

血糖調節

Control of Blood Glucose

杉本あゆみ, 會川義寛, 黒澤美枝子

Ayumi SUGIMOTO, Yoshihiro AIKAWA and Mieko KUROSAWA

(お茶の水女子大学ライフサイエンス, 国際医療福祉大学)

1. ホメオスタシス

19世紀フランスの Claude Bernard は、身体の外側の環境である外部環境に対して、直接細胞が接する身体の内側の環境を内部環境と呼んだ。そして内部環境は、神経系や内分泌系の調節により恒常性が保たれているとした。その後、アメリカの Walter B. Cannon は、内部環境は外部環境からの刺激によって常に変動しているが、一定範囲内で恒常性が維持されているとし、そのような生体の恒常性をホメオスタシス (homeostasis) と呼んだ。身体の細胞が正常に機能していくためにホメオスタシスの維持は不可欠であり、ホメオスタシスの維持機構によって内部環境の pH, 浸透圧, グルコースやアミノ酸などの栄養素, 酸素, 温度等が一定に保たれている。本稿では、生体のエネルギー源として重要な血糖の調節機構について述べる。

2. 血糖調節

血液中に最も多く含まれる単糖類はグルコースであり、多くの組織のエネルギー源となっている。血液中のグルコースは血糖と呼ばれる。食事や運動など血糖値を変化させる要因は多数存在するが、血糖値は正常で 60~100mg/dl に維持されている。血糖のレベルは、身体の種々の部位に存在するグルコースレセプターによって感知される(図1)。例えば、膵臓のランゲルハンス島β細胞に存在するグルコースレセプターが

高血糖により刺激されると、同細胞からのインスリン分泌が促される。その他にも、肝臓、十二指腸にグルコースレセプターが存在することが知られており、これらのレセプターの刺激は迷走神経求心性線維を介して中枢神経系に伝えられる。一方、中枢神経系内にもグルコースレセプターを有するニューロンの存在が知られている。Oomura(1973)は、グルコースの上昇に反応して放電頻度の増加を起こすニューロンをグルコース受容ニューロン、逆に放電頻度の減少を起こすニューロンをグルコース感受性ニューロンと呼んだ。グルコース受容ニューロンは、視床下部の腹内側核(満腹中枢)、背内側核、室傍核、延髄の孤束核、迷

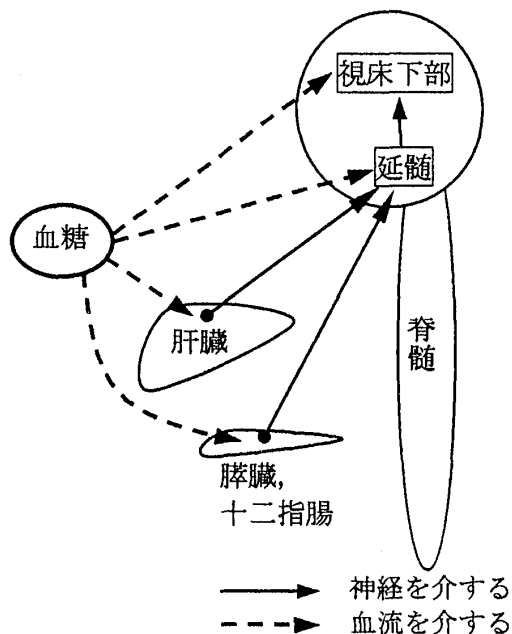


図1 グルコースレセプターの存在部位と情報伝達経路

走神経背側運動核、最後野に、他方、グルコース感受性ニューロンは視床下部の外側野(摂食中枢)、背内側核、室傍核、延髄の孤束核、最後野に存在することが知られている。

これらのグルコースレセプターからの情報により、直接、あるいは神経やホルモンを介して間接的に、血糖調節に関わるホルモン分泌が変化する。血糖値を下げるホルモンにはインスリンがあり、血糖値を上げるホルモンにはグルカゴン、糖質コルチコイド、アドレナリン、成長ホルモン(GH)などがある(図2)。これらのホルモンには血糖調節以外にも様々な作用があるが、本稿ではこれらのホルモンの血糖調節に関わる作用とその分泌調節について述べる。

