

1. 人間健康学部 文部科学省「地（知）の拠点整備事業」特別講演会

「インフルエンザの重症化、インフルエンザ脳症の発症に係わる糖と脂質の代謝不全、その治療法」

講師 徳島大学疾患酵素学研究センター 特任教授（名誉教授） 木戸 博 氏

平成 26 年 12 月 20 日（土） 17：00～18：30

於：松本大学 524 教室

沖嶋／それでは時間になりましたので、本日のCOC 特別公開特別講演会「インフルエンザの重症化、インフルエンザ脳症の発症に係わる糖と脂質の代謝不全、その治療法」について、徳島大学の木戸博先生からご講演をいただきます。

恒例ですので、木戸先生の語略歴につきまして、お話しさせていただきます。木戸先生は1973年に弘前大学医学部を卒業した後、1973年4月から徳島大学大学院医学研究科生理系専攻博士課程に入学されまして、1977年に修了されました。その後附属病院のほうでお医者さんとしての研修をなさいましたあと、1979年からアメリカロッシュ分子生物学研究所の研究員。1981年に徳島大学の酵素研究施設の助手に就任されたあと、1989年に徳島大学の酵素科学研究センター助教授。1993年から同酵素科学研究センターの教授に就任されました。

私はそのあとくらいに大学院生として、木戸先生のところでお世話になりました。その後、2007年から2011年の間、研究センター長をされた後、2013年に一旦定年退任されましたけれども、その後寄付講座のほうで特任教授に就任されて現在に至っていらっしゃると思います。

今日は木戸先生からインフルエンザのお話をさせていただきますけれども、インフルエンザのほか食物アレルギーにつきましても、研究を進行中ということで、もし時間があればアレルギーのお話もということで考えてくださっています。

それでは先生、よろしく願います。

木戸／沖嶋先生、どうも丁寧なご紹介ありがとうございました。

皆さん、こんばんは。こんなに遅くまで多くの学生さんが集まっていてちょっとびっくりしていますが、いつもこうなのでしょうか。私は、ここに書いてあります徳島大学の疾患酵素学研究セン

ターの特任教授をしております。徳島大学疾患酵素学研究センターは、日本で唯一の酵素の研究所であります。私はもともと長野県の隣の新潟県長岡市で生まれでありまして、大学は弘前大学の医学部を卒業してから、徳島大学大学院に入っております。元々内科の医者をやろうと思っていたのですが、大学の5年生、6年生のときに、臨床の教授の先生方に「このタイミングでこの患者さんにこの薬を使うのはなぜですか」と聞いたときに、1回目は答えが返ってくるのですが、2回目の質問になると、半分も答えが返ってこなくなりました。文献を読んでさらに「この点がわからないのですが、どうしてですか」と聞くと、とうとう答えが返ってこなくなりました。今でもあまり変わらないとは思いますが、昭和48年当時、医学はそのようなレベルなのだと失望しました。これで私は医者として患者さんを治療していけるのだろうかと思案に考え、そして悩みました。悩んだ末、誰も教えてくれないのだったら、自分で答えを見つけるしか方法はない。それならば医者をやる前に研究をする方法を学ぼうと思いました。

それで時間を見つけては、いろいろな大学を回りました。私が大学生の頃は、皆さんも知っているかも知れませんが、学園紛争の大嵐が日本中を吹き荒れていた頃で、私の同級生に青砥君がおりましたが、彼はこの近くの浅間山荘に連合赤軍の一員として立てこもって、とうとう医学部を卒業できませんでした。そんな時代でしたので、大学は休講が多かったのです。私たちは、知識に飢えてましたので、論文やいろいろな雑誌を見ては、この人の話は聞きたいと思う先生を見つけたら、仙台や東京まで尋ねて行って、講義のお願いをしたことがあります。先生方には、自己負担で講義に来ていただいた先生もおられました。そういうこともあって、本当に知りたいことを学ぶのだったら全国の大学と研究所の中で、どこが自分にとって良いところかを真剣に考えました。仙台で東北大学の先生に、東京で東京大学の先生に、京都

