ただし、性の決定(遺伝子) ≠ 性の分化
雌雄モザイク(ギナンドロモルフ)の存在

ニワトリのギナンドロモルフ個体
右半身が雌、左半身が雄の羽と身体的特徴を示す。
写真提供はエジンバラ大学ロスリン研究所

もし、血中を循環するエストロゲンのみが性を決定するなら、このようにはならない

スタニスラワ・ワラシェビッチ
(1911-1980)
2歳でポーランドからアメリカに移民。1932年ロサンゼルスオリンピックに参加した。決勝で金メダル。1947年に結婚し、ステラ・ウォルシュとなる。その後40歳まで勝利を続けた。
偶然の銃撃事件で司法解剖され卵巣と精巣が存在したことが判明(46XYと45XOのモザイクだった)

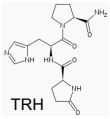
1

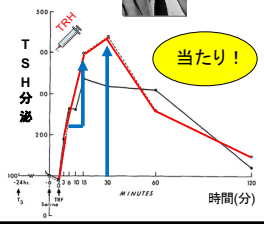
視床下部ホルモンの発見がもたらしたもの①

TRHは小分子で人工合成が可能だった。確かに、TSH分泌を確かに刺激した

アンドリュー・シャーリー

ロジャー・ギルマン

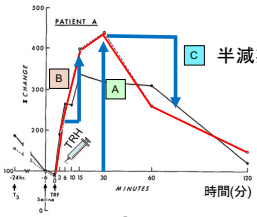


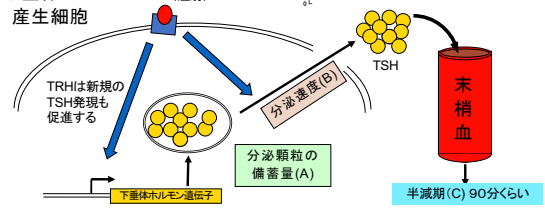


Vol. 39, No. 3, 1970 BIOCHEMICAL AND BIOPHYSICAL RESEARCH COMMUNICATIONS

2

2時間もすればTSHは元に戻るので「後遺症」のようなものは少ない
強いて言えばTRHの過剰で脳梗塞を起こすことがあり得る(少なめにする)

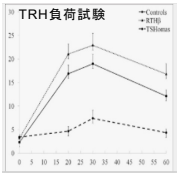




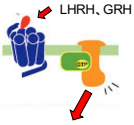
3

TRH、CRH、LHRH、GRH負荷試験

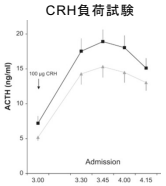
どれもこれも20～30分で反応ピーク、半減期も似たようなもの

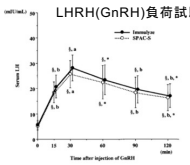


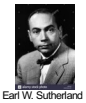
この仕組みはほぼ共通



cAMPの上昇







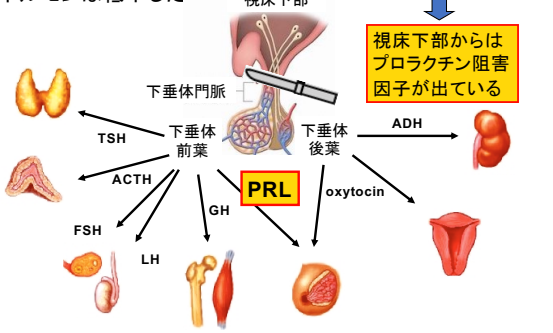
Earl W. Sutherland

4

視床下部を破壊すると、ほとんどの下垂体ホルモンは低下した

しかし、プロラクチンだけは増加した。

視床下部からはプロラクチン阻害因子が出ている

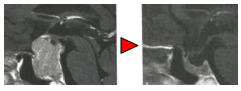


5

聖アントニウスの火

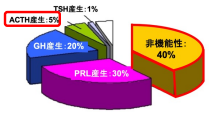
中世ヨーロッパでは麦角菌汚染されたライ麦パンによる麦角中毒による騒ぎがしばしば起きている。聖アントニウス教会への巡礼が有効とされ、聖アントニウスの火といわれた。

