

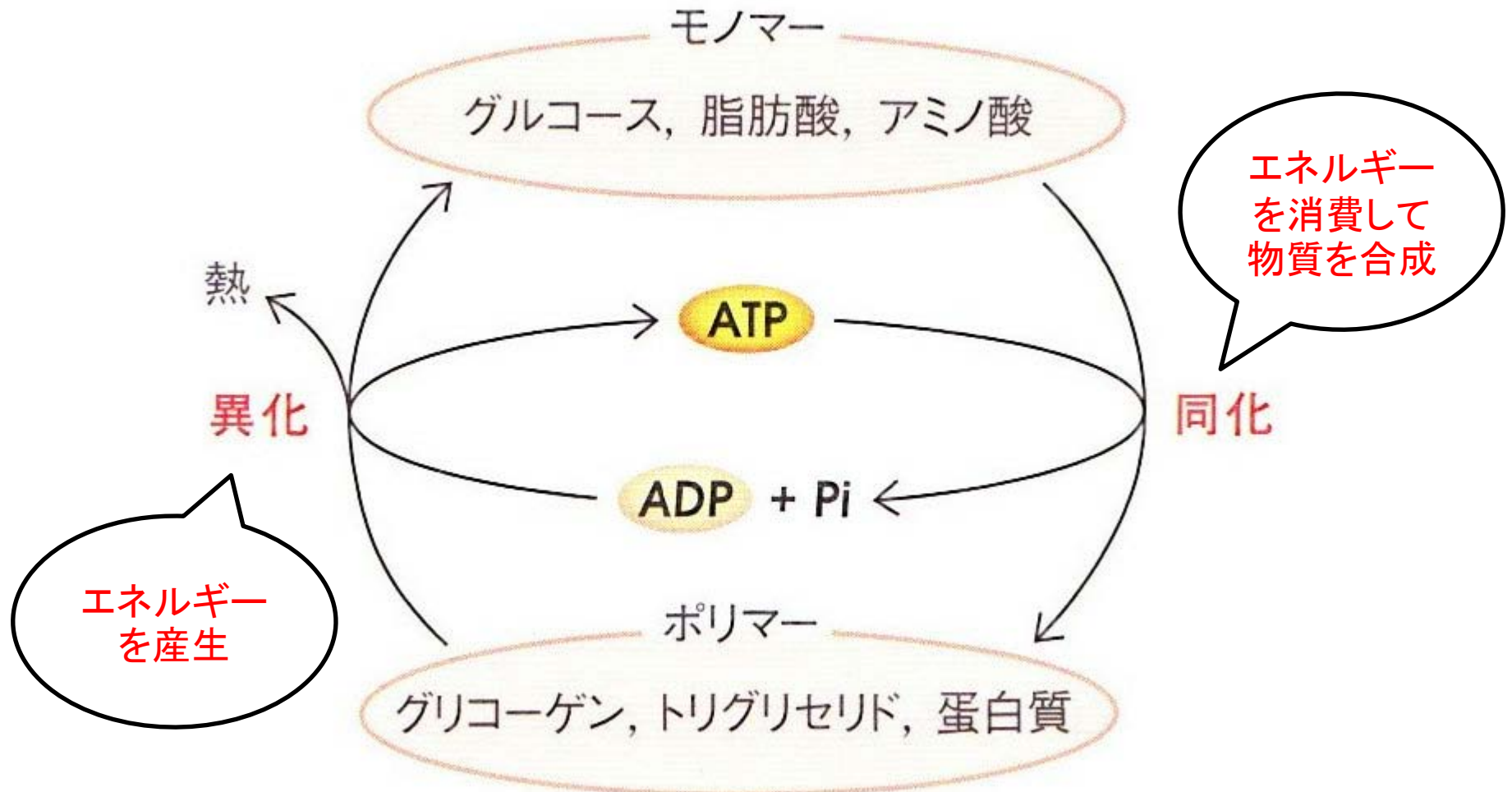
各論(6)

物質代謝・異化と同化

物質代謝・異化と同化
膵島ホルモン(インスリン・グルカゴン)
糖尿病
メタボリックシンドローム

Presented by 岡本、飛永、松本

物質代謝とは・・・

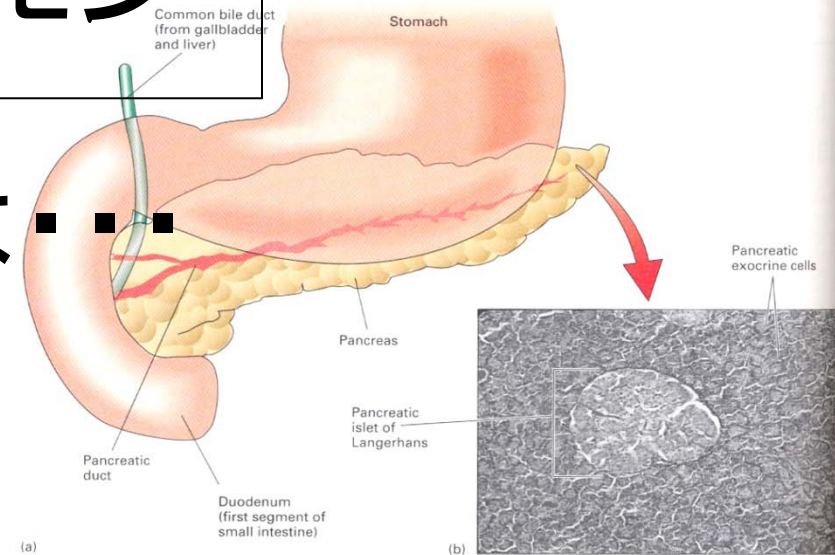


同化を促進するホルモン:
インスリン、IGF-1、GH、アンドロゲン

異化を促進するホルモン:
グルカゴン、甲状腺ホルモン、アドレナリン

膵島ホルモン

膵島とは・・・



- 別名 ランゲルハンス島
- 膵臓の外分泌腺の中に島状に散在する細胞集団
- ヒトで直径100 μ m
- 100～200万個（膵臓全体の約2%）
- 4種類の分泌細胞がそれぞれ異なるペプチドホルモンを分泌

4種類のペプチドホルモン

細胞名	割合	分泌するホルモン
A細胞 (α 細胞)	20%	グルカゴン
B細胞 (β 細胞)	60~75%	インスリン
D細胞 (δ 細胞)	5%弱	ソマトスタチン
PP細胞 (F細胞)	1%程度	膵ポリペプチド

※PP: pancreatic polypeptide (膵ポリペプチド) の略

インスリン (insulin)

