

組織学総論

第5回 細胞-2

金田 勇人 (Hayato Kaneda)
hayato@belle.shiga-med.ac.jp

復習

- 細胞膜
- 細胞内のタンパク質合成系
 - リボゾーム、ゴルジ装置
- エンドサイトーシス系
 - エンドソーム、リソソーム
- ペルオキシソーム
- プロテアソーム
- ミトコンドリア
- 細胞骨格系
 - マイクロフィラメント、中間径フィラメント、微小管
- 封入体

天疱瘡の自己抗原はdesmogleinである



<https://medicalnote.jp/contents/150819-000006-QTMKLZ>

天疱瘡とは？

皮膚や粘膜に痛みを伴う水疱、びらんを生じる自己免疫疾患で、死に至ることもある。

Cell

Volume 67, Issue 5, 29 November 1991, Pages 869-877



Article

Autoantibodies against a novel epithelial cadherin in pemphigus vulgaris, a disease of cell adhesion

Masayuki Amagai, Vera Klaus-Kovtun, John R. Stanley

天谷雅行先生

JCI The Journal of Clinical Investigation

About Editors Consulting Editors For authors Alerts Advertise Subscribe Contact

Current Issue Past Issues By specialty Videos Reviews Collections Clinical Medicine JCI This Month

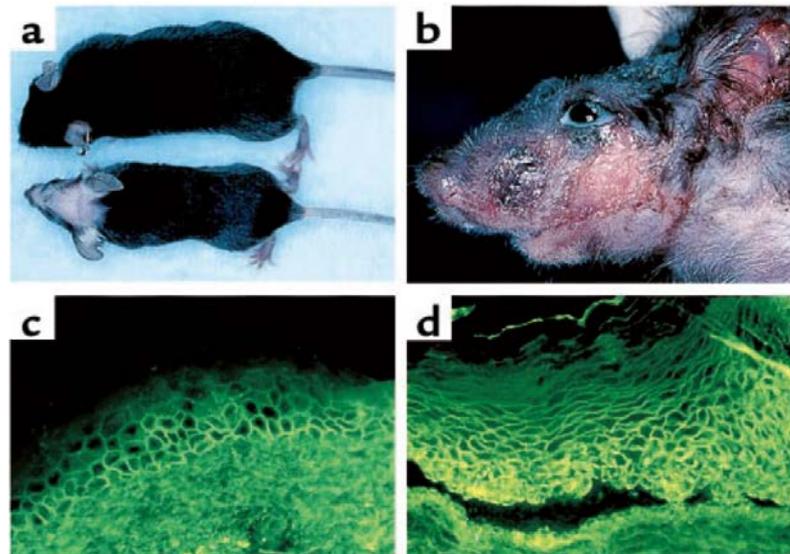
Viewing as Shiga University Of Medical Science Library. Not your institution?

Article Free access | 10.1172/JCI8748

Use of autoantigen-knockout mice in developing an active autoimmune disease model for pemphigus

Masayuki Amagai,¹ Kazuyuki Tsunoda,¹ Harumi Suzuki,² Koji Nishifuji,¹ Shigeo Koyasu,² and Takeji Nishikawa¹

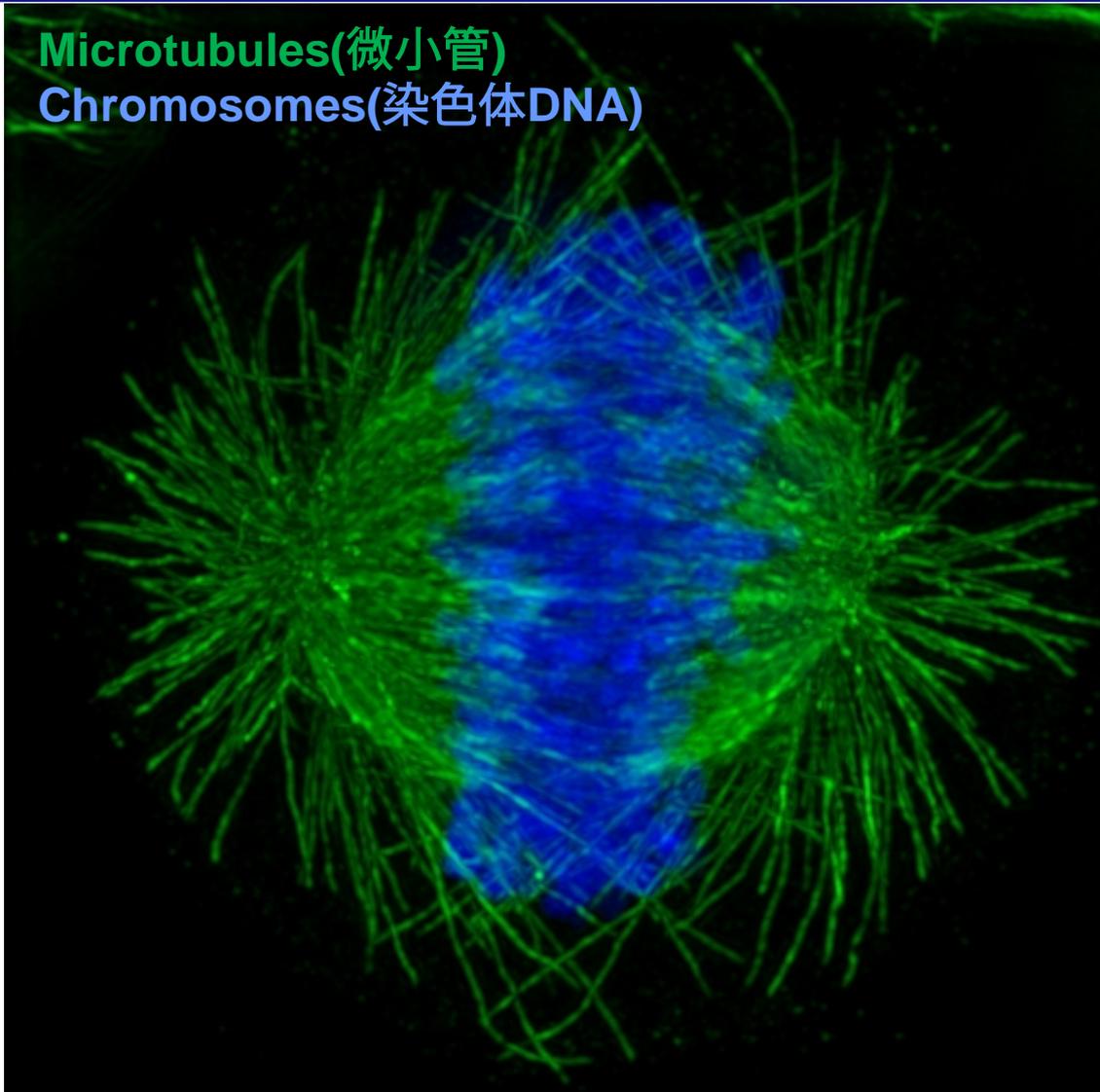
First published March 1, 2000 - [More info](#)



