

Cell Injury, Adaptation, and Death : 細胞の傷害、適応、死

I Introduction to Pathology

略。

II Overview of cell injury 細胞傷害
細胞：ホメオスタシスの維持

細胞：ホメオスタシスの維持

ストレス・病的刺激遭遇→適応反応=萎縮、肥大、過形成、化生

適応範囲外→細胞傷害 { 可逆的
不可逆的→細胞死 { 壊死
アポトーシス

<ex.心臟>

高血圧、弁膜疾患（長期間の負荷）→心筋細胞肥大

飢餓、悪液質（＝悪性腫瘍に伴って生じる体重減少）→心筋細胞萎縮

虚血 ⇄ 閉塞が不完全、短期間 → 可逆的損傷

閉塞が完全、長期間→不可逆的損傷＝梗塞

III Causes of cell injury 細胞傷害の原因

a) 酸素不足

低酸素症(hypoxia)・・・呼吸障害による。※虚血(ischemia)=組織の血流供給遮断。虚血は低酸素症の一因である。低酸素症は血液の酸素化が十分でない時にも起きる。

b) 化学物質・薬品

高濃度物質→浸透圧異常、ホメオスタシス破壊→細胞機能障害、細胞死 etc. 酸素も有害に。

c) 病原微生物

d) 免疫反応

Anaphylaxis アナフィラキシー、**autoimmune** 自己免疫

e) 遺傳的異常

Down syndrome ダウン症、sickle cell anemia 鎌型貧血

f) 榮養障害

diabetes mellitus 糖尿病 (←栄養過剰)、atherosclerosis 粥状硬化 (←動物性脂肪過剰)

タンパク質、カロリー、ビタミン etc.の不足。

g) 物理的要因

h) 老化

degeneration 変性 (←度重なる外傷)、cellular senescence 細胞の老化⇒再生・修復能力↓

IV Mechanisms of cell injury 細胞傷害のメカニズム

有害な刺激に対する細胞の反応 { 刺激の種類、持続時間、強さに依存。
損傷される細胞の種類、状態、適応能、遺伝的特性に依存。

- ・グルコースを満たした細胞は虚血に対する耐性強い。
- ・遺伝子多型による毒素分解効率の違い etc. (代謝経路)

- ・特に細胞傷害に対して弱い部分
 - (1)細胞膜（ホメオスタシスの維持）
 - (2)好気呼吸（ATP産生）
 - (3)タンパク質合成
 - (4)遺伝子複製の制御

細胞機能消失→→→→細胞死→→→→形態變化 Fig 1-2

1) General biochemical mechanisms

- ATP の欠乏：浸透圧維持、細胞内輸送、タンパク質合成、代謝経路等に必要
好氣的・嫌氣的解糖による ATP 合成停止→ホメオスタシス維持に必要な経路停止
- 酸素欠乏 or 活性酸素産生 Fig 1-3
酸素欠乏→虚血
活性酸素産生→細胞死、脂質過酸化
- カルシウムのホメオスタシス消失 Fig 1-4
正常時は細胞質の Ca は細胞外& E R 内の 1 万分の 1 (by ATP 依存性 Ca transporter)
虚血・毒物⇒細胞質内に細胞外から Ca 流入& E R から Ca 放出。
→細胞内 Ca 濃度上昇→
 - ATPase 活性化→ATP 減少
 - ホスホリパーゼ活性化→リン脂質減少
 - プロテアーゼ活性化→膜・構造タンパク質破壊
 - エンドヌクレアーゼ活性化→核クロマチン損傷
- 膜透過性障害：代謝活動に必要な代謝産物の濃度勾配破壊
直接損傷 by 細菌毒素、ウイルスタンパク、補体タンパク etc.
2 次的損傷 by ATP 合成停止、ホスホリパーゼ活性化 (上参照)
- ミトコンドリア透過性遷移 Fig 1-5 (by 細胞質 Ca 濃度、酸化的ストレス、脂質過酸化 etc.)
ほとんどの損傷の機序の核心はミトコンドリア。
透過性遷移=非特異的な孔の出現→
 - プロトン勾配消失→ATP 産生停止
 - シトクロム c 細胞質流出→アポトーシス誘導

