

松本理論概論を踏まえた潰瘍性大腸炎とクローン病の免疫生物学的理解

2016.9.23

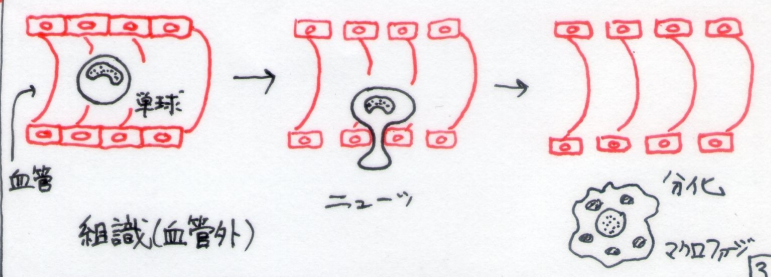
Naoki

copyright © Naoki

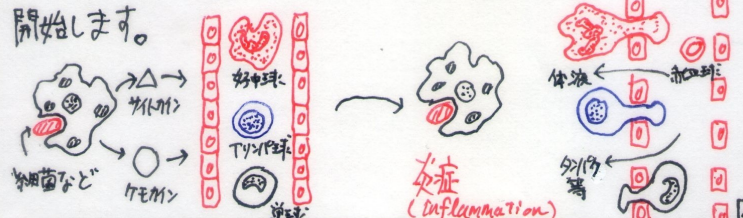
まずは、免疫の基礎知識として、白血球の説明から始めます。

白血球はマクロファージ(血液中では単球)、マスト細胞(肥満細胞)、好中球、好酸球、好塩基球、樹状細胞、リンパ球とよばれるT細胞 B細胞 ナチュラルキラー細胞(NK細胞)から成ります。

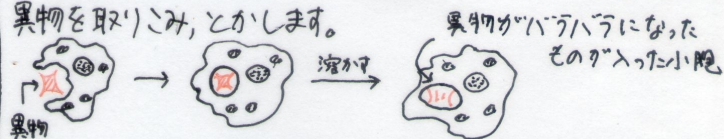
まずはマクロファージから説明しましょう。マクロファージは正確には組織にいるときの名前で血液中では単球と呼ばれます。血液中を循環し、常に組織に遊走し、そこで分化しマクロファージになります。



マクロファージは細菌等異物と出会うと、血管透過性を亢進させるサイトカイン(細胞から分泌され、そのサイトカインのレセプターを有する細胞のはたうきに影響を与えるタンパク)を放出し、ケモカイン(ケモカインレセプターをもつ細胞、好中球や単球等、を血液中から炎症巣へ誘引するタンパク)やその他の生理活性物質を分泌し、炎症と呼ばれる過程を開始します。



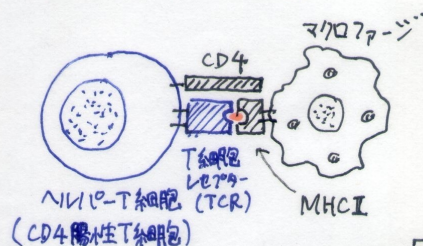
マクロファージは別名大食細胞といわれるように、種々の異物を取り込み、とがします。



そして、その溶かした異物の断片はマクロファージ内にある小胞の中にあるMHCクラスII分子と結合し、そのMHCクラスII分子によって細胞表面に転送されます。



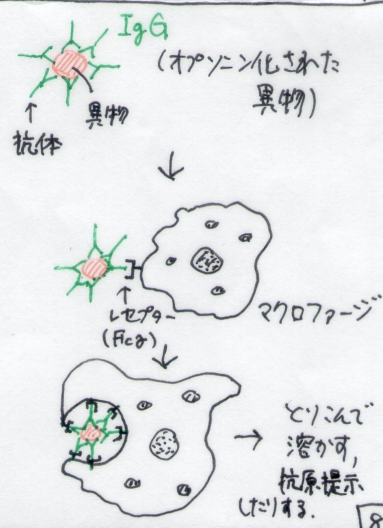
そしてそのMHCクラスII分子にある異物にかかりはまる、(後に出てくる)ヘルパーT細胞の表面にあるT細胞レセプターと結合すると、マクロファージとヘルパーT細胞は活性化し、それぞれ活動性をより大きくします。



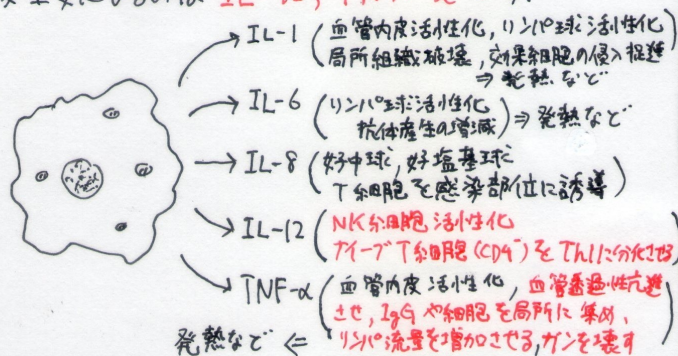
先のように、異物(抗原)をMHC IIで提示できる細胞を抗原提示細胞(APC: antigen presenting cell)といい、マクロファージ以外にも後で説明する樹状細胞もその一つです。

マクロファージはまた、IgMやIgGでかみじらめにした異物を、抗体のFc部分(定常部)にくっつくレセプターを表面にもっているため、抗体に覆われた異物を効率よく取り込めます。異物を抗体で味付けしているようにみえるので、異物を抗体で覆うことをオプソニン化(味付け化)といいます。

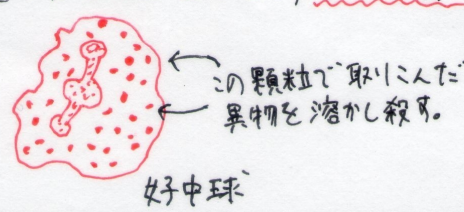
(抗体については前に図解したので、そちらを見てください。)



異物を取り込んだマクロファージや、T細胞により、活性化したマクロファージは種々のサイトカイン(IL-1, IL-6, IL-8, IL-12, TNF-α)を放出し、炎症等を促進します。この後重要になるのはIL-12, TNF-αです。



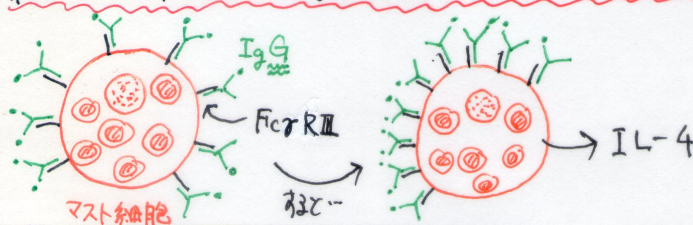
好中球について次に説明します。自然免疫では最も数が多く、貪食作用により多くの異物を取り込み、細胞の中にある小胞の中で、細胞質内の顆粒にたくわえた分解酵素や抗菌物質を用いて手際よく破壊します。好中球もFcレセプターをもっているため、オプソニン化された異物をとり込めますが、マクロファージとは違い抗原提示はできず、溶かす専門です。



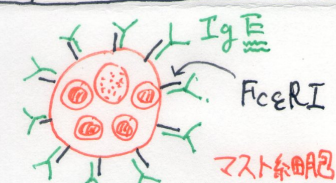
次に好酸球・好塩基球について説明します。これらの働きはまだよく分かっていないことが多いのですが、細胞表面上のFcεレセプター-IにIgEのFc部が結合すると、神経を刺激しかゆみを引き起こすヒスタミンを出し、アレルギーを引き起こします。



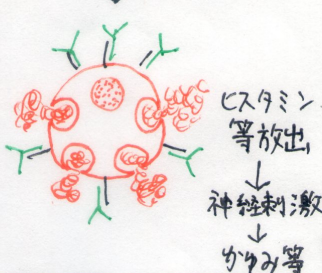
次にマスト細胞について説明します。マスト細胞は細胞表面上にFcγレセプター-III (FcγRIII) というレセプターをもっており、このレセプターにIgGのFc部がくっくと、後にIgG→IgEクラススイッチを引き起こす際に重要なIL-4というサイトカインを出します。また、好酸球・好塩基球と同じようにFcεレセプター-I (FcεRI) を表面にもっており、これに抗原と結びついたIgEが結びつくと、ヒスタミン等を放出し、アレルギーを引き起こします。



FcγRIIIはIgGのFc部のみ、FcεRIはIgEのFc部にのみ結合する特異的なFcレセプターです。

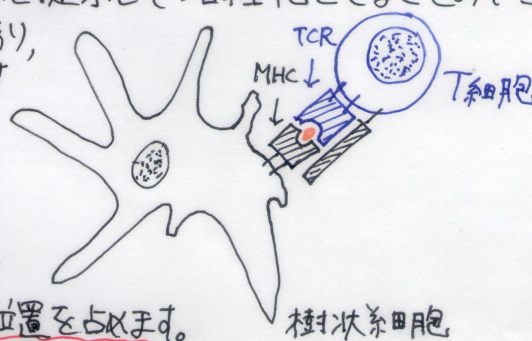


↓すると...



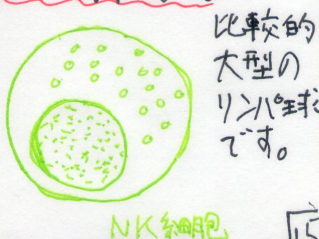
次は樹状細胞です。マクロファージと同じように貪食作用(ファゴサイトーシス)により異物を取り込むだけでなく、マクロヒンサイトーシスという過程で多量の細胞外液と溶解物を取り込みます。主な役割はT細胞の活性化です。不活性化T細胞に抗原を提示して活性化させることのできる、抗原提示細胞(APC)の一種であり、成熟した樹状細胞はそれをする事ができます。

リンパ組織内の樹状細胞はMHCの発現度が高く、またパプテンキアタンパク複合体やアレルゲンをよく提示し、膠原病では重要な位置を占めます。

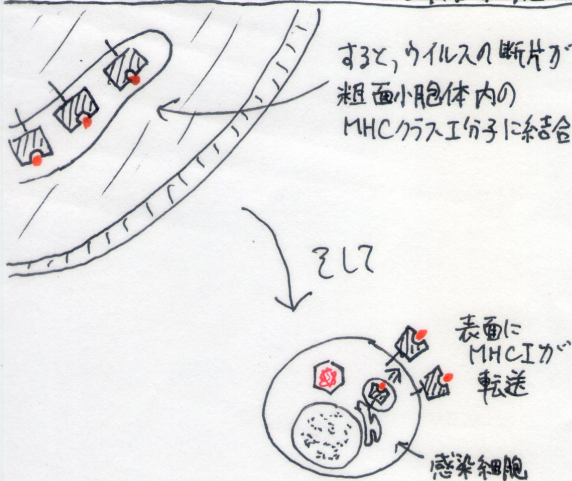
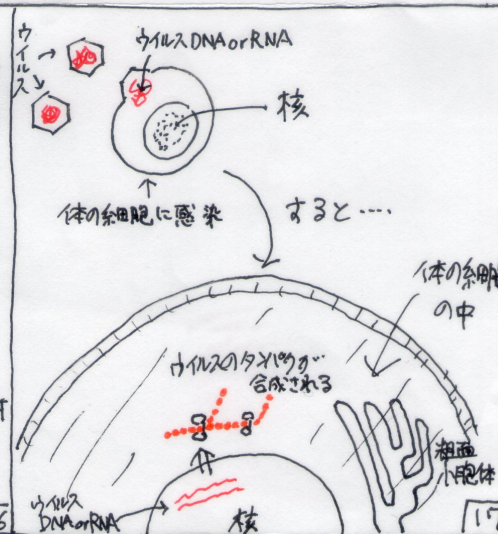


次に紹介するのはリンパ球の1つである、ナチュラルキラー細胞(NK細胞)です。

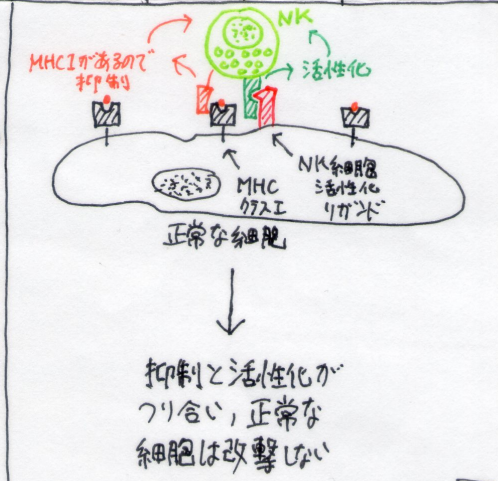
この細胞は腫瘍細胞やヘルペスウイルスに感染した細胞などを認識し排除します。

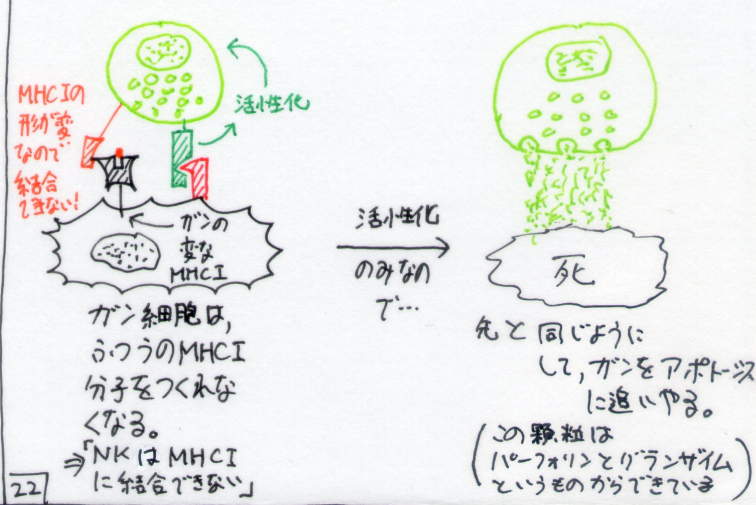
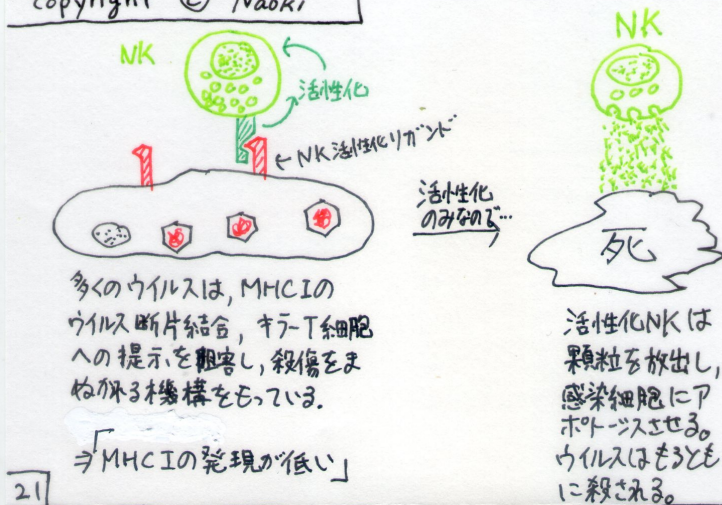


ナチュラルキラー細胞の説明をする前に、MHCクラスI分子について説明せねばなりません。MHCクラスI分子は、体の細胞の中で合成されたタンパクの断片を表面上に提示します。よってウイルスなどに感染した細胞は、その細胞の中でウイルスは増殖していくので、ウイルスの断片はMHCクラスI分子で提示されます。先程出てきたMHCクラスII分子は、マクロファージ・樹状細胞という外来性の異物を取り込むAPCにおいて使われるところが違います。

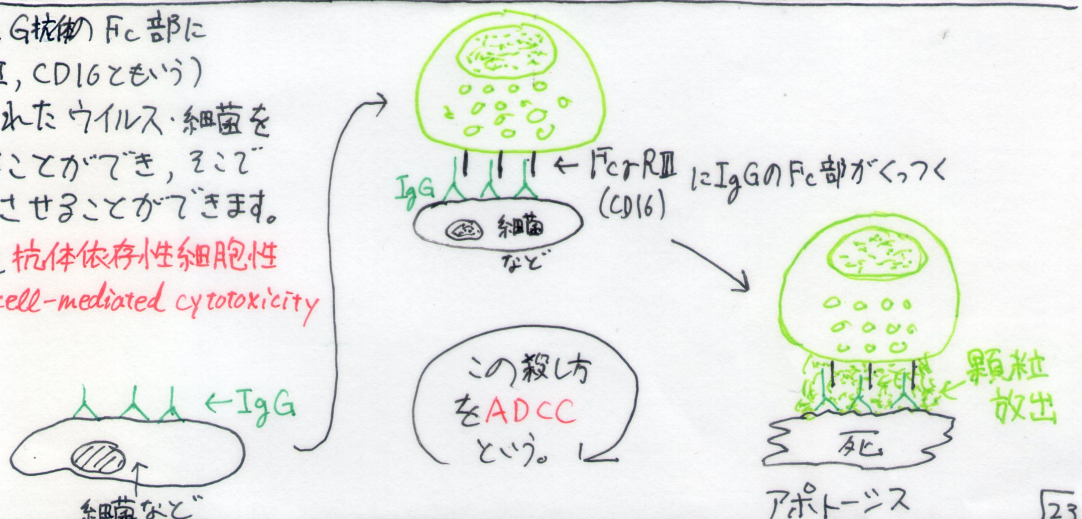


この後T細胞の説明にもMHC Iは出てきますが、(MHC IIも出ますが)NK細胞にとって重要なことは、感染細胞ではMHCクラスI分子の発現は亢進しないという点です。NK細胞はある程度のMHC Iを表面上に出している細胞(正常なもの)は殺さず、MHC Iの発現の低い細胞を細胞自殺(アポトーシス)に追いやりします。



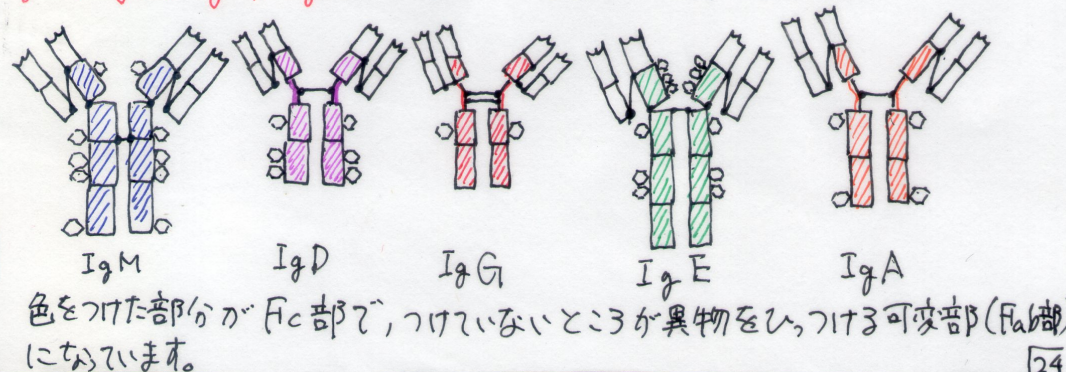


また、NK細胞は表面上にIgG抗体のFc部にくっつくFcγレセプターⅢ (FcγRⅢ, CD16ともいう) をもっている。IgGで被覆されたウイルス・細菌をオプソニン化のようにつけることができ、そこで顆粒を放出し、アポトーシスさせることができます。この抗体がかかわった殺し方を **抗体依存性細胞性細胞傷害 (antibody dependent cell-mediated cytotoxicity : ADCC)** といいます。



さて、これから松本理論でも根幹をなすのこのリンパ球、T細胞とB細胞について説明しましょう。まずは、**B細胞**から説明していきます。別名リンパ球ともいいます。この「B」の由来は、幼いニワトリのB細胞が**ファブリキウス嚢 (Bursa of Fabricius)** で成熟することからつけられました。幸運なことに、人間でも**骨髄 (bone marrow)** で成熟します。

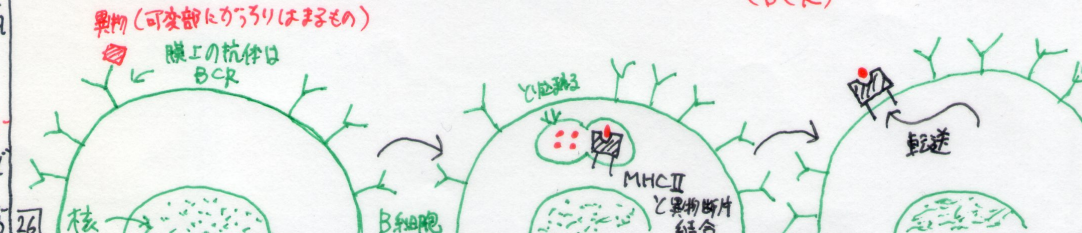
前に図解のように、B細胞は異物をつかまえる**抗体**つまり**免疫グロブリン (immunoglobulin : Ig)** を生産し、その定常部 (Fc部) の違いによって、**IgM, IgG, IgA, IgD, IgE** という種類があるのです。



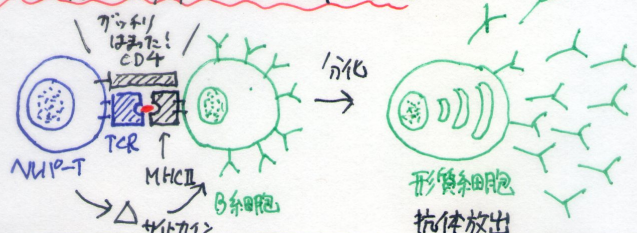
抗体の可変部 (Fab部) は後に説明する通り、理論上260万通り以上あり、どのような異物でもひつけることができます。対して、抗体の定常部 (Fc部) はB細胞は受けたサイトカインの種類によって、IgMがIgGになたりIgGがIgEになたりする**クラススイッチ (class switching)** するのでした。(クラススイッチは可変部は変わりません。)

まずはB細胞がどのようにして抗体をだしているかを説明します。実はB細胞は表面に抗体をもっているのですが、そのままでは抗体を分泌しません。必ず**Tヘルパー細胞**による活性化が必要です。

まずは、**B細胞の表面にある抗体の可変部に**からちりばめた異物はB細胞にとり込まれ、その異物は分解され、MHCⅡ分子によってB細胞の表面にひかれます。B細胞の表面にある状態の抗体は**B細胞レセプター (BCR)** といいます。



copyright © Naoki
 さて、マロファージや樹状細胞というAPCにより抗原提示を受け、活性化したT細胞(ヘルパー)はB細胞のMHC II上の異物とからろりはま、場合、B細胞を抗原を分泌する形質細胞に分化させ、このときに同時にこの種類の抗体をつくらせるかを決定するサイトカインを出します。



ここで注意すべきは2つあります。
 ①「ヘルパーT細胞のTCRにはまた異物とB細胞の可変部にはまた異物は同一のものである」ことです。
 なぜなら、APCにより抗原提示を受けたTヘルパー細胞のTCRには元々APCのMHC IIに乗っていた異物があり、後で説明するようにTCRは唯一の種類の異物しかはまらないので、B細胞のMHC II上の異物にTCRがはまたということは「APCが提示したヘルパー細胞を活性化し異物=B細胞が取り込んだ異物」が成立します。さらに、B細胞は一度成熟すると可変部は変えられない(基本的には)ので、しかる可変部には唯一の異物しかはまらないので、「B細胞が取り込んだ異物=可変部につく唯一の異物」となり、上の主張が成立するのです。