今回のポイント

核の機能と構造物を確認する

分裂中の細胞



Hela細胞の分裂

複製されたDNAが
2つの娘細胞に等
分される

核 nucleus

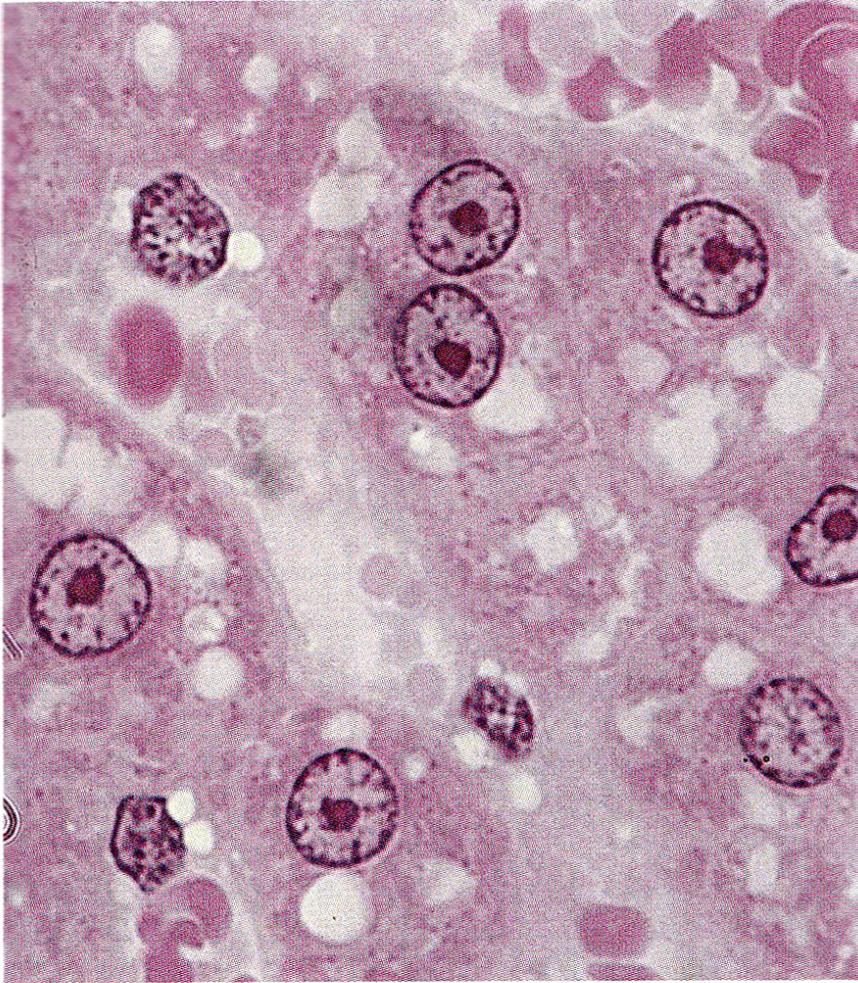


図3-1 細胞核の光学顕微鏡像(×1,151)。球形の核を持つ典型的な細胞。クロマチン果粒と核小体が見られる。

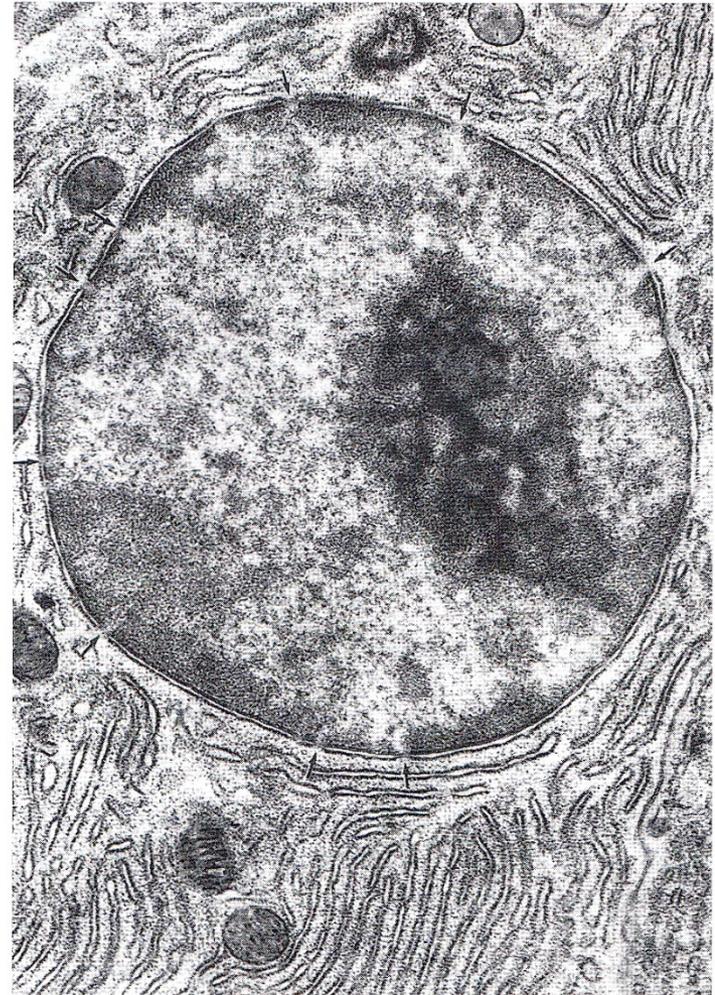


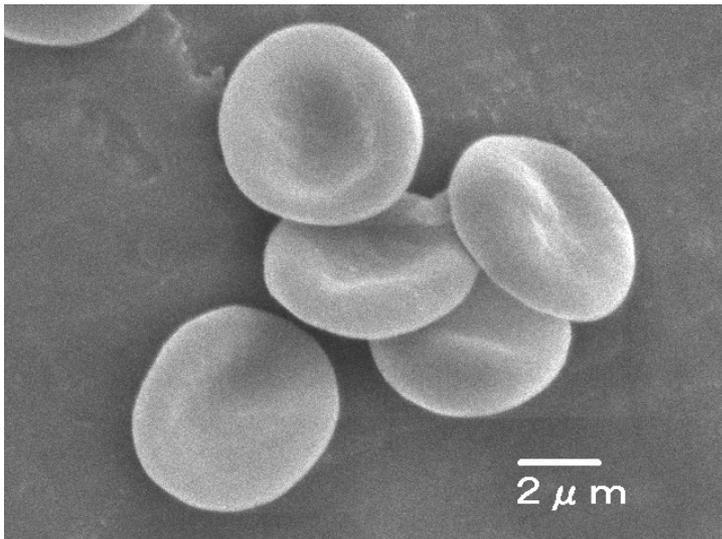
図3-2 細胞核の透過型電子顕微鏡像(×11,062)。電子密度の高い核小体と、核の周辺部にある電子密度の高いヘテロクロマチン、および電子密度の低いユークロマチンが観察できる。核を囲む核膜は内核膜と外核膜からなり、ところどころに核膜孔(矢印)が存在する。(Fawcett DW : The Cell. Philadelphia, WB Saunders,1981.より)

核 nucleus

核は通常 1 つの細胞に 1 つあり、
遺伝物質DNAを含んでいる。

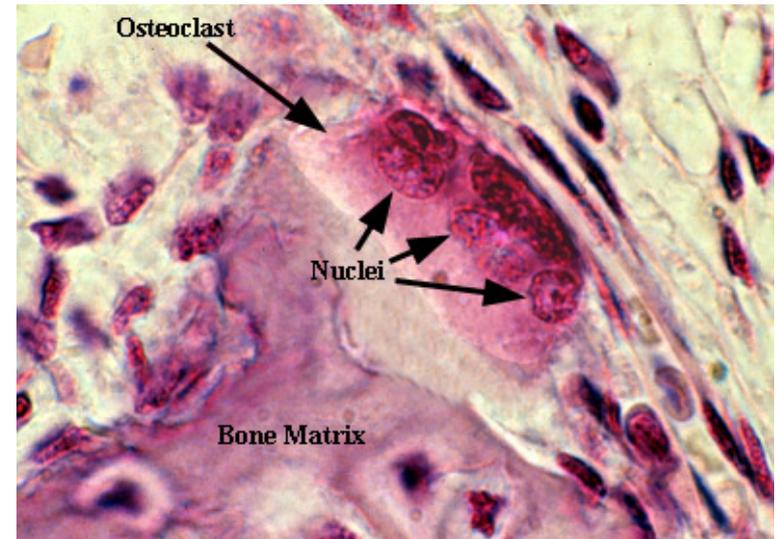
例外

赤血球は核を持たない



http://gakusyu.shizuokac.ed.jp/science/DENKEN/p08/0_00.html

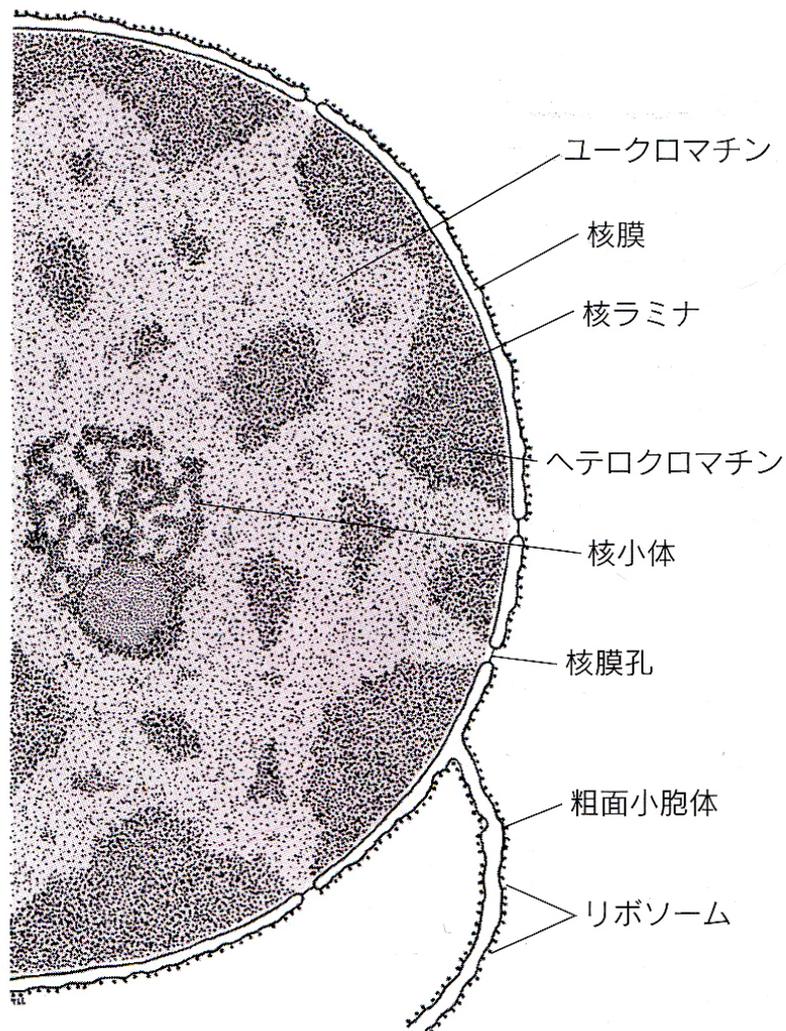
破骨細胞や骨格筋細胞は多核



<http://www.pathologyoutlines.com/topic/bonemarrowosteoclasts.html>

核の組織学的構成成分

核



- 核膜
核膜孔
- クロマチン
- 核小体

図3-3 核の模式図。外核膜は細胞質側の表面にリボソームが付着し、粗面小胞体に連続している。内核膜と外核膜の間の空間は核周囲槽(核膜槽)で、2枚の膜は核膜孔で移行している。

