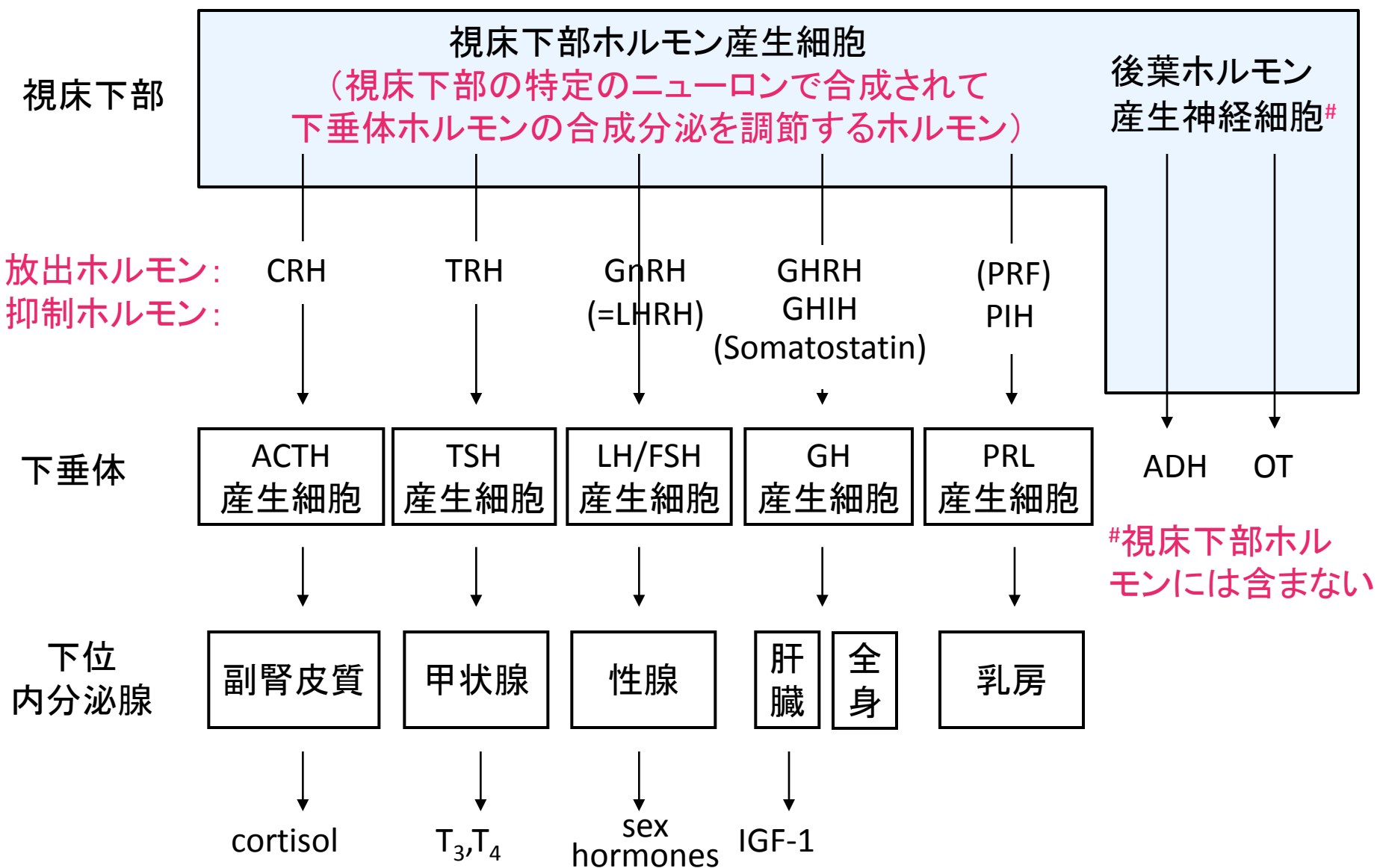


視床下部 (間脳) — 下垂体 — 末梢内分泌系

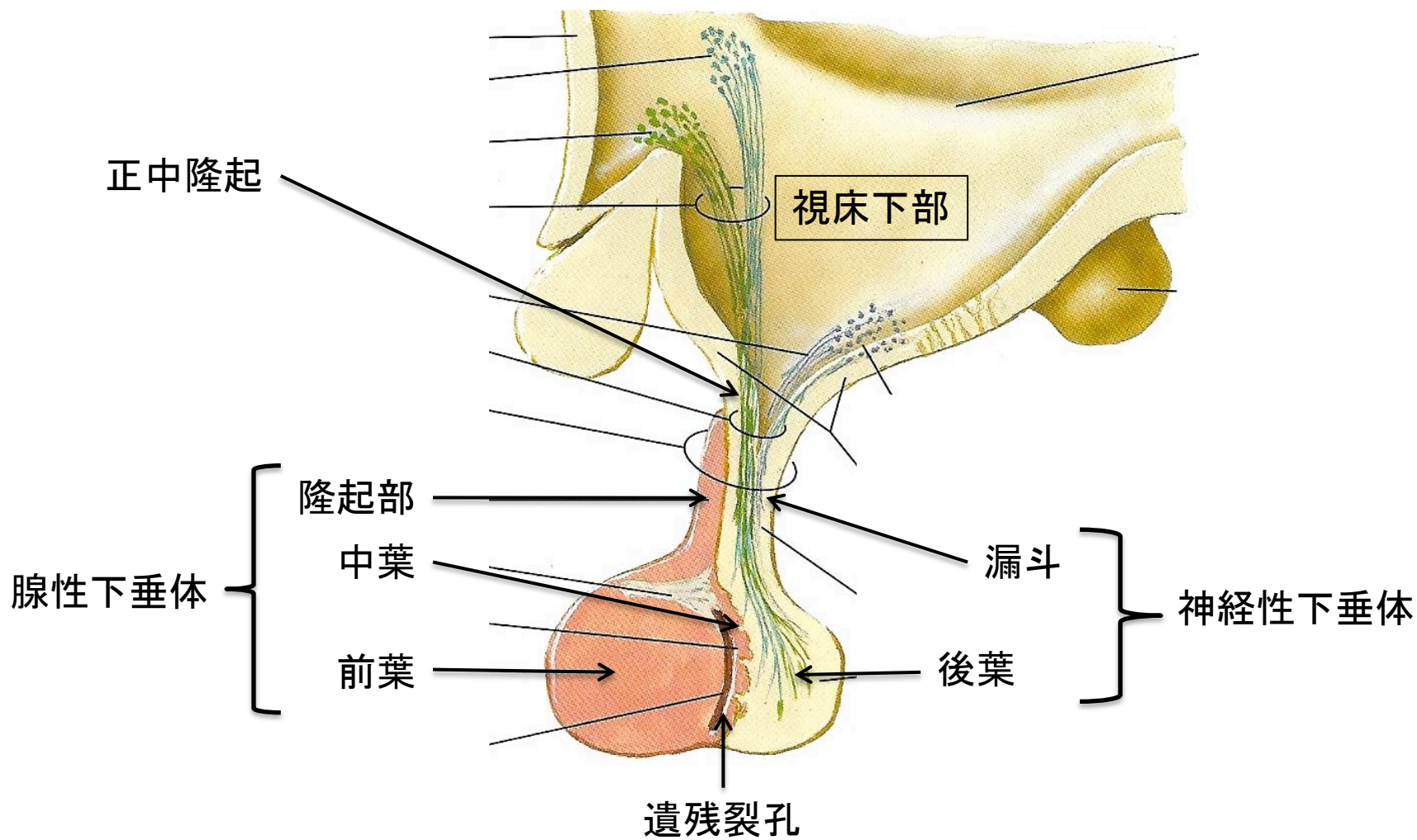


各論(1) 視床下部-下垂体-甲状腺

内分泌臓器の構造(田中)
ホルモンの合成・分泌、代謝(小嶋)
作用・作用機構、疾患(山口)

