

# 内分泌代謝学入門

改訂6版

近畿大学教授

近畿大学名誉教授

大野恭裕・青木矩彦著

甲状腺

一般内分泌学

視床下部 脳下垂体

Ca代謝と副甲状腺

副腎

血管系ホルモン

膵 糖尿病

性腺 その他

脂質 尿酸 グリコーゲン

## 改訂 6 版にあたって

本書は私が近畿大学で教職にあった時に誕生し（初版）、その後在職中に改訂を 5 回重ねる中で成長した。最後の改訂は退官する年度の 3 月ギリギリに為され、これ以上の改訂はもうないというけじめであった。サイエンスとしての内分泌学をあくまで理性的連関重視（Reasoning）の中でしかも入りやすい文体にて日本語読本としての効果で伝えること一、これが一貫して単独執筆の動機であった。すなわち、メディアとしての言葉の役割にも意を用いたのであった。この総合姿勢は幸い次第に一般読者を含めて広く評価され、第 5 版を完売するに至った後も続版の要請が全国から少なからず寄せられた。論理思考の習慣を文体に乗せてお届けするという本書の基本精神は近著の一般書『3.11 後の日本のために』（2014 年）においても度々本書（甲状腺の項）の科学的記述を引用するという便宜を提供した。

しかし本書の改版を出すとなると話は別である。定年を機に個別科学から総合智学へとエネルギーの節約と集中を図っていた私にとってバリバリの科学最先端を伝えるべき本書の改版は最早能力に余った。いい加減な改版はしたくないと思っていた処、幸いなことに私の講義を全き様に受け容れ深く理解してくれただ野恭裕教授が立派に育っていた。正に適任と言えた。医学部創設時の第 1 期生から第 27 期生まで私が近畿大学で教えた学生の中で氏は第 2 期生である。今や優れた臨床内分泌学者へと発展成長を遂げた人格者の氏に恰好なこの仕事を 100%委ねるというアイデアは震撼するほどの興奮であった。本書の初版以来ずっとお世話になってきた出版社の村上裕子氏並びに市井輝和社長にお願いした処快諾を得た。大野教授は長い逡巡のあと一つの運命を感じて猛烈な勢いで本書の改訂に取り掛かってくれた。現時点への知の脱皮である。私は堪えてこの改訂には一切口を挟まず大野教授の眼で為される作業を見守ることに徹した。いま出来上がった改訂第 6 版のゲラ刷りに目を通して私は満足を感じている。些か危惧を感じていた点はと其処彼処チェックしてみたが文字通り取り越し苦労であった。大野教授の優しいが芯の強い人格のように困難は先回りして克服されていた。新設医大の教壇で若き日の熱意と信念で教えた最新の内分泌学がその時の学生であった大野恭裕教授によって確かに受け止められてこのように立派な改版書となった。天地に対する感謝である。

それにしても今年は大規模風水害・土砂災害が日本中で多い。3.11 大震災から3年、未曾有の異常気象の顕在化が世界各所で認められているが、自然事象における因果を透見し理解するのは Reasoning の習慣である。他書でかつて10年前に指摘した温室効果ガスと地球温暖化の問題（『生命と倫理』、2004年）は益々今日世界中で露わになり、従来無かったような正に未経験の集中豪雨が年々地球規模で頻発するという事実 (Facts) 一。7月の台風8号はその中心（沖縄近海）から遠く離れた南木曾（なぎそ）に大雨をもたらし、土石流が木曾川支流に押し出して中央線を1ヶ月間不通にした。8月に広島市北部を襲った局地的豪雨は大規模土石流となって多数の住宅を巻き込み、70名を超える死者となった。天災とばかり言っておれない大都市における大変な惨状である。一人一人における論理思考の習慣化、それが社会意識を押し上げその安寧に繋がる日のやがて来ることを切に祈願しつつ長野市にてこの序を記す。

2014年8月

青木矩彦

## 初版の序

内分泌学は古典的内分泌学の時代から神経学、免疫学、サイトカイン学を裾野に巻き込んだ広義内分泌学へと発展しつつある。これを理解しようとするれば、かつては上下の段よろしくきちんと整理されていた諸知識、それらを取り出して系統的に憶えこめばよかったものを、最近の急速な科学的知識の増加はこれらを一本の線の関係でとらえることを許さずむしろ錯綜とした相互連関の中でとらえることを要求している。これが自然科学的事象の特徴なのであろう。かつてドグマ的にとらえられていたことの多くが、時代ごとに根底から洗われる結果、新しい解釈へと変更される自然な流れに気づく。それが慧眼であろうと思ひなしてであろうと我々は絶えず増大をやめない知識体系の中で、ある時代の一側面をながめているに過ぎない。このような自然科学の確実なうねりの中に過去、現在、未来、我々はその時代の新しい意味づけを与えられていく。内分泌学も例外ではない。多くの新解釈が古典的内分泌学に付与され、驚きと共に我々はそれを受容して盛り付けて次の世代につなぐ。学生や若い研究者に我々が知識を教えるということはこのような過程を演じることである。内分泌学に例をとれば古典内分泌学の体系や骨格を重視しつつも、それもまた新知識の海の中で再編していく厳しい努力が一方にあるべきで、それが教官の責務といえるであろうか。知識の貪欲な摂取、再編、統一ある視野からの体系化…このような絶えざる過程の中、いわば現時点での必然的放出のごとき小教科書もしくは入門書があったらよいと考えていたが、そのような願いの中で本書を書いた。統一した視点と読みやすい読本的な慣れ慣れしさを心がけた。現時点での新しい知識を多く盛り、それらを羅列ではなく相互連関の中でとらえるようにした。気さくに読本的に読了していただくと内分泌学の体系が大略理解していただけるようにまとめている。技術的には前著「内分泌学演習」(1987年、金芳堂)で好評を得たところは多く受け継ぎ、これに教科書的整理を与えると共に代謝学にも多くの頁をさいた。イラスト的説明は科学書に不適切と考え避けた。本書は国試合格用の解答技術書ではなく、あくまで科学入門書であるので解答選択方式は独自のものを用いた。解答技術学までが学問となりかねない昨今の風

潮は自然科学とは異なるものと考えている。本書が設問解答方式をとったのは内分泌代謝学の体系を効率よく理解するための方法論から採用したのであり問題集をめざしたのではない。気軽に知の遊戯のつもりで読んでいただけたらと思う。本書があるいは分厚い教科書では為すことのできない読者内部での知を刺激しこれを動かすことができれば、望外の喜びである。

