

血液学

1. 血清と血漿の違い、血液の性状や機能について

「血清と血漿」よりも「血液」のほうが広い概念であるので、題意を「血液の性状や機能について、血清と血漿の違いを明らかにしながら説明せよ」として解答作成

血液は体重の8%を占め、血管内を循環したり組織に貯蔵されている。循環血液量は

$$\text{循環血液量} = \text{循環血球量} + \text{循環血漿量}$$

と表され、循環血液から血球成分を除いたものが血漿である。そして、この血漿からフィブリノゲンなどの血液凝固因子を除いたものを血清という。

血液には一定の粘度があり、ヘマトクリットやグロブリンなどと正の相関関係にある。また、血球成分のほとんどは赤血球であり、そのため血液は赤い。

血液はガス代謝、栄養素の運搬、老廃物の運搬、ホルモンの輸送などの物質運搬を担うとともに、体液量の調節、酸塩基平衡の調節、体温の調節、免疫機能を果たしている。

また、体外への自らの流出を止める機能、すなわち止血機構も備わっており、血管損傷などの場合は速やかに凝固する。

(323文字)

2. 赤血球の造血プロセス（造血臓器、造血因子を含む）と構造・形態的特徴

赤血球は腎臓で産生されるエリスロポエチンやIL-3を造血因子として、主に骨髄において、ただし胎児や白血病患者などでは肝臓や脾臓でも、次のようなプロセスで産生される

多能性造血幹細胞 → 骨髄球系前駆細胞 → 赤血球系前駆細胞 →
→ 前赤芽球 → 好塩基性赤芽球 → 多染性赤芽球 → 正染性赤芽球 →
→ 脱核 → 網赤血球 → 赤血球

赤血球はヘモグロビンを含み、膜はほぼ同量の脂質と蛋白質で構成されるが、成熟すると直径8μm、厚さ2μmほどの円盤状となり、核とミトコンドリアをもたない。円盤状であるために表面積が大きくなり、核を持たないために変形能に優れている。

形態として赤血球として確認できるのは直径25μmほどの前赤芽球からであり、多染性赤芽球になるまでに3、4回の細胞分裂を繰り返し、次第に小さくなっていく。成熟していくにつれて細胞質内にヘモグロビンが増え、一方核は凝縮してN/C比が小さくなっていく。そのため核は、前赤芽球では細胞全体に広がり色が淡かったものが、好塩基性赤芽球でやや小さく粗となり、多染性赤芽球で車輻状のものが現れ、やがて脱核直前の正染性赤芽球では濃く一様に染まるようになる。

ミトコンドリアは多染性赤芽球から次第に数を減らしていき、網赤血球ではわずかに残るが、成熟赤血球では存在しない。

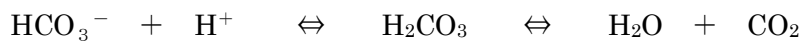
(536文字)

3. 酸塩基平衡の仕組み

酸塩基平衡は、体内環境を一定に保とうとするホメオスタシスの一種であり、体液の酸と塩基のバランスを一定に保とうとする仕組みである。

体内においては様々な代謝すなわち化学反応により酸や塩基が発生するが、重炭酸緩衝系、ヘモグロビン緩衝系、血漿タンパク緩衝系、リン酸緩衝系などの働きにより、酸性と塩基性のどちらにも極端に偏らないようそのバランスが一定に保たれている。血液においてはこの平衡は主に重炭酸緩衝系とヘモグロビン緩衝系により $pH 7.35 \sim 7.45$ に保たれているが、その仕組みは重炭酸緩衝系を例にとればおおよそ次の通りである。

重炭酸緩衝系では、酸性物質は大まかに



との反応をたどる。組織における代謝で発生した酸すなわち H^+ や CO_2 は、 H^+ については重炭酸イオン (HCO_3^-) により H_2CO_3 に中和された後に腎臓から排出され、 CO_2 は水と反応して H_2CO_3 となった後に肺から排出される。組織から放出された酸は有害であり、そのまま血液などの体液中を循環すれば様々な組織に悪影響を及ぼしてしまうが、炭酸 (H_2CO_3) に変換されることにより、体に害の無いものとして循環させることができ、また H_2CO_3 は容易に $\text{HCO}_3^- + \text{H}^+$ もしくは $\text{H}_2\text{O} + \text{CO}_2$ に変化するため、各排出臓器で排出しやすくなっている。