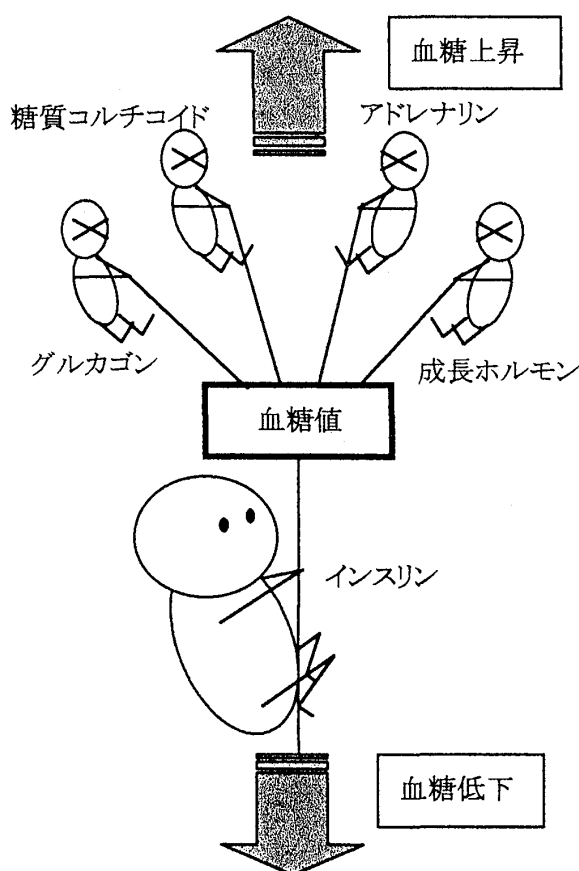


図2 血糖調節ホルモンとその働き

(1)インスリン

①作用

インスリンは膵臓ランゲルハンス島β細胞から分泌される。インスリンは肝臓や筋、脂肪組織に働きかけて血液中のグルコースを減らし、血糖値を下げる方向に働く唯一のホルモンである(図2, 3)。余分なグルコースは通常、肝臓でグリコーゲンに変えられて貯蔵されているが、インスリンはこのグリコーゲン合成を促進すると共にグリコーゲン分解を抑制する。また、アミノ酸、乳酸、グリセロールからグルコースを作り出す糖新生も抑制し、肝臓や脂肪組織のグルコースを脂肪に変換するのを促す。インスリンはまた、筋や脂肪組織などにおいてグルコースの細胞内取り込みを促進し、血

