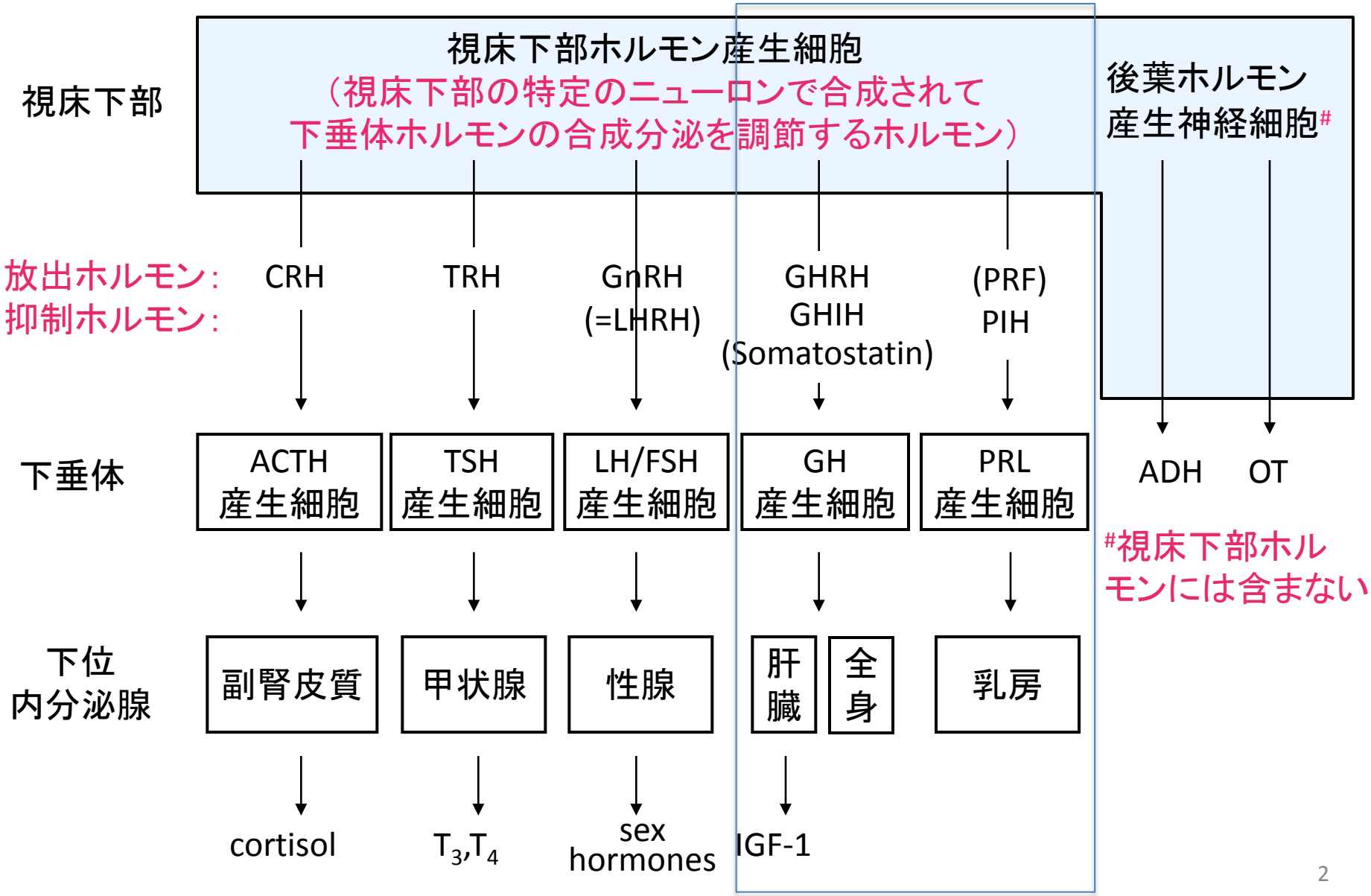
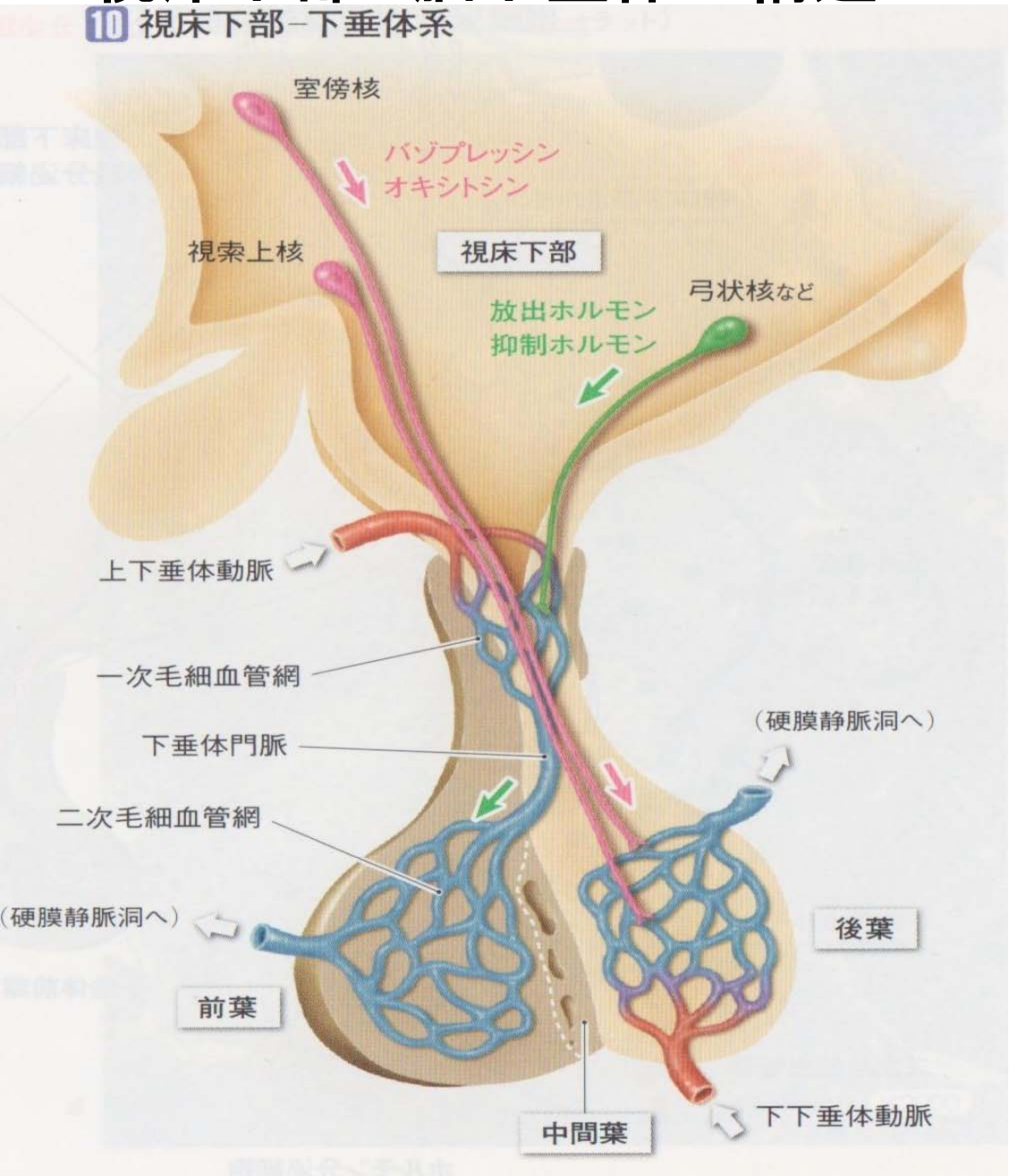
下垂体前葉ホルモン
（成長ホルモン、プロラクチン）

1、成長ホルモン、プロラクチン



視床下部と脳下垂体の構造



腺性下垂体：下垂体門脈系

- 弓状核の神経細胞の軸索突起は正中隆起で終わっており、ここで神経終末より分泌されたホルモンは毛細血管から下垂体前葉に送られる。

- 上下垂体動脈は洞様毛細血管網（一次毛細血管網）で視床下部のホルモンを受け取り、下垂体門脈を経て二次毛細血管網を形成する。

- ホルモンは下降し硬膜静脈洞へ行く。下垂体門脈系は視床下部ホルモンを直接前葉に送ることができ、とても効率的である。

成長ホルモンの分泌調整（1）

促進性	抑制性
徐波睡眠	REM睡眠
空腹及び低血糖（インスリン）	高血糖
アルギニン	遊離脂肪酸
運動	
ストレス	
エストロジェン	
GHRH	ソマトスタチン（GHIH）
ドーパミン作動薬	GH
αアドレナリン作動薬	IGF−1 (negative feedback)
アセチルコリン作動薬	βアドレナリン作動薬
βアドレナリン阻害薬	

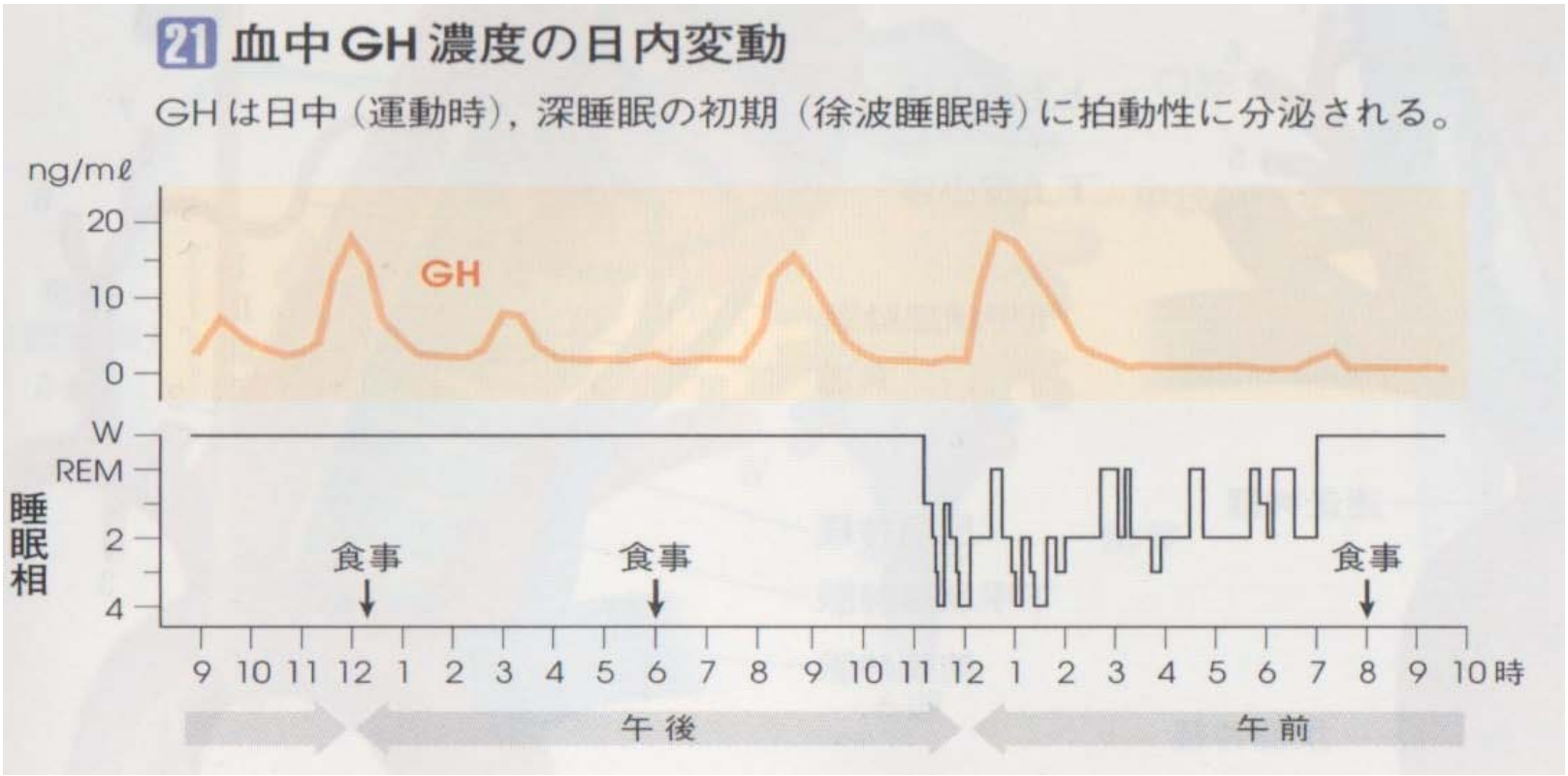
生理的に重要

臨床的に重要(負荷試験）

成長ホルモンの分泌調整（2）

•視床下部ホルモンは、概日リズムの影響を受けている。
•GnRHの分泌は1～3時間周期で分泌相と休止相を繰り返している。
•ホルモンがレセプターに受容されると、レセプターの数は過剰な反応を阻止するために減少してしまう。そのレセプターが復活するために休止相があり、レセプターが復活すれば再びホルモンが分泌される。

