

# 各論 心血管内分泌

本日学習する項目

レニン-アンジオテンシン系  
カテコールアミン  
心房性Na利尿ペプチド

By 平井、一瀬、田倉

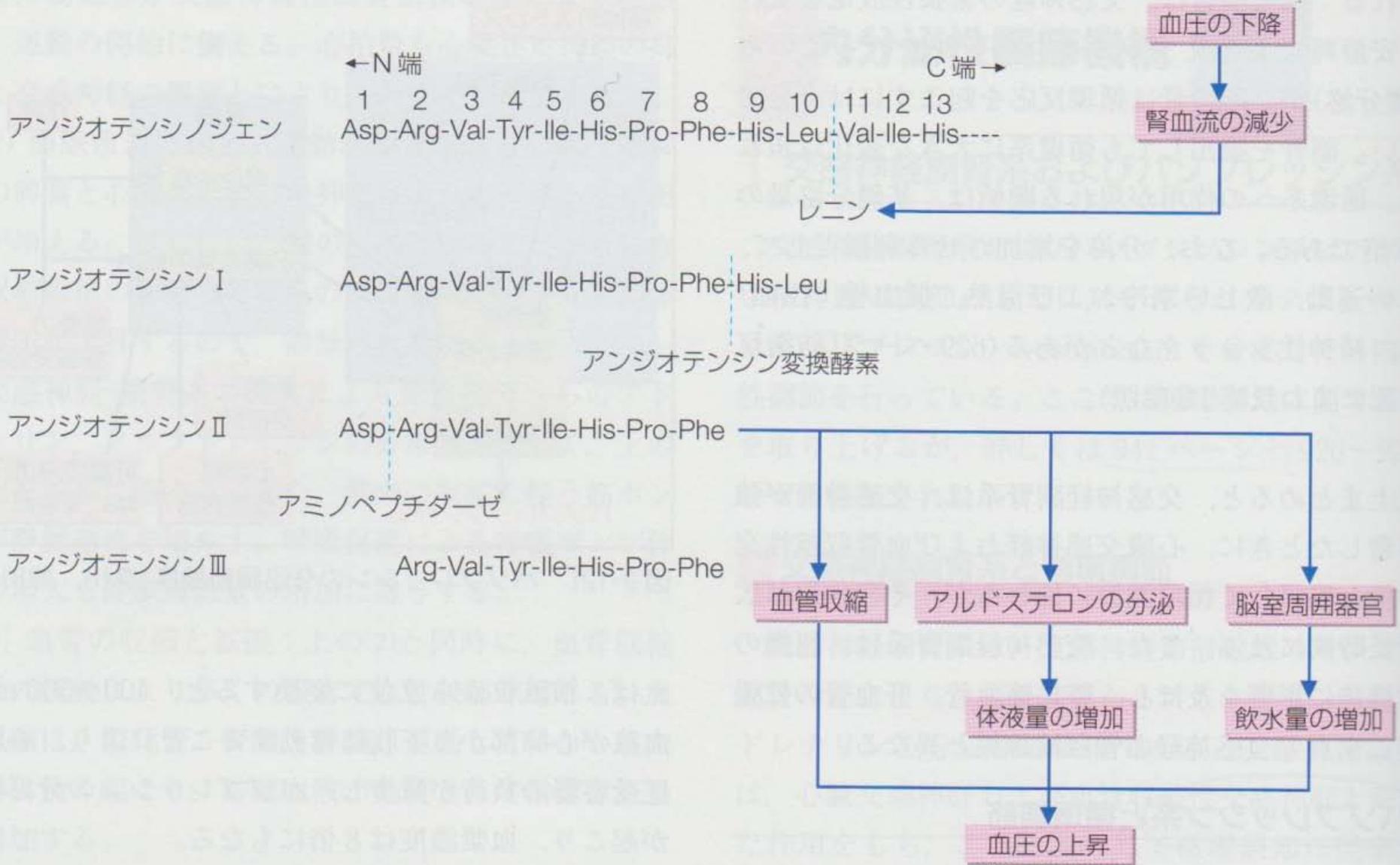
# その前に...ちょっと復習

- 内分泌系とは？

- 無意識のうちに循環系、内臓機能などを自律神経とともに調節し、内部環境の維持に働く機構
- 自律神経系と比べ、長い時間経過で働く
- 内分泌腺から放出されるホルモンという情報伝達物質が血流で運ばれ、標的器官に作用する
- 間脳の視床下部と多数の内分泌腺より構成される

# レニン-アンジオテンシン系 の機構と調節

# レニン・アンジオテンシン系による循環調節



# レニン

- 340個のアミノ酸より構成される糖蛋白質
- 分子量約40,000
- 蛋白質分解酵素
- 血中半減期80分
- 血圧上昇に関与

# レニンの作用

アンジオテンシノジェン

Asp-Arg-Val-Tyr-Ile-His-Pro-Phe-His-Leu-Val-Ile-His...

(肝臓の $\alpha_2$ グロブリン区画で合成)

↓レニン

アンジオテンシン I

Asp-Arg-Val-Tyr-Ile-His-Pro-Phe-His-Leu

↓アンジオテンシン変換酵素ACE

(肝循環血管内皮細胞)

アンジオテンシン II

Asp-Arg-Val-Tyr-Ile-His-Pro-Phe

# アンジオテンシンⅡ

- 8個のアミノ酸からなる
- 濃度10～100pg/ml
- 血中半減期1～2分
- 強力な血管収縮物質
- アルドステロン分泌促進
- 飲水量増加

# アンジオテンシンⅡの作用

- 副腎皮質に作用し、アルドステロンの合成・分泌を促進する
- 視床下部に作用し、口渇感・飲水行動、抗利尿ホルモン分泌を亢進
- 全身の血管を収縮させ、血圧上昇
- 近位尿細管に作用し、 $\text{Na}^+$ 、 $\text{HCO}_3^-$ の再吸収促進

