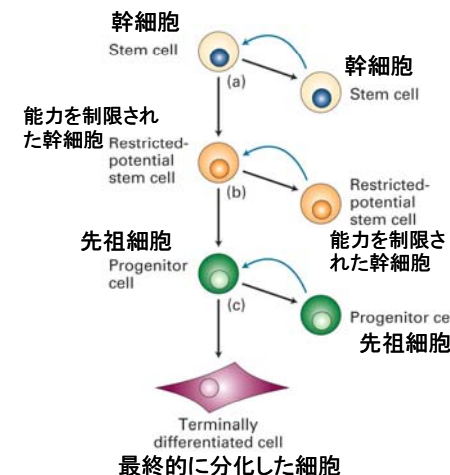
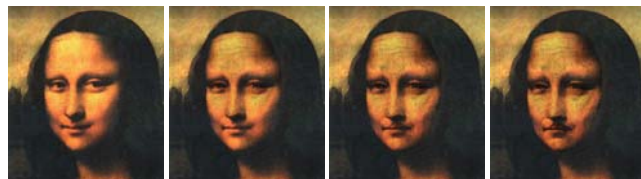
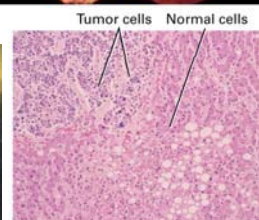
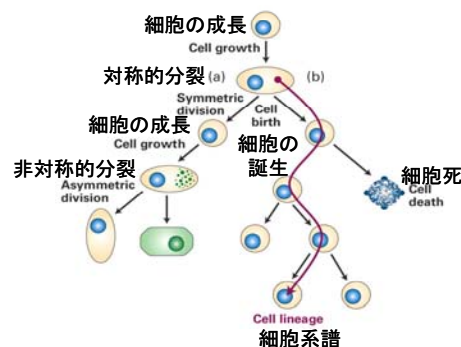


第12回 幹細胞と再生、 細胞の老化と死そして不死化

P244-245

細胞の誕生・系譜・死

15章 & 19章



・ 幹細胞の性質

- 自らを無限に再生産できる**自己更新能**を有していること
- **非対称的に分裂**して自らと同等の娘細胞と潜在能力を制限された娘細胞を形成できる能力を有していること

・ 全能性幹細胞

- あらゆるタイプの細胞に分化する能力を有する細胞

・ 多能性幹細胞

- 多数の様々なタイプを生み出す能力を持つが、あらゆる細胞を生み出せはしない。

・ 先祖細胞

- 分裂して自ら再生産するが、あるシグナルを受けると、それに応じて最終的に分化した非分裂細胞になる

高等動物を構成する細胞種

生殖細胞 体細胞

- 1) **増殖性分裂細胞群**(絶えず分裂増殖...幹細胞)
骨髄芽細胞、表皮の基底細胞
- 2) **分化性分裂細胞群**(分化しながら細胞分裂)
骨髄細胞、神経芽細胞、筋芽細胞
- 3) **可逆性分裂終了細胞群**(普段増殖しない)
肝細胞、平滑筋細胞、リンパ球
- 4) **固定性分裂終了細胞群**(完全に分裂能力消失)
神経細胞、心筋細胞、赤血球

1)～3): 再生系細胞、4): 非再生系細胞
癌細胞は、再生系細胞からしか生まれない

組織の再生

・ 体内細胞の増殖

– 生理的再生系組織

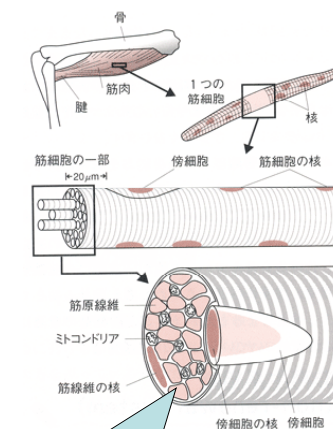
- ・ 旺盛な再生が認められる組織
 - 上皮系細胞、血球系細胞など

– 条件再生系組織

- ・ 少しずつ再生が認められる組織
- ・ 傷を受けた際には旺盛な再生能
 - 臓器の実質細胞、血管内皮細胞、結合組織、平滑筋など

– 非再生系組織

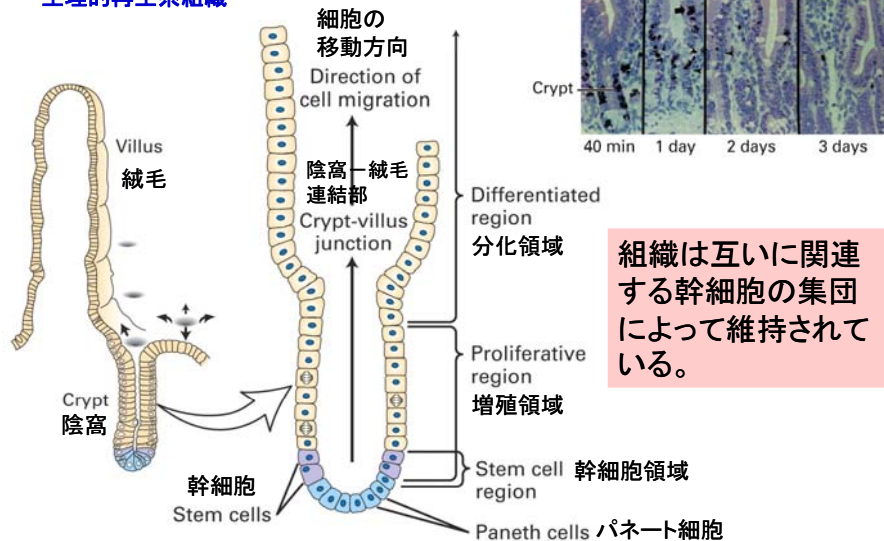
- ・ 全く増殖能力を失っている組織、高度に組織化・分化
 - 神経細胞、骨格筋、心筋など



