

2023年度 保健医療学部 講義

看護学科	1学年	後期	病理学1
理学療法学科	1学年	後期	病理学
作業療法学科	1学年	後期	病理学

医学部附属フロンティア医学研究所 組織再生学部門

教授 三高 俊広

第2章：細胞・組織の障害と修復

10月16日（月）

- 細胞の構造と機能
- 細胞適応

10月23日（月）

- 細胞増殖
- 細胞死
- 細胞障害
- 組織再生
- 組織修復
- 創傷治癒
- 異物処理機構

細胞増殖

恒常性維持ーホメオスターシス (Homeostasis)

生体が様々な変化に対して、内部状態を一定に保って生存を維持しようとする現象

ヒトの成体は 約37兆 (37.2×10^{12}) 個の細胞からなる



個々の細胞には寿命がある

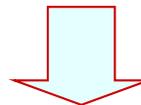


老いた細胞は死に、新しい細胞に置き換わる — **細胞死<<新生細胞** = 成長期



新しい細胞の供給方法  臓器・組織によって異なる

- 組織幹細胞 (Stem cells)が分裂して分化した細胞を供給
- 元々組織を構成していた細胞が分裂



***新生しない細胞**



ヒトの体の細胞は、数年でほぼ全て入れ替わる

ヒト正常組織の恒常性維持・再生

・ 生理的再生系組織

幹細胞が細胞を供給している

- ・
- ・ 消化管(胃・腸)
- ・
- ・ 子宮内膜

・ 条件再生系組織

ゆっくり増殖するが、損傷時によく増殖する

- ・ 肝臓
- ・ 結合組織
- ・ 血管内皮
- ・ 平滑筋

・ 非再生系組織

ほとんど増殖しない

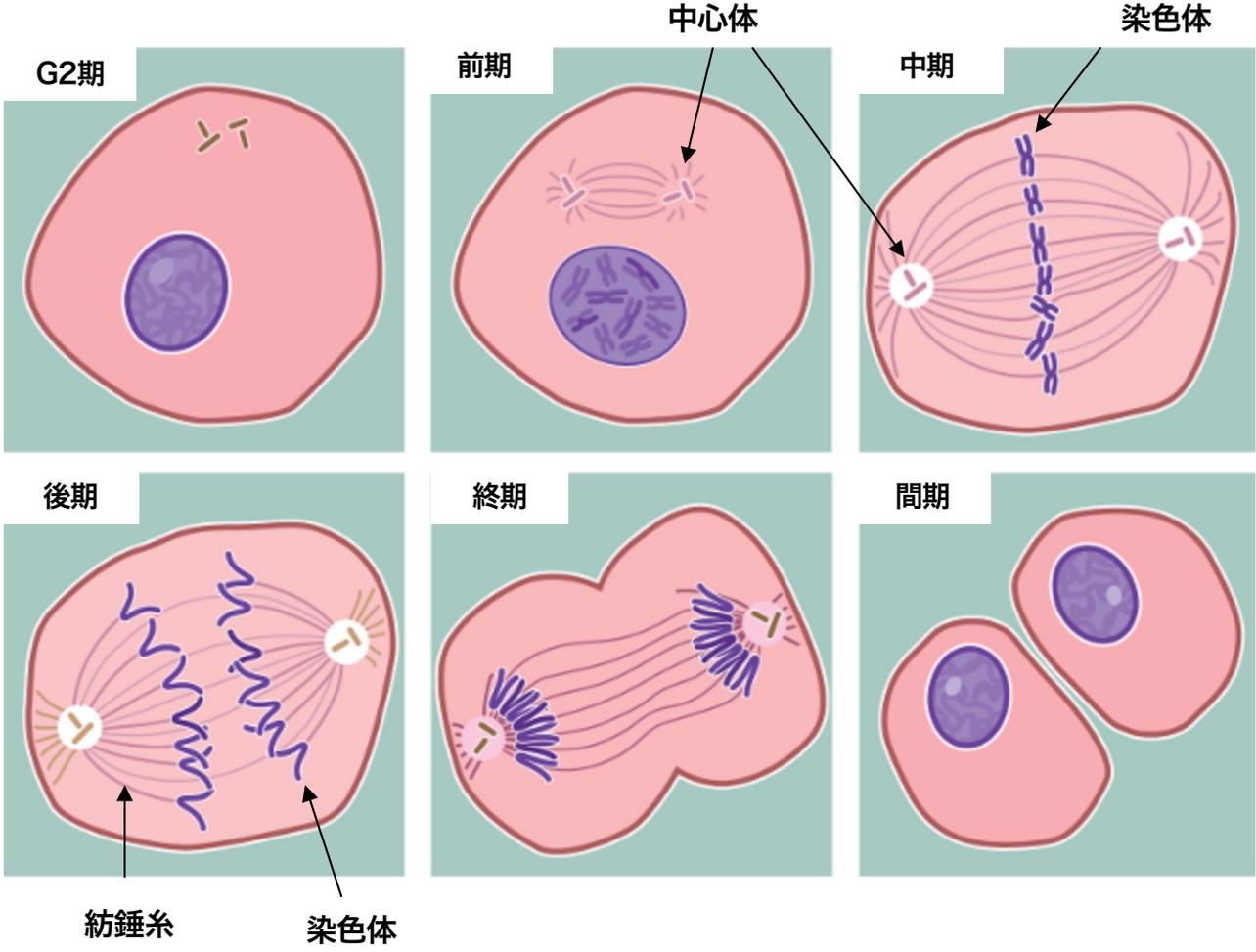
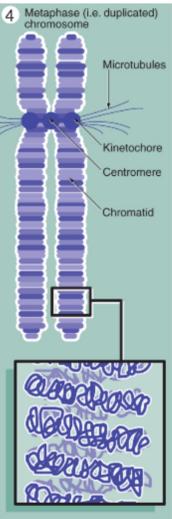
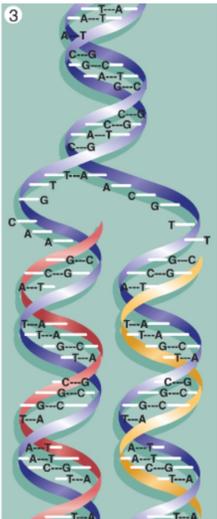
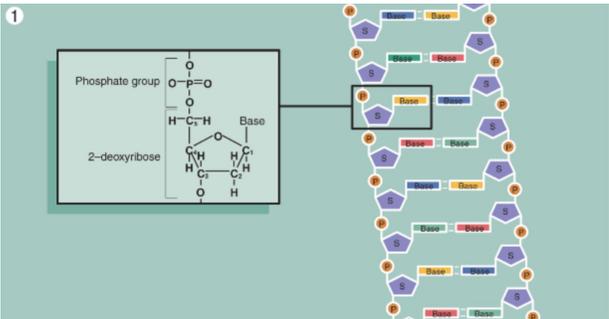
- ・ 神経細胞
- ・ 骨格筋
- ・

生理的再生系組織

組織幹細胞（ステム細胞）が細胞を生み出している

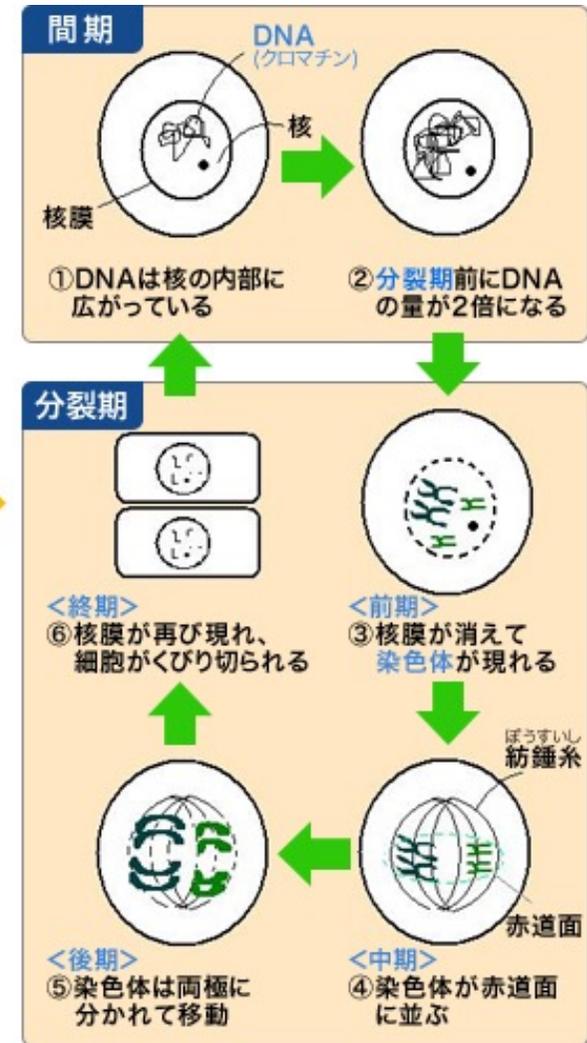
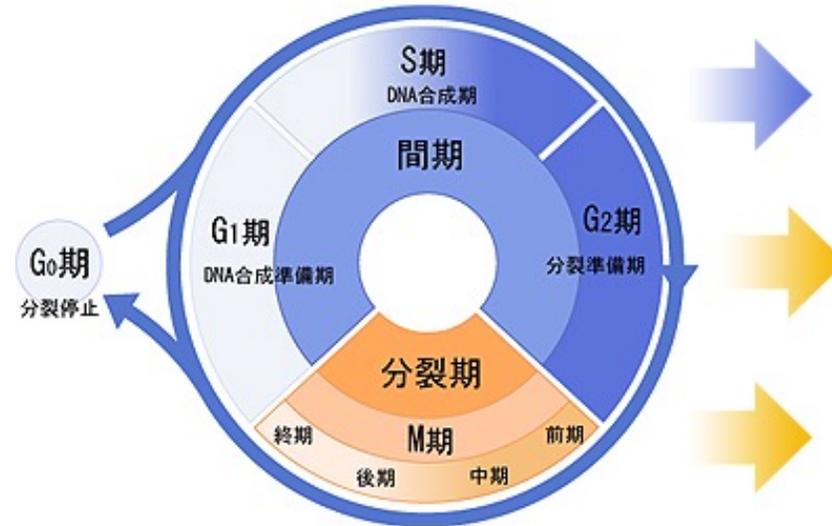
- 皮膚：
 - 約1ヶ月
- 爪：
 - 0.1 mm/日 再生するのに3-6ヶ月
- 毛髪：
 - 約10万本 50-100本/日脱毛 2-6年成長
- 血液：
 - 赤血球 _____日
 - リンパ球 数日~数ヶ月
 - 血小板 _____日
- 小腸：
 - 吸収上皮細胞 2~4日
 - 杯細胞 3~5日
- 子宮内膜：
 - 28-30日周期