# アルドステロン

- 血中半減期20分
- 集合管主細胞に作用し、 $\text{Na}^+$ 再吸収と $\text{K}^+$ 排泄を促進、**間在細胞に作用し、 $\text{H}^+$ を排出。**

# レニン分泌の調節

## 1. 腎血流量低下

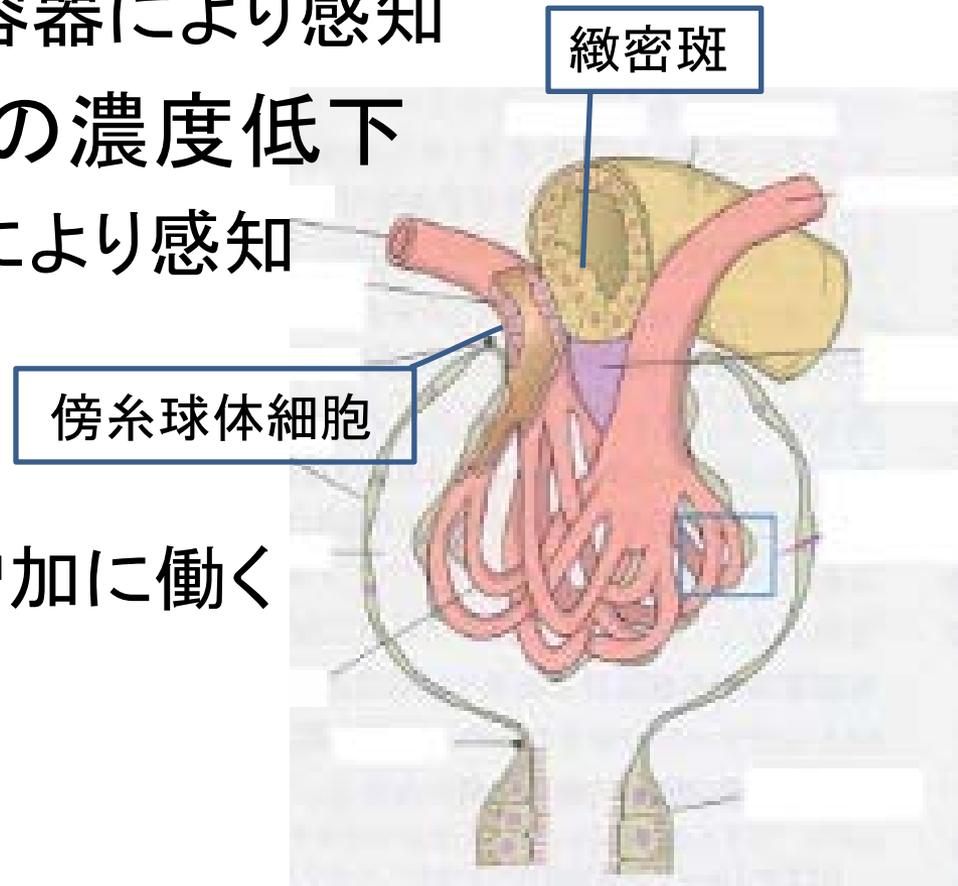
傍糸球体細胞の圧受容器により感知

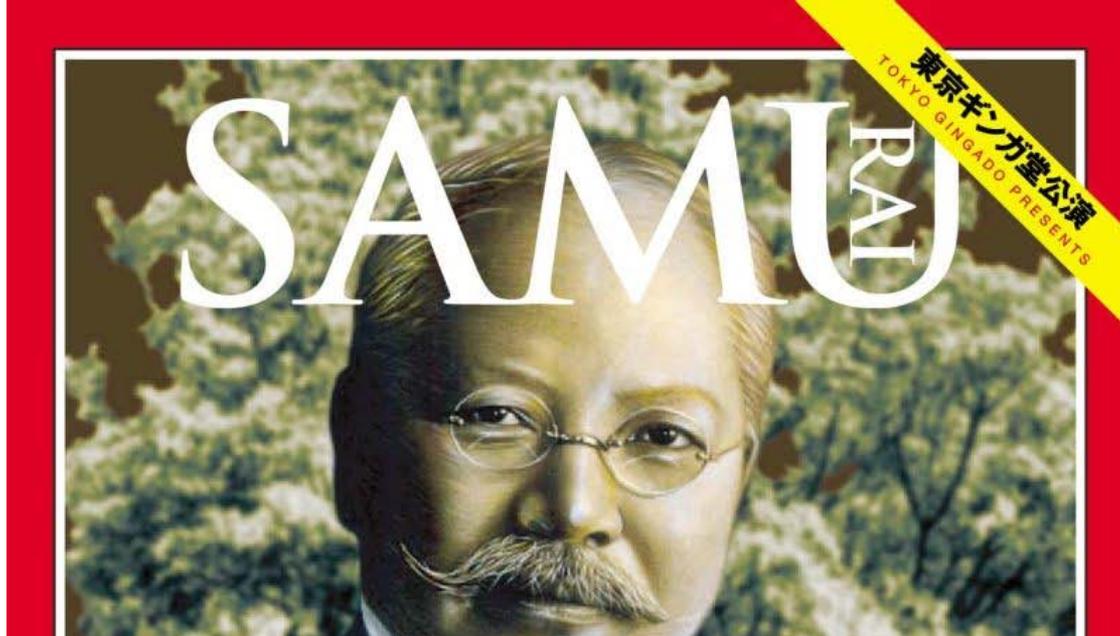
## 2. 尿中 $\text{Cl}^-$ (または $\text{Na}^+$ )の濃度低下

