

1-4

細胞死

ネクロシスとアポトーシスは、
どのように違うの？

ネクロシスは「火事」、アポトーシスは「解体工事」

細胞の死には大きく2つの種類があり、その1つがネクロシスだ。ネクロシスは、細胞が予期せぬアクシデントに遭遇することで起こる「アクシデント死」と言える。この際には、炎症がまるで家の火事のように広がり、周囲の健康な細胞や組織にも被害を及ぼす。ネクロシスの主な原因としては、外傷や熱傷などの物理的刺激、または心筋梗塞などにみられる強い虚血（血液の供給が不足し、組織や臓器が必要な酸素や栄養を受け取れない状態）が挙げられる。日本語では「壊死^{えし}」と呼ばれるこの現象では、細胞膜が損傷し、水分が細胞内に入り込むことで細胞が膨張し、いわゆる「土左衛門」状態になる。その後、リゾソームから漏れ出た分解酵素群が、周囲の組織を分解し、炎症反応をさらに拡大させる。この炎症こそが「火事」の

正体だ。

一方、細胞には意図的に死を選ぶ仕組みも存在する。それが「アポトーシス」だ。アポトーシスは、建物の解体工事がシートに覆われた状態で整然と進むように、細胞膜に囲まれたまま内部構造を分解し、最終的には小さな断片（アポトーシス小体）となる。例えば、オタマジャクシの尻尾が消える過程は、遺伝子的にプログラムされた形で細胞が自発的に死を選ぶアポトーシスの一例として知られている。ただし、アポトーシスは必ずしも遺伝子的プログラムだけで引き起こされるわけではない。不良タンパク質の蓄積や細胞状態の悪化などが原因で発生することもある。この現象は正常な発育や組織の恒常性維持において重要な役割を果たしているが、どのケースでも細胞は「意図的に」死を選んでいくのだ。

アポトーシスの特徴として、細胞膜の機能が維持されることが挙げられる。このため、リゾソームから分解酵素群が外部に漏れることはなく、ネクロシスのような炎症（火事）を引き起こすことはない。また、アポトーシスで死んだ細胞は、速やかにマクロファージ（免疫系を担う白血球の一種で、体内に侵入した細菌やウイルスなどの異物を食べ、分解する「食細胞」）によって処理されるため、周囲への影響を最小限に抑えることができる。この現象は、まさに「立つ鳥跡を濁さず」型の細胞死と言えるだろう（図7）。アポトーシス（apoptosis）という言葉は、ギリシャ語の「離れる」を意味する“apo”と「落ちる」を意味する“ptosis”を組み合わせ

カラダの小話

4

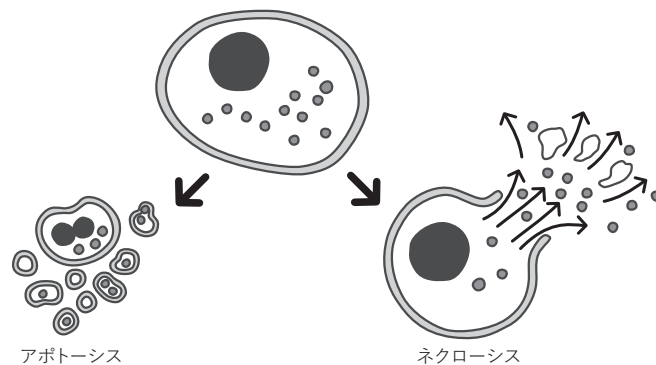
校舎も駅も古びれてゆく

Official髭男dismの楽曲『アポトーシス』は、「校舎も駅も古びれてゆく」という歌詞で、時間とともに変化する風景や人の生涯を象徴的に描写している。廃校や駅の廃止により、当初は有効利用されていた建物も次第に古びて使われなくなっていく様子は、細胞のアポトーシスにも通じる現象だ。この楽曲は、過疎地の現状を描きつつ、生命や時間の流れを象徴的に表現している。

アポトーシス細胞は、「私を見つけて」「私を食べて」と
マクロファージに助けを求める

細胞は、自身が不要になった場合に備え、「アポトーシス」と呼ばれる意図的な細胞死の仕組みを備えている。このアポトーシスでは、意図的に「自死装置」を起動する。この精巧なプ

図7 「立つ鳥跡を濁さず型自死」のアポトーシスと
「アクシデント死」のネクローシス



たものだ。1972年、オーストラリアの病理学者ジョン・F・カーさんによって、秋に木の葉が落ちる様子になぞらえて提唱された。カーさんは論文で「セカンドpはサイレントで、アクセントはtに」と発音方法まで指定している。