で京都大学の先生に、大阪で大阪大学の先生に、そして日本で唯一の酵素の研究所がある徳島で徳島大学の先生に面会させていただきました。

中でも、朝倉書店から出版されていた「代謝調節」と言う本で知りました徳島大学酵素研究施設の勝沼信彦先生に強く魅かれました。先生の本を読んだときに、見たことのないとても変わった方だなあと言う印象を持ちました。例えば人間の体は、生物の中では最もうまくできているというのが大概の先生方の前提なのですが、勝沼先生だけはちょっと違うのです。そんなこともないよと。例えば Urea サイクルだったらこんな不都合なことがあると言うような論調で書いてありました。そこで、ぜひ一度会ってみたくなくて、生まれて初めて飛行機に乗って徳島まで出かけました。これがきっかけとなって先生の門下生になりました。当時の医学部は小説「白い巨塔」の世界で、回診の時などは教授の一举手一投足に皆がピリピリして、患者さんは2の次ぎといった雰囲気がありました。これって間違っていないか、主役は患者さんですよという感覚で話をすると、「お前は生意気だ」といつも言われていました。勝沼先生とお会いした時は、まったく違った反応が返ってきました。見ず知らずの飛び込み学生なのに、目線を同じくして話をさせていただいたことがとても印象的でした。翌日のデータ会に出席してみたら、教室員の議論に活気があり、教授が皆をリードしているのがわかって、大学院の4年間はここで学びたいと思うに至りました。入局した勝沼研究室はすばらしく魅力的でした。全国から人が集まっていて、刺激的な大学院を過ごすことができました。ですから同じく勝沼門下生から、今現在で36名の教授が出ています。私は勝沼先生の後任として、定年まで研究室を引き継ぎました。

さて、今日の講演会は少しは脱線しても良いとの話だったので、本題に入る前に酵素の大事さを伝える話をしたいと思います。たとえば、私たちは1日にエネルギー源 ATP（アデノシン三リン酸）をどのくらい作っていると思いますか？すぐに答えは出てこないかも知れませんが40数キロです。ほぼ体重と一緒ですね。そんなはずはないだろうと思うでしょ。体重と同じくらいの ATP を絶えず作って絶えず使っていて、ATP を貯めることはありません。私たちが毎日食べている食物の95~96%は ATP を作るためだけに使われています。今呼吸して酸素を吸っていますが、そ

の酸素の96~98%がミトコンドリアで ATP を作るためだけに使われています。首を絞められて死ぬのは、ATP が作られなくなるから死ぬのです。医者の場合、患者さんに最初にやらなければならない2つのことがあります。一つは気道の確保で、ATP をつくるための酸素を確保することです。もう一つは血管確保で、ATP を作るため栄養素の補給をしてあげることです。これが医学の基本です。今日の話の中で、代謝の話が出てきますが、インフルエンザの重症化を考える場合も、代謝が基本になります。ですから発熱によって食欲が低下して、栄養摂取が不十分の場合は危険な状態になります。たとえば赤ちゃんが、インフルエンザで高熱がでて食欲が低下している場合、重症化リスク因子は体内代謝破綻による ATP 不足ですから、食欲を回復させるために、適切な解熱剤は使用すべきです。但し、解熱剤の中にはライ症候群を引き起こす3剤、製品名でボルタレン（ジクロフェナク、diclofenac）とアスピリン（aspirin）それからメフェナム酸（mefenamic acid）だけは、脂肪酸代謝のβ酸化を阻害するので、むしろ ATP 産生を障害する危険性の高い解熱剤と言えます。ほかの解熱剤にはそのような副作用がないので、適切に使用できます。