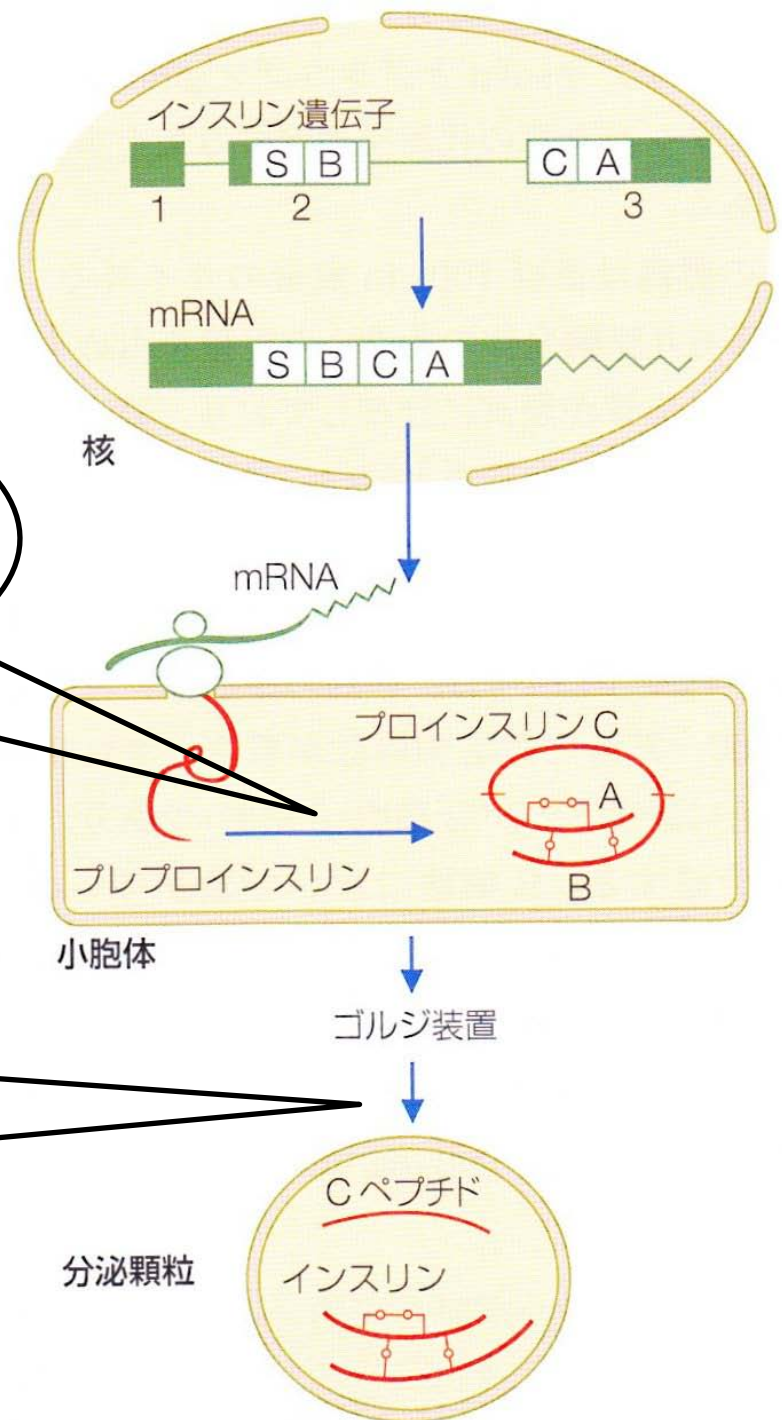
インスリンの構造



※上はプロインスリンの構造式。赤字の部分がインスリン

- 分子量は約5800
- A鎖(21個のアミノ酸) + B鎖(30個のアミノ酸)
- 二箇所がジスルフィド結合で架橋

B細胞での生合成



シグナルペプチドの切断
ジスルフィド結合で架橋

タンパク分解酵素に
よって分解

インスリンの分泌と調節

- 静脈血中のインスリン濃度は食物摂取によって5～10倍になる

→血糖を保つための調節機構

① 血中グルコース濃度

② 消化管ホルモン

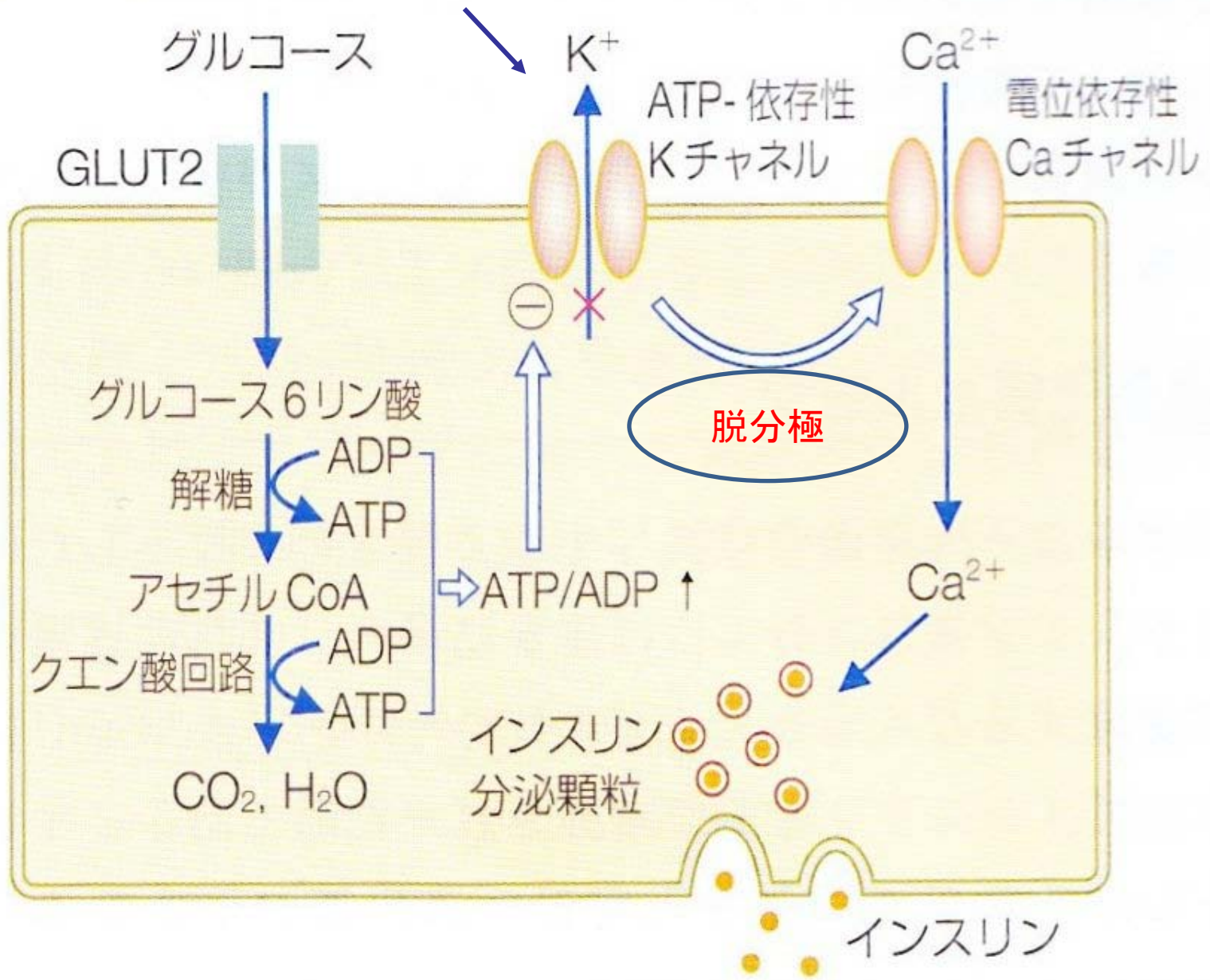
③ 自律神経

① 血中グルコース濃度

- 血中グルコース濃度の上昇は、インスリン分泌を起こす最も重要な生理作用
- 空腹時血糖の90mg/dlまでは一定量のインスリン分泌が起こっている＝基礎分泌
- 90mg/dlを超えると濃度に依存して上昇
- ~~400～600mg/dlで飽和する~~

グルコースの分泌促進作用

経口糖尿病治療薬(インスリン分泌促進)スルフォニル尿素薬



インスリンの放出は二相性

生体外に取り出した膵臓を高濃度のグルコースで持続的に刺激すると・・・

1, はじめの数分間で急激な分泌

→すでに合成貯蔵してあったインスリンが放出

2, 続いて緩やかな長い分泌

→新たに合成されたインスリンの放出



グルコースはインスリンの合成も促進する

②消化管ホルモン

グルコースを血中に投与するよりも経口投与したほうがインスリン分泌ははるかに多い



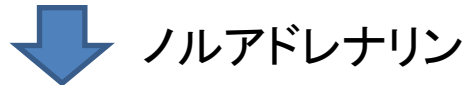
胃腸管に由来する何らかの因子(インクレチン)がインスリン分泌を増強

・インクレチン(incretin)

消化管ホルモンであるGLP-1 (glucagon-like peptide-1)とGIP (gastric inhibitory polypeptide)

③自律神経

交感神経刺激



α 2アドレナリン受容体



cAMP濃度↓



インスリン分泌↓

迷走神経刺激



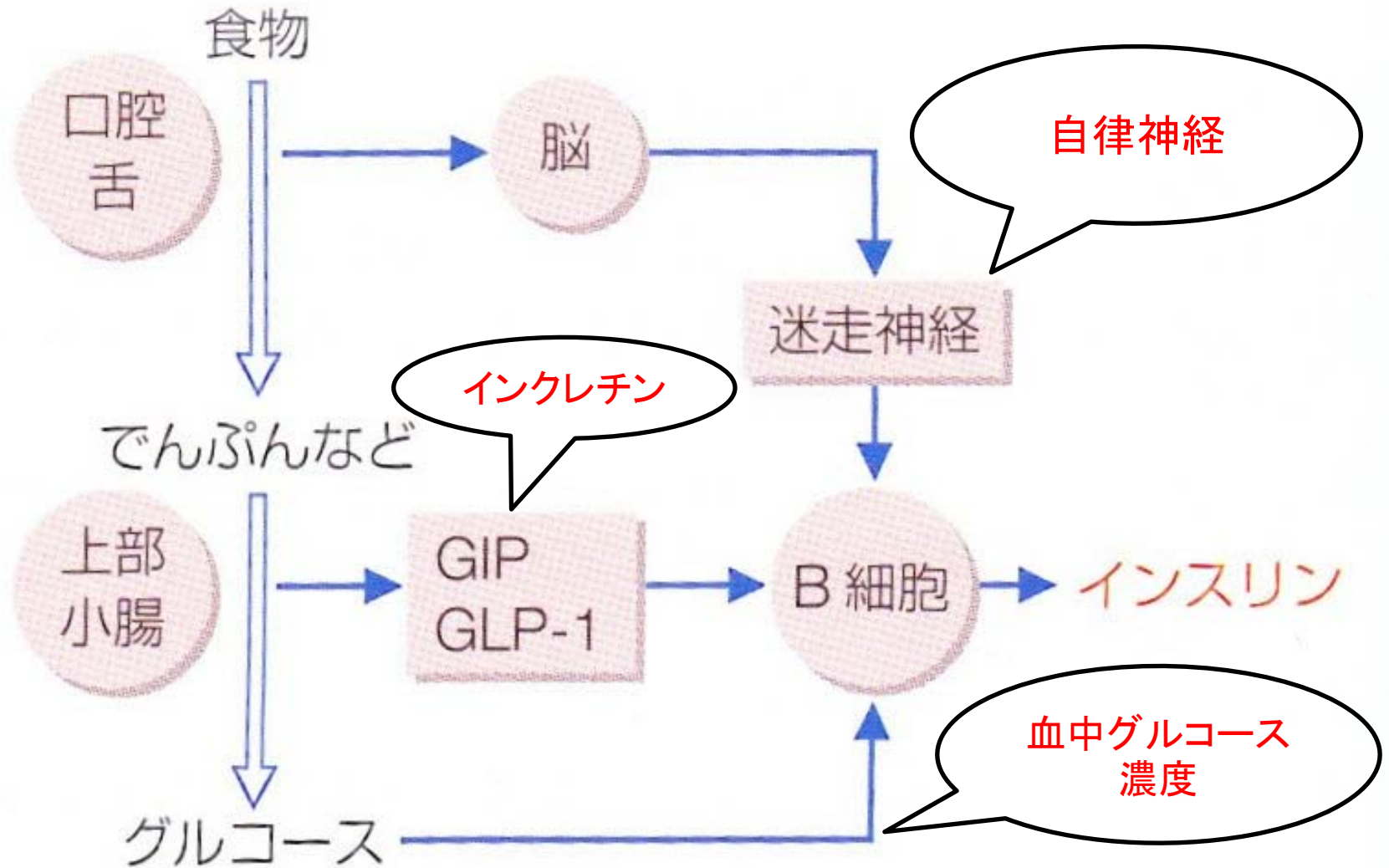
ムスカリン受容体



インスリン分泌↑

※迷走神経の効果は血中グルコース濃度と無関係

食後のインスリン分泌(まとめ)



