

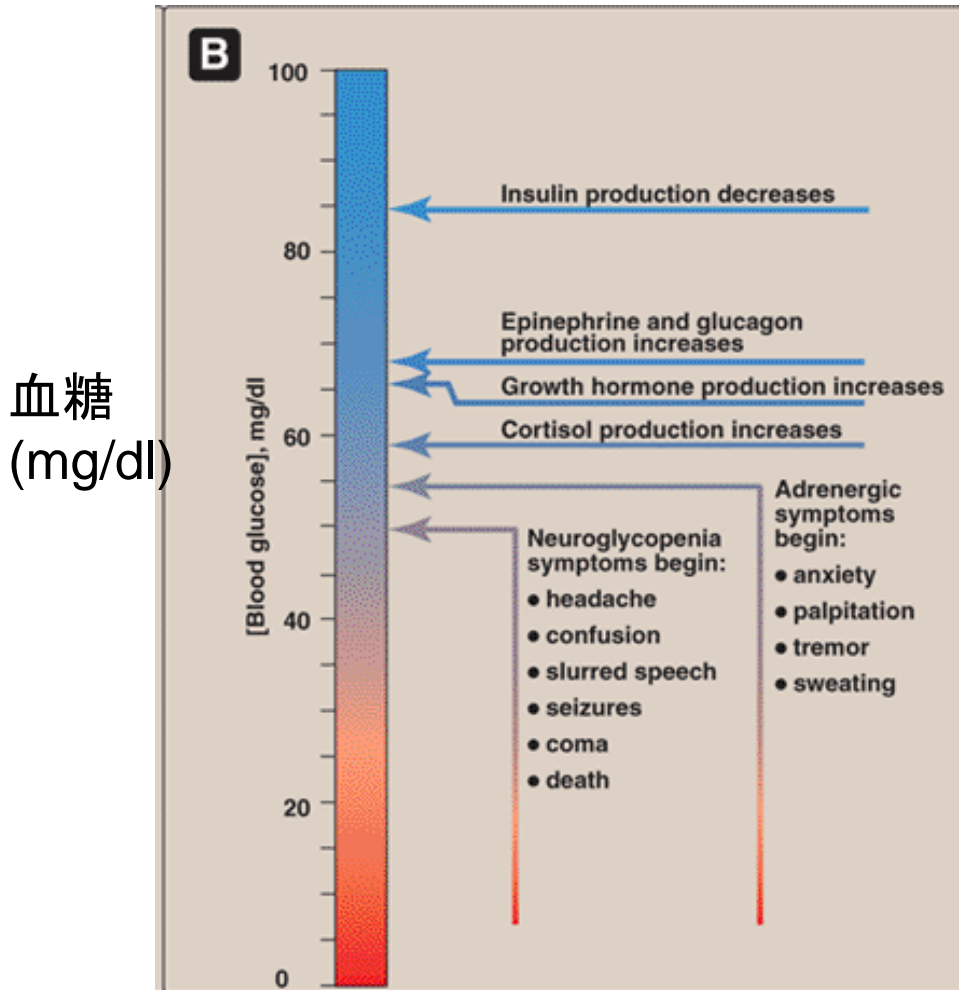
第11回 肝、筋、脳、脂肪組織 での代謝の統合

日紫喜 光良

講義項目

- ①低血糖の結果、対処、原因
- ②グルカゴン・インスリンの分泌と作用
- ③摂食・絶食サイクルと臓器間連携

低血糖の症状



<85mg/dl: インスリン分泌低下

<68mg/dl: アドレナリンとグルカゴンの産生が増加

<66mg/dl: 成長ホルモンの産生が増加

<60mg/dl: コルチゾールの産生が増加

<55mg/dl: アドレナリン性症状が出現

不安、動悸、振戦、発汗

<50mg/dl: 神経性糖欠乏症が出現

頭痛、せん妄、発語不明瞭、痙攣、昏睡、死亡

図23. 13より

低血糖の種類

- インスリン誘発性
 - インスリン治療中の患者におきる。最も頻度高い。
 - グルカゴンの注射が必要
- 食後低血糖
 - インスリンの大量分泌、
- 空腹時低血糖
 - 比較的まれだが、肝機能低下やインスリン産生腫瘍に伴って起こることがある。
- アルコール性
 - NADH過剰状態→オキサロ酢酸、ピルビン酸の減少→糖新生の抑制
 - インスリン使用中の患者ではとくに危険

アルコールによる糖新生の阻害

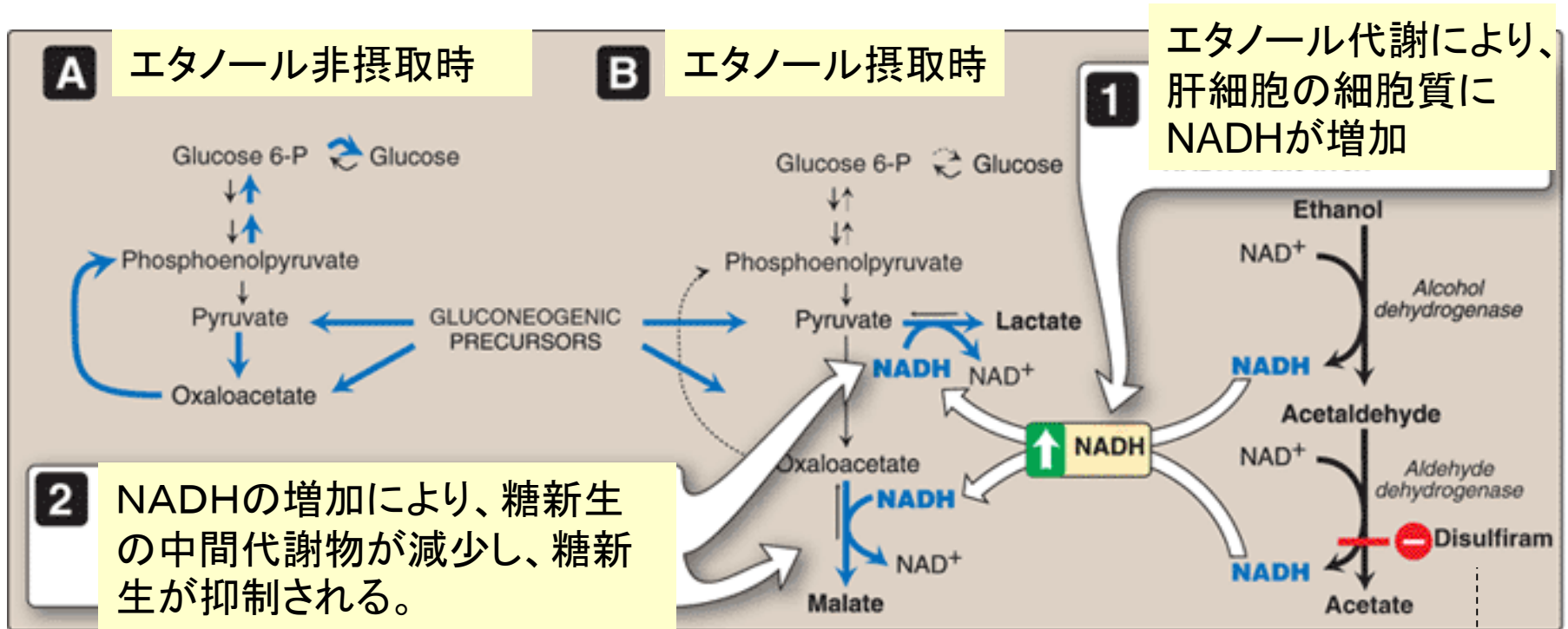


図23. 15

ジスルフィラム

食後の血糖変化とホルモン分泌

高炭水化物食を摂取後の、
血糖(上)、インスリン(中)、
グルカゴン(下)の変動

インスリンの分泌は、血中
グルコース濃度の増加がひ
きがねとなって起こる

インスリンとグルカゴンが正反
対の変化を示す。

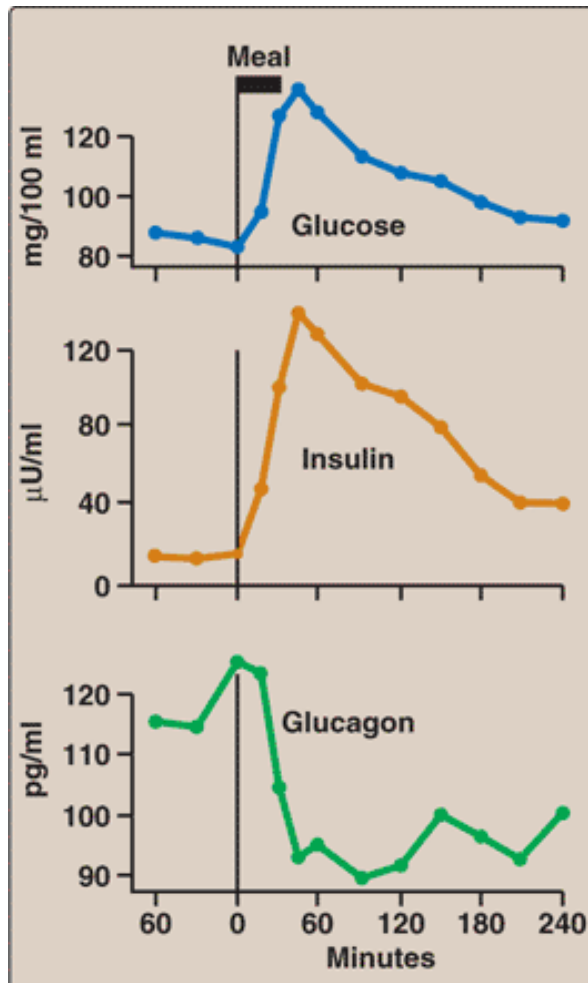
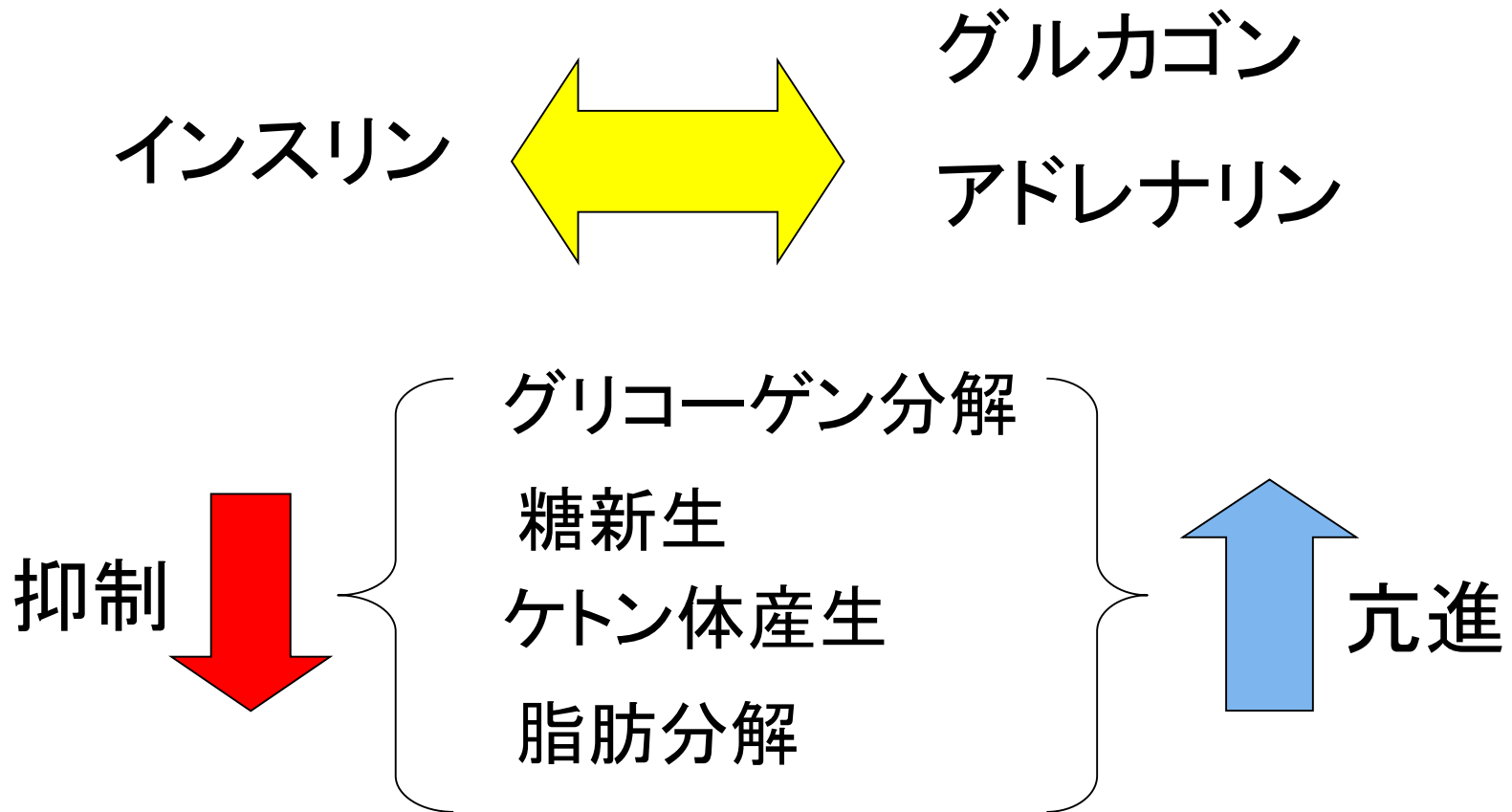


