

# I 内分泌総論

- A. 内分泌系の機能(中尾)
- B. ホルモンの定義と分類(中尾)
- C. ホルモンの合成(橋本)
- D. ホルモンの分泌(橋本)
- E. ホルモンの生物効果(福田)
- F. 内分泌系の調節機構(福田)

20110112	中尾匠
20110120	橋本祐一郎
20110131	福田龍一

# その前にちょっと復習 ★

外分泌

内分泌

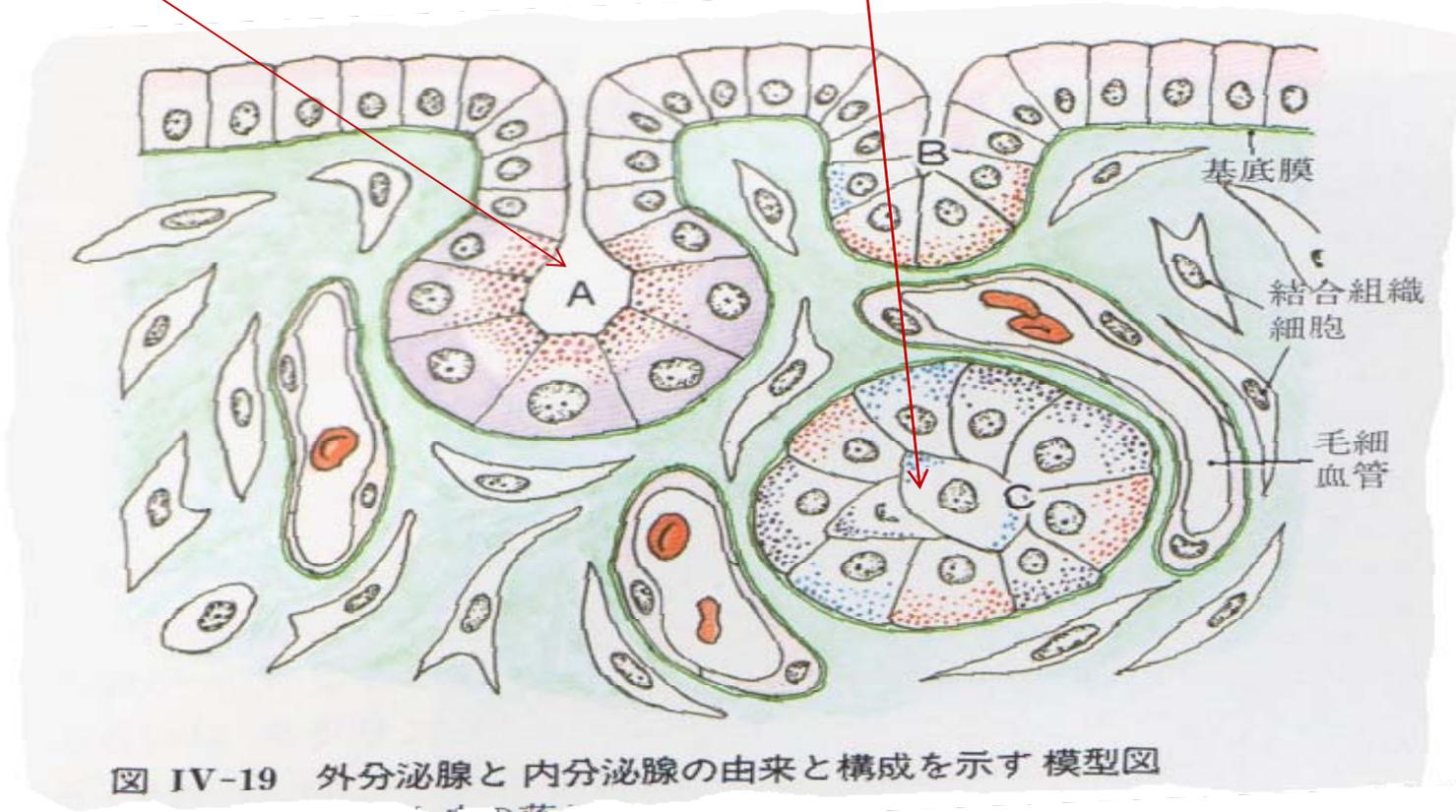
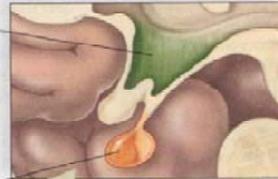


図 IV-19 外分泌腺と内分泌腺の由来と構成を示す模型図

# ホルモンの種類

視床下部

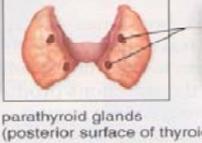
**HYPOTHALAMUS**  
 Releasing and inhibiting hormones: regulate the anterior pituitary  
 Antidiuretic (ADH): water reabsorption by kidneys  
 Oxytocin: stimulates uterine contraction and milk letdown



**PITUITARY GLAND** 脳下垂体  
**Posterior Pituitary**  
 Release ADH and oxytocin produced by the hypothalamus  
**Anterior Pituitary**  
 Thyroid stimulating (TSH): stimulates thyroid  
 Adrenocorticotrophic (ACTH): stimulates adrenal cortex  
 Gonadotropic (FSH, LH): egg and sperm production; sex hormone production  
 Prolactin (PL): milk production  
 Growth (GH): bone growth, protein synthesis, and cell division

**THYROID** 甲状腺  
 Thyroxine ( $T_4$ ) and triiodothyronine ( $T_3$ ): increase metabolic rate; regulates growth and development  
 Calcitonin: lowers blood calcium level

**ADRENAL GLAND** 副腎  
**Adrenal cortex**  
 Glucocorticoids (cortisol): raises blood glucose level; stimulates breakdown of protein  
 Mineralocorticoids (aldosterone): reabsorption of sodium and excretion of potassium  
 Sex hormones: reproductive organs and bring about sex characteristics  
**Adrenal medulla**  
 Epinephrine and norepinephrine: active in emergency situations; raise blood glucose level

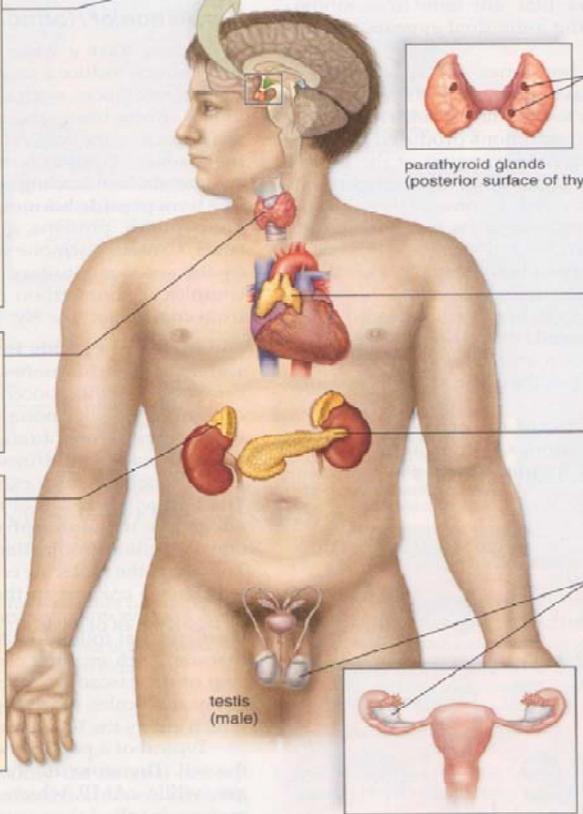


副甲状腺  
**PARATHYROIDS**  
 Parathyroid hormone (PTH): raises blood calcium level

胸腺  
**THYMUS**  
 Thymosins: production and maturation of T lymphocytes

膵臓  
**PANCREAS**  
 Insulin: lowers blood glucose level; formation of glycogen  
 Glucagon: increases blood glucose level; breakdown of glycogen

性腺  
**GONADS**  
**Testes**  
 Androgens (testosterone): male sex characteristics  
**Ovaries**  
 Estrogens and progesterone: female sex characteristics



testis (male)



ovary (female)

# A.内分泌系の機能

- 1、内部環境の恒常性維持
- 2、エネルギー代謝
- 3、発育と成長

# A-1 内部環境の恒常性維持

細胞が正常に機能を営むためには細胞外液の諸条件  
( **体液量、浸透圧、各種イオン濃度** ) が一定に保たれていなければならない。

例えば...

★体液量の調節＝血圧調節→ →

主役は( **レニン・アンギオテンシン・アルドステロン系** )

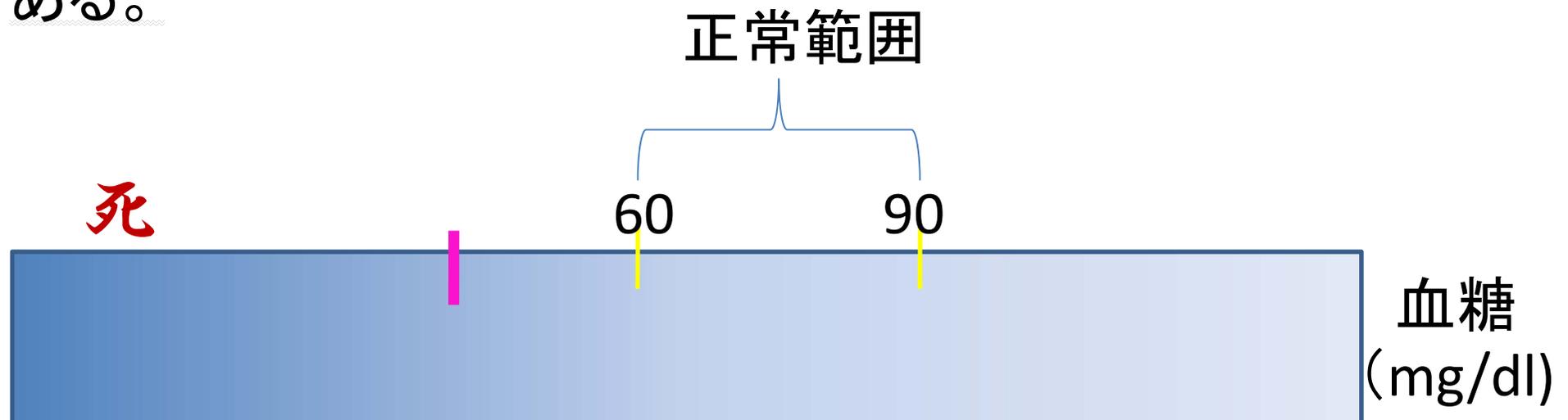
★体液浸透圧→ →抗利尿ホルモンの( **バソプレッシン** )が  
関与

★血漿カルシウムイオン濃度→ →( **副甲状腺ホルモン** )、  
ビタミンDや( **カルシトニン** )が関与

## A-2 エネルギー代謝

中枢神経にとってグルコースはとても大切なエネルギー基質である。血中グルコース濃度が( **40 mg/dl** )を下回ると重篤な低血糖症を引き起こす。

血糖値を上げるホルモンが**グルカゴン、コルチゾール、成長ホルモン、アドレナリン、ノルアドレナリン**、とある中で、血糖値を下げるホルモンは( **インスリン** )だけである。



