

IgA 腎炎ははじめあらゆるタイプの腎炎の原因は herpes ですからヘルペス性腎炎と

言うべき感染症ですから完治させることができます。IgA 腎炎はなぜ起きるの

か？また IgA 腎炎以外の一般の腎炎はどのようにして起こるのか？

IgA 腎炎とは何でしょうか？何故、糸球体にヘルペスウイルスを血清 IgA 抗体の Fab で捕まえた IgA 抗体性免疫複合体になりこれが血液に流れて糸球体メサンギウム領域の Fc レセプターをもったメサンギウム細胞に IgA 抗体複合体の Fc 部分と結合してメサンギウム細胞の食作用によって取り込まれることが IgA 腎炎という感染症の始まりとなるのです。そこでメサンギウム細胞に感染した herpes と免疫細胞と炎症を起こし始め更に殺されきれなかった herpes が合胞体細胞である巨大な一本のメサンギウム細胞に次々と感染増殖していきます。増殖した膨大な数の herpes ビリオンは更に糸球体の濾過の機能を果たしている三要素である糸球体基底膜細胞、血管内皮細胞、血管上皮細胞（足細胞）に感染して IgA 腎炎が生じるのです。どのようにして IgA 腎炎ははじめ全ての種類の腎炎がヘルペスと免疫の戦いによる炎症によって起こるのかを詳しく根本から説明しましょう。

免疫グロブリン A (Immuno - globulin A 略して IgA) とは、何でしょうか？五種類の抗体の免疫グロブリンの一種であり、免疫グロブリンの抗原結合部位 (Fab) を形成する 2 つの重鎖 (α 鎖) と 2 つの軽鎖 (κ 鎖か λ 鎖) から構成されます。IgA 分子は 2 つの抗原結合部位を有しているが、気道や腸管などの粘膜の分泌液中では J 鎖 (Joining Chain 略して J 鎖) と呼ばれるポリペプチドを介して二本の IgA 分子を結合することにより 2 量体を形成して存在しているため 4 箇所の抗原結合部位を持つので四つの抗原や herpes をはじめとする病原体と結びつくことができる分泌型 IgA であり英語で secretory immuno - globulin A で略して SIgA と書きます。この二量体の分泌型 IgA は粘膜免疫の主役であり粘膜抗体と言われ、消化管や呼吸器や泌尿器における粘膜免疫機構の最前線の適応免疫として機能していますが、腎臓の糸球体は毛細血管からできているので粘膜ではないので何故毛細血管の塊である糸球体に IgA 腎炎が生じるのか 100 年以上もかかっても誰も解明していないのです。が実は IgA 腎炎は糸球体メサンギウム細胞に感染した herpes が原因であるのです。つまり IgA 腎炎はメサンギウム細胞に感染した herpes 性の感染症であることを証明したためにこの長い長い論文を書いているのです。

IgA 抗体をコード (暗号) する遺伝子には IgA1 と IgA2 の 2 種類が存在します。これらの IgA1 と IgA2 の 2 種類サブタイプは、抗体の重鎖の分子量と血清における濃度が異なるので分類されています。血清中に存在する単量体 IgA あるいは 2 量体 IgA は少ないのですが血清中には IgA1 が約 90% と圧倒的に多いのです。IgA2 は二量体 IgA2 として腸管の粘

膜に非常に多いので IgA2 は粘膜抗体と言われるのです。一方ヘルペス性 IgA 腎炎は IgA1 を主体とした IgA1 免疫複合体の形成とそれに基づくメサンギウム細胞性糸球体腎炎である IgA 1 腎炎発症の主な原因であります。IgA 免疫複合体には IgA1 型と IgA2 型の二つが存在しているのです。

ヒトの IgA 抗体には IgA1 型と IgA2 型の 2 つのアイソタイプがあり、血清中の 90% 以上は IgA1 型であるのに対し、粘膜上ではおよそ半分は IgA2 型である。IgA2 型はある種の病原性細菌の産生するプロテアーゼによっても分解されない耐性を持ち、IgA1 型と合わせて様々な病原体に対する防御機構を備えています。

IgA サブクラスには IgA1 と IgA2 がありその違いは何でしょうか？

IgA1 は血清中の総 IgA 濃度の約 85% を占めます。IgA1 はいくつかのプロテアーゼに対して広い耐性を示しますが、ヒンジ領域で切断されるものもあります。**ヒンジ (蝶番) 領域とは**、抗体の軽鎖 (L 鎖) と重鎖 (H 鎖) の C 領域ドメイン間の H 鎖領域であり、ジスルフィド結合によって両鎖共に保持されます。IgA1 は、タンパク質抗原に対しては良好な免疫応答を示し、多糖類およびリポ多糖類に対しては低い免疫応答を示します。**プロテアーゼ (protease)とは、何でしょうか？**タンパク質をより小さなポリペプチドや単一のアミノ酸への分解を速める触媒作用を持つ加水分解酵素の総称である。ペプチダーゼ (peptidase) やプロテイナーゼ (proteinase) とも呼ばれる。それらは、水が反応して結合を壊す加水分解によってタンパク質内のペプチド結合を切断する。プロテアーゼは、摂取したタンパク質の消化、タンパク質の異化作用 (古いタンパク質の分解)、細胞シグナル伝達など、多くの生物学的機能に関与しています。プロテアーゼのような酵素の助力機構がない場合、タンパク質分解は非常に遅く、何百年もかかる反応なのです。

IgA2 は血清中の総 IgA の最大 15% しかなく、気道、眼および胃腸管の粘膜における多糖抗原およびリポ多糖抗原と戦う重要な役割を果たします。また、タンパク質分解や多くの細菌の持つプロテアーゼに対して良好な耐性を示すことから、IgA2 は細菌感染防御に重要であるのです。

IgA2 は加水分解酵素が詰め込まれているライソソーム (リソソーム) にあるいくつかのプロテアーゼに対して広い耐性を示すのです。仮に糸球体血管に流れ着いてメサンギウム領域の Fc レセプターをもったメサンギウム細胞に IgA2 抗体複合体の Fc 部分と結合してメサンギウム細胞の食作用によって取り込まれても、ライソソーム (リソソーム) で加水分解されるためには抵抗性のあるプロテアーゼで分解されない IgA2 はライソソーム (リソソーム) の加水分解酵素で分解されにくいのです。従って IgA2 免疫複合体に捕まったヘルペスウイルスは分離されにくいのでいつまでもメサンギウム細胞の中で生き続けることとなります。生き残った herpes は最後はメサンギウム細胞の中で蘇り増殖するようになり新たな herpes 感染症を糸球体の毛細血管の支持軸となっている長い一本の合胞体となったメサンギウム細胞全体で引き起こしてしまいそこでも増殖を繰り返し増えた herpes ビリオ

ンはメサンギウム細胞外の糸球体のろ過のかなめの三要素の糸球体基底膜細胞、血管内皮細胞、血管上皮細胞（足細胞）に感染していき溶解感染により三要素の機能不全が起こり濾過機能が障害されてしまうのです。

このように IgA は、ヘルペスウイルスのようなタンパク質抗原に対しては良好な免疫応答を示し、ヘルペスウイルスは IgA 抗体の Fab に捕まりやすいので咽喉頭粘膜から侵入した herpes 結合性 IgA 免疫複合体は組織に出てから一部はリンパ管に吸収されたり一部は毛細血管の血液に取り込まれ糸球体まで流れ着いてしまったのです。そこまで流れ着くまでに herpes 結合性 IgA1 免疫複合体の Fc 部分に結合する補体や大食細胞との出会いがなかった数少ない IgA 免疫複合体は最後は糸球体メサンギウム細胞の Fc レセプターに出会い取り込まれたりメサンギウム細胞に沈着したりしてしまっただけです。IgA 免疫複合体に生き残ったヘルペスウイルスが原因なのです。本来 IgA は二量体の分泌型 IgA として粘膜に存在する herpes や他の病原体と結びついて大便やタンや唾液や尿として体外に排出するために存在しているのです。その 2 量体 IgA 2 である分泌型 IgA 2 では IgA2 の割合が 30-50% と血清型 IgA1 型に比べて多くなっています。血清中の 90% 以上は IgA1 型であるのに対し、粘膜上ではおよそ半分は IgA2 型なのです。

ヒト IgA1 抗体に比較して **IgA2 抗体は主に粘膜系組織に分布し、二量体を形成しています。** IgA2 型は病原性細菌の産生するプロテアーゼによっても分解されない耐性を持ち、IgA1 型と合わせて様々な病原体に対する防御機構を備えているのですがそのほとんどが二量体の分泌型 IgA 2 に結びついた細菌やヘルペスウイルスなどの腸管に存在している抗原を便として排出する仕事が二量体の分泌型 IgA 2 の役割なのです。つまり単量体として用いられる IgA 2 抗体は少なく、粘膜免疫のための二量体を作るための原料として IgA 2 抗体は用いられているだけなのに IgA 1 腎炎の IgA 1 抗体は珍しく単量体として利用されそれがヘルペスを捕まえて IgA1 免疫複合体になったのです。勿論 IgA 2 免疫複合体も存在しているのですが **IgA 腎炎の IgA 抗体は血管に多い IgA 1 抗体であることは何を意味するのでしょうか？** IgA1 免疫複合体の IgA1 がヘルペスを見つけて捕まえたのは咽喉頭粘膜からリンパや血液に出てきたものだけではなく、血管の内皮細胞に感染して炎症を起こしているヘルペスが血中に出たのをたまたま抗体 IgA1 のレセプターと herpes の抗原が合致して捕まえてできた IgA1 免疫複合体が血流によって糸球体毛細血管まで運ばれメサンギウム細胞の Fc レセプターに出会い捕まえられたのが IgA 1 腎炎の始まりと考えられます。

IgA 血管炎はヘルペスが血管の内皮細胞に感染して分裂・増殖して大量に増えた herpes 粒子であるビリオンが血液に多い IgA1 とびったり結合して IgA1 免疫複合体となり炎症細胞の王者である大食細胞に貪食され隣接する無限にある血管内皮細胞に感染した時に大食細胞に見つかり炎症が生じて IgA 1 血管炎が発生したのです。IgA 1 腎炎も IgA 1 血管炎も原因は全く同じ herpes で病気の原因は同じことなのです。IgA 2 血管炎も存在しているのは言うまでもありません。

IgA 血管炎とは何でしょうか？ IgA 血管炎は触れることのできる皮膚の毛細血管の内皮細胞に herpes ウイルスが感染して免疫との戦いの結果、炎症が起こって毛細血管の内皮細胞が傷ついたり破壊された血管の内皮細胞から出血が起こり紫斑がみられ、更にあちこちの組織の血管の内皮細胞に感染したヘルペスによる炎症のために関節痛や腹痛などの痛みや下血などの消化管症状、例の腎障害を合併することがある全身性の小型血管炎です。**紫斑とは何でしょうか？**紫斑は皮膚や粘膜の肉眼的に観察可能な赤血球の血管外漏出による出血を紫斑と言います。透明なガラス板での圧迫による硝子圧で消退しません。紫斑は、成因により①紫斑病、②血管炎、③血行障害の3つに分けられます。紫斑はその大きさによっても、①点状紫斑、②中間型紫斑、③斑状紫斑の3つに分けられます。

IgA 血管炎は herpes と結合した IgA 免疫複合体血管炎であり、herpes と結合した IgA 抗体を含む免疫複合体の Fc 部分と小血管の血管内皮細胞に沈着するナチュラルキラー細胞（NK 細胞）の Fc レセプターとが結合して抗体依存性細胞傷害（Antibody Dependent Cellular Cytotoxicity 略して ADCC）により NK 細胞がヘルペス感染細胞である血管内皮細胞を破壊してしまうので紫斑病が生まれるのです。IgA 血管炎に伴う腎症（紫斑病性腎炎）は IgA 腎症と区別つかない糸球体腎炎を呈するため、腎症に関しては IgA 腎症と同一範疇の腎炎なのです。

人工的な抗体がつくられた抗体薬が抗がん剤として用いられます。この抗体薬はすぐ上で説明した ADCC の作用を利用しているのです。しかもすべての癌の原因はヘルペスですからこの抗体薬はどのように癌細胞と結びついて ADCC（Antibody-Dependent-Cellular-Cytotoxicity の略で抗体依存性細胞傷害）として抗ガン薬に用いられているのでしょうか？癌が持っている抗原に対する人工の抗体（薬）が殺すべきがん細胞の表面にこの抗体薬が結合すると、その抗体薬がマクロファージや NK 細胞といった免疫細胞を呼び寄せます。呼び寄せられ結合した免疫細胞は癌細胞を攻撃し破壊するのです。故に、ADCC 活性を有す抗体製剤が腫瘍細胞表面の抗原に結合すると、従来のシグナル伝達経路による抗腫瘍効果とは別に、ADCC 活性による抗腫瘍効果が発揮できる可能性があります。**抗腫瘍効果とは**抗がん効果ともいわれ、がんの増殖と浸潤を抑制し、がん細胞を減弱させたり死滅させる効果のことをいいます。それでは従来のシグナル伝達経路による抗腫瘍効果とはなんのでしょうか？癌の分子標的薬は癌細胞のみを標的とする薬剤で、小分子化合物とモノクローナル抗体の2種類が存在する。小分子化合物の一般名には「nib（ニブ）」と付けられ、モノクローナル抗体の場合では「mab（マブ）」と付けられる。小分子化合物の一般名には「nib（ニブ）」と付けられ、モノクローナル抗体の場合では「mab（マブ）」と付けられる。

癌化した細胞内シグナル伝達経路の遮断を基盤としたがん小分子標的薬は、癌細胞では恒常的に活性化されたシグナル伝達経路を、グリベックやイレッサのような分子標的癌治療薬で遮断することによって、癌細胞に効果的に細胞死を誘導することが可能となります。

一方 ADCC を活性化することによって ADCC 活性を有す抗体製剤が腫瘍細胞表面の抗原に結合すると、その抗体薬がマクロファージや NK 細胞といった免疫細胞を呼び寄せて ADCC 効果によって呼び寄せられ結合した免疫細胞は癌細胞を攻撃し破壊するのです。

過去にはヘノッホ・シェーンライン紫斑病、アナフィラクトイド紫斑病、アレルギー紫斑病などと呼ばれていたが現在は IgA 血管炎の病名となり現在は紫斑、関節痛、腹痛、腎障害を特徴とする herpes と結合した IgA の関与する小血管炎であることがわかり IgA 血管炎として統一され小血管内の内皮細胞周辺に主に IgA1 の沈着を伴う血管炎として定義されました。血管に多いのは IgA1 ですから IgA 1 血管炎となるのです。この血管炎の原因も血管内膜に感染したヘルペスが感染したことが原因であるのです。急に下肢に紫斑が広がり関節痛、腹痛、腎障害をきたす herpes による炎症性免疫疾患であります。病初期の IgA 上昇や小血管での IgA1 型免疫複合体沈着を特徴とします。粘膜抗体は二量体の分泌型 IgA 2 であります。IgA 1 腎炎や IgA 1 血管炎の IgA 1 抗体は珍しく単量体として利用されているのです。

IgA 血管炎の症状は IgA 血管炎は小児に好発するため、全体の約半数は 5 歳以下で発症します。17 歳未満の発症率は年間 10 万人あたり 10~20 人であり、性差は男児に多く、女児の 1.2~1.8 倍になります。症状は触れることのできる紫斑、関節症状、消化管症状、腎障害が IgA 血管炎の 4 徴です。皮膚症状はほぼ 100% の症例で認められる症状で、関節症状は 60~80% の症例、消化管症状は 60~70% の症例、腎障害は報告自然寛解によりばらつきがありますが 20~60% の症例に腎炎を合併し、そのうち 80~90% は自然寛解あるいは適切な治療にて改善します。なぜならば濾過の役割を持つ糸球体の毛細血管にヘルペスが感染して糸球体の毛細血管が破壊されてしまうと再生しないので腎炎が起こりますが、血液を運ぶだけの一般の毛細血管は破壊されて自然に血管が再生されてしまうので自然寛解で治ってしまうのです。しかし、ステロイドを投与するなどの間違った治療を行うと原因であるヘルペスが増えていくので 3~20% は治療抵抗性あるいは治療に反応するが再燃を繰り返し、末期腎不全に至る症例もあります。これも医原病の一つなのです。

病理組織検査の皮膚組織所見は好中球破碎像を特徴とする壊死性血管炎の所見を認め、血管に沿って IgA の沈着を認めます。

腎組織所見は血尿や蛋白尿を認める症例や腎機能障害を呈する症例では、他の腎炎との鑑別や腎症の重症度判定のため腎生検を行うことが重要となると言われていますが無駄なことです。腎組織所見は多彩ですが、IgA 腎症と鑑別することが難しい組織像を呈します。

IgA 血管炎の治療アルゴリズムは IgA 血管炎の多くの症例は自然寛解あるいは対症療法で改善します。治療アルゴリズムとは何でしょうか？アルゴリズムとは問題を解く一連の手順、計算方法です。臨床においては、大まかな診断や治療の手順のことですが原因がわからずにアルゴリズムを利用するのは間違っています。病気を治すのに治療アルゴリズム

はいりませ必要ありません。原因がヘルペスですから**治療アルゴリズムは必要ないのです。**

成人発症の腎症を合併する症例では末期腎不全に至る症例もあり、副腎皮質ステロイドや免疫抑制療法を要する場合はステロイド投与すると、herpes との戦いが見かけは無くなるので良くなったと患者に思わせるためです。しかし原因であるヘルペスは増え続けるのでステロイドは人殺し医療の最悪のくすりです。消化管症状の中には腸重積や大量下血、腸管穿孔を呈する重症例もあるのは間違った医療の結果です。

免疫グロブリン IgA クラス (IgA 抗体) についてもっと詳しく見ましょう。

IgA は、血清中に単量体および二量体の形態で存在し、総血清 Ig の約 15% を占めています。二量体である分泌型 IgA は、粘膜分泌物（腸液や唾液および涙）中に豊富に存在するため、一部の局所感染に対する一次防御機構となります。分泌型 IgA の主要な機能は、抗原を破壊することではなく、循環系への異物の侵入を防ぐことであり、肛門から病原体を大便として排泄することが主な仕事です。

IgA の構造と IgA の特性を詳しく見ましょう。

①分子量：320,000 (分泌性)

②H 鎖のタイプの分子量 (molecular weight 略して MW): α 鎖 (55,000)

③血清濃度：1 ~ 4 mg/dL

④血清中の総免疫グロブリンに占める割合：15%

⑤グリコシル化 (重量 %): 10%。グリコシル化 (Glycosylation) は、タンパク質もしくは脂質へ糖類が付加する反応である。糖鎖付加 (とうさふか) とも言う。この反応は、細胞膜の合成やタンパク質分泌における翻訳後修飾の重要な過程の 1 つであり、こういった合成の大部分は粗面小胞体で行われる。

⑥分布は血管内およびリンパ管内やあらゆる粘膜の分泌物に見られます。

⑦主な機能は 粘膜をヘルペスウイルスや細菌などの病原体からの保護ですが他に血液やリンパ液に侵入した侵入したヘルペスウイルスや細菌などの病原体から守ることで。

免疫応答における IgA の役割を見ましょう。

IgA は、健康な血清中の総免疫グロブリンの約 15% を占めます。ヒトには 2 つの IgA サブタイプ、IgA1 および IgA2 が存在します。これら **IgA1 および IgA2 のサブタイプは、重鎖の分子量と血清における濃度が異なります。機能は変わりません。**

血清中の IgA は主に単量体ですが、唾液、涙、初乳、粘液、汗および胃液などの分泌物中では IgA は連結ペプチドによって結合した二量体の分泌型として存在します。**大部分の IgA は二量体の分泌型で存在します。**これは、人体の腸管などの中空臓器などの管の上皮表

面に付着し体内に侵入する病原体を防ぐ特性が発揮できるからです。IgA は非常に弱い補体活性化抗体です。何故ならば病原体と IgA と結合して大便として排泄するだけで役割は終わるからです。そのため、補体系を介した細菌細胞溶解を誘発しません。しかしながら、細菌と結びついた分泌型 IgA は分泌液に多くの存在しているリゾチーム と、共に作用し、細菌細胞壁中の糖鎖を加水分解することによって、免疫系による感染除去を可能にします。

IgA は主に上皮細胞表面に見られ、中和抗体として作用します。中和抗体とは何でしょうか？中和抗体は、ウイルスなどの病原体が細胞に対して及ぼす生物学的な毒素の影響を中和して、細胞を防御する抗体です。中和によって病原体や感染性粒子は感染性や病原性を失う。中和抗体は、ウイルス、細胞内細菌、微生物毒素に対する適応免疫系の体液性応答の一部です。リゾチームとは、リゾチーム (Lysozyme、別名は ムラミダーゼ) は糖質加水分解酵素ファミリーに分類される酵素であり、真正細菌 (バクテリア) の細胞壁を構成するペプチドグリカンを加分解する機能を持つ。ペプチドグリカン (Peptidoglycan) とは、細菌の細胞壁にあるペプチドと糖からなる高分子化合物の一種。具体的には、ペプチドグリカンを構成する N-アセチルムラミン酸と N-アセチルグルコサミンとの間に形成される β -グリコシド結合を加水分解する。グリコシド結合とは、ヘミアセタールとアルコールなどの有機化合物のヒドロキシ基との間の結合である。単糖のヘミアセタール (Hemiacetal) とは、アルデヒドとアルコールから形成するのがヘミアセタール、ケトンとアルコールから形成するのがヘミケタールの二種類があります。何故、単糖の化合物にヘミアセタールとヘミケタールの二つがあるのでしょうか？単糖であるグルコースには単糖にはブドウ糖分子の末端部の形によって二タイプに分かれアルデヒドになったのがアルドースでありグルコース (ブドウ糖) がその代表であり、もう一つが末端の分子がケトンになったのがケトースであり、その代表がフルクトース (果糖) の 2 種類あるからです。ヘミの意味は「半分」であり「半分似ている」という意味で使われているのです。本来アセタールの定義は同一炭素原子が 2 個のエーテル結合をしたような構造を含む化合物の総称なのです。エーテル結合とは 1 個の酸素原子に 2 個の炭化水素基が結びついている時に、酸素と炭素の間に見られる結合は (-C-O-C-) ですから「コックのエーテル結合」と覚えておきましょう。一般に化学的に安定な結合がエーテル結合なのです。

(-C-O-C-) というエーテル結合とはアルデヒドもしくはケトンに酸触媒下でアルコールを縮合させると得られるので、かつてはアルデヒドから得られるものをアセタール、ケトンから得られるものをケタールと呼んで区別していましたが、現在はいずれもアセタールと呼びます。縮合 (しゅくごう) とは、同じ種類、または異なる種類の 2 つの分子から水やアルコールなどの 簡単な構造の分子が離脱して、残った 2 つの分子が結合する反応のことです。付加離脱反応とも呼びます。水 (H₂O) が離脱する場合を特に脱水縮合とも呼びます。ヘミアセタールとはアルデヒドとアルコールから形成するのがヘミアセタール、ケトンとアルコールから形成するのがヘミケタールなのです。

リゾチーム (lysozyme) は別名ムラミダーゼであり、自然界に広く分布し、鶏卵を始め人間の体液や涙、唾液、鼻汁、血液等や植物に至るまで広範囲に存在する細菌から生体を防御できる酵素です。病原菌の細菌を保護している細胞壁 (cell wall) を攻撃して分解する小さな酵素です。細菌の細胞壁を構成するムコ多糖類を加水分解することにより細胞壁の強度を低下させ、細菌を破裂させる作用のある酵素で溶菌酵素ともいう。ムコ多糖類とは何でしょうか？グリコサミノグリカンの名称で呼ばれることが多い。「ムコ多糖類」の「ムコ」は粘液の意の英語のムコイド (mucoid) から名付けられた粘液質の多糖類で、糖質とアミノ酸やウロン酸、またはその硫酸エステルからなる。エステルとはアルコールとカルボン酸の脱水縮合反応で作られる有機化合物です。ウロン酸 (uronic acid) とは、単糖を酸化して得られる誘導体のうち、主鎖の末端のヒドロキシメチル基 (-CH₂OH) がカルボキシ基 (-COOH) に変換された、カルボン酸の総称です。ヒアルロン酸、コンドロイチン硫酸、ヘパリンなどがある。ヘパリンとは、豚などの腸粘膜から原料を採取された薬剤で、抗凝固薬として血液凝固を防止する作用を持っている粘液質の多糖類。糖質とアミノ酸やウロン酸、またはその硫酸エステルからなる。ヒアルロン酸、コンドロイチン硫酸、ヘパリンなどがある。リゾチームはこの炭水化物の鎖を分解し、細胞壁の構造的強度を損なわせる。そして細菌は自分自身の内圧によって破裂する。

リゾチームを発見したのは誰でしょうか？世界で最初の抗生物質を発見したアレクサンダー・フレミング (Alexander Fleming) でした。彼は、医療用の抗生物質 (antibiotic) を念入りに調べる中でリゾチームを発見しました。彼は私たち自身が持つ、感染に対抗する自然防御の1つのリゾチームを発見したのであった。残念ながら、リゾチームは大きな分子なので、薬としてあまり使いやすいものではない。リゾチームは局所的に使うことができるが、身体全体の病気を取り除くことはできない。なぜなら人体の細胞間を移動するには分子が大きすぎるからである。

疾患における IgA 欠損症については、最も一般的な抗体欠損は、選択的 IgA 欠損症 (Selective immunoglobulin A (IgA) deficiency 略して SIgAD) です。IgA1 と IgA2 の比率の変化は、多くの場合、気道の再発性感染症または IgA 腎症と呼ばれる腎障害などの特定の疾患状態と関連しています。体内の免疫グロブリン A (IgA) レベルの低下を導くさまざまな重篤な健康状態が存在していますが、そのうちの1つは淋病です。淋病は淋菌 (*Neisseria gonorrhoeae*) という細菌に感染することで、生殖器を中心に炎症を起こす感染症の一種です。性行為により男性の尿道や女性の子宮頸管のほか、咽頭粘膜(喉の粘膜)などに感染します。淋菌は、IgA 抗体を Fc 断片および Fab 断片の二つにスプライスする酵素を生成します。Fab 部分は細菌を依然として認識できますが、Fc 断片がなければ食細胞が付着できません。体内に十分な量の IgA がない場合、その人は選択的 IgA 欠損症と診断される可能性があります。選択的 IgA 欠損症患者は、他の抗体は正常レベルで、T 細胞、食細胞、および他の免疫系成分は完全に機能します。選択的 IgA 欠損症 (SIgAD) 患者は、

関節リウマチ、ループスなどの herpes による自己免疫疾患により罹患しやすくなり、又アレルギーおよび喘息などのアレルギー疾患にもより罹患しやすい傾向があります。自己免疫疾患は存在しないので、かつ自己免疫疾患の原因はヘルペスでありアレルギーの原因は化学物質ですから IgA は他の四つの抗体が持っていない特性を持っているかもしれませんね。この特性は IgA 腎症と何か関わりがあるかもしれませんね。IgG 腎症や IgM 腎症は存在しないからです。

なぜ IgG 腎症は存在しないのでしょうか？ IgG 抗体の Fab 領域にヘルペスウイルスが捕まえられた IgG 免疫複合体が作られ糸球体のメサンギウム細胞まで血流に乗って運ばれても IgG 抗体の Fc 領域に結合できる Fc レセプターをメサンギウム細胞にはないのでヘルペスウイルスを取り込むことが出来ないのです。メサンギウム細胞にはヘルペスウイルス感染は起こりえないからです。因みに IgG 抗体の半減期(体内で半分に消失する期間)は約 3 週間程度です。

なぜ IgM 腎炎は存在しないのでしょうか？ それでは IgM 抗体の Fc 領域に結合できる Fc レセプターをメサンギウム細胞は持っているのです。IgM 抗体の Fc 領域に結合できるメサンギウム細胞の Fc レセプターと結合してエンドサイトーシスで取り込めるのに何故メサンギウム細胞にヘルペスが感染出来ないのでしょうか？ IgA の半減期は約 5 日です。一方 IgM 抗体の半減期は一日です。免疫グロブリンの中で最大の分子量を持ち、感染症で最も早期に増加する抗体である。IgM は、分子量約 900,000 ダルトンの糖蛋白で通常は五量体構造をとっており、単量体で存在するのは極めて少ないのです。五量体の IgM で herpes と免疫複合体を作って糸球体のメサンギウム細胞に取り込まれることは絶対にありません。

免疫グロブリンの中で最も分子量が大きく、五量体の IgM は通常 5 対の 10 本の Heavy chain (IgM では μ 鎖) と、5 種類の全ての抗体 (免疫グロブリン) に共通な Light chain (κ 鎖と λ 鎖のいずれかを 2 本) より構成されている。Heavy chain が $\mu 1$ 、 $\mu 2$ の 2 種類存在しているため、 μ 鎖の違いによって IgM1 と IgM2 の 2 つのサブクラスに分類される。

IgM は抗原刺激により最初に産生される抗体で、IgG と比べると産生量も少なく、半減期も約 1 日と極めて短いのでヘルペスと IgM 抗体と免疫複合体を形成してメサンギウム細胞まで旅をする余裕もありません。また、感染初期の補体結合性やオプソニン活性が非常に強く、細菌などに対する迅速な免疫防御反応や赤血球の凝集に強力な作用をおよぼしていますがヘルペスウイルスは急性感染を起こすウイルスではありません。しかしヘルペスはヒトの細胞に感染すると細胞にまず隠れてしまい、宿主の免疫が落ちかつ潜伏感染で隠れている細胞が分裂増殖するまでは増殖しないので増えたヘルペスビリオンも組織や血液やリンパ液には感染後すぐにはでてこないのです。

IgA サブクラスについて。

①IgA1。IgA1 は血清中の総 IgA 濃度の約 85% を占め、従って IgA2 は血清中の総 IgA の最大 15% を占めています。IgA1 はいくつかのプロテアーゼに対して広い耐性を示しますが、ヒンジ領域で切断/スプライスするものもあります。IgA1 は、タンパク質抗原に対しては良好な免疫応答を示し、多糖類およびリポ多糖類に対しては低い免疫応答を示します。

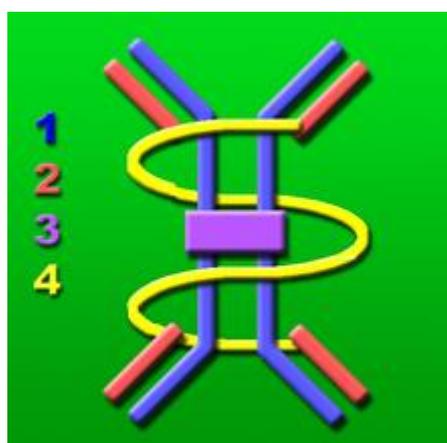
②IgA2。IgA2 は血清中の総 IgA の最大 15% しかないのですが、気道、眼および胃腸管の粘膜における多糖抗原およびリポ多糖抗原と戦う重要な役割を果たします。また、タンパク質分解や多くの細菌プロテアーゼに対して良好な耐性を示すことから、IgA2 は細菌感染防御に重要であります。

全 IgA 中における血清 IgA の占める割合は 10% 程度であり、90% 近くの IgA のほとんどは二量体として主に腸管粘膜に存在しているのです。しかも人体の抗体としては腸管粘膜の IgA は血液に一番多い IgG よりもはるかに多い IgA が腸管に存在しています。人体に最も多い抗体は IgG ではなくて IgA なのです。IgG は血液に一番多いだけの話なのです。IgA 腎炎を起こしている分泌型ではない血清型 IgA 1 単量体の IgA1 であり、そもそも糸球体では 2 量体 IgA (分泌型 IgA) は存在していませんし、2 量体 IgA (分泌型 IgA 2) が血液に流れることはほとんどないのです。しかし herpes が IgG と免疫複合体を形成して糸球体毛細血管まで流れ着いて糸球体で IgG の Fc 部分と結合した大食細胞に食われて炎症が起こり軽い一過性の腎炎が起こることもあります。メサンギウム細胞に取り込まれることは無いので IgG 腎炎は生じません。

因みに、二量体の分泌型 IgA 2 は初乳中に含まれ、新生児の消化管を細菌感染や herpes ウイルス感染から守る働きを持っています。この分泌型 IgA を母子免疫抗体と言います。母子免疫抗体には IgG 抗体 (免疫グロブリン G) も関与していますが、免疫グロブリン G は胎盤を介して胎児に移行して胎児を細菌感染やウイルス感染から守るのです。IgA 抗体はヒトにおける IgG の血清中の 5 種類の免疫グロブリンの中で IgG に次いで 2 番目に多いのですが、粘膜では IgA の産生量は一番多いので腸管粘膜では IgA は IgG よりもはるかに多いどころか人体で最も多い抗体は IgA なのです。IgA の分子量は血清型の単量体では 16 万ダルトンの糖蛋白です。IgG は、血液中に最も多く存在し、血液においては量的には免疫グロブリン全体の約 80% を占め、液性免疫の主役で、IgG は分子量約 15 万ダルトンの糖蛋白です。IgM は、5 個の IgM のサブユニットから構成された分子量約 90 万ダルトンの巨大な免疫グロブリンなので、マクログロブリンとも呼ばれます。単量体の IgM の分子量は約 16 万ダルトンですから $16 \text{万} \times 5$ ですから 5 量体は約 90 万ダルトンとなる糖タンパクです。

IgG の Ig とは何でしょうか? Immuno - globulin の頭文字の透字後の略が Ig で「免疫グロブリン」と訳し「免疫に関わるグロブリン」であり「抗体としての機能を持ったタンパク質」のことです。**それではグロブリンとは何でしょうか?** グロブリンの元の意味は「球状タンパク質」であったのですが、現在は球状をした単純タンパク質の一種となり、動植物の組

織および体液中にアルブミンとともに広く存在する。グロブリンは、 $\alpha 1$ 、 $\alpha 2$ 、 β 、 γ の4つに大きく分類される。血清蛋白の多くは、肝臓で合成されるが、 γ グロブリンは免疫グロブリンであり、免疫細胞（B細胞、形質細胞）で合成される。glob-は、球状を表す接頭語で、globe（球・地球）、glomerular（糸球体）などに使われています。したがって、球状蛋白という意味合いであるが、アルブミンも球状であるため、必ずしもグロブリンの特徴を表しているわけではない。血清グロブリンは電気泳動により、 α 、 β 、 γ の3つに分けられます。 α - グロブリンはビタミンやホルモンなどの運搬にあたり、 β - グロブリンはビタミン、ホルモンおよび銅の運搬にあたります。 γ - グロブリンは免疫抗体を含み、血清免疫学的に重要な分画で、抗体産生細胞である形質細胞で作られ、免疫グロブリンと呼ばれ IgG、IgA、IgM、IgD、IgE の5種に大別されます。



左に二量体の分泌型 IgA を図示します。赤色の2のJ鎖（joining 鎖）を介して2分子のIgAが結合し、それに対してさらに黄色の4の分泌成分（Secretory Component, SC）が結合している。

- 1.重鎖（H鎖）
- 2.軽鎖（L鎖）
- 3.J鎖（joining 鎖）
- 4.SC（Secretory Component, 略して

SC 訳して分泌成分です。何故分泌成分と言われるのでしょうか？それは腸管粘膜の上皮細胞の基底

膜側に存在している分泌されたタンパク質なので分泌成分（Secretory Component,略してSC）と呼ばれるのです。この分泌成分はIgA抗体と左上の図のように結合して粘膜の上にある粘膜上皮細胞内へ取り込まれ、粘膜上皮細胞の中を通過して腸管腔側へと分泌されるのです。この分泌成分（SC）の役割は二量体のIgAが粘膜の上皮細胞内を通り過ぎるときに上皮細胞内にあるタンパク質分解酵素による分解から保護する役割をしているのです。）

本来粘膜分泌抗体であるIgAは形質細胞により産生されるJ鎖と結合し2量体として分泌される。図に示したように2量体IgAはその後、粘膜上皮細胞の基底膜側に発現している分泌成分（Secretory Component,略してSC）と結合して粘膜上皮細胞内へ取り込まれ、腸管腔側へと分泌される。分泌成分（SC）はIgAを粘膜上皮細胞内を通り過ぎるときに上皮細胞内にあるタンパク質分解酵素による分解から保護する役割をしているのです。

分泌型 IgA の機能は何でしょうか？腸粘膜は常時、抗原や微生物やヘルペスウイルスなどにさらされているので、これらからあらゆる粘膜面を防御することです。とりわけ腸管粘

膜という広くて長い消化器の粘膜において特別な免疫機構が存在しています。これを粘膜関連リンパ組織 (Mucosa-associated Lymphoid Tissue, 略して MALT) と呼び、分泌型 IgA が最も大切な粘膜抗体です。代表的な MALT として①腸管関連リンパ組織 (Gut-Associated Lymphatic Tissue, 略して GALT)、②気道関連リンパ組織 (Bronchus-Associated Lymphoid Tissue, 略して BALT) ③鼻咽頭関連リンパ組織 (nasopharyngeal associated lymphoid tissue, 略して NALT) の腸、気道、鼻咽頭の主なる三つの部位の粘膜を感染から守っているのです。泌尿器や生殖器も粘膜から成り立っています。粘膜とは、消化器や呼吸器、泌尿器、生殖器などの管状あるいは袋状の器官の内側の表面にある膜をいいます。この膜からは粘り気のある液体(粘液)が分泌されます。分泌された粘液により微生物などの外敵の侵襲を防ぐ粘液層が形成されています。

粘膜組織の構造は、粘膜上皮、粘膜固有層、粘膜下組織の三層から成り立っています。ただし、消化管の場合には、粘膜固有層と粘膜下組織の間に、粘膜筋板という平滑筋の層があります。粘膜固有層は、粘膜固有の特有の層で毛細血管やリンパ管やリンパ節を含んでいます。粘膜下組織には、大きな血管やリンパ管、神経叢が分布しています。この粘膜下組織にある大血管に体外から腸管や気道や鼻咽頭に侵入した herpes が粘膜関連リンパ組織に捉えられなかったわずかなヘルペスが大血管の血液に流れている多くは無量の少量の単量体の IgA1 の Fab レセプターに認識された herpes ウイルスが結合してしまい IgA 1 抗体複合体になりこれが大血管から腎臓の腎動脈から糸球体の輸入細動脈まで運ばれ糸球体の毛細血管まで運ばれるのです。IgA 1 抗体複合体の IgA 1 抗体には Fc 部分があります。しかも糸球体の毛細血管はメサンギウム細胞の一部と繋がっています。メサンギウム細胞には Fc レセプター (FcR) がありますので IgA 抗体の Fc 部分と結合する機会も出てくるのです。

更にメサンギウム細胞は食作用を持っていますので IgA 抗体複合体に結合しているヘルペスをみつけるとすぐさまメサンギウム細胞に食べるように取り込むのですが専門の免疫細胞ではないので生きたヘルペスを殺しきれなくて IgA 抗体複合体から herpes は離れてしまい自由になると潜伏感染でメサンギウム細胞のゲノムに自分のゲノムを組み込んで溶原感染したりまた宿主の免疫が落ちると溶解感染してメサンギウム細胞が分裂するたびに herpes 自身も分裂増殖して数多くの子孫であるビリオン 10 個や 100 個や 1000 個単位で増やしてしまうのです。

ヘルペスに herpes が増殖するために細胞の機構が利用され過ぎたメサンギウム細胞は崩壊することもありその時は骨髄から骨髄由来の新しいメサンギウム細胞を補充することもできるのです。メサンギウム細胞は骨髄由来の細胞ですから免疫細胞の性格も持っているのです。ヘルペス自身の子供である増えたビリオン粒子は免疫が落ちた時に近隣のメサンギウム細胞のみならず糸球体の濾過の機能を果たしている三要素である糸球体基底膜の細胞、血管内皮細胞、血管上皮細胞 (足細胞) などの血管内皮細胞にも感染していくのです。しかし片方の腎臓に 100 万個の糸球体があるので腎臓の濾過機能が herpes との戦いで障害が仮にいくつか生じても濾過機能障害はまるで気が付かれないのです。又 IgA 抗体複

合体に結合しているヘルペスを糸球体毛細血管に流れこんでいるマクロファージが見つけて Fc レセプターと IgA 抗体の Fc 部分と結合して猛然と IgA 抗体複合体のヘルペスを貪食して殺してしまうこともあるのです。いずれにしろ professional な免疫細胞でないメサンギウム細胞に herpes が感染したことが IgA 腎症の始まりとなり極めて長期の時間をかけて IgA 腎症による腎不全が発症するのです。従って実は「糸球体腎炎」の最もふさわしい病名は「メサンギウム腎炎」と言うべきなのです。

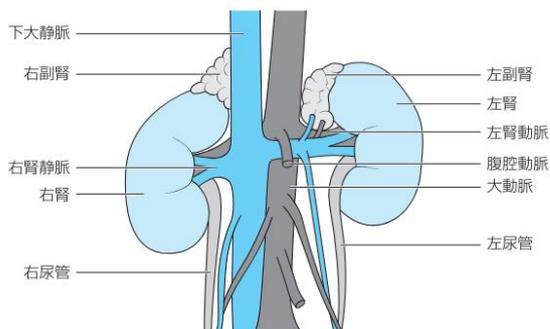


図1 腎臓とその周囲の関係

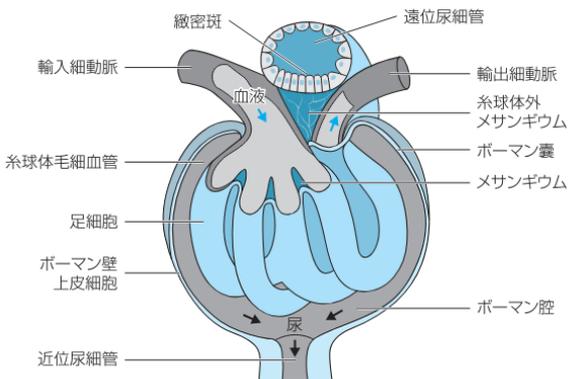


図3 腎小体の構造

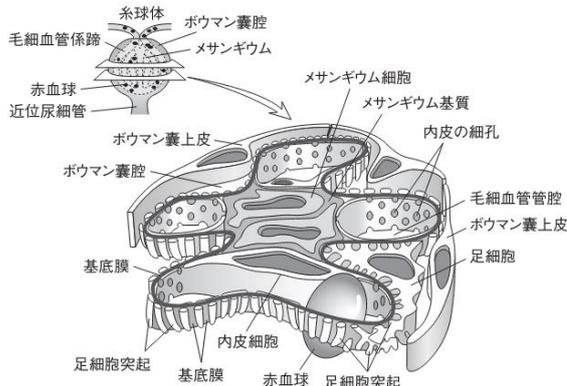


図 1 糸球体構成細胞のシエーマ

糸球体は、メサンギウム細胞とそれを取り巻くメサンギウム基質によって糸球体毛細血管係蹄が束ねられている。係蹄壁は糸球体基底膜、その内側の糸球体内皮細胞と尿腔側の糸球体上皮細胞(足細胞)により形成されている。さらにその外側にポウマン嚢上皮とその基底膜によってポウマン嚢腔が形成されている。

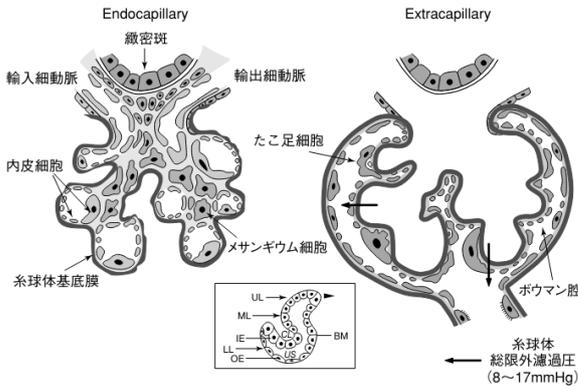
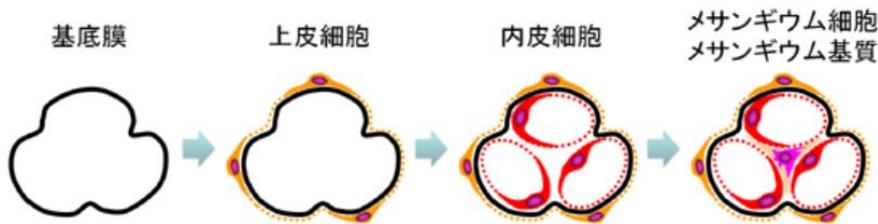


図 1 腎小体のシエーマ

糸球体基底膜により形態学的に endocapillary, extracapillary 領域に区分される。糸球体細動脈は動脈圧による外向きの限外濾過圧がかかっていて、endocapillary 領域は解剖学的、機能的にも閉鎖空間となっている。このスペースは血管極の部位で傍糸球体領域と連結していて、メサンギウム細胞はギャップ結合により一種の細胞合胞体を形成している。中央下の挿入図は腎発生の S 字管形成時期を示したもので、CL の部位から血管系が入り込み糸球体係蹄を形成していく。



左の右端の図のメサンギウム細胞とメサンギウム基質を合わせて

メサンギウム領域と言います。IgA 腎症はこのメサンギウム領域への IgA 沈着を伴うメサンギウム細胞の増殖とメサンギウム基質の拡大を基本的な特徴とする糸球体腎炎です。腎炎の「炎」が付くのは病原体であるヘルペスウイルスの感染による炎症であるからです。



「メサンギウム領域」と「傍メサンギウム領域」は何処にあるのでしょうか？左図の糸球体の中に黒色の円に IC と書かれていますがこの IC は「Immune complex」の略語

で「免疫複合体」という意味です。もっと正確には「IgA Immune complex」であり「IgA 免疫複合体」が沈着していることを示しているのです。もっともっと正確に言えば「ヘルペスを捕まえた IgA 免疫複合体」なのです。この沈着部位を「傍メサンギウム領域」を言います。英語で「para-mesangial area」と言い「メサンギウム領域の外周部」のことで専門用語で「傍メサンギウム領域」と訳すのです。電顕写真で IgA の顆粒状の沈着が「メサンギウム領域」にも観察されます。つまり IgA 腎炎ではメサンギウム細胞に取り込めなかった「ヘルペス IgA 免疫複合体」は「メサンギウム領域」と「傍メサンギウム領域」にも沈着しているのです。通常の IgG の抗体のサイズが 15 nm ですがヘルペスウイルスの大きさは IgG 型の抗体お大ききの 10 倍の 150 nm ですが IgG がヘルペスを認識しているのは特定のエピトープだけでありエピトープは 6~10 個のアミノ酸の並びだけで成り立っています。

IgA 腎炎ではしばしば補体の C3 や C4 や IgG も IgA と同じパターンを示すことも有りますがあくまでも IgA の陽性度が最も強いことが IgA 腎炎の特徴です。IgA 腎炎ではしばしば補体の C3 や C4 や IgG も IgA と同じパターンを示すことも有るのはなぜでしょうか？自然免疫の補体蛋白である C3 や C4 はメサンギウム細胞の周辺にいるヘルペスと結合して大食細胞や好中球にファゴサイトシス（貪食）しやすいように大食細胞や好中球にオプソニン作用（味付け作用）を実行しようと目論んでいるのです。

獲得免疫の IgG は同じようにヘルペスと結びついてオプソニン作用で大食細胞や好中球に herpes を食わせようとしているのです。抗体の「IgA」が単独ではなく「IgA 免疫複合体」として沈着しているのはメサンギウム細胞が「IgA 免疫複合体」を貪食できなかったことを証明しているのです。

又、IgA 腎炎ではしばしば補体の C3 や C4 や IgG も IgA と同じパターンを示すことがあるのは当然なのです。というのは IgA 腎炎は「IgA 免疫複合体」として糸球体に運ばれメサンギウム細胞に取り込めなかったので生じた腎炎で有ります。しかし補体の C3 や C4 や IgG で血液に流れてきた herpes は自然免疫である補体系や血液に大量に存在しているマクロファージに貪食されつくされるのでメサンギウム細胞に食べられる必要がないのです。しかし時には完璧な免疫細胞ではないメサンギウム細胞に「IgG 免疫複合体」として貪食されると時に見られる「IgA 免疫複合体」ではない「IgG 免疫複合体」による軽度な腎炎が見られる事もあるのですが IgG は IgA に比べて血中には無限に存在しているのでヘルペスは簡単に処理できるのですが更に、IgG 腎炎が起こらないのは IgG 抗体の Fab にヘルペスが結合して IgG 免疫複合体がメサンギウム細胞に出会っても IgG 免疫複合体の IgG の Fc 部分にぴったり合う Fc レセプターはメサンギウム細胞は持っていないので結合できないので IgG 免疫複合体をメサンギウム細胞は取り込むことが出来ないのです。

血液や組織に存在する herpes は IgG 抗体の四つの働きで処理できるのです。それは①中和作用②オプソニン作用（味付け作用）③補体の活性化④自然免疫の貪食作用の強化です。ところが herpes が「IgA 免疫複合体」になってファゴサイトーシスではなくエンドサイトーシスでメサンギウム細胞に捕獲貪食されてしまうとリソソームと融合しにくくなりリソ

ソームの様々な加水分解酵素で「IgA 免疫複合体」は分解されなくなってしまうのです。大食細胞がこの「IgA 免疫複合体」を先にファゴサイトーシスで捕獲貪食してくれればライソソームとの融合も簡単に起こり「IgA 免疫複合体」は加水分解酵素により影も形も無くなり IgA 腎炎は問題にはならないのです。

何故 IgG 腎炎は問題にはならないのに何故 IgA だけが IgA 腎炎を起こすのでしょうか？

すぐ上で説明したように血管の中に存在する極めて特異的なメサンギウム細胞に「IgA 免疫複合体」がマクロファージに取り込まれる前にメサンギウム細胞に取り込まれてしまった herpes 結合 IgA 免疫複合体がたまたまいたからです。その結果、取り込んだ herpes がメサンギウム細胞内で IgA 抗体から脱離してその結果ヘルペスがメサンギウム細胞に感染した形となります。しかもメサンギウム細胞は糸球体の血管内で極めて特殊な細胞集団として毛細血管の支柱になっているのです。

メサンギウム細胞は糸球体全細胞数の 30~40%を占めており二種類の細胞に分けられます。主要な細胞はメサンギウム細胞の 85~95%を占める平滑筋細胞や結合組織の線維芽細胞と類似したマイクロフィラメントを持つ収縮性のある細胞です。このマイクロフィラメントを持つメサンギウム細胞は血流に合わせて収縮弛緩して血管に柔軟性を与えて血管を支えているのです。もう一つはメサンギウム細胞の 5~15%を占める貪食細胞の性格を持つ不完全なマクロファージの真似をして **IgG 腎炎をもたらず細胞です**。メサンギウム細胞のたった 5~15%を占める細胞にどうして中途半端な貪食細胞の性格を持たせたのは何故でしょうか？まさか人間の免疫をはるかに勝る殺しきれない herpes がメサンギウム細胞に「IgA 免疫複合体」で運ばれてくるというのは免疫の遺伝子の進化の中では想定外であったのでしょうか。だからこそ 100 年前から知られていた **IgA 腎炎**は頭の良い研究者にも手に負えない原因不明の病気になってしまったというよりも **IgA 腎炎**の治療でステロイドを用いるという阿呆なことをやって herpes を増やし続けて最後は「透析」によって患者さんの人生を地獄に追いやっていることに今も気付かないのです。残念至極ですね。最後に残った治らない病気の原因は herpes しかいないのです。

メサンギウム細胞の微細な構造の特徴を見ましょう。

メサンギウム細胞は糸球体の毛細血管内にあるだけでなく糸球体外メサンギウム細胞と言われる血管外のメサンギウム細胞が存在しています。糸球体の毛細血管の軸にはなっていない傍糸球体領域にも糸球体内に存在するメサンギウム細胞と形態的にも機能的にも同種と考えられる細胞が存在しているのです。それは糸球体血管が出入りする輸入細動脈と輸出細動脈と緻密班に囲まれた領域を傍糸球体領域と呼ぶのです。従って傍糸球体領域には二種類あります。一つは血管極領域で輸入細動脈と輸出細動脈と緻密班に囲まれた傍糸球体領域と糸球体血管内のメサンギウム基質の外側の傍らにある傍糸球体領域の二つです。メサンギウム細胞は血管極領域では輸入・輸出細動脈の血管中膜平滑筋と接触している

のです。又メサンギウム細胞は輸入細動脈から輸出細動脈までの糸球体の毛細血管を支えているメサンギウム細胞は細胞同士がギャップ結合で連結しているのです。つまり糸球体血管極から糸球体係蹄（糸球体壁）末梢に至るまでギャップ結合により上下左右のメサンギウム細胞の隣同士のさいぼうが連結して一種の合胞体を形成しているのです。従ってヘルペスウイルスが一個のメサンギウム細胞に感染するとメサンギウム細胞は細胞同士がギャップ結合で連結している一個の巨大な合胞体細胞に感染することになります。

合胞体（ごうほうたい）とは何でしょうか？合胞体は英語で syncytium（シンシチウム）で、syncytium（シンシチウム）は、動物に見られる、複数の核を含んだ細胞のことです。これに対して原生生物や菌類に見られる、一つの細胞に多数の核を持つ状態のものは多核体と呼ばれ、区別される。合胞体は、メサンギウム細胞集団のように数個から数千個もの核を含んだ細胞質の塊で、一つの巨大な細胞になっています。