核膜

核

脂質二重膜によってできており、
内核膜と外核膜の二層になっている。

Ravenら
"Biology"より

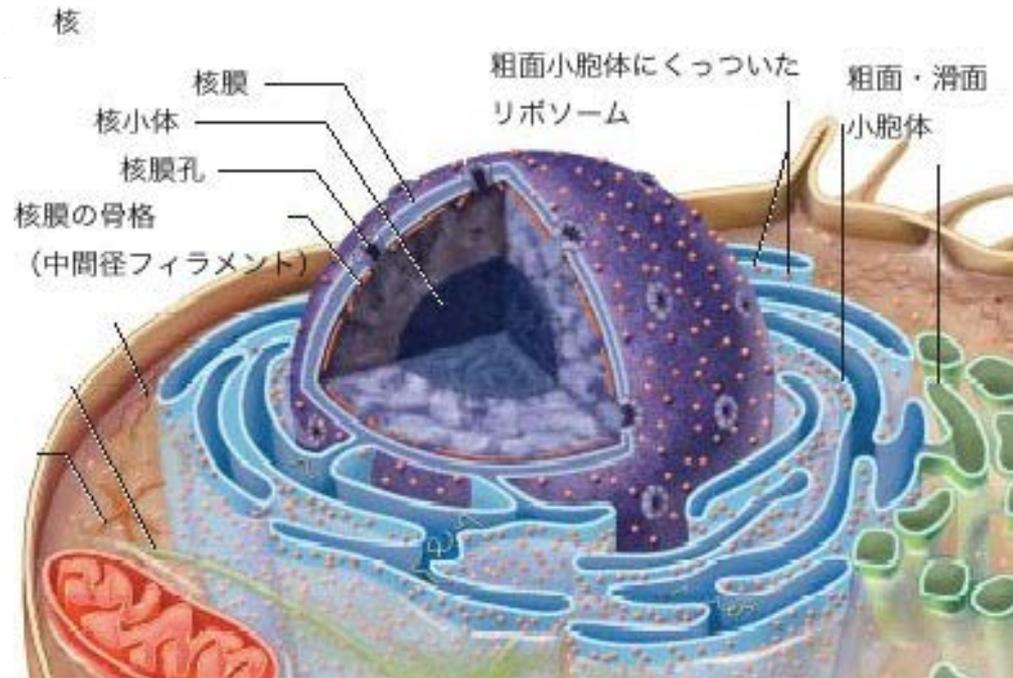
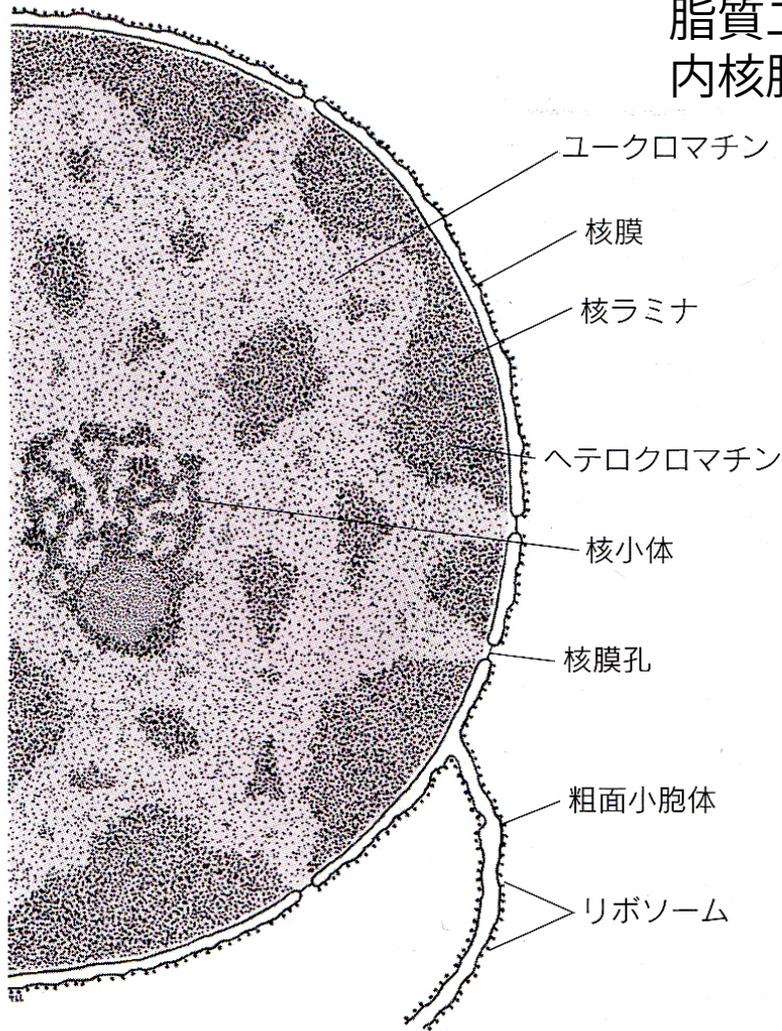
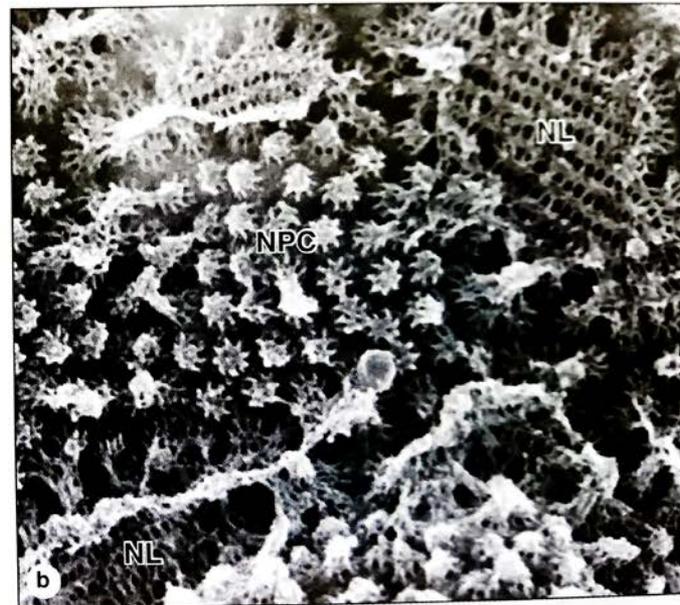
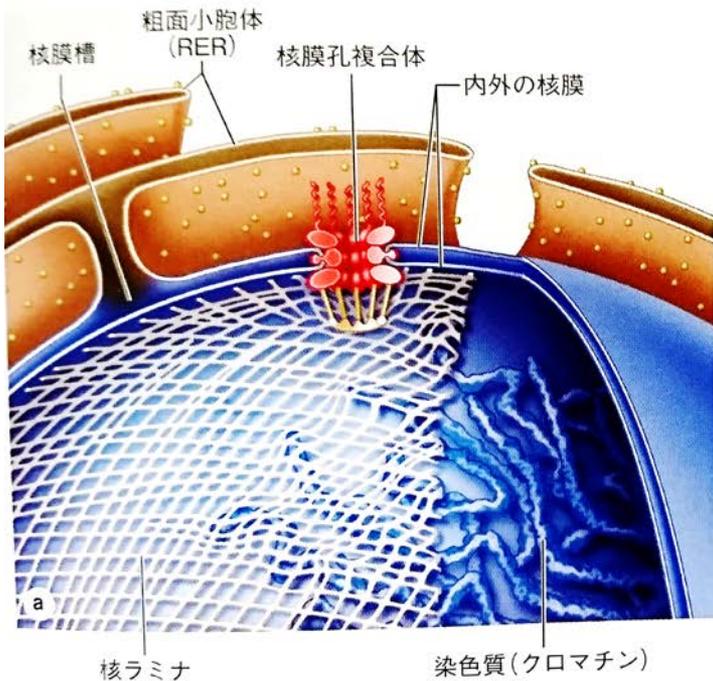


図3-3 核の模式図。外核膜は細胞質側の表面にリボソームが付着し、粗面小胞体に連続している。内核膜と外核膜の間の空間は核周囲槽(核膜槽)で、2枚の膜は核膜孔で移行している。

核膜 (核ラミナ)



NL: 核ラミナ
NPC: 核膜孔複合体

ジュンケイラ第4版

• 内核膜

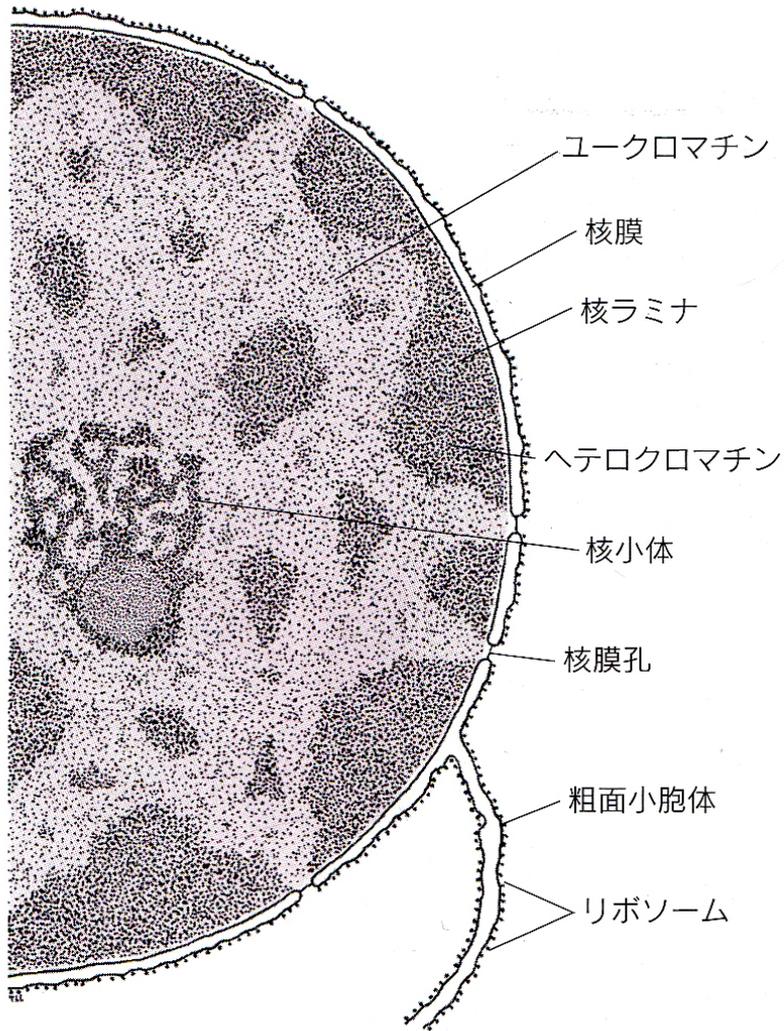
中間径フィラメント (laminA,B,C) からなる網目構造に裏打ちされている。
クロマチンの状態を維持、変化させるのに関わっている。

• 外核膜

粗面小胞体と連続している。
細胞質側はビメンチンを成分とする中間径フィラメントの網目で囲まれる。
リボゾームが付着しており、膜タンパク質を合成している。

核膜孔

核



核と細胞質の間の物質の移動を可能にしている

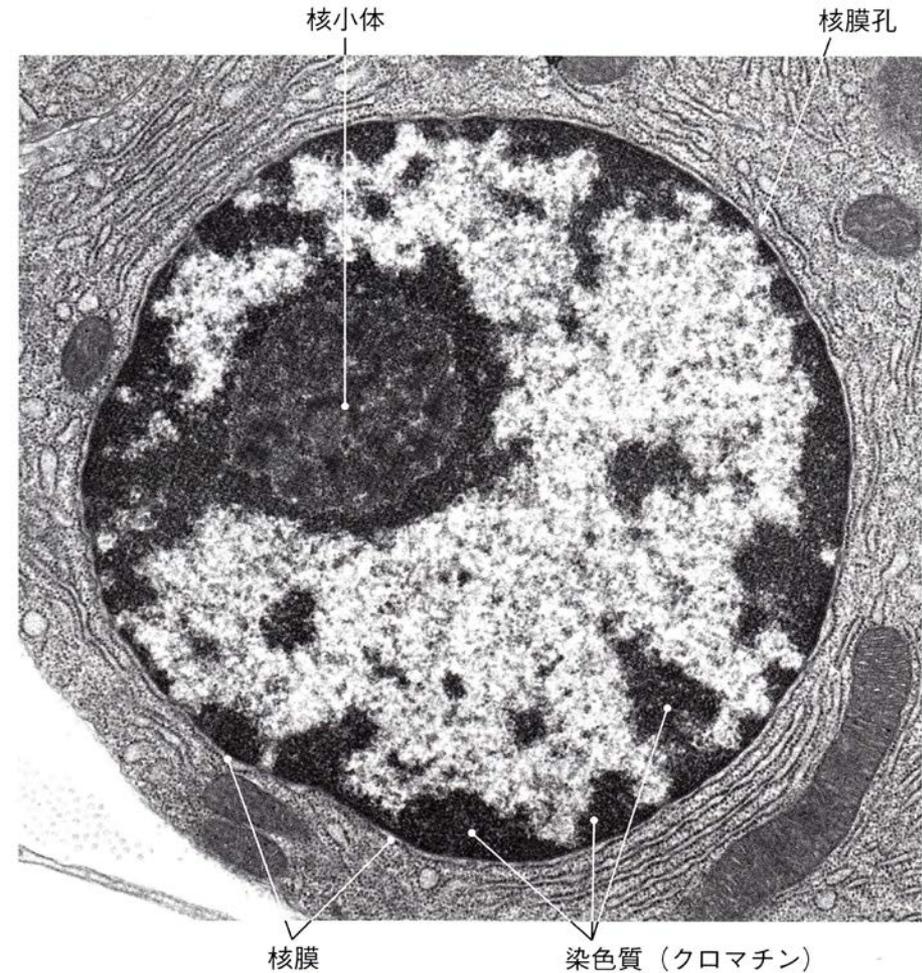
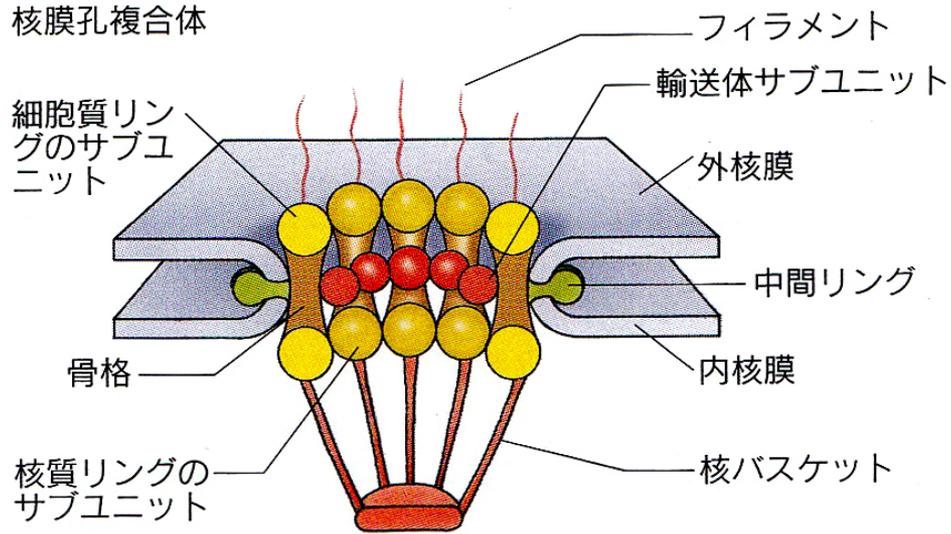