インスリンの作用

①グルコース輸送

→筋や脂肪細胞でのグルコースの取り込み促進

②糖代謝

→グリコーゲン合成、解糖促進、糖新生抑制

③脂質代謝

→脂肪合成促進、分解抑制

④成長促進

→蛋白質合成促進、分解抑制

※総じて、インスリンは**同化**ホルモンである

インスリンの作用

- **短期(秒～分単位)**

インスリン感受性細胞(筋肉・脂肪)内への
ブドウ糖、アミノ酸、 K^+ 輸送の促進

- **中期(時間単位)**

蛋白質合成の促進

グリコーゲン合成と解糖酵素の促進

脂肪酸合成

- **長期(日・週・月単位)**

成長促進

} 同化作用

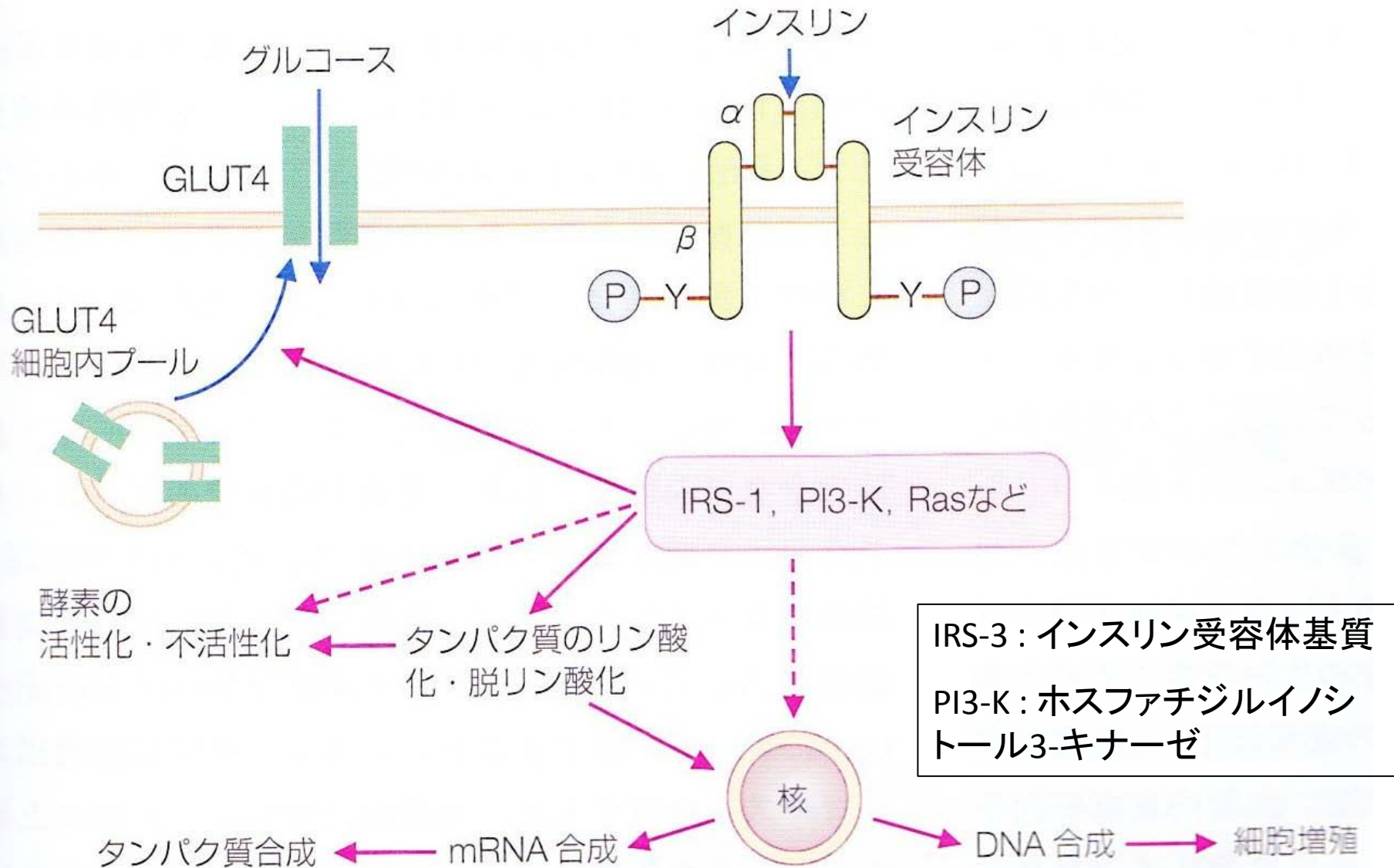
①グルコース輸送

93 グルコース輸送体の種類

種類		主な分布	機能
促通拡散型	GLUT1	脳, 赤血球, 腎臓, 結腸	グルコース取り込み
	GLUT2	肝臓, <u>膵島B細胞</u> , 腎臓, 小腸	グルコース親和性は低い, 輸送能は大きい
	GLUT3	脳, 腎臓, 胎盤など	グルコース取り込み
	GLUT4	<u>骨格筋</u> , <u>脂肪組織</u>	<u>インスリン刺激時</u> にグルコース取り込み
Na ⁺ 依存型	SGLT1	小腸吸収上皮, 腎尿細管	Na ⁺ との共輸送により濃度勾配に逆らってグルコースを吸収
	SGLT2	腎尿細管	

- グルコースの細胞内取り込みにはトランスポーターが必要
- 哺乳動物では11種類 (GLUTは1~9まで)

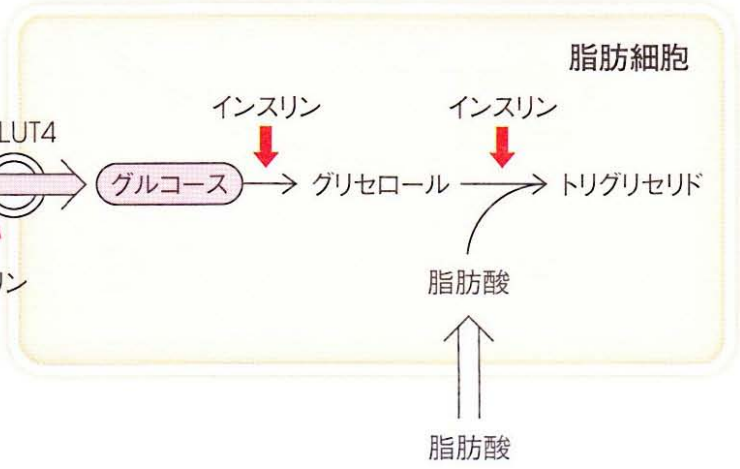
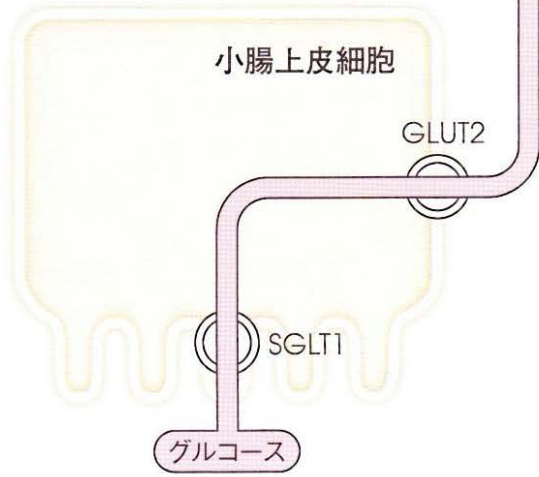
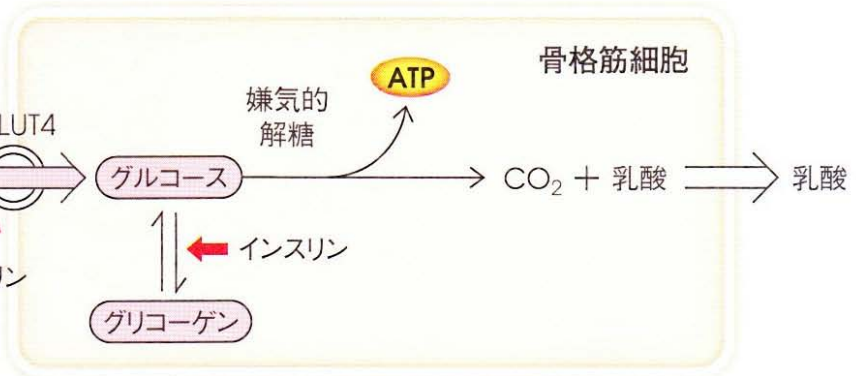
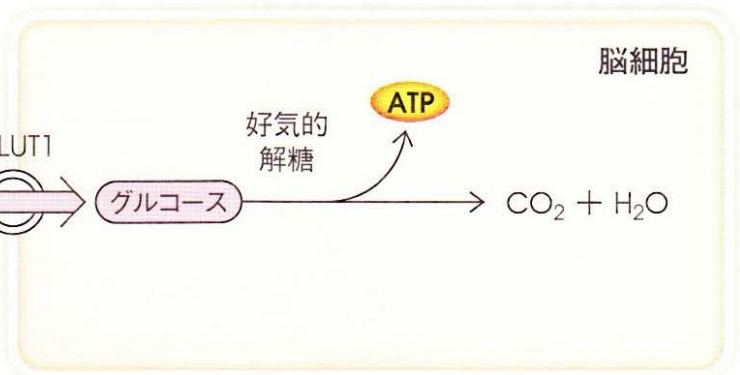
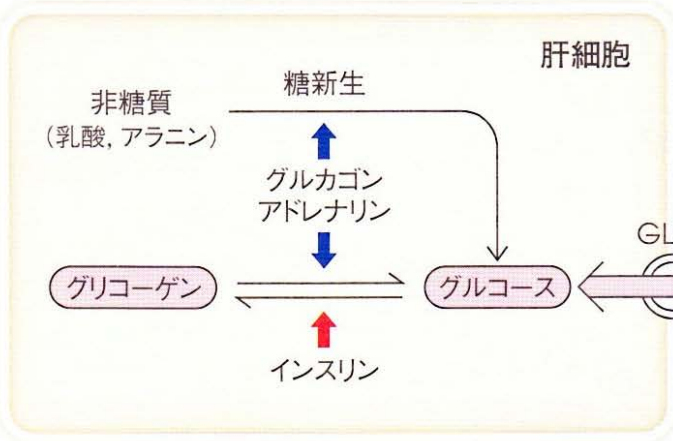
インスリンの作用機構とGLUT4



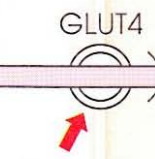
34 糖代謝の全体像

- ホルモンの作用**
- インスリンによる促進
 - ← グルカゴン/アドレナリンによる促進

- 肝臓の血糖調節作用**
- ← 食後高血糖の抑制
 - ⇒ 食間の血糖維持



血糖



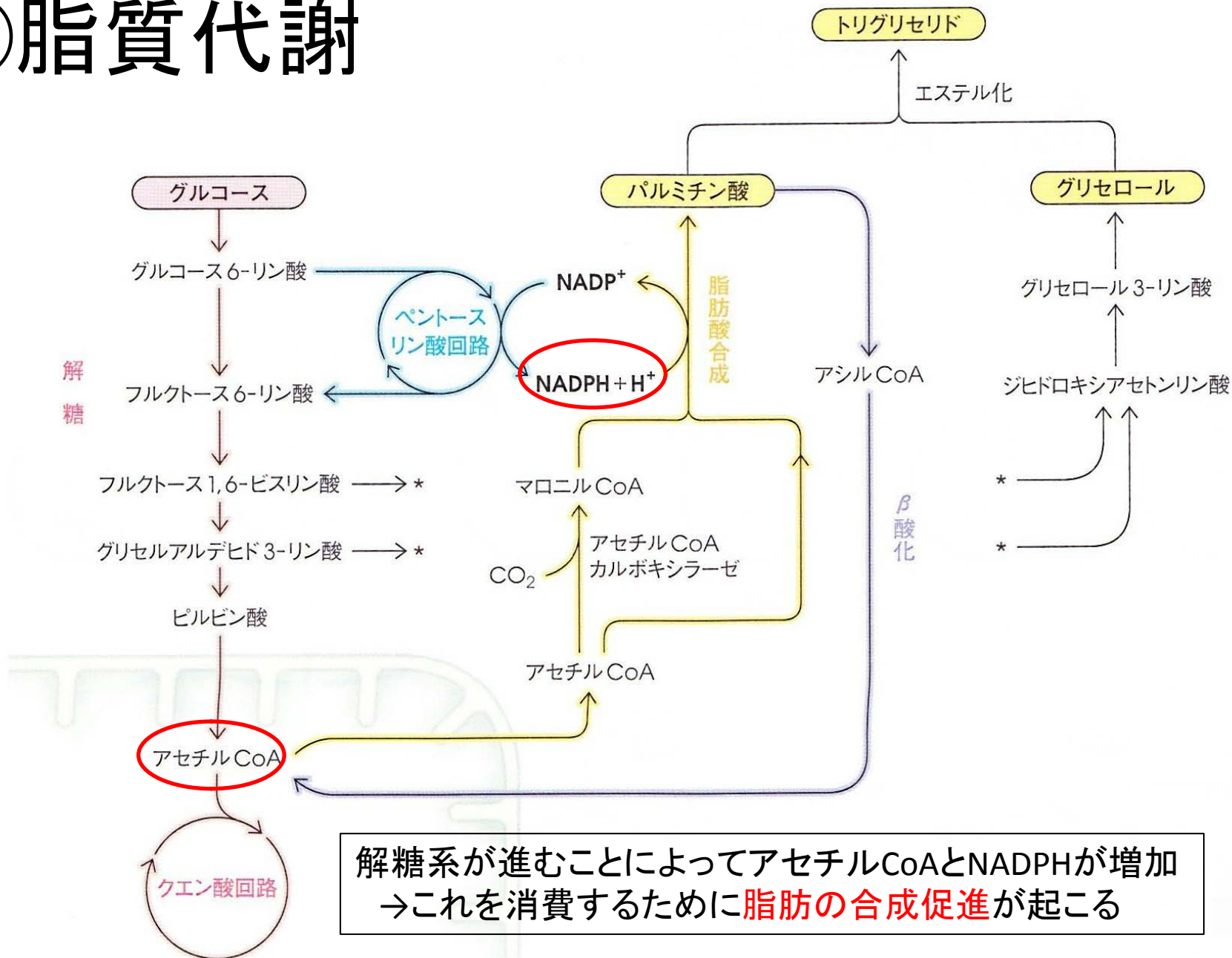
②糖代謝

インスリンは酵素活性や合成量を変化させる

- グルコキナーゼ、ホスホフルクトキナーゼ、ピルビン酸キナーゼの合成量や活性を増加
→ 解糖系促進
- グリコーゲン合成酵素を活性化
→ グリコーゲン合成促進
- ホスホエノールピルビン酸カルボキシキナーゼの合成量を抑制
→ 糖新生抑制