しかし、なぜわざわざ抗体を出すのにTヘルパー細胞を中介するのでしょうか。抗体の可変部に異物がついたら抗体を出してもいいじゃないかと思いませんか。

先天的な遺伝子病であるディージン症候群は、成熟したT細胞を胸腺をもととっていないのでつくれません。

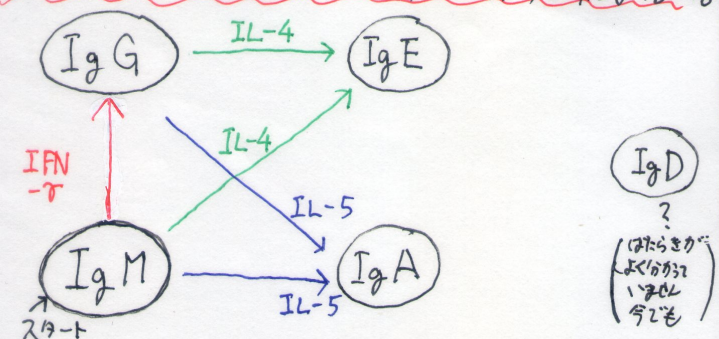
その理由は恐らく、進化の過程で自己成分とくつく抗体を出さないために、自己の標識であるMHCを中介させ、本当の意味での自己免疫疾患をなくすためにわざわざヘルパーTを中介しているのかもしれない。

したがって、自己免疫疾患は起こらないけれども、B細胞がヘルパーT細胞により活性化されることなく、抗体を分泌することかできず、免疫不全となります。(EBVはB細胞に強制的に抗体を出させて)

2つ目は
 ②「ヘルパーT細胞の出すサイトカインにより、B細胞(厳密には形質細胞)は、分泌する抗体のFc部をクラススイッチで変化させる」ことです。

②での図の中で、B細胞にサイトカインがわたされていますが、このサイトカインがインターロイキン4 (IL-4)だと、B細胞はIgMやIgGをIgEにクラススイッチさせ、IgEを分泌します。サイトカインがインターフェロンγ (IFN-γ) のときは、B細胞はIgMをIgGにクラススイッチさせます。インターロイキン5 (IL-5) のときは、IgMやIgGをIgAにクラススイッチさせます。

B細胞が受けるサイトカインによりどのようにクラススイッチさせるのか、下にまとめておきます。B細胞は最初IgMを分泌しており、ここからすべてのクラススイッチは始まります。



(クラススイッチを発見したのは京大の本庶佑先生です。)

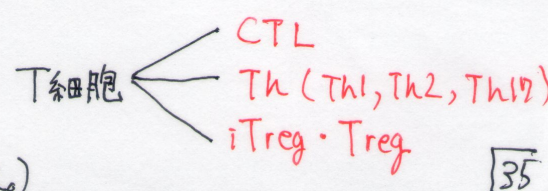
さて、ここまでを念頭に置いて、クラススイッチがどのようにして膠原病をアレルギーに変えるのか、見てみましょう。1つ事前に注意しておきたいのは、T細胞やB細胞はたまた一つの異物しか認識できない、非常に専門的で特異的な免疫だということです。

よく「IgG→IgEクラススイッチした」ことだけで「膠原病がアレルギーに変わった!」という方がいますが、上述の理由であくまで1つの種類の異物に対してのみIgG→IgEクラススイッチが起こっただけであり、他の異物に対しクラススイッチを行なわなければアレルギーには全てのB細胞は移行していません。

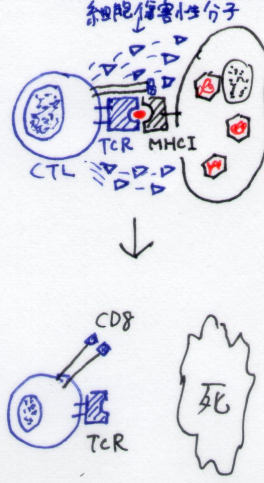
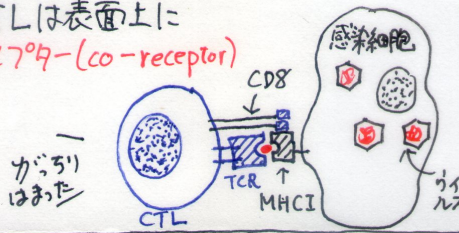
すいません、膠原病を説明する前にT細胞を説明する必要があります(汗)(汗)

この図解のさいごの方に、B細胞の抗体の可変部がなぜ260万通りをつくるのか、クラススイッチはどのようにして起こるのか、図解する予定です。しかし、業々いいので余裕のある方のみでよいと思います。

さて、最後のT細胞について説明しましょう。別名Tリンパ球ともいいます。ここまで説明する中で何回か登場していますが、T細胞がT細胞レセプターにAPCにより抗原を提示され、からろりはまたときに活性化して、エフェクターT細胞になります。(活性化したT細胞くらいの意味です)エフェクターT細胞には3種類あります。1つが細胞傷害を担うキラーT細胞(cytotoxic T cell: CTL), もう1つがヘルパーT細胞(helper T cell: Th)で、活性化・調節を担います。最後の1つが免疫寛容(自然後天的免疫寛容)において重要なレギュラトリート細胞(regulatory T cell: iTreg, Treg)です。ヘルパーT細胞はその働きに応じて、Th1, Th2, Th17と分類されます。(Th17については今回はあまり解説しません)

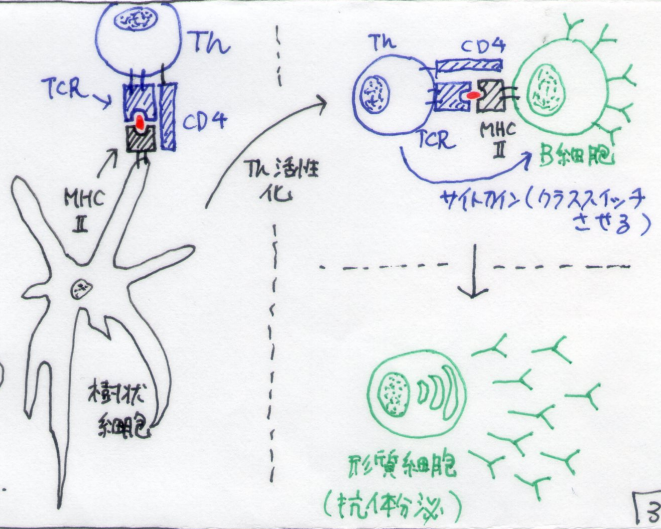
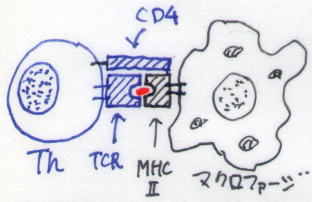


まずはキラー-T細胞(CTL)について解説します。CTLはウイルスに感染し、その断片をMHCクラスI分子で提示している体の細胞を認識します。MHC Iで提示されたウイルス断片にがらりはまると、CTLは活性化し、感染細胞にパーフォリン・グランザイン・Fasリガンドといった細胞傷害性分子を出し、アポトーシスさせます。CTLは表面上にCD8という補助レセプター(co-receptor)をもっていて、これで見分けをつけます。



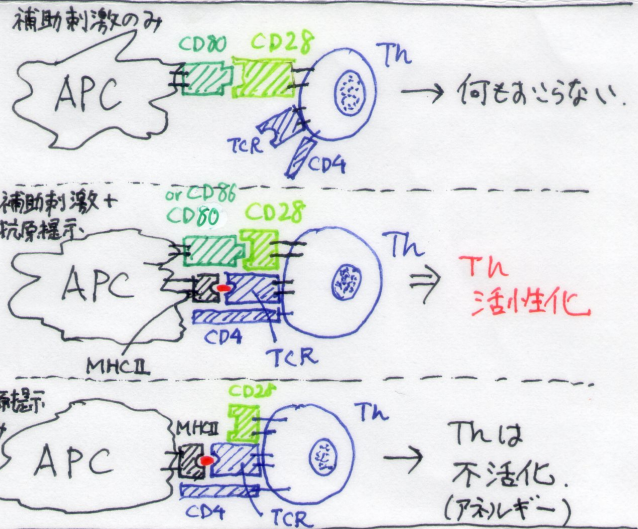
MHCクラスI分子は全ての細胞で発現しており、[16]で説明しているとおり、細胞内で合成されたタンパク断片を提示するので、キラー-T細胞はNK細胞と同じようにウイルス感染細胞、がん細胞に対してアポトーシスを起こす細胞といえます。

次にヘルパー-T細胞(Th)について説明します。Thはマクロファージ・樹状細胞といった抗原提示細胞(APC)にMHCクラスII分子によって提示された細胞外・外来性の異物を認識します。MHC IIで提示された異物断片にがらりはまると、Th0というタイフヘルパーから種々のサイトカインの働きによりTh1, Th2, Th17に働きを変えます。Thは表面上にCD4という補助レセプター(co-receptor)をもっており、これで見分けをつけることができます。

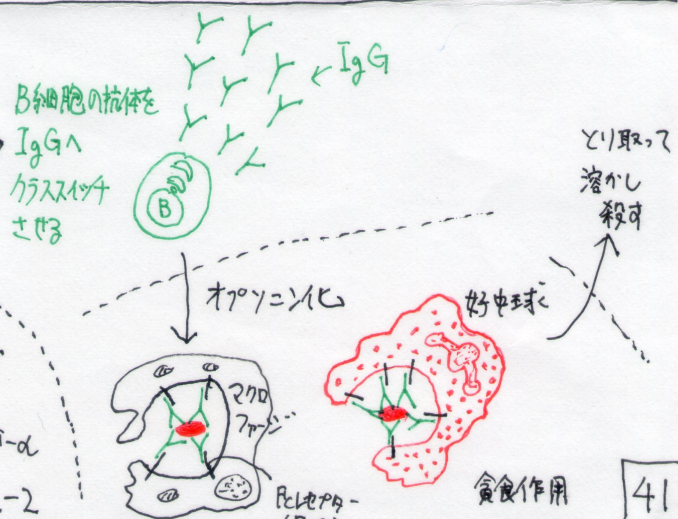
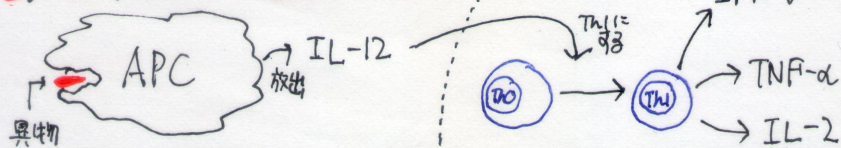


少し難しいですが、後で免疫寛容において重要になる事実が1つあります。Tヘルパー細胞はAPCが補助刺激分子(co-stimulator)であるCD80やCD86を発現しているときのみ活性化されます。

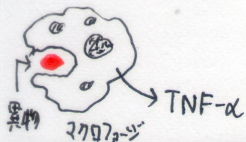
APCがCD80やCD86を発現しているとき、Tヘルパー細胞上のCD28と結びつき、かつ抗原提示されたときのみTヘルパー細胞は活性化します。



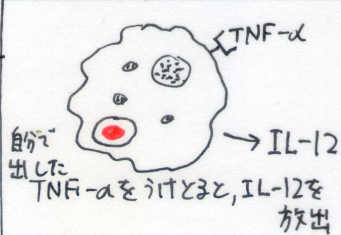
さて、ヘルパー-T細胞の種類3つのうち、まずTh1について説明します。異物を食べたマクロファージや樹状細胞はインターロイキン12(IL-12)を放出し、ナイーブT細胞Th0をTh1に変えます。Th1はTNF- α , IFN- γ , IL-2といったサイトカインを放出します。前に[32]で見たように、IFN- γ はB細胞にIgM $\rightarrow$ IgGクラススイッチを起こさせ、IgGを分泌させます。



もう少し詳しく書きましょう。
まず、異物を取り込んだマ
クロファージは、TNF- α を
放出し、自分の出したTNF- α
をレセプターで受けとると、IL
-12を出し、Th0をTh1に分化
させます。

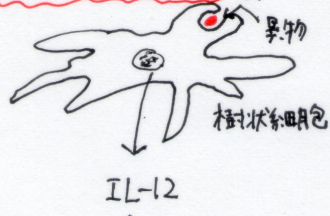


[42]



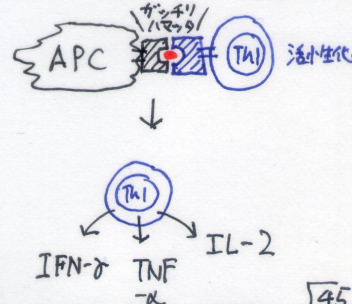
[43]

樹状細胞も異物を食べ
とIL-12を出し、Th0を
Th1に分化させます。



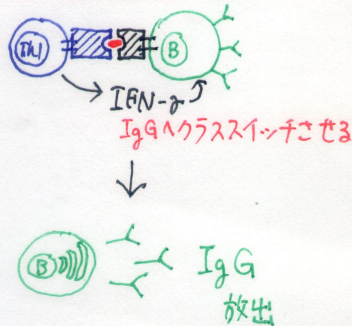
[44]

Th1に分化したTヘルパー
細胞は、APCから抗原提示
されると、活性化し、
IFN- γ , TNF- α , IL-2
といったサイトカインを出します。



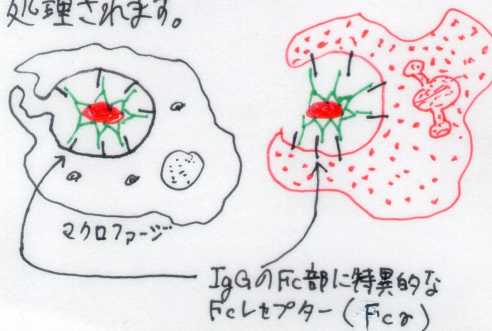
[45]

IFN- γ はB細胞にIgM→IgGクラススイッチ
を起させ、Th1の活性化を受けたB細胞
はIgGを分泌しはじめます。



[46]

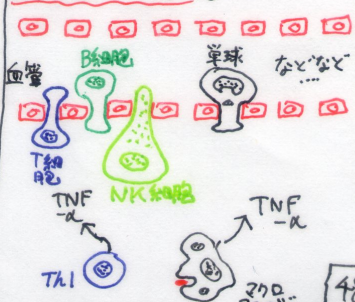
放たれたIgGは異物をオプソニン化し、
マクロファージや好中球により
処理されます。



⇒ 異物をとろし殺す。

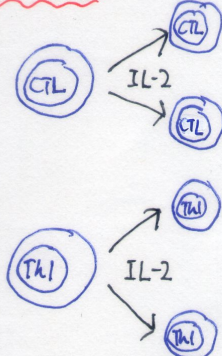
[47]

TNF- α は単一の起きている
組織に血管透過性を高め
ることにより、種々の白血球
を集め、敵を殺すための増援
部隊を呼びます。



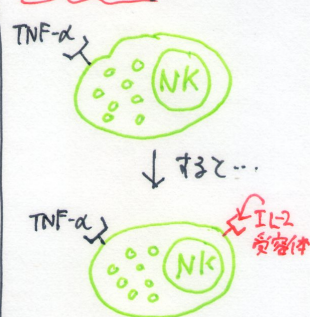
[48]

IL-2はキラーT細胞、
Th1の増殖因子と
なります。



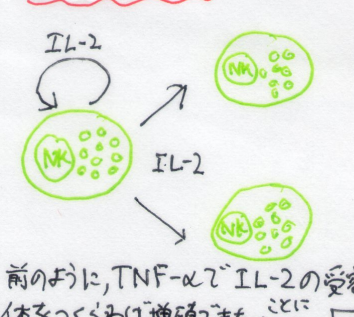
[49]

また、TNF- α は 活性化NK細胞
の受容体にくっつく、NK
細胞にIL-2の受容体を
つくさせます。

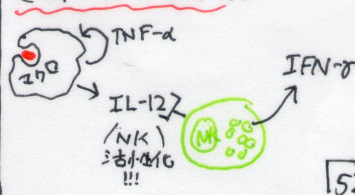


[50]

活性化したNK細胞は、
自らIL-2を出したり、Th1から
のIL-2を受けとると、
増殖していきます。

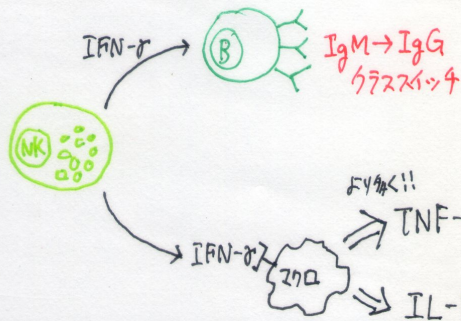


ついでにNK細胞が活性
化するプロセスを見ていきます。
NK細胞は[42][47]でマクロフ
アージから出されるIL-12に
よって活性が20~100倍に
なります。そして、IFN- γ
を出しはじめます。



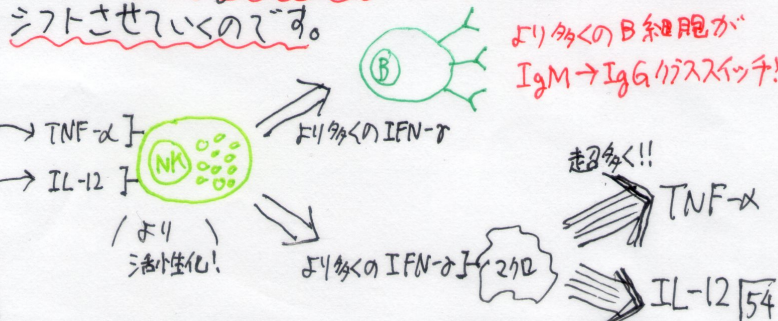
[52]

IFN- γ は[46]で見たおに、B細胞にIgM→IgGクラス
スイッチをさせることができます。
IFN- γ をマクロファージが受けとると、より多くの
TNF- α , IL-12を作らせ始めます。



[53]

そして、マクロファージが出したより多くのTNF- α , IL-12
がNK細胞にくっつく、より活性化が強化され、
ナチュラルキリング活性を増すとともに、より多くのIFN- γ
を出し、よりIgGの殺しの世界へと単一の方角性を
シフトさせていくのです。

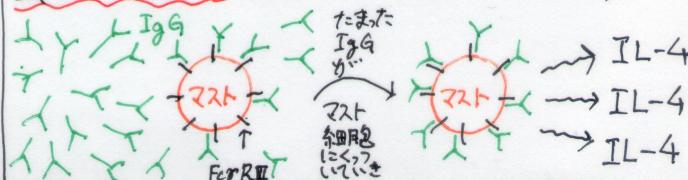


[54]

このように、マクロファージの出したTNF- α から始まる一連のTh1を中心とする炎症は、IgGを用いた殺しの世界であり、敵が最初にはよく分からないからまず、は殺しに入るといっても、いたって合理的なと分かってもらえると思います。

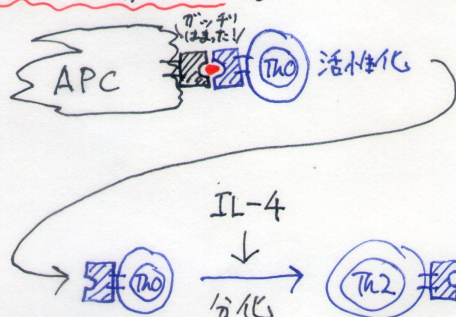
また、Th1の関わる炎症での免疫細胞がマクロファージ・好中球、NK細胞と、食食細胞とウイルス・細菌相手を得意とする細胞であることも注目しておくといでしょう。(余裕がある方は、図のADCCもの炎症で起きるのを見てください)

次はTh2の関わる世界をみてみましょう。まずは最初は必ずIgGの戦いから始まることは見てきました。そして、戦いが長引き、IgGが組織にたまってくると、マスト細胞のIgGレセプターであるFc ϵ Rに多くなつたIgG抗体のFc部分がくっついていき、たくさんつきはじめるとインターロイキン4(IL-4)をマスト細胞は出しはじめます。(図を見てみてください)



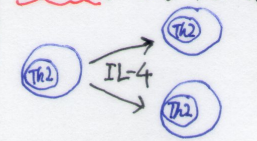
57

すると、マクロファージや樹状細胞から抗原を提示されたTh0(タイプT細胞)は活性化されたときにマスト細胞からのIL-4を受けとると、Th2に分化します。

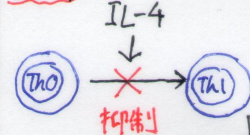


58

IL-4はTh2の増殖因子にもなります。



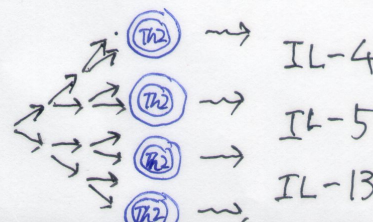
そして、Th0からTh1に分化することを抑制します



59

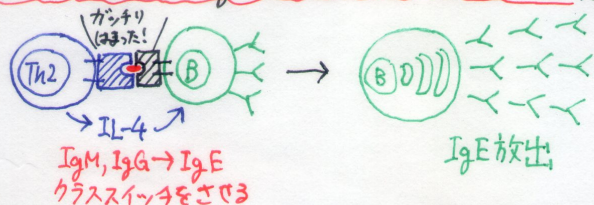
IL-4はマスト細胞の成熟因子にもなります。これは、次からのアレルギーの症状への前段階となっています。

増殖したTh2は自らIL-4を出しはじめ、他にもIL-5, IL-13を出しはじめます。

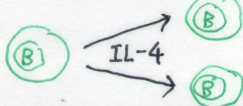


60

そして、IL-4はB細胞にIgM, IgG $\rightarrow$ IgEクラススイッチを起こさせ、Th2によって活性化されたB細胞はIgE抗体を分泌しはじめます。

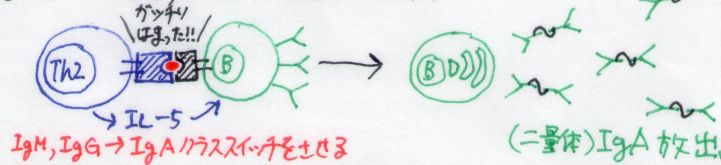


また、IL-4はBリンパ球の増殖因子になります。



61

IL-5はB細胞に粘膜防御で最も重要なIgM, IgG $\rightarrow$ IgAクラススイッチを起こさせ、Th2によって活性化されたB細胞はIgA抗体を分泌しはじめます。(IgAは通常2つ合体したのになります。二量体ともいいます。)



また、IL-5はマスト細胞・好酸球を増やします。

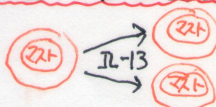


62

IL-13はマクロファージや樹状細胞にIL-1, IL-6, TNF- α を出させます



また、マスト細胞の増殖因子になります。

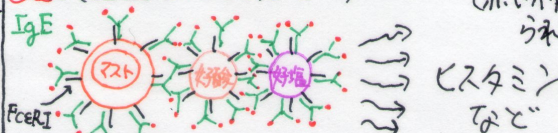


そして粘液産生細胞に粘液を産生させます。これがアレルギー性鼻炎の鼻水や、IgEクラススイッチ後の下痢の原因となるのです。

図1~図7ではTh2の出すIL-4, IL-5, IL-13のはたらきを個々に見てきましたか、統一的に見ていこう。

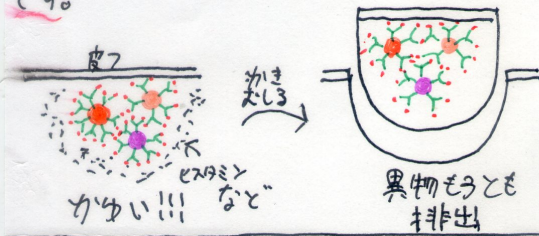
まず、アトピーやアレルギー性鼻炎の視点で見てください。

図1にてIgEでつかまえた異物は、マスト細胞、好酸球、好中球の表面上にあるFc ϵ RにIgE抗体のFc部分がくっつくことにより、ヒスタミンなどを放出しはじめます。(図4を見て下さい)