図23. 5

インスリンとグルカゴンの作用



インスリン

膵臓のランゲルハンス島

β 細胞

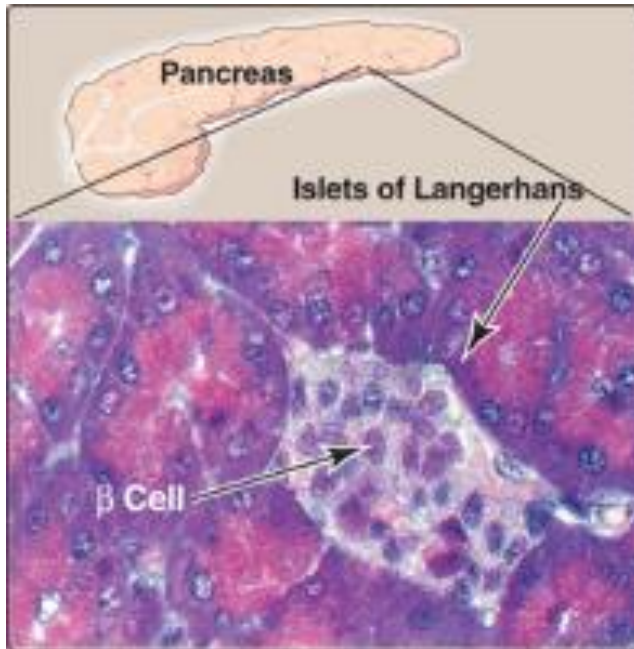
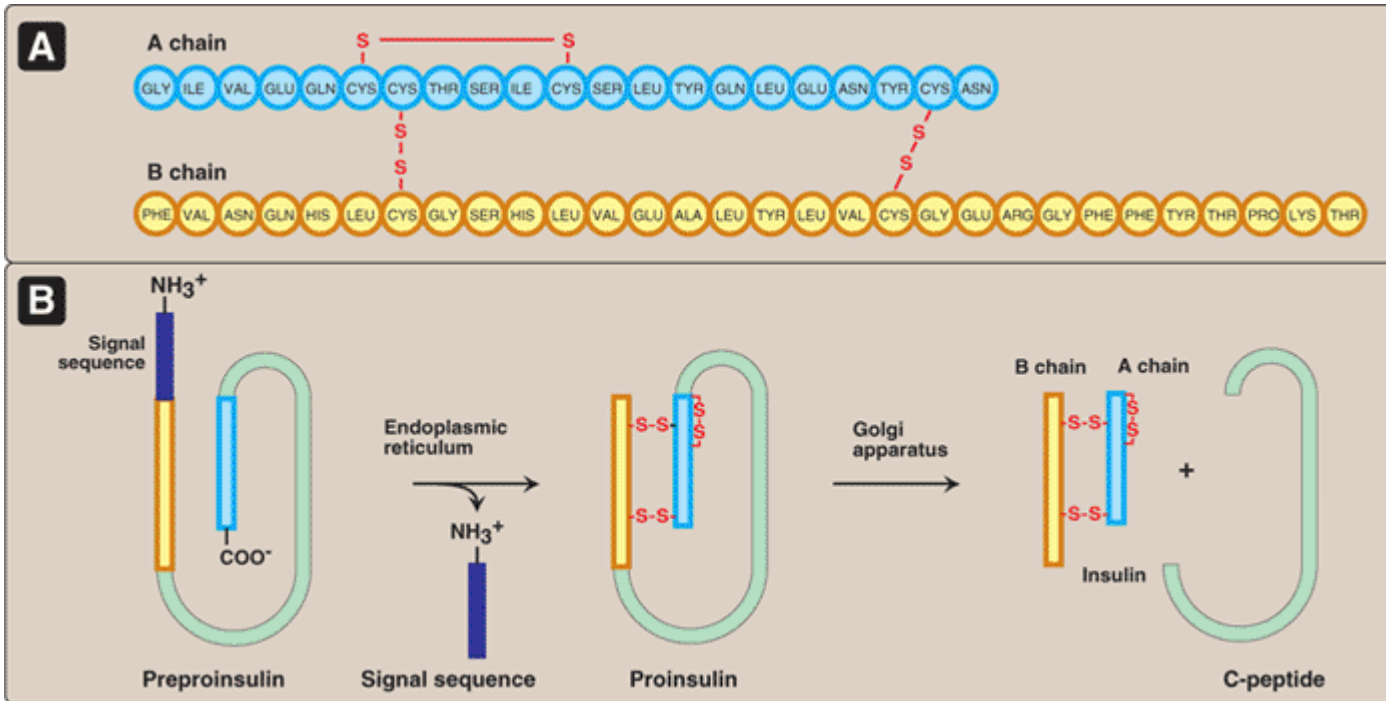


図23. 2

インスリンの構造



A鎖とB鎖

ジスルフィド結合
(SS結合)

Cペプチド: 半減
期長い

図23. 3

小胞体 (ER) にて

ゴルジ装置にて

プレプロインスリン

プロインスリン
(SS結合形成)

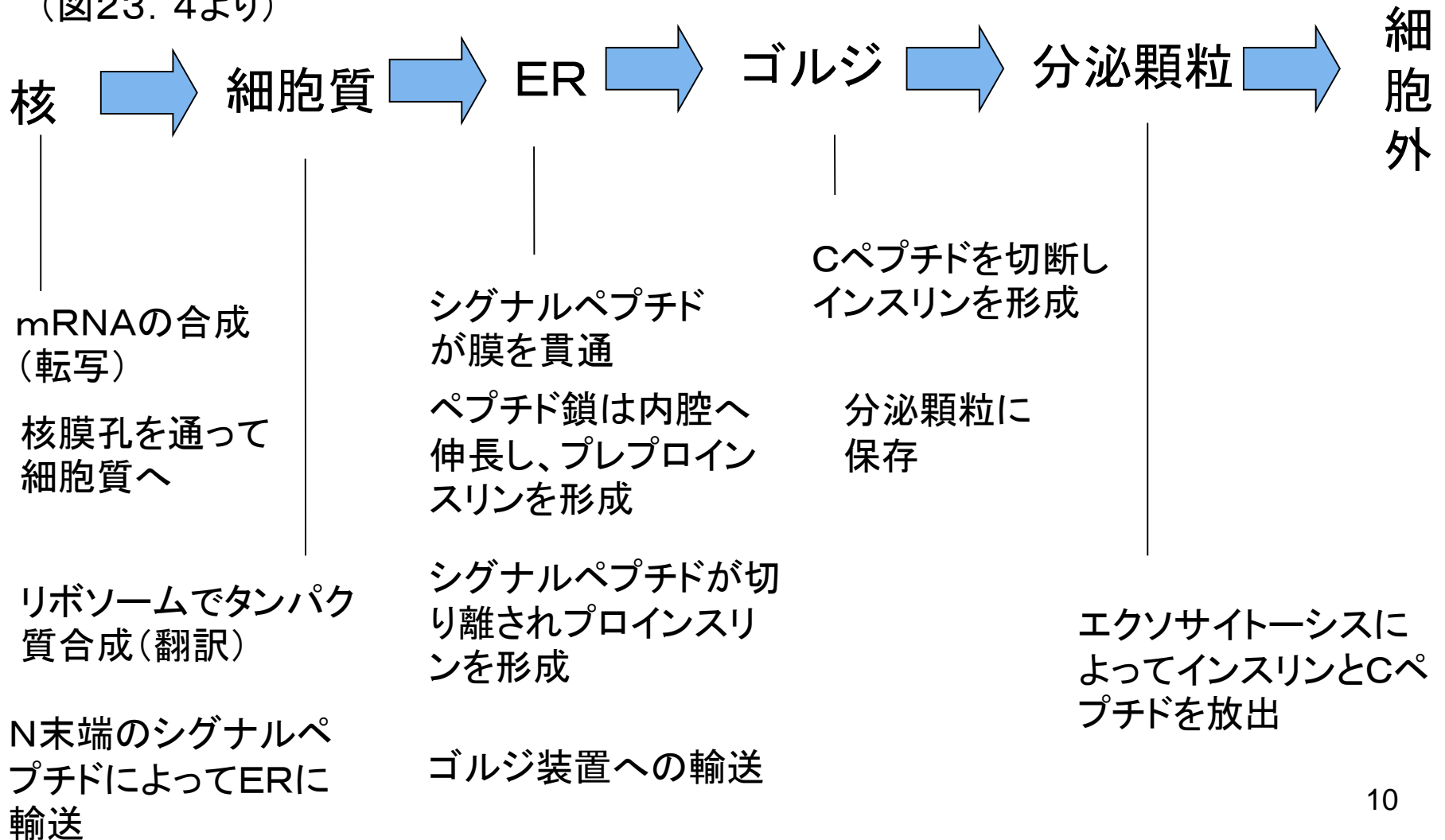
インスリン
(活性を有する)

シグナルペプチド

Cペプチド

インスリンが分泌されるまで

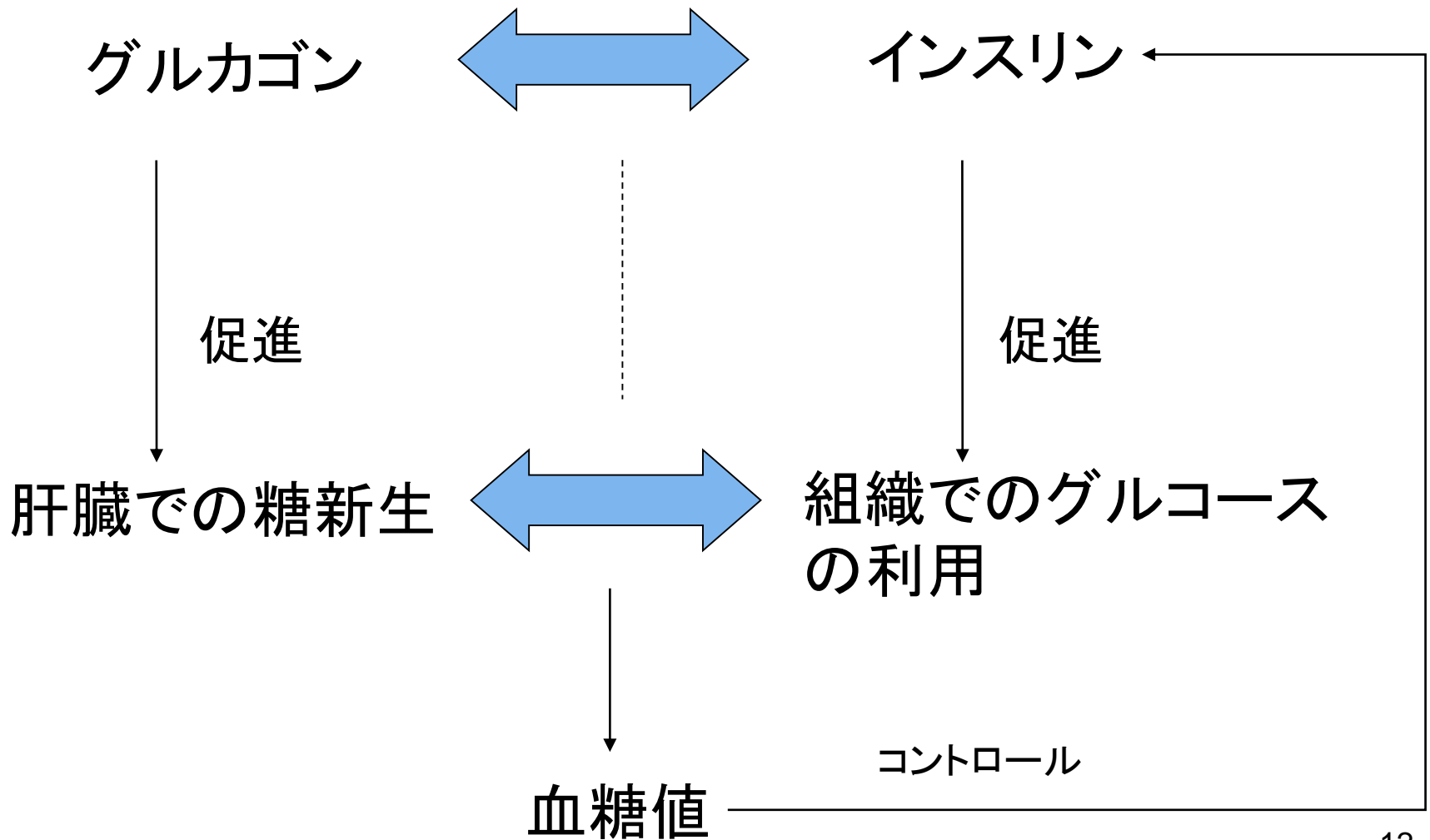
(図23. 4より)



