

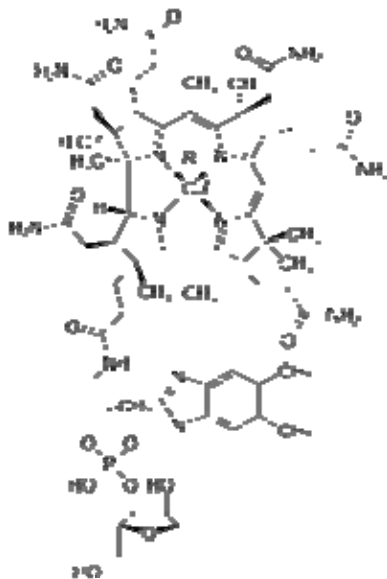
## 【総合科目から】「血液の構造」要旨 ③ ④

## 二 宮 治 彦 (臨床医学系)

## ③「白血球」 (2009年4月27日 筑波大学 5C216)

今回は、血色素(ヘモグロビン)の構成比率、正確に言うところとグロビンの構成比率が、個体(ヒト)の発生段階(受精→胎生→出生→成長)で変化することをお話したところで講義が終了したと思います。胎児期にはヘモグロビン構成の主体を占める胎児ヘモグロビン HbF (Fetus Hemoglobin)と成人のヘモグロビン HbA (Adult Hemoglobin)の性質を比較すると、胎児期の HbF の方が成人期の HbA に比べて、胎内という自身では呼吸ができず母親から胎盤を介して供給される酸素に依存している環境下で酸素を胎児の組織へ供給するという点では有利であることをお話しました。

今回の講義のテーマである「白血球」の話題に移る前に、白血球や血小板など赤血球以外血球の造血にも関係するので、ビタミンB12と葉酸の話を簡単にしておきます。



コバラミン

コバラミン(Cobalamin)ともよばれるビタミンB12の研究の歴史は、比較的稀な貧血である、「悪性貧血」という疾患の病態解明の歴史でした。現在では解明され広く理解されている知識からいうと、細胞が分裂するには、当然の

こととしてデオキシリボ核酸(DNA)の合成が必要です。このDNAを合成する過程には活性型の葉酸が補酵素(=酵素を補助する因子)として関与しています。コバラミンというビタミンは直接はこの反応に関与しませんが、活性型の葉酸を体内で準備する生化学的な段階に、コバラミンが関与していることがわかっています。ビタミンB12の欠乏によって発症する「悪性貧血」(=pernicious anemia)は、特に欧州で、「悪性」という呼称からもわかるようにとても恐れられていた貧血です。ビタミンB12が体内に効率よく吸収されるためには、胃から分泌される内因子(Castleの)の存在が必要です。自己免疫性疾患である悪性貧血では抗内因子抗体(抗壁細胞抗体)などが産生され、通常の食事をしていてもこのビタミンB12の吸収が不良となり、貧血のみならず次第に精神・神経の障害など全身的な障害を発症して、最終的には死に至る疾患でした。内因子(分泌)不足→コバラミンの吸収障害→コバラミン欠乏という悪性貧血の病態生理が判明した現在ではむしろ治療しやすい貧血として位置づけられています。ビタミンB12に関係する多くの研究に対してノーベル賞が授与されていることから、この研究の歴史的な重要性が認識できます。

さて、今回の講義のテーマ「白血球」に話を移します。白血球は血液細胞のなかで、末梢血中に存在する「核を有する細胞」と定義されています。白血球の数は少なく、4000~8000/cmm( $\mu$ l)程度、赤血球に比べると、1000分の1程度の数しか存在しません。初回の講義の時間にお話したように、血液の細胞を染めることができるようになる前には、「無色で少数見られる細胞」という認識だったのですが、血球の染色法が確立すると、血液中には顆粒球と呼ばれる細胞、単球およびリンパ球の3群があり、顆粒球にはその細胞内に含まれている顆粒の染色性から3種類を区別することができ、従って、計5種類の有核細胞(白

血球)が流れていることがわかりました。

では、最も比率の高い(約50%程度を占める)「好中球」の働きからお話しをします。私たちはこの世では、全くの無菌状態で生活することはできず、日々様々な病原体や微生物(病原)の侵入の危機にさらされています。「白血球」はこういった外界の病原体から身体を防御するシステムの中核を形成している機構です。中でも好中球は一般にいう、ばい菌(=細菌や真菌)を非特異的に殺菌する働きを有しています。好中球は血中に放出されてから血管内の寿命は非常に短く、一日約2回入れ替わっているほどです。好中球は血管内を循環しながら体内に侵入した病原体などがあるとその侵入部位の毛細血管(内皮)へ接着・遊走(炎症のある組織へ)して、病原体を貪食し、殺菌するという過程で殺菌的な仕事をします。このような仕事をする目的で、好中球などの白血球は武器としてロイコトリエンやプロスタグランジンなどのメディエーターと呼ばれる物質を産生します。これらの物質はいわゆる「炎症」に深く関係しています。「炎症」がおこっている場所では一般に「腫れる」・「赤くなる」・「痛む」等の症状が見られます。