筋トレすると筋肉がつく！
横紋筋細胞が増えるのではなく、細胞内の筋原繊維が増殖するだけ。

小腸上皮の新陳代謝

生理的再生系組織



組織は互いに関連する幹細胞の集団によって維持されている。

皮膚細胞

生理的再生系組織

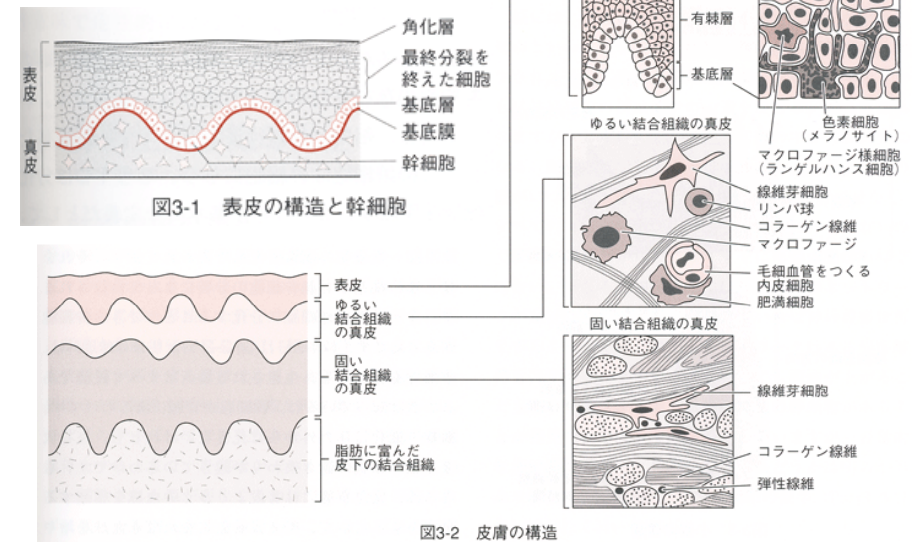
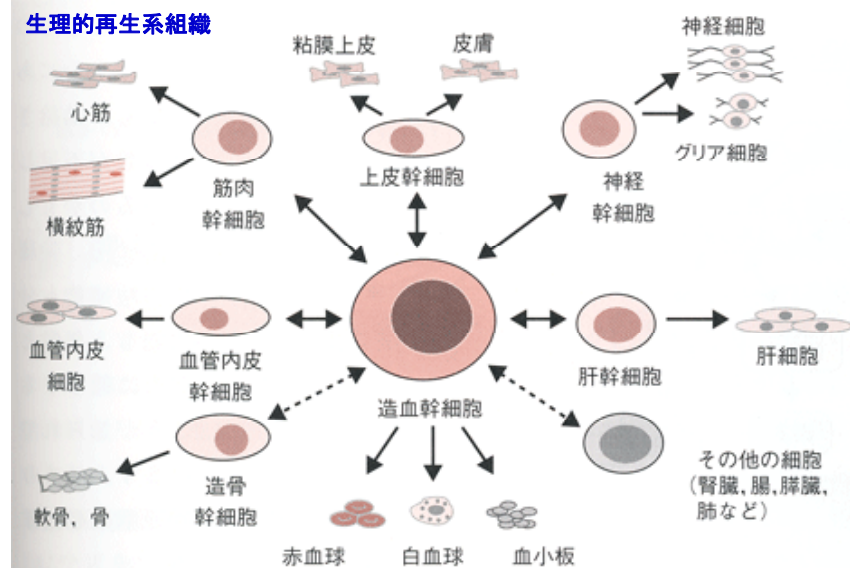