インスリンの分解

- インスリナーゼ
 - 主に肝臓と腎臓に存在
- インスリンの血中半減期：6分
- Cペプチドはより長い半減期を持つので、インスリンの分泌を確認するための診断に用いられる。

インスリン分泌の調節



インスリン分泌を刺激/抑制するもの

- 刺激するもの

- 血中グルコース濃度の上昇

- アミノ酸

- とくにアルギニン

- 胃・腸管ホルモン

- コレシストキニン(CCK)、GIP

- 抑制するもの

- 血中アドレナリン濃度の上昇

- 交感神経の刺激によって副腎髄質から分泌

β細胞からのインスリン放出の調節

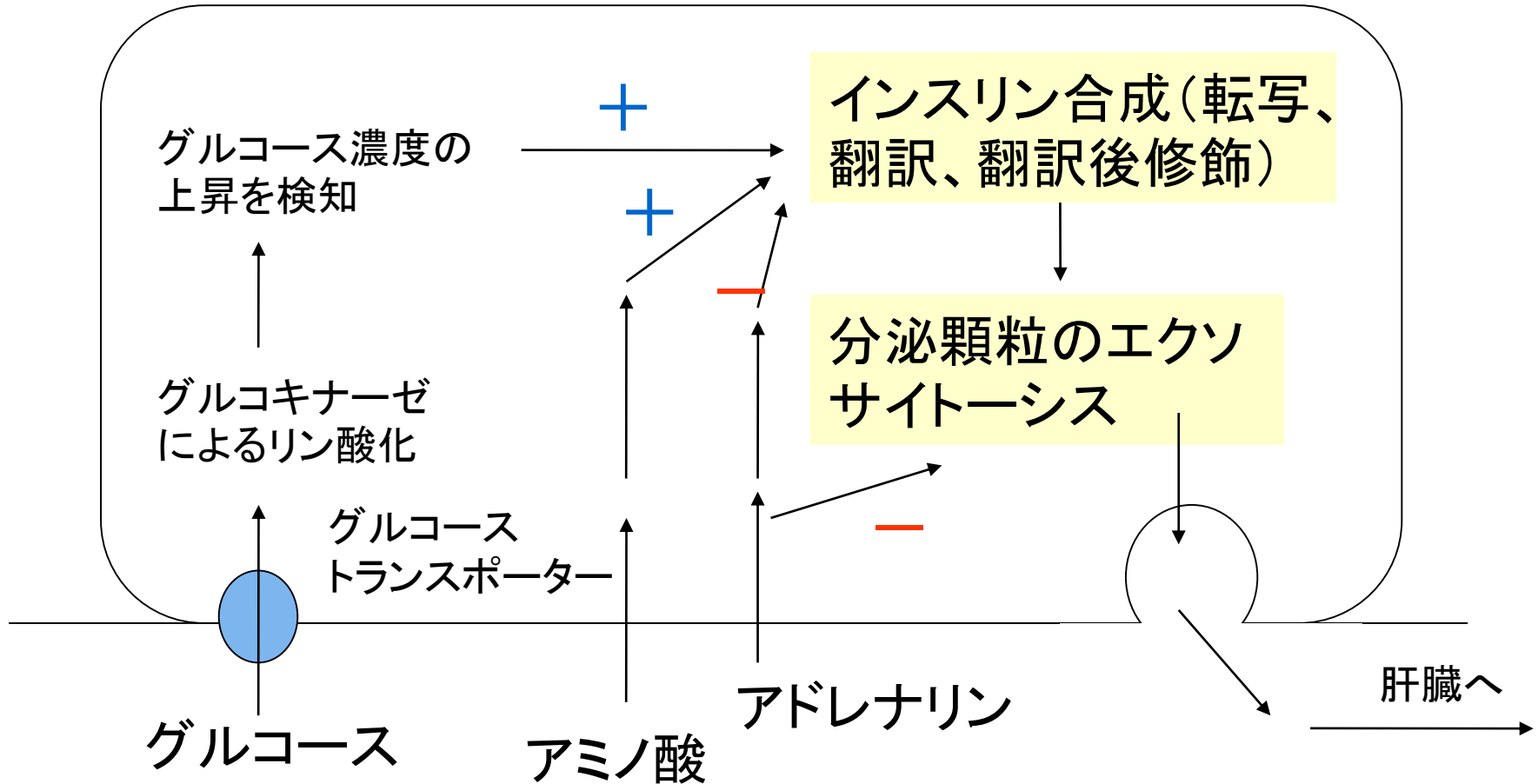


図23. 6などより

毛細血管

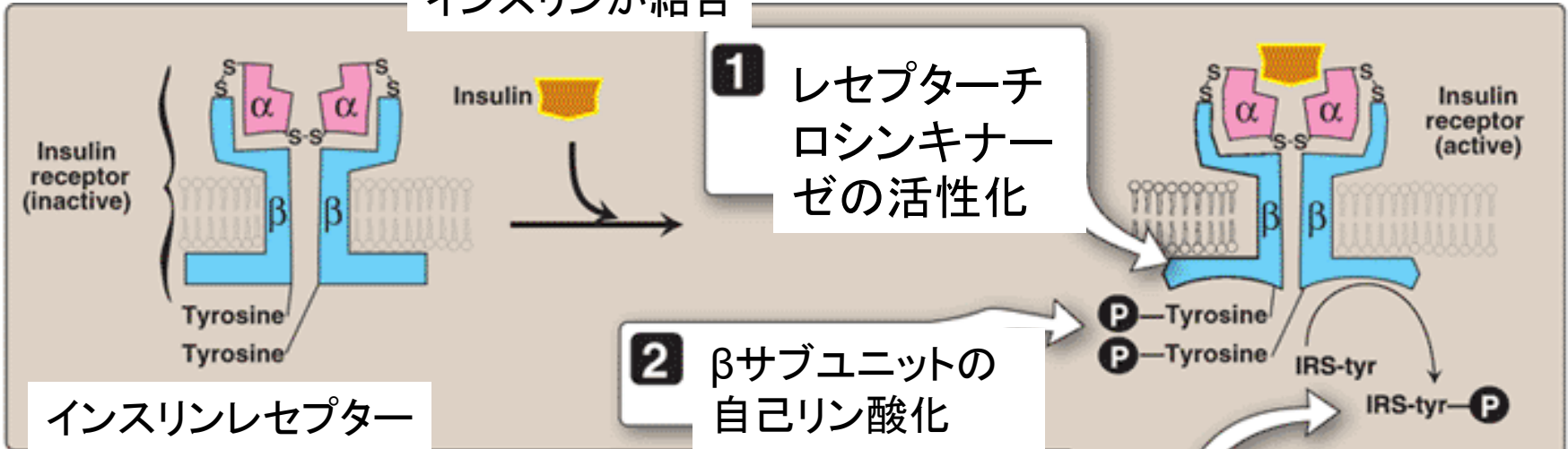
代謝へのインスリンの効果

- 炭水化物代謝: エネルギーの貯蔵(肝、筋、脂肪組織)
 - グリコーゲン合成の増加(肝、筋)
 - 血中からのグルコース取り込みの増加(筋、脂肪組織)
 - 糖新生とグリコーゲン分解の抑制(肝)
- 脂質代謝
 - トリアシルグリセロール(TAG)分解の減少
 - TAG生成の増加
- タンパク質合成の増加

インスリン作用のメカニズム

図23. 7より

インスリンが結合



α 鎖と β 鎖

4. 多くのシグナル伝達パスウェイを活性化

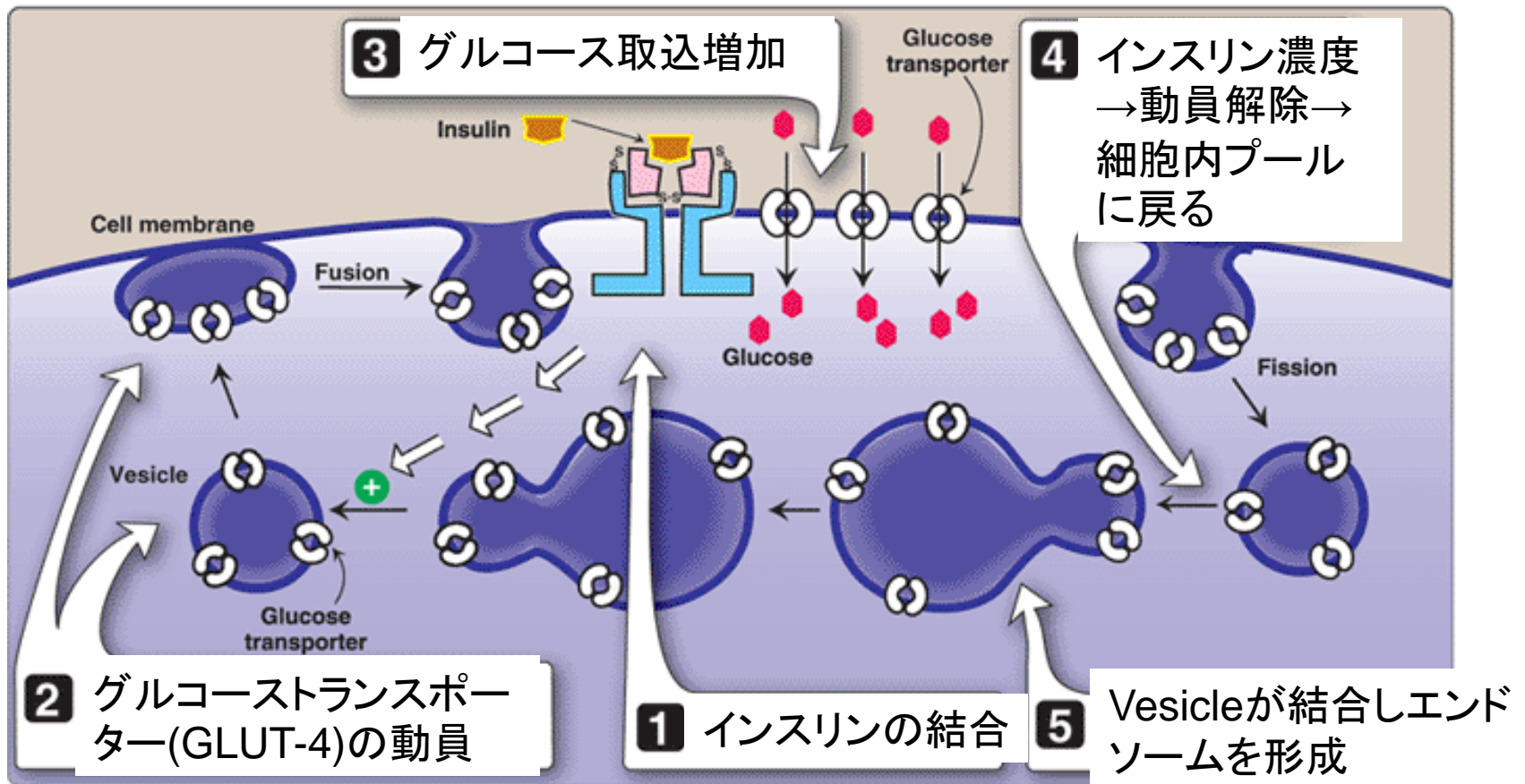
5. 生物学的作用を発揮

3. レセプターチロシンキナーゼが他のタンパク質(たとえば Insulin Receptor Substrate (IRS))をリン酸化

活性化されるシグナル伝達パスウェイ

- Insulin Receptor Substrate (IRS)のリン酸化から始まる

インスリンの細胞膜への作用 (筋、脂肪組織)