遠位尿細管の緻密斑により感知

## 3. 交感神経興奮

いずれもレニン分泌量増加に働く





# カテコールアミンの合成と調節

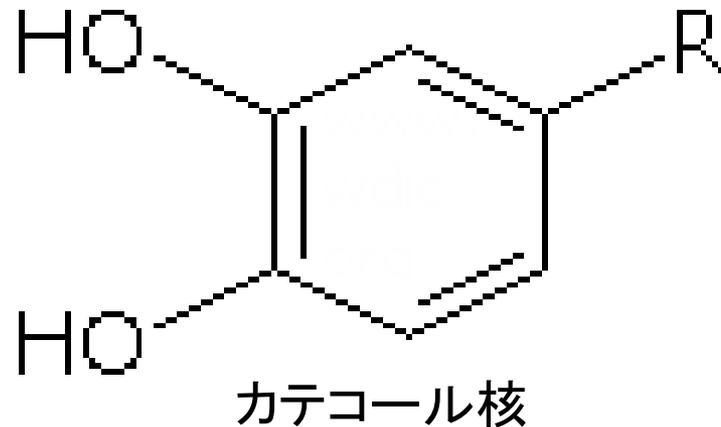


Friday April 10th 7:00pm  
Saturday April 11th 2:00pm / 7:00pm  
@The Kaye Playhouse Theater

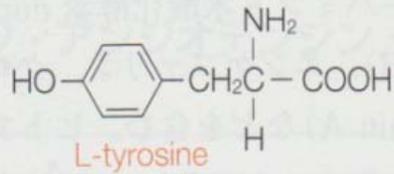
東京ギンガ堂  
www.tokyo-gingado.com  
www.theatermania.com  
www.tkonyc.us

# カテコールアミン

- カテコール核を持つアミンの総称
- 神経組織や副腎髄質においてチロシンより合成
- ここではアドレナリン、ノルアドレナリンを扱う



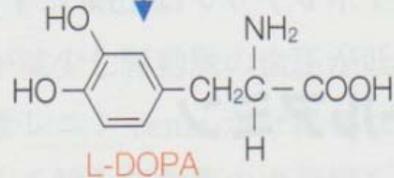
# カテコールアミンの合成



チロシン

↓ tyrosine hydroxylase

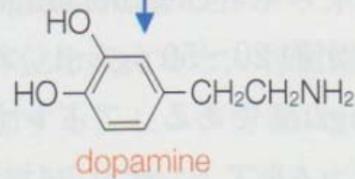
↓チロシン水酸化酵素



ドーパ

↓ DOPA decarboxylase

↓ドーパ脱炭酸酵素



ドーパミン

↓ dopamine β-hydroxylase

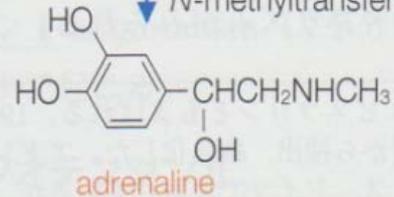
↓ドーパミンβ水酸化酵素



ノルアドレナリン

↓ phenylethanolamine N-methyltransferase

↓フェニールエタノールアミンNメチル基転移酵素



アドレナリン

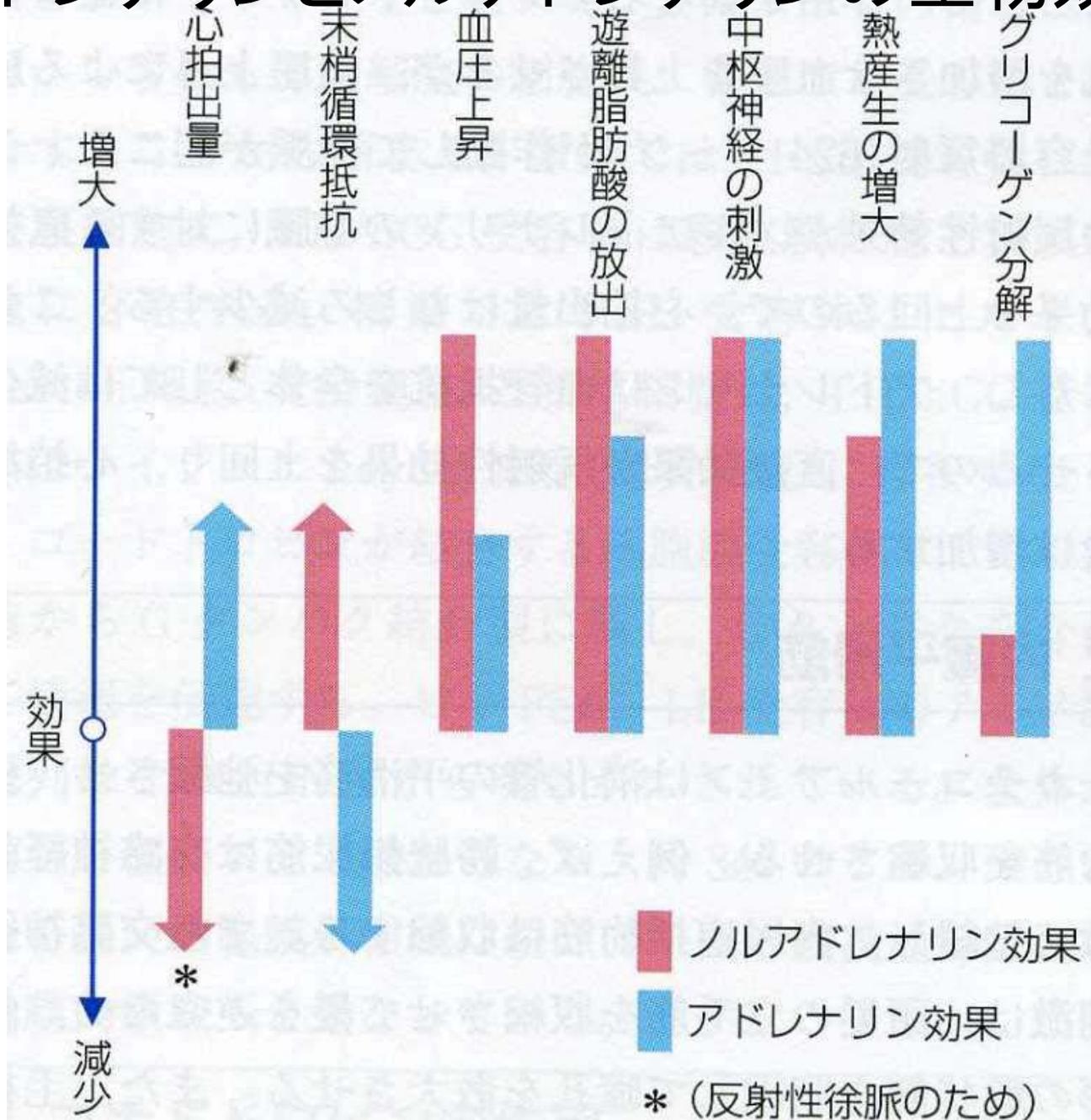
- 律速酵素はチロシン水酸化酵素TH
- THはカテコールアミンの最終産物抑制を受け、酵素活性が低下

