メディカルスタッフ専門基礎科目シリーズ

新版生理学



メディカルスタッフ専門基礎科目シリーズ

新版生理学

桑名俊一・荒田晶子 編著

メディカルスタッフ専門基礎科目シリーズ

新版生理学

桑名俊一・荒田晶子 編著

メディカルスタッフ専門基礎科目シリーズ 新版 生理学

編集者

桑名俊一 植草学園大学 保健医療学部 理学療法学科 教授

荒田晶子 兵庫医科大学 医学部 生理学 生体機能部門 准教授

執筆者

荒田晶子 兵庫医科大学 医学部 生理学 生体機能部門 准教授 (第9章)

有冨桂子 株式会社 エコトキシコロジー研究所 試験主任 (第1章、第11章)

石橋 仁 北里大学 医療衛生学部 生理学研究室 教授 (第3章)

大塚曜一郎 オーストラリア・フリンダース大学 医学部 神経科学センター 主任研究員 (第8章)

角 友起 茨城県立医療大学 医科学センター 准教授 (第2章、第6章)

加藤昌克 東京医療学院大学 保健医療学部 リハビリテーション学科 教授 (第 14 章)

桑名俊一 植草学園大学 保健医療学部 理学療法学科 教授 (第1章、第10章、第12章、第13章)

志水泰武 岐阜大学 応用生物科学部 共同獣医学科 教授 (第 10 章)

杉野一行 つくば国際大学 医療保健学部 理学療法学科 教授 (第7章)

中村和弘 名古屋大学 大学院医学系研究科 統合生理学分野 教授 (第15章)

松川寛二 広島大学 大学院医歯薬保健学研究院 基礎生命科学部門 教授 (第5章)

松田 輝 中部大学 生命健康科学部 理学療法学科 准教授 (第4章)

水村和枝 中部大学 生命健康科学部 理学療法学科 客員教授 (第4章)

村松 憲 杏林大学 保健学部 理学療法学科 准教授 (第6章)

改訂新版の刊行にあたって

「コメディカル専門基礎科目シリーズ 生理学」を刊行してわずか数年の間に、 教科書としてご利用いただいた先生方および学生諸君から記載内容や図表などについて貴重なご意見をいただき心よりお礼申し上げます。それらのご意見を参考に、 また新知見を取り入れて改訂版の「メディカルスタッフ専門基礎科目シリーズ 新版 生理学」を刊行することになりました。

生理学は、からだのなかの機能がどのように発現し、維持され、調節されているかを明らかにする学問です。難しい学問というイメージを持つ人が多いようですが、簡単にいうと「ヒトのからだがどのように働いているか」を知る学問です。つまり、幼い子供がお母さんに「音が聞こえるのはどうして?」「悲しいと泣くのはどうして?」のような単純な探究心に対して答えを出す学問です。本書でも専門的な用語を使い、物理学や化学の知識を用いて生命現象を説明していますが、常に探究心を持って読んで頂きたいと思います。これによって育まれた探究心は、将来、専門的な医療を展開するための重要な素養となるはずです。

内容に関しては、まだ分かりにくい、あるいは誤解を与える図表や文章が残っている可能性も考えられます。教科書として利用されている先生方あるいは読者の方々から忌憚のないご意見等をいただければ幸いです。

平成 31 年 1 月

編者を代表して 桑名俊一

はじめに

「生理学」はノーベル賞の一分野にもあるように一般の人でも馴染みのある言葉である。しかし、その内容について説明できる人は少ないであろう。ノーベル生理学・医学賞は1901年から始まっており、生理学および医学の分野で最も重要な発見を行った人物に与えられるものである。研究対象は広範で、これまで得られた知見も膨大であり、今後も広がり続けると思われる。このことから生理学の教科書は受賞者の名前こそ書いてないがノーベル賞の解説書といっても過言でなく、これまでの莫大な知見や知識が詰まったものである。したがって、詳細に書かれた教科書を理解するには多くの専門知識が必要であり、簡単ではない。

本書は、生理学を初めて学ぶ学生を対象に書いたものであり、内容を平易にしかも系統的に記述することを心掛けた。また対象は看護師、理学療法士、作業療法士、言語聴覚士、放射線技師等のコメディカル領域を目指す学生であるが、医師、歯科医師、薬剤師を目指す学生においても使えるように、最新の知見や詳細に知るべき事柄をコラムとして記載した。

各章末には、多肢選択式問題および記述式問題を収載した。いずれの問題も、看護師、理学療法士・作業療法士の国家試験出題基準を念頭においたものであり、知識の整理・確認に活用できるものである。これらの国家試験出題基準も生理学・医学の進歩とともに見直され、平成28年度からの理学療法士・作業療法士の出題基準には「再生医療」の項目も入ってきている。本書では2012年ノーベル賞受賞者の山中伸弥博士の研究についても記述した。ただし、本書を国家試験対策本として使うのでなく、本書から生理学を学ぶ楽しさを見つけて頂きたい。将来、生理学的視点から病気・疾病・障害を理解し、治療に活かすことが、良き医療人の条件であるからである。

最近はどこの大学でも授業評価アンケートを行うが、若い先生の方が分かり易いという結果が出ている。このため本書の執筆も、医学あるいは生命科学の分野で十分な研究と教育経験があり、しかも比較的若い先生にお願いした。また、良い教科書は、図表の分かり易さだけでなく、文章も論理的に書いてあるものである。個人的には、恩師である故名津井悌次郎先生の「現代看護学基礎講座3 生理学」が模範となっており、特に体液の章は先生の教示を継承した。

終わりに、本書の執筆計画から出版まで数年の月日が経ってしまったが、貴重な

時間をさいて執筆を分担して下さった諸先生方および最後まで粘り強く付き合っていただいた理工図書株式会社の皆さんに感謝の意を表する。

平成 28 年 5 月

編者を代表して 桑名 俊一

第1章 生理学の基礎

1

1 細胞とその環境/2

- 1.1 生命の基本単位/2
- 1.2 生体の機能的構成/2

2 恒常性の維持と調節機構/4

- 2.1 恒常性の維持/4
- 2.2 調節機構/4

3 細胞の機能的構造/5

- 3.1 細胞膜/6
- 3.2 細胞内小器官/8
- 3.3 核/10

4 核酸と遺伝子/10

- 4.1 核酸の種類と構造/10
- 4.2 DNA と遺伝子/12
- 4.3 遺伝情報の複製/12
- 4.4 タンパク質合成/13
- 4.5 ヌクレオチドの代謝/14
- 4.6 遺伝的異常/15

5 幹細胞と再生医療/17

- 5.1 幹細胞とは/17
- 5.2 ES 細胞 (胚性幹細胞)/17
- 5.3 iPS 細胞 (人工多能性幹細胞)/18
- 5.4 幹細胞の臨床応用/19

