粘膜細胞の遺伝子を変えるからです。さらに既に粘膜細胞に入り込んでいたヘルペスが増殖するためです。ステロイドホルモンが直接消化管の粘膜を傷つけるためではないのです。

5。血栓症。出血を止める働きをする血小板の機能が亢進するため、血管の中で血液が固まってしまう血栓症が起こりやすくなります。予防的に血をサラサラにする薬（抗血小板薬）を内服します。なぜステロイドを使うと血小板の機能が亢進するのでしょうか？全ての血管は血管内皮細胞で覆われています。例のごとく血管内皮細胞も生き続けるためには全ての細胞と同じ遺伝子を持っていますね。ただその遺伝子の中で血管内皮細胞になるためだけの遺伝子が発現していますね。この遺伝子がステロイドで異常になり、異常な血管内皮細胞ができると壊れやすくなり、血管に傷が付きます。傷がつくと出血が起こり、それを止めるために血小板の働きが亢進します。あちこちの血管内皮細胞が傷つくと、ますます凝固作用が拡大し、その結果、血栓症が起こりやすくなるのです。

6。精神症状（ステロイド精神病）。不眠症、多幸症、うつ状態になることがあります。軽度のことが多いですが、よくみられます。ステロイド薬の減量により後遺症なしに改善します。

7。満月様顔貌（ムーンフェイス）、中心性肥満。食欲の亢進と脂肪の代謝障害によりおこります。ステロイド薬の減量により改善します。カロリー制限など食事に注意が必要です。

8。動脈硬化、高脂血症。動脈硬化を促進し、コレステロールや中性脂肪が高くなることがあります。食事に注意し、必要であれば、コレステロールや中性脂肪を下げる薬を内服します。

9。高血圧症、むくみ。体内に塩分が溜まりやすくなるために起こります。塩分を取りすぎないようにします。

10。白内障（ステロイド白内障）。白内障（視界が白く濁る）の進行を早めます。長期に内服する場合は眼科での定期的検査を行い、必要であれば点眼薬で予防します。

11。緑内障（ステロイド緑内障）。眼球の圧力（眼圧）が上昇する（緑内障）ことがあります。自覚症状はほとんどなく、眼圧を測定する必要があります。ステロイド薬投与後、数週間以内に起こり、ステロイド薬の減量・中止にて改善します。

12。副腎不全（ステロイド離脱症候群）。ステロイドホルモンはPSL換算で2。5～5mg程度が副腎皮質から生理的に分泌されています。それ以上の量のPSLを長期に内服した場合、副腎皮質からのステロイドホルモンが分泌されなくなります。そのため、急に薬を飲まなくなると、体の中のステロイドホルモンが不足し、倦怠感、吐き気、頭痛、血圧低下

などの症状が見られることがあります（ステロイド離脱症候群）。自己判断で急に内服を中止しないように注意が必要です。
13。ステロイド痤瘡（ざそう）。「にきび」ができやすくなります。ステロイド薬の減量により改善します。
14。大腿骨頭壊死（無菌性骨壊死）。大量投与でごく稀に起こることがあります。多くの場合、ステロイド薬投与後、数ヶ月以内に、股関節の痛みで発症します。早期発見が大切です。
15。その他。増毛、脱毛、生理不順、不整脈、ステロイド筋症、などが見られることがあります。いずれもステロイド薬の減量により改善します。
（とにかく人体が作る副腎皮質ステロイドは、本来競争社会における人間という敵との戦いに必要な、脳をはじめとするあらゆる神経細胞に糖という形でエネルギーを供給するために、人間だけが作っている成分であります。社会が高度化すればするほど競争相手が増え、それだけ多くの人間という敵が増えるだけなのです。まず不眠症はどうして起こるのでしょうか？嫌な敵（人や事や物）が寝る前に現れると、それに対して交感神経が亢進し、かつストレスホルモンを出して、脳で対抗しようとします。簡単に言えば、交感神経が高まると活動せざるを得ないので、寝る事はできません。さらにストレスホルモンもご存知のように闘争ホルモンと言われるように、寝ながら戦い争う事ができませんから、当然睡眠ができないので寝られなくなるのは当たり前の事です。
ここで、睡眠と覚醒がどのようにして行われるかについて、睡眠覚醒調節のメカニズムについて少し勉強しておきましょう。
睡眠中枢は覚醒の抑制を引き起こし、睡眠を誘発しますが、逆に睡眠中枢が抑制されると、覚醒中枢が活性化されて覚醒が維持されます。このように睡眠中枢と覚醒中枢が交互に活動することにより、夜は寝て休み、昼は起きて活動できるのです。それでは覚醒状態はどのようにして維持されるのでしょうか？極めて難しく専門的になりますが少し一緒に勉強しましょう。なぜならば、睡眠と覚醒を制御する脳内機序は非常に複雑で、今なお完全な答えが出ていないからです。
睡眠中枢は視床下部の視索前野にあります。この睡眠中枢は脳幹に存在する覚醒を制御するニューロン群である脳幹網様体の細胞や中脳橋被蓋にある細胞に働きかけ、睡眠と覚醒のスイッチを切り替えているのです。さらに睡眠時にのみ活性化されるニューロン（睡眠ニューロン）が存在し、このようなニューロンは睡眠を抑制する神経伝達物質であるGABAを持っています。このGABA作動性ニューロンは、覚醒を導き出す脳幹のモノアミンやアセチルコリンを作るニューロンを強力に抑制するのです。これらのニューロンの集団の働きが前脳に伝えられるのです。いうまでもなくニューロンは神経細胞のことです

それでは人間は24時間のリズムで死ぬまで生き続けますね。なぜこのようなリズムが生まれるのでしょうか？実を言えばこのリズムは睡眠と覚醒だけに見られるものではありません。他に自律神経系の働きや、メラトニンや、コルチゾールなどの内分泌系の働き、さらに代謝系活動にみられます。このような24時間周期のリズムは概日リズムと呼ばれ、体内時計によって支配されています。ヒトなどの哺乳類では、概日リズムの機能は網膜から視床下部に伝わる神経によって行われて、最後は視床下部の視交叉上核にそのリズムが伝えられ、睡眠と覚醒の概日リズムが生み出されるのです。概日リズムは、生物体に本来備わっている、概ね（だいたい）１日を単位とする生命現象のリズムであります。

私たち生物は海のなかから発生しました。だからミドリムシのような単細胞の生物から哺乳動物まで、私たちの生物時計は潮の干満と同じ約25時間という内因性リズムを持っています。睡眠・覚醒、活動・休止などの行動や認知などの高次脳機能のみならず、体温、血圧、脈拍といった自律神経系、コルチゾール、メラトニンなどの内分泌ホルモン系、免疫、代謝系などにも約１日を周期とする生体リズムを発現させ、人間や動物が１日の昼夜リズムに従って、効率よく、しかも快適に生活できるように調節する働きをしています。しかし、25時間の周期では１日に１時間ずつずれていきます。このようなずれを24時間の周期に合わせる働きは生物時計の同調機構とよばれています。このずれを正すように作用するのが、今注目をあびている「メラトニン」というホルモンです。メラトニンについて勉強しましょう。

皆さんご存知のように、シミ、そばかす、肝斑などの正体はメラニン色素によるものですね。このメラニン色素の生成を促すホルモンにメラニン細胞刺激ホルモン（MSH）というホルモンがあり、それはストレスなどを受けたときに増えるストレスホルモンで増加します。ところが、反対にメラニン色素の生成を抑制するホルモンも存在します。それがメラトニンというホルモンです。メラトニンは、脳の松果体(しょうかたい)という器官から分泌されるホルモンです。眼から入った光の信号は視神経を経て概日リズムを作り出す視交叉上核へ伝えられ、上頚神経節を経て、松果体に達する神経系路があります。目から入ってくる光によってメラトニンの分泌量は１日のうちで大きく変化し、光の多い昼には分泌量が減少し、光の少ない夜には分泌量が増加します。

メラトニンの主な作用は、睡眠を促す作用、抗酸化作用、細胞・ミトコンドリアDNAの保護、メラニン色素細胞の働きを抑制し、さらに生殖腺の発達抑制などの作用もあり、特に睡眠と深い関係をもっています。メラトニンは、メラニン色素の抑制に働き、セロトニンから作られることから、「メラ」と「トニン」を組み合わせてメラトニンと名づけられました。つまりメラトニンはメラニン色素の生成を抑制するのです。メラトニンの分泌量が多いほど成長ホルモンの分泌が増加します。メラトニンは夜に分泌量が増加して睡眠を促

す作用を持ちます。メラトニンの分泌量が多いほど、睡眠中の成長ホルモンの分泌量が増加し「寝る子は育つ」ということになります。メラトニンは強い抗酸化作用があることや、免疫を強化する作用があることもわかっています。従って発ガンを抑制する効果があることがわかりだしました。
セロトニンは精神を鎮静させ心をリラックスさせます。ところが常に何らかのストレスに晒され続けていると、ストレスホルモンとして知られるコルチゾールといわれる糖質コルチコイドである副腎皮質ホルモンの分泌が増え、セロトニンの働きが抑制されます。逆にセロトニンが増えるとコルチゾールの働きが抑制されます。従って、ストレスが多くて鬱になる人にセロトニンを投与すれば心が穏やかになるということで、現在一番使われている抗鬱剤の薬が「SSRI」といわれる薬です。SSRIの英語は
“SelectiveSerotoninReuptakeInhibitors”であり、日本語で「選択的セロトニン再取り込み阻害薬」と呼ばれます。このSSRIは、ひとたび神経のシナプスに出たセロトニンを神経に再び吸収されないように、かつ分解されにくいようにする薬です。その結果、脳内にいつまでもセロトニンが留まり、セロトニンの仕事をし続けることになります。ところが最初に説明したように、セロトニンはストレスホルモンである副腎皮質ホルモンの分泌を抑制してしまうので、ちょっとしたストレスに対しても耐えられなくなるのです。つまり最悪の場合は、副作用のために自殺するほど苦しまざるをえなくなることがあるのです。実際最も代表的なSSRIの薬であるパキシルを製造販売する製薬会社グラクソ・スミスクライン社は、自殺に関わる訴訟150件で平均１人200万ドル（2億円）、自殺未遂に関する訴訟300件で平均30万ドル（3000万円）を支払って和解するなど、パキシルの訴訟解決のために計20億ドル以上（2000億円）を投じてきました。ついでに言えば、セロトニンを増やすためにはセロトニンを製造してセロトニンそのものを飲ませればいいのですが、なぜセロトニンを作らないのでしょうか？しかもセロトニンは人間が作っているわけですから、副作用が出るわけはないでしょう。すぐ後でも同じ話が出てきますが、答えは極めて簡単です。医薬メーカーが金を儲けるには、最初にこの世に初めての薬（毒薬？）を作れば20年間は独占権を持って莫大な利益を得ることができるので、巨額の開発費を使うことができるのです。もちろん20年間独占権を占有していると開発費の何十倍も儲かるからです。ところがこの世に既にある物質を病気に対して効果があると証明しても、そのような薬を製造したところで特許権を得ることができない上に、他の薬屋に真似られたら独占できないので、そのような薬を最初に作った製薬メーカーは金を儲けることができないので、作らないだけです。悲しい話ですね。命を救う薬でもこの世にある物質である限りは誰も手を出さないのです。その代表が漢方薬ですね。漢方の研究は世界中の製薬メーカーは絶対に手を出しません。悲しい話です。

セロトニンからメラトニンができるので、セロトニンが減るとメラトニンも不足してしまいます。先ほど述べたように、最近ではメラトニンが免疫系に効く、発ガンを抑える作用がある等、人体全体に関して大きな役割を果たしていることがわかってきているのですが、上に述べたように、薬として特許出願するには新しい物質でなければなりません。ところがメラトニンのような人体の中にもともと存在するホルモンでは構造上の特許を取れないために、製薬メーカーはお金儲けができないのでメラトニンも製造しません。何よりもメラトニンが睡眠をもたらすにもかかわらず、睡眠薬としてメラトニンが製造されないのを不思議に思いませんか？実際メラトニンを注射すれば必ずほとんどの人が寝てしまいます。ましてやメラトニンは人体が作るホルモンであるので、人体にとっては異物にならないので絶対に副作用が起こらないのです。もちろん人体に必要とされる以上に大量に投与した時の話は別ですが。

このような話は、ちょうど抗ヘルペス剤であるアシクロビルの2000倍もの強さを持っているソリブジンをどこの会社も製造しないのと似ていると思いませんか？最後に皮肉な話をすれば、ステロイドは人体が作っているにもかかわらず、どこの会社でも製造できて、しかも安価であるにもかかわらず、なぜ世界で最も使われている薬になっているのでしょうか？答えは簡単です。ステロイドは病気を治せないどころか免疫を抑えることによってヘルペス８種類をどんどん増やすことにより、原因不明と言われる難病を作り続け、永遠に医薬業界が繁栄できるからですよね。アッハッハ！少なくとも命に関わる医薬業界だけは国家社会主義にすべきでしょう。アッハッハ！

最近のトピックスでありますが、地球上に住んでいる大金持ちで1000億円以上の資産を持っている人は2000人います。その合計は866兆円であります。この2000人が持っている金額は、地球上に住んでいる74億人の下から数えて60億人が持っているお金の総額と等しいと言われています。世界ナンバーワンの大富豪であるマイクロソフトのビル・ゲイツは10兆円を持っています。彼は何のために10兆円をもっているのでしょうか？貧乏人の私たちにとっては生きるためにはこんな巨額のお金は全く必要ないのです。世界中の貧しい人にビル・ゲイツが9兆円を分けてあげたら、この世界に未だかつてない幸せが訪れるでしょう。ビル・ゲイツをはじめとする世界の2000人の大金持ちが同じように貧乏人に分けてあげることができれば、人類発生以来、人類を苦しませてきた貧困やあらゆる種類の悪が消え失せてしまうでしょう。しかしひょっとすればビル・ゲイツが持ってるこの10兆円も、ビル・ゲイツの所有欲やナルシズムや自分が偉いという気持ちを満たすのに十分ではないかもしれませんね。アッハッハ！こんな差別はおかしいと思いませんか？私は焼き餅を焼いてこんな話をしているわけではないのですよ。アッハッハ！真実を語っているだけですよ。）

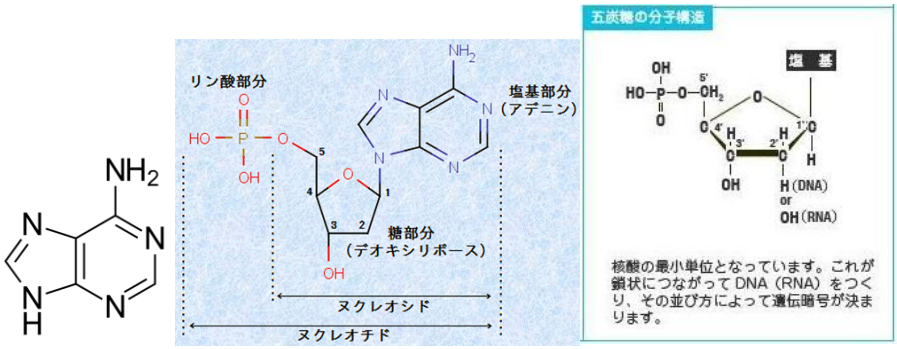
実は今日も、アシクロビルがなぜ超安全であるかを説明しようと思ったのですが、その前に説明すべき、なぜアシクロビルが抗ヘルペス剤として有効であるかを説明するつもりでした。その要点だけを下に書き記します。
『アシクロビルは服薬すると、まず HSV や VZV がコードするチミジンキナーゼによりアシクロビル一リン酸となります。次にヘルペスが感染している人自身の細胞由来のチミジンキナーゼによりアシクロビル二リン酸となり、さらにアシクロビル三リン酸となっていきます。ヘルペスウイルスが独自に持っている固有の DNA ポリメラーゼによりアシクロビル三リン酸がヘルペスウイルスに取り込まれると、アシクロビル三リン酸は五炭糖の 3'-OH を欠くために、ヌクレオチドが連結されないので、ヘルペスの DNA 合成反応が停止します。その結果ヘルペスウイルスは DNA を作れなくなり、新たなる DNA がないのでヘルペスの増殖が不可能となります。さらにヘルペスウイルスが感染している人自身の非感染細胞のチミジンキナーゼは服薬したアシクロビルを一リン酸化できないので、非感染細胞では DNA 合成阻害は起こらないのです。』という解説を詳しくしたかったのですが、次回にまわします。
抗ヘルペス剤であるアシクロビルの機序をまとめて書いたのですが、これを読むだけで理解できる医者も少ないし、かつ一般の人にはまず不可能でしょう。詳しく上のまとめを解説しながら、アシクロビルが化学物質であるにもかかわらず、人体の免疫に異物と認識される可能性が全くないということも次回に証明します。乞うご期待！副作用というのは、実は２つの意味があります。今まで述べてきたように薬という化学物質が免疫に認識される場合と、２つめは薬自身が免疫に認識される以前に細胞毒になって免疫と戦うことなく薬を飲むことによって病気が出る場合であります。しかしこのような２つめの副作用を起こす薬は現代の薬事行政においては厳しくチェックされていますから、滅多にないということも伝えておきましょう。
今日は新たにサブタイトルに「なぜアシクロビルに耐性なヘルペスウイルスが生まれないのか？」を付け加えましたが、これに対する答えも近いうちに出すつもりです。乞うご期待！

今日はここまでです。2017/03/23

なぜアシクロビルがヘルペスウイルスの増殖を抑えることができるかの結論を一挙に下のdGTPとアシクロビルトリホスフェートの図で見てわかるように、まずは説明しましょう。よく見てください。両方とも非常によく似ていると思いませんか？さらによく見てください。左のdGTPには、五炭糖がありますね。ところが右のACV-TPには、五炭糖がな

くなっていますね。この五炭糖は正しくはデオキシリボースといいます。このヌクレオチドにある五炭糖（デオキシリボース）の3'の炭素と次のヌクレオチドのリン酸とが結びつきます。またさらに次のヌクレオチドにある五炭糖の3'の炭素とさらに次のヌクレオチのリン酸とが結びついていきます。同じことを次々と繰り返してヌクレオチド同士が結合していくと完璧なヘルペスウイルスのDNAが作られるのであります。このペプチドを繋いでいく仕事をするのが、ヘルペスウイルスのDNAポリメラーゼであります。言い換えると、DNAポリメラーゼの仕事というのは、作られつつあるDNAの末端にある糖の一部を認識し、つまり五炭糖の3'の炭素だけを認識し、そこに次のヌクレオチドのリン酸を共有結合させることができるのです。ところがACV-TPには3'-OHのCがなくなっているので、ヘルペスウイルスのDNAポリメラーゼは、そこにない3'のCを認識できないので、次のヌクレオチドのリン酸を共有結合させることができないのです。ここで五炭糖の3'のCとか5'のCとかについて説明しておきましょう。難しいですがついてきてください。

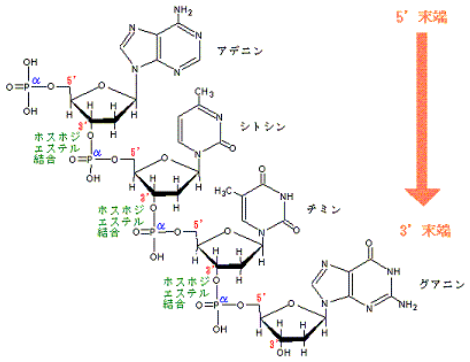
下にグアニンの塩基ではなくてアデニンの塩基から作られたヌクレオチドの絵図を掲げて説明しておきましょう。下の右端の絵がヌクレオチドそのものです。塩基がアデニンの場合はデオキシアデノシン三リン酸といわれるヌクレオチドであります。右端の絵図をよく見てください。5'という炭素にリン酸基が付いていますね。真ん中の五炭糖の3'のCが見えますね。リン酸は5'側の近くにありますね。五炭糖の中に3'のCがありますね。この3'のCはリン酸基から遠いですね。従ってリン酸の近くに5'の炭素があるので、ヌクレオチドとして方向性を決めるときに、リン酸から近い側を5'と呼び、リン酸から遠い側を3'と呼ぶのです。これは極めて大事なことですからしっかり覚えてください。この絵図のヌクレオチドはたったひとつだけのヌクレオチドですが、４つのヌクレオチドが連結したDNAについても下で説明しましょう。



アデニンアデノシンデオキシモノホスフェート

ご存知のように、全ての生命のDNAはヌクレオチドを結びあわせたものであり、この結びつきを専門用語的には重合といいます。ヌクレオチドどうしを重合するためには必ず酵素

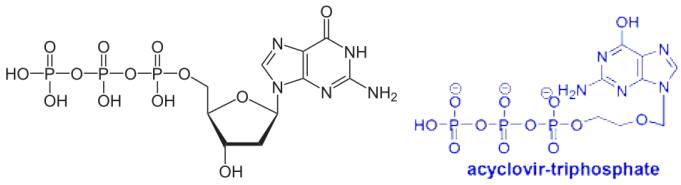
が要ります。これをポリメラーゼといいます。重合するという英語は「ポリメライズする」といいます。ポリメライズの仕事をする酵素をポリメラーゼといいます。日本語では重合剤と訳します。従ってヌクレオチドを重合しDNAを作る酵素をDNAポリメラーゼといいます。



左の図を見てください。アデニンとシトシンとチミンとグアニンという４種類でできたヌクレオチドの DNA が描かれています。もちろん皆さんご存知のように、塩基はこの４種類しかありません。左図のホスホジエステル結合というのは、五炭糖（デオキシリボース）の 5'の位置（5'位）にある炭素原子と次の五炭糖（デオキシリボース）の 3'の位置（3'位）にある炭素原子の間を、リン酸を介してこの２箇所のエステル結合によって強く共有結合している結合様式のことです。この DNA が作られるのは、必ず DNA ポリメラーゼが必要であります。ところが DNA ポリメラーゼは残念なことにヌクレオチドの末端にある 3'位の炭素だけを認識し、認識した後そこに次のヌクレオチドのリン酸を共有結合させることしかできません。さらに残念なことに、決して 5'末端にあるリン酸を認識して、そこに次のヌクレオチドの五炭糖（デオキシリボース）を付加することはできない運命になっているのです。

私はとにかく自分が完全に理解できた真実しか書けないのです。ですから、こうヘルペス剤がどうして安全であるかを解説するプロセスの中で、難しけれどもテーマに関わる必要とある真実を書かざるを得ないので、これだけいつもいつも寄り道をするのに時間がかかるのです。ごめんなさい。次回も皆さんもどのように生命の根源である DNA が作られていくのかを一緒に勉強しませんか？だって私たちの命は DNA によってのみ綴られるからです。

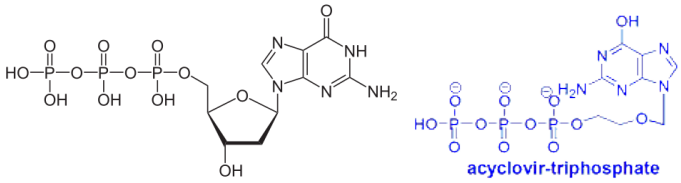
今日はここまでです。2017/03/30



dGTP(デオキシ5'トリホスフェート)ACV-TP(アシクロビルトリホスフェート)

左上図のdGTPがヘルペスがDNAを作って増殖するために必要なヌクレオチドであります。ところがヘルペスは右上図のアシクロビルトリホスフェートが非常によく似ているものですから、dGTPと思い込んで取り込んでしまうと４種類のヌクレオチドの連結であるDNAが繋がっていかないからです。言い換えると、賢すぎるヘルペスでもdDTPとアシクロビルトリホスフェートと区別できない弱点を持っているのを利用して作られた世界で初めての抗ウイルス剤であったのです。この弱点を見抜いたエリオンという女性がノーベル生理医学賞を受賞したのも当然であります。

さてやっと本論に戻ります。はじめに書いた『アシクロビルは服薬すると、まずHSVやVZVがコードするチミジンキナーゼによりアシクロビル一リン酸となります。次にヘルペスが感染している人自身の細胞由来のチミジンキナーゼによりアシクロビル二リン酸となり、さらにアシクロビル三リン酸となっていきます。』という、どんな本にも書かれている定説は不親切な部分がある上に間違いと思われる箇所もあるのです。ご存知のように、アシクロビルの塩基はグアニンであります。キナーゼという酵素は基質にリン酸を付加する仕事をしてくれます。決してアシクロビルの塩基はチミンではありません。にもかかわらず、なぜHSVやVZVがコードするチミジンキナーゼによりアシクロビル一リン酸になるのかが不思議に思いませんか？チミジンはチミンがヌクレオシドやヌクレオチドになった時につけられる名前です。従って、チミジンキナーゼではなくて、本来グアノシンキナーゼという酵素が働くべきなのに、どうしてチミジンキナーゼになってしまうのでしょうか？その経緯を詳しく調べましたが、グアノシンキナーゼという言葉がまず調べてもどこにも出てこないのです。ただデオキシグアノシンキナーゼはありました。しかしながらデオキシグアノシンキナーゼの作用についてはアシクロビルとの関わりでは見つかりませんでした。さらに逆にチミジンキナーゼがグアノシンキナーゼと同じ働きを持っているかを調べましたが、残念ながらどこにも書かれていませんでした。この２つの答えは私の宿題としておいてください。私の間違いかもしれませんが。
もう一度dGTPとACV-TPの構造図を下に書きます。dGTPはヘルペスウイルスが増殖するために必要なヌクレオチドですね。ACV-TPは、ヘルペスウイルスの増殖を抑えるために服用したアシクロビルが活性型のアシクロビルになったものですね。

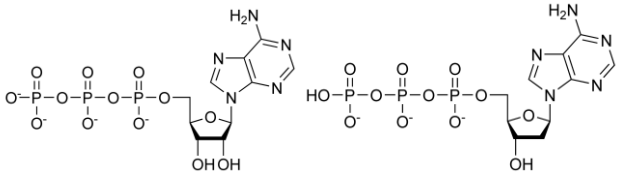


dGTP(デオキシグアノシントリホスフェート)ACV-TP(アシクロビルトリホスフェート)

上の２つの絵を見てください。dGTPの五炭糖のの部分がACV-TPの
に変わっていますね。の絵には三箇所の角がありますね。この３つの角の部分にはCの炭素が書かれていないだけで、実はあるのです。しかも３つの書かれていないCの炭素には、Hの水素が２つずつついています。このあたりが化学を知らない人にとってはどのようにして化学構造式が作られているかの基礎が理解できていないので、構造式を見ても何の意味があるのかがわからないのです。私の患者さんで一番頭のいい徳弘徳子さんは、さっぱり化学構造式の意味がわからないので、もっとわかりやすく説明してもらいたいという電話があったので、懇切丁寧すぎるほどに説明しているのです。化学の世界では、構造式の角にはCがあるのは当然なので書かない上に、このCについている水素も書かないという取り決めがあるのですが、ずぶの素人は何が何だかさっぱりわからないということになるのです。もちろんCには４つの手があることはご存知ですね？
「dGTP」の正確な英語は“Deoxyguanosinetriphosphate”です。dGTPの“d”は、“deoxy”の“d”であり、“G”は“guanosine”の“G”であり、“T”は“tri”の“T”であり、“P”は“phosphate”の“P”ですね。「ACV−TP」の正確な英語は、“acyclovir-triphosphate”ですね。“ACV−TP”の“AC”は、“acyclo”の“AC”であり、“V”は“vir”の“V”であり、“T”は“tri”の“T”であり、“P”は“phosphate”の“P”ですね。
上の絵をよーく見比べてください。どこが違うでしょう。ただ一箇所だけありますね。左のdGTPには三リン酸とグアニン（グアノシン）の間に五炭糖があります。ところが、右のACV-TPには五炭糖がなく、三リン酸とグアニンの間にはOとCとHしかありませんね。つまり、ヘルペスの増殖に必要な正常なデオキシグアノシントリホスフェート（dGTP）と、抗ヘルペス剤の活性型のアシクロビルトリホスフェート（ACV-TP）との違いはただ一つ、五炭糖があるか、単に炭素と酸素と水素があるかだけの違いですね。さぁ一緒に考えましょう。
まず人間の免疫は果たして五炭糖を異物と見ない時に、炭素と水素と酸素が連なった直線だけの部分を異物と認識できるかどうかという問題です。答えはもちろんNOです。だって炭素と水素と酸素を異物とみなしたら、人間の体はほとんど炭素と水素と酸素でできているわけですから、毎日副作用だらけになりますね、アッハッハ！これこそ、全ての人類は自己免疫疾患で生まれたことになりますから、生まれてすぐ死んでしまいますね。アッハッハ！実際にいつも言っていますように、薬の副作用というのはその化学物質である薬

が果たして異物と認識されるかという問題につきるといっても過言ではありません。しかもその異物は必ずキャリアタンパクとなるタンパクと結びつく必要があります。CとOとHでできている部分だけにキャリアタンパクがくっつくことができるでしょうか？この答えもNOです。
次にACV-TP（活性アシクロビル）が免疫を抑える可能性があるかどうかの問題です。言い換えると、免疫を抑えることによって８種類のヘルペスが増殖するかという問題です。全く関係ないことがお分かりでしょう。だってアシクロビルが免疫をヘルプしてヘルペスを増やさないようにしているわけですから、こんな質問をすること自体がおかしなことですよね。アッハッハ！
さらにこのACV-TPは化学物質として代謝されず人体に蓄積し続ける可能性があるでしょうか？NOでしょう。というのは、ヌクレオチドというのは、どのようにして作られ、どのようにして代謝されるでしょうか？まずヌクレオチドは２種類の作られ方があります。ひとつは成分である全ての原料を集めて最初から組み立てていくデノボ経路（denovo経路）と、もうひとつはサルベージ経路といって、今まで作ったヌクレオチドを代謝したのちの断片をつなぎ合わせて作るやり方があります。ヌクレオチドの代謝も、実を言えば難しい話になりますから詳しく勉強したい人は自分でこっそり勉強してください。
左のdGTP（デオキシグアノシントリホスフェート）が代謝されても何も異物とならないように、右のACV-TP（活性アシクロビル）も同じように代謝されます。しかも代謝産物が異物になることはないのです。なぜならば、この活性型のアシクロビルであるACV-TPは、代謝されたら再び正常なヌクレオチドを作るための材料になったり部品になってしまうからです。dGTPとACV-TPの代謝の違いは五炭糖という炭水化物を代謝するのと、CとOとHを切り離すだけの違いですから、何もACV−TPの代謝の結果、異物が蓄積するわけはないのです。
ここで少し寄り道してヌクレオチドの代謝について述べておきましょう。基本的には、アミノ酸の代謝と似ています。ヌクレオチドは、塩基と五炭糖とリン酸の３つの成分から成り立っています。まず塩基であるプリンとピリミジンは幾つかの前駆物質から組み立てられ、２つめの五炭糖と３つめのリン酸基は、それぞれ生合成されます。その３つを繋ぎ合わせたものがヌクレオチドとして生合成されます。逆にヌクレオチドは、細かく分解されて異化され、排泄されますが、一部の分解産物は先ほど述べたように一部はサルベージ経路で再利用されます。皆さんは痛風の原因は、塩基のプリンが代謝された後に生じた尿酸が分解されずに大量に関節にたまったときに起こる病気とであるのはご存知でしょう。ついでに言えば、塩基のピリミジンは尿酸を作ることがないので、痛風を起こすことはないのです。もちろんリン酸の代謝も何も特別なことではありません。

それでは、ACV-TP（活性アシクロビル）はどのように代謝されるのでしょうか？
何よりも、私は今まで数多くの患者にアシクロビルを臨床において大量に使ってきましたが、未だかつて異物として認識された結果生じる副作用は経験したことがないのが、アシクロビルが副作用を起こさない真実の証拠です。
ここでちょっと面白い寄り道をもう一度しておきましょう。下にATPとdATPの構造図を書いておきましょう。みなさんご存知のようにATPはアデノシントリホスフェートであり、dATPはデオキシアデノシントリホスフェートですね。このATPとdATPの違いはどこにあるのでしょうか？左のATPの五炭糖の２番目のCにOHがついていますね。一方、右のdATPには２番目のCにはOがありませんね。従って、Oがないのをデオキシ（deoxy）といいますね。そうです。左のATPから酸素がなくなっている右の物質を、酸素がないATPという意味でデオキシアデノシントリホスフェート、英語で
“Deoxyadenosinetriphosphate”といい、その略語がdATPであることはすぐにお分かりでしょう。

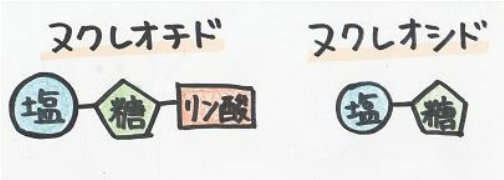


ATPdATP

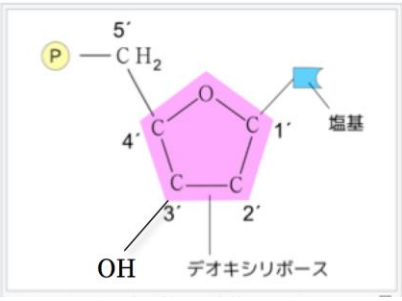
ここで大切なことを知ってもらいたいのです。ATPは人体の『エネルギー通貨』といわれる“adenosinetriphosphate”の略語であり、まさに人体はATPをエネルギーとして利用できるから生き続けられるので、人間も金がなければ生きられないという意味で、ATPを『エネルギー通貨』というのです。しかもATPからOがなくなって出来上がったdATPが、生命の根源であるDNAのヌクレオチドのひとつになっていることにすごい驚きを感じませんか？というよりも、エネルギーと生命の根源であるDNAとは、切っても切れない関係であることを示しているのです。このような学問を生化学といいますが、生化学もメチャ面白いことがお分かりでしょう。
ちなみにGTPもエネルギーを大量に持っているのです。もちろんGTPから酸素が抜けると（Oが抜けると）dGTPになります。つまりdGTPにOがつくだけでヌクレオチドからグアニントリホスフェートという高エネルギー物質に変わるのです。
次回は活性化アシクロビルとアシクロビルについてもう少し詳しく説明します。
アシクロビルや活性化アシクロビルが細胞毒になるかどうか、なぜヘルペスウイルスのDNAポリメラーゼが、正常なヌクレオチドであるdGTPを連結することができるのに、活性型のアシクロビルであるACV-TPをつなぎ続けることができないか、さらにヌクレオチ

ドと代謝や合成等についてもう一度詳しく復習しましょう。答えとしてACV-TPには3'OHの炭素がないからだということは既に説明しました。

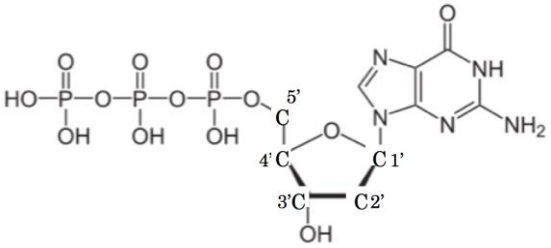
さて、ヌクレオチドとヌクレオシドの説明をもう一度しておきましょう。下の絵をみてください。ヌクレオチドは塩基と五炭糖とリン酸からできています。高校の生物を真面目にやった人には退屈な話ですが、非常に頭のいい患者さんでも分かっていない人がいますので、あえて復習しておきます。下の絵の、塩は塩基であり、糖は五炭糖であります。もうひとつ、五炭糖の炭素の番号が分かりにくいというので、下の右の絵にデオキシリボースの五炭糖の番号をもう一度書いておきます。



左のヌクレオチドとヌクレオシドの違いは、三リン酸がついたものがヌクレオチドであり、つかないものがヌクレオシドですね。



左の図で五炭糖のCの番号を十分に覚えておいください。Oの右下にある最初のCを1'という番号がつくことをしっかり覚えておいてください。3'のCにOHがついていることも確認しておいてください。ピンクで囲まれた五炭糖は、デオキシリボースであることも確認してください。

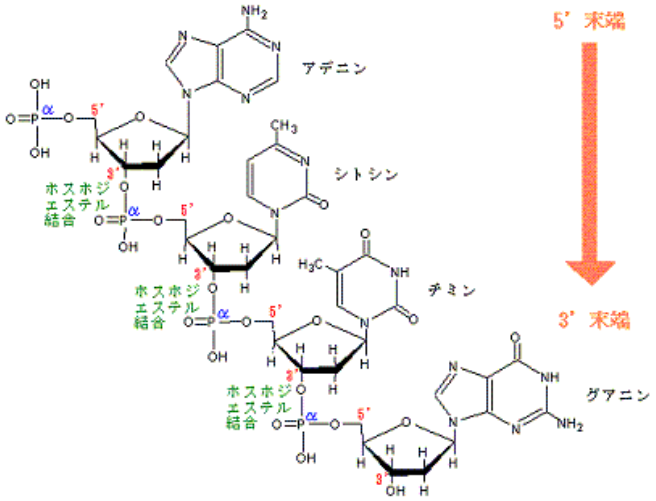


左の図にdGTPの五炭糖に番号がついたヌクレオチドを掲載しておきます。これから面白い仮のDNAを作る問題を一緒に考えましょう。少し込み入った話ですが、このdGTPというひとつのヌクレオチドに、別のもうひとつのαというヌクレオチドがひっつくとすれば、このdGTPのどの部分に何によって連結すると思いますか？まさに3'のCの部分にαのヌクレオチドのリン酸が連結するのです。それでは２つめのβというヌクレオチドはどこにつくと思いますか？そうです。αの3'のCの部分にβのリン酸が連結するのです。それでは３つめのγのヌクレオチドはどこにつくと思いますか？同じように、βの3'のCの部分にγのリン酸が連結するのです。

ご存知のようにヌクレオチドは４種類しかありませんね。これがグアノシン三リン酸（GTP）とアデノシン三リン酸（ATP）とチミジン三リン酸（TTP）と最後はシチジン三

リン酸（CTP）の４種類です。下に４種類の塩基でできたヌクレオチドが連結した人工のDNAの構造図は一度書いたことがありますが、もう一度掲載してDNAの成り立ちを詳しく説明しましょう。というのは、私の患者さんの中で一番頭のいい徳弘徳子さんが、初めて遺伝子は5’方向から3’方向にヌクレオチドが連なったものであることの意味も理解できないとおっしゃったからです。徳弘さんでも理解できないことは、他のすべての患者さんが理解できるわけがないとわかっているので、詳しく説明し直します。

下の図は、４つの塩基からできている仮想のDNAであります。この塩基は上からアデニン、シトシン、チミン、グアニンであります。アデニンでできたヌクレオチドはデオキシ・アデノシン・トリホスフェート（dATP）であります。シトシンでできたヌクレオチドはデオキシ・シチジン・トリホスフェート（dCTP）であります。チミンでできたヌクレオチドはデオキシ・チミジン・トリホスフェート（dTTP）であります。グアニンでできたヌクレオチドはデオキシ・グアノシン・トリホスフェート（dGTP）であります。それでは皆さんに質問しましょう。この仮想の４つのヌクレオチドでできたDNAにもうひとつのヌクレオチドはどのヌクレオチドのどこにつくと思いますか？もちろん言うまでもなく、このDNAに５番目のもうひとつのヌクレオチドをつけるためにはDNAポリメラーゼが必要でありますが。さぁ、答えは出ましたか？