# カテコールアミンの生理作用

## 1.心循環器系

- カテコールアミンは心臓に対して、
  - ①心筋の収縮力を強め、
  - ②ペースメーカー細胞の発射頻度を増し、
  - ③刺激伝達系の伝導速度を高める。これにより心拍出量は増加する( $\beta$ アドレナリン受容体を介する)。
- 循環系に対するカテコールアミンの作用は、 $\alpha 1$ アドレナリン受容体を介する血管平滑筋の収縮とそれによる血圧上昇である。
- アドレナリンもノルアドレナリンも皮膚や腎臓への血流は減少させるが、心臓への血流(冠動脈)は増加させる。

# アドレナリンとノルアドレナリンの生物効果



## 2.内臓平滑筋

カテコールアミンは消化管の平滑筋を弛緩させ、括約筋を収縮させる。一般に、内臓平滑筋の弛緩は $\beta 2$ アドレナリン受容体を介して、収縮は $\alpha 1$ アドレナリン受容体を介して行われる。

## 3.エネルギー代謝

副腎髄質ホルモンや交感神経刺激により、エネルギー基質が動員されて血糖値が上昇し、酸素消費量が増加する

- アドレナリンは肝臓に作用して、グリコーゲンを分解し糖新生を促進。その結果肝臓からグルコースが放出され血糖値が上昇する。
- また膵臓の $\alpha$ 細胞を刺激してグルカゴン分泌を促進し、 $\beta$ 細胞に作用してインスリンの分泌を抑制
- カテコールアミンは $\beta 3$ 受容体を介して脂肪細胞に作用し、中性脂肪の分解を促進して、血中に遊離脂肪酸(FFA)とグリセロールを放出する。FFAは肝臓に取り込まれ、エネルギー基質として利用される。

# カテコールアミン受容体

$\alpha$ アドレナリン受容体：アドレナリンとノルアドレナリンの双方に作用し、原則として興奮性の効果をもたらす

アドレナリン $\alpha_1$ 受容体：平滑筋の後シナプスに存在する  
2次メッセンジャーとしてIP3とジアシルグリセロール(DAG)を用いてCaイオンを増加させる

アドレナリン $\alpha_2$ 受容体：アデニル酸シクラーゼ活性を抑制し、細胞内cAMP濃度を低下させ、Caチャネルを閉じ、Kチャネルを開く

**βアドレナリン受容体**：アドレナリンには反応するが、ノルアドレナリンには反応しない。原則として**抑制性**の効果をもたらすが、例外的に心筋を興奮させる

※β受容体はβ1、β2、β3に分類されており、いずれもアデニル酸シクラーゼを活性化し、細胞内のcAMP濃度を上昇させる

アドレナリンβ<sub>1</sub>受容体：心筋と腸に存在し、心臓に対しては収縮力の増強と心拍数増加をもたらす

アドレナリンβ<sub>2</sub>受容体：アドレナリンに対して特に強い親和性を持ち、主に気管支平滑筋と骨格筋の血管平滑筋に存在する

アドレナリンβ<sub>3</sub>受容体：脂肪組織に存在し、脂肪の分解を促進

# アドレナリンレセプターの分類

$\alpha 1$	A>NA	心臓収縮力増加 血管平滑筋収縮	ホスホリパーゼCによるIP3とDGの産生、細胞内Ca増加
$\alpha 2$	A>NA	インスリン分泌抑制 血管平滑筋収縮	アデニル酸シクラーゼ抑制 カリウムチャンネル活性化
$\beta 1$	A=NA	心伝導速度亢進 レニン分泌促進	アデニル酸シクラーゼと カルシウムチャンネル活性化
$\beta 2$	A>>NA	平滑筋弛緩 糖新生	アデニル酸シクラーゼ活性化
$\beta 3$	NA>A	脂肪分解	アデニル酸シクラーゼ活性化

# アドレナリン受容体サブタイプの特徴と カテコールアミン作用の強さ

---

$\alpha 1$  (平滑筋収縮)    $\beta 1$  (心機能亢進)    $\beta 2$  (平滑筋弛緩)