※すべて血糖を下げるようにはたらいっている

③脂質代謝



解糖系が進むことによってアセチルCoAとNADPHが増加
→これを消費するために**脂肪の合成促進**が起こる

④成長促進

インスリンは**蛋白質の合成を促進**し、**分解を抑制**する

→肝臓での**アミノ酸からの糖新生を抑制**するため



骨格筋で**蛋白質**が作られるので、
結果として**成長の促進**につながる

作用のまとめ

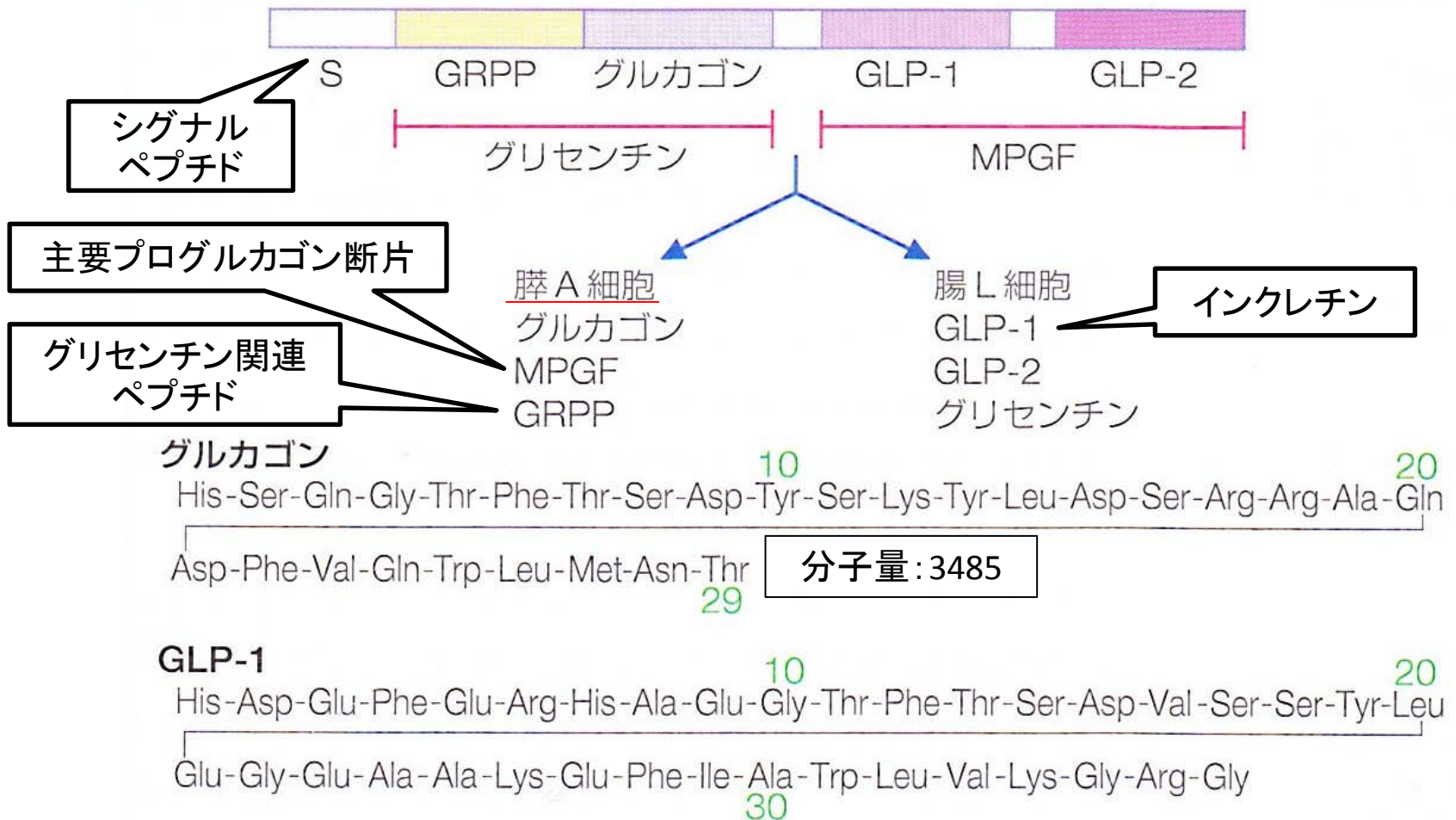
(グルカゴンの作用)

	肝臓	骨格筋	脂肪組織	肝臓
グルコース取り込み	↑ *	↑	↑	
グリコーゲン合成	↑	↑	↑	
グリコーゲン分解	↓			↑
糖新生・グルコース放出	↓			↑
アミノ酸取り込み	↑	↑		
蛋白質合成	↑	↑		
蛋白質分解	↓	↓		↑
脂肪合成	↑		↑	
脂肪分解			↓	↑
ケトン体取り込み		↑		
K ⁺ 取り込み		↑	↑	

GLUT4

グルカゴン (glucagon)

グルカゴンの構造と生合成



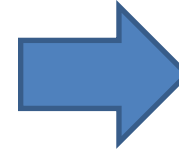
分泌調節

分泌が増加する要因

- インスリンとは逆に**低血糖**で増加
- 蛋白質やアミノ酸、特にアラニンやセリンなどの**糖原性アミノ酸**
 - 肝臓での糖新生がグルカゴンによって促進
- 交感神経、副交感神経(迷走神経)刺激
 - 交感神経は β アドレナリン受容体を介する
 - ストレスによる分泌亢進などに関与

グルカゴンの作用

- グリコーゲンの**分解を促進**
- グリコーゲンの**合成を抑制**
- アミノ酸などからの糖新生を促進
 - 糖新生の律速酵素を活性化
- 肝臓での蛋白質分解を促進
 - 遊離したアミノ酸は糖新生の材料に
- 脂肪細胞での脂肪分解作用
- 肝臓でのケトン体生成作用