左の図のアデニンの側ではなくて、グアニンの側につかざるを得ないのです。なぜでしょうか？それは次のヌクレオチドのリン酸はホスホジエステル結合を行うためには、五炭糖の3’のCにつかざるを得ないからです。難しいでしょうが、前回に説明した話をもう一度煮えくり返すのは、さらに深くDNAの成り立ちを理解してもらいたいからです。ということは、DNAの伸長は、既に出来上がっているDNAの五炭糖の3’に新しいヌクレオチドが連結して伸びていくわけですが、最後は必ずCの3’末端が残るわけですから、これを『5’から3’末端へとDNAが伸びていく方向性を持っている』というのです。前回、別の切り口でDNAの成り立ちは5’から3’へと伸びていくという説明をしたのは覚えていますか？もう一度読み返して理解してください。

今日はここまでです。2017/04/13

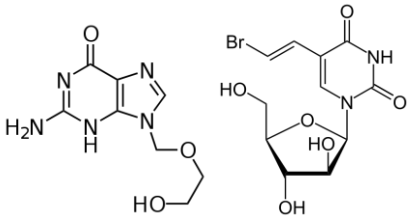
皆さんが飲んでおられる薬の副作用がなぜ起こるかについてはどんな本を読んでも書かれていません。ただただ目に見える症状としての副作用が羅列されているだけです。実は薬の副作用で一番怖いのは目に見えない症状であります。それは薬が外からは見えない体内で生じている細胞に対する毒によって知らぬ間に細胞が死んでいくことです。これを細胞毒性といいます。つまり細胞毒性とは、細胞に対して機能障害や細胞が増殖できなくなることによって最悪の場合は細胞が死んでしまうことです。細胞に対して薬が及ぼす化学的かつ物理学的な作用によって細胞がネクローシス（壊死）やアポトーシス（自殺死）のいずれかにより細胞が死んでしまうことです。肺や腎臓の細胞が死んでしまうと、生命の死に至ることがあります。ネクローシスでは多くの場合、細胞は膨張し、細胞膜が破壊して、細胞の内容物が外に出て細胞が溶解してしまうのです。この時は炎症所見がみられます。この例として有名なのがヘルペスウイルスによる溶解感染によって起こる細胞死であることは、皆さんご存じでしょう。一方、アポトーシスでは細胞質が収縮し、核が凝縮し、DNAが分解して、まわりの細胞や結合組織に炎症を起こさないように最後は大食細胞で処理されます。従ってアポトーシスははじめから計画された自殺といわれることがあるのです。もちろん人間が自殺するとまわりは大迷惑ですがね、アッハッハ！またオートファジーを介した細胞死も知られるようになりましたが、この発見に貢献したのが日本の大隅良典先生であり、ノーベル賞を受賞されたこともご存じでしょう。

さて、アシクロビルが活性化アシクロビル（ACV-TP）になるまでにこのような細胞毒を起こすか、さらにアシクロビル自身が細胞毒となるのかどうかという問題があります。上で説明したように、人体に取り込まれたアシクロビルがACV−TPになるまでの代謝過程において、細胞に対して毒性を発揮する機会が全くないことはご理解してもらえたはずです。先ほど述べたように、細胞毒性とは、細胞に対して機能障害や増殖阻害により、最終的には細胞死をもたらすことです。ふたつめの残された問題は、アシクロビル自身がヘルペスウイルスが感染している人体の細胞に取り込まれないときに、アシクロビルはどのような副作用を起こすかどうかであります。

アシクロビルの副作用に関する信頼できる文献データによると、アシクロビル錠の「バイオ-アベイラビリティ」は15〜30%と記載されています。バイオ-アベイラビリティというのは、経口投与量のうち何%が小腸で吸収されて血中に移行したかを示す値です。バイオ-アベイラビリティの日本語訳は、バイオが生物学的という意味であり、アベイラビリティが利用率という意味であり、「生物学的利用能」と訳されます。薬剤学において、服用した薬物が全身循環に到達する割合をあらわす%であります。定義上、薬物が静脈内に投与される場合、そのバイオ-アベイラビリティは100%となります。薬物が点滴で静脈内に投与されたからといって、すべてその薬物が人体で利用されたわけではないということを理

解してください。つまり腎臓で排泄されることももちろんあるのです。従ってバイオ-アベイラビリティというのは、投与された薬物が100%本来の目的に利用されたという意味ではないことを知っておいてください。従って、バイオ-アベイラビリティの正確な日本語訳は「血中に吸収された薬の割合」といったほうが正しいのです。
アシクロビルに関するある文献や添付文書を読めば、内服薬のアシクロビル錠のバイオ-アベイラビリティは15～30%（平均22。5%）であり、このうち12～25%（18。5%）が尿に排泄されると書かれています。言い換えると小腸で吸収されないで便に出て行くアシクロビルは70～85%（平均77。5%）であり、小腸で吸収されて血中に運ばれて利用されるアシクロビルは75～88%あるということです。それでは、この文献に従って計算すると、経口投与されたアシクロビルは正確に何%が血中に運ばれ利用されるのでしょうか？最も少ない場合は、0。15×0。75＝0。1125（11%）であり、最大利用される場合は、0。3×0。88＝0。264（26%）となります。従って、平均は(11+26)÷2＝18。5%となります。従って、アシクロビルを飲めば巷に言われているように、約20%が血中に移行して利用されるはずであります。
ところが同じ文献や添付文書の中では、「投与量の25。0%～12。0%（平均18。5%）が未変化体として尿中に排泄された」と書かれています。ここで簡単な計算をしていきましょう。未変化体というのはアシクロビルそのものでありますから、実際に利用されたアシクロビルはいくらになるかを計算しましょう。まず血中に入り込んだアシクロビルは平均22。5%であり、かつ血中で利用されたのが平均18。5%です。尿に出なくて利用されたアシクロビル量は、81。5%です。完全に利用されたアシクロビルは0。225×0。815＝0。185で18。5%です。前の段落で説明したように、血中に入ったアシクロビルが完全に利用されるという前提であるバイオアベイラビリティで計算した値と同じ18。5となっています。つまり血中に入ったアシクロビルが完全に利用された時と、利用されない時の値が同じというのは矛盾しますね。このような矛盾をはらんだ文献や添付文書が大手を振って医薬業界を闊歩しているのです。おかしいと思いませんか？この矛盾はまさに薬の副作用のメカニズムを一言も説明されない不思議さと同じですよね。アッハッハ！上の説明した矛盾も真剣に読んでもらわないと理解できませんので、何回も繰り返し読んでください。
皆さん、私は以前から30年前に葬り去られた最高の抗ヘルペス剤であるソリブジンのコラムを書き、今なおソリブジン復活の旗印を掲げていますが、新たなる発見をしました。ソリブジンのヘルペスの増殖抑制作用はアシクロビルの2000倍といわれています。私はなぜソリブジンがアシクロビルよりも2000倍も効果のある抗ヘルペス剤であるかという根拠については何も知りませんでした。ただただソリブジンが素晴らしすぎる抗ヘルペス剤と思うばかりでした。ソリブジンを１錠飲めば、アシクロビルの2000錠と同じ効果があるとい

うことは、実は理解をはるかに超えた話だと思うべきだったのに、なんとなく受け入れてしまっていました。それに対する答えを出す必要を今強く感じています。その答えのいくつかが今直感的にわかりました。
ひとつは、ソリブジンはアシクロビルの何百倍も小腸から吸収されやすく、かつ血中に入ったソリブジンは100%ヘルペスウイルスが感染している細胞に取り込まれ、全てが利用され、抗ヘルペス作用を発揮することができるのです。人類消滅まで人類を苦しめる病原体はヘルペス８種類だけですから、ソリブジンさえあればこの世から病気はなくなってしまうので、ソリブジンがなぜ優れた抗ヘルペス剤なのかを理解する必要があります。近いうちにソリブジンについても、なぜどのようにアシクロビルよりもはるかに優れた抗ヘルペス作用を持っているかについても一緒に勉強しましょう。忘れないうちにソリブジンの化学構造式とアシクロビルの化学構造式をだけを一度並べておきましょう。かなり違いますね。



アシクロビルソリブジン

さて、利用されなかったアシクロビルは、主に腎臓から排泄されますが、腎透析をしている人や高度な腎機能障害者や腎機能が低下している高齢者では、アシクロビルのろ過能力が低下していることが多いため高い血中濃度が持続する場合があります。持続すればなぜ困るか困らないのかについても次回詳しく説明します。
それでは腎臓と並んで一般の薬の代謝解毒作用を行う肝臓では、アシクロビルは処理されないのかについて考えてみましょう。まず肝臓でどのように薬が代謝されるかを簡単に勉強しておきましょう。肝臓の薬物代謝の中心は「シトクロムP450」であります。英語で“CytochromeP450”といい、水酸化酵素ファミリーの総称であります。CYPと書き「シップ」とも呼びます。シトクロムP450には多くの種類の分子があり、それぞれの分子の種類によって代謝を受ける薬物が異なります。肝臓での薬物代謝反応は、第1相反応は、酸化、還元、水酸化、加水分解が行われます。つまり、シトクロムP450は酸化反応によって化合物である薬物自体の構造を変えることで、水溶性を向上させますこのように、化合物自体の構造を変換する代謝過程を第1相反応と呼びます。CYPは、薬物代謝の90％に関与しています。CYPは肝臓以外に消化管にも存在します。

第2相反応は、水に溶けやすくなった薬物がグルクロン酸と結合したり、あるいは硫酸と結合すると、薬物が水溶性を増して体外に排泄され易い形に変換できます。シトクロムP450などの代謝酵素によって薬物が代謝された後、グルクロン酸や硫酸塩、アミノ酸などの水溶性物質と結合させる反応を抱合反応と呼びます。
ところがアシクロビルやバルトレックスの添付文書にはCYPに関する記載は一切ないのです。それは、アシクロビルが他の薬物と違って肝臓や消化管でCYPによって代謝される必要がないからです。言い換えると、アシクロビルは解毒されるべき薬物ではないほど人体にとっては異物にならないからです。それではアシクロビルはどこで代謝排泄されるのでしょうか？腎臓です。ほとんどが尿中代謝体である「9-カルボキシ-メトキシ-メチル-グアニン(CMMG)」として尿中に排泄されます。次回はCMMGについて詳しく書きます。

今日はここまでです。2017/04/20

前回は、アシクロビルはほとんど全てが腎臓で「9-カルボキシ-メトキシ-メチル-グアニン(CMMG)」として代謝され、尿中に排泄されるということを述べました。それではアシクロビルがCMMGになるまでの代謝のプロセスを詳しく調べたのですが、どこにも書かれていませんでした。従って、薬屋や学者が言うようにCMMGとして尿に排泄されれば化学物質としてのアシクロビルの運命は終わったのですから、それ以上コメントすることはできません。
それではアシクロビルを製造しているメーカーが公式に書き記している副作用を羅列しながらいくつかコメントしてみましょう。
まず最初に『アシクロビルの成分あるいはアシクロビル自身に対し過敏症の既往歴のある患者には投与してはいけない』と書かれています。この副作用は製薬メーカーが作ったあらゆる薬剤に、まず第１行目に書かれている文言です。それでは過敏症とは何でしょうか？それについては全く書かれていません。そもそも「過敏」という言葉は文学の言葉であり、医学の言葉ではありません。「過敏」というのは、正しくは医学的にはアレルギーを示す言葉であります。つまり免疫が化学物質を IgE で処理する働きであり、副作用というよりも正しい免疫の働きであるということはすでに述べました。
次に、その他の副作用が列挙されています。『次のような症状があらわれることがあるので、異常が認められた場合には、減量又は投与を中止するなど適切な処置を行うこと。』の文章であります。副作用としては、1)発疹、2)蕁麻疹、3)そう痒、4)光線過敏症、5)肝機能検査値の上昇、6)嘔気、7)嘔吐、8)めまい、9)頭痛、10)意識低下、11)腹部不快感、12)腹痛、13)下痢、14)排尿困難、15)尿閉、16)腎障害などであります。アシクロビルの添付文書に書かれている副作用でありますが、実は全ての薬剤についてもれなく記載されている副作用であります。アシクロビルによってもしこのような副作用が出るとすれば、どのような機

序で出るかについて説明しましょう。実は、いつも言っていますように、副作用というのは免疫の正しい反応ですから、どのようにして正しい反応が起こるかについて述べることになります。とにかく一般的な解説をした後にアシクロビルとの関わりについて詳しく説明しましょう。

1)～3)は、アレルギーであります。4)は、アレルギーの症状であると同時にヘルペス性の紅斑であります。5)は、肝臓に住み着いていたヘルペスとの戦いが始まり、ヘルペス性肝機能障害が出ることがあるのです。6)～13)は、ヘルペス性の神経炎であります。14)～16)は、腎臓で尿とともに排泄されたアシクロビルの代謝産物である CMMG が腎盂や腎杯に沈着したり、かつ尿管に詰まったりするときに見られるゼロではない可能性がある症状です。

次にこの一般的な副作用とアシクロビルの関係について詳しく説明しましょう。1)～3)については、すでに述べたようにアシクロビルや活性化アシクロビル（ACV-TP）が免疫に異物と認識されることはないのです。4)光線過敏症はどうでしょうか？光線過敏とは、光線の照射によって被照射部に丘疹、紅斑、水疱、膨疹などの皮膚症状を呈することです。いつも言っているように丘疹、紅斑、水疱、膨疹などの症状は、光が当たることによって免疫が高まり、光が当たった部分に存在する異物を排除しようする戦いの結果、出現する症状であるのです。それでは、光が当たった部分に存在する異物とはなんでしょうか？まさにヘルペスウイルスであるのです。このヘルペスウイルスは、どこに住んでいるヘルペスでしょうか？皮膚の表面の表皮細胞であるケラチノサイト（角化細胞）やメラノサイト（メラニン色素細胞）、表皮や真皮の神経細胞であり、表皮や真皮にある神経細胞であり、毛細血管の血管内皮細胞であり、さらに結合組織に住んでいる線維芽細胞などであります。というのは、ヘルペスの仲間たちは人体を構成している 60 兆の細胞のどこにでも侵入することができるからです。侵入したヘルペスと侵入している細胞もろとも免疫が殺そうとするときの細胞の種類や場所などによってその症状がときに丘疹、紅斑、水疱、膨疹などの症状がでるのです。

特に紅斑というのは、ほとんどが原因不明とされてきました。実は紅斑という症状は、毛細血管の内皮細胞に入り込んだヘルペスウイルスを殺すために生じる症状であるのです。ちなみに人体のあらゆる毛細血管に住んでいるもっとも多いヘルペスウイルスは第５番目のサイトメガロウイルス（CMV）であります。これらの症状の正しい病名はヘルペス性丘疹であり、ヘルペス性紅斑であり、ヘルペス性水疱であり、ヘルペス性膨疹なのであります。

世界中の医学者たちは人類に最後に残された病原体は絶対に殺しきれないヘルペスウイルスであることを認めようとしないのです。認めてしまえば医薬業界が完全に崩壊してしまうからです。なぜならば原因不明の病気は８種類のヘルペスウイルスによるものであると言っても過言ではないのですから、これらの８種類のヘルペスウイルスに対する抗ヘルペ

スウイルス剤の開発に取り組めば全世界の医薬業界は要らなくなるからです。もちろん外科医は必要ですがね。ワッハッハ！20 世紀で一番恐ろしいウイルスであると言われた HIV によって引き起こされる AIDS も近頃は全く噂にもなりません。なぜならば HIV に対する抗ウイルス剤が開発されたので、HIV も全く恐れる必要がなくなったからです。
ここで太陽光がどのように免疫を上げるかについて考察しましょう。その前にまず太陽光線は紫外線（UV）、可視光線、赤外線からできていることはご存知ですね。紫外線は波長によってUVA、UVB、UVCの３つに分けます。UVAは波長が400～315nmであり、UVBは波長が315～280nmであり、UVCは波長が280nm未満であります。波長が一番長いのはUVAであり、一番短いのはUVCであります。そのうちUVA、UVBはオゾン層を通過し地表に到達しますが、UVCは、物質による吸収が著しく、通常は大気を通過することができません。地表に到達する紫外線の99%がUVAであります。長時間の日光浴で肌が真っ赤に焼けたり、水膨れができたりしますね。このように肌が赤くなる日やけ（サンバーン）の主な原因となるのが紫外線B波（UVB）です。UVBはエネルギーが強く、肌表面の細胞を傷つけたり、炎症を起こすので、皮膚ガンやシミの原因になることがありますが、日常生活の中で、日傘を使うなど、極力直射日光に当たりすぎないように心がけることだけで、ある程度防御することができます。ただし、先ほど述べたように、UVAに比べてUVBは波長が短い分、オゾン層や上空の雲に阻まれ、地上に到達する量は全紫外線量の約10%と少量です。太陽光線の中の紫外線が皮膚に当たると、紫外線UVB（280～315nm）の光化学作用によって、皮膚下でビタミンD3が合成されることもご存知ですね。そしてUVBのうち、295nmでいちばんたくさんビタミンD3が作られることも分かっています。UVBは服やガラスを通れないので、いつも屋内で過ごしたり、外出するときに必ず日焼け止めを塗る人は、いつもビタミンD不足になっているおそれがあることも知っておいてください。

2017/04/27

ここで寄り道をしましょう。太陽光が暖かいのはなぜでしょうか？さらに紫外線はビタミンD3を活性化するのみならず、体を温めることで免疫を上げたり、殺菌作用やがん細胞を殺す話もしておきましょう。
さて、熱の伝わり方には、「伝導」「対流」「放射（輻射：ふくしゃ）」の3種類があることはご存知でしょう。太陽から送られる熱は「放射」によってでありますが、同時に太陽の光の電磁波が放射として伝わる現象です。電磁波というと、体に良くないイメージがありますが、実は電波・赤外線・可視光線・紫外線・エックス線・ガンマ線などがありますが、これらはすべて電磁波の仲間です。ちなみに波長が10nm（ナノメーター）以下の

ものをX線、さらに短い10pm（ピコメーター）以下のものをガンマ線と呼びます。ナノは10億分の１であり、ピコは1兆分の１であります。
太陽からの電磁波は、光子と呼ばれる量子力学的な粒子であり、光子として放出され、また、光子を吸収することで物体はエネルギーを得ることができます。太陽からの放射熱は、人体がこの電磁波である光子を吸収することによって熱が伝わっていくのです。ついでに言えば、電磁波は真空でも伝わる性質があります。地球に到達する太陽光線の約50%が赤外線であるため、太陽光の温かさの半分は赤外線の効果であります。言うまでもなく、電磁波である残りの可視光線や他の紫外線も物質を温めることができます。
つまり紫外線は人体を温めて免疫を上げることになるのです。従って日光アレルギーという摩訶不思議な病名がありますが、何も人体が日光に対してアレルギーを起こしているのではなくて、アレルギーのある人が紫外線を含む太陽光線によって体が温められ、免疫が上がったためにアトピーなどのアレルギーがひどくなるだけなのです。太陽の光にアレルギーを起こす人はどうして生きていけるでしょうか？こんなつまらない誤った病名が二万以上もあるのですから、困ったものです。
先ほど書きましたが、波長が10nm（ナノメーター）以下のものをX線、さらに短い10pm（ピコメーター）以下のものをガンマ線と呼びます。ナノは10億分の１であり、ピコは1兆分の１であります。上で述べたように、放射作用を持つ電磁波を利用した治療法が放射線治療と呼ばれるものです。放射線治療は、エックス線、電子線、ガンマ線といった放射線を利用して、がん細胞内の遺伝子(DNA)にダメージを加えることで、がん細胞や異常な細胞を破壊するものです。もちろん同時に正常細胞にもダメージを与えてしまいますが、ダメージを与えられた正常細胞は、自分自身で回復することができますが、がん細胞は正常な修復作用を持っていないので死んでしまうのです。
この放射線治療の中で現在最も注目を浴びているのが「ガンマナイフ治療」であります。このガンマナイフ治療では、周囲の正常組織細胞を傷つけることがないように、約200個の放射能を出す線源であるコバルト60から出るガンマ線を用いて、虫眼鏡の焦点のように病巣部に対して集中的に照射する治療法です。普通のコバルトは、コバルト59でありますが、このコバルト59の原子核が1個の中性子を捕獲することにより、コバルト60の原子核となります。ガンマ線源として利用されるコバルト60は、コバルト59に原子炉で中性子を照射することにより人工的に生産されます。ガンマ線源として用いる200本のコバルト60から放射される1本1本のガンマ線は細いビームなので、周囲の正常な細胞にはほとんど影響を与えず、ビームが集中させられている癌病巣のみが、まるでナイフで切り取られたかのように死んでいくので「ガンマナイフ」という名前がつきました。脳の病巣を除去するのに開頭手術を行わなくても脳内の癌細胞などの小病変を治療・コントロールできる極め

て低侵襲な治療法であります。ガンマナイフ治療は、悪性・良性の脳腫瘍・脳動静脈奇形などの血管障害（健康保険適応）、三叉神経痛やてんかん、パーキンソン病（健康保険適応外）などの機能性脳疾患の治療に行われています。
言うまでもなく、三叉神経痛、てんかん、パーキンソン病は、ヘルペスウイルスが関わっているので、ガンマナイフ治療に価値があるのです。つまり血管神経細胞や血管内皮細胞に潜んでいるヘルペスウイルスを細胞もろとも殺したり、黒質や線条体の神経細胞に潜んでいる５番目のヘルペスウイルスであるサイトメガロウイルスを神経細胞もろとも殺してしまうのがガンマナイフ治療であるのです。照射時に貫通する頭皮、骨、脳、血管、神経への影響は少なく、照射を受けた病巣を徐々に凝固・壊死させることができるのです。保険適用外のこれらの病気に対してガンマナイフが保険適用されることを祈ります。
まず真空中では電磁波の速さは一定であるため、波長の長い電磁波は振動数が小さく、波長の短い電磁波は振動数が大きいことを知っておいてください。電磁波の速さ（光の速さ）は１秒間に30万kmであることもご存知ですね。
電磁波は波長の長さによって分けられ、波長の長い順に並べると音波が一番長く、超音波・電波・遠赤外線・近赤外線・可視光線・紫外線・X（ガンマ）線とだんだん波長が短くなっていきます。
電波とは、波長が100μm（マイクロメートル）以上で周波数が3THz（テラヘルツ）以下の電磁波の全てを指します。“THz”の“T”はテラのことであり、“Hz”はヘルツのことです。ヘルツというのは１秒間の振動数のことであり、１秒間の周波数といってもいいのです。マイクロは100万分の１のことであり、テラは10^{12}のことであり、１兆の意味です。テラヘルツとは（THz）は国際単位系における周波数の単位で、10^{12}ヘルツ（Hz）は、１兆ヘルツのことです。つまり１兆ヘルツとは、１秒間に１兆回振動することですね。想像できますか？念のために付け加えれば、周波数とは、工学、特に電気工学・電波工学や音響工学などにおいて、電気振動（電磁波や振動電流）が単位時間（ヘルツの場合は1秒間）当たりに繰り返される振動数のことです。なぜ電波とは、波長が100μm（マイクロメートル）以上で周波数が3THz（テラヘルツ）以下の電磁波の全てになるのか理解できますか？電磁波は速さが真空では１秒間に30万kmですね。従って100μm×10^{12}＝30万kmになりますね！ちょっと自分で計算し直してください。
遠赤外線から紫外線までを光といいます。光の波長は1mmから2nm(0。000002mm)程度のものを指します。“nm”はナノメーターと読みますが、ナノというのは10億分の１であることはご存知ですね。ついでに言えば、７色の可視光線の中では単色光の場合、赤、橙、黄、緑、青、藍、紫の順に波長がだんだん短くなっていきます。

さて、電磁波自体に熱はないのですが、電磁波が物質に当たれば、その物質を運動させ熱を発生させる能力を持っています。この中で物質を運動させる能力が最も高いのは音波になりますが、十分な熱を発生させるほどの速度は出せません。だって音波は１秒間に340mしか進まないのは小学校で学んだでしょう。皆さん、電磁波の一つである音波がこんなに遅いのを不思議に思いませんか？だって電磁波は真空では１秒間に30万kmで走っていくのですよ。答えは音の速度、つまり音速は、物質（媒質）中を伝わる音の速さのことであり、物質自体が振動することで伝わるため、物質の種類によって決まるからであります。水の中でも音が伝わることはご存知でしょう。音波は空気中に含まれている気体の振動数（周波数）×波長が音の速度でありますから、こんなに遅くなるのです。それでは、真空での音の速さはいくらでしょうか？真空では振動できる物質は何もないので、音はそもそも存在しないことになります。従ってこんな質問は無意味でしたね。私はアホでしたね、ワッハッハ！

超音波は超音波洗浄機などが分かりやすい例で、音波と同じく物質を運動させられますが、十分な熱を発生させるほどの速度は出せません。われわれが肌で感じる、十分な熱を発生させられる能力を持つのは、電波（波長が100μm以上）よりも波長が短く、可視光線（380nm～760nm）よりも波長が長い電磁波だけが十分な熱を発生させることができるのです。紫外線は波長が10nm～380nmでありますから、波長が可視光線よりも短いので熱を発生させる度合いが少ないのです。電波がものを暖められるのは電子レンジなどでご存知でしょう。

赤外線は波長によって近赤外線、中赤外線、遠赤外線に分けられます。近赤外線の波長は、0。7～2。5μm、中赤外線の波長は2。5～4μm、遠赤外線の波長は4～1000μmであります。ちなみに近赤外線の「近」という意味は、可視光線で一番波長が長い赤色に近いという意味であり、遠赤外線の「遠」は赤色から遠くなっていという意味であります。言い換えると、遠赤外線の方が近赤外線よりも波長が長くなっているということですね。中学校から光の波長や周波数（振動数）などの言葉は馴染み始め出すのですが、実際にはイメージすることが難しいので、しつこく説明し続けているのです。

赤外線は光の波の中でも物質を暖めるのにちょうど適した波長であり、ハロゲンヒーターなどに代表されるように少ない光量で物質を熱運動させることが出来ます。ハロゲンヒーターはご存知のように電気をエネルギー源とする、安全簡便で即暖性が高い暖房器具の一つであります。ハロゲンランプから発生される放射熱によって暖かくなります。発熱体にランプを使用しているため、電源を入れて数秒で暖まるのも特長であります。ハロゲンランプから放射される光は近赤外線領域の900nmから1、600nm付近にピークを持っていま

す。900nmは0。9μmであり、1600nmは1。6μmであります。近赤外線の波長は、0。7～2。5μmであることは既に述べました。
ドライヤーやアイロンなどの電化製品のジュール熱も電気抵抗から発生した赤外線を利用しています。可視光線もレーザーという型で波長を限定・収束し光量を増幅すれば、レーザーメスのように効率よく物質を熱運動させることが出来ます。レーザーメスは電気メスと違い、体に高周波電流を流さないという特徴があります。電気メスと同様、止血効果（血液の凝固）もあります。電気メスは人体に高周波電流を流して、このときの負荷もしくは接触抵抗によってジュール熱が発生し、この熱が瞬時に細胞を加熱し爆発・蒸散することによって切開作用を持ち、細胞の水分を蒸発させタンパク質を凝固させる作用の２つを持っています。直接電気メスで止血する放電凝固法では直径0。5mm以下の小血管の止血が可能であり、止血鉗子で挟み止血してから血管を電気メスで焼烙する接触凝固法では直径2mmまでの血管の止血が可能であります。焼烙という意味は、接触しながら焼いて押し付けるという意味であり、出血部分が凝固してしまい、出血が止まります。
レーザー（laser）とは、光を増幅して放射するレーザー装置を示します。レーザー装置から放たれた光は方向性や収束性に優れており、また発生させる電磁波の波長を一定に保つことができる。レーザーの名は、LightAmplificationbyStimulatedEmissionofRadiation（輻射の誘導放出による光増幅）の頭字語（アクロニム）から名付けられました。
“Amplification”は増幅という意味であり、“Stimulated”は誘導されたという意味であり、“Emission”は放出という意味であり、“Radiation”は輻射という意味であります。レーザー光は可視光領域（380nm～760nm）の電磁波であるとは限りません。紫外線（10nm～380nm）やX線（0。01nm～10nm）などのより短い波長、また赤外線（760nm～100万nm）のようなより長い波長のレーザー光を発生させる装置もあります。ミリ波より波長の長い電磁波のものはメーザーと呼びます。ミリ波とは波長が1mm～10mm、かつ周波数が30GHz～300GHzの電波をいい、英語では“ExtremelyHighFrequency”略してEHFと呼ばれます。GHzのGはギガであり、Hzはヘルツであります。ギガは10億であります。
メーザーは、英語でmaserと書き、MicrowaveAmplificationbyStimulatedEmissionofRadiation（誘導放出によるマイクロ波増幅）の略称であります。上のレーザーと似ています。誘導放出によってマイクロ波を増幅したり一定のマイクロ波を発生させたりできる装置のことです。マイクロ波は英語で“Microwave”といい、波長が10万nm～10億nmであり、マイクロ波（マイクロは、英:Microwave）は、電波の周波数による分類の一つである。「マイクロ」は、電波の中で最も短い波長域であることを意味します。本来“Micro”という意味は極端に小さいと

か、顕微鏡でしか見えないという意味で、電波の中で波長が短いという意味でマイクロ波と名付けられたのです。皆さん、顕微鏡のことをマイクロスコープというのはご存知でしょう。ちなみに電波の波長は10万nm以上であります。メーザーは、レーザー同様、非常に一方向性（指向性）と一定の波長が維持されやすいのです。指向性の高さから、先端科学用ピンポイント加熱装置などに用いられることがあります。また、分子構造の解析にも利用されます。メーザーはマイクロ波用電子管やマイクロ波用半導体素子よりもはるかに低雑音であります。
さて、本論に戻りましょう。紫外線・X線は直進性・貫通力が強いため、物質に熱運動をさせる能力が著しく低くなります。つまり真っ直ぐに物質内を貫通してしまうので、物質に熱運動させないので、貫通した物質を温めることができないのです。一方、その直進性・貫通力が病原菌・がん細胞のDNA破壊を可能としていることから紫外線殺菌やX線治療に用いられているのです。つまり私がこれだけ太陽光の中の紫外線にこだわるのは、紫外線も殺菌作用やがん細胞のDNAを殺すことがあるということを皆さんに伝えたいからです。すでに述べたように、正常な細胞のDNAも殺してしまうことがあるので、紫外線に当たりすぎるのも良くないということをも説明したいためであります。言い換えると、昔は紫外線に当たることでビタミンD3を活性化し、強い骨を作ることができるということで、私の若い頃は海岸で肌を焼くことが流行になっていました。ところが今述べたように、紫外線（特にUVA）が皮膚に悪いということも常識となっているので、肌の焼き過ぎだけは避けましょう。
本当は、アシクロビルに対してヘルペスウイルスが耐性を持たないことを証明したかったのですが、次回に回します。勉強し続けると、面白いことがありすぎて、しかも臨床に関わる真実がどんどん見つけだされるので、寄り道が多すぎることをお許しください。

今日はここまでです。2017/05/05

さぁ、アシクロビルの副作用についての本論に戻りましょう。副作用としては、1)発疹、2)蕁麻疹、3)そう痒、4)光線過敏症、5)肝機能検査値の上昇、6)嘔気、7)嘔吐、8)めまい、9)頭痛、10)意識低下、11)腹部不快感、12)腹痛、13)下痢、14)排尿困難、15)尿閉、16)腎障害などがありました。4)までは書き終わりました。今日は5)肝機能検査値の上昇から始めます。この肝機能検査値の上昇というのは肝炎のことであります。長い間日本人を苦しめてきたC型肝炎やB型肝炎のウイルスに対する抗ウイルス剤が開発されたので、肝炎ウイルスによって引き起こされる肝硬変や肝ガンも、もはや過去のものになりつつあります。ここで肝炎についてちょっと勉強しておきましょう。

肝炎は、肝炎を引き起こす原因によって大きく６つに分類することができます。1)ウイルス性肝炎、2)薬剤性肝炎、3)アルコール性肝炎、4)自己免疫性肝炎、5)原発性胆汁性肝硬変、6)原発性硬化性胆管炎であります。
ひとつめは日本人の肝炎の約80％を占めるウイルス性肝であります。ウイルス性肝炎は、肝炎ウイルスが原因で発症します。現在わかっている肝炎ウイルスはA型、B型、C型、D型、E型、G型の６種類ですが、日本人に多いウイルス性肝炎はA型、B型、C型の３種類だけであることはご存知でしょう。
D型肝炎（hepatitisD）は、小さな円形のRNAウイルスであるD型肝炎ウイルス（HDV、デルタ肝炎ウイルス）によるものです。このウイルスは遺伝子的に不完全な複製しかできないので、別のウイルスと共存し助けを得なければ増殖できないのです。ヒトでは、HDVが共存できるのは、原則としてB型肝炎ウイルスに感染した肝細胞だけであります。このD型肝炎感染が肝臓の同じ細胞で同時に起こった場合に同時感染(coinfection)と呼び、既にB型肝炎に感染してしまった肝臓の同じ細胞に、後からD型肝炎ウイルスが感染した場合は、重複感染(superinfection)と呼びます。重複感染や同時感染はB型肝炎による肝障害をより深刻に悪化させ、肝硬変や肝細胞癌（肝がん）を引き起こしやすくなります。アマゾン川流域で世界で初めて生じたLábrea熱と呼ばれる熱病は、D型肝炎の一種であることが確認されました。
E型肝炎（hepatitisE）は、ウイルス性肝炎の一種で、E型肝炎ウイルス（略称HEV）と呼ばれる接触感染性ウイルスによって起こります。このウイルスが発見されるまでは日本においては非A非B型肝炎（ノンAノンB肝炎）と呼ばれていました。ウイルス粒子は直径約33ナノメートルで、エンベロープはなく、長さ約7、300塩基対の一本鎖RNAを内包しています。かつてはカリシウイルス科に分類されていましたが、そのゲノムは風疹ウイルスの方にさらに類似しており、今ではヘペウイルス科(Hepeviridae)と名づけられた新しい科に分類されています。ヘルペスウイルス科ではなくヘペウイルス科ですよ、間違えないように！ヘペウイルス科ですよ。
G型肝炎（hepatitisG）は、GBウイルスC（GBV-C、またはG型肝炎ウイルス、またはHGVといわれます）が原因であります。しかし、GBV-Cが実際に肝疾患を引き起こすかどうかについてはまだ明らかにされていません。
さらにここで肝炎ウイルスに付け加えなればならないのは、ヘルペスウイルスであります。なぜ付け加えられていないかというと、ヘルペスウイルスはご存知のように８種類あり、かつあらゆる細胞に感染するからです。一方、上で述べたA～Gまでの肝炎ウイルスは肝臓の細胞にのみ感染するからであります。ところが日常でA～Gまでの肝炎ウイルス

が肝臓に感染していないにもかかわらず、肝機能障害が生じることがしばしば見られます。なぜでしょうか？
まず８種類のヘルペスウイルスの全ては極めて簡単に接触感染によって人体に入り込み、人体の細胞にまずは潜伏感染という形で静かに潜むことができます。ところが朝から晩まで死ぬまで生き続けるための競争を続けざるを得ないのが現代の資本主義の社会ですから、様々なストレスを乗り越えるために副腎皮質ホルモンはコルチゾールを作り、免疫を抑え続けます。さらに病院に行けば免疫を抑える薬ばかり出されるので、さらに免疫が抑えられます。免疫が抑えられている間に、ヘルペスウイルス８種類は潜伏感染から目覚めて、どんどん再活性化と呼ばれる増殖感染に移行します。ヘルペスの専門書を読めば、再活性化がなぜ起こるかについては不明であると書かれていますが、実は免疫を抑えるからであります。ところが免疫を抑えて再活性化させる責任を医者は取らされるので不明と書いてあるだけです。
さぁ、活性化して増殖したヘルペスは、細胞の中でしか生きられませんから、人体中のあらゆる細胞にまずは潜伏感染をします。潜伏した細胞で再び増殖した後でも免疫が落ちているとさらに次々と他の細胞へと感染していきます。もちろん肝臓の細胞にも８種類のヘルペスがこっそりと感染しているのです。とりわけ現在の治らない病気のほとんどがアレルギーか自己免疫疾患ですから、その治療は免疫を抑えるステロイド療法ですから、ますます免疫を抑える間違った治療がヘルペスを増やすことになります。ヘルペスが増えている間は免疫の働きは停止されているので、増えたヘルペスを免疫はやっつけることができません。つまり、ヘルペスとの戦いは免疫の上昇がなければ一切起こらないのです。戦いがない限り症状は一切でません。ところが免疫が徐々に戻り出すと、様々な組織の細胞で増えたヘルペス細胞ごと殺し始めます。ここで初めて病気が認識されます。
例えば、アレルギーや自己免疫疾患で治療を求めて来院された方の肝臓の検査でAST(GOT)やALT(GPT)が高値の患者がしばしば見られます。高い人ではGOTが1000を超える人もいます。初診でAST(GOT)やALT(GPT)が異常低値であっても、漢方で免疫を上げていくと徐々に高くなっていきますが、いずれ頂点を超えると正常に戻っていきます。どのようにして免疫を上げるとAST(GOT)やALT(GPT)が上がっていくのでしょうか？言うまでもなく、肝臓にいるNK細胞やキラーT細胞が肝臓の細胞もろともヘルペスウイルスを殺す結果、細胞が崩壊し、肝臓の酵素であるAST(GOT)やALT(GPT)が血管に漏れ出してくるからです。
このような肝機能障害は、上に挙げた６つの肝炎ウイルスによるものでないことはすぐにわかるので、このような患者の肝炎は、全てヘルペス性肝炎であることがわかります。７つめの肝炎ウイルスの一つとして、ヘルペスウイルスを付け加えるべきです。ところがヘ

