

結合組織 connective tissue

間葉細胞(間充織細胞) mesenchyme もしくは一部の神経堤細胞由来の細胞が遊走して、結合組織とその細胞を作る。

・狭義の結合組織

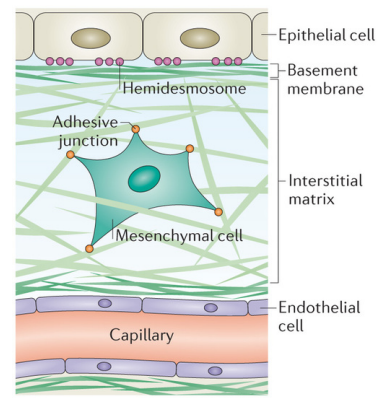
細胞と細胞外基質(ECM)から構成される。
細胞はECMを構成する繊維と基質を産生する。

・特殊結合組織

軟骨、骨、血液など

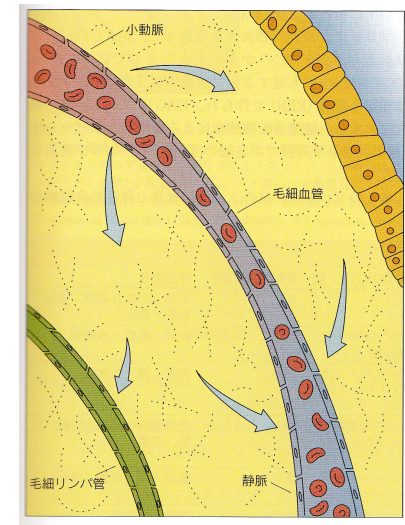
組織とは

細胞が構造的・機能的に集まり、
細胞と細胞外マトリクス(extracellular matrix ECM)
によって構成される。



Nature Reviews | Molecular Cell Biology

結合組織におけるECM



上皮、血管、リンパ管を含む器官系
各々の組織の間は細胞外基質に
満たされている。

細胞外基質ECM= 基質+繊維
上皮と結合組織の間は基底膜がある。

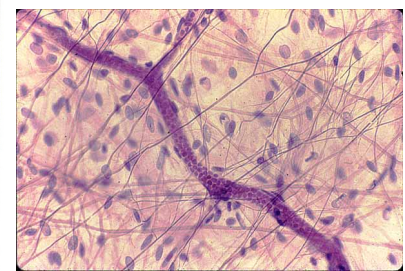
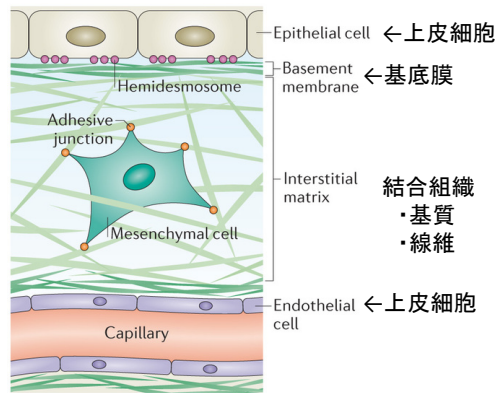


図4-1 組織液の流れを示す模式図。毛細血管や静脈から滲み出た血漿成分が結合組織腔に入り、細胞外液となって基質に浸透する。細胞外液は静脈と毛細リンパ管に入る。

結合組織における細胞外基質



Nature Reviews | Molecular Cell Biology

細胞外基質 = 基質 + 線維 (+ 基底膜)

細胞外基質 = 基質 + 線維 + (基底膜)

基質 ground substance

- ① グリコサミノグリカン glycos-amino-glycan (GAG)
- ② プロテオグリカン proteoglycan
- ③ (接着性) 糖タンパク (adhesive) glycoprotein

線維 fiber

- ① 膠原線維 collagen fiber
- ② 弾性線維 elastic fiber
- ③ 細網線維 reticular fiber

基底膜 basement membrane

(上皮)細胞と細胞外基質の間の膜
インテグリン、ラミニンなどが線維と結合している構造

基質 ground substance

① グリコサミノグリカン glycos-amino-glycan (GAG)

2種類の糖が反復して直鎖状に連なっている
アミノ糖 + ウロン酸
通常、硫酸化している。

② プロテオグリカン proteoglycan

コアタンパク質に硫酸化GAGが共有結合した巨大分子
粗面小胞体でコアタンパクが作られ、ゴルジ装置でGAGと結合
非共有結合でヒアルuron酸と結合。(アグリカン)

③ (接着性) 糖タンパク (adhesive) glycoprotein

細胞と細胞外基質との接着を担う
細胞膜タンパク質、膠原繊維、プロテオグリカンと結合する
フィブロネクチン、ラミニン、テネイシンなど

グリコサミノグリカンの種類

GAG	分子量 (Da)	反復二糖類の種類	硫酸化アミノ糖	蛋白との共有結合	存在部位
ヒアルロン酸	10 ⁷ ~10 ⁸	グルクロン酸とN-アセチルグルコサミン	なし	なし	大部分の結合組織、滑液、軟骨、真皮
ケラタン硫酸	10,000~30,000	ガラクトースとN-アセチルグルコサミン	N-アセチルグルコサミン	あり	軟骨、角膜、椎間板
ヘパラン硫酸	15,000~20,000	グルクロン酸 (またはイデュロン酸) とN-アセチルガラクトサミン	N-アセチルガラクトサミン	あり	血管、肺、基底膜
ヘパリン	15,000~20,000	グルクロン酸 (またはイデュロン酸) とN-アセチルグルコサミン	N-アセチルグルコサミン	なし	肥満細胞の果粒、肝臓、肺、皮膚
コンドロイチン-4-硫酸	10,000~30,000	グルクロン酸とN-アセチルガラクトサミン	N-アセチルガラクトサミン	あり	軟骨、骨、角膜、血管
コンドロイチン-6-硫酸	10,000~30,000	グルクロン酸とN-アセチルガラクトサミン	N-アセチルガラクトサミン	あり	軟骨、ワルトンゼリー、血管
デルマタン硫酸	10,000~30,000	グルクロン酸 (またはイデュロン酸) とN-アセチルガラクトサミン	N-アセチルガラクトサミン	あり	心臓の弁、皮膚、血管

