

## 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。血液細胞の産生を造血hematopoiesisと呼び、骨髄bone marrowで起こっている。骨髄においては、造血細胞は共通の造血幹細胞から分化・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へと移動し、そこで成熟してTリンパ球に分化する。

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。ヒトでは頭第2頸項に卵黃嚢で造血が始まり、第5週頃に肝臓造血へと移行する。骨髓造血は第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週頃に脊柱など全身の骨へと広がる。

骨髄は骨の腔隙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、椎骨、鎖骨、肩甲骨、骨盤および頭蓋などに分布する。他の部位は脂肪を蓄積した黄色骨髄yellow marrowで、主に骨髄骨に分布する。黄色骨髄は単に退化した骨髄ではなく、必要な場合(大量出血や放射線曝露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、造血能は健常時の6~7倍にまで亢進する。

### 骨髄は網状の間質で造血細胞でできている

骨髄は網状組織によって形成された網工支柱とし、その網の目にあたる空間に造血細胞が密集している。このような網状構造を間質stromaと呼び、突起によって互いに連絡する網状細胞reticular cellと、これに沿って網状に走る網綫維reticular fiber、および線維芽細胞fibroblastなどで構成される。網状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

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、從来、脂肪細胞の集合とされていた黄色骨髄は、血管周囲の網状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。

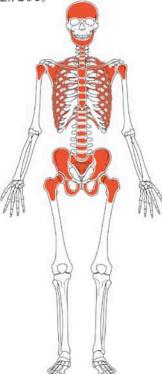
### 骨髄では種々の成熟段階の血液細胞がみられる

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がある。このうち造血幹細胞は、骨髓細胞約4万個に1個の割合で存在するが、通常の形態観察で判別することは難しい。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、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ヶ月に比べて顆粒球は数百日と短く、頻繁な交換が必要なためと考えられる。

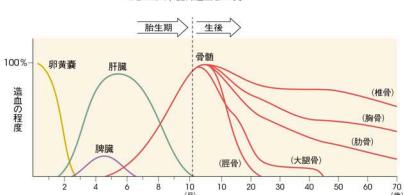
骨髄穿刺を行い前髄から骨髄細胞を採取して調べると、顆粒球系(骨髄球系)細胞40~55%、赤血球系(赤芽球系)細胞14~25%、リンパ球18~25%、単球1~5%の比率で認められる。顆粒球系細胞はその形態から、骨髓芽球myeloblast、前骨髓粒promyelocyte、骨髓芽myelocyte、後骨髓球metamyelocyteに区別され、この順に成熟する。

### ⑤ 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、髄幹部の扁平骨が造血の主体となる。



### ⑥ 造血組織の変遷 病理学では生後も肝臓や脾臓で造血がみられることがあり、额外造血といいます。



赤血球系細胞はマクロファージを中心に集合し赤芽球島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、多塩基性赤芽球polychromatophilic erythroblast、正染色性赤芽球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。

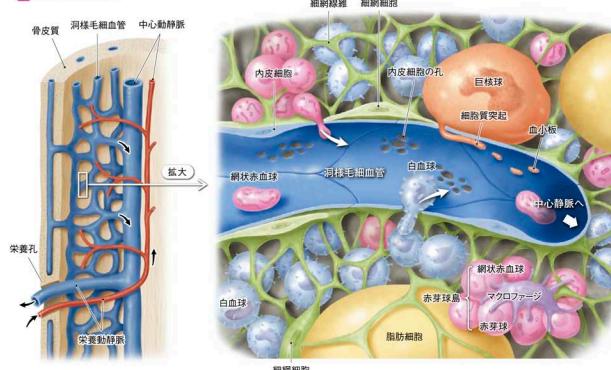
巨核球は、巨核芽球megakaryoblast、前巨核球promegakaryocyteの順に成熟するが、他の血液細胞と異なり、成熟後も骨髄にとどまる。成熟巨核球は直径100μmにも達する巨大な細胞で、分画膜で分けられた細胞質が網状毛細血管内に突起状に伸び、これが細かくちぎれて血小板となる。

リンパ球や單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。

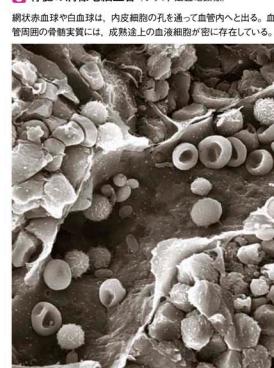
### 成熟した血液細胞は洞様血管に入り、全身循環にてゆく

骨髄は主として栄養孔から骨に進入する栄養筋膜より血流を受ける。栄養筋膜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60μmほどの内腔を持つ有壁型の毛細血管であり、骨髄においては分化・成熟した血液細胞は、毛細血管の小孔(窓)から血流中にと出る。洞様血管は互に吻合したのち、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。

### ⑦ 骨髄の組織構造



### ⑧ 骨髄の洞様毛細血管(ラット、走査電顕像)



## 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

好中球は、細菌感染に対する防衛の最前線で戦う、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、細胞内細胞間に取り込んで活性化したマクロファージが、炎症性サイトカイン (IL-42) やケモカインと呼ばれる一群の生理活性物質を産生する。炎症性サイトカインの中でも代表的なTNF- $\alpha$  (tumor necrosis factor- $\alpha$ ) は血管内皮細胞を刺激し、細胞膜上に接着分子のE-セレクチンを選択して表現させる。E-セレクチンは、好中球表面のシリアルルイスイズ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、好中球は内皮細胞との結合と解離を繰り返しながら、内皮表面を転がるように動く(ローリング)。