ルペスウイルスは８種類ありますから、全部で14種類あることになりますね。従って肝炎ウイルス全体を、いっその事ヘルペス性肝炎ウイルスといってもいいぐらいになりますからね。アッハッハ！
このヘルペス性肝炎ウイルスの中で手強いのはEBウイルス（EBV）とサイトメガロウイルス（CMV）であります。とりわけ、最も手強いのがCMVであります。なぜならば、サイトメガロウイルスの増殖を抑えるガンシクロビルは、健康保険もきかない上にむちゃくちゃ高いからです。１錠3000円以上もします。現代の医療行政はむちゃくちゃですね。悲しい話です。結局ひとたび肝臓に入ったサイトメガロウイルスは増殖を抑えることができない分、さらに自分の免疫でしか殺せないので肝臓からサイトメガロウイルスを排除するのに時間がかかります。もちろん最後は免疫を抑えない限り、肝機能も徐々に正常に戻りますが、肝細胞に潜伏感染をしているサイトメガロウイルスを完全に肝細胞から排除することはできません。
それではなぜ他の医者たちはこのようなヘルペス性肝炎という病名を決してつけないのでしょうか？それは医者が出したステロイドを始めとする免疫抑制剤があらたなる肝炎の原因であるので、責任を取りたくないためです。残念です。しかもステロイドを使い出すと免疫が殺しきれない８種類のヘルペスウイルスの仲間たちは、人体の免疫が低下したことをすぐさま察知し、潜伏感染をやめてすぐさま増殖感染を起こし、すごい勢いで次から次へと人体のあらゆる細胞に感染し、宿主が死ぬまで潜伏感染・増殖感染を繰り返し、最後は自己免疫疾患という原因不明の病気を生み出し、一生治らない難病を生み出し続けていくのです。医薬業界が一番困るのは、彼らが目標とする病気がなくなることです。非常に皮肉話ですね。目に見えないヘルペスとの戦いによって生じる病気を原因不明と言い続け、しかも新しい病名を生み出し続けることが彼らの仕事となり続けるのです。悲しいですね。医薬業界だけでも社会主義にする必要があると思いませんか？なぜならば、命は金よりもはるかにはるかに大事であるからです。そうならないのは至極残念ですね。
２つめの薬剤性肝炎は、服用した薬剤が原因で肝障害を起こす病気です。これには２種類あって、ひとつめは薬そのものの毒性が肝臓を傷つけるものを中毒性肝障害といいます。抗ヘルペス剤であるアシクロビルは毒にならないことは既に証明しました。２つめは、薬によってアレルギー反応が引き起こされ、過剰な免疫反応が肝臓を攻撃するものをアレルギー性肝障害といわれていますが、これは嘘ですね。まず第一に、アレルギーの反応が肝臓という臓器を攻撃することは絶対にないことです。次に、いつも言っていますように、免疫が過剰に反応することも絶対にないのです。免疫が強くなって過剰になることはありますがね、良いことですよね、アッハッハ！アレルギーを世界中の医者は過剰反応と言いますが、正しくは殺しきれない化学物質をIgEで処理してくれる免疫の正しい反応というべき

なのです。たまたま化学物質である薬剤が肝臓で処理されるときに、肝臓の結合組織に溜まった化学物質が結合組織のタンパクと結びついて異物と認識され、IgE で処理されることはありえる話ですね。アレルギーはアトピー、喘息、鼻炎、結膜炎、下痢などは症状として認識されますが、人体の奥深い結合組織で IgE で戦っても気づかれないアレルギーのひとつが、アレルギー性肝炎といってもよいのです。ちょうど目に見えないミクロのヘルペスが人体の目に見えないミクロの細胞で免疫と戦っている病気はまた見えないので、病名が増え続けるだけで原因不明とされているのと似ていますね。

アルコール性肝炎は日頃からお酒を飲み続けた人が、徐々に徐々に起こします。飲んだアルコールの大部分は小腸で吸収されますが、基本的にアルコールはどの粘膜からも、そのままのアルコールの形で吸収されます。肝臓の細胞内でアルコールは毒性のあるアセトアルデヒドに変えられ、さらにアルデヒド脱水素酵素の働きにより酢酸(酢)に変わり、無害化されます。肝障害（肝炎）は、アルコールやアセトアルデヒドが直接的に肝臓を障害するほか、アルコールを無害化することが負担となり、普段の肝臓の働きである糖・脂肪を分解・合成することが妨げられることにもなり、これらの作用が重なって起こります。さらにアセトアルデヒドはヒトに対して発がん性があることも分かっております。お酒は飲みすぎないようにしましょう。日本人の約半数は飲むと赤くなりやすい体質で、アルデヒド脱水素酵素の働きが遺伝的に弱く、アルコールを飲み続けると慢性的な肝障害を起こします。また日本人の約４%はアルデヒド脱水素酵素の活性がほとんどなく、急性中毒症を起こしやすいのです。

さぁ、最後の自己免疫性肝炎と原発性胆汁性肝硬変と原発性硬化性胆管炎についてであります。この３つの難病は全て８つのヘルペスウイルスの４番目の EB ウイルス（EBV）と５番目のサイトメガロウイルス（CMV）によるものです。この３つの難病は全て自己免疫疾患にされていますが、そもそも自己免疫疾患というものはありませんから、自己免疫性肝炎という病気は全く存在しないということはお分かりですね。『なぜ自己免疫疾患がないのか』という論文のパートⅠ～Ⅲを読んでください。この３つの病気に関しては書きたいことは山ほどありますが、またの機会に譲ります。

残りの、6)嘔気、7)嘔吐、8)めまい、9)頭痛、10)意識低下、11)腹部不快感、12)腹痛、13)下痢、14)排尿困難、15)尿閉、16)腎障害までのアシクロビルの副作用と言われる症状についての話をしましょう。6)～16)までの症状は全て、神経に入り込んだヘルペスウイルスとの戦いの結果生まれる神経症状なのです。例えば、6)嘔気、7)嘔吐、8)めまいの３つは、前庭神経にいるヘルペスと戦った結果、前庭神経炎が起こり、それが 6)嘔気、7)嘔吐、8)めまいの症状として認識されるのです。同じように、9)頭痛、10)意識低下は、脳血管交感神経にいるヘルペスと免疫が戦って炎症が起こり症状が出ます。11)腹部不快感、

12)腹痛、13)下痢は、腸管の神経であるアウエルバッハ神経叢や、マイスナー神経叢の神経でヘルペスと戦って出る症状であります。14)排尿困難、15)尿閉は、膀胱や尿道を支配する交感神経と副交感神経に潜んでいるヘルペスウイルスと免疫が戦うときに見られる症状です。どのようにしてこのような症状が出るかについてもいずれ詳しく機会があれば解説します。

最後の 16)腎障害についてであります。腎障害は極めて大きな問題となるので、詳しく説明しておきましょう。特に腎臓は腎臓に行く血流量の増減によって、腎臓の働きが大きく左右されます。なぜならば血液を濾過する糸球体は糸玉のようになった毛細血管に塊が、左右の腎臓に 200 万個あります。この糸球体が正常な濾過機能を果たすためには、血管から運ばれる栄養が必要であります。腎臓に入っていく血管は腎動脈しかありません。この腎動脈が血液の老廃物のみならず栄養も運んでいるのです。腎動脈の周囲を密な自律神経線維が網目状に取り囲んでいますが、これらは、腹腔神経節や大動脈腎動脈神経節、最下内臓神経、第一腰内臓神経などからのものです。この自律神経線維は交感神経であります。交感神経の神経終末から放出されるノルアドレナリンは、輸入小動脈の血管を収縮させます。安静時には、交感神経の刺激は少なく、糸球体の一つ一つに入っていく輸入小動脈は相対的に拡張し、糸球体を流れる血流の自己調節機能が働きます。しかし、出血のような場合には、交感神経の刺激が強まり、輸入小動脈を収縮させ、糸球体を流れる血流が減少します。その結果、尿量を減少させ、体の他の組織に流れる血液を増やします。

皆さんご存知のように、血管神経の自律神経は交感神経しかありませんね。この腎臓の交感神経にヘルペスウイルスが感染していたらどうなるでしょうか？そして免疫が上昇して腎臓の交感神経にいるヘルペスウイルスと戦いだしたらどうなるでしょうか？交感神経の病的な刺激が強まり、輸入小動脈を収縮させ、糸球体を流れる血流が極端に減少することがあります。その結果、糸球体の仕事ができなくなり、腎臓の働きが悪くなり、腎障害という副作用が出てしまうのです。この腎障害は血流不全性腎障害といってもいいのです。

1)～16)までの症状が出るのはヘルペスとの戦いであることを詳しく説明しました。それではヘルペスの増殖を抑える抗ヘルペス剤を飲んでいるときに 1)～16)までの症状がなぜ逆説的に出るのでしょうか？答えは簡単です。人間の免疫の力というのは、基本的には一定であります。従って、ヘルペスの錠剤を飲むことによって、全身の神経に侵入しているヘルペスウイルスを増やさないようにできます。するとヘルペスが増えない分だけ、ヘルペスと戦う免疫に余力が生まれます。この余力が 1)～16)までの症状が出現するヘルペスとの戦いに回されたときのみ出現するのです。従って、1)～16)までの症状が常に全面的に現れているわけではありません。たまたまそのような症状が出るヘルペスとの戦いが起これば副作用が出るというわけです。わかってもらえましたか？

次回は抗ヘルペス剤が起こすとされている重大な副作用が絶対に起こり得ないのにもかかわらず、なぜアシクロビル添付文書に書かれているかの説明と、抗ヘルペス剤であるアシクロビルはヘルペスウイルスに対して耐性を持たない根拠を説明しましょう。次回の予備のために、添付文書に書かれている重大な副作用を掲載しておきます。ついでに言えば、このような重大な副作用は全ての薬の添付文書に書かれているものです。なぜ滅多に出現するわけもない重大な副作用を掲載する必要があるかという説明もします。同時に、もし出るとすれば、それぞれの重大な副作用は元来どのようにして出るかの説明もするつもりです。
ほとんどの全ての添付文書に書かれている重大な副作用(頻度不明)を前書きとともに下に列記しておきます。
『次のような症状がまれにあらわれることがあるので、観察を十分に行い、異常が認められた場合には、投与を中止するなど適切な処置を行うこと。』と書かれています。
1)アナフィラキシーショック、アナフィラキシー(呼吸困難、血管浮腫等)2)汎血球減少、無顆粒球症、血小板減少、播種性血管内凝固症候群(DIC)、血小板減少性紫斑病 3)急性腎不全 4)精神神経症状：意識障害(昏睡)、せん妄、妄想、幻覚、錯乱、痙攣、てんかん発作、麻痺、脳症等がみられることがある。5)中毒性表皮壊死融解症(ToxicEpidermalNecrolysis：TEN)、皮膚粘膜眼症候群(Stevens-Johnson 症候群)6)呼吸抑制、無呼吸 7)間質性肺炎 8)肝炎、肝機能障害、黄疸 9)急性膵炎

今日はここまでです。2017/05/11

前回最後に掲載しておいた副作用の添付文書の前書きの批判から始めます。前書きには『次のような症状がまれにあらわれることがあるので、観察を十分に行い、異常が認められた場合には、投与を中止するなど適切な処置を行うこと。』と書かれています。最後の文章には『投与を中止するなど適切な処置を行うこと。』と書かれていますが、投与を中止するのは、症状が化学物質である薬が原因であるので、原因を中止することは最も適切な対応です。ところが中止しても副作用という症状がすぐになくなるわけではないのです。なぜならば残念なことに、投与されてしまった薬を抜くことはできないことが悲劇的な事態、つまり重大な副作用を引き起こすことになるのです。つまり薬の投与をやめたからといって、すぐに病気の原因が解消され、出始めた症状が取れるわけではありません。ちょうどステロイドを使ってきた人が、ステロイドをやめると、それまで蓄積されたステロイドの影響がすぐに取れるどころか、ステロイドをやめたときに出現するステロイド離

脱症状が徐々に徐々に激しく出現し、いつまでステロイドの副作用が続くのかもわからないのと同じです。なぜでしょう？
何十回も言っているように、副作用が出現するメカニズムには、大きく４つに分けられます。まずひとつめは、薬とは化学物質でありますから、それを異物と認識した免疫がまずアレルギーで排除しようとする戦いが始まりだすと、徐々に徐々にアレルギー症状といわれる薬の副作用が出現します。つまり副作用が出るのは、突然に出るのではなくて、見えない免疫の隠された準備段階が必要なのです。世間ではまるで突然にアナフィラキシーショックが起こるように吹聴していますが、たった一錠の薬でアナフィラキシーショックが起こる訳ではないのです。必ず、まず免疫が薬をアレルゲンと認識するまでに時間がかかると同時に、大量のアレルゲンが投与されていなければ、ショックなどは起こりようがないのです。アナフィラキシーショックが何でありどのようにして起こるかについては後で詳しく説明します。
免疫が薬をアレルゲンとして認識したときに、副作用の病名としてはまずIgEで戦うアレルギーであります。免疫を抑えてしまうと次はIgGで戦う膠原病となってしまいます。アレルギーと膠原病はこちらを読んでください。膠原病は自己免疫疾患と言われていますが、もう一度自己免疫疾患はないということをも確認しておいてください。しかもアレルギーを治すことは免疫寛容を起こすことであり、一度体内に入ったアレルゲンに免疫寛容を起こすまでにもかなりの時間がかかります。ましてや膠原病になってしまえばIgEをIgGにクラススイッチするのにも時間がかかり、さらにその抗原に対して免疫寛容を起こすのにも時間が要ります。
副作用が起こる２つめのメカニズムは、免疫を抑える薬はひとたび人体に入ってしまうと、殺しきれない潜伏感染をしている８種類のヘルペスウイルスを永遠に殺しきれないどころか、無限にヘルペスウイルスを増やし続けるので、見えないヘルペスウイルスを増殖させるという副作用をもたらしていることに世界中の医者たちは誰も気がついていません。しかもさらに免疫は24時間抑え続けることができないので、必ず増えたヘルペスウイルスとの戦いが新たなる副作用がちょこちょこ出現します。完全に免疫を抑える薬をやめてしまうと、人体のあらゆる細胞に増殖したヘルペスウイルスとの戦いが徐々に始まりだし、増殖したヘルペスウイルスの量や場所に応じて、線維筋痛症やリウマチ性多発筋痛症やSLEや間質性肺炎や間質性腎炎や多発血管炎性肉芽腫症（ウェゲナー肉芽腫症）や好酸球性多発血管炎性肉芽腫症（チャーグストラウス症候群）などの、ありとあらゆる難病が出現してきます。
現代は、22000種類の病名がありますが、そのうち数千種類の病気の原因はヘルペス８種類のどれかであり、生まれつきの遺伝子病を除く難病の全てはヘルペス８種類のどれかが

原因と言っても言い過ぎではないのです。私が今まさにヘルペスウイルスの４番目のエプシュタイン・バール・ウイルス（EBウイルス）と５番目のサイトメガロウイルス（CMV）にしつこくこだわっているのは、８つのヘルペスの中でこの２つが最も手強い原因不明といわれている病気の原因であるからです。いずれヘルペスの全てについては書き切る予定ですが、一生かかりそうですね。ワッハッハ！なぜならば現代の病気の全てに関わっているのがヘルペス８種類であるからです。

しかも難病のほとんどがステロイドを始めとする免疫抑制剤の副作用であると言い切れます。なぜならばステロイドが殺しきれない８つのヘルペスを無限大に増やし続けるからです。しかしながら、このような薬の副作用で出現した難病の全てを現代医療は自己免疫疾患と嘯いているのです。言い換えると、薬が作り出している最悪の副作用が自己免疫疾患であるにもかかわらず、どんな薬の添付文書にも副作用に掲載されていないというのはなんという皮肉なことでしょうか？一番怖い病気は自己免疫疾患であるのに。アッハッハ！

私のホームページを見てもらえば、自己免疫疾患といわれる難病は、実はほとんどが患者の免疫とヘルペスウイルスとの戦いによって生じた病気だという証拠の手記が満載されていますから、しっかり読んでください。全世界の医薬業界がこぞって抗ヘルペス剤を開発すれば、簡単に作れ、あらゆる難病が治るのに残念で残念でなりません。

３つめの副作用は、薬が正常な細胞の遺伝子の働きを発現できなくさせ、訳の分からない様々な症状が出現します。この薬の代表はなんだと思われますか？抗がん剤です。抗がん剤についても書きたいことが山ほどありますが、またの機会にします。ただ一言、永遠にガンを治す薬が作られることはないと予言しておきましょう。なぜならばガンは病気ではないからです。

４つめは、まさに薬が毒薬となり、生命活動に絶対に必要な様々な細胞そのものを徐々に徐々に死に追いやってしまい、生命も失われることがあります。この毒薬の代表が全ての抗がん剤であります。以上の事実をしっかり頭に入れて、これから書き下していく文章の中身を十分理解してください。もちろん４つの副作用が同時に起こることもありますよ。

ついでに嫌味を書けば、近頃のiPSは再生医療に使われるよりも、創薬された薬の副作用を人体に投与する前に、iPSを用いて作られた様々な人体の細胞と称する細胞に投与して副作用を見始めたようでありますが、何の意味もないことですね。なぜかは自分の頭で考えてください。アッハッハ！

さらに『適切な処置を行うこと』と書かれていますね。これは基本的にはステロイドを大量に投与することによって、免疫との戦いをやめさせなさいという意味なのです。なぜならば、言うまでもなく、１つめと２つめの副作用は、まさに免疫との激しい戦いで生じる症状であるので、ステロイドを大量に投与すれば、見かけは良くなります。私はいつも言ってい

ますように、原因が何であろうとも死ぬような症状が出ればステロイドを使わざるを得ないのです。薬の副作用が死を招くような状況であるときも命を取り戻すために、薬をやめると同時にステロイドを使わざるを得ないのです。ところが大量にステロイドを入れれば入れるほど、８種類のヘルペスがどんどん増えていきますから、新たなる病気の原因を体内に増やし続けているだけですから、元の病気も治らないどころか、ステロイドをやめれば増やしたヘルペスとの戦いが副作用という形で全身の細胞で起こるのでやめられなくなってしまうのです。これが、ステロイドが麻薬であるという意味の本質です。アッハッハ！しかしながら、その麻薬の最も甘美な味を誰が味わっているかわかりますか？自分で考えてください。アッハッハ！

３つめと４つめの副作用は、元の病気を治せない薬がまさに毒薬となり、正常な細胞の遺伝子の働きが発現不可能となってアポトーシスが生じたり、さらに細胞自体を直接傷つけ、死に追いやることでしたね。元来、病気は自分の免疫でしか治せない原理も皆さんご存知ですね。ところが製薬メーカーが製造できる薬の中で、免疫をヘルプして病気を早く治せる薬は３つしかありません。それは絶対必要なワクチンと抗生物質と抗ヘルペス剤の３つであることはご存じですね。果たしてこの３つの免疫をヘルプできる薬が重大な副作用を起こすことがあり得るでしょうか？ひとつずつ考察していきましょう。既に抗ヘルペス剤は極めて安全な化学物質であることは述べました。

次に抗生物質は果たして前回アシクロビルの話の最後に書いた重大な副作用を招くことがあるでしょうか？確かに抗生物質によって人類が殺されてきた細菌による感染症を制圧しきった最高の薬ですが、やはり人間にとって抗生物質も異物でありますから、当然副作用はあります。さぁここで、抗生物質や抗菌薬がもたらす重篤な副作用の病名を列記します。

1)偽膜性大腸炎 2)肝障害 3)アナフィラキシー4)血管性浮腫 5)喉頭浮腫 6)スティーブン・ジョンソン症候群(SJS)、中毒性表皮壊死症(TEN)7)薬剤性過敏症候群 8)急性腎不全 9)間質性腎炎 10)再生不良性貧血 11)薬剤性貧血 12)出血傾向 13)無顆粒球症 14)血小板減少症 15)間質性肺炎 16)横紋筋融解症の 16 種類があります。

ここで、アシクロビルの重篤副作用と重複したり類似している病名を並べてみましょう。

1)アナフィラキシーショック、アナフィラキシー(呼吸困難、血管浮腫等)2)汎血球減少、無顆粒球症、血小板減少、播種性血管内凝固症候群(DIC)、血小板減少性紫斑病 3)急性腎不全 5)中毒性表皮壊死融解症(ToxicEpidermalNecrolysis：TEN)、皮膚粘膜眼症候群(Stevens-Johnson 症候群)6)呼吸抑制、無呼吸 7)間質性肺炎 8)肝炎、肝機能障害、黄疸の７つが重複しています。

次に、ワクチンの副作用について見てみましょう。もちろんワクチンにも副作用があります。この副作用をどういうものか、医者たちは副反応と言っております。なぜでしょう

か？副作用という言葉には悪いイメージがあります。ところが副反応というのは、悪い副作用ではないというイメージがあるでしょう。だから医薬業界が使い出したのです。厚生労働省のホームページの定義では、『副反応とは、ワクチン接種により免疫をつけることに伴って発生する、免疫の付与以外の反応です。通常の医薬品で言う副作用と同様の意味です。』と、訳のわからない書き方がされております。わかりやすく言えば、弱い病原体という異物を入れることによって生じる、望ましくない免疫反応が副反応です。まさにワクチンは異物そのものであるので、副作用が出るのは当たり前なのです。なぜならばワクチンという異物と免疫が戦うからです。ただ人によって重篤な副作用が出るかは別の問題です。

ここでワクチン投与による重篤な副反応（副作用）を列記しておきましょう。1)アナフィラキシー様症状・アナフィラキシーショック 2)急性散在性脳脊髄炎(ADEM)3)ギラン・バレー症候群、けいれん、無菌性髄膜炎 4)多発性硬化症 5)脳炎・脳症 6)血小板減少性紫斑病 7)皮膚粘膜眼症候群 8)ネフローゼ症候群

9)血管炎（アレルギー性紫斑病他）

ワクチンの副反応（副作用）が、既にあげた抗ヘルペス剤（アシクロビル）や抗生物質の重篤な副作用と類似するものを羅列しましょう。1)アナフィラキシー様症状・アナフィラキシーショック 3)ギラン・バレー症候群、けいれん、無菌性髄膜炎 5)脳炎・脳症 7)皮膚粘膜眼症候群 8)ネフローゼ症候群の５つです。

さらにワクチンが作られたからこそ、現代文明は病原体によって起こされる感染症で死ぬ人は誰一人いなくなりました。現在行われている、皆さんが聞き慣れておられる 12 種類のワクチンと、その 12 種類のワクチンを接種したときに生ずる添付文書に記載されている重篤な副反応（副作用）をもついでに掲載しておきましょう。皆さんが既にやってきたワクチンですが、このような副反応については一度も耳にされたことがないはずです。一度復習してみましょう。それぞれのワクチンに重篤な副作用が記載されていることに驚かれることでしょう。実際の発症率は極めて小さいのですが、なぜこのような副作用が添付文書に記載される意味と、どうしてこのような副作用が生じるかについて、さらにこれから詳しく説明していきましょう。

ワクチン	添付文書に記載されている「重大な副反応」
1)沈降ジフテリア破傷風混合トキソイド	ショック・アナフィラキシー様症状

2)沈降精製百日せきジフテリア破傷風混合ワクチン	ショック・アナフィラキシー様症状、急性血小板減少性紫斑病、脳症、けいれん
3)沈降精製百日せきジフテリア破傷風不活化ポリオ混合ワクチン	ショック・アナフィラキシー様症状、急性血小板減少性紫斑病、脳症、けいれん
4)不活化ポリオワクチン	ショック・アナフィラキシー様症状、けいれん
5)乾燥弱毒生麻しんワクチン	ショック・アナフィラキシー様症状、血小板減少性紫斑病、急性散在性脳脊髄炎(ADEM)、脳炎・脳症、けいれん
6)乾燥弱毒生風しんワクチン	ショック・アナフィラキシー様症状、血小板減少性紫斑病
7)乾燥弱毒生麻しん風しん混合ワクチン	ショック・アナフィラキシー様症状、血小板減少性紫斑病、急性散在性脳脊髄炎(ADEM)、脳炎・脳症、けいれん
8)乾燥細胞培養日本脳炎ワクチン	ショック・アナフィラキシー様症状、急性散在性脳脊髄炎(ADEM)、脳炎・脳症、けいれん、血小板減少性紫斑病
9)乾燥 BCG ワクチン	ショック・アナフィラキシー様症状、全身播種性 BCG 感染症、骨炎・骨髄炎・骨膜炎、皮膚結核様病変
10)インフルエンザ HA ワクチン	ショック・アナフィラキシー様症状、急性散在性脳脊髄炎(ADEM)、ギラン・バレー症候群、けいれん、肝機能障害・黄疸、喘息発作、血小板減少性紫斑病・血小板減少症、血管炎、間質性肺炎、脳炎・脳症・脊髄炎、皮膚粘膜眼症候群、ネフローゼ症候群
11)組換え沈降ヒトパピローマウイルス様粒子ワクチン(2 価、4 価)	ショック・アナフィラキシー様症状、ギラン・バレー症候群(4 価)、血小板減少性紫斑病(4 価)、急性散在性脳脊髄炎(ADEM)(4 価)

12)乾燥ヘモフィルスｂ型ワクチン	ショック・アナフィラキシー様症状、けいれん、血小板減少性紫斑病ショック・アナフィラキシー様症状、けいれん、血小板減少性紫斑病

さぁ、ここで残しておいた宿題のひとつである、なぜ極めて安全なアシクロビルや抗生物質やワクチンが、以下の９種類の重篤な副作用を起こすとされるのかのメカニズムをひとつずつ深く深く考察していきましょう。1)アナフィラキシーショック、アナフィラキシー(呼吸困難、血管浮腫等)2)汎血球減少、無顆粒球症、血小板減少、播種性血管内凝固症候群(DIC)、血小板減少性紫斑病 3)急性腎不全 4)精神神経症状：意識障害(昏睡)、せん妄、妄想、幻覚、錯乱、痙攣、てんかん発作、麻痺、脳症等がみられることがある。5)中毒性表皮壊死融解症(ToxicEpidermalNecrolysis：TEN)、皮膚粘膜眼症候群(Stevens-Johnson 症候群)6)呼吸抑制、無呼吸 7)間質性肺炎 8)肝炎、肝機能障害、黄疸 9)急性膵炎
まず学校給食でもレストランでも常に食べ物にアレルギーがあるかどうかを聞かれます。それはどうしてでしょうか？まず１番目のアナフィラキシーショックを子供達やお客が起こすと責任問題が出るからです。それではアナフィラキシーショックとは何でしょうか？本当にそんなに簡単にアナフィラキシーショックが起こるのでしょうか？

今日はここまでです。2017/05/18

これから解説しようとするあらゆる薬剤の添付文書に書かれている最悪の副作用の意味について書き始めるのですが、世界で初めての試みであります。子供の頃から極貧の家庭で生まれ育ったにもかかわらず、小中高で出会った先生方から才能を愛でられ、嘱望され、知能指数が高いので東大法学部に行けますから勉強しなさいと勧められたこともあり、密かに行ってやろうと思ったこともある男が、目に当たった硬球のために高一から偏頭痛で悩まされ、かつ右視力の極度低下に全ての志をあきらめざるをえず、自分の病気を治すために医者になりました。何十年も硬球が当たったショックによる頚椎症と、原因不明の右後頭部と側頭部の偏頭痛と右目の眼痛と視力低下の三重苦を背負って生きてきました。死にきれずに、自分の病気を自分で治すためにいやいや医学を志し、今や医学の真実を追い求めて作り上げた松本医学の総集成のひとつの試みをやろうとしているのです。なぜ薬の副作用は起こるのかという答えを今書き連ねようとしているのです。
松本医学を理論を用いて、私の三重苦のひとつである頚椎症は事故であり、偏頭痛は単純１、２水痘帯状ヘルペスによる脳血管神経炎によって起こり、右視力低下は５番目のヘルペスであるサイトメガロウイルスによる黄斑変性症によるものだということが松本医学によって自分自身で解明することができました。まるで私は自分の病気の原因を自分自身で

発見すると同時に、全ての病気の原因と治療法を発見するために三重苦に耐えてきたようなものです。
京都府立医大に入ってすぐにわかったことは、硬球が右目に直撃することによって、そのショックで２番目の頚椎がずれ、いわゆる頚椎症を起こしていたことでした。ボールが当たって 15 年目にわかったのです。ところがあと２つの偏頭痛・眼痛と極度の視力低下については、名医がいるといわれるあらゆる病院の眼科に診てもらったのですが、原因不明でありました。現在、右目は完全に失明してしまいました。しかしその原因を自ら答えを出すことができたのは、松本医学のおかげでありました。私の右目の失明の病名は黄斑変性症であります。その原因はサイトメガロウイルスであることを私自身が見つけたのです。
それでは松本医学とはなんでしょうか？松本医学は今現在世界中で行われている病気づくりの医療とは何が違うのでしょうか？説明していきましょう。まずひとつめは、人類発生以来、人類は極めて長い間、薬も医者もなかった時代が続きました。病気の原因もわからず、いわゆる病気で無数の人間が死んでいきました。しかしながら生き延びた人たちも数多くいました。なぜでしょう？実は人類は今も昔も未来も、免疫が戦い続けなければならない敵は病原体なのです。病原体に打ち勝つ優れた免疫の遺伝子を持った人は生き伸びたのであります。我々がその子孫であります。つまり自分の免疫で病気を治してきたのであります。さらにその免疫をさらに優れたものにするために人類は進化してきたのであります。それが私たちであります。
この真実は永劫に変わらないのです。言い換えると、病原体が人体に侵入しない限り、病気は絶対に起こり得ないのです。ただし文明が作った新たなる免疫の敵として生まれましたが、化学物質は簡単に免疫寛容が起こるので生死には関係のない大した病気ではないのです。昔から人体に病気の原因となる病原体が入らなければ病気は絶対に起きなかったし、今も起きないのです。（化学物質は別として）つまりここで言いたことは病気には必ず原因があり、その原因を殺したり排除したりして人体から除去してしまうことが病気を治すことであるということです。症状が出たときに人間は病原体（化学物質を含めて）と免疫が戦っているということがわかるのです。従って症状は全て命を守るための正しい免疫の遺伝子の発現であるのです。しかし過去も現在も免疫が戦って負ける人が死んでいったのです。ところが人類は 18 世紀の後半から病気の原因は病原体であるということを突き止めて、ワクチンや抗生物質を作り出したのであります。この２つの抗生物質とワクチンにより、人類は何万年もの間殺され続けてきた病原体に打ち勝つことができるようになったのです。このような考え方を確立したのが松本医学であります。言うまでもなくガンは病気でないことは既に証明しました。

ここで松本医学の原理はいくつかありますが、まず３つの原理をまとめておきましょう。おいおい第４原理、第５原理…は必要に応じて書き加えるつもりです。松本医学の原理の第一は、病気は病原体であるウイルスや細菌やカビであろうが化学物質であろうが、とにかく人体に病原体と化学物質という異物が侵入し、その２種類の異物を免疫が認識して戦いが行わなければ病気は起こり得ないのです。松本医学の第２の原理は、この侵入してきた異物を人体から排除しようとする免疫の働きが病気と認識される症状であり、正しい免疫反応であるのです。松本医学の第３原理は、その異物を最後に殺すか、排除するか、共存するか、押し込めるかの４つの方法によって病気は自分の免疫で治すのです。今までの松本医院のホームページというのは、手を替え品を替え、上の３つの松本医学の原理を詳しく実証しているに過ぎないのです。

従って今日のテーマである副作用がどうして起こるのかということを、基本的にはこの３つの原理を駆使して詳しく説明しようとしているのです。つまり、薬の副作用の中で最も重篤といわれる 1)～9)の病気の原因は、まず何であり、次にどのように免疫が戦おうとして、そして最後はそのような副作用はどのようにして治すことができるかを述べたいのです。1)～9)までのひとつひとつの副作用は、薬の副作用であるとして製薬メーカーは簡単に言いのけていますが、何ひとつ副作用の実態については語っていないのです。のみならず、全ての人に出るわけではない副作用が、ある人には出てある人には出ない、しかも 1)～9)までなぜひとつだけ出るのかとか、さらに９つが同時に出るのかなどについては、何ひとつ述べられていません。この曖昧さを、私は 1)～9)までの副作用を薬と免疫との戦いとしてどのようにして生じるのかを詳しく解説したいのです。このようない試みはいまだかつてなされたことはありません。だからこそ非力を感じながら挑戦してみたいのです。

松本医学の第４番目の原理は、現代の病気の原因の全てに殺しきれない８種類のヘルペスウイルスが関与しており、しかも原因不明の病気は全て８種類のヘルペスと免疫との戦いが関わっているということです。さらに付け加えれば、松本医学の第５番目の原理は、現代の病気はヘルペスウイルスが全て関わっており、ヘルペスウイルス以外に病気を作るのは化学物質であり、化学物質である薬が免疫に認識されたときに正しい反応として副作用が出るということです。化学物質である薬を投与された患者が生まれつき持っている患者独自の特異的な MHC Ⅰ と MHCⅡのタンパクと結びつくことが可能な人だけが、免疫に異物として認識されて初めて病気は起こるのです。さらに松本医学の第６原理は、免疫を抑える限りは絶対に病気は治らないどころか、新たなる病気を作り続けているということです。ズバリ言い換えると、ステロイドが病気を作り続けているのです。従って、病気を治すためには免疫を抑えることは絶対にやってはいけないことなのです。あらゆる薬の中で最も副作用が多いのはステロイドであるので、ステロイドの副作用について詳しく書き

始めたのですが、未完であることはご存じでしょう。いずれ近いうちに完結するつもりです。ついでに書けばステロイドは遺伝子を変えてしまうことによって、想像を絶する副作用を生み出していることは皆さんご存じでしょう。しかしこの真実を世界中の医者は誰一人として語らないのです。残念ですね。

今日は、薬の副作用の中で最も重篤といわれる 1)〜9)の病気について、松本医学の３つの原理に基づいてひとつずつ解説していきましょう。まず１番目のアナフィラキシーショックから始めましょう。まずアナフィラキシーとは何かとか、アナフィラキシーショックとは何かを説明しましょう。

アナフィラキシー（anaphylaxis）の原因は、原理的にはアレルギーと同じでありますが、急性の全身性かつ重度なＩ型アレルギー反応であります。化学物質であるアレルゲンの摂取、皮膚への接触、注射や時に吸入により惹起されるのですが、普通のアレルギーとの違いはなんでしょうか？アレルゲン（アレルギー物質）が初めて人体に入り、それを認識し、IgE 抗体をまず作り、肥満細胞にこの IgE 抗体が結びつき、さらに新たに入ってくるアレルゲンを排除する準備をします。この状態を「感作された」といいます。２回目に同じアレルゲンが入ってきたときに、再び肥満細胞に結びついた IgE 抗体のいくつかにこのアレルゲンが多数結びついて初めて肥満細胞からヒスタミンなどが放出され、このヒスタミンが神経の E 線維につくとかゆみが出ます。さらにヒスタミンは細動脈の血管拡張や肺の細気管支の収縮、気管支痙攣（気管の収縮）を引き起こすことがあります。ところが化学物質に対しては、これも私が初めて見つけた原理でありますが、この化学物質に対して自然後天的免疫寛容が起これば、人体はアレルゲンと共存してしまうのでアレルギー反応は起こりません。

ところがステロイドを始めとする免疫抑制剤は、アレルゲンを人体に溜め続けるので、使えば使うほど薬が切れたときに、免疫が復活し、蓄積されたアレルゲンはもとより、新たにアレルゲンが入り込むと、アレルギー反応の症状がひどくなり、単なるアレルギーで終わることがなくなり、徐々に症状がひどくなり、アナフィラキシーと呼ばれる症状が出てきます。アレルギーについてはこちらを読んでください。つまり免疫が抑えられてアレルギー反応を激しくするとアナフィラキシーと呼ばれる症状が出てくるのです。

アナフィラキシーの症状は、IgE以外にアナフィラトキシンといわれるC5aやC3aが関与します。C5aやC3aなどの補体についてはこちらを読んでください。ステロイドを使い続けると、大量のIgEやC5aやC3aが産生され、肥満細胞からヒスタミンや他のアレルギーを起こす炎症性媒介物質といわれるメディエーターを遊離させます。大量のヒスタミンは細動脈の血管拡張や肺の細気管支の収縮、気管支痙攣（気管の収縮）を引き起こし、皮膚のむくみや喘息などが生じさせます。ヒスタミンや他のメディエーターであるロイコトリ

エンB_4とロイコトリエンC_4やプロスタグランジンD_2とプロスタグランジンE_2は、身体の別器官の組織でも遊離されますが、これらが血流等を介して他の部位にも運ばれ、さらに激しい気管収縮とこれに伴う喘鳴や呼吸困難が生じ、気管支喘息がひどくなります。消化器官に大量のヒスタミンが運ばれると、腹痛、さしこみ、嘔吐、下痢などの様々な胃腸症状を引き起こします。さらに大量に作られると、ヒスタミンは血管拡張が起こり、これに伴う血圧低下も起こります。様々な組織の血管から組織への体液漏出も生じ、これに伴う血流量低下も引き起こされます。体液が肺胞に漏出することもあり、これが肺水腫を引き起こすこともあります。ヒスタミンやC5aやC3aが人体に大量に産生されると、ショック症状を呈することがあるのです。

元来、アレルギーは免疫を抑えない限りは自然後天的免疫寛容が起こるにもかかわらず、ステロイドを大量に使い続けることがショック症状を起こす準備となるのです。あちこちでショックという言葉が使われていますが、ショックの医学的な正確な意味を理解している人が少ないので、ここでショックとはなんであるかを説明しておきましょう。

ショックは、実は循環性ショックと言うべきものであります。簡単に一言で言うと、血圧が下がって死にそうになることです。医学用語としての「ショック」は、身体の組織循環が細胞の代謝要求を満たさない程度にまで低下し、重度かつ生命の危機を伴う病態のことのです。原因は血圧低下と血流低下の２つがあります。血液は酸素や栄養素を全身に輸送していますが、血流低下によりそれが妨げられ、全身組織の機能不全を起こし、死に至ることもあるのです。さらにショックを詳しく説明すれば、末梢循環不全あるいは末梢循環障害ともいい、重要臓器の血流、とりわけ重要臓器の微小循環が急に障害されて起こる疾患であります。末梢血管の虚脱、静脈還流量の減少、心拍出量の低下、組織循環能力の低下等により、酸素が細胞に行かないので様々な組織の細胞障害が生じ、全身組織の機能不全を呈し、最後は細胞死が起こり、命を失う事にもなるのです。従って、アナフィラキシーショックというのは、アレルギーによって起こされた急性に起こるショックの意味であります。

本来、化学物質はステロイドを使わない限り自然後天的免疫寛容が自然に生ずるにもかかわらず、免疫を抑制されると新たなる病気が生ずるという松本医学の第６原理の証拠の一つがアナフィラキシーショックであります。ところがステロイドを使いすぎると、大量の化学物質が人体に蓄積され続けていますから、ほんの僅かなアレルゲンが進入すると、例えば学校給食でステロイドを使ってきたアトピーや喘息の子供が、わずかのアレルゲンが含まれている食事を摂取したときに、それが起爆剤となり、他のアレルゲンとも一挙に戦い始め、生死に関わるアナフィラキシー反応（アナフィラキシーショック）を急に引き起こすことがあるのです。つまり元来、自然後天的免疫寛容によって治るアレルギーという

