

Tissue Repair : Cell Regeneration and Fibrosis (組織修復 : 細胞の再生と線維化)

損傷組織が { 同じ種類の実質細胞により再生
結合組織によって置換され(線維化)、瘢痕に終わる。 } ⇒ 治癒(両方の過程が併存。)

ともに細胞の遊走、増殖、分化、基質合成が関与。←可溶性因子により調節、ECMとの相互作用。
上皮細胞の再生には、異常の無い基底膜(BM)の基質が必要。

I Cell Regeneration 細胞の再生 Fig3-1

細胞の増殖と分化の調節

最も重要な調節機構=resting cell(G_0 期)を細胞周期に。

1) Normal cell proliferation : The cell cycle (正常な細胞増殖 : 細胞周期) Fig 3-2A

G_1 、S、 G_2 、M G_0 : 休止期

cyclins : 濃度と活性の変化により、細胞周期への細胞の参入と進行を調節。

cyclin dependent kinases (CDKs) : cyclins と複合体を形成、これにより調節機能発揮。 Fig 3-2B

eg.CDK-1 は G_2 期から M 期への移行を調節。 Fig 3-2C

G_2 期への移行の際に cyclinB 合成→CDK-1 と結合→cyclinB-CDK-1 複合体形成。

→リン酸化により活性化→ G_2 期から M 期への移行の調節に重要な多数のタンパクをリン酸化。

→cyclinB は細胞分裂後ユビキチン-プロテアソーム経路により分解→不活性 CDK-1 が残る→(元に戻る)

Cell cycle checkpoint : G_1 -S、 G_2 -M→DNA が十分複製されているか、修復が行われているか確認。

→モニターできない場合、突然変異蓄積→悪性腫瘍細胞への転換。

CDK inhibitors : DNA が損傷された場合→p53 安定化→p21 (CDKN1A=CDK inhibitor) 転写誘導
→DNA 修復されるまで細胞周期停止 or アポトーシス

2) The proliferative potential of different cell types 種々の細胞の増殖能 Fig 3-3

labile cells : 常に分裂。stem cells 幹細胞(=ほぼ無制限の増殖能を持つ)も。

eg.造血細胞、皮膚、上皮 { 重層扁平上皮 : 臍、子宮頸部
立方上皮 : 外分泌腺の導管
円柱上皮 : 消化管、子宮、卵管
移行上皮 : 尿路

stable cells : 正常状態では休眠 or ほんのわずかの再生能。

損傷に対しては急速に細胞分裂。

eg.充実性腺組織 : 肝臓、腎臓、膵臓、血管内皮細胞

mesenchymal cells 間葉系細胞 : 線維芽細胞、平滑筋細胞

permanent cells : 最終的に分化し終わり、出生後には増殖能の無い細胞。

eg.neurons、cardiac muscle cells 心筋細胞⇒脳や心臓の損傷は不可逆的=瘢痕形成のみ。

骨格筋は permanent cells だが、筋線維内鞘に接着しているサライト細胞は再生能アリ。

3) Soluble mediators 可溶性因子

a.overview

細胞の増殖と分化は可溶性仲介物質とECM基質に由来する細胞外信号に依存。

最も重要な mediator はポリペプチド成長因子。

ほとんどの成長因子は多面的効果を持つ : 増殖、遊走、分化、組織の改築 remodeling 等を誘導。

原がん遺伝子の発現に作用→構造、表出の変化により oncogene に変化。

b. 可溶性仲介物質による信号

隣接する細胞は **gap junction** により結合。

Extracellular signaling 細胞外シグナル

autocrine : 分泌する細胞自身に作用。eg. 免疫反応、代償性上皮過形成(肝臓再生 etc.)

paracrine : 近傍の細胞に作用。信号は急速に分解、他の細胞により摂取 or ECM 内へ。

synaptic : 神経伝達物質を分泌。

endocrine 内分泌 : ホルモンを分泌。

ligands と **receptors** (リガンドと受容体)

c. Intracellular receptors : 細胞内に入るため、疎水性。

eg. ビタミンD、ステロイド、甲状腺ホルモン

レセプター・リガンド複合体形成→直接核の DNA に作用→遺伝子転写調節。

d. Cell surface receptors : セカンドメッセンジャーの存在。cyclic AMP, IP₃, kinases Fig 3-5

転写因子が核内へ移動→**promoters, enhancers** に結合→遺伝子転写調節。

Ion channel : リガンドの結合により構造変化 eg. 神経筋接合部のアセチルコリンレセプター

Receptors with intrinsic(内在性) kinase activity : RAS→MAP kinase cascade

EGF 上皮増殖因子、FGF 線維芽増殖因子等の細胞内シグナル伝達に関与。

G protein-coupled receptors (GPCR) Gタンパク共役型 : **adenylate cyclase**、ホスホリラーゼ C 活性化