内蔵機能・体液系 12月1日
小嶋・田中・山口

下垂体

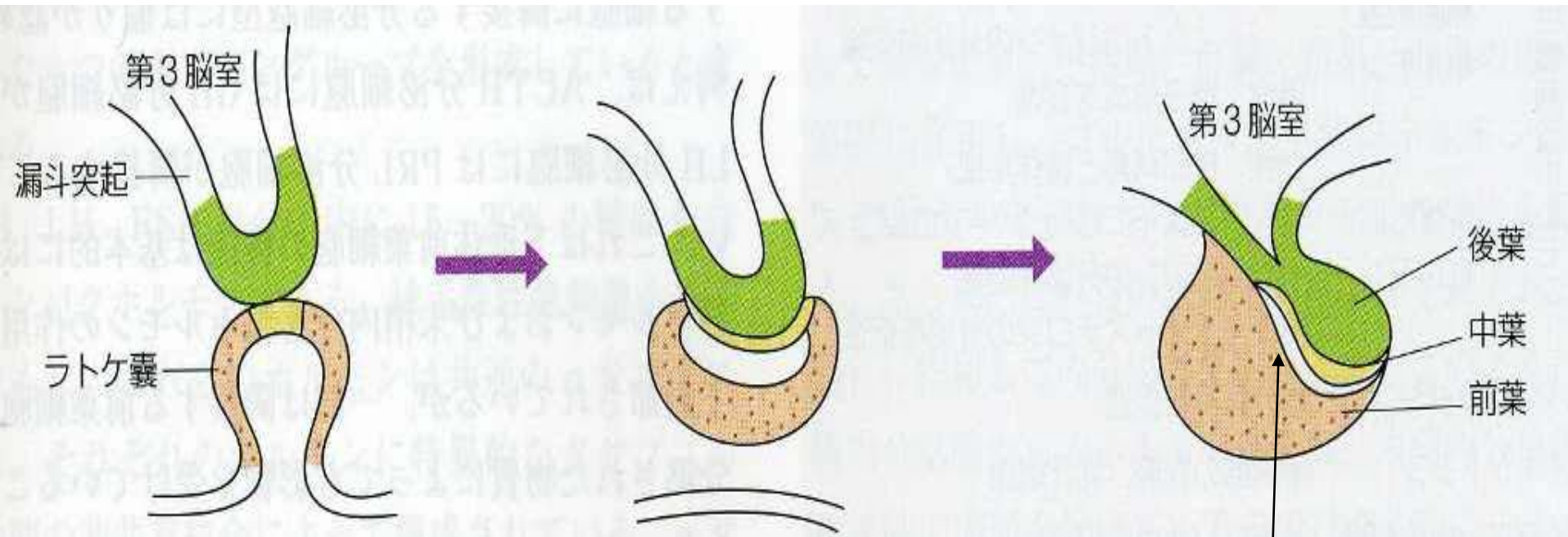


下垂体各葉の発生

神経性外胚葉



神経性下垂体



上皮性外胚葉



腺性下垂体

遺残裂溝



大きくなると、

***ラトケ嚢胞**

Rathke's cyst

前葉は正中隆起に下垂体門脈を介して血液性に連絡

上下垂体動脈



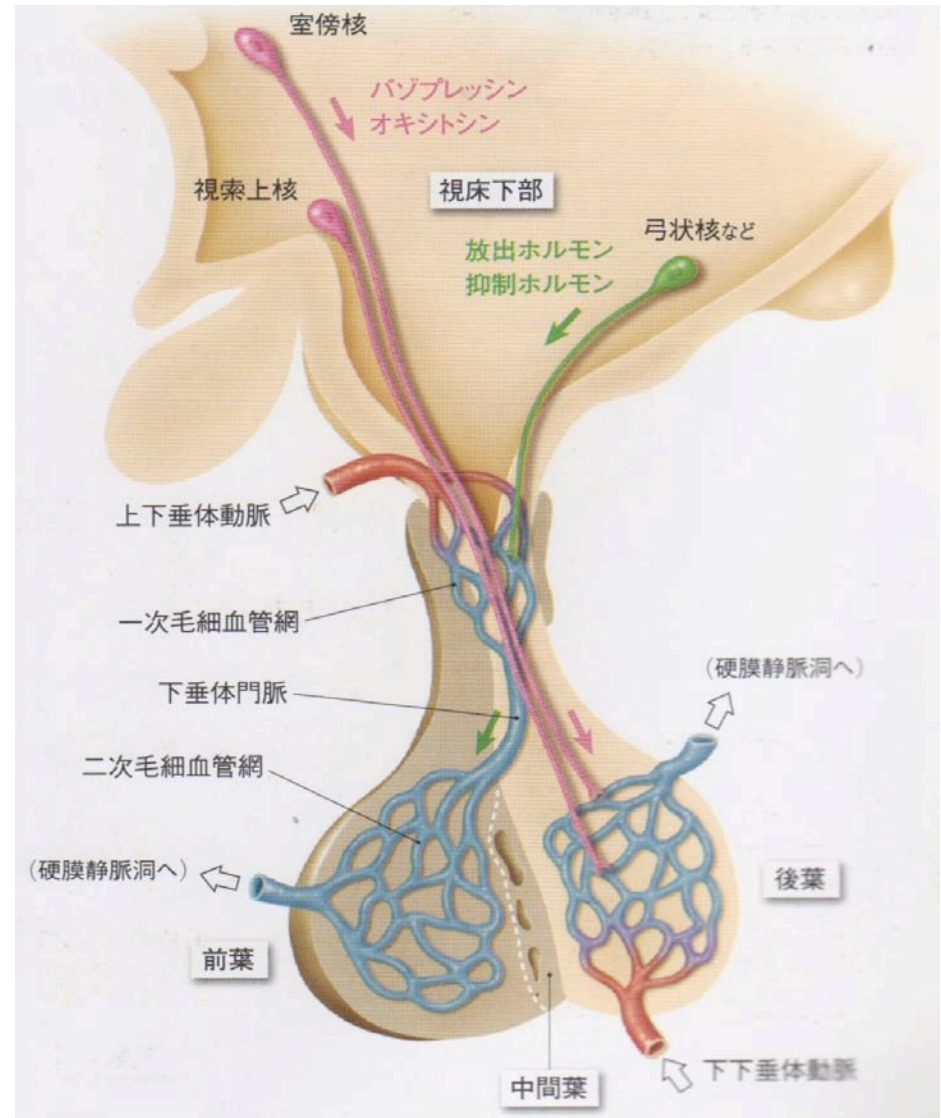
一次毛細血管叢



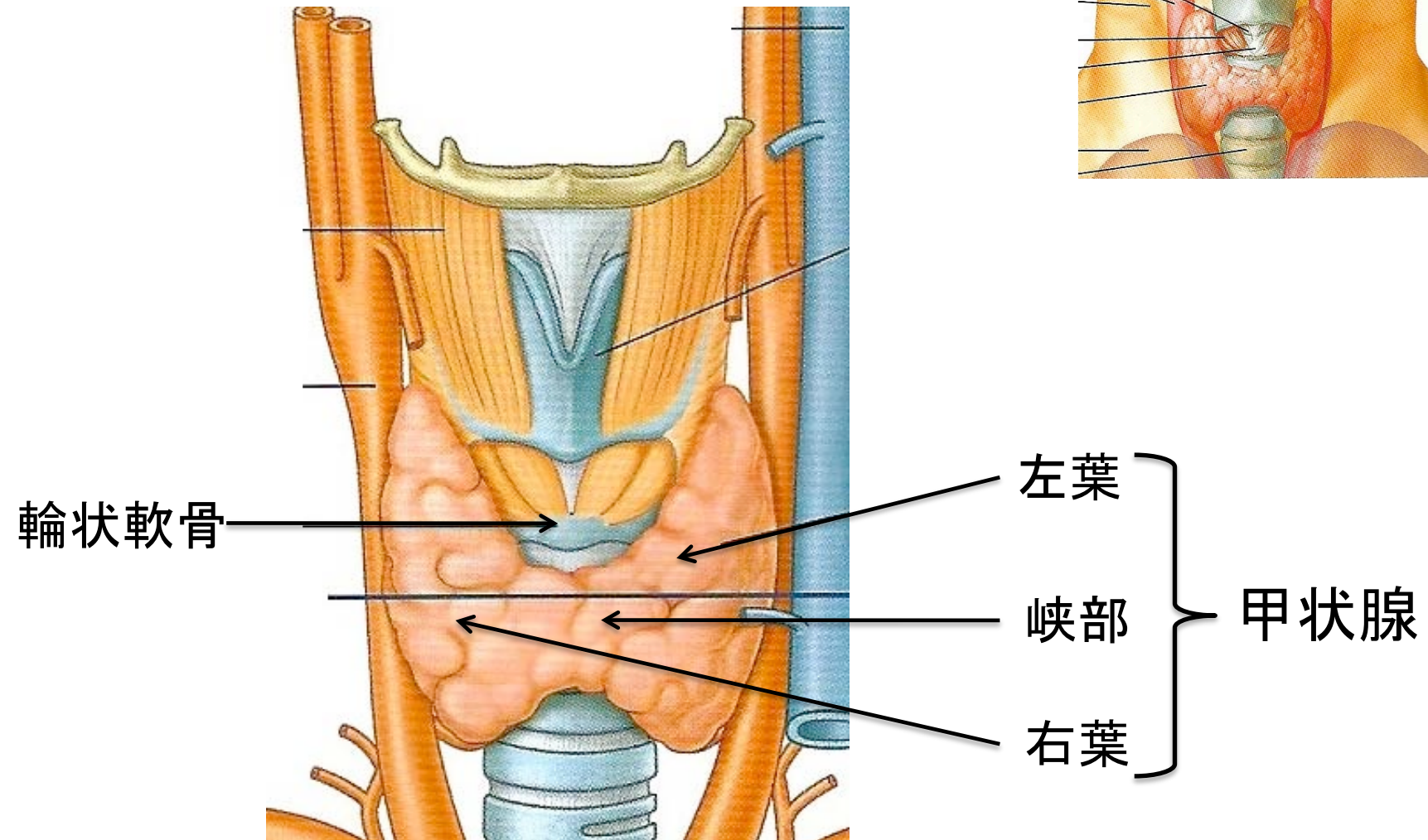
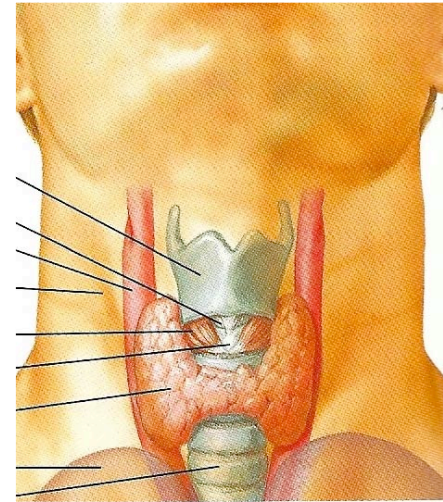
下垂体門脈

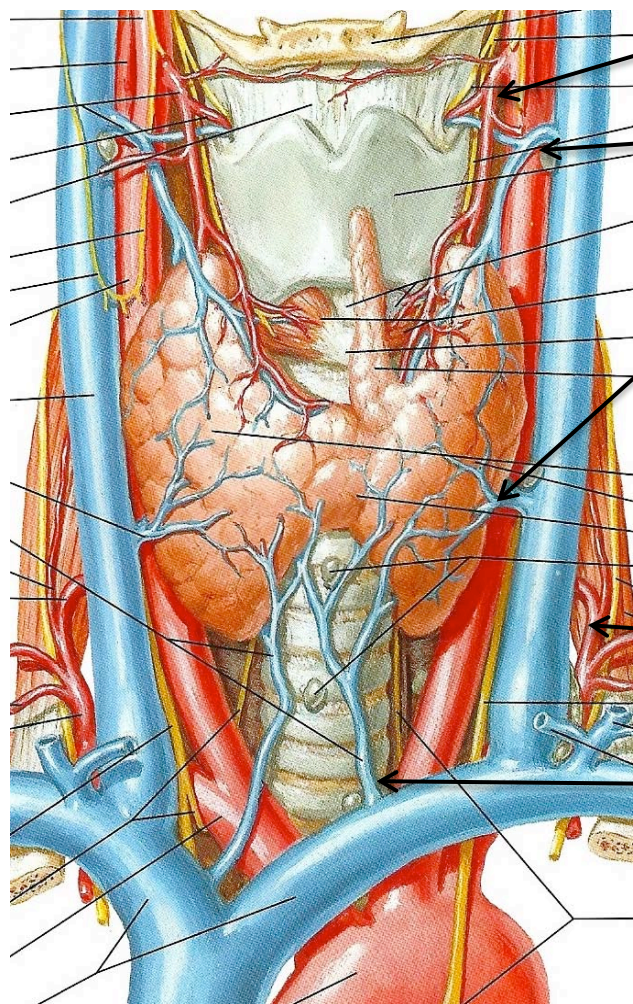


二次毛細血管叢



甲状腺





上甲状腺動脈

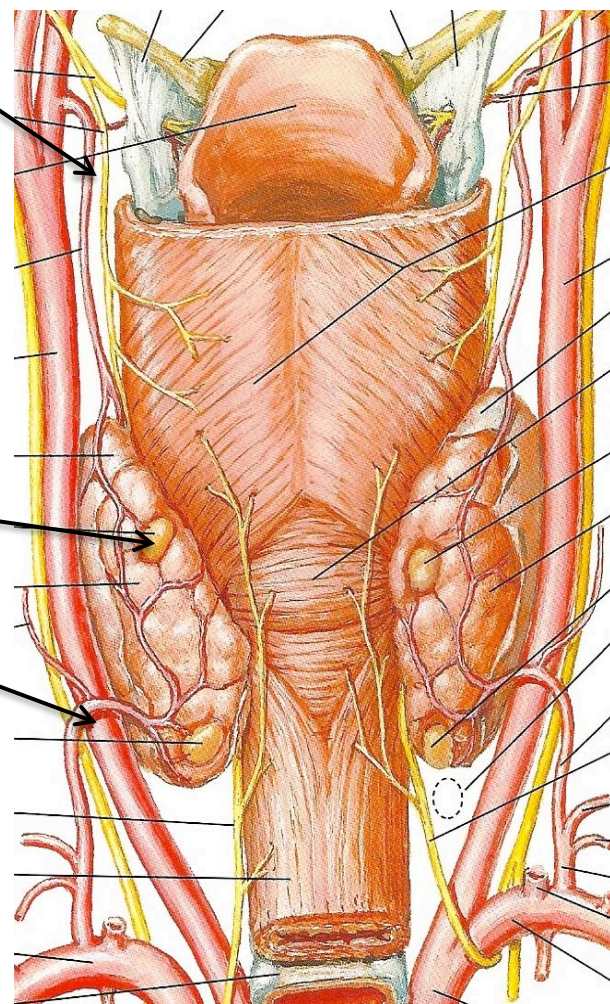
上甲状腺静脈

中甲状腺静脈

下甲状腺動脈

下甲状腺静脈

<前面>



<後面>

甲状腺組織は多数の小葉からなる

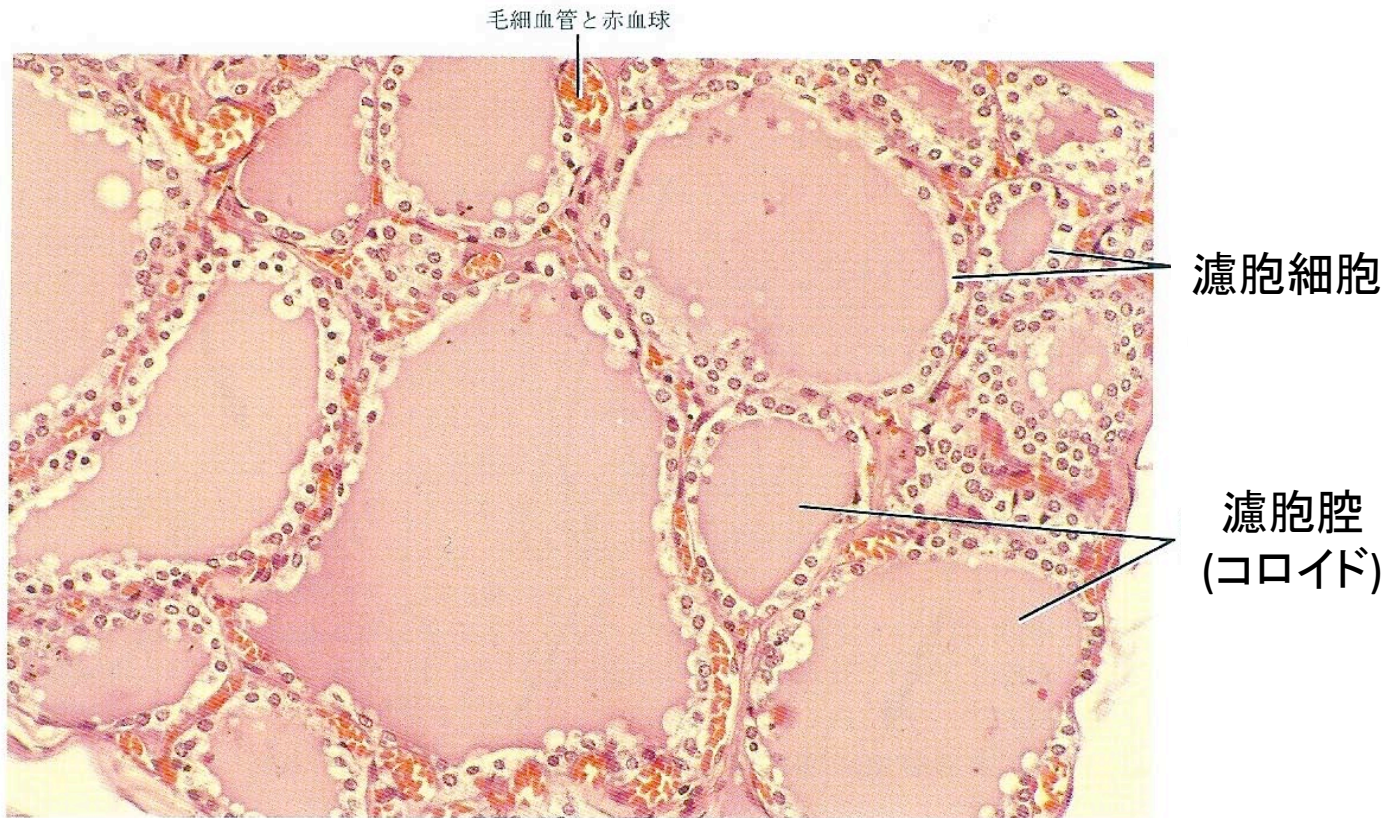


図 VII-23 ヒトの甲状腺

小葉は**濾胞**からなる（1層の濾胞細胞で囲まれた球状構造
内部の濾胞腔はコロイドで満たされている）

TRH(甲状腺刺激ホルモン放出ホルモン)