インスリンの分解

- レセプターに結合したインスリンは細胞内部に取り込まれて、リソゾームで分解される。
- レセプターは再利用される。

インスリンの作用の経過

- 数秒以内：グルコーストランスポーターによる細胞への取込の増加
- 数分から数時間：すでに存在するタンパク質のリン酸化状態の変化
- 数時間から数日：代謝に関係する酵素タンパク質の産生の増加（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など）

各組織でのグルコース輸送の特徴

能動輸送

促進輸送(濃度勾配に従う)

インスリン感受性

インスリン非感受性

	多くの組織(筋、脂肪組織など)
小腸上皮 腎尿細管 脈絡叢	赤血球 白血球 レンズ 角膜 肝臓 脳

グルコースからのソルビトールの生成

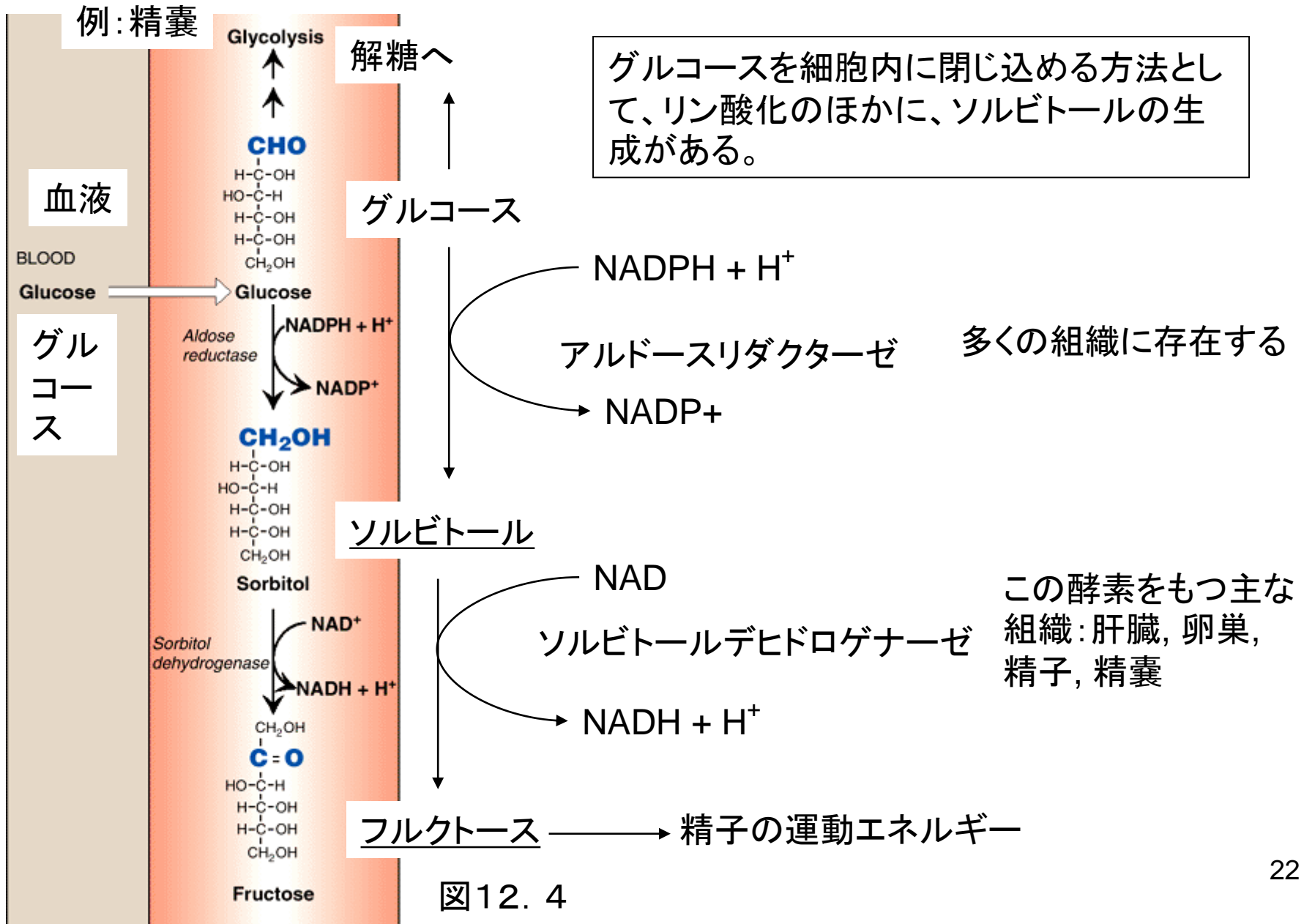
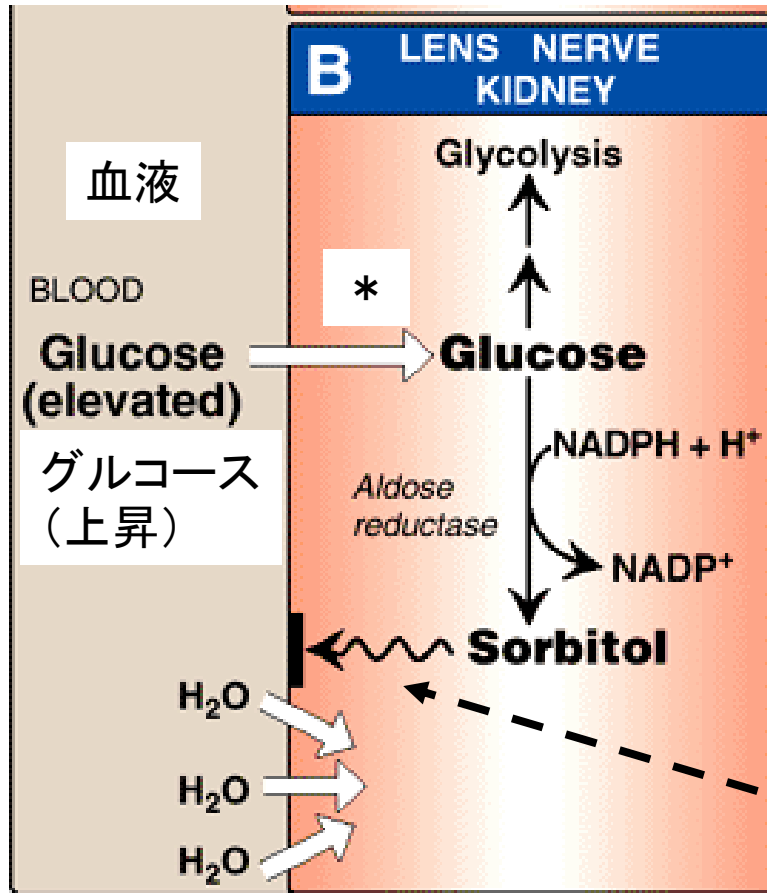


図12.4

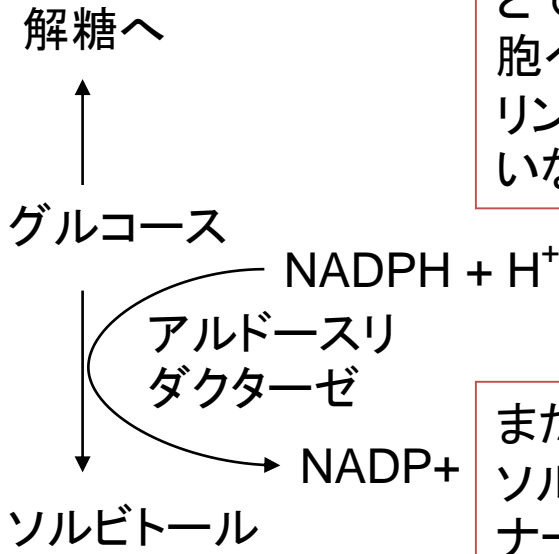
インスリン非制御組織での ソルビトール蓄積



* レンズ、神経、腎臓などでは、グルコースの細胞へのとりこみはインスリンによって制御されていない。

またこれらの臓器では、ソルビトールデヒドロゲナーゼに乏しい。

これらの臓器では、ソルビトールによって細胞内の浸透圧が増加し、水がひきこまれ、細胞の膨張や障害がおきる。



ソルビトールは細胞内に留まる

浸透圧で水が細胞内に引き込まれる

図12.4

インスリン非依存性に細胞に取り込まれる糖

- フルクトース
 - ただし利用されるためにはフルクトキナーゼが必要
 - 肝臓、腎臓、小腸粘膜
- ガラクトース
 - ガラクトキナーゼは多くの臓器に存在する

α細胞からのグルカゴン分泌の調節

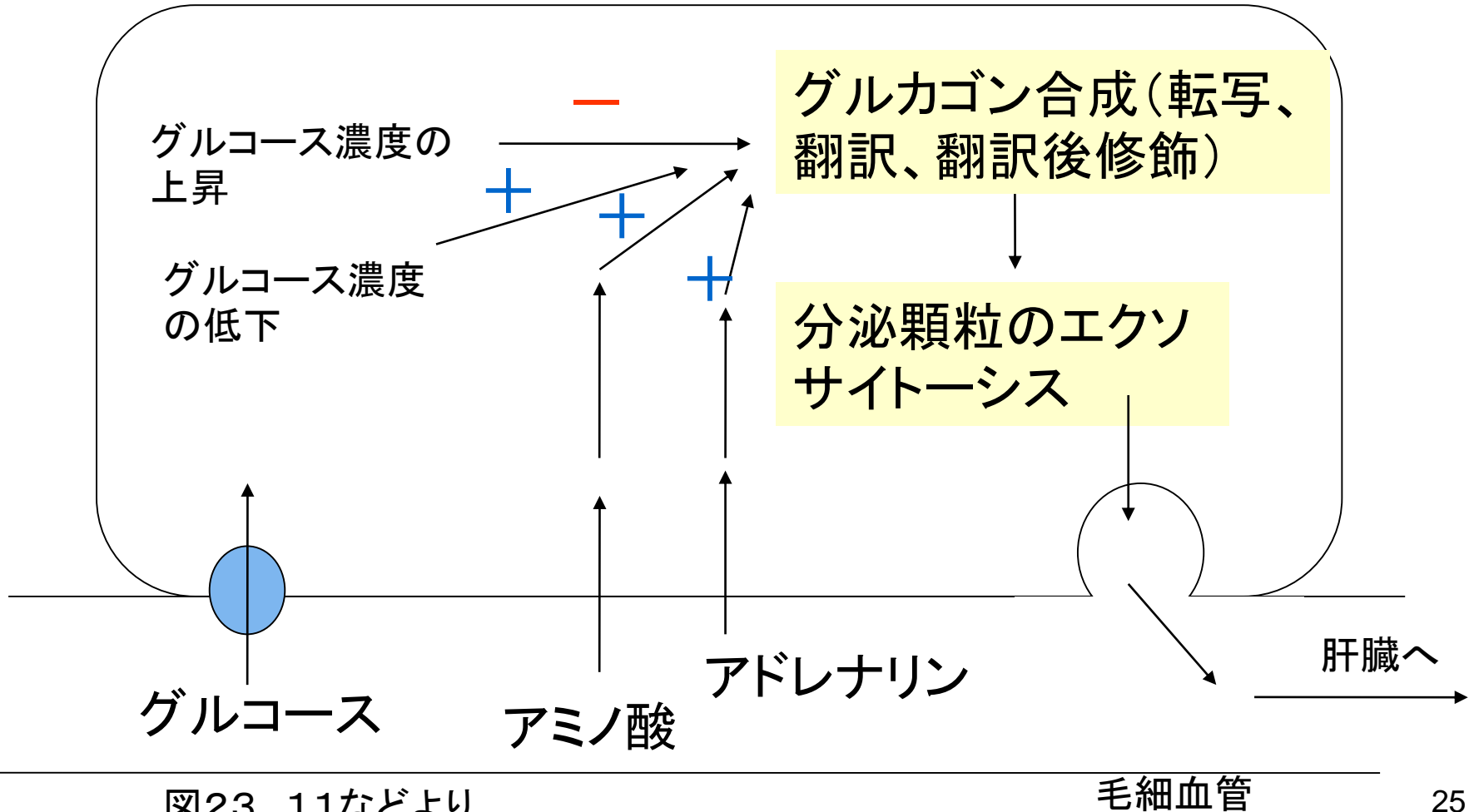


図23. 11などより

毛細血管

グルカゴン分泌促進の要因

- 血中グルコース濃度の低下
 - 夜間など、絶食時
- アミノ酸
 - インスリン分泌による急激な血糖の低下を防ぐ
- アドレナリン
 - 交感神経が副腎髄質を刺激
 - ストレス時