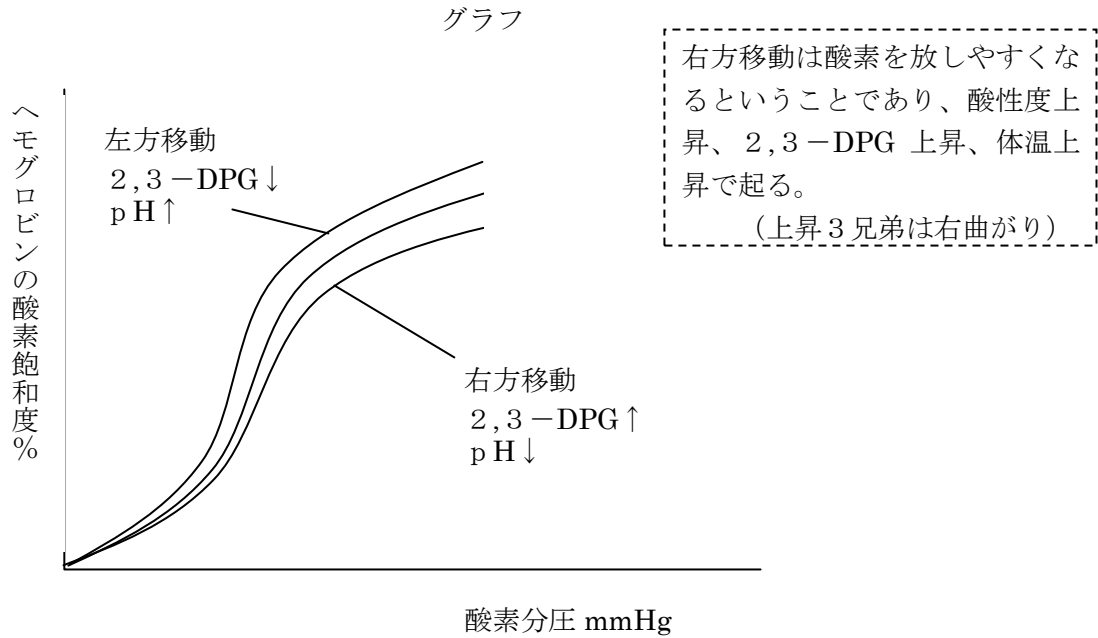
(564文字)

4. 赤血球の酸素運搬機能とヘモグロビン酸素解離曲線

赤血球にはヘモグロビンが含まれ、ヘモグロビンには4個のヘムが含まれ、ヘムには Fe^{2+} が含まれて酸素と結合する。そのため、赤血球は酸素を運搬している。酸素と結合したヘモグロビンは酸素化ヘモグロビン (HbO_2) と呼ばれ、血流に乗って各組織の毛細血管へ運ばれる。 HbO_2 は CO_2 の多い環境では O_2 を離しやすくなるため、各組織の毛細血管で O_2 を放出して還元型ヘモグロビンとなり、その後肺に移動して再び O_2 と結合して HbO_2 となり、体内を巡るというサイクルを繰り返す。

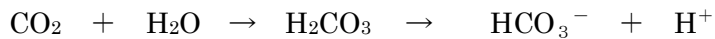
ヘモグロビンにはこのように酸素分圧の高い肺胞毛細血管では酸素と高率に結合し、酸素分圧の低い組織毛細血管では酸素を放出するという特徴があるが、この他、 pH が上昇すると酸素との親和性が増加し、 pH が低下すると低下するボーア効果、糖代謝の中間産物である2, 3-DPGの増加により酸素親和性が低下することも知られている。以上のような特徴は、ヘモグロビンの酸素飽和度と酸素分圧の関係を示したヘモグロビン酸素解離曲線によって、次グラフのように表わすことができる。

(454文字：グラフ含まず)



