

慢性活動性 EB ウイルス感染症で死亡した人気声優について

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

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

結局民主主義というのは、勉強しない愚かな大衆のために生まれたわけですから、大衆迎合主義になることは当然であり、大衆におもねることによって政治家は完全に国民を支配することができます。もちろん民主主義といわれる大衆迎合主義を支配しているのは金でありますから、大衆の一票でも多く勝ち取れば政治権力を獲得し、好きなことを言い、好きなことができるので、嘘をつこうが真実を語ろうが、票を一票でも多くとった方が勝ちなのです。トランプのような金で世の中すべてを支配しているという人間にとっては、すべてのゴールは金儲けですから、何を言っても構わないのです。なぜならば嘘をついたら罰せられるという法律がないからです。ただ信用を失うことはありますが、大衆はテレビやメディアの報道やトランプの twitter が真実であるか嘘であるかわからないし、信じさせればいいだけです。嘘を毎日毎日何千回も言えば嘘も真実になってしまいます。日本のテレビや新聞にも同じことがいえます。報道を伝える記者たちも何が真実かどうかを見極める証拠はほとんど持っていません。ただ生

き抜くためにお金を稼ぐことが目的ですから。アッハッハ！

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

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

まだ誰も知りません。

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

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

例えば、アレルギーが全くないのにアレルギー症状が突然ひどくなる人がいます。当然アレルギーでステロイドをたっぷり使ってきた患者さんであり、免疫を抑えてきた人ですから、必ず EBV に感染しています。一度 EBV に感染してしまうと、免疫は絶対に殺すことができないので、永遠に人体に住み続けます。しかもストレスがかかり（いやはことが多くなれば）それに耐えるためにストレスホルモンが出続けている間に必ず EB ウイルスは増殖しているので増えた EB ウイルスはさらに新しい B リンパ球に感染するので、上記

に述べたように自然抗体 IgE がますます多く作られてしまいます。従って原因不明のアレルギーというのは、EBV が B リンパ球に IgE を作らせた病気であると断言できるのです。この考え方をあらゆる原因不明の病気に敷衍していくことができるのです。言い換えると自己免疫疾患を含めて、あらゆる現代の原因不明の病気や特発性の病気といわれる病気の原因は、全て EBV に感染した B リンパ球が作り出した多クローン性の抗体によるものだと言っても過言ではないのです。実は EB ウイルス (EBV) よりももっと巧みな働きをしているのがサイトメガロウイルス (CMV) であることも後で詳しく述べるつもりです。CMV は EBV の兄貴であり親玉であるといってもよいのです。もっと EBV について具体的に説明しましょう。CMV も基本的には EBV と同じ挙動を知っておいてください。CMV の勉強を続ける中でわかってきたのです。

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

ここで交差反応 (クロスリアクション) について説明しておきましょう。日本語で交叉反応とも書きます。体内にアレルゲンを含む様々な抗原が侵入すると、免疫反応によって抗体を作り、抗体がある特定の抗原 (アレルゲン) だけを認識し、抗原抗体反応を起こし、様々な炎症が生じます。交差反応とは、その特定の抗原 (アレルゲン) 以外のものにも反応して、炎症やアレルギーを起こすことをいいます。なぜ交差反応が起こるのでしょうか?作られた抗体は絶対に最初に出会った抗原だけに反応するのではないのです。少し異なった抗原 (アレルゲン) の構造分子が似ていると、最初に作られた抗体が両者を識別できないからです。

ここで、忘れないうちに自然抗体 IgG、自然抗体 IgA、自然抗体 IgE を半自然抗体 IgG、半自然抗体 IgA、半自然抗体 IgE とそれぞれ言い直したほうが良いということを説明します。なぜかという、クラススイッチをするためには必ず B リンパ球が CD40 を作り、かつ B リンパ球と結びつく T リンパ球が CD40L を発現する必要があることを説明する中で気づいたからです。そこでまず今日はなぜ半自然抗体 IgG、半自然抗体 IgA、半自然抗体 IgE といったほうが良いかを説明しておきます。

