

## EB ウイルスについて

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

さて、生まれたばかりのナイーブBリンパ球のレセプターが自然抗体IgMであることは既に説明しました。Bリンパ球のレセプターを英語で“B cell-receptor”といい、略語でBCRということは皆さんご存知でしょう。生まれたばかりのBリンパ球には2種類のBCRが必ずひっついています。ひとつはIgDという抗体であり、もうひとつはIgMという抗体であります。このIgMのことを自然抗体IgMというのです。この自然抗体であるIgMを持っているBリンパ球に、EBVが感染した当初は潜伏感染であります。免疫が落ちると俄然このリンパ球は増殖を始めます。正常なBリンパ球は、元来は二次リンパ節に組織から運ばれた抗原がBCRに結びつき、この抗原から様々な刺激を得て初めて形質細胞に変わります。形質細胞になると、同じ抗原を認識する同じIgMを産生するBリンパ球がどんどん増殖します。ちなみに1個の形質細胞は1秒間に2000個のIgM抗体を産生します。さらにインターロイキンなどの刺激を受けると今度は、抗体のクラススイッチを行い、必要に応じて、インターロイキンを含む様々なサイトカインによって自然抗体IgMをIgGに変え

たり、IgA や IgE になっていくのです。さらにソマティック・ハイパー・ミューテーション (日本語で体細胞高頻度突然変異) を起こして、B リンパ球のレセプターが抗原とさらに強く結びつくようにレセプターの遺伝子が突然変異をして、レセプターのタンパクが変わっていくのです。これが抗体のクラススイッチの意味です。つまり抗体のクラスというのは抗体の種類であり、スイッチというのは種類が変わるということです。

ところが、EBV が感染した B リンパ球は、上に述べた正常な抗原との出会いや、インターロイキンなどのサイトカインの刺激が一切ないにもかかわらず、EBV の遺伝子によって無理矢理に形質細胞に変えられてクローンの IgM を作るのみならず、クラススイッチをさせられて、IgM が同じクローンの IgG を作り、どんどん IgM や IgG を血中に放出し続けるようになります。クローンというのは、クローン羊やクローン人間でイメージがお分かりだと思いますが、とにかくまったく全てが同一の IgG が作り続けられるのです。もちろん IgA や IgE にもクラススイッチさせてしまうこともあるのです。従って、EBV が感染した B リンパ球に作らせた IgM も IgG も抗原なしに作られたものですから、どちらも自然 IgM と自然 IgG といっても間違いではないのです。さらに考えを進めていくと、EBV 感染によって不死化した B リンパ球は単に IgM や IgG のみならず、IgE や IgA も作ってしまうので、これらの抗体も自然 IgE や自然 IgA といってもよいでしょう。例えば、アレルギーが全くないのにアレルギー症状が突然ひどくなる人がいます。当然アレルギーでステロイドをたっぷり使ってきた患者さんであり、免疫を抑えてきた人ですから、必ず EBV に感染しています。一度 EBV に感染してしまうと、免疫は絶対に殺すことができないので、永遠に人体に住み続けます。ですから、原因不明のアレルギーというのは、EBV が B リンパ球に IgE を作らせた病気であると考えられるのです。この考え方をあらゆる原因不明の病気に敷衍していくことができるのです。言い換えると自己免疫疾患を含めて、あらゆる現代の原因不明の病気や特発性の病気といわれる病気の原因は、全て EBV に感染した B リンパ球が作り出した多クローン性の抗体によるものだとも考えられます。

以上に述べた B リンパ球が抗原の刺激によらず EBV に無理やり遺伝子を変えられて様々な抗体を作ること、トランスフォーメーション、日本語で形質転換といいます。形質転換とは B リンパ球に入り込んだ EBV が B リンパ球の核に取り込まれ、リンパ球の遺伝子に取り込まれた EBV の DNA の断片が、相同組み換えによって B リンパ球のゲノムが変化し、変化したゲノムの遺伝子が発現すると、正常な遺伝子の発現が異常になり、本来作られることができない様々なタンパクである様々な抗体が作られることです。相同組み換えの説

明はまたの機会にしましょう。トランスフォーメーションが B リンパ球の遺伝子に起こればどうなるかをもう少し具体的に勉強していきましょう。

EBV はひとつの種類 of B リンパ球、言い換えると数億種類ある IgM 中のたった 1 種類の IgM だけを作るクローンの B リンパ球だけに感染するのではなくて、別の多種類の異なった IgM を持った多くのクローンの B リンパ球にも感染していきます。言い換えると、極端な場合は理論的には数億種類の IgM を作る数億種類の B リンパ球に感染するのです。つまりとにかく EBV は膨大な種類の B リンパ球に感染していくのです。その結果、本来抗原を認識して様々な段階を経て初めて B リンパ球は抗体が作れるにもかかわらず、EBV が様々な種類の B リンパ球に感染することだけで、多クローンの抗体、つまり多種類の IgM を作ることになります。これは極めて恐ろしいことです。しかし実際に起こっていることです。なぜ怖いのでしょうか？なぜならば EBV がリンパ球に感染することによって作られた様々な多クローン性の IgM 抗体が、さらにクラススイッチした多クローン性の IgG や IgA や IgE が人体の様々な成分と結びついてしまうとどうなるのでしょうか？何の目的もなしに EBV が B リンパ球に作らせた膨大な種類の抗体が血中にどんどん流れ始めると、人体の様々なタンパクと交差反応(クロスリアクション)が起こります。

交差反応とはなんのでしょうか？元来、特異的な 1 種類のタンパク抗原とのみ反応するのは、その抗原に対してのみ反応する特異的な 1 種類の抗体だけです。これを抗原抗体反応と言います。ところが EBV によってトランスフォーメーションさせられた B リンパ球は、無数に様々な抗体を作ります。人体には無数のタンパクが存在します。この無数の抗体と結びつく人体の成分がタンパクが必ず存在しますから、結びつくと抗原抗体反応を起こし、その後様々な炎症をもたらす、原因不明の病気や、いわゆる説明不能な病気が起こると考えられます。