図3-2 皮膚の構造

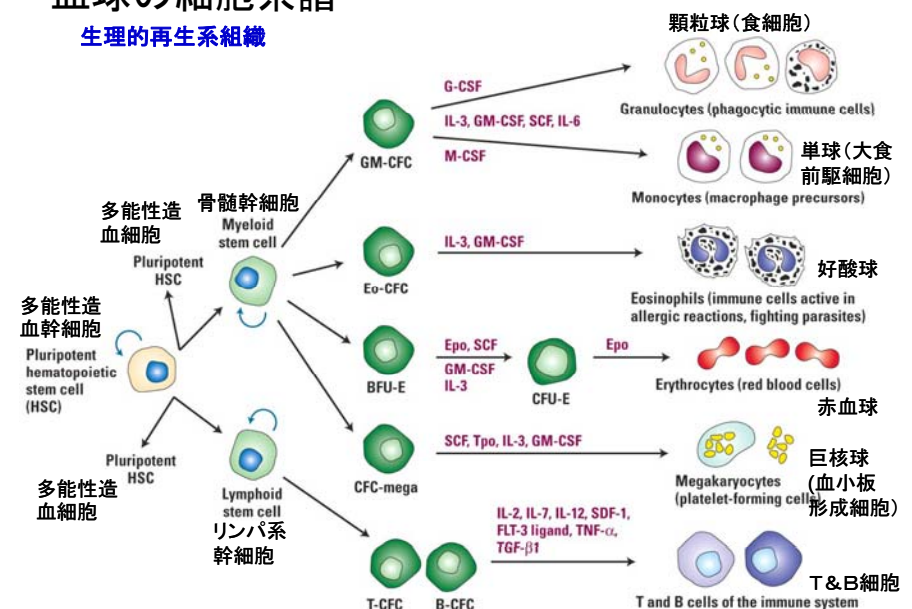
造血幹細胞の可塑性

生理的再生系組織



血球の細胞系譜

生理的再生系組織



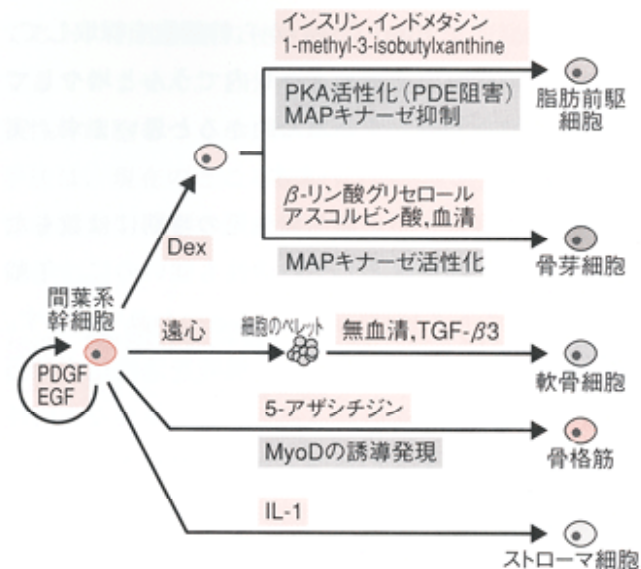


図3-24 ヒト骨髄間葉系幹細胞の増殖と分化に関する因子

再生医療

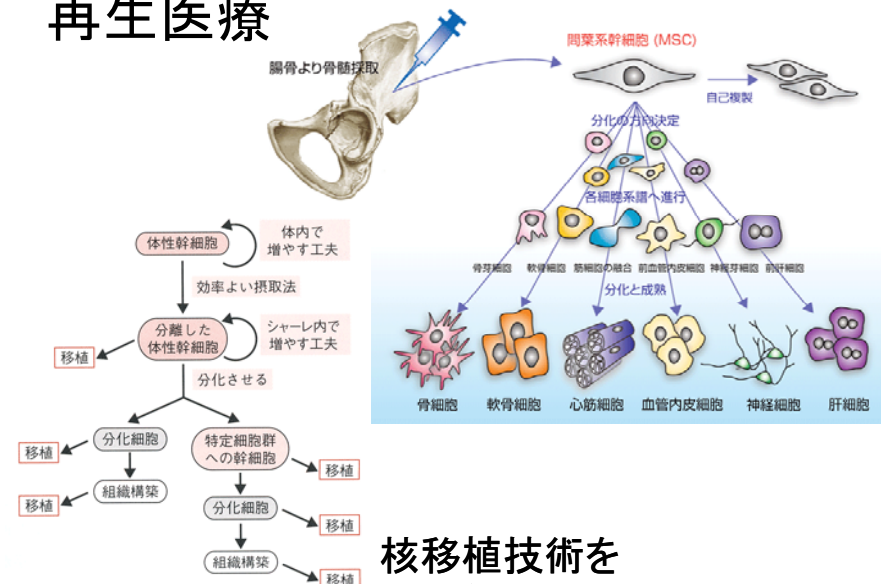
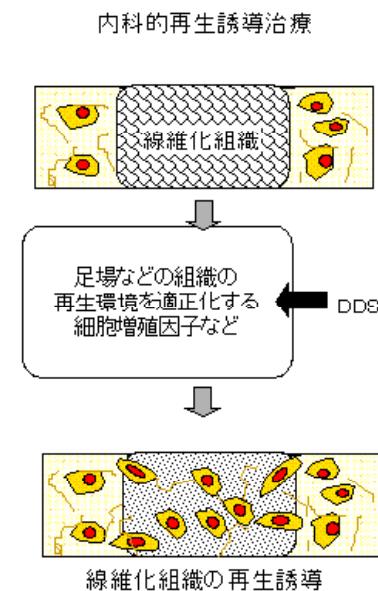
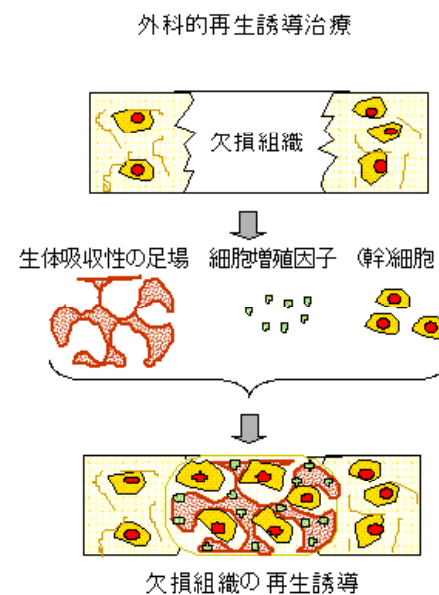
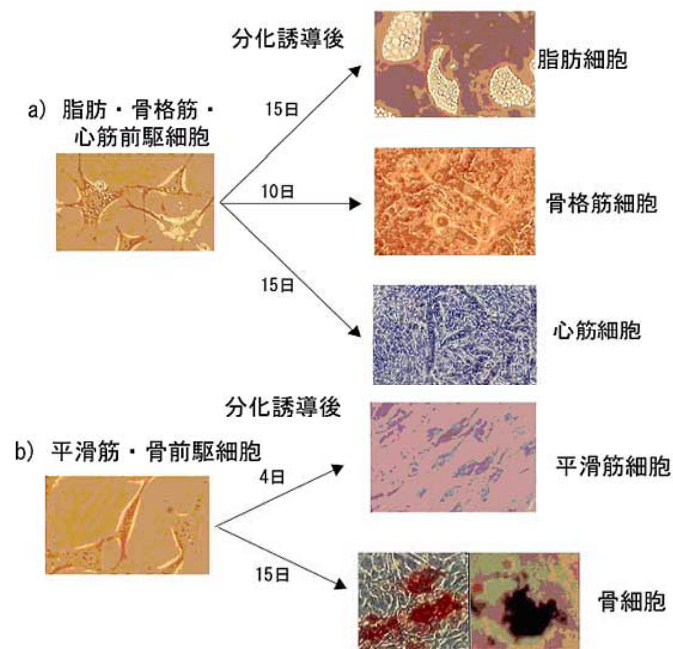
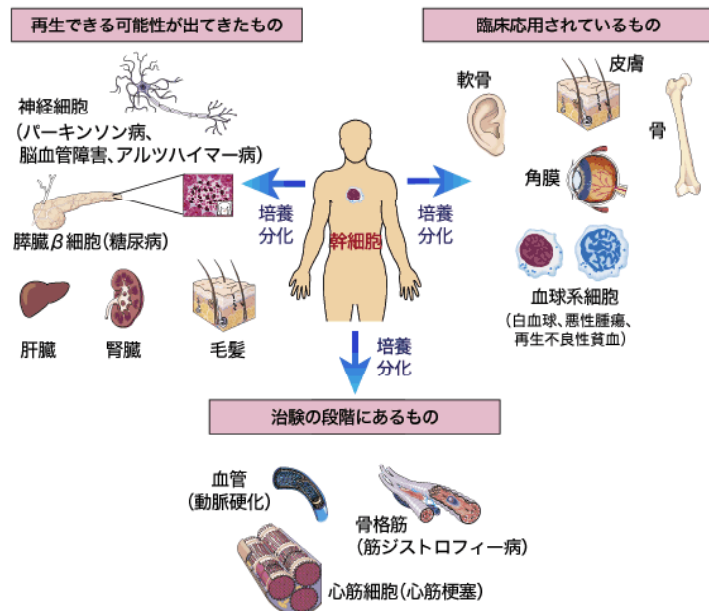