本書の成立にあたっては、金芳堂村上裕子氏の御尽力によるところが大である。ここに記して感謝申し上げる。

1992年11月

著 者

## 目次

## 1 一般内分泌学

基本用語 ..... 2

基本的事項 ..... 5

1. ホルモンの種類 5
2. 血中におけるホルモンの存在様態 5
3. 細胞膜受容体と G 蛋白 5
4. 細胞内への情報伝達 9
5. レセプター(受容体)の異所性発現 9
6. ホルモン測定の方法 10
7. 内分泌のリズム 11
8. 上位ホルモンによる下位ホルモンの  
支配とネガティブ・フィードバック 11
9. 内分泌の機能試験 11
10. 機能亢進状態と機能低下状態 12
11. ホルモンの略号 12

問題 (1 ~ 11) ..... 14

## 2 視床下部, 脳下垂体

基本用語 ..... 32

基本的事項 ..... 33

1. 視床下部による下垂体機能の支配 33
2. ACTH と関連ペプチド 33
3. TSH 34
4. 性腺刺激ホルモン 36
5. GH 39
6. PRL 43
7. 下垂体後葉ホルモン 44
8. 特殊な病態 49

問題 (12 ~ 59) ..... 52

## 3 甲状腺

基本用語 ..... 106

基本的事項 ..... 109

1. 甲状腺の構造 109
2. 甲状腺ホルモンの生成 109
3. ヨウ素について 110
4. 血液中の甲状腺ホルモン 110
5. 甲状腺の機能検査 111
6. 甲状腺ホルモン受容体 115
7. 甲状腺機能亢進症, 甲状腺中毒症 116
8. 甲状腺機能低下症 117
9. バセドウ病 117
10. Plummer 病 119
11. 橋本病 120
12. 亜急性甲状腺炎 121
13. 無痛性甲状腺炎 121
14. 急性化膿性甲状腺炎 122
15. 甲状腺腫瘍 122
16. Low T3 syndrome 124

問題 (60 ~ 111) ..... 125

## 4 副腎

基本用語 ..... 174

基本的事項 ..... 175

1. 副腎皮質と副腎髄質 175
2. 副腎皮質ホルモンの生成 175

3. 副腎皮質機能試験	176	10. 二次性副甲状腺機能亢進症	248
4. コルチゾールの作用	178	11. 骨軟化症と骨粗鬆症	249
5. コルチゾールの代謝	179	<b>問題 (157 ~ 179)</b> .....	252
6. Cushing 症候群	180		
7. 副腎皮質機能不全	180	<b>6 膵, 糖尿病</b>	
8. 先天性副腎過形成	182	<b>基本的事項</b> .....	281
9. アルドステロンの分泌と代謝	184	1. 内分泌性膵の生理	281
10. アルドステロンの作用	185	2. 膵ランゲルハンス島の腫瘍	282
11. 原発性アルドステロン症	186	3. インスリン分泌とインスリン受容体	285
12. 二次性アルドステロン症	187	4. インスリンの作用	288
13. Bartter 症候群	188	5. グルカゴンの作用	289
14. 低アルドステロン症	188	6. 糖尿病	290
15. カテコールアミンの生成と代謝	189	7. 糖尿病の分類	290
16. カテコールアミンの作用	189	8. 糖尿病の診断基準	293
17. 副腎皮質機能検査	190	9. 1型糖尿病と自己免疫	293
18. 褐色細胞腫	190	10. 2型糖尿病とインスリン抵抗性	294
<b>問題 (112 ~ 156)</b> .....	192	11. 耐糖能異常	296
		12. 妊娠糖尿病	297
<b>5 Ca 代謝と副甲状腺</b>		13. 糖尿病の合併症	297
<b>基本用語</b> .....	236	14. 代謝レベルでの合併症	297
<b>基本的事項</b> .....	239	15. 臓器レベルでの合併症	301
1. Ca ホメオスタシス	239	16. 糖尿病性昏睡	306
2. ビタミン D	239	17. 糖尿病の治療 (一般的なこと)	308
3. PTH	240	18. 2型糖尿病の治療	308
4. PTHrP	241	19. 1型糖尿病の治療	320
5. カルシトニン	242	20. 新しいインスリン製剤	321
6. Ca 感受性受容体	242	<b>問題 (180 ~ 209)</b> .....	328
7. 高 Ca 血症	243		
8. 低 Ca 血症	244		
9. 原発性副甲状腺機能亢進症	246		

## 7 脂質, 尿酸, グリコーゲン

基本的事項	367
1. 体内の脂質	367
2. 血漿脂質とリポ蛋白	369
3. リポ蛋白の分類	370
4. リポ蛋白表現型による脂質異常症 の分類	374
5. 原発性脂質異常症	375
6. 二次性脂質異常症	377
7. その他の脂質代謝異常	378
8. 脂質代謝とPPAR	379
9. 尿酸	381
10. グリコーゲン	384
問題 (210 ~ 230)	390

## 8 性腺, その他

基本的事項	423
1. 性の分化	423
2. 卵巣におけるホルモン生成	424
3. エストロゲン	424
4. プロゲステロン	425
5. 精巣におけるホルモン生成	426
6. アンドロゲン	426
7. 性染色体の異常に基づく疾患	427
8. 女性仮性半陰陽	428
9. 男性仮性半陰陽	428
10. 低ゴナドトロピン性性腺機能低下	432
問題 (231 ~ 255)	436

## 9 血管系ホルモン

基本用語	477
基本的事項	478
1. Endothelin	478
2. Natriuretic peptide	479
3. Adrenomedullin	480
4. アンジオテンシンII	481
5. 酸化窒素	482
参考文献	485
索引	487





