

なぜアシクロビルが超安全な薬であるのか？副作用が絶対にありえないのがアシクロビルなのです。何故でしょうか？

ヌクレオシドアナログである抗ヘルペス剤であるアシクロビルとは何でしょうか？ヌクレオシドとは何でしょうか？ヌクレオチドは糖＋塩基＋リン酸基の3成分がすべてが含まれているのですが、このヌクレオチドからリン酸基を除いたものです。遺伝子であるDNAのこの構成単位は4種類のヌクレオチドでアデニン、グアニン、シトシン、チミンの4つです。ヌクレオチドは糖とリン酸基がホスホジエステル結合でリン酸基によって糖と糖を結合させてヌクレオチドの長い鎖を形成しています。糖の炭素に塩基のヌクレオチドの窒素に結合した塩基の一つが側方に突き出しています。

ヌクレオチドの糖は五炭糖でRNAの糖は5単糖のリボースでDNAの糖はRNAの5単糖のリボースから一つ酸素が無くなったデオキシリボースです。デオキシの「デ」は「脱」の意味で「オキシ」は「酸素」で「デオキシ」は「脱酸素」で酸素が取れたリボースなのでデオキシとなるのです。

ずっと下の図のアシクロビルを見てください。モノマー（単量体）である1個のヌクレオチドがホスホジエステル結合で連なって出来たヌクレオチドのポリマー（重合体）が核酸です。DNAとRNAは共にヌクレオチドのポリマー（重合体）である核酸です。核酸

(Nucleic Acid) とは、デオキシリボ核酸（DNA）とリボ核酸（RNA）という二つの異なる種類の生体分子をさします。具体的には、細胞内に存在し、遺伝情報を保存する「DNA」とタンパク質の合成を指示する「RNA」とに分けられます。

ヌクレオシドアナログであるアシクロビルはどんな分子機構でヘルペスウイルスを増殖させないのか？簡単にまとめてアシクロビルの薬理を説明するとヘルペスウイルス（HSV-1、HSV-2）または水痘・帯状疱疹ウイルス（VSV）やEBウイルスが感染した人の細胞内ではヘルペスウイルス性のチミジンキナーゼ（TK）が発現している。ヘルペスウイルス性のチミジンキナーゼ（TK）はヘルペスウイルス特異的チミジンキナーゼとも呼ばれる。サイトメガロウイルス（CMV）はヘルペスウイルス特異的酵素である thymidine kinase（TK）を持っていませんのでアシクロビルは効果はありません。

アシクロビルはウイルス性TK（チミジンキナーゼ thymidine kinase）で一リン酸化された後、宿主であるヒトの細胞性キナーゼで活性型の三リン酸体となり、ヘルペスウイルスDNAポリメラーゼでヘルペスウイルスDNAに取り込まれ、それ以上のDNA伸長を阻害し、ウイルスの増殖を防ぐことができます。

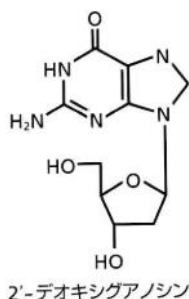
ヌクレオチドとヌクレオシドとの違いは何でしょうか？ヌクレオチドからリン酸基を除いた部分をヌクレオシドといいます。例えばヌクレオチドのグアニンの塩基の語尾を少し変えてヌクレオシドは簡単に「グアノシン」といいます。アデニンのヌクレオシドを「アデノシン」といい、チミンのヌクレオシドを「チミジン」といいます。

又、ヌクレオシドのアデノシンに糖のデオキシリボースが結合しているときには先頭に「デオキシ」を持ってきてデオキシリボースアデノシンと言わないで簡単に「デオキシアデノシン」といい、又、ヌクレオシドのグアノシンに糖がデオキシリボースであれば先頭に「デオキシ」を持ってきてデオキシリボースと言わないで「デオキシグアノシン」と簡略に言います。

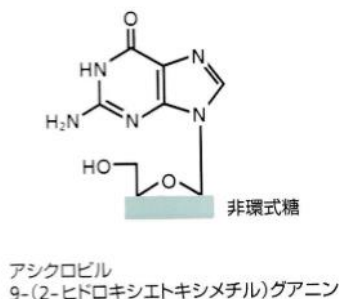
アシクロビルは DNA 構成要素であるグアノシンに類似した構造ですが、環状でない非環式の糖を持つヌクレオシドアナログ (nucleoside analog 核酸アナログ) なのです。このアシクロビルのような薬剤がどのように作用するかについて詳細に解析することは、抗ウイルス薬の作用機序を普遍的に理解するために極めて役に立つので詳しく説明していますので。

ヌクレオシドとヌクレオシドアナログ

ヌクレオシド
(DNA 構成因子)

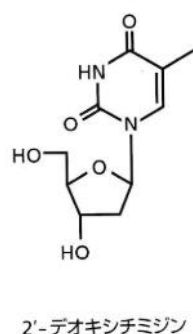


ヌクレオシド アナログ
(DNA 鎖伸長停止剤)



左図は DNA 構成因子であるヌクレオシドから DNA 鎖伸長停止剤であるヌクレオシドアナログに変換された薬剤を対照的に比較したものです。

例えば左端の 2'-デオキシグアノシンを抗ウイルス薬である右側の活性型のアシクロビルに変えたものです。口唇ヘルペスおよび生殖器ヘルペスの原因となる単純ヘルペスウイルスと水痘や帯状疱疹の



原因となる VZV に効果的です。アシクロビル自体はプロドラッグであり、体内で活性型、この場合三リン酸化物に変換される。プロドラッグとは、投与されると生体による代謝作用

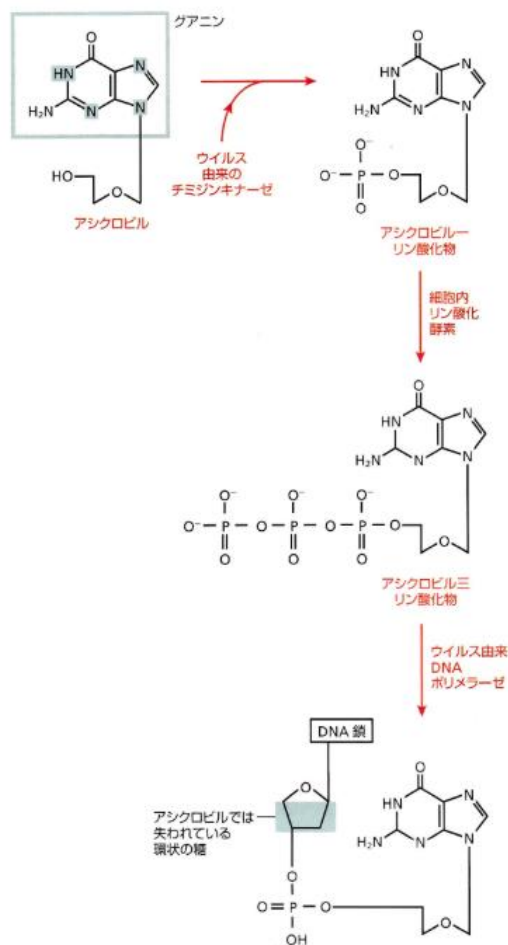
を受けて活性代謝物へと変化してから、薬効を示す形になる医薬品である。アシクロビルは、ヘルペスウイルスに感染した細胞内に存在するウイルスの酵素チミジンキナーゼ(TK)によってリン酸化されて一リン酸化物になるが、この過程が薬剤の選択性を決定しているのです。生成した一リン酸化物を人の細胞内のキナーゼがさらにリン酸化し、アシクロビル三リン酸化物が生成するのです。細胞性チミジンキナーゼは薬剤としての選択性が強くおよそ 3000 倍であり選択されなかったものとは結合しないのです。従ってアシクロビルは薬剤としての選択されなければ、ほぼリン酸化されずそのままの不活型のままであるのです。さらに宿主の細胞性チミジンキナーゼは細胞周期の特定の段階でしか産生されないのですが、ウイルスのチミジンキナーゼは細胞の酵素なしにウイルスが複製できるよう常に産生されているので、アシクロビル三リン酸化物はウイルスの DNA ポリメラーゼにより伸長中の DNA 鎖に取り込まれるのです。細胞内の DNA ポリメラーゼがアシクロビル三リン酸化物を DNA 中に取り込む確率はウイルスの約 100 分の 1 であるので細胞の DNA 中にとりこみにくいのです。その結果アシクロビルの毒性の低さはこの 2 段階の選択性(100×3000 となり 30 万倍の選択性となるのでますます細胞の DNA 取り込めなくて細胞に対する副作用はゼロなのです。アシクロビルがヘルペスウイルスの DNA にしか取り込めない特異的選択性が高いかが理解できますね。アシクロビルがヘルペスウイルスの DNA 鎖に取り込まれると、上の図で示したようにデオキシリボースの大部分が欠落するので、特に次のヌクレオチドが加えられるのに必要な環状の糖の 3'—OH 基が欠けることにより、それ以上の塩基が加えられなくなり、ヘルペスウイルスの DNA 合成が終結するのでその結果ヘルペスの細胞内増殖が停止してしまうのです。すなわち、3'—OH 基を欠くアシクロビルおよび他の多くのヌクレオシドアナログは全てヘルペス DNA 伸長終結剤なのです。

アシクロビルについては、次のヌクレオチドを加えようとするウイルス DNA ポリメラーゼが不活性複合体に捉えられるという別の効果も有するのです。このようにヘルペスウイルスの酵素によって活性化されてヘルペスに取り込まれるという点で、アシクロビルは非常に特異的に効果的であると同時に非感染細胞が取り込むはないので非感染細胞に対する毒性は非常に低いのです。従って正常な細胞に対する副作用は全くないと断言してもよいのです。

DNA ポリメラーゼとは DNA 依存性 DNA ポリメラーゼであり、DNA 複製において中心的な働きをする酵素であり、RNA がプライマーとなってヌクレオチドの付加（重合）を行い核酸である遺伝子となる DNA 鎖が伸びていくのです。プライマーとは何でしょうか？プライマーは、DNA 複製の新しい DNA 鎖伸長時に DNA 合成の開始点となる数ヌクレオチドの RNA です。プライマーの長さは、真核細胞で 5~8 ヌクレオチドです。DNA プライマーの役割は何でしょうか？1 本鎖 DNA に RNA プライマーが結合すると、そこへ DNA ポリメラーゼと

いう酵素が結合します。DNA ポリメラーゼが、実際には DNA を複製していく酵素です。RNA プライマーは、DNA ポリメラーゼを 1 本鎖 DNA に結合させるための足場のような役割をしているのです。

下図はアシクロビルの連続的な活性化を示しています。チミジンキナーゼ (TK) によるリン酸化を経て合成中の DNA 鎖に取り込まれ流れを示しています。



因みにこの流れの原則に則っている別のヌクレオシドアナログ薬剤には抗エイズ薬で有名な抗 HIV 薬であるジドブジン (3' アジド-3'-デオキシチミジン、別名アジドチミジン、略して AZT) があります。アシクロビルとは異なり、抗エイズ薬であるジドブジンは細胞性リン酸化酵素によってリン酸化されます。細胞性 DNA ポリメラーゼのほとんどはリン酸化されたジドブジンを伸長中の DNA 鎖に取り込まないが、ミトコンドリアの DNA ポリメラーゼ γ はこれを取り込むようである。これまでの研究によって、ジドブジンは他のヌクレオシドアナログ、特にジダノシンやザルシタビンと比較すると、ミトコンドリア DNA への取り込みが、かなり低いことがわかってきたが、それでもミトコンドリアが DNA ポリメラーゼ γ がジドブジンを取り込むのでジドブジンに対する毒性は依

然問題となっているのは安全なアシクロビルとは全く異なります。

HIV の逆転写酵素はより選択制が低く、高い効率でリン酸化されたジドブジン (ZDV) を取り込みます。通常の DNA 伸長時についているデオキシリボース糖環の水酸基の代わりにアジド (N₃) 基がつくことで、DNA 鎖へのさらなる核酸添加が阻害され、DNA 合成が終結する。アジド (N₃) 基とは 3 つの窒素原子 (N) で構成される天然に存在しない人工の原子団 (官能基) です。アジド (N₃) 基は速やかに反応して分子と分子を連結できることから、創薬、高分子など幅広い分野で利用されている。しかしながら HIV の逆転写酵素 (RNA 依存的 DNA ポリメラーゼ) には校正機構が備わっており、取り込まれたジドブジンを除去することができるた

め、これは薬剤耐性につながることになる。校正機構とは何ですか？DNAの複製時に、誤ってDNAに取り込まれた薬剤の塩基を除去し、正しい塩基を取り込み直す機構。この校正活性は抗HIV薬(NNRTI)ネビラピンによって阻害され、これはこれらの薬剤を組み合わせた治療が効果的である理由の1つであるのです。アジド(N_3)基とはアジド基3つの窒素原子(N)で構成される天然に存在しない人工の原子団(官能基)でジドブジン(ZDV; 抗HIV薬は三文字の略記で表されることが多い)は別名アジドチミジン(AZT)とも呼ばれるのはアジドチミジン(AZT)のアジドは人工的に作られたものであるからです。

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

1つ目は以前も書いたことがあります、副作用は免疫が薬を異物として認識して、生ずるべくして生じているのにもかかわらず、それを隠蔽するためです。薬の副作用とは、あらゆる症状はエゴなる人体を異物から守るために一心不乱に絶対神である免疫の遺伝子が英雄的に戦っている最高の姿を見ているだけなのですが症状が消えれば病気が治るという「ウソ」をつきまくっているのです。愚かな大衆であり患者はその嘘をすぐ信じてしまうのです。つまり病気の症状は人体を病気から守り健康に生き続けさせるためだけに働いている免疫の戦いの姿が病気であり症状にすぎないのですから、副作用は正しい免疫反応なのです。それでは副作用を出さないためにはどうしたらいいのでしょうか？

薬屋が作る薬を飲まなければよいだけです。しかし例外が二つあります。さまざまな種類の抗生物質と抗ヘルペス剤のアシクロビルだけは例外です。とくに最後に残されたすべての病気の原因はヘルペスであるのに抗ヘルペス剤のアシクロビルを健康保険で使うことを許さないのです。何故ならば医者には病気を作らない限りは生き延びられませんが、アシクロビル以外の薬屋が作った症状を一時的に消す免疫を抑える薬をどんどん出し続けるのです。副作用をどんどん出し続け、それに対してまた別の化学物質を入れて売り上げを伸ばし、さらに新たな原因のわからないと言い続ける副作用(実はヘルペスが原因なのですが)を拡大増産し続けて新たな病気を作り続けて無限に病気を治らなくしているのみならず、新たなアレルギー疾患と膠原病とヘルペスとの戦いによる新しい病名のついたヘルペスによる病気を作っているだけなのです。病気を治すのはすべての人が持っている免疫ですから綿木ですから免疫を抑える薬の製造は極めて重大な犯罪なのです。しかもそのような毒薬を売っている医者は製薬メーカーよりもなお重大な罪を犯しているのです。しかも誰も罰せられないのです。不思議ですね????????

ここで100%副作用がないといってもよいアシクロビルの「ウソ」の副作用が本当は医者が生産していることを一つ一つどのようにして生まれたのかを証明していきましょう。

まずすでにアシクロビルが薬理的に全く副作用がないことを説明が終わったのですがにもかかわらず効能書きには恐ろしい副作用が薬学的かつ医学的論理も一切説明もなくなく、アシクロビルの副作用が書き連ねていますがその真実はいったい何かであることを証明していきましょう。まずアシクロビルが一体何者であるのかから始めましょう。

アシクロビル (Aciclovir) は、ヘルペスウイルス感染症の治療薬である。単純ヘルペスウイルスや水痘・帯状疱疹ウイルスに使われる。アシクロビル (Aciclovir) は他のブランド名のグラクソ・スミスクラインよりゾビラックス、一般薬（第一類医薬品）としてヘルペシア（大正製薬）、等後発医薬品も多数出されています。

GSK（グラクソ・スミス・クライン）の前身のひとつであるバローズ・ウエルカム社に勤務していた研究者ガートルード・B・エリオンとジョージ・H・ヒッチングスによって1974年に開発されました。当時はヘルペスを含めたウイルス性の病原体の活動を抑えられるほどの化合物は正常な細胞をも傷つけてしまうと信じられており、治療薬の開発に行きづまっていました。これを超えた抗ヘルペス剤がアシクロビルであったのです。

そのような中、エリオンとヒッチングスは、人間の正常な細胞と病原体の細胞の差異を生化学的に研究し、正常な細胞を傷つけることなく特定の病原体だけを殺すか、その繁殖を阻止する薬を設計しました。このように設計の段階からヘルペスが感染した人の正常な細胞を傷つけることなくヘルペスウイルスという特定の病原体だけを殺すか、その繁殖を阻止する薬だけを開発し創薬する研究をはじめたのですが最後にアシクロビルを開発できたのです。

この設計を基盤にエリオンとヒッチングスはヘルペスの治療薬となるアシクロビルを含め、様々な薬品を開発し、1988年「薬物療法における重要な原理の発見」をしたことで共に共にノーベル生理学・医学賞を受賞することができたのはヘルペスウイルス増殖を抑制するのに効く世界で初めての副作用の全くない抗ウイルスであったのです。何故ヌクレオチドアナログである使いきれなかったアシクロビルの異化（分解）は何の副作用もなく可能なのでしょうか？極端な例としてはヘルペス感染が全くない人にアシクロビルを大量に投与しても全く副作用がないと断言できるのは何故でしょうか？

その答えを出すために「ヌクレオチド」が細かく分解されて排泄されてしまうまでの異化の過程について簡単に説明しましょう。「ヌクレオチド」の生合成はプリン部分やピリミジン部分がいくつかの前駆物質から組み立てられ塩基と5炭糖とリン酸の3成分から

つくられるヌクレオチドから生合成されるのですがそれは複雑です。しかしヌクレオチド・アナログを分解（異化）するのは塩基の中のプリン塩基が異化されて尿酸として排泄されるだけで終わります。しかもヌクレオチド・アナログのプリンは人の DNA に含まれるプリンと比べると極少ですから痛風の心配はゼロです。一方ピリミジン塩基は異化されて代謝燃料となるアセチル CoA か、またはスクシニル CoA になるだけです。ヌクレオチドのこの2つの成分は5炭糖とリン酸ですから全く問題にはなりません。結論として使われないで残ったヌクレオチド・アナログの分解と代謝はなにも心配することは無いのです。

アシクロビルの効果・効能は何ですか？

ヘルペスウイルス8種類の中で①単純Ⅰヘルペスウイルスや②単純Ⅱヘルペスウイルス③水痘・帯状疱疹ウイルス④癌ウイルスである EB ウイルスに対して増殖を抑制できる有効性を持つ。単純ヘルペスウイルス感染症（単純疱疹）の治療や骨髄移植時における発症抑制、水痘、帯状疱疹 EB ウイルスによる数多くの疾患の治療に極めて有効です。注射薬は、これらのウイルスによる脳炎・髄膜炎にも適応をもっているので大量の濃いアシクロビルを液状で投与しても全くないということです。

以下にアシクロビルの効能書きに記載されている副作用は実はヘルペスと免疫との戦いで起こる症状に過ぎないのです。アシクロビルは上に既にご書いたように薬理学的にも臨床学的にも 100%超安全な最も安全な唯一の抗ヘルペス剤なのです。この真実を一つ一つ反論していく前に効能書きに記載されている副作用のすべてをまず示します。この副作用といわれる症状のすべては副作用として全く根拠のないどころか正にヘルペスと免疫との戦いによる症状であることを証明していきましょう。

上のアシクロビルの効能で書いたように生死をかける骨髄移植時におけるヘルペス増殖抑制や脳炎・髄膜炎にも用いられるのは何故でしょうか？下に書かれている怖い病気よりもさらに怖い骨髄移植時や脳炎・髄膜炎に用いられる根拠は何でしょうか？抗ヘルペス剤であるアシクロビルは 100%安心して使える副作用がないからです。

他のあらゆる薬剤についても効能書きには恐ろしい副作用もなんの根拠なしに大量に延々と記載されているのですが不思議だと思いません。本来副作用も症状の一つですからその副作用といわれる症状はいったいどうして起こるのでしょうか？と常に私は疑問に思い答えを出すことができたのです。アシクロビルの副作用は正にヘルペスと免疫との戦いで現れる症状にすぎなかったのです。病気にかかわる症状というのは本来異異物や病原体と免疫との戦いで生ずる現象です。

あらゆる病気の原因は以前から喝破していたようにヘルペスであると気が付いて抗ヘルペス剤を使っているにもかかわらず様々なアシクロビルを用いた時に見られる症状はつまり副作用はヘルペスとの戦いでみられる症状に過ぎないことを世界中の医者は誰も知らないのです。この医者の無知は「現代の病気の原因はすべてヘルペスなのだ！」という真実を医学部の授業では100%隠ぺいしてしまっているから医学生に一切教えないのです。なぜならば現在の医学教育の目的は「病気を治すことではなく」「病気を作って永遠にお金を儲けるためであるからです。」しかも免疫を抑制するばかりの対処療法のための薬剤だけを作り続けると医薬業界は永遠に大繁盛を謳歌できるからです。その病気づくりの最終的な目的はヘルペスを免疫を抑え続けて「癌」までを作ってしまうことです。悲しい医薬業界の実態を知れば知るほど人間のエゴなる自分だけの欲望を満たすために人間は進化してきたと考えるといずれ生成AIに殺されてしまうのは当然の人間の宿命といえます。

内用薬（注射剤、錠剤等）としてのアシクロビルは下記の項目が重大な副作用に根拠もなく設定されていますが、外用薬（軟膏、クリーム等）には設定されていないと書かれているのですが何故なのでしょう？外用薬として用いられるアシクロビルは当然、皮膚や粘膜に塗布されると血管やリンパ管からも吸収されて更に組織からも徐々にしみ込んで内臓にも到達するのですよ。

効能書きに書かれている副作用としてされている病気がどのようにヘルペスによって生ずるのか詳しく説明していきます。まず5大副作用とされている5個の病名を記します。其の後で病気の本当の原因とその病気の原因が何故ヘルペスであることを証明していきます。①アナフィラキシー（呼吸困難、血管浮腫等）②汎血球減少、無顆粒球症、血小板減少、播種性血管内凝固症候群（DIC）（0.02%）、血小板減少性紫斑病③意識障害、昏睡、せん妄、妄想、幻覚、錯乱、痙攣、てんかん発作、麻痺、脳症等、呼吸抑制、無呼吸（0.02%）④中毒性表皮壊死症（Toxic Epidermal Necrolysis：TEN）、スティーブンス・ジョンソン症候群（皮膚粘膜眼症候群）⑤間質性肺炎、急性腎不全、肝炎、肝機能障害、黄疸、急性膀胱炎。

副作用発現率については、注射剤で4.60%、錠剤・顆粒剤]で2.09%（単純疱疹、带状疱疹、水痘の通算）、軟膏で0.87%（治験と使用成績調査の通算）、眼軟膏で13.57%であったらしいのですが何故①～⑤までの副作用が出るのかについては一切触れられてはいないのは何故でしょうか？更にその他の剤形は後発品であるので頻度調査を実施しておらず不明であると記載されています。とんでもない話です。①～⑤までもの死に至ることもあるのに副作用が書かれていない理由が後発品であるので頻度調査を実施しておらず不明であるとはなんと無責任な製薬メーカーなのでしょう？金が一番大事な資本主義が作り出した犯

罪社会であるからです。しかも無限にヘルペスを増やす免疫を抑える薬を作って最後は癌にしてしまっても 100%無責任な社会が資本主義社会なのです。悲しいですね。

まず①のアナフィラキシー（呼吸困難、血管浮腫等）についてであります。アナフィラキシーは抗ヘルペス剤のアシクロビルが原因で起こるわけではないことを説明しましょう。

アナフィラキシー症状とは、一般にはアレルゲンに曝露し、肥満細胞から放出されるヒスタミン等の化学物質が放出されることで、血管の透過性が亢進します。結果として血漿成分が漏出し、浮腫や膨隆疹が起きるとされていますがアシクロビルはすべての細胞にあるヌクレオチド・アナログ（ヌクレオチド・類似物質）ですから人間の作った全く新しい化学物質ではないのでアレルゲンにはなりません。

ヒスタミンとは何でしょうか？ヒスタミンとは、末梢、中枢神経系に広く分布する生理活性物質です。生理活性物質とは生命現象に微量で関与し、①ビタミンや②補酵素、③ホルモン、⑤神経伝達物質、⑥サイトカインなどがあります。生理活性物質は主に生体機能の調節に働いており生体の生理や行動に作用して体の働きを調整する化学物質です。生体内では①ヘルペスとの炎症、②化学物質とのアレルギー反応、③消化のための胃酸分泌、④神経伝達にかかわる神経活動の4つに関与しています。ヒスタミンの産生は、白血球、肥満細胞、胃腸の細胞、脳の神経細胞などに存在する酵素により生合成され、そこで作用もしくは貯蔵される生体が産生する生理物質です。

ヒスタミンと炎症とアレルギーの関りは外傷や感染症に対する生体反応の一つとして、炎症反応があげられる。細胞が損傷を受けると、組織周辺の肥満細胞や血中の好塩基球が、ヒスタミンを放出する。放出されたヒスタミンにより、血管拡張、発赤、発熱、腫脹、疼痛が引き起こされる。この炎症反応により、その部位に他の免疫細胞やタンパク質等が集まり、細胞および組織の損傷回復が促進される。免疫を抑えすぎるとヘルペスが増えすぎてアナフィラトキシンといわれる補体のC3aとC5aが増えすぎてアナフィラキシー症状が出るがありますが抗ヘルペス剤を服用してヘルペスが減ることがあってもヘルペスが増えることはないのでアナフィラキシー症状が出ることは絶対ないのです。

ヒスタミンとアレルギー反応の関りはアレルギー反応とは、免疫システムがある物質（アレルゲン）に対して過剰に反応することである。過剰な免疫反応が起こることにより、時に重篤あるいは致死的な状態となることがあるがアシクロビルは100%アレルギーに関わりないのでアナフィラキシーの副作用はありません。

因みにヒスタミンは細胞の表面にある4種類の受容体を介して作用を発現させます。生体には4種類の受容体（H1～H4）があり、それぞれ異なる作用がありヘルペスと関わるので異なる作用について説明しておきます。

H1 受容体はヘルペスによる炎症および化学物質による即時型の I 型アレルギー反応に関与する受容体であり、ステロイドホルモンを使いすぎると気管支喘息、アレルギー性鼻炎、蕁麻疹やアナフィラキシーの症状を引き起こすのはリバウンド現象です。ヒスタミンの関与が大きい I 型の即時型アレルギーは、食物、花粉、ハウスダスト等に含まれる化学物質であるアレルゲンが、肥満細胞もしくは好塩基球上の IgE に結合することにより起こる。アレルゲンが結合すると、肥満細胞もしくは好塩基球は、大量のヒスタミンを放出する。その結果、炎症反応が体内で発現し、反応部位により気道閉塞、浮腫、蕁麻疹、発赤、かゆみ、くしゃみ等の症状が発現する。アシクロビルの副作用には全く関係ありません。

H2 受容体は胃酸分泌に関与する受容体であります。この H2 受容体の阻害薬が、胃潰瘍および十二指腸潰瘍の治療に用いられます。ヒスタミンと胃酸分泌との関りは胃壁細胞は、胃内を酸性に保つために H⁺（胃酸）を持続的に分泌している。胃壁を構成する細胞とは①主細胞、②壁細胞、③副細胞の 3 種類の細胞を有している胃壁にある胃液を分泌する胃腺（胃底腺）です。胃底腺（Fundic glands）は、胃粘膜を構成する外分泌腺の一種であり、固有胃腺（こゆういせん）とも呼ばれる。胃液成分である胃酸（塩酸）を分泌しており、主細胞はペプシノゲン、壁細胞は塩酸、副細胞は粘液と、それぞれ異なった物質を分泌している。胃酸分泌の刺激は、胃壁粘膜の細胞に存在するヒスタミン、ガストリン、ムスカリン受容体を介して行われる。この中では、**ヒスタミン受容体である H2 受容体を介する刺激が最も強い。このようにヒスタミンは、胃酸分泌を介して胃内 pH を低下させる役割を果たしている。**

H3 受容体は脳の神経系細胞に存在し、神経伝達物質の量を調整することにより、神経伝達に関与している。H3 受容体はヒスタミン神経終末部のシナプス前膜に存在し、ヒスタミンの合成および遊離を抑制する。また、他の神経系のシナプス前膜にも存在し、アセチルコリン、セロトニン、ノルアドレナリン、ドパミン、グルタミン酸、GABA などの神経伝達物質の遊離を抑制する。選択的スプライシングにより複数のアイソフォームが存在する。グルタミン酸と、GABA はモノアミンではありません。

H4 受容体は脾臓や胸腺といった免疫組織および免疫系細胞に存在し、免疫調節に関与している。血管浮腫の原因は、ヘルペスとの戦いによる長く続く炎症で血管が拡張して血液が漏れ出てしまいこれを血管浮腫と言います。疲れやストレスなどで免疫が下がるとヘルペスが増殖するのでヘルペスが発症要因となるのです。末梢では、骨髄、好酸球、T リンパ球、マスト細胞などに H4 受容体は存在する。とくに免疫系の細胞に発現が多く見られ、炎症やアレルギーへの関与を抑えるために、抗炎症薬、抗アレルギー薬の創薬の標的分子の候補となっているのです。無駄な創薬ですが。ヘルペスは例外として科学技術が進み過ぎた現代の医学が作ったワクチンで病原体が引き起こす病気はなくなりました。病原体で

死ぬことはなくなったのですが新たな便利な異物が病気を引き起こすことになりました。それがアレルギーのすべてです。それと同時に問題となるのは製薬メーカーや医者がお金を稼ぐために作成した人工的な新型のコロナウイルスである病原体であり、さらに新型のコロナウイルスには効かないどころか新たな異物となった遺伝子ワクチンです。これからは医薬業界が崩壊しないために、ますます生成 AI を用いて作られる人工病原体が残念ながら増えていくでしょう。

ヘルペスウイルスが癌の原因ですが世界中の偉い医者は決してヘルペスが遺伝子を癌化させるとは口に出さないどころかヘルペスを増やす免疫抑制剤を無限大製造するのみならず新たな病気を製造し続けています。その例の一つが新型のウイルスであります。もう一つがアレルギーとなる人間が人工的に作った化学物質を無限に作り続けています。病気の原因を人類はすでに作ってしまったので世界中の子供たちはひどいアトピー夜も熟睡することができなくなっています。人間が作った人間よりも利口な生成 AI によって早かれ遅かれ絶滅することになるでしょう。アッハッハ。笑い事ではないのですが人間がやる悪事はどうにもなりません。人間は自分さえよければ満足する衆生ですから。病人が苦しもうが死のうがどうでもいいことなのです。悲しいですね。

②の汎血球減少、無顆粒球症、血小板減少、播種性血管内凝固症候群（DIC）（0.02%）、血小板減少性紫斑病。これらの副作用のうち汎血球減少、無顆粒球症、血小板減少の原因は、骨髄の造血幹細胞に感染したヘルペスが様々な血球分化の段階にある骨髄の幹細胞のゲノムに侵入して遺伝子を組み替えてしまって骨髄の幹細胞に機能を失ってしまったために生じた病気です。播種性血管内凝固症候群（DIC）とは播種性（はしゅせい）血管内凝固症候群と読み、小さな血栓が全身の血管のあちこちにできて、細い血管を詰まらせる病気です。癌、白血病、細菌感染症、ヘルペス血管内皮細胞感染症（この4種類の疾患がDICの大部分を占める）などの病気（基礎疾患）にかかっている患者さんに生じます。癌の原因もヘルペスですから、ヘルペスが増えすぎて血管内皮細胞にヘルペスが感染して血管内皮細胞が破壊されて大量の出血を止めるために血液の凝固が増加することで出血の抑制に必要な血小板と凝固因子を使い果たしてしまい、過度の出血を引き起こしてしまうのです。

「播種性（はしゅせい）血管内凝固症候群（DIC）」とは何でしょうか？Disseminated Intravascular Coagulation の日本語訳です。播種（はしゅ）とは、畑に種をまくことを意味し、この場合、種に相当するのが血栓です。DIC は、血管内に無数の血栓がばらまかれた、凝固反応が非常に高度になった状態の病気を指しています。「汎発性（はんぱつせい）血管内凝固症候群」と呼ばれることもあります汎発性とは「全身や、至るところに発

生する」という意味です。DICは元々、がん、白血病、細菌感染症（この3種類の疾患がDICの約3/4を占める）などの病気（基礎疾患）にかかっている患者さんに生じます。このような基礎疾患が昂じてくると、がん細胞や白血病細胞の表面に凝固反応を開始させる組織因子が現れて、通常の止血時と同様の現象が起きて、全身に血栓が生じます。血管内で細菌感染症やヘルペス性感染症の場合では、感染が全身の血管や組織に広がった時、「敗血症」と呼ばれますが、このような状態では、細菌の出すエンドトキシン（発熱物質）などが白血球の一種である単球やマクロファージの表面に組織因子を生じさせて凝固反応が始まり、血管内皮細胞の抗血栓性も低下し血栓が生じます。DICでは、このように基礎疾患が悪化して、全身の血管に小さな血液のかたまり（微小血栓）が無数に生じる病態です。細い血管が詰まるため、血流が妨げられて、酸素や栄養などが組織に届かなくなり、腎臓や肺などの臓器障害を起こし、生命に重大な危険をもたらします。DICの病態はこれだけにとどまりません。血栓が全身に継続して起こり、凝固反応を抑えようとして凝固制御因子のアンチトロンビンがトロンビンに結合し、中和します。また、できた血栓を溶かそうとしてプラスミンが活発に働くようになります。これらの反応が同時に、そして無秩序に全身の血管や組織で進行します。この結果として、（1）血栓の元になる血小板や凝固因子が体内で大量に消費されるため、それらが量的に著しく減少して、非常に出血しやすくなります。（2）アンチトロンビンも大量に使われますので不足してきます。その結果は凝固反応がさらに進み、血栓ができるのを止める機能が低下し、血栓を作り出す傾向が高まります。（3）逆にプラスミンは血栓を溶かそうとして活発に働き始めるため、本来出血を止めるためにできた血栓をも溶かしてしまい、再び出血傾向が強まります。

DIC（Disseminated Intravascular Coagulation）は、このように血液を固める凝固作用と固まった血液を溶かす作用（線溶）が同時に無秩序に起こるため、極めて治療の難しい病態の一つです。臨床的には、多くの臓器に微小血栓が無数に生じることや血液が減ってしまうための血流不全によるショックのため、組織に血液が行き渡らず虚血性の壊死を起こし、多臓器の循環障害による機能不全を生じます。これに出血症状が加わり、その結果として、致命的影響を体に生じることになります。アシクロビルは絶対に副作用がないことを薬理学的にも臨床学的にもすでに証明したにもかかわらずなぜこんな恐ろしいウソの副作用を書き連ねるのでしょうか？それは抗ヘルペスであるアシクロビルを使わせたくないからです。何故ならばすべての医者のがんが治ってしまうからです。病気を作って永遠に製薬メーカーがお金を儲けるためです。快楽を無限にもたらし世界をお金で支配できる真実の資本主義の犯罪なのです。残念です。DICの病気の出発となる原因についても実は明らかではないのです。例えば癌や、白血病、あるいは感染症などの本当の原因を

知らずして行われている医療の間違いの積み重ねの結果生まれた病気なのです。癌や、白血病の原因がヘルペスであり現代の最後に残った感染症はワクチンが絶対に作れないヘルペスウイルスである真実を知っている医者がどこにいますか？医者の 100%間違った医学知識と思い込みによって抜けきれない無誤謬性と無反省が生み出した病気なのです。びょうきをなおすには医者がいないことに気が付いている医者がどこにいますか？

医薬業界は金が儲かる限り自分たちの間違いを反省して病気を完治させる責任を果たそうとはしないのです。何故ならば医療のすべてを独占できるからです。医療の絶対の真実はすべての人が持っている免疫の働きを抑制すると病気が治らないどころか天才ウイルスであるヘルペスが無限に増え続けて最後には「死が約束されている癌」をも生み出してしまうことも何一つ正しい真実を教えられていないのです。

さて播種性血管内凝固症候群（DIC）の治療としては、血栓傾向を改善すること、出血傾向を改善することの2種類の相反した対応が必要となります。こんな2種類の相反した対応が必要な病気を人間の免疫の遺伝子は生み出すと思いますか？？？間違った医療が作った人工的な病気が DIC であり予後の悪い死亡率の高い疾患となるのは当然なのです。早期診断、早期治療が重要ですといわれますがこれも間違いの一つです。早期診断、早期治療が病気を治すのではないのです。DIC の治療は、①基礎疾患の治療、②抗凝固療法、③補充療法が行われます。①の基礎疾患の治療は、基礎疾患の違いに応じて、抗がん剤、抗白血病剤、あるいは抗生物質などが投与されますが癌も白血病も治せますか？抗生物質でヘルペスの増殖を抑えられますか？

DIC の原因である元の基礎疾患は治療抵抗性であり根本治療ができなかったために DIC になったのにいまさら何を言っているのですか？？多くは次の抗凝固療法に頼ります。②の抗凝固療法にはいくつかの使用薬剤があります。代表的なものとして、アンチトロンビンと共同して凝固にブレーキをかける役割のヘパリン類が使われます。しかし DIC の場合、アンチトロンビンも消費されて減少していくため、70%以下に下がった場合、アンチトロンビンⅢ製剤で補充します。またアンチトロンビンの働きと似た、トロンビンや活性化第Ⅹ因子を不活化できる合成タンパク分解酵素阻害薬のメシル酸ナファモスタット、メシル酸ガベキサートが使用されます。2008 年には、組換えのトロンボモジュリン製剤が市販され、DIC 治療に使用されていますがこのような見掛け倒しの薬は何の意味があるのでしょうか？血液を凝固させても出血が多くなる病態はどうなるのでしょうか？？③の補充療法は、DIC で消費されて減少していく血液成分を体外から補っていく方法です。血小板製剤、凝固因子全般を補うための新鮮凍結血漿製剤、アンチトロンビンⅢ製剤が投与されます。このような理論的にも臨床的にも不完全な治療にもかかわらず、DIC の予後は 50%ぐらいの寛解率で大変重篤な病態です。寛解率とは何でしょうか？「寛解する」とは

どういう意味ですか？一時的あるいは永続的に、がん（腫瘍）が縮小または消失している状態のことで完治したという意味ではありません。寛解に至っても、がん細胞が再びふえ始めたり、残っていたがん細胞が別の部位に転移したりする可能性があるため、寛解の状態が続くようにさらに治療を継続することになります。寛解と完全寛解の違いは？

主に抗がん剤治療による結果、症状は改善されたが検査ではまだ一部に異常が残る場合は「部分寛解（PR）」、症状が消えて検査でも異常がなかった場合を「完全寛解（CR）」と呼ぶこともあります。寛解では、まだ再発の可能性は残っている状態ですが、治療を終えてから5年間再発が見られなければ「完治・治癒」と表現されるのが一般的ですが「完治・治癒」の証拠はどこにもないのです。

特発性血小板減少性紫斑病とは何でしょうか？特発性血小板減少性紫斑病とは、血液中の血小板が減少することにより出血しやすくなる病気です。紫斑病とは何でしょうか？主に皮膚の細い血管を障害し、紫斑、血疱、丘疹、紅斑、びらん、潰瘍などを生じます。しばしば微熱、倦怠感を伴い、関節症状、腹部症状、腎症状、神経症状が生じることがあります。好発年齢は小児期で、基本的には予後の良い疾患ですが、成人、特に高齢者では重症例が多く再発しやすい傾向があります。原因はヘルペスが細い血管内皮細胞に感染して破壊されて出血がじわじわと出続けて増殖したヘルペスが皮膚の細胞にも感染して紅斑、びらん、潰瘍も見られます。体の中のヘルペスに対して正常な免疫が戦って現れる免疫の正常反応なのです。特発性血小板減少性紫斑病とは何でしょうか？「特発性」の意味は「原因不明」として使われますがこの世に原因不明の病気は一切ありません。すべての現代の病気の原因は4億年前に誕生して「種」として進化しつづいたヘルペスウイルスと300年前に生まれた産業工業化学革命以後に生まれた化学物質の二つしかないのです。癌をはじめとする遺伝子病のすべては細胞に感染して細胞の核にあるゲノムに侵入して遺伝子を突然変異させて作った病気なのです。皆さん36億年前に生まれた「命の証である遺伝子」を初めて持って生まれたRNAウイルスから36億年かけて進化して人が誕生したのは何故なのかご存じですか？それは正に正に連続して行われてきた異常な遺伝子の突然変異の集積の結果なのです。人も人間よりも賢い生成AIに絶滅させられた後に別の下等な種が何億年後に新たに人よりも進化することになるかもしれません。優れた心を持った怪物が出現するかもしれません。ワッハッハ！！！！タイプに分かれます。

特発性血小板減少性紫斑病は二つのタイプに分けられます。一つ目は免疫を抑制されすぎた小児に多くみられ、ヘルペスウイルス感染後などに突然発症する“新規診断・持続型特発性血小板減少性紫斑病”と、二つ目はストレスの強い成人に多く見られ、血小板の減少が12か月以上続く“慢性特発性血小板減少性紫斑病”に分類されます。慢性特発性血小

血小板減少性紫斑病の発症は、“ヘリコバクター・ピロリ菌”の感染との関連が報告されていますが間違いで、ヘルペスによるものです。血小板減少性は自己免疫によるものとされていますが自己免疫疾患は元々存在しない病気ですからヘルペスが骨髄で血小板の幹細胞に感染したために血小板産生がへったため血中に流れてくる血小板が減少してしまったのです。因みに“ヘリコバクター・ピロリ菌”は胃がんや MALT リンパ腫やびまん性大細胞型 B 細胞性リンパ腫などの血液癌の原因とされていますがヘリコバクター・ピロリ菌は細菌であるので胃の細胞やリンパ球に侵入してゲノムを組み替えることはできないので突然変異を起こして二つの癌関連遺伝子を癌化させることはできないのでピロリ菌が胃がんやリンパ球の癌の原因になり得ません。ピロリ菌とは何でしょうか？ピロリ菌は胃の粘膜に生息している螺旋型のグラム陰性微好気性細菌です。胃には、強い酸（胃酸）があつて、通常の細菌は生息できませんが、ピロリ菌は「ウレアーゼ」という酵素を使って、胃酸を中和しアルカリ性の環境にして胃の中で生存しています。胃酸が多いので胃炎や胃潰瘍になりやすいのです。

ピロリ感染胃炎の除菌成功後にも胃癌が発見されることがあるので、除菌に成功した後も定期的な胃癌のスクリーニング検査は必要となります。これは胃がんを発生させる原因はピロリ菌以外に別にあるということで、やはり遺伝子を癌化させるのはヘルペスウイルス以外にはないことを証明しているのです。

③の意識障害、昏睡、せん妄、妄想、幻覚、錯乱、痙攣、てんかん発作、麻痺、脳症等、呼吸抑制、無呼吸（0.02%）。精神疾患のほとんどがアシクロビルの効能書きの副作用に書かれていますが逆にヘルペスこそ様々な機能を持っている脳の神経細胞や神経核に感染した脳疾患つまり脳神経細胞が担う脳の働きである精神を異常にしたのです。現代の医師会はずかな量の抗ヘルペス剤を一週間だけは認めているだけであるアシクロビルを飲ませまいとしているのに意識障害、昏睡、せん妄、妄想、幻覚、錯乱、痙攣、てんかん発作、麻痺、脳症等、呼吸抑制、無呼吸などの極めて重篤な副作用である症状が出るはずがないのです。極めて虚偽の効能書きに書かれたインチキな副作用です。

精神疾患の原因はヘルペスの脳の神経細胞に感染して起こるからです。脳のどこに形而上の精神がどこに住んでいると考えているのでしょうか？精神というのははっきりした形が一切なく感覚の働きでは精神の存在を絶対知ることができないのに精神科を標榜しているのはどういうつもりなのでしょう？アシクロビルははっきりした形がある物質であり感覚の働きによって中身も何が入っているかもを感知できずすべての人が理解可能な存在物質なのですよ。

しかもどの脳の部位のどの細胞に又どのようにアシクロビルが取り込まれて副作用が起きるのかは一切書かれていません。精神疾患は精神の働きがとされている可能とされている物質である脳神経細胞にものであるヘルペスが感染して形而下の現象に過ぎないのです。どのような種類の脳疾患にヘルペスが感染して脳細胞の機能が障害されて様々な精神疾患が出現するのかを世界中の精神科医は正確には何も知らないのです。その研究は一切精神科ではされていないのは何故でしょうか？この世には精神は存在しません。人間がなんの証拠もなく勝手に精神病の病名をつけているだけです。

意識障害とは、意識が清明ではない状態のことを示し、覚醒度あるいは自分自身と周りの状況についての認識のいずれかが障害されていることを指します。原因としては、一次的な直接的な脳自体の障害によって生じるものと、脳以外の原因によって脳血流や代謝異常が発生し、二次的に脳の機能が低下するものがあります。

意識とは何でしょうか？意識は、一般に、「何かが起きている状態にあること」または「自分の今ある状態や、周囲の状況などを認識できている状態のこと」を指す。ただし、歴史的、文化的に、この言葉は様々な形で用いられており、その意味は多様である。哲学、心理学、生物学、医学、宗教、日常会話などの中で、様々な意味で用いられます。

昏睡 (coma) とは、覚醒させることができず、閉眼した状態が続く無反応状態である。意識障害 (impaired consciousness) とは、同様の症状ですが意識障害では比較的軽度の意識低下を指し、そのような意識低下は昏睡とはみなされない。昏睡または意識障害の機序には、両側大脳半球または網様体賦活系（上行性覚醒系とも呼ばれる）の機能障害が関わっている。原因は器質性のこともあれば、非器質性（例、中毒または代謝障害）のこともある。**器質性とは、**器である脳そのものの構造的・形状的な性質が障害されて起こる病気や症状をさします。また、器質性緊張病性障害の原因は、精神疾患か否かによって分けることもできます。原因となる精神疾患には、神経発達症、精神病性障害、双極性障害、抑うつ障害などがあります。障害部位は局所性的の場合と瀰漫性的の場合がある。診断は臨床的に行い、原因の同定には臨床検査および脳画像検査が必要である。治療は、迅速な安定化と原因に応じた管理である。長期の昏睡には、補助的治療として、他動的関節可動域訓練、経腸栄養法、褥瘡予防などを行う。

妄想とは被害妄想や関係妄想と呼ばれる妄想が多く、統合失調症の妄想でよく見られます。恐怖や不安を感じるような内容が目立ちます。**被害妄想や関係妄想や注察妄想とは何**