- 視床下部から分泌

(神経内分泌)

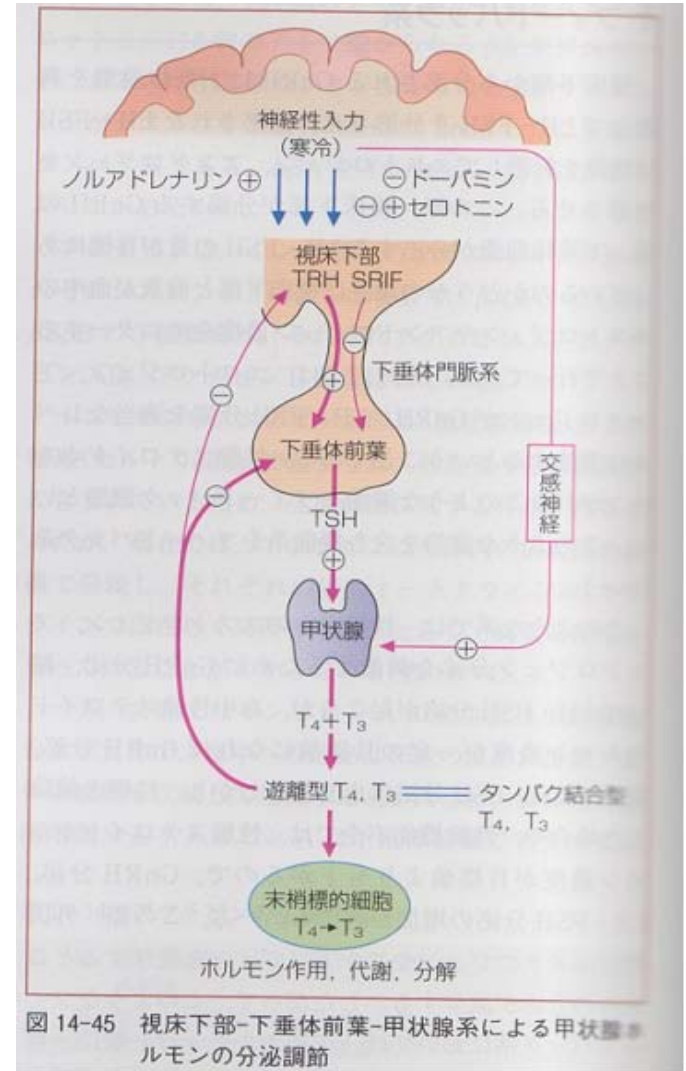
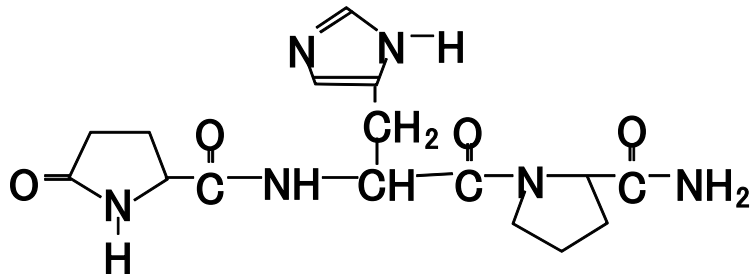
- 構造

環・グルタミン-ヒスチジン-プロリン・アミド

抑制→甲状腺ホルモンによる負のフィードバック、ドーパミン

活性→寒冷刺激、ノルアドレナリン

*セロトニンは抑制、活性どちらも

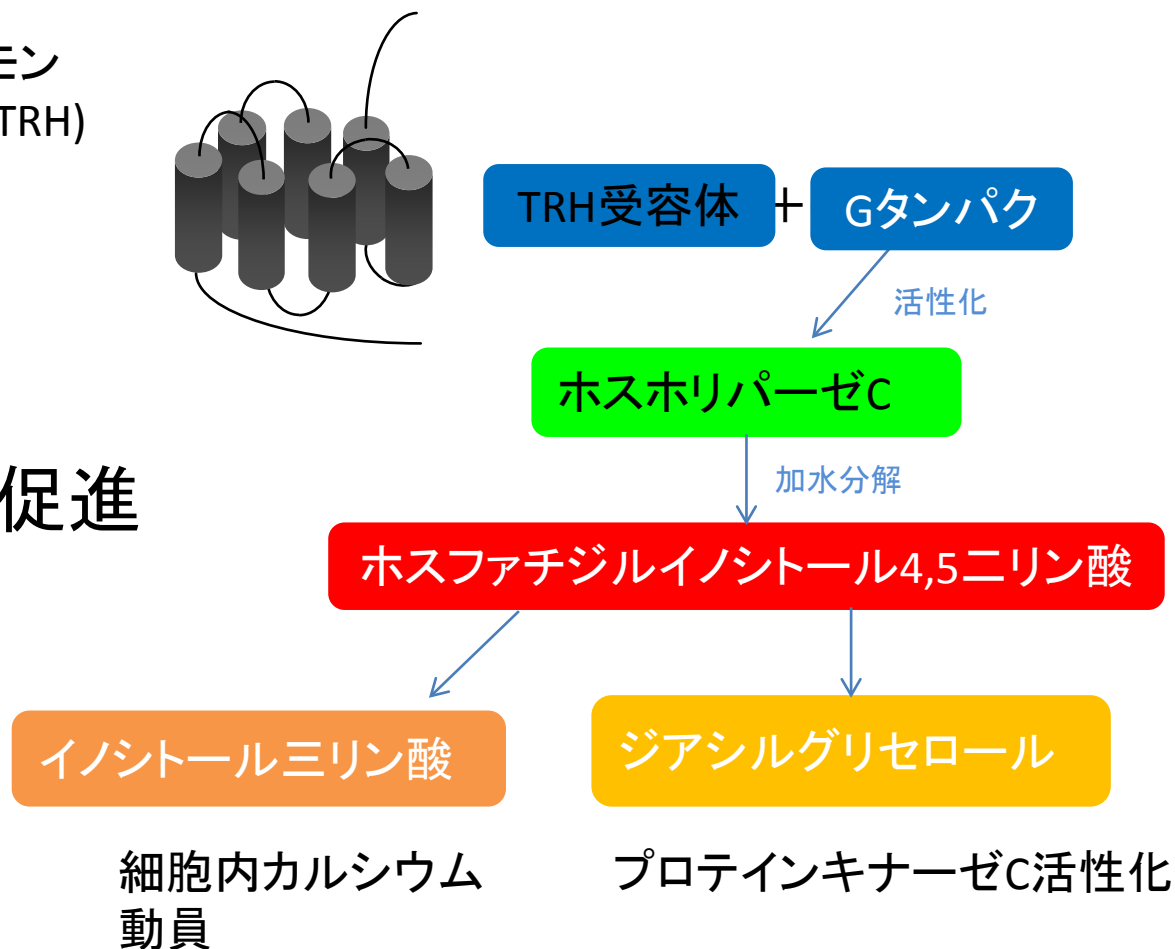


甲状腺刺激ホルモン放出ホルモン

甲状腺刺激ホルモン放出ホルモン
Thyrotropin releasing hormone (TRH)

- 作用

下垂体前葉TSH、
プロラクチンの分泌促進



TSH(甲状腺刺激ホルモン)

- 別名サイトロピン
- 2つのサブユニットからなる
- 下垂体前葉から分泌
- 分泌調節機構

抑制→甲状腺ホルモンによる負のフィードバック

促進→TRH(甲状腺刺激ホルモン調節ホルモン)

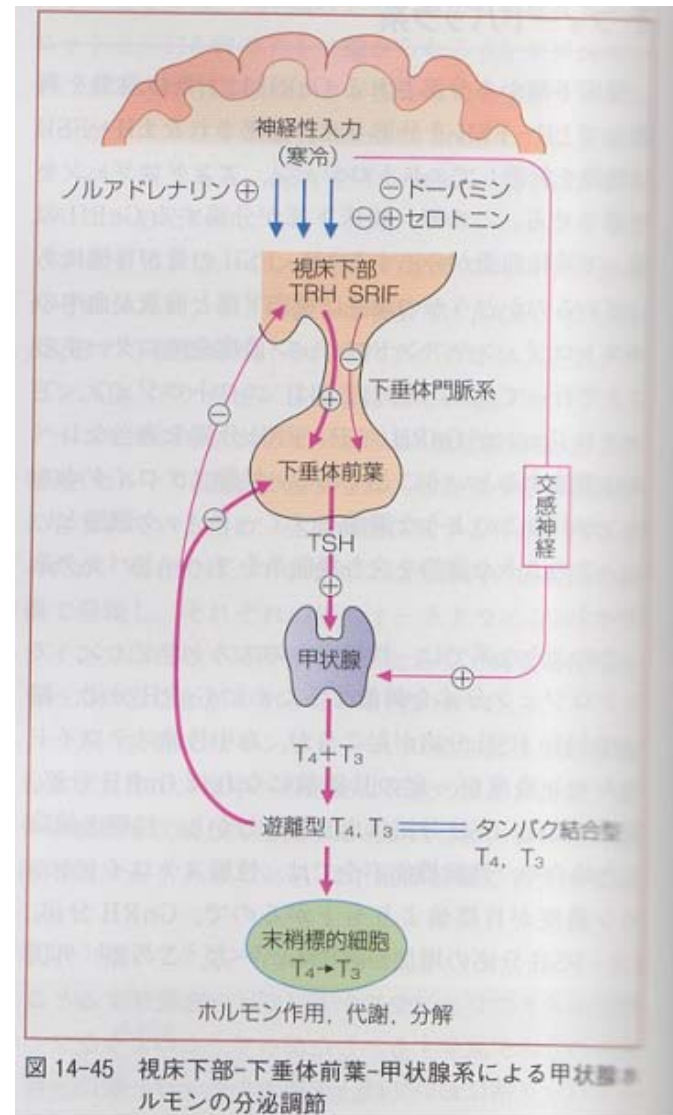
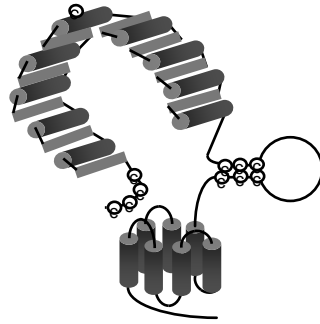


図 14-45 視床下部-下垂体前葉-甲状腺系による甲状腺ホルモンの分泌調節

甲状腺刺激ホルモン

甲状腺刺激ホルモン
Thyroid stimulating
hormone(TSH)



TSH受容体

+

GTP結合タンパク質

刺激

活性化

アデニル酸シクラーゼ

cAMP産生促進

イノシトールリン酸系

甲状腺細胞の機能増強

• 作用

甲状腺ホルモンの
合成・分泌の促進。

甲状腺ホルモン

- ヨードを含む唯一のホルモン
- 甲状腺ホルモンの種類

サイロキシン(T_4)

甲状腺のみで合成

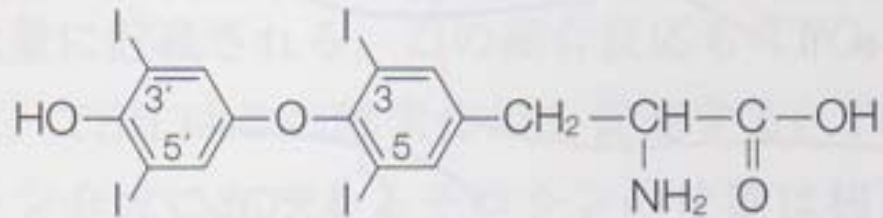
トリヨードサイロニン(T_3)