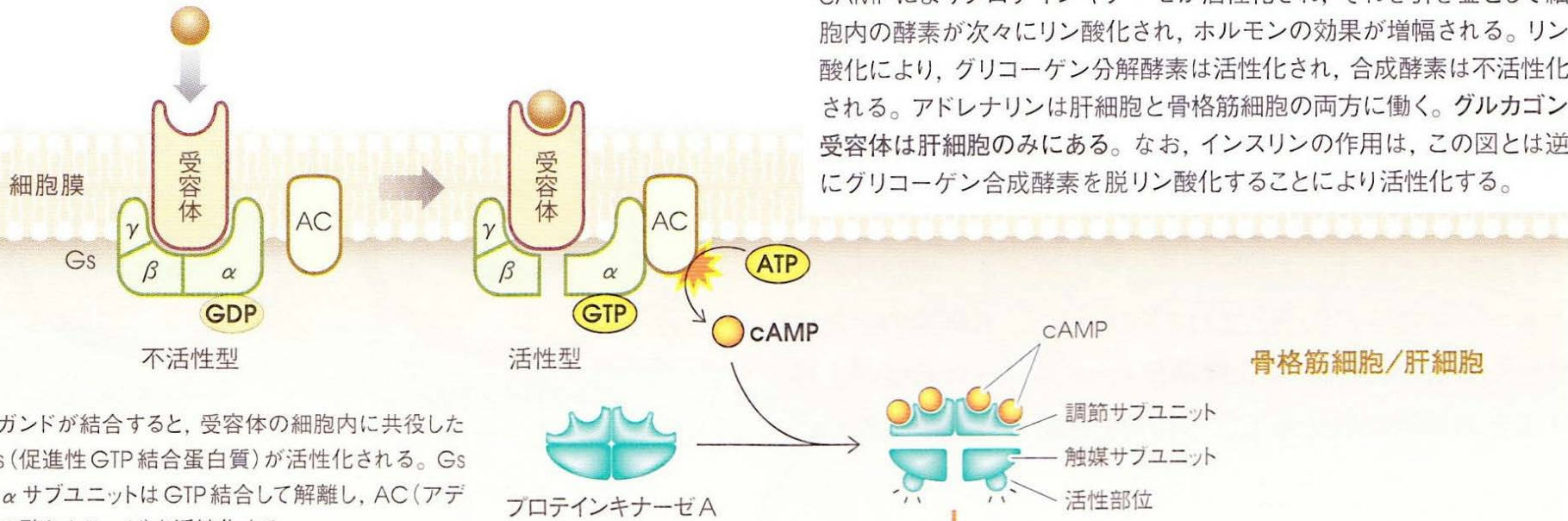


次のスライドで説明

86 グリコーゲン分解・合成のカスケード制御

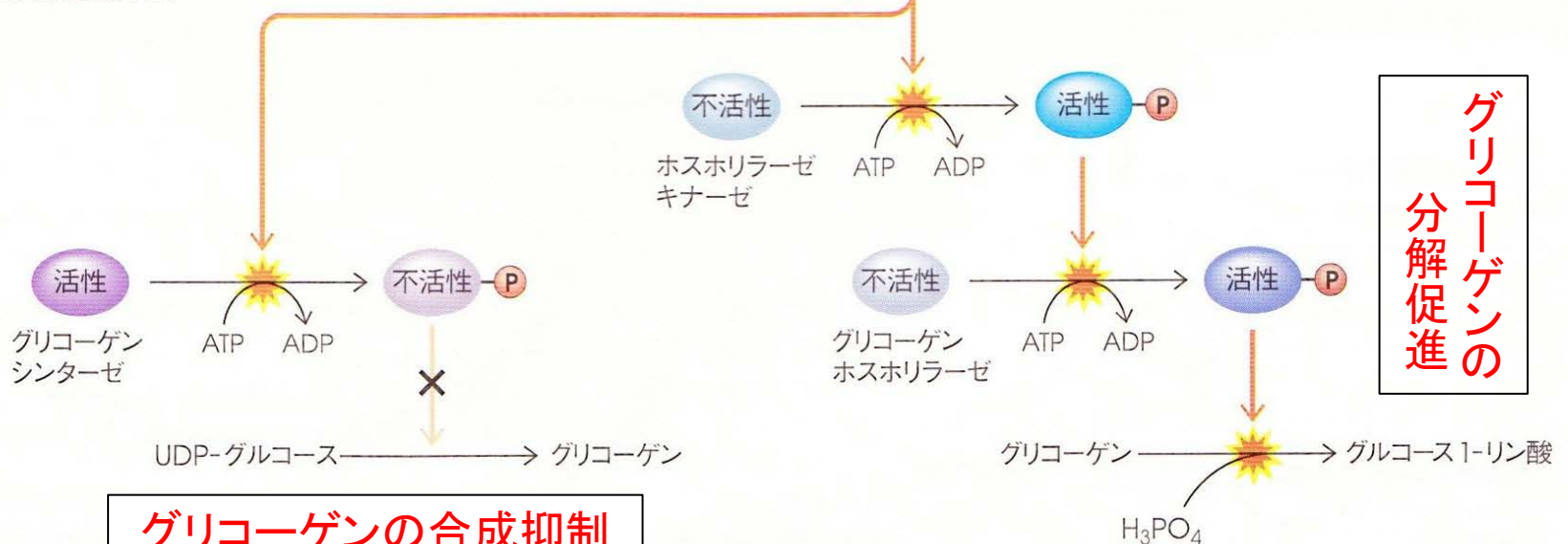
cAMPによりプロテインキナーゼが活性化され、それを引き金として細胞内の酵素が次々にリン酸化され、ホルモンの効果が増幅される。リン酸化により、グリコーゲン分解酵素は活性化され、合成酵素は不活性化される。アドレナリンは肝細胞と骨格筋細胞の両方に働く。グルカゴン受容体は肝細胞のみにある。なお、インスリンの作用は、この図とは逆にグリコーゲン合成酵素を脱リン酸化することにより活性化する。

アドレナリン/グルカゴン



リガンドが結合すると、受容体の細胞内に共役したGs (促進性GTP結合蛋白質)が活性化される。GsのαサブユニットはGTP結合して解離し、AC(アデニル酸シクラーゼ)を活性化する。

骨格筋細胞/肝細胞



グリコーゲンの合成抑制

**グリコーゲンの
分解促進**

インスリンとグルカゴンの比

- グルカゴン:「エネルギー**放出**」
- インスリン:「エネルギー**貯蓄**」
- I/G比(インスリン/グルカゴン・モル比)
→エネルギー代謝状態を把握する指標
 - 絶食中:エネルギーが必要 ⇒ G値↑ ⇒ I/G比↓
 - 食後:エネルギーが充足 ⇒ I値↑ ⇒ I/G比↑
 - 1型糖尿病:インスリン低下 ⇒ I/G比↓ ⇒エネルギー放出

まとめ

(グルカゴンの作用)

	肝臓	骨格筋	脂肪組織	肝臓
グルコース取り込み	↑ *	↑	↑	
グリコーゲン合成	↑	↑		
グリコーゲン分解	↓			↑
糖新生・グルコース放出	↓			↑
アミノ酸取り込み	↑	↑		
蛋白質合成	↑	↑		
蛋白質分解	↓	↓		↑
脂肪合成	↑		↑	
脂肪分解			↓	↑
ケトン体取り込み		↑		
K ⁺ 取り込み		↑	↑	

逆の作用を示す

その他の膵島ホルモン

- **ソマトスタチン (somatostatin)**
 - 膵島D細胞で合成分泌される
 - インスリン、グルカゴン、ガストリンなどの分泌抑制
 - 標的細胞は近傍の細胞
 - ……ホルモン分泌の抑制効果は高濃度でないと発揮されないが、ソマトスタチンは分解が早いので循環血中濃度は極めて低い。 →傍分泌作用
- **膵ポリペプチド (PP)**
 - F細胞で合成分泌される
 - 分泌は低血糖により増加、高血糖により減少
 - 膵液の分泌を抑制する作用がある

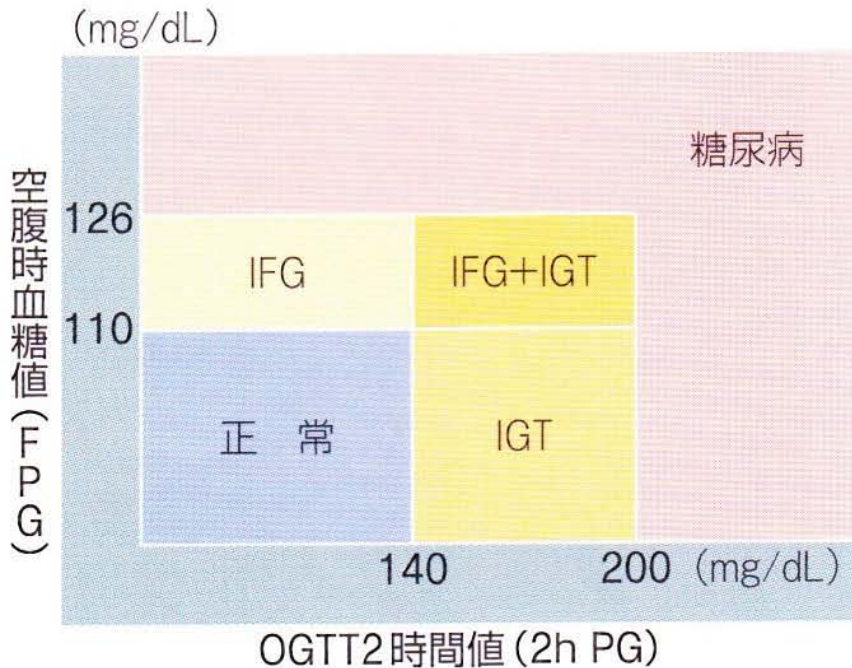
糖尿病 (Diabetes Mellitus)

糖尿病とは・・・

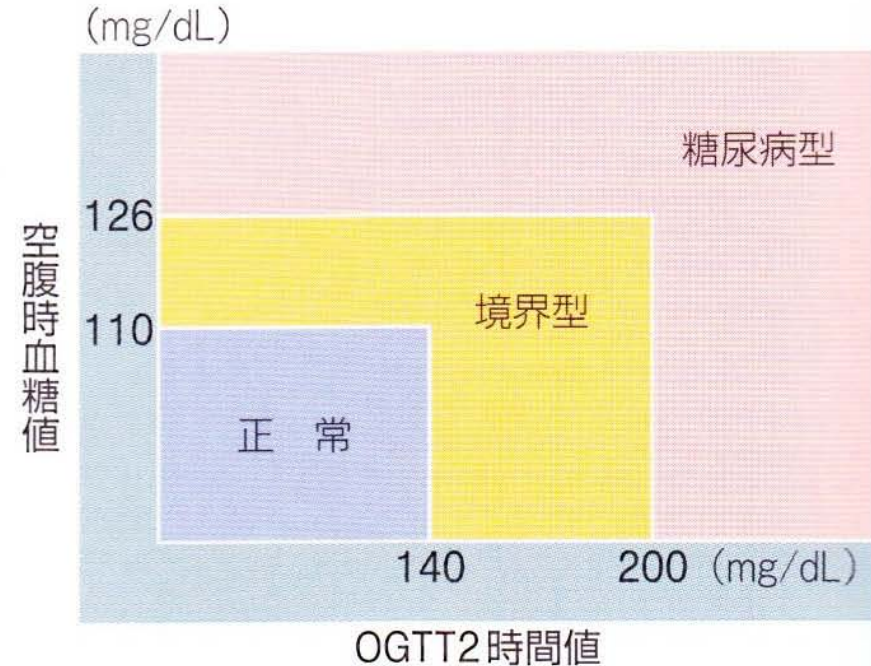
- インスリンの絶対的あるいは相対的な不足によって引き起こされる異常を糖尿病という。
- 慢性的な高血糖状態
 - ・・・口渇、多飲、多尿、しばしば多食であるにも関わらず、ケトアシドーシス、体重減少などの症状を伴う。
- 1型、2型、妊娠糖尿病などの種類がある

糖尿病の判定基準

WHOの診断基準(1998)



日本糖尿病学会の診断基準(1999)

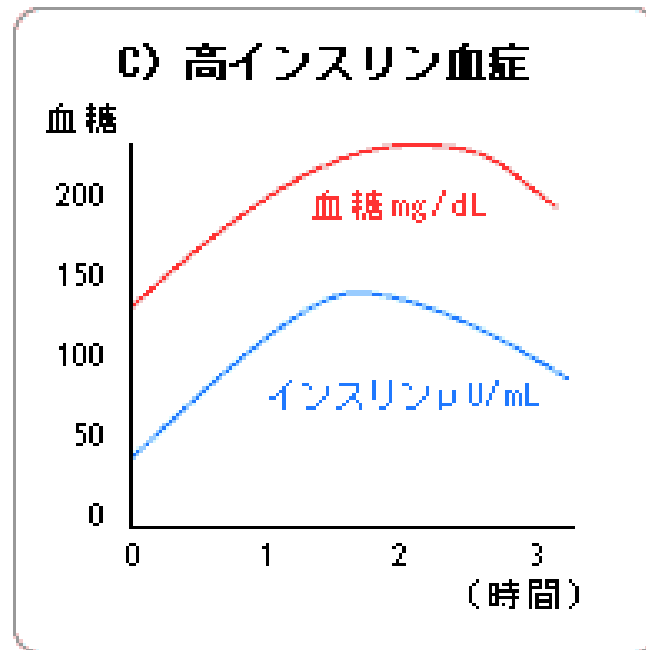
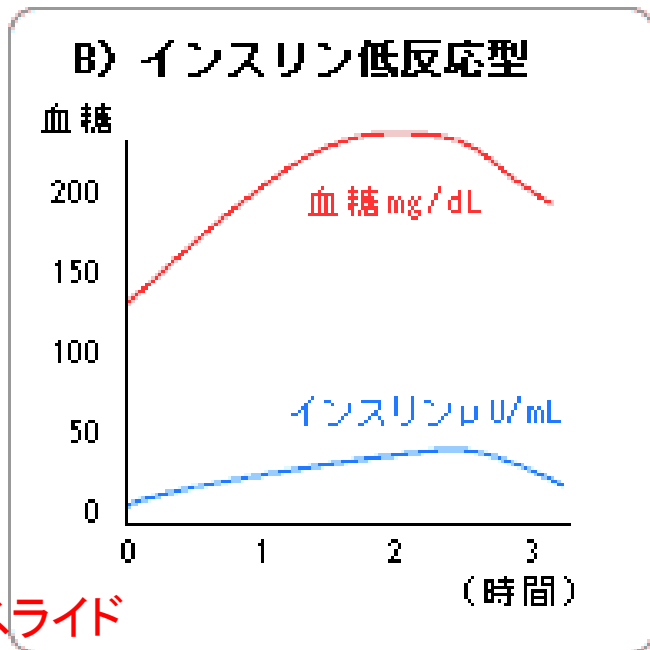
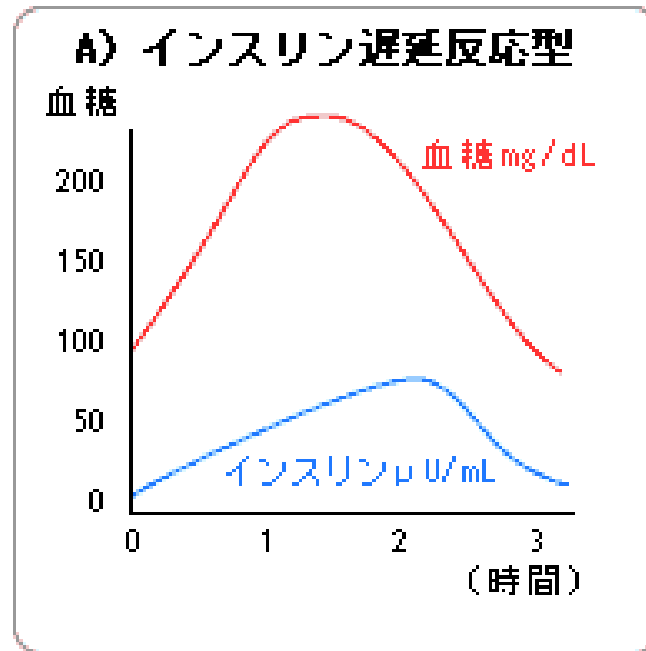
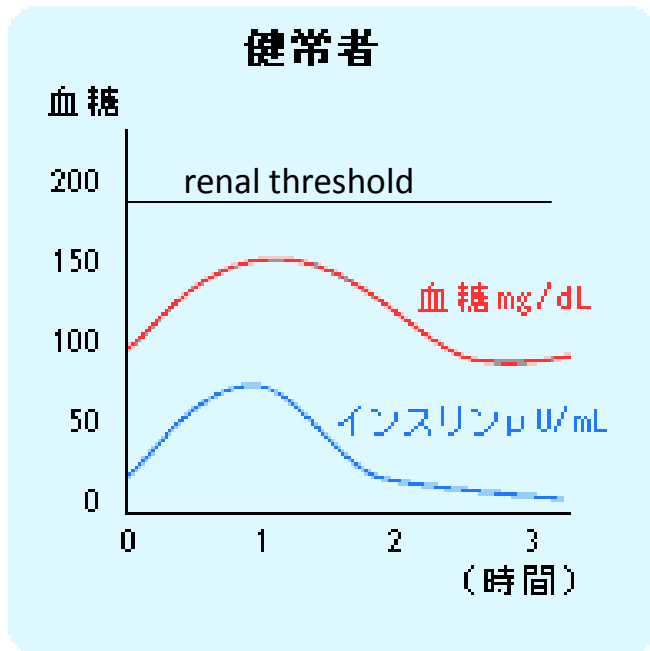