でしょうか？妄想とは、ほかの人にとってはあり得ないと思えることを確信してしまうことです。周りが違うと説得しても妄想の思いが強くて受け入れられません。何でも自分に関係があると思込む「関係妄想」、周囲の人が自分を陥れようとしていると思込む「被害妄想」、見張られていると思込む「注察妄想」など、様々なものがあります。また本人はその考えが妄想であることを認識できないことが多いため、周囲の方も対応に苦勞することが多いです。妄想への対応としては妄想に対して否定も肯定もせず、不安な気持ちに共感を示し安心感を与えることが重要で繰り返しの体験により正しい現実認識に慣らせることが大切です。

せん妄とは、注意、認知、および意識レベルが急性かつ一過性に障害される病態で、その程度には変動がみられ、通常は可逆的である。ほぼ全ての疾患および薬剤が原因となりうる。診断は臨床的に行い、原因同定のために臨床検査と通常は画像検査を施行する。治療は原因の是正と支持療法である。**支持療法とは**、癌などのような重篤な疾患や生命を脅かすような疾患を抱えている患者の生活の質を改善するために行われる治療、ケアとおなじことです。がんによる症状や治療の影響で起こる辛い症状を取り除いて身体的、精神的に援助する治療を「支持療法」と言います。

幻覚とは実際にはない刺激を知覚することをいい、錯覚とは区別されます。錯覚は感覚器に異常がないのにもかかわらず、実際とは異なる知覚を得てしまう現象のことであり、対象物に対して誤った感覚や認識を得るのが錯覚です。存在しない対象物を存在すると見なしてしまう幻覚とは区別されます。幻覚の種類には幻聴、幻視、幻味、幻臭、体感幻覚などがあります。幻覚は統合失調症、アルコール依存症、薬物依存症、器質性精神病、心因反応、躁うつ病などに見られますが、統合失調症で最も多くみられる症状です。**心因反応とは**、何らかの心理的なきっかけ（心の原因）によって症状（反応による症状）が生じる病気の全体をひっくるめたものです。その症状はどのようなものでもよく、不安や不眠、うつや躁、幻覚や妄想でも構いません。ですから、不安障害、不眠症、うつ病、双極性障害、統合失調症など様々な病気が含まれます。

錯乱状態とは、意識混濁、精神運動興奮、幻覚、その他に伴う複雑な意識障害の総称で、せん妄状態やもうろう状態も含まれます。**意識混濁とは**意識の清明さと言われる覚醒しており、周囲を正しく認識できている状態が低下した状態です。意識レベルの明瞭度により、ぼんやりしていて浅い眠りに近い「昏蒙」、強い刺激を与えると反応するが覚醒しない「昏眠」、外界の刺激には全く反応がなく、精神活動が停止している「昏睡」などの段

階がある。**錯乱状態**は急性一過性精神病、急性器質性精神症候群、てんかん、ヒステリー、躁病などにみられます。具体的な特徴例行動にまとまりがない状態です。集中力や注意力が低下し、一連の行動を終えるまでに、時間がかかったり、寄り道をしたりします。会話が困難で思考にまとまりを欠くため、「脈絡のない言葉の羅列」「しゃべり続ける」などの状態がみられます。一方で、無言になったり極端に口数が減ったりなど、意思の疎通性が悪くなることもあります。感情の起伏が激しい イライラして怒りっぽいかと思えば、急に泣き出すなど、感情の起伏や変化が激しく、些細な刺激に過剰に反応しやすくなります。**精神運動興奮**とは 精神のおよび行動的に興奮・高揚が共存した状態。気分は高まり、意欲は増し、多弁、多動、落ち着かず、抑制が欠け、怒りっぽく、感情不安定、ときには攻撃的、挑戦的になることがあります。興奮状態とは一般的にも「興奮する」という表現が用いられるように、健康な人でも感情的になると興奮することがあります。しかし、ここでの**精神運動興奮状態**は、その反応が過剰で抑制がきかず、自分や他人への影響が大き過ぎる状態をいいます。統合失調症では、幻覚妄想状態や躁状態に伴って興奮状態を呈することがあります。また、不安やストレスへの脆弱性から興奮状態に陥る人もいます。

急性脳症とは脳に血管障害や感染がはっきりしないにも関わらず、脳の腫れなどで機能障害がおき、反応の低下やけいれんなどがおきる状態です。脳だけでない全身の代謝活動の問題がおもな原因となり、糖尿病や腎臓病、肝臓病、薬剤などが関係します。原因となる代謝異常を調べ、他科とも連携しながら治療を行います。

急性脳症に関する公式の定義はありませんが、中枢神経系に炎症、血管障害などの明確な病態が存在しない、あるいは疑われないにもかかわらず、中枢神経系の浮腫により広範な脳機能障害が生じ、せん妄状態や意識障害、けいれんなどが急激に出現した場合、急性脳症と呼びます。**糖尿病関連脳症**では 低血糖性昏睡があり、低血糖のために中枢神経系細胞の糖欠乏状態が進行し意識障害を呈します。糖尿病性ケトアシドーシスはインスリン欠乏に起因して著しい高血糖、中等度以上のケトosis、代謝性アシドーシスを呈します。

高浸透圧性非ケトン性昏睡は著しい高血糖、血漿浸透圧の上昇、重篤な脱水を伴う昏睡を呈します。脱水症候として口渇、皮膚粘膜乾燥、血圧低下、交感神経刺激症候として発汗、顔面蒼白、頻脈、手指振戦、中枢神経症候として頭痛、眠気、空腹感、脱力、異常行動等がみられます。重症例では全身けいれん、高度意識障害、舌根沈下、失調性呼吸、クスマウル大呼吸もみられます。とくに低血糖性昏睡や高浸透圧性非ケトン性昏睡では、頭

蓋内占拠性病変がないにもかかわらず、眼球共同偏倚（へんい）、片麻痺（半身不随）等の局所症候をしばしば認めます。

肝性脳症・高アンモニア血症性脳症について。肝性脳症では、高度の肝機能障害に伴い意識障害を主とした精神神経症候がみられます。薬物、中毒、感染等の要因により高アンモニア血症を生じた結果、様々な精神神経症候を呈する場合は、広く高NH₃血症性脳症と呼ばれます。肝性口臭（アンモニア臭）、黄疸、皮下静脈怒張、腹水、脛骨前面浮腫、睡眠覚醒リズムの障害、記銘力や見当識の障害、異常言動、うつ状態、傾眠、興奮・せん妄状態、昏睡、てんかん発作、アステリキシス（羽ばたき振戦）、ミオクローヌス、筋固縮等がみられます。

尿毒症性脳症とは急性腎不全例でみられることが多いのです。呂律（ろれつ）の障害、片麻痺（半身不随）、失語症、テタニー、アステリキシス（羽ばたき振戦）、てんかん発作等がみられ、変動することが特徴的です。精神症候として無気力、集中力低下、無表情、性格変化等がみられ、進行すると易興奮性、記憶障害、錯乱、せん妄、意識障害に至ります。

肺性脳症とは広義には肺の機能障害により中枢神経症候を呈する状態を指し、炭酸ガスナルコーシス、低（無）酸素・虚血後脳症、過換気に伴う中枢神経症候等が含まれます。狭義には肺の一次性疾患または二次性機能不全による脳症を指します。血圧変動、心拍数増加、縮腫、顔面紅潮、頭痛、自発呼吸減弱、ばち指、発汗、熱感、筋けいれん、アステリキシス（羽ばたき振戦）、意識障害などがみられます。呼吸器疾患や神経筋疾患がないにもかかわらず、重篤な呼吸困難で発症する筋萎縮性側索硬化症や重症筋無力症などの神経筋疾患、中毒性疾患もあります。これらの病気のすべてにヘルペスが関わっています。

敗血症性脳症・敗血症関連脳症とは敗血症性脳症に関する明確な定義はありませんが、敗血症に伴う急性精神症候、とくにせん妄や意識障害を指し、除外診断が必要で、ICUで最も多い脳症です。ICUはintensive care unitの略で集中治療室のことです。感染が脳へ直接波及した例を除き、敗血症または全身性炎症反応症候群（SIRS）に伴うびまん性脳機能障害に限った場合、敗血症関連脳症と呼びます。興奮、錯乱、見当識障害、意識レベル変動、昏睡、錐体路徴候、前頭葉徴候、ミオクローヌスや振戦等がみられます。死因の多くは多臓器不全です。

ウェルニッケ脳症とはビタミンB1（チアミン）欠乏により意識障害、眼球運動障害、運動失調等を呈します。眼球運動障害、失調性歩行、意識障害を呈し、とくに眼球運動障害はほぼ必発です。自発性や集中力の低下、無欲、傾眠傾向、見当識障害、錯乱、せん妄、昏睡、てんかん発作、注視方向性眼振、末梢神経障害、低体温、低血圧、嘔声と嚥下障害もみられます。

低ナトリウム血症関連脳症とは低ナトリウム血症により血漿浸透圧が低下し、血管内と中枢神経系細胞内に浸透圧較差が生じるため脳浮腫、頭蓋内圧亢進が生じます。全身倦怠感、頭痛、悪心・嘔吐、脱力、振戦、筋けいれん、てんかん発作、意識障害がみられます。皮膚粘膜乾燥などの脱水所見、腹水、四肢浮腫、頸動脈怒張などもみられます。

脳炎と脳症はどう違うのでしょうか？脳炎と脳症との鑑別は厳密には難しいですが、一般的に、脳内に直接ヘルペスウイルスなどが浸潤して、炎症を起こす場合を脳炎といい、脳内にウイルスが検出されず、過剰な免疫反応が見られる場合に脳症と診断されていますが実は炎症を起こすヘルペス性脳症もインフルエンザ脳症も脳症といわれます。脳炎・脳症とも症状は似ていますが、より重症な疾患は脳症です。

アルコール依存症とは大量のお酒を長期にわたって飲み続けることで、お酒がないといられなくなる状態が、アルコール依存症です。その影響が精神面にも、身体面にも表れ、仕事ができなくなるなど生活面にも支障が出てきます。またアルコールが抜けると、イライラや神経過敏、不眠、頭痛と吐き気、下痢、手の震え、発汗、頻脈・動悸などの離脱症状つまりリバウンド症状が出てくるので、それを抑えるために、また飲んでしまうといったことが起こります。アルコール依存症は「否認の病」ともいわれるように、本人は病気を認めたがらない傾向にあります。いったんお酒をやめても、その後に一度でも飲むと、また元の状態に戻ってしまうので、強い意志で断酒をする必要があります。ですから、本人が治療に対して積極的に取り組むこと、家族をはじめ周囲の人のサポートがとても大切です。

うつ病とは眠れない、食欲がない、一日中気分が落ち込んでいる、何をしても楽しめないといったことが続いている場合、うつ病の可能性あります。うつ病は、精神的ストレスや身体的ストレスが重なることなど、様々な理由から脳の機能障害が起きている状態です。脳がうまく働いてくれないので、ものの見方が否定的になり、自分がダメな人間だと感じてしまいます。そのため普段なら乗り越えられるストレスも、よりつらく感じられるという、悪循環が起きてきます。薬による治療とあわせて、認知行動療法も、うつ病に効果が高いことがわかってきています。**認知行動療法**とは認知行動療法は、従来の行動に焦点をあてた行動療法から、思考など認知に焦点をあてることで発展してきた心理療法の技法の総称です。

解離性障害とは自分が自分であるという感覚が失われている状態です。たとえば、ある出来事の記憶がすっぽり抜け落ちていたり、まるでカプセルの中にいるような感覚がして現実感がない、いつの間にか自分の知らない場所にいるなど、様々な症状があります。こうした中で、自分の中にいくつもの人格が現れるものを**多重人格障害（解離性同一性障害）**

といいます。ある人格が現れているときには、別の人格のときの記憶がないことが多く、生活面での様々な支障が出てきます。これらの症状は、つらい体験を自分から切り離そうとするために起こる一種の防衛反応と考えられています。治療では、安心できる環境にすること、家族や周囲の人が病気について理解することがとても大切です。

強迫性障害とは、自分でもつまらないことだとわかっていても、そのことが頭から離れない、わかっていながら何度も同じ確認をくりかえしてしまうことで、日常生活にも影響が出てきます。意志に反して頭に浮かんでしまっただけの考えを**強迫観念**、ある行為をしないでいられないことを**強迫行為**といいます。たとえば、不潔に思えて過剰に手を洗う、戸締りなどを何度も確認せずにはいられないといったことがあります。こころの病気であることに気づかない人も多いのですが、治療によって改善する病気です。

睡眠障害とは心身の健康のために睡眠はたいへん重要です。**睡眠は、心身の疲労回復をもたらすとともに、記憶を定着させる、免疫機能を強化するといった役割ももっています。**健やかな睡眠を保つことは、活力ある日常生活につながります。睡眠障害というと不眠症を考えがちですが、不眠症以外にも様々な病気があり、多くの人々が睡眠の問題を抱えていることがわかってきました。夜の睡眠が障害されると、眠気やだるさ、集中力低下など日中にも症状が出現します。睡眠の問題と日中の問題は、表と裏の関係にあるといってもいいでしょう。このような、睡眠の問題や日中の眠気の問題が1カ月以上続くときは、何らかの睡眠障害にかかっている可能性が考えられます。

摂食障害とは摂食障害には食事をほとんどとらなくなってしまう**拒食症**、極端に大量に食べてしまう**過食症**があります。拒食症では、食事量が減る、低カロリーのものしか食べないことから体重が極端に減る、やせて生理がなくなるといった症状があります。過食症は、いったん食べ始めるとやめられない、むちゃ食いしては吐く、食べすぎたことを後悔し、憂うつになるなどの症状がみられます。拒食症から、過食症になることもあります。「やせたい」という強い思いがあるため、本人はなかなか治療したがりません。しかし、低栄養から様々な体の不調につながり、死に至ることもある病気ですから、治療の重要性を伝えることが必要です。摂食障害は、様々なストレスが要因となっていることも多く、周囲の人の理解やサポートがとても大切です。

双極性障害（躁うつ病）とはうつ病だと思いながらも、極端に調子がよくなって活発になる時期がある場合は、双極性障害（躁うつ病）かもしれません。**双極性障害では、ハイテンションで活動的な躁状態と、憂うつで無気力なうつ状態をくりかえします。**躁状態になると、眠らなくても活発に活動する、次々にアイデアが浮かぶ、自分が偉大な人間だと感じられる、大きな買い物やギャンブルなどで散財するといったことがみられます。躁状態ではとても気分がよいので、本人には病気の自覚がありません。そのため、うつ状態では

病院に行くのですが、躁のときには治療を受けないことがよくあります。しかし、うつ病だけの治療では双極性障害を悪化させてしまうことがあります。本人だけでなく、周囲の人も、日頃の様子や気分の波を見守り、躁状態に気づくことが大切です。

適応障害とは適応障害は、ある特定の状況や出来事が、その人にとってとてもつらく耐えがたく感じられ、そのために気分や行動面に症状が現れるものです。たとえば憂うつな気分や不安感が強くなるため、涙もろくなったり、過剰に心配したり、神経が過敏になったりします。また、無断欠席や無謀な運転、喧嘩、物を壊すなどの行動面の症状がみられることもあります。ストレスとなる状況や出来事ははっきりしているので、その原因から離れると、症状は次第に改善します。でもストレス要因から離れられない、取り除けない状況では、症状が慢性化することもあります。そういった場合は、カウンセリングを通して、ストレスフルな状況に適応する力をつけることも、有効な治療法です。

統合失調症とは統合失調症は、こころや考えがまとまりづらくなってしまう病気です。そのため気分や行動、人間関係などに影響が出てきます。統合失調症には、健康なときにはなかった状態が表れる**陽性症状**と、健康なときにあったものが失われる**陰性症状**があります。陽性症状の典型は、幻覚と妄想です。幻覚の中でも、周りの人には聞こえない声が聞こえる幻聴が多くみられます。

陰性症状は、意欲の低下、感情表現が少なくなるなどがあります。周囲から見ると、独り言を言っている、実際はないのに悪口を言われたなどの被害を訴える、話がまとまらず支離滅裂になる、人と関わらず一人でいることが多いなどのサインとして表れます。

認知症とは認知症とは、正常に働いていた脳の機能が低下し、記憶や思考への影響がみられる病気です。認知症の中でいちばん多い**アルツハイマー型認知症**は、男性より女性に多くみられ、脳の機能の一部が萎縮していきます。血管性認知症は比較的男性に多くみられ、全体的な記憶障害ではなく、一部の記憶は保たれている「**まだら認知症**」が特徴です。症状は段階的に、アルツハイマー型よりも早く進むことがあります。初期は、加齢による単なる物忘れに見えることが多いでしょう。しかし、憂うつ、外出をいやがる、気力がなくなった、被害妄想がある、話が通じなくなった、外出すると迷子になる、お金の勘定ができなくなったなどが出てきたときには、認知症が進行しているサインです。

パーソナリティ障害とはパーソナリティ障害は、大多数の人とは違う反応や行動をすることで本人が苦しんでいたり、周囲が困っているケースに診断される精神疾患です。認知（ものの捉え方や考え方）や感情、衝動コントロール、対人関係といった広い範囲のパーソナリティ機能の偏りから障害（問題）が生じるものです。注意したいのは、「性格が悪いこと」を意味するものではないということです。パーソナリティ障害には、他の精神疾患を引き起こす性質があります。パーソナリティ障害と合併したほかの精神疾患が前面に

出ることが多いので、パーソナリティ障害は背後から悪影響を及ぼす黒幕のような病気だといえます。治療を進めるためには、患者と治療スタッフとが協力して問題を認識し、対策を検討するという作業が重要です。最近の研究からも、この障害は経過中に大きく変化する、治療によって改善する可能性が高いものと考えられるようになっています。

発達障害とは発達障害は、妊娠時に感染したヘルペスの母親が感染ために生まれつき脳の発達が通常と違っているために、幼児のうちから症状が現れ、通常の育児ではうまくいかないことがあります。成長するにつれ、自分自身のもつ不得手な部分に気づき、生きにくさを感じることもあるかもしれません。発達障害は「先天的なハンディキャップ」ではなく、「一生発達しない」のでもありません。発達の仕方が通常の子どもと異なっていますが、支援のあり方によって、それがハンディキャップとなるのかどうかが決まるといえます。人は家庭環境や教育環境など、様々な外的要因に影響を受けながら一生を通して発達していく存在であり、発達障害の人も同様です。発達障害の人にも成長とともに改善されていく課題が多くあります。幼い頃には配慮が受けられず困難な環境の中で成長してきた発達障害の人、周囲からの理解と適切なサポートが得られれば、ライフステージのどの時点にあっても改善への道は見つかるでしょう。

パニック障害・不安障害とは突然理由もなく、動悸やめまい、発汗、窒息感、吐き気、手足の震えといった発作を起こし、そのために生活に支障が出ている状態をパニック障害といいます。このパニック発作は、死んでしまうのではないかと思うほど強くて、自分ではコントロールできないと感じます。そのため、また発作が起きたらどうしようかと不安になり、発作が起きやすい場所や状況を避けるようになります。とくに、電車やエレベーターの中など閉じられた空間では「逃げられない」と感じて、外出ができなくなってしまうことがあります。パニック障害では薬による治療とあわせて、少しずつ苦手なことに慣れていく心理療法が行われます。無理をせず、自分のペースで取り組むことが大切です。

PTSD (Post Traumatic Stress Disorder) とは 心的外傷後ストレス障害と訳します。強烈なショック体験、強い精神的ストレスが、こころのダメージとなって、時間がたってからも、その経験に対して強い恐怖を感じるものです。震災などの自然災害、火事、事故、暴力や犯罪被害などが原因になるといわれています。突然、怖い体験を思い出す、不安や緊張が続く、めまいや頭痛がある、眠れないといった症状が出てきます。とてもつらい体験によって、誰でも眠れなくなったり食欲がなくなったりするものですが、それが何カ月も続くときは、PTSD の可能性があります。ストレスとなる出来事を経験してから数週間、ときには何年もたってから症状が出ることもあります。

薬物依存症とは薬物依存症とは、大麻や麻薬、シンナーなどの薬物をくりかえし使いたい、あるいは使っていないと不快になるため使い続ける、やめようと思ってもやめられないという状態です。こうなると日常生活に支障が出てやめられない、また薬物を手に入れるためになりふりかまわなくなるといったことが出てきます。欲しいという欲求が我慢できなくなる精神的依存、クスリがなくなると不快な離脱症状が出る身体的依存があります。また、体がクスリに慣れてくるため、同じ効果を感じるためにクスリの量が増えてしまいます。一度だけのつもりでも、気がつくとも薬物依存症になってしまうことがあります。また一度やめても、また手を出してしまうこともあります。ですから、クスリをやめた後も、二度とやらないという強い気持ちが必要です。

性同一性障害とは女性なのに、自分は「本当は男なんだ、男として生きるのがふさわしい」と考えたり、男性なのに「本当は女として生きるべきだ」と確信する現象を「性同一性障害」英語で gender identity disorder 略して GID と呼びます。このような性別の不一致感から悩んだり、落ち込んだり、気持ちが不安定になることもあります。性同一性障害については、まだ理解が進んでいるとはいえ、診断や治療ができる病院も多くはありません。

てんかんとはてんかんは、突然意識を失って反応がなくなるなどの「てんかん発作」をくりかえし起こす病気ですが、その原因や症状は人により様々で、乳幼児から高齢者までの年齢層でも発病する可能性があり、患者数も 1000 人に 5 人～8 人（日本全体で 60 万～100 万人）と、誰もがかかる可能性のあるありふれた病気のひとつです。転換の原因はヘルペスです。「てんかん発作」は、脳の一部の神経細胞が突然一時的に異常な電気活動（電気発射）を起こすことにより生じますが、脳のどの範囲で電気発射が起こるかにより様々な「発作症状」を示します。しかし症状は基本的に一過性で、てんかん発作終了後は元通りの状態に回復することが特徴です。原因は様々で、脳腫瘍や頭部外傷後遺症などの明らかな原因がある場合は「症候性てんかん」、原因不明とされている場合は脳にヘルペスが感染して生じるのですが「ヘルペス性てんかん」ではなくて「特発性てんかん」と呼ばれます。治療は適切な抗てんかん薬を服用することで、大部分の患者さまでは発作は抑制され通常の社会生活を支障なく送れますが完治は無理です。一方、抗てんかん薬では発作を抑えることができず、「難治性てんかん」として複数の抗てんかん薬の調整や外科治療などの専門的なてんかん治療を必要とする場合もあります。

④の中毒性表皮壊死症（Toxic Epidermal Necrolysis : TEN）、スティーブンス・ジョンソン症候群（皮膚粘膜眼症候群）。中毒性表皮 壊死 症(TEN)はライエル症候群とも呼ばれ、高熱や 全身倦怠感 などの症状を伴って、口唇・口腔、眼、外陰部などを含む全身に

紅斑（赤い斑点）や水疱（水ぶくれ）、びらん（ただれ）が広範囲に出現する 重篤 な疾患です。「**中毒性表皮壊死症**」とはどんな病気ですか？ Toxic epidermal necrolysis と呼ばれ、略して TEN と言います。ヘルペスの全身性の感染により生じ全身の皮膚が紅くなり、擦るだけでズルズルと剥離し、まるでヤケドのようになります。薬疹だといわれますが原因はヘルペス感染でありステロイドを使いすぎたために表皮の全層にわたりヘルペスが感染してしまいステロイドをやめた時に免疫が急激に戻った時のリバウンド現象で一番よくみられます。大量に再びステロイド使えば元に戻ります。

スチーブンス・ジョンソン症候群（SJS）との違いが、以前は明確ではありませんでしたが、最近診断基準が世界的に統一されました。水疱や糜爛など皮膚が剥がれた面積が 10% 以下のものを SJS、30%以上を TEN とし、その中間の 10～30%の場合を SJS／TEN のオーバーラップとする診断基準ですが意味のない新しい診断基準です。だから、日本では 10%以下を SJS、それ以上を TEN としています。皮膚だけでなく眼、口唇、陰部などの粘膜がやられるのが特徴で、初期からのこの粘膜症状が強い場合には、本症の可能性があります。はじめから急激な経過で TEN になる場合と、他のタイプの薬疹から比較的ゆっくりした経過で TEN に進行していく場合とがあります。治療としては早期なら大量のステロイドあるいはステロイドのパルス療法が有効ですが、全身の皮膚が剥離した状態でのステロイドの使用については反対意見もあります。免疫グロブリン製剤も行われますが、その治療効果について、まだ決定的な証拠は得られていません。これらの治療で反応しない場合には血漿交換も行われます。とにかく早期に治療することが大事ですので、速やかに入院加療の必要があります。

中毒性表皮壊死融解症の症状の写真を下に示します。皮膚は擦るだけで剥がれてきます。これは表皮が全層にわたりヘルペスと免疫の戦いで炎症性の傷害を受けているためです。



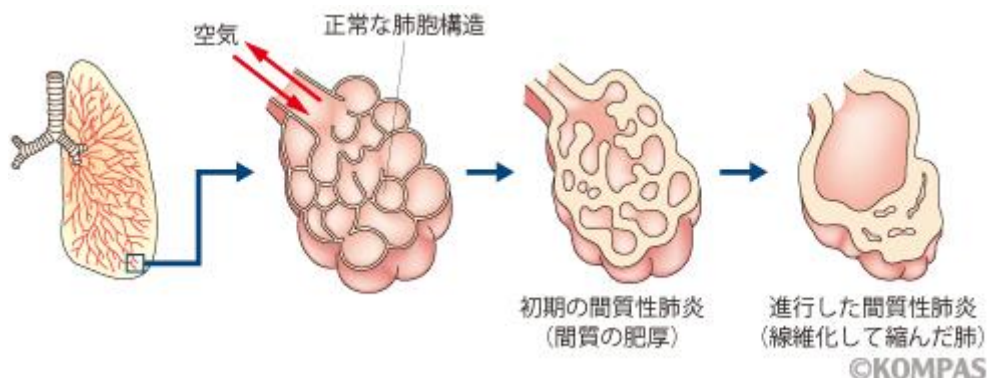
⑤の間質性肺炎、急性腎不全、肝炎、肝機能障害、黄疸、急性膀胱炎。

最後のアシクロビルの「ウソ」の副作用となります。上記の副作用の病名のすべては自己免疫疾患といわれる病名ですが自己免疫疾患の原因はすべてヘルペスですからヘルペスを増やさないと抗ヘルペス剤がヘルペスが原因であるヘルペスによる疾患を起こすことは絶対にならないのです。

間質性肺炎とは何でしょうか？間質性肺炎は肺の間質組織の線維化が起こる疾患の総称である。進行して炎症組織が線維化したものは肺線維症と呼ばれる。肺の間質組織とは何でしょうか？「間質」とは、肺胞や空気の通り道である気道以外の肺の組織全体を指します。つまり「間質性肺炎」は特定ひとつの病気を指すものではなく、肺で起きるさまざまな炎症性疾患を幅広く指すものなのです。肺胞の壁には毛細血管が張り巡らされており、この部分も肺の間質と言い、肺胞と毛細血管の間でガス交換を行っています。毛細血管以外に肺胞の壁や肺胞を取り囲んで肺胞壁を支持している組織全体を間質といいます。間質性肺炎は様々な原因で起こりますが、ほとんどがその原因を特定ができないので特発

性間質性肺炎と呼ばれていますが実はあらゆる細胞や組織に感染するヘルペスなのです。だからこそ間質性肺炎の治療はヘルペスとの戦いを一時停止できるパルス療法などで大量のステロイドを投与すると症状が極端に軽減します。ところが著効を示すステロイドをやめると増えたヘルペスとの性の戦いが始まり炎症が再開されるので完治は絶対に不可能であるどころか最後はヘルペスのために6億個もある肺泡崩壊して肺の繊維化が生じて呼吸ができなくなり死に至る病となってしまうのです。

通常、肺炎といった場合には気管支もしくは肺泡の炎症であり、その多くは細菌やウイルスなどの病原微生物の感染によるものです。間質性肺炎の場合は、肺泡壁や支持組織から成る間質に生じる原因不明の炎症であり、一般の肺炎とは異なった症状や経過を示します。炎症が進むと肺泡の壁の部分（肺泡壁）が厚くなり、肺泡の形も不規則になって、肺全体が固くなります。その結果、肺のふくらみが悪くなり、肺活量が落ちると同時に、酸素の吸収効率も悪くなっていき、息苦しくなったり、咳が出たりします。進行すると、肺がさらに縮み、一部は線維性成分の固まりとなり、その部分は肺として機能しなくなります。肺全体の機能が落ちて、血液中の酸素が不足し、日常生活に支障を来す状態を呼吸不全といいます。間質性肺炎の種類によってはこの呼吸不全までは進まないタイプのものもあり、残りの部分で十分に呼吸を続け、日常生活を送ることが可能です。肺に感染したヘルペス量によりかつヘルペスと免疫の戦いは潜伏感染では見られないのですが免疫が落ちてヘルペスが肺泡や肺泡壁に乾漆組織の細胞に感染し増殖した後で免疫が上昇すると増えたヘルペスと免疫の戦いによる様々な炎症症状が出現するのです。例えば急性間質性肺炎（acute interstitial pneumonia 略して AIP）が難治性であるのは先ほど説明したように歴大な数に増えたヘルペスと回復した免疫との戦いが開始されたためなのです。あらゆる病気の発症にはその明確な理由が必ず存在しているのです。つまり免疫の働きと免疫の敵である病原体との出会いがまず必要です。この二つがであっても免疫が働かない限り戦いの火花である炎症は起きません。さらに敵が細胞に隠れている（潜伏感染）限り戦いの症状は見られません。この潜伏感染は免疫が正常である限りすべての人が感染している絶対にワクチンを作らせないヘルペスウイルスは死ぬまで隠れ続けることが可能な天才的な狡猾さをもつことができた進化を遂げたのみならずです。人間の最高度に進化した免疫のあらゆるシステムから逃れすべての人のあらゆる細胞に感染して増えまくってあらゆる種類の病気の原因となり最後はあらゆる種類の癌を作り上げて人間を最後の最後まで苦しめ人を死に追いやってしまう悪魔のような進化を遂げたのです。人の世界でも病気を治すのではなく新たな病気をヘルペスと協力して作り続けなければ生きられない輩がいますね。誰でしょうか？ご想像にお任せします。ワッハッハ！！！！！！



原因による分類などは無駄なことです。間質性肺炎の原因はヘルペスであり、ヘルペスが原因である自己免疫疾患と一緒に見られる間質性肺炎もあるのは当然ですね。関節リウマチなどの誤った病名である自己免疫疾患では、免疫が誤って自分の肺の間質を攻撃してしまうために間質に炎症・線維化が起こるといい続ける馬鹿な学者が多すぎます。免疫が誤ることがあれば人類は誕生することもないし人類発生と同時に一瞬に絶滅してしまっているでしょう。ワッハハハ！！！！金属や木材の粉塵、鉱石の粉塵、そのほか化学物質で間質性肺炎を発症することが

仮にあってもヘルペスが原因である本当の間質性肺炎だけは存在していることは肝に銘じて下さい。もっと大事なことは現代の病気の原因は二つしかありません。本当は一つだけといってもいいのです。病気の原因の99%はヘルペスですから一つだけといってもいいのです。残りの1%は化学物質です。アレルギー疾患のすべてはアレルゲンである化学物質が原因なのです。世界中の医者は誰も知りませんが。残念です。

ヘルペスウイルス感染で間質性肺炎の原因であると公的に認められているのはサイトメガロウイルスです。サイトメガロウイルスは8種類のヘルペスウイルスの内の5番目のヘルペスです。

サイトメガロウイルス (cytomegalovirus 略して CMV) とどんなヘルペスウイルスなのでしょうか？

サイトメガロウイルス (cytomegalovirus 略して CMV) が関わっている癌を羅列します。①グリオーマ (神経膠腫) ②大腸癌③前立腺癌④粘膜表皮癌⑤非メラノーマ性皮膚癌⑥EB ウイルス陰性ホジキンリンパ腫⑦皮膚 T 細胞性リンパ腫⑧乳癌

サイトメガロウイルス (cytomegalovirus; CMV) は、宿主細胞の核内に光学顕微鏡下で

観察可能な「フクロウの目 (owl eye)」様の特徴的な封入体を形成することを特徴とするヘルペスウイルスの総称である。ウイルスの分類上はサイトメガロウイルス属とし、この場合ヒトを含む霊長類を宿主とするものに限るが、総称としては近縁で齧歯類を宿主とするムロサイトメガロウイルス (murine cytomegalovirus; MCMV) も含める。

ヒトに感染するのはヒトサイトメガロウイルス (human cytomegalovirus 略して HCMV) で、これはヒト以外の動物には感染しない。HCMV の学名はヒトヘルペスウイルス 5 型 (human herpesvirus-5; HHV-5) である。

CMV は通常、幼小児期に唾液・尿などの分泌液を介して不顕性感染し、その後潜伏・持続感染によって人体に終生寄生することで人類集団に深く浸透している。日本では、成人期での抗体保有率は 60%~90% と高い。

健常人では脅威とならないが、免疫の未熟な胎児・免疫不全状態の臓器移植・AIDS 患者・免疫抑制療法などではウイルス増殖による細胞及び臓器傷害で生命を脅かす。

先天性感染である胎児の際の母子感染を起こすと、そのうち日本では約 20% が子宮内発育遅延・肝脾腫・小頭症などの顕性感染を呈し、残りの 10~20% の不顕性感染児で発育期に感音性難聴や精神発達遅滞等の機能障害を生ずる。

CMV は免疫の老化 (疲弊) と関わっており、加齢に伴って CMV 以外の感染症に対する防御能の低下をきたす。

また CMV が腫瘍細胞に感染すると、腫瘍細胞が腫瘍免疫や抗癌剤に対する抵抗性を獲得して悪性度を増す働きを英語で oncomodulation (オンコモジュレーション) といいます。

Oncomodulation(オンコモジュレーション)とは癌の発症におけるヒトサイトメガロウイルス (HCMV) の役割は腫瘍の進行と拡散を促進することです。さらに、HCMV タンパク質自体が発癌性の特性を持ち、HCMV は感染細胞で発癌促進経路を活性化し、HCMV 感染後の細胞の直接的な形質転換がおこり腫瘍が発生します。

サイトメガロウイルス (cytomegalovirus; CMV) という名称は、CMV は自身が感染した細胞を (cyto-) 巨大化 (megalo-) させることに由来します

CMV は母子間で経胎盤・経産道・経母乳等のルートで垂直伝搬をおこし、その後はキス等の唾液の交換、尿などからの接触あるいは飛沫により直接的あるいは間接的に、精液や子宮頸管分泌液を介して性的に、さらに移植や輸血等により医原的に水平伝搬を起こします。

CMV は広い臓器親和性 (向汎性) を有するため種々の臓器に潜伏感染します。潜伏感染とはサイトメガロウイルスゲノムは存在するが感染性のウイルス粒子は産生されない状態) し、終生宿主に持続感染し排除されない。外因感染ののち、免疫が低下すると再活性化といわれる潜伏したウイルスゲノムから感染性のウイルス粒子の産生が始まり新しい正

常な細胞に感染してしまう内因感染を起こします。日本では、成人期での抗体保有率は60%~90%と高く、多くの人が幼児期に不顕性感染しています。日本では1990年代以降妊娠可能年代の女性の抗体保有率が低下しており、2000年代には70%まで低下しているので、先天性感染や周産期感染による新生児サイトメガロウイルス感染数の増加が起こりつつあります。

簡単なサイトメガロウイルスの構造はヒトサイトメガロウイルス (human cytomegalovirus; HCMV) は DNA ウイルスのヘルペスウイルス科に属し、ゲノムの大きさは、直径約 180nm、230 kbp からなる 2 本鎖 DNA ウイルスです。HCMV は β ヘルペスウイルス亜科サイトメガロウイルス (Cytomegalovirus) 属を代表するウイルスであり、ヒトヘルペスウイルス 5 型 (human herpesvirus-5 略して HHV-5) とも呼ばれ、ヒトに感染するヘルペスウイルスの一種です。

HCMV は直径約 180nm、230 kbp からなる 2 本鎖 DNA ウイルスの大型の DNA ウイルスであるヘルペスウイルスの中でも最大級の大きさを持つ。最外側 (coat) は脂質二重膜のエンベロープ (envelope) で覆われ、内部に 4 つの立体構造の異なる DNA isomer からなるゲノムを内包する正 20 面体のタンパク質の殻 (カプシド capsid) がある (ヌクレオカプシド nucleocapsid)。エンベロープとヌクレオカプシドの間にテグメント (tegument) を含む。ウイルス粒子 (ビリオン virion) は約 70 種類のウイルス蛋白で構成されるが、テグメント蛋白の pp65(UL83)が最も多く含まれ (15%)、好中球に取り込まれた pp65 の検出はウイルス抗原血症 (アンチゲネミア antigenemia) の早期診断に有用です。アンチゲネミア (antigenemia) の antigen は「抗原」という意味でありであり emia は「血液が有している」と意味ですから合わせて「抗原を持っている血液の状態」となり「サイトメガロウイルス抗原血症」です。**アンチジェネミア法とは何でしょうか?** サイトメガロウイルス (CMV) が感染初期から血液に検出されるサイトメガロウイルスの構造タンパク質の pp65 が抗原となるので pp65 蛋白抗原に対するモノクローナル抗体を用い、CMV 抗原陽性細胞を染色して CMV の存在を証明する方法となります。CMV 感染症は初期には抗体価などで診断されていたが、判断が難しい例も多く早期診断ではアンチジェネミア法が優っている。

HCMV はヒトにのみ感染し、広い臓器親和性 (向汎性) を有する。HCMV に感染する細胞に、①間葉系細胞 (線維芽細胞・血管内皮細胞・平滑筋細胞)、②上皮系細胞 (網膜色素上皮細胞・胎盤栄養膜細胞・腎尿細管上皮細胞)、③血球系細胞 (樹状細胞・マクロファージ)、④神経系細胞 (神経前駆細胞・神経細胞・グリア細胞) などがあるにもかかわらず HCMV は潜伏感染にとどまることが他のヘルペスウイルスよりも多く溶解感染は少

ないのです。しかしサイトメガロウイルスによる感染症は、幼児期の初期感染と強い免疫抑制状態で再活性化することで様々な病態を起こします。通常は、幼児期に何の病態も示さない不顕感染で終わり潜伏感染のまま推移する。しかし、免疫系が正常であっても、肝炎、伝染性単核症様の症状、ごく希に胃腸炎を呈する事があるが、先天性感染以外では、聴覚神経、視覚神経への障害リスクは低いのです。主な感染経路は、体液、分泌物との接触、非性的接触、性的接触、胎内感染 もあり 新生児に先天性の感染症を生じて先天性の脳障害も起こします。輸血、臓器移植 によって 白血球内に感染したサイトメガロウイルスが感染し、2 - 4 週間後に発熱、まれに肝炎を発症することもあります。また、免疫抑制療法中に生じた腸炎や大腸穿孔もみられます。HCMV の増殖は免疫抑制剤をもちいられたりする時の強い免疫低下のときにのみ潜伏感染から再活性化して増殖するのです。先天性感染を起こしやすいと述べました。

いかなる先天性サイトメガロウイルス (CMV) 感染症があるのでしょうか？ 感染歴を有しない CMV 抗体が陰性の妊婦のうち、1% - 2%が妊娠中に初感染をし、感染妊婦の約 40%が胎児感染に至る。胎児感染例の 20%は症候性であるが、80%は無症候性の先天性感染である。先天性感染で症状が発現する感染児は新生児の約 0.1%であり、妊婦が妊娠初期にサイトメガロウイルスに初感染すると、胎児に移行感染し、流産、死産、新生児の死亡 (30%)の原因となることがあるほか、難聴、小頭症、頭蓋内石灰化等をきたすことが多い。先天性巨細胞封入体症とも呼ばれる。TORCH 症候群の 1 つ。なお、無症候性の先天性感染児のうち何らかの障害を発症するのは 10% - 15%です。

TORCH 症候群とは何ですか？ TORCH 症候群（とーちしょうこうぐん）とは、赤ちゃんがお母さんのお腹にいるとき、特定の病原体に感染することで引き起こされる新生児の先天性の病気です。原因となる病原体は、風疹ウイルスやサイトメガロウイルス、梅毒、パルボウイルス B19 など多岐にわたります。TORCH 症候群は、赤ちゃんに重篤な障害がもたらされ、出産前に亡くなることがあります。胎内感染によって、児に奇形や重篤な障害などを引き起こす感染症の総称です。TORCH はそれぞれ以下の頭文字である。サイトメガロウイルスを原因とするものが最も多いとされている。

- ・ T…Toxoplasmosis (トキソプラズマ)
- ・ O…Other agents (梅毒や B 型肝炎、水痘など、その他病原体)
- ・ R…Rubella (風疹)
- ・ C…Cytomegalovirus (CMV : サイトメガロウイルス)
- ・ H…Herpes simplex (単純ヘルペス)

ウイルス培養によりトキソプラズマ症、風疹、梅毒などの他の先天性感染症と鑑別の必要があります。

サイトメガロウイルスによる後天性感染には何があるのでしょうか？どんな症状が出るのでしょうか？主症状は、発熱、肝機能異常、頸部リンパ節腫脹、肝脾腫などで、急性熱性疾患としては CMV 肝炎、伝染性単核球増加症と似た非定型リンパ球増加症があります。

①サイトメガロウイルス網膜炎。網膜出血等を生じる。

②サイトメガロウイルス肺炎。免疫を抑える化学療法後や後天性免疫不全症候群などの免疫力が低下している状態に引き起こる。後天性免疫不全症候群患者の主要死因である。化学療法とは何でしょうか？化学療法は、ある種の化学物質の選択毒性を利用して疾患の原因となっている微生物や癌細胞の増殖を阻害し、さらには体内から駆逐することを目的とする医学的な治療法の一つである。単に化学療法といった場合は、抗がん剤治療を、癌化学療法を指す場合が多い。他の治療法、例えば外科手術、放射線療法と対比する場合に化学療法という言葉が使われる。

③サイトメガロウイルス髄膜炎。化学療法後や後天性免疫不全症候群などの免疫力が高度に低下している状態に引き起こる。

④サイトメガロウイルス腸炎。潰瘍性大腸炎等のステロイド治療中に起こります。従って潰瘍性大腸炎やクローン病の原因はサイトメガロウイルスといわれるのは大間違いです。潰瘍性大腸炎やクローン病の間違った強い免疫抑制剤を用いたためにサイトメガロウイルスが増殖してしまったのです。検査

CMV 発見の検査法は主に以下が用いられます。

抗体検査

CMV-IgG：既感染者で陽性を示す。日本では成人の 90%以上が陽性とされるが、陽性率は低下している。

CMV-IgM：初期感染・再賦活時に上昇を示す

抗原検査

C7-HRP：CMVpp65 抗原をペルオキシダーゼ標識ヒトモノクローナル抗体で染色し、鏡検下に細胞質が栓塞された好中球数を検索し評価していく。陽性細胞数/好中球 10 万個

C10/C11：CMVp65 抗原のモノクローナル抗体とアルカリホスファターゼ標識 2 次抗体で染色し、鏡検下に細胞質が栓塞された好中球数を検索し評価していく

ウイルス検査

CMV-DNA：PCR 法にてウイルス量を直接測定する

治療

初期感染時と再賦活時が感染活動期であり、基本的に一般健常人においては安静での経過

観察となる。免疫低下状態（後天性免疫不全症候群・免疫抑制剤での治療中等）・臓器移植後（造血幹細胞移植後・腎移植後等）・悪性腫瘍（白血病等）等の基礎疾患のある患者に対して、抗ウイルス薬での保険治療適応とされている。また、先天性感染児に対する抗ウイルス薬投与は難聴の改善効果が認められている。

ガンシクロビル Ganciclovir (GCV) : デノシン®

点滴製剤

バルガンシクロビル Valganciclovir (VGCV) : バリキサ®

経口内服錠剤

ホスカルネット Foscarnet : ホスカビル®

点滴製剤

レテルモビル letermovir : プレバイミス®

経口内服錠剤 点滴製剤

シドフォビル Cidofovir

耐性ウイルスの場合に投与。現在日本では未承認

ワクチン

2022 年現在、有効なワクチンは実現していないが、モデルナが RNA ワクチン「mRNA-1647」を研究している。

免疫の老化（疲弊）

健常 CMV キャリアにおける CMV 特異的細胞傷害性 CD8+T 細胞の比率は中央値で 10% と予想以上に高く、40%に達することもある。また、加齢に伴ってこの比率が上昇する。どのような機構によるのかは未だ不明であるが、加齢に伴ってこの CMV 特異的 T 細胞の少クローン性の増大（memory inflation）を生じると、ナイーブ T 細胞が減少し CMV 以外の感染症に対する防御能の低下をきたす。一方、長寿の家系ではこのような現象が見られない。これらの事実から CMV に対する T 細胞反応の増大が、免疫の老化（疲弊）と密接に関連し、その重要な指標と考えられている。

この疲弊した細胞傷害性 CD8+T 細胞は、T 細胞抑制性の CD28 スーパーファミリー受容体の PD-1 (programmed death-1) 受容体を発現しているという特徴がある。CD8+T 細胞は、リガンドである PD-L1 による PD-1 の活性化によってその機能が抑制される。PD-1/PD-L1 の相互作用を阻害すると抗ウイルス CD8+T 細胞の働きが回復しウイルスの量が減るので、CMV はこの経路の継続的な活性化を行うことにより、免疫によるウイルスの

除去能を低下させている。

Oncomodulation とは何でしょうか？

CMV そのものは同じヘルペスウイルス科の EB ウイルスのように悪性腫瘍を引き起こす腫瘍ウイルス（癌ウイルス）とは一般的には考えられていない。しかし CMV は悪性腫瘍を引き起こすというよりはむしろ、CMV が腫瘍細胞に感染し、腫瘍細胞に腫瘍免疫や抗癌剤に対する抵抗性を獲得させ悪性度を高める（oncomodulation：オンコモデュレーション）可能性があることが、近年の研究にて明らかとなっている。この CMV による腫瘍細胞の oncomodulation は 1996 年にドイツの研究者らが提起している。

UL76 ウイルス蛋白は、染色体の変異 (chromosomal aberrations) を誘導する。IE1 ウイルス蛋白は、テロメラーゼ活性 (telomerase activity) を上げる。IE1・IE2・pUL36・pUL37・pUL38 ウイルス蛋白は、アポトーシスを阻害するウイルス蛋白(anti-apoptotic proteins)で、腫瘍細胞の不死化を亢進させる。IE1・pUL16・pUL18・pUS11・pp65・pp71 ウイルス蛋白は、免疫機構からの逃避 (immune escape) に関わり、腫瘍免疫への抵抗性を上げる。IE1・IE2・US28 ウイルス蛋白は、癌遺伝子として働くと推察される蛋白 (putative oncogenes)。IE1・IE2・US28・pUL97・pp65 ウイルス蛋白は、癌抑制遺伝子のカウンター蛋白質 (viral counter proteins against tumor suppressors) であり、発癌の抑制を阻害する。

グリオーマ（神経膠腫）

グリオーマ（神経膠腫）とは、脳実質から発生する脳腫瘍および髄内から発生する脊髄腫瘍のうち、グリア細胞（膠細胞）由来のものを指す。このグリオーマから CMV が非常に高率（90%以上）に検出されており、CMV とグリオーマとの関わりが指摘されている。