---

アドレナリン	++	+	+
ノルアドレナリン	+	+	-

---

# カテコールアミンの作用

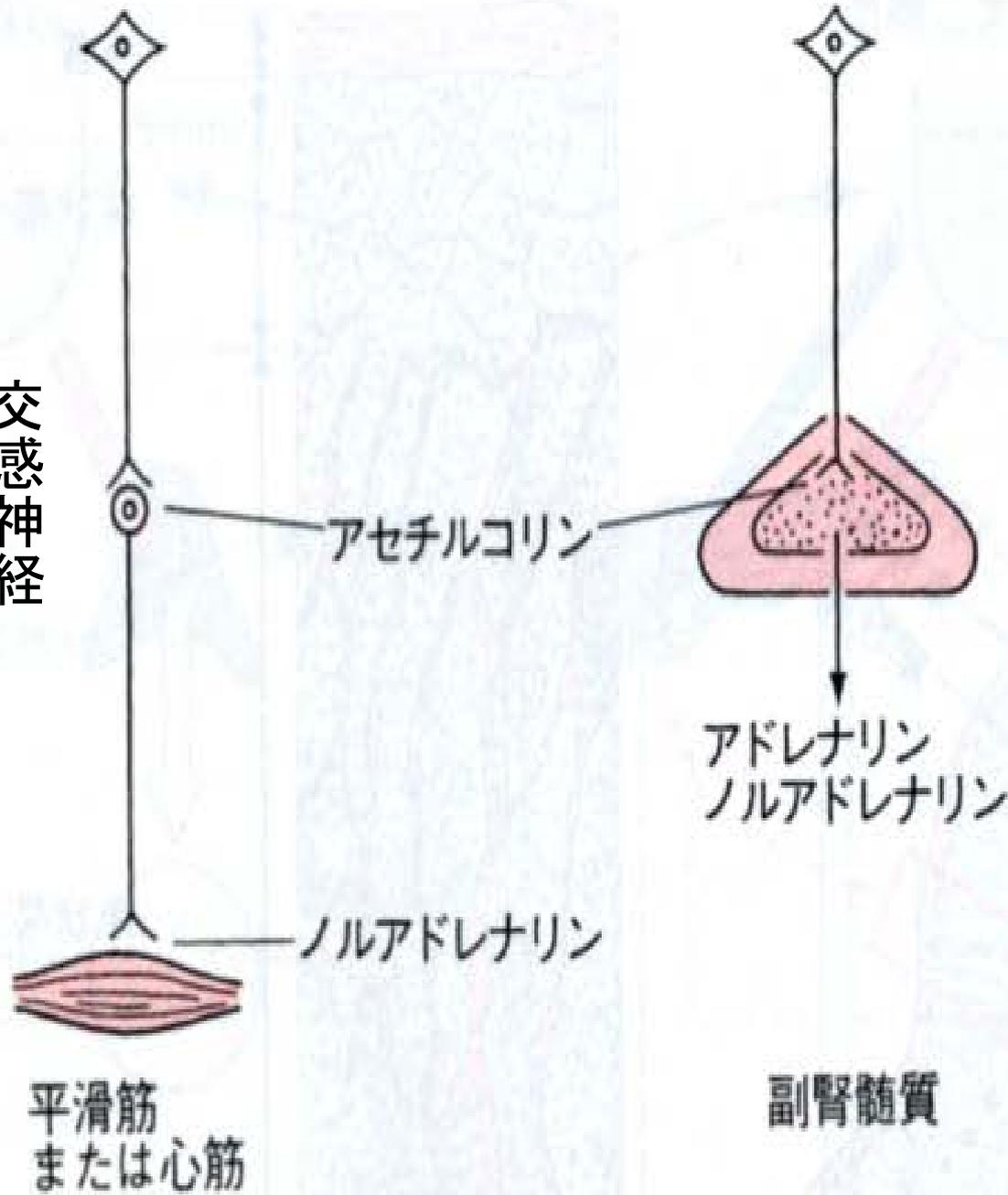
(Cannon: 逃避または闘争のための準備)

効果器官	受容体の型	反応
眼: 瞳孔散大筋	$\alpha 1$	収縮(散瞳)
肺: 気管支平滑筋	$\beta 2$	弛緩
心臓: 心筋	$\beta 1$	収縮力増加
伝導系	$\beta 1$	心拍数増加
血管: 冠状血管	$\beta 2$	拡張
骨格筋	$\beta 2$	拡張
皮膚	$\alpha 1$	収縮
内臓	$\alpha 1$	収縮
腎	$\alpha 1$	収縮
消化管: 胃腸	$\alpha, \beta$	運動抑制
代謝	$\alpha, \beta$	血糖上昇、脂肪分解(異化)

# 副腎髓質

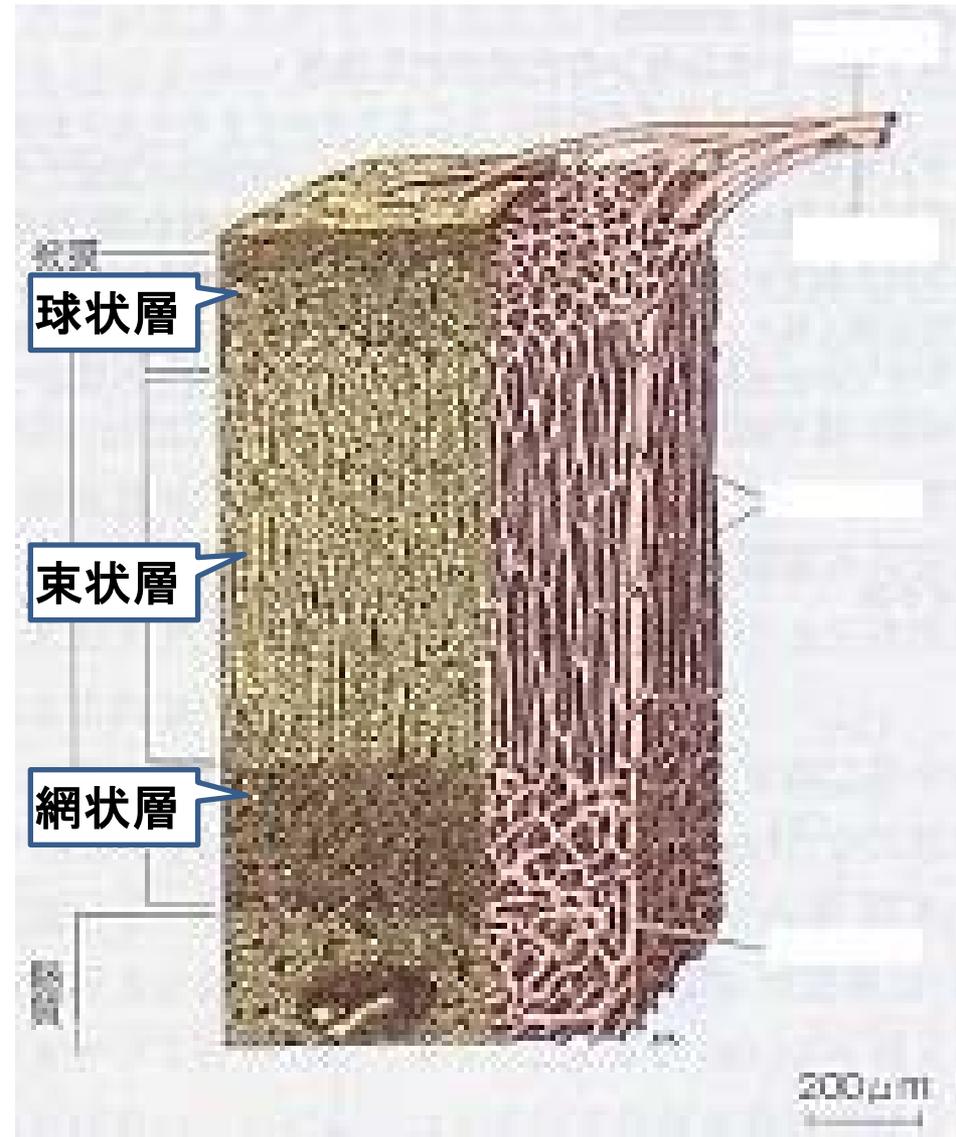
- 発生過程で交感神経節が内分泌臓器に分化
- 副腎は数グラム程度でそのうちの約10%が髓質
- クロム親和性細胞(カテコールアミン合成)  
← 交感神経の節後神経細胞に相当
- 節前神経の興奮によりアドレナリン(85%)、ノルアドレナリン(15%)を分泌