図3-21 自身の幹細胞を用いた再生医療の概略

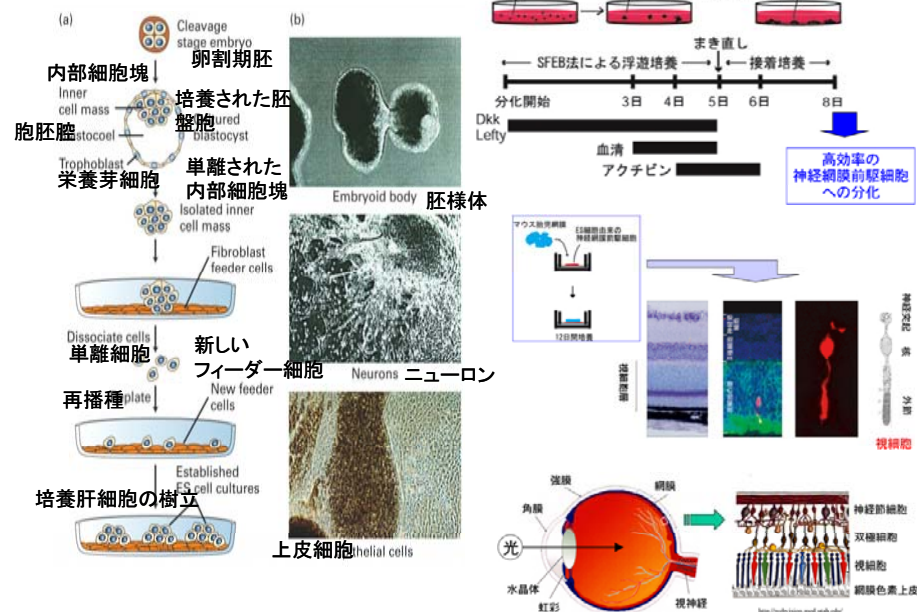
核移植技術を用いない手法



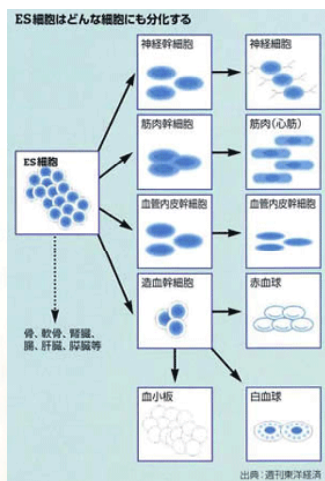
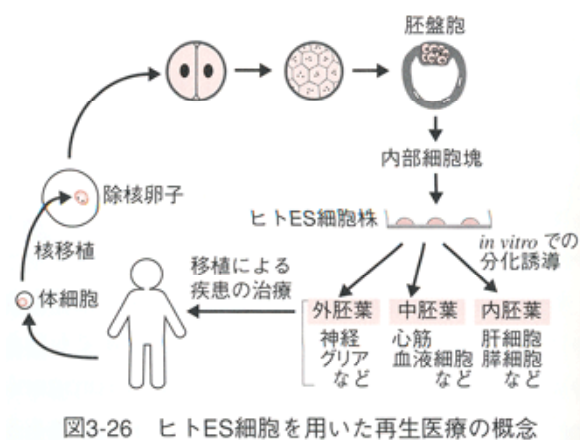
再生医療



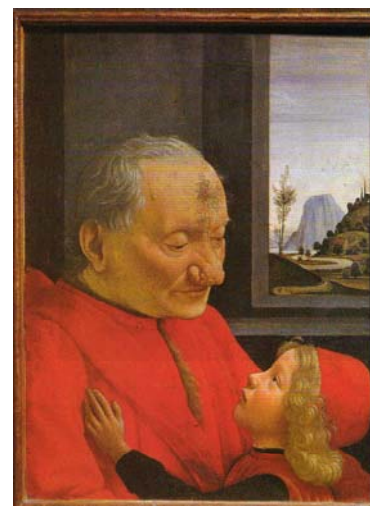
ES細胞の培養および分化誘導



再生医療



ヒトの老化



老化

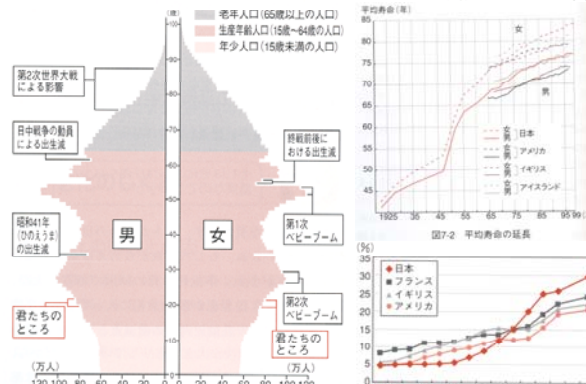
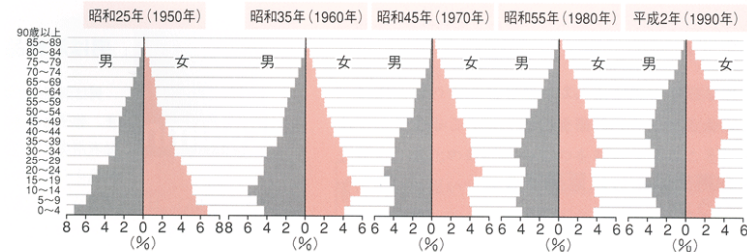


図7-5 我が国の人エビラミッド(平成12年10月1日現在)

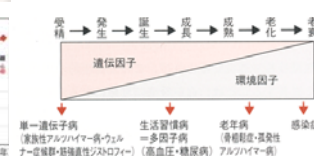
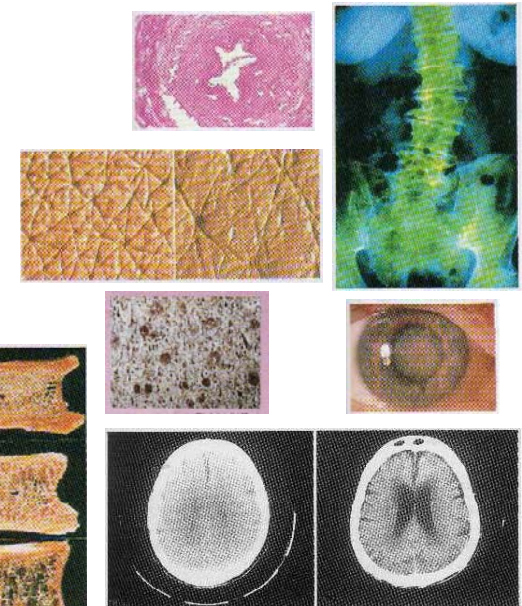


図7-8 高齢人口比率(65歳以上の人口/総人口)

老いの現象

老化に伴う現象

- 頭髮(細化、白髪、減少)
- 背骨の湾曲
- 水晶体の変質(白内障)
- 脳細胞の減少
- 胸腺の萎縮
- 動脈硬化
- 骨粗しょう症
- 皮膚のかさつき



40歳の脳と老人性痴呆症の脳

視力・聴力・臭覚の老化

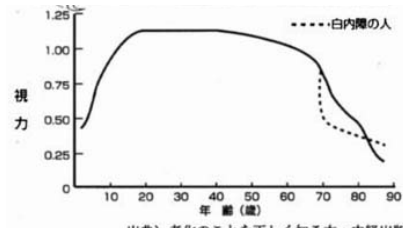
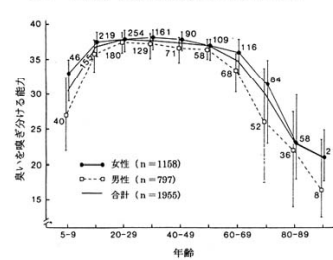
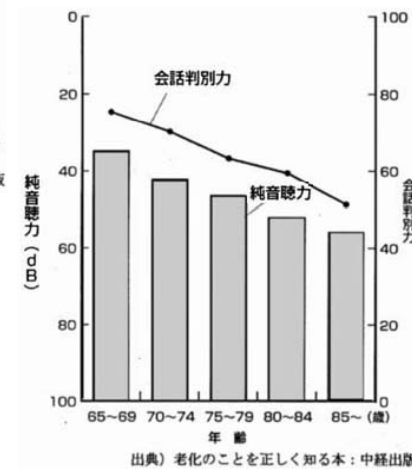