問 題/21

神経系の基本的機能

23

1 神経細胞/24

1.1 神経細胞の構造/24

- 1.2 神経接続の基本的構成/25
- 1.3 神経細胞のイオン組成と細胞膜の構造/25
- 1.4 神経の静止電位/27

2 神経信号の発生/29

- 2.1 活動電位の発生/29
- 2.2 閾膜電位と全か無かの法則/31
- 2.3 相対不応期と絶対不応期/32

3 神経信号の伝わり/33

- 3.1 有髄神経と無髄神経/33
- 3.2 興奮の伝導 (活動電位の伝導)/34
- 3.3 神経伝導速度/36

4 神経の連絡と神経信号の伝達/38

- 4.1 シナプス伝達/38
- 4.2 興奮性シナプスと抑制性シナプス/39
- 4.3 シナプスの性質/41
- 4.4 シナプス接続と神経回路/42

問 題/44

第3章

神経系の機能

47

- 1 概要/48
- 2 末梢神経系/49
 - 2.1 脳神経/49
 - 2.2 脊髄神経/52
- 3 自律神経系/53
 - 3.1 交感神経系/54
 - 3.2 副交感神経系/54
 - 3.3 自律神経系の化学伝達物質とその受容体/56
 - 3.4 自律神経節後線維の神経終末部/58
 - 3.5 自律神経系による内臓支配/58
 - 3.6 内臓求心性線維/59
 - 3.7 自律機能の反射性調節/59
- 4 中枢神経系/60

- 4.1 脊髄の構造と機能/60
- 4.2 脳の構造と機能/61

5 睡眠と覚醒/74

- 5.1 脳波/74
- 5.2 睡眠 覚醒 / 75

6 学習と記憶/78

- 6.1 陳述記憶/79
- 6.2 手続き記憶/80
- 6.3 学習と記憶のメカニズム/80
- 6.4 臨界期/81

問 題/82

第4章

感覚の生理

85

1 感覚総論/86

- 1.1 適刺激、様式/86
- 1.2 刺激の強さと感覚の大きさの関係/86
- 1.3 受容変換部位/88
- 1.4 色々な条件下での感覚/89

2 体性感覚 - 内臓感覚 / 89

- 2.1 皮膚感覚/89
- 2.2 深部感覚/95
- 2.3 内臓感覚/98
- 2.4 痛覚と痒み/98

3 化学感覚 (味覚、嗅覚)/105

- 3.1 味の種類と受容体、味の受容器/105
- 3.2 味覚の伝導路/107
- 3.3 味覚が関与する反射/108
- 3.4 においの種類とその受容器/109
- 3.5 嗅覚の伝導路/110

4 視覚/110

- 4.1 眼の構造と役割/110
- 4.2 眼の遠近調節/110

- 4.3 眼に入る光の量の調節/112
- 4.4 網膜/112
- 4.5 視覚の伝導路/114

5 聴覚、平衡感覚/114

- 5.1 音とは/114
- 5.2 音が神経の信号に変えられるまで/116
- 5.3 聴覚の伝導路/117
- 5.4 平衡感覚の受容器/118
- 5.5 平衡感覚の伝導路/118

問 顥/120

第5章

筋肉・運動の生理

123

1 筋肉の種類と性質/124

- 1.1 筋肉の構造と分類/124
- 1.2 骨格筋・心筋・平滑筋の構造と特性/124
- 1.3 骨格筋・心筋・平滑筋の機能的特性/126

2 骨格筋の生理機能/127

- 2.1 骨格筋に分布する神経と血管/127
- 2.2 羽状筋と平行筋/128
- 2.3 筋収縮タンパクの微細構造/129
- 2.4 運動神経と神経筋接合部と運動単位/130
- 2.5 筋収縮の仕組みと ATP エネルギー/132
- 2.6 ATP の合成機構/134
- 2.7 骨格筋の機械的特性/138
- 2.8 筋線維の分類: Type I 細胞と Type II 細胞/142
- 2.9 筋肉の委縮と肥大/143
- 2.10 筋血流量の調節/144

問 題/147

第6章

運動の制御機構

151

1 運動の実行/152

x

- 1.1 運動単位/152
- 1.2 筋張力の制御/154
- 2 運動の制御指令/155
 - 2.1 基本的な運動のプログラム/155
 - 2.2 上位運動中枢と運動指令の伝導路/160
 - 2.3 大脳皮質運動野/162
 - 2.4 大脳基底核/164
- 3 運動の調節/169
 - 3.1 小脳による運動調節/169
- 問 題/172

第7章

血液の生理

175

- 1 血液の構成/176
- 2 有形血液成分/177
 - 2.1 造血/177
 - 2.2 赤血球/178
 - 2.3 白血球/184
 - 2.4 血小板/188
 - 2.5 白血病/190
- 3 液体血液成分/190
 - 3.1 血漿タンパク質/190
 - 3.2 血液凝固因子/191
 - 3.3 免疫物質/194
 - 3.4 脂質/200
 - 3.5 糖質/200
 - 3.6 ミネラル/200

問 題/201

第8章

循環の生理

203

- 1 心臓の機能/204
- 2 心臓の構造/204

xi

- 2.1 心房と心室/205
- 2.2 房室弁と半月弁/205
- 2.3 心筋/205

3 心電図/206

- 3.1 記録法 (誘導法)/207
- 3.2 正常心電図/208
- 3.3 異常心電図/210
- 3.4 心ベクトルと平均電気軸/210

4 心臓の周期的活動/213

- 4.1 心室収縮期/213
- 4.2 心室弛緩期/214

5 心拍出量の調節機構/215

- 5.1 内因性調節機構/216
- 5.2 液性因子/216

6 血管系/217

- 6.1 動脈/217
- 6.2 毛細血管/218
- 6.3 静脈/221
- 7 血圧/221
- 8 血圧の測定法/222
- 9 血管運動の調節/223
 - 9.1 動脈圧受容器反射/224
 - 9.2 レニン-アンギオテンシン系/226
 - 9.3 その他の因子/226

10 血液循環/227

- 10.1 体循環/227
- 10.2 肺循環/228
- 10.3 胎児循環/229
- 10.4 冠状循環/230
- 10.5 皮膚循環/231

11 リンパ循環/231

問 題/232

1 呼吸器/237

第9章

- 1.1 気道/237
- 1.2 肺/238

2 呼吸運動/238

- 2.1 胸郭運動/238
- 2.2 呼吸筋/239

3 肺機能/240

- 3.1 肺気量/240
- 3.2 気道抵抗と換気障害/243
- 3.3 肺コンプライアンス/245

4 体内のガス交換/249

- 4.1 肺のガス交換/249
- 4.2 血液による 02 運搬/250
- 4.3 血液による CO2 の運搬/254

5 末梢の受容器・反射/255

- 5.1 末梢性化学受容器/255
- 5.2 肺の機械容器/256

6 呼吸の神経性調節/259

- 6.1 呼吸の運動制御について/259
- 6.2 呼吸中枢/259
- 6.3 中枢性化学受容/261
- 6.4 安静時の換気量の調節機構/262

7 呼吸の随意性調節/262

- 7.1 呼吸の随意性調節/262
- 7.2 発声-呼吸連関/263

8 特殊呼吸、環境と呼吸/263

- 8.1 異常呼吸の種類/263
- 8.2 特殊環境の呼吸への影響/265
- 8.3 運動と呼吸/265

問 題/266

235

第10章 消化·吸収 269

1 消化・吸収の概要/270

- 1.1 消化器系の構造/270
- 1.2 消化管運動の役割と様式/272
- 1.3 自律神経系の働き/273
- 1.4 三大栄養素の消化/273
- 2 口腔での消化/275
 - 2.1 そしゃく (咀嚼)/275
 - 2.2 唾液/275
 - 2.3 嚥下/277
- 3 胃での消化/279
 - 3.1 胃の運動/279
 - 3.2 胃液/281
- 4 小腸での消化と吸収/284
 - 4.1 小腸の運動/284
 - 4.2 膵液/284
 - 4.3 胆汁/287
 - 4.4 小腸での消化・吸収/288
 - 4.5 消化管ホルモンによる消化の調節/291
- 5 大腸/291
- 6 排便/292
- 問 題/294