•GHの分泌は日中に比べて夜間睡眠中に増加する概日リズムを示す。
•睡眠中は深睡眠の周期と関連したパルス状の分泌を示す。



成長ホルモンの分泌調整（3）

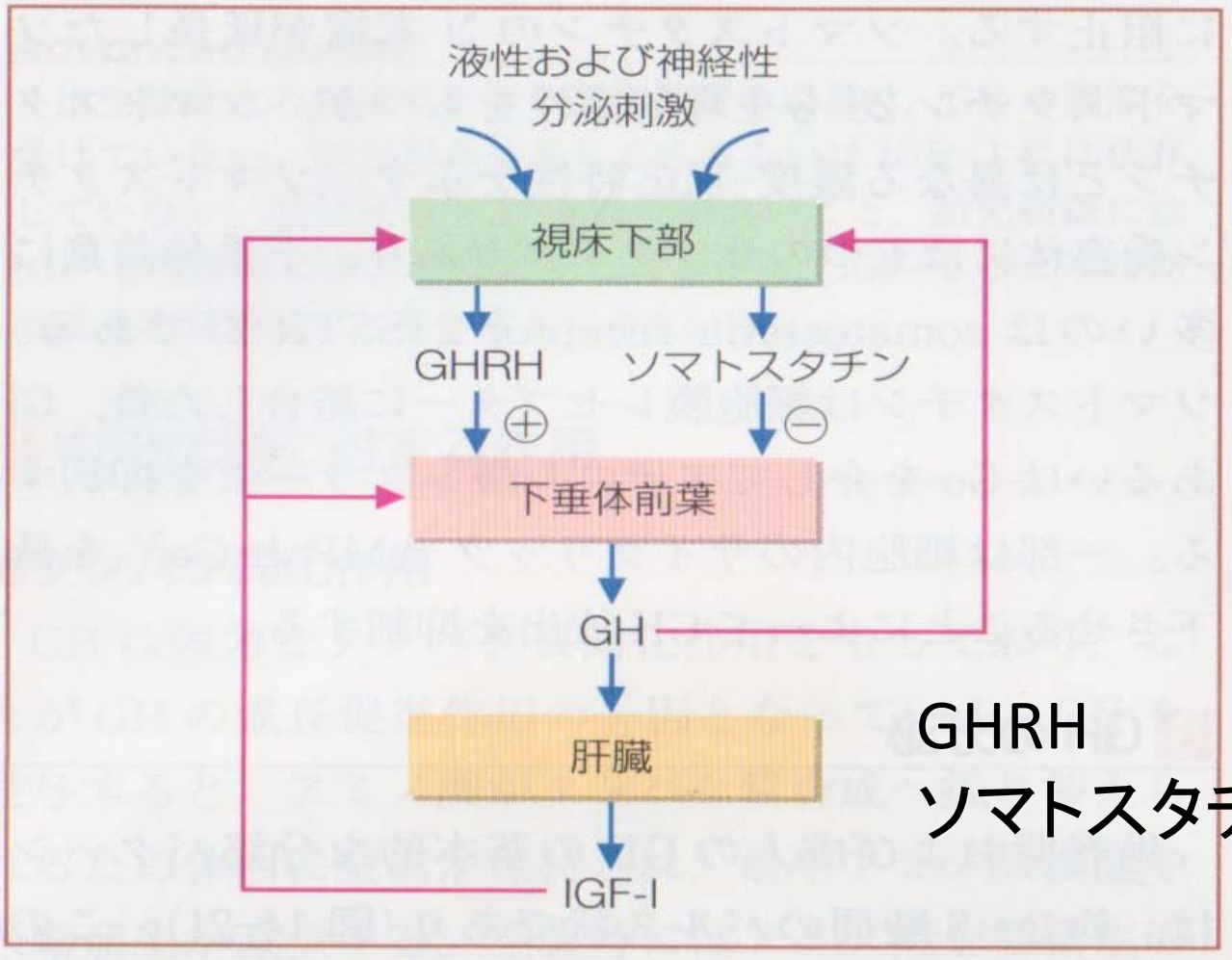


図 14-22　GH 分泌に関するフィードバック調節
他の下垂体前葉ホルモンと異なり，末梢内分泌腺である肝臓からの IGF-I による長環フィードバックよりも，GH 自身による短環フィードバックのほうが優位である。

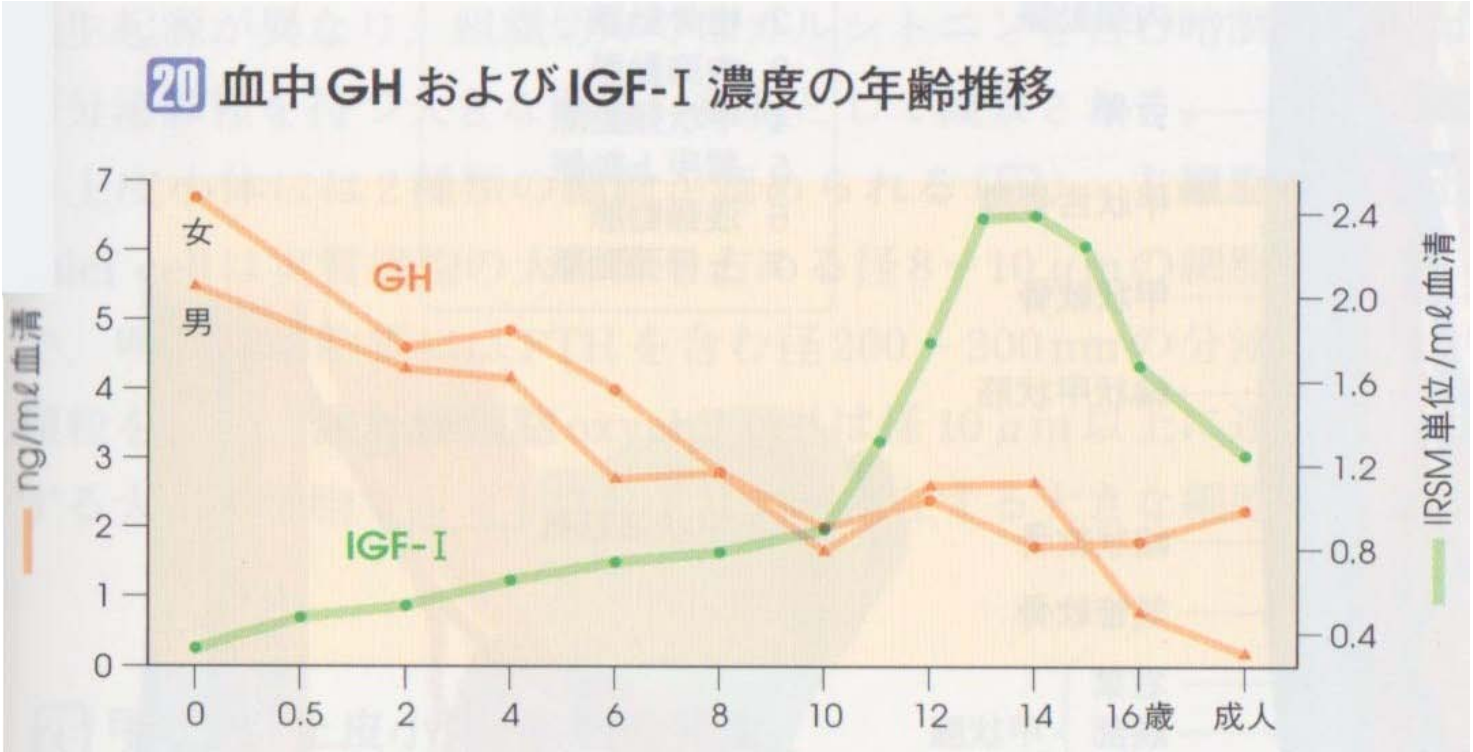
GHRH　　:GH分泌促進
ソマトスタチン:GH分泌抑制

成長ホルモンの作用

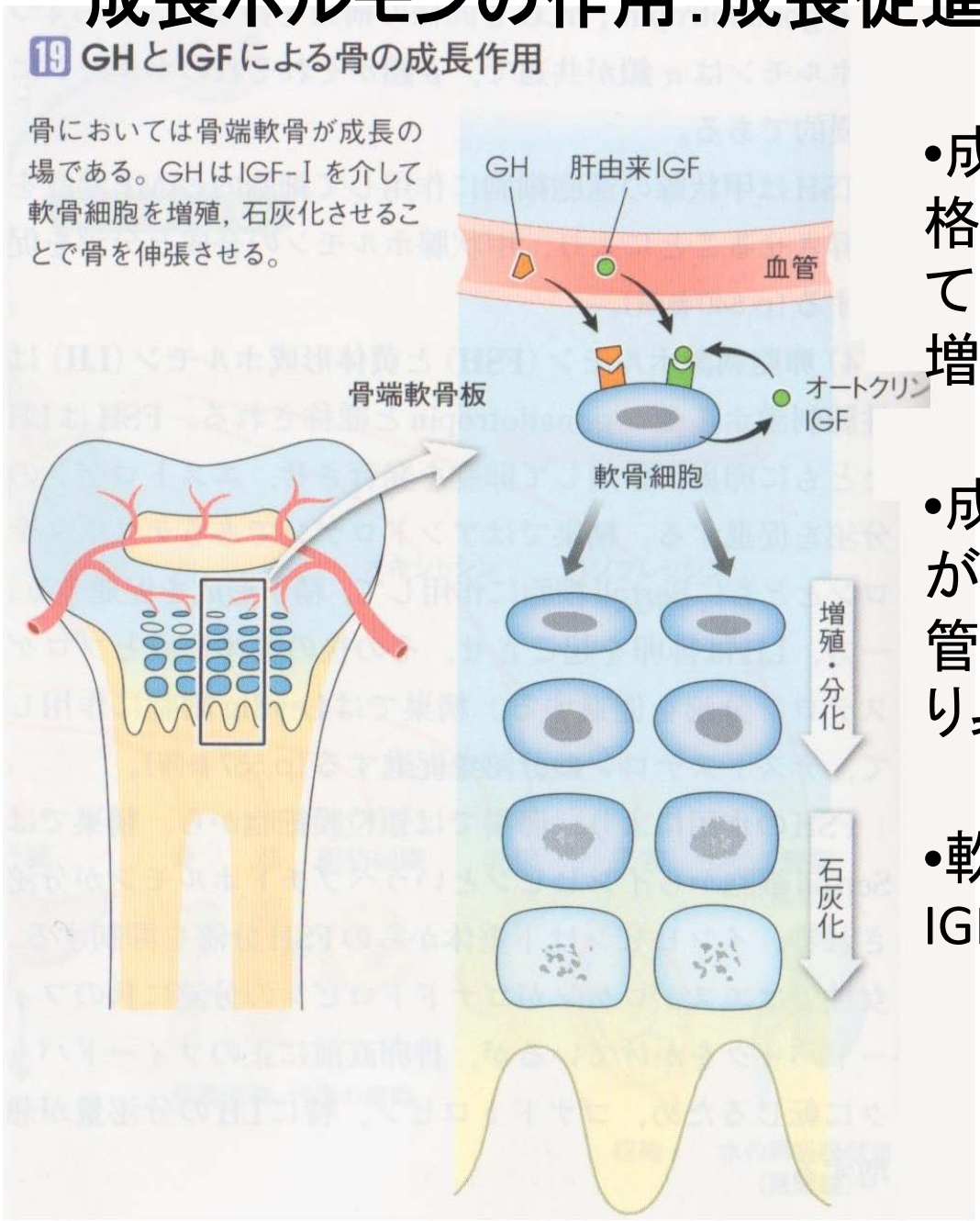
1. ソマトメジン（IGF-I）分泌促進
2. 成長促進作用
3. 中間代謝に対する作用
   - ① 蛋白同化作用
   - ② 糖代謝における抗インスリン作用
   - ③ 脂肪分解促進作用
   - ④ 電解質代謝

成長ホルモンの作用：ソマトメジン（IGF）分泌促進

- 成長ホルモンの作用の多くは肝臓などで産生されるIGFを介して発現される。
- IGFは糖、蛋白、脂質を同化する（インスリン様作用）。
- IGFにはIGF-Ⅰ とIGF-Ⅱ の2種類あり、IGF-1（ソマトメジンC）が成長促進作用の主体である。ソマトメジンCは骨、筋肉、内臓、造血系などあらゆる細胞の増殖・分化を促進する。
- IGFの血中濃度は生後上昇し始め、思春期にピークとなる。



成長ホルモンの作用：成長促進作用



- 成長ホルモンは軟骨細胞、骨格筋をはじめ多くの組織においてDNA,RNA,蛋白質合成、細胞増殖を促進する。

- 成長ホルモンの成長促進作用が最も顕著に表れる組織は長管骨骨端組織であり、これにより身長が伸びる。

- 軟骨細胞は成長ホルモンと、IGF-1の両方の受容体をもつ。

成長ホルモンの作用：中間代謝に対する作用（1）

	糖	蛋白質	脂質
GH	異化	同化	異化
IGF-Ⅰ	同化	同化	同化
インスリン	同化	同化	同化

- いずれも細胞増殖促進作用をもつ。
- 成長ホルモンは蛋白を同化、一方、糖、脂質を異化する働きがある。

成長ホルモンの作用：中間代謝に対する作用（2）

①　蛋白同化作用

- アミノ酸からの蛋白質合成を促進、分解を抑制する。

- 成長ホルモンは蛋白を同化、一方、糖、脂質を異化する働きがある。

- 蛋白同化作用が働くと、血中アミノ酸濃度および血中尿素窒素（BUN）は低下する。

成長ホルモンの作用：中間代謝に対する作用（3）

② 糖代謝における抗インスリン作用

- 筋細胞や脂肪細胞においてグルコース取り込みを減少。

- 肝臓からのグルコース放出を促進する。

- 血中グルコース濃度は上昇し、糖代謝においてインスリンと逆の効果をもつ。つまり、インスリンは糖の同化に働くのに対し、成長ホルモンは糖の異化に働いている。

成長ホルモンの作用：中間代謝に対する作用（4）

③　脂肪分解促進作用

•脂肪組織での中性脂肪の分解を促進し、その結果遊離脂肪酸が増加する。成長ホルモンは脂質の異化に働いている。

•この血中脂肪酸（血中ケトン）をエネルギー源として用いることで、蛋白質の消費を節約し、効率的な成長をもたらす。

④　電解質代謝に対する作用

•近位尿細管でのリン酸塩の再吸収を促進する。

•血中リン酸塩濃度を増加させ、腸管からのカルシウムの吸収を促進することによって血中カルシウム濃度を増加させる。

プロラクチンの分泌調整（1）

促進性	抑制性
吸乳 **エストロジェン** **妊娠** 睡眠 ストレス **PRH(TRH)** セロトニン作動薬	**プロラクチン** **PIH (ドーパミン作動薬)**

プロラクチン抑制ホルモン（PIH）

- **プロラクチン抑制ホルモンにはドーパミンとゴナドトロピン関連ペプチド（GAP）がある。**
- **ゴナドトロピン関連ペプチドはプロセシングの過程でゴナドトロピンのプロホルモンから切り離されたペプチドである。**
- **出産後プロラクチンの分泌が促進されるとき、視床下部ではドーパミンの分泌低下とプロラクチン放出ホルモンの分泌が同時に起こっている。**