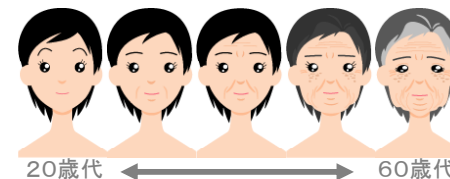
図7 年齢別、性別にみた臭いを嗅ぎ分ける能力



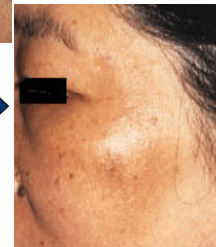
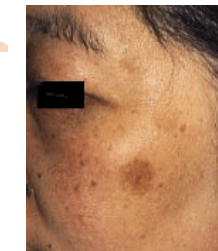
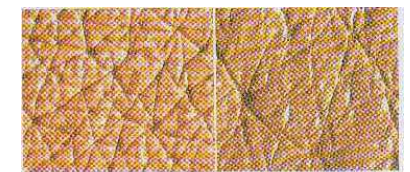
注) 臭いを嗅ぎ分ける能力は UPSIT 得点 (University of Pennsylvania Smell Identification Test) 使用
グラフ上の数値は人数 (性別) を示す 出典) Richard d. et al, 1984



皮膚の老化



- 20代: シワやシミ(老化のサイン)
- 30代: コラーゲン量等の低下
- 40代: 皮脂分泌量低下⇒保水力の低下
- 50代: 皮膚の新陳代謝(造成能)低下



脳神経細胞の死

大脳皮質: 約10万個／日の神経細胞が死

脳全体の細胞数(1千億個)の0.0001%

100歳で脳神経細胞の4%

大脳皮質の神経細胞(約150億個)

100歳で約40億個の細胞死(約1/4)

その他、脳溢血、ストレス、薬物、ウイルス感染等
によっても神経細胞死誘引(加速)される

老化のメカニズム

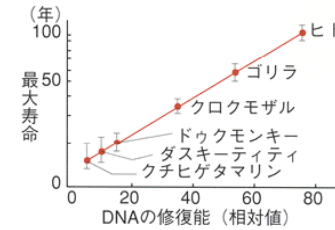
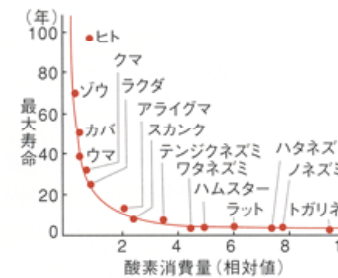


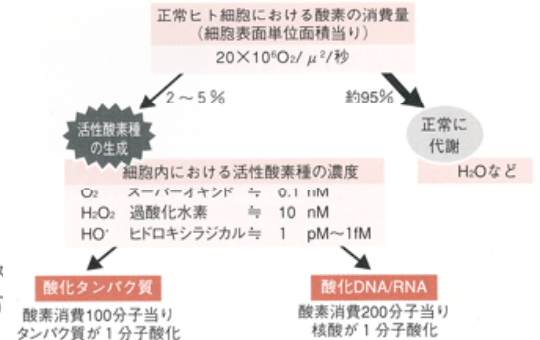
図8-1 遺伝子修復能と最大寿命



エラー蓄積説

- DNA、タンパク質、ミトコンドリアなど
- 活性酸素種による傷害

プログラム説



加齢に伴うDNA傷害

- ・外因(紫外線・放射線・化学物質)
- ・内因性(ミトコンドリア内酸化的リン酸化・自然水解等)

DNA傷害

↓ (認識する仕組み??)
p53 など (遺伝子の監視人)
↓
DNA傷害の修復機構

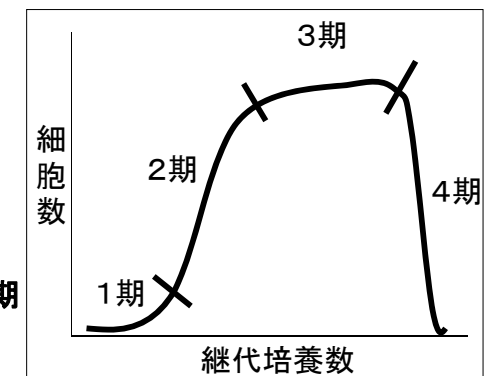
傷害
の
程度
↓

- ・ DNA傷害の完全修復 $\Rightarrow$ 正常化
- ・ 不完全修復/DNA 変異発生 $\Rightarrow$ 癌化・老化
- ・ 細胞死(キズモノは積極的に殺す?) $\Rightarrow$ 老化

細胞増殖曲線

継代培養の時間的経過

- 1期: 停滞期
- 2期: 増殖期
- 3期: 増殖低下期
- 4期: 死滅(クライシス: 危機)期
(アポトーシスで死滅)



細胞の寿命

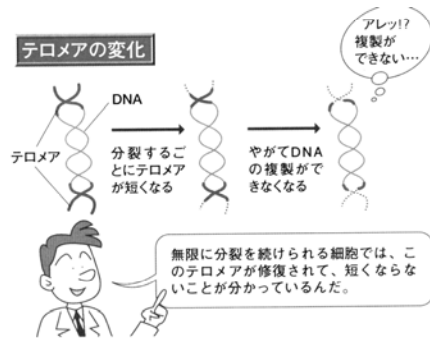
再生系細胞: 分裂寿命、非再生系細胞: 分化寿命

ヘイフリック限界: 継代培養続けると分裂限界
動物種によって差: ヒト皮膚細胞 50~60代

各動物種のヘイフリック限界と最大寿命には高い正の相関

分裂回数を使い果たした細胞は決して分裂しない—テロメア

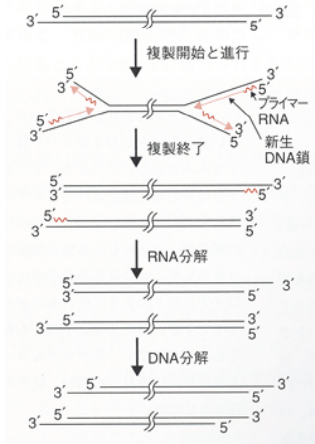
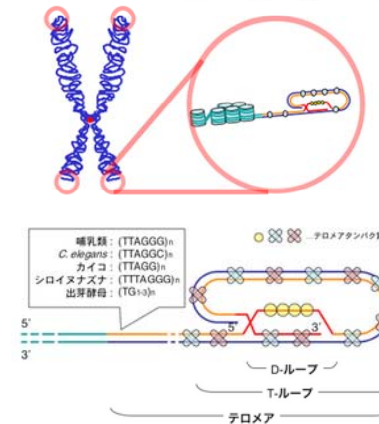
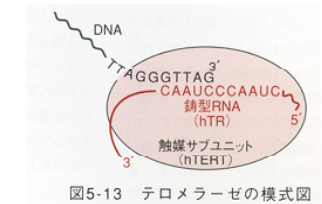
老化細胞は1年以上生存維持可能



