

# 血液

久米新一

京都大学大学院農学研究科

# 結合組織の細胞

- 繊維芽細胞：基本的な細胞で各種繊維を形成する
- 細網細胞：細胞相互が突起で結び、網を形成.
- 脂肪細胞：細胞質に多量の脂肪を貯蔵
- 色素細胞：メラニン色素を持つ細胞で、伸縮性に富む
- それ以外に、大食細胞（マクロファージ）、肥満細胞、形質細胞（抗体産生）、血球（赤血球、白血球など）がある.

# 血液(体重の7-8%)の成分と量

- **細胞成分**(ヘマトクリット:40-45%)
  - 赤血球(細胞成分の大部分)、白血球、血小板
- **血漿成分**(約55%)
  - 水(91-92%)
  - タンパク質(7-8%)
  - 脂質(1%)
  - それ以外に、糖質、アミノ酸、無機塩類、ホルモンなどが含まれる

# 血管

- **動脈**: 重くて丈夫な弾性繊維と平滑筋でできた厚い壁がある
- **毛細血管**: 血管系の最小単位であり、毛細血管の壁の厚さは約 $1\mu\text{m}$ と非常に薄く一層の細胞でできている: 血液と組織の物質交換は毛細血管で行われる
- **静脈**: 静脈の壁は動脈より薄い、弾性繊維と平滑筋がみられる: 大静脈は大動脈よりやや大きな断面積があり、静脈経内の血液量は動脈系の血液量よりも数倍多い

# 血圧

- 重力によって血圧は異なり、立っているヒトの動脈血圧は頭部(51mmHg)、心臓(100mmHg)、脚部(183mmHg)になる:寝ている場合はほぼ100mmHgになる
- 脚部の静脈血を心臓に戻すために、脚の筋肉の収縮と静脈内の弁が働く
- 毛細血管の血圧は静脈より高く、毛細血管の細さは血液と組織間で迅速に物質交換を行える

# 血漿

- 約9.2%の有機質、約0.8%のミネラル、90%の水
- **血漿タンパク質(6-8%)**: アルブミン・グロブリン・フィブリノーゲンに大別される。プロトロンビン・各種リポタンパクなど
- **無機イオン・微量元素**: ナトリウム・カリウム・カルシウム・銅・鉄・炭酸塩・重炭酸塩など
- **栄養分**: ブドウ糖・アミノ酸・脂質(リポタンパク質)
- **ホルモン**
- **老廃物**: 尿素・クレアチニンなど

# 血漿タンパク質の機能と生成

- **機能**: 物質の運搬、緩衝作用・浸透圧(陰イオンとして作用)、栄養源(窒素の給源)、血液凝固(フィブリノーゲン、プロトロンビンなど)、**抗体形成**(免疫グロブリンなど、免疫に関与する液性物質(補体、サイトカインなど)、血液の粘性保持
- **生成**: **免疫グロブリン**は**プラズマ細胞**で生成されるが、それ以外のグロブリン、アルブミン、フィブリノーゲンなどは**肝臓**で生成

表、各動物の血中タンパク質濃度 (g/dl)

	血漿タンパク	アルブミン	グロブリン	フィブリノーゲン
馬	6.84	3.25	3.25	0.34
牛	8.32	3.63	3.97	0.72
羊	5.74	3.07	2.31	0.36
豚	(6.30)	2.03	3.27	
鶏	(4.62)	1.82	2.80	
ヒト	7.37	4.5	2.5	0.37

( ) は血清タンパク

- ・ アルブミンは鶏の卵白が語源であり、分子量が小さく、量が多いため、血液の浸透圧調整を担う
- ・ グロブリンは免疫グロブリンとしての役割



# 毛細血管の物質交換

- 水と分子量の小さい溶質（塩類、糖類、アミノ酸など）は比較的容易に毛細血管から組織間隙に拡散できるが、毛細血管内の圧力によって一部の流体が壁から隔壁ろ過される：タンパク質は通り抜けられない
- 毛細血管はタンパク質以外の溶質が自由に出入りするので浸透圧作用がない：血中のタンパク質はコロイド浸透圧があり、動脈の先端部の血圧がコロイド浸透圧より高く、静脈の先端部では低いため、液体は動脈先端部では押し出され、静脈先端部では再吸収される（組織であふれた液体はリンパ液となり、リンパ管に排出され、静脈にもどる）
- 血漿タンパク質は血液を血管内に保つために必須の役割をしている（組織間液の水を血管に取り込む）