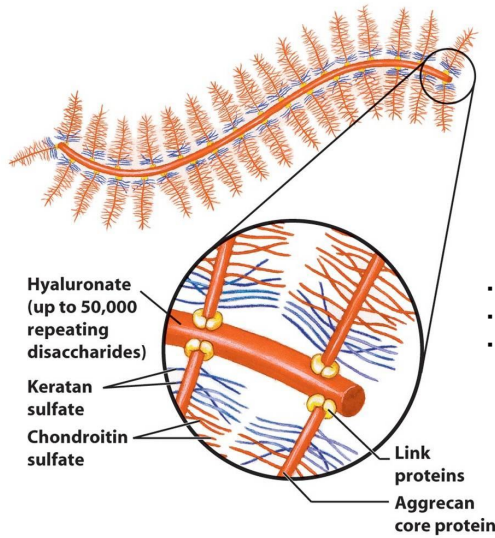
グルクロン酸 = ウロン酸、N-アセチルグルコサミン = アミノ糖

ヒアルuron酸のみが特別に巨大、かつ硫酸化しない

ムコ多糖と呼ばれることもあるが、必ずしもグリコサミノグリカン = ムコ多糖ではない。

ヒアルuron酸が全身にあること、コンドロイチン硫酸が軟骨に多いことくらいは覚える

プロテオグリカン



- ・コアタンパク質と硫酸化GAGが共有結合
- ・非共有結合でヒアルロン酸と結合。
- ・アグリカンはグリコサミノグリカンを結合するコアタンパク質

グリコサミノグリカン、プロテオグリカン、膠原線維の関係

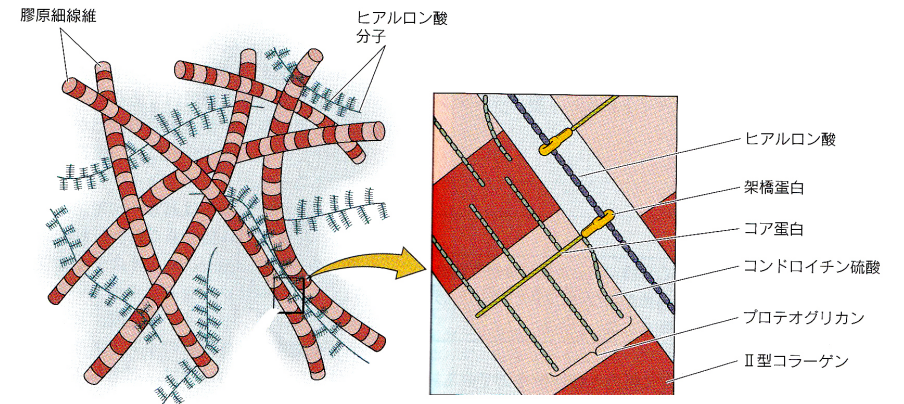
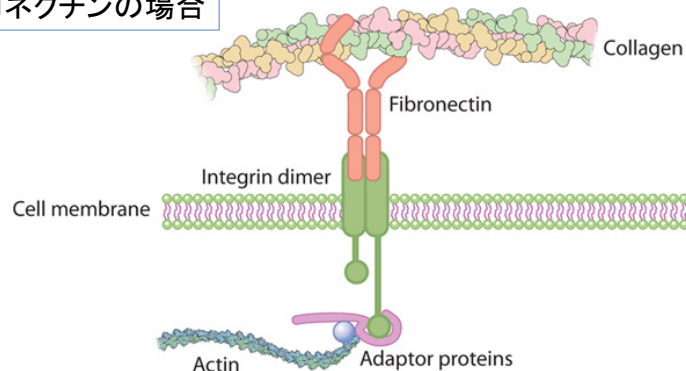


図4-3 プロテオグリカンのアグリカンを膠原細線維に結合する様子を示す模式図。下の図はアグリカン分子の拡大図である。プロテオグリカンのコア蛋白に、グリコサミノグリカン(この場合はコンドロイチン硫酸)が付着している。コア蛋白は架橋蛋白によってヒアルロン酸に結合している。(Fawcett DW: Bloom and Fawcett's A Textbook of Histology, 11th ed. Philadelphia, WB Saunders, 1986.を改変)

細胞外基質の糖タンパク質

細胞と細胞外基質との接着は細胞接着性糖タンパク質によることが多い

フィブロネクチンの場合

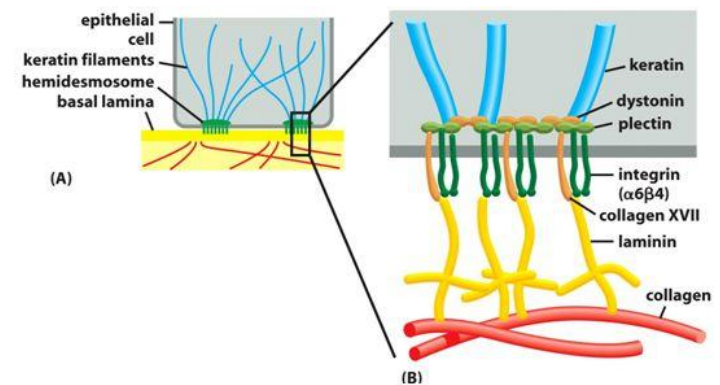


<https://pharmaceuticalintelligence.com/tag/tubulins/>

細胞外基質の糖タンパク質

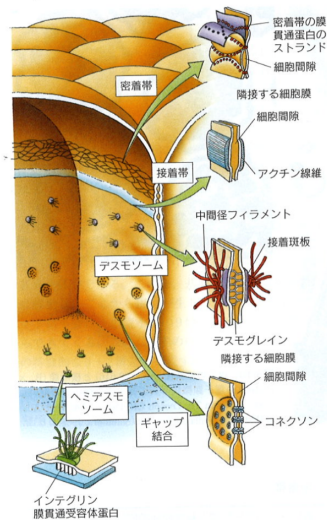
細胞と細胞外基質との接着は細胞接着性糖タンパク質によることが多い

ラミニンの場合



<https://www.studyblue.com/>

インテグリンはヘミデスモソームを構成する



結合組織における細胞外基質

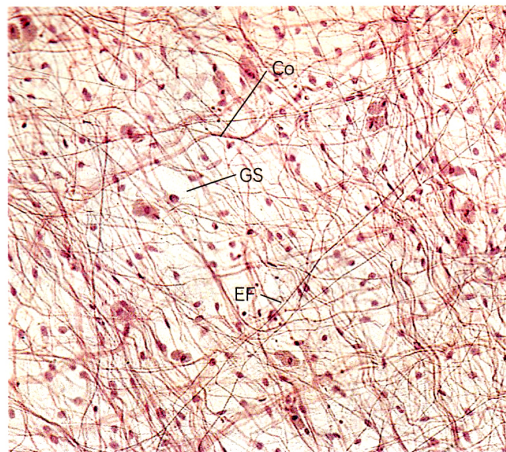


■細胞外基質

- ・基質
- ・線維
- ・基底膜(細胞との境界)

細胞外基質 = 基質 + 線維 (+ 基底膜)

細胞外基質を構成する線維



- ① 膠原線維
Collagen fiber
強靱で弾力がない
- ② 細網線維
Reticular fiber
繊維が細かい網
- ③ 弾性線維
Elastic fiber
伸び縮みに強い

図4-2 疎性結合組織の光学顕微鏡像(×122)。種々の細胞のほか、膠原線維(Co)、弾性線維(EF)などが見える。基質(GS)は無構造に見える。

膠原線維 collagen fiber

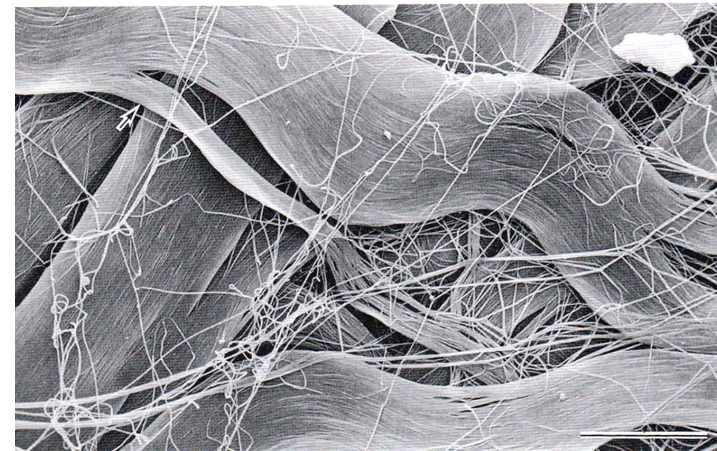
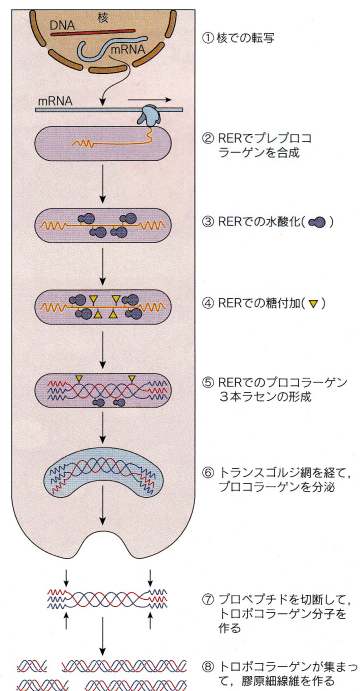


