

## 血液細胞は骨髄でつくられる

循環血中の血液細胞(血球)の寿命は比較的短く、数日から数ヶ月で新しい細胞と交替する。血液細胞の新生を**造血 hemopoiesis**といい、**骨髄 bone marrow**で起こっている。骨髄において、血液細胞は共通の幹細胞から分化・成熟して循環血中へ出る。ただし、リンパ球の一部は未成熟のまま骨髄から胸腺やリンパ節などへと移動し、そこで成熟してTリンパ球や形質細胞などに分化する。

骨髄が未形成の胎生期においては、造血は骨髄以外の組織で行われる。ヒトでは胎生第2週頃に卵黄囊で造血が始まり、第5週頃に肝臓造血へと移行する。骨髄造血は第11週頃から鎖骨で始まり、その後、大腿骨や上腕骨が続き、第14週頃に脊椎など全身の骨へと広がる。**5**

骨髄は骨の髄腔を埋める組織であり、成人で重さ2,600gに達する。通常、その約半分(1,200g)が造血を行う**赤色骨髄 red marrow**であり、胸骨、肋骨、脊椎、鎖骨、肩甲骨、骨盤および頭蓋などに分布する**6**。その他の部位は脂肪を蓄積した**黄色骨髄 yellow marrow**で、主に体肢骨に分布する。黄色骨髄は単に退化した骨髄ではなく、必要な場合(大量出血や放射線被曝により赤色骨髄の造血能が低下したときなど)には造血細胞が出現して赤色骨髄に置き換わる。この際、造血能は正常の6~7倍にまで亢進するという。

### 骨髄は網目状の間質と造血細胞でできている **7**

骨髄は、細網組織によって形成された網工を支柱とし、その網の目にあたる空間に造血細胞が密集している。このような網目構造を間質 stroma といい、突起によって互いに連絡する**細網細胞 reticular cell**と、これに沿って網状に走る**細網線維 reticular fiber**、および線維芽細胞 fibroblast などで構成される。細網細胞は造血細胞の支持だけでなく、その分化にも関与しており、造血因子の産生など、造

血の場における微小環境の形成にあずかると考えられている。なお、従来、脂肪細胞の集合とされていた黄色骨髄は、血管周囲の細網細胞が脂質を取り込むことで形成されることが知られている。

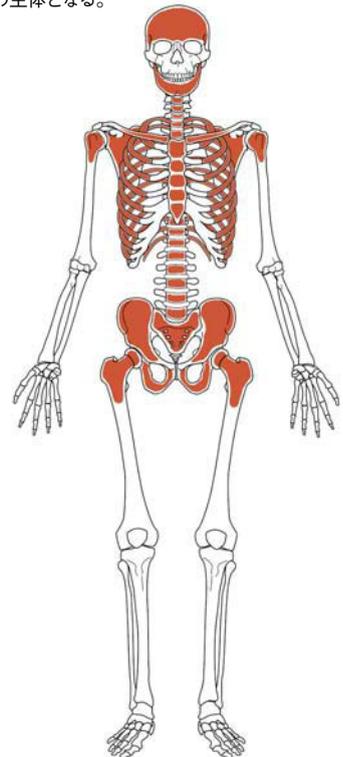
### 骨髄では種々の成熟段階の血液細胞がみられる

骨髄の造血細胞には、すべての血液細胞の母細胞である造血幹細胞と、種々の成熟段階にある血液細胞とがある。このうち造血幹細胞は、数万個に1個の割合で存在する小型のリンパ球様細胞といわれるが、通常の形態観察で同定することはできない。したがって、骨髄で観察される造血細胞の大半は成熟途上にある血液細胞であり、なかでも顆粒球系細胞が最も多い(赤血球系細胞の約3倍)。これは、末梢血における寿命が赤血球の約4ヵ月に比べて顆粒球では数日と短く、頻繁な交替が必要なためとされる。

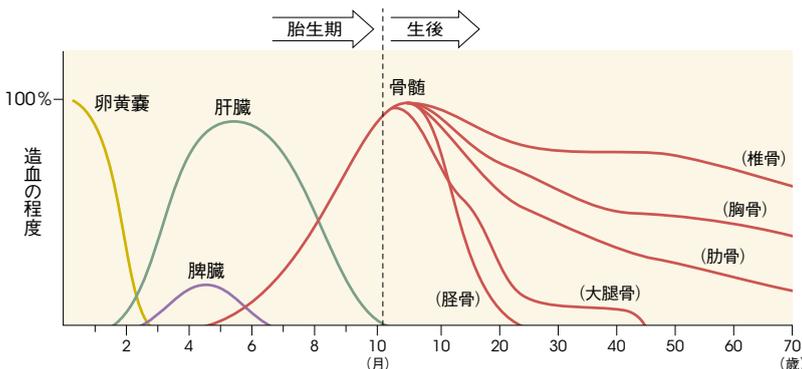
**骨髄穿刺**を行い髄腔から骨髄細胞を採取して調べると、顆粒球系(骨髄球系)細胞40~55%、赤血球系(赤芽球系)細胞14~25%、リンパ球18~25%、単球1~5%の比率で認められる。顆粒球系細胞はその形態から、**骨髄芽球 myeloblast**、**前骨髄球 promyelocyte**、**骨髄球 myelocyte**、**後骨髄球 metamyelocyte**に区別され、この順に成熟する。

### **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。



### **5** 造血組織の変遷 病的状態では生後も肝臓や脾臓で造血がみられることがあり、髄外造血という。



赤血球系細胞はマクロファージを中心に集し赤芽球島 erythroblastic island と呼ばれる細胞集団を作り、前赤芽球 proerythroblast, 好塩基性赤芽球 basophilic erythroblast, 多染色赤芽球 polychromatophilic erythroblast, 正染色赤芽球 orthochromatic erythroblast, 網状赤血球 reticulocyte と成熟するに従い、島の外縁に移動する。

巨核球は、巨核芽球 megakaryoblast, 前巨核球 promegakaryocyte の順に成熟するが、他の血液細胞と異なり、成熟後も骨髄にとどまる。成熟巨核球は直径100 $\mu\text{m}$ にも達する巨大な細胞で、分画膜で分けられた細胞質が洞様毛細血管内に突起状に伸び、これが細かくちぎれて血小板となる。