第11章

栄養・代謝

297

1 概要/298

- 1.1 栄養と栄養素/298
- 1.2 代謝とは/299
- 2 エネルギー代謝/299
 - 2.1 エネルギー量とカロリー/299

- 2.2 呼吸商 (呼吸比)/300
- 2.3 基礎代謝/301
- 2.4 食事誘発性熱産生/302
- 2.5 身体活動とエネルギー消費/302
- 2.6 エネルギー収支と貯蔵/305

3 栄養素の代謝/307

- 3.1 糖質代謝/307
- 3.2 タンパク質代謝/309
- 3.3 脂質代謝/311
- 3.4 絶食時の代謝/313

4 ビタミン/315

- 4.1 脂溶性ビタミン/316
- 4.2 水溶性ビタミン/318

問 題/320

第12章

腎臓の生理

323

1 腎臓の機能的構造/324

- 1.1 ネフロン/325
- 1.2 腎循環系の特徴/326

2 尿の生成とその機序/327

- 2.1 糸球体濾過/328
- 2.2 再吸収される物質/330
- 2.3 分泌される物質/336
- 2.4 水素イオンの分泌と体液 [H+] 調節/336
- 2.5 クリアランス/338

3 排尿/340

- 3.1 尿管/340
- 3.2 膀胱/340
- 3.3 排尿反射/341

間 題/343

1 体液の浸透圧濃度/346

- 1.1 溶液の濃度/346
- 1.2 体液の浸透圧濃度/347
- 2 体液量と体液の組成/348
 - 2.1 体液量とその区分/348
 - 2.2 体液の組成/350
- 3 体液浸透圧の調節機構/351
 - 3.1 調節の概要/351
 - 3.2 血漿量の調節/353
 - 3.3 血漿 Na+量の調節/355
- 4 体液 [H⁺] と pH/358
 - 4.1 水素イオン濃度と pH/358
 - 4.2 酸と塩基/359
 - 4.3 緩衝作用/359
 - 4.4 血液の緩衝系/360
- 5 血液 [H⁺] の調節機構/362
- 6 アシドーシスとアルカローシス/364
 - 6.1 呼吸性アシドーシスと呼吸性アルカローシス/364
 - 6.2 代謝性アシドーシスと代謝性アルカローシス/364
- 7 代償作用/366

間 顥/370

第14章

内分泌

373

1 ホルモン/377

- 1.1 ホルモンの種類と受容体/377
- 1.2 ホルモン分泌の調節/382
- 1.3 視床下部ホルモンと下垂体/382
- 1.4 副腎髄質ホルモン/388
- 1.5 甲状腺刺激ホルモンと甲状腺ホルモン/389

- 1.6 膵臓と糖代謝/390
- 2 骨とカルシウム代謝/393
 - 2.1 骨とカルシウム/393
 - 2.2 カルシウム代謝/394
- 3 生殖とホルモン/395
 - 3.1 精子形成/395
 - 3.2 卵の形成と排卵/397
 - 3.3 妊娠と分娩/399

問 題/401

第15章

体温の調節

405

- 1 体温とは/406
 - 1.1 核心温と外層温/406
 - 1.2 検温/407
 - 1.3 核心温の限界/408
- 2 体温のリズム/409
 - 2.1 概日リズム/409
 - 2.2 概月リズム/410
- 3 熱の移動/410
 - 3.1 非蒸散性熱損失/410
 - 3.2 蒸散性熱損失/411
- **4 体温調節反応**/411
 - 4.1 自律性体温調節反応/411
 - 4.2 行動性体温調節反応/416
- 5 **自律性体温調節のメカニズム**/416
 - 5.1 体温調節の2つの制御様式/417
 - 5.2 体温調節中枢からの指令伝達メカニズム/420
- 6 発熱/422
 - 6.1 発熱とうつ熱/422
 - 6.2 発熱の生理的意義/422
 - 6.3 発熱のメカニズム/425
- 問 題/426

[問題解答]/429

索引/431

生理学の基礎

到達目標

生理学を学ぶ意味を述べることができる。

生命の基本単位である細胞の機能を述べることがで きる。

核酸の構造とその機能について述べることができる。

学習のポイント

- ・細胞とその環境
- ホメオスタシスとフィードバック機構
- ・細胞の機能的構造
- ・能動輸送と受動輸送
- ・核酸と遺伝子
- DNA と RNA
- ・タンパク質の合成
- ・核酸の代謝
- ・幹細胞と再生医療

我々は誰しも自分の身体の不思議さについて興味や疑問をもったことがあると思う。例えば、なぜ息をしているか? なぜ緊張すると心臓がどきどきするのか? などの疑問である。一度考え始めると次々と疑問が湧きあがってくるはずである。生理学 (Physiology) とは、このような身体の仕組みについての疑問に対する答えをみつける学問である。一般に、病気や疾病は身体の仕組みが変化したために起こるので、専門的な医療を展開するためには正常な身体の仕組みを理解することが必要不可欠となる。このことから生理学は医療に携わる者が必ず学ぶものとなっている。また、最近の科学の進歩から、生理学の対象は目にみえない細胞や遺伝子のレベルまで広がっている。本章では、生命の基本となる細胞の機能と遺伝子の働きについて説明する。

1 細胞とその環境

1.1 生命の基本単位

地球に生命が生まれた約38億年前から現在に至るまで、生物は多様に進化してきた。生命の基本的な単位は**細胞** (cell) である。海に漂う単細胞動物は、図1.1に示すように外界の水溶液(外部環境)から栄養素と酸素 (0_2) を取り入れ、それを細胞内で利用し、エネルギーを取り出す。そして生じた代謝産物と二酸化炭素 $(C0_2)$ を外界へ排出している。細胞は取り出したエネルギーを利用して細胞自体の運動や分泌、あるいは構成要素の合成を行う。