病気を、アナフィラキシーショックという生死に関わる病気に医薬品や医者が作り上げている例であります。
アナフィラキシー（アナフィラキシーショック）で見られる症状を列記しておきましょう。多尿、呼吸困難、低血圧、脳炎、失神、意識不明、蕁麻疹、紅潮など以外に、血管から液性成分が出すぎて口唇や顔面や首や咽喉の腫脹が起こることもあります。咽喉に血管性の浮腫が起こると生命の危機を呈することもあります。まぶたの血管性浮腫による流涙、嘔吐、掻痒、下痢、腹痛、不安などもあります。このようにアナフィラキシーの症状は非常に多彩で、全身にあらゆる症状が出現する可能性があり、またアナフィラキシー患者の90%に皮膚症状があり、粘膜・呼吸器・消化器症状が現れることがあります。
皮膚症状が90%以上に見られるのは、赤ちゃんの時に初めて現れるアレルギーはアトピーであり、このアトピーでステロイドを大量に使い続けて、皮膚に大量のアレルゲンを蓄積させるからです。それが学童期になっても、大人になっても残り続けるからです。アナフィラキシーには大きく分けて軽症、中等症、重症の3段階があり、重症まで進行するようであれば緊急要請として119番通報し、救急車を呼び、また呼吸困難が生じている時には、エピペン携行薬を所持している場合は躊躇せず速やかに使用するように定められています。エピペンは、患者やその家族が迅速に使えるようにということでエピペンという商品名で発売された緊急注射用のキットであります。現在0。15mg製剤と0。3mg製剤が流通しています。
エピペンの成分はアドレナリン（別名エピネフェリン）であります。アドレナリンには気管支を広げる作用や心臓の機能を増強して血圧を上昇させてショック症状を改善する作用があるので、極度の血圧低下によって起こるアナフィラキシーショックに対して有効であります。さらに治療としてのアドレナリンの筋肉注射（エピペン）が有効であるのは、アドレナリンの持つβ_2作用で肥満細胞の脱顆粒を抑制する働きもアナフィラキシーの症状を改善することができるからです。ちなみにアドレナリン受容体は現在α_1、α_2、β_1、β_2、β_3の計５種類があります。さらにα_1には、α_{1A}、α_{1B}、α_{1D}の３種類、α_2には、α_{2A}、α_{2B}、α_{2C}の３種類のサブタイプがあります。難しいですが、私自身の勉強のためについでにそれぞれのアドレナリンのレセプターの働きも記載しておきます。
α_1（α_{1A}、α_{1B}、α_{1D}）は、血管収縮、瞳孔散大、立毛、前立腺収縮に関わっています。アドレナリンは、みなさんご存知のように「アドレナリンをいっぱい出してストレスに耐えて頑張っています！」というセリフがあります。つまりアドレナリンはまさにグルコース（ブドウ糖）をどんどん燃やしてエネルギーを産生し、頑張りを続けさせるホルモンであることを頭に入れておいてください。

α_2（α_{2A}、α_{2B}、α_{2C}）は、血小板凝集や脂肪分解の抑制があります。そのほか交感神経系に作用して免疫系の働きを抑制することは既に書きました。詳しくはこちらを読んでください。血小板凝集も免疫の働きです。α_2のこのような血小板凝集の抑制の働きは、まさにステロイドと同じく、ストレスと戦うために、糖分（ブドウ糖）が大量に必要な免疫系を抑制することと同じことです。さらに脂質の分解を抑制するのは、脂質からすぐにはブドウ糖ができません。かつ脂肪は糖の炎によって燃えるといわれるように、脂肪をエネルギーに変えるのは糖が必要なのです。グルコース１分子を作るのに脂肪酸が２分子必要であるうえに、時間がかかります。今すぐ糖が必要な時にわざわざ時間をかけて燃焼させ、脂質（トリグリセリド）を分解してグリセロールと遊離脂肪酸に変える必要があるでしょうか？しかも脂質（脂肪酸）は、グルコースやアミノ酸に変換することはできなくもないのですが、生理学的には割りに合わないうえに時間がかかるので、α_2は脂肪（脂質）を分解することを抑制するのです。このような話は生化学のはなしですから、ちょっと難しいですがついてきてください。

一方、β_1は、心臓に主に存在し、心収縮力増大、子宮平滑筋弛緩、脂肪を分解して時間をかけてエネルギーを増やすのに関わっています。α_2は脂肪分解を抑制しますが、β_1は脂肪を分解するのに関わるのは働きが異なっていることに注意してください。交感神経系の興奮は、ノルアドレナリンがβ受容体に結合することによって、心臓や血管に伝わります。

当院の高血圧の患者さんでアテノロールを服用しておられる方は、β遮断薬（ブロッカー）といわれる降圧剤であります。正しくはアテノロールは、β_1遮断薬というべきです。β_1遮断薬は、β_1受容体に結合してノルアドレナリンの結合を妨げることによって心臓の心拍数を減らし、心臓の収縮力を弱め、その結果、血圧が下がるのです。β受容体にはβ_1、β_2、β_3の3種類が知られていますが、循環器系では、心臓にβ_1が、血管にはβ_2が多く存在しています。β遮断薬には、これら受容体を選択的に遮断して効果をより高いものにする工夫がいろいろされています。ところがβ_2受容体遮断薬は市販薬にはありません。それは降圧作用が著明でないからです。

ここからは、自分自身の勉強のために書きます。降圧剤のアテノロールは、正確にさらに詳しく言えば、β_1受容体選択的遮断薬で、かつISA(-)というべきなのです。ISA(-)という意味は、内因性交感神経刺激作用といい、“IntrinsicSympathomimeticActivity”の頭字語です。“I”は“Intrinsic”であり、内因性という意味です。“S”は“Sympathomimetic”であり、交感神経刺激という意味です。“A”は“Activity”であり、作用という意味です。内因性交感神経刺激作用は、(-)であるというのは、マイナスなので無いという意味です。ISA(+)は、交感神経が興奮している時にはβ遮断を発揮し、安静時にはマイルドにβを刺激する薬剤であります。つまりISA(+)の降圧剤を用いると、常に安静時

でもβを刺激しているので、徐脈が発生しにくいのです。徐脈とは脈が遅くなることです。一方、ISA(-)は、交感神経が興奮している時には当然β遮断を発揮しますが、安静時にはβを刺激しないので、徐脈が出ることがあるのです。この部分は読み飛ばしてもらっても結構です。

β_2は、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、筋肉や肝臓の血管平滑筋の拡張を起こしたり、子宮の平滑筋等、各種平滑筋を弛緩させたり、糖代謝を亢進させます。気管支平滑筋が拡張すると酸素が多く取り込まれ、血管平滑筋が拡張すると血流が良くなり、筋肉や肝臓の働きが高まり、さらに糖を使いやすく作りやすくなり、エネルギーを高め活動しやすくなります。ここで心臓のペースメーカーというのは、心臓が本来持っている洞房結節や房室結節などの脈を支配する脈拍調整装置のことであります。

β_3は、脂肪細胞、消化管、肝臓や骨格筋に存在し、さらにアドレナリンで働く神経（アドレナリン作動系神経）のシナプス後膜にも存在し、基礎代謝を高めています。神経細胞同士の接合部や筋肉と神経の接合部をシナプスといいます。シナプス後膜というのは、接合部の後ろにある神経細胞にある膜のことをいいます。β_3は、β_1やβ_2と比較して役割はマイナーなレセプターですが、アドレナリンβ_3受容体の役割として有名なものは、脂肪分解作用です。つまり、アドレナリンβ_3受容体は、脂肪の貯蔵や燃焼を行なう白色脂肪細胞や褐色脂肪細胞にありますが、白色脂肪細胞や褐色脂肪細胞の働きは、それらの細胞の表面にあるβ_3アドレナリン受容体で調節されています。β_3アドレナリン受容体にアドレナリンの仲間であるノルアドレナリンというホルモンが結合することで白色脂肪細胞から遊離脂肪酸が取り出され、褐色脂肪細胞で脂肪燃焼が行なわれるのです。

とにかく、アドレナリンというのは、戦いのために存在する副腎髄質より分泌されるホルモンであり、生きるための戦意を高めるために、その戦意を神経節や脳神経系に伝えるための神経伝達物質であります。ちなみに分子式は$C_9H_{13}NO_3$であります。言うまでもなくステロイドホルモンと同じく、ストレス反応の中心的役割を果たし、血中に放出されると心拍数や血圧を上げ、瞳孔を開きブドウ糖の血中濃度（血糖値）を上げます。アドレナリンは「闘争か逃走（fightorflight）のホルモン」とも呼ばれることがあるのは、ステロイドホルモンと同じです。ストレスに対抗できるホルモンは、糖質コルチコイド（ステロイドホルモン）とアドレナリンの２つが両輪となっているのです。言うまでもなく免疫を抑える力は、アドレナリンよりも糖質コルチコイドの方がはるかに強いことも確認しておいてください。

皆さん、万能の特効薬であるステロイドをアナフィラキシーショックに対して使わないのはなぜだか疑問に感じませんか？それは、ステロイドはすぐに血圧を上げたり、血流を促

進することはできないからです。もちろんアレルギーが原因でアナフィラキシーが起こっているのですが、大量にアレルギーに効くステロイドを注射したところで、元のアレルギーの症状はいくらか良くなっても、ショック症状を取り去ることはできないからです。
アナフィラキシーショックが出たら、エピペン注射薬を太ももの前外側へ筋注します。緊急時は衣服の上からでもよいのです。また1本のエピペンは1回分のみで、たとえ注射液が残ってもそれは使えません。使用量は体重1kgあたり0。01mgであることも知っておいてください。
それではアナフィラキシーがさらに重篤になり、直接生死にかかわる本格的なショックになったときのアナフィラキシーショックについてもう一度詳しく勉強しましょう。アナフィラキシーとアナフィラキシーショックは基本的には同じ機序で起こるのです。ただアナフィラキシーショックは重篤度がアナフィラキシーよりも強いと考えておいてください。つまり今にも生死に関わりそうな症状をアナフィラキシーショックと言っているだけなのです。とにかく薬の副作用で一番子供たちに多く見られる症状はアレルギーによるアナフィラキシーショックであるので、もっと詳しく勉強しましょう。
アナフィラキシーショックの元は、言うまでもなくアレルギーと同じI型アレルギー反応であります。外来抗原に対する免疫応答が原因で、肥満細胞や好酸球や好塩基球の膜に引っ付いた多数のIgEがアレルゲンと結合してヒスタミンを出させてアナフィラキシーを起こすことは説明しました。ところが最近わかったことですが、ヒスタミンよりも血管透過性亢進作用がより強力な血小板活性化因子が全身に放出されて、毛細血管拡張を引き起こすためにショックを起こすことがあるのです。血小板活性化因子は英語で、“Platelet-ActivatingFactor”と書き、頭字語がPAFであります。好塩基球、肥満細胞、単球・マクロファージ、好中球、好酸球、血管内皮細胞、血小板など、広範な細胞から放出されます。PAFは、血小板凝集作用があり、しかもヒスタミンよりもさらに強力な血管透過性亢進作用や、平滑筋収縮作用（気管支収縮、回腸収縮）や、白血球浸潤作用や、好酸球の遊走作用や、血圧降下作用があります。特に気管支収縮や回腸収縮をもたらすPAFの働きは、喘息をひどくしたり、腸管の下痢をひどくしたりすることになります。PAFは、血漿中では、速やかに分解され、半減期は約30秒でありますから、ヒスタミンよりもアナフィラキシーを起こす性質は強いのですが、半減期が短いので慢性的に続く作用はヒスタミンよりも少ないのです。
さらにアナフィラキシーショックの原因としては、ハチ毒（Beevenom）・食物・薬物等が原因となることがあります。もちろん原因はこれらに含まれている化学物質や、薬物という化学物質に対して全身的な症状であるアナフィラキシーショックが起こるのです。いずれにしろ、何回も繰り返して同じ化学物質が人体に投入され、大量に体内に化学物質が

蓄積しなければ、かつ感作された肥満細胞がなければ、もちろん全身的なアナフィラキシーショックが起こることはないのです。ただ、例えば蜂に刺されたときにステロイドを大量に入れたりすると、症状により蜂毒が排除されなくて体内に残り、２～３回同じ蜂に刺されると蜂毒が体内に蓄積し、かつ感作された肥満細胞が大量に人体に残っているので、アナフィラキシーショックを起こす可能性が高まっていくのです。ついでに言えば、養蜂家は仕事上しばしば蜂に刺されることが多いのですが、初回は蜂毒で一時的なアレルギーが症状として出ますが、ステロイドを入れない限りは、いずれは知らぬ間に蜂毒に対する自然後天的免疫寛容を起こしてしまい、蜂に対してなんの症状もなくなってしまう真実を知っておいてください。これはちょうど能登の漆塗り職人が初めて漆を触ったり舐めたりするときにアトピーが出ますが、そのうちにアトピーの症状が一切出なくなるのも、蜂毒に対して知らぬ間にレギュラトリーT細胞（Treg）が、自然後天的免疫寛容を起こしてしまっているのです。ここで注意しておきたいのは、Tregは、自分自身の免疫が自分自身の成分を攻撃することがないように生まれた細胞と言われていますが、全くの誤りなのです。つまりTregは、自分の免疫が自分の成分を攻撃しないように、つまり免疫寛容を自分の成分に対して起こすために生まれたというせ界の常識は全く誤りであるのです。これについては、なぜ自己免疫疾患はあり得ないのかという私の論文のパートⅠ～Ⅲをしっかり読んでください。

アナフィラキシーの症状としては全身性の蕁麻疹と以下の４つのABCDといわれる症状がでます。Aは“Airway”で喉頭浮腫を起こして息ができなくなることです。Bは“Breathing”ゼーゼーという喘鳴を起こすほどに息ができなくなることです。Cは“Circulation”で血液循環に関わりがあり、血圧低下と血流低下を起こしてショックとなることです。Dは“Diarrhea”であり、下痢や腹痛を起こす症状です。ちなみに、アナフィラキシーショックは重篤であれば、二峰性の経過をとるものがみられるので、入院して約8時間～24時間の経過観察が必要なときがあります。この二峰性といわれる２回目のアレルギー反応は、先ほど述べた肥満細胞が産生する遅延性メディエーターと呼ばれるロイコトリエンB_4とロイコトリエンC_4によるものです。

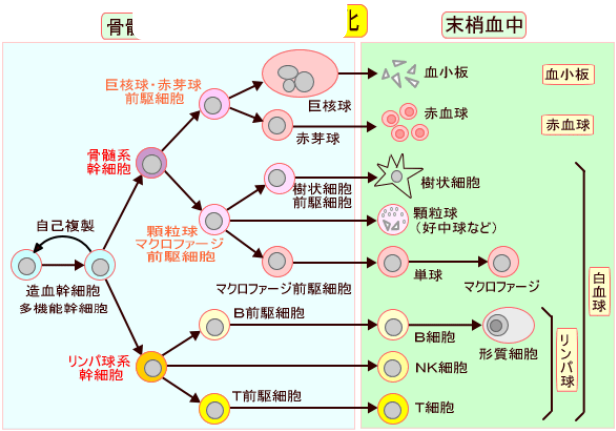
一番多く見られるアナフィラキシーは、既に述べたように、アレルギー抗体であるIgEを介して肥満細胞が脱顆粒してヒスタミンなどのアレルギー誘起物質で起こりますが、実はIgEを介さず肥満細胞が脱顆粒を起こすアナフィラキトイド（類アナフィラキシー反応）と呼ばれる反応もあるのです。そのメカニズムはまだ完全にはわかっていません。類アナフィラキシー反応を起こす物質としては、造影剤やラテックスやアレルギーや食物依存性運動誘発性アナフィラキシーなど、特異的なアレルギーがあり、ときにアナフィラキシー

ショックを起こす場合があるのです。IgEを介さずにアレルギーを起こす機作については、実は私は知っているのですが、機会があれば詳しく書くつもりです。
もう一度エピペンについて勉強し直しましょう。アナフィラキシーショックの治療として、アドレナリンの筋肉注射（エピペン）が有効であることは述べました。アドレナリン（ボスミン0。3mg）筋注（皮下注では血管が収縮するので作用が遅くなる）はβ$_2$作用で肥満細胞の脱顆粒を抑制する働きがあります。アドレナリンは10分ほどで効果が出るはずなので、反応がなければ2回か3回繰り返すことが必要な場合もあります。また、高血圧でβブロッカーを服用している患者さんではアドレナリンが効かないことがあるので、（βブロッカーはアドレナリンの働きを抑えるので当然ですね）この場合はグルカゴン1mgから5mgが効果があり、使用されるのです。このグルカゴンは、交感神経を介さず、cAMPを増やすことでアナフィラキシーを回避する効果が出るからです。（ここでcAMPについては極めて難しいのでいずれ機会があれば必ず書くつもりですから期待しておいてください。）
ステロイドや抗ヒスタミン薬は4時間くらい効果がでるのにかかるので救急では使えないのですが、遷延性や二峰性の後半の反応を予防するためにステロイドを用いることはあります。また、鯖を食べた場合にアナフィラキシーのような症状を示す場合もありますが、鯖の場合はヒスタミンを含んでおり肥満細胞を介するものではないので、抗ヒスタミン薬やステロイドで充分である。なぜサバ科のサバ、マグロ、カツオなどがヒスタミンを含んでいるのでしょうか？これらの魚の筋組織に存在する遊離ヒスチジンが腐敗発酵するときに産生されるヒスタミンのためです。
次回は、1)アナフィラキシーショックは終わりましたから、なぜ極めて安全なアシクロビルや抗生物質やワクチンが、2)以下の重篤な副作用を起こすとされるのかのメカニズムを再びひとつずつ考察していきましょう。1)アナフィラキシーショック、アナフィラキシー(呼吸困難、血管浮腫等)2)汎血球減少、無顆粒球症、血小板減少、播種性血管内凝固症候群(DIC)、血小板減少性紫斑病3)急性腎不全4)精神神経症状：意識障害(昏睡)、せん妄、妄想、幻覚、錯乱、痙攣、てんかん発作、麻痺、脳症等がみられることがある。5)中毒性表皮壊死融解症(ToxicEpidermalNecrolysis：TEN)、皮膚粘膜眼症候群(Stevens-Johnson症候群)6)呼吸抑制、無呼吸7)間質性肺炎8)肝炎、肝機能障害、黄疸9)急性膵炎
次回は2)汎血球減少、無顆粒球症、血小板減少、播種性血管内凝固症候群(DIC)、血小板減少性紫斑病について勉強しましょう。

2017/06/01

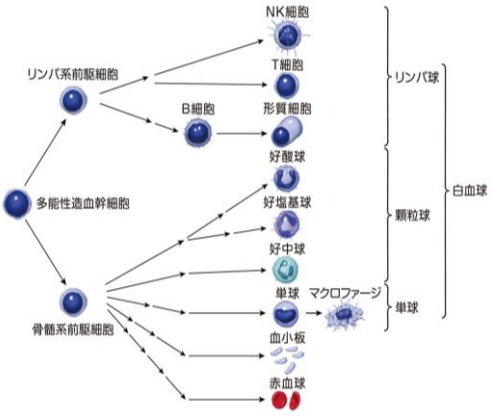
まず2)の汎血球減少症から勉強しましょう。汎血球減少症（pancytopenia）は、血液中の赤血球・白血球・血小板の全ての血中細胞成分が全体的に減少する症候です。汎血球減少は末梢血中の赤血球系細胞・白血球系細胞・血小板系細胞の３つのうち全てが、あるいは複数の系統が同時に減少します。ときには単一の系統の血球だけが減少することもあるのです。その原因は骨髄にある多能性造血幹細胞の異常やこれらの３つの血球産成が低下する時に起こります。それではなぜこのような異常や低下が起こるのでしょうか？その理由を示すために、まずどのようにして赤血球や白血球や血小板ができるのかを復習してみましょう。

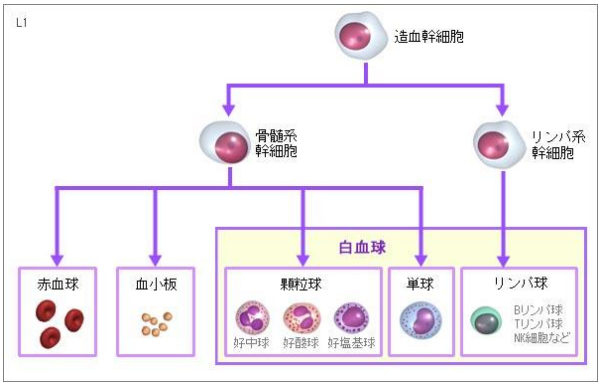
これらの細胞は全て骨髄にある多能性造血幹細胞から作られます。理解しやすいように、この多能性造血幹細胞から３つの血球が作られる過程を下図に３つの絵を示しながらわかりやすく説明しましょう。



左の絵には、造血幹細胞の分化が描かれています。骨髄中の血球の分化の度合いは水色の箱の中に描かれています。一方、薄緑色の箱の中には末梢血中に流れている皆さんがご存知でいらっしゃる成熟した血球が描かれています。

左の絵の先端にある造血幹細胞を見てください。この造血幹細胞は、多機能幹細胞とか多能性造血幹細胞とも呼びます。この造血幹細胞から骨髄系幹細胞とリンパ球系幹細胞の幹細胞に分化していますね。さらに骨髄では骨髄系幹細胞からは、巨核球と赤芽球と樹状細胞前駆細胞とマクロファージ前駆細胞に分化していますね。リンパ球系幹細胞はB前駆細胞とT前駆細胞の２種類でできていますね。次に薄緑色の末梢血系中には、巨核球から血小板ができ、赤芽球から赤血球ができあがりますね。樹状細胞前駆細胞からは樹状細胞ができあがり、マクロファージ前駆細胞からは単球ができ、さらにマクロファージができあがります。次に、骨髄のB前駆細胞からはB細胞と形質細胞ができあがります。T前駆細胞からはT細胞ができあがります。NK細胞は直接骨髄のリンパ球系幹細胞からできあがっています。末梢血にあるリンパ球は３種類あります。NK細胞とT細胞とB細胞（形質細胞）の３つです。顆粒球には３種類あることを知っておいてください。まず好中球、次に好酸球、最後は好塩基球の３つです。造血幹細胞の分化の絵図は書き方が色々あります。だからこそ、別の２つの絵図も下に掲載しておきますから、勉強してください。





ここで汎血球減少症（pancytopenia）は、末梢血液中の赤血球・白血球・血小板の全ての血中細胞成分が全体的に多かれ少なかれ減少する症候であることは説明しました。言うまでもなく、末梢血に出た成熟した血球が、末梢血で問題が起こり、減ったわけではありません。あくまでも骨髄で血球が作られるプロセスに問題があるのです。何が骨髄で起これば白血球減少症が生ずるのでしょうか？しかも減少するだけであって、それぞれの血球の数がゼロになるわけではないことを知っておいてください。しかも患者によって３種類の血球が同時に減る人もいますし、２種類だけの人とか１種類だけの人もいます。もちろん薬の副作用で血小板減少症が起こらない人はゴマンといます。このような違いは一体どうして生ずるのでしょうか？

皆さんは、上の絵図を見ていると、それぞれの幹細胞とか前駆細胞は１個しかないというイメージにとらわれるでしょう。確かに１番左にある多能性造血幹細胞は極めて少ないことが分かっております。しかしどこにも正確な数は一切書かれていません。さらに骨髄に存在する様々な前駆細胞の数もどこにも書かれていません。なぜでしょう？それは、骨髄は必要に応じて激しい動的な平衡を保ちながら活動しているからです。いわば一定の状態を保つことができない組織といえます。さぁ一体、汎血球減少症（pancytopenia）という状態はどうして起こるのでしょうか？

私はいつもいつも言っているように、現代のあらゆる病気の原因は、永遠に殺しきることができないヘルペス８種類と、7500万種類以上の異物となる化学物質だと言い続けています。いわゆる汎血球減少症という病気の原因は、結論を言いますと、まさにヘルペスウイルスの８種類のどれかであるのです。もちろん骨髄の様々な幹細胞や前駆細胞が化学物質である薬によって大量に殺される可能性はないとは言えないのですが、薬剤が特異的に骨髄の細胞に入り込んで、細胞毒になることは滅多にないのです。

私も臨床医の一人ですから、常に採血をして見ている血球は末梢血にいる成熟した３種類の血球であり、さらに組織に構成している様々な細胞が作る酵素であり、代謝産物であります。従って末梢血の血球の状態を毎日見ることはしていますが、骨髄にいる細胞やタン

パクを見るための骨髄生検とか骨髄穿刺などはやる必要もないし、やったこともありません。ところがこのような薬の副作用として生じると言われている汎血球減少症（pancytopenia）の原因を考えるときに、初めて骨髄の細胞について勉強せざるをえなくなるのです。もちろん骨髄も人体の組織の一部であり、特別な組織というわけではありません。当然骨髄も様々な細胞や結合組織から成り立っています。血球を作る元になる、骨髄にいる幹細胞も前駆細胞も当然ヘルペスウイルスが住み着くことができる細胞であります。ヘルペスウイルスは増殖したときに、しばしば血流に運ばれることがあるのですが、骨髄に漂流したヘルペスウイルスは細胞に住まなければ生き続けることはできません。もちろん骨髄の様々な細胞にヘルペスウイルスが大量に住み込んでいることも分かっています。

このヘルペスウイルスが様々な骨髄の血球の幹細胞や前駆細胞に住んだときに、何が起こるかということです。まさに骨髄以外の組織の細胞に住んでいるヘルペスウイルス、とりわけエプシュタイン・バール・ウイルス（EBV）やサイトメガロウイルス（CMV）がどんな問題を起こすでしょうか？EBVやCMVは、彼らが持っている遺伝子が作り出すタンパクがガンを作ることもできるし、かつ細胞の働きを形質転換（トランスフォーメーション）させて様々な病気を作っていることは何回も既に述べました。自己免疫疾患はヘルペスの仕業であることも既に何回も書きました。さらに自分自身の遺伝子を細胞の遺伝子にもぐりこませ、細胞の遺伝子の働きを変え、細胞の染色体どうしの転座をも引き起こすことができ、説明のつかない病気を引き起こすのです。白血病や骨髄異形成症候群のような前白血病の状態を引き起こすこともできるのです。

今日はここまでです。2017/06/08

今日は骨髄異形成症候群について話しましょう。

骨髄異形成症候群は英語で“myelodysplasticsyndromes”といい、略称はMDSであります。“myelo”は骨髄であり、“dysplastic”は異形成であり、“syndromes”は症候群であります。MDSは骨髄機能の異常によって前白血病状態となります。つまり白血病ではないのですが、造血障害を起こして前癌状態となる症候群であります。骨髄に造血幹細胞の前腫瘍細胞である異型クローン（同じ異常な遺伝子を持った正常でない細胞の仲間）が生じ、正常幹細胞を凌駕して増殖する結果、当然正常な細胞の数が減っていきます。また異型クローンから造られる血球細胞は異常細胞なので、末梢血に出る前に消滅します。一方、形成された血球も形態は異常で寿命も短くなってしまいます。このような正常な血球細胞が作れない無駄な造血を無効造血ともいいます。

どうしてこのような骨髄異形成症候群のような前白血病状態になるのでしょうか？さらに白血病という癌になってしまうのでしょうか？それを詳しく説明する前に、まず骨髄の中の血管系とリンパ管系と神経系について少し詳しく説明しましょう。難しい解説になりますが、ついてきてください。

骨髄という組織の働きの実質を支えている支持構造は、他の組織と同じく結合組織の線維から成り立っています。この線維は発生の模様や、組織配列の状態や、組織化学的な所見から、リンパ性器官を支える細網線維に相当するものです。この支持構造の中に見られる細胞要素は、骨髄細胞・巨大細胞・白血球として区別されます。骨髄細胞は、骨髄の穿刺液中に得られる細胞の総称であり、骨髄芽球などの白血球系の細胞、赤芽球系の細胞、骨髄巨核球、形質細胞などが含まれます。

いうまでもなく、骨髄が生き続けるために必要な血管・リンパ管・神経は骨髄にも存在します。この血管の内皮細胞は、赤血球の産生にも関係しているのです。この血管内皮細胞を血管性ニッチと呼びます。この血管性ニッチについては後で詳しく書きます。血管は骨膜の内側と外側の両層内にありますが、骨の内側にある線維性の層にある太い血管を洞様血管といいます。骨膜の外側の細い血管を栄養血管といいます。細い栄養血管は、無数の場所で外の骨膜から、骨の中にある２つの太い管を通って入っていきます。横に走る管をフォルクマン管といい、縦に走る管をハヴァース管といいます。および更に太い管を通って骨の内部へ侵入します。

リンパ管は骨膜にも、骨の実質内にも、骨髄との境のところにもあります。骨髄が骨質と境を接するところでは、2枚の内皮層の間のリンパ間隙が非常に沢山あります。この内皮層のうち外層は骨質に密着しています。それほど広汎に発達してはいませんが、これと全く同じ状態が骨膜においても見出されます。これに外に出ていくリンパ管がつながっています。骨質自体の内部でも血管周囲のリンパ管が実に広汎に存在していて、血管が最も細い毛細管となってひろがるところまで、ずっと血管に伴っています。骨髄内も他の人体の全ての組織と同じく、おびただしい数の血管やリンパ管が分布しています。骨の神経も豊富でありますが、その程度は骨によって異なります。神経は骨膜にも、骨質の内部にも、骨髄にもあります。有髄線維のほかに無髄線維もあり、血管神経および機能不明の神経のほかに、知覚線維もかなり多く見られます。

さて、人体の免疫が落ちると、当然人体の一部である骨髄の免疫も落ちていきます。免疫が落ちれば落ちるほど、ヘルペスウイルスはどんどん増殖していきます。増殖したヘルペスウイルスは、血流やリンパ流に乗せられて、骨髄にも侵入していきます。ヘルペスウイルスはあらゆる細胞に感染することができるので、骨髄に入り込んだヘルペスウイルス、とりわけサイトメガロウイルスやEBウイルスは、骨髄のリンパ球系の幹細胞や、骨髄系

の幹細胞をはじめとする様々な骨髄の血球に感染するのみならず、骨髄の支持細胞の全ての細胞に感染することができます。ひとたびこれらの血球に感染したヘルペスウイルスは、そのような血球の遺伝子をトランスフォーメーション（形質転換）させて、遺伝子を癌化させてしまうことがあるのです。
しかも既に述べたように、ヘルペスウイルスの細胞感染には潜伏感染と増殖感染があります。潜伏感染でも細胞を癌化させることは既に証明されています。しかも増殖感染をするときには、しかも血球で増え続けたヘルペスウイルスは、その細胞を溶解させて殺してしまい、その死んだ細胞から近くにある骨髄の様々な細胞にさらに感染していきます。これを繰り返して無効造血が増え、このときに感染した細胞を溶解感染させ、増殖したヘルペスはさらにより多くの骨髄の血球に感染し、人体の免疫の働きが落ちた時に、溶解感染（アポトーシス）と増殖感染を繰り返し、免疫が戻った時には潜伏感染に変わってしまうのです。ヘルペスウイルスは「機を見るに敏」ということわざ通りに天才戦術家ですね。その間に骨髄異形成症候群（MDS）や白血病を知らぬ間に起こしてしまうのです。
しかも愚かな人間たちは、白血病やMDSがヘルペスウイルスによって作られていることにまるで気がついていないのです。頭脳を持たないヘルペスウイルスの方が人間よりもはるかに賢いということになりますね。ワッハッハ！いずれ人類は自分が作ったディープランニングができるAIに、さらにディープマインドも持たせて最後は人類を破滅させるべく現在準備中でありますが、後数年すればシンギュラリティという時点にAIが到達した時に、人類はAIに破滅させられることになるでしょう。ワッハッハ！29連勝した将棋の藤井聡太棋士とAI棋士であるポナンザと戦わせても、必ずポナンザが勝つでしょう。いずれAI同士の名人戦が行われることになるでしょう。人類は万物の霊長であることに誇りを持ち続けてきたのですが、そのような傲慢さもいずれAIに叩き潰されることになるでしょう。AIがエゴを持つようになり、自己増殖をするようになった時に、人間はAIの奴隷になって、ひょっとすればAIが最も好むAIの食肉になっているかもしれませんね！アッハッハ！

今日はここまでです。2017/06/15

前回は、白血病になる直前のMDSについて、例のごとく遠回りしましたが、実を言えば、2)汎血球減少、無顆粒球症、血小板減少、播種性血管内凝固症候群(DIC)、血小板減少性紫斑病の中のDICを除いては、骨髄に感染した８種類のヘルペスウイルスが３つの血球である赤血球、白血球、血小板の幹細胞（前駆細胞）に感染して、それぞれの遺伝子をトランスフォーメーション（形質転換）させて、正常な血球を作らせなくなったから起こった疾患であります。

トランスフォーメーション（形質転換）とは、なんでしょうか？元来遺伝子は、特定のアミノ酸を作らせる情報が入っています。そのアミノ酸をもとにして、最後はタンパクを作らせるために存在しています。このように遺伝子の命令によってタンパクが作られるのを遺伝子の発現とか形質が発現するなどといいます。ところが、ヘルペスウイルスは、感染した細胞の遺伝子のあちこちに自由に入り込んで、遺伝子が発現する、つまりタンパクを作る遺伝子の働きのプロセスの全てに気ままに関与して、異常なアミノ酸を作り、さらに異常なタンパクを作らせることによって、つまり異常な形質（タンパク）を作らせることによって、様々な病気を生み出すことになります。例えば、骨髄にいる３つの血球である赤血球、白血球、血小板を作らせなくしたり、減らしたり、増やしたり、殺したり、異常な形にさせたり、さらに癌である白血病を作ったりさせるのです。その結果、汎血球減少症以外に、上にあげた無顆粒球症、血小板減少、血小板減少性紫斑病などの病気を作ってしまうのです。

ちなみに赤ちゃんの場合、血球は全ての骨の骨髄の多能性造血幹細胞から作られますが、大人になると胸骨、脊椎（せきつい）、肋骨、骨盤などの限られた骨でしか作られなくなります。この多能性造血幹細胞は骨髄の血球細胞の100万個に１個とか、１万個に１個あるとされています。骨髄には約1兆個の細胞が存在していると言われていますから、多能性造血幹細胞は多くて100万個、少なくても１万個があることになります。１兆個の骨髄の細胞の中で、赤血球は約2、000億個、白血球は約1、000億個、血小板は約1億個が存在し、毎日同数が作られています。

それぞれの血球は見た目や働きが全く異なりますが、既に述べたように、元はどれも多能性造血幹細胞と呼ばれる一つの細胞から作られるのです。ところが、３つの血球が自然に分化し成熟するのではなくて、やはり「分化しろ、成熟しろ、作れ」という命令を出す「サイトカイン」が必要であります。このサイトカインを作る細胞も骨髄に多種類あるのです。この細胞が出すサイトカインというタンパク質の刺激を受けて初めて、多能性造血幹細胞は赤血球、白血球、血小板へと段階を経て、徐々に変化していくのです。

今日はここまでです。2017/06/29

今日は、どのようにして、ヘルペスウイルスが感染した人間の細胞の遺伝子の中に、ヘルペスウイルスの遺伝子を組み込んでいくのかを詳しく考察していきましょう。前回、形質転換（トランスフォーメーション）について述べました。この形質転換は1928年にフレデリック・グリフィスによって発見されました。この実験は、肺炎双球菌を用いたグリフィスの実験により発見されました。この実験は遺伝学の歴史においても画期的な業績であり、生物が持っている遺伝形質を規定する物質（遺伝子）が細菌の細胞どうしの間で伝達

されることが初めて明確にされ、細菌の遺伝学の基礎を築いたばかりではなく、その後の分子遺伝学や分子生物学の発展においても重要な発見となったのです。グリフィスの実験の詳しい内容については割愛します。
このグリフィスの業績を利用して遺伝子工学が生まれました。つまり遺伝子を人工的に操作することが可能となり、とりわけ生物の自然な生命活動では絶対に起こらない人為的な操作を行うことによって、DNAを分離したり、細胞に新たなる遺伝子を導入したり、遺伝子組み換えなどの遺伝子操作が自由にできるようになり、新しく生まれた遺伝子を思うままに増殖させることもできるようになったのです。現代はバイオテクノロジーといわれる生物工学全盛の時代が生まれたのも、まさにグリフィスが発見した形質転換が出発点であったのです。実は、遺伝子工学は人間にとって有益な遺伝子操作を人為的に行うのですが、ヘルペスウイルスは逆にヘルペスウイルスにとってのみ都合のいい遺伝子操作を30億年も前からこっそり人体の細胞で行い、人類を意図なく苦しめ続け、かつこれからも人類絶滅まで苦しめ続けるのです。まさにヘルペスウイルスは呪いそのものです。しかもその呪いを増やし続けているのが、残念なことに免疫を抑える薬であり、医者なのです。ステロイドを使う医者はヘルペスの最大の友人であるのです！アッハッハ！
今私がこれから詳しく述べようとしているのは、ヘルペスウイルスが感染した人体の細胞の遺伝子に入り込み、その遺伝子の発現を変えてしまうことによって、人類最後に残されたいわゆる自己免疫疾患といわれる病気の症状を起こしたり、癌原遺伝子を癌遺伝子に変えて、ウイルスによって起こるガンを引き起こすプロセスをできる限り遺伝子工学の原理を利用して詳しく説明しようとしているのです。（言うまでもなく自己免疫疾患という病気はないことはこちらを読んでもらえれば理解してもらえます。）このような仕事は一介の開業医である私がする必要はないのですが、偉くて賢い医者の誰一人としてヘルペスの真実について説明しようとしないので、仕方なく嫌々やるのです。アッハッハ！いや、実は嫌々ではないのです。真実を知るために喜んで老体にムチを打ってヘルペスウイルスについての全てを解明したくて勉強しているだけです。ただ私は診療のために忙しすぎて、他の学者よりも勉強する機会は極めて少ないのですが、私の教科書はありもしない難病の病名をつけられて全国から来られる患者さんが私の教科書であるので、実は日本中で一番難病の勉強ができている医者であるとも言えるのです。私の患者さんは神様ではなくて、実は最高の医学の教育者であるのです。アッハッハ！
全ての難病は免疫を抑えるステロイドしか治療法はないとされているのですが、本当は免疫を抑えるからこそあらゆる難病は治らないということを知っている日本で唯一の医者であり、開業して30年以上もの間、ステロイドを１錠どころか、ステロイド軟膏１本さえ使

ったことのない医者なのであります。しかも原因の分からない病気などはあり得るわけはないと主張し続けている世界で唯一の医者であります。
いわゆる治らない病気というのは慢性疾患であり、言い換えると慢性的に人体から排除できない異物が病気の原因であります。その異物は何千万種類の化学物質と８種類のヘルペスウイルスであると言い続けている“キチガイ医者”です。アッハッハ！実はキチガイ医者ではなくて、真実の医者であると証明するためにも、どうして人類絶滅まで闘い続けねばならない８種類のヘルペスがどのようにして免疫と戦うことによって病気を作っているかをどうしても証明したいから医学の勉強が楽しみで楽しみでたまらないので、このように勉強し続けているのです。化学物質によって生ずるアレルギーと膠原病は、免疫を抑えない限りは免疫寛容が自然に生じてあらゆる化学物質と共存できるのですが、８種類のヘルペスは千変万化し、人間の免疫から逃れる術を30億年かけて身につけたものですから、感染した細胞の核に潜伏感染をさせるしかないのです。ところが免疫を抑えると無限に増殖してしまうので、免疫を抑えるステロイドは生きるか死ぬかのときにしか使ってはならないと言い続けているので、医薬業界から見ると世界一バカな医者なのです。アッハッハ！
先ほども述べたように、現代のバイオテクノロジーが自由に駆使している遺伝子導入や遺伝子組み換えは、ヘルペスウイルスが最も得意とする技術なのです。ワッハッハ！それでは遺伝子導入や遺伝子組み換えがどのように人為的に行われているかをまず勉強し、ヘルペスウイルスが行う遺伝子導入と遺伝子組み換えとどのような共通点や違いがあるかについて話をしましょう。
まず遺伝子導入というのは、元来その生物が持っていない外来の遺伝子（核酸）を新たにその生物に導入することであります。異なった外来遺伝子（外来核酸）の導入によって、元の生物の遺伝子（核酸）が変えられ、その結果発現される形質が変わることです。
皆さん、形質という言葉のイメージが明確に思い浮かべることができますか？なんとなく分かっているようで分かりにくい言葉でしょう。私は何回も何回も形質という言葉を使ってきたのですが、さぁここで私の得意な寄り道を遅まきながらしましょう。「形質とは何ぞや？」という話です。形質とは一体なんでしょうか？文字通り形に表れた実態でありますが、イメージできないでしょう。
形質とは、英語で“trait”とか“character”といいます。キャラクターという言葉はもともと人格や性格という意味を持ちますが、人間は全てキャラクターが異なっていることはご存知ですね。まさに人間は形質が全て異なっているのです。形質とは全ての生物が持っている性質や特徴のことです。特に遺伝によって子孫に伝えられる形質を遺伝形質と呼びますが、単に形質と言えば、遺伝形質のことです。たとえば髪の色は形質であり、遺伝