## A-3 発育と成長

個体の発育と成長には、発達段階に応じた成長ホルモン、甲状腺ホルモン、コルチゾール、性ホルモンの分泌が必要。

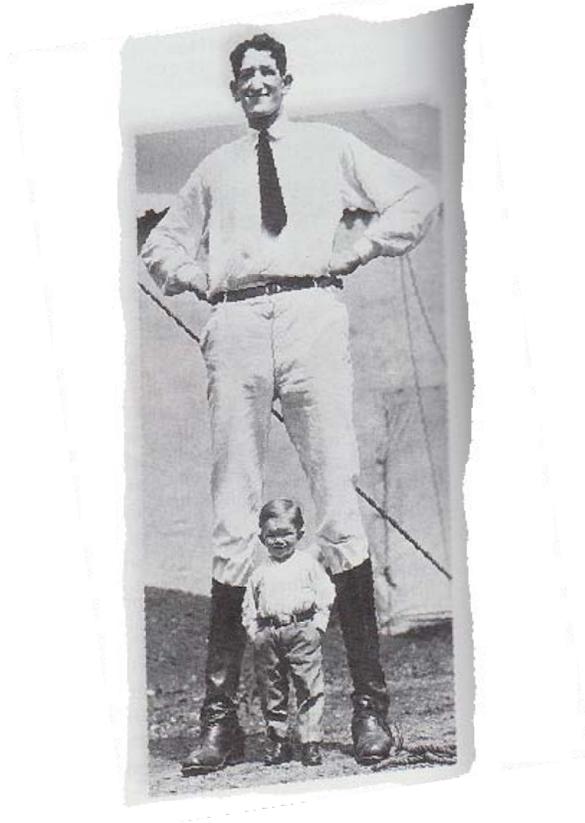
小児期にコルチゾールが過剰分泌されたり、甲状腺ホルモンや成長ホルモンが欠乏すると成長が抑制される。

骨端線閉鎖前の成長ホルモンの過剰分泌は( **巨人症** )を招く。

骨端線閉鎖後の成長ホルモンの過剰分泌は( **先端巨大症** )を招く。

# 発育と成長の異常

( **小人症** ) と ( **巨人症** )



先端巨大症



糖尿病  
性欲低下  
発汗  
頭痛  
視野欠損



眉弓部の膨隆：  
前頭洞の拡大のため  
鼻の肥大  
口唇の肥大  
下顎の突出  
巨大舌

(ワシポイントレクチャー内分泌代謝学より引用)

← かかとの肥大

# B.ホルモンの定義と分類

- 1.ホルモンの定義
- 2.ホルモンの種類
- 3.ホルモンの測定

# B-1 ホルモンの定義

ホルモンは...

**特定の臓器で作られ、血行によって遠くに運ばれて特定の標的器官に作用し、少量で特異的効果を現す物質**

である。

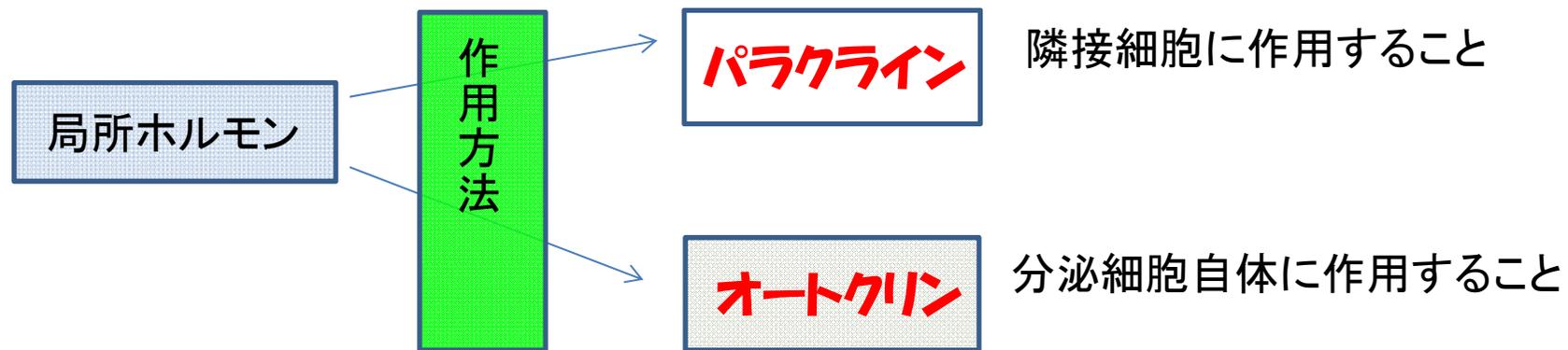
**何故特定の臓器にのみ作用するのか？**

しかし、ホルモンが次々と発見されるに従って、必ずしもこの定義に合わないものが出てきた。

★特異的な分泌構造を持つ組織で作られるホルモン(ex視床下部ホルモン→ **神経内分泌**)