ヒトを含む陸上で生活する多細胞動物においても、個々の細胞は生命活動を維持するために、単細胞動物と同じように外界から栄養素と 0₂ を摂取し、エネルギーを産生し、代謝産物を排出しなければならない。ただし、細胞が集まり体が大きくなるにつれて、個々の細胞は単細胞動物のようにエネルギー源を直接外界から摂取することができなくなってくるので、外界と細胞まで物質を運ぶ特別な運搬系が必要になってくる(図 1.2)。ヒトの場合、その働きを担うのが、循環系(心臓血管系)であり、外部環境と細胞間を結んでいる。生体の個々の細胞を直接取り囲んでいる体液を間質液あるいは組織液という。間質液と血液をあわせて細胞外液という。単細胞動物を取り囲んでいるのが外部環境であり、ヒトの体の場合、これに相当するものが細胞外液であって、これを特に内部環境という。

1.2 生体の機能的構成

我々の体を構成している物質を化学的にみると原子でありそれが結合した分子を

形成する。次にこれらの分子が集合し、生命の基本単位である細胞となる。多細胞動物では、同じ種類の細胞が集まって組織(tissue)となり特定の機能を行う。これは上皮組織、筋組織、神経組織、結合組織の4種類に分類される。これらの組織が組み合わさって心臓や肝臓などの器官(organ)となる。さらに器官が協調して特別な機能を持つようになる。この一群の器官を系統(system)といい、例えば、心臓、血液、血管が協調して循環系を形成する。これらの系統が統合されてヒト特有の構造と機能をもつ個体(organism)へとなる(図1.3)。

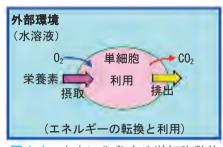


図 1.1 水中に生息する単細胞動物

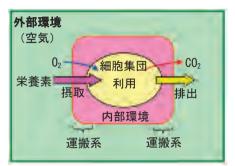


図1.2 陸上に生息する多細胞動物

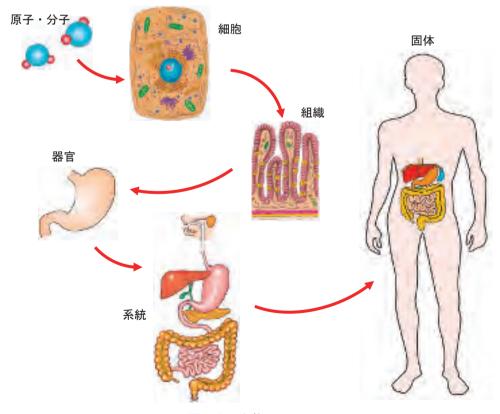


図 1.3 生体のレベル

2 恒常性の維持と調節機構

2.1 恒常性の維持

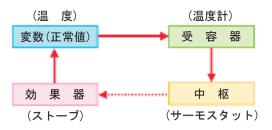
単細胞動物も多細胞動物も、細胞を取り巻く環境が安定していれば生命活動を維持することができる。しかし、外部環境は常に変化しているため、単細胞動物は生命活動を長期にわたって持続することは難しい。一方、多細胞動物では外部環境が大きく変化しても内部環境を一定に保ちさえすれば、生命活動は維持される。多細胞動物では、個々の器官や系統が単に集まったものでなく、たがいに協調して全体として内部環境を常に最適な状態に保つという目的を果たしている。生体のもつこのような性質を内部環境の恒常性(ホメオスタシス(Homeostasis))の維持という。ほとんどの疾病は恒常性が維持できない結果と考えられる。

2.2 調節機構

先に述べたように、我々は常に外界と物質を交換している。体内の色々な値(正常値あるいは基準値、変化する値なので変数ともいう)を一定にするには、入ってくる量(入力)と出ていく量(出力)を同じにすればよい。例えば、体内の水分量は、尿や発汗などで水分が失われるが、その量に応じて水を摂取すれば、水分量は一定に保たれる。このように、出力が変化した場合、それに応じて入力を変化させたり、あるいはその逆に入力の変化に応じて出力を変化させ一定の値に保つ。生体では、これらの正常値や入力量、出力量の情報を伝えあって恒常性を維持する機構が備わっており、情報を伝える役割を担っているのが神経系や内分泌系である。

恒常性の調節機構は、調節されている色々な値(変数)の他に少なくとも3つの構成要素からなっている。それは、**受容器**(receptor)、**中枢**(control center)、**効果器**(effector)とよばれるものである。受容器とは検知器のことであり、血圧の変化を感受する圧受容器や、血液中の物質の変化を感受する化学受容器などである。これは変数を監視し、その情報を中枢に送る。中枢では受け取った情報を解析して適切な応答や作用を決定する。効果器は中枢からの情報によって実際に応答を実行するものである。応答の結果がフィードバックされて変数に影響を与える。これらの関係は、部屋の暖房システムを考えると分かりやすい。部屋を暖めるストーブ(効果器)により部屋の温度(変数)が上昇する。温度計(受容器)で温度を測り、その温度が設定値より上昇するとサーモスタット(中枢)が働きストーブ(効果器)のスウィッチを切るようになる。部屋の温度の調節と同じように、生体の調

節機構を模式的に示すのに図1.4のようにブロックダイアグラムとして表現することができる。情報の流れる方向は矢印で示してあり、実線はその前後の関係が比例(促進)的に、破線は反比例(抑制)的に変化することを意味する。例えば、この図で変数から受容器への関係が実線で示してあるのは、変数が増加したときには受容



()内は室温の自動調節の場合を記入してある。

図1.4 負のフィードバック機構

器からの情報が増加することを意味している。中枢から効果器への関係は破線であるが、これは中枢の働きが増加すると効果器の働きが減少することを意味している。その結果、増加した変数はもとの値に戻るようになる。このような一周のフィードバックループのなかに反比例関係(破線)が奇数個あるものを負のフィードバック機構(negative feedback mechanism)という。すなわち、何らかの原因で変数が上昇(減少)した場合、そこからループをもとに戻ってくると、変数は低下(上昇)してもとの値に戻るように調節される。恒常性維持の調節機構のほとんどは負のフィードバック機構による。正のフィードバック機構(positive feedback mechanism)というのは、ひとつのフィードバックループに反比例関係(破線)がゼロあるいは偶数個あるものである。これは、変数が変化するとそれを増幅させてさらに大きくさせることになる。生体内ではきわめてまれであるが、爆発的に変化が起こり持続的な調節を必要としない場合に使われる。神経の活動電位の発生や血液凝固などは正のフィードバック機構で行われている。

3 細胞の機能的構造

我々の体は約60兆個の細胞から構成されているといわれている。形も大きさもさまざまであるが、細胞はすべて同じ基本となる共通の機能を行う構造をもっている。一般的には、どの細胞も3つの領域あるいは構成部分をもっている。それは核、細胞質、そして細胞膜である。細胞質内には、ミトコンドリア、ゴルジ装置、小胞体、リボソーム、リソソーム、中心体など微細構造がある(図1.5)。これらを細胞内小器官という。細胞の形や大きさだけでなくこれらの細胞内小器官の量や機能によって、さまざまな細胞の個性が出ることになる。

