

「ツバメの巣(燕窩)を学ぶ」

(有)エディ 新田隆宜氏

付録 01. 健康 100 円ショップ概観図	…1
付録 02. 100 円ショップサブコーナー写真	…3
付録 03. 慢性腎炎の治癒の可能性を探る	…5
付録 04. がんとフマル酸呼吸	…17

健康 100 円ショップ概観図

労働寿命と健康寿命を延ばす研究会

運
営

健康 100 円ショップ ホームページ

SEO 対策で検索上位に

効果的な WEB 広告で閲覧数増強

閲覧者を会員店様HPへ誘導

会員店様への来店のお客様増強支援

健康情報を発信

健康啓蒙活動

健康投資をお勧め

「健康投資のアドバイザー」紹介

健康 100 円 DVD・100 円サプリの案内

協賛メーカー
健康 100 円 DVD 作成
100 円サプリア供給
協賛金他支援

協賛メーカー
健康 100 円 DVD 作成
100 円サプリア供給
協賛金他支援

研究会会員薬局・薬店様

健康投資のアドバイザー

100 円 DVD・100 円サプリア
販売

健康情報発信
健康啓蒙活動

研究会会員薬局・薬店様

健康投資のアドバイザー

100 円 DVD・100 円サプリア
販売

健康情報発信
健康啓蒙活動

研究会会員薬局・薬店様

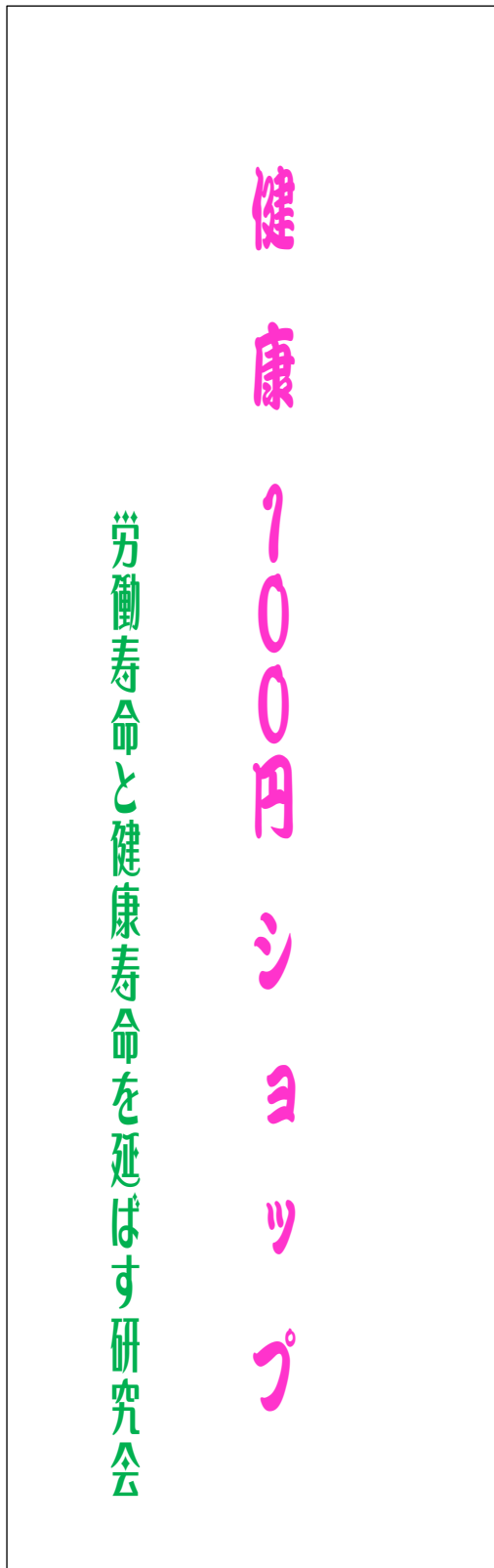
健康投資のアドバイザー

100 円 DVD・100 円サプリア
販売

健康情報発信
健康啓蒙活動

「健康 100 円ショップ」

中載



100 円 DVD 見本



サプリメント

DAISO



慢性腎炎の治療の可能性を探る

慢性腎炎になると

- 血流が悪く低酸素で腎臓が傷み続ける
- 低酸素で腎機能が低下している
- 腎臓の線維化が進む
- 老廃物で尿細管が詰まる

という状態になる。

健康講演会 「中庸会」
平成 28 年 8 月 10 日 (水) 13:00~16:30
阪急ターミナルビル 17 階 いちょうの間

慢性腎炎の治療に向けては

- 血流を改善し腎臓領域での酸素分圧を上昇させる
半身浴で血流をよくする
半身浴を続け腎臓の毛細血管を増やす
赤血球内で 2,3-DPG を働かせてヘモグロビンの酸素親和性を低下させ抹消血での酸素供給を増やす
造血を盛んにして赤血球数を増やす
マクロファージを活性化して貪食能を向上させ糖化して機能低下した赤血球排除を促進する
- 低酸素でも腎臓が傷みにくくする
半身浴で熱ショックたんぱく質を誘導して腎臓の細胞の低酸素ストレスに対する耐性を向上させる
半身浴で HSP90 を増やすと副腎でのステロイドホルモン産性能が向上し炎症を抑制する
半身浴で熱ショックたんぱく質を増やすと腎疲労が軽減され損傷が抑制される
半身浴で熱ショックたんぱく質を増加させ損傷したミトコンドリアをユビキチン化しオートファジを促進する
- 腎臓の繊維化を抑制する
半身浴で熱ショックたんぱく質を誘導し腎臓の線維化を抑制する
- 腎臓にできた線維を溶解する
マクロファージなどを活性化して腎臓の過剰な線維を溶解させ残渣を貪食させる
- 尿細管の老廃物を排除して尿細管のつまりを解消する
マクロファージを活性化して AIM タンパク質の産生量を増加させて尿細管の老廃物の貪食を促進させる
- 劣化タンパク質の除去促進
半身浴で熱ショックたんぱく質を増やし細胞内で劣化したタンパク質の除去を促進する
マクロファージを活性化し細胞外の最終糖化タンパク質の除去を促進する
- 傷んだ腎臓の再生
骨髄での造血幹細胞の増殖を活発にし造血幹細胞を増やして腎臓への造血幹細胞の供給を増やすことにより腎臓の幹細胞への分化転換を促進し腎臓の幹細胞を増やす
半身浴で熱ショックたんぱく質を増加させ損傷の治療を早める

といった処方が高い有効性があるのではないかとと思われる。したがって、①半身浴で熱ショックたんぱく質の増加を誘導するとともに血流をよくし毛細血管を増やす、②マクロファージを活性化する、③造血を盛んにするとともに赤血球内での 2,3-DPG を増やす、といったことが効果的な処方となりそうである。

慢性腎炎の治療の可能性を探る

中庸会様
平成28年8月10日(水)
13:00~16:30
阪急ターミナルビル17階

腎臓がどういう臓器でどういう働きをしているかといったことはよく知られていると思います。また、慢性腎炎の原因や慢性腎炎に至る経緯などもよく知られているかと思えます。

慢性腎炎は治療がほとんど見込めないということも広く認識されているとおりです。

人工透析に多くの時間をとられ、日常生活に不自由な思いを強いられている方々はわが国では約32万人、透析予備軍の慢性腎炎を患う方々は約1300万人と言われていています。

透析回数が減らせるとか、透析から解放されるとか、いったことは慢性腎炎の方々には夢のような話なのでしょうが、そういったことに可能性はないのでしょうか。

慢性腎炎に伴ういくつかの症状の改善につながりそうな事項を紹介させていただき、慢性腎炎に苦しむ方々のご参考になれば幸いです。

慢性腎炎になりますと

- 血流が悪く低酸素で腎臓が傷み続ける
- 低酸素で腎機能が低下している
- 腎臓の線維化が進む
- 老廃物で尿細管が詰まる

という状態になります。

慢性腎炎の治療に向けては

- 血流を改善し腎臓領域での酸素分圧を上昇させる
 - 半身浴で血流をよくする
 - 半身浴を続け腎臓の毛細血管を増やす
 - 赤血球内で2,3-DPG を働かせてヘモグロビンの酸素親和性を低下させ抹消血での酸素供給を増やす
 - 造血を盛んにして赤血球数を増やす
 - マクロファージを活性化して貪食能を向上させ糖化して機能低下した赤血球排除を促進する
- 低酸素でも腎臓が傷みにくくする
 - 半身浴で熱ショックたんぱく質を誘導して腎臓の細胞の低酸素ストレスに対する耐性を向上させる
 - 半身浴で HSP90 を増やすと副腎でのステロイドホルモン産性能が向上し炎症を抑制する
 - 半身浴で熱ショックたんぱく質を増やすと腎疲労が軽減され損傷が抑制される
 - 半身浴で熱ショックたんぱく質を増加させ損傷したミトコンドリアをユビキチン化しオートファジを促進する