ロセスは、生命維持や個体形成において欠かせない役割を果たす。細胞がアポトーシスの「自死装置」を起動する状況として、以下の例が挙げられる。

- ① 遺伝子上に**プログラム**された指令に従う場合（計画的なアポトーシス）
- ② リンパ球（白血球の一種で、体内に侵入した病原体を認識し、排除する役割を担う免疫細胞）から「あなたはもう不要ですよ」という**死のシグナル**を受け取った場合（アクシデント応答型アポトーシス）
- ③ 細胞内の異常を感知し、自己の生存が組織全体に**害を与えると判断**した場合（アクシデント応答型アポトーシス）

細胞には、計画的に自己を消滅させる仕組み「アポトーシス」が備わっている。この現象は遺伝子上にプログラムされており、「計画的なアポトーシス」と呼ばれる。組織形成や個体維持に欠かせないこの仕組みは、アメリカの生物学者、ロバート・ホロヴィッツさんによって報告された。この仕組みの具体例として、ヒトの指の形成が挙げられる。手の細胞が増殖してグローブ状の塊を作った後、指の間にある不要な細胞がアポトーシスで削ぎ落とされて、指が形成される。つまり、指は「生えてくる」のではなく、不要部分が計画的に消えることで完成す

るのだ。また、先述したオタマジャクシの尻尾が消える過程も、この計画的なアポトーシスの代表的な例だ。

さらに、異常細胞を排除する緊急対応策として「アクシデント応答型アポトーシス」という仕組みがある。異常タンパク質の蓄積やDNAの損傷が発生した場合、細胞はまず修復を試みるが、修復が不可能と判断されると、「アポトーシス」を起動し、意図的に自己破壊を行なう。この「アクシデント応答型アポトーシス」は、異常細胞を排除することでカラダを守る役割を担うだけでなく、がん化を防ぐという重要な役割も果たしている。これは、細胞がカラダの安全を守るための緊急対応策と言えるだろう。

アポトーシスを起こした細胞は、「私を見つけて（ファインド・ミー）」シグナルや「私を食べて（イート・ミー）」シグナルを出して、マクロファージに掃除を依頼する。これを受けたマクロファージは、細胞膜上に提示されたホスファチジルセリンという「私を食べて（イート・ミー）」シグナルを認識し、その細胞を食べてしまう。そして、マクロファージ内でリソソームの酵素群によって細胞が分解される。この過程では、細胞膜が損傷しないため、細胞の内容物が周囲に漏れ出さず、周囲組織に炎症を引き起こすことはない。

寿命は「保証期限」、老衰は「保証期限切れ」

ヒトの体内では、毎日約2000グラム（ステーキ1枚分に相当する）の細胞が死滅し、新たに生まれ変わっている。1個の細胞の重さは平均すると約1ナノグラムとされ、1日で約2000億個の細胞が役目を終えると推定されている。同時に、同じ数の新しい細胞が生まれ、成人の細胞数（約40兆個）の約200分の1が毎日入れ替わっている計算になる。

細胞の寿命は種類ごとに異なり、その入れ替わり周期は以下の通りだ。

- ・好中球、消化管上皮細胞…数日
- ・血小板…数週間
- ・皮膚、赤血球、Tリンパ球…数ヶ月
- ・筋肉細胞、肝細胞…約1年
- ・骨細胞…数年

死んだ細胞は、皮膚では「垢^{あか}」として剥がれ落ち、消化管では便として排泄^{はいせつ}される。便の5～15%が剥がれ落ちた消化管の細胞だ。また、肺や肝臓では、マクロファージと呼ばれる「掃

除屋細胞」がこれ进行处理する。

老化とは、生理的機能の低下による不可避の変化であり、寿命の限界に達した状態と言える。老化した細胞や異常をきたした細胞は、アポトーシスによって除去され、新しい細胞に置き換わる。このプロセスは、カラダ全体の「善」を維持する上で非常に重要だ。損傷を受けた細胞を適切に除去することで、健康と生命を守る役割を果たしている。一見冷酷に思えるかもしれないが、この厳格なシステムのおかげで、私たちは健康を保つことができるのだ。その意味で、「寿命は『保証期限』、老衰は『保証期限切れ』と表現するのは的確だろう。

一方、異常をきたしても、アポトーシスを回避し、増殖し続ける細胞も存在する。それが「がん細胞」だ。がん細胞は自然に死滅することもあるが、強い生命力を持つがん細胞は生き残り続ける。だからこそ、臨床的に診断されるようになるまで発育した「がん」の治療は簡単ではないのだ。がん細胞はまるで細胞社会のギャングのような存在であり、少々の攻撃ではびくともしない強さを持っている。