T_3 は、肝、腎、筋肉、中枢神経系でも脱ヨード酵素により T_4 から生成される。 T_4 の約10倍の生理活性。

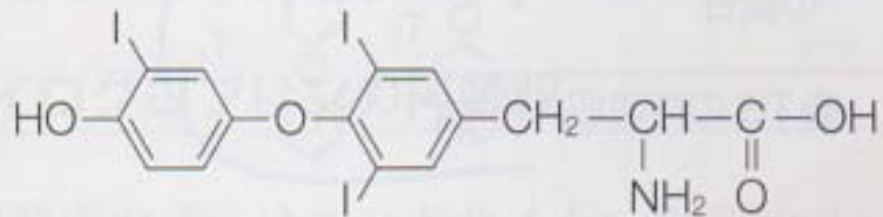
リバーズ T_3 (rT_3)

T_3 とはヨードが外れる位置が違うだけ。生理活性無し！

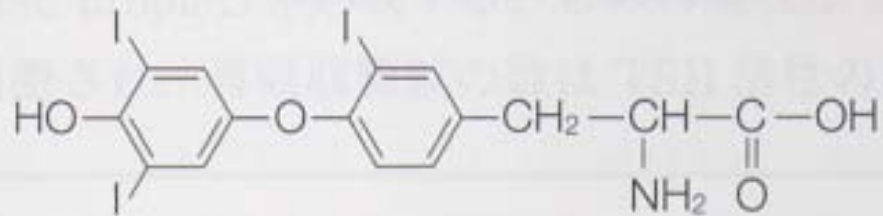
甲状腺ホルモン



3,5,3',5'-tetraiodothyronine, thyroxine
(サイロキシン: T_4)



3,5,3'-triiodothyronine
(トリヨードサイロニン: T_3)



3,3',5'-triiodothyronine
(リバース T_3 : rT_3)

図 14-49 甲状腺ホルモンの構造

フィードバック

- TRH

抑制 → 甲状腺ホルモンによる負のフィードバック、ドーパミン

活性 → 寒冷刺激、ノルアドレナリン

- TSH

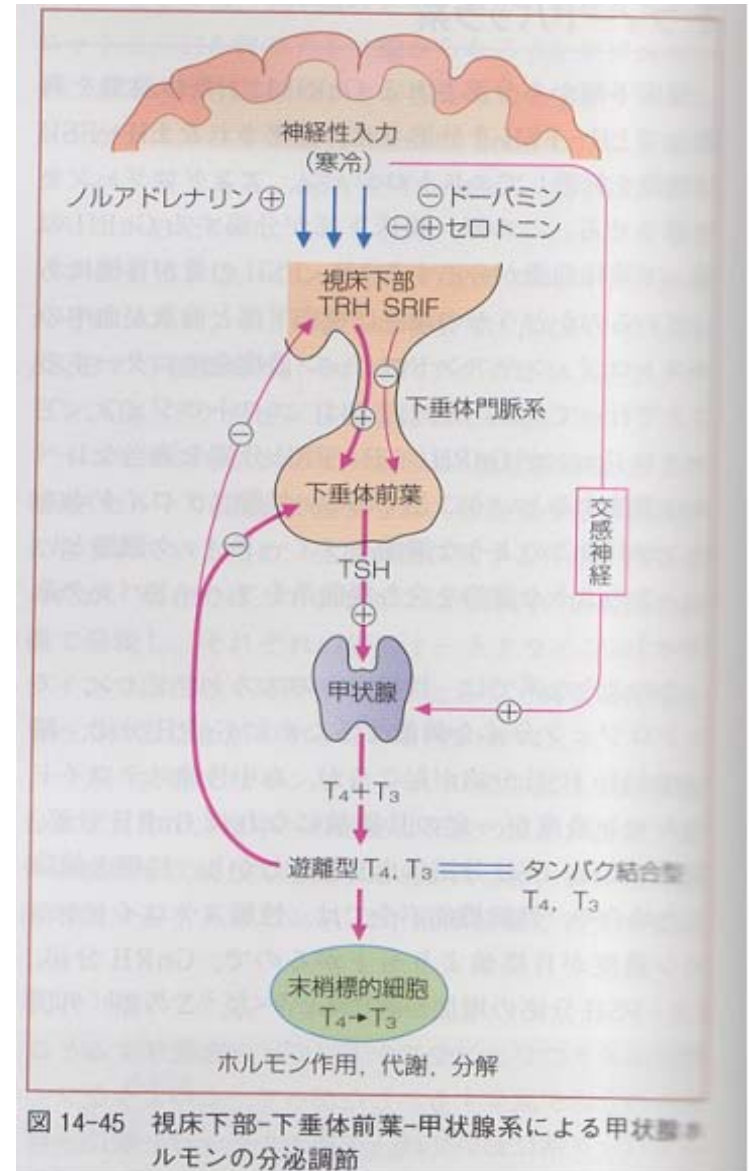
抑制 → 甲状腺ホルモンによる負のフィードバック

促進 → TRH (甲状腺刺激ホルモン調節ホルモン)

→ 午後10時から午前2時にピーク

- 甲状腺ホルモン

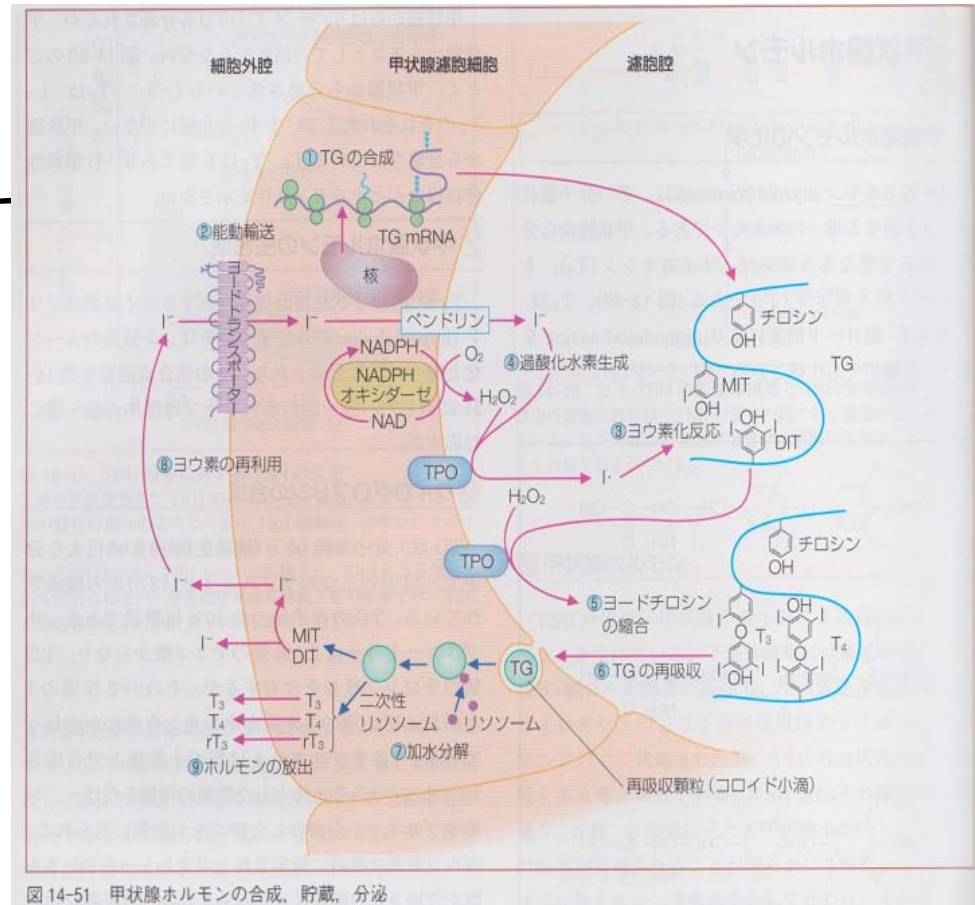
促進 → TSH、交感神経



甲状腺ホルモンの生合成

概要

- 甲状腺濾胞腔に存在する**サイログロブリン(TG)**が**ヨード化**されることで、 T_4 、 T_3 が合成される。
- 一旦細胞から濾胞腔に放出されて、また細胞に戻ってきて放出される
(他のホルモンには見られない)
- 全部で9ステップ
→ 全てTSHにより促進