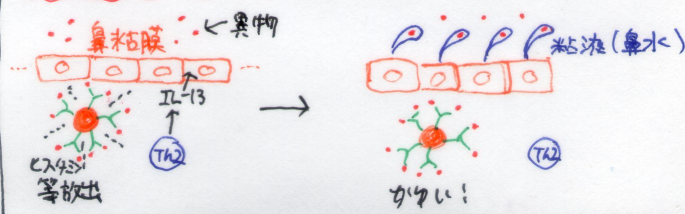
64

このマスト細胞、
好酸球・好塩基球が皮膚の近くにいた場合、
皮膚近くの神経がヒスタミンにより刺激され、
かゆみを引き起こします。皮膚をかきむしると
異物をもうとに排出できます。これがアレルギー
です。



65

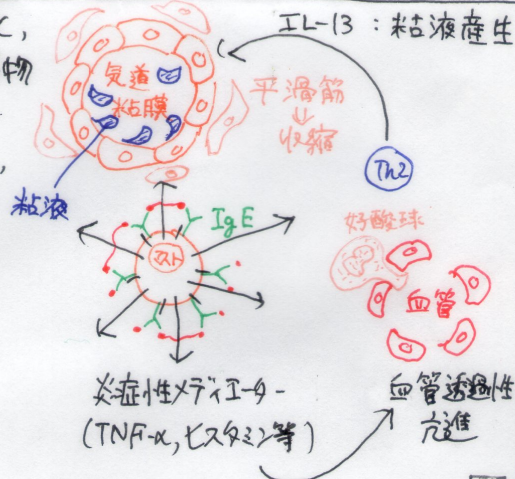
また、マスト細胞・好酸球・好塩基球が鼻の粘膜の近
くにいた場合、鼻腔の粘膜下にいるこれらの細胞に鼻の粘膜
を通して異物が侵入し、IgEでつかまえられる、これらの細胞
につくとヒスタミン等によりムズムズ・かゆみが生じます。
また、粘膜下にTh₂がいた場合、IL-13で粘液が分泌
されます。つまり鼻水で洗い流し異物を排出しようとする。



66

また、気道の粘膜下マスト細胞が活性化すると、
アレルギー性喘息が起こります。マスト細胞に異物
とくついたIgEが結合し、炎症性メディエーター
分泌の引き金となり、血管透過性が大きくなり、
気管支平滑筋の収縮、粘液産生がみられます。
血液から来たTh₂はIL-13を出し、これらの
粘液産生、そして息苦しくなります。

これもまた結局は異物を粘液で洗い流そう
としていっている、排除のはたらきです。

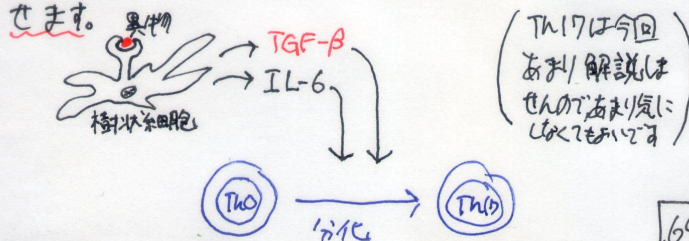


ここまでアレルギー
の症状をみてしまし
たが、Th₂の世界は
IgEを中心とした排
除の世界となっています。
登場する細胞はマスト細胞、
好酸球、好塩基球
とともアレルギーに
関係しています。(腸管は
特殊なのであとでまとめて
見ていきます。)

67

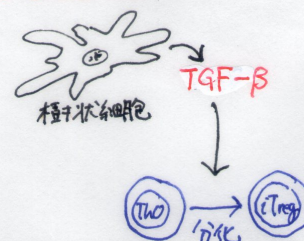
68

さて、これから免疫寛容のメカニズムを見ていきます。
樹状細胞は異物に出会うとIL-6, TGF-β
というサイトカインを出し、IFN-γ, IL-12という
IgGの世界のサイトカインやIL-4というIgEの世
界のサイトカインがない場合、このIL-6とTGF-β
はTh₀をTh₁₇というヘルパーT細胞に分化さ
せます。



69

しかし、樹状細胞は異物に出会っていないときは、IL-6は
あまり出さず、TGF-βを出しています。
IFN-γ, IL-12というIgGの世界のサイトカインや、IL-4とい
うIgEの世界のサイトカインがない場合、
TGF-β単体でTh₀をレギュラトリT細胞(iTreg)に
分化させます。

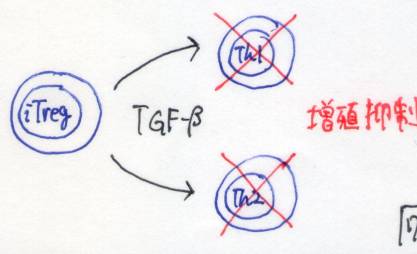


(レギュラトリT細胞は
大阪大学の坂口志文
先生において発見されま
した。昔はサプレッサーT
細胞と呼ばれていま
した。)

70

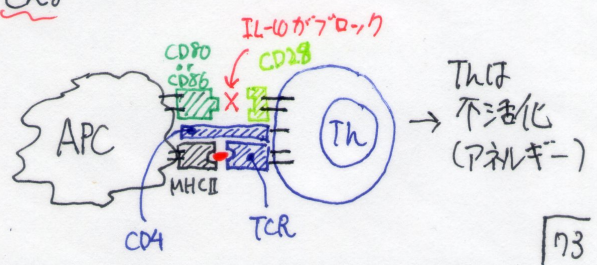
少しだけ注意をしておく、
④、⑤で書いてあるとおり、
IFN-γ, IL-12というIgGの世界
のサイトカイン、IL-4というIgE
の世界のサイトカインが少ない場
合、Th₁₇になったりiTregに
なったりするということです。
つまり、炎症あるいはアレルギー
が免疫寛容より優先されて
いるということです。もう3人目は
異物の対処が優先されると
示しています。

④のつぎを書きましょう。iTregは
IL-10, TGF-βといったサイトカ
インを放出します。
TGF-βはTh₁, Th₂に結びつく
と、Th₁, Th₂の増殖を抑制します。



72

IL-10は、ヘルパーT細胞のCD28分子に結び
つき、共刺激シグナル (co-stimulatory signal)
を伝えないようにブロックします。
④を見てもうと分かるように、Thは
co-stimulatory signal がないと活性化し
ません。

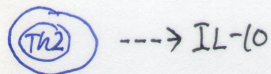


73

このようにして、特に異物が少ないときはiTregはTh1, Th2への分化を抑制したり、ヘルパーT細胞を不活化したりして、余計な戦いを避けています。もちろん異物があった場合は[41][42]のように、Th0はTh1に分化し、IgGの世界をつくり上げます。[74]

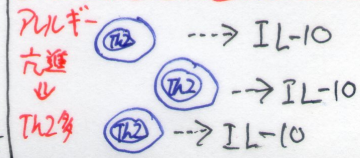
[70]~[74]では、異物が少ないときのiTregのはたらきをみました。では、松本理論でのIgEの世界→免疫寛容、つまり後天的免疫寛容はどのようにして起こるのでしょうか。見ていきましょう。

[60]~[63]あたりのTh2は、IL-4, IL-5, IL-13だけでなく、少しだけIL-10を出しはじめます。

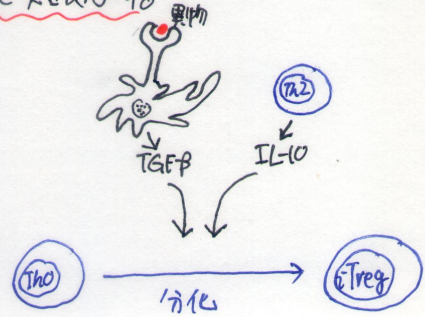


[75] TGF-β単体でTh0からiTregになるのを見ましたが、IL-10とTGF-β2つあると、よりiTregにTh0は分化しやすくなるのがポイントになります。

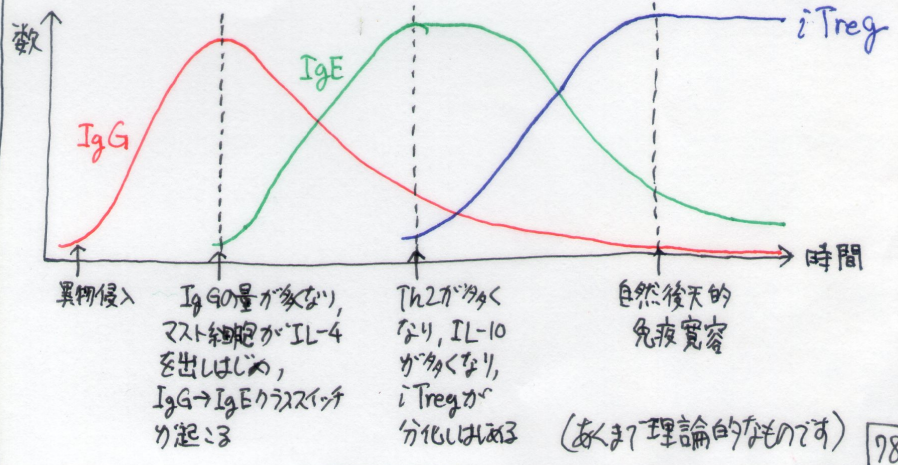
アレルギー(IgE・IgAの世界)が強くなればなるほど、Th2の数が少なくなり、それだけIL-10の量も多くなります。



TGF-βは異物を取り込んだ樹状細胞は常につくっているので、Th2の出しはじめたIL-10と共に、Th0をiTregに分化させ始めます。

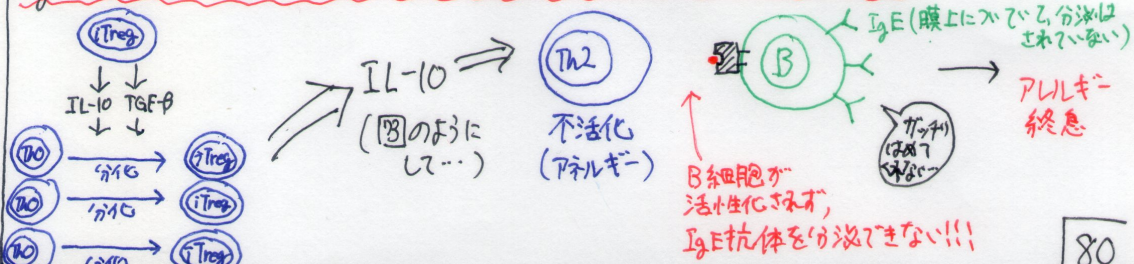


これを時系列ごとにグラフにすると、より分かりやすいでしょう。

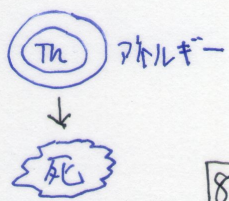


[72][73]と同じようにまた、Th0から分化したiTregはTh1, Th2の増殖を抑制したり、共刺激分子が伝わらないようにして、Thを不活化することによって、ついにアレルギーを止めさせ、自然後天的免疫寛容を実現するので。[77]

もう少し詳しくみましょう。Th0から分化したiTregは自らの出すIL-10, TGF-βによってTh0をよりたくさんiTregにするだけでなく、IL-10は[73]のようにヘルパーT細胞を不活化するので、Th2はBリンパ球を活性化することからできなくなり、当然Bリンパ球はTh2に活性化されないのでIgE抗体を分泌できなくなり、アレルギーの症状も終息するので。



また、[75]で不活化したThは、アレルギーという、いずれアポトーシスすることになってしまうので、このようにして自然後天的免疫寛容が実現されるのです。



このようにして、アレルギーは終息します。[80]のようにIgE抗体が分泌されないので、アトピー、鼻炎、喘息などの症状はなくなります。

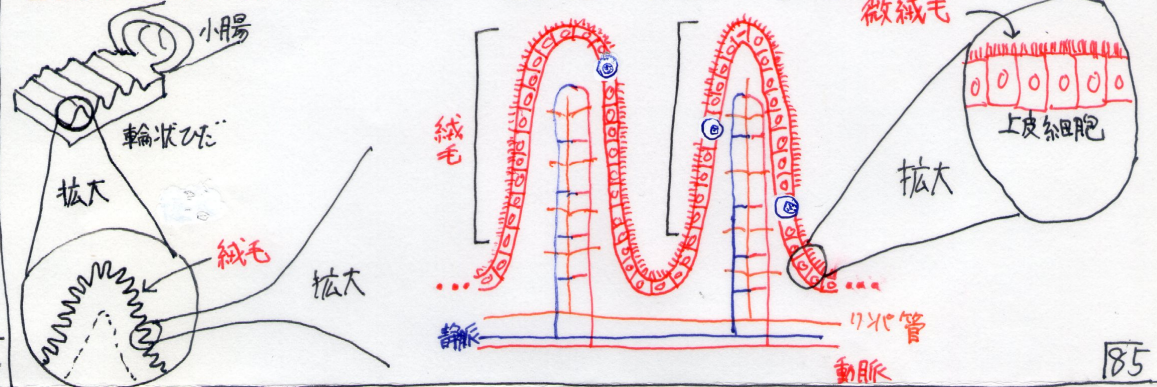
また、[80][81]のように、Th2が不活化されるので、[80][82]でみたように、IL-13をTh2が放出されず、粘液の生産が少なくなり、鼻炎やIBDのIgEクラススイッチ後の下痢が良くなります。

さて、ここで免疫細胞の基礎的なことを説明してきました。こまごまの展開は大きく2つに分けられます。
展開1: [1]~[40] ... 白血球の基礎的知識
展開2: [40]~[82] ... Th1を中心とするIgGの世界, Th2を中心とするIgEの世界, 免疫寛容
復習するときにぜひとも役立ててみてください。

さて、これから腸管粘膜を詳しくみながら、IBDの発症機序、IBDの症状の出方、IBDが他の膠原病にくらべて治療しやすいことなどを見ていきます。膠原病の方は腸管の話を経験に置きかえて読んでいくと良いでしょう。ヘルパスについても書くつもりです。[83]

さて、次から粘膜免疫系について解説していきます。ここからの話は原理的には全ての粘膜組織に当てはめることができます。粘膜の代表として、腸を説明していきます。(膠原病の方は、腸管に特有なものを除いて、結合組織の話に置きかえてください。)

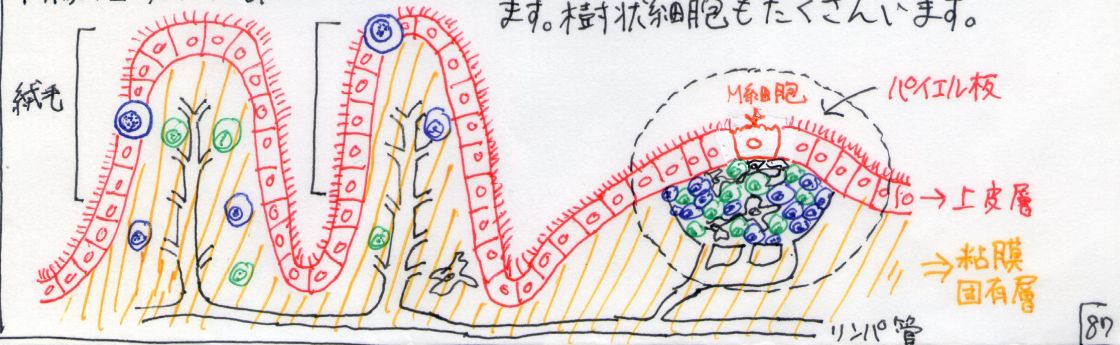
まずは小腸の構造から見ていきます。小腸はマクロの視点から見ると、輪状のひだがあり、それを拡大すると高さ約1mmの絨毛(柔毛: Villus)がたくさんあり、それは微絨毛(Micro-villus)をもつ腸管の上皮細胞から成っています。



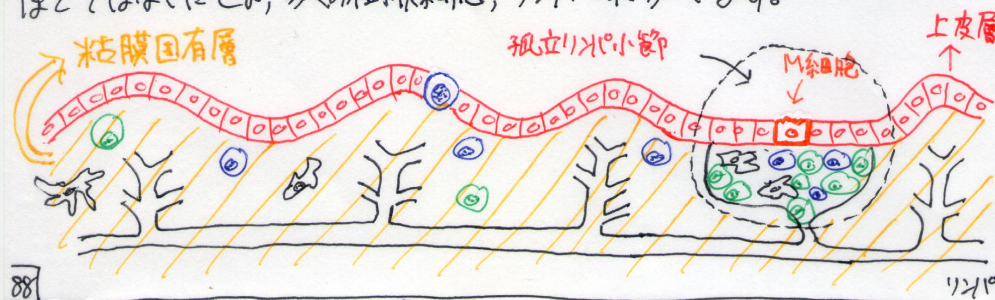
よくご存知のように、絨毛や微絨毛によって、小腸の表面積は、ツルツルの場合に比べて約600倍にもなっており、栄養の吸収効率を高めているのです。

また、1つの上皮細胞には微絨毛は1000~3000本もついているのです。

ここからが本番です。図の腸管の構造をもとに詳しくいうと、粘膜面の上皮層、上皮細胞の下側・結合組織下部にある粘膜固有層に分かれます。そして、クローン病の理解においては非常に重要なパイエル板(Peyer's patch)があります。これは小腸の2次リンパ節になっています。ここにたくさんのT細胞、B細胞が集まっています。樹状細胞もたくさんいます。



大腸についても説明しましょう。大腸は基本的に水分の吸収が役割なので、絨毛がありません。小腸と同じように、粘膜面の上皮層、上皮細胞の下側・結合組織下部の粘膜固有層に分かれます。また、大腸の2次リンパ節は孤立リンパ小節(isolated lymphoid follicle)といい、パイエル板ほどではないにせよ、多くの樹状細胞、リンパ球がいます。



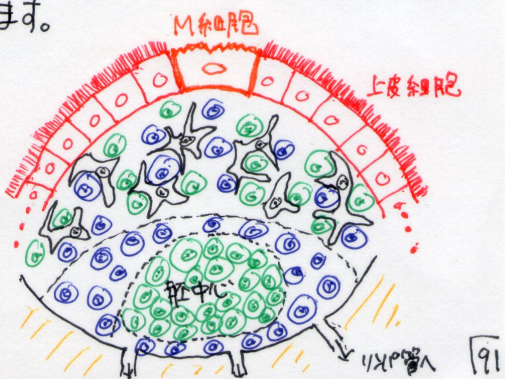
孤立リンパ小節は小腸にもあるので、クローン病の激しい症状の原因となるのはパイエル板でのリンパ球を中心としたIgGの世界での戦いであることを先に言っておきます。パイエル板は小腸の終末である回腸と盲腸の境目(回盲部)に40センチ以上も小腸をぐるりと取りまわっています。つまりここで炎症が起きやすく、手術の対象にふくまってしまうのです。パイエル板は小腸に200ヶ所あるといわれています。

潰瘍性大腸炎が激症化してくると、孤立リンパ小節での戦いがひどくなって、縦走潰瘍になったり、深掘れ潰瘍になったりして、クローン病と診断されることもあるのです。

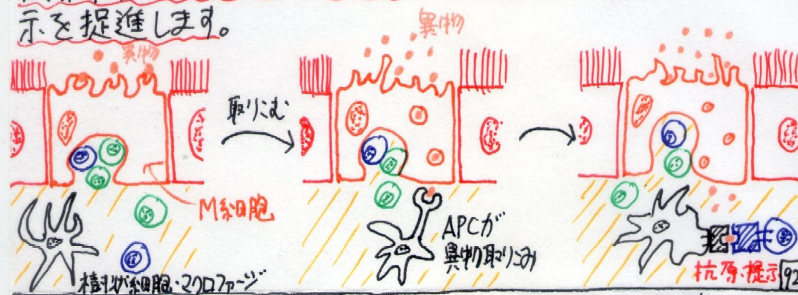
このように腸管で組織化したリンパ節を腸管関連リンパ組織(gut-associated lymphoid tissue: GALT)といいます。

さて、パイエル板(この話は孤立リンパ小節についてもいえます)について詳しくみていきます。パイエル板はドームのような形をしたリンパ球中心の集合体で、上皮層直下には樹状細胞、T細胞、B細胞が沢山いて、胚中心内にはB細胞の濾胞、その濾胞周辺にT細胞がいる構造になっています。

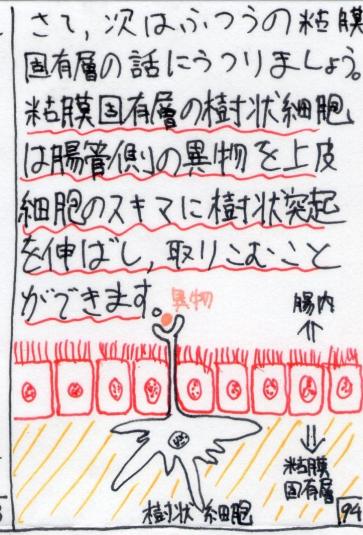
図、図を見て分かる通り、上皮細胞とともに特殊な上皮細胞である微小皺細胞(Micro-fold Cell)別名M細胞が存在しています。M細胞は他の上皮細胞とくらべて微絨毛がなく、その結果ヒダ(皺)ができていて細胞です。M細胞は、これから説明するように、腸管の異物を選択的に取り込む機能があります。



M細胞はパイエル板の側にホケット構造をつくり、樹状細胞やマクロファージ、リンパ球などの免疫細胞をここに入れ、相互作用の効率を高めています。M細胞は腸内の異物を積極的に取り込み、樹状細胞やマクロファージに異物を渡すことで、抗原提示を促進します。



M細胞自身をAPCとして考える学者もいるようです。M細胞は壁の膜上にレクチンというタンパクを持っており、このレクチンはマンノースという炭水化物と結びつきやすく、このマンノースを多くのウイルスや細菌などがもっているので、効率よく敵をパイエル板に送りこむことができます。



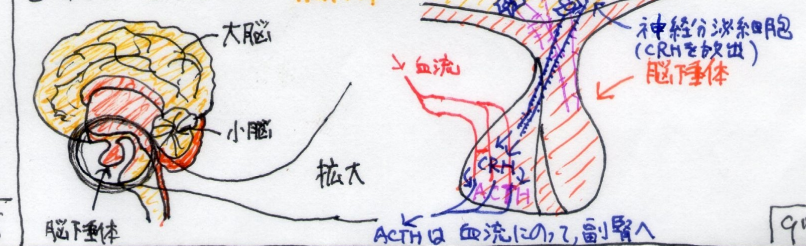
さて、ここまで書けばついに潰瘍性大腸炎・クローン病の発症機序の説明ができるようになります。

これまでの話を前提にして、発症機序を説明していきますので、あやふやな方はこれまでの話を復習しておいて下さい。

まずは、IBD(膠原病)の発症要因は、過剰なストレスによる免疫抑制、身体への化学物質(パテン)の侵入であることから始めます。

過剰なストレスについては、HPA軸というものが多くに関係してきます。これから説明します。

脳のある部分に、視床下部(Hypothalamus)というところがあり、ストレスが加わるとストレス刺激は**大脳辺縁系**から視床下部に及び、視床下部から**CRH(コルチコトロピン放出ホルモン)**が放出され、それが視床下部の近くにある**脳下垂体(Pituitary gland)**から**ACTH(副腎皮質刺激ホルモン)**を分泌させます。



下垂体から放出されたACTHは副腎(Adrenal gland)を刺激し、副腎皮質(Adrenal cortex)から**糖質コルチコイド**というステロイドホルモンを分泌します。コルチゾール、コルチコステロン、コルチゾンというステロイドが出ます。