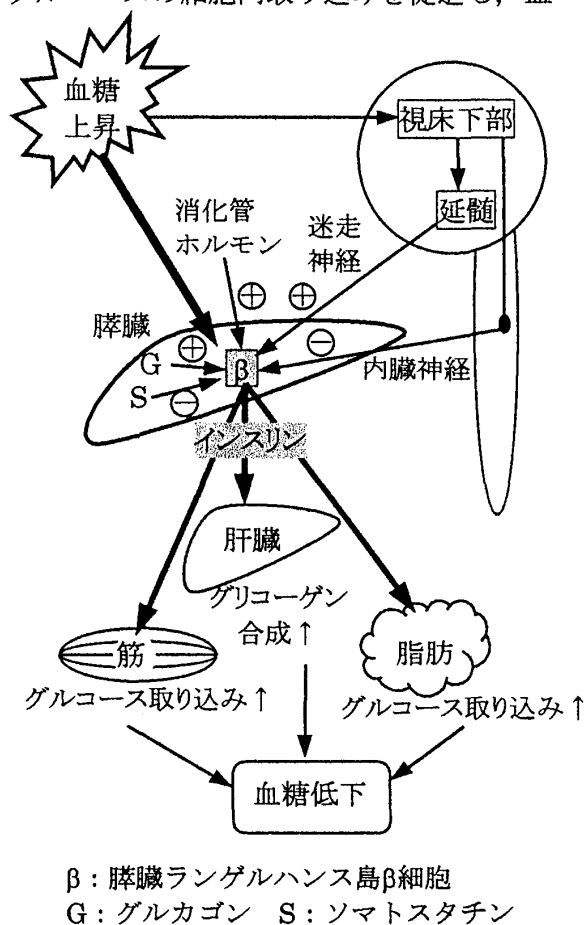


図3 インスリンの作用と分泌調節

糖を低下させる（ただし脳，肝臓および中枢神経系はインスリンがなくてもグルコースを細胞内に取り込む事ができる）。

②分泌調節

膵臓ランゲルハンス島 β 細胞は，血糖値の変動を直接感知し，インスリンの分泌を調節する．すなわち，血糖上昇が直接インスリン分泌を促進する．また，迷走（副交感）神経の興奮を介して，インスリン分泌が促進される事も知られている．その他に，セクレチン，コレシストキニン，ガストリン，胃抑制ペプチドなどの消化管ホルモンやアミノ酸，さらにランゲルハンス島 α 細胞から分泌されるグルカゴンもインスリン分泌を促進する．一方，内臓（交感）神経の興奮によってインスリン分泌は α -アドレナリン作動性受容体を介して抑制される．内臓神経には， β -アドレナリン作動性受容体を介してインスリン分泌を促進する作用もあるが，通常は α -アドレナリン作動性受容体を介する抑制機構が優位に働く．また，同じ膵臓から出るソマトスタチンはインスリン分泌を抑制する（図5）。

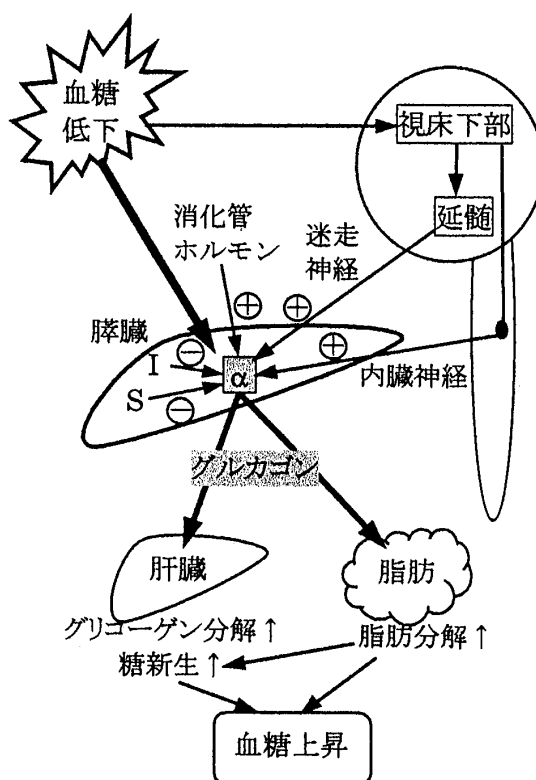
(2)グルカゴン

①作用

グルカゴンは膵臓ランゲルハンス島 α 細胞から分泌され，インスリンとは拮抗的に働く．肝臓でグリコーゲンを分解してグルコースを増やしたり，糖新生を促進したりする（図4）．また，肝臓や脂肪組織で中性脂肪の分解を促進する．中性脂肪が分解されると，グリセロールと脂肪酸ができる．グリセロールと脂肪酸はともに肝臓における糖新生に利用される．これらの作用の結果，血糖値が上がる．

②分泌調節

ランゲルハンス島 β 細胞は，高血糖時にはGABA(ガンマアミノ酪酸)を放出して， α 細胞からのグルカゴン分泌を抑制しているが，低血糖時にはその抑制はずれ，グルカゴン分泌が増加する．また，グルカゴン分泌は，内臓神経の興奮を介しても調節される．この場合， β -アドレナリン作動性受容体を介してグルカゴン分泌は促進， α -アドレナリン作動性受容体を介して同分泌は抑制される．ただし，内臓神経を刺激した場合， β -アドレナリン作動性受容体の刺激効果の方が優位に表われ，グルカゴン分泌は増加する．コレシストキニンやガストリンなどの消化管ホルモン，アミノ酸はグルカゴン分泌を促し，膵臓からのインスリンやソマトスタチンはグルカゴン分泌を抑制する．興味深いことに，グルカゴン分泌は交感神経のほか，迷走神経の興奮によっても増加する．