グリオーマと診断された患者の 80%の血中から、検出できるレベルの CMV-DNA が見られたという報告もある。

大腸癌

大腸癌における CMV の oncomodulation も考えられている。

163 例の大腸腫瘍検体のうち 69 例（42.3%）から CMV が検出され、そのうち 54 検体から顕著に多量な CMV-DNA が PCR にて確認され、in situ ハイブリダイゼーションによって CMV は大腸新生物の上皮細胞質に存在していることが分かり、対して大腸腫瘍に隣

接した非新生物性組織からは 14 例 (5.6%) からのみ CMV が検出され、その CMV-DNA 量も大腸腫瘍組織のそれと比べて低かったという報告がある。

また近年のメタアナリシスによれば大腸癌からの CMV 検出率は 27.5%ほどであり、さらに大腸癌組織における CMV のウイルス量が正常な組織に比べ高いこと、腫瘍のステージ・組織学的な腫瘍のグレード・ポリープと腺腫の間で CMV の存在率にはあまり違いがないことが示されている。

前立腺癌

前立腺癌と CMV の関わりも考えられている。

前立腺上皮内腫瘍 (prostatic intraepithelial neoplasia; PIN) ないしは過形成基底細胞 (basal cell hyperplasia)、ないしは前立腺癌において CMV が高率 (22 例中 22 例) に検出されているという報告がある。CMV 蛋白の発現率は前立腺癌に比べ、前立腺上皮内腫瘍ないしは過形成基底細胞の病変部の方が高い。前立腺上皮内腫瘍とは、前立腺の内面または外面を覆う細胞の非がん性の腫瘍であり、高悪性度前立腺上皮内腫瘍があると前立腺癌に罹る危険性が高い。

粘表皮癌

粘表皮癌組織から CMV が検出されたことが報告されている。粘表皮癌における CMV の検出率は 97%という論文があり、この論文の中では CMV は腫瘍ウイルスとして考えるに値すると示されている。

非メラノーマ性皮膚癌

非メラノーマ性皮膚癌と CMV の関連が報告されている。

EB ウイルス陰性ホジキンリンパ腫

CMV と同じヘルペスウイルス科の EB ウイルス (EBV) はホジキンリンパ腫を引き起こす腫瘍ウイルスとして有名であるが、この EBV が陰性のホジキンリンパ腫の組織から CMV が陽性となったことが報告されている。

皮膚 T 細胞性リンパ腫

皮膚 T 細胞性リンパ腫 (cutaneous T cell lymphoma; CTCL) は、皮膚に生じる悪性リン

パ腫の一群で、複数あるリンパ球のうち腫瘍の由来となる細胞が T 細胞であるものをいう。CTCL に含まれる病気には菌状息肉症、セザリー症候群、成人 T 細胞白血病リンパ腫、原発性皮膚 CD30 陽性リンパ増殖症（未分化大細胞性リンパ腫など）、皮下脂肪織炎様 T 細胞リンパ腫、節外性 NK/T 細胞リンパ腫（鼻型）など多数ある。

この CTCL（菌状息肉症、セザリー症候群）の患者において、CMV 抗体価が健常対照群に比べ高いという報告がある[59][60][61]。しかしこれを否定する結果もある。

乳癌

乳癌における CMV の oncomodulation も考えられている。

ヒトサイトメガロウイルス（HCMV）感染によって、最終的には 2 通りの潜在的な方法で乳癌が発生しうる。(1) 乳汁に存在する HCMV (HCMV present in milk) は、乳管に一系列に並び、ほとんどの前駆物質を乳汁の成分に変換し、それらを腺腔側に輸送する、乳腺上皮細胞 (mammary epithelial cells, luminal cells) に直接感染できる。その後、乳組織に存在するマクロファージ (macrophage) は、前腫瘍性の微小環境を好む HCMV に感染されうる。(2) ウイルス血症などで血中に存在する HCMV は、血中を循環する単球 (monocyte) に感染できる。その HCMV に感染した単球は、血管内皮細胞 (endothelium) を通しての乳組織への遊走の際に、HCMV に感染したマクロファージ (infected macrophage) に分化しそしてウイルスを乳腺上皮細胞に輸送することができる。さらに、単球ないしはマクロファージは HCMV の主要な感染リザーバーである。HCMV は単球やマクロファージを M1 ないしは M2 の表現型へと分化させることができる。M1 マクロファージ (M1 macrophage) は IL-6・TNF- α といった炎症誘発性サイトカインを産生し、対して M2 マクロファージ (M2 macrophage) は IL-10・TGF- β といった乳癌の進行を促進できる免疫抑制因子を産生する。腫瘍の生存促進 (promote tumor survival)・腫瘍生成 (tumor development) によって、予後の悪い乳癌やその進行を加速させる腫瘍関連マクロファージ (tumor-associated macrophages; TAMs) は、HCMV によって優先的に活性化される。myoepithelium：筋上皮。

乳汁からの CMV 感染は普遍的な感染ルートの一つである。それゆえに CMV の乳腺における持続感染は、正常な女性の多くにおいて起こっている。正常な乳組織の 27 例から 17 例 (63%)、乳腺新生物上皮細胞 32 例から 31 例 (97%) に CMV 感染が確認されたという報告がある。

また乳癌の一種の炎症性乳癌と CMV の関わりも知られている。この癌は他とは変わっていて、乳癌のしこりがないこともしばしば見受けられ、マンモグラフィーや超音波検査で発見することができない。この炎症性乳癌の患者においてはそうでない患者に比べ CMV-IgG 抗体価が高いこと、炎症性乳癌検体における CMV-DNA 量・NF- κ B 活動度がそうでない患者の物と比べ高いことが報告されている。

CMV は感染した単球を形質転換によって二極分化させることができる。一つが単球を炎症表現系の M1 マクロファージに分化させることであり、もう一つが免疫抑制系の M2 マクロファージに分化させることである。炎症表現系の M1 マクロファージは TNF- α や IL-6 といった炎症性サイトカインを産生し、これらの炎症性サイトカインの産生が長引くと癌の形成が促されることが知られている。また、腫瘍微小環境と関わっている腫瘍関連マクロファージ (tumor-associated macrophages; TAMs) は主に IL-10・TGF- β といった免疫抑制性サイトカインを産生する M2 マクロファージによって成立しており、乳癌細胞の微小環境にマクロファージが浸潤する際には、M2 マクロファージの形質を獲得する。これらの免疫抑制性の M2 マクロファージは腫瘍免疫を抑制し、乳癌の生存促進や腫瘍形成を促進し、間接的に乳癌の形成に関わる。

なぜアシクロビルが極めて安全であり、かつ人はヘルペスウイルスに対して耐性を持たないのか？耐性とは、薬物耐性とも呼ばれ、医薬品などを長期に反復して投与するうちに、投与されたヒトが薬に対して抵抗性を獲得して薬物の効力が低下していく現象のことで、向精神薬に対する耐性のことを特に薬物耐性と呼ぶことも多い。

薬に対する耐性には 2 種類の意味があり、一つ目は Tolerance と二つ目は Resistance です。英語の tolerance に相当する耐性とは、ある薬を繰り返し使用しているうちに、その薬が絶えず体内に存在する状態に体が慣れていくことで、その薬に対する体の反応が弱まることを意味します。一方、英語の resistance に相当する耐性とは、微生物やがん細胞が通常なら効果を発揮するはずの薬に抵抗できるようになり、その薬が効かなくなることを

いいです。

例えば抗生物質に対して耐性を持った細菌の場合は、抗菌性物質を分解したり、耐性を持った細菌の中に入ってきた抗菌性物質を細菌の外に出したりして、その細菌が抗菌性物質の影響を受けないようにします。その仕組みは大きくわけて以下の4つになります。(1) 抗菌性物質を分解する(2) 細菌の構造を変えて、抗菌性物質が作用しなくなる(3) 抗菌性物質を細胞から排出しやすくする(4) 抗菌性物質を細胞内に入れないメカニズムをヘルペスウイルスがもっていないのでアシクロビルに対する耐性が生じないのです。

耐性には①Tolerance と②resistance の二つの意味がありますがその違いについて説明しましょう。

①耐性 (tolerance)。薬を繰り返し使用していると、薬に対する耐性 (tolerance) が生じることがあります。例えば、モルヒネの使用やアルコールの摂取(飲酒)が長期にわたると、だんだん量を増やさなければ同じ効果を得られなくなります。通常、耐性(tolerance)が生じるのは、人体が薬に慣れて代謝速度が上がったときや、多くは、薬の代謝にかかわる肝酵素の働きが強まることによる場合や、逆に薬が結合する部位である細胞の受容体の数が減ったときや、受容体と薬の結合力となる両者の親和性が低下したときです。但し、耐性 (tolerance) は依存や嗜癖(しへき)とは異なります。

②耐性 (resistance)。普通なら効果のある抗菌薬や抗ウイルス薬を使っても、微生物(細菌やウイルス)がもはや死滅せず、またその増殖も抑えられなくなるので実際は通常より極めて多い量を投与しなければ効果を得られなくなる場合を耐性 (resistance) の獲得といえます。同様に、がん細胞も化学療法薬に対して耐性を獲得することがあります。耐性 (resistance) が生じる原因は突然変異で、あらゆる種類の微生物やウイルスや細胞の増殖過程で自然に起こる現象であり、それらが薬に晒されたかどうかは関係がありません。

何故、向精神薬(こうせいしんやく、英: Psychoactive drug, Psychotropic)に薬物耐性である Tolerance と Resistance が起こりやすいのでしょうか? 向精神薬(こうせいしんやく、Psychoactive drug, Psychotropic)とは、中枢神経系に作用し、ストレスが心の感性に重荷になったときに脳は耐えるために脳神経細胞に負担がかかり精神病の様々な苦しい症状がでます。向精神薬(こうせいしんやく、Psychoactive drug, Psychotropic)はこの脳神経が精神の敵である正しく感じている神経細胞の機能を一時的に抑制するだけで一時的には嫌な苦しい思いを消し去ることができるので、患者さんの精神的な症状が楽になる効果をもたらす薬物の総称が向精神薬といわれるのです。人間の神経細胞は快楽だけを味わうためにあるのではなく心の敵との出会いがあれば何とか処理しようとして苦しみも

だえる精神症状が精神病と精神科の医者は言っているだけなのです。つまり精神的な症状の背後に隠れている原因は根源は何かを追求しないのです。

と同じく目には見えないヘルペスウイルスという最後に残った免疫の敵である病原体のウイルスやアレルゲンである化学物質と戦う正しい免疫細胞の機能を抑制して症状を軽減することと同じことなのですが、抗精神病薬も免疫抑制剤いずれのも病気も何故、症状が出るのかを正しく突き止めない対処療法薬では永遠に治すことはできないのです。

それでは精神病と免疫にかかわる病気との違いと共通する点は何でしょうか？精神病は目に消えない自分の思い通りにならない心の葛藤・不満が原因であるので心の葛藤・不満の原因を除去するか受け入れるかしかないのですが、一方人類に残された最後の病原体であるヘルペスウイルスは実体のある殺し切れないヘルペスウイルスとの戦いなのです。ところがヘルペスウイルスは一度人に感染すると死ぬまで人体にまとい付く恐ろしい天才ウイルスですからしかも最後は免疫を落とし続けると癌をもつくってしまっ人殺しをします。誰が癌をつくってしまっ人を殺しているのでしょうか？医者なのです。皆さんご存じだと思いますが「現代の癌医療はすべて間違いである」ことを書きまくって暴露した正直で勇気のあった故人になられてしまった近藤誠さんの「人殺し癌医療」を読まれたことがありますか？彼は同じような間違っがん医療をやり続けている医療界を告発する数多くの本を書いたのですが私のように癌の根本原因には一切触れていないのは不満ですが、**「何故医者がこぞって人殺し医療をやっているのでしょうか？」**

本来殺し切れないヘルペスウイルスとは共存するしかないのですが現代の医療は免疫を抑制して症状を楽にしている間にヘルペスが無限大に増えてしまっ増えたヘルペスがあらゆる細胞に感染してゲノムの遺伝子を癌化させてしまうことを知っているのに一切知らないふりをしているだけです。このメカニズムをもっと詳しく説明しましょう。

免疫を抑えて無限大に増やしすぎると感染した細胞のゲノムに侵入して最後は一個の細胞に 23000 個の遺伝子の中にある 800 個以上のがん関連遺伝子を突然変異させて癌化させてしまっ癌細胞を誕生させてしまっ確率がどんどん増えていきます。しかも癌関連遺伝子とは全く無関係な周辺の遺伝子の変異も見られるようになりこの癌に直接かわりのない遺伝子を「パッセンジャー遺伝子」といいます。一方「癌関連遺伝子」を「ドライバー遺伝子」と呼びます。何故、癌関連遺伝子とは全く無関係な周辺の遺伝子の変異も見られるようになるのでしょうか？「ドライバー遺伝子」と「パッセンジャー遺伝子」が同時に遺伝子が増えたり減ったりするのは偶然ではなく両者の変異の原因は同じ因子、つまり同じ原因であることを示唆しているのです。同じ因子は正にヘルペスウイルスなのです。それではどのようにしてヘルペスは「ドライバー遺伝子」と「パッセンジャー遺伝子」を同時に増えたり減ったりさせることができるのでしょうか？**何故でしょうか？答えを出しましょう。**癌の発

生や進行に直接的な役割を果たす癌関連遺伝子である現がん遺伝子と癌抑制遺伝子を「ドライバー遺伝子」と呼びます。この「ドライバー遺伝子」に組み込まれドライバー遺伝子の塩基の配列を変えて細胞の遺伝子の部位を特異的に組み替えて DNA 組み換えを行うのです。この DNA 部位特異的組み換えこそヘルペスウイルスが宿主細胞 DNA 突然変異を起こし癌関連遺伝子を「癌化」させていくのは遺伝子組み換えを自由自在にたまたま偶然に行うヘルペスなのです。

ヘルペスが感染細胞の「ドライバー遺伝子」を変異させるときに癌関連遺伝子とは全くかわりのない周辺の遺伝子がヘルペスによって変えられてしまう遺伝子を「パッセンジャー遺伝子」いいます。

何故良性腫瘍と悪性腫瘍が生まれるのでしょうか？良性腫瘍は二つの癌関連遺伝子である「癌原遺伝子」と「がん抑制遺伝子」の二つのうち一つだけが癌化したときは良性腫瘍のであって肉腫や癌といわれる悪性腫瘍になっていないのです。「癌原遺伝子」と「がん抑制遺伝子」の二つとも癌化するときにはじめて悪性腫瘍になるのです。

因みに分子標的治療とは、がんドライバー遺伝子により産生されるタンパク質などを標的として、その働きを抑える治療法で癌細胞が増殖しないようにします。ところががんの発生過程においては、同時にゲノム変異が起りやすい状態となるため、がんの発生には無関係な遺伝子にもランダムに変異が起りやすくなります。このような癌関連遺伝子でない癌細胞発生に無関係な遺伝子をパッセンジャー遺伝子といいます。

人は最後は何故、癌になりやすくて癌で死んでしまうのでしょうか？

免疫抑制薬と全く同じことで対症療法薬なので原因治療である根本治療ではないので向精神薬はあらゆる精神病を治すことができないのです。それでは精神病の原因は何でしょうか？やはり脳神経細胞に感染したヘルペスウイルスなのです。この真実は詳しくは後述します。乞う！ご期待！！！！向精神薬（こうせいしんやく、英: Psychoactive drug,

Psychotropic）がもたらす薬物耐性である Tolerance と Resistance は対処療法による副作用といえるのです。この副作用は免疫を直接抑制したためにヘルペスが増えたために生ずる副作用ではなく資本主義という生まれもった能力の違いを無視した人間社会の過当競争によるストレスに耐えられなくなった繊細な人が多かれ少なかれ陥る神経の病気なのです。つまりストレスが長く続けば続くほど脳の視床下部からストレスに耐えさせるため

にステロイドを出さざるを得なくなり免疫を抑制して大脳神経にエネルギーを使わせるのですがその間にヘルペスは一番ストレスがかかる脳神経細胞で増え続けてしまうのです。最後にはステロイドホルモンも作れなくなり自殺か精神病院に長期入院となってもヘルペスが原因であることを世界中の医者は口には出さないのです。ましてや「資本主義の制度が生み出したお金を稼ぐ過当競争が精神病を生み出している」といえる勇気を持った医者があるはずがないのです。この世から病気を絶滅させ犯罪をも無くし精神病や個人的な争いや国家間の戦争をもなくすためには生まれ持った才能や個性の優劣や違いにかかわらず、人はみんな兄弟である心を取り戻す以外は他に何もないでしょう。自分だけ幸せであればよいという自己だけの愛である「エゴ愛」を「人類愛」に変えない限り人類の滅亡以外に解決は無理でしょう。

「向精神薬」とは、中枢神経系に作用し、生物の精神活動に何らかの影響を与える薬物の総称である。「向精神薬」は麻薬と同様に中枢神経系に作用して精神機能に影響を及ぼす薬物のうち、依存性があり、かつ乱用された場合に有害作用が麻薬、覚せい剤より低いものをいい、ある種の睡眠薬・精神安定剤・鎮痛剤などのすべてが該当します。さらに精神医学や精神薬理学の分野で、脳に対する作用の研究が行われている薬物でもあり、また精神科で用いられる精神科の薬、また薬物乱用と使用による害に懸念のあるタバコやアルコール、また法律上の定義である麻薬のような娯楽的な薬物も「向精神薬」含まれるのです。

「向精神薬」種類を3つに分類できます。

①精神刺激薬。**精神刺激薬とは**、中枢神経系に作用して、3種の神経伝達物質（ドーパミン、ノルアドレナリン及びセロトニン）を活性化させる化学物質であり コカイン、ニコチン、カフェイン、アンフェタミンやメタンフェタミンやメチルフェニデート、MDMA。MDMAとはメチレンジオキシメタンフェタミンと読み、アンフェタミンと類似した化学構造を持つ化合物である。「愛の薬」などと呼ばれ服用すると他人に対して共感作用がある。幻覚剤に分類される。

②中枢神経抑制剤。**抑制剤あるいは中枢神経抑制剤とは**、脳の様々な領域で覚醒や刺激を減少させるか抑制し、神経伝達の水準を低下させる薬物や内因性の化合物である。**抑制剤は、しばしばダウンナーとも呼ばれる。覚醒剤あるいはアップパーは**、抑制剤とは反対に精神や身体の機能を増加させる。抑制剤は、広く世界中で処方薬や違法薬物として用いられる。アルコール、ベンゾジアゼピン系、ヘロインやアヘンやモルヒネといったオピオイド系の薬物や大麻なども抑制剤の効果があります。**オピオイドとは**、ケシから採取されるアルカロイドや、そこから合成された化合物、また、体内に存在する内因性の化合物を指す。

内因性オピオイドとは、体内で作られ、生理的状況あるいは生体に危機が迫ったときに放

出される物質です。エンドルフィン、エンケファリン、ダイノルフィン、エンドモルフィン等があります。鎮痛、陶酔作用があり、また薬剤の高用量の摂取では昏睡、呼吸抑制を引き起こす。医療においては手術や、がんの疼痛の管理のような強い痛みの管理に不可欠となっている。

少量適量のアルコールには鎮静効果やリラックス効果があり、アルコールには鎮静作用で一時的に眠くなり、入眠までの時間を短縮する効果があります。しかしアルコールが体内で分解されるにつれて、体の回復に必要な深い眠りや脳の休息を妨げてしまい、眠りが浅くなってしまう。

③幻覚剤。幻覚剤とは、幻聴・幻視を伴う知覚、思考及び感情の変容を誘発する自然由来又は合成の化学物質であります。LSD、シロシビン、メスカリン、DMT、ケタミン。LSD（リゼルギン酸ジエチルアミド）、メスカリン、サイロシビン等のほか、フェンシクリジン（PCP）、ケタミン等の解離性麻酔薬がある。ケタミンは脳の表層部分（大脳皮質）を抑制、深層部分（大脳辺縁系）を刺激し、両者の機能を解離させることから解離性麻酔薬とも呼ばれる。それゆえにケタミン麻酔では呼吸抑制が起こり難く、血圧を維持しやすい。反面、幻覚、散瞳、眼振、顔面紅潮、筋緊張などが見られる。なお、MDMA 幻覚薬に含めることもあります。

解離性麻酔薬とは大脳辺縁系に作用せず、大脳皮質に選択的作用を示す麻酔薬の一分類である。一般に、麻酔薬は脳を全体的に抑制するのに対して、解離性麻酔薬は脳の表層部分を抑制して深層部分を興奮させ、両者の機能を乖離させることから解離性麻酔と呼ばれているのはすでに述べました。

向精神薬には上で書いたように3つの大分類に分けられますが個々の症状に応じたさまざまな種類の薬剤があります。一番よく用いられる①鎮静剤、②催眠剤、③精神安定剤、④抗不安剤についてその効果と副作用について説明します。

①鎮静剤

鎮静剤は本来、原因に対して神経細胞が正しく反応しているにもかかわらず無理やり気持ちを安らげ、筋肉の緊張をほぐす薬効がありますが、医師の処方に従わずに乱用すると、一時的な快い気分の後に、舌がもつれる、足元がふらつく、知覚に異常を生じるなどの症状が現れてきます。また多量に摂取した場合には、呼吸器の機能を低下させ、昏睡から死に至ることもあります。すでに説明したようにヘルペスが中枢神経細胞に感染したために中枢神経細胞の機能不全となって症状が出ただけなのに鎮静剤のために正常な中枢神経細胞の働きまで異常になってしまうと有害事象や副作用とかの目的以外の症状が見られます。「有害事象」とは、向精神薬などの医薬品の服用後に起きた、あらゆる健康上の問題

のことで、医薬品との因果関係が明らかなものだけでなく、関係が確立していないもの、未知・不明なものも広く含みます。「副作用」とは、医薬品による作用のうち、治療本来の作用以外の作用のことである。

鎮静剤には依存性があり、一定期間使用し続けると耐性を生じます。薬の量が増えた後に、突然使用をやめると、不安、不眠、痙攣などの禁断症状を引き起こします。**禁断症状とは離脱症状（りだつしょうじょう）とか 退薬症状とも言われ 依存性のある薬物などの反復使用を中止することから起こる病的な症状のことです。**また、妊娠中の人が鎮静剤を乱用すると、生まれた子供にも影響が起こり、生後しばらく後に生まれた子供に禁断症状と同様の症状が現れることがあります。

また、鎮静剤の禁断症状には先天的な障害を持つ子供、行動に異常のみられる子供が生まれることも報告されています。妊娠中の人が鎮静剤を乱用した後の鎮静剤の禁断症状は怖いですね！！

②催眠薬

催眠薬は、その名の通り、不眠症などの症状を持つ人に正常な眠りを与えるための薬です。この薬は心に落ち着きをもたらし、眠気を誘います。

しかし乱用の場合には眠りにはつかず、普段のままの行動を行ないます。すると、薬が効いている間の出来事はほとんど記憶に残らず、夢の中のような状態となりますが、こういった作用が脳などにどのような影響を与えるのかは定かではなく、たいへんな危険を心身にもたらすのです。

そのうえ過度に服用すると、脳の呼吸中枢を破壊して死に至ることもある、といわれています。

催眠薬の恐ろしさは、耐性にあります。ごく短期間に耐性が形成され、摂取量が急激に増えるので、いつのまにか致死量に達するほどの量を摂取してしまうことがあるのです。また、アルコールと共に摂取すると、強烈な抑制作用が起こり、昏睡や死亡の危険性もあります。

また、慢性的な乱用の副作用としては、正常な睡眠がとれない、めまい、ふらつき、精子の減少、奇形児の出産などの可能性があると考えられています。

③精神安定剤。

精神安定剤は主に統合失調症などの精神が極めて不安定精神病である統合失調症の治療に用いられます。統合失調症などの正常な精神活動が認められない時に用いる精神安定剤を、ごく普通の人が乱用すると、恐ろしい作用が現れてきます。たとえば、一瞬にして頭の中が真っ白になって何も考えることができなくなるようなショック状態、言語不能、文

字が書けない、などの極端な症状が現れることも報告されています。

また、精神安定薬によっては、脳内のドーパミンという物質の分泌を止めてしまうので、全身の筋肉がまともに動かなくなってしまうこともあります。また、行動異常や強迫観念などが起こることもあるようです。ドーパミンとは快楽物質とも呼ばれていて、楽しいことをしている時や目標を達成したとき、褒められたときなどに分泌されます。やる気を出してくれるのも役割の一つです。ある行為でドーパミンが放出されて快感を得ると、脳がそれを学習して、再びその行為をしたくなります。さらに大きな快楽を得ようとして努力をするようになります。又、ドーパミンはどんな作用がありますか？中脳の黒質から大脳に投射するドーパミン神経が中枢のドーパミン神経系の大部分を占め、運動機能、認知機能などの中枢機能の調節に関与する。パーキンソン病は、神経伝達物質であるドーパミンの量が減ることで発症します。ドーパミンは脳内の中脳の黒質で作られますが、パーキンソン病では黒質にレビー小体が蓄積することで、ヘルペス感染のために黒質の神経細胞が減少し、作られるドーパミンが減少します。レビー小体とは、黒質に感染したヘルペスにより黒質の機能が変性して異常なたんぱく質が脳の神経細胞内にもたまったもので、主に脳幹に異常なたんぱく質が現れるとパーキンソン病になり、さらに大脳皮質にまで広く及ぶと、レビー小体型認知症((dementia with Lewy bodies 略して DLB)になります。いずれも正常なドーパミンが減少するからです。

黒質は中脳被蓋の腹側部に位置し、背側の緻密部と腹側の網様部に分けられる。黒質の緻密部はドーパミン作動性ニューロンを含み、ドーパミン合成過程でメラニン色素を産生するため肉眼的に黒く見える。ドーパミンが減ると、神経伝達に障害が生じ、運動の調節がうまくできなくなります。また、ドーパミン神経系はドーパミン減少によって機能障害となって精神疾患の病態生理の異常となってしまうからです。従ってドーパミン神経系は抗精神病薬等の治療薬や依存性薬物の標的となるのです。

なぜうつ病になるのか？

うつ病がどうして起こるのか、まだ十分に解明されていませんが、現在わかっている原因として、「心理的なストレス」、「脳内の変化」、「なりやすい体質」の3つがあります。これら3つの原因が重なって、うつ病を引き起こしていると考えられます。うつ病は心の病と思われがちですが、じつは脳の病気でもあります。この脳の神経細胞にヘルペスウイルスが感染して正常な脳の機能が発揮されないからです。「心理的なストレス」が生まれつき「感じやすい体質」でつねにステロイドホルモンを出しすぎて免疫を落としやすいので「体の免疫が落としすぎて脳神経細胞にもヘルペスが感染してしまい」脳の中核神経細胞にヘルペスが感染してしまいやすいので」脳内の神経細胞の働きが低下して変性してし

まい最後は脳内でモノアミンと呼ばれる3つの神経伝達物質（神経細胞間を橋渡しをする物質）であるセロトニン・ノルアドレナリン・ドーパミンが減少してしまうからです。従ってうつ病と関係するモノアミン（神経伝達物質）として、セロトニンは「不安や落ち込み」をへらし、ノルアドレナリンは「意欲や気力の低下」を高め、ドーパミンは「興味や楽しみの減退」をふやすことができる作用を持っている抗うつ剤となるのです。

抗うつ剤の効果と作用メカニズムは抗うつ剤は、うつの治療薬として作られた薬なのですが、うつ病はモノアミンと呼ばれる3つの神経伝達物質を産生する効果があるためにお薬として発売されているのですが、実のところ、どうして効果があるのかはハッキリしていません。何故ならば現在の医薬業界は「うつ病」の原因は脳内の神経細胞の働きが低下したのはヘルペス感染によるものであることを認めないからなのです。

うつ病の患者さんではモノアミンの働きが低下してしまっており、このモノアミンの量を増加させて症状が少しは良くなることを臨床薬理学的に知っているのですが人間の感情という情動は論理では説明のつかない本能的な欲情に支配されているので極めて不条理で3つの神経伝達物質だけで決まるのではないのです。例えば「セロトニンが減ると何故不安や落ち込みが増えるのか」やまた「ノルアドレナリンが何故意欲や気力をふやすのか」とか更に「ノルアドレナリンが何故人の興味や楽しみをふやすのか」などはすべて心の動きですからその心を論理的に説明解明する方法が手掛かりが全くないのです。ましてや不安や落ち込みや意欲や気力の低下があつたりさらに興味や楽しみがなくなっても鬱病にならない人はいくらでもいますからね。アッハッハ！！

抗うつ剤はこのような考え方に基づかないで副作用がいっぱいの症状も取れるわけではない向精神薬でばかりで満たされています。いて、モノアミン（セロトニン・ノルアドレナリン・ドーパミン）を調整するお薬になっています。

うつ病と関係するモノアミン（神経伝達物質）として、すでに述べたように以下の3つがあげられます。

①セロトニンで不安や落ち込みを減らします。脳幹の縫線核（ほうせんかく）で合成される。

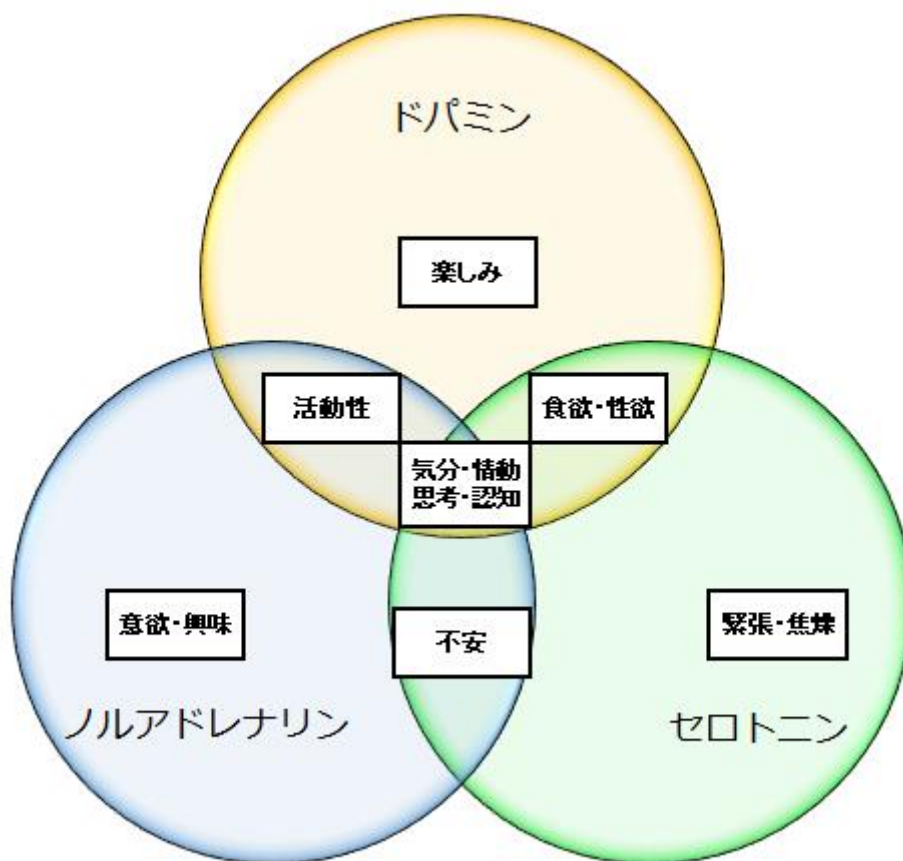
②ノルアドレナリンで意欲や気力の低下を戻します。副腎髄質で合成されます。

副腎髄質は副腎の中央部にあり、交感神経の支配を受けています。従って、交感神経が優位になると、アドレナリン（エピネフリン）とノルアドレナリン（ノルエピネフリン）というホルモンを分泌します。

③ドーパミンで興味や楽しみを増やします。ドーパミンは中脳にある黒質緻密部

という組織でつくられています。黒質のドーパミン神経細胞は、線条体という部分に突起を伸ばして、この突起の先（シナプス）からドーパミンを放出します。ドーパミンが充分つくられると、運動の命令が伝わります。ドーパミンが不足すると、運動の命令がうまく伝わらない病気が。ドーパミンを産生する神経細胞は（ドーパミンニューロン）は脳の中でいくつかのグループを作っています。ドーパミンを産生する神経細胞（ドーパミンニューロン）は脳の中でいくつかのグループを作っています。その中でも黒質緻密部という部位のドーパミンニューロンがヘルペスウイルス感染のために変性脱落していき、分泌されるドーパミンが少なくなると無動、固縮、振戦といったパーキンソン病特有の運動症状を生じます。

ドーパミンとノルアドレナリンとセロトニンの3つの物質と症状の関係をもう少し細かくみていくと、以下の図のようになるといわれています。



セロトニンが減ると不安や落ち込みが強くなり、ノルアドレナリンが減ると意欲や気力が低下し、ドーパミンが減ると興味や楽しい感情を失うといわれています。

それぞれの抗うつ剤が、これらの3つの物質に作用することで効果を発揮していきます。

このような考え方は「モノアミン仮説」といわれていますが、これだけでは説明がつかないことも多く、その他にも何らかの作用があるといわれています。

抗うつ剤の作用のメカニズム

抗うつ剤はこれらのモノアミン（セロトニン・ノルアドレナリン・ドーパミン）を、主に2つの方法によって増加させます。

①分泌されたモノアミンが再吸収されるのを防ぐ作用(再取り込み阻害)。主な抗うつ剤は、再取り込み阻害作用が中心となります。分泌された神経伝達物質は、役割を果たすと回収されます。このことを再取り込みと呼びます。この再取り込みを阻害することによってモノアミンの量を増やします。回収されずに残ったモノアミンは残って作用し続けるので、効果が発揮されるのです。

②モノアミンを増やす作用である自己受容体遮断。自己受容体遮断都は何でしょうか？モノアミンが神経から分泌されると、それがメッセージになって受け取る側の神経に伝えられていきます。この分泌神経には、モノアミンがちゃんと分泌されたかを監視する目もっています。それが分泌神経自身が持っている自己受容体です。モノアミンがちゃんと分泌されていれば、この受容体にモノアミンがくっつきます。もう十分と認識して、モノアミンの分泌を抑制します。ところがこの自己受容体を抗うつ剤でブロックしてしまえば、モノアミンの分泌が足りてないと勘違いするので、モノアミンの分泌が増加されます。このようにして抗うつ剤で自己受容体をブロックしてしまえば、モノアミンの分泌が増加され抗うつ剤で効果が発揮されるのです。

自己受容体遮断による効果が期待できる抗うつ剤は、

①NaSSAのリフレックス/レメロン②四環系抗うつ薬のテトラミド③その他のデジレル/スリンになります。

NaSSAとはノルアドレナリン作動性・特異的セロトニン作動性抗うつ薬の英語の略語です。**NaSSA**は「Noradrenergic and Specific Serotonergic Antidepressant（ノルアドレナリン作動性・特異的セロトニン作動性抗うつ薬）」の略称です。この薬は一つでノルアドレナリンとセロトニンの役割を持っているのです。

Noradrenergic and Specific Serotonergic Antidepressant の薬の効果と作用機序

脳内の神経伝達を改善し、憂うつな気分を和らげて不安、いらいら、不眠などの症状を改善する薬です。

うつ病では脳内の神経伝達物質であるノルアドレナリンやセロトニンなどの働きが不調になっているのですがNaSSAのリフレックス/レメロンは脳内でノルアドレナリンの遊離を

促進したり、セロトニンの働きのふたつを改善することで抗うつ作用をあらわすのです。

NaSSA の詳しい薬理作用

うつ病では脳内の神経伝達物質であるノルアドレナリンやセロトニンなどの働きが不調に陥ることで脳の機能不全が引き起こされ、不安やいらいら、不眠などの症状があらわれる。脳内の神経細胞はシナプスという部位を介して神経回路を形成していて、シナプス前終末から神経伝達物質が放出され、神経後シナプスへ情報が伝達される。神経伝達物質ノルアドレナリンは自身の受容体（アドレナリン受容体）へ作用（結合）することでその情報を伝えている。アドレナリン受容体のうち、シナプス前細胞にあるアドレナリンの自分自身の $\alpha 2$ 自己受容体を刺激した場合はノルアドレナリンの遊離が抑制され、逆にこの受容体を遮断した場合にはノルアドレナリンの遊離が促進するのです。

神経伝達物質セロトニンの作用に関わる受容体には、5-HT1 受容体、5-HT2 受容体、5-HT3 受容体などのタイプ（種類）があり、この中で5-HT1 受容体はセロトニンによる抗うつ作用に深く関わります。5-HT2 受容体と5-HT3 受容体を阻害すると、遊離されたセロトニンは残った5-HT1 受容体の特異的に刺激することができ、セロトニンによる抗うつ作用の増強が期待できるのです。

本剤の NaSSA は主に脳内のアドレナリン $\alpha 2$ 自己受容体への遮断作用とセロトニン5-HT2 及び5-HT3 受容体阻害作用により、脳内のノルアドレナリンやセロトニンの働きを改善し、抗うつ作用をあらわすとされる。本剤の NaSSA とは「Noradrenergic and Specific Serotonergic Antidepressant（ノルアドレナリン作動性・特異的セロトニン作動性抗うつ薬）」の略称です。5-HT とはセロトニン（serotonin）のことで、5-hydroxy-tryptamine の略語が5-HT です。セロトニンは、別名5-ヒドロキシ-トリプタミンで、必須アミノ酸であるトリプトファンから生合成される脳内の神経伝達物質のひとつで、動物に広く分布する生理活性アミン、インドールアミンの一種です。セロトニン

（serotonin）の名称は serum と tone に由来し、血管の緊張を調節する物質として発見されたので serotonin と名付けられたのです。

抗うつ剤は、飲み始めてすぐに効果が実感できることは多くありません。一般的には、効果が出てくるまでに2週間～1か月ほどはかかるといわれています。このタイムラグがモノアミン仮説だけでは説明がつかない部分になりますが、効果はジワジワ出てくる傾向にあります。不安や不眠といった症状に対しては、薬によってはすぐに効果が期待できることもあります。

抗うつ剤の効果が安定するには、お薬が常にからだの中にあって安定していることが必要薬を規則正しく服用していると、少しずつお薬が体の中にたまっていき、安定していきます。この状態を定常状態といいます。

ですから抗うつ剤は、規則正しく服用することがとても大切です。もしもお薬を飲み忘れてしまったら、少しずれてもいいので必ず服用してください。

抗うつ剤は、何故かはわかりませんが飲み始めに副作用が強く出てしまうことが少なくありません。ですからまずは少量から始めて、副作用が出てこないか、様子を見ていきます。多少の副作用であれば、慣れてくることがほとんどです。問題がなければ、効果を見ながら少しずつ増量していきます。2週間をめぐりに効果を判定していき、十分な量まで抗うつ剤を使っていきます。効果が認められて症状が安定したら、しばらく同じ量で様子を見ていきます。よくなるとお薬をすぐにやめたくなくなってしまうかもしれませんが、脳の神経伝達物質が安定するにはしばらく時間がかかりますし、治りたての時期は患者はストレスにも極めて弱いので、「鬱」のような不安を伴う病気では、無意識に飲みたくない薬の意識が残っているので、少なくとも、半年～1年は抗うつ剤を服用していくのが標準医療の考え方です。

そして症状が本当に安定したのちに、生活の変化が少ない時期に少しずつ減量をすすめていきます。しかし鬱が完治したのではないのでふたたび遅かれ早かれ再発するので抗うつ剤は鬱を完治させる根本治療ではないのです。根本治療は二つしかありません。一つ目は自分の欲望をあきらめることです。二つ目はあきらめることによって満たされない欲望から解放されるとストレスからも解放放たれるのでステロイドホルモンを作る必要もなくなるので免疫が下がることもないので中枢神経に感染したヘルペスとは共存できるようになります。「鬱」という病気も単純ヘルペスによる「ヘルペス性脳炎」の病気の一つに過ぎないのです。ヘルペスウイルスはワクチンも作れませんし自分の万が一で殺し切ることもできないので免疫を落とさない心の平安が共存への最高の武器になるのです。この生き方こそ癌にもならないアルツハイマーにもならない最高の生き方なのです。他人の喜びを常に自分の喜びにできるかどうかが真実の幸せを無限に享受できるか決めてくれるのです。すべての病気の原因はヘルペスですからヘルペスを増やさないようにするには心を常に喜びで満たすしかないのです。その道はただ一つ自分よりも幸せを持っている他人の喜びを自分の喜びとする自己教育しかないのです。人間の原点は「人類はみんな兄弟であることを心から感じ取るしかないのです。他人の喜びは兄弟である自分自身の喜びなのです。あらゆる精神病も薬では絶対に治せません。自分の心でしか治せないのです。

また抗うつ剤として知られているような薬は、一時的に「超人的な気分」をもたらしますが、副作用もすさまじく、不眠、食欲不振、興奮、イライラ、情緒不安、性器萎縮などが起こります。抗うつ薬とは、典型的には、抑うつ気分の持続や希死念慮（自殺願望）を特

徴とするうつ病のような気分障害 に用いられる精神科の薬である。 不安障害のうち全般性不安障害やパニック障害、社交不安障害、強迫性障害、心的外傷後ストレス障害 にも処方されます。

こういった副作用によって精神的依存が始まり、繰り返し精神安定剤を摂取するようになっていきますが、耐性も強く、あつという間に最初の量では効果が得られなくなり、薬物への依存が始まります。抗うつ剤の副作用については 2000 年をすぎてから発売された抗うつ剤は、従来の三環系・四環系抗うつ剤に比べ、明らかに副作用は軽減されています。しかしながら、新しい抗うつ剤ならではの副作用というのもあります。

効果のあるお薬ほど、どうしても副作用が生じてしまいます。

抗うつ剤の副作用はなぜおこるのでしょうか？どのように考え、対策していけばいいのでしょうか？抗うつ剤の副作用と 5 つの物質の関係について説明しましょう。抗うつ剤にかかわる 5 つの物質には①セロトニン②ノルアドレナリン③コリン④アドレナリン⑤ヒスタミンがあります。

①のセロトニンと②のノルアドレナリンなどの脳内物質を増加させることで脳内のバランスを整え、落ち込み、意欲の低下、不安、焦燥感などの辛い症状をやわらげていってくれます。しかしその反面、その作用が身体に影響を与え、副作用として現れてしまうことがあるのです。このように心つまり脳に作用する脳内物質は免疫抑制剤よりもはるかにわずかな量の脳内物質の変化に大きく脳の感受性が左右されるのは心のいやな敵が多種多様であることの加えて抗うつ剤は、例えば抗コリン剤や抗アドレナリン剤に作用しようとするれば、その作用に関わる他の脳内神経細胞の産生するセロトニンやノルアドレナリンやヒスタミンにも作用してこれらの 3 つの物質に対しては、抗うつ剤はこれらの働きをブロックする性質があります。したがって、抗うつ剤の副作用は極めて錯綜しているので、セロトニン、ノルアドレナリン、コリン、アドレナリンの 5 つの物質との関連を投与する時には常に考えなければならないのです。

5 つの物質と起こりやすい副作用について述べます。

セロトニン：嘔吐・下痢・不眠・性機能障害

ノルアドレナリン：動悸・尿閉

抗コリン：口渇・便秘・尿閉

抗アドレナリン（ $\alpha 1$ ）：眠気・立ちくらみ

抗ヒスタミン：眠気・体重増加

これ以外に、まれではありますが、注意すべき副作用が 2 つあります。

賦活症候群（アクチベーション・シンドローム）と不整脈の二つです。

賦活症候群（アクチベーション・シンドローム）とは何でしょうか？抗うつ薬の飲み始め

に、まれに患者さんが普段以上に元気になり、夜眠らなくても調子が良く、いつもと違った様子が認められることがあります。また、逆に不安・焦燥が悪化するなどの症状も見られることです。抗うつ剤の投与開始初期や急激に増やした場合に認められることがあるのが、賦活症候群（アクチベーション・シンドローム）です。

更に稀ではありますが、抗うつ剤によって中枢神経が刺激され、不安や焦燥感、イライラが急に高まってしまうことがあります。

双極性障害の方では、軽い躁状態などが誘発されてしまうこともあります。

双極性障害とは何でしょうか？双極性障害は、躁状態または軽躁状態とうつ状態とを反復する精神疾患です。“躁うつ病”と呼称される場合もありますが、うつ病とは別の病気です。激しい躁状態を伴う場合を“双極Ⅰ型障害”、生活に著しい支障がない程度の軽躁状態（軽度の躁状態）を伴う場合を“双極Ⅱ型障害”といいます。躁状態あるいは軽躁状態のときは自身が病気であることに気付けない場合もあり、うつ状態だけが注目されがちであるため、双極性障害でありながらうつ病と診断されてしまう人も少なくありません。躁状態による問題行動や、うつ状態による抑うつ気分・何をしても楽しいと思えない状態により社会生活に支障が生じることもあるほか、自殺率が高いことも知られています。主に20歳代で発症することが多く、有病率は1%程度で頻度に性差はないといわれています。若い人や希死念慮（自殺願望）が強い方には注意が必要で、異様な精神状態になってしまった場合はすぐに抗うつ剤を中止すべきです。

もうひとつ、抗うつ剤がもたらす命に関わる副作用として不整脈があります。

抗うつ剤が心臓の電気活動に影響し、1回の心臓収縮にかかる電気活動時間が延長します。これが心電図のQT時間の延長という形であらわれます。それによって致命的な不整脈が出現しやすくなるので、必要に応じて心電図をチェックしていく必要があります。**心電図のQT時間の延長とは何でしょうか？**QT間隔とは、心電図上に現れるQ波の開始からT波の終了までの2つの事象の間の時間のことです。QT間隔を延長させる異常があると、トルサード・ド・ポワント型心室頻拍と呼ばれる危険な頻拍のリスクが高まります。

トルサード・ド・ポワント型心室頻拍（TdP 心室頻拍）とは何でしょうか？心室頻拍は、心室を発生源とする不整脈の一種で、心拍数を上昇させます。トルサード・ド・ポワントは、QT延長を呈する患者でみられる特殊な形態の多形性心室頻拍である。速く不規則なQRS波を特徴とし、心電図の基線を中心にねじれたような形を呈する。“トルサード”とは、「捻じれる」、「ポワント」は「軸」の意味で、読んで字のごとく「ねじれた軸」です。このようにQRS波形が単一の形ではない心室頻拍を多形性心室頻拍といい、その代表格が**トルサード・ド・ポワント型心室頻拍**です。この不整脈は自然に治まることもあれば、増悪して心室細動に移行することもある。有意な血行動態障害を引き起こし、

しばしば死に至る。このように向精神薬は病気を治せないにも関わらず怖い副作用が多すぎるのです。薬のハチャメチャな薬は向精神薬です。心の病気は心で治すしかないので。にもかかわらず薬という物質で治らないにもかかわらず精神薬の治療薬と称して新たな病気を作り出しているだけなのです。残念ですね。