★隣接した細胞や分泌細胞自体に組織間隙液を介して作用するホルモン

↓  
後者のようなホルモンを一括して**局所ホルモン**という。

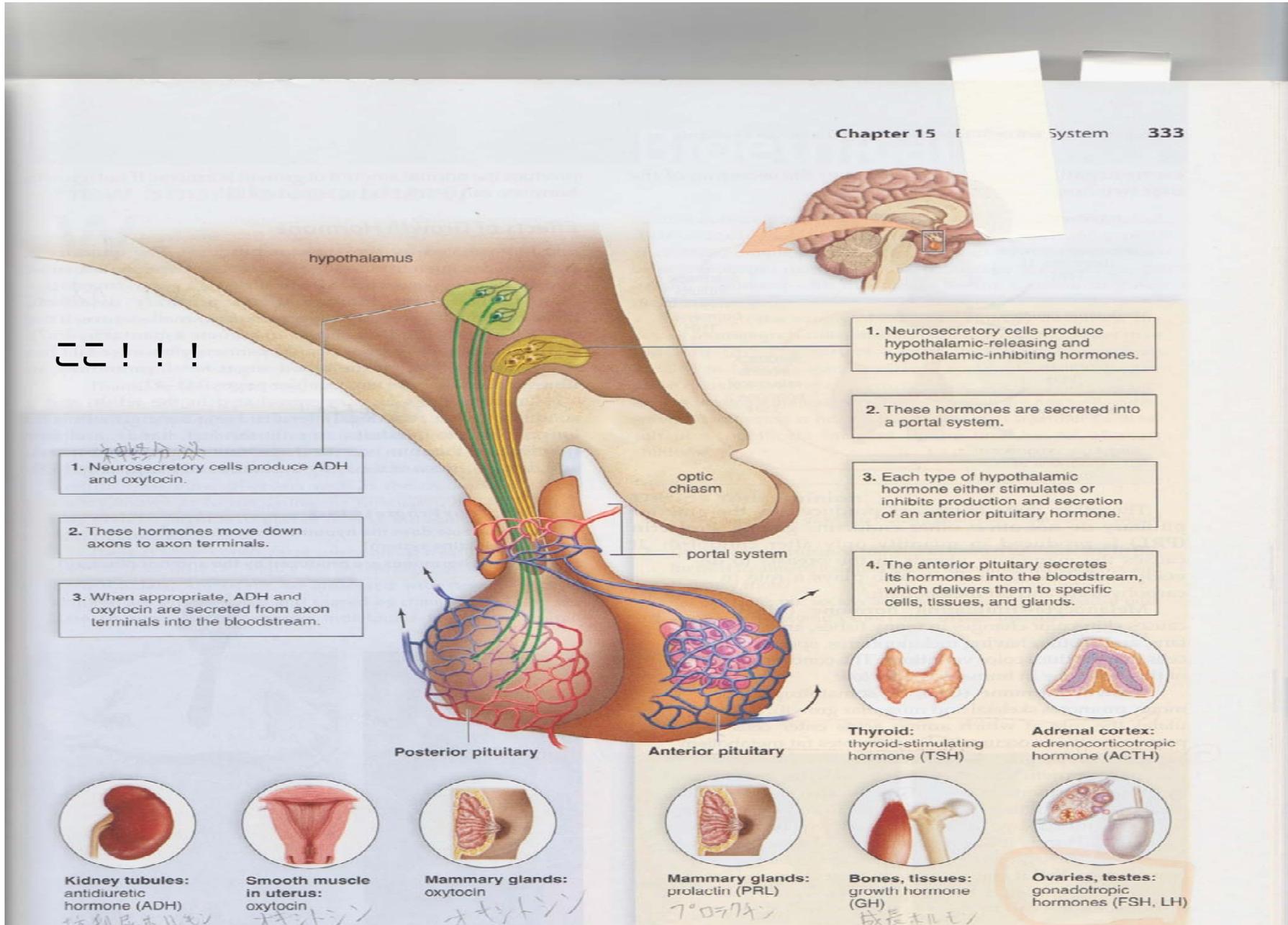


☆神経伝達物質やサイトカインとホルモンの境界は必ずしも明確ではない。

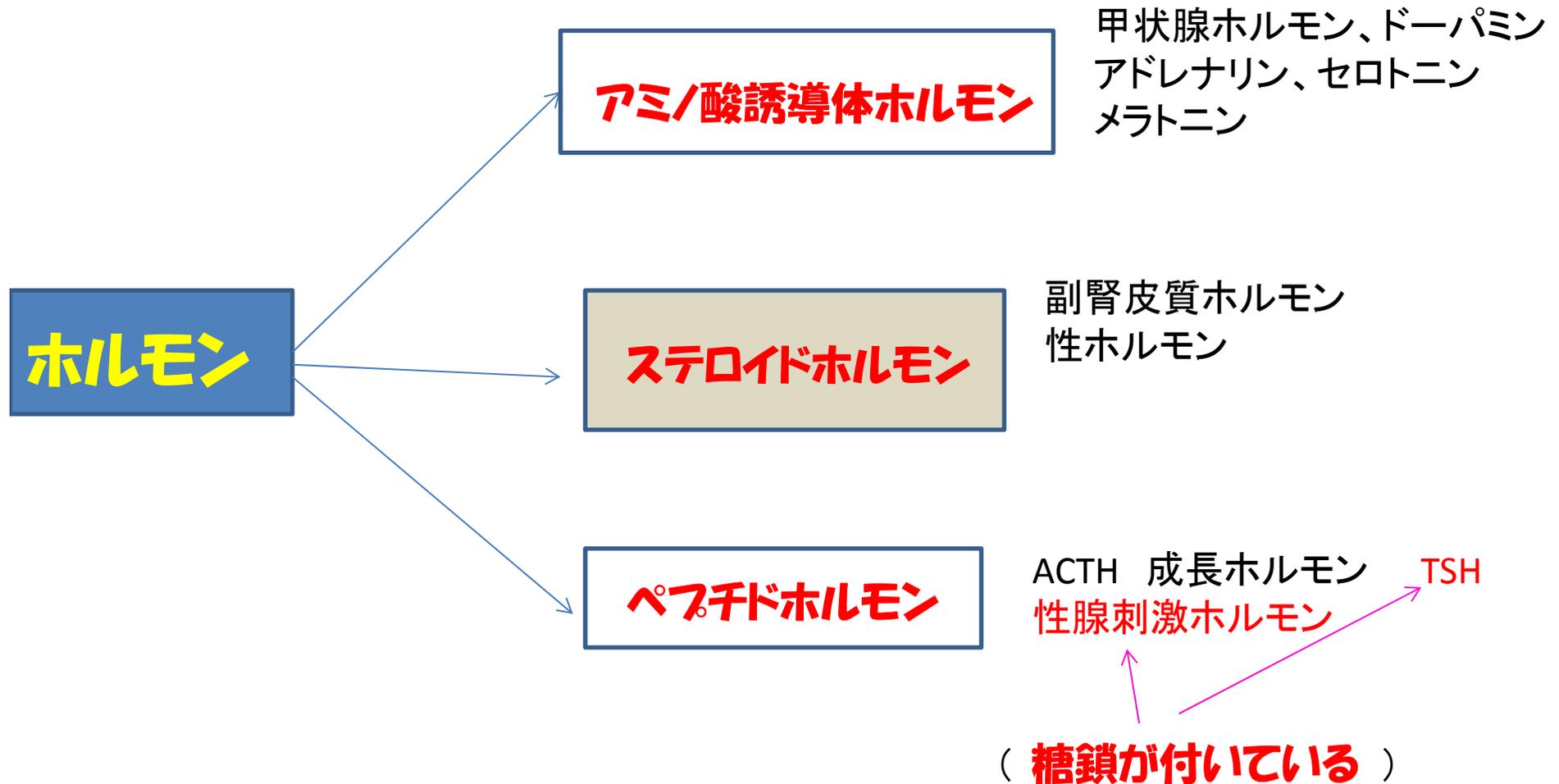
ex( **ノルアドレナリン** )は副腎髄質からホルモンとして血中に分泌されるが、一方で神経伝達物質としてシナプス間隙に放出され、神経細胞間の信号伝達を担う。

ex免疫担当細胞からは( **サイトカイン** )が分泌されるが、この中にはACTHやβエンドルフィン(痛覚抑制に関与)が含まれる。

# 神経内分泌



## B-2 ホルモンの種類



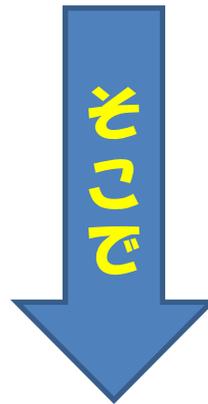
ホルモン分泌や作用様式の違いはホルモンが脂溶性であるか否か、つまり  
( 細胞膜を自由に通過できるか否かに依存している。 )

# B-3ホルモンの測定

体液中のホルモン濃度は極めて低い

ペプチドホルモンの血漿濃度・・・ $10^{-10} \sim 10^{-12} \text{mol/L}$

ステロイドホルモンの濃度・・・ $10^{-6} \sim 10^{-9} \text{mol/L}$



競合法を用いる

# 競合法とは.....

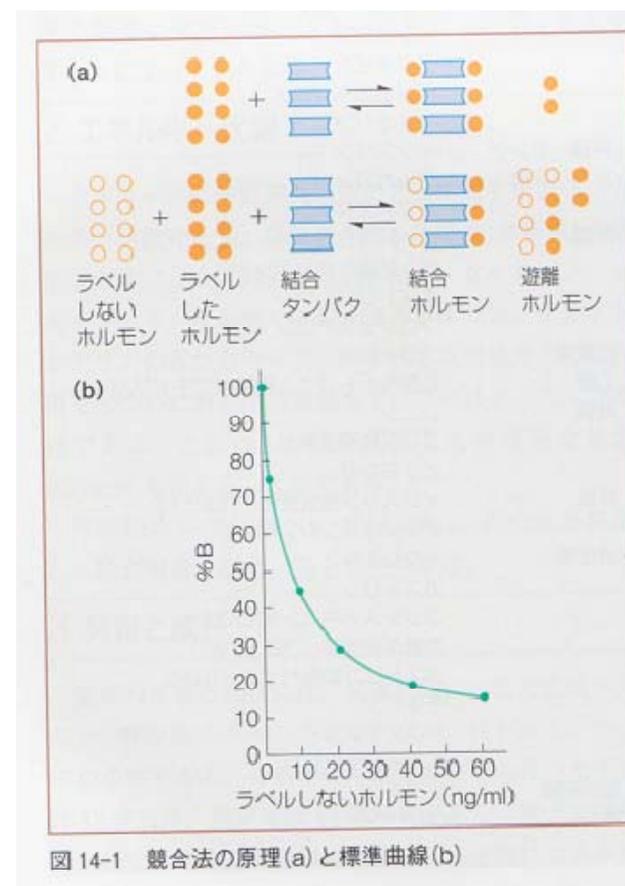
1. 使用するのは(a)標識した一定量のホルモン、(b)標識していない適当量のホルモン、(c)ホルモンに対する結合蛋白である。