交感神経



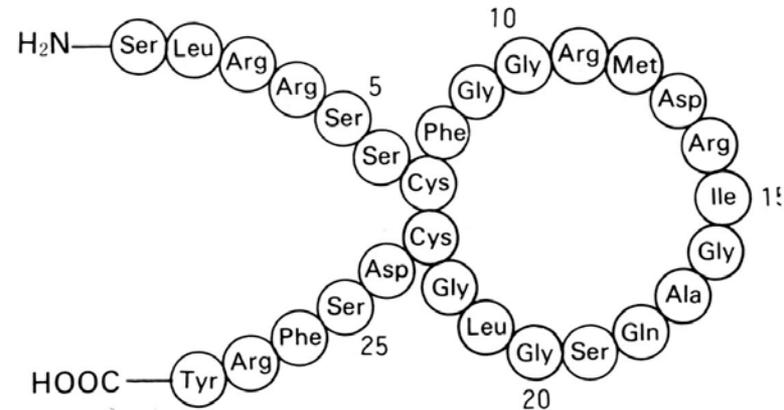
# 副腎髄質への血液供給

三層(球状層・束状層・網状層)の副腎皮質を通過するため、血液中には副腎皮質ホルモンが高濃度に含まれる。

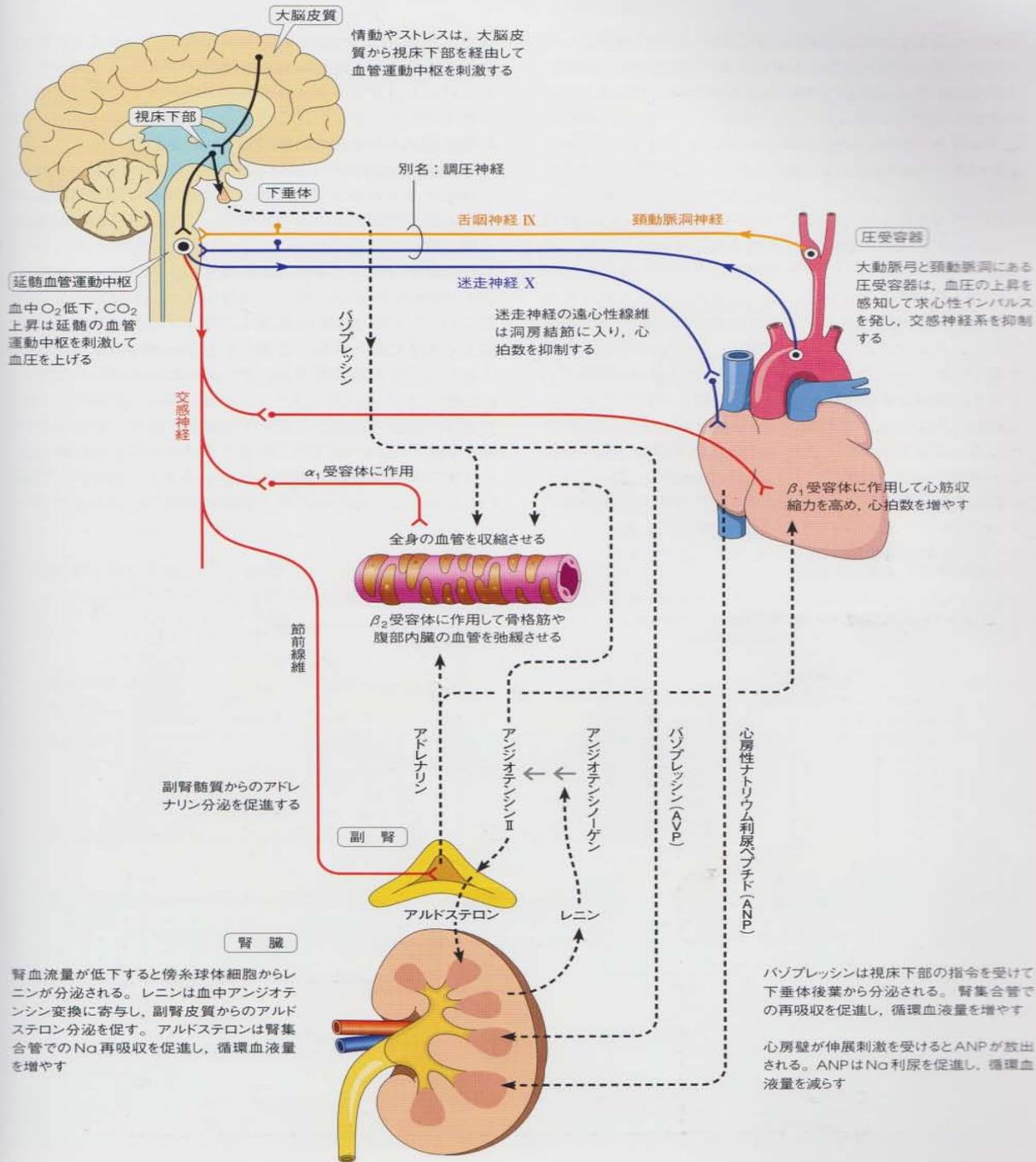


# 心房性Na利尿ペプチドANP

- 28個のアミノ酸からなるペプチドホルモン
- 心房と一部の心室細胞で産出
- 血圧低下に関与



ヒト心房性ナトリウム利尿ペプチド ( $\alpha$ -ANP)