プロラクチンの分泌調整（2）

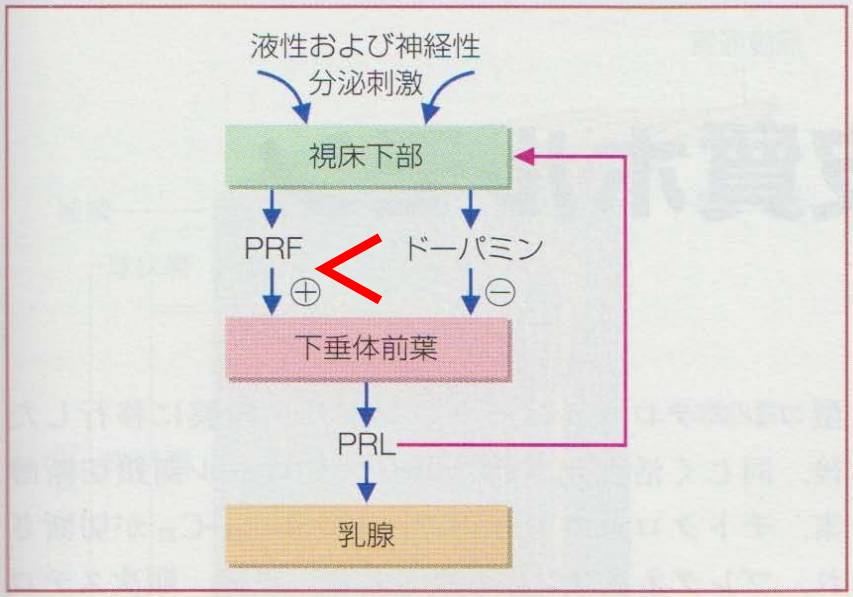


図 14-24　プロラクチン分泌に関するフィードバック調節
GH 分泌と同様に PRL 自身による短環フィードバックが重要。

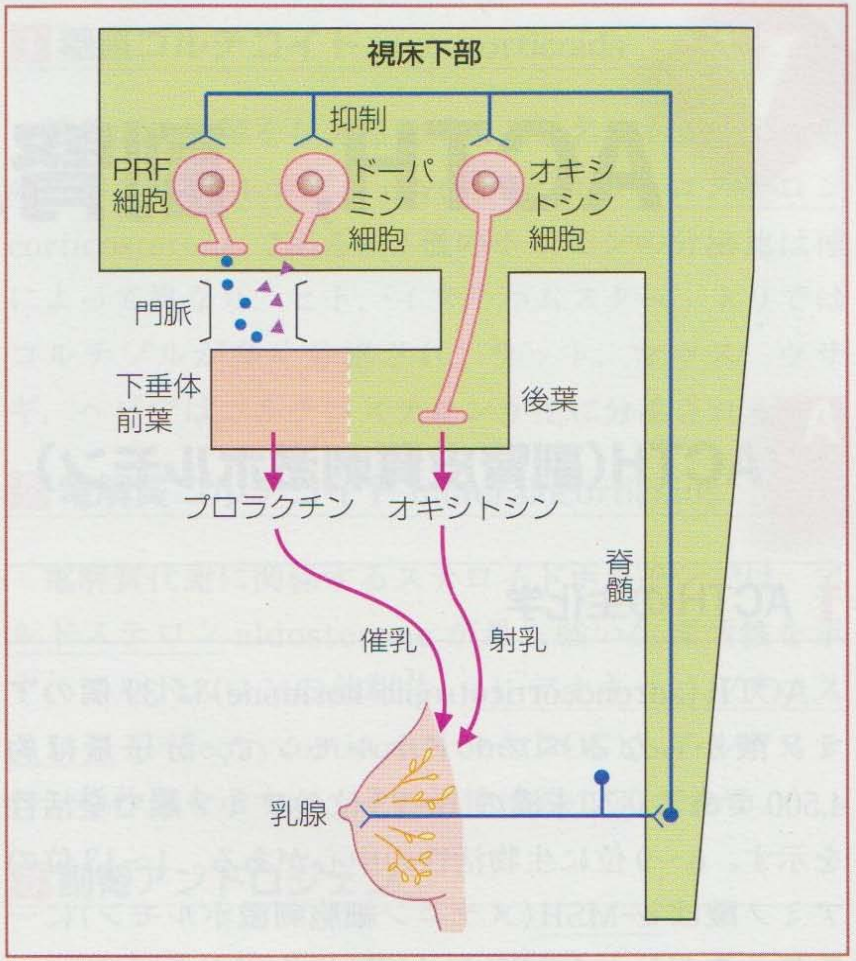


図 14-25　吸乳刺激によるプロラクチンおよびオキシトシン分泌の神経機構
プロラクチン分泌とオキシトシン分泌では視床下部-下垂体系における調節機構が異なることに注意する。

プロラクチン放出ホルモン（PRH）：PRL分泌促進
ドーパミン　　：PRL分泌抑制

プロラクチンの作用

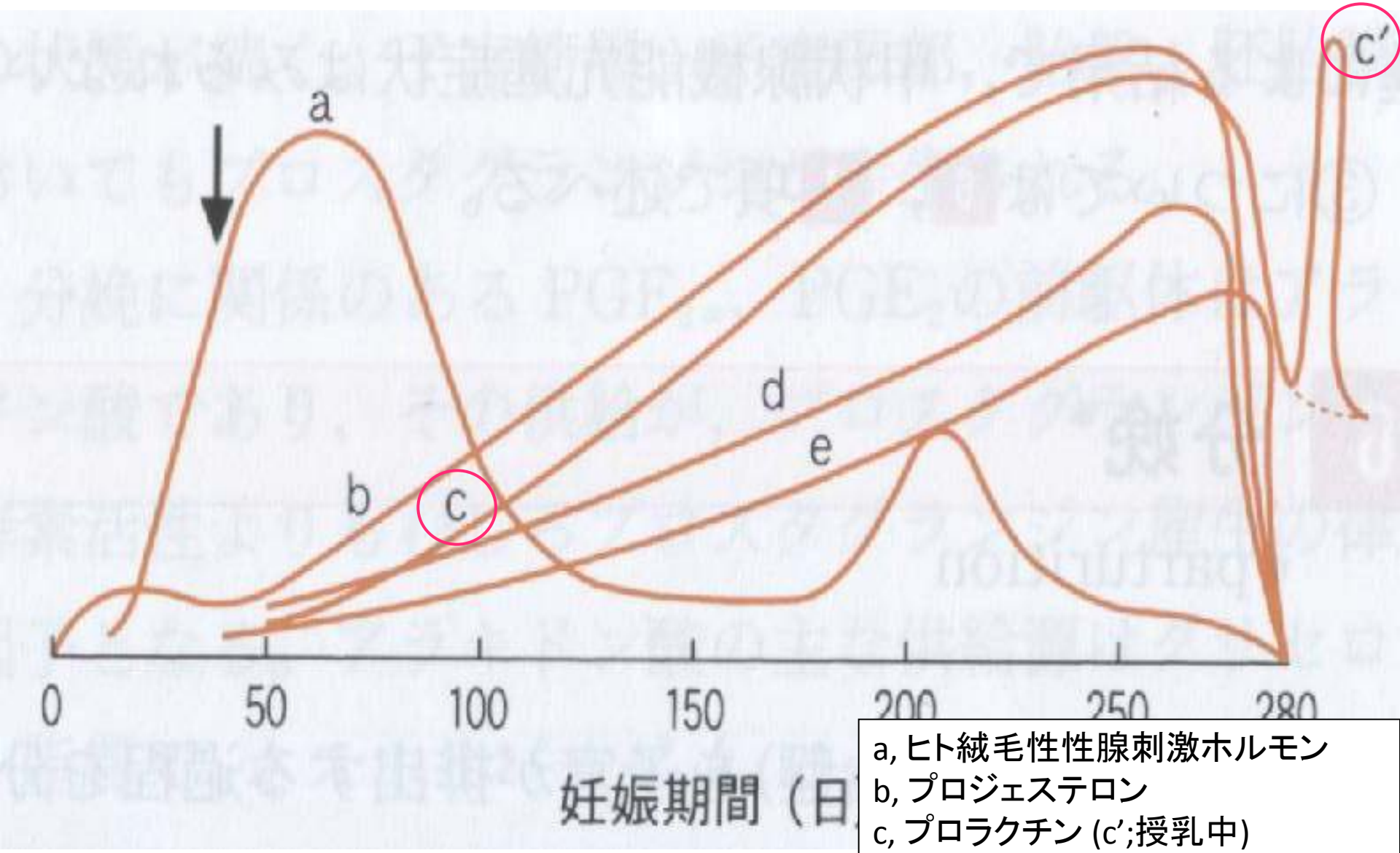
1. 乳汁産生促進作用

＊乳腺の発達
(a)思春期：エストロジェンによる乳管の発達、脂肪集積
(b)月経中：エストロジェン、プロジェステロンによる刺激
(c)妊娠中：エストロジェン、プロジェステロン、プロラクチンによる刺激
妊娠4ヶ月で乳汁分泌可能←エストロジェンによる乳汁産生抑制
分娩後：エストロジェン、プロジェステロン減少→乳汁産生↑
（射乳はオキシトシンによる）

2. ステロイド産生、卵胞成長促進、黄体維持（性腺）

3. Tリンパ球の機能、インターロイキンの作用の発現（免疫系）
4. 魚類の浸透圧調整
5. 鳥類の巣作り行動、渡り行動

妊娠期間中の血中ホルモンレベルの変動



a, ヒト絨毛性性腺刺激ホルモン
b, プロジェステロン
c, プロラクチン (c′;授乳中)
d, エストロジェン
e, ヒト胎盤性ラクトゲン

永山追加スライド

成長ホルモンの分泌異常

- 成長ホルモンの分泌異常

① 巨人症、先端巨大症

原因　下垂体腫瘍によりGHが過剰に分泌。

骨端線閉鎖前のGHの過剰分泌により巨人症。
骨端線閉鎖後のGHの過剰分泌により先端巨大症。

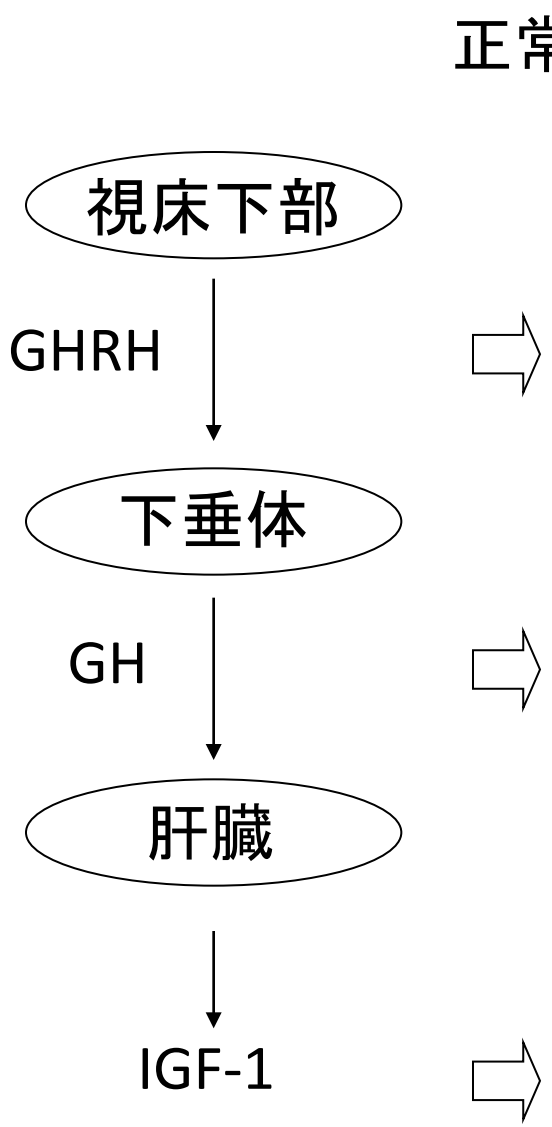
Figure 15.8 What is the result of too much GH in an adult?
Acromegaly is caused by overproduction of GH in the adult. It is characterized by enlargement of the bones in the face, the fingers, and the toes as a person ages.