②**活性化**: 感染局所で産生されるケモカインの中でも代

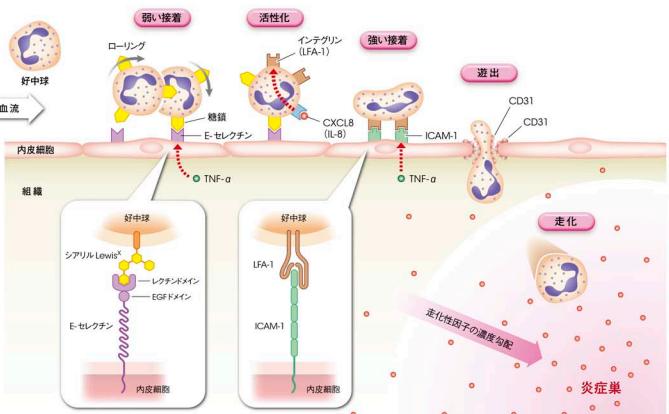
表的な CXCL8 (IL-8) は、好中球に作用して、好中球細胞膜上の接着分子であるインテグリン integrin の構造を変え、リガンドに対する親和性を高める。

③**強い接着**: リガンドに対する親和性を高めたインテグリン (leukocyte functioning antigen-1; LFA-1) は、内皮細胞上のリガンドである免疫グロブリン関連分子 (intercellular adhesion molecule-1; ICAM-1) と強く結合し、好中球は内皮表面に静止する。

④**遊出**: 好中球は自らの膜抗原 CD31 と内皮細胞上の CD31 との結合などを利用して内皮細胞間にくぐり抜け、血管外に移動する。

セレクチン、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。白血球はそれぞれ自分たちの接着分子を発見し、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。さらには、接着分子による細胞接着のみならず、細胞どうしの一時的な結合が必要となるよう、さまざまな場面で働いている。

### 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感染部位へ向かう

血管外に出た好中球は、さきに感染部位に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、活性化マクロファージから放出されるケモカイン、細胞や組織の分解産物、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移動することを走化性 chemotaxis と呼び、走化性を促す物質を走化性因子 chemotactic factor と呼ぶ。

ケモカイン chemokine とは、走化性因子として働くサイケモカイン chemotactic cytokine という意味である。数十種類のケモカインが同定され、いずれも N 末端側に 4 つのシスティン残基 (C) を持ち、その配列から CC ケモカインや CX ケモカインなどのサブファミリーに分類される。

食細胞は複数の殺菌機器を備えている

細胞が組織などの大きな粒子 (直径 0.5 μm 以上) を細胞内に取り込むことを食食 phagocytosis と呼び、食食を専門とするマクロファージと好中球を食細胞 phagocyte と呼ぶ。細胞などの異物に接触すると、食細胞の細胞膜がくび

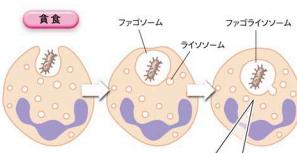
れて、内部に異物を閉じ込めた空腔 (食胞 phagosome) を形成する。食胞はライソソームと融合してファゴライソームとなり、その中に細胞は消化される。

ファゴソーム内には 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。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。

これらの機構により細胞の細胞膜が破壊され、その死がいは酵素により消化される。細胞を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。炎症果にみられる膿は、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。マクロファージは食食後も生き残り、抗原提示を行う。

### 46 好中球による食食と殺菌

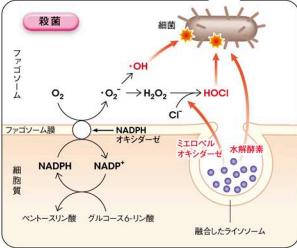


### 47 走化性因子

走化性因子	由 来	動員する細胞
CXCL13 (B-Cell-Activating Factor)	活性化ヘルペスウイルス	B 細胞
ケモカイン	血管内皮細胞、線維芽細胞	好中球
CXCL8 (IL-8)	組織マクロファージなど	単球
CCL2 (MCP-1)	巨噬細胞	
CCS (RANTES)	細胞成分	
C3a, C5a	肥満細胞などが発生する	好中球をはじめとする血管内皮細胞など
ロイコトリエン B <sub>4</sub>	・ラウドン細胞の産物	白血球
IM-8-Lipopeptide	細胞に特有のペプチド	

### 48 好中球による走化

好中球は走化性 chemotaxis によって細胞質膜 (BCA-1) と細胞質 (BC-2) で活性化される。BCA-1 は cell-surface chemoattractant receptor-like protein (chemoattractant receptor-like protein) で、BC-2 は lymphocyte chemoattractant protein (monocyte chemoattractant protein) である。RANTES (regulated on activation normal T cell expressed and secreted) はケモカインの特異的白血球集団を選択的に動員することに注意。



## 生体防衛(2) リンパ球と適応免疫

### 活性化した樹状細胞が適応免疫を発動させる

#### 樹状細胞はリンパ節に移動し抗原提示を行う

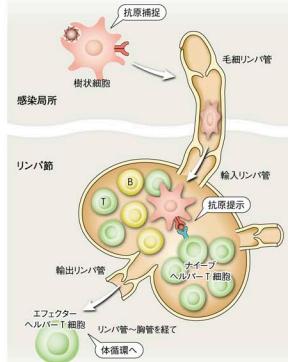
病原体が感染した場所で自然免疫を発動するのに対して、適応免疫はリンパ節などの二次リッパ器官で発動する。

病原体が感染した場所では、組織の「自己 sentinel cell」である肥満細胞やマクロファージ、樹状細胞が活性化し、炎症のメディエーターを放出して炎症反応を誘導する。病原体を取り込んだ樹状細胞は、リンパ管を経由して所属リンパ節へ移動し、適応免疫を発動させる。リンパ節にはリンパ球(T細胞とB細胞)が駐屯している。樹状細胞は、食食した病原体を抗原断片としてMHC分子(p.40参照)のせで、特異的に結合できるT細胞へ提示する。以上の過程を抗原提示 antigen presentation と呼ぶ。MHC分子上の抗原を認識するのがT細胞受容体である。

