

【総合科目から】「血液の構造」要旨 ① ②

二 宮 治 彦 (臨床医学系)

① 2009年4月13日 筑波大学 5C216

今年度から開講した総合科目、「血液の構造」の第1回目の講義です。「血液」について、必ずしも、将来医療系を専攻しない学生さんにも理解できる平易な内容で、血液あるいは血液の病気について話を進めていきたいと思えます。

血液は、英語では“Blood”といい、「液」という名前が付いています。実際には液体の成分(これを血漿“Plasma”といいます)と、細胞成分(=血球)から構成されていて、大まかにいうと、これらが半分半分という構成になっています。人体の中では、血液はご存じの通り血管の中を循環しています。血液を循環させている臓器が心臓で、心臓が止まると人間には「死」が訪れる訳ですが、血液が循環しないから人間には「死」が訪れるわけで、そういう意味から「血液」は心臓にも勝って重要な臓器ということが出来ます。血液は循環することで機能しているわけですが、血液が体内では固まる(これを凝固といいます)ことなく流動性を保っていることが、血液がその役割を果たす上で重要です。一方で、血液を体外に持ち出す、すなわち採血してしばらくガラス試験管などに置くと、「凝固」という現象がおこります。逆にいうと、人体には、血液は体内を循環している間は流動性を保つような仕組みが備わっているということがいえます。しかし、特に高齢者などでは、血管の老化、すなわち動脈硬化が進んでくると、血管内で血液が凝固して血流が途絶えるということが稀ならず起こります。こういった現象が起こると、脳梗塞とか心筋梗塞などの病気に繋がっていきます。

今日の講義では、まず、人類が「血液」をどのように捉えてきたのかという歴史を中心にお話しをしたいと思います。「血液はいのち(Blood is life)」という言葉が欧米にはあります。古代エジプト人は、「食物は心臓によって血液に変化する」と考えていたようです。また、古代ギリシャ人がと

なえた“四体液説”でも血液はその中心的存在でした。現在では皆さんが常識としている「心臓から血液は動脈によって全身に送られ、静脈によって心臓に帰ってくる」ということは、1628年にハーベイによって明らかにされています。また、毛細血管が動脈と静脈を連結する構造として存在していることは、1661年にマルピギーによって明らかにされています。

では、血液を観る、正確には血液の細胞を観察するということはいつ頃からできるようになったのか?このことができるようになったのは、顕微鏡の発明によるところが大きいのです。オランダにレンズ職人父子のハンス&ザカリヤス・ヤンセンがいました。1590年ころ、筒と2個のレンズを組み合わせて複合顕微鏡を発明しました。この後、この顕微鏡を使って、マルピギー(イタリア)はカエルの肺と膀胱を観察して、毛細血管と血球(多分、赤血球)を観察したとされています(1661年)。顕微鏡の研究で有名で、その顕微鏡が現存しているものとして、“レウエンフーク(オランダ、1632-1723)の顕微鏡”というものがあります。今の顕微鏡からすれば原始的なものですが、彼はこの顕微鏡を駆使して、生涯に375編の報告を英国王立協会に行いました。彼はいわゆる科学者ではなかったのですが、血球を観察したり赤血球の直径を計測したりしました。顕微鏡の開発では遅れをとってしまった英国は、英国王立協会がロバート・フーク(1635-1703)に依頼し、顕微鏡の改良に取り組みました。彼が開発した顕微鏡は、原理としては皆さんもおなじみの「光学顕微鏡」に近いものです。ロバート・フークはコルクを観察して、ラテン語の“*cellulum*”(部屋、貯蔵庫)から、細胞“*cell*”を命名しています。この時代は、同じような原理で望遠鏡も改良され、天文学の分野では、ケプラーなどが活躍した時代に相当します。

赤血球の観察に引き続いて、白血球という細胞が記載

されたのは、かなりの時が経過した後でした。ウィリアム・ヒューソン(英国、1739-1774)は、初めて「白血球」を記載し、“無色”で“少数”存在すると記載しています。このようにして光学顕微鏡の原理は完成したのですが、元々、肉眼では見えないものを見えるようにする器械ということで、顕微鏡によって見えるものを「空想的な所見」とか「幻視的所見」として受け入れない考え方が当時は支配的であったため、学問・科学の進歩が後れたという社会的な背景がありました。