② 小人症

原因　1. 小児期のGH欠乏。血中IGF-1濃度低下。

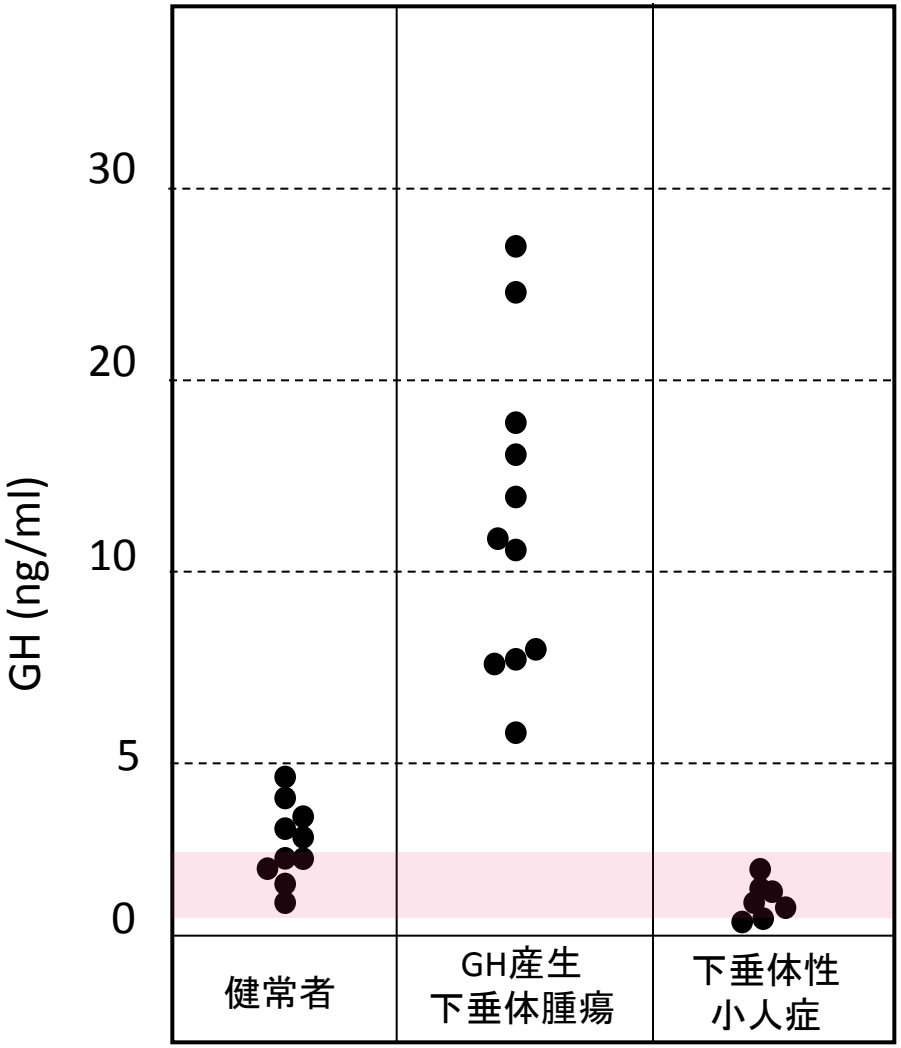
2. Laron型

各種病態でのホルモンの変化:フィードバックの理解



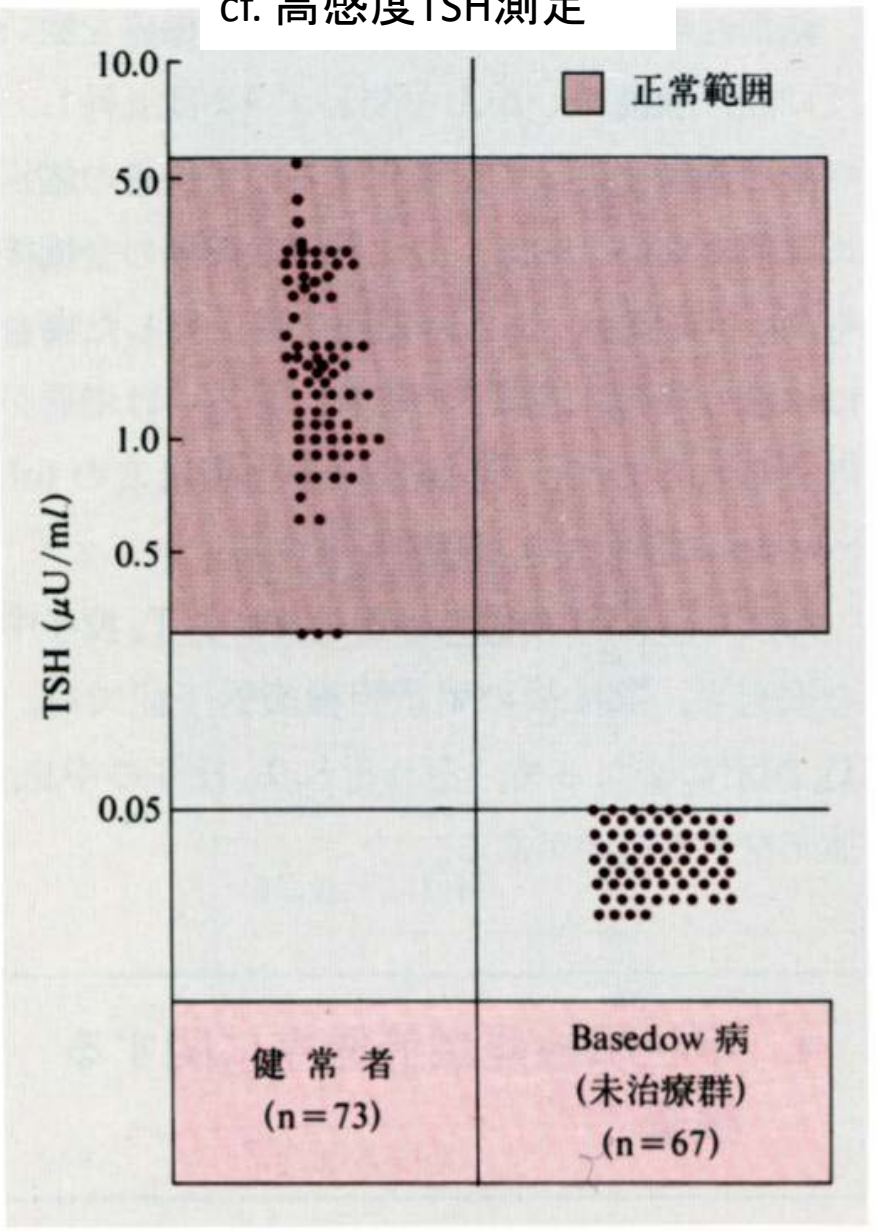
永山追加スライド

成長ホルモン値



正常値：< 5 ng/ml

cf. 高感度TSH測定



正常値：0.3~6.0 mU/ml

永山追加スライド

下垂体性小人症の診断基準

下垂体性小人症	下垂体前葉から分泌される成長ホルモンが減少するために、思春期前に骨の成長が止まり、身長が伸びなくなるもの。 ◎身長が低いだけで均整はとれており、知能も正常。
診断基準	1997年、厚生省特定疾患研究班&成長科学教会改定 （1）主症候： ＜１＞身体のつりあいは正常であるが、低身長であること ＜２＞通常は、身長が平均身長の[−2.0 SD]以下、または年間の成長速度が2年以上にわたって標準値の[−1.5 SD]以下であること。 （2）検査所見： <1>以下の2つ以上の成長ホルモンの分泌刺激試験で血中ホルモンの反応頂値が(10 ng/ml以下)。 １．インスリン負荷 ２．アルギニン負荷 ３．L−dopa負荷、 ４．clonidine負荷 ５．グルカゴン負荷 <2>propranolol負荷を併用する場合は、反応頂値が 15 ng/ml以下。

永山追加スライド

プロラクチンの分泌異常

•プロラクチンの分泌異常

① 高プロラクチン血症

原因 下垂体腫瘍。

過剰なプロラクチンは非授乳期の女性の乳腺を刺激して乳汁漏出を起こす。まれに男性においても乳房肥大を引き起こす。

成長ホルモン放出ホルモンの産生、放出を抑制することで性腺機能が低下し、女性では排卵、月経が低下し、男性では精子産生が阻止される。

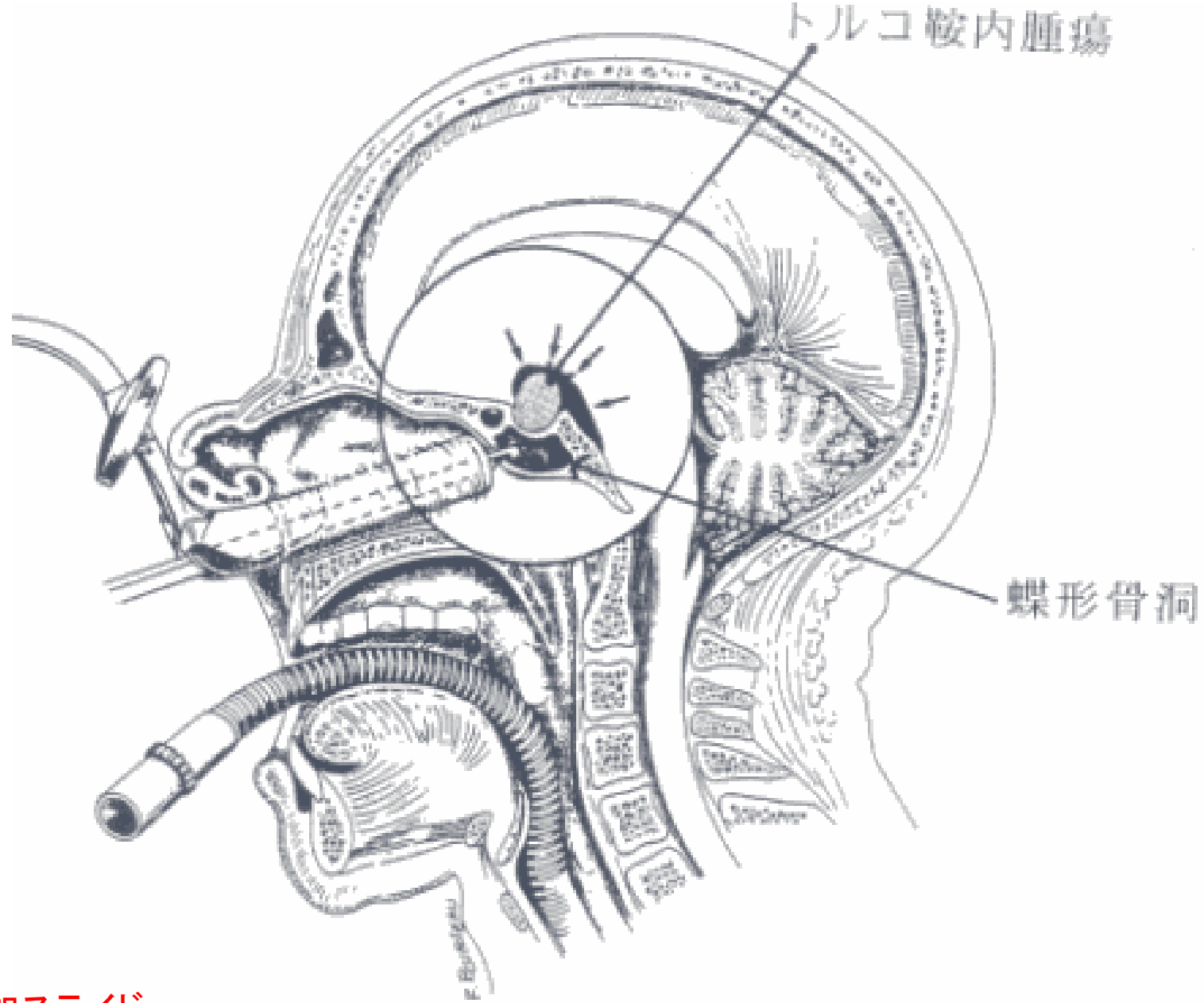
多くの場合、ドーパミン性作動薬のブロモクリプチンの投与が長期間に渡って有効である。