繰り返しになりますが、インフルエンザで高熱の出た子供には、食欲があるかないかは最も大事な判定基準で、吐いて食べられないような子どもがいたら、解熱剤を適切に使いながら、氷嚢で積極的に体温を下げて点滴をして、食欲を回復させることが大事になります。今日の話の中で、何を忘れても1つだけ持ち帰っていただきたい事は、「食べるのが大事」と言うことです。全てにおいて、何が大事かについて、明確に重み付けをすることが大切であります。この場合代謝破綻を引き起こさないために、食欲低下を防ぐことに重みを置くことは大切と考えます。

脱線しましたのでこれから本題に入ります。インフルエンザ感染で重症化する人は、感染者の0.03%程度ですが、重症化はその人の体内代謝に主たる原因のあることが判ってきました。例えば糖尿病の人は、とても代謝破綻しやすい人と言えます。またインフルエンザ感染には、抗ウイルス剤がよく使われていますが、抗ウイルス剤を使うと早く症状が改善するという良いことだけでなく、獲得免疫が低下して再感染率が上がるという好ましくない事が起きます。太古の時代から人類は生

き続けていますが、それは獲得免疫による生体防御のおかげです。ところがタミフルとかリレンザのような抗インフルエンザ薬を使うと、ウイルスが増えなくなって抗体ができにくくなり、翌年再感染する傾向が明らかになってきました。最近、再感染を防ぐ薬が既存薬の中から見つかりました。

この写真はインフルエンザウイルスの電子顕微鏡像です。このウイルスは私たちの気道の粘膜に感染しますが、感染現場を見てみたいと思います。これが気道粘膜の繊毛運動ですが、1秒間に12往復していて、この繊毛運動で異物を物理的に弾いて排除していると同時に、粘液を流して表面を絶えず洗浄しています。粘液の量は1日に約200ccで、抗インフルエンザIgA抗体が含まれます。インフルエンザウイルスがこの繊毛細胞に感染すると、繊毛は膨らんではがれてしまいます。こうなると粘液は気道や肺に溜まることとなり、激しい咳をして粘液を押し出そうとします。激しい咳をしているときは、この繊毛がはがれた状態だと思って下さい。この粘液の中に、ウイルス感染を予防をする分泌型IgAという抗体が入っております。この抗体が感染予防の決め手です。現行の皮下注射のインフルエンザワクチンの場合、ワクチンを打っても感染しますが、皮下注射ワクチンはIgAを誘導するのでしょうか？皮下注射ワクチンは、血液のIgG抗体を誘導しますが、分泌型IgAの誘導効果は期待できません。

この図は徳島大学の医療関係者と学生さんに協力してもらい、インフルエンザシーズン前に鼻水中の抗インフルエンザ抗体価を測り、翌年の4月と5月にインフルエンザ感染の有無を調査した結果です。感染者は、迅速診断キットで感染が確認された人を示し、非感染者は、感染自覚症状が無かったか、迅速診断キットで感染が確認されなかった人を示します。驚くような結果がでました。インフルエンザウイルスに感染した人は、例外なく鼻水中の抗インフルエンザ抗体価が一定レベル以下で、この値以上の人は感染しなかったことが示されました。私たちは現在、経鼻接種のインフルエンザワクチン開発を実施していますが、鼻汁中の抗インフルエンザ抗体価の合格基準を調べるために実施したのがこの調査です。現在、約3,000人の方々の鼻水を取っては、抗体価を測り基準値を作ろうとしています。