# 血 球

血液中に浮遊している細胞で、赤血球と白血球（複数の細胞種を含）に区別される。血球には寿命があり、絶えず新生・破壊が行われている。

系統発生的に血球の原始型は海綿動物・扁形動物などにみられる遊離細胞である。白血球を経て赤血球に分化発達する。

(1) 赤血球：中央部のくぼんだ円板状で、造血組織中では有核であるが、核の退化・細胞外への放出・消失後（脱核）に循環血中にでてくるので、無核である。

(2) 白血球：ひろく動物界に分布する。いろいろの種類に分けられ、形態・機能に差異がある。

表、各動物のヘマトクリット値 (Ht)、ヘモグロビン (Hb) 含量と血液量

	Ht (%)	Hb (mg/dl)	全血量 (ml/kg・体重)
馬	42.0	11.1 (8-14)	61-110
牛	40.0	11.5 (9-14)	52-60
羊	32.0	12.6 (10-15)	57-66
豚	41.5	13.3 (10-16)	52-69
鶏	32.0	11.2	65
ヒト	44.5	14.4 (12-17)	77
ラット	46.0	14.8 (12-17)	52-83

全血量：体内にある血液の全量で、体重の1/13程

Ht：血液中に占める血球の容積の割合

# 赤血球

- ・血球の中でもっとも多く、鉄を含んだヘモグロビン(赤い色を示す)で構成され、肺から全身の細胞に酸素を、細胞から肺へ二酸化炭素を運搬している
- ・寿命が過ぎた赤血球は脾臓や肝臓で大食細胞(マクロファージ)に破壊され、ビリルビン(黄緑色の物質)に変化し、胆汁として肝臓から腸へ排泄される
- ・赤血球はミトコンドリアを持たず、酸素を必要としない嫌気性解糖でわずかなエネルギーを産生する

# 赤血球

- ・**黄疸**：過剰のビリルビンが血液に入り、全身が黄色味をおびた病態
- ・**溶血**：血色素が血球外にでること（採血などの時に赤くなる場合は、赤血球の破壊による）
- ・**酸素親和性**：赤血球内のヘモグロビンと酸素の結合強度を示す
- ・**毛細血管**：1－数個の内皮細胞が作る管で内径は1－2個の赤血球が通り抜けられる（閉鎖血管系）

## 表、各動物の赤血球数

	赤血球数 (100万 / $\mu$ l)
馬	7.5 (6-9)
牛	6 (5-7)
羊	10 (8-13)
豚	14 (13-17)
鶏	3.5 (3-4.5)
ヒト	5 (4-5.5)
ラット	8 (5.5-10)

赤血球数は性、年齢、栄養状態、  
妊娠などによって異なる

### 赤血球の大きさ

哺乳類:

直径 (4~8 $\mu$  m)

厚さ (1.5~2.5 $\mu$  m)

鳥類:

長径 (12~15 $\mu$  m)

短径 (7~9 $\mu$  m)

# 赤血球の新生と寿命

- 新生：胎児期には肝臓、脾臓、リンパ節などで作られるが、出生後は骨髄だけで作られる。
- エリスロポエチン(赤血球の維持)、ビタミン $B_{12}$ (赤血球の成熟)が重要な役割をする。
- 寿命：ヒト(90-140日)、豚(62-71日)、羊(46-55日)、牛(50-60日)、馬(140-150日)、マウス(20-30日)
- タンパク質のなかでヘモグロビンの寿命は長い(数分の寿命のものもある)

# 酸素の運搬と貧血

- ヘモグロビン分子: 赤血球の主成分  
鉄を含む色素ヘム1個とタンパク質グロビン1個からなるサブユニットが4個結合している: **2価の鉄は酸素を運べるが、3価の鉄は酸素を運べない**
- ヘモグロビンによる酸素の運搬と貧血  
ヘモグロビンと酸素が結合して細胞に酸素を運搬するが、循環血液中の赤血球が少ない状態を貧血と呼ぶ。これは合成から崩壊に至る多様な原因で起こる病態の総称である。



# 硝酸塩中毒

- **メトヘモグロビンによる酸素運搬能阻害**

ヘモグロビンに亜硝酸塩が結合するとメトヘモグロビンを形成 ( $\text{Hb} + \text{NO}_2 \rightarrow 2$ 価鉄を3価鉄にする)するが、メトヘモグロビンは酸素を運搬できないため、家畜は酸素欠乏になり、死に至る