- 腎臓の繊維化を抑制する
半身浴で熱ショックたんぱく質を誘導し腎臓の線維化を抑制する
- 腎臓にできた線維を溶解する
マクロファージなどを活性化して腎臓の過剰な線維を溶解させ残渣を貪食させる
- 尿細管の老廃物を排除して尿細管のつまりを解消する
マクロファージを活性化してAIMタンパク質の産生量を増加させて尿細管の老廃物の貪食を促進させる
- 劣化タンパク質の除去促進
半身浴で熱ショックたんぱく質を増やし細胞内で劣化したタンパク質の除去を促進する
マクロファージを活性化し細胞外の最終糖化タンパク質の除去を促進する
- 傷んだ腎臓の再生
骨髄での造血幹細胞の増殖を活発にし造血幹細胞を増やして腎臓への造血幹細胞の供給を増やすことにより腎臓の幹細胞への分化転換を促進し腎臓の幹細胞を増やす
半身浴で熱ショックたんぱく質を増加させ損傷の治癒を早める

といった処方に高い有効性があるのではないかと思います。したがって、

- ①半身浴で熱ショックたんぱく質の増加を誘導するとともに血流をよくし毛細血管を増やす、
- ②マクロファージを活性化する、
- ③造血を盛んにするとともに赤血球内での 2,3-DPG を増やす、

といったことが効果的な処方となりそうに思います。

低酸素と腎障害

腎臓は低酸素により障害を受けやすい臓器です。

「医学のあゆみ」2008年6月28日号「ハイポキシア生物学」に、南学正臣氏「腎障害と酸素分圧」との論稿を寄稿されています。

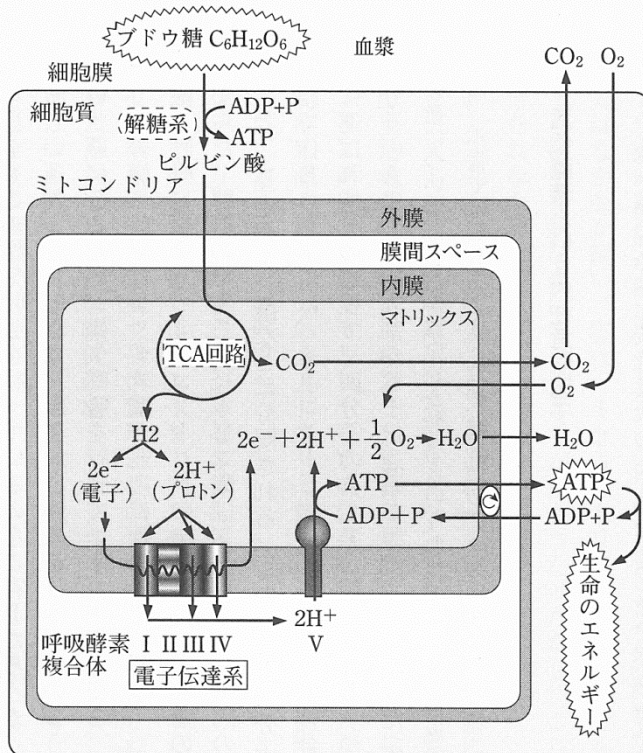
“腎はその高いエネルギー需要にもかかわらず酸素分圧が低く、低酸素に対し非常に脆弱な臓器である。腎の酸素分圧の低下は急性腎不全を引き起こすのみならず、慢性腎臓病の進行においても重要な役割を担っている。低酸素に対する防御機構である HIF の発現は腎臓病においては不十分であり、これが低酸素における腎障害を悪化させる。”

と要約されています。

腎臓の酸素分圧を上昇させるには、赤血球中のリン酸化合物である「2,3-DPG」を増加させたり有効に働くようにして呼吸効率を良くするといわれています。そのことに有効性があるとされる健康食品などを摂取すると排尿量が増加する例が多く見受けられます。

赤血球数の増加は腎臓の酸素分圧の増加にとっては望ましいことですが、ヘマトクリット値の上昇を忌避する医療関係者がいます。透析患者の血液は薄いほうがいいとの判断によるのでしょうか。血液が濃くなると梗塞の危険に結びつくとの懸念があるのだと思いますが、フレンチパラドックスといわれる現象に見られますように、

ポリフェノールなどの還元力の強い食品の摂取が梗塞の危険を遠ざけてくれます。



図では便宜上、内膜にクリステ構造をとらせていない。実際は図1-1に示したようなひだ状のクリステ構造をとることで表面積を大きくし、大量のATP合成が行えるようになっている。

図3-4 酸素呼吸によるATP合成の道すじ

林 純一 著「ミトコンドリアミステリー」
講談社ブルーバックス
P.55 図3-4 酸素呼吸によるATP合成の道すじ

動脈硬化とLDLに関しましては、

児玉龍彦・浜窪隆雄 共著「考える血管」講談社 p.166～167 p.182～183 に「渡辺うさぎ」は抗酸化剤の投与によって動脈硬化にならず、また、人間の泡沫細胞に富んだプラークはできては消えていくことが知られている”ことが指摘されています。

ヘマトクリット値に対する医療関係者の誤解は腎障害の解消にとって非常に厄介なものです。

酸素カプセルの利用も有効です。酸素カプセルの利用により体液中の溶存酸素量の増加に伴い腎臓の酸素分圧が上昇すれば排尿量も増加します。また、腎臓の障害も軽くなるようです。

酸素カプセルの利用により、週3回の透析が週1回になった方もおられます。

酸素カプセルを利用すれば、体内に酸素が増え、活性酸素の発生に結びつくとの心配があるようですが、ミトコンドリアでは酸素の不足によって活性酸素が発生する仕組みになっていますので、ミトコンドリアへの酸素供給量の増大はミトコンドリアでの活性酸素の発生量を減少させます。

「医学のあゆみ」2008年6月28日号《ハイボキシア生物学》に広田喜一氏が

“高圧発電所としてのミトコンドリアは、電子受容体としての酸素の不足により細胞内で活性酸素を発生させる。”

と記されています。

なお、糖尿病性の腎症の場合、酸素カプセルの利用により、糖や脂肪の燃焼が促進されますので、血糖値や中性脂肪値の急激な改善も望めます。

半身浴も慢性腎炎の治療に有効性が高いと思われれます。

まず、血流がよくなり、腎臓への酸素の供給が増えます。

そして、半身浴を1カ月も続けると腎臓の毛細血管が増えます。

この点につきましては、鹿児島大学の鄭忠和氏が「和温療法」を提唱し、実践治療する中で明らかにされています。

さらに、半身浴で体を温めて「HSP(熱ショックタンパク質)」を誘導しますと、活性酸素からのストレスに対する細胞の耐性が強化され、腎障害がより軽微なものとなることでしょう。

2章 加温でHSPは本当に増える？ 本当に効く？

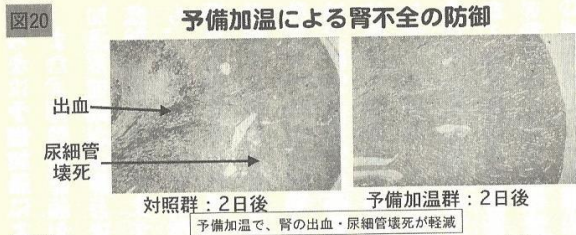
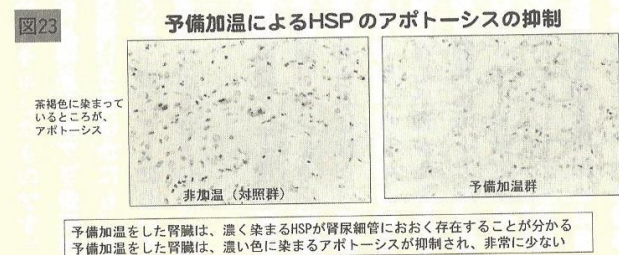


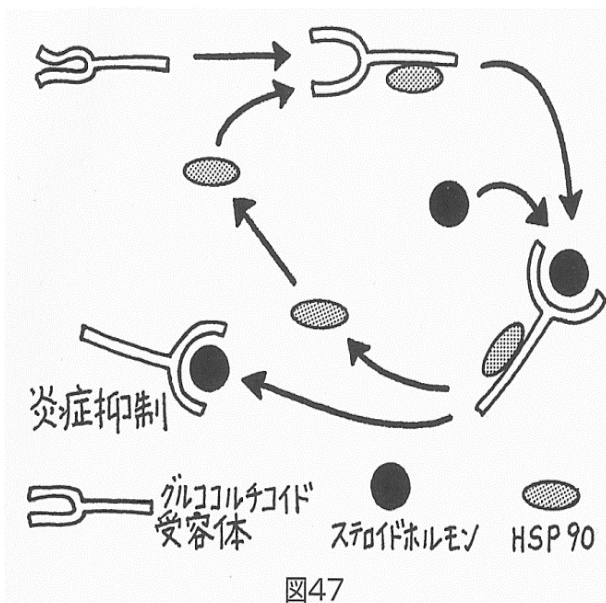
図21 予備加温による肝・腎機能障害の防御

	対照群	予備加温群
腎機能 (尿素窒素:mg/dl)	23.2 ± 4.3	20.8 ± 2.3 *
肝機能 (総タンパク:g/dl)	2.60 ± 0.18	2.76 ± 0.24*

