平成２５年度　第２学年講義

病理学２

組織再生

フロンティア医学研究所　組織再生学部門

三高　俊広

組織再生

学習項目

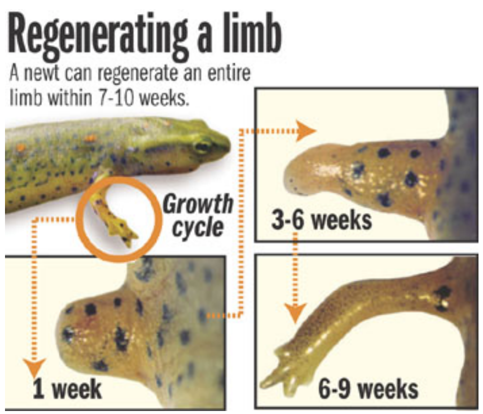
1.　組織修復・再生

2.　幹細胞

“ヒトの体は再生するだろうか？”

「再生」の定義

形態的にもまた機能的にも、失われた組織と同等に復元されること

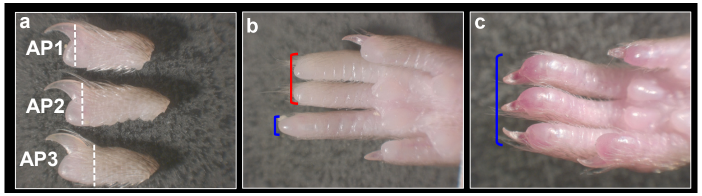


肩からの神経が無いと再生は起こらない

ヒトの足は再生するか？　NO

事故により切断した左足

マウス指先の再生



Germ-layer and lineage-restricted stem/progenitors regenerate the mouse digit tip
Rinkevich Y, Lindau P, Ueno H, Longaker MT, Weisman IL. Nature 476: 409-414 (2011)

A wide range of tissue stem/progenitor cells contribute towards the restoration of the mouse distal digit

様々な組織（神経、血管、結合組織、皮膚、etc）に分化できる組織幹細胞の存在

⇩

ヒトでも再生する臓器・組織がある

Prometheus Bound, Peter Paul Rubens (Philadelphia 美術館蔵)

ギリシア神話の時代

Prometheus

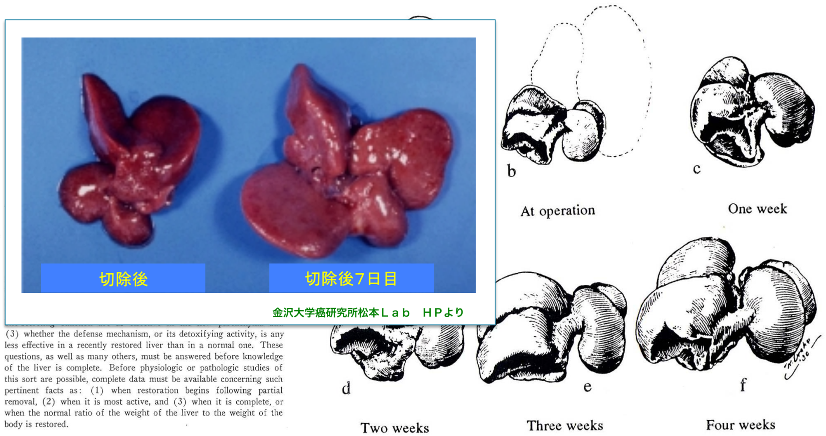
ギリシア神話

人間に火を与えたことで、Zeusの
怒りをかい、コーカサスの山の岩に
鎖で繋がれ、永遠に大鷲に肝臓を
ついばまれる刑に処された。
Prometheusは不死の身であったので
肝臓は翌朝には元に戻ってしまう。
死ぬことも出来ず、毎日、永遠に苦しむ。

肝臓の再生

肝再生　Liver Regeneration

ラット２／３部分肝切除　Partial Hepatectomy (PH)



(3) whether the defense mechanism, or its detoxifying activity, is any less effective in a recently restored liver than in a normal one. These questions, as well as many others, must be answered before knowledge of the liver is complete. Before physiologic or pathologic studies of this sort are possible, complete data must be available concerning such pertinent facts as: (1) when restoration begins following partial removal, (2) when it is most active, and (3) when it is complete, or when the normal ratio of the weight of the liver to the weight of the body is restored.

恒常性維持ーホメオスターシス (Homeostasis)

ヒトの体は　約６０兆（６ｘ１０^{13}）個の細胞からなる

個々の細胞は寿命がある

老いた細胞は死に、分裂によって新しい細胞に置き換わる

常に再生が起こっている

臓器・組織の大きさは、成体では一定 → 再生と細胞死のバランス

老化 → → 細胞死　＞　新生細胞

臓器・組織の実質細胞数減少 → 臓器・組織の萎縮

ヒト正常組織の再生

- 生理的再生系組織 (Physiologically renewal system)

  皮膚・毛、小腸、血球

- 条件再生系組織　(Conditionally renewal system)

  肝臓、結合組織、血管内皮、平滑筋

- 非再生系組織　(non-renewal system)

  神経細胞、骨格筋、心筋

生理的再生系組織　Physiologically renewal system

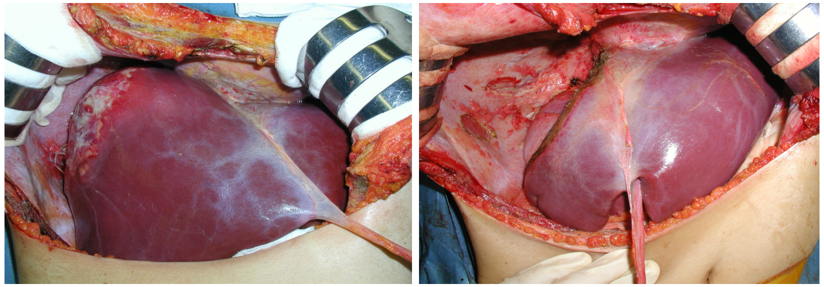
• 皮膚：	• 約１ヶ月
• 爪：	• 0.1 mm/日　再生するのに3ー6ヶ月
• 毛髪:	• 約10万本　50ー100本/日脱毛　2ー6年成長
• 血液：	• 赤血球120日　顆粒球　～２週間　Ｔ細胞４～６ヶ月　血小板１０日
• 小腸：	• 吸収上皮細胞　２～４日　杯細胞　３～５日　Paneth cells　約30日
• 子宮内膜：	• 28ー30日周期
• 精子：	• ～64日