心筋や平滑筋の合胞体を見てみましょう。心筋や平滑筋では隣接する筋線維の細胞膜は多くの部分で細隙結合（ギャップ結合 gap junction）しています。すなわち、両細胞膜が非常に近接し（約3 nm）、みかけ上密着した構造をとっている。メサンギウム細胞と同じようにこのギャップ結合部位には両細胞膜を貫通するコネクソンチャンネルがあり、イオン以外にも分子量約1000までの物質を通過させるので、この結合は活動電位の伝播に重要な役割を担っているのです。このギャップ結合によって心筋線維は互いに細胞の原形質のつながりがないにもかかわらず、あたかもシンシチウム（合胞体）のように働くことができます。

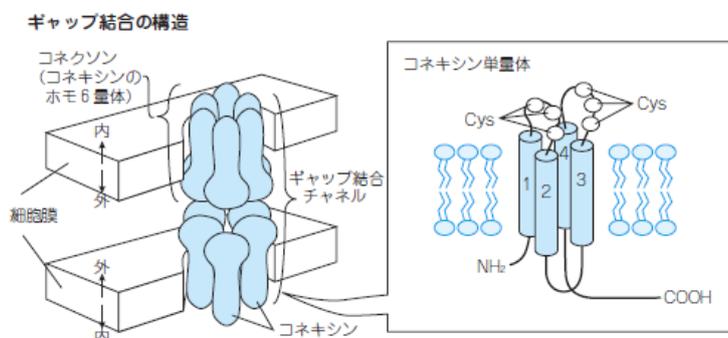
合胞体が形成されるメカニズムは大きく二つに分けられる。一つは不完全な細胞分裂によって一個の細胞内に複数の核が作られる場合、もう一つは正常に形成された細胞同士が細胞融合を起こして複数の核を持つ巨大な細胞になる場合である。前者には昆虫の初期胚形成が、後者には骨格筋繊維の形成や哺乳類の胎盤、ウイルス感染細胞が、それぞれ代表的な例として挙げられる。勿論、骨格筋繊維の形成や哺乳類の胎盤と同じくメサンギウム細胞集団は正常に形成された細胞同士がギャップ結合によって細胞融合を起こして複数の核を持つ巨大な一個の細胞になったのです。この巨大な**合胞体（ごうほうたい）**のメサンギウム細胞に **herpes が感染すると細胞膜を破って感染しなくてもかんたんにギャップ結合を乗り越えて無限にと言ってもよいくらいに合胞体細胞の中で増殖し続けて長い時間をかけて気が付かない内に訳の分からないメサンギウム細胞ヘルペス炎症性 IgA 腎炎になってしまうのです。**ギャップ結合によって核は分断されていますのでそれぞれ核を持っている一個のメサンギウム細胞自身は必要に応じて分裂できるのでこのチャンスに herpes も何回も増殖分裂して herpes の子供であるビリオン粒子を増やし続けるのです。細胞膜の代わりにギャップ結合で繋がっている一個一個の小さいメサンギウム細胞のすべてで構成されている巨大な一個の**合胞体（ごうほうたい）細胞ではありますが構成単位である**一個一個の小さいメサ

ンギウム細胞はいつでも定期的に必要な時は分裂しているのです。巨大な一個の核を多数持っている**合胞体（ごうほうたい）細胞が一挙に分裂するわけではありません。**

ギャップ結合とは何でしょうか？ギャップ結合は、隣り合う上皮細胞やメサンギウム細胞をつなぎ、水溶性の小さいイオンや分子を通過させるギャップ性細胞間結合のことです。並んだ 2 つのギャップ結合細胞の細胞膜にはコネクソンと呼ばれるタンパク複合体の末端が複数並んでおり、橋渡し構造をなしているのです。下の図で示したようにメサンギウム細胞の一部は細胞膜があり一部はギャップ結合チャンネルで合胞体になって繋がって巨大な一本のメサンギウム細胞が糸球体毛細血管の中心で血管の安定性を維持しているのです。

ギャップ結合〈gap junction〉の図

ギャ
在板に
小の半
同じ直
メートル
るメサ
な細胞
より、



ップ結合は細胞の介みられる構造で、最導体のチップの幅と径 2nm (10 億分の二ル) の通路を隣接するンギウム細胞のよう間で形成することにより、その通路をイオンや

小分子が通過し、心臓でも心筋の横紋筋のように同期性収縮に寄与しているのです。ギャップ結合は、左上の図のように隣接する細胞膜上の「コネクソン (connexon) 」同士が接合した「**ギャップ結合チャンネル (gap junctional channel)**」が数百個～千個数千個集合したものであり、コネクソンは「コネキシン (connexin 略して Cx) 」と呼ばれる蛋白のホモ 6 量体で構成されています。細胞膜と細胞膜の間にメサンギウム細胞のギャップ結合があるのです。このギャップ結合で結合した巨大な合胞体となったメサンギウム細胞が長い糸球体毛細血管の軸となり細い毛細血管を支えているのです。**細胞の介在板とは何ですか？**介在板 (intercalated disk) とは心臓の心筋の横紋の間に存在する構造です。心筋細胞同士を連結させ、筋細線維の張力を細胞から細胞へと伝える装置です。心筋細胞が連続して連結している状態を心筋線維と呼びます。

メサンギウム細胞に発現しているギャップ結合蛋白であるコネキシン (connexin 略して Cx) はメサンギウム細胞同士をギャップ結合で連結させメサンギウム細胞間の Ca^{2+} イオンシグナル伝達とメサンギウム細胞間の同期協調的収縮を支配して糸球体毛細血管を一定状態を維持するためにメサンギウム細胞に発現しているギャップ結合蛋白であるコネキシンは活躍しているのです。

コネキシンは分子量により複数のアイソフォームに分類されており、心筋で見られる代表的なアイソフォームは、分子量がそれぞれ 40、43、45kDa の Cx40、Cx43、Cx45 である。

細胞間伝導速度は Cx43>Cx40>Cx45 の順に速い。また、心房筋や心室筋などの作業心筋においては Cx43 の発現が最も多い。洞房結節や房室結節の中心部では Cx45 が主な構成因子となっています。ギャップ結合チャネル（コネクシン）を介しては無機イオンの他に、環状アデノシン三リン酸（cAMP）、Ca²⁺、イノシトール三リン酸（IP₃）、アデノシン三リン酸（ATP）などの小分子も通過する。これらの物質の透過性は、細胞内 pH、Ca²⁺濃度、cAMP、環状グアノシン三リン酸（cGMP）などによって調節されているのです。

因みに筋肉には大きく分けて 3 種類がある。骨格筋と内蔵筋、心筋の三つです。筋肉を収縮させる蛋白質が緻密に秩序正しく配列しているため、骨格筋や心筋では縞模様がみえるため、横紋筋と呼ばれる。一方、内蔵筋は縞模様がみえないため、平滑筋とも呼ばれる。骨格筋は自分の意志で収縮させることができるので随意筋であり、心筋と内蔵筋は意志とは無関係に収縮調節されるので不随意筋である。骨格筋はいくつかの細胞が融合した巨大な多核（融合した細胞の核がたくさん入っている）細胞である。心筋や内蔵筋では細胞は融合することなく基本的に単核であるが、心筋ではいくつかの細胞が融合することがある。

平滑筋細胞や線維芽細胞と類似したメサングウム細胞は陥凹のある核と少量の細胞小器官をもっています。少量の細胞小器官にはミトコンドリア、リソソーム、リボゾーム、粗面小胞体、ゴルジ装置があります。リボソームとは、生体タンパク質合成を行う。数本の RNA 分子と 50 種類ほどのタンパク質からなる巨大な RNA・タンパク複合体です。ゴルジ装置とは、へん平な袋状の膜構造が重なっており、細胞外へ分泌されるタンパク質の糖鎖修飾や、リボソームを構成するタンパク質のプロセッシングを行う。粗面小胞体という名は、平たい袋状に広がった小胞体の 2 枚の膜表面にリボソーム顆粒が付着していて、電子顕微鏡で表面がリボソーム顆粒のために粗く見えるからである。滑面小胞体にはリボソームの付着はなく、平たい膜ではなくむしろ管状構造をしている。粗面小胞体の働きは、リボソームで合成されたタンパク質を取り込み、濃縮・貯蔵することです。また、滑面小胞体の働きは各種の細胞内代謝で、とくにステロイド合成、脂質・糖などの代謝に関係しています。両者の小胞体の管腔は連続している。

メサングウム細胞には少量の細胞小器官以外に毛細血管の柔軟性を維持するための豊富なアクチン線維線維の束、マイクロフィラメント構造、のみならずミオシン、トロポミオシンなどの収縮関連の機能蛋白を持っています。マイクロフィラメントとは、マイクロフィラメントとも言われ、微小線維、微細線維とも呼ばれ、細胞内において、細胞の形を維持したり、形を変化させたり、細胞内の物質移動を担っている細胞骨格を構成する線維のうちのひとつです。トロポミオシンとは、アクチンの働きを調節する線維状のアクチン結合タンパク質である。2 本の α ヘリックスからなるコイルドコイルの構造をとり、特に筋収縮を行う上で重要な働きをしている。トロポニン複合体が筋線維中のトロポミオシンに結合し、ミオシン結合を調節することで、筋収縮を調節している。コイルドコイルとはタンパク質の構造モチーフの 1 つで、2 つから 7 つの α ヘリックスがロープのように巻いた形をしている。コ

イルドコイル構造を持つタンパク質には、遺伝子発現を制御するものや転写因子など、重要な生物学的機能を持つものが多い。 **α ヘリックス (α 螺旋)**とはタンパク質の二次構造の共通モチーフの1つで、ばねに似た右巻き螺旋(らせん)の形をしている。 **α 螺旋**の骨格となるアミノ酸の全てのアミノ基は4残基離れたカルボキシ基と水素結合を形成して **α ヘリックス (α 螺旋)**のタンパク質の二次構造を支えています。

メサンギウム細胞は不規則な細胞突起を持ちメサンギウム基質および糸球体基底核と連絡し、内皮細胞とも接触し内皮細胞の下腔に孔が開いているので糸球体の血液とも接触しこの血液から運ばれてきたヘルペスと結合したIgA免疫複合体と出あいがあり、これがIgA腎症の始まりとなるのです。

糸球体メサンギウム細胞の機能特性は何でしょうか？

1. 細胞収縮・弛緩による糸球体の血行動態調節と血圧の調整が役割にはあります。
2. メサンギウム細胞のすべては細胞膜ではなくギャップ結合で仕切られたというよりも連結した長い長い一本の合胞体なのです。メサンギウム細胞は糸球体血管極から糸球体係蹄(糸球体壁)の終わりまでの末梢部まで一つ一つのメサンギウム細胞はギャップ結合により隣同士の細胞が連結して一種の一本の言種の巨大な合胞体を形成して巨大な一個の連結細胞と言ってもいいのです。とりわけ一個のメサンギウム細胞に感染したヘルペスにとっては増殖して増えた子供のビリオンは外部の新しいメサンギウム細胞に細胞膜を破って感染しなくてかんたんな仕切りに過ぎないギャップ結合を通じて巨大な数多くの核を持っている無数に連結した同一細胞とみなせる合胞体でこのメサンギウム細胞が分裂増殖するたびごとに容易に増殖を繰り返すことが出来るのです。しかも増殖したビリオン粒子は自由に周囲の糸球体を構成するすべての細胞に感染していくのです。

3. 糸球体正常構造の維持。①血管係蹄の支持構造。しかしヘルペスがいくつかの糸球体のメサンギウム細胞に感染して溶解感染を起こしてしまうと、複数の毛細血管が微小血管瘤を形成してしまい、この微小血管瘤内には赤血球が停滞して鬱血が起こり腎機能障害をもたらしてしまうのです。②メサンギウム細胞外基質の新陳代謝(turn-over)の制御。**メサンギウム細胞外基質とは何でしょうか？**メサンギウム細胞外基質とは、メサンギウム細胞組織中の細胞と細胞の間を満たしている物質で、細胞の支持や、組織の構造の維持機能があります。メサンギウム細胞外基質はメサンギウム細胞の外側からメサンギウム細胞の移動・分化・形態・増殖・代謝に大きな影響を及ぼしており、腎糸球体における細胞外基質の特徴的な機能は濾過障壁として働いている。腎糸球体細胞外基質はIV型コラーゲンを主体とするコラーゲン、ラミニン・フィブロネクチン等に代表される。糖蛋白とプロテオグリカンなどの複合糖質より構成され、これらの巨大分子は、自己分子同志、あるいは異種分子間で相互作用し結合します。

4. サイトカイン・炎症性因子・血管作動性物質の産生。メサンギウム細胞は各種の細胞性因子を産生する。特に代表はメサンギウム細胞増殖およびメサンギウム細胞外基質合成を促進させる PDGF と TGF- β である。PDGF とは Platelet-Derived Growth Factor の略で血小板由来成長因子と訳します。その作用は、主に間葉系細胞である線維芽細胞、平滑筋細胞、グリア細胞等の遊走および増殖などの調節に関与する増殖因子であり、主に骨髄の巨核球によって産生されるほか、血小板の α 顆粒にも含まれるので血小板由来成長因子と訳されるのです。血小板の α 顆粒とは何ですか？血小板は、 α 顆粒、濃染顆粒、加水分解酵素が詰まったリソソームの3種類の放出顆粒をもつ。 α 顆粒は、ひとつの血小板に数十個含まれ、比較的 α 顆粒はフィブリノゲンやフォンビルブランド因子など大きな分子が含まれている高分子のタンパク質因子であり、特に血小板の周囲環境を調節する因子となる凝固因子・線溶因子、成長因子を含有しています。フォンビルブランド因子とは von Willebrand 因子 (VWF) は分子量約 50 万から 2000 万に及ぶマルチマー構造 (超巨大分子構造) を形成する高分子量の糖蛋白質であり、血管内皮細胞や骨髄巨核球から産生される。マルチマー構造とは VWF は血管損傷部位において血小板を内皮下結合組織へ粘着させる機能を有し、一次止血において極めて重要な役割を果たす。濃染顆粒は δ 顆粒とも呼ばれアデノシン二リン酸 (ADP) や ATP、セロトニン (5-hydroxytryptamine)、カルシウムイオンなど比較的小さな分子が含まれています。リソソームは細胞内小器官の一つで、膜に囲まれた内部は酸性化されており、様々な分解酵素を含んでいる。リソソーム経路は細胞内の不要物の分解のための主要な経路の一つであり、エンドサイトーシスやオートファジーによって運ばれた物質をリソソームで分解する。

メサンギウム細胞は herpes の感染による炎症など病的な状態では、TNF- α 、IL-1, 6, 8, 10 などのサイトカインを分泌する。TNF- α (Tumor Necrosis Factor- α) とはサイトカインの一つで腫瘍壊死因子と呼ばれ、TNF- α は悪性腫瘍の原因であるヘルペスをやっつける極めて重要なサイトカインです。又このサイトカインである TNF- α (Tumor Necrosis Factor- α) が自己免疫疾患の代表と言われているが実はヘルペスが起こしている関節リウマチの関節ではヘルペスを破壊するために大量に産生され、腫れや痛みなどの炎症に大きく貢献しているのは自己免疫疾患の原因である herpes ですから炎症性サイトカインである TNF- α が高値になるのは原因である病原体であるヘルペスが減るので最高によいことなのです。

TNF- α の役割は何でしょうか？癌関連遺伝子の二種類が癌化して起こる悪性腫瘍にしる、一種類だけが癌化して生ずる良性腫瘍にしる、遺伝子の突然変異を起こしたのは「癌ウイルス」である膨大な数のヘルペスですからそのヘルペスを殺すために生れたのが腫瘍壊死作用を持つサイトカインである TNF- α です。つまりあらゆる癌も肉腫もヘルペスによる炎症性疾患ですから炎症性サイトカインである TNF- α が炎症性疾患である癌 (腫瘍) で高値となるのは当然のことなのです。勿論、herpes 感染の急性期蛋白である CRP も SAA (血清または血漿中アミロイド A 蛋白) も高値になりますが、その鋭敏度、増幅の程度から CRP と並

ぶ第一級の急性期蛋白としての的確に炎症活動性を反映する SAA は、一般的傾向として CRP に比べて種々の疾患で感度が高く、CRP の上昇程度が低いウイルス感染症、SLE などでも良好な反応を示します。

腫瘍壊死因子 (TNF) は、腫瘍壊死作用を有する活性化マクロファージ由来のサイトカインとして見出され、その後、悪液質誘発因子であるカケクチン (cachectin) と同一物質であることが明らかとなったタンパク質である。悪液質誘発因子であるカケクチン (cachectin) は **TNF- α** ですから悪液質誘発因子という呼び方は間違いなのです。悪液質を引き起こすのは癌細胞だけではなく莫大な量に増えてしまった herpes が癌患者さんの 5 大栄養物質を利用するため消費しており、増えすぎた癌細胞と herpes ウイルスが共に増殖するために栄養素を奪い取ってしまった結果なのです。悪液質 (cachexia) とは、栄養不良により衰弱した状態を指す言葉として古くから用いられてきましたが、悪液質はがんに限らず、種々の慢性消耗性疾患における栄養不良の終末像であり、治療抵抗性で患者の予後や QOL を悪化させることは当然のことなのです。

因みに、この TNF に構造的な相同性を示す活性化リンパ球由来の物質にリンフォトキシンがある。両者は標的細胞の同一のレセプターに結合し、生理活性の点でも共通性が高いのです。

現在、腫瘍壊死因子 (TNF) は、腫瘍壊死作用を有する活性化マクロファージ由来のサイトカインとしての TNF を TNF- α と呼び、TNF に構造的な相同性を示す活性化リンパ球由来の物質にリンフォトキシンを TNF- β と呼び、単に TNF という場合は TNF- α を意味する。その生理活性はきわめて多彩であり、IL-1 や PGE2、コラゲナーゼなどの産生を介して発熱や種々の炎症反応を惹起することから、炎症性メディエーター(炎症性サイトカイン)に分類されます。免疫が治療行為で低下し過ぎてヘルペスが過剰に増えすぎたときに見られる TNF の過剰産生は、自己免疫疾患、結合組織病、膠原病、および類縁疾患、川崎病、髄膜炎、悪液質、AIDS、多臓器不全などの病態に見られるのは膠原病および類縁疾患である自己免疫疾患、結合組織病、川崎病、髄膜炎、癌悪液質、多臓器不全にも見られますがこれらの病気の原因は herpes であるのでヘルペスを殺すための炎症性メディエーター(炎症性サイトカイン)過剰に増えるのは間違った免疫抑制剤を自己免疫疾患で用いられたためなので自己免疫疾患と言われる病気に多いのは当たり前なのです。自己免疫疾患の原因は今更語る必要はないのですがヘルペスですからね。

腫瘍壊死因子 (TNF) が高値を示す疾患には細菌感染症、後天性免疫不全症候群、腸管寄生虫症、非感染性胃腸炎、関節リウマチ、川崎病、全身性エリテマトーデス、癌悪液質、多臓器不全があります。腫瘍壊死因子 (TNF) が高値を示すのはヘルペス性自己免疫疾患のみならず細菌感染症でも上昇するのは当然です。多臓器不全とは、肺や腎臓、脳など生命の維

常に欠かすことのできない複数の重要臓器に herpes による癌や自己免疫疾患や脳変性疾患が生じてそれらの臓器の働きが著しく低下した状態を指します。多臓器不全が起こる原因はヘルペスはあらゆる臓器に感染するのでヘルペスがそれらの臓器で増えすぎて細胞の機能不全が多臓器に生じると多臓器不全となるのです。

膠原病や結合組織病は自己免疫疾患と同じ病気で原因はヘルペスであるのに病名が異なるだけですからこの世にあり得ない架空の起こりえない病気です。上の表をしっかりと読めば難解ですが TNF の働きがいいことづくめであることがお判りになるでしょう。あらゆる herpes ウイルスなどの病原体から人体を守ってくれる TNF は最高の炎症性サイトカインなのです。しかし現代の医学は TNF を敵視しています。残念ですね！！

IL-1 とは何でしょうか？IL-1 はインターロイキン-1 と読み(Interleukin-1 略 IL-1) はサイトカインと呼ばれる生理活性物質の一種であるインターロイキンの中で最初に見つかった分子である。炎症反応に深く関与し、炎症性サイトカインと呼ばれるグループに含まれる。IL-1 には現在 IL-1 α と IL-1 β の 2 種類が同定されている。IL-1 はもともと内因性発熱物質やリンパ球活性化因子などとして発見され、IL-1 α 及び β の 2 種類が存在する。これらが同一のインターロイキン-1 受容体に結合して生理作用を発現する。2 種類の IL-1 の間に生理作用の差はない。IL-18 も IL-1 ファミリーに含まれる。ヘルペスによる炎症や感染防御に重要な役割を果たす。もともと内在性発熱因子やリンパ球活性化因子、胸腺細胞増殖因子、破骨細胞活性化因子など、多様な生物活性を持つ。IL-1 はマクロファージや単球、滑膜表層細胞など多様な細胞によって産生され、滑膜細胞や、血管内皮細胞、リンパ球、マクロファージなどを活性化する。活性化の結果、これらの細胞で IL-1 自身や、IL-6、TNF α 、IL-17、IL-8、シクロオキシゲナーゼ (Cox-2) などの種々のサイトカイン、ケモカイン、炎症性メディエーターなどの発現が誘導され、その作用によって血管の透過性が亢進したり、発熱したり、あるいは種々の炎症性細胞の浸潤を招き、炎症を引き起こすのです。また、滑膜細胞の増殖を促進すると共に、メタロプロテアーゼ (金属を含む蛋白分解酵素) やコラゲナーゼ (コラーゲンをペプチド断片に切断するメタロプロテアーゼ) や破骨細胞分化因子 (RANKL) などの発現を誘導し、骨、軟骨破壊に関与しているのです。関節リウマチ患者の関節滑膜細胞では高レベルの IL-1 が作られている。RANKL は Receptor activator of nuclear factor-kappa B ligand の略称で、TNF スーパーファミリーに属する膜貫通タンパク質です。骨芽細胞・骨細胞などの骨芽細胞系譜の細胞 に高発現しています。

IL-1 はもともと内因性発熱物質として発見されたのですが内因性発熱物質 (内在性発熱因子) とは何でしょうか？外因性発熱物質は、グラム陰性菌の細胞膜成分の LPS である。外因性発熱物質は、単球やマクロファージを刺激して内因性発熱物質を産生する。内因性発熱物質は、血液-脳関門 (blood-brain barrier 略して BBB) に COX-2 を誘導して脳内にプロスタグランジンを産生する。プロスタグランジンは、体温調節中枢の視床下部に

作用してセットポイントを上昇させて発熱を起こさせる。解熱薬は発熱物質の産生を阻害して発熱を抑える。発熱は免疫機能を賦活して病原体を殺すのでするので解熱薬の使用は免疫の作用を落とすので使うべきではありません。

内毒素の実体は、グラム陰性菌の細胞膜の構成成分である LPS (Lipopolysaccharide) である。LPS とは、グラム陰性細菌の成分で、グラム陰性細菌の細胞壁の外側にぎっしりと埋め込まれた形で存在しています。糖と脂質が結合した構造をしているので、日本語で「糖脂質」や「リポ多糖」と呼ばれ、英語では「リポポリサッカライド (Lipopolysaccharide 略して LPS) と呼ばれます。外毒素の実体は、タンパク質系の毒素である。内毒素は、発熱作用が強いが、毒作用は弱い。外毒素は、発熱作用は弱い、毒作用が強い。毒素 (toxin) とは、生きた細胞あるいは生体内で産生される有毒物質である。因みに地球上で最強の毒素とはボツリヌス菌 (Clostridium botulinum) が産生するボツリヌストキシン A である。1g で 1,000 万人以上の命を奪うことも可能である。ボツリヌス菌の兄弟ともいえる破傷風菌 (Clostridium tetani) も強毒を産する。

生体内に侵入した外因性発熱物質 (exogenous pyrogen) は、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、あるいはそれらから産生される物質を外因性発熱物質といいます。外因性発熱物質の代表的な物質は、グラム陰性菌の細胞膜成分の LPS である。

外因性発熱物質は、単球やマクロファージを刺激して内因性発熱物質を産生する。内因性発熱物質は、BBB に COX-2 を誘導して脳内にプロスタグランジンを産生する。BBB とは Blood-brain barrier の略語で血液脳関門と訳します。BBB の解剖学的実体は脳毛細血管であり、脳室周囲器官を除いては、内皮細胞同士が密着結合で連結しています。BBB は脳に必要な物質を血液中から選択して脳へ供給し、逆に脳内で産生された不要物質を血中に排出する「動的インターフェース」であるのです。密着結合はタイトジャンクション (tight junction) と言い、隣り合う上皮細胞をつなぎ、さまざまな分子が細胞間を通過するのを防ぐ、細胞間結合のひとつです。

プロスタグランジンとは、体温調節中枢の視床下部に作用してセットポイントを上昇させて発熱を起こさせる。セットポイントとは、体温調節中枢には、体温を一定に保つ働きがあります。こうして設定された体温を「セットポイント」といいます。

生体内に侵入した外因性発熱物質 (exogenous pyrogen) は、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であり単球 (monocyte)、マクロファージ (macrophage) などの食細胞 (phagocytes) に取り込まれると、インターロイキン (interleukin-1 略 IL-1)、腫瘍壊死因子 (tumor necrosis factor 略 TNF)、インターフェロン (interferon 略 INF)、コロニー刺激因子 (colony-stimulating factor 略 CSF)、マクロ

ファージ炎症ペプチド（macrophage inflammatory peptide-1 略 MIP-1）などの内因性発熱物質（endogenous pyrogen）を分泌するようになります。

内因性発熱物質は血液-脳関門（blood-brain barrier 略 BBB）を通過し、脳内でアラキドン酸カスケード arachidonic acid cascade を経てプロスタグランジン（prostaglandinI）を産生する。これが、体温調節の中枢である視床下部 hypothalamus に働いて体温調節の基準値（セットポイント）を移動させ、熱産生を起こさせるのです。

アラキドン酸カスケードでプロスタグランジン類を産生する反応はシクロオキシゲナーゼ cyclooxygenase（COX；コックスとよばれる）によって進行する。アスピリン aspirin やインドメタシンなどの非ステロイド系抗炎症薬（nonsteroidal antiinflammatory drug 略して NSAID でエヌセイドと読む）は COX を阻害するので解熱薬として使われる。

非ステロイド系抗炎症薬のなかで酸性を示さないものは、塩基性抗炎症薬（basic-nonsteroidal anti-inflammatory drug）とよばれ、COX 阻害作用は弱い。IL-1、TNF、INF、MIP-1 などの内因性発熱物質が免疫賦活物質であることから分かるように、発熱は免疫作用を活性化させる。したがって、発熱に対する解熱薬の使用は慎重でなければならないのは病原体が人体に侵入したことを自然免疫に伝える事ができなくなって自然免疫を活性化させることができなくなるからです。

代表的な外因性発熱物質は、グラム陰性細菌 gram-negative bacterium 表層のペプチドグリカンとリン脂質層を取り囲む外膜の重要な構成成分で、これをリポ多糖 lipopolysaccharide（LPS）という。LPS は、内毒素 endotoxin とよばれる。内毒素に対してグラム陽性菌（grampositive bacterium）が産生するタンパク質を外毒素 exotoxin という。内毒素と外毒素を比較すると表 1 のようになる。

表 1 内毒素と外毒素

	内毒素(グラム陰性菌のLPS)	外毒素(グラム陽性菌がつくるタンパク質)
菌のグラム染色	赤色	濃紫色
成分	LPS	タンパク質
発熱作用	強い	弱い
毒作用	弱い	強い
菌の耐熱性	強い	弱い
細菌の例	大腸菌、コレラ菌、緑膿菌、サルモネラ菌、赤痢菌、チフス菌、ペスト菌、レジオネラ菌、百日咳菌、ピロリ菌、セラチア菌など	ボツリヌス菌、破傷風菌、レンサ球菌、ジフテリア菌、ウェルシュ菌、黄色ブドウ球菌、MRSA（メチシリン耐性黄色ブドウ球菌）、VRE（バンコマイシン耐性腸球菌）など

IL-6 とは何でしょうか？ IL-6 (インターロイキン-6) は多彩な生理作用を有するサイトカインと呼ばれる物質の一種で、免疫応答や炎症反応の調節において重要な役割を果たしています。サイトカインとは、さまざまな刺激によって免疫細胞などから産生されるタンパク質で、主に身体に侵入した細菌やウイルスなどの異物を排除するための役割を担っています。IL-6 は、T 細胞, B 細胞, 単球, 線維芽細胞, ケラチノサイト, 内皮細胞, メサンギウム細胞, 脂肪細胞, および一部の腫瘍細胞を含むさまざまな細胞によって産生される。IL-6 レセプター (IL-6R) は、主に T 細胞, 単球, 活性化 B 細胞, 好中球などの造血細胞に発現している。IL-6 の作用機序は IL-6 刺激により、T 細胞及び B 細胞の増殖、分化、生存及びアポトーシスが促進され、肝細胞が活性化され CRP や血清アミロイド A などの急性期タンパク質、並びに RA 患者での疾患活動性を反映するバイオマーカーが産生されます。CRP は代表的なヘルペスとの戦いの有無を知らせてくれる最も敏感な急性期タンパク質であり慢性期でも上昇します。Herpes 感染により急性期でも慢性期にでも血清アミロイド A (serum amyloid A 略して SSA) は肝臓で合成され、感染症、悪性腫瘍、自己免疫疾患、組織壊死などの炎症状態で血中濃度が上昇します。ヘルペス感染で敏感に高値になります。病原体であるヘルペスの侵入やヘルペスによる組織壊死により活性化されたマクロファージから産生される腫瘍壊死因子 (TNF)、インターロイキン-1、インターロイキン-6 などの炎症性サイトカインの作用で、主に肝臓で産生されます。

血清アミロイドたんぱく (SAA) とは何でしょうか？

アミロイド A 蛋白 (SAA) は、分子量約 12,000 の、主に肝細胞由来の急性期タンパク質の一種である。ヒトの SAA 遺伝子には、現在まで少なくとも SAA1~SAA4 までの 4 種類が知られている。ヘルペス性による炎症による組織破壊の後の組織内沈着物から最初に抽出されたアミロイド (類澱粉) の前駆体である。血清リポたんぱくの一種である HDL を構成するアポたんぱくの一種として同定され、アミロイド A 蛋白 (SAA) は急性期反応で増加するとアポ A-I を排除して、全たんぱく質成分の 80% を占めるに至る。ヒト血漿中には十数種のアポ蛋白が存在する。**アポ A-I とは何でしょうか？** 脂質と結合し血中運搬を行うタンパク質であり、脂質代謝異常の把握に用いられる。

アミロイド (類澱粉) とは、元々 Virchow により病理学的に、ヨード反応陽性で、コンゴレッドで赤橙色に染色され、偏光顕微鏡で青緑色に光って見える硝子様の沈殿物 (変性物) として定義されたものである。**アミロイド (類澱粉) は電子顕微鏡で見ると 8-15nm の線維構造 (原線維) であり、X 線解析ではクロス (交叉) した β シートの平板構造をとり、折りたたまれたタンパク質で、分解酵素の作用を受けにくいのです。アミロイド (類澱粉) は細胞がヘルペスによって破壊された細胞内のタンパク質がすべて分解酵素で処理され終わった最終代謝産物でありガラクタなのです。**

血清アミロイド A 蛋白は英語で serum amyloid A protein 略して SAA です。SAA はヘルペスによる炎症所見として CRP よりも鋭敏であったのでかつては頻繁に臨床検査で用いられたのですが現在は何故か健康保険の中では使えなくなっています。

アルツハイマー病ではアミロイド前駆たんぱく質であるベータアミロイド、タウたんぱく質などが蓄積する。アルツハイマー病の原因も herpes です。タウたんぱく質とは何でしょうか？タウたんぱく質はヘルペスが感染した脳神経の機能が変性して崩壊してしまった脳神経の蛋白の残骸の一つなのです。脳細胞の蛋白にも機能の異なる蛋白から成り立っているのもそれぞれ機能によって立体構造が異なります。蛋白の立体構造については[ここ](#)を読んでください。

アルツハイマー病はヘルペスによって単純に脳の海馬体の細胞の機能が侵されただけでなく、ヘルペスによって脳の海馬体の遺伝子の変異遺伝子となり変異たんぱく質の産生、架橋形成、糖化などによってさらに異常たんぱく質が蓄積し、細胞障害・細胞死を起こすのがアルツハイマー病なのです。脳神経変性疾患については[ここ](#)を読んでください。

アミロイド前駆たんぱく質は英語で Amyloid-beta Precursor Protein で略して APP は第 21 染色体にある遺伝子の変異で起こるのです。この遺伝子の変異もヘルペスが感染した第 21 染色体にある遺伝子の突然変異によるのです。あらゆる後天的な遺伝子病はヘルペスが感染した細胞のゲノムの遺伝子に herpes のゲノムが組み込まれ細胞のゲノムの遺伝子の組み換えが起こったためです。

この組み換えは2種類あります。一つは[相同組み換え](#)とか一般的組み換えとか正統的組み換えとよばれ主要な「DNA 組組み換え」の機構です。減数分裂の乗り換えはこの機構を利用しています。相同組み換えは乗り換えだけではなくヘルペスウイルスによる形質転換やプラスミドの遺伝子の組み込みにも使われています。プラスミドとは大腸菌に感染する性質をもった一種のウイルスであり環状の DNA であるのがプラスミドです。

もう一つの DNA 組み換えは[部位特異的組み換え](#)と呼びウイルスが宿主の DNA に入り込むときに用いる機構です。λ (ラムダ) ファージが大腸菌 DNA に入り込むときに用いる機構であり λ インテグラーゼと言うリコンビナーゼ (組み換え酵素) を用います。リコンビナーゼとは DNA 組換え反応を触媒する酵素の 1 つで、バクテリオファージ (細菌に感染するウイルス) が持っている酵素です。部位特異的組み換えによってウイルスが宿主の DNA に入り込むときに用いる機構です。ヘルペス virus はこの部位特異的組み換えの機構を用いて感染細胞に herpes のゲノムを組み込んで DNA の組換えをやっているのです。

さらにウイルスが宿主の DNA に入り込むときに用いる部位特異的組み換えの機構のもう一つの例として大腸菌に感染する P1 ファージと言われるウイルスが大腸菌の loxP という DNA 配列部分の遺伝子を組み換える例があります。この時には P1 ファージは Cre というリコンビナーゼ (組み換え酵素) を用いて、塩基から成る DNA に結合し、部位特異的組み換えを起こすのです。

さらに転移因子が行なう遺伝子組み換えは部位特異的組換えに非常によく似ています。転移因子はある遺伝子の部位から別の部位に移動 (転移) して移動しながら同じ仲間をどんどん増やしていくのです。転移因子はタンパク質の遺伝情報を持ち組み換え酵素であるトランスポザーゼや核酸配列の内部(endo-)で核酸を切断する酵素であるエンドヌクレアーゼ

や逆転写酵素などを産生する。**逆転写酵素とは** RNA (リボ核酸) から DNA (デオキシリボ核酸) を合成する酵素を逆転写酵素と呼びます。この転移因子はウイルスと似た寄生体の姿をしており具体的な役割が分からないのにもかかわらずに遺伝子の中での存在量が圧倒的に多いのです。人の転移因子はゲノムの約45%を占めており人のタンパク質遺伝情報を担っている1.2%コード領域に比べてその40倍もある。転移因子は生物界全体にぶんぷして種類が極めて多いのです。人のゲノムにも多様な転移因子がある。中でも多いのが約50万コピーがあるLINE1と約100万コピーがあるAluと言う2種類のレトロトランスポゾンです。転移遺伝子は二つの点で興味がある。第一はヒトのゲノムの歴史を知る化石様な存在であるという点です。第二は直接的あるいは間接的に人の遺伝子の機能を左右する点です。例えばLINE1やAluがヒトの遺伝子に入り込む挿入突然変異といわれる突然変異が疾患を引き起こすことも有るのです。この点もherpesが人のゲノムに組み込まれて遺伝子の組換えを自由自在にやり放題をやりつくしてあらゆる先天性の遺伝子病や後天性の遺伝子病を起こしてしまうに似ていますね。因みに転移因子が最初に1950年に発見したのは植物のトウモロコシで見つけたのはマクリントックでありトランスポゾンの発見により1983年にノーベル生理学・医学賞を受賞している。

変異遺伝子による変異たんぱく質の産生、架橋形成、糖化などによって異常たんぱく質が蓄積し、細胞障害・細胞死を起こすのがアルツハイマー病なのです。脳神経変性疾患については[ここ](#)を読んでください。

アミロイド前駆たんぱく質は英語で Amyloid-beta Precursor Protein で略して APP とは何でしょうか?アミロイドβ前駆体タンパク質 (amyloid-beta precursor protein 略 APP) は大きな膜タンパク質で、通常は神経の成長と修復に欠かせない役割を果たしているがこのAPPタンパク質の遺伝子が海馬体の細胞の遺伝子にヘルペスが感染して遺伝子の突然変異を起こされて異常なたんぱく質が産生され海馬体の神経の成長と修復が不可能となり神経細胞が機能不全となり最後は海馬体の神経細胞が破壊され思考と記憶が失われるアルツハイマー病 (Alzheimer's disease) を引き起こすのです。海馬体の神経細胞の破壊のガラクタがアミロイドβなのです。つまりアルツハイマー病は第21染色体にあるアミロイド前駆たんぱく質 APP 遺伝子の変異で起こるのです。

アミロイド関連疾患には何があるのでしょうか?リウマチ性疾患や脊椎・骨髄炎、そして粥状動脈硬化との関連が示唆されているが、生理的・病因論的な機作は未だ明らかでないと言われていますがherpesが原因です。

IL-8 とは何でしょうか?インターロイキン8は、CXCL8としても知られ白血球である好中球、単球、マクロファージ、T細胞や、血管内皮細胞、線維芽細胞などが、炎症の病変局所で産生する炎症性のサイトカインで、上記の白血球が炎症をおこしている敵がいる炎症病変局所へ免疫細胞を呼び寄せるサイトカインを(細胞遊走機能)をケモカインと呼び認

して走化性因子です。ケモカインは「助けに来てくれ」と知らせるサイトカインである IL-8 は Toll 様受容体を持つ細胞から分泌され、他の細胞を炎症部位によびよせるケモカイン（呼び寄せて走らせる走化性因子機能）を持っています。

CXCL8 は特に好中球を引き寄せる走化性因子として作用し、CXCL8 に対する受容体を有する好中球および他の顆粒球類を血流から炎症局所に誘導するのです。さらに食作用（ファゴサイトーシス）も誘導し、細菌などの異物を細胞内に取り込み、加水分解酵素が詰まったリソソームが含有する酵素などで分解殺菌し、宿主防御機能である病原微生物の侵入を阻止・排除する機能に寄与しているのです。

IL-8 遺伝子は、ウイルス感染による一般的な呼吸器疾患として知られる細気管支炎にも関与しています。また、IL-8 は、血管新生の強力なプロモーターであることも知られています。IL-8 は、腫瘍における血管新生、転移、乳癌に関連します。

IL-10 とは何でしょうか？ ヒトサイトカイン合成阻害因子としても知られるインターロイキン 10 は、抗炎症性サイトカインです。ヒトでは、インターロイキン 10 は IL10 遺伝子によってコードされています。IL-10 は、2つの IL-10 受容体-1 および2つの IL-10 受容体-2 タンパク質からなる受容体複合体を介してシグナルを伝達します。私たちの体には生まれながらにして免疫システムが備わっており、外部から侵入してきた病原体などを攻撃して、異物から体を守っています。この免疫システムは、炎症性サイトカインを誘導することによって、免疫反応を増強させます。一方、この反応が過剰になると、自己を構成する正常な成分までも攻撃してしまう自己免疫疾患を引き起こしてしまいますと言われていたますが自己免疫疾患は殺しきれない herpes と闘っているので免疫は過剰な攻撃に見えるだけです。

免疫システムは、無駄な化学物質との戦いでは化学物質と共存するために免疫寛容を起こすために無駄な戦いを抑制するメカニズムも持ち合わせています。炎症反応の抑制性サイトカインの IL-10 は、さまざまな種類がある T 細胞、主に 2 型ヘルパー T 細胞 (Th2) が産生しますが、NKT 細胞や記憶型 T 細胞、一部の制御性 T 細胞、1 型ヘルパー T 細胞 (Th1) も産生することが知られていますがその目的は化学物質との戦いであるアレルゲンに対して免疫寛容を起こして化学物質と共存するためですが世界中の医者は誰も知らないのです。残念ですね！！！！

4) メサンギウム細胞はまた、血管作動性物質であるレニン, endothelin, 一酸化窒素, prostaglandins, thromboxanes, superoxide anion なども産生する。これらメサンギウム細胞から産生される因子は、糸球体微小循環機能を含めた糸球体機能の維持、さらには各種糸球体障害の修復で重要な役割を果たしている。レニンは、腎臓の糸球体でつくられるタンパク質分解酵素の一種で、血液中のアンジオテンシノーゲンというタンパク質に働きかけ、アンジオテンシン I というホルモンを作る。ここにアンジオテンシン変換酵素が働くことでアンジオテンシン II に変わるが、このアンジオテンシン II のホルモンが血管収縮、血圧上昇などの作用をもつ。Endothelin とは、エンドセリンと読み、血管内皮細胞由来のペプチド

で、強力な血管収縮作用を有するオータコイドの一種である。オータコイド (autacoid) とは生体内で局所的に生成されて作用する生理活性物質の総称で ヒスタミン、セロトニン、プロスタグランジンなどを指し、局所的ではない他の器官で作用するホルモンは除かれる。一酸化窒素とは血管拡張物質で、血管中膜にある平滑筋に作用して、その結果、平滑筋の緊張がゆるんで血管が広がり血圧下がります。Prosta-glandins とは、プロスタグランジンと読み略して PG でリン脂質の構成成分であるアラキドン酸から誘導されるエイコノサイドの一つで、分子中に 5 員環をもつ生理活性脂肪酸で痛みや炎症などを引き起こす炎症性脂質メッセンジャー (サイトカイン) として働く。鎮痛剤の多くは、プロスタグランジン分子群の合成阻害に関与する。プロスタグランジン合成の過程で働く重要な酵素がシクロオキシゲナーゼ (cyclooxygenase、COX) で、これには 2 つのアイソフォーム (COX-1、COX-2) があり、それぞれ構造、組織分布、発現が異なっている。COX-1 は胃、血小板、腎臓、内皮細胞など多くの組織で発現し、腎機能、血小板凝集、消化管粘膜の維持に重要な役割を果たす。一方、COX-2 は炎症性刺激による誘導型でありマクロファージ、白血球、線維芽細胞、滑膜細胞に発現しています。Thromboxanes とは、トロンボキサンと読み、血小板の凝集や、血管壁の収縮を引き起こす物質である。リン脂質からホスホリパーゼによって遊離したアラキドン酸は、アラキドン酸カスケードによって代謝される。このアラキドン酸カスケードで主にシクロオキシゲナーゼからプロスタグランジン 類とトロンボキサンが産出される。superoxide anion とは超酸化物とは、スーパーオキシドアニオンを含む化学物質の総称である。自然界では酸素分子の一電子還元により広範囲に生成している点が重要であり、1 つの不对電子を持つ。スーパーオキシドアニオンは、超酸化物と訳し、自然界では酸素分子の一電子還元 (一個の電子が奪われている状態) により広範囲に生成しており、1 つの不对電子を持つフリーラジカルであり、常磁性を有する。「スーパーオキシドアニオン」とも言われ活性酸素の一種で、酸素分子が電子 1 個を取り入れた陰イオン。高い反応性を有する。生体内では水素イオンと結びつき、過酸化水素が生成され、免疫系においてその毒性により強い殺菌作用を示す。

5) メサンギウム細胞は異物の処理もできます。

糸球体内皮細胞は有窓で、高い血管内圧がかかり、内皮下腔とメサンギウムが交通していることから、比較的大きな蛋白分子を含む血漿成分、組織液成分の通路となっている。メサンギウム細胞はその通路の駆動役としてだけでなく貪食能を有していて、血液の浄化作用をしているのです。メサンギウム細胞に存在する Fc 受容体、low density lipoprotein (LDL) 受容体、終末糖化物質 (advanced glycation end products 略 AGE) などの受容体を介して免疫複合体や LDL、AGE を細胞内取り込みをして処理する機構でもあるのです。しかし、AGE を過剰にメサンギウム細胞内に取り込みをし過ぎると糖尿病腎症を起こすことになるのです。

以下、生理的・病的条件下において発現している受容体分子、その他の機能分子について簡単に説明します。

メサンギウム細胞は細胞増殖因子・炎症因子・血管作動性物質に対する受容体には重要な細胞成長因子 (PDGF, TGF- β), 炎症因子 (TNF- α , 各種 interleukin), および血管作動性物質 (angiotensin II, endothelin) などの受容体を発現しており, メサンギウム細胞の増殖, 肥大, 収縮, 遊走および細胞外基質産生調節と深く関わり合っているのです。一本の長い合胞体となったメサンギウム細胞がヘルペスによって個々のメサンギウム細胞が崩壊させられるとの細胞成長因子 (PDGF, TGF- β) 受容体と結びついて分裂増殖しすぎるとメサンギウム増殖性腎炎となっていきます。ヘルペスが増殖しすぎるとすると炎症因子 (TNF- α , 各種 interleukin) の受容体と結合して herpes との戦いを細胞内で繰り返し過ぎて炎症反応がひどくなり細胞自ら自滅していくのみならず他の内皮細胞や基底膜細胞や上皮細胞までにも炎症が波及してしまい腎炎が進行していくことにもなってしまいます。

細胞外基質に対する受容体については メサンギウム細胞は各種基質成分に対する受容体を発現しています。特に $\beta 1$ integrin および $\alpha v \beta 3$ integrin は細胞と細胞外基質の相互作用において主要な分子です。細胞外基質成分はメサンギウム細胞表面の基質受容体を介してメサンギウム細胞の phenotype, 細胞増殖, 遊走などを制御しています。細胞外マトリックスである細胞外基質成分は元来メサンギウム細胞によって産生された物質なのですが **Phenotype とは表現型は「ひょうげんがた」と読み, phenotype の語源はギリシャ語であり, pheno は「表示」と意味で type は型に由来しており, 生物の複合的で観察可能な特徴や形質を表すのです。このように個体の形質は表現型 (phenotype) といい, 一方遺伝的構成は遺伝子型 (genotype) といいます。**

Glucose transporter については ヒトのゲノムには似たグルコース輸送体が 14 種類コードされていて、ブドウ糖やその他の糖をそれぞれ異なる種類の細胞に運ぶ。グルコーストランスポーター (glucose transporter、略して GLUT あるいは SLC2A) またはグルコース輸送体又は糖輸送体と呼ばれますが、大部分の哺乳類の細胞に見出される一連の膜タンパクファミリーである。**グルコーストランスポーターの機能については** グルコースは、ほとんどの細胞の代謝に不可欠な物質である。グルコースの分子は極性を有するため、生体膜を通過するには特別な膜輸送タンパク質を必要とする。メサンギウム細胞は 2 種類のグルコース・トランスポーター、すなわち facilitative and sodium-coupled transporters および brain type glucose transporter (GLUT-1) を発現している。GLUT-1 の発現レベルはメサンギウム細胞の細胞外基質産生と関連していて、糖尿病状態における細胞外グルコースの細胞内取り込みとの関連もあります。糸球体に毎日、循環血流量の 25% も運ばれるので過剰な血糖をメサンギウム細胞は取り込み過ぎて処理できなくなって糖尿病性腎症になるのです。

Renin-angiotensin-aldosterone (RAA) 系に関する受容体については 1) Angiotensin II 受容体があります。メサンギウム細胞には angiotensin II の受容体 (Ia と Ib) が存在し

細胞の収縮および細胞外基質産生に関わっている 2) Renin/prorenin 受容体もあります。メサンギウム細胞にはレニン・プロレニンの受容体も存在し、細胞表面の renin/prorenin の cofactor (補助因子) として、renin および prorenin の酵素活性による angiotensinogen の分解作用を促進する一方で、レニンはこの受容体を介してメサンギウムにおける TGF- β の発現を誘導し、PAI-1, fibronectin, collagen I などの発現を促進します。腎局所における renin-angiotensin - aldosterone 系と腎疾患進行との関連があります。上述の受容体が深く関わっていると予想され、従来からの ARB, ACEI によるアンジオテンシン II 阻害による腎保護作用に加え、レニン, プロレニン, アルドステロンなどの阻害による機構もあります。

Mineralo-corticoid 受容体もあり ミネラルコルチコイド受容体が培養ラットメサンギウム細胞に強く発現していることや、アルドステロンが培養メサンギウム細胞の細胞増殖や基質産生を促進させることも報告されています。血行動態を介さず線維化を引き起こす機構があるのはヘルペス感染によるメサンギウム細胞の完全崩壊によるものです。

メサンギウム細胞に高発現するメグシン (Megsin) については, 新規 serpin superfamily に属し、セリンプロテアーゼの抑制因子としての作用をもつ。megsin mRNA は糸球体メサンギウム細胞に正常でも発現し、糖尿病性腎病および IgA 腎症では発現が増強する。

糸球体メサンギウム細胞とは一体何でしょうか？糸球体メサンギウム細胞の機能特性は何でしょうか？メサンギウム細胞基質とは何でしょうか？

メサンギウム細胞は人体の細胞の中でも極めて独特な細胞なのです。その一つの特性は毛細血管の血液という流体の中に住んでいるので遊走作用も持っていますがウイルスなどの病原体による感染がない限りは定常状態では固定された細胞がメサンギウム細胞なのです。いざとなった時には動き回ることが可能で、かつ傷ついたり瀕死の時には骨髓由来の新しいメサンギウム細胞が骨髓から血液に乗って補充してくれるのです。他の普通の動脈毛細血管は一本だけの毛細血管の中腔を裏打ちしているのは血管内皮細胞だけなのですが糸球体の毛細血管の血管内皮細胞では血液の濾過の仕事に専心しなければならないので細長い糸球体の毛細血管を固定するための軸になって固定させているのがメサンギウム細胞なのです。**何故、片方の腎臓に 100 万個もある糸球体毛細血管の揺れ動く血流の中心に固定されたメサンギウム細胞が生まれ免疫細胞様のサイトカインを産生できるようになったのでしょうか？**結論を言うとメサンギウム細胞は免疫細胞である白血球を作る骨髓由来の細胞であることです。しかも 100 万個もある糸球体毛細血管の中に特別に存在して血管の軸となっているのです。正に糸球体の毛細血管の血液をろ過する目的は血管に偶然に流れてくるウイルスや細菌をも濾過すべきである任務をメサンギウム細胞が一手に担っているのです。固定された自然免疫の食細胞の役割と適応免疫のヘルパー T 細胞の働きを持たされて、herpes ウイルスなどの病原体が出入りする汚れた糸球体の毛細血管を感染から守るための細胞がメサンギウム細胞であるともいえるのです。

よく似た細胞に皮膚に多い色素細胞に感染しやすい herpes から皮膚を守るランゲルハンス細胞がありますが、ランゲルハンス細胞は皮膚に定住した一種のプロのマクロファージ（表皮マクロファージ）であり、表皮のみならず、口腔、食道、膣、真皮、毛包、脂腺、さらにリンパ節、胸腺などでも認められます。

ランゲルハンス細胞とはどんな細胞なのでしょうか？

ランゲルハンス細胞はメラノサイト（メラニン細胞）やメサングウム細胞と同様、樹状の突起を持つので「樹状細胞」とも呼ばれますが、メサングウム細胞は専門の自由に動き回って抗原を T 細胞に提示できる免疫細胞ではないので「樹状細胞」とは言われません。

因みにメサングウムはメサングウム基質（Mm）とそれの中に埋まっているメサングウム細胞（Mc）よりなっている。メサングウム細胞は複雑な細胞突起を出しており、突起の断面が基質の中に島状にみる。メサングウム基質は基底膜と同じ density（密度）で、どこまでが基底膜でどこからメサングウム基質かわからないのですが、少し density の高い deposit と言われる沈着物質がメサングウム基質に沈着すると境界不明なメサングウムの部分も毛細血管の部分と同じ厚さの基底膜で被われていることがわかります。

ランゲルハンス細胞は一種のマクロファージで表皮マクロファージとも呼ばれ、表皮のみならず、口腔、食道、膣などの粘膜や真皮、毛包、脂腺やさらにリンパ節、胸腺などの免疫組織でも認められます。骨髄に由来し、血管やリンパ管で運ばれます。