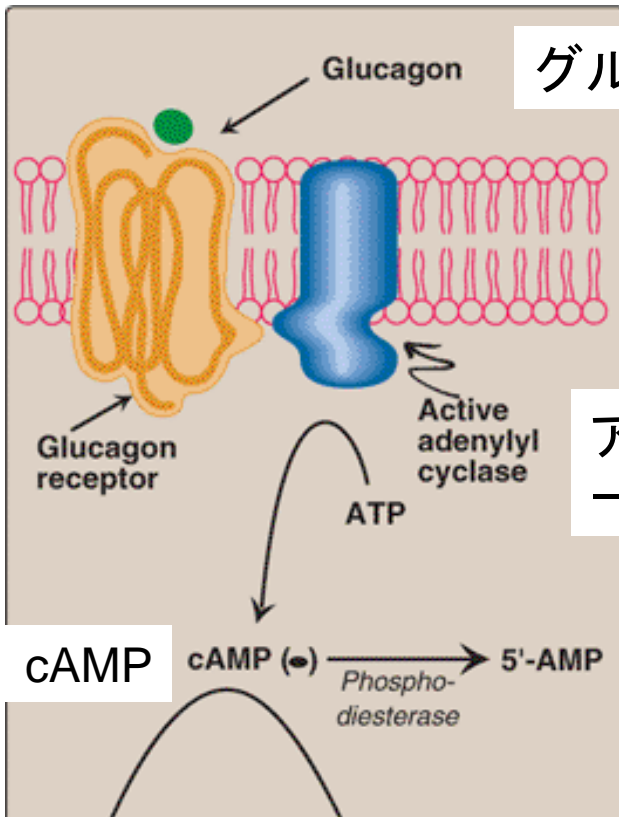
グルカゴン分泌を抑制する要因

- 血糖の上昇
- インスリン分泌

グルカゴンの代謝への効果

- 炭水化物代謝：肝臓への作用
 - グリコーゲン分解の亢進
 - 糖新生の亢進
- 脂質代謝：脂肪組織への作用
 - 脂肪分解の亢進→血中脂肪酸の増加
 - →肝臓でのケトン体の産生亢進
- タンパク質代謝：肝臓への作用
 - 血中からのアミノ酸回収の亢進
 - →糖新生の亢進
 - →血中アミノ酸濃度の低下

グルカゴン作用のメカニズム(1)



グルカゴン

アデニル酸シクラーゼの活性化

cAMP

cAMP (●)

Phosphodiesterase

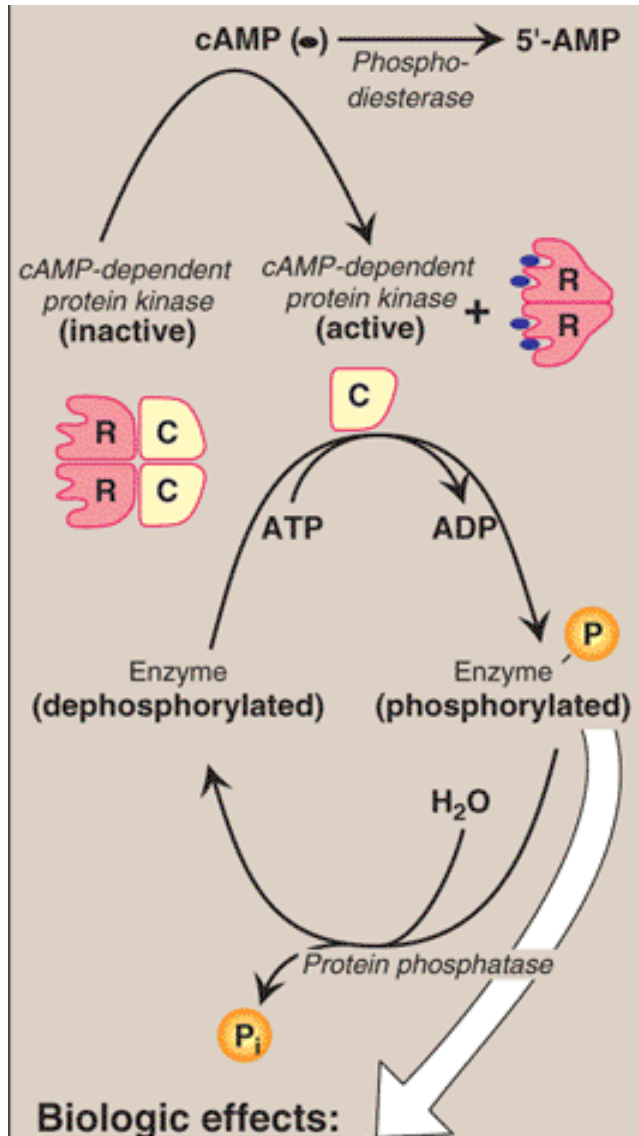
5'-AMP

グルカゴンがレセプターに結合

細胞質側のアデニル酸シクラーゼを活性化

ATPからcAMPを生成

グルカゴン作用のメカニズム(2)



cAMP依存性プロテインキナーゼの活性化

特定の酵素をリン酸化

酵素を活性化または不活性化

活性化(例): グリコーゲンフォスホリラーゼ(肝)

不活性化(例): グリコーゲンシンターゼ(肝)

生物学的作用

③摂食・絶食サイクルと臓器間連携

吸収相と空腹相

食事



吸収相 2~4時間



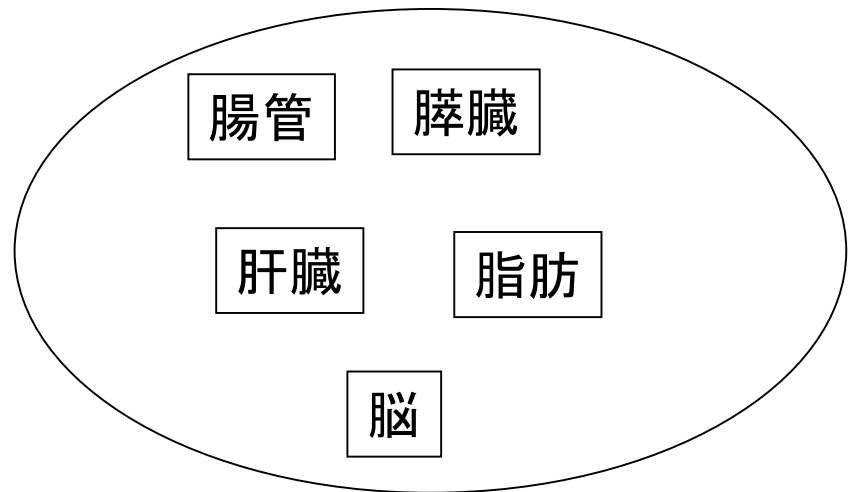
空腹相

食事



吸収相

代謝産物を互いにやりとり



代謝制御の種類と応答時間

- | | 入手できる産物 |
|----------------------------------|-------------|
| • 基質の入手可能性(血中濃度):
– 分 | グリコーゲン |
| • アロステリック制御:
– 分 | |
| • リン酸化などの共有結合修飾による制御:
– 分から時間 | トリアシルグリセロール |
| • 酵素タンパク質合成の上昇あるいは低下:
– 時間から日 | タンパク質 |

摂食時の酵素変化

変化の種類

制御される酵素反応

アロステリック効果

ホスホフルクトキナーゼ↑
フルクトース1, 6ビスホスファターゼ↓
(フルクトース2, 6ビスリン酸による)

脱リン酸化

多くの酵素↑

グリコーゲンホスホリラーゼキナーゼ↓
グリコーゲンホスホリラーゼ↓
ホルモン感受性リパーゼ(脂肪組織)↓

インスリン濃度上昇

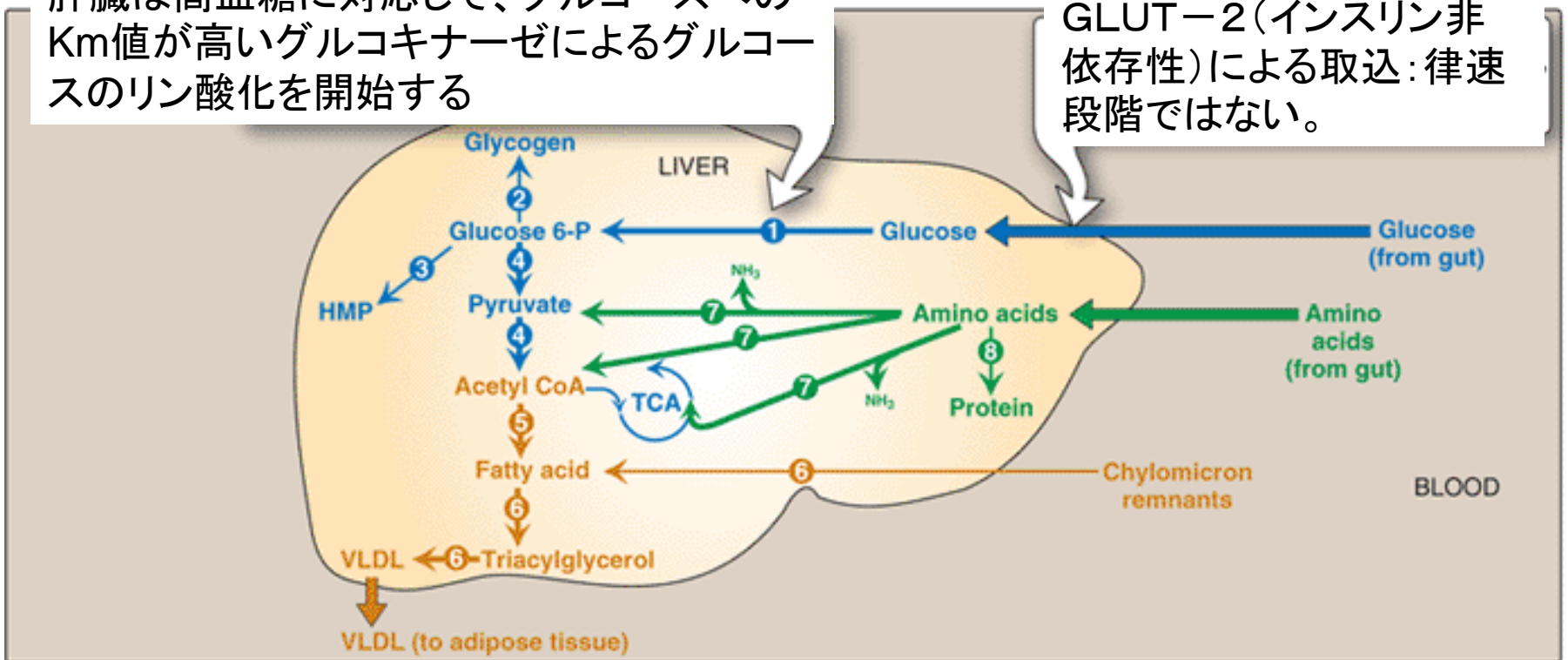
タンパク質合成の上昇

アセチルCoAカルボキシラーゼ
HMG CoA レダクターゼ
など

吸収相の肝臓

肝臓は高血糖に対応して、グルコースへのKm値が高いグルコキナーゼによるグルコースのリン酸化を開始する

GLUT-2(インスリン非依存性)による取込: 律速段階ではない。



青文字: 糖質の中間代謝物
 茶文字: 脂質の中間代謝物
 緑文字: タンパク質の中間代謝物

摂食時の肝臓：糖代謝

- 1. グルコースのリン酸化の上昇
 - グリコキナーゼ
- 2. グリコーゲン合成の上昇
 - グリコーゲンシンターゼ
- 3. ヘキソースーリン酸経路（ペントースリン酸経路）の上昇
 - NADPHの需要の増大に対応して
- 4. 解糖の上昇
 - ホスホフルクトキナーゼー1など
- 5. 糖新生の低下
 - ピルビン酸カルボキシラーゼ↓

摂食時の肝臓： 脂肪代謝

- 1. 脂肪酸合成の上昇
 - 基質(アセチルCoAとNADPH)の増加
 - アセチルCoAカルボキシラーゼの活性化
- 2. トリアシルグリセロール(TAG)合成の上昇
 - 基質(アシルCoA)の増加
 - アセチルCoAからの新生
 - 腸管からのキロミクロンレムナントの加水分解
 - 解糖系からのグリセロール3-リン酸
 - 生成したTAGはVLDLにパックして血中に放出
 - 脂肪組織、骨格筋が利用