*p<0.05: 対照群に比し有意に増加
予備加温により腎機能障害、肝機能障害が軽減



57
伊藤要子 著 「HSP が病気を必ず治す」 p.57



水島徹 著 HSPと分子シャペロン
講談社ブルーバックス P.151 より

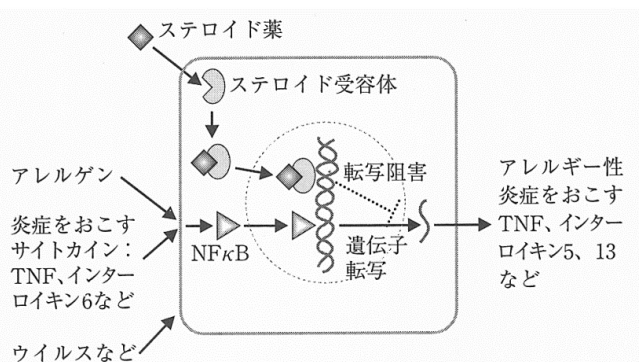


図7-1 ステロイド薬による炎症抑制のメカニズム
気道上皮細胞に対する、ウイルスや炎症をおこすサイトカインによる刺激、あるいはマスト細胞に対するアレルゲン刺激によりNFκBが活性化する。NFκBが活性化し、細胞の核に移行するとアレルギ性炎症をおこすインターロイキン13などのサイトカイン遺伝子の転写が始まる。ステロイド薬は細胞内のステロイド受容体に結合する。ステロイド薬が結合したステロイド受容体は核内に移行し、NFκBの転写作用を遮断する。

斉藤博久 著 アレルギーはなぜ起きるか
講談社 ブルーバックス P.167 より

半身浴で HSP を誘導しますと、まだ、いいことがあります。

「HSP90」という熱ショックたんぱく質の一つが、副腎で、グルココルチコイドの生産を促進します。

グルココルチコイドは炎症を抑制するステロイドホルモンですから、これが増えることにより、腎臓の炎症が抑制されていくことになります。

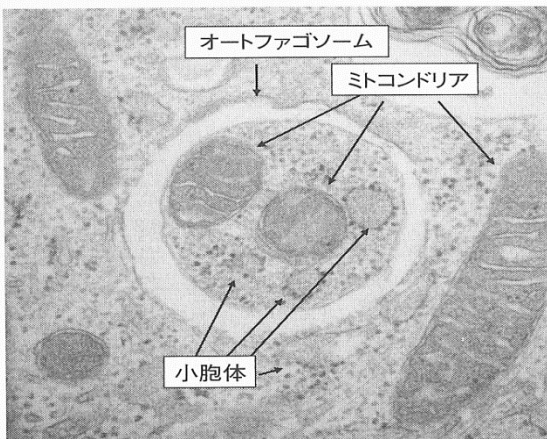


図 1-7 オートファゴソームの電子顕微鏡像

栄養飢餓状態のマウス線維芽細胞の電子顕微鏡写真。ミトコンドリアや小胞体もオートファゴソームに取り込まれる（撮影：岸千絵子博士）。

「オートファジーの謎」水島 昇 著 PHP 新書
p.171 より

“ミトコンドリアのオートファジーの際にオートファゴソームによって認識されるのは、ユビキチン化された外膜である。”

酸素不足によってミトコンドリアでは活性酸素が増えます。その活性酸素によりミトコンドリアもいたんでいきます。

壊れかけのミトコンドリアは、切れかけた高压電線のよう電子を放出して、活性酸素を大量に生み出していきます。

困りものの壊れかけたミトコンドリアは、細胞内でオート

トファジーという仕組みによって分解処理されます。

この際に、熱ショックたんぱく質の一つ「ユビキチン」が活躍します。

半身浴で熱ショックたんぱく質を誘導すると壊れかけたミトコンドリアの除去が進み、活性酸素の発生が抑えられて、腎臓の損傷が軽微になっていきます。

腎臓の線維化

慢性炎症に伴い肝臓などいろいろな臓器に線維化が起こります。炎症が慢性化した腎臓も例外ではありません。

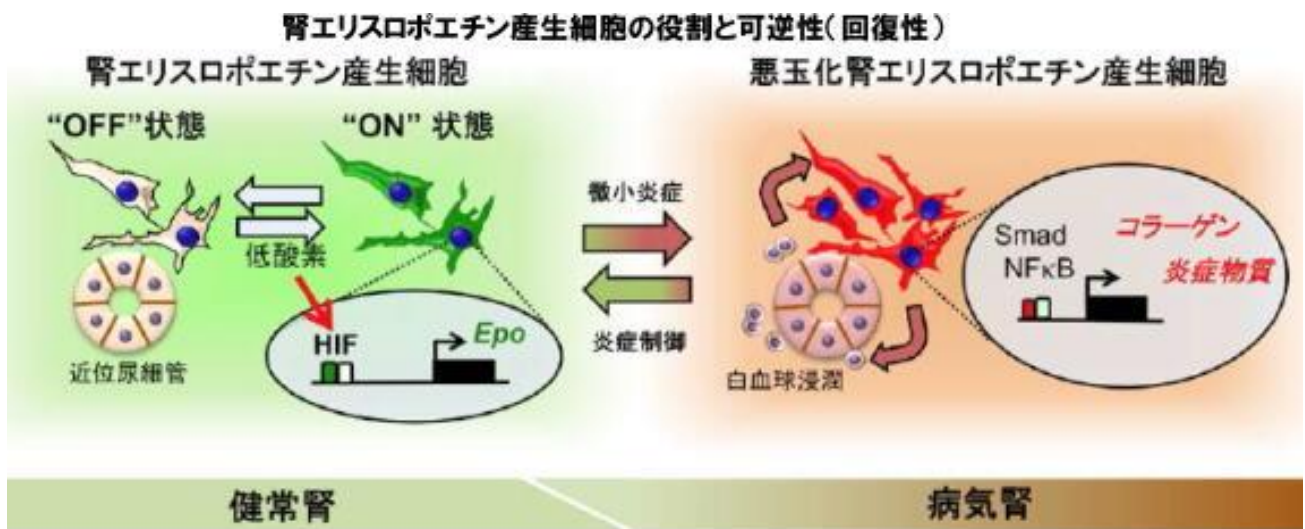
慢性腎炎の進行によりコラーゲンなどが過剰に蓄積して腎臓が線維化していきます。その結果腎機能の低下に拍車がかかることになります。

2013年ころ、東北大学の研究チームが、腎内のエリスロポエチン産生細胞が腎線維化の原因となる「筋繊維芽細胞」に変化することを発見しました。

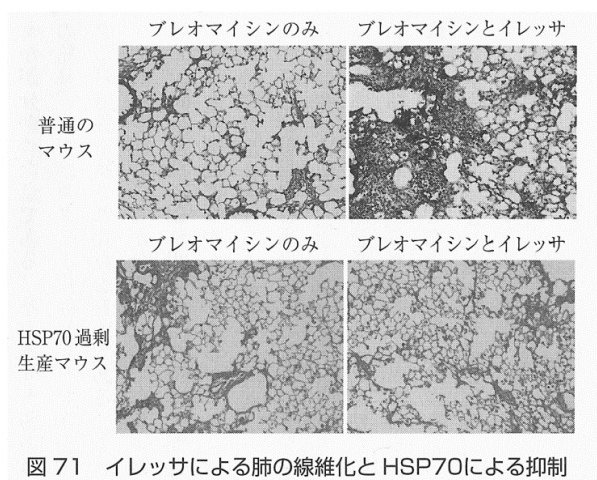
そして、腎エリスロポエチン産生細胞が筋繊維芽細胞へと形質転換すると、エリスロポエチン産性能を失い、線維化に関わる細胞外気質を産生するとともに、炎症性サイトカインを大量に発生することを突き止めました。

様々な解析の結果、腎内に生じる炎症シグナルが重要性を持つことが判明し、抗炎症薬を投与したところ、筋繊維芽細胞の性質になってしまったエリスロポエチン産生細胞が元の性質へ回復することが促進されました。

炎症を抑えれば腎臓の線維化は抑制できることになりそうです。



腎臓の線維化の抑制には半身浴で HSP を誘導することも大きな有効性を持ちそうです。



「図 7」は
水島徹 著「HSP と分子シャペロン」講談社
p.211 よりの引用です。

普通のマウスにプレオマイシンとイレッサを投与すると激しい肺の線維化を引き起こしますが、熱ショックたんぱく質の一つ「HSP70」を過剰に生産するマウスでは肺の線維化はほとんど起こりません。

熱ショックたんぱく質の誘導は、先に述べましたように、ストレスに強くなり、活性酸素からの障害に対する抵抗性ができるだけでなく、腎臓の線維化も抑制する効果

それでは、すでにできてしまった線維は解消できないのでしょうか。

杉源一郎 著『「免疫ビタミン」のすごい力』ワニブックス PLUS 新書 p.126~127 <<肝硬変を治す>>に、

“自分の骨髓から採取した細胞を点滴して体に入れるという簡単な方法ながら、すばらしい効果をあげて注目されている治療法があります。

骨髓細胞の中でも、マクロファージになる細胞が肝硬変の改善に重要な役割を果たしていることが動物実験で明らかにされました。

マクロファージが肝臓で起こっている炎症の質を変えて、その結果、炎症を抑えて、線維を溶かして健康な肝臓を取り戻したのです。

マクロファージの性格をきちんと制御すれば、このように難病といわれてきた病気でも治療手法が生まれるのです。LPS によってマクロファージをさらに活性化させたなら、より確実な効果が得られると思います。”