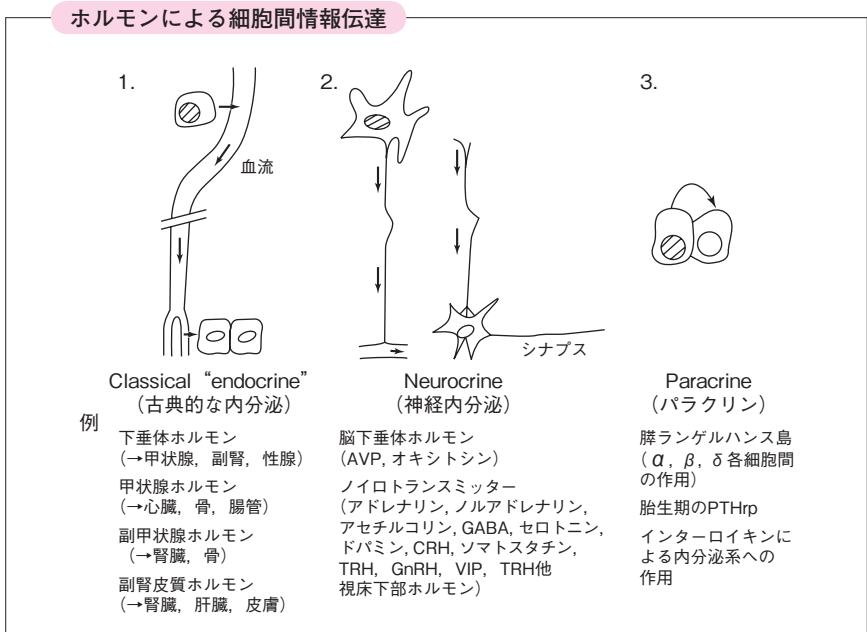
**1**

# 一般内分泌学

## 基本用語

内分泌系 (endocrine system) はホルモンを介して細胞間の情報伝達を行う。外界からの個体 (内界) の独立性 (ホメオスターシス, homeostasis) を考えるとき, 神経系と並んで内分泌系は重要な機能をもつ。ホルモンはホルモン分泌細胞で生成・分泌された後, 標的細胞に受容体 (レセプター, receptor) を通じて作用する。ホルモンは情報のメッセンジャー (細胞間の情報伝達物質) である。古典的にみれば, 「内分泌」とはホルモンが血流に乗って運ばれて離れた標的細胞に作用する意味であったが, 現在では広く解釈して分泌された局所で作用する場合や神経のシナプス伝達も内分泌に含める (下図1~3)。

免疫系も内分泌系に似ている。そこでは免疫担当細胞 (リン球各種, マクロファージ) から分泌されるインターフェロンやインターロイキンなど「サイトカイン」を通じて免疫担当細胞間で情報伝達を行って免疫反応を構成している。サイトカインはいわば免疫系のホルモンである。免疫系の産するインターロイキン1 (IL-1) やインターロイキン6 (IL-6) は内分泌系の ACTH 分泌を刺激する。このように内分泌系, 神経系, それに免疫系は相互に cross-talk を行っている。



今やこのように系を分けること自身も古くなりつつある。脂肪細胞、血液細胞、肝臓の細胞、胃の細胞、血管壁の細胞までがサイトカインないしホルモンを産生することが明らかになった。内分泌学とは、したがって生物個体を構成するすべての細胞や有機物が情報交換（cross-talk）を行いながら、繊細なネットワークを構築している世界、つまり生物個体としてのホメオスタシス（恒常性）を保障している大自然の仕組みを開示する学問であると言える。この場合、cross-talkとは至極当然の前提であり、それまでの人知で識り得なかつただけのことであり、今後その複雑な諸相が明らかにされていく流れにある。

これからの内分泌学においては前頁の図に示したパラクリンの考えは特に重要である。例えば、GH（成長ホルモン）が肝細胞でIGF-I（ソマトメジンC）をつくり、IGF-Iがパラクリン作用でsinusoid（類洞）の内皮細胞にIGFBP（結合蛋白）をつくらせて、IGFBPがIGF-Iの作用を規制し、GH分泌をも支配するという関係の中にhomeostasisの実際、あるいは、cross-talkの複雑さをみることができる。

cross-talkの更に複雑な例は視床下部にみられる（4頁の図）。ここではPVN（paraventricular nucleus, 室傍核）領域に、神経系、サイトカイン系、心的因子、ACTH-コルチゾール系、バソプレシン系他がニューロンを介して、あるいはパラクリン作用にて複雑に交流している。

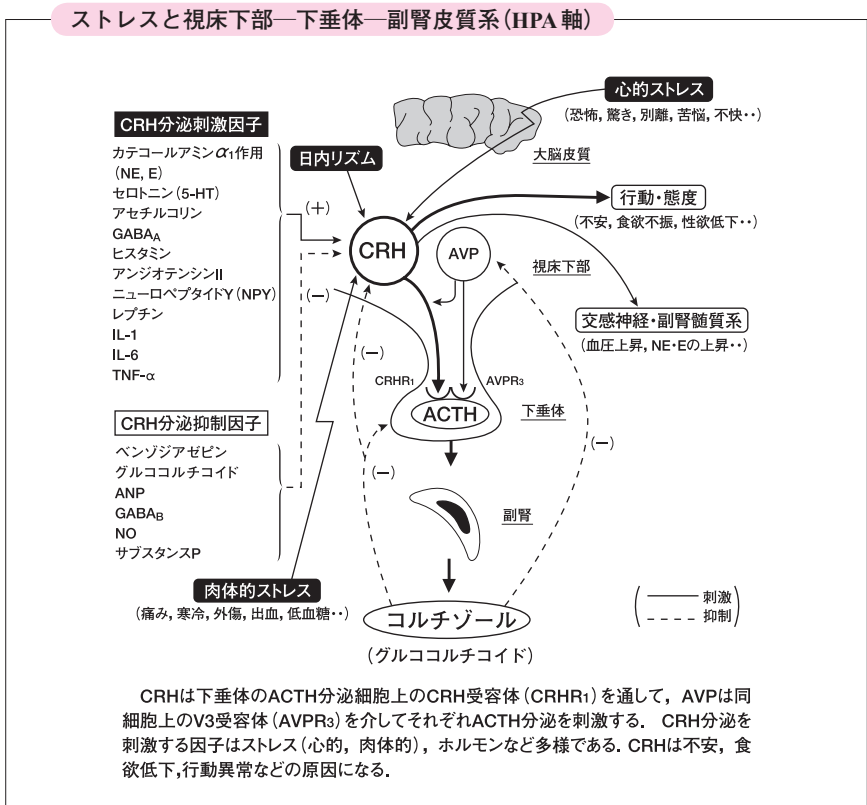
**CRH**（corticotropin-releasing hormone）は**視床下部室傍核**（PVN）で生成されて、CRHニューロンにおける伝達物質であるとともに正中隆起（median eminence）に貯えられたものは、血流中に入ると下垂体におけるACTH分泌細胞のレセプターを刺激してACTHを分泌させる。

CRHの生成・分泌を刺激する因子は多数あり、ストレス（心的、肉体的）、カテコールアミン（ $\alpha$ 作用）、セロトニン、ヒスタミン、レプチン、更にサイトカイン（IL-1, IL-6, TNF- $\alpha$ ）までである。

CRHと特に密な関係にあるのが、図に示したようにやはりPVNのニューロンに含まれるAVP（バソプレシン、ADH）である。AVPは下垂体のACTH分泌を自ら刺激する（V3受容体を介する）とともに、CRHのACTH分泌作用もcross-talkとして増強する。デスマプレシン（DDAVP）の注射薬はクッシング病のスクリーニング検査として使用される（保険適応外）。AVPはPVNでのcross-talkに参加するとともに、主に下垂体後葉から血中へ分泌される。視床下部におけるAVP生成は体液の喪失、血圧低下などで亢進する。

CRH作用の亢進はACTH-コルチゾール系を刺激する作用とは別に生物個体の社会での行動や態度（食欲不振、不安、活動性低下）にも影響を与える。図に示したようにCRH生成を抑制する薬としてベンゾジアゼピン系薬剤やグルココルチコイドが

ある。臨床的にクッシング（Cushing）症候群では食欲亢進があるがこれはCRHを抑制する結果であると考えることができる。また、グルココルチコイドは多幸感（euphoria）を生じることも知られている。このように、現在判明しているだけでも視床下部における情報のcross-talkはかなり複雑であり、これらの機構は今後の新しい内分泌学が明らかにしていく課題である。



## 基本的事項 .....

### 1. ホルモンの種類

ペプチドホルモン, ステロイドホルモン, 甲状腺ホルモン (T3, T4), カテコールアミン (カテコラミン), および脂肪酸由来ホルモン (プロスタグランジン, ロイコトリエン等).

### 2. 血中におけるホルモンの存在様態

血中にホルモン結合蛋白があると, ホルモンの生理作用に対して緩衝効果 (buffer effect) を示す. ホルモンを代謝から守ったり, ホルモン (遊離型ホルモン) の急な作用発現を防ぐ.

(1) 結合蛋白を有するホルモン: ステロイドホルモン, 甲状腺ホルモン, ビタミン D. これらのホルモンは疎水性である点で共通している.

**ホルモン結合蛋白**は肝や腎におけるホルモンの代謝排泄を遅らせるのでホルモンの血中半減期 ( $t_{1/2}$ ) が長くなる.

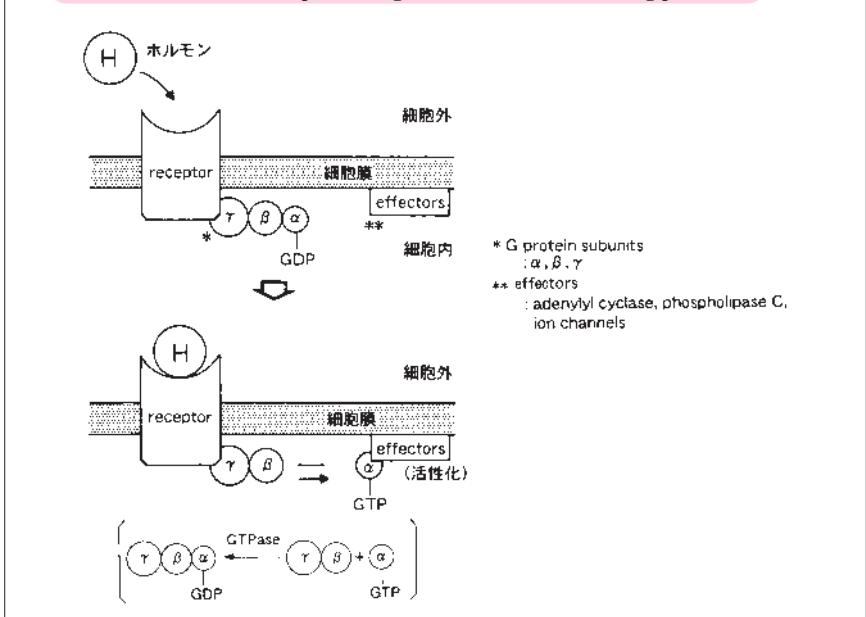
GH (成長ホルモン) の場合, 受容体 (GHR) の細胞外ドメインが血中を流れており GHBP (GH 結合蛋白) となっていること, また insulin-like growth factor I (IGF-I) の結合蛋白 (IGFBP, 1~6 種までであるが最も量の多い種類は IGFBP-3) が発見されてこれが IGF-I の作用調節を行っていることなどがある.

(2) 結合蛋白を認めないホルモン: 多くのペプチドホルモン (ただし, GH や IGF-I は上記のように例外), カテコールアミン. これらホルモンの血中での半減期 ( $t_{1/2}$ ) は概して短い.

### 3. 細胞膜受容体と G 蛋白

ホルモンが細胞膜受容体 (レセプター) に結合してから effector (adenylate cyclase, phospholipase C) が作動する間に介在するのが **G 蛋白 (G protein, guanine-nucleotide binding protein)** である. G 蛋白は  $\alpha$ ,  $\beta$ ,  $\gamma$  の3つのサブユニットからなる (図).  $\alpha$  サブユニットは **GTP** (guanosine triphosphate) を結合しており, これを GTP-ase の作用で **GDP** (guanosine diphosphate) へ加水分解する. 受容体が無刺激の状態では  $\alpha$ ,  $\beta$ ,  $\gamma$  は相互に結合しているが, 受容体にホルモンが結合すると  $\alpha$  サブユニットの上の GDP は GTP になり (活性化), この活性化  $\alpha$  は  $\beta$ ,  $\gamma$  と離れて effector 分子に結合する. このように, ホルモン→受容体→セカンドメッセンジャー (effector からの産物) へとシグナル伝達が行われると,  $\alpha$  上の GTP は  $\alpha$  に内在する **GTP-ase** の作用で GDP になる. この時  $\alpha$  は effector 分子から離れて,  $\alpha$ ,  $\beta$ ,  $\gamma$  は元の状態 (三者の相互結合,

## 細胞膜レセプターと G protein (guanine-nucleotide binding protein)



$\alpha\beta\gamma$ )に戻る。もし  $\alpha$  上の GTP-ase 活性が先天的に低いと effector は不断に刺激され続けることになる (→アクロメガリーの約 40%に認める)。Adenylate cyclase を刺激する G 蛋白を **Gs**、抑制する G 蛋白を **Gi**、phospholipase C を刺激する G 蛋白を **Gq** と呼ぶ。

ホルモン産生細胞における **Gs (Gsa)** 蛋白の異常のため adenylylate cyclase が刺激され続けた結果 (したがって、セカンドメッセンジャーの cAMP  $\uparrow$ )、ホルモンの過剰産生を生じる病態が最近注目されている。

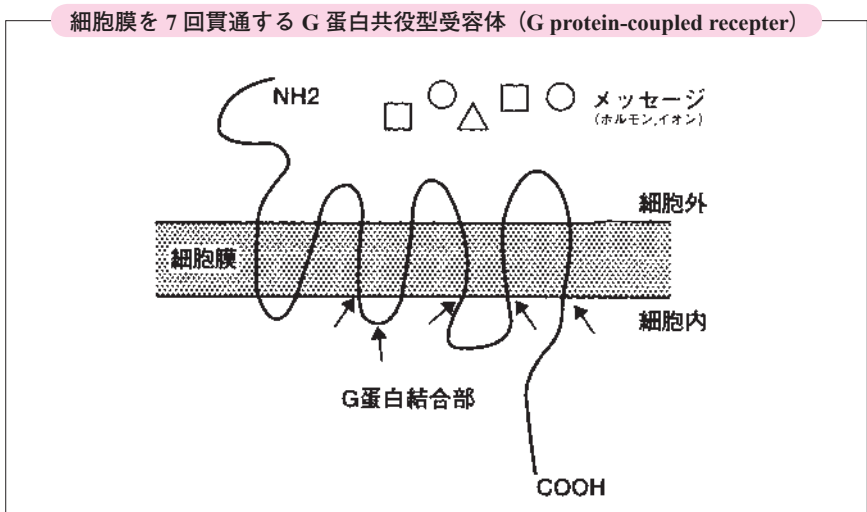
例えば **Acromegaly (先端巨大症)** : GH 産生過剰) で、この場合 GH 産生細胞 (下垂体前葉) における GRH (GH-releasing hormone) 受容体 (セカンドメッセンジャーは cAMP) の Gsa の変異のために受容体がスイッチ・オンの状態で継続される。

他の例として **McCune-Albright 症候群** (①カフェオレ斑, ②骨の fibrous dysplasia, ③内分泌異常として precocious puberty, acromegaly, 甲状腺機能亢進症, Cushing 症候群等) がある。内分泌異常のうち precocious puberty (思春期早発症) の原因は性腺におけるゴナドトロピン受容体の異常刺激状態 (Gsa の異常) からくる性ホルモンの産生過剰 (この場合, 下位におけるホルモンの自律性の結果として高位の LH や FSH のゴナドトロピン分泌は抑制されている) による。同様の Gsa の異変が TSH 受

容体（甲状腺細胞）や ACTH 受容体（副腎）に生じるとき、甲状腺機能亢進症（ $T_3 \uparrow$ ,  $T_4 \uparrow$ ,  $TSH \downarrow$ ）や Cushing 症候群（コルチゾール $\uparrow$ , ACTH $\downarrow$ ）が生じる。本症候群にみられるこれらの異常はいずれも **レセプター機能亢進** が原因である。

一方、G 蛋白の異常が原因でホルモンなどリガンドによる細胞刺激があっても cAMP（セカンドメッセンジャー）が生じない病態もある。例えば、**副甲状腺ホルモン（parathyroid hormone, PTH）** の受容体に関連した異常で **偽性副甲状腺機能低下症 1a 型** がある（PTH で刺激しても尿 cAMP の上昇が認められない。G 蛋白の異常が原因。この場合、血中 PTH 濃度は上昇）。TSH 受容体に同様の G 蛋白異常が生じると **甲状腺機能低下症（hypothyroidism, TSH $\uparrow$ ）** に、ゴナドトロピン受容体に同様のことが生じると **性腺機能低下症（hypogonadism, LH $\uparrow$ , FSH $\uparrow$ ）** になる。

このように G 蛋白を使う細胞膜受容体に共通していることは細胞膜を 7 回貫通するという特徴（図）であり、総称として **G 蛋白共役型受容体（G protein-coupled receptor, GPCR）** と呼ばれる。多くのホルモン（ペプチドホルモン、カテコールアミン）やイオン（ $Ca^{2+}$ ）がこの種類の受容体を使う。受容体に結合する因子を一般的にリガンドと呼ぶが、リガンド（ホルモン）の受容体への結合部位は細胞外の三つのループや N 末端である。G 蛋白の受容体への結合部位は細胞内にある C 末端に最も近い細胞内ループが主たる場所である。C 末端にはリン酸化（phosphorylation）を受ける部位があり、これが受容体の down regulation を生じる。ヒトのゲノム解析を終了した現在、この種のレセプター構造は 700 ～ 800 あるとされる。リガンドの未だわ



かっていない G 蛋白共役型受容体 (orphan receptor と呼ぶ) もかなりある。受容体構造が先に判明し、そのリガンドを予測して発見するという手法がすでにとられている (オレキシン, グレリン)。

G 蛋白共役型受容体は G 蛋白とは別にそれ自身のアミノ酸配列に点突然変異を生じて機能異常 (機能亢進か機能低下) を生じる場合がある (表)。

このうち、**家族性低 Ca 尿性高 Ca 血症 (familial hypocalciuric hypercalcemia, FHH)** は **Ca 感受性受容体 (Ca-sensing receptor, CaSR)** の機能低下の結果生じる病態で、通常の  $\text{Ca}^{2+}$  濃度では副甲状腺における副甲状腺ホルモン (PTH) の分泌を抑制できない (閾値, あるいはセットポイントの上昇)。その結果、高 Ca 血症、副甲状腺過形成、PTH 上昇軽度、低 Ca 尿症 (Ca/Cr クリアランス率, FEca 1%未満) を生じる。常染色体優性の遺伝形式を示し家族歴のあることが診断の参考になる。高 Ca 血症、PTH の血中上昇など FHH は原発性副甲状腺機能亢進症 (primary hyperparathyroidism) の病態と似るが、FHH では尿中 Ca が少ない (hypocalciuria) ことで鑑別できる。FHH 類似の病態を後天的に呈するものに、リチウム (lithium) の副作用からくる高 Ca 血症がある。これはリチウムが CaSR の作用を抑制するためと考えられている。**家族性男性思春期早発症 (familial male precocious puberty, FMPP)** では精巣 (testis) の Leydig 細胞における **LH 受容体** の機能亢進が原因で男性ホルモン (testosterone) の産生過剰 (testotoxicosis) を生じる。常染色体優性の遺伝形式を示し、2, 3 歳頃から男性の思春期症状 (virilization 他) を示し、体長の伸びは早期に停止する。**遺伝性腎性尿崩症 (congenital nephrogenic diabetes insipidus)** の原因は腎における **vasopressin 受容体 (V2 受容体, AVPR<sub>2</sub>)** の点突然変異のために、**vasopressin** (= antidiuretic hormone, **ADH, AVP**) の抗利尿作用が発揮されない病態である。V2 受容体 (AVPR<sub>2</sub>) 遺伝子は X 染色体長腕の末端部に存在する。Vasopressin は水保持に関係するホルモンで腎集合管において尿からの水再吸収 (すなわち尿濃縮) を行うが、その機序として V2 受容体を介して水チャンネルと呼ばれるアクアポリン

### G 蛋白共役型受容体の点突然変異が原因で生じる病気

病 気	レセプター	機能
家族性低Ca尿性高Ca血症 (familial hypocalciuric hypercalcemia, FHH)	Ca感受性受容体	低下
家族性男性思春期早発症 (familial male precocious puberty, FMPP)	LH受容体	亢進
遺伝性腎性尿崩症 (congenital nephrogenic diabetes insipidus)	V2受容体(AVPR <sub>2</sub> )	低下



2 (aquaporin-2, AQP<sub>2</sub>) を細胞内から尿に接する側 (apical membrane) に移動させて水の透過性を高める。遺伝性腎性尿崩症の原因として大部分は X-linked (X 連鎖遺伝) の V2 受容体の変異であるが、稀に AQP<sub>2</sub> の変異 (非 X 連鎖, 常染色体劣性遺伝) による場合もある。

#### 4. 細胞内への情報伝達

##### (1) G 蛋白共役型受容体を介するホルモン

(1.1) **cAMP** をセカンドメッセンジャーとするホルモン：グルカゴン, 副甲状腺ホルモン, カテコールアミン等多数。

(1.2) リン脂質加水分解系, すなわち **diacylglycerol (DG)**, **inositol triphosphate (IP<sub>3</sub>)**, Ca<sup>2+</sup> 等をセカンドメッセンジャーとするホルモン：TRH (thyrotropin releasing hormone), バソプレシン (ADH) 等。

(2) 受容体自身が**チロシンキナーゼ**活性を持ち, 自らをリン酸化するホルモン：**インスリン**, **IGF-I** (insulin-like growth factor I), 及びホルモンではないが成長因子としての **EGF** (epidermal growth factor) や **PDGF** (platelet derived growth factor)。

(3) 受容体それ自身はその細胞内構造にチロシンキナーゼ活性を欠くが, リガンド (ホルモン) が受容体につくと, 近傍の細胞内チロシンキナーゼ (**janus kinase, JAK**) を活性化して, 細胞質内転写蛋白 (**STATs**) や受容体をリン酸化し情報伝達を行うホルモン：成長ホルモン, プロラクチン, インターロイキン, レプチン, インターフェロン。

(4) guanylate cyclase 活性を有する受容体と結合し, **cGMP** をセカンドメッセンジャーとするホルモン：atrial natriuretic peptide (ANP), nitric oxide (NO)。

(5) **細胞内受容体** (核受容体あるいは細胞質受容体) とホルモンが結合することにより, このコンプレックスが核 DNA の特殊部位 (**hormone-response elements, HREs**) に結合し, gene expression を促進し (transcription 亢進), 細胞反応あるいは蛋白合成を誘導するホルモン：**ステロイドホルモン**, **甲状腺ホルモン**, **ビタミン D** (VD)。

これらのホルモンが受容体に結合すると, 受容体は活性化されてダイマー (2 量体) の状態になる。ステロイドホルモン受容体ではホモダイマーを形成するが, 甲状腺ホルモン (T<sub>3</sub>) や VD ではヘテロダイマーを形成する。ヘテロダイマーを形成する相手パートナーは通常 **RXR (retinoid-x-receptor)** である。いずれのダイマーもその DNA 結合ドメインにて HREs に結合し gene expression を促進させる。

#### 5. レセプター (受容体) の異所性発現

異所性 (ectopic) は正所性 (eutopic) の反対である。常識的考えに照らして, 在る

べきところにある場合を eutopic, 常識からみて予想外のところに在る場合が ectopic である。例えば, **ACTH-R (ACTH 受容体)** が副腎皮質にあるのは eutopic, しかし **GIP (gastric inhibitory polypeptide, glucose-dependent insulinotropic polypeptide)** の受容体 (GIP-R) が副腎に過量発現し (ectopic overexpression), 食事をとる度に胃から分泌される GIP が副腎を刺激し, cAMP を産生し, コルチゾール産生と副腎腫大を生じている症例が報告されているが, これは ectopic の例である。何故ならば GIP は元来十二指腸や小腸の K 細胞から分泌され, 胃酸分泌を抑制するところからその名がある。GIP の作用発現に重要な GIP-R は膵  $\beta$  細胞にも認められてインスリン分泌を促進する。つまり, GIP はインスリン分泌を促進するのでインクレチン (incretin) の一種でもある。もし一見関係のない副腎に異常な量の GIP-R 発現があると, 食事による cAMP 上昇, コルチゾール分泌, Cushing 症候群が生じて, これは **AIMAH (ACTH independent macronodular adrenal hyperplasia)** の原因になる。ただし, AIMAH の原因は単一ではなく, **McCune-Albright 症候群**のように *Gsa* の変異を伴った Cushing 症候群も報告されている。LH/hCG 受容体が副腎皮質に ectopic に存在するために, 妊娠の度に Cushing 症候群が生じる例も報告されている。アナロジーが下垂体後葉ホルモン受容体や IL-1 受容体にもある。

**異所性 ACTH 症候群 (ectopic ACTH syndrome)** に **V3 受容体 (AVPR<sub>3</sub>: AVP が ACTH 分泌を刺激する際の受容体)** が証明されたという報告もある。

このようにホルモン受容体の異所性発現 (量的異常も含む) のテーマは内分泌学における新しい展開を含む。

## 6. ホルモン測定の方法

(1) bioassay (従来ほどには使用されない)

- (1.1) PTH (parathyroid hormone) の腎 (活性型ビタミン D 生成) や骨 (cAMP 生成) に対する作用の測定。
- (1.2) 甲状腺刺激物質の甲状腺に対する作用 (cAMP 生成の測定)
- (1.3) レニン活性 (アンジオテンシン I の生成量) の測定など。

(2) 化学的測定 (chemical assay)

尿 17OHCs (17-hydroxycorticosteroid), 尿 17KS (17-ketosteroid), カテコールアミン

(3) 特異抗体を用いてホルモンを抗原量として測定

- (3.1) radioimmunoassay (RIA)
- (3.2) immunoradiometric assay (IRMA)
- (3.3) enzyme-linked immunosorbent assay (ELISA)

## 7. 内分泌的リズム

- (1) 日内変動 (circadian rhythm, diurnal variation)  
 早朝に高いホルモン：ACTH (adrenocorticotrophic hormone), コルチゾール  
 夜間や入眠期に高いホルモン：GH (growth hormone), PRL (prolactin)
- (2) 一日単位より短いリズム (pulsatile secretion)：下垂体ホルモン一般
- (3) 一日単位より長いリズム (infradian rhythm)：月経周期, 季節的変動, 加齢に伴う変動

## 8. 上位ホルモンによる下位ホルモンの支配とネガティブ・フィードバック

個体におけるホルモン環境の恒常性 (ホメオスタシス) を保つための自制機構である。

- 例：CRH (corticotropin-releasing hormone) → ACTH → コルチゾール (→ CRH, ACTH の分泌抑制へ)  
 TRH (thyrotropin-releasing hormone) → TSH (thyroid-stimulating hormone) → T4, T3 (→ TRH, TSH の分泌抑制へ)

## 9. 内分泌的機能試験

- (1) 刺激試験 (stimulation test)
  - ACTH 刺激試験 (ACTH stimulation test)** → コルチゾール測定)
  - CRH 試験 (CRH test)** → ACTH 測定)
  - TRH 試験 (TRH test)** → TSH 測定)
  - アルギニン試験 (arginine test)** → GH 測定)
  - GRH 試験 (GRH test)** → GH 測定)
- (2) 抑制試験 (suppression test)
  - デキサメサゾン抑制試験 (dexamethasone suppression test)** → コルチゾール測定, 尿 17OH 測定)
  - T3 抑制試験 (T3 suppression test)** → 甲状腺 <sup>123</sup>I- 摂取率の測定)
- (3) その他
  - メチラポン試験 (metyrapone test)**: コルチゾール生成を抑制 → ACTH 分泌の上昇 (→ ACTH 測定, 尿 17OHCS 測定)
  - クロミフェン試験 (clomiphene test)**: エストロゲン作用を抑制 (エストロゲンのエストロゲン受容体への結合を阻害) → GnRH の分泌上昇 → ゴナドトロピン分泌の増加 (→ LH, FSH 測定)

## 10. 機能亢進状態 (hyperfunction) と機能低下状態 (hypofunction)

hyperthyroidism ⇔ hypothyroidism  
 hyperparathyroidism ⇔ hypoparathyroidism  
 hyperaldosteronism ⇔ hypoaldosteronism  
 hypercortisolism ⇔ hypocortisolism

## 11. ホルモンの略号

### (1) 視床下部ホルモン

GnRH gonadotropin-releasing hormone (LH-RH とも言う)  
 GRH growth hormone-releasing hormone  
 CRH corticotropin-releasing hormone  
 TRH thyrotropin-releasing hormone

### (2) 下垂体ホルモン

LH luteinizing hormone  
 FSH follicle-stimulating hormone  
 GH growth hormone  
 ACTH adrenocorticotropic hormone  
 MSH melanocyte-stimulating hormone  
 LPH lipotropin  
 TSH thyroid-stimulating hormone (thyrotropin とも言う)  
 PRL prolactin

### (3) 甲状腺ホルモン

T4 thyroxine  
 T3 triiodothyronine (3, 5, 3'-triiodothyronine)  
 rT3 reverse T3

T4 の 5' の位置 (外環, 107 頁) の I を脱ヨードする酵素を 5'-monodeiodinase (5'-deiodinase) という。T4 は 5'-monodeiodinase の作用でより作用の強い T3 になる。T3 は細胞内ホルモンである。5'-monodeiodinase には 1 型 (type 1) と 2 型 (type 2) がある。1 型は甲状腺, 肝, 腎に多く分布し血中に存在する T3 (細胞外の T3) の産生に貢献する。2 型は下垂体, 脳, 褐色脂肪 (brown fat) に分布し細胞内 T3 の産生に主に貢献する。すなわち, 重要な標的細胞に存在し甲状腺ホルモン受容体に結合する T3 を細胞内で産生させる (T4 → T3 変換)。この 5'-monodeiodinase (type 2) は甲状腺機能低下症で増加し, 代償的に細胞内 T3 を上昇させる方向に機能する。T4 が 5' の位置 (内環) の I について脱ヨード (5-monodeiodinase の作用) されると rT3 になる。

rT3 にはホルモン活性は殆んど認めない.

(4) 副腎ホルモン

DHEA (dehydroepiandrosterone)

DHEA-S (DHEA-sulfate)

DOC (deoxycorticosterone)

(5) その他

PTH parathyroid hormone

ADH anti-diuretic hormone (= AVP (arginine vasopressin))

LVP lysine vasopressin (豚の ADH)

細胞膜レセプターを有するホルモンとセカンドメッセンジャー

セカンドメッセンジャー		ホルモン
cAMP	アデニル酸シクラーゼを刺激 (cAMP↑)	ACTH, PTH, PTHrP, TSH, グルカゴン, カルシトニン, ADH, カテコールアミン $\beta$ ( $\beta_1, \beta_2$ )作用, LH, FSH, MSH, hCG, CRH, GRH, VIP, ドパミン (D <sub>1</sub> ), エンドセリン, アドレノメデュリン
	アデニル酸シクラーゼを抑制 (cAMP↓)	ソマトスタチン, カテコールアミン $\alpha_2$ 作用, アンジオテンシンII, アセチルコリン (M <sub>2</sub> ), エンドセリン
cGMP		ANP (atrial natriuretic peptides), NO (nitric oxide)
イノシトールリン脂質加水分解系 (Ca <sup>2+</sup> , IP <sub>3</sub> , DG)		TRH, LH-RH (GnRH), GRH, ADH, カテコールアミン $\alpha_1$ 作用, アンジオテンシン II, EGF (epidermal growth factor), PDGF (platelet-derived growth factor), アセチルコリン (M <sub>1</sub> , M <sub>2</sub> ), GH, TSH, エンドセリン, アドレノメデュリン, PTH, PTHrP
レセプターの細胞内ドメインに内在するチロシンキナーゼによる細胞質内蛋白質のリン酸化		インスリン, IGF-I, IGF-II, EGF, PDGF
JAK-STAT系 (JAKsによる細胞膜内蛋白質 STATsのリン酸化)		GH, PRL, レプチン, サイトカイン, インターフェロン, インターロイキン, CSF, エリスロポエチン

JAKs; janus kinases, STATs; signal transcription and activators of transcription

## 問題 1

ホルモンの構造上共通性のあるのは次のどれか。

- a. T3, T4, TSH, PRL, コルチゾール
- b. テストステロン, エストラジオール, DHEA, ACTH, GH
- c. TRH, LH-RH, CRH, インスリン, グルカゴン
- d. DHT, ADH, ノルエピネフリン, ソマトスタチン, FSH
- e. LH, DOC, エストロン, エストリオール, レニン

### ■ 解説 ■

#### ホルモンの種類

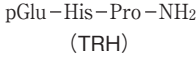
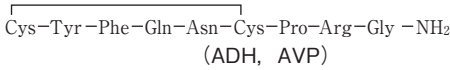
ホルモンは便宜上大きく分けて4種類、すなわち①ペプチドホルモン、②ステロイドホルモン、③甲状腺ホルモン、④カテコールアミンに分類される。

視床下部ホルモン、下垂体ホルモン、消化管ホルモン（ガストリン、グルカゴン、インスリン）、副甲状腺ホルモン、カルシトニン、アンジオテンシンなどホルモンの多くは**ペプチドホルモン**に属する。アルドステロンやコルチゾールなどの副腎皮質ホルモン、テストステロンやエストロゲンなどの性ホルモンは**ステロイドホルモン**と呼ばれ、これらはコレステロールより生成される点で共通性を有する。甲状腺ホルモンはT3（トリヨードサイロニン）およびT4（サイロキシン）の両者をいうが、受容体への結合親和度が高く生物学的活性の強いのはT3であり、したがってT4はT3の前駆体であり、アゴニストでもある。**カテコールアミン**は副腎髄質にて生成され、**ノルアドレナリン（ノルエピネフリン）**と**アドレナリン（エピネフリン）**の別がある。ノルアドレナリンはアドレナリンの前駆物質で副腎髄質のN-methyl-transferaseの作用でメチル基を得てアドレナリンになる。

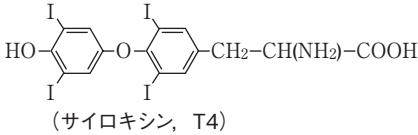
言葉の整理をしておくと、E<sub>1</sub>（エストロン）、E<sub>2</sub>（エストラジオール）およびE<sub>3</sub>（エストリオール）などの女性ホルモン（数字はOH基の数を示す）の総称が**エストロゲン**（estrogen）であり、反対に男性ホルモンの総称として**アンドロゲン**（androgen）の言葉があり、これにはテストステロン、DHT（ジハイドロテストステロン、細胞内でテストステロンより生成）、DHEA（デハイドロエピアンドロステロン、DHAともいう）などが含まれるが、他のアンドロゲンとしてDHEA-S（DHEAが副腎のzona reticularisでsulfationをうける。DHEAと異なり日内変動がない）、アンドロステンジ

ホルモンの基本構造

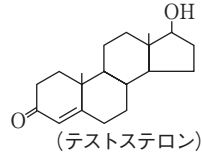
1. ペプチドホルモン



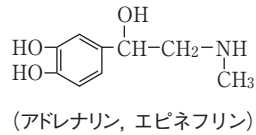
3. 甲状腺ホルモン



2. ステロイドホルモン



4. カテコールアミン



オン (androstenedione : DHEA から生成) がある。TSH (甲状腺刺激ホルモン, サイロトロピンともいう), PRL (プロラクチン), ACTH (副腎皮質刺激ホルモン, コルチコトロピンともいう), GH (成長ホルモン) はそれぞれ下垂体 (前葉) ホルモンである。TRH (thyrotropin-releasing hormone), LH-RH (LH-releasing hormone), CRH (corticotropin-releasing hormone), この三者は視床下部で生成され下垂体ホルモンの分泌を刺激する視床下部ホルモン (hypophysiotropic hormones) である。視床下部より出て下垂体ホルモンの分泌を調整しているホルモンには他に GRH (GH-releasing hormone), ソマトスタチン, PIF (PRL-inhibitory factor) があるが後二者は分泌抑制的に働く。ADH (抗利尿ホルモン), FSH (卵胞刺激ホルモン), LH (黄体化ホルモン), DOC (デオキシコルチコステロン, アルドステロンの前駆体でアルドステロンと同様に Na 貯留および昇圧作用がある) などもそれぞれ略称で表現される。ADH であるが, ヒトの場合 AVP (arginine vasopressin) と呼ばれる。

▶ 解答 c

## 内分泌代謝学入門

---

1992年11月25日 第1版第1刷  
1994年4月20日 改訂2版第1刷  
1998年6月10日 改訂3版第1刷  
1999年4月20日 改訂3版第2刷  
2002年3月10日 改訂4版第1刷  
2003年1月1日 改訂4版第2刷  
2006年3月1日 改訂5版第1刷  
2014年11月1日 改訂6版第1刷 ©

著 者 大野恭裕 OHNO, Yasuhiro  
青木矩彦 AOKI, Norihiko  
発 行 者 市井輝和  
発 行 所 株式会社金芳堂  
〒606-8425 京都市左京区鹿ヶ谷西寺ノ前町34番地  
振替 01030-1-15605  
電話 075-751-1111(代表)  
<http://www.kinpodo-pub.co.jp/>  
組 版 株式会社グラディア  
印 刷 株式会社サンエムカラー  
製 本 株式会社兼文堂

---

落丁・乱丁本は直接小社へお送りください。お取り替え致します。

Printed in Japan  
ISBN978-4-7653-1618-7

 <(社)出版者著作権管理機構 委託出版物>

本書の無断複製は著作権法上での例外を除き禁じられています。複製される場合は、その都度事前に、(社)出版者著作権管理機構(電話 03-3513-6969, FAX 03-3513-6979, e-mail:info@jcopy.or.jp)の許諾を得てください。

●本書のコピー、スキャン、デジタル化等の無断複製は著作権法上での例外を除き禁じられています。本書を代行業者等の第三者に依頼してスキャンやデジタル化することは、たとえ個人や家庭内の利用でも著作権法違反です。