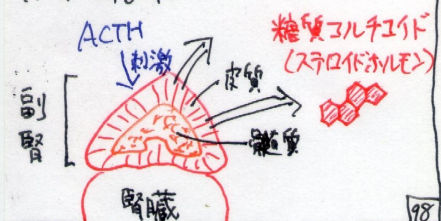
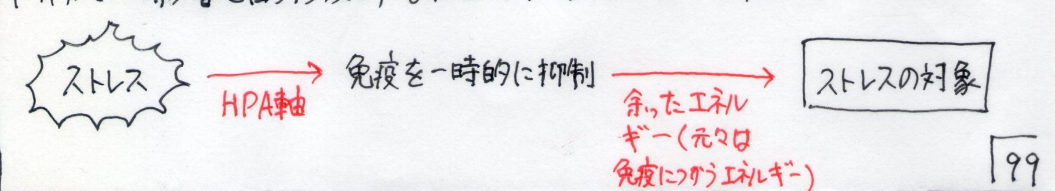
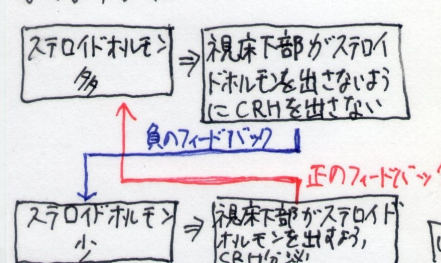


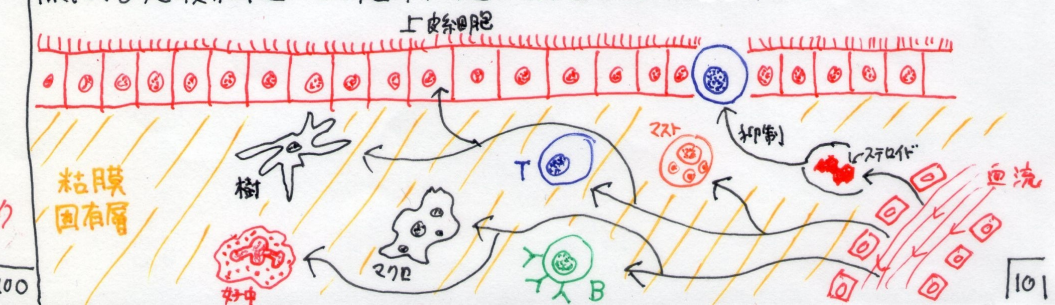
図10のような視床下部 → 脳下垂体 → 副腎の反応の系列を略して**HPA軸(Hypothalamic-Pituitary-Adrenal axis)**と言います。HPA軸からつくられる**ステロイドホルモン**はタンパク質は脂肪からの糖生成を促すのですが、どうも重要な役割は免疫系に作用して、免疫を一時的に抑制することです。免疫はエネルギーを消費するので、ストレスがかかるときにそのストレスの対象にエネルギーを向けるために一時的に免疫を抑制するのです。HPA軸が過剰に働きすぎなければ、免疫はステロイドホルモンの影響を自ら修復し、また正常に働きはじめます。



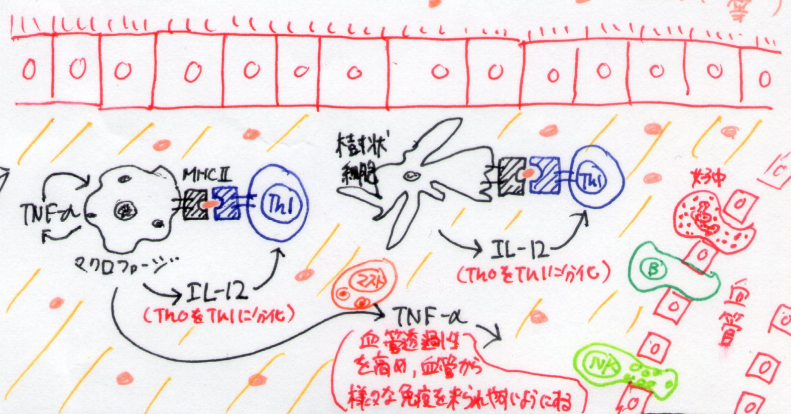
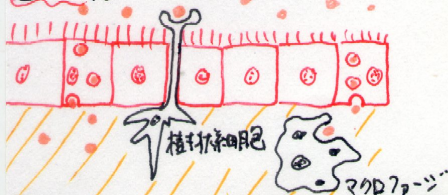
HPA軸はステロイドホルモンを出しすぎないように、負のフィードバックがかかるようになります。つまり、ステロイドホルモンを出しすぎると視床下部がCRHをあまり出さなくなります。



さて、ここで過剰なストレスが長期間かかり続けるとどうでしょう。すると負のフィードバックが効かなくなることが知られており、過剰に分泌されたステロイドホルモンは免疫を強かに抑制し、ステロイド系抗炎症剤を摂取している状態と変わらない状態になります。過剰に分泌されたステロイドホルモンは、血流にのって、腸管粘膜にいる免疫細胞・その他の細胞の動きを抑制・変化させます。



樹状細胞やマクロファージにより、異物(パアテンキヤリアタンパク複合体等)が腸管に侵入してきた状況を考えよう。上皮細胞や樹状細胞が異物を取り込み、マクロファージもとり込んで、樹状細胞やマクロファージ(APC)はヘルパーT細胞に抗原提示をします。異物

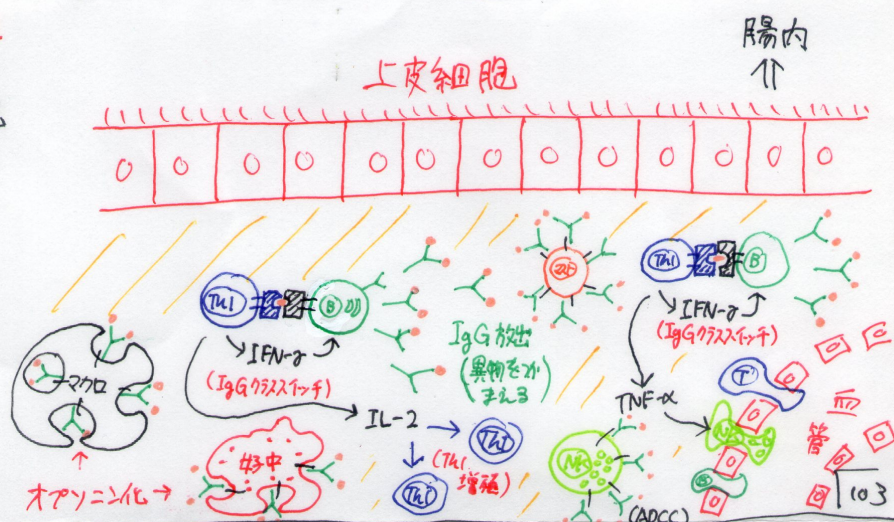


抗原提示したTh1は、IFN-γ, TNF-α, IL-2を出し、IFN-γはB細胞にIgM→IgGクラススイッチを起こさせ、TNF-αはより多くの免疫細胞を集め、IL-2はTh1を増やします。(怪しい方は[44][45]図を見てください)

B細胞はIgGで異物をつかまえてはじめて、マクロファージや好中球は[47]のようにオプソニン化して異物を溶かし殺します。

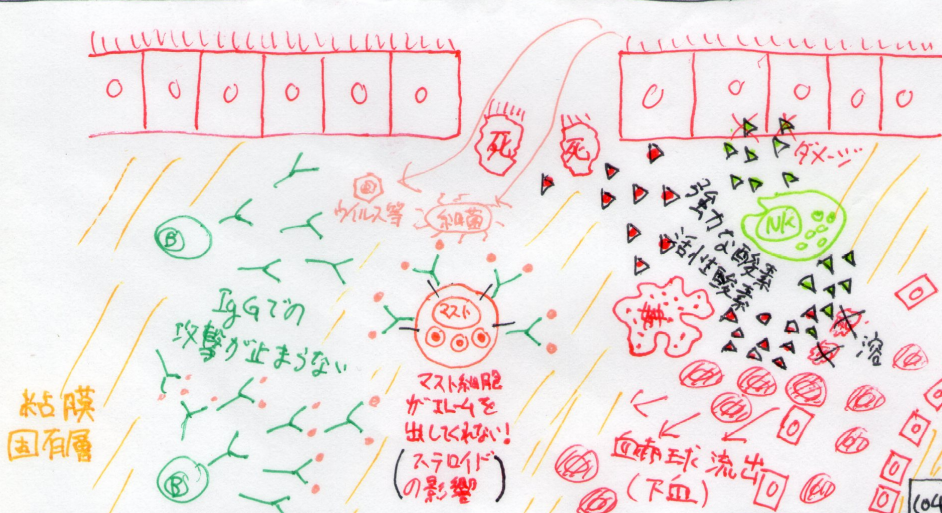
そして、たまってきたIgGはマスト細胞のFcεRⅡにくっついていきます。(図、[48])

ADCCも起こります([23])



しかし、ステロイドホルモンによる免疫抑制があるゆえ、マスト細胞は[49]、[50]のようにIgG→IgEクラススイッチに必要なIL-4を出せず、殺しのIgGによる攻撃が長引き、IgGが溜まっていき、しまいには好中球やNK細胞が異物を殺しきれないので、活性酸素や強力な酵素等を放出し、それが血管を破壊したりして、IBDの下血の症状が発生するのです。

これがIBDの発症機序です。



膠原病の方の場合は、好中球やNK細胞の出す活性酸素や強力な酵素等が、結合組織にある局所の神経細胞を傷つけ、ソウマチの痛み等が出現するのです。

(腸の粘膜固有層には神経がないので、これだけ痛みは生じません) [105]

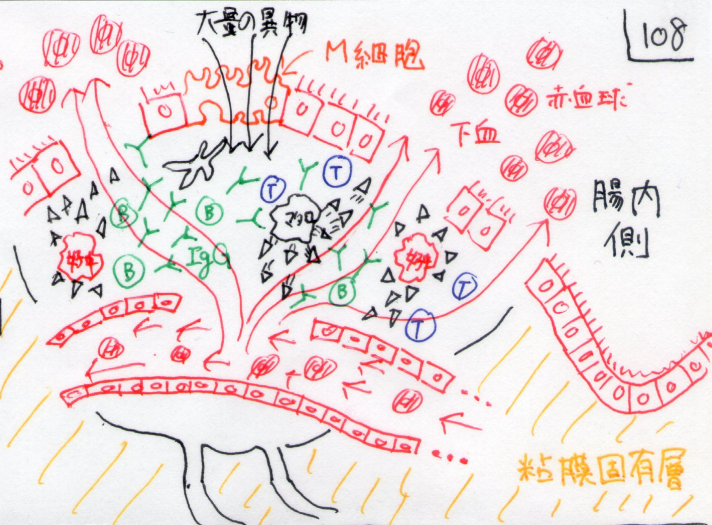
もう一つの発症機序としては、ステロイドホルモンによって働きを変えられたT細胞やB細胞が、たとえクラススイッチ(IgE)させるIL-4を受けとったとしても、働きを変えられているので、Th0がTh2にならずに、B細胞はIgM, IgG→IgEクラススイッチを起こさなかったりするので。



これらの初発症状はストレスから開放されて、免疫の働きが少し高まったときに出ることを押さえてください。

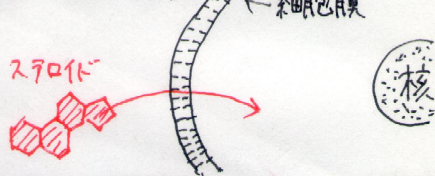
ステロイドホルモンを沢山出している間は免疫が抑えられているので、その症状は出ません(これを利用したのがステロイド系抗炎症剤なのです) [109]

特に⑧~⑨で説明したパイエル板と孤立リンパ小節(大腸だと孤立リンパ小節のみ)では、大量のT細胞とB細胞がいちめ、それだけ大量のIgG、大量のTNF- α が放出され、大量の好中球・NK細胞・マクロファージが入ってきて、大量の異物を⑩~⑬で説明したM細胞が耳をこすので、それだけ炎症がステロイドの影響下だと溶け化し、手術の対象にふくまってしまうのです。

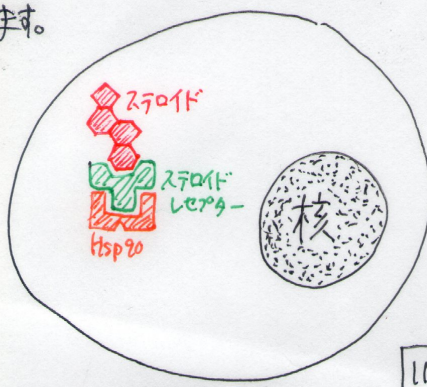


さて、ここでステロイドホルモンがどのようにして細胞や免疫細胞の働きを変えていくのか見ていきましょう。これはステロイド系抗炎症剤、代表的な**プレドニゾン (prednisone)** に同じことが言えます。

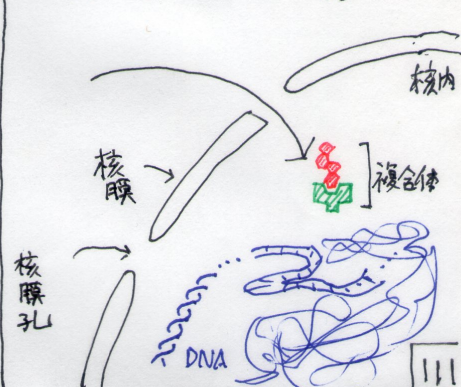
ステロイドは脂溶性なので、細胞膜が脂質(リン脂質)でできていることから、細胞膜を通り抜けます。



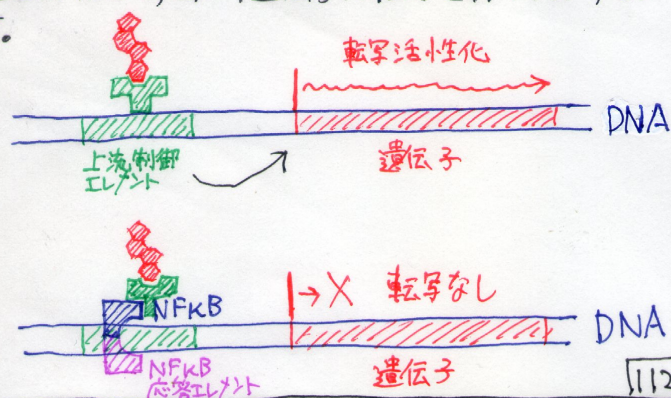
すると、細胞の中にあるHsp90というタンパクと複合体を形成してステロイドレセプターにステロイドがくっつきます。



そして、ステロイドとレセプターの複合体は核内に移動し、遺伝子(DNA)に直接作用を開始します。



核内でステロイドレセプターは特定の遺伝子配列に結合し、転写を活性化したり、転写因子**NF κ B**と相互作用して、標的遺伝子の転写を抑制したりします。



このようにして、白血球に発現する遺伝子の20%もが、ステロイドにより働きが変えられている可能性があります。

IL-1, TNF- α 等の単球・マクロファージの出すサイトカイン、IL-4, IL-5等のマスト細胞、Th2の出すサイトカインが減っていくのです。 [113]

さて、発症機序の説明が終わりました。次に、IBDのなりやすさに関わる**MHCの多量多型性**について説明していきましょう。

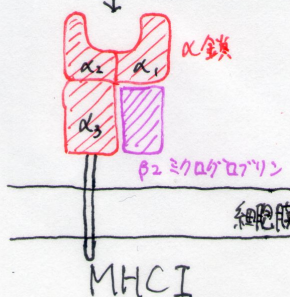
これから話す内容は、膠原病の患者さんだけでなく、アレルギーの患者さんにも当てはまる話なので、かなり一般的な内容になります。(つまり、膠原病・アレルギーのなりやすさに言い換えられます) [114]

まずMHCクラスI, MHCクラスII分子について説明しましょう。MHCは日本語では**主要組織適合性抗原複合体 (Major Histocompatibility Complex)** といいます。ヒトのMHCは特に**HLA (Human Leukocyte Antigen)** とも呼ばれます。

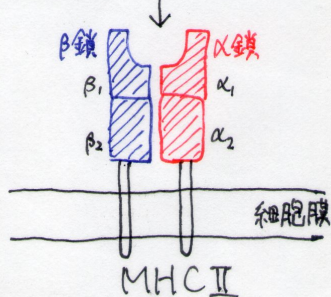
MHCクラスI分子はMHC遺伝子座(ヒトでは第6番染色体)に遺伝情報がコードされている α 鎖と多型を有する、また異なる染色体に(第3番染色体)に遺伝情報がコードされている小さな β_2 ミクログロブリンから成ります。

MHCクラスII分子はともにMHC遺伝子座(第6番染色体)に遺伝情報がコードされている α 鎖と β 鎖から成っています。

ここに細胞内で合成したタンパク断片を入れる



ここに外から入れた抗原タンパク断片を入れる



くり返しになりますが、16で一度書いたように、MHCクラスII分子は殆ど全ての細胞（神経細胞を除く）で発現しています。ウイルス等に感染した時にCTLに自殺させてもらうためです。

MHCクラスII分子はマクロファージ・樹状細胞といったAPC、B細胞、あと胸腺上皮細胞で発現しています。

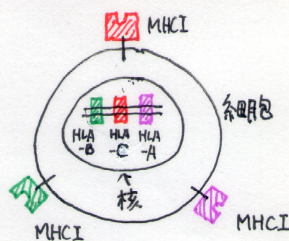
APCがMHCクラスII分子をもっているのは他ならぬ抗原提示の為にあり、B細胞はT_Hに活性化してもらうため、胸腺上皮細胞で発現しているのはT細胞の成熟のためです。（T細胞のTの由来は胸腺（Thymus）で成熟することから来ています。）

これを注意してもらった上で、ヒトMHCの遺伝子構成についての説明をしましょう。MHCの遺伝子はクラスI, II共に第6染色体に遺伝情報がコーディングされており、MHCクラスIのα鎖の遺伝子にはHLA-A, HLA-B, HLA-Cの3つがあり、MHCクラスII分子のα鎖・β鎖の遺伝子に対応したA・Bという遺伝子から成る遺伝子のかたまりHLA-DR, HLA-DP, HLA-DQという3つの遺伝子があります。しかし、多くの場合HLA-DR遺伝子群の中にはもう1つβ鎖に対応したB遺伝子があり、結果組合せると4つの遺伝子があることになります。

117 (これだけだと難しいのでまだ説明します。)

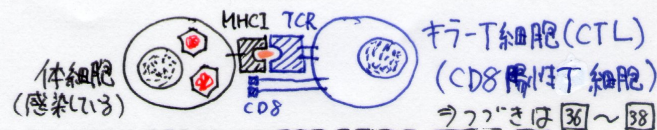
まずはMHCクラスI分子の遺伝情報の発現から説明します。

多重性とは何かというと、1本の染色体（母由来 or 父由来どちらでもよい）に注目すると、HLA-A, HLA-B, HLA-Cという3つの遺伝子がありますが、そのすべてがMHC Iの種類として発現することです。（下図参照）

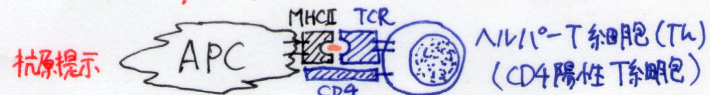


118

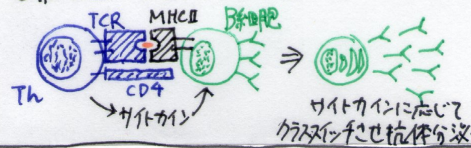
MHC I: 神経細胞を除く殆ど全ての体細胞



MHC II: APC (マクロファージ・樹状細胞)



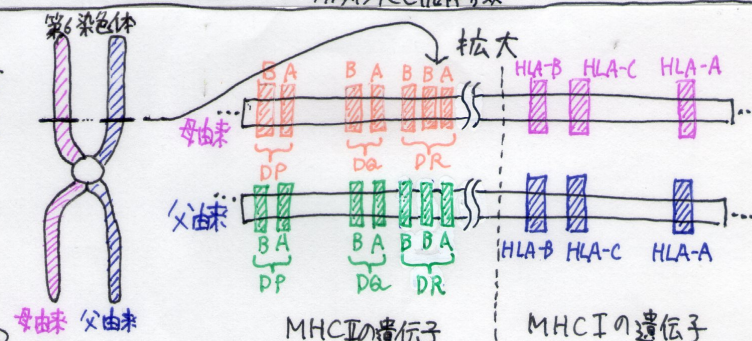
B細胞 → 抗体分泌のため



胸腺上皮細胞

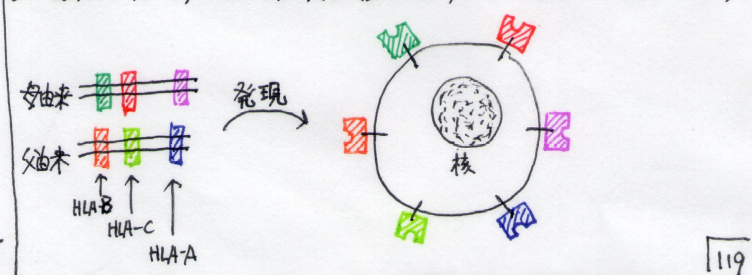
: T細胞の成熟のため

116



HLA-A... 27種類, HLA-C... 10種類, HLA-B... 59種類
HLA-DR... 24種類, HLA-DQ... 9種類, HLA-DP... 6種類
の遺伝情報の多様性があります。

次に多型性とは何かというと、母由来のMHC Iの情報と父由来のMHC Iの情報も同じ強さ（共優性）をもってあり、すべての遺伝情報が発現することです。（ふつうは遺伝情報には優性と劣性があり、優性形質の方が出やすいという優性の法則があります。例えば二本の染色体上に二重の遺伝子と一重の遺伝子があったとすると、二重の形質が優性で、二重になるということです）



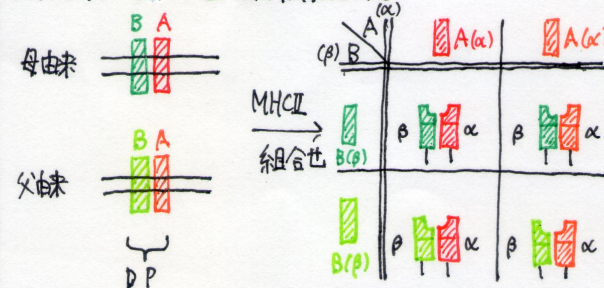
119

119で分かりますが、MHC Iの種類は1人の人間では最大6種類になるということがお分かりになるのではないしょうか。種類が多すぎると細胞内のタンパク断片（たとえばウイルス断片）をCTLに提示できる確率・能力が高いということです。

120

次にMHCクラスII分子について説明します。（MHCクラスI分子に比べると少し複雑になります）まずは同じ遺伝子座に配置されているA・Bの組合せで少なくとも4通りのMHC IIができます。これには多型性が効いてきます。（難しいので下図参照）ただし、このA・Bの組合せも安定という訳ではなく、不安定で形成できないものもありうります。

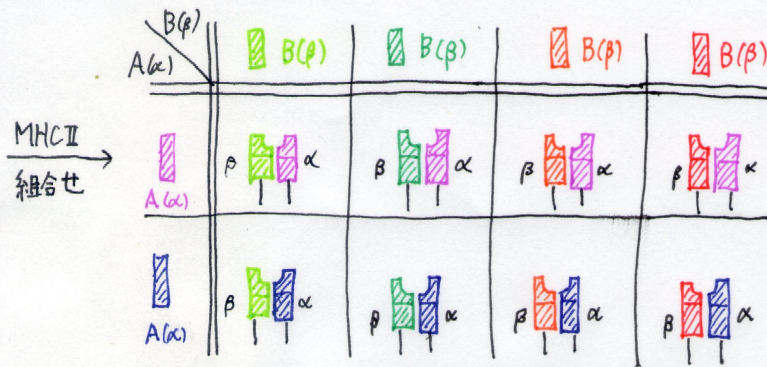
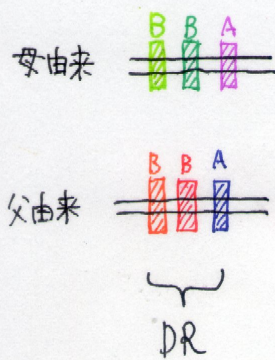
ex. HLA-DPの遺伝情報発現