2. (a)と(b)を混ぜ合わせ、結合蛋白に結合している(a)の割合を測定する。

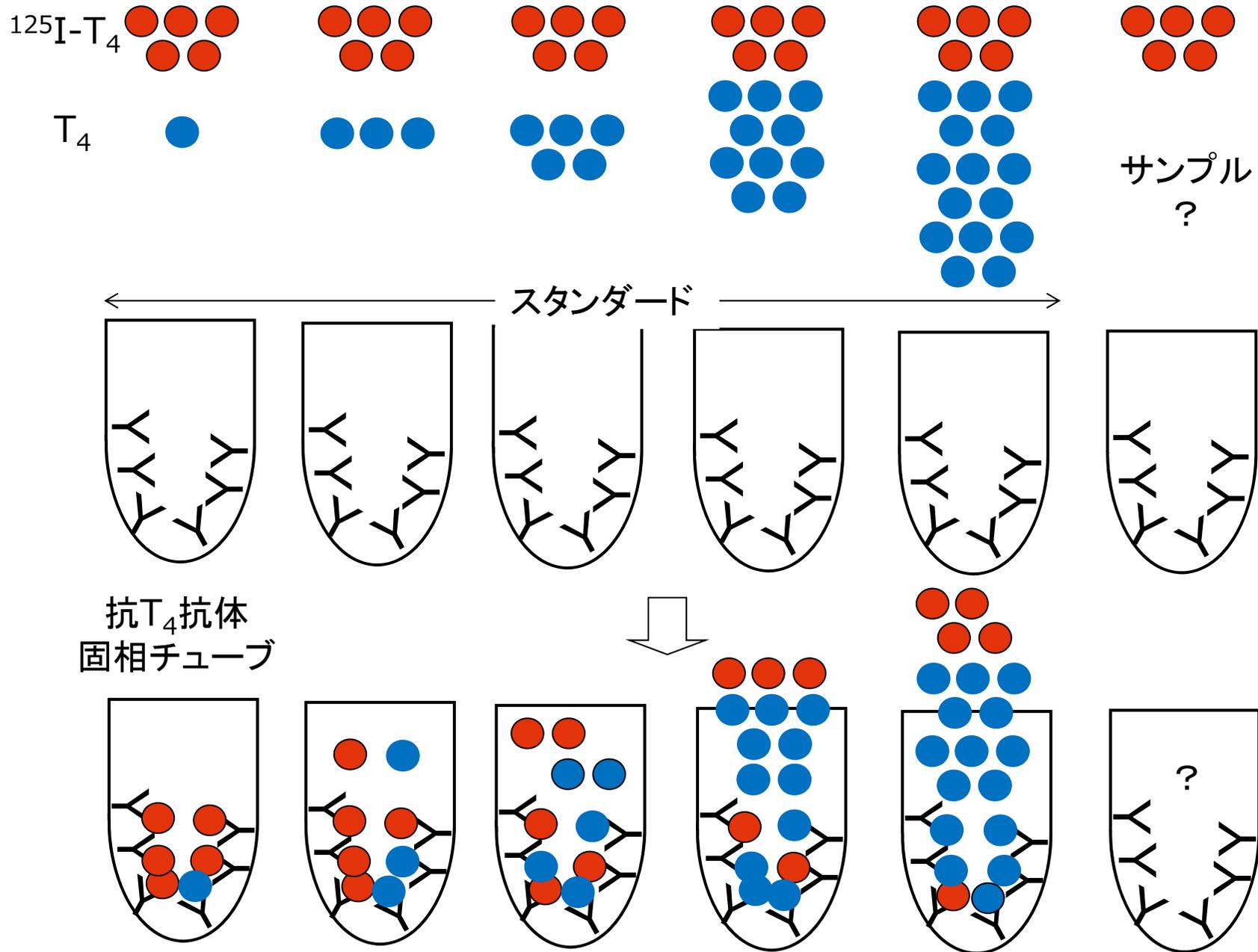
その割合は添加する(b)の量で変わる。

2の試行を繰り返し結果を、横軸に添加した(b)の量、縦軸に結合蛋白に結合している(a)の割合、に設定してプロットすると曲線が得られる。

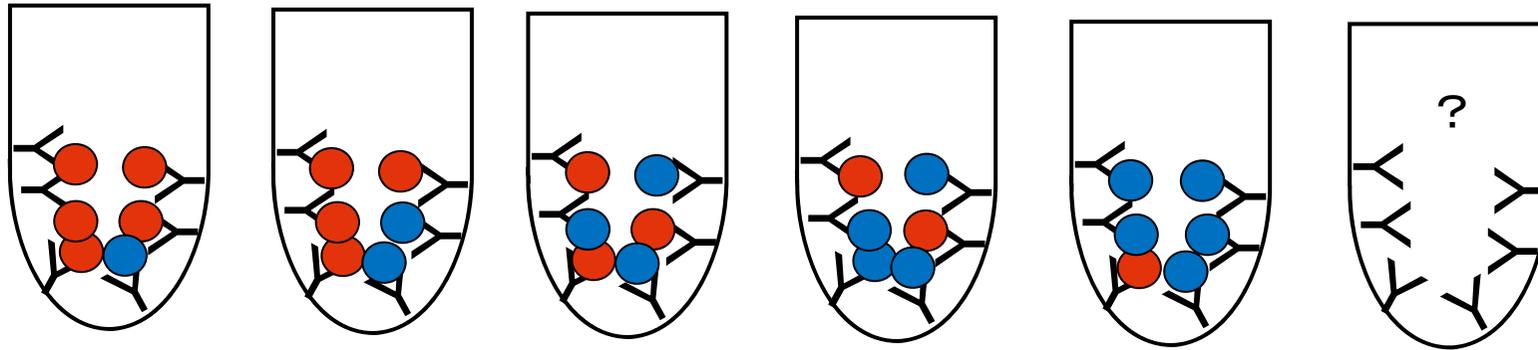
こうして得られた曲線をもとにしてサンプルのホルモン濃度が測定できる。



# Radio-Immuno-Assay (RIA) (固相法を例に)



↓ 洗浄



↓ 放射線測定

5

4

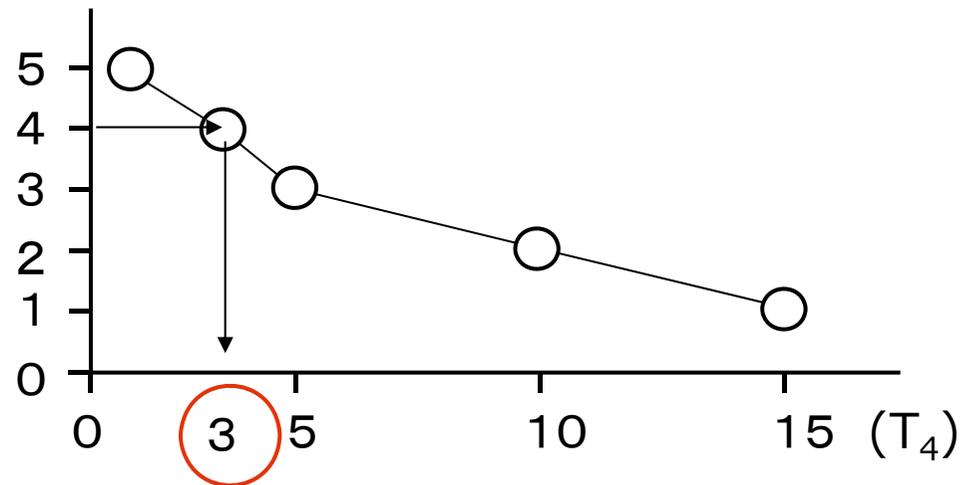
3

2

1

4

↓ 検量線を描いて、サンプル濃度決定



# C.ホルモンの合成

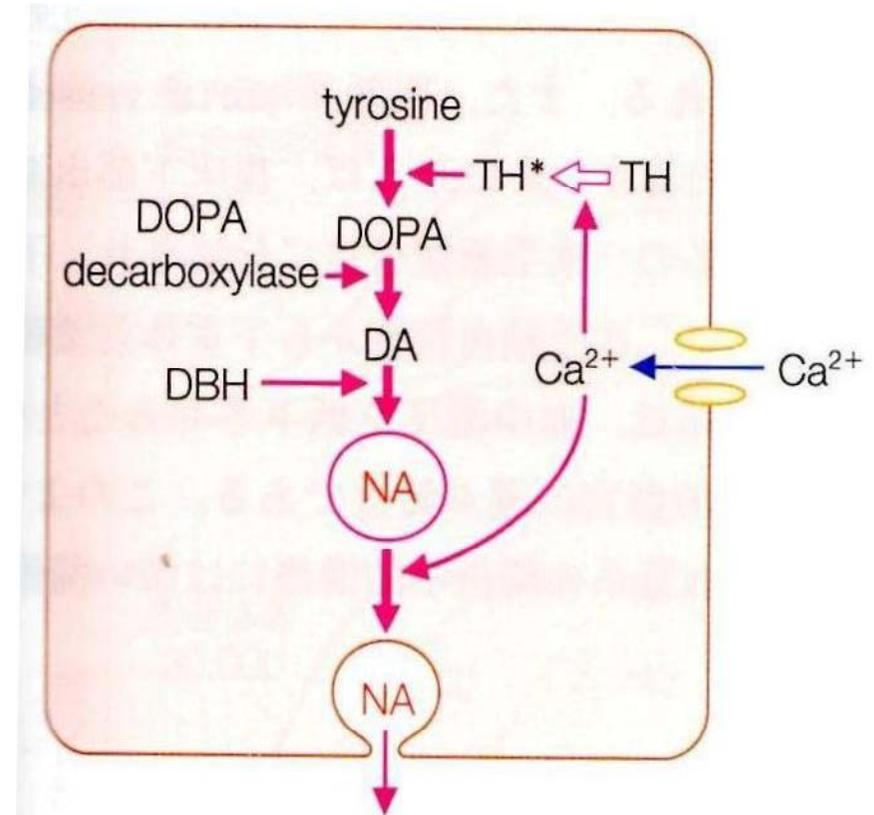
1. アミノ酸誘導体ホルモン
2. ペプチドホルモン
3. ステロイドホルモン

# C-1 アミノ酸誘導体ホルモン

・能動的に細胞内に取り込まれた**前駆体アミノ酸**が一連の酵素反応を経て、ホルモンとなる。

・ホルモンは一度細胞内にある**小胞**に蓄積された後、**開口分泌**で放出される。

・ただし、アミノ酸誘導体ホルモンすべてが同じように合成されるわけではなく、例えば**松果体メラトニン**のように細胞内に蓄積されることなく、分泌されるものもある。