② 低プロラクチン血症

原因 高プロラクチン血症に対する治療薬の服用。

男性の場合、特に症状はないが、女性の場合、不妊に繋がる。

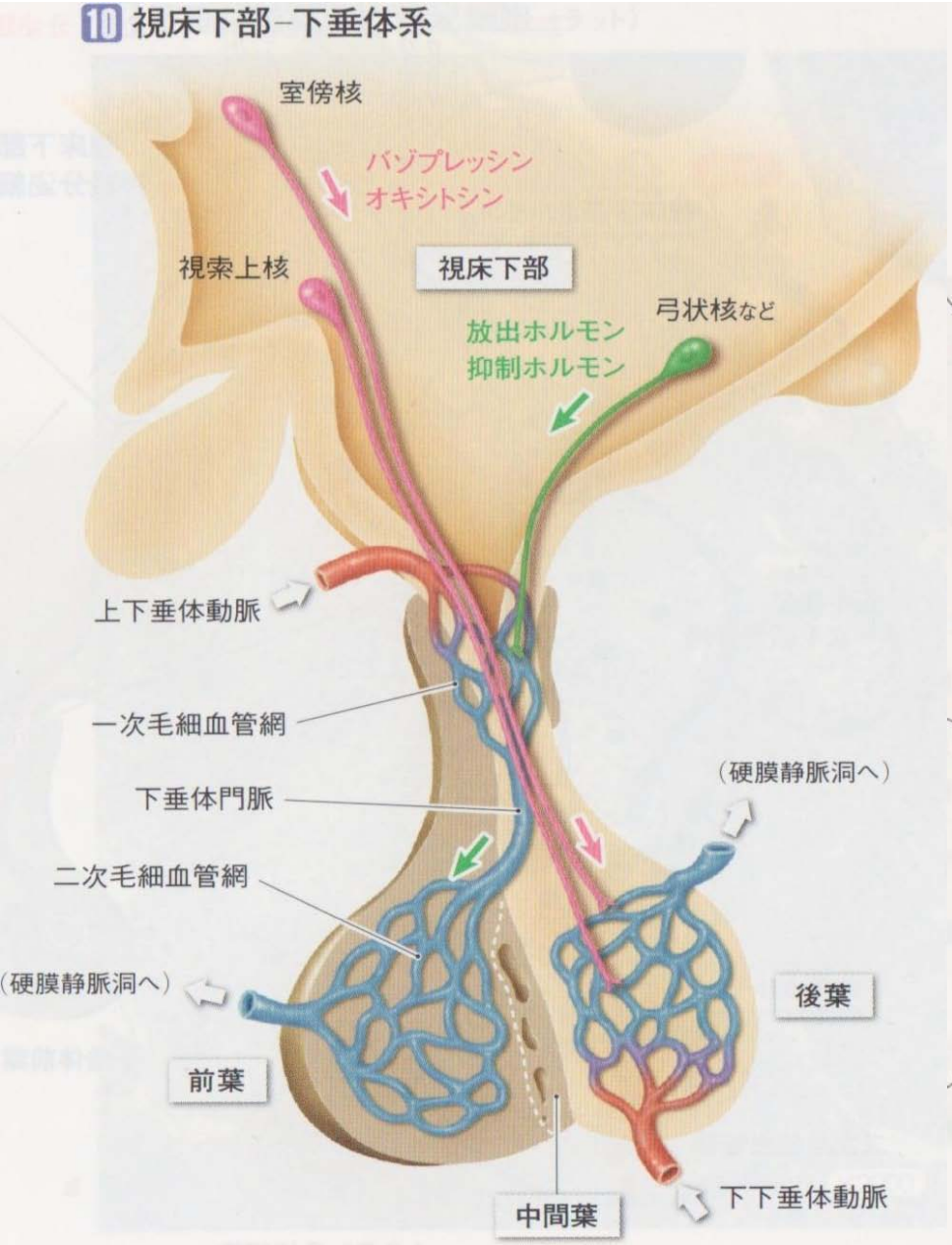
ハーディの手術

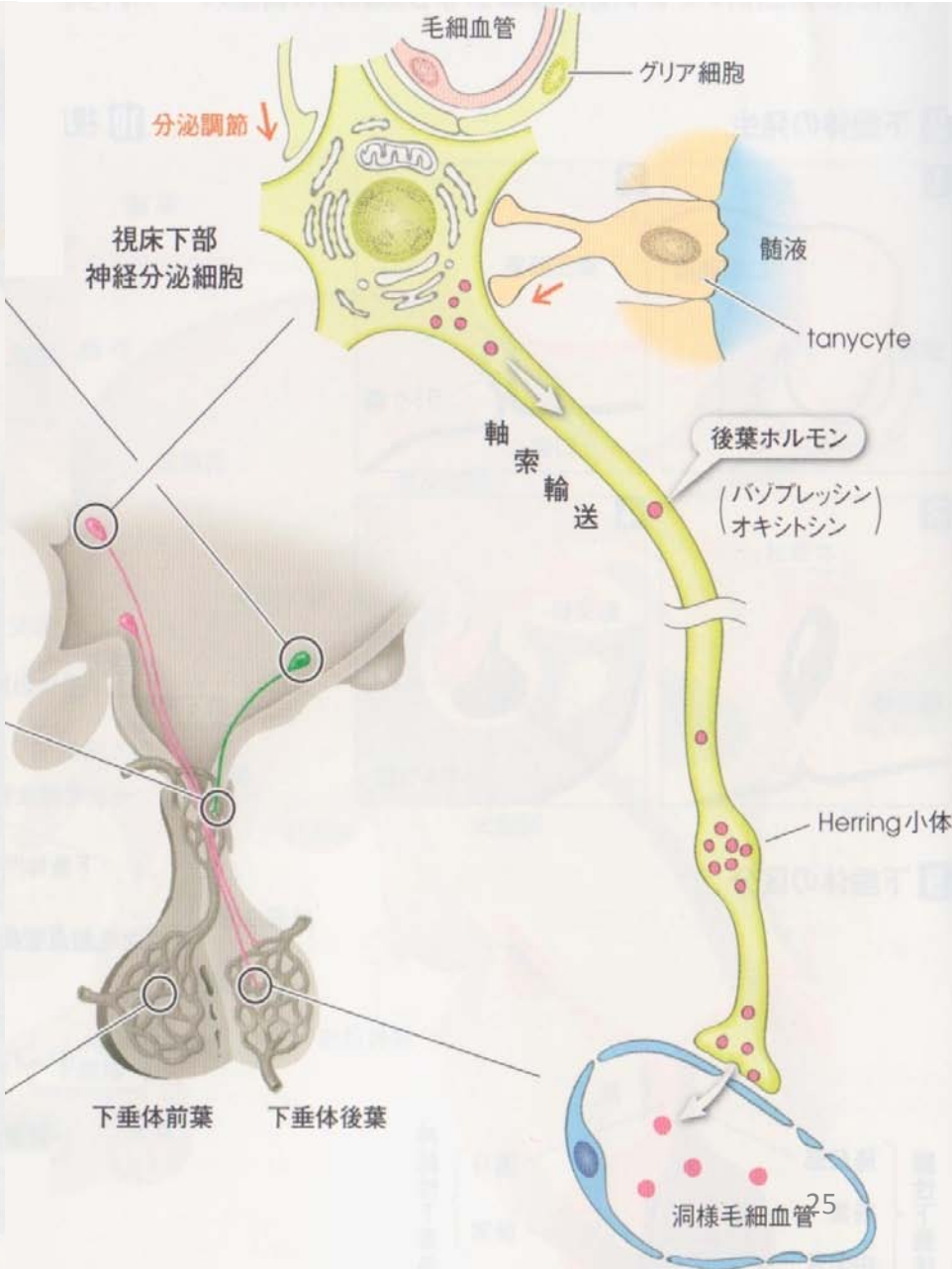


永山追加スライド

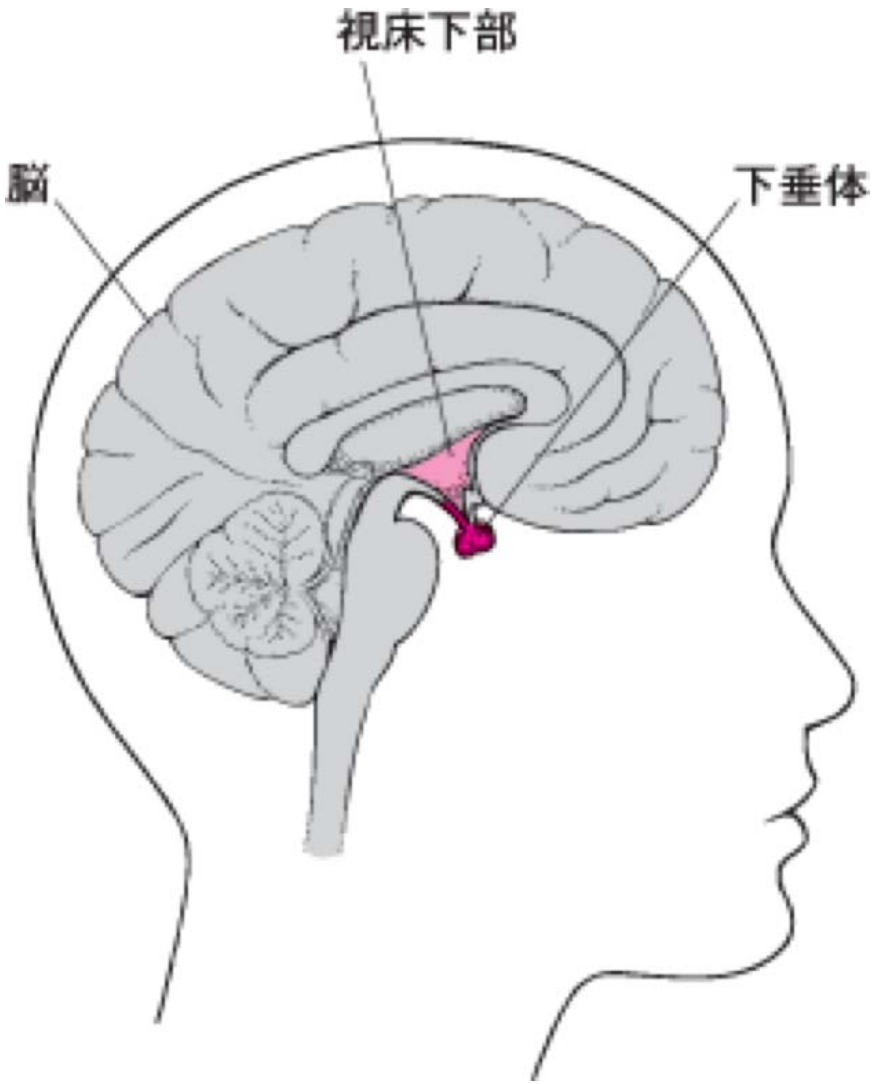
下垂体後葉ホルモン
（バソプレシン、オキシトシン）

視床下部と脳下垂体の構造（1）





視床下部と脳下垂体の構造（2）



- 下垂体は、視床下部の下にある。下垂体は腺下垂体と神経下垂体の2つの部分とからなる。**下垂体前葉と中葉は腺下垂体であり、後葉は神経下垂体である。**
- 腺下垂体（前葉と中葉）は。下垂体門脈系によって視床下部と血流を介して連絡しており、視床下部から分泌される視床下部ホルモンによる調節を受けている。
- **神経下垂体（後葉）**は、視床下部の視索上核や室傍核から神経線維を直接受けている。**視床下部のこれらの神経細胞体において産生された後葉ホルモンは、軸索を通って後葉に運ばれ、そこで血中に放出される。**

下垂体後葉ホルモン

ペプチドホルモン

どちらも9つのアミノ酸からなるペプチド

①バソプレシン（抗利尿ホルモン）

腎集合管における水の再吸収促進

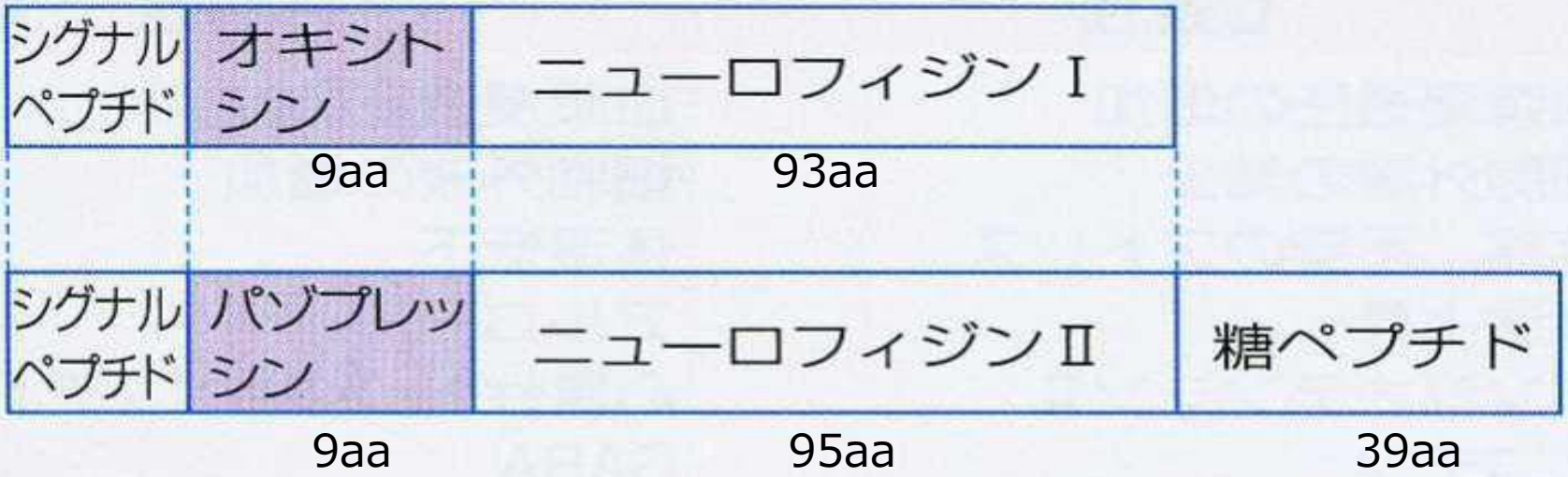
②オキシトシン

乳汁分泌の促進

子宮平滑筋の収縮

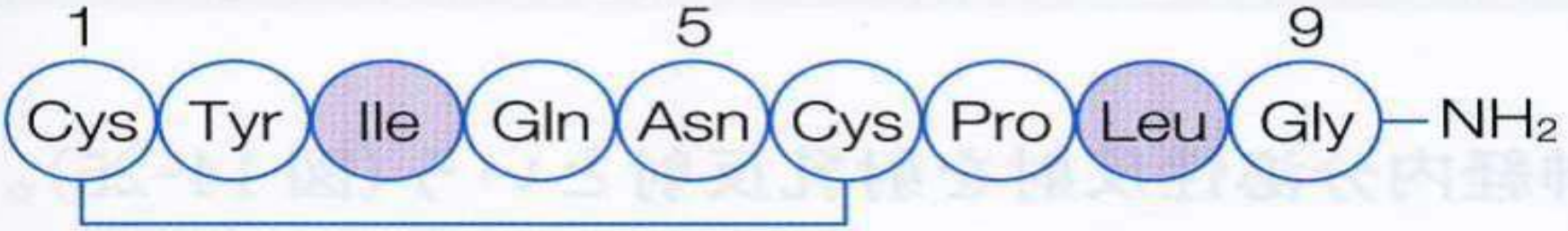
後葉ホルモンとそのmRNA構造

mRNA

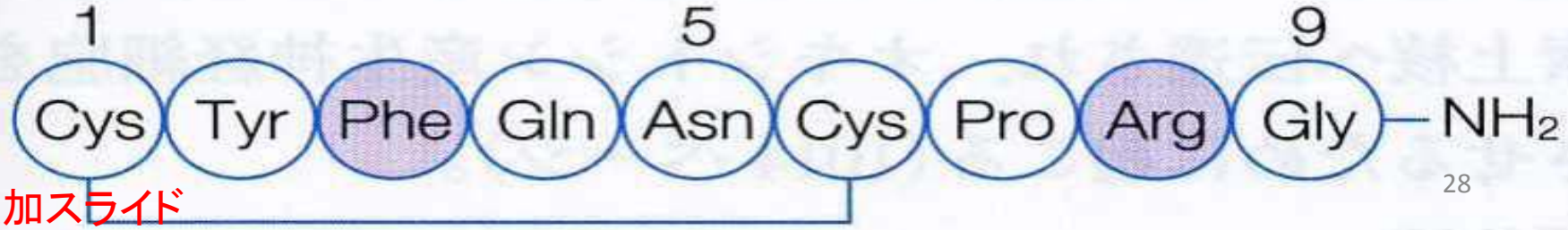


アミノ酸配列

オキシトシン



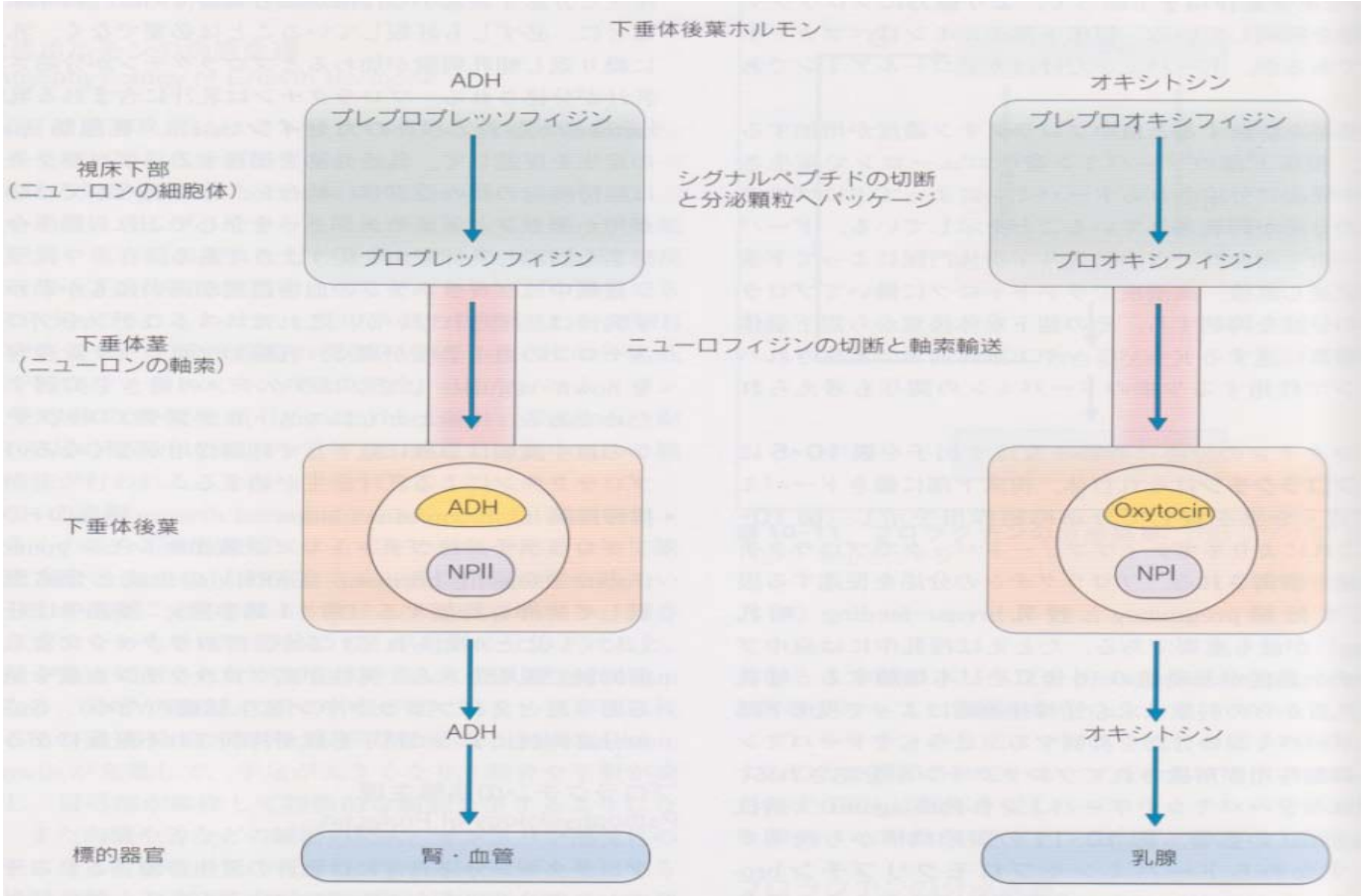
パゾプレッシン



永山追加スライド

下垂体後葉ホルモンの合成・分泌と調整

- 下垂体後葉は**ホルモンを合成しない。**
- **視床下部**にある**室傍核・視床上核**の**神経分泌細胞**で合成された2種類のホルモン（オキシトシン・バソプレシン）が**分泌顆粒**として軸索輸送。
- 下垂体後葉の**神経終末**に貯蔵。
- 神経細胞の興奮により分泌。



