

オプジーボの副作用について

～オプジーボが一番効くガンであるメラノーマやメラニン細胞について～

オプジーボ投与による華々しい副作用の一つ一つについて詳しく書くつもりでしたが、実はオプジーボが一番効くガンはメラノーマ(悪性黒色腫)であります。なぜでしょうか？その説明をまずしておきましょう。メラノーマが生ずるメラニン細胞というのはまず何であるか説明しましょう。

メラニン細胞 (melanocyte) は、メラニンという黒色素を産生する細胞であります。英語でメラノサイトとも呼ばれます。“melano”は「黒い」という意味であり、“cyte”は細胞という意味ですから、黒色細胞とも呼ばれます。チロシナーゼという酵素を持っており、血液からアミノ酸の一つであるチロシンからメラニンを生成します。チロシンというアミノ酸は、芳香族の側鎖を持つアミノ酸であります。人体の毛母基、脂腺、汗腺、真皮、脈絡膜、虹彩、髄膜、子宮小丘などに出現し、遺伝子に障害を与える紫外線から、以上述べた組織の細胞の遺伝子を守っています。表皮内に存在するものを特に表皮メラノサイトといいます。メラニン細胞刺激ホルモン(MSH)はメラニン細胞のチロシナーゼという酵素を活性化させ、メラニン合成を促進させます。

それでは、メラニン細胞刺激ホルモン(MSH)はどのようにどこで産生されるのでしょうか？それは下垂体前葉にある POMC 遺伝子がストレスによって副腎皮質刺激ホルモン (ACTH)が産生されると同時にメラニン細胞刺激ホルモン (MSH) が作られるのです。なぜ同時に作られるのでしょうか？POMC というのは、英語で“proopiomelanocortin”といい、「プロ・オピオ・メラノ・コルチン」と発音します。POMC の P はプロであり前駆体を意味し、O はオピオであり、オピオイド(麻薬様)の略であり、人間の体内で作る内因性の麻薬であるエンドルフィンやエンケファリンを意味し、M は MSH の頭文字の M であります。MSH は melanocyte-stimulatinghormone の略であり日本語でメラニン細胞刺激ホルモンであります。最後の C は何を意味するのでしょうか？コルチコの C であります。というのは、ACTH は英語で adreno-cortico-tropichormone といいます。adreno は副腎の、cortico は皮質の、tropic は刺激性の、hormone はいうまでもなくホルモンですね。adreno-cortico-tropichormone はまとめて日本語で副腎皮質刺激ホルモンですね。副腎皮質を刺激して副腎皮質ホルモンである糖質ホルモン、つまり巷に言われるステロイドホルモンを作らせるのであります。つまり脳の下垂体にある POMC は体内で作られる快楽の元となる内因性の麻薬であるエンドルフィンを作らせる遺伝子と、メラニン色素を作らせるメラニン細胞刺激ホルモンの遺伝子と、ステロイドホルモンを作らせる ACTH の遺伝子の合わせて3つが、一つの同じ遺伝子座に乗っているということの意味します。POMC

遺伝子に含まれている上記の3つの遺伝子は、下垂体前葉の ACTH 産生細胞の遺伝子でコード(暗号)されており、視床下部が放出する CRH によって発現が誘導されると、プロセッシングを受けて、ACTH や MSH やエンドルフィンなどに分解されてその作用を示すのです。CRH というのは副腎皮質刺激ホルモン放出ホルモンで、英語で“corticotropin-releasing hormone”といい、ストレスが多い時に、そのストレスを感じ取る視床下部からストレスに耐えるために放出されるホルモンであります。

この話はものすごく面白い話になるのですが、長いストーリーになるので、ひとまずここで終わっておきます。乞うご期待。

なぜメラノコルチンの話をしたのかお分かりになりますか？それはオプジーボが最もよく効くガンがメラノーマであるからです。抗ガン剤であるオプジーボを研究している人から、たまたま「なぜオプジーボがメラノーマに著効を示すのかという研究をしているが、なぜオプジーボがメラノーマに最も効くのかその答えがわからない」という話を聞いたので、その答えを私が出してあげようと思ったからです。同時にオプジーボが引き起こす副作用が全く理由がわからないともいわれたので私が出してあげたいと思ったからです。今日はさらに、POMC と ACTH と MSH (メラニン細胞刺激ホルモン) とメラノサイトと副腎皮質ホルモンとオプジーボとの複雑な関係を詳しく勉強し直して、最後はなぜオプジーボがあらゆるガンの中でメラノーマに一番効果的であるかを説明しましょう。もちろんこの勉強も私自身の真実を知りたいという欲求から出てきたものです。難しいですがついてきてください。

まず悪性黒色腫(メラノーマ)が何者であるかを勉強しましょう。太陽光に含まれている紫外線によって、表皮基底層にあるメラニン細胞の遺伝子が傷つけられて、つまりメラニンを作る遺伝子が傷つけられてガン化したものであります。言い換えると、メラニン色素細胞の遺伝子がなければメラノーマは起こらないのです。つまり、表皮基底層にあるメラニン色素のない基底細胞は、メラノーマは生じないのです。いずれにしろ、紫外線によってゲノムにあるメラニンを作る遺伝子に突然変異がおきて、癌原遺伝子が増殖し続けるという機能を獲得し、かつ、ガン抑制遺伝子もこの突然変異によって増殖を抑制する機能を失い、その結果、この2つの突然変異を起こしたメラニン色素細胞だけがガン化するのです。日本人の年間推定発生患者数は1500～2000人前後であり、人口10万人に約1.5～2人の割合であります。ところが白人である欧米人の10万人に約15～20人であり、圧倒的に白人の方が多いガンであります。いうまでもなく白人はメラニン色素が少ないので、紫外

線が直接メラニン色素細胞の遺伝子を突然変異させ、ガン化させるからです。

それでは、なぜ紫外線が特別にメラニン細胞の遺伝子の原癌遺伝子と癌抑制遺伝子に突然変異を起してメラノーマ（悪性黒色腫）を起すのかを詳しく書きましょう。紫外線については以前、書いたことがありますから[ここ](#)も読んで下さい。

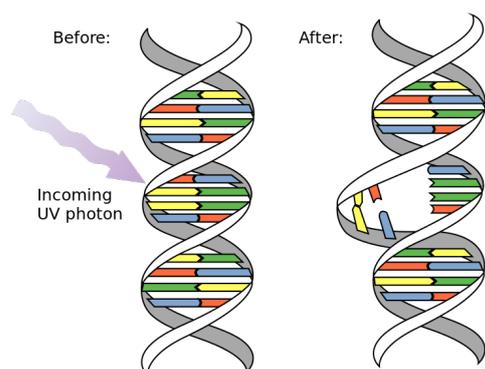
紫外線は英語で **ultraviolet** といい、**UV** と略します。波長が **10nm~400nm** で可視光線より短く X 線より長い見えない電磁波です。可視光線の紫色の外側という意味で紫外線といいます。

赤外線は熱作用を持っていますが、紫外線は化学的な作用が特徴的なので化学線とも呼ばれます。紫外線の有用な作用として殺菌消毒、ビタミン D の合成、生体に対しての血行や新陳代謝の促進などがあります。紫外線は波長によって分類され、波長 **380nm~200nm** の近紫外線(nearUV)、波長 **200nm~10nm** の遠紫外線 (farUV) 、波長 **121nm~10nm** の極紫外線(extremeUV)に分けられます。近紫外線をさらに **UVA(400nm~315nm)**、**UVB(315nm~280nm)**、**UVC(280nm 未満)**に分けます。

太陽光の中には、**UVA**、**UVB**、**UVC** の波長の紫外線が含まれていますが、そのうち **UVA**、**UVB** はオゾン層を通過し、地表に到達します。**UVC** は、物質による吸収が著しく、大気中の物質によって吸収されるので通常は大気を通過することができないので、地表に到達する紫外線の **99%**が **UVA** であります。人間が、太陽の紫外線に長時間さらされると、皮膚や目や免疫系の細胞の遺伝子を傷つけ急性や慢性の病気やガンを引き起こします。今、上で述べたように紫外線は **3 種類**ありますが、大気を透過しない **UVC** は、過去ほとんど注意が払われていなかったのですが、高エネルギーであるため **UVA** や **UVB** よりはるかに危険であるのです。