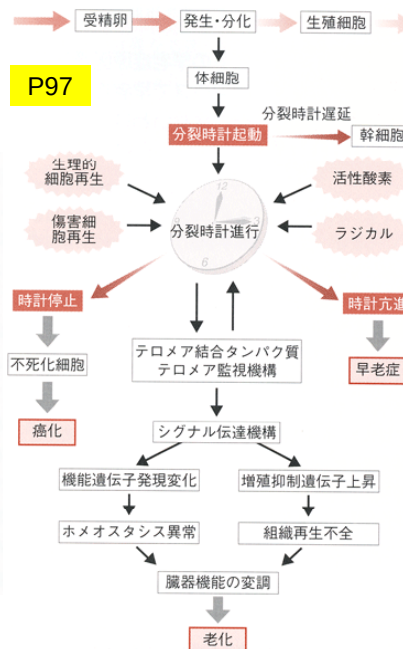
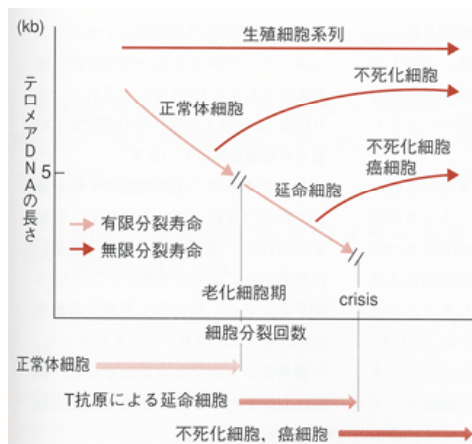
テロメア



P97



分裂時計と個体の老化



個体の老化

個体の老化は: 再生系・非再生系の細胞死の総和

ヒト遺伝子の約7千個(7%)が個体の老化に関与

再生系細胞のアポトーシス⇒全体の細胞数減少⇒
⇒一細胞当たりの負担増⇒アポトーシスの促進⇒
⇒組織・臓器の実質細胞数減少(萎縮)⇒機能低下

非再生系細胞のアポトーシス⇒神経・心筋細胞の減少
⇒閾値に達すると脳や心臓の機能低下顕著

老化と寿命

「老化」: 生殖期以降、生理機能が不可逆的に衰退する現象
特定の遺伝子によって決定されていない

生殖期を過ぎた個体の状態と環境の2つの要因

「寿命」: 生理機能が尽きる限界までの期間
遺伝子によって規定された現象

エネルギー消費速度の大きい動物 — 寿命短い

(小形動物: 表面積/体積)

脳の重量重い動物ほど — 寿命長い

妊娠回数多く、たくさん子を産んだ雌 — 寿命短い

性成熟の早い動物ほど短命

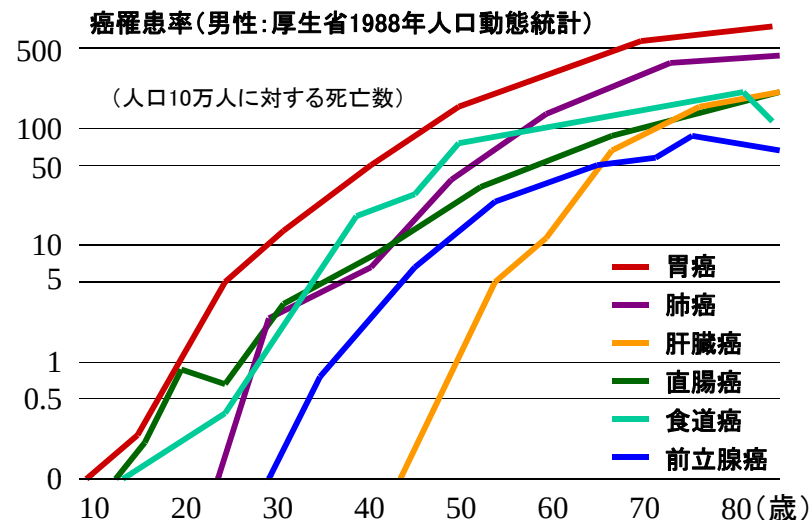
グリム童話

世界を創り終わった神様は動物たちに30年の寿命をやろうといった。しかしロバは、重い荷を運び続けるには長すぎる時間だと18年を削ってもらった。イヌは、そんなにいつまでも元気に走り回れないと12年を減らしてもらった。そしてサルもまた、陽気な馬鹿をやっているには長すぎると10年ばかりを神様に返上したのである。

ところが人間は「自分の家を建て、田畑に実りをもたらし、カマドの火が燃え盛ってこれから暮らしを楽しもうというときに何故死ななければならないのか」と嘆き、神様に、ロバの18年、イヌの12年、サルの10年をもらえないかと頼んで、70年の寿命を受け取った。

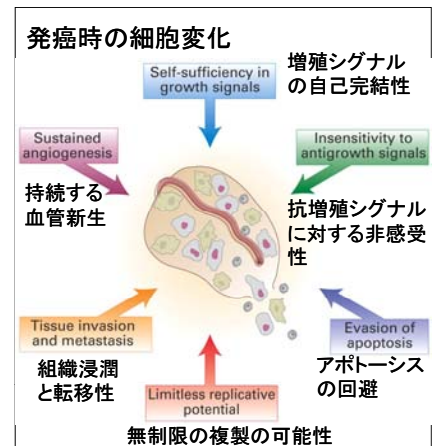
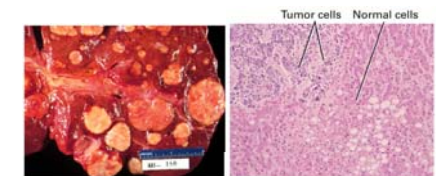
だから人間は、初めの30年については人間の寿命を元気に生き、仕事にも喜びを見出して生きる。ところがその後は、へこたれながら重い荷を背負うロバの18年、走る元気のなくなったイヌの12年、そして最後に、間の抜けたことをするサルの10年を過ごすことになったのだ。