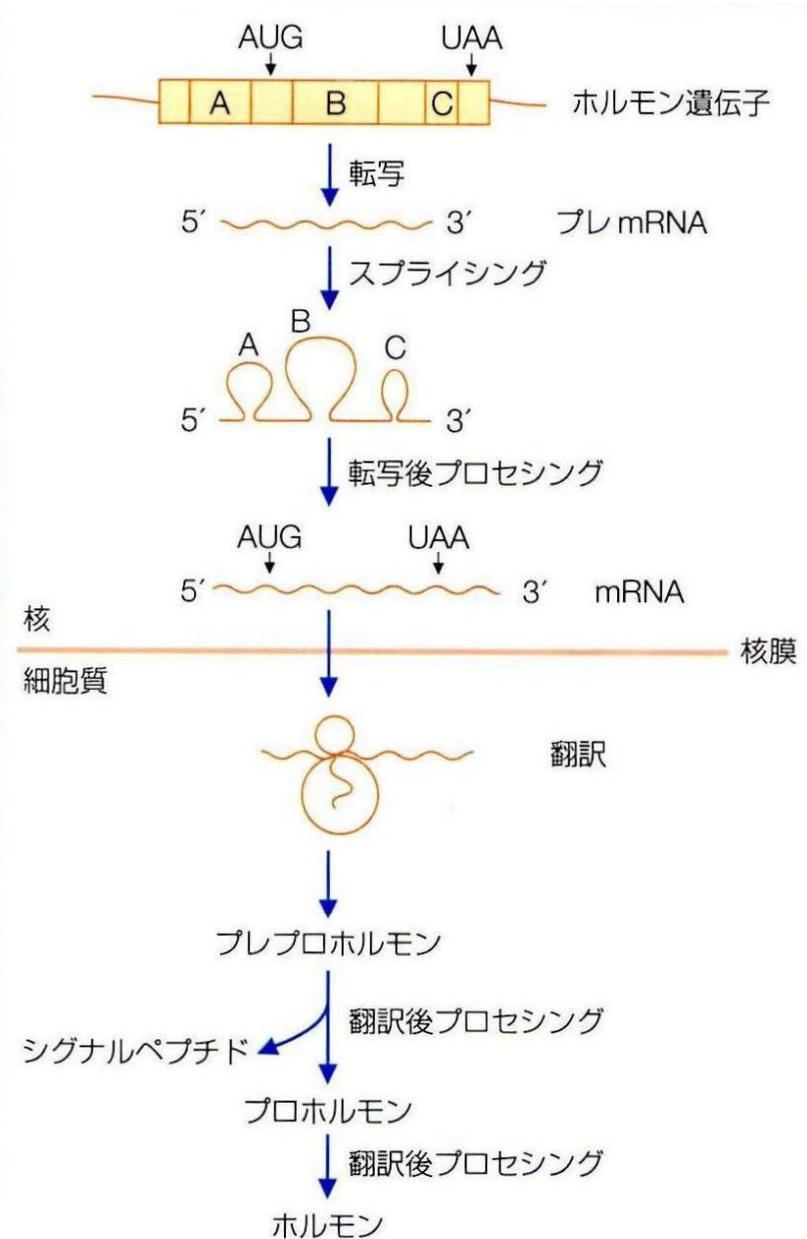


# C-2 ペプチドホルモン

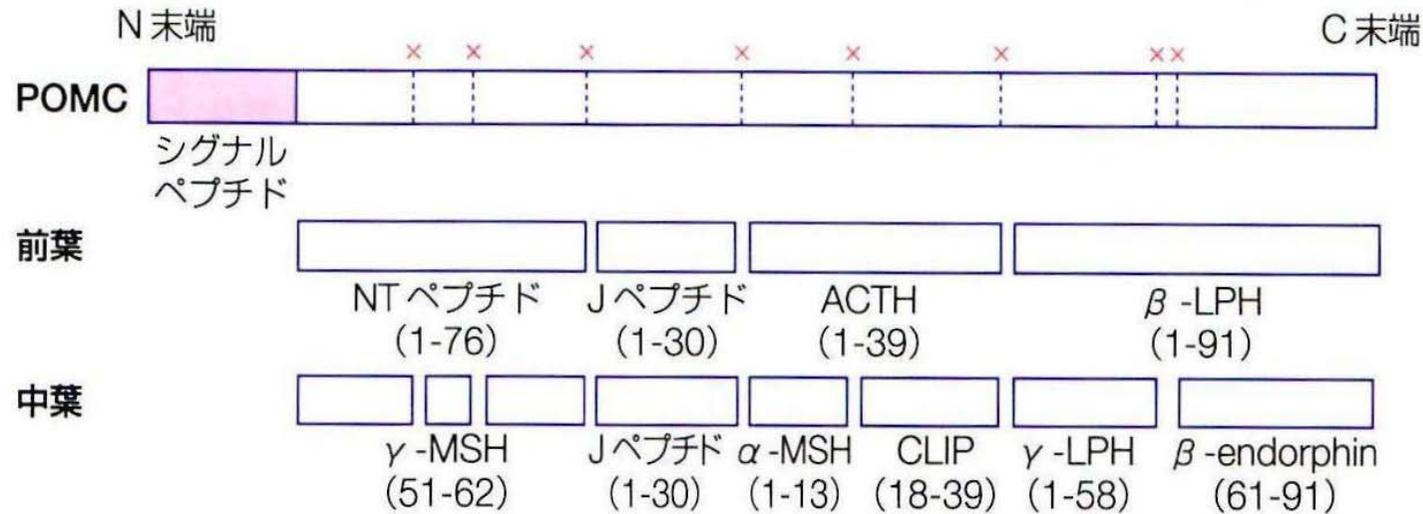
・ペプチドホルモンの合成はタンパク質の合成と同じである。

・ホルモン遺伝子が転写、修飾、翻訳を受けることで、**プレプロホルモン**を合成する。

・プレプロホルモンが翻訳後修飾を受けることで、ペプチド鎖の特定結合が切れたり、糖鎖が付いたりして、活性をもつホルモンが作られる。



# プロホルモンの加工



- ・プレプロホルモンのN末端にあるシグナルペプチドが外れてプレホルモンとなる。
- ・切断(翻訳後修飾)される部位によって合成されるホルモンは異なり、それは翻訳後修飾が組織によって異なるからである。

# C-3 ステロイドホルモン

- ・ステロイドホルモンは**コレステロール**から合成される。
- ・コレステロールは分泌細胞内で**酢酸**から合成されるか、血中の**低密度リポタンパク**から供給され、それが酸化反応、水酸化反応を経て、ステロイドに変換される。
- ・一部の性ホルモンは副腎や性腺で合成され、血中に放出されたホルモンが標的組織でさらに変化を受けることがある。

例: テストステロンは( **前立腺** )で( **デヒドロテストステロン** )に、( **中枢神経細胞** )では( **エストラジオール** )に変換される。

# D.ホルモンの分泌

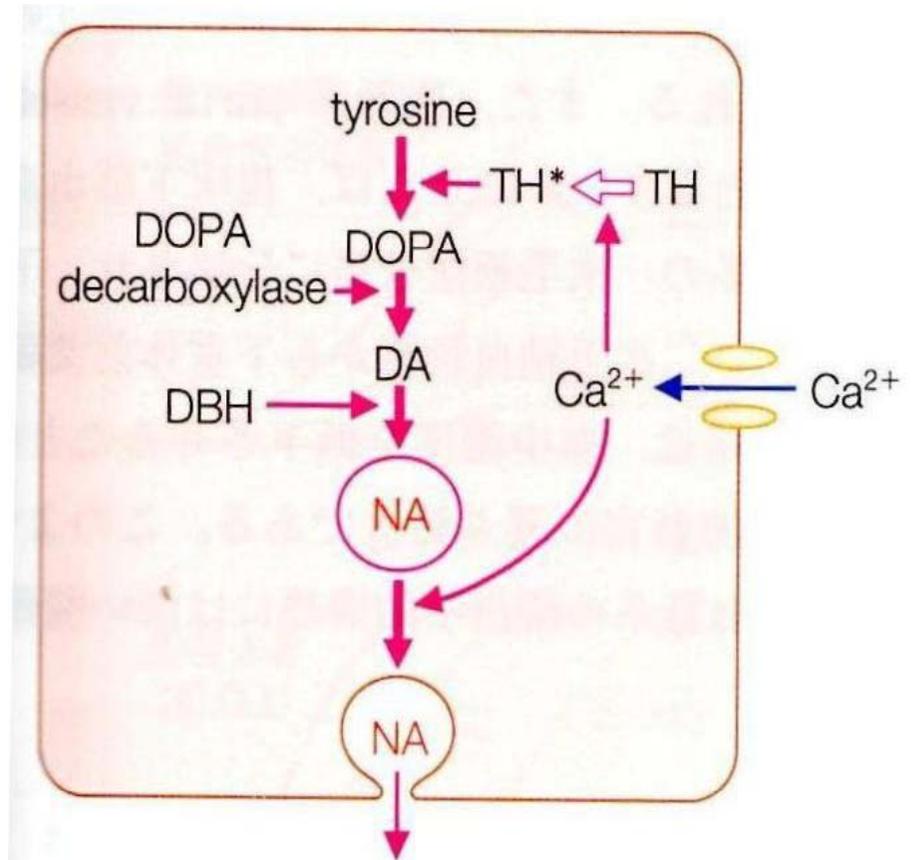
- 1.ホルモンの開口分泌
- 2.血中半減期
- 3.内分泌系と血液

# D-1 ホルモンの開口分泌

・開口分泌は、細胞内情報伝達系や細胞膜の脱分極を介して、**Caイオン**の細胞質内濃度が上昇することにより誘導される。

・Caイオンがカルモジュリンなどの**タンパクキナーゼ**を活性化し、分泌顆粒を細胞表面に移動させ、小胞膜と細胞膜を融合させることで、小胞内のホルモンを組織間隙液に放出させる。

・ステロイドホルモンは細胞膜を自由に通過できるので、合成されるとただちに細胞外に漏出し、血中に入る。



## D-2 血中半減期

- ・ステロイドホルモンや一部のアミノ酸誘導体ホルモンは脂溶性で、血中で親和性の高い**特異結合タンパク質**や**アルブミン**と結合して、可溶性になる。
- ・血中でタンパク分子と結合しているホルモンを( **結合型ホルモン** )、していないものを( **遊離型ホルモン** )という。標的細胞に作用するのは( **遊離型ホルモン** )であり、また肝細胞に取り込まれて代謝不活性化されるのも( **遊離型ホルモン** )である。
- ・結合型ホルモンと遊離型ホルモンの割合は結合タンパク質の親和性に依存しており、この親和性はホルモンの血中半減期を左右する。  
→親和性の高いホルモンは血中半減期が( **長く** )なる。  
親和性の低いホルモンは血中半減期が( **短く** )なる。

## D-3 内分泌系と血流

- ・内分泌系機能と血管系の解剖学的構築には深い関係がある。
- ・いくつかの系では、ホルモンの標的器官が内分泌器官の下流に位置し、ホルモンが体循環で希釈される前に高濃度のホルモンのさらされる。また、内分泌系の多くは**門脈系**を形成している。
- ・門脈系とは血中濃度を低下させることなく、ホルモンを標的器官に運ぶ装置である。

(例) 視床下部ホルモンは( **下垂体門脈系** )の一次毛細血管叢に分泌され、( **下垂体門脈** )を下行し、二次毛細血管叢から( **下垂体前葉細胞** )に達する。

# E.ホルモンの生物効果

- 1 受容体との結合
- 2 ホルモン受容体の種類
- 3 生物効果
- 4 許容作用

# 1. 受容体との結合

血中に存在している**遊離型ホルモン**は、対象となる細胞に作用する。この細胞を**標的細胞**と言い、その細胞膜上、あるいは細胞内に存在する**特異受容体**と結合することで効果を発揮する。

標的細胞の感受性は受容体の、

( **数** ) と  
( **ホルモンに対する親和性** )