図3-3 核の模式図。外核膜は細胞質側の表面にリボソームが付着し、粗面小胞体に連続している。内核膜と外核膜の間の空間は核周囲槽(核膜槽)で、2枚の膜は核膜孔で移行している。

核膜孔複合体



核膜孔を通過するものを制限する。

- ・イオンなどは通過
- ・高分子は通過できない。

→高分子はエネルギー依存的に輸送タンパク質を介して、核と細胞質の間を輸送される。

図3-6 核膜孔複合体の模式図。8個ずつのサブユニットの組合せが集まって構成されている。(Alberts B, Bray D, Lewis J, et al: Molecular Biology of the Cell, 3rd ed. New York, Garland Publishing, 1994 を改変)

クロマチン

DNAとタパク質の複合体 間期の染色体

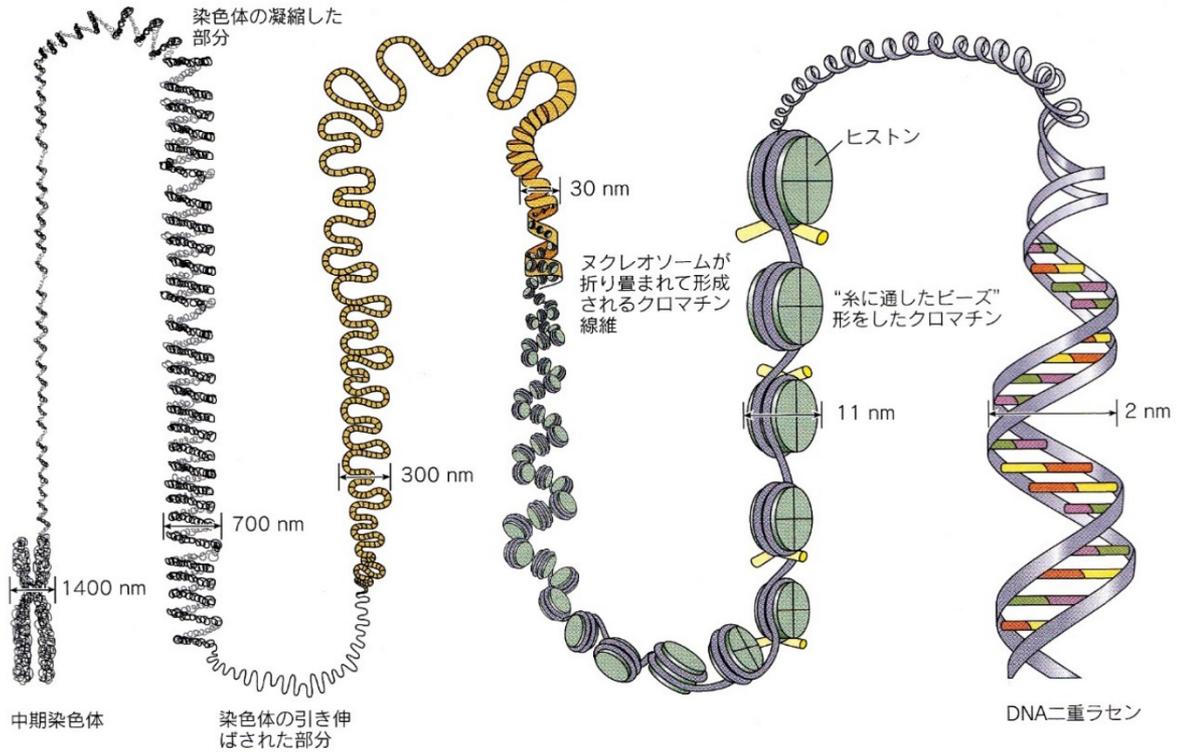
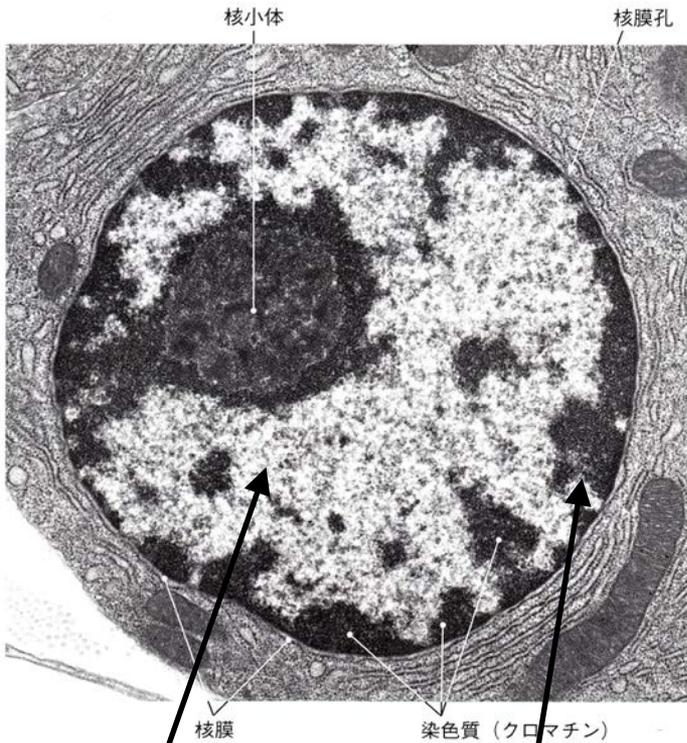