α ：膵臓ランゲルハンス島 α 細胞

I：インスリン S：ソマトスタチン

図4 グルカゴンの作用と分泌調節

膵臓ランゲルハンス島の α , β , δ 細胞からはそれぞれグルカゴン, インスリン, ソマトスタチンの3種類のホルモンが分泌されるが, これらは互いに分泌調節をする. 例えば, 血糖上昇時にはインスリンが分泌されるが, ソマトスタチンも同時に分泌されてインスリン分泌を抑制する方向に働く(図5). 膵臓は自分自身でグルコース濃度を感知しインスリンやグルカゴンを分泌するが, それに加えて膵臓内のホルモン間で各ホルモンの分泌が過剰にならないように調節しているのである.

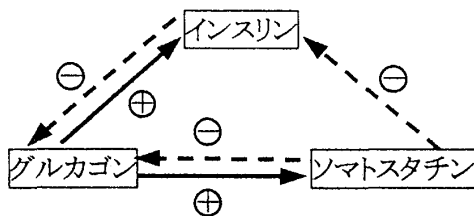


図5 膵臓内でのホルモン相互分泌調節

(3)糖質コルチコイド

糖質コルチコイドは, 副腎皮質から分泌される. 糖質コルチコイドにはコルチゾール, コルチコステロンなどがある.

①作用

肝臓において, アミノ酸, 乳酸, グリセロールからグルコースを作り出す糖新生を促進する(図6). また, 筋などの組織に作用して, 蛋白質分解を促進し, 肝臓へアミノ酸を供給したり, 脂肪組織に作用して脂肪分解を促し, 肝臓へ脂肪酸を供給する事で糖新生をさらに促進する. そして筋や脂肪組織など多くの組織でのグルコース利用を抑制して, 血糖値を上げる.

②分泌調節

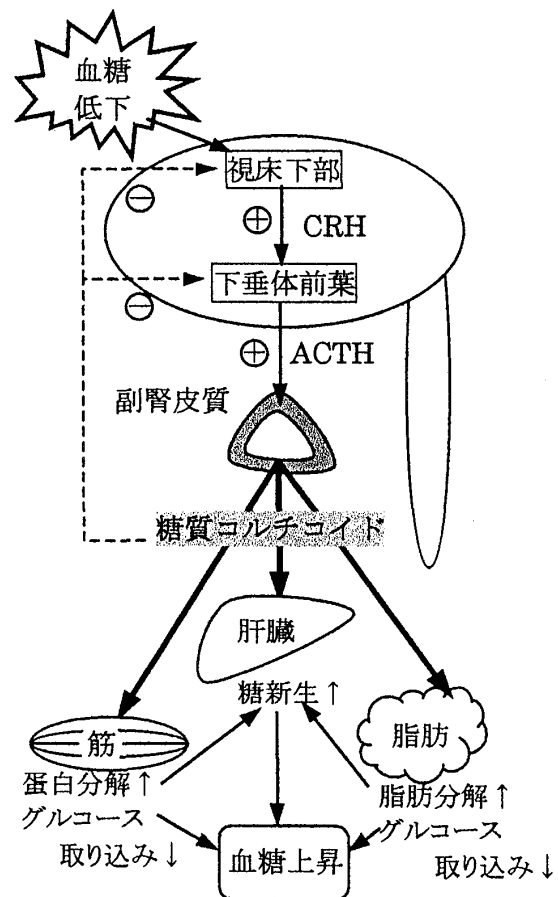
血糖値が低下すると, 視床下部室傍核から CRH (コルチコトロピン放出ホルモン) が放出される. それを受けて, 下垂体前葉

から ACTH (コルチコトロピン) が放出され, 副腎皮質から糖質コルチコイドの分泌が促進される. そして, 糖質コルチコイドは負のフィードバックにより CRH, ACTH の分泌を抑制する.

(4)アドレナリン

①作用

副腎髄質からは, アドレナリンとノルアドレナリンが分泌される. 両ホルモン共に血糖値を上げる作用を持つが, ノルアドレナリンはアドレナリンと比べてその作用は非常に弱い. 更にアドレナリンとノルアドレナリンの副腎髄質からの分泌比も約4:1と圧倒的にアドレナリン分泌の方が多いため, ここではアドレナリンについて述べる.