2) Ischemic and Hypoxic Injury 虚血性・低酸素性損傷

虚血：最も一般的な細胞傷害。解糖系の原料供給障害→ATP 産生停止⇒組織損傷速く進行。
⇔低酸素症：解糖による ATP 産生続行。

低酸素 → oxidative phosphorylation 酸化的リン酸化 ↓ → ATP 産生 ↓ Fig 1-6

- ATP 依存性 Na ポンプ ↓ → K⁺流出 & Na⁺流入 ↑ → 細胞内 Na⁺ ↑ (浸透圧差) → 急性細胞腫脹
Na だけでなく、無機リン酸・乳酸・プリンヌクレオシド等の増加によっても浸透圧上昇。
 - ATP ↓ → AMP ↑ → ホスホフルクトキナーゼ活性化 → 嫌氣的解糖 ↑ → グリコーゲンから ATP 産生 = グリコーゲン ↓
→ PAS 染色 ↓ (PAS は炭水化物に反応)、乳酸・無機リン酸蓄積 → pH ↓
 - ATP ↓、pH ↓ → リボソームの rER からの解離 → タンパク合成 ↓
- 酸素供給再開：以上の機序は全て可逆的。虚血が続く場合は不可逆。

3) Ischemia/Reperfusion Injury 虚血・再灌流損傷

虚血状態にあった組織に血流復活→不可逆的に損傷された細胞以外の細胞も×
心筋梗塞・脳梗塞の際の組織損傷の重要な機序。

再灌流→虚血状態の細胞に高濃度 Ca → 細胞内 Ca ↑ → Fig 1-4 (上)

再灌流→炎症細胞が病変部に集積→活性酸素放出→ミトコンドリア透過性遷移 = Fig 1-5 (上)

虚血 but 生存している細胞内のミトコンドリア = 酸素還元不完全 → フリーラジカル産生 ↑

4) Free radical-induced cell injury

<フリーラジカルの産生>

フリーラジカル = 最外殻軌道に不対電子を持つ…不安定、反応しやすい

→ 核酸・膜構成分子破壊 + 自己触媒作用 (= 反応した分子もフリーラジカルに。) → 損傷連鎖

- 生体内での酸化還元(redox)反応：superoxide radicals(O₂·⁻)、H₂O₂、ヒドロキシルラジカル(OH·)産生
→ 遷移金属(Cu、Fe 等)が自由電子を受け渡し、フリーラジカル産生触媒
ex. フェントン反応(Fe イオンによる)
- NO(一酸化窒素)：フリーラジカルとして作用 or 反応性の高い亜硝酸塩に変化することもある。
- 放射エネルギー (紫外線や X 線) 吸収：H₂O → H· (hydrogen radical) or OH· (hydroxyl radical)

<フリーラジカルによる細胞損傷>

- 脂質の過酸化反応：脂質＋ラジカル→過酸化物産生⇒自己触媒反応→損傷連鎖
- DNA の断片化：フリーラジカル＋チミン→DNA 単鎖断裂⇒細胞死、腫瘍細胞化
- タンパクのクロスリンク（架橋）：フリーラジカルはスルフヒドリル基(-SH)によるタンパク交差結合促進⇒酵素活性低下

<フリーラジカルの不活化>

- SOD=superoxide dismutase（スーパーオキシド・ディスムターゼ）： $2O_2 \cdot + 2H \rightarrow H_2O_2 + O_2$
- GSH peroxidase（グルタチオン過酸化酵素）：細胞内の酸化型グルタチオン(GSSG)と還元型グルタチオン(GSH)の割合＝細胞内酸化程度を反映
- catalase：ペルオキシソームに存在。過酸化水素分解。 $2H_2O_2 \rightarrow O_2 + 2H_2O$
- 抗酸化物質（antioxidant） eg. vitamin A, E, C、 β -カロテン：フリーラジカル産生阻止 or 除去。
- 隔離：貯蔵タンパクや輸送タンパク（トランスフェリン、フェリチン、セロプラスミン等）により遷移金属隔離。