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

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

しょう。忘れないうちに結論から書いておきましょう。F因子(+)の雄がEBウイルスの遺伝子に相当し、F因子(-)の雌がBリンパ球の遺伝子に相当することです。

形質転換は英語でtransformationといい、遺伝子を導入することにより生物の性質を変えることです。F因子を持っている雄(F+)とF因子を持っていない雌(F-)の細菌が接合してチューブによってつながると、雄の環状の染色体が1か所切断され、その場所からF因子が挿入され、F因子の染色体の複製が始まります。こうして雄の染色体に新しく出来上がった染色体は、その一端から細い橋を渡って雌の細胞の中に移動します。しかしながら、途中で接合が破れると、雄の染色体の一部だけしか雌の細胞に入らず、雌の細胞の中で入ってきた雄の染色体の一部と雌の染色体との間の組換えが起こります。上に述べたようなF因子のように細胞質内に染色体から遊離して存在する状態と、自分の染色体に組み込まれた状態の二つの状態をとることのできる因子をエピソーム (episome) と呼びます、エピソームにはF因子のほか、薬剤耐性を生み出すR因子 (resistant factor) などもあります。エピソームとは、ゲノムとは別個に存在し、複製されることが出来る環状DNAともいえます。まさにこのエピソームの定義にふさわしい状態が、Bリンパ球に環状二本鎖DNA状態で潜伏感染したEBウイルスそのものなのです。本格的なEBウイルスについてのどんな研究書を読んでも形質転換がどのように起こるかについて一行も書かれていなかったのだから、こだわって書きました。

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

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

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

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

ところが、この EB ウイルスの遺伝子が発現して、様々なタンパクを作れば作るほど、そのタンパクを異物として認識するリンパ球に見つけられやすくなります。なぜならばリンパ球はタンパクしか認識できないからです。特に EB ウイルスだけを認識できるキラーT 細胞が、EB ウイルスが感染した細胞もろとも殺そうとするときに免疫との激しい戦いとなり、症状がますます激烈になり、新しい病気（病名）が EB ウイルスによって生まれだすのです。難しいことを書けば潜伏感染のときに EB ウイルスが発現している遺伝子は LMP-1 と、LMP-2A か LMP-2B であります。この LMP-1“Latent membrane protein-1”の略であり、日本語では「潜伏感染膜タンパク」であり発がん活性を持っていることも知られています。ここで注意を喚起しておきますが、EB ウイルス (EBV) はもとより、CMV ウイルス (CMV) は、秘密だらけであることを知っておいてください。しかもなんと B リンパ球が持っている CD40 を発現し、かつ B 細胞がリンパ芽球様細胞、つまり潜伏感染細胞にさせることができるのです。この CD40 からのシグナルが持続的に活性化されると、転写因子である NF- κ B が ON になり、B リンパ球の働きがトランスフォームしてしまうのです。重複しますが、トランスフォームについてもう一度書きます。トランスフォームというのは、形質転換ともいい、B リンパ球に自然抗体 IgM から自然抗体 IgG を作らせてしまうのです。前回私は EB ウイルスが感染した B リンパ球が自然抗体 IgG を作らせると書きましたが、その根拠は詳しくは書きませんでした。まさに LMP-1 が B リンパ球に CD40 を発現させることによって、無理やりクラススイッチを行わせたのです。本来、B リンパ球が持っている CD40 というのは、Th1 リンパ球が持っている CD40L と結びついて初め

て活性化され、クラススイッチが行われるのです。元来、クラススイッチは Th1 リンパ球が持っている CD40L と抗原提示細胞に抗原を提示されて初めて活性化されるにもかかわらず、EBV や CMV の遺伝子によって B リンパ球が無理やりにクラススイッチをさせられ、様々な抗体を作らせてしまうのです。これだけの話でも EBV や CMV がいかに難解な敵であるかがおわかりでしょう。

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

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

CD40 を作るのは、無理やり作らせるという意味で無理やり抗体と言ったほうがよいのかもしれないね、ワッハッハ！見方を変えれば、抗原と出会って作られた抗体ではないので、自然抗体 IgM と同じく自然抗体 IgG と呼んでもいいと考えたのですが？一方、CD40L は自然に生まれたものですから、自然抗体 IgG とは半分意味が違うので、半自然抗体 IgG、IgA、IgE というべきでしょうか？ワッハッハ！

ここで再び、CAEBV 感染症というのが、どういうものかについてまず詳しく述べましょう。この世に人が死ぬというような病気はなくなってしまいました。にもかかわらず、病気がどんどん増えています。なぜでしょうか？人類が快樂のために作り上げた近代文明は産業革命以来 250 年間で 1 億種類の化学物質を作ってしまったのです。この化学物質がアレルギーと膠原病を作ってしまったのです。と同時に、人類が病気を古来から恐れてきたのは、人体に侵入してきた病原体のために原因も分からずに死んでいったからです。ところがワクチンと抗生物質ができ、栄養状態がよくなり、免疫の力も強くなり、かつ衛生状態もよくなったので、病原体によって死ぬことは皆無であると言っても許されるほど、病気で死ぬ人はなくなりました。

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

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

“Active”には 2 つ意味があるのです。ひとつは、免疫が落ちている間に潜伏感染から溶解感染が起こっているということです。その意味ではこの病名は「免疫低下性によって