免疫を活性化させ肝臓のクッパー細胞の働きをよくし、肝機能を向上させ肝臓の伊藤細胞を活性化させると肝臓のコラーゲン線維は溶けていきます。腎臓や肺などの線維化も同様に解消させられると思います。

尿細管のつまりを解消する

急性腎不全での重要な病理学的特徴の1つは、壊死した近位尿細管上皮細胞が脱落し、その死細胞塊 (debris) が管腔内を閉塞することで、それが二次的に腎実質の炎症や線維化を惹起すると共に、糸球体機能を低下させることが知られています。

マクロファージの作る AIM というたんぱく質が尿細管のつまりの解消のカギを握ることが解明されています。

急性腎不全において障害を受けた(が死んではいない)近位尿細管上皮細胞は、Kidney Injury Molecule-1 (KIM-1) という膜タンパク質を管腔側に向けて強く発現します。KIM-1 は AIM のリガンドで、debris に付着した AIM が debris と KIM-1 を介した phagocytosis によって近位尿細管上皮細胞に取り込まれることが明らかになりました。すなわち、AIM が KIM-1 に認識されることにより、KIM-1 を発現している尿細管上皮細胞によって急速に debris が除去され、管腔の閉塞が解消されることとなります。

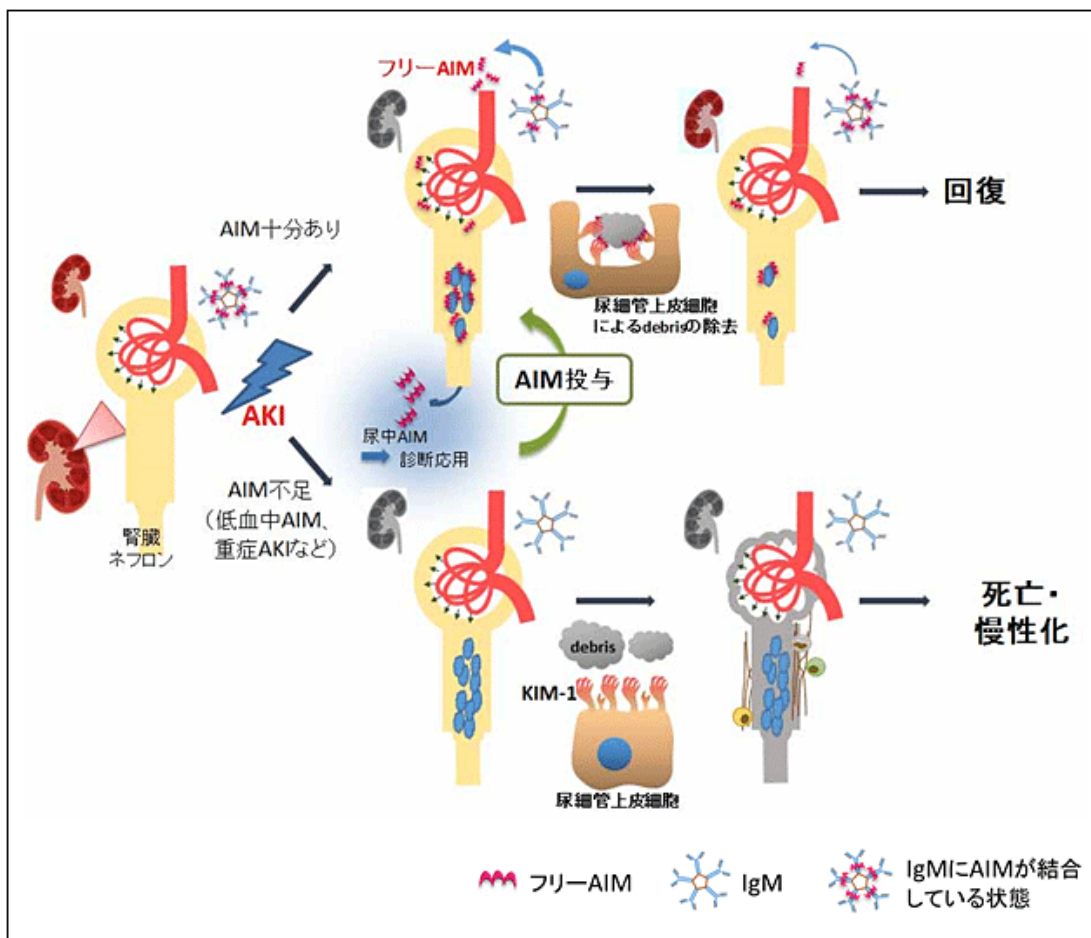


図 AIMによる急性腎不全(AKI)治療メカニズムとその臨床応用

AKI発症時、血中にAIMが十分ある場合(上)、IgMから解離したフリーAIMが尿中に移行し、近位尿管に詰まったdebrisに付着し、それを目印としてKIM-1を発現した尿管上皮細胞が速やかにdebrisを除去し、AKIは回復に向かいます。一方、AIMが不足している状況、すなわち血中AIM値が低値であったり、通常のAIMの量では十分治療できないような重症のAKIを発症した場合(下)、debrisの除去が十分に行われず、二次的に炎症や線維化、さらには糸球体の機能低下を惹起し、腎不全のために患者は死亡あるいは慢性化していきます。このような場合、AIMを投与しdebrisの十分な除去を誘導することによって、AKIを治療することが可能となります。

マクロファージを元気にして AIM を十分につくり出せれば、尿管のつまりが解消されることになりそうです。

劣化したタンパク質の除去を促進する

細胞内に劣化したタンパク質が増えれば、細胞内の代謝が悪くなります。放置すれば、細胞の老化が早まることになっていきます。

細胞外に劣化したタンパク質が増えても、やはり、近傍の細胞にいい影響を与えません。

老化した細胞が増えてきますと臓器の働きも悪くなっていきます。

細胞内での劣化タンパク質には熱ショックたんぱく質が活躍します。オートファジーという仕組みも働きやすくなります。

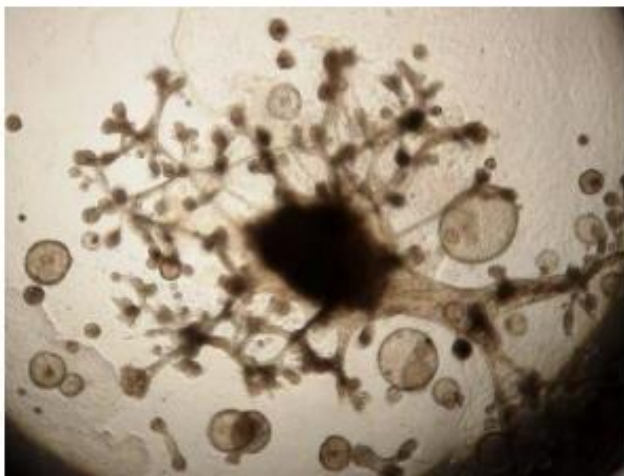
細胞外の劣化タンパク質はマクロファージなどの免疫細胞が除去に当たります。

また、マクロファージが元気になりますと、劣化した赤血球を除去していくことになり、酸素運搬能力の低下した赤血球が減り、呼吸効率が向上することにもなります。

半身浴をしたり、免疫の活性化を図ることは、劣化したタンパク質の除去を進め、腎臓を若返らせ、腎機能の向上につながります。

傷ついた腎臓の再生は可能でしょうか。

ラットの腎臓幹細胞から作った立体的な腎臓組織



2014年、岡山大学ではラットの腎臓から採取した幹細胞から、腎臓の複雑な立体構造を再現することに世界で初めて成功しています。

慢性腎炎で損傷した糸球体などを再生することはできないことなのでしょうか。

6月の中庸会で、ナタマメが減少した糸球体の数を増加させた事例があるとの報告もありました。

札幌医大では2007年ころから、骨髄幹細胞を用いて、脳梗塞の治療の臨床治験を行っています。

一定の成果が実績として報告されています。

本人の骨髄幹細胞を培養増殖して、脳に漂着させると神経細胞が増え、脳梗塞の後遺障害に改善がみられるようになります。

やけどをして幹細胞がなくなった皮膚などの治療では皮膚が再生されたりします。

本人の細胞ですから拒絶反応はまず起こりません。

造血幹細胞は血液の細胞になっていくのが普通です。

造血幹細胞から肝臓や脳の細胞ができるとは考えにくいのですが、造血幹細胞を肝臓へ漂着させると肝臓の細胞ができてきたり、皮膚に送れば皮膚の幹細胞が増えたりということが起こります。

骨髄で、造血幹細胞を元気にして、造血幹細胞の分裂増殖を活発にすると、造血幹細胞から血液の細胞へと分化誘導されますが、分裂が盛んになると、造血幹細胞が余り気味になり、血液の細胞にならずに、造血幹細胞のまま血管に漏れ出て、全身をめぐる造血幹細胞が増えることになります。全身をめぐるうち、造血幹細胞は脳や肝臓や皮膚などに漂着することになります。脳や肝臓や皮膚などに漂着した造血幹細胞は、本来血液になるはずなのですか、どういうわけか、脳の神経幹細胞になったり、肝臓の幹細胞になったり、皮膚の幹細胞になったり、漂着した臓器に幹細胞になってしまうようです。