4) 抗不安剤

トランキライザーの名で知られる抗不安剤は、一部のものを除いて、ほとんどが多大な副作用を持つ成分を含んでいます。乱用による摂取では、翌日にだるさや吐き気、手足のしびれ、眠気、脱力、疲労感、意識がもうろうとするなどの症状が現れてきます。これらの薬は脅迫的な不安感にかられた時に服用するもので、一時的に安らかさや、気分が冴え渡るような感覚を与えてくれますが、常に薬の副作用を考慮しなければならないのであくまでも医師の処方が必要な薬です。正常な精神活動の人にとっては、その後の副作用により精神的依存を招く恐れのある危険な薬物となることもしばしばあるので一生を病院を住み家にする患者が一番多いのは精神病患者さんなのです。

鎮痛剤の作用は少量のものならば気持ちを和らげ、筋肉をほぐしてくれますが、いくらでも多めになると、舌がもつれたり、足元がふらついたり、知覚に異常を生じたりします。非常に多量を摂取したときには、呼吸器の機能を低下させ、昏睡から遂には死に至ることがあります。

鎮痛剤とアルコールとの併用はこの薬物の作用を相乗的に高めますので、それだけ危険性も大きくなります。

鎮痛剤は身体的にも精神的にも依存を生じます。何故向精神薬は依存性が強いのでしょうか？抗精神病薬はやめようとする心と心の苦痛がリバウンドのために2倍3倍と増えてしまうからです。言い換えると一番病気を作っているのは精神科の医者であると言えます。しかし心の苦しみは患者自身が自分の心の苦しみを自分の心で変えない限りは絶対に除去できないので精神科の先生の仕事が一番つらい仕事であるともいえるのです。

一定期間、向精神薬を使用していると多かれ少なかれ必ず耐性を生じるので、いきおい、クスリの量が増えていきます。多量の鎮痛剤を常に使用していた人が、それを急に止めますと、不安、不眠、痙攣、さらには死に至るなどの禁断症状が生じます。

禁断症状とは何でしょうか？禁断症状とは、常用していた薬物の減量や中断によりおこるさまざまな身体的症状（頭痛、発汗、振戦、痙攣、失調性歩行、筋緊張低下、構音障害など）と、精神的症状（注意集中障害、記憶力・記憶力低下、感情不安定、意欲低下、不安、不眠、うつ状態、幻覚、妄想など）が出てくるのでこの身体的症状と精神的症状を禁

断症状というのです。麻薬、覚醒剤、アルコール、ニコチンばかりでなく、睡眠薬、抗不安薬、鎮痛薬などの長期連用でも身体的依存性、精神的依存性からさまざまな症状を呈します。母親が妊娠中に鎮痛剤を使用していると、生まれた子供にも依存性ができていることがあり、そうした場合は生後暫くして赤ん坊に禁断症状が現れます。先天性の障害や行動に異常のある子が産まれる危険性もあるのは胎児が胎盤を通じて母親が服用した鎮痛剤を取り入れたために鎮痛剤が胎児の脳細胞の遺伝子を変異させてしまったからです。

禁断症状が出るメカニズムは何でしょうか？薬の成分が体内にあることが普通の状態から体内からなくなっていく変化によって離脱症状が生じてしまうので、“薬の成分が体内にないことが普通”の状態に戻れば多くの場合は治まります。しかし離脱症状が落ち着くまでの期間は1~2週間程度とは言われていますが、重篤だと数ヵ月続いてしまうケースもあります。**こういった離脱症状が起こるメカニズムについては、脳内のセロトニン濃度が激減することなど複数の仮説があります。**ただし、明確なメカニズムは現状解明されていませんとされていますが、実は免疫抑制剤であるステロイド投与を止めると抑制されていた免疫の働きが回復しだと敵である **herpes** のような病原体との本来の戦いの機能が回復することによるリバウンド現象であるのと似ています。**リバウンド現象とは何でしょうか？**薬を急に止めたことによって、それまで抑えられていた症状が必ずします。これをリバウンド現象といいます。医師は、症状が一時的に良くなっても急に薬の使用を中止するのではなく、段階的に量を減らしたり、弱い薬に替えることを如何に工夫しても、リバウンド現象を防ぐことはできません。必ず強弱はあっても多かれ少なかれリバウンド現象はです。例えばアトピーで大量に長期にステロイドを使い過ぎて **herpes** を増やしすぎて長期に用いてきた一時的だけ症状を軽減してくれるステロイドを病気を治すための根治治療をやるためにステロイドを辞めざるを得なくなるとステロイドを使ってきた間に増えすぎた化学物質やヘルペスとの戦いが開始され患者は苦しまざるを得なくなります。最後には増えすぎたヘルペスのために若くして癌になることもあるのです。**ステロイドのリバウンド症状（反跳症状）とは何でしょうか？**ステロイドのリバウンド現象とは、ステロイド内服薬や注射薬や外用薬によって免疫を抑制続けると自分の体でつくりだされる、ステロイドホルモンの量が極端に低下した状態になり、内服・注射・外用薬を中止したことによる免疫の回復とともに免疫を抑制している間に蓄積されたアレルギーや又体内に増えたヘルペスとの戦いが徐々に開始され症状の増悪を指します。病気を治すためには絶対に免疫を抑えてはならないのに 言い換えると精神病を含めて症状を間でも絶対に抑えてはならないのに世界中の製薬メーカーが製造するのは正しい病気を治すために発現した症状を抑えるだけの薬であって根本治療ができるのは抗生物質とワクチンしかないのです。

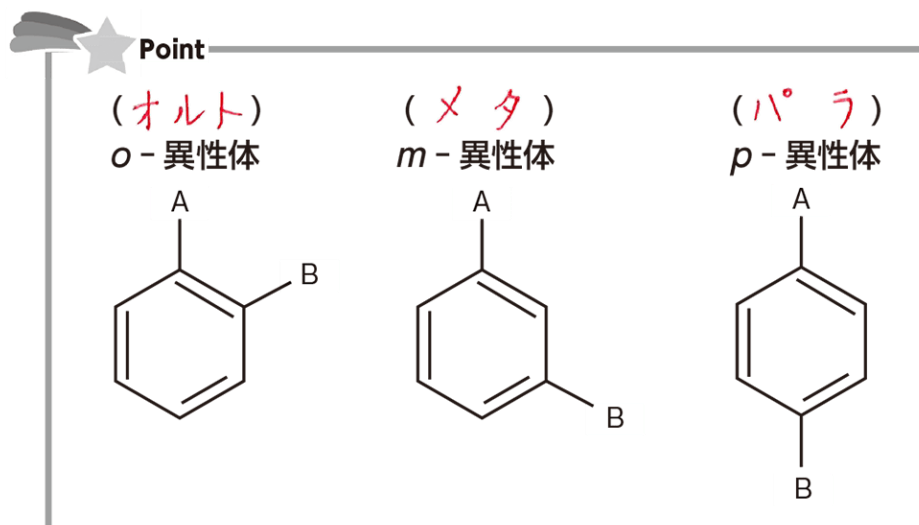
覚せい剤とは何でしょうか？向精神薬としても用いられています。覚醒剤（かくせいざい）とは脳内で働く中枢神経刺激薬のことで、精神依存性が非常に高いため社会生活を困難にする恐れのある薬物ですが、中枢神経刺激薬として精神病の治療薬としても用いられています。覚醒剤は、脳内を刺激させ、脳内快楽物質であるアドレナリンと同様の作用として中枢神経刺激薬としての効能があるので抗精神病薬として使用されていますが、その依存性の高さなどから法律上規制されながら認められています。

社会問題となってきた、「覚醒剤」には主に商品名としてヒロポンとして知られるメタンフェタミンや、「麻薬」として、および「向精神薬」として、**ヘロイン**とは、**コカイン**、**MDMA**、**LSD**、**リタリン**などがあります。**ヘロイン**とは、オピオイド系の鎮痛剤のひとつで、アヘンに含まれるモルヒネから作られる半合成オピオイドである。**コカイン**とはコカの木に含まれるアルカロイドで、局所麻酔薬として用いられ、また精神刺激薬にも分類される。神経を興奮させる作用があるため、気分が高揚し、疲労感、空腹感の喪失、体が軽く感じる、腕力、知力がついたという錯覚が起こります。乱用を続けると、覚醒剤と同じように中毒症状が現れます。コカインの効果の持続は20～30分程度で、覚醒剤と比べて非常に短いのが特徴です。**MDMA**とは3,4-メチレンジオキシメタンフェタミンの略語であり、アンフェタミンと類似した化学構造を持つ化合物である。愛の薬などと呼ばれ共感作用がある。「快楽」をもたらすので「向精神薬」として仕方なく用いられるのです。**メチレン・ジオキシ・メタンフェタミン (MDMA)**は、気分や知覚（周囲の物や状況に対する認識）に変化をもたらす合成麻薬のひとつです。覚醒剤や幻覚剤に似た化学的性質を持っており、高揚感や多幸感、親近感を生じさせる一方、感覚や時間に対する認識を歪めます。このような覚醒剤は、使用中に現実認識能力が欠如することなどによる異常行動と薬物依存があります。薬物依存にはさらに依存性と耐性という二つの問題があります。**耐性**とは、効き目が現れるまでの量が増えていくのを慣れが生じるというのですが、この耐性が酒・煙草などに較べて極端に早く生じ、依存症になる量に到達するまでが早く、適量をコントロール出来ないことです。**依存性**とは、覚醒剤の場合は劇的な高揚感体験があるので忘れられがたく一度体験すると精神記憶依存が非常に強いのが特徴です。この精神記憶依存による禁断症状が原因で統合失調症に似た症状を発症する者が多く、社会生活が送れなくなることが大きな問題となります。**禁断症状**とは常用していた薬物の減量や中断によりおこるさまざまな身体的症状である頭痛、発汗、振戦、痙攣、失調性歩行、筋緊張低下、構音障害などと、精神的症状である注意集中障害、記銘力・記憶力低下、感情不安定、意欲低下、不安、不眠、うつ状態、幻覚、妄想などが現れ、特に、使用を止めてからも長期間にわたり、フラッシュバックといわれる覚醒剤用時の快楽感覚が蘇り忘れられなくて依存症から抜け出すことが難しくなるのです。**LSD**とはリゼルグ酸ジエチルア

ミドまたはリゼルギン酸ジエチルアミドで、非常に強烈な作用を有する半合成の幻覚剤である。ドイツ語「Lyserg - säure - diethylamid」の略称が LSD です。LSD は、乱用薬物の中でも最も強力な作用を持つ幻覚発現剤です。LSD を経口摂取すると、約 30 分から 1 時間後に作用が現れ、4 時間から 10 時間程度、幻視、幻聴、時間や空間の感覚の欠如など、強烈な幻覚作用が現れます。LSD の依存性については評価が不確定ですが、現状認識能力欠如による異常行動や強いフラッシュバックによるパニックなどの危険性から向精神薬の指定を受けています。また覚せい剤は向精神薬の薬物療法の一つとして使用されています。**フラッシュバックとは**トラウマとなるできごとや体験が鮮明に思い出されて、気分が落ち込んだり、しんどくなったりする状態が続くことです。つまりトラウマとなる状況が頭の中で何度も再生されている状態であり、それを自分の意思で思い出そうとしているのではなく、似たようなできごとやきっかけになることに心身が反応してしまう症状です。**トラウマとは**、個人で対処できないほどの圧倒されるような体験によってもたらされる心の傷のことです。「精神外傷」とも言われます。トラウマとなる体験（外傷体験）によってさまざまな心身の反応が起こります。トラウマとなる体験として、地震、津波、台風などの自然災害、虐待、犯罪、性暴力、交通事故などによるものがあります。

覚醒剤とは、覚せい剤取締法で規定されたメタンフェタミン、アンフェタミン、及び各それらの塩類を指します。「**覚醒剤**」という**特定物質があるわけではありません**。ただし、国内で流通している覚醒剤の多くがメタンフェタミンであります。**メタンフェタミンとは何でしょうか？**メタンフェタミンは、アンフェタミンの窒素原子上にメチル基が置換した構造の有機化合物なのでメタンフェタミンといわれます。アドレナリン作動薬は英語で **adrenergic drug** であり、アドレナリン作動性神経を刺激した時と同様の作動（作用、機能、働き）を示す薬物。多くの場合は交感神経系シナプスに作動するため、これらは交感神経作動薬（**sympatho - mimetic - drug**）とも呼ばれる。アドレナリン作動薬としては、生体カテコールアミンと、人工的に合成されたものがあるが、これらは作動の発現方式によって分けられる。**カテコールアミンとは**、カテコラミンとも呼ばれ一般にチロシンから誘導された、カテコールとアミンを有する化学種である。多くの神経伝達物質等及び関連薬物の基本骨格になっている。カテコール (catechol) は、フェノール類の一種で、ベンゼン環上のオルト位に 2 個のヒドロキシ基を有する有機化合物。ポリフェノールに含まれる構造です。ベンゼン環上のオルト位とはベンゼン環に 2 個の置換基がある場合、置換基の位置によって存在する 3 つの異性体。置換基 X が結合した炭素原子を 1 とし、ベンゼン環の炭素原子に順に番号をつけると、2 と 6 がオルト (o-)、3 と 5 がメタ (m-)、4 がパラ (p-) の位置になる。ベンゼン環の 2 つの置換基が 1 位と 2 位にあるもの（隣り合っているもの）をオルト(ortho)、1 位と 3 位についているものをメタ

(meta)、1 位と 4 位（反対側）についているものをパラ(para)と言います。



オルト・メタ・パラ異性体

作動の発現様式としては、①直接作動型はアドレナリン受容体に直接作動するもので②間接作動型はアドレナリン作動性神経のシナプス小胞に作動して神経伝達物質であるノルアドレナリンを放出させ、交感神経の作動を亢進させるもので③上 2 者の混合型の 3 種類がある。

また、アドレナリン受容体への直接作動型については、さらに標的となる受容体に応じて細かく分類される。現在、アドレナリン受容体としては、 $\alpha 1$ と $\alpha 2$ 、 $\beta 1 \sim 3$ の 5 つのサブタイプが識別されているが、これらの各サブタイプに特異的に作動するものと、非選択的に全てのサブタイプに作動するものがある。アドレナリン作動薬とは、交感神経系の作用を促進する薬である。その作用様式により、直接型、間接型、およびその両方の作用をもつ混合型に分類される。アドレナリン受容体にはサブタイプがある。受容体に作用するアドレナリン作動薬（直接型と混合型）では、薬物によって各サブタイプへの親和性（結合しやすさ）が異なる。特定のサブタイプには結合しやすい（作用しやすい）が、別のサブタイプには結合しにくい（作用しにくい）という性質を受容体選択性という。直接型アドレナリン作動薬は、受容体刺激薬（アゴニスト）ともよばれる。薬として利用されているカテコールアミンには、アドレナリン、ノルアドレナリン、ドーパミン、イソプレナリン、ドブタミンの 5 つがある。

アンフェタミンとは何でしょうか？アンフェタミンとは、間接型アドレナリン受容体刺激薬として、メタンフェタミンと同様の中樞興奮作用を持つ。アンフェタミンは、注意欠陥多動性障害（ADHD）やナルコレプシー（睡眠障害のひとつ）の治療に用いられる薬剤で

す。

メタンフェタミンは脳内化学物質であるドーパミンの量を増加させます。ドーパミンは体の動きや意欲、報酬系の強化に関係します。メタンフェタミンは脳内の報酬系に高いレベルのドーパミンを急速に放出させるため、薬物の摂取行為を強化し、反復使用を促します。メタンフェタミンはごく少量を摂取しただけでも、コカインやアンフェタミンといったその他の中枢神経刺激薬と同様の健康影響をもたらします。健康影響には次のようなものがあります。

①覚醒作用および身体活動の増加②食欲の減退③呼吸数の増加④心拍数の増加および不整脈⑤血圧および体温の上昇

このコカインやアンフェタミンなどの薬物により得られる「高揚感」はすぐに表れてすぐに消えるため、反復使用となるケースが少なくありません。場合によっては「めっちゃ打ち」「追い打ち」と呼ばれる使用パターンに陥り、数日にわたって寝食を忘れて数時間おきにメタンフェタミンを摂取し続けることもあります。コカインとはコカインは、コカの木に含まれるアルカロイドで、局所麻酔薬として用いられ、また精神刺激薬にも分類される。無色無臭の柱状結晶。

メタンフェタミンを長期に渡り使用することで、次のような悪影響を及ぼす場合があります。

①極度の体重減少②深刻な歯科疾患（歯がボロボロになる）③激しい痒み、および掻いたことによる皮膚炎④不安⑤混乱⑥睡眠障害⑦暴力行為⑧被害妄想（他人に対する極端かつ理不尽な不信感）⑨幻覚⑩現実には存在しない感覚やイメージ

更にメタンフェタミンを継続使用することで、脳内のドーパミン神経系を変化させ、協調運動の低下、言語学習能力の障害につながります。メタンフェタミンの長期使用によって、感情や記憶をつかさどる脳の領域にも深刻な影響を及ぼします。メタンフェタミン長期使用者に見られる感情や認知機能の障害がまた多く見られます。これらの脳への影響は、薬物使用を中止して一年以上経過すれば元に戻るものもある一方で、長期間に渡り断薬を続けたとしても回復しないものもあります。メタンフェタミン使用者は、運動機能をつかさどる神経の障害であるパーキンソン病を発症するリスクもが高まります。

覚醒剤と麻薬の違いは何ですか？

麻薬はケシや大麻草など植物から作られるのが多いが、覚せい剤はメタンフェタミンなどの化学物質を基に人工的に作られている点が麻薬と覚せい剤は違います。覚せい剤は戦時中、軍需工場労働者の疲労防止に「ヒロポン」の名で売られた。戦後民間に放出され乱

用が激増したこともあります。

麻薬は麻酔作用を持つ薬物の総称ですから、「麻酔作用を持つ薬物」の麻と薬を抜いて「麻薬」としたのです。習慣性や耽溺性があり、続けて使うと慢性中毒を引き起こし、身体的・精神的に混乱を生じかねないため、乱用防止を目指して法律で規制している。麻薬関連の法律は①モルヒネやハルシオンなど 90 品目を対象とした麻薬及び向精神薬取締法②マリファナなどの大麻取締法③アンフェタミン（ヒロポン）など対象の覚せい剤取締法④あへん、ケシ殻など対象の阿片法の 4 つがあります。

麻薬はケシや大麻草など植物から作られるのが多いが、覚せい剤はメタンフェタミンなどの化学物質を基に人工的に作られており、麻薬と覚せい剤は違う。覚せい剤は戦時中、軍需工場労働者の疲労防止に「ヒロポン」の名で売られた。戦後民間に放出され乱用が激増。「覚せい剤やめますか、それとも人間やめますか」の CM が話題になった。

麻薬の種類は医療用とそうでないのがある。医療用には咳止めにもなるコデイン、天然のモルヒネ、オキシコドンなど。そうでないのにはケシから作る阿片や大麻、コカイン、モルヒネから合成するヘロインなど、いわゆる「麻薬」だ。コカインとは南米原産であるコカの葉から作られた強力な中毒性を持つ精神刺激薬で、医療従事者が特定の外科手術用において局所麻酔として使用する。

麻薬の最も有効な使用例はがんの疼痛緩和といわれていますが実は最悪の使用例です。何故ならば「癌の疼痛」の原因はヘルペスであるからです。さらに三大がん医療はすべて免疫を抑える医療ですからますます癌細胞が増えてしまい、増えたヘルペスは癌になっていない痛覚のポリモーダル自由神経終末に感染して痛みを増やしすぎてヘルペス性疼痛となってしまうのです。しかも麻薬も免疫を落としてしまうので命をさらに縮めて人殺し医療の最終段階となってしまうのです。

大腸がんになりやすいのは①男性②高脂肪・肉食多い③喫煙④血縁者に大腸がんの多い患者といわれていますがすべて間違いです。癌の原因はすべて飯を食うためにストレスを耐えすぎて免疫を落としすぎてヘルペスを増やしすぎたからです。癌についてはロイアルレイモンド博士の[ここ](#)を読んでください。転移した癌はあまりにもヘルペスが多くなりすぎて漢方の煎じる薬で免疫を上げかつ抗ヘルペス剤でヘルペスを増やさないことは無理です。しかし良性腫瘍は悪性腫瘍の癌で張りませんので「漢方の煎じ薬で免疫を上げ」かつ「抗ヘルペス剤で増殖を抑えることはできるので良性腫瘍は治すことができるのです。

転移性癌はなぜ治すことはできないのでしょうか？ 一個の細胞の遺伝子に 800 以上の癌関

連遺伝子が 23 本の染色体に分散しています。人体には細胞は 40 兆個あります。従って、40 兆個ある人体の細胞に 40 兆×800 は 32000 兆個の癌関連遺伝子が存在しています。しかもヘルペスが増殖するのは正常な細胞でも癌細胞でも分裂するときに歩調を合わせて分裂します。人間の正常なあるいは癌細胞が分裂するにかかる時間とヘルペスが分裂する時間は圧倒的に短い時間でヘルペスは二倍なれます。従って人間の細胞が 2 倍になる間に何百回も分裂できるので子もものすごい勢いでヘルペスは増えていきます。増えすぎたヘルペスは新しい正常な細胞に感染して細胞のゲノムに自分のゲノムを組み込み細胞の遺伝子を組み替えて 32000 兆個の無限大の癌関連遺伝子を突然変異を起こしてしまう可能性を常に高めその結果、癌関連遺伝子を一挙に同時に突然変異を起こし新たなる癌細胞を生み出してしまいます。そのようにして生まれた癌細胞はものすごい勢いで増殖して癌細胞が瞬く間に増えてしまい転移する癌細胞が増すのです。

自己免疫疾患はない病気で感染したヘルペスが感染細胞の機能を編成させて溶解壊死を起こしてしまうことはありますが癌関連遺伝子遺伝子に入り込んで異常なたんぱくを作って感染細胞を増やし続けることはないどころか感染細胞を殺してしまうので抗ヘルペス剤投与でヘルペスが増えないようにすれば自己免疫疾患は治ってしまうのとはわけが違います。

何故良性腫瘍は治せるのでしょうか？良性腫瘍とは何でしょうか？ 良性腫瘍は浸潤や転移をすることがなく、周りの組織を押しよけるようにしてゆつくりと大きくなる腫瘍を良性腫瘍といいます。 良性腫瘍には、生涯にわたって症状がでないものや、生命に影響を及ぼさないものもあります。 このため、腫瘍のできた場所や大きさ、種類などを総合的に判断し、必要に応じて手術（外科治療）が現代の標準がん医療では行われています。ヘルペスが 800 以上の癌関連遺伝子に分散しているのです。

モルヒネはモルフェウスとヒュプヌスからの合成語です。つまり眠りの神ヒュプヌスの子モルフェウスから取ったのが語源です。モルヒネは西洋では眠りをもたらし疲れを取ってくれる安楽、解放、喜びなど穏やかなイメージだ。 **モルヒネの原料はケシ**。日本では大半が輸入。

1kg のアヘンを取るのに約 2000 本のケシが必要。そこからモルヒネは 20~30%しか取れない。例外として饅頭にケシ、七味唐辛子に大麻の実が使われているが極微量です。モルヒネやコデインに類似しているものの、アヘンが結合する受容体に結合する類縁物質をオピオイドという。全てが麻薬ではない。医療用麻薬は内服薬や座薬、注射薬、貼付薬など

種類が多い。

オピオイドとは何でしょうか？オピオイドは「麻薬性鎮痛薬」と訳します。オピオイドは「オピウム（アヘン）に似たもの」という意味で「オピウム（アヘン）類縁物質」と訳します。オピウム（アヘン）とは何でしょうか？フランス語で「アヘン」の意で日本語に訳すと「東洋的な香り」です。アヘンは、ケシの実から採取される果汁を乾燥させたもので、麻薬の一種である。

昔中国ではアヘンを嗜む人が多かったが、貧困な人ほど中毒が多かった。痛くなるたび注射を繰り返したのが中毒の原因。モルヒネの使い方が悪かった。一定の満腹感が得られるよう常にモルヒネを入れておけば中毒にならないのがモルヒネの原理だ。適切な投与で疼痛が制御できるし、痛みがあるとモルヒネ依存性は生じない。

痛みは脊髄と脳の2カ所でブロックしている。痛みは警告信号だ。がんの痛みには①がん自体の痛み②治療の痛み③筋肉痛などがんに関連した痛み④他疾患による痛み—の4種類。モルヒネで全て痛みが取れるわけではない。治療できる症状、治療すべき症状があり患者さんは鎮痛剤を要求する権利、医師には投与する義務がある。痛みからの解放の第一目標は眠りを邪魔されない、第二目標は安静にしていれば痛まない、第三目標は体を動かしても痛みが強くない—with症状に合ったいろいろな薬がある。薬は最初に痛くなったときから使える。WHOのがん疼痛治療法は①鎮痛剤は内服薬が第一②弱い薬から強い薬へ段階的に使用③時刻を決めて正しく投与—の3点。麻薬の使用と予後に相関関係はない。進行度合いでなく痛みの強さに応じて使える。適切に使用すれば96.2%、ほぼ完全に除痛でき、中毒の頻度は0.2%以下だ。オピオイドを含め麻薬を使うと「中毒になる。気がおかしくなる。寿命が短くなる。末期なのですか」という疑問はいずれも誤解。ただ副作用で便秘は避けられない。痛みの悪循環を断ち切り、痛みを我慢せずコントロールすることが大切。オピオイド（麻薬）は神様からの最高の贈り物。魔薬、魔法の薬、真薬、本当の薬へと変わって欲しいのが緩和チームの願いだ。

がん疼痛、適切投与で96%除痛／がまんせずコントロールが大切

麻薬、覚醒剤、アルコール、ニコチンばかりでなく、睡眠薬、抗不安薬、鎮痛薬などの長期連用でも身体的依存性、精神的依存性からさまざまな症状を呈するようになるメカニズムは心の敵である嫌な思いを感ずるべき本来の中枢の神経細胞の働きを抑えても嫌な思いは残っているので嫌な思いをさせない薬を止めてしまえば、リバウンド現象で禁断症状という強い症状が出てしまうのは当然のことなのです。つまり抗精神病薬は飲んでも症状が一時的に楽になるだけで病気を治す薬ではないのはヘルペスウイルスなどの殺しきれない

病原体が身体に侵入すれば免疫細胞が炎症を起こして敵を排除している症状を止めてはならないのと同じで嫌な思いは一時的にとめるのではなく「嫌な思いをさせる心の敵つまり原因」を除去すべきなのです。つまり心のストレスの原因は何かを明らかにすることが医者のまず第一義的な務めで、次にストレスの原因つまり心の苦痛の原因を除去する手伝いのできればいいのですがせいぜい医者のできることは「心の在り方」についての的をつくアドバイスするのが関の山です。しかも患者がその指導に従って苦痛を除去できる心を実践できるかどうかは患者さんに任せるしかないのです。何故ならば個人的な心の感じ方はあまりにも多様性がありすぎるからです。だから仕方なく副作用の多い精神の病気を絶対治せない「向精神薬」を仕方なく投与せざるを得ない仕事が悲しいことに必然的に精神科医の仕事となるのです。

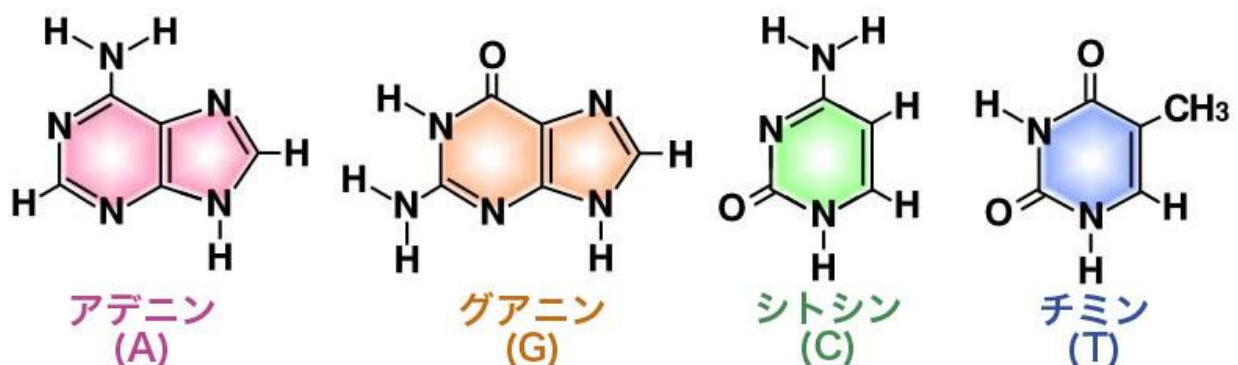
抗ヘルペス剤のアシクロビルはヌクレオチドアナログでヘルペスウイルス感染細胞内で活性化し、ヘルペスウイルスDNA鎖の伸長を停止、ウイルスDNAの複製を阻害しヘルペスウイルスが感染細胞内での増殖を阻止します。その作用機序を以下に詳しく説明します。

DNAの基本構造であるヌクレオチドとは何でしょうか？

DNAは、遺伝子の物質的な本体です。DNAの基本単位はヌクレオチドです。DNAは、デオキシリボ核酸（deoxy - ribonucleic - acid）の頭文字をとった名称です。DNAを構成している成分は、1) 塩基, 2) 糖, 3) リン酸の3つです。

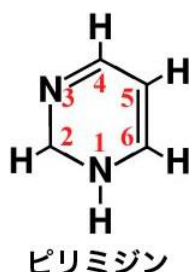
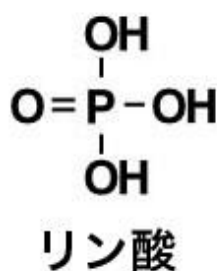
1) 塩基

DNAに使われる塩基は、アデニン（A）、グアニン（G）、シトシン（C）、チミン（T）の4種類であり、5員環と6員環が結合した形のプリンと、6員環のみで構成されるピリミジンの2つに分類されます。アデニン（A）とグアニン（G）がプリンであり、シトシン（C）とチミン（T）がピリミジンです。



2) 糖

DNA に使われる糖は、2' -デオキシリボースであります。5つの炭素をもつ五炭糖であり、それぞれの炭素には1' ~5' までの番号が割り当てられています。塩基中に含まれる元素にも番号が割り当てられているのですが、これと区別するために糖の炭素の数の右上には' が付けられている。2' 位の炭素にヒドロキシ基 (OH 基) が付いておらず水素2個のみとなっているので、2' -デオキシリボースとよばれます。



3) リン酸

リン酸基 (H_2PO_4 基) は、水溶液中では水素イオン (H^+) が電離してマイナス (-) に帯電している。したがって、DNA は分子全体にわたってマイナス (-) に帯電していることになります。

これら3つのパーツが以下のように組み合わせられ、DNA が構築されます。

塩基が糖の1' 位の炭素に結合し、ヌクレオシドが形成される。さらに、ヌクレオシド中の糖の5' 位の炭素にリン酸が結合すると、DNA の基本構成単位であるヌクレオチドが形成される。4種類の塩基それぞれに対するヌクレオシドの名称を下の表にまとめた。

ヌクレオシドとは何でしょうか？糖+塩基+リン酸基の3成分がすべて含まれたヌクレオチド (nucleotide) に対して、ヌクレオチドからリン酸基を除いた部分をヌクレオシド (nucleoside) といいます。例えばヌクレオチドのアデニンのヌクレオシド (アデニン+リボース) は塩基名の語尾を少し変えて「アデノシン」になります。他も同様にグアニン→グアノシン、シトシン→シチジン、チミン→チミジン、ウラシル→ウリジンとなります。また五単糖がデオキシリボースの場合は先頭に「デオキシ」を持ってきて「デオキシアデノシン」や「デオキシシチジン」や「デオキシチミジン」や、「デオキシウリジン」

となります。因みにデオキシウリジン (deoxy - uridine) は、RNA のヌクレオシドである。

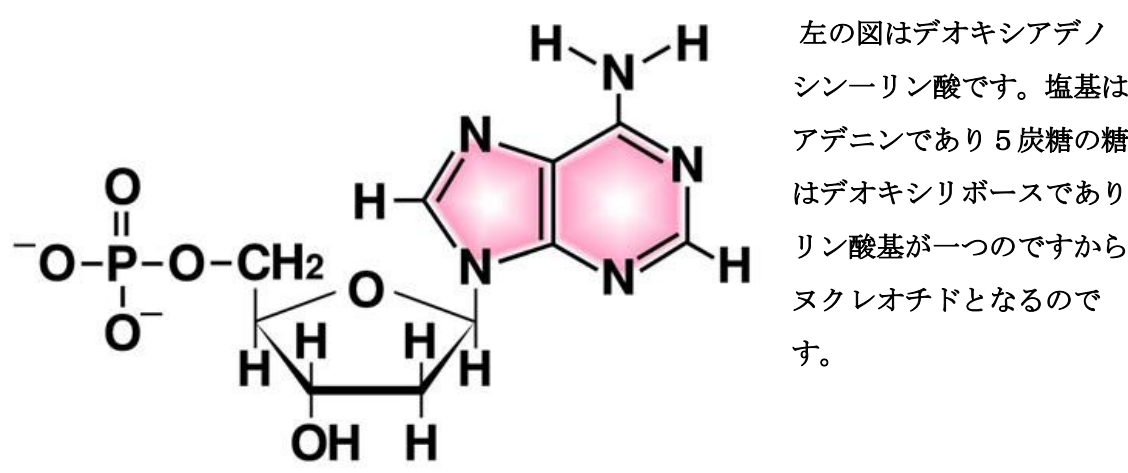
五単糖の単糖とは何でしょうか？単糖とは糖の基本単位でそれ以上、加水分解されない糖です。普通の単糖は炭素の数によって三炭糖、四炭糖、五炭糖、六炭糖、七炭糖の五つに分けられます。単糖と炭糖とを混同してはなりません。糖は別名、炭水化物といわれ最も多い生体分子が糖は別名、炭水化物です。分子式は $(\text{CH}_2\text{O})_n$ であり n は炭素数です。五炭糖は $(\text{CH}_2\text{O})_5$ となるのです。五炭糖の意味は五つの炭素から成り立っている糖つまり炭水化物あるのです。炭水化物とは途中に区切りを入れて「炭・水化物」とすればわかりやすく、炭素 (C) と水 (H_2O) が同じ数だけ 5 個くっついたものです。実は五炭糖は英語でペントースというのですがペントースは二つに分けてアルドースとケトースに分けられます。

アルドースの五炭糖とケトースの五炭糖の違いは何でしょうか？三炭糖、四炭糖、五炭糖、六炭糖、七炭糖の五つの種類のそれぞれの単糖は末端の化学基の種類からアルドースとケトースに区分されるのです。アルドースもケトースもカルボニル基である $\text{C}=\text{O}$ を持っておりアルドースは $\text{C}=\text{O}$ の片方に H が付くものであり、ケトースは $\text{C}=\text{O}$ の両方に C が付いているのです。とくにアルドースの $\text{C}=\text{O}$ の片方に H が付く代表的な 1 価の官能基がアルデヒド基で -CHO で示されます。アルデヒド基は、直接カルボニル基に結合していて酸化されやすい水素原子をもっている。

このアルドースの五炭糖の一つが D-リボースがありますが D-を加えると煩雑になるので D-リボースのことを略して簡単に五炭糖のリボースというのです。

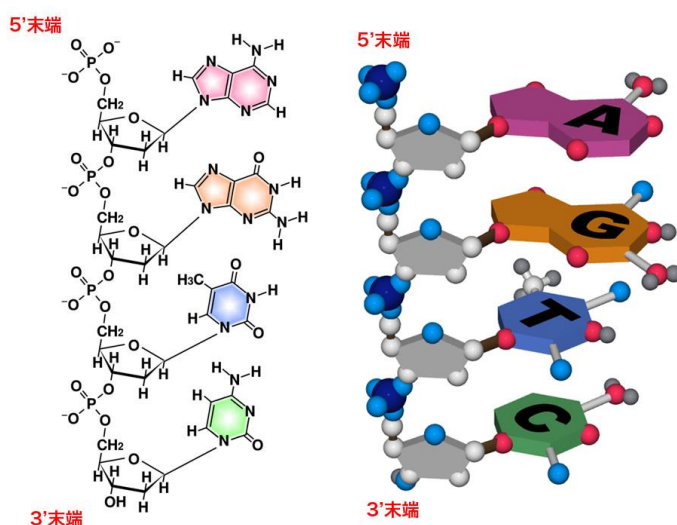
ヌクレオチドは、ヌクレオシド名の後ろにリン酸の数をつけて、例えばアデノシンーリン酸はヌクレオシドのアデノシンにリン酸基が一個ついているという意味です。さらにアデノシンーリン酸は略してアルファベットの略号にしてアデノシンを A にします。注意してもらいたいのは「A」はアデノシンだけではなくアデニンの略号だけではなくアデノシンの略号でもあるのです。さらにややこしいのですが **AMP を読むときはアデノシンーリン酸であってアデニンーリン酸とは読まないのです**。何故ならば AMP はヌクレオチドですからヌクレオシドにリン酸がついて成り立ったからです。ですから同じように ADP はアデノシン二リン酸と読みアデニン二リン酸とは読まないで ATP はアデノシン三リン酸となりアデノシン三リン酸とは読みません。さらに dATP の読み方は「デオキシアデノシン」三リン酸と読みます。エネルギー通貨である ATP をアデニン三リン酸と間違えて読む人が多いですが実は正しくはアデノシン三リン酸なのです。さらに NTP とか dNTP という英語がありますが NTP は nucleoside tri - phosphate の略語でありヌクレオシド三リン酸

ン酸でありヌクレオチド三リン酸ではないのです。NTP は、3 つのリン酸が結合したヌクレオシドを含む分子であるからです。dNTP は deoxy-nucleoside triphosphate の略語でありデオキシヌクレオシド三リン酸と訳し dNTP は dATP、dCTP、dGTP、dTTP のヌクレオチドの 4 つからなり立っています。



塩基	ヌクレオシド (糖がデオキシリボースの場合)	ヌクレオチド (リン酸基が 1 つ) (糖がデオキシリボースの場合)
アデニン	デオキシアデノシン	デオキシアデノシンーリン酸
グアニン	デオキシグアノシン	デオキシグアノシンーリン酸
シトシン	デオキシシチジン	デオキシシチジンーリン酸
チミン	デオキシチミジン	デオキシチミジンーリン酸

このヌクレオチドが連結することにより、ポリヌクレオチド鎖が形成されます。このヌクレオチド間の結合を担当するのがリン酸であり、デオキシリボースの 5' 位の炭素と 3' 位の炭素の間をリン酸基がつないでいます。このリン酸を介した結合をリン酸ジエステル結合 (ホスホジエステル結合) といいます。つまり、下の図に示したように、ポリヌクレオチド鎖の骨格を成しているのは、糖とリン酸が交互に連結したものです。そして塩基は、この糖-リン酸骨格から突き出す形でデオキシリボースと連結しているのです。



左図のAはアデニンでGはグアニンでTはチミンでCはシトシンです。この四つの塩基がデオキシリボースと連結しさらにデオキシリボースが一個のリン酸とつながっている図です。アデニンとグアニンはプリン塩基でチミンとシトシンはピリミジンです。

さらにここで重要なのは、ポリヌクレオチド鎖には方向性があるということです。ポリヌクレオチド鎖が形成されたとき、**上の左端のリン酸基の付いたオキシリボースの5'位の炭素が向いている側を5'末端、OH基の付いたデオキシリボースの3'位の炭素が向いている側を3'末端**といいます。

ヌクレオチドの糖は五炭糖ですがこの五炭糖の供給源は解糖の反応の直後つまりグルコースがグルコース 6-リン酸になるとペントースリン酸系路というルートが分岐しています。このペントースリン酸系路というルートの役割のひとつが **DNC や RNA、そして種々の補酵素の主成分であるリボース（五炭糖）** を作ることなのです。RNA の糖はリボースそのものでありますが DNA はリボース（五炭糖）が還元されて酸素が無くなったデオキシ糖である 2-デオキシリボースという五炭糖なのです。DNA の塩基は糖の C - 1 位に N - グリコシド結合で結合しておりリン酸基は C - 5 位にエステル結合で結合しています。更にヌクレオチド同士が連結する時は C - 3 位に隣のヌクレオチドのリン酸基が付きます。ヌクレオチドを構成する時に五炭糖に連結するときの連結点は 1、3、5 の奇数番号の炭素なので覚えやすいのです。

ヌクレオチドはリボースが仲介して塩基とリン酸を結び付けているのです。一方ヌクレオチドを連結しているのはリン酸なのです。

ヌクレオシドアナログである抗ヘルペス剤であるアシクロビルとは何でしょうか？ヌクレオシドとは何でしょうか？ヌクレオチドは糖＋塩基＋リン酸基の 3 成分がすべてが含まれ

ているのですが、このヌクレオチドからリン酸基を除いたものです。遺伝子である DNA のこの構成単位は4種類のヌクレオチドでアデニン、グアニン、シトシン、チミンの4つです。ヌクレオチドは糖とリン酸基がホスホジエステル結合でリン酸基によって糖と糖を結合させてヌクレオチドの長い鎖を形成しています。糖の炭素に塩基のヌクレオチドの窒素に結合した塩基の一つが側方に突き出しています。

ヌクレオチドの糖は五炭糖で RNA の糖は5単糖のリボースで DNA の糖は RNA の5単糖のリボースから一つ酸素が無くなったデオキシリボースです。デオキシの「デ」は「脱」の意味で「オキシ」は「酸素」で「デオキシ」は「脱酸素」で酸素が取れたリボースなのでデオキシとなるのです。

ずっと下の図のアシクロビルを見てください。モノマー（単量体）である1個のヌクレオチドがホスホジエステル結合で連なって出来たヌクレオチドのポリマー（重合体）が核酸です。DNA と RNA は共にヌクレオチドのポリマー（重合体）である核酸です。核酸（Nucleic Acid）とは、デオキシリボ核酸（DNA）とリボ核酸（RNA）という二つの異なる種類の生体分子をさします。具体的には、細胞内に存在し、遺伝情報を保存する「DNA」とタンパク質の合成を指示する「RNA」とに分けられます。

ヌクレオシドアナログであるアシクロビルはどんな分子機構でヘルペスウイルスを増殖させないのか？簡単にまとめてアシクロビルの薬理を説明するとヘルペスウイルス（HSV-1、HSV-2）または水痘・帯状疱疹ウイルス（VSV）や EB ウイルスが感染した人の細胞内ではヘルペスウイルス性のチミジンキナーゼ（TK）が発現している。ヘルペスウイルス性のチミジンキナーゼ（TK）はヘルペスウイルス特異的チミジンキナーゼとも呼ばれる。サイトメガロウイルス（CMV）はヘルペスウイルス特異的酵素である thymidine kinase（TK）を持っていませんのでアシクロビルは効果はありません。

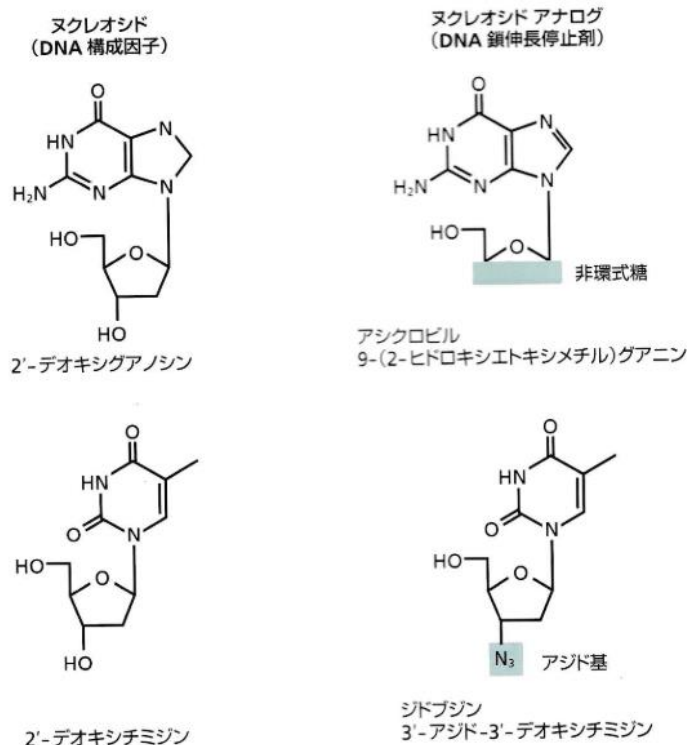
アシクロビルはウイルス性 TK で一リン酸化された後、宿主であるヒトの細胞性キナーゼで活性型の三リン酸体となり、ヘルペスウイルス DNA ポリメラーゼでヘルペスウイルス DNA に取り込まれ、それ以上の DNA 伸長を阻害し、ウイルスの増殖を防ぐことができます。ヌクレオチドとヌクレオシドとの違いは何でしょうか？ヌクレオチドからリン酸基を除いた部分をヌクレオシドといいます。例えばヌクレオチドのグアニンの塩基の語尾を少し変えてヌクレオシドは簡単に「グアノシン」といいます。アデニンのヌクレオシドを「アデノシン」といい、チミンのヌクレオシドを「チミジン」といいます。

又、ヌクレオシドのアデノシンに糖のデオキシリボースが結合しているときには先頭に「デオキシ」を持ってきてデオキシリボースアデノシンと言わないで簡単に「デオキシ

「アデノシン」といい、又、ヌクレオシドのグアノシンに糖がデオキシリボースであれば先頭に「デオキシ」を持ってきてデオキシリボースと言わないで「デオキシグアノシン」と簡略にいいます。

アシクロビルは DNA 構成要素であるグアノシンに類似した構造ですが、環状でない非環式の糖を持つヌクレオシドアナログ(核酸アナログ)nucleoside analog なのです。このアシクロビルのような薬剤がどのように作用するかについて詳細に解析することは、抗ウイルス薬の作用機序を普遍的に理解するために極めて役に立つので詳しく説明しているのです。

ヌクレオシドとヌクレオシドアナログ



左図は DNA 構成因子であるヌクレオシドから DNA 鎖伸長停止剤であるヌクレオシドアナログに変換された薬剤を対照的に比較したものです。

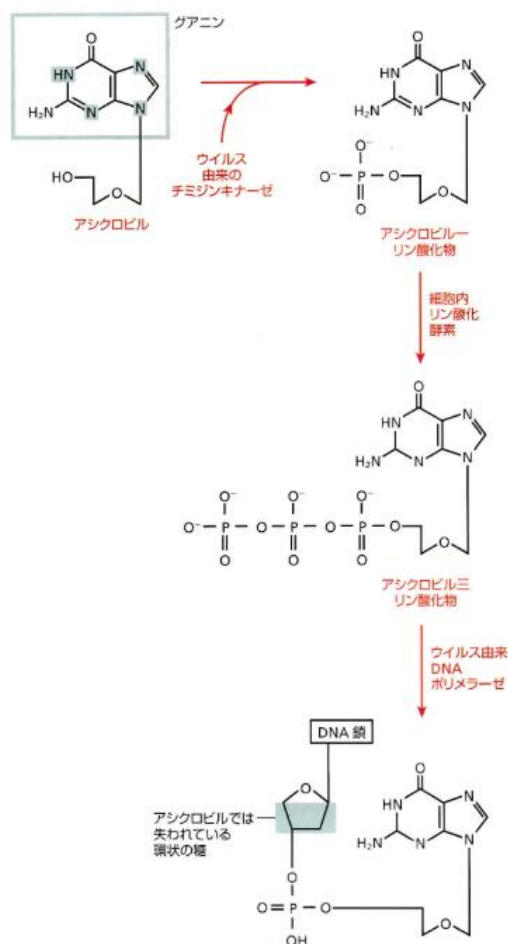
例えば 2'-デオキシグアノシンを抗ウイルス薬である活性型のアシクロビルに変えたものです。口唇ヘルペスおよび性器ヘルペスの原因となる単純ヘルペスウイルスと水痘や帯状疱疹の原因となる VZV に効果的である。アシクロビル自体はプロドラッグであり、体内で活性型、この場合三リン酸化物に変換される。アシクロビルは、ヘルペスウイルスに感染した細胞内に存在するウイルスの酵素チミジンキナーゼ(TK)によってリン酸化されて一リン酸化物に