ここで紫外線によりどのように **DNA** が損傷されるのかを説明と且つ「チミン二量体の生成による DNA 損傷」の図を掲示します。

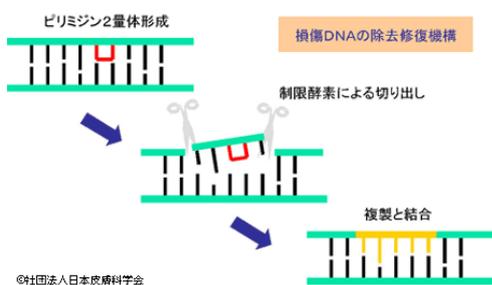
チミン二量体の生成による DNA 損傷



左の図に **DNA** の二重鎖を塩基のチミンが **UVC** に含まれている光子のエネルギーによって黄色のチミンに対応するアデニンとの結びつきが断絶され切り外されて残った **2 個**の黄色のチミン同士が結びついたチミンの二量体が見えますね。その結果、**DNA** が損傷してし

まった状態をご理解下さい。自分自身の勉強の為にチミン二量体の生成による DNA 損傷についてさらに詳しく以下に書きます。

紫外線や放射線の照射を受けると核酸が損傷します。DNA 中には 4 種の核酸塩基であるチミン、アデニン、シトシン、グアニンがあります。チミンが隣接している部分では、紫外線や放射線により上の図に示したようにチミンの光による光二量体、英語で Photodimers(フォトダイマー)ができてしまい、皮膚がんの原因となります。もちろん、生体にはこのような DNA に生じた損傷を修理する機能が備わっているので、紫外線や放射線の照射を受けてもすべてがガンになるわけではないのです。核酸塩基のうち、光二量体(フォトダイマー)を生成するのはチミン、シトシンなどのピリミジン塩基で、アデニン、グアニンなどのプリン塩基の光に対する反応性は低いのです。チミン、シトシンなどのピリミジン塩基が二量体になるのをピリミジン二量体と呼びます。DNA の遺伝子にチミン二量体やシトシン二量体ができると遺伝子の突然変異が起こりガンになるのです。特に紫外線に最も関わりがあるメラニン色素細胞の遺伝子が突然変異が起こりガン化するとメラノーマになるのです。言うまでもなく、肌の白い白人が圧倒的にメラノーマが多いのも説明しましたね。



左の図にチミン、シトシンのピリミジン塩基のいずれかが二量体を形成し、且つ細胞が持っている制限酵素によって障害部位を切り出し、新たに正常なピリミジン塩基を複製しチミンに対してはアデニン、シトシンに対してはグアニンと結合して正常な DNA が作り上げられる様子が描かれています。

細胞の DNA に吸収された UVB は、上の図に示したように DNA 鎖の隣同士のピリミジン塩基を結合させて、赤い色のピリミジン二量体という異常な傷を DNA に引き起こします。この DNA に損傷ができると DNA の複製がうまくできなくなるので、細胞にはこの傷を取り除く仕組みがあり、これをヌクレオチド除去修復能といいます。この結果傷の部分が取り除かれ、元通り正しい塩基配列が作られる様子が上の図でお解かりになるでしょう。アデニンとグアニンの 2 つをプリン塩基と呼ばれるのはご存知ですね。必ず、ピリミジン塩基とプリン塩基が結びつきます。しかも必ず、ピリミジン塩基のチミンに対してはプリン塩基のアデニンが結びつき、ピリミジン塩基のシトシンに対してはプリン塩基のグアニンが結びつくことも覚えておいて下さい。ヌクレオチド除去修復能という説明がありましたが、ヌクレオチドとはチミン、シトシン、アデニン、グアニンという 4 つの塩基の 1 つとそれに五炭糖と 1 つのリン酸が結び付いた物をいいます。上の図でいえば、1 本の黒い線がヌクレオチドです。このヌクレオチドが 30 億対向かい合って繋がっている

るのが遺伝子（染色体）の集まりなのであります。

2 種類の日焼けであるサンバーンとサンタンはどのように起こるのかについても一度原点に戻って説明しましょう。まず日焼けの原因はすでに述べたように UVB ですが、最初にサンバーンが生じ、さらにサンバーンがより深刻なサンタンになったと考えて下さい。ここで皮膚の表皮の成り立ちについて勉強しましょう。

皮膚は表皮、真皮の二層から構成され、その下に皮下脂肪組織があります。表皮は数層の細胞からなる薄い組織で、表面から、角質層、顆粒層、有棘細胞層、基底細胞層で構成されます。表皮の元になる基底細胞層は 1 層の細胞層で、この細胞が分裂して有棘細胞層になり、それがさらに顆粒細胞層になり、さらに最後は角質細胞層へと上方へ移動していきます。また、基底細胞層の間にはところどころメラノサイトが散在し、紫外線から皮膚を守る為にメラニン色素を産生します。有棘細胞層は数層の細胞層からなり表皮の大部分を占めます。ついでに言えば、真皮はコラーゲンなどの繊維組織からなり、微小な血管網や神経があります。また、皮膚の毛根や脂腺、汗腺や汗管などの皮膚の付属器官も真皮から表皮にかけて存在しています。

4 層の表皮細胞は基底細胞から分裂して最後は角質細胞になるサイクルを 28 日周期で行っています。従って、仮に表皮の細胞に紫外線や放射線によって DNA が損傷された細胞も下から上へと押し上げられて最後は皮膚の垢になりますから、いわゆる表皮細胞から生まれるガンは少ないのです。もちろんメラニン細胞は表皮に住んでいる細胞ですが、表皮細胞を作る 4 つの細胞ではない上に、日本人は黄色人種ですから白人と違って紫外線から DNA の損傷を守るように進化したのでメラノーマ（悪性黒色腫）も元々少ないのです。

日本語の「日焼け」という言葉は強い熱い直射日光と紫外線を皮膚に浴びることにより、皮膚が赤く炎症を起こす急性症状（サンバーン sunburn）と、その後黒くなるサンタン (suntanning) の 2 つの意味があります。サンタンはメラニン色素を作る色素細胞（メラノサイト）が刺激され、メラニンを大量に作った結果です。メラニン色素は大量の紫外線を非常によく吸収し、DNA が傷つかないようにしてくれます。サンタンになることはメラニン色素を増やす事ですから次回の紫外線暴露に対する予備的な防御機構ともいえます。しかしながら、大事なことは色が黒くなるサンタンは皮膚が傷害された結果起こる反応ですから、色を黒くするために紫外線をわざわざ浴びる必要はないのです。

UVC は最も波長が短くエネルギーが強すぎて人体にとって危険ですが、大気中で減衰

し、ほとんど地上には届かないのです。波長が短い UVB、UVC は、皮膚ガンのリスクを伴います。専門的な話をすると、生物の DNA は吸収スペクトルが 250nm 近辺に存在しています。DNA に紫外線が照射されると DNA を構成する原子が励起され、DNA 分子を不安定にして DNA の二重螺旋構造を構成する「はしご」といわれる水素結合を切り離して隣接する塩基同士でシトシンとシトシン、チミンとチミン、ウラシルとウラシル等の二量体を形成することはすでに述べました。この二量体が遺伝子中のコドン（アミノ酸の暗号）を乱れさせ、DNA 配列の不正配列、複製の中断、ギャップの生成（ガン遺伝子になりやすくなる）、複製や転写のミスが発生させます。この結果、正常に遺伝子が機能しなくなり突然変異が引き起こされガン細胞になったりするのです。紫外線による突然変異は、バクテリアにおいて簡単に観察されます。これは、オゾンホールやオゾン層が破壊されると UVC が地上に届きやすくなり人体の遺伝子がガン化するので問題になっているのです。

どうして、10 万年以上前に生まれたミトコンドリア・イブが現生人類の祖先であるにもかかわらず、皮膚の色が人種によって異なっただけなのはなぜでしょう？人類は太陽がなければ生きていけません。太陽光に含まれている紫外線に対する生体の防御反応として、人間の体では茶色の色素のメラニンを分泌して皮膚表面に沈着させます。その結果、日焼けが起こりますが、それ以上の紫外線の皮膚組織の深部への侵入を防ぎ、より深い皮膚組織へのダメージを軽減させようとします。人類の祖先であるミトコンドリア・イブは地球上を赤道から南北移動し移住し尽くしたのは 3 万 5 千年前でした。赤道地域の太陽光が強い所では黒色色素を最大限メラニン色素に作らせ、太陽光の少ない北極、南極に近い地域に移住した現生人類は最小限メラニン色素を減らして、太陽光をできる限り吸収しようとしたのです。その結果、表皮に沈着するメラニン色素の量が住む場所によって長い時間をかけて皮膚の違いによる人種の区別をもたらしたのです。しかも、人間の祖先は全く同一の遺伝子から出発したにもかかわらず、皮膚が黒いと言うだけで差別されたり、皮膚が白いだけで優越感を感じたりする人間の違いをもたらしたのです。