5) 化学的損傷

- direct injury（直接作用）
eg.塩化水銀：スルフヒドリル基（-SH）に結合⇒ATPase 依存性輸送障害⇒膜透過性↑⇒細胞損傷
化学療法剤や抗生物質はこれらを利用する細胞に同様に直接作用し、損傷。
- indirect injury（間接作用）

P450 等の酸化酵素類(@sER)：反応性のある有害な代謝産物産生⇒タンパクや脂質に結合、膜損傷
eg.CCl₄：肝臓で有毒なフリーラジカル CCl₃・に変化。(CCl₄ 自体が生体に対して働くのではない)

V Cellular Adaptation to Injury 傷害に対する細胞の適応

- 生理学的適応：ホルモンや内因性物質などの正常な刺激に対する細胞の反応
 - 病理学的適応：周囲の状況を調節して、出来るだけ細胞が損傷を受けないようにする反応
- ⇒正常下でストレスを受けていない細胞と、ストレス過剰により損傷した細胞の中間の状態。
eg.特異的レセプターの産生増加(up-regulation)or 産生低下(down-regulation)による適応、
新たなタンパク合成の誘導による適応

1) Atrophy 萎縮

細胞内容の減少による細胞の size の減少＝機能面では低下 but not dead.

※アポトーシス：細胞消失により、臓器としての”萎縮“

原因：仕事負荷減少、loss of innervation（神経支配）、血流供給減少、不適当な栄養 etc.
萎縮の結果⇒小さくなった細胞と減少した血流、栄養、増殖刺激の間に新しい平衡状態
inbalance between synthesis and degradation 合成と分解のバランス
⇒合成の低下 or 分解の亢進により萎縮が起こる。

<機序>

lysosome リソソーム：細胞内に取り込まれた分子、老化した細胞成分の分解

ubiquitin-proteasome pathway ユビキチン-プロテアソーム：細胞質ゾル・核タンパク分解

autophagic vacuoles 自己食食空胞：萎縮の際に増加。リソソームと細胞内小器官が癒合したもの。
自身の構成要素を分解。空胞内に取り込まれても細胞残渣の
あるものは消化に抵抗⇒膜で囲まれた遺残小体＝eg.リポフスチン

2) Hypertrophy 肥大

細胞 size の増加、それに伴う臓器の size の増加。

特定のホルモンによる刺激や機能上の負荷の増加によって生じる。

eg. gravid uterus 妊娠子宮：妊娠時のエストロゲン刺激による。Fig 1-9

weight lifter：作業負荷により個々の骨格筋肥大。

cardiac enlargement：病的な肥大＝高血圧、大動脈弁疾患による心肥大。

mechanical trigger 機械的引き金（eg.心筋の進展刺激）

trophic trigger 栄養的引き金（eg. α アドレナリン作動性 receptor 活性化）

no longer compensate（肥大の負荷にも対応できない）→ degenerative change 変性

3) Hyperplasia 過形成

increase in the number of cells

- physiologic hyperplasia 生理的過形成
 - hormonal 内分泌性 eg.思春期の女性の乳腺上皮増生
 - compensatory 代償性：組織の一部除去→回復
- pathologic hyperplasia 病理的過形成
 - controlled! ホルモン or 増殖因子による過剰な刺激によって生じる。
 - eg.子宮内膜の過形成：エストロゲンとプロゲステロンのバランス障害により生じる。
 - 尋常性疣贅（エケイ）：パピローマウイルス感染により転写因子活性↑
 - ⇔癌＝ホルモン or 増殖因子の刺激無くても細胞増殖止まらない。

4) Metaplasia 化生

一つの分化した細胞が、他の分化した細胞に可逆性を保ちつつ置き換わること。

- “reprogramming” 「リプログラミング＝プログラム改変」
- of epithelial stem cells 上皮幹細胞 or undifferentiated mesenchymal cells 未分化な間葉細胞
- 上皮化生：気管・気管支の円柱線毛上皮→重層扁平上皮 (by ビタミン A 欠乏、喫煙)
- 生存しやすくなるが、粘液分泌や異物除去等の防御機構損失。
- squamous metaplasia 扁平上皮化生 → がん化の危険 smoker
- Barrett metaplasia バレット化生：重層扁平上皮→円柱上皮 (by chronic gastric reflux 慢性胃液逆流)