細胞分裂



細胞増殖

正常細胞は体内で役割に応じてそれぞれ決まった周期で、細胞分裂を繰り返し増殖する



- 細胞分裂は、遺伝子情報 () を複製して、均等な2つの細胞を作ること
- 染色体数が__倍になる

誤った複製をすると異常な遺伝子ができる染色体が分かるときに均等にならない ⇒ 細胞増殖が制御できなくなる ⇒ 癌化する

【細胞周期チェックポイント】

細胞には遺伝子損傷などの遺伝子異常が起きると、細胞周期を一旦停止させる機構が存在する
ー 細胞周期チェックポイント

- 遺伝子に損傷がないか（DNA損傷チェック）
- 遺伝子複製が正常に行われているか（DNA複製チェック）
- 有糸分裂中に、複製された染色体の分離が正しく行われているか（スピンドルチェック）

正確に複製するようにチェックポイントが存在



誤った複製を見つけると



**細胞死
(アポトーシス)**

細胞が自死す
(プログラムされた細胞死)

細胞への情報伝達 (シグナル伝達)

細胞への情報伝達

シグナル分子 (リガンド)

受容体 (レセプター)

ホルモン

- 脳下垂体ホルモン (成長ホルモン、甲状腺刺激ホルモン等)
- 甲状腺ホルモン
- 副腎皮質ホルモン
- エストロゲン・プロゲステロン
- プロラクチン

それぞれの因子に対応する特異的な受容体が存在する

増殖因子

- 上皮成長因子 (EGF)
- 線維芽細胞増殖因子 (FGF)
- 血管内皮細胞増殖因子 (VEGF)
- 神経成長因子 (NGF)

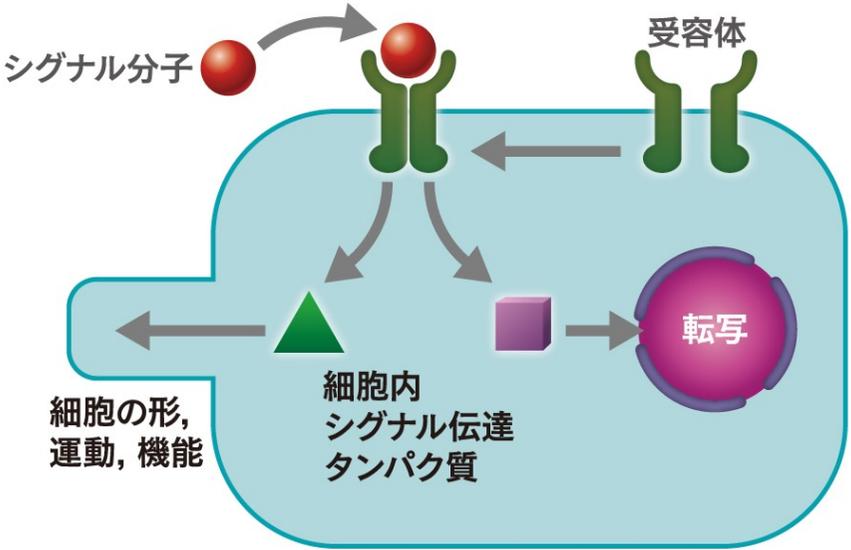
サイトカイン

- インターロイキン
- エリスロポエチン
- インターフェロン
- ケモカイン

神経伝達物質

- アセチルコリン (副交感神経)
- アドレナリン (交感神経)
- ドーパミン
- セロトニン

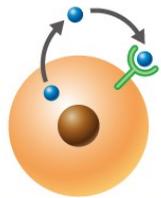
細胞内のシグナル伝達の基本的なしくみ



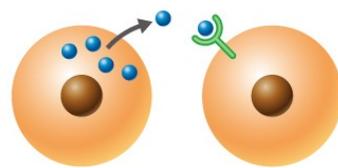
シナプス 受容体

細胞への情報伝達

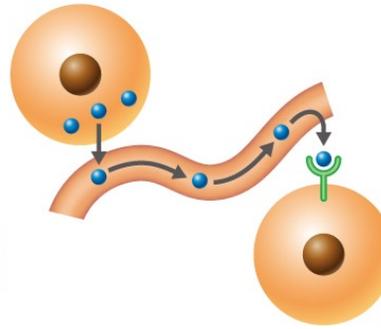
細胞間のシグナル伝達の形



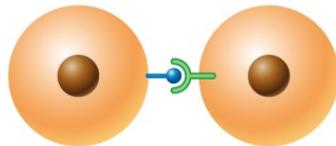
オートクリン型



パラクリン型



エンドクリン型



細胞接触型



神経型

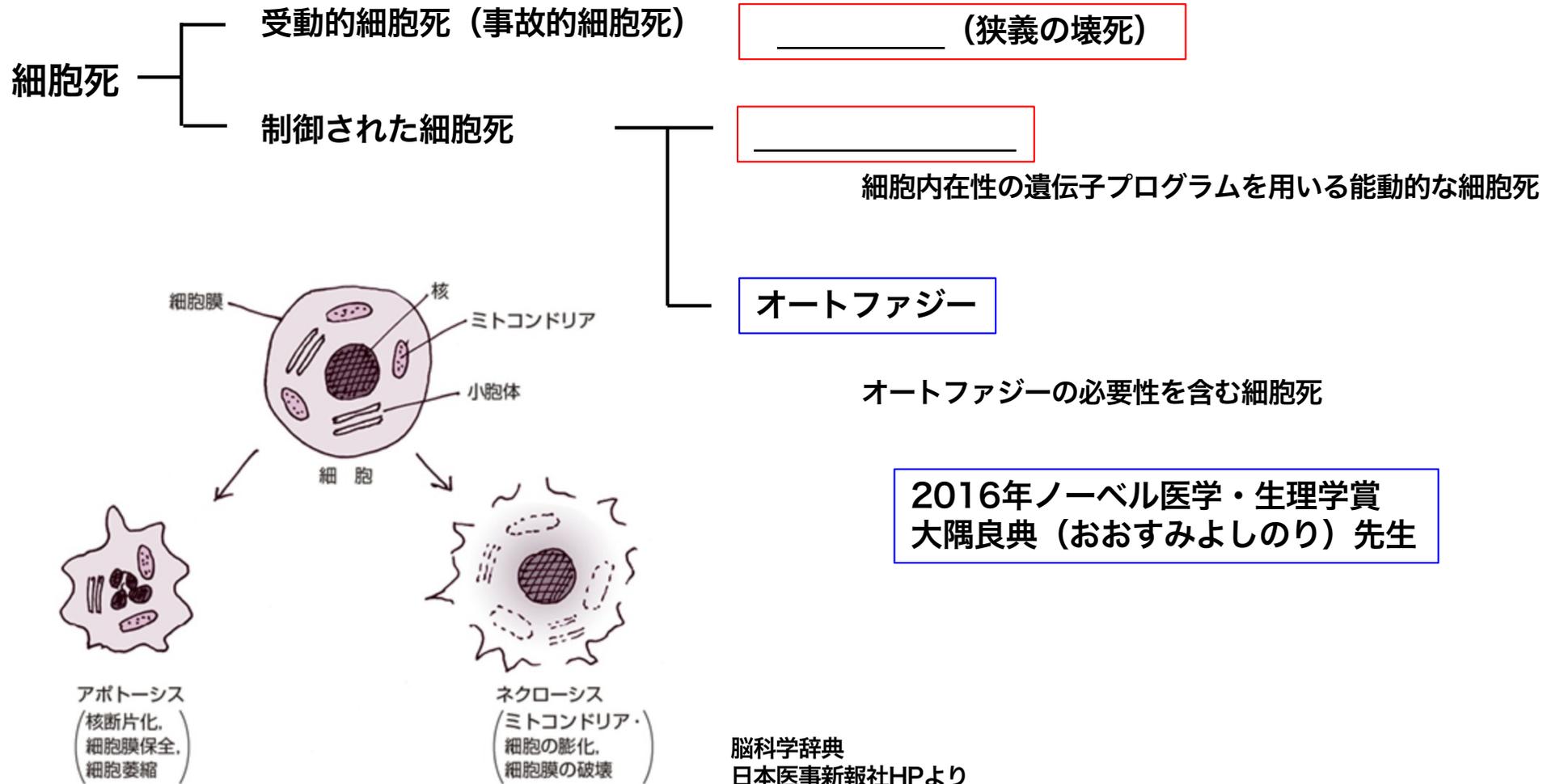
© University of Tokyo

- オートクリン (autocrine) 型
自分で分泌した因子で自分を活性化する
➤ 増殖因子・サイトカイン
- パラクリン (paracrine) 型
周りの細胞を活性化する
➤ 増殖因子・サイトカイン
- エンドクリン (endocrine) 型
シグナル分子が血流を介して遠くの細胞を活性化する
➤ ホルモン
- 細胞接触 (Cell-contact) 型
細胞同士の膜タンパク質が接触して活性化する
- 神経 (Nerve) 型
神経突起がシナプスを形成する
➤ 神経分泌物質