リンパ球や単球も骨髄で形成されるが、その成熟過程を形態から区別するのは困難である。

### 成熟した血液細胞は洞様血管に入り、全身循環に出てゆく 8

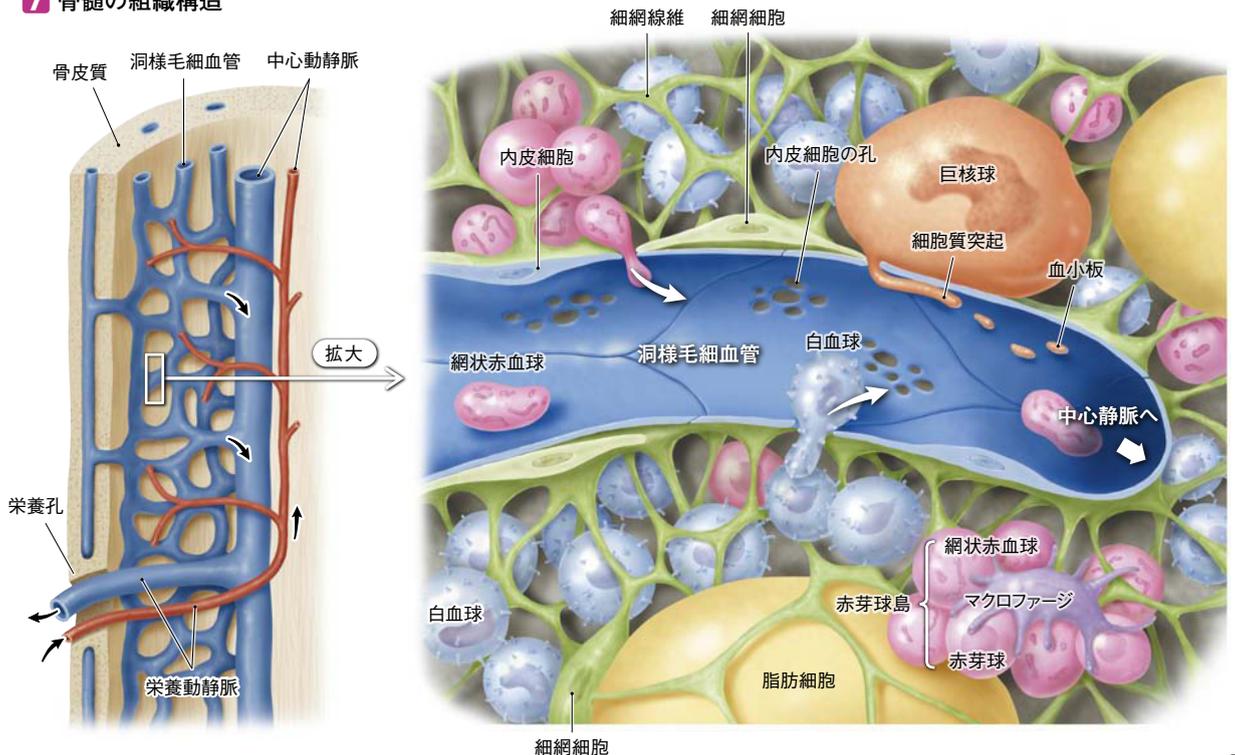
骨髄は主として栄養孔から骨に進入する栄養動脈より血流を受ける。栄養動脈は骨髄内で細かく分岐し、洞様毛細血管 (類洞 sinusoid) へと続く。洞様毛細血管は直径60 $\mu\text{m}$ ほどの内腔を持つ有窓型の毛細血管であり、骨髄において分化・成熟した血液細胞は、毛細血管の小孔(窓)から血液中へと出る。洞様血管は互いに吻合したのち、骨髄中央の中心静脈に注ぎ、再び栄養孔を通して骨髄外へ向かう。

### 8 骨髄の洞様毛細血管 (ラット, 走査電顕像)

網状赤血球や白血球は、内皮細胞の孔を通して血管内へと出る。血管周囲の骨髄実質には、成熟途上の血液細胞が密に存在している。



### 7 骨髄の組織構造



## 好中球は真っ先に感染局所に動員される

好中球は接着分子の助けを借りて血管外へ出る<sup>45</sup>

好中球は、細菌感染に対する防御の最前線で戦う、いわば歩兵であり、真っ先に感染局所に動員される。好中球に限らず、白血球はその機能を発揮するために、血管外へ移動する必要がある。その際、細胞表面に発現する**接着分子 adhesion molecule**と呼ばれる分子群が、白血球と血管内皮細胞とを一時的に結合し、白血球の移動を助ける。好中球の場合、血管外への移動は次のように進行する。

①**弱い接着**：感染局所では、サイトカインと呼ばれる一群の生理活性物質が産生される〔p.42〕。このうちTNF- $\alpha$  (tumor necrosis factor- $\alpha$ )は血管内皮細胞を刺激し、細胞膜上に**E-セレクトリン E-selectin**という接着分子を発現させる。E-セレクトリンは、好中球表面のシアリルルイス<sup>X</sup>と呼ばれる糖鎖を認識する。両者の間に弱い結合が起こり、好中球の速度は低下し、内皮表面を転がるような動きをする(ローリングという)。

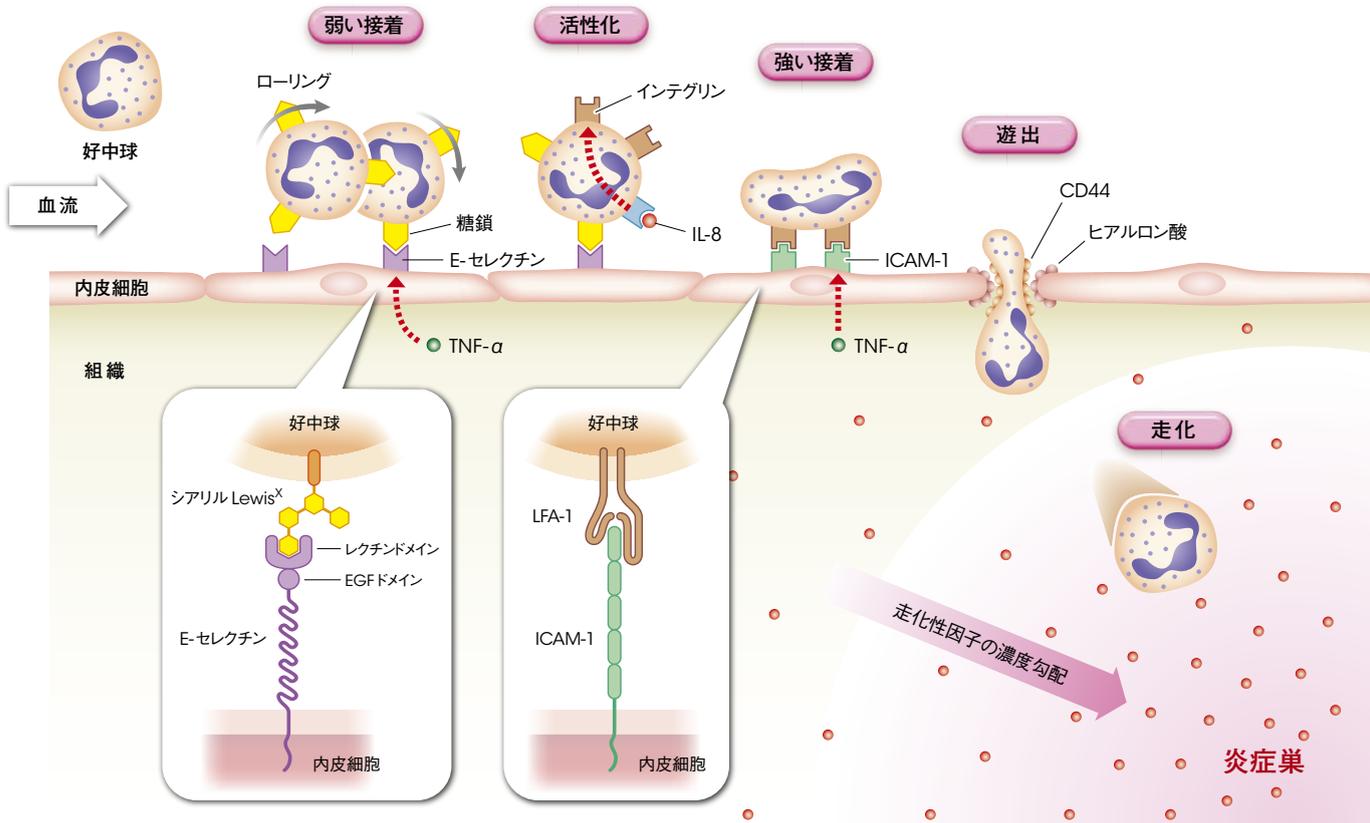
②**活性化**：好中球はIL-8などのサイトカインで活性化され、細胞膜上に**インテグリン integrin**という接着分子を発現する。