形質であります。また髪の色そのもののこと（黒や白や茶色など）を形質状態といいます。元々は種を見分けるための形態を意味する言葉でありました。
形質とは、全ての生物が示し、遺伝によって子孫に伝えられる全ての性質のことであり、以下の４つに大きく分けられます。1)形態形質：形状、サイズ、色など2)生態形質：生活史、行動など3)生理形質：耐性、生理的な至適温度など4)分子形質：核型、遺伝子配置、遺伝子型、塩基配列などであります。これら４つの形質は遺伝によって伝わっていくということをしっかり理解しておいてください。
4)の分子形質についてちょっと説明しましょう。遺伝形質が実際に表現されたものを表現型といいます。遺伝形質と表現型は混同されがちですが、遺伝形質は性質そのものであり、表現型は遺伝形質が実現化したものです。これを「遺伝形質が発現した」といいます。例えば、人の「ABO式血液型」は遺伝形質であり、個人の「A型・B型・AB型・O型」が表現型であります。
遺伝形質の取りうる状態を形質状態といいます。例えば花の色は遺伝形質、花の色が赤いという状態は形質状態であります。
次によく出てくる形質発現（遺伝子発現）について述べましょう。遺伝形質は遺伝するものでありますから、その元の情報は遺伝子にあります。個体が持つ遺伝子型（遺伝形質）が表現型として現れることを「形質発現」または「遺伝子発現」とか単に「発現」といいます。私たちは遺伝形質が発現することにより生きることができるのです。表現型として形質発現は、遺伝子の影響だけではなく、環境の影響も同時に受けることも知っておいてください。分子生物学分野では、正確には遺伝子からアミノ酸の情報が写し取られタンパク質やrRNAやtRNAが合成されることを遺伝子発現といい、単に発現ともよびます。
それでは、形質転換とはなんでしょうか？文字通り、遺伝形質が変えられることです。つまり元の生物の遺伝子がヘルペスウイルスによって遺伝子（DNA）の暗号が変わり、その結果、発現すべきアミノ酸が作りかえられて、新たなるタンパクが生じたりすることです。細菌や酵母や植物細胞への遺伝子導入を形質転換といいます。動物細胞への遺伝子を導入することをトランスフェクションといいます。実はヘルペスウイルスが行っている形質転換というのはトランスフェクションによるものなのです。

今日はここまでです。2017/07/06

私は 16 歳から、右の偏頭痛と右目の強度視力低下に 20 年もの間苦しんできました。３つめの大学である京都府立医科大学に入学ました。なぜこんな馬鹿なことをしたのでしょうか？16 歳からこの病気を治すために、名医がいるあちこちの病院を訪ねたのですが、どの医者も私の病気の原因どころか治療法を見つけだすことはできませんでした。原因がわ

からないのは、一生治らない遺伝子病だと思い込み、死ぬ前に本当の原因を知りたいので、３つ目の大学である京都府立医科大学に進学したのです。遺伝子病であるならば、医者になってからカッコよく自殺しようと思いながら、とにかく曲がりなりにも医者になりました。
医者になった後も一生結婚しないつもりだったのですが、運命的な薬剤師である女性との出会いがありました。なぜ結婚しなかったのでしょうか？20 年も自殺願望を持ってきた男が結婚する資格があるわけはないでしょう。ところが運命が 37 歳の結婚をもたらしたのです。岳父が漢方を極めつくした方であり、岳父の処方してくれた漢方煎じ薬で偏頭痛は少しずつよくなり、漢方はすごいと感動し、初めて漢方医学の勉強のみならず、同時に西洋医学の免疫学に本腰を入れることができるようになりました。
最後は私の偏頭痛の原因が単純ヘルペスと帯状疱疹ヘルペスであることがわかると同時に、右目の失明もサイトメガロウイルスが原因であることも見つけることができました。さらに殺しきれないヘルペスウイルス８種類が、過去も現在も、さらに未来永劫に人類を悩ませる病気の原因であることも分かりました。徐々に徐々に 10 年以上前から忙中閑有りで少しずつ８種類のヘルペスウイルスについて専門書を読み、臨床経験を通じてヘルペスのみならず病気全般について独自の理論を打ち立てることができるようになりました。一言で言えば、病気を治すのは自分の免疫しかないという真実です。
　私は医学博士号を持っていますが、ヘルペスウイルスの研究をしたわけではないので、ヘルペスに関連する様々の専門書を読み続けてきたのですが、曖昧で非論理的な納得できない研究書しかありませんでした。ところが今回、愛知県ガンセンター研究所腫瘍ウイルス学部の村田貴之先生が書かれた「EB ウイルスの感染様式とガン」という素晴らしい論文を見つけ出すことができました。ヘルペスウイルスの５番目の EB ウイルスについての論文でありますが、実は、基本的には８種類のヘルペスウイルスに共通な真実の研究成果が述べられています。この村田先生の研究成果をみなさんにも理解してもらいたいために、まず全文を下に掲載しました。
　最先端の EB ウイルスの感染の仕方とか、ガンの発生のメカニズムが遺伝子レベルで詳しく書かれていますが、もちろん一般の患者さんが読んでも完全に理解できるわけではありません。この論文を患者の皆さんが理解できるように、次回からできる限り村田先生のヘルペスウイルスについての真実を分かりやすく説明したいと思い、私が解説する前に全文を読んでもらいたいので掲載した次第です。専門用語が満載されている論文ですが、私が今までヘルペスや免疫について書いたホームページのブログを読んでこられた方は、村田先生の論文の全体の流れはそれなりに理解できると思います。次回から始まる私の解説を読まれる前に、村田貴之先生が現代 EB ウイルスの最先端の研究成果を簡潔に集大成さ

れた素晴らしい論文を何回も繰り返し読んでおいてください。人類最後の病気の原因はヘルペスですから、現代の病気のすべてを知りたいと思う人は、教えられるところが非常に多いと思いますが、さらに理解しやすくコメントをするつもりです。

私の視点は、あくまでも臨床家としての立場であり、村田先生のような基礎の研究者の視点とは異なりますが、信頼できます。というのは、研究者は私を除く一般の臨床家と違って、免疫を抑えるというアホな考えを持っていないからです。従って人間の自然な免疫と EB ウイルスとの関わりをありのままに研究されておられると信じております。私はこのような純粋な研究で生まれた成果を盗み取り（？）、それを臨床家の立場で解説し、かつ研究者の知らない夥しい数の患者から学んだ真実を照らし合わせながら彼の論文をコメントしていくつもりです。言い換えると、私の立場は 37 億年かかって進化した免疫の働きは絶対であるという信念（信仰）から生まれたものであることを強調しておきます。なぜ私は信仰という科学である医学と全く関わりのない言葉を用いたのでしょうか？このように他人を傷つけず、死ぬまで命を守ってくれる、しかも絶対に間違いを犯さない存在は何だと思いますか？神です。神は概念に過ぎないのですが、実際に存在しているのです。それが免疫の遺伝子なのです。免疫の遺伝子こそが神であり、この神のお告げ、つまり免疫の遺伝子の働きを明らかにするために私は日夜、免疫学を勉強し続けているのです。この絶対なる神を傷つけているのが免疫を抑えるしか能がない医薬業界なのです。残念です。

EB ウイルスの感染様式とガン

村田貴之
愛知県ガンセンター研究所腫瘍ウイルス学部
現所属:名古屋大学大学院医学系研究科ウイルス学

Epstein-Barr(EB)ウイルスはガンマヘルペスウイルスに分類されるヒト腫瘍ウイルスである。(ヘルペスウイルスは、ヒトを含む哺乳類から魚類までの全ての脊椎動物の細胞に広く潜伏感染して、動物が死ぬまで生存を続けている極めてポピュラーなウイルスであります。100 種を超える動物のヘルペスウイルスが既に分離されています。各々の脊椎動物種には、複数のヘルペスウイルス種、つまり亜科が存在し、膨大な数のヘルペスウイルス種が地球上に存在しています。

人間のヘルペスウイルスには８種類あり、１番～８番までの番号が付けられています。８種類をさらに神経親和性やリンパ球親和性などの生物学的な特性に基づいて α、β、γ の３つの亜科（英語で subfamily）に分類できます。α 亜科に所属している３つのヘルペスウ

イルスは、１、２、３番目であり、１番目は単純１ヘルペスであり、２番目は単純２ヘルペスであり、３番目は水痘帯状ヘルペスであります。γ亜科に所属しているのが、４番目と８番目のふたつがあり、４番目はこの論文のテーマとなっている Epstein-Barr ウイルス（エプシュタイン・バール・ウイルス）であり、EB ウイルスと略します。８番目はカポジー肉腫(Kaposi's sarcoma)を起こすカポジー肉腫関連ヘルペスウイルス（Kaposi's sarcoma-associated herpesvirus）であり、略して KSHV であります。最後のβ亜科に属するヘルペスウイルスは、５、６、７番目であり、５番目はサイトメガロウイルス(Cytomegalo virus)であり、略して CMV であります。６番目と７番目は、みなさんご存知のように、乳幼児によく見られる熱性痙攣を引き起こすヘルペスウイルスであります。EB ウイルスとサイトメガロウイルスは、ガンを引き起こすヒト腫瘍ウイルスであります。EB ウイルスが起こすガンには悪性リンパ腫、ホジキンリンパ腫、バーキットリンパ腫、上咽頭ガン、胃ガンなどが知られています。サイトメガロウイルス(CMV)は、腫瘍ウイルスとは確定していませんが、乳ガンや神経膠芽腫に関わりがあることはわかっています。）

進化学的観点からみても長期にわたって宿主と共存してきた、高度な生存戦略を備えたウイルスであり、複雑、巧妙な感染様式をとることで自身の維持、拡大を図っている。（既にみなさんご存知のように、ヘルペスウイルスは潜伏感染と増殖感染を繰り返します。潜伏感染は免疫に見つからないようにこっそりと細胞の核にエピソームの形で隠れている感染状態です。ところが人間が作る唯一の免疫を弱めるステロイドホルモンが多くなると、潜伏感染から増殖感染に目ざとく変化し、自分自身を最大限増やそうとします。一つの細胞に感染した１個のヘルペスウイルスは増殖感染（溶解感染とかウイルス産生感染ともいいます）といわれる増殖時に数千個増やすといわれています。この数千個を増やすために、様々な遺伝子を発現させて、80 種類以上の様々な糖タンパクやタンパク質を作る必要があり、用済みの細胞を溶解させ別の細胞に感染していきます。この時に免疫はウイルスが作った特有なタンパクを察知しウイルスを排除する戦いが始まるのです。つまり病気が生じます。宿主であるヒトが病気となる状況は、言うまでもなく宿主である人間にとって不愉快な状況でありますが、ヘルペスを殺すためには仕方がないのですが、殺されるヘルペスにとっても不愉快な状態となってしまいます。従って古来から生き続けてきた現存のヘルペスウイルスは、宿主に及ぼす有害作用の最小化に向けて進化してきたという皮肉な考え方が可能となるのです。従って正常な免疫の状態では、ヘルペスは殺されないために潜伏感染を続け、低下した免疫の状態で増え続けるという戦略をとったのです。それではどうしてこのような戦略をとることができたのでしょうか？どのようにしてヘルペスは感染した人体の免疫の強弱を認識できたのでしょうか？その答えをひとつずつ出していきましょう。

みなさん、ご存知のように人間の免疫には、自然免疫と高等免疫といわれる２種類の免疫のシステムがあります。高等免疫は自然の免疫では処理できない敵に対して、学習して初めて生まれることもご存知ですね。自然免疫はすべての生物が生まれた時から持っている免疫の働きですね。一方、高等免疫というのは獲得免疫や適応免疫といわれるように、自然免疫では処理できない敵をやっつけるために高度に進化して出来上がった免疫のシステムです。

例えばワクチンは何のためにするのでしょうか？それは免疫を獲得するためですね。ワクチンを打たなくても自然免疫では殺しきれない強い病原体が感染したときに、その病原体にのみ適応した特殊な抗体や記憶キラー細胞がひとたび出来上がると、一生免疫がついて二度と感染が起こらないことはご存知でしょう。それでは人間にとって最も強い病原体とは一体何なのでしょうか？言うまでもなくウイルスなのです。どうしてウイルスが強敵なのでしょうか？答えは極めて簡単です。ウイルスは増殖し、命を続けるためには細胞の中に感染してしまうからです。従ってウイルスが人体に感染するということは、人体の細胞にしか感染しないといってもいいのです。しかもいったん細胞にウイルスが入り込んだ時には、自然免疫は手も足も出ないのです。どうしてウイルスが細胞に入り込んだ時に自然免疫は無力なのでしょうか？自然免疫について復習しながら答えを出してみましょう。

みなさん、風邪のウイルスに感染するという意味を本当に理解している人はおそらく誰もいないでしょう。おそらく医者も理解していないはずです。だって医学部の授業では私がこれから語る話は絶対に出てこないからです。それでは風邪にかかり症状が出て、最後に風邪が治るということの意味を、免疫学を駆使して詳しく私が述べてあげましょう。これが理解できればヘルペスウイルスの潜伏感染や増殖感染もよく理解できるはずです。

さて、風邪のウイルスが風邪にかかった人から飛沫感染や空気感染によってあなたの喉や鼻から入り込みます。風邪のウイルスはまず口や舌や喉頭の粘膜にひっつきます。ところがすぐに症状が出ませんね。症状が出る前に何日か潜伏期間といわれる時間が必要ですね。それでは潜伏期間とはなんでしょうか？

潜伏期間というのは、英語で“incubation period”とか“latent period”といいます。病原体に感染してから体に症状が出るまでの期間であり、免疫が増えた病原体を認識し、戦いが始まるまでの期間であります。つまり増えた病原体が他人に対して感染しやすくなるまでの期間といってもよいのです。潜伏期間は病原体の種類によって異なります。今述べたように潜伏期間という訳は、英語の“incubation period”や“latent period”であります。実は少し難しくなりますが、この二つの英語は専門的には明確に区別されます。病原体に感染してから症状が出るまでの期間を“incubation period”といいます。

潜伏期間の例をついでに示しておきます。もちろんおおよその期間であり、個人差があります。なぜでしょうか？個人の免疫力により大きく左右されます。つまりステロイドホルモンをたくさん出している人は病原体が増えるのが早いのですが、それを見つけ出す免疫が弱いことを知っておいてください。インフルエンザは1～3日、水痘（みずぼうそう）は2～3週間、流行性耳下腺炎（おたふくかぜ）は2～3週間、風疹は2週間、麻疹（はしか）は2週間、結核は4～8週間、日本脳炎は1～3週間、エイズは数年～数十年であります。

潜伏期間の間に病原体が感染した人体において免疫と病原体がどのように戦っているかについて説明しましょう。風邪のウイルスをあなたは移されました。そのウイルスは組織粘膜にひっつきました。風邪のウイルスが粘膜に感染すると、細胞外にある自然免疫が働き出します。どのように自然免疫が発動するかについては後で詳しく述べます。また風邪のウイルスに感染したら、すぐに熱が出たり喉が痛くなると思いますか？すぐには出ません。熱が出たり痛くなったりする話はここを読んでください。それではさらに風邪のウイルスは感染と同時に鼻粘膜の細胞や喉の細胞に侵入すると思いますか？そのような細胞に入り込むのに時間がかかります。ところがどんな本を調べても、侵入した風邪のウイルスが周辺の細胞に侵入するのにどれだけ時間がかかるかについては、どんな学者も調べていないのが不思議です。

それでは自然免疫は侵入した風邪のウイルスに対してどのような対応をするのでしょうか？白血球のひとつである自然免疫の代表でもある好中球がウイルスを食べてくれると思っている人もいるでしょうが、そんなことは絶対にないのです。なぜならば好中球は粘膜には常駐していないからです。それでは組織粘膜に常駐している大食細胞が風邪のウイルスを食べてくれると思いますか？確かに風邪のウイルスが少なく、かつストレスが少なくステロイドホルモンが少なければ、貪食細胞である大食細胞が簡単に食べ尽くしてくれることもあるでしょう。ここでちょっと注意しておきたいのですが、ステロイドホルモンは抗原提示細胞である貪食細胞や樹状細胞の働きを抑制することも知っておいてください。さらに貪食細胞と樹状細胞は似て非なるものであることも知っておいてください。後でその違いについては詳しく述べます。

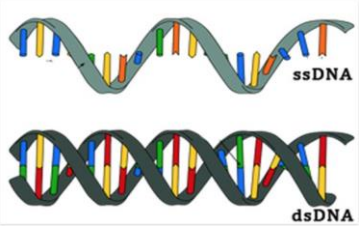
自然免疫の武器だけでウイルスを殺せるはどんなものがあるでしょうか？さぁ一緒に考えましょう。あらゆるウイルスに対して自然免疫の中で最も力を発揮するのは、実は補体なのです。補体が作る MAC のことを覚えていますか？“Membrane attack complex”ですね。日本語では「膜侵襲複合体」ですね。補体についてはこちらを読んでください。）

今日はここまでです。2017/07/20

その感染様式は、潜伏感染と溶解感染のふたつに分けられ、潜伏感染から溶解感染への

移行を再活性化と呼ぶ。（活性化という言葉は、医学のすべての分野で頻繁に使われます。英語で“activation”といいます。とりわけ生化学、免疫学、ウイルス学において一番よく使われるのでありますが、その定義が正確にはなされていないのです。「活動的になる」とか「活性化する」とかの程度の意味で、根拠なく使われる場合が多いのです。つまり、「どうして潜伏感染から溶解感染に活性化するか」については具体的には明らかにされていないのです。さらに「再活性化」という意味は、「一度活性化したものが沈静化し、再び活性化する」という意味で用いられているのでありますが、「最初に何がどのようにして活性化するのか」という意味についてや、「何が沈静化して再活性化するか」という主語さえ明らかにされていないのです。まるで潜伏していたヘルペスウイルスが、気まぐれになんとなく元気になり、再び活動を始めたような書きぶりです。つまり何を指標にして活性化しているかについては一切語られていないのです。実はウイルスが増えて漠然と患者の症状が悪くなった時に初めて「ウイルスが活性化する」とか「再活性化している」とか言っているに過ぎないのです。ところが、本当はステロイドが免疫を抑えて症状が出ない時にウイルスが活性化して増殖しているにもかかわらず、医者はなんとなく活性化という言葉を利用しているに過ぎないのです。敢えて活性化という言葉を使いたければ、「患者の作り出すステロイドホルモンや医者が投与するステロイドホルモンによって、ウイルスはこっそりと活性化している」という言うべきなのです。そんな真実を言ってしまいますと、医薬業界がいかに悪事をなしているかがバレてしまうので、ここ何十年間もヘルペスウイルスを語る時に使われ続けてきたのが活性化という言葉なのです。これからのコメントは、どうしてヘルペスウイルスが免疫を抑えるステロイドホルモンによって活性化するかについての深い深淵な真実も述べる予定です。実はこの活性化の真実は深淵どころか最も簡単な真実であるのですが。アッハッハ！）さらに潜伏感染は主に 0～Ⅲの 4 つに分類される。（0～Ⅲというのは、0、Ⅰ、Ⅱ、Ⅲの４つの段階があるという意味です。これについても後で詳しく書きます。）このような感染様式の相違や変遷は、ウイルスの維持拡大のみならず癌化のプロセスや臨床病態とも深く関わっており、その理解は重要である。本稿では、EB ウイルスによる増殖性疾患の発生、維持、進展の機序について、我々の感染様式に関する研究成果を交えながら紹介したい。（これらの EB ウイルスに対する研究成果は、基本的には８つのヘルペスは仲間であるので、すべての点において EB ウイルスと極めて類似した挙動を示すものでありますから、EB ウイルスについて詳しく勉強するということは、同時に他の７つのヘルペスウイルスの感染様式についても勉強していることになるのです。ヘルペスウイルスについて理解したい人は私と一緒にまずは EB ウイルスの全てをマスターしましょう。ついてきてください、面白いですよ！）

Epstein-Barr virus(EBV)はガンマヘルペスウイルス亜科に属し、エンベロープを有するdsDNA ウイルスである。(“dsDNA” は “double stranded DNA” のことです。“strand” という言葉は、鎖とか螺旋構造とか分子の連鎖という意味があり、“stranded” で「重鎖された」と訳します。従って dsDNA は「二重鎖 DNA」という意味になります。それでは “single stranded DNA” もあるのではないかと考えますね。そうです、あるのです。それを “ssDNA” と書きます。その違いについて説明しましょう。



左に dsDNA と ssDNA の図を示しておきましょう。見たらすぐにわかるように二本鎖の dsDNA がコピーされるときに一本鎖の ssDNA になっているのがお分かりになりますね。ところが実際に一本鎖 (ssDNA) だけのウイルスが存在していることが分かったのです。それは、1959 年に発見されたバクテリアファージであり、φX175 と名付けられました。“φ” はギリシャ文字の “Φ” の小文字であり “ϕ” とも書き、「ファイ」と読みます。バクテリアファージは、バクテリアが細菌であり、ファージはウイルスという言葉ですね。従って、バクテリアファージは細菌に感染するウイルスであることはご存知ですね。なんとこのウイルスは、私たちの腸内に存在している大腸菌に住み着いていたのです。ちなみに大腸菌は英語で“Escherichia coli” といい、発音は「エシェリキア・コーライ」といいます。ちなみに一時期、世間を震撼させた溶血性尿毒症症候群を引き起こしたのは、Escherichia coli の仲間である有名な O−157 であります。)170kb にも及ぶ長大なゲノムに 80 を超える遺伝子をコードしている EBV は唾液を介して感染を広げる病原性ウイルスであり、主に B 細胞に感染する。(170kb がなぜ長大であるのでしょうか？まず “kb” というのは、ウイルスの大きさを示す単位と考えてください。Kb は “kilo bases” であり、“bases” は塩基の複数形であります。従って 170kb というのは、170×1000 個の塩基から成り立っている DNA であり、EB ウイルスは 17 万個の塩基からできた遺伝子を持っているのです。 8 つのヘルペスウイルスの中で最大であるサイトメガロウイルスの塩基数は 22 万 9000 個であり、ヘルペスの中で最も大きいウイルスという意味で「メガロ」がついています。ちなみにパンドラウイルスはウイルスの中で最大であり、200 万塩基対を持っています。) 巧妙に潜伏、再活性化を繰りかえして維持拡大を図るため、ウイルスは終生にわたって排除され得ない。また B 細胞だけでなく、少なくとも T/NK 細胞や上皮系細胞にも感染し、後述のように多様な増殖性疾患の原因となりうる非常にユビキタスなウイルスで、(ユビキタスという意味は「いたる所に存在する」という意味です。言い換えると、EB ウイルスはほとんどの人間に感染し、しかも人体のあらゆる組織の細胞に侵入できるのでユビキタスなウイルスと言われるのです。EB ウイルスは、あらゆる上皮細胞に感染するのみならず、免疫系の細胞である B 細胞、T 細胞、NK 細

胞にも感染するというのが怖いのです。人体で一番多い細胞は上皮細胞でることはご存知ですね。この３つの B 細胞、T 細胞、NK 細胞はまさにリンパ球を構成している細胞の全てであります。しかもリンパ球が生命を守る免疫系の中枢でありますが、いわばそのリンパ球にも感染し、まず潜伏感染でエピソームという環状二重鎖になって細胞体にある核の中にこっそり潜み、人体がステロイドホルモンでリンパ球の働きが弱まった時にのみリンパ球の中で増殖を始め、多い時には１個の EB ウイルスが何千個にもなって増殖し、恩義のある役に立たなくなった感染細胞を殺し、近隣の細胞へと感染していくのです。ときには、血中やリンパを通して全身の細胞に広がっていくのです。なぜ EB ウイルスが殺しきれないのでしょうか？それはこのように簡単にリンパ球の全てに感染しまくって人体の軍事中枢であるリンパ球を乗っ取ってしまうので、殺しきれないのです！

ここでウイルスの殺し方の原理について、免疫学を復習しながら詳しく説明しましょう。まず大きく分けて２つあります。自然免疫で殺す方法と高等免疫（獲得免疫）で殺す方法の２つです。さらに自然免疫と高等免疫が協力してウイルスを殺す方法もあります。文明社会に残された最後の病原体は、ウイルスだけなのです。確かにワクチンと抗ウイルス剤でほとんどのウイルス疾患は死ぬ病気ではなくなったのですが、最後に残るウイルスは、風邪のウイルスと殺しきれない８種類のヘルペスウイルスしかないと繰り返し繰り返し言い続けてきました。だからこそ、前回、風邪のウイルスをどのように殺すかについてこだわったのですが、まだ書ききれていないので、ここで答えをついでに出しておきましょう。とにかくこの世にウイルスが存在しなければ完全に病原体による病気は無くなったと断言できるのですが、なぜ風邪のウイルスや他のいくつかのウイルスやヘルペスウイルスは人類絶滅まで付き合わざるをえないのでしょうか？まず風邪のウイルスは数が多すぎ、かつ変異しやすいので、新しいタイプの風邪のウイルスが次々に生まれるので、有効なワクチンが作られません。さらにいくつかの地球上に残った他のウイルスやヘルペスウイルスは、人間の免疫から完全に逃れる術を進化して身につけてしまったからです。ヘルペスウイルスの遺伝子は 70%が人間の免疫機構から逃れるために作られたぐらいです。どのようにヘルペスウイルスの遺伝子は人間の免疫から逃れるメカニズムを身につけたのかについては、これからゆっくりと詳しく述べていきます。

まず全てのウイルスを自然免疫でどのように殺すことができるか、逆に殺しきることができないかを詳しく説明しましょう。自然免疫でウイルスを殺す方法に関わる武器の全てを提示しましょう。1)CRP、2)補体タンパク、3)TNF、4)IFN-γ、5)IFN-α、6)IFN-β、7)IL-2、8)IL-12、9)大食細胞、10)好中球、11)NK 細胞、であります。1)CRP から説明しましょう。私が以前 CRP について書いたコラムのさわりを用いながら、かつ新しい知見を加えて説明しましょう。CRP は、敵が持っているパンプスを認識できるのです。パンプスと

は、“pathogen-associated molecular patterns”といい、略語で“pamps”と書きます。日本語では「病原体関連分子パターン」と訳します。パターンというのは模様という意味です。つまり人間の細胞にはなくて、ウイルスを含めて様々な病原体だけが持っている独特な分子模様を認識できます。言い換えると、人間が持っている細胞の膜の分子模様と病原体の持っている分子模様を区別することができるのです。つまり自分の細胞は攻撃できないのですが、自分の持っていない細胞膜に作られた模様を区別して、その病原体だけを攻撃するということです。つまりいわゆる自己免疫疾患というのは、自然免疫の段階でもありえないのです。ましてや高等免疫が進化したのは、自然免疫で倒せない敵をやっつけるためですから、高等な免疫が自分の成分を攻撃すると思いますか？自己免疫疾患という病気を作ったのも免疫ではなくて、ずる賢い頭を持った医学者が作っただけなのです。今はやりのフェイクの病気なのですね。フェイクはトランプだけの独占ではないのです。既に医学会がやっていたことなのです。アッハッハ！これについては自己免疫疾患がないというコラムを読んでください。

さらに、もちろん人間には存在しない化学物質（ハプテン）と結びついたタンパク（キャリアタンパク）の複合体も認識することができるからこそ、膠原病においても CRP が高くなるのです。ついでに言えば、既に自己免疫疾患はないというコラムで書いたように、自己免疫疾患の原因は８種類のヘルペスウイルスによるものなのです。CRP は人間が持っていない異物を認識するだけではありません。病原体や化学物質などの敵を認識した後、その敵と結びついて補体の活性化の古典経路の C1q と結びついて、古典経路を活性化することができるのです。もう一度補体の古典経路の活性化を復習しておいてください。補体については補体のコラムを読んでください。医学って面白いでしょう。CRP が単なる炎症の度合いを示すのみならず、敵を認識する能力を持つと同時に、古典経路まで活性化し、人体を様々な敵から守っていることがおわかりになったでしょう。さらに以前は、CRP はオプソニン作用（味付け作用）を持っていないと書きましたが、実はオプソニン作用があり、好中球や大食細胞が貪食しやすくしているのです。オプソニン作用は補体と抗体の専売特許ではないのです。CRP もオプソニン作用を持っているので、補体や抗体と同じ仕事をすることができるのです。CRP は自然免疫の補体と同じ仲間ではあるのですが、補体よりも原始的であるといえます。CRP では十分対応できない病原体を直接殺すこともできる補体は、免疫がさらに進化してできあがったと考えられます。CRP は、風邪のウイルスや８種類のヘルペスウイルスを結びついて、好中球や大食細胞に食べさせることができるのです。

今日はここまでです。2017/07/24）

ましてや EB ウイルスが骨髄のリンパ球の幹細胞に入り込んだり、かつリンパ球の元の

細胞である多能性造血幹細胞を乗っ取ってしまったら、どうなるでしょうか？それが急性リンパ性白血病であり、慢性リンパ性白血病の原因となってしまうのです。白血病についてはのちに詳しく書くつもりです。）成人までに 9 割以上の人が EB ウイルスに対して既感染となっているのに対し、EBV によって実際に伝染性単核症や増殖性疾患を発症する割合は決して高くないため、（発症するというのはどういう意味を持っているのでしょうか？発病と同じ意味なのです。いずれも免疫と異物と戦っている状態を自覚的にも他覚的にも認められることです。言い換えると、免疫がゼロであれば戦いもないので、発病はありえないのですが、ウイルスのような敵は免疫が落ちている間に無限に増え続けていることを知っておいてください。ウイルスの最高の食事は、免疫を落とすことだとも知っておいてください。

現代医学は、病気という言葉の定義も正しくしないどころか、健康という言葉の定義も全くしていません。ましてや発病とか発症とかいう上に述べた正しい意味の定義も全くされていないのです。これらの言葉の正しい定義には、免疫の働きが関わっているのです。なぜ正しい定義がされないのでしょうか？それは病に関する事象に免疫という働きを絡まされると、現代医学がすべて間違っていることが暴露されるからです。なぜならば本来、病気に伴う症状は免疫が異物を殺すか、共存するか、細胞の奥深くに押し込むかの 3 つのいずれかの答えを出すために、免疫が英雄的な戦い行っているという印に過ぎないことがバレてしまうからです。ところが現代医学が作り出した免疫を抑える薬は、一時的には免疫と異物との戦いに生じる症状を軽減して患者を喜ばすことができるので、100%医学に無知な患者をだまし続けることができるのです。つまり病気を治すために、症状が出ているにもかかわらず、症状と病気を同一視し、その関係を決して無知な患者に教えない医療が金儲けの商売に成り下がっているのです。

毎日毎日メディアを見ればわかるように、病気を治すことができるような創薬のニュースが満載されていますが、実は、免疫を抑えるだけの薬であって、症状はとることができても、病気そのものは絶対に治せないが、患者の快楽だけをもたらす麻薬を作っているだけなのです。しかもますます高価になっていく麻薬を作り続ければ続けるほど国民皆保険で安価に患者に売り続けることができるだけなのです。患者自身は負担がかからないので、何の疑問も感じずにありがたいと思いながら、実は病気を作られ続けているのです。アッハッハ！なぜならば病気は自分の免疫の遺伝子でしか治せないので、免疫を抑える優れた薬が作られれば作られるほど、病気が増えていくからです。アッハッハ！皮肉な言い方をすると、症状が出る、つまり病気が発症するのは、免疫が病気を治すために生じさせている現象に過ぎないのです。アッハッハ！

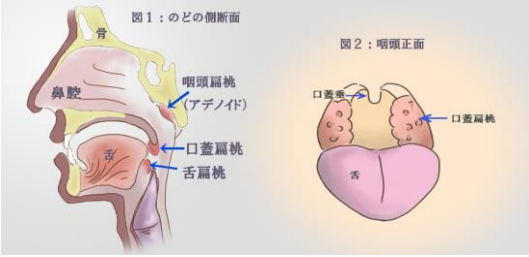
病気になれば喜べばいいのです。病気になれば、その時にすぐになぜそのような病気に

なったのかを追求するのが医学でありますが、治らない病気は全て原因不明な難病だと片付けられ、ますます患者の見かけの苦しみを楽にする免疫を抑制する病気づくりの薬の開発競争が世界中の医薬業界がしのぎを削っているのです。医薬業界は人類消滅まで永遠に成長し続けるのは当然です。医薬業界は軍需産業と同じ論理で成り立っているのです。つまり戦争を起こさなければ軍需産業はなくなってしまいます。同じように医薬業界も病気がなくなれば消滅してしまうので、資本主義が続く限りはこの２つの産業は永遠に発展し続ける運命にあります。アッハッハ！

それでは松本は不明な病気の原因が分かっているのかと問う人がいるでしょう。はい、分かっています。現代の不明な病気の原因は、8000 万種類以上の化学物質とヘルペス８種類だけであると断言できます。世界中の医者でこの真実を誰が語っているでしょうか？世界でたった一人私だけですね。だからこそ私はヘルペスウイルスの全てについてあらゆる疑問を解明するために、このようにヘルペスにこだわっているのです。本当は私はキチガイと呼ばれてもいいぐらいでしょう。アッハッハ！）他のウイルス性疾患に比較して楽観視されがちな面もあるが、一旦 EBV 陽性ガンを発症すると多くは難治性で悪性度が高く、医学上重要なウイルスである。（成人までに９割以上の人が既感染となっているのにもかかわらず、なぜほとんどの人が EB ウイルスに関わる病気にならないのでしょうか？EB ウイルスは住み着いている人（宿主）の免疫が落ちない限りは完璧に細胞の奥深くにある核の中にエピソームの形で潜伏感染をさせ続けることができるからです。つまり潜伏感染の状態では免疫は手も足も出なくなってしまうのです。

さぁ、ここで殺しきれない潜伏感染を続ける８種類のヘルペスウイルスと風邪のウイルスをはじめとする潜伏感染ができないので、免疫で殺しきれる他の全てのウイルスとの違いについて、詳しく説明していきましょう。もちろんこれからの話は風邪にかかるという極めてありふれた病気でありますが、実は風邪の引き始めから治るまでの話の全てを語ることはむちゃくちゃ難しいのです。言うまでもなく、例のごとくこの話も私が世界で初めて明らかにする解説です。

さて、風邪のウイルスが風邪にかかった人から飛沫感染や空気感染によってあなたの喉や鼻から入り込みます。風邪のウイルスはまず口や舌や喉頭の粘膜にひっつきます。ところがすぐに症状が出ませんね。症状が出る前に何日か潜伏期間といわれる時間が必要ですね。それでは風邪のウイルスに感染した時に潜伏期間というのは果たしてあるでしょうか？誰かが風邪をひいて咳き込んだ時に、次の日には自分も風邪をひいたという思いをしたことはないでしょうか？答えから言うと、実は風邪のウイルスには潜伏感染はないのです。言うまでもなく、ヘルペスウイルスのように、喉の粘膜の細胞に入り込んだ後、さら



に細胞体の核の中に侵入し、エピソームという形で潜伏する能力はないことはご存知ですね。次になぜ口腔内（咽頭）にワルダイエル扁桃輪という３つの扁桃である口蓋扁桃と舌扁桃と咽頭扁桃は何のために存在するのでしょうか？

その話をする前に、まず扁桃はどういう構造をし、どういう仕事をしているのでしょうか？下に喉の側断面と咽頭正面図を掲載しておきます。既に述べたように、二次リンパ組織であるMALTといって粘膜関連リンパ組織であり、粘膜組織に侵入した病原体を感染させ取り込んで殺すためであります。それではどのようにこの３つのMALTは風邪のウイルスが感染した後殺しきることができるのでしょうか？扁桃の表面は膠原線維性の被膜で包まれています。ところがあちこちで被膜が円筒状に陥没し、数多くのくぼみができています。これを陰窩と呼びます。くぼみである陰窩が多ければ多いほど、病原体と接触する面積が多くなり、風邪のウイルスも、口腔内のくぼみのない平坦な粘膜の細胞膜にひっつく前にリンパ組織である扁桃に感染して取り込まれやすくなるのです。この陰窩の周囲や扁桃の上皮下には大量のBリンパ球が含まれたリンパ組織が発達しています。

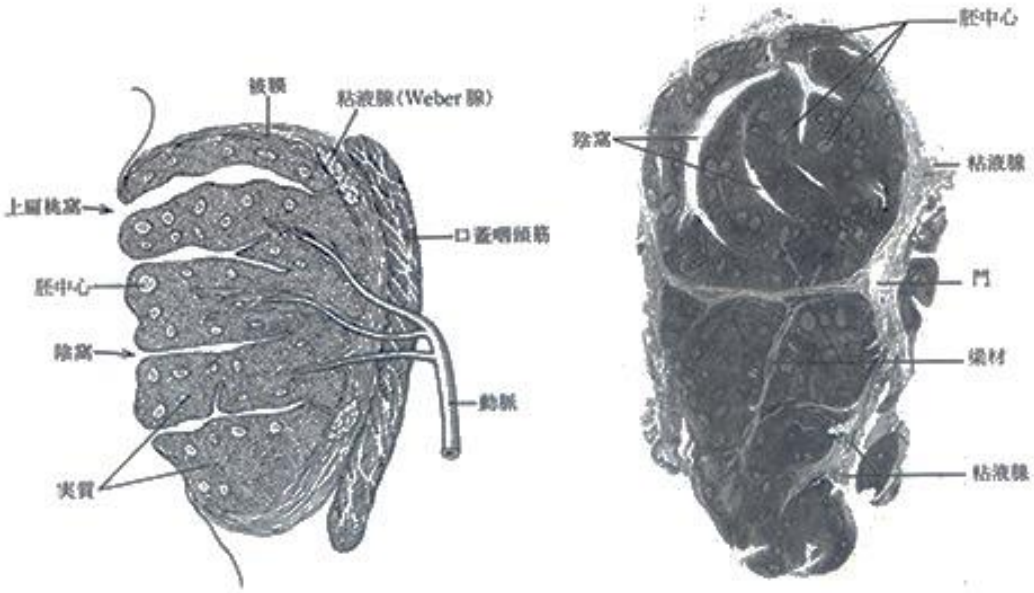


図 III-15．口蓋扁桃の構造

上に口蓋扁桃の構造を図示しておきます。まず見て欲しいのは胚中心であります。この胚中心はリンパ濾胞ともいいます。この胚中心にはBリンパ球と濾胞性樹状細胞がいっぱい詰まっています。胚中心以外にはT細胞がたむろしています。従ってもっと胚中心をわかりやすく説明すれば、Bリンパ球の海の中に濾胞性樹状細胞の島が散在し、この胚中心の