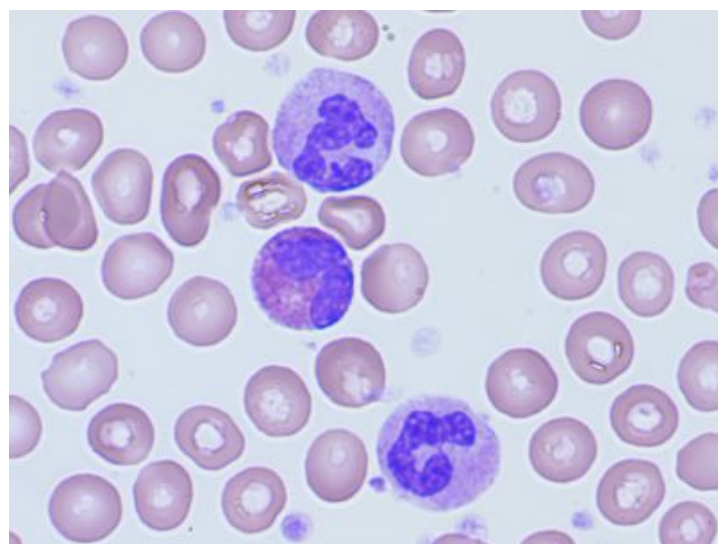
現代の医学や生命科学にとって、顕微鏡は不可欠な存在です。顕微鏡を医学へ導入したのはアルフレッド・ドンネ(1801-1878)というパリの内科医でした。彼は、血液中に3種類の細胞、今で言う「赤血球」・「白血球」・「血小板」です、が存在すると記載しています。また、白血病の患者の血液の観察から、「膿球」が血液中に混入していると記載しています。現在では膿(うみ)は「白血球が細菌と戦ったあとの死骸」と理解できますが、当時はむしろ膿が体に侵入したと解釈したようです。血液学の進歩にも顕微鏡の臨床応用が欠かせませんでした。血液学における記載としては、フランスのガブリエル・アンドラル(1797-1876)が初めて血液学のモノグラフを出版し、妊娠性貧血、鉛中毒貧血、萎黄病(今でいう鉄欠乏性貧血)では赤血球が小型化するという見いだしています。

顕微鏡を病理学に導入して多くの業績を残した先生に、ヨハネス・ミュラー(1801-1878)というベルリン大学の教授がいました。「顕微鏡病理学の祖」とも呼ばれていますが、この先生は多くの優秀な弟子を輩出しました。その中でも、ルドルフ・ウイルヒョウ(1821-1902)は「細胞は細胞から生まれる」という概念によって、「細胞病理学」を確立しました。ウイルヒョウは血液学の中でも特に重要な病気である「白血病」を最初に記載(1845年)した先生です。現在でいう「慢性骨髄性白血病」を腫瘍性疾患“Leukaemiae”と名付けています。

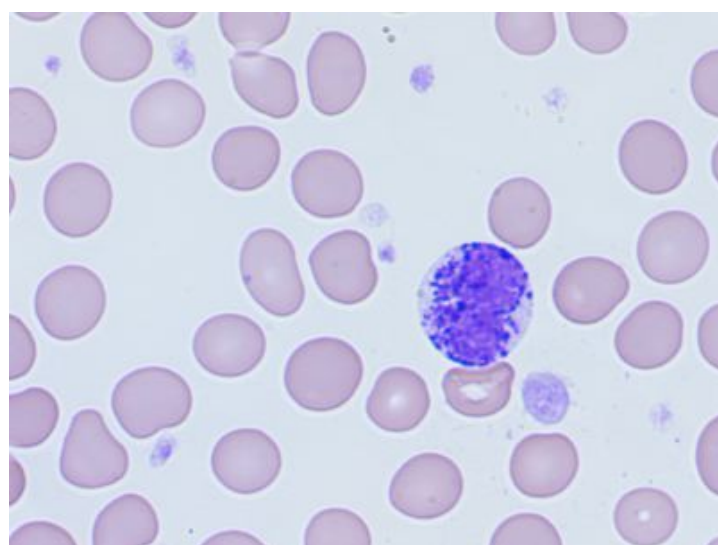
「血液はどこから来るのか？」という課題に関しては、エルンスト・ノイマン(1834-1918)やギウリオ・ビゾゼロ(1846-1901)などの功績によって「骨髄」が血液を産生す