※他に診断基準として「ヘモグロビンA1c」値が推奨されている。長期的に見た血糖状態が把握できるのでより適切な判断が可能。6.5%未満で正常。

糖尿病の種類

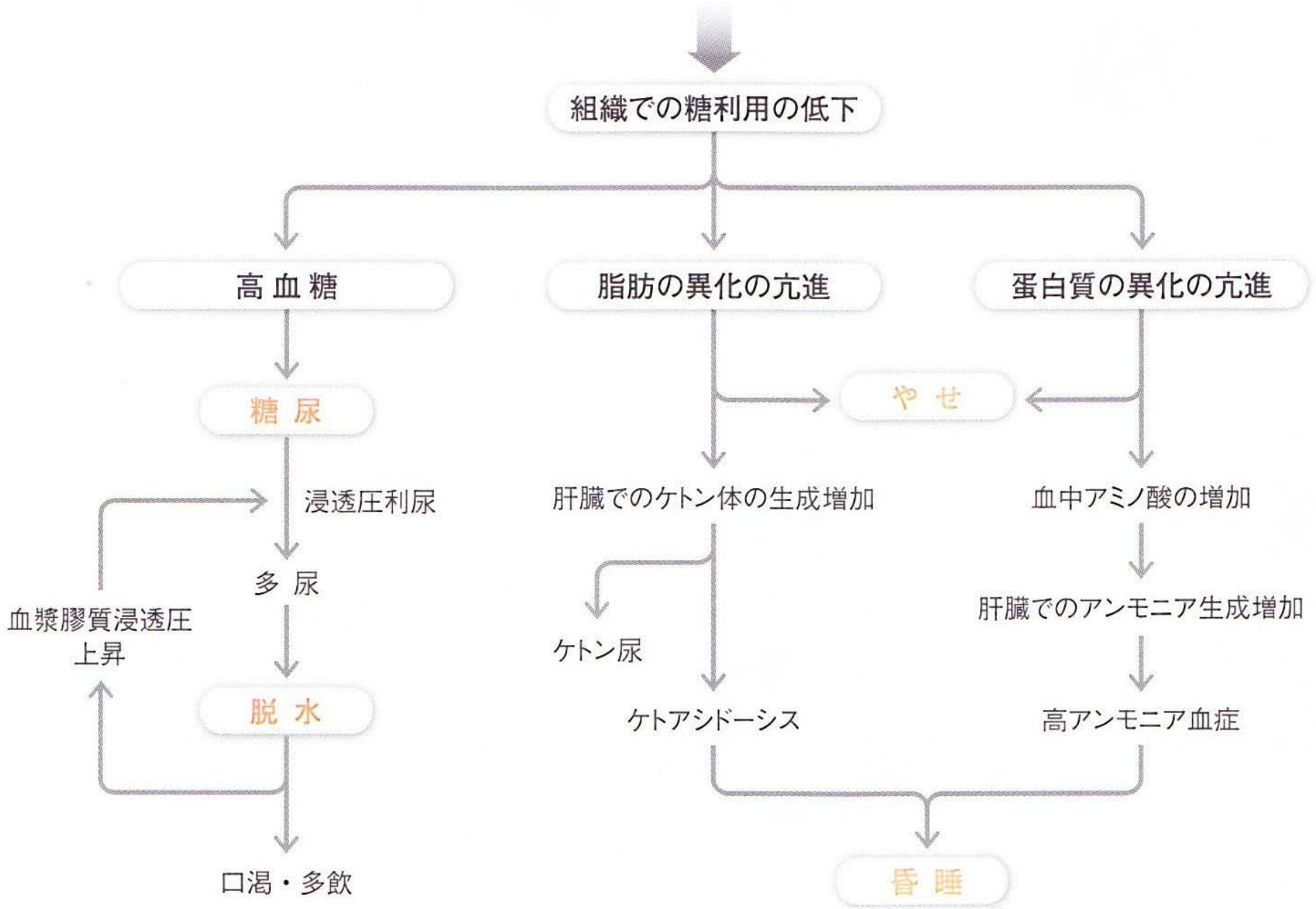
	1型糖尿病 (インスリン依存性糖尿病)	2型糖尿病 (インスリン非依存性糖尿病)
原因	膵B細胞の破壊(自己免疫性・ウイルス・遺伝など)	インスリン感受性の低下 (インスリン抵抗性 の増大)
血中インスリン量	少ない	多い (膵B細胞が疲労すると 少なくなる)
発症	10代で突然発症することが 多い(若年性糖尿病)	40代で発症し、徐々に進行 する。肥満に多い
治療法	インスリン投与	運動、食事療法

2型糖尿病のタイプ

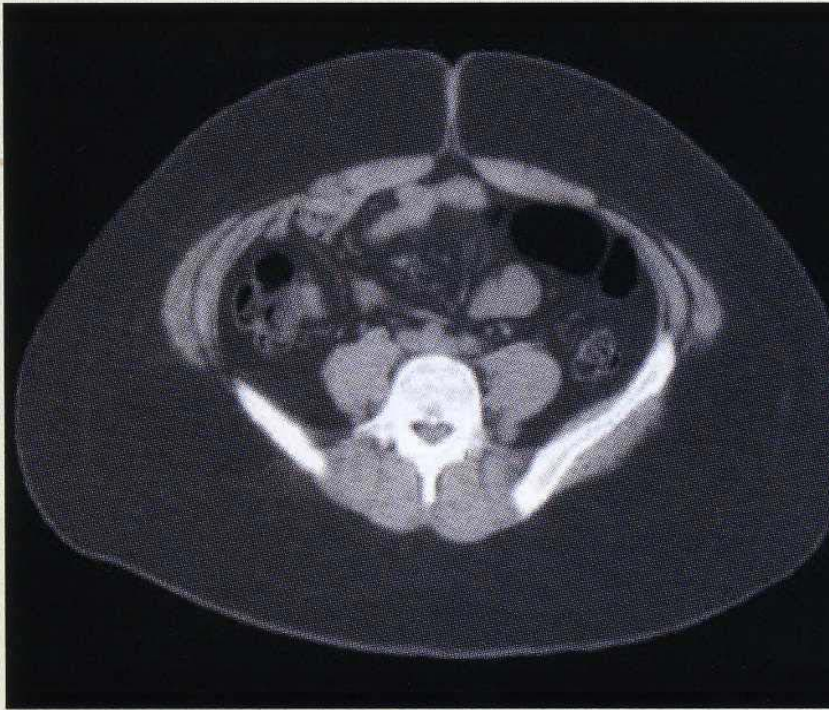
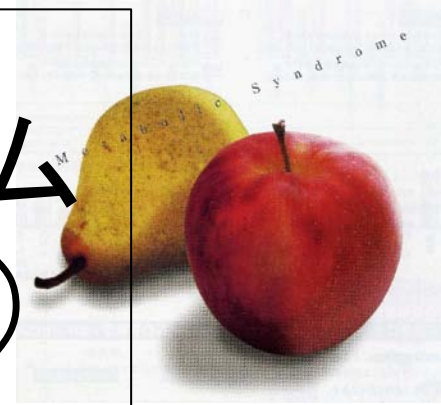


インスリン
抵抗性

インスリンの不足または作用低下

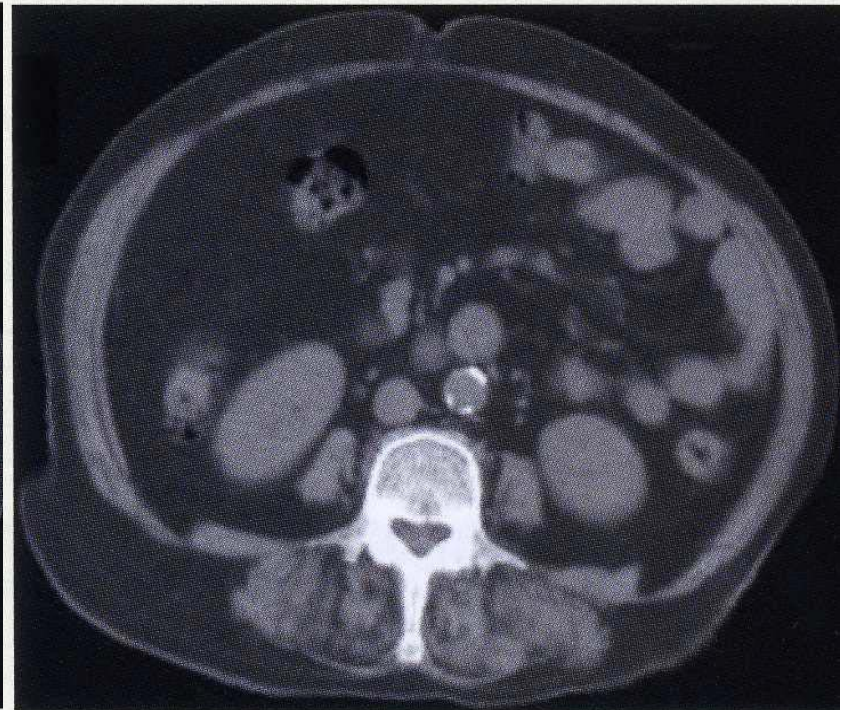


メタボリックシンドローム (metabolic syndrome)