CRH : コルチコトロピン放出ホルモン

ACTH : コルチコトロピン

図6 糖質コルチコイドの作用と分泌調節

アドレナリンは、肝臓や筋でのグリコーゲン分解を促進し、脂肪組織での中性脂肪の分解を促進する(図7)。脂肪分解によってできた脂肪酸は糖新生を促進する。この結果、血糖値が上がる。

②分泌調節

内臓神経の興奮を介して副腎髄質のアドレナリン分泌を促進する。

(5)成長ホルモン (GH)

①作用

GHは下垂体前葉から分泌される。GHは肝臓でのグリコーゲン分解を促進し、血中へのグルコース放出を促す。また、脂肪組織での脂肪分解を促し、糖消費を抑制する(図8)。さらに、筋ではグルコースの取り込みを抑制し、血糖値を上げる。GHのこのような作用により、血糖値が上昇し、その結果、様々な組織に栄養を供給して成長を促す。

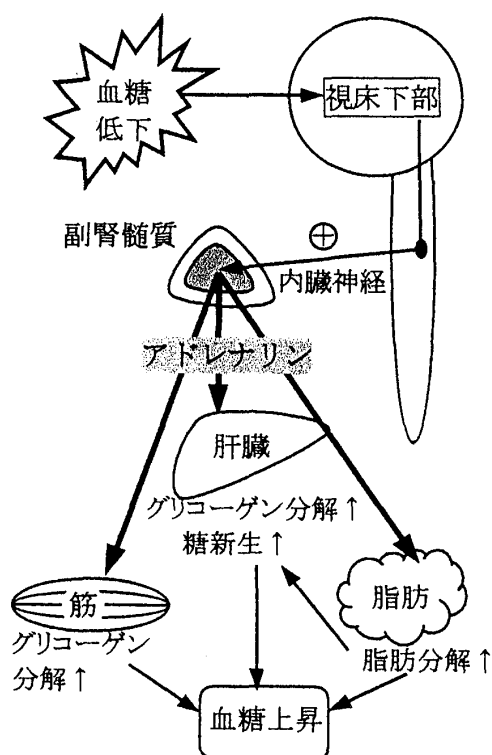


図7 アドレナリンの作用と分泌調節

②分泌調節

視床下部弓状核からGRH(成長ホルモン放出ホルモン)が放出され、GHの分泌が促進される。一方、視床下部脳室周囲核から放出されるGIH(成長ホルモン抑制ホルモン)によりGHの分泌は抑制される。

3.血糖調節異常—糖尿病—

上述のように、血糖値は種々のホルモンの作用により調節されている。しかし、これらのホルモン分泌が異常をきたすと、高血糖あるいは低血糖が現れる。血糖調節異常の中で特に有名なのは糖尿病であり、糖尿病はインスリンの欠乏・低下、あるいはインスリンに対する組織の反応性の欠如・低下によって起こる代謝異常である。通常、