そして、その臓器の細胞を作り出すもとなり、それぞれの臓器の細胞の若返りにつながるようになります。

漢方でいうところの「腎は髓より生ず」とはこういうことを言うのかもしれませんが。

造血を盛んにして、脳梗塞の後遺障害が軽くなったり、幹細胞が全滅して、大学病院で回復しないと言われたやけどから、きれいな皮膚がよみがえったりするを経験しています。

岡山大学で腎臓の幹細胞から人為的に腎臓の立体構造を再生できたということは、造血を盛んにして、骨髄から腎臓に幹細胞を大量に供給すれば、腎臓自身が痛んだ腎臓を再生する可能性がありそうに思えてきます。

虫下しでがんが治る！！

がんとフマル酸呼吸



米国では、YouTube に、虫下しでがんが治ったとの投稿が相次ぎ話題となりました。

サトウ製薬のパモキサン錠が ¥660.- で販売されています。

蟯虫などの寄生虫は酸素濃度の低い小腸や盲腸などで生息します。

そのため、酸素の必要のないフマル酸呼吸によって生存に必要なエネルギーを生産してい

ます。

パモキサン錠の成分のパモ酸ビルビニウムはフマル酸呼吸を阻害し、寄生虫を駆除します。

低酸素で低栄養の領域にいるがん細胞もフマル酸呼吸に頼ります。

フマル酸呼吸を阻害できれば、フマル酸呼吸に頼るがん細胞に打撃を与えることができます。

虫下しでがんが治る現象の説明が付きそうです。

腸の管腔内で効力が発揮できればことはすみますので、パモキサン錠は腸からは吸収されにくい工夫がなされ、余計な副作用に結びつかない配慮がなされています。

パモキサン錠を摂取しても体内に吸収されることもないでしょうから、人体内のがん細胞に打撃を加えることにはなりません。

しかし、パモ酸ビルビニウムが体内に吸収されるということになりますと、フマル酸呼吸に頼るがん細胞に打撃を与えることにはなるでしょう。

フマル酸呼吸について簡単に見ていきたいと思えます。

細胞の呼吸には、酸素を使う酸素呼吸と酸素を使わない嫌氣的呼吸とか嫌気性呼吸と呼ばれる呼吸があります。

嫌氣的呼吸には硝酸塩を利用する硝酸塩呼吸、硫酸塩を利用する硫酸塩呼吸、炭酸塩を利用する炭酸塩呼吸などがあり、フマル酸呼吸も嫌氣的呼吸の一つです。

細胞呼吸とは、細胞が取り込んだ養分を分解してエネルギーを作り出す現象のことで、分解の最終工程で生み出される自由電子の処理のために使う自由電子の吸着剤にどのような分子を利用するのかによって、酸素を利用する場合を酸素呼吸、硝酸塩を利用する場合を硝酸塩呼吸、そして、フマル酸を利用する場合をフマル酸呼吸などと呼んでいます。

酸素呼吸が行われている場合に、酸素の供給が不足すれば、電子の吸着剤たる酸素の不足により、エネルギーを作り出す際に発生する自由電子の最終処理が間にあわず、あふれる自由電子が暴走して活性酸素が大量に発生することになり、ミトコンドリア自身も細胞も損傷されることとなります。

筋肉を激しく動かすとき、筋肉細胞は大量の ATP を必要とし、筋肉細胞内ではミトコンドリアがあわただしく働いて大量の ATP を生産します。大量の ATP を生産すれば、ミトコンドリア内では大量の自由電子があふれることとなります。この時、筋肉細胞内にあふれかえる自由電子を吸着するに足る酸素が供給されていれば筋肉細胞が痛むことはありません。しかし、筋肉を激しく動かしているときは、筋肉細胞に、あふれかえる自由電子を吸着するに十分な酸素が供給されませんので、自由電子が大量に蓄積され、それらの自由電子が大量の活性酸素を発生させます。発生した大量の活性酸素が筋肉細胞を痛め、筋肉痛を引き起こすこととなります。

そのような経験を持たない方はまずおられないでしょう。

細胞呼吸において、電子の吸着剤は細胞を守るために非常に重要な働きをしています。

がん細胞はなぜフマル酸呼吸をするのでしょうか、がん細胞のフマル酸呼吸とはどんなものなのでしょうか。

多くの固形がんにおいては、低栄養・低酸素に曝されるがん細胞が存在します。そのような状況下に置かれたがん細胞はグルコースの供給が十分ではなく、解糖系の亢進だけでは必要なエネルギーを賄うことができません。

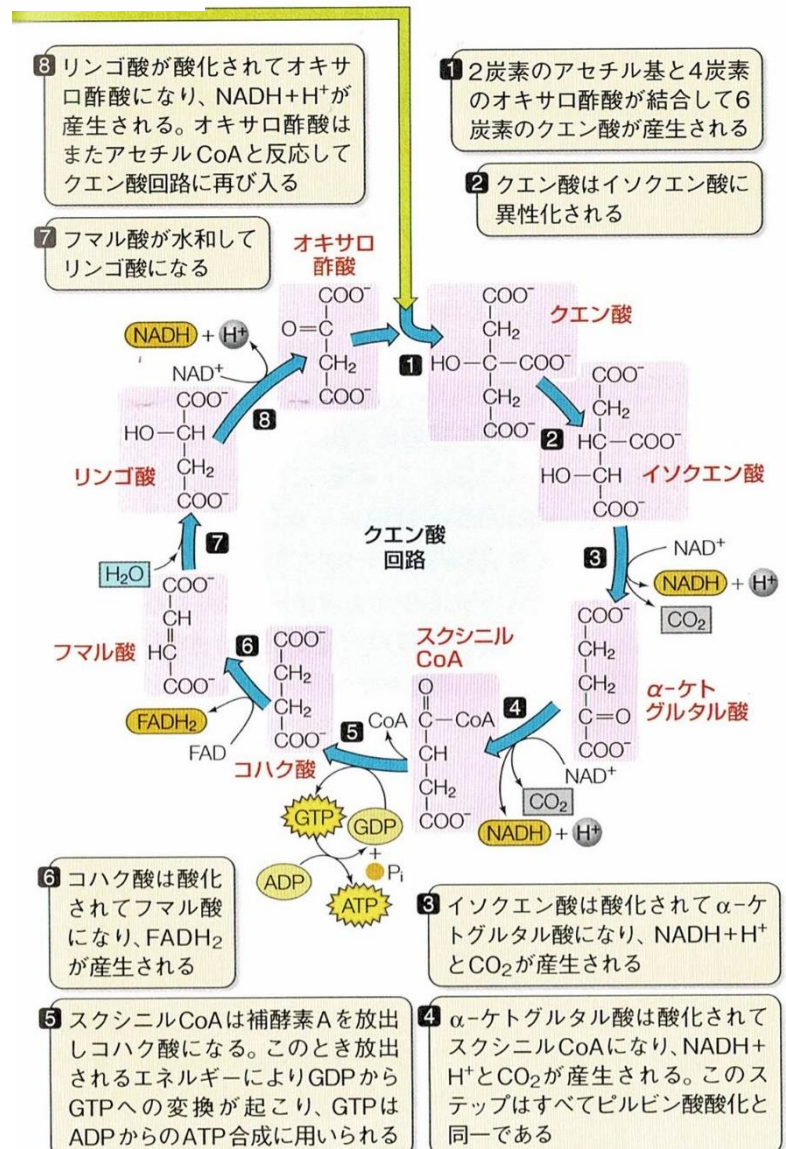
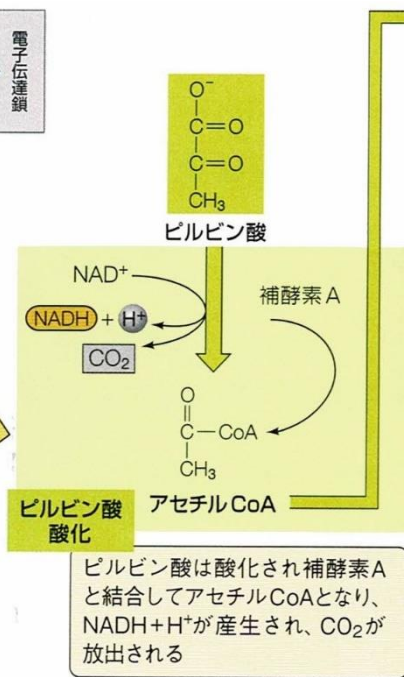
低酸素・低栄養領域のがん細胞は自身のアミノ酸や、過酷な環境下で死に絶えた近隣のがん細胞の死骸のアミノ酸を用いて、酸素に頼ることなくエネルギーの産生を行うことによって生存しています。