最大4通りのMHC IIが生じる。
ただし不安定なものも存在すると形成できない

この言はHLA-DQについていって、最大4通りのMHC IIが生じる。

121



最大で8通りのMHCII
が生じる。
(ただし不安定な場合)
は形成できない。

122

回122で分かるように、MHCIIの種類は1人の人間では最大4+4+8=16通りあることが分かるでしょう(足し算をしないのは多重性によります。)
MHCIIの種類が多ければ多いほど、より沢山の種類の異物をAPCはヘルパーT細胞に提示できるということなのです。

日本語Wikipediaのクローン病の「病因」の項目に「クローン病のかかりやすさはHLAの多型により強く影響を受ける」と書いてあります。
115を見て分かる通り、ヒトのMHCはHLAと呼ばれます。

これから次のような結論に到ります。

HLA (MHC)が多型であればあるほど、ステロイドホルモンやステロイド、免疫抑制剤の薬でのIgG→IgEクラススイッチが阻害された状況下では、異物がヘルパーT細胞に多型のMHCIIによって提示されてT細胞に認識される確率が高くなります。結果、IgGによる戦いがより始まる確率が高くなるということです。

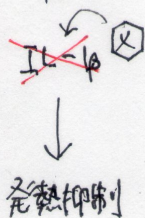
IBDや膠原病になる方は元々の体質としてMHCIIの多型はあると思います。アレルギーになる方も異物がMHCIIの多型によりTh2に抗原が認識される確率が高く、IgEによる戦いが始まりやすいということも十分考えられます。

特に、同じIBD(膠原病)でも症状に差が出る理由は、MHCIIの多型により異物の認識能力の違いがあるのでしょう。たとえば、レミケードの成分を異物として認識できてしまい、アタフィキーンショック起きたり、いくら食事制限を行ってもIBDの症状が出る方は、恐らくMHCIIの最大数の16通りのMHCを持っているのではないかと推測します。運悪く(?)すべてのMHCIIの組合せが安定して形成されるのでしょう。(しかも多くの異物を処理できる優秀なMHCの遺伝子をお持ちなのでしょう。)
このようにして、MHCの多重多型性生はIBD(膠原病)のなりやすさに直結しています。

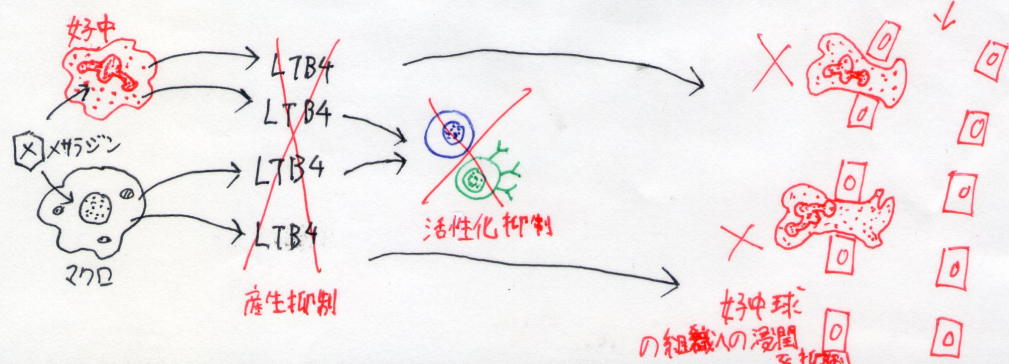
さて、次にIBDで最も最初に用いられるメサラジン(商品名ペンタサ・アサコールなど)について説明しましょう。メサラジンの働きの一つが活性酸素除去で、104 106 107で説明した好中球・マクロファージ・NK細胞の出す活性酸素を中和し、組織の破壊を防ぐのです。



また、マクロファージ等が放出されるIL-1βの作用を抑制します。
IL-1βは発熱を起こすサイトカインです。



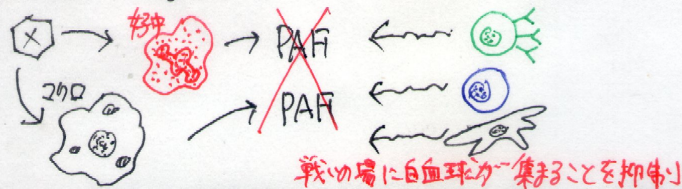
また、メサラジンは好中球やマクロファージの作るロイコトリエンB4(LTB4)の産生を抑制します。LTB4は様々な白血球を活性化したり、好中球を血管外に遊走させる作用が著しく強く、IgGの殺しの世界を強めます。



128

129

また、好中球・マクロファージ・血管内皮細胞から放出されるPAF(血小板活性化因子)を作らせなくします。PAFは戦いの起きている組織に白血球を集めます。(このような仕事をする因子を白血球遊化性因子といい、PAFはその一つです。) こうにして、炎症細胞の遺伝子の働きを直接変え、炎症を抑えますが、 $IgM \cdot IgG \rightarrow IgE$ クラススイッチは阻害されます。

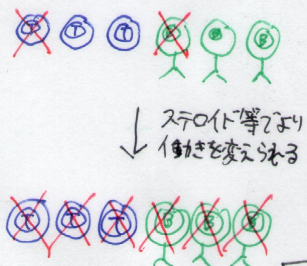
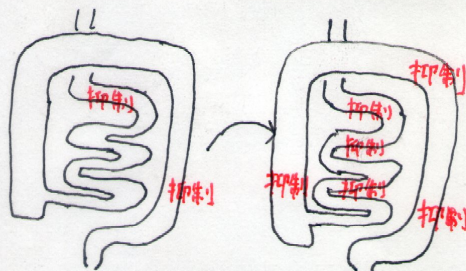


130

IBDの初発症状がメサラジンで消えるほど軽いことが多い理由は、 $IgM \cdot IgG \rightarrow IgE$ クラススイッチの阻害されたパイエルパッチや孤立リンパ小節、粘膜固有層の数・場所が少なく、ステロイドホルモンによって働きを変えられたT細胞やB細胞の数が少ないことに因ります。さて、次から症状が進行していく理由とメカニズムを見ていきましょう。

131

メサラジンや自らの出すステロイドホルモンやステロイド系抗炎症剤により、腸管の中で $IgM \cdot IgG \rightarrow IgE \cdot IgA$ クラススイッチの阻害されたパイエル板・孤立リンパ小節・粘膜固有層が増えていきます。また、働きを変えられたT細胞・B細胞の数も増えていきます。



132

するとそれだけ異物を認識して、戦いが起こったときに、 IgG は大量に放出され、 IgG につかまされた異物をマクロファージや好中球が溶かし殺そうとより多くの活性酸素・酵素を出し、腸を溶かして下血や漏れ出した体液で下痢が強くなるのです。

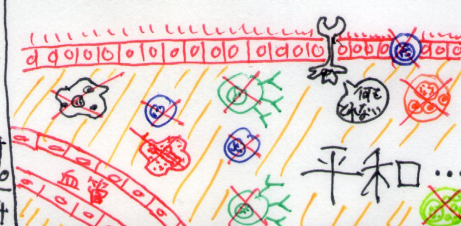


133

注意しておきますが、このような症状はストレスから解放された時、つまり免疫が働きたはるときに起きることに注意してください。

このようにして症状は徐々に進行していくのです。しかし、進行していくとしても症状を起さない方法が劇薬が食事制限です。

エレンタール等の栄養剤は、普通の食事と比べて異物をあまり含んでいないので、そもそも異物を認識して戦いが起こる確率を下げるのです。また、(非人道的ではありますが)絶食治療(病院のみでやってください)が最強のIBDの症状を消す治療である理由は、腸に入ってくる異物がゼロなのでそもそも免疫が異物を認識する機会がないので戦いがおこらないからです。



絶食で異物(パアテンキアリタンの複合体)が入ってこないため、戦いがおこらない

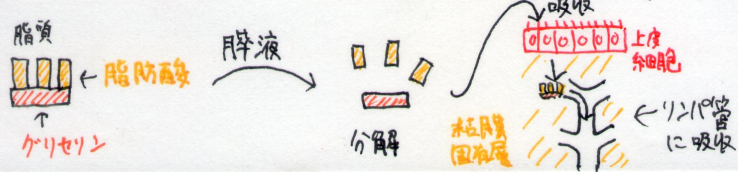
絶食が症状を消すことは、IBDの原因が異物(パアテンキアリタンの複合体)に対する免疫応答が1つの原因であることの強い証拠となるのです。

自らの免疫が自己の細胞を攻撃おとしたら(自己免疫疾患としたら)、絶食しても症状が消えるはずがないからです。

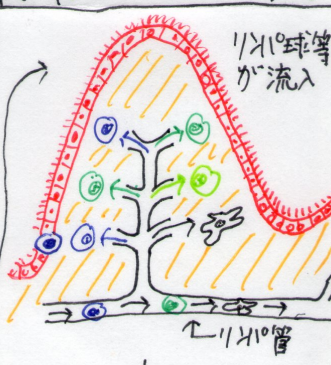
136

さて、ここで多くのIBD患者さんは、「脂質はどうか?」と聞きたくなると思います。脂質の摂取がIBDの再燃の原因になったり、症状を悪くすることをよく身に沁みてご存知であるからだと思うのです。実は脂質は腸ではTNF-α がリンパ流量を増やす働きとほぼ等しい働きをします。脂質は小腸で一度脂肪酸とグリセリンに分解され、腸管の上皮細胞でとり込まれ、また脂質に戻されてリンパ管に吸収されるのですが、この時にリンパ流量が良くなり、リンパ球などが粘膜固有層やパイエル板・孤立リンパ小節に送られるのです。結果異物を認識する確率が高くなり、戦いが始まってしまうのです。

(図のマクロファージの出すTNF-αを見てみてください)



リンパ流が良くなり、リンパ球が流入



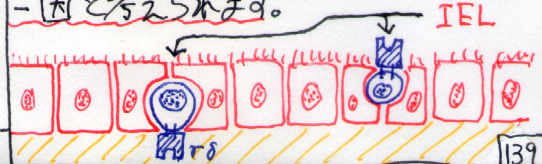
異物を認識し、 IgG の戦いが始まる

137

また、腸のリンパ管は全
つながっているの、小腸
で吸収された脂質は大
腸のリンパの流も良く
するので、大腸の症状の再
燃の原因ともな、しまう
のです。(腸のリンパを書く
のは大変なので、イタネ
ットで言調べてみてくだ
さい。)

138

また、後に説明するのですが、腸管の上皮
細胞間には 上皮細胞間リンパ球 (intra-
epithelial lymphocyte: IEL) というリ
ンパ球が存在し、そのうちの9割がT細
胞で、多くの $\alpha\delta$ T細胞 という特殊なT
細胞がいます。この $\alpha\delta$ T細胞は脂質抗原
を認識しやすく (Wiki参照)、これが脂質
抗原を認識して、戦いが始まることも
一因と考えられます。



139

さて、IgM・IgG→IgE・IgA クラススイッチがス
テロイド等で阻害され続けると、どうなる?
しょうか。

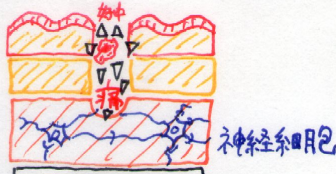
好中球やマクロファージ、NK細胞の出す活
性酸素や強力な酵素が粘膜だけなく、
固有筋層まで及んで溶かしていきます。



そして、漿膜まで溶かし
てしまったとき、穿孔
が生じてしまうのです。

140

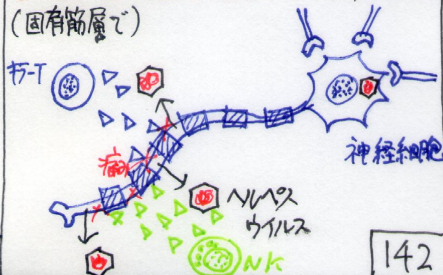
この固有筋層にせん動運動
をさせるときの神経が通、いる
ので、固有筋層にまで炎症が
及ぶと激的な痛みが生じて
しまうのです。



ここまでいくと、熱も発
生します。

141

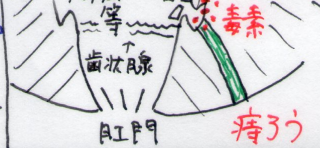
対し、熱が出ないときの腹痛は
便がたまり、神経を刺激してい
るか、神経にひそむヘルペスウイルス
をやっつけようと免疫が攻撃し
ているかの大きく通りがあ、ります。
(固有筋層で)



142

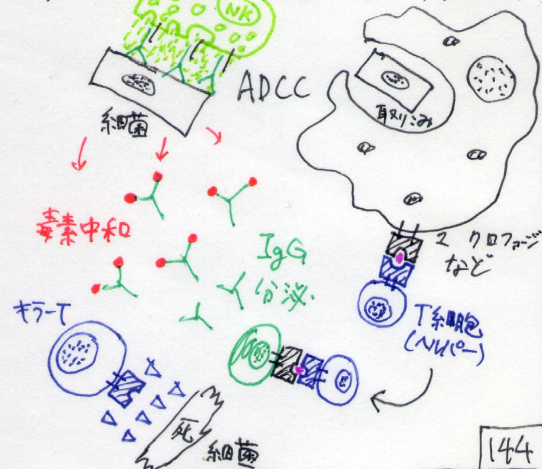
また、免疫がおさえられているときに、フソバク
テリウム・バリウムのような嫌気性のグラム陰性
菌の出す毒素などによっても組織は溶
かされ、穿孔・痔瘻の原因となるのです。

NK細胞によって正常な方はこのような細菌
は殺され、毒素はB細胞の抗体によ、て中
和されるのですが。キラーT細胞によ、ても殺されます。



143

(免疫が正常であれば細菌は殺され、毒素は中和)

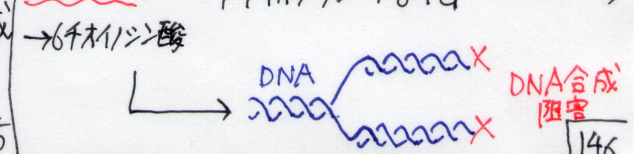


144

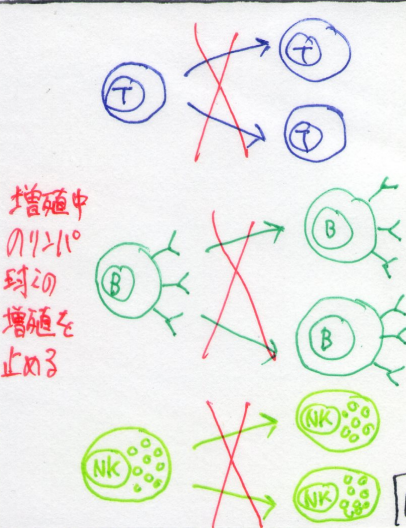
[140]~[144]の話でわかる
とおり、IgG→IgEクラス
スイッチがステロイド等で阻
害されている状況では、い
つまでもIgGの戦いが終
わらず、症状がきづら、ない
のです。また、ステロイド等
の影響でリンパ球が減
ると、[144]のように痔瘻等
が生じるのです。

145

次にステロイドを使いき、て、ステロイド依存
的・難治性になったときに用いられる アザチオ
プリン (商品名イムラン・アザニン) につ、いて説
明します。アザチオプリンは生体内で6-TG
に変換され、つ、いて6-チオプリン酸に変換
されます。6-チオプリン酸はDNA合成を
阻害し、増殖中のリンパ球等の増殖を
止めます。



146

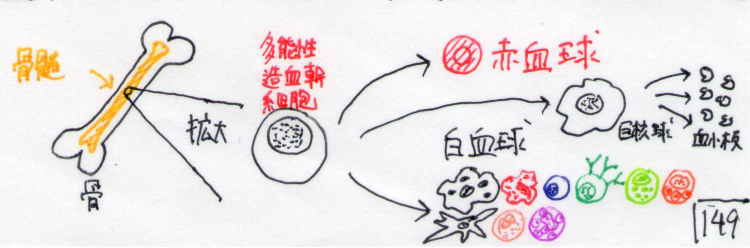


147

すると、それだけIgGの
分泌が抑えら、れる
ので、好中球やマク
ロファージによる過剰
な活性酸素や強力
な酵素による組織
の破壊を抑えること
が、できるのです。しかし、
次から見るように、細胞
毒性がアザチオプリン
は強いのです。

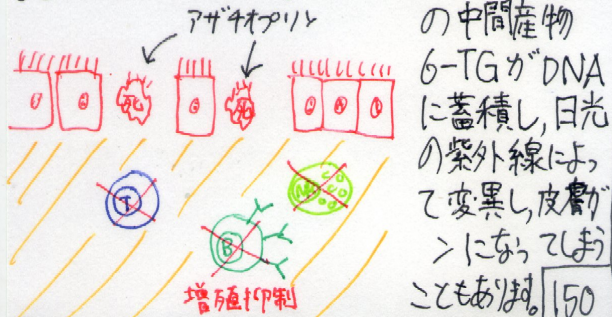
148

まず、赤血球や白血球は 骨髄 にある 多能性造血
幹細胞 からつくられます。この分裂や増殖を止めて
しまうので、アザチオプリンは赤血球や白血球の数を減
らしてしまうので、貧血や白血球数低下による免疫力
低下という副作用があります。使いき、ると幹細胞
をも殺してしまうこともあるのです。これを 骨髄抑制 とい、います。

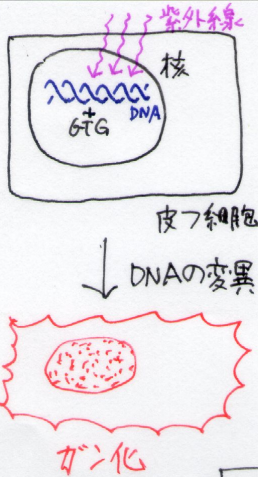


149

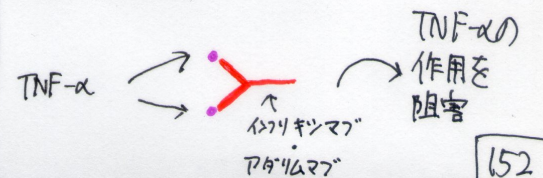
また、アザチオプリン
は小腸上皮細胞の損傷という副作用もあり
ます。これは次の再燃時に症状がひどく
なる理由にもなってしまうのです。また、アザチオ
プリン



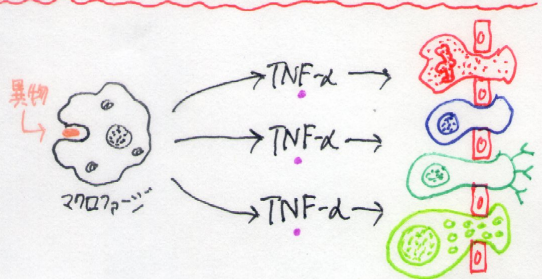
の中間産物
6-TGがDNA
に蓄積し、日光
の紫外線によ
って変異し、皮膚
がんになってお
くこともある。



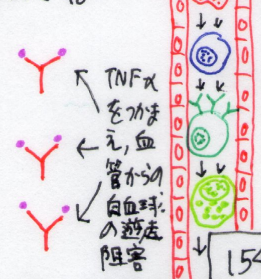
さて、次にレミケード（成分はインフリキシマブ）、ヒュミラ（成分はアダリムマブ）について説明しましょう。まず、これは抗TNF- α 製剤といわれるように、人工的につくった抗体でTNF- α をその可変部にくっつけ、TNF- α の作用を阻害する生物学的製剤です。



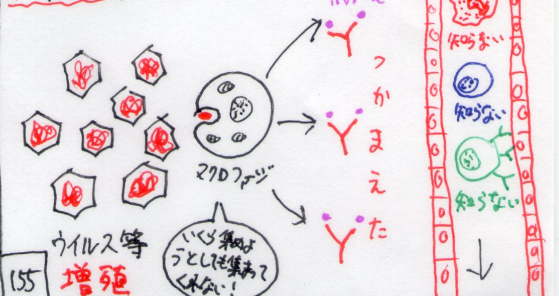
まずTNF- α について説明します。TNF- α はまず最初に異物を取り込んだマクロファージによって作られ、血管透過性を高め血管から様々な白血球を呼び、炎症を開始させるので、全ての炎症反応のスタートを切らせるサイトカインなのです。



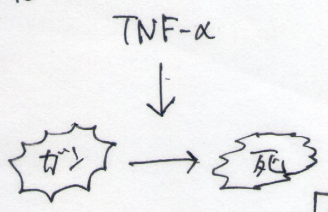
このTNF- α を人工抗体でつかまえて、炎症を起こさなくさせるのがレミケード・ヒュミラなのです。



しかし、感染症などにかかった場合、いくらTNF- α をマクロファージが出していても、色々な白血球が感染部位に集まらないため、感染症が広がる可能性があります。



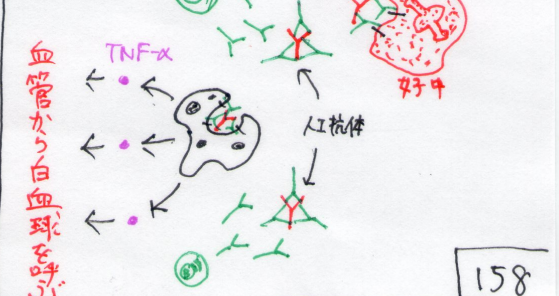
また、TNF- α はその正式名称腫瘍壊死因子- α (Tumor Necrosis Factor- α) といわれるように、固形がんに対し、出血性の壊死をさせる因子でもあります。



このように、レミケード・ヒュミラは炎症のスタートラインから阻害する薬であるため、標準治療においては非常に強力なものではありませんが、感染症やがん発生などのリスクもあります。

今まで見てきたように、結局のところ標準治療における薬はIgG→IgEクラススイッチ阻害によるいつまでも終わらないIgGでの殺しの戦いを対症療法として免疫を抑えているだけになります。

また、レミケード・ヒュミラの効果が減弱していくのは、人工抗体その自身を免疫が異物として認識しはじめ、レミケード・ヒュミラの成分を破壊しはじめてしまうからです。

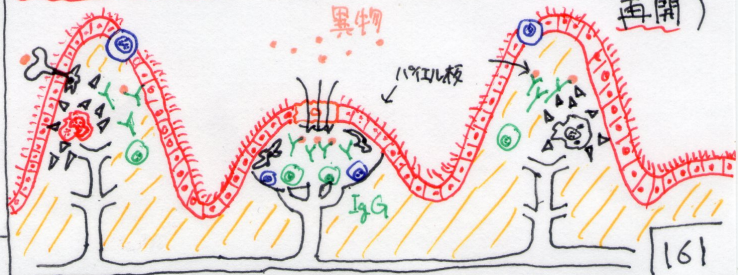


しかし、いずれにせよ標準治療においては、IgG→IgEクラススイッチが免疫を抑える薬によって阻害されているため、異物に対する戦いを起こさないということが非常に症状のコントロールの上では重要になるので、食事制限・エレンタールが異物を体に入れない、脂質をとって免疫の戦いを起こすことを防ぐために脂質をこらさない、といった風に重要になります。

では、免疫を抑えずに、IgG, IgM→IgE, IgAクラススイッチをさせるは□～□で説明したような自然後天的免疫寛容を起こさせたら、正常な腸管の働きに戻るのではないかと、