ランゲルハンス細胞は血球が作られる赤色骨髄由来の非常に強力な抗原提示細胞ですが、表皮のどの層にも存在しますが、特に皮膚では有棘層の中～上層に、1平方ミリメートル辺り、400～1000 個、表皮細胞の 2～8%が孤立性に存在しています（表皮全体では 1～3%）。ランゲルハンス細胞の核は不規則な形をしており、細胞質はほとんど透明です。細胞体から全ての層の表皮細胞の間に細胞質突起が伸びて、かなり密度の高いネットワークを形成しています。ランゲルハンス細胞の働きはその樹状の細胞質突起で、表皮表面と表皮細胞間の環境を E-カドヘリンを介して角化細胞と結合して存在し、常に敵を監視しており、皮膚に敵を発見すれば細胞性免疫反応を強力に促進します。ランゲルハンス細胞は、多くの炎症性の皮膚疾患、特に化学物質が原因であるアレルギー性接触皮膚炎において、活性化された数が増えます。皮膚は体表を包むので、絶えず多くの抗原分子に直接に接触しており表皮のこのような抗原分子が自然免疫と獲得免疫に関わり、皮膚全般の保護機能に対して免疫学的なバリアーとなっていますがメサングウム細胞は抗原提示細胞でもないのでメサングウム細胞の主要な役割はあくまでも糸球体毛細血管の中に定住した毛細血管を固定する軸になる細胞なのです。

ランゲルハンス細胞は皮膚より進入した抗原を効率よく取り組む能力を持ち、多数の細胞突起を持ち、抗原を取り込んだ後は、その突起が縮んで真皮へ遊走し、所属リンパ管へ入ります。ランゲルハンス細胞は、他の臓器で見られる免疫系樹状細胞の働きと同様、抗原を認識し、結合し、細胞内で分解処理した後、T細胞（Tリンパ球）に提示する働きを持っています。これによって活動を停止しているヘルパーTリンパ球を刺激し、一次免疫応答が開

始され、獲得性免疫応答の引き金を引き、戦闘を開始すべきことを伝えるのですが、メサンギウム細胞には不可能なことです。糸球体組織にウイルスなどの病原体が侵入して時に敵を処理するのはやはり毛細血管に存在するマクロファージや IgG 抗体なのですが、すでに IgA 抗体複合体で IgA 抗体に捕まえられたヘルペス virus には関わることはできないのです。

赤色骨髄由来の非常に強力な抗原提示細胞で、表皮のどの層にも存在します。赤色骨髄とは造血幹細胞が存在し造血が盛んに行われる骨髄を赤色骨髄と呼びます。ランゲルハンス細胞とメサンギウム細胞の違いは何処にあるのでしょうか？ランゲルハンス細胞は表皮に存在する樹状細胞の一つで、骨髄で造られ、表皮全体の細胞数の 2~5% を占め、樹枝状の突起があり、皮膚免疫を司る沢山のレセプター（受容体）を持ち、Fc レセプターも、持っています。外部から侵入する細菌や herpes ウイルスを監視して皮膚を感染から防いでいるのです。遊走性で、抗原を樹枝状の突起で取り込むとリンパ管を通して特定のリンパ節に移動する免疫専門の抗原提示細胞であり、リンパ節で抗原を T 細胞に提示し敵を認識した T 細胞が皮膚に移行して抗原に出会うとサイトカインを放出し、病原体を殺傷したり炎症を引き起こすのはプロの免疫細胞であるランゲルハンス細胞なのです。

一方メサンギウム細胞が活躍するのは免疫細胞の通り道であるリンパ管ではなく血管内であり炎症を引き起こしてヘルペスなどの病原体を殺傷することはできないのです。メサンギウム細胞が毛細血管の集まりである糸球体で炎症を引き起こしてしまうとすべての人が腎炎になってしまうことになります。従って糸球体にはリンパ管やリンパ節は存在しないのです。プロの免疫細胞はかならずリンパ管とリンパ節と繋がっていますから herpes を殺せるのですが毛細血管としか繋がりのないメサンギウム細胞は免疫細胞ではないので herpes を殺す事はできないのです。にもかかわらず何故メサンギウム細胞に細胞突起や Fc レセプターやリソソームがあるのでしょうか？

糸球体の正常構造はどのように維持され血管系蹄（血管壁）を支持しているのでしょうか？このメサンギウム細胞の突起は糸球体の正常構造の維持どんな働きがあるのでしょうか？勿論、ヘルペスなどを捉えて抗原を提示する樹状細胞の突起と違って、糸球体基底膜を内向きにけん引して糸球体壁である糸球体系蹄の形態を保持するためのものです。糸球体構造を維持している外部から守る障壁は①糸球体基底膜と②スリット膜を備えている足細胞の二つでありこの二つの層が糸球体系蹄（糸球体壁）を包み込んでいるのです。糸球体毛細血管糸球体とメサンギウムの間には障壁がないので毛細血管内腔とメサンギウム基質にはほぼ等しい血液の内圧がかかっているのです。当然この内圧は系蹄壁（糸球体壁）を外向きに膨張させるように働きます。メサンギウム細胞は筋肉の収縮を行なうタンパク質であるアクチン線維束を持つ細胞突起のメサンギウム角と呼ばれる部位で糸球体基底膜と強く結合してこの膨張力に対抗して糸球体基底膜を内向きにけん引して糸球体系蹄の形態を維

持っているのです。又ヘルペスによって溶解した糸球体では複数の糸球体優毛細血管は微小血管瘤を形成して一本の血管の構造この微小血管瘤内では赤血球が停滞し、うっ血してしまうのです。**アクチンの機能は何でしょうか？**細胞が動く原動力が、アクチンです。アクチンは、ミオシンとともに筋肉の収縮を行なうタンパク質ですが、実は筋細胞だけでなく、体にある全ての細胞に含まれているタンパク質です。細胞の形を保ち、細胞が運動する力の元となる繊維状の構造を細胞骨格と呼びますが、この主成分の一つがアクチンが作る繊維、アクチンフィラメントです。

メサンギウム細胞の周囲を取り囲んでいるメサンギウム細胞基質（メサンギウム基質）とは何でしょうか？又メサンギウム領域（para-mesagiual area）とは何でしょうか？メサンギウムとメサンギウム領域（para-mesagiual area）とはどう違うのでしょうか？IgA 腎症は、メサンギウム領域への IgA の沈着を伴うメサンギウム細胞の増殖とメサンギウム基質の拡大を基本的な特徴とする糸球体腎炎です。更に傍メサンギウム領域（para - mesagiual area）というメサンギウム領域の外周部に IgA 免疫複合体（immune complex: IC）が沈着する事によって発症するのですが**メサンギウム細胞基質と傍メサンギウム領域（paramesagiual area）とはどう違うのでしょうか？**

①メサンギウムとはメザンギウムとはどういう意味ですか？メサンギウムのメサ（mesa）はテーブル上の台地のような語源をもっており、アンジウム（angium）は脈管などの意味を含んでいます。つまり、メサンギウムは「血管周囲の平らな場所」のような意味合いを持ちます。メサンギウムはメサンギウム基質（Mm）とそれの中に埋まっているメサンギウム細胞（Mc）よりなっている。メサンギウム細胞は複雑な細胞突起を出しており、突起の断面が基質の中に島状にみられる。基質は基底膜と同じ density で、どこまでが基底膜でどこからメサンギウム基質かわからないが、少し density の高い物質がメサンギウム基質に沈着すると（これを deposit という。）メサンギウムの部分も毛細血管の部分と同じ厚さの基底膜で被われていることがわかる。

②メサンギウム領域とは糸球体組織内には、毛細血管と毛細血管の間にメサンギウム領域と呼ばれる血管を支える結合組織が存在します。メサンギウム細胞はその領域中に存在し、血管の収縮を調節することで血圧をコントロールしています。メサンギウム領域はメサンギウム細胞とメサンギウム細胞の結合組織であるメサンギウム基質の二つの組織を含んだものです。メサンギウム基質はメサンギウム細胞の細胞外マトリックスです。細胞外マトリックスとは「細胞外空間」を満たす物質の総称です。

③メサンギウム細胞基質はメサンギウム基質とおなじことです。

④傍メサンギウム領域（para-mesagiual area）とは何でしょうか？傍メサンギウム領域（para-mesagiual area）とは IgA 腎炎で見られるメサンギウム領域の外周部に出現する新たな領域です。

細胞外基質の機能と構成成分についてみましょう。細胞外基質とは、組織中の細胞と細胞の間を満たしている物質である。長い間ただ単なる細胞の支持や、組織の構造の維持という静的な機能しか知られていなかった。しかし、細胞外基質は細胞の外側より細胞の移動・分化・形態・増殖・代謝に大きな影響を及ぼしており、その動的な機能も明らかにされてきた。腎糸球体における細胞外基質の特徴的な機能は濾過であり、GBM は glomerular-basement-membrane の略で糸球体基底膜のことであり main-filtration-barrier として働いている主なる濾過障壁です。腎糸球体細胞外基質はIV型コラーゲンを主体とするコラーゲン、ラミニン・フィブロネクチン等に代表される。

細胞外基質からみた糖尿病性腎症とは何でしょうか？糖蛋白とプロテオグリカンなどの複合糖質より構成されている。これらの巨大分子は、自己分子同子あるいは異種分子間で相互作用し、結合する。

糸球体細胞外基質の構成成分とその主な機能とは何でしょうか？IV型コラーゲンはこれらの中で最も主要な構成成分であり GBM (glomerular-basement-membrane) では全層に分布している。IV型コラーゲン分子は、中央の不連続な 3 重らせん部分と、より短い非らせん部分の非コラーゲンドメイン(NC1,2)からなっており、NC2 ドメインは 7S ドメインと結合している。各分子は 7S ドメインにおける結合で 4 量体を形成し、さらに 2 つの NC1 ドメイン同士が結合してネットワークを形成する。生体内では、IV型コラーゲンはさらに微細な 3 次元のネットワークを形成して基底膜の基本骨格を形成している。GBM (糸球体基底膜) において、IV型コラーゲンは粗なネットワークを形成し、それに結合するラミニン等の糖蛋白がさらに密なネットワークを形成する。IV型コラーゲンのみでも直径 3~4nm の微細なネットワークを形成することを電顕的に証明されています。その径がアルブミン分子の短径より、やや小さいことより、IV型コラーゲンの微細ネットワークが GBM の size-barrier として働いているのです。GBM のヘパラン硫酸プロテオグリカンは側鎖の硫酸基やカルボシル基のために陰性荷電を有しており、charge-barrier として糸球体の透過性を規制している。ポリエチレンイミンやルテニウムレッド等の cationic-probe を用いて染色すると GBM の内外透明層に anionic-site として規則的に染色される。

糖尿病性腎症における細胞外基質構成成分の変化については糖尿病性腎症における細胞外基質の構成成分の変化に関しては GBM は不溶性であり、水解して分析する際、その病変の程度により不均一になったり、GBM に混在している内因性・外因性の蛋白に依存しているからです。

ヘパラン硫酸プロテオグリカンの変化については糖尿病性腎症の成因としてヘパラン硫酸プロテオグリカンの減少が注目されている。糖尿病性腎糸球体硬化症の進展に伴いヘパラン硫酸プロテオグリカンの減少と蛋白尿の増加を認めた。糖尿病性腎症における蛋白尿の成因の 1 つは、GBM のヘパラン硫酸プロテオグリカンの減少に伴う chargebarrier の破綻によると考えられる。

遺伝子工学の応用による検討については近年の遺伝子工学の進歩により腎疾患における細胞外基質成分の mRNA レベルでの測定が可能となった。コラーゲンの変化については糖尿病性腎症の発症・進展において細胞外基質主要成分であるコラーゲン代謝の異常は重要である。細胞外基質からみた糖尿病性腎症については免疫組織学的にも、糖尿病性腎症においてはIV型コラーゲンの増加が報告されている。特に、腎症の初期・中等度の病巣ではメサンギウムを主体に増加している。しかし、糸球体が完全に硬化に陥るとIV型コラーゲンはもはや殆ど染色されなくなる。金コロイドを用いた免疫電顕により糖尿病性腎症患者の GBM におけるIV型コラーゲンの密度は正常コントロールに比し低くなっているが、GBM が3~4倍肥厚しており全体としてはIV型コラーゲンの増加がある。IV型コラーゲンのネットワークが粗になり GBM の size barrier の破綻をきたすからです。細胞外基質に特異的に存在するIV型コラーゲン分子は通常は2本の $\alpha 1(IV)$ 鎖と1本の $\alpha 2(IV)$ 鎖が3重らせん構造をとっている。近の研究により $\alpha 1, \alpha 2$ 鎖以外に $\alpha 3, \alpha 4, \alpha 5$ 鎖の存在が明らかにされてきた。糖尿病性腎症患者の腎組織蛍光抗体法により拡大したメサンギウムには $\alpha 1, \alpha 2$ 鎖を認めこれに対し肥厚した GBM には $\alpha 3, \alpha 4$ 鎖を認めた。 $\alpha 1, \alpha 2$ 鎖の合成には内皮・メサンギウム細胞、 $\alpha 3, \alpha 4$ 鎖の合成には糸球体上皮細胞が関与していると考えられる。

糖尿病性腎症の進展にはこのようなIV型コラーゲンのみでなく、他の type のコラーゲンの関与も知られている。I型・III型コラーゲンは正常では間質に存在し、腎糸球体細胞外基質には殆ど存在しない。糖尿病性腎症を始め他の硬化型腎炎のメサンギウムにIII型コラーゲンを認められる。メサンギウム細胞を培養するとIV型コラーゲンのみでなく I・III型コラーゲンを産生することが知られている。

糖蛋白の変化については糖尿病性腎症におけるラミニンの動きに関してはラミニンは腎症発症早期には増加するが、糸球体硬化に陥ると減少すると考えられる。接着蛋白であるフィブロネクチンはメサンギウムを主体に局在するが、メサンギウム領域の拡大と共に増加する。

細胞外基質からみた糖尿病性腎症についてはグリケーション(非酵素的糖化)による細胞外基質の変化についてみましょう。グリケーション(非酵素的糖化)とは、グルコースが蛋白中のアミノ基と酵素作用を介さず化学的に結合する現象である。糖尿病性腎症の成因の1つに、高血糖による組織高分子蛋白のグリケーションによる advanced glycosylation endproduct(AGE)の形成があげられている。AGE 蛋白はマクロファージ受容体と結合し TNF や IL-1 などのサイトカインを放出する。内皮細胞ではサイトカインの刺激により程々の成長因子が放出され、細胞増殖や細胞外基質の増加をきたす。細胞外基質のグリケーション(非酵素的糖化)によりIV型コラーゲンの結合が弱まり、GBM のIV型コラーゲンのネットワークが粗になる。透過性が亢進し蛋白尿を生じる機序も考えられている。また、グリケーションを受けたIV型コラーゲンのコラーゲナーゼによる分解遅延も報告されている。このコラーゲンの分解障害は細胞外基質の蓄積をきたし、糸球体硬化を導くと考えられる。このように糖

尿病性腎症においては、細胞外基質構成成分の相互作用がグリケーションにより障害され、合成、分解の異常をひきおこし構造的・機能的異常をきたすと思われる。

リソソームは真核生物の細胞小器官の一つであるのでどの細胞ももっています。免疫細胞に少し似ているメサングウム細胞の力では殺しきれない herpes ウイルスが糸球体の毛細血管に IgA 免疫複合体に運ばれてメサングウム細胞に取り込まれて感染してしまうと潜伏感染し続けて免疫が弱くなったときにのみ増殖してしまうのです。しかも IgA 免疫複合体という極めて特殊な形で感染する病原体ウイルスは herpes しかないのです。

IgA 抗体は粘膜抗体なので腎臓の 100 万個の糸球体の毛細血管に流れてそこで炎症を起こすのは糸球体にとっても腎臓専門家にとっても想像を絶する事態なのです。だからこそ世界中の優秀な腎臓専門家が IgA 腎症の原因を長年かかって解明できなかったのです。今わたしがやっと IgA 腎症の原因はヘルペスであると答えを見つけることができたのです。しかも腎炎を治した経験がありますので自信は満々で私が見つけた「IgA 腎症の原因はヘルペスであるので腎炎は治すことが出来る」理論を展開しているのです。

ところが血液に流れているわずかな単量体の IgA 抗体の中にさらに数少ない IgA 抗体の抗原の受容体となるレセプターの Fab が認識する抗原の herpes を IgA 免疫複合体の中に見つけて IgA 抗体のレセプターと結合した IgA 免疫複合体の一部としてわずかではありますが血中を流れて糸球体の毛細血管にやってきます。しかもメサングウム細胞の食作用と Fc レセプターは機械的にこの IgA 免疫複合体を取り込んでしまうのです。ここで Fc レセプターとは何かについて詳しく説明しましょう。

腎臓には心臓からの血液の何%が流入するのでしょうか？ 腎臓の最も大きな役割は、尿をつくることですが、腎臓には心臓から送りだされる血液の約 4 分の 1 (約 25%) が毎日流れ込み、毎日糸球体で濾過されます。個の血流の中に食細胞の働きと IgA 抗体の Fab レセプターに結合したヘルペスが流れ込んできたのです。メサングウム細胞は嫌が応でも取り込まざるを得なかったのです。でしまったのです。なぜ腎臓糸球体毛細血管の血中に一番多い IgG に herpes は結合しないのでしょうか？それはすでに結合すべき Fab には IgA 抗体にはすでに herpes が結合してしまっているので無理なのです。

さて免疫グロブリン (抗体) は IgA 抗体以外に残り 4 種類の、IgG、IgM、IgD、IgE の合計 5 種類に分類され、それぞれ異なった働きをします。**抗体の働きは何でしょうか？** 補体や貪食細胞を持つマクロファージ、好中球などの活性化してヘルペスウイルスなどの病原体を排除します。抗体は Fab レセプターで病原体を捕まえてしまうと三つ抗体の働きが発揮されます。①病原体の中和作用、②貪食細胞の食作用を促進させる。③補体を活性化させる。

抗体の Fab レセプターと貪食細胞の Fc レセプターの違いは何でしょうか？すべての抗体のしっぽ（テイル）にある Fc 部分（フラグメント）に結合する Fc 受容体(FcR)は、どんな細胞が持っており、どんな作用があるのでしょうか？Fc 受容体は、①B リンパ球、②濾胞樹状細胞、③ナチュラルキラー細胞、④マクロファージ、⑤好中球、⑥好酸球、⑦好塩基球、⑧ヒト血小板、⑨肥満細胞⑨補体⑩メサンギウム細胞などの特定の細胞の表面に見られます。以上の Fc 受容体は抗体の Fc フラグメントと結びつくと、貪食細胞の食作用が強まり抗体の Fab レセプターにつかまったヘルペスウイルスなどの病原体を貪食して殺してくれるのです。Fc 受容体という名前は、抗体の Fc (Fc は結晶化可能なフラグメント) 領域として知られる抗体の尻尾（英語で tail）の Fc 部分（領域）と結合するので Fc 受容体と名付けられました。Fc 受容体は、感染細胞または侵入病原体に結合した抗体の Fc 領域にだけに特異的に結合します。Fc 受容体の作用は、Fc 受容体を持っている上記の貪食細胞を刺激興奮させてナチュラルキラー細胞（NK 細胞）を興奮させて、抗体依存性細胞傷害（ADCC）によってもヘルペスが感染している細胞も破壊できるのです。

Fc 受容体(FcReceptor 略して FcR)は抗原と抗体からなる IgA 免疫複合体のような免疫複合体を認識し、エフェクター細胞の活性化を行うことで生体防御を行う重要な分子群です。**エフェクター細胞**とは「活性化された効果的な力を出せる細胞」でありリンパ球に対する抗原刺激により、ナイーブ B 細胞、ナイーブキラー T 細胞、ナイーブヘルパー T 細胞などのリンパ球が抗原特異的に活性化され、増殖できるリンパ球のことです。このようにナイーブな細胞が活性化して増殖した細胞を「エフェクター細胞」とよぶのです。エフェクターとは「効果器」という意味です。一方、「ナイーブ」とは「未熟な」という意味です。

免疫複合体は、以上のように貪食作用のあるマクロファージが取り込んで免疫複合体に結合している herpes のような病原体ウイルスを殺してしまいましたがメサンギウム細胞は食作用は持っておりファゴゾームで取り込みかつマクロファージのように IgA 抗体複合体の Fc 部分に結合していきり立って IgA 抗体複合体の Fc 領域とメサンギウム細胞の FcR と結合して貪食しても何故なのかりソソームの加水分解酵素でも herpes を殺すことはできないのです。**何故メサンギウム細胞のリソソームで溶かし殺せないのでしょうか？**メサンギウム細胞はマクロファージのようなプロの殺し屋の貪食細胞ではないのであくまでも糸球体の毛細血管の中にある毛細血管の支柱ですからたまたまヘルペスを運んできた IgA 免疫複合体を機械的に取り込んだだけで herpes ウイルスを殺すリソソームも持っているのですが IgA 免疫抗体複合体を全体として処理するだけの装置は持っていないのがメサンギウム細胞と考えられます。殺しきれないどころか逆に herpes はメサンギウム細胞の細胞内で IgA 抗体複合体から生きたまま離脱できたヘルペスウイルスに感染してしまい潜伏感染されてしまいメサンギウム細胞のゲノムに隠れてしまった herpes のゲノムを組み込まれてしまうのです。しかも寄生主である人の免疫が下がるとヘルペスは分裂と増殖を始め自分の子供であるビリオンを増やすこともできるのです。増えたビリオンは周辺のメサンギウム細胞

のみならず糸球体の濾過の機能を果たしている三要素である糸球体基底膜の細胞、血管内皮細胞、血管上皮細胞（足細胞）などの細胞にも感染していくのです。ヘルペスウイルスは細胞内にひとたび感染状態で入り込むと感染細胞が自殺（アポトーシス）してヘルペスと一緒に死なない限りヘルペスを殺すことは不可能なのです。ヘルペスが細胞に感染して分裂増殖して数を増やしていくばかりで感染細胞の外にいる免疫細胞は100%無力なのです。どんな場合にも細胞免疫が働くのは細胞外にヘルペスがいるときだけなのです。

メサンギウム細胞は平滑筋細胞あるいは線維芽細胞に似ていて、陥凹のある核と少量の細胞小器官のミトコンドリア、リソソーム、リボゾーム、粗面小胞体、ゴルジ装置を持っている細胞です。リソソームとは何でしょうか？リソソームには約60種類の加水分解酵素があり、プロテアーゼ、ヌクレアーゼ、グリコシダーゼ、リパーゼ、ホスホリパーゼ、ホスファターゼ、スルファターゼなどを含みます。これらはいずれも酸性加水分解酵素で、最適の活性を示すには、プロテアーゼによる切断が必要です。

何故メサンギウム細胞は食作用があるのでIgA抗体にherpesが抗原として結合したIgA免疫複合体を取りこめるはずなのですが実はherpesウイルスだけであれば食作用で取り込んでメサンギウム細胞が持つリソソームには約60種類の加水分解酵素があり、プロテアーゼ、ヌクレアーゼ、グリコシダーゼ、リパーゼ、ホスホリパーゼ、ホスファターゼ、スルファターゼなどでタンパク質、脂質、糖質、拡散のすべてを分解できる酵素でherpesだけであれば簡単に溶解できるのです。これらはいずれも酸性加水分解酵素で、溶解して殺せるはずなのに殺せないのは何故でしょうか？

答えはherpes単独では簡単に食作用で取り込めることができれば、細胞小器官であるリソソームには約60種類の加水分解酵素でherpesを溶かしきれはるはずなのですが**IgA抗体** **IgA抗体にはメサンギウム細胞が持っているFcレセプターと結合できるFc領域は空っぽです**からメサンギウム細胞が持っている**Fcレセプターと結びついたIgA免疫複合体の形では大食細胞ではない**メサンギウム細胞は完全に取り込んでherpesを処理できないのです。その証拠は何でしょうか？

IgA腎炎ではメサンギウム細胞が取り込めなかったIgA免疫複合体がメサンギウム細胞の基質に大量に沈着してしまっているのです。如如何なる免疫細胞の持つ貪食作用は抗体を取り込む機能は持っていないからです。ましてやこのIgA抗体はIgA免疫複合体になった一部であるので敵であるヘルペスウイルスを捕まえ続けている正常な働きをしている抗体ですからガラクタやゴミになった糖タンパクでもないので食作用で取り込んでごみの処理をする必要もないので取り込めなかった**IgA免疫複合体がメサンギウム細胞の基質に大量に蓄積して糸球体の血流を妨害して糸球体基底膜の細胞、血管内皮細胞、血管上皮細胞（足細胞）などの濾過機能を妨害していくので徐々に長い時間の経過の中で腎機能障害が起きてしまうのです。**

リソソームの内腔は pH5 前後に酸性化されており、種々の加水分解酵素を含むのですが、にもかかわらずメサングウム細胞は herpes ウイルス単独では herpes を貪食した後でメサングウム細胞が持っているリソソームに含まれている多種類の加水分解酵素でヘルペスを加水分解して溶かし殺すことができるはずなのにメサングウム細胞は何故ヘルペスに感染してしまうのでしょうか？

一つ例を出して説明しましょう。人体に侵入してきた herpes ウイルスや細菌から人体を守るもっとも優秀な自然免疫の防御細胞はマクロファージです。代表的な貪食作用を持っているマクロファージは組織で herpes ウイルスを見つけるとファゴソームと言われる袋のような小胞を作るために細胞の表面を丸め込んで袋状にしてその袋の中にヘルペスウイルスを囲い込み切り取って herpes ウイルスをマクロファージの細胞内に取り込みます。このプロセスをファゴサイトーシスと言い食作用とか貪食（どんしょく）作用と訳します。食作用は phagocytosis で読み方はファゴサイトーシスであり、細胞がその細胞膜を使って大きな粒子（ $0.5 \mu\text{m}$ 以上）を取り込み、ファゴソーム（食胞）と呼ばれる細胞の内部に袋のような小胞を形成するプロセスであり、これはエンドサイトーシスの一種です。食作用を行う細胞を食細胞（ファゴサイト）と呼びます。ファゴソームは食胞とか小胞とも言います。さらにこのファゴソーム（食胞）は細胞内のあらゆる種類の強力な化学物質である加水分解酵素を持っているリソソーム（ライソソーム）と融合されます。

エンドサイトーシスとは何でしょうか？ エンドサイトーシスまたは飲食作用 と訳し、細胞が細胞外の物質を取り込む過程の 1 つで、大きい物質を、細胞の内側に取り込む働きです。更に細胞に必要な物質のあるものは極性を持ちかつ大きな分子であるため、疎水性の物質から成る細胞膜を通り抜ける事ができないので、エンドサイトーシスにより細胞内に輸送されるのです。

リソソーム（ライソソーム）とは何でしょうか？ リソソーム酵素を含む可溶性のリソソームタンパク質は、生合成経路およびエンドサイトーシス経路を介してリソソームに輸送される。リソソームは、酸性に保たれた細胞内オルガネラの一つであり、複合糖質や脂質などの細胞内基質の分解に関わっている。細胞外からの物質の取り込みは、エンドサイトーシス（飲食作用）と呼ばれ、多くの場合、直径が 100nm 程度の比較的小さな細胞膜の構造形成を通じて行われます。エンドサイトーシス（飲食作用）とは細胞外から細胞内に物質を取り込む現象です。死んだ細胞やバクテリアなど大きなものを取り込む食作用と、分子や液体など比較的小さなものを、受容体などを介することなどで選択的あるいは非選択的に取り込む飲作用に分けられますところが、病原体などは通常輸送される微少領域よりも格段に大きく、どのように大きな病原体や異物が取り込まれるための生体膜の構造が形成されるか不明でしたリソソーム内部には酸性 pH 条件下で働く種々の加水分解酵素（リソソーム酵

素)が存在し、エンドサイトーシスやオートファジーにより細胞内外から取り込まれた生体分子を加水分解する。分解されて生成したアミノ酸、糖そして脂質は再利用される。このことから、リソソームは細胞内の「リサイクル工場」であるといえる。

エンドサイトーシス（飲作用）とファゴサイトーシス（食作用）の違いは何ですか？

菌やその他の固形物を取り込む作用がファゴサイトーシス（食作用）であり食細胞（好中球、好酸球、単球、マクロファージ、未熟樹状細胞）だけに備わった機能であるのに対し、エンドサイトーシスや飲作用（ピノサイトーシス）はすべての細胞に備わった機能であり、ファゴサイトーシス作用（食作用）は免疫細胞だけが持っているのです。エンドサイトーシスの取り込みにはアクチンが関係し、取込まれると食胞ができる。取り込みの物質が水溶液の場合を飲作用（ピノサイトーシス）と言います。

食胞とはアメーバ・ゾウリムシなどの原生動物に見られる細胞器官の一種で細胞内にとり入れた食物のまわりに消化液を分泌したもので、これによって食物を消化する。

ファゴソーム（食胞）としてマクロファージ内に取り込まれた細菌やヘルペスウイルスはリソソームと言われるもう一つの小胞と融合します。ところがメサンギウム細胞は食作用を持っているのですがIgA免疫複合体のherpesウイルスはIgA抗体と結合しているためメサンギウム細胞はIgA免疫複合体のherpesウイルスを直接、貪食が出来ないのです。何故ならばメサンギウム細胞はマクロファージのような免疫細胞ではなく普通の毛細血管の支柱になるあらゆる細胞の食作用は抗体を食べる食作用の機能は持っていないからです。IgA免疫複合体からヘルペスウイルスが離脱できれば可能です。

リソソーム内腔には生体高分子（タンパク質、脂質、糖質など）を構成単位のアミノ酸、リン脂質、糖、核酸などにまで分解できる約60種類の加水分解酵素が存在する。プロテアーゼ(protease)、グリコシダーゼ(glycosidase)、リパーゼ(lipase)、ホスファターゼ(phosphatase)、ヌクレアーゼ(nuclease)、ホスホリパーゼ(phospholipase)、スルファターゼ(sulfatase)などがあり、多くは酸性域に至適pHを持つため、酸性加水分解酵素(acid hydrolase)と総称されます。これらは $A-B + H_2O \rightarrow A-H + B-OH$ という加水分解反応によって基質を分解するのです。又、リソソームに局在するプロテアーゼ(タンパク質分解酵素)は20種類以上あり、それらはカテプシン(cathepsin)と名付けられ、A-Zまで存在する。リソソームにはカテプシン以外の名称のプロテアーゼも存在するのです。又リソソーム中には活性酸素も含まれています。

プロテアーゼ（またはペプチダーゼ）とは、何でしょうか？タンパク質分解反応を触媒する酵素の中心的なファミリーであり、標的タンパク質のペプチド結合を加水分解し、タンパク質をより小さなペプチドまたはアミノ酸に分解します。すべてのヒト遺伝子の約2%を構成するプロテアーゼは、多くの生理学的および発生プロセスに関与する酵素の最大のファミリーを構成しています。細胞内での消化やタンパク質のリサイクルに関与する一部のプ

ロテアーゼは比較的非選択的ですが、ほとんどのプロテアーゼは特定のペプチド配列のセットを認識するように進化しています。

実際に挙げたリソソームに含まれている 60 種類の強力な加水分解酵素は膜で囲まれているリソソームという小胞の中から出てしまうとマクロファージも酸性加水分解酵素という化学物質によって殺されてしまうので小胞という膜の袋の中に閉じこまれているのです。リソソームはすごいと思いません。

もう一度凄すぎるリソソームとは何でしょうか？リソソームには様々な酵素が含まれており、これらの酵素がリソソームへ取り込まれた物質の消化を行っています。また、リソソームには活性酸素も含まれており、殺菌に役立っています。リソソームは、酸性に保たれた細胞内オルガネラの一つであり、複合糖質や脂質などの細胞内基質の分解に関わっています。**オルガネラ**とは細胞内にあって、真核細胞や原核細胞の細胞質に存在する小さな細胞内構造です。より複雑な真核細胞では、オルガネラは、多くの場合、独自の膜に囲まれています。各オルガネラは、臓器/器官が身体で働くのと同じように、その細胞に特化した機能を担っている一定の機能を持つようになった小器官の総称です。細胞内小器官、細胞小器官などとも呼ばれ、核、ミトコンドリア、エンドソーム、ゴルジ体、リソソーム、リボソーム、微小管、小胞体などが例として上げられる。**小胞体 (endoplasmic reticulum 略して ER) とは**、核膜と連結したもう 1 つの膜システムで、脂質やタンパク質の合成や分解のプロセッシングに関与しています。免疫細胞の小胞体は病原体を殺すためにあります。筒状の小胞体槽とシート状の小胞体があり、細胞によっては細胞全体の体積の約 10% を占める場合があります。小胞体には、粗面小胞体 (リボソームが付着し、タンパク質産生に関与する) と滑面小胞体 (リボソームが付着せず、脂質代謝に関与する) に分類されます。リソソーム内部には酸性 pH 条件下で働く種々の加水分解酵素 (リソソーム酵素) が存在し、エンドサイトーシスやオートファジーにより細胞内外から取り込まれた生体分子を加水分解する。分解されて生成したアミノ酸、糖そして脂質は再利用される。このことから、リソソームは細胞内の「糖、蛋白、脂肪のリサイクル工場」であるのであらゆるリサイクルのためにあらゆるリサイクルのために必要な酵素を持っているのです。

リソソームの重要な生理機能の一つにオートファジーがあります。細胞が細胞自身のタンパク質を分解・再生するオートファジー (自食作用) というメカニズムを解明した大隅良典先生にノーベル生理学・医学賞が贈られた今を時めく**オートファジーとは何でしょうか？**オートファジーは、飢餓状態などで誘導され、細胞内の自己タンパク質などをリソソームで分解することで栄養源を確保する生理作用です。また、通常的环境下でもプロテアソーム経路と並び、細胞成分の代謝に働いています。**プロテアソームとは**、ユビキチン化されたタンパク質を選択的に分解する巨大で複雑なタンパク質分解酵素複合体です。**ユビキチンとは** 76 個のアミノ酸からなるタンパク質で、他のタンパク質の修飾に用いられ、タンパク

質分解、DNA 修復、翻訳調節、シグナル伝達などさまざまな生命現象に関わる。至る所にあることから「偏在的にある」という意味のユビキチンの名前が付いたのです。進化的な保存性が高く、すべての真核生物でほとんど同じアミノ酸配列をもっている。ユビキチンがついたタンパク質は、巨大酵素「プロテアソーム」へと運ばれます。そこでタンパク質はアミノ酸へと分解され、新しいタンパク質の原料としてリサイクルされるのです。ユビキチンという目印がついたタンパク質をプロテアソームが食べて、小さいアミノ酸へと分解され、アミノ酸は新しいタンパク質へと再生されるのです。ユビキチン化されたタンパク質の除去により、細胞周期・アポトーシス・シグナル伝達・転写制御・品質管理・シナプス可塑性などに関与する。オートファジーが発がん、神経変性疾患、2 型糖尿病等の生活習慣病、感染症、各種の炎症など、さまざまな疾患の発症・進展が見られるのは細胞に感染したヘルペスが遺伝子の突然変異を起こしたためです。また、発生・分化、老化、免疫などの重要な生理機能を持つことが明らかになり、オートファジー研究は大きな発展を遂げ、2016 年に大隅良典先生がノーベル賞を受賞された。しかし大隅良典先生はオートファジーが阻止されたときに発がん、神経変性疾患、II 型糖尿病等の生活習慣病、感染症、各種の炎症など、さまざまな疾患の発症・進展が見られる原因は herpes である事をご存じないのです。細胞に感染したヘルペスウイルスが細胞のゲノムに組み込まれて突然変異を起こさせて異常な蛋白が作られてしまい、この異常なタンパク質がオートファジー経路を阻害して神経変性を誘発することがわかり、細胞は一過性に神経細胞のオートファゴソームが活性化して細胞を守ろうとするのですが力尽きて、やがて正常なオートファジーを維持できず様々な herpes が感染した細胞の変性を引き起こすからです。変性という言葉はあいまいですからヘルペス性神経変性疾患というべきです。変性 (Degeneration) とは何でしょうか？ 病理の用語で、細胞、組織のなかに、生理的には存在しない異常の物質、あるいは生理的に存在する物質でも、異常の部位に、ないしは異常な量に認められる状態を言います。退行性病変の一つで、細胞や組織に正常では存在しない物質が沈着ないし、正常でも存在するが沈着量や場所が異常なものをさす。変性にはどんなものがあるのでしょうか？ 変性 (Degeneration) を大分類すると大きく七つに分けられます。一番多いのはやはり蛋白変性です。変性の大分類は、1) 水腫性変化 2) タンパク変性 3) 脂肪変性 4) 糖原変性 5) 病的石灰化 6) 尿酸沈着症 7) 色素沈着の七つに分けられます。

1) 水腫性変化。①空胞変性 (水様変性)。細胞質内の水分増加が起こり、その後空胞が生じるもの。病気には膠質浸透圧ネフローゼがあります。ネフローゼ症候群はなぜ浮腫みが出るのでしょうか？ ネフローゼ症候群とは、突然、あるいはじわじわと全身の浮腫に気付かれ、強い蛋白尿が見られる病気です。尿に蛋白 (アルブミン) がたくさん出てしまうために、血液中の蛋白が減り、低蛋白血症となり、その結果、むくみ (浮腫) が起こる疾患です。むくみは、低蛋白血症が起こるために血管の中の水分が減って血管の外に水分と塩分が増えるために起こります。ネフローゼ症候群では、糸球体の毛細血管に機能障害が起こり、蛋白質が尿中に漏出し、血中の蛋白質も減少してしまいます。よって低蛋白血症が必ずみられる。

2) タンパク変性。

①角質変性。角化が亢進します。

②硝子滴変性。細胞質内にタンパク質の小顆粒が出現します。硝子滴とは間質内タンパク質沈着の1つで、タンパク質の一種であるヒアリンが、形態に不可逆的に変化し、本来その部位には存在しない場所に沈着することです。ヒアリンは電顕像ではアミロイドよりもさらに細かな細線維ないしは無構造物質。既存の組織が変化して無構造な物質に変化したときヒアリン化とよぶ。病気は水銀中毒、ネフローゼです。近位尿細管上皮の硝子滴変性は蛋白尿、ネフローゼ症候群例で見られ、迂曲部から直部にかけて拡がる。硝子滴変性は巢状分節状糸球体硝子化、硬化などでは病変部に一致したネフロン近位尿細管上皮に顕著に認められる。

③ラッセル小体。抗体を産生する形質細胞に過剰産生された免疫グロブリンが沈着。ラッセル小体は、一般に免疫グロブリンの過剰産生を経た形質細胞で観察される均一の免疫グロブリンを有する巨大な好酸性の構造物。ラッセル小体は腫大した小胞体の特徴とする。多発性骨髄腫で観察される細胞変化の1つがラッセル小体です。

④粘液変性。粘液変性 (mucoïd degeneration) とは 間質内タンパク質沈着の1つで、タンパク質の一種である糖タンパク質であるムコ多糖が、本来の形態が不可逆的に変化し、ムコ多糖が存在しない部位には沈着すること。糖タンパク質 (glyco - protein) とは、タンパク質を構成するアミノ酸の一部に糖鎖が結合したものである。ヒトを含む動物においては、細胞表面や細胞外に分泌されている粘液のタンパク質のほとんどが糖タンパク質である。

⑤硝子様変性。ヒアリン変性 (hyalin degeneration) とは？ 間質内タンパク質沈着症の1つで、タンパク質の一種であるヒアリンが、本来その部位には存在しない形に不可逆的に変化し、沈着すること。小動脈内皮細胞に herpes が感染すると小動脈内皮に変性ヒアリンが沈着すると、細動脈硬化症を起こす。動脈硬化症の原因も動脈の内皮細胞に感染したて herpes が原因なのです。均一無構造のタンパク質である硝子質 (ヒアリン) が変性して結合組織に沈着することを硝子様変性といいます。筋肉変性症である舌筋線維の硝子様変性を伴う舌筋の変性と再生も観察されています。

硝子質とはヒアリン (hyaline) という一種のタンパク体 (リポタンパク) で、均質かつ無構造であるため、組織標本の染色としてもっともしばしば用いられる酸性色素であるエオジンで淡赤色に染まり、その状態が不透明な「曇りガラス」に似ているのでこの名称がつけられている。となれば最も正しい名称は「曇りガラス様変性」であるべきです。リポタンパクの例としてはコレステロールは血漿中ではリポタンパク (HDL, LDL, VLDL) の形コレステロールが含まれているのが最も有名です。ヒアリンの正常なもとの蛋白は何でしょうか？ 誰もわかってはいません。

電顕像ではヒアリン (hyaline) はアミロイドよりもさらに細かな細線維ないしは無構造蛋白物質です。又、既存の組織が変化して無構造的な物質に変化したときにヒアリン化とよぶ。硝子様変性を呈する病気や症状には癥痕組織、結核、高血圧があります。

⑥**アミロイド変性。**アミロイドとは、人体を構成しているタンパク質の形や性質が herpes 感染により変わり、水や血液に溶けにくい線維状の塊となった物質です。アミロイドが体に沈着することにより引き起こされる病気をアミロイドーシスと言います。アミロイドーシスには、原発性、続発性、透析による限局性のアミロイド変性が見られますがこれらのアミロイドーシスを伴う病気はすべて herpes が原因であります。ヘルペス感染した細胞がアミロイド変性を起こして自己免疫疾患である慢性関節リウマチ、細菌感染症である結核も結核病巣に herpes が感染して続発性のアミロイド変性を起こしアミロイドーシスになります。さらにアミロイド変性症ではないのですが、続発性の上皮細胞に感染した癌ウイルスである herpes が遺伝子を突然変異させて変性した癌蛋白を作って癌の塊を産生してしまいます。さらに同じよう血液癌である多発性骨髄腫は、白血球の中のリンパ球のうち、B細胞から分化（未熟な細胞が成熟した細胞になること）した形質細胞に herpes が感染して形質細胞の遺伝子のがん化させて出来上がった変性した癌蛋白が作られると造血細胞の癌細胞である骨髄腫細胞になり、骨髄腫細胞が主に骨髄で増える病気となる多発性骨髄腫を起こします。多発性骨髄腫も herpes が形質細胞の遺伝子に感染していわばヘルペス性の続発性のアミロイド変性を起こした結果、癌蛋白を作ったので**アミロイド変性疾患の一つであると言えるのです。**というのは多発性骨髄腫とは、血液細胞の1種である抗体を作る形質細胞からできる血液のがんの一つですが、Herpes が形質細胞に感染して herpes のゲノムが形質細胞のゲノムに組み込まれて遺伝子や染色体の突然変異という異常を引き起こし癌蛋白という変性蛋白を生じさせ多発性骨髄腫という血液癌となったからです。

アルツハイマーの原因と言われているアミロイドβは、脳内で作られた正常なタンパク質が変性分解されたもので、40個前後のアミノ酸からできています。分解される時の微妙な切れ目の差で、無害で排出されやすいものと、毒性が強く、たんぱく質同士が互いにくっついて脳に溜まりやすいものに分かれます。**アミロイドβになる前の正常なたんぱくは何でしょうか？何なのかはヒアリンと同じく誰も知らないのです。知っているても誰も口にしないのです。**

⑦**フィブリノイド変性。**タンパク質であるフィブリノイドが沈着。悪性高血圧、膠原病 (PN、SLE)、自己免疫疾患があると言われますが膠原病 (PN、SLE) や、自己免疫疾患という病気はこの世には存在しません。herpes が原因です。**PN は polyarteritis nodosa の略で結節性多発動脈炎で中型血管を主体として、血管壁に炎症を生じる疾患です。SLE は、Systemic Lupus Erythematosus の略で全身性エリテマトーデスです。フィブリノイドとは何でしょうか？**フィブリノイド (フィブリン様物質) は、herpes が感染したに感染して変性した血管内皮細胞のコラーゲン、基質、フィブリン (線維素) なども変性してしまい増殖した herpes に対抗するために、免疫が働きだし免疫グロブリンや補体などの血漿成分がにじみ込んで形

成される変性物である。類線維素変性、線維素様変性、フィブリン様変性とも呼ばれ、血管炎によって起こる変性物質です。アミロイドとよく似ています。語尾に「～オイド」が付くと「～に似た」と、いう意味を持ちます。

因みに嘘ですがアルツハイマーの原因と言われているβアミロイドの**アミロイドとは何でしょうか？アミロイドとは**私たちの体を構成しているタンパク質の形や性質がヘルペス感染のために変わり、水や血液に溶けにくい線維状の塊となった物質です。アミロイドが体に沈着することにより引き起こされる病気をアミロイドーシスと言います。「アミロイド」の名称は、元々は、この物質がヨウ素でんぷん反応と似た反応をすることから、デンプン（ラテン語では amyllum）と関係があるとの誤解により付けられたものである。ヨウ素でんぷん反応は食品中にデンプンがあるかないかを検出するための検査です。“アミロ”は「でん粉に似た」を意味するので「類デンプン質」という意味で"amyloid"と名付けられましたが間違っていたのです。この大間違いをしたアミロイドの名付け親はかの有名すぎる現代病理学の父 Rudolph Virchow です。現代病理学の父でドイツ人の医師であったルードルフ・ルートヴィヒ・カール・フィルヒョウが大間違いをしでかしたのです。というのは、科学者たちはアミロイドが脂質なのか炭水化物なのかの議論をしていましたが、実はそのどちらでもなく、herpes が感染した細胞の蛋白を変性させた結果生じたタンパク質の屑であったのでした。

フィブリン（線維素）とは何でしょうか？フィブリン（fibrin）は、血液凝固に関わるタンパク質である。繊維状タンパク質で、傷などが原因となって血小板とともに重合し、血球をくるみこんで血餅を形成する。止血や血栓形成の中心的な役割を担っている。繊維素あるいは線維素とも呼ばれる。因みに「フィブリノーゲン」は「線維素原」と訳します。

悪性高血圧とは何でしょうか？血圧が異常に高くなることにより、全身の血管の抵抗が急上昇して特定の臓器に障害が生じた状態を「高血圧緊急症(悪性高血圧)」です。血圧は「180/120mmHg」の場合が多く、**降圧剤を飲んでも効果がほとんど見られません**。原因としては長期にストレスがかかり続けたために交感神経の神経節に感染した herpes が免疫に発見されて炎症が急に生じて血圧が急に高くなったのです。従って**悪性高血圧はヘルペス性悪性高血圧というべきです**。血管を支配するのは血圧を上げる交感神経だけで副交感神経は血圧には一切かかわらないのです。頭痛以外に、障害が出やすい臓器としては「脳」・「腎臓」・「心臓」で脳卒中・脳出血や腎不全・尿毒症や心不全・心筋梗塞が出ることがあります。**尿毒症とは何でしょうか？**尿毒症とは本来腎臓では、体の中で不要になった老廃物や毒素を尿の中に排出するのですが、腎臓がヘルペスによって障害を受けて十分に機能しなくなると、老廃物や毒素が体内に蓄積し、様々な障害を生じてしまうようになります。これが尿毒症です。尿毒症とはどんな症状が出ますか？尿素窒素(BUN)、クレアチニン(Cr)、リン(P)、カリウム(K)等の尿毒症性物質が体内にたまり、疲れやすい、息切れがする、尿量が減る、浮腫、食欲低下などの症状や、高血圧、高カリウム血症、貧血を尿毒症症状とい

います。尿毒症とは、腎臓の働きが極度に低下して起こる全身の変化をいい、急性あるいは慢性の腎臓障害が進行した状態です。これは、腎臓の働きが、正常の 10 分の 1 程度まで著しく低下している末期腎不全の状態であり、そのまま治療をしなければ、生命にかかわるような深刻な事態となります。

蛋白変性のサブテーマが七つもあったので蛋白変性の解説が長くなりましたがやっと脂肪変性に到達しました。蛋白変性のサブテーマが七つもあるので蛋白変性による疾患が細胞変性疾患で一番多いのです。

3) 脂肪変性。脂肪が沈着。脂肪肝、動脈粥状硬化症、四塩化炭素中毒。**四塩化炭素中毒の肝毒性とは？**四塩化炭素の肝毒性発現には、肝臓で薬物代謝酵素によって生じるフリーラジカルや脂質の過酸化の過程で生じるフリーラジカルが関与している。四塩化炭素は脂肪組織、肝臓、血液、脳、腎臓及び筋肉などの主要臓器に分布し、脂肪組織中では特に高濃度である。四塩化炭素は肝臓、腎臓および肺において最も鋭敏で脂肪変性が最も起こりやすい臓器なのです。

4) 糖原変性

グリコーゲンが細胞内に蓄積。糖尿病、糖原病、結核、肝硬変。**糖原病とは何でしょうか？**肝を主病変とし、肝臓の組織にグリコーゲンが蓄積する。糖原病は、糖の一種であるグリコーゲンを分解し、エネルギーとする過程で働く酵素の遺伝子に変異が起こり、その酵素の機能が失われることで発症します。

5) 病的石灰化

正常では見られない組織にカルシウム塩が沈着する。副甲状腺ホルモン、カルシトニン、ビタミン D の異常などが原因と言われていますが herpes が関与しているのです。**石灰化とは、**軟部組織にカルシウム塩が沈着する現象、あるいは沈着した状態である。様々な生物で見られ、その結果として硬化した組織などが形成される。動物においては、細胞間に体液中のカルシウムイオンが炭酸カルシウムなどの形で細胞間に沈着することで起こるもので、正常な代謝の結果として起こる場合も、異常な状態で起こるものもある。

6) 尿酸沈着症

尿酸が沈着。尿酸の代謝障害による。痛風。**痛風とは、**尿酸という物質が関節の中で結晶になることで、関節に強い痛みを引き起こす病気です。痛風の原因は血液中の尿酸値が上がることです。尿酸値が上がる要因としては、腎臓のはたらきの低下、暴飲暴食、肥満、激しい運動などです。

7) 色素沈着

色素が沈着。外来性色素と内因性色素によるものがあり、外来性色素には炭粉（たんぶん）など、内因性色素にはメラニン、ヘモジデリン、ビリルビン、リポフスチンなどがある。炭粉症とは何でしょうか？たんぶんしょうと読み英語で anthracosis です。石炭、油煙、カーボンブラックなどの炭素分の多い物質の粒子が肺胞内、肺胞間質、リンパ節に沈着したため

に起る病状をいう。肺組織の外見は黒色を呈し、塊状巣を形成し、肺気腫を伴う。肺機能障害は高度で、呼吸困難、心悸亢進、貧血症状などを呈する。炭鉱、コークス工場、黒鉛工場、製墨工場、活性炭工場などで粉塵や煤煙を長期間吸入することによって起る。

ヘモジデリンとは何ですか？ヘモジデリンは、ヘモグロビン由来の黄褐色あるいは褐色の顆粒状あるいは結晶様の色素であり鉄を含む。赤血球やヘモグロビンが網内系やその他の細胞により貪食され分解される過程で生じ、正常な状態でも脾臓や骨髄において認められる。ヘモジデリン沈着症の原因には組織への直接出血後、赤血球が分解されて組織内に鉄が放出されたり、血管内で赤血球が破壊されることによって血液中に鉄が放出され、腎臓で血液の老廃物がろ過される際に腎臓内に鉄が蓄積することがある。

内因生色素の代表はメラニン色素で歯肉、口蓋粘膜、頬粘膜や口唇粘膜に好発する。メラニン色素沈着は粘膜の上皮基底層に多くみられ、直下の粘膜固有層にも認められる。粘膜固有層ではメラニンを貪食したマクロファージ(**メラニン貪食細胞 melanophage**)がみられる。

リポフスチンとは、**細胞質内の不飽和脂肪酸の過酸化により、リソソーム内に形成される不溶性色素**です。リソソームによって細胞内で消化された異物の残余物質であり、**加齢性色素**あるいは**消耗性色素**とも呼ばれる。ヘモジデリンと異なり鉄を含まない。重度の栄養不良あるいは老齢個体の肝細胞、心筋線維、神経細胞において出現する。

オートファゴソームとはまず細胞質に隔離膜と呼ばれる扁平な膜区画が出現、湾曲しながら伸長し、細胞質や場合によってはミトコンドリアやペルキシソーム等のオルガネラ(小器官)を包み込みます。最後に隔離膜の末端同士が融合し直径約 $1\mu\text{m}$ の閉じた2重膜構造が完成します。それがオートファゴソーム(Autophagosome)でそのオートファゴソームの役割は、細胞内で二重膜に囲まれた球状の構造の中で、異常な細胞内タンパク質、過剰なまたは損傷した細胞小器官、侵入した微生物などの、細胞質の内容物を分解するシステムであるマクロオートファジーを担うのです。

マクロオートファジーとは細胞質に現れた膜区画が伸長して細胞質成分やオルガネラを取り囲み、これがリソソームと融合してその内容物を分解して herpes に侵された病気の原因となる異常な細胞内タンパク質、過剰なまたは損傷した細胞小器官、侵入したヘルペスなどの微生物などを処理してしまうのです。

ペルキシソームとは微小体、**ミクロボディ**ともいわれる**脂質一重膜で覆われた細胞内小器官(オルガネラ)**で**ペルオキシソーム (peroxisome)**は**全ての真核細胞が持つ細胞小器官**で、**多様な物質の酸化反応を行っている**。主に脂肪酸の酸化や活性酸素の除去を行います。ペルオキシソームの関わる代謝経路には、長鎖脂肪酸のベータ酸化による分解や、コレステロールや胆汁酸の合成、アミノ酸やプリン代謝などがありペルオキシソームの内腔に含まれる**オキシダーゼ(酸化酵素)**によって行われる。