摂食時の肝臓： アミノ酸代謝

- 1. アミノ酸分解の上昇
 - 分枝アミノ酸はあまり分解されない
- 2. タンパク質合成の上昇
 - 空腹時に分解されたタンパク質の補充

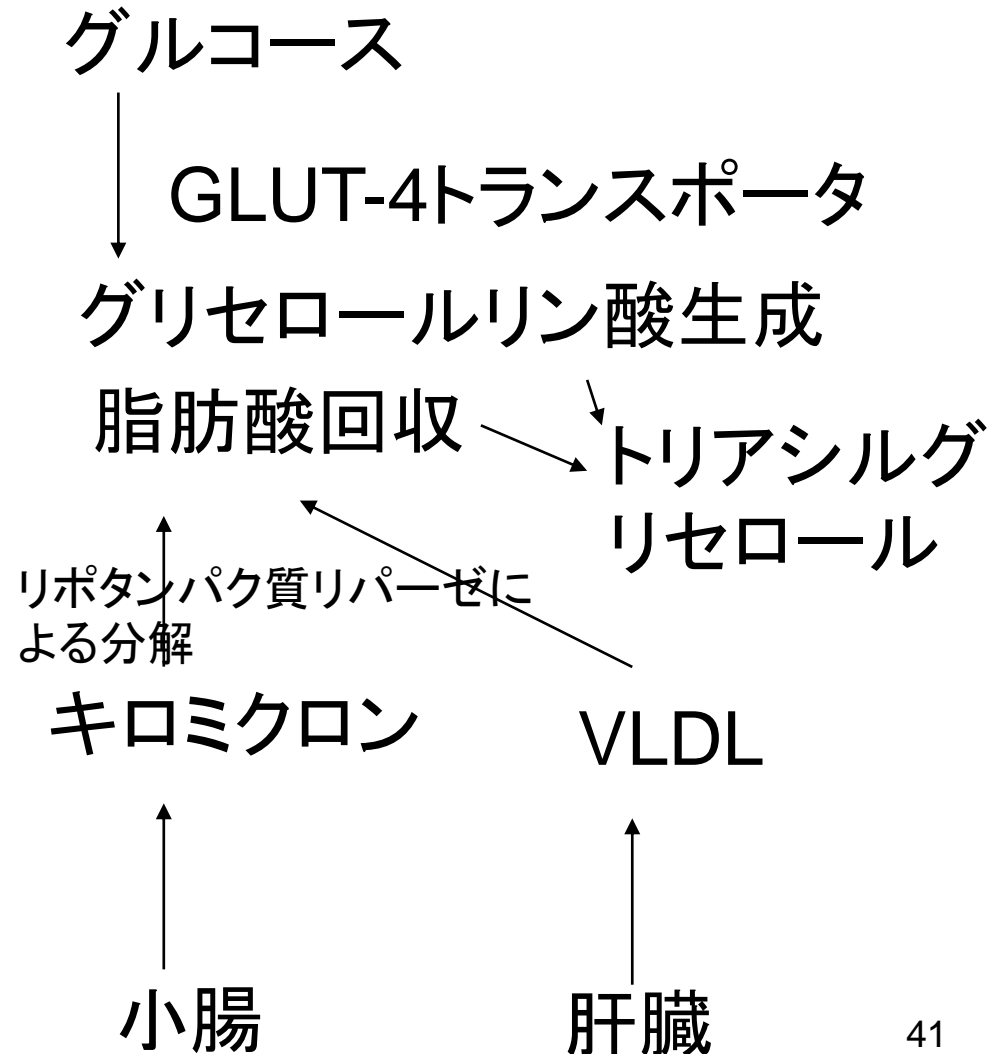
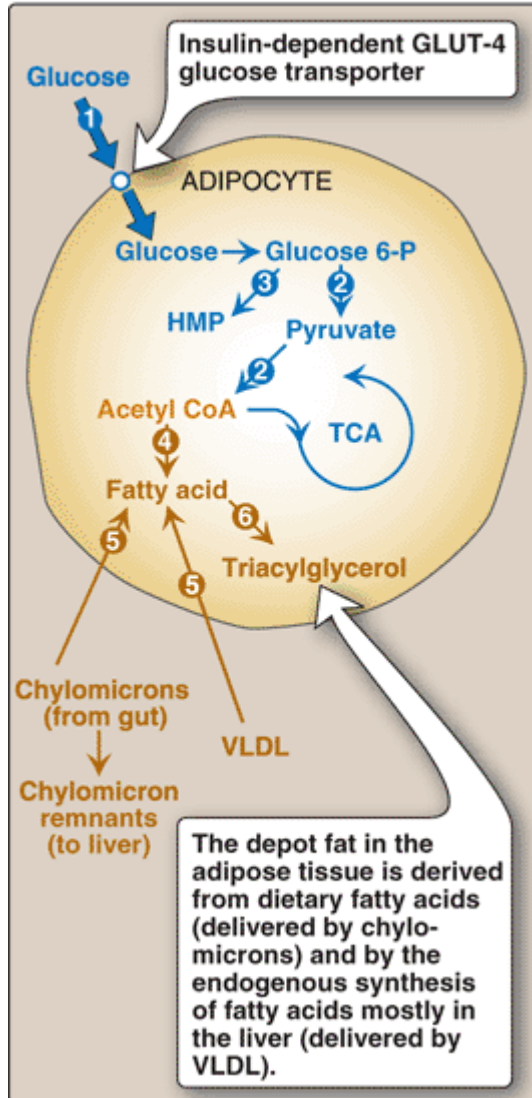
摂食時の脂肪組織： 糖質代謝

- 1. グルコース取込の上昇
 - インスリン感受性
- 2. 解糖の上昇
 - TAG合成のためにグリセロールリン酸を供給
- 3. ペントースリン酸回路の上昇

摂食時の脂肪組織： 脂質代謝

- 1. 脂肪酸合成の上昇
- 2. TAG合成の上昇
 - 原料の供給↑による(キロミクロン、VLDL)
 - グリセロール3-リン酸は解糖系から得る
 - インスリンがないと、グルコースを脂肪細胞にとりこめないなのでTAG合成もできない
- 3. TAG分解の低下
 - インスリン濃度の上昇による

吸収相脂肪組織の主要な代謝経路



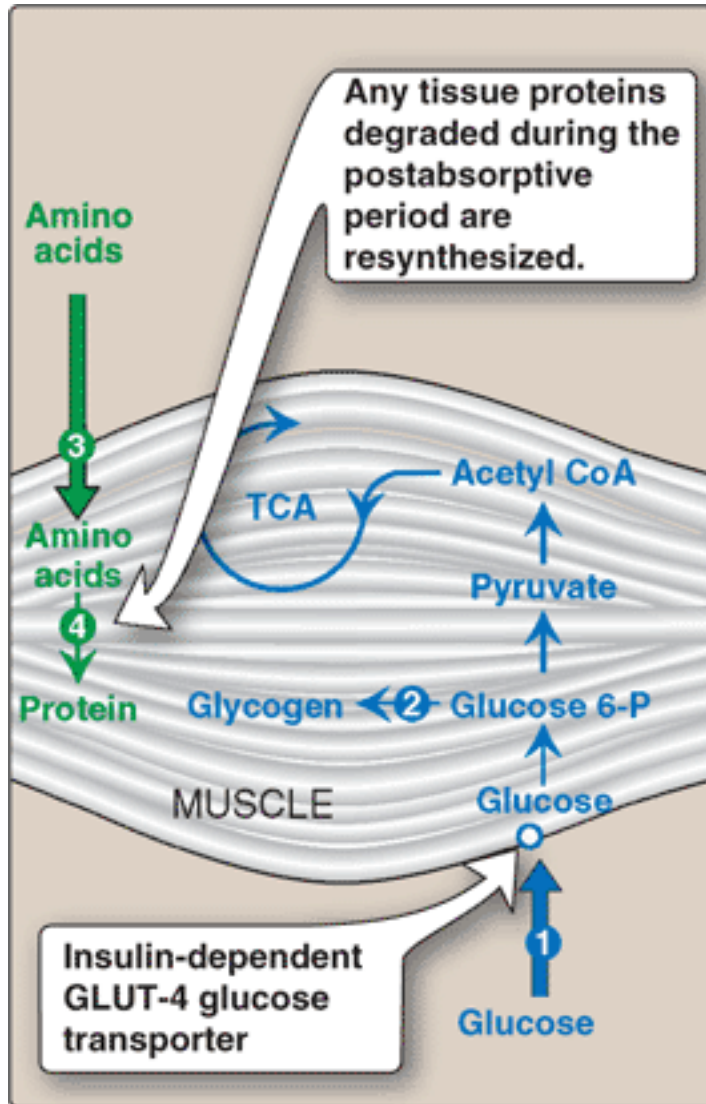
摂食時の静止期骨格筋：糖質代謝

- 1. グルコース輸送の上昇
- 2. グリコーゲン合成の上昇

摂食時の静止期骨格筋：アミノ酸代謝

- 1. タンパク質代謝の上昇
 - アミノ酸取込、タンパク質合成↑
 - 空腹時に分解されたタンパク質を補充
- 2. 分枝アミノ酸取込の上昇
 - ロイシン、バリン、イソロイシン

