

第2章 細胞・組織の障害と修復

(以前は、代謝障害の項目に含まれていた)

この章では、**細胞傷害**の原因と機序、細胞が慢性刺激を受けた際に生じる**適応現象**や、損傷を受けた結果生じる**変性と死**について、また、**組織の修復過程**を学ぶ。

A 細胞の損傷と適応

細胞は、さまざまな内因・外因によって損傷受け、その形態や機能に変化が生じる。

外部からの刺激が穏やかで、

細胞の損傷がほとんどない場合：

萎縮や**肥大**などの**適応現象**が見られる。

損傷が高度で、**不可逆性の損傷を受けた場合：**

細胞は**死滅**する。

細胞の損傷が可逆的で

もとの状態に戻ることが出来た場合：

細胞や細胞外の変化を、**変性**という。

変性した細胞内には種々の物質が沈着する。

A 細胞の損傷と適応

① 細胞の損傷とその原因

循環障害などによる**酸素欠乏**

病原体**感染**

外傷や熱、放射線、電気などの**機械的・物理的**刺激

化学物質や薬剤による**中毒**

免疫系の**異常** (免疫系からの攻撃：アレルギー)

遺伝的**異常**

栄養障害

老化

A 細胞の損傷と適応

① 細胞の損傷とその原因

1) 酸素欠乏による細胞損傷

細胞損傷の最も多い原因

ミトコンドリア障害：細胞内呼吸障害

細胞内**エネルギーの低下**

エネルギー依存性ナトリウム・カリウムポンプ停止

Na蓄積・K喪失 **細胞腫脹**

細胞内酵素の**機能低下**・種々の代謝障害

A 細胞の損傷と適応

① 細胞の損傷とその原因

2) 細胞の老化と活性酸素

加齢と共に、細胞と組織の再生・修復の低下、細胞のタンパク合成能の低下、グルコース利用能の低下を見る。

細胞は、酸素とグルコースからエネルギーを作るが、過剰な酸素は細胞を損傷する。

活性酸素：細胞老化で、ミトコンドリアでの酸素利用が低下し、酸素が余り、内的活性酸素が生じる。タンパク質や糖タンパク、DNAの酸化にて、遺伝子の変異の蓄積、腫瘍発生を増加。

抗酸化作用：ビタミンA, C, Eは、過剰な酸素を処理する抗酸化作用を有する。ビタミン以外の抗酸化機構も多数存在するが、抗酸化作用の低下は老化を促進する。

褐色萎縮：酸化された脂質がリソソームで分解できず、黄褐色の色素として沈着したものを**リポフスシン**（消耗色素）という。心臓や肝臓は褐色萎縮を示す。

細胞の寿命とテロメア：各染色体末端のテロメアが細胞分裂毎に短縮し、テロメアの長さが細胞の分裂・増殖できる回数を決めている。

A 細胞の損傷と適応

② 細胞の適応現象

外部からの刺激に、

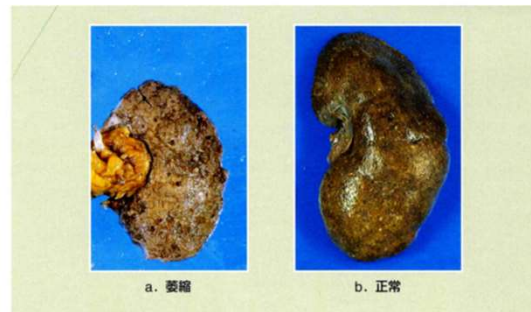
細胞はある程度の範囲で適応する能力がある。

細胞の適応には、**萎縮**、**肥大**、**化生**がある。

1) 萎縮 (Atrophy)：成熟した組織や臓器が、後天的にその容積を減少させることを云う。細胞容積の減少あるいは数の減少の一方、ないし両方によって生じる。発生や成熟の異常による先天的な**低形成 (Hypogenesis)**とは異なる。

分類：加齢による萎縮（褐色萎縮）細動脈硬化による萎縮を含む。
栄養障害による萎縮 血流が減少して、十分な栄養がない。
廃用萎縮（無為萎縮） 長期臥床などでの骨格筋の萎縮。
圧迫萎縮 尿流停滞による水腎症 圧迫による循環障害
神経性萎縮 神経の刺激がなくなることで筋肉の萎縮