- **飼料中の硝酸塩の影響**

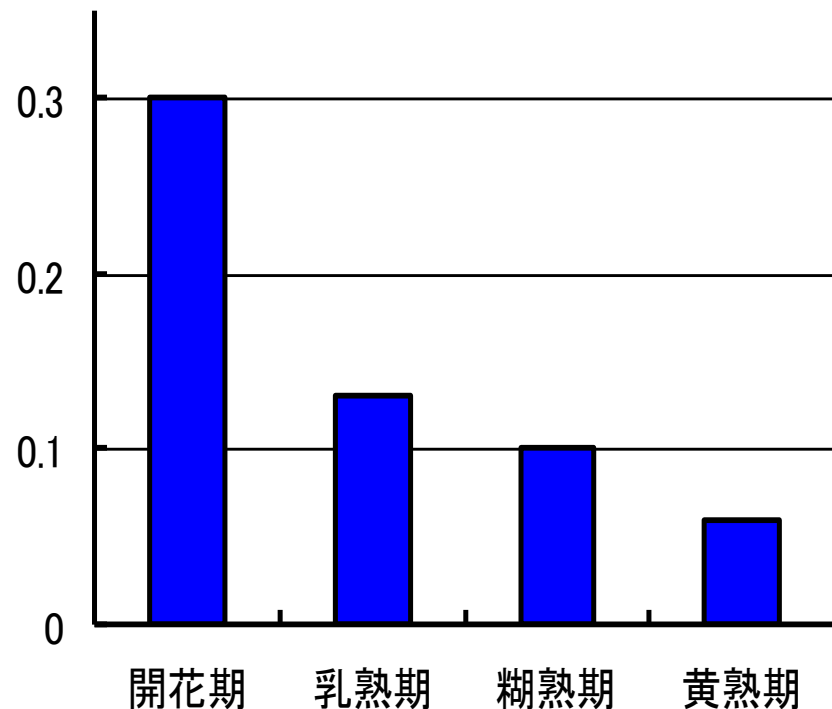
牛が摂取した硝酸塩はルーメン微生物の働きで亜硝酸塩に還元され、ルーメンから吸収されて血液に移行する。

# トウモロコシサイレージの 硝酸態窒素含量(%)

- 熟期の早い牧草やトウモロコシ、放牧草などの硝酸態窒素含量が高くなる



硝酸塩中毒の  
危険性  
(0.2%以上)



## ヘモグロビンの所在(分子量)

- ・細胞中(赤血球など)にあるヘモグロビン: 哺乳類・鳥類・魚類(約68000)、円口類(カワヤツメ・19100)、軟体動物(フネガイ・33600)
- ・血漿中にあるヘモグロビン: 貧毛類(アカミズ・294万)、多毛類(タマキシゴガイ・300万)、軟体動物(ヒラマキガイ・154万)



- ・赤血球のヘモグロビンは血漿中とは異なり、調節されやすい環境にある
- ・ヘモグロビンはほとんどの脊椎動物だけでなく、原生動物、細菌類、植物にもみられ、酸素運搬の改善(促進拡散)が最も明白な進化的利点である

# ヘモグロビンと酸素親和性

- ヘモグロビンは酸素と強く結合できる性質を持ち、酸素の多い肺では多くの酸素と結合する：二酸化炭素の多くは血漿に溶けて肺に運ばれる
- 胎児の血液は母親より酸素親和性が高い（胎児型ヘモグロビンが多い）ため、胎児が母親の血液から拡散によって酸素を得ている：一定の酸素圧では胎児は母親より酸素を多く含んでいる

# 鉄の体内分布

- ・鉄の約2／3はヘモグロビン
- ・体内の貯蔵鉄：肝臓、脾臓、骨髄などにフェリチンとして貯蔵し、血清中の鉄は3価で、トランスフェリンと結合している
- ・乳中の鉄：ラクトフェリン、ラクトパーオキシダーゼなどの鉄タンパク質と結合：ラクトフェリンが初乳中の鉄に結合することによって、大腸菌（増殖のために鉄が必須）などによる感染を防御している

## 血小板：

- ・止血作用を担う。
- ・小さな無核細胞（直径が赤血球の約3分の1）で、血管壁の傷ついた部位にくっついて血管壁のかけたところを塞ぎ、血液凝固因子を放出する。
- ・骨髄中で巨核細胞から作られ、赤血球、白血球に次いで多く、約30万個/mm<sup>3</sup>ある

# 血液凝固と止血

- 深刻な失血は血圧の低下と血流の減少を招く





- 血小板が線維タンパク質(コラーゲン)と赤血球で栓(血餅)を作成し、血管の損傷部位を防ぎ、止血する
- 血餅の成分はフィブリンタンパク質(フィブリンは不溶性で繊維状のタンパク質であり、フィブリノゲンから合成される:フィブリノゲンからフィブリンへの変換はトロンビンが触媒する)
- 凝固の開始には血漿中にあるプロトロンビンからトロンビンが作られることが必要(トロンビンは血漿にないため、血液は凝固しない)

# 血液凝固のしくみ

トロンボプラスチン(第Ⅲ因子:組織)

Caイオン(第Ⅳ因子)

プロトロンビン(Ⅱ)  トロンビン  
(血漿中)

フィブリノゲン(Ⅰ)  フィブリン  
(血漿中) (血餅)

出血後5-10分で終了(血小板が血管以外の組織や空気に触れることが引き金になる)