成熟している樹状とまだ出来ていない不活性のリンパ球をナイープ(未感覚)リンパ球と呼ぶ。抗原と出会い、活性化して機能を発揮できるようになった成熟リンパ球をエフェクターリンパ球と呼ぶ。樹状細胞は、抗原提示によりナイープT細胞を活性化してエフェクターT細胞に変え、適応免疫を発動させる。

#### 樹状細胞による抗原提示

感染局所で病原体を取り込んだ樹状細胞は、近傍のリンパ節に移動する。感染局所でマクロファージから同じ抗原を提示すると、マクロファージを活性化する。これが細胞免疫の1つの典型例である。



#### ナイープヘルパーT細胞が活性化し増殖・分化する

ナイープヘルパーT細胞は、樹状細胞がクラスII MHC分子にのせて提示する抗原を、T細胞受容体で認識して活性化し増殖する(ナイープヘルパーT細胞を活性化するためには、共刺激と呼ばれるもう1種類の刺激が必要である④)。

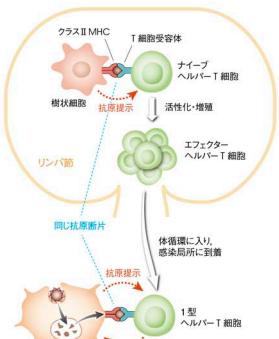
活性化し増殖したヘルパーT細胞は、エフェクターヘルパーT細胞となり、リンパ節から出で感染局所に赴きマクロファージの働きを助けるもの(1型ヘルパーT細胞)や、リンパ節にとどまてB細胞の抗体産生を指揮するもの(漿性ヘルパーT細胞)などに分化する。

#### 1型ヘルパーT細胞はマクロファージを助ける

リンパ管を出て体循環に入ったエフェクターヘルパーT細胞(1型ヘルパーT細胞)は、やがて感染局所に到着する。感染局所では炎症反応のために血管透過性が亢進しており、T細胞が漏出しやすくなっているからである。感染局所で1型ヘルパーT細胞は、マクロファージから同じ抗原を提示されると、マクロファージを活性化する。

#### 1型ヘルパーT細胞の働き

1型ヘルパーT細胞はリンパ節で感染局所に移動する。感染局所でマクロファージから同じ抗原を提示すると、マクロファージを活性化する。これが細胞免疫の1つの典型例である。



#### 漿性ヘルパーT細胞は抗体産生を指揮する

樹状細胞に抗原提示をかけて活性化したエフェクターヘルパーT細胞の一部は、漿性ヘルパーT細胞としでリンパ節にとどまる。

ナイープヘルパーT細胞が樹状細胞から抗原を提示されてエフェクターヘルパーT細胞になるのとは同じ頃に、病原体の成分(抗原)がリンパ管を経由してリンパ節に流れ着く。その抗原と特異的に結合するB細胞受容体を細胞表面に持つB細胞は、やがてそのB細胞受容体を補体として細胞外に分泌するようになるが、その後段階としてB細胞は、抗原をB細胞受容体を使って細胞内に取り込む。そして抗原を断片化し、クラスII MHC分子にのせて、漿性ヘルパーT細胞に提示する。

はじめに樹状細胞から、次にB細胞から2度にわたり抗原提示を受けた漿性ヘルパーT細胞は、B細胞の抗体産生を指揮する。分泌された抗体は、リンパ管を出て体循環に入り、血管透過性の亢進した感染局所で漏出し、オブソニン効果を発揮したり、補体を活性化することで病原体を駆除する。

#### 1型ヘルパーT細胞の働き

漿性ヘルパーT細胞はリンパ節にとどまる。樹状細胞とB細胞によって同じ抗原断片を提示された漿性ヘルパーT細胞は、B細胞を指揮して抗体産生を促す。抗体が主となって集団免疫を体液免疫と呼ぶ。

#### 特殊な樹状細胞が細胞傷害性T細胞を活性化する

ウイルスが感染した細胞は、クラスI MHC分子にウイルス抗原の断片を結合させて細胞膜に表出す。これを認識して傷害するのが細胞傷害性T細胞cytotoxic T cell; Tcである。

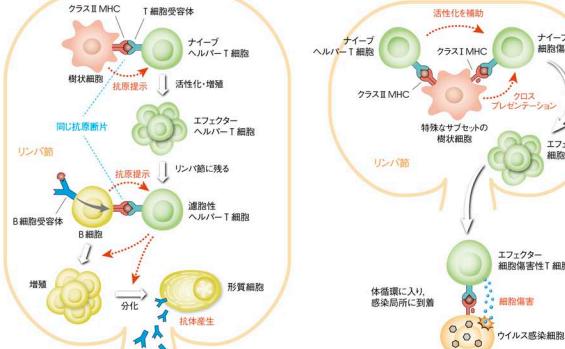
ナイープTcは、ある特殊なサブセットの樹状細胞によって抗原を提示されることで活性化する。その際、同じ樹状細胞上で活性化されるヘルパーT細胞による補助が必要となる。

この特殊な樹状細胞は、食食もしくはエンドサイトシスによって取り込んだ抗原を、エンドソーム内で断片化し、クラスI MHC分子にのせてナイープヘルパーT細胞に提示するとともに(一般的な抗原提示)、クラスI MHC分子によってもこのナイープTcに提示する(クロスプレゼンテーション)。

以上の過程で活性化し増殖したエフェクターハヘルパーTcは、リンパ管を出て感染局所に移動し、同じウイルス抗原が結合したクラスI MHC分子を表出している細胞、すなわちウイルスに感染した細胞を認識して傷害する。

#### 細胞傷害性T細胞の活性化

ある特殊なサブセットの樹状細胞は、取り込んだウイルス抗原の断片をクラスI MHC分子にのせてTcに提示する(クロスプレゼンテーション)。活性化したTcは、リンパ管を出て感染局所に移動し、同じ抗原を表出する細胞を傷害する。これが細胞免疫のもう1つの典型例である。