そのように考えたのが松本理論なのです。

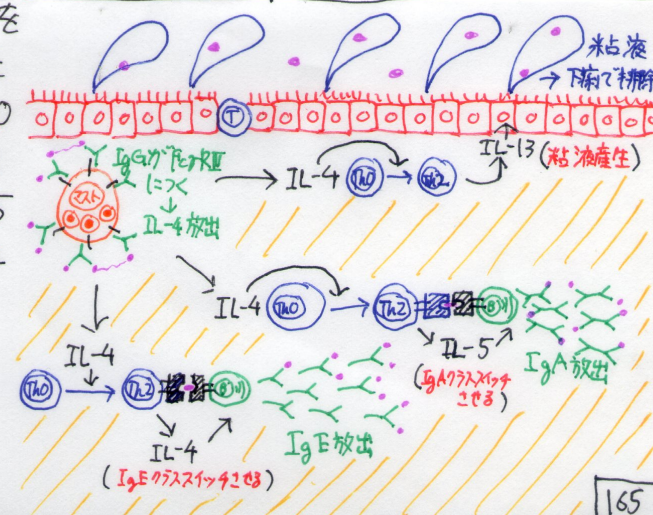
さて、これから免疫を抑えないでいくと、どのように腸管でクラススイッチが起こるのか、そしてどうして腸管では免疫寛容が起こりやすいのか、見ていきましょう。まず、免疫を抑える薬をやめると、抑えられていた免疫がまた活動をはじめます。(異物に対するIgGにお攻撃を再開)



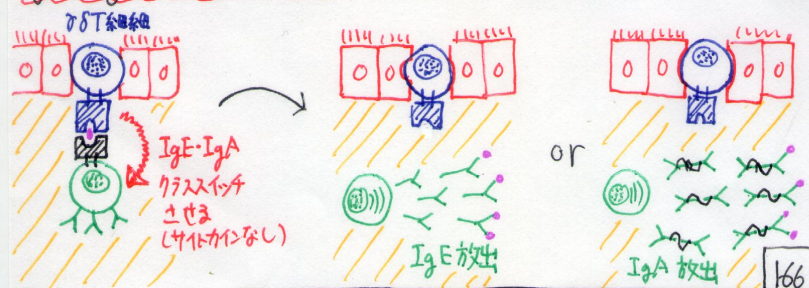
すると、自らの出した異物
ステロイドホルモンやステロイド系抗炎症剤、メサ
ジンやアザチオプリン(免疫調節薬)、ミケナ
ムシミラの使用量に比例して、マスト細胞
やT細胞やB細胞は正常な遺伝子の働き
を取りもどすまで、IgM・IgG→IgEクラススイッチ
を起こせないで、強まってずっとIgGによる
殺しの世界が続きます。これがリバウンド
です。ここまでお読みのかたは分かると思いま
すが、メカニズムとしては再燃と一緒にです。つまり、
わざと再燃させ系統けるのです。

逆に言うと、ストレスのかわ
た期間も少なく、薬も使、い
ないなりたての状態ならば、
すぐに免疫は正常な働き
をとり戻し、すぐにIgG→IgE
クラススイッチを起こせるので、
次の自然後天的免疫寛容を
起こす段階へと比較的
容易に歩を進めることが
できるのです。

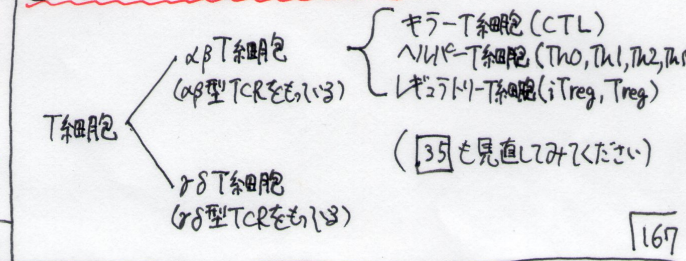
さて、免疫が正常な遺伝子の働きを
とり戻し、マスト細胞がFcεRⅡについた
IgGのシグナルによりIL-4を出し、Th0
がTh2に分化し、Th2がIL-4を出し
IgM・IgG→IgEクラススイッチ、IL-5
を出してIgM・IgG→IgAクラススイッチ
を起こせたとしましょう。すると腸の粘
膜での戦いは殺しの世界からアレ
ギーによる排出の戦いになります。
Th2の出すIL-13によって、上皮細胞
は粘液を出し、下痢も亢進します。



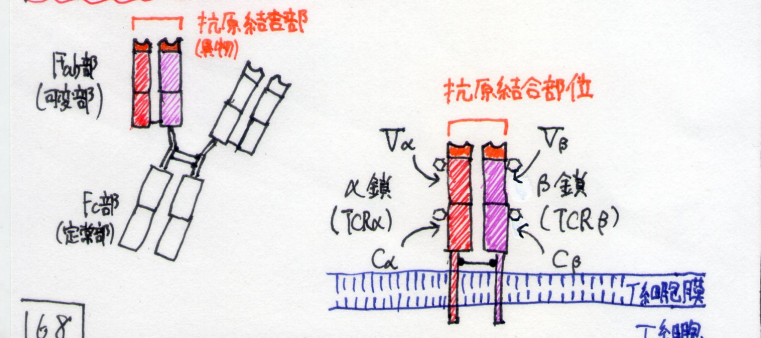
さて、これから腸管粘膜はIgE・IgAにクラススイッチしやすい
理由を説明していきましょう。松本先生の臨床家としての
推測ではありますが、先ほど説明した(図9)上皮細胞間リン
パ球のうちのαδT細胞は、B細胞のMHCⅡに結びついて、
IgE・IgAクラススイッチをさせると推測されるのが1つの要因です。



まずαδT細胞について説明しましょう。このαδ
の意味は「αδ型のT細胞レセプターをもっている」と
いう意味です。実は今まで説明したT細胞は
(キラーT、ヘルパーT、レギュラトリーT)正確にはαβ型の
T細胞レセプターをもっているという意味でαβT細胞
というべきT細胞だったのです。



まず、一般的なαβ型T細胞レセプターから説明しましょう。
αβ型TCRは抗体の可変部にとても似ていて、後に説明
する理由でほぼ無限の種類があり、T細胞はほぼ無
限の種類の異物を認識できるのです。

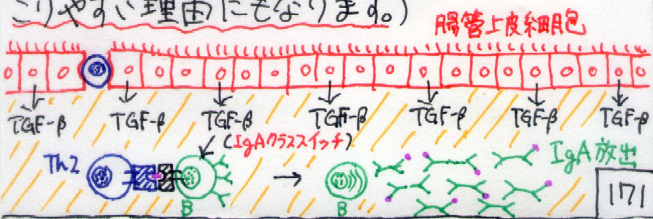


対して、αδ型TCRはαβ型
TCRに似てはいますが、αβ型
TCRに比べてさほど多様性
がないのです。

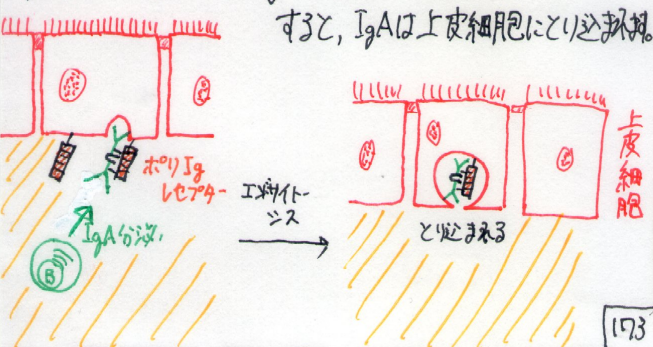
166のように推測してできる理由
は、とにかくB細胞に結び
ついてIgE・IgAクラススイッチ
を起こさせればよいので、あ
る程度の多様性があれば十分
であること、腸が人体の外
であることから排出をさせるため

少し難しい話ですが、
αβ型TCRはMHCの拘束
(ガッチリはまること)がないと
活性化しないのに対し、
αδ型TCRはあまりMHC
の拘束を受けないで活性
化することから、169のよ
うな推論が成立するの
です。(αδT細胞の働
きは未だよく分かっておらず、
研究が望めます。) 170

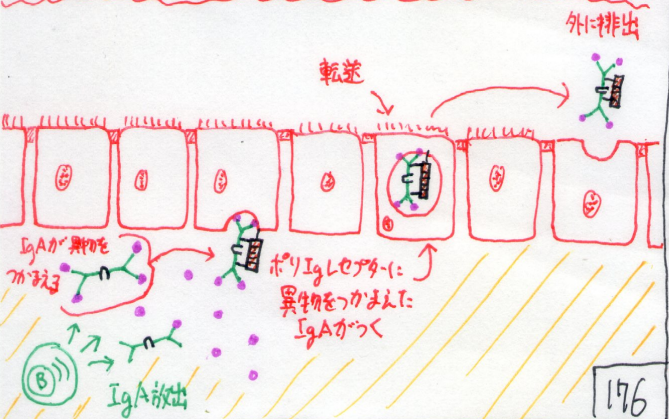
しやすい理由は、腸管の上皮細胞はTGF- β を産生することにあります。TGF- β は[10]~[12]で説明したように、免疫寛容に関わるサイトカインですが、B細胞にIgM・IgG $\rightarrow$ IgAクラススイッチを起こすことのできるのです。(この事実は腸管で免疫寛容が起こりやすい理由にもなります。)



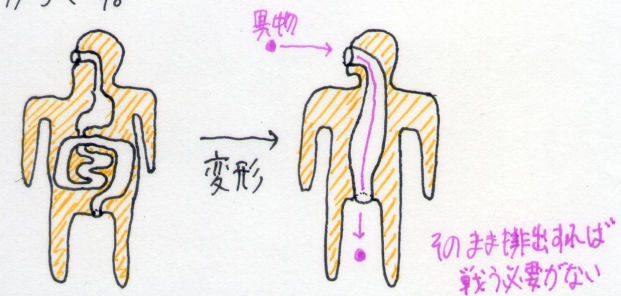
IgA抗体がどのように粘膜防御で重要な役割を果たすのか見ていきましょう。
B細胞によって分泌された二量体IgAは、上皮細胞の基底側にあるポリIgレセプターに結合します。



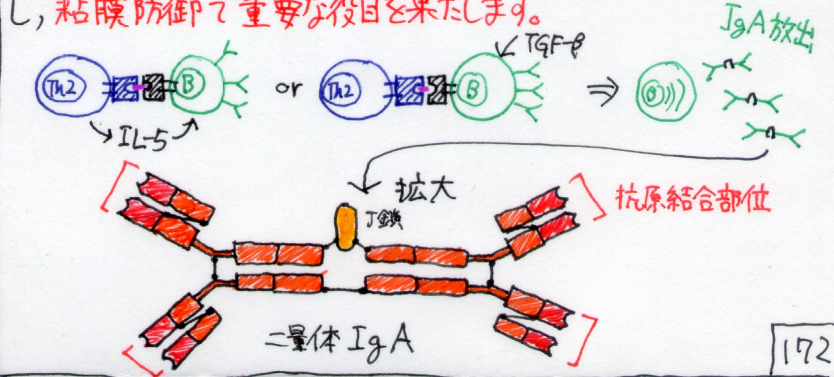
また、IgAは[103][104]で説明したようにして、粘膜固有層にある異物を腸管側に排出することでもできます。



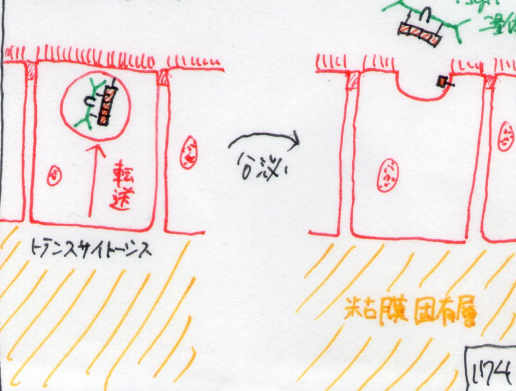
さて、なぜTh2細胞がいたり、上皮細胞がTGF- β を出したりして、ステロイド等の免疫抑制下でない状況では、腸管は排出の世界を目指しているのでしょうか。その理由は腸は人体の外であるから、異物は排出すればそもそも戦う必要がないからです。



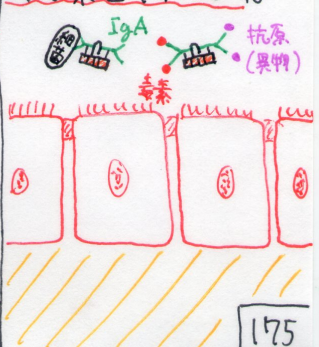
ここで、IgA抗体について説明しましょう。B細胞にIgAクラススイッチを起こすサイトカインはIL-5とTGF- β で([62], [10]参照)
通常は2つがJ鎖というものでくっついた二量体として存在し、粘膜防御で重要な役目を果たします。



とり込まれたIgAは、上皮細胞先端部へ送られ、分泌成分とともに腸内へと送られます。



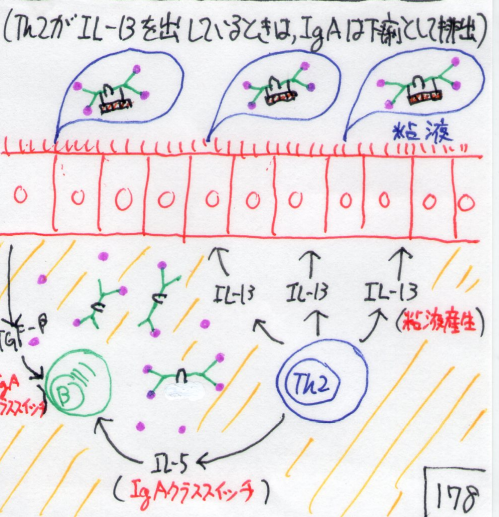
このようにして、腸内に分泌されたIgAは腸内の病原体や異物(抗原)や毒素を中和します。



このようにしてIgAにつかまされた異物や病原体は、便とともに外へと排出されるのです。

このようにして、IgAは粘膜防御に非常に重要な役割を果たしています。

Th2がIL-13を出している時は、粘液とともにIgAは排出区、下痢と封[10]



それでもルイエル板や孤立リンパ小節のM細胞や、上皮細胞は栄養を取り込むときに異物や病原体を取りこんでしまうので、IgGでの戦いを起こせるようにマクロファージ等が粘膜固有層などに待機しているのです。しかし、排出の世界に変えないようにするのが標準治療なのです。

さて、ここまで説明してきたように、腸管は他の膠原病に比べてIgM・IgG $\rightarrow$ IgE・IgAクラススイッチを起こしやすいので、免疫を抑えないので、限りの漢方等による治療では、IBDの下痢は全てアレルギーの症状と捉えてよいの

copyright © Naoki さて、次に腸管で免疫寛容が起こりやすい理由も説明しましょう。171で腸管の上皮細胞はTGF-βを産生することを見ました。

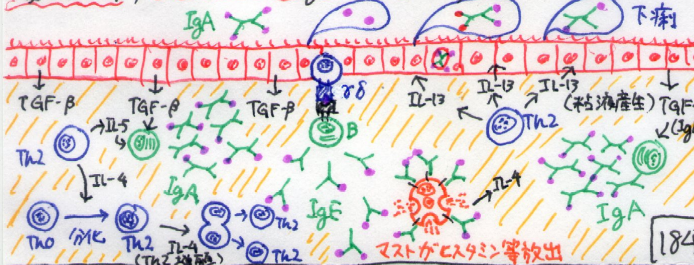
さて、免疫寛容について説明した170~172を見て、腸管でのIL-4を中心としたアレルギーの世界から腸管での自然後天的免疫寛容を起こすには何か必要でしょうか？

あとどう？

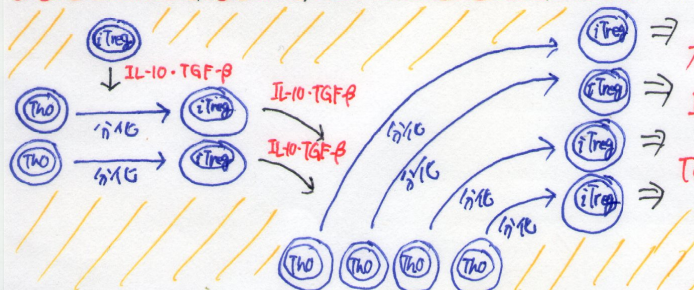
そう、多く増えたTh2の出すIL-10です。182

さて、実際に腸管で自然後天的免疫寛容が起こるメカニズムを見ていきましょう。腸管でIgE・IgAクラススイッチが起こった174からいきましょう。

腸管の上皮細胞はTGF-βを産生していますが、Th2の出すIL-4・IL-5・IL-13によりアレルギーの症状が優先され、Th0はiTregにはならずTh2に分化します。



iTregは自らIL-10, TGF-βを出し、より多くのTh0をiTregに分化させ、多くなったiTregはより多くのIL-10, TGF-βを分泌し、多くなったTGF-βはついにIL-4の作用を上回り、Th2の増殖を抑制し、多くなったIL-10はTh2の共刺激を阻害し、Th2をアレルギーに導きます。



すると、Th2は不活化されたりアレルギーになり死んだりして、1つの異物に対するアレルギーは終息し、よしてTh2はIL-13を放出しますが、放出する大元がないので、下痢も止まり、自然後天的免疫寛容が実現し、普通便が出るようになります。

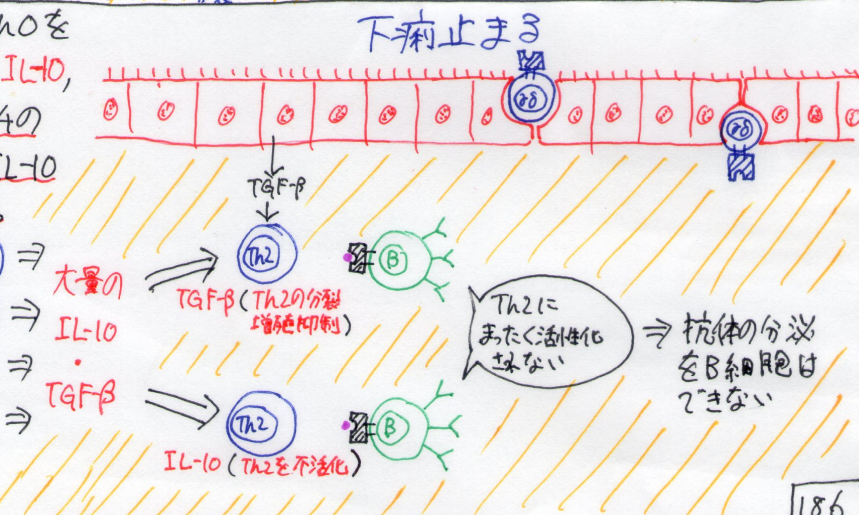
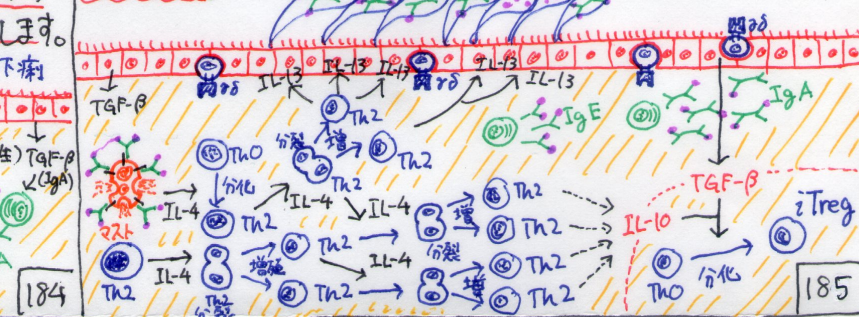
(それでも上皮細胞はTGF-βを出しているの、IgAクラススイッチが起こりますが、IgAは粘膜防御なので、アレルギー性の下痢は起こりません。)

つまり、アレルギーを亢進させ、多くなったTh2がIL-10を出すとこれが腸管免疫寛容には重要で187

もう一度復習すると、IFN-αやIL-12というIgGの世界のサイトカインやIL-4というIgEの世界のサイトカインがある場合は、TGF-β単体ではTh0をiTregに分化させず、Th0はTh1になったりTh2になったりして、殺しやアレルギーを優先するのでした。(つまり、TGF-β単体ではIFN-αやIL-12やIL-4に勝たない)

しかし、アレルギーの世界が極値に達し、多くなったTh2はIL-10を出しはじめて、TGF-βとIL-10の2つの力でやっとアレルギーを免疫寛容に導びけるのでした。IL-10とTGF-β2つの力でTh0は徐々にiTregになります。いろいろある免疫寛容の中で、IgE→免疫寛容となるものを自然後天的免疫寛容といい、183にはTGF-β・IL-10が重要なのでした。

アレルギーが亢進し、Th2の出すIL-4やマスト細胞の出すIL-4により、Th0がTh2に分化したり、Th2が分裂増殖して、Th2が多くなってきて、Th2が少量出すIL-10と腸管の上皮細胞の出すTGF-βにより、Th0がiTregに分化しはじめます。



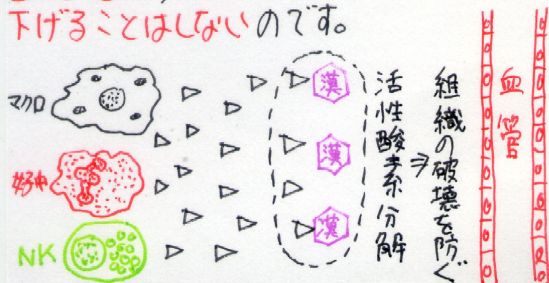
自然後天的免疫寛容にはIL-10とTGF-βが重要なのですが、腸管では上皮細胞がTGF-βを産生しているの、1つの条件はクリアされているとこれがIBDが免疫寛容を起こしやすい理由なのです。

どういつのIL-10を最初に産生するのはTh2なので、お灸などでアレルギーを促進することが重要なので。188

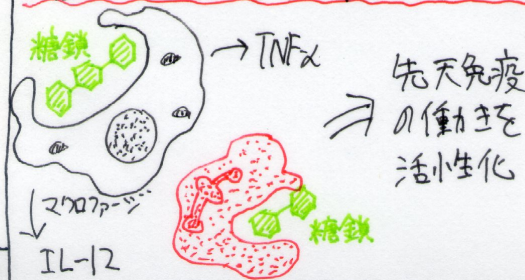
別の観点から、Th2がIL-10を出すということは、「IgE・アレルギーの世界→免疫寛容」という自然後天的免疫寛容を起こす準備をしているとも言えるのです。アレルギーの世界がTh2が際限なく増えつづけることによりひどくなりつづけることはないということです。アレルギー性(IgE・IgA性)の下痢は、極限に達せば必ずTh2は自ら自然後天的免疫寛容への扉を開くのです。

さて、次から漢方薬やお灸の作用を見ていきましょう。189

漢方薬の成分は抗酸化作用、つまり活性酸素を分解・除去する能力があります。しかし、メサラジンなどとは違い、免疫の出すサイトカイン放出を抑制したりはしないので、症状を楽にしながらも免疫を下げることはしないのです。



また植物の細胞壁は糖鎖でできており、細菌の膜などが糖タンパク質でできていることから、マクロファージや好中球、樹状細胞などが異物として取り込みやすいので、先天免疫を上げる能力も漢方薬はもっているのです。

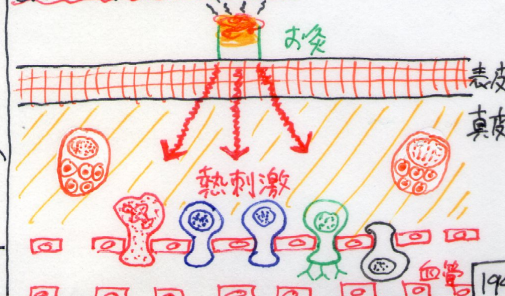


このようにして、症状を楽にしながらも免疫を上げることができなのが漢方薬なのです。また、漢方の成分はサイトカインのような作用を持っているかもしれません。

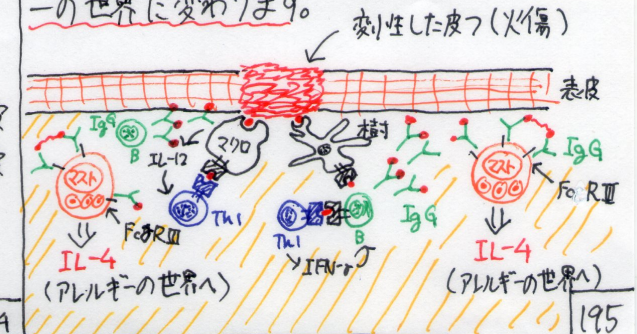
漢方の研究はあまりされていないので、まだ分からないことが多いのです。

言ってしまうと、自然後天的免疫寛容を起こすサイトカインであるIL-10, TGF- β を人工的に合成して、患者に投与してしまえばそれこそIBDや膠原病の特効薬となるのです。 IL-10やTGF- β はレシケド・ヒュミラの成分よりも単純な構造をしているので、合成できるはずなのに、なぜ未だ作れないのでしょうか???