①サイログロブリン(TG)の合成

TGは2つのサブユニットからなり、それらは**甲状腺濾胞細胞**のroughER上で合成され、**エクソサイトーシス**により**濾胞腔**に放出

②ヨウ素イオンの取り込みとヨード代謝

ヨードトランスポーターにより、**甲状腺濾胞細胞**に取り込まれ、**ペンドリン**により**濾胞腔**へ。

→甲状腺中のヨウ素濃度は、
血漿の20～30倍。

濃度勾配に逆らう、エネルギーを用いた取り込み。

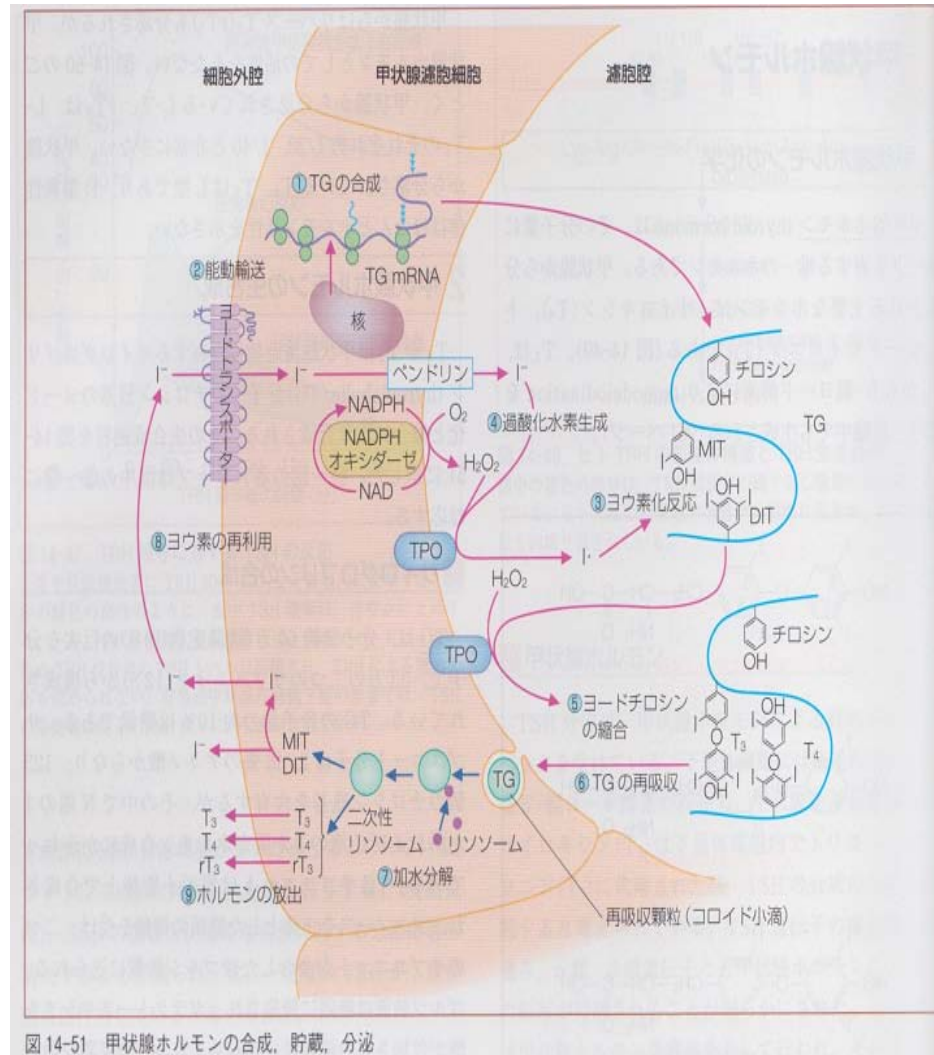


図 14-51 甲状腺ホルモンの合成、貯蔵、分泌

③ヨウ素化反応

甲状腺ペルオキシダーゼTPOが酵素となり、TG分子中のチロシン残基がヨウ素化される

1つ結合→MIT
2つ結合→DIT

→TPOは、 H_2O_2 存在下で過酸化反応を行う。そのためヨウ素イオンが酸化される。

④ H_2O_2 の生成

濾胞腔側の細胞膜に存在するNADPHオキシダーゼにより、

濾胞腔側 $\text{O}_2 \rightarrow \text{H}_2\text{O}_2$

細胞質側 $\text{NADPH} \rightarrow \text{NAD}$

の反応が起こる。

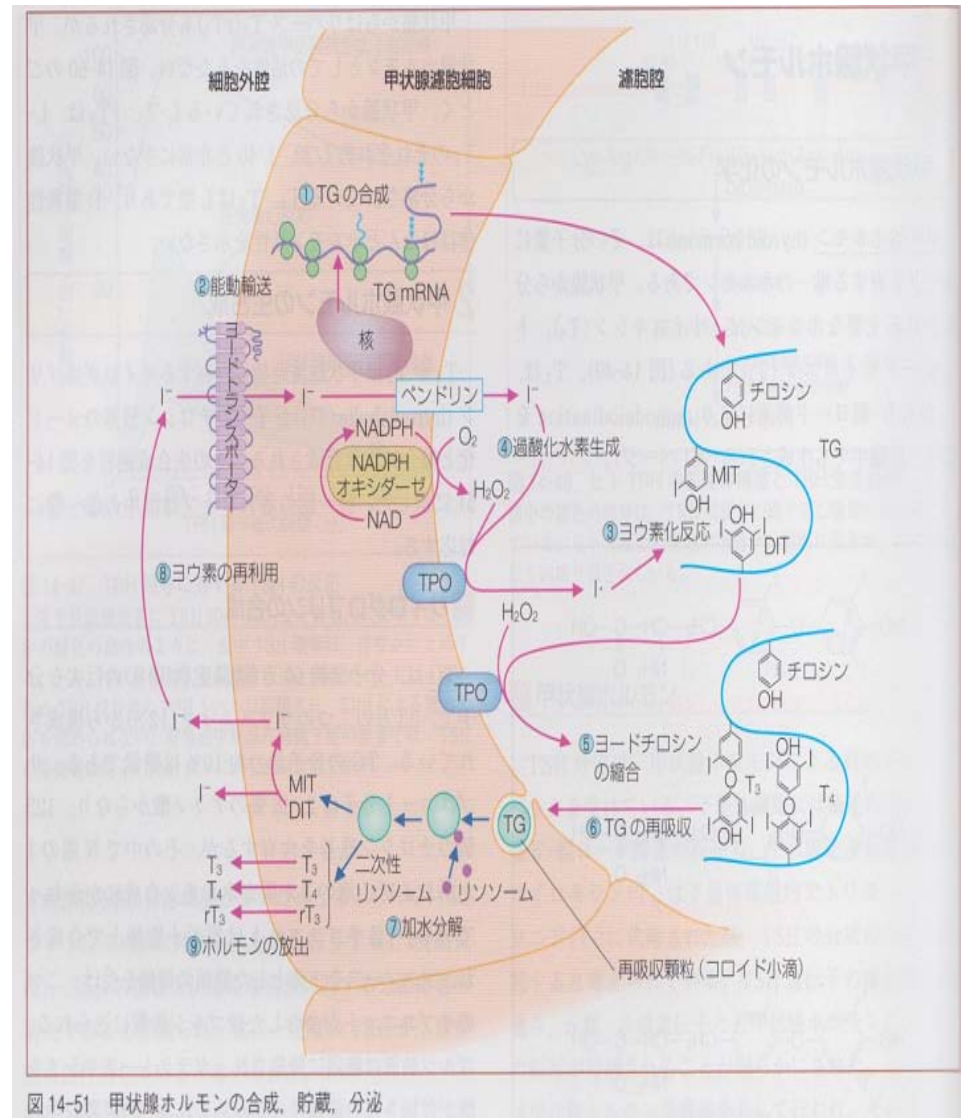


図 14-51 甲状腺ホルモンの合成、貯蔵、分泌

⑤ヨードチロシンの縮合によるTG上でのT₃,T₄の合成

・2個のDIT、またはMITとDITのペアが縮合され、T₄,T₃が合成

→T₄,T₃はまだTGに結合している

▪ 触媒はTPO、TSHにより促進

⑥TGの再吸収

濾胞腔からエンドサイトーシスにより、濾胞細胞に再び入る

→TSHによって刺激され、再吸収される

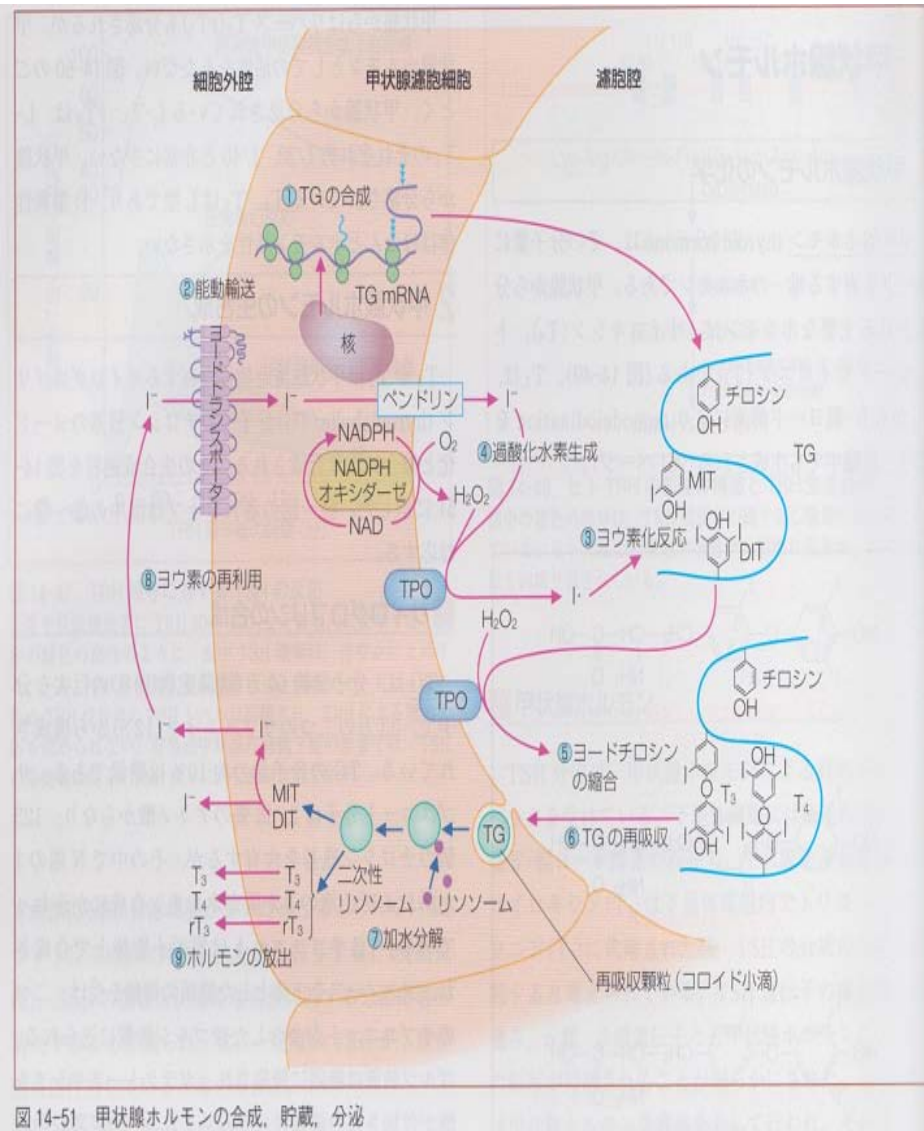


図 14-51 甲状腺ホルモンの合成、貯蔵、分泌

⑦リソソームによるTGの加水分解

リソソームのタンパク分解酵素により、T3やT4,MIT,DITに分解

⑧ヨウ素の再利用

MIT,DITはヨードチロシンハロゲン酵素により脱ヨード化され、ヨウ素イオンは最利用される

⑨ホルモンの放出

T4,T3が血液中に放出される

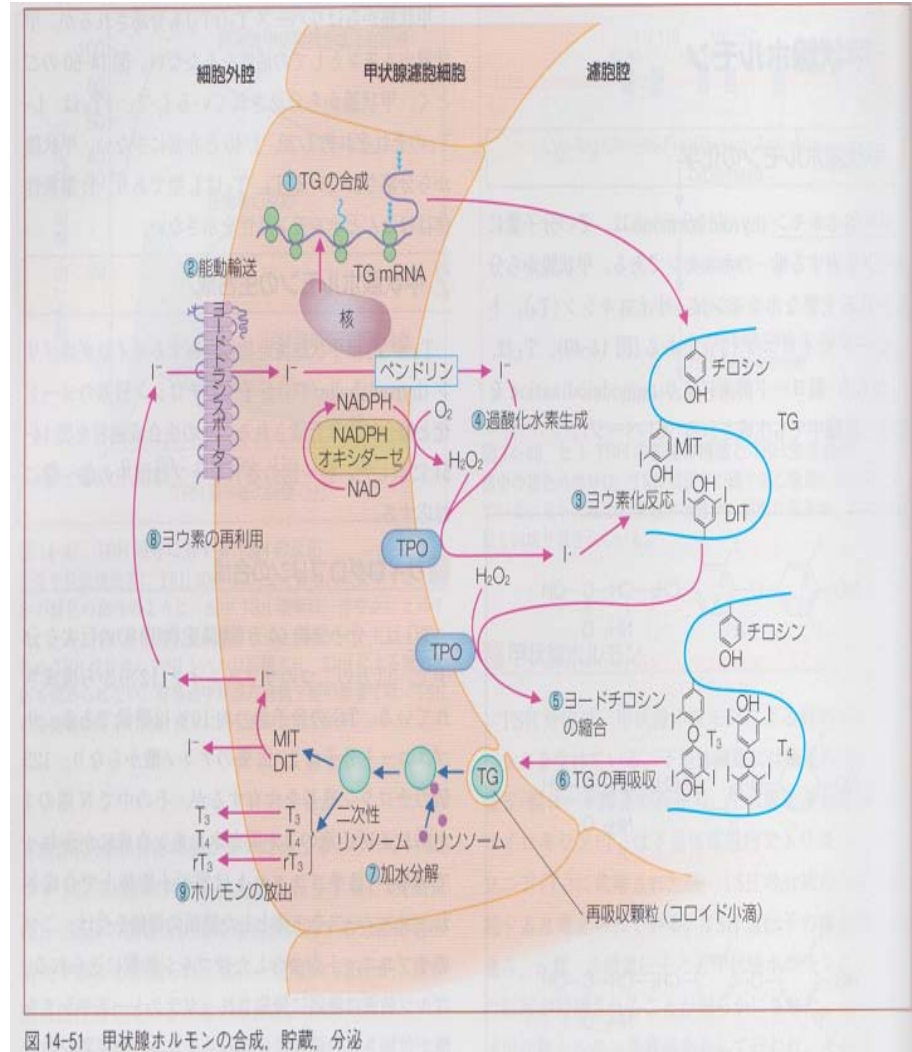
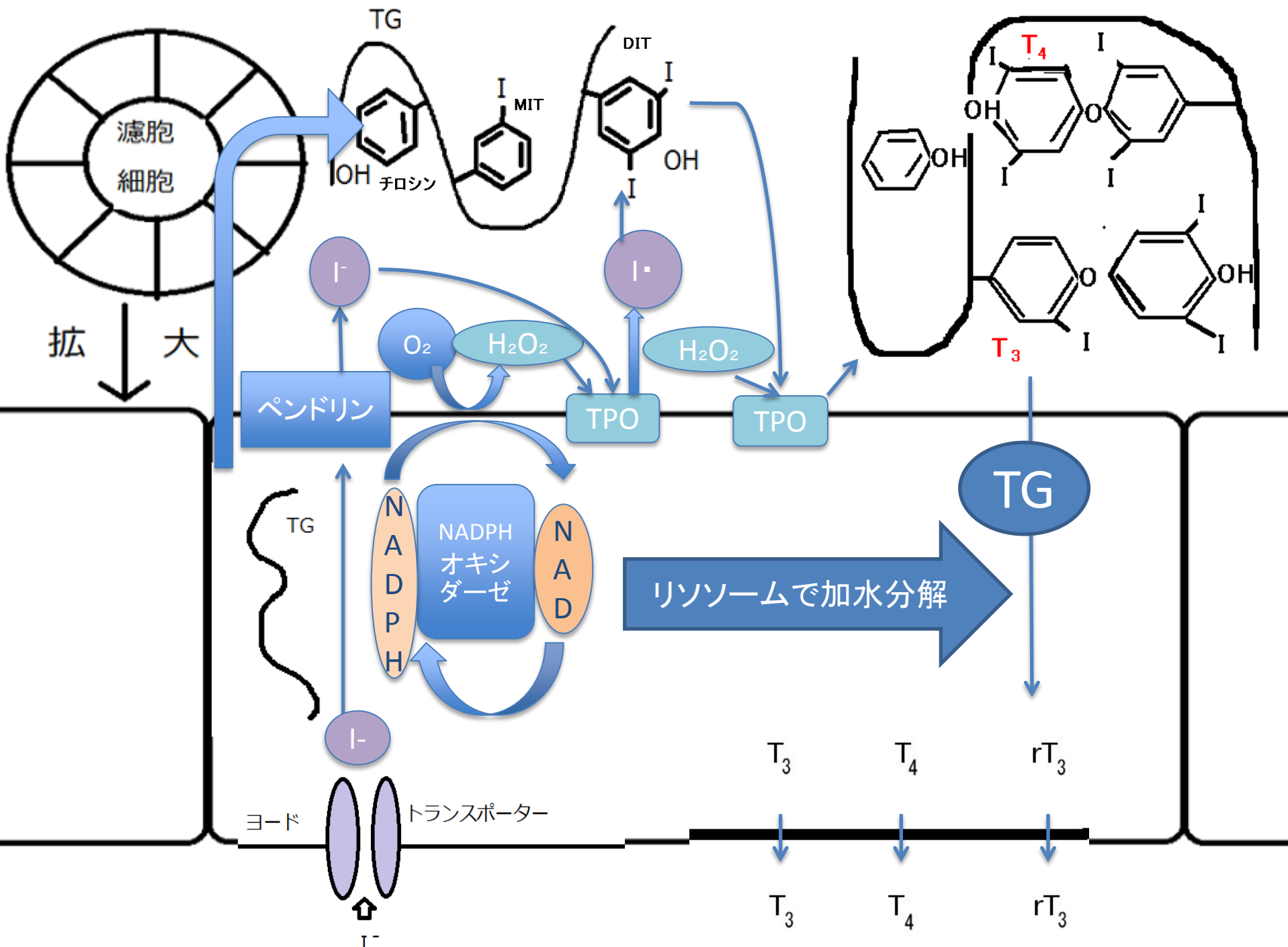