バソプレシン（抗利尿ホルモン）の作用（1）

- 体の水分保持と血圧上昇のために働く。腎臓でより多くの水分を血液に戻し、尿量を減少させる。バソプレシンが存在しないと、尿の排出量は10 倍以上（正常値1～2 L/日 → 約20 L/日）になる。

- 分泌されるバソプレシンの量は血液浸透圧によって変動する。

- 標的器官は腎臓、汗腺、血管平滑筋である。

バソプレシン（抗利尿ホルモン）の作用（2）

- バソプレシンにより腎臓は水分保有量を増加させ、尿量を減らす。汗腺は皮膚からの発汗による水分喪失を減少させる。血管平滑筋収縮作用もあるが、生理的濃度では血圧を上昇させるほど強力なものではない。

- アルコールはバソプレシン分泌を抑制し、尿量を増やすことにより脱水となり、渇きや頭痛といった典型的な二日酔いの症状を呈する。

バソプレシン（抗利尿ホルモン）の作用（3）

- 血液浸透圧が上昇する場合

→視床下部の浸透圧受容器を刺激

→視床下部の神経分泌細胞を活性化

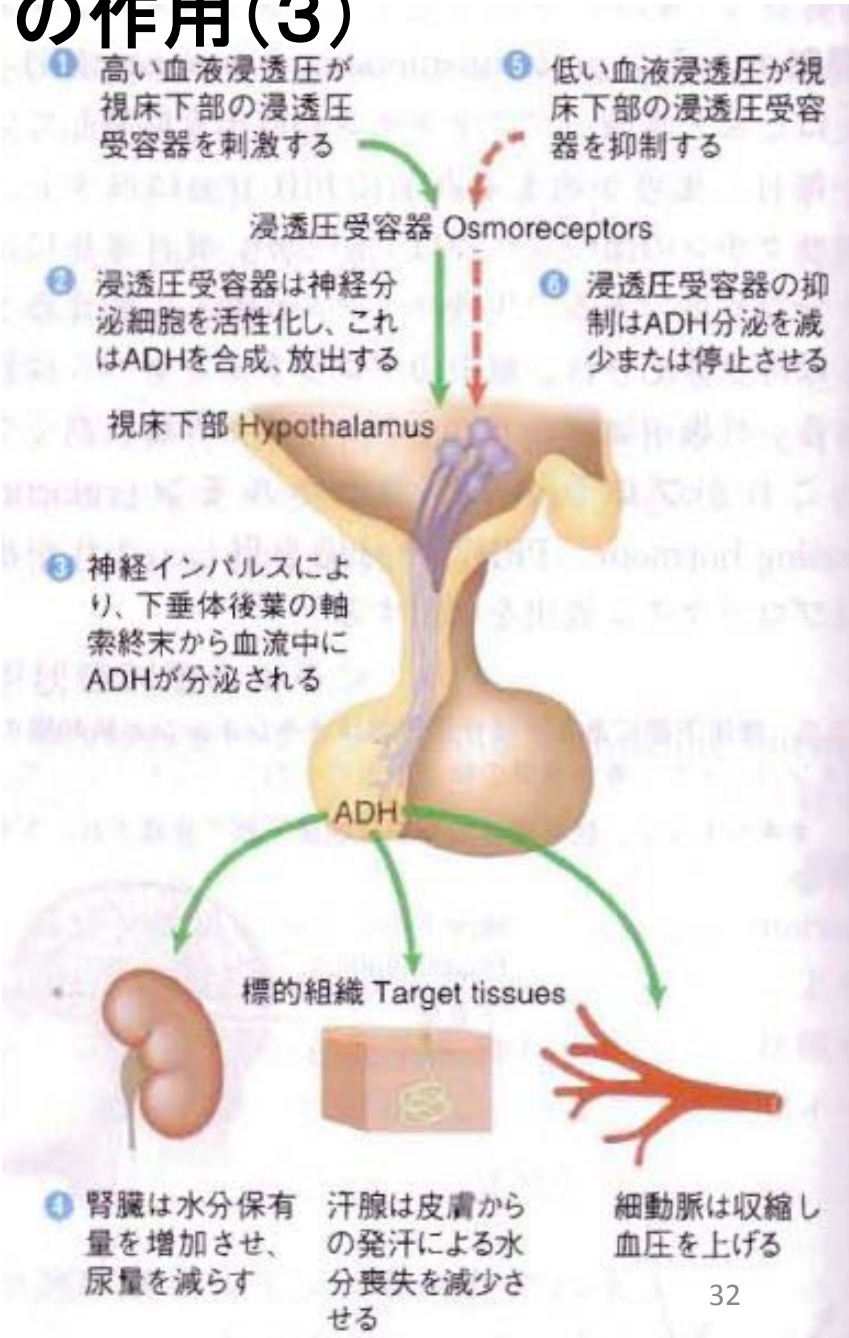
→バソプレシンの合成亢進

- 血液浸透圧が低下する場合

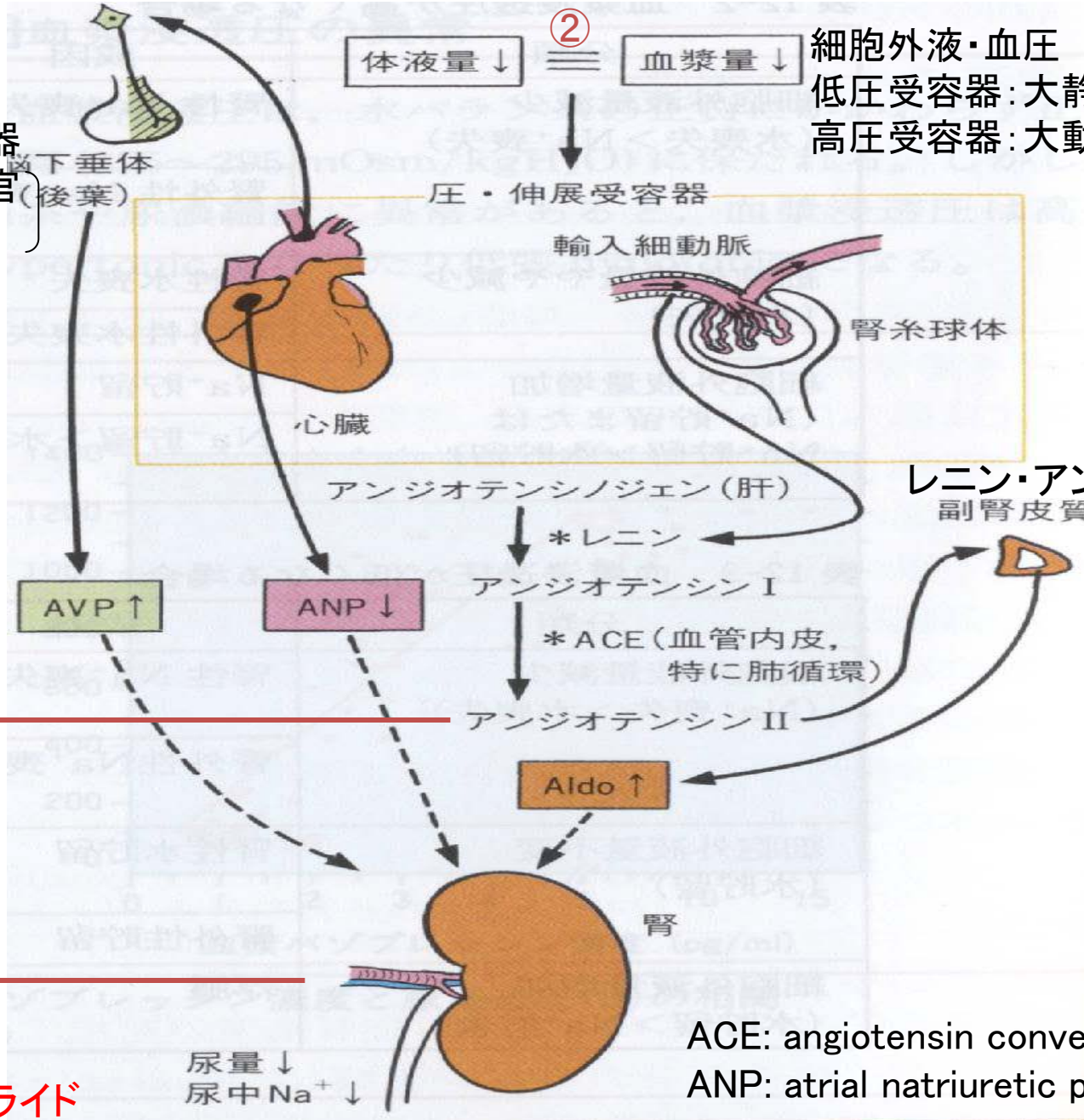
→視床下部の浸透圧受容器を抑制

→視床下部の神経分泌細胞の活動抑制

→バソプレシンの合成抑制または停止



血漿量減少に対するホルモンによる調節メカニズム



ACE: angiotensin converting enzyme
ANP: atrial natriuretic peptide

永山追加スライド

オキシトシンの作用（1）

[中枢作用]

- 視床下部の室傍核や視索上核の神経分泌細胞で合成され、下垂体後葉をはじめ様々な脳の部位に作用し機能を調節している。

- オキシトシンは、特に社会行動を調節する神経伝達物質として注目されるようになった。

オキシトシンの作用（2）

[末梢作用]

- 平滑筋の収縮に関与し、分娩時の子宮収縮や乳腺の筋線維を収縮させて乳汁分泌を促すなどの働きを持つ。

- 子宮収縮薬や陣痛促進剤として用いられる。

オキシトシンの分泌調整

- 授乳

  乳児が乳首を吸引することによる乳頭への刺激が室傍核・視索上核へ伝達され、オキシトシン産生神経細胞を興奮させるためにおこる。

- 分娩

  分娩時に胎児の頭が子宮頸部を拡張することで、この刺激が視床下部に達し、オキシトシン産生神経細胞を興奮させる。オキシトシンは子宮筋を収縮させ、子宮頸部をさらに拡張する。

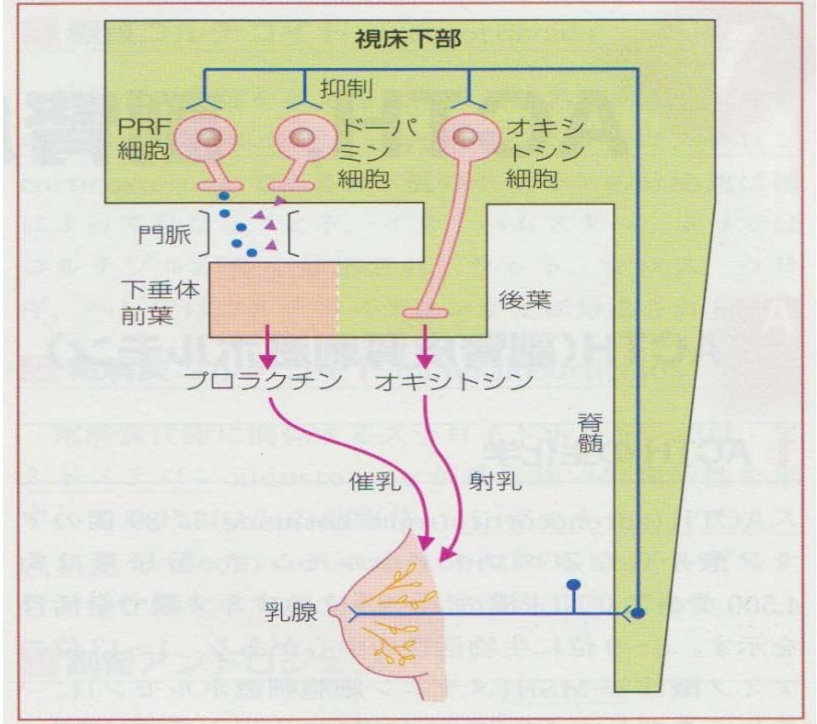
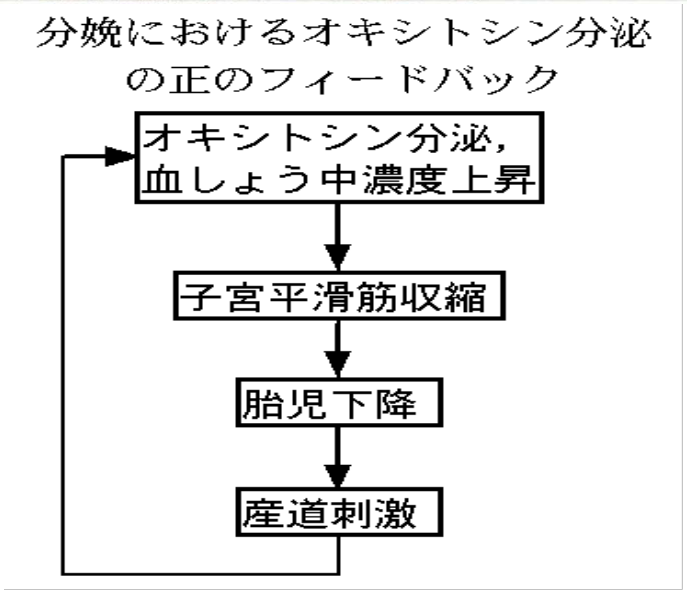