2-3

細胞間 コミュニケーション

カラダ社会では、どのように
複雑なメッセージを伝えているの？

民主主義の調和が崩れると、ヒトは病気になる

この言葉は、ヒトのカラダの中で繰り返されている「細胞社会」を見つめると、深い意味を持つて響いてくる。ヒトの細胞は、さまざまな形状や機能を持ち、それぞれが独自の役割を果たしている。この細胞の多様性が、分業体制を可能にして生命を支えている。1個の受精卵が細胞分裂を繰り返し、多様な専門性を持つ細胞へと分化することで、組織や臓器が形成されるのだ。このプロセスは、DNA鎖に含まれる遺伝子群の中から、必要な情報を選択し、それを活用することで実現される。

呼吸や循環、消化吸収、運動、排泄など、多彩な機能が役割分担されることで、カラダ全体の調和が保たれる。こうした調和を維持するためには、細胞間のコミュニケーションと調整が

欠かせない。その重要な役割を担うのが、ホルモン、サイトカイン、そして神経系だ。脳はカラダ全体の司令塔のような存在だが、すべてを独裁的に統制しているわけではない。各臓器の細胞たちは、自分自身のためではなく、他の臓器や他の細胞のために働き、むしろ民主主義的な社会を形成している。各細胞が互いに情報を共有し、それぞれが独自の機能を調整することで、カラダ全体があたかも一つの社会のように調和しながら機能しているのだ。しかし、この調和が崩れたり、特定の細胞や臓器が暴走すると、カラダは病気に陥ることになる。ヒト社会において、ルールを破る人がいると社会が混乱を招くように、カラダ社会でも細胞間のコミュニケーションが乱れると問題が発生する。

ヒト社会では、音声や文字の形でシンボル化した「言語」を用いて情報を伝えるが、カラダ社会では、ホルモン、サイトカイン、神経伝達因子といった情報伝達物質がこの役割を担っている。これらの情報伝達物質は、細胞膜上のレセプター（受容体）を介して細胞に「信号」を送る。その信号は、「シグナル伝達分子」と呼ばれるタンパク質群によって、まるでオリンピックの聖火リレーのように、細胞内の中核である「核」へと届けられる。そして、「核」は、受け取った情報を基に必要なタンパク質を合成するための遺伝子を、まるでジュークボックスでレコードを選ぶかのように選択する。その結果、生成されたタンパク質群が、それぞれの細胞に適切な機能を発揮させることになる。

カラダの小話

10

色によるコミュニケーション

信号機をはじめ、日常生活において色の違いを合図とするコミュニケーションが多く活用されている。病院は24時間体制の運営が必要であるが、看護師さんたちの交代時間になると、だれがon dutyでだれがoff dutyなのか分かりづらいという問題があった。また、off dutyの人は電話が鳴っても出ないことが多いので、それが「印象が悪い」結果に繋がっていた。この問題を解決するために、筆者の勤務先では看護師ユニフォームを日勤帯と夜勤帯で色分けする2色制を導入した。この方法は結構画期的で、そつと背中を押す「ナッジ」の好事例でもあり、看護業務の効率化にも貢献した。その成果として、2019年には厚生省と日本看護協会による「看護業務の効率化先進事例収集・周知事業」で最優秀賞を受賞した。

メッセージ・イン・ア・ボトル…細胞社会の伝言ゲーム

細胞はさまざまな方法で互いに連絡を取り合いながら協調している。その主な仕組みは以下の通りだ。

- ① **接触応答（コンタクト・レスポンス）**…細胞膜に存在する「接着因子」を介して、隣接する細胞同士が「ドア・ノック」方式で情報を伝達する。例えば、肝臓細胞と網膜細胞を混ぜ合わせると、同じ種類の細胞同士が自然に集まり塊を形成する。この現象は、他の異なる種類の細胞を混ぜた場合でも観察される。接着因子が、自分と同じ種類の細胞を識別する能力を持つためであり、組織形成に重要な役割を果たす。接触応答には、お互いを監視し合いながら、勝手な増殖を抑制する機能もあり、その場合は「コンタクト・インヒビション」と呼ばれる。

- ② **神経伝達**…組織がスムーズに機能するためには、迅速な「ホウ（報告）レン（連絡）ソウ（相談）」が必要と言われるが、その中心となるのが神経系だ。神経細胞は、神経細胞から伸びる長い突起の軸索を介して、電気信号でスピーディーに情報を伝達する。有線電話のような仕組みで、情報を一方向に送る。情報の混線を防ぐため、上行性と下行性の複線化やグ