この図は、インフルエンザのRNA遺伝子を示しています。ヒトの細胞膜上のリセプター

に結合するウイルス蛋白は、ヘマグルチニン(hemagglutinin)という蛋白でHAと示します。インフルエンザウイルスが細胞内で複製されて出芽したばかりのウイルスは、HAの膜融合領域に切れ込みが入っておりません。切れ込みが入って、膜融合領域がウイルス蛋白質表面に露出すると、細胞に突き刺さって感染が始まるのです。突き刺さるためには、HAが蛋白質分解酵素で切られなければなりません、ウイルスは蛋白質分解酵素の遺伝子を持ちません。多くのウイルスは自己複製に必要な蛋白質分解酵素の遺伝子を持っているのですが、インフルエンザウイルスは持ちません。そのため、宿主細胞の蛋白質分解酵素を借りているのです。即ち、借りられる場所でしかウイルスは感染できないのです。この極めて興味深い「ウイルスと宿主細胞の相互作用」を発見した研究者が、神戸大学のウイルス学教室の本間守男先生です。本間先生からインフルエンザウイルスの感染性を決定する体内蛋白質分解酵素が未だ発見されていないという話を聞いたときに、それなら私がチャレンジしてみようと思いました。幸運にも哺乳類から最初に見つけることのできた酵素が、トリプターゼクララ(tryptase Clara)で、1992年に私が発見した酵素です。ここで皆さんにお伝えしたい事があります。発見は、おもしろいという感動から生まれ、諦めずにやり抜くことで到達することができると思います。ぜひチャレンジしてみてください。

この話には、その後さらに大きな展開がありました。インフルエンザウイルスが気道に感染すると、最初に反応して出てくる因子がサイトカイン(cytokine)ですが、サイトカインは生体防御のスイッチと同じ転写因子を介して、体内のトリプシン(trypsin)誘導のスイッチを押すことが判りました。トリプシンは膵臓の消化酵素ですが、実は神経細胞中にも、心筋細胞中にも、肺の細胞中にも、血管内皮細胞にも少量ですが分布していて、これが感染によって急速に増えてくることが明らかになりました。トリプシンはtryptase Claraと同様にウイルスのHAに切れ込みを入れてウイルス増殖サイクルを回すのです。特に血管内皮細胞でトリプシンが増え始めたら、血管内皮細胞の機能が低下して多臓器不全(multiple organ failure)を引き起こして個体を死に至ることがあります。この様子を、離乳期のマウスを使った感染モデルで示してみます。マウスの気道に

インフルエンザウイルスが感染するとサイトカインが産生されて、血液を介して全身を巡ります。そうするとトリプシンが全身の細胞で増えて、ウイルスが全身で増殖する環境が作られます。経鼻感染後2日目、4日目と、肺以外に心臓でも、頭でもインフルエンザウイルスが増えてくる様子が観察されます。マウスはSPFとってこれまで1度もインフルエンザウイルスに感染したことがないため抗ウイルス抗体を持たないマウスで、しかも未熟な離乳期のマウスであることが、このような感染拡大の原因になっております。人間の場合、母体からの抗体が消えてくる離乳期直後の乳児から、1歳2歳くらいまでが似た状態と言えます。抗ウイルス抗体が無い状態で、ウイルスに濃厚感染すると、頭の神経細胞の中でさえウイルスが増えるということもあり得るのです。脳の血管内皮細胞でトリプシンが増えると、血管内皮細胞機能障害として透過性が亢進して激しい浮腫が生じます。脳のトリプシンは、血管内皮細胞以外に海馬の神経細胞でも増えていることが、*in situ hybridization* という方法で見ることができました。

この図は、培養した人の血管内皮細胞にサイトカインを添加した時の結果を示しております。サイトカインによって細胞のトリプシンが増えて分泌されますが、細胞膜上レセプターのPAR-2を活性化し、その結果細胞内カルシウムの異常な遊離が誘導されて、Blood-Brain Barrier (BBB) を構成しているZO-1の消失を招き、血管透過性の亢進を引き起こします。そこで、トリプシンインヒビター (trypsin inhibitor) を培地に添加して、増えたトリプシンを中和したところ、BBBの崩壊が抑制されることがわかりました。さらに細胞内カルシウムの異常な遊離は、ミトコンドリア膜を不安定化してATP産生が低下し、エネルギー危機が起こることが判りました。このように、インフルエンザ感染は“インフルエンザ—サイトカイン—トリプシン”サイクルを介してウイルスを増殖させると共に、生体に影響を与えていることが明らかになってきました。