③**強い接着**：白血球表面に発現する**インテグリン**のうちLFA-1 (leukocyte functioning antigen-1)と呼ばれるものは、内皮細胞上の免疫グロブリン関連分子**ICAM-1** (intercellular adhesion molecule-1)を認識する。両者の間に強い結合が起こり、好中球は内皮表面に静止する。ICAM-1の発現はTNF- $\alpha$ によって増強される。一方、LFA-1はサイトカイン刺激により構造変化を起こし、ICAM-1への親和性が高まる。

④**遊出**：好中球は自らの膜抗原CD44と内皮細胞上に存在するヒアルロン酸との粘着を利用して、内皮細胞間をくぐり抜ける。

セレクトリン、インテグリン、免疫グロブリン関連分子は、それぞれ類似の構造を持つ数種類の接着分子からなるファミリーを構成している。食細胞やリンパ球はそれぞれ固有の接着分子を発現し、一方、血管内皮も組織により異なる接着分子を発現する。両者の組み合わせにより白血球の移動経路が形成される。さらに、接着分子はこのような細胞移動のみならず、細胞どうしの一時的な結合が必要となるような、いろいろな場面で働いている。<sup>46</sup>

### 45 好中球の血管外遊出と走化



### 好中球は走化性因子に導かれて炎症巣へ向かう

血管外に出た好中球は、さらに炎症巣へ向かってアメーバ運動によって移動する。このとき好中球を引きつけるのは、炎症巣から放出されるサイトカイン、細菌や組織の分解産物、補体 [p.26参照] の断片などである。このように細胞が化学物質の濃度勾配に従って組織内を特定の方向に移動することを**走化性**chemotaxisといい、走化性を促す物質を**走化性因子**chemotactic factorという<sup>47</sup>。走化性因子として働くサイトカインは特に**ケモカイン**chemokineと呼ばれる。

### 食細胞は複数の殺菌機構を備えている<sup>48</sup>

食細胞が細菌などの大きな粒子を細胞内に取り込むことを**貪食**phagocytosisという。細菌などの異物に接触すると、食細胞の細胞膜がくびれて、内部に異物を閉じ込めつつ空胞(食胞phagosome)を形成する。食胞はさらにライソソームと融合してファゴライソソームとなり、その中で細菌は殺菌・消化される。

ファゴソーム膜にはNADPHオキシダーゼが存在し、O<sub>2</sub>

に電子を供与して・O<sub>2</sub><sup>-</sup>(スーパーオキシド)を生成する。食食時には細胞質のペントースリン酸回路が亢進しており、O<sub>2</sub>への電子供与体であるNADPHを盛んに合成する。・O<sub>2</sub><sup>-</sup>はさらにH<sub>2</sub>O<sub>2</sub>(過酸化水素)や・OH(ヒドロキシラジカル)に転換される。これらの酸素化合物は**活性酸素**と呼ばれ、それ自身殺菌作用を持つ。

ファゴソームにライソソームが融合すると、殺菌作用はさらに強力となる。好中球のライソソーム(アズール顆粒として観察される)は加水分解酵素のほかに、**ミエロペルオキシダーゼ**myeloperoxidaseを含む。ミエロペルオキシダーゼはH<sub>2</sub>O<sub>2</sub>を利用してファゴソーム内のCl<sup>-</sup>を酸化し、HOCl(次亜塩素酸)を生成する。HOClは強力な殺菌作用を持つ(水道水の消毒に利用されている)。これらの機構により細菌の細胞壁は破壊され、その死がい**は酵素により消化される**。

細菌を貪食した好中球は数日のうちに死滅する。その際、好中球に含まれる酵素が放出され、周囲組織を融解する。炎症巣にみられる膿は、こうして生じた組織の崩壊物と好中球の死がいからなる。マクロファージは貪食後も生き残り、抗原提示を行う。

### 46 接着分子の働き

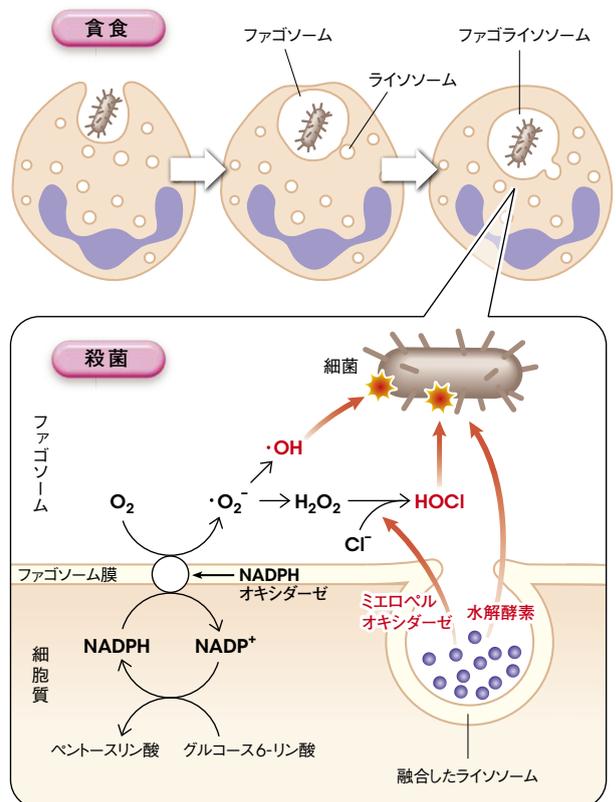
1	白血球の血管外遊出 顆粒球, リンパ球, 単球と血管内皮細胞との接着
2	リンパ球の分化・成熟 B細胞と骨髄間質細胞, T細胞と胸腺間質細胞との接着
3	免疫担当細胞どうしの接着 T細胞と抗原提示細胞との接着
4	細胞傷害作用 キラーT細胞と標的細胞との接着
5	リンパ球のホーミング リンパ球と特定組織の血管内皮細胞との接着

### 47 走化性因子

走化性因子	由来	走化させる細胞
ケモカイン	IL-8 MIP-1 MCP-1 MCP-1 RANTES	好中球, T細胞 リンパ球, マクロファージ マクロファージ 好酸球, マクロファージ, NK細胞
C5a	補体成分	好中球
ロイコトリエンB <sub>4</sub>	肥満細胞などが産生するアラキドン酸代謝物	好酸球 好塩基球 マクロファージ
fMet-Leu-Phe	細菌に特有のペプチド	