5) Subcellular Responses to Injury 細胞内レベルでの反応

a) Lysosoma catabolism リソソームによる異化

primary lysosome 一次リソソーム：加水分解酵素を含む。消化される物質を含んだ小胞と結合
⇒secondary lysosome = phagolysosome 食胞融解小体，ファゴリソソームを形成。

- heterophagy 異食作用：
 - endocytosis エンドサイトーシス、phagocytosis 貪食 ← 顆粒、
 - pinocytosis 飲細胞運動 ← 液体
- autophagy 自己融解：自己貪食空胞 autophagic vacuole の中に細胞内小器官取り込み→一次リソソームと融合してオートファゴリソソーム形成
⇒損傷した or 老化した細胞内小器官の除去の際に行われる。

消化しきれなかった遺残物を含むリソソーム＝residual bodies 遺残体→蓄積 or 細胞外放出

lipofuscin pigment リポフスチン色素顆粒：脂質が細胞内で過酸化され、分解されずに残ったもの

lysosomal storage disease リソソーム蓄積症：高分子物質を分解する酵素の欠損により生じる。

b)滑面小胞体の誘導（肥大）

eg. barbiturate バルビタール長期間服用→耐性が生じる。＝薬剤依存性

∴肝細胞の sER 増加→sER 上の P450 酵素群により薬剤代謝（水溶性↑）“無毒化”

※より細胞傷害性の強い物質に変化する場合もあり・・・5) 化学的損傷の項参照。

c)ミトコンドリアの変化 Fig 1-11

megamitochondria 巨大ミトコンドリア←栄養障害、アルコール性肝障害の際の肝細胞

mitochondrial myopathies ミトコンドリア筋症＝遺伝性骨格筋代謝疾患→Mt 数&size 増加

d)細胞骨格の異常

細胞骨格の作用

- 細胞内小器官や分子の細胞内移動・細胞の基本骨格維持・シグナル伝達
- 組織構築維持・細胞の可動性・貪食作用

↓異常

- 細胞の外観や機能の異常・細胞内小器官の異常な移動・細胞運動の異常・原線維性物質蓄積

eg. ・気道上皮の線毛の動き停止→吸入した微生物排除不可能

→Kartagener syndrome、immotile cilia syndrome カルタゲナー症候群、線毛不動症候群

- ・気管支拡張症、慢性副鼻腔炎、内臓逆位←微小管、ダイニンの異常
- ・gout 痛風←コルヒチンが有効＝微小管重合阻害…Mφの集合&尿酸結晶貪食阻害

尿酸結晶にMφが集まり、無理に貪食しようとするために症状が出る。

e) Heat shock proteins 熱ショック蛋白(HSP)

細胞傷害性刺激に対して誘導される。別名ストレスタンパク、chaperons シャペロン。

タンパク質の折りたたみ(folding)、分解、細胞内小器官への移動(タンパク質動態)Fig 1-12

リフォールディング＝変性したタンパクの再折りたたみ。

修復不可能なほどに変性したタンパクにはユビキチン HSP 結合→プロテアソームにより分解。

Folding 失敗→アミロイドーシス、クロイツフェルトーヤコブ病

6) Intracellular accumulations 細胞内蓄積 Fig 1-13

- ・正常の細胞にもともと存在する物質の代謝速度が遅く、細胞外に出て行かずに蓄積。eg.脂肪肝
- ・遺伝的 or 後天的な代謝・濃縮・輸送・分泌の異常により、正常 or 異常な物質が蓄積。→蓄積症
- ・異常な外来物質が、細胞がその物質の代謝経路を持たないために蓄積。eg.炭素粉末、珪素

a) Fatty change (Steatosis) 脂肪化

=triglycerides within parenchymal cells (実質細胞内にトリグリセリドが蓄積) e.g. liver Fig 1-14

→可逆的。

トリグリセリドが肝細胞から出て行く際にはアポタンパクと結合してリポタンパクに。

→この段階で異常が起きて蓄積。肝臓毒 (eg.アルコール)、低酸素症、飢餓などが原因。

MORPHOLOGY

脂肪の蓄積は実質細胞内空胞(clear vacuoles)となる。Sudan IV、oil red O(脂質を赤橙色に染色)
vs. glycogen(PAS 染色)