に依存している。

基本的にホルモンの総受容体数に対し、ホルモン効果を最大に発揮するのに必要なホルモン物質と受容体数は非常に少量である。

# スキッチャード・プロット

受容体の親和性を $K_d$ (平衡解離定数)、総受容体数を $R_t$ と置き、結合実験によってそれらの値を推定する方法。

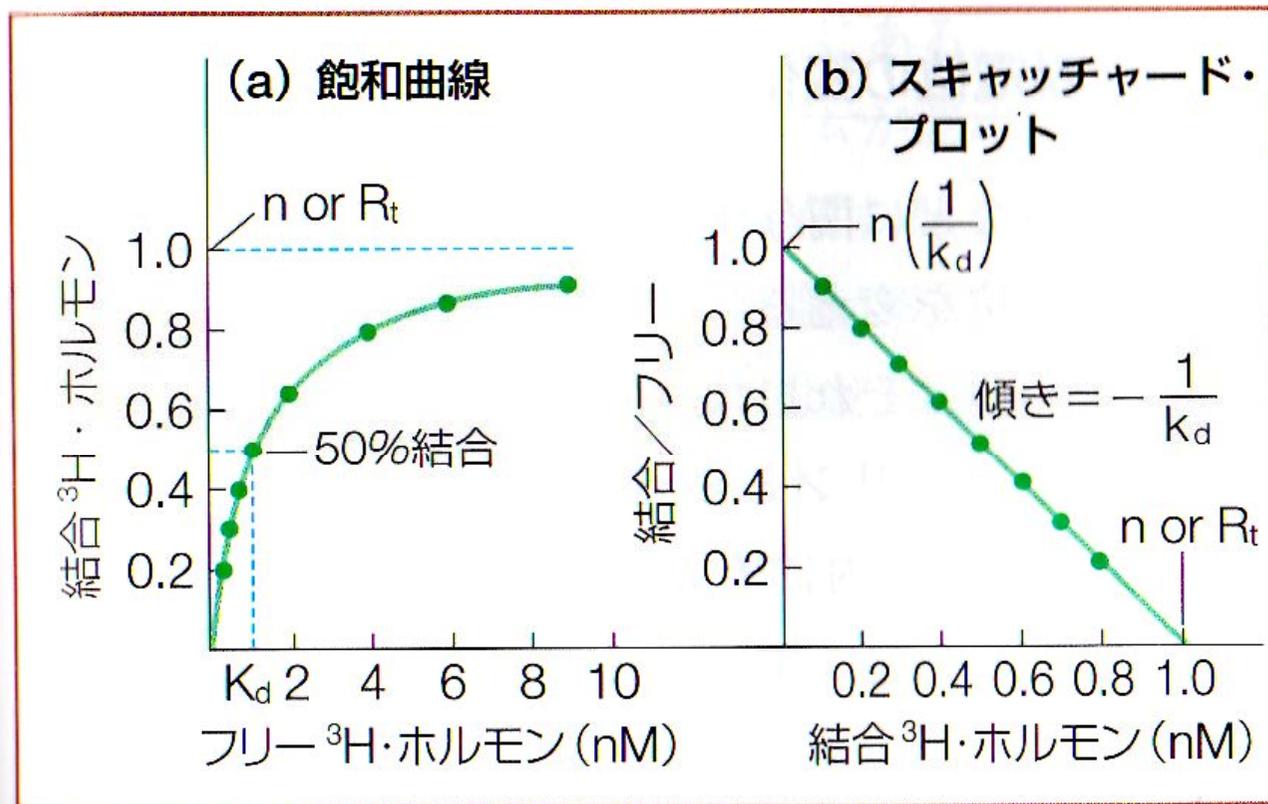
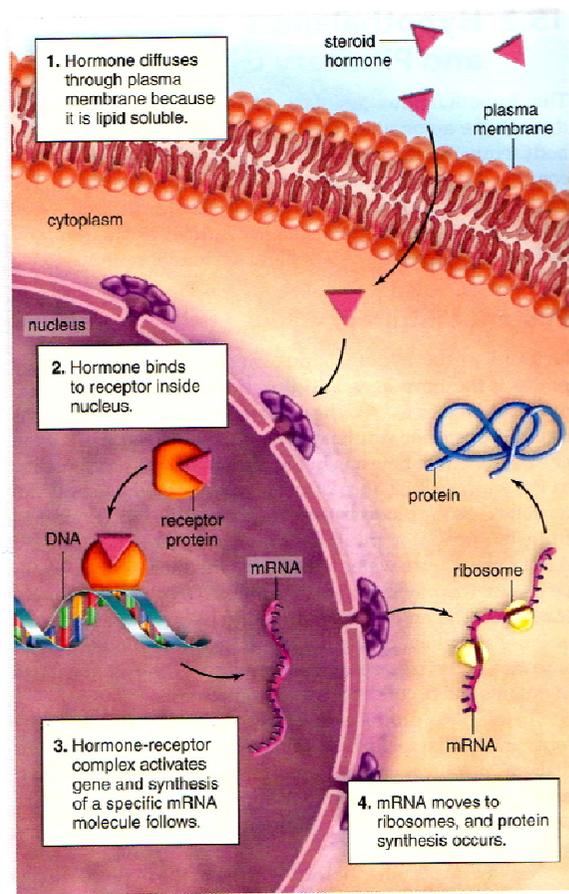
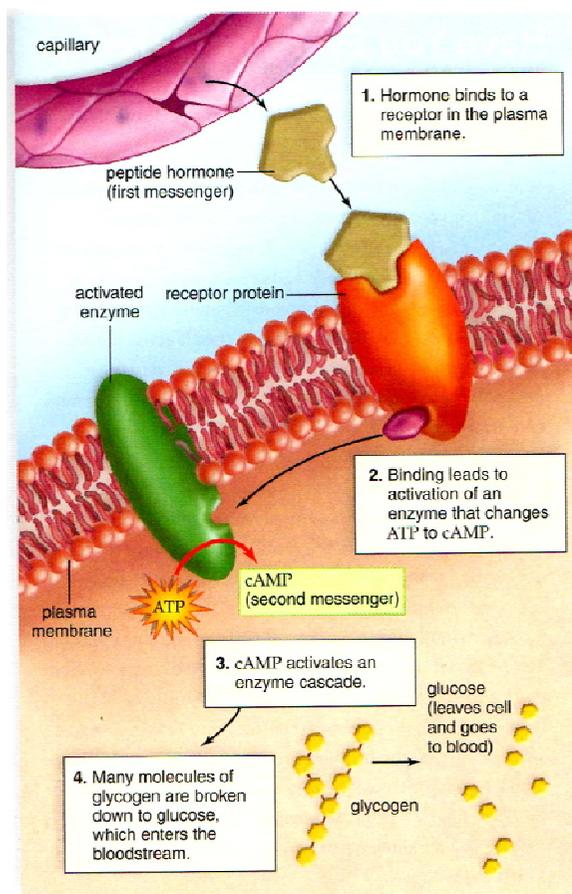


図 14-5 ホルモンと受容体の結合実験による平衡解離定数( $K_d$ )と総受容体数( $R_t$ )の推定方法

## 2. ホルモン受容体の種類

( **細胞膜受容体** ) と ( **細胞内受容体** ) がある



# 3. 生物効果

同じホルモンでも標的細胞によってその効果は(異なる)

例)テストステロンの場合

胎生期:性の分化

出産後:外生殖器発達、精子形成、筋発達etc

同じ生体内、同じホルモンでも細胞の役割、形態の多様性からその効果は種々の細胞によって異なり、これがホルモンを液性情報伝達物質たらしめる特徴であるといえる。

## 3-1. 蛋白質の活性化

ACTHやNAは( **G蛋白共役型受容体** )と結合し、細胞内cAMP濃度を上昇させる。

cAMPは( **Aキナーゼ** )を活性化し、活性化された( **Aキナーゼ** )がセリンやスレオニンの残基をリン酸化することでタンパク質を活性化させる。

同じホルモンであっても対象とタンパク質によって生物効果が異なる。

## 3-2. タンパク質合成の促進、抑制

ステロイドホルモンは他の遺伝子の転写因子と結合することでその転写因子を促進、抑制することで蛋白質の合成を調節する。

ACTHやNAがG蛋白共役型受容体と結合し、細胞内cAMP濃度が上昇する。(蛋白質の活性化)

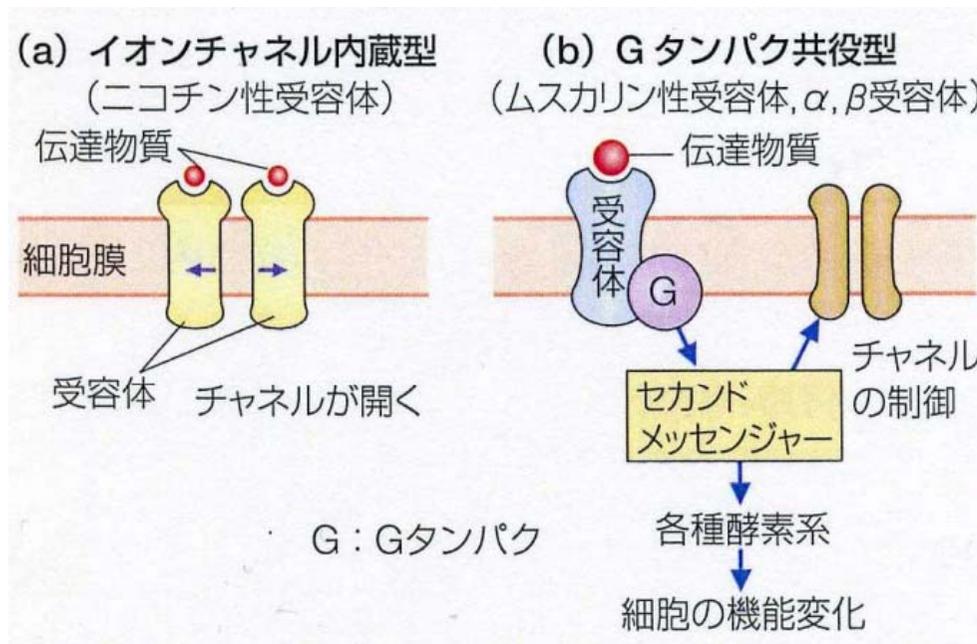


cAMPはAキナーゼを介し転写因子のCRBGを活性化するので遺伝子の転写が促進され、タンパク質合成の促進が見られる。

# 3-3. 細胞膜電位の変化

神経伝達等に関わるホルモンは受容体と結合することで細胞膜電位を変える。

例) アセチルコリンのニコチン受容体



# 4. 許容作用

～許容作用とは～

他のホルモンの生物効果の発揮に必要ではあるが、**その物質自体には生物効果が無い**物質のこと。

(例) 甲状腺ホルモン(成長ホルモン)、糖質コルチコイド(グルカゴン、アドレナリン、成長ホルモン)