幹細胞（Stem cells）が細胞を生み出している

条件再生系組織
Conditionally renewal system

- 肝再生　Liver Regeneration
- 創傷治癒　Healing of wound

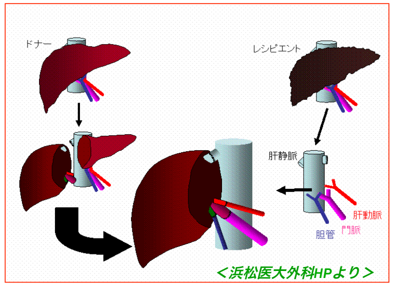
肝臓は再生する臓器



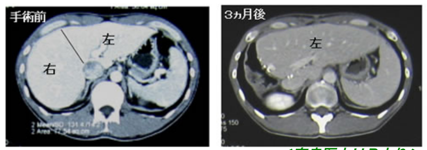
術前　　術後1ヶ月　　術後5年

ヒト生体肝移植

手術方法

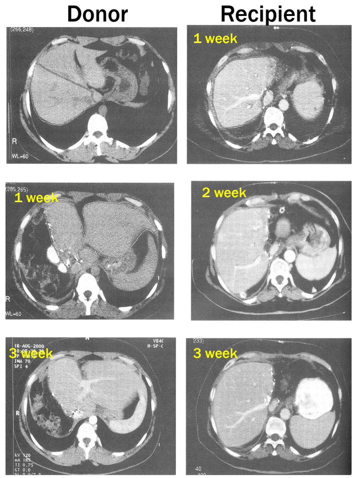


＜浜松医大外科HPより＞



＜奈良医大ＨＰより＞

ＣＴ画像



創傷治癒　Healing of wound

創傷　(Wound)：体表面や体内臓器組織の損傷又は欠損

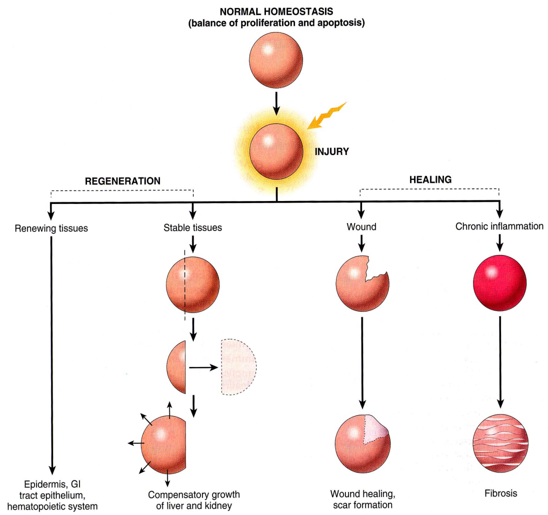
創傷治癒
Healing of wound
損傷部位が元の組織と同等に復元するか（再生）、瘢痕(Scar)を残して修復(Repair)される機転

創傷治癒
Healing of wound

- **再生 Regeneration**：形態的にも、また機能的にも失われた組織と同等に復元されること
- **瘢痕 Scar**：欠損組織が肉芽組織と（膠原collagen）線維によって置換されること

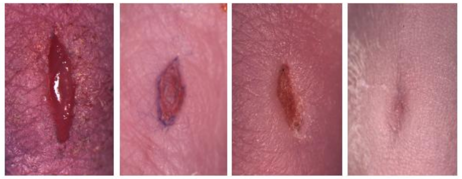
＊線維：　生体内の繊維については「線維」が使われる

再生と修復　(Regeneration and Healing)



再生する場合

切創（手術創）



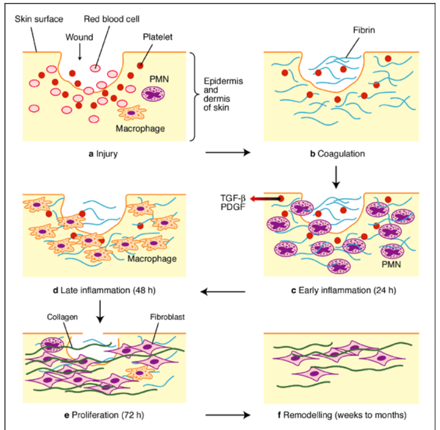
再生しない場合

やけど後の肥厚性拘縮

一年後自然治癒

Wound Healing Center Homepageより

創傷治癒過程と肉芽組織　Granulation



The phases of cutaneous wound healing

Expert Reviews in Molecular Medicine©2003 Cambridge University Press

第一期：炎症反応期　　　受傷後4，5日

- 血液凝固により止血し、血小板から放出されたサイトカインにより、白血球、リンパ球、単核球の遊走が起こる
- 単核球が貪食細胞（マクロファージ）になり、放出するサイトカインにより線維芽細胞の遊走を促進する
- （炎症の四徴）が起こる

第二期：増殖期（肉芽形成期）受傷後～1，2週

- 線維芽細胞による膠原線維（コラーゲン）産生
- 毛細血管の発達
- 肉芽組織形成

第三期：安定期

- コラーゲンの産生と分解が平衡化
- 細胞成分の減少
- 瘢痕化(Scar formation)

器質化
Organization

ケロイド(Keloid)