体内に病原体が侵入して、もし簡単に殺菌し除去できないときには、人体は好中球の数を増加させてこの感染に対応しようとするのですが、骨髄で新たに好中球を最初(幹細胞)から産生して対応するには約一週間程度もの時間が必要です。しかし、病原体の侵入にはもっと速やかに対応する必要があります。この役割を果たすのが骨髄内にあるとされる好中球の「貯蔵プール」です。通常の状態では血管内に移行しないで骨髄に蓄えている好中球ですが、感染時には血管内へ「動員」されて、速やかに感染症に対応します。したがって、医師は感染症を疑っている患者で好中球が増加していることをみて、「細菌感染」など好中球の増加を伴う感染症が体内で起こっていると推定するわけです。

顆粒球のなかで、好酸球はいわゆる「アレルギー」に関係する細胞です。たとえば、「花粉症」というアレルギーであれば、花粉がヒトの粘膜へ付着したり体内へ侵入しようすると好酸球が粘膜に移行して好酸球の脱顆粒を通じ

て花粉を排除する様な(=流涙、鼻汁などの)症状が起こり花粉の排除を促進しているのだと合目的に解釈することができます。もう一つの顆粒球である好塩基球が生理的にどのような働きをしているのかは現時点では完全にはわかっていません。実際、健康なヒトの血液中には極めて少数しか循環していません。

単球は組織に移行すると「マクロファージ」と称されています。「大食細胞」とも称されて、貪食をする細胞としか捉えられていなかった時代もあったのですが、体内に病原体が侵入してきたという情報を、好中球の増加による対応が必要ならば好中球を増加させるための因子(G-CSF)の産生を通じて、また、ウイルス粒子のような新規の抗原であれば、貪食後にリンパ球に対してこの「抗原」を提示することを通じて、免疫という防御システムを開始させるという重要な役割をしていることが明らかになっています。その個体にとって新しい病原体の侵入があれば、ヒト(患者)は感染症という形で一時的には苦しむこととなりますが、一度感染を克服すると上記のようなメカニズムで、リンパ球が分化して形質細胞(=分化したBリンパ球)から特異的な(抗原に対して1:1の対応をする)抗体を終生(=一生)作り続けることによって、人体には特異的免疫が獲得されます。一度も感染症を発症することなく病原体に対して特異的な免疫を獲得させようとする試みが予防接種(ワクチン)でできることができます。多くの学生さんも、はしか(麻疹)、風疹、水痘、おたふく風邪(ムンプス)などには感染することなく既に免疫力を獲得しているということは、予防接種によってこれらの病原微生物に対する特異的な抗体を一生作り続けているということです。アレルギー疾患である「花粉症」では特定の花粉に対して反応してしまう抗体を産生し続けるような状態になったということです。この状態は、基本的には抗体産生を続ける免疫現象なので自然に軽快することではなく抗原(=花粉)への暴露を避けるしかありません。花粉のシーズンになるとマスクをしたりしてできるだけ(アレルゲンへの)暴露を避けているのが治療の基本と言うことになっているはずで

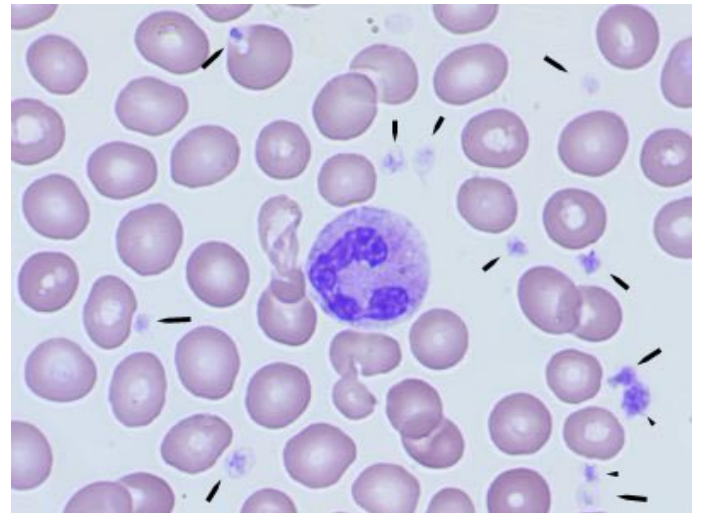
#### ④ 「血小板」(2009年5月11日 筑波大学 5C216)