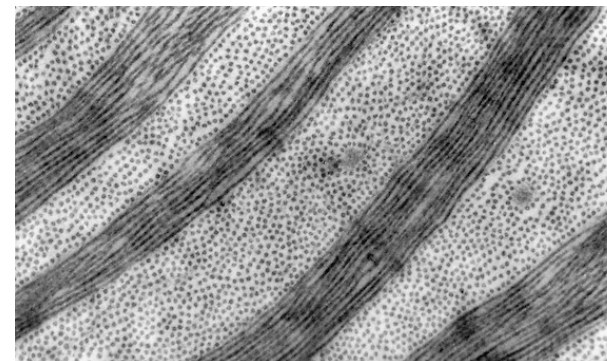
図4-4 ラット坐骨神経の神経上膜をなす膠原線維束の走査型電子顕微鏡像(×2,034)。膠原線維束はさらに細い線維束からできている。(Ushiki T, Ide C: Three-dimensional organization of the collagen fibrils in the rat sciatic nerve as revealed by transmission and scanning electron microscopy. Cell Tissue Res 260: 175-184, 1990. より)

I型コラーゲンの合成経路

プレプロコラーゲン
 ↓
 粗面小胞体で水酸化、糖付加
 ↓
 プロコラーゲンの3本らせん形成
 ↓
 ゴルジ網を経由して分泌
 ↓
 プロペプチドの切断
 ↓
 トロポコラーゲン
 ↓
 集合してコラーゲン線維(膠原線維)になる



膠原線維 collagen fiber



角膜のコラーゲン繊維

膠原線維 collagen fiber

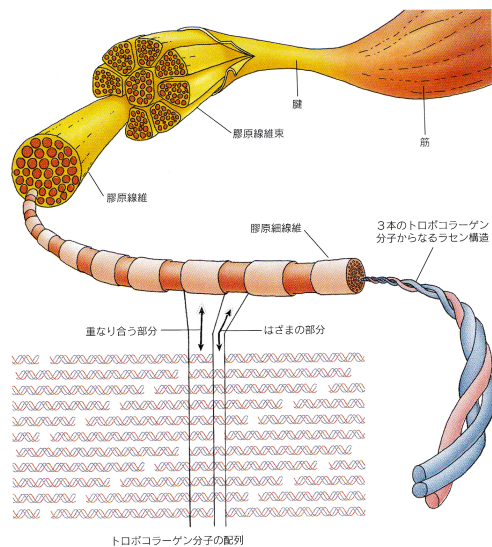
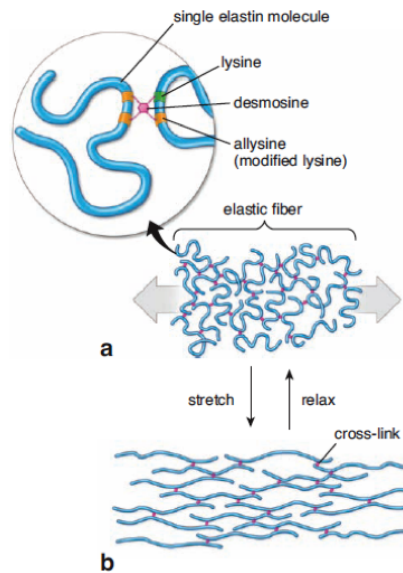


図4-5 膠原線維の構成を示す模式図。トロポコラーゲン分子の規則正しい配列によって、重なり合う部分とはさまの部分ができる。それによって、I型コラーゲンでは、長軸に直交する67 nm間隔の繊維様ができる。

コラーゲンの種類

分子型	分子式	産生細胞	機能	存在部位
I	$[\alpha 1(I)]_2\alpha 2(I)$	線維芽細胞, 骨芽細胞, 象牙芽細胞, セメント芽細胞	引っ張りに耐える	真皮, 腱, 靭帯, 臓器の被膜, 骨, 象牙質, セメント質
II	$[\alpha 1(II)]_3$	軟骨芽細胞	圧迫に耐える	硝子軟骨, 弾性軟骨
III	$[\alpha 1(III)]_3$	線維芽細胞, 細網細胞, 平滑筋細胞, 肝細胞	脾臓, 肝臓, リンパ節, 平滑筋, 脂肪組織の構造的な枠組みを作る	リンパ組織, 脾臓, 肝臓, 心血管系, 肺, 皮膚
IV	$[\alpha 1(IV)]_2\alpha 2(IV)$	上皮細胞, 筋細胞, シュワン細胞	基底板の緻密板の網目構造を作り, 基底板の支持機能と濾過機能に参与する	基底板
V	$[\alpha 1(V)]_2\alpha 2(V)$	線維芽細胞, 間葉細胞	I型コラーゲンに付随し, 胎盤の基質にも付随	真皮, 腱, 靭帯, 臓器の被膜, 骨, セメント質, 胎盤
VII	$[\alpha 1(VII)]_3$	表皮細胞	基底板の緻密板をその下の線維細網板に固定するアンカー繊維を作る	表皮と真皮の接合部

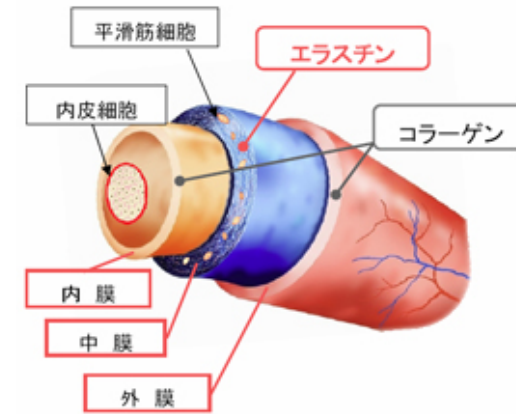
弾性線維 elastic fiber



弾性線維
 エラスチンタンパク質による線維を
 デスモシンが架橋して、
 伸び縮みが可能な線維を作る

→ これに微細線維がくっついて弾性線維をつくる

弾性線維 elastic fiber



血管の中膜は平滑筋と弾性線維できている

弾性線維 elastic fiber

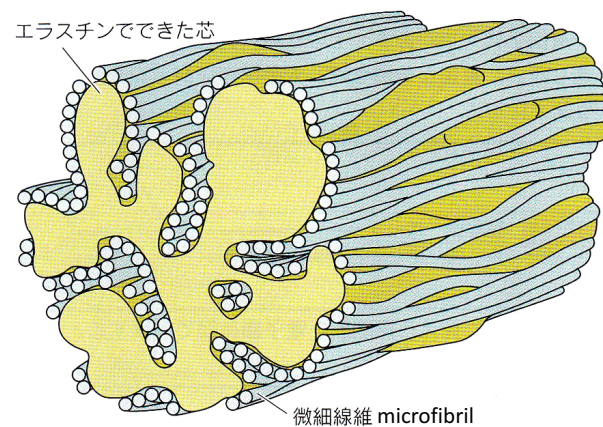
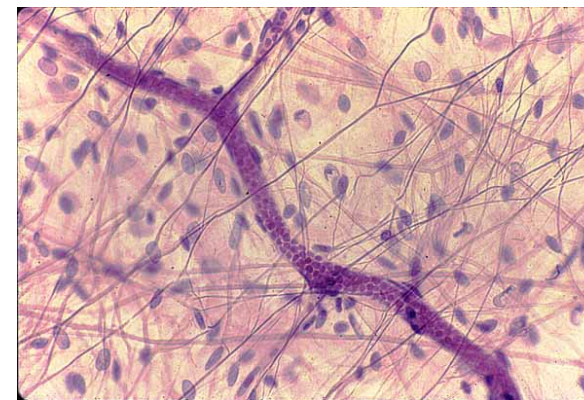