創傷治癒過程で膠原（コラーゲン）線維が過剰に作られることによっておこる

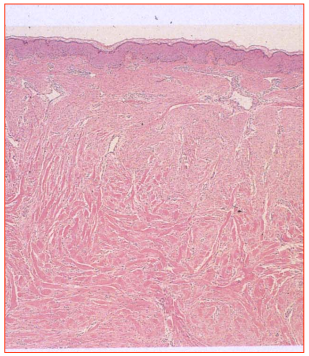
皮膚から盛り上がった腸詰状、線条状の硬い組織　（良性線維増殖性病変）

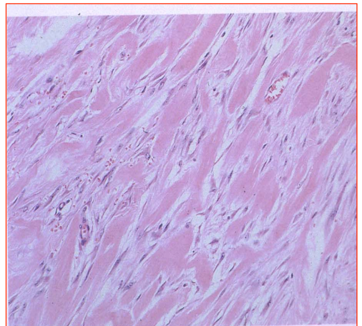
内因性・外因性：　放射線被曝者や若い女性、精巣摘出患者に多い

胸部外科手術跡

ピアース跡

ケロイド (Keloid)





硝子化した膠原線維

Key Point　1

ヒトの体において

- 正常組織は、その再生の仕方から3つに大別される
  - 生理的再生系組織
  - 条件再生系組織
  - 非再生系組織
- 創傷が治癒する過程には2種類ある。

再生（Regeneration) と修復(Repair) ⇒ 元通りなるか､瘢痕(Scar)を残す

ケロイド（Keloid)形成

- 創傷治癒は、炎症期、肉芽形成（組織 Granulation)期を経る
- 再生するか否かは、組織と創傷の程度及び治療法による

組織再生

学習項目

1.　組織修復・再生

2.　幹細胞

幹細胞　(Stem Cells)

幹細胞
Stem cells

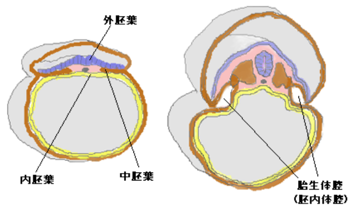
- 胚性幹細胞
  Embryonic stem cells (ES cells)
- 体性（組織）幹細胞
  Tissue-specific stem cells (Adult stem cells)

幹細胞　(Stem Cells)

分化の多能性（方向性）

幹細胞
Stem cells

全能性幹細胞 Pluripotent stem cells	全ての個体構成細胞に分化可能
多能性幹細胞 Multipotent stem cells	三胚葉性の細胞に分化可能 *Bipotent stem cell
単能性幹細胞 Monopotent stem cells	1種類の細胞にのみ分化可能



受精卵 ⇨ 胞胚 ⇨ 三胚葉

外胚葉 Ectoderm

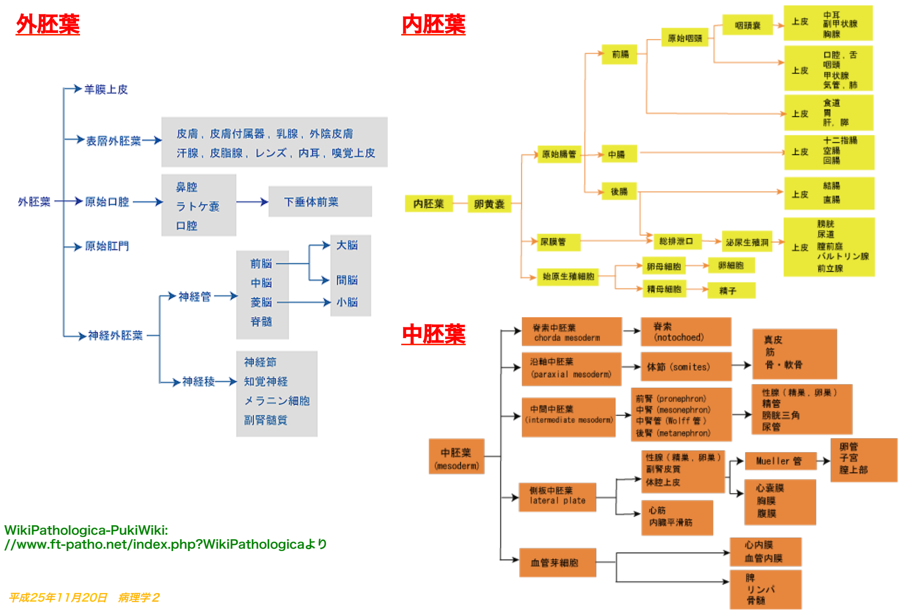
- 皮膚
- 付属器
- 感覚器
- 神経

中胚葉 Mesoderm

- 筋肉、
- 骨
- 結合組織
- 心臓・血管
- 脾臓・リンパ管
- 腎臓・尿管
- 性腺

内胚葉 Endoderm

- 消化管
- 消化腺
- 肺
- 肝臓、膵臓
- 腹膜・胸膜
- 喉頭・気管
- 膀胱・尿道



WikiPathologica-PukiWiki:
//www.ft-patho.net/index.php?WikiPathologicaより

幹細胞　(Stem Cells)

- **全能性幹細胞　(Pluripotent [totipotent] stem cells)**

  全ての細胞に分化可能な細胞

  - ES細胞　Embryonic stem cells
  - iPS細胞　Induced pluripotent stem cells

- **多能性幹細胞 (Multipotent stem cells)**

  三胚葉性の細胞に分化する能力を持つ細胞

  - 造血幹細胞　Hematopoietic stem cells
  - 間葉系幹細胞（骨髄、脂肪、臍帯血）Mesenchymal stem cells

    Muse細胞　（Multilineage-differentiating stress enduring cells）

幹細胞の細胞周期

幹細胞の細胞周期の特徴　静止期（G０−G１）にある

造血幹細胞の場合　S, G2, M期の細胞：　５%以下
G０期：　７５%

Allsopp R, et al. J Exp Med, 193:917 (2001)