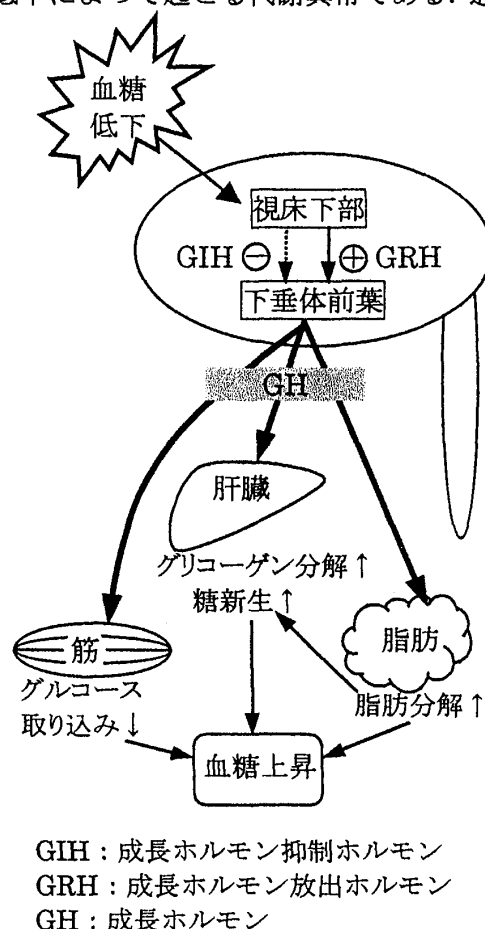


図8 成長ホルモンの作用と分泌調節

腎臓の糸球体において血液からろ過されたグルコースは、近位尿細管で 100%再吸収されるので、尿中に排出される事はない。しかし、血糖値が著しく高くなり、再吸収能の限界を超えると (200mg/dl 以上)、再吸収しきれなかった分のグルコースが尿中に排出される。これが糖尿である。糖尿病は、主に 2 つに分けられる。インスリン依存型とインスリン非依存型である。インスリン依存型はインスリンの量が少なく、正常な血糖調節が行われないうちに起こる。一方、インスリン非依存型は、慢性的に過食を続けている肥満のヒトに多い。このようなヒトにおいては、慢性的にインスリン分泌が高まる結果、インスリン受容体の数が減り、インスリン分泌は正常であっても高血糖の状態になる。症状としては、多尿、多飲、口渴などがある。

4. まとめ

グルコースは様々な組織のエネルギー源であり、我々の生存に欠かせない物質である。そのため血糖は上述したように、種々のホルモンの作用によって常に一定レベルに保たれている。すなわち、インスリンは血糖値を低下させ、他方、グルカゴン、糖質コルチコイド、アドレナリン、成長ホルモンは血糖値を上昇させる(図 2)。これらのホルモン分泌は、血糖値そのものによって調節されるばかりではなく、迷走神経や内臓神経を介して調節されている。したがって、血糖調節は内分泌器官と中枢神経系による全身的なホメオスタシス維持機構であり、ホメオスタシスが崩れると糖尿病などの病気にかかってしまうのである。

血糖の調節には、各種内分泌器官の他、さらに肝臓も重要な関与をする。肝臓は各種ホルモンの作用により、グリコーゲンの

合成・分解を行っていて、血糖調節をする。この場合本稿では述べなかったが、肝の代謝調節に、迷走神経ならびに交感神経が関わっていることも知られている(生活工学研究、本号、肝臓の構造と機能の項を参照)。血糖調節は更に摂食の調節にも結びつく。すなわち、血糖が下がってくると空腹感を覚え摂食の欲求が高まる。逆に血糖が上がると満腹感を覚えて摂食を中止する。満腹感には時に情緒的にも満足感・幸福感を生み、我々の生活を豊かにする。このように我々の身体の調節機構は、多くの機能と深く結びつきながら、ホメオスタシスを保っているのである。

参考図書

- 1) 伊藤眞次著「内分泌学第 3 版」理工学社, 1986.
- 2) Oomura, Y.: Central mechanism of feeding. In: *Advances in Biophysics*, 5 (ed. Kotani, M.), 65-142, Tokyo Univ. Press, Tokyo, 1973.
- 3) 大村裕, 坂田利家著「脳と食欲一頭で食事をする」共立出版, 1996.
- 4) Ganong, W.F 著 星猛ら訳「医科生理学展望 原書 19 版」丸善, 2000.
- 5) 貴邑富久子, 根来英雄著「シンプル生理学」南江堂, 1996.
- 6) 佐藤昭夫, 佐藤優子, 五嶋摩理著「自律機能生理学」金芳堂, 1995.
- 7) Shimazu, T.: Reciprocal innervation of the liver: its significance in metabolic control. *Adv Metab Disord*, 10, 355-384, 1983.
- 8) 島津孝, 斉藤昌之編「神経と代謝調節」朝倉書店, 1988.
- 9) 問田直幹, 内園耕二, 伊藤正男, 富田忠雄「新生理学上巻第 5 版」医学書院, 1982.
- 10) 廣重力, 佐藤昭夫編「新生理科学体系(第 20 巻) 内分泌・自律機能調節の生理学」医学書院, 1990.