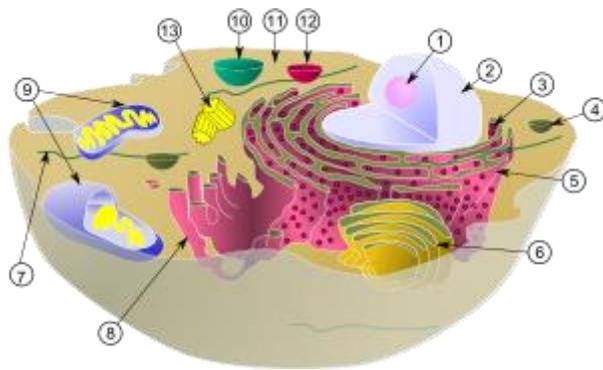
オートファジーにおいてリソソームは自己の異常な細胞を消化するための加水分解酵素の供給の役割をはたしているのです。オートファジーが誘導されると、細胞質に隔離膜と呼ばれる扁平な小胞が現れて細胞質を取り込みながら伸長し、その後オートファゴソームと呼ばれる小胞が形成される。オートファゴソーム内にはミトコンドリアなどのオルガネラも含まれており、リソソームと融合するとリソソーム酵素により分解され、得られたアミノ酸は栄養源として再利用されることもありますが、栄養不足の時代ではないので現代のオートファゴソームの役割は異常な細胞内タンパク質、過剰なまたは損傷した細胞小器官、侵入したヘルペスなどの微生物や、細胞質の異常な内容物を分解します。

リソソームとオートファゴソームが融合した小胞はオートリソソームと呼ばれ、このオートリソソームはチューブ形成を起こした後に多数の小さな小胞となり、成熟後にリソソームとしてまた利用される。オートリソソームの形成には soluble NSF-attachment protein receptor (SNARE) タンパク質が関わっています。SNARE タンパク質は、融合する小胞膜の両方に局在しており、各 SNARE ドメインが結合することにより膜融合を誘導する。オートファゴソームには Syntaxin 17 (Stx17) が局在しており、一方でリソソームには vesicle-associated membrane protein 8 (VAMP8) が局在している。オートファジーが誘導されると小胞体から隔離膜が伸長してオートファゴソームが形成され、その後完成したオートファゴソームの外膜に Stx17 が局在します。この Stx17 と細胞質に存在する SNARE タンパク質である Synaptosomal-associated protein 29 (SNAP29)、そしてリソソーム膜上の VAMP8 の三者複合体が形成されるとオートファゴソームとリソソームの融合が起こり、オートリソソームが形成されるのです。また、SNAP29 に O 結合した GlcNAc が SNARE の三者複合体形成を調節しています。このオートリソソーム形成機構はオートファジーにおいて重要なステップであり、病態メカニズムとの関わりを調べることで、オートファジーが関連する疾患に対する新たな治療ターゲットとなることが期待されると言われていますが病態メカニズムもオートファジーが関連する疾患はすべてヘルペスですから新たな治療ターゲットが判明することもなく残念ながら無駄な徒労と無駄な研究費がかかるだけです。

食作用 (phagocytosis) とは何でしょうか？ 貪食 (どんしょく) 作用ともいう。菌やヘルペスやその他の固形物を取り込む作用です。食作用は食細胞である好中球、好酸球、単球、マクロファージ、樹状細胞だけに備わった機能であるのに対し、飲作用 (ピノサイトーシス) やエンドサイトーシスはすべての細胞に備わった機能です。食作用 (phagocytosis) の取り込みにはアクチンが関係し、取込まれると食胞ができる。食胞はリソソームと融合し、リソソーム中の分解酵素によって菌やヘルペスウイルスやその他の固形物が分解される。食胞とは食物胞、または消化液胞とも言い、原生生物などの単純な真核生物に見られる細胞小器官 (オルガネラ) です。この食胞と言うオルガネラは本質的にリソソームです。生体防御のための菌やヘルペスウイルスの取り込みと殺病原体と、獲得免疫の始動となる抗原の取り込み、分解、T 細胞への提示と、死細胞の除去、などの生理的意義を持つ。

飲作用 (Pinocytosis、ピノサイトーシス) とは、細胞が行うエンドサイトーシスの形式の一つであり、細胞外液に懸濁した小粒子が細胞膜の陥入 (くぼむこと。 陥没。) によって細胞内に持ち込まれ、その結果、細胞内の小さな小胞内で粒子が懸濁する。この飲小胞は、通常、初期エンドソームと融合し、粒子を加水分解する。初期エンドソームとは何でしょうか？細胞膜を細胞の内側に陥入させることで小胞を形成します。その小胞に外来因子を包み込んで細胞内へと取り込む時にできる小胞は初期エンドソームと呼ばれ、細胞内でその膜脂質や小胞の内腔環境を変化させながら、後期エンドソームへと成熟し、最終的にリソソームと融合して取り込んだ物質の分解が行われます。エンドソームとはピノサイトーシスによって形成された一重の生体膜からなる小胞でほぼ全ての真核細胞が持ち、細胞外の分子の取り込みや、細胞表面の分子の選別 (ソーティング) に関わります。その結果エンドソームに取り込まれた一部の分子は再利用され、小胞輸送によって細胞膜へと輸送される。エンドソームとリソソームの違いは何ですか？ファゴソームとエンドサイトーシスの違いは何ですか？ファゴソームの「ファゴ」は「食べる」と言う意味ですから免疫の細胞が細菌やウイルスを「食作用」で殺すことです。一方エンドソームはすべての細胞が持っている機能で細胞表面から外来因子を包み込んで細胞内へと取りこみ細胞内の他のオルガネラへ物質を輸送してリソソームと融合して取り込んだ物質の分解が行われます。

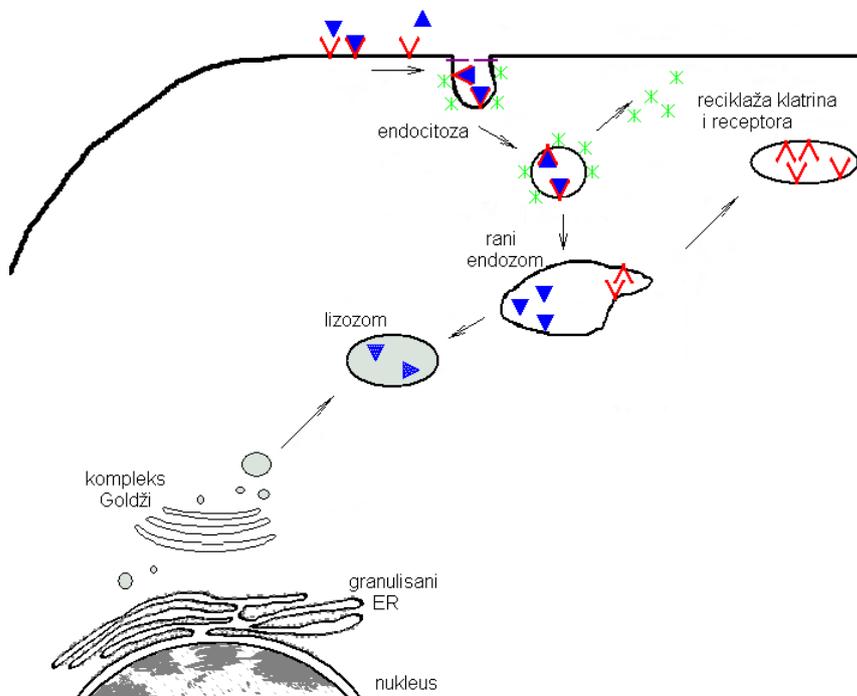
リソソーム (lyso - some) があらゆる場面で登場しているのが理解できますか？極めて重要な「加水分解酵素」を酸性で多くの分解酵素を含み、物質の消化に重要な役割を持っている細胞小器官 (オルガネラ) です。「lyso が加水分解 some が体」の意味があり、日本語ではリソソームは「水解小体」と簡単によべれます。リソソーム (lysosome) の読み方はリソゾーム、ライソソーム、ライソゾームの4つあります。語源は、“lysis(分解)”と“some(体)”に由来します。生体膜につつまれた構造体で細胞内消化の場である。内部に加水分解酵素を持ち、エンドサイトーシスやオートファジーによって膜内に取り込まれてた生体膜につつまれた生体高分子はリソソームで加水分解される。分解された物体のうち有用なものは、細胞質に吸収される。不用物はエキソサイトーシスによって細胞外に廃棄されるか、残余小体 (residual body) として細胞内に留まります。単細胞生物においては、リソソームが消化器として働いている。また植物細胞では液胞がリソソームに相当する細胞内器官である。



左図に典型的な人を含む**動物細胞**の構成要素の**模式図**示します。

1. 核小体
2. 細胞核
3. リボソーム (5の一部として点で示す)
4. 小胞
5. 粗面小胞体
6. ゴルジ体 (またはゴルジ装置)
7. 細胞骨格 (微小管, アクチンフィラメント, 中間径フィラメント)
8. 滑面小胞体
9. ミトコンドリア
10. 液胞
11. 細胞質基質 (細胞小器官を含む液体。これを元に細胞質は構成される)
12. リソソーム
13. 中心体

リソソームの形成図



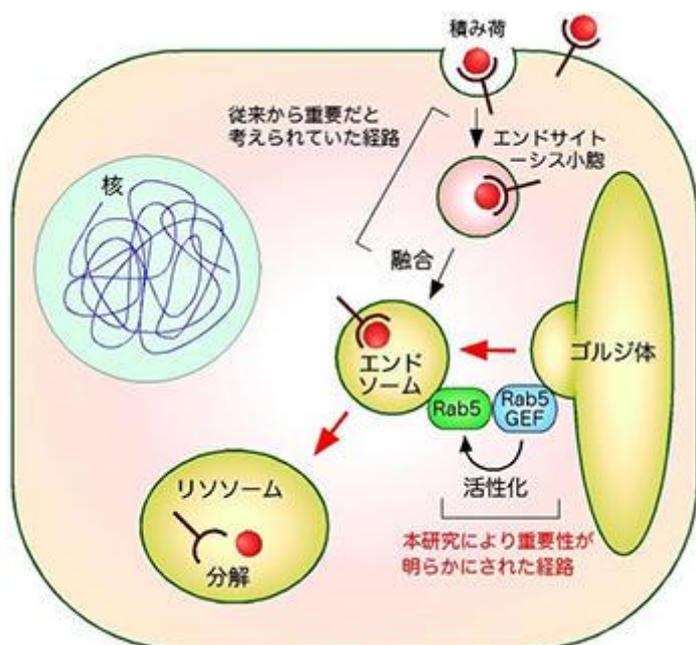
ドイツ語で書かれているのでわかりにくいと思いますが、青い三角形を2つ含む灰色の袋 (中央) がリソソーム。細胞膜表面 (図中央上) から取り込まれた高分子 (青い三角) をくるむ小体、またはゴルジ体 (図左下) から出芽した小胞として形成される。矢印の先

端をしっかりと確認してください。青い三角が取り込まれる分子です。赤い V 字がクラスリンです。クラスリンは細胞外マトリクスの外部の物質 (栄養、情報分子、

病原ウイルスなど)を取り込むとエンドサイトーシスにより取り込まれる際に形成され、エンドソーム外側を形作る骨格となるタンパク質なのです。

エンドサイトーシスは私達の体の中の多くの細胞に備わる非常に基本的な生命現象であり、細胞が外部から栄養物質や、細胞機能を維持するための情報分子を取り込む機構です。

ゴルジ体によるエンドソーム形成の制御



細胞がこれら外部の物質(栄養、情報分子、病原ウイルスなど)を取り込むと、それらはまず細胞内に存在するエンドソームに送られた後、リソソームと呼ばれる細胞内小器官で分解されるか、もしくは細胞膜へとリサイクルされます。細胞が外部から取込む物の中には、病原 herpes ウィルスも含まれており、エンドサイトーシスにより細胞内に取り込まれた herpes ウィルスはエンドソームから細胞内へと侵入し、様々

な病気を引き起こすことになるのです。

リソソーム (lysosome; ライソソーム、ドイツ語では lizozom) は、真核生物が持つ細胞小器官の一つである。リソゾーム、ライソソーム、ライソゾームまたは**水解小体** (すいかいしょうたい) とも呼ばれる。語源は、“lysis(分解)”+“some(体)”に由来する。生体膜につつまれた構造体で細胞内消化の場である。内部に加水分解酵素を持ち、エンドサイトーシスやオートファジーによって膜内に取り込まれた生体高分子はここで加水分解される。分解された物体のうち有用なものは、細胞質に吸収される。不用物はエキソサイトーシスによって細胞外に廃棄されるか、**残余小体** (residual body) として細胞内に留まる。単細胞生物においては、リソソームが消化器として働いている。また植物細胞では液胞がリソソームに相当する細胞内器官である。

形成過程とリソソーム種別についてはリソソームの形成段階は前後二段階に分けることが出来る。まず、一次リソソーム (primary lysosome、一次水解小体) と呼称され、分解すべき対象を含有しないリソソームがある。リソソームはゴルジ体 (ドイツ語では goldzi) のトランスゴルジネットワークからクラスリンにコートされた被覆小胞として出芽した小

胞からなり、これが分解すべき物体を含んだ小胞に融合した後のものは**二次リソソーム** (secondary lysosome、二次水解小体) と総称される。クラスリン は細胞外マトリクスの分子がエンドサイトーシスにより取り込まれる際に形成され、エンドソーム外側を形作る骨格となるタンパク質である。**クラスリン分子とは三脚巴(さんきゃくともえ)構造** を取り、エンドソーム形成時は、複数のクラスリンが重合して格子を作り、サッカーボールの様な構造を形作るのです。

さらに、二次リソソームはいくつか異なった経路で形成される。一つは、エンドサイトーシスに由来する。細菌等巨大な異物を取り込んだファゴソーム(食作用)や、ピノソーム(飲作用)と呼ばれる細胞膜近辺のより微視的な分子を含んだ一重の生体膜からなる構造と、一次リソソームとが融合し**ファゴリソソーム** (phagolysosome、食込融解小体) となり、取り込んだ物を分解する。もう一つはオートファゴソームに由来する。オートファゴソームは、ミトコンドリア等の細胞小器官が古くなった場合、あるいは細胞が飢餓状態に置かれたときに、小胞体由来するとされる二重の生体膜がこれを包むことで形成される。オートファゴソームに一次リソソームが融合し、一重膜の構造体である**オートリソソーム** (autolysosome、自家食融解小体) となったあと同様に分解が行われる。二次リソソームは一次リソソームと同様にエンドソーム等に融合し分解酵素の供給源となるのです。**このように細胞内には様々なリソソームがあり、その大きさ・形状は様々な異なっている。リソソームは種類だけではなく多種類存在しているのです。**

リソソームが含有する加水分解酵素群は酸性条件下で効率良く働く性質を持っており、リソソーム内部の水素イオン指数はプロトンポンプの働きによって pH5 程度と酸性に保たれている。このことによって、中性状態の他の細胞内区画ではリソソームが含む加水分解酵素は不活性となり、不必要な反応を防いでいる。プロトン (proton) は「陽子」であり「水素イオン」です。**プロトンポンプとは**生体内でエネルギーを利用して水素イオン(プロトン)を濃度の低いところから濃いところに輸送するタンパク質をプロトンポンプと呼んでいます。プロトンポンプは分子機械であり、世界最小のポンプです。

リソソームに含まれている酵素群はグリコシダーゼ、リパーゼ、ホスファターゼ、ヌクレアーゼなど様々な加水分解酵素があります。これら酵素群は粗面小胞体で合成された後、マンノースが付加され、ゴルジ体のシスゴルジネットワークに輸送された後に、マンノースにリン酸基が付加される。その結果生じたマンノース-6-リン酸はリソソームに運ばれるシグナルとして膜受容体であるマンノース-6-リン酸受容体に認識される。

マンノース-6-リン酸受容体は膜タンパク質であり、マンノース-6-リン酸を持つ分子を結合させこれを輸送小胞へ取り込むことによってリソソームへのタンパク質輸送を行っている。被覆小胞は一次リソソームと融合しその酸性環境下でレセプター結合蛋白質を乖離する。その後、レセプターは更なる分子輸送のためにトランスゴルジネットワークへと戻る。

リソソームの機能異常によって引き起こされる60もの遺伝病(ライソゾーム病)が存在する原因は妊婦がかかったことのないヘルペスウイルスに初めて感染したときに抗体がないのでライソソームの酵素蛋白を発現する遺伝子がヘルペスのために妊娠中に突然変異を起こされたためです。あらゆる遺伝子病は妊娠中に herpes の初感染で8種類の herpes のどれかによって遺伝子に変異させられたためです。実は先天的な遺伝子病であろうが後天的な遺伝子病であろうがその原因はヘルペスの潜伏感染に際して herpes が自分のゲノムを感染細胞のゲノムに組み込んだときに蛋白がコードされているエキソンの塩基の並びを異常にしたためなのです。多くの遺伝病は、リソソームによって分解されなければならない物質が蓄積することによって60以上もの遺伝病が起こるのです。**ライソゾーム病とは**ライソゾームの中には多くの酵素があり、それぞれ違う物質を分解しています。この酵素がひとつでも欠けると、老廃物が細胞内に蓄積し、その結果、病気になります。これが、ライソゾーム病です。ライソゾーム病の中には、ゴーシェ病、ムコ多糖症、ファブリ病、ポンペ病、ムコリピドーシス、など様々な病気が60種類以上あります。

再度ややこしいリソソーム(ライソソーム)とは何でしょうか?復習しましょう。ファゴソーム(食胞)としてマクロファージ内に取り込まれた細菌やヘルペスウイルスはリソソームと言われるもう一つの小胞と融合します。ところがメサングウム細胞は食作用を持っているのですがIgA免疫複合体の herpes ウイルスはIgA抗体と結合しているためメサングウム細胞はIgA免疫複合体(IgA抗原抗体複合体)の herpes ウイルスを貪食が出来ないのです。何故ならばあらゆる細胞の食作用は抗体を食べる食作用の機能は持っていないからです。IgA免疫複合体からヘルペスウイルスが離脱できれば可能です。

リソソーム内腔には生体高分子(タンパク質、脂質、糖質など)を構成単位であるアミノ酸、リン脂質、糖、核酸などにまで分解できる約60種類の加水分解酵素が存在しています。リソソームへの物質の輸送は主にエンドサイトーシス経路や細胞内大規模分解システムであるオートファジー経路が担う。60種類の加水分解酵素**プロテアーゼ(protease)とは**、タンパク質をより小さなポリペプチドや単一のアミノ酸への分解を触媒する加水分解酵素の総称である。ペプチダーゼやプロテイナーゼとも呼ばれる。それらは、水が反応して結合を壊す加水分解によってタンパク質内のペプチド結合を切断する。**グリコシダーゼ(glycosidase)とは**、グルコースを含めた糖全般とのグリコシド結合を分解する酵素の総称であり、グリコシダーゼは、グルコースとのグリコシド結合を分解する酵素の個別名でもあります。グリコシダーゼは、 α -グリコシダーゼと β -グリコシダーゼがある。 α -グリコシダーゼは糖同士が結合する部分に水が反応し分解する作用(加水分解)を手助け糖類からグルコースを遊離させます。一例として、人が食べ物を食べた時にアミラーゼと呼ばれる消化酵素により糖質を二糖類に分解しますがそのままでは吸収されません。 β -グリコシダーゼはセロビアーゼともよばれ、1分子のセロビオースを2分子のグルコースに加水分解する酵素です。**リパーゼ(lipase)とは**、膵リパーゼでありトリグリセリド(中性脂肪)を分解・消

化する加水分解酵素です。食物から摂取した脂肪は消化の過程で胆汁と混ざりあい、リパーゼによって分解が進められます。分解された脂肪は脂肪酸という物質に変わり、血液に乗って体のエネルギーとして使用されます。**ホスファターゼ(phosphatase)**とは、リン酸モノエステル加水分解酵素(ホスホモノエステラーゼ)のことであり、リン酸モノエステルまたはポリリン酸化合物を加水分解し、リン酸と、水酸基を持つ化合物とに変換する脱リン酸化酵素である。**ヌクレアーゼ(nuclease)**とは、DNA や RNA を処理するために利用される。RNA を分解するものをリボヌクレアーゼ(RNase)、DNA を分解するものをデオキシリボヌクレアーゼ(DNase)という。ヌクレアーゼは、その活性座位によって2種類に大別され、エキソヌクレアーゼは、核酸を末端から消化する。エンドヌクレアーゼは、標的分子の途中にある領域に作用する。ホスホリパーゼ(phospholipase)とは、ホスホリパーゼは、リン脂質を脂肪酸とその他の親油性物質に加水分解する酵素であり触媒する反応の種類によりA, B, C, Dの4種に大きく分類される。例えばホスホリパーゼCはリン脂質をグリセロールとリン酸との間のエステル結合を加水分解する酵素であり、主な基質であるホスファチジルイノシトール4,5-二リン酸を、イノシトール1,4,5-三リン酸とジアシルグリセロールに分解する。**スルファターゼ(sulfatase)**とは、硫酸エステルをアルコールと重硫酸塩に加水分解を触媒するエステラーゼクラスの酵素の一種です。スルファターゼはステロイド、炭水化物、タンパク質などのさまざまな基質の酵素となっています。硫酸エステルは、さまざまなアルコールおよびアミンから形成されています。

リソソームの加水分解酵素の多くは酸性域に至適pHを持つため、酸性加水分解酵素(acid hydrolase)と総称されます。上に述べたプロテアーゼ(protease)、グリコシダーゼ(glycosidase)、リパーゼ(lipase)、ホスファターゼ(phosphatase)、ヌクレアーゼ(nuclease)、ホスホリパーゼ(phospholipase)、スルファターゼ(sulfatase)の酵素は $A-B + H_2O \rightarrow A-H + B-OH$ という加水分解反応によって基質のA-Bを分解して水のH₂OをHとOHにしてA-HとB-OHにするのです。又、リソソームに局在するプロテアーゼ(タンパク質分解酵素)は20種類以上あり、それらはカテプシン(cathepsin)と名付けられ、A-Zまで存在する。リソソームにはカテプシン以外の名称のプロテアーゼも存在するのです。又リソソーム中には活性酸素も含まれています。

カテプシン(cathepsin)とは何でしょうか? 古代ギリシャ語の”消化”に由来し、”down”を表す”kata-”と”boil”を表す”hepsein”の語尾のpseinを合わせてカテプシンと名付けられた。リソソームに局在するカテプシンは酸性プロテアーゼの総称で、高等動物のほぼすべての組織、植物、原生動物にも広く存在する。現在までのところ、カテプシンファミリーに属する20種類のプロテアーゼが知られており、活性部位や基質特異性の違いで分類されています。

エンドサイトーシスは飲食作用と訳され、細胞が細胞外の物質を取り込む過程の1つですが、細胞に必要な物質のあるものは極性を持ちかつ大きな分子であるため、疎水性の物質

から成る細胞膜を通り抜ける事ができない、このためエンドサイトーシスにより細胞内に輸送されるのです。食作用と飲作用の違いは何ですか？食作用は菌やその他の固形物を取り込む作用で食細胞である好中球、好酸球、単球、マクロファージ、未熟樹状細胞だけに備わった機能であるのに対し、飲作用（ピノサイトーシス）やエンドサイトーシスはすべての細胞に備わった機能である。取り込みにはアクチンが関係し、取込まれると食胞ができる

飲作用はさらに、①マクロ飲作用、②クラスリン媒介飲作用などの経路に分類され、これらの経路は全て、飲作用によって形成される小胞の形成のメカニズムおよび生成される小胞のサイズが異なる。クラスリンとは何でしょうか？左図に示したようにクラスリンは細胞外のマトリクスの分子がエンドサイトーシスにより取り込まれる際に形成されるエンドソーム外側を形作る骨格となるタンパク質である。細胞外のマトリクスの分子とは何でしょうか？細胞外マトリクスは Extracellular matrix で、略して ECM であり、「細胞外空間」を満たす物質の総称で、すべての組織、臓器中に存在する非細胞性の構成成分です。体の中では結合組織に大量に存在するが組織と組織の境界面にある基底層も特殊化した細胞外マトリクスなのです。ECM は細胞にとって物理的な足場となるだけではなく、組織の形態形成・分化・ホメオスタシスに必要とされる重要な生化学的・生物力学的なシグナルを出す働きもあります。

クラスリン分子は三脚巴（さんきゃくともえ）構造（トリスケリオン）を取り、エンドソーム形成時は、複数のクラスリンが重合して格子を作り、サッカーボールの様な構造を形作る。下図に示したように三脚巴（さんきゃくともえ）は、伝統的な文様のひとつで三本の脚（足）を左図のように（ともえ）にしたものです。「ともえ（ともゑ）」の起りには、弓を射る時に使う鞆（とも）を図案化したもので、もとは鞆絵である。鞆（とも）とは、弓を射る時に左手首の内側につけて、矢を放ったあと弓の弦が腕に当たるのを防ぐ道具である。



クラスリン依存的エンドサイトーシスはすべての真核細胞において見られる現象であり、成長因子、栄養物質、抗原、病原菌などを細胞内へ取り込むための基本的な機能である。さらに高等生物においては、細胞増殖の制御やシナプス神経伝達をはじめ、アポトーシス細胞の除去など実に多様な生命現象に関与しているのがクラスリン依存的エンドサイトーシスなのです。

飲作用は、分子機構や取り込まれた分子の運命に応じて様々に分類される。飲作用は細胞自身の栄養行為、細胞シグナル伝達等の、細胞というシステムの基本を構成する機能の1つ

であり、ほぼすべての細胞がこの機能を持つ。腎臓のメサンギウム食作用が細胞外液である血液に浮遊する粒子などの壊れた細胞や病原菌や IgA 免疫複合体 (IgA 抗原抗体複合体) のヘルペスウイルスなどを選択的に細胞内に取り込もうとしたり取り込むことを指すのに対し、飲作用は細胞外液を非選択的に細胞内に取り込むことを指す。つまり**食作用は形のある固形物や粒子を食べることですが飲作用は液体を細胞内に取り込むことです。エンドサイトーシスは「飲・食作用」で「細胞内取込み」**をすることですから飲作用と食作用の二つの作用を持っているのです。**エンドサイトーシスとエキソサイトーシス (開口分泌) とは何でしょうか?**エンドサイトーシスの日本語訳には「細胞内取込み作用」;「細胞内取込み」;「細胞内取込み現象」;「飲食作用」の4つがあります。エンドサイトーシス (細胞内取込み作用または飲・食作用) とは、細胞が細胞外の物質を取り込む過程の1つです。細胞に必要な物質のあるものは極性を持ちかつ大きな分子であるため、細胞膜は疎水性の物質から成り立っているため細胞膜を通り抜ける事ができないのです。**極性とは原子が互いに電子を出し合う共有結合では、それぞれの原子が共有電子対を引き寄せる強さである電気陰性度によって電荷の偏りが生じる場合を極性を持っている物質と言います。**このため様々な種類のエンドサイトーシスにより細胞内に輸送される。これとは逆に、細胞膜の一部から細胞外へ小胞を形成する現象はエキソサイトーシスと呼ばれ、日本語では、開口分泌ともいいます。エキソサイトーシスの例としては、ホルモン産生細胞によるホルモンの分泌があげられます。ホルモンには、成長ホルモンやインスリンなどがあります。ホルモンがその機能を発揮するためには、血中へと分泌される必要があります。**エキソサイトーシスの仕組みはどうなっているのでしょうか?細胞内で合成された大きい物質は、細胞膜と同じリン脂質で包まれて存在しています。合成された物質が細胞膜に近づくと、物質を包むリン脂質が細胞膜とくっつき、一体化します。こうして、物質が細胞膜を透過するのです。このような現象を、エキソサイトーシスといいます。**

エンドサイトーシスは、取り込む物質の種類やその機構の違いから、食作用 (しょくさよう、phagocytosis) と、飲作用 (いんさよう、pinocytosis) とに大別される。エンドサイトーシスの過程はタンパク質のような大きな細胞外物質 (リガンド) が細胞膜上の受容体 (レセプター) に結合することにより始まります。この受容体は多くの場合細胞膜表面のすでに説明したようにクラスリントタンパク質に関連づけられている。**クラスリントタンパク質分子とは、**トリスケリオンと呼ばれる三脚構造を形成する3つの軽鎖と3つの重鎖から成っている。クラスリントタンパク質は細胞膜表面を覆い窪みを形作っている。受容体がリガンドと結合するとクラスリンに覆われた穴は深くなり細胞質の中に陥入、**被覆小胞**となる。細胞膜から離れた被覆小胞はすぐにクラスリンを脱離させ、初期エンドソームに融合する。初期エンドソーム内部はリソソーム同様にプロトンポンプの作用によって酸性に保たれている。ここで被覆小胞の膜内側に結合している受容体蛋白質の多くは再利用されるために細胞膜へと回帰する経路に乗る。一方受容体に結合してエンドソーム内腔に取り込まれたリガンドは、酸性条件下で受容体のコンフォメーションが変化するに伴い乖離 (かいり) する。こ

の際残りのタンパク質、その他膜構成物質等も遊離し、大半は再利用され再び細胞膜の形成に関わる。

エンドソームは後期エンドソームに成熟した後、リソソームと結合したりゴルジ体からの小胞と合体し、取り込まれたりガンダの消化などが行われる。

食作用（ファゴサイトーシス）とは、死んだ細胞やバクテリアの様な大きな物質を細胞が取り込む過程のことで、大きな小胞に取り込んだ物質を封じ込める。この小胞はそのままりソソームと合体し、物質を加水分解酵素により消化する。消化後は細胞質に放出される。

白血球のうち、自然免疫に属する好中球、単球、マクロファージは、食細胞とも呼ばれ、特にこの食作用が発達している。一般に食作用と呼ぶ場合には、これらの食細胞が細菌や herpes ウイルスなどの病原微生物や異物を分解し、排除するための機構のことを指すことが多く、免疫システムの重要な一端を担った、生体の恒常性維持機能の一つです。しかしながらメサングウム細胞は食作用はあるのですが専門の小細胞ではないので IgA 免疫複合体に結合したヘルペスウイルスを食作用で取り込むことが出来なくて分解排除できないので数多くの IgA 免疫複合体がメサングウム細胞膜に沈着した状態になるのです。しかも IgA 免疫複合体についての herpes ウイルスをマクロファージが気がついて食べようとするマクロファージはさまざまな炎症性のサイトカインを放出してメサングウム細胞などの食作用によって取り込むには、その物質を異物として認識する必要があります。この認識には、(1) 適度な大きさ（数 μm 程度）であること、ヘルペスウイルスは 150nm~200nm で少し小さすぎます。(2) 表面が正に荷電しているか、あるいは疎水性であること、などが条件となっているが、その条件は抗体などによる選択的な認識に比べて極めて緩く、むしろ非選択的であると言える。このため食作用は、体内に侵入した異物がある程度、非選択的に排除することが可能であり、免疫による生体防御の最初の関門として機能している。ついでに言うとメサングウム細胞は Fc レセプターをもっていますから IgA 免疫複合体の IgA 抗体の Fc と結合して刺激されてヘルペスウイルスを猛然としてマクロファージと同じく貪食機能は高まることは無いのです。何故ならばメサングウム細胞は仮に IgA 免疫複合体に結合したヘルペスウイルスを取り込んでリソソームを持ってはいるのですが実際は無理なのです。ヘルペスウイルスが複合体に結合していないで単独で糸球体に流れ込んできたら可能かもしれませんが、しかし単独であれば直接に血中にあるマクロファージにつかまって処理されてしまうでしょう。にもかかわらずメサングウム細胞に自然免疫の大食細胞と同じように食作用や Fc レセプターやリソソームを進化の中で持たせた理由は何なのかは解明すべきですが粘膜抗体である IgA にヘルペスウイルスを結合させて血中に流れ込ませかつ絶対炎症を起こしてはならない 200 万個もある糸球体毛細血管にまで運べるようになったのは何故でしょうか？それは粘膜免疫がストレスや弱くなったり免疫抑制剤を用いられたりして免疫が弱くなりとりわけ粘膜免疫が低下し過ぎて粘膜にいるヘルペスウイルスが IgA 抗体に捕

まえられて中和抗体として大便や小便やタンや粘液で人体の外に排除できなかった herpes が IgA 免疫複合体となって 200 万個もある糸球体毛細血管にまで運ばれメサンギウム細胞との出会いが生まれたのです。

さらに幼少時に出てはいけない尿に蛋白や赤血球が見られても現代医学ではネフローゼにしる腎炎にしる原因は herpes である事は世界中の医学者は誰も知らないのですから免疫を抑える治療を一切しないでストレスをかけない生活指導やりながら観察をするだけで患者の免疫に任せれば治ってしまう症例はいくつも報告されています。しかし病気が治ってしまうと資本主義の目的は達せられませんから葛藤はあるでしょうが。アッハッハ!!! 私は腎炎と診断された患者の免疫を上げる唯一の漢方煎じ薬と抗ヘルペス剤で何人も完治させていますので腎炎も自信をもってネフローゼも herpes である事は確信をもって断言できます。それどころか現代の難治な病気や治らない病気の原因のほとんどすべては herpes なのです。

残念ながらエリオンと言う女性が開発してノーベル賞をもらった抗ヘルペス剤を保険で使わせないのはすべての難病が herpes である事がばれてしまうからです。だからこそ 78 歳の糞爺になった私は今でも抗ヘルペス剤を使うことができる「自費診療 松本漢方クリニック」をやらざる羽目に落とされてしまったのです。と言うのは息子に任した「松本医院」で健康保険と抗ヘルペス剤を自費でやらざるを得なくなりやりだすと「混合医療」と言う医師会の捏造した冤罪の罪を着せられてしまい苦しんだのですが難病を治した政治家のお力を借りて冤罪の罪は晴れたのですが 30 年以上もやり数十万人の難病患者さんを診察し、あらゆる医者が治せない病気を免疫を上げる「漢方煎じ薬」と原因療法となる抗 herpes 剤を用いて癌以外のすべての難病を治してきたのですが今現在は保険のきく「松本医院」を息子に任せて抗ヘルペス剤は保険で使えないので自由に抗ヘルペス剤をつかえる憲法保険で縛られない「自費診療 松本漢方クリニック」を新たに開設したのです。私の新たな作った医院の名称は「**免疫で治す松本 herpes クリニック**」にしたかったのですが保健所が許さなかったのです。

老体に鞭打って治らない病気はすべてヘルペスであるという論文を書き続けながら診療に励んでいるのです。今は時間がとてもかかりますが「絶対に治らないとされている指定難病 338 種類」の先天性の遺伝子病を含めて殆どの病気の原因は herpes である事を理論的に証明するために論文執筆のためと難病で受診されている患者さんの病を治すという最高の仕事に精を出しています。不思議に思うことは癌は世界中の医者誰一人も治せないのにしかも死んでいくのですから「難病指定」にして医療費を無料にしてあげるべきではないでしょうか??? 実は癌も原因は「癌ウイルス」である「ヘルペスウイルス」ですから「癌ウイルス」を殺して 100 年前にすべての癌を治したロイアル・レイモンド・ライフ博士の「光癌療法」があります。ロイアル・レイモンド・ライフ博士については [ここ](#) をしっかり熟読してください。

混合医療と言う無実の罪からは解放されたのですがわたしの理論通り世界中の医者が治らないという難病を治した証拠である「患者さんの難病が完治した」と言う生々しい手記が残念ながら法律で消されてしまったので難病はすべて治せるという極上の地上最高の喜びは激減してしまいました。しかし、真実を伝え続ける楽しみは法律で禁止されていませんから思い存分死ぬまで全ての難病は herpes である事を実証し続けることを誓います。

私が苦しんでおられる患者さんの難病にこだわるのは何故だかご存知ですね？無料で読めますから電子書籍の「ドクター松本の電子書籍」に私が 15 歳から悩んできた病気はヘルペス脳炎であり右目の視覚消滅など様々な病気の原因は herpes だったのです。ヘルペスにこだわるかのいきさつが分かり易く書いています。[ここ](#)を読んでください。がその当時も今も私の病気を診断できない医者ばかりですが、私が何故三つの大学に入り直して最後は京都府立医科大学に入っても現代医学は 100%病気を治せなかったこともお分かりになるでしょう。又、真実の最高の教科書は患者さんであり、私にとって真実の医学書である最高の患者は私自身であったし今もあるということもお分かりになるでしょう。過去も現在も若年性の herpes 性のアルツハイマーにもかかわらず進行せずにいる私の病気の原因は herpes であることを関西圏の超一流の大学病院の大先生たちは口に出すことも有りませんでした。それどころかそれとなく私の様々な症状は herpes であるとほのめかすと「絶対ない」と一蹴されるばかりでした。63 年今も以上も又今も医者にも家族にも言えないくらいに苦しんでいても大量の抗ヘルペス剤を服用し漢方煎じ薬を服用しているので 78 歳と言う高齢でも癌にもならず若い時と変わらず元気に医療もこのような論文執筆もできているのです。治らないとされている患者さんに私のように正しい診断してかつ治せる治療をすればいくらかでも病気を進行させなければ私のように元気になっていつまでも仕事が可能になることを知ってもらいかつ患者さんの難病を治したい一心で励んでいます。私は 100 歳まで真実の医者続けるつもりです。

現代の標準医療の根本的な誤りは herpes が現代の病気の根源であることを認めないからです。ヘルペスはこの世の人類を苦しめる病原体のなかで類のない特異なウイルスなのです。一言でいうと、最高の免疫を進化させて生物の頂点に君臨できたのも人間を死に追いやるあらゆる敵を打倒してきたからです。その中で人類が最も恐れたのは目に見えない敵である病原体である細菌やウイルスやカビなどであったのですが近世の科学技術の発展で社会の衛生状態を向上させることでかつ免疫のメカニズムが解明されワクチンや抗生物質で病原体による目に見えない感染症で苦しみ死ぬことはほとんど皆無になったのです。ところが長生きが可能になるとともに癌で苦しみ最後は死に至る病は癌という時代になってしまいました。しかもその癌の原因もロイアル・レイモンド・ライフ博士があきらかにしたのが癌の原因は「癌ウイルス」であることを実証してしまったのです。私の仕事は「癌ウイルス」は herpes である事を証明することであったので終わりました。

ところが頭の良い医者たちは自己免疫疾患を捏造したのみならず原因不明の病気や難病を新たに捏造し始めました。というよりも新たな病名を毎日毎日新しい原因不明であった病気を発見したと言わんばかりに病名つくりと言ってもよい研究に邁進しています。創薬のための研究はやる価値は100%ありません。何故ならば病気を治すのは36億年かかって出来上がった免疫の異常に優れた薬は無いからです。にもかかわらず医薬学者はしかもこれらの病気や病名に対して新しい高価な免疫を抑制する薬を作り始めましたが病気の原因を除去する薬ではないので一向に病気が新しいこの世にない病名を作り出して喜んでいるだけで herpes による本当の病気はますます増えるばかりで治らなくなったのです。

どんな現象も病気にも必ず原因があります。原因を突き止めないで根本的に病気を治すことが出来ませんが資本主義においては強い権力者が認めた薬は「効く」薬として簡単に認められかつインチキの病名をつけられた患者さんに用いられてしまうのですが専門家の医者も患者も誰一人対抗することが出来なくなってしまい患者さんの苦しみは増えるばかりです。哀しいですね。

わたしも自身も右脳のヘルペス脳炎や右目の herpes 性網膜炎で視覚を失ったのですが難病と言われる病気の本当の原因を知るために毎日毎日勉強、勉強だけに明け暮れています。世界で一流と言われる専門書を英語や日本語で読んでいても全く免疫学の根本とは矛盾するばかりの内容に辟易しています。しかもヘルペスに言及している医学書に出会ったこともないのです。お金儲けのために真実を隠ぺいして患者さんの苦しみを増やすばかりで悲しいことばかりです。

ヘルペスがいかに特異的で人間の免疫よりもはるかに進化した免疫から逃れる術を持った大天才である特徴とその根拠を何十万の難病患者さんを診察して松本医学理論通りに完治させた臨床家の立場から列挙していきましょう。

①ヘルペスは人の免疫では herpes を殺しきれない、何故ならば核のゲノム（遺伝子）に隠れることが出来るのでプロの免疫細胞のみならず感染細胞自身が持っている防御機構からも逃れることが出来るからです。

②したがってワクチンを作っても細胞内に隠れてしまうからワクチンで herpes に対する特異抗体が作られてもウイルスの一番の活動の目的は細胞内で大量増殖してビリオンを増やすことです。増えたビリオンのいくらかは細胞外に出て次の最奥に新たに感染するときにはワクチンによって中和作用で新たな感染を防いだりオプソニン作用によって自然免疫細胞の貪食細胞に食べさせるのですが増えたビリオンの数にはかないません。だからワクチンを作っても herpes の増殖力には勝つことはできないので最適なヘルペスに対する herpes に対するワクチンを製造しても効果がないのです。言い換えるとヘルペスの増殖力はあらゆるウイルスの中で最大なのです。癌の原因もヘルペスなのですが herpes が癌関連遺伝子を癌化させる勢いはが細胞が増殖する勢いよりも遥かに強いので癌細胞を殺す薬では癌を治すことは不可能で癌を作る原因である herpes を殺せるロイアル・レイモンド・ライフ博

士の「癌光療法」の装置しかないのです。ロイアル・レイモンド・ライフ博士については[ここ](#)を読んでください。

③人間の免疫から逃れるために自分のゲノム全体を感染細胞のゲノムに herpes ウイルス自身のゲノムを組み込んで相同組み換えと言われる細胞の「DNA 組み換え」の機構を利用して herpes の遺伝子を宿主の遺伝子に組み込むのです。

相同組み換え（相同的組み換え）とは、DNA の塩基配列がよく似た部位（相同部位）で起こる組み換えです。一般的組み換えとか正統的とも呼ばれ、主要な「DNA 組み換え」の機構です。様々な化学物質や放射線や組み込まれた herpes ウイルスにより切断された DNA は主に相同組み換えによって修復されます。相同組み換えは遺伝的組み換えの一種であり、2つの類似したまたは同一の核酸分子の間でヌクレオチド配列が交換される過程です。遺伝的組み換え（Recombination）は、生物自身が遺伝子をコードする DNA 鎖を途中で組み変える現象を指す。また人工的な遺伝子組み換えも遺伝的組み換えと言われます。相同組み換えは、DNA 二本鎖の双方の鎖に起こった有害な切断を正確に修復するために細胞で最も広く利用されている手法です。また、生殖に際して配偶子の精子と卵子を作るときに行われる減数分裂に伴い高頻度で起こり、相同組み換えがうまくいかないと配偶子が形成されません。

もう一つのウイルスが利用していると考えられる DNA 組み換えは「部位特異的組み換え」でありヘルペスウイルスが細胞の DNA に入り込むときに利用する機構です。**部位特異的組み換えとは**ゲノムの全領域にわたって同じ機構で起こる一般的組み換え以外に、ゲノム上の特定の配列を認識し、その部位でのみ起こる部位特異的組み換えがある。この反応には、例えば特定の配列を認識するラムダイнтеグラーゼなどの配列を認識する酵素が行うが、組み換え後に元の DNA 配列が再生される場合を保存型部位特異的組み換え (conservative site-specific recombination) という。**ラムダイнтеグラーゼとは**溶原性のラムダファージのゲノムが宿主 DNA に組み込まれる際に、宿主 DNA 上の特異的な組み込み部位に作用し、DNA の組み換えを起こす酵素です。**ラムダイнтеグラーゼは**リコンビナーゼ（組み換え酵素）のひとつです。**インテグラーゼのファージとは**、細菌や古細菌に感染して複製するウイルスで、正式にはバクテリオファージと呼ばれる。ファージの基本構造は、タンパク質の外殻と遺伝情報を担う核酸 からなる。ファージが感染した細菌は細胞膜を破壊される溶菌という現象を起こし、死細胞を残さない。**溶菌性ファージと溶原性ファージの違いは何でしょうか？**

溶菌性ファージは細胞を破壊して次の細胞に感染する。溶原性ファージは感染した細胞に取り込まれ、細胞の分裂に伴って増える。ヘルペス virus は溶菌ウイルスであり、同時に溶原ウイルスの二つの性質を持っています。

まとめると遺伝子の組み換えには二通りあります。一つは主な「DNA 組み換え」の機構である「相同組み換え」であり組み換え点を境に DNA 鎖が入れ替わります。減数分裂時の「乗り換え」の時に用いられます。おそらくこの「相同組み換え」でヘルペスウイルスは DNA の塩基の並びを変えて癌関連遺伝子を癌化させると考えられます。ヘルペスが遺伝子の形質転換を起こすのもこの「相同組み換え」によると考えられます。二つ目の「DNA

組み換え」は「部位特異的組み換え」ですが細菌に感染するバクテリア・ファージがインテグラーゼなどの組み換え酵素（リコンビナーゼ）を使って組み換えを行うので、ヘルペスウイルスはインテグラーゼなどの酵素を持っていないので不可能であると考えられます。因みに「部位特異的組み換え」と似た「組み換え」をするのが転移因子です。この転移因子が行なう「組み換え」を「転移」と言います。

ヘルペスはどのようにして感染細胞の遺伝子を突然変異をさせるのでしょうか？

ヘルペスウイルスが細胞のゲノムに自分のゲノムを組みこんで細胞のゲノムの遺伝子を組み換えて遺伝子（塩基の並び）を突然変異させるやり方には二つが考えられます。一つ目は相同組み換えであり別名に一般的組み換えとか正統的組み換えと呼ばれるおもな「DNA組み換えの機構」であり減数分裂の乗り換えはこの機構を用いています。おそらく組み換えを herpes は行って遺伝子の形質転換に使っているのです。④しかも潜伏している間に遺伝子を自由自在に変える。

⑤その間に4番目のヘルペスウイルスであるEBVは上咽頭癌、中咽頭癌、胃癌、バーキットリンパ腫の癌を起こすのみならず8番目のヘルペスであるHHVは悪性リンパ腫という癌やカポジ肉腫などの悪性腫瘍を起こしてしまう

⑥あらゆる細胞に感染できる。すべての免疫細胞にも感染できる。

⑦一番感染したがるのは神経細胞でとりわけ自律神経の神経節です。自律神経の神経節の細胞は最も細胞性免疫からは見つかりにくいからです

⑧宿主の免疫が上がっているか下がっているか見極めることが出来る。免疫が上がっている時は増殖を止め免疫が上がっているときはいくらでも増殖します。

⑨メラニン色素細胞のみならずメラニンを産生している脳幹の黒質や網膜細胞に住みたがります。

⑩全ての自己免疫疾患と言われる病気のすべてを作り出します。自己の免疫が自分の成分を攻撃することは絶対にありません。

⑪原因不明の病気のすべてはヘルペスが原因です。

⑫ステロイドが一時的に奏効する病気はすべて herpes が原因です。

⑬老人性と言われる病気はすべてヘルペスです。

⑭寛解と再燃を繰り返す病気のすべてもヘルペスです。

⑮外傷でない原因不明の皮膚や内臓の痛みもヘルペスが原因です。

⑯原因が不明と言われる病気もヘルペスです。

⑰先天的遺伝子病の原因も妊娠中に初めてかかったヘルペスが原因です。

⑱原因不明の流産も原因は herpes です。

⑲生まれつきの染色体異常の原因もヘルペスです。

⑳自然流産の原因もすべて妊娠中に初めてかかったヘルペスが原因です。

②①神経変性疾患も他の変性疾患と言われる病気も後天的遺伝子病であるヘルペスが原因です。

②②全ての「～炎」と名の付く病気の原因もヘルペスです。「～炎」と付く炎症性疾患は現代の病気もヘルペスです。

②③同じ病気で「急性」と「慢性」の病期がある病気は herpes です。

②④どんな病気も炎症の指標となる CRP がわずかでも高く長く続く病気は herpes が原因です。何故ならば herpes は殺しきれないからです。宿主の免疫があがると宿主の感染細胞のゲノムに自分のゲノムを組み込み隠れ続けます。何故ならば核の遺伝子に隠れると絶対に感染細胞自身にも免疫細胞にも気づかれないからです。しかもゲノムに隠れている間に細胞の遺伝子の組み換えをこっそり行って後天的な遺伝子病や遺伝病である癌を作ってしまうのです。病原体と闘うときに高くなる CRP の完全な正常値は 0.00 ですがヘルペスは絶対に殺しきることはできないので病気のストレスがある限り免疫が落ちるので herpes は増殖すると必ず細胞外に出て次の細胞に感染しますから、その時にマクロファージに出会うと炎症が起き始めると CRP があがりだすのです。いつまでもヘルペス感染細胞が増え続けるといつまでも CRP は上がり続けるのです。免疫があがるとヘルペスは再び遺伝子の中に隠れて炎症は無くなり CRP も下がりだすのです。原因がわからない病気で CRP の上昇があれば病気の原因すべてヘルペスであると断定できるのです。

②⑤herpes が原因である病気にステロイドを用いて herpes を増やし続けると治らない病気になり最後は医者に作った病気で死に至る病気になり癌の原因であるヘルペスを増やすので癌を作って人殺しをやってお金を稼いでいるのが医業です。

②⑥ヘルペスはこれだけのすべての病気を起こしているのですが人間の免疫から逃れるのみならず世界中の医者にも気づかれない特別過ぎる病原体ウイルスなのです。

②⑦何らかの原因と曖昧に表現される病気もすべてヘルペスです。

②⑧病気の原因は（～とされている）と言う表現の（～）はヘルペスです。

②⑨⑩は後述します。

ヘルペスが起こすあらゆる変性疾患はどのように生まれるのでしょうか？癌も遺伝子が作る正常な蛋白を異常な変性癌蛋白に変えてがん細胞が生まれるので広い意味では癌も herpes による変性疾患といえます。

突然変異を起こして癌と言う変性疾患を生み出すのみならずあらゆる細胞の変性疾患や神経変性疾患では、異常なタンパク質の異常な凝集と蓄積があらゆる細胞や神経細胞で見られヘルペスによる細胞の変性が起こります。癌もヘルペスによる遺伝子突然変異によって異常な変性蛋白によって生まれる変性疾患のひとつなのです。また遺伝子を異常にしくなくても herpes が増殖するときに細胞を利用し過ぎて細胞の正常な機能が停止してしまい正

常な蛋白が作れなくなり細胞の死に至ることもあるのです。ではどのようにして具体的にはこの様な変性が起こるのでしょうか？

免疫が落ちた時にかつ細胞が二つに分裂する時に herpes は数十回、数百回、数千回も分裂増殖してしまい増殖し過ぎて役に立たなくなった感染細胞を変性壊死させたりしあらゆる細胞に感染して感染細胞の機能不全を招きあらゆる細胞の変性疾患を生じさせ最悪の場合には変性させた遺伝子が癌関連遺伝子であればたまたま癌細胞になってしまいます。数億個、数十億個も増えた herpes のビリオンは、あらゆる感染細胞のゲノムに自分のゲノムの遺伝子をアット・ランダムに組み込み変えてしまうと細胞の変性を起こし異常な蛋白を作り細胞の機能不全となって死に至ることもあります。

医者と言う仕事は病気を治した報酬として対価であるお金がいただけるという極めて特殊な最高の職業なのですから医者の身分も稼ぎも健康保険システムで保障されているのですが残念ながら私の治療で病気がすべて治ってしまうと資本主義では病気を作らなければ仕事が無くなりお金も入りませんから免疫を抑えて症状だけを良くするだけの現代医療はすべて崩壊してしまいますから。実は「お金儲け」のために病気を作っても思いっきり嘘を付いても医療については患者さんは 100%無知ですから医者は病気を治すためではなく好きだけ金の儲かる医療に励んでいますね。アッハッハ！！！！人類発生以来の資本主義が崩壊しない限りあらゆる悪は無くならないでしょう。つまりホモサピエンスの種が絶滅しない限りは「悪」は減びないでしょう。悲しいですね！！！！

飲作用（ピノサイトーシス）は細胞外液を取り込むエンドサイトーシスのことであり、細胞外液を満たした小胞（エンドソーム）を細胞内に形成します。食作用とは異なり、食細胞以外の普通の細胞でも発達した機構の一つであるのは、全ての細胞は細胞外液を細胞質に取り込むことで、細胞に必要な細胞外にある水溶性の栄養分を取り込む、細胞の生存に必須の機構であるからです。ピノサイトーシスは全ての細胞で行われている取り込み機構でありクラスリン介在性エンドサイトーシス、カベオラ介在性エンドサイトーシス、マクロピノサイトーシスが知られている。クラスリン介在性エンドサイトーシスはファゴサイトーシスと同様に取り込んだ物質を分解することを主な働きとする経路である。エンドソームはリソソームによる分解を受ける。カベオラ介在性エンドサイトーシスはカベオラと呼ばれる丸フラスコ様の窪みから物質を取り込み、カベオソームにより物質輸送がおこなわれる。カベオソームは通常のエンドソームとは異なり、pH の低下は起こらず中性を示し、リソソームによる分解は誘導されない。マクロピノサイトーシスとは大量の液体を細胞内に取り込む機構である。マクロピノソームの大きさは $0.2\sim 10\mu\text{m}$ と広い範囲にわたり、その大きさや形は取り込む物質に依存しない。マクロピノソームは必ずしもリソソームとは融合せず、他のエンドソームとくらべても中身が漏出しやすい。