- 心臓 {
- ・中等度の低酸素症：虎斑状化（細胞内脂肪蓄積が限局的。）
 - ・心筋炎

b) Cholesterol and cholesterol esters

scavenger macrophage(清掃大食細胞) … 脂質を貪食→foam cell 泡沫細胞(細胞体に脂質充満)

atherosclerosis 粥状硬化←平滑筋細胞とマクロファージに脂肪滴が充満

xanthoma 黄色腫(キサントーマ)←上皮結合組織、腱の中に Cholesterol 充満した MΦ。

c) Protein 脂肪の蓄積に比べ、稀。

nephritic syndrome ネフローゼ症候群(=タンパクが腎糸球体から漏出)→pinocytosis(飲作用)による再吸収→ピンサイトーシス小胞がリソソームと融合→pink hyaline cytoplasmic droplets(ピンク色の硝子状細胞質内小滴)形成 Fig 1-15A

Russel bodies ラッセル小体…形質細胞内に免疫グロブリン蓄積。

Mallory body マロリー小体= alcoholic hyaline アルコールヒアルソン体…アルコール性肝障害に特有 Fig 1-15B
neurofibrillary tangle 神経細線維もつれ、神経原線維変化@Alzheimer disease の脳。

d) Glycogen グルコースやグリコーゲン代謝障害の際に見られる。

diabetes mellitus 糖尿病…腎尿細管上皮、肝細胞、心筋細胞、ランゲルハンス島β細胞にグリコーゲン

glycogen storage diseases (glycogenoses) 糖原病(グリコゲノーシス)…細胞内にグリコーゲン蓄積。

- e) Pigments 色素 内在性 endogenous と外来性 exogenous アリ。
- carbon 炭素@気管支・気管リンパ節→anthracosis 炭粉症
- lipofuscin リポフスチン“消耗色素”…free radical injury があったことの指標。有害では無い。
フリーラジカルによって不飽和脂肪酸が過酸化されて生じる。
→brown atrophy 褐色萎縮…肉眼でも認められる場合。 Fig 1-16
電子顕微鏡的には色素は核周囲の高電子密度物質。
- melanin メラニン…チロシンがチロシナーゼによって酸化されてできる。メラノサイトで産生。
- hemosiderin ヘモジデリン…ヘモグロビン由来顆粒状色素。輝黄色～褐色。
鉄は通常、アポフェリチン(タンパク)とともにフェリチンミセルの形で貯蔵。
このフェリチンミセルの凝集物がヘモジデリン。Prussian blue(鉄に反応)により染色。Fig 1-17
ヘモグロビン→biliverdin ビリベルジン(緑胆汁)→bilirubin ビリルビン(赤胆汁)
- hemosiderosis ヘモジデロシス…多くの臓器や組織にヘモジデリン沈着。
eg. 溶血性貧血、輸血 transfusion→鉄供給過剰…実質細胞傷害 or 臓器機能障害無し
⇔hemochromatosis ヘモクロマトーシス…極端な量の鉄蓄積。肝臓・脾臓障害 etc.