紫外線は DNA に障害を与えるのみならず、人体のたんぱく質を変性させるため、皮膚に紫外線を無理矢理照射され続けるとコラーゲン繊維および弾性繊維にダメージを与えて皮膚を老化させます。特に波長の長い UVA の皮膚の加齢は、波長が長いので UVB より深く皮膚の中に浸透し、皮膚の張りを保つ弾性繊維を徐々に破壊する原因となっています。また、一度破壊された弾性繊維は回復しないのです。UVA は UVB と比べて、大気中での減衰が少なく、UVB の減少する冬期や朝夕でも比較的多く降り注いでいます。日焼けのうちサンバーンを引き起こすことはないがサンタンを引き起こします。日焼けサロンで照射されるのは、主に UVA であるので、その際に皮膚の老化を加速していることも知って

おいて下さい。

さあ、本論のなぜオプジーボがメラノーマ（悪性黒色腫）を治しやすいかの論文に戻りましょう。プロ-オピオ-メラノ-コルチン(POMC)は、下垂体のプレ-プロ-オピオ-メラノ-コルチン(pre-POMC)から作られます。POMC というタンパクは、pre-POMC 遺伝子が翻訳されて pre-POMC タンパクが作られた後、そのタンパクがプロセッシング(加工)されて POMC タンパクとなります。この POMC は、主に下垂体の前葉と中葉で作られます。pre-POMC タンパクがプロセッシング(加工)によって POMC を作る組織の細胞の全てを列記しておきましょう。脳下垂体前葉の副腎皮質刺激ホルモン産生細胞、下垂体中葉のメラニン細胞刺激ホルモン産生細胞、視床下部弓状核にある約 3000 個の神経細胞、視床下部背内側核および脳幹にある少数の細胞、皮膚のメラニン細胞などで pre-POMC タンパクがプロセッシング(加工)されて POMC タンパクになります。

POMC の遺伝子をタンパクに翻訳した後、そのタンパクを切断するプロセッシング(加工)の仕方は、組織によって異なります。pre-POMC は、まずスブチリシン(サブチリシン)様プロ-ホルモン変換酵素による切断を経由して組織特異的なタンパクを作った後、つまり遺伝子を翻訳後のプロセッシング(加工)を受けます。スブチリシン(サブチリシン)様プロ-ホルモン変換酵素は、前駆ホルモンをホルモンに変換する酵素と考えておいてください。POMC のプロセッシングにはグリコシル化、アセチル化、タンパク質の切断による加工の仕方があります。ただし、タンパク質分解酵素が切断する箇所は組織特異的であります。例えば、POMC が下垂体前葉の副腎皮質刺激ホルモン産生細胞においてプロセッシング(加工)されて産生されると、4ヶ所切断されて副腎皮質刺激ホルモン(ACTH)やβ-リポトロピンなどになります。POMC 内のタンパク全体としては、プロセッシング(加工)されるのはこの他に少なくとも8つの切断可能な箇所があり、組織の違いや変換酵素の違いによって、下に示す最大10の活性ペプチド(タンパク質)が産生されます。

1) N-Terminal Peptide of Pro-opio-melano-cortin (NPP または pro-γ-MSH)、2) γ-メラニン細胞刺激ホルモン (γ-MSH)、3) 副腎皮質刺激ホルモン (ACTH)、4) α-メラニン細胞刺激ホルモン (α-MSH)、5) Corticotropin-like Intermediate Peptide (CLIP)、6) β-リポトロピンホルモン (β-LPH)、7) γ-リポトロピンホルモン (γ-LPH)、8) β-メラニン細胞刺激ホルモン (β-MSH)、9) β-エンドルフィン、10) メチオニン-エンケファリン

これら10種類のホルモンは、生きるために極めて大事なホルモンであります。3)と5)は戦いのホルモンであり、9)と10)は、戦った後の勝利を味わうホルモンであります。ところが、1)と2)と4)は、メラニンに関わるものですが、なぜ皮膚を黒くすることに関わるホルモンがそんなに大切なのでしょうか？それは以前述べたように、太陽の紫外線から身を

守るためであります。それでは 6)と 7)のリポトロピンは、どんな働きが生命活動にとって重要なのでしょうか？勉強してみましょう。

まず β リポトロピンホルモン(β -Lipotropin)についてであります。 β リポトロピンホルモンは、はじめはメラニン(黒色素)を産生するメラノサイト(メラニン細胞)を刺激することが知られていました。ところがその後、脂肪を分解したりステロイドを産生するために脂肪を動員する機能もあることがわかっておりますが、詳細は今のところ不明です。 β リポトロピンホルモンは、さらにより小さなペプチドである γ リポトロピンホルモンと β -MSH と β エンドルフィンに分割されます。実は β リポトロピンホルモンは、下垂体前葉で作られる主要なアヘン様物質であります。しかも β リポトロピンホルモンは代謝されてエンドルフィンになります。エンドルフィンというのは、内因性のモルヒネ様ペプチドであります。内因性というのは、人体の中で(中で)作られるという意味であります。エンドルフィンの「エンド」とは「内の」という意味です。エンドルフィンをご存知の様に鎮痛作用や、人間の気分や挙動に大きく影響を与えるものです。

それでは γ リポトロピンホルモンはなんのでしょうか？先ほど述べたように、 β リポトロピンホルモンの断片であります。さらに β リポトロピンホルモンは分割されて、 β -melanocystestimulatinghormone(β -MSH)になります。結局のところ、6) β -リポトロピンホルモン(β -LPH)も、7) γ -リポトロピンホルモン(γ -LPH)も、メラニン色素産生に関わっているわけですから、8 万年前にアフリカでホモ・サピエンスの先祖であるミトコンドリア・イブが地球全体に広がる時に、太陽の紫外線がいかに大きな悪影響を人体に与えたかがわかります。メラニンの最も重要な役割は、紫外線から皮膚やメラノサイトの遺伝子を防御することであり、日光障害や悪性腫瘍(メラノーマ)の発生を防ぎます。したがって肌の黒い人種であるほど、紫外線による皮膚癌の発生は少ないのは言うまでもないことです。逆に肌の白い欧米人にメラノーマが多いのは当然なのです。このような紫外線の悪影響から逃れるために、赤道直下の人たちはメラニン色素を大量に作ることによって環境に適応し、黒人にならざるを得なかったのです。ここでメラニン細胞について少し復習しておきましょう。

メラニン細胞は、メラニンを産生する細胞であり、英語で“melanocyte”であり、メラノサイトと呼ばれます。チロシナーゼという酵素を持っており、血液中のアミノ酸であるチロシンからメラニンが生成されます。毛母基、脂腺、汗腺、真皮、表皮、目の脈絡膜や虹彩、神経の髄膜、子宮小丘などにメラノサイトが見られます。ちなみに子宮小丘は、英語で“caruncle”といいます。反芻類の動物の子宮内膜表面にみられる半球状の隆起物で、宮阜、小阜とも呼ばれます。この構造は反芻類に特有であり、この部分に脈絡膜絨毛が侵入して絨毛が結合し胎盤を形成します。表面には多くのメラニン細胞が存在しています。牛では

子宮小丘は 80~120 個、羊で 80~96 個、山羊で 160~180 個存在します。なぜこんな場所にメラニン細胞があるのでしょうか？子を出産するまでに太陽の紫外線からの悪影響から逃れるためなのでしょう。おそらく白人や羊や山羊は皮膚が白いので、紫外線が体内にまで入り込んで胎児の遺伝子に悪影響を及ぼさないために、多くのメラニン細胞を有色人種よりも体内にも持っているのです。

皮膚の表皮内に存在するメラノーマ（悪性黒色腫）を作り出すメラニン細胞のことを特に表皮メラノサイトと呼びます。表皮メラノサイトにはメラニン細胞刺激ホルモン（Melanocystestimulatinghormone、略して MSH）が多くありますが、メラニン細胞の酵素のチロシナーゼを活性化させて、メラニン合成を促進し、皮膚を紫外線から守っていることは何回も書きました。

さて、下垂体における POMC 遺伝子の発現は、転写因子である Tpit と Pitx1 によって制御されています。視床下部ホルモンであるコルチコトロピン放出ホルモン(CRH)は、下垂体 ACTH 産生細胞に作用し、PKA 活性を増加させます。ちなみに PKA は、プロテインキナーゼ A(ProteinkinaseA)であり、タンパク質分子にリン酸基を付ける酵素であります。キナーゼという言葉がつく酵素は全て、分子にリン酸を付着させる仕事をします。L-型電位依存性カルシウムチャネルを介して、カルシウムイオンの流入を高めることによって、POMC 遺伝子の転写が促進されて POMC タンパクが作られます。POMC 遺伝子の転写は、グルココルチコイドによって抑制されます。それは、グルココルチコイド(糖質コルチコイド)が多くなると、視床下部は作る必要がないと察知し、CRH の遺伝子を OFF にしてしまうためです。CRH の働きがなくなると、糖質コルチコイドが副腎皮質で作られないことはご存知ですね。POMC 遺伝子は、下垂体のみならず、脳、消化管、精巣、卵巣や皮膚などの様々な組織において発現し、産生された POMC 分子はプロセッシングによりメラノコルチン分子に加工されることも既に述べました。