前回は、白血球、なかでも好中球と単球について主にお話しました。白血球の役割はヒトの体を外界の異物から、特に病原微生物から、人体を防御することを「免疫」という言葉で広く使うとすれば、好中球が「非特異的な免疫」を担当していることとなります。これに対して、「特異的な免疫」を担う白血球にはリンパ球があります。前回、最後にお話しましたが、新たに人体に侵入した抗原物質を貪食して抗原をリンパ球に教える(=抗原提示する)細胞は、マクロファージや樹状細胞です。実際に感染症に罹患したり、予防接種によって抗原が提示されると、結果として、リンパ球による特異的な免疫が獲得されます。リンパ球には、Tリンパ球という、その分化に胸腺(Thymus)が関わっている細胞と、Bリンパ球といって、その分化に骨髄(Bone marrow)が関わっている細胞とが知られています。Tリンパ球が担当する免疫はTリンパ球自体が抗原性に対して攻撃をするようになることから、「細胞性免疫」とよばれ、Bリンパ球による免疫は、Bリンパ球が形質細胞と呼ばれる細胞に分化して、抗原に特異的な抗体(免疫グロブリン)を産生することによっている免疫機構なので、「液性免疫」と呼ばれています。リンパ球の中にはT、B細胞以外にも、NK(ナチュラル・キラー)細胞という細胞が少数ですが存在します。外界から侵入する異物に対する免疫だけでなく、ヒトの体内で発生する腫瘍に対してこれを排除する機能を担っていることから「腫瘍免疫」を担当する細胞です。

このように、免疫機構でリンパ球は重要な役割を担っていますが、白血球が関与する免疫現象は、必ずしもヒトにとって有利、有益な現象のみではなく、アレルギーと呼ばれる現象を引き起こすことがあります。広い意味で、医学的には人体にとって不利益な免疫現象を「アレルギー」と呼んでいて、腎炎、膠原病、血清病、ツベルクリン反応、バセドウ病なども広義のアレルギーには含まれます。一般的にはアレルギーというと、「花粉症」や「じんま疹」など抗原(=アレルゲンといいます)に暴露するとそれと反応する抗体を有している個体(ヒト)では肥満細胞から活性物質が放出され、好酸球の関係した炎症が誘発されて、あまりう

れしくない症状が引き起こされます。喘息やアトピー性皮膚炎などもこの範疇の病気に該当します。

今週は、もう一つの血球である、血小板(platelets, thrombocytes)についてお話しをしていきます。



血小板(矢印)

血小板は核のない細胞で、直径が $2\sim 3\mu\text{m}$ の球形の細胞です。赤血球がおよそ $8\mu\text{m}$ の直径です。血小板は染色するとこのように紫色に染まる顆粒を含んだ無核の細胞としてとらえることができます。血液中には $13\text{万}\sim 40\text{万}/\mu\text{L}$ ですから、赤血球の $10\sim 20$ 分の1程度存在します。血小板の産生調節機構についてお話しする前に、血小板の機能について簡単に話をしておきます。血管の破綻(=出血)に際してこれを修復しようとする機構(止血機構)には、血液細胞の1つである血小板と血漿中の蛋白成分である凝固因子が共同して働いています。通常は、血小板は血管の破綻部位を捜しながら血管中を巡回(パトロール)していると考えていただければいいのですが、先ず、破綻した血管部位があると、そこには通常では(非出血時には)血液に対してあらわになっていない血管内皮下の組織の成分が血液に接する様になっています、血小板はこれを察知して行動開始します。つまり、血管内皮下のコラーゲンという物質が血液に接するようになると、これを目指して血小板が貼り付く(=粘着といいます)現象がおこります。

このとき、小さな球状の細胞であった血小板はその形態を変化させてアメーバの様に出血部位にシート状に広がって破綻部位を塞ぐように、あるいは「栓」をする様になります。血小板は出血部位に栓をする細胞ということで「栓球」=thrombocytes という名称もあります。血小板はここで、出血部位にしっかりと栓をするためにより多くの仲間の血小板を呼び寄せるための反応を開始します。「放出」反応は血小板が仲間の血小板を呼び寄せるための信号を出すと理解していただければわかりやすいでしょう。呼び寄せられた血小板は相互に集まって「凝集」を起こすとしてしっかりとした血小板の栓が、これを一次血栓と称していますが、完成します。詳細は次回に譲りますが、実際には同時進行的にこの破綻した血管をしっかりと塞ぐために必要な機構である「凝固のカスケード反応」も起こっています。凝固というのは、生体内で糊のようにはたらく「フィブリン」を作るための一連の酵素反応システムのことですが、破綻した血管の周囲、特に上述した様な機構でお互いが集まっている血小板の上では、この凝固システムが効率よく働いて生体糊(=フィブリン)が高濃度に産生され、血栓をより強固な血栓とします。フィブリンが作用してできあがった血栓を「二次血栓」と称しています。血小板と凝固系は相互に作用しあって止血すべき部位に効率的に血栓を作り上げているのです。