7) Pathologic calcification 病理的石灰化

- a) Dystrophic calcification ディストロフィー性（異栄養性）石灰化：dead or dying cell に沈着
Ca 代謝の異常無くても起こる。血液カルシウム濃度は異常。
eg. necrosis 壊死、atheroma アテローム“粥腫”=粥状硬化症の進展したもの。 Fig 1-18
細胞損傷があった証拠、器官の機能障害の原因にもなる。
大動脈弁の異栄養性石灰化→大動脈狭窄の重要な原因。
- MORPHOLOGY
intracellular and/or extracellular basophilic deposits(好塩基性沈着物)
heterotropic bone 異所性骨になりうる。
石灰化開始(核形成)→進展(細胞内外両方)→結晶化したリン酸カルシウム塩の形成
正常の細胞外の石灰化は膜に結合した小胞(matrix vesicle 基質小胞)内で始まる。
細胞内：dead or dying cell のミトコンドリア内で開始(∵細胞内 Ca 代謝調節できない)
- b) Metastatic calcification 転移性石灰化：正常組織に Ca 沈着。
hypercalcemia 高カルシウム血症の際に起こる。
→原因：副甲状腺ホルモン(PTH)↑、骨の破壊、ビタミン D 関連疾患、腎不全
- MORPHOLOGY
nephrocalcinosis 腎石灰沈着…腎臓に大量沈着。

VI Reversible and Irreversible Cell Injury 可逆的な細胞損傷と不可逆的な細胞損傷

point of no return 帰還不能点 reversible → irreversible → cell death

1) General pathways Fig 1-19

細胞損傷に特に脆弱な部位

→IV Mechanisms of cell injury 細胞傷害のメカニズム 参照。

不可逆的損傷の指標：ミトコンドリアマトリックスへの無構造な高カルシウム密度物質の沈着。

→その後、透過性が異常に亢進した細胞膜からタンパク、補酵素、リボ核酸が流出。

→細胞死の後、細胞成分はリソソームの加水分解酵素により分解。

死んだ細胞→ミエリン像(=渦巻状のリン脂質の塊)に置き換わる。

細胞内タンパクが破綻した細胞膜を通過して流失→diagnostic value 検査診断的価値

…血清を検査して、どの細胞が傷害され細胞死が起きたかを特定。

2) Mechanisms of irreversible injury

不可逆性変化の特徴

- ・侵襲が消失した後もミトコンドリア機能回復不可能
- ・膜機能障害発生 Fig 1-20 原因
 - ・膜リン脂質消失の進行 ← ホスホリパーゼ活性化 ← Ca^{2+} ↑ ← 虚血
 - ・細胞骨格異常：細胞質 Ca^{2+} 濃度 ↑ → プロテアーゼ活性化
 - ・酸素由来の有毒なラジカル
 - ・脂肪崩壊産物 → 細胞膜に界面活性作用