色々書いてきましたが、要するにストレスが多くなればなるほど、このストレスを感知した脳の視床下部は、ステロイドホルモンを作らせてストレスに耐えさせます。そのためにまず視床下部は CRH を作り、下垂体に ACTH を作らせます。ACTH を作らせるということは、POMC というメラノコルチンというタンパクをどんどん作らせます。つまり ACTH を作ることに、MSH を作ることは同義語ですね。上で説明したことは、まさにストレスが MSH をどんどん作らせて、メラニン色素をメラノサイトに大量に作らせることになりますね。と同時に、ACTH によって副腎皮質ホルモンがますます作られます。

いうまでもなく、免疫が ACTH の命令によって副腎で作らせる副腎皮質ホルモンによって抑制され続け、誰もが既に感染しているあの憎きヘルペス 8 種類が潜伏感染から増殖感

染に変わり、表皮のメラノサイト（メラニン色素細胞）から様々な表皮細胞へとどんどん感染していきます。表皮には大量のメラノサイトが存在しているので、ますます MSH によってメラノサイトはメラニンを作り続けます。既に悪性黒色腫になっている細胞も同時に大量にメラニン色素を作り続けヘルペスが感染していきます。悪性黒色腫になってしまうということは、メラニン色素を作る遺伝子がガン化し、どんどん多くのメラニン色素を作るのみならず、メラノーマになった細胞がさらに増えるということの意味します。言い換えると、悪性化したメラノサイトは増殖することが仕事ですから、否が応でもどんどん増えると同時に、ACTH によって免疫が落ちれば落ちるほどヘルペスウイルスも負けじとばかりそれ以上に増えていき、隣接する増えた悪性メラノサイトに好きなだけ感染していくのです。

元来、いかなるガンでもストレスが極めて大きなファクターになっていることは知られていることです。ましてやガンになった人は、人生の中で最も大きなストレスにさらされている人たちであります。このストレスに耐えるために、どんどん ACTH を作ると同時に、MSH を作り続けます。ステロイドホルモンを作る時には、ストレスを感知した脳の視床下部は、CRH が刺激されて ACTH を作ると同時に、MSH も作られます。悪性黒色種（メラノーマ）のようなガンになる人は全て、元来ストレスが強い人になるものなので、免疫が既に十分すぎるほどに落ちすぎているので、ヘルペスウイルスもあらゆる細胞に既に入り込んでいることもご理解できますね。

メラノーマになって、ガン治療が始まります。色々な免疫を抑える抗ガン剤を始め、化学療法、放射線療法が効かないということで、最後の手段としてオプジーボの登場となります。既にかいたようにオプジーボは、単に PD-1 を持ったガン細胞がキラーT 細胞が持っている PD-1 にひつつかせないようにするのみならず、ヘルペスとの平和条約の証拠である PD-1 の働きを止めヘルペスとの平和条約を破る仕事をも知らぬ間にしてしまいます。ヘルペスと戦って勝てないということを人体の免疫は何十億年前に知ったのです。人為的に免疫を抑制しない限りヘルペスは潜伏感染を続けるだけで何も悪い事はしない事を思い知ったのです。ちょうど化学物質に対しては積極的免疫寛容、言い換えると、自然後天的免疫寛容を起して共存できるようにヘルペスに対しては消極的免疫寛容を言い換えると、不自然後天的免疫寛容を起して共存するようになったのです。この共存の印が PD-1 であるのです。

ところがオプジーボは PD-1 に対する人工的な抗体ですから、オプジーボを点滴静注で投与するとガンやヘルペスを認識して活性化したキラーT 細胞が発現する PD-1 にこのオプジーボは結合します。すると PD-1 を発現しているキラーT 細胞はガンやヘルペス感染細胞を殺す力も失ってしまいます。ところが元来、このキラーT 細胞が持っている PD-1

というはすでに説明したようにヘルペスが感染している細胞が持っている PDL-1 と結びつき、このヘルペス感染細胞を殺し始めるのです。PD-1 と PDL-1 はいわば敵同士の両手であり、この両手で PD-1 と PDL-1 が握手すると（結合すると）平和条約が結ばれることはすでに説明しました。ガン細胞をキラーT 細胞が認識する前から実はストレスが強い免疫が落ちている人のガンでない細胞にはヘルペスが感染していることを思い出してください。PDL-1 を持っているあらゆる正常な細胞に感染しているヘルペスを PD-1 を持っているキラーT 細胞がこのヘルペス感染細胞を殺さないために存在する平和条約の印をオプジーボが破ってしまうのです。ガン細胞を殺す以上に人体のあらゆる細胞に感染しているヘルペスをも殺してしまったために膨大なオプジーボの副作用が生じてしまうのです。その副作用の数は 1400 近くにもなります。しかもオプジーボの副作用で死んだ人が 117 人もいます。

PD-1 はチェックポイント因子として免疫の働きを抑える副刺激受容体として生まれたのです。本当はチェックポイント因子という名前を PD-1 に付けるのはおかしいのです。元来、難しい話になるのですが、チェックポイントに使われた細胞周期のプロセスに使われる為に使われたのがチェックポイントです。細胞周期とは何でしょうか？細胞が増殖する時に、つまり、1 個の細胞が 2 個の細胞になるまでの一連の経過であります。それでは細胞周期チェックポイントとは何でしょうか？1 個の細胞が 2 個になるのは、実は様々な不具合が出ることもあるのです。正しい細胞の変化の順序が合って始めて 1 個の細胞と全く同じ細胞が 2 個できるのですが、その過程で DNA が障害を受けたとか、あるいは DNA を複製している時に突然分裂しているとか、チェックして異変に対して細胞が周期の流れを一時的に止めておく仕組みなのであります。従って、チェックポイントの意味は正しいかどうかを検査する関門と言ってもいいのです。にもかかわらず、PD-1、チェックポイント因子と名づけるのはおかしいのです。言葉の意味がおかしいのです。言い換えれば、PD-1 は何を監視しているのかが全くわからないのです。だから PD-1 は正しくは「ヘルペス阻止因子」と言うべきなのです。というのは、ヘルペスがすべての人に感染し、あらゆる正常な細胞に存在しているので病原体であるヘルペスを殺す為には細胞もろとも殺さざるを得ないのです。ヘルペスさえいなければ細胞はすべて正常であるのですが、ヘルペスが感染した細胞は殺さざるを得ないので、殺してしまっても殺しきれないのでヘルペスの戦いは無駄であるという判断が 38 億年前から戦いをやめる為の PD-1 が生まれたのです。抑えない限り、細胞にいるヘルペスは人間の免疫が消極的免疫寛容を起さないと PD-1 がないと正常な細胞がネクロシスやアポトーシスでそれこそ自分の細胞を自分の免疫で殺すことになり、まさに愚かな医者が唱えている自己免疫疾患になってしまうので

す。アハハハ！この副刺激受容体というのは、T 細胞の受容体(TCR)が主たる受容体ですから、主要な受容体に対する二次的な副刺激を受け取る受容体として名付けられたのです。本当は以前は共刺激受容体と言われていたこともあります。しかし、刺激という言葉は、興奮して何か活動的な働きをしでかすという意味合いが強いですが、PD-1 は刺激をもらって興奮するどころか働きをなくすために作られた受容体ですから、本当は PD-1 は副抑制受容体というべきものなのです。

それでは PD-1 は、免疫の働きをいかに抑え、かつ何故免疫の働きを抑制する必要があるのかについて、誰も正しい答えを出していないのです。さあ、ここで私の出番となりました。大体がチェックポイント因子という曖昧な言い方が愚かな人心を迷わせる言葉です。チェックポイント因子というのは、正しくは免疫阻止因子とさえいっていいだけなのです。もっと正しく言えば PD-1 はヘルペス殺戮因子というべきなのです。しかも PD-1 の PD の英語は、“programmed death”の略語であり、アポトーシス、つまり自殺という意味ですから、ますます PD-1 の本来の働きからかけ離れた英語が最初に作られたのです。はじめから、PD-1 の意味が理解されていなかったのも、仕方のないことですね。こんな例は、医学のあらゆる研究分野で見られる出来事ですね。