図3-7 クロマチンの折り畳み。クロマチンが染色体を形成するまでのDNA-ヒストン複合体の折り畳まれ方を段階的に示した模式図。

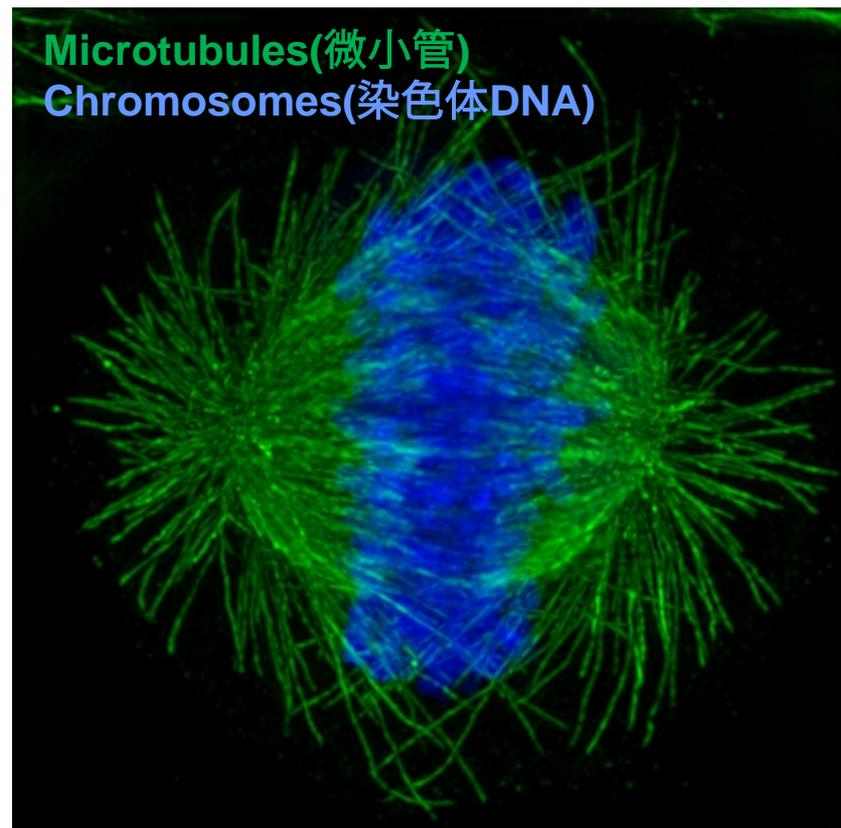
ユークロマチン領域

ヘテロクロマチン領域

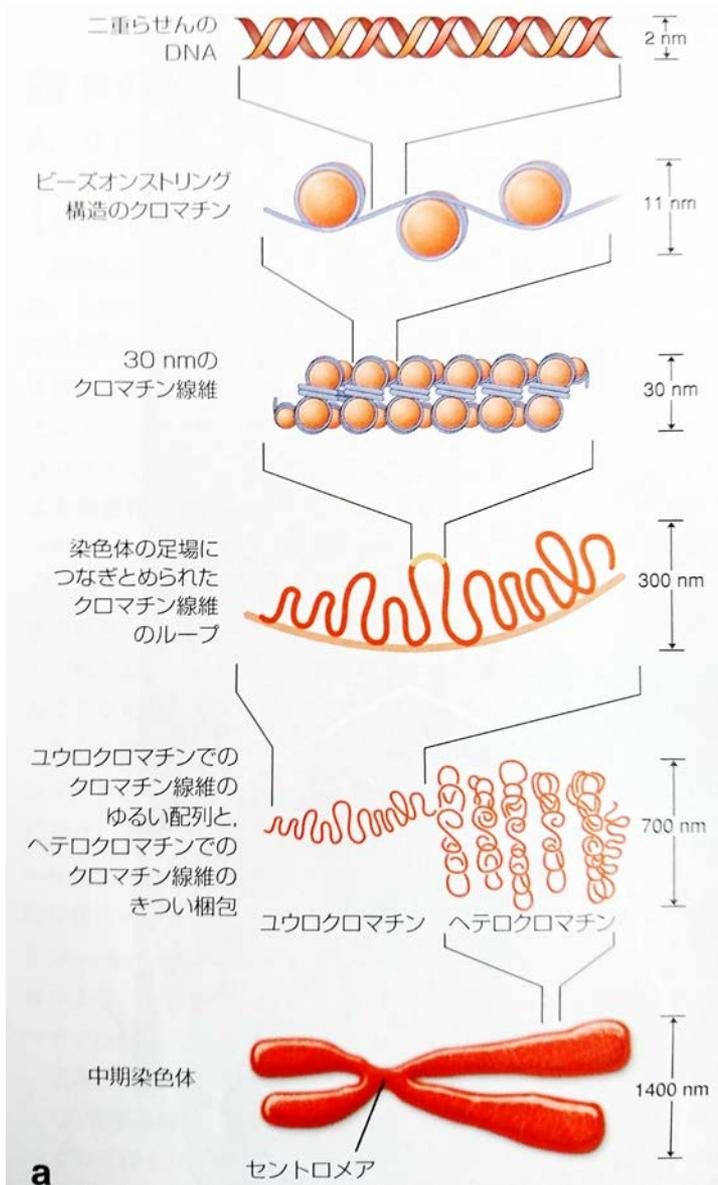
Polycomb group protein (ポリコム群タンパク質) に不活性化されて核膜付近に固定されて見える

クロマチンと染色体

ゲノムDNAは細胞分裂の時は染色体を形成するが、それ以外ではクロマチン構造を取る



<http://www.lunenfeld.ca/about-us/discovery-corner-stories/hela-cell-undergoing-mitosis>



ヒトの染色体



図3-8 ヒトの核型。バンドパターンを示す正常なヒトの核型。

核の機能

DNAの転写

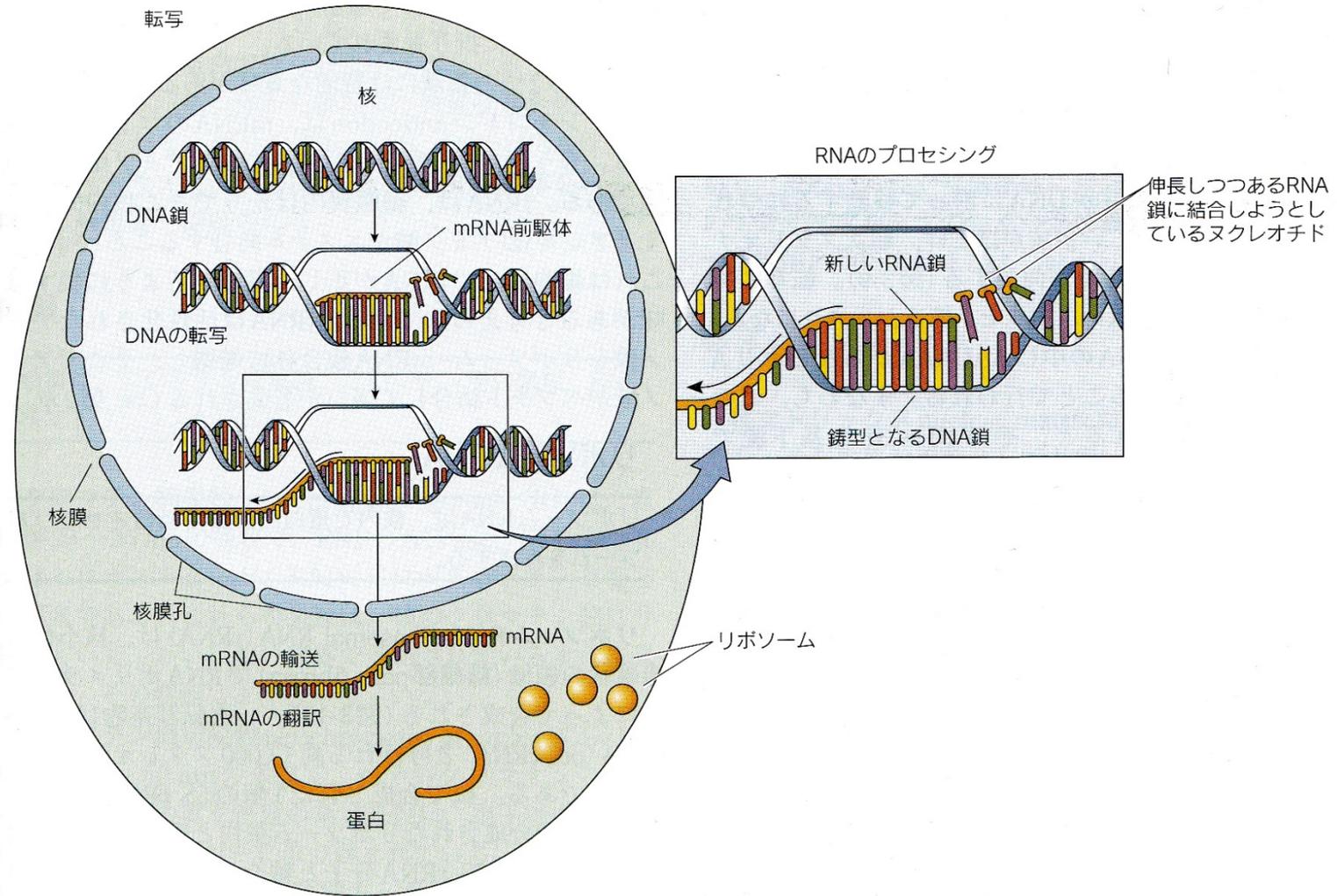


図3-9 DNAの転写を示す模式図。DNAのメッセンジャーRNA (mRNA)への転写を示す。(Alberts B, Bray D, Lewis J, et al: Molecular Biology of the Cell, 3rd ed. New York, Garland Publishing, 1994.を改変)

リボゾーム形成

RNA

mRNA (メッセンジャーRNA)

tRNA (トランスファーRNA) リボゾームの形成

rRNA (リボゾームRNA)

その他のRNA

miRNA (マイクロRNA)

snRNA(核内低分子RNA)

snoRNA(核小体低分子RNA)

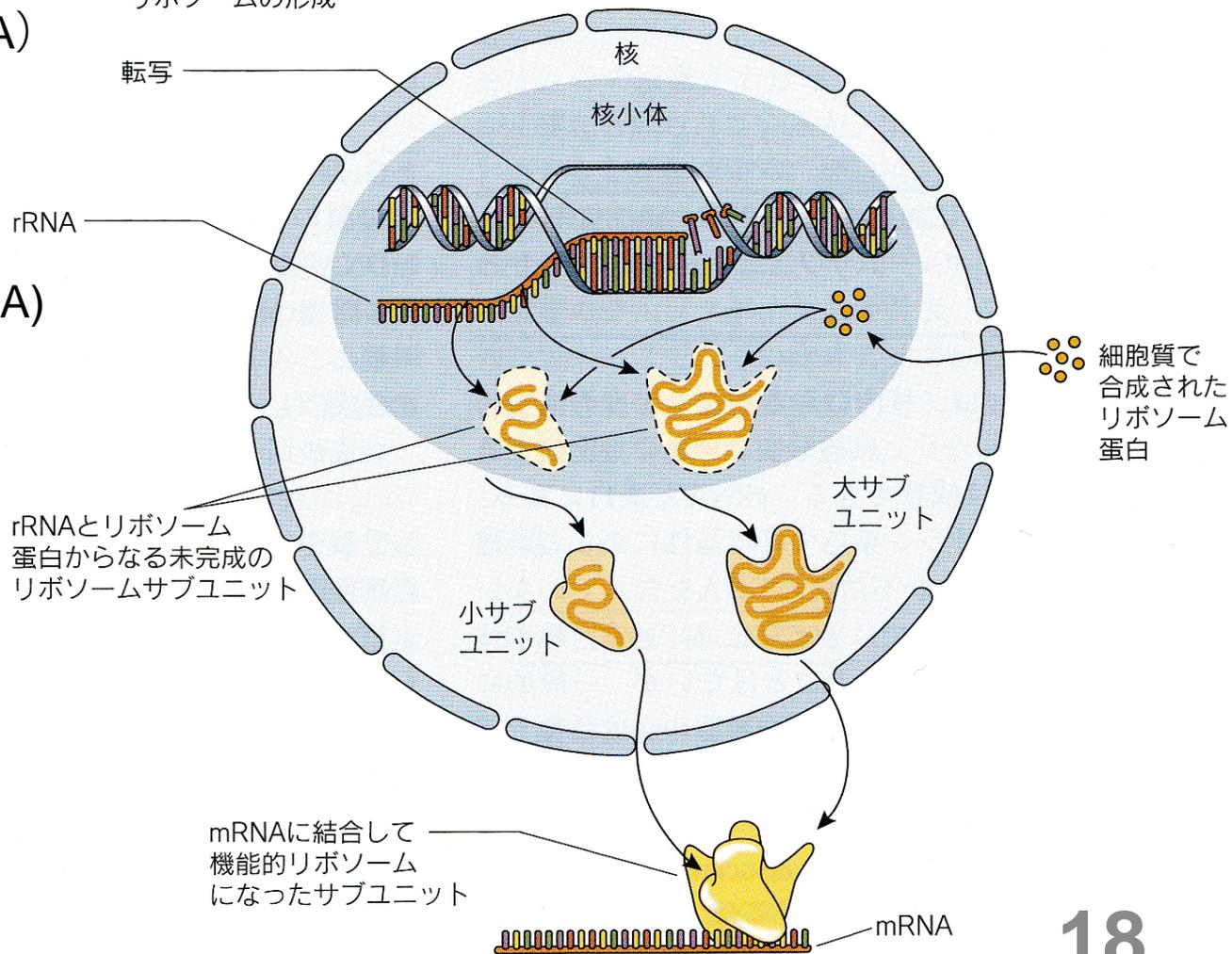
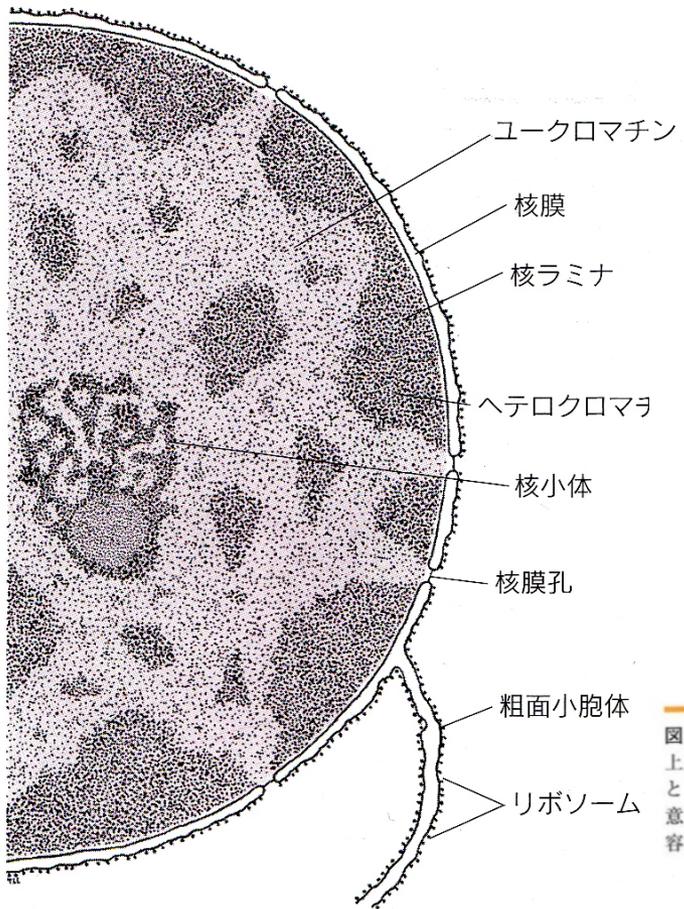