なるが、この過程が薬剤の選択性を決定しているのです。生成した一リン酸化物を人の細胞内のキナーゼがさらにリン酸化し、アシクロビル三リン酸化物が生成するのです。

細胞性チミジンキナーは薬剤としての選択性が強くおよそ 3000 倍であり選択されなかったものとは結合しないのです。従ってアシクロビルはこれによってほぼリン酸化されずそのままの不活型のままであるのです。さらに、細胞性チミジンキナーゼは細胞周期の特定の段階でしか産生されないが、ウイルスのチミジンキナーゼは細胞の酵素なしにウイルスが複製できるよう常に産生されているので、アシクロビル三リン酸化物はウイルスの DNA ポリメラーゼにより伸長中の DNA 鎖に取り込まれる。細胞内の DNA ポリメラーゼがアシクロビル三リン酸化物を DNA 中に取り込む確率はウイルスの約 100 分の 1 である。その

結果アシクロビルの毒性の低さはこの2段階の選択性(100×3000 となり 30 万倍の選択性となるので)いかに特異的選択性が高いかが理解できます。アシクロビルが DNA 鎖に取り込まれると、デオキシリボースの大部分が欠落するので、特に次のヌクレオチドが加えられる、環状の糖の 3'-OH 基が欠けることにより、それ以上の塩基が加えられなくなり、DNA 合成が終結するのです。すなわち、3'-OH 基を欠くアシクロビルおよび他の多くのヌクレオシドアナログは全て伸長終結剤である。アシクロビルについては、次のヌクレオチドを加えようとするウイルス DNA ポリメラーゼが不活性複合体に捉えられるという別の効果も有するのです。ウイルスの酵素によって活性化されて取り込まれるという点で、アシクロビルは非常に効果的であると同時に非感染細胞に対する毒性は非常に低いのです。DNA ポリメラーゼとは DNA 依存性 DNA ポリメラーゼであり、DNA 複製において中心的な働きをする酵素であり、RNA がプライマーとなってヌクレオチドの付加（重合）を行い核酸である遺伝子となる DNA 鎖が伸びていくのです。

下図はアシクロビルの連続的な活性化を示しています。チミジンキナーゼ (TK) による



リン酸化を経て合成中の DNA 鎖に取り込まれ流れを示しています。

ちなみにこの流れの原則に則っている別のヌクレオシドアナログ薬剤には抗エイズ薬で有名な抗 HIV 薬であるジドブジン (3'-アジド-3'-デオキシチミジン, アジドチミジン, AZT) がある。アシクロビルとは異なり、抗エイズ薬であるジドブジンは細胞性リン酸化酵素によってリン酸化されます。細胞性 DNA ポリメラーゼのほとんどはリン酸化されたジドブジンを伸長中の DNA 鎖に取り込まないが、ミトコンドリアの DNA ポリメラーゼはこれを取り込むようである。これまでの研究によって、ジドブジンは他のヌクレオシドアナログ、特にジダノシンやザルシタビンと比較すると、ミトコンドリア DNA への取り込みが、かなり低いことがわかってきたが、それでもミトコンドリアが DNA ポリメラー

ゼッがジドブジンを取り取り込むのでジドブシンに対する毒性は依然問題となっている。HIV の逆転写酵素はより選択制が低く、高い効率でリン酸化されたジドブジンを取り込む。通常の DNA 伸長時についているデオキシリボース糖環の水酸基の代わりにアジド(N₃)基がつくことで、DNA 鎖へのさらなる核酸添加が阻害され、DNA 合成が終結する。しかしながら HIV の逆転写酵素(RNA 依存的 DNA ポリメラーゼ)には校正機構が備わっており、取り込まれたジドブジンを除去することができるため、これは薬剤耐性につながることになる。この校正活性は抗 HIV 薬(NNRTI)ネビラピンによって阻害され、これはこれらの薬剤を組み合わせた治療が効果的である理由の 1 つであるのです。アジド(N₃)基とはアジド基 3 つの窒素原子 (N) で構成される天然に存在しない人工の原子団 (官能基) でジドブジン (ZDV; 抗 HIV 薬は三文字の略記で表されることが多い) は別名アジドチミジン (AZT) と呼ばれるのはアジドチミジン (AZT)のアジドは人工的に作られたものであるからです。

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

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

現代の病気の原因は何でしょうか？何万回も書きましたが、現代の病気の原因は、化学物質とヘルペスしかないのはご存知ですね、しかもこの 2 つの原因と免疫が戦う時に症状が出ますね。まさに製薬メーカーが作った薬は化学物質そのものであり、現在 20 万 5000 種類以上の薬が使われているのです。その全てが人間にとって異物になっているのです。なぜならば 20 万種類以上の化学物質のただひとつさえ人体が作ったことがないので、人

体の免疫にとって製薬メーカーが作る薬は初めて認識する化学物質ですから異物とならざるをえないのです。もちろんこれらの化学物質を異物として認識できるかは患者の MHC II 遺伝子の多様性によります。

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

もちろんこの IgE 抗体を作るためには、まずは IgG 抗体を作らなければならないので、さらに原点に戻って、最初に IgG 抗体がどのようにして作られるかを説明しましょう。そしてクラススイッチをして初めて IgE 抗体が作られる話もしておきましょう。まず薬が体内に入ってきます。この薬は化学物質ですから、IgG 抗体が作られるには必ず薬が体内にあるタンパク質のどれかと結びつかなければなりません。人体の DNA の命令で作るタンパク質は約 10 万種類といわれています。食べ物に含まれている動物性タンパクや植物性タンパクは、数百万～数千万種類といわれています。まずこのような数多くのタンパク質の中のひとつと化学物質が結びつき、タンパクと化学物質の複合体を作る必要があります。このときタンパクをキャリアタンパクといい、化学物質をハプテンといいます。従ってこの複合体を「ハプテン-キャリアタンパク複合体」といいます。このような複合体が組織に蓄積すると樹状細胞が異物と認識し、貪食します。この貪食した複合体を粉碎し、小さなペプチドとハプテンの断片にします。この断片を抗原といいます。この抗原に MHC II というタンパクが結びついて初めて T 細胞に異物である化学物質（ハプテン）をナイーブ T 細胞に提示します。抗原を提示されたナイーブ T 細胞が全て認識できるわけではありません。T 細胞に細胞膜には TCR というレセプターがついています。TCR は

“Tcellreceptor” の略であります。この TCR にぴったりと結びつく抗原しか認識できないのです。認識できる選ばれた T 細胞は、次に IgG を作ることができる B 細胞を探し出します。ところが B 細胞も細胞膜に BCR というレセプターを持っています。これを

“Bcellreceptor” といいます。この BCR が抗原と認識するためには TCR が認識した抗原とレセプターが同じでなければならないのです。このときに初めて B レセプターに IgG を作らせることができるのです。どんどん同じ種類の IgG を作り続けても、ハプテン-キャリアタンパク複合体は、人体にとって異物であっても殺すことができないので、いつまでも殺し溶かすことができないうえに、ほとんどの薬は毎日継続して大量に飲まされるので、永遠に IgG を作らざるを得なくなるのです。つまり IgG は、殺しの抗体といってもいいのです。殺しきれない薬をいつまでも IgG で処理できなくなると、人体の免疫は B

細胞に排除の抗体を作らせるのです。この抗体がアレルギー抗体である IgE 抗体であり、このように殺しの IgG から排除の IgE に変えることを抗体のクラススイッチといいます。

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

まずIgGはどのようにして作られるのでしょうか？まずIgGを作るのに必要なIL-2やIFN- γ やTNF- α などのサイトカインがどのように作られ、かつIgEを作るのに必要なIL-4がどのように作られるかを説明します。人体に侵入してきた化学物質や細菌やウイルスは樹状細胞や大食細胞に食べられると、まずIL-12が樹状細胞や大食細胞で作られます。このIL-12は骨髄で作られたばかりの未熟なT細胞（ナイーブT細胞）をヘルパーT1リンパ球（Th1）に変えてくれるのです。するとTh1はIL-2やIFN- γ やTNF- β を出します。これらのサイトカインの中で、IFN- γ が直接的にBリンパ球のIgMをIgGに作り変えるよう、1回目のクラススイッチをさせるのです。つまりIFN- γ はIgGを作るのには絶対に必要なサイトカインなのです。と同時にこのIL-2やIFN- γ やTNF- β 樹枝状細胞や大食細胞を刺激して、さらに異物を処理する能力を高めてくれるのです。

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

私は以前、論理的に IgG 抗体のレセプターが肥満細胞になれば絶対アレルギーは起こら

ないと論証したことがあります。人間の体は生きるために人知を超えた合目的な論理性を持っていると考えてきました。そのひとつは言うまでもなく免疫システムは異物からの攻撃を処理するためで進化したものですから、合目的論理的には自己免疫疾患はないと最初に直感的に気づき、私の「なぜ自己免疫疾患はないのか？」という論文が生まれたのです。もちろん自己免疫疾患の代表である SLE をはじめ CD や UC やリウマチなどのあらゆる病名がついた患者さんの病気を治した手記は腐るほどありますね。もしこれらの病気が自己の免疫が自分を攻撃するということになれば、自己免疫疾患は治るどころか死ぬ以外にないですよ。アッハッハ！同じように、殺すことができない敵を処理するためには人体から敵を排除するアレルギーというシステムが人体の免疫のシステムに備わっているのは当然なのです。それでは現実アレルギーを起こす中心の人物は誰でしょう？まさにアレルギー抗体である IgE と結びつき、その結果ヒスタミンを作り出すことができる肥満細胞しかないのです。しかも既に分かっていたことは、IgG から IgE への抗体のクラススイッチがあるということであり、かつそのクラススイッチをさせるのは、AID 遺伝子であることも分かっていました。さらにクラススイッチさせるきっかけを作るのはサイトカインである IL-4 であるということもその当時分かっていました。しかも IL-4 をヘルパーTリンパ球が作っていることも分かっていました。しかも Th2 がなにをキッカケに IL-4 を作り出すのかは誰も知らなかったのです。このような幾つかの事実を世界で初めて結びつけて最初に誰が IL-4 を作るのかを論理的に証明したのが IL-4 を最初に作り出すのはアレルギーの中心人物である肥満細胞であると言い切ったのです。この発見も、私が世界で初めて見つけ出した発見と大言壮語したことがあります。アッハッハ！

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

さあ、本論に戻りましょう。人体に毎日毎日薬という名の化学物質が投与されたら、どんな戦略を用いると思いますか？やはり化学物質ですから IgE のアレルギーで処理するか、さらに免疫を抑えられる化学物質を投与されるとクラススイッチができなくなり、この化学物質を IgG 抗体で処理しようとするときに膠原病が出現することや、8種類のヘルペス

がどんどん増え続けている真実も、賢い私のホームページのフォロワーの皆さんにとっては耳タコでしょう。

このように薬という化学物質によって生じた症状を医薬業界は副作用と言い続けているだけです。病気を治すのは、薬ではないにもかかわらず、薬の副作用は医者が病気を治療するのだから仕方がないという印象を製薬メーカーが作り上げました。本当に病気を治療できるのは抗生物質と抗ヘルペス剤だけですから、それ以外の薬を人体に投与するときに、免疫が異物を人体に入れないでくれと泣き叫びながら正しい免疫反応を起こしているのが副作用なのです。元来、病気は自分の免疫の遺伝子でしか治せないわけですから、異物である薬が病気を作ろうとしているからこそ正しい副作用が出るわけですから、そんな薬を患者に投与する必要がないのです。正しい薬というのはあるのでしょうか？あります。免疫を助ける漢方と抗生物質と抗ヘルペス剤以外は全て不必要なのです。資本主義社会においては資本、つまり金が一番大事ですから、人間は自分のエゴ、つまり快樂のために朝から晩まで嘘をついて金を儲けることが医薬業界の仕事となって久しいのです。残念です。

「お前も同じことをやっているじゃないか」と誰かがこっそり叫んでいるのも聞こえるのですが、私は病気を作って患者からお金を巻き上げることは絶対にしません。だからこそ世界中の製薬メーカーと医者を敵に回しているのです。「なぜそんなことができるのですか？」と誰かが言っているようです。気は世界で一番小さい男ですが、真実のために殉職することが最高の生き方であり死に方であることがわかっているから医療界でただ一人で真実を語り続け実践しているだけです。本当？ワッハッハ！実は3月7日で72歳になりました。私は誕生日を“呪う日”だと15歳から思い続けてきましたから、何も誕生日が嬉しいわけではないのですが、79歳にもなるとそろそろ頭も腐り始めてきたことが分かります。アルツハイマー直前の状態です。頭が腐る前に死んでしまうことも若い人たちのためになることを知っているから死に急いでいるだけです。ワッハッハ！

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

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

薬屋は医者薬に使ってもらわなければ儲かりません。従って医者が知らないふりをして、いる真実を薬屋が指摘することは医者の権威を侵害することにもなるので言えないのは当然なのですが、さらに薬屋が作った化学物質で新たなるアレルギーや膠原病を作っているということもバレてしまうので、決して副作用が起こるメカニズムを明らかにしないだけです。いずれにしろ医者と薬屋は共犯関係ですからね。もちろん主犯は医者であることは言うまでもないことですね。アッハッハ！

3つめの理由は、ステロイドのような免疫を抑える薬がヘルペスを増やし続けていることが分かってしまうから副作用のメカニズムを明らかにしないのです。化学物質は免疫寛容を起こして共存できますが、8種類のヘルペスは絶対に殺しきることが不可能ですから、人類絶滅まで戦わざるを得ないのです。免疫を抑えない限りは8種類のヘルペスウイルスはあらゆる細胞に潜伏感染で潜み続けます。ところが免疫が下がると潜伏状態からどんどんヘルペスが増殖し、感染する細胞が無限に増えていきます。ステロイドホルモンを医者が投与しなくても、人間は現代の競争社会においては朝から晩まで副腎皮質ホルモンである糖質コルチコイド（ステロイドホルモン）を出してストレスを乗り越え、死ぬまで繰り返して生き続けます。ところがヘルペスはストレスが多くなると少しずつ増殖し続けますが、ストレスが減った時には免疫が回復し、増えたヘルペスを免疫で殺そうとします。このメカニズムについては[ヘルペスのコーナー](#)を読んでください。

それでは免疫を抑えない薬である化学物質がどのようにして免疫を上げるかの説明をしましょう。化学物質が異物になって生じる病気は、ひとつは薬剤性アレルギーであり、2つめは薬剤性自己免疫疾患（実は膠原病というべきですが）であることは既に説明しました。ところがこの2つの病気は、免疫が異物と認識することによって生じるということを説明しましたね。言い換えると、異物が入らない限り免疫の反応は何も生じないのです。

つまり病気は免疫が上昇しない限り絶対に生じないのです。この原理原則を理解するだけでも自己免疫疾患はないということが頭のいい人はお分かりになるでしょう。まさに薬という化学物質は異物そのものですから、免疫が上がり、IgE で戦う薬剤性アレルギーが生じ、IgG で戦う時には膠原病が生じることは既に述べました。ところがもうひとつ化学物質を入れることによって別の戦いを起こすことになるのです。さあ、何なのかまずは自分の頭で考えてください。……………。

分かりましたか？そうです。化学物質という異物を入れると免疫が上昇し、全人類の全てが多かれ少なかれ感染し潜んでいる8種類のヘルペスウイルスとの戦いが始まるのです。上で述べたように、免疫が普通の状態であれば、潜伏感染を一生し続けてヘルペスとの戦いは気づかないのですが、医者に大量にステロイドをはじめとする免疫抑制剤を用いられてきた人は、増殖感染により数多くの細胞にヘルペスが感染しており、不顕性感染である潜伏感染細胞が増えています。どの細胞にどの種類のヘルペスがどれだけの量増えているかを知ることにはできません、しかしながら異物である化学物質を入れた途端に免疫が上昇し、多かれ少なかれヘルペスとの戦いが始まるのです。免疫が上昇するのは異物を入れたときだけではないのです。ステロイドホルモンを使い続けている間にリバウンドが繰り返されて、徐々に徐々に免疫が上がって行っているのです。つまり投与したステロイドが、ちょっとでも少なくなるとリバウンドが起こり、増えると再び免疫が抑制されるという繰り返しが知らぬ間に起こっているのです。

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

移植といえば一番代表的な移植は腎臓移植であります。この腎臓移植にまつわる悲しい事件が我が母校の府立医科大学で起こりました。京都府立医科大学付属病院の医師が、腎臓移植の後の暴力団組長の病状について、収監を免れさせるために検察庁に虚偽の報告をしたとされるスキャンダラスな事件が連日全国ネットで報道されました。最後は吉川学長の辞任が決まりました。報告書には組長が収監に堪えられない理由として「BKウイルス腎炎を併発」と具体的病名も明記してありました。免疫抑制剤を使うといろんなウイルスに感染しやすくなります。BKウイルス腎炎は腎臓移植後に発症することが多く、重症化した場合、再び透析治療が必要となる病気です。BKウイルス（BKV）は、ポリオーマウイルス科ポリオーマウイルス属に分類されるDNAウイルスであり、1971年に尿管狭窄を起

こした腎移植の患者の尿から分離されました。BKVは経口感染で起こり、95%の人が10歳までに自然感染をしています。感染後軽い上気道炎症状を起こすぐらいです。当然腎移植をする前に暴力団組長もBKV感染を起こしているはずですから、抗体ができています。従って刑務所に収監されたからといって、何もBKウイルス感染が再び起こるわけではありません。特別に怖いウイルスでもないにもかかわらず、なぜこのような事件が起こったと思いますか？まさに「白い巨塔」の事件であります。

私も医学博士号を取るために、医院の休みである月曜木曜だけ10年間府立医大に通い続けましたが、その間誰が次の教授になるとか学長になるとかについての権力闘争を目の当たりにしてきました。まさに殺し合いであります。私が尊敬していた教授の後に誰が教授になるかという人事に教授自身も巻き込まれ、教授が自殺せざるをえない事件に遭遇したこともあります。今回の事件も想像するに、吉川学長は2期6年の学長職を自分が主導して3期9年に去年決めたことが事件の発端であります。誰とは言いませんが、時期学長として下馬評が高かった教授が吉川学長に嫉妬し、元警察OBにチクった可能性が一番大きいのです。なぜならばチクる限りは正当な論拠がないと勝てません。組長の泌尿器科の主治医の移植医は当然BKVの抗体も調べているはずですが、さらに収監を免れさせるために脅かされ、データを偽造した可能性も報道されているので、そこに不正の臭いをかいだ嫉妬深い時期学長候補であった教授がスキャンダルを公開し、吉川学長を辞任にまで追い込んだのです。医学界は怖い世界だと思いませんか？人間社会は全て金と権力で動いています。権力欲しさに嫉妬深い教授がチクったのですが、吉川教授も権力欲しさに学長職を自分主導で3期目まで伸ばしたことが仇になったのでしょう。残念です。人間社会で一番怖いのはなんだと思いますか？人間の心です。人間の食欲です。吉川教授は個人的にはよく知っていますが、人間としては素晴らしい方であり、直接腎臓移植には全く関係ないので、事件に巻き込まれた被害者であると私は感じています。

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

免疫抑制薬には、ステロイド薬のプレドニン、カルシニューリン阻害薬といわれるシクロスポリンやタクロリムス、代謝拮抗薬のミコフェノール酸モフェチルのミゾリビン、mTOR阻害薬であるエベロリムスなどや、最後に抗体医薬と呼ばれる色々な薬があり、拒

絶反応を起こす機構のそれぞれ別な箇所を阻害して、拒絶反応が起こらないようにします。ちなみに“mTOR”は“mammalian target of rapamycin”の頭字語であります。ラパマイシンの標的分子として同定されたセリン・スレオニンキナーゼで、細胞の分裂や生存などの調節に中心的な役割を果たします。

ここでもう一度医者が投与する過剰なステロイドの一般的な教科書に書かれているレベルの副作用を復習しておきましょう。皆さん、副作用というのは悪い作用だと思っているでしょう。違うのです。あらゆる薬の副作用は免疫が薬という化学物質を投与されたときに、異物と認識して正しく排除しようとする免疫の反応にすぎないのです。ところがステロイドだけは特別です。なぜならばステロイドは人体が作っている唯一の免疫を抑制する成分であり、それを過剰に投与して生じる人為的遺伝子病というべきものです。元来、人間が毎日副腎皮質で作っている量のステロイドは、必要でかつ十分であるにもかかわらず、医者たちは症状を取るために過剰なステロイドホルモンを投与して遺伝子病を作っているのです。人体でステロイドを作ることができなければ人間は死んでしまいます。医者が投与する過剰なステロイドホルモンが問題なのです。ステロイドの副作用については[こちら](#)を読んでください。

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

1. 易感染性。体の抵抗力（免疫力）が低下するために、風邪やインフルエンザなどの感染症にかかりやすくなります。投与量が多い間は、感染予防の薬（バクタ配合錠など）を飲むこともあります。日頃は、手洗い、うがい、マスク着用、人混みを避けるなどの一般的な注意が必要です。この副作用は、まさに不必要で過剰なステロイドが免疫の遺伝子を変えてしまうために生ずるのです。ちなみにバクタ配合剤というのは、微生物体内における葉酸の生合成を阻害する成分と、葉酸の活性化を阻害する成分の2つの有効成分が配合された、ST合剤と呼ばれる抗菌剤です。STのSは、サルファ剤のSであり、TはトリメトプリムのTであります。通常、他剤が無効または使用できない場合の呼吸器感染症、尿路感染症、腸炎、腸チフスなどの一般感染症の治療、およびニューモシスチス肺炎の治療と発症抑制に使用されます。このようにステロイドを使うと免疫が落ちて様々な感染症が生じるので、滅多に使わないST合剤が必要となるのです。

2. 骨粗しょう症（ステロイド骨粗鬆症）。骨がもろくなり（骨密度が減少し）、圧迫骨折や大腿骨頸部骨折などが起こりやすくなります。予防薬として骨を守る薬（ビスホスホ

ネット薬)を内服します。ステロイドが破骨細胞と骨芽細胞の遺伝子を変えるので、骨粗しょう症が生じます。

3. 糖尿病 (ステロイド糖尿病)。糖を合成する働きを高めるため、血糖が上がります。投与量が多いほど血糖は上がるので、特に投与量が多い間は、食事療法による予防が大切であり、薬による糖尿病治療が必要な場合もあります。ステロイドは元来、正しくは糖質コルチコイドであります。要するにストレスに対抗するために、脳の唯一の栄養素である糖をできる限り作るために存在するホルモンであるので、過剰にステロイドを投与すれば血糖が上がリ、ステロイド糖尿病になるのは当たり前のことなのです。

4. 消化性潰瘍 (ステロイド潰瘍)。消化管粘膜が弱くなるため、潰瘍ができやすくなります。胃酸分泌を抑制する薬や胃粘膜を保護する薬を予防的に内服します。なぜステロイドを過剰に投与すれば消化管粘膜が弱くなるのでしょうか？言うまでもなくひとつは消化管の粘膜細胞の遺伝子を変えるからです。さらに既に粘膜細胞に入り込んでいたヘルペスが増殖するためです。ステロイドホルモンが直接消化管の粘膜を傷つけるためではないのです。

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

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

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

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

9. 高血圧症、むくみ。体内に塩分が溜まりやすくなるために起こります。塩分を取りすぎないようにします。
10. 白内障（ステロイド白内障）。白内障（視界が白く濁る）の進行を早めます。長期に内服する場合は眼科での定期的検査を行い、必要であれば点眼薬で予防します。
11. 緑内障（ステロイド緑内障）。眼球の圧力（眼圧）が上昇する（緑内障）ことがあります。自覚症状はほとんどなく、眼圧を測定する必要があります。ステロイド薬投与後、数週間以内に起こり、ステロイド薬の減量・中止にて改善します。
12. 副腎不全（ステロイド離脱症候群）。ステロイドホルモンはPSL換算で2.5～5mg程度が副腎皮質から生理的に分泌されています。それ以上の量のPSLを長期に内服した場合、副腎皮質からのステロイドホルモンが分泌されなくなります。そのため、急に薬を飲まなくなると、体の中のステロイドホルモンが不足し、倦怠感、吐き気、頭痛、血圧低下などの症状が見られることがあります（ステロイド離脱症候群）。自己判断で急に内服を中止しないように注意が必要です。
13. ステロイド痤瘡（ざそう）。「にきび」がでやすくなります。ステロイド薬の減量により改善します。
14. 大腿骨頭壊死（無菌性骨壊死）。大量投与でごく稀に起こることがあります。多くの場合、ステロイド薬投与後、数ヶ月以内に、股関節の痛みで発症します。早期発見が大切です。
15. その他。増毛、脱毛、生理不順、不整脈、ステロイド筋症、などが見られることがあります。いずれもステロイド薬の減量により改善します。

（とにかく人体が作る副腎皮質ステロイドは、本来競争社会における人間という敵との戦いに必要な、脳をはじめとするあらゆる神経細胞に糖という形でエネルギーを供給するために、人間だけが作っている成分であります。社会が高度化すればするほど競争相手が増え、それだけ多くの人間という敵が増えるだけなのです。まず不眠症はどうして起こるのでしょうか？嫌な敵（人や事や物）が寝る前に現れると、それに対して交感神経が亢進し、かつストレスホルモンを出して、脳で対抗しようとします。簡単に言えば、交感神経が高まると活動せざるを得ないので、寝る事はできません。さらにストレスホルモンもご存知のように闘争ホルモンと言われるように、寝ながら戦い争う事ができませんから、当然睡眠ができないので寝られなくなるのは当たり前の事です。

ここで、睡眠と覚醒がどのようにして行われるのかについて、睡眠覚醒調節のメカニズムについて少し勉強しておきましょう。

睡眠中枢は覚醒の抑制を引き起こし、睡眠を誘発しますが、逆に睡眠中枢が抑制されると、覚醒中枢が活性化されて覚醒が維持されます。このように睡眠中枢と覚醒中枢が交互

に活動することにより、夜は寝て休み、昼は起きて活動できるのです。それでは覚醒状態はどのようにして維持されるのでしょうか？極めて難しく専門的になりますが少し一緒に勉強しましょう。なぜならば、睡眠と覚醒を制御する脳内機序は非常に複雑で、今なお完全な答えが出ていないからです。

睡眠中枢は視床下部の視索前野にあります。この睡眠中枢は脳幹に存在する覚醒を制御するニューロン群である脳幹網様体の細胞や中脳橋被蓋にある細胞に働きかけ、睡眠と覚醒のスイッチを切り替えているのです。さらに睡眠時にのみ活性化されるニューロン（睡眠ニューロン）が存在し、このようなニューロンは睡眠を抑制する神経伝達物質であるGABAを持っています。このGABA作動性ニューロンは、覚醒を導き出す脳幹のモノアミンやアセチルコリンを作るニューロンを強力に抑制するのです。これらのニューロンの集団の働きが前脳に伝えられるのです。いうまでもなくニューロンは神経細胞のことです。それでは人間は24時間のリズムで死ぬまで生き続けますね。なぜこのようなリズムが生まれるのでしょうか？実を言えばこのリズムは睡眠と覚醒だけに見られるものではありません。他に自律神経系の働きや、メラトニンや、コルチゾールなどの内分泌系の働き、さらに代謝系活動にみられます。このような24時間周期のリズムは概日リズムと呼ばれ、体内時計によって支配されています。ヒトなどの哺乳類では、概日リズムの機能は網膜から視床下部に伝わる神経によって行われて、最後は視床下部の視交叉上核にそのリズムが伝えられ、睡眠と覚醒の概日リズムが生み出されるのです。概日リズムは、生物体に本来備わっている、概ね（だいたい）1日を単位とする生命現象のリズムであります。

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

皆さんご存知のように、シミ、そばかす、肝斑などの正体はメラニン色素によるものです。このメラニン色素の生成を促すホルモンにメラニン細胞刺激ホルモン（MSH）というホルモンがあり、それはストレスなどを受けたときに増えるストレスホルモンで増加します。ところが、反対にメラニン色素の生成を抑制するホルモンも存在します。それがメ

メラトニンというホルモンです。メラトニンは、脳の松果体(しょうかたい)という器官から分泌されるホルモンです。眼から入った光の信号は視神経を経て概日リズムを作り出す視交叉上核へ伝えられ、上頸神経節を経て、松果体に達する神経系路があります。目から入ってくる光によってメラトニンの分泌量は1日のうちで大きく変化し、光の多い昼には分泌量が減少し、光の少ない夜には分泌量が増加します。

メラトニンの主な作用は、睡眠を促す作用、抗酸化作用、細胞・ミトコンドリアDNAの保護、メラニン色素細胞の働きを抑制し、さらに生殖腺の発達抑制などの作用もあり、特に睡眠と深い関係をもっています。メラトニンは、メラニン色素の抑制に働き、セロトニンから作られることから、「メラ」と「トニン」を組み合わせでメラトニンと名づけられました。つまりメラトニンはメラニン色素の生成を抑制するのです。メラトニンの分泌量が多いほど成長ホルモンの分泌が増加します。メラトニンは夜に分泌量が増加して睡眠を促す作用を持ちます。メラトニンの分泌量が多いほど、睡眠中の成長ホルモンの分泌量が増加し「寝る子は育つ」ということになります。メラトニンは強い抗酸化作用があることや、免疫を強化する作用があることもわかっています。従って発ガンを抑制する効果があることがわかりました。

セロトニンは精神を鎮静させ心をリラックスさせます。ところが常に何らかのストレスに晒され続けていると、ストレスホルモンとして知られるコルチゾールといわれる糖質コルチコイドである副腎皮質ホルモンの分泌が増え、セロトニンの働きが抑制されます。逆にセロトニンが増えるとコルチゾールの働きが抑制されます。従って、ストレスが多くて鬱になる人にセロトニンを投与すれば心が穏やかになるということで、現在一番使われている抗鬱剤の薬が「SSRI」といわれる薬です。SSRIの英語はSelective - Serotonin - ReuptakeInhibitors”であり、日本語で「選択的セロトニン再取り込み阻害薬」と呼ばれます。このSSRIは、ひとたび神経のシナプスに出たセロトニンを神経に再び吸収されないように、かつ分解されにくいようにする薬です。その結果、脳内にいつまでもセロトニンが留まり、セロトニンの仕事をし続けることになります。ところが最初に説明したように、セロトニンはストレスホルモンである副腎皮質ホルモンの分泌を抑制してしまうので、ちょっとしたストレスに対しても耐えられなくなるのです。つまり最悪の場合は、副作用のために自殺するほど苦しまざるをえなくなることがあるのです。実際最も代表的なSSRIの薬であるパキシルを製造販売する製薬会社グラクソ・スミスクライン社は、自殺に関わる訴訟150件で平均1人200万ドル（2億円）、自殺未遂に関する訴訟300件で平均30万ドル（3000万円）を支払って和解するなど、パキシルの訴訟解決のために計20億ドル以上（2000億円）を投じてきました。ついでに言えば、セロトニンを増やすためにはセロトニンを製造してセロトニンそのものを飲ませればいいのですが、なぜセロトニンを作

らないのでしょうか？しかもセロトニンが人間が作っているわけですから、副作用が出るわけはないでしょう。すぐ後でも同じ話が出てきますが、答えは極めて簡単です。医薬メーカーが金を儲けるには、最初にこの世に初めての薬（毒薬？）を作れば20年間は独占権を持って莫大な利益を得ることができるので、巨額の開発費を使うことができるのです。もちろん20年間独占権を占有していると開発費の何十倍も儲かるからです。ところがこの世に既にある物質を病気に対して効果があると証明しても、そのような薬を製造したところで特許権を得ることができない上に、他の薬屋に真似られたら独占できないので、そのような薬を最初に作った製薬メーカーは金を儲けることができないので、作らないだけです。悲しい話ですね。命を救う薬でもこの世にある物質である限りは誰も手を出さないのです。その代表が漢方薬ですね。漢方の研究は世界中の製薬メーカーは絶対に手を出しません。悲しい話です。

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

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

最近のトピックスであります、地球上に住んでいる大金持ちで1000億円以上の資産を持っている人は2000人います。その合計は866兆円あります。この2000人が持っている金額は、地球上に住んでいる74億人の中から数えて60億人が持っているお金の総額と等しい

とされています。世界ナンバーワンの大富豪であるマイクロソフトのビル・ゲイツは10兆円を持っています。彼は何のために10兆円をもっているのでしょうか？貧乏人の私たちにとっては生きるためにはこんな巨額のお金は全く必要ないのです。世界中の貧しい人にビル・ゲイツが9兆円を分けてあげたら、この世界に未だかつてない幸せが訪れるでしょう。ビル・ゲイツをはじめとする世界の2000人の大金持ちが同じように貧乏人に分けてあげることができれば、人類発生以来、人類を苦しめてきた貧困やあらゆる種類の悪が消え失せてしまうでしょう。しかしひょっとすればビル・ゲイツが持つてこの10兆円も、ビル・ゲイツの所有欲やナルシズムや自分が偉いという気持ちを満たすのに十分ではないかもしれませんね。アッハッハ！こんな差別はおかしいと思いませんか？私は焼き餅を焼いてこんな話をしているわけではないのですよ。アッハッハ！真実を語っているだけです。

実は今日も、アシクロビルがなぜ超安全であるかを説明しようと思ったのですが、その前に説明すべき、なぜアシクロビルが抗ヘルペス剤として有効であるかを説明するつもりでした。その要点だけを下に書き記します。

『アシクロビルは服薬すると、まず HSV や VZV がコードするチミジンキナーゼによりアシクロビル一リン酸となります。次にヘルペスが感染している人自身の細胞由来のチミジンキナーゼによりアシクロビル二リン酸となり、さらにアシクロビル三リン酸となっていきます。ヘルペスウイルスが独自に持っている固有の DNA ポリメラーゼによりアシクロビル三リン酸がヘルペスウイルスに取り込まれると、アシクロビル三リン酸は五炭糖の 3'-OH を欠くために、ヌクレオチドが連結されないので、ヘルペスの DNA 合成反応が停止します。その結果ヘルペスウイルスは DNA を作れなくなり、新たな DNA がないのでヘルペスの増殖が不可能となります。さらにヘルペスウイルスが感染している人自身の非感染細胞のチミジンキナーゼは服薬したアシクロビルを一リン酸化できないので、非感染細胞では DNA 合成阻害は起こらないのです。』という解説を詳しく上で説明しました。

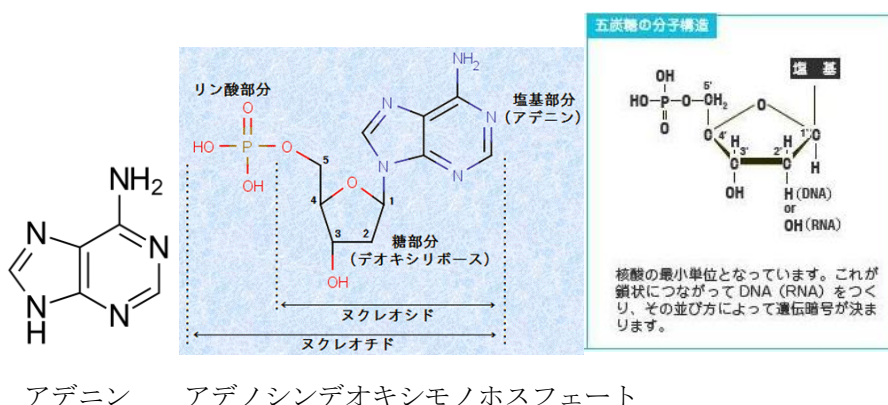
抗ヘルペス剤であるアシクロビルの機序をまとめて書いたのですが、これを読むだけで理解できる医者も少ないし、かつ一般の人にはまず不可能でしょう。詳しく上のまとめを解説しながら、アシクロビルが化学物質であるにもかかわらず、人体の免疫に異物と認識される可能性が全くないということも上で証明しました。副作用というのは、実は2つの意味があります。今まで述べてきたように薬という化学物質が免疫に認識される場合と、2つめは薬自身が免疫に認識される以前に細胞毒になって免疫と戦うことなく薬を飲むことによって病気になる場合であります。しかしこのような2つめの副作用を起こす薬は現代の薬事行政においては厳しくチェックされていますから、滅多にないということも伝えて

おきましょう。

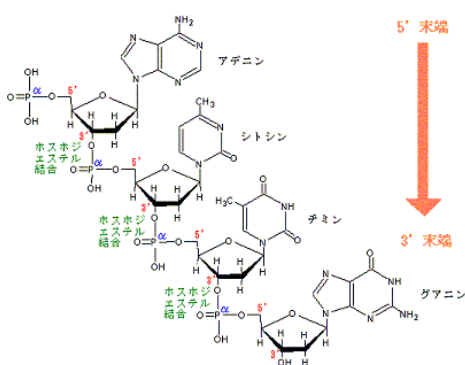
今日は新たにサブタイトルに「なぜアシクロビルに耐性なヘルペスウイルスが生まれないのか？」を付け加えましたが、これに対する答えは上に出しました。

なぜアシクロビルがヘルペスウイルスの増殖を抑えることができるかの結論を一挙に下のdGTPとアシクロビルトリホスフェートの図で見てわかるように、まずは説明しましょう。よく見てください。両方とも非常によく似ていると思いませんか？さらによく見てください。左のdGTPには、五炭糖がありますね。ところが右のACV-TPには、五炭糖がなくなっていますね。この五炭糖は正しくはデオキシリボースといいます。このヌクレオチドにある五炭糖（デオキシリボース）の3'の炭素と次のヌクレオチドのリン酸とが結びつきます。またさらに次のヌクレオチドにある五炭糖の3'の炭素とさらに次のヌクレオチドのリン酸とが結びついていきます。同じことを次々と繰り返してヌクレオチド同士が結合していくと完璧なヘルペスウイルスのDNAが作られるのであります。このペプチドを繋いでいく仕事をするのが、ヘルペスウイルスのDNAポリメラーゼであります。言い換えると、DNAポリメラーゼの仕事というのは、作られつつあるDNAの末端にある糖の一部を認識し、つまり五炭糖の3'の炭素だけを認識し、そこに次のヌクレオチドのリン酸を共有結合させることができるのです。ところがACV-TPには3'-OHのCがなくなっているのので、ヘルペスウイルスのDNAポリメラーゼは、そこにはない3'のCを認識できないので、次のヌクレオチドのリン酸を共有結合させることができないのです。ここで五炭糖の3'のCとか5'のCとかについて説明しておきましょう。難しいですがついてきてください。

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



ご存知のように、全ての生命のDNAはヌクレオチドを結びあわせたものであり、この結びつきを専門用語的には重合といいます。ヌクレオチドどうしを重合するためには必ず酵素が必要です。これをポリメラーゼといいます。重合するという英語は「ポリメライズする」といいます。ポリメライズの仕事をする酵素をポリメラーゼといいます。日本語では重合剤と訳します。従ってヌクレオチドを重合しDNAを作る酵素をDNAポリメラーゼといいます。

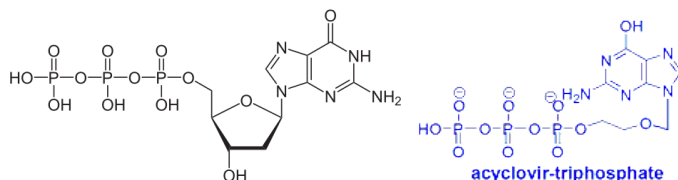


左の図を見てください。アデニンとシトシンとチミンとグアニンという4種類でできたヌクレオチドのDNAが描かれています。もちろん皆さんご存知のように、塩基はこの4種類しかありません。左図のホスホジエステル結合というのは、五炭糖（デオキシリボース）の5'の位置（5'位）にある炭素原子と次の五炭糖（デオキシリボース）の3'の位置（3'位）にある炭素原子の間を、リン

酸を介してこの2箇所のエステル結合によって強く共有結合している結合様式のことです。このDNAが作られるのは、必ずDNAポリメラーゼが必要であります。ところがDNAポリメラーゼは残念なことにヌクレオチドの末端にある3'位の炭素だけを認識し、認識した後そこに次のヌクレオチドのリン酸を共有結合させることしかできません。さらに残念なことに、決して5'末端にあるリン酸を認識して、そこに次のヌクレオチドの五炭糖（デオキシリボース）を付加することはできない運命になっているのです。

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

いくのかを一緒に勉強しませんか？だって私たちの命はDNAによってのみ綴られるからです。

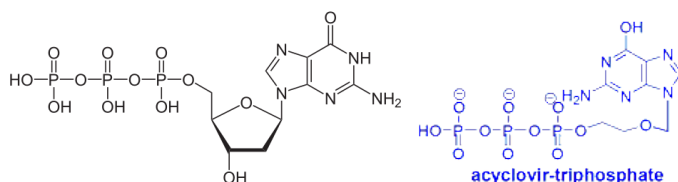


dGTP(デオキシG'トリホスフェート)ACV-TP(アシクロビルトリホスフェート)

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

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

もう一度dGTPとACV-TPの構造図を下に書きます。dGTPはヘルペスウイルスが増殖するために必要なヌクレオチドですね。ACV-TPは、ヘルペスウイルスの増殖を抑えるために服用したアシクロビルが活性型のアシクロビルになったものですね。



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



5・15

上の2つの絵を見てください。dGTPの五炭糖の部分がACV-TPのに変わっていますね。の絵には三箇所の角がありますね。この3つの角の部分にはCの炭素が書かれていないだけで、実はあるのです。しかも3つの書かれていないCの炭素には、Hの水素が2つずつついています。このあたりが化学を知らない人にとってはどのようにして化学構造式が作られているかの基礎が理解できていないので、構造式を見ても何の意味があるのかがわからないのです。私の患者さんで一番頭のいい徳弘徳子さんは、さっぱり化学構造式の意味がわからないので、もっとわかりやすく説明してもらいたいという電話があったので、懇切丁寧すぎるほどに説明しているのです。化学の世界では、構造式の角にはCがあるのは当然なので書かない上に、このCについている水素も書かないという取り決めがあるのですが、ずぶの素人は何が何だかさっぱりわからないということになるのです。もちろんCには4つの手があることはご存知ですね？

「dGTP」の正確な英語は“Deoxyguanosinetriphosphate”です。dGTPの“d”は、“deoxy”の“d”であり、“G”は“guanosine”の“G”であり、“T”は“tri”の“T”であり、“P”は“phosphate”の“P”ですね。「ACV-TP」の正確な英語は、“acyclovir-triphosphate”ですね。“ACV-TP”の“AC”は、“acyclo”の“AC”であり、“V”は“vir”の“V”であり、“T”は“tri”の“T”であり、“P”は“phosphate”の“P”ですね。

上の絵をよーく見比べてください。どこが違うでしょう。ただ一箇所だけありますね。左のdGTPには三リン酸とグアニン（グアノシン）の間に五炭糖があります。ところが、右のACV-TPには五炭糖がなく、三リン酸とグアニンの間にはOとCとHしかありませんね。

つまり、ヘルペスの増殖に必要な正常なデオキシグアノシントリホスフェート (dGTP) と、抗ヘルペス剤の活性型のアシクロビルトリホスフェート (ACV-TP) との違いはただ一つ、五炭糖があるか、単に炭素と酸素と水素があるかだけの違いですね。さあ一緒に考えましょう。

まず人間の免疫は果たして五炭糖を異物と見ない時に、炭素と水素と酸素が連なった直線だけの部分を異物と認識できるかどうかという問題です。答えはもちろんNOです。だって炭素と水素と酸素を異物とみなしたら、人間の体はほとんど炭素と水素と酸素でできているわけですから、毎日副作用だらけになりますね、アッハッハ！これこそ、全ての人類は自己免疫疾患で生まれたことになりますから、生まれてすぐ死んでしまいますね。アッハッハ！実際にいつも言っていますように、薬の副作用というのはその化学物質である薬が果たして異物と認識されるかという問題につきるといっても過言ではありません。しかもその異物は必ずキャリアタンパクとなるタンパクと結びつく必要があります。CとOとHでできている部分だけにキャリアタンパクがくっつくことができるのでしょうか？この答えもNOです。

次にACV-TP (活性アシクロビル) が免疫を抑える可能性があるかどうかの問題です。言い換えると、免疫を抑えることによって8種類のヘルペスが増殖するかという問題です。全く関係ないことがお分かりでしょう。だってアシクロビルが免疫をヘルプしてヘルペスを増やさないようにしているわけですから、こんな質問をすること自体がおかしなことですよ。アッハッハ！

さらにこのACV-TPは化学物質として代謝されず人体に蓄積し続ける可能性があるのでしょうか？NOでしょう。というのは、ヌクレオチドというのは、どのようにして作られ、どのようにして代謝されるのでしょうか？まずヌクレオチドは2種類の作られ方があります。ひとつは成分である全ての原料を集めて最初から組み立てていくデノボ経路 (denovo経路) と、もうひとつはサルベージ経路といって、今まで作ったヌクレオチドを代謝したのちの断片をつなぎ合わせて作るやり方があります。ヌクレオチドの代謝も、実を言えば難しい話になりますから詳しく勉強したい人は自分でこっそり勉強してください。

左のdGTP (デオキシグアノシントリホスフェート) が代謝されても何も異物とならないように、右のACV-TP (活性アシクロビル) も同じように代謝されます。しかも代謝産物が異物になることはないのです。なぜならば、この活性型のアシクロビルであるACV-TPは、代謝されたら再び正常なヌクレオチドを作るための材料になったり部品になってしまうからです。dGTPとACV-TPの代謝の違いは五炭糖という炭水化物を代謝するのと、CとOとHを切り離すだけの違いですから、何もACV-TPの代謝の結果、異物が蓄積するわけではないのです。