ヘルペスウイルスなどの病原体とエンドサイトーシスとのかかわりはエンドサイトーシスのうち特に一つ目の食作用は、本来は、体内に侵入したウイルスや細菌などの病原微生物を排除するための、重要な生体防御機構である。感染の初期に、侵入した微生物を自然免疫の好中球やマクロファージが貪食することで、病原体が排除される。またマクロファージは、二つ目の抗原提示細胞の役割も持っているのでウイルスや細菌を貪食して細胞内で分解した異物の断片を細胞表面に提示（抗原提示）し、それをヘルパーT細胞が認識する手助けをして、その抗原（異物断片）に特異的な抗体の産生をBリンパ球にさせるといふ、抗原提示細胞としての役割をも担っており、感染初期だけでなく、もっと多くの病原体が侵入したときにも対処できるように、より高度な免疫システムである適応免疫への情報の橋渡しも行っています。

一方、病原体にとっては、食作用によって排除されると不利益であるので、食作用から逃れるさまざまな機構を発達させた病原体が多く存在する。たとえば、一部の病原細菌には、莢膜や粘液層と呼ばれる、多糖類やペプチドなどの分泌物からなる層で自分自身を包んでいるものが存在し、この構造により食細胞による貪食を回避している。このことは病原体の生存にとって有利に働き、ヒトなどの宿主にとってはこのような貪食回避機構を持つ病原体は病毒性の強いものとなり、医学上問題になることが多い。

また herpes を含むすべてのウイルスなどのように細胞に感染して初めて分裂増殖が可能な偏性細胞内寄生体や、宿主細胞内に寄生する一部の細菌である細胞内寄生体とよばれる①赤痢菌、②サルモネラ、③結核菌などは、その増殖の場となる細胞内部に侵入する際に、ずる賢く細胞のエンドサイトーシス作用を利用しているので感染力が強い細菌だと言われるのです。

ウイルスに関しては、アデノウイルスなどのエンベロープを持たないウイルスは一般に細胞に侵入する機構としてエンドサイトーシスを利用する人が多いのです。ヘルペスウイルスはエンベロープを持っているのでアデノウイルスのように細胞のエンドサイトーシス作用を利用する必要はありません。また、エンベロープを持つウイルスでもインフルエンザウイルスなどは、エンドサイトーシスによる細胞内侵入をも行うのでインフルエンザウイルスは感染しやすいのでインフルエンザによる流行り風邪となってしまうのです。

細菌に関しては、ほとんどの細菌にとっては食細胞に取り込まれることは、その後にリソソームの働きによって殺菌されることにつながりますが、一部の細菌ではエンドソーム膜を溶かして細胞質に逃れたり、エンドソームの性質を変化させてリソソームとの結合を阻害したり、リソソーム中の活性酸素に抵抗性を示すなど、さまざまな手法により殺菌から逃れて、細胞内に侵入して感染するのです。これらの細胞内寄生性細菌には、むしろ積極的に

エンドサイトーシスを引き起こすことで、自然免疫の王者であるマクロファージや上皮細胞などに取り込まれようとする機構を有するものもあるのです。しかもヘルペスウイルスのように自分のゲノムを感染細胞のゲノムに組み込んで細胞の遺伝子を突然変異させ癌遺伝子を生み出し癌を作ったりするのみならず癌遺伝子以外の遺伝子をも突然変異を起こして正常な蛋白質を異常なたんぱく質に変えて様々な細胞変性疾患を生み出してしまうのです。原因不明な治らない慢性疾患はすべて herpes が原因なのです。herpes ウイルスは病気づくりの天才なのです。

メサングウム細胞と糸球体毛細血管に存在するマクロファージの相互作用はどうなっているのでしょうか？まずサイトカインとは何でしょうか？免疫細胞から分泌されるタンパク質のことで、免疫細胞間の相互作用に関与し、周囲の免疫細胞に影響を与えるタンパク質のことです。そのサイトカインの働きは①免疫細胞を目的部位に集積する働き、②T細胞やB細胞など、獲得免疫系の細胞の分化を誘導する働き、③獲得免疫系および自然免疫系を活性化し、がんや病原体などの異物や herpes ウイルスを排除する働きを持つタンパク質のことをサイトカインと言うのです。

サイトカインとは生理活性物質の総称ですと書かれてあるのは間違いです。サイトカインと生理活性物質とはその意味があまりにもかけ離れ過ぎです。何故ならば**生理活性とは、免疫とは直接かかわりのない生体内化学物質が生体の特定の生理的調節機能に対して作用する性質のことであるからです**。また、生理活性を持つ化学物質は生理活性物質と呼ばれます。生体内ではさまざまな生理機能が酵素の活性調節や受容体を介した細胞内シグナル伝達により調節されていると言われるのは生化学や生理学の世界であって決して医学の分野である免疫学とは異なるからです。生理活性物質とは生理活性物質は主に生体機能の調節に働いており人体の細胞間の相互作用に関与し、周囲の細胞に影響を与えるタンパク質のことで、生命現象に微量で関与し、影響を与える化合物です。生理活性物質には①ビタミン②補酵素、③ホルモン、④抗生物質、⑤神経伝達物質、⑥サイトカインなどが例として挙げられますので広い意味で生理活性物質のほんの一部がサイトカインと言っても許されるかもしれません。サイトカインは本来は免疫学専門の術語なのです。

サイトカインの主な役割は何でしょうか？サイトカインは、私たちの身体を異物から守るうえで非常に重要な役割を果たしています。**炎症性サイトカインとは何でしょうか？**サイトカインの一種で炎症反応を促進する働きがあります。生きた病原体である細菌やウイルスが体に入ってきたときに、炎症反応を促進させて撃退するという重要な役割を担っています。**炎症反応とはどういう反応ですか？**炎症反応は、体外から体内に侵入した生命体である herpes ウイルスや細菌などの病原体を除去するための免疫の反応であり、戦いで障害を受けた組織を修復したり取り除く生体免疫反応も含まれるのです。

まず、サイトカインとは細胞から分泌されるタンパク質の一種で免疫細胞同士の情報伝達物質のことです。サイトカインは、現在数十種類発見されています。分類としては、①インターロイキン (IL)、②造血因子 (CSF、EPO、TPO)、③インターフェロン (IFN)、④腫瘍壊死因子 (TNF)、⑤増殖因子 (EGF、FGF、PDGF)、⑥ケモカイン (IL-8、CCL などの細胞接着分子) に分けられます。このようなサイトカインの中で、細菌やウイルスが体の中に入ってきたときに情報を伝達して炎症反応を促進させる働きをするものをまとめて炎症性サイトカインとか炎症メディエーターと呼ぶのです。つまり**炎症性サイトカインも炎症メディエーターも同じ意味です。**

糸球体局所において仮に免疫細胞であるマクロファージがヘルペスウイルスを発見して活性化されたマクロファージにより産生、放出される活性酸素、蛋白分解酵素などの炎症メディエーター (炎症メディエーター) ,さらに inter-leukin-1(IL-1), tumor-necrosis-factor(TNF)- α などのサイトカインは, herpes を取り込んだメサンギウム細胞やメサンギウム基質の増生を促し, 糸球体基底膜障害などを修復することにより, ヘルペスウイルスを糸球体から取り除く炎症過程に関りますが悲しいことに herpes を殺し切ることができないので慢性疾患となってしまうのです。いつまでも治すことができない病気の原因も herpes ウイルスが原因であるのです。炎症メディエーター (炎症メディエーター) の主なものとして①TNF- α 、②IL-1、③IL-6④IL-8、⑤IL-12、⑥IL-18があります。これらの中で、侵襲時に最も速やかに分泌され、最も強力な生体反応に見られる最高のメディエーターの1つがTNF- α です。この最も人体を守るのに貢献しているTNF- α の働きを抑制しているのがあらゆる自己疾患の治療で100%がんを作ることに貢献しているレミケイドです。

TNF- α とは何でしょうか? TNF(Tumor Necrosis Factor 腫瘍壊死因子)は、腫瘍の壊死を誘導する活性化マクロファージ由来のサイトカインとして同定された。TNFは炎症、免疫に関与する重要なサイトカインである。TNFにはTNF- α 、TNF- β 、リンホトキシン- β があるが、一般に腫瘍壊死因子といえばTNF- α を指す。TNF- α の前駆体である膜結合型TNF- α が酵素により切断されると、可溶性TNF- α となり、それがホモ3量体を形成し、血液中を循環する。TNFの機能はTNFの受容体にはTNFR1とTNFR2がある。TNFR1にTNFホモ3量体が結合すると、デスドメインを介して細胞内シグナル伝達が活性化され、カスパーゼの活性化により細胞死(アポトーシス)が誘導される。一方で、TNFはTNFR1への結合およびデスドメインを持たないTNFR2への結合を介して、転写因子NF- κ Bを活性化する。活性化されたNF- κ Bは炎症・免疫反応で誘導される遺伝子の発現を調節するとともに、アポトーシスを抑制する。**マクロファージの炎症局所への浸潤にはケモカインである inter-cellular-adhesion-molecule-1(ICAM-1)をはじめとする細胞接着分子の発現および単球走化性因子の存在が必要です。走化性因子はケモカインの仲間です。**

さて IgA 腎症の進展・増悪におけるマクロファージとメサンギウム細胞間相互作用がみられます。それはメサンギウム細胞にヘルペスが感染してメサンギウム細胞だけでは増殖して細胞外のメサンギウム基質にもヘルペスが感染するのみならず周辺のメサンギウム細胞にもつぎつぎとヘルペスウイルスのビリオンが感染してしまったので細胞外で herpes を見たら取り込んで殺してもらいために自然免疫細胞の殺しの王者であるマクロファージの幼弱な子供である単球を呼び寄せてさらに成熟させるために早くマクロファージになってもらうために単球走化性因子 (monocyte - chemoattractant - protein-1 略して MCP-1) およびマクロファージ分化誘導因子 (macrophage-colony - stimulating - factor 略して M-CSF) がメサンギウム細胞により産生されます。かつ, IL-1 あるいは TNF-a により, その遺伝子発現が増強されてメサンギウム細胞の周辺のヘルペスウイルスを殺してもらうためにメサンギウム細胞は頑張っているのです。しかし herpes に対してはあらゆる自然免疫も獲得免疫も無力なのです。

メサンギウム細胞やメサンギウム基質が増殖する腎炎では, メサンギウム細胞での MCP-1 (単球走化性因子) もしくは M-CSF (マクロファージ分化誘導因子) の発現増強に伴い糸球体内への単球・マクロファージが動員され蛋白尿の増強が見られるのはメサンギウム細胞のみならず糸球体の血液の濾過を行う糸球体内皮細胞や糸球体基底膜細胞や糸球体上皮細胞 (足細胞) にもヘルペスが感染してしまい herpes が分裂増殖を繰り返して感染した細胞を傷つけ感染した細胞の遺伝子に溶原感染して隠れたり、時には増殖して溶解感染でメサンギウム細胞を溶かしたりして近隣の糸球体内皮細胞や糸球体基底膜細胞や糸球体上皮細胞 (足細胞) の濾過機能を奪い取り濾過細胞を死に追いやることにもなるので蛋白尿の増強も見られるのです。

なぜこのような炎症性サイトカイン (炎症メディエーター) が大量に IgA 腎症で見られるのでしょうか? メサンギウム細胞に殺しきれない herpes 細胞が感染してしまいメサンギウム細胞で herpes が増殖してしまったので herpes を退治してもらうためにマクロファージを呼び寄せるために炎症性サイトカイン (炎症メディエーター) が増えるのです。

単球とは何でしょうか? 単球は、白血球の一種で、最も大きなタイプの白血球である。マクロファージや、樹状細胞に分化することができる。単球は、血中に 10~20 時間存在したのち、血管内から組織へ遊出する。組織に入って 5 倍もの大きさにまで膨らんだ単球がマクロファージと呼ばれる大食細胞になる。単球は、白血球の 3~8% を占め、感染に対する防衛の開始に最も重要な細胞です。単球は、マクロファージと樹状細胞に分けられます。マクロファージは、単球が分化した免疫細胞であり、異物を飲み込み消化する働きがあることから貪食細胞とも呼ばれます。また、異物の情報をヘルパー T 細胞に伝える役目も担っています。樹状細胞も単球が分化した免疫細胞であり、異物が侵入するとその情報をヘルパー T 細胞にいち早く伝えます。単球は、骨髄に存在する造血幹細胞 (hematopoietic stem cell: HSC) にその起源を発し、さまざまな前駆細胞を経て産生される。単球は 20 マイクロメートル以上になる最も大きな免疫細胞で、マクロファージや樹状細胞や破骨細胞の三つに分

化できます。単球の外観はアメーバ状で、人体の免疫細胞全体の2~10%を占めます。単球は、身体の感染部位からの炎症シグナル（危険シグナル）に反応して8~12時間以内に患部に移動し、マクロファージや樹状細胞に分化して免疫反応を起こします。骨を食べる破骨細胞も単球から分化した細胞です。成人の場合、単球の半分は脾臓に蓄えられています。

IgA 腎炎における糸球体内マクロファージおよび単球走化性因子 (MCP-1) ,マクロファージ分化誘導因子 (M-CSF)とヘルペスウイルスとは次のような深い関係があります。

1.糸球体内マクロファージには末梢系蹄内（一本の糸球体の始まりから末梢まで）の糸球体毛細血管壁に存在するものとメサンギウム領域内に存在するものがあるのは糸球体毛細血管の内皮細胞やメサンギウム領域内に感染したヘルペスをマクロファージが貪食して殺すことができるのですがメサンギウム細胞は herpes を食べこんでも殺すことはできないのです。

2.マクロファージの糸球体内への動員および局所での分化・生着には細胞接着分子の発現のみならず,herpes が感染したメサンギウム細胞より産生される単球走化性因子 (MCP-1) ならびにマクロファージ分化誘導因子 (M-CSF)によりマクロファージを成熟させる必要があるのです。皮肉な言い方をするとメサンギウム細胞が勝てる敵だと思い込んだ herpes と闘うために呼び込んだマクロファージさえも herpes を処理できないので糸球体の炎症が広がるばかりなのにもかかわらずです。何故マクロファージは herpes を貪食しても殺しきれないのでしょうか？二つ理由があります。一つ目は糸球体血管の内皮細胞には孔が開いています。この孔を通してメサンギウム領域内に血中に流れ込んできたヘルペスウイルスがメサンギウム細胞に感染してしまうとマクロファージはメサンギウム細胞に侵入することはできません。細胞内にヘルペスウイルスが感染してしまうと自然免疫も適応免疫である液性免疫も細胞性免疫も100%無力です。二つ目は片腎に100万個も存在する糸球体毛細血管の入口から出口までメサンギウム細胞はギャップ結合で繋がった合胞体と言われる長い一つの細胞になっているので細胞膜がないので末梢の次のメサンギウム細胞に herpes は容易く感染出来るので次々と新しいあたらしくメサンギウム細胞に感染したヘルペスは免疫が落ちるたびに増殖を重ねてメサンギウム細胞は変性細胞となり機能不全のみならず細胞崩壊となり様々な糸球体細胞に感染したヘルペスは更に腎機能障害まで引き起こし、腎不全となってしまうのです。何故ならば腎臓の細胞には幹細胞がないので一度崩壊した腎細胞は再生が不可能であるからです。

IgA 腎炎に見られる様々な組織学的病変には何があるのでしょうか？これらの病変はメサンギウム細胞に感染したヘルペスとの長期にわたる炎症反応結果というよりも herpes はヒトが癌で死なない限りは殺し続けることはできないので増殖を永遠に続けるからです。しかも糸球体の濾過機能に直接関わる細胞のすべては幹細胞がないので最後は透析となってし

まうのです。透析によって生かされるいわば腎臓になってしまうのです。人工腎臓になってしまうのです。哀しいですね。

- ①メサンギウム細胞増多。
- ②メサンギウム基質増加。
- ③血毛細血管内細胞増多
- ④毛細血管係蹄（壁）壊死
- ⑤毛細血管外病変である細胞増殖や細胞性半月体や繊維増殖や繊維性半月体が出現。
- ⑥毛細血管腔の閉鎖による硬化
- ⑦糸球体毛細血管係蹄とポウマン嚢が癒着
- ⑧糸球体の毛細血管に血液が流れなくなる虚血性糸球体
- ⑨メサンギウム融解
- ⑩糸球体基底膜二重化などの糸球体の病変が長い時間の中で見られるのです。

更に糸球体毛細血管病変以外に糸球体に連なる尿細管間質病変も出てくるのは herpes 感染がとうとう尿細管まで波及しだしたのです。

- ①尿細管委縮
- ②尿細管間質線維化。尿細管間質とは尿細管周囲の組織です。
- ③間質内炎症性細胞の浸潤④尿細管管腔の赤血球充満⑤急性尿細管障害

腎臓への栄養血管の病変も出ます。

- ①弓状動脈や小葉間動脈の血管内膜肥厚性動脈硬化
- ②細小動脈内膜の硝子様細動脈の病変も見られます。

3. メサンギウム領域内に感染した herpes を貪食するために毛細血管から動員されたマクロファージはメサンギウム細胞の周囲にあるメサンギウム基質（メサンギウム細胞外基質）の産生を亢進させ増殖するのは herpes とマクロファージとの戦いによる炎症によりメサンギウム領域の構造が破壊されそうになったのでメサンギウム領域組織の修復のためです。しかし依然としてヘルペス感染は続いているのでその炎症の煽りを受けて糸球体の細胞にも herpes は感染していくのです。IgA 腎炎の進展・増悪にマクロファージとメサンギウム細胞間の相互作用が見られるのは herpes ウイルスが仲介しているからです。

4. IgA 腎症には IgG や IgM の沈着も認めることがあるが、IgA が圧倒的に優位であります。組織の変化としては糸球体メサンギウム細胞と基質の増殖性変化が主体であるが、半月体、分節性硬化などは初期の herpes 感染では含まれません。分節状硬化とはひとつの糸球体の中で、増殖性糸球体腎炎の部分的な硬化病変がある場合を言うのです。半月体とは何でしょうか？腎臓の糸球体の毛細血管の内皮細胞に herpes が感染して増殖して細胞外に出ていくときにマクロファージとの激しい炎症を起こすと、血管が破れて、そこから血液中

の成分が糸球体の外に出てきます。すると、糸球体を覆っている袋であるボウマン嚢がそれを防ごうとして出現するのが半月体です。半月体は、糸球体の毛細血管を止血のために圧迫してしまうので、毛細血管の濾過機能を障害し、腎臓の正常な働きを更に低下させてしまうのです。

メサンギウム細胞の増殖の定義は何でしょうか？メサンギウム細胞の増殖とは、1つのメサンギウム領域に細胞が4個以上(ループス腎炎では3個以上)みられるものと定義されている。その評価は、厚さ $2\mu\text{m}$ の標本において、糸球体血管極から離れた末梢のメサンギウム領域でなされるのです。1つのメサンギウム領域に細胞が4個以上増えなければメサンギウム細胞の増殖とは言えないのです。つまり4個ぐらまでのメサンギウム細胞の増殖は正常でもありうるということです。

因みにIgA腎症を除くherpesとIgG抗体の戦いであるIgG腎症と言うべきメサンギウム増殖性糸球体腎炎(Mesangial proliferative glomerulo-nephritis略してMesPGN)ではBowman嚢との癒着、分節性の硬化を示すことがある。分節状とはひとつの糸球体の中で、増殖性糸球体腎炎の部分的な病変がある場合を言うのです。**Herpes性IgG腎症と言うべきメサンギウム増殖性糸球体腎炎(Mesangial proliferative glomerulo-nephritis略してMesPGN)とは何でしょうか？**メサンギウム増殖性糸球体腎炎(MesPGN)は、他の免疫グロブリンや補体の有無にかかわらず、メサンギウム細胞数の瀰漫性または局所的な増加と糸球体メサンギウム内の細胞外マトリックスの拡大を特徴とする独特の糸球体反応パターンです。実はIgA腎症と言われるのは抗体の100%がIgAではないのです。IgA腎症で見られるIgA抗体の量は40~50%に過ぎないので残りはherpes性IgG腎炎やherpes性補体性腎炎なのです。

メサンギウム細胞は腎臓の糸球体を形成するきわめて細い糸球体毛細血管を、内側から繋ぎ合わせているギャップ結合で結びついた極めて極めて長い一本の特殊な細胞がメサンギウム細胞なのです。腎臓には、血液中の老廃物や塩分を濾過して尿として排出させる糸球体がある。この糸球体は、細い毛細血管が毛糸の球のように丸い塊となっていることから糸球体と呼ばれているのですが、この細い長い毛細血管は脆弱で形が崩れやすいのでふにゃふにゃな毛細血管を、きりっとした形に維持するために血管の中から軸のように支えているのがメサンギウム細胞とメサンギウム基質(メサンギウム細胞外基質)なのです。メサンギウム細胞は、糸球体の毛細血管の形状が崩れないように長い連なった一本の束になった形で存在しており、メサンギウム細胞外基質とともに糸球体の構造維持に関与するメサンギウム領域を形成しているのです。メサンギウムの一部は毛細血管の血流と直接接触しているので、メサンギウム細胞内で増えたヘルペスがメサンギウム細胞の外に出た時にマクロファージとの炎症を起こすと糸球体の濾過の機能を果たしている血管内皮細胞、糸球体基底膜、血管上皮細胞(足細胞)に大きな孔が開いてしまい本来濾過されない蛋白や血球が孔から漏れ出てしまいタンパク尿や血尿が見られるようになるのです。ヘルペスとの炎症が

広範囲に広がると腎機能が障害され、IgA腎症などのメサンギウム増殖性糸球体腎炎へと進行してしまうのです。

更に糸球体の構造をもっと詳しく観察しましょう。

毛細血管の中の血液は、メサンギウム領域に接する部分を除いて、内皮細胞、糸球体基底膜、血管上皮細胞（足細胞）の3要素から成り立った濾過障壁を隔てて、ボウマン腔に面しています。

1) 糸球体の構成。一つの腎臓に100万個ある糸球体（glomerulus）は、毛細血管の糸玉になっているのです。糸玉のまわりをボウマン囊（Bowman's capsule）という袋が取り巻き、濾過された原尿を集めているのです。糸球体とボウマン囊を合わせて、腎小体（renal corpuscle）別名、マルピギー小体とも呼ぶのです。腎小体はいわば球状で、地球のように両極を区別する。輸入細動脈と輸出細動脈の二つの血管が出入りする方を血管極、近位尿細管につながる方を尿細管極と呼びます。糸球体毛細血管を作る内皮（endothelium）は、きわめて壁の薄い管であり、その周の一方の側で、血管内の中心にあるメサンギウム領域（mesangium）というメサンギウム細胞とメサンギウム細胞外基質から成り立っているのがメサンギウム領域であり糸球体の血管組織を支える結合組織と言えるのです。この毛細血管とメサンギウムの両者の外側を、糸球体基底膜（glomerular basement membrane）と足細胞（podocyte）の層、別名、糸球体上皮細胞が取り巻いて糸球体ができ上がっているのです。

糸球体基底膜により形態学的に毛細血管内領域（endocapillary）と、毛細血管外領域（extracapillary）の二つの領域に区分される。「Endo」は「内側の」であり「extra」は「外側の」であり「capillary」は毛細血管であります。糸球体輸入細動脈と糸球体輸出細動脈は動脈であるので、この動脈圧による外向きの限外濾過圧がかかっている、毛細血管内領域は解剖学的、機能学的にも閉鎖空間となっている。限外濾過圧とは透析膜の片側の溶液に圧力がかかると、溶液は膜の反対側に押し出されます。これを限外濾過と呼んでいます。限外濾過と浸透圧差を限外濾過圧と言います。糸球体の血管基底膜の血管内側の血液（溶液）に限外濾過圧がかかると、血液（溶液）は膜の反対側に押し出され血液の溶液成分が濾過されますのでこの濾過作用を限外濾過圧による限外濾過と呼んでいます。糸球体濾過の場合、血液側からボウマン腔側へ圧力がかかっており、血液中の水分や塩などが押し出され、体内にたまってしまった水分や塩などを除去することが糸球体の濾過の仕事です。総限外濾過圧は8～17mmHgです。

この血管内の閉鎖空間のスペースは血管極の部位で糸球体の内にある傍糸球体領域と連結していて、メサンギウム細胞はギャップ結合により一種の細胞合胞体を形成しているので血管極の部位から糸球体の末端までメサンギウム細胞は一個の糸球体血管にある長い長い一個の細胞とみなしていいのです。傍メサンギウム領域（paramesangial area）と傍糸球体領域の違いは何でしょうか？傍糸球体領域は糸球体の外の腸液にあるレニンを分泌する細胞でかつ血管を支える細胞でもあるのです。傍糸球体領域は糸球体の内部にある領域に

あるのです。勿論一個一個のメサンギウム細胞には一個の核が存在しているのです。つまりメサンギウム細胞はギャップ結合により一種の巨大な一個の細胞合胞体を形成しているのですがギャップ結合は細胞膜ではないのでヘルペスはギャップ結合をメサンギウム細胞領域内で自由に長い長い一個の細胞内を実に簡単に移動できるので一つのメサンギウム細胞にヘルペスが感染すると全てのメサンギウム細胞に感染していることになるのです。ところがマクロファージはこの長い長い一個の細胞の中に侵入はできないので永遠にメサンギウム細胞からヘルペスウイルスを除去することが出来ないで最後は herpes によって糸球体はヘルペスにとって最最高に安全な分裂増殖の場所となりヘルペス感染が糸球体全体に広がり最後は100万個の糸球体が破壊され透析となるのです。

ギャップ結合とは何でしょうか？すでに述べたように隣り合う連なった上皮細胞をつなぎ、水溶性の小さいイオンや分子や herpes ウイルスを通過させる細胞間結合のことです。並んだ2つの細胞の細胞膜にはコネクソンと呼ばれるタンパク複合体の末端が複数並んでおり、細胞の細胞膜と隣の細胞の細胞膜とを橋渡し構造をなしているので細胞膜の役割は無いのと同じことになるのです。**細胞合胞体とは何でしょうか？**すでに述べたように細胞合胞体は一般的には、複数の核をもつ細胞のことです。血管極の部位で傍糸球体領域と連結しているメサンギウム細胞はギャップ結合で二種の異なった細胞同士が融合して生じる場合と、因みにもう一つは核が分裂する一方で細胞質が分裂しない（細胞質不完全分裂）ために生じる場合との二つがあります。

糸球体の構造をまとめると毛細血管の中の血液は、メサンギウムに接する内皮細胞の一部分を除いて、内皮細胞、糸球体基底膜、足細胞（糸球体上皮細胞）からできた濾過障壁を隔てて、ボウマン腔に面している。糸球体濾過はこの濾過障壁を通して行われる。糸球体には4種類の内皮細胞、メサンギウム細胞、糸球体基底膜、足細胞（糸球体上皮細胞）、に区別される。その第1は、毛細血管の内腔に面する内皮細胞である。その第2は、糸球体係蹄の中軸部に認められるメサンギウム細胞である。閉鎖空間である血管のど真ん中にあるメサンギウム細胞がいかに特異な細胞であるかを理解してください。だからこそヘルペスウイルスは免疫から回避できるのです。内皮細胞とメサンギウム細胞の両者は糸球体基底膜の内側の空間を占める。そして第3は、糸球体基底膜と第4は糸球体基底膜よりも外側にある足細胞です。

上方の血管極には遠位尿細管が付着し、下方の尿細管極ではボウマン囊の壁をつくるボウマン囊壁側上皮が近位尿細管につながる。ボウマン囊壁側にある上皮糸球体表面の足細胞（上皮細胞）から出る複数の一次突起と、一次突起からさらに分かれて糸球体表面を覆う細やかな足突起がある。メサンギウム細胞は毛細管にも向かって突起を伸ばし、メサンギウム角およびメサンギウムの周縁領域で突起を伸ばし、メサンギウム角とメサンギウム突起で糸球体基底膜を固定する。**メサンギウム角とは何でしょうか？**メサンギウム細胞はアクチン線維束をもつ細胞突起部位で、糸球体基底膜と強く結合している突起部位があります。

この部位をメサンギウム角と呼んでいます。「角」で糸球体基底膜から離れないようにしているのです。メサンギウム角の役割は何でしょうか？糸球体の血管の血液は既に述べたように外に向かう限外濾過圧がかかりこの外に向かう血液の圧の膨張力に対抗し、糸球体基底膜を内向きに牽引して糸球体係蹄の形態を保持しているのが糸球体基底膜と強く結合している突起部位であるメサンギウム角の役割なのです。

ボウマン囊の壁をつくる壁側上皮細胞 (parietal epithelial cell) は、尿細管極では近位尿細管の上皮細胞に移行するが、血管極では糸球体表面を覆う足細胞に移行する。ボウマン囊の壁側上皮は糸球体表面の上皮と一つながりであるのは、発生過程を考えると理解できる。尿細管になるべき管の先端は、やや膨らんで終わっていたが、この袋に握り拳を押しつけたようなもの、と考えると、握り拳(糸球体の本体)にへばりつく袋の内壁が足細胞、その外側にある袋の中身がボウマン腔、外壁が壁側上皮である。

2) 濾過障壁の構成。濾過障壁は3層から成る。その最内層は扁平な内皮細胞によって作られている。内皮細胞はメサンギウムに近い側にあり、きわめて薄い細胞質突起を伸ばして、毛細血管の内腔を覆っている。内皮細胞の細胞質突起は孔が数多く開き、そこには他の臓器の毛細血管内皮の孔に見られるような隔膜は認められない。隔膜とは細胞や組織を区切っている膜のことです。濾過障壁の主役は糸球体基底膜である。糸球体基底膜の主成分はIV型コラーゲンであるが、プロテオグリカン(糖タンパク)の存在によって負の荷電をもち、陰性荷電に対する障壁となっている。アルブミンも陰性荷電ですから糸球体基底膜に近づけないのでましてや濾過されることもないのです。足細胞は、多数の突起を伸ばすタコ足のような形の細胞であるので、タコ足細胞といってもいいのです。たこ足突起をかみ合わせながら、糸球体の表面全体を覆っている。隣り合う足突起の間には幅40 nm (10億分の40メートル)ほどの濾過スリット (filtration slit) が開いている。この隙間を塞ぐように、足突起の底の近くをスリット膜 (slit diaphragm) が存在している。濾過障壁は、血漿中の成分のうち、タンパク質をほとんど通さないという特性を持っている。濾過スリット (filtration slit) とスリット膜 (slit diaphragm) とは異なるスリットです。スリットは「細かい穴」と言う意味です。

3) 基底膜とメサンギウムの関わりについては、糸球体濾過を行うために、糸球体の内部には約50 mmHgという高い限外濾過圧が封じ込められている。この約50 mmHg圧力を封じ込めるための実質的な障壁は、糸球体全体を外から包む糸球体基底膜と足細胞であり、血圧による外向きの膨張力を受ける。これに抗して基底膜を内向きに牽引し、糸球体の複雑な形態を維持している主役がメサンギウム細胞でありメサンギウム角とでメサンギウム突起です。特に、糸球体基底膜が内皮の表面からメサンギウムの表面に移行するメサンギウム角 mesangial angle のところで、メサンギウム細胞から出た突起が糸球体基底膜と接触しており、メサンギウム細胞の突起の中に豊富なアクチン線維が含まれ突起が内側に糸球体基底膜を引っ張って限外濾過圧に対抗しているのです。

メサンギウム細胞の構造と機能の細胞特性は何でしょうか？

メサンギウム細胞は糸球体の血管の中心部である軸部に位置し、腎糸球体の構造と機能維持に重要な役割を担う細胞である。糸球体血管内皮細胞が有窓であることからメサンギウム細胞は血液からの影響を受けやすく、ヘルペス感染による増殖性炎症像を呈したり、herpes から自分自身を守るために異常な細胞外基質成分を産生し、herpes 感染の結果として原発性および続発性糸球体腎障害を起こしてしまうのです。

メサンギウム細胞は糸球体全細胞数の 30~40%を占めていて、二種類のメサンギウム細胞に分けられます。主要な細胞は、平滑筋細胞と類似したマイクロフィラメントをもつ収縮性のある細胞である。もう一つは、メサンギウム細胞数の 5~15%を占める貪食細胞の性格をもつ細胞である。一方、血管極にある緻密斑と輸入・輸出細動脈に囲まれた傍糸球体領域にもメサンギウム細胞と形態的・機能的に同種と捉えられる細胞が存在し、糸球体外メサンギウム細胞と呼ばれています。**傍糸球体領域のメサンギウム細胞と糸球体外メサンギウム細胞とは異なる細胞です。**傍糸球体領域のメサンギウム細胞は糸球体の中にあります。

平滑筋細胞あるいは線維芽細胞に似ているメサンギウム細胞は、陥凹のある核と少量の細胞小器官であるミトコンドリア、リソソーム、リボゾーム、粗面小胞体、ゴルジ装置などの一般の細胞が持っている細胞小器官以外に、平滑筋細胞が持っている豊富なアクチン線維束、マイクロフィラメント構造をもっています。アクチンのみならずミオシン、トロポミオシンなどの収縮関連機能蛋白も保有している。メサンギウム細胞は不規則な細胞突起をもち、メサンギウム基質および糸球体基底膜と連結し、内皮細胞とも接触していることは既に書き記しその目的も説明しました。また、細胞突起を血管腔内に伸ばしている所見も見られます。

1. メサンギウム細胞の発生については、後腎由来の間葉系細胞が上皮細胞集団へと形質転換し、S 字状の管構造を呈する時期、S 字管陥凹部に原始毛細血管が入り込んで初期の糸球体形成が始まります。**後腎とは何でしょうか？**腎臓は中間中胚葉から発生し、前腎、中腎、後腎の3段階を経て形成される。**前腎、中腎のほとんどは後に退行変性し、哺乳類成体において機能する腎臓は後腎である。**前腎は1つのネフロンからなる非常に単純な構造である。中腎はその尾側に発生し、数十のネフロンからなる。この一部は男性生殖器となるが、腎臓としての中腎は退行する。我々哺乳類の腎臓、すなわち後腎は、中腎管（ウルフ管）の最も尾側に尿管芽と呼ばれる突起が出現し、その周りに間葉組織が集合して生じる。**この尿管芽と後腎間葉との相互作用によって、数百万ものネフロンをもつ後腎が完成する。**尿管芽の周りに間葉細胞が凝集し、それが上皮化してS字体といわれる状態を経て、糸球体、近位及び遠位尿細管が発生する。尿管芽は分岐を重ね、集合管、尿管となる。つまり、**腎臓としての機能を司るかなりの部分が後腎間葉から発生することになり、尿細管には10種を超える細胞が存在するため、後腎間葉は多能性をもった前駆細胞集団ともいえる。**

メサンギウム細胞は、この侵入した微小血管（動脈系）の周皮細胞として捉えることができ、このことはメサンギウム細胞の各種機能、メサンギウムおよび糸球体再生過程を理解するうえで多くの示唆を与えてくれる。糸球体内皮細胞の産生する血小板由来成長因子（platelet - derived growth factor : PDGF）B がメサンギウム細胞の補充に重要なシグナルとなっている。メサンギウム細胞がヘルペス感染のために崩壊してしまうと PDGF がメサンギウム細胞の補充を行えと刺激を与えてくれメサンギウム細胞の補充ができるのです。つまり 10 種類の腎臓の細胞で幹細胞を持っているのは糸球体の支持組織であるメサンギウム細胞だけなのです。だからこそ慢性腎炎が進めば進むほど幹細胞を持っているメサンギウム細胞の増加が目立つのです。herpes 感染によって傷ついたメサンギウム細胞の再生は幹細胞によって可能であることと、同時に IgA 腎炎の責任は異常になったヘルペスによって痛めつくされたメサンギウム細胞ではなく herpes 感染症である事を免疫学的に証明していきましょう。従って herpes が感染したメサンギウム細胞が herpes との戦いによって生まれた腎障害を IgA 腎症と言うべきではなく炎症で生まれたのですから IgA 腎炎と言うべきなのです。何故ならば IgA 腎症はヘルペスウイルス感染症であるからです。

1) メサンギウム細胞は herpes による感染のために傷害され、herpes 増殖のための溶解感染の結果、メサンギウム融解を引き起こすこともあります。その後、herpes による感染のための傷害は糸球体外メサンギウム細胞あるいは残存する軸部メサンギウム細胞が増殖再生して糸球体の末梢に至るまでのメサンギウム構造の修復が行うことができます。メサンギウム細胞はヘルペスに傷つけられようが一部が溶解感染してしまっても更に herpes の増殖のために細胞の生存機構を完全に利用されつくされて崩壊しても、残った糸球体外メサンギウム細胞あるいは残存する軸部メサンギウム細胞が増殖し末梢に至るまでのメサンギウム構造の修復を行うことができます。この様に本来メサンギウム細胞は強靱な細胞であります。herpes に殺しきれない herpes にはまた隠れ家である細胞のゲノムに自分のゲノムを組み込んで遺伝子の組み換えを自由自在に可能な天才 herpes にはどの細胞も敗北以外にないのです。従ってワクチンですべての感染症は制圧されてしまった現代でも癌を含めて現代に残されている病気の原因のすべては herpes となってしまったのです。

IgA 腎症の始まりはメサンギウム細胞が糸球体毛細血管に流れ込んできた IgA 免疫複合体の Fab に結合した herpes をメサンギウム細胞の FcR 部位と結合してとり込んだために間違いが起こり始めたのです。それも二種類のメサンギウム細胞は機能的に二つに分けられ、主要な細胞は、平滑筋細胞と類似したマイクロフィラメントをもつ収縮性のある細胞であり、もう一つは、メサンギウム細胞数の 5~15 %を占める貪食細胞の性格をもつ細胞であるので、メサンギウム細胞に付与されたこの免疫機能がヘルペスと闘うことをさせてしまったのはメサンギウム細胞の責任ではないのです。何故ならばどんなに優れた人の免疫も herpes を打ち負かす力はないのですから最後はヘルペスの遺伝子を癌化させる力で癌になって死んでしまうのですからどうにもならないことなのです。だからこそヘルペスを増や

さないことしかヘルペスに対する防御方は無いのですが世界中の医学はステロイドで免疫を抑制するのが最高の治療になっているのは許せないことですがお金が世界を牛耳っているので社会制度を変えない限りどうにもならないことばかりです。医学のみならずすべての分野は嘘で塗り固められていますが金の力に勝てる人間は誰もいません。哀しいですね！！！！

IgA 抗体の Fab レセプターに捕まえられたヘルペスウイルスとの IgA 免疫複合体になった抗体の Fc 部分にメサンギウム細胞が持っている FcR (Fc レセプター) が結合する意味は何でしょうか？

FCAMR は Fc Alpha And Mu Receptor の略で正しくは $Fc\alpha/\mu R$ とも呼ばれます。

FCAMR は Fc Alpha And Mu Receptor の略ですが $Fc\alpha/\mu R$ とも呼ばれる意味は一体何でしょうか？ $Fc\alpha/\mu R$ は正確には $Fc\alpha R$ and $Fc\mu R$ です。 $Fc\alpha R$ の Fc は抗体の Fc 部分であり αR の α は IgA の α なのです。R はレセプター (Receptor) の R です。 $Fc\mu R$ の Fc は抗体の Fc 部分であり μR の μ は IgM の μ なのです。AR はレセプター (Receptor) の R です。

FCAMR は、IgM および IgA に結合する Fc 受容体です。FCAMR は IgM に対して高い親和性を持ち、IgA に対しては中程度の親和性を持っています。FCAMR は B 細胞、メサンギウム細胞の Fc レセプターマクロファージ上で発現します。メサンギウム細胞の Fc レセプターが IgA の Fc 部分に対しては中程度の親和性を持っていることが分かったのです。それでは何故 FCAMR は IgM に対して高い親和性を持っているのにも関わらず、糸球体で IgM 免疫複合体の IgM 抗体の Fc 部分とメサンギウム細胞の Fc レセプターとが結合しないのでしょうか？それは分泌 IgM 抗体は感染の初期に用いられることもありますが本来分泌 IgM 抗体は 5 量体になって自然免疫の補体と結合して補体を活性化することが主な仕事であるのです。補体については[ここ](#)を読んでください。IgM 抗体については[ここ](#)を読んでください。しかも IgM 抗体は B リンパ球の膜抗体として生まれ分泌抗体となって液性抗体として働きだすのですが同じ敵に対して IgM 抗体をクラススイッチして IgG 抗体になったほうが細菌やヘルペスのような病原体とに戦いがしやすいのです。

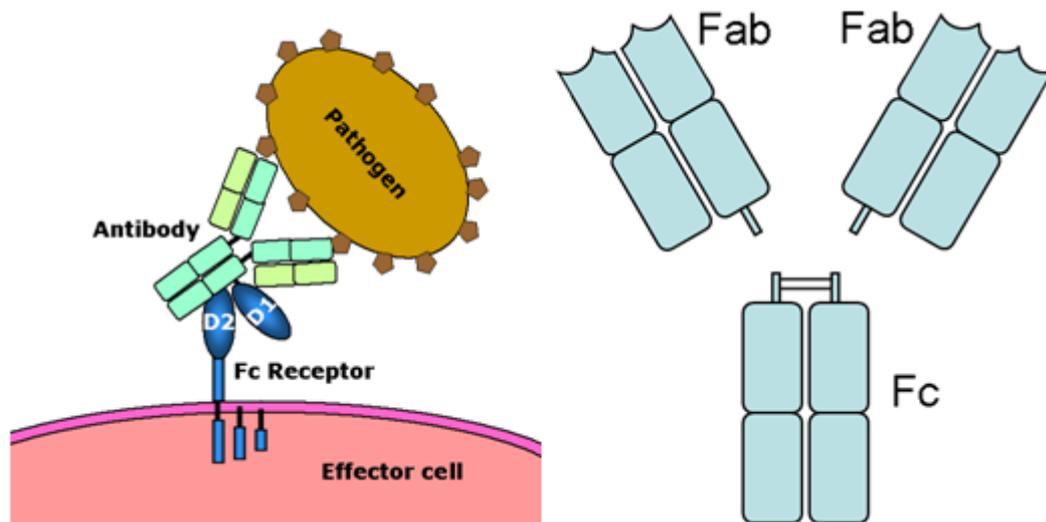
IgM 抗体の特徴は細菌やヘルペスウイルスに感染した時に一番最初に作られる抗体です。発症してから 1 週目の中頃から後半に生成が開始され、検査で検出可能になるのは発症後 2 週目頃からとされています。IgM とは免疫グロブリンの主要な 5 つのクラスの中の一つであり、初期免疫 (一次抗体反応) で重要な役割を果たしている。抗原が侵入するとまず最初に産生される抗体が IgM である。IgM は細菌同士を結び付けて凝集させる作用や、補体を活性化させる作用が強いのですがとされる。IgA は非常に弱い補体活性化抗体です。そのため、補体系を介した細菌細胞溶解を誘発しません。

エンドサイトーシスと微生物死滅の誘導を媒介します。Fc α / μ R / FCAMR 転写物は、胸腺、脾臓、肝臓、腎臓、小腸、大腸、胎盤などのさまざまな造血組織および非造血組織で発現されます。転写物とは何でしょうか？転写産物とも言います。タンパク質の生合成に関する情報を含んだ DNA 鋳型(テンプレート)から転写によって生成された RNA の配列が、転写産物(転写物)なのです。つまり転写物とは RNA ポリメラーゼによって合成された mRNA のことです。Fc α / μ R / FCAMR は Ig 様ドメインに保存されたモチーフを持ち、IgA および IgM の Fc に結合します。Fc α / μ R / FCAMR は、IgM でコーティングされた微生物病原体のエンドサイトーシスを媒介します。Fc α / μ R / FCAMR は、食作用を刺激することによる微生物感染に対する防御や、抗原プロセッシングおよびヘルパー T 細胞への提示にも関与しており、その結果、自然免疫応答から適応免疫応答への連鎖が生じます。

Fc 受容体とは何でありどんな役割があるのか？

Fc 受容体は、免疫系の herpes ウイルスのような病原体から人体を保護する機能に寄与する免疫グロブリンスーパーファミリーに属するタンパク質である。免疫グロブリンとは抗体のことです。スーパーファミリーとは同じドメインを持つタンパク質のグループです。ドメインとはタンパク質の構成単位で、アミノ酸配列、立体構造、機能、進化などの面で同じようなまとまった領域です。通常 50~200 個のアミノ酸残基からなり、空間的に独立したコンパクトな構造を持っています。

免疫グロブリン(抗体)の Fc 受容体は、①B リンパ球、②ナチュラルキラー細胞、③マクロファージ、④好中球および⑤マスト細胞を含む免疫関連の特定の細胞の表面上やメサンギウム細胞にも見出されます。Fc 受容体の名称は、Fc 部分(部位、フラグメント)として知られている抗体の尻尾に対する結合特異性に由来するのです。Fc 受容体(Fc レセプター)は感染細胞または侵入病原体に付着した抗体に結合する。認識する抗体の尻尾の種類に基づいて多くの種類の特異的な Fc 受容体が存在する。この特異性によって抗体の種類が 5 つに分けられているのです。Fc 受容体の活性化は、貪食細胞または細胞傷害性細胞を刺激し、抗体媒介性の食作用または抗体依存性細胞毒性(ADCC)によって微生物または感染細胞を破壊できるのです。ADCC とは antibody dependent cellular cytotoxicity (抗体依存性細胞傷害)の略です。細胞や病原体に抗体が結合すると、その抗体の Fc 領域を認識する Fc 受容体を持ったマクロファージや NK 細胞といった免疫細胞が呼び寄せられ、抗体が結合している細胞や病原体を殺傷することを指す。



上の図の Antibody は抗体。Pathogen は病原体。Fc receptor は Fc 受容体。上の右の図は抗体を Fab フラグメント（部分）と Fc フラグメント（部分）に分けたものです。抗体の Fab フラグメント（部分）と Fc フラグメント（部分）とを混同しないようにしてください。また Fc フラグメント（部分）と Fc 受容体と混同しないで下さいね。マクロファージの Fc 受容体が抗体の Fc フラグメント（部分）と結合するのです。

Fc 受容体は、免疫系の herpes ウイルスのような病原体から人体を保護する機能に寄与する免疫グロブリンスーパーファミリーに属するタンパク質である。Fc 受容体は、抗体の Fc 部分に結合することができるのです。抗原を認識する 5 種類の抗体の種類に基づいて多くの種類の Fc 受容体が存在する。

Fc 受容体は、B リンパ球、ナチュラルキラー細胞、マクロファージ、好中球、マスト細胞などの特定の免疫細胞の膜に存在する抗原認識に関与する抗体受容体以外にメサンギウム細胞も持っています。このような Fc 受容体は抗体の Fc フラグメントを認識することから Fc 受容体の名前が付けられています。上の図に示したように例えばヘルペスが感染した細胞または病原体であるヘルペスに付着した抗体に結合する Fc 受容体は、免疫系の人体保護機能に貢献します。このような Fc 受容体の作用は、Fc 受容体を持っている貪食細胞またはナチュラルキラー細胞などを刺激して、ヘルペスウイルスなどの微生物やまたは抗体媒介食作用または抗体依存性細胞媒介によって感染細胞を破壊します。Fc 受容体は、マクロファージや単球などの食細胞、好中球や好酸球などの顆粒球、自然免疫系（ナチュラルキラー細胞）または適応免疫系（B 細胞など）のリンパ球などの免疫系の多くの細胞上に見られることは既に述べました。それらは、これらの細胞が微生物または微生物に感染した細胞の表面に付着した抗体に結合できるようにし、これらの細胞が微生物病原体を特定して排除するのを助けます。食細胞の活性化は、Fc 受容体が抗体の尻尾にある Fc 部分と結合することによってもたらされる最も一般的な機能なのです。

Fc 受容体の種類、認識する抗体の種類に応じていくつかの種類があります。IgG を認識する Fc 受容体は Fc γ 受容体(Fc γ R)と呼ばれます。IgA の Fc を認識する Fc 受容体を Fc α 受容体(Fc α R)といいます。IgE の fc 部分を認識する Fc 受容体を Fc ϵ 受容体(Fc ϵ R)と呼びます。Fc 受容体の最も一般的な機能は食細胞の活性化です。

Fc α 受容体の機能は何でしょうか？ 貪食細胞が持っている Fc α 受容体は、2 つの細胞外 Ig 様ドメイン、 α 鎖と γ 鎖で構成されています。Fc α 受容体 I γ 鎖には、いわゆる ITAM (免疫受容体チロシンベースの活性化モチーフ) シグナル伝達モチーフが含まれています。ITAM を伴う Fc α 受容体 I は、src ファミリーチロシンキナーゼおよび syk ファミリーチロシンキナーゼを連続的に活性化し、エンドサイトーシスや、ADCC を媒介します。

ADCC とは何でしょうか？ Antibody Dependent Cellular Cytotoxicity (ADCC) は抗体依存性細胞傷害と訳し抗体に結合した細胞や病原体が、抗体を介して標的細胞の表面抗原に結合した抗体の Fc 部位がナチュラルキラー細胞のみならず、マクロファージ、好中球、好酸球などのエフェクター細胞の Fc 受容体と結合する事で、抗体依存的に誘導される細胞傷害活性で細胞や病原体が破壊されてしまいます。

Fc γ (ガンマ) 受容体の機能は何でしょうか？ Fc ガンマ受容体 (Fc γ R) は、IgG 抗体の尻尾の Fc 部分に結合する Fc 受容体の一種です。Fc γ 受容体は受容体の親和性に応じて、高親和性受容体 Fc γ RI、低親和性受容体 Fc γ RII、Fc γ RIII に分類されます。Fc γ RII は、免疫複合体の食作用とエンドサイトーシス、および B 細胞の活性化を可能にします。Fc γ RIII は、NK 細胞および活性化単球で発現される膜貫通分子であり、上で述べた抗体依存性細胞傷害 (ADCC) を媒介します。

Fc イプシロン受容体の機能は何でしょうか？ Fc イプシロン受容体は、顆粒球で発現され、IgE に結合する Fc 受容体です。Fc γ 受容体と同様に、Fc ϵ 受容体は高親和性受容体 Fc ϵ RI と低親和性受容体 Fc ϵ RII に分類できます。そのうち、Fc ϵ RI はアレルギー反応と寄生虫感染に対する防御に関与しています。適切なアレルギー抗原または寄生虫が存在する場合、顆粒球の表面で少なくとも 2 つの IgE 分子とその Fc 受容体の架橋が引き起こされ、細胞はその顆粒からあらかじめ形成されたメディエーターを迅速に放出します。ほとんどの Fc ϵ RII は B リンパ球に存在します。Fc ϵ RII は、B リンパ球による IgE-抗原複合体のエンドサイトーシスおよび IgE でコーティングされた粒子の食作用を媒介します。

他の種類の Fc 受容体にはいくつかあります。 ①新生児 Fc 受容体は MHC クラス I 受容体の一種です。新生児 Fc 受容体は FCGRT とも呼ばれます。ヒトでは新生児 Fc 受容体が胎盤を越える母体 - 胎児 IgG 輸送を媒介します。②FCRL は Fc 受容体ホモログ (FCRH)とも呼ばれ、Fc 受容体様タンパク質であり、5 つの Ig スーパーファミリーメン

バーからなるサブファミリーです。③FCRL は、IgG の古典的な Fc 受容体と配列相同性を持っています。④FCAMR は、IgM および IgA に結合する Fc 受容体です。FCAMR は Fc Alpha And Mu Receptor の略で正しくは $Fc\alpha/\mu R$ とも呼ばれます。FCAMR は IgM に対して高い親和性を持ち、IgA に対しては中程度の親和性を持っています。FCAMR は B 細胞、メサングウム細胞、マクロファージ上で発現し、エンドサイトーシスと微生物死滅の誘導を媒介します。

Fc α 受容体 (Fc α R) は、IgA に特異的な受容体であり、低親和性で IgA に結合します。Fc α 受容体サブグループに属するタイプは 1 つだけしかなく、Fc α RI (CD89) と呼ばれます。Fc α 受容体 I は、好中球、好酸球、単球/マクロファージ、樹状細胞、およびクッパー細胞で発現されます。IL-1 β 、IL-8、TNF- α などの多くのサイトカインおよび他の薬剤が Fc α 受容体 I の発現を調節します。他の Fc 受容体とは対照的に、Fc α 受容体 I の発現はポリマー IgA によって下方制御されます。ポリマー IgA とは二量体 IgA で、粘膜で働き二個の IgA の四個の Fab に結合した同じ四個の病原体であるヘルペスウイルスなどを便として排泄するのです。Fc と Fc α 受容体 (Fc α R) が結合できません。