る臓器であることが明らかにされています。

血液あるいは血液細胞をみる、観察するということに関しては、当時の産業の発展との関係でみる必要があります。この分野で多くの功績があり、1908年のノーベル医学生理学賞に輝いたポール・エーリッヒ(1854-1915)は、白血球には好中球・好酸球・好塩基球といったそれぞれ性質の異なる染色性の顆粒が含まれていることを見いだしています。ビタミンB12欠乏(悪性貧血)や葉酸欠乏で巨大な赤芽球がみられるのを特徴としますが、これを megaloblast(巨赤芽球)と名付けたのもエーリッヒです。



好中球と好酸球



好塩基球

当時、彼の活躍したドイツでは色素工業が興隆しており、この工業の発展を背景とした発見であったことを見逃すわけにはいきません。エーリッヒの後も、血液細胞の染色に用いる染色法の改良は重ねられ、ギムザ、パッペンハイム、グリュンワルド、ライトなどにより、現在も臨床検査で用いられている血液細胞の染色法が確立していきました。

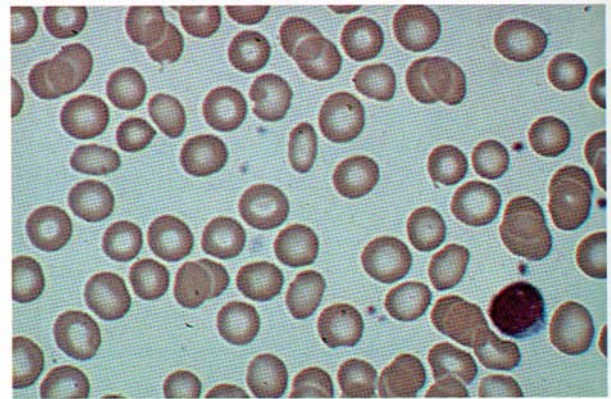
血液は骨髄で産生されているということを先ほど述べました。しかし、ヒトは生まれたとき、一生生活するのに必要な血球の全てを骨髄に備えているわけではありません。生涯、80年あるいは100年にわたって、必要に応じて血液細胞を造る能力を備えた細胞、これを(造血)「幹細胞」といいますが、血液を作ることができる幹細胞がおもに骨髄に存在しているので、血液細胞は造り続けられているということがわかってきています。最近では血液以外の組織や臓器にも特異的な幹細胞が存在することや、ES細胞(embryonic stem cell)あるいはiPS細胞(inducible pluripotent stem cell)といった多くの組織に分化する能力を持った幹細胞も存在することが知られるようになってきました。再生医療への応用が期待されるということで、新聞などを通じてお聞きになったこともあるのではないのでしょうか。

今日の講義はここまでにします。

② 2009年4月20日 筑波大学 5C216

先週は、血球は骨髄で産生され、このためには必要に応じて血球を産生できる未熟な細胞、造血幹細胞が存在しているところまでお話ししました。今日はおもに、赤血球の産生機構についてお話しします。造血幹細胞がある刺激を受けた場合、赤血球の場合の造血刺激機構は、組織の低酸素を感じるセンサー機構が腎臓に存在していて、これが働くときエリスロポエチンというホルモンが産生され、幹細胞から赤芽球への分化と増殖が始まります。一般に、核のある赤血球系細胞のことを「赤芽球」と呼びます。赤血球系細胞は赤血球として脱核して血流に流れるまでに、赤芽球は何回か分裂をしています。血液中で循環した後

には、正常では120日の寿命があり老化した赤血球は脾臓で処理されます。このように血液の塗抹標本を見てもどれが老化した細胞かは判別できませんが、脾臓には老化した赤血球が出す老化シグナルを感知する機構があります。赤血球には約30%(これは100 mLあたり30 gが溶けているということですが)のヘモグロビンが存在します。また、赤血球はこの120日の寿命を維持するために必要なエネルギーは血漿からブドウ糖を赤血球が取りこみ、解糖というシステムによってエネルギー(ATP)を産生して得ています。