～許容作用の仕組み～

対象となるホルモンの標的細胞の**受容体の合成促進**etc

# F.内分泌系の調節機構

～内分泌系の調節の役割～

## 1. 血中濃度の調節

血中ホルモン濃度を決める因子は**分泌速度**と**消退速度**。ホルモン調節の場合、調節されるのは( **分泌** ) **速度**。

## 2. ホルモン感受性の調節

受容体( **数** )、( **受容体の感受性** )、細胞内情報伝達系クロス  
トーク

主にこの2つによって内分泌のバランスは調節されている。

# 1. ホルモン血中濃度の調節

## 1-1. 生体リズム

多くのホルモンの基礎分泌は突発性のものであり、分泌周期は特に決まっていない。

しかし

下垂体ホルモンであるLH、成長ホルモン等など1～3時間周期で規則的に分泌されている。

このような分泌方法を( **拍動性分泌** )という。

## 拍動性分泌の種類

～24hリズム分泌～

要因: 生物時計、睡眠etc

・生物時計に影響されるもの

ACTH                      基本朝

メラトニン                夜間

・睡眠に強く影響されるもの

成長ホルモン            睡眠時2～3h周期

TSH                        睡眠中

プロラクチン              日中

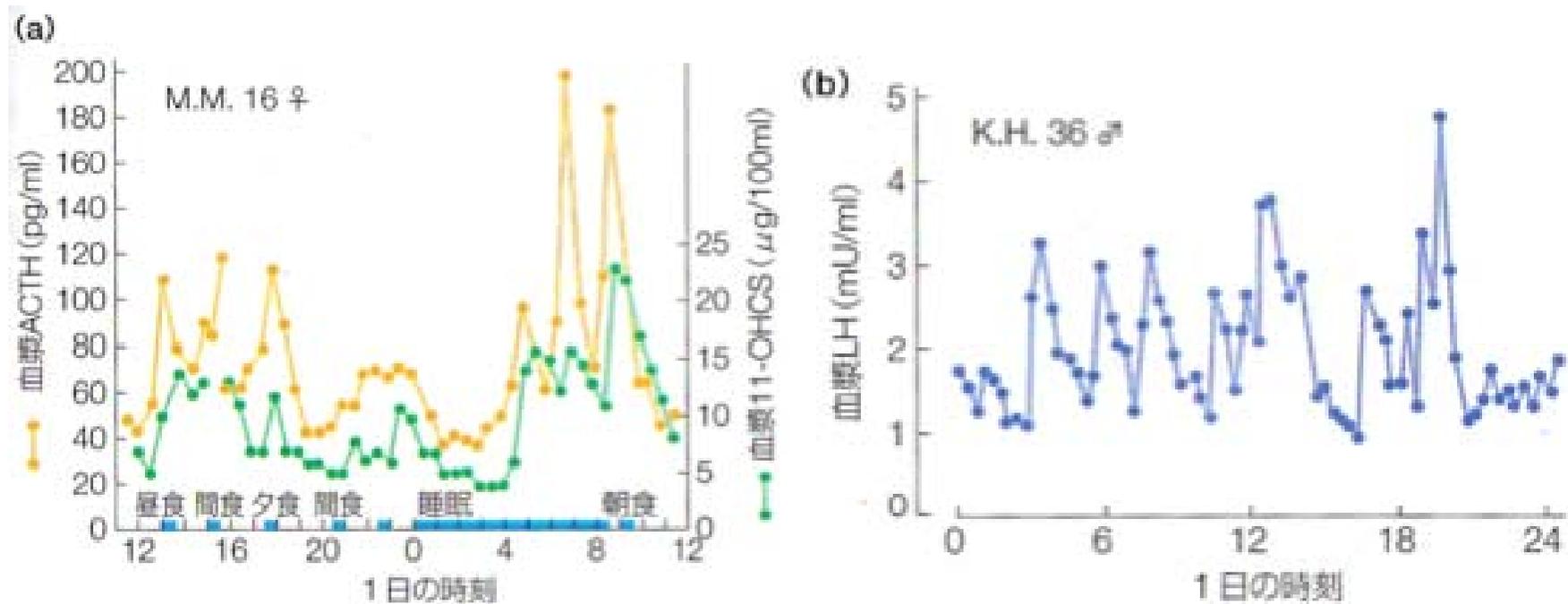


図 14-7 ACTH-糖質コルチコイドの24時間リズムと重畳する突発性変動(a), LHの拍動性変動(b)

(Krieger et al : J Clin Endocrinol, 32 : 266, 1971 より)

## 2-2. フィードバック制御

視床下部-下垂体-末端内分泌器官  
(上位) ~ (下位)

- ・正のフィードバック
  - ホルモン分泌、生理作用におけるアクセラ
  - ・キーワード
    - 排卵性LH(代表的なホルモン)
- ・負のフィードバック
  - 内分泌によく見られる制御機序
  - ・キーワード
    - 長環フィードバック、短環フィードバック、  
長短環フィードバック