ヘルペスが継続して増えている」という意味の病名に変えるべきです。2つめは、実は患者の免疫が取り戻されてヘルペスウイルスを免疫が認識し、とりわけキラーT細胞がEBウイルス感染細胞もろとも殺そうとしている病気の状態が活動的であることを示しているのです。従ってこのような慢性活動性という病名は、病気の実態を示しているわけではないので避けるべきなのです。もちろんEBウイルスと関わる病気ですから、「EBウイルス感染症」という病名は正しいのです。従って、CAEBVを早く見つけるとかという記事は意味をなさないので。

従ってCAEBVという感染症は、別名、「EBウイルス関連Tリンパ球増殖性疾患」ともいわれます。なぜTリンパ球が増殖しているのかは、後で説明します。さらにEBウイルスは増殖しだすと、単にBリンパ球と上皮細胞に感染するだけではなくて、ヘルパーT細胞や、あるいはキラーT細胞や、NK細胞にも感染してしまうのみならず、赤血球や血小板にも感染するので、「EBウイルス関連血球貪食性リンパ組織球症」という名前もつけられるのです。英語で、“EB virus- associated hemofagocytic lymphohistiocytosis”とあります。略してEBV-HLHともいいます。なぜ血球貪食性であるのかも後で説明します。リンパ組織球症という意味は、リンパ組織にいる組織球が増えているからです。組織球というのは、大食細胞と考えておいてください。なぜ大食細胞が増えるかについても後で説明します。とりわけ、T細胞にも感染すると書きましたが、EBウイルスに感染したTリンパ球は、単一の種類のリンパ球が増殖しているのがほとんどで、これを「モノクローナルな増殖を示している」といいます。ときには、数少ない違った種類のリンパ球が増殖している時もあります。これを「オリゴクローナルな増殖」といいます。) 昨年10月に38歳で亡くなった人気声優、松来未祐(まつき・みゆ、本名・松木美愛子=みえこ)さんの両親が、娘の命を奪った「慢性活動性EBウイルス感染症(CAEBV)」の周知と難病指定を願い、伏せていた病名の公表に踏み切った。EBウイルスは日本人の成人の9割以上が保有しているとされるが、発症はまれ。(そうです。水痘帯状ヘルペスは、日本人の成人の100%が感染しているといえます。単純1ヘルペスや単純2ヘルペスも、80%の人が感染しているといわれています。EBウイルスも90%以上の人が感染しているにもかかわらず、なぜEBウイルス感染症や、単純1ヘルペス感染症や単純2ヘルペス感染症という病気にならないのでしょうか?疑問に思いませんか?その疑問に答えましょう。

まず最初に、人はEBVにいつどのように感染するのでしょうか?生まれてすぐに家族の大人の誰かがEBウイルスに感染していると、必ず飛沫感染、つまり唾液を通じて喉から、あるいは傷から接触感染により、通常は乳幼児から小児期に初感染が起こります。しかし、感染しても潜伏感染といって、エピソームという形で感染した細胞の核の中で二重鎖遺伝子を環状遺伝子に変えてこっそり潜んでいるので、免疫からは完全に隠れることができま

す。従って、感染はしているにもかかわらず、免疫が EB ウイルスに気づかないので、戦うこともできないので、いわゆる不顕性感染で終わります。ここで詳しく、なぜ不顕性感染、つまり潜伏感染になって隠れ続けることができるかの説明をしましょう。

ヘルペスウイルス以外のウイルスは、環状遺伝子になることができないからです。ヘルペスウイルス以外のウイルスの遺伝子は、ウイルスが感染した体細胞や大食細胞や樹状細胞に含まれている様々な酵素によって分断されます。分断された遺伝子に含まれるペプチドが MHC I や MHC II というタンパクと結びついて、キラーT 細胞やヘルパーT 細胞に提示されることはご存知でしょう。その後キラーT 細胞はウイルスが感染した細胞もろともウイルスをも殺してしまうこともご存知でしょう。ところがヘルペスウイルスは二重鎖 DNA を螺旋状ではなくて環状にして、体を丸めこむようにしてしまうと、つまりエピソーム状態になってしまうと、感染細胞はヘルペスの環状遺伝子を酵素で分断できなくなるのです。従って MHC I や MHC II とヘルペスウイルスのペプチドは結びつくことができないので、キラーT 細胞やヘルパーT 細胞に感染したことを知らせることができないからです。

