

# 細胞外基質

## 細胞 (Cell)と細胞外基質(Extracellular matrix)

生体組織は細胞と細胞以外のものから構成されます。細胞以外のものには細胞と細胞の間を埋める物質が含まれます。細胞は線維状またはシート状の構造物に結合し、組織→器官→固体といった階層構造を構築していきます。細胞間のつながりや、機能を制御するこうした環境物質を細胞外基質（細胞外マトリックス）とよびます。

細胞外基質は細胞の活動（増殖、分化、移動、代謝、形態）に影響を与えることで、生命現象（発生、加齢、炎症、創傷治癒、免疫）そのものに大きく関わっています。こうした細胞外基質は一説には300から400種類存在すると言われ、いかに細胞外基質の持つ情報が複雑かを物語っているかが予想されます。

細胞外基質の中で、もっとも多く含まれているのが膠原繊維や基底膜の主成分である**コラーゲン**です。生体のタンパク質のほぼ1/4を占めます。次に多いのが弾性繊維の主成分である**エラスチン**です。**フィブリリン**と結合してる場合も多く、これらを総称して線維性構造タンパク質と呼びます。その他にもフィブロネクチンなどの糖たんぱく質や、プロテオグリカンなどの複合糖質など様々な種類が知られ、その構造、機能研究が活発に行われていますが、未だ不明な点も多くあります。

## 線維性構造タンパク質

### コラーゲン (Collagen)

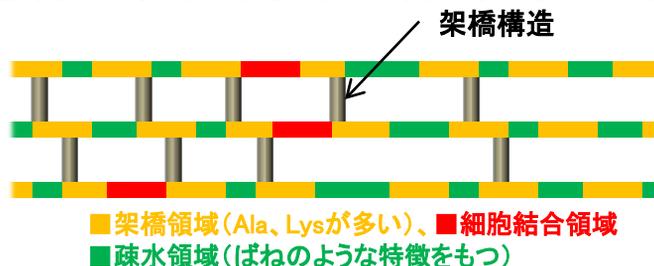
分子量約10万の3本のポリペプチド鎖が右巻きのらせん構造（トリプルヘリックス）をとります。グリシン、プロリン、ヒドロキシプロリンに富み、強い張力に耐えられます。コラーゲンには約30種類の型（タイプ）が知られますが、骨などの結合組織にはI型コラーゲンが主に含まれています。I型コラーゲンは分子が少しずつずれながら会合して太い剛直な線維を作り組織に強度を与えています。



トリプルヘリックス構造

### エラスチン(Elastin)

エラスチンは分子量約6.7万のトロポエラスチンが細胞外でリシルオキシターゼによりリシン間でデスモシン架橋構造を形成することで、非常に架橋構造に富む状態になったものをいいます。エラスチンはフィブリリンと結合した弾性繊維として存在し、組織に弾力性・伸縮性を付加させます。これは架橋構造に富むエラスチンが持つゴムのような性質が理由で、多くの組織に柔軟性を生み出します。疎水性アミノ酸が多くアラニン、グリシン、バリン、プロリンだけで80%以上を占めます。



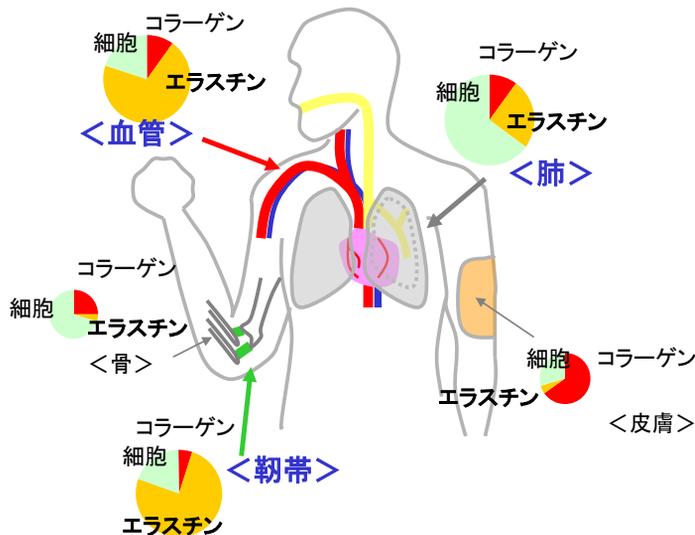
### フィブリリン(Fibrillin)