Fc ガンマ受容体 (FCGR /Fc γ R) とは何でしょうか? Fc γ R は、IgG の Fc 部分の受容体である。Fc ガンマ受容体には例えば、CD64 (FCGRI /Fc γ RI)、CD32 (FCGRII /Fc γ RII)、CD16 (FCGRIII /Fc γ RIII) という 3 つの主要なクラスがある。全ての Fc ガンマ受容体 (Fc γ R) は免疫グロブリンスーパーファミリーに属する。Fc ガンマ受容体は、オプソニン化された食作用、炎症性メディエーターの放出および抗体依存性細胞傷害作用 (ADCC) のような多くの免疫系エフェクター機能では不可欠である。Fc ガンマ受容体 I (Fc γ RI、CD64) は、単球と好中球に存在します。Fc γ RI の最も特徴的な特性は、リガンドに対する比較的高い親和性です。

Fc ガンマ受容体 I は、免疫複合体を形成していない単量体免疫グロブリンに結合します。Fc ガンマ受容体 I は、単量体リガンドの結合を直接測定できる唯一の IgG Fc 受容体です。Fc γ RI の発現は、ガンマ インターフェロン (IFN- γ) によって 20 倍も増強されます。

Fc ガンマ受容体 II (CD32) は、NK 細胞を除くすべての Fc γ R を持つ細胞で見つかります。Fc ガンマ受容体 II のリガンドに対する親和性は非常に低いため、単量体リガンドの結合を直接測定することはできません。**単量体(たんりょうたい)とは?** 重合反応で重合体をつくる時の出発物質となる低分子量の化合物で、天然にある高分子化合物の基本の単位になっている化合物にもいう。**リガンド** とは 特定の受容体 (レセプター) に特異的に結合する物質。リガンドは、受容体の中のある決まった部位(リガンド結合サイト)に特異的に結合する。

Fc ガンマ受容体 II の機能は免疫複合体の食作用とエンドサイトーシス、および B 細胞の活性化を可能にします。免疫複合体とは抗体の Fab に抗原が結合している抗体のことです。

Fc ガンマ受容体 III (CD16) は、マクロファージおよび NK 細胞、骨髄前駆細胞、および好中球細胞株でのみ見られます。**細胞株(Cell Line)**とは、ガン化によって無限の増殖性を持った不死化細胞を指します。マクロファージ上の Fc ガンマ受容体 III の発現は、IFN- γ によって調節されます。機能に関しては、Fc ガンマ受容体 III は抗体依存性細胞傷害 (ADCC) を媒介します。

Fc イプシロン受容体 (Fc ϵ R) は、アレルギー抗体である IgE に結合する Fc 受容体です。 ϵ はイプシロンと読み、ギリシャ文字で英語の E と同じで、エプシロンとも発音します。免疫系の細胞には 2 種類の Fc ϵ R がある。高親和性受容体の Fc イプシロン受容体 I (Fc ϵ RI/FCERI は、単量体 IgE に結合することができる。低親和性受容体の Fc イプシロン受容体 II (Fc ϵ R2/CD23/FCER2) は複合体 IgE と優先的に相互作用する。Fc イプシロン受容体 I は、表皮に常在しているランゲルハンス細胞、好酸球、マスト細胞、好塩基球に存在します。古典的な Fc イプシロン受容体 I は四量体です。これは、IgE の結合部位を提供する α 鎖、 β 鎖、およびモノダイマー γ 鎖で構成されます。Fc ϵ 受容体 I の β 鎖は受容体の成熟を促進し、細胞内の Fc ϵ RI 表面発現とシグナル伝達能力の増加をもたらします。 γ 鎖サブユニットは、細胞内に最初のシグナルを伝達する役割を果たします。Fc イプシロン受容体 I は、アレルギー反応と寄生虫感染に対する防御に関与しています。アレルギー抗原または寄生虫が存在する場合、顆粒球の表面で少なくとも 2 つの IgE 分子とその Fc 受容体の架橋が引き起こされ、細胞はその顆粒からあらかじめ形成されたメディエーターを迅速に放出します。ほとんどの Fc イプシロン受容体 II は B リンパ球に存在します。Fc イプシロン受容体 II は、膜結合受容体または可溶性 (分泌性) 受容体として複数の機能を持っています。Fc イプシロン受容体 II は、B 細胞の増殖と分化を制御し、好酸球、単球、好塩基球の IgE 結合をブロックしてしまいます。

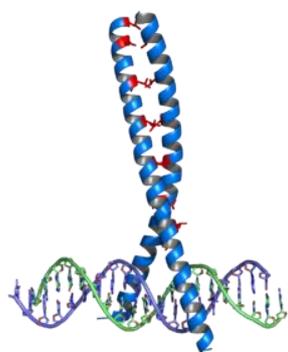
新生児 Fc 受容体 (FCGR1) は、MHC クラス I 受容体の一種である。新生児 Fc 受容体 (FCGR1) は、げっ歯類に最初に発見された。げっ歯類では、新生児の腸上皮および胎児の卵黄嚢における新生児 Fc 受容体は母 IgG を新生児へ輸送し、また、母から胎児へ胎盤を越える IgG の輸送を媒介する。

Fc 受容体様タンパク質 (FCRL / FCRH) とは Fc 受容体様タンパク質であり、5 つの Ig スーパーファミリーメンバーのサブファミリーである。FCRL は Fc 受容体ホモログ (FCRH) と呼ばれる。FCRL は、IgG、FCGR1、FCGR2 および FCGR3 の古典的 Fc 受容体と配列ホモログを有する。FCRH1-5 サブファミリーのメンバーは、免疫受容体チロシンベース

の活性化モチーフ (ITAM)、阻害モチーフ (ITIM) またはその両方を有するレセプターのネットワークに属する。FCRL の機能に関しては、B 細胞における活性化コレセプターであり、B 細胞の活性化および分化を促進することである。コレセプター (co-receptor) は、リガンド認識の促進や病原体の宿主細胞への進入などのため、主要な受容体 (primary receptor) に加えてシグナル伝達分子が結合する細胞表面受容体である。共受容体、共同受容体、補助受容体とも訳される。B 細胞の補体のレセプターはコレセプター (co-receptor) の代表です。

ITAM (immunoreceptor tyrosine-based activating motif) と ITIM (immunoreceptor tyrosine-based inhibitory motif) とは何でしょうか? ITAM と ITIM は免疫細胞 (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ある。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、活性化型レセプターまたはそれと会合するアダプター分子の細胞内領域に存在する。**アダプタータンパク質 (Adaptor Protein) とは**シグナル伝達に参与するタンパク質の一種である。アダプター分子 (Adaptor Molecule) とも呼ばれ、アダプタータンパク質自体は基本的に酵素活性を有していないが、他のタンパク質との結合に参与するドメインを複数有しており、SH2 ドメインやロイシンジッパー、Zn フィンガーなどの構造がそのドメインの例である。アダプタータンパク質はこれらのドメイン構造を介してシグナル伝達分子と結合し、そのリクルートを行うと共に、受容体とシグナル伝達分子の会合を仲介する役割を持ち、チロシンキナーゼや酵素などのシグナル伝達分子を受容体の近くに集めることでシグナル伝達分子の活性化を促進させている。従って ITAM の場合は活性化型レセプターの刺激により ITAM のチロシン残基がリン酸化されると、Syk ファミリーキナーゼなどがリン酸化された ITAM に結合して活性化シグナルを伝達する。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、抑制型レセプターの細胞内領域に存在する。抑制型レセプターの刺激に伴い ITIM のチロシン残基がリン酸化されると、ホスファターゼがリン酸化された ITIM に結合して活性化シグナルを抑制する。Syk は IgE 受容体活性化を介したマスト細胞のヒスタミン放出やサイトカイン産生、マクロファージのファゴサイトーシス、破骨細胞の活性化、さらに B 細胞の分化や活性化に必須の役割を担っている。**SH2 (Src-homology 2) ドメインとは**、約 100 アミノ酸残基からなるモジュールで、特異的なリン酸化型チロシン (pY) ペプチドモチーフに結合します。SH2 ドメインの役割は SH2 ドメインは、標的タンパク質のチロシンリン酸化配列に結合する機能を持つ。SH2 ドメインとチロシンリン酸化された標的との結合は、受容体の活性化を下流のシグナル伝達へと導き、核での遺伝子発現の制御や細胞質全体へのシグナル伝達へとつながる。**ロイシンジッパーとは**タンパク質の二次構造のモチーフの 1 つで、平行に並んだ二本の α ヘリックスを結び付けるジッパーのような接着力を持つのです。専門用語では遺伝子発現の調整に関わるタンパク質などの二量化したドメインに共通して見られるとされています。ロイシンジッパー真核生物の特徴である。

ロイシンジッパーの構造



ロイシンジッパーとは何でしょうか？左図のロイシンジッパー（青）が DNA と結合している。赤で示したロイシン残基が二本の蛋白をつなぎ合わせるジッパーの働きをしているのでロイシンジッパーと言われロイシンがジッパーを閉める働きをしているのです。

ロイシンジッパーはタンパク質二量化ドメインとして機能する超二次構造であり、二本の平行 α ヘリックスの接着力を生みだして一本にしているのです。ヘリックスは「螺旋」の英語です。

語です。

ロイシンジッパーの構造上の特徴は、7 残基の繰り返しの 4 番目の位置にアミノ酸のロイシンが配列することである。ロイシンジッパーは始めに、7 残基おきに現れるロイシンで識別される転写因子の共通配列として同定され、これらのロイシンはコイルドコイルの疎水核を形成しているのです。

二本のロイシンジッパーの半分は短い α ヘリックスからなっている。通常の α ヘリックス 1 巻きが 3.6 残基となっているのに対し、ロイシンジッパーの α ヘリックスの場合は 1 巻きあたり 3.5 残基となっている。ロイシンは 2 巻きごとにもう一方の鎖のロイシンと直接接触している。

bZip（ベーシックジッパープロテイン）と呼ばれる転写因子のファミリーは塩基領域を持ち、水素結合を介してこの部分が DNA 分子の主溝と結合する。ロイシンジッパーの領域がこの二量化を担っているのです。

Fc 受容体様タンパク質 (FCRL / FCRH) は 5 つの Ig スーパーファミリー メンバーからなるサブファミリーです。FCRL は、Fc 受容体ホモログ (FCRH) とも呼ばれます。FCRL の遺伝子は、免疫グロブリン スーパーファミリー受容体転座関連 (IRTA) 遺伝子、SH-2 ドメイン含有ホスファターゼ アンカー タンパク質 (SPAP) 遺伝子としても同定されています。**SH2(Src-homology 2) ドメイン**は、約 100 アミノ酸残基からなるモジュールで、特異的なリン酸化型チロシン (pY) ペプチドモチーフに結合します。(pY)の p はリン酸であり Y はアミノ酸であるチロシンの一文字略語です。SH2(Src-homology 2) ドメインは、約 100 アミノ酸残基からなるモジュールで、特異的なリン酸化型チロシン (pY) ペプチドモチーフに結合します。**アンカー タンパク質とは何でしょうか？**細胞膜にあるべきタンパク質を細胞膜の正しい位置に繋ぎ留めておく機構であり代表としてはグリコシル - ホスファチジル-イノシトール(glycosylphosphatidylinositol 略して GPI) アンカーがあり細胞表面に存在する、様々な機能を持つタンパク質を細胞膜につなぎ止める錨(アンカー)の役割をしている糖脂質です。このような構造のタンパク質の一群を GPI (グリコシル - ホスファチジル-

イノシトールアンカー)型タンパク質と呼び、多くの遺伝子が関与する複雑な反応で作られます。それらの遺伝子の一つに 変異 があると GPI アンカーが十分に作られないので重要な機能を持つタンパク質が膜表面に存在することが出来ず、分泌されたり細胞内で壊れたりしてしまいます。GPI(glycosylphosphatidylinositol)アンカーが十分に作られないとその結果、神経細胞の働きや内臓の形成過程に異常が起こり様々な症状がでます。

現在、不明とされている病気の原因は herpes が細胞のゲノムの塩基の並びを変えて遺伝子が正常に働かなくなって生じた病気しかありません。現在のすべての病気の原因は herpes のなせる悪魔的な業なのです。善かれ悪しかれ生命のすべての現象は遺伝子が支配しているのです。原因が不明な症状や病気の原因はすべてヘルペスが DNA の塩基の並びを変えてしまったからです。

GPI アンカーとは(glycosyl-phosphatidyl-inositol) のことを頭文字をとって GPI アンカーと呼び、グリコシル-ホスファチジル-イノシトールによってタンパク質の C 末端に取り付けられる糖脂質である。イノシトールは、米ヌカ由来の糖アルコールの一種で母乳にも含まれるビタミン様物質 (ビタミン B 群)。GPI アンカーを含むタンパク質は、多種多様な生物学的過程において重要な役割を果たしている。GPI アンカーに繋ぎ止められるものには、酵素、受容体、免疫系タンパク質、認識抗原などがある。**イノシトールとは**、シクロヘキサンの各炭素上の水素原子が 1 つずつヒドロキシ基に置き換わった構造を持つ、シクリトールの 1 種である。シクリトール(Cyclitol)は、3 つかそれ以上の環の原子のそれぞれにヒドロキシル基が付加したシクロアルカンである。広義にビタミン B 群の 1 種とも言われており、ヒトの場合、糖尿病などが原因で体内でイノシトールが不足すると、神経症状が起こるなどの様々な症状がでます。イノシトールは糖アルコールの一種で、体内でグルコースから合成されるビタミン様物質です。

FCRL (Fc receptor-like) は、IgG、FccRI、FccRII、および FccRIII の Fc 受容体と配列相同性を持っています。FcRH1-5 サブファミリーのメンバーは、免疫受容体チロシンベースの活性化モチーフ (immunoreceptor tyrosine-based activating motif ITAM)、阻害モチーフ (immunoreceptor tyrosine-based inhibitory motif ITIM)、またはその両方を有する受容体のネットワークに属します。それらの機能は、B 細胞の活性化コレセプターとして、B 細胞の活性化と分化を促進することです。**コレセプターとは何でしょうか?**B 細胞のリガンド (抗原) 認識の促進や開始のため、主要な受容体に加えて補体のようなシグナル伝達分子が結合する B 細胞表面受容体 (レセプター) であり、共受容体、共同受容体、補助受容体などと訳される。**リガンド (ligand) とは何でしょうか?**特定の受容体 (レセプター) に特異的に結合する物質で例えば抗体のレセプターに結合する抗原がリガンドとなります。リガンドは、受容体の中のある決まった部位(リガンド結合サイト)に特異的に結合する。

FCRL1 (Fc receptor-like) タンパク質の発現はプレ B 細胞 (B 細胞の前駆体) で始まり、ナイーブ B 細胞でピークレベルに達し、B 細胞が活性化されて胚中心を形成すると下方制御 (抑制) されます。胚中心とはどこにありますか？胚中心 (germinal centers) は二次リンパ系臓器 (リンパ節、回腸パイエル板、脾臓など) の濾胞と呼ばれる B 細胞領域内に形成される一過性の構造である。この FCRL1 (Fc receptor-like) の下方制御は、前胚中心細胞の劇的な拡大、細胞周期の開始、および CD80 および CD86 の上方制御 (活性) や免疫グロブリン D (IgD) 下方制御を含むその他の明白な活性化の兆候と同時に起こります。CD80 は B 細胞、CD86 は単球や樹状細胞といった特異的な抗原提示細胞 (antigen presenting cell ; APC) 上に発現し、T 細胞上の CD28 と結合する。FCRL1 機能は、BCR 誘導性の活性化を増強する固有の活性化分子で補体もその一つです。BCR は B cell レセプターのことです。IgM 型ナイーブ B 細胞は抗原に出会うと胚中心 B 細胞へ分化し、一部が抗体産生細胞に分化する。一方、IgG 型メモリー B 細胞は、抗体産生細胞へ迅速に大量に分化するのです。

さあ、ここからは何故、糸球体毛細血管の血流の中心に存在して血管の軸としての役割を果たしているメサンギウム細胞にヘルペスがどのようにして感染したかの説明となります。

Fc α / μ R (FCAMR) は、IgM 抗体および IgA 抗体が持つ Fc 部分に対する Fc レセプターであります。Fc α / μ R は、脾臓にある大部分の B-リンパ球およびマクロファージ、二次リンパ組織の中心に構成的に発現される Fc レセプターであります。Fc α / μ 受容体 (Fc α / μ R / FCAMR) は、IgA および IgM の Fc 受容体です。Fc α / μ R / FCAMR は Ig 様ドメインに保存されたモチーフを持ち、IgA および IgM の Fc に結合します。Ig 様ドメインとは免疫グロブリン様ドメイン (Ig ドメイン) のことであり Ig ドメインを分子内に有する多種多様なタンパク質群を総称して、免疫グロブリンスーパーファミリー (Immunoglobulin superfamily 略して IgSF) と呼びます。免疫反応において抗体分子 (免疫グロブリン) の Ig ドメインが抗原の認識と結合を制御するように、多くの IgSF (Immunoglobulin superfamily) 分子群はそれらの Ig ドメインを介して他の分子との接着や認識を行っている。IgSF 分子群は神経系のみならず、免疫系や他の生体システムにおいても、細胞間の接着や認識などの重要な役割を担っている。多くの IgSF (Immunoglobulin superfamily) 分子群は膜貫通領域あるいは GPI アンカー構造によって細胞形質膜に局在している。GPI アンカーとはグリコシルホスファチジルイノシトール のことを GPI アンカーと呼び、翻訳後修飾によってタンパク質の C 末端に取り付けられる糖脂質である。神経系において IgSF 分子群は、細胞外マトリックスタンパク質群や他の細胞接着分子群などと結合して、軸索の伸長・標的領域へのガイダンス、樹状突起の形成、さらにはシナプス構造の形成・成熟・可塑的变化など、様々な神経発達過程に関与している。IgSF 分子群の細胞内領域には多様な機能ドメイン (酵素活性ドメイン、特異的分子結合ドメインなど) が存在し、細胞外でのリガンド分子との結合情報

を細胞内シグナルに変換する働きや、アクチンなどの細胞骨格系と相互作用して神経突起の形成を促進するはたらきを持っている。IgSF 分子群はプラナリアからヒトに至るほとんどすべての動物種において存在し、最も多様な分子ファミリーの 1 つを形成している。プラナリア (Planarian Flatworm) は、扁形動物門有棒状体綱三岐腸目 (さんきちょうもく) に属する動物の総称。モチーフとドメインの違いはモチーフとはタンパク質中で局所的に非常に良く保存されているアミノ酸配列のことであり、多くは機能と対応づけられている。一方、タンパク質はその立体構造がいくつかの構造単位に分かれていることがあり、これらの構造単位をドメインとよび、アミノ酸配列上も類似性を示すものが多い。

Fc α / μ R/FCAMR は、IgM や IgA に認識されたヘルペスウイルスなどの微生物病原体のエンドサイトーシスを媒介します。Fc α / μ R/FCAMR は、食作用を刺激することによるヘルペスウイルスなどの微生物感染に対する防御や、抗原プロセッシングおよびヘルパー T 細胞への提示にも関与しており、その結果、自然免疫応答から適応免疫応答への連鎖が生じるのです。

それでは IgA と同じく IgM もメサンギウム細胞の持つ Fc レセプターは IgM 抗体の Fc フラグメント (部分) と結合するのになぜ IgM 腎症は起こらないのでしょうか？

血清 IgM (免疫グロブリン IgM クラス) は、人も含めて哺乳類において五量体として存在し、正常ヒト血清 Ig 含量の約 10% を占めます。じつは IgM の単量体もありますが血中には流れていません。それは、IgM は単量体として B リンパ球の細胞膜上に膜抗体として存在しているだけです。この形態では、B 細胞抗原受容体が H 鎖とともに細胞膜上に発現しており、それぞれには膜に固定するための付加的な疎水性ドメインが含まれます。

血清 IgM の各単量体は、ジスルフィド結合および結合 (J) 鎖によって互いに結合しています。IgM ほとんどの抗原に対して最も優れた一次免疫応答を示し、最も効率的な補体固定能を持つ免疫グロブリンです。

五量体構造内の 5 つの各単量体は、2 つの軽鎖 (κ または λ) および 2 つの重鎖から構成されます。IgG (および上記の一般構造) とは異なり、IgM 単量体の重鎖は、1 つの可変領域と 4 つの定常領域 (Fc 領域) からなり立っています。IgM は侵入した微生物上のエピトープを認識し、B 細胞凝集を生じさせます。エピトープ (epitope) とは、抗原決定基 (antigenic determinant) とも呼ばれ、免疫系、特に抗体、B 細胞、T 細胞によって認識される抗原の一部である。抗体は、病原微生物や高分子物質などの抗原と結合する際、その全体を認識するわけではなく、抗原の比較的小さな特定の部分のみを認識して結合する。この抗体結合部位を抗原のエピトープと呼びます。エピトープは病原体の抗原を認識できる最小単位である。その後、この抗体-抗原免疫複合体は、補体固定またはマクロファージによる受容体媒介エンドサイトーシスによって破壊されます。IgM は、最初に新生児で合成される免疫グロブリンクラスであります。免疫グロブリン M (IgM 抗体) は、五つの抗体の中で 3 番目に多い血清 Ig 抗体 です。次の 2 つのうち 1 つの形態を取ります。一つ

が全ての重鎖が同一であり、全ての軽鎖が同一である五量体であり、二つ目が単量体で、B 細胞受容体として B リンパ球上に見られますが血清には存在しません。つまり分泌 IgM は存在しないので、血中に流れている単量体の IgM はありません。大きな五量体構造では、連結可能な距離にある、より小さい IgM 抗体の分子上のエピトープ間で架橋が構築されています。抗体の架橋 (Cross-link, クロス・リンク) とは B 細胞 (Fab) と抗原 (エピトープ) が橋である IgM 抗体によって結合することです。IgM は、免疫応答の間に形成される最初の抗体です。理論上、その五量体構造には 10 ヶ所の遊離抗原結合部位があり、高い結合活性を持つことから、IgM は凝集や細胞溶解反応が得意です。しかし 10 個の Fab 部分の間には立体配座の制約があるため、IgM の抗体価は 5 価しかありません。また、IgM は IgG ほど汎用性がありません。しかしながら、書記官背に於いて IgM は補体活性化および凝集に極めて重要です。

IgM は主にリンパ液と血液中に見られ、疾患の初期段階における非常に効果的な中和剤です。中和剤とは侵入した病原体や毒素などの抗原に結合し、毒性を失わせて無力化することで中和作用とも言います。IgM レベルの上昇は、最近の感染または抗原への曝露の兆候をしめしています。IgM は初期の感染や新たな感染に対する免疫応答を示す重要な免疫グロブリンです。IgM は、体内に侵入した病原体に対して最初に産生される免疫グロブリンであり、感染初期の免疫応答を担当します。ヘルペスウイルスは乳幼児に家族から初感染を経験しています。しかも 5 量体 IgM 抗体は仮にメサンギウム細胞にまで運ばれてメサンギウム細胞の Fc レセプターと 5 量体 IgM の Fc 領域と結合しても大きすぎてメサンギウム細胞は取り込むことはできません。

抗体には 5 種類ありますがそれぞれの抗体には特性があります。人体に最も多い IgA 抗体は人体の粘膜を herpes ウイルスや細菌などの病原体から守ることです。IgA 抗体には 2 種類あり IgA1 抗体と IgA2 抗体で IgA2 抗体が 2 量体になって一番広い腸管の粘膜にいる病原体と免疫複合体になって大便として処理します。ところが IgA1 抗体は単量体として血清に流れておりこの IgA1 抗体がたまたま herpes と免疫複合体となり糸球体に流れ着いてメサンギウム細胞に取り込まれてしまったのですが IgA 免疫複合体の herpes ウイルスはリソソームで溶かし切れないで生き残り herpes はメサンギウム細胞に感染してしまいシミそこで herpes は増殖して長い時間かかって糸球体のあらゆる細胞に感染して腎不全となったのです。

なぜ IgM 腎症は起こらないのかという疑問は herpes を 5 量体 IgM 抗体のレセプターの Fab で捕まえて IgM 免疫複合体にして血液に運ばれて糸球体に流れ着いてメサンギウム細胞に感染できるかという問いになります。メサンギウム細胞膜には IgM 抗体の Fc 部分に対して結合できる Fc レセプターがあるので IgM 免疫複合体がメサンギウム細胞に取り込まれます。つまり herpes と IgM との免疫複合体が糸球体まで流れ着けば IgM 腎症は起こ

ります。しかし IgM 腎症という言葉もないので herpes と 5 量体 IgM との免疫複合体が糸球体まで流れ着くこともないことになります。それでは herpes と IgM との免疫複合体がメサンギウム細胞にまで流れてこないのでしょうか？一番大きな可能性は herpes と IgM との免疫複合体の Fc 部分に貪食細胞や補体が結合して処理してしまっているのでは血中には herpes と IgM との免疫複合体は消滅してしまっているかどうかです。標準的な IgM 抗体の大きな働きは三つあります。

①補体結合反応。補体は抗原抗体複合体に結合する性質がある。補体は抗原抗体複合体に結合する性質がある。「抗体の働きを補完する」という意味で、「補体」と名付けられた。補体系ともいう。IgM 抗体の Fc 部分に補体が結合すると補体は活性化すると、貪食細胞を呼び寄せ（細胞遊走）、貪食細胞を活性化させる働きがあります。補体については[ここ](#)を読んでください。

② 貪食細胞は、ヘルペス抗原と抗体が結合した免疫複合体の Fc 部分と結合することによっても活性化します。このように 補体や抗体が抗原に結合することによって、抗原が貪食細胞によって捕らえやすくなる現象を「オプソニン化（オプソニン効果）」と言います。貪食細胞の貪食作用を促進する物質を「おいしい味を付けてあげる」という古代ギリシャ語の意味で「オプソニン」と言うのです。

③抗体の中で一番最初に作られる初期感染性の抗体です。

すでに述べたのですが結論は血液内にある IgM 抗体は 5 量体 IgM 抗体しかないので大きな herpes と結合した 5 量体 IgM 免疫複合体はメサンギウム細胞は取り込めないのではヘルペス感染が起こらないので IgM 腎炎は起こりえないのです。更にいえることは「IgA 腎炎」は病気の原因から病名をつけると正しくは「ヘルペス性メサンギウム細胞感染症」です。

以上で Fc 受容体と IgM 抗体（5 量体 IgM 抗体）の詳しすぎた話は終わります。Fc 受容体については IgA 腎炎の専門家は興味を持っていないので研究者レベルの深い話をしました。研究者レベルの深い強をしたのでどうしてメサンギウム細胞の FcR に IgA の Fc 部分と結びつきやすいかを発見することが出来ました。それはメサンギウム細胞の FcR に IgA の Fc 部分と結びつくことが出来るからです。

すでに FCAMR については説明をしたのですが研究者レベルの FCAMR についてももう一度見なおしましょう。FCAMR は Fc Alpha And Mu Receptor の略で正しくは $Fc\alpha/\mu R$ と表記されます。FCAMR は、IgM および IgA に結合する Fc 受容体です。FCAMR は IgM に対して高い親和性を持ち、IgA に対しては中程度の親和性を持っています。FCAMR は B 細胞、メサンギウム細胞、マクロファージ上で発現し、エンドサイトーシスとヘルペスウイルスのような微生物死滅の誘導を媒介します。従ってたまたま血中のヘルペスと結合した血中に流れている IgA 1 抗体は herpes と IgA 1 免疫複合体を形成してメサンギウム細胞に

発見されて IgA 1 抗体の Fc フラグメント(部分)にぴったり合うメサンギウム細胞の FcR(レセプター) で捕まえて IgA 1 免疫複合体の herpes を取り込んだのですが herpes を殺しきれなくなり herpes は合法体である巨大なメサンギウム細胞に感染増殖してしまいいつの間にか 100 万本もある糸球体の機能を障害して最後は糸球体を破壊しつくして透析となるのです。

Fc α / μ R (FCAMR)について説明しましょう。

Fc α / μ レセプター (Fc α / μ R) は、IgM 媒介性免疫防御に関与する可能性がある IgM および IgA (FCAMR) の新規 Fc レセプターである。Fc α / μ R は、遺伝子が第 1 染色体上の Fc 受容体遺伝子クラスター中の高分子免疫グロブリン受容体 (poly-IgR) に密接に位置する Fc 受容体の新しく見つけられたのが IgA 抗体の Fc のレセプターであるのです。この IgA 抗体の Fc のレセプターを Fc α R と表現するのです。Fc μ R は、IgM 抗体の Fc のレセプターを示します。

Fc α / μ R / FCAMR 転写物は、胸腺、脾臓、肝臓、腎臓、小腸、大腸、胎盤などのさまざまな造血組織および非造血組織で発現されます。転写物とは RNA ポリメラーゼによって合成された mRNA のことです。Fc α / μ R / FCAMR 転写物と IgA 抗体と IgM 抗体の Fc 部分と結合可能な Fc レセプター蛋白を作れという mRNA によって胸腺、脾臓、肝臓、腎臓、小腸、大腸、胎盤などのさまざまな造血組織および非造血組織で IgA 抗体と IgM 抗体の Fc 部分と結合できる Fc レセプター蛋白をもっている自然免疫細胞などの細胞が多く作られているということです。従って以上のような造血組織および非造血組織で簡単にヘルペスウイルス - IgA 抗体免疫複合体を処理できるのにもかかわらず処理できなかった数少ないヘルペスウイルス - IgA 抗体免疫複合体は糸球体メサンギウムまで流れ着いてメサンギウム細胞の IgA 抗体の Fc レセプターで捕まえられるという極めてまれ可能性が生じた結果、IgA 腎炎に罹患してしまうのは患者さんにとってはとても不運なことだったのです。

Fc α / μ R / FCAMR は Ig 様ドメインに保存されたモチーフを持ち、IgA および IgM の Fc に結合します。Fc α / μ R / FCAMR は、IgM や IgA のレセプターで捕獲されたヘルペスウイルスなどの微生物病原体のエンドサイトーシスを媒介します。ファゴサイトーシスではなくてエンドサイトーシスによってメサンギウム細胞は取り込むことになるのでメサンギウム細胞にある加水分解酵素が 50 種類以上もあるソソームと融合しにくいので取り込まれたヘルペスウイルスは生き延びてしまいます。しかもメサンギウム細胞は一個一個細胞膜を持った独立した細胞ではなく、一個の糸球体に連なって存在しているすべてのメサンギウム細胞は連続的にギャップ結合で巨大な合胞細胞になってしまっているためメサンギウム細胞に取り込まれ、生き延びた herpes ウイルスは細胞膜がなくギャップ結合だけで連続した巨大な一個の細胞になったメサンギウム細胞に連続的に感染して免疫が下がった時には好きなだけウイルスビリオンを増殖させて周辺のメサンギウム基質や更に内皮細胞、

基底膜細胞、上皮細胞と次々に感染していくのです。ヘルペスはあらゆる細胞に感染できるのであらゆる病原体の中で最も感染力が強いウイルスなのです。合胞細胞体は隣接する細胞の細胞膜を融合させ多核の巨細胞様の巨大な一つの細胞体構造物を形成し、これを合胞体またはシンチウム (syncytium, pl. syncytia) と言います。合胞体とシンチウム (syncytium, 複数形は. syncytia) の違いは何でしょうか？多核巨細胞 (シンチウム) は RS ウイルスが産生する融合蛋白質によって複数の感染細胞が融合して形成されたもので、合胞体あるいは合胞体性多核巨細胞とも呼ばれる。好酸性細胞質内封入体を伴った多核巨細胞の出現は本病の特徴病変であり、病理診断指標となる。主として多核巨細胞化した細気管支上皮細胞に RS ウイルス抗原が観察される。一方合胞体とは一般的には、複数の核をもつ細胞のこと。核が分裂する一方で細胞質が分裂しない (不完全分裂) ために生じる場合と、細胞同士が融合した結果生じる場合とがある。

Fc α / μ R / FCAMR は、食作用を刺激することによる微生物感染に対する防御や、抗原プロセッシングおよびヘルパー T 細胞への抗原の提示にも関与しており、その結果、自然免疫応答から適応免疫応答への連鎖が生じてすべての病原体を処理できるのですが特異な殺しきれないヘルペスウイルスだけには 100% 無力なのがひとの自然免疫であり適応免疫なのです。だからこそ生き延び続けるヘルペスウイルスは最後の最後は癌を作り人と一緒に滅びてしまうのです。

herpes を殺しきれなくて herpes 感染症が始まっただけでメサンギウム細胞がヘルペスとの感染で傷ついても溶解感染を起こしてメサンギウム細胞が壊死してもかならずメサンギウム細胞増殖と再生が可能であり、かつ輸入細動脈からはじまる一本の糸球体血管は末梢端の輸出細動脈に至るまでの巨大な合法体になった一本の血管の軸となったメサンギウム細胞構造の修復も可能ですからメサンギウム細胞自身の問題で IgA 腎症が起こったのではなく癌をも簡単に作れるヘルペスがたまたまメサンギウム細胞体に感染したからです。IgA 抗体免疫複合体に運ばれてきた herpes がメサンギウム細胞に感染して IgA 抗体免疫複合体から離れたヘルペスがメサンギウム細胞で分裂増殖していつも存在している近隣の糸球体内皮細胞、糸球体基底膜、足細胞 (糸球体上皮細胞) の糸球体濾過を直接行う三つの重要な糸球体細胞要素に感染して障害を与えていきます。つまりメサンギウム細胞に感染した herpes が正常な糸球体ろ過装置の濾過機能を障害してしまって徐々に IgA 腎症へと進行してしまっただけです。何故ならば糸球体内皮細胞、糸球体基底膜、足細胞 (糸球体上皮細胞) の三つの濾過細胞は血管支持細胞である骨髄由来のメサンギウム細胞のように細胞増殖と再生と細胞構造の修復ができないので糸球体の構造を維持できなくなるのです。この三つの濾過細胞はあくまでも「血液の濾過」に特化したいわば普通の幹細胞を持たない細胞であるから修復もできずにヘルペスによる溶解感染に対して対抗もできずに崩壊していくのを眺めるだけであらゆる細胞に感染できるずる賢い herpes には手をだせないのです。

メサンギウム細胞は骨髄幹細胞由来の細胞ですから白血球の持っている免疫の力を少しは持っていますが免疫機能に特化したプロの免疫細胞ではないので取り込んだヘルペスが糸球体に流れつくとは思ってもよらなかったのです。感染した herpes が増殖しだしたら本格的なヘルペスの戦いは自然免疫の王者であるマクロファージに任しているのです。より高等な獲得免疫で働くリンパ球である T 細胞や B 細胞は二次リンパ組織でもない糸球体では必要ではないのです。何故ならば IgA 腎症を起こすのは herpes ですから herpes を認識するのに必要なのは抗原提示細胞 (APC) であり適応免疫のリンパ球ではないのです。しかも他の IgG による腎炎も存在しているのですが IgG 抗体の Fc 部分にメサンギウム細胞の Fc レセプターは結合できないのでメサンギウム細胞にエンドサイトーシスで取り込まれることはできないのでヘルペスが感染することもできないのです。更に IgA 腎症を起こすのは herpes ウイルスである事は分かっているので敵であるヘルペスの特異的な抗原を判別して認識する獲得免疫関連の免疫細胞始め様々なサイトカインも必要ないのです。

メサンギウム領域に炎症が全くない生理的条件下でもメサンギウム領域のメサンギウム細胞やメサンギウム基質の新陳代謝のためのみならず、血液に侵入してきた病原体から糸球体血管細胞を守るために骨髄由来細胞であるメサンギウム細胞が存在しているのです。メサンギウム細胞が持っている Fc レセプター (受容体) はあらゆる抗体の Fc フラグメント (部分) に結合できるのではなく IgM か IgA の Fc フラグメント (部分) だけなのです。好中球や大食細胞が持っている貪食能を、もち合わせていますがファゴサイトーシスではなくエンドサイトーシスで貪食するのでヘルペスを融解できるリソソームと融合できにくいので取り込んだ herpes をリソソームの加水分解酵素で融解して殺すこともできないのです。

しかもメサンギウム細胞は元来糸球体血管の軸になる役割を果たしているにもかかわらず一本の糸球体血管の中心にある一本に連なった巨大な合胞細胞であるので糸球体全構成細胞数の 30~40% をも占めているのですがその中で貪食細胞の性格を持つメサンギウム細胞は 5~15% なのですから糸球体全構成細胞数ほんのわずかで約 2%~3% に過ぎないのです。こんなわずかな貪食作用を持っているメサンギウム細胞だけで糸球体を守るために人類に残された世界一恐ろしい全ての病気の原因となってしまったヘルペス virus に対抗できるわけは無いのです。

メサンギウム細胞には機能の異なった二種類のタイプがあります。一つは糸球体の支持細胞の役割を持つものと、もう一つは少ない数なのですが IgA 抗体が持っている Fc 部分と結合できる Fc レセプターを持っているメサンギウム細胞です。この Fc レセプターを持っているメサンギウム細胞は Fc レセプターを持った数多くの自然免疫細胞や適応免疫細胞である B リンパ球などの Fc レセプターと結合して食作用でとりこんでしまうのです。ヘルペスを運んでくる免疫複合体が IgG であれば簡単に処理できてしまうのですが、herpes が IgA

免疫複合体で運ばれてくると敵が血清の単量体である IgA 1 であると状況が異なるのです。それでも IgG で運ばれてきた herpes の処理に困って IgA 腎炎でない IgG 腎炎が起こることがあるのです。何故ならば敵が殺しきれない上にワクチンが効かず遺伝子のゲノムに隠れてしまうからです。

現代のすべての病気の原因は人間の免疫よりもはるかに勝った天才 herpes しかいないのです。ロイアル・レイモンド・ライフ博士が見つけた治したすべての癌の原因は癌ウイルスであるヘルペスウイルスなのです。60億個のからできた遺伝子の塩基からできた細胞の23本の二倍体の染色体に細胞が二分裂する際に遺伝子の複製が必要ですから二倍体の染色体をして一倍体の46本の染色体になったゲノムに、herpes は自分の15万個の塩基でできたゲノムを細胞分裂に際して一倍体の46本の染色体にならざるを得ないのでこのチャンスに自分のゲノムを相同組み換えや部位特異的組み換えのいずれかを利用して宿主のDNAに入れ込んでしまうのです。組み込んでしまうのです。何故ならば人の細胞が増殖・分裂する時に必要な時間は herpes ウイルスが二倍になる時間の何十倍もかかってしまうので herpes ウイルスは何十倍も何百倍もヘルペスビリオンを増やすことができるチャンスを利用するのです。このように herpes 感染細胞が分裂する時に宿主細胞の遺伝子が一倍体の46本になった時に一倍体46本の遺伝子にアット・ランダムに自分の遺伝子を組み込んで遺伝子の相同組み換えや部位特異的組み換えによって遺伝子の形質転換を起こし癌を作る現がん遺伝子を癌遺伝子に変えて癌を作る癌蛋白を作ることにもなるどころかあらゆる遺伝子の突然変異を起こす可能性を高めてげんいんふめいとされているけれども遺伝子が異常になったと分かっている後天的な遺伝子病を作ってしまうのですが世界中のお偉い医学者は絶対に認めないのです。herpes が感染細胞に潜伏感染する部位は細胞のゲノムの遺伝子です。ゲノムの遺伝子に入りこむときの必然的に細胞のゲノムの「DNA 組み換え」をやらざるを得ないのです。言い換えると癌現遺伝子を癌遺伝子に突然変異を起こすのは特別な遺伝子を作ることではなく単に自然に「DNA 組み換え」が起こり「DNA 組み換え」がおこった DNA の部位に「癌関連遺伝子」が偶然にあったというだけのことです。

癌のみならず自己免疫疾患で遺伝子異常が見つけれられているものはヘルペスが自分の遺伝子を組み込んで細胞の遺伝子の形質転換を起こし遺伝子の突然変異を起こしたためです。癌ウイルスについてはロイアル・レイモンド・ライフ博士の[ここ](#)を読んでください。ヘルペスについては[ここ](#)を読んでください。

IgA 腎炎の原因もヘルペスであるので抗ヘルペス剤ですべて治るのにステロイドを使うと免疫が落下してしまい herpes が増えるだけですから IgA 腎炎の原因であるヘルペスが增えるだけですから IgA 腎炎は悪化するだけで最後は腎透析を早めるだけなのです。いかなる病気も原因をすべて除去しない限りあらゆる病気は絶対に治らないことを世界中の医者の誰一人気も付いていないのです。残念です。私は IgA 腎炎や他の腎炎を抗ヘルペス剤で何人か完治させたことがあるので100%自信を持って IgA 腎炎をはじめとする全ての糸

球体腎炎は herpes であると言い切れるのです。今、書いている論文はすべての腎炎の原因は herpes であるという理論を免疫学を駆使して展開しているのです。いやすべての現代病の原因はヘルペスが絡んでいることを理論的に証明するために78歳のくそ爺になっても病気の真実を知りたいために勉強を続けているのです。15歳から63年間も苦しみ誰も直せなかったどころか診断さえできなかった自分の病気の原因はヘルペスであることをじぶんで発見できたのも自殺を止めて三つ目の大学である京都府立医科大学に進んだのですがどの診療科の教授たちもわたしのあらゆる症状はヘルペスと免疫が戦っていることも知りませんでした。いまでも私の右目が視覚ゼロになった原因も herpes であることを知りません。いや知っているのですが認めてしまうとすべての最後に残された病気の原因は誰もがかかっている herpes であることがばれてしまうので大学の医学部の学生には教えないからです。ちょうど現代のあらゆる犯罪をはじめとするすべての諸悪の根源は資本主義体制が人間よりも金が大事である社会システムであるにもかかわらず口にしないのと同じです。アッハッハ！！

因みに腎癌と言われる腎臓にできる癌の殆どが尿細管癌であり糸球体癌がないのは皮肉な話になりますがメサンギウム細胞が頑張っただけで腎炎で癌になるべき細胞が糸球体腎炎となって壊れてしまうからなのです。尿細管癌の原因もやはり尿細管の細胞に感染したヘルペスであるのは言うまでもないことです。

糸球体傷害が起こると、骨髄由来細胞が動員されメサンギウム細胞になります。糸球体内にリクルートされた骨髄由来細胞は、生来のメサンギウム細胞と同様、血管作動物質アンジオテンシンIIの作用により収縮反応を示します。この骨髄由来のメサンギウム細胞にもさまざまなホルモン、成長因子、血管作動性因子および細胞外基質の受容体が発現しており、メサンギウム細胞の形態維持、機能制御に重要な役割を担っています。

メサンギウム細胞が発現している種々の受容体には何がありどのような作用が生まれるのでしょうか？①メサンギウム細胞を増殖させる因子である PDGF, TGF- β に対する受容体②メサンギウム細胞に herpes が感染した時に対抗できる炎症を高める炎症因子であるサイトカインである TNF- α , 各種 interleukin に対する受容体③メサンギウム細胞を血管内を遊走させやすくするための血管作動性物質である angiotensin II, endothelin に対する受容体があります。PDGF とはなんのでしょうか？PDGF は血小板中に存在し、主として間葉系細胞に対し増殖・遊走刺激活性を有する因子でメサンギウム細胞はまさに間葉系細胞なのです。TGF- β とは何のでしょうか？ 細胞増殖・分化を制御し、細胞死を促すことが知られているサイトカイン（細胞の働きを調節する分泌性蛋白の一種）です。哺乳類においてそのファミリー分子は約 40 種類報告されており、TGF- β スーパーファミリーを構成しています。TGF- β スーパーファミリーは、細胞の増殖・分化を制御し、生体の恒常性を維持する重要なサイトカインの一つで、その異常が様々な病気の進展に関与しています。エンドセ

リン (Endothelin) とは何でしょうか? 血管内皮細胞由来のペプチドで、強力な血管収縮作用を有するオータコイドの一種である。オータコイドとはヒスタミン、セロトニン、エイコサノイド (プロスタグランジンなど)、アンジオテンシン、ブラジキニン、エンドセリン、一酸化窒素 (NO) などの生理・薬理作用を示す生理活性物質のうち、ホルモン (特定の器官で分泌され体液で輸送されて他の器官に作用する) および神経伝達物質 (シナプスでの情報伝達に与る) 以外のものの総称です。オータコイドは、身体に異常が加わったとき、それに対処するように動員され、これが動員されること自体で新たな病態を生じることがあります。TGF- β と TNF- α と混同しないで下さい。TNF- α は侵襲時に最もすみやかに分泌される **代表的な最も強力な炎症性サイトカインであり炎症を増強する作用がある**。TNF- α は tumor necrosis factor- α の略で 腫瘍壊死因子と訳します。

一方 TGF- β もサイトカインですが TGF- β は細胞外マトリックスタンパク質の産生やプロテアーゼ阻害剤の産生を促進したり、逆にプロテアーゼの産生を阻害するなど多彩な逆の生理活性を有し、血管新生、動脈硬化、癌、線維化、免疫抑制、発生などさまざまな疾病や生理現象に深く関わっている **多機能性サイトカイン** である。TGF- β の作用は複雑でがんの進行にとっては時には悪玉タンパク質となり、時には善玉タンパク質となります。TGF- β は β 型トランスフォーミング増殖因子の略です。

メサンギウム細胞が発現している細胞外基質に対する受容体には各種基質成分に対する受容体を発現している。**基質とは**、化学反応において他の物質と反応して生成物を作る化学種の1つである。特に $\beta 1$ integrin および $\alpha v \beta 3$ integrin は細胞と細胞外基質の相互作用において主要な分子である。メサンギウム細胞外の基質成分はメサンギウム細胞表面の基質受容体を介してメサンギウム細胞の phenotype (遺伝子の表現型)、細胞増殖、遊走などを制御しているのです。メサンギウム細胞は大食細胞と同じように食作用に加えて遊走できるので免疫の働きを持っているのです。メサンギウム細胞は糸球体の唯一の住民となっている免疫細胞なのです。**遊走または細胞遊走とは**、細胞などが個体内のある位置から別の位置に移動することを指し、多細胞生物の発生と維持における中心的過程であり、胚発生、創傷治癒および白血球が免疫応答時には全て、細胞が特定の方向や場所へ協調的に移動することができるのです。メサンギウム細胞も既に述べたように糸球体傷害が起こると、骨髓由来の白血球の前駆細胞が動員され遊走して糸球体まで流れ着いてメサンギウム細胞にまで分化したのです。メサンギウム細胞を詳しく知れば知るほど免疫細胞の仲間と思わざるを得ないのです。

メサンギウム細胞は血糖と結びついてグルコース輸送細胞 (Glucose transporter) の役割も果たしているのです。メサンギウム細胞は 2 種類のグルコース・トランス・ポーター、すなわち facilitative and sodium-coupled transporters および brain type glucose transporter (GLUT-1) を発現している。GLUT-1 の発現レベルはメサンギウム細胞の細胞外基質産生と関連していて、外基質産生亢進により herpes の感染によって傷ついた糸

球体の再構築を図る修復機転なのです。糖尿病状態における免疫低下を細胞外グルコースの細胞内取り込みで免疫活動のエネルギーをつくりだしているのです。

本来、**GLUT-1**とはグルットワンと読みグルコース・トランスポーター1の略で脳の毛細血管内皮細胞に存在し、血中のグルコースを脳内に輸送する蛋白質（輸送体タンパク質）です。GLUT1は、全身の臓器にも発現しており、細胞内グルコース濃度の調節を行っているのです。因みに、ヒトにおいては、赤血球に最も多く、また血液脳関門の上皮細胞にも存在しています。

グルコース輸送体 (Glucose Transporters) とは何でしょうか？ ブドウ糖 (glucose) は動力を供給するエネルギーとなる。私たちが食べたブドウ糖は解糖系 (glycolysis) を通して分解され、細胞で行われるさまざまな活動の動力源として利用される。そのため、各細胞に対しブドウ糖を安定的に供給し続けることが不可欠である。ブドウ糖は血液によって体中の細胞に運ばれ、細胞はグルコース輸送体 (glucose transporter) を使って必要なグルコースを集めます。

グルコース輸送体は細胞膜を通るブドウ糖の流れを管理しているのです。2つの状態を繰り返しながら細胞膜を通るブドウ糖の流れを管理しているのです。まず最初に、細胞の外側に向かって開き、ブドウ糖分子を血液から取り込む。次に、細胞の内側が開いた形に変化し、細胞内にブドウ糖分子を放出する。しかしグルコース輸送体は自発的に働いているのではないのです。何故なら、ブドウ糖は細胞質にあるヘキソキナーゼ (hexokinase) によって速やかにリン酸化されるので、血液中の方が高濃度となりその濃度差を使って細胞外から細胞内に輸送ができるからである。**ヘキソキナーゼ (hexokinase)** は、D-グルコース、D-マンノース、D-フルクトースなどのヘキソース（六単糖）をリン酸化するキナーゼの一種であり、ヘキソキナーゼはATPの末端のリン酸基を一般のヘキソースのヒドロキシル基に転移させる。ヘキソキナーゼはすべての生物のすべての細胞に存在する。

ヒトのゲノムには似たグルコース輸送体が14種類コードされていて、ブドウ糖やその他の糖をそれぞれ異なる種類の細胞に運びます。

GLUT1は基底状態におけるブドウ糖の取り込みを管理していて、赤血球では極めて一般的に見られるタンパク質である。**基底状態**とは原子・分子などのもつエネルギーが最も低く安定した状態で、電子が最もエネルギーの低い軌道にある標準状態です。

GLUT2は肝臓細胞でブドウ糖の出入りを制御しています。また、膵臓のインスリン (insulin) を作るβ細胞における血中ブドウ糖濃度の監視にも使われ、血中ブドウ糖濃度が上がったことを検知するとインスリン (insulin) が放出されます。

GLUT3は脳内の神経細胞は常にブドウ糖を必要とするので、ブドウ糖濃度が低くてもよく機能する型のGLUT3が使われています。

GLUT4はインスリンによって活性化され、食後に脂肪細胞や筋肉細胞がブドウ糖を集めるのに使われます。

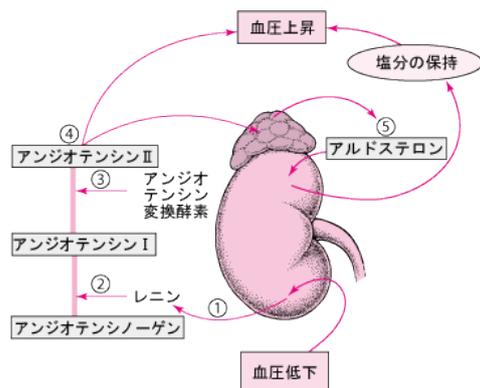
糖尿病の合併症はどのように起こるのでしょうか？糖尿病でない正常な人が食事をすると、すぐにインスリンが膵臓から血中に放出され、ブドウ糖が使える状態になったことを各細胞に伝えます。この放出されたインシュリンに反応して、脂肪細胞や筋肉細胞は多数の GLUT4 輸送体を細胞膜へと移動させ、ブドウ糖が豊富にある間は備蓄用としてかき集めます。ところが、2型糖尿病 (type II diabetes) 患者の場合、インスリンを作る能力の低下とインシュリンが作用する細胞でインシュリンに対する応答が低下するという両方でインスリンの作用に抵抗性を持つようになってしまいます。この結果、食後の筋肉細胞において GLUT4 の細胞膜への移動が減り、ブドウ糖を血液から取り込む量が少なくなってしまう。そして血中のブドウ糖濃度が急激に上昇してしまいます。なぜなら通常は骨格筋が多くのブドウ糖を消費するからである。

GLUT ファミリーはより大きな輸送体グループの一部であり、まとめて主要促進剤スーパーファミリー (major facilitator superfamily、MFS) と呼ばれています。この主要促進剤スーパーファミリーに属する各分子には、細胞膜を越えて内外に揺れ動く 2 つのドメインを持つという共通のしくみがある。ところが、異なる 2 つの分子を連携させて運ぶ輸送体の多くは、一方の分子の大きな濃度差を使ってもう一方の分子の輸送の動力源としているのです。

GLUT5 はフルクトース輸送体 (fructose transporter) です。フルクトースは六単糖で果糖のことです。

血圧を制御しているレニン・アンジオテンシン・アルドステロン系は英語で Renin-angiotensin-aldosterone 系で略して RAA 系です。レニン・アンジオテンシン・アルドステロン系とは何でしょうか？

血圧の制御を行うレニン-アンジオテンシン-アルドステロン系の図



レニン-アンジオテンシン-アルドステロン系の概略を説明しましょう。レニン-アンジオテンシン-アルドステロン系は、血圧を調整するための一連の反応です。収縮期血圧が 100mmHg 以下に低下すると、腎臓の傍糸球体細胞からレニンという酵素が血液中に分泌されます。

レニンは、血流中を循環している大きなタンパク質、アンジオテンシノーゲンを分解します。分解されたタンパク質の 1 つはアンジオテンシン I といいます。

アンジオテンシン I は比較的活性が低く、アンジオテンシン変換酵素 (angiotensin converting enzyme 略して ACE) によって分解されます。アンジオテンシン I が分解されて、非常に活性の高いアンジオテンシン II というホルモンができます。

アンジオテンシン II は、平滑筋という筋肉でできた細動脈の壁を収縮させることにより、血圧を上昇させます。またアンジオテンシン II は、副腎を刺激してアルドステロンというホルモンを分泌させ、また下垂体を激してバソプレシン (抗利尿ホルモン) を分泌させます。

アルドステロンおよびバソプレシンにより腎臓はナトリウム (塩分) を保持します。アルドステロンは、腎臓に作用してカリウムも排出させます。ナトリウムの上昇は水分を貯留させるため、血液量が増加して血圧が上昇します。バソプレシンは尿量を少なくする作用を有するホルモンなので、抗利尿ホルモン (Antidiuretic Hormone, ADH) とも呼ばれます。血液中のバソプレシンが少なくなると尿量が増加し、逆にバソプレシンが増加すると尿量が減少します。アルドステロン は、副腎皮質の球状帯から分泌されるホルモンである。鉱質コルチコイドの一種です。

Renin-angiotensin-aldosterone (RAA) 系についてももう少し詳しく説明しましょう。

RAA 系に関する Angiotensin II 受容体がメサンギウム細胞に存在しています。何故糸球体毛細血管の支持組織に過ぎないメサンギウム細胞は血圧の制御に関わっているのでしょうか？メサンギウム細胞には少量の細胞小器官以外に毛細血管の柔軟性を維持するための豊富なアクチン線維線維の束、ミクロフィラメント構造、のみならずミオシン、トロポミオシンなどの収縮関連の機能蛋白を持っています。糸球体の毛細血管と繋がっているメサンギウム細胞は収縮関連の機能蛋白で毛細血管の収縮にも関わり血圧に影響を及ぼしているのです。

angiotensin II の受容体には I a と I b の二つがあり、メサンギウム細胞の収縮およびメサンギウム細胞外基質産生に関わっています。Renin-angiotensin-aldosterone (RAA) 系とは何でしょうか？レニン-アンジオテンシン-アルドステロン (RAA) 系と読み血圧や体液量、血清電解質の調節に関わる、内分泌系の調節機構の 1 つである。血中の Na 濃度の変化や体液量の減少、カテコラミン刺激に応じて、腎臓の傍糸球体細胞からレニンが分泌される。レニンによって、アンジオテンシノーゲンから、10 個のアミノ酸よりなるアンジオテンシン I (A I) が生成される。このアンジオテンシン I は ACE (アンジオテンシン変換酵素) の作用により、アンジオテンシン II (A II) となる。アンジオテンシン II は、その特異的受容体であるアンジオテンシン II 受容体 (ATR) は、血圧の調節において重要な役割を担う G タンパク質共役受容体 (GPCR) です。ATR には、血圧を上げる 1 型受容体 (AT1R) と血圧を下げる 2 型受容体 (AT2R) の二つの受容体が存在しています。血圧は、これらの二つの受容体が協力し合うことで調節されます。さらにアンジオテンシン II は副腎皮質球状層に作用して、アルドステロンの分泌を促進します。アルドステロンは鉱質コルチコイドの 1 つで、腎臓の遠位尿細管などに作用し、Na 貯留を通じて循環血液量を増加させ、結果的に血圧を上昇させる。一方、循環血液量の増加による血圧の上昇は、腎臓の細動脈の圧受容体に感知され、このシグナルが傍糸球体細胞に伝わることにより、レニン分泌は抑制される。これがネガティブフィードバック機構である。

メサンギウム細胞には Renin/prorenin 受容体 (レニン・プロレニンの受容体) も存在し、細胞表面の renin/prorenin の cofactor (補助因子) として、renin および prorenin の酵素活性による angiotensinogen の分解作用を促進する一方で、レニンはこの受容体を介してメサンギウムにおける TGF- β の発現を誘導し、PAI-1, fibronectin, collagen I などの発現を促進します。

何故メサンギウム細胞には血圧にかかわる Renin/prorenin 受容体 (レニン・プロレニンの受容体) も存在しているのでしょうか? 詳しくは後述しますが結論から言うと「糸球体毛細血管のど真ん中であってこの毛細血管を構成している血管内皮細胞と血管基底膜細胞と血管上皮細胞を構造的に支える役割に加えて血液と接触している収縮できる機能を持っているメサンギウム細胞が血圧を制御するのは当然のことなのです。

Cofactor (補助因子) とは何でしょうか? 補因子 (cofactor) とも呼ばれる補助因子は、酵素の活性 (反応) に必要なタンパク質以外の物質のことです。補助因子は3つのグループがあり、①補酵素、②補欠分子属、③金属に分けることができます。補酵素はタンパク質ではないので注意が必要です。補因子とは、酵素の触媒活性に必要なタンパク質以外の化学物質である。補因子は「補助分子、またはイオン」であると考えられ、生化学的な変化を助けている。酵素に固く結合したとき、補因子は補欠分子族と呼ばれる。一方、緩く結合した補因子は基質と同じように結びつくので、これらは補酵素と表現され、基質として酵素反応に直接参加する有機物質である。補酵素は酵素が反応を触媒するのに必要な低分子の有機化合物です。同じく低分子でも補酵素と呼ばれないものは、金属イオン補因子です。マンガンや亜鉛などと言った金属イオンも酵素反応を進行させるのに必要な低分子として重要です。

補酵素があるおかげで機能を発揮できる酵素がたくさんあります。このように補酵素を必要とする酵素をアポ酵素といってアポ酵素と補酵素が結合した状態を「ホロ酵素」といいます。酵素に組み込まれた形で存在する補酵素も存在し、「ビルトイン酵素」と呼ばれます。ビルトイン (built-in) とは、内蔵 (の)、組み込み (の)、作り付け (の)、生来の、固有の、などの意味を持つ英語です。

糸球体正常構造の維持はどのようにされているのでしょうか? 細胞収縮・弛緩による糸球体の血行動態調節にはメサンギウム細胞の収縮能が関与しています。血管細胞壁である血管系蹄の支持構造の軸はメサンギウムです。糸球体における蛋白や赤血球などの巨大マクロ分子の主要な障壁は糸球体基底膜とスリット膜を備える足細胞であり、この両層が糸球体系蹄 (糸球体血管壁) 全体を外から包み込んでいる。糸球体基底膜は糸球体血管壁の外にあります。糸球体毛細血管とメサンギウムの間には効果的な障壁がなく、毛細血管内腔とメサンギウム基質にはほぼ等しい高い内圧がかかっています。この内圧は、系蹄壁 (血管

壁)を外向きに膨張させるように働く。メサンギウム細胞はアクチン線維束をもつ細胞突起部位で、糸球体基底膜と強く結合して(この部位をメサンギウム角と呼んでいる)この膨張力に対抗し、糸球体基底膜を内向きに牽引して糸球体係蹄(糸球体血管壁)の形態を保持しているのがメサンギウム角なのです。

メサンギウム細胞外基質の turn-over (合成と分解に)が、どのように行われているのでしょうか? メサンギウム細胞はIV型コラーゲン, フィブロネクチン, ラミニン, 糖タンパクであるプロテオグリカンなどから成るメサンギウム細胞の外にある基質(メサンギウム基質とかメサンギウム細胞外基質とも言われます。)に囲まれています。フィブロネクチン(Fibronectin、略して FN、Fn、fn、FN1)とは、巨大な糖タンパク質で、細胞接着分子である。ラミニン(laminin)とは、細胞外マトリックスの基底膜を構成する巨大なタンパク質である。多細胞体制・組織構築とその維持、細胞接着、細胞移動、細胞増殖を促進し、がん細胞と関係が深いタンパク質です。メサンギウム細胞はこのメサンギウム基質の分解酵素であるメタロプロテアーゼとその酵素活性を阻害する因子(tissue inhibitor of metalloproteinase: TIMP)を産生していて、両者によりメサンギウム基質の合成と分解のバランスをとっています。

細胞外マトリックスとは何でしょうか?メサンギウム細胞外基質とは何でしょうか?