ついでに潜伏感染であるときには、増殖ができないのはなぜだかも説明しておきましょう。頭のいい皆さんは既にお分かりだと思いますが、ヘルペスが増殖するためには、自分自身の遺伝子をコピーする必要があります。ところが環状構造では、遺伝子をコピーしようがないのです。必ず環状から螺旋状の二重鎖 DNA 状態に戻す必要があるからです。どのようにして螺旋状の二重鎖 DNA が一重鎖になり、遺伝子をひとつずつコピーしていく話をするると長くなりますが、環状構造では遺伝子をコピーしようがないのです。それではエピソームから通常の二重鎖になるキッカケはなんでしょう？それは患者の免疫が落ちたときです。ところが免疫が落ちたということをどうして潜伏感染状態のヘルペスウイルスは知るのでしょうか？もちろんこの答えに対する答えは誰も知りません。いずれ私がお答えを出したいのですが、難しすぎます。ただ手がかりはあります。人体が作る唯一の免疫を落とす成分はなんでしょう？ステロイドホルモンです。従ってステロイドホルモンが多くなったことをエピソームがどのようにして感知するかというのが手がかりであります。取っ掛かりは、ヘルペスが感染した細胞に大量のステロイドが取り込まれ、このステロイドが核の中にあるエピソームの遺伝子に侵入し、大量のステロイドが「ヘルペスを増殖せよ」という遺伝子と結びついて、潜伏感染を解除するのです。もうひとつの答えは、大量のステロイドがエピソームの遺伝子ではなくて、宿主の細胞の遺伝子に入り込んで、宿主の免疫細胞が作り出すヘルペスを殺すタンパクの発現が減り、それを察知したエピソームが増殖を始めるのです。もちろん上に述べた2つのメカニズムが同時に起こっている可能性が高いのです。

ついでに説明したいことがあります。潜伏状態のヘルペスウイルスが、紫外線照射、感

冒、月経、免疫抑制の後、ストレスの後の5つの状況によって溶解感染に変わることが知られています。つまり増殖したヘルペスウイルスを5つの状況が免疫を上げるからです。なぜ免疫が上がるのでしょうか？まず紫外線照射は高エネルギー状態で熱を持っているので免疫を上げます。2つ目の感冒にかかると、異物が侵入すると免疫が上がります。3つ目の月経は、月経時にはコルチコステロンに変わる黄体ホルモンが減少すると、ステロイドホルモンのひとつであるコルチコステロンが減るので、ステロイド離脱症状のために免疫が上がります。4つ目の免疫抑制の後、まさにステロイド離脱症状のために免疫が上がります。最後のストレスの後、ストレスに耐えるために副腎皮質ホルモンが増加したぶん減ってしまうので、ステロイド離脱症状のために免疫が上がります。

ここで注意しておきたいのは、実は増殖感染と溶解感染の定義が明確にされていないのです。私がそれぞれの言葉の正しい定義をしておきましょう。まずヘルペスウイルスの感染状態は、潜伏感染と増殖感染と溶解感染の3つであります。潜伏感染と増殖感染は、ヘルペスが增えるか増えないかについての定義です。一方、溶解感染は感染した細胞の死に方についての定義です。

免疫が落ちると潜伏感染からヘルペスが増殖する感染（増殖感染）に変わります。免疫が落ち続けるとますますヘルペスは増殖を続けます。数百個～千個以上のヘルペスウイルスが増殖感染を起こしながら数を増やした後、役に立たなくなった感染した細胞を捨てます。この時に捨てられた細胞が生き続けることができずに、細胞が溶けるような死に方をするので溶解感染といわれるのです。増殖したヘルペスウイルスはさらに次々と新たな細胞に感染していきます。従って増殖感染には2つの現象が含まれています。数を増やすことと、新しい細胞に感染していくという2つの現象です。

それでは溶解とはなんのでしょうか？細胞が膨張し、細胞膜が破壊して内容物が外に出て溶けるように細胞が死んでしまうことです。つまり細胞溶解感染による細胞死というのは、専門用語でネクロシス（necrosis）といい、日本語では壊死といいます。

実はヘルペスに感染した細胞の死に方にはもう一つあります。それはヘルペスウイルスが感染した細胞で増殖している時に、MHC I タンパクと結びついたヘルペスウイルスのペプチドがキラーT細胞やナチュラルキラー細胞（NK細胞）によって認識され殺されることです。これはアポトーシスと呼ばれ、ときにプログラム細胞死（計画された細胞死）とも呼ばれます。アポトーシスは細胞質が自然に縮まり、さらに核も凝縮して小さく固まり、核の中のDNAも自然に分解し、最後はすべての残滓が大食細胞によって処理されます。

ちなみに直接ヘルペスウイルスとは関係ないのですが、もうひとつ有名な細胞死があります。去年のノーベル生理医学賞を日本人の大隈良典先生が受賞されました。彼の研究はオートファジー（Autophagy）を伴う細胞死にも関わる研究であります。オートファジーと