皮下脂肪型肥満

女性型
危険因子の合併が少ない



内臓型肥満

男性型 脂肪肝の高頻度合併
インスリン抵抗性
多危険因子の合併

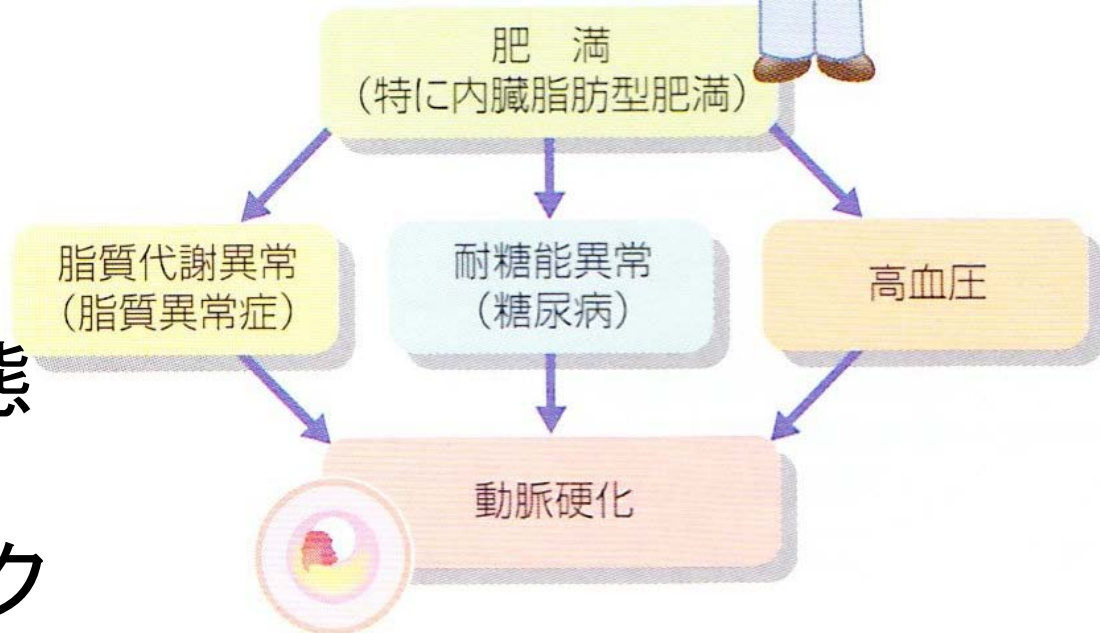
メタボリックシンドロームとは・・・

- 内臓脂肪型肥満
- 高血糖
- 高血圧
- 高脂血症

メタボリックシンドロームの概念

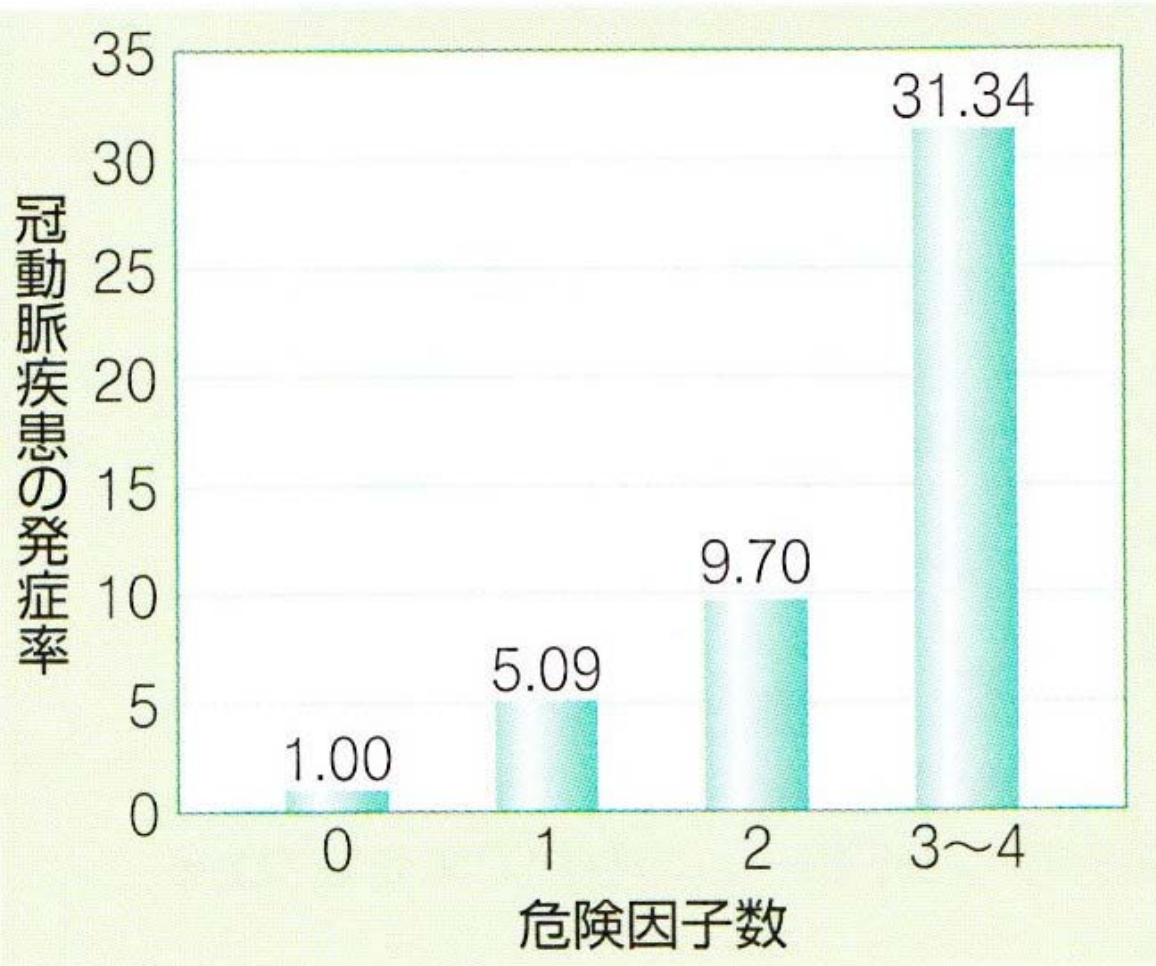


のうち、**2つ**以上を
合併している状態



※**動脈硬化**のリスク
の指標となる

危険因子数と冠動脈疾患



- 「BMI \geq 25」
- 「高脂血症」
- 「糖尿病」
- 「高血圧」

危険因子が重複すると冠動脈疾患を発症する割合が急激に上昇する

日本での診断基準

日本人のメタボリックシンドローム診断基準

腹部肥満

ウエスト周囲径*

男性 $\geq 85\text{cm}$
女性 $\geq 90\text{cm}$



右のうち
2項目を
満たす
(男女とも)

血 圧

収縮期血圧 ≥ 130
かつ/または
拡張期血圧 $\geq 85\text{mmHg}$

空腹時血糖

$\geq 110\text{mg/dL}$

脂

トリグリセリド

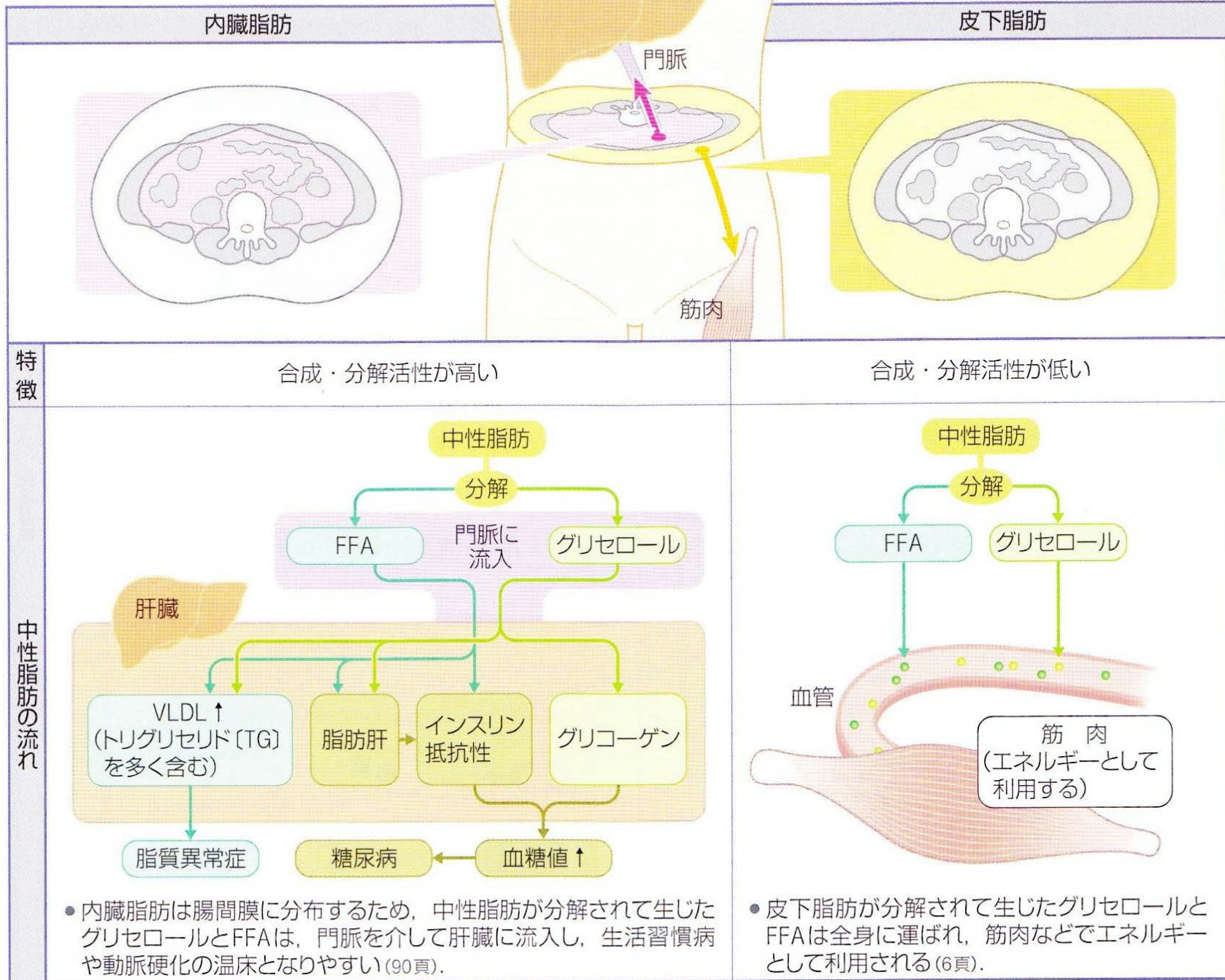
$\geq 150\text{mg/dL}$

質

HDL コレステロール

かつ/または
 $< 40\text{mg/dL}$

内臓脂肪と皮下脂肪



脂肪細胞とアディポサイトカイン

悪玉

善玉

TNF- α
(インスリン抵抗性惹起,
血管壁の炎症惹起 など)