幹細胞（Stem cells)　通常、Dormant な状態

⇩

Transit-amplifying (TA) cells ← 実際に増えている幹細胞

⇩

前駆細胞（Progenitor cells）

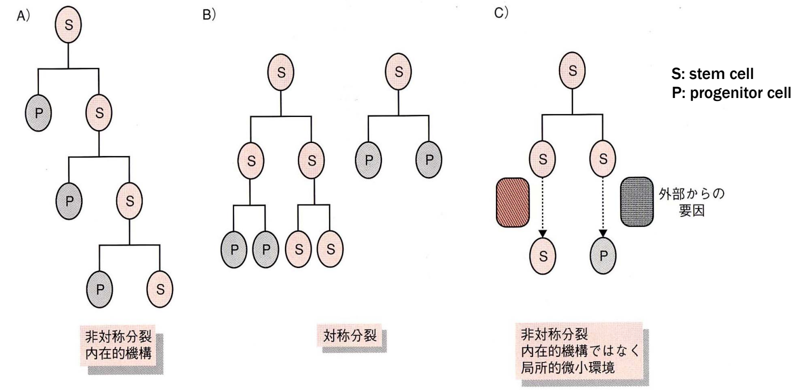
⇩

分化細胞（Differentiated cells）

幹細胞の分裂様式

幹細胞の特徴

- 未分化能の維持（自己保持能）
- 自己複製能
- 嬢（分化）細胞の供給



前駆細胞（Progenitor cells）：　最終分化した細胞と同様の分化能を持ち、尚かつ多数の娘細胞を生み出せる能力を持つ細胞

Key Point 2

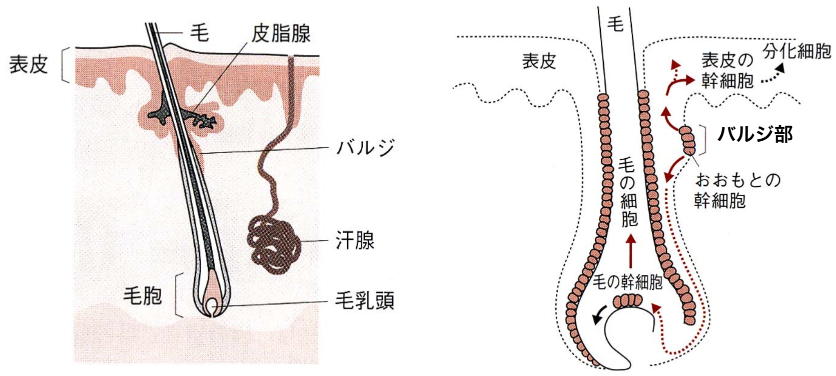
- 幹細胞には、胚性幹細胞と体性（組織）幹細胞がある
- 幹細胞は分化可能な細胞の種類から、全能性、多能性、単能性に分けられる
- 幹細胞は、①自己複製能、②自己保持能、③娘（分化）細胞の供給能、を有する
- （体性）幹細胞は、静止期にあり、細胞分裂は通常抑制されている

幹細胞　(Stem Cells)

幹細胞
Stem cells

- 胚性幹細胞
  Embryonic stem cells (ES cells)
- 体性（組織）幹細胞
  Tissue-specific stem cells (Adult stem cells)

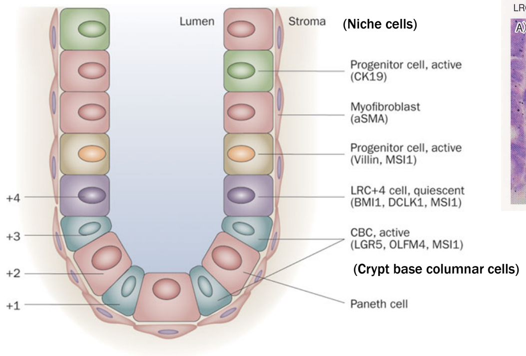
生理的再生系組織の再生　ー　毛



バルジ部 (Buldge)　表皮、毛包、皮脂腺の幹細胞を供給している部分

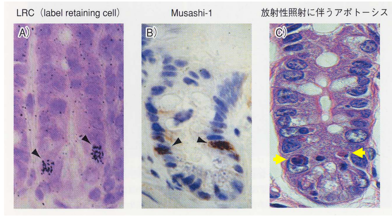
生理的再生系組織の再生　ー　小腸

Location of putative intestinal stem/progenitor cells



小腸cryptにおける幹細胞の存在部位

Transit-amplifying (TA) cellsの特徴



1 division/day

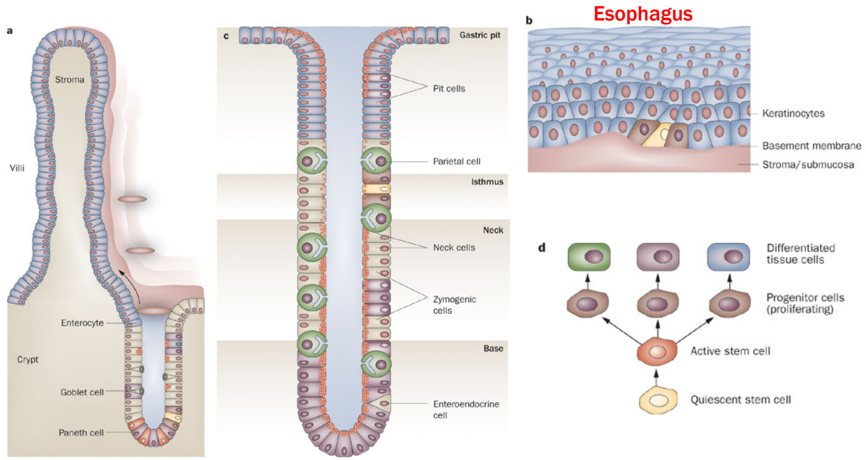
細胞寿命

吸収上皮細胞：　２〜４日
杯(Goblet)細胞：３〜５日
Paneth cells：　約３０日

Paneth cellsは、nicheとして働いている

Quante M & Wang TC, Nat Rev Gastroenterol Hepatol, 6, 724 (2009)

消化管組織における幹細胞の種類と存在部位



Quante M & Wang TC, Nat Rev Gastroenterol Hepatol, 6, 724 (2009)

生理的再生系組織の再生　ー　血球

造血組織

胎児期：　肝臓
成体：　骨髄

マウス骨髄中の造血幹細胞の頻度：

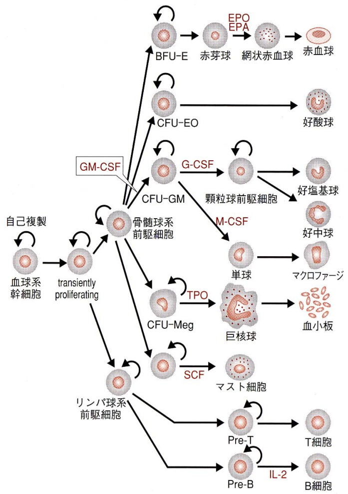
200 〜1000 cells
(<0.1% of CD133⁺ cells)