図 14-51 甲状腺ホルモンの合成、貯蔵、分泌



ヨード代謝

一日の必要量

- 100～150 μ g
- うち120 μ g が甲状腺に取り込まれる
- 80 μ g はT₄、T₃として分泌、40 μ g はイオン

分泌されたT₄、T₃

- 肝臓などで代謝される
- 一部は胆汁に排泄され、腸肝循環で再利用
- 大部分は尿として排泄

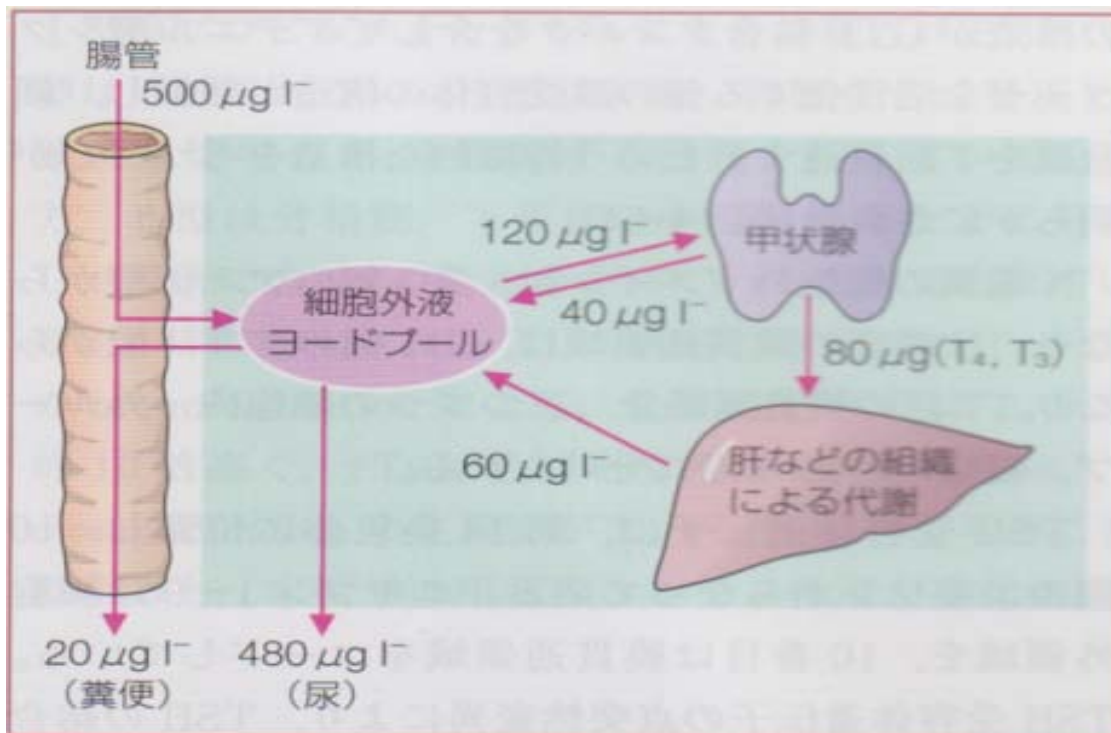


図 14-53 ヨードの代謝

血中での甲状腺ホルモン

T3、T4はほとんどタンパクと結合している

- ①サイロキシン結合タンパク(TBG)
- ②サイロキシン結合プレアルブミン(TBPA)
- ③アルブミン

ほとんど①と結合

甲状腺ホルモンの代謝

肝細胞などで能動的に細胞に取り込まれる

代表的な輸送担体

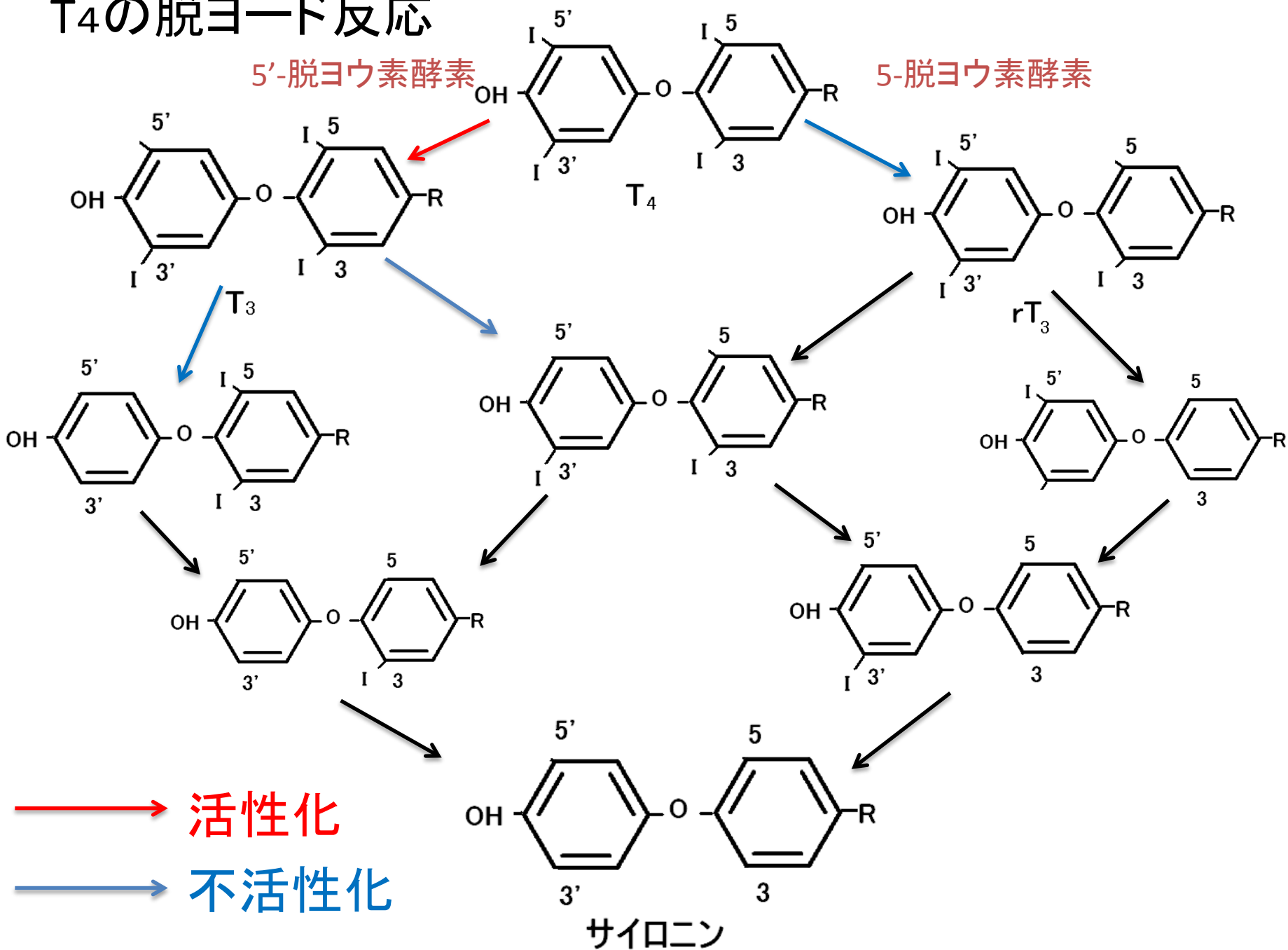
- ①有機陰イオン輸送担体F
- ②L-アミノ酸輸送担体
- ③モノカルボン酸輸送担体-8

取り込まれ、作用を発揮すると代謝される

甲状腺ホルモンの代謝経路

- ①**脱ヨード反応**
- ②グルクロン酸や硫酸などと抱合体形成
- ③脱アミノ酸や脱炭酸化などの側鎖の修飾

T₄の脱ヨード反応



その他の代謝

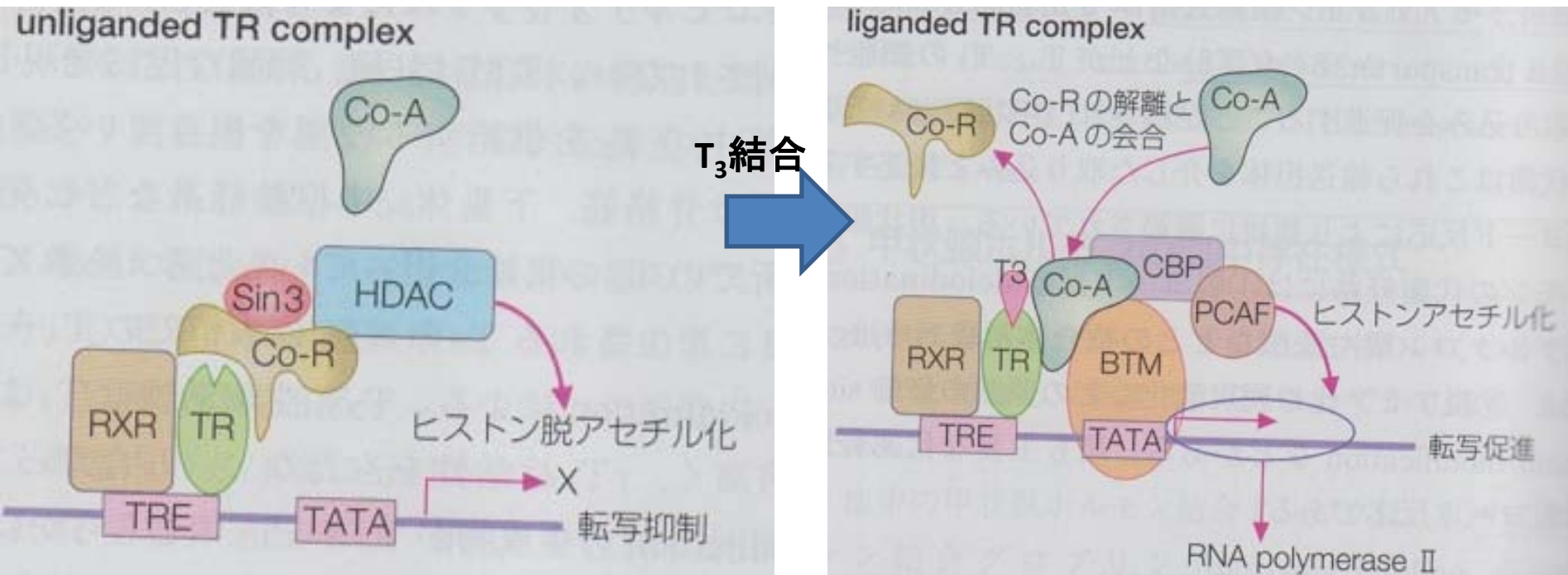
抱合体形成

- 主として肝で行われ、グルクロン酸抱合体は胆汁に分泌

側鎖の変化

- 主として腎で行われ、脱アミノ、脱炭酸化反応がある

甲状腺ホルモンの作用機序



甲状腺ホルモンの作用

熱産生に対する作用

- 基礎代謝率の上昇

成長・成熟への作用

- 甲状腺ホルモンは正常な発育に必須

自律神経に対する作用

- 心臓の β アドレナリン受容体の数を増加させることによる、心筋収縮時間の短縮と収縮力の増強

タンパク質代謝に対する作用

- mRNAの転写を促進・抑制することによる細胞機能の調節

糖代謝に対する作用

- 消化器での糖の吸収促進

脂質代謝に対する作用

- 肝の低比重リポタンパク受容体の数を増加させることによる中性脂肪の低下
- 脂肪分解の促進

水・電解質代謝に対する作用

- 心房性ナトリウム利尿ペプチドの分泌を促進させることにより、ナトリウムイオンやカリウムイオン排泄を促し、利尿を促進する

甲状腺ホルモンの分泌異常

• 過剰

頻脈・動悸・息切れ

暑がり・汗をかく

下痢

食欲はあるが、食べても
痩せる

• 不足

除脈

寒がる・汗をかきにくい

便秘

体重増加

むくみ

甲状腺機能低下症

クレチン症

- 原因: 甲状腺の無形成、甲状腺ホルモンの合成障害など
- 症状: 低身長、骨年齢の遅延、知能・精神発達の遅れ、特異な顔貌

成人型甲状腺機能低下症

- 原因: 成人における甲状腺ホルモンの分泌低下
- 症状: 基礎代謝率の低下、精神活動や行動の低下、四肢や顔面の浮腫、甲状腺によるヨウ化物イオンの取り込み低下

続発性甲状腺機能低下症

- 原因: TSH分泌低下

甲状腺ホルモン不応症

- 原因: 標的組織のホルモンに対する反応性の低下

橋本病

- 原因: 慢性甲状腺炎による甲状腺機能の低下
- 症状: 基礎代謝率の低下、精神活動や行動の低下、皮膚の浮腫(圧痕は残らない)