PAI-1
(血栓形成促進)

アンジオテンシノーゲン
(血圧上昇)

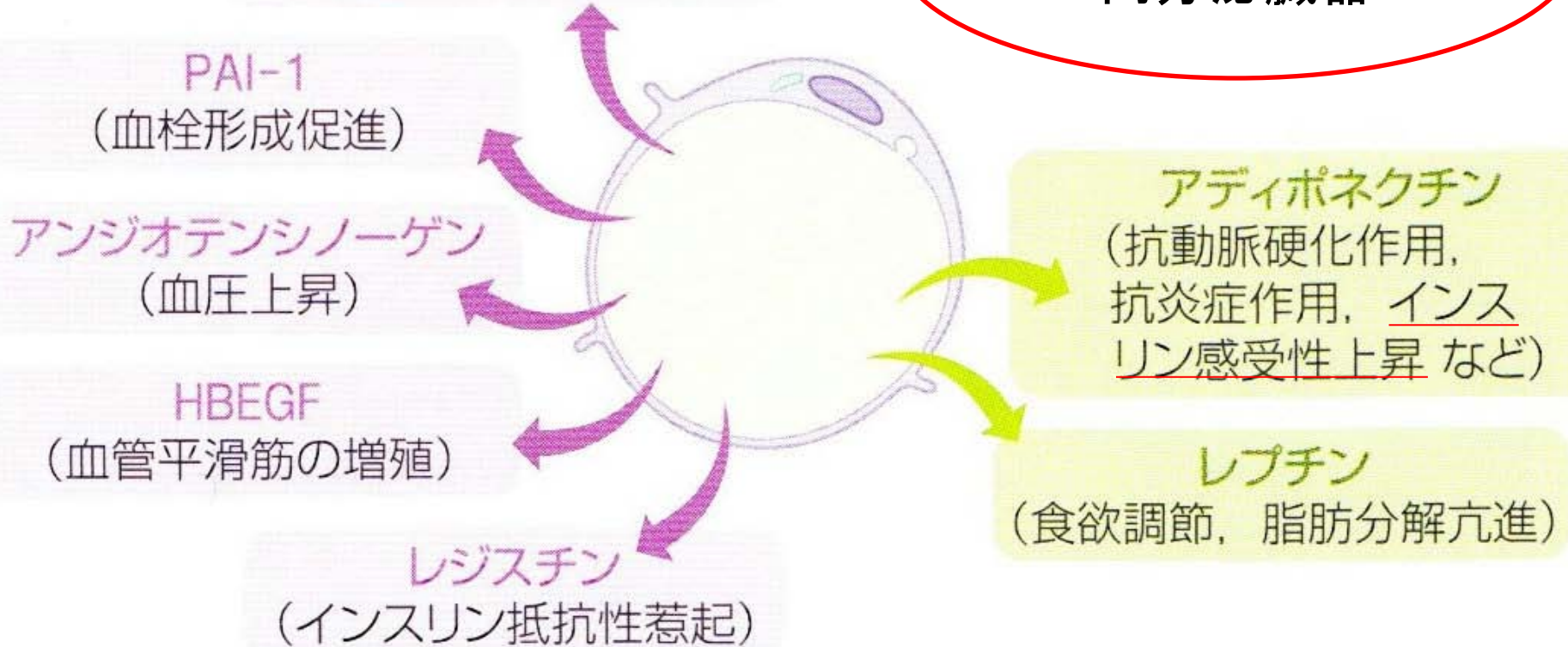
HBEGF
(血管平滑筋の増殖)

レジスチン
(インスリン抵抗性惹起)

脂肪細胞は最大の
内分泌臓器

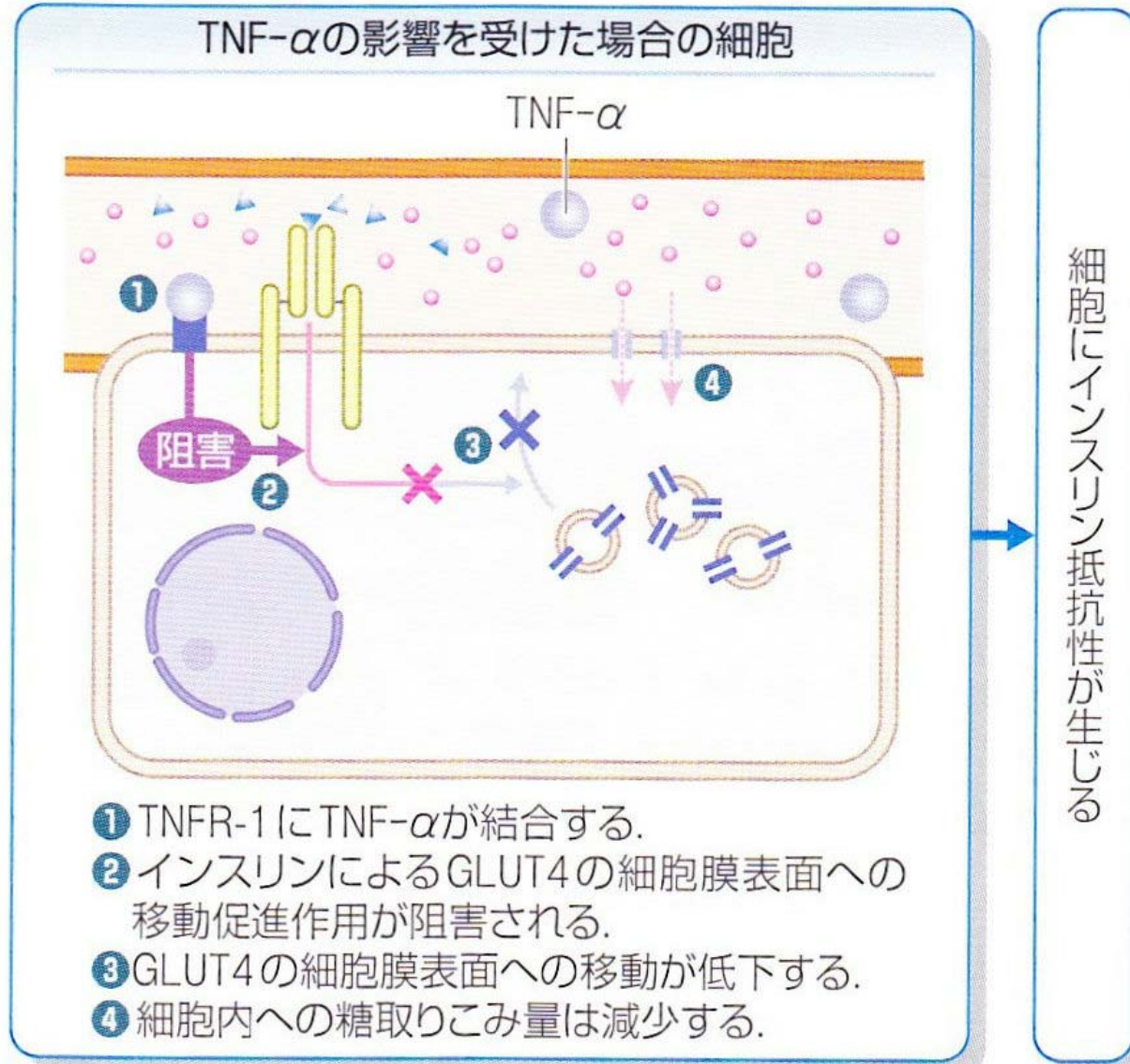
アディポネクチン
(抗動脈硬化作用,
抗炎症作用, インス
リン感受性上昇 など)

レプチン
(食欲調節, 脂肪分解亢進)



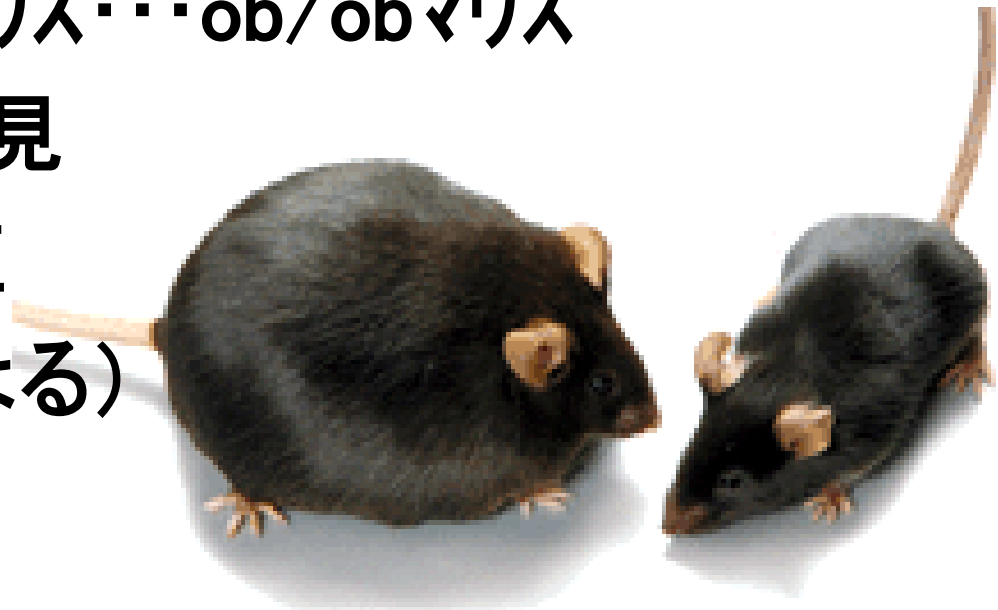
悪玉 “TNF- α ”

- 内臓脂肪から多く産生する
- インスリン抵抗性を促進
- 脂肪細胞自身や筋細胞に作用



レプチン(Leptin)

- 脂肪細胞が産生する液性因子 1994年発見
- 食欲の抑制とエネルギー消費を亢進する作用あり。
- 受容体:視床下部、性腺、骨髄、血管内皮、骨に発現。
- 発見・・・遺伝性肥満マウス・・・ob/obマウス
- レプチン欠損家系の発見
- 肥満者・・・レプチン高値
(レプチン抵抗性による)



アディポネクチン(Adiponectin)

Body mapping: 臓器特異的な遺伝子をmapしていくプロジェクト。
脂肪細胞は、エネルギー貯蔵の場と考えられていたので、代謝酵素遺伝子が多く見つかるかと予想していた。しかし以外にも分泌蛋白が多いことが明らかとなり、脂肪組織は、生体最大の内分泌臓器となった。このような脂肪細胞由来の内分泌因子を総称して、アディポサイトカインと名づけられた。

- 脂肪細胞でのみ産生される。
- インスリン感受性を亢進させる。
- 肥満、糖尿病で血中レベル低下する。
- 肥満者でのアディポネクチン低下はインスリン抵抗性の原因となる。
- 日本人の40%がアディポネクチン低値の素因を持つ。