## 生体防衛(2) リンパ球と適応免疫

### 病原体の種類に応じてさまざまなT細胞が誘導される

#### 体液性免疫と細胞性免疫は互いに補い合う

病原体を抗原として特異的に認識する適応免疫は、体液性免疫と細胞性免疫とに分類される。体液性免疫humoral immunityは抗体が主体となって働く免疫応答で、細胞性免疫cellular immunityはT細胞が主体となって働く免疫応答と定義される。

しかし、体液性免疫においても、抗体産生を指揮する漿細胞性ヘルパーT細胞が大きな役割を担っている(図7)。また、細胞性免疫の典型的である1型ヘルパーT細胞がマクロファージを活性化する応答(図8)においても、抗体が病原体に結合することでマクロファージの食食能が一層高まる(オブシニン効果)。つまり、体液性免疫と細胞性免疫は互いに補い合うように働く。その中心で指揮官として働くのがヘルパーT細胞である。

#### ヘルパーT細胞を活性化するには共刺激が必要である

ヘルパーT細胞は、抗原断片が結合したクラスII MHC分子をT細胞受容体T cell receptor; TCRで認識する。ただし、まだ抗原と出会ったことのないナイーブヘルパーT細胞を活性化するには、樹状細胞から抗原を提示されるだけ

ではなく、共刺激と呼ばれるもう1種類の刺激を受けないと活性化しない。むしろ共刺激を受けないナイーブヘルパーT細胞は、抗原を提示されてもその抗原に対しても反応しなくなる。これを無反応性と呼ぶ。

ナイーブヘルパーT細胞を活性化する共刺激分子の例として、活性化した樹状細胞が示す樹状蛋白質CD80/CD86がある。樹状細胞がナイーブヘルパーT細胞に抗原を提示するときに、CD80/CD86がナイーブヘルパーT細胞上のCD28に結合すると、ヘルパーT細胞は活性化して、エフェクターヘルパーT細胞となる。

#### 病原体の種類に適したヘルパーT細胞を誘導される

ナイーブヘルパーT細胞は、リンパ節で樹状細胞による抗原提示と共に刺激を受けて活性化するとともに、樹状細胞が産生するサイトカインなどの影響を受けてさまざまなエフェクターヘルパーT細胞へ分化する。

リンパ節に残り、B細胞の抗体産生を指揮するエフェクターヘルパーT細胞は、漿細胞性ヘルパーT細胞follicular helper T cell (Th1細胞)である。

リンパ節から出て感染局所に向かうエフェクターヘル

#### 免疫応答のまとめ

##### 基本的な分類

自然免疫	● 皮膚・粘膜の上皮細胞による防御 ● 組織のマクロファージ・肥満細胞によって誘導される炎症応応
適応免疫	● 体液性免疫：抗体が主体となって働く適応免疫 ● 細胞性免疫：T細胞が主体となって働く適応免疫

##### 新しい分類

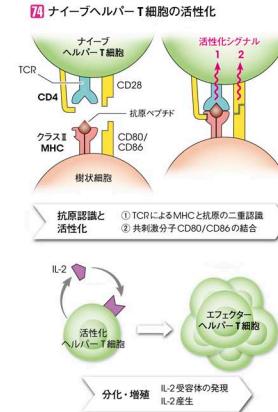
1型免疫応答	● 細胞傷害性T細胞による細胞傷害 ● 1型ヘルパーT細胞によるマクロファージの活性化
2型免疫応答	● 2型ヘルパーT細胞による好酸球などの活性化
3型免疫応答	● 17型ヘルパーT細胞による好中球などの活性化

##### 自然免疫と適応免疫の共同作用

- 樹状細胞の自然免疫と適応免疫の橋渡しをする
- 適応免疫の主役(T細胞と抗体)が細胞を助ける

##### 体液性免疫と細胞性免疫の共同作用

- B細胞の抗体産生を漿細胞性ヘルパーT細胞が指揮する
- 抗体が病原体に結合して食細胞の食食能を亢進させる(オブシニン作用)



バーティーT細胞として、1型ヘルパーT細胞(Th1細胞)と17型ヘルパーT細胞(Th17細胞)がある。

Th1細胞はインターフェロン-γを分泌してマクロファージの消化能力を高める。Th17細胞はIL-17を分泌することからその名がある。IL-17は上皮細胞に作用して抗菌物質であるディフェンシンの産生を高めたり、周囲の細胞に働きかけて、好中球を引き寄せるケモカインを放出させる。結果として、Th17細胞は細胞外に寄生しようとする細菌や真菌に対する免疫応答を指揮する。

蝶虫に代表される寄生虫に対する免疫応答を指揮するのは2型ヘルパーT細胞(Th2細胞)である。Th2細胞が分泌するIL-5は好酸球を活性化し、IL-4とIL-13は上皮細胞による粘液産生を高めることで蝶虫の駆除を促す。

このように、様々な病原体に応じて、それに適したエフェクターヘルパーT細胞が誘導される。

#### 細胞傷害性T細胞は標的細胞にアポトーシスを誘導する

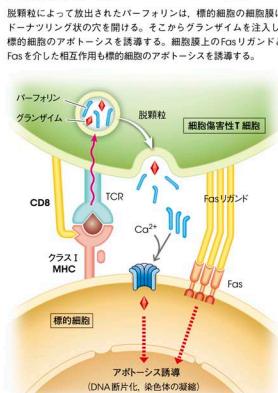
細胞傷害性T細胞(cytotoxic T cell; Tcまたはcytotoxic T lymphocyte; CTL)は、抗原断片が結合したクラスI MHC分子をT細胞受容体で認識する。

ナチュラルT細胞として、樹状細胞からの抗原提示と共刺激の両者が必要である。しかし、いたん活性化され分化・増殖したエフェクターTcは、抗原断片が結合したクラスI MHC分子を認識するだけで、共刺澈なしに標的細胞を脱顆粒によって傷害する。顆粒中のハーフォリン perforinは補体成分C9に似た蛋白質で、標的細胞の細胞膜にドナツリング状の穴を形成する。この穴からグランザイム granzymeと呼ばれる酵素を標的細胞内に注入する。グランザイムは標的細胞質内の一連の酵素を活性化し、アポトーシス apoptosisを誘導する。