図4-11 弾性線維の模式図。微細線維が不定形のエラスチンを取り囲んでいる。

結合組織における細胞外基質



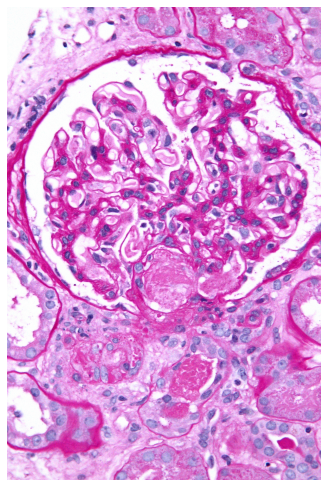
■細胞外基質

- ・基質
- ・線維
- ・基底膜(細胞との境界)

細胞外基質 = 基質 + 線維 (+ 基底膜)

基底膜 basement membrane

PAS染色、GAG検出によってよく染まる→糖が多く含まれる構造



腎臓ネフロン糸球体 PAS染色

基底膜 basement membrane

PAS染色、GAG検出によってよく染まる→糖が多く含まれる構造

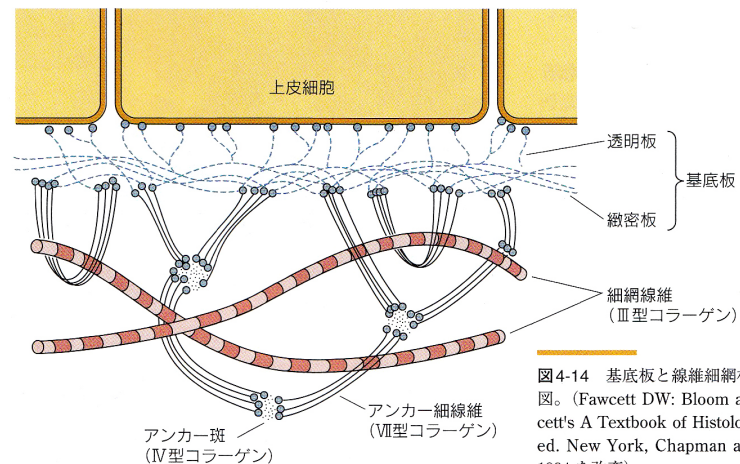
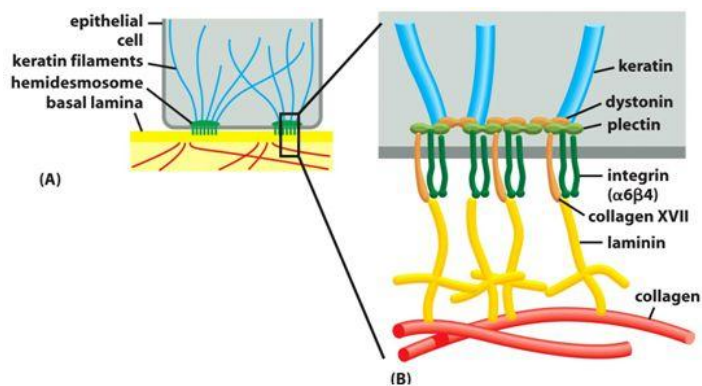


図4-14 基底膜と線維細網板の模式図。(Fawcett DW: Bloom and Fawcett's A Textbook of Histology, 12th ed. New York, Chapman and Hall, 1994.を改変)

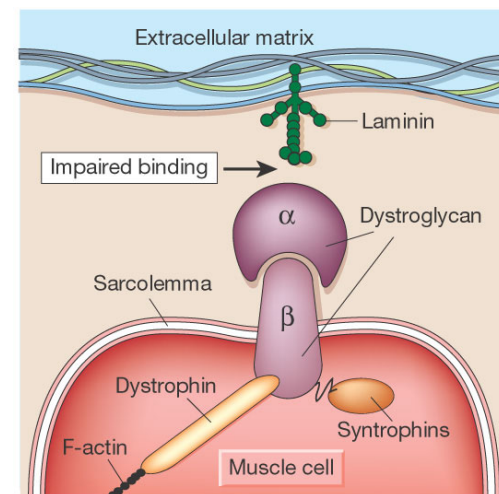
インテグリンはラミニン受容体として基底膜形成に関わる

ラミニンの場合

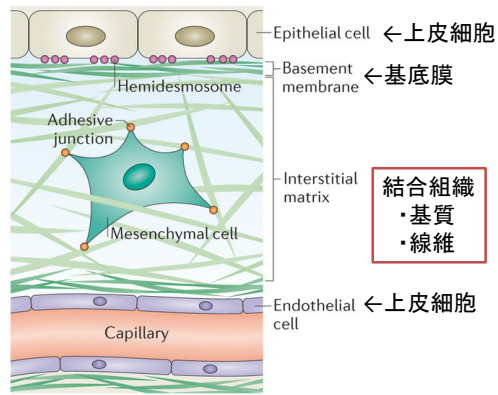


<https://www.studyblue.com/>

ジストログリカン は基底膜を形成するラミニンと細胞内のジストロフィンをつなぐ



結合組織 connective tissue



結合組織
 ・基質
 ・線維

Nature Reviews | Molecular Cell Biology

結合組織の定義と分類

狭義の結合組織

A. 線維性結合組織

広義の結合(支持)組織

B. 軟骨

C. 骨

D. 血液、リンパ

1. 疎性結合組織

2. 密性結合組織

3. 膠様組織

4. 細網組織

5. 脂肪組織

共通点:

- ① 間葉細胞から由来
- ② 細胞外基質に富む
- ③ 再生能が高い

未分化間葉細胞が結合細胞を産生する

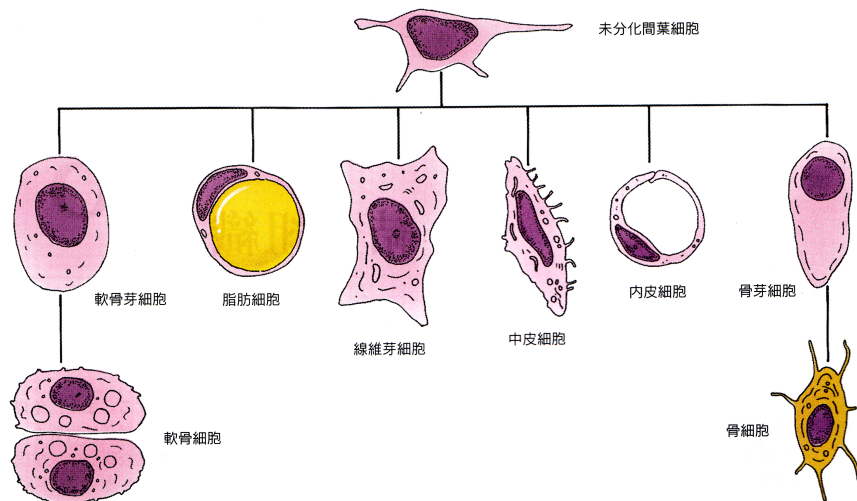


図6-1 結合組織細胞の起源を示す模式図。細胞の大きさは実際の比率とは異なる。

固定細胞と呼ばれる

血液も結合組織に分類されるが細胞産生は異なる

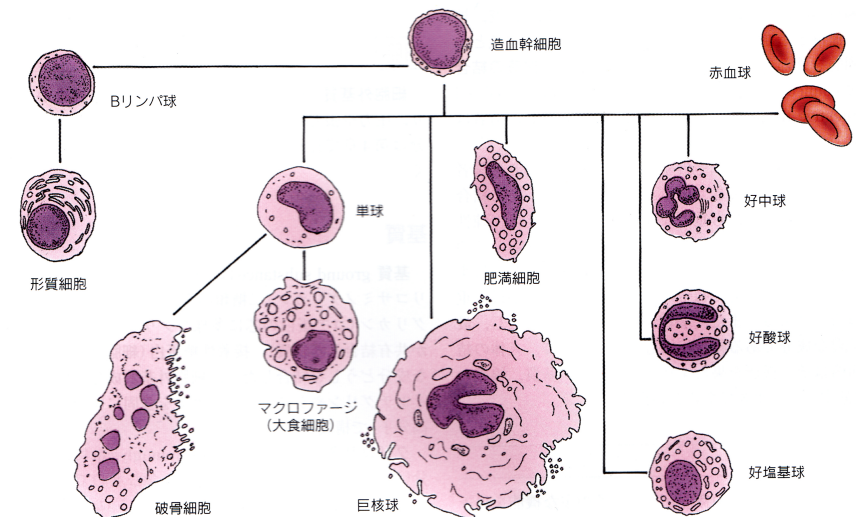


図6-1 結合組織細胞の起源を示す模式図。細胞の大きさは実際の比率とは異なる。

遊走細胞と呼ばれる

疎性結合組織

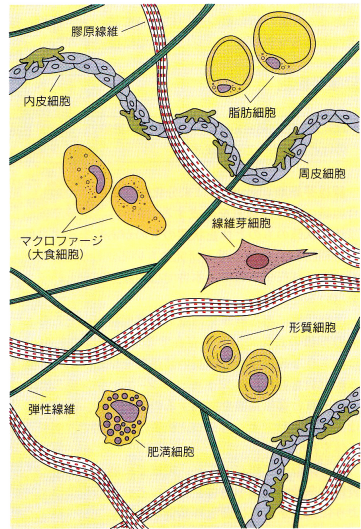


図6-3 疎性結合組織に存在する細胞と線維の模式図。細胞の大きさは実際の比率とは異なる。

線維が比較的少なく、
その中にまばらに細胞がある

線維の種類

膠原線維
弾性線維

細胞(固定細胞)の種類

線維芽細胞
脂肪細胞
周皮細胞
肥満細胞(マスト細胞)
マクロファージ

疎性結合組織 loose connective tissue

P.76

線維の中に細胞が散在している。

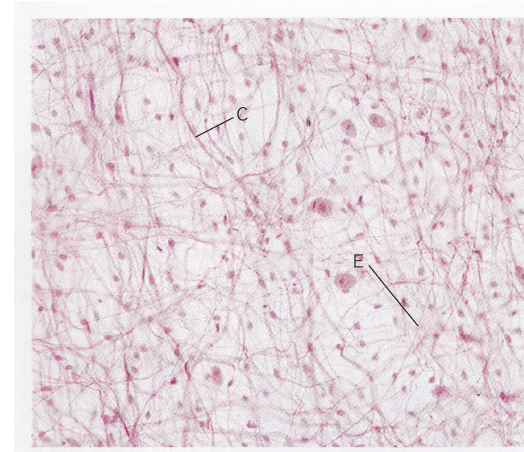
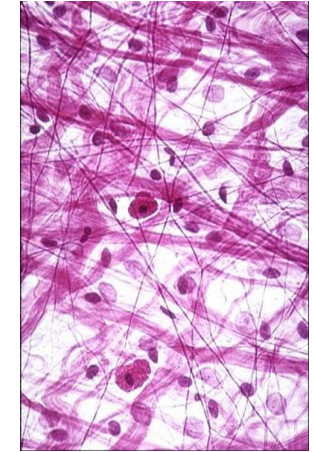


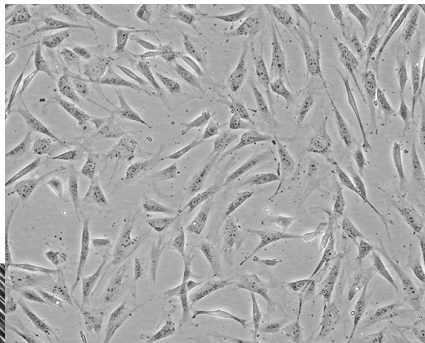
図6-2 疎性結合組織の光学顕微鏡写真(×121)。膠原線維(C)、弾性線維(E)と通常の結合組織細胞が観察される。



乳輪皮下組織

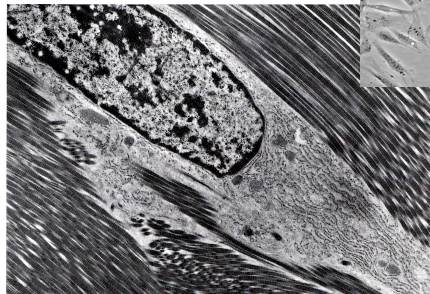
線維芽細胞

生体内では膠原線維に近接していることが多い
膠原線維、弾性線維の産生に寄与。

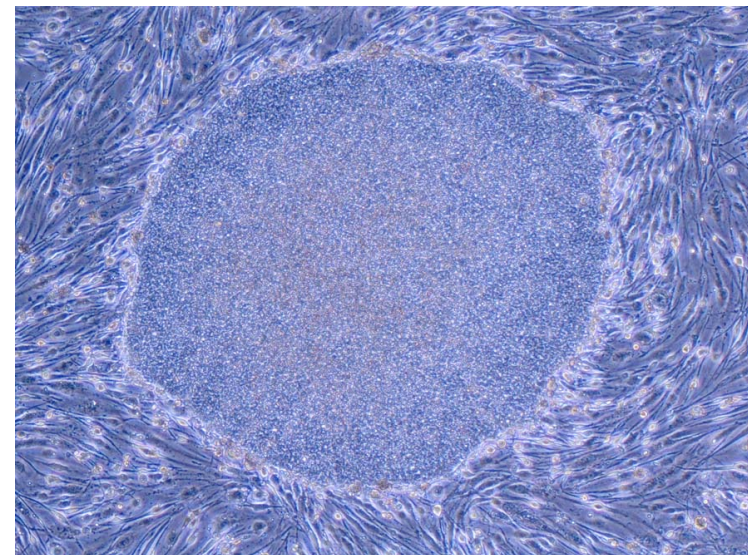


培養中のNIH3T3細胞

図6-4 ラット腹の電子顕微鏡写真。線維芽細胞の一部と密な膠原線維を示す。線維芽細胞では核のヘテロクロマチンと細胞質の粗面小体体が観察される。膠原線維の高倍率も見える。(Ralphs JR, Benjamin M, Thornett A: Cell and matrix biology of the suprapatella in the rat: A structural and immunocytochemical study of fibrocartilage in a tendon subject to compression. Anat Rec 231:167-177, 1991より)

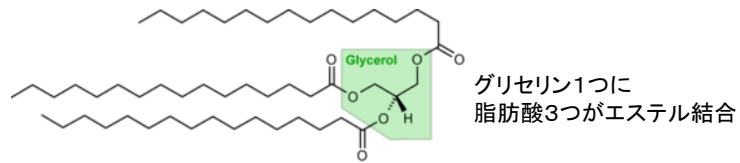


iPS細胞とフィーダー細胞(線維芽細胞)



脂肪細胞 fat cell (adipocyte)