# 母体と子畜の生理的關係

子畜の免疫成分、生理活性物質、栄養素は

- ・妊娠中における母体からの胎盤經由
- ・母体の初乳からの摂取



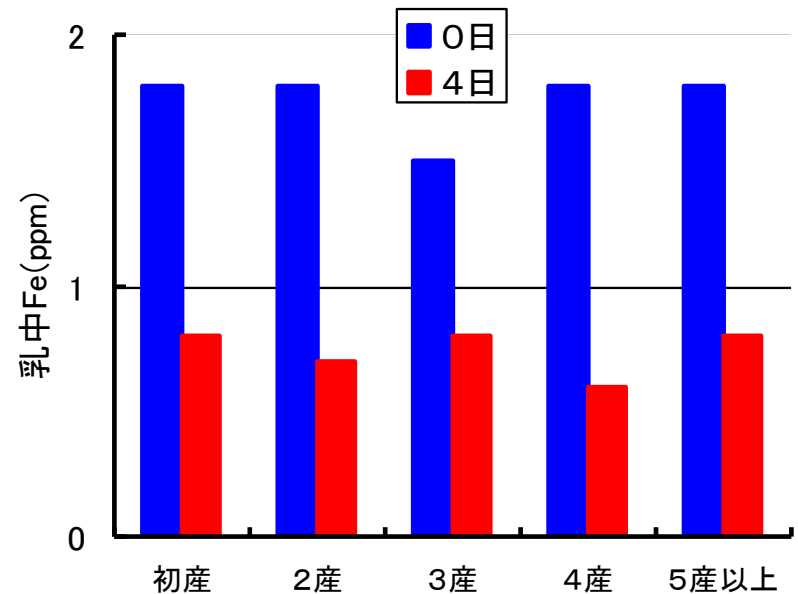
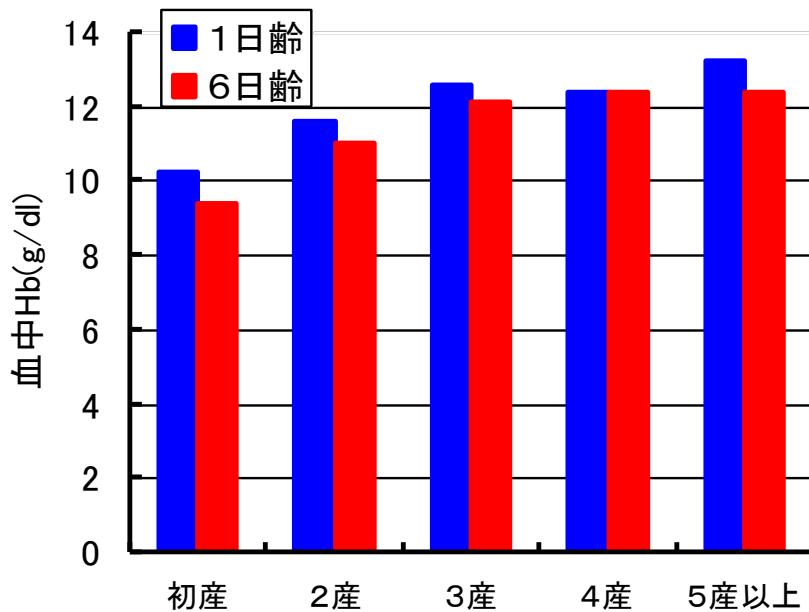
母体と子畜の適切な生理的關係は？

- ・難産が子牛の最大の致死要因
- ・難産予防のためには分娩予知が重要(分娩時の介助)←分娩前の体温低下(約 $0.5^{\circ}\text{C}$ の低下)と分娩兆候で予測する

# 子豚の貧血(鉄欠乏性貧血)

- ・**新生豚の貧血**: 初乳の吸引→腸管の直接吸収→循環血液量の増加→赤血球数の相対的減少→貧血→虚弱(死亡)
- ・**哺育豚の貧血**: 発育促進→貯蔵鉄の動員と消失(鉄供給不足)→血漿鉄の減少→造血機能低下→貧血→発育低下(初乳を飲むことにより血液が希釈され、赤血球が減少し、貧血状態となる)