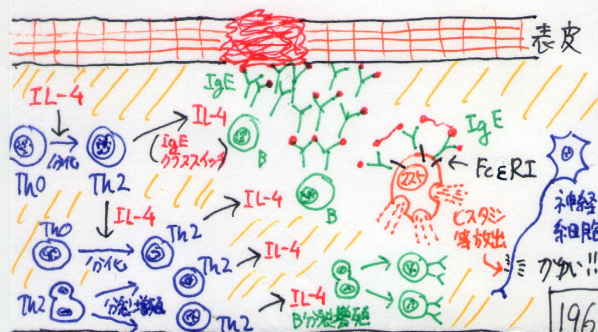
さて、次にお灸について説明しましょう。免疫を抑えない治療をして、免疫が正常な働きを取り戻したあと、お灸をおと血管透過性が高まり、多くの白血球がお灸をしたところに集まってくる。



お灸の熱によって変性した皮フを異物としてマクロファージや樹状細胞が取り込み、IgG7の攻撃が始まりますが、皮下はマスト細胞が常駐しているので、すぐにIL-4を出しはじめ、アレルギーの世界に変わります。



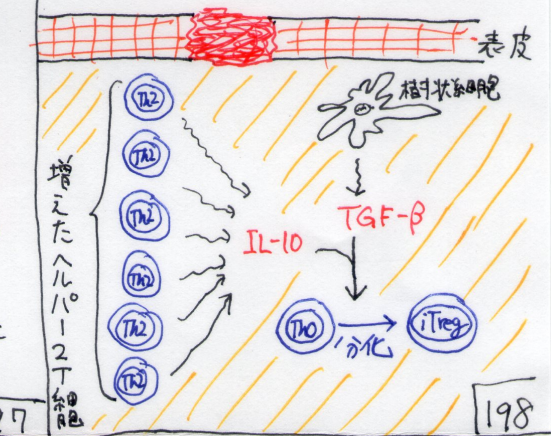
IL-4はTh0をTh2に分化させ、Th2はより多くのIL-4を出しより多くのTh0をTh2に分化させた。Th2を増殖させ、B細胞にIgEクラススイッチをさせます。



このようにして、お灸は局所的に(お灸は免疫寛容をも促進する)強制的にIgEクラススイッチをさせることができるのです。

このとき、Th2が増えるので、IL-10を作りはじめてくるので、図7で見ているように自然後天的免疫寛容をも促進することにもなるのです。

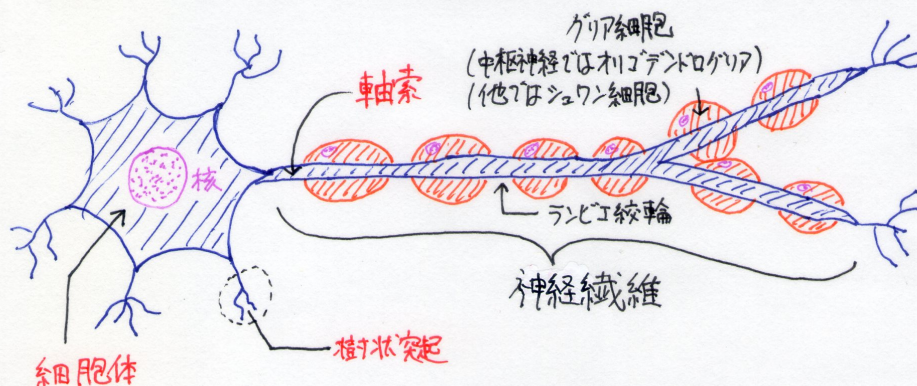
お灸は膠原病がアレルギーに変わったときに重要な役割を演ずるのです。



さて、ここまでIBD(膠原病)・アレルギーの説明は一通り終わりました。

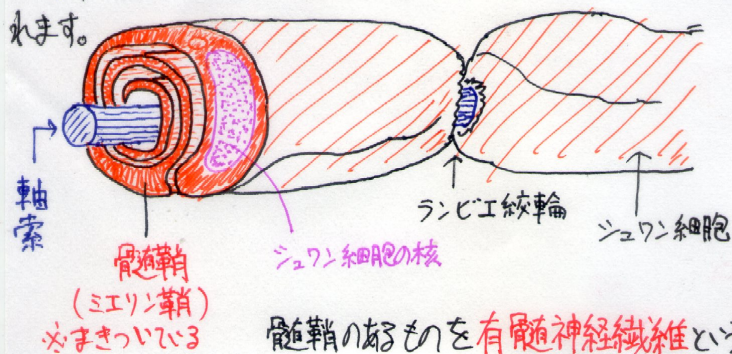
さて、最後にさまざまな不快な神経症状を引き起こすヘルペスウイルスについて説明しましょう。その後にはαとして、抗体のクラススイッチ機構・可変部の多様性・TCRの多様性をDNAレベルで説明するつもりです。

まずヘルペスウイルスが潜む場所となる神経細胞から説明しましょう。神経細胞は別名ニューロンともいい、大きく細胞体、樹状突起、軸索で構成されます。

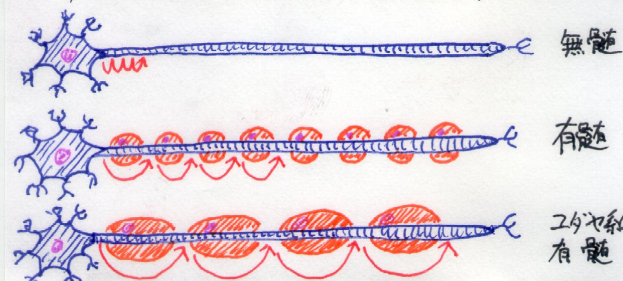


神経細胞の軸索とそれを

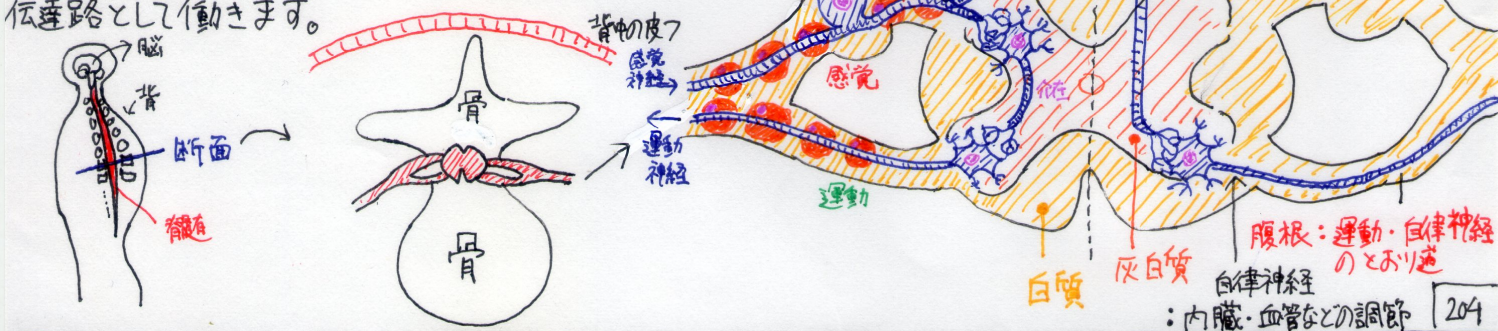
取りはく被膜を含めて**神経繊維**といいます。神経繊維は被膜を構成する**髓鞘**の有無により、2種に分類されます。



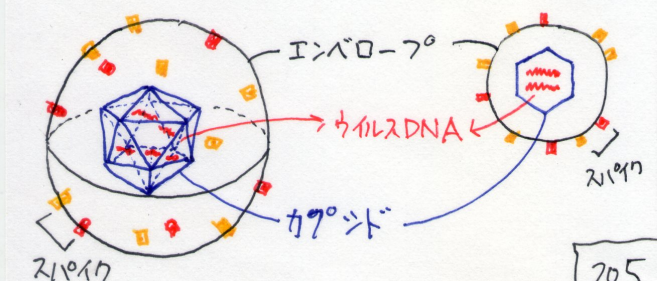
有骨道神経繊維の骨髄鞘は絶縁性があり、活動電流が骨髄鞘をこび起して伝導するため（跳躍伝導）、無骨道神経繊維に比べて伝導速度が速くなるのです。とくにコタヤ系の人たちの神経のシュワン細胞は大きいので、他の人種に比べ頭が良くなる傾向にあります。



ヘルペスウイルスはよく脊髄神経節に潜伏感染するので、脊髄の構造も見えてみましょう。見た目の色から、内部(髓質)を灰白質、表層(皮質)を白質といいます。灰白質は脊髄反射の中樞として、白質は脳と末梢神経の伝達路として働きます。



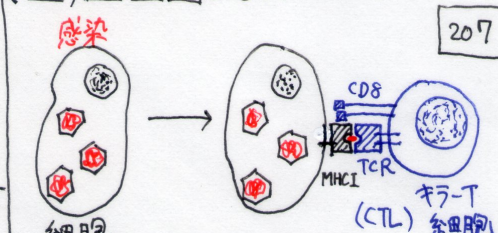
さて、次にヘルペスウイルスの構造を見ていきましょう。
宿主(人間)の細胞膜を自身のエンベロープとして保
有し、さらに内側に正20面体の形をしたカプシド、
そしてそのカプシド内にウイルスDNAがあります。



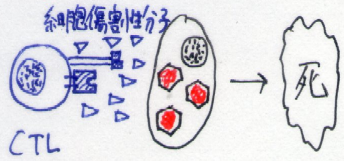
ヘルペスウイルスはウイルスなので、いろいろな細胞の中に入って、そこで増殖します。ウイルスに宿主された細胞を感染細胞というのです。

しかし、ヘルペスウイルスは
神経に感染するとい
うのが最大の強みと
して持っているです。

その理由を説明するために、もう一度
キラーT細胞とNK細胞を復習しましょ
う。普通のウイルスに感染した細胞は
ウイルスの断片をMHC Iに乗せて、
キラーT細胞に提示するのでした。
(36, 16, 17, 18を見てください)

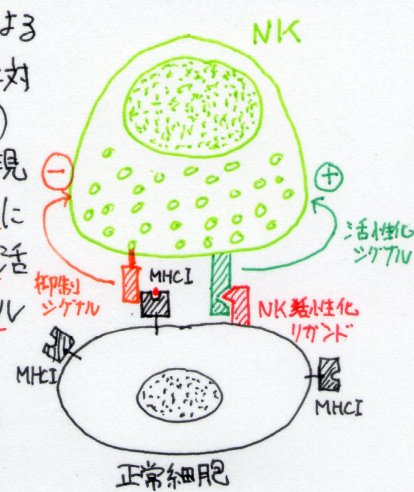


ウイルスの断片を認識したCTLは、パーフォリンやグランザイムといった細胞傷害性分子を出し、感染細胞を細胞自殺(アポトーシス)させ、ウイルスをも殺すのでした。



208 (37) を見て下さい

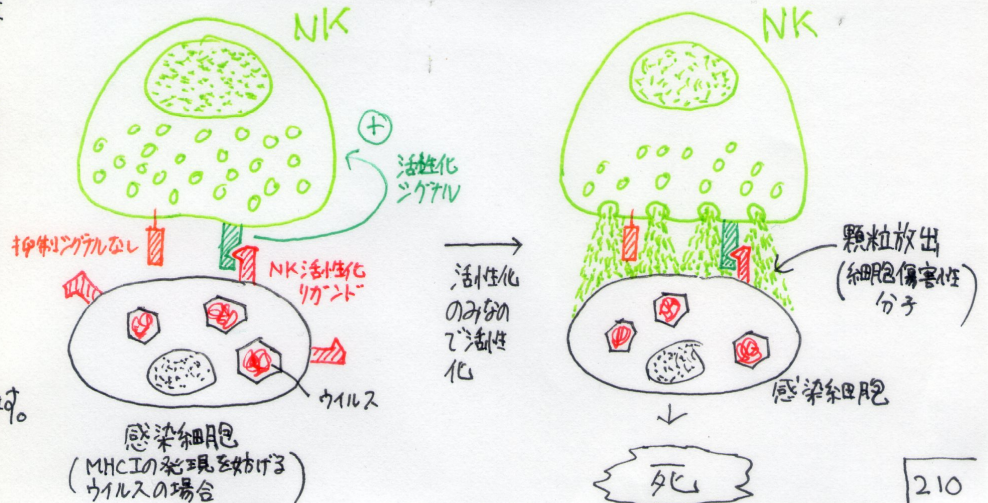
しかし、ウイルスの中にはMHC Iによる抗原提示を妨げるものもあり、それに対処するのがNK細胞でした。(19) 正常な細胞はMHC Iをよく発現しているので、NK細胞はMHC Iによる抑制のシグナルと、NK細胞活性化リガンドの活性化のシグナルが相殺されて、正常細胞をアポトーシスさせることはないでした。(20) を見て下さい



活性化と抑制が相殺されて、NKは何もしない

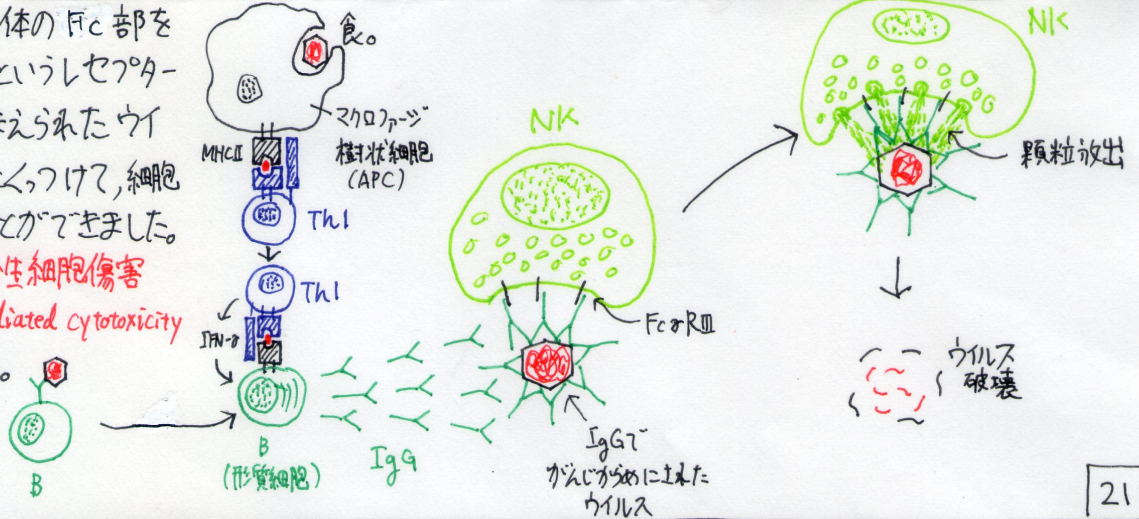
209

しかし、がん細胞やウイルス感染細胞はMHC Iをあまり発現しなくなります。また感染等の細胞ストレスがあると、NK細胞活性化リガンドの発現が起こり、NK細胞はNK細胞活性化リガンドの活性化のシグナルのみを受けとり、NK細胞は活性化し、パーフォリンやグランザイムといった細胞傷害性分子を出し、がん細胞や感染細胞をアポトーシスさせます。(44) を見て下さい



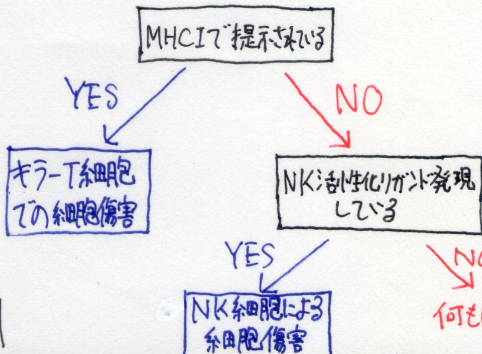
210

また、NK細胞はIgG抗体のFc部をくっつけるFcγRⅢ(CD16)というレセプターをもち、IgGでつかまえたウイルス等をそのレセプターにくっつけて、細胞傷害性分子を出し殺すことができてきました。これを抗体依存性細胞性細胞傷害 (antibody dependent cell-mediated cytotoxicity: ADCC) というのでした。(43) を見て下さい



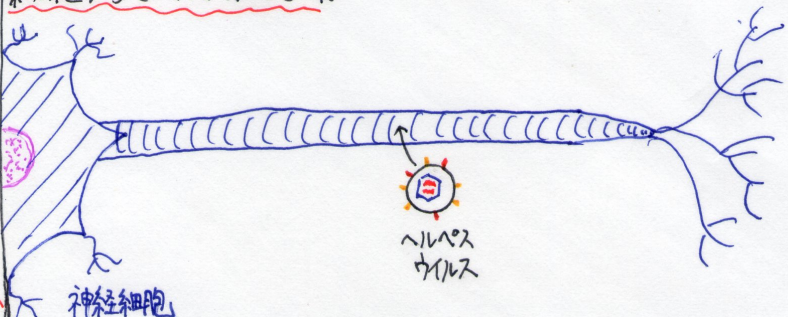
211

さて、ここまでキラーT細胞、NK細胞を復習しましたが、感染細胞のアポトーシスのさせ方は下のようなフローチャートに流れることが分かると思います。



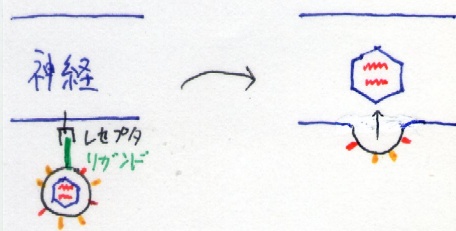
212

さて、このことを直前に、神経細胞に感染するヘルペスウイルスがどうして手強いのか、見ていきましょう。まず、ヘルペスの感染を見ます。ヘルペスウイルスは、201で見た、軸索がむき出しになった無髄神経繊維からよく感染します。



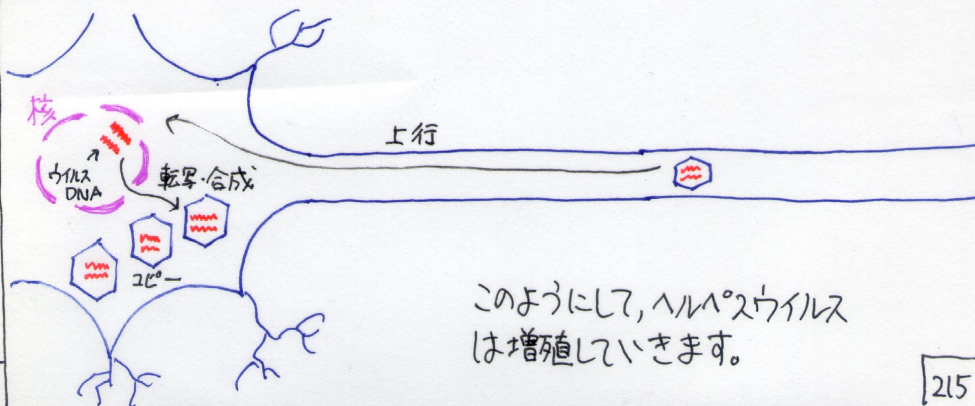
213

ヘルペスウイルスは神経細胞の膜上にあるセプターにリガンド(鍵)を差しこんで、神経細胞の中に入ることが出来ます。



214

そして、神経細胞の細胞体まで上行し、ウイルスDNAを核内で転写してもらい、自らのコピーをつくりだします。



このようにして、ヘルペスウイルスは増殖していきます。

215

さて、神経細胞の中にあるヘルペスの断片をMHC Iで提示すれば、キラーT細胞に神経細胞もろこも殺してもらえます。

しかし、図で見つように、神経細胞はMHC Iを発現できない、ないし殆ど発現できないので、図2を見てわかるように、キラーT細胞により神経細胞はアポトーシスできないです。

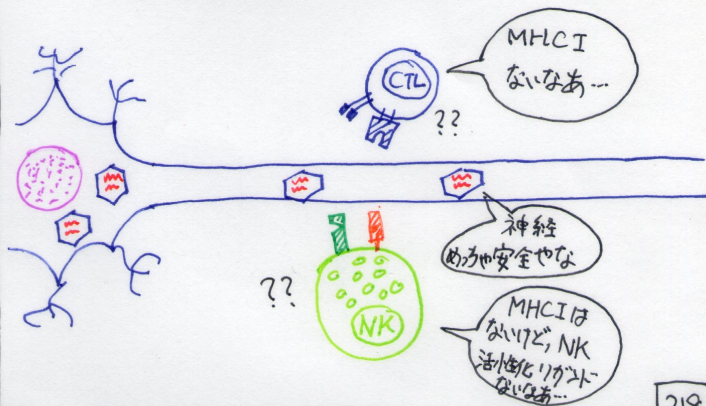
216

では、MHC Iを発現していない細胞を殺すNK細胞に神経細胞もともヘルペスを殺してもらえないでしょうか。

ここからは僕の推測ですが、神経細胞はNK活性化リガンドを発現できない、ないしはヘルペスがNK活性化リガンドの発現を抑えるので、神経はアポトーシスできないと思

217

(神経細胞はMHC I, NK活性化リガンドを発現できないから、CTLやNKに殺されない)

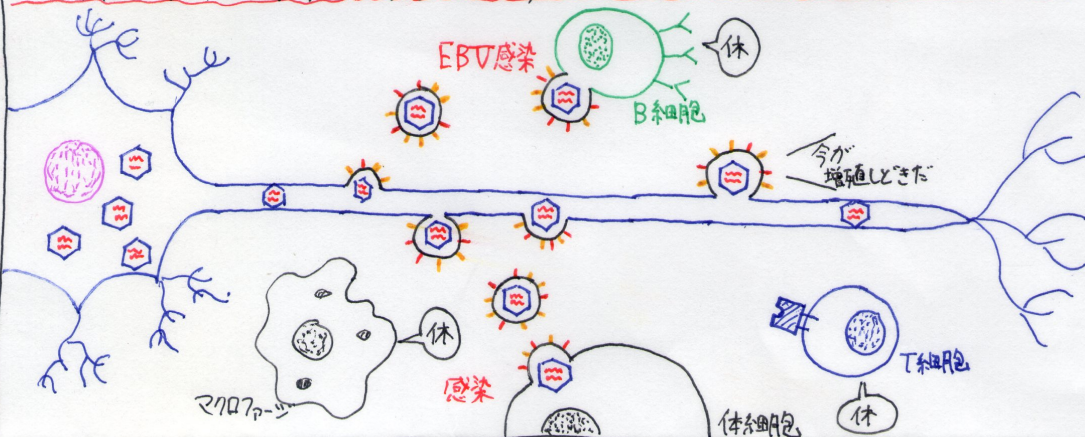


218

神経細胞がMHC Iの発現を異様に低くしているのは、神経は脳などの命令を伝える重要な細胞で、CTL等に殺してもらっては困るので、MHC Iの発現を抑えているのでしょう。