今年になって、インフルエンザ感染重症化と代謝破綻を結びつけるもう一つの重要な発見がありました。具体的にはサイトカインを介して“インフルエンザ—サイトカイン—トリプシン”サイクルと共役する“代謝不全—サイトカイン”の発見であります。サイトカインを介する2つのサイクルの共役が重症化と結びついたことから、治療標

的酵素と治療薬の発見に繋がりました。まずはエネルギー代謝破綻に係る糖代謝の話を紹介したいと思います。

グルコースは解糖系によってミトコンドリアに入るまでに2分子のATPができ、そしてpyruvateになってミトコンドリアに入ってTCAサイクル、呼吸鎖を介して36分子のATPに変換されてゆきます。呼吸で取り込んだ酸素の約96%が呼吸鎖で使われてATPが作られております。この流れの中で、糖代謝の調節因子として重要な役割を担っている酵素がピルビン酸脱水素酵素 (pyruvate dehydrogenase : PDH) で、ミトコンドリアの入り口で糖代謝の流れの太さを決めている門番 (gate keeper) です。この門の広さを調節している酵素がpyruvate dehydrogenase kinase 4 (PDK4) で、門を閉じることで調節しております。インフルエンザに感染すると、PDK4が激しく増加してATPが作られなくなることを見出しました。このことから、PDK4の働きを抑制する薬を見つければ、インフルエンザによる代謝破綻は治ると推定しました。インフルエンザ感染でPDK4 mRNAの動きを見てみますと、筋肉では85倍に、肝臓、心臓では約10倍に増加しますし、PDK4蛋白としても同様に増加しております。糖尿病、心不全のときにもこのPDK4は上昇するのですが、せいぜい3—4倍程度の増加に留まっております。ですから、インフルエンザ感染によるストレスが、こんなにかかっていることが判ります。PDK4はプロテインキナーゼ (protein kinase ; プロテインカイネース) ですから、PDHをリン酸化する酵素で、リン酸化されるとPDH活性が落ちて門が閉じる仕掛けになっています。脳以外の、肺、心臓、肝臓、筋肉では、軒並みこの酵素の活性が下がり、これとほぼ同じ比率でATPが下がっているのが観察されます。

PDHはpyruvateを基質にしてacetyl-CoAを作りますが、ここに脂肪酸代謝が合流しますので、糖代謝のみならず、脂質代謝にもPDHは影響します。これまでPDK4の阻害剤としてジクロール酢酸 (dichloroacetate) が知られておりましたが、副作用として末梢神経麻痺が起こることから、医薬品として承認されておられません。しかしその誘導体のジイソプロピルアミン、ジクロールアセテート (diisopropylamine dichloroacetate, DADA) は、副作用無く長年肝臓保護薬として

使用されていた既存薬でしたが、PDK4 阻害活性のあることは知られておりませんでした。この薬剤は、一般薬として黒ラベルのリゲインなどのドリンク剤に入っているような安全な薬剤です。この薬剤の糖代謝改善効果を示します。DADA を経口投与することで、インフルエンザ感染で低下した各臓器の PDH 活性がほぼ回復していることがわかります。PDH 活性の回復に応じて各臓器の ATP 量が回復しております。末梢血でも、低下していたグルコース (glucose) が元に戻り、増加していた乳酸 (lactate) やケトン体の β -ヒドロキシシラアセテックアシド (β -hydroxylactic acid) が元に戻っています。