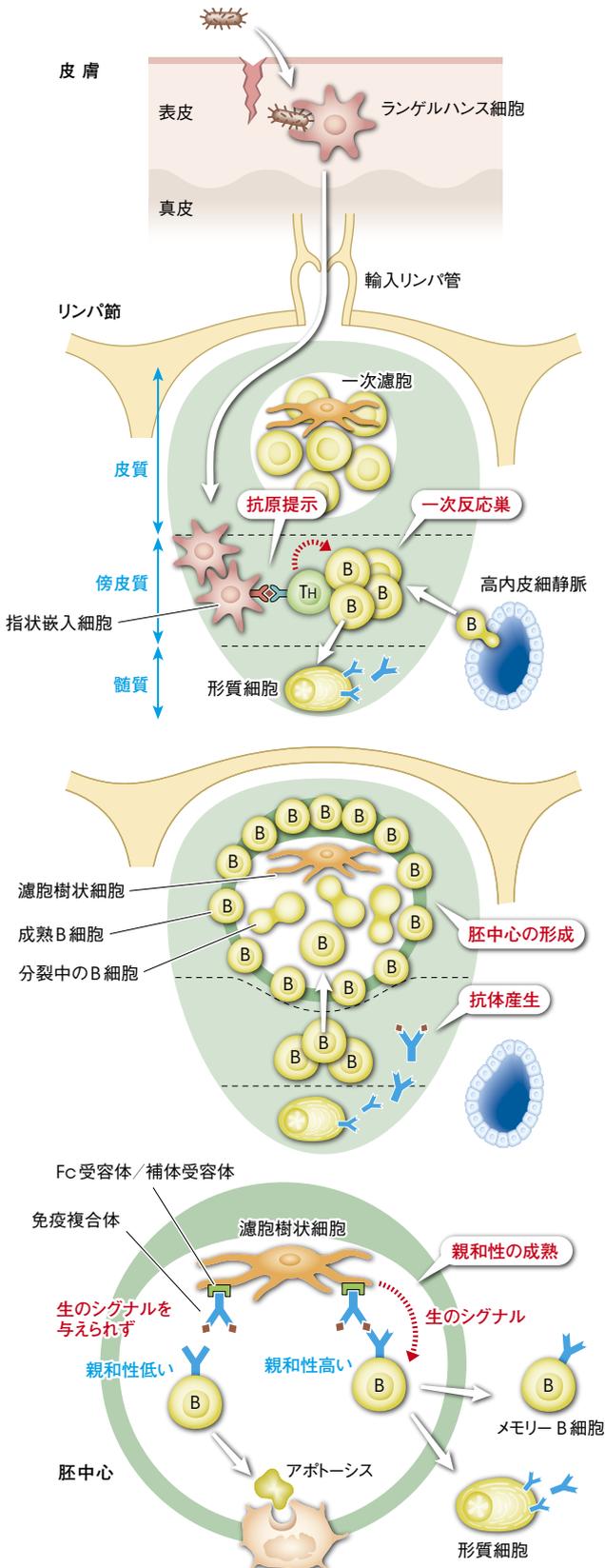
MIP : macrophage inflammatory protein  
MCP : monocyte chemotactic protein  
RANTES : regulated on activation normal T cell expressed and secreted  
(ケモカインは特定の白血球集団に選択的に作用することに注意)

### 48 好中球による貪食と殺菌





96 胚中心の形成から抗体産生まで



胚中心で増殖したB細胞は、抗原特異性によって選択され、抗体産生細胞となる 99

1) 抗原提示

皮膚に侵入した抗原は、<sup>ランゲルハンス</sup>Langerhans細胞(樹状細胞の一種で抗原提示を行う)に取り込まれ、リンパ管を介して所属リンパ節へ運ばれる。リンパ管を移動中のLangerhans細胞は、その細胞質を薄く伸ばした形態からベール細胞 veiled cell と呼ばれる。ベール細胞がリンパ節の傍皮質に至ると、細胞質突起を樹枝状に伸ばし互にかみ合うように連結することから、**指状嵌入細胞**(かみ合い細胞) interdigitating cell と呼ばれる。指状嵌入細胞はクラス II MHC 分子上に抗原ペプチドを提示する。

2) 一次反応

指状嵌入細胞の提示する抗原は、ヘルパー T細胞によって認識される。一方、血中のB細胞は、高内皮細静脈から遊出してリンパ節の傍皮質に至る。抗原特異的B細胞は、抗原を認識したヘルパー T細胞との接着により活性化され、クローン増殖して**一次反応巣**を形成する。

3) 胚中心の形成と抗体産生

一次反応巣の活性化B細胞の一部は皮質に移動し、速やかに増殖して**胚中心**を形成する。増殖中に**抗体遺伝子の点突然変異**が高頻度にかかる (somatic hypermutation) ため、多様な抗体のレパートリーが作られる。また、Igのクラススイッチが起こり、当初IgMを産生していたB細胞は、IgGやIgAを産生するようになる。

4) 親和性の成熟

活性化B細胞は、**濾胞樹状細胞**(胚中心に定住している樹状細胞)の提示する抗原によって選抜される。濾胞樹状細胞はクラス II MHC 分子を持たないが、Fc受容体と補体受容体を持っており、これを介して免疫複合体(抗原・抗体・補体の複合体)を結合できる(このとき、一次反応で産生された抗体が用いられる)。濾胞樹状細胞は、この形で長期間にわたって抗原を提示し続ける。この抗原に結合できる高親和性抗体を細胞表面に発現したB細胞は、生のシグナルを与えられ生き残り、形質細胞あるいはメモリー B細胞となって胚中心を出てゆく。一方、この抗原に対し低い親和性を持つ抗体を発現したB細胞は、生のシグナルを与えられずアポトーシスに陥り、マクロファージに食食される。

このように、点突然変異によって生じた抗体のレパートリーが選抜されることを、**親和性の成熟** affinity maturation という。

## 視床下部と下垂体は神経内分泌を行う機能単位である

### 視床下部は内分泌系の中核である 7

視床下部 hypothalamus は間脳の最下部をなす領域で、文字通り視床の前下方に位置し、視床下溝によって視床と境されている。視床下部は第三脳室の前下部を囲むように位置し、その側壁と底部とを形成する。

視床下部は重さ4gほどにすぎないが、多くの神経核を含む灰白質からなり、生命維持に重要な役割を担っている。自律神経系の最高中枢であり、体温調節、摂食・飲水、血糖調節、性行動などを司る〔第Ⅸ巻参照〕。また、視床下部の神経細胞はホルモン産生細胞でもあり、ここで産生されたホルモンは下垂体に送られ、内分泌系の調節にあずかる。視床下部から下垂体へのホルモン輸送経路は次の2系統に大別される。

①視索上核 supraoptic nucleus や室傍核 paraventricular nucleus の神経細胞は、バソプレシン (抗利尿ホルモン) やオキシトシンを産生する。これらの神経細胞は軸索突起を下垂体後葉まで伸ばしており、産生されたホルモンは軸索流によって輸送され、神経終末より分泌される。

②弓状核 arcuate nucleus や隆起核 tuberal nucleus など

は、下垂体前葉ホルモンの分泌を刺激あるいは抑制するホルモンが産生される。この部の神経細胞の軸索突起は正中隆起で終わっており、ここで神経終末より分泌されたホルモンは、毛細血管から下垂体門脈を介して下垂体前葉に送られ、各種前葉ホルモンの分泌を調節する。