図3-10 リボゾームの形成。
核におけるリボゾームの形成過程を示す模式図。
(Alberts B, Bray D, Lewis J, et al: Molecular Biology of the Cell, 3rded. New York, Garland Publishing, 1994.を
改変)

核小体 nucleous

核



rRNAに富む
タンパク合成が盛んな細胞では核小体が増える
rRNAを合成していると考えられている

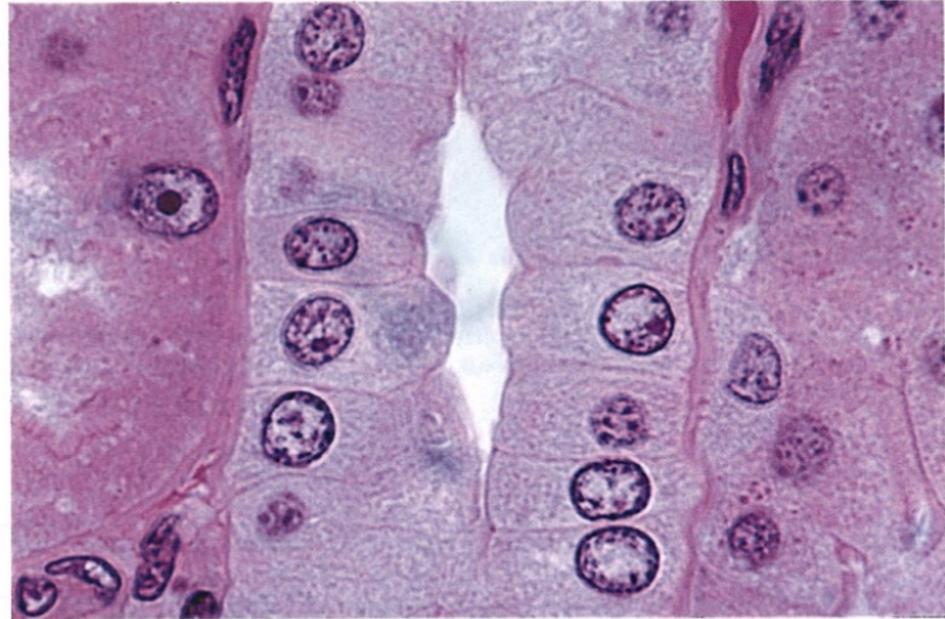


図2-1 サル腎臓集合管の
上皮細胞(×975)。青い核
とピンク色の細胞質に注
意。個々の細胞の境界は
容易に識別できる。

図3-3 核の模式図。外核膜は細胞質側の表面にリボソームが付着し、粗面小胞体に連続している。内核膜と外核膜の間の空間は核周囲槽(核膜槽)で、2枚の膜は核膜孔で移行している。

細胞周期 cell cycle

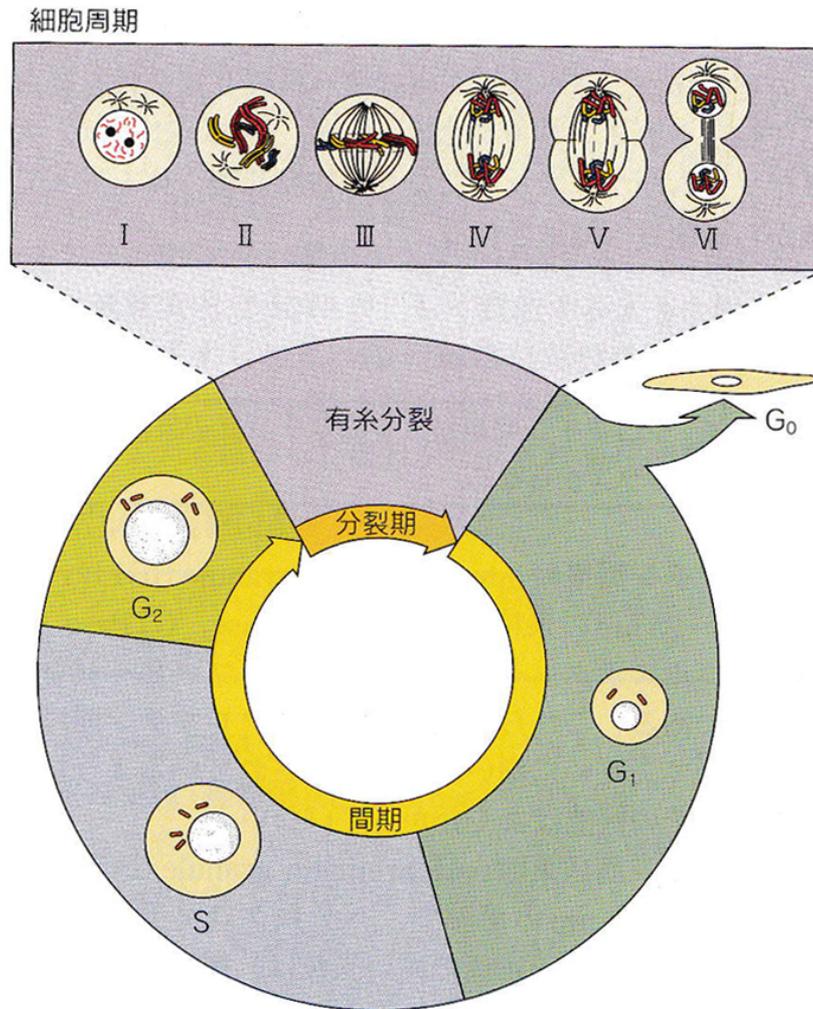
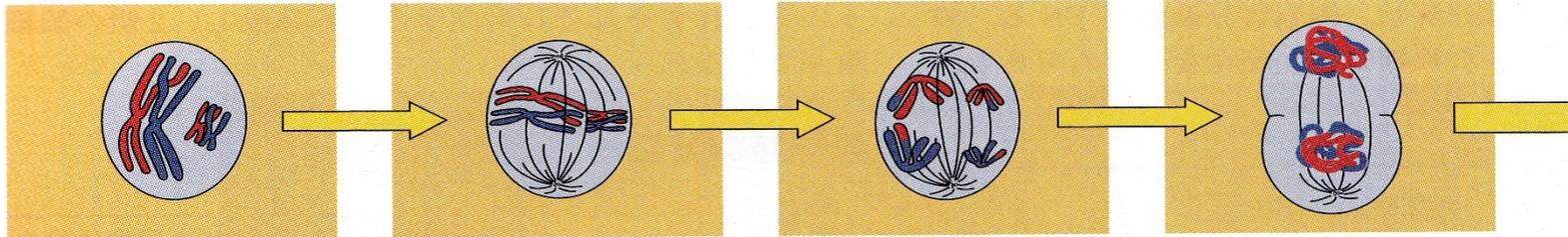


図3-11 細胞周期。活発に分裂している細胞の細胞周期を示す模式図。神経細胞など分裂しない細胞はG₀期に入ったままである。リンパ球など多くの細胞は細胞周期に戻る。