は、細胞が持っている、細胞内のタンパク質を分解するための仕組みの一つであり、自食（じしょく）とも呼ばれます。酵母からヒトにいたるまでの真核生物に見られる機構であり、細胞内での異常なタンパク質の蓄積を防いだり、過剰にタンパク質を合成したときのタンパクの処理や、栄養状態が悪化し、既に作られたタンパク質の再利用を行うときや、細胞質内に侵入した病原微生物を排除するときオートファジーを行うメカニズムを大隈先生は証明したのです。オートファジーはこの他に、個体発生の過程でのプログラム細胞死や、ハンチントン病などの疾患の発生、細胞のがん化抑制にも関与することがわかっています。

最初に書き始めたように、EBVは生まれてすぐに家族の大人の誰かがEBウイルスに感染しているので、遅かれ早かれ必ず飛沫感染、つまり唾液を通じて喉から、あるいは傷から接触感染により、通常は乳幼児から小児期に初感染が起こります。しかし感染しても、エピソームという形で感染した細胞の核の中で二重鎖遺伝子を環状遺伝子に変えてこっそり潜伏しているので、免疫からは完全に隠れることができます。これを潜伏感染といい、感染はしているにもかかわらず、免疫がEBウイルスに気づかないので、戦うこともできないので、いわゆる不顕性感染で終わるだけです。さらに乳幼児期に感染しても、母親から胎児の時に胎盤を通じてもらったEBウイルスに対するIgG抗体が生後6ヶ月ぐらいまでは残っている上に、母乳を通じてEBウイルスに対するIgA抗体を常に赤ちゃんは与えられるので、EBウイルスはますます潜伏感染から顕性感染に変わることができないのです。顕性感染とはヘルペスが人体に感染したことを免疫に知られて戦いが始まることです。

ところがときに、伝染性単核症という顕性感染になることがあります。英語で“**Infectious mononucleosis**”と書き、縮めて**IM**と書きます。IMについては次回詳しく書きますから大いにご期待下さい。結論から言うと、IMになる人は感染の際に免疫が落ちていたからなのです。）

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

うな死因は何もないのですから、著名な人物がどうして亡くなられたのか、私たち医者たちにとって病名が最も関心があるところですから、いかなる場合でも必ず死因は掲載していただきたいと常に思っています。)

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

EBウイルスが一番感染する細胞はBリンパ球であります。なぜでしょうか？Bリンパ球はもともと補体と結びつくCD21Rというレセプターを持っており、このレセプターにEBウイルスが好んで結合し、Bリンパ球に感染してしまうのです。その他にT細胞やNK細胞や、他の血球である血小板や赤血球などにも侵入することができるのです。さらにほとんどの粘膜細胞や他の粘液を分泌する細胞に感染したがります。このような細胞に感染しても、免疫が正常であればEBウイルスは増殖しても必ずキラーT細胞に見つけれ、細胞もろとも殺されてしまうので、おとなしく潜伏感染の状態で潜んでいるだけなのです。

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

リンパ球は骨髄のリンパ球の幹細胞から作られます。骨髄の細胞の10万個に1個あるといわれるリンパ球の幹細胞が、ステロイドホルモンを出し過ぎたり、使い過ぎたりするとどんどん減っていきます。というのは、リンパ球の幹細胞はステロイドに対して極めて脆弱であるからです。私が今まで見た末梢血のリンパ球が最悪の人は3%でした。10%台の人はざらにいます。ストレスが多い時代ですから、頑張りすぎる人が多くなり、自分のス

トレスホルモンであるステロイドホルモンを出し過ぎて、リンパ球が 20%台になっている人が極めて多くなりました。40%台の人などは幸せな子供や、少ない幸せな大人以外ではほとんど見られません。世界第3位の豊かな資本主義国家である日本が、実はストレスがない心の豊かさ、つまり本当の幸せは子供にしかないということがお分かりになるでしょう。

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

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

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

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

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

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

ロオキシゲナーゼと呼ばれる酵素の働きを阻害することで、プロスタグランジン E2 (PGE2) の合成を抑制して発熱を抑えます。

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

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

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

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

とにかく潜伏感染している EB ウイルスは、80 種類の遺伝子の中のごく限られた遺伝子のみを発現していることを知っておいてください。ただ潜伏感染した宿主細胞の細胞周期

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

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

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

昨年正月の帰省時には、首のリンパ節が腫れ上がり疲労を訴えた。東京都内の複数の病

院を受診し、がんの検査も受けたが、診断はいつも「異常なし」だったという。

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

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

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

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

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

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

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

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

私に取り上げて今コメントしているニュースでは、死因がはっきり書かれていませんでした。CAEBV 感染症という病名はあくまで病態を示すだけであって死因ではないのです。後のニュースで彼女の死因はやはり悪性リンパ腫でありました。そのニュース記事の一部を掲載しておきましょう。