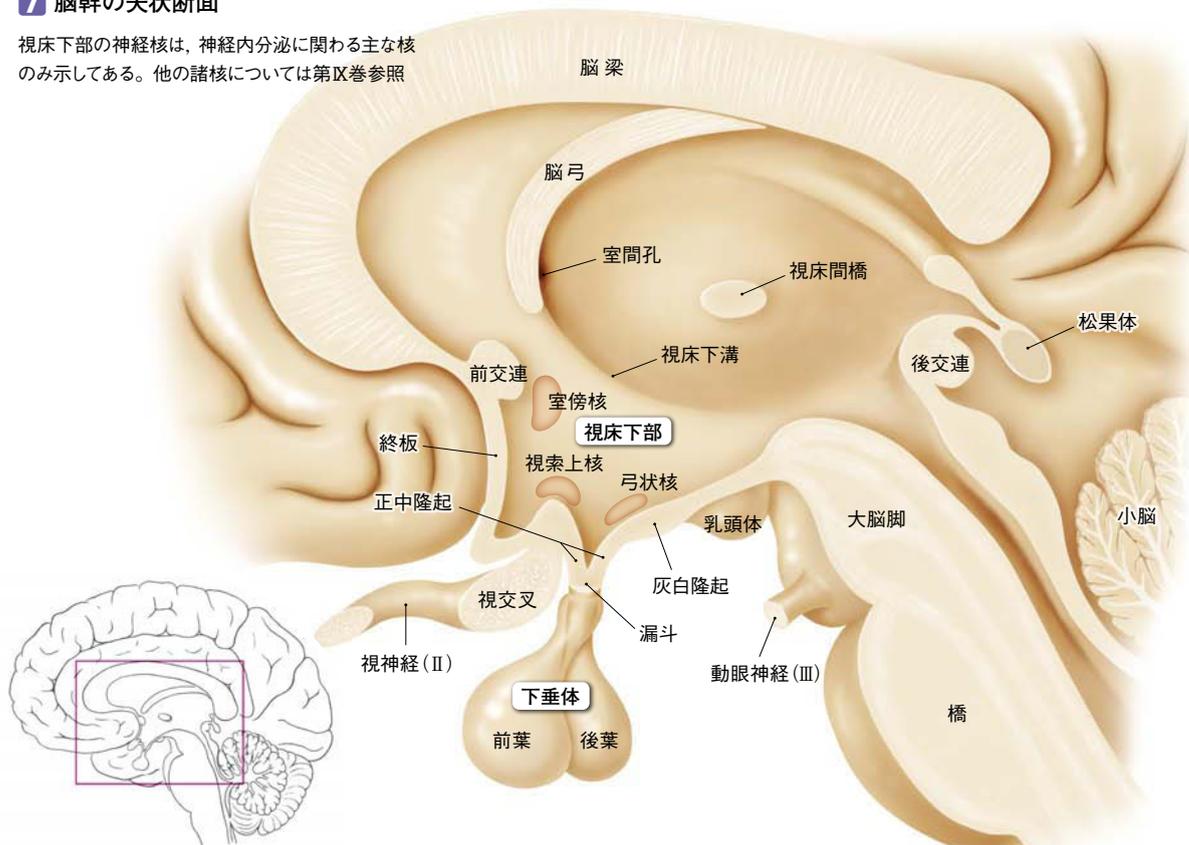
このように、神経系によって内分泌系が制御される機構を神経内分泌 neuroendocrine system という。視床下部 (神経系) と下垂体 (内分泌系) は神経内分泌における機能単位を構成しており、視床下部-下垂体系と呼ぶ (このほかに交感神経-副腎髄質系などがある)。さらに、視床下部-下垂体系は、副腎皮質・甲状腺・性腺といった下位の内分泌器官のホルモン分泌を調節する中枢としての役割も果たしている。

### 下垂体は起源の異なる2つの部分からなる 8 9

視床下部は下方に向かって漏斗状に狭くなり、細い茎となって下垂体に連絡する。下垂体 hypophysis (pituitary gland) は重さ0.5~0.7gの小指頭大の内分泌器官で、蝶形骨体にあるトルコ鞍 (おん) の凹み (下垂体窩) に納まっており、その上面は鞍隔膜と呼ばれる硬膜によって覆われる。

### 7 脳幹の矢状断面

視床下部の神経核は、神経内分泌に関わる主な核のみ示してある。他の諸核については第Ⅸ巻参照



下垂体は、発生学的に起源の異なる2つの部分からなる。両者の境界は肉眼でも浅い溝として認められ、溝より前方の部分を**前葉**、後方の部分を**後葉**という。後葉とその上方に連なる**漏斗**は、胎生期に突出した間脳(第三脳室底部)を原基として形成された部分で、あわせて**神経性下垂体 neurohypophysis**と呼ばれる。すなわち、神経性下垂体は神経外胚葉に由来する神経組織であり、視床下部と連続する領域である。

これに対し前葉は、胎生期の口窩oral pitの上壁が陥入してできた**ラトケ囊 Rathke's pouch**を原基とする。すなわち、前葉は上皮由来の腺組織からなる部分で、**腺性下垂体 adenohypophysis**と呼ばれる。発生段階において、ラトケ囊の前壁は厚く発達して前葉の主部をなす。一方、後壁からは中間部(中間葉)が形成される。

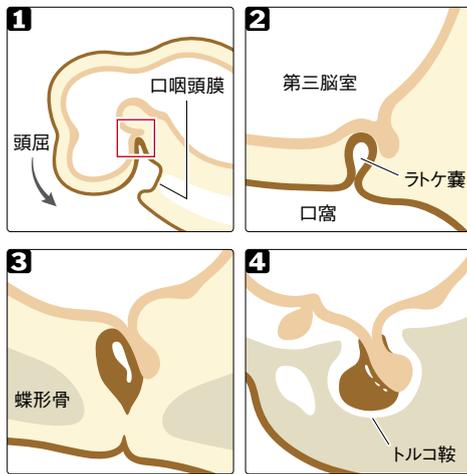
### 視床下部-下垂体系のホルモン輸送 10

下垂体の血管系には2系統があり、神経性下垂体(後葉)と腺性下垂体(前葉)はそれぞれ別個の血管系を備えている。神経性下垂体には**下下垂体動脈**〔≒内頸動脈の海綿静

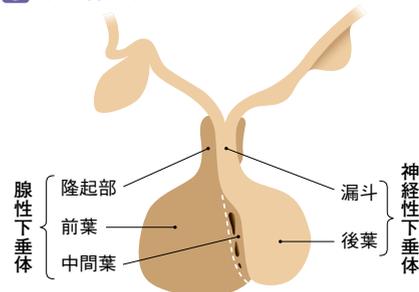
脈洞部〕が分布し、後葉内で毛細血管網を形成する。視索上核や室傍核からの神経線維は漏斗茎を通して後葉に至り、毛細血管周囲に終末をつくる。神経終末から放出された**バソプレシン**や**オキシトシン**は後葉の毛細血管内に入り、静脈から心臓へ還流したのち全身に送られる。

一方、腺性下垂体には**上下下垂体動脈**〔≒内頸動脈の大脳部〕が分布する。この動脈は**正中隆起 median eminence**の内部で洞様毛細血管網(一次毛細血管網)をつくったのち、数本の静脈に集まって前葉に達し、再び洞様毛細血管網(二次毛細血管網)を形成する。これは腺性下垂体の特徴ともいえる血管系であり、**下垂体門脈系 hypophyseal portal system**と呼ばれる。弓状核や隆起核からの神経線維は正中隆起に到達して一次毛細血管網周囲で終末を形成、ここで各種の視床下部ホルモンが放出される。血液に入ったホルモンは下垂体門脈に集められ、前葉にある二次毛細血管網から実質に至り、それぞれの前葉細胞に働いてホルモン分泌を制御する。このように、下垂体門脈系は視床下部ホルモンを直接(高濃度で)前葉に送る経路であり、きわめて効率的なホルモン輸送を実現している。