細胞障害・細胞死

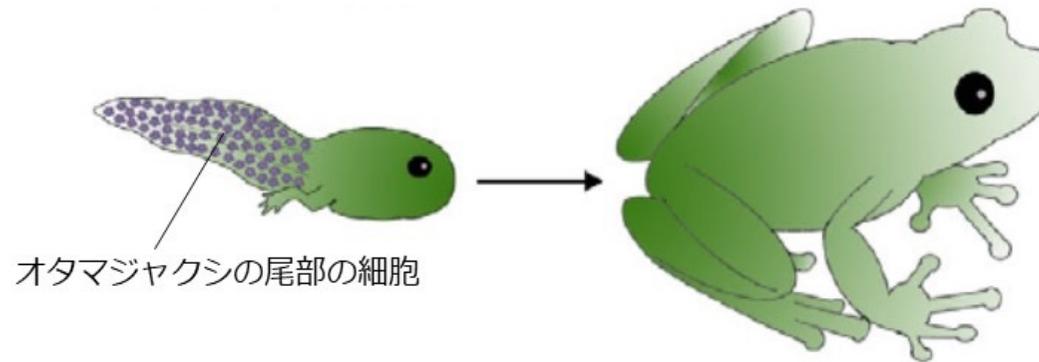
細胞死の分類

細胞が何らかの理由により細胞膜や核などの破綻をきたし、修復不可能となった不可逆的状态

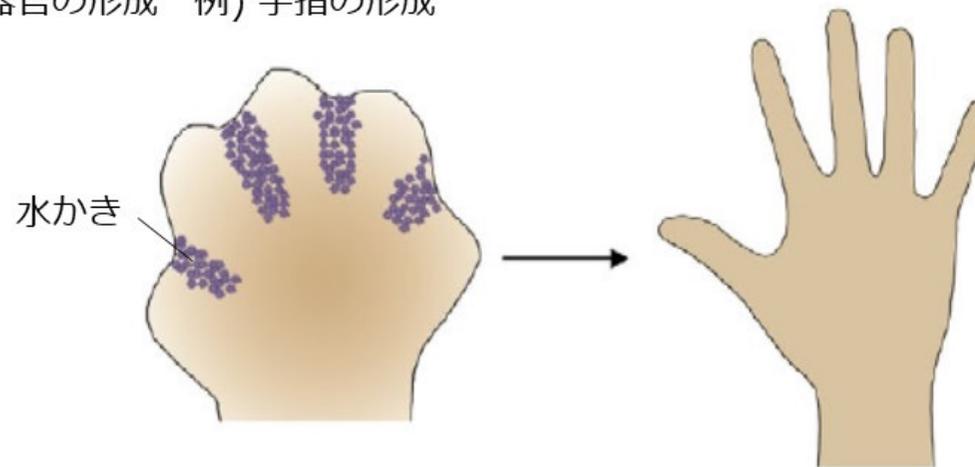


発生過程で起こるアポトーシス

- オタマジャクシからカエルへの変態



- 器官の形成 例) 手指の形成



Key  Apoptotic cell *アポトーシスを起こす細胞は紫で示している

九州大学附属図書館Webサイトより

ストレス



細胞適応

細胞は外界から様々な刺激にさらされており、中には増殖の促進や抑制を起こしたり、場合によっては細胞の生存を危機に陥らせるような刺激

それなりの安定状態を維持する方に反応する

過剰なストレス



適応できず破綻



細胞障害



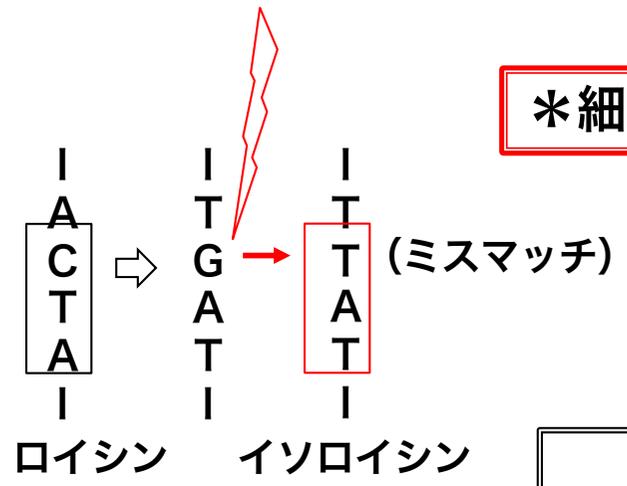
壊死（ネクローシス）

- 外傷
- 温熱ストレス（火傷、凍傷）
- 低酸素状態（呼吸障害、虚血）
- 薬物（毒物）
- 外来微生物感染
- 放射線・紫外線

細胞障害

- ① DNAの二本鎖の構造変化
(放射線・紫外線)  DNA複製障害
- ② ミトコンドリア障害による
(青酸カリ)  ATP産生低下
- ③ リボソーム、ゴルジ体が障害
(抗生物質などの薬剤、毒物)  タンパク質合成能が低下
- ④ 細胞膜の透過性に異常が起こり、
細胞内外の生理的イオン濃度変化
(細菌、薬剤、輸血、放射線)  浸透圧平衡の破綻

放射線 etc



*細胞分裂時に起こる

_____が変化

フリーラジカル(活性酸素)
発癌剤

DNA障害

遺伝子変異

DNAの塩基配列が変わる

異常タンパク質

- 癌遺伝子の活性化
- 癌抑制遺伝子の不活化

細胞の癌化

DNAの塩基配列が変わる

アミノ酸は、3塩基の組合せで決まる

DNA分子の損傷は、一日一細胞当たり、5万回～50万回の頻度で発生



DNAを修復する機構が細胞内には存在

DNA修復酵素群



- DNA修復速度の細胞の加齢に伴う低下
- 環境要因によるDNA分子の損傷増大



DNA修復がDNA損傷の発生に追いつかなくなる



- 細胞老化（細胞が不可逆的な休眠状態）
- アポトーシス（細胞死）

アポトーシスは、細胞の癌化を
予防する細胞が持つ最終手段



細胞の癌化

組織再生

科学においては、“言葉の定義” が大事

再生

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

よく知られている生物の再生

両生類の肢再生

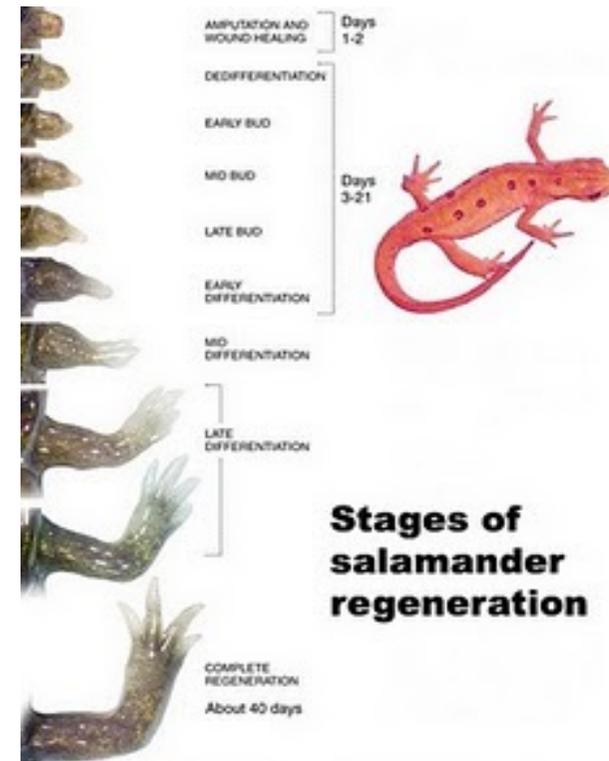
サンショウウオの上肢の再生



アカハライモリ



メキシコサンショウウオ (アホロートル、ウーパールーパー)



NatureNew Story, Aug 08, 2010

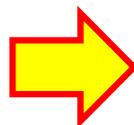
“ヒトの体は再生するだろうか？”

ヒトの指の再生

指を切っても



形成することはできる
(機能的に再生することは可能)

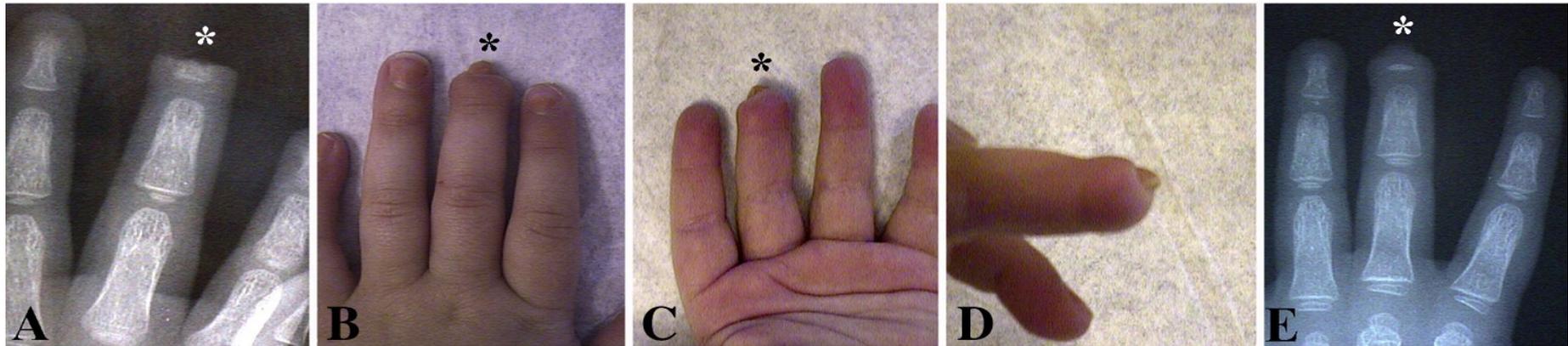


弘前大学整形外科HPより

But... 指が生えてくることはない

ほ乳類の指先の再生

2歳の子供が指先を切断してしまった



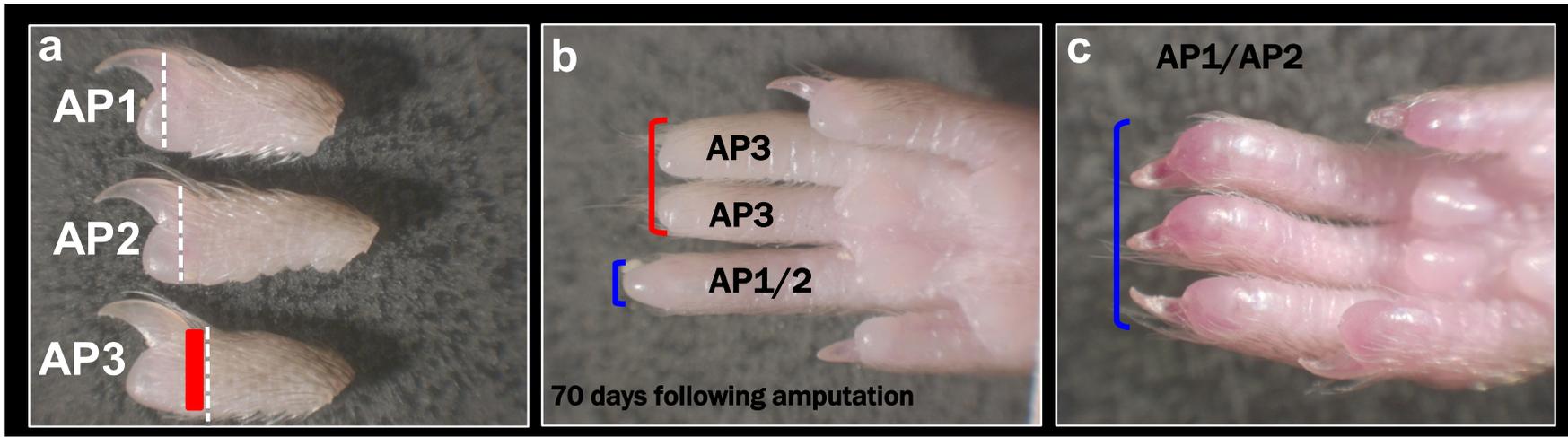
Han M et al. Dev Biol 315(1): 125-135 (2008)

爪の一部がちょっとだけ再生

ヒト(ほ乳類)の指は再生しない？

マウス指先の再生

「マウスの指先が再生することを科学的に証明」



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)