さらに DADA の投与で代謝破綻が回復すると、異常に増加したサイトカイン (cytokine storm) が回復する様子が見て取れます。サイトカインストームは、様々な病気、癌、心不全、糖尿病等でも、サイトカインストームが見られますので、これらの治療が可能となることが期待されます。サイトカインが低下したら、“インフルエンザ—サイトカイン—トリプシン” サイクルの中で、サイトカインの下流に位置するトリプシンが低下し、さらに極めつけはインフルエンザウイルス増殖さえも下がってくるが見て取れます。その結果、ネズミが死ななくなります。DADA を投与しない時の生存率が 40% ですが、これが DADA の投与で 100% になっています。体重減少、摂食量、節水量も回復しております。このようなデータから、高病原性鳥インフルエンザによる感染重症化も治療が可能になると推定しております。特に、タミフルと DADA を併用することで、強い治療効果が期待されました。

次にインフルエンザ脳症に触れたいと思います。インフルエンザ脳症のリスク因子として脂肪酸代謝酵素の carnitine palmitoyltransferase 2 (CPT2) の熱不安定性遺伝子多型を発見しました。高熱が持続すると CPT2 の熱不安定性遺伝子多型は熱失活して、後天性の CPT2 酵素欠損症状状態になって、脂肪から ATP 変換ができなくなるためにエネルギー危機に陥った病態が脳症です。特に ATP 産生を脂肪に依存している細胞が、血管内皮細胞と心筋細胞ですので、CPT2 の熱失活は、血管内皮細胞と心筋細胞の細胞機能障害として表れて、激しい浮腫が生じます。

このような場合の治療は、長鎖脂肪酸が燃えにくい状態ですので、頻回の哺乳によって飢餓を避

け、70%の炭水化物、30%の中鎖脂肪酸で ATP 産生を維持することが大切になります。さらに DADA を加え、炭水化物をしっかりと ATP に転換する治療法を提案しています。

最後に、インフルエンザに感染すると、私達はタミフルやリレンザといった抗ウイルス剤をよく使うのですが、副作用として再感染率が増加します。ウイルス抗原が増えないために獲得免疫機能が低下した結果です。この図は、名古屋私立大学小児科との共同研究の結果を示していますが、タミフルを5日間、飲ませた前と後で鼻水を採って、抗ウイルス IgA 抗体量を測りました。タミフルを服用したヒトでは、抗体価が増えておりません。これに対して粘膜アジュバント作用のあるマクロライド (macrolide) のクラリスロマイシンをタミフルと併用していた小児では、抗体価がしっかりと増えるのが観察されます。これには WHO も非常に注目しています。最近、カナダのケベックの研究グループが、タミフルによる再感染率の増加は、免疫メモリー機能の低下によることを明らかにしました。特に所属リンパ節の中樞性の CD8⁺T 細胞記憶の低下が著しく、これが原因で翌年の再感染率が上がることを証明しました。私たちの研究室では、現在クラリスロマイシンによるこの免疫機能の回復の作用機序を解析しております。

ここで、最初に申し上げたアレルギー研究の最新知見を幾つか紹介したいと思います。一つ目は、乳幼児のアトピーが皮膚の保湿剤を使用することで、予防できるようになってきた事です。これまでアレルギー原因物質の体内侵入を経口と経気道でしか考えておりませんでした。最近皮膚を経由した抗原侵入が主要な原因であることが明らかになってきました。そこで、保湿剤で皮膚のバリア機能を保護する臨床研究が行われ、乳幼児のアトピーを保湿剤の使用で約 30% 低減できることを国立成育医療センターの研究グループと共同で発表しております。現在環境中の各種抗原量の定量と、皮膚に付着している抗原量の定量法の開発研究を進めております。

また母体内でできたアレルギー・IgG 複合体は胎盤を経由して胎児に侵入して、胎児を感作していることが明確になりました。ですから、母親がアレルギー体質だった場合、胎児はその影響を直接受けます。しかし、胎児期に産生される IgE は、未熟なローアフィニティー IgE (low-affinity