5. 赤血球の二酸化炭素運搬機能

組織で産生された CO_2 の大半は拡散によって赤血球内へ取り込まれ、炭酸脱水素酵素の働きにより数ミリ秒で次の変化を辿る。



発生した HCO_3^- は陰イオン交換系によって3分の2は血漿に流出して運ばれ、3分の1は赤血球内に止まって運ばれる。肺に到達した HCO_3^- は逆の過程を辿って CO_2 となり、体外へ排出される。

組織で排出された CO_2 のうち、約20%はヘモグロビンと直接結合し、カルバミノ化合物 (Hb CO_2) として肺まで運ばれ、 P_{CO_2} 40～46 mmHg の間で排出される。

したがって赤血球は、組織で排出される CO_2 のうち、約90%の運搬に関わっている。

(289文字)

6. 赤血球のエネルギー代謝

赤血球にはミトコンドリアがなく、クエン酸回路もないため、電子伝達系によって ATP を産生することができず、嫌氣的解糖系によってグルコースから ATP を産生してエネルギーを得ている。嫌氣的解糖系の場合、電子伝達系と比較すれば ATP の産生量は大幅に少なくなるが、赤血球は体の各組織が呼吸するのに必要な酸素を運ぶ役割があるため、自らが酸素を消費してしまつては支障が生じてしまう。したがって、嫌氣的にエネルギーを得ていることは機能面からすれば理にかなっている。

この嫌氣的解糖系の内訳は、約 90% をエムデン・マイヤーホフ経路により、約 10% をペントースリン酸経路によつてゐる。

また、解糖反応に必要な酵素に異常があると、ピルビン酸キナーゼ異常症、グルコース 6 リン酸脱水素酵素異常症などの疾患を引き起こすことがある。

(349 文字)

8. ヘモグロビンの分解過程とビリルビン代謝

ヘモグロビンは脾臓のマクロファージによつてヘムとグロビンに分解されるが、グロビンはさらにアミノ酸に分解されて再利用される。

ヘムについては、Fe は再利用されるが、プロトフィリン環は代謝されてビリルビンとなり、アルブミンと結合して不溶性の間接ビリルビンとなり、循環血液中に放出される。間接ビリルビンは肝臓へ運ばれるとアルブミンが外れてグルクロン酸抱合を受け、ジアゾ試薬に直ちに反応する直接ビリルビンとなって胆汁として分泌される。胆汁に含まれる直接ビリルビンは、腸管に到達すると腸内細菌によつてウロビリノゲンとなり、大部分はステルコビリノゲンを経てステルコビリニンとなって糞便として排泄され、一部は再吸収されて腸肝循環に回つたり、腎臓から排泄される。

溶血が起こると赤血球中のヘモグロビンは血液中に放出されることとなるが、軽度であれば血漿タンパク質のハプトグロビンと結合し、肝臓まで運ばれた後に処理される。しかし、血中のハプトグロビンが処理しきれないほどの大量のヘモグロビンが放出された場合には、ヘモグロビンはそのまま腎臓から排泄されることになり、このとき近位尿細管を傷害する。

(483 文字)

9. 鉄代謝

体内にはおよそ4gの鉄が存在しているが、そのうち約1mgが上皮の脱落などにより毎日排泄され、逆に食物摂取により同じく1mgが吸収される。ただし、女性の場合は月経による失血があるので、失われる血に含まれる鉄すなわち1mlあたり0.5mgの鉄を補給しないと、貧血になりやすい。

食物中の鉄は胃液によって Fe^{2+} となり、十二指腸から吸収されて血液中でトランスフェリンと結合し、大部分は骨髄に運ばれる。骨髄に運ばれた鉄はエンドサイトーシスで赤芽球中に入り、ミトコンドリアでのヘム合成に使われる。トランスフェリンと結合した鉄の一部は肝臓や脾臓などに運ばれ、フェリチンやヘモジデリンとして貯蔵される。

(294文字)

1.1. 白血球の造血プロセス（造血臓器、造血因子を含む）と成熟好中球の分布

白血球は、骨髄と胸腺において、胎児の頃は肝臓でも産生される。

白血球のうち、顆粒球と単球はIL-3などの刺激により多能性造血幹細胞から骨髄球系幹細胞を経て産生される。骨髄球系幹細胞は、IL-3、GM-CSFなどの刺激により好中球・単球系前駆細胞に分化し、サイトカインの刺激を受けて好酸球系前駆細胞や好塩基球系前駆細胞に分化し、成熟していく。