eg. エピネフリン、グルカゴン、ケモカインに対する **receptor**。

Receptors without intrinsic enzymatic activity サイトカイン受容体ファミリー : **JAK-Stat**

Janus Kinase – Signal transducers and activators of transcription

細胞内酵素の活性化を伴わない。細胞内 **protein kinase** の活性化のみ。

TGF-β(形質転換増殖因子) と抑制性シグナル

TGF-β receptor が TGF-β と結合→**SMAD(細胞内タンパク)** をリン酸化

→**CDK 抑制因子合成**→転写因子活性阻止

4) Extracellular Matrix and Cell-Matrix Interactions : 細胞外マトリクスと細胞-マトリクス相互作用

ECM : 絶えずリモデリングが行われているダイナミックな大分子複合体 Fig 3-6

軟部組織に緊張、骨に剛性を与える。

細胞の接着の土台を提供、細胞の増殖、運動、分化も調節。

Interstitial matrix : 間質性マトリクス

間葉細胞(eg. 線維芽細胞)によって合成され、三次元的に無構造のゲルの形。

結合組織の細胞間隙、上皮と血管、平滑筋などの間に存在。

主要成分は **fibrillar 原線維性 and nonfibrillar collagens, proteoglycan, glycoprotein**

Basement membrane : 基底膜

上皮細胞、内皮細胞、平滑筋細胞などの周囲に存在。

無構造の、原線維性の形を取らない **IV 型 collagen, adhesive glycoprotein**

a. Roles of ECM

細胞停泊のための機械的支え

polarity 極性の決定。(basolateral 側底部 vs apical 頂部)

細胞増殖の調節 : 細胞の接着性が強いほど、その増殖能は高い。

細胞分化の維持 : 機械的環境が異なると、同じECMでも異なる効果。

組織再生のための足場 : 特に基底膜が完全に保たれているか否かが再生に重要。

組織の微小環境の確立 : 基底膜は上皮細胞と結合組織の間の境界として働く。

また、腎臓では濾過装置の一部ともなる。

調節因子の貯蔵と提示 : 線維芽細胞増殖因子(FGF)はBM内に貯えられる。

局所的損傷の際、すばやく因子を放出。

b. Components of the ECM ECM の成分

3つの塩基性成分

線維性構造蛋白：抗張力、反跳(=復元力) eg. collagen、elastin
 水和性ゲル：弾性力、潤滑性
 接着性 glycoprotein：ECM 成分を相互に or 細胞に付着。

collagen：抗張力を持ち、線維状。

変異→ECM 合成に欠陥→骨、皮膚、大動脈 etc.に致命的結果。

原線維性：I, III, V型コラーゲン→治癒しつつある傷、瘢痕内の結合組織の主成分。

架橋構造により抗張力…ビタミンCに依存。変異→骨格の変形 etc.