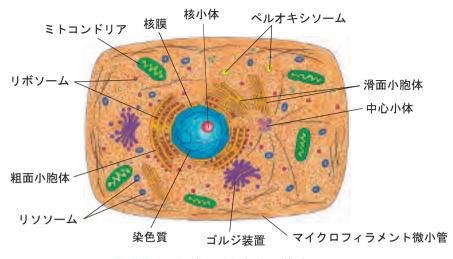


図 1.5 一般的な動物細胞の模式図

3.1 細胞膜

(1) 細胞膜の構造

細胞膜(plasma membrane)は細胞の表面にあって細胞を外界から区切っている膜であり、形質膜ともよばれる。厚さは 10 nm*1以下ときわめて薄く、成分の約 80%はリン脂質であり、残りはタンパク質や糖脂質、糖タンパク質である。図 1.6 に示すように、細胞膜はリン脂質の二重層になっており、膜の外側が親水性、内側が疎水性になっている。したがって、脂溶性の物質は細胞膜を拡散によって通過できるが、水溶性の物質は簡単に通過できない。このため、膜のところどころにタンパク質が埋め込まれており、水溶性の物質はこれらのタンパク質内を通って移動する。これらのタンパク質は特定のイオンを通すチャネル、物質の運搬体(担体ともいう)あるいはホルモンと結合する受容体の働きをもつ。このように細胞膜は、単なる細胞内外を仕切る膜としての働きだけでなく、物質の移動の制限や細胞外の情報を細胞内に伝えるなど、細胞のさまざまな機能を調節することができる。

(2) 細胞膜を介する物質の移動

細胞膜を介して物質が移動することを透過といい、物質によって透過様式が異なっている。透過様式には大別して、受動輸送と能動輸送がある(図1.7)。受動輸送 (passive transport) は、電気化学的ポテンシャルに従って移動する様式のことである。具体的には、細胞膜をはさんで濃度差(濃度勾配)があった場合、濃度の高

^{*1} **nm** (ナノメートル): 小さい数は m (ミリ)= 10^{-3} 、 μ (マイクロ)= 10^{-6} 、n (ナノ)= 10^{-9} などの接頭語を使う。 1 nm は 1×10^{-9} m を意味する。

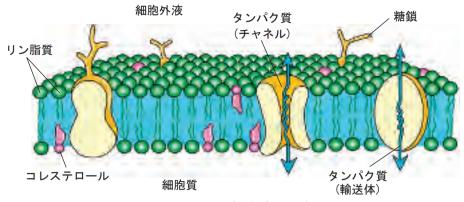


図 1.6 細胞膜の構造

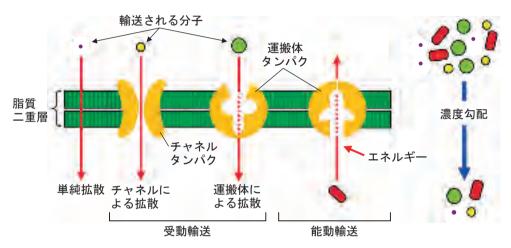


図1.7 受動輸送と能動輸送

い方から低い方へ物質が移動する拡散である。単純拡散は、特定の運搬体を必要としない。これに対して、特定の運搬体を介して、濃度の高い方から低い方へ物質が移動する拡散を促通(あるいは促進)拡散という。濃度勾配に従ってイオンが特定のイオンチャネルを通って移動したり、グルコースやアミノ酸が特定の輸送体を介して移動する様式がこれに相当する。

能動輸送(sctive transport)は ATP のエネルギーを使って細胞膜を物質が移動する様式のことである。具体的には、濃度差にかかわらず一定方向に物質を移動させることができるため、濃度の低い方から高い方へ物質を移動させる場合に使われる。能動輸送には一次性能動輸送と二次性能動輸送とがある。一次性能動輸送には Na^+ 、 K^+ 、 Ca^{2+} 、 H^+ などのイオンを電気化学的ポテンシャルに逆らって移動させるものがあり、ポンプ輸送とよばれる。その代表的なものに Na^+ ポンプがある。 Na^+ ポンプは、ATP の加水分解によるエネルギーを用いて、細胞内から細胞外へ3個の

 Na^+ を汲み出すと同時に 2 個の K^+ を細胞外から細胞内へ汲み入れる。このため Na^+ ポンプは Na^+ - K^+ ポンプあるいは Na^+ - K^+ ATPase ともいわれる。すべての細胞にこの ポンプが備わって働いているため、細胞内には K^+ が多く細胞外には Na^+ が多くなる というイオンの不均等が起こっている。

二次性能動輸送は、 Na^+ ポンプの働きで生じた細胞内外の Na^+ 濃度差を利用して他の物質を移動させる輸送である。 Na^+ と同じ方向に物質を輸送する輸送体は共輸送体とよばれ、グルコースやアミノ酸はこの共輸送体を使って細胞内に取り込まれる(図 1.8)。逆に、 Na^+ と反対方向に物質を輸送する輸送体が逆輸送体とよばれ、 H^+ や Ca^{2+} は逆輸送体を使って細胞外に汲み出される。

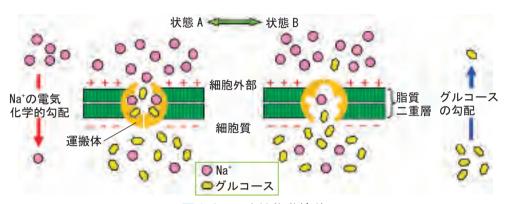


図 1.8 二次性能動輸送

3.2 細胞内小器官

(1) ミトコンドリア

ミトコンドリア(mitochondria)はソーセージ状の形をした小体で、内外の二重膜で覆われている。内膜は内側にクリスタとよばれる突起構造になっている。内膜および内膜で囲まれている部分(マトリックス)には多くの酵素が含まれている。特に、内膜には電子伝達系や酸化的リン酸化に関与する酵素群が存在し、この部分でATPが合成される。ATPは高エネルギー化合物であり、これが分解されるときエネルギーが放出される。このエネルギーはあらゆる細胞活動に使われるが、筋肉や肝臓の細胞などでは多量のエネルギーを必要とするため、他の細胞に比べてミトコンドリアの密度が高くなっている。ミトコンドリアは原始真核細胞に寄生した細菌に起源をもつといわれており、後に述べる核内のDNAとは別に独自のDNAを持っている。

(2) リボソーム

リボソーム (ribosome) は小型の粒子であり、RNA の一種であるリボソーム RNA

とタンパク質からできている。リボソーム上で伝令 RNA と運搬 RNA が結合し、タンパク質が合成される。

(3) 小胞体

小胞体(endoplasmic reticulum)は細胞液の入った小さな管が網目状につながった構造をしており、膜は核膜とつながっている。小胞体には形態と機能面から2つのタイプがある。そのひとつは粗面小胞体で小胞を覆っている膜にリボソームが付着しているものである。リボソームで合成されたタンパク質が粗面小胞体内腔に蓄えられている。これに対し、リボソームが付着していない小胞体は滑らかな膜に包まれているので滑面小胞体とよばれる。滑面小胞体内腔の内容物は細胞で異なっている。筋細胞ではCa²+が、副腎皮質ではステロイドホルモンが貯蔵されている。