AP2-3の部分に

それぞれの組織を作る元になる細胞



_____細胞

ヒトの生理的再生系組織

自分の体で「細胞が増えているな」と感じられる組織は？

自分の生活習慣を考えてみよう

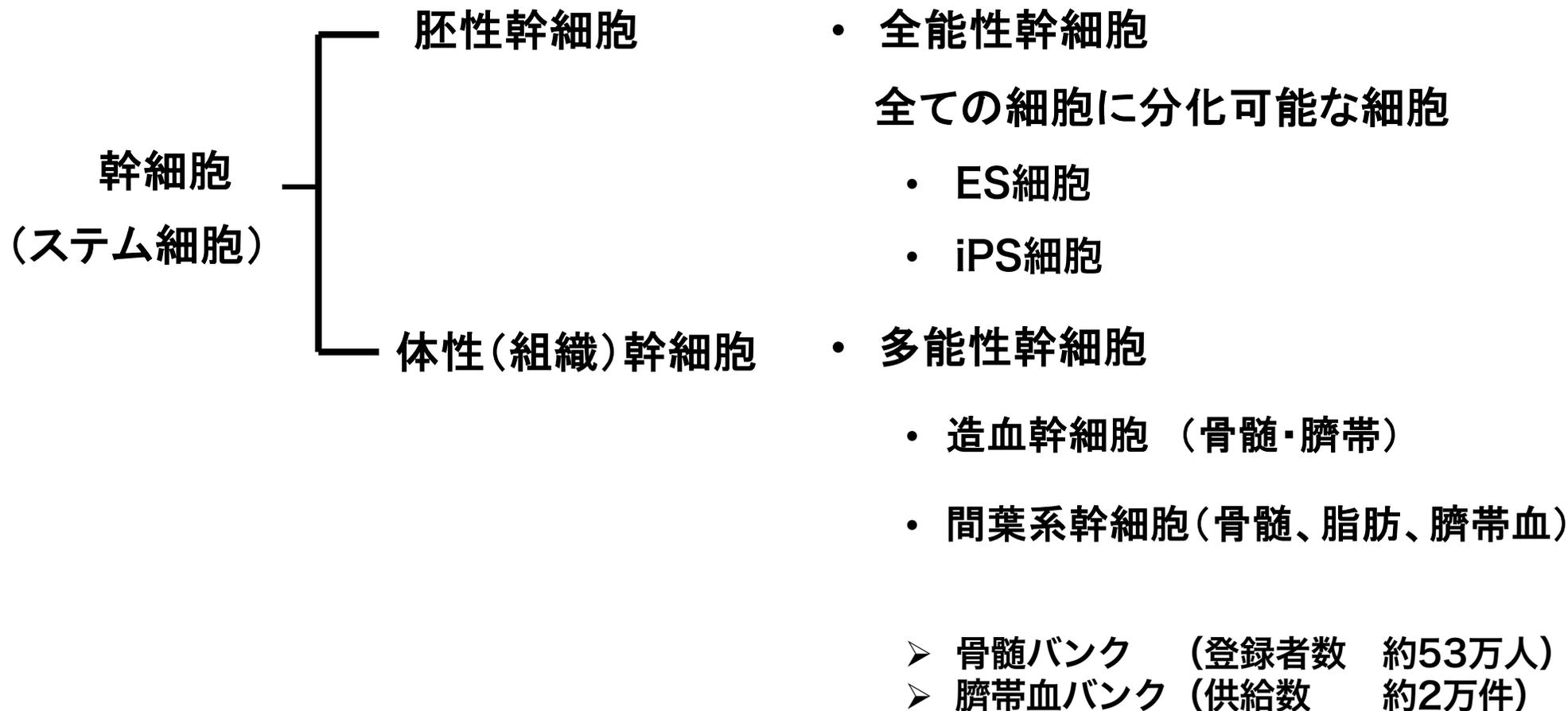
- 毛・ひげ
- 爪
- 皮膚
- 子宮内膜

実感はできないかもしれないが

- 消化管（胃・腸）粘膜
- _____

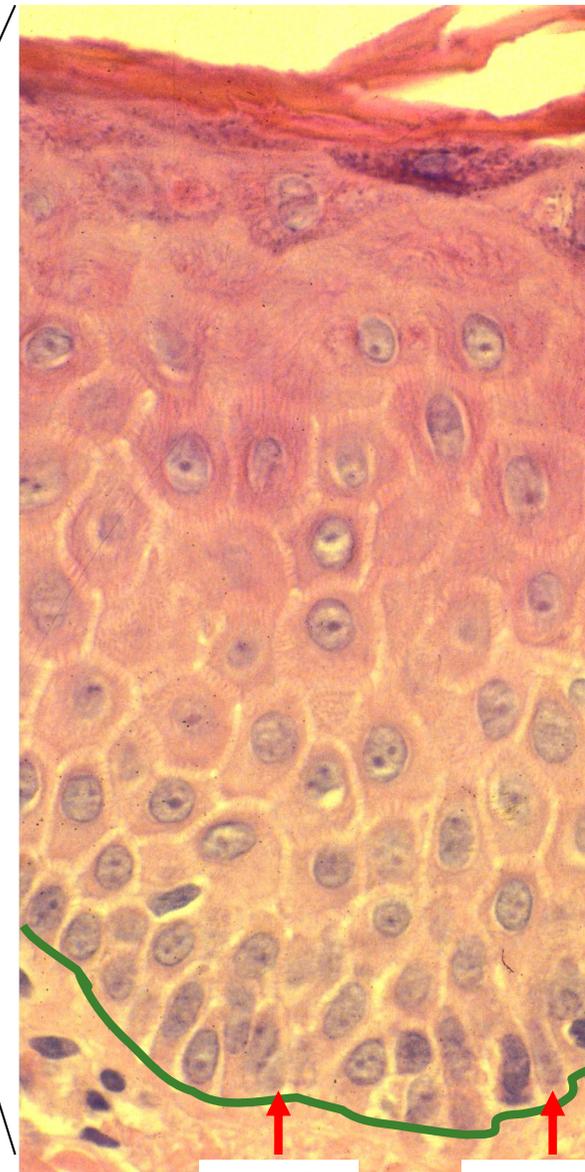
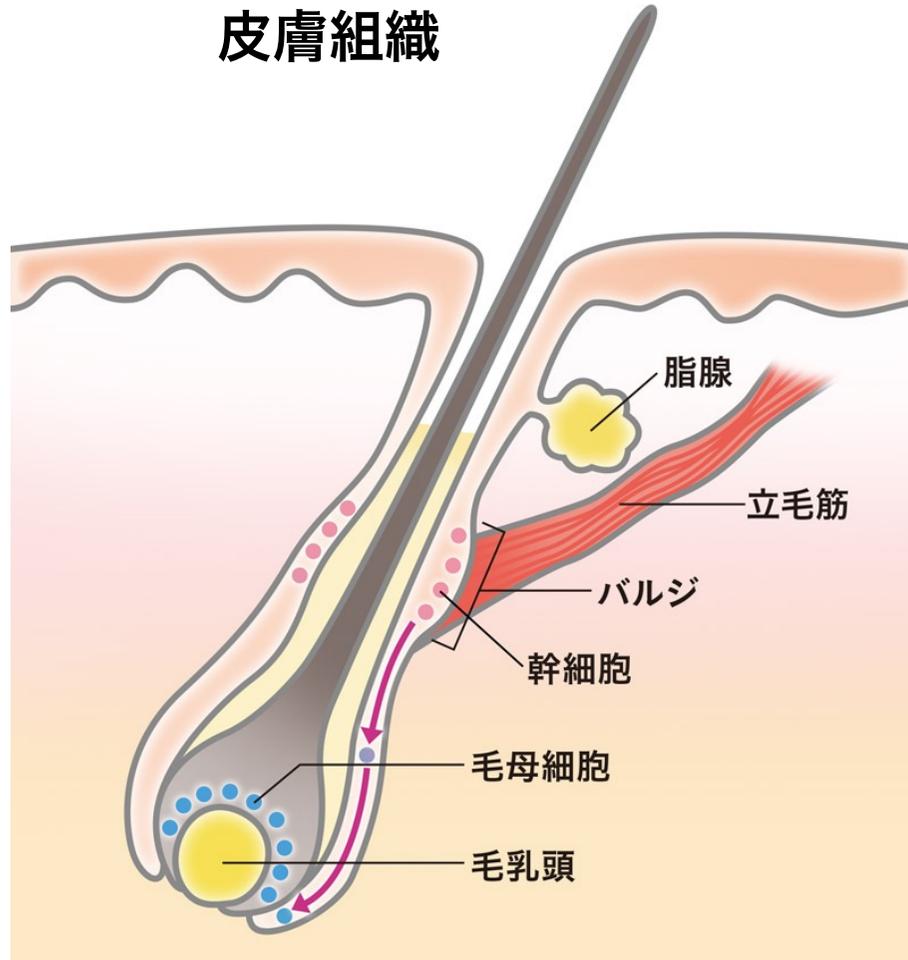
このような細胞の増殖活性が高い組織では、幹細胞が細胞を供給している

幹細胞 (Stem Cells)