アポトーシスは細胞内のシグナル伝達によって整然と進む細胞死であり、プロクラムされた細胞死の主要な形態である。アポトーシスにおいてはDNAの断片化が起こるのが特徴である。アポトーシスにおける細胞死は、標的細胞の細胞内物質が放出されないままマクロファージによって食食されるため、病原体の処理の上で都合がいい。

エフェクターTcはまたFasリガンドを細胞表面に持つ。Fasリガンドが標的細胞のFasに結合すると、細胞内情報伝達系を介してアポトーシスを誘導する。

#### 細胞傷害性T細胞によるアポトーシスの誘導



## 粘膜面は常に外来抗原にさらされており、MALTがその侵入を防いでいる

成人の体内には約1兆個のリンパ球があると推定されるが、そのうち血液中に含まれるのは約100億個(2,000/ $\mu$ L)で、残りの大半は腸管粘膜などのリンパ組織に存在する。

### 一次リンパ器官と二次リンパ器官

リンパ組織は、細網組織とその網目を埋めるリンパ球なるが、特に被膜に包まれて独立したものをリンパ器官と呼び、一次リンパ器官と二次リンパ器官(組織)に分かれられる。一次リンパ器官はリンパ球が発生・分化する場であり、骨髓や胸腺をさ。これに次し、二次リンパ器官は、リンパ球が抗原と接触することでエフェクターバー細胞や記憶細胞となる場であり、脾臍やリンパ節、粘膜関連リンパ組織などが含まれる。すなわち、二次リンパ器官は適応免疫が発動する場である。

リンパ球は一次リンパ器官で発生し、多様な外来抗原に対応可能で、なおかつ自己抗原には反応しないものが選択されて血液中に流入。血中のリンパ球は二次リンパ器官で移動して抗原との接触を待ち、その後、再び血液中を巡ることを繰り返す(リンパ球の再循環)。

大まかにいうと、粘膜関連リンパ組織は粘膜から侵入した抗原、脾臍は血行性の抗原、リンパ節はリンパ行性の抗

原に対して反応する二次リンパ器官(組織)である。

### 粘膜関連リンパ組織(MALT)

消化管や気道など、外界と接する部の粘膜固有層にはリンパ組織が存在する。これを粘膜関連リンパ組織(mucosa associated lymphoid tissue; MALT)と呼び、扁桃、気管支・肺中心・気管支連続リンパ組織(gut ---; GALT)などがある。MALTの中では特にGALTが発達している。

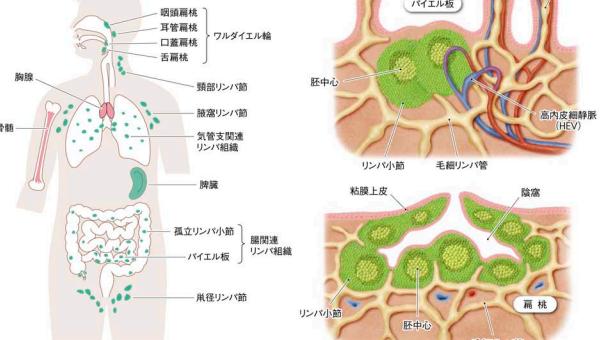
粘膜固有層にみられるリンパ球の密集構造をリンパ小節 lymphatic noduleと呼ぶ。被膜も輸入リンパ管も持たないが、基本的な構造はリンパ節(図)と同様である。多くは散在する孤立リソバ小節であるが、塊状の集合リソバ小節をなすこともあり、回鶴のハイエルバーペッチャの鷄冠がこれに似ている。

リンパ小節には毛細リンパ管や毛細血管が分布するが、毛細血管に続く毛細血管後細静脈 postcapillary venule; PCVは立方形の内皮細胞からなることが特徴で、高内皮細静脈 high endothelial venule; HEVと呼ばれる。リンパ小節のリンパ球は、リンパ管から胸管を経て血液中に入り、毛細血管からHEVを通して再びリンパ小節へ戻る。

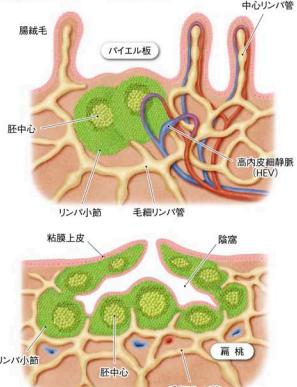
### 主なリンパ器官(組織)

#### 一次リンパ器官

#### 二次リンパ器官



### 粘膜関連リンパ組織(MALT)



### M細胞が腸管腔の抗原を直面に運ぶ

ハイエル板を囲う上皮には、M細胞と呼ばれる特殊な上皮細胞が存在する(吸収上皮細胞と異なり、微絨毛が乏しく、微小なmicrofoldを持つことからその名がつけられた)。M細胞の細胞質は薄く、基底側に樹状細胞やリンパ球を抱え込む。M細胞は腸管内腔の抗原を捕らえ、そのままの状態で直下の樹状細胞やB細胞に運ぶ。樹状細胞は抗原提示を行い、ナイーブヘルパーT細胞を活性化する。エフェクターヘルパーT細胞は、同じ抗原を捕らえて抗原提示しているB細胞を活性化し、形質細胞の前駆細胞(形質芽細胞)に分化する)。

**MALTで活性化されたリンパ球は粘膜固有層に戻る**

MALTで活性化されたリンパ球は、リンパ管から胸管を通じて血液循環に入るが、再び粘膜固有層に戻るようにMALTで刷り込まれる。すなわち、MALTで活性化したリンパ球は、粘膜固有層の毛細血管後静脈の内皮細胞が発現する接着分子(mucosal addressin cell adhesion molecule 1; MadCAM-1)に特異的に結合するリガンド( $\alpha_4\beta_7$ インテグリン)を発現する。また、MALTで活性化したリンパ球は、腸管上皮細胞が分泌するケモカイン(CCL25)に対する

