

2. 細胞の損傷、適応と細胞死

1. Introduction

個人-臓器-組織-細胞 組織の成り立ち
分化-成熟、分化-脱分化

2. 細胞の微細構造と機能

核- クロマチン、核小体
細胞質-リボゾーム, 小胞体、ゴルジ装置、ミトコンドリア、リソゾーム
細胞骨格

3. 組織における細胞の多様性

幹細胞

上皮組織- 扁平上皮、皮膚、食道
円柱上皮、胃、腸、気道
移行上皮、膀胱

結合組織- 疎性結合組織、強靭結合組織

脂肪組織- 軟骨組織- 血管、血液- 筋組織- 神経組織-

4. 細胞損傷 細胞死-変性-萎縮

正常-適応-可逆的損傷-不可逆的損傷

細胞損傷の原因、細胞損傷の生化学的機序

可逆的虚血性損傷の機序 不可逆的損傷の機序

壊死：凝固壊死、融解壊死、乾酪壊死、壊疽

アポトーシス

5. 損傷に対する細胞の適応

萎縮、肥大、過形成、化生

細胞内の適応

リソソームによる分解, どん食, 小胞体の誘導、ミトコンドリアの変化

細胞骨格の変化、熱ショック蛋白

1. Introduction

細胞 生体内で生命現象を営む最小単位

個体 individual - 臓器 organ - 組織 tissue - 細胞 cell

分化と成熟

受精卵 → 幹細胞 stem cell → 各臓器の細胞

幹細胞：①自己複製能、②多分化能

分化 differentiation と脱分化 dedifferentiation

分化 → 未熟で均質な細胞群が、各々異なった特定の性質を獲得して
成熟した細胞に変化し、異質な細胞群に分かれていくこと。

成熟 maturation にほぼ同じ 反対語：脱分化

2. 細胞の微細構造と機能

細胞・・・核、細胞質、細胞膜

核

1. 核膜

2. クロマチン DNA+DNA 結合蛋白（ヒストンなど）

通常は、糸状の状態では核内に存在、細胞分裂の際には折りた
たまれ→46本の染色体（クロモソーム）に。

3. 核小体 RNA+RNA 結合蛋白

リボゾームの前駆体（リボソーム RNA）が形成

蛋白合成の盛んな細胞で大きい・・・癌細胞、未熟な細胞、再生細胞

細胞質 さまざまな細胞内小器官 organella を含む

1 リボゾーム：RNA から蛋白を合成（翻訳）

細胞質内に遊離しているもの、小胞体に付着しているものがある

セントラルドグマ：遺伝情報の発現の流れの基本原理

1. DNA を鋳型として mRNA が合成（転写）

2. mRNA から蛋白質が合成（翻訳）

- 2 小胞体-粗面小胞体・滑面小胞体：蛋白・脂質の合成、細胞内の物質輸送
- 3 ゴルジ装置（体）：蛋白の修飾（糖鎖付加） 分泌顆粒の形成
- 4 ミトコンドリア：クエン酸回路から得た電子と酸素を消費して、酸化的リン酸化（細胞内呼吸）を行い、エネルギー（ATP）を産生
- 5 ライソゾーム：細胞内外の不要物質の分解 多種の酵素を含む
- 6 細胞骨格：細胞形態保持 細胞内の物質輸送 細胞分裂、運動、分泌

3. 組織における細胞の多様性

幹細胞

組織中にわずかに存在する、未分化でさまざまな種類の細胞に分化する能力（多分化能）を持った細胞増殖能と自己複製能を有する

組織の細胞の更新、再生に関与

体性幹細胞 tissue stem cell : 通常組織中にごく少数存在する

胚性幹細胞 embryonal stem cell : 妊娠初期の初期胚に存在する

幹細胞の利用目的

1. 移植 骨髄中の造血幹細胞 → 骨髄移植(BMT)
末梢血中の幹細胞 → 末梢血幹細胞移植(PBSCT)
臍帯血中の幹細胞 → 臍帯血移植
2. 再生医療
骨髄幹細胞を病変に注入して血管を再生→心筋梗塞、血管閉塞の治療
脊髄損傷？ パーキンソン病？ の治療

上皮組織

生体の外表面（内腔面）を覆い、生体と外界との境界をなす細胞群

皮膚—重層扁平上皮（表皮） 食道— 重層扁平上皮

胃— 円柱上皮 腸粘膜— 円柱上皮 杯細胞(Goblet cell)

気道— 線毛円柱上皮 尿路（膀胱、尿管）— 尿路上皮（移行上皮）

悪性腫瘍の名称

上皮から発生した悪性腫瘍→ 癌腫 carcinoma, cancer

上皮以外から発生した悪性腫瘍→ 肉腫 sarcoma

*癌腫と肉腫を合わせて「がん」と総称する。

結合組織 (支持組織)