ところが、例のごとく PD-1 はヘルペス殺戮阻止因子としての働きを持っているのは、自己免疫疾患を起こさないためであると、免疫学者は口を揃えていうのです。こんな馬鹿げた答えはないのです。今私は、まさに自己免疫疾患はないという論陣を張って、自己免疫疾患がない根拠がありすぎるので、「自己免疫疾患はない」という論文が part.1 から part.4 まで、ますます増えていくのです。抗ガン剤であるオプジーボと PD-1 をダシにして、自己免疫疾患はないという答えを出してあげたいのです。

自己免疫疾患がないという新たなる一つの答えは、それでは自己免疫疾患がないとすれば、自己免疫疾患という病気は一体何であり、どのようにして起こるのかという説明を論理的にできれば、自己免疫疾患はないという堂々とした答えの一つになるのです。いつも言っているように、自己免疫疾患は、ほとんどすべてが免疫とヘルペスとの戦いによって生じるものであるのです。PD-1 の正しい定義は、免疫が進化の中で積極的にヘルペスとの戦いを止めさせるためにヘルペスを認識した免疫細胞のすべてに発現させたレセプターであります。特に活性化したキラーT 細胞に持たせたのです。何によって活性化したと思いませんか？ひとたび人体に住み着いたヘルペスと二度と戦うことをやめさせようとしたのです。それでは何故、ヘルペスとの戦いをやめたほうが免疫のためになるのでしょうか？免疫というのはそもそも、病原体が人体に侵入した時に、人体を守るために生まれました。ヘルペスは病原体の一つであるにも関わらず、なぜ彼らと戦うことを止めるために PD-1 を作ったのでしょうか？

答えは簡単です。免疫がヘルペスと戦っても、人体には得にならないからです。戦えば戦うほど、人体の細胞が、つまり様々な機能を持った細胞から成り立っている人体が傷つくのみならず様々な機能を持つように分化した細胞が死に絶えるからです。

なぜヘルペス感染細胞を殺してしまうと機能がなくなるのでしょうか？なぜ免疫はヘルペスウイルスを殺しきれないのでしょうか？簡単に言えば、ヘルペスウイルスはいかなる優れた免疫の働きを持ってしても、絶対に殺しきれない地上最高の優れた生き残りの戦略を持っているからです。それでもウイルスですから、ウイルスは生きた人体の細胞の中でしか生き続けられません。なぜならばヘルペスウイルスはエネルギーもアミノ酸も作り出すことはできないので人体の細胞から盗み出すしかないからです。ヘルペスウイルスは DNA そのものです。DNA はまさにタンパク質を作るためにあります。タンパク合成にはアミノ酸という材料と ATP というエネルギー源が必須です。この必須なアミノ酸と ATP はヘルペスの DNA が何も持っていないのです。そこでアミノ酸と ATP を持っている生命体を作っている細胞に入り込んで細胞から盗まざるを得ないのです。下図にヘルペスの DNA が作り上げたヘルペスウイルスのビリオン（粒子）3 種類とヘルペスウイルスのライフサイクルの 1 種類の絵を合計 4 つ掲げておきます。単純ヘルペス（ビリオン）の構造と HSV のライフサイクルをしっかりと理解して下さい。ヘルペスがすべての病気の原因であり、人類にとって最大のウイルスですから頭にしっかりと入れて下さい。

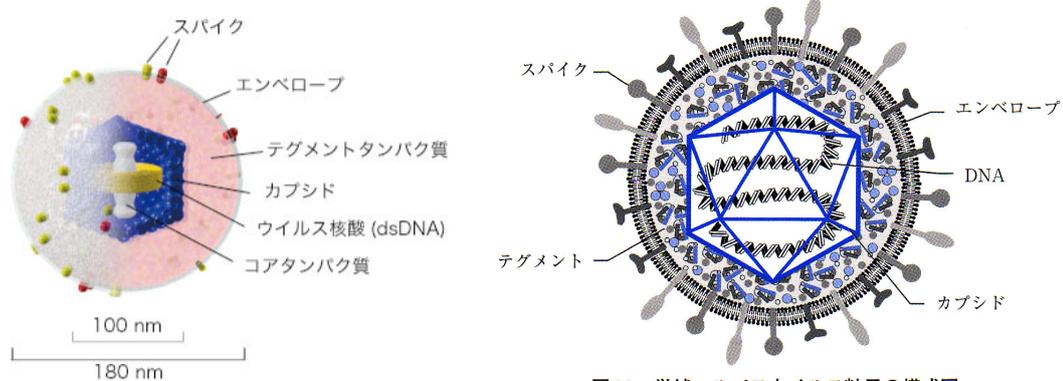
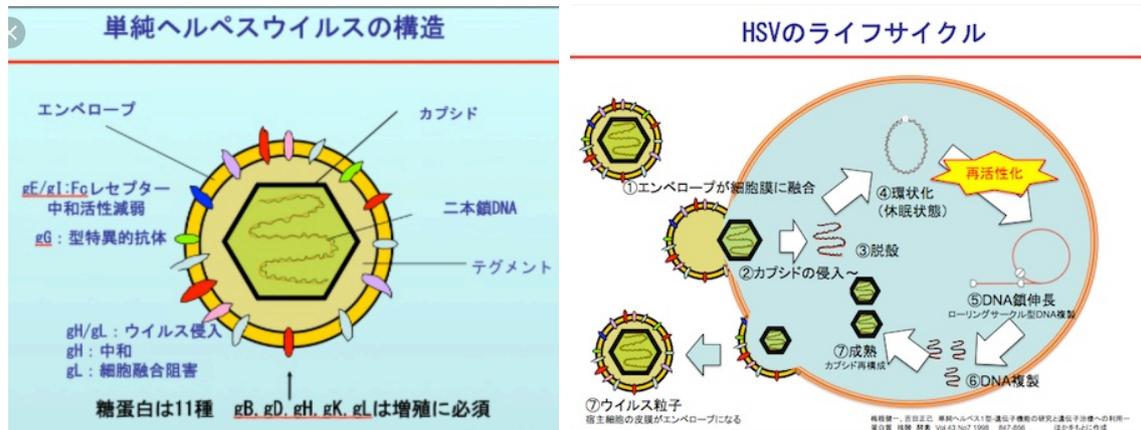


図23 単純ヘルペスウイルス粒子の模式図

ここで、ウイルスは細胞とどう違うかを原点に戻って勉強してみましょう。まずウイルスとは何かから始めます。ウイルスは人間のように細胞を構成単位とせず、自己増殖はできませんが、遺伝子は持っています。細胞を構成単位とし、代謝、増殖できるものを生物と呼んでいるので、ウイルスは生物ではないとされています。ウイルスの遺伝情報はDNAに保存されていますがDNAだけでは何の働きも増殖もできません。あらゆる生物のDNAの存在の目的は存在そのものではなくて、上の図で示されているように、まず自分のDNAを複製してそのDNAを収納してくれるカプシドやテグメントやエンベロープを作りさらにエンベロープの周りに他の細胞の膜に結合できるようにスパイクを作って初めて生きた細胞で増殖し続けるヘルペスウイルス粒子（ビリオン）を作って初めて子孫を永久に残すことができるのです。DNAだけが放置されたままであれば永遠に増殖することは不可能となってしまいます。ちなみにカプシドは細胞の中の核のようなものだと考えてください。

ウイルス(virus)は、それ自身単独では増殖できず、他の生物の細胞内に感染して初めて自己のDNAを複製でき、自分の子供であるビリオンを増やすことができます。ウイルスのこのような性質を、偏性細胞内寄生性と呼びます。ウイルスは、タンパク質の殻とその内部に入っている核酸からできています。また、一般的な生物の細胞が2分裂によって2ⁿ

で対数的に数を増やす指数増殖(対数増殖ともいいます)に対し、ウイルスは 1 つの粒子が、感染した宿主細胞内で一気にビリオンの数を 100 個とか 1000 個に増やして細胞外に放出(一段階増殖といいます)されます。放出されたビリオンは新たな細胞に感染します。ウイルスが感染した新たな細胞内で DNA 以外は一度分解されるため、見かけ上ウイルス粒子の存在しない期間(暗黒期)があります。ヘルペスウイルスの場合はエピソームと言われる潜伏感染状態であり、ヘルペスウイルスの直鎖 2 重鎖が環状の 2 重鎖になって隠れてしまうのです。人体の免疫が低下したときに増殖しようとするのですがウイルスは自分自身でエネルギーを産生できず、代謝系も持たず、単独では DNA の複製も増殖もできないので、寄生している他生物の細胞が持っているエネルギー通貨である ATP を利用したりアミノ酸を利用して初めて増殖できるのです。