図 14-25　吸乳刺激によるプロラクチンおよびオキシトシン分泌の神経機構

プロラクチン分泌とオキシトシン分泌では視床下部-下垂体系における調節機構が異なることに注意する。



バソプレシンの分泌異常（抑制）（1）

2つの病態

- ホルモンが産出されない。→中枢性尿崩症

- ホルモンが産出されるが標的細胞に異常がある。→腎性尿崩症

バソプレシンの分泌異常（抑制）（２）

～中枢性尿崩症～

・原因

視床下部または下垂体後葉の障害による、バソプレシン分泌の異常な低下。

・症状

低浸透圧の尿を多量に排泄する（多尿）。

その結果血漿浸透圧が上昇するために口渇。

多量の水摂取（多飲）があらわれる。

このような患者では飲水が制限されると致命的な脱水状態に陥る。

バソプレシンの分泌異常（抑制）（3）

～腎性尿崩症～

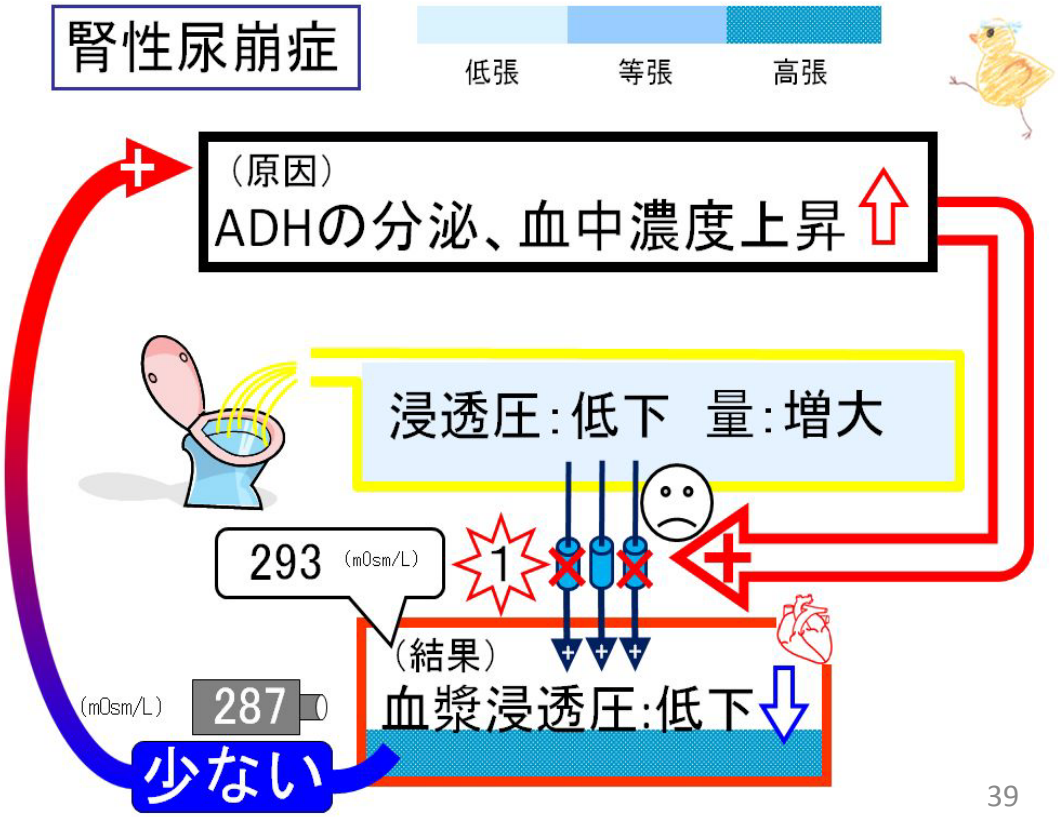
・原因

尿細管におけるバゾプレッシン受容体の異常

水チャネルの数、機能の低下

・症状

中枢性と同じである。



バソプレシンの分泌異常(亢進)

- 原因

  バソプレシンの過剰分泌、ないしは過剰作用

- 症状

  腎臓における水の再吸収が亢進し、循環血液量(正確には細胞外液量)が増加する。その結果、血液が希釈され低ナトリウム血症を来たす。

  一方で、循環血液量の増加はナトリウムの排泄を増加させるため(糸球体濾過量の増加や、心房性ナトリウム利尿ペプチドの分泌が亢進することによる)、低ナトリウム血症はさらに進行する。

=SIADH (syndrome of inappropriate secretion of ADH)

カルシウム代謝の内分泌制御

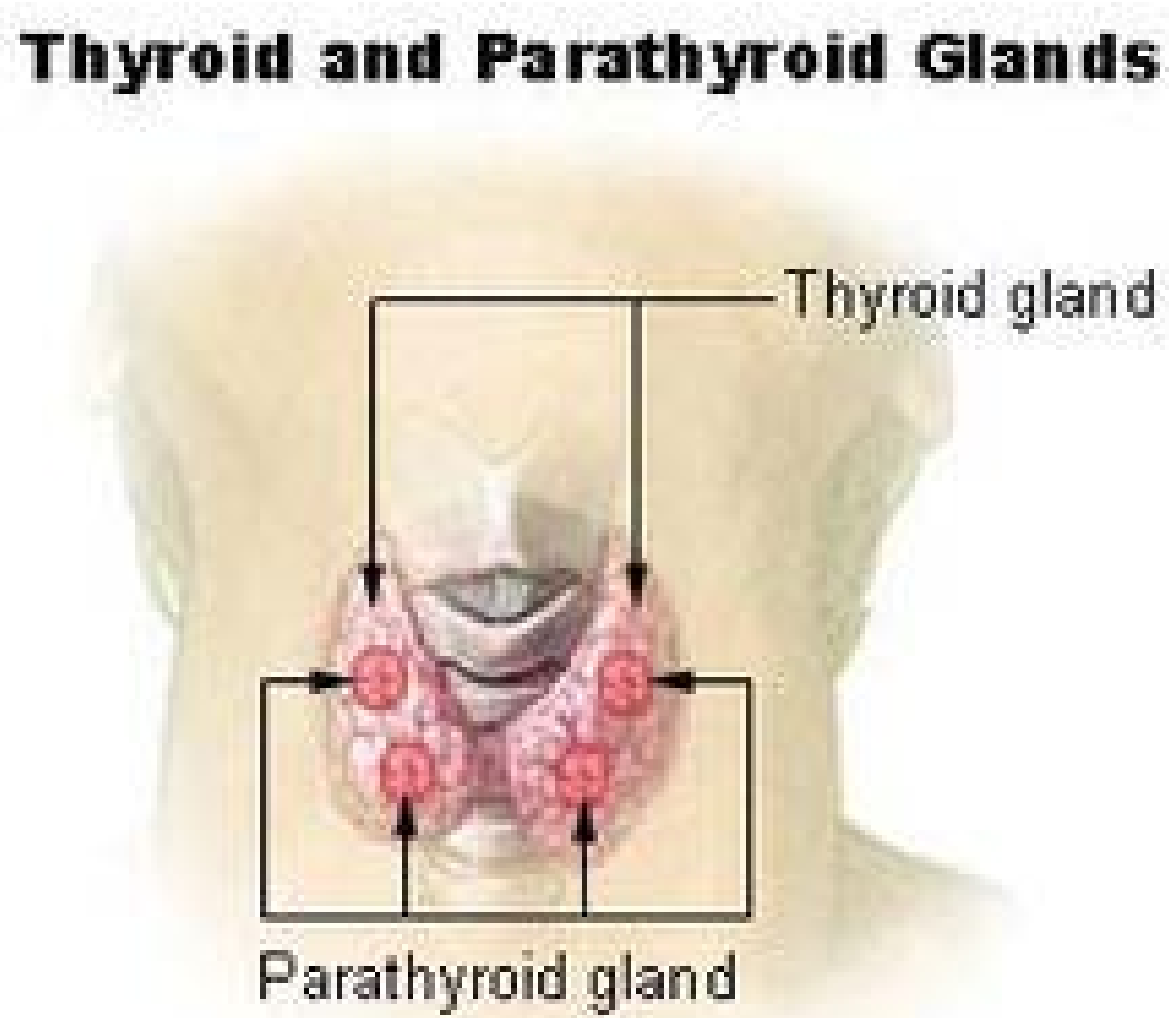
カルシウム代謝関連ホルモンの種類

- 副甲状腺ホルモン（PTH）
- カルシトニン
- 活性型ビタミンD3

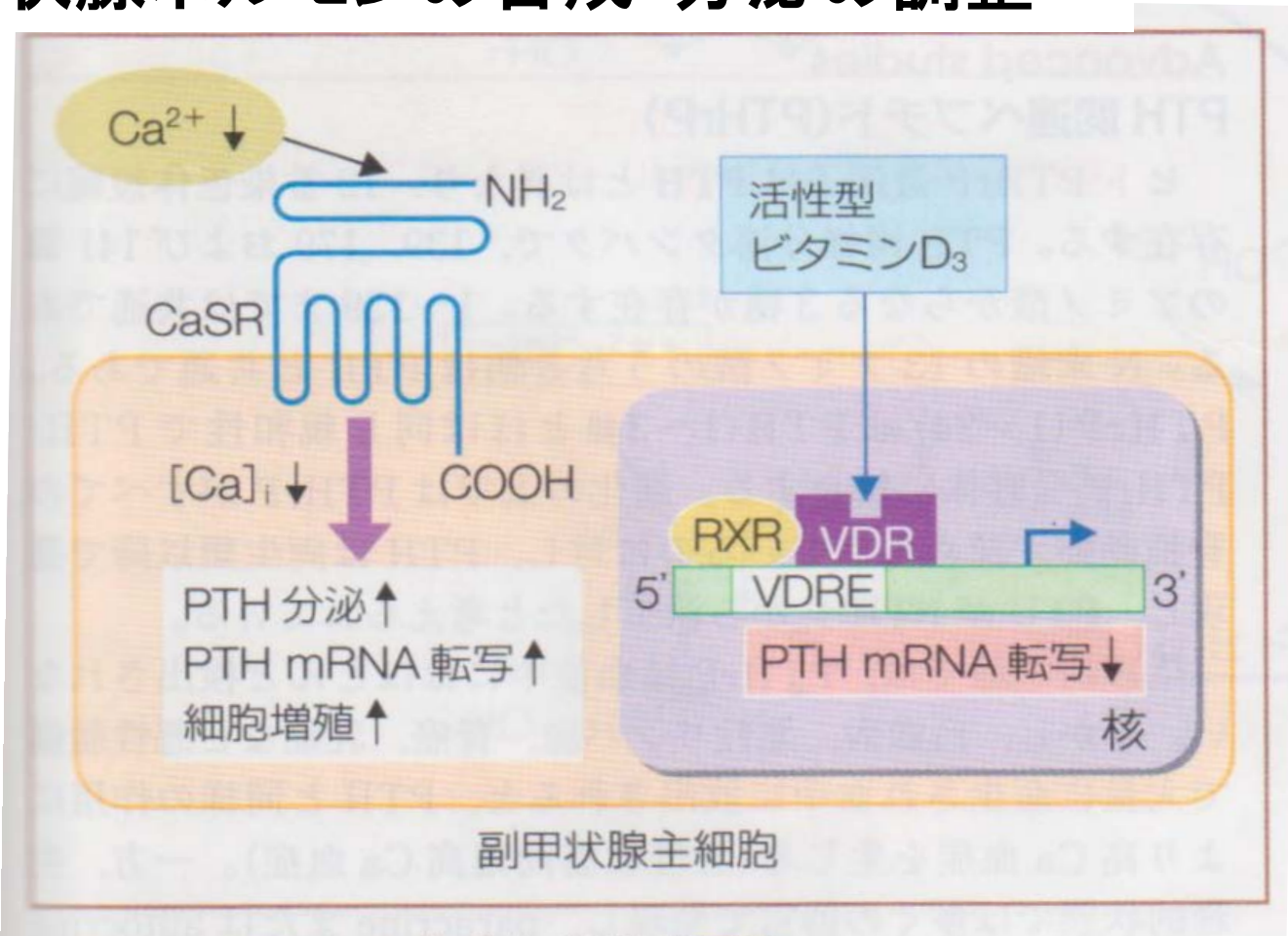
カルシウム代謝に関係する臓器

- 骨
- 腎臓
- 腸管

副甲状腺の位置と構造


Thyroid and Parathyroid Glands
Thyroid gland
Parathyroid gland

副甲状腺ホルモンの合成・分泌の調整



- 血漿カルシウムイオン濃度およびビタミンD_3により調節される。
- カルシウム感知受容体(CaSR)でカルシウムイオン濃度変化を感知して、PTHの合成・分泌を調節。
- ビタミンD_3はビタミンD受容体（VDR）を介し、PTH合成を抑制。カルシウム濃度上昇を介して間接的にPTHの合成・分泌を抑制。

副甲状腺ホルモンの作用

- 骨の骨芽細胞によるカルシウムの細胞外液への輸送の活性化、破骨細胞による骨吸収の促進。
- 腎では、カルシウムイオン再吸収の促進、リンの排泄促進とビタミンD_3の活性化。