受容体(CCR9)を発現する。MALTで活性化したリンパ球をこのように刷り込むのは、MALTの樹状細胞が產生するレチノイニ酸である。

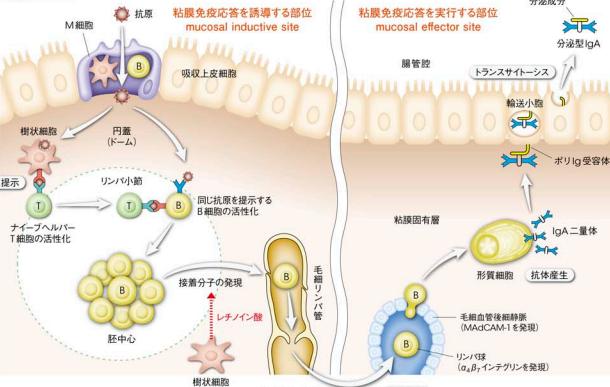
白血球が血液中から特定の組織、もしくは感染や損傷を受けた組織に目的をもって移動する現象はホーミング homingと呼ばれる(p.33参照)。MALTで活性化されたリンパ球が粘膜固有層に移動する現象はその典型例である。

### IgAは腸管内腔に運ばれ腸管粘膜を覆う

粘膜固有層にホーミングした活性化B細胞は、形質細胞となってIgAを分泌する。分泌された二量体IgAは、腸管上皮細胞のポリIg受容体に結合することで細胞内に取り込まれ、腸管内腔に輸送される(細胞を縦断する輸送はトランシットオーストスと呼ばれる)。

輸送小胞が腸腔側の細胞膜と融合する際に、ポリIg受容体は分解され、その一部が分泌型secretory componentとしてIgAに結合した状態で腸管内腔に分泌される。分泌成分は、IgAが腸内細菌由来の酵素によって分解されることを防ぐ。このようにして腸管内腔に分泌されたIgA(分泌型IgA)は粘膜中にとどまり、抗原を中和することで組織への侵入を防ぐ。

### 腸管免疫



## 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

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なされている。視床下部は第三脳室の前下部を圍むように位置し、その側壁と底面を形成する。

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ばかりで、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3章参照)。また、視床下部の神経細胞はホルモン産生細胞であり、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 nucleus supraoptic nucleus や室傍核 paraventricular nucleus の神経細胞は、パソブレイン(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輸索突起を下垂体後葉に伸ばしており、産生されたホルモンは輸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 や視索前核 preoptic nucleus などでは、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。この他の神経細胞の輸索突起は正中隆起に終わっており、ここで神経終末より分泌されたホルモンは、毛細血管を通じ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。

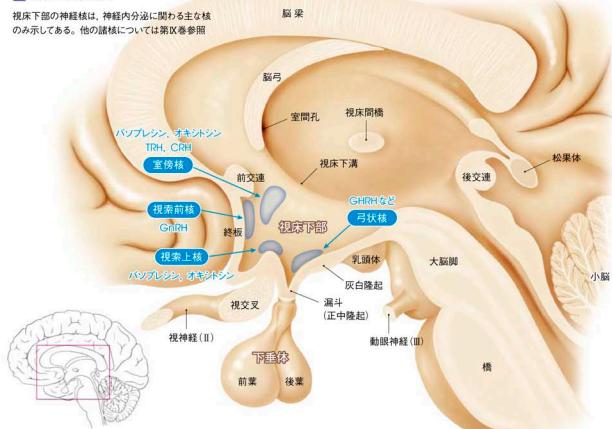
このように、神経によって内分泌系が制御される機構を神経内分泌 neuroendocrine system という。視床下部(神経系)と下垂体(内分泌系)は神経内分泌における機能単位を構成している。視床下部-下垂体系と呼ばぶ(このほかに交感神経-副腎髓質系などがある)。さらに、視床下部-下垂体系は副腎皮質・甲状腺・性腺といった下位の内分泌器官のホルモン分泌を調節する中枢としての役割も果たしている。

下垂体は起源の異なる2つの部分からなる

視床下部は下方に向かって漏斗形に狭くなり、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の小指頭大的内分泌器官で、蝶形骨にあるトルコ鞍の凹み(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られる。

### 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3章参照



下垂体は、発生学的に起源の異なる2つの部分からなる。

両者の境界は漏斗でもなく溝として認められ、溝より前方の部分を前葉、後方の部分を後葉といふ。後葉とその上方に連なる漏斗は、胎生期に突出した闇室(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から出来する神経組織であり、視床下部と連続する削頭である。

これに対し前葉は、胎生期の口窓 pitral pit の上壁が陷入してできたラトケ囊 Rathke's pouch を原基とする。すなわち、前葉は上皮由来の薄い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。

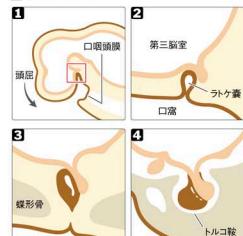
### 視床下部-下垂体系のホルモン輸送

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垂体動脈(=内頸動脈の海綿静脈

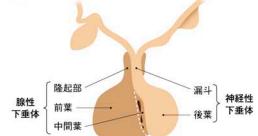
脈洞部)が分布し、後葉内で毛細血管網を形成する。視索上核や室傍核からの神経線維は漏斗茎を通して後葉に至り、毛細血管周間に終末をつくる。神経終末から放出されたパソブレインやオキシトシンは後葉の毛細血管網に入り、静脉から心臓へ還流したのち全身に送られる。