吸収相骨格筋： 主要な代謝経路



アミノ酸



タンパク質の再合成
グルコースの分解
グリコーゲン合成

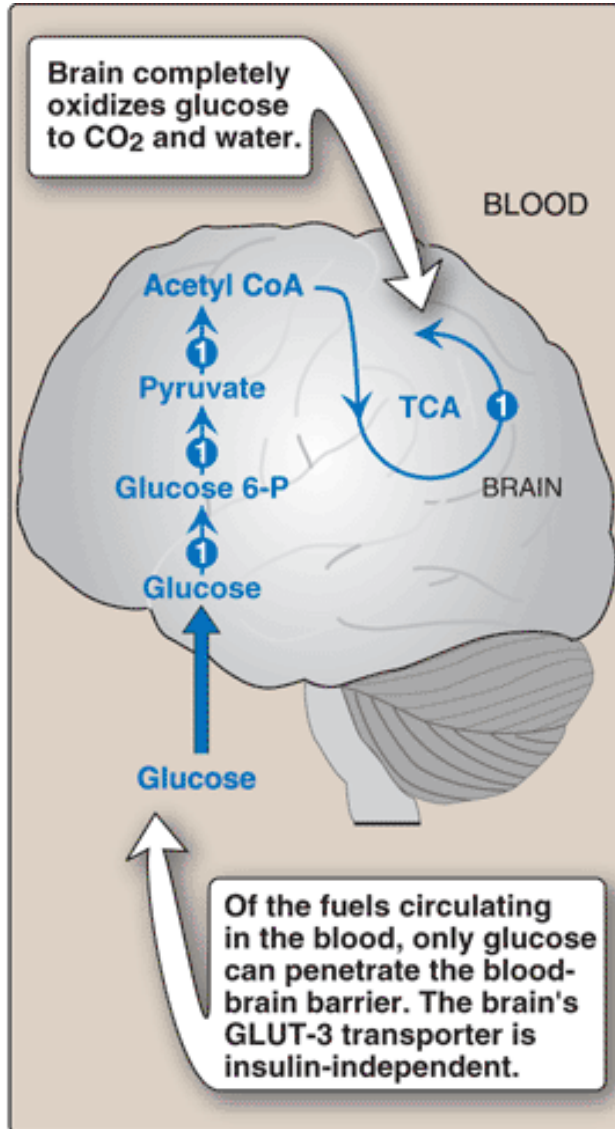


GLUT-4トランスポーター



インスリン依存性
グルコース

吸収相での脳： 主要な代謝経路



脳細胞ではグルコースの完全な分解が行われる。

↑
GLUT-3トランスポータ
インスリン非依存性

↑
血液脳関門

↑
グルコース

図24. 8

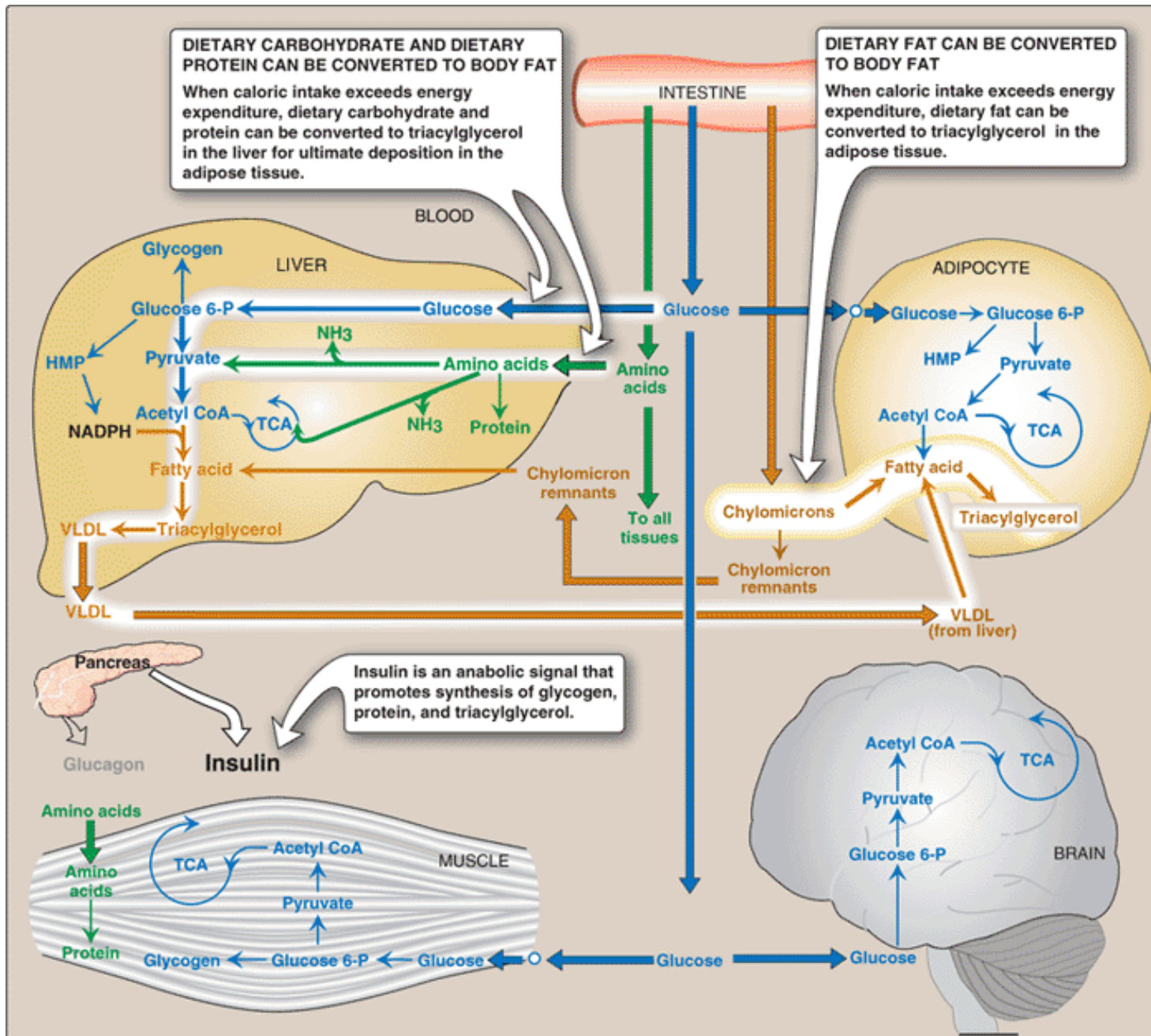


図24.8 脂肪への変換に注目

空腹時の代謝の概要

- 異化相
 - TAG、グリコーゲン、タンパク質の分解
- 1. 血中グルコース濃度の維持（脳や赤血球のため）
- 2. 脂肪酸を脂肪組織から動員し、肝臓でケトン体を合成して放出

貯蔵エネルギーの所在

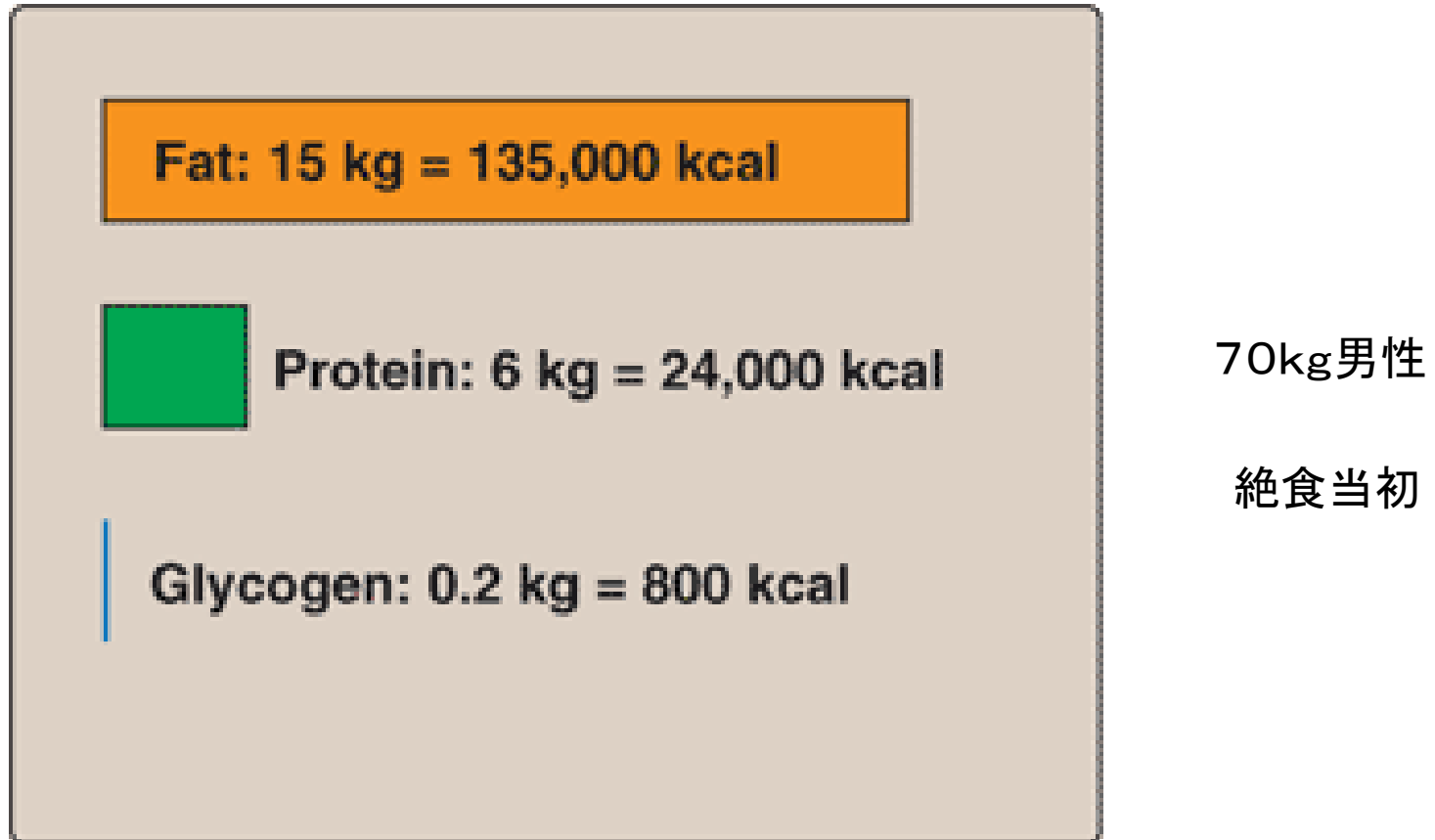


図24. 9

空腹時の肝臓：糖質代謝

- 1. グリコーゲン分解の上昇
 - 10～18時間でほとんど消費
- 2. 糖新生の上昇

空腹時の血糖の由来

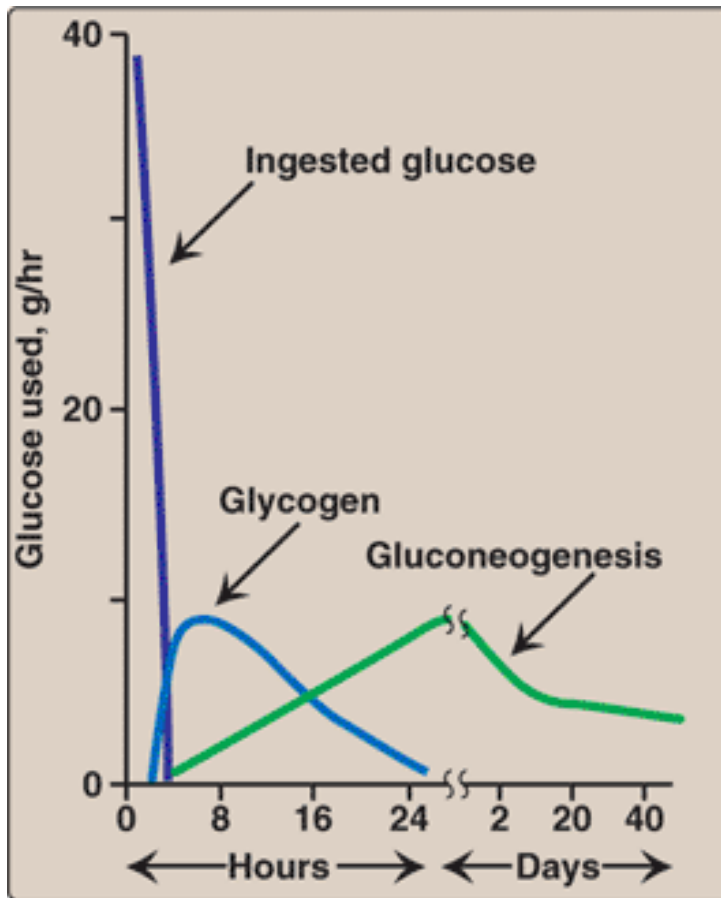


図24. 10

空腹時の肝臓： 脂肪代謝

- 1. 脂肪酸代謝の上昇
 - β 酸化の促進
 - アセチルCoAカルボキシラーゼの不活性化
 - マロニルCoAの低下
 - カルニチンパルミトイルトランスフェラーゼ (CPT-I) の抑制消失
- 2. ケトン体合成の上昇
 - アセチルCoA (\leftarrow β 酸化) の濃度上昇による