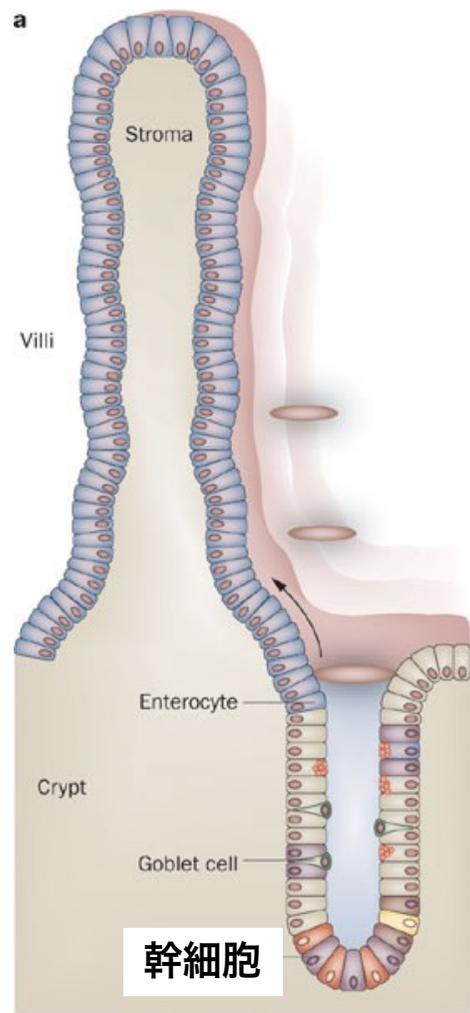


ヒトの皮膚組織

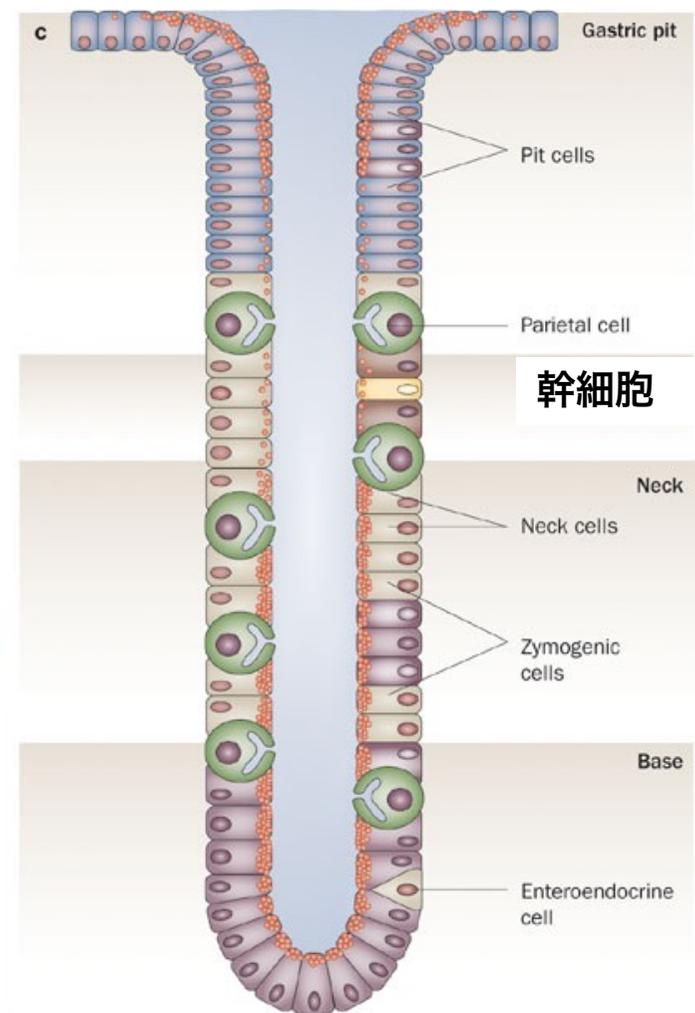
組織再生



消化管組織における幹細胞の種類と存在部位

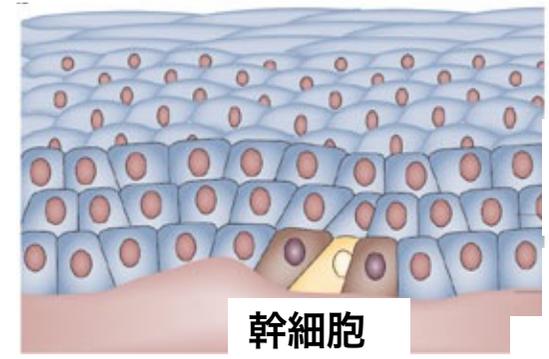


小腸

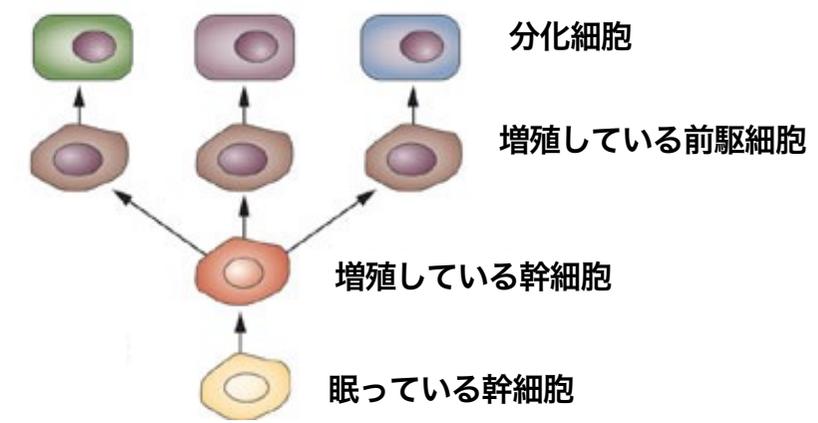


胃

食道



扁平上皮細胞
基底膜
間質

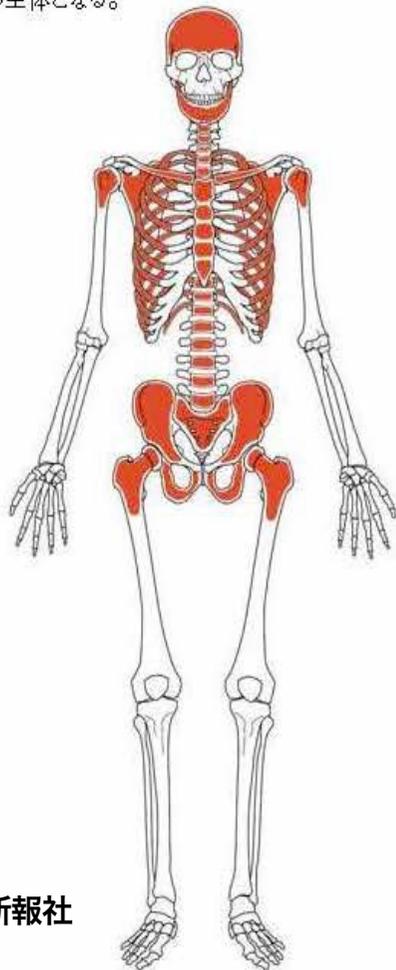


Quante M & Wang TC, Nat Rev Gastroenterol Hepatol, 6, 724 (2009)

造血幹細胞

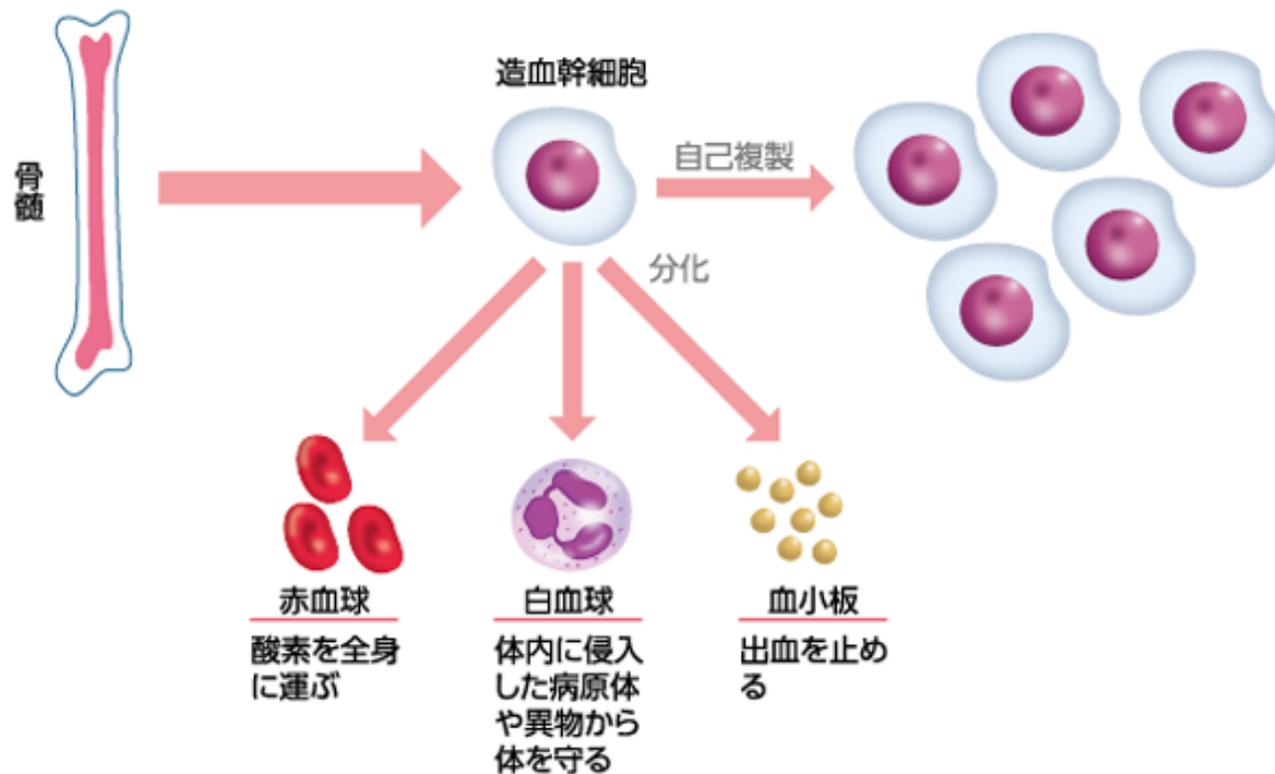
6 成人の造血部位 (赤色骨髄)