アニメ『ふたりはプリキュア Splash☆Star』のチョッピーや『ひだまりスケッチ』シリーズの吉野屋先生の声を務め、10月27日に亡くなった声優・松来未祐さん（享年38）の病名が「慢性活動性 EB ウイルス感染症」で、最終的な死因が「悪性リンパ腫」だったことが、わかった。15日、松来さんの公式ブログで公表された。

（悪性リンパ腫とは何かについて整理しておく前にリンパとは何かから説明していきましょう。リンパや悪性リンパ腫という言葉は誰もが知っていますが、ほとんどの人が実態を知りません。リンパとはなんとなく免疫に関係する言葉であり、悪性リンパ腫はガンの一つであり、例えば松来未祐や高倉健や、直近では松方弘樹が悪性リンパ腫のために亡くなったという話は知っておられるでしょう。実はこの悪性リンパ腫という病気は、以前からときにふれていたのですが、病名はいかにも分かりやすいのですが、実態としては何も示していないと言いつけてきました。それどころか、悪性リンパ腫はガンではないのかという疑問を持ち続けてきました。実は大学病院で悪性リンパ腫だと診断され「ガンの治療しなければ死にますよ」と言われ、抗ヘルペス剤を投与することによって、リンパ節の腫れも消えていつの間にか良くなった人が何人かいます。つまり悪性リンパ腫と診断された患者の中には、良性のリンパ腫も含まれているのです。それでは、なぜ悪性リンパ腫の中に良性リンパ腫がふくまれているのでしょうか？なぜこのようなことが起こるのでしょうか？これらの疑問を明らかにするためにまずリンパという言葉の定義をした後で、リンパ系やリンパ管や、最後に EB ウイルス性悪性リンパ腫とは一体何なのかについても説明していきましょう。またどうして悪性リンパ腫が生まれるのかについても詳しく書きましょう。

結論から言うと、EB ウイルスは世界中のほとんどの人が不顕性感染を起こしています。言い換えると、EB ウイルスに感染していない人は世界中に誰もいないと言っても過言ではないのです。既に述べたように、ステロイドで免疫を落とすことによって、EB ウイルスが潜伏感染から増殖感染を起こし、多かれ少なかれ、あるいは軽傷や重症の CAEBV 感染症になり、その間に増殖した EB ウイルスは次々と隣接する細胞に感染し、ときには血液やリンパ管を通して遠隔の細胞にまで感染していきます。免疫が戻ったときに再び感染した数多くの無数の細胞の核の中で潜伏感染という形に再び戻ります。ところが人体の免疫が

再び低下したときに増殖感染、かつ溶解感染を起こし、これを医者たちは再活性化とか回帰感染と呼んでいるのです。このサイクルを繰り返している間に、潜伏感染の状態で潜んでいる細胞が多くなります。その細胞が既にかいたように、形質転換、つまり潜んでいる細胞の遺伝子を変えることによって不死化するのです。不死化するということは別の言い方をすれば「テロメアが減っていかない」と言ってもいいのです。少し言い過ぎですが、いずれガン細胞になる可能性を秘めている細胞と言えます。