フィブリリンは分子量約37万で弾性繊維、細網線維内に存在しエラスチンに結合していることが多く、弾性繊維の構造を維持しています。システインに富み13%程度含まれます。



微細繊維構造

# 結合組織の構成

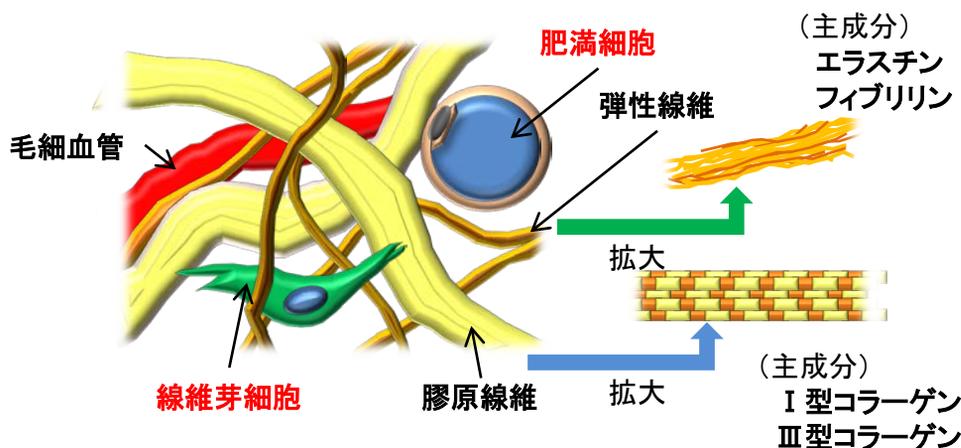


結合組織の細胞外基質含有率(乾燥重量比)

## 線維性結合組織(Fibrous connective tissues)

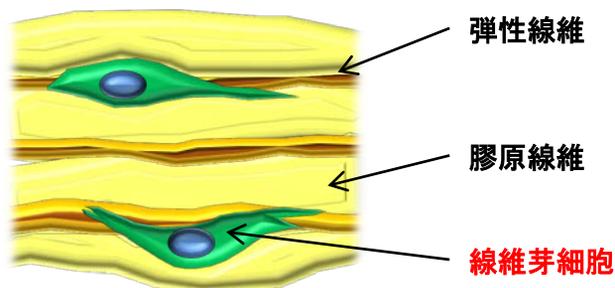
結合組織とは、細胞や細胞外基質(線維状、シート状、液状物質)などの構成物を結合し、生体構造を支持する組織をいいます。結合組織は、血液や線維組織、軟骨・骨などの硬い支持組織など多様な構造が見られます。また組織の運動機能に応じてコラーゲンを主体とした膠原線維とエラスチンを主体とした弾性繊維の含有率が異なります。伸縮運動を要する血管や肺にはエラスチンが多く含まれ、強度を要する骨や腱にはコラーゲンが多く含まれます。また病気や加齢によりこうした細胞外基質の含有率は、変化することが知られています。

## 線維性結合組織の構造



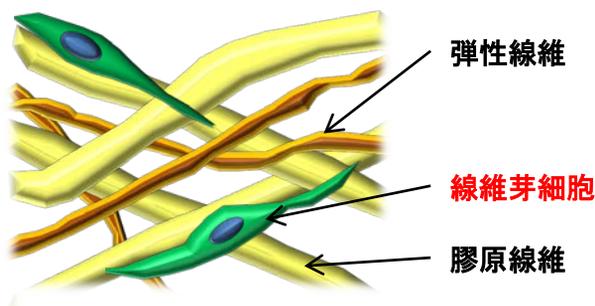
### 疎性結合組織 (Loose, areolar connective tissues)

多数の細胞と不規則配列の線維性基質を含みます。膠原線維と弾性繊維が主要構成線維であり、一部の造血組織やリンパ組織などには細網線維を含みます。主に皮下、管状臓器壁の上皮組織下に見られます。