ヘルペスウイルスが他にできることは、他の生物の細胞の遺伝子の中にヘルペスウイルスの遺伝子を入れる事です。ところが厳密にはヘルペスウイルスが自らの遺伝子を宿主の遺伝子に入れる能力も持っておらず、ただ宿主の細胞が正常な遺伝子と判別できるウイルスの遺伝子を細胞の遺伝子の中に取り込んで、ウイルスタンパクを増産してしまうことがあるのです。その結果宿主の細胞の中に取り込まれてトランスフォーメーションという宿主細胞の遺伝子を突然変異させてガンを起こしたりするのです。現在、このトランスフォーメーションの詳しいメカニズムは誰も研究しておりません。ウイルスが持っている遺伝子には、自分の遺伝子を複製するための酵素や、宿主細胞に吸着、侵入したり、あるいは宿主の持つ免疫機構から逃れるための酵素などがコードされています。このようなウイルスが持っている遺伝子が宿主の細胞の遺伝子には必要ではないのですがトランスフォーメーション、日本語で遺伝子形質転換によって突然変異が起こり、あらゆる遺伝子疾患を作り、ガンなどを起こしてしまうのです。白血病はすべてヘルペスウイルスの遺伝子形質転換によって生じたものです。なぜ、すべての白血病はヘルペスウイルスによって生じるのかについて詳しく論証します。[ホジキン病の解説で説明します。](#)

ウイルスが細胞に感染すると、ウイルスのゲノムは nucleo-capsid の形で核に移行します。nucleo-capsid は、日本語でヌクレオカプシドと読み、ウイルスの核酸 (Nucleic acid) と核酸を包み込んでいるタンパク質(カプシド)の複合体であるのでまとめてヌクレオカプシドというのです。細胞に感染したウイルスはさっそく増殖しようとしています。ウイルスは基本的には今述べたタンパク質と核酸の 2 つの要素から成り立っている粒子であるため、増殖するために 2 つの仕事をする必要があります。1 つ目が核酸の複製であり、2 つ目がタンパク質の合成です。細胞の核の中に入り込んだウイルス遺伝子は、まず細胞の染色体に入り込み、ウイルス mRNA を産生し、その mRNA によって、カプソマーなどのウイルス独自のタンパク質が大量に細胞の核で合成されます。ちなみにカプソマーはカプ

シドを作る小さなタンパク質であります。同じ構造を持つこの小さなタンパク質が多数組み合わさって作られたのがカプシドです。カプソマーはカプシドを作る小さなタンパク質の単位なのであります。

ここでウイルス DNA の転写およびウイルス特異的タンパクの合成と調節について詳しく説明しましょう。免疫が下がったときに初めてウイルスはウイルス独自のタンパクを作り始めます。まずウイルスDNAは、寄生細胞のRNAポリメラーゼを利用して転写されます。ウイルスの特異的タンパクは、 α タンパク、次に β タンパク、最後に γ タンパクの順に合成されていきます。これを **cascade regulation** といい日本語では階段状に連続している滝のように調整する意味を持っています。つまり、 α タンパクが出来たら自然と滝の水のように β タンパクができ、最後に自然と γ タンパクができるという意味です。これらのタンパクは抗原性があり、人体の免疫は認識することができます。 α タンパクはまず **immediate-early antigen** と呼ばれ前初期抗原といえます。 β タンパクは **early antigen** と呼ばれ初期抗原と訳します。最後の γ タンパクは **late antigen** と呼ばれ後期抗原と訳します。 α タンパクを作る遺伝子である α 遺伝子は 5 個知られています。その α 遺伝子の転写は、タンパク質合成阻害剤を投与しても起こります。 α タンパクの量は 2~4 時間でピークに達します。HSV ビリオン（感染性をもつ完全な粒子）のテグメント（エンベロープとヌクレオカプシドの間のタンパク）中の α TIV (VP16) というタンパクは α 遺伝子にトランスに作用し、 α 遺伝子の転写を促進します。トランスに作用するという意味は、標的遺伝子 (α 遺伝子) に対してその遺伝子が α タンパクを作るのに影響を与えるような、別の遺伝子またはその別の遺伝子によって作られたタンパク質である α TIV (VP16) が作用しているという意味です。 α タンパクはいずれも調節機能を持ち、 β 遺伝子の活性化や β タンパクの合成を促進する調節機能もあります。さらに β 遺伝子の転写は、 α タンパクの合成が先行する必要があるため、 α タンパクと違って DNA 合成阻害剤があっても起こります。 β タンパクは感染後 5~7 時間でピークに達し、 β タンパクは主に核酸代謝およびウイルスDNAの複製に関与しています。 β 遺伝子にコードされるタンパクには、1) DNA ポリメラーゼなどヘルペスウイルスの DNA 複製に絶対必要なものが含まれている以外に、2) チミジンキナーゼ (TK) やリボヌクレオチドローリダクターゼなど DNA 合成に必要ですが細胞の酵素でも代替できるタンパクの 2 種類があります。1) の必須なタンパクがないヘルペスウイルスの変異体は増殖できませんが、2) のタンパクは細胞の酵素でも代替できるのでこのタンパクがないヘルペスウイルス変異体は増殖できます。 γ 遺伝子は、ビリオンを構成する γ タンパクをコードしており、その発現には α タンパクおよび β タンパクの合成と DNA 複製が必要です。しかし、 γ タンパクには、糖タンパクである gB と gD および主要カプシドタンパクなどの感染初期および後期を通して合成されるものもあ

ります。

次にウイルス DNA の複製について詳しく説明しましょう。ヘルペスウイルス DNA は、チミジンキナーゼ (TK) と DNA ポリメラーゼの遺伝子を持っています。ウイルス DNA は、初感染 3 時間後より合成が始まり、9~12 時間持続します。ビリオン内の DNA は 2 重鎖線状であります。感染細胞内では環状となりますが、ローリングサークル様式で複製されていきます。このようにヘルペスの DNA が複製されている間は、宿主細胞の高分子の産生は可能です。チミジンキナーゼ (TK) と抗ヘルペス剤のアシクロビルとの関係も後で詳しく説明します。

カプシドを構成する部品タンパクは、まず細胞質で合成されて、すぐに部品タンパクは核に移動し、核内で部品を集めて組み立ててカプシドが形成されます。ローリングサークル様式で複製した DNA はゲノム単位に切断され、カプシドにパッケージ (包装) されてヌクレオカプシドが形成されます。ローリングサークル様式による DNA 複製は上の図にも書いてありますが、後に詳しく説明します。核内のヌクレオカプシドは核膜をまもって一度核膜の外に出て細胞質に侵入し、テグメントのタンパクを獲得し、上に述べた gB や gD などのウイルス糖タンパクが結合した細胞膜をエンベロープとしてまとい、細胞外へ放出されます。これをヘルペスウイルスの出芽と言います。一方、ヘルペスウイルスに利用され、最後は利用し尽くされる感染細胞には核膜封入体の形成と膜の変化がみられます。感染初期に封入体が作られます。封入体とは異常な物質の集積により形成される細胞内の異染色領域であり、能動的機能は持っていない小体であります。核膜封入体は核膜の陥入により細胞質が陥入して生じた封入体様の核内構造です。核膜が DNA に富み (HE 染色で青色)、大きく (宿主細胞のクロマチンを核周辺部に圧排、核内大部分を占拠)、ウイルス抗原を含みます (蛍光抗体染色陽性)。感染後期の封入体は DNA を失い (HE 染色でピンク)、核辺縁部の宿主クロマチンとの間に halo (光輪) を生じ、ウイルス抗原は含まれてはいません (蛍光抗体染色陰性)。一方、ウイルス核酸は宿主細胞の核酸とは性質的に異なる点が多いため、娘ウイルス (ビリオン) の作成のために大量にウイルス自身によって複製されます。別々に大量に生産された核酸とタンパク質を、その後、細胞質で組み立てるという方式で行われます。ところがその複製は宿主の持つ酵素だけではまかなえないため、ウイルスが独自に作る DNA ポリメラーゼや、RNA ポリメラーゼなどの酵素が核酸 (DNA) の転写、複製に使われます。この DNA を複製するためには DNA ポリメラーゼの働きが必要なのですが、この DNA ポリメラーゼという酵素の働きを阻害するのが、抗ヘルペス剤であるアシクロビルです。アシクロビルは DNA ポリメラーゼの働きを抑制してヘルペスの DNA の複製を阻止するのです。だからアシクロビルは抑制薬であって治療薬ではないのです。なぜならばアシクロビルはヘルペスを殺すことはできないか