# 新生子牛の産次毎の血中Hb含量 (n=49)

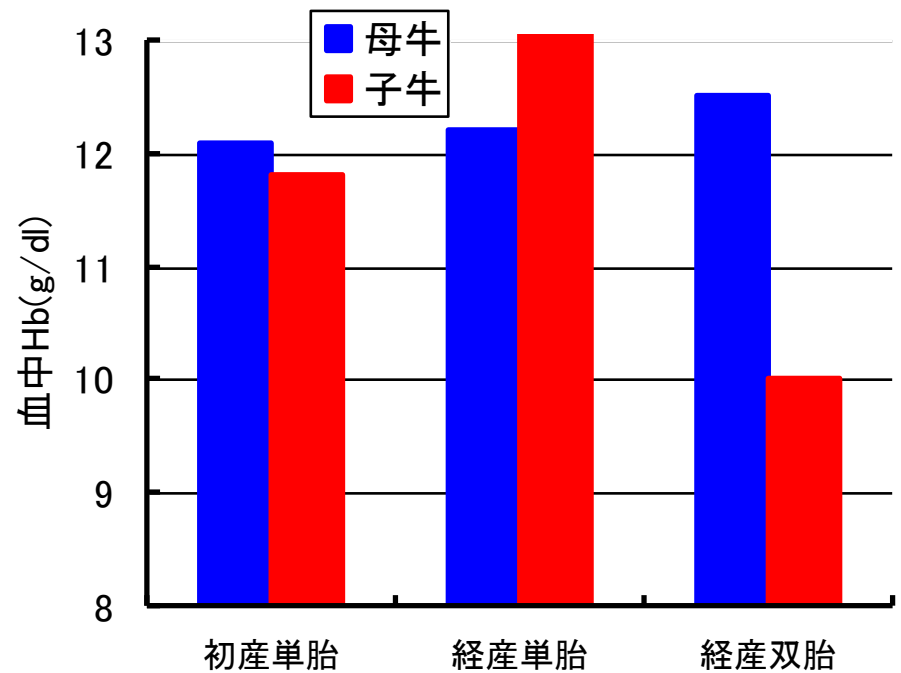
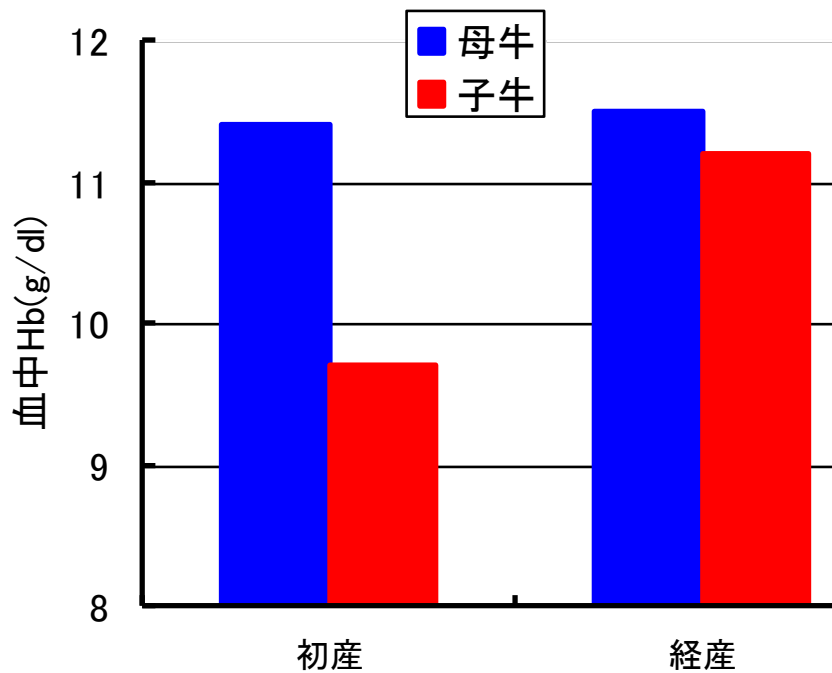