(4) ゴルジ体

ゴルジ体(golgi apparatus)はゴルジ装置ともよばれ、袋状の小管が幾重にも並んだものであり、粗面小胞体から運ばれてきたタンパク質の濃縮、糖の付着を行う。ホルモン産生細胞では、ゴルジ体から遊離した小胞が細胞膜と融合し内容物を細胞外へ開口分泌する(エクソサイトーシス)。

(5) リソソームとペルオキシソーム

リソソーム (lysosome) はゴルジ体からつくられる球形の顆粒で内部にさまざまな物質の分解酵素を含んでいる。リソソームは、細胞が食作用や飲作用(エンドサイトーシス)で取り込んだ物質を分解する。リソソームが細胞内に多量にある白血球は、顆粒の多さから顆粒球とよばれる。

ペルオキシソーム(peroxisome)は内腔に酸化酵素を含み、脂質の酸化や有害物質の処理を行う顆粒である。肝臓の細胞では、コレステロールから胆汁酸塩を産生する。

(6) 細胞骨格

細胞は、一般的には一定の形をもつが、変形したり移動したりする細胞もある。 細胞が一定の形を維持するためにはその梁となる細胞骨格(cytoskeleton)が必要になってくる。また、細胞骨格を変形させることにより細胞を変形させたり移動させたりすることが可能となってくる。これらの細胞骨格は細いものからマイクロフィラメント、中間径フィラメントおよび微小管の3種類に分類されている。マイクロフィラメントは細胞の形の維持や変形に重要である。骨格筋細胞のマイクロフィラメントはアクチンというタンパク質からなり筋収縮に使われている。中間径フィラメントは、皮膚細胞のように形を強固に維持するために使われる。微小管は細胞分裂の過程および線毛・鞭毛をもつ細胞において重要である。

(7) 中心小体

中心小体 (centriole) は核の近くに存在する2個の円柱状のものである。内部は細い微小管からなっており、細胞分裂の際には紡錘体の2つの極となる。線毛や鞭毛をもつ細胞では中心小体から微小管を出して線毛や鞭毛の形を維持すると同時に線毛運動や鞭毛運動に関与する。

3.3 核

核(nucleus)は細胞膜と同じような二重膜に包まれた球形状の構造をしている。 核膜は多数の穴(核膜孔)が開いており、この穴を通して核内と細胞質の間で物質 が移動する。核内には濃く染色される核小体があるが、これはリボソームが集合し たものであり、リボソームは核膜孔を通って細胞質内に移動していく。核内には個 人の遺伝情報をもつ DNA が含まれている。非分裂期において DNA はタンパク質と結 合し、突起をもつ糸状のものが折りたたまれた構造をしている。これをクロマチン という。細胞分裂時にはクロマチンが凝集し、染色体として出現してくる。ヒトで は 22 対の常染色体と 2 本の性染色体の合計 46 本の染色体が出現する。

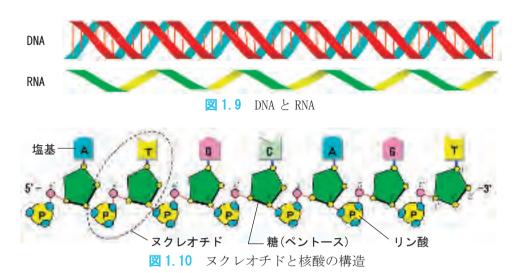
4 核酸と遺伝子

4.1 核酸の種類と構造

核酸 (nucleic acid) とは、細胞の核から単離された酸性物質であることから命名され、DNA と RNA をさす。DNA とは、デオキシリボ核酸 (deoxyribonucleic acid) を略した名前で、2 本の鎖がお互いに絡まりあった「二重らせん構造」をもつ。一方、RNA はリボ核酸 (ribonucleic acid) を略した名前で、1 本鎖である (図 1.9)。各々の鎖は、ヌクレオチドとよばれる単位の繰り返し(重合体)になっている(図 1.10)。

ヌクレオチドは、糖、リン酸、塩基の3つの成分で構成されている。糖は、5つの炭素を使った糖(五炭糖、ペントース)で、DNAではデオキシリボース、RNAではリボースとなる(図1.11)。塩基は、核酸の機能において最も重要な部分であり、DNAの塩基はアデニン(A)、チミン(T)、グアニン(G)、シトシン(C)の4種類である。RNAではチミン(T)がウラシル(U)に置き換わる。塩基のうち、AとGはプリン環をもつのでプリン塩基、CとUとTはピリミジン環をもつのでピリミジン塩基とよぶ。DNAとRNAの構成成分をまとめると図1.11となり、両者の構造の違いをまとめると次の4点となる。①DNAは2本鎖、RNAは1本鎖である。②RNAの鎖の長

さは DNA と比べてはるかに短い。③糖の部分は DNA ではデオキシリボース、RNA ではリボースである。ARNA の塩基はチミン(T)がウラシル(U)に置き換わっている。



DNA と RNA の構成成分 DNA RNA プリン ヌクレオシド アデニン(A)、グアニン(G) アデニン(A)、グアニン(G) 基 ピリミジン チミン(T)、シトシン(C) ウラシル(U)、シトシン(C) オ 糖(ペントース) デオキシリボース リボース チ \circ リン酸 × \circ a) プリン環とピリミジン環の構造 b) デオキシリボースとリボースの構造 H0 5 H0 5 OH 0H デオキシリボース なり0 が抜 けている。 プリン環 ピリミジン環 リボース c) ヌクレオシドとヌクレオチドの構造 ヌクレオチドからリン酸基を除いた部分をヌクレオシドとよぶ。 ペントースに塩基が結合すると、ペントースの5つの炭素の表記は1'~5'に変わる。

☑ 1.11 DNA と RNA

塩基

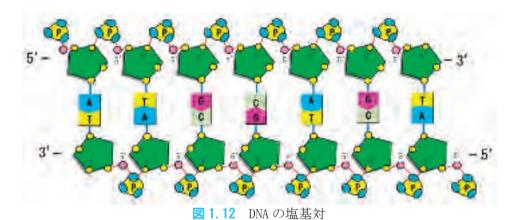
リン酸

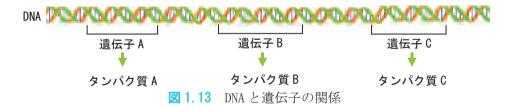
ヌクレオチド

4.2 DNA と遺伝子

DNA の 2 本の鎖は、4 種類の塩基によって結合し、必ず A E T あるいは G E C がペアになっている(図 1.12)。このペアを塩基対とよび、一方が決まると他方も決まるので、相補的塩基対とよばれる。2 本の鎖は互いに向きあい(図 1.12)、逆向きに寄り添って二重らせん構造をとっている(図 1.9)。