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、血管の靜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。弓状核や視索前核からの神経線維は正中隆起に達して一次毛細血管網周囲で終末を形成し、ここで多くの視床下部ホルモンが放出される。血液中にに入ったホルモンは下垂体動脈に集められ、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。

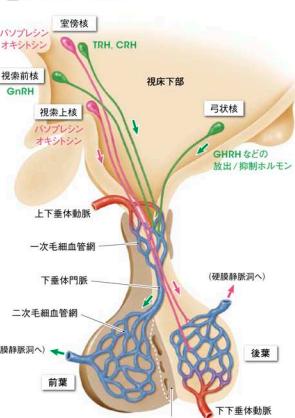
### 8 下垂体の発生



### 9 下垂体の区分



### 10 視床下部-下垂体系



## 甲状腺・副甲状腺(上皮小体)

### コロイドを満たした濾胞上皮が甲状腺ホルモンをつくる

#### 甲状腺は喉頭から気管にかけて位置する

甲状腺thyroid glandは喉頭と気管上部の前面に貼り付くように位置する内分泌器官で、重さは成人で15gほどである。通常、左右2枚からなり、甲状軟骨中部から第5~6気管軟骨の前面に位置する。右左両葉の連結部は喉頭と呼ばれ、ここから細長い**椎体葉**(甲状舌管の遺道)が上方に伸びることもある。甲状腺は全体を線維性被膜で包まれ、輪状軟骨や気管軟骨に固着しているため、嚥下に伴い上下に移動する。その面からは常に筋筋膜に覆われる。

甲状腺は表面分布に富み、上および下甲状腺動脈から毎分100mLにも達する血液を受ける。**上甲状腺動脈**は外頭動脈の枝で、左右両葉の上端より実質内へ進入する。**下甲状腺動脈**は中甲状腺動脈(=鎖骨下動脈)から分かれ、總頭動脈の後ろを通りて両葉の後面に入る。ときどき總頭動脈あるいは大動脈から最早下甲状腺動脈が分布することがある。甲状腺の静脈血は、上および**中甲状腺靜脈**(=内頭靜脈)と**下甲状腺靜脈**(=胸頭靜脈)によって還流する。

甲状腺の背面上には、麦粒大(径3~6mm)の小器官が上下面2対認められる。**副甲状腺(上皮小体)**parathyroid glands

と呼ばれ、カルシウム代謝を司る副甲状腺ホルモンparathyroid hormone; PTHを分泌する内分泌腺である。

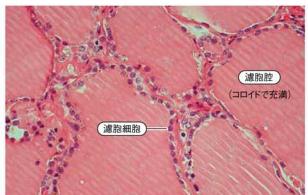
#### 濾胞は甲状腺の構造・機能単位である

甲状腺の被膜は血管とともに内膜に入り込み、実質を多数の小葉に分ける。小葉は径50~100μmの濾胞follicleで埋め尽くされている。濾胞は1層の濾胞細胞follicular cellで囲まれた球状構造で、内部の濾胞腔はコロイドと呼ばれる粘稠な液体で満たされる。濾胞上皮は、通常は立方上皮であるが、ホルモン分泌が盛んな時期には丈の高い円柱上皮に変化する。コロイドの主成分は濾胞細胞の産生するサイログロブリンthyroglobulinという糖蛋白質で、PAS染色により赤く染まる。濾胞の周囲は多数の洞様毛細血管によって網状に取り囲まれている(第2回参照)。

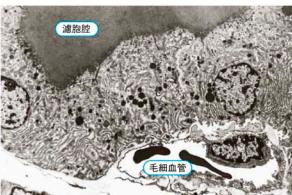
甲状腺ホルモンの产生・分泌様式は他の内分泌腺と大きく異なり、サイログロブリンの濾胞への分泌→再取り込み→ホルモンの血管側への分泌、という過程をとる。

濾胞細胞で合成されたサイログロブリンは、開口分泌によって濾胞腔へ放出される。濾胞内のヨード濃度は高く、

#### ④ 甲状腺の濾胞



#### ⑤ 濾胞細胞を電顕で見る



甲状腺ペルオキシダーゼの作用によりサイログロブリンのチロシン残基が容易にヨウ素化される。濾胞細胞はこれを再取り込み、今度は基底側(血管側)に送り出すのである。その際、濾胞細胞は最後毛を伸してコロイドの一端を取り込み、コロイド滴と呼ばれる小胞を形成する。コロイド滴はライソソームと融合し、酵素によってサイログロブリンが加水分解されることで甲状腺ホルモンが遊離する。こうしてできた甲状腺ホルモンは基底側の細胞膜を透過して分泌される。

甲状腺には濾胞細胞とは異なる細胞も少数認められる。濾胞上皮と基底膜の間、あるいは濾胞どうしの間で濾胞腔から離れて存在する細胞で、**傍滤胞細胞**parafollicular cell(C細胞)と呼ばれる(図)。傍滤胞細胞は濾胞細胞とは発生起源が異り、ペプチドホルモンのカルシトニンを含む暗調の分泌顆粒を持つ大きな明るい細胞として観察される(カルシトニンについてはp.79参照)。

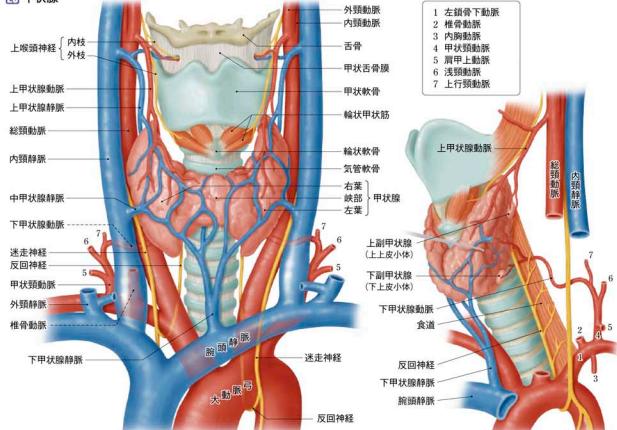
副甲状腺には2種類の細胞が認められる(図)。主細胞chief cellは実質細胞の大部分を占める径8~10μmの細胞で、明瞭な細胞質にはPTHを含む径200~300nmの分泌顆粒を持つ。**酸性細胞**oxyphil cellは径10μm以上に達する大型の細胞で、ミトコンドリアが密在する大きな細胞質を持つ。この細胞の機能はよく分かっていない。