# BNP、CNP

- 脳ナトリウム利尿ペプチド (BNP)、Cタイプナトリウム利尿ペプチドはそれぞれ32アミノ酸、22アミノ酸からなり、ANPと類似構造を持ち、いずれもナトリウム利尿活性を持つ
- これらの生理機能には不明な点も多く、現在研究が進んでいる
- ANP, BNP, CNPをまとめてナトリウム利尿ペプチドファミリーと呼ぶ

# BNPとは

---

- BNP(脳性ナトリウム利尿ペプチド: brain natriuretic peptide)は1988年に、日本で豚の脳から単離同定された心筋から分泌されるホルモン
- ヒトでは主に心室、一部は心房から分泌される。心臓の負荷が増えたり、心筋の肥大が起これると増加
- BNPは利尿作用、血管拡張作用、レニン・アルドステロン分泌抑制、交感神経抑制、心肥大抑制などの作用があり、心筋を保護するように働く

# BNPの臨床的意義

- BNPは心機能の低下に敏感に反応して上昇し、心不全の重症化とともに急上昇するので、いまのところ臨床の場では治療薬としてではなく、心不全の診断と重症度評価に用いられている。

## BNP値と予後の関係

BNP値	2年間の心事故発生率
40pg/dl未満	0-1%
40pg/dl以上～100pg/dl未満	3%
100pg/dl以上～200pg/dl未満	15%
200pg/dl以上～500pg/dl未満	20%
500pg/dl以上	44%

ただし、虚血性心疾患による心事故・死亡をBNP値から予測することは困難である。

# 内分泌疾患

# 疾患の種類

- アルドステロンの分泌異常
  - アルドステロン症 Bartter症候群
  - 偽性Bartter症候群
- カテコールアミンの分泌異常
  - 褐色細胞腫

# アルドステロン症

アルドステロン症には原発性と続発性がある。

原発性：アルドステロンがレニンの刺激とは関係なく、独立した状態で大量に分泌されている場合

続発性：レニンが異常に大量に分泌され、その結果アルドステロンが大量に分泌されている場合



# 原発性アルドステロン症

原因・・・副腎皮質球状帯の腺腫や過形成によるアルドステロンの過剰分泌

症状・・・高血圧、高血圧によるめまい・頭痛  
低カリウム血症による筋力低下  
(代謝性アルカローシス)

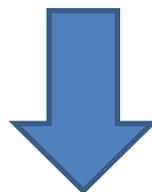


# なぜ低K血症で筋力低下がおきるのか？

静止膜電位が負に増大し閾値との差が大きくなり、活動電位が発生しにくくなる。



興奮性が低い。



脱力感、筋力低下



# 続発性アルドステロン症

原因・・・主に腎血管の狭窄によってレニンが過剰分泌され、それに伴いアルドステロンが過剰分泌される。

症状・・・高血圧、低カリウム血症による筋力低下  
代謝性アルカローシス



# Bartter症候群

- 原因・・・腎尿細管ヘンレ上行脚にある  
Na<sup>+</sup>-K<sup>+</sup>-2Cl<sup>-</sup>共輸送体の遺伝子異常
- 症状・・・低カリウム血症による筋力低下  
代謝性アルカローシス