DNA 上には、生物の体の構築や生命活動に必要なさまざまなタンパク質の設計図が並んでいる。この設計図の部分のことを遺伝子という。図1.13では、DNA 上に3つの遺伝子があり、それぞれ A、B、Cの3つのタンパク質をつくるための設計図になっている。ヒトのすべての細胞の DNA には約22,000の遺伝子があり、ひとつの個体の体細胞はどれも同じ DNA をもっている。細胞1つの DNA の長さは約2m もあり、その中で遺伝子の部分は、DNA 全体の数パーセントに過ぎないと考えられている。





4.3 遺伝情報の複製

遺伝子は細胞から細胞へと伝えられなくてはならない。しかし、細胞分裂のときにそのまま遺伝子を分けると、分裂後の細胞がもつ遺伝子は半分に減ってしまう。そこで各々の細胞は、分裂の前に細胞がもつすべての DNA をコピーして、2 倍にしておく。そうすれば、分裂後も DNA の量は変わらず、細胞の親子は同じ遺伝子をもつことができる。 DNA が自分のコピーをつくることを、DNA の複製という。複製には DNA の二重らせん構造が重要な役割を果たす。最初に、DNA の 2 本の鎖が離れて、

各々の鎖が鋳型となって新しい鎖をつくる。塩基対の組み合わせは常に A と T、G と C と決まっているので、複製後の 2 本の DNA は同じ塩基の配列をもつことになる。 そして、複製後の DNA の一方の鎖は必ず分裂前の細胞がもっていた鎖で、もう一方の鎖は新たにつくられた鎖となる。このような複製の仕方を、**半保存的複製**とよぶ(図 1.14)。

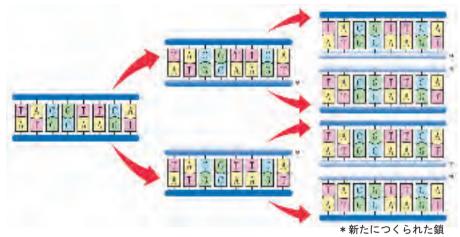


図 1.14 DNA の複製

4.4 タンパク質合成

遺伝子の設計図はどのように読み取られて機能するのか? まず、細胞の核のなかで、DNA 上の遺伝子のコピーがつくられる。このコピーが RNA である。RNA には、伝令 RNA (messenger RNA: mRNA)、運搬 RNA (transfer RNA: tRNA)、リボソーム RNA (ribosomal RNA: rRNA)の3種類がある(表 1.1)。DNA 上の遺伝子のコピーは mRNAで、mRNA がつくられる過程を転写という(図 1.15)。

表 1.1 3種の RNA の役割

mRNA 事実上のタンパク質をつくるための設計図のコピー

tRNA タンパク質合成に必要な材料(アミノ酸)を運んでくる

rRNA タンパク質合成工場であるリボソームを構成している成分(リボソームは rRNA とタンパク質でつくられている)

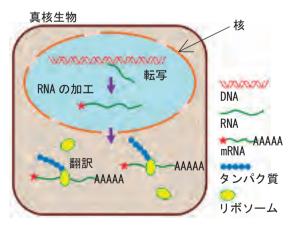


図 1.15 遺伝情報の発現

遺伝子のコピーである mRNA は加工され、核に開いた小さな穴を通って核の外に出る。核の外には、タンパク質の製造工場であるリボソームがたくさんあり、mRNA はこのリボソームと結合する。mRNA 上の塩基3つが1個のアミノ酸を指定する。この塩基3つによる暗号のことをコドンとよぶ。例えば、AUG はメチオニン、UGG はトリプトファンの暗号となる。この暗号で指定されたアミノ酸を tRNA がリボソームに運ぶ。これを繰り返すことで、設計図の通りにアミノ酸がつながれ、タンパク質がつくられる。このタンパク質をつくる過程を翻訳という。このように、DNA から RNA を経てタンパク質に至る遺伝情報の流れをセントラルドグマとよぶ。

4.5 ヌクレオチドの代謝

ヌクレオチドは DNA および RNA の合成原料であるとともに (図 1.16 の A)、補酵素の成分として代謝に関与し、ATP (アデノシン三リン酸) などとしてエネルギー授受を担っている (第 11 章参照)。このようにヌクレオチドは重要な物質なので、生体内では、リボース 5-リン酸 (ペントースリン酸経路から供給される) およびアミノ酸などを原料として、合成することができる。これらの原料をもとにヌクレオチドを新たにつくる経路を、新生経路 (de novo 経路) (B) という。一方、分解過程で生じる塩基を再利用してヌクレオチドをつくる経路があり、これを再生経路 (サルベージ経路) (C) とよぶ。サルベージ経路を利用することにより、エネルギーを節約することができる。

細胞が増殖するためには DNA の複製が必要であり(図 1.14)、DNA の複製にはヌクレオチドが必要なので、DNA 合成阻害薬やヌクレオチド合成阻害薬は抗がん薬として使われる。例えば、抗がん薬のメトトレキサートは、ビタミン B 群のひとつである葉酸を活性型葉酸にする酵素の働きを阻止することにより、DNA 合成を阻止し、細胞増殖を抑制する(第 11 章参照)。

ヌクレオチドの分解により生じるプリン塩基やピリミジン塩基は、すべてサルベージ経路で再利用されるわけではなく、一部はさらに分解される(E、F)。プリン塩基はキサンチンを経由して最終産物の尿酸に代謝され(E1、E2)、大部分は尿中へ排泄される(G)。尿酸の産生過剰または排泄低下によって、尿酸の血中濃度が増加した状態(7.0 mg/dL以上)を高尿酸血症という。尿酸は溶解度が低いため、高尿酸血症が持続すると結晶となって関節内に析出し、激痛を伴う炎症が起こる。この急性の関節炎を痛風とよび、足の親指の第2関節に好発する。痛風は男性に多い疾患である(男女比20:1以上)。

尿酸の生成(E2)を阻害する物質(アロプリノール)、あるいは排泄(G)を促進

する物質 (ベンズブロマロンなど) は痛風の治療薬として使われる。アロプリノールは、キサンチンを尿酸に酸化する酵素であるキサンチンオキシダーゼ (E2 の過程を触媒する) を阻害し、尿酸の産生を抑制する。

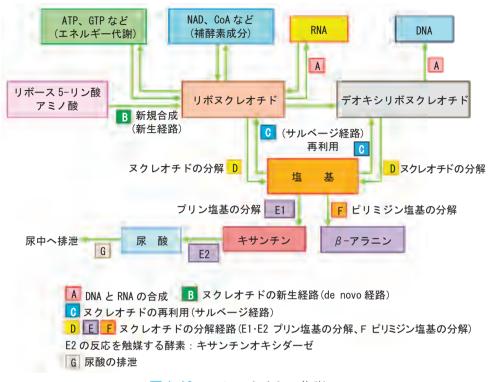


図 1.16 ヌクレオチドの代謝

4.6 遺伝的異常

遺伝的異常は、染色体異常と遺伝子異常に大別される(図 1.17)。染色体異常は、染色体の過剰または欠損によるもので、ダウン(Down)症候群やターナー(Turner)症候群などがある。