外側にTリンパ球が泳いでいると言った方が分かりやすいでしょう。ウイルスが扁桃に入り込む前の胚中心を一次性胚中心といいます。ウイルスが入り込んだ後は一次性胚中心のBリンパ球が急激に増えだし、二次性胚中心といわれるようになります。ウイルスが入り込み、免疫反応が刺激されて、このようにして出来上がった二次性胚中心をダークゾーンとか暗殻とか二次小節ともいいます。この二次小節ではなにが行われているでしょうか？みなさんご存知のように、ナイーブなBリンパ球が形質細胞になり、ウイルスと結びつく抗体をどんどん作る工場になります。さらにIgMからIgGやIgAやIgEに変える抗体のクラススイッチも行います。さらに抗体のソマティックハイパーミューテーション（体細胞高頻度突然変異）も行われ、抗体が敵であるウイルスと結びつく力が強化されるのです。さらに二次性胚中心でこそメモリーBリンパ球も作られているのです。

それではBリンパ球やTリンパ球は扁桃にどのようにして運ばれ胚中心に入って行くのでしょうか？上の左の図を見てください。まず動脈から栄養とともにリンパ球は運ばれ、扁桃の中で毛細動脈血管となり、さらに毛細静脈血管の最初の部分にある特殊なHEVという毛細血管内皮細胞の間をぬってリンパ球が出てくるのです。HEVというのは英語で“high endothelial venule”といい、“high”は「高い」という意味であり、“endothelial”は「内皮細胞の」という意味であり、“venule”は「細静脈」という意味であります。従ってHEVは「高内皮細静脈」と訳します。このHEVは、リンパ組織の細静脈にだけ見られる特殊な血管内皮細胞であり、特殊な接着分子を発現して、内皮細胞の間を血球の中でリンパ球だけがリンパ組織である扁桃に出て行くことができるのです。普通の細静脈には見られないのです。

それでは、二次リンパ濾胞（二次リンパ小節・二次胚中心）で役目を終えたBリンパ球やTリンパ球の行く末はその後どうなるでしょうか？まず風邪のウイルスとの戦いが終われば、このウイルスに対する抗体を作る必要がなくなるので、抗体を作る形質細胞に分化したB細胞はアポトーシスで排除されます。ところが風邪のウイルスと出会って二度と同じ風邪のウイルスで風邪を起こさないために、分化したメモリーB細胞は生き残り、扁桃に生き残り続けるか、他のリンパ組織であるリンパ節や脾臓に移り住んで生涯生き続けます。一方、T細胞はヘルパーT細胞とキラーT細胞があり、当面の風邪のウイルスが排除されると、このウイルスを死ぬまで覚えているメモリーヘルパーT細胞とメモリーキラーT細胞だけは一生生き残りますが、他の部位でウイルスが残っていれば、その他のT細胞は、上の図では書かれていませんが輸出リンパ管から出て行きます。輸出リンパ管を通って扁桃から出て行った風邪のウイルスを認識できるT細胞は、他の部位にいるウイルスを殺すために様々な免疫細胞を助けたり、またウイルスを殺し続けます。風邪のウイルスが排除されれば、これらの不要なT細胞はアポトーシスで自殺して命を終えます。

潜伏期間というのは、英語で“incubation period”とか“latent period”といいます。病原体に感染してから体に症状が出るまでの期間であり、免疫が増えた病原体を認識し、戦いが始まるまでの期間であることはすでに述べました。すべからくウイルスは一旦人体に侵入すると細胞の中でしか生きられません。風邪のウイルスも同じことです。それでは喉の粘膜細胞や扁桃に入り込むまで免疫はウイルスを殺すことができるのでしょうか？はじめに述べたように、ひとたび風邪のウイルスが細胞内に入ってしまえば、自然免疫は完全に無力であります。もちろん風邪のウイルスが扁桃に入ってしまえば、ウイルスは飛んで火にいる夏の虫同然であることは既にお分かりでしょう。

それでは細胞外に風邪のウイルスがいるときには、どのようにして自然免疫がウイルスに対して戦いを行うのでしょうか？まず第一が補体のタンパクがウイルスと結びついて、補体のオプソニン作用によりマクロファージや好中球によって貪食され殺されてしまいます。２つめは補体と結びついた風邪のウイルスは、補体がMACを作ることによって風邪のウイルスのエンベロープに穴を開けて殺してしまいます。もちろんNK細胞や活性化されたマクロファージは、IFN-γやTNFのようなサイトカインを分泌して、ときにはウイルスに感染された細胞の中で、ウイルスが増える量を減らすことはできます。さらに分泌されたTNFは、ウイルスに感染した細胞もろとも殺すことも、時にはできます。またウイルスによって感染された細胞は、直接的にNK細胞や、あるいは活性化されたマクロファージによって殺されることができます。

2017/08/03 今日はここまでです。

EBV陽性ガンは多段階発ガンであり、ウイルスだけでなく宿主要因も重要な成因である。EBV陽性ガンには多様なガンが含まれ、その成因についてはガン種ごとによく検討すべきであるが、広く当てはまると考えられる素因として、我々はおおまかに3つを提唱している。（EBV陽性ガンには、ホジキン病、バーキットリンパ腫、上咽頭ガン、Tリンパ腫、Bリンパ腫、胃ガン、唾液腺ガン、膿胸リンパ腫、平滑筋肉腫などがあります。）

第一に EBV のコードするガン遺伝子の効果、（EBV は、ウイルス自身の遺伝子の中に、人間の細胞の DNA に入り込んで、その細胞をガン化させるという意味です。）第二に先天的な宿主遺伝素因や後天的に生じる宿主ゲノムのジェネティック、エピジェネティックな変化、（先天的な宿主遺伝子素因というのは、X 性染色体の DNA が変異している場合です。T リンパ球や NK 細胞の X 染色体に生まれつき異常があり、T リンパ球や NK 細胞が無限に増殖して、ガンであるリンパ腫が発現してしまうのです。後天的に生じる宿主ゲノムのジェネティック、エピジェネティックな変化とはなんでしょうか？あとで詳しく書きます。）第三に免疫系の関与である。

（さて、村田先生が言われる、第一の EBV のコードするガン遺伝子の効果とは、どのような意味でしょうか？EBV は、ウイルス自身が持っているガン遺伝子を、感染した人間の細胞の DNA に入り込ませ、その細胞をガン化させるという意味です。）EBV のコードするガン遺伝子には、例えば Latent membrane protein1(LMP1)、Latent membrane protein2A(LMP2A)などが挙げられ、それぞれ CD40、B cell receptor(BCR)シグナルを模倣して恒常的に活性化することでガンの発生において重要なはたらきをする。（“Latent membrane protein1”の“Latent”は「潜伏した」という意味であり、“membrane”は「膜」であり、 “protein”は「タンパク質」であります。従って「膜に潜伏して存在しているタンパク質」という意味になります。この LMP1 が CD40 を模倣しているというのはどういう意味でしょうか？そしてさらに LMP2A が B cell receptor を模倣しているというはどういう意味でしょうか？

一番目の質問に答えるために、まず CD40 とは何であるかについて説明しましょう。活性化されたヘルパーT 細胞の膜には CD40L という共刺激タンパク分子が発現します。共刺激タンパク分子は別名、補助刺激タンパク分子ともいいます。何を補助するのでしょうか？答えを先に出しておきましょう。皆さんは、B リンパ球の B cell receptor（BCR）に抗原がつくだけで抗体が作られるとお考えでしょうが、実は間違っているのです。抗体を作るためには、もうひとつ補助する分子が必要であるので、これを補助分子といいます。その意味を詳しく説明しましょう。

ナイーブ B リンパ球が刺激され抗体を作るためには、一番目に抗原刺激が必要です。ナイーブ B リンパ球は別名バージン B リンパ球といいますが、なぜナイーブやバージンという名称を付けるのでしょうか？それは骨髄で生まれた全ての B リンパ球は、男を知らない、いや間違えました、抗原（男）に出会ったことがないという意味で、ナイーブ、つまり「ウブな」とかバージン、つまり「処女の」という意味で素人にもわかりやすく使われた言葉です。ところが骨髄で生まれた B 細胞が初めて B cell receptor（BCR）で抗原に出会いひっつき、その抗原を認識して刺激されても、この初めての抗原刺激だけではナイーブ B リンパ球は本当の女になれないのです、いや間違えました、活性化されないのです。わっはっは！つまり活性化されないと、子供が作れない、いやいや間違えました、抗体（子供）を作ることができないのです。さらに女性が結婚するためにはもうひとつ 16 歳以上であるという条件が必要であるように、ナイーブ B リンパ球も成熟し子供を産むためには、つまり抗体を作るためには、もう一つの補助的な刺激が必要なのです。補助的な刺激を受け取る分子が CD40 であるのです。このように２つの働きが免疫を刺激するためには絶対に必要なのです。このシステムを two key system といいます。なぜこんな面倒なことを免疫は行うかはおいおい分かるはずです。

元来このCD40は、Bリンパ球は生まれたときに既に持っているのです。ところが少ないので、このBリンパ球のBCLに敵が結びついて刺激されると増えていくのです。CD40は増えるだけではBリンパ球を成熟させることはまだできないのです。増えたCD40に何かが結びつかなければ成熟し抗体を作ることができないのです。

それではCD40に結びつくのは誰だと思いますか？ヘルパーT細胞の表面にあるCD40Lです。そしてこのTリンパ球のCD40LとナイーブBリンパ球の表面にあるCD40と結びつくと、初めてヘルパーT細胞からB細胞に抗体を作れというシグナルが発せられます。まとめると、まずBリンパ球のBCLに抗原が結びつき、さらにCD40にヘルパーTリンパ球のCD40Lが結びついて初めてBリンパ球は抗体を作ることができるのです。この2つのシグナルがBリンパ球の核に送られると、Bリンパ球が抗体を作り始めるのみならず、Bリンパ球の中に胚中心を作り、さらにクラススイッチも可能になり、最後は記憶Bリンパ球も生まれるのです。

本来、CD40という分子は、実はAntigen presenting cell(APC)という抗原提示細胞である樹状細胞、大食細胞、B細胞、胸腺上皮細胞の4つに存在していることを知っておいてください。今はBリンパ球の話ですが、あとで樹状細胞、大食細胞、胸腺上皮細胞にEBウイルスが感染したらどうなるかの話がでてきます。

それではCD40とかCD40Lという分子を補助分子という言い方をすればいいのに、なぜ共刺激分子というのでしょうか？これも以前に書いたことがありますが、共刺激分子という意味は、正しくは共に刺激し合う分子であるという意味です。CD40とCD40Lとが結びつくと、CD40を持ったBリンパ球は上に述べたように刺激されて抗体を作ります。ところがCD40Lを持ったTリンパ球も刺激されて、インターロイキン2(IL-2)を作るのです。インターロイキン2は、昔からヘルパー1T細胞やキラーT細胞やNK細胞やBリンパ球を増殖させる刺激因子として見つけられた極めて重要な、かつ有名なインターロイキンの代表であります。

このようにBリンパ球のCD40とTリンパ球のCD40Lが結びつくと、共にBリンパ球もTリンパ球も、共に刺激されるので、共刺激分子と名付けられたのです。従って、本来は補助分子の意味と共刺激分子の意味内容は異なるのです。従って同じ意味で使われるのは間違いなのです。補助分子というのは、Bリンパ球もTリンパ球も抗原を認識し、刺激されるだけでは本来の仕事ができないのです。さらにもうひとつの手助けをする刺激が必要であるのです。この意味で補助分子と言うべきであるのです。一方、手助けする刺激をする分子を共刺激分子と言うべきであるのです。従ってこの2つの意味をひとつで示す英語を、私は今まで見たことがありません。この意味が理解できますか？難しいでしょうがついてきてください。

従って、まず第一の抗原をB細胞もT細胞も認識する働きをプライマリーと名付け、互いに刺激し合う働きをセカンダリーと言うべきです。このように２つの働きによって初めてTリンパ球もBリンパ球も仕事ができるようになるのです。このような２つの働きがあって初めて免疫が活性化されるので、このような免疫のシステムを “two key system” というのです。なぜ２つの働きが必要でしょうか？それはまさに免疫は間違って自分自身の細胞を敵とみなすことがあり得るからです。例えばウイルスや細菌の断片が人体の細胞についているだけであるのに、敵を見なし、間違って細胞もろとも殺してしまうこともありえるからです。病原体そのものではなくて、とにかく無害である細胞に引っ付いたタンパクに対して抗体を作ったり、キラーT細胞が殺し始めることがあるからです。このような時に、それこそまさに自分の免疫が自分の細胞を攻撃してしまうという、とんでもないいわゆる自己免疫疾患が生まれることになってしまいます。それぞれで独立した別々の２つの免疫の働きがあることで、自己免疫疾患をなくすために生まれたシステムが、two key system であり、自己を絶対に攻撃しない安全なシステムが38億年の免疫の進化の中で作り上げられたのであります。

まさにこの免疫の two key system は、自己免疫疾患を作らないために生まれた証拠であるにもかかわらず、世界中の愚かな医学者たちは、原因不明の自己免疫疾患と言って騒ぎ続けています。症状を取るために免疫を抑える治療しかないというバカなことを言い続けています。自己免疫疾患はないというコラムを読んでください。免疫を抑えるたびに８種類のヘルペスウイルスを増やし続け、ますます治らない自己免疫疾患を増やし続けて楽しんでいます。アッハッハ！これから下に語り続ける話の中に、どのようにして自己免疫疾患がヘルペスウイルスによって生まれるのかも証明していきましょう。

two key system の話が長くなったのですが、実はこれからの話の伏線になっているのです。この論文の著者である村田貴之先生は、次のように書かれていましたね。）EBV のコードするガン遺伝子には、例えば Latent membrane protein1(LMP1)、Latent membrane protein2A(LMP2A)などが挙げられ、それぞれ CD40、B cell receptor(BCR)シグナルを模倣して恒常的に活性化することでガンの発生において重要なはたらきをする。(LMP1 が恒常的に CD40 と同じ働きをするシグナルを模倣して、恒常的に発現していることの意味については既に述べました。つまり LMP1 は、免疫の活性化に必要な２つの働きの２番目である共刺激（補助刺激）の話でしたね。十分にご理解できましたか？何回も読み返してください。

次は LMP2A の話に移ります。この LMP2A は B cell receptor(BCR)のシグナルを恒常的に模倣しているということを村田先生は書かれていますね。B cell receptor(BCR)のシグナルは、抗原と結びついて敵を認識する働きをすることも上で述べました。two key

system の１番目の働きでありますね。LMP2A が常に BCR のシグナルを発しているというのも、人体にとってとんでもない迷惑な話ですね。だって BCR に敵が結びついて初めて敵を認識するシグナルが B リンパ球の核に伝えられるのに LMP2A は恒常的に B リンパ球が骨髄で生まれたナイーブな状態でも CD40 と一緒になって抗体を作ることができるという意味ですね。これは恐ろしいと思いませんか？なぜならば B リンパ球というのは、骨髄で数千万～数億種類もの B リンパ球を作っています。これは何を意味しているのでしょうか？骨髄で生まれたナイーブ B リンパ球の細胞膜にひっついている自然抗体 IgM が数億種類もあるということですね。膜にひっついている IgM 抗体が B cell receptor(BCR)であることは、皆さんご存知ですね。ちなみに膜にひっついている IgM 抗体を surface IgM といい、略して sIgM といい、表面 IgM と訳します。

仮にこの生まれたばかりのナイーブ B リンパ球の全てに EB ウイルスが感染したらどうなるでしょう？感染した EB ウイルスは LMP1 と LMP2A を作りますね。この LMP1 が CD40 となり、LMP2A が B cell receptor の仕事をしますね。しかもこの感染したナイーブ B リンパ球の CD40 は、共刺激である T リンパ球の CD40L と結びつかなくても自分が感染したナイーブ B リンパ球の核に CD40 と CD40L が結びついたという偽のシグナルを送ります。一方、LMP2A は、自分が感染したナイーブ B リンパ球の B cell receptor に抗原が結びつかなくても恒常的に偽のシグナルを核に送り続けますね。ということは、抗原もいないし T 細胞もいないのに、自分勝手に two key system を動かせ、数億種類の IgM を作らせるのみならず、B リンパ球に増殖のために必要な胚中心を作らせ、さらにクラススイッチも可能になるうえに、記憶 B 細胞も自由自在に生ませるのです。恐ろしいですね～！恐ろしいですね～！　もちろん言うまでもなく、全ての B リンパ球に EB ウイルスが感染しているわけではないので、こんな恐ろしいことは滅多に起こることはないのですが、いくつかの B リンパ球に感染した EB ウイルスが免疫を抑えられることによって増殖感染を起こし続ければ、勝手に B リンパ球が多種多様の抗体を作り、原因不明となる自己免疫疾患を起こすことになるのです。

ここでめちゃ面白い話をしましょう。Antigen presenting cell(APC)は抗原提示細胞という意味ですね。この APC のひとつである B リンパ球に EB ウイルスが感染すると、実際は CD40 はないものですから、CD40L を持った T リンパ球と結びつくことはできませんから、絶対に T リンパ球からインターロイキン 2(IL-2)を作ることは不可能ですね。先ほど述べたように、元来インターロイキン 2 は、ヘルパー1T 細胞やキラーT 細胞や NK 細胞や B リンパ球を増殖させる刺激因子として見つけられた極めて大切なサイトカインのひとつですね。この事実に目をつけた賢い（本当はバカですが）医者と薬学者がいました。免疫抑制剤としてインターロイキン 2 を抑制する生物学製剤である抗インターロイキ

ン２製剤を作り、あらゆる自己免疫疾患といわれる難病や原因不明といわれる難病に投与したのですが、全く免疫を抑制することはできず、従って症状が取れず、もちろん言うまでもなくインターロイキン２も減ることはなかったのです。つまり病気を起こす免疫を抑えることができなかったので、薬としては認められなかったのです。これは隠れた有名な創薬の失敗例として知られています。

なぜ失敗したのでしょうか？賢い皆さんはなぜ抗インターロイキン２製剤は免疫を抑え、症状がとれなかった理由は既におわかりでしょう。あえて説明しましょう。常に私が主張しているように、自己免疫疾患や原因不明の病気は全てヘルペスウイルス８種類によるものであり、とりわけ EB ウイルスが感染した B 細胞は非常に重要な細胞増殖サイトカインであるインターロイキン２を作らないで、様々な難病を起こしたからです。従ってインターロイキン２の働きを抑える抗インターロイキン２製剤は全くアテ外れた製剤であったからです。EB ウイルス以外に、もちろん仲間であるサイトメガロウイルス(CMV)も同じような難病の原因となっているのは言うまでもないことです。ただ CMV は、現在は EB ウイルスほど研究されていないので、基礎研究の学者が CMV について今以上に研究の成果が出た時に、CMV と自己免疫疾患や難病の関わりについて必ず詳しく述べることをお約束しておきます。

私は常に言っているように、自己免疫疾患や難病と言われる病気の全ては、EB ウイルスを含む８種類のヘルペスウイルスが関わっているという意味は、まさに EB ウイルスが APC である B リンパ球や大食細胞や樹状細胞や胸腺上皮細胞に感染すると、恒常的に非特異的な CD40 を模倣した LMP1 が発現し続けることによって、生じているのです。これについても後で詳しく述べる予定です。とりわけ抗体を作る B リンパ球に感染した EB ウイルス（EBV）やサイトメガロウイルス（CMV）は、あらゆる自己免疫疾患の原因であることをしつこく述べて今日はここで終わります。次回はなぜ EB ウイルスが感染した細胞にガンが生じるかについての話をする予定です。

2017/08/10

先天的遺伝素因としては、例えば家族性に発症する X-linked lymho proliferative syndrome(XLP)が該当する。（X 連鎖リンパ増殖症候群（XLP）は，Epstein−Barr ウイルス（EBV）に対する特異的免疫応答の欠陥を有する先天性免疫不全症であり、EBV が感染した NK 細胞やキラーT 細胞が異常になり、EBV が感染した B リンパ球を殺せないどころか、EBV 感染 B リンパ球に勝手に抗体を作らせて、致死的伝染性単核症、異常γ-グロブリン血症、悪性リンパ腫の３つの症状が重なって発現してしまうのです。難しいですが、ついてきて下さい。

ほとんどの症例であるXLPタイプ1はSLAM-associated protein（SAP）をコードするSH2D1A遺伝子の変異によって生じます。SLAMとは、“signaling lymphocytic activation molecules”の略であり、「リンパ球を活性化する分子に信号を伝える遺伝子が変異して異常」になり、XLPタイプ1の病気が生まれるのです。次にXLPタイプ2の患者では、X−linked inhibitor of apoptosis（XIAP）をコードする「XIAP遺伝子変異のために、異常に増えたEBVが感染した細胞がアポトーシスできなくなってしまう」ものです。XLPの患者は、SLAM-associated protein（SAP）の欠損により、NK細胞およびキラーT細胞であるCD8＋T細胞の働きがなくなるのです。

XLPの罹患率は100万人に1人です。XLPの約8割がSAP欠損症、つまりXLPタイプ1であり、約2割がXIAP欠損症、つまりXLPタイプ2であります。日本では、タイプ1のSAP欠損症で30例前後、タイプ2のXIAP欠損症で20例ほどの患者がいます。

原則として男児のみに発症します。なぜでしょうか？それは女児はX染色体を２つ持っているので、２つのうち１つのX染色体に乗っているSAPやXIAPの遺伝子の異常があったとしても残りのX染色体が正常であればXLPは発症しないからです。臨床症状は先ほど述べたよう、EBウイルスによる致死的伝染性単核症、異常ガンマグロブリン血症、悪性リンパ腫が特徴的な３つの症状であります。さらに血球貪食症候群、再生不良性貧血、リンパ性血管炎、リンパ性肉芽腫などがあります。血球貪食症候群については後で必ず詳しく書きます。いや書かざるを得ないのです。リンパ性血管炎とはなんでしょうか？人体には1000億個もの血管内皮細胞があります。これらの血管内皮細胞に侵入したEBウイルスやサイトメガロウイルスを、リンパ球であるNK細胞や、キラーT細胞が殺すときに血管内皮細胞に炎症が起きます。これをリンパ性血管炎といっているに過ぎないのです。

同じように、リンパ性肉芽腫というのも、リンパによって肉芽腫が起きるのではないのです。リンパ腫様肉芽腫症は血管中心性に発生し血管の破壊を伴う節外性リンパ増殖性疾患です。節外性というのは、「リンパ節以外の」という意味であり、肺や消化管などの粘膜に見られるMALTといわれる孤立性のリンパ小節やリンパ濾胞などのリンパ組織をいいます。これだけでは節外性のリンパ組織のイメージができないでしょうから、すでに述べた話と重複しますが、もう少し詳しくリンパ器官やリンパ組織やリンパ節やリンパ小節、さらにリンパ管などについておさらいしておきましょう。

まずリンパ節とはリンパ組織の一つであり、全身から組織液を回収して静脈に戻すリンパ管系の途中に位置しています。外部から人体の組織内に侵入した病原体や、非自己異物が血管系に入り込んで全身に循環してしまう前にチェックし免疫応答を発動して食い止める関所のような機能を持っています。つまり、血管とリンパ管の間に位置するリンパ球の詰め所のような仕事をしています。リンパ管のもう一つの大事な仕事は、組織に毛細血管

から漏れ出た体液を循環系に戻しているのです。皆さんは、手足がむくむという経験はされたことがあるでしょうが、これは何を意味しているのでしょうか？血管が詰まって、血流が悪くなると勝手に思い込んでいる人がいるでしょうが、実は毛細リンパ管の働きである「組織に漏れ出た体液を循環系に戻す」仕事ができないから手足がむくむのです。ちなみに毛細リンパ管の先端は閉ざされています。つまり毛細血管と違って繋がりがないのです。

リンパ節にはリンパ小節とリンパ洞があります。リンパ小節とは、Bリンパ球と濾胞樹状細胞から成り、この２種類の細胞が結節性に（節のように）集合した領域であり、Bリンパ球と濾胞樹状細胞という兵士が敵をやっつけるために集合している兵舎といってもいいでしょう。言い換えると、リンパ節はリンパ小節の集まりとも言えます。リンパ小節はイメージがつかみにくいので、もう少し勉強しましょう。

リンパ小節は英語で“lymph nodule”といいます。リンパ小節はリンパ濾胞と呼ばれることがあります。リンパ濾胞は英語で“lymphoid follicle”といいます。なぜリンパ小節のことをリンパ濾胞というのでしょうか？それは、リンパ小節がリンパ小節である所以は、濾胞樹状細胞が常にいるからです。言い換えると、リンパ濾胞は濾胞樹状細胞の住処となっているからです。リンパ濾胞は、Bリンパ球と濾胞樹状細胞から成り立っています。濾胞樹状脂肪は英語で“follicular dendritic cell”といいます。ここで注意してもらいたいのは、濾胞樹状細胞は、抗原提示細胞であるかの有名な樹状細胞とは全く無関係であることです。リンパ濾胞をときに胚中心と呼ぶこともあります。胚中心は英語で“germinal center”といいます。胚中心を持たないリンパ小節を一次小節、胚中心を持つリンパ小節を二次小節と呼ぶことがあります。一次小節と二次小節の定義は書物によって異なります。従って、この胚中心でBリンパ球が活発に増殖しているときに、二次小節（二次リンパ小節）と考えてください。いずれにしろ必ずリンパ小節には胚中心があると考えてください。

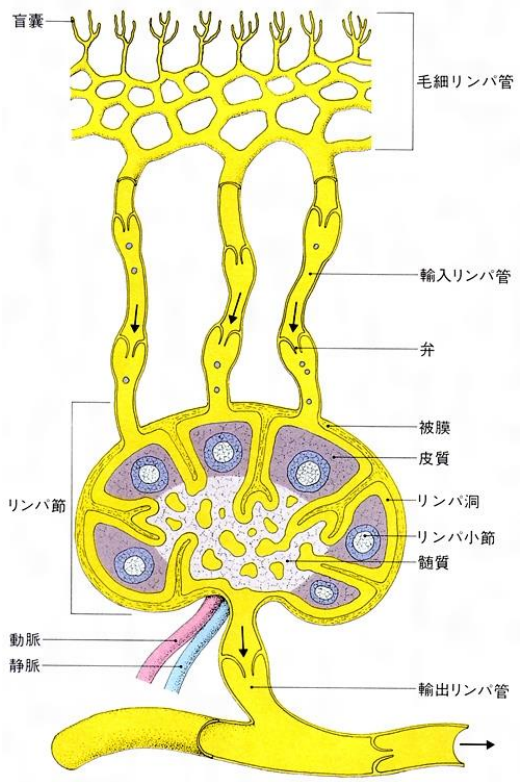
リンパ小節を持つ散在性リンパ組織は消化器（腸管関連リンパ組織）、呼吸器、尿生殖器などの粘膜上皮細胞でできた組織の壁内に高い頻度で出現します。リンパ小節が単独で存在しているものを孤立リンパ小節、複数のリンパ小節が集合しているものを集合リンパ小節と呼びます。これらをMALTというのは既に述べました。

リンパ洞は、リンパ節の被膜や小柱と実質リンパ組織との間に存在するリンパ流路となる間隙です。リンパ洞は３つに区分して名称がつけられています。下にリンパ節の２種類の図を掲載しましたから、図を見ながら読んでください。リンパ節の外側から辺縁洞、中間洞、髄洞の３つがあることがお分かりでしょう。リンパ洞内にリンパ管から異物が侵入すると、リンパ洞内に待ち構えている多数のマクロファージが異物を貪食します。

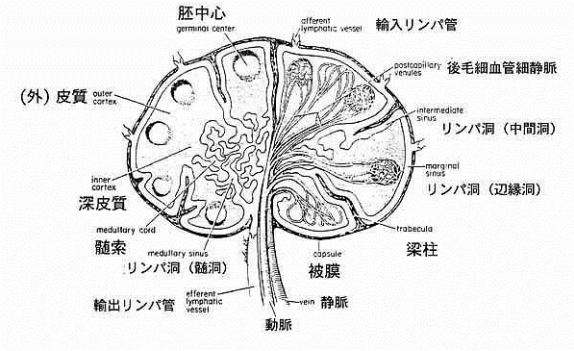
リンパ組織とは胸腺、脾臓、リンパ節、リンパ小節、パイエル板、扁桃、虫垂、赤色骨髄などです。パイエル板、扁桃、虫垂は粘膜にあるので、MALTの仲間です。MALTは、粘膜関連リンパ組織であり、粘膜組織に侵入した病原体を感染させ取り込んで殺すためにあるということは既に述べました。念のために、扁桃はリンパ節ではないことを確認しておいてください。扁桃はリンパ濾胞の集まりなのです。

赤色骨髄とはなんでしょうか？骨髄の中で赤くなっている部分を言います。造血の旺盛な骨髄は赤色を呈するので、赤色骨髄または赤骨髄とも呼ばれます。一方、歳をとると造血を行わず脂肪組織で置き換えられた部位は黄色に見えるので、黄色骨髄とか黄骨髄または脂肪髄とも呼ばれます。

最後にリンパ器官というのは、今まで述べた組織の全てを指します。



左の図の毛細リンパ管の先端をみてください。盲嚢になっていますね。つまり毛細リンパ管の先端は閉鎖されているのです。リンパ小節の集まりがリンパ節であることがお分かりになるでしょう。下の図の後毛細血管細静脈を見てください。英語でHEVといいます。ここから血管にいるリンパ球がリンパ節に侵入することを知っておいてください。



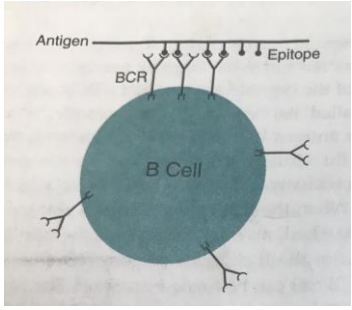
最後に極めて大事なことですが、リンパ組織である条件は２つあります。ひとつは HEV があることです。２つめは濾胞樹状細胞が存在することです。HEV とは何でしょうか？英語で“high endothleial venules”といいます。その略語が HEV です。この HEV は、既に説明したことがありますが、日本語では高内皮細静脈であり、後毛細血管細静脈に存在する特別な血管内皮細胞で出来上がっています。この特別な内皮細胞の間隙からのみ血管にいるリンパ球がリンパ組織に入り込むことができるのです。１秒間に１万個のリンパ球がリンパ節に入っていくことができます。２つめの濾胞樹状細胞はどんな仕事をするのでしょうか？樹状細胞という名前がついているのは、やはり APC（抗原提示細胞）に似た働き

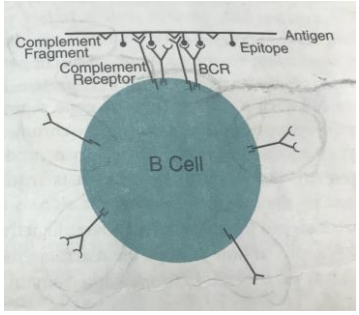
をするからです。

それでは濾胞樹状細胞は、組織にいる樹状細胞とどう違うのでしょうか？この違いも以前書いたことがあるのですが、一般の樹状細胞はヘルパーT リンパ球に抗原を提示することができます。一方、リンパ組織の住人である濾胞樹状細胞は、英語で“follicular dendritic cell”といい、略して FDC といいますが、なんと B リンパ球に抗原を提示することができるのです。もちろん T リンパ球には抗原を提示することはできません。しっかり思い出してもらいたいことがあります。APC は MHCⅡに結びついたペプチドをヘルパーT リンパ球だけに抗原を提示し、それを T リンパ球に認識させるだけで、B リンパ球には提示することはできないのです。というよりも、する必要がないのです。だって B リンパ球自身が APC ですものね、アッハッハ！B リンパ球は、元来この世のあらゆる「有機物質の分子（organic molecules）」をヘルパーT リンパ球の手助けなしに認識し、自分自身を増殖させ、成熟して IgM 抗体だけを作ることができるのです。これを T リンパ球に依存しない B リンパ球の IgM 抗体産生といいます。このときに B リンパ球に抗原を提示する手伝いをするのは T リンパ球ではなくて何だと思いますか？まさに濾胞樹状細胞（follicular dendritic cell）(FDC)であるのです。それではどのようにして FDC は B リンパ球に抗原を提示するのでしょうか？

感染や異物が侵入した当初は当然オプソニン作用を持っている抗体は作られません。それでは誰がオプソニン採用の役割を果たすのでしょうか？それは組織にある補体タンパクであります。細菌や異物と結びついた補体タンパクはリンパや血液によってリンパ節に運ばれます。リンパ節には FDC が常に抗原を補体が運んでくるのを待っています。この FDC はその表面に補体と結びつくことができるレセプターを持っているので、FDC はオプソニン化された抗原を補体から取り上げ、自分の膜にひっつけます。このようにして FDC は戦場から補体によって運ばれてきた抗原がいっぱい飾られるようにひっつけることができます。このようにして大量の抗原を捕まえて、その抗原を、密集させることによって FDC は B cell receptor を架橋結合することができるのです。従って、この FDC に抗原を見せて盗まれてしまう補体の働きはオプソニン作用というのは正しくはないですね。アッハッハ！だって B リンパ球が補体に運ばれてきた敵を食べるわけではないですからね。アッハッハ！正しくは補体の FDC 提示作用とすべきですね。

下に「百聞は一見にしかず」で架橋結合についての図を掲示しておきます。常にBリンパ球は、有機分子がタンパクであろうがペプチドであろうが炭水化物であろうが脂質であろうが、なんでも認識できるのです。従って、わざわざ樹状細胞や大食細胞に抗原を提示してもらう必要がないのです。もちろんタンパクやペプチドは、ヘルパーT 細胞の手助けをもらうとBリンパ球は抗体のクラススイッチもソマティック・ハイパー・ミューテーションも可能となる上に、メモリーB リンパ球も残すことができるのです。このようなヘルパーT 細胞の助けを得て、B 細胞が抗体産生を行うことをT 細胞依存性抗体産生といいます。次回はBリンパ球がどのようにしてT 細胞に依存せずIgM 抗体を作ることができるのかを詳しく説明しましょう。かつ左上の図の説明もちゃんとする予定です。





今日はここまでです。2017/08/17

そもそも現代の医療の目的は、免疫を抑えて症状をやみくもに一時的に除去するだけで、医者も患者も満足するものですから、どのようにして抗体が作られるかについてはほとんどの臨床医は興味がありません。一方、基礎の免疫学の先生方は臨床をあまりおやりになっていないので、臨床経験を基礎の研究に生かすことがあまり得意ではありません。従ってBリンパ球はヘルパーT 細胞の手助けなしでも、いくらでもあらゆる種類のIgM 抗体を作れることを知っている医者はほとんどいません。つまりT 細胞の助けを借りずにBリンパ球がIgM 抗体を作れることをT 細胞非依存性抗体産生というのですが、大学の医学部ではこのT 細胞非依存性抗体産生については何も教えないからです。さぁ、アホな私が大学の免疫学の教授になったつもりで説明していきましょう。アッハッハ！

まずT 細胞依存性抗体産生について少し説明しましょう。ヘルパーT 細胞が認識できるのは、ペプチドが細胞のMHC I やMHCⅡと結びついた複合体だけなのです。従ってこの同じペプチドとMHC と結びついた複合体を、B 細胞がBCR で認識して初めて、異物であるペプチドに対する抗体が作れるのです。これがT 細胞依存性抗体産生の基本的な原理です。これについてはあちこちで今まで詳しく書いてきました。

今回の話はT 細胞の助けなしに、しかもMHC と結びついていないペプチドや脂質や炭水化物を、B 細胞を異物として認識し、IgM 抗体を作ることがどのようにして作るのかを説明するつもりです。なぜ神なる自然がこのようなシステムを残しておいたのでしょうか？ T 細胞は異物であるペプチドだけをしか認識できなければ、もし異物（病原体）が表

面にペプチドを持っていなければどうなるでしょうか？しかも病原体の膜表面に人間が持っていない脂質や炭水化物だけを持っているときにどうなるでしょうか？これらの敵に対して T 細胞依存性の免疫だけではそのような敵を攻撃することができません。こんなときにペプチドだけを敵として認識できる T 細胞はなんの役にも立ちません。そこで免疫の神様は仕方なく B 細胞だけで IgM だけを作らせる原始的な T 細胞非依存性抗体産生を残しておいたのです。だからこそ B 細胞のレセプターである BCR は、つまり抗体は無限種類作ることができるのです。この IgM のレセプター、つまり IgM 抗体の種類は 10 億以上もあり、この世にあるあらゆる成分と結びつく可能性を持っているのです。言い換えると、異物を認識するレセプターは T 細胞よりも B 細胞の方がはるかに多いのです。骨髄で作られた B 細胞は、必ず生まれた時に IgM を持っています。B 細胞であるということは IgM を持っているということと同義語なのです。この持って生まれた IgM を自然抗体というのは既に「なぜ自己免疫疾患はないのか」という論文で詳しく述べました。私の患者さんは難病といわれる自己免疫疾患が多いので、この論文を適当に引用しながら自然抗体 IgM について一緒に復習してみましょう。

「なぜ自己免疫疾患はないのか・パートⅢ」に書いているように、いわゆる様々な核に対する抗体は、自然抗体であるに過ぎないのです。自分の細胞の核に対して自分の免疫が抗体を作ることは決してないのです。言い換えると、自分の免疫が自分の核の成分を異物として認識したのではなくて、毎日毎日骨髄で新たに作り続けられる B リンパ球が、生まれたと同時に自然に B リンパ球の細胞膜にひっついている IgM というレセプターが剥がれて血中にもれでた IgM に過ぎないのです。この IgM のレセプターの種類は 10 億以上もあり、この世にあるあらゆる成分と結びつく可能性を持っているのは既に述べました。この成分には単にタンパク質のみならず、脂質や炭水化物も含まれているのです。だからこそ膠原病でない人が大量に破壊された細胞から漏出する核の成分に対して、多かれ少なかれ、この自然抗体である IgM のレセプターに結びつくことができ、自己免疫疾患で用いられる様々な試薬に対して陽性になるのは、病気がなくても当然なのは既に何回も何回も証明しました。アッハッハ！

例えばなぜ自己免疫疾患の診断のために、患者の血清を試験管の中で試薬である HeLa 細胞の成分と反応させると、患者さんの血清の中にある自然抗体 IgM と抗原抗体複合体を大量に作り、反応が陽性となり、自己免疫疾患と診断されるのでしょうか？ HeLa 細胞を直接人体の血液に注入すれば、人体は異物である HeLa 細胞に対して、新たに初めて HeLa 細胞に対してクラススイッチして IgG を作る可能性はあります。なぜならば、HeLA 細胞に含まれているタンパク質がヘルパーT 細胞の助けを借りて、B 細胞が T 細胞依存性抗体産生を行うことはあり得ます。ところが、試験管で HeLa 細胞と患者血清を入れただけで、