リンパ球については、多能性造血幹細胞からリンパ球系造血幹細胞を経て、Tリンパ球系前駆細胞、Bリンパ球系前駆細胞に分化して成熟していく。成熟の過程で、T細胞前駆細胞は胸腺に移動し、ヘルパーT細胞などになる。

成熟好中球については、骨髄内に止まる貯蔵プール、血管内を循環する循環プール、肺や肝臓などの内皮細胞に接している辺縁プールに存在し、その割合は概ね10～20：1：1である。

(356文字)

1.2. 好中球の機能と酵素

好中球は生体防御に重要な役割を担っており、主に体内に侵入した細菌などの異物を貪食し殺菌する。

この機能は大きく次の4段階に分けることができる。

- ①接着能：細菌侵入のあった付近の血管内皮細胞に付着し、組織へ移動する
- ②走化能：走化因子に反応して感染局所へ集まる
- ③貪食能：細菌などを細胞内へ取り込む
- ④殺菌能：取り込んだ細菌を顆粒と融合させ活性酸素で殺菌する

好中球は顆粒を持つが、顆粒中には細菌の殺菌や分解のための様々な酵素が入っており、代表的なものは次の通りである。

特異顆粒中：アルカリフォスファターゼ

アズール顆粒：ミエロペルオキシダーゼ、特異的エステラーゼ

(274文字)

1 3. 好酸球の形態的特徴と機能

好酸球は橙赤色で、 $13 \sim 17 \mu\text{m}$ の顆粒球である。核クロマチンは粗大で、 $2 \sim 3$ 分節であるが2分節核が多い。

好酸球にはMBP(主要塩基性蛋白)が含まれており、これは寄生虫の除去に寄与する。一方、組織を障害することにより、遅延型の気管支喘息を起こす原因ともなる。

また、好酸球は抗ヒスタミン作用によりアレルギー反応の緩和にも寄与する。**好中球と同様に粘着、走化、貪食、殺菌の機能を持つが、好中球よりは作用は弱く、どちらかという IgE 免疫反応に関与する。**

好酸球の増加は、寄生虫感染症、アレルギー疾患などが疑われる。

(252文字)

1 4. 好塩基球の形態的特徴と機能

好塩基球は暗紫色で、 $10 \sim 15 \mu\text{m}$ の顆粒球である。核のクロマチンは粗大で、不整形なものが多く、分節も網状構造もはっきりしない。

顆粒には多量のヒスタミンを含み、細胞膜にあるIgEのFc受容体に結合しているIgEと、アレルギーとの結合により放出し、I型アレルギー反応を引き起こす。

好中球と同様に粘着、走化、貪食、殺菌の機能を持つが、好中球より作用は弱く、どちらかという主にIgE免疫反応に関与する。

なお、顆粒球には、血液の抗凝固作用をもつヘパリンも含まれている。

(230文字)

1 5. 単球の形態的特徴と機能

単球は青みの強い細胞質で、直径 $13 \sim 22 \mu\text{m}$ と白血球の中で最も大きい。赤紫色のアズール顆粒があり、核は馬蹄形や腎臓形であり、核クロマチンは繊細網状である。

単球は末梢血液中では単球であるが、組織に移行するとマクロファージとなる。したがって**好中球と同様に粘着、走化、貪食、殺菌の機能を持つが、貪食能が強く、腫瘍細胞などの異常細胞を直接貪食する。**また、ライソザイムを主体とした殺菌能を持っているとともに抗原提示能があり、貪食処理した抗原を細胞表面に提示してT細胞に抗原情報を伝える。

この他単球は、インターロイキン、インターフェロンなどの様々なサイトカインや、プラスミノーゲンアクチダーゼ、非特異的エステラーゼを含む様々な酵素を産生、分泌している。

(319文字)

16. リンパ球の形態的特徴と機能

リンパ球は、淡色から濃青色まで様々で、大きさも直径6～15 μm と様々である。核クロマチンは濃縮されて結節状であり、顆粒のないものが多いが、一部大きな顆粒をもつ大顆粒リンパ球がある。