先ほど述べたように、赤芽球には核がありますがこの段階の細胞は分裂すると同時に細胞質で盛んにヘモグロビンを合成しているものです。人体で最も盛んに細胞分裂を日々行っている臓器が骨髄の造血細胞ということが出来ます。このように最も細胞分裂が盛んな臓器である骨髄はたとえば抗ガン剤を投与した患者さんなどで副作用を考えると血液がその標的となりやすいといった結果をもたらします。

赤血球の造血は、ヒトの発生段階で、造血の場が変遷していることが知られています。原始的な造血は卵黄嚢で開始されますが、妊娠中期にはその場が肝臓へと変化します。妊娠20週以降は出生に向けてさらに骨髄へと造血の場の中心が変化します。出生後は、骨髄の造血の場はさらに限局的になり、特に中年以降では末梢の骨髄は脂肪組織に置き換わってきます。

ヒトの赤血球には核がありませんが、鳥類や両生類の

赤血球には核があります。進化の過程でほ乳類は赤血球から核を捨てたといえるかもしれません。赤血球はヘモグロビンを持って酸素などのガス交換をしている細胞であることを考えると、核がないほうがより多くのヘモグロビンを持つことができることから進化上有利であったと考えられます。また、赤血球は地球のような本当の球形ではなく、discocyte という中央が少しくぼんだ円盤状の形態をしています。このことは、より多くの表面積を持って、なおかつ、短径を利用して細い毛細血管を赤血球が通過するのに有利に働いていると考えられます。このような形態を維持するには赤血球には「細胞骨格蛋白」による細胞膜の裏打ち構造を持っています。この分子異常が存在すると赤血球は「球状化」し溶血しやすくなるとされます。

赤血球の標本をじっくり観察すると多くの情報が得られます。その大きさ、染色性、異常奇形、凝集や連鎖形成、封入体などが様々な病態を示唆することがあります。

赤血球の主要成分であるヘモグロビンの生合成過程について簡単に話しておきます。ヘモグロビンはヘムとグロビンから構成されますが、ヘムは赤芽球のミトコンドリアでその合成が開始され、ポルフィリン中間体を経て最終段階では鉄が配位してヘム合成は完成します。その後細胞質でグロビンと1:1で組み合わせられて、ヘモグロビンができあがります。ヘムポケットと呼ばれるグロビンの立体構造にヘムが入り込む形で完成となります。鉄は主に寿命を迎えて処理された赤血球から遊離して、血流を介して再び赤芽球に供給され、その意味で完全なリサイクルシステムができあがっています。成人には3~4g程度の鉄が存在しますが、そのうち2/3はヘモグロビンの中にあって、残り1/3が肝臓などに蓄えられています。鉄は主にヘムを合成するために存在するので、貯蔵が減ってもヘモグロビンの合成が最優先されます。鉄が不足して貧血になっているヒトでは既に貯蔵鉄が枯渇しているということになります。逆に言うと、貧血がなくても貯蔵鉄は枯渇しかかっている状態かもしれません。

先ほど、胎生期~出生~成長過程で造血の場が変化することをお話ししました。グロビンの種類も造血の場の

変化に呼応して変化しています。成人のヘモグロビン(HbA)は $\alpha 2\beta 2$ の構成をしていますが、胎児で優勢なヘモグロビンHbFは $\alpha 2\gamma 2$ の構成をしています。こういったグロビン構成比率の変化をヘモグロビンスイッチングといいます。日本には比較的少ないのですが、サラセミア(地中海性貧血)と呼ばれるグロビンの産生が生まれつき障害されていると発症する貧血が知られています。ヘモグロビンの合成が障害されるという結果は鉄欠乏性貧血と同じことができます。

赤血球が行っているガス交換は、酸素の交換の場合、ヘモグロビンの酸素解離曲線によって効率よく組織へ酸素が提供されています。ヘモグロビンの酸素親和性が変化して、酸素親和性が低いと肺で酸素を受け取れなくなり、また酸素親和性が高いと組織で酸素を離すことができないということになります。また、ヘモグロビンは組織で発生した二酸化炭素を赤血球内の酵素(炭酸脱水素酵素)で処理し、肺へ運搬し、肺胞から放出させる重要な働きも担っています。

今日の講義は此処までとします。