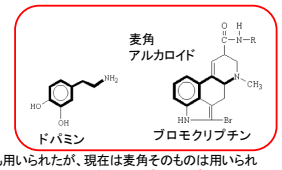
麦角は麦角アルカロイドを含む。これらは神経系に対し、手足が燃えるような感覚を与える。循環器系に対し、血管収縮を引き起こし、手足の壊死に至ることもある。脳の血流が不足して精神異常、けいれん、意識不明、さらに死に至ることもある。子宮収縮による流産も起こる。



ブロモクリプチンの誘導体
(カベルゴリン)を内服

下垂体腫瘍
入口1000人に1～2 例





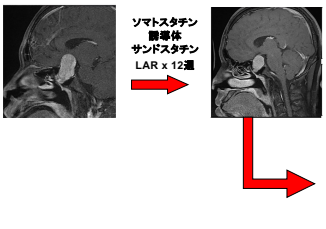
微量の麦角は古くから堕胎や出産後の止血にも用いられたが、現在は麦角そのものは用いられず、麦角成分のエルゴタミンが偏頭痛の治療、また誘導体であるブロモクリプチンがプロラクチン産生腫瘍(プロラクチノーマ)の治療に用いられる。いわば、「飲めるドパミン」

6

【ソマトスタチンの発見】
ギルマンは視床下部抽出液を分析して行く過程で、一部が下垂体からの成長ホルモン(GH)の分泌を抑制する事に気づく.

その誘導体は手術で完治が困難、あるいは手術前に下垂体の腫瘍を縮小させることに応用される

ロジャー・ギルマン



7

視床下部ホルモンの発見がもたらしたもの⑤

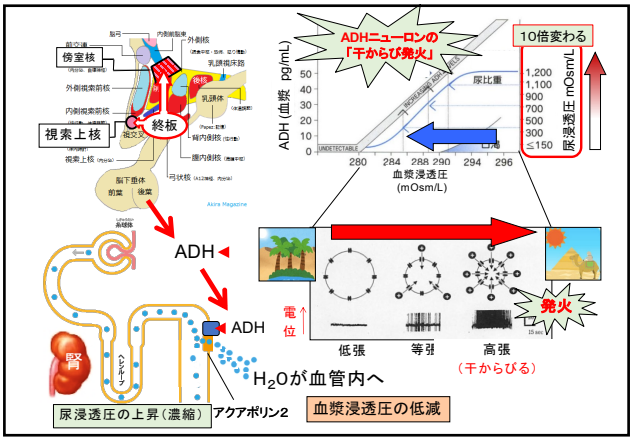
次に二人は性腺刺激ホルモン放出ホルモン(Gonadotropin releasing hormone, GnRH、別名LH-RH)の構造決定に挑戦した。

当初、GnRH(LHRH)は家畜の増産に寄与すると期待されていた。
しかし、連続投与するとむしろテストステロンやエストロゲンの分泌が抑制されることがわかった。

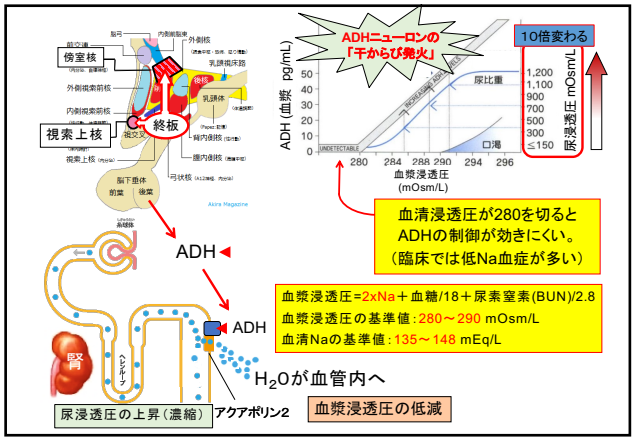
後にGnRH (LHRH)の受容体が不応性になる(ダウンレギュレーションされる)ことがわかった。