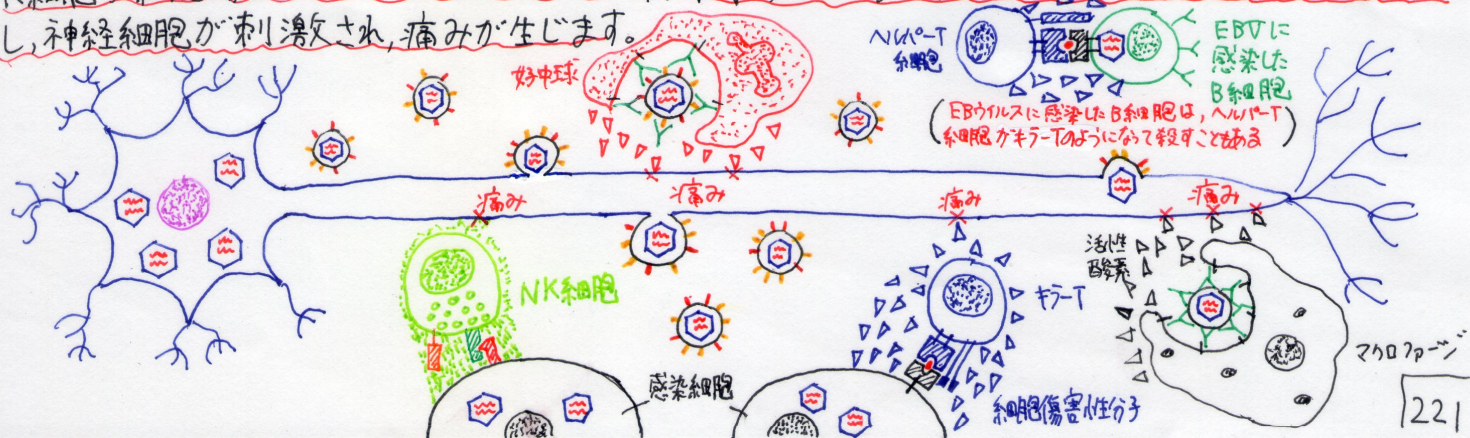
219

さて、ストレスや免疫を抑える薬をつかって、免疫の働きが抑制されているときにヘルペスウイルスは神経細胞の中で増殖し、ついに他の細胞にも感染しはじめます。



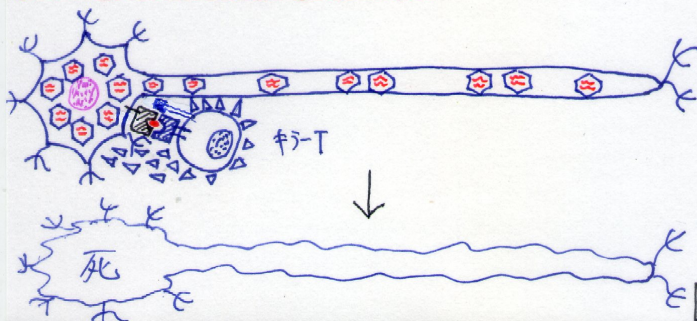
220

そして、ストレスから解放されたり、免疫を抑える薬を使わなくなると、免疫が活動しはじめると、キラーT細胞やNK細胞が細胞傷害を行います。マクロファージや好中球がヘルペスウイルスを溶かし殺そうと活性酸素を出し、神経細胞が刺さる痛みが生じます。



221

しすぎた神経細胞は、神経細胞がたまに出すMHC Iにヘルペスの断片を捕縛し、キラーTに提示されると、アポトーシスさせられることがあります。



このようにして、ヘルペスウイルスは様々な神経症状の原因となるのです。

キラーT細胞によって神経細胞自殺させられた神経細胞は再生することが難しく、視神経を殺されると最悪失明、聴神経を殺されると最悪聴覚を失うことがあるのです。

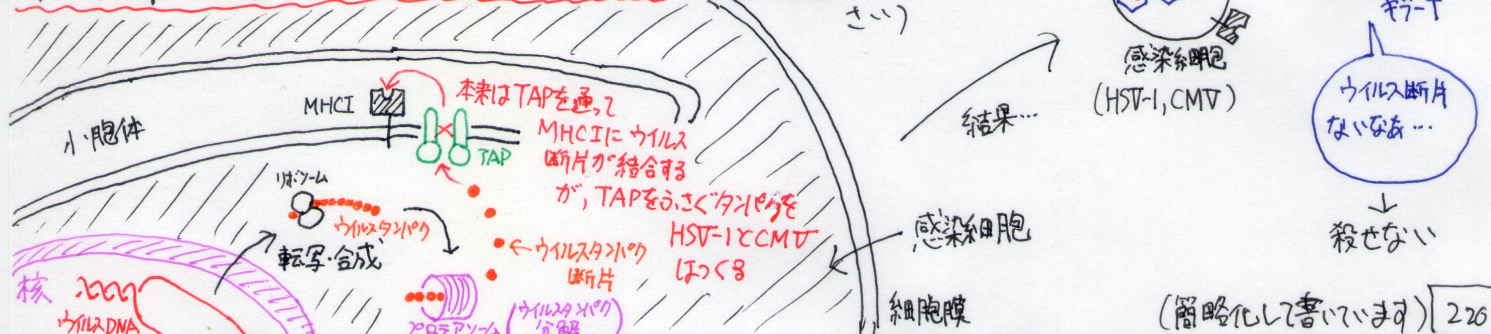
221) のように免疫が活性化すると、ヘルペスウイルスは神経節に退避します。

神経節は204で見た脊髄神経節のように、周りをさまざまな組織で守られているので、免疫はウイルスを発見できず、ここでヘルペスウイルスは潜伏感染しつづけるので、殺しきることができないのです。

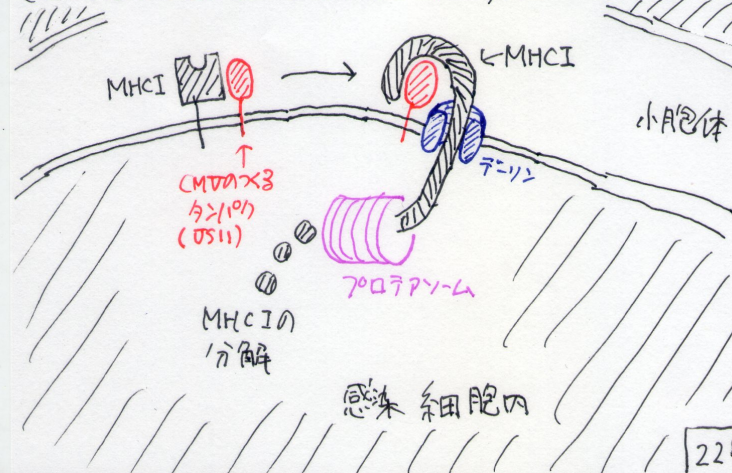
さて、次にヘルペスウイルスの種類を見てみましょう。ヒトが感染するヘルペスは以下の8種類があります。

- 単純ヘルペスウイルス1型 (HSV-1: herpes simplex virus-1) - (学名) ヒトヘルペスウイルス1 (HHV-1: human herpes virus-1)
- 単純ヘルペスウイルス2型 (HSV-2: herpes simplex virus-2) - (学名) ヒトヘルペスウイルス2 (HHV-2: human herpes virus-2)
- 水痘・帯状疱疹ウイルス (VZV: varicella zoster virus) - (学名) ヒトヘルペスウイルス3 (HHV-3: human herpes virus-3)
- エプスタイン・バーウイルス (EBV: Epstein-Barr virus) - (学名) ヒトヘルペスウイルス4 (HHV-4: human herpes virus-4)
- ヒトサイトメガロウイルス (CMV: human cyto-megalo-virus) - (学名) ヒトヘルペスウイルス5 (HHV-5: human herpes virus-5)
- ヒトヘルペスウイルス6型 (HHV-6: human herpes virus-6) ○ヒトヘルペスウイルス7型 (HHV-7: human herpes virus-7)
- カポジ肉腫関連ヘルペスウイルス (KSHV: Kaposi's sarcoma-associated herpes virus) - (学名) ヒトヘルペスウイルス8 (HHV-8: human herpes virus-8)

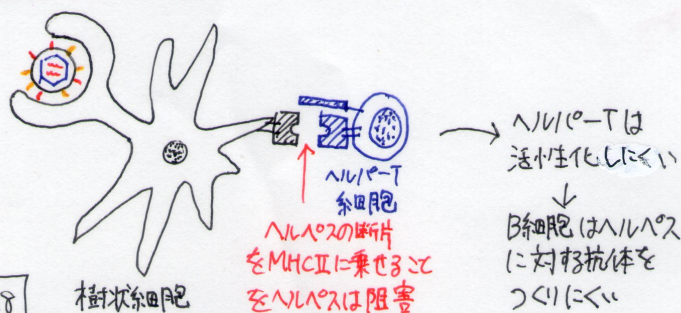
さて、ヘルペスウイルスが免疫から殺されにくい理由を詳しく見ましょう。HSV-1やCMVは、感染細胞がウイルス断片をMHC Iに乗せることを阻害するタンパクを合成するので、キラーT細胞はHSV-1やCMVを殺しにくいのです。(図も見て下さい)



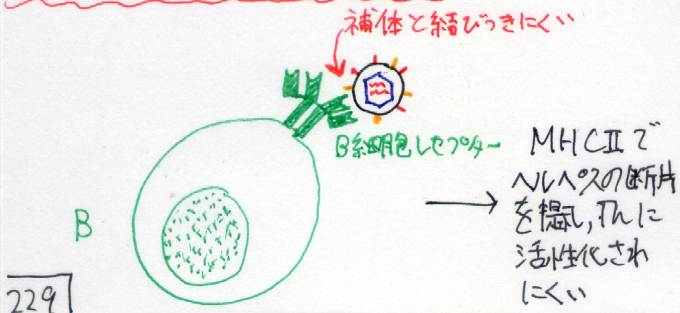
(CMVはMHC Iを細胞質に戻し(転置), 分解させるタンパクを合成)



また、樹状細胞がヘルペスを取りこんだとしても、MHC IIにヘルペスの断片を乗せることも阻害することが、ヘルペスができるので、ヘルパーT細胞やB細胞によって抗体がづくりにくくなります。

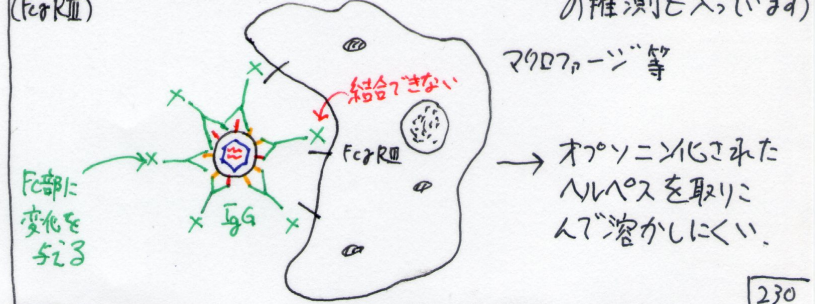


またヘルペスウイルスは補体と結びつきにくく、ヘルペスに対する抗体をつくるB細胞レセプターに結びつきにくくなるので、ヘルペスに対する抗体をつくりにくくなります。



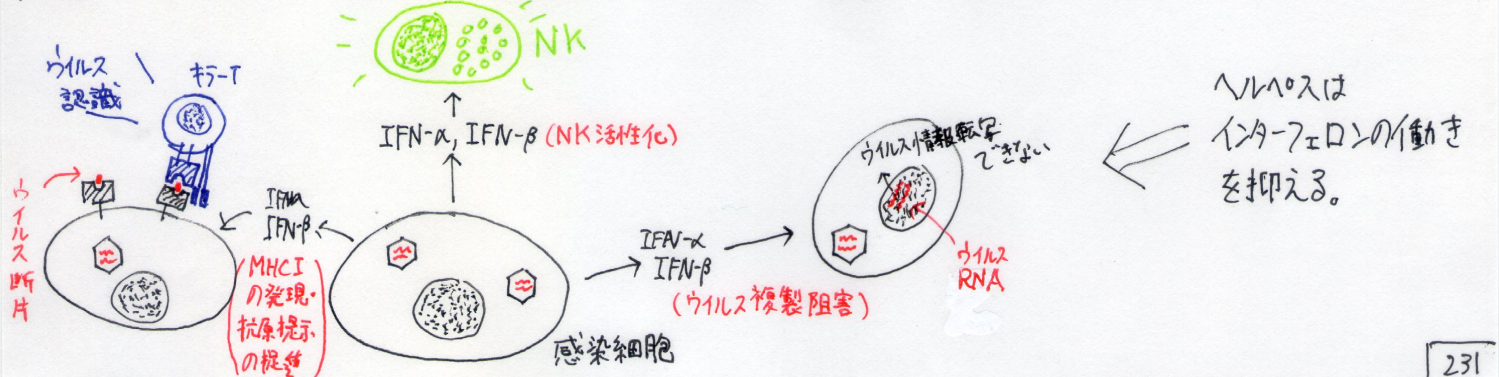
229

また、たとえヘルペスに対する抗体ができてきたとしても、オプソニン化されたヘルペスは抗体のFc部に変化を与え、マクロファージや好中球、NK細胞のIgG抗体レセプターに結びつきにくくなるので、殺しにくいのです。(松本先生の推測を入っています)



230

また、ウイルスに感染した細胞はインターフェロン α , β (IFN- α , IFN- β) というサイトカインを出し、周りの細胞にウイルス複製に対する抵抗性を誘導したり、MHCⅠの発現と抗原提示を促進したり、NK細胞を活性化したりするのですが、ヘルペスウイルスはこのインターフェロンの働きを抑えます。

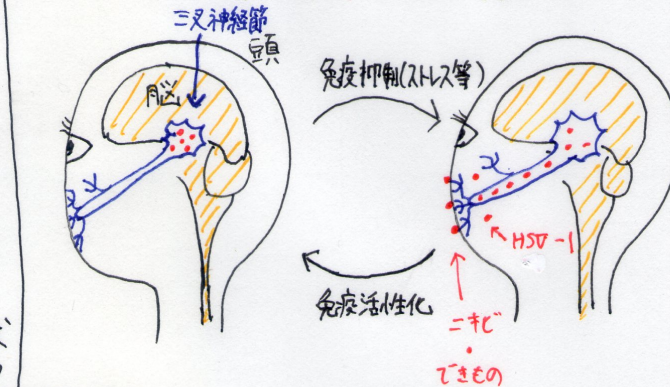


231

このようにして、ヘルペスウイルスは免疫から逃げる機構をいくつもっており、ヘルペスに対するワクチンを作っても抗体がつくらぬにくいので、むしろヘルペスを増やすことになり、あまり意味がないのです。

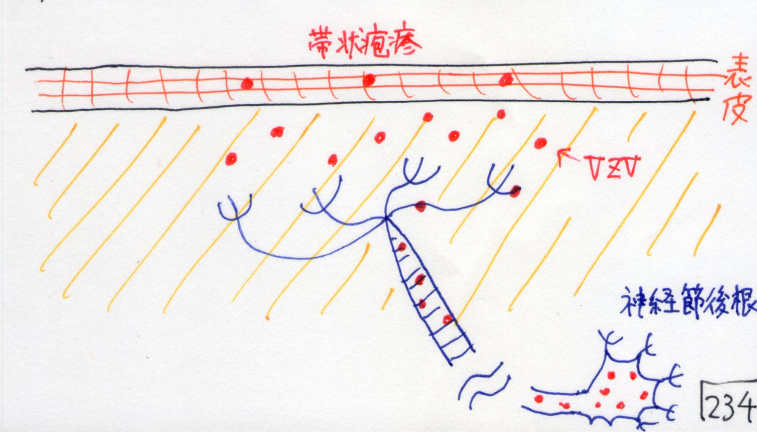
最後に、ヘルペスウイルスの症状について見ていきましょう。アシクロビルについて説明します。

単純ヘルペスウイルス1型 (HSV-1) はよく豆粒の中にある三叉神経節に潜伏感染し、口唇ヘルペス等の豆粒の症状の原因となります。豆粒の原因ともなり得ます。



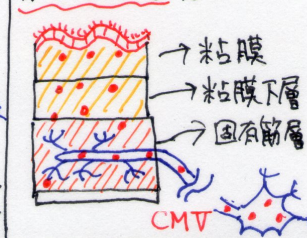
また、単純ヘルペスウイルス2型 (HSV-2) はよく仙髄の脊髄神経節に潜伏感染し、ヘルペス髄膜炎、ヘルペス脊髄炎、生殖器ヘルペスの原因となります。(脊髄神経節は204を見てください)

水痘・帯状疱疹ヘルペス (VZV) は皮膚の神経に感染し、その名の通り帯状疱疹を引き起こします。



234

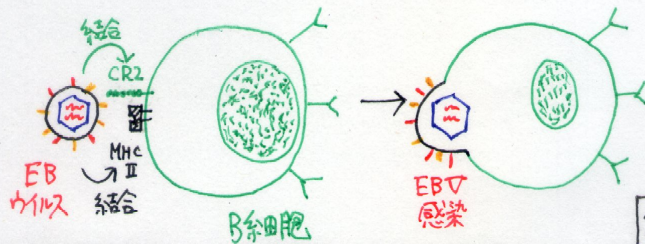
サイトメガロウイルス (CMV) はIBDのステロイド治療中やクローン病の合併症としてCMV感染が起ることがあります。また、肝移植のときに用いる免疫調節薬によるCMV感染が起ることがあります。言うまでもなく免疫を抑制しているからこのようなCMV感染が起ります。



⇒ IBDの合併症となる理由は免疫を抑制し、CMVが増殖するから

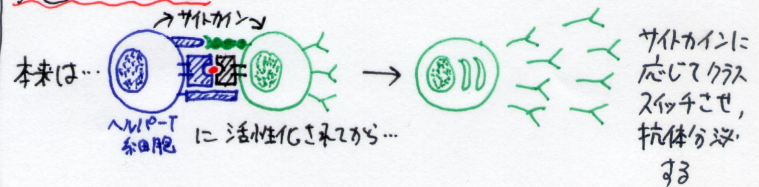
235

最後に エポスタイン・バーウイルス (EBV・EBウイルス) について説明しましょう。EBVはB細胞に感染することかてできます。EBVはB細胞の膜上にあるCR2(CD21)とMHCクラスIIに結合し、B細胞に感染します。

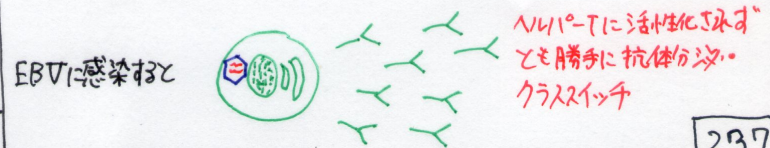


236

EBウイルスに感染したB細胞は、ヘルパー-T細胞の刺激・活性化を受けずとも抗体を分泌したり、クラススイッチをします。

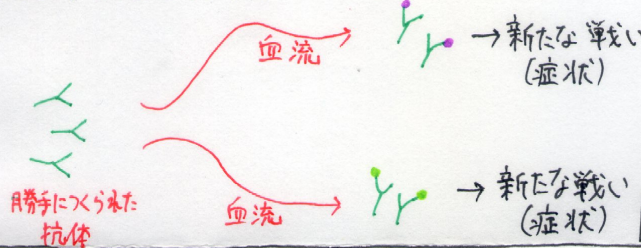


237



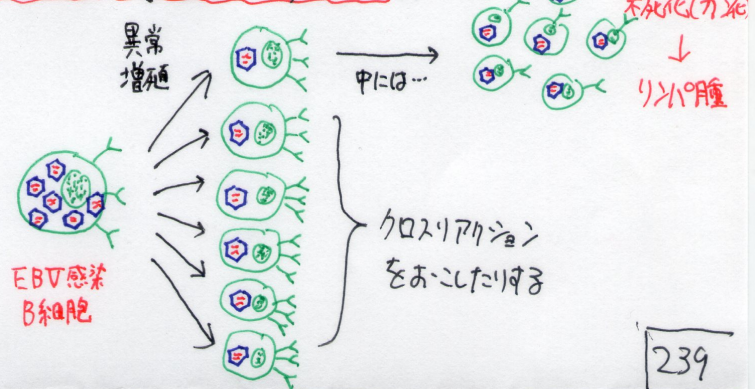
237

EBに感染したB細胞は、正当な異物認識のプロセスを経ずに抗体を分泌してしまうので、この勝手に分泌された抗体は血流に乗り、体のあらゆる部分でクロスリアクション (交差反応...1つの抗原に対してつくられた抗体が、別の抗原に結びつき新たな症状を生むこと) を起こし、膠原病のまた一つの原因となってしまうのです。



238

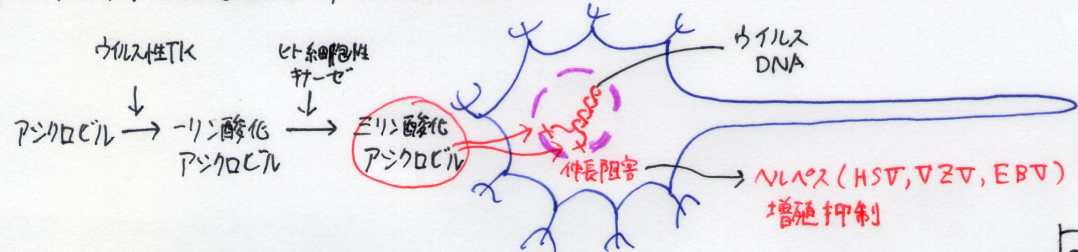
また、免疫抑制下ではEBVに感染したB細胞は異常増殖をします。中には不死化(ガン化)するB細胞もあり、リンパ腫の原因ともなってしまうのです。



239

レキドやヒュミラの重く副作用に、悪性リンパ腫がありますか、これはEBウイルス感染と免疫抑制によるEBウイルスに感染したBリンパ球の不死化、異常増殖にあるのではないかと思います。EBVにアジクロビル(抗ヘルペス剤)が有効なのに、悪性リンパで死んでしまった方々は本当に無意味ではありません。

最後の最後に抗ヘルペス剤のアジクロビルについて説明しましょう。HSV、VZV、EBV感染細胞内では、ウイルスのもつチミジンキナーゼ(TK)が発現しており、アジクロビルはウイルス性TKでリン酸化された後、宿主(ヒト)の細胞性キナーゼで活性体となり(三リン酸体)、ウイルスDNAポリメラーゼでウイルス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ぎます。



242

注意したいのは、アジクロビルはあくまでHSV、VZV、EBVの増殖抑制なので、殺すことはできません。

理論的には、神経細胞の中のヘルペスを殺しきるには、アジクロビルで増殖を抑えながら、神経細胞の外に全てのヘルペスが出て、外に出たヘルペスが全て免疫に殺されれば、神経細胞の中にヘルペスはいなくなります。

また、CMVにはアジクロビルが無効なので、CMVにはガシクロビルという抗ヘルペス剤を用いる必要があります。

昔、ソリアジンという、ヘルペスに対しアジクロビルの1000~2000倍の活性がある薬がありましたが、いろいろあって、使えなくなりました。これがあればあらゆる神経症状は改善なのに、残念です。

さて、ここまで読んでくださり、ありがとうございます。展開1: 94~94...腸管粘膜 展開2: 95~113...IBDの発症機序 展開3: 114~124...MHCについて 展開4: 125~154...IBDの標準治療 展開5: 160~178...IBDの根本理論 展開6: 179~244...ヘルペスにという展開に入ります。復習のときに役立ててください。ヘルペスに入れば、ヘルペスに困っている患者さんのために、少し独立して読めるようにしています。①~⑧の免疫の基礎と①⑨~②④を読めば、ヘルペスだけでも理解できます。(参考にはもの: Janeway's免疫生物学、松本(幸)「IBDはなぜ膠原病の中でも治りやすいのか」など、高校のときの生物の資料集etc...) Author: Naoaki Topological Life, http://blog.livedoor.jp/fumadai/

245