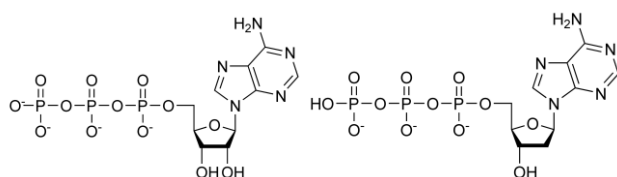
ここで少し寄り道してヌクレオチドの代謝について述べておきましょう。基本的には、アミノ酸の代謝と似ています。ヌクレオチドは、塩基と五炭糖とリン酸の3つの成分から成り立っています。まず塩基であるプリンとピリミジンは幾つかの前駆物質から組み立てられ、2つめの五炭糖と3つめのリン酸基は、それぞれ生合成されます。その3つを繋ぎ合わせたものがヌクレオチドとして生合成されます。逆にヌクレオチドは、細かく分解されて異化され、排泄されますが、一部の分解産物は先ほど述べたように一部はサルベージ経路で再利用されます。皆さんは痛風の原因は、塩基のプリンが代謝された後に生じた尿酸が分解されずに大量に関節にたまったときに起こる病気とであるのはご存知でしょう。ついでに言えば、塩基のピリミジンは尿酸を作ることがないので、痛風を起こすことはないのです。もちろんリン酸の代謝も何も特別なことはありません。

それでは、ACV-TP（活性アシクロビル）はどのように代謝されるのでしょうか？

何よりも、私は今まで数多くの患者にアシクロビルを臨床において大量に使ってきましたが、未だかつて異物として認識された結果生じる副作用は経験したことがないのが、アシクロビルが副作用を起こさない真実の証拠です。

ここでちょっと面白い寄り道をもう一度しておきましょう。下にATPとdATPの構造図を書いておきましょう。みなさんご存知のようにATPはアデノシントリホスフェートであり、dATPはデオキシアデノシントリホスフェートですね。このATPとdATPの違いはどこにあるのでしょうか？左のATPの五炭糖の2番目のCにOHがついていますね。一方、右のdATPには2番目のCにはOがありませんね。従って、Oがないのをデオキシ（deoxy）といいますね。そうです。左のATPから酸素がなくなっている右の物質を、酸素がないATPという意味でデオキシアデノシントリホスフェート、英語で

“Deoxyadenosinetriphosphate”といい、その略語がdATPであることはすぐにお分かりでしょう。



ATPdATP

ここで大切なことを知ってもらいたいのです。ATPは人体の『エネルギー通貨』といわれる“adenosinetriphosphate”の略語であり、まさに人体はATPをエネルギーとして利用できるから生き続けられるので、人間も金がなければ生きられないという意味で、ATPを『エネルギー通貨』というのです。しかもATPからOがなくなって出来上がったdATPが、生命の根源であるDNAのヌクレオチドのひとつになっていることにすごい驚きを感じ

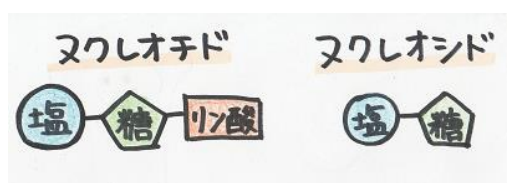
ませんか？というよりも、エネルギーと生命の根源であるDNAとは、切っても切れない関係であることを示しているのです。このような学問を生化学といいます。生化学もメチャ面白いことがお分かりでしょう。

ちなみにGTPもエネルギーを大量に持っているのです。もちろんGTPから酸素が抜けると（Oが抜けると）dGTPになります。つまりdGTPにOがつくだけでヌクレオチドからグアニントリホスフェートという高エネルギー物質に変わるのです。

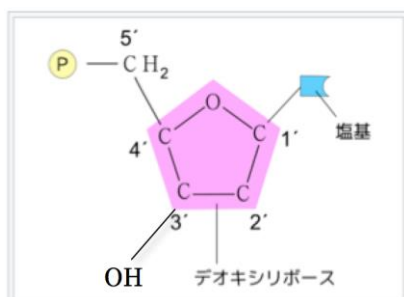
今回は活性化アシクロビルとアシクロビルについてもう少し詳しく説明します。

アシクロビルや活性化アシクロビルが細胞毒になるかどうか、なぜヘルペスウイルスのDNAポリメラーゼが、正常なヌクレオチドであるdGTPを連結することができるのに、活性型のアシクロビルであるACV-TPをつなぎ続けることができないか、さらにヌクレオチドと代謝や合成等についてもう一度詳しく復習しましょう。答えとしてACV-TPには3'OHの炭素がないからだということは既に説明しました。

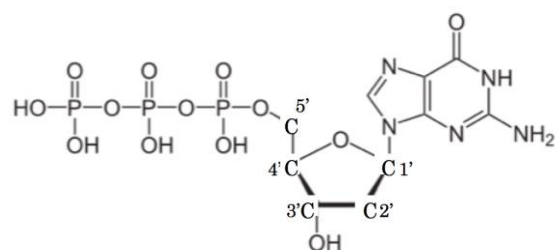
さて、ヌクレオチドとヌクレオシドの説明をもう一度しておきましょう。下の絵をみてください。ヌクレオチドは塩基と五炭糖とリン酸からできています。高校の生物を真面目にやった人には退屈な話ですが、非常に頭のいい患者さんでも分かっていない人がいますので、あえて復習しておきます。下の絵の、塩は塩基であり、糖は五炭糖であります。もうひとつ、五炭糖の炭素の番号が分かりにくいというので、下の右の絵にデオキシリボースの五炭糖の番号をもう一度書いておきます。



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



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

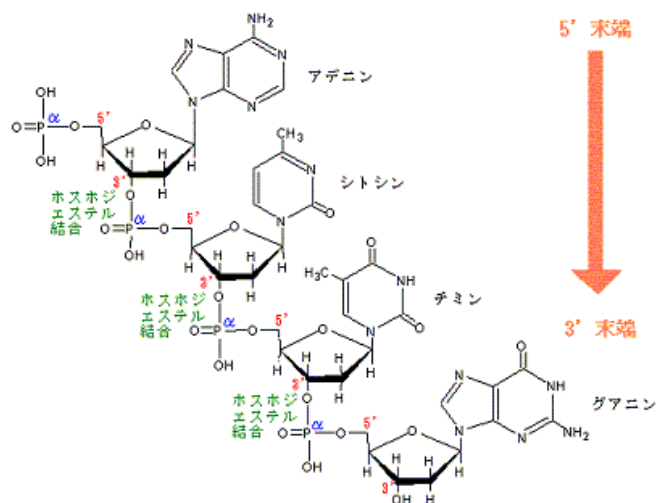


左の図にdGTPの五炭糖に番号がついたヌクレオチドを掲載しておきます。これから面白い仮のDNAを作る問題を一緒に考えましょう。少し込み入った話ですが、このdGTPというひとつのヌクレオチドに、別のもうひとつの α というヌクレオチドがひつくとすれば、このdGTPの

どの部分に何によって連結すると思いますか？まさに3'のCの部分に α のヌクレオチドのリン酸が連結するのです。それでは2つめの β というヌクレオチドはどこにつくと思いますか？そうです。 α の3'のCの部分に β のリン酸が連結するのです。それでは3つめの γ のヌクレオチドはどこにつくと思いますか？同じように、 β の3'のCの部分に γ のリン酸が連結するのです。

ご存知のようにヌクレオチドは4種類しかありませんね。これがグアノシン三リン酸（GTP）とアデノシン三リン酸（ATP）とチミジン三リン酸（TTP）と最後はシチジン三リン酸（CTP）の4種類です。下に4種類の塩基でできたヌクレオチドが連結した人工のDNAの構造図は一度書いたことがあります、もう一度掲載してDNAの成り立ちを詳しく説明しましょう。というのは、私の患者さんの中で一番頭のいい徳弘徳子さんが、初めて遺伝子は5'方向から3'方向にヌクレオチドが連なったものであることの意味も理解できないとおっしゃったからです。徳弘さんでも理解できないことは、他のすべての患者さんが理解できるわけがないとわかっている、詳しく説明し直します。

下の図は、4つの塩基からできている仮想のDNAであります。この塩基は上からアデニン、シトシン、チミン、グアニンであります。アデニンでできたヌクレオチドはデオキシ・アデノシン・トリホスフェート（dATP）であります。シトシンでできたヌクレオチドはデオキシ・シチジン・トリホスフェート（dCTP）であります。チミンでできたヌクレオチドはデオキシ・チミジン・トリホスフェート（dTTP）であります。グアニンで



きたヌクレオチドはデオキシ・グアノシン・トリホスフェート

（dGTP）であります。それでは皆さんに質問しましょう。この仮想の4つのヌクレオチドでできたDNAにもうひとつのヌクレオチドはどのヌクレオチドのどこにつくと思いますか？もちろん言うまでもなく、このDNAに5番目のもうひとつのヌクレ

オチドをつけるためにはDNAポリメラーゼが必要ですが。さあ、答えは出ましたか？

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

今日はここまでです。2017/04/13

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

さて、アシクロビルが活性化アシクロビル（ACV-TP）になるまでにこのような細胞毒を起こすか、さらにアシクロビル自身が細胞毒となるのかどうかという問題があります。上で説明したように、人体に取り込まれたアシクロビルがACV-TPになるまでの代謝過程に

において、細胞に対して毒性を発揮する機会が全くないことはご理解してもらえたはずで
す。先ほど述べたように、細胞毒性とは、細胞に対して機能障害や増殖阻害により、最終
的には細胞死をもたらすことです。ふたつめの残された問題は、アシクロビル自身がヘル
ペスウイルスが感染している人体の細胞に取り込まれないときに、アシクロビルはどのよ
うな副作用を起こすかどうかであります。

アシクロビルの副作用に関する信頼できる文献データによると、アシクロビル錠の「バイ
オ-アベイラビリティ」は15～30%と記載されています。バイオ-アベイラビリティという
のは、経口投与量のうち何%が小腸で吸収されて血中に移行したかを示す値です。バイオ
-アベイラビリティの日本語訳は、バイオが生物学的という意味であり、アベイラビリティ
が利用率という意味であり、「生物学的利用能」と訳されます。薬剤学において、服用し
た薬物が全身循環に到達する割合をあらわす%であります。定義上、薬物が静脈内に投与
される場合、そのバイオ-アベイラビリティは100%となります。薬物が点滴で静脈内に投
与されたからといって、すべてその薬物が人体で利用されたわけではないということを理
解してください。つまり腎臓で排泄されることももちろんあるのです。従ってバイオ-ア
ベイラビリティというのは、投与された薬物が100%本来の目的に利用されたという意味
ではないことを知っておいてください。従って、バイオ-アベイラビリティの正確な日本
語訳は「血中に吸収された薬の割合」といったほうが正しいのです。

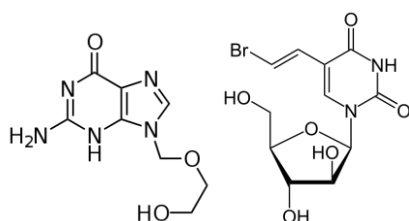
アシクロビルに関するある文献や添付文書を読めば、内服薬のアシクロビル錠のバイオ
-アベイラビリティは15～30%（平均22.5%）であり、このうち12～25%（18.5%）が尿
に排泄されると書かれています。言い換えると小腸で吸収されないで便に出て行くアシク
ロビルは70～85%（平均77.5%）であり、小腸で吸収されて血中に運ばれて利用される
アシクロビルは75～88%あるということです。それでは、この文献に従って計算すると、
経口投与されたアシクロビルは正確に何%が血中に運ばれ利用されるのでしょうか？最も
少ない場合は、 $0.15 \times 0.75 = 0.1125$ （11%）であり、最大利用される場合は、 $0.3 \times 0.88 = 0.264$ （26%）となります。従って、平均は $(11+26) \div 2 = 18.5\%$ となります。
従って、アシクロビルを飲めば巷に言われているように、約20%が血中に移行して利用さ
れるはずであります。

ところが同じ文献や添付文書の中では、「投与量の25.0%～12.0%（平均18.5%）が
未変化体として尿中に排泄された」と書かれています。ここで簡単な計算をしていきましょ
う。未変化体というのはアシクロビルそのものでありますから、実際に利用されたアシ
クロビルはいくらになるかを計算しましょう。まず血中に入り込んだアシクロビルは平均
22.5%であり、かつ血中で利用されたのが平均18.5%です。尿に出なくて利用されたア
シクロビル量は、 81.5% です。完全に利用されたアシクロビルは $0.225 \times 0.815 = 0.1834$ （18.34%）

185で18。5%です。前の段落で説明したように、血中に入ったアシクロビルが完全に利用されるという前提であるバイオアベイラビリティで計算した値と同じ18。5となっています。つまり血中に入ったアシクロビルが完全に利用された時と、利用されない時の値が同じというのは矛盾しますね。このような矛盾をはらんだ文献や添付文書が大手を振って医薬業界を闊歩しているのです。おかしいと思いませんか？この矛盾はまさに薬の副作用のメカニズムを一言も説明されない不思議さと同じですよ。アッハッハ！上の説明した矛盾も真剣に読んでもらわないと理解できませんので、何回も繰り返し読んでください。

皆さん、私は以前から30年前に葬り去られた最高の抗ヘルペス剤であるソリブジンのコラムを書き、今なおソリブジン復活の旗印を掲げていますが、新たなる発見をしました。ソリブジンのヘルペスの増殖抑制作用はアシクロビルの2000倍といわれています。私はなぜソリブジンがアシクロビルよりも2000倍も効果のある抗ヘルペス剤であるかという根拠については何も知りませんでした。ただただソリブジンが素晴らしすぎる抗ヘルペス剤と思うばかりでした。ソリブジンを1錠飲めば、アシクロビルの2000錠と同じ効果があるということは、実は理解をはるかに超えた話だと思ふべきだったのに、なんとなく受け入れてしまっていました。それに対する答えを出す必要を今強く感じています。その答えのいくつかは今直感的にわかりました。

ひとつは、ソリブジンはアシクロビルの何百倍も小腸から吸収されやすく、かつ血中に入ったソリブジンは100%ヘルペスウイルスが感染している細胞に取り込まれ、全てが利用され、抗ヘルペス作用を発揮することができるのです。人類消滅まで人類を苦しめる病原体はヘルペス8種類ですから、ソリブジンさえあればこの世から病気はなくなってしまうので、ソリブジンがなぜ優れた抗ヘルペス剤なのかを理解する必要があります。近いうちにソリブジンについても、なぜどのようにアシクロビルよりもはるかに優れた抗ヘルペス作用を持っているかについても一緒に勉強しましょう。忘れないうちにソリブジンの化学構造式とアシクロビルの化学構造式をだけを一度並べておきましょう。かなり違いますね。



アシクロビルソリブジン

さて、利用されなかったアシクロビルは、主に腎臓から排泄されますが、腎透析をしている人や高度な腎機能障害者や腎機能が低下している高齢者では、アシクロビルのろ過能力

が低下していることが多いため高い血中濃度が持続する場合があります。持続すればなぜ困るか困らないのかについても次回詳しく説明します。

それでは腎臓と並んで一般の薬の代謝解毒作用を行う肝臓では、アシクロビルは処理されないのかについて考えてみましょう。まず肝臓でどのように薬が代謝されるかを簡単に勉強しておきましょう。肝臓の薬物代謝の中心は「シトクロムP450」であります。英語で“CytochromeP450”といい、水酸化酵素ファミリーの総称であります。CYPと書き「シップ」とも呼びます。シトクロムP450には多くの種類の分子があり、それぞれの分子の種類によって代謝を受ける薬物が異なります。肝臓での薬物代謝反応は、第1相反応は、酸化、還元、水酸化、加水分解が行われます。つまり、シトクロムP450は酸化反応によって化合物である薬物自体の構造を変えることで、水溶性を向上させますこのように、化合物自体の構造を変換する代謝過程を第1相反応と呼びます。CYPは、薬物代謝の90%に関与しています。CYPは肝臓以外に消化管にも存在します。

第2相反応は、水に溶けやすくなった薬物がグルクロン酸と結合したり、あるいは硫酸と結合すると、薬物が水溶性を増して体外に排泄され易い形に変換できます。シトクロムP450などの代謝酵素によって薬物が代謝された後、グルクロン酸や硫酸塩、アミノ酸などの水溶性物質と結合させる反応を抱合反応と呼びます。

ところがアシクロビルやバルトレックスの添付文書にはCYPに関する記載は一切ないので、それは、アシクロビルが他の薬物と違って肝臓や消化管でCYPによって代謝される必要がないからです。言い換えると、アシクロビルは解毒されるべき薬物ではないほど人体にとっては異物にならないからです。それではアシクロビルはどこで代謝排泄されるのでしょうか？腎臓です。ほとんどが尿中代謝体である「9-カルボキシ-メトキシ-メチル-グアニン(CMMG)」として尿中に排泄されます。今回はCMMGについて詳しく書きます。

今日はここまでです。2017/04/20

前回は、アシクロビルはほとんど全てが腎臓で「9-カルボキシ-メトキシ-メチル-グアニン(CMMG)」として代謝され、尿中に排泄されるということを述べました。それではアシクロビルがCMMGになるまでの代謝のプロセスを詳しく調べたのですが、どこにも書かれていませんでした。従って、薬屋や学者が言うようにCMMGとして尿に排泄されれば化学物質としてのアシクロビルの運命は終わったのですから、それ以上コメントすることはできません。

それではアシクロビルを製造しているメーカーが公式に書き記している副作用を羅列しながらいくつかコメントしてみましょう。

まず最初に『アシクロビルの成分あるいはアシクロビル自身に対し過敏症の既往歴のある患者には投与してはいけない』と書かれています。この副作用は製薬メーカーが作ったあ

らゆる薬剤に、まず第1行目に書かれている文言です。それでは過敏症とは何でしょうか？それについては全く書かれていません。そもそも「過敏」という言葉は文学の言葉であり、医学の言葉ではありません。「過敏」というのは、正しくは医学的にはアレルギーを示す言葉であります。つまり免疫が化学物質をIgEで処理する働きであり、副作用というよりも正しい免疫の働きであるということはすでに述べました。

次に、その他の副作用が列挙されています。『次のような症状があらわれることがあるので、異常が認められた場合には、減量又は投与を中止するなど適切な処置を行うこと。』の文章であります。副作用としては、1)発疹、2)蕁麻疹、3)そう痒、4)光線過敏症、5)肝機能検査値の上昇、6)嘔気、7)嘔吐、8)めまい、9)頭痛、10)意識低下、11)腹部不快感、12)腹痛、13)下痢、14)排尿困難、15)尿閉、16)腎障害などあります。アシクロビルの添付文書に書かれている副作用であります。実は全ての薬剤についてもれなく記載されている副作用であります。アシクロビルによってもこのような副作用が出るとすれば、どのような機序で出るのかについて説明しましょう。実は、いつも言っていますように、副作用というのは免疫の正しい反応ですから、どのようにして正しい反応が起こるのかについて述べることになります。とにかく一般的な解説をした後にアシクロビルとの関わりについて詳しく説明しましょう。

1)～3)は、アレルギーであります。4)は、アレルギーの症状であると同時にヘルペス性の紅斑であります。5)は、肝臓に住み着いていたヘルペスとの戦いが始まり、ヘルペス性肝機能障害が出るということです。6)～13)は、ヘルペス性の神経炎であります。14)～16)は、腎臓で尿とともに排泄されたアシクロビルの代謝産物である CMMG が腎盂や腎杯に沈着したり、かつ尿管に詰まったりするときに見られるゼロではない可能性がある症状です。次にこの一般的な副作用とアシクロビルの関係について詳しく説明しましょう。1)～3)については、すでに述べたようにアシクロビルや活性化アシクロビル (ACV-TP) が免疫に異物と認識されることはないのです。4)光線過敏症はどうでしょうか？光線過敏とは、光線の照射によって被照射部に丘疹、紅斑、水疱、膨疹などの皮膚症状を呈することです。いつも言っているように丘疹、紅斑、水疱、膨疹などの症状は、光が当たることによって免疫が高まり、光が当たった部分に存在する異物を排除しようとする戦いの結果、出現する症状であるのです。それでは、光が当たった部分に存在する異物とはなんなのでしょうか？まさにヘルペスウイルスであるのです。このヘルペスウイルスは、どこに住んでいるヘルペスでしょうか？皮膚の表面の表皮細胞であるケラチノサイト（角化細胞）やメラノサイト（メラニン色素細胞）、表皮や真皮の神経細胞であり、表皮や真皮にある神経細胞であり、毛細血管の血管内皮細胞であり、さらに結合組織に住んでいる線維芽細胞などあります。というのは、ヘルペスの仲間たちは人体を構成している 60 兆の細胞のどこにでも侵入することがで

きるからです。侵入したヘルペスと侵入している細胞もろとも免疫が殺そうとするときの細胞の種類や場所などによってその症状がときに丘疹、紅斑、水疱、膨疹などの症状がでるのです。

特に紅斑というのは、ほとんどが原因不明とされてきました。実は紅斑という症状は、毛細血管の内皮細胞に入り込んだヘルペスウイルスを殺すために生じる症状であるのです。ちなみに人体のあらゆる毛細血管に住んでいるもっとも多いヘルペスウイルスは第5番目のサイトメガロウイルス（CMV）であります。これらの症状の正しい病名はヘルペス性丘疹であり、ヘルペス性紅斑であり、ヘルペス性水疱であり、ヘルペス性膨疹なのであります。世界中の医学者たちは人類に最後に残された病原体は絶対に殺しきれないヘルペスウイルスであることを認めようとしません。認めてしまえば医薬業界が完全に崩壊してしまうからです。なぜならば原因不明の病気は8種類のヘルペスウイルスによるものであると言っても過言ではないのですから、これらの8種類のヘルペスウイルスに対する抗ヘルペスウイルス剤の開発に取り組めば全世界の医薬業界は要らなくなるからです。もちろん外科医は必要ですがね。ワッハッハ！20世紀で一番恐ろしいウイルスであると言われた HIV によって引き起こされる AIDS も近頃は全く噂にもなりません。なぜならば HIV に対する抗ウイルス剤が開発されたので、HIV も全く恐れる必要がなくなったからです。

ここで太陽光がどのように免疫を上げるかについて考察しましょう。その前にまず太陽光線は紫外線（UV）、可視光線、赤外線からできていることはご存知ですね。紫外線は波長によってUVA、UVB、UVCの3つに分けます。UVAは波長が400～315nmであり、UVBは波長が315～280nmであり、UVCは波長が280nm未満であります。波長が一番長いのはUVAであり、一番短いのはUVCであります。そのうちUVA、UVBはオゾン層を通過し地表に到達しますが、UVCは、物質による吸収が著しく、通常は大気を通過することができません。地表に到達する紫外線の99%がUVAであります。長時間の日光浴で肌が真っ赤に焼けたり、水膨れができてたりしますね。このように肌が赤くなる日やけ（サンバーン）の主な原因となるのが紫外線B波（UVB）です。UVBはエネルギーが強く、肌表面の細胞を傷つけたり、炎症を起こすので、皮膚ガンやシミの原因になることがあります。日常生活の中で、日傘を使うなど、極力直射日光に当たりすぎないように心がけることだけで、ある程度防御することができます。ただし、先ほど述べたように、UVAに比べてUVBは波長が短い分、オゾン層や上空の雲に阻まれ、地上に到達する量は全紫外線量の約10%と少量です。太陽光線の中の紫外線が皮膚に当たると、紫外線UVB（280～315nm）の光化学作用によって、皮膚下でビタミンD3が合成されることもご存知ですね。そしてUVBのうち、295nmでいちばんたくさんビタミンD3が作られることも分かっています。UVBは服やガラスを通れないので、いつも屋内で過ごしたり、外出するときに必ず日焼け

止めを塗る人は、いつもビタミンD不足になっているおそれがあることも知っておいてください。

2017/04/27

ここで寄り道をしましょう。太陽光が暖かいのはなぜでしょうか？さらに紫外線はビタミンD3を活性化するのみならず、体を温めることで免疫を上げたり、殺菌作用やがん細胞を殺す話もしておきましょう。

さて、熱の伝わり方には、「伝導」「対流」「放射（輻射：ふくしゃ）」の3種類があることはご存知でしょう。太陽から送られる熱は「放射」によってありますが、同時に太陽の光の電磁波が放射として伝わる現象です。電磁波というと、体に良くないイメージがありますが、実は電波・赤外線・可視光線・紫外線・エックス線・ガンマ線などがありますが、これらはすべて電磁波の仲間です。ちなみに波長が10nm（ナノメートル）以下のものをX線、さらに短い10pm（ピコメートル）以下のものをガンマ線と呼びます。ナノは10億分の1であり、ピコは1兆分の1であります。

太陽からの電磁波は、光子と呼ばれる量子力学的な粒子であり、光子として放出され、また、光子を吸収することで物体はエネルギーを得ることができます。太陽からの放射熱は、人体がこの電磁波である光子を吸収することによって熱が伝わっていくのです。ついでに言えば、電磁波は真空でも伝わる性質があります。地球に到達する太陽光線の約50%が赤外線であるため、太陽光の温かさの半分は赤外線の効果であります。言うまでもなく、電磁波である残りの可視光線や他の紫外線も物質を温めることができます。

つまり紫外線は人体を温めて免疫を上げることになるのです。従って日光アレルギーという摩訶不思議な病名がありますが、何も人体が日光に対してアレルギーを起こしているのではなくて、アレルギーのある人が紫外線を含む太陽光線によって体が温められ、免疫が上がったためにアトピーなどのアレルギーがひどくなるだけなのです。太陽の光にアレルギーを起こす人はどうして生きていけるのでしょうか？こんなつまらない誤った病名が二万以上もあるのですから、困ったものです。

先ほど書きましたが、波長が10nm（ナノメートル）以下のものをX線、さらに短い10pm（ピコメートル）以下のものをガンマ線と呼びます。ナノは10億分の1であり、ピコは1兆分の1であります。上で述べたように、放射作用を持つ電磁波を利用した治療法が放射線治療と呼ばれるものです。放射線治療は、エックス線、電子線、ガンマ線といった放射線を利用して、がん細胞内の遺伝子(DNA)にダメージを加えることで、がん細胞や異常な細胞を破壊するものです。もちろん同時に正常細胞にもダメージを与えてしまいますが、

ダメージを与えられた正常細胞は、自分自身で回復することができますが、がん細胞は正常な修復作用を持っていないので死んでしまうのです。

この放射線治療の中で現在最も注目を浴びているのが「ガンマナイフ治療」であります。このガンマナイフ治療では、周囲の正常組織細胞を傷つけないように、約200個の放射能を出す線源であるコバルト60から出るガンマ線を用いて、虫眼鏡の焦点のように病巣部に対して集中的に照射する治療法です。普通のコバルトは、コバルト59であります。このコバルト59の原子核が1個の中性子を捕獲することにより、コバルト60の原子核となります。ガンマ線源として利用されるコバルト60は、コバルト59に原子炉で中性子を照射することにより人工的に生産されます。ガンマ線源として用いる200本のコバルト60から放射される1本1本のガンマ線は細いビームなので、周囲の正常な細胞にはほとんど影響を与えず、ビームが集中させられている癌病巣のみが、まるでナイフで切り取られたかのように死んでいくので「ガンマナイフ」という名前がつけました。脳の病巣を除去するのに開頭手術を行わなくても脳内の癌細胞などの小病変を治療・コントロールできる極めて低侵襲な治療法であります。ガンマナイフ治療は、悪性・良性の脳腫瘍・脳動静脈奇形などの血管障害（健康保険適応）、三叉神経痛やてんかん、パーキンソン病（健康保険適応外）などの機能性脳疾患の治療に行われています。

言うまでもなく、三叉神経痛、てんかん、パーキンソン病は、ヘルペスウイルスが関わっているのです。ガンマナイフ治療に価値があるのです。つまり血管神経細胞や血管内皮細胞に潜んでいるヘルペスウイルスを細胞もろとも殺したり、黒質や線条体の神経細胞に潜んでいる5番目のヘルペスウイルスであるサイトメガロウイルスを神経細胞もろとも殺してしまうのがガンマナイフ治療であるのです。照射時に貫通する頭皮、骨、脳、血管、神経への影響は少なく、照射を受けた病巣を徐々に凝固・壊死させることができるのです。保険適用外のこれらの病気に対してガンマナイフが保険適用されることを祈ります。

まず真空中では電磁波の速さは一定であるため、波長の長い電磁波は振動数が小さく、波長の短い電磁波は振動数が大きいことを知っておいてください。電磁波の速さ（光の速さ）は1秒間に30万kmであることもご存知ですね。

電磁波は波長の長さによって分けられ、波長の長い順に並べると音波が一番長く、超音波・電波・遠赤外線・近赤外線・可視光線・紫外線・X（ガンマ）線とだんだん波長が短くなっていきます。

電波とは、波長が100 μ m（マイクロメートル）以上で周波数が3THz（テラヘルツ）以下の電磁波の全てを指します。“THz”の“T”はテラのことであり、“Hz”はヘルツのことです。ヘルツというのは1秒間の振動数のことであり、1秒間の周波数といってもいいのです。マイクロは100万分の1のことであり、テラは10¹²のことであり、1兆の意味で

す。テラヘルツとは (THz) は国際単位系における周波数の単位で、 10^{12} ヘルツ (Hz) は、1 兆ヘルツのことです。つまり 1 兆ヘルツとは、1 秒間に 1 兆回振動することですね。想像できますか？念のために付け加えれば、周波数とは、工学、特に電気工学・電波工学や音響工学などにおいて、電気振動（電磁波や振動電流）が単位時間（ヘルツの場合は1秒間）あたりに繰り返される振動数のことです。なぜ電波とは、波長が $100\mu\text{m}$ （マイクロメートル）以上で周波数が3THz（テラヘルツ）以下の電磁波の全てになるのか理解できますか？電磁波は速さが真空中では1秒間に30万kmですね。従って $100\mu\text{m} \times 10^{12} = 30$ 万kmになりますね！ちょっと自分で計算し直してください。

遠赤外線から紫外線までを光といいます。光の波長は1mmから2nm(0.000002mm)程度のものを指します。“nm”はナノメートルと読みますが、ナノというのは10億分の1であることはご存知ですね。ついでに言えば、7色の可視光線の中では単色光の場合、赤、橙、黄、緑、青、藍、紫の順に波長がだんだん短くなっていきます。

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

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

赤外線は波長によって近赤外線、中赤外線、遠赤外線に分けられます。近赤外線の波長は、0.7～2.5 μm 、中赤外線の波長は2.5～4 μm 、遠赤外線の波長は4～1000 μm で

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

赤外線は光の波の中でも物質を暖めるのにちょうど適した波長であり、ハロゲンヒーターなどに代表されるように少ない光量で物質を熱運動させることが出来ます。ハロゲンヒーターはご存知のように電気をエネルギー源とする、安全簡便で即暖性が高い暖房器具の一つであります。ハロゲンランプから発生される放射熱によって暖かくなります。発熱体にランプを使用しているため、電源を入れて数秒で暖まるのも特長であります。ハロゲンランプから放射される光は近赤外線領域の900nmから1、600nm付近にピークを持っています。900nmは0.9μmであり、1600nmは1.6μmであります。近赤外線の波長は、0.7～2.5μmであることは既に述べました。

ドライヤーやアイロンなどの電化製品のジュール熱も電気抵抗から発生した赤外線を利用しています。可視光線もレーザーという型で波長を限定・収束し光量を増幅すれば、レーザーメスのように効率よく物質を熱運動させることが出来ます。レーザーメスは電気メスと違い、体に高周波電流を流さないという特徴があります。電気メスと同様、止血効果（血液の凝固）もあります。電気メスは人体に高周波電流を流して、このときの負荷もしくは接触抵抗によってジュール熱が発生し、この熱が瞬時に細胞を加熱し爆発・蒸散することによって切開作用を持ち、細胞の水分を蒸発させタンパク質を凝固させる作用の2つを持っています。直接電気メスで止血する放電凝固法では直径0.5mm以下の小血管の止血が可能であり、止血鉗子で挟み止血してから血管を電気メスで焼烙する接触凝固法では直径2mmまでの血管の止血が可能です。焼烙という意味は、接触しながら焼いて押し付けるという意味であり、出血部分が凝固してしまい、出血が止まります。

レーザー（laser）とは、光を増幅して放射するレーザー装置を示します。レーザー装置から放たれた光は方向性や収束性に優れており、また発生させる電磁波の波長を一定に保つことができる。レーザーの名は、Light Amplification by Stimulated Emission of Radiation（輻射の誘導放出による光増幅）の頭字語（アクリニム）から名付けられました。

“Amplification”は増幅という意味であり、“Stimulated”は誘導されたという意味であり、“Emission”は放出という意味であり、“Radiation”は輻射という意味であります。レーザー光は可視光領域（380nm～760nm）の電磁波であるとは限りません。紫外線（10nm～380nm）やX線（0.01nm～10nm）などのより短い波長、また赤外線（760nm～100万nm）のようなより長い波長のレーザー光を発生させる装置もありま

す。ミリ波より波長の長い電磁波のものはメーザーと呼びます。ミリ波とは波長が1mm～10mm、かつ周波数が30GHz～300GHzの電波をいい、英語では

“ExtremelyHighFrequency” 略してEHFと呼ばれます。GHzのGはギガであり、Hzはヘルツであります。ギガは10億であります。

メーザーは、英語でmaserと書き、

MicrowaveAmplificationbyStimulatedEmissionofRadiation（誘導放出によるマイクロ波増幅）の略称であります。上のレーザーと似ています。誘導放出によってマイクロ波を増幅したり一定のマイクロ波を発生させたりできる装置のことです。マイクロ波は英語で

“Microwave” といい、波長が10万nm～10億nmであり、マイクロ波（マイクロは、英: Microwave）は、電波の周波数による分類の一つである。「マイクロ」は、電波の中で最も短い波長域であることを意味します。本来“Micro”という意味は極端に小さいとか、顕微鏡でしか見えないという意味で、電波の中で波長が短いという意味でマイクロ波と名付けられたのです。皆さん、顕微鏡のことをマイクロスコープというのはご存知でしょう。ちなみに電波の波長は10万nm以上であります。メーザーは、レーザー同様、非常に一方向性（指向性）と一定の波長が維持されやすいのです。指向性の高さから、先端科学用ピンポイント加熱装置などに用いられることがあります。また、分子構造の解析にも利用されます。メーザーはマイクロ波用電子管やマイクロ波用半導体素子よりもはるかに低雑音であります。

さて、本論に戻しましょう。紫外線・X線は直進性・貫通力が強いため、物質に熱運動をさせる能力が著しく低くなります。つまり真っ直ぐに物質内を貫通してしまうので、物質に熱運動させないので、貫通した物質を温めることができないのです。一方、その直進性・貫通力が病原菌・がん細胞のDNA破壊を可能としていることから紫外線殺菌やX線治療に用いられているのです。つまり私がこれだけ太陽光の中の紫外線にこだわるのは、紫外線も殺菌作用やがん細胞のDNAを殺すことがあるということを皆さんに伝えたいからです。すでに述べたように、正常な細胞のDNAも殺してしまうことがあるので、紫外線に当たりすぎるのも良くないということをも説明したためであります。言い換えると、昔は紫外線に当たることでビタミンD3を活性化し、強い骨を作ることができるということで、私の若い頃は海岸で肌を焼くことが流行になっていました。ところが今述べたように、紫外線（特にUVA）が皮膚に悪いということも常識となっているので、肌の焼き過ぎだけは避けましょう。

本当は、アシクロビルに対してヘルペスウイルスが耐性を持たないことを証明したかったのですが、次回に回します。勉強し続けると、面白いことがありすぎて、しかも臨床に関わる真実がどんどん見つけだされるので、寄り道が多すぎることをお許しください。

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

肝炎は、肝炎を引き起こす原因によって大きく6つに分類することができます。1)ウイルス性肝炎、2)薬剤性肝炎、3)アルコール性肝炎、4)自己免疫性肝炎、5)原発性胆汁性肝硬変、6)原発性硬化性胆管炎であります。

ひとつめは日本人の肝炎の約80%を占めるウイルス性肝であります。ウイルス性肝炎は、肝炎ウイルスが原因で発症します。現在わかっている肝炎ウイルスはA型、B型、C型、D型、E型、G型の6種類ですが、日本人に多いウイルス性肝炎はA型、B型、C型の3種類だけであることはご存知でしょう。

D型肝炎 (hepatitisD) は、小さな円形のRNAウイルスであるD型肝炎ウイルス (HDV、デルタ肝炎ウイルス) によるものです。このウイルスは遺伝子的に不完全な複製しかできないので、別のウイルスと共存し助けを得なければ増殖できないのです。ヒトでは、HDVが共存できるのは、原則としてB型肝炎ウイルスに感染した肝細胞だけであります。このD型肝炎感染が肝臓の同じ細胞で同時に起こった場合に同時感染(coinfection)と呼ばれ、既にB型肝炎に感染してしまった肝臓の同じ細胞に、後からD型肝炎ウイルスが感染した場合は、重複感染(superinfection)と呼ばれます。重複感染や同時感染はB型肝炎による肝障害をより深刻に悪化させ、肝硬変や肝細胞癌 (肝がん) を引き起こしやすくなります。アマゾン川流域で世界で初めて生じたLábrea熱と呼ばれる熱病は、D型肝炎の一種であることが確認されました。

E型肝炎 (hepatitisE) は、ウイルス性肝炎の一種で、E型肝炎ウイルス (略称HEV) と呼ばれる接触感染性ウイルスによって起こります。このウイルスが発見されるまでは日本においては非A非B型肝炎 (ノンAノンB肝炎) と呼ばれていました。ウイルス粒子は直径約33ナノメートルで、エンベロープはなく、長さ約7、300塩基対の一本鎖RNAを内包しています。かつてはカリシウイルス科に分類されていましたが、そのゲノムは風疹ウイルスの方にさらに類似しており、今ではへペウイルス科(Hepeviridae)と名づけられた新しい

科に分類されています。ヘルペスウイルス科ではなくへペウイルス科ですよ、間違えないように！へペウイルス科ですよ。

G型肝炎（hepatitisG）は、GBウイルスC（GBV-C、またはG型肝炎ウイルス、またはHGVといわれます）が原因であります。しかし、GBV-Cが実際に肝疾患を引き起こすかどうかについてはまだ明らかにされていません。

さらにここで肝炎ウイルスに付け加えなければならないのは、ヘルペスウイルスであります。なぜ付け加えられていないかというと、ヘルペスウイルスはご存知のように8種類あり、かつあらゆる細胞に感染するからです。一方、上で述べたA～Gまでの肝炎ウイルスは肝臓の細胞にのみ感染するからであります。ところが日常でA～Gまでの肝炎ウイルスが肝臓に感染していないにもかかわらず、肝機能障害が生じることがしばしば見られます。なぜでしょうか？

まず8種類のヘルペスウイルスの全ては極めて簡単に接触感染によって人体に入り込み、人体の細胞にまずは潜伏感染という形で静かに潜むことができます。ところが朝から晩まで死ぬまで生き続けるための競争を続けざるを得ないのが現代の資本主義の社会ですから、様々なストレスを乗り越えるために副腎皮質ホルモンはコルチゾールを作り、免疫を抑え続けます。さらに病院に行けば免疫を抑える薬ばかり出されるので、さらに免疫が抑えられます。免疫が抑えられている間に、ヘルペスウイルス8種類は潜伏感染から目覚めて、どんどん再活性化と呼ばれる増殖感染に移行します。ヘルペスの専門書を読めば、再活性化がなぜ起こるかについては不明であると書かれていますが、実は免疫を抑えるからであります。ところが免疫を抑えて再活性化させる責任を医者は取らされるので不明と書いてあるだけです。

さあ、活性化して増殖したヘルペスは、細胞の中でしか生きられませんから、人体中のあらゆる細胞にまずは潜伏感染をします。潜伏した細胞で再び増殖した後でも免疫が落ちているとさらに次々と他の細胞へと感染していきます。もちろん肝臓の細胞にも8種類のヘルペスがこっそりと感染しているのです。とりわけ現在の治らない病気のほとんどがアレルギーか自己免疫疾患ですから、その治療は免疫を抑えるステロイド療法ですから、ますます免疫を抑える間違った治療がヘルペスを増やすことになります。ヘルペスが増えている間は免疫の働きは停止されているので、増えたヘルペスを免疫はやっつけることができません。つまり、ヘルペスとの戦いは免疫の上昇がなければ一切起こらないのです。戦いが無い限り症状は一切でません。ところが免疫が徐々に戻り出すと、様々な組織の細胞で増えたヘルペス細胞ごと殺し始めます。ここで初めて病気が認識されます。

例えば、アレルギーや自己免疫疾患で治療を求めて来院された方の肝臓の検査で

AST(GOT)やALT(GPT)が高値の患者がしばしば見られます。高い人ではGOTが1000を超

える人もいます。初診でAST(GOT)やALT(GPT)が異常低値であっても、漢方で免疫を上げていくと徐々に高くなっていきますが、いずれ頂点を超えると正常に戻っていきます。どのようにして免疫を上げるとAST(GOT)やALT(GPT)が上がっていくのでしょうか？言うまでもなく、肝臓にいるNK細胞やキラーT細胞が肝臓の細胞もろともヘルペスウイルスを殺す結果、細胞が崩壊し、肝臓の酵素であるAST(GOT)やALT(GPT)が血管に漏れ出してくるからです。

このような肝機能障害は、上に挙げた6つの肝炎ウイルスによるものでないことはすぐに分かるので、このような患者の肝炎は、全てヘルペス性肝炎であることがわかります。7つめの肝炎ウイルスの一つとして、ヘルペスウイルスを付け加えるべきです。ところがヘルペスウイルスは8種類ありますから、全部で14種類あることになりますね。従って肝炎ウイルス全体を、いっその事ヘルペス性肝炎ウイルスといってもいいぐらいになりますからね。アッハッハ！

このヘルペス性肝炎ウイルスの中で手強いのはEBウイルス（EBV）とサイトメガロウイルス（CMV）であります。とりわけ、最も手強いのがCMVであります。なぜならば、サイトメガロウイルスの増殖を抑えるガンシクロビルは、健康保険もきかない上にむちゃくちゃ高いからです。1錠3000円以上もします。現代の医療行政はむちゃくちゃですね。悲しい話です。結局ひとたび肝臓に入ったサイトメガロウイルスは増殖を抑えることができない分、さらに自分の免疫でしか殺せないのが肝臓からサイトメガロウイルスを排除するのに時間がかかります。もちろん最後は免疫を抑えない限り、肝機能も徐々に正常に戻りますが、肝細胞に潜伏感染をしているサイトメガロウイルスを完全に肝細胞から排除することはできません。

それではなぜ他の医者たちはこのようなヘルペス性肝炎という病名を決してつけないのでしょうか？それは医者が出したステロイドを始めとする免疫抑制剤があらたなる肝炎の原因であるので、責任を取りたくないためです。残念です。しかもステロイドを使い出すと免疫が殺しきれない8種類のヘルペスウイルスの仲間たちは、人体の免疫が低下したことをすぐさま察知し、潜伏感染をやめてすぐさま増殖感染を起こし、すごい勢いで次から次へと人体のあらゆる細胞に感染し、宿主が死ぬまで潜伏感染・増殖感染を繰り返し、最後は自己免疫疾患という原因不明の病気を生み出し、一生治らない難病を生み出し続けていくのです。医薬業界が一番困るのは、彼らが目標とする病気がなくなることです。非常に皮肉話ですね。目に見えないヘルペスとの戦いによって生じる病気を原因不明と言い続け、しかも新しい病名を生み出し続けることが彼らの仕事となり続けるのです。悲しいですね。医薬業界だけでも社会主義にする必要があると思いませんか？なぜならば、命は金よりもはるかに大事であるからです。そうならないのは至極残念ですね。

2つめの薬剤性肝炎は、服用した薬剤が原因で肝障害を起こす病気です。これには2種類あって、ひとつめは薬そのものの毒性が肝臓を傷つけるものを中毒性肝障害といいます。抗ヘルペス剤であるアシクロビルは毒にならないことは既に証明しました。2つめは、薬によってアレルギー反応が引き起こされ、過剰な免疫反応が肝臓を攻撃するものをアレルギー性肝障害といわれていますが、これは嘘ですね。まず第一に、アレルギーの反応が肝臓という臓器を攻撃することは絶対にないことです。次に、いつも言っていますように、免疫が過剰に反応することも絶対にないのです。免疫が強くなって過剰になることはありますがね、良いことですよね、アッハッハ！アレルギーを世界中の医者は過剰反応と言いますが、正しくは殺しきれない化学物質をIgEで処理してくれる免疫の正しい反応というべきなのです。たまたま化学物質である薬剤が肝臓で処理されるときに、肝臓の結合組織に溜まった化学物質が結合組織のタンパクと結びついて異物と認識され、IgEで処理されることはありえる話ですね。アレルギーはアトピー、喘息、鼻炎、結膜炎、下痢などは症状として認識されますが、人体の奥深い結合組織でIgEで戦っても気づかれないアレルギーのひとつが、アレルギー性肝炎といってもよいのです。ちょうど目に見えないミクロのヘルペスが人体の目に見えないミクロの細胞で免疫と戦っている病気はまた見えないので、病名が増え続けるだけで原因不明とされているのと似ていますね。

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

さあ、最後の自己免疫性肝炎と原発性胆汁性肝硬変と原発性硬化性胆管炎についてであります。この3つの難病は全て8つのヘルペスウイルスの4番目のEBウイルス(EBV)と5番目のサイトメガロウイルス(CMV)によるものです。この3つの難病は全て自己免疫疾患にされていますが、そもそも自己免疫疾患というものはありませんから、自己免疫性肝炎という病気は全く存在しないということはお分かりですね。[『なぜ自己免疫疾患がな](#)

[いのか』という論文のパートⅠ～Ⅲを読んでください。](#) この3つの病気に関しては書きたいことは山ほどありますが、またの機会に譲ります。

残りの、6)嘔気、7)嘔吐、8)めまい、9)頭痛、10)意識低下、11)腹部不快感、12)腹痛、13)下痢、14)排尿困難、15)尿閉、16)腎障害までのアシクロビルの副作用と言われる症状についての話をしましょう。6)～16)までの症状は全て、神経に入り込んだヘルペスウイルスとの戦いの結果生まれる神経症状なのです。例えば、6)嘔気、7)嘔吐、8)めまいの3つは、前庭神経にいるヘルペスと戦った結果、前庭神経炎が起こり、それが6)嘔気、7)嘔吐、8)めまいの症状として認識されるのです。同じように、9)頭痛、10)意識低下は、脳血管交感神経にいるヘルペスと免疫が戦って炎症が起こり症状が出ます。11)腹部不快感、12)腹痛、13)下痢は、腸管の神経であるアウエルバッハ神経叢や、マイスナー神経叢の神経でヘルペスと戦って出る症状であります。14)排尿困難、15)尿閉は、膀胱や尿道を支配する交感神経と副交感神経に潜んでいるヘルペスウイルスと免疫が戦うときに見られる症状です。どのようにしてこのような症状が出るかについてもいずれ詳しく機会があれば解説します。

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

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

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

今回は抗ヘルペス剤が起こすとされている重大な副作用が絶対に起こり得ないのにもかかわらず、なぜアシクロビル添付文書に書かれているかの説明と、抗ヘルペス剤であるアシクロビルはヘルペスウイルスに対して耐性を持たない根拠を説明しましょう。今回の予備のために、添付文書に書かれている重大な副作用を掲載しておきます。ついでに言えば、このような重大な副作用は全ての薬の添付文書に書かれているものです。なぜ滅多に出現するわけもない重大な副作用を掲載する必要があるかという説明もします。同時に、もし出るとすれば、それぞれの重大な副作用は元来どのようにして出るかの説明もするつもりです。