加齢による萎縮（褐色萎縮）細動脈硬化による萎縮を含む。
腎臓の細動脈性動脈硬化による腎硬化症



▶ 図 3-1 腎臓の萎縮

A 細胞の損傷と適応

② 細胞の適応現象

外部からの刺激に、細胞はある程度の範囲で適応する能力がある。細胞の適応には、**萎縮**、**肥大**、**化生**がある。

2) 肥大と過形成

肥大 (Hypertrophy) 細胞容積を増加させる適応現象。

新たに分裂・増殖能を有さない心筋や骨格筋に、運動負荷が加わると、筋細胞は**肥大**（作業性肥大）する。

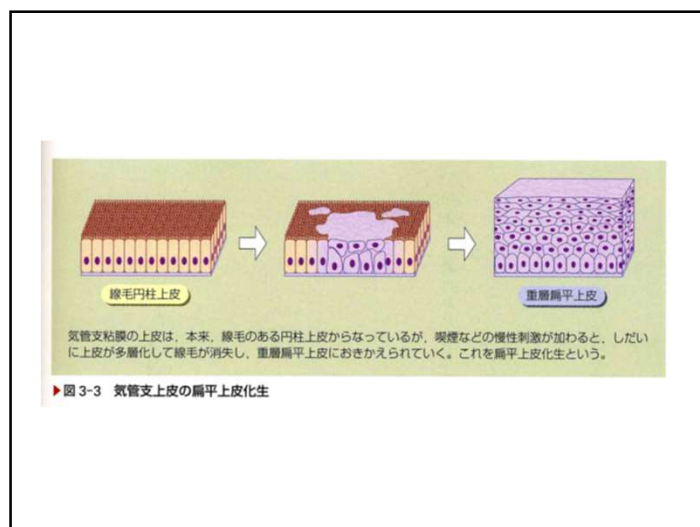
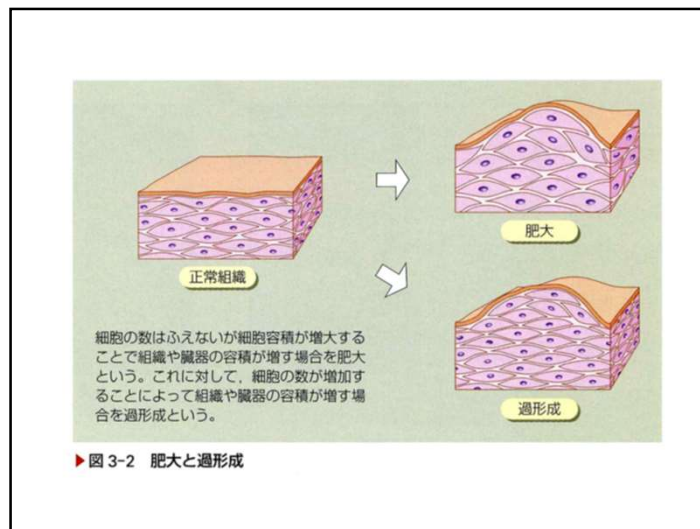
一側の腎臓が摘出された場合、残存した腎臓は**代償性肥大**を示す。ホルモンの過剰による**ホルモン性肥大**を見る。

過形成 (Hyperplasia) 細胞の数が増加させる適応現象。

腫瘍と異なり、外部からの刺激が無くなると、細胞の増殖も止まり、元に戻り得る。**ペンだこ**や**靴擦れだこ**は、皮膚の角質の肥厚・過形成（**胼胝**；**べんち**）である。

腫大 臓器が腫れて容積を増す適応現象。肥大と過形成の混在

薬物による**肝腫大**、ホルモンの過剰作用での**内分泌臓器の腫大**。炎症では、浮腫により腫大が生じる。



A 細胞の損傷と適応

② 細胞の適応現象

外部からの刺激に、細胞はある程度の範囲で適応する能力がある。細胞の適応には、萎縮、肥大、**化生**がある。

3) 化生 (Metaplasia)

正常な組織が、本来の組織とは異なる組織に置き換えられる現象
(**組織幹細胞の成熟分化能の消失?**)を化生という。

扁平上皮化生

気管支の上皮(線毛円柱上皮)が、慢性刺激の結果、扁平上皮に置き換わる化生。

また、子宮頸部腺上皮が、扁平上皮に置き換わる場合もある。

腸上皮化生

胃固有腺粘膜が、慢性胃炎等の刺激で、萎縮して、小腸粘膜様の上皮に置き換わり、胃固有腺が失われる。

軟骨化生・骨化生

慢性的の機械的な刺激で、線維性結合組織に軟骨や骨が生じる。

A 細胞の損傷と適応

③ 細胞の死

受けた損傷が高度で不可逆である場合、細胞の死、**壊死**が生じる。細胞の死には、壊死の他に、**広義のアポトーシス(プログラム細胞死)**がある。

1) 壊死 (ネクローシス: Necrosis)