多細胞から成り立っている人間では体の中にある細胞にとっては細胞の外という空間が生じます。その細胞外空間にある物質が細胞外マトリックス(細胞外基質)と言われるたんぱく質や多糖たんぱく質や多糖などの物質なのです。「マトリックス」は「基質」と訳します。この細胞外マトリックス(Extracellular matrix 略 ECM)(細胞外基質)と言う物質は細胞が自ら作り出し細胞外に分泌したもののなのです。つまりメサンギウム細胞が作って分泌したのがメサンギウム細胞外基質なのです。しかも細胞を隣の細胞や細胞外マトリックス(Extracellular matrix 略 ECM)にくっつけるために細胞接着分子(cell adhesion molecules)が付着しているのです。結合組織と細胞外マトリックスとの違いは何でしょうか?結合組織も細胞外マトリックスそのものであるのですが線維芽細胞と言われる細胞以外にはほとんど細胞が存在していない細胞外マトリックスなのです。従って糸球体毛細血管の支持組織であるメサンギウム細胞とメサンギウム基質(メサンギウム細胞外基質)は結合組織と言ってもよいのです。

細胞外マトリックスは体の中では結合組織に大量に存在しますが因みに組織と組織の間にある基底層も特殊化した細胞外マトリックスなのです。基底層とは、薄い膜となって表皮の下にある真皮と接合している層です。たがいに絡み合うように波形を描き、真皮から毛細血管を通じて栄養を吸い上げながら細胞分裂を繰り返し、新しい皮膚を生成しています。基底層の役割は基底層には「メラノサイト(色素細胞)」があり、紫外線から体を守る色素「メラニン」を合成します。触覚に関係する細胞や、免疫細胞もあります。

細胞外マトリックスを構成する物質はその性質と役割から三タイプに分けられます。

一つ目は ECM の構造の強度の基盤になる線維やシートを形成する「コラーゲン」を中心とするタンパク質です。「弾力」のもとになる「エラストチン」があります。コラーゲンには I 型から始まる 27 種類以上もあります。

二つ目は ECM に保水性を高めて潤いと柔軟性を与えるプロテオグリカンと言う糖タンパク質です。このプロテオグリカンはグリコサミノグリカンから作られる糖タンパク質です。このプロテオグリカンには糖が多い糖タンパク質です。

三つ目は細胞と細胞マトリックスをくっつける役割があるフィブロネクチンやラミニンです。フィブロネクチンやラミニンがあります。フィブロネクチンは細胞の表面にある細胞接着分子であるインテグリンを介して細胞に結合する。ラミニンは表皮組織と真皮組織とを接合している層である基底層と細胞をくっつけます。

メサングウム細胞は herpes に感染すると各種の炎症性のサイトカインや炎症性因子の他に血管作動性物質を産生します。この血管作動性物質の主な作用は、血管平滑筋またはその他の機構を、緊張または弛緩し、血管径を縮小または拡大して、血管抵抗を変動することができるのです。メサングウム細胞増殖およびメサングウム細胞外基質合成に参与する PDGF と TGF- β のレセプターも持っており増殖因子である PDGF と TGF- β と結合するとメサングウム細胞増殖とメサングウム細胞外基質の合成を開始し始めます。メサングウム細胞外基質は細胞外マトリックスと言われメサングウム細胞が合成するのです。

さらにヘルペスとの戦いで生ずる炎症など病的な状態では、メサングウム細胞は TNF- α 、IL-1, 6, 8, 10 などのサイトカインを分泌する。また、血管作動性物質であるレニン、endothelin, 一酸化窒素, prostaglandins, thromboxanes, superoxide anion (超酸化物)なども産生する。superoxide anion (超酸化物)とは活性酸素の一で、酸素分子が電子1個を取り入れた陰イオン 高い反応性を有する。生体内では水素イオンと結びつき、過酸化水素が生成され、免疫系においてその毒性により強い殺菌作用を示す。これらメサングウム細胞から産生される因子は、糸球体微小循環機能を含めた糸球体機能の維持、さらには herpes による各種糸球体障害の発症、進展および修復の過程で重要な役割を果たしている。IL-1 とは何でしょうか？ IL-1 および IL-1 受容体 (IL-1R) スーパーファミリーは、11 種のサイトカイン (IL-1, IL-18, IL-33, IL-37, IL-38 等) と 10 種の受容体より構成され、自然免疫と呼ばれる炎症性および宿主防御特性を担い、非特異性を特徴とする。IL-5 とは何でしょうか？好酸球の分化、成熟、アレルギー性の炎症に関わる液性免疫を制御する Th2 サイトカインである。IgA 産生促進も行います。IL-6 とは何でしょうか？炎症性サイトカインの一種で、感染症、外傷などで上昇します。IL-8 とは何でしょうか？CXCL8 としても知られ、CXC ケモカインファミリーに属する因子です。単球、マクロファージ、T 細胞、好中球、線維芽細胞、内皮細胞、および腫瘍細胞系を含む様々な細胞種において、炎症性刺激に応答して分泌されます。IL-10 とは何でしょうか？ヒトサイトカイン合成阻害因子としても知られるインターロイキン 10 は、抗炎症性サイトカインです。主に 2 型ヘル

パーT細胞5 (Th2) が産生します。インターロイキン 10 は、抗炎症性サイトカインというよりも非炎症性サイトカインと言うべきです。

インターロイキン 10 が存在しているので化学物質であるアレルゲンに対して免疫寛容を起こしてアレルゲンと共存できるのです。

ヘルペスウイルスという感染性の病原体である異物の処理はどのように行われているのでしょうか？糸球体内皮細胞は有窓で、高い血管内圧がかかり、糸球体係蹄(糸球体血管壁)の内皮下腔とメサンギウムが交通していることから、比較的大きな蛋白分子を含む血漿成分、組織液成分の通路となっているのが糸球体内皮細胞なのです。メサンギウム細胞は IgA 抗体の Fc 部分に結合できる Fc レセプターも持っている上に、貪食能を有しているので、IgA 免疫複合体に運ばれてきた herpes などを除去する働きも持っているのです。ヘルペスを取り込んで処理するつもりだったのですがヘルペスを殺しきることができずに逆にメサンギウム細胞に herpes が感染してしまう羽目になって IgA 腎炎を起こすことになってしまったのです。

メサンギウム細胞は IgA 抗体の Fc 部分に対する Fc 受容体以外に、動脈硬化の原因となる low density lipoprotein (LDL) に対する受容体や、終末糖化産物 (advanced glycation end products 略して AGE) の受容体などを持っており血液に流れている抗体と結合した病原体や LDL や、AGE など をメサンギウム細胞内に取り込んで糸球体毛細血管の血液の浄化作用処理する機構をも持っているのです。終末糖化産物とは何でしょうか？AGE とは終末糖化産物 (Advanced Glycation End Products)、すなわち「タンパク質と糖が加熱されてできた物質」のことで、強い毒性を持ち、老化の原因物質なのです。AGE が血管に蓄積すると心筋梗塞や脳梗塞、骨に蓄積すると骨粗しょう症、目に蓄積すると白内障の一因となります。AGE は、2 通りのしくみで体内に溜まっていきます。一つ目は、体内でつくられる AGE は、糖尿病などで血中のブドウ糖が過剰になると、人間の体の細胞や組織を作っているタンパク質に糖が結びつき、体温で熱せられ「糖化」(Glycation) が起きます。糖化 (Glycation) とは何でしょうか？糖化反応とも言います。糖化とは、身体の中でタンパク質と余分な糖が結びついて、タンパク質が変性、劣化して AGEs (蛋白糖化最終生成物) という名の老化物質 (悪玉物質) を生成する反応です。この老化物質である AGEs は分解されにくく、この AGEs の蓄積は肌や髪、骨など全身の老化を進行させ、さらに体調不良やさまざまな疾患 (糖尿病、高血圧、がん等) の温床となります。

糖化反応はメイラード反応とも呼ばれ、フルクトースやグルコースなどの糖の分子が有するケトン基やアルデヒド基が酵素の働きなしにタンパク質または脂質などのアミノ残基やヒドロキシ基に結合する事を起点に起こる一連の化学反応の事である。こうして「タンパク質と糖が加熱されてできた物質 = AGE」ができるのです。

体内のタンパク質が糖化しても、初期の段階で糖の濃度が下がれば元の正常なタンパク質に戻ることができます。しかし高濃度の糖がある程度の期間さらされると、毒性の強い物質に変わってしまい元には戻れなくなります。

もう一つは食べ物から体内に入る AGE があります。タンパク質と糖が加熱されてできた物質はいろいろな食べ物・飲み物の中にも含まれ、私たちは食事や間食として取り込んでいるのです。例えば、小麦粉（糖）と卵や牛乳（タンパク質）をミックスして加熱すると、ホットケーキが焼けます。そして、ホットケーキ表面のこんがりキツネ色になっている部分こそが糖化した部分で、ここに AGE が発生しているのです。こうした飲食物に含まれる AGE の一部は消化の段階で分解されますが、約 7% は排泄されずに体内に溜まってしまいます。

糖化反応はメイラード反応とも呼ばれます。フルクトースやグルコースなどの糖の分子が有するケトン基やアルデヒド基が酵素の働きなしにタンパク質または脂質などのアミノ残基やヒドロキシ基に結合する事を起点に起こる一連の化学反応とも言えます。advanced glycation end products (AGE) とは何でしょうか？終末糖化産物とか蛋白糖化最終生成物と呼ばれこの AGE と結合する受容体を終末糖化産物受容体 (Receptor for Advanced Glycation End Products 略して RAGE) と言います。ブドウ糖 (glucose) は私たちの各細胞にエネルギーを供給する上で絶対欠かせないものであるため、生き延びるには食物を摂取して継続的な供給を行うことが必要となる。しかしそれをやり過ぎると、過剰となったブドウ糖が深刻な問題を引き起こし糖尿病 (diabetes) になってしまいます。血液中に糖が過剰にある状態が長年続くと、体中のタンパク質を傷つけ生命をおびやかす病気を引き起こしてしまいます。

ブドウ糖およびブドウ糖からできる分子はゆるやかな活性のある化合物で、あらゆる種類のタンパク質に含まれる傷つきやすいアミノ酸に付加されます。2つの段階を経て起こる。最初に糖がタンパク質に作用し、比較的不安定な結合を作る。そして時間をかけて更なる化学変化を起こし、終末糖化産物 (Advanced Glycation End Product、略して AGE) と呼ばれるより安定した修飾となる。私たちの細胞は細胞表面にある受容体でこの AGE 修飾を認識して AGE に対抗して処理してくれるのが終末糖化産物受容体 (Receptor for Advanced Glycation End Products 略して RAGE) なのです。この終末糖化産物受容体 (Receptor for Advanced Glycation End Products 略して RAGE) を持っているのが糸球体のメサンギウム細胞なのです。

グルコースをはじめとする糖は生体にとって重要なエネルギー源です。糖尿病のように体内に糖が過剰に存在する状態では末梢組織に障害が生じ、心筋梗塞や失明、人工透析が必要となるような重度の腎症といった合併症につながることもあります。つまり糖は身近な栄養素ですが、生体内ではその厳密な量 (濃度) のコントロールが必要なのです。

糖化産物は、糖がタンパク質や核酸、脂質などの生体高分子に非酵素的に結合することで生じる物質の総称です。1912年にフランスの化学者 Louis-Camille Maillard によって発見されたこの反応は、彼の名前にちなんで「メイラード反応」と呼ばれています。当初は試験

管の中で起こる化学反応の一つと認識されていましたが、20 世紀後半に生体サンプル（尿や血液など）や食品中に糖化産物が含まれていることが次々に明らかになりました。生体内で確認された糖化産物の例として、赤血球に含まれるヘモグロビンに糖が結合することで生じるヘモグロビン A1c が挙げられます。

これまでに最も研究が進んでいる糖化産物の一つが、多様な構造をもつ終末糖化産物 (advanced glycation end products, AGEs) であり、終末糖化産物は老化とともに体内に蓄積され、糖尿病や神経変性疾患、がんなどの多くの疾患の発症に深く関与しています。体内で生じた終末糖化産物は、それ自体が生体にとって有害な活性酸素種を産生するだけでなく、細胞表面に存在する終末糖化産物受容体 (the receptor for AGEs, RAGE) に結合し、細胞内部に炎症シグナルを発生させます。この炎症シグナルは、終末糖化産物受容体の転写を促進する、すなわち細胞膜上における本受容体の量を増やすことで、終末糖化産物に起因する炎症シグナルを増幅します。このような複数の作用により、終末糖化産物は過剰な炎症シグナルが関与するような疾患、すなわち糖尿病やがんなどを引き起こし、悪化させるのです。

実は糖化産物は我々の食生活と密接に関連しています。食品の加熱や醸造の過程において、茶色くなる現象、「褐変」が起こりますが、この褐変も食品中の糖とアミノ酸が反応し、糖化産物が生じた結果です。このような食品中の糖化産物、食品科学の分野ではメラノイジンと呼ばれることもあります。メラノイジンは食品の風味やうま味には欠かせません。また、日本人にはなじみ深い味噌や醤油にもメラノイジンが含まれており、それらには抗酸化作用などの体に良い作用があります。

糖化産物は様々な構造をもつため、その構造と生体に及ぼす影響との相関については不明な点が多く残っています。現状では、バランスの良い食生活を通じて糖と糖化産物の両方とうまく付き合っていくことが大切です。

メサンギウム細胞は herpes に感染された病的状態下で herpes がメサンギウム細胞の遺伝子にゲノムを組み込んで形質転換させるのです。後天的遺伝子病はヘルペスが感染した細胞のゲノムに自分のゲノムを組み込む時に細胞の遺伝子の組み換えをやることによって遺伝子の突然変異を起こし様々の形質転換を生じるのです。すなわち embryonic phenotype (胚性表現型) に戻り筋線維芽細胞 (myofibroblast) 様細胞となり、平滑筋型 α -アクチン (α -smooth muscle actin), 胎児型平滑筋ミオシンなどを発現するようになるのです。正常では産生しない I・III型コラーゲンも産生するようになります。

形質転換は herpes 感染によるメサンギウム傷害後に、細胞増殖を行い、メサンギウム細胞の形質転換 (transformation) 後にメサンギウム細胞外基質産生亢進により糸球体の再構築を図る修復機転なのですが、実はヘルペス感染により無理やり、させられてしまったのです。つまりヘルペスによる遺伝子の突然変異によって形質転換させられたために本来の正常なメサンギウム細胞の働きが出来なくなった結果、embryonic phenotype (胚性表現型) や、筋線維芽細胞 (myofibroblast) 様細胞や、平滑筋型 α -アクチン (α -smooth muscle

actin), 胎児型平滑筋ミオシンなどを発現するようになるのです。いわば正常なメサンギウム細胞が機能不全に陥ってしまったのです。形質転換の結果、慢性化する IgA 腎炎メサンギウムを含むすべての増殖性糸球体腎炎や進行性糸球体硬化の出発点はメサンギウム細胞の herpes に対する不完全な免疫機構と herpes ウイルスの特異性によってヘルペスを殺しきることが出来なかったことから始まりメサンギウム細胞で増殖した herpes が徐々にメサンギウム細胞が分裂増殖するときに herpes ビリオンも増えて免疫が落下した時にメサンギウム細胞外に放出されて糸球体係蹄 (糸球体壁) を構成する糸球体内皮細胞, 糸球体基底膜, 足細胞 (糸球体上皮細胞) の糸球体濾過を直接行う三つの他の細胞要素に新たに感染したヘルペスの溶原感染や溶解感染による 3 要素の糸球体傷害後の糸球体再生不全の影響を受けた濾過機構が障害され、その結果 IgA 腎炎が生じたのです。

結論は IgA 腎炎の根本原因は糸球体に感染したヘルペスのなせる業であってあらゆるタイプの腎炎は herpes 感染なのです。昔も今も全ての病気は病原体から始まるのですがワクチンと抗生物質の発見により古来からの病気は壊滅してしまったのです。しかし残念ながら herpes だけはワクチンも作れず絶対に殺しきれないので病原体による病気はすべてなくなってしまうというわけにはいかないのです。しかしこの世から herpes を完全に除去できる方法が一つだけあります。癌を 100 年前に完治させたロイアル・レイモンド・ライフ博士の「光癌療法」の装置を復活させれば癌どころか IgA 腎炎も極めて簡単に完治できます。「光癌療法」の装置を腎臓に充てれば極めて簡単に治るのです。ロイアル・レイモンド・ライフ博士の「光癌療法」は[ここ](#)をしっかりと読んでください。

Fc 受容体とは何でしょうか? Fc 受容体は、免疫系の保護機能に寄与する免疫グロブリンスーパーファミリーに属するタンパク質である。Fc 受容体は、B リンパ球、ナチュラルキラー細胞、マクロファージ、好中球およびマスト細胞を含む特定の細胞の表面上に存在します。Fc 受容体の名称は、Fc 部分として知られている抗体の一部に対して特異的に結合します。Fc 受容体は、感染細胞または侵入病原体に付着した抗体に結合する。認識する抗体の種類に基づいて多くの種類の Fc 受容体が存在する。Fc 受容体の活性は、貪食細胞または細胞傷害性細胞を刺激し、抗体媒介食作用または抗体依存性細胞媒介性細胞毒性によって微生物または感染細胞を破壊する。

Fc 受容体の機能は何でしょうか? Fc 受容体は、マクロファージおよび単球のような食細胞、好中球および好酸球のような顆粒球、および自然免疫系のリンパ球 (ナチュラルキラー細胞) または適応免疫系 (例えば、B 細胞) を含む免疫系の多数の細胞に見出される。Fc 受容体はこれらの細胞が微生物または微生物感染細胞の表面に付着した抗体に結合することが出来、これらの細胞が微生物病原体を同定および除去するのを助ける。食細胞の活性化が起こるのは、Fc レセプターに結合すると生じる機能です。

Fc 受容体の種類には何があるのでしょうか? Fc 受容体は単離されており、認識する抗体のタイプに基づいて異なるタイプに分類される。

①Fc アルファ受容体(FCAR / Fc α R)。Fc アルファ受容体 (Fc α R) は、低親和性で IgA に結合し、IgA に対して特異的な受容体である。Fc α RI (CD89 / FCAR / Fc α R) と呼ばれる Fc アルファ受容体サブグループに属するタイプは 1 つだけである。Fc アルファ受容体 I は、好中球、好酸球、単球/マクロファージ、樹状細胞およびクッパー細胞、糸球体メサンギウム細胞に存在します。

②Fc ガンマ受容体 (FCGR / Fc γ R)。Fc ガンマ受容体 (Fc γ R) は、IgG の Fc 部分の受容体である。Fc ガンマ受容体には、CD64 (FCGRI / Fc γ RI)、CD32 (FCGRII / Fc γ RII)、CD16 (FCGRIII / Fc γ RIII) という 3 つの主要なクラスがある。全ての Fc ガンマ受容体 (Fc γ R) は免疫グロブリンスーパーファミリーに属する。Fc ガンマ受容体は、オプソニン化(味付け)された食作用、炎症性メディエーター(サイトカイン)の放出および抗体依存性細胞傷害作用(ADCC)のような多くの免疫系エフェクター機能では不可欠である。免疫系エフェクター機能は抗体のエフェクター機能ともいわれ抗体の Fc 領域が担う機能で、抗体クラスに大きく依存している。補体を活性化する機能は IgM と IgG クラスの抗体に限られ、抗体の可変領域が結合した細胞を溶解させる機能を特に CDC(補体依存性細胞障害)と呼ぶ。

③Fc イプシロン受容体 (FCER / Fc ϵ R)。Fc イプシロン受容体 (Fc ϵ R) は、IgE に結合する Fc 受容体である。免疫系の細胞には 2 種類の Fc ϵ R がある。高親和性受容体の Fc イプシロン受容体 I (Fc ϵ RI / FCERI は、単量体 IgE に結合することができる。低親和性受容体の Fc イプシロン受容体 II (Fc ϵ RII / CD23 / FCERII) は複合体 IgE と優先的に相互作用する。

④新生児 Fc 受容体 (FCGRT)。新生児 Fc 受容体は、MHC クラス I 受容体の一種である。新生児 Fc 受容体 (FCGRT) は、げっ歯類に最初に発見された。ヒトにも同様の受容体がある。げっ歯類では、新生児の腸上皮および胎児の卵黄嚢における新生児 Fc 受容体は母 IgG を新生児へ輸送し、また、母から胎児へ胎盤を越える IgG の輸送を媒介する。

⑤Fc 受容体様タンパク質(FCRL / FCRH)。FCRL は、Fc 受容体様タンパク質であり、5 つの Ig スーパーファミリーメンバーのサブファミリーである。FCRL は Fc 受容体ホモログ (FCRH) と呼ばれる。FCRL 遺伝子は、ヒト第 1 染色体およびマウス第 3 染色体上に位置する。FCRL 遺伝子は、免疫グロブリンスーパーファミリー受容体転座関連 (IRTA) 遺伝子、SH-2 ドメインを持つホスファターゼアンカータンパク質 (SPAP) 遺伝子としても同定されている。FCRL は、IgG、FCGRI、FCGRII および FCGRIII の古典的 Fc 受容体と配列ホモログを有する。FcRH1-5 サブファミリーのメンバーは、免疫受容体チロシンベースの活性化モチーフ (ITAM)、阻害モチーフ (ITIM) またはその両方を有するレセプターのネットワークに属する。FCRL の機能に関しては、B 細胞における活性化コレセプターであり、B 細胞の活性化および分化を促進することである。

⑥Fc α / μ R (FCAMR)。Fc α / μ レセプター (Fc α / μ R) は、IgM 媒介性免疫防御に関与する可能性がある IgM および IgA (FCAMR) の新規 Fc レセプターなのです。

粘膜免疫機構はまず IgA の産生誘導を行う誘導組織で IgA の産生が行なわれ、次に、IgA が分泌され、分泌された IgA が機能する実効組織、そして最後はそれらをつなぐ帰巢循環経路の三つから構成され、これら三つを合わせて**共通粘膜免疫機構（Common Mucosal Immune System 略して CMIS）**と呼ぶ。誘導組織において粘膜面に存在する抗原提示細胞（APC）はリンパ球を活性化させ、遊走させる働きを持っている。B リンパ球はリンパ節で分化した後に実効組織に到達し、IgA を産生する。この際、一度誘導組織を離れたリンパ球は再び同じ組織に戻ってくる傾向を持ち、これを**リンパ球のホーミング（帰巢現象）**と呼ぶのです。

IgA はどこで作られますか？ IgA は実効組織の粘膜固有層に存在する IgA 産生形質細胞（IgA 産生プラズマ細胞）により二量体の粘膜抗体として産生され、分泌される。IgA は、初乳や鼻汁、唾液、十二指腸分泌液などに多く存在し、粘膜免疫における中心的な防御因子となっています。他にも喉や腸、気管支などの粘膜にも存在します。さまざまな粘膜で作られる IgA は、特定のウイルスや細菌だけに反応するのではなく、粘膜に見られる多種多様な病原体にくっつくことができ、守備範囲の広さが特徴です。形質細胞はリンパ球の B 細胞から分化し抗体産生能を持つ細胞であり、形質細胞に分化する前に IgM を産生する能力を持っている。この細胞が IgA 産生能を獲得するためにはヘルパー T 細胞が産生するサイトカインの刺激を受ける必要があり、B 細胞が一型ヘルパー T 細胞（Th1）が産生するトランスフォーミング増殖因子- β （transforming growth factor β 略して TGF- β 、訳して形質転換増殖因子 β ）や II 型ヘルパー T 細胞（Th2）が産生するインターロイキン-4 の作用を受けることにより免疫グロブリンのクラススイッチが誘導されます。**クラススイッチの最後には B 細胞はさらにインターロイキン-5 およびインターロイキン-6 の刺激を受けて IgA 産生能を持つ形質細胞に分化するのです。** IgA 産生形質細胞への分化とクラススイッチには Th2 サイトカインであるインターロイキン-5 およびインターロイキン-6 が絶対に必要なのです。

TGF- β は多様な形質転換活性を持つ線維芽細胞に対する増殖因子として精製されたサイトカインの一種であるが、その後、種々の細胞に対する増殖抑制、分化、遊走、接着、炎症、免疫など、さまざまな作用の発現に関与しているサイトカインが TGF- β なのです。

IgA は形質細胞により産生される J 鎖と結合し 2 量体として分泌される。2 量体 IgA はその後粘膜上皮細胞の基底膜側に発現している分泌成分（Secretory Component, SC）と結合して上皮細胞内へ取り込まれ、管腔側へと分泌される。この Secretory Component という分泌成分は上皮細胞が持っているタンパク質分解酵素による分解から IgA を保護する役割を有しているのです。

このようにして形質細胞から産生された IgA は粘膜面への微生物の侵入を防ぐ重要な役割を果たしているにもかかわらず、粘膜とは全くかかわりのない糸球体にどのようにして

単量体の IgA が血流に糸球体まで運ばれ IgA 糸球体腎炎を、引き起こしてしまうのかを明らかにするための序章を今長々と書いているのです。

単量体 IgA が持っている Fc に対する受容体である $Fc\alpha R$ (CD89) は好酸球やマクロファージなどの免疫細胞等の細胞表面のみならずメサンギウム細胞にも存在しています。免疫細胞ではないメサンギウム細胞に何のために IgA と IgM が持っている Fc に対する受容体を持たせたのでしょうか？血液にある IgA は糸球体毛細血管に侵入してきた細菌やウイルスなどの病原体にくっつくことで貪食して無力化するためです。IgM 抗体は感染の最も初期に IgG 抗体よりも素早く病原体にくっつくことで無力化することができるためです。

ところが病原体が IgA 免疫複合体で運ばれてきたヘルペスであると単純にヘルペスだけではないのでメサンギウム細胞は Fc レセプターでは取り込めないので何百個もある Fc レセプターに IgA 免疫複合体がメサンギウム細胞に沈着してしまいそのうちにヘルペスだけが IgA 免疫複合体から乖離してヘルペスがメサンギウム細胞に感染してしまいヘルペスの増殖がメサンギウム細胞の分裂に歩調を合わせて始まり、増えたヘルペスは合胞体であるあらたなるメサンギウム細胞に次々とギャップ結合を介して次々と感染が起ってしまうのです。最後はヘルペス性メサンギウム細胞感染症となりヘルペス性メサンギウム細胞糸球体腎炎となってしまうのです。

腎臓の糸球体を構成する内皮細胞、基底細胞、上皮細胞がヘルペス感染によって溶解感染になって壊死してしまうと二度と再生することが難しいのです。何故ならば幹細胞がないからです。幹細胞とは自己複製能および多分化能を持つ細胞と定義されます。幹細胞が自己複製能および多分化能を持つ細胞とは具体的にはどのような意味をもつのでしょうか？人体が絶えず入れ替わり続ける組織を保つために、私たちは失われた細胞を再び生み出して補充する能力を持った細胞を持っています。また、組織が怪我をしたりダメージを受けたりしたときも失われた組織を補充する能力を持った細胞が必要となります。こうした能力を持つ細胞を「幹細胞」と呼びます。ところが腎臓においてはこの 2 つの特徴である自己複製能および多分化能を有する幹細胞はないのです。何故ならば生まれたときの腎臓の細胞は終末分化細胞であるからです。終末分化細胞とは何でしょうか？胎児期に分化の最終段階に到達した細胞は、もはや異なる系列の細胞へと分化することはなく、また多くの組織では細胞分裂もせず静止期にある。このような細胞を終末分化した細胞といい、神経細胞・筋細胞・肝細胞・腎細胞などが典型的な例である。ところが細胞分裂もせず静止期にある肝細胞や腎細胞はウイルスによって傷つくと修復のために分裂して新しい細胞を作れることがわかっています。

IgA 腎症は、慢性糸球体腎炎のうちのひとつです。慢性糸球体腎炎のなかで、IgA 腎症が最も多く、約 40%を占めています。慢性糸球体腎炎 (chronic glomerulonephritis : CGN) とは何でしょうか？①IgA 腎症 (メサンギウム増殖性糸球体腎炎)、②膜性腎症、③膜性増殖性糸球体腎炎④紫斑病性腎炎などがあります。腎臓の中の糸球体という、血液から尿を作る部分のメサンギウム細胞や血管皮細胞に感染した herpes のために持続的に炎症を生じて

いる病態です。慢性糸球体腎炎は糸球体に炎症を生じる疾患の総称で主にどの細胞に、herpes が感染しているかによってその中に IgA 腎症、膜性腎症などが含まれます。血尿や蛋白尿を生じ、持続することで次第に腎機能が低下していきます。④の紫斑病性腎炎は何故紫斑病性と言うのでしょうか？IgA 腎症と紫斑病性腎炎の間の唯一の違いは、紫斑病性腎炎では皮膚に点状出血斑が認められることであり、糸球体病変から両疾患を鑑別することは困難であるのです。IgA 血管炎は触れることのできる皮膚の紫斑がみられ、関節痛や腹痛・下血などの消化管症状、腎障害を合併することがある全身性の小型血管炎です。IgA 血管炎は免疫複合体血管炎に分類され、IgA という抗体を含む免疫複合体が小血管に沈着することで炎症が生じます。

慢性糸球体腎炎の共通の経過は血尿や蛋白尿が持続する腎臓の病気です。腎臓の見た目、形や大きさはほとんど変わらないのですが顕微鏡レベルで糸球体という腎臓の血液濾過装置に炎症が起こっています。その炎症は何十年にもわたり続きます。糸球体とは、腎臓の最も大切な構造物で、血液を濾過する装置です。1 個の腎臓に約 100 万個の糸球体があります。心臓が 1 回ドクンと脈をうてば、その約 4 分の 1 は腎臓に流れ込み、それらは糸球体に到達します。糸球体では血液の中の老廃物や不要物を中心に濾過します。それゆえ、腎臓を通過した血液は綺麗になるのです。

その濾過装置である糸球体に炎症が続くのが慢性糸球体腎炎です。炎症が続けば、糸球体は再生できないので、糸球体はやがて耐えられなくなりつぶれてしまいます。生まれたときに 200 万個あった糸球体は徐々に数を減らしていきます。

そして、最終的に機能する糸球体の数が 10%程度になれば末期腎不全となり透析療法が必要となります。

慢性糸球体腎炎のうち 40%~50%を占めている IgA 腎症とは何でしょうか？単量体の免疫グロブリン IgA が Fab 部分で捕まえた herpes とメサングウム領域で免疫複合体を形成します。

さらにメサングウム細胞は食作用を持っている上に糸球体毛細血管と接触しているので血液から IgA 免疫複合体の一部でありしかも異物の病原体であるヘルペスウイルスを見つけると無謀にも貪食してしまうのです。さらに血管に侵入したヘルペスが毛細血管の塊である糸球体のメサングウム細胞で食作用で細胞内に取り込まれてしまい、ヘルペスウイルスは殺せないで細胞外の免疫は手も足も出なくなってメサングウム細胞に感染してしまうことになるのです。勿論取り込めないヘルペス性 IgA 免疫複合体が取り込めないときはメサングウム細胞の膜に沈着するヘルペス性 IgA 免疫複合体が増えていきます。さらにメサングウム細胞は Fc レセプターを持っていますからヘルペスウイルスと IgA 抗体の免疫複合体が腎臓の糸球体毛細血管に流れ着くと毛細血管の血液と連絡しているメサングウム細胞の Fc レセプターと免疫複合体の IgA 抗体の Fc 部分と結合してメサングウム細胞は IgA 抗体の免疫複合体に取り込んでしまうのです。IgA 抗体の Fab レセプターと herpes ウイルス

との結合力はあまり強くないので IgA 抗体の Fab レセプターから簡単にはがれてしまいこの時点で herpes ウイルスのメサンギウム細胞内への感染が成立するのです。このようにしてメサンギウム細胞に感染した herpes ウイルスは免疫が弱いときに感染細胞内で増殖を始めてしまうのです。感染した herpes は免疫が落下した時やメサンギウム細胞が分裂する時にこれ幸いと言わんばかりに herpes 自身も分裂増殖を始め子孫である herpes ビリオンを数十個から数千個も一回の細胞分裂に際して増やしてしまうのです。

増えたビリオンはメサンギウム細胞から飛び出て片腎だけで 100 万個もある毛細血管の内皮細胞に感染してしまうのです。糸球体を形成している四つの要素であるメサンギウム細胞はもとより糸球体毛細血管内皮細胞や糸球体基底膜細胞や糸球体上皮細胞（足細胞）のすべての細胞に長い時間をかけて徐々に徐々に感染してしまいヘルペス性腎炎となってしまうのです。従ってあらゆる腎炎の病名は腎性ヘルペス感染症と変えるべきかメサンギウムヘルペス感染症にすべきです。

IgA 腎炎は自己免疫疾患とされていますが誤りですし、そもそも自己免疫疾患は存在しないのです。ヘルペスとの戦いによる免疫反応の炎症をいち早く抑えるために、まずはステロイドを中心とした治療を行われるのも大間違いなのです。まず抗ヘルペス剤を投与すべきなのです。ステロイドを用いて治る病気はこの世には何もありません。免疫を抑えている間に腎炎の原因である herpes が増えるばかりですからステロイドを使い始めた時点で、腎炎を治せない治療の始まりとなるのです。残念です。

病態的には IgA と herpes との免疫複合体のうちのいくつかは糸球体メサンギウム領域であるメサンギウム細胞とメサンギウム基質にメサンギウム細胞の Fc レセプターと IgA の Fc 部分の結合したまま沈着する場合もあるでしょうし又メサンギウム細胞に感染したヘルペスの増殖のために傷ついてしまい修復するために、正常では細胞分裂する必要がない一個であったメサンギウム細胞が細胞分裂を行い二つ、三つ、四つ、五つと細胞増殖して行き細胞数を増やしたメサンギウム細胞に合わせてと同時にメサンギウム細胞作って増えた細胞内の基質の増生と拡大が進んでいくのです。IgA と herpes との免疫複合体が多ければ多いほど上記の事態が急速に進むので急性の糸球体腎炎となるのですが IgA と herpes との免疫複合体自体が少ないので両腎で 200 万個もある糸球体のメサンギウム細胞に取り込まれることも極めて少ないので糸球体腎炎が知らぬ間に慢性化して慢性糸球体腎炎になったり腎不全になるのは極めて長い時間がかかるのです。

にもかかわらず知らぬ間に腎臓病になるのは何故でしょうか？ IgA 腎症と免疫複合体の関係をもっと詳しく書きましょう。 IgA 腎症の原因は上で説明し始めたように herpes が関わっているにもかかわらず今なお不明とされているのですが実は免疫複合体とは IgA 抗体がオプソニン作用を持つ Fc 部位に捕まえている病源体は herpes ウイルスであり herpes ウイルスが IgA の Fc α に結合して膨大な数の毛細血管から成り立っている莫大な量の血液のろ

過を行う糸球体の毛細血管に運ばれてきたヘルペスウイルスと免疫グロブリン IgA との免疫複合体が腎糸球体メサンギウムに取り込まれて腎糸球体メサンギウム領域に沈着したのです。言うまでもなくメサンギウム細胞は糸球体基底膜（glomerular basement membrane 略して GBM）と接触しているだけでなく糸球体の毛細血管とつながりを持っているので糸球体濾過などの機能に関与している。

毎日、腎臓には心臓から血液がいくら運ばれてくるのでしょうか？毎日濾過されるべき血液が約 150ℓ（お風呂 1 杯分）流れています。そこで血液が濾過され、そのうち 1% の 1.5ℓ が尿になって、体の外に排泄されます。150ℓ の 1% なので、1日の尿量は 1.5ℓ になります。何故ならばメサンギウム細胞は貪食作用と抗原提示能を持っておりかつ糸球体毛細血管と接触しているのでヘルペスを毛細血管から取り込めるのですが herpes を殺しきることが出来ずに herpes はメサンギウム細胞の遺伝子に隠れ潜んでいる間に長い時間をかけて遺伝子の形質転換も行いメサンギウム細胞の遺伝子異常も起こしてしまうことにもなるのです。取り込み過ぎた herpes 性の免疫複合体ためにメサンギウム細胞は反応性に大きくなりながら処理できなくなった IgA 免疫複合体を吐き出したりしているうちにとりこんだ糸球体への IgA 免疫複合体がメサンギウム細胞基質に沈着していくのです。

元々メサンギウム領域は血液のろ過には直接かかわりのない糸球体の結合組織に過ぎないので線維芽細胞や平滑細胞に似ているのです。又、血液に流れている単量体の血清 IgA 抗体は極めて微量なのですが 粘膜関連リンパ組織には外からのヘルペスウイルス感染が多いので粘膜の血管の血液に流れ出た herpes と微量の単量体の血清 IgA 体がたまたま IgA 免疫複合体となり感染した病原体の一部と IgA が免疫複合体を作って血液中に入り、腎臓の毛細血管の 100 万個もある 細い毛細血管が毛糸の球のように丸まってできているので球体に流れ着きます。腎臓に流れ着いた herpes 性 IgA 免疫複合体（IgA の Fab レセプターで捉えた herpes）糸球体のメサンギウム領域に沈着します。ここで注意しておきますが herpes ウイルスとぴったり合致する IgA のレセプターは極めて少ないので IgA 腎炎も極めて少ない病気であることを知っておいてください。しかも大食細胞に似てはいますが自然免疫細胞ではないのでメサンギウム細胞で処理できなかった herpes はメサンギウム細胞で増殖すると接触している毛細血管の内皮細胞に感染して血管から運ばれてきた自然免疫細胞にとの出会いがあって見つけられて免疫細胞と闘って炎症が更に波及していきます。メサンギウム細胞から herpes との炎症がジワジワと炎症のために、徐々に糸球体が障害され破壊されていくのです。その結果糸球体基底膜や糸球体の血管の孔が大きくなって濾過されない大きな分子である血球や蛋白が孔から漏れ出てしまい原尿になるのですが尿細管で血球や蛋白は再吸収することが出来ないので尿検査では、血尿、蛋白尿を認められ、血液検査では、糸球体腎炎となり腎機能が悪化するため、クレアチニン値が上昇します。クレアチニン値とは何でしょうか？クレアチニンとは血液中の老廃物のひとつであり、通常であれば腎臓で濾過され、尿細管でクレアチニンは再吸収することが出来ないのでほとんどが尿中に排出されます。しかし、糸球体濾過機能という腎臓の機能が低下しているので、尿

中に排出されずに血液中に蓄積されます。この血液中のクレアチニンを「血清クレアチニン値」といいます。

血管内皮細胞で増殖した herpes が免疫細胞に発見され戦いが始まると炎症を起こし、CRP という炎症反応が陽性になります。多くの場合、ANCA、抗基底膜抗体などの自己抗体が陽性になると言われますが自己免疫疾患は存在しないのでこれらの自己抗体は自然抗体の IgM であるか IgG である場合はたまたま自然抗体の IgM を産生している B リンパ球の周りにいた Th 1 のヘルパー T 細胞がつくるサイトカインである INF- γ や TNF や IL-2 が B リンパ球の自然抗体の IgM をたまたま IgG にクラススイッチさせただけなのです。純粋な自己抗体はこの世にはあり得ないのです。何故自己免疫疾患は存在しないについては [ここ](#) を読んでください。

ヘルペスに感染したメサンギウム細胞を増殖させる主なサイトカインとして、インターロイキン(IL)-1,IL-6,腫瘍壊死因子 α (TNF α),血小板由来増殖因子(PDGF),低濃度トランスホーミング増殖因子 β (TGF- β),塩基性線維芽細胞増殖因子(b-FGF)や上皮増殖因子(EGF)などがメサンギウム細胞自身から作っただけでなく血中からメサンギウム領域に流れ込んできた免疫細胞からもどんどんつくられます。それらのうち代表的な TGF- β は、細胞外基質の産生促進や、分解酵素の抑制や、tissue-inhibitor-of-metallo-proteinase(TIMP)の産生亢進作用によりメサンギウム基質の増生による糸球体硬化に促進的に働くのです。この様なメサンギウム領域の変化が血尿,蛋白尿,高血圧から尿毒症にいたる多彩な臨床症状を呈するようになるのです。免疫は36億年間正しい免疫が支えてきた王国を支配し生命を守ってきた正義の絶対君主ですから絶対に免疫は人体に害をなすことをしないのです。悪の王国を支配しているのは無限に欲望を支配して悪の限りを尽くしている資本主義のお金と真逆なのは免疫なのです。免疫を懲らしめるのはお金だけなのです。残念です。免疫の敵は病原体の herpes ですが実はもっと怖い敵は資本主義の根幹であるお金なのです。哀しいですね。

腎臓の糸球体の毛細血管の炎症と硬化と免疫の働きとはどのように関わっているのでしょうか？病原体に対する生体防衛反応である「炎症」は「免疫」の出現をもって開始され完成すると、さらにこの免疫状態は再度の同一侵襲に対応して、免疫記憶によってほとんど気づかれない「炎症」を惹き起して病原体を簡単に退治します。ところが一つだけ例外的な病原体があります。ヘルペスです。免疫と病原体の初めての出会いがあればかならず殺しきって免疫はこれら敵の病原体を覚えて二度目からは見かけに症状を起こさず敵を簡単に処理できます。この免疫の働きを獲得免疫と言われます。ところが herpes が糸球体の血管の内皮細胞に感染した時は殺しきれないので、内皮細胞は溶解感染で壊死してしまうと細胞の蛋白のゴミが残ります。ましてや糸球体の細胞にはメサンギウム細胞を除いては幹細胞が存在しないのですから炎症で崩壊した糸球体は再生できないので線維化してしまい最後はガラクタとならざるを得ないので時に過剰線維増殖硬化に向かうことがあるのです。

何故過剰線維増殖硬化が起こるのでしょうか？過剰線維増殖硬化は過剰なマトリックス合成（細胞外基質合成）を惹き起こして最終的には臓器組織の回復不能な機能不全を来たして、いわゆる代謝されにくい硬い繊維だけが残り硬化線維化症をおこします。

herpes が血管内皮細胞に感染した時に起こしやすい硬変症（肝硬変症）の発生メカニズムについて説明しましょう。血管とくに動脈と腎糸球体の毛細血管、肝類洞壁（肝内皮細胞壁）の血管に共通していることは、いずれも内皮で覆われた血管腔の周囲に、平滑筋、メサンギウム細胞、伊東細胞といった、それぞれ機能は異なってもその共通の働きとして繊維芽細胞の細胞骨格の主成分である α -actin-myosin 複合体を有し、その収縮能によって血流の調節に一役買っている細胞骨格で裏打ちされているのです。メサンギウム細胞はまさにその収縮能によって糸球体の血流の調節に一役買っている細胞なのです。類洞（るいどう、sinusoid）とは、肝細胞板間に存在する拡張した毛細血管で、肝細胞板（hepatic lamina）とは肝小葉内の肝細胞が板状に配列した構造で、洞様毛細血管（どうようもうさいけっかん）とも呼ばれる。その壁は有窓性の内皮細胞から構成される。管腔内にはクッパー細胞が存在する。伊東細胞とは、肝臓を構成する微小組織の一つで、類洞周囲腔（ディッセ腔）に存在する線維芽細胞の一つで、類洞周囲脂肪細胞、肝星細胞（Hepatic Stellate Cell、HSC）とも呼ばれる。肝類洞とは何ですか？肝特有の血管網で肝臓の血管のことです。類洞（血管）を構成する内皮細胞が肝類洞なのです。また、他の血管内皮細胞との違いとして類洞内皮細胞の細胞体には有窓構造または篩（ふるい）板構造と呼ばれる無数の穴が空いています。篩（ふるい）とは粒状や粉末状のものをに入れて揺り動かし、網の目を通る細かいものを下に振り落として選り分けるための道具です。このような類洞の特徴が血液と肝細胞間の効率的な物質交換を可能にしています。肝臓の類洞は他の臓器の血管とは異なり、基底膜を有しません。基底膜とは上皮細胞、筋細胞、脂肪細胞、シュワン細胞、神経などの組織を取り囲んでいて、結合組織との境界面に見られる細胞間物質からなる非常に薄い膜のことを基底膜といいます。また基底膜（basement membrane）は、上皮細胞層と間質細胞層などの間に存在する薄い膜状をした細胞外マトリックスでもある。膜といっても、生体膜とは異なり脂質は含まれない。細胞側から順に、透明板、緻密板、線維細網板の3層構造からなる。代表的な成分は、IV型コラーゲン、ラミニン、ヘパラン硫酸プロテオグリカン（パールカン）、エンタクチンなどである。細胞の足場となっているような層で、細胞膜や細胞内の膜とは全く構造が異なり、基底膜とも呼ばれます。また、他の血管内皮細胞との違いとして類洞内皮細胞の細胞体には有窓構造または篩（ふるい）板構造と呼ばれる無数の穴が空いています。このような類洞の特徴が血液と肝細胞間の効率的な物質交換を可能にしています。

細胞外マトリックスとは何でしょうか？細胞外マトリックス（Extracellular Matrix 略してECM）とは細胞の外に存在する不溶性物質であり、細胞外基質、細胞間マトリックスともいう。細胞外マトリックスの種類①繊維状のタンパク質②構造タンパク質グリコサミノグリカンの三種類がある。多細胞生物（動物、植物）の場合、細胞外の空間を充填する物質であると同時に物理的な支持体の役割（例えば動物の軟骨や骨）、細胞と基質接着における足

場の役割（例えばコラーゲンやフィブロネクチン）を担う。植物における代表的な細胞外マトリックス成分は、セルロースである。わかりやすく表現すると、多細胞生物を構成する細胞の多くは、細胞外マトリックス（細胞外基質）のベッドあるいは巣に埋もれて生活している。それにより細胞は安定した生存環境を得ているのです。しかもそのベッドを作ったのは細胞そのものです。メサンギウム領域はメサンギウム細胞とメサンギウム細胞外基質であり細胞外基質の成分（ベッド）を産生したのはメサンギウム細胞自身であるのです。