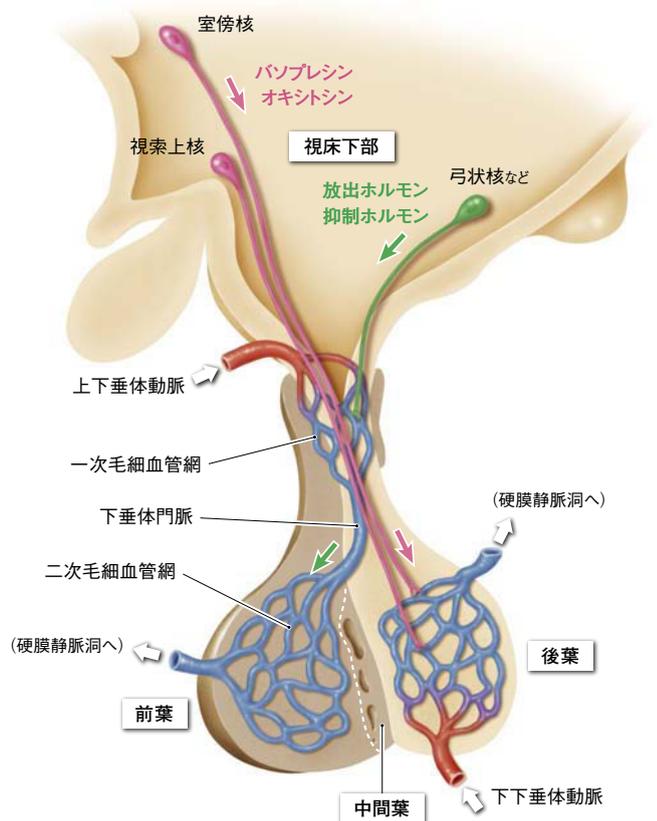
### 8 下垂体の発生



### 9 下垂体の区分



### 10 視床下部-下垂体系



# 甲状腺ホルモンはチロシンとヨウ素から合成され、コロイド中に貯えられる

**T<sub>3</sub>, T<sub>4</sub>の合成にはヨウ素が不可欠である**

甲状腺濾胞細胞が産生するホルモンはトリヨードサイロニン(T<sub>3</sub>)とサイロキシニン(T<sub>4</sub>)で、いずれもヨウ素化されたチロシンが2分子結合したものである。T<sub>3</sub>はT<sub>4</sub>に比べ約10倍の活性を持つが、血中半減期は短い。T<sub>3</sub>, T<sub>4</sub>の合成・分泌は次のように進行する。**27**

①ヨード・トラップ：濾胞細胞は基底側膜にNa<sup>+</sup>ポンプ(Na<sup>+</sup>/K<sup>+</sup> ATPase)に共役したNa<sup>+</sup>・I<sup>-</sup>共輸送体を持ち、二次性能動輸送により血中のヨウ素イオン(I<sup>-</sup>)を取り込む。血漿I<sup>-</sup>濃度はわずかに0.3μg/dlにすぎないが、甲状腺ではNa<sup>+</sup>・I<sup>-</sup>共輸送体の働きで約30倍に濃縮される。血管分布が豊富で血流量が多いことが、希少元素であるI<sup>-</sup>の濃縮に一役かっている。取り込まれたI<sup>-</sup>は濾胞腔へ移動し、コロイド中に貯えられる。

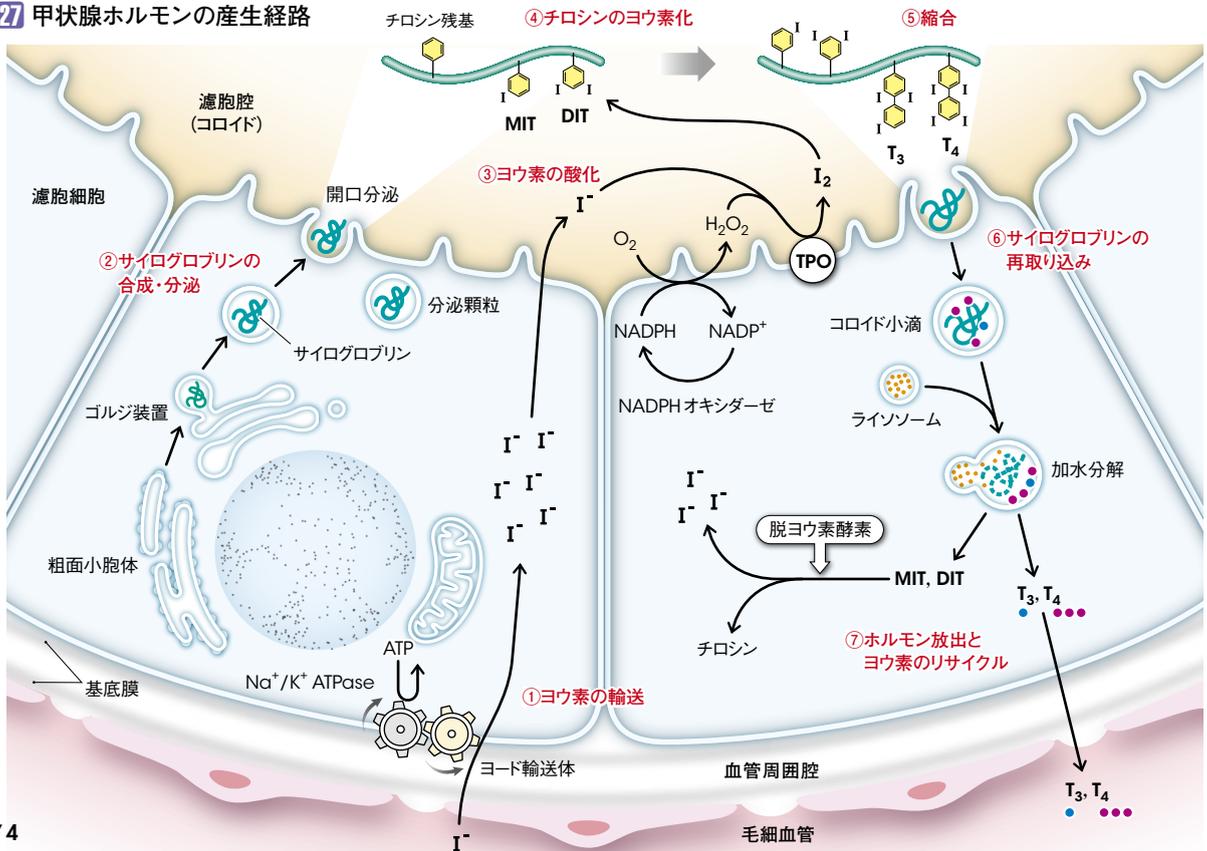
②サイログロブリンの合成：サイログロブリンは分子量66万の巨大な糖蛋白質で、分子量33万のサブユニット2つからなる。各サブユニットは濾胞細胞の粗面小胞体上で合成され、会合したのち、ゴルジ装置で糖鎖付加の修飾を受け、分泌顆粒中に貯えられる。TSHによって刺激されると開口分泌が起こり、顆粒中のサイログロブリンは濾胞腔へ放出される。

③I<sup>-</sup>の酸化：I<sup>-</sup>がチロシンに結合するためには酸化される必要がある。濾胞細胞のコロイドに面した細胞膜には**甲状腺ペルオキシダーゼ thyroid peroxidase ; TPO**が密集している。TPOは、NADPHオキシダーゼの供給する過酸化水素(H<sub>2</sub>O<sub>2</sub>)に電子を渡すことにより、I<sup>-</sup>を酸化する[2I<sup>-</sup>→I<sub>2</sub>]。TPOはさらに、以下の④⑤の反応も触媒する。

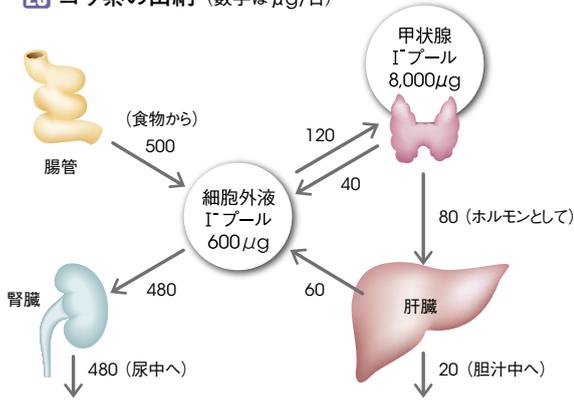
④チロシンのヨウ素化：サイログロブリンのサブユニットは各々67個のチロシン残基を持つが、そのうち一部分のチロシン残基のみがヨウ素化される。チロシンの芳香環の3位、次いで5位にヨウ素が結合し、それぞれモノヨードチロシン(MIT)、ジヨードチロシン(DIT)となる**28**。この反応はコロイド中で数秒以内に起こる。