ほとんどの全ての添付文書に書かれている重大な副作用(頻度不明)を前書きとともに下に列記しておきます。

『次のような症状がまれにあらわれることがあるので、観察を十分に行い、異常が認められた場合には、投与を中止するなど適切な処置を行うこと。』と書かれています。

1)アナフィラキシーショック、アナフィラキシー(呼吸困難、血管浮腫等)2)汎血球減少、無顆粒球症、血小板減少、播種性血管内凝固症候群(DIC)、血小板減少性紫斑病 3)急性腎不全 4)精神神経症状：意識障害(昏睡)、せん妄、妄想、幻覚、錯乱、痙攣、てんかん発作、麻痺、脳症等がみられることがある。5)中毒性表皮壊死融解症(Toxic Epidermal Necrolysis: TEN)、皮膚粘膜眼症候群(Stevens-Johnson 症候群)6)呼吸抑制、無呼吸 7)間質性肺炎 8)肝炎、肝機能障害、黄疸 9)急性膵炎

前回最後に掲載しておいた副作用の添付文書の前書きの批判から始めます。前書きには『次のような症状がまれにあらわれることがあるので、観察を十分に行い、異常が認められた場合には、投与を中止するなど適切な処置を行うこと。』と書かれています。最後の文章には『投与を中止するなど適切な処置を行うこと。』と書かれています。投与を中止するのは、症状が化学物質である薬が原因であるので、原因を中止することは最も適切

な対応です。ところが中止しても副作用という症状がすぐにはなくなるわけではないのです。なぜならば残念なことに、投与されてしまった薬を抜くことはできないことが悲劇的な事態、つまり重大な副作用を引き起こすことになるのです。つまり薬の投与をやめたからといって、すぐに病気の原因が解消され、出始めた症状が取れるわけではありません。ちょうどステロイドを使ってきた人が、ステロイドをやめると、それまで蓄積されたステロイドの影響がすぐには取れるどころか、ステロイドをやめたときに出現するステロイド離脱症状が徐々に徐々に激しく出現し、いつまでステロイドの副作用が続くのかもわからないのと同じです。なぜでしょう？

何十回も言っているように、副作用が出現するメカニズムには、大きく4つに分けられます。まずひとつめは、薬とは化学物質でありますから、それを異物と認識した免疫がまずアレルギーで排除しようとする戦いが始まりだと、徐々に徐々にアレルギー症状といわれる薬の副作用が出現します。つまり副作用が出るのは、突然に出るのではなくて、見えない免疫の隠された準備段階が必要なのです。世間ではまるで突然にアナフィラキシーショックが起こるように吹聴していますが、たった一錠の薬でアナフィラキシーショックが起こる訳ではないのです。必ず、まず免疫が薬をアレルゲンと認識するまでに時間がかると同時に、大量のアレルゲンが投与されていなければ、ショックなどは起こりようがないのです。アナフィラキシーショックが何でありどのようにして起こるかについては後で詳しく説明します。

免疫が薬をアレルゲンとして認識したときに、副作用の病名としてはまずIgEで戦うアレルギーであります。免疫を抑えてしまうと次はIgGで戦う膠原病となってしまいます。[アレルギーと膠原病はこちらを読んでください](#)。膠原病は自己免疫疾患と言われているが、もう一度自己免疫疾患はないということをも確認しておいてください。しかもアレルギーを治すことは免疫寛容を起こすことであり、一度体内に入ったアレルゲンに免疫寛容を起こすまでもかなりの時間がかかります。ましてや膠原病になってしまえばIgEをIgGにクラススイッチするのも時間がかかり、さらにその抗原に対して免疫寛容を起こすのにも時間が要ります。

副作用が起こる2つめのメカニズムは、免疫を抑える薬はひとたび人体に入ってしまうと、殺しきれない潜伏感染をしている8種類のヘルペスウイルスを永遠に殺しきれないどころか、無限にヘルペスウイルスを増やし続けるので、見えないヘルペスウイルスを増殖させるという副作用をもたらしていることに世界中の医者たちは誰も気がついていません。しかもさらに免疫は24時間抑え続けることができないので、必ず増えたヘルペスウイルスとの戦いが新たな副作用がちょこちょこ出現します。完全に免疫を抑える薬をやめると、人体のあらゆる細胞に増殖したヘルペスウイルスとの戦いが徐々に始まりだ

し、増殖したヘルペスウイルスの量や場所に応じて、線維筋痛症やリウマチ性多発筋痛症やSLEや間質性肺炎や間質性腎炎や多発血管炎性肉芽腫症（ウェゲナー肉芽腫症）や好酸球性多発血管炎性肉芽腫症（チャーグストラウス症候群）などの、ありとあらゆる難病が出現してきます。

現代は、22000種類の病名がありますが、そのうち数千種類の病気の原因はヘルペス8種類のどれかであり、生まれつきの遺伝子病を除く難病の全てはヘルペス8種類のどれかが原因と言っても言い過ぎではないのです。私が今まさにヘルペスウイルスの4番目のエプシュタイン・バー・ウイルス（EBウイルス）と5番目のサイトメガロウイルス

（CMV）にしつこくこだわっているのは、8つのヘルペスの中でこの2つが最も手強い原因不明といわれている病気の原因であるからです。いずれヘルペスの全てについては書き切る予定ですが、一生かかりそうですね。ワッハッハ！なぜならば現代の病気の全てに関わっているのがヘルペス8種類であるからです。

しかも難病のほとんどがステロイドを始めとする免疫抑制剤の副作用であると言い切れません。なぜならばステロイドが殺しきれない8つのヘルペスを無限大に増やし続けるからです。しかしながら、このような薬の副作用で出現した難病の全てを現代医療は自己免疫疾患と嘯っているのです。言い換えると、薬が作り出している最悪の副作用が自己免疫疾患であるにもかかわらず、どんな薬の添付文書にも副作用に掲載されていないというのはなんという皮肉なことでしょうか？一番怖い病気は自己免疫疾患であるのに。アッハッハ！私のホームページを見てもらえば、自己免疫疾患といわれる難病は、実はほとんどが患者の免疫とヘルペスウイルスとの戦いによって生じた病気だという証拠の手記が満載されていますから、しっかり読んでください。全世界の医薬業界がこぞって抗ヘルペス剤を開発すれば、簡単に作れ、あらゆる難病が治るのに残念で残念でなりません。

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

4つめは、まさに薬が毒薬となり、生命活動に絶対に必要な様々な細胞そのものを徐々に徐々に死に追いやってしまい、生命も失われることがあります。この毒薬の代表が全ての抗がん剤であります。以上の事実をしっかり頭に入れて、これから書き下していく文章の中身を十分理解してください。もちろん4つの副作用が同時に起こることもありますよ。ついでに嫌味を書けば、近頃のiPSは再生医療に使われるよりも、創薬された薬の副作用を人体に投与する前に、iPSを用いて作られた様々な人体の細胞と称する細胞に投与して

副作用を見始めたようではありますが、何の意味もないことですね。なぜかは自分の頭で考えてください。アッハッハ！

さらに『適切な処置を行うこと』と書かれていますね。これは基本的にはステロイドを大量に投与することによって、免疫との戦いをやめさせなさいという意味なのです。なぜならば、言うまでもなく、1つめと2つめの副作用は、まさに免疫との激しい戦いで生じる症状であるので、ステロイドを大量に投与すれば、見かけは良くなります。私はいつも言っていますように、原因が何であろうとも死ぬような症状が出ればステロイドを使わざるを得ないのです。薬の副作用が死を招くような状況であるときも命を取り戻すために、薬をやめると同時にステロイドを使わざるを得ないのです。ところが大量にステロイドを入れれば入れるほど、8種類のヘルペスがどんどん増えていきますから、新たな病気の原因を体内に増やし続けているだけです。元の病気も治らないどころか、ステロイドをやめれば増やしたヘルペスとの戦いが副作用という形で全身の細胞で起こるのでやめられなくなってしまうのです。これが、ステロイドが麻薬であるという意味の本質です。アッハッハ！しかしながら、その麻薬の最も甘美な味を誰が味わっているかわかりますか？自分で考えてください。アッハッハ！

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

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

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

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

1)アナフィラキシーショック、アナフィラキシー(呼吸困難、血管浮腫等) 2)汎血球減少、無

顆粒球症、血小板減少、播種性血管内凝固症候群(DIC)、血小板減少性紫斑病 3)急性腎不全 5)中毒性表皮壊死融解症(Toxic Epidermal Necrolysis : TEN)、皮膚粘膜眼症候群(Stevens-Johnson 症候群)6)呼吸抑制、無呼吸 7)間質性肺炎 8)肝炎、肝機能障害、黄疸の7つが重複しています。

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

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

9)血管炎（アレルギー性紫斑病他）

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

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

ワクチン	添付文書に記載されている「重大な副反応」
1)沈降ジフテリア破傷風混合トキソイド	ショック・アナフィラキシー様症状
2)沈降精製百日せきジフテリア破傷風混合ワクチン	ショック・アナフィラキシー様症状、急性血小板減少性紫斑病、脳症、けいれん
3)沈降精製百日せきジフテリア破傷風不活化ポリオ混合ワクチン	ショック・アナフィラキシー様症状、急性血小板減少性紫斑病、脳症、けいれん
4)不活化ポリオワクチン	ショック・アナフィラキシー様症状、けいれん
5)乾燥弱毒生麻しんワクチン	ショック・アナフィラキシー様症状、血小板減少性紫斑病、急性散在性脳脊髄炎(ADEM)、脳炎・脳症、けいれん
6)乾燥弱毒生風しんワクチン	ショック・アナフィラキシー様症状、血小板減少性紫斑病
7)乾燥弱毒生麻しん風しん混合ワクチン	ショック・アナフィラキシー様症状、血小板減少性紫斑病、急性散在性脳脊髄炎(ADEM)、脳炎・脳症、けいれん
8)乾燥細胞培養日本脳炎ワクチン	ショック・アナフィラキシー様症状、急性散在性脳脊髄炎(ADEM)、脳炎・脳症、けいれん、血小板減少性紫斑病
9)乾燥 BCG ワクチン	ショック・アナフィラキシー様症状、全身播種性BCG 感染症、骨炎・骨髄炎・骨膜炎、皮膚結核様病変
10)インフルエンザ HA ワクチン	ショック・アナフィラキシー様症状、急性散在性脳脊髄炎(ADEM)、ギラン・バレー症候群、けいれん、肝機能障害・黄疸、喘息発作、血小板減少性紫斑病・血小板減少症、血管炎、間質性肺炎、脳炎・脳症・脊髄炎、皮膚粘膜眼症候群、ネフローゼ症候群

11)組換え沈降ヒトパピローマウイルス様粒子ワクチン(2 価、4 価)	ショック・アナフィラキシー様症状、ギラン・バレー症候群(4 価)、血小板減少性紫斑病(4 価)、急性散在性脳脊髄炎(ADEM)(4 価)
12)乾燥ヘモフィルス b 型ワクチン	ショック・アナフィラキシー様症状、けいれん、血小板減少性紫斑病 ショック・アナフィラキシー様症状、けいれん、血小板減少性紫斑病

さあ、ここで残しておいた宿題のひとつである、なぜ極めて安全なアシクロビルや抗生物質やワクチンが、以下の 9 種類の重篤な副作用を起こすとされるのかのメカニズムをひとつずつ深く深く考察していきましょう。1)アナフィラキシーショック、アナフィラキシー(呼吸困難、血管浮腫等)2)汎血球減少、無顆粒球症、血小板減少、播種性血管内凝固症候群(DIC)、血小板減少性紫斑病 3)急性腎不全 4)精神神経症状:意識障害(昏睡)、せん妄、妄想、幻覚、錯乱、痙攣、てんかん発作、麻痺、脳症等がみられることがある。5)中毒性表皮壊死融解症(Toxic Epidermal Necrolysis : TEN)、皮膚粘膜眼症候群(Stevens-Johnson 症候群)6)呼吸抑制、無呼吸 7)間質性肺炎 8)肝炎、肝機能障害、黄疸 9)急性膀胱炎

まず学校給食でもレストランでも常に食べ物にアレルギーがあるかどうかを聞かれます。それはどうしてでしょうか？まず 1 番目のアナフィラキシーショックを子供達やお客が起こすと責任問題が出るからです。それではアナフィラキシーショックとは何でしょうか？本当にそんなに簡単にアナフィラキシーショックが起こるのでしょうか？

これから解説しようとするあらゆる薬剤の添付文書に書かれている最悪の副作用の意味について書き始めるのですが、世界で初めての試みであります。子供の頃から極貧の家庭で生まれ育ったにもかかわらず、小中高で出会った先生方から才能を愛でられ、嘱望され、知能指数が高いので東大法学部に行けますから勉強しなさいと勧められたこともあり、密かに行ってやろうと思ったこともある男が、目に当たった硬球のために高一から偏頭痛で悩まされ、かつ右視力の極度低下に全ての志をあきらめざるをえず、自分の病気を治すために医者になりました。何十年も硬球が当たったショックによる頸椎症と、原因不明の右後頭部と側頭部の偏頭痛と右目の眼痛と視力低下の三重苦を背負って生きてきました。死にきれずに、自分の病気を自分で治すためにいやいや医学を志し、今や医学の真実を追い求めて作り上げた松本医学の総集成のひとつの試みをやろうとしているのです。なぜ薬の副作用は起こるのかという答えを今書き連ねようとしているのです。

松本医学を理論を用いて、私の三重苦のひとつである頸椎症は事故であり、偏頭痛は単純 1、2 水痘帯状ヘルペスによる脳血管神経炎によって起こり、右視力低下は 5 番目のヘルペスであるサイトメガロウイルスによる黄斑変性症によるものだということが松本医学に

よって自分自身で解明することができました。まるで私は自分の病気の原因を自分自身で発見すると同時に、全ての病気の原因と治療法を発見するために三重苦に耐えてきたようなものです。

京都府立医大に入ってすぐにわかったことは、硬球が右目に直撃することによって、そのショックで2番目の頸椎がずれ、いわゆる頸椎症を起こしていたことでした。ボールが当たって15年目にわかったのです。ところがあと2つの偏頭痛・眼痛と極度の視力低下については、名医がいるといわれるあらゆる病院の眼科に診てもらったのですが、原因不明でありました。現在、右目は完全に失明してしまいました。しかしその原因を自ら答えを出すことができたのは、松本医学のおかげでありました。私の右目の失明の病名は黄斑変性症であります。その原因はサイトメガロウイルスであることを私自身が見つけたのです。

それでは松本医学とはなんでしょう？松本医学は今現在世界中で行われている病気づくりの医療とは何が違うのでしょうか？説明していきましょう。まずひとつめは、人類発生以来、人類は極めて長い間、薬も医者もなかった時代が続きました。病気の原因もわからず、いわゆる病気で無数の人間が死んでいきました。しかしながら生き延びた人たちも数多くいました。なぜでしょう？実は人類は今も昔も未来も、免疫が戦い続けなければならない敵は病原体なのです。病原体に打ち勝つ優れた免疫の遺伝子を持った人は生き伸びたのであります。我々がその子孫であります。つまり自分の免疫で病気を治してきたのであります。さらにその免疫をさらに優れたものにするために人類は進化してきたのであります。それが私たちであります。

この真実は永劫に変わらないのです。言い換えると、病原体が人体に侵入しない限り、病気は絶対に起こり得ないのです。ただし文明が作った新たなる免疫の敵として生まれましたが、化学物質は簡単に免疫寛容が起こるので生死には関係のない大した病気ではないのです。昔から人体に病気の原因となる病原体が入らなければ病気は絶対に起きなかったし、今も起きないのです。（化学物質は別として）つまりここで言いたことは病気には必ず原因があり、その原因を殺したり排除したりして人体から除去してしまうことが病気を治すことであるということです。症状が出たときに人間は病原体（化学物質を含めて）と免疫が戦っているということがわかるのです。従って症状は全て命を守るための正しい免疫の遺伝子の発現であるのです。しかし過去も現在も免疫が戦って負ける人が死んでいったのです。ところが人類は18世紀の後半から病気の原因は病原体であるということを突き止めて、ワクチンや抗生物質を作り出したのであります。この2つの抗生物質とワクチンにより、人類は何万年の間殺され続けてきた病原体に打ち勝つことができるようになったのです。このような考え方を確立したのが松本医学であります。言うまでもなくガン

は病気でないことは既に証明しました。

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

従って今日のテーマである副作用がどうして起こるのかということ、基本的にはこの3つの原理を駆使して詳しく説明しようとしているのです。つまり、薬の副作用の中で最も重篤といわれる1)~9)の病気の原因は、まず何であり、次にどのように免疫が戦おうとして、そして最後はそのような副作用はどのようにして治すことができるかを述べたいのです。1)~9)までのひとつひとつの副作用は、薬の副作用であるとして製薬メーカーは簡単に言いかけていますが、何ひとつ副作用の実態については語っていないのです。のみならず、全ての人に出るわけではない副作用が、ある人には出てある人には出ない、しかも1)~9)までなぜひとつだけ出るのかとか、さらに9つが同時に出るのかなどについては、何ひとつ述べられていません。この曖昧さを、私は1)~9)までの副作用を薬と免疫との戦いとしてどのようにして生じるのかを詳しく解説したいのです。このような試みはいまだかつてなされたことはありません。だからこそ非力を感じながら挑戦してみたいのです。松本医学の第4番目の原理は、現代の病気の原因の全てに殺しきれない8種類のヘルペスウイルスが関与しており、しかも原因不明の病気は全て8種類のヘルペスと免疫との戦いが関わっているということです。さらに付け加えれば、松本医学の第5番目の原理は、現代の病気はヘルペスウイルスが全て関わっており、ヘルペスウイルス以外に病気を作るのは化学物質であり、化学物質である薬が免疫に認識されたときに正しい反応として副作用が出るということです。化学物質である薬を投与された患者が生まれつき持っている患者独自の特異的なMHC I と MHC II のタンパクと結びつくことが可能な人だけが、免疫に異物として認識されて初めて病気は起こるのです。さらに松本医学の第6原理は、免疫を抑える限りは絶対に病気は治らないどころか、新たな病気を作り続けているということです。ズバリ言い換えると、ステロイドが病気を作り続けているのです。従って、病気を治すためには免疫を抑えることは絶対にやってはいけないことなのです。あらゆる薬の中

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

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

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

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

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

のむくみや喘息などが生じさせます。ヒスタミンや他のメディエーターであるロイコトリエンB₄とロイコトリエンC₄やプロスタグランジンD₂とプロスタグランジンE₂は、身体の別器官の組織でも遊離されますが、これらが血流等を介して他の部位にも運ばれ、さらに激しい気管収縮とこれに伴う喘鳴や呼吸困難が生じ、気管支喘息がひどくなります。消化器官に大量のヒスタミンが運ばれると、腹痛、さしこみ、嘔吐、下痢などの様々な胃腸症状を引き起こします。さらに大量に作られると、ヒスタミンは血管拡張が起こり、これに伴う血圧低下も起こります。様々な組織の血管から組織への体液漏出も生じ、これに伴う血流量低下も引き起こされます。体液が肺泡に漏出することもあり、これが肺水腫を引き起こすこともあります。ヒスタミンやC5aやC3aが人体に大量に産生されると、ショック症状を呈することがあるのです。

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

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

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

こすことがあるのです。つまり元来、自然後天的免疫寛容によって治るアレルギーという病気を、アナフィラキシーショックという生死に関わる病気に医薬品や医者が作り上げている例であります。

アナフィラキシー（アナフィラキシーショック）で見られる症状を列記しておきましょう。多尿、呼吸困難、低血圧、脳炎、失神、意識不明、蕁麻疹、紅潮など以外に、血管から液性成分が出すぎて口唇や顔面や首や咽喉の腫脹が起こることもあります。咽喉に血管性の浮腫が起こると生命の危機を呈することもあります。まぶたの血管性浮腫による流涙、嘔吐、掻痒、下痢、腹痛、不安などもあります。このようにアナフィラキシーの症状は非常に多彩で、全身にあらゆる症状が出現する可能性があり、またアナフィラキシー患者の90%に皮膚症状があり、粘膜・呼吸器・消化器症状が現れることがあります。

皮膚症状が90%以上に見られるのは、赤ちゃんの時に初めて現れるアレルギーはアトピーであり、このアトピーでステロイドを大量に使い続けて、皮膚に大量のアレルゲンを蓄積させるからです。それが学童期になっても、大人になっても残り続けるからです。アナフィラキシーには大きく分けて軽症、中等症、重症の3段階があり、重症まで進行するようであれば緊要要請として119番通報し、救急車を呼び、また呼吸困難が生じている時には、エピペン携帯薬を所持している場合は躊躇せず速やかに使用するよう定められています。エピペンは、患者やその家族が迅速に使えるようにということでエピペンという商品名で発売された緊急注射用のキットであります。現在0.15mg製剤と0.3mg製剤が流通しています。

エピペンの成分はアドレナリン（別名エピネフリン）であります。アドレナリンには気管支を広げる作用や心臓の機能を増強して血圧を上昇させてショック症状を改善する作用があるので、極度の血圧低下によって起こるアナフィラキシーショックに対して有効であります。さらに治療としてのアドレナリンの筋肉注射（エピペン）が有効であるのは、アドレナリンの持つ β_2 作用で肥満細胞の脱顆粒を抑制する働きもアナフィラキシーの症状を改善することができるからです。ちなみにアドレナリン受容体は現在 α_1 、 α_2 、 β_1 、 β_2 、 β_3 の計5種類があります。さらに α_1 には、 α_{1A} 、 α_{1B} 、 α_{1D} の3種類、 α_2 には、 α_{2A} 、 α_{2B} 、 α_{2C} の3種類のサブタイプがあります。難しいですが、私自身の勉強のためについでにそれぞれのアドレナリンのレセプターの働きも記載しておきます。

α_1 （ α_{1A} 、 α_{1B} 、 α_{1D} ）は、血管収縮、瞳孔散大、立毛、前立腺収縮に関わっています。アドレナリンは、みなさんご存知のように「アドレナリンをいっぱい出してストレスに耐えて頑張っています！」というセリフがあります。つまりアドレナリンはまさにグルコース（ブドウ糖）をどんどん燃やしてエネルギーを産生し、頑張りを続けさせるホルモンであることを頭に入れておいてください。

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

一方、 β_1 は、心臓に主に存在し、心収縮力増大、子宮平滑筋弛緩、脂肪を分解して時間をかけてエネルギーを増やすのに関わっています。 α_2 は脂肪分解を抑制しますが、 β_1 は脂肪を分解するのに関わるのは働きが異なっていることに注意してください。交感神経系の興奮は、ノルアドレナリンが β 受容体に結合することによって、心臓や血管に伝わります。当院の高血圧の患者さんでアテノロールを服用しておられる方は、 β 遮断薬（ブロッカー）といわれる降圧剤であります。正しくはアテノロールは、 β_1 遮断薬というべきです。 β_1 遮断薬は、 β_1 受容体に結合してノルアドレナリンの結合を妨げることによって心臓の心拍数を減らし、心臓の収縮力を弱め、その結果、血圧が下がるのです。 β 受容体には β_1 、 β_2 、 β_3 の3種類が知られていますが、循環器系では、心臓に β_1 が、血管には β_2 が多く存在しています。 β 遮断薬には、これら受容体を選択的に遮断して効果をより高いものにする工夫がいろいろされています。ところが β_2 受容体遮断薬は市販薬にはありません。それは降圧作用が著明でないからです。

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

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

β₂は、気管支や血管、また心臓のペースメーカー部位にも存在し、気管支平滑筋の拡張、筋肉や肝臓の血管平滑筋の拡張を起こしたり、子宮の平滑筋等、各種平滑筋を弛緩させたり、糖代謝を亢進させます。気管支平滑筋が拡張すると酸素が多く取り込まれ、血管平滑筋が拡張すると血流が良くなり、筋肉や肝臓の働きが高まり、さらに糖を使いやすく作りやすくなり、エネルギーを高め活動しやすくなります。ここで心臓のペースメーカーというのは、心臓が本来持っている洞房結節や房室結節などの脈を支配する脈拍調整装置のことです。

β₃は、脂肪細胞、消化管、肝臓や骨格筋に存在し、さらにアドレナリンで働く神経（アドレナリン作動系神経）のシナプス後膜にも存在し、基礎代謝を高めています。神経細胞同士の間で接合部や筋肉と神経の間で接合部をシナプスといいます。シナプス後膜というのは、接合部の後ろにある神経細胞にある膜のことをいいます。β₃は、β₁やβ₂と比較して役割はマイナーなレセプターですが、アドレナリンβ₃受容体の役割として有名なものは、脂肪分解作用です。つまり、アドレナリンβ₃受容体は、脂肪の貯蔵や燃焼を行なう白色脂肪細胞や褐色脂肪細胞にあります。白色脂肪細胞や褐色脂肪細胞の働きは、それらの細胞の表面にあるβ₃アドレナリン受容体で調節されています。β₃アドレナリン受容体にアドレナリンの仲間であるノルアドレナリンというホルモンが結合することで白色脂肪細胞から遊離脂肪酸が取り出され、褐色脂肪細胞で脂肪燃焼が行なわれるのです。

とにかく、アドレナリンというのは、戦いのために存在する副腎髄質より分泌されるホルモンであり、生きるための戦意を高めるために、その戦意を神経節や脳神経系に伝えるための神経伝達物質であります。ちなみに分子式はC₉H₁₃NO₃であります。言うまでもなくステロイドホルモンと同じく、ストレス反応の中心的役割を果たし、血中に放出されると心拍数や血圧を上げ、瞳孔を開きブドウ糖の血中濃度（血糖値）を上げます。アドレナリンは「闘争か逃走（fight or flight）のホルモン」とも呼ばれることがあるのは、ステロイドホルモンと同じです。ストレスに対抗できるホルモンは、糖質コルチコイド（ステロイドホルモン）とアドレナリンの2つが両輪となっているのです。言うまでもなく免疫を抑える力は、アドレナリンよりも糖質コルチコイドの方がはるかに強いことも確認しておいてください。

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

進することはできないからです。もちろんアレルギーが原因でアナフィラキシーが起こっているのですが、大量にアレルギーに効くステロイドを注射したところで、元のアレルギーの症状はいくらか良くなっても、ショック症状を取り去ることはできないからです。アナフィラキシーショックが出たら、エピペン注射薬を太ももの前外側へ筋注します。緊急時は衣服の上からでもよいのです。また1本のエピペンは1回分のみで、たとえ注射液が残ってもそれは使えません。使用量は体重1kgあたり0.01mgであることも知っておいてください。

それではアナフィラキシーがさらに重篤になり、直接生死にかかわる本格的なショックになったときのアナフィラキシーショックについてももう一度詳しく勉強しましょう。アナフィラキシーとアナフィラキシーショックは基本的には同じ機序で起こるのです。ただアナフィラキシーショックは重篤度がアナフィラキシーよりも強いと考えておいてください。つまり今にも生死に関わりそうな症状をアナフィラキシーショックと言っているだけなのです。とにかく薬の副作用で一番子供たちに多く見られる症状はアレルギーによるアナフィラキシーショックであるので、もっと詳しく勉強しましょう。

アナフィラキシーショックの元は、言うまでもなくアレルギーと同じI型アレルギー反応であります。外来抗原に対する免疫応答が原因で、肥満細胞や好酸球や好塩基球の膜に引付いた多数のIgEがアレルゲンと結合してヒスタミンを出させてアナフィラキシーを起こすことは説明しました。ところが最近わかったことですが、ヒスタミンよりも血管透過性亢進作用がより強力な血小板活性化因子が全身に放出されて、毛細血管拡張を引き起こすためにショックを起こすことがあるのです。血小板活性化因子は英語で、“Platelet-Activating Factor”と書き、頭字語がPAFであります。好塩基球、肥満細胞、単球・マクロファージ、好中球、好酸球、血管内皮細胞、血小板など、広範な細胞から放出されます。PAFは、血小板凝集作用があり、しかもヒスタミンよりもさらに強力な血管透過性亢進作用や、平滑筋収縮作用（気管支収縮、回腸収縮）や、白血球浸潤作用や、好酸球の遊走作用や、血圧降下作用があります。特に気管支収縮や回腸収縮をもたらすPAFの働きは、喘息をひどくしたり、腸管の下痢をひどくしたりすることになります。PAFは、血漿中では、速やかに分解され、半減期は約30秒でありますから、ヒスタミンよりもアナフィラキシーを起こす性質は強いのですが、半減期が短いので慢性的に続く作用はヒスタミンよりも少ないのです。

さらにアナフィラキシーショックの原因としては、ハチ毒（Bee venom）・食物・薬物等が原因となることがあります。もちろん原因はこれらに含まれている化学物質や、薬物という化学物質に対して全身的な症状であるアナフィラキシーショックが起こるのです。いずれにしろ、何回も繰り返して同じ化学物質が人体に投入され、大量に体内に化学物質が

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

アナフィラキシーの症状としては全身性の蕁麻疹と以下の4つのABCDといわれる症状がでます。Aは“Airway”で喉頭浮腫を起こして息ができなくなることです。Bは

“Breathing”ゼーゼーという喘鳴を起こすほどに息ができなくなることです。Cは

“Circulation”で血液循環に関わりがあり、血圧低下と血流低下を起こしてショックとなることです。Dは“Diarrhea”であり、下痢や腹痛を起こす症状です。ちなみに、アナフィラキシーショックは重篤であれば、二峰性の経過をとるものがみられるので、入院して約8時間～24時間の経過観察が必要なときがあります。この二峰性といわれる2回目のアレルギー反応は、先ほど述べた肥満細胞が産生する遅延性メディエーターと呼ばれるロイコトリエンB₄とロイコトリエンC₄によるものです。

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

ショックを起こす場合があります。IgEを介さずにアレルギーを起こす機作については、実は私は知っているのですが、機会があれば詳しく書くつもりです。

もう一度エピペンについて勉強し直しましょう。アナフィラキシーショックの治療として、アドレナリンの筋肉注射（エピペン）が有効であることは述べました。アドレナリン（ボスミン0.3mg）筋注（皮下注では血管が収縮するので作用が遅くなる）は β_2 作用で肥満細胞の脱顆粒を抑制する働きがあります。アドレナリンは10分ほどで効果が出るはずなので、反応がなければ2回か3回繰り返すことが必要な場合もあります。また、高血圧で β ブロッカーを服用している患者さんではアドレナリンが効かないことがあるので、（ β ブロッカーはアドレナリンの働きを抑えるので当然ですね）この場合はグルカゴン1mgから5mgが効果があり、使用されるのです。このグルカゴンは、交感神経を介さず、cAMPを増やすことでアナフィラキシーを回避する効果が出るからです。（ここでcAMPについては極めて難しいのでいずれ機会があれば必ず書くつもりですから期待しておいてください。）

ステロイドや抗ヒスタミン薬は4時間くらい効果がでるのにかかるので救急では使えないのですが、遷延性や二峰性の後半の反応を予防するためにステロイドを用いることはあります。また、鯖を食べた場合にアナフィラキシーのような症状を示す場合もありますが、鯖の場合はヒスタミンを含んでおり肥満細胞を介するものではないので、抗ヒスタミン薬やステロイドで充分である。なぜサバ科のサバ、マグロ、カツオなどがヒスタミンを含んでいるのでしょうか？これらの魚の筋組織に存在する遊離ヒスチジンが腐敗発酵するときに産生されるヒスタミンのためです。

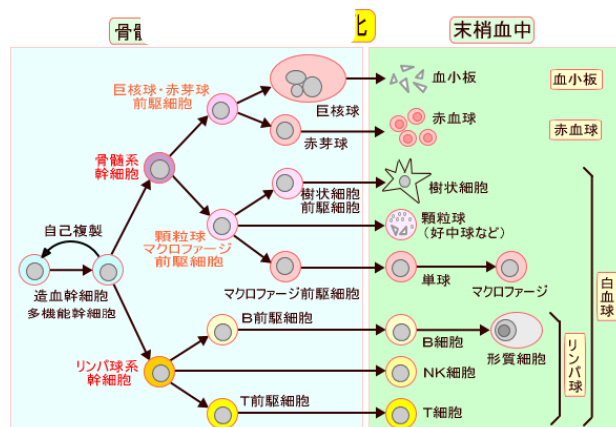
今回は、1)アナフィラキシーショックは終わりましたから、なぜ極めて安全なアシクロビルや抗生物質やワクチンが、2)以下の重篤な副作用を起こすとされるのかのメカニズムを再びひとつずつ考察していきましょう。1)アナフィラキシーショック、アナフィラキシー（呼吸困難、血管浮腫等）2)汎血球減少、無顆粒球症、血小板減少、播種性血管内凝固症候群(DIC)、血小板減少性紫斑病3)急性腎不全4)精神神経症状：意識障害(昏睡)、せん妄、妄想、幻覚、錯乱、痙攣、てんかん発作、麻痺、脳症等がみられることがある。5)中毒性表皮壊死融解症(Toxic Epidermal Necrolysis : TEN)、皮膚粘膜眼症候群(Stevens-Johnson症候群)6)呼吸抑制、無呼吸7)間質性肺炎8)肝炎、肝機能障害、黄疸9)急性膵炎

今回は2)汎血球減少、無顆粒球症、血小板減少、播種性血管内凝固症候群(DIC)、血小板減少性紫斑病について勉強しましょう。

2017/06/01

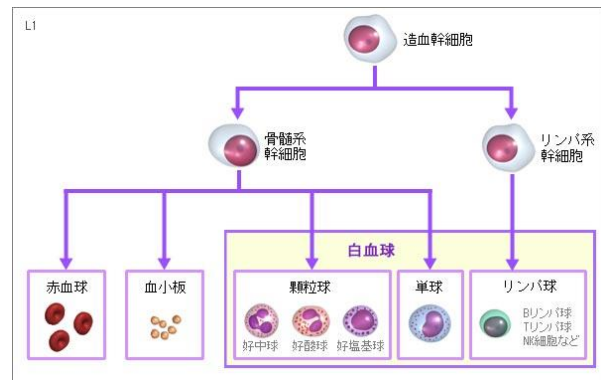
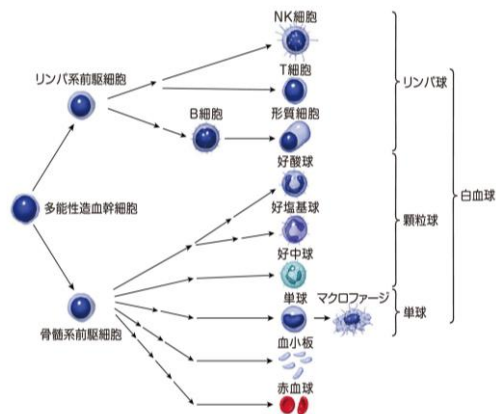
まず2)の汎血球減少症から勉強しましょう。汎血球減少症（pancytopenia）は、血液中の赤血球・白血球・血小板の全ての血中細胞成分が全体的に減少する症候です。汎血球減少は末梢血中の赤血球系細胞・白血球系細胞・血小板系細胞の3つのうち全てが、あるいは複数の系統が同時に減少します。ときには単一の系統の血球だけが減少することもあるのです。その原因は骨髄にある多能性造血幹細胞の異常やこれらの3つの血球産成が低下する時に起こります。それではなぜこのような異常や低下が起こるのでしょうか？その理由を示すために、まずどのようにして赤血球や白血球や血小板ができるのかを復習してみましょう。

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



左の絵には、造血幹細胞の分化が描かれています。骨髄中の血球の分化の度合いは水色の箱の中に描かれています。一方、薄緑色の箱の中には末梢血中に流れている皆さんがご存知でいらっしゃる成熟した血球が描かれています。左の絵の先端にある造血幹細胞を見てください。この造血幹細胞は、多機能幹細胞とか多能性造血幹細胞とも呼びます。

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



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

皆さんは、上の絵図を見ていると、それぞれの幹細胞とか前駆細胞は1個しかないというイメージにとらわれるでしょう。確かに1番左にある多能性造血幹細胞は極めて少ないことが分かっております。しかしどこにも正確な数は一切書かれていません。さらに骨髄に存在する様々な前駆細胞の数もどこにも書かれていません。なぜでしょう？それは、骨髄は必要に応じて激しい動的な平衡を保ちながら活動しているからです。いわば一定の状態を保つことができない組織といえます。さあ一体、汎血球減少症（pancytopenia）という状態はどうして起こるのでしょうか？

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

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

パクを見るための骨髄生検とか骨髄穿刺などはやる必要もないし、やったこともありません。ところがこのような薬の副作用として生じると言われている汎血球減少症

(pancytopenia)の原因を考えると、初めて骨髄の細胞について勉強せざるをえなくなるのです。もちろん骨髄も人体の組織の一部であり、特別な組織というわけではありません。当然骨髄も様々な細胞や結合組織から成り立っています。血球を作る元になる、骨髄にいる幹細胞も前駆細胞も当然ヘルペスウイルスが住み着くことができる細胞であります。ヘルペスウイルスは増殖したときに、しばしば血流に運ばれることがあるのですが、骨髄に漂流したヘルペスウイルスは細胞に住まなければ生き続けることはできません。もちろん骨髄の様々な細胞にヘルペスウイルスが大量に住み込んでいることも分かっています。

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

今日はここまでです。2017/06/08

今日は骨髄異形成症候群について話しましょう。

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

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

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

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

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

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

の幹細胞をはじめとする様々な骨髄の血球に感染するのみならず、骨髄の支持細胞の全ての細胞に感染することができます。ひとたびこれらの血球に感染したヘルペスウイルスは、そのような血球の遺伝子をトランスフォーメーション（形質転換）させて、遺伝子を癌化させてしまうことがあるのです。

しかも既に述べたように、ヘルペスウイルスの細胞感染には潜伏感染と増殖感染があります。潜伏感染でも細胞を癌化させることは既に証明されています。しかも増殖感染をするときには、しかも血球で増え続けたヘルペスウイルスは、その細胞を溶解させて殺してしまい、その死んだ細胞から近くにある骨髄の様々な細胞にさらに感染していきます。これを繰り返して無効造血が増え、このときに感染した細胞を溶解感染させ、増殖したヘルペスはさらにより多くの骨髄の血球に感染し、人体の免疫の働きが落ちた時に、溶解感染（アポトーシス）と増殖感染を繰り返し、免疫が戻った時には潜伏感染に変わってしまうのです。ヘルペスウイルスは「機を見るに敏」ということわざ通りに天才戦術家ですね。その間に骨髄異形成症候群（MDS）や白血病を知らぬ間に起こしてしまうのです。

しかも愚かな人間たちは、白血病やMDSがヘルペスウイルスによって作られていることにまるで気がついていないのです。頭脳を持たないヘルペスウイルスの方が人間よりもはるかに賢いということになりますね。ワッハッハ！いずれ人類は自分が作ったディープラーニングができるAIに、さらにディープマインドも持たせて最後は人類を破滅させるべく現在準備中ではありますが、後数年すればシンギュラリティという時点でAIが到達した時に、人類はAIに破滅させられることになるでしょう。ワッハッハ！29連勝した将棋の藤井聡太棋士とAI棋士であるポナンザと戦わせても、必ずポナンザが勝つでしょう。いずれAI同士の名人戦が行われることになるでしょう。人類は万物の霊長であることに誇りを持ち続けてきたのですが、そのような傲慢さもいずれAIに叩き潰されることになるでしょう。AIがエゴを持つようになり、自己増殖をするようになった時に、人間はAIの奴隷になって、ひょっとすればAIが最も好むAIの食肉になっているかもしれませんね！アッハッハ！

今日はここまでです。2017/06/15

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

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

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

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

今日はここまでです。2017/06/29

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

されることが初めて明確にされ、細菌の遺伝学の基礎を築いたばかりではなく、その後の分子遺伝学や分子生物学の発展においても重要な発見となったのです。グリフィスの実験の詳しい内容については割愛します。

このグリフィスの業績を利用して遺伝子工学が生まれました。つまり遺伝子を人工的に操作することが可能となり、とりわけ生物の自然な生命活動では絶対に起こらない人為的な操作を行うことによって、DNAを分離したり、細胞に新たな遺伝子を導入したり、遺伝子組み換えなどの遺伝子操作が自由にできるようになり、新しく生まれた遺伝子を思うままに増殖させることもできるようになったのです。現代はバイオテクノロジーといわれる生物工学全盛の時代が生まれたのも、まさにグリフィスが発見した形質転換が出発点であったのです。実は、遺伝子工学は人間にとって有益な遺伝子操作を人為的に行うのですが、ヘルペスウイルスは逆にヘルペスウイルスにとってのみ都合のいい遺伝子操作を30億年も前からこっそり人体の細胞で行い、人類を意図なく苦しめ続け、かつこれからも人類絶滅まで苦しめ続けるのです。まさにヘルペスウイルスは呪いそのものです。しかもその呪いを増やし続けているのが、残念なことに免疫を抑える薬であり、医者なのです。ステロイドを使う医者はヘルペスの最大の友人であるのです！アッハッハ！

今私がこれから詳しく述べようとしているのは、ヘルペスウイルスが感染した人体の細胞の遺伝子に入り込み、その遺伝子の発現を変えてしまうことによって、人類最後に残されたいわゆる自己免疫疾患といわれる病気の症状を起こしたり、癌原遺伝子を癌遺伝子に変えて、ウイルスによって起こるガンを引き起こすプロセスをできる限り遺伝子工学の原理を利用して詳しく説明しようとしているのです。[（言うまでもなく自己免疫疾患という病気はないことはこちらを読んでもらえれば理解してもらえます。）](#)このような仕事は一介の開業医である私がする必要はないのですが、偉くて賢い医者の誰一人としてヘルペスの真実について説明しようとしないので、仕方なく嫌々やるのです。アッハッハ！いや、実は嫌々ではないのです。真実を知るために喜んで老体にムチを打ってヘルペスウイルスについての全てを解明したくて勉強しているだけです。ただ私は診療のために忙しすぎて、他の学者よりも勉強する機会は極めて少ないのですが、私の教科書はありもしない難病の病名をつけられて全国から来られる患者さんが私の教科書であるので、実は日本中で一番難病の勉強ができている医者であるとも言えるのです。私の患者さんは神様ではなくて、実は最高の医学の教育者であるのです。アッハッハ！

全ての難病は免疫を抑えるステロイドしか治療法はないとされているのですが、本当は免疫を抑えるからこそあらゆる難病は治らないということを知っている日本で唯一の医者であり、開業して30年以上もの間、ステロイドを1錠どころか、ステロイド軟膏1本さえ使

ったことのない医者なのであります。しかも原因の分からない病気などにはあり得るわけはないと主張し続けている世界で唯一の医者であります。

いわゆる治らない病気というのは慢性疾患であり、言い換えると慢性的に人体から排除できない異物が病気の原因であります。その異物は何千万種類の化学物質と8種類のヘルペスウイルスであると言い続けている“キチガイ医者”です。アッハッハ！実はキチガイ医者ではなくて、真実の医者であると証明するためにも、どうして人類絶滅まで闘い続けねばならない8種類のヘルペスがどのようにして免疫と戦うことによって病気を作っているかをどうしても証明したいから医学の勉強が楽しみで楽しみでたまらないので、このように勉強し続けているのです。化学物質によって生ずるアレルギーと膠原病は、免疫を抑えない限りは免疫寛容が自然に生じてあらゆる化学物質と共存できるのですが、8種類のヘルペスは千変万化し、人間の免疫から逃れる術を30億年かけて身につけたものですから、感染した細胞の核に潜伏感染をさせるしかないのです。ところが免疫を抑えると無限に増殖してしまうので、免疫を抑えるステロイドは生きるか死ぬかのときにしか使ってはならないと言い続けているので、医薬業界から見ると世界一バカな医者なのです。アッハッハ！

先ほども述べたように、現代のバイオテクノロジーが自由に駆使している遺伝子導入や遺伝子組み換えは、ヘルペスウイルスが最も得意とする技術なのです。ワッハッハ！それでは遺伝子導入や遺伝子組み換えがどのように人為的に行われているかをまず勉強し、ヘルペスウイルスが行う遺伝子導入と遺伝子組み換えとどのような共通点や違いがあるかについて話をしましょう。

まず遺伝子導入というのは、元来その生物が持っていない外来の遺伝子（核酸）を新たにその生物に導入することです。異なった外来遺伝子（外来核酸）の導入によって、元の生物の遺伝子（核酸）が変えられ、その結果発現される形質が変わることです。

皆さん、形質という言葉のイメージが明確に思い浮かべることができますか？なんとなく分かっているようで分かりにくい言葉でしょう。私は何回も何回も形質という言葉を使ってきたのですが、さあここで私の得意な寄り道を遅まきながらしましょう。「形質とは何ぞや？」という話です。形質とは一体なんなのでしょうか？文字通り形に表れた実態であります、イメージできないでしょう。

形質とは、英語で“trait”とか“character”といいます。キャラクターという言葉はもと人格や性格という意味を持ちますが、人間は全てキャラクターが異なっていることはご存知ですね。まさに人間は形質が全て異なっているのです。形質とは全ての生物が持っている性質や特徴のことです。特に遺伝によって子孫に伝えられる形質を遺伝形質と呼びますが、単に形質と言え、遺伝形質のことです。たとえば髪の色は形質であり、遺伝

形質であります。また髪の色そのもののこと（黒や白や茶色など）を形質状態といいます。元々は種を見分けるための形態を意味する言葉でありました。

形質とは、全ての生物が示し、遺伝によって子孫に伝えられる全ての性質のことであり、以下の4つに大きく分けられます。1)形態形質：形状、サイズ、色など2)生態形質：生活史、行動など3)生理形質：耐性、生理的な至適温度など4)分子形質：核型、遺伝子配置、遺伝子型、塩基配列などであります。これら4つの形質は遺伝によって伝わっていくといことをしっかり理解しておいてください。

4)の分子形質についてちょっと説明しましょう。遺伝形質が実際に表現されたものを表現型といいます。遺伝形質と表現型は混同されがちですが、遺伝形質は性質そのものであり、表現型は遺伝形質が実現化したものです。これを「遺伝形質が発現した」といいます。例えば、人の「ABO式血液型」は遺伝形質であり、個人の「A型・B型・AB型・O型」が表現型であります。

遺伝形質の取りうる状態を形質状態といいます。例えば花の色は遺伝形質、花の色が赤いという状態は形質状態であります。

次によく出てくる形質発現（遺伝子発現）について述べましょう。遺伝形質は遺伝するものでありますから、その元の情報は遺伝子にあります。個体が持つ遺伝子型（遺伝形質）が表現型として現れることを「形質発現」または「遺伝子発現」とか単に「発現」といいます。私たちは遺伝形質が発現することにより生きることができるのです。表現型として形質発現は、遺伝子の影響だけではなく、環境の影響も同時に受けることも知っておいてください。分子生物学分野では、正確には遺伝子からアミノ酸の情報が写し取られタンパク質やrRNAやtRNAが合成されることを遺伝子発現といい、単に発現ともよびます。