①トリグリセリド(トリアシルグリセロール)を合成し、貯蔵する



②脂肪細胞の種類

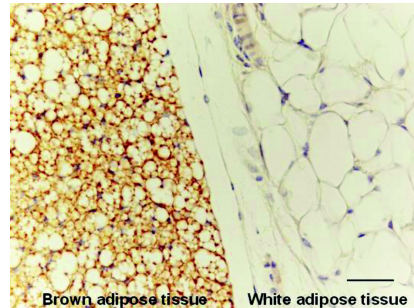
単胞脂肪細胞

: 白色脂肪組織を形成する

多胞性脂肪細胞

: 褐色脂肪組織を構成する

ミトコンドリアが豊富で褐色に見える



脂肪組織 adipose tissue

1. 白色脂肪組織(単細胞性脂肪組織)

原則的に1個の脂肪細胞は1個の脂肪滴を持つ
豊富な毛細血管によって小葉に分かれる。
神経終末は脂肪細胞には分布しない。
成人に見られる一般的な脂肪組織。

2. 褐色脂肪組織(多胞性脂肪組織)

原則的に1個の脂肪細胞は複数の脂肪滴を持つ
血管やミトコンドリアが豊富なので褐色に見える
(ミトコンドリアの働きで発熱作用をもつ)
発生や成長段階によって増減がある。
神経終末は血管と脂肪組織に分布する。

白色脂肪組織

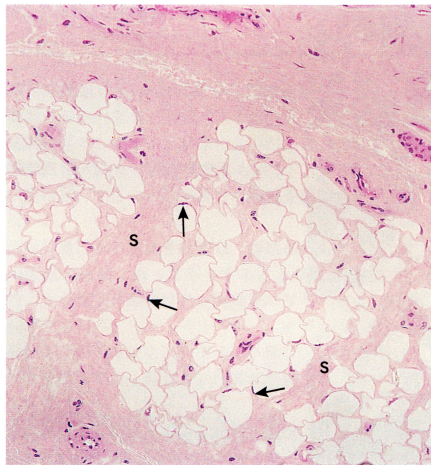
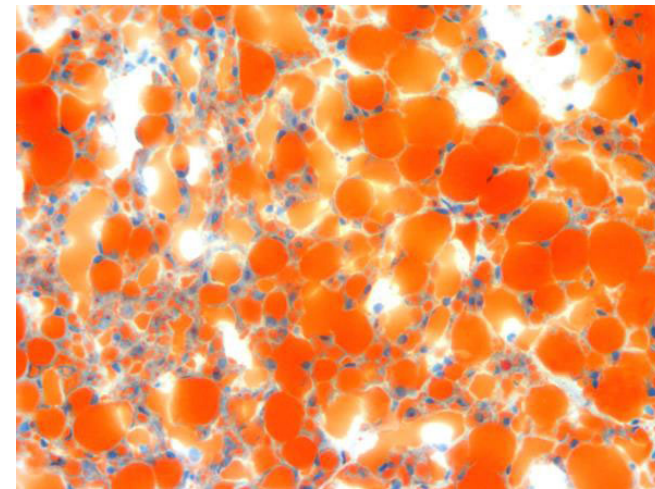


図6-6 サル皮下組織の白色脂肪組織を示す光学顕微鏡写真(×121)。脂肪は標本作製過程で有機溶媒により溶失している。細胞質と核(矢印)は細胞の辺縁にあることに注意。疎性結合組織性の中隔(S)が脂肪組織を小葉に分けている。

白色脂肪組織



スダン染色像

脂肪細胞は毛細血管に脂肪を輸送する

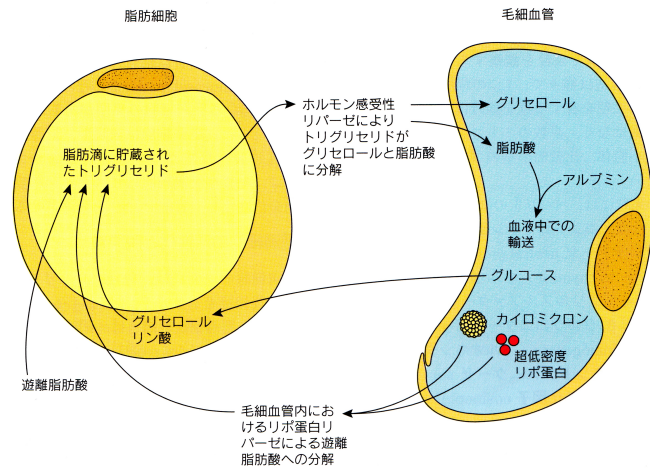
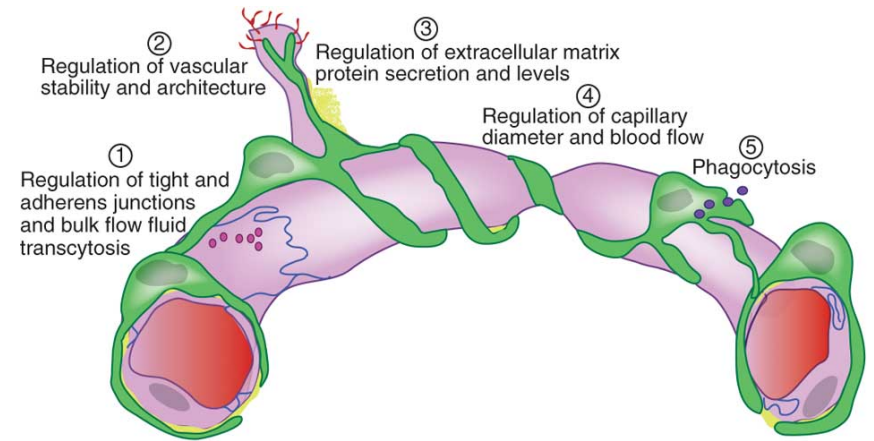


図6-8 毛細血管と脂肪細胞の間の脂質輸送を示す模式図。脂質はカイロミクロンと超低密度リポ蛋白(VLDL)の形で血液中を輸送される。脂肪細胞で合成されたリポ蛋白リパーゼは毛細血管腔に輸送され、脂質を遊離脂肪酸とグリセロールに加水分解する。脂肪酸は結合組織中に拡散して脂肪細胞に達し、そこで再エステル化されてトリグリセリドとして貯蔵される。脂肪細胞に貯蔵されたトリグリセリドは、必要に応じてホルモン感受性リパーゼにより脂肪酸とグリセロールに加水分解される。すると、これらは結合組織を経て毛細血管に入り、脂肪酸はアルブミンと結合して血液中を輸送される。毛細血管からのグルコースは脂肪細胞に輸送され、脂質に変換される。