では、話を戻して血小板は如何に造られているのか、について話をします。赤血球や白血球と同様に、血小板も必要に応じて(オン・デマンドに)骨髓にある造血幹細胞から血小板産生細胞である「巨核球」への分化が起こることで血小板の産生が開始されます。しかし、前回までお話した、赤芽球や白血球の前駆細胞が幹細胞から分化するときとは決定的に異なる現象が巨核球では見られます。細胞分裂時にはDNAの合成が行われ、細胞分裂後は細胞数の増加が起こるのが通例です。しかし、血小板の母細胞である巨核球では、DNAの増加後、細胞の分裂が起こらないため DNA 量は、 $2N > 4N > 8N > 16N > 32N > 64N$ という風に、核だけが巨大化した1個の大型細胞へとなって行きます。「巨核球」というのはまさにこのような、特

異的な形態に由来する名称です。最終的には、成熟した1個の巨核球から 2000~5000 個の血小板が血管内へと放出されます。このように、血小板は他の血球とはかなり違った産生機構を持っています。

では、血小板の産生はどのように調節されているのでしょうか？赤血球の場合には組織(腎臓)に供給される酸素の不足を感知すると腎臓からエリスロポエチンというホルモンが産生され、エリスロポエチンに感受性のある赤芽球系前駆細胞が増殖することによって調整されていました。血小板を産生する細胞である巨核球の分化・増殖を刺激する因子は主にはトロンボポエチン(TPO)であると考えられています。この造血因子は肝臓から一定量が産生されていて、これを受容し反応することができる細胞は「巨核球」と「血小板」です。従って、もし血管の中の血小板が減少するとそれまでは血小板に結合していた TPO は「巨核球」に向かうようになり、結果としてTPO刺激を受けた巨核球からは多くの血小板が産生されるように働きます。その結果、血小板数が増えれば、「巨核球」に働くTPOが今度は減る、という機構でTPOを介した血小板産生は調整されていると考えられています。これを「スポンジ理論(セオリー)」とっています。

さて、血小板が止血部位でどのように働いているのかをもう少し詳しく見ていきましょう。血小板は破綻した血管の部位で、「活性化」と呼ばれる一連の変化をします。これには手足を伸ばした様な形態的な変化も含まれています。さらには仲間の血小板と「凝集」という現象で血小板同士が集まります。これは破綻した血管をしっかりと「面」で捉えるために必要な現象です。破綻した血管のサインであるコラーゲンのあらわれとその場所への血小板の粘着現象には主に血漿中に存在する、一種の凝固因子(いわゆるローマ数字のついた凝固因子ではありません)ですが、von Willebrand 因子という蛋白がその橋渡しをしています。このような止血や凝固に関係する因子の発見には、その異常、すなわち出血性疾患ですが、その因子が欠損することによって発症する出血性の疾患を有する家系の分析が大きな貢献をしました。バルト海にある Aland 島で出血性の病

気を患った少女を診察した医師(Erik Adolf von Willebrand)に因んだのがこの疾患(フォン・ウィルブランド病)で、この家系に頻発した出血性疾患を調査していくと、この因子(フォン・ウィルブランド因子=VWF)が異常なために、出血部位に対して血小板が粘着できないことから止血がうまくできないことがわかりました。von Willebrand 病では血小板自体にはなんらの異常がないにもかかわらず、血管と血小板とを橋渡しをするこの因子に異常があることで血小板はうまく「一次血栓」を造ることができないことがわかります。この粘着の現象に引き続いて血小板内ではある変化が引き起こされます。血小板は細胞内に、その活性化にとって「武器」となる物質を $\alpha$ 顆粒や濃染顆粒に内包していますが、粘着に引き続いてこれらの「武器」は血小板から放出されます。この武器に暴露した血小板は「活性化」されて、粘着した血小板と手を取り合って「凝集」し、しっかりとした血小板凝集の筏(いかだ)を作ろうとします。実は、「活性化」した血小板同士に筏(いかだ)を組ませているのは、血小板同士の橋渡しをしている血漿中の凝固因子フィブリノゲンなのです。