持続型GnRH (LHRH)アナログ (リュープリン)

8

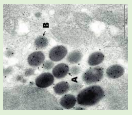


9

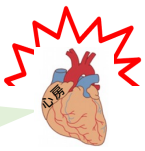


10

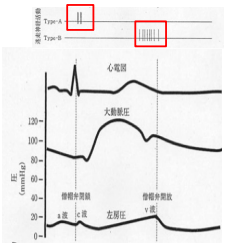
そして心臓も内分泌器官として働く


心房を電子顕微鏡で見てみると分泌顆粒らしきものが――

心房性ナトリウム利尿ペプチドの発見
(Atrial Natriuretic Peptide, ANP)



取り出せばヘタっているように見える心房もエコーで見れば、広がっていて体液量を感知している



パンパン！！

容量受容器と浸透圧受容器
田中邦彦他、ホルモンと臨床54:17-22, 2006

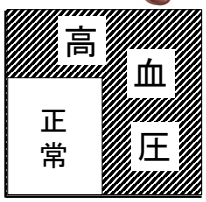
11

(かなり大雑把に)血圧を考える

血圧測定前の運動
緊張やストレス
心疾患(甲状腺も含む)

収縮気血圧＝拡張期血圧＋ の収縮力

S・リバロッチ
(1863-1937)

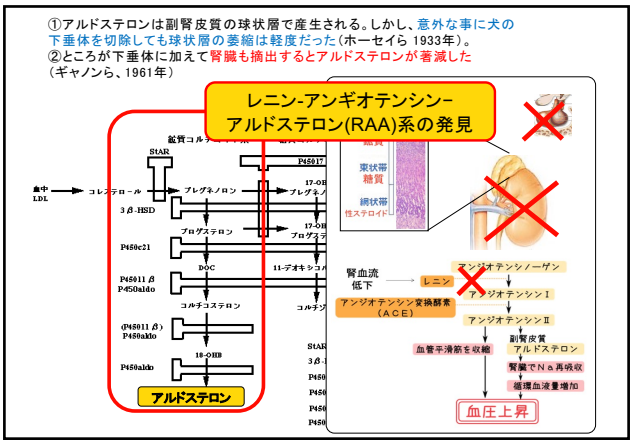


拡張期血圧

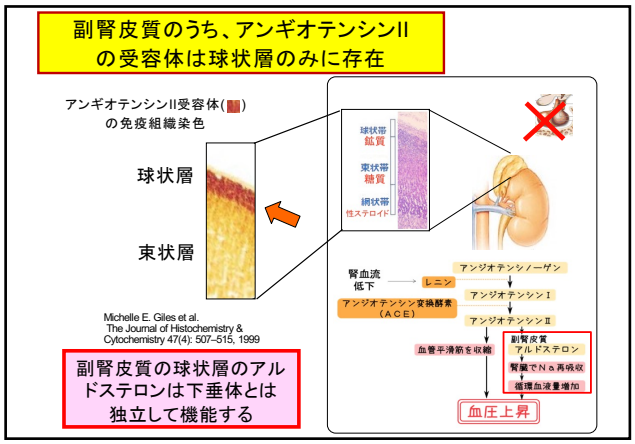
N.S. コロトコフ
(1874–1920)