3) Morphology of reversible cell injury and cell death –necrosis 可逆的な細胞傷害と壊死

細胞機能異常 → 形態学的損傷：EM 的には数時間、LM・肉眼的には数日で明らかに。

可逆的变化

MORPHOLOGY Fig 1-21

EM：細胞膜の変化、ミトコンドリアの変化、ER の腫大、核の変化

LM：・cellular swelling 細胞の膨化：イオンや水分のホメオスタシスを維持できなくなると生じる。

→肉眼的には臓器の色蒼白、腫大、重量増加

→細胞質内に空胞出現 = hydropic change 水症変性 & vacuolar degeneration 空胞変性

・fatty change 脂肪化 → 細胞質内に脂肪顆粒出現

4) Irreversible cell injury – necrosis 壊死

壊死とは：生体組織に細胞死が起きた結果生じてくる一連の形態変化

coagulative necrosis 凝固壊死…最も common。

壊死の形態上の変化は以下の2つのプロセスの結果。

- ・酵素による細胞の消化
- ・タンパク質の変性

autolysis 自己溶解（融解）…死んだ細胞自体から水解酵素放出。

heterolysis 異種溶解…侵入してきた炎症細胞から水解酵素放出。

MORPHOLOGY

eosinophilic 好酸性 ← denatured intracytoplasmic proteins 変性した細胞質内タンパク

ガラスのように均質に見える ← 細胞内のグリコーゲン顆粒失うため。

虫食い状 ← 酵素が細胞内小器官分解したことにより、細胞質に空胞。

nuclear changes

karyolysis 核溶解（塩基好性を失う）、pyknosis 核濃縮、karyorrhexis 核崩壊（断片化 → 消失）

coagulative necrosis 凝固壊死：タンパク変性が主体。 Fig 1-22A

凝固した細胞や組織の外形を保つ。

∴ 酵素タンパクも変性。→タンパク分解できない。

脳以外のほとんどの組織での低酸素症性細胞死。

liquefactive necrosis 融解壊死、液化壊死 Fig 1-22 B

細菌感染・真菌感染の病巣に生じる → 白血球蓄積の結果。

中枢神経系内で生じた低酸素症性細胞死も液化壊死起こす。

gangrenous necrosis 壊疽性壊死：四肢の虚血性凝固壊死。

caseous necrosis 乾酪壊死 tuberculosis 結核 Fig 1-23 A

fat necrosis 脂肪壊死 acute pancreatitis 急性膵炎の際に起こる。脂肪鹸化を形成。 Fig 1-23 B
腹腔内に膵リパーゼ放出 → 腸間膜の脂肪が鹸化 → 壊死。

5) Programmed cell death – apoptosis アポトーシス

“cellular suicide” Fig 1-24

embryogenesis 胚形成、ホルモン依存性退縮、増殖している細胞群における細胞除去、

autoreactive T cell 自己反応性T細胞消失、軽度の侵襲（抗癌剤等）がDNA損傷を引き起こした時。

MORPHOLOGY

円形 or 楕円形でエオジン好性に強く染まる細胞質を持つ。 Fig 1-25 A

クロマチン濃縮→karyorrhexis 核崩壊→DNA ladder(断片化) Fig 1-25 B

細胞質から突起形成→膜で囲まれた細胞質・細胞小器官から成るアポトーシス小体形成
→直ちに押し出されて貪食・分解→組織学的異常見られない。

mechanisms of apoptosis

signaling FAS (細胞膜 receptor)、一部に death domain タンパク=オリゴマー化→カスパーゼ活性化
調節と統合 adaptor proteins: 死のシグナルを直接実行機構に伝達。

mitochondrial permeability(透過性): BCL-2 family により調節=透過性亢進抑制。

Ca イオン、フリーラジカル→mPT(透過性遷移)→膜電位低下、ATP 産生↓、腫大

シトクロム c 細胞質に放出→Apaf-1 と結合して Apaf-1 活性化→カスパーゼ活性化

caspases Fig 1-26

execution 実行

タンパク分解 by caspases、caspases 活性化→endonuclease 活性化→DNA breakdown(断片化)

transglutaminase トランスグルタミナーゼ活性化によりタンパク質の架橋形成←断片化されやすい。

死細胞の除去: phosphatidyl serine が死細胞の内側面から外側面へ→macrophage による貪食
→炎症生じない。

VII Cellular Aging 細胞の老化

lipofuscin、abnormal folded proteins、advanced glycosylation end products AGE(=高度代謝産物)増加

intrinsic cellular aging(内因性細胞老化説) 細胞寿命は遺伝的要因により決定

…ヘイフリック現象: 一定回数以上は分裂しない。

progeria 早老症: 有限分裂回数が少ない。

telomere shortening テロメア短縮 (染色体末端の不完全な複製)

somatic cell 体細胞: 複製の際、テロメアは徐々に短縮。→老化

germ cell 生殖細胞、stem cell 幹細胞: テロメラーゼにより修復。∴限らない分裂が必要。

telomerase テロメラーゼ: テロメアの長さを元に戻す。…癌細胞でも活性化。

clock genes 時計遺伝子

wear and tear theory “消耗説”: 細胞の寿命は、細胞損傷と修復能力のバランスにより決定。

Damaged DNA

Werner syndrome: 早老を起こす疾患。DNA 複製・修復の際に回旋を解くヘリカーゼに欠陥。

Cockayne syndrome、ataxia telangiectasia 毛細〔血〕管拡張性運動失調: DNA 修復障害。

free radical damage

アミノ酸翻訳後の時点における細胞内外のタンパク質修飾が細胞老化の原因とする説。

グリコシレーション…近接のタンパク質と交差結合→糖尿病、老人性白内障 etc.