鉄は家畜にとって必須な栄養素であるが、大腸菌などの有害微生物にとっても必須なため、乳中には鉄含量が少ない(要求量の1/10以下)ことが生存に適していた

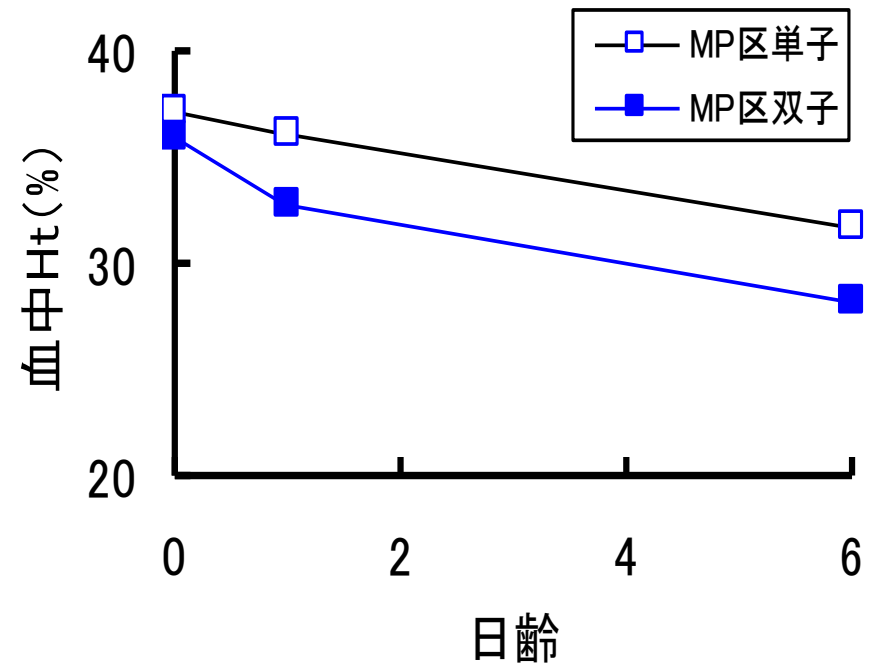
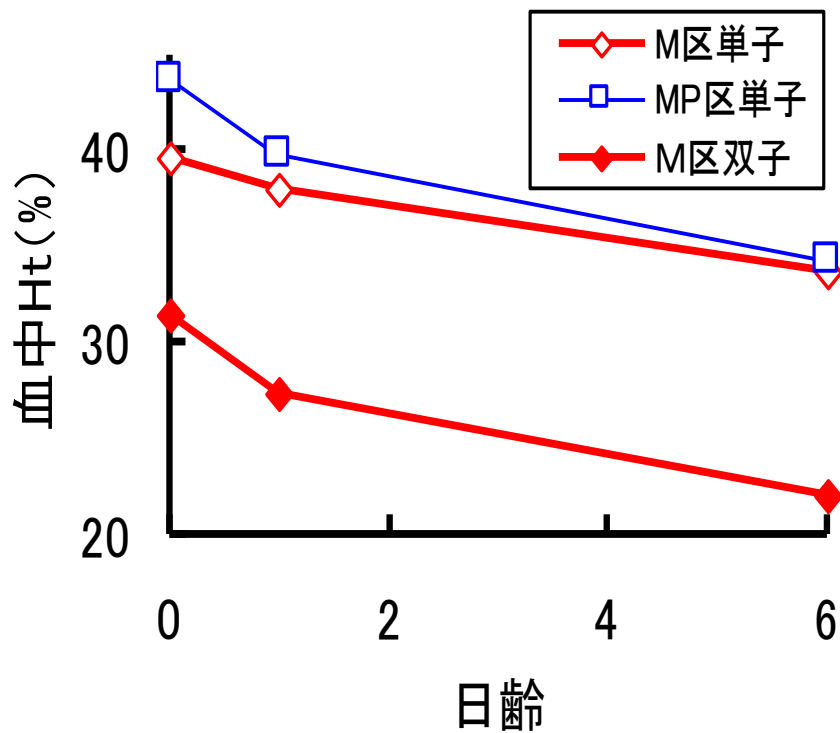
# 子牛の貧血と受精卵移植による双子分娩 -- 血中Hb含量9g/dl以下を貧血とする



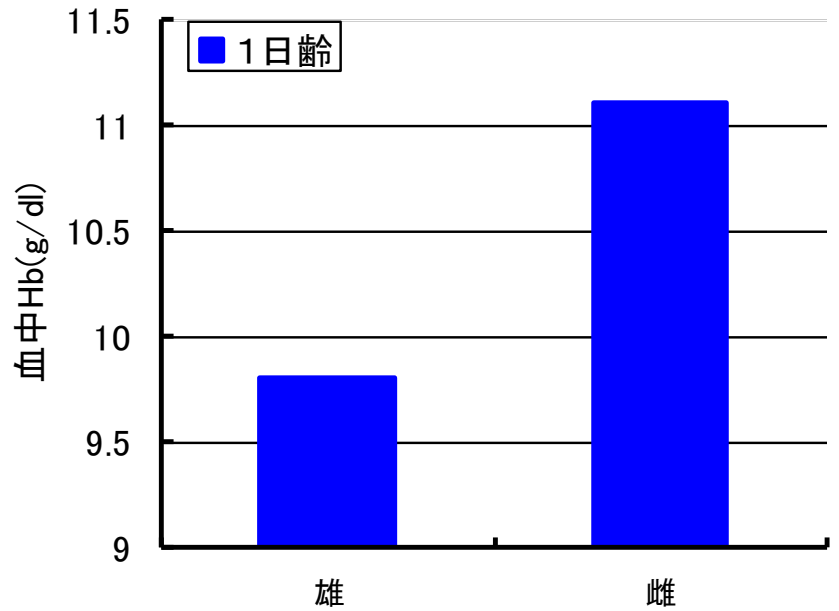
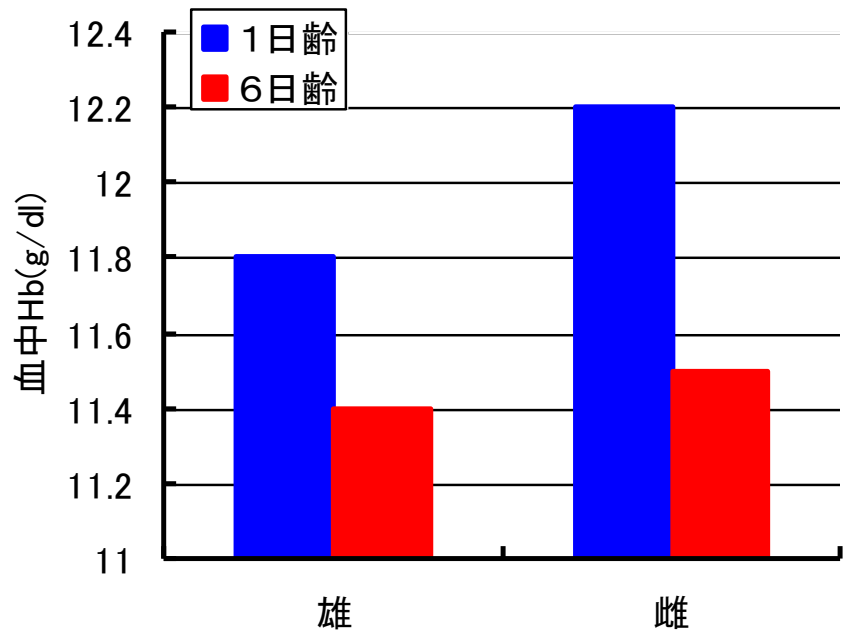
# 母牛と子牛の1日齢の血中Hb含量 (双子は受精卵移植による)