高脂血症
糖尿病
寒冷刺激
動脈硬化 → 動脈の硬さ
血液量
老化
RAA系 → Na濃度

12

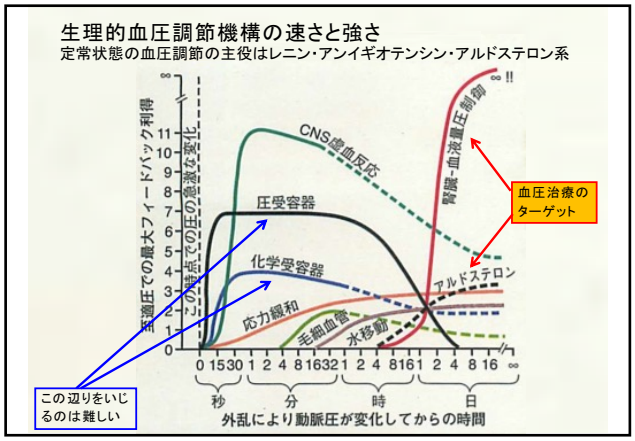


13

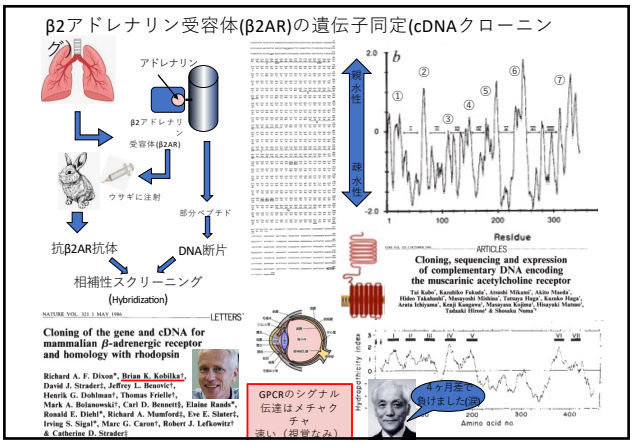


14

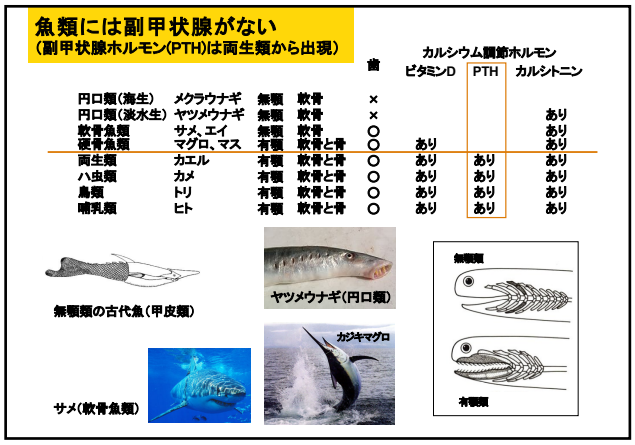
15



16

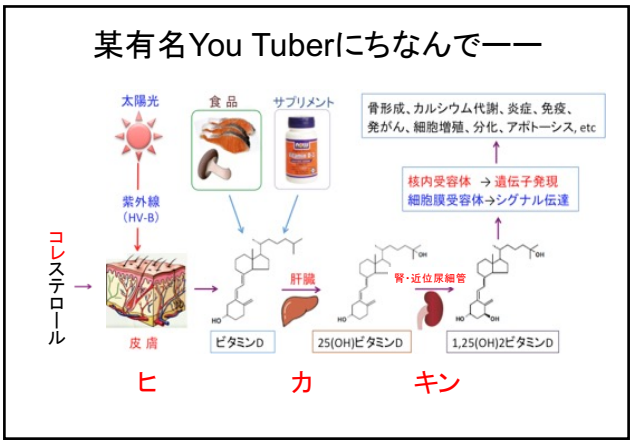


17

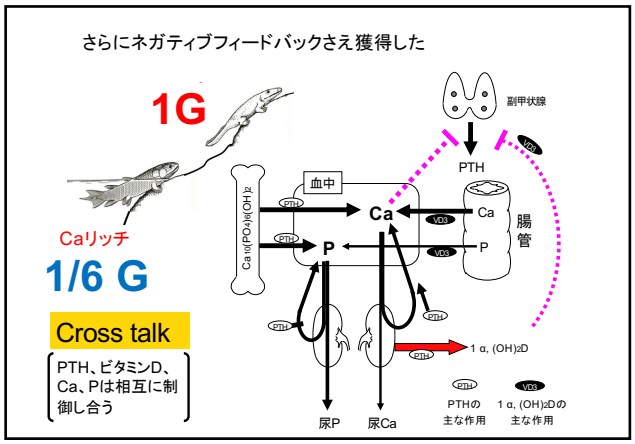


				歯	カルシウム調節ホルモン ビタミンD	PTH	カルシトニン
円口類（海生）	メクラウナギ	無顎	軟骨	×			
円口類（淡水生）	ヤツメウナギ	無顎	軟骨	×			あり
軟骨魚類	サメ、エイ	無顎	軟骨	○			あり
硬骨魚類	マグロ、マス	有顎	軟骨と骨	○	あり		あり
両生類	カエル	有顎	軟骨と骨	○	あり	あり	あり
ハ虫類	カメ	有顎	軟骨と骨	○	あり	あり	あり
鳥類	トリ	有顎	軟骨と骨	○	あり	あり	あり
哺乳類	ヒト	有顎	軟骨と骨	○	あり	あり	あり