青年期以降、長管骨の骨髄は四肢末端から徐々に黄色骨髄に置き換わり、躯幹部の扁平骨が造血の主体となる。



日本医事新報社

造血幹細胞は、血液中の様々な細胞に _____ する能力を持っている



造血幹細胞の存在

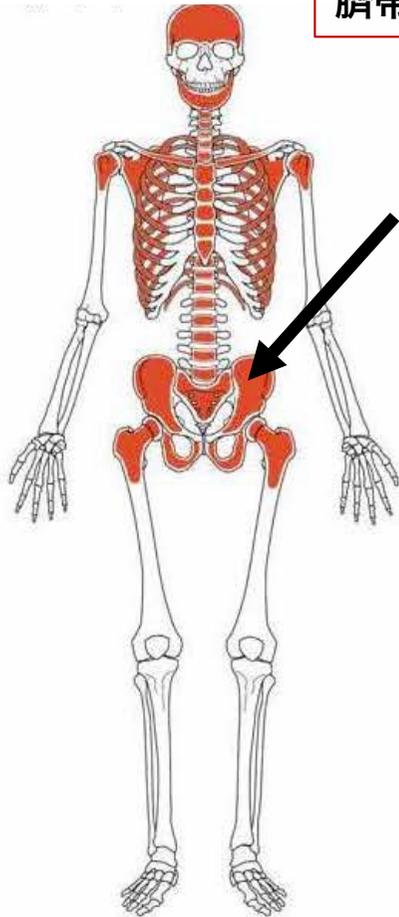
- 骨髄
- 末梢血
- 臍帯

参考資料
 国立ガンセンターがん情報サービス
 日本造血・免疫細胞療法学会ホームページ
 日本造血細胞移植データセンター

池江璃花子選手：白血病

造血幹細胞移植を受けて回復

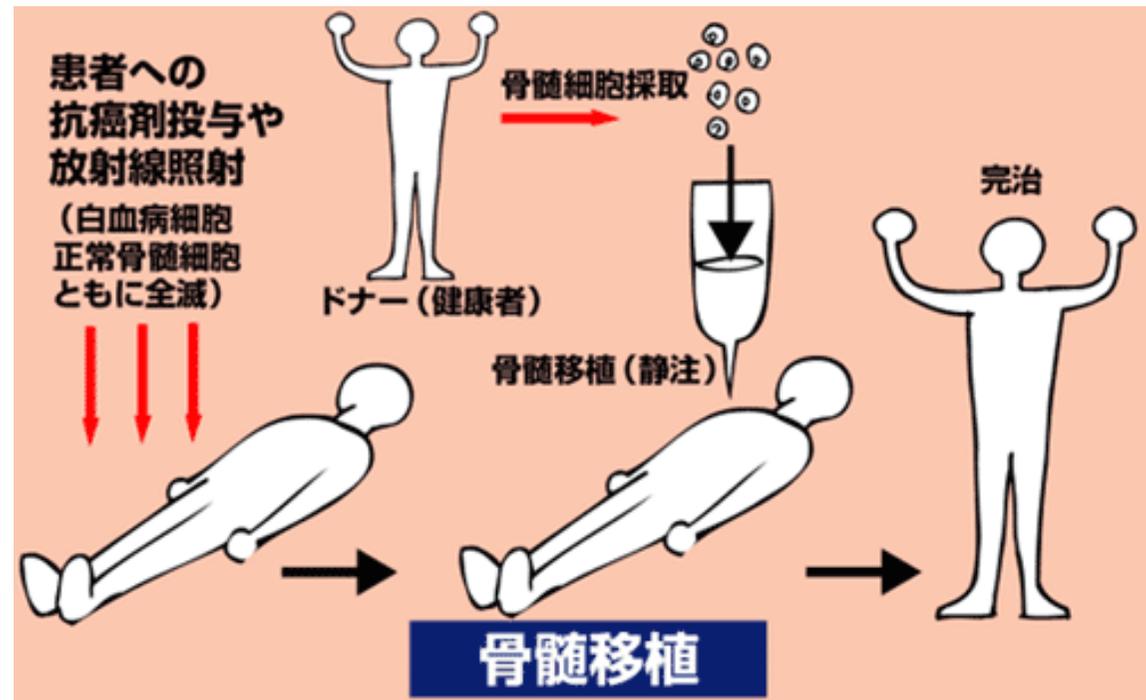
臍帯血バンク



骨髓穿刺



骨髓液（骨髓細胞）採取

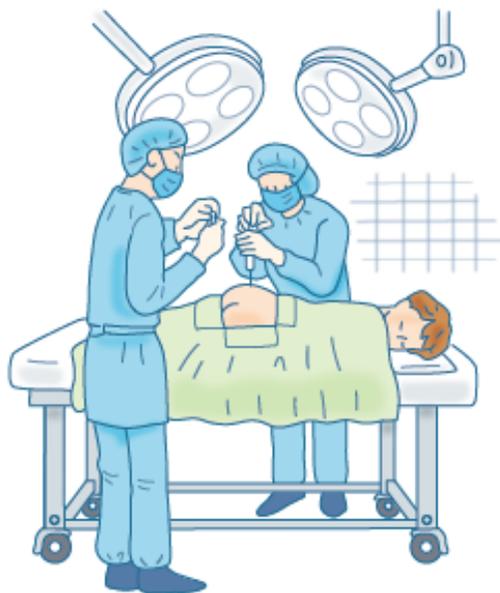


非血縁間骨髓移植+自家移植：約5,500人/年

骨髄移植

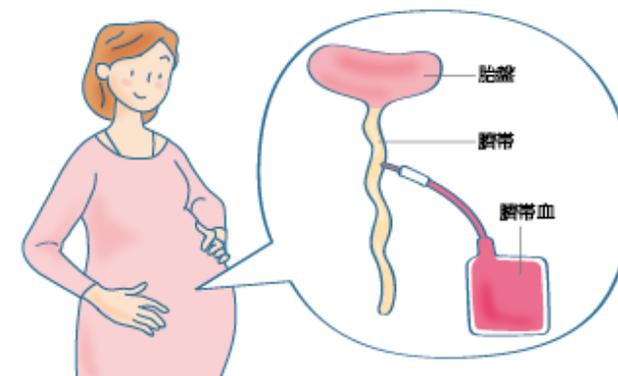
骨髄移植

- ✓ 全身麻酔下で骨盤(腸骨) から採取
- ✓ 静脈から点滴で投与
- ✓ 造血幹細胞は、骨髄にホーミングする



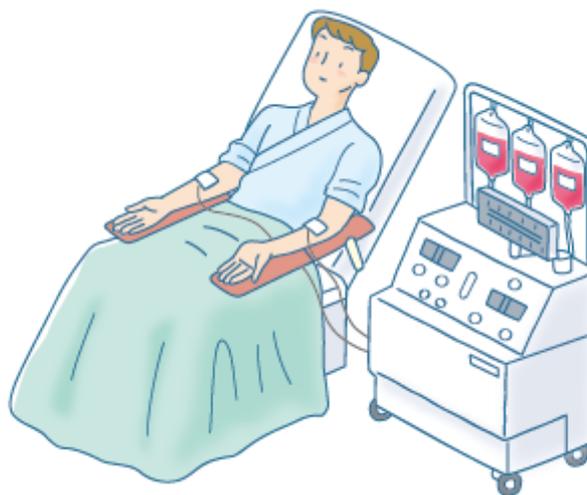
臍帯血移植

- ✓ 臍の緒に含まれる血液(臍帯血) に造血幹細胞が豊富に含まれている
- ✓ 分娩後に臍帯血を採取して保存しておく(臍帯血バンク)



末梢血幹細胞移植

- ✓ G-CSF (顆粒球コロニー刺激因子) を投与し、血液中の造血幹細胞を増やす
- ✓ 血球成分分離装置を使って採取

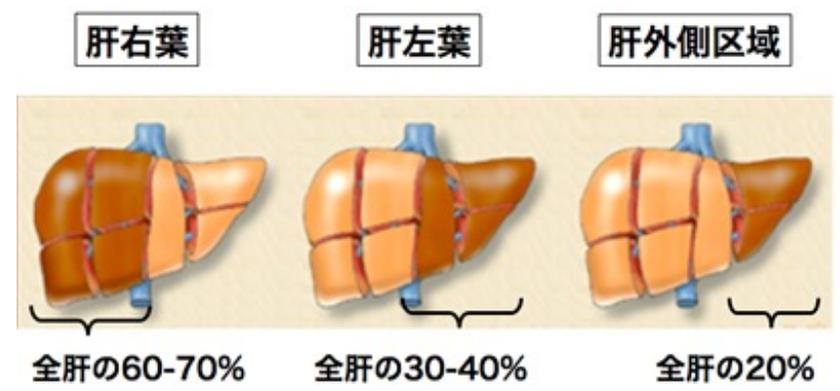


参考資料

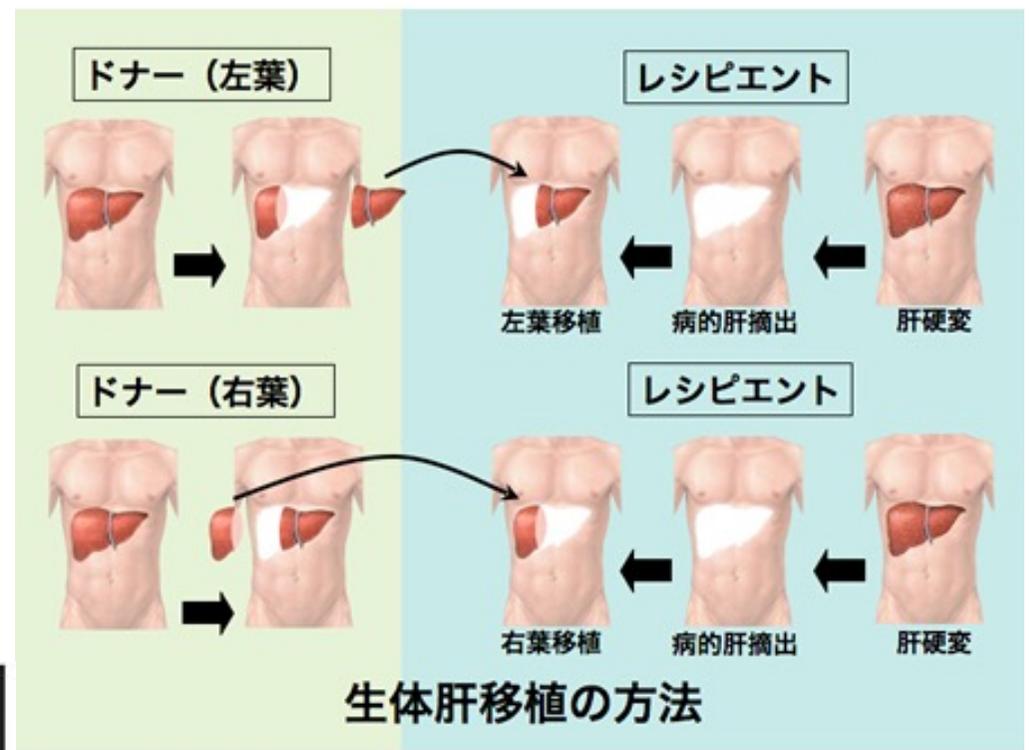
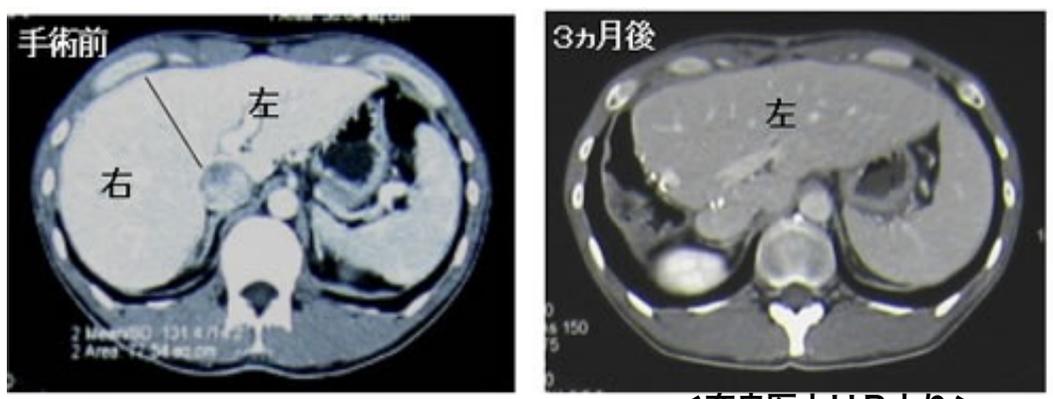
国立ガンセンターがん情報サービス
 日本造血・免疫細胞療法学会ホームページ
 日本造血細胞移植データセンター