高度の障害が生じた時に生じる通常の細胞死。

核は凝縮ないし崩壊し、リソソームの分解酵素で分解され、自己融解(Autolysis)を生じる。

壊死は、融解壊死と凝固壊死に大別される。

融解壊死 壊死を起こした細胞の**自己融解が高度な場合。**

タンパク質が少なく脂肪組織が多い時に生じる。例) 脳軟化症

凝固壊死 細胞質の**タンパク質の高度変性で細胞輪郭が残る場合。**

例) 虚血性(貧血性) 梗塞、金属錯体等による高度の酸化壊死。

乾酪壊死 結核結節に見られるチーズ(乾酪)に似た外観を示す。

A 細胞の損傷と適応

③ 細胞の死

受けた損傷が高度で不可逆性である場合、細胞の死、壊死が生じる。細胞の死には、壊死の他に、**広義のアポトーシス（プログラム細胞死）**がある。

2) 広義のアポトーシス（Apoptosis）

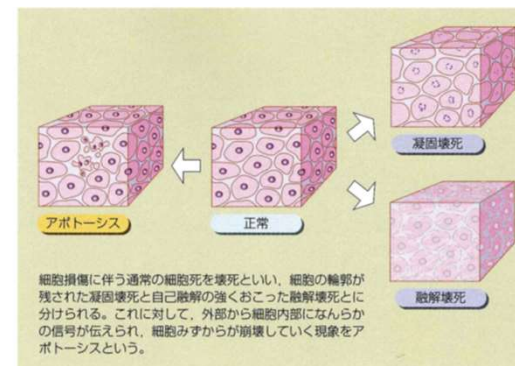
プログラム細胞死（Programed cell death: PCD）

狭義のアポトーシス（Caspases依存）

カスパーゼは、アポトーシスのシグナル伝達系を構成する一群のシステインプロテアーゼ。最終的に、Caspase-3等のエフェクターが活性化して、DNAの断片化酵素を誘導して、細胞死を生じる。

PCDには、**自己貪食細胞死**もある。

自己貪食では、大隅良典博士がノーベル賞（2016 生物医学賞）を受賞している。



▶ 図 3-4 細胞死と壊死

A 細胞の損傷と適応

④ 細胞と組織の変性

細胞が損傷を受けると、細胞内の代謝に異常が生じ、細胞質に脂質、タンパク質、糖の沈着が生じる。

1) 細胞の変性

損傷が可逆性である場合、生じた形態や機能の変化を、細胞の変性（degeneration）という。一般に、Naポンプが十分に機能せずに、Naと水の貯留による細胞の腫大が生じる。異常な物質の貯留が生じるが、時間と共に、細胞はその構造や機能を回復する。

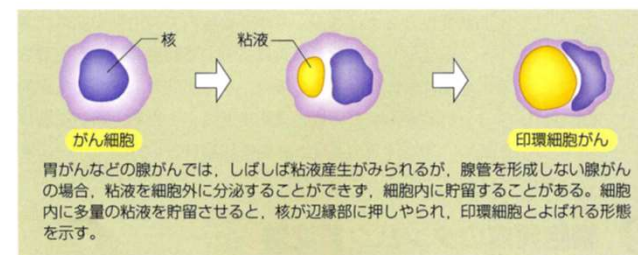
脂肪沈着（脂肪変性） 変性における一般的な物質沈着。中性脂肪の酸化リン酸化の障害で、脂肪滴が沈着する。中性脂肪の産生過剰も関与し、肝臓では**脂肪肝**を生じる。

硝子滴変性 タンパク質の小顆粒が沈着。ネフローゼ症候群の尿細管上皮の変性。原尿に漏出した血清蛋白質の再吸収した顆粒。

粘液変性 粘液と呼ばれる糖タンパク質の沈着。印環細胞がん。

印環細胞（signet-ring cell）

糖原沈着 グリコーゲン（糖原）が過剰に沈着。肝臓、心臓、骨格筋に見られる。



▶ 図 3-5 胃がん(印環細胞がん)にみられる粘液変性

A 細胞の損傷と適応

④ 細胞と組織の変性

細胞が損傷を受けると、細胞内の代謝に異常が生じ、細胞質に脂質、タンパク質、糖の沈着が生じる。

2) 間質の変性

間質を構成する**膠原繊維（コラーゲン線維）**等の変性。

硝子変性 タンパク質が沈着し、無構造の沈着。硝子質ないしヒアリン（hyaline）と呼ぶ。小動脈や細動脈に硝子質が沈着したものを**細動脈硬化症**という。

アミロイド変性 特殊な細線維構造（ β シート構造）を示すタンパク質（アミロイド）が沈着。

フィブリノイド変性 フィブリンに似たもの（フィブリノイド）が沈着したもの。小さな壊死を伴い、**フィブリノイド壊死**とも云う。関節間質の滑膜細胞の自己貪食細胞死の組織像（自己免疫疾患）とも考えられる。