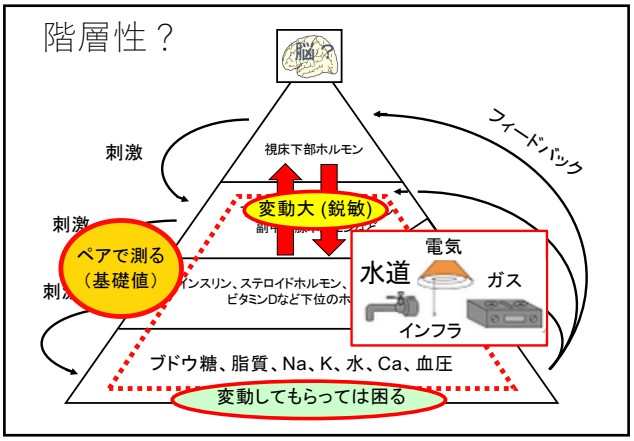
18



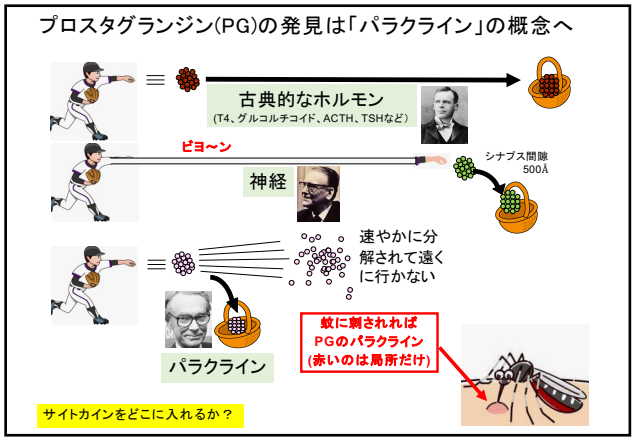
19



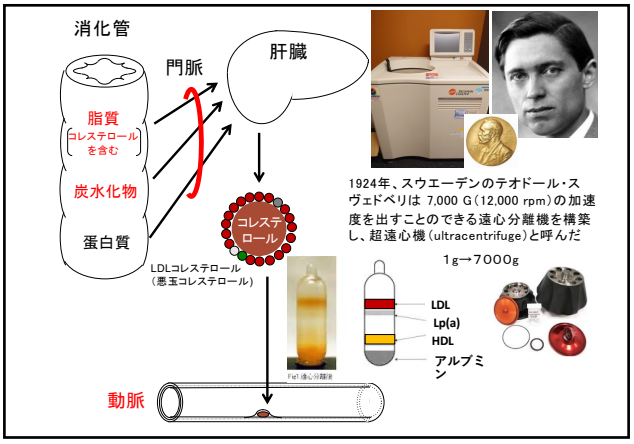
20



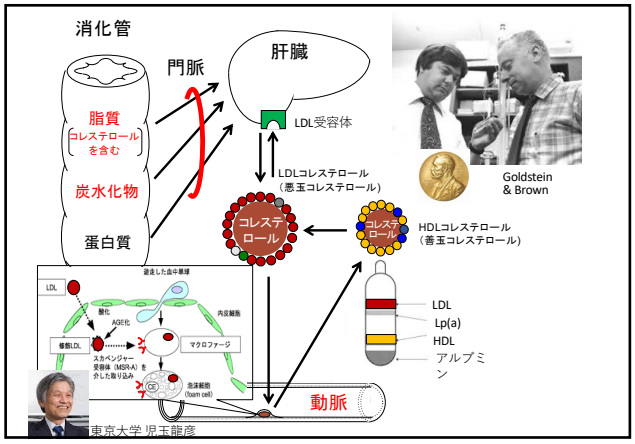
21