役割; 臓器、組織の支持、結合

1 線維性結合組織-疎性、強靱性

最も多い (ほとんどこれ): 皮下組織、神経、血管周囲など

細胞成分

線維芽細胞 (プロコラーゲンを産生、分泌→細胞外でコラーゲンに)

免疫担当細胞 (リンパ球、マクロファージ、肥満細胞など)

細胞外成分

細胞外基質 (ゲル状物質) (ヒアルロン酸、コンドロイチン硫酸)

膠原線維、弾性線維

2 脂肪組織 3 軟骨組織、骨組織 4 血管、血液

5 筋組織

1. 骨格筋 (横紋筋)・・・随意筋、四肢・体幹の筋

2. 平滑筋・不随意筋 消化管、気道、尿路、生殖器、血管壁

3. 心筋・・・不随意筋

6 神経組織

神経細胞・・・神経刺激の発生、伝達

神経膠 (グリア) 細胞・・・神経細胞の支持、栄養供給

4. 細胞損傷

一定の限度を越えた外的な有害刺激、内的な環境変化により細胞は損傷される。

限度内→ ホメオスターシスによる維持 限度以上→ 細胞損傷

不可逆的損傷: 刺激が取り除かれても細胞損傷が持続する

可逆的損傷: 刺激が取り除かれた際に細胞がもとの生理的な状態に戻る

細胞損傷のかたち

1 細胞死 (壊死) ネクロシス、アポトーシス

→細胞に不可逆的な高度な損傷が加わり、死滅すること。

- 2 変性 →細胞に一定限度内の損傷が加わることによって起こる、
可逆的な変化の総称。 腫脹、水腫変性（空胞変性）、脂肪変性
Cf. 萎縮
→細胞の数や大きさが減少することによって、組織や臓器の容積
が減少すること
肥大：細胞のサイズの増加およびそれによって生じる臓器サイズの増加

(ロビンス図 1-1) 心筋における正常 適応 可逆的損傷 不可逆的損傷

(ロビンス図 1-19) 正常な細胞と可逆的变化不可逆的变化

(ロビンス図 1-2) 細胞損傷と細胞の機能 細胞死および形態像の関係
ー細胞死は形態変化より早くおきる

(ロビンス図 1-14) 脂肪肝でトリグリセリドが蓄積する機序

1-6 の吸収、分解、放出のどのステップが障害されても脂肪の蓄積は生じる

細胞損傷の原因

- 1 虚血（低酸素症） 中枢神経系（脳）、心筋
→エネルギーの需要が高いため、低酸素に対する感受性が特に高い
→虚血による細胞損傷を来しやすい（脳梗塞、心筋梗塞）
- 2 化学物質 薬剤、抗癌剤、抗生物質、
あらゆる薬剤は細胞損傷を来し得る肝損傷、腎損傷
- 3 病原微生物 細菌、ウイルス、真菌
- 4 免疫反応 アナフェラキシー、自己免疫疾患
- 5 遺伝的異常 6 栄養障害
- 7 物理的要因 放射線（医原性）、熱傷、凍傷 8 加齢

(ロビンス p7) 細胞損傷の生化学的機序

1. ATP 枯渇
2. 酸素欠乏、活性酸素の生成
3. カルシウムのホメオスタシス消失
4. 原形質膜透過性の障害
5. ミトコンドリアの損傷

(ロビンス図 1-3) 酸素の細胞損傷における役割

虚血：細胞への酸素供給の減少

放射線、炎症、酸素毒性、化学物質、再灌流障害—活性酸素を通じて

(ロビンス図 1-4) 細胞室内 Ca イオン濃度上昇の原因とその結果

Ca の上昇はさまざまな酵素活性の上昇をもたらす。

(ロビンス図 1-5) ミトコンドリアの機能障害

Mt 膜透過性変異 プロトン濃度勾配の消失 Cyt C の流出

(ロビンス図 1-6) 可逆的虚血性損傷

酸化的リン酸化 ATP の低下 種々の細胞損傷をもたらす

不可逆的損傷の機序

1. ミトコンドリアの機能が回復しない(酸化的リン酸化、ATP 産生の消失)

2. 膜機能障害の発生

膜リン脂質消失の進行 細胞骨格異常-Ca⁺⁺イオン濃度の上昇

酸素由来の有毒なラジカル-虚血/再還流 脂肪崩壊産物

(ロビンス図 1-20) 虚血時の膜損傷の機序 好中球由来活性酸素種

(ロビンス図 1-7) フリーラジカル産生、細胞損傷、中和作用

壊死

過剰な有害刺激、生理的刺激→ 細胞の機能停止 (細胞死)

→ 細胞内の酵素活性化 (ライソゾーム内酵素)