ヒト生体肝移植

手術方法



Donor肝臓の再生



徳島大学外科HPより

問題 抗がん剤治療を受けている患者にどのような障害が起こるか？

患者さんに見られる副作用はどのようなものがあるか考えてみよう！

学習したこと

- 癌細胞は増殖能が高い
- 抗がん剤は、（がん）細胞の増殖を抑制する
- 体の中で、よく細胞が分裂している組織はどこか？

盛んに増殖している正常（ステム細胞）細胞も同じように障害を受ける

1. 脱毛
2. 下血
3. 免疫力低下
4. 貧血

何故か？

ヒント：
細胞が供給されなくなったら、その組織
はどうなるだろう？

問題 抗がん剤治療を受けている患者にどのような障害が起こるか？

癌細胞の特徴

- 増殖が速い
- 浸潤転移する



副作用

1. 脱毛
2. 下血
3. 免疫力低下
4. 貧血

細胞寿命

1. 毛髪	毛根にある幹細胞が死ぬ	新たな幹細胞が供給するまで髪が生えてこない
2. 消化管	腸管の上皮細胞が死ぬので出血する 血小板減少による易出血性	新たな上皮細胞で覆われるまで出血が続く
3. 骨髄	リンパ球が減少し感染し易くなる 赤血球数が徐々に減少し、貧血になる	リンパ球 数日 赤血球 120日 血小板 10日

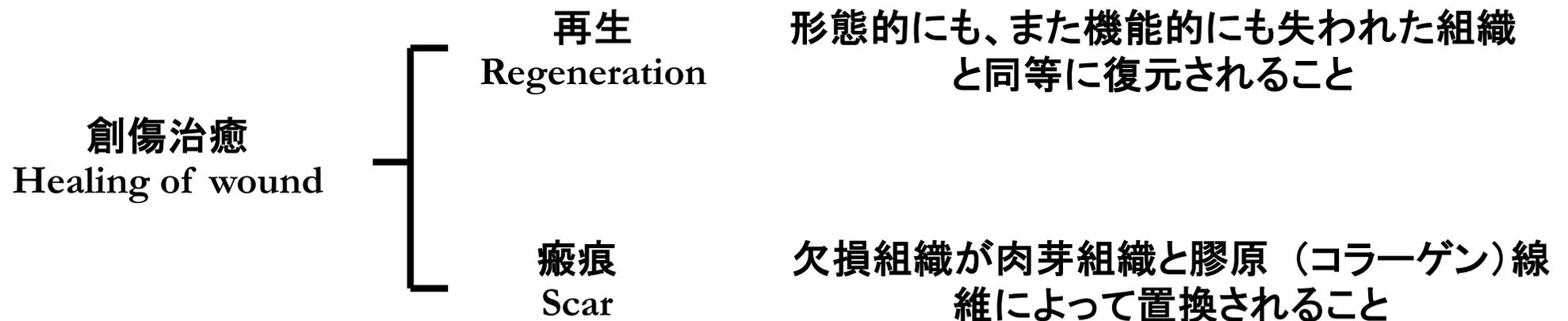
創傷治癒

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、瘢痕(Scar)を残して修復(Repair)される機転



再生する場合

切創(手術創)



再生しない場合

Wound Healing Center Homepageより

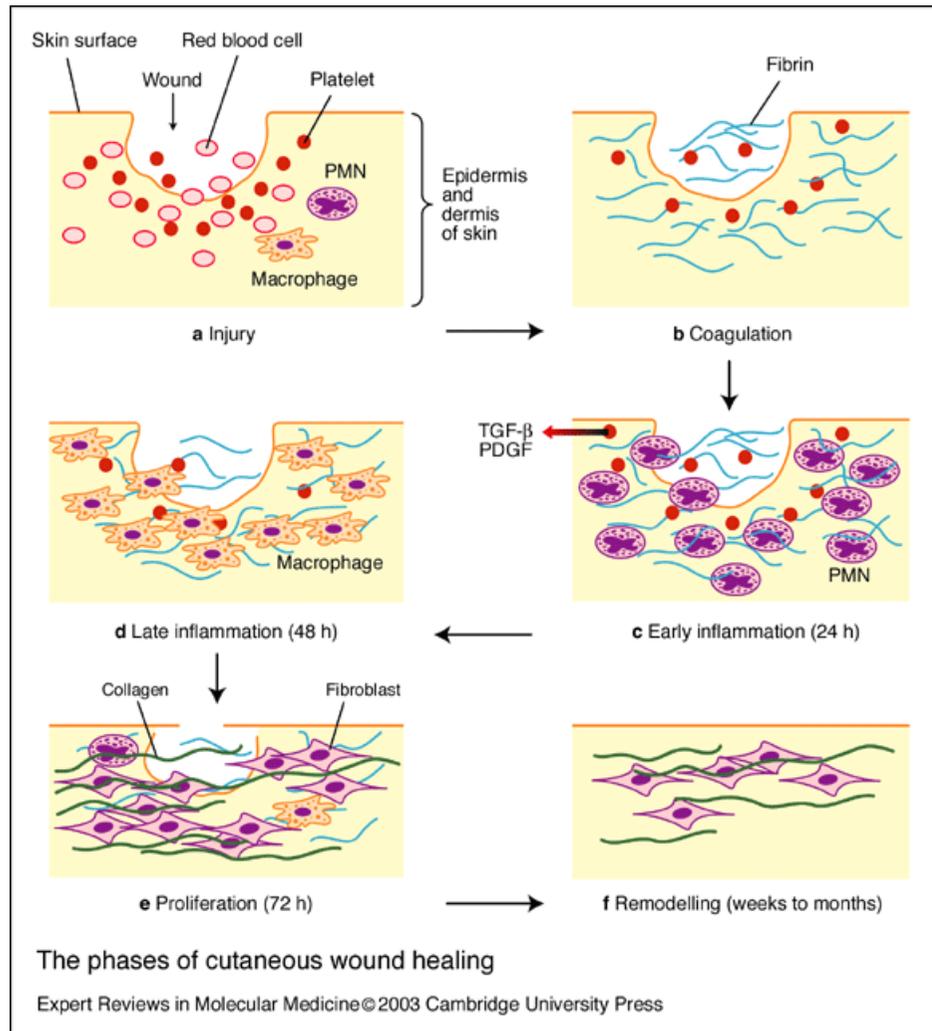


やけど後の肥厚性拘縮



一年後自然治癒

創傷治癒過程



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
- ・ 腫脹、____、発赤、____ (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
- ・ _____

↓
器質化

けがをすると人の体はどう反応するか？

ナイフで手を切ってしまった

血が出る(出血)



血が止まる(血液凝固)



創傷部が熱くなってジンジンする (炎症の4徴)



創傷部が乾燥し、組織が硬くなる



傷口が段々小さくなる
(周りから皮膚が覆うように)



傷跡が残る(瘢痕)

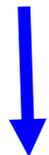
第一期:
炎症反応期

第二期:
増殖期(_____期)

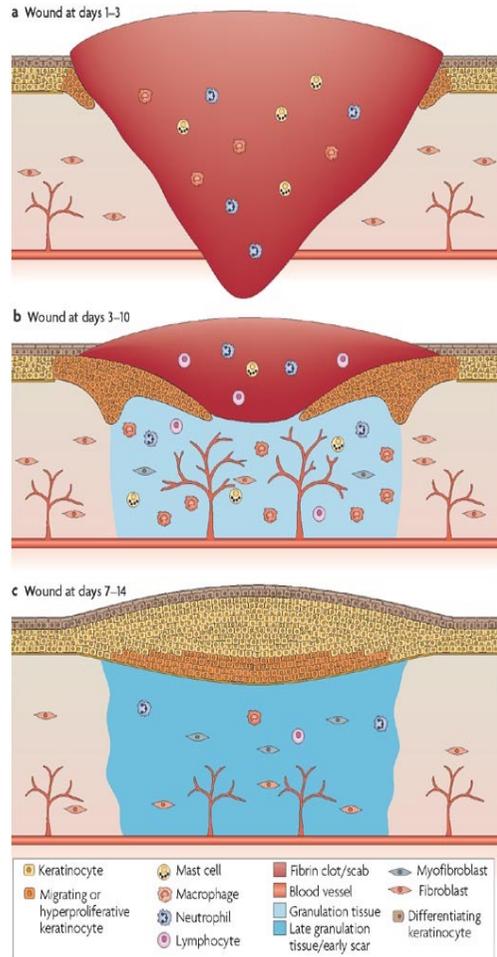
第三期:
安定期

器質化

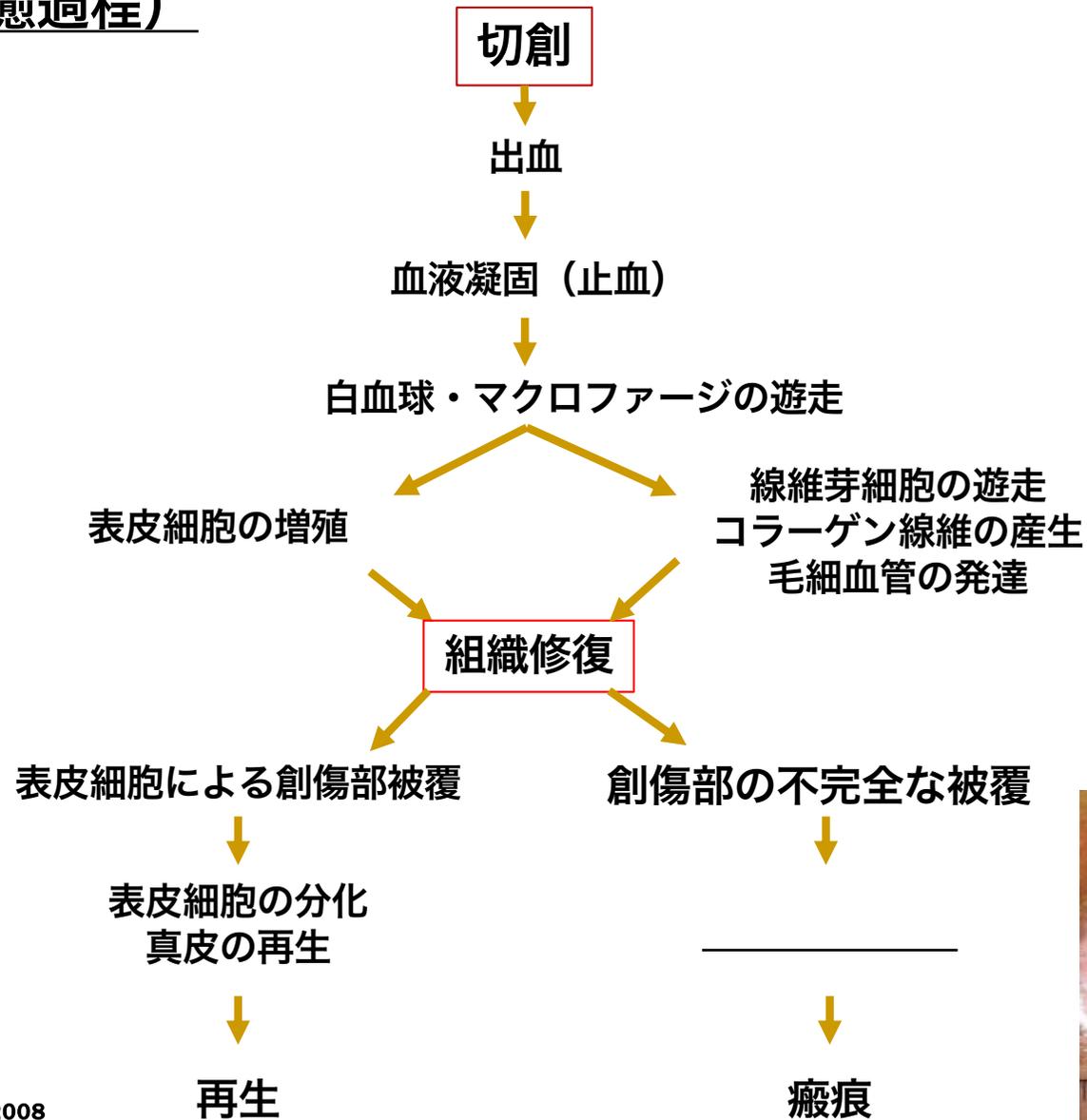
治る(再生)