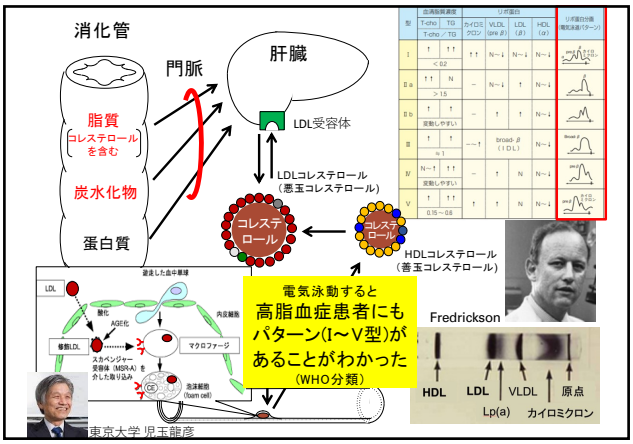
22



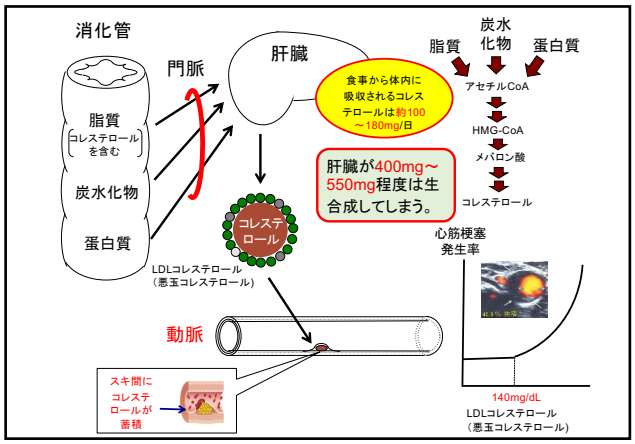
23



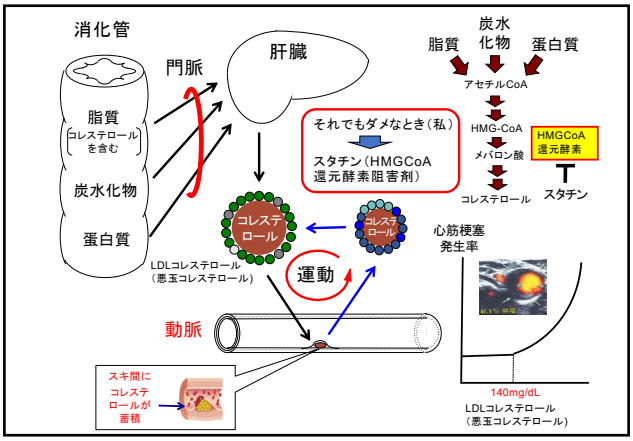
24



25



26



27

おわり

質問があれば、
sasakis@med.nagoