

肝臓の神経性糖代謝調節

Nervous Control of Glucose Metabolism in the Liver

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. はじめに

グルコースは、全ての器官において最も重要なエネルギー源であるが、特に脳においては正常な機能に欠かせない。脳はエネルギー源としてグルコースしか利用せず、しかもエネルギー不足の状態に陥ると脳細胞は不可逆的な機能障害を起こすのである。そのためグルコースは、通常グリコーゲンとして主に肝臓や筋に貯蔵されている。ここで筋に貯蔵されたグリコーゲンが主に筋収縮のエネルギー源として蓄えられているのに対して、肝臓のグリコーゲンは他の組織にグルコースを供給するために蓄えられている。また、ヒトの場合1日の絶食で肝臓に貯蔵しておいたグリコーゲンを使い切ってしまうが、このような場合に新たにグルコースを作り出す糖新生も、腎臓でわずかに行われる以外は全て肝臓で行われる。

本稿では、生体の代謝調節において中心的な役割をする肝臓に焦点を当ててみることにする。今回は前回と同様に肝臓を含むあらゆる組織でのホルモンによる血糖調節について述べたので、今回は自律神経系による肝臓の糖代謝調節について解説する。

2. 肝臓の神経支配

肝臓は横隔膜下に位置する人体最大の臓器であり、胆汁分泌、栄養素の代謝、血漿蛋白合成、解毒作用、免疫作用など様々な機能を持つ。肝臓の下面中央にある溝を肝門と言い、ここから動脈、門脈、神経束が肝臓の中に入り、胆管が出ていく。肝臓は無数の肝細胞からなり、糖の貯蔵や放出など肝臓の働きの主だったものは、この肝細胞で行われる。肝細胞の傍らには、内皮細胞とマクロファージ由来の Kupffer 細胞で

囲まれた類洞と呼ばれる特殊な毛細血管がある。

肝臓は、交感神経と副交感神経（迷走神経）に豊富に支配されている。肝臓支配の交感神経は第5～12胸髄の側角細胞から出力し、交感神経幹神経節を通り、腹腔神経節でニューロンを替えて大部分は肝動脈に沿って肝門に入る（図1）。交感神経終末は肝動静脈、門脈およびそれらの分枝の血管の他、肝細胞、Kupffer細胞に分布する。

一方、迷走神経は延髄の迷走神経背側運動核から出力し、左右両側の頸動脈に沿って下降後食道に沿って降りてくる。左側頸動脈に沿って下降した神経は、その後食道の前壁を通る（腹側迷走神経幹）。一方、右側頸動脈に沿って下降した神経は食道の後壁を通る（背側迷走神経幹）。肝臓に行く迷走神経の大部分は腹側迷走神経幹から肝臓に直接入り、肝動静脈、門脈やそれらの分枝の他、肝細胞に分布する。両迷走神経幹から腹腔神経節を経由して肝臓に入る枝もある。

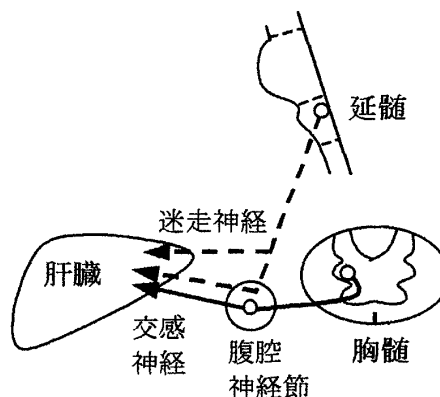


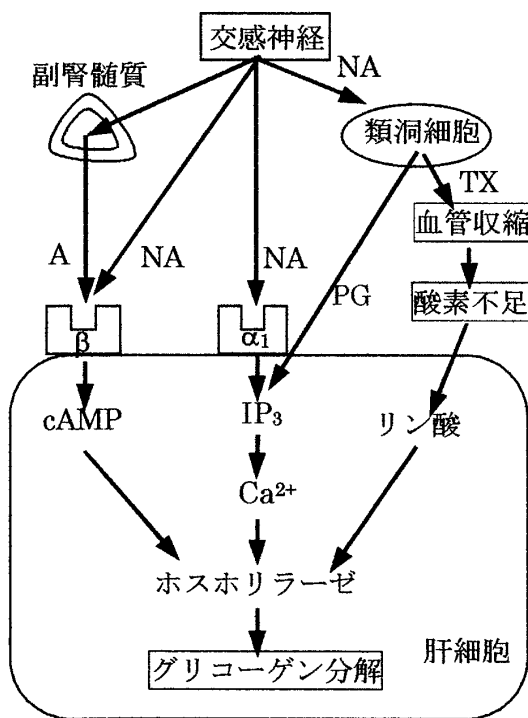
図1 肝臓の神経支配

3. 交感神経

(1) 遠心路

交感神経遠心性神経終末からは、ノルアドレナリン (NA) が放出される。NA は直接、或いは Kupffer 細胞や内皮細胞などの類洞細胞に作用して間接的に肝細胞に作用する (図 2)。NA が肝細胞に直接作用する場合、 β 受容体に作用する系と α_1 受容体に作用する系がある。NA が β 受容体に結合するとサイクリック AMP (cAMP) が生産され、プロテインキナーゼの活性化からホスホリラーゼキナーゼのリン酸化を経て、不活性型のホスホリラーゼ b が活性型のホスホリラーゼ a に変わり、グリコーゲン分解が起こる。副腎髄質から分泌されるアドレナリン (A) もまた肝細胞の β 受容体に作用して同様の効果をもたらす。NA が α_1 受容体に結合すると、イノシトール 3 リン酸 (IP₃) が小胞体からの Ca²⁺ を増加させ、ホスホリラーゼキナーゼのリン酸化に至り、それ以降は β 受容体刺激時と同様の反応が進む。

交感神経が類洞細胞に作用すると、類洞



PG: プロスタグランジン

TX: トロンボキサン

図 2 交感神経遠心路

細胞からプロスタグランジンやトロンボキサンが産生され、プロスタグランジンは肝細胞に作用して IP₃ を増加させて Ca²⁺ を増やし、グリコーゲン分解を促進させる。トロンボキサンは血管収縮を起こして肝細胞を酸素不足の状態にし、リン酸を増加させてホスホリラーゼの効率を上げる。

交感神経遠心性活動は、視床下部腹内側核 (VMH) を電気刺激すると亢進する。また、VMH-交感神経系はグリコーゲン分解だけでなく、糖新生も促進する。肝臓は、グリコーゲンが残っている限りはそれを分解してグルコースを放出するが、飢餓状態になると糖新生によってグルコースを供給する。糖新生の基質としては、筋グリコーゲン分解の結果生ずる乳酸が重要である。糖新生を促進する酵素にホスホエノールピルビン酸カルボキシキナーゼがあるが、VMH-交感神経系はこの酵素を活性化して肝臓での糖新生を促進する。

交感神経を介した経路は様々であり、刺激の種類や程度によってどの経路を通るかという割合は変わってくる。

(2) 求心路

肝臓の交感神経求心性神経は、門脈内圧の情報を中枢に伝えることが知られているが、肝糖代謝機能に関わる求心性情報伝達機能については明らかではない。

4. 副交感神経

(1) 遠心路

迷走神経遠心性神経終末からはアセチルコリン (ACh) が放出される。ACh は肝細胞のムスカリン受容体に作用し、アデニレートシクラーゼを抑制し、cAMP を減少させる (図 3)。すると、ホスホプロテインホスファターゼが活性化し、不活性型のグリコーゲン合成酵素 b を活性型の合成酵素 a に変え、グリコーゲン合成が促進する。迷走神経遠心性活動は、視床下部外側野 (LH) の刺激によって亢進することが分かっている。

(2) 求心路

腹部の迷走神経の 75~90% は求心性神経

であることが知られており、肝臓に分布している神経についても同様に、ほとんどが求心性神経だと考えられている。

迷走神経求心路は内臓中の血糖濃度の情報を中枢神経系に伝え、反射性に肝臓の糖代謝機能を変化させる。すなわち門脈中の血糖値が上がると、迷走神経求心性活動が減少する。すると、肝臓へ行く交感神経遠心性活動は抑制され、逆に迷走神経遠心性活動は亢進し、グリコーゲン合成が促進する。グルコースが求心性神経活動を抑えるのは、細胞内に入ったグルコースがATPを産生させ、Naポンプの活動を高めてNa²⁺を細胞外に排出させる機構によると考えられている(図4)。

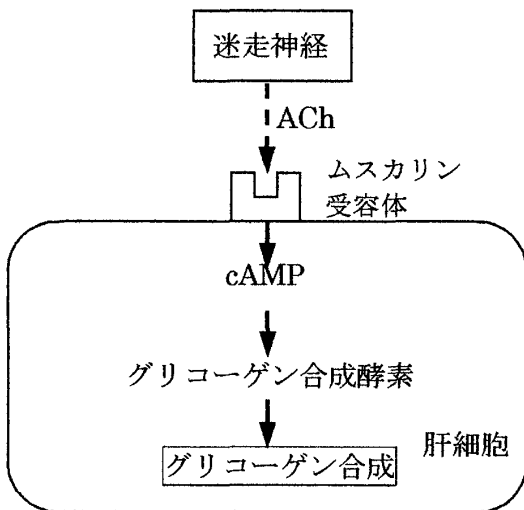


図3 迷走神経遠心路

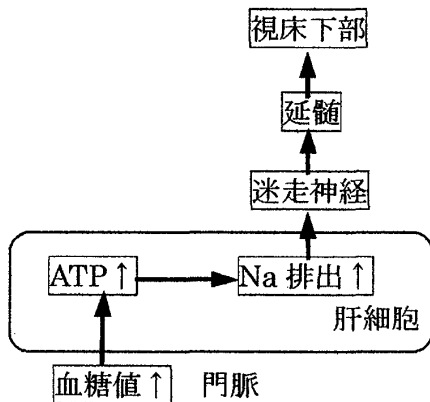


図4 迷走神経求心路

5. 摂食時および空腹時の血糖調節

肝臓は上述のように交感神経並びに副交感神経の作用により、血中へのグルコース放出を調節しているが、交感神経や副交感神経の遠心性活動は血糖にどのように反応して調節されているのであろうか。その例として摂食により血糖が上昇した場合と、空腹により血糖が低下した場合について考えてみる。この場合、肝自律神経の他、摂食・空腹時の肝糖代謝調節に関わるホルモン分泌調節についても考察する。

摂食によって血糖値が上昇すると前述の肝迷走神経求心路が反応するばかりではなく、脳内のグルコース感受性ニューロン(グルコースの上昇に反応して放電頻度の減少を起こすニューロン) 或いはグルコース受容ニューロン(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) が刺激される。その結果、肝交感神経遠心性活動は抑制され、また副腎交感神経遠心性活動も抑制されてアドレナリン分泌が減少する。一方、肝迷走神経遠心性活動は亢進する。これを受けて肝臓ではグリコーゲン合成が促されて血糖値を下げようとする(図5)。また、膵臓では血糖上昇自体が膵β細胞を刺激してインスリン分泌を促す他に、舌の甘味受容器、腸管のグルコース受容器などからの情報により迷走神経膵臓枝

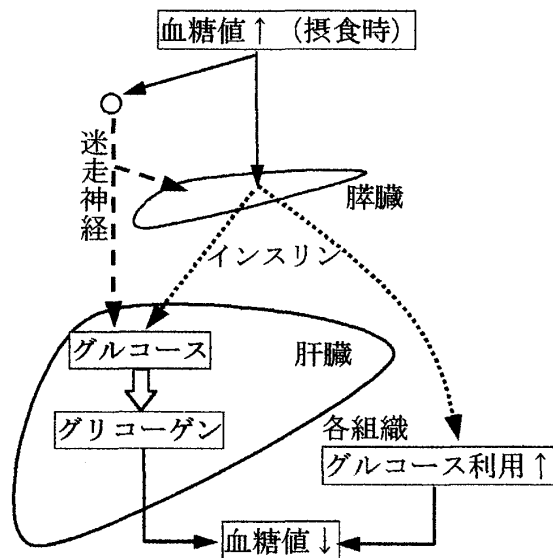


図5 摂食時血糖調節

の活動が亢進してインスリン分泌が促進する。インスリンによって肝臓でのグリコーゲン合成が促される他、他の組織でのグルコース利用が促され、全て血糖値を下げる方向に働く。

反対に空腹で血糖値が下がった場合は、脳内のグルコース感受性あるいは受容ニューロンが上述の場合と逆に反応し、交感神経遠心性活動の亢進およびそれに伴うアドレナリン分泌の促進、迷走神経遠心性活動の抑制が起こる。また膵臓のグルカゴン分泌の促進、インスリン分泌の抑制も起こり、肝臓でのグリコーゲン分解が促される(図6)。その結果、肝臓からグルコースが放出され、血糖値を上昇させる。

6. まとめ

血糖調節には自律神経や各種ホルモンが関わっており、血糖変動にすばやく対応するのが神経で、ホルモンは長期的にそれを維持するように働くと考えられている。交感神経の血糖調節系や血糖上昇ホルモンの種類が、血糖を低下させる系と比べて豊富であることは、血糖が生体にとって欠かせないものであることを示唆していると思われる。

血糖上昇反応は大量の出血や拘束ストレス時などにおいて交感神経活動の亢進と共

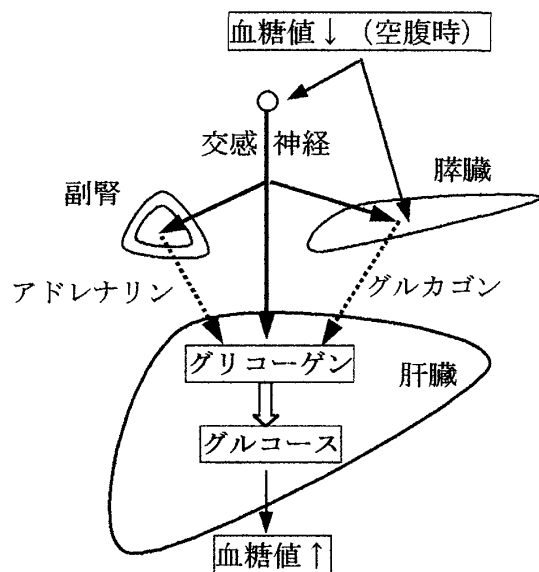


図6 空腹時血糖調節

に起きることが知られているが、他の刺激の血糖におよぼす影響についてはあまり知られていない。また、糖尿病患者においては肝迷走神経のニューロパチー(神経組織の病変)が肝グルコース産生の過剰に関わっていることも示唆されているが、その詳細は不明である。今後、生理的或いは糖尿病など病的な状態下において肝臓糖代謝機能がどのように自律神経性に調節されているかについて、さらに検討していくことが必要であると思われる。

参考文献

- 1) Bollen M, Keppens S and Stalmans W: Specific features of glycogen metabolism in the liver, *Biochem. J.*, 336,19-31,1998.
- 2) Elliott WH, Elliott DC 著(清水孝雄, 工藤一郎訳): 生化学・分子生物学, 東京化学同人, 1997.
- 3) Francesco A, Carlo C, Fabio F and Francesco T: Cholinergic nerves in the human liver. *histochemical Journal*, 13, 419-424,1981.
- 4) Gardemann K, Puschel GP and Jungermann K: Nervous control of liver metabolism and hemodynamics, *Eur. J. Biochem*, 207, 399-411, 1992.
- 5) 岩井将, 嶋津孝: 肝酵素の中樞神経支配, *内分泌・糖尿病科*, 1(3), 339-346, 1995.
- 6) Lutt WW: Hepatic nerves: a review of their functions and effects, *Can. J. Physiol. Pharmacol*, 58, 105-123, 1980.
- 7) 新島旭: 自律神経系, *日本臨床* 48・1990年増刊号, 150-158, 1990.
- 8) Nonogaki K: New insights into sympathetic regulation of glucose and fat metabolism, *Diabetologia*, 43(5), 533-549, 2000.
- 9) 佐藤昭夫, 佐藤優子, 五嶋摩理著: 自律機能生理学, 金芳堂, 1995.
- 10) 嶋津孝, 齊藤昌之編: 神経と代謝調節, 朝倉書店, 1988.
- 11) 嶋津孝: 自律神経系と代謝制御, *自律神経*, 32(4), 327-336, 1995.
- 12) 嶋津孝: 血糖調節と神経系, *CLINICAL NEUROSCIENCE*, 14(12), 25-29, 1996.
- 13) Yamaguchi N: Sympathoadrenal system in neuroendocrine control of glucose: mechanisms involved in the liver, pancreas, and adrenal gland under hemorrhagic and hypoglycemic stress, *CAN. J. Physiol. Pharmacol.*, 70, 167-206, 1992.