減数分裂

第一減数分裂



← 第一減数分裂前期 →

相同染色体が複製，凝縮，対合して4分染色体を形成する。

← 第一減数分裂中期 →

4分染色体が赤道面に並ぶ。

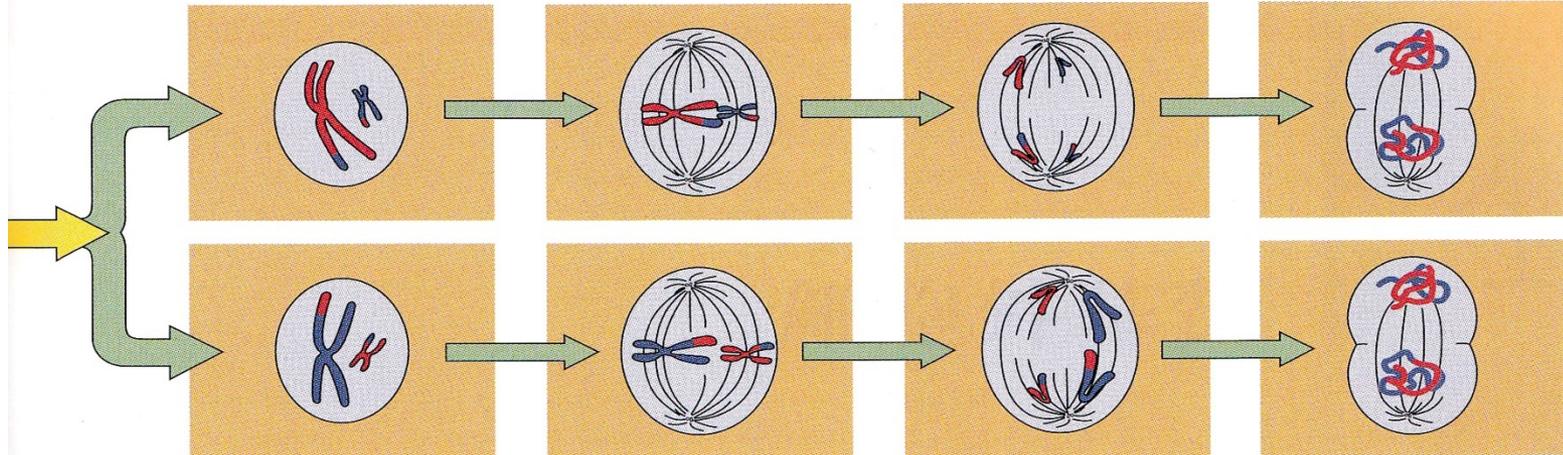
← 第一減数分裂後期 →

相同染色体は分離して細胞の両極へ移動する。

← 第一減数分裂終期 →

染色体が2つのまとまりを形成する。細胞は中央でくびれ始め，2個の娘細胞に分かれる。

第二減数分裂



← 第二減数分裂前期 →

染色体が再び凝縮して次の分裂に備える。

← 第二減数分裂中期 →

染色体が赤道部に移動する。

← 第二減数分裂後期 →

分離した染色体が両極へ移動する。

← 第二減数分裂終期 →

細胞は核膜を分けるようにくびれ，元の相同染色体対の一方だけを持つ4個の半数体の核が形成される。

図3-17 減数分裂の各段階。二倍体数 (2n) 4本の染色体を持つ細胞の減数分裂の経過を模式的に示したもの。

有糸分裂

有糸分裂

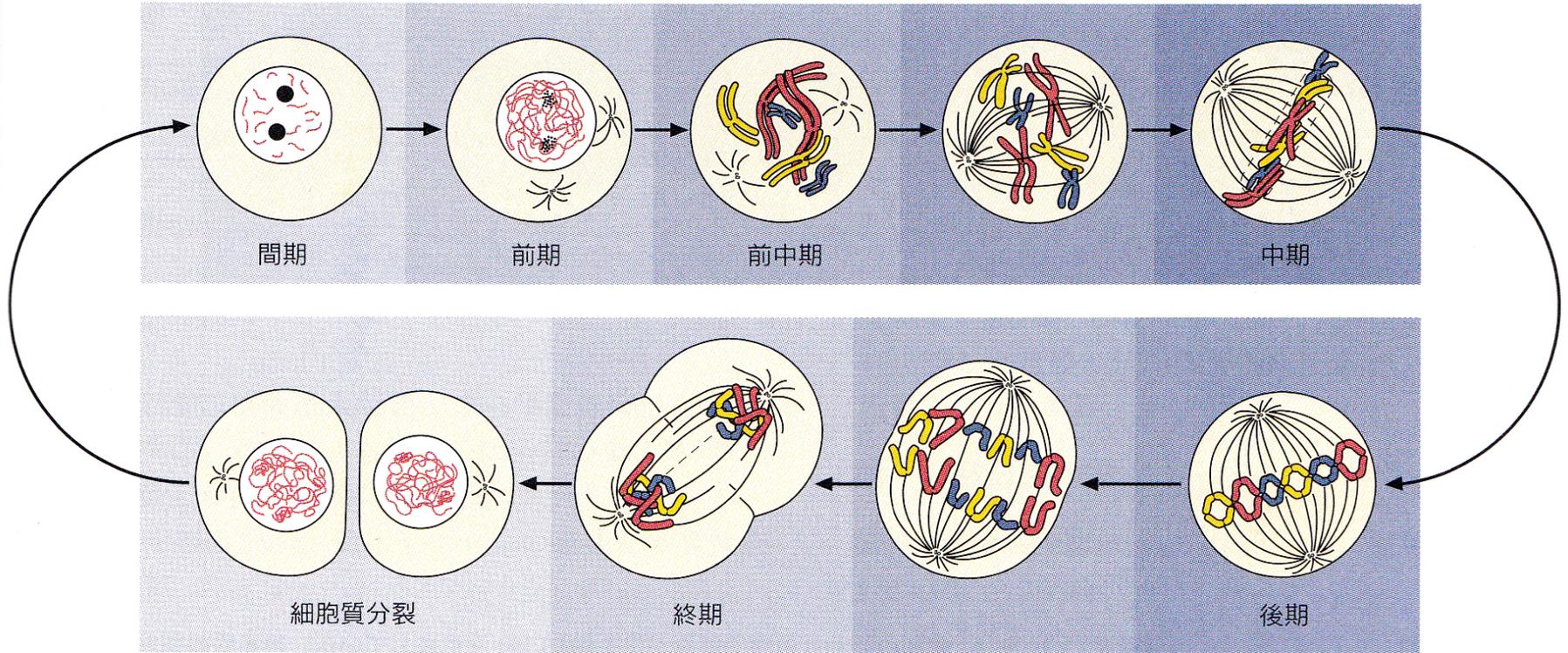
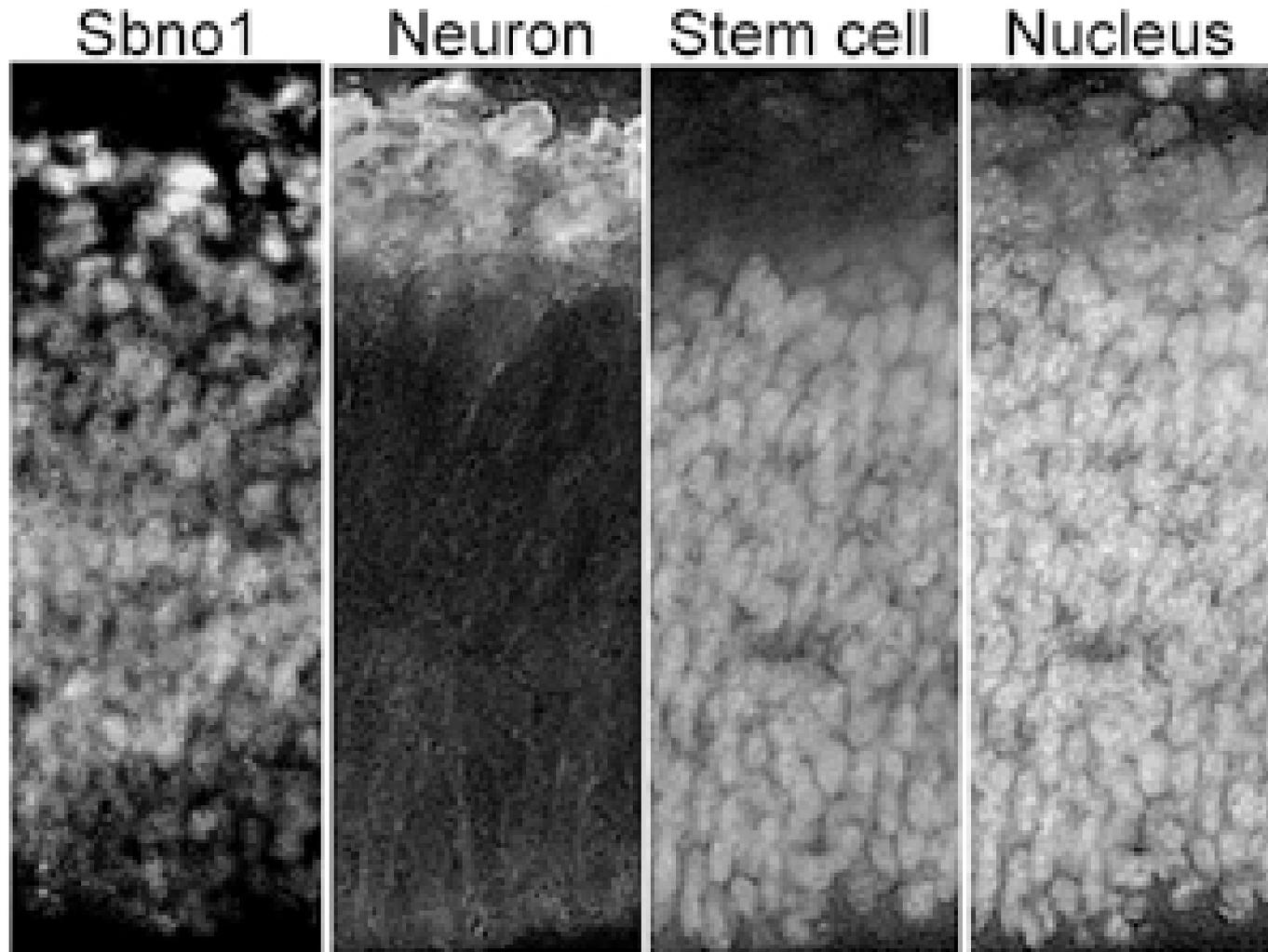


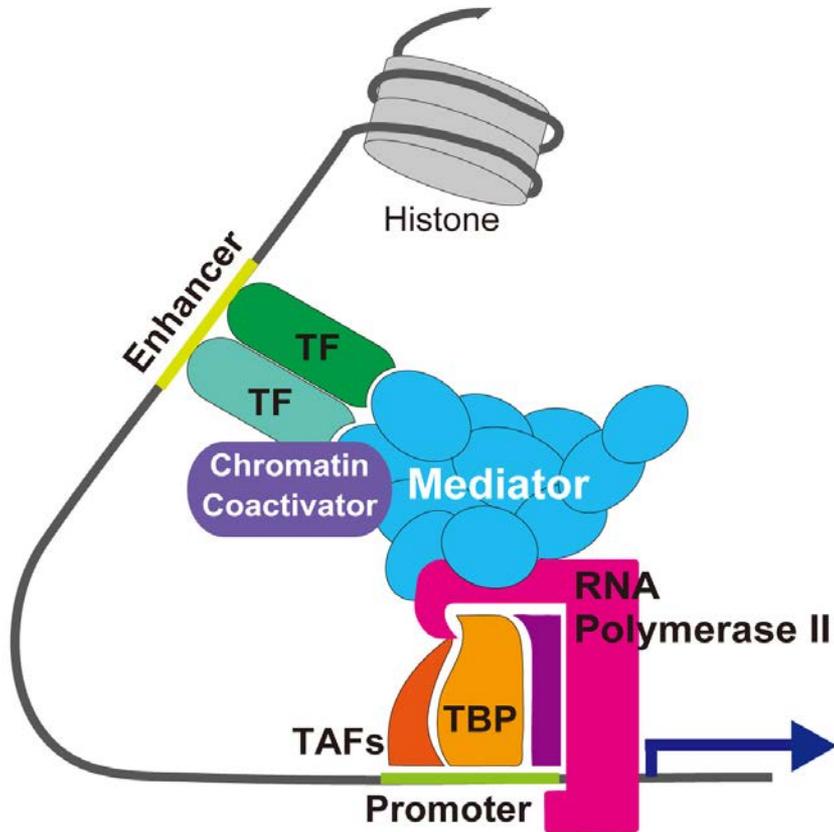
図3-15 有糸分裂の各段階。二倍体 (2n) 6本の染色体を持つ細胞の有糸分裂過程を模式的に示したもの。

Sbno1 protein expression in the E13.5 pallium(脳外套)



Katsuyama unpublished

転写制御



<https://bsd.neuroinf.jp/wiki/転写制御因子>

TATA boxを含むプロモーターに基本転写因子がRNAポリメラーゼと転写開始前複合体を形成することにより開始される

エンハンサーやサイレンサーに転写(制御)因子が結合し、転写の活性化や抑制を制御する

様々なプロモーター

ユビキタスプロモーター

β -actin

CMV サイトメガロウイルス

CAG CMV enhancer+ Chick b-actin promoter + Rabbit β -globin splice acceptor

EF1 α ヒトポリペプチド鎖伸長因子遺伝子 α human elongation factor-1 alpha

ROSA26 マウスゲノム中で全身でユークロマチン化しているゲノム領域座

組織特異的プロモーター

Nestin 神経幹細胞 (他にもいくつかの組織幹細胞で使用可能)