新たに IgG 抗体を作ることは不可能です。なぜならば試験管の中には濾胞中心がないからです。アッハッハ！この皮肉な笑いの意味はわかりますか？

それなのにどうしてほとんどすべての人が、多かれ少なかれ抗原抗体反応を多かれ少なかれ起こすのでしょうか？これは試薬に対して抗体のクロスリアクションをしているためなのです。つまり人間は知らぬ間に抗原が人体に侵入しなくても、毎日毎日 B リンパ球の遺伝子の組み替えを行って、自然に新たなる B リンパ球を 10 億個以上作り、その作られた B リンパ球の膜には、様々な種類の IgD や IgM が作られています。従って自然に作られた抗体であるので、とりわけ IgM を自然抗体といいます。さらに自然抗体と言われるのは、抗原の刺激やヘルパーT 細胞の手助けがなくても生まれながらに自然に作られている抗体であるので、自然抗体というのです。なぜ IgD を自然抗体とはいわないのでしょうか？それはこの IgD は B リンパ球の膜から剥がれることがほとんどないからです。元来、抗体というのは B リンパ球の膜から剥がれた BCR（B cell receptor）のことを指すわけですから、膜から剥がれて抗体の仕事をすることがない IgD は自然抗体とは言わないのです。

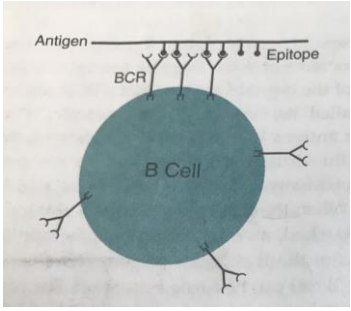
ちなみにそれではこの B リンパ球の膜についた IgD の働きはどんな仕事をしているのでしょうか？ひとつの B リンパ球の膜にはだいたい 1000 個の同じ種類の抗体がのっています。仮に 500 個の IgM が全て剥がれて血中の IgM 抗体になったときに、もとの B リンパ球の価値が全くなくなってしまうのでしょうか？違います。B リンパ球の膜に残った IgD に同じ抗原がつくと B リンパ球が刺激されて新たなる IgM を作るために IgD はいつまでも B リンパ球の膜に残っているのです。

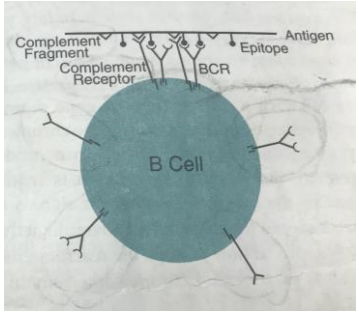
本論に戻りましょう。B リンパ球は２種類に分けられます。ひとつはクラススイッチをしていない B リンパ球を B１リンパ球（B1-B リンパ球）といいます。ふたつめは IgD や IgM 以外に、クラススイッチをして IgG や IgE を作る B リンパ球を B２リンパ球（B1-B リンパ球）といいます。B リンパ球の中で、レセプターに抗原が一度もつかないものを B１リンパ球（B1-B リンパ球）といいます。言い換えると、自然抗体 IgM を作るリンパ球を B1 リンパ球といってよいのです。一方、B リンパ球の中で、レセプターに抗原がひっつくと、B２リンパ球（B2-B リンパ球）になるといってもいいのです。この B2 リンパ球だけが５種類の抗体を作ることができるのです。もっと具体的に B1-B リンパ球と B2-B リンパ球の働きについて勉強しましょう。

B-1 細胞は自然抗体 IgM を産生します。この自然抗体は抗原の有無にかかわらず常に一定量作られています。しかもあらゆる様々な病原体に対応することができます。これは自然抗体 IgM が、トール・ライク・レセプター（Toll like receptor）として、肺炎レンサ球菌などの細菌が細胞表面に出している糖脂質（抗原）を認識できるからです。このために自然抗体 IgM が細菌に対するオプソニン作用が発揮できるのです。トール・ライク・レセプ

ターは TLR と略され、APC である樹状細胞や大食細胞の表面に存在することは既にご存知でしょう。

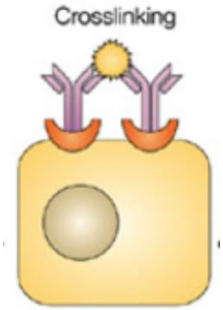
B-1 細胞は病原体に対する反応が早く、12～48 時間以内に自然抗体 IgM を産生します。B-2 細胞のように T 細胞（Th1 細胞や Th2 細胞）の助けを必要とすることもないので、感染初期の主役となっています。従って B-1 細胞は、B 細胞ながら一次自然免疫として扱われることがあります。この意味でも自然抗体 IgM は、高等免疫というよりも自然免疫の働きのひとつと考えても良いくらいですね、アッハッハ！ B-1 細胞の分化は早く、胎生期に肝臓などで発生します。B-2 細胞は出生後に抗原と出会って初めて B-1 細胞が B-2 細胞となり、生まれるのです。





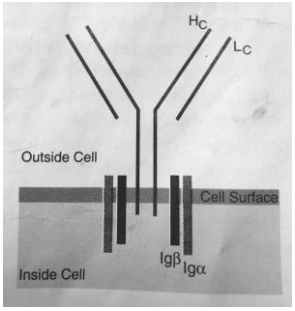
さぁ、前回に掲示しておいた図の説明に入っていきます。これからの説明は、ヘルパーT 細胞の助けが必要のない、つまり T 細胞に依存せずに B 細胞がどのように活性化されるかの説明であります。まず上の左図は、Antigen（抗原）と BCR（B cell receptor）が抗原の Epitope（抗原決定基）とが連続的に繋がって結びついて群がっている状態（cluster）を示しています。Cluster とは群れとか集団という意味ですね。

皆さんは、Antigen（抗原）のひとつの Epitope（抗原決定基）と、BCR（B cell receptor）の 1 個が結びつくだけで B 細胞は活性化されると思っておられるでしょうが、実は間違いなのです。上左の図のように BCR がいくつかと、エピトープのいくつかとが、たくさん群がって結びつかないと B 細胞は敵を認識したという情報を B 細胞の核に伝えることができないのです。この群がって結び付き合うことを、専門用語で“clustering”とか“cross linking”というのです。ところがこの 2 つの意味は、実は厳密には同じではないのです。“Cross link”とは日本語で橋かけとか架橋といます。つまり Cross link（クロスリンク）というのは、Antigen と B cell に橋をかけるという意味ではなくて、Antigen が 2 つの B cell receptor(IgM の Fab 部分)の片手同士を結びつけている状態を示すのです。IgM の Fab 部分というのは、抗体の両手であることは既にご存知ですね。「百聞は一見に如かず」ですから、わかりやすく、cross linking の絵を左に掲げておきます。



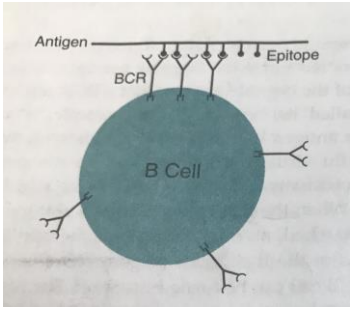
一方、clustering というのは、B cell receptor（IgM）の Fc 部分であるしっぽどうしが近づいて群がることであります。cross linking が多ければ多いほど B cell receptor(IgM)の

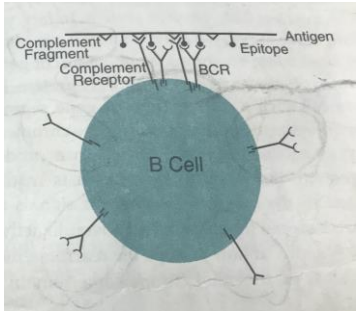
Fc 部分も群がって近づき合うことになります。Fc 部分というのは IgM のしっぽの部分だということはご存知ですね。B cell receptor どうしが群がって Fc 部分が clustering する数が多ければ多いほど、細胞の核に敵が来たという強力な情報が大量に伝わり、B 細胞の活性化が起こるのです。



それでは、細胞の核に敵が来たという情報は何によって伝わるのでしょうか？左に図を示して説明しましょう。実は IgM は heavy chain と light chain の二本鎖で出来上がっていることはご存知ですね。左図の Hc は heavy chain（重鎖）の略であり、Lc は light chain（軽鎖）の略です。Cell surface は B 細胞の膜のことです。B 細胞の内部が Inside cell ですね。膜を貫通して Igα と Igβ というタンパク質が見えますね。この Igα と Igβ タンパクは何の役割をするのでしょうか？これは B 細胞の外部にある Hc と Lc で得た敵が来た情報を、細胞内部の Igα と Igβ のタンパクに伝えます。情報を受け取った Igα と Igβ は、これを核に情報として伝える仕事をするのです。

以上のことをまとめると、まず cross linking が起こり、その後 clustering が起こって、B 細胞が IgM をどんどん作りやすくなるのです。免疫学の専門用語を理解するのも結構ややこしいでしょう。





次に右側の図の説明に移りましょう。左の図と何が違うでしょうか？新しく Complement fragment と Complement receptor の 2 つが加わっていますね。Complement は補体であり、fragment は断片という意味ですね。Complement については補体のコーナーを読んでください。Complement fragment の代表は C3b ですね。この C3b は、まさに Antigen つまり細菌などに結びついてオプソニン作用があることはご存知ですね。元来、オプソニン作用というのは、細菌などを大食細胞や好中球に貪食させるための目印でしたね。補体というのは、自然免疫の安物の抗体であるということもご存知ですね。ところがなんと B リンパ球にこの補体のレセプターがあるのです。何のためにあるのでしょうか？ヘルパーT 細胞の働きを借りずに、IgM をどんどん作るためなのです。先ほど述べたように、ある意味では IgM はすべからく自然抗体と言っても過言ではないのです。この自然抗体 IgM を作らせるために、自然免疫の仲間である補体がヘルパーT 細胞の代わりに手伝いをしてくれる

のです。免疫って面白いでしょう！ところが条件があるのです。それは上の右の図でお分かりのように、あくまでも抗原が補体によってオプソナイズされたときにのみ B リンパ球の補体のレセプターにひっついて B 細胞をさらに強く強力に活性化させることができるのです。

それではどのようにして補体と抗原が結びついたときに高等免疫である B リンパ球を活性化させるのでしょうか？上で説明したように、B 細胞の外部にある Hc と Lc で得た敵が来た情報を、細胞内部の Ig α と Ig β のタンパクが核にその情報を伝えることは述べました。実は核に外側の情報を伝えるのは Ig α と Ig β のタンパクだけではないのです。もうひとつ情報を伝えるのに重要な役割を持っているのが、抗原と結びついた補体の断片と結びつくことができるレセプターであるのです。それこそ B リンパ球の表面にある補体のレセプターなのであります。従って、オプソニン化された抗原に対して B リンパ球の表面には２つのレセプターがあるのです。そのひとつが Antigen の上にある特異的なエピトープを認識する BCR であり、２つめがオプソニン化された補体を認識する補体のレセプターであります。補体のレセプターも補体が運んできた敵を認識すると、このオプソニン化された抗原は、B cell receptor と補体のレセプターを近づける、いわば鎹（かすがい）、つまり締金のような働きをしてくれるのです。オプソニン化された抗原が BCR と補体のレセプターとをますます近づくことになり、B cell receptor が送り出す敵が来たという信号がますます強力になっていくのです。もし補体のレセプターに抗原をオプソニン化した補体が結びつかなければ、核に伝えられる情報の強さは 1/100 になってしまうのです。

従って、この補体のレセプターは情報を伝達する強い効果があるので、２つめのレセプターとして補体のレセプターを co-receptor というのです。日本語では補助受容体と訳します。co-receptor の働きは一般的には、抗原に対する受容体の感度を増す細胞表面タンパク質のことをいいます。まさに B リンパ球の補体のレセプターは co-receptor の代表であります。

co-receptor が特に重要な場合はどんな時なのでしょうか？co-receptor の機能のひとつは敵を認識した強さを高めるということは既に言いましたが、実は co-receptor の存在がとりわけ重要なのは、感染の初期においてであります。感染の初期においては抗原が少ないので、B cell receptor（IgM）の Fab の片手同士を cross linking が少ない時なので、B 細胞の補体レセプター（co-receptor）に細菌と結びついた補体、つまりオプソニン化された補体が結びつくと 1/100 の少ない B cell receptor の cross linking で済むからです。つまり B cell receptor に結びつく敵が少なくて済むのです。さらに B 細胞の補体の co-receptor がオプソニン化された敵を認識するということによって、補体が危険であると認識した抗原を B 細胞も結果的に認識していることになるのです。というのはもし、co-receptor がな

ければ敵を B リンパ球は敵を認識することができないことになります。

私は以前補体について随分詳しく書きましたね。しかしながら、以上述べてきた B リンパ球の補体の co-receptor については一行も書きませんでした。以前から書きたいと思っていたのですが、あまりにも複雑なので残しておいたのです。ここでやっと思いが果たせました。

次回は、どのようにして骨髄で作られたばかりのナイーブ B 細胞が、補体の co-receptor なしに活性化されるかについて詳しく述べるつもりです。ひとつはヘルパーT 細胞の助けを借りて活性化される場合と、もうひとつはヘルパーT 細胞の助けを借りなくても活性化される場合について詳しく説明します。ヘルパーT 細胞の助けを借りなくても活性化される場合のひとつについては今日説明しましたが、残りのひとつについて次回説明します。ナイーブ B 細胞が活性化される方法は 3 つあることを知っておいてください。ただ B 細胞の活性化といっても 3 つの方法によっては結果がいろいろ異なることを知っておいてください。

2017/08/31

さて、今日はまずヘルパーT 細胞の助けを借りて活性化される場合、つまり英語で“Th cell dependent activation”といわれる Th 細胞に依存して B 細胞が活性化されるかについて説明しましょう。まず活性化の定義を正確にしましょう。活性化という言葉を正確に定義するのは実は難しいのです。日本語としての活性化は、「働かなかったり、沈滞していた機能が活発に働く」という意味でありますが、免疫学においての活性化とは一体何でしょうか？ここでは、B 細胞が活性化する意味について述べようとしているのですが、最も簡単な B 細胞の活性化の定義は、「今まで活動していなかった B 細胞が抗原と出会ってその抗原を認識し、活動をし始める」ということです。B 細胞の最終的な活性化の目的は、最後には抗体を作ることです。

抗体を作るまでに B 細胞の仕事の段階を 3 段階に分けます。第 1 段階が今話題にしようとしている B 細胞の活性化であり、英語で“activation”といいます。B 細胞の活性化の後にくる第 2 段階の仕事は、その活性化された B 細胞の数を増やすことです。これを B 細胞の増殖といい、英語では“proliferation”といいます。“proliferation”はどういう意味でしょうか？1 つの細胞が 2 倍に大きくなって、それが 2 つに分裂して 2 個の細胞ができることです。それを繰り返すことによって B 細胞の数が増えていきます。B 細胞の数を増やした後の最後の第 3 段階は、成熟期であり、英語では“maturation”といい、この成熟期中に B 細胞は 3 つの仕事をします。1 つめは抗体のクラススイッチであり、2 つめは抗原と結びつく親和性の強さを高めるハイパー・ソマティック・ミューテーションであり、3 つめ

は、目の前の敵に対して抗体を作る形質細胞（プラズマ・セル）になるか、敵をいつまでも覚えているメモリーB 細胞になるかの選択を決めることになります。

それでは既に書きましたが、B 細胞の Th 細胞依存性活性化（Th cell dependent activation）というときに、一体、B 細胞が活性化されるときに Th 細胞の何に依存して活性化されるのでしょうか？Th 細胞から co-stimulatory signal（共刺激信号）を送られてくるのを待っている B 細胞の分子が刺激されることです。この B 細胞の分子は、英語で“co-stimulatory molecule”といいます。この B 細胞の分子は Th 細胞からの刺激信号を受け取る受容体（レセプター）そのものであります。共刺激シグナルの言葉の由来については、以前書いたことがありますが、別に英語で“accessory signal”という時もあり、日本語で訳すと「副刺激シグナル」となります。これを「二次シグナル」ともいいます。一次シグナルというのは、BCR が抗原と結びつくことによって、抗原から結びついたという信号を得ることです。

もう一度“co-stimulatory signal”と“co-stimulatory molecule”の言葉の意味を点検してみましょう。ある細胞から別の細胞を刺激するためにシグナルが送られるときに、そのシグナルを“co-stimulatory signal”とか“accessory signal”といいます。一方、シグナルを受け取った別の細胞のレセプター分子を、“co-stimulatory molecule”とか“accessory molecule”といいます。以上のことを十分に理解された上で話を進めましょう。co-stimulatory という言葉があるのは、まず第一に、一次シグナルである stimulatory があるからこそ別の補助的な刺激、つまり共刺激である二番目の二次シグナルである co-stimulatory signal が生まれたわけです。それでは第一次の stimulatory とは何でしょうか？今上で述べたように、当然 BCR に抗原がつくことにより、抗原から一次シグナルが送られることです。

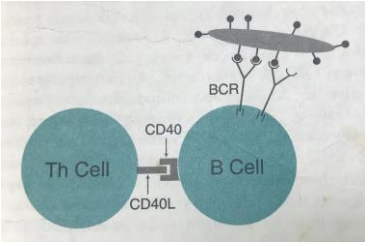
ここで“cognate antigen”という言葉の定義をしておきましょう。ある B リンパ球のレセプターにだけに結びつくことができる唯一の特異的抗原を英語で cognate antigen といいます。日本語ではコグネイト抗原といいます。私は cognate antigen は「B 細胞同種特異的抗原」と訳します。“cognate”という言葉は日本語で「同種の」とか「関連する」と訳されるからです。このコグネイト抗原という言葉は今後頻回に出ますからしっかり覚えておいてください。覚え方は「B 細胞と同じ仲間の抗原」として覚えておいてください。この cognate 抗原は B 細胞に最初に一次シグナルとして抗原が発する信号といえるのです。

この cognate antigen（コグネイト抗原）が、同種の特異的な BCR に結びつくことで、B リンパ球を刺激することが第一の刺激（stimuration）となるのです。ところが BCR に cognate antigen がついただけでは B 細胞の刺激の第一段階である活性化がなされないのです。活性化されないと B 細胞は必要な抗体が作れず、クラススイッチも不可能となり、当然メモリーT 細胞なども作られないということになります。だからこそ、この co-

stimulation は、極めて重要な働きとなるのです。皮肉を言わせてもらうと、補助刺激（accessory stimulation）というのは、本来は不可欠刺激というべきです。その理由を下に書きます。

以前からすべからく高等免疫の働きが開始されるのは比喩的に two key system が必要であると何回か書いたことがあります。どんな比喩なのでしょうか？それは命より大事な自分の預金を銀行の貸金庫から取り出してもらうときには２つの key が要りますね。１つめはその金庫だけに合い、自分だけしか持っていない特異的な key と、もう１つは銀行だけが管理している全ての金庫に共通の master key(親鍵)といわれる２つの key がなければ開けることができませんね。この親鍵になるのが co-stimulatory molecule（key）となるのです。つまり親鍵を補助的な分子と例えるのは滑稽だと思いませんか？アッハッハ！だって銀行がなければお金を預けることはできませんからね。アッハッハ！

それでは two key system をもっと具体的に理解してもらうために、左に B 細胞の Th 細胞依存性活性化の図を示しておきます。図の右上の方にあるソーセージ様の cognate antigen の黒い点状のエピトープと、B 細胞の BCR が結びついていますね。Th 細胞と B 細胞の間に Th 細胞の CD40L と、B 細胞の CD40 が結合していますね。まさに Th 細胞の CD40L が B 細胞の CD40 と接触することによって、CD40L から共刺激シグナルを CD40 という共刺激シグナル分子受容体に伝えている図であります。ここでしっかりと確認してもらいたことは、CD40L にしろ CD40 にしろ特異性がないということです。一方、抗原と BCR は特異性がないと結びつくことができないのです。ところが、CD40L は活性化された全ての T 細胞に発現されるタンパクであり、CD40 というのも活性化された全ての B 細胞に発現されるタンパクであるということです。言い換えると、CD40L と CD40 はいずれもそれぞれ全ての Th 細胞や B 細胞が共通に持っているタンパクであるということです。つまり、CD40L も CD40 も特異性が全くないのです。CD40L も CD40 が特異性がないという事実やこの意味づけを、世界中の医学者が誰も気がついていないのです。つまり Th cell dependent activation というのは、完全なヘルパーT 細胞依存性活性化ということにはならないということに世界中の免疫学者の誰も気づいてないのです。従って“Th cell dependent activation”という言葉は“incomplete Th cell dependent activation”というべきです。“incomplete”は「不完全な」という意味ですね。



言い換えると、共刺激シグナルを発する Th 細胞が持つ CD40L は、B 細胞が認識している特異的な抗原だけを認識して、CD40L ができたかどうかは全く関係ないのです。今現在 B 細胞が認識している抗原を、Th 細胞が認識していようがいまいが全く関わりないのです。

要するに、どんな Th 細胞でも CD40L を発現している限りは、常にその Th 細胞は B 細胞を共刺激することができるのです。つまり cognate antigen と BCR が結びついて発現された CD40 タンパクを持った B 細胞は、アトランダムに CD40L を持つ限りは、どんな Th 細胞に結合すれば、CD40 を持ったどんな B 細胞をも共刺激してしまうのです。その結果、永遠にこの抗原と BCR が結びつき続ける限り、この B 細胞は刺激されて永遠に抗原に特異的な抗体を作り続けるということになります。しかもこの抗体は IgG であるかもしれないし、IgA であるかもしれないし、IgE であるかもしれないのです。ついでに付け加えておきたいことがあるのですが、IgG は、実は IgG1、IgG2、IgG3、IgG4 のサブクラスがあることも知っておいてください。

従って、近頃 IgG4 関連疾患という新しい病気（病名）が増えてきました。もちろんこの IgG4 関連疾患という病気の原因もわかっていませんが、この病気の機序も上に述べた cognate antigen と BCR が結びついて発現した CD40 を持った B 細胞がアトランダムに CD40L を持ったどんな種類の Th 細胞に結合することによって特異的な IgG4 が作られて生まれたのであります。ところがこの特異的な IgG4 に対する抗原は何であるか誰も特定していないのです。

それでは、IgG 抗体や IgG4 抗体を大量に生み出す抗原は一体何でしょうか？つまり上の図の B 細胞の BCR に結びつくソーセージに結びついた黒い丸のエピトープは何でしょうか？エピトープとは既にご存知ですか？例えば 1 個の細菌の全ての部分が BCR に結びつくのではありません。その細菌の幾つかの部分だけが BCR に結びつくのです。これを抗原決定基といいます。つまりエピトープというのは抗原決定基といい、英語で“antigenic determinant”といいます。1 つの抗原は多くの場合、多数の同種の抗原決定基が含まれているのです。

もう一度上のソーセージと黒い点を見てください。このソーセージは何だと思いますか？黒い点はなんだと思いますか？まさに永遠に殺しきれない永遠に人類の人体に住み着く 8 種類のヘルペスウイルスが持つ様々なエピトープなのです。IgG 抗体や IgG4 抗体などを大量に生み出させる抗原はまさにヘルペスウイルスなのです。つまり 8 種類のヘルペスウイルスは、免疫が高い時にはこっそりと潜伏感染という形であらゆる細胞に住み続け、免疫が低下した時にどんどん増殖感染でその感染した細胞で増え続け、増えたヘルペスは別の細胞に感染し続け、ただ単にヘルペスとの直接的な戦いで原因不明の病気を作るのみならず、上記に述べたようなメカニズムによって、CD40L を発現した Th 細胞がアトランダムに B 細胞の CD40 と結びつき、無限の抗体をアトランダムに増やし続け、永遠に原因不明の病気を作り続けるのです。

もっと具体的に言えば、ヘルペスが感染した細胞をしゃぶり尽くして、何千個のヘルペ

スを増やした後、役立たずになったその感染細胞をまず殺し、ネクローシス（細胞壊死）による炎症反応を生じさせるのみならず、細胞外へ出て次の細胞に感染する時に、免疫の大食細胞や樹状細胞にさらにＢ細胞（Ｂ細胞もAPCですよね！）に捕らえられます。これらのAPCはリンパ組織をはじめとする全ての組織でナイーブTh細胞や既に抗原と出会ったexperienced Th細胞を再刺激してこれらのTh細胞にCD40Lタンパクをどんどん作らせ、その結果、ヘルペスウイルスのエピトープと結びついて、CD40を発現しているＢ細胞とこれらのTh細胞の表面のCD40タンパクと結びつかせてしまい、意味のない８種類のヘルペスの様々なエピトープに対するIgG抗体を産生し続けるのです。そして世界中のあらゆる医者は、その産生されたIgG抗体がどのようにできるかを全く理解しないで、新しい病名をどんどん産生し続けるのです。現代の名医はまさに病名作りにおいてはヘルペスに負けないぐらい永遠に病名を増やす才能に秀でているようですね。アッハッハ！

ここで当院に現在受診されている患者さんで、最も高いIgG抗体を持っている方はどんな病名の人だと思いますか？言わずと知れたキャッスルマン病であります。なんとその患者さんのIgG抗体は7000近いのです。IgG抗体の正常値は1700までですから、如何に高値であるかがおわかりになるでしょう。さらに２番目に高いIgG抗体を持っている患者さんの病名は多発性骨髄腫です。その方のIgG抗体は3000～4000です。この方は日本を二分する著名な大学病院で多発性骨髄腫と診断され、「この病気はガンであり、ステロイドを使わなければ１年も命が持たない」と言われて当院に受診されました。受診されてから７年目に入っていますが元気綽々であります。もちろんこの人も別にヘルペスとの戦いで見られる症状がいろいろあることは言うまでもありません。もちろんキャッスルマン病の方も診断されて２～３年経ちますが元気です。もちろんヘルペスとの戦いは言うまでもなく存在します。

なぜこのような難病で普通の生活ができ、長生きできるのでしょうか？答えは簡単です。ヘルペスウイルスを増殖させない限り、悪性リンパ腫もバーキットリンパ腫も、ホジキン病などのガンになることがないからです。なぜならばステロイドを使って免疫を抑えてヘルペスウイルスを増やせば増やすほど、ガンになるＢリンパ球が出現する可能性が高くなるからです。ところが漢方煎剤で免疫を高め続ける限り、ヘルペスは増殖することができないので、ガン細胞になるようなＢ細胞が増えることがないからです。もちろんヘルペスとの直接的な戦いで死ぬことはないことは言うまでもないでしょう。しかしあくまでもひとつの条件を守る必要があります。免疫を抑えない限りは、という条件であります。

現在知られている病気で、IgG抗体が高度上昇する病名を羅列しておきましょう。機会があればそのひとつひとつについて詳しく解説するつもりです。と同時に、免疫グロブリンであるIgGの意味と、さらに臨床的意義についても簡単にまとめておきましょう。既に

知っておられることばかりですが、おさらいしておきましょう。

免疫グロブリンは、既にご存知のように、B 細胞が産生するタンパクです。免疫グロブリンの種類は、クラス(class)と呼ばれていて 5 種類存在しますが、その中で血中に最も多量に存在するのが、免疫グロブリン G であり、英語で“immunogloburin G”といい、略して IgG といいます。immunogloburin はまさに免疫グロブリンでありますが、免疫グロブリンには５種類の抗体があるということを知っておいてください。immunogloburin G というのは、その５種類の抗体の中で IgG を指すのです。

IgG は分子量約 15 万タンパクであり、基本的に heavy chain(IgG の場合はγ鎖)が２本と、χ鎖またはλ鎖のどちらかの light chain2 本が結合して Y 字型になり、１分子の IgG が生まれます。IgG は構造の類似した４種類のサブクラス(subclass)に分かれ、IgG1、IgG2、IgG3、IgG4 があることは先ほど述べました。電気泳動で血液中の血清に存在するタンパクを分けることができます。100 種類以上存在するとされる血清蛋白質は、pH8.6 以上の緩衝液中において全ての成分が陰性に荷電しています。pH8.6 以上の緩衝液中で電気泳動を 40 分程度行うと、各タンパク成分は当然陽極側へ移動しますが、各タンパク成分が異なる電気的荷電と粘性を有しているため、移動度に差が生じ、その結果としてタンパク成分が 5 つのグループに分けられた形で示されるのです。これらのタンパク成分は、陽極側から順に、アルブミン(Alb)、α1 グロブリン、α2 グロブリン、βグロブリン、γグロブリンの 5 分画に分かれます。この 5 分画は全自動電気泳動装置(AES)のデンシトメーターによりグラフ化され、曲線パターンとして図示されるのです。

γグロブリンの分画（γ分画）に含まれるタンパクはほとんどがIgGであり、このγ分画の増加、減少の変動の主体は当然IgGであります。血中のIgGは各種免疫不全症、感染症、腫瘍、自己免疫性疾患を含む様々な抗体産生系の異常をきたす疾患のモニタリングの目的で頻繁に測定されます。質的なIgGの異常はMタンパクが代表的なもので、骨髄腫、良性Mタンパク血症などの疾患で見られます。IgG値は他のクラスの免疫グロブリンと同時に測定されることが多いのですが、この場合の多クローン性のIgG値は、疾患の確定診断というよりはむしろ病態の把握のために測定されることが多いのです。質的な免疫グロブリンの異常、すなわちM蛋白が存在する場合、それが骨髄腫由来かどうかの鑑別にIgGを含む各クラスの免疫グロブリンの定量値は重要な情報となります。すなわちMタンパクが骨髄腫由来の場合、その他の(正常の)多クローン性の免疫グロブリンは、著しく低値となることが多いからです。多クローン性というのは、１種類のIgGではなくて、多種類のIgGが含まれているという意味です。単クローン性というのは、１種類だけのIgGが増えているという意味です。Mタンパクについては機会があればもっと詳しく解説します。

IgG が異常な高値を示す疾患を羅列しておきます。

多クローン性には、慢性肝疾患(慢性肝炎、肝硬変、肝臓癌、ルポイド肝炎)、急性肝炎回復期、感染症(肺結核、亜急性心内膜炎、らい、伝染性単核球症、連鎖球菌感染症など)、膠原病(SLE、RA など)、キャッスルマン病、悪性腫瘍(特に感染症合併の場合　リンパ増殖性疾患、悪性リンパ腫など)、ネフローゼ症候群、嚢胞性線維症、火傷回復期などがあります。

単クローン性には、骨髄腫(多発性骨髄腫、孤立性骨髄腫)、形質細胞性白血病、本態性 M 蛋白血症、H 鎖病(γ鎖病)などがあります。

質的異常を伴う免疫グロブリンの増加には、パイログロブリン、クリオグロブリンがあります。

今日は、本当は残りの２つのヘルパーT cell independent activation による B 細胞の活性化について詳しく述べるつもりでしたが時間切れとなりました。

今日はここまでです。2017/09/07

前回、書き記した IgG が異常な高値を示す疾患について、ひとつひとつ解説したいのですが私には時間がありません。またの機会を待ちましょう。

今日の本題は、残りの２つのヘルパーT cell independent activation（ヘルパーT 細胞非依存性活性化）による B 細胞の活性化についてであります。抗原がこの２つの T 細胞の助けを借りずにナイーブ B 細胞が活性化されるのに共通の条件があります。それは、その抗原が多数の繰り返されるエピトープを持っていることです。しかもこのエピトープが極めて多くの B 細胞レセプター（BCR）をクロスリンクし、クラスターしなければなりません。前回にクロスリンクとクラスターのことを詳しく説明しましたので、復習しておいてください。いずれにしろ今日のテーマは単にヘルパーT 細胞非依存性の B 細胞活性化の話にとどまらず、自己免疫疾患はないという話にまで繋がってきますから、難しいですよ。でもついてきてください。

このように極めて多数の BCR がクロスリンクし、かつクラスターすると、ヘルパーT 細胞が持っている CD40L の共刺激作用がいらなくなるのです。つまり、ヘルパーT 細胞の助けを借りて B 細胞が活性化されるのは、ヘルパーT 細胞の CD40L と、B 細胞の CD40 とが結びつかなければならないのですが、CD40L の仕事をしてくれるのが、多数の BCR のクロスリンクとクラスターを生み出す多数の抗原の繰り返されるエピトープなのであります。そのような抗原の例としては、多くの細菌の細胞の表面に見出される炭水化物であります。そもそも炭水化物の分子は、繰り返される炭水化物の単位の集まりであり、繰り返されるエピトープの集まりがいくつかあると言えます。細菌の炭水化物の分子はちょうど数珠繋ぎになった数珠玉に似ています。数珠玉がエピトープとイメージしてください。もしそれ

ぞれの数珠玉がエピトープとして BCR によって認識されると、数珠玉がついた数珠が多くの BCR をいくつかの場所に寄せ集めて、B 細胞の活性化の引き金のような仕事するのです。もちろん言うまでもなく、このようなタイプの B 細胞の活性化は、例で挙げたように細菌が持っているエピトープを認識する特異的な BCR を持っていることをまず確認しておいてください。上に説明した例が、T 細胞の手助けを必要としない第 2 番目のタイプであります。１番目の補体が関わるタイプについてはすでに述べました。

次に上に述べたタイプとは全く違ったみっつめのヘルパーT 細胞の手助けを借りない B 細胞の活性化について詳しく述べましょう。上の例は繰り返されるエピトープを認識できる B 細胞が、ヘルパーT 細胞の手助けなしに活性化される例でしたね。ところが３つめのタイプは、全く異なるのです。それは、BCR ではない B 細胞の表面にある分子に結びつくマイトゲンと呼ばれる抗原が、BCR ではない分子をクラスターさせてしまうのです。

まずマイトゲンとは何であるかを説明しておきましょう。マイトゲンとは、BCR に結びつかずに細胞を刺激して細胞分裂を始めさせ、かつ有糸分裂の引き金となる化学物質であり、大抵はタンパク質であります。マイトゲンとは B 細胞を活性化し、しかも B 細胞を増殖させてしまう化学物質です。マイトゲンと呼ばれる抗原が B 細胞の表面にある BCR でない分子に結びつくと、このような分子がクラスターしてしまうのです。クラスターというのは、以前述べたように、群がってくることですね。B 細胞の膜にある分子がクラスターするときに、なぜ BCR もクラスターできるのでしょうか？それは細胞膜というのは、硬い殻の膜ではなくて、流動性のある膜であるからです。膜にある多くの分子がクラスター（群がってくる）すると、その分子にひっついている BCR も悪乗りして一緒にクラスターしてしまい、このときに BCR は raft も一緒に群がらせるからです。raft とは何でしょうか？どうしてこんなことが起こるのかについて説明しましょう。

皆さんは、細胞膜というのは固定化された可塑性のない組織だとイメージしているでしょう。なぜならば、皆さんがよく見ておられる細胞膜の絵図はミクロの世界をマクロ的に動的ではなく静的に描かれ、かつ細胞の中にある様々な立派な小器官や核を守っている被覆として描かれているものですから、どうしても細胞膜はイメージとしては頑丈な固定化した覆いであり、流動性のないものと考えてしまうからです。実は、細胞膜の本体は流動体そのものなのです。

それでは細胞膜がどれほど流動体であるかについて説明しましょう。細胞膜は形質膜とも言います。この細胞膜（形質膜）は細胞の内と外を隔てる膜でありますが、決して硬い殻ではなくて、粘っこい流動体といったほうが正しいのです。細胞の表面にあるタンパクは脂っこいヌルヌルしたものの中で自由に浮遊しているのです。このタンパクにこそ、様々な外部からの情報を内部の核に伝える伝達物質が数多く含まれているのです。しかも大切

なことは、細胞の中の組成物は均質ではなくて、ある種のタンパクとコレステロールが豊富な脂質分子が **raft**（ラフト）と呼ばれる集合体になっているのです。ちなみに“**raft**”は日本語で、いかだとか流木とか浮氷などと訳されます。このラフトの中には、実は核に **BCR** からの情報を伝えるタンパクである信号分子がいっぱい詰まっているのです。ところがナイーブ **B** 細胞が活性化される前には、**BCR** の大部分はこのようなラフトと結びついていないので、敵が来たという **BCR** の情報は **raft** によって核には伝えることができないのです。

ひとたび **BCR** が、コグネイト抗原（認識できる抗原）と結びついたり、繰り返されるエピトープと結びついたり、マイトゲンと結びつくと、クロス・リンキングやクラスタリングが起こるときに、ラフトが最終的には **BCR** と結びつきます。すると **BCR** や **B** 細胞の表面に集められた抗原に対する情報が **raft** にあるタンパクに伝えられ、**raft** に満載されている様々なタンパクによって細胞核に伝えられるのです。免疫学って難しいでしょう？しかし理解すれば何も難しいことはないのです。やっぱり一番難しいのは数学でしょうね。アッハッハ！今述べている話は、**B** 細胞の活性化の話でありますが、実は **T** 細胞の活性化と全く基本的には共通していることを知っておいてください。のちに **T** 細胞の活性化についても詳しく書く予定です。

ちなみに **BCR** や **B** 細胞の表面に集められた抗原に対する情報が、どのようなタンパク（酵素）によって、かつどのようにして細胞核に伝えられるのでしょうか？むちゃくちゃ面白い分野ですが、同時にむちゃくちゃ難しいのです。私にはこれを完全に勉強して理解し説明する時間がないので、松本理論をさらに発展拡充させ、完璧な理論を構築できる若い人の到来を期待しています。それでも、ちょっとだけでも情報の信号がどのように伝わるのかのさわりを書き添えておきましょう。

マイトゲンによって、どのようなことが起こるのでしょうか？マイトゲンによって活性化される酵素を、分裂促進因子活性化タンパク質キナーゼ といい、英語では、“**Mitogen-activated Protein Kinase**”といい、略して **MAPK** といいます。この酵素はマイトゲンのみならず、様々な刺激によって活性化されるセリン/スレオニンキナーゼの一種です。活性化された **MAPK** は転写因子などの基質をリン酸化し、増幅されたシグナルが核に伝わることによって、酵素の基質や刺激に応じた細胞増殖や細胞分化、アポトーシスなどのストレス応答反応を引き起こすのです。抗原もストレスの一つですから、細胞はストレス応答反応を引き起こすのです。

さてもう一度マイトゲンがどのようにしてヘルパー**T** 細胞の助けを借りずして **B** 細胞を活性化するのかに戻りましょう。このマイトゲンによる **B** 細胞の活性化は全く特異性がありませんね。なぜならばこのマイトゲンは **BCR** に結びついていないからです。ただ単に細胞膜にある **BCR** と結びついた様々な分子をクラスタリングさせて、**B** 細胞を活性化させて

しまいます。従って特異的な BCR だけに結びつく B 細胞を活性化させるだけではなくて、様々な違った特異的な BCR を持った B 細胞も活性化させ、ときには T 細胞をも活性化させるので、これを「ポリクロナール・アクティベーション」と呼びます。日本語では「多クローン性の活性化」と訳します。このマイトゲンの代表は主に B 細胞を活性化するリポ多糖体、英語で“Lipo Poly Saccharide”で略して LPS といいます。主に T 細胞を活性化するマイトゲンとしては、“Phyto hem agglutinin”といい、日本語でフィト・ヘム・アグルチニンと読み、植物性血球凝集素と訳し、略語として PHA といいます。T 細胞を PHA と同じように活性化するマイトゲンとしては、さらに concanavalin A があり、コンカナバリン A と読み、ConA と略し、これも PHA と同じく植物由来のレクチンです。レクチンは、糖鎖と結合する能力を有している酵素や抗体以外のタンパク質のことであります。