ムコイド変性 ムチン（ムコ多糖類）の**粘液様物質**の沈着。

A 細胞の損傷と適応

④ 細胞と組織の変性

細胞が損傷を受けると、細胞内の代謝に異常が生じ、細胞質に脂質、タンパク質、糖の沈着が生じる。

3) 色素沈着

炭粉などの外部から吸入された異物、リボフスチン、メラニン、ヘモジデリンなどの生体内で生成された色素が沈着。

炭粉沈着 長期の喫煙等

リボフスチン沈着 消耗性色素、加齢で心筋等に沈着。

メラニン沈着 アジソン病では、ACTHの過剰分泌（ACTHの一部にMSH）で皮膚の色素細胞が活性化する。

ヘモジデリン沈着 ヘモグロビンに含まれる鉄の代謝産物。出血の痕に、ヘモジデリン沈着を認める。病気が生じるときには、ヘモジデロシースと呼ぶ。

B 組織の修復と創傷治癒

損傷を受けた組織が、**炎症・細胞増殖・組織再構築を経て修復する過程を創傷治癒**という。

① 組織の再生

失われた組織が、残った細胞や組織（**組織幹細胞**）の増殖によって、元の状態に復元されることを再生という。

上皮細胞の再生：上皮組織は、その深部にある細胞の増殖帯において常に細胞分裂が繰り返され、最表層の細胞が脱落することで更新される（**定常的再生**）。上皮組織が欠損したら、欠損部周囲や深部に残存した上皮細胞（**組織幹細胞**）が増殖し、新しい上皮によって被覆され、これを**上皮細胞の再生**という。

実質細胞の再生：

肝臓などの実質細胞は、普通の状態では、分裂して増殖しないが、組織が欠損すると残った実質細胞が分裂して、**組織を再生**する。

骨格筋、心筋、脳の神経細胞などは、一般に分裂増殖する能力がなく、欠損しても再生されることはない。欠損部に**線維性癒痕**が形成される。

例外）短期記憶に関係する海馬領域では、神経細胞の増殖が記憶と関連して認められている。

B 組織の修復と創傷治癒

② 肉芽組織と癒痕組織

組織の損傷が一段落し、**急性炎症（好中球主体）反応**は収まると、有害物質や壊死に陥った組織を取り除き（**異物処理・貪食**）、欠損した組織の元に戻す**修復**（リンパ球、マクロファージなどの**慢性期の炎症細胞、線維芽細胞**が主役）が起こる。

肉芽組織：組織の修復過程で新たに作られる**毛細血管に富む組織**。

癒痕組織：修復が進行するに従って、毛細血管は減少し、**膠原繊維が増加し、最終的に硬い白色調の膠原繊維のみから成る組織**。

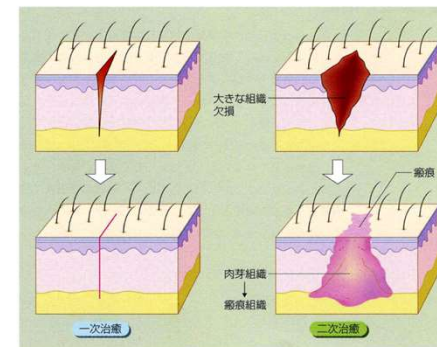
B 組織の修復と創傷治癒

③ 一次治癒と二次治癒

創傷治癒は、その治癒の仕方によって、一次治癒と二次治癒に大別される。

一次治癒：外科の切開傷の様に、欠損が少なく、感染などが生じない場合、修復はすみやかに進行し、大きな瘢痕なく治癒する。

二次治癒：組織の欠損が大きく、感染などで大量の壊死組織が生じた場合は、解放した傷を残し、大きな肉芽組織が形成されて、徐々に瘢痕組織になり、収縮して瘢痕を残して治癒する。



▶ 図 5-2 創傷治癒

B 組織の修復と創傷治癒

④ 創傷治癒に影響する因子

- 年齢
- 全身の栄養状態
- 動脈硬化による局所の循環不全
- 感染
- 異物混入：感染や炎症を誘導

ケロイド：ケロイド体質という素因

組織修復の過程で多量の膠原繊維が蓄積して、治癒後にケロイドと云う盛り上がった瘢痕を残す。