遺伝子異常は、単一遺伝子異常と多遺伝子異常に分けられる。単一遺伝子異常では、その遺伝子が設計図になっているタンパク質の異常により、細胞・組織の異常が生じ、疾患として発症する。遺伝子異常の結果として、ほとんどが酵素欠損による代謝異常(先天性代謝異常)となる。多遺伝子異常では、複数の遺伝子異常に加えて、環境因子が関与して発症する。例えば、2型糖尿病では、複数の遺伝子に加えて、過食、運動不足などの環境因子が関与する。

遺伝的異常

染色体異常

ダウン症候群:約95%の原因が21トリソミーで精神遅滞などのさま

ざまな異常が生じる。

ターナー症候群:女性のみにみられる疾患で、2本のX染色体のうち

1本が部分的あるいは完全に欠けている。低身長や

性器発達異常がみられる。

遺伝子異常

単一遺伝子異常: 先天性代謝異常症(フェニルケトン尿症など)

多遺伝子異常:2型糖尿病、本態性高血圧など

図 1.17 遺伝的異常

コラム お酒の強さと一塩基多形 (SNP)

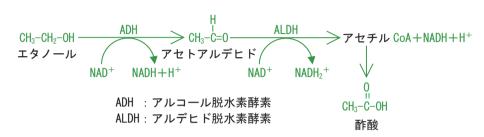
お酒の主成分であるエタノール(エチルアルコール)は、主に肝臓でアルコール脱水素酵素(ADH)によりアセトアルデヒドに酸化される。アセトアルデヒドはアルデヒド脱水素酵素(ALDH)により酢酸に酸化され、酢酸は最終的には二酸化炭素と水に分解される。アセトアルデヒドは毒性が強く、血中濃度が上昇すると、顔面紅潮、頭痛、悪心、嘔吐などの症状が現れる。常用飲酒ではアセトアルデヒドにより肝細胞が傷害され、アルコール性肝硬変など重篤な疾患を招く恐れがある。ALDHには、ALDH1と ALDH2の2つのアイソザイムが存在し、飲酒で生成するアセトアルデヒドは、主に ALDH2により代謝され、無毒の酢酸になる。

ALDH2 酵素タンパク質は、遺伝子の塩基配列に基づいてアミノ酸が連結されることによりつくられる。この酵素タンパク質のアミノ酸のひとつが、グルタミン酸からリシンに置き換わると、アミノ酸が1個置き換わっただけにもかかわらず酵素活性が消失し、アセトアルデヒドを酢酸に変えることができない。グルタミン酸のALDH2 は ALDH2*1、リシンのものは ALDH2*2 と名づけられている。遺伝子は両親から受け継ぐので、両親からともに*1の遺伝子を受け継ぐと「*1/*1」、ともに*2の遺伝子を受け継ぐと「*2/*2」、*1 と*2 の遺伝子を受け継ぐと「*1/*2」となり、「*1/*1」は酒が飲めるタイプ、「*2/*2」はまったく飲めないタイプ、「*1/*2」は飲むことはできるが、すぐ顔に出るタイプとなる。日本人は「*2/*2」型が10%(白人では1%)、「*1/*2」型と「*2/*2」型を加えて40%いるといわれている。また、東北、南九州では*1遺伝子をもつ人が多く、日本中部(中国、北陸、近畿、中部地方)では*2遺伝子の人が多いといわれている。

遺伝情報は DNA の塩基配列によって書かれている。遺伝情報はすべての人が同じではなく、個人ごとに違っている部分があり、この違いを遺伝子多型とよぶ。

多型には色々な種類があるが、ALDH2 のように、1塩基のみが置き換わっているものを一塩基多型 (single nucleotide polymorphism: SNP、スニップ) とよぶ。近年では、SNP が糖尿病などの生活習慣病への罹りやすさや、薬への応答性に関係していることが分かってきた。SNP に基づく患者個々の体質に応じたより適切な医療は、「テーラーメイド医療」とよばれ、実用化と普及が期待されている。

アルコールの肝細胞内での代謝



5 幹細胞と再生医療

5.1 幹細胞とは

ヒトの体は約60兆個の細胞が集まってできているが、その中には「細胞を生む」ことができる細胞があり、それを幹細胞(stem cell)という。**幹細胞**は「**自己複製能**」と「**分化能**」の2つの能力をもつ。つまり、分裂して「自分と同じ幹細胞」と「他の細胞に分化する細胞」を同時につくることができる。幹細胞には、もともと体内に存在しているものと、人工的に作成されたものがある。

体内で実際に働いている幹細胞は**成体幹細胞**とよばれ、神経幹細胞、肝幹細胞、造血幹細胞などがある。それぞれ決まった場所に存在し、限られた種類の細胞をつくっている。例えば、骨髄の**造血幹細胞**は、赤血球や白血球などの血液細胞をつくっている。胎児の血液に含まれる幹細胞は臍帯血幹細胞とよばれ、白血病などの治療に使われている(表 1. 2)。一方、人工的に作成される幹細胞の代表は iPS 細胞とES 細胞で、成体幹細胞と異なり、体を構成するすべての種類の細胞に分化できる「多能性」をもつので、多能性幹細胞とよばれる。

5.2 ES 細胞 (embryonic stem cell、胚性幹細胞)

ES 細胞は受精後 6、7 日目の胚盤胞から細胞を取り出し、それを培養することによって作製される(図1.18)。発生初期の胚からつくられるため、受精卵に非常に近い能力をもち、体を構成するあらゆる細胞に分化することができる。1981 年、イ

メディカルスタッフ専門基礎科目シリーズ 新版 生理学

2016年9月10日 初版第1刷発行 2019年2月15日 新版1版第1刷発行 2020年1月18日 新版1版第2刷発行



 桑
 名
 俊
 一

 編者
 荒
 田
 晶
 子

発行者 柴 山 斐呂子

発行所 理工図書株式会社

〒102-0082 東京都千代田区一番町 27-2 電話 03 (3230) 0221 (代表) FAX03 (3262) 8247 振替口座 00180-3-36087番 http://www.rikohtosho.co.jp

© 桑名俊一、荒田晶子 2016 Printed in Japan ISBN978-4-8446-0883-7 印刷・製本 丸井工文社

> (日本複製権センター委託出版物) *本書を無断で複写複製 (コピー) することは、著作権法上の例外を除き、禁じられています。本書をコピーされる場合は、事前に日本複製権センター(電話:03-3401-2382) の許諾を受けてください。 *本書のコピー、スキャン、デジタル化等の無断複製は著作権法上の例外を除き禁じられています。本書を代行業者等の第三者に依頼してスキャンやデジタル化することは、たとえ個人や家庭内の利用でも著作権法違反です。

★自然科学書協会会員★工学書協会会員★土木・建築書協会会員

ISBN978-4-8446-0883-7 C3347 ¥5000E

定価(本体 5000円+税)

医学

メディカルスタッフ基礎 / 生理学



9784844608837



1923347050004