### 密平行線維性結合組織 (Dense regular connective tissues)

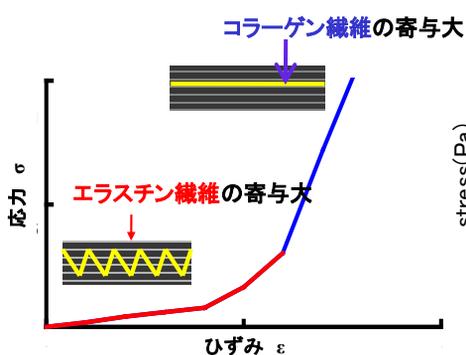
同方向に配列する緻密な膠原線維と弾性繊維で構成される組織で、ほとんど細胞成分を含みませんが一部線維芽細胞を内部に含みます。靭帯や腱の組織に見られます。



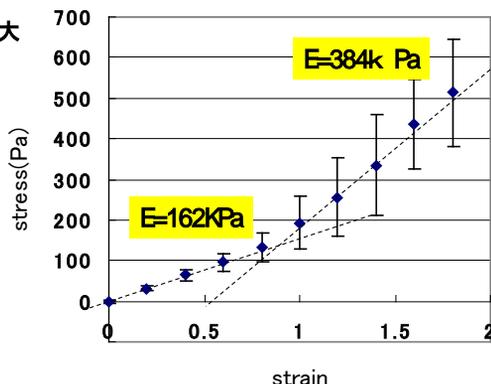
### 交織線維性結合組織 (Dense irregular connective tissues)