傷の治り方 (創傷治癒過程)



Schäfer M & Werner S. Nature Rev Mol Cell Biol, 2008



化生

分化成熟化した組織、細胞が異なる形態・機能を持つ細胞に変化する現象

慢性的な刺激に対応して起こる再生増殖細胞の分化異常で可逆的变化

刺激	組織	元々の細胞	変化した細胞	名称
喫煙(タバコ)	気管支	線毛円柱上皮細胞	扁平上皮細胞	扁平上皮化生
慢性胃炎 (ピロリ菌など)	胃	胃底腺	小腸の細胞 (杯細胞が特徴)	腸上皮化生
胃酸	食道	扁平上皮細胞	円柱上皮	円柱上皮化生 (バレット食道)
	乳腺	乳腺細胞	アポクリン腺	アポクリン化生

異物処理機構

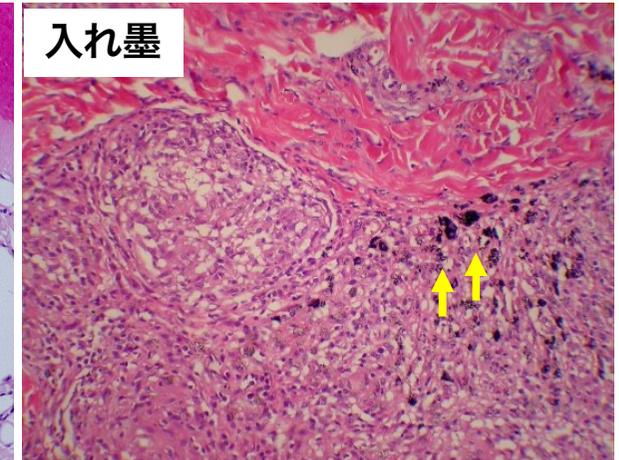
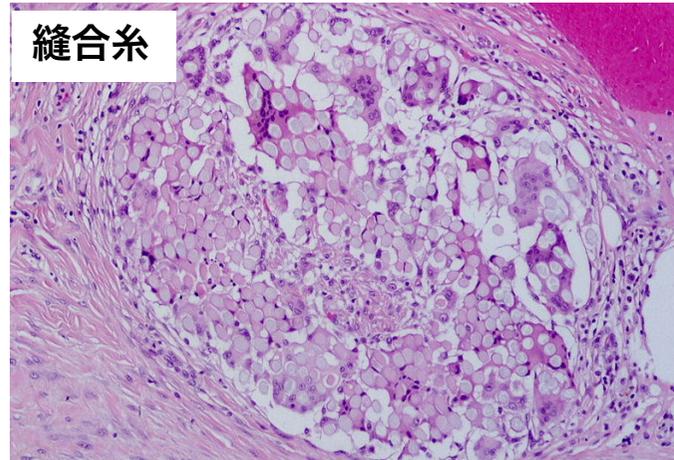
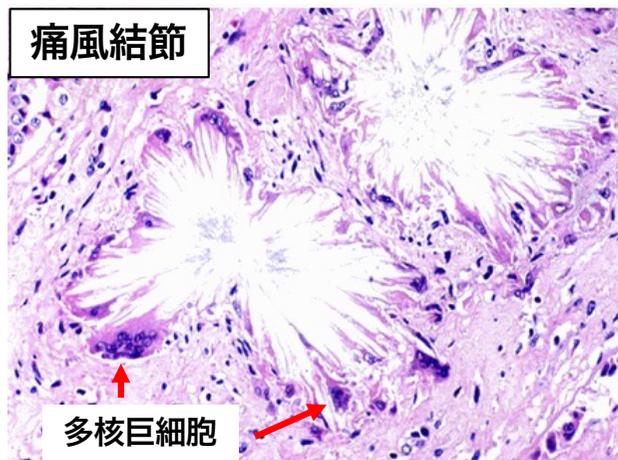
異物

よく見られる異物： 炭粉、寄生虫、縫合糸、ガラス、入れ墨など

血管内	血管外
単球	マクロファージ

生体内での異物処理は、異物の大きさによって方法が異なる

- 細菌など微小なもの： 白血球、単球
✓ 異物を貪食してリソソームと融合して酵素で処理
- 生体及び外来色素： マクロファージ
✓ 異物を貪食してリソソームと融合して酵素で処理
✓ 細胞内に貯めておく
✓ マクロファージが多数融合して(多核) 巨細胞を作る
- 糸・ガラスのような大きいもの： 線維で被覆する → 結節 (しこり)



看護師国家試験問題

実施年	問題文	選択肢	分野と難易度
2009年 (第98回)	創傷治癒遅延と関連が低いのはどれか	<ol style="list-style-type: none"> 1. 貧血 2. 高血糖 3. 高尿酸血症 4. 低アルブミン血症 	成人看護学 難易度： 応用
2011年 (第100回)	創傷の治癒過程で正しいのはどれか	<ol style="list-style-type: none"> 1. 炎症期, 増殖期, 退行期に分けられる。 2. 創の局所を圧迫すると, 治癒が促進される。 3. 一次治癒とは, 創を開放したままにすることをいう。 4. 良好な肉芽の形成には, 清潔な湿潤環境が必要である。 	成人看護学 難易度： 応用
2014年 (第100回)	創傷治癒について一次治癒と比較した二次治癒の特徴はどれか	<ol style="list-style-type: none"> 1. 癒痕を形成する。 2. 組織欠損が少ない。 3. 肉芽組織量は少ない。 4. 組織修復は速やかである 	成人看護学 難易度： 基本
2018年 (第102回)	創傷の治癒過程で炎症期に起こる現象はどれか	<ol style="list-style-type: none"> 1. 創傷周囲の線維芽細胞が活性化する。 2. 肉芽の形成が促進される。 3. 滲出液が創に溜まる。 4. 創の収縮が起こる。 5. 上皮化が起こる。 	成人看護学 難易度： 基本
2016年 (第105回)	アポトーシスで正しいのはどれか。	<ol style="list-style-type: none"> 1. 群発的に発現する。 2. 壊死のことである。 3. 炎症反応が関与する。 4. プログラムされた細胞死である。 	疾病の成り立ちと回復促進 難易度： 基本
2016年 (第105回)	貪食能を有する細胞はどれか。	<ol style="list-style-type: none"> 1. 好酸球 2. Bリンパ球 3. 線維芽細胞 4. 血管内皮細胞 5. マクロファージ 	人体の構造と機能 難易度： 基本

実施年	問題文	選択肢	分野と難易度
2005年 (第98回)	組織の再生能力で正しいのはどれか。	1. 心筋は再生能力がない。 2. 結合組織は再生能力が弱い。 3. 骨格筋は再生能力が強い。 4. 神経膠組織は再生能力がない。	人体の構造と機能 難易度: 基本
2013年 (第102回)	放射線被ばく後, 新たな発症について長期の観察が必要な障害はどれか。	1. 胃炎gastritis 2. 食道炎esophagitis 3. 甲状腺癌thyroid cancer 4. 高尿酸血症hyperuricemia 5. 皮膚のびらん	疾病の成り立ちと回復促進 難易度: 基本
2014年 (第103回)	味覚障害の原因となるのはどれか。	1. 亜鉛欠乏 2. リン欠乏 3. カリウム欠乏 4. マグネシウム欠乏	栄養学
2017年 (第106回)	神経伝達物質はどれか。	1. アルブミン 2. フィブリン 3. アセチルコリン 4. エリスロポエチン	必修問題 難易度: 基本
2018年 (第107回)	健常な成人の血液中にみられる細胞のうち, 核が無いのはどれか。	1. 単球 2. 好中球 3. 赤血球 4. リンパ球	人体の構造と機能 難易度: 基本
2019年 (第108回)	標的細胞の細胞膜に受容体があるのはどれか。	1. 男性ホルモン 2. 甲状腺ホルモン 3. 糖質コルチコイド 4. 甲状腺刺激ホルモン	解剖生理学
2021年 (第110回)	炎症の4徴候に含まれるのはどれか。2つ選べ。	1. 壊疽 2. 腫脹 3. 膿瘍 4. 発赤 5. 浮腫	病理学

実施年	問題文	選択肢	分野と難易度
2009年 (第98回)	同種骨髄移植で正しいのはどれか。	<ol style="list-style-type: none"> 1. 提供者とのABO式血液型の一致が条件である 2. 手術室において全身麻酔下で移植される 3. 免疫抑制薬を用いる 4. 骨髄生着後は感染の危険性がなくなる 	
2017年 (第106回)	単層円柱上皮はどれか	<ol style="list-style-type: none"> 1. 表皮 2. 腹膜 3. 膀胱 4. 胃 	
2014年 (第103回)	抗癌薬の有害な作用で起こりやすいのはどれか	<ol style="list-style-type: none"> 1. 嘔吐 2. 失禁 3. 高血糖 4. 光線過敏 	
2012年 (第101回)	抗癌薬による骨髄機能抑制症状はどれか	<ol style="list-style-type: none"> 1. 嘔吐 2. 脱毛 3. 下痢 4. 歯肉出血 	
2023年 (第112回)	創傷治癒の成熟期の状態はどれか	<ol style="list-style-type: none"> 1. マクロファージが創内を清浄化する 2. 基底細胞が素麵を覆う 3. 肉芽組織を形成する 4. 瘢痕を形成する 	
2022年 (第111回)	術後1日の手術創の清浄な治癒過程として正しいのどれか	<ol style="list-style-type: none"> 1. 創部の浮腫が起こる 2. 肉芽組織が形成される 3. コラーゲンが成熟し瘢痕組織となる 4. 血管内皮細胞が新しい血管を形成する 	