⑤縮合(カップリング)：チロシン残基どうしは酸化的にカップリングする。その結果、DIT 2分子が縮合して1分子のT<sub>4</sub>、MITとDITが縮合して1分子のT<sub>3</sub>が形成され、それぞれサイログロブリンに結合する。この反応はTPOによって触媒され、TSHによって促進される。サイログロブリン1分子は最大で6個のMIT、5個のDIT、1~5個のT<sub>4</sub>を結合できる。T<sub>3</sub>は、平均するとサイログロブリン4分子あたり約1個が結合しているにすぎない。甲状腺ホルモンは、このようにサイログロブリン分子に結合した状態

**27** 甲状腺ホルモンの産生経路



**29** ヨウ素の出納 (数字は  $\mu\text{g}/\text{日}$ )



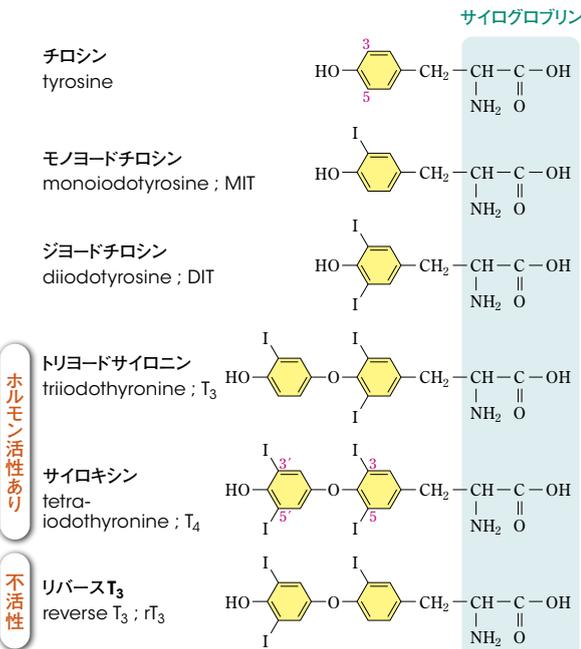
で2~3ヵ月分がコロイド中に貯蔵されている。

⑥サイログロブリンの再取り込みと加水分解: TSH刺激を受けた濾胞細胞は、コロイドに面した細胞膜に微絨毛を伸ばしてコロイドを取り囲み、飲作用 pinocytosis により細胞内に取り込む。取り込まれたコロイド滴は小胞を形成し、ライソソームと融合する。ライソソーム中のプロテアーゼやペプチダーゼによりサイログロブリンは加水分解され、 $T_3$ ,  $T_4$  が遊離する。

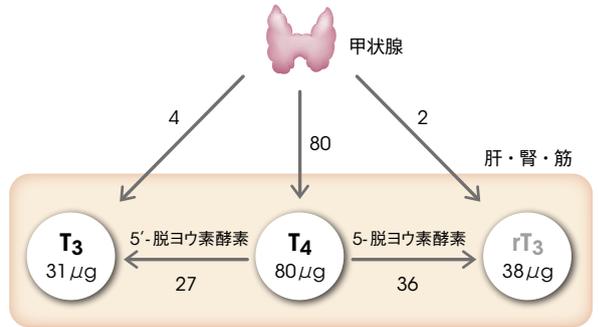
⑦ホルモン放出とヨウ素のリサイクル:  $T_3$ ,  $T_4$  は脂溶性であるから、基底側の細胞膜を容易に透過して血中に拡散する。ホルモン活性を持たないMITやDITも放出されるが、これらは血中に出て行かず、脱ヨウ素酵素の働きでI<sup>-</sup>が切り離される。遊離I<sup>-</sup>は再びホルモン合成に利用される。このようなリサイクルの仕組みにより、甲状腺ヨウ素プー

**28** 甲状腺ホルモンの合成

サイログロブリンのチロシン残基がヨウ素化されてMITとDITができ、さらにヨウ素化チロシンどうしがカップリングすることで $T_3$ と $T_4$ が作られる。



**30** 末梢組織における甲状腺ホルモンの代謝 (数字は  $\mu\text{g}/\text{日}$ )



ルが維持されている。29

$T_3$ ,  $T_4$  は血漿蛋白質と結合して運搬される

甲状腺ホルモンは、血中に入るとすぐに血漿蛋白質と結合する。サイロキシン結合グロブリン thyroxine binding globulin ; TBGは血中 $T_3$ の75%,  $T_4$ の65%を結合する重要な輸送蛋白質である。そのほかサイロキシン結合プレアルブミン(別名トランスサイレチン)やアルブミンが甲状腺ホルモンの輸送蛋白質として働いている。これらの担体と結合した状態では $T_3$ ,  $T_4$ はホルモン作用を発揮せず、遊離型となっはじめて作用を発揮する。

TBGは $T_4$ に対する親和性が高い(強く結合する)ため、 $T_4$ の組織への移行はゆるやかである。したがって、 $T_4$ の血中半減期は約6日と長く、作用発現には数日を要する。一方、 $T_3$ はアルブミンやTBGとの結合が弱いいため、血中半減期は約1日と短く、数時間で作用が現れる。

$T_4$  は甲状腺外で脱ヨウ素化され、 $T_3$ となる

血中に放出された甲状腺ホルモンの98%は $T_4$ であり、 $T_3$ はごくわずかである。しかし、 $T_4$ の80%は組織において脱ヨウ素化される。肝臓、腎臓、脳、脂肪組織などに分布する5'-脱ヨウ素酵素は、 $T_4$ を脱ヨウ素化して $T_3$ に変換する。 $T_3$ はホルモン受容体に対する親和性が $T_4$ の約10倍も高い。一方、多くの組織に分布する5-脱ヨウ素酵素は、 $T_4$ をホルモン活性のないリバース $T_3$  ( $rT_3$ )に変換する。30

したがって、甲状腺ホルモン活性の大部分は、標的組織において $T_4$ から変換された $T_3$ が担っている。この点から、 $T_4$ は $T_3$ のプロホルモンであると考えられることができる。また、組織における $T_3/rT_3$ 比が代謝率を決定する。絶食、外科手術によるストレス、消耗性疾患、腎不全、糖質コルチコイド治療は5'-脱ヨウ素酵素活性を低下させ、 $T_4$ から $T_3$ への変換を減少させ、逆に $rT_3$ への変換を促進する。その結果、 $T_3/rT_3$ 比は減少し(低 $T_3$ 症候群という)、エネルギー代謝が低下する。

## 副腎は、発生起源と機能の異なる2種類の組織からなる

### 副腎の肉眼構造 39

副腎 adrenal gland (腎上体 suprarenal gland) は、左右の腎臓上極に位置する5~7g (一側) の腹膜後器官である。結合組織性の被膜に包まれ、その上から腎臓とともに腎筋膜 (Gerota 筋膜) で覆われるが、腎臓との間は少量の脂肪組織によって隔てられる。右の副腎は肝右葉後面と下大静脈右縁に接しており、扁平な三角錐状を呈する。左の副腎は胃底部および膈体部の後面に位置し、半月形をなす。

副腎は甲状腺と同様、単位重量あたりの血流量が最も多い臓器とされ、上副腎動脈 [←下横隔動脈]、中副腎動脈 [←腹大動脈]、下副腎動脈 [←腎動脈] の3本の動脈が多数の終末枝に分かれて副腎に入る。静脈血は左右の副腎静脈から出るが、左副腎静脈は腎門付近で左腎静脈に、右副腎静脈 (長さ約5mm) は直接下大静脈に注ぐ。