緻密で不規則な配列の膠原線維と弾性繊維で構成される組織で、関節包や深筋膜を形成したり肝臓の周囲を包む組織や真皮組織に見られます。

## 生体組織の力学特性 およびコラーゲンとエラスチンの力学特性



生体軟組織の力学特性モデル



ブタ大動脈(中膜)の応力-歪曲線

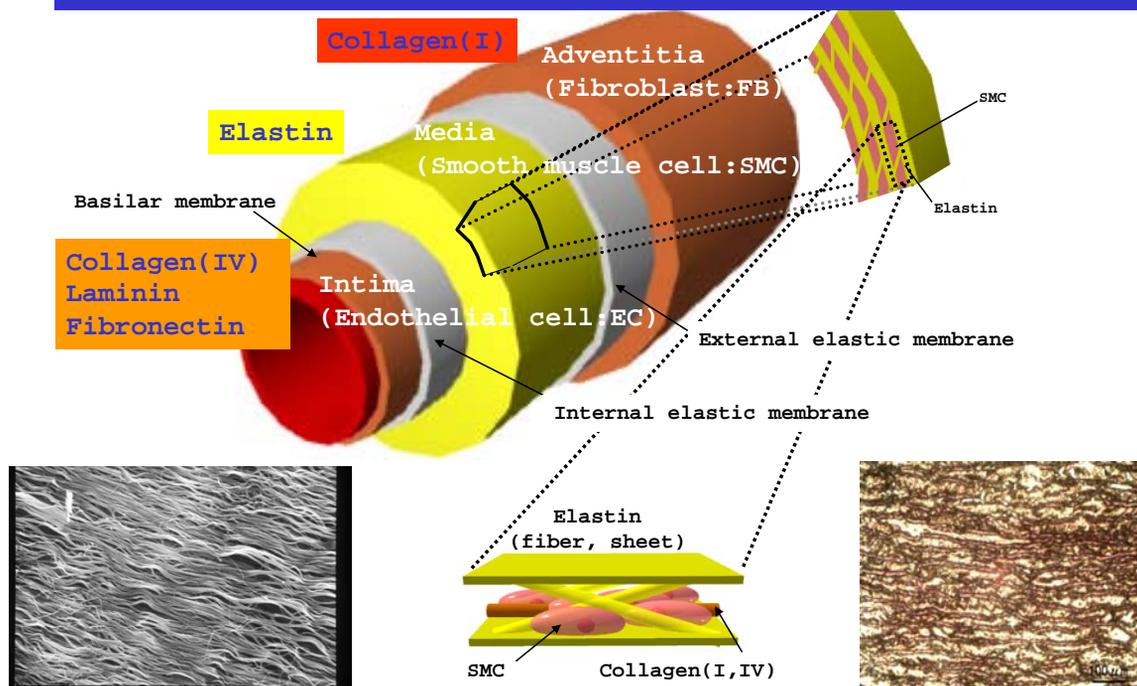
### 生体の力学特性 (硬い組織を除いた軟組織) について

単軸引っ張り試験により得られる応力-ひずみ曲線は、断面積当たりの力（応力 $\sigma$ ）で変形した歪を表し、一般的に応力軸に対してJ型の曲線を描きます。こうした組織の硬さや伸縮性は、コラーゲンやエラスチンの含有比率および、その微細な線維構造に大きく依存しています。

たとえば、組織自体の膠原繊維（コラーゲン）が緩んだ状態（左図のモデル中の黄色でしめた線）では弾性繊維（エラスチン）の小さな力で伸長する（左図のモデル中の細い線）性質（グラフの赤線部分）が現れますが、膠原繊維が伸びきった状態からは（グラフの青線部分）、剛性を持ち伸長しにくいコラーゲンの性質が現れ、同じだけひずみを生むのに大きな応力を必要とします。この他にも線維の太さや、配列といった構造も関係するため複雑な力学特性が形成されます。

右図は実際の豚大動脈の中膜の応力-歪曲線ですが、有る程度までの歪までとそれ以上の歪では明らかに弾性率が異なる挙動を示し、ひずみが大きくなる領域で応力が大きくなっていく様子が見て取れます。

## 動脈血管構造(細胞外基質と細胞)



SEM写真(弾性繊維以外は薬品で除いた血管中膜)

断面写真(エラスチンが染色されている)

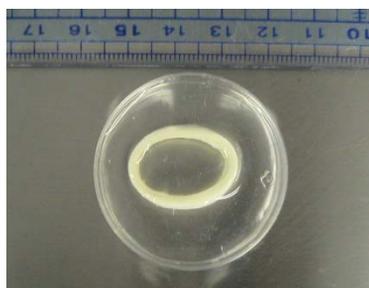
### 組織の微細構造(動脈)

ここではエラスチンが多く含まれる血管構造について説明します。一般的に血管は内膜(Intima)、中膜(Media)および外膜(Adventitia)の3つの領域から構成されています。主に黄色で示した中膜部分にエラスチンが多く含まれ、太くて血圧がかかる血管ほどその含有率は高くなります。さらに細かく見ると弾性板と呼ばれるシート状の構造で層状に区切られ、その間に血管平滑筋細胞が存在し、さらに線維状の弾性繊維が、血管の円周方向に配列し、それとともに平滑筋細胞も配列した構造をしています。外膜部分は膠原線維、内膜部分には基底膜などのコラーゲン成分が豊富です。こうした特徴的な構造が、血管を脈打たせ、収縮したり弛緩する運動に対応でき、生命現象が維持されています。

下図は豚大動脈を輪切りに対して、エラスチンを分解するエラスターゼを作用させた写真(左)と、コラーゲンを分解するコラゲナーゼを作用させた写真(右)になります。こうした処理により血管に働く収縮力はエラスチンにより維持され、エラスチンが消失することで血管壁が引き締まる力が失われ、血管壁が厚くなります。実際の収縮力は平滑筋細胞により行われますが、エラスチンがない血管では復元力がなく、硬化していきます。