Long-term quiescent (reserved: backup)
HSCs: 1 division/145 days

造血幹細胞 Actively cycling (primed)

有核細胞　　赤血球

4×10^6 細胞　　2.4×10^8 細胞



Somatic mutations found in the healthy blood compartment of a 115-yr-old woman demonstrate oligoclonal hematopoiesis.
Holstege H, Pfeiffer W, Sie D, Hulsman M, Nicholas TJ, Lee CC, Ross T, Lin J, Miller MA, Ylstra B, Meijers-Heijboer H, Brugman MH, Staal FJ, Holstege G, Reinders MJ, Harkins TT, Levy S, Sistermans EA.
Genome Res. 2014 May;24(5):733-42.

the majority of the peripheral white blood cells were offspring of two related hematopoietic stem cell (HSC) clones. Moreover, telomere lengths of the WBCs were significantly shorter than telomere lengths from other tissues.

Dr. Holstege explains that she and her team may have uncovered results that point at the limits of human longevity:

"To our great surprise we found that, at the time of her death, the peripheral blood was derived from only two active hematopoietic stem cells (in contrast to an estimated 1,300 simultaneously active stem cells), which were related to each other."

In addition to these findings, upon examining the length of the telomeres - protective repetitive sequences at the ends of chromosomes - the team found that the white blood cell telomeres were 17 times shorter than those in the brain.

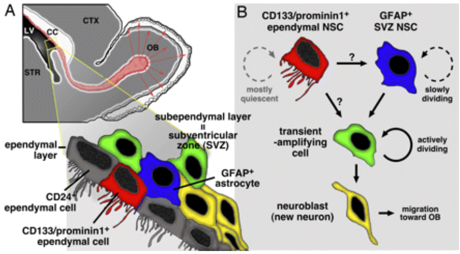
Dr. Holstege says as a result of this finding, they "speculate that most hematopoietic stem cells may have died from 'stem cell exhaustion,' reaching the upper limit of stem cell divisions."

However, she adds that future studies need to investigate whether stem cell exhaustion is a likely cause of death at very old ages.

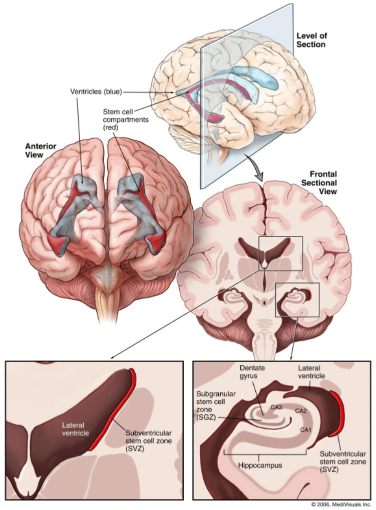
非再生系組織の再生　ー　神経

中枢神経系の神経幹細胞

- 海馬歯状回
- 脳室周囲（側脳室）
- 嗅球



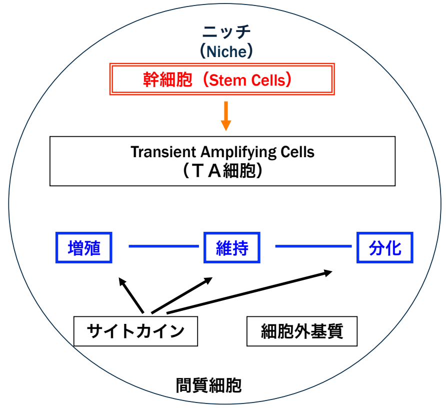
Nakafuku M et al. PNAS, 2008



Barani IJ et al. Int J radiat Oncol biol Phys, 2007

骨髄の構造と造血環境

ニッチ (niche)　幹細胞の増殖・分化・維持に必要な環境：サイトカインと間葉細胞（ストローマ細胞）



Key Point 3

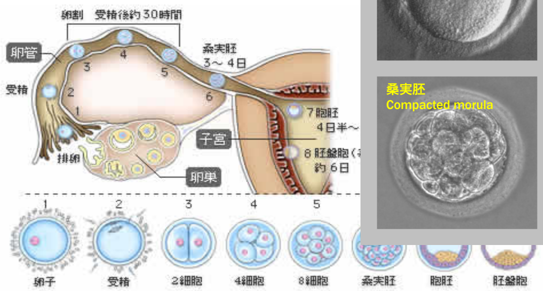
体性（組織）幹細胞

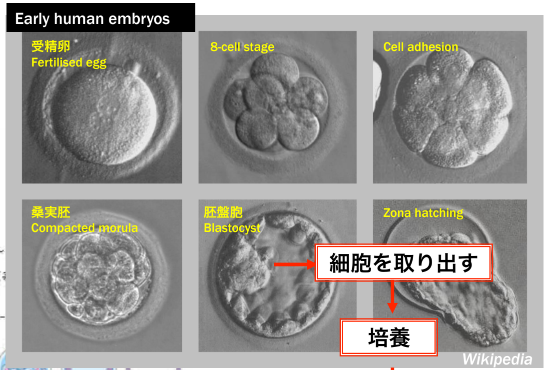
- 生理的再生系組織において存在が明瞭
    - 血液、皮膚、消化管において研究が進んでいる
- 通常静止期にあり、非対称分裂によりTA細胞を産生し、TA細胞が分裂し分化細胞を供給する
- 条件再生系組織においても組織の新陳代謝は起こっており、幹細胞も存在するが、分化細胞を供給しているか否か現時点ではよくわかっていない
- 非再生系組織においても幹細胞は存在する
- 幹細胞の増殖・分化・維持に必要な微小環境をニッチ（niche)という

幹細胞　(Stem Cells)