原線維性でない：IV型コラーゲン→基底膜の成分。

elastin：弾性線維…物理的侵襲が加わった後に復元し、元の構造に戻る力=反跳

大血管壁、子宮、皮膚、靭帯で重要。

中心に elastin 蛋白の芯、その周囲を網目状に fibrillin という糖タンパクが取り囲む。

fibrillin 合成異常→Marfan syndrome：骨格異常&大動脈壁脆弱化

proteoglycans プロテオグリカン

グリコサミノグリカン eg.デルマトン硫酸、ヘパラン硫酸

ECM 中に分泌された増殖因子(eg. bFGF 塩基性線維芽細胞増殖因子)の貯蔵場所。

→eg.シンデカン…膜貫通性プロテオグリカン。bFGF と結合するヘパラン硫酸を持つ。Fig 3-7

hyaluronan ヒアルロン酸

多数の二糖類がタンパク質の芯をもたずに反復して配列した巨大な分子。

粘性のあるゼラチン様の基質内に多量の水を結合可能。

adhesive glycoproteins：fibronectin (ECM) と laminin (BM) Fig 3-8

ECM 成分を相互に or 細胞に付着。

fibronectin (ECM)：硫酸基を二つ結合した大きなヘテロダイマー。

線維芽細胞、単球、内皮細胞などの様々な細胞で合成。

細胞表面、BM、細胞周囲の基質に関係。

様々な ECM 成分(collagen, ヘパリン, 線維素 etc.)に結合しうる特異的ドメインを持つ。

RGD(アルギニン-グリシン-アスパラギン酸)を介してインテグリンと結合。

laminin (BM)：十字型のヘテロダイマー。

BM 内の最も多い糖タンパク質。

細胞をその下にある ECM 成分と結合させる。eg. IV型 collagen とヘパラン硫酸

細胞の生存、増殖、分化、運動性を調節。

integrins：膜貫通性ヘテロダイマーの糖タンパク質(α鎖とβ鎖)。

RGD モチーフを介して ECM に結合(上皮細胞や間葉細胞の integrin)。

→この相互作用により細胞接着のシグナル→細胞の移動、増殖、分化に効果

=細胞内シグナル伝達 eg. MAP kinase、PI3 kinase、protein kinase C Fig 3-9

皮膚損傷の治癒過程の初期：多量の血漿由来のフィブロンectinが ECM 中に蓄積

→創内への内皮細胞や線維芽細胞の増殖の暫定的足場として働く。

II Repair by Connective Tissue (Fibrosis)：結合組織による修復(線維化)

granulation tissue 肉芽組織→密な線維化=瘢痕化

…線維芽細胞と、新生された薄い壁を持った繊細な毛細血管が疎な ECM 中に見られる。Fig 3-10

1) Angiogenesis 血管新生、新脈管形成 ⇔ vasculogenesis 脈管形成

vasculogenesis：幼弱な血管網が幼児期に血管芽細胞(angioblast=内皮細胞の前駆細胞)から形成。

angiogenesis：既存の血管から毛細血管性芽が出て血管を新たに形成。

損傷治癒、虚血部の側副血行の発達、腫瘍の増大などの際に重要なプロセス。

治療法 { このプロセスを促進→eg. 粥状硬化症により破壊された心臓への血流改善。

抑制→腫瘍の成長を抑える。

新たな毛細血管の発生過程 Fig 3-11

元となる血管の基底膜(BM)と ECM のタンパク質分解→内皮細胞の血管形成部位への遊走・増殖→pericytes 壁細胞や平滑筋細胞の動員により血管構造形成・成熟
 新生血管：内皮細胞間接合不完全&経細胞質輸送 transcytosis 亢進＝漏れやすい
 ⇒浮腫性の肉芽組織
bFGF と VEGF(血管内皮細胞増殖因子)が血管新生に特に関与。

2) Fibrosis (Scar Formation) 線維化、癭痕形成

損傷部位への線維芽細胞の遊走と増殖→線維芽細胞から生じた ECM の沈着。
PDGF(血小板由来増殖因子)、bFGF、TGF- β により線維芽細胞の供給と刺激が導かれる。
 →活性化した内皮細胞やマクロファージにより産生。
 治癒過程が進行するにつれ、増殖する線維芽細胞と新生血管の数減少。
 線維芽細胞におけるコラーゲン合成損傷部に強さを付与するのに重要。
 →PDGF、bFGF、TGF- β により合成促進。(線維芽細胞自体+ECM)
 +コラーゲン分解減少→コラーゲン沈着増加。
 最終的に肉芽組織の足場は、活性の無い紡錘形の線維芽細胞、密なコラーゲンなどから成る癭痕に。
 癭痕が成熟するにつれ、血管退化

3) Scar remodeling 癭痕のリモデリング

ECM の合成と分解のバランス Fig 3-12

metalloproteinases：コラーゲンやその他の ECM 成分の分解。←活性化に Zn イオン必要

{	原線維性コラーゲンを分解する interstitial collagenase
	無構造のコラーゲンとフィブロネクチンを分解する gelatinase
	プロテオグリカン、ラミニン etc.を分解する stromelysin

→これらの酵素の合成は TGF- β 、ステロイドにより抑制。

産生される際は不活性な前駆物質 zymogen チモーゲンとして分泌。

→損傷部位の化学物質やプロテアーゼなどにより活性化。

間葉細胞により産生される tissue inhibitors of metalloproteinase (TIMP)によりコラゲナーゼ抑制。
 ⇒コラゲナーゼとその抑制物質の調節により、壊死組織切除や ECM のリモデリングを調節。