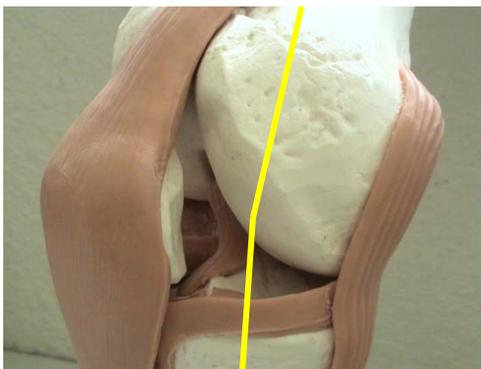
エラスターゼ処理血管



コラゲナーゼ処理血管

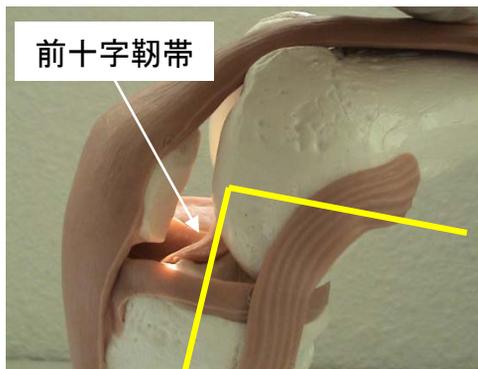
# 靱帯構造（膝関節）

膝を伸ばした状態



膝を曲げた（約90度）状態

※靱帯線維が90度ねじれる

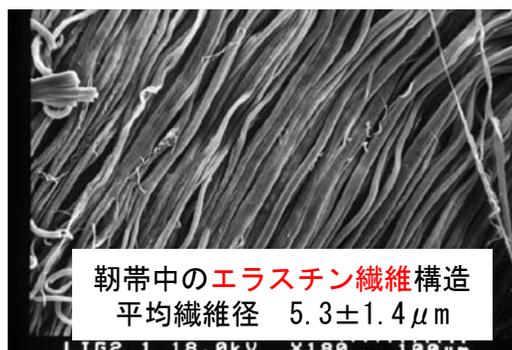
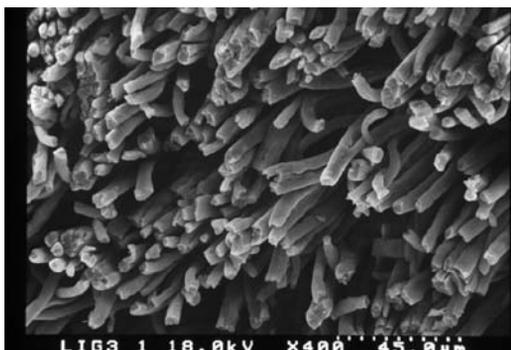


## 組織の微細構造（靱帯）

靱帯は骨と骨を繋ぎ、体のあらゆる動きを安定化させる働きを担います。上図は膝関節の靱帯模型ですが、膝を曲げる際に靱帯が引っ張られたり、捻じれたりして動きを安定化させています。靱帯（特に前十字靱帯：ACL）は断裂損傷を受けると自然には治癒されにくい組織です。現在行われている自家腱移植による治療は、膝の不安定性、疼痛などの影響から、自家腱が利用できない場合もあります。

腱や靱帯組織はほとんど膠原線維と弾性繊維からなる**密平行線維性結合組織**です。腱は骨と筋肉を繋ぎコラーゲンが多く含まれるのに対し、靱帯では関節の動きに応じてコラーゲンやエラスチンの比率が異なっています。

特に項（うなじ）靱帯や脊椎間の黄靱帯はエラスチンの含有率が高いことが知られています。下図はウシ項靱帯をギ酸処理して弾性繊維のみにしたSEM写真です（左：断面図、右：上面図）。弾性繊維が配向した構造であることがわかります。



靱帯中の**エラスチン**繊維構造  
平均繊維径  $5.3 \pm 1.4 \mu\text{m}$

# エラスチン研究

## エラスチンが関係していると考えられる病気

エラスチンを含む弾性繊維が多く含まれている部分の機能障害は、エラスチンの減少や劣化と大きく関係していると考えられています。

たとえば以下のような病気があげられます。

- ・ 血管系  
(心臓・脳血管障害などの動脈硬化、動脈瘤、高血圧)
- ・ 皮膚系  
(膠原病、皮膚硬化、過伸展など)
- ・ 靭帯系  
(関節、脊椎の不安定性)、
- ・ 肺系  
(慢性閉塞性肺疾患、肺線維症)
- ・ その他 (しわ、たるみ)

## 再生医療材料研究

弊社と共同研究相手である三重大学とでは、再生医療用材料として、こうしたエラスチンに関連した疾患の再生医療として、組織再生を目指した研究を行っております。

- ・ 人工 (再生) 血管
- ・ 人工 (再生) 皮膚
- ・ 人工 (再生) 靭帯・軟骨・骨
- ・ 人工 (再生) 肺

その他にも研究を行っています。