酸素とグルコースが不足する環境下で、アミノ酸からエネルギーを生み出すためにフマル酸呼吸をしています。

フマル酸呼吸とはどのようなものなのでしょう。

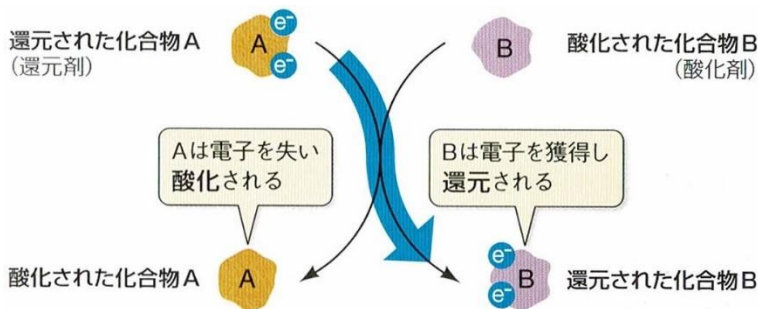
通常、人体内の細胞は、酸素呼吸によってエネルギーを生み出しています。

細胞内にグルコースを取り込んで、解糖してピルビン酸ができます。そのピルビン酸はミトコンドリア内に入って、クエン酸サイクルを巡っているいろいろな代謝産物を生み、最終的に酸素の存在下で、ATP というエネルギーと二酸化炭素と水になります。



D.サダヴァ 他著
 大学生物学の教科書
 細胞生物学
 講談社 ブルーボックス
 P.220~221 より引用

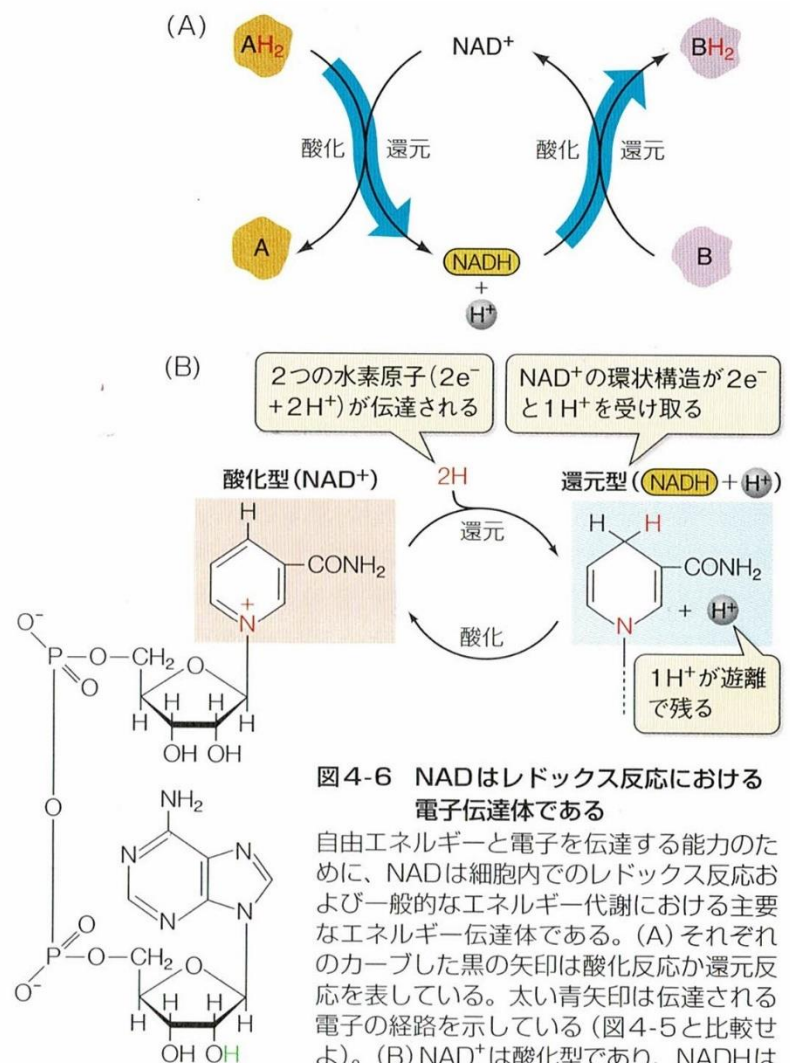
クエン酸サイクルの一連の反応はいくつかの酵素複合体による電子伝達によって代謝反応が進められます。酵素複合体による電子伝達は電子伝達系と呼ばれています。



D.サダヴァ 他著
 大学生物学の教科書
 細胞生物学
 講談社 ブルーバックス
 P.220~221 より引用

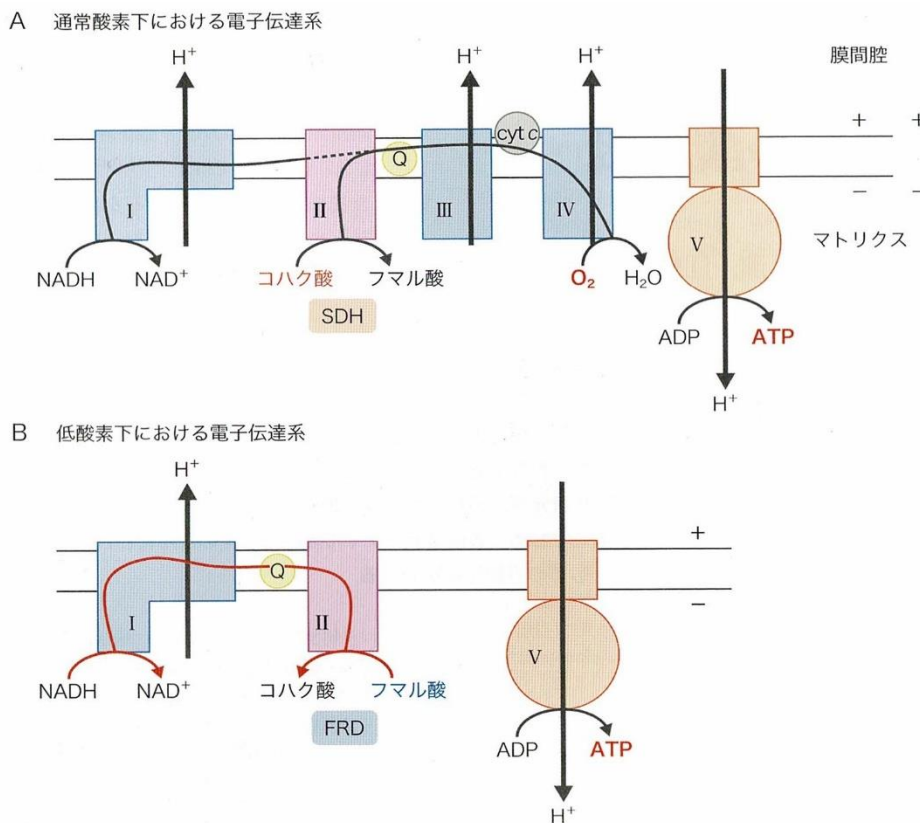
図4-5 酸化と還元は共役している

レドックス反応では、反応物Aは酸化され、反応物Bは還元される。その過程で、Aは電子を失い、Bは電子を獲得する。プロトンも電子とともに伝達され、実際に伝達されるのは(太い青矢印)水素原子である： $AH_2 + B \rightarrow A + BH_2$



自由エネルギーと電子を伝達する能力のために、NADは細胞内でのレドックス反応および一般的なエネルギー代謝における主要なエネルギー伝達体である。(A)それぞれのカーブした黒の矢印は酸化反応か還元反応を表している。太い青矢印は伝達される電子の経路を示している(図4-5と比較せよ)。(B) NAD^+ は酸化型であり、 $NADH$ は NAD^+ の還元型である。分子の網掛けになっていない部分(左)はレドックス反応で変化しない(訳注：緑色のH部分がリン酸基 $-PO_3^{2-}$ に置換されたものが $NADP^+$ である(274ページ参照)。また $NADPH$ については262ページの訳注参照)。

D.サダヴァ 他著
 大学生物学の教科書
 細胞生物学
 講談社 ブルーバックス
 P.220~221 より引用



実験医学増刊 がん代謝 ワールブルグを超えて P.72 より引用

クエン酸サイクルの一連の反応はいくつかの酵素複合体による電子伝達によって代謝反応が進められます。酵素複合体による電子伝達は電子伝達系と呼ばれています。

酸素呼吸により電子伝達が生じると、酵素複合体 I、III、IV が H^+ ポンプとして働き、 H^+ をミトコンドリアマトリクス外膜と内幕の膜間腔に汲み出します。このことによって、内膜内外に H^+ 濃度勾配ができ、これを駆動力として ATP 合成酵素を働かせて ATP を効率よく作り出すこととなります。

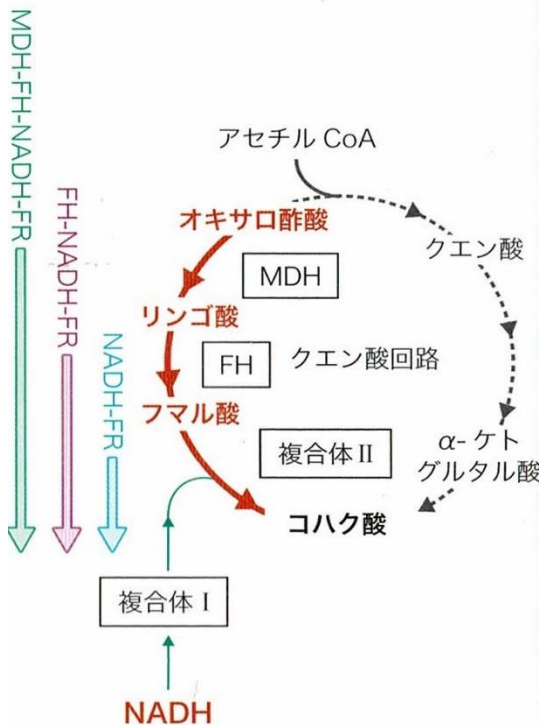
酸素が不足する場合は、酸素を必要としない電子伝達系を用いることによってエネルギーを作り出すこととなります。