甲状腺中毒症

バセドウ病

甲状腺組織に対する自己免疫疾患。

TSHと同様の作用を有する甲状腺刺激抗体が、長時間に渡り甲状腺を刺激するために発症する。

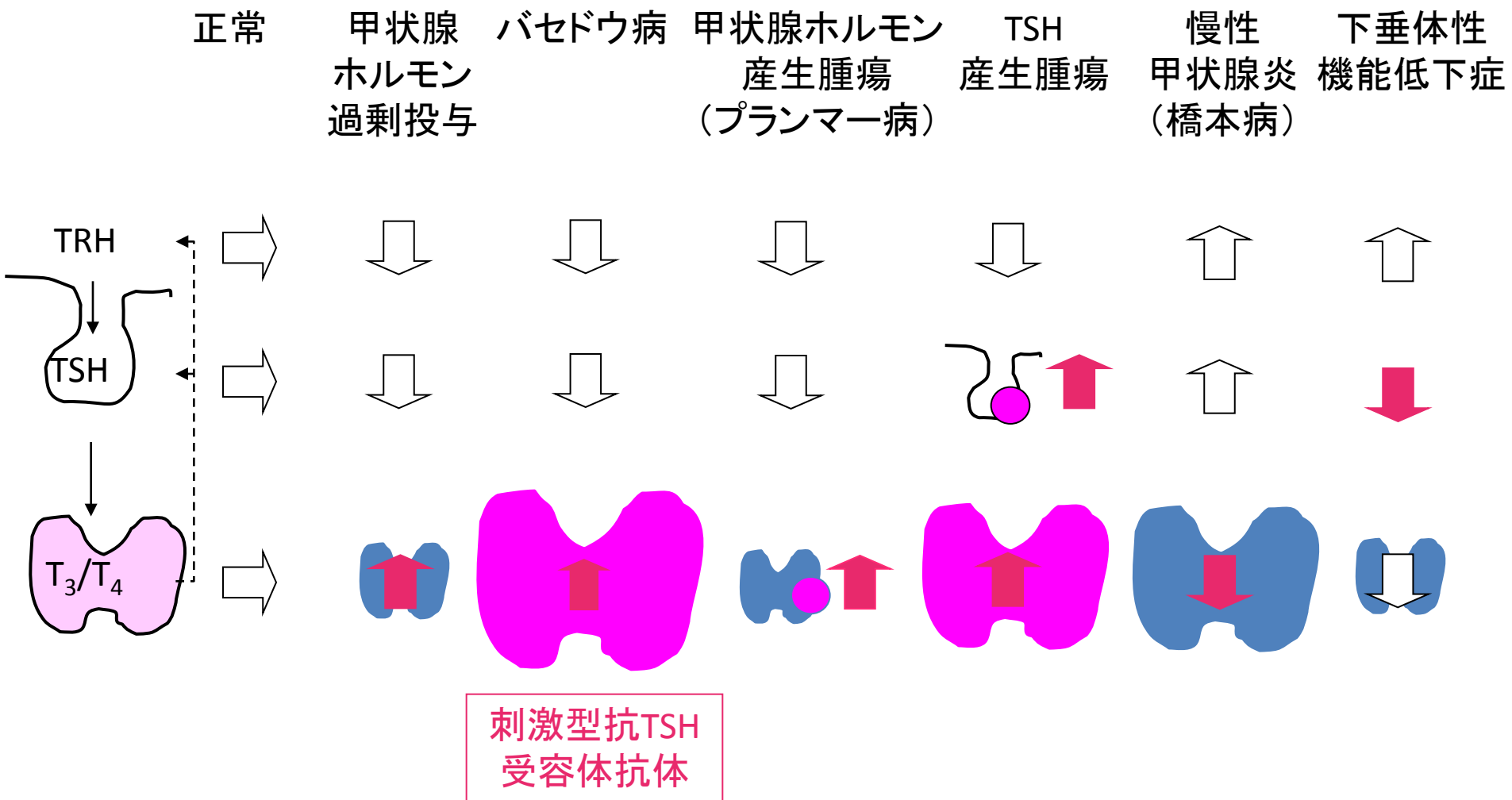
甲状腺腫、眼球突出、動悸・頻脈・微熱などの甲状腺ホルモン過剰によっておこる症状。

プランマー病

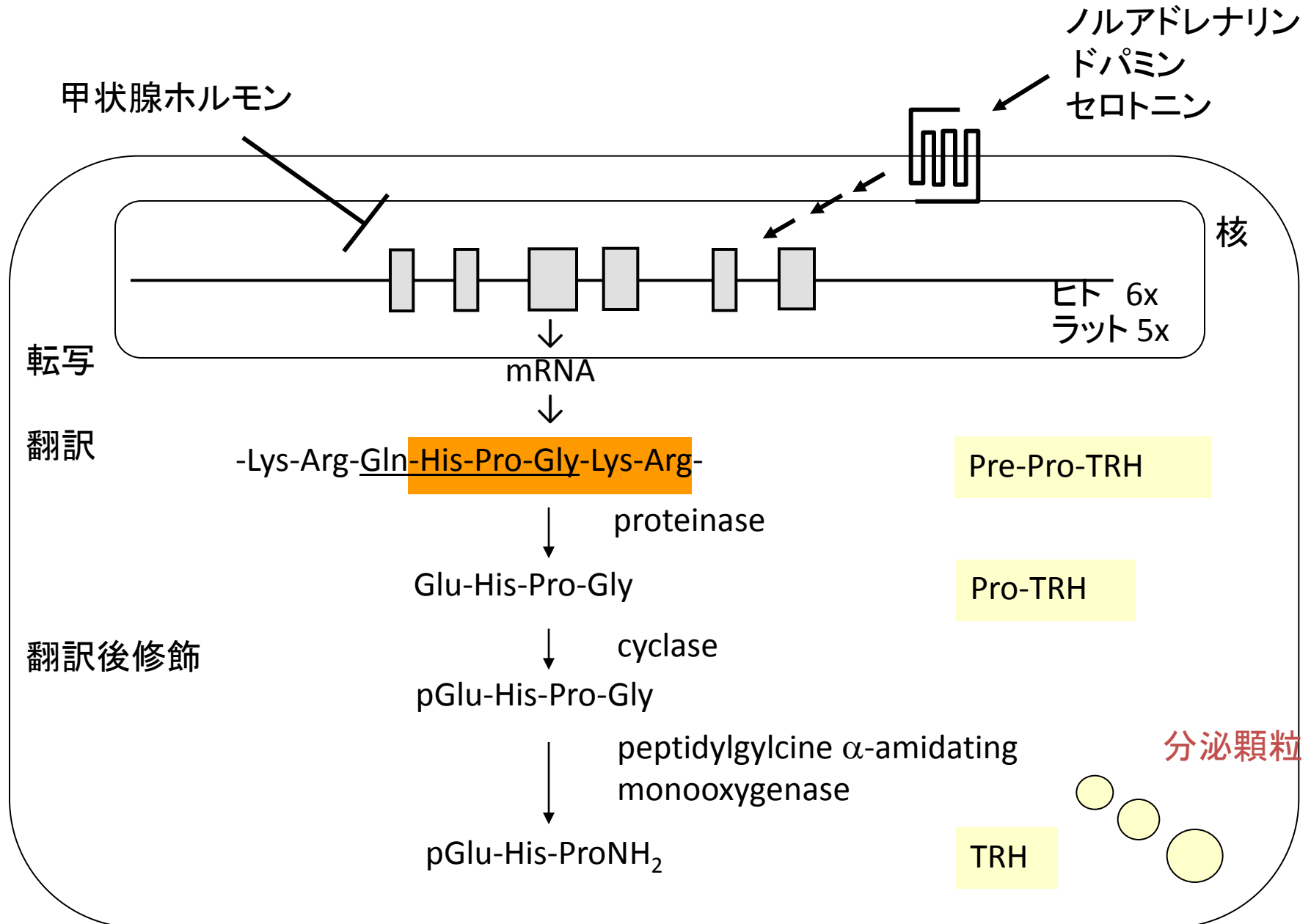
甲状腺にできた甲状腺腫瘍が甲状腺ホルモンを過剰に分泌し、脳下垂体からのTSHの分泌が抑制される。