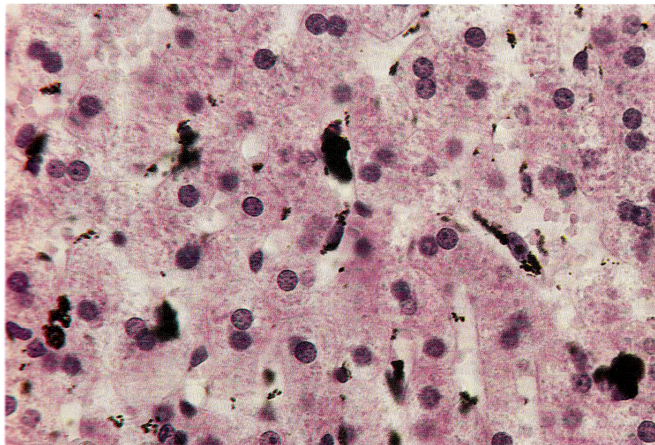
周皮細胞 pericyte



Nature Neuroscience 14, 1398–1405 (2011) | doi:10.1038/nn.2946

マクロファージ

老化細胞、死んだ細胞、異物、微生物などを
ファゴサイトーシスで取り込みリソソーム内で加水分解、
消化する。

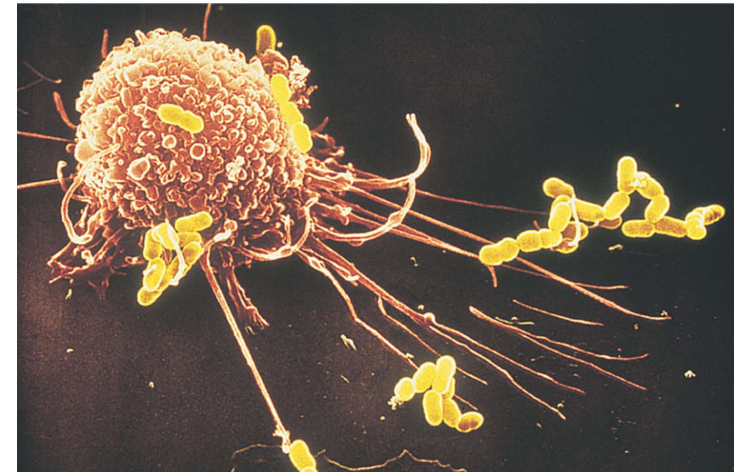


Kupffer cell

図6-13 墨汁を注入した動物の肝臓の光学顕微鏡写真(×540)。墨汁を食べ込んだクッパー細胞が分かる。

マクロファージ

老化細胞、死んだ細胞、異物、微生物などを
ファゴサイトーシスで取り込みリソソーム内で加水分解、
消化する。



形質細胞 plasma cell



異物や微生物の侵入に対して、
Bリンパ球から分化して生じる
抗原を産生、分泌し、
免疫に関わる

図6-15 形質細胞の微細構造を示す模式図。ヘテロクロマチンの配置は車軸状である(車軸核または車輪核)。(Lentz TL: Cell Fine Structure: An Atlas of Drawings of Whole-Cell Structure. Philadelphia, WB Saunders, 1971.より)

血液も結合組織に分類されるが細胞産生は異なる

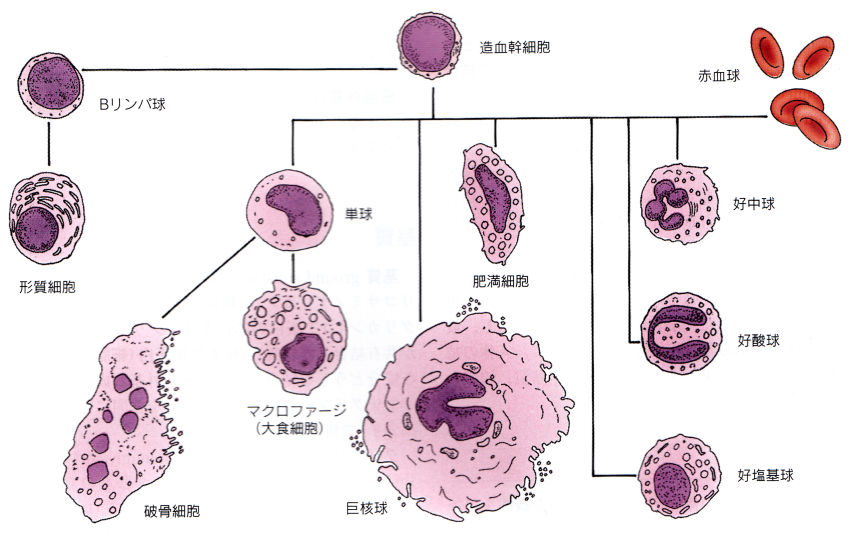


図6-1 結合組織細胞の起源を示す模式図。細胞の大きさは実際の比率とは異なる。

肥満細胞 mast cell

結合組織中にある最大級の細胞なので肥満細胞と呼ぶが、
体の肥満とは関係がない。
多量の顆粒を含む。
細い血管の周囲にあることが多い。
IgEを介したI型アレルギー反応に関与
骨髄由来。

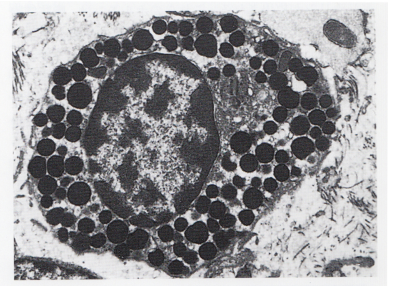


図6-10 ラット肥満細胞の電子顕微鏡写真(×4,845)。高電子密度の果粒が細胞質を満たしている。(Leeson TS, Leeson CR, Paparo AA: Text/Atlas of Histology. Philadelphia, WB Saunders, 1988.より)

図6-9 サル結合組織の肥満細胞(矢印)の光学顕微鏡写真(×540)。

IgE受容体に抗原が結合すると 多くの伝達物質が放出される。

伝達物質の種類と機能についてはP.102の記述を各自読んでおくこと。

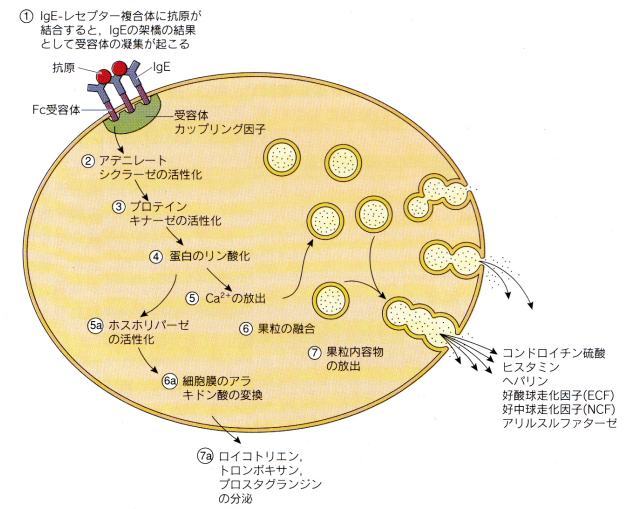


図6-11 肥満細胞の細胞膜上の免疫グロブリンE (IgE) に抗原が結合したときの状態を示す模式図。抗原-IgE受容体複合体が架橋し、脱果粒によってヒスタミン、ヘパリン、好酸球走化因子(ECF)、好中球走化因子(NCF)が放出される過程と、膜のアラキドン酸からロイコトリエンとプロスタグランジンが合成・放出される過程が進行する。

結合組織の定義と分類

狭義の結合組織

A. 線維性結合組織

広義の結合(支持)組織

B. 軟骨

C. 骨

D. 血液、リンパ

1. 疎性結合組織

2. 密性結合組織

3. 膠様組織

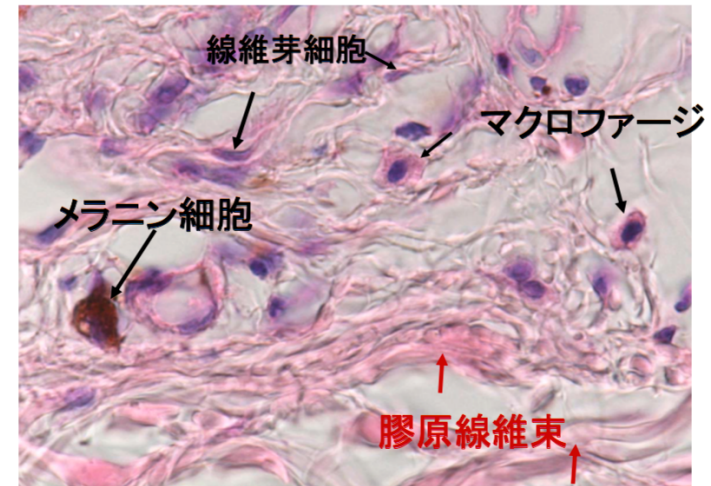
4. 細網組織

5. 脂肪組織

共通点:

- ①間葉細胞から由来
- ②細胞外基質に富む
- ③再生能が高い

疎性結合組織



線維性結合組織 真皮
HE染色 膠原線維と細胞成分

密性結合組織

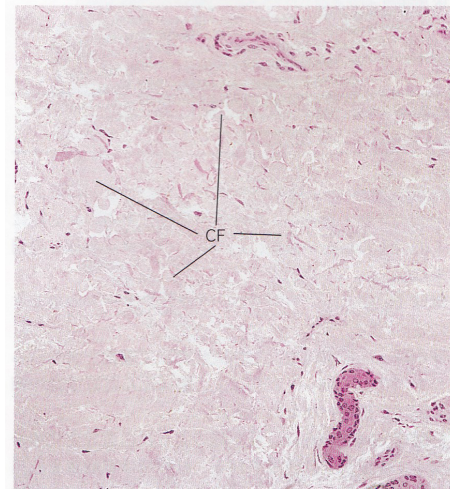
疎性結合組織とほぼ同じ成分だが、線維が発達して、細胞は少ない。外力に対し、強い抵抗力を示す。

1. 密不規則性結合組織
(交織線維性結合組織)

2. 密規則性結合組織

3. 細網組織

密不規則性結合組織 (交織線維性結合組織)



膠原線維束が三次元的に不規則に配列している。

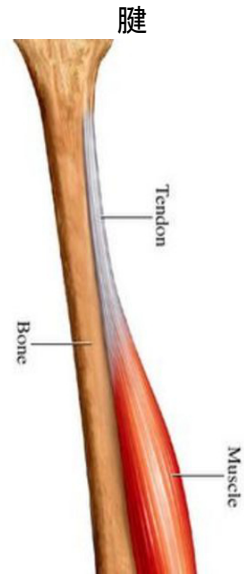
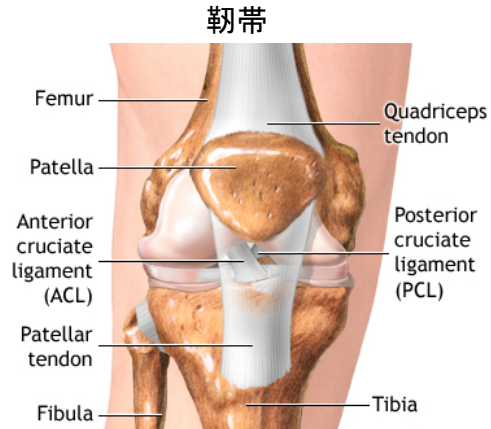
筋膜、真皮、骨膜、軟骨膜、関節包、器官の皮膜、心膜、心臓の弁、など

図6-17 サル皮膚の密不規則性結合組織の光学顕微鏡写真(×121)。不規則な走向をとる膠原線維束(CF)が密に存在している。

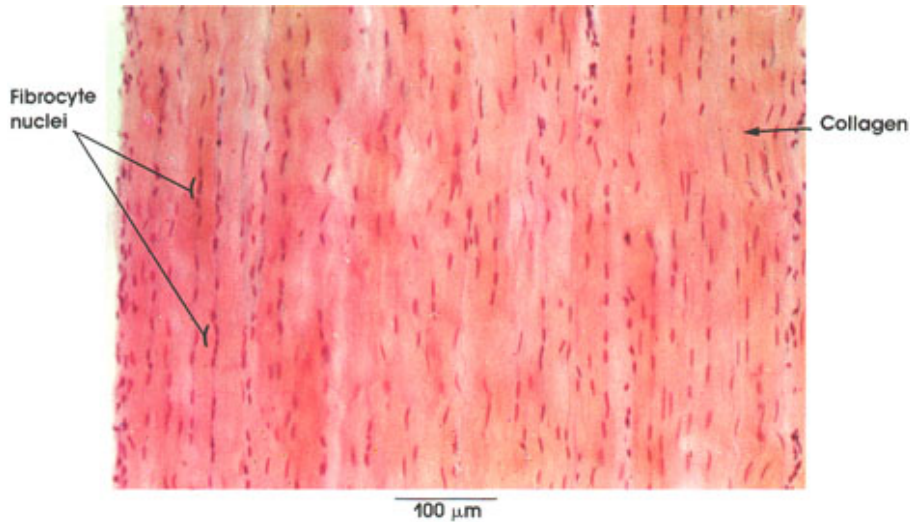
密規則性結合組織

膠原線維束が一方向に配列している。

腱、靭帯、など

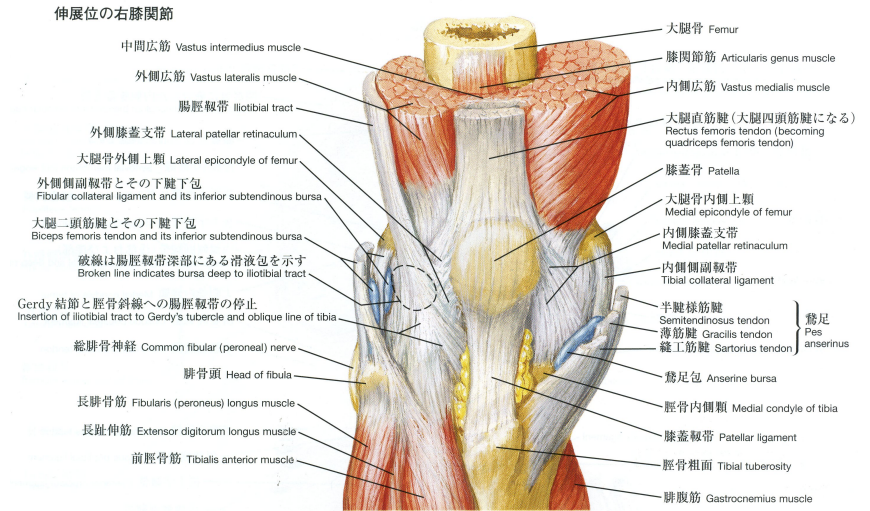


密規則性結合組織



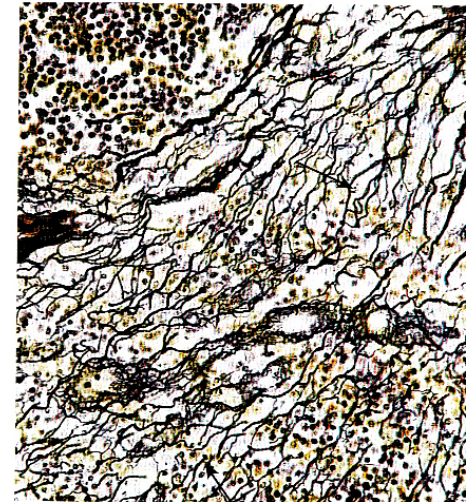
踵骨腱（アキレス腱）

密規則性結合組織



ネッター解剖学アトラス

細網組織 Reticular tissue



コラーゲン線維と線維芽細胞が方向性を持たず、網目状に散財する。

肝臓の類洞
脂肪組織
骨髄
リンパ節
脾臓
平滑筋
など

図6-20 細網組織（鍍銀染色）の光学顕微鏡写真（×248）。多数のリンパ系の細胞が細網線維（矢印）の網目の間に散在している。