老化と癌



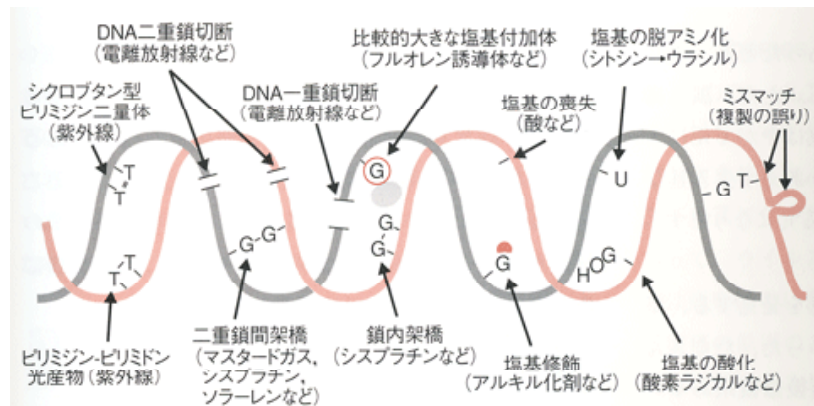
癌

- 良性腫瘍
 - 細胞の分化機能維持し、発生場所に限局し、繊維性の皮膜に覆われていることが多い
- 悪性腫瘍(癌)
 - 分化度低下、周囲に浸潤し、転移
 - 癌に係わる遺伝子が4~6個変異を起こし、機能異常にならないと癌は発生しない
- 癌細胞の特徴
 - 自立的増殖(勝手に増殖)
 - 社会性の喪失(浸潤・転移)
 - もともと自身の細胞(選択性を持った葉の開発難しい)
 - 変化しやすく、異なった個性有する



DNAの損傷

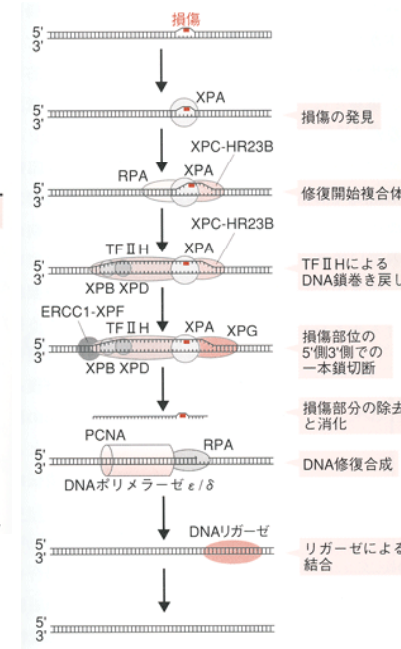
- 自然要因
 - 水分子の熱運動、酸素ラジカル、ウイルス
- 化学的原因
 - 発がん物質
- 物理的原因
 - 放射線



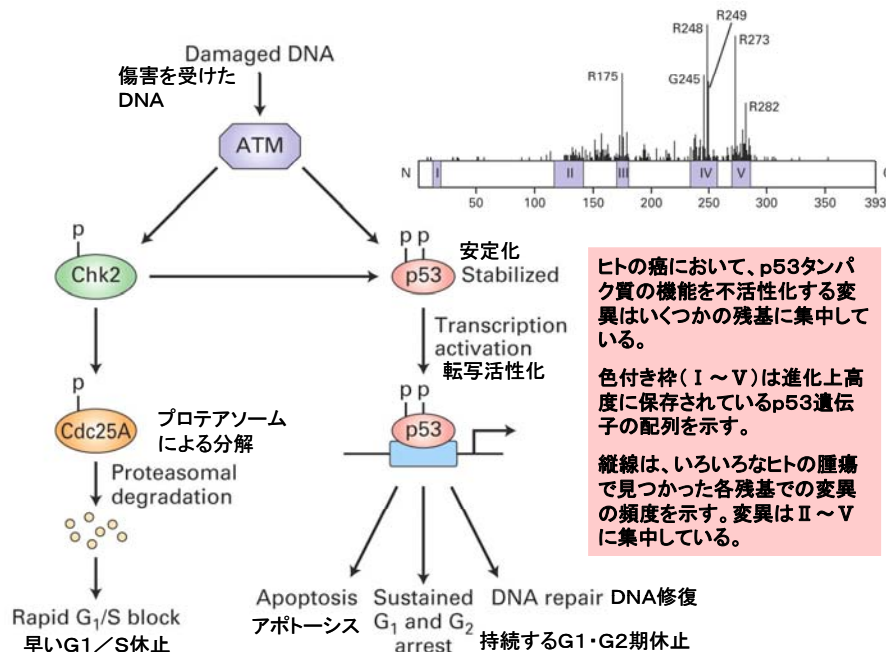
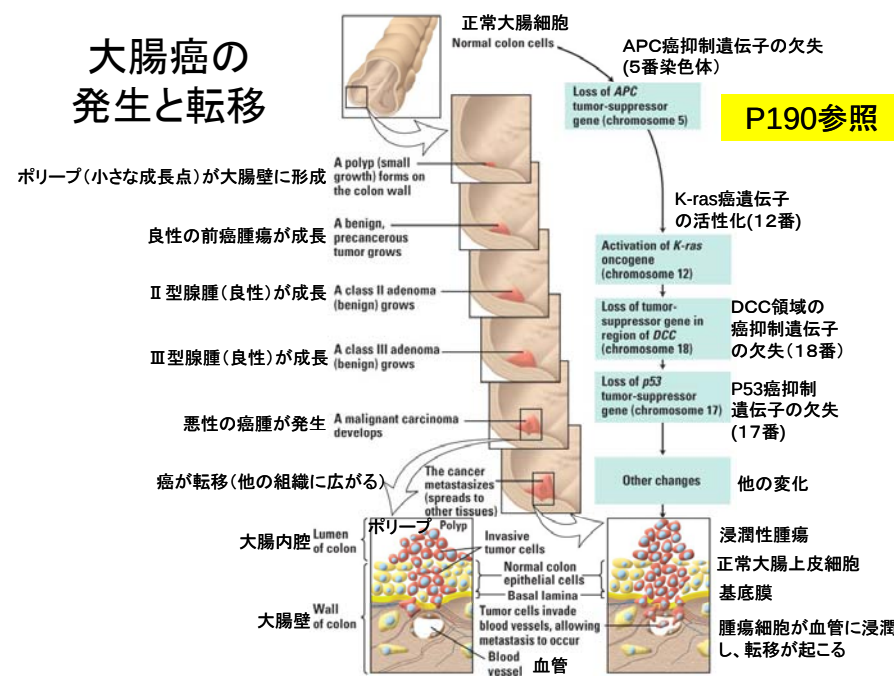
DNAの修復

表4-1 主なDNA損傷の種類

損傷	要因	損傷による変化の例
自然DNA損傷	水分子の熱運動	脱アミノ化(シトシン→ウラシル)
	酸	塩基喪失(脱塩基部位)
	酸素ラジカル	酸化(グアニン→8-OH-dG)
放射線による損傷	電離放射線	塩基損傷(チミグリコール, 8-OH-dG), 糖損傷, DNA鎖切断
	紫外線	シクロブタン型ピリミジン二量体, (6-4)光産物, DNA架橋, DNA鎖切断
化学物質による損傷	アルキル化剤	塩基損傷(0 ⁶ -アルキルグアニン)
	架橋化剤	DNA架橋
	多くの発癌物質	DNA付加体