III Growth Factors in Cell Regeneration and Fibrosis 細胞の再生と線維化における増殖因子 Table 3-1

活性化されたマクロファージが最も重要。

EGF (epidermal growth factor)、TGF- α ：上皮細胞や線維芽細胞の分裂促進。

PDGF：血小板の α 顆粒から放出。活性化したマクロファージ、内皮細胞、平滑筋細胞などからも産生。
 線維芽細胞、平滑筋細胞、単球の遊走・増殖促進。

FGFs：heparin やその他の陰性に荷電した分子に結合→BMに対して強い親和性。

特に bFGF は創傷部にマクロファージと線維芽細胞を補給、血管新生を誘導。

TGF- β ：しばしば相反する作用を持つ。ただし、常に”線維形成性=fibrogenesis”。

上皮細胞に対しては増殖抑制、間葉細胞に対しては様々な作用。

慢性炎症状態で生じる線維化に関与。

VEGF：腫瘍内、創傷、慢性炎症状態下における血管新生に関与。血管透過性亢進。

cytokines：IL-1、TNF→線維芽細胞の増殖、走化性。コラーゲン・コラゲナーゼの合成促進。これも fibrogenic。

⇒PDGF、FGFs、TGF- β ：線維芽細胞供給+コラーゲン合成→線維形成性=fibrogenesis

IV Wound Healing 創傷治癒：可溶性増殖因子と ECM の相互作用により、組織立てられている。

炎症 → 実質細胞と結合組織細胞の遊走と増殖 → ECM の合成

→ 実質成分のリモデリング(=機能回復)+結合組織のリモデリング(=創傷に強さをもたらす)

1) Healing by First Intention 一次癒合 Fig 3-14

eg.外科的縫合によって縫い合わされた、清潔で感染の無い外科切開創の治癒。

scab 痂皮(=かさぶた)により覆われる。

24 時間以内

好中球が切開創の縁に出現、線維素凝集塊に向かって遊走。

表皮の切断縁の基底細胞では分裂活動亢進。

24~48 時間

創縁の両端から上皮細胞が遊走→真皮に沿って増殖→基底膜成分沈着

3 日目まで

好中球はマクロファージに置き換わる。

肉芽組織が切開創内へ侵入。

上皮細胞の増殖→厚い表皮により被覆。

5 日目まで

血管新生のピーク。

表皮は表面に角化を生じた時点で元の正常の厚さに。

第 2 週まで

コラーゲンの沈着と線維芽細胞の増殖は持続。

blanching”白化”の開始。

1 ヶ月の終わりまで

ほぼ正常の表皮で覆われている。高密度コラーゲン沈着。

切開により破壊された皮膚付属器は永久に失われる。

2) Healing by Second Intention 二次癒合 Fig 3-14

大きな組織欠損→大量の壊死性崩壊産物、滲出物、線維素を除去=より強い炎症反応

大量の肉芽組織形成→大量の癒痕組織

wound contraction 創傷収縮←myofibroblasts 筋線維芽細胞による。

3) Wound Strength 創傷の強度

縫合 suture された傷の強度:70%→1 週間後縫合糸除去=10%→3 ヶ月後 70~80%,これ以上改善しない

V Pathologic Aspects of Repair 修復の異常

Infection 感染：治癒遅延をもたらす。

Nutrition 栄養：vitamin C 欠乏→コラーゲン合成抑制→治癒遅延。

グルココルチコイド(Steroids)：抗炎症作用。線維化減少=創の強さ↓

※角膜感染症…グルココルチコイドにより、コラーゲン沈着によって生じる角膜混濁発生を抑える。

機械的要因(裂開)、血行不全、異物などによっても治癒妨害。

損傷された組織の種類も重要：stable cell、labile cell のみ完全修復可能。permanent→癒痕形成。

損傷部位：組織間隙(胸腔、腹腔、関節腔)に生じた炎症→大量の滲出物。

⇒滲出物の分解・再吸収→消炎、滲出物の貯留→器質化=滲出物内へ肉芽組織侵入、癒痕形成。

細胞増殖と ECM 産生異常

keloid ケロイド：過剰な量のコラーゲン沈着による。

過剰肉芽

慢性炎症性疾患による線維化

rheumatoid arthritis 慢性関節リウマチ、pulmonary fibrosis 肺線維症、cirrhosis 肝硬変

VI Overview of the Inflammatory-Reparative Response

Fig 3-16