#### 甲状腺は舌根部で発生し、頸部前面に向かって下降する

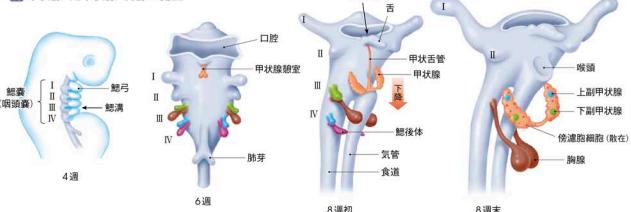
胎生4週初め、咽頭底の内胚葉が陷入して、甲状腺の原基である**甲状腺憩室**が形成される。その後、憩室の先端は2葉に分かれて喉頭の高さまで下降する。はじめ甲状腺憩室は**甲状舌管**thyroglossal ductによって咽頭腔と連絡するが、胎生8週頃、甲状舌管は舌根部(glossal)を残して消退する。甲状舌管が残存して囊胞(甲状舌管囊胞thyroglossal duct cyst)を形成することがあり、頸部正中線上に存在することから**正中頸囊胞median cervical cyst**と呼ばれる。

胎生4週の頃では、頸部の両側に**腮弓branchial arch(腮頭弓pharyngeal arch)**と呼ばれる4対の隆起が認められ、咽頭側ではこれに対応して**咽頭養pharyngeal pouch**が形成される。これらは魚類や両生類のエラに相当する構造である。副甲状腺は第3・第4腮養の背面に生じ、下降してきた甲状腺の背面に付着する。第4腮養の腹側に生じた腮後体は、甲状腺に迷入して傍滤胞細胞に分化する魚類では独立器官となる。第3腮養腹側からは胸腺が発生する。

#### ⑥ 甲状腺



#### ⑦ 甲状腺・副甲状腺・胸腺の発生



## 副腎は、発生起源と機能の異なる2種類の組織からなる

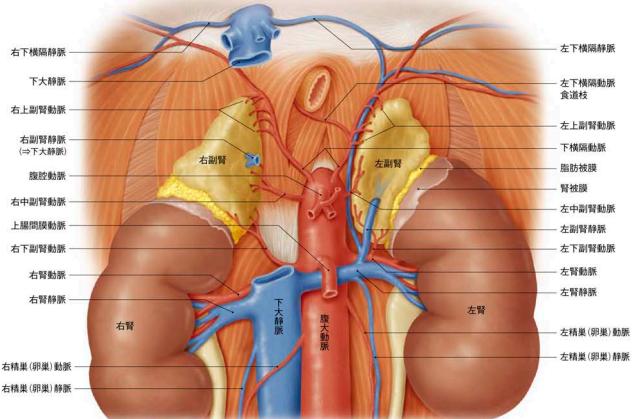
### 副腎の肉眼構造

副腎 Adrenal gland (腎上体 suprarenal gland) は、左右の腎臓上極に位置する5~7g(一侧)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。右の副腎は右肝葉後面と下大静脈右幹に接しており、扁平な三角錐状を呈する。左の副腎は腎底部および解剖部の後面に位置し、半月形をなす。

副腎は内臓と同様、単位重量当たりの血流数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。靜脈は左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)は直ちに下大静脈に注ぐ。

副腎の神経支配は他の臓器と大いに異なる。すなわち、交感神経節前綫維は腹腔神経節(シナプスをつくることなく)を通じ、そのまま副腎に入って腎質細胞との間にシナプスを形成する。すなわち、構成上、副腎質細胞が節後線維に相当する。

### 副腎 脊筋膜と傍腎脂肪は取り除いてある

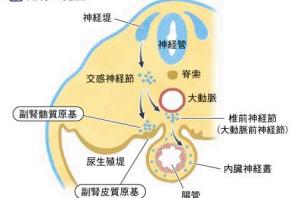


### 皮質は中胚葉、髓質は外胚葉由来する

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髓質 medulla とに区別される。両者は発生起源の異なる組織であり、產生するホルモンも異なる(皮質はステロイドホルモン、髓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、尿生殖塢と腸間膜幹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

### 副腎の発生



れに対し、副腎髓質は、胎生7週頃に神経尾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。この神経尾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。

### ●バラガングリオリン(傍神経節) paraganglion

神経尾に由来する神経内分沁組織。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となる。交感神経節付近にみられる小体のはか、副腎質、頭動脈小体、大動脈傍体 (Zuckermandl器官)など含まれる。

### 副腎皮質は3層に区別される

副腎皮質は細胞の配列様式から3層に区別される。①球状帶 zona glomerulosa は被膜直下の第1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。ここで新生した網状細胞が皮質深部に向かって移動することで、皮質細胞の交替が起こる。②束状带 zona fasciculata は最も厚い層で、細胞は縦に(皮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髓質に向かって走る。③網状帶

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、副腎髓質は原則的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髓質に入つてから洞様毛細血管になるもの(眞副腎動脈あるいは副腎動脈と呼ぶ)と、②皮質に入ると直ちに洞様毛細血管となつて髓質に通るものの2つがあるが、最終的にはいずれも髓質中央の中心靜脈へ注ぐ。上記①は動脈血(原素)を髓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、皮質で合成される副腎コルチコイドは、髓質における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の経路が髓質を経由するのはこのためである。

### 副腎の組織構造と微小循環

皮質の毛細血管(有意味性)は筋質に入り、広い洞様血管を経て、中心静脈に注ぐ。