らです。

8種類のヘルペスウイルスは、大体100個前後の遺伝子を持っています(人間は22000個)。例外的にサイトメガロウイルスだけが200個以上の遺伝子を持っています。もちろん遺伝子はタンパクを作らせるので、人間の免疫もこのヘルペスが作ったタンパクは人間のタンパクではないので異物と認識してキラーT細胞で殺すことができますのでありますが、それ以上に人間の免疫よりも優れた戦略をヘルペスウイルスは進化させたので、とりわけDNAをエピソームという環状の形で人体の免疫から逃れることができます。これをヘルペスの潜伏感染といいます。潜伏感染したヘルペスウイルスを人間の免疫は見つけ出すことが絶対にできないのです。ところが人間の免疫が下がると、潜伏感染から増殖感染に移り、何百から何千個と言われるヘルペスウイルス粒子(ビリオン)を作る時に、細胞に大被害を及ぼすことになるのです。

1つは、増殖のために利用し尽くした細胞を殺してしまいます。これを細胞の溶解感染死とか細胞変性死といい、細胞をガラクタにし、細胞の働きを失くしてしまいます。たとえば脳の海馬という細胞が細胞変性死してしまえばそのガラクタがアミロイドベータ(AB)であり、記憶がなくなっていくのです。さらに脳の脳皮質の細胞で同じ事が起こればアルツハイマーという認知症になっていくのです。溶解感染死した細胞が心臓や肺臓や脳や腎臓や筋肉などの細胞であるときに重大な問題が生じます。それはこのような細胞が一度死ぬと新たに作るができないので致命的な結果をもたらします。たとえば心筋梗塞を起こしたり、腎不全やアルツハイマーを起こしたり、かつ息ができなくなったりするのです。

2つ目は、ビリオンを大量に作る時には異物であるヘルペスタンパクも作る必要がありますから、このヘルペスタンパクをキラーT細胞やナチュラルキラー細胞(NK細胞)に認識されるとヘルペスは重要な細胞もろとも殺されてしまうとその細胞の働きがなくなって様々な病気を起こしてしまいます。これがオブジーボの副作用です。(オブジーボの副作用については[ここを読んで下さい](#)。)

3つ目は、ヘルペスが増殖するときに抗原提示細胞である樹枝状細胞や大食細胞に認識され、ヘルパーT細胞に抗原を提示されたあと、B細胞が抗体を作ることによってADCC(ADCCについては[こちらを読んでください](#)。)によって、細胞もろとも殺されると、重要な細胞が殺されてしまいその細胞の機能がなくなり新たな病気を作ることになります。

最後の4つ目は、ヘルペスウイルスの一部には、感染した細胞を不死化したり、がん化したりするものが存在し、その代表がEBウイルスであり、その結果新たなガンが発生することもあるのです。

上にあげた4つの免疫に関わる働きによって、人体の細胞や人体の働きが障害を受けま

す。ヘルペス以外のウイルスであれば、この4つの免疫の働きによって必ずウイルスを殺して、人体から完全に駆逐することができます。ところが、ヘルペスは絶対に殺し切ることにはできません。それは免疫が抑制されない正常な状態では、ヘルペスウイルスはいつまでも潜伏感染を続けるのです。言い換えると、ヘルペスは増殖をする時には、急性感染を呈し、潜伏感染している時には、いわば隠れた慢性感染の状態になっています。つまりヘルペスは一度人体に侵入すると、上の図に書いたように様々なスパイクというエンベロープにくっ付いたタンパク質で神経細胞をはじめ、あらゆる細胞に融合して、急性感染を起こすか、慢性感染を起こすか、どちらかの形で、人間が死ぬまで人体に住み続けるのです。人間の免疫としては急性感染で、自己の細胞を殺すよりも、できる限りステロイドホルモンを人体が作らないようにして、潜伏感染という慢性感染にさせ続けるのとどちらが人体にとって良いのかを人体の免疫が長い進化の結果が免疫細胞にヘルペスウイルスとの間に結ぼうとした平和条約の一方の印鑑の印である PD-1 を作らせた特別なレセプターであるのです。自分の細胞を自分の免疫で殺させないために活性化したキラーT 細胞に PD-1 を作らせたので、PD-1 は自己免疫疾患をなくすために作られたと言えるかもしれませんね！アッハッハ！逆にオプジーボは PD-1 に引っ付くことによって本当の自己免疫疾患を作ったとも言えます。アハハ！だって自己免疫疾患はほとんどすべてが上述した4つのメカニズムで生じたヘルペスが感染した細胞をキラーT 細胞やNK 細胞やマクロファージなどによって殺したために生じたのが自己免疫疾患なのであります。確かに自分の免疫細胞で自分の細胞を殺して生じる病気なので正に自己免疫疾患ですね！！アハハ！！アハハ！！悲しいですね。オプジーボは自己免疫疾患を証明するために本庄先生と小野製薬が作ったのかもしれないね。アハハ！

さて、他方の平和条約の印鑑の印である PDL-1 について詳しく説明しましょう。全ての細胞に発現している PDL-1 は何のために生まれたのでしょうか？結論から言うと活性化したキラーT 細胞の PD-1 と結合するためにすべての細胞膜に存在する PDL-1 と結合するためにです。それでは PDL-1 は何の目的で作らされたのでしょうか？PD-1 と PDL-1 が引っ付くことによってキラーT 細胞が細胞を殺さないためです。活性化したキラーT 細胞が持っている PD-1 に細胞の PDL-1 が結合して PD-1 に自分の細胞を殺させないためなのです。なぜ殺すことをさせないのでしょうか？それは上述したように細胞の中にいるヘルペスともども自分の細胞が殺されないようにするためです。もちろんヘルペスが感染していない正常な細胞はたとえ PD-1 と PDL-1 が結合しても殺す必要がないのはいうまでもないことです。

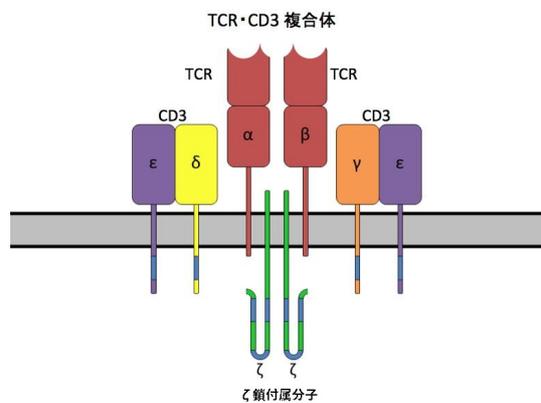
なぜ生命最大の敵であるヘルペスが感染している細胞を殺してしまうと何が困るのでし

ようか？それはヘルペスはあらゆる細胞に感染できますから、もちろん生命にとって最も重要な脳の細胞、心臓の細胞、肺臓の細胞、腎臓の細胞、筋肉の細胞などがヘルペスと一緒に殺されたらどうなるでしょうか？死にますね。この意味で免疫を下げたヘルペスを増やし続けると最終的には現代のあらゆる死の原因となっている病気を起こしているのはヘルペスであると断言できるのです。世界中の医者がヘルペスを口に出さないのは抗ヘルペス剤をヘルペス性脳炎を 50 年以上も患ってきた 74 歳の糞じいちゃんが元気なのも大量の抗ヘルペス剤を服用しているからです。私は若いころから苦しみ、耐えられずに常々自殺しようと思った原因を知るために 3 つ目の大学である京都府率医科大学に入り直し医者になったのは正に私の病気が若年性ヘルペス性脳炎であり、右目の失明はヘルペス性網膜炎であることを自分自身で診断でき、かつ毎日 100 錠以上の抗ヘルペス剤を治療薬として飲んでいるからです。活性化したキラーT 細胞に作られた PD-1 は、最初に述べたように、ヘルペスとの無駄な戦いをしないための平和条約であるにも関わらず、オプジーボはキラーT 細胞の PD-1 に結合することによってヘルペスとガンが住んでいる細胞の PDL-1 と結びつかなくなってしまい、ヘルペスとの休戦条約を破って、ヘルペスの戦いが始まると同時に、他方、ガン細胞の戦いも再開されてしまい、確かにガン細胞を殺す抗がん剤になるのですが、かつヘルペス感染細胞をも殺すことになってしまったのです。言い換えるとヘルペスとの休戦条約を破ってしまったことになり上述した様々な副作用が 1400 種類が出現し、かつ 117 人を殺してしまいました。