幹細胞 Stem cells
- 胚性幹細胞 Embryonic stem cells (ES cells)
- 体性（組織）幹細胞 Tissue-specific stem cells (Adult stem cells)

ES細胞の樹立方法





細胞を取り出す

培養

ES細胞作製

残りの受精卵

（予備で凍結保存）

不妊治療 → 排卵誘発剤 → 体外受精

数個

患者子宮

ＥＳ細胞

ＥＳ細胞は、個々の細胞が全能性を維持している桑実胚（Morula)から胚盤胞（Blastocyst)の内部細胞塊までの細胞から樹立可能

受精卵 (Zygotes)

桑実胚（Morula)

胞胚（Blastosphere）

胚盤胞（Blastocyst） ─ 内部細胞塊（inner cell mass）／ 栄養外胚葉（trophectoderm） ⟶ 胎盤形成

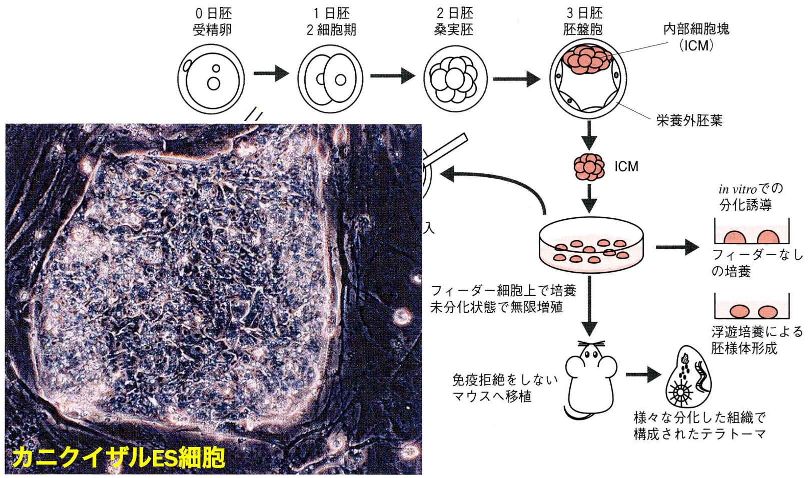
全ての細胞が全能性を有する Embryonic & extraembryonic tissues (totipotent)

全ての細胞が多能性を有する Embryonic tissues (pluripotent)

細胞が全能性（Pluripotency）を持つことを示すには？

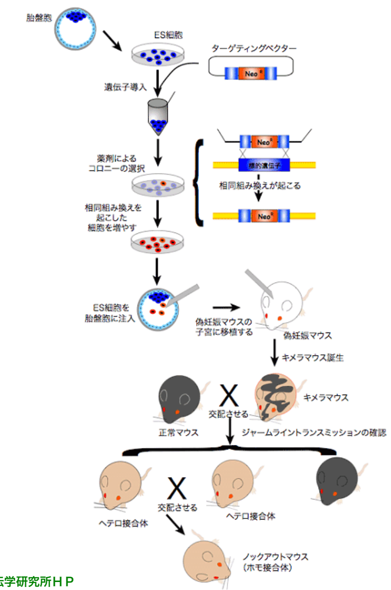
「ES細胞は胚盤胞（Blastocyst）に入れると正常発生し、キメラ動物になる」

ES細胞　（Embryonic Stem Cells）



培養には、Feeder cellsとLIF (Leukocyte inhibitory factor)が必要

Knockout Mice 作製

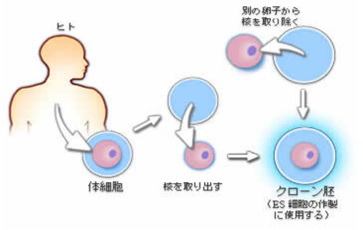


国立遺伝学研究所ＨＰ

クローンの作製方法

体細胞核を未受精卵に移入すると核のリプログラミング（初期化）を起こすことができる
＊クローン羊ドリー

（ハワイ大学若山照彦らーホノルル法）



子宮に戻す

クローン動物：　ヒツジ、マウス、ネコ、ウサギ、ブタ、ラット、イヌ等

クローン人間？

クローン動物の作製

体細胞核移植卵が産仔へ発生する割合
０．１〜５％

核の由来	分化の程度	遺伝子の修飾	核移植後の個体への発生能
初期胚	−	−	正常個体
ES　細胞	−	−　〜　＋	正常個体、 産後直死
胎仔期生殖細胞	−	＋	胎仔期で死滅
分化した体細胞	＋	−（？）	形態形成異常、 産後直死 正常個体
体性幹細胞	＋or−	−（？）	？

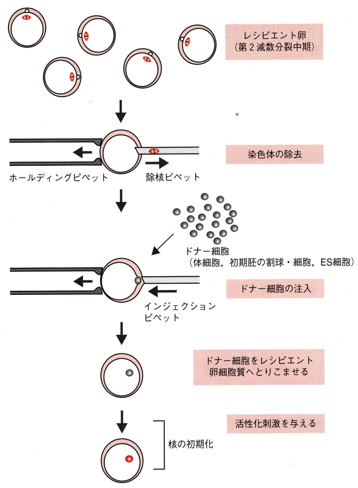


図１◆核移植の概略

ヒトES細胞の問題点

- **受精卵を破壊する**　　不妊治療に用いられなかった受精卵を使用する

ヒトES細胞研究における倫理的問題点

- ひとES細胞の樹立のためには受精卵を使用する
  - 受精卵を提供する夫婦への適切なインフォームドコンセントに関する説明
  - 受精卵の滅失（ヒトに成長する可能性をなくすこと）の倫理的問題点
- ヒトES細胞の樹立・分配・使用の徹底的な管理
- 研究の倫理審査等について定めた指針の公開・施行
- 健康なボランティアからの未受精卵の提供の問題