大腸癌の発生と転移



細胞の死

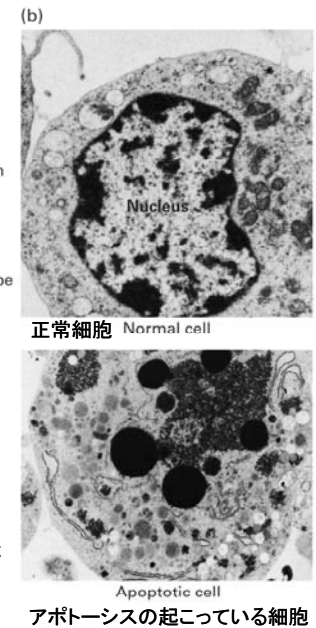
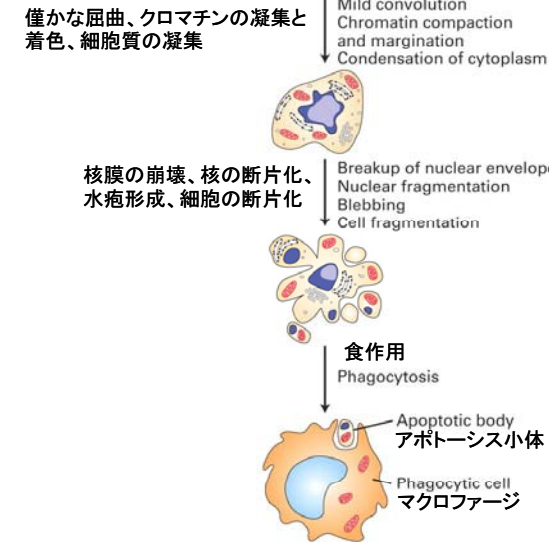
- ・ **ネクロシス(壊死)**
 - － ダメージを受けた細胞が受動的に死ぬプロセス
- ・ **アポトーシス(プログラム死)**
 - － 細胞死につながる遺伝子を積極的に発現させて死ぬプロセス
Apo(離れる)-ptosis(落ちる) 1972年に命名
- ・ どちらともいえないもの

表5-4 アポトーシスとネクロシスの特徴

アポトーシス		ネクロシス
要因	生理的, 病的 ホルモン異常, 増殖因子の除去 細胞傷害性T細胞の攻撃 HIV感染, 放射線, 温熱, 抗癌剤	病的, 非生理的 火傷, 毒物, 虚血, 補体攻撃 溶解性ウイルス感染 過剰な薬物投与や放射線照射
	細胞体積の縮小 ヌクレオソーム単位のDNA断片化 細胞表面の微絨毛の消失 細胞の断片化	ミトコンドリアや小胞体の膨潤 イオン輸送系の崩壊 細胞の膨潤と溶解 細胞内容物の流出
過程		
特性	組織内で散在的に発現 短時間に段階的に進行 能動的自壊過程	組織内で一斉に発現 長時間に漸次進行 受動的崩壊過程

図5-6 アポトーシスプロセスの概略

アポトーシス



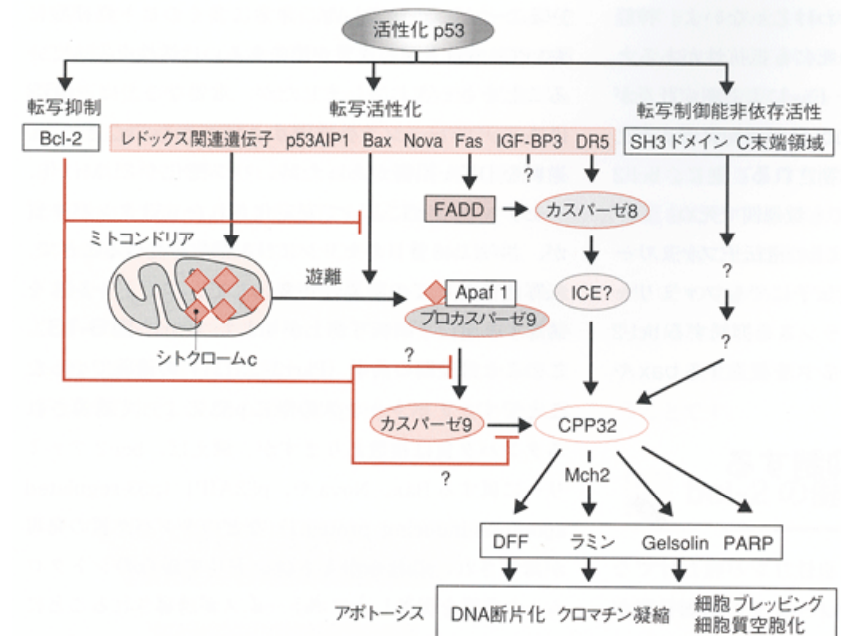
アポトーシスの機構

アポトーシスシグナル
(ホルモン、サイトカイン、抗原、ウイルス、放射線、薬物)

細胞表面層
誘導機構⇒決定機構⇒実行機構
遺伝子発現

蛋白質分解酵素カスパーゼ ⇒ 細胞骨格蛋白質の限定分解
DNAエンドヌクレアーゼ(Dnase γ) ⇒ DNA断片化

細胞死の本質: 「遺伝子による遺伝子の消去」



アポトーシスによる生存戦略

生物体:

発生過程で様々な細胞を余剰に用意、後から不要細胞を細胞死誘発させて除去

必要な細胞 ⇒ 生き残る

不必要な細胞 ⇒ アポトーシス誘導され死滅

恒常性を保つために

生産された細胞分だけ

余剰細胞はアポトーシス誘導され死滅

アポトーシスの意義

生体制御 — **不要細胞の除去**

生物個体の形態形成

神経系の確立と維持

内分泌系による恒常性の維持

免疫系の多様性と特異性の獲得

異常

⇔ 奇形

⇔ 神経精神疾患

⇔ ホルモン異常症

⇔ 免疫不全

生体防御 — **異常細胞の除去**

腫瘍細胞の除去

自己反応性免疫細胞の除去

ウイルス感染細胞の除去

⇔ 発癌

⇔ 自己免疫疾患

⇔ AIDS等

死の意味と死の発生

細胞死(個体死)の本質: 「ゲノム(DNA)の消去」

生物進化の歴史の中での「死」

無性生殖: (無限に増殖) 基本的に死は存在しない



有性生殖動物には「死」がセットされている

有性生殖: 遺伝子の組換え ⇒ 環境の変化に適応

環境に適応しない個体のチェック(自然選択)機構

有害な情報を有する可能性のある古い個体との交配の回避

⇒ 古い遺伝子を個体ごと消去する必要性 — 「死」

復習問題

- 幹細胞を定義する二つの性質とは何か。述べよ。
- プログラム死と細胞壊死を区別する形態的特長は何か。
- 細胞を老化させる要因としてどのようなものがあるか。答えよ。
- 良性と悪性の腫瘍を区別する性質は何か。また、癌細胞を特徴付ける4つの性質とは何か。