ところがガン細胞を殺すのはガン細胞の抗原を認識したキラーT 細胞ですから、オプジーボを使っている間は、キラーT 細胞の PD-1 とガン細胞の PDL-1 は結びつくことはないので戦いが始まってしまい、確かに例えばオプジーボが一番よく効くといわれるメラノーマの特異的な抗原を認識したメラノーマを殺すと同時にヘルペスウイルスが増殖したメラノーマも殺していることになるのです。オプジーボが使われている時のキラーT 細胞の敵は実はガン細胞であるメラノーマだけではなく、ヘルペスウイルス感染細胞でもあるのです。もちろんガン細胞であるメラノーマ細胞だけを殺しているキラーT 細胞もあるでしょう。その結果、二重の効果を発揮することによって、オプジーボが見かけ上はメラノーマのみならず全てのガン細胞にヘルペスウイルスが感染していますから、ヘルペス感染ウイルスにガンが生じた時にガンを認識する T cell receptor (TCR) を持っているキラーT 細胞と同時にヘルペス感染細胞を認識する T cell receptor (TCR) を持っているキラーT 細胞が同時に働く 2 重の効果はあらゆるガンに対して成り立っています。残念ながらガンのないヘルペス感染細胞をも殺してしまうことが 117 人の死者を生み出し、1400 種類の病気を生み出してしまうのです。

なぜオプジーボはガンの中で悪性黒色腫に一番よく効くのか？

T細胞はガン抗原を認識する T cell receptor (TCR) を持っています。TCR には 2 種類あります。α鎖とβ鎖の二量体を持っている αβT細胞とγ鎖とδ鎖の二量体を持っている γδT細胞はの 2 つです。γδT細胞は数%しかなく特殊でリンパ球によるストレス（たとえば細胞傷害などストレス）を監視する機構、英語で lymphoid stress-surveillance と呼ばれる生体防御反応を担う中心的な細胞で、ガン細胞などによって細胞が傷害されるのを感じ、迅速に生体防御反応を誘導します。細菌感染やヘルペスウイルス感染などの細胞内病原体に加えて、がん化に伴う細胞の変化に対して敏感に感知することができます。γδTCR を持った T 細胞はさらに細胞膜に存在する CD3 分子と結合し複合体を形成しています。



一方、一番多く普通にみられる T 細胞の TCR は α 鎖、β 鎖と呼ばれる 2 つの糖タンパク質の 2 量体から構成される T 細胞受容体を持っています。αβTCR を持った T 細胞はさらに細胞膜に存在する CD3 分子と結合し複合体を形成しています。左の図に TCR (αβTCR) と CD3 の複合体の絵図を掲載して TCR と CD3 と ζ (ゼータ) 付属分子の関係を説明しましょう。まず T 細胞受容体複

合体 (TCR 複合体) は TCRα 鎖、TCRβ 鎖、ζ (ゼータ) 付属分子、CD3 の 4 つの複合体です。さらに CD3 は CD3δ と CD3γ と 2 つの CD3ε (イプシロン) の 4 つで出来ています。2 本の ζ (ゼータ) 付属分子の青い部分は ITAM です。ITAM は英語で immuno-receptor tyrosine-based activating motif と書き、日本語で免疫受容体チロシンベース活性化モチーフと訳します。ITIM は英語で immuno-receptor tyrosine-based inhibitory motif と書き、日本語で免疫受容体チロシンベース抑制化モチーフと訳します。ITAM と ITIM は免疫細胞である B 細胞、T 細胞、樹状細胞、マスト細胞などの受容体に存在するアミノ酸配列モチーフです。ITAM はチロシン残基を二つ含むアミノ酸配列モチーフであり、ガン細胞の抗原は αβTCR や γδTCR の T 細胞レセプター (TCR) と結びつくと T 細胞レセプターは活性化します。活性化した T 細胞レセプターはさらに細胞膜に存在する CD3 分子と結合し複合体を形成します。CD3 は細胞内領域に ITAM (immunoreceptor tyrosine-based activation motif) と呼ばれるアミノ酸配列を持ち、さらにこの ITAM のチロシン残基がリン酸化され、続いて Syk ファミリーキナーゼなど

がリン酸化された ITAM に結合するとガン細胞を殺せというシグナルが伝達されていくのです。

一方、ITIM はチロシン残基を一つ含むアミノ酸配列モチーフであり、キラーT 細胞の PD-1 という抑制型レセプターの細胞内領域に存在します。この PD-1 にオプジーボが結合するとこの PD-1 という抑制型レセプターが刺激され ITIM のチロシン残基がリン酸化され、次にホスファターゼがリン酸化された ITIM に結合してガンを認識したキラーT 細胞の活性化シグナルを抑制します。前者の組み合わせからなる TCR を $\alpha\beta$ TCR、後者の組み合わせからなる TCR を $\gamma\delta$ TCR と呼び、それぞれの TCR を持つ T 細胞は $\alpha\beta$ T 細胞、 $\gamma\delta$ T 細胞と呼ばれる。一番多く普通にみられる $\alpha\beta$ TCR を持った T 細胞はさらに細胞膜に存在する CD3 分子と結合し複合体を形成します。CD3 は細胞内領域に ITAM (immunoreceptor tyrosine-based activation motif) と呼ばれるアミノ酸配列を持ち、このモチーフが細胞内のシグナル伝達に関与します。

ここで、ITAM と ITIM について詳しく説明しましょう。ITAM は先ほど書いたように、英語で immuno-receptor-tyrosine-based activation motif と書き、免疫受容体チロシンベース活性化モチーフと訳し、ITIM は英語で immuno-receptor-tyrosine-based inhibitory motif と書き、免疫受容体チロシンベース抑制化モチーフと訳すのはすでに説明しました。ITAM の A は activation の略語の A であり活性化(殺せ)という意味です。一方、ITIM の I は inhibitory の略語の I であり抑制する(殺すな)という意味です。このように細胞内に抑制性シグナルを核に伝達するモチーフ (ITIM) を持つ抑制型受容体と、一方、活性化シグナルを核に伝達するモチーフ (ITAM) を持つ活性化型受容体の相反するシグナル伝達能を持つ受容体をペア型受容体と呼びます。何回も出てくるモチーフについては以前も説明したことがあります。モチーフとは何でしょうか？英語で motif と書きますが、色々なアミノ酸や核酸配列の色々な特定パターン(模様の構造)を持っており、様々な役割があることを知っておいて下さい。

PD-1 は、キラーT 細胞や B 細胞や顆粒球や大食細胞や単核細胞などの免疫細胞が活性化された後に、細胞の膜に発現する ITIM を含んだ受容体(receptor)であります。キラーT 細胞のレセプターでガン細胞を認識すれば PD-1 が発現され、殺せという命令を伝える ITAM が活性化します。忘れないうちになぜキラーT 細胞が活性化した時に PD-1 が発現するのかの答えを書いておきます。ヘルペスウイルスが感染している細胞を殺さないためです。何もガン細胞を殺さないために発現したのではないことをまず知っておいて下さい。というのは、このキラーT 細胞の PD-1 にガン細胞の PDL-1 が結合してしまうと、ITAM が働かなくなるどころか、ITIM が働き出すのです。と同時にキラーT 細胞の PD-1 にへ

ヘルペス感染細胞の PDL-1 が結合してしまうとヘルペス感染細胞をも殺すというところでもない無駄なことをやってしまうのです。なぜならばヘルペス感染細胞をキラーT 細胞が殺したところでヘルペスは永遠に殺しきれないからです。ITIM は先ほど述べたようにガン細胞を殺す戦いをやめさせる働きがあります。難しいですがついてきてください。繰り返しが多いですが、我慢して着いて来て下さい。

まずどのようにして殺しの戦いをはじめめるキラーT 細胞は情報を受け取るのでしょうか？まず第一に、キラーT 細胞にガン細胞の抗原と MHC1 のついたペプチド複合体がキラーT 細胞の TCR と結びつくと、キラーT 細胞の細胞質にあるホスホリラーゼという酵素が働いて ITAM にリン酸基が付加され、ITAM が活性化され、殺せというシグナル伝達が核の遺伝子に伝えられるのです。一方、ガン細胞を認識したキラーT 細胞の PD-1 にガン細胞が持っている PDL-1 が引っ付くと、ホスファターゼという酵素が働いて、ITAM に引っ付いているリン酸基を除去してしまうと同時に、ITIM にもホスファターゼが結びつき、ITAM からの殺せというシグナルを抑制してしまうのです。つまり ITAM からホスファターゼの働きでリン酸基を奪い取ると、ITAM の働きがなくなってしまうのです。繰り返しますが、ITAM というのは、英語で“immunoreceptor tyrosine-based activation motif”の頭字語です。“activation”は「活性する」という意味です。結局 ITIM と ITAM は逆の仕事をする覚えておいてください。ITIM はキラーT 細胞の殺しの働きを抑制し、ITAM はキラーT 細胞の殺しの働きを活性化するのはです。