ケトン体合成の上昇

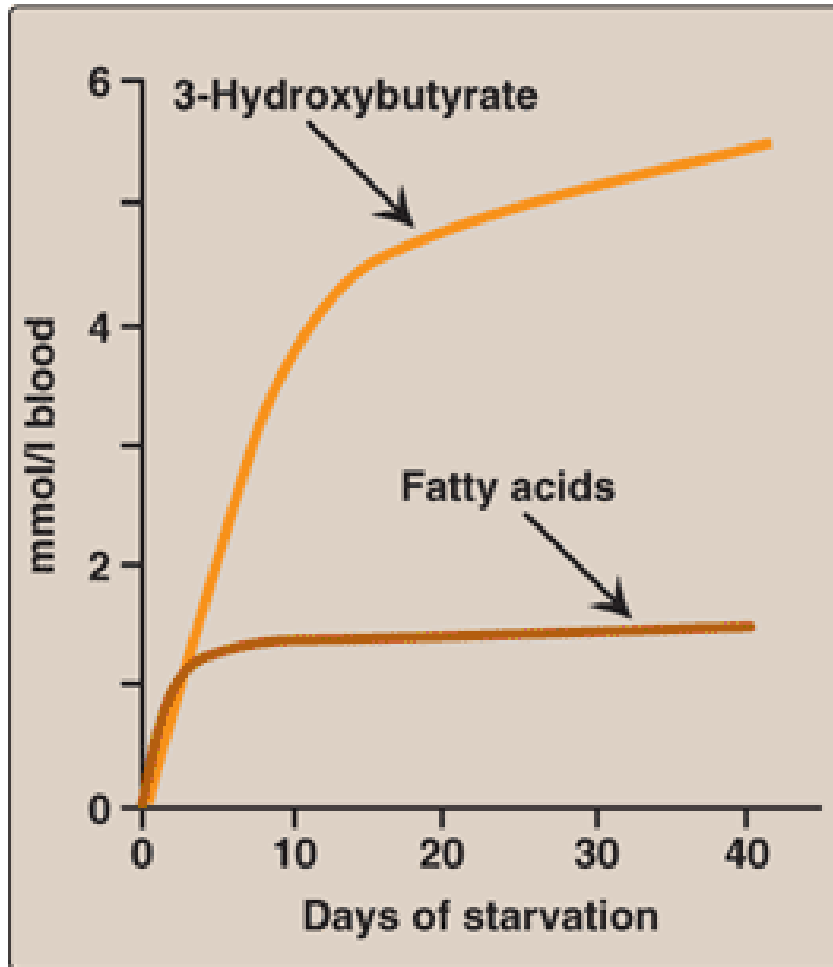
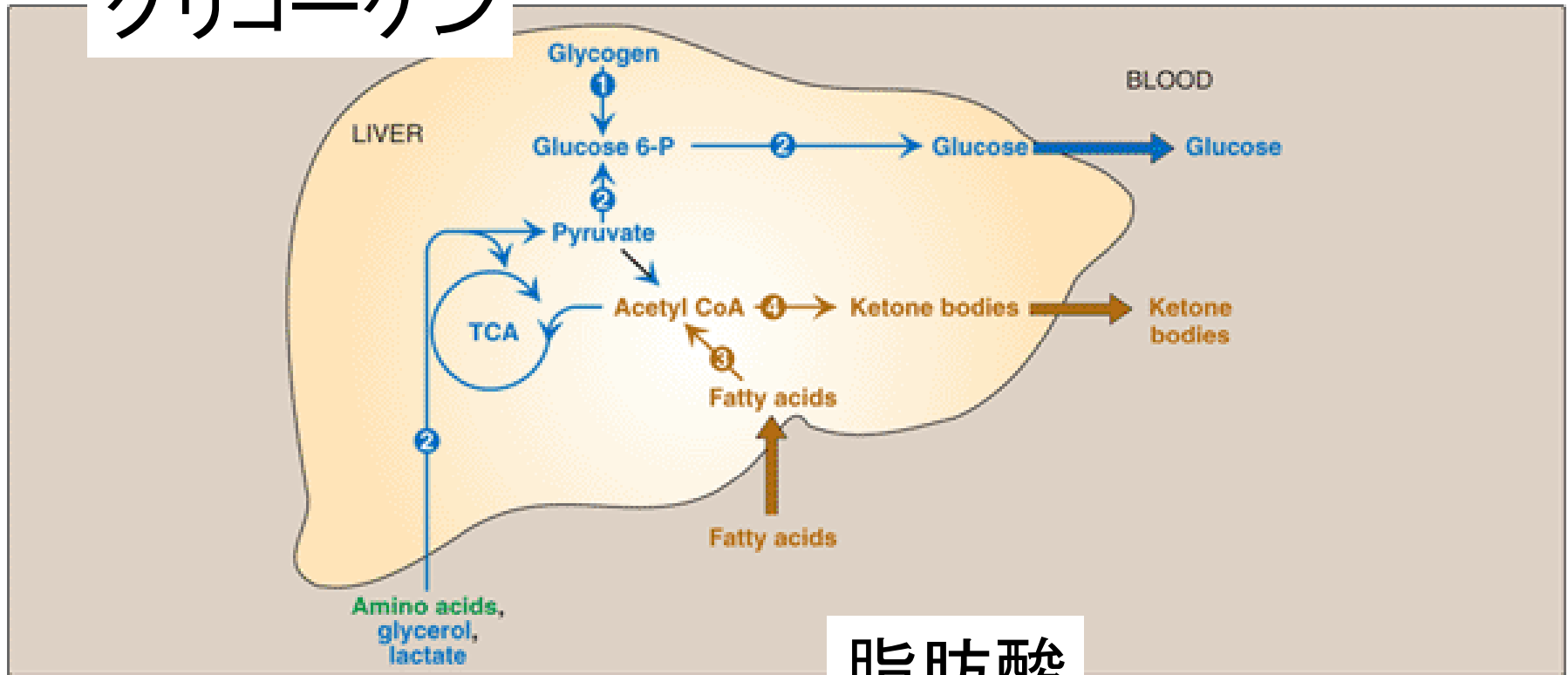


図24. 12

空腹時の肝臓の代謝経路

グリコーゲン



脂肪酸

アミノ酸
グリセロール
乳酸

図24. 11

空腹時の脂肪組織

- 糖質代謝： 抑制（←血中インスリン低下）
- 脂肪代謝：
 - 1. TAG分解の上昇
 - ホルモン感受性リパーゼ
 - 2. 脂肪酸放出の上昇
 - 3. 脂肪酸取込の低下
 - リポタンパク質リパーゼの活性低下

空腹時の静止期骨格筋

- 糖質代謝： 抑制 (← 血中インスリン濃度↓)
- 脂質代謝：
 - 脂肪酸とケトン体を利用 (～ 絶食後2週間)
 - 脂肪酸を利用 (3週間～) → 血中ケトン体濃度さらに上昇
- タンパク質代謝：
 - タンパク質分解の亢進 → 肝臓での糖新生
 - 脳のエネルギー源がグルコースからケトン体に切り替わるにつれ、グルコースの必要性が低下し、骨格筋でのタンパク質分解が低下

空腹時の脳の代謝

ケトン体

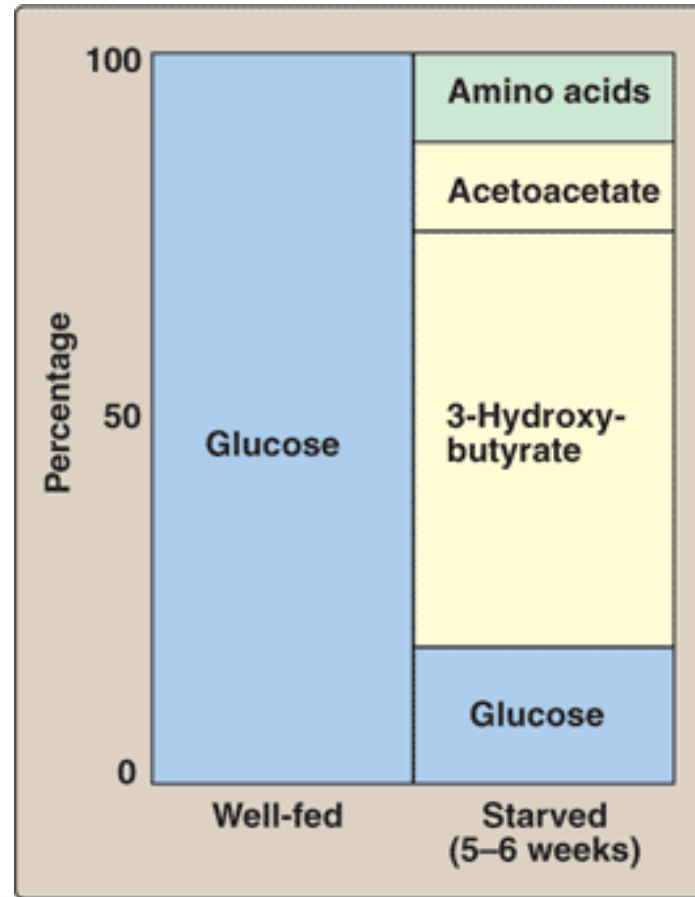
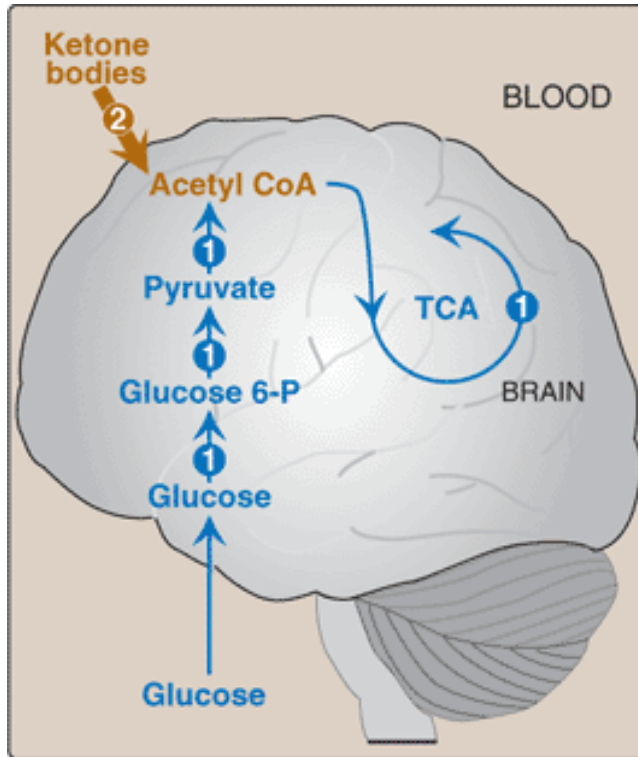


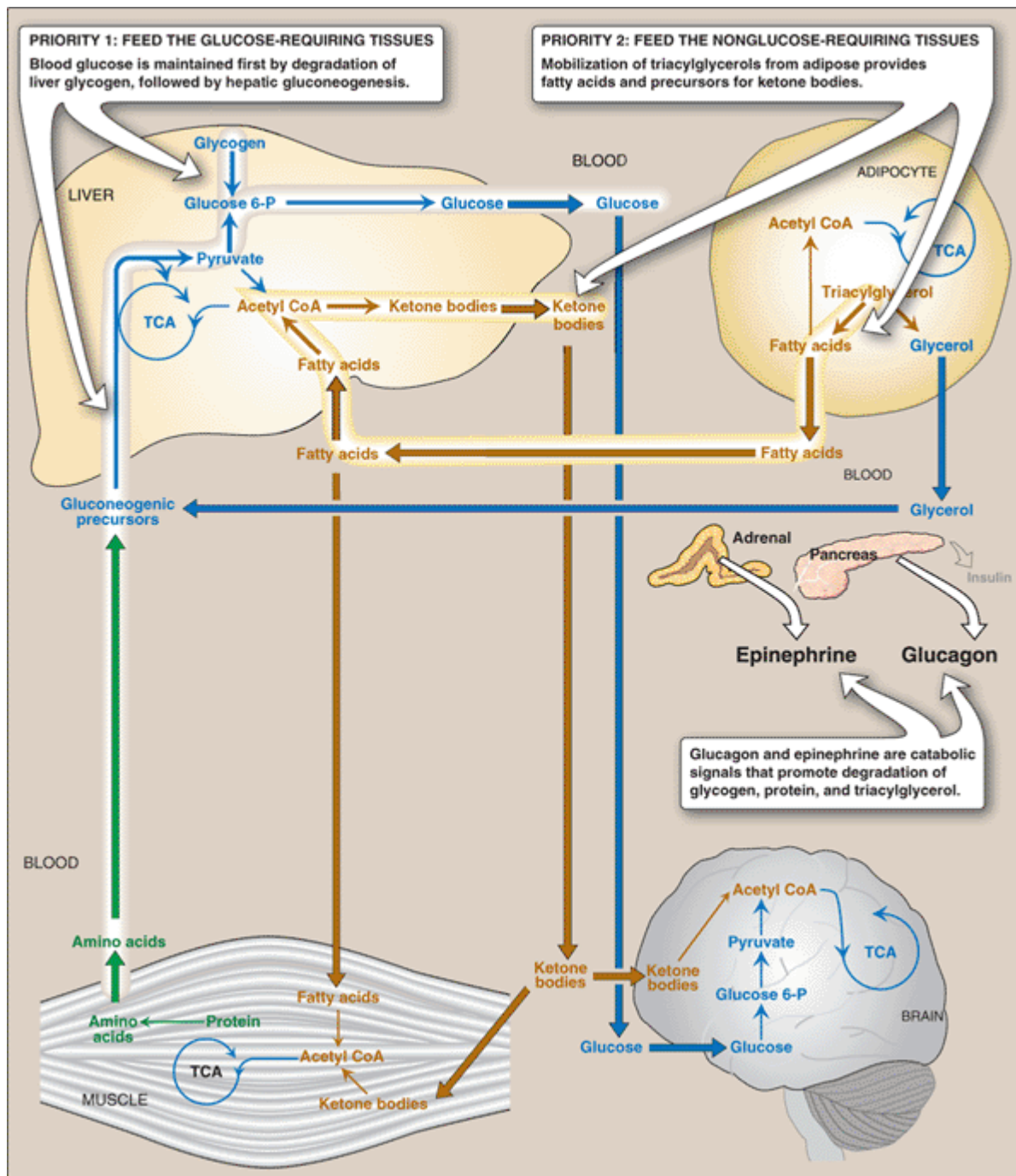
図24. 15、16

絶食時(5~6週)

空腹時の腎臓

- 糖新生
- ケトン体の産生にともなうアシドーシスの補正

グリセロールとアミノ酸が糖新生に使われるようになる



脂肪の分解とケトン体の生成・利用に注目

図24. 17