リア細胞による絶縁が活用されている。また、神経線維間の伝達には、「神経伝達因子」と呼ばれる物質が利用される。

③ **内分泌（エンドクリン）**…ホルモンやサイトカインが、血流を介して遠く離れた細胞に情報を届ける仕組みを内分泌（エンドクリン）と言う。これらの情報伝達物質が特定のレセプターを持つ細胞に到達すると、その細胞の応答を引き起こす。この仕組みは、映画『メッセージ・イン・ア・ボトル』で描かれた、「瓶に入れたメッセージが海を渡り、遠くの浜辺に届く」というシーンを連想させる。ホルモンとサイトカインはどちらも大事な情報伝達物質だが、それぞれ性格が異なる。ホルモンは、特定の内分泌臓器から分泌され、血液を介して、標的細胞に送られる「メール」のような「調整役」だ。標的細胞は特定のレセプターを持ち、これが「メール・アドレス」に相当する。ホルモンは、視床下部や下垂体をはじめとする脳内の内分泌組織からも分泌される。これを踏まえると、ホルモンを産生する内分泌臓器は「脳の出張所」とも言えるかもしれない。

一方、サイトカインは、特定の内分泌臓器からではなく、免疫細胞を中心として多くの細胞から分泌される。炎症が発生した局所から分泌されることが多く、その場合は炎症性サイトカインとも呼ばれる。働きは「メールの一斉配信」のように、「ここで炎症が起きているぞ!」と全身の細胞に緊急連絡を送るものだ。この連絡により免疫応答が誘導され、

全身をパトロールしていた好中球は、サイトカイン警報を感知して炎症が起きた事件現場へと急行する。

④ **オートクリン・パラクリン**…オートクリンとは、細胞自身が分泌した情報伝達物質を、その細胞自身のレセプターで感知し、自己刺激を行なう仕組みだ。パラクリンは、近くの細胞が分泌した情報伝達分子を感知し、指令を受け取る仕組みだ。EGF、PDGFなどの増殖因子も広い意味でのサイトカインに分類されるが、これら増殖因子は、オートクリンやパラクリンの局所で機能することが多い。

これらの仕組みは、「自助」「共助」「公助」にたとえられる。オートクリンは「自助」、接触応答とパラクリンは「共助」、内分泌と神経伝達は「公助」の仕組みという感じだ。また、これらの情報伝達系は、互いに協力して働くことも多い。例えば、大けがをしてショック状態になると、交感神経を介して、心臓には収縮力の増加、末梢血管には収縮の指令が送られる。同時に、副腎髄質は血圧上昇ホルモン「ノルアドレナリン」を、腎臓は同じく血圧を上昇させる「レニン」を分泌する。このように神経系と内分泌系の連携プレーによって、血圧は正常に維持されることになる。

「ウサギさんとカメラさん、どっちがいいの？」

カラダの小話10でとり上げた「看護師ユニフォーム2色制」は、業務を効率化し働き方を改善するための取り組みだった。その働き方を象徴する話として、イソップ寓話の「ウサギとカメラ」が思い浮かぶ。ウサギは途中で休憩を取りながら進み、一方カメラはゆっくりと休まずに地道に歩き続け、最終的にはウサギを追い越し勝利する。かつては、コソコソ地道に頑張る「カメラさん」の働き方が良いとされていたのだ。しかし最近では、早く仕事を終えて、早く休む「メリハリのついたウサギさんの働き方」が良いとされ、評価が逆転してしまった。では、皆さんにとっては、ウサギさんとカメラさん、どちらが良いのだろうか？「ゆっくり仕事して、終わらなかつた業務は、残業する」方が、ストレスもミスも少なく、残業代ももらえて、みんなハッピーなのかもしれない。しかし、早く（普通に）帰りたい人が自由に帰れない職場環境はダメだ。2019年に『わたし、定時で帰ります。』という朱野帰子さん原作のテレビドラマがはやった。この作品の主人公、東山結衣（吉高由里子さん）はこう語っている…「定時で仕事を終えて、大事な人と会って、ゆっくり休んで、美味しいものを食べて……。そういう生活をみんなが送れるようにしたい。」。長い残業時

間が続く職場環境は不健康だ。だからこそ、普通に帰りたい人が早く、普通に帰れる職場が求められる。これを実現するには、業務の効率化や協力体制が必要不可欠だ。ここは執行部の方々の手腕が問われるところだと思う。

「内分泌」と「外分泌」…カラダを支える2大システム

カラダには、「内分泌」と「外分泌」という2つの分泌系が存在する。内分泌では、ホルモンが血液中に分泌されて全身を巡ることで作用する。「カラダ内部への分泌」という意味で「内分泌」と呼ばれる。一方、涙や汗はカラダの外へ分泌されるため「外分泌」と呼ばれる。消化酵素は消化管内腔へ分泌されるが、消化管内腔は口や肛門を通じて外界と繋がっているため、これも「外分泌」に分類される。この2つの仕組みは、カラダの調和を維持する大切な役割を担っている。

ホルモンの名称には、「〜オン」や「〜イン」で終わるものが多い。代表例として、インスリン、グルカゴン、アドレナリンなどが挙げられる。「オン」や「イン」は、「小さな活性分子」