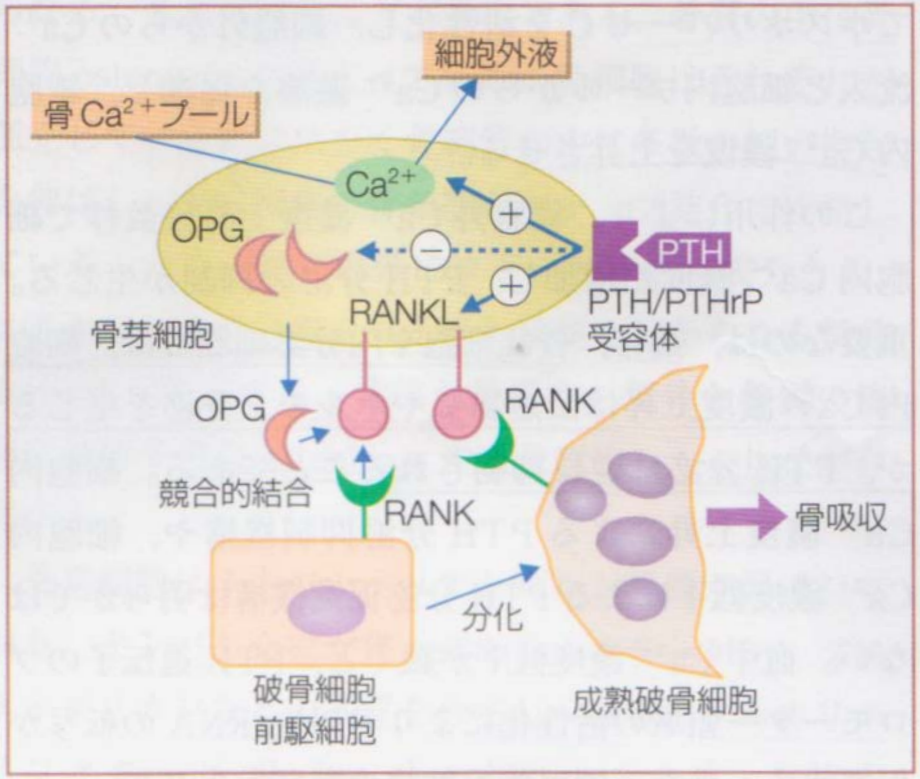


図 14-62　骨組織における PTH の作用

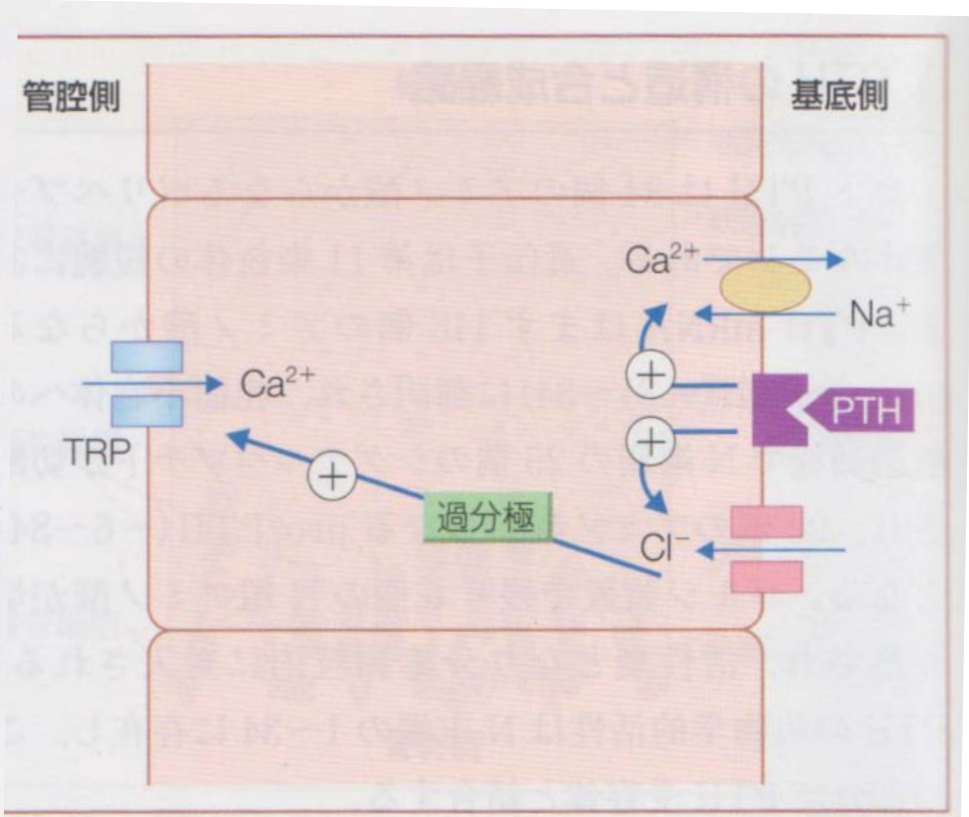
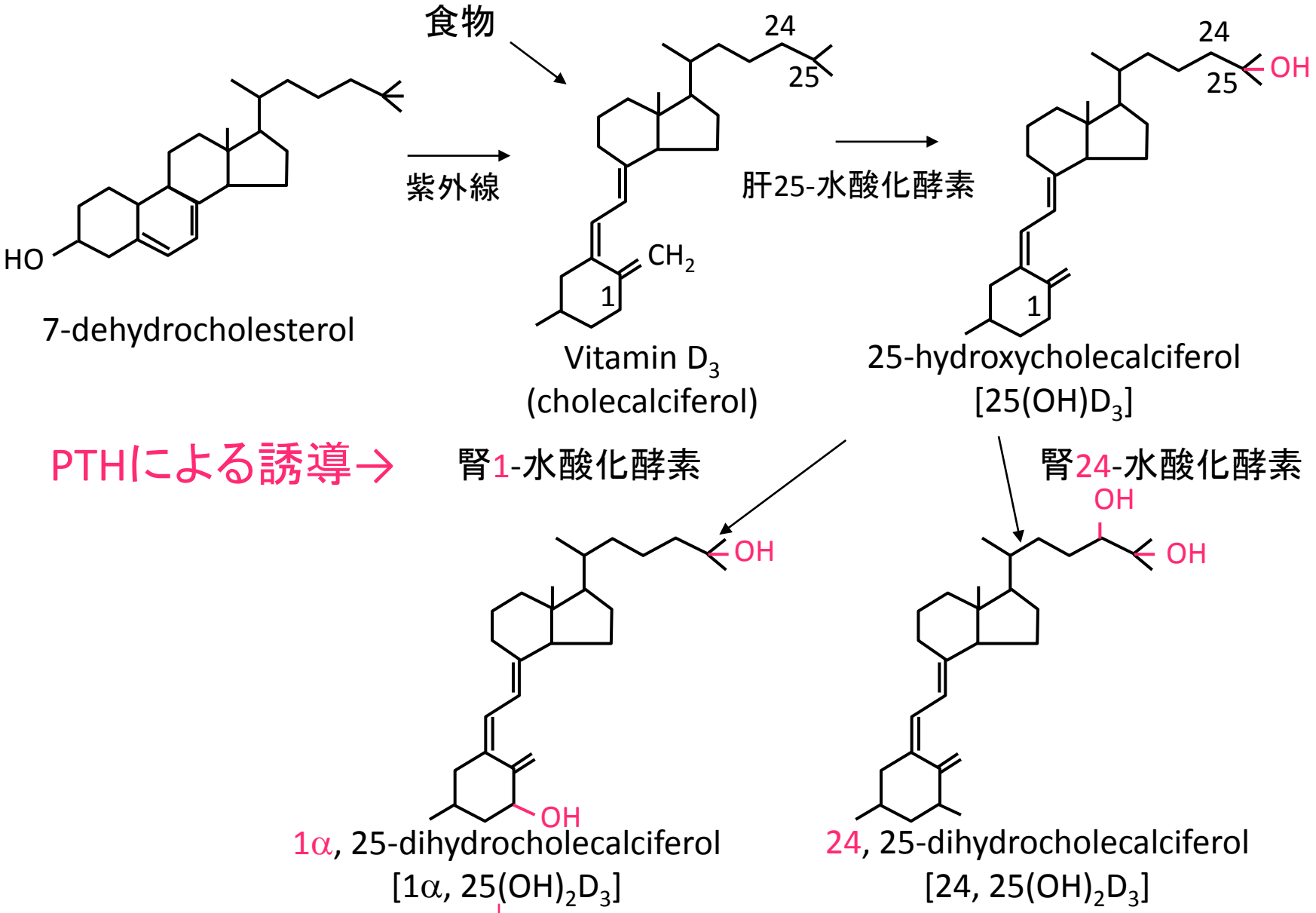


図 14-63　遠位尿細管における PTH の作用

活性型ビタミンDの体内合成



活性型ビタミンD_3の作用

- 腸管で、経口摂取したCaの吸収を促進、Pの吸収も促進。
- 腎臓で、CaやPの再吸収を促進。
- 骨では、大量のビタミンD3はコラーゲンの合成を抑制したり、破骨細胞の分化を促進して骨吸収を促進。生理的量のビタミンD3は骨形成を促進。
- 副甲状腺では、PTH mRNAの転写を抑制。

カルシトニンの合成･分泌の調整

- 甲状腺傍濾胞細胞（C細胞）で合成･分泌。
- カルシトニン遺伝子関連ペプチドと同一の遺伝子から選択的スプライシングにより産出。
- Ca^{2+}濃度変化で、カルシトニン分泌を調節。それ以外にも、糖質コルチコイド、CGRP、グルカゴン、ガストリン、βアドレナリン作動薬などでも分泌を調節。

カルシトニンの作用

- 骨では、破骨細胞に直接作用する。
- 腎では、カルシトニン投与で尿中Ca排泄が増加。近位尿細管において、1α－ヒドロキシラーゼを活性化し、ビタミンD3合成の促進を介して間接的に腸管からのCaおよびP吸収を促進

カルシトニンの生理的作用

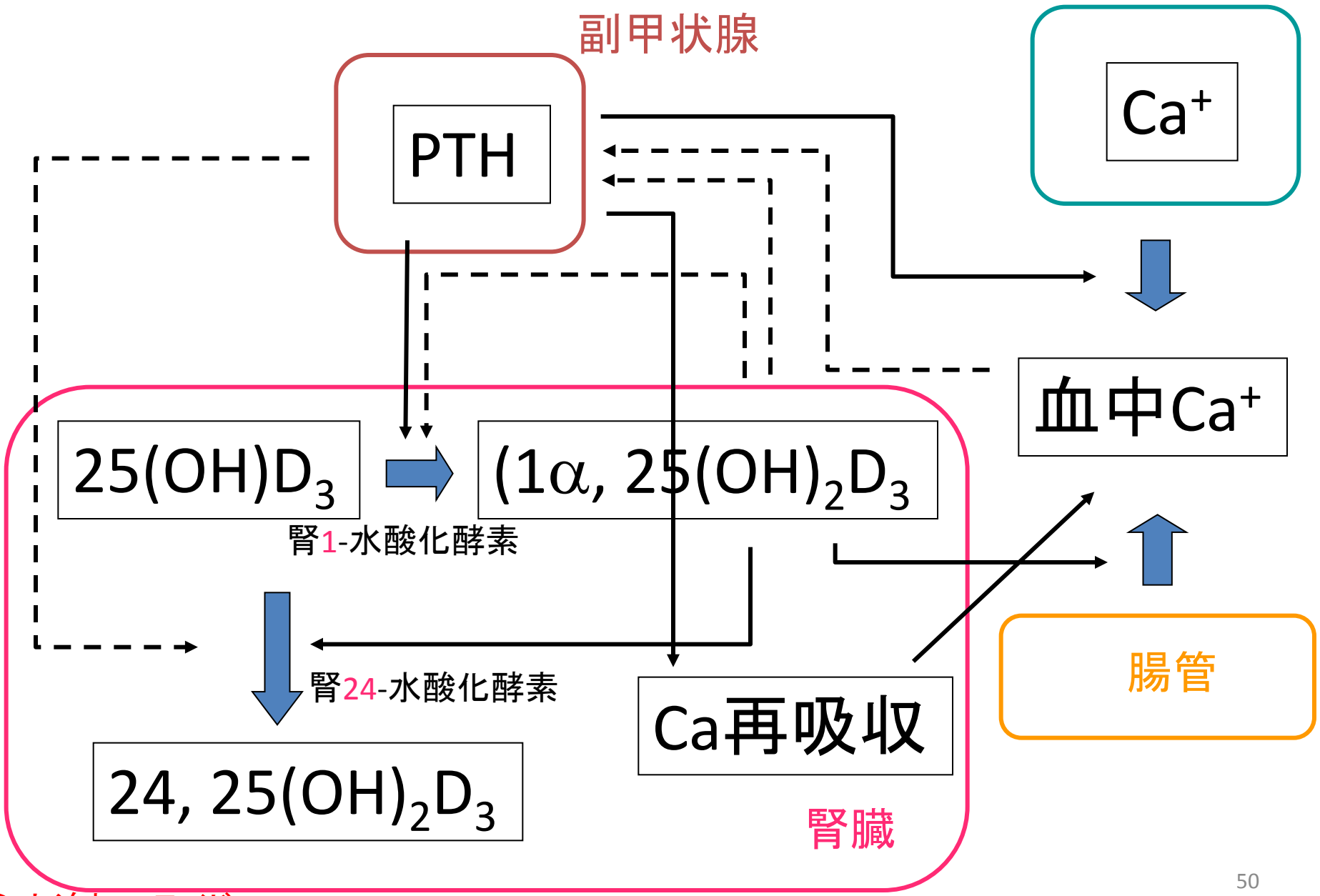
1、血中Ca濃度↓、血中P濃度↓（血中Ca高値の場合のみ）
2、尿中Ca濃度↑、尿中P濃度↑
3、骨吸収↓
4、破骨細胞数↓、骨石灰化↑

薬理学的作用
1、（骨吸収亢進時、骨吸収抑制して血中Ca低下）
2、骨疼痛軽減

＊保険適応疾患
1、骨粗鬆症における疼痛
2、高Ca血症
3、骨Paget病

永山追加スライド

活性型ビタミンD合成の調節：フィードバック機構



永山追加スライド

Ca代謝に関する疾患

- 高Ca血症をきたす疾患

1．正所性副甲状腺機能亢進症

副甲状腺の腫瘍、癌、過形成が原因となり、過剰に副甲状腺ホルモンが分泌されることによって起こる代謝性疾患。尿路結石、嚢胞性線維性骨炎などを示す。

2．異所性PTH産生腫瘍

3．PTH以外による高Ca血症（PTHrP）

- 低Ca血症をきたす疾患

「助産婦手位」と呼ばれる手の硬直

1. 副甲状腺機能低下症

副甲状腺の機能低下や欠損時にPTHの不足を原因として起こる。低カルシウム血症、高リン血症により神経過敏、全身性発作、テタニー、顔面筋の痙攣、運動失調、下痢、嘔吐などの症状が認められる。

①Chvostek徴候（クヴォスッテク）
　下顎骨面を叩くと同側の顔面が痙攣する。
②Trousseau徴候（トルソー）
　手の指が伸び、手首と親指が曲がる症状。

＊偽性副甲状腺機能低下症

腎臓の受容体に異常があり、副甲状腺ホルモンに反応することができない状態。
円形顔貌、肥満、手足が短い、軟部組織の石灰化などの症状が認められる。

2. ビタミンD_3欠乏症

- くる病

腎1α－ヒドロキシラーゼやVDRの先天異常により生ずることもある。

くる病では、骨沈着の障害により長骨が彎曲しX脚やO脚になる。

- 骨軟化症

骨軟化症は肝機能障害による25ヒドロキシラーゼの合成障害、慢性腎不全による1α－ヒドロキシラーゼ合成障害により生ずることもある。

骨軟化症では、脱灰が生じ、骨折の増加や自発痛のため歩行が困難。