酸素の代わりにフマル酸を電子の吸着剤として利用するフマル酸呼吸もその一つです。

酸素を利用しないフマル酸呼吸におきましては、NADH-フマル酸還元系が電子伝達を担います。

NADH-フマル酸還元系では、電子伝達系酵素複合体 I (NADH-キノン酸化還元酵素) と、酵素複合体 II (コハク酸-ユビキノン酸化還元酵素: SQR) の逆反応であるキノール-フマル酸酸化還元酵素の反応によって生じる H^+ の濃度勾配を利用して ATP 合成酵素を働かせて ATP を合成しています。

実験医学増刊 がん代謝
 ワールブルグを超えて P.74 より引用



NADH-フマル酸酸化還元系では酵素複合体IVを利用しませんので酸素は必要とされません。

通常のクエン酸サイクルでは、クエン酸からコハク酸、フマル酸を経てオキサロ酢酸に至りますが、フマル酸呼吸では逆回りとなり、アミノ酸が代謝されたオキサロ酢酸に始まりフマル酸からコハク酸で終了となります。

逆回りで半周して終わりとなります。

通常のクエン酸サイクルにおける代謝過程では酸化反応であったものが、フマル酸呼吸では逆の還元反応になることによって代謝反応が逆回転となります。

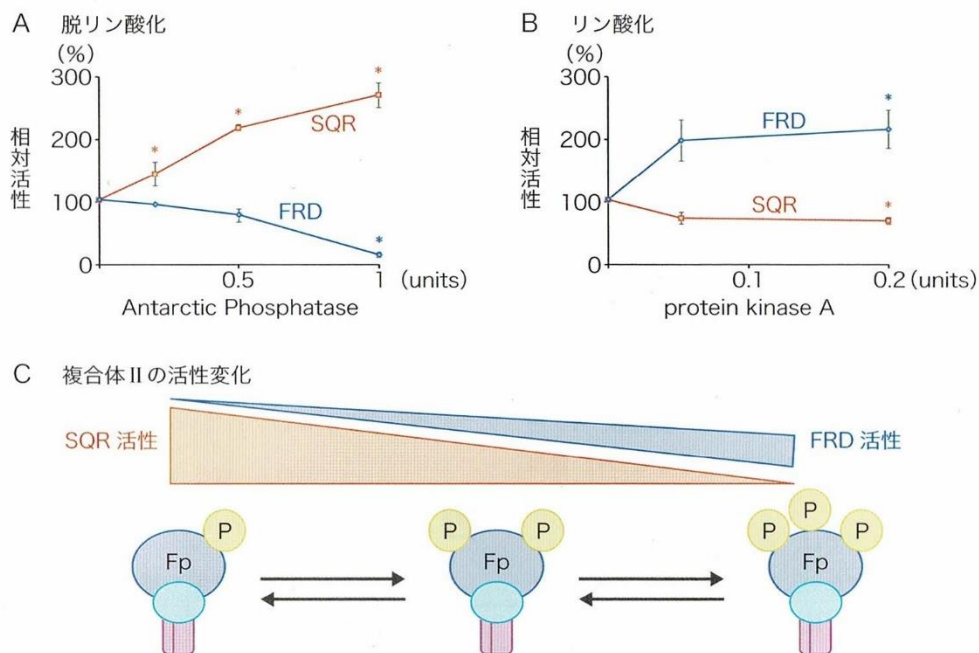


図2 複合体IIの変化

A) 脱リン酸化による複合体II活性変化. DLD-1細胞より分離したミトコンドリアを可溶化後, 異なるunit量の脱リン酸化酵素 (Antarctic Phosphatase) を37°C 2時間処理後, コハク酸-ユビキノン酸化還元酵素活性 (SQR) およびフマル酸還元酵素活性 (FRD) を測定した. B) リン酸化による複合体II活性変化. 同様にリン酸化酵素 (protein kinase A) を30°C 2時間処理後, SQRおよびFRD活性を測定した. C) 複合体II Fpサブユニットのリン酸化とその酵素機能変化. リン酸化部位はFpサブユニットに複数存在する. 複合体IIの活性は, Fpの脱リン酸化が多いとSQR活性が, リン酸化が多いとFRD活性が主となる. * $p < 0.05$ (vs 0, Student's t test). 文献9より引用.

実験医学増刊 がん代謝 ワールブルグを超えて P.74 より引用

電子伝達系の酵素複合体ⅡのサブユニットのFPにはリン酸化できる箇所がいくつかあり、グルコースが低下する環境下ではFPのリン酸化は進みます。

FPユニットのリン酸化が進むと、フマル酸からコハク酸への代謝反応が亢進し、脱リン酸化するとコハク酸からフマル酸への代謝が更新します。

つまり、グルコースの不足する環境下でFPユニットのリン酸化が進むとフマル酸呼吸になり、脱リン酸化が進むと通常のクエン酸サイクルが回ることとなります。

フマル酸呼吸ではクエン酸サイクルが逆回りになり、コハク酸が最終代謝産物となる半周サイクルとなります。その結果、フマル酸呼吸をするがん細胞ではコハク酸がたくさん作られることとなります。

コハク酸は、低酸素応答因子「HIF-1 α 」の安定化に寄与するほか、活性酸素の発生を増大させ、マクロファージの活性化をもたらします。これらは、がんの微小環境下においてはがんの生存に有利に働く要因となります。

フマル酸呼吸にかかわるNADH-フマル酸還元酵素複合体などの酵素活性は、電子伝達系酵素複合体Ⅱの阻害剤であるマロン酸で完全に阻害されたとの報告があります。(実験医学増刊ワールブルグを超えて P.77 参照)

また、「実験医学増刊 ワールブルグを超えて」の寄稿文「フマル酸呼吸」(P.71~78)中、P.76~77に「抗がん剤のターゲットとしてのフマル酸呼吸」の項に、

「パモ酸ビルビニウムは、寄生虫のNADH-フマル酸還元酵素を阻害することにより、抗寄生虫効果を示す。一方、パモ酸ビルビニウムは、疑似がん微小環境下のがん細胞に対し、殺細胞効果を示し、マウス xenograft において抗腫瘍効果を示す。さらに、パモ酸ビルビニウムは、がん微小環境下のNADH-フマル酸還元酵素活性を阻害するが、通常環境下ではSQRの活性を上昇させる。これは、パモ酸ビルビニウムが、複合体ⅡのFPサブユニットをリン酸化する効果があるためである。つまり、パモ酸ビルビニウムは、通常環境下の正常細胞に対しては毒性が低いですが、がん微小環境下のがん細胞特異的に毒性を示す。」

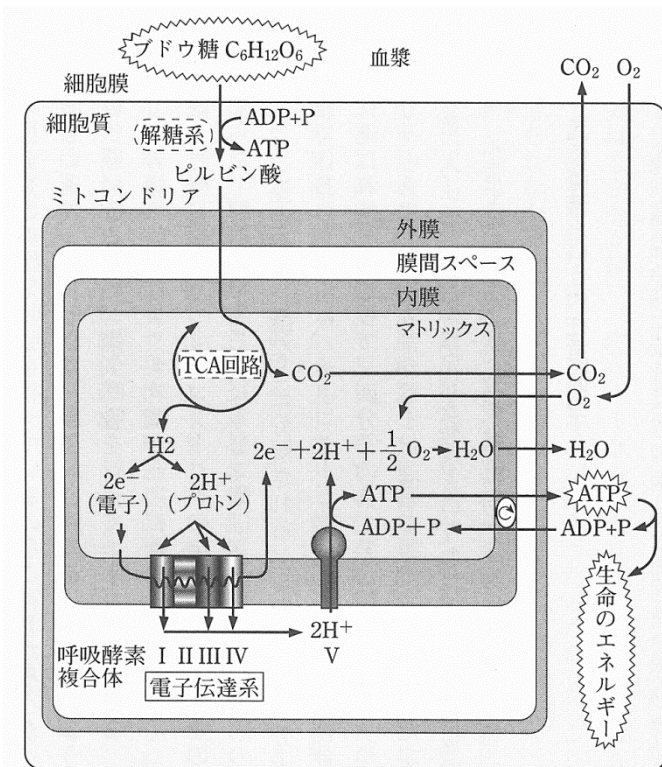
との記述があります。

低酸素でも低栄養でもない環境下でフマル酸呼吸をしていないがん細胞には標準治療で打撃を加え、標準治療が効果を発揮しにくい環境下でフマル酸呼吸に頼るがん細胞には「虫下し」で制圧するという組み合わせは大いに推奨されるべきではないでしょうか。

米国で通常治療に「虫下し」を併用して末期がんが短期間で消滅した事例もあります。

廉価で特許に縛られることのない「虫下し」を、標準治療に採用するための大規模臨床試験に、製薬メーカーは大金を先行投資することにもっと前向きになってもいいのではないのでしょうか。

ご参考までに



図では便宜上、内膜にクリステ構造をとらせていない。実際は図1-1に示したようなひだ状のクリステ構造をとることで表面積を大きくし、大量のATP合成が行えるようになっている。