ポリクロナール・アクティベーションは、BCR で認識されるコグネイト抗原によって生じるのではなくて、単一のマイトゲンと結びついた様々な B リンパ球の表面にある分子がクラスターして、悪乗りした BCR もクラスターして様々な違った BCR を持っている B 細胞を活性化してしまうのです。

マイトゲンの最も優れた例としては、ある種の寄生虫であります。このような寄生虫は表面に繰り返しの構造を持っているからです。このような繰り返しの構造を認識できる、マイトゲン・レセプターといってもいいレセプターを B 細胞が持っているのです。もちろんこのマイトゲン・レセプターは本来の BCR ではありません。寄生虫に感染すると、B 細胞のマイトゲン・レセプターは寄り集まって寄生虫の表面に焦点を定めます。すると B 細胞にあるマイトゲン・レセプターがクラスターされると、マイトゲン・レセプターの近くにある BCR も引っ張られて悪乗りしてしまい、クラスター（集結）してしまいます。このように BCR は、B 細胞の表面で移動できるということを知っておいてください。その結果、全く寄生虫を認識できない BCR を持った B 細胞がポリクロナールに活性化されてしまうのです。

さぁ、ここで面白い疑問が出てきます。どうしてこのような寄生虫に対して BCR が全く認識できないマイトゲンとなる寄生虫に対して免疫システムは無駄な反応をしようとするのでしょうか？というのは、結局は反応してもその寄生虫に対する武器である特異的な自然免疫である IgM 抗体を作ることができないうえに、さらにクラススイッチもできないので、もっと強力な特異的な IgG 抗体を作ることができないので、全く無力であります。これはちょうど８種類のヘルペスウイルスに対して免疫系は全く無力であるように、巨大なマクロな寄生虫に対しては、結局はもともと勝つことができないのです。侵入した時は極小の幼虫であっても、人体に入り込むことによって成長するという戦略が、はるかに人間の免疫系よりも優れているからです。言い換えると、寄生虫をやっつけるのには不必要な

抗体を産生させることによって、寄生虫に対するターゲットから気をそらしてしまうといってもいいのかもしれません。アッハッハ！というよりも、免疫に関しては、人間よりもヘルペスウイルスや寄生虫の方がはるかに優れていると言えるのです。

私は既に免疫の two key system については述べました。要約すると、B 細胞の第一の特異的な key は BCR のクロス・リンキングであります。B 細胞の活性化の２つめの key は、非特異的であり、全ての B 細胞に共通であります。復習すれば T 細胞依存型の B 細胞の活性化の場合は、非特異的な２つめの key は CD40L という共刺激分子であり、この CD40L が B 細胞の CD40 というタンパクに差し込める key であります。この two key ルールによって、活性化しすぎない絶対安全な B 細胞の活性化の方法は、B 細胞という細胞の１つめの key だけではなくて、もうひとつの細胞であるヘルパーT 細胞の２つめの key が絶対に必要なのです。

さぁここからの話はなぜ自己免疫疾患がないのかという答えのひとつにもなりますから、しっかり勉強していきましょう。つまり２つめの key である T 細胞の手助けを借りずに、たとえ B 細胞が作る抗体が自然抗体 IgM だけであったとしても、なぜこのように B 細胞を活性化できるのでしょうか？これは人体を攻撃することがない絶対安全確実な two key system に違反するのでひょっとすれば自分自身を攻撃する抗体を作る可能性を残すことになります。これは危険ですね。繰り返されるエピトープを持った標的を単に認識するだけで B 細胞が活性化されるのはあまりにも危険なのです。なぜならば人体の DNA はまさに繰り返しの構造を持っているからです。それではヘルパーT 細胞の２つめの key である CD40L の代わりのタンパク分子が他にあるのでしょうか？あるのです。さぁそれを詳しく説明しましょう。

既に以上に述べた３つのヘルパーT 細胞を必要としない B 細胞の BCR がクロスリンクされて B 細胞が増殖する場合について述べました。確かに増殖しても B 細胞がなんの抗体も分泌しないのです。しかし自然抗体 IgM は分泌されることがあるのです。この自然抗体 IgM はどうして第二の key がなくても分泌されるのでしょうか？

T 細胞に依存しない B 細胞の増殖のための第二の key はまさに自然免疫におけるサイトカインであったのです。その代表がインターフェロンγ（IFN-γ）であることがわかったのです。つまり自然免疫で IFN-γを作るのはどんな細胞でしょうか？その代表は自然免疫の細胞である NK 細胞であります。それではどのように NK 細胞は IFN-γを産出するのでしょうか？

例えば細菌感染が起こると、マイトゲンの話で述べたように LPS が NK 細胞のレセプターにひっつきます。敵が来たというシグナルを産生します。そのシグナルがまさに大量の IFN-γであります。この NK 細胞によって生み出された IFN-γは、マクロファージを刺激します。さらにこのマクロファージが LPS と結びつくと、マクロファージは TNF-αというサイトケインを作る活動を亢進させます。この活動が亢進するとマクロファージは、今度は大量の TNF-αを産生します。この TNF-αと結びつくレセプターをマクロファージは持っており、TNF-αが、マクロファージ自身が持っているこの TNF-αのレセプターに結びつくと、今度はマクロファージはインターロイキン 12 を産生します。この TNF-αとインターロイキン 12 が一緒になって NK 細胞をさらに刺激して、NK 細胞が生み出す IFN-γの量をどんどん増やすのです。そしてまた IFN-γが増えれば増えるほど、またまたより多くのマクロファージが刺激されるのです。

ここで言いたいことは、自然免疫である NK 細胞やマクロファージが敵を認識しない限りは絶対に IFN-γが作られないということです。これは自己免疫疾患との関わりにおいて何を示すのでしょうか？仮に B 細胞が人間が持っている DNA の繰り返される分子であるエピトープを認識して、ヘルパーT 細胞の助けを借りずに増殖したとしても、絶対に人間自身が持っている DNA に対する抗体は作られないということを意味しているのです。なぜならば、人間自身が持っている DNA に対して、自然免疫である NK 細胞やマクロファージは自分自身の DNA を敵とみなして戦うことを絶対にしないからです。世界中の自己免疫疾患を唱える学者たちは、この事実に対して口を閉ざしています。言い換えると、なぜ自己免疫疾患が起こるかについての明確な答えは一切出そうとしないのです。つまりヘルパーT 細胞に依存しない B 細胞の活性化は、自然免疫によって作られた戦いのサイトカインである IFN-γが、自己の DNA に対して作られないので、第二の key がないので、自然抗体 IgM さえも作ることができないのです。言わずもがな、自己の DNA に対して IgGg 作られるはずはないのです。この真実は私よりもはるかに頭のいい世界中の自己免疫疾患を専門としている医者は当然知っているはずなのです。残念です。

他方、もし自然免疫が IFN-γを作ることができれば、B 細胞は細菌の細胞膜にある繰り返されたエピトープが持っている炭水化物の抗原を認識すれば、その B 細胞は必ず抗体を作るのであります。なぜならば戦いのサイトカインである IFN-γが自然免疫系によって作られ、完全な B 細胞の活性化に必要な第二の key を供給してくれるからです。このように自己の DNA の分子の繰り返しに対しては、T 細胞に依存しない B 細胞は自然免疫から直接的に IgM 抗体を作れという合図を受け取り、ヘルパーT 細胞が活性化され、T 細胞が CD40L を作るのを待つ必要がなく、すぐに敵と戦いを始めることができるのです。その

結果、T 細胞の助けを借りずに、B 細胞が活性化され、侵入者に対して抗体産生を素早くやり遂げることができるのです。

今日はここまでです。2017/09/18

宿主ゲノムの後天的な異常としては、バーキットリンパ腫における immuno globulin(Ig)-Myc の転座や、種々のガンで報告されている特定の変異などが挙げられる。ウイルス DNA の宿主ゲノムへのインテグレーションも散見されるが、ガン化への貢献は非常に限定的であろう。（インテグレーションとは、「組み込み」と訳し、EB ウイルスが侵入した細胞の DNA に EB ウイルス自身の DNA の塩基配列を導入することであります。）免疫/炎症系の関与は複雑で、免疫によってガンが抑制されるのみならず、場合によってはガンの発生、維持、進展が促される。免疫によるガンの抑制の例として、免疫抑制状態では EBV 陽性 B 細胞リンパ増殖性疾患/リンパ腫が高頻度に生じることなどがあげられる。一方で免疫/炎症系によるガンのサポートに関連することとして、そもそも EBV 関連疾患には強力な免疫/炎症反応が伴うことが多い。例えばホジキンリンパ腫や胃癌、上咽頭癌においてはほぼ全例で、EBV 陽性ガン細胞の周囲にリンパ球の高度な浸潤が特徴的に観察される。これらのケースにおける浸潤リンパ球は、当初は腫瘍免疫反応と考えられていたが、現在では(少なくとも一部は)ガンの維持進展をサポートする役割を担うとの説が有力になってきている。

EBV のひとつの大きな特徴として、B 細胞を invitro で高率に不死化(トランスフォーメーション)することが挙げられる。しかしこの B 細胞の不死化は EBV によるガン化プロセスの一部の段階を模擬しているに過ぎない。多くのウイルスは、初感染時すぐに溶解感染を遂行して子孫ウイルスを大量に産生することで生存確率を高めるが、EBV の場合は、少なくとも一部はそれほど強力に自己複製を押し進めず、感染細胞では目立たないよう潜伏して免疫を逃れつつ、ゆりかごである細胞ごと複製してもらうことで維持拡大を図るという進化的戦略をとっているといえる。実際の B 細胞ガン化の主なプロセスは、EBV 陽性ナイーブ B 細胞が胚中心に移行し胚中心 B 細胞となった状態で、多様性獲得と選択という胚中心の機能を利して(あるいは巧妙にその裏をかいて)進行する。

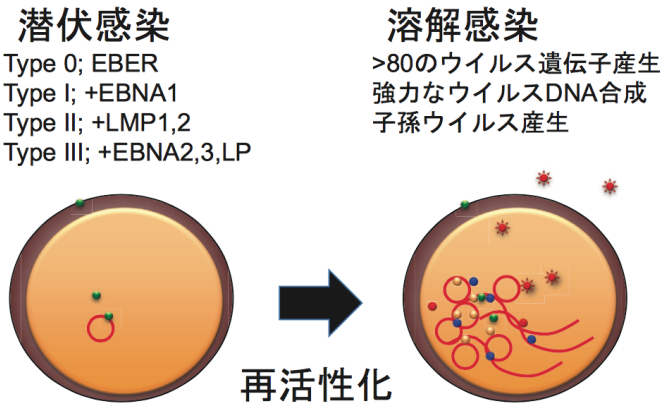


図 1　EBV の感染様式
潜伏感染ではごく限られた遺伝子のみを発現するが，溶解感染ではウイルスの全ての遺伝子を発現し，強力なウイルス DNA 合成が起こり，子孫ウイルスを産生する．潜伏感染は発現している遺伝子によって 4 つのパターンに分類されている．緑丸は潜伏感染随伴遺伝子，赤青黄丸は溶解感染随伴遺伝子を示す．EBV 潜伏感染細胞では通常 1 細胞当たり数～数十コピーのウイルスゲノムが存在するが，ここでは単純化して 1 コピーのみ，赤輪で示している．（文献 3 より改）

潜伏感染と溶解感染

EBV は宿主細胞内で潜伏感染と溶解感染(ウイルス産生感染)のうちいずれかの状態をとる。潜伏状態においてはウイルスの潜伏感染随伴遺伝子のみを発現し、サイレントな状態を保っている。ウイルスゲノムは環状のエピソームとして存在する。宿主細胞の複製に同調して S 期に一度複製し、細胞分裂に応じて娘細胞に分配されることでそのゲノムを維持する。潜伏感染随伴遺伝子には EBV-encodedsmallRNA1(EBER1)、EBV-encodedsmallRNA2(EBER2)、EBVnuclearantigen1(EBNA1)、EBVnuclearantigen2(EBNA2)、EBVnuclearantigen3(EBNA3)A、B、C、EBNA-LP、LMP1、LMP2A、LMPB などが存在する。その発現は宿主細胞の由来組織や状態、感染後の時間経過、免疫などによって、図 1 に示す主に 4 つの異なるパターンを示す。これらのうち、EBNA1 はウイルスゲノムの宿主染色体への係留の機能をもつ。EBNA2 と EBNA-LP は転写補助因子であり、EBNA3A、EBNAC は宿主の癌抑制遺伝子のサイレンシングによりガン化に貢献する。潜伏感染から溶解感染への切り替えを再活性化という。生体での再活性化のきっかけについては十分に明らかにはなっていないが、少なくとも培養細胞レベルにおいては、TPA、カルシウムイオノフォア、HDAC 阻害剤、anti-Ig 抗体などの刺激によって再活性化を実験的に誘導できる場合がある。このうち anti-Ig 抗体は、EBV 潜伏 B 細胞の BCR に結合して細胞内に刺激を伝達するものであるため、生体内においてもこれに類する刺激、すなわち抗原が EBV 陽性メモリーB 細胞上の BCR に結合し、B 細胞を活性化するような刺激(病原体の感染によって抗原が増加した場合など)がひとつの主要な B 細胞での再活性化の要因として挙げられている。また、唾液を介して感染が広がることから、口腔内や唾液腺、扁桃、咽頭などでは比較的高率に再活性化が生じているものと推測される。再

活性化に際しては、まず EBV のコードする immediate-early(IE、前初期とか最早期と訳す)遺伝である BZLF1(Zta、ZEBRA、IE1)と、BRLF1(Rta、IE2)が発現する。これらは転写活性化因子であり、early(E、初期)と呼ばれるクラスの遺伝子群の転写を活性化する。初期遺伝子にはウイルス DNA 複製に関わる遺伝子群が含まれており、これにより強力なウイルス DNA 合成が開始される。ウイルス DNA 合成ののち、主にウイルスの糖タンパクやカプシドなどの構成因子からなる late(L、後期)クラスの遺伝子が発現する。集合した正二十面体のカプシドが合成されたゲノム DNA を取り込むとともに、DNA を単位長に切断し、核からの出芽、テグメントの獲得、糖タンパク、エンベロープの獲得により最終的に子孫ウイルスが形成される。(図 2)

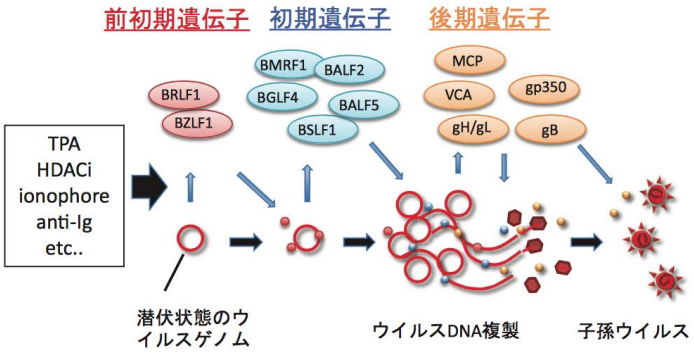


図 2　EBV 溶解感染の進行
潜伏状態のウイルスゲノムに再活性化を誘導すると，前初期遺伝子，初期遺伝子の順でウイルス遺伝子が発現する．初期遺伝子によりウイルス DNA 合成が遂行され，後期遺伝子が発現する．最後に後期遺伝子の構造タンパクを利用して子孫ウイルスが形成される．（文献 Murata et al., Microbiol Immunol. in press より改）

BZLF1 プロモーターと再活性化制御

前初期遺伝子のうち特に BZLF1(Zta、ZEBRA、IE1)は b-Zip 型の転写因子をコードしており、潜伏状態からの再活性化に必要かつ十分な、再活性化責任遺伝子である BZLF1 の発現は転写レベルで厳密に制御されているため、BZLF1(Zta、ZEBRA、IE1)の転写を研究することはすなわち、EBV 再活性化のメカニズムについて明らかにすることである。そこで我々を含む世界中の多くの研究者がこの BZLF1(Zta、ZEBRA、IE1)のプロモーター領域に注目して研究を行ってきた。まず、エピジェネティックスについて、溶解感染随伴遺伝子プロモーターは潜伏状態において非常に高度に CpGDNA メチル化を受けており、強力にサイレンシングされているが、溶解感染随伴遺伝子の中では唯一 BZLF1 プロモーターの CpG メチル化レベルは明らかに低く保たれている。このことは、BZLF1 が刺激に反応して迅速に転写活性化できる前初期遺伝子遺伝子であることと矛盾しない。一方でこのプロモーターは、潜伏状態においては、CpG メチル化以外の何らかのシステムによって抑制を受けているはずである。我々は、この BZLF1 プロモーターの抑制は、ヒストン修飾によってもたらされていることを明らかにした。この領域は特にヒストン H3K9me2/3、H3K27me3、

H4K20me3、低アセチル化などにより修飾されており抑制性のヘテロクロマチンに近い状態なっていた。一方で逆に、BZLF1 プロモーター活性化には、ヒストン高アセチル化、H3K4me3 などの活性化マーカーが随伴していることが観察された(図 3)。

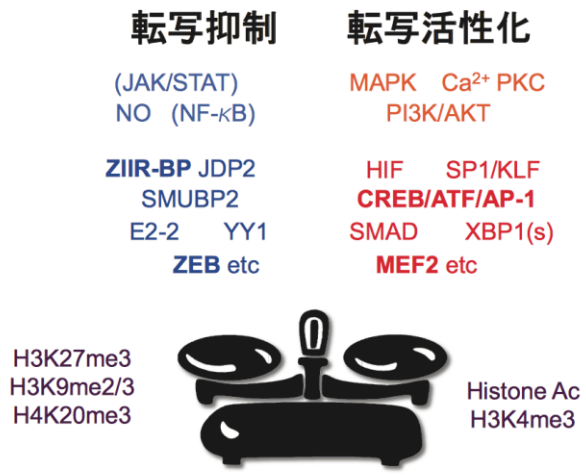


図 3　再活性化を制御する転写因子，シグナルとエピジェネティックス
EBV の再活性化は，転写活性化と抑制の因子のバランスによって制御されている．通常は抑制性の因子が強くはたらくため潜伏状態が維持されるが，場合によっては活性化因子の作用が亢進し，再活性化に至る．（文献 3 より改）

ただし、これらの抑制性ヒストン修飾のうち、どの修飾が最も主要な抑制効果を具現しているかは、実は細胞や、あるいは培養条件などによっても大きく異なる。例えば Raji では H3K27me3 と H4K20me3 が、Akata では低アセチル化が、B95-8 では H3K9me3 が重要であるようだ。すなわち、CpG メチル化以外のなんらかの BZLF1 抑制機構を獲得した細胞が潜伏状態を成立維持させることができるものであり、その抑制の種類は問わないようである。実際には潜伏状態にある EBV 陽性細胞 1 細胞当たりにつき数十コピー程度のウイルスゲノムが存在しており、そのうち最も抑制レベルの低かったウイルスゲノムの抑制が解除されれば、BZLF1(Zta、ZEBRA、IE1)の発現には十分である。このため単純に ChIP をすると、どの細胞株からも H3K27me3、H3K9me2/3 や CpG メチル化さえもある程度のレベルで検出される。しかし例えば Akata では H3K27me3 などの修飾を受けているゲノムコピーはあっても、少なくとも一部はそれらの修飾を受けておらず、HDAC 阻害剤だけで BZLF1(Zta、ZEBRA、IE1)の発現が誘導できることとなる。なお先述のように、BZLF1(Zta、ZEBRA、IE1)以外の溶解感染関連遺伝子は全て高度に CpG メチル化されている。これらのウイルス遺伝子は、通常であれば発現までに CpG 脱メチル化されなければならず、長い時間が必要となるはずであるが、実は BZLF1(Zta、ZEBRA、IE1)には CpG メチル化したモチーフに効率よく結合し転写活性化するという特徴があり、これによって、高度に抑制されていた下流遺伝子の発現が短時間で強力に促され、タイムリーな溶解感染の進行が可能となる潜伏、再活性化において BZLF1 プロモーターのエピジェネティックス

を仲介、制御するのは、転写因子である。我々は cDNA ライブラリを用いたファンクショナルスクリーニングと、結合サイトに点変異を導入した組み換えウイルスの解析により、この活性化には MEF2、CREB/ATF/AP-1/C/EBP/XBP-1(s)などの b-Zip 型転写因子、Sp1 が重要な役割を果たしていることを明らかにした。また、BZLF1 プロモーターの抑制には、ZEB、JDP2 などのほか、図 3 のような因子が報告されている。潜伏状態においては、抑制性因子のシグナル/転写因子がより強力に作用しており、逆に活性化因子のシグナル/転写因子が強力になると BZLF1(Zta、ZEBRA、IE1)発現が誘導されるというバランスが再活性化を制御している。

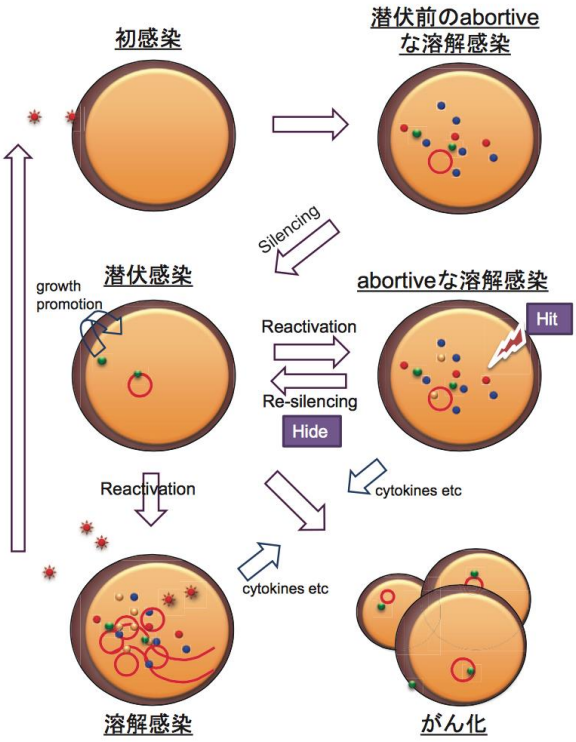


図 4　EBV 感染様式の変遷
EBV は初感染時，一時的に abortive な溶解感染状態となった後，潜伏感染となる．潜伏状態にあることは感染細胞のがん化に重要であるが，一部が再活性化しサイトカイン等を放出することで，周囲の細胞の増殖を促進すると考えられる．再活性化の程度が弱いと abortive となって再び潜伏感染に戻ると推測されるが，溶解感染状態ではゲノム不安定性が誘導されやすい状況にあるため，潜伏 / 溶解感染を行き来することでより効率よく変異が蓄積されている可能性がある（Hit & Hide 仮説）．緑丸は潜伏感染随伴遺伝子，赤，青，黄丸はそれぞれ前初期，初期，後期遺伝子を表す．（文献 2 より改）

EBV 感染様式の変遷とガン化

EBV は細胞に感染するとすぐに潜伏感染となる、との考えが広く受け入れられてきた。しかしながら最近の研究により、EBV は感染直後、潜伏状態に入る前に一時的に abortive な溶解感染状態となり、溶解感染関連遺伝子の少なくとも一部を発現すること(図 4,5)。さらにこの abortive な溶解感染は、少なくともナイーブ、メモリーB 細胞不死化の効率向上に重要な役割を果たしていることが示された。このメカニズムは明らかではないが、溶解感染状態になることでウイルスもしくは細胞のサイトカインや増殖因子の放出が増強され、

オートクラインもしくはパラクライン的に細胞の増殖を促すものと推測されている。この一時的な溶解感染状態は B 細胞だけでなく上皮系の細胞でも観察されている。いずれも培養細胞レベルでは数週間程度でかなり沈静化し、潜伏状態となる。沈静化すると、B 細胞においてはデフォルトで潜伏感染Ⅲ型のパターンに落ち着く(図 5)。

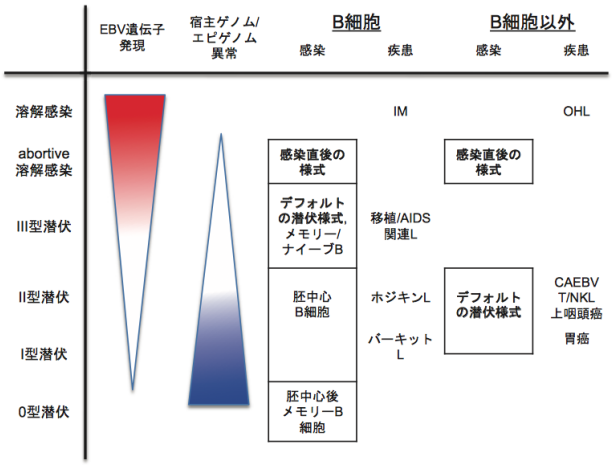


図 5　EBV 感染様式のダイナミックな変化と病態
EBV は感染後，時間経過とともにウイルス遺伝子を段階的に漸減させる一方，感染細胞はジェネティック / エピジェネティックな異常や変化を蓄積させていく傾向がある．IM, infectious mononucleosis; OHL, oral hairy leukoplakia.（文献 2 より改）

なおⅡ型をデフォルトパターンと表現している研究者もいるが、我々はⅢ型が B 細胞でのデフォルトパターンであると考えている。その根拠としては、Ⅲ型こそが B 細胞に感染させた時にはじめに例外なく生ずる潜伏様式であること、また、Ⅰ型のバーキットリンパ腫細胞を長期培養していると(Ⅱ型ではなく)Ⅲ型にドリフトする場合があること、を挙げている。Ⅲ型の遺伝子発現パターンには B 細胞特異的な転写因子などが関与しており、基本的に B 細胞に特化した潜伏型であると言える。Ⅲ型潜伏感染では比較的多くのウイルス遺伝子を発現しており、B 細胞を不死化するには強力な効果を発揮できるが、多くのウイルス遺伝子を発現しているということは免疫のターゲットを多く発現しているということでもあり、時間経過とともに遺伝子発現はサイレンシングされて(あるいはサイレンシングに成功した細胞だけが免疫を逃れて生存し)、Ⅱ、Ⅰ、0 型へと変遷していく傾向がある(図 5)。また、B 細胞の成熟段階に応じた変化も報告されている。胚中心 B 細胞では主にⅡ型もしくはⅠ型、メモリーB 細胞では最終的に 0 型になる(図 5)。潜伏随伴遺伝子の発現減少とともに宿主のゲノムには徐々にジェネティックあるいはエピジェネティックな改変が生じ、当初不死化に必要であったウイルス遺伝子発現の漸減を補って余りあるような変異を蓄積し、p16INK4A などガン抑制遺伝子のサイレンシングに成功した場合、ガン化していくものと考えられる(図 5)。また、胚中心 B 細胞では免疫多様性獲得のために activation-inducedcytidinedeaminase(AID)が高発現しており、転座や変異が起こりやすい環境になっ

ていることも特筆される。
一方でB細胞以外の細胞では主にⅡ型がデフォルトの潜伏状態となる。ただし、いくつかの胃癌細胞系等では、Ⅰ型になるという報告もあり必ずしも衆目の一致するところではない。いずれにしても徐々にウイルス遺伝子は減少していく傾向にあり、その間に宿主ゲノムのジェネティックあるいはエピジェネティックな変化を蓄積していくものである(図 5)。また、一旦潜伏状態に入ったEBV陽性細胞の一部が再活性化し、ウイルスもしくは細胞のサイトカインや増殖因子の放出を促進することで、周囲のEBV潜伏細胞の増殖を促すこともあると考えられ、溶解感染という状態もガン化に一定の役割を果たしていると考えられている。我々はこの考えをさらに押し進め、世界に先駆けて“HitandHide”という仮説を提唱している。再活性化に移行したEBV陽性細胞のうち一部はabortiveとなり、再び潜伏状態に戻るのではないかという考えである(図 4)。溶解感染状態においては宿主ゲノムの不安定性を誘導しやすいBZLF1、BGLF4(キナーゼ)、BGLF5(ヌクレアーゼ)などが発現しており、溶解感染状態と潜伏感染状態を行き来することでより効率よく変異を蓄積できるのではないかと考えている。HitandHide仮説がどれだけEBV陽性ガンの発生に寄与しているのかは、さらなる検討が必要であるが、いずれにしてもEBV感染様式と増殖性疾患発症のプロセスには大きな関係があることは確かであろう。
個々のEBV関連疾患の成因
EBVは多様な増殖性疾患の原因となる。これらの原因として共通して考えられる部分もあるが、ガン種ごとに異なるメカニズムや病理もあり、やはり個々に検討することが必須である。ここでは主なEBV陽性ガンの成因について個別に紹介したい。
EBV 陽性ガンについて述べる前に、伝染性単核(球)症についてもここで紹介したい。乳幼児期に初EBV感染を受けると不顕性、もしくは風邪程度の軽い症状となることが多いが、青年期以降に初感染を受けた場合には伝染性単核症を発症することがある。伝染性単核症は発熱、扁桃炎、倦怠、リンパ腫脹等を主徴とし、その本態は、EBVに感染したB細胞を排除しようとして生じるT細胞の過剰な活性化やサイトカインの過剰産生(サイトカインストームと呼ばれる)である。なぜ乳幼児期よりも青年期以降の方が強力な反応が起こるのか、未だ定かではないが、ここでは2つの仮説を紹介したい。ひとつは、青年期までに感染した他の病原体等とのクロスリアクトがあり、EBVに対する免疫が強化されるという説である。しかし、もしそれが正しければ青年期以降EBVに初感染するとより容易にウイルスを封じ込めることができるはずであり、免疫の交差だけでは説明がつかないと考えられる。別の仮説では、NKからCTLへの重心変化が挙げられている。この説は、特に溶解感染状態にあるEBV陽性B細胞の排除にはNK細胞のほうがCTLより効果的という推測と、伝染性単核症ではCTLが強力に活性化する一方でNK細胞は減少しているとの観察に基づ

いている。伝染性単核症は初感染であり、他の EBV 関連疾患に比較して溶解感染にある細胞の比率が高い。溶解感染においては humanleukocyteantigenclass1(HLA-I)の細胞表面への発現が強く抑制されるが、HLA-I は CTL の抗原認識に必要であり、同時に NK 細胞の活性化を忌避させる。さらに溶解感染時には、NK 細胞の活性化を促す NKG2D や DNAM1 などのレセプターを増強するという報告もある。乳幼児期には NK 細胞による排除がメジャーにはたらいているが、成長につれて雑多な抗原にさらされ相対的に CTL の貢献比率が高まり、しかし CTL では溶解感染状態にある EBV を効果的に排除できず、アクセルを過剰に踏んでしまうのではないかという考えである。数週間から長くても数ヶ月で自然治癒することもあり、伝染性単核症に対する治療は対症療法にとどまっているが、人為的に感染様式を制御することができれば伝染性単核症を軽快させる余地があると考えられる。バーキットリンパ腫は、ヒトで最初に発見されたウイルス陽性ガンである。アフリカでの発症が多く、胚中心 B 細胞由来で、Ig と Myc の転座を特徴とする。ウイルス陰性であっても Ig-Myc の転座は低い確率で起こりうる現象であり、EBV が感染することでその確率が高まっている(もしくは排除されにくくなっている)と考えられる。Myc 転座の他に、TP53 や RB2 の変異が報告されている。アフリカでのエンデミックバーキットにおいてはほぼ 100% で EBV 陽性となっており、生体でのガンの維持進展にはウイルスの存在が重要であると考えられるが、一方で有名な Akata 細胞のほか、多くのバーキット由来細胞から EBV 陰性株が単離、維持できていることから、バーキットリンパ腫の腫瘍性増殖におけるウイルスの貢献は、少なくとも培養細胞レベルでは決して高くない。ウイルスは I 型潜伏感染をとっていることが多く、発現している EBV 遺伝子数は限定的である。一部は Wp-restricted という、EBVnuclearantigen2(EBNA2)の欠損を伴う複雑な様式をとる。免疫抑制関連リンパ腫などでもバーキットタイプの転座が見受けられることから、宿主の免疫状態も発症の原因のひとつであろう。ホジキンリンパ腫の大きな特徴として、EBV 陽性で腫瘍性に増殖する HodgkinandReed-Sternberg(HRS)細胞と、その周囲に EBV 陰性の非腫瘍性リンパ球が高度に浸潤していることが挙げられる。HodgkinandReed-Sternberg(HRS)細胞も胚中心由来で、本来であればアポトーシスによる死滅を誘導される crippled と呼ばれる変異を Ig 遺伝子に持つケースが見受けられることから、死すべき運命にあった胚中心 B 細胞であっても EBV に感染していたために生残、増殖してしまっているものであると考えられている。胚中心 B 細胞の生存、増殖には少なくとも BCR と CD40 からのシグナルが必要であるが、EBV は Latentmembraneprotein2A(LMP2A)と Latentmembraneprotein1(LMP1)というそれぞれのレセプターの活性型のホモログをコードしており、これらがホジキンリンパ腫の成因として重要な役割を果たしている。この点からも、ホジキンリンパ腫が(I 型ではなく)II 型潜伏様式をとっていることの重要性が理解できる。EBV 陽性ホジキンリン

パ腫の増殖における EBV 依存性は高いが、EBV 陽性率は例えばほぼ 100%陽性となるエンデミックバーキット等に比較すると低い。EBV 陽性/陰性ホジキンリンパ腫の詳細な解析から、いずれにおいても CD95/FAS、A20、Rel といった NF-κB シグナルに関係する因子の変異が多く報告されており、NF-κB シグナルが構成的に活性化している状態であった。Latentmembraneprotein1(LMP1)は NF-κB シグナルを活性化することを合わせて考えると、ホジキンリンパ腫においては、EBV によって、もしくはそれ以外の何らかの理由で NF-κB シグナルを活性化することが腫瘍性増殖に重要であることが強く示唆される。さらに、HLA 多型の影響も多く報告されていること、AIDS 患者でもホジキンリンパ腫が散見されることから、免疫の関与も示されている。

臓器移植や AIDS などによる免疫抑制に伴う B 細胞リンパ増殖性疾患やリンパ腫には EBV が随伴していることが多い。いわゆる日和見タイプの発症で、その分類は多岐にわたり、まとめて全体像を記述することが困難である。胚中心もしくは胚中心後 B 細胞由来で、免疫系による制御を受けにくいことからⅢ型という比較的多くウイルス遺伝子を発現する様式をとることが多く、ウイルス依存性も高い場合が多い。しかし例えば、AIDS 関連のバーキットリンパ腫やホジキンリンパ腫ではそれぞれⅠ型、Ⅱ型となる。

EBV は T、NK 細胞にも感染し、増殖性疾患を引き起こすことがある。EBV 陽性 T/NK 細胞増殖性疾患は特に東アジア地域で多く、また予後も悪い傾向にあり、我が国においても深刻な問題である。ChronicactiveEBV(CAEBV、慢性活動性 EBV 感染症)や、extranodalNK/Tcelllymphoma(ENKTL)や、aggressiveNKleukemia(ANKL)の 3 つのクライテリアにおいてはほぼ全例で EBV 陽性である。CAEBV においては、明らかな免疫疾患がないにも関わらず EBV が T 細胞もしくは NK 細胞に感染し、クローナリティーをもって増殖することが認められる。発熱、倦怠、肝脾腫、リンパ節腫脹のほか、蚊刺過敏症、種痘様水胞症、血球貪食症候群などを伴うことがある。ウイルスに対する一部の CTL 活性が減弱しているとの報告があり、免疫系の関与もあると想定される。CAEBV の定義である発熱、倦怠、リンパ節腫脹を伴わない例も報告されており、この齟齬に対応すべく木村らは EBV 関連 T/NK リンパ増殖性疾患という定義を新たに提唱している。また一部のケースにおいて、CAEBV はさらに悪性化の転帰をとり、extranodalNK/Tcelllymphoma(ENKTL)や aggressiveNKleukemia(ANKL)になることが知られている。T/NK 増殖性疾患/リンパ腫において EBV はⅡ型の潜伏様式をとることが多く、少なくとも CAEBV の細胞増殖における LMP1 の重要性を我々も確認している。一方で、時間経過とともに LMP1、LMP2A などの発現は徐々に減じ、宿主ゲノムに変異が蓄積されていくようである。そのような変異として、TP53、K-Ras、β-catenin、FoxO3、Blimp1 などの報告がある。上咽頭癌は特に中国南部で好発する上皮細胞の癌である。生検ではほぼ全例が EBV 陽性であることか

ら、invivo でのウイルス依存性は高いと推測されるが、分離培養した細胞ではほとんどの場合ウイルスが脱落して陰性となっている。Ⅱ型もしくはⅠ型の潜伏様式が見られることから、T/NK リンパ腫と同様徐々にウイルス遺伝子がサイレンシングされて、その発現が減弱していっているものと考えられる。上咽頭癌に随伴する変異として、Rassif1A、P16、TP53、Bcl-2、CyclinD1 などが報告されている。疫学的には EBV のほか、塩漬けの魚やタバコの消費との関連が知られており、また HLA 多型との関連を示唆する論文も多い。

胃癌の 10%弱で EBV が陽性となっている。胃癌において EBV はⅠ型の感染様式をとっているが、培養細胞レベルで EBV を胃上皮細胞に感染させるとⅡ型となることを我々は観察しているので、上咽頭癌同様デフォルトではⅡ型と我々は考えている。胃ガンではデフォルトでⅠ型との報告もあるが、いずれにしても感染直後には abortive な溶解感染をとることから、一時的には LMP1、LMP2A を発現しているはずであり、これらのガン遺伝子が胃癌の発生に関与している可能性がある。TP53、ARID1 の変異が報告されているほか、P16 や E-cadherin などのサイレンシングも EBV 陽性胃癌に随伴する事象として明らかにされている。上咽頭癌と胃癌、2 つの EBV 陽性上皮性悪性腫瘍において、いずれもその周囲に高度なリンパ球の浸潤が見られる。このような腫瘍組織に付随して生じるリンパ球の高度な浸潤は、EBV 陽性ガンの特徴といえる。

終わりに

このように EBV の増殖、潜伏様式や、EBV 陽性ガンの成因、維持進展機構は複雑で興味が尽きない。また複雑であるためか誤った情報も氾濫している一方で、学術書を開いても高度に専門的であったり長過ぎたりして、全体を俯瞰するような平易な総説があまりないように感じていた。本稿では少しでも多くの人に EBV について知って頂きたいとの考えで、特に感染様式という切り口から EBV 陽性ガンの成り立ちについて紹介させて頂いた。今後筆者は、これまでメインに行ってきた、感染様式制御機構についての研究を継続するほか、大腸菌内遺伝子組み換えの系を駆使してウイルス遺伝子の機能解析にも力を入れて行きたい。EBV のコードする遺伝子には、IL-10、Bcl-2、BCR や CD40 のホモログ、Gprotein-coupledreceptor(GPCR)、キナーゼ、ヌクレアーゼ、脱ユビキチン/Nedd 化酵素など非常に興味深い遺伝子も含まれ、さらに全く手つかずで機能未知の遺伝子も少なくない。ウイルス遺伝子機能解析を通して、新たな創薬ターゲットが創出できることも期待される。また、EBV の特徴のひとつである免疫/炎症系との関係についても取り組んでいきたい。