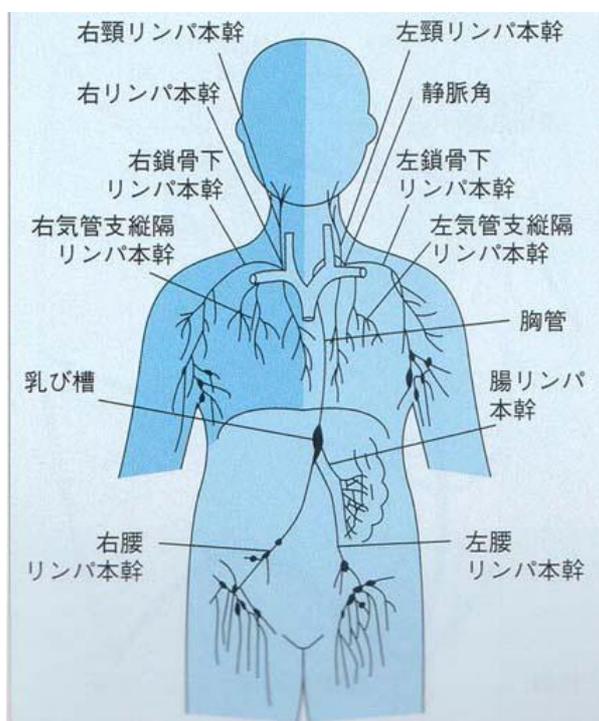
さて、リンパは英語で“lymph”と書きます。毛細動脈血管から浸出した一般にアルカリ性の黄色の漿液性の液体であり、血液中の血漿成分からなります。リンパ液とも呼ばれ、漢字で淋巴とも書きます。皆さん、このリンパ液の元は何だかお分かりになりますか？血液の一部なのです。えっ？と思われる人もいるでしょうが、リンパ（リンパ液）は血液に含まれている血漿成分そのものなのです。さらに大事なことは毛細リンパ管からリンパ液は組織に出ることはないことも知っておいてください。リンパ液というのは、あくまでも毛細血管から組織に出た血漿成分が毛細リンパ管に吸収された組織に出た液体そのものなのです。もう一度繰り返すと、末梢組織に血液から出た血漿成分が毛細リンパ管に取り込まれた液体がリンパ液の本体であります。毛細リンパ管に取り込まれて初めてリンパ液になるのです。さらにリンパ管に取り込まれたリンパ液はどのようにして流れることができるのでしょうか？それは末梢にある骨格筋の収縮によってリンパ管に押し流されていくのです。決して心臓のポンプで体内を流れるわけではないのです。さらに付け加えると、リンパ液は骨髄で作られるのではなくて、食べ物や水分を摂取して体内で作った血液の成分の中の血漿成分だけがリンパ管に流れているものなのです。

それではリンパ液(リンパ)である血漿とは何でしょうか？血漿は英語で“Blood plasma”といいます。血液に含まれる液体成分の一つで血液の55%を占めています。血液を試験管にとって遠心沈殿すると、下の方に赤い塊ができますが、上の方にある上澄みは淡黄色の液体になります。下の赤い塊は主として赤血球の集りであり、上澄みの液体が血漿であります。赤血球と血漿との容積の比はほぼ半々ぐらいであります。血漿はアルブミンとグロブリンからなるタンパクを約7.0%程度含んでおり、その他カリウム、ナトリウム、カルシウムなどの電解質やビタミンなどが含まれています。

リンパ液は2種類あります。ひとつは細胞の外の細胞間を流れる細胞間質液（これを間質リンパと言いますが）とリンパ管の中を流れるリンパ液であります。これらは濃度が違うだけです。広義のリンパ液は細胞間質液（間質リンパ）とリンパ管内のリンパ液（管内リンパ）の2つを含み、狭義のリンパ液はリンパ管の中のリンパ液（管内リンパ）だけを示します。タンパク質の含有量は血管内のほうが多く、膠質浸透圧は血管内で約28mmHg、血管外では約8mmHgと圧差があるので、細胞外にある細胞間質液（間質リンパ）中の水

分はこの圧差によって静脈に水分、電解質、血液ガスが戻り、筋肉の動きにより分子量の大きなタンパク質やウイルスなどの異物等がリンパ管に吸収され管内リンパとなるのです。わかりやすく言えば、高い膠質浸透圧というのは、毛細静脈血管や毛細リンパ管に水分を引き入れる力を持っているということです。

リンパ液の主な細胞成分はリンパ球ですが、末梢の毛細リンパ管にはリンパ球はほとんど含まれず、リンパ節を通るたびにリンパ球の量は増加していきます。毛細リンパ管の周辺での出血が存在するとリンパ内に赤血球が含まれることがあります。つまり組織に出た血液も吸収することができるのです。ちなみに言えば、ご存知のように、血液内に溶け込んだ成分は体内の細胞や組織に直接混ざり合うことはありません。必ずまず血液外



の組織に出て、そこにある組織液と混ざり、その後に細胞に入っていきます。消化管からのリンパは脂肪球を含み、乳白色を呈するために乳糜（にゅうび）と呼ばれます。リンパはリンパ組織から全身にリンパ球を遊走させることに関与しています。リンパ組織については後で述べます。毛細血管の透過性が亢進すると組織に出るリンパ液を補うためにリンパ球の生成が促進されます。リンパ液には凝固因子であるプロトロンビンも含まれているため、リンパ液が生体外に出ると凝固しますが、血小板を含まないため血液と比べてその凝固能力ははるかに低い

です。リンパ節でのリンパの流れは、まずリンパ管がリンパ節の入り口で輸入リンパ管となり、そこから辺縁洞へ、さらに中間洞、髓洞、最後にリンパ節の出口となる輸出リンパ管へと流れ去って行きます。リンパ管に入ったリンパ液は、リンパ本幹という大きなリンパ管に集まっていきます。