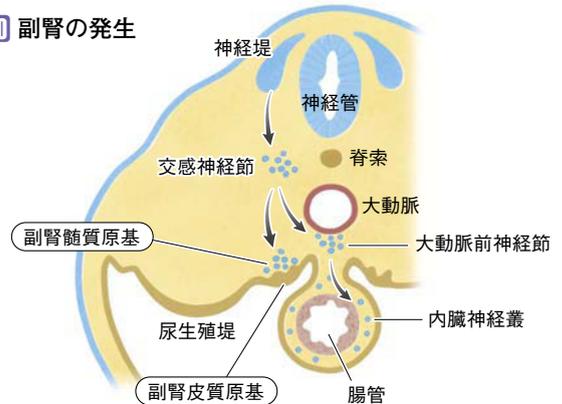
副腎の神経支配は他の内臓と大いに異なる。すなわち、交感神経節前線維は腹腔神経節を (シナプスをつくることなく) 素通りし、そのまま副腎に入って髄質細胞との間にシナプスを形成する。すなわち、構成上、副腎髄質細胞が節後線維に相当する。

### 皮質は中胚葉、髄質は外胚葉に由来する 40

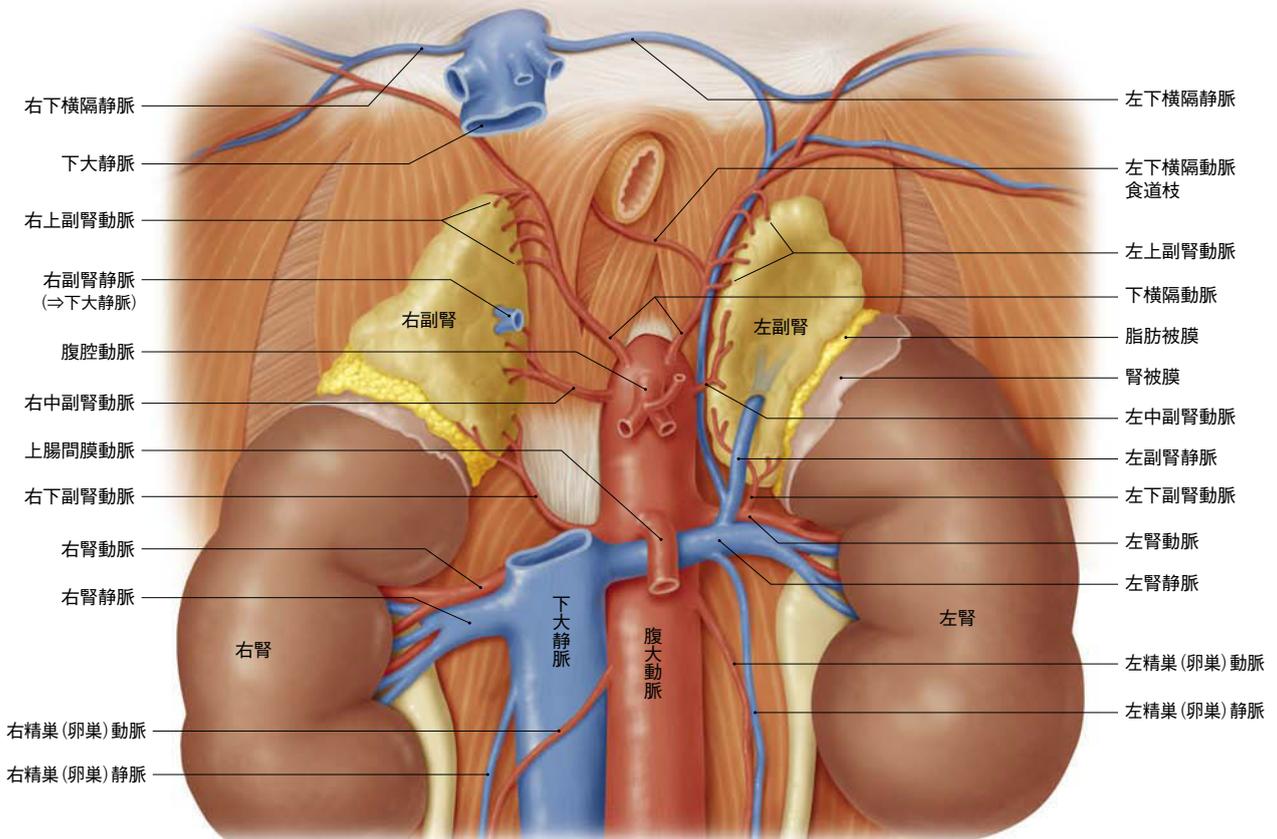
副腎を断面で観察すると、実質の大部分 (約80%) を占める淡黄色の皮質 cortex と、深部に位置する赤褐色の髄質 medulla とに区別される。両者は発生起源の異なる組織であり、産生するホルモンも異なる (皮質はステロイドホルモン、髄質はカテコールアミンを産生する)。

副腎皮質は、胎生5週頃、尿生殖堤と腸間膜根の間にある中胚葉細胞が増殖・肥厚してその原基がつくられる。こ

### 40 副腎の発生



### 39 副腎 腎筋膜と腎傍脂肪は取り除いてある



れに対し、副腎髄質は、胎生7週頃に**神経堤**から遊走してきた交感神経系の細胞が皮質原基に進入することで形成される。この神経堤細胞は突起を伸ばしたニューロンではなく、内分泌型の細胞へと分化し、重クロム酸カリで固定すると茶褐色に染まることから**クロム親和性細胞 chromaffin cell**と呼ばれる。

●**パラガングリオン(傍神経節) paraganglion**—————  
 神経堤に由来する神経内分泌組織。クロム親和性細胞を含み、カテコールアミンなどを産生する神経分泌細胞からなる。交感神経節付近にみられる小体のほか、副腎髄質、頸動脈小体、大動脈傍体(Zuckerkanal 器官)などが含まれる。

**副腎皮質は3層に区別される 41**

副腎皮質は細胞の配列様式から3層に区別される。①**球状帯 zona glomerulosa**は被膜直下の薄い層で、皮質細胞が球状の塊を形成することから命名された。ここで新生した細胞が皮質深層に向かって移動することで、皮質細胞の交替が起こる。②**束状帯 zona fasciculata**は最も厚い層で、細胞は縦に(髄質に対して放射状に)並んだ細胞索をつくり、その間を洞様毛細血管が髄質に向かって走る。③**網状帯**

zona reticularisは皮質の最深部にあり、不規則に交叉して網状をなす細胞索から構成される。これら3層ではステロイドホルモン合成酵素の分布が異なるために、それぞれ異なるステロイドホルモンが合成される [p.86参照]。

一方、副腎髄質は不規則に配列するクロム親和性細胞からなり、その間隙には洞様毛細血管が走る。豊富な交感神経線維の分布もみられる。

**副腎内の微小循環**

副腎に達した動脈は細動脈に分かれ、被膜を貫いて内部に進入する。その際、①そのまま皮質を貫いて髄質に入ってから洞様毛細血管になるもの(貫通動脈あるいは髄質動脈と呼ぶ)と、②皮質に入ると直ちに洞様毛細血管となって髄質に至るものがあるが、最終的にはいずれも髄質中央の**中心静脈**へ注ぐ。上記①は動脈血(酸素)を髄質に運ぶ栄養動脈であり、②は合成された副腎皮質ホルモンの輸送路となる。なお、皮質で合成される糖質コルチコイドは、髄質における**N-メチル転移酵素**(ノルアドレナリンをアドレナリンに変換する酵素)の生合成に必要であり、②の経路が髄質を経由するのはこのためである。

**41 副腎の組織構造と微小循環**

皮質の毛細血管(有窓性)は髄質に入り、広い洞様血管を経て、中心静脈に注ぐ。