# 偽性Bartter症候群

Bartter症候群と症状は同じだが、原因が異なる

原因・・・利尿薬や下剤の長期間にわたる使用

症状・・・低カリウム血症による筋力低下  
代謝性アルカローシス

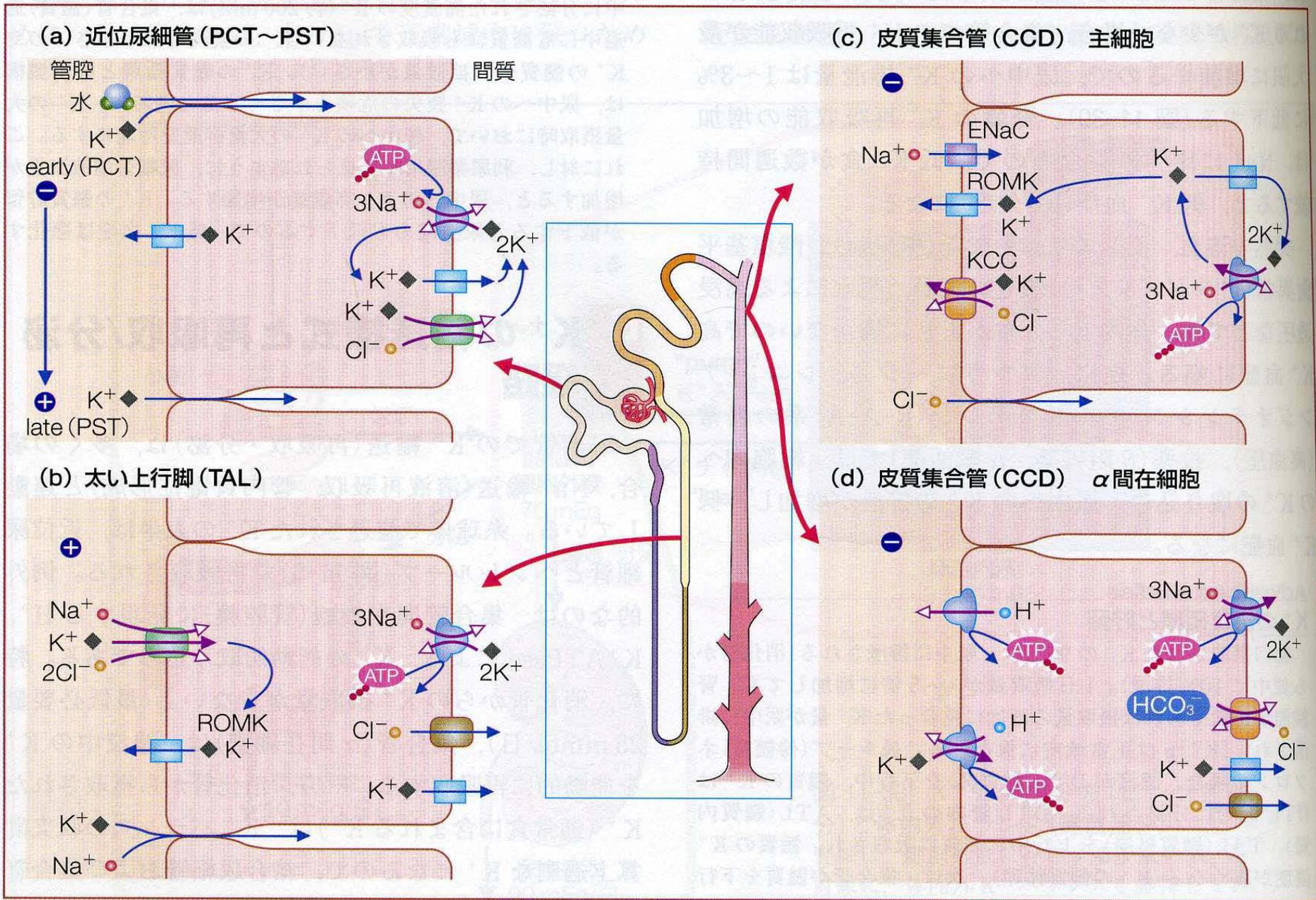


図 11-40 ネフロン各セグメントの  $K^+$  輸送経路

# 褐色細胞腫

クロム親和性細胞から発生する腫瘍

症状・・・高血圧、高血糖、代謝亢進  
発汗過多、頭痛



図 96 副腎褐色細胞腫の外観(上)と断面(下)

# 褐色細胞腫

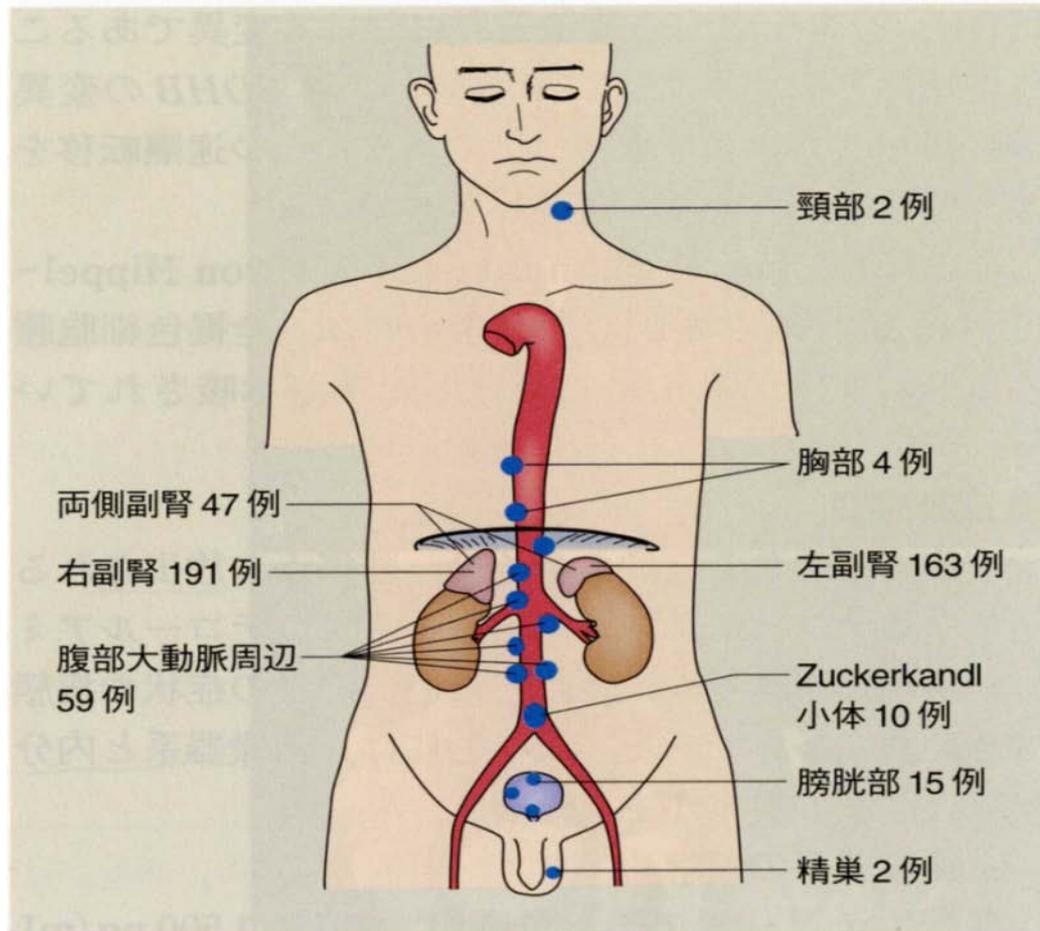


図 95 わが国における褐色細胞腫の発生部位

(佐藤辰男：カテコールアミン過剰症—褐色細胞腫を中心に、飯島宗一ほか〈編〉現代病理学大系 17B, 内分泌系 II. 中山書店；1991, p.306.)

➡ “10% disease”とも言われる

# 二次性高血圧症

---

高血圧の10－20%、残りは本態性高血圧症

- 原発性アルドステロン症
- 褐色細胞腫
- クッシング症候群
- 腎血管性高血圧症
- 腎性高血圧症
- 甲状腺機能亢進症
- 副甲状腺機能亢進症
- その他