リンパ球は機能面からはT細胞、B細胞、NK細胞の3つに大別される。

1) T細胞は、細胞表面にTCRを発現し細胞性免疫を担うが、さらにヘルパーT細胞、キラーT細胞、レギュレトリーT細胞の3種類に分化する。

- ・ヘルパーT細胞は、マクロファージやキラーT細胞を活性化したり、B細胞の抗体産生を促す。

- ・キラーT細胞は、感染細胞を特異的に障害する

- ・レギュレトリーT細胞は、ヘルパーT細胞やキラーT細胞の作用を制御する

2) B細胞は、ヘルパーT細胞の関与によって形質細胞へと分化し、抗体を産生して液性免疫を担う。

3) NK細胞は大顆粒リンパ球の約70%を占め、非特異的に腫瘍細胞やウイルス感染細胞を障害する。

(384文字)

17. 血小板の造血プロセス（造血臓器、造血因子を含む）と構造、形態的特徴

血小板は、主に骨髄において、ただし胎児や白血病患者などでは肝臓や脾臓でも、次のようなプロセスで産生される。

多能性造血幹細胞 → 骨髄球系幹細胞 → 巨核球系前駆細胞 → 巨核芽球 →
→ 巨核球 → 血小板

造血因子としては、トロンボポエチンやIL-6などが巨核球系前駆細胞を刺激し、巨核芽球以降の経過を辿る。巨核芽球は、核は分裂するものの細胞質は分裂しない特殊な細胞分裂を行うので、細胞のサイズが大きくなっていく。やがて巨核球内で分裂膜が形成されて細胞質が分離され、これが血小板となる。そのため、血小板に核はない。

産生された血小板は円盤状で、大きさは直径2 μm 、微細なアズール顆粒があり、 α 顆粒や濃染顆粒が特徴的である。

また、表面に連絡する小管系が発達し、スポンジのような構造になっている。

(334文字)

18. 血小板による止血機能

血小板の主な機能は止血であり、止血機構のあらゆる面に関与している。

血小板血栓の形成までを一次止血、それ以降を二次止血というが、二次止血では血小板は凝固反応の補助因子として作用する。

一次止血において、血小板は次の3つの機能で血栓を作る。

- 1) 粘着：血小板が血管皮下組織のコラーゲン線維に結合する。このとき糊の働きをするVWFが必要である。
- 2) 凝集：血小板同士がフィブリノゲンを介して結合し、塊をつくる。
- 3) 放出：刺激を受けると、トロンボキサンA₂や、脱顆粒して顆粒内のADPやセロトニンなどを放出する。ADPやセロトニンにより、凝集が不可逆的になる。

以上により、血小板血栓が形成され、出血局所の血管壁を閉じる。

(303文字)

19. 凝固因子による止血・線溶機能

止血機構において凝固因子は、主に二次止血のフィブリン血栓形成カスケード反応で重要な役割を果たす。

その機序は、外因系の場合次の通りである。

- 1) 一次止血において血小板からトロンボプラスチン(Ⅲ)が放出され、これとCa²⁺(Ⅳ)によりトロンボキナーゼ(Ⅹ)とプロアクセリン(Ⅴ)が結合してプロトロンビナーゼとなる。
- 2) プロトロンビナーゼがプロトロンビン(Ⅱ)を活性化してトロンビンに変える。
- 3) トロンビンがフィブリノーゲン(Ⅰ)をルーズな線維であるフィブリンに変える。
- 4) フィブリンが重合して絡まり合い、網状の塊を作る。
- 5) フィブリン安定化因子(ⅩⅢ)がフィブリン網に作用してタイトな線維(安定化フィブリン)になる。
- 6) 安定化フィブリンが血球と絡み合って塊状の血餅を作る

内因系の場合はⅩⅡ因子が異物面に接触することで開始してⅩⅠ因子を活性化するが、Ⅸ因子、Ⅹ因子以降は外因系と共通の経過を辿る。

線溶については、プラスミンが主要な役割を果たしている。まず、プラスミノゲンアクチベータが血栓形成時に結合したプラスミノゲンをプラスミンに変換し、プラスミンが安定化フィブリンをフィブリン分解産物まで分解する。

(497文字)