図3-4 酸素呼吸によるATP合成の道すじ

ミトコンドリアミステリー
林 純一 著
講談社ブルーバックス
P.55

図3-4 酸素呼吸によるATP合成の道すじ

ブドウ糖からATPまで

ブドウ糖が細胞の中にある酵素の力によって無酸素で解糖されてピルビン酸ができ、ATP2分子が製造される。

ピルビン酸はミトコンドリアのマトリックスに入り、クエン酸などに分解される。

TCA回路に進み、水素分子が作られる。

この水素分子の電子はエネルギーを与えられて水素分子の電子軌道を飛び出し、水素

イオンと電子に分けられる。

電子は内膜に組み込まれた電子伝達系で働き、マトリクス内に戻る。

水素イオンはミトコンドリア内部の呼吸酵素複合体が一定の順番で並んだ電子伝達系に運ばれ、マトリクスから内膜を通過して内膜と外膜の間の区画に押し出される。

内膜と外膜の間に押し出された水素イオンの濃度が上昇すると、水素イオンの濃度の圧力差で、水素イオンが内膜に組み込まれた「プロトン水車」を通過し、プロトン水車を回転させてマトリクス内に戻る。

ATP合成酵素であるプロトン水車が回転することによって効率的に、アデノシン2リン酸(ADP)とリン酸(P)からアデノシン3リン酸(ATP)が製造される。ミトコンドリア内で有酸素解糖によって36個のATPが製造されるといわれている。

エネルギーを吸収して水素分子の電子軌道から飛び出し、電子伝達系で働き、マトリクス内に戻った自由電子は、自由電子の受容体である酸素分子により、プロトン水車を通過してマトリクス内に戻った水素イオンとともに酸素分子と化学反応を起こして水分子となる。

ミトコンドリア内に酸素が不足している場合は、マトリクス内には電子が充満し、マトリクス内外に高い電圧の差が生じ、ミトコンドリアから電子が放電される。放電された電子がマトリクス外に存在する酸素分子などに吸収されると活性酸素が発生する。すなわち、ミトコンドリア内に酸素が十分に供給されていないと活性酸素の発生量が多くなることになる。

第1章 筋肉の燃料の製造と供給のふしぎ

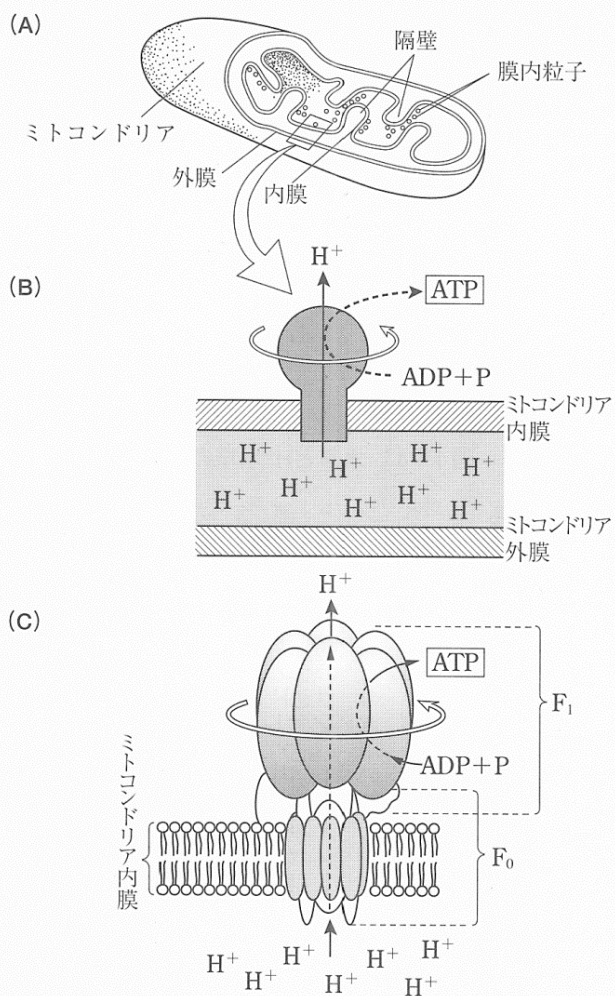


図1-3 ミトコンドリア内膜のH⁺水車によるATPの製造

21

メントにあふれ出る。

このときプロトン水車の F1 部分は水車が水流によって回るように回転する。

この水車は ATP 合成酵素として働き、回転することによって、アデノシン2リン酸(ADP)とリン酸(P)からアデノシン3リン酸(ATP)を効率よく製造する。

筋肉はふしぎ
杉 晴夫 著
講談社ブルーバックス
P.21

図1-3 ミトコンドリア内膜のプロトン水車によるATPの製造

プロトン水車

糖質の水素原子はすべて糖質から離れ、水素イオンとなる。

水素原子がどんどんたくさんの糖質から離れると、水素イオンがミトコンドリアの内膜と外膜の間のコンパートメント(区画)内にどんどんたまっていく。

コンパートメント内の水素イオン濃度は上昇し、コンパートメントの外にあふれ出ようとする圧力を生ずる。

水素イオンがたまったコンパートメントに接するミトコンドリア内膜には、これを貫通する「プロトン水車」が組み込まれている。

内膜と外膜の間のコンパートメントにたまった水素イオンはこの水車の中心の穴を通して内膜のさらに内側のコンパートメントにあふれ出る。

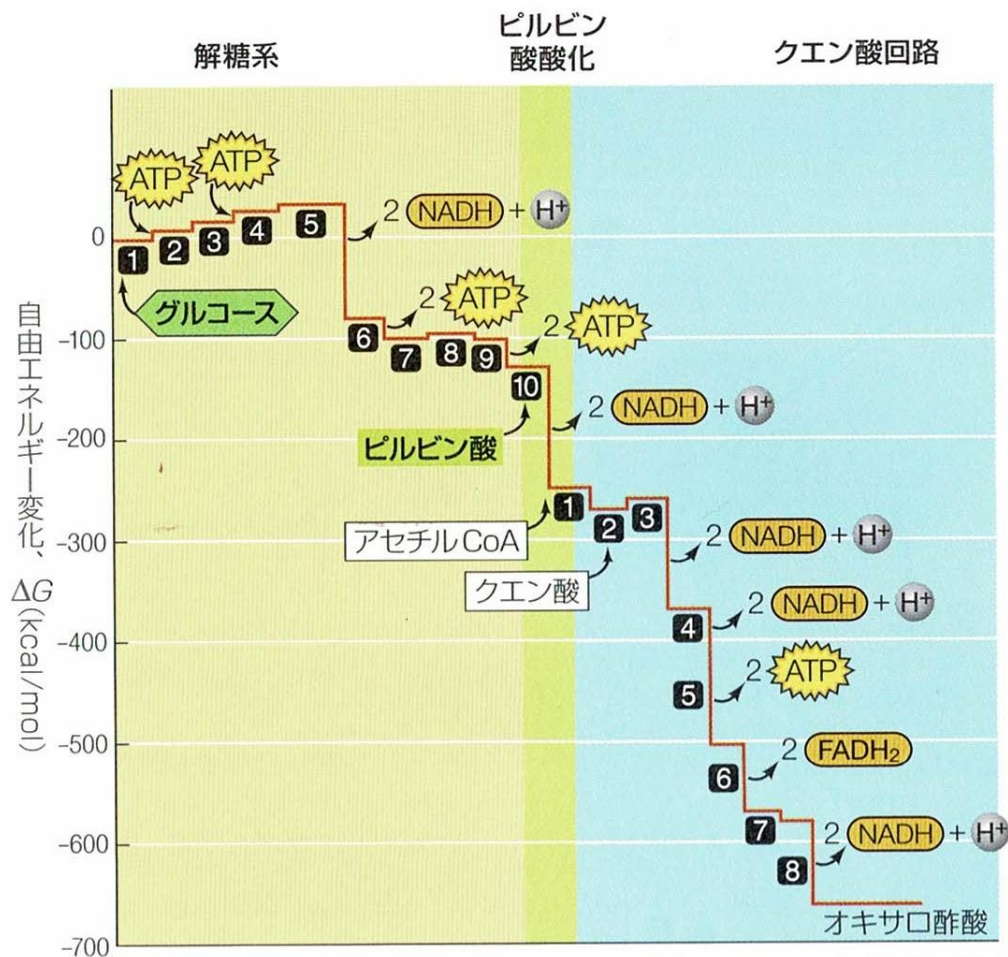
イオン形成とエネルギー

原子から電子1個がとれると陽イオンになります。原子に1個電子が与えられますと陰イオンになります。

電子をもらい陰イオンになるとときにはエネルギーが放出されます。陰イオンになるときに放出されるイオン化エネルギーのことを「電子親和力」といいます。

電子を放出して陽イオンになるとときにはエネルギーをもらいます。陽イオンになるときにもらうイオン化エネルギーのことを「イオン化エネルギー」といいます。

電子のやり取りにはエネルギーのやり取りが伴います。



D.サダヴァ 他著 大学生物学の教科書 細胞生物学
 講談社 ブルーバックス P.219 より引用

酸化還元反応を経て、オキサロ酢酸に代謝される過程で、グルコースが持つ自由エネルギーが変化していく様子が示されています。