# ～環フィードバック～

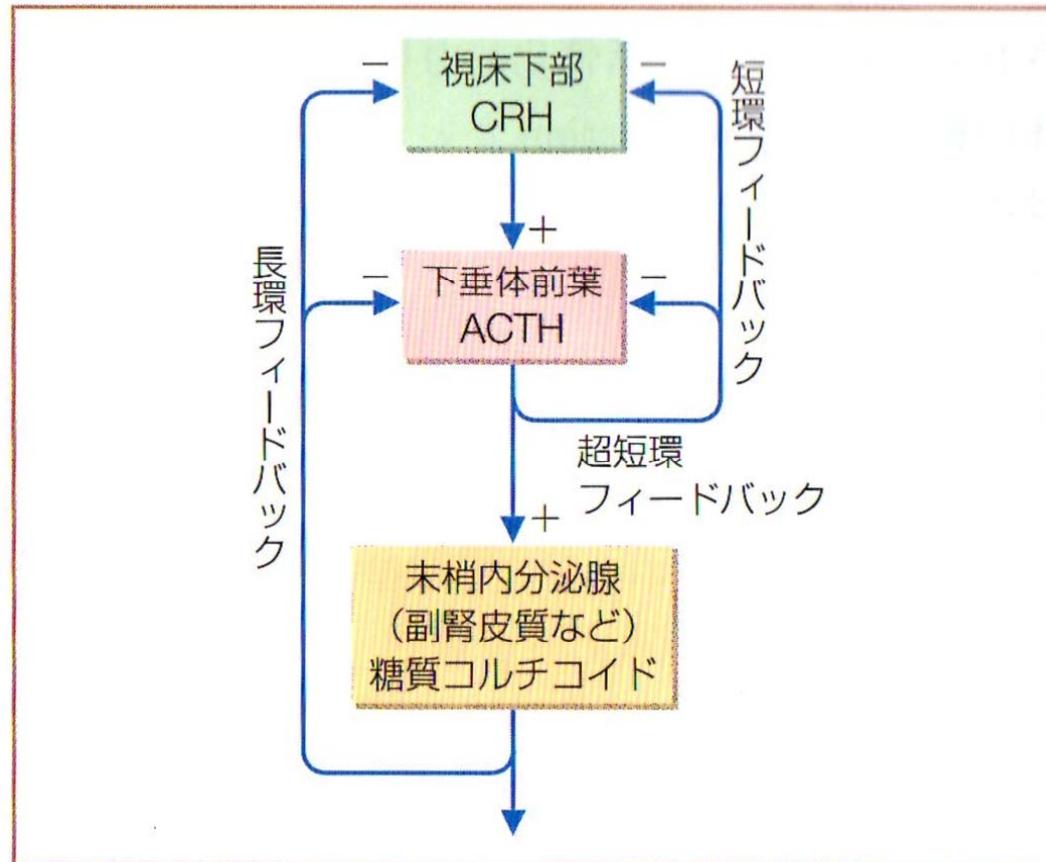


図 14-8 CRH-ACTH-糖質コルチコイド系のフィードバック制御の模式図  
+ : 分泌促進, - : 分泌抑制。

## 2. ホルモン感受性の制御

### 1. 受容体

ダウンレギュレーション

アップレギュレーション

### 2. 細胞内情報伝達

クロストーク

## 2-1. 受容体

- ・ダウンレギュレーション

持続的なホルモンの作用が受容体数を減少させ、  
**感受性が低下**する

(例) プロラクチンはLHの受容体数を減少させる

**受容体活性も減少**させる

( **拍動性分泌** )はダウンレギュレーションを防ぐために存在する仕組みである。

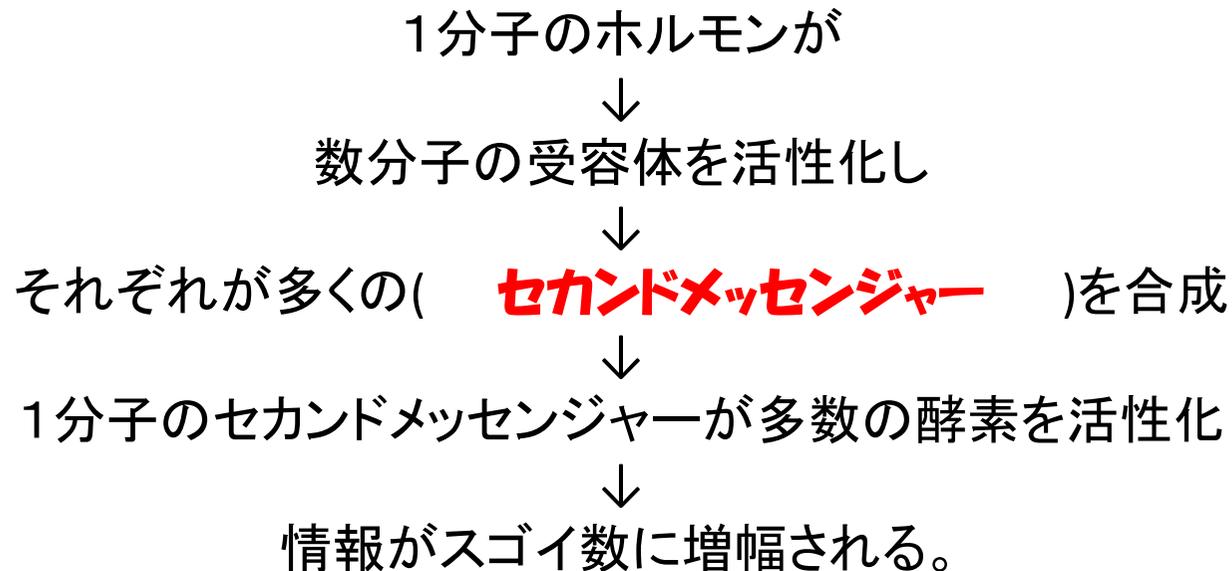
- ・アップレギュレーション

ダウンレギュレーションの逆

## 2-2. 細胞内情報伝達系

ホルモンが受容体に結合する量は極めて少量。

ではそんなに少ない量で生物作用が引き起こせるのか？



# ホルモンの受容体は一細胞に一種類 ではない

細胞内には複数の異なる種を受容体が存在する。

つまり

目的と違う部位の受容体を刺激してしまう事がある！

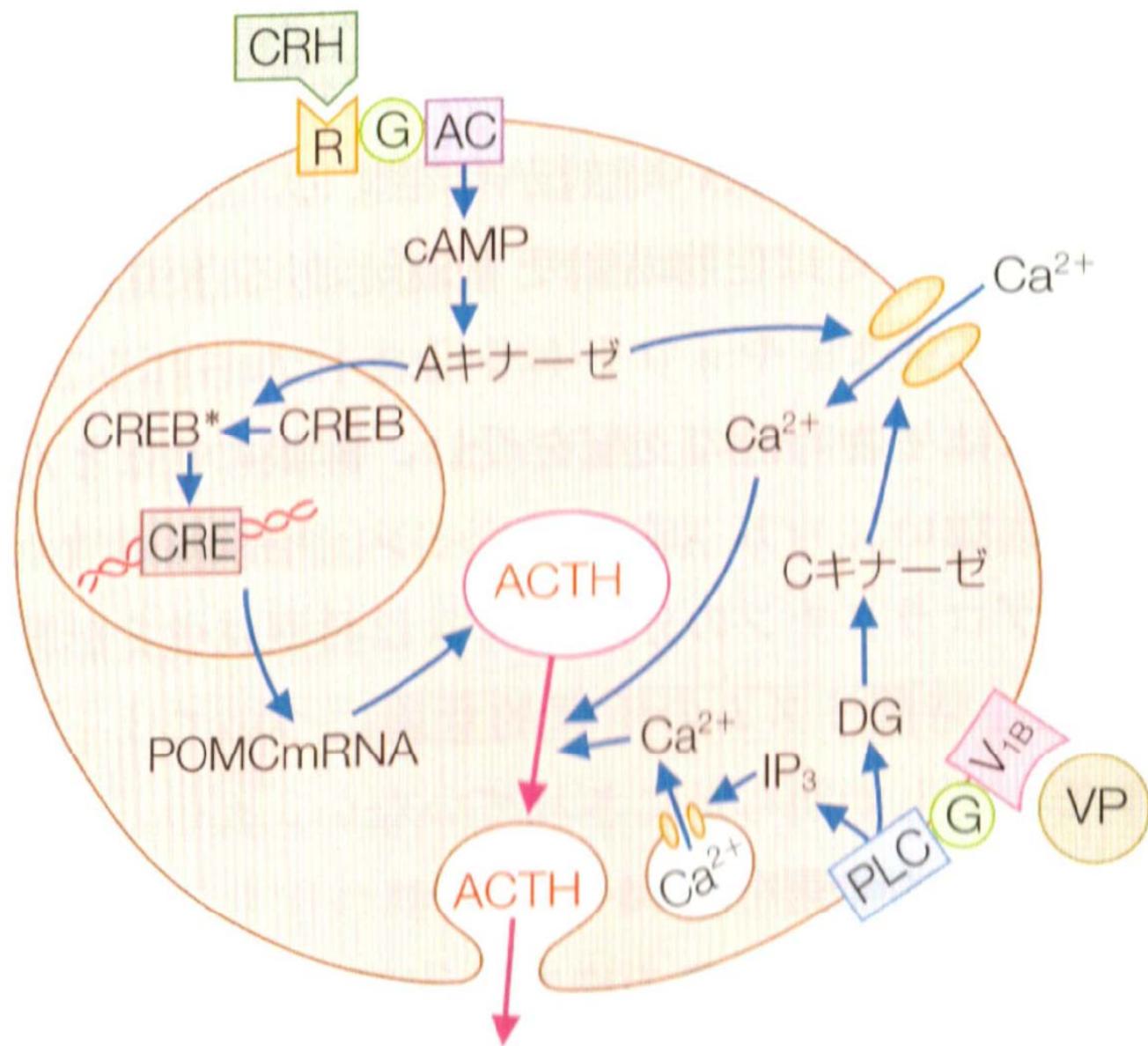


図 14-9 細胞内情報伝達系のクロストーク



# なぜ内分泌・代謝を学ぶのか？

人間の基本となる生理機能  
複雑ネットワークシステムの理解

生体内の3つの情報伝達系

1. 内分泌      2. 神経      3. 免疫

生物は、常に厳しい外界（環境）にさらされている。生命を維持するために外界から身を守るために適切な情報を細胞レベルで受け取り生体が反応する必要がある。外部環境に対して内部環境を維持する（**ホメオスターシス Homeostasis**）

**構造と機能の理解無くして病気を診れず**

## 内分泌・代謝疾患とは？

甲状腺疾患: 1,000万～2,000万人の患者

高血圧: 30歳以上の20%。そのうち2次性( **内分泌性** )高血圧は～15%？

糖尿病: 数百万人(そのうち約5%が膵以外が原因の **内分泌性** )、**肥満とメタボ**は30%

下垂体疾患: 腫瘍はMRI検査で10%？

副腎疾患: 5000人に1人の割合で腫瘍

骨・カルシウム疾患: 尿路結石の2-3%に副甲状腺機能亢進症。閉経後の骨粗鬆症

# 本日の講義の到達目標

- **内分泌とは？ ホルモンとは？**  
    **内分泌 vs.外分、パラクライン、オートクライン**
- **内分泌臓器・ホルモン名を覚えること(英語名も)**
- **ホルモンの種類、測定方法、合成、分泌の理解**
- **ホルモンの作用機序と受容体シグナル伝達を理解すること**
- **フィードバック機構について理解すること**
- **代謝については生化学反応を理解すること**

# 歴史

1891年、George Murray甲状腺機能低下症の患者に甲状腺粉末を投与

1901年、高峰讓吉がアドレナリンを発見

1902年、ベイリスとスターリングのセクレチン発見(ホルモンの概念成立)

1921年 トロント大学生理学教室(マクラウド教授)にて、バンティング(外科医)とベスト(医学部学生)インスリンを発見。

1922年 糖尿病の患者へのインスリンの治療投与開始。その結果をバンティング発表。

1923年 ノーベル医学賞が、バンティングとマクラウドに贈られる。

表 14-1 内分泌系のホルモン

1. 視床下部 (向下垂体)	副腎皮質刺激ホルモン放出ホルモン(CRH)	卵巣	インヒビン		
	甲状腺刺激ホルモン放出ホルモン(TRH)		アクチビン		
(向神経)	成長ホルモン放出ホルモン(GHRH)	エストラジオール(E <sub>2</sub> )			
	性腺刺激ホルモン放出ホルモン(GnRH)	プロジェステロン			
	ソマトスタチン	テストステロン			
	ドーパミン	インヒビン			
	ニューロペプチド Y(NPY)	アクチビン			
	オレキシン	FSH 放出ペプチド			
	ダイノルフィン	リラキシン			
	エンケファリン	インスリン			
	サブスタンス P	グルカゴン			
	ニューロテンシン	ソマトスタチン			
2. 下垂体 前葉	副腎皮質刺激ホルモン(ACTH)	7. 膵臓・ランゲルハンス島	ヒト絨毛性ゴナドトロピン(hCG)		
	成長ホルモン(GH)		ヒト胎盤ラクトゲン(hPL)		
中葉	プロラクチン(PRL)	8. 胎盤	エストロジェン		
	甲状腺刺激ホルモン(TSH)		プロジェステロン		
	黄体形成ホルモン(LH)		9. 松果体	メラトニン	
	卵胞刺激ホルモン(FSH)			10. 心臓	心房性ナトリウム利尿ペプチド(ANP)
	$\beta$ エンドルフィン			11. 腎臓	レニン
	メラニン細胞刺激ホルモン(MSH)				エリスロポエチン
後葉	バソプレッシン(VP)			ビタミン D <sub>3</sub>	
	オキシトシン(OT)	12. 肝臓	インスリン様成長因子(IGF- I )		
3. 甲状腺	サイロキシン(T <sub>4</sub> )		アンジオテンシノジェン		
	トリヨードサイロニン(T <sub>3</sub> )	13. 消化管	セクレチン		
	カルシトニン(CT)		ガストリン		
副甲状腺ホルモン(PTH)	コレシストキニン(CCK)				
4. 副甲状腺			血管作動性腸ペプチド(VIP)		
5. 副腎 皮質	アルドステロン		ガストリン抑制ペプチド(GIP)		
	コルチゾル		モチリン		
	デヒドロエピアンドロステロン(DHEA)		サブスタンス P		
	アンドロステンジオン		ニューロテンシン		
	髄質	アドレナリン	14. 脂肪組織	レプチン	
	ノルアドレナリン	15. 胃		グレリン	
6. 性腺 精巣	テストステロン				
	エストラジオール(E <sub>2</sub> )				