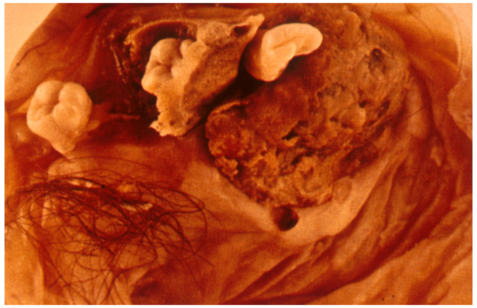
- **技術的問題点**　　ほぼ全てのクローンには何らかの欠陥が見つかっている；
テロメア長が短い、エピジェネティック異常
- **拒絶反応が起こる**　　ES細胞由来の細胞は、患者のMHCと異なる可能性が高い
- **腫瘍（奇形腫）形成の可能性**　　未分化な細胞を異所に移植すると奇形腫
（Teratoma)が形成される

ヒトES細胞の問題点

- **腫瘍（奇形腫）形成の可能性**

奇形腫
Teratoma

未分化な細胞を本来の組織とは
別の部位に移植すると奇形腫
（Teratoma)が形成される

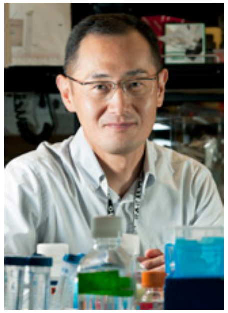


３胚葉由来の細胞・組織からなる

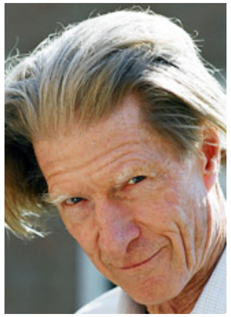
ヒトの卵巣・精巣腫瘍でよく見られる

The Nobel Prize in Physiology or Medicine 2012 was awarded jointly to Sir John B. Gurdon and Shinya Yamanaka

"for the discovery that mature cells can be reprogrammed to become pluripotent"

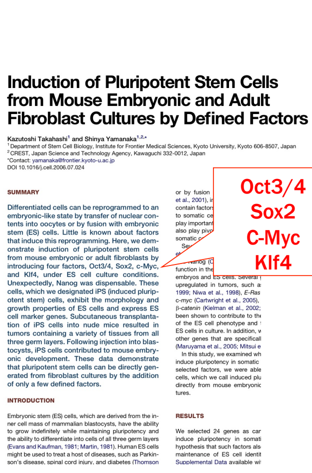


遺伝子によるreprogramming



体細胞核移植によるreprogramming

再生医学におけるBreakthrough



Cell

Induction of Pluripotent Stem Cells from Mouse Embryonic and Adult Fibroblast Cultures by Defined Factors

Kazutoshi Takahashi[1] and Shinya Yamanaka[1,2,*]
[1] Department of Stem Cell Biology, Institute for Frontier Medical Sciences, Kyoto University, Kyoto 606-8507, Japan
[2] CREST, Japan Science and Technology Agency, Kawaguchi 332-0012, Japan
*Contact: yamanaka@frontier.kyoto-u.ac.jp
DOI 10.1016/j.cell.2006.07.024

SUMMARY

Differentiated cells can be reprogrammed to an embryonic-like state by transfer of nuclear contents into oocytes or by fusion with embryonic stem (ES) cells. Little is known about factors that induce this reprogramming. Here, we demonstrate induction of pluripotent stem cells from mouse embryonic or adult fibroblasts by introducing four factors, Oct3/4, Sox2, c-Myc, and Klf4, under ES cell culture conditions. Unexpectedly, Nanog was dispensable. These cells, which we designated iPS (induced pluripotent stem) cells, exhibit the morphology and growth properties of ES cells and express ES cell marker genes. Subcutaneous transplantation of iPS cells into nude mice resulted in tumors containing a variety of tissues from all three germ layers. Following injection into blastocysts, iPS cells contributed to mouse embryonic development. These data demonstrate that pluripotent stem cells can be directly generated from fibroblast cultures by the addition of only a few defined factors.

INTRODUCTION

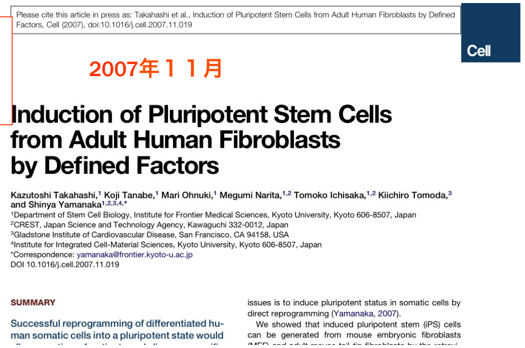
Embryonic stem (ES) cells, which are derived from the inner cell mass of mammalian blastocysts, have the ability to grow indefinitely while maintaining pluripotency and the ability to differentiate into cells of all three germ layers (Evans and Kaufman, 1981; Martin, 1981). Human ES cells might be used to treat a host of diseases, such as Parkinson's disease, spinal cord injury, and diabetes (Thomson

RESULTS

Oct3/4
Sox2
C-Myc
Klf4

2006年8月

体細胞から全能性幹細胞を作ることができた
（iPS細胞：人工多能性幹細胞）



Please cite this article in press as: Takahashi et al., Induction of Pluripotent Stem Cells from Adult Human Fibroblasts by Defined Factors, Cell (2007), doi:10.1016/j.cell.2007.11.019

Cell

2007年１１月

Induction of Pluripotent Stem Cells from Adult Human Fibroblasts by Defined Factors

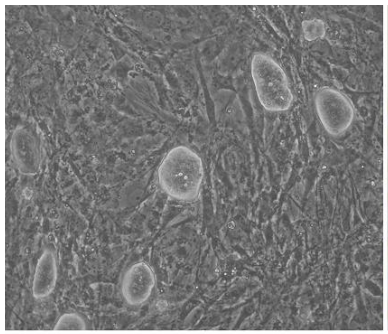
Kazutoshi Takahashi,[1] Koji Tanabe,[1] Mari Ohnuki,[1] Megumi Narita,[1,2] Tomoko Ichisaka,[1,2] Kiichiro Tomoda,[3] and Shinya Yamanaka[1,2,3,4,*]
[1]Department of Stem Cell Biology, Institute for Frontier Medical Sciences, Kyoto University, Kyoto 606-8507, Japan
[2]CREST, Japan Science and Technology Agency, Kawaguchi 332-0012, Japan
[3]Gladstone Institute of Cardiovascular Disease, San Francisco, CA 94158, USA
[4]Institute for Integrated Cell-Material Sciences, Kyoto University, Kyoto 606-8507, Japan
*Correspondence: yamanaka@frontier.kyoto-u.ac.jp
DOI 10.1016/j.cell.2007.11.019