バセドウ病と似た症状が現れるが、その程度は軽い。自己免疫性の病気ではないので眼球突出はみられず、遺伝性もほとんどない。

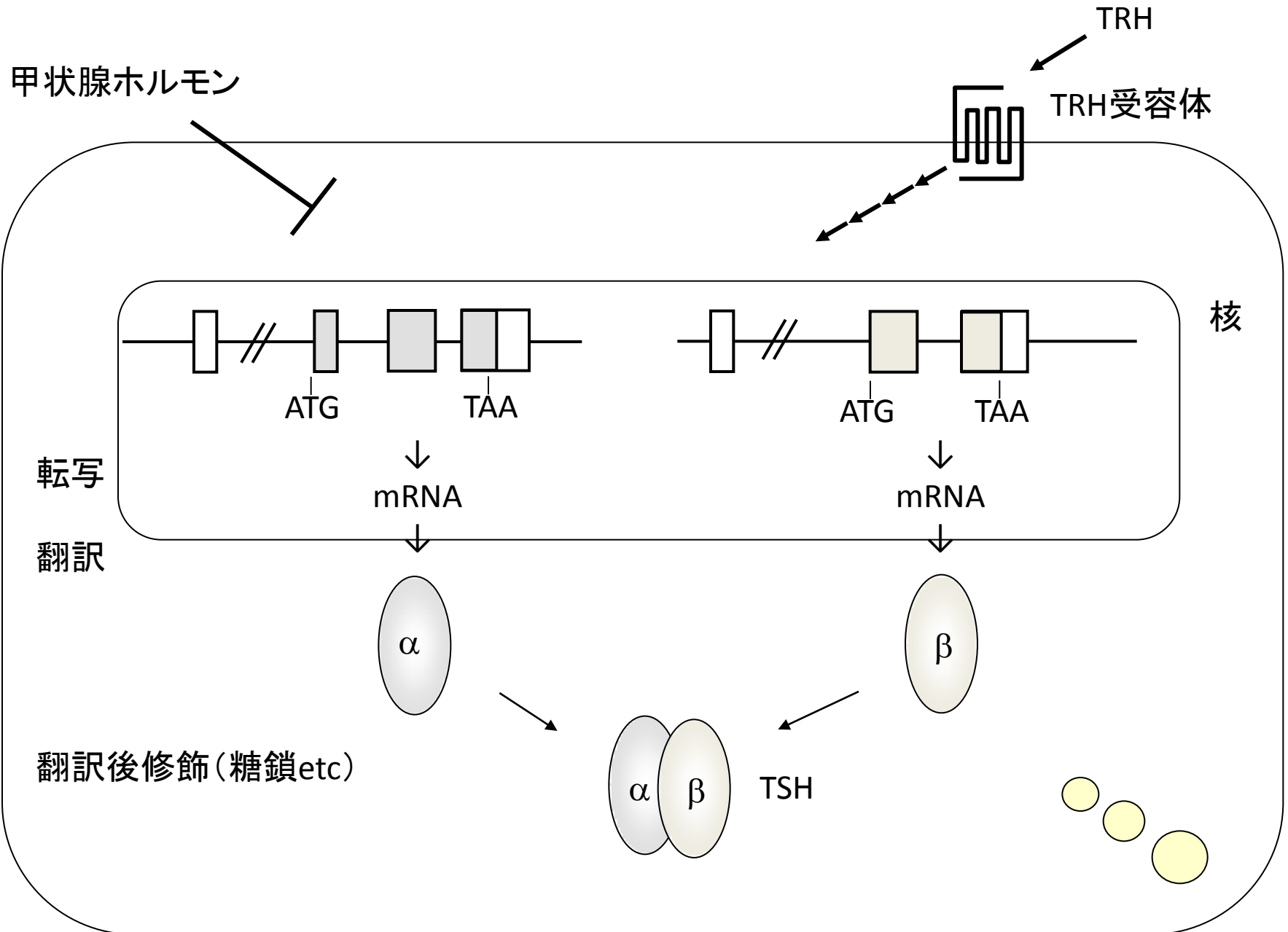
各種病態でのホルモンの変化:フィードバックの理解



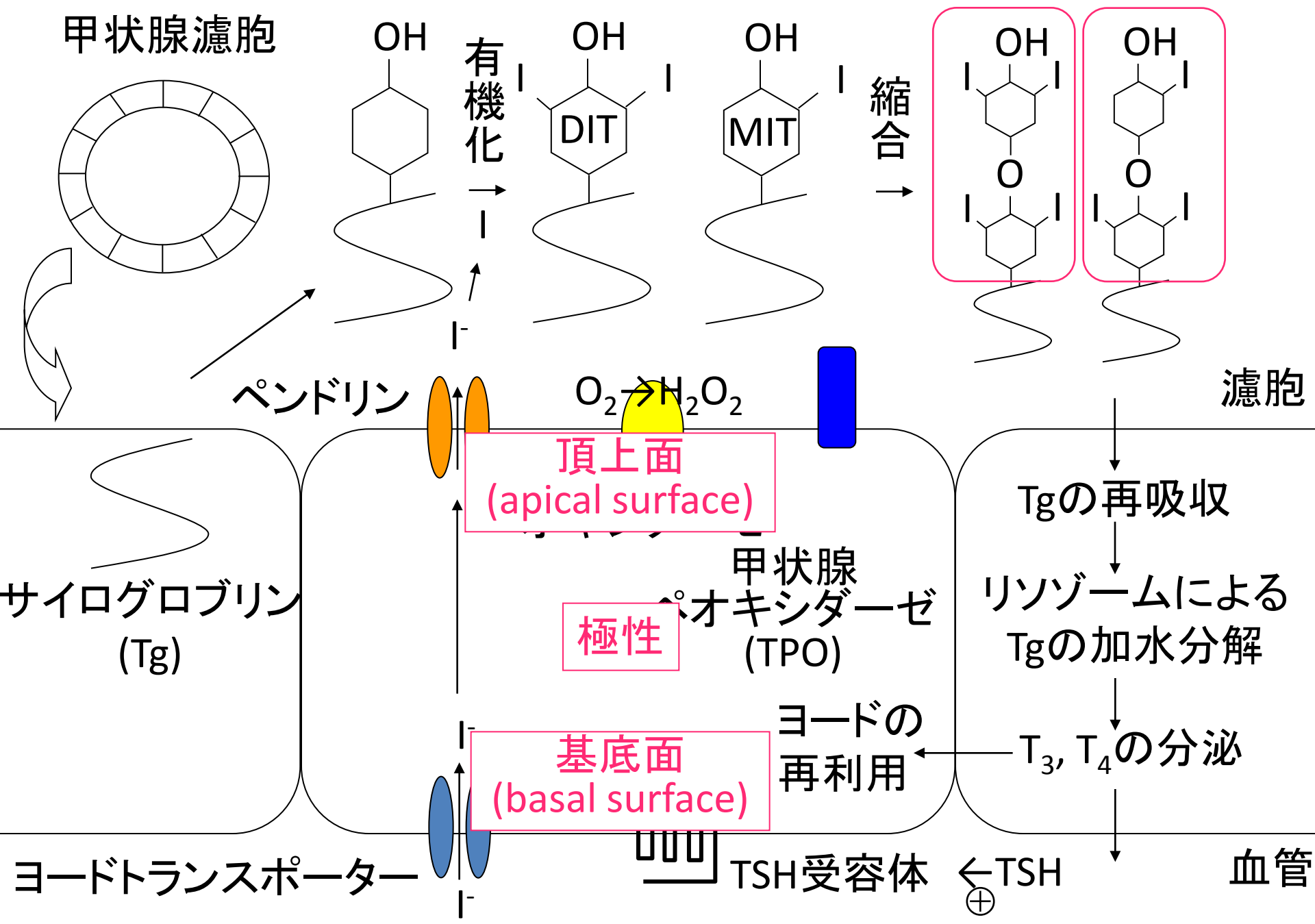
TRH産生細胞におけるTRH産生:TRHの前駆体構造とTRH生成過程



下垂体TSH産生細胞におけるTSH産生



甲状腺細胞における甲状腺ホルモンの合成、貯蔵、分泌



視床下部-下垂体-甲状腺の特徴

TRH、TSH産生細胞

ホルモン産生シグナル→遺伝子の転写・翻訳・翻訳後修飾



(生物学的活性を十分に持つ)ホルモン分泌



ホルモンの産生・分泌＝末梢ホルモン濃度決定＝ホルモン作用

甲状腺ホルモン産生組織

ホルモン産生シグナル→ヨードの取り込み・TG産生・

ヨード有機化反応・ヨードチロシンの縮合



ホルモンの貯蔵(濾胞内)



→ TGの再吸収・加水分解・ T_4 の分泌



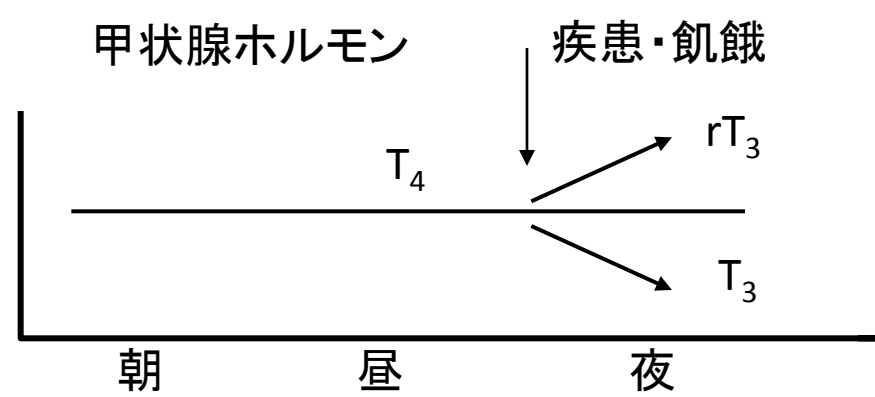
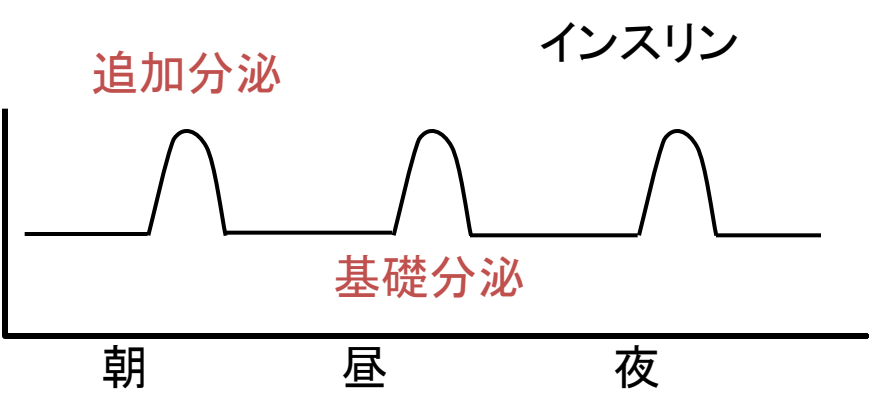
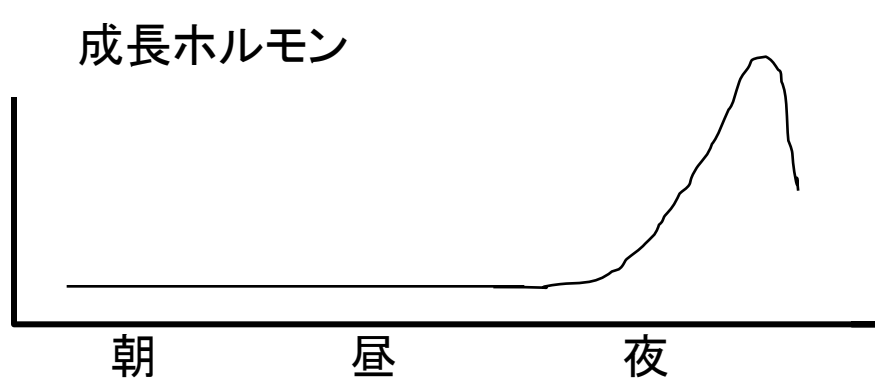
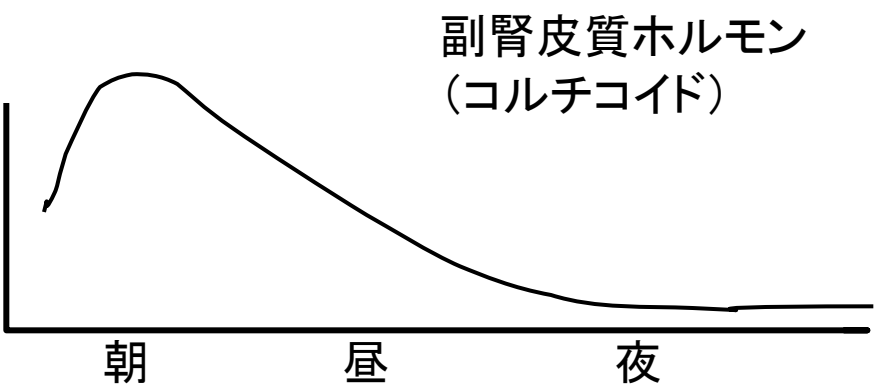
末梢ホルモン(T_4)濃度決定≠ホルモン作用



$T_4 \rightarrow T_3/rT_3$ 変換が末梢でのホルモン作用
を決定(T_4 という形でホルモンを貯蔵)

(視床下部-下垂体-甲状腺の章には、ホルモンの分泌調節の表がない！)

甲状腺ホルモンの分泌調整(各ホルモン日内変動の相違)

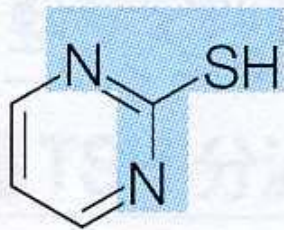
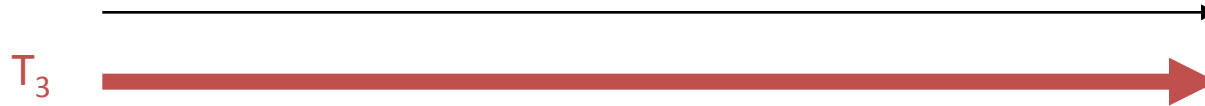


調節: 栄養・全身状態
悪化→Low T_3 syndrome・
non-thyroidal illness

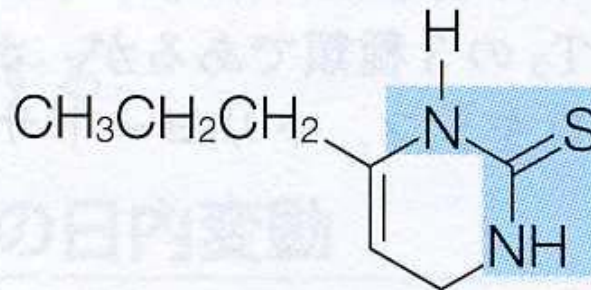
甲状腺ホルモンが検出された製品の例

製品	甲状腺ホルモン	フェンフルラミン※、 またはその誘導体
御芝堂減肥こう囊	○	○
せん之素こう囊(ラビータ2000スリム1)	○	○
茶素減肥、茶素減肥麗	○	○
思てい消はん健美素(シティング)	○	
美麗瘦身	○	
チャレンジフォーティワン	○	
オロチンチャス(茶素こう囊)	○	○
COMET	○	○
千百潤瘦身	○	
簡美消脂素	○	
新思てい消はん健美素(ニューシティング)	○	○
御芝堂清脂素	○	○
軽身楽減肥こう囊	○	○
美一番	○	○
常駐青免疫(減肥)膠囊	○	

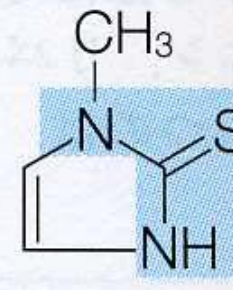
両生類における変態 metamorphosis



チオウラシル
thiouracil



プロピルチオウラシル
propylthiouracil (PTU)



メチマゾール
methimazole (MMI)