図、維持(M区)、維持+妊娠(MP区)給与区の牛から生まれた子牛のヘマトクリット値(n=29)



# 新生子牛の雌と雄の血中Hb含量 (n=49とn=36)



# 貧血の発生要因

- 初産牛は成長のための活発な体内代謝を維持するために体内の鉄を母体のHb合成に使い、子牛への鉄の移行が減少する
- 双子には母牛から十分な鉄が移行しない(多胎の豚と同様)
- 初乳中の鉄含量は病原菌の増殖を抑制するために非常に低く(子牛の要求量の1/10以下)、乳だけでは鉄不足になる

--鉄が吸収しやすいラクトフェリンに結合



# 出生直後の子牛の致死率(約2万頭)

- 初産牛から生まれた子牛(10.7%)が経産牛から生まれた子牛(6.4%)より高い
- 雄子牛(8.7%)が雌子牛(6.0%)より高い
- **双子牛の致死率(27-32%)が非常に高い**



- ・子畜の致死率は下痢、肺炎によるものが多いものの、貧血も致死率上昇、免疫能低下、増体率低下などを通して生産性を低下させる
- ・新生子牛の造血機能(血中HtとHb含量)とよく一致し、貧血発生が致死率上昇と関係する

# 貧血と致死率の関係

- 出生直後の新生子牛は体温を一定に保持することが困難なため、造血機能を更新する鉄の機能が重要。
- 貧血になり恒温を維持できなくなると、有害微生物が子牛体内に侵入しやすくなり、下痢、肺炎などの発生により子牛の生存率が低下する。
- 出生直後(2-3日)に鉄剤の給与・注射が必要

# 貧血の予防

- ・腸管における有害微生物の増殖や過酸化促進作用を抑えるために、最小限の鉄の給与が必要
- ・鉄を筋肉注射すると血清中鉄濃度が急増し、免疫能に異常を起こしやすい



鉄の吸収を高める成分と同時に給与して、鉄による副作用を抑制する(ペプチド鉄など)