IgE)であるため、胎児がアレルギー反応を起こすことはありませんが、アレルゲン情報は記憶されます。生後、皮膚や腸管、気道からアレルゲンが侵入すると、ローアフィニティーIgEはハイアフィニティーIgEに変化してアトピーやアレルギーを発症しますが、その変換点は生後6ヶ月以内と推定しました。ですから、皮膚や腸管のバリア機能の未熟な6ヶ月以内の乳児期の間は、可能な限り抗原を避けた方が良いのではないかと考えております。私共は乳児に負担の少ない微量検体でも十分な情報の得られるアレルゲンマイクロチップを開発して、以上の研究を進めておりますが、本年4月から始まる環境省のエコロジーチルドレン事業には、このアレルゲンマイクロチップが採用され、本格的な調査が開始されることになりました。

以上、ご清聴ありがとうございました。

沖嶋／木戸先生、熱気あふれる講演をありがとうございました。ちょっとお時間は過ぎているのですが、もしご質問がありましたら、挙手をお願いいたします。

いかがでしょうか。

会場1／サイトカインで脳内関門がやられるという話があったのですが。

木戸／サイトカインは脳の血管内皮細胞に作用して、血液脳関門を障害致します。但しサイトカインは血管を通過して脳の神経細胞まで影響する可能性は少ないと思います。脳の血管内皮細胞にサイトカインが作用すると、トリプシンが血管内皮細胞で増えて、透過性の亢進（ハイパーパーミビリティ）が起きるのです。

会場1／いずれにしてもその血液脳関門が壊れるという話がちょっとあったのですが。それは一度壊れると、もうだめなのですか。

木戸／血液脳関門の崩壊はある程度リバーシブルな範囲があります。

会場1／わかりました。

タミフルは投入量が決まっていますが、DADAも投入量として、これだけしか投入できないとか、そういうことはあるのですか？

木戸／タミフルの場合は1日90mgを2回だったと思いますが、それに対してDADAは1日20mgを2回くらいで十分な効果があります。リゲインの中に入っている量も30mgくらいですね。

会場2／私も同じような質問なのですが、サイト

カインがトリプシンのサイクルを介して、血管内皮細胞に働くと。そして血液脳関門を壊して入っていくという話なのですが、もう1つの代謝を阻害するほうのターゲットというのは、内皮細胞なのですか、それとも神経細胞とかそういうところにも働くわけですか？

木戸／基本的には、血管内皮細胞を含め、脳を除いたほぼ全ての臓器の細胞に働きます。

会場2／そうするとトリプシンサイクルのほうは、血管内皮細胞がターゲットで、代謝のほうは全ての細胞に働くということですね。

木戸／肝臓でも肺でもどこにでも働きます。

会場2／わかりました。

木戸／トリプシンサイクルというのも、別に血管内皮細胞だけではなく、肺でも肝臓でも、どこでも起きるのです。特に心臓などはかなりひどく影響されます。

インフルエンザ脳症という病気は、あれは脳の病気ではないのです、名前は「脳症」になっていますが、脳の病気ではなくて、脳の血管内皮細胞の病気なのです。発症しやすいリスク因子は脂質代謝に関係する体質です。脳の血管内皮細胞に影響が出やすい理由は、血管内皮細胞のエネルギー源の約70%が脂肪に依存しているからです。神経細胞の依存度は0で、糖とケトン（Ketone）しかエネルギー源として使いません。インフルエンザ脳症になる子どもさんは、今まで調べた中では、約7割の人は脂質代謝に異常のある人で、特にCPT2の熱不安定性ポリモルフィズム（polymorphism）がある人です。ですから高熱になると、後天性の酵素欠損状態になるのです。これが理由です。これで脳の血管内皮細胞の機能が失われると、浮腫になって脳症になるのです。

沖嶋／では、そろそろお時間となりましたので、もう一度木戸先生に、拍手をお願いしたいと思います。ありがとうございました。

木戸／どうも皆さん、ありがとうございました。

沖嶋／それでは有機化学の受講者の皆さん、受講票は私のところに提出して、退出して下さい。お疲れさまでした。