それでは、形質転換とはなんのでしょうか？文字通り、遺伝形質が変えられることです。つまり元の生物の遺伝子がヘルペスウイルスによって遺伝子（DNA）の暗号が変わり、その結果、発現すべきアミノ酸が作りかえられて、新たなタンパクが生じたりすることです。細菌や酵母や植物細胞への遺伝子導入を形質転換といいます。動物細胞への遺伝子を導入することをトランスフェクションといいます。実はヘルペスウイルスが行っている形質転換というのはトランスフェクションによるものなのです。

今日はここまでです。2017/07/06

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

からないのは、一生治らない遺伝子病だと思い込み、死ぬ前に本当の原因を知りたいので、3つ目の大学である京都府立医科大学に進学したのです。遺伝子病であるならば、医者になってからカッコよく自殺しようと思いながら、とにかく曲がりなりにも医者になりました。

医者になった後も一生結婚しないつもりだったのですが、運命的な薬剤師である女性との出会いがありました。なぜ結婚しなかったのでしょうか？20年も自殺願望を持ってきた男が結婚する資格があるわけではないでしょう。ところが運命が37歳の結婚をもたらしたのです。岳父が漢方を極めつくした方であり、岳父の処方してくれた漢方煎じ薬で偏頭痛は少しずつよくなり、漢方はすごいと感動し、初めて漢方医学の勉強のみならず、同時に西洋医学の免疫学に本腰を入れることができるようになりました。

最後は私の偏頭痛の原因が単純ヘルペスと帯状疱疹ヘルペスであることがわかったと同時に、右目の失明もサイトメガロウイルスが原因であることも見つけることができました。さらに殺しきれないヘルペスウイルス8種類が、過去も現在も、さらに未来永劫に人類を悩ませる病気の原因であることも分かりました。徐々に徐々に10年以上前から忙中閑有りです。少しずつ8種類のヘルペスウイルスについて専門書を読み、臨床経験を通じてヘルペスのみならず病気全般について独自の理論を打ち立てることができるようになりました。一言で言えば、病気を治すのは自分の免疫しかないという真実です。

私は医学博士号を持っていますが、ヘルペスウイルスの研究をしたわけではないので、ヘルペスに関連する様々の専門書を読み続けてきたのですが、曖昧で非論理的な納得できない研究書しかありませんでした。ところが今回、愛知県ガンセンター研究所腫瘍ウイルス学部の村田貴之先生が書かれた「EBウイルスの感染様式とガン」という素晴らしい論文を見つけ出すことができました。ヘルペスウイルスの5番目のEBウイルスについての論文であります。実は、基本的には8種類のヘルペスウイルスに共通な真実の研究成果が述べられています。この村田先生の研究成果をみなさんにも理解してもらいたいために、まず全文を下に掲載しました。

最先端のEBウイルスの感染の仕方とか、ガンの発生のメカニズムが遺伝子レベルで詳しく書かれていますが、もちろん一般の患者さんが読んでも完全に理解できるわけではありません。この論文を患者の皆さんが理解できるように、次回からできる限り村田先生のヘルペスウイルスについての真実を分かりやすく説明したいと思い、私が解説する前に全文を読んでもらいたいのので掲載した次第です。専門用語が満載されている論文ですが、私が今までヘルペスや免疫について書いたホームページのブログを読んでこられた方は、村田先生の論文の全体の流れはそれなりに理解できると思います。次回から始まる私の解説を読まれる前に、村田貴之先生が現代EBウイルスの最先端の研究成果を簡潔に集大成さ

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

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

EB ウイルスの感染様式とガン

村田貴之

愛知県ガンセンター研究所腫瘍ウイルス学部

現所属:名古屋大学大学院医学系研究科ウイルス学

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

自然免疫の武器だけでウイルスを殺せるはどんなものがあるのでしょうか？さあ一緒に考えましょう。あらゆるウイルスに対して自然免疫の中で最も力を発揮するのは、実は補体なのです。補体を作る MAC のことを覚えていますか？“Membrane attack complex”ですね。日本語では「膜侵襲複合体」ですね。[補体についてはこちらを読んでください。](#)

今日はここまでです。2017/07/20

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

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

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



左に dsDNA と ssDNA の図を示しておきましょう。見たらすぐにわかるように二本鎖の dsDNA がコピーされるときに一本鎖の ssDNA になっているのがお分かりになりますね。ところが実際に一本鎖 (ssDNA) だけのウイルスが存在していることが分かったのです。それは、1959 年に発見されたバクテリアファージであり、 ϕ X175 と名付けられました。“ ϕ ” はギリシャ文字の “ Φ ” の小文字であり “ ϕ ” とも書き、「ファイ」と読みます。バクテリアファージは、バクテリアが細菌であり、ファージはウイルスという言葉ですね。従って、バクテリアファージは細菌に感染するウイルスであることはご存知ですね。なんとこのウイルスは、私たちの腸内に存在している大腸菌に住み着いていたのです。ちなみに大腸菌は英語で “*Escherichia coli*” といい、発音は「エシェリキア・コーライ」といいます。ちなみに一時期、世間を震撼させた溶血性尿毒症症候群を引き起こしたのは、*Escherichia coli* の仲間である有名な O-157 であります。) 170kb にも及ぶ長大なゲノムに 80 を超える遺伝子をコードしている EBV は唾液を介して感染を広げる病原性ウイルスであり、主に B 細胞に感染する。(170kb がなぜ長大であるのでしょうか？まず “kb” というのは、ウイルスの大きさを示す単位と考えてください。Kb は “kilo bases” であり、“bases” は塩基の複数形であります。従って 170kb というのは、170×1000 個の塩基から成り立っている DNA であり、EB ウイルスは 17 万個の塩基からできた遺伝子を持っているのです。8つのヘルペスウイルスの中で最大であるサイトメガロウイルスの塩基数は 22 万 9000 個であり、ヘルペスの中で最も大きいウイルスという意味で「メガロ」がついています。ちなみにパンドラウイルスはウイルスの中で最大であり、200 万塩基対を持っています。) 巧妙に潜伏、再活性化を繰り返して維持拡大を図るため、ウイルスは終生にわたって排除され得ない。また B 細胞だけでなく、少なくとも T/NK 細胞や上皮系細胞にも感染し、後述のように多様な増殖性疾患の原因となる非常にユビキタスなウイルスで、(ユビキタスという意味は「いたる所に存在する」という意味です。言い換えると、EB ウイルスはほとんどの人間に感染し、しかも人体のあらゆる組織の細胞に侵入できるのでユビキタスなウイルスと言われるのです。EB ウイルスは、あらゆる上皮細胞に感染するのみならず、免疫系の細胞である B 細胞、T 細胞、NK 細胞

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

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

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

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

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

今日はここまでです。2017/07/24)

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

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

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

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

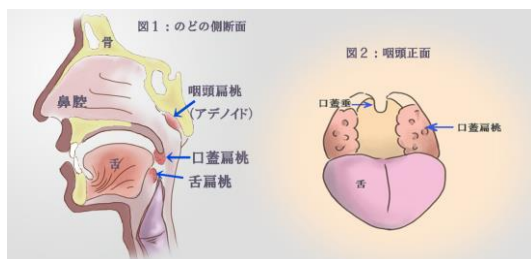
病気になれば喜ばいいのです。病気になれば、その時にすぐになぜそのような病気に

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

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

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

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



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

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

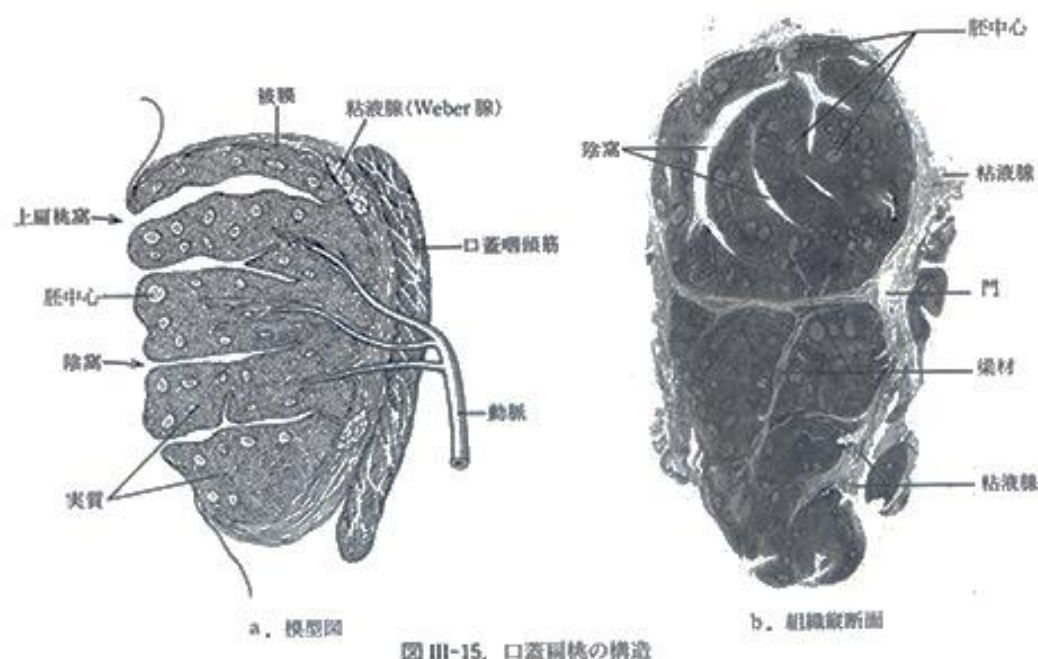


図 III-15. 口蓋扁桃の構造

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

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

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

それでは、二次リンパ濾胞（二次リンパ小節・二次胚中心）で役目を終えたBリンパ球やTリンパ球の行く末はその後どうなるのでしょうか？まず風邪のウイルスとの戦いが終われば、このウイルスに対する抗体を作る必要がなくなるので、抗体を作る形質細胞に分化したB細胞はアポトーシスで排除されます。ところが風邪のウイルスと出会うと二度と同じ風邪のウイルスで風邪を起こさないために、分化したメモリーB細胞は生き残り、扁桃に生き残り続けるか、他のリンパ組織であるリンパ節や脾臓に移り住んで生涯生き続けます。一方、T細胞はヘルパーT細胞とキラーT細胞があり、当面の風邪のウイルスが排除されると、このウイルスを死ぬまで覚えているメモリーヘルパーT細胞とメモリーキラーT細胞だけは一生生き残りますが、他の部位でウイルスが残っていれば、その他のT細胞は、上の図では書かれていませんが輸出リンパ管から出て行きます。輸出リンパ管を通して扁桃から出て行った風邪のウイルスを認識できるT細胞は、他の部位にいるウイルスを殺すために様々な免疫細胞を助けたり、またウイルスを殺し続けます。風邪のウイルスが排除されれば、これらの不要なT細胞はアポトーシスで自殺して命を終えます。

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

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

2017/08/03 今日はここまでです。

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

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

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

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

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

元来この CD40 は、B リンパ球は生まれたときに既に持っているのです。ところが少ないので、この B リンパ球の BCL に敵が結びついて刺激されると増えていくのです。

CD40 は増えるだけでは B リンパ球を成熟させることはまだできないのです。増えた CD40 に何かが結びつかなければ成熟し抗体を作ることができないのです。

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

2017/08/10

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

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

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

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

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

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

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

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

リンパ小節は英語で“**lymph nodule**”といいます。リンパ小節はリンパ濾胞と呼ばれることがあります。リンパ濾胞は英語で“**lymphoid follicle**”といいます。なぜリンパ小節のことをリンパ濾胞というのでしょうか？それは、リンパ小節がリンパ小節である所以は、濾胞樹状細胞が常にいるからです。言い換えると、リンパ濾胞は濾胞樹状細胞の住処となっているからです。リンパ濾胞は、Bリンパ球と濾胞樹状細胞から成り立っています。濾胞樹状脂肪は英語で“**follicular dendritic cell**”といいます。ここで注意してもらいたいのは、濾胞樹状細胞は、抗原提示細胞であるかの有名な樹状細胞とは全く無関係であることです。リンパ濾胞をとくに胚中心と呼ぶこともあります。胚中心は英語で

“**germinal center**”といいます。胚中心を持たないリンパ小節を一次小節、胚中心を持つリンパ小節を二次小節と呼ぶことがあります。一次小節と二次小節の定義は書物によって異なります。従って、この胚中心でBリンパ球が活発に増殖しているときに、二次小節（二次リンパ小節）と考えてください。いずれにしろ必ずリンパ小節には胚中心があると考えてください。

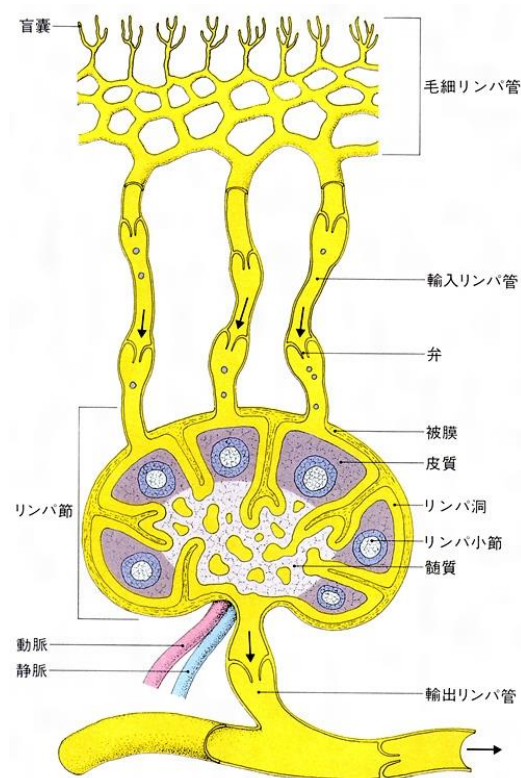
リンパ小節を持つ散在性リンパ組織は消化器（腸管関連リンパ組織）、呼吸器、尿生殖器などの粘膜上皮細胞でできた組織の壁内に高い頻度で出現します。リンパ小節が単独で存在しているものを孤立リンパ小節、複数のリンパ小節が集合しているものを集合リンパ小節と呼びます。これらをMALTというのは既に述べました。

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

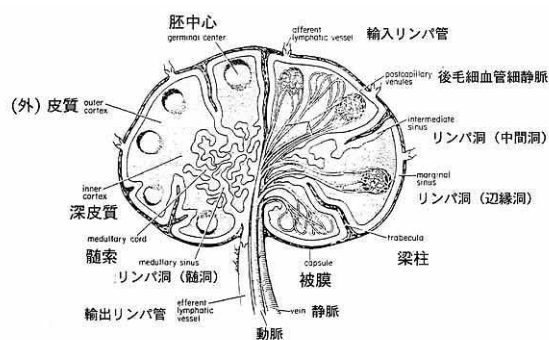
リンパ組織とは胸腺、脾臓、リンパ節、リンパ小節、パイエル板、扁桃、虫垂、赤色骨髄などです。パイエル板、扁桃、虫垂は粘膜にあるので、MALTの仲間です。MALTは、粘膜関連リンパ組織であり、粘膜組織に侵入した病原体を感染させ取り込んで殺すためにあるということは既に述べました。念のために、扁桃はリンパ節ではないことを確認しておいてください。扁桃はリンパ濾胞の集まりなのです。

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

最後にリンパ器官というのは、今まで述べた組織の全てを指します。



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



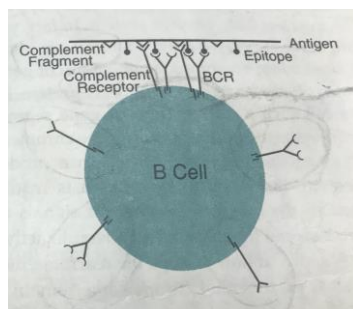
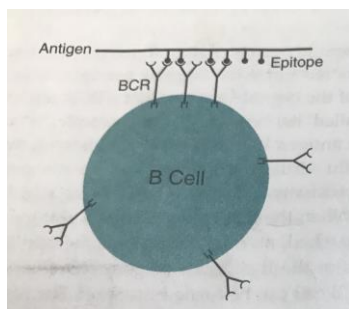
最後に極めて大事なことです、リンパ組織である条件は2つあります。ひとつはHEVがあることです。2つめは濾胞樹状細胞が存在することです。HEVとは何でしょうか？英語で“high endothelial venules”といいます。その略語がHEVです。このHEVは、既に説明したことがあります、日本語では高内皮細静脈であり、後毛細血管細静脈に存在する特別な血管内皮細胞で出来上がっています。この特別な内皮細胞の間隙からのみ血管にいるリンパ球がリンパ組織に入り込むことができます。1秒間に1万個のリンパ球がリンパ節に入っていくことができます。2つめの濾胞樹状細胞はどんな仕事をするのでしょうか？樹状細胞と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

をするからです。

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

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

下に「百聞は一見にしかず」で架橋結合についての図を掲示しておきます。常に B リンパ球は、有機分子がタンパクであろうがペプチドであろうが炭水化物であろうが脂質であ



ろうが、なんでも認識できるのです。従って、わざわざ樹状細胞や大食細胞に抗原を提示してもらわないのです。もちろんタンパクやペプチドは、ヘルパーT 細胞の手助け

をもらおうと B リンパ球は抗体のクラススイッチもソマティック・ハイパー・ミューテーションも可能となる上に、メモリーB リンパ球も残すことができるのです。このようなヘルパーT 細胞の助けを得て、B 細胞が抗体産生を行うことを T 細胞依存性抗体産生といいます。次回は B リンパ球がどのようにして T 細胞に依存せず IgM 抗体を作ることができるのかを詳しく説明しましょう。かつ左上の図の説明もちゃんとする予定です。

今日はここまでです。2017/08/17

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

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

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

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

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

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

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

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

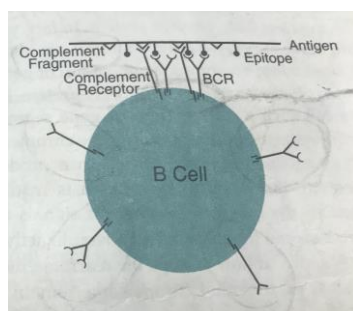
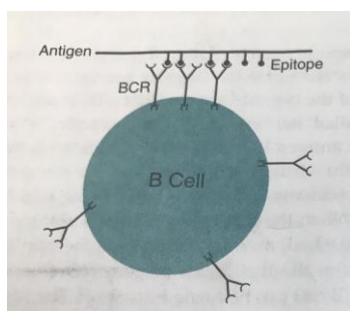
ちなみにそれではこの B リンパ球の膜についての IgD の働きはどんな仕事をしているのでしょうか？ひとつの B リンパ球の膜にはだいたい 1000 個の同じ種類の抗体がのっています。仮に 500 個の IgM が全て剥がれて血中の IgM 抗体になったときに、もとの B リンパ球の価値が全くなってしまうのでしょうか？違います。B リンパ球の膜に残った IgD に同じ抗原がつくと B リンパ球が刺激されて新たなる IgM を作るために IgD はいつまでも B リンパ球の膜に残っているのです。

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

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

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

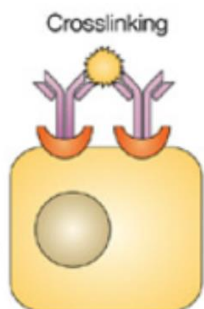
B-1 細胞は病原体に対する反応が早く、12~48 時間以内に自然抗体 IgM を産生します。B-2 細胞のように T 細胞 (Th1 細胞や Th2 細胞) の助けを必要とすることもないので、感染初期の主役となっています。従って B-1 細胞は、B 細胞ながら一次自然免疫として扱われることがあります。この意味でも自然抗体 IgM は、高等免疫というよりも自然免疫の働きのひとつと考えても良いくらいですね、アッハッハ！ B-1 細胞の分化は早く、胎生期に肝臓などで発生します。B-2 細胞は出生後に抗原と出会って初めて B-1 細胞が B-2 細胞となり、生まれるのです。



さあ、前回に掲示しておいた図の説明に入っていきます。これからの説明は、ヘルパーT細胞の助けが必要のない、つまり T 細胞に依存せずに B 細胞がどのように活性化される

かの説明であります。まず上の左図は、Antigen (抗原) と BCR (B cell receptor) が抗原の Epitope (抗原決定基) とが連続的に繋がって結びついて群がっている状態 (cluster) を示しています。Cluster とは群れとか集団という意味ですね。

皆さんは、Antigen (抗原) のひとつの Epitope (抗原決定基) と、BCR (B cell receptor)



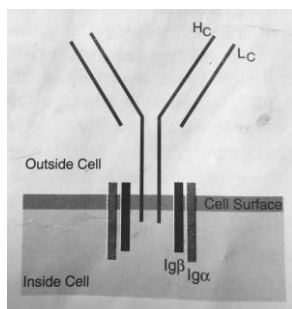
の1個が結びつくだけで B 細胞は活性化されると思っておられるでしょうが、実は間違いなのです。上左の図のように BCR がいくつかと、エピトープのいくつかとが、たくさん群がって結びつかないと B 細胞は敵を認識したという情報を B 細胞の核に伝えることができません。この群がって結び付き合うことを、専門用語で“clustering”とか“cross linking”というのです。ところがこの2つの意味は、実は厳密

には同じではないのです。“Cross link”とは日本語で橋かけとか架橋といいます。つまり Cross link (クロスリンク) というのは、Antigen と B cell に橋をかけるという意味ではなくて、Antigen が2つの B cell receptor(IgM の Fab 部分)の片手同士を結びつけている状態を示すのです。IgM の Fab 部分というのは、抗体の両手であることは既にご存知ですね。

「百聞は一見に如かず」ですから、わかりやすく、cross linking の絵を左に掲げておきます。

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

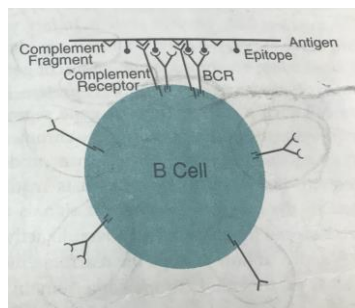
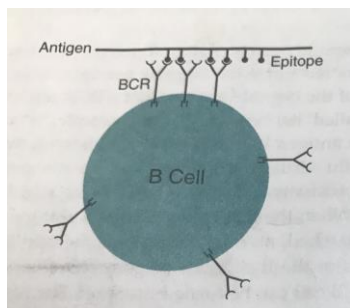
Fc 部分も群がって近づき合うことになります。Fc 部分というのは IgM のしっぽの部分だということをご存知ですね。B cell receptor どうしが群がって Fc 部分が clustering する数が多いほど、細胞の核に敵が来たという強力な情報が大量に伝わり、B 細胞の活性化が起こるのです。



それでは、細胞の核に敵が来たという情報は何によって伝わるのでしょうか？左に図を示して説明しましょう。実は IgM は heavy chain と light chain の二本鎖で出来上がっていることはご存知ですね。左図の Hc は heavy chain (重鎖) の略であり、Lc は light chain (軽鎖) の略です。Cell surface は B 細胞の膜のことです。B 細胞の内部が Inside cell ですね。膜を貫通して Igα と Igβ というタンパク質が見えますね。

この Igα と Igβ タンパクは何の役割をするのでしょうか？これは B 細胞の外部にある Hc と Lc で得た敵が来た情報を、細胞内部の Igα と Igβ のタンパクに伝えます。情報を受け取った Igα と Igβ は、これを核に情報として伝える仕事をするのです。

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



次に右側の図の説明に移りましょう。左の図と何が違うのでしょうか？新しく Complement fragment と Complement receptor の2つが加わっていますね。

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

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

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

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

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

ければ敵を B リンパ球は敵を認識することができないことになります。

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

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

2017/08/31

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

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

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

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

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

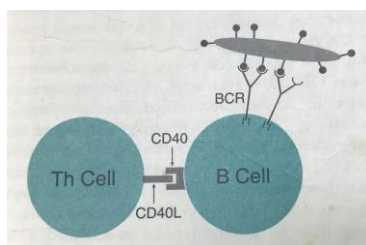
ここで“cognate antigen”という言葉の定義をしておきましょう。あるBリンパ球のレセプターにだけに結びつくことができる唯一の特異的抗原を英語でcognate antigenといいます。日本語ではコグネイト抗原といいます。私はcognate antigenは「B細胞同種特異的抗原」と訳します。“cognate”という言葉は日本語で「同種の」とか「関連する」と訳されるからです。このコグネイト抗原という言葉は今後頻回に出ますからしっかり覚えておいてください。覚え方は「B細胞と同じ仲間の抗原」として覚えておいてください。このcognate抗原はB細胞に最初に一次シグナルとして抗原が発する信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

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

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

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

それでは two key system をもっと具体的に理解してもらうために、左に B 細胞の Th 細胞



細胞依存性活性化の図を示しておきます。図の右上の方にあるソーセイジ様の cognate antigen の黒い点状のエピトープと、B 細胞の BCR が結びついていますね。Th 細胞と B 細胞の間に Th 細胞の CD40L と、B 細胞の CD40 が結合していますね。まさに Th 細胞の CD40L が B 細胞の CD40 と接

触することによって、CD40L から共刺激シグナルを CD40 という共刺激シグナル分子受容体に伝えている図であります。ここでしっかりと確認してもらいたことは、CD40L にしろ CD40 にしろ特異性がないということです。一方、抗原と BCR は特異性がないと結びつくことができないのです。ところが、CD40L は活性化された全ての T 細胞に発現されるタンパクであり、CD40 というのも活性化された全ての B 細胞に発現されるタンパクであるということです。言い換えると、CD40L と CD40 はいずれもそれぞれ全ての Th 細胞や B 細胞が共通に持っているタンパクであるということです。つまり、CD40L も CD40 も特異性が全くないのです。CD40L も CD40 が特異性がないという事実やこの意味づけを、世界中の医学者が誰も気がついていないのです。つまり Th cell dependent activation というのは、完全なヘルパーT 細胞依存性活性化ということにはならないということに世界中の免疫学者の誰も気づいてないのです。従って “Th cell dependent activation” という言葉は “incomplete Th cell dependent activation” というべきです。“incomplete” は「不完全な」という意味ですね。

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

知っておられることばかりですが、おさらいしておきましょう。

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

IgG は分子量約 15 万タンパクであり、基本的に heavy chain(IgG の場合は γ 鎖)が 2 本と、 κ 鎖または λ 鎖のどちらかの light chain 2 本が結合して Y 字型になり、1 分子の IgG が生まれます。IgG は構造の類似した 4 種類のサブクラス(subclass)に分かれ、IgG1、IgG2、IgG3、IgG4 があることは先ほど述べました。電気泳動で血液中の血清に存在するタンパクを分けることができます。100 種類以上存在するとされる血清蛋白質は、pH8.6 以上の緩衝液中において全ての成分が陰性に荷電しています。pH8.6 以上の緩衝液中で電気泳動を 40 分程度行くと、各タンパク成分は当然陽極側へ移動しますが、各タンパク成分が異なる電氣的荷電と粘性を有しているため、移動度に差が生じ、その結果としてタンパク成分が 5 つのグループに分けられた形で示されるのです。これらのタンパク成分は、陽極側から順に、アルブミン(Alb)、 α_1 グロブリン、 α_2 グロブリン、 β グロブリン、 γ グロブリンの 5 分画に分かれます。この 5 分画は全自動電気泳動装置(AES)のデンストメーターによりグラフ化され、曲線パターンとして図示されるのです。

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

IgG が異常な高値を示す疾患を羅列しておきます。

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

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

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

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

今日はここまでです。2017/09/07

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

EBV のひとつの大きな特徴として、B 細胞を invitro で高率に不死化(トランスフォーメーション)することが挙げられる。しかしこの B 細胞の不死化は EBV によるガン化プロセスの一部の段階を模倣しているに過ぎない。多くのウイルスは、初感染時すぐに溶解感染を遂行して子孫ウイルスを大量に産生することで生存確率を高めるが、EBV の場合は、少なくとも一部はそれほど強力に自己複製を押し進めず、感染細胞では目立たないよう潜伏して免疫を逃れつつ、ゆりかごである細胞ごと複製してもらうことで維持拡大を図るといふ進化的戦略をとっているといえる。実際の B 細胞ガン化の主なプロセスは、EBV 陽性ナイ

ープ B 細胞が胚中心に移行し胚中心 B 細胞となった状態で、多様性獲得と選択という胚中心の機能を利用して(あるいは巧妙にその裏をかいて)進行する。

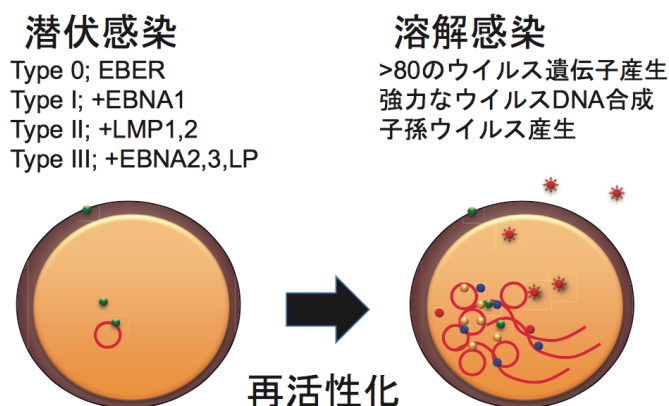


図1 EBVの感染様式

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

潜伏感染と溶解感染

EBV は宿主細胞内で潜伏感染と溶解感染(ウイルス産生感染)のうちいずれかの状態をとる。潜伏状態においてはウイルスの潜伏感染随伴遺伝子のみを発現し、サイレントな状態を保っている。ウイルスゲノムは環状のエピソームとして存在する。宿主細胞の複製に同調して S 期に一度複製し、細胞分裂に応じて娘細胞に分配されることでそのゲノムを維持する。潜伏感染随伴遺伝子には EBV-encoded small RNA1 (EBER1)、EBV-encoded small RNA2 (EBER2)、EBV nuclear antigen1 (EBNA1)、EBV nuclear antigen2 (EBNA2)、EBV nuclear antigen3 (EBNA3) A、B、C、EBNA-LP、LMP1、LMP2A、LMPB などが存在する。その発現は宿主細胞の由来組織や状態、感染後の時間経過、免疫などによって、図1に示す主に4つの異なるパターンを示す。これらのうち、EBNA1 はウイルスゲノムの宿主染色体への係留の機能をもつ。EBNA2 と EBNA-LP は転写補助因子であり、EBNA3A、EBNA3B、EBNA3C は宿主の癌抑制遺伝子のサイレンシングによりガン化に貢献する。潜伏感染から溶解感染への切り替えを再活性化という。生体での再活性化のきっかけについては十分に明らかにはなっていないが、少なくとも培養細胞レベルにおいては、TPA、カルシウムイオノフォア、HDAC 阻害剤、anti-Ig 抗体などの刺激によって再活性化を実験的に誘導できる場合がある。このうち anti-Ig 抗体は、EBV 潜伏 B 細胞の BCR に結合して細胞内に刺激を伝達するものであるため、生体内においてもこれに類する刺激、すなわち抗原が EBV 陽性メモリー B 細胞上の BCR に結合し、B 細胞を活性化するような刺激(病原体の感染によって抗原が増加した場合など)がひとつの主要な B 細胞で

の再活性化の要因として挙げられている。また、唾液を介して感染が広がることから、口腔内や唾液腺、扁桃、咽頭などでは比較的高率に再活性化が生じているものと推測される。再活性化に際しては、まず EBV のコードする immediate-early(IE、前初期とか最早期と訳す)遺伝子である BZLF1(Zta、ZEBRA、IE1)と、BRLF1(Rta、IE2)が発現する。これらは転写活性化因子であり、early(E、初期)と呼ばれるクラスの遺伝子群の転写を活性化する。初期遺伝子にはウイルス DNA 複製に関わる遺伝子群が含まれており、これにより強力なウイルス DNA 合成が開始される。ウイルス DNA 合成ののち、主にウイルスの糖タンパクやカプシドなどの構成因子からなる late(L、後期)クラスの遺伝子が発現する。集合した正二十面体のカプシドが合成されたゲノム DNA を取り込むとともに、DNA を単位長に切断し、核からの出芽、tegument の獲得、糖タンパク、エンベロープの獲得により最終的に子孫ウイルスが形成される。(図 2)

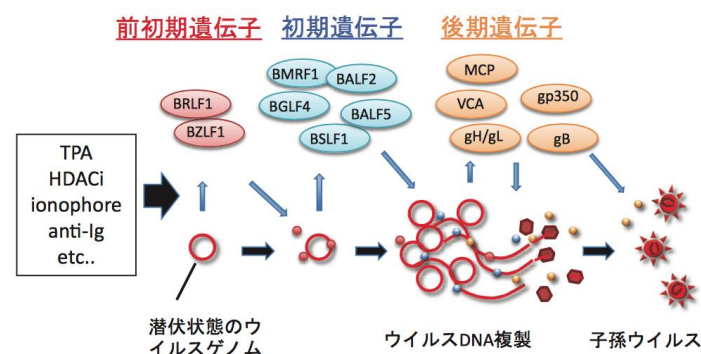


図 2 EBV 溶解感染の進行

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

BZLF1 プロモーターと再活性化制御

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

るはずである。我々は、この BZLF1 プロモーターの抑制は、ヒストン修飾によってもたらされていることを明らかにした。この領域は特にヒストン H3K9me2/3、H3K27me3、H4K20me3、低アセチル化などにより修飾されており抑制性のヘテロクロマチンに近い状態になっていた。一方で逆に、BZLF1 プロモーター活性化には、ヒストン高アセチル化、H3K4me3 などの活性化マーカーが随伴していることが観察された(図 3)。

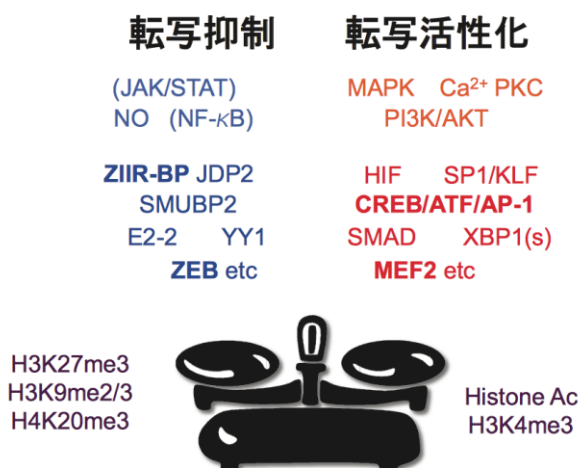


図 3 再活性化を制御する転写因子、シグナルとエピジェネティクス

EBV の再活性化は、転写活性化と抑制の因子のバランスによって制御されている。通常は抑制性の因子が強くはたらくため潜伏状態が維持されるが、場合によっては活性化因子の作用が充進し、再活性化に至る。(文献 3 より改)

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

高度に抑制されていた下流遺伝子の発現が短時間で強力に促され、タイムリーな溶解感染の進行が可能となる潜伏、再活性化において BZLF1 プロモーターのエピジェネティクスを仲介、制御するのは、転写因子である。我々は cDNA ライブラリを用いたファンクショナルスクリーニングと、結合サイトに点変異を導入した組み換えウイルスの解析により、この活性化には MEK2、CREB/ATF/AP-1/C/EBP/XBP-1(s)などの b-Zip 型転写因子、Sp1 が重要な役割を果たしていることを明らかにした。また、BZLF1 プロモーターの抑制には、ZEB、JDP2 などのほか、図 3 のような因子が報告されている。潜伏状態においては、抑制性因子のシグナル/転写因子がより強力に作用しており、逆に活性化因子のシグナル/転写因子が強力になると BZLF1(Zta、ZEBRA、IE1)発現が誘導されるというバランスが再活性化を制御している。

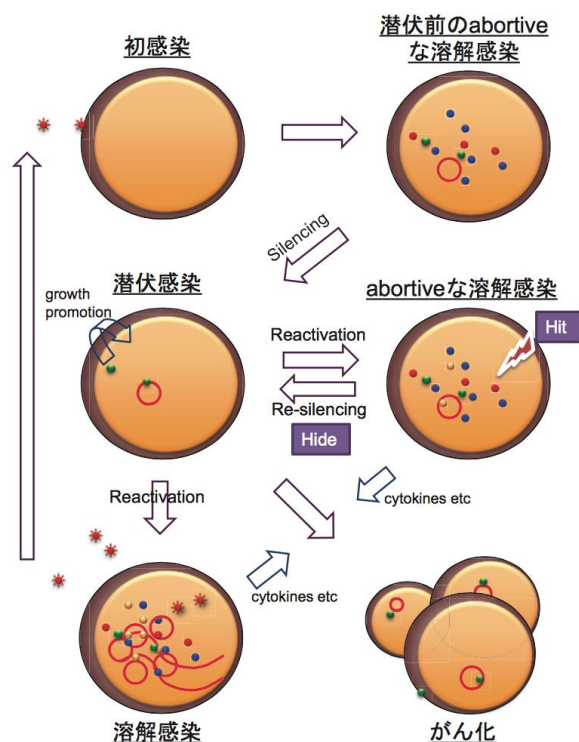


図 4 EBV 感染様式の変遷

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

EBV 感染様式の変遷とガン化

EBV は細胞に感染するとすぐに潜伏感染となる、との考えが広く受け入れられてきた。しかしながら最近の研究により、EBV は感染直後、潜伏状態に入る前に一時的に abortive な溶解感染状態となり、溶解感染関連遺伝子の少なくとも一部を発現すること(図 4,5)。さらにこの abortive な溶解感染は、少なくともナイーブ、メモリーB 細胞不死化の効率向上に

重要な役割を果たしていることが示された。このメカニズムは明らかではないが、溶解感染状態になることでウイルスもしくは細胞のサイトカインや増殖因子の放出が増強され、オートクラインもしくはパラクライン的に細胞の増殖を促すものと推測されている。この一時的な溶解感染状態は B 細胞だけでなく上皮系の細胞でも観察されている。いずれも培養細胞レベルでは数週間程度でかなり沈静化し、潜伏状態となる。沈静化すると、B 細胞においてはデフォルトで潜伏感染Ⅲ型のパターンに落ち着く(図 5)。

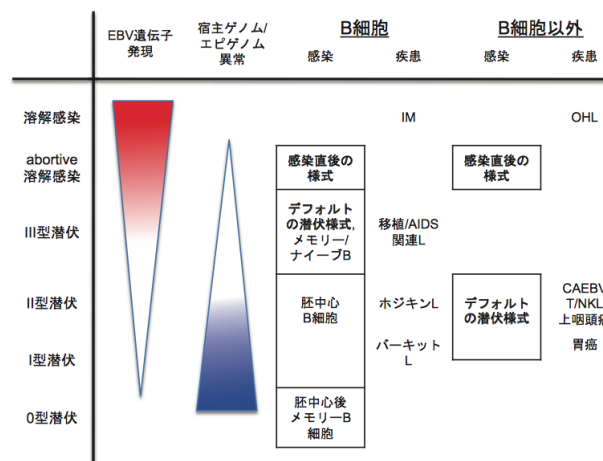


図 5 EBV 感染様式のダイナミックな変化と病態

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

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

のと考えられる(図 5)。また、胚中心 B 細胞では免疫多様性獲得のために **activation-induced cytidine deaminase(AID)**が高発現しており、転座や変異が起こりやすい環境になっていることも特筆される。

一方で B 細胞以外の細胞では主にⅡ型がデフォルトの潜伏状態となる。ただし、いくつかの胃癌細胞系等では、Ⅰ型になるという報告もあり必ずしも衆目の一致するところではない。いずれにしても徐々にウイルス遺伝子は減少していく傾向にあり、その間に宿主ゲノムのジェネティックあるいはエピジェネティックな変化を蓄積していくものである(図 5)。また、一旦潜伏状態に入った EBV 陽性細胞の一部が再活性化し、ウイルスもしくは細胞のサイトカインや増殖因子の放出を促進することで、周囲の EBV 潜伏細胞の増殖を促すこともあると考えられ、溶解感染という状態もガン化に一定の役割を果たしていると考えられている。我々はこの考えをさらに押し進め、世界に先駆けて“**Hit and Hide**”という仮説を提唱している。再活性化に移行した EBV 陽性細胞のうち一部は **abortive** となり、再び潜伏状態に戻るのではないかという考えである(図 4)。溶解感染状態においては宿主ゲノムの不安定性を誘導しやすい **BZLF1**、**BGLF4**(キナーゼ)、**BGLF5**(ヌクレアーゼ)などが発現しており、溶解感染状態と潜伏感染状態を行き来することでより効率よく変異を蓄積できるのではないかと考えている。**Hit and Hide** 仮説がどれだけ EBV 陽性ガンの発生に寄与しているのかは、さらなる検討が必要であるが、いずれにしても EBV 感染様式と増殖性疾患発症のプロセスには大きな関係があることは確かであろう。

個々の EBV 関連疾患の成因

EBV は多様な増殖性疾患の原因となる。これらの原因として共通して考えられる部分もあるが、ガン種ごとに異なるメカニズムや病理もあり、やはり個々に検討することが必須である。ここでは主な EBV 陽性ガンの成因について個別に紹介したい。

EBV 陽性ガンについて述べる前に、伝染性単核(球)症についてもここで紹介したい。乳幼児期に初 EBV 感染を受けると不顕性、もしくは風邪程度の軽い症状となることが多いが、青年期以降に初感染を受けた場合には伝染性単核症を発症することがある。伝染性単核症は発熱、扁桃炎、倦怠、リンパ腫脹等を主徴とし、その本態は、EBV に感染した B 細胞を排除しようとして生じる T 細胞の過剰な活性化やサイトカインの過剰産生(サイトカインストームと呼ばれる)である。なぜ乳幼児期よりも青年期以降の方が強力な反応が起こるのか、未だ定かではないが、ここでは 2 つの仮説を紹介したい。ひとつは、青年期までに感染した他の病原体等とのクロスリアクトがあり、EBV に対する免疫が強化されるという説である。しかし、もしそれが正しければ青年期以降 EBV に初感染するとより容易にウイルスを封じ込めることができるはずであり、免疫の交差だけでは説明がつかないと考えられる。別の仮説では、NK から CTL への重心変化が挙げられている。この説は、特に溶解感染状

態にある EBV 陽性 B 細胞の排除には NK 細胞のほうが CTL より効果的という推測と、伝染性単核症では CTL が強力に活性化する一方で NK 細胞は減少しているとの観察に基づいている。伝染性単核症は初感染であり、他の EBV 関連疾患に比較して溶解感染にある細胞の比率が高い。溶解感染においては humanleukocyteantigenclass1(HLA-I)の細胞表面への発現が強く抑制されるが、HLA-I は CTL の抗原認識に必要であり、同時に NK 細胞の活性化を忌避させる。さらに溶解感染時には、NK 細胞の活性化を促す NKG2D や DNAM1 などのレセプターを増強するという報告もある。乳幼児期には NK 細胞による排除がメジャーにはたらいっているが、成長につれて雑多な抗原にさらされ相対的に CTL の貢献比率が高まり、しかし CTL では溶解感染状態にある EBV を効果的に排除できず、アクセルを過剰に踏んでしまうのではないかという考えである。数週間から長くても数ヶ月で自然治癒することもあり、伝染性単核症に対する治療は対症療法にとどまっているが、人為的に感染様式を制御することができれば伝染性単核症を軽快させる余地があると考えられる。バーキットリンパ腫は、ヒトで最初に発見されたウイルス陽性ガンである。アフリカでの発症が多く、胚中心 B 細胞由来で、Ig と Myc の転座を特徴とする。ウイルス陰性であっても Ig-Myc の転座は低い確率で起こりうる現象であり、EBV が感染することでその確率が高まっている(もしくは排除されにくくなっている)と考えられる。Myc 転座の他に、TP53 や RB2 の変異が報告されている。アフリカでのエンデミックバーキットにおいてはほぼ 100% で EBV 陽性となっており、生体でのガンの維持進展にはウイルスの存在が重要であると考えられるが、一方で有名な Akata 細胞のほか、多くのバーキット由来細胞から EBV 陰性株が単離、維持できていることから、バーキットリンパ腫の腫瘍性増殖におけるウイルスの貢献は、少なくとも培養細胞レベルでは決して高くない。ウイルスは I 型潜伏感染をとっていることが多く、発現している EBV 遺伝子数は限定的である。一部は Wp-restricted という、EBVnuclearantigen2(EBNA2)の欠損を伴う複雑な様式をとる。免疫抑制関連リンパ腫などでもバーキットタイプの転座が見受けられることから、宿主の免疫状態も発症の原因のひとつであろう。ホジキンリンパ腫の大きな特徴として、EBV 陽性で腫瘍性に増殖する HodgkinandReed-Sternberg(HRS)細胞と、その周囲に EBV 陰性の非腫瘍性リンパ球が高度に浸潤していることが挙げられる。HodgkinandReed-Sternberg(HRS)細胞も胚中心由来で、本来であればアポトーシスによる死滅を誘導される crippled と呼ばれる変異を Ig 遺伝子に持つケースが見受けられることから、死すべき運命にあった胚中心 B 細胞であっても EBV に感染していたために生残、増殖してしまっているものであると考えられている。胚中心 B 細胞の生存、増殖には少なくとも BCR と CD40 からのシグナルが必要であるが、EBV は Latentmembraneprotein2A(LMP2A)と Latentmembraneprotein1(LMP1)というそれぞれのレセプターの活性型のホモログをコードしており、これらがホジキンリ

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

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

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

異として、TP53、K-Ras、 β -catenin、FoxO3、Blimp1 などの報告がある。上咽頭癌は特に中国南部で好発する上皮細胞の癌である。生検ではほぼ全例が EBV 陽性であることから、*in vivo* でのウイルス依存性は高いと推測されるが、分離培養した細胞ではほとんどの場合ウイルスが脱落して陰性となっている。II 型もしくは I 型の潜伏様式が見られることから、T/NK リンパ腫と同様徐々にウイルス遺伝子がサイレンシングされて、その発現が減弱していつているものと考えられる。上咽頭癌に随伴する変異として、Rassif1A、P16、TP53、Bcl-2、CyclinD1 などが報告されている。疫学的には EBV のほか、塩漬けの魚やタバコの消費との関連が知られており、また HLA 多型との関連を示唆する論文も多い。胃癌の 10%弱で EBV が陽性となっている。胃癌において EBV は I 型の感染様式をとっているが、培養細胞レベルで EBV を胃上皮細胞に感染させると II 型となることを我々は観察しているので、上咽頭癌同様デフォルトでは II 型と我々は考えている。胃ガンではデフォルトで I 型との報告もあるが、いずれにしても感染直後には abortive な溶解感染をとることから、一時的には LMP1、LMP2A を発現しているはずであり、これらのガン遺伝子が胃癌の発生に関与している可能性がある。TP53、ARID1 の変異が報告されているほか、P16 や E-cadherin などのサイレンシングも EBV 陽性胃癌に随伴する事象として明らかにされている。上咽頭癌と胃癌、2 つの EBV 陽性上皮性悪性腫瘍において、いずれもその周囲に高度なリンパ球の浸潤が見られる。このような腫瘍組織に付随して生じるリンパ球の高度な浸潤は、EBV 陽性ガンの特徴といえる。

終わりに

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