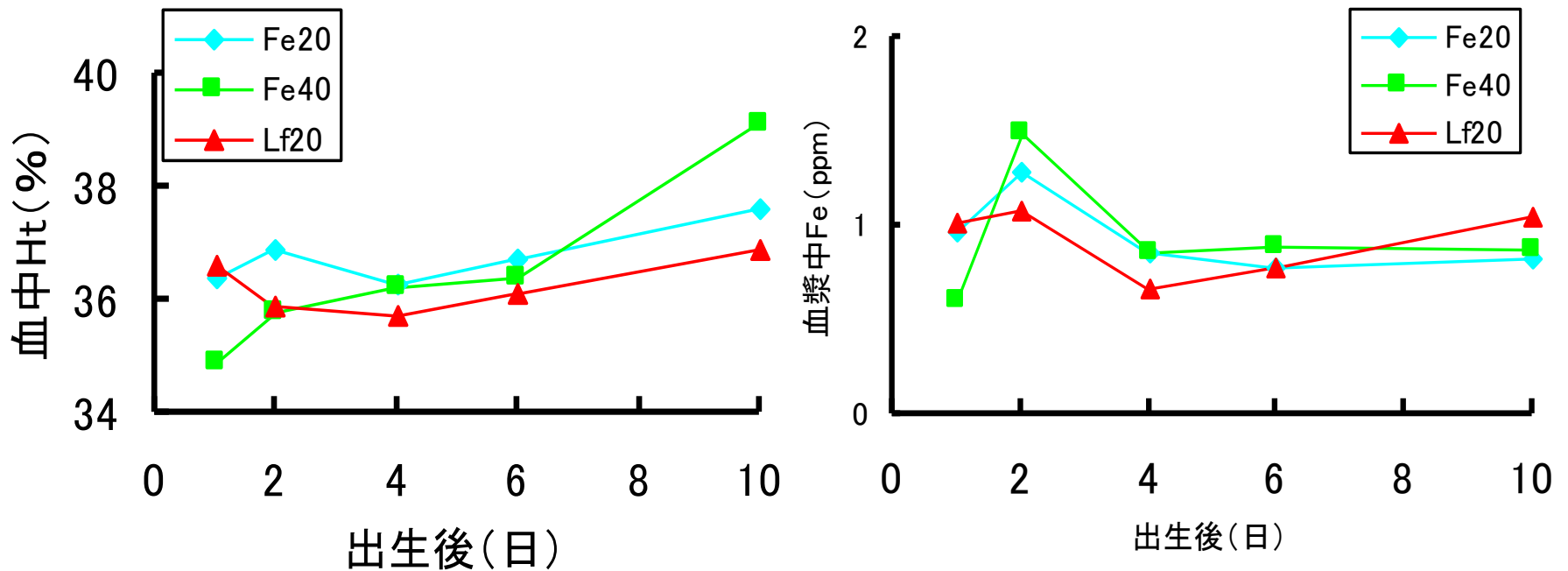
# ラクトフェリンの利用

- ラクトフェリン: 鉄結合性タンパク質で初乳中に多量(約1g/l)含有されている
- ラクトフェリン1分子(分子量は約8万)に鉄2個が結合するが、牛乳中のラクトフェリンの鉄の飽和度は約10%



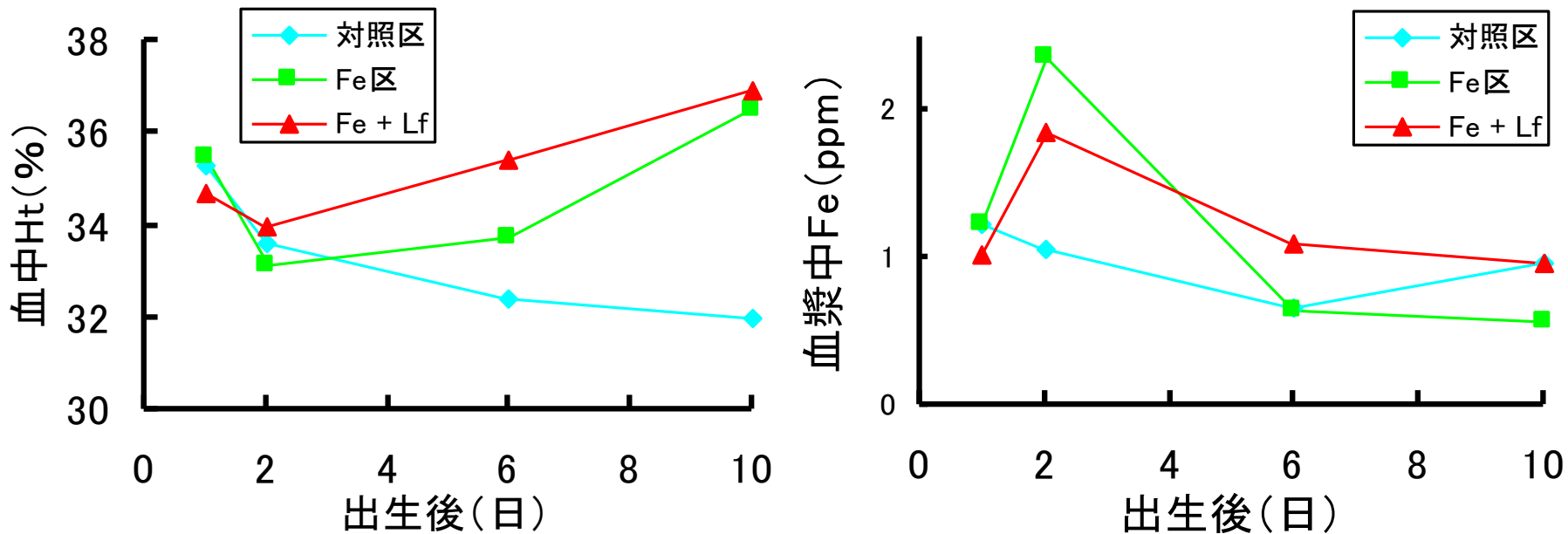
鉄の吸収を高めるとともに、子牛の免疫能を高める効果が期待される

# 鉄飽和型ラクトフェリン投与による子牛の貧血予防



図、鉄投与(20mg/日)区、鉄投与(40mg/日)区、飽和型ラクトフェリン(Feとして20mg/日)投与区の血液成分(19頭)

# ラクトフェリン投与による子牛の貧血予防



図、対照区、鉄投与(40mg/日)区、鉄＋ラクトフェリン(5g/日)投与区の血液成分(36頭)

# ラクトフェリンによる効果

- ・ラクトフェリンが鉄とゆるく結合することにより、消化管からの鉄の吸収を高める
- ・ラクトフェリンは血漿中の鉄の急上昇を抑制し、鉄による毒性効果を緩和する



子牛の下痢を予防する効果(免疫能改善効果)が期待される