Lgr5 腸管上皮幹細胞 (他にもいくつかの組織幹細胞で使用可能)

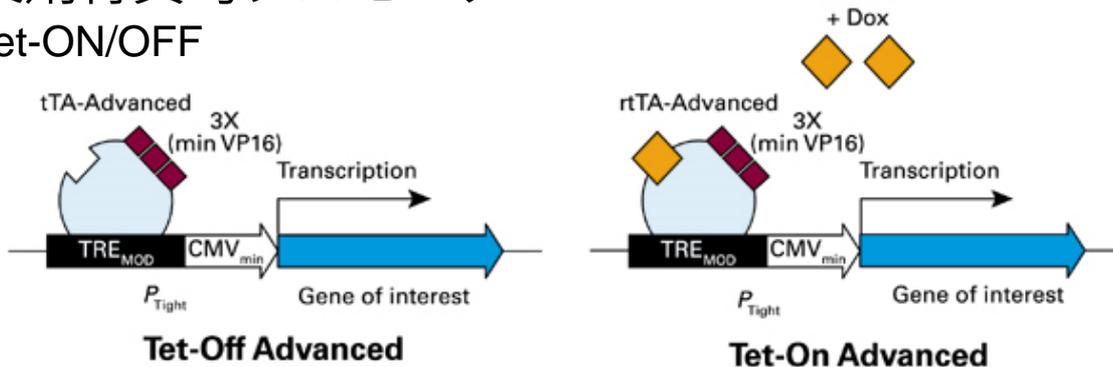
Oct4 ES細胞や初期胚

CD45 血球系細胞

hTERT 癌細胞などの増殖性細胞

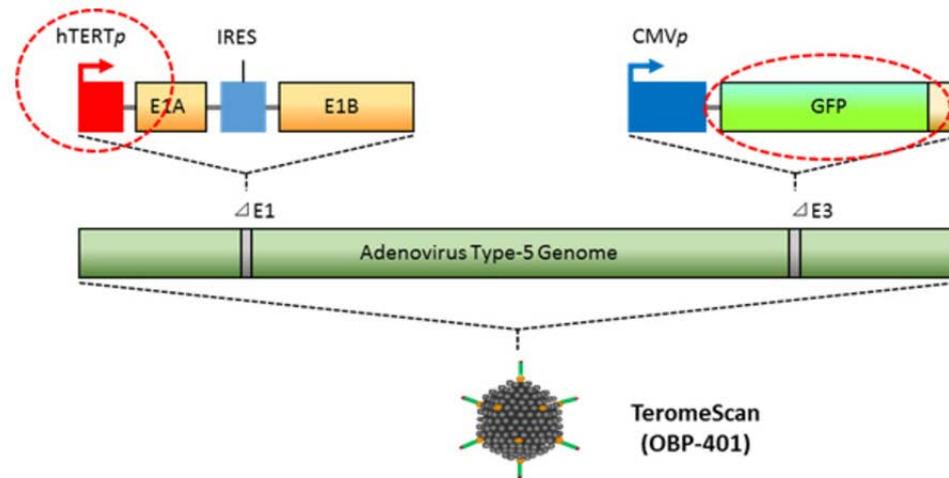
薬剤特異的プロモーター

Tet-ON/OFF



医療への応用が試みられている例1(癌治療)

テロメスキャン®の構造式



<http://www.oncolys.com/jp/pipeline/telomescan.html>

テロメライシン

アデノウイルスのゲノムを改変し、hTERTプロモーター下でアデノウイルスの増殖に必要なE1A, E1Bを発現するようにした。
→癌細胞でアデノウイルスが増殖して癌細胞を殺す。

テロメスキャン

さらにCMVプロモーター下で蛍光タンパク質GFPを発現する。
→癌細胞でアデノウイルスが増殖してGFPを発現して光る。

医療への応用が試みられている例2（エキソンスキッピング）

デュシェンヌ型筋ジストロフィーに対する
エキソン53スキッピング治療法

日本新薬と独立行政法人国立精神・
神経医療研究センターの共同開発

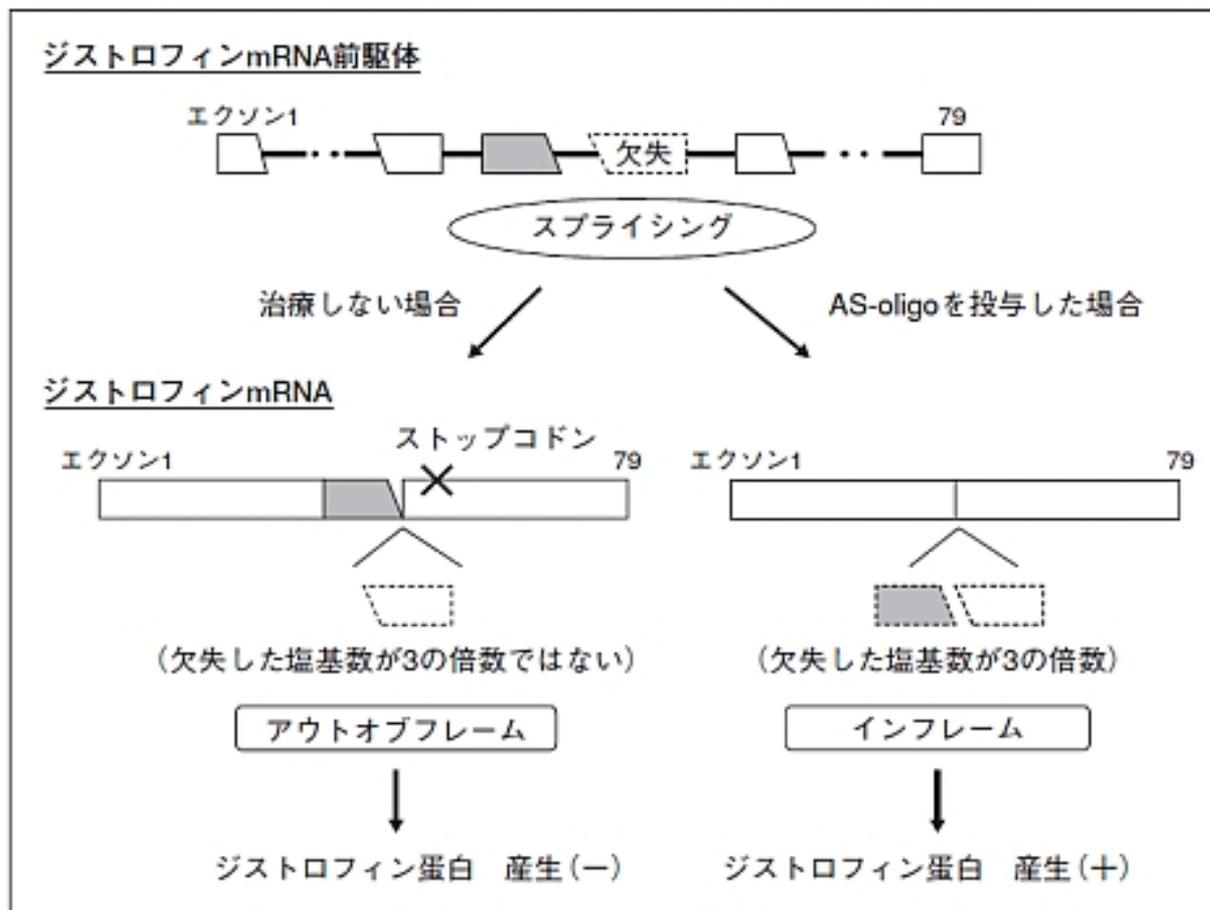


図 1 エクソンスキッピング誘導によるDMD治療モデル

例題：腸管上皮幹細胞を観察するにはどうすればよいか？



Journal home > Archive > Article > Full Text

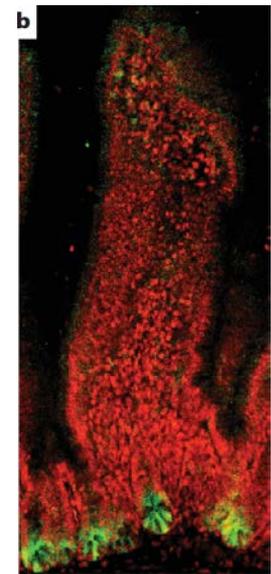
| Journal content |
|----------------------------|
| Journal home |
| Advance online publication |
| Current issue |
| Nature News |
| Archive |
| Supplements |

Article

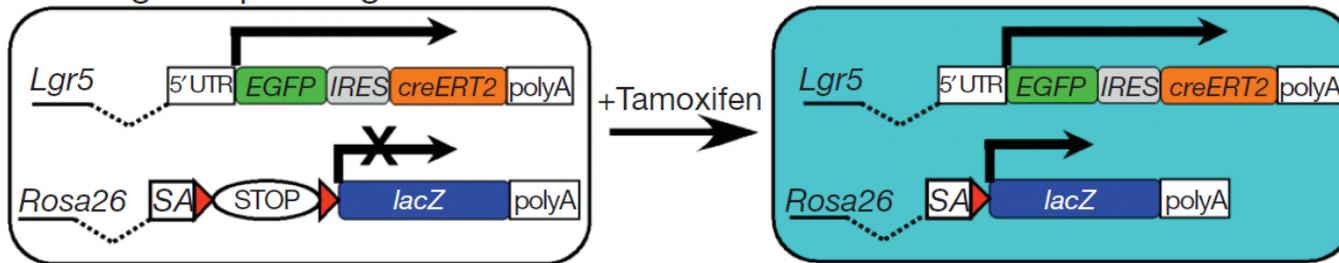
Nature 449, 1003-1007 (25 October 2007) | doi:10.1038/nature06196; Received 21 June 2007; Accepted 24 August 2007; Published online 14 October 2007

Identification of stem cells in small intestine and colon by marker gene *Lgr5*

Nick Barker¹, Johan H. van Es¹, Jeroen Kuipers¹, Pekka Kujala², Maaïke van den Born¹, Miranda Cozijnsen¹, Andrea Haegerbarth¹, Jeroen Korving¹, Harry Begthel¹, Peter J. Peters² & Hans Clevers¹



a Lgr5-expressing cells



腸管上皮幹細胞はGFPで光り、
Tamoxifen投与後にその幹細胞から作られた
細胞がLacZで検出できる。

今日のまとめ

核の構造（電子顕微鏡画像による確認）

核の構成成分

- ・ 核膜 核ラミナ、核膜孔、核膜孔複合体
- ・ クロマチンと染色体

核の機能

- ・ 転写
- ・ リボゾーム形成 核小体
- ・ 細胞周期
- ・ 減数分裂
- ・ 有糸分裂

転写制御