細胞構成成分 (核、細胞内小器官) の分解 (自己融解)

→ 細胞膜の破壊、細胞内物質の逸脱 → 細胞の融解 (融解壊死)

細胞構成成分の凝固→ 細胞の凝固 (凝固壊死)

(ロビンス図 1-11) 自己どん食と異家どん食

凝固壊死と融解壊死

凝固壊死：凝固>融解 心筋梗塞、悪性腫瘍、結核など 白色〜黄白色

融解壊死：融解>凝固 脳梗塞 (脳軟化) 感染症

→白血球浸潤 酵素の分泌大

乾酪壊死：凝固壊死の一種。結核。肉眼的に黄白色、チーズ様。

壊疽：壊死に細菌感染を伴い、腐敗したもの。ガス壊疽。糖尿病。

ミイラ化：壊死組織から水分が蒸発し、乾燥した状態のもの

アポトーシス（→枯葉が落ちること。ギリシャ語）

細胞損傷によらない、能動的な細胞死のこと。

←→ネクローシスは細胞損傷による受動的な細胞死である

組織の発生・分化に関与。

発生の過程などで不要になった細胞を除去する必要がある。

ウイルスに感染した細胞の排除

損傷された細胞などを不要なものとして除去する必要がある。

細胞はこうした不要になった細胞を除去する、自分自身を能動的に殺すメカニズムが備わっている。

正常の発生、病原体に対する防御、組織のホメオスターシスの維持

アポトーシスの形態学的特徴

細胞の収縮-核の濃縮、断片化、細胞の断片化-アポトーシス小体の形成-マクロファージなどに貪食される

(ロビンス図 1-25) 皮膚角化細胞のアポトーシス、DNA 断片化

(ロビンス図 1-26) アポトーシス、機序の模式図

1：さまざまな内外の誘因がアポトーシスを引き起こす

2：調節因子：Bcl2 family

3：カスパーゼの活性化→エンドヌクレアーゼ、プロテアーゼ活性化

4：アポトーシス小体の形成、マクロファージによるどん食

5. 損傷に対する細胞の適応

萎縮： 肥大： 過形成：

萎縮： 細胞、組織、臓器の容積が減少すること

cf. 低形成 先天的に形成が不十分で容積が小さいこと)

- ・ 細胞の容積、数の減少による

1 生理的萎縮

胸腺の萎縮、閉経後の子宮、卵巢萎縮、老人性萎縮

2 無為萎縮（廃用性萎縮）

組織、臓器の機能が長期間制限されることによって起こる萎縮
透析腎、長期臥床による筋萎縮

3 圧迫萎縮

組織、臓器が持続的に圧迫されることによって起こる萎縮。

・水腎症

尿路結石→尿のうっ滞→腎盂の拡張→慢性に続くと、腎実質は圧迫萎縮

褥創

- ・いわゆる「床ずれ」 仙骨部、肩甲骨、踵、後頭部
- ・長期臥床→骨の突出した圧迫を受けやすい部分に潰瘍が形成
- ・原因 圧迫萎縮 圧迫による血液循環損傷 力学的作用 汚染（感染）
全身状態の低下→免疫抑制状態→持続的な感染

（ロビンス図 1-8）脳の萎縮 82 歳男性、25 歳男性

肥大と過形成

肥大→細胞の大きさが増すことによって臓器・組織の大きさが大きくなること

過形成→細胞の数が増すことによって臓器・組織の大きさが増すこと

生理的 スポーツ選手の心臓、筋肉

病的	作業性（労作性）	高血圧による心肥大
	代償性	片腎摘除
	ホルモン性	巨人症（成長ホルモン）
	バセドウ病による甲状腺腫（甲状腺自己抗体による）	
慢性刺激による	たこ（べんち）	物理的刺激
特発性	半身肥大症・・・遺伝性疾患など	

(ロビンス図 1-9) 妊娠期間中の子宮の生理的肥大

ホルモン性の肥大・過形成の例

1. 巨人症（先端巨大症）

症状 ・巨人症 ・手足が大きい ・眉弓部の膨隆 ・下顎の突出
下垂体腺腫（良性腫瘍） 成長ホルモン(GH)を過剰に産生

2. バセドウ病 別名、甲状腺機能亢進症

1. びまん性の甲状腺腫大 2. 眼球突出 3. 甲状腺機能亢進症状
仮性肥大

実質組織は萎縮するが、結合組織や脂肪組織がその間を補い、見かけ上、
肥大するようにみえること。

筋ジストロフィー：ふくらはぎ（腓腹筋）の仮性肥大

(ロビンス図 1-10) : 化生 一つの成熟したタイプの細胞が他の成熟したタイプ
の細胞に可逆性を保ちつつ置き換わること