リンパ本幹からさらに流れていくと、さらに大きなリンパ管である体の右側にある右リンパ本幹と体の中心部にある胸管の2つの管に流れていきます。右リンパ本幹は、右上半身のリンパ（リンパ液）を集める1~3cmの大リンパ本幹であります。内頸静脈と鎖骨下静脈の合流部に右静脈角があり、ここで静脈に合流します。胸管は左上半身と下半身のリンパ（リンパ液）の全てを集める全長35~40cmの大リンパ本幹であります。左右の腸リンパ本幹と腰リンパ本幹が第2腰椎の前方で合流してできたものが乳糜槽（にゅうびそう）

であります。この乳糜槽（にゅうびそう）が上行して胸腔に入ると胸管となるのです。ついでに言えば、リンパ（リンパ液）は搔いた後などに傷口から染み出すこともあります。血液と違って若干べたつき、鉄のような臭いがするのが特徴です。左の絵を見ながらリンパの流れを理解してください。

次にリンパ系のお話を進めましょう。なぜこんなにリンパ関連の話にこだわるのでしょうか？言うまでもなく、命はリンパ球が守るからです。このリンパ球を成熟させたり運搬させたりするのはリンパ系であるからです。脊椎動物においてリンパ系（リンパけい、lymphatic system）はリンパ液と呼ばれる清明な液を運搬する導管ネットワークであります。既に述べたように淋巴系とも書きます。リンパ液が通過する組織の全てをリンパ組織といい、このリンパ系に含まれます。リンパ節を筆頭としてリンパ組織が見出される器官は多く、扁桃腺のように消化管に付随したリンパ濾胞もその一つであります。リンパ濾胞というのは、リンパ小節が散在性の単独なものと、リンパ小節が複数集まっている2種類のリンパ小節をいいます。リンパ小節つまりリンパ濾胞は極めて大事な組織であるので、もう少しリンパ小節（リンパ濾胞）について述べておきましょう。

リンパ小節は、既に述べたようにリンパ濾胞（リンパろほう）とも言いますが、英語で“lymph nodule”と書きます。リンパ濾胞は、Bリンパ球と濾胞樹状細胞から成り立ち、濾胞樹状細胞は英語で“follicular dendritic cell”といい、短くFDCといいます。この2つの細胞が結節性に集合した領域をリンパ濾胞（follicular dendritic cell）というのです。“Follicular”は濾胞のという意味であり、“dendritic”は樹状の意味であり、“cell”は細胞ですね。注意しておきたいのは、何百回も目にされたことがあると思いますが、いわゆる抗原提示細胞である樹状細胞（dendritic cell）とは無関係であることはご存知ですね。

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びます。胚中心とは何でしょうか？英語で“germinal center”といい、略してGCといいます。“Germinal”は胚という意味で、“center”は中心ですね。異物が人体に入ってくると、免疫が反応しますね。まず一次的な免疫の働きとして、組織にいる敵を樹状細胞は食食し、その異物を所属リンパ小節に持っていきますね。これがキッカケとなり、リンパ小節は激しく変化していきます。このリンパ小節の免疫反応を二次反応といいます。この二次反応が行われる場所がリンパ小節の胚中心であります。この胚中心ができる組織を二次免疫組織ともいいます。このリンパ小節の胚中心で何が行われているのでしょうか？まさにBリンパ球が抗体を作る場所なのです。抗体を作るBリンパ球の活発な増殖や、抗原に対する特異的なBリンパ球の選択や、必要なBリンパ球の成熟と不必要なBリンパ球が消失していく場所が、まさに胚中心であります。胚中心の構造学的な特徴から、胚中心を暗領域、明領域に分けます。Bリンパ球の成熟過程は主に濾胞樹状細胞（FDC）が存在する明領域

で行われます。

リンパ小節を持つ散在性リンパ組織は消化器に多くあり、腸管関連リンパ組織といわれ、英語で“Gut-Associated Lymphoid Tissue”、短く GALT といいます。さらに呼吸器関連リンパ組織もあり、これを英語で“Bronchus-Associated Lymphoid Tissue”といい、短く BALT といいます。同じように鼻咽頭関連リンパ組織を“Nasal-Associated Lymphoid Tissue”と書き縮めて NALT といいます。さらに尿生殖器などの粘膜の壁内に高い頻度でリンパ小節を持つ散在性リンパ組織が出現します。これらのリンパ組織は全て粘膜にあるので、これらをまとめて“Mucous-Associated Lymphoid Tissue”といい縮めて MALT といいます。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。リンパ系はまた脾臓、胸腺、骨髄、消化管に付随したリンパ組織といわれるリンパの循環やリンパ球の産生を行う全ての構造を含みます。)

今日はここまでです2017/02/16