よく話題になる平滑筋と動脈と静脈の収縮・拡張との関係と血管の構造と血管の病気を見ましょう。動脈の構造は内膜、中膜、外膜の3層構造になっています。内膜は血液に接する一層の内皮とそれを支える結合組織からなります。内皮の働きにより、血液は血管内で凝固せず、血管内腔も適度な大きさに保たれます。中膜は平滑筋（収縮可能な細胞）と弾性線維（丈夫でしなやかな繊維）からなっているので、血管は収縮や拡張ができます。動脈、静脈、毛細血管、血管吻合の構造とは何でしょうか？

動脈とは、心臓から末梢に向けて血液を送り出す血管で、大動脈から枝分かれして細い動脈になります。動脈壁は、内皮細胞と結合組織からなる内膜、平滑筋と弾性線維からなる中膜、疎性結合組織からなる外膜の3層の構造です。血圧に耐えられるように中膜は、伸縮性と弾性に富み、血圧が低下しても丸い形状が保てるようになっています。動脈のなかでも大動脈は、中膜に豊富な弾性線維を含んでいるために弾性動脈とも呼ばれています。一方、細い動脈では平滑筋が発達しているため、筋性動脈と呼ばれています。

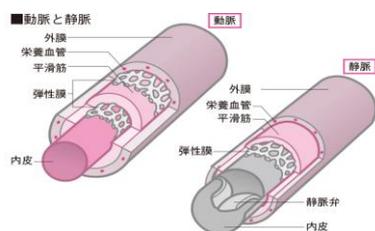
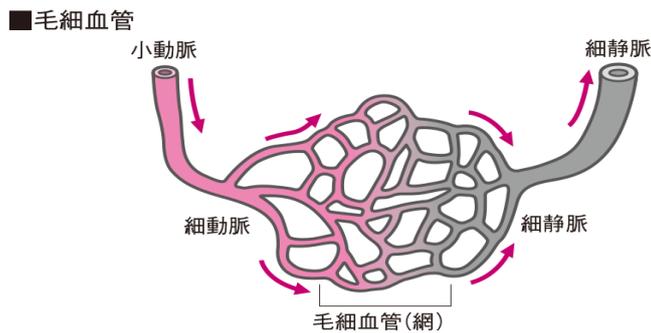


図1 動脈と静脈

静脈とは、全身からの血液を心臓へ戻す血管で、動脈に比べて血管壁は薄く軟らかく、弾性に乏しい血管です（図1）。これは中膜の平滑筋がすくないためです。また、四肢の太い静脈には、重力による血液の逆流を防ぐために静脈弁があります。

毛細血管は、細動脈と細静脈を結ぶ、太さは5~10 μ mと細い網目状の血管です。血管壁は単層の内皮細胞からなっています。この血管壁の細胞間隙を通して、血液中と組織で、酸素と二酸化炭素の受け渡しや、栄養素の供給と老廃物の回収など物質交換を行っています。

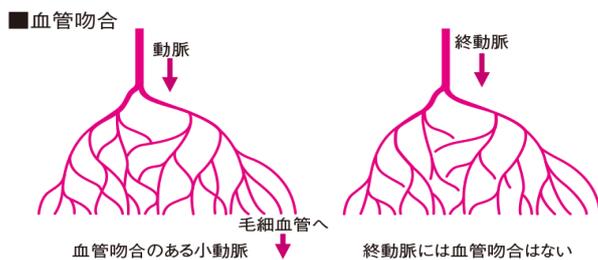
図2 毛細血管



血管吻合とは血管どうしの連絡を血管吻合といいます。小動脈と小動脈との吻合では、片方の動脈が閉塞しても、他方から血液が送られるため血流を維持することができます。部位によっては、毛細血管を通らずに動脈と静脈が直接連絡することがあります。これは動静脈吻合と呼ばれ、指先や腸絨毛などで見られます。

これに対して、小動脈どうしの吻合が見られないものを終動脈といいます。心臓や肺、脳、腎臓などに見られ、血管に閉塞が起こると、虚血性壊死（梗塞）になります。

図3 血管吻合



動脈中膜の平滑筋は、ヘルペスが原因である膠原病の動脈炎である多発性動脈炎, SLE の動脈炎, PSS (進行性全身性強皮症) の動脈炎, 悪性関節リウマチの動脈炎以外に、ヘルペスが原因である川崎病動脈炎, 高安動脈炎, 肺高血圧症などにおいて、とくにその慢性期あるいは末期に、中膜の平滑筋は中膜から内膜に遊走し、そこで分裂増殖すると共に α -アクチンフィラメントが消失し、代わりにコラーゲン, ファイブロネクチンなどのマトリックス (基質) 合成能を獲得して、いわゆる細胞線維型の内膜肥厚を来す。この状態の引き金は内皮細胞に感染したヘルペスによる内皮細胞の傷害にあり、平滑筋の増殖と平滑筋の遺伝子の形質転換を来すのは、まさに herpes なのです。その結果主として herpes による遺伝子形質転換した平滑筋に付着した血小板や、再生する内皮細胞、そして増殖する平滑筋細胞自身から出る種々の増殖因子、即ち PDGF, TGF α の産生とそれに対応するレセプターの herpes に感染した血管内皮細胞の遺伝子の形質転換を起こした平滑筋上の発現に依存しているのです。血管病変の中で最も治療困難なこの進行性の細胞線維性内膜肥厚は herpes による「平滑筋の形質変換」が生じた結果なのです。いかなる形質転換で生まれた細胞の異常は最も治療困難な病気となるのはヘルペス性の後天的遺伝子病であるからです。

肝の伊東細胞に関連した腫瘍に対する herpes に対するモノクローナル抗体を作製したところ、肝臓の伊東細胞の内外にある線維成分の一部と特異的に反応します。今はやりのモノクローナル抗体とは何でしょうか？モノクローナル抗体（monoclonal antibody、略して mAb または moAb）は、単一の抗体産生細胞をクローニングして作られた抗体であり、このようにして人工的に遺伝子を改変して得られた後続の抗体は、すべて単一の同じ抗体、つまりクローン抗体となるのです。この抗体は親細胞までさかのぼれます。しかもこの抗体は同時に、唾液腺、汗腺などの外分泌腺の導管の基底膜、消化管の粘膜筋板と共に、腎糸球体のメサンギウムマトリックスとも特異的に反応し、これらの細胞が共通の性格を有することが実証されたのは、この抗体は herpes に対する抗体ですから唾液腺、汗腺などの外分泌腺の導管の基底膜、消化管の粘膜筋板と共に、腎糸球体のメサンギウムマトリックスに herpes が感染していることを示しているだけのことです。

さらに伊東細胞は肝硬変症の際にマトリックス合成型となり増殖することが知られており、糸球体メサンギウム細胞はマトリックス合成能を増すと糸球体硬化を来すことも知られているのはこれらの細胞に感染したヘルペスがこれらの細胞が増殖するときに 23 対の染色体もばらばらになって複製して倍加する必要があるときに感染している herpes も自分のゲノムを倍加することを数回繰り返すときにばらばらになった一倍体の染色体に組み込んで 23 対の染色体の塩基のならびをランダムに変えてしまう結果様々な形質転換を引き起こしてしまうからです。

この herpes のモノクローナル抗体の諸硬化症・線維症における硬化態度を見ると、先づ「肝」においては肝硬変の初期、とくにうっ血性肝硬変においては明らかに洞壁の伊東細胞の増殖とヘルペス性の形質転換に伴う線維成分の増殖部分に一致して陽性反応が見られる。また、herpes が原因であることで知られている間質性肺炎による肺胞細胞の崩壊の最終的なガラクタが「肺線維症」であり「肺線維症」の一部の肺胞壁に herpes に対するモノクローナル抗体に強く反応する細胞とマトリックスの証明される例があるのは当然のことなのです。

何故ヘルペスの増殖によって破壊された組織の崩壊の最後に線維症が起こるのでしょうか？組織の線維化は、コラーゲンを中心とする細胞外マトリックスが組織に過剰に産生・蓄積されることにより生じる。組織は、herpes、酸化ストレス、低酸素状態、炎症、アポトーシスなどにより損傷を受けて組織の細胞の再生が不可能になった場合、損傷組織を細胞外マトリックスで置換して修復を図るが、損傷が重度の場合には細胞外マトリックスの蓄積が過剰となり、組織がその機能を十分に果たせなくなる機能不全になります。線維化は、肝、脾、肺、腎、骨髄、心臓などの各種臓器にみられ、筋線維芽細胞等のコラーゲン産生細胞が主に病態に関与しているのです。線維化は不可逆的な現象であり、いったん線維化した組織が元に戻ることはないからです。

「腎臓」においては、不思議なことに SLE や IgA 腎症においては、この抗体に反応する正常のメサンギウム細胞外マトリックスは、あまり変化せず、慢性糸球体腎炎や動脈硬化性腎硬

化症において正常のメサンギウム細胞外マトリックス（メサンギウム基質）には存在しないのは正常のメサンギウム細胞外マトリックスには herpes が感染していなかっただけです。増加が認められたのは、糖尿病性腎硬化症の例のメサンギウム領域と細尿管周囲、そして、免疫型腎炎の Bowman 嚢の細胞や被膜の一部であったのはたまたま herpes に感染していただけのことなのです。

伊藤細胞（Ito cell）とは何でしょうか？伊東細胞とは、肝臓を構成する微小组織の一つで、類洞周囲腔（ディッセ腔）に存在する線維芽細胞の一つで、類洞周囲脂肪細胞、肝星細胞（Hepatic Stellate Cell、HSC）とも呼ばれる。伊藤細胞は類洞周囲脂肪細胞と言われるくらい脂肪の取り込みが強く、ビタミン A を貯蔵する機能を有するのです。Herpes 性の肝臓の線維化に関与し、肝硬変の成因や肝臓の原因になっているのです。癌の原因も herpes による二つの癌関連遺伝子の遺伝子の突然変異による癌化に過ぎないのです。また、血栓性血小板減少性紫斑病の発因として知られているのは血栓性血小板減少性紫斑病の原因も herpes が血管の内皮細胞に感染して傷ついた内皮細胞からの出血を血小板が止めようとするのですが内皮細胞の損傷のために herpes は血栓が多く産生されしかも herpes は殺しきれないのでいつまでも損傷が続き血小板が消費され続けて血小板減少性紫斑病も生じることがあるのです。

血管炎のすべての疾患や血管性の一群の自己免疫疾患のすべても herpes が血管内皮細胞に感染したために発症するのです。顕微鏡的多発血管炎も腎臓、肺、皮膚、神経などの臓器に分布する小型血管（顕微鏡で観察できる太さの細小動・静脈や毛細血管）の血管の内皮細胞に感染したヘルペスが血管壁に炎症をおこし、出血したり血栓を形成したりするために、臓器・組織に血流障害や壊死がおこり臓器の働きが損なわれる病気です。とくに、腎臓の糸球体と呼ばれる毛細血管の塊の崩壊による腎糸球体腎炎および肺の肺胞を取り囲む毛細血管の壊死をとまなう間質性肺炎も herpes が原因である炎症がそれら幹細胞が無い細胞に特徴的なのです。免疫の異常が病気の成り立ちに重要な役割を果たしているわけではないのです。ヘルペスと闘って炎症を起こすのは免疫が異常になったためではなく最後に残った人間の病気のすべての原因であるヘルペスとの戦いを真っ向から戦いを挑んでいるのは正常な免疫なのですがヘルペスを殺しきれないにもかかわらず様々な炎症症状は免疫が herpes を殺そうとしている時に見られる正しい戦争なのですから免疫を助けるべきなのに反対にステロイドホルモンを用いて免疫を抑制するのは正に敵であるヘルペスに「塩」を送っているだけで、原因である herpes を助けるだけですから永遠に治らない病気になってしまうのです。抗ヘルペス剤と漢方の煎剤を大量に投与して免疫を助ければ治るのです。残念です！！

ANCA という病気が巷に多く作られ一生治らない病気に仕立て上げられているので、この病気もヘルペスが原因なので説明しておきましょう。ANCA は英語で Anti-Neutrophil Cytoplasmic Antibody で略して「ANCA（アンカ）」とよばれ訳して「抗好中球細胞質抗体」

という抗体の一種ですが病名にされています。好中球細胞質は様々な細胞質の数多くの小器官から成り立っているのですがどの小器官が抗原であるかについても一言も言及されていないのですよ！さらに細胞質には人体の成分はあらゆる物体の中で最も安全なので自然免疫が発する danger signal(危険信号) を認識することもできないどころか自分の成分のペプチドと主要組織適合抗原 II 複合体 (MHC II) を結び付けた抗原提示細胞 (APC) を自己抗体を作らせる T リンパ球に提示しても自己と認識できても敵と認識できるわけではないのです。しかもその自分を敵と認識できない T 細胞が B リンパ球に同じ自己成分と自分の MHC II を提示されてそれに対して自己抗体ができるわけではないのです。又 T 細胞は自己と非自己とを見分ける教育するのは胸腺で行われるというウソをつきそれでは B リンパ球は自己と非自己とを見分ける教育は何処でされるのかは解らないとほざいている医学者はドンナ頭をしているのでしょうか？おそらく彼らは真実と嘘を見分ける頭もないのでしょうか？患者さんの病気を治す気は全く持っていない輩の集団なのではないでしょうか？

にもかかわらず ANCA は、体内に侵入した異物ではなく、免疫の役割を果たす“仲間”であるはずの好中球を標的にしてしまう異常な抗体 (自己抗体) ですというだけなのです！自己免疫疾患は絶対に無いについては [ここ](#) を読んでください。

ANCA とは 抗好中球細胞質抗体 (anti-neutrophil cytoplasmic antibody: ANCA) は、白血球の一種である好中球の細胞質内顆粒とリソソームを対応抗原とする自己抗体の総称と勝手に言われるのですが、この世には自己免疫疾患は存在しないので当然自己抗体の総称も糞も何もないのです。しかも ANCA は低レベルの IgM ですから B リンパ球はこの世の生命や自分自身が作る 3 億にも及ぶ有機物質を敵である異物と出会わなくとも B リンパ球は生まれたときに膜抗体として持っているので診断価値は何もないのです。

顕微鏡的多発血管炎(MPA)、多発血管炎性肉芽腫症 (Granulomatosis with polyangiitis 略して GPA)、好酸球性多発血管炎性肉芽腫症(EGPA)などで陽性になる 3 疾患は ANCA 関連血管炎と呼ばれ、治療には糖質コルチコイドに加え免疫抑制剤がしばしば用いられる。糖質コルチコイドを使われる疾患のすべては herpes が原因なのです。

多発血管炎性肉芽腫症は、以前はウェゲナー肉芽腫症と称されていた疾患でしたが現在は多発血管炎性肉芽腫症 (Granulomatosis with polyangiitis 略して GPA) になりました。生命誕生以来 3 6 億年かかって進化した免疫は糖質コルチコイドで無価値な 3 6 億年に墮落させられてしまいました。残念です。悲しいですね。

「腎炎」とは何でしょうか？病病原体と免疫が闘うのを炎症と言うわけですから「腎症」と言う言葉は使うべきではないのです。しかし使っている学者は腎臓の症状は「ヘルペス」であることを知らないからです。病原体であるヘルペス免疫が闘って「腎臓の炎症」、つまり縮めて「腎炎」が糸球体で起こるのです。腎臓の糸球体で起こっているのを正式には「糸球体腎炎」といいます。それでは「糸球体腎炎」を起こさせる敵は何でしょうか？この世に残った人類の敵である『ヘルペスウイルス』なのです。それではこのヘルペスウイルス

に対して免疫はどんな武器を用いているかによって腎炎を大きく二つに分けられます。IgA抗体を用いて起こる炎症をIgA腎炎と呼びます。もう一つは腎臓はIgA抗体ではなく一般に用いる武器であるIgG抗体を使って闘っているのですが「IgG腎炎」とは言わずに単に「腎炎」と表現しています。本来IgA抗体は粘膜抗体と言われるくらい粘膜で病原体と闘うための特殊な抗体であるのに何故糸球体と言う毛細血管の塊である糸球体で生じたのかと言う最大のかつ最後の難問にも答えを出していきましょう。

まず粘膜表面ではなくではなく血管表面で何故IgA腎炎が生じたのかの謎を解いていきましょう。何故粘膜免疫抗体であるIgA抗体が腎臓の糸球体に流れ着いてherpes性IgA腎炎が起こったかについて最後になりましたが答えを出します。

炎症の場である糸球体は四つの要素成分から構成されます。一つ目は糸球体内皮細胞、二つ目は糸球体基底膜、三つめは、糸球体上皮細胞（足細胞）、四つ目はメサンギウム細胞とメサンギウム基質、の四つです。四つの内、四つ目のメサンギウム細胞とメサンギウム基質だけが異質なのです。

一つ目の糸球体内皮細胞、二つ目の糸球体基底膜、三つ目の糸球体上皮細胞（足細胞）が作る毛細血管壁は、難しく糸球体係蹄壁とも呼ばれ糸球体の濾過膜として働きます。糸球体係蹄壁は内側から糸球体血管細胞、糸球体基底膜、糸球体上皮細胞の3層からなりてっています。糸球体上皮細胞は糸球体の最も外側です。

ところが四つ目のメサンギウム細胞とメサンギウム基質は毛細血管の間を埋めるようにして毛細血管の構築がずれないように糸球体構造を保持しているのです。つまりメサンギウム細胞とメサンギウム基質は直接には糸球体の血液ろ過には関わっていないのですが毛細血管にherpesが流れ込んできたときにherpesが糸球体内皮細胞に感染してしまうと炎症が起こり始め炎症など病的な状態では、メサンギウム細胞はTNF- α 、IL-1, 6, 8, 10などの炎症性サイトカインを分泌するのでherpes性の腎炎が起こり始まるのです。

糸球体内皮細胞は有窓で、高い血管内圧がかかり、内皮下腔とメサンギウムが交通していることから、比較的大きな蛋白分子を含む血漿成分、組織液成分の通路となっている。メサンギウム細胞はその通路の駆動役としてだけでなく貪食能を有していて、一種の浄化作用をしていることはよく知られています。メサンギウム細胞に存在するとされるFc受容体、low density lipoprotein (LDL), advanced glycation end products (AGE)などの受容体を介して免疫複合体やLDL, AGEを細胞内取り込みをして処理する機構もメサンギウム細胞の役割なのです。さらにメサンギウム細胞はherpes感染による病的状態下でherpesによって遺伝子を形質転換させられてしまうのです。すなわちembryonic phenotypeに戻り筋線維芽細胞(myofibroblast)様細胞となり、平滑筋型 α -アクチン(α -smooth muscle actin), 胎児型平滑筋ミオシン(SMem)などを発現するようになる。正常では産生しないI型とIII型コラーゲンも産生する。

何故メサンギウム細胞は病的状態下で形質転換してしまうのでしょうか？形質転換は herpes によるメサンギウム傷害後、細胞増殖、細胞メサンギウム細胞の形質転換 (transformation) を起こしてしまうのです。ヘルペスの形質転換 (transformation) とは感染したヘルペスウイルスに由来する DNA をメサンギウム細胞のゲノムに取り込み、自身の DNA と組換えることにより、その遺伝的なメサンギウム細胞の性質を変化させることです。

この形質転換はメサンギウム傷害後にメサンギウム細胞外基質産生亢進により糸球体の再構築を図る修復機転とも捉えられていますが実はヘルペス感染によるものなすのです。メサンギウム細胞は糸球体の内部と糸球体の外部にもあり糸球体の外部の外基質成分は外部にあるメサンギウム細胞表面の基質受容体を介してメサンギウム細胞の phenotype (遺伝子の表現型)、細胞増殖、遊走などを制御しているのです。

糸球体内皮細胞とは何でしょうか？有窓の毛細血管の内皮細胞であり内径 70~100nm の多数の窓が開いておりこれより大きな血球などはろ過されません。もちろん毛細血管に流れ込んできた herpes の直径は 150~200nm ですから濾過されません。また陰性に荷電しているので陰性荷電物質は反発するため通りにくいのです。血中蛋白で一番多いのは血液の膠質浸透圧を維持するアルブミンですがアルブミンも陰性荷電物質ですからどんな状況でも漏れないようにするために糸球体内皮細胞は陰性荷電になっているのです。

糸球体基底膜とは何でしょうか？内径 3~4 nm の小孔が開いており小分子のみを通過させるので糸球体の透過性 (濾過性) を左右する最も重要な構造物であります。herpes によって生ずる糸球体腎炎が進行すると糸球体基底膜が崩壊していき孔が大きくなり蛋白や血球が濾過されてしまい尿検査でも異常な血尿や蛋白尿も見られるのです。糸球体内皮細胞と同じくアルブミンを濾過できないように陰性荷電になっています。

糸球体上皮細胞 (足細胞) とは何でしょうか？上皮細胞から足突起を伸ばし下の糸球体基底膜の周囲を取り巻いています。足突起間はろ過スリットと呼ばれ 20~40nm の間隙が開いており足突起間同士は薄いスリット膜で繋がっています。

メサンギウム細胞とは何でしょうか？メサンギウム細胞とは腎臓の糸球体を形成する毛細血管を、内側から繋ぎ合わせている特殊な細胞で濾過に血液の濾過には直接かかわりは無いのです。

メサンギウム基質とは何でしょうか？メサンギウムはメサンギウム基質 (メサンギウムマトリックス) とそれの中に埋まっているメサンギウム細胞よりなっている。メサンギウム細胞は複雑な細胞突起を出しており、突起の断面が基質の中に島状にみられる。基質は基底膜と同じ密密度 (density) なので、どこまでが糸球体基底膜でどこからメサンギウム基質かわからないのです。

メサンギウム細胞とメサンギウム基質の役割は何でしょうか？メサンギウム細胞とメサンギウム基質を合わせてメサンギウム領域と言います。腎臓の血液の濾過を行う糸球体を形成する毛細血管を、メサンギウム領域は内側から繋ぎ合わせている特殊な仕事をしています。腎臓には、血液中の老廃物や塩分を濾過して尿として排出させる糸球体がある。この糸

球体は、毛細血管が毛糸の球のように丸い塊となっていることから糸球体と呼ばれている。メサンギウム細胞は、糸球体の毛細血管を束ねる形で存在しており、細胞外基質とともに糸球体の構造維持に関与するメサンギウム領域を形成しています。いわば糸球体の毛細血管の支持組織なのです。メサンギウム領域の一部は毛細血管の血流と直接接触しているので、メサンギウム領域がヘルペスと闘って炎症を起こすと大きすぎて本来糸球体の小さい毛細血管の孔から濾過できない蛋白や血球までもが尿に出てしまい尿検査でタンパク尿やタンパク尿が見られるようになってしまうのです。炎症が広範囲に広がって糸球体の毛細血管が破壊されていくと広がると腎の濾過機能が障害され、IgA腎炎などのメサンギウム細胞が分裂増殖してしまいメサンギウム増殖性糸球体腎炎へと進行してしまうのです。

何故 herpes が支持細胞であるメサンギウムに感染すると一個であったメサンギウム細胞は2個、3個、4個・・・と増えていくのでしょうか？

メサンギウム細胞は糸球体全細胞数の30～40%を占め、主要な細胞は、平滑筋細胞と類似したマイクロフィラメント（マイクロフィラメント）をもつ収縮性のある細胞である。マイクロフィラメントとは、微小線維、微細線維とも呼ばれ、細胞内において、細胞の形を維持したり、形を変化させたり、細胞内の物質移動を担っている細胞骨格を構成する線維のうちのひとつです。もう一つは、メサンギウム細胞数の5～15%を占める貪食細胞の性格をもつ細胞である。一方、緻密斑と輸入・輸出細動脈に囲まれた傍糸球体領域にもメサンギウム細胞と形態的・機能的に同種と捉えられる細胞が存在し、糸球体外メサンギウム細胞と呼ばれている。**糸球体外メサンギウム細胞とは何でしょうか？**糸球体外メサンギウム細胞は遠位尿細管の緻密斑と輸入細動脈の傍糸球体細胞とともに傍糸球体装置を形成する。この糸球体外メサンギウム細胞も輸入・輸出細動脈に囲まれた傍糸球体領域で傍糸球体メサンギウム領域と言ってよいのです。この傍糸球体装置はレニン-アンギオテンシン-アルドステロン系を通して血圧を調節する。糸球体外メサンギウム細胞の特別な機能についてはよくわかっていないが、エリスロポエチンの分泌に関係しています。エリスロポエチンは赤血球を増やすはたらきのあるホルモンで主に腎臓の間質線維芽細胞から分泌され、骨髄での赤血球の生産を促進させる。**腎臓の間質はどこにありますか？**腎臓内の糸球体や尿細管をとりまく組織を間質と呼び、この部分に炎症が起こることで腎機能低下をきたす病気を間質性腎炎といいます。間質性腎炎の原因も間質線維芽細胞に感染した herpes によるものです。

平滑筋細胞あるいは線維芽細胞に似ているメサンギウム細胞は、陥凹のある核と少量の細胞小器官であるミトコンドリア、リソソーム、リボゾーム、粗面小胞体、ゴルジ装置や、細胞骨格である豊富なアクチン線維束、マイクロフィラメント構造をもっている。細胞骨格（cytoskeleton）は、細胞を支持して安定化させる三次元ネットワークです。すべての細胞は、たとえバクテリア（細菌）でさえ、細胞骨格を持ちます。**細胞骨格とはなんのでしょうか？**細胞骨格は、細胞の形状とその機械的特性に関り、細胞運動、細胞分裂、細胞内輸送、細胞シグナル伝達等、多くの動的な細胞プロセスが細胞骨格と連動します。そのため、細胞骨格は、いくつかの細胞質タンパク質や細胞小器官と相互作用して機能します。細胞骨格ネット

ワークは、フィラメントと呼ばれる3つの異なるタンパク質構造からなります。それらは、微小管、マイクロフィラメント（アクチンフィラメント、ミクロフィラメント）、中間径フィラメントの3種類です。フィラメントとは「長い繊維」という意味です。**アクチンとは何か？**アクチンは螺旋状の多量体を形成しているマイクロフィラメントの1種であるアクチンフィラメントを形作る球形のタンパク質である。このアクチンフィラメント繊維は真核生物の細胞内部で3次元の繊維状構造を作る3つの細胞骨格の中では最も細いものである。アクチンフィラメントは細胞の形を決定している。細胞質流動と、細胞分裂での収縮に関与している。**マイクロフィラメントとはなにか？**微小繊維、微細繊維とも呼ばれ、細胞内にあって、細胞の形を維持したり、形を変化させたり、細胞内の物質移動を担っている細胞骨格を構成する繊維のうちの一つ。これらのタンパク質は、相互に依存して異なる機能を果たす独自のネットワークを細胞内に形成します。アクチンのみならずミオシン、トロポミオシンなどの収縮関連機能蛋白も保有している。**ミオシンは何か？**アクチン上を運動するタンパク質である。ミオシンはATPase活性を持ち、ATPを加水分解しながら、一端から+端に向かってアクチンフィラメント上を移動するモータータンパク質である。2本の α ヘリックスからなるコイルドコイルの構造をとり、特に筋収縮を行う上で重要な働きをしている。**コイルドコイルとは**タンパク質の構造モチーフの1つで、2つから7つの α ヘリックスがロープのように巻いた形をしている。コイルドコイル構造を持つタンパク質には、遺伝子発現を制御するものや転写因子など、重要な生物学的機能を持つものが多い。**トロポミオシンとは何か？**トロポミオシンは、アクチンの働きを調節する線維状のアクチン結合タンパク質である。トロポニン複合体が筋線維中のトロポミオシンに結合し、ミオシン結合を調節することで、筋収縮を調節している。

メサンギウム細胞は不規則な細胞突起をもち、メサンギウム基質および糸球体基底膜と連結し、内皮細胞とも接触している。また、細胞突起を血管腔内に伸ばしています。

メサンギウム細胞の発生は後腎由来の間葉系細胞が上皮細胞集団へと形質転換し、S字状の管構造を呈する時期、S字管陥凹部に原始毛細血管が入り込んで初期の糸球体形成が始まる。メサンギウム細胞は、この侵入した微小血管（動脈系）の周皮細胞として理解すると。メサンギウム細胞の各種機能をもち、かつメサンギウムおよび糸球体再生過程を理解するのに役立ちます。

IgA腎症の病因は为什么呢？IgA腎症はIgA腎炎と言うべきなのですがヘルペスウイルスが血清IgA複合体を作ってメサンギウム細胞の貪欲作用によって取り込むのですがマクロファージでもないのにヘルペス感染を起こしてしまうのです。

IgA腎症の疫学を見てみましょう。此の疫学はどの国が一番herpesが増える社会環境であるかストレスの強い社会か、医者が病気でいかに多くのステロイドを使ってIgA腎症の原

因であるヘルペスをどの国が増やすのが優れているかを示す指標になります。アッハハ！！

IgA 腎症は、我が国で最も多く認められる慢性糸球体腎炎であり、成人では慢性糸球体腎炎の 30%以上、小児でも 20%以上を占める。日本以外には、アジア太平洋地域の諸国とフランスその他の南欧諸国でも本症が多発し、北欧や北米では比較的少ないことが知られている。発見時の年齢は成人では 20 歳代、小児では 10 歳代が多いが患者層はすべての年齢にわたっている。1993 年に至って本症の 20 年予後が日本とフランスから相次いで発表され、その結果は従来想定されていたよりも不良であって、両国ともに腎生検後 20 年間の予後として 38%前後が末期腎不全に陥ると報告された。長期予後の正確な数字を決定するためには今後も各国からの追跡調査結果の集積が必要であるが、日本においては本症の症例数が極めて多いことと、長期予後が比較的不良であることが明らかになってきたために、今後は全国的な共通基準のもとに症例の診断、予後判断及び治療を行うことが重要であると認識されるようになった。

症状としては急性上気道感染症・消化管感染症や過労時に、褐色調（ワインレッド色）の肉眼的血尿が見られる。しかし実際は、特にわが国では学校健診や職場健診における検尿で無症候性に顕微鏡的血尿を指摘されて偶然に発見されることが最も多い（約 70%）。小児期 IgA 腎症の約 10%の症例は血尿・蛋白尿に高血圧・腎機能低下を伴う急性腎炎症候群、高度蛋白尿とその結果起こる低蛋白血症を伴うネフローゼ症候群で急性発症する。病態の進行の程度は個人によりさまざまであるが、小児、成人ともに無治療では数年から数十年で 20～40%が末期腎不全へと進行するのです。

病因・病態はヘルペスがメサンギウム細胞に感染して増殖したヘルペスが糸球体の様々な細胞に感染して起こったにもかかわらず、IgA 腎症の発症機序はいまだに不明な点が多いと言われていますが、ヘルペスの永続的なメサンギウム細胞の結果、IgA を主体とする免疫グロブリンが糸球体メサンギウムの IgA 免疫複合体の Fc 部分に対する Fc レセプターに特異的に結合して沈着した結果生じるヘルペス感染症がメサンギウム領域に生じてメサンギウム細胞の増殖やメサンギウム基質の増生を特徴とするメサンギウム増殖性糸球体腎炎なのです。ヘルペスがメサンギウムに感染した結果、メサンギウムの過剰産生が起こり、IgA 分子の異常も加わって長い時間の中でヘルペス性 IgA 免疫複合体が時に生じて糸球体に運ばれて同じようにあちこちの糸球体で繰り返されてヘルペスが新たな糸球体のメサンギウムに感染が形成される。すでに説明した機序でこの herpes 性 IgA 免疫複合体が糸球体メサンギウム領域に沈着し、メサンギウム増殖を起こし、IgA 腎炎を引き起こすのです。

実は初期の IgA 腎症の治療でステロイドを用いられると免疫が低下してしまうのです。糸球体に感染しているメサンギウム細胞や他の細胞に感染してしまっているヘルペスはどんどん巨大な一本の合胞体で出来たメサンギウム細胞のギャップ結合を簡単に乗り越えてギャップ結合で仕切られた次のメサンギウム細胞に次々と感染しまくるのです。従って

IgA 腎炎の治療でステロイド使用は禁忌とすべきなのです。何故ならば IgA 腎炎はヘルペス感染症ですから感染症でステロイドを使いますか?????

扁桃をはじめとする病巣粘膜で抗原を認識したリンパ球が IgA 抗体を産生すると考えられおり、また、IgA 腎症の一部では明らかな家族内発症が見られるのは家族的に咽頭喉頭などの粘膜感染が多い家庭であるからです。

IgA 腎炎の診断には腎生検が不可欠であり、蛍光抗体染色にてメサンギウム領域への IgA の沈着が必須項目となるのは間違っています。何故ならば一回の腎生検で 20 本の糸球体を傷つけて herpes を周辺にまき散らすことになり IgA 腎炎を人為的に進行悪化させることになるからです。

2009 年に発表された CKD (慢性腎疾患) 治療ガイドラインでは、腎生検の適応として、血尿と尿蛋白/クレアチニン比 0.2 以上の蛋白尿がともに持続する症例、あるいは腎機能障害やネフローゼ様の高度蛋白尿を伴う急速進行例などがあげられているが IgA 腎炎の診断に入りません。IgA 腎炎の診断に必要なのはヘルペス感染を証明する PCR だけです。さらに治療診断となる抗ヘルペス剤の点滴治療が最高で肉眼的血尿を呈する活動性の IgA 腎症では、赤血球円柱や顆粒円柱がみられる場合が多い。また、尿中の糸球体上皮細胞 (podocyte) の存在も糸球体疾患の存在を示唆する有用な所見であり、活動性の強い糸球体腎炎では尿中への著明な脱落が認められる。血液検査所見として、血清 IgA 値は IgA 腎炎が進行している成人例の約半数で 400mg/dL 以上の高値を呈するが、進行していない小児例では高値となる症例は比較的少ない。また、年齢による IgA の基準値が異なることに考慮が必要である。ヘルペス感染症が IgA 腎炎であるので腎生検の病理所見も必要がないと考えます。参考に上げておけば典型的な病理所見としてメサンギウム増殖性糸球体腎炎像を呈し、光顕 PAS 染色所見で、メサンギウム領域の細胞増殖および基質の増生を認めるが、小児ではメサンギウム細胞増殖が優位な場合が多い。また、活動性の強い病変では半月体形成や、急性糸球体腎炎に類似した糸球体血管内増殖性変化を伴うことが多い。電顕所見ではメサンギウム基質への免疫複合体沈着 (paramesangial deposit) を認める。蛍光抗体染色で糸球体メサンギウム領域に IgA の顆粒状沈着が認められる。IgG や C3 の沈着を伴う場合が多い。IgG や C3 の沈着を伴う場合が多いのはなぜでしょうか？

IgA 腎炎の治療で東京女子医科大学でよく行われるのは扁桃腺摘出術+ステロイドパルス療法ですがこの治療法は大学病院でよく行われるのですが 99%間違っています。

それでは何故、IgA 腎症で扁桃摘出するのでしょうか？東京女子医科大学の考え方は扁桃腺を含む口腔内感染によって、IgA 腎症を起こす異常な IgA が産生されると考えられており、その原因を除去するために行っているようですがこれが現在の大学病院の IgA 腎炎に対する考え方です。99%間違っています。1%だけは正しいのは何故でしょうか？

腎臓が悪いのに、なぜ離れたところにある扁桃腺を摘出するのでしょうか？扁桃腺を含む口腔内感染によって、空気感染や飛沫感染で herpes が口腔内の粘膜細胞感染したために産生された粘膜でつくられた抗体である IgA 抗体が血流に流れて腎糸球体のメサンギウム細胞まで流れ着いて既になんかいつも繰り返したようにメサンギウム細胞にヘルペスが感染して IgA 腎炎を起こしたのです。にもかかわらずに異常な IgA が産生されると考えられており、その原因を除去するために行われるのは間違いです。何故ならば異常な IgA は存在しないからです。異常な IgA が仮に存在するならば IgA 腎炎は遺伝子病となります。アッハッハ！！！！

IgA 腎炎に対する現代の間違った治療法を向学のために勉強しておきましょう。

成人では組織学的重症度や病期により治療手段は変化する。すべての病気に対する正しい治療は病気の原因除去治療です。小児 IgA 腎症は学校検尿などにより比較的早期に発見され、病理所見上はメサンギウム基質の増生は少なく、メサンギウム細胞増殖が有意である。

メサンギウム基質とは何でしょうか？小児 IgA 腎症はメサンギウム基質の増生は少なくメサンギウム細胞増殖が有意であるのは何故でしょうか？メサンギウム基質はメサンギウム細胞外基質が正式な名称です。細胞外基質とは英語で Extracellular matrix 略して ECM で基質は英語で matrix と言います。メサンギウム細胞で作られた基質 (matrix) がメサンギウム細胞の外の細胞外の空間に放出された物質の総称です。メサンギウム細胞外基質には細胞はないので基質である物質はメサンギウム細胞で作られた物質しかありません。

小児 IgA 腎症はヘルペスがメサンギウム細胞に感染する度合いは少ないので細胞がヘルペス感染のために崩壊するメサンギウム細胞も減るのですが細胞外マトリックスがそれほど増えないのです。ところがヘルペス感染が進行すると正常なメサンギウム細胞が減るのでメサンギウム細胞が増殖することで対応するのです。

日本小児腎臓病学会の示す小児 IgA 腎症治療ガイドラインでは、基質が増加し硬化性病変を形成する前の早期に治療を開始すべきとしており、病理所見上の重症度によって異なる治療を提示している)。軽症例では、漢方煎じ薬の柴苓湯や ACE 阻害薬による治療を、中等症以上の症例に対しては副腎皮質ステロイド薬を主体として、抗血小板薬 (ジピリダモール、塩酸ジラゼプ)、抗凝固薬 (ワーファリン)、免疫抑制薬 (ミゾリビン、アザチオプリン) を組み合わせた多剤併用療法 (カクテル療法) が行われますが漢方煎じ薬いがいのくすりは使用すべきではありません。一方、成人例に多くみられる糸球体硬化や尿細管間質線維化など慢性病変の進行した例では、ACE 阻害薬やアンジオテンシン受容体拮抗薬 (ARB) を主体とした治療が行われる。また、急性上気道炎、とくに扁桃腺炎の反復により IgA 腎症が惹起されるという考えに基づき、扁桃腺摘出+ステロイドパルス療法が成人例を中心に、国内

の一部施設で積極的に行われているのも大間違いです。だからこそ、有効性を客観的に示す学術論文がないため国際的評価は定まっていないのは当然です。

予後

小児例、成人例とも無治療では 20 年の経過で 20~40%前後が末期腎不全へと進展すると報告されている。しかし、特に本邦では、小児 IgA 腎症治療研究会が行ったランダム化比較試験から、上述の多剤併用療法が確立しており、予後が改善されている。どのように予後が改善されているかについては統計の取り方で大きな違いが出るのです。正確な統計とは一体何でしょうか？

最後に糸球体腎炎全般について現代医学の考え方や治療法について向学のために追記しておきます。間違いが多すぎて批判するのも憚れることですね。

糸球体腎炎は、糸球体という小さな穴が多数あいた微細な血管でできた球状の腎組織で、それらの穴を通して血液がろ過する臓器が侵される病気です。糸球体腎炎は、むくみ（浮腫）、高血圧および尿中での赤血球の検出を特徴とします。糸球体腎炎は、感染症、遺伝性疾患、自己免疫疾患など、様々な病気が原因で発生します。診断は、血液検査と尿検査の結果に基づいて下され、場合によっては画像検査や腎臓の生検も行われます。腎機能が改善するまでは、塩分やタンパク質の摂取を控え、利尿薬や抗菌薬を服用する必要がしばしばあります。糸球体腎炎は以下のように分けられます。

短期間で発生する急性腎炎ものや緩やかに発生し、ゆっくり進行していく慢性腎炎については急性糸球体腎炎の患者では、小児で 1%、成人では 10%の割合で、急速進行性糸球体腎炎と呼ばれる状態へ発展しますが、その場合には大半の糸球体が破壊され、最終的には腎不全に至ります。

糸球体腎炎の原因は以下のように分けられます。原発性は腎臓から発生するものであり二次性は様々な病気によって発生するものです。二次性糸球体腎炎の原因になる病気には、腎臓以外の部位が侵されるものもあります。

急性糸球体腎炎は、ほとんどの場合、細菌の一種であるレンサ球菌による咽頭または皮膚の感染症（レンサ球菌咽頭炎など）の合併症として発生します。レンサ球菌の感染後に発生する急性糸球体腎炎（溶連菌感染後糸球体腎炎）は、典型的には 2~10 歳の小児が感染症から回復した後に発症します。ブドウ球菌や肺炎球菌などのその他の細菌感染症、水痘などのウイルス感染症、マラリアなどの寄生虫感染症もまた、急性糸球体腎炎の発生につながる場合があります。このような何らかの感染によって発生する急性糸球体腎炎は、感染後糸球体腎炎と呼ばれています。

急性糸球体腎炎は感染以外の原因によって起こることもあり、膜性増殖性糸球体腎炎、IgA（免疫グロブリン A）腎症、IgA 関連血管炎、全身性エリテマトーデス、クリオグロブリン血症、グッドパスチャー症候群、多発血管炎性肉芽腫症などが挙げられます。急速進

行性糸球体腎炎に発展する急性糸球体腎炎は、そのほとんどが異常な免疫反応に関係した病態によって発生したものです。

慢性糸球体腎炎の多くは、IgA 腎症や膜性増殖性糸球体腎炎など、急性糸球体腎炎の原因である一部の病態から発生すると考えられています。ときには、急性糸球体腎炎が治癒しないまま、長期化（慢性化）する場合があります。慢性糸球体腎炎はまた、遺伝性の病気である 遺伝性腎炎が原因で引き起こされることもあります。しかし多くの場合、慢性糸球体腎炎の原因は特定できません。（勿論原因はヘルペスが糸球体に感染したためです。）

糸球体腎炎の主な原因を一覧表にしておきます。

- 感染症
 - 細菌感染症（レンサ球菌、ブドウ球菌、肺炎球菌など）
 - 真菌感染症
 - 寄生虫感染症（マラリアなど）
 - ウイルス感染症（B 型肝炎、C 型肝炎、HIV 感染症など）
- 血管炎（血管の炎症）
 - クリオグロブリン血症
 - 好酸球性多発血管炎性肉芽腫症
 - 多発血管炎性肉芽腫症
 - 顕微鏡的多発血管炎
- 免疫疾患
 - グッドパスチャー症候群
 - 全身性エリテマトーデス
- その他の原因
 - 遺伝性腎炎
 - 薬剤（キニーネ、ゲムシタピン、マイトマイシン C、特定の化学療法薬など）

HIV = ヒト免疫不全ウイルス。

糸球体腎炎の症状については急性糸球体腎炎の人の約半数では、何の症状もみられません。症状がみられる場合は、体内への水分の蓄積によるむくみ（浮腫）、尿量の減少、血液の混入による尿の黒色化などが最初に認められます。浮腫は最初のうちは顔面やまぶたのむくみとして現れることが多いものの、その後は脚のむくみが目立つようになります。腎機能が低下してくると、血圧の上昇がみられるようになります。眠気や混乱が起こる場合があります。高齢者では、吐き気や全身のだるさ（けん怠感）といった特徴のない症状の方が多くみられます。

急速進行性糸球体腎炎では、筋力低下、疲労および発熱が最もよくみられる初期症状です。そのほかに食欲不振、吐き気、嘔吐、腹痛、関節痛などもみられます。これらの症状のすべては herpes 感染で見られる症状です。約 50% の患者は、腎不全を発症する 1 カ月ほど前にインフルエンザに似た症状を経験していますがこの症状はまさにヘルペス感染のあと患者の免疫があがった時に herpes と闘うときに出現する症状であるであることを誰も知らないのです。というのは herpes はすべての人に感染しているのですがいつに感染したかは全くわからないことが多いからです。しかも糸球体のメサンギウム細胞などに免疫が落ちている間に感染したのかもかも誰もわからないのです。ヘルペスが最後に残された病気の原因であることを世界中の医者は何一つ知らないのです。大学の医学部の授業では教えないのです。残念です。大学では病気の作り方しか教えないのです。残念です。

慢性糸球体腎炎では、ごく軽微な症状しか生じないのが通常であるため、ほとんどの人は病気に気づかないまま長期間が経過します。このような人では、浮腫がみられるほか、通常は尿がほとんど出なくなります。高血圧になることはまれで、みられたとしても重度の高血圧が起こることはめったにありません。浮腫がみられることがあり、高血圧はよくみられます。この病気は腎不全に進行することがあり、その場合はかゆみ、食欲不振、吐き気、嘔吐、疲労、呼吸困難などが生じます。

間違った現代の標準医療の糸球体腎炎診断については血液検査と尿検査と腎生検の三つがありますがすべて無駄です。現代の医者にとっては herpes が糸球体腎炎の原因であることを始めから思いもよらないからです。急性糸球体腎炎を疑わせる症状がみられた場合、医師はこの病気の可能性を検討します。また、臨床検査の結果から腎機能障害や血尿の可能性が示唆された場合にも医師はこの病気の可能性を検討します。臨床検査では、尿中にタンパク質と血球が様々な量で検出されるほか、しばしば腎臓の機能障害が老廃物である尿素およびクレアチニンの血中濃度の上昇として 確認されます。

急速進行性糸球体腎炎では、尿のサンプルを顕微鏡で観察すると、しばしば赤血球や白血球が凝集した尿円柱が確認されます。血液検査では、通常は貧血が認められます。糸球体腎炎が疑われる場合は、通常は腎生検を実施して診断を確定するとともに、原因を調べ、癒痕化の程度と治癒の可能性を判定します。腎生検では、超音波検査または CT (コンピュータ断層撮影) 検査の画像を見ながら、片方の腎臓に針を刺して、腎臓の組織を少量だけ採取します。腎生検は体に負担をかける侵襲性の高い検査であり、ときに合併症が発生する可能性があります。通常は安全な検査法ですが意味のない検査です。

慢性糸球体腎炎は徐々に発症するため、正確な発症時期を特定できない場合があります。健診の一環として行われた尿検査において、腎機能は正常で何の症状もみられない健康そのような人の尿にタンパク質や血球が検出され、慢性糸球体腎炎と判明する場合があります。通常は腎臓の画像検査である超音波検査、CT 検査などが行われます。

慢性糸球体腎炎とそれ以外の腎疾患を鑑別する上では、腎生検が最も信頼性の高い検査法です。ただし、進行した段階では生検はめったに行われません。このような場合には、腎臓の組織が萎縮して瘢痕も形成されているため、原因の特定につながる情報を得られる可能性が低くなるからです。腎機能が不良な状態が長期間続いていて、画像検査で腎臓が異常に小さく見える場合には、腎臓の萎縮と瘢痕の形成が疑われます。

糸球体腎炎の原因の特定についてはこのほかにも原因の特定に役立つ検査があります。例えば感染後糸球体腎炎の診断では、のどの粘液を用いた培養検査（咽頭培養検査）で、レンサ球菌の感染を証明することができます。レンサ球菌に対する血液中の抗体の量が正常値よりも高くなっていたり、数週間にわたって継続的に増加したりする場合があります。レンサ球菌咽頭炎以外の感染症に続いて発生する急性糸球体腎炎では、感染症の症状が残っているうちに急性腎炎症候群の症状が現れる場合が多いため、その診断は比較的容易です。ときには診断を確定するために、感染症の原因菌を特定するための培養検査と血液検査が必要になることもありますがこのような検査を行なっても herpes が原因であることはわかるはずがないので意味がありません。

糸球体腎炎の原因として自己免疫が疑われる場合、自己抗体（自身の組織の一部に向けられた抗体）について血液検査を行うとともに、補体系（身体の免疫系に関与しているタンパク質のシステム）を評価する検査も実施します。（自己免疫疾患は存在しないので無駄な検査です。）

予後であるこれから先の経過の見通しについては溶連菌感染後急性糸球体腎炎は、ほとんどが完全に治癒し、小児では特にその可能性が高いものの、小児の約 1%と成人の 10%では慢性腎臓病の発生につながります。

急速進行性糸球体腎炎の予後である経過の見通しは、糸球体組織の線維化の程度と基礎疾患である感染症などが治療可能かどうかによって変わります。早期の数日から数週間以内に治療が行われた場合には、腎機能が保持され、透析は必要ないことがあります。しかし、初期症状が軽微で漠然としているため、急速進行性糸球体腎炎の人のほとんどは、背景にある病気である基礎疾患に気づくことなく、腎不全に発展するまで医療機関を受診しません。治療の開始が遅れば、腎不全を伴う慢性腎臓病に発展する可能性がより高くなりますといわれますが、確実なことは症状を軽減させる全ての治療行為が慢性腎臓病に発展させているのです。

腎不全は気づく前に進展している傾向があるため、急速進行性糸球体腎炎では、80～90%の人が透析に依存することになると言われますが、何も腎不全は気づく前に進展している傾向があるから最後は透析が必要になるわけではないのです。あくまでも腎炎の原因は herpes である事をどんな医者も知らないからです。予後は、原因、年齢、別の病気の有無などの要因によっても変わります。原因不明の場合と高齢の場合には、予後はあまりよくありません。腎炎が原因不明の場合と高齢者の場合の原因はヘルペスが原因です。

急性糸球体腎炎から完全に回復しない小児および成人の一部では、無症候性タンパク尿・血尿症候群やネフローゼ症候群などの別の種類の腎疾患が発生することがあります。また急性糸球体腎炎から慢性糸球体腎炎に移行することもあり、特に高齢者で多くみられます。（ヘルペスは急性疾患でもあり慢性疾患でもあるのです。）

糸球体腎炎の治療については原因疾患の治療と急速進行性糸球体腎炎には、免疫機能の抑制と言われていますが免疫機能の抑制を行う限りあらゆる病気は治りません。慢性糸球体腎炎には、アンジオテンシン変換酵素（ACE）阻害薬またはアンジオテンシン II 受容体拮抗薬（ARB）と食塩摂取量の制限の三つがあります。

急性糸球体腎炎については多くの急性糸球体腎炎では、病気そのものに対する特別な治療法はありませんと言われますが原因治療であるヘルペス剤が著効を示します。可能であれば、糸球体腎炎を引き起こしている病気を治療します。腎機能が回復するまで、タンパク質とナトリウムを制限した食事療法が必要になります。また腎臓で過剰なナトリウムと水分が排泄されるようにするため、利尿薬が処方されることもあります。高血圧がみられる場合は治療が必要です。

急性糸球体腎炎の原因として細菌の感染が疑われる場合、腎炎は感染の1～6週間後（平均2週間後）に発症し、それまでに感染症は治癒していることが多いため、抗菌薬は通常効果がないのはすべての腎炎の原因はherpesであるからです。ただし、急性糸球体腎炎と診断がついた時点でまだ細菌感染症の症状が持続している場合は、抗菌薬療法が行われますが実は抗ヘルペス剤を投与すべきなのです。

急速進行性糸球体腎炎の治療については急速進行性糸球体腎炎の場合は、速やかに免疫抑制薬の投与が開始されます。間違った通常の標準医療では高用量でのコルチコステロイドの静脈内投与を約1週間継続した後、内服薬に切り替えます（内服薬の服用期間は人によって様々です）。免疫抑制薬のシクロホスファミドを投与する場合があります。さらに、血液中の抗体を取り除くために血漿交換が行われる場合もあります。治療を早く開始するほど、腎不全に進行する可能性や透析の必要性は見かけは少なくなります。腎不全を伴う慢性腎臓病に移行した人には、ときに腎移植が検討されますが、移植された腎臓で急速進行性糸球体腎炎が再発する場合があります。それは移植腎臓の拒絶反応を抑えるためステロイドを使わざるを得ないのでまたまた免疫を落としている間にherpesが増えすぎてヘルペス性が移植腎臓に感染してしまい移植腎臓に急速進行性糸球体腎炎が再発するからです。

慢性糸球体腎炎の治療についてはACE阻害薬とARBのどちらかを服用することで、しばしば慢性糸球体腎炎の進行を遅らせることができ、血圧が低下して尿中へのタンパク質の排泄量が減少する傾向がみられます。血圧を下げることとナトリウムの摂取量を減らすことも有益であると考えられています。またタンパク質の摂取量を制限することが、腎機能の低下を遅らせるのにある程度有用です。末期腎不全は透析か腎移植で治療します。

慢性糸球体腎炎の治療については血圧をコントロールするために ACE 阻害薬と ARB のどちらかを服用することで、しばしば慢性糸球体腎炎の進行を遅らせることができ、血圧が低下して尿中へのタンパク質の排泄量が減少する傾向がみられますが腎炎が治ったわけではないのです。血圧を下げることとナトリウムの摂取量を減らすことも有益であると考えられていますが免疫を抑える限りは何あらゆる腎炎は何をしても治りません。またタンパク質の摂取量を制限することが、腎機能の低下を遅らせるのにある程度有用ですと言われていますがその根拠については不明です。何故ならば過剰な蛋白が腎機能の低下をもたらしたわけではないからです。末期腎不全は透析か腎移植で治療します。現代の原因治療ではない慢性糸球体腎炎の治療は対症治療に過ぎないので治すことはできないので最後は患者に負担をかけるだけです。あらゆる現代の治らない病気の原因は herpes だけですから点滴や抗ヘルペス剤の服用と漢方煎じ薬で真実の治療を早い目にやればすべて治すことが出来るのです。残念です。