SUMMARY

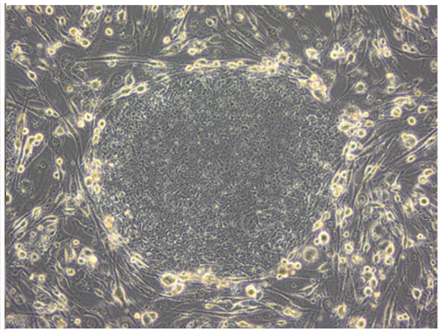
Successful reprogramming of differentiated human somatic cells into a pluripotent state would

issues is to induce pluripotent status in somatic cells by direct reprogramming (Yamanaka, 2007).
We showed that induced pluripotent stem (iPS) cells can be generated from mouse embryonic fibroblasts

ヒトiPS細胞



iPS Cells



IPS細胞誕生までの背景

（１）　Somatic cell nuclear transfer 体細胞核移植 (Cloning)

未受精卵に体細胞の核を移植すると遺伝子は初期化される

Differentiated cells retain the same genetic information as early embryonic cells

1975: cloned frogs
1996: cloned sheep "Dolly"

（２）　Pluripotent stem cell lines such as ES cellsの研究が進んでいた

（３）　初期化遺伝子が同定されていた

（４）　転写因子（transcription factors）が細胞の運命決定の "Key factor"

MyoD (1987): formation of myofibers in fibroblasts
C/EBPα (2004): B & T lymphocytes to macrophages
MafA/Pdx1/Ngn3 (2008): the conversion of pancreatic acinar cells into β-cells
Ascl1/brn2/Myt1 (2010): the conversion of fibroblasts into neuron
Gata4/Mef2c/Tbx5 (2010): the conversion of fibroblasts into cardiomyocytes

iPS細胞が何故これほど期待されるのか？

ヒトES細胞の問題点

解決策

- 受精卵を破壊する ⇒ 桑実胚（morula)の細胞からES細胞樹立 ⇒ iPS細胞
- 拒絶反応が起こる ⇒ 患者由来の細胞から採取した核を卵子に移植（体細胞核移植）し、クローン胚を樹立し、胚盤胞まで発生させ、内部細胞塊からES細胞を作製する ⇒ 患者の細胞由来iPS細胞を作製
  - 既存のES細胞株と患者体細胞の融合による核のリプログラミングし、初期化させることにより幹細胞の作製
  - ヒトES細胞 ⇒ 子宮内に戻せばクローン人間の可能性
- 腫瘍（奇形腫）形成の可能性

治療に必要な細胞の調整

患者体細胞

Reprogramming

Multiple steps
Transcription Factors

Progenitor cells

Stem cells

iPS細胞・ＥＳ細胞

Differentiation into specific cells

Multiple steps
Cytokines/Growth factors, etc

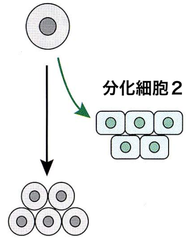
分化細胞

直接誘導

Transdifferentiation – Direct Conversions

Transdifferentiation

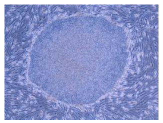
分化細胞１



分化細胞２

Fibroblasts

Yamanaka factors
Oct3/4/Sox2/Klf4/cMyc



iPS cells

- Ascl1/Brn2/Myt1l → Neurons
  Vierbuchen T et al, Nature, 463, 1035-1041, 2010
- Gata4/Mef2c/Tbx5 → Cardiomyocytes
  Ieda M et al, Cell, 142, 375-386, 2010
- Oct4 + bFGF/IGFII/Flt-3/SCF → Hematopoietic progenitor cells
  - SCF/G-CSF/FLT3LG/IL-3/IL-6/BMP-4 → Multiple blood cells
  Szabo E et al, Nature, 468, 521-526, 2010
- HNF4α + Faxa1, 2, 3
  Foxa3/Gata4/Hnf1α → Hepatocytes
  Sekiya S & Suzuki A, Nature, 475, 390-393, 2011
  Huang P et al, Nature, 475, 386-389, 2011

Key Point　4

胚性幹細胞

- 全能性を持つ　－　全ての組織の細胞に分化可能
- ES細胞、iPS細胞がある
- 再生医療への応用が期待されている
- 胚性幹細胞の利用には克服すべき問題点がある
  - 倫理的な問題
  - 技術的な問題
  - 腫瘍（奇形腫）形成

病理学的用語

修復　repair	傷害細胞、死滅細胞を健常な細胞で置換すること
再生　regeneration	生体の失われて組織が元通りになること
瘢痕 scar	欠損組織が結合組織により置換されること
肥大 hypertrophy	臓器組織がその固有の形や構造を失うことなく、容積を増して正常以上の大きさになること
増殖 proliferation	細胞数が増加すること
増生（過形成） hyperplasia	細胞数の増加により、組織が大きくなること
萎縮 atrophy	一度正常の大きさに発育した臓器、組織、細胞が、その容積を減ずること
低形成（形成不全）hypoplasia	発生、発育過程の傷害により、正常の大きさに達しないもの、高度のものを無形性という
化生 metaplasia	分化した細胞が形態及び機能において他の系統の細胞に変化すること、可逆性がある
分化転換 transdifferentiation	分化した細胞が形態及び機能において他の系統の細胞に不可逆的に変化すること
異形成 dysplasia	正常と異なる増殖性病変
退形成 anaplasia （脱分化 dedifferentiation）	分化機能が低下した細胞になることで、不可逆的変化
創傷 wound	組織の損傷や欠損のこと
肉芽 granulation	創傷治癒過程に出現する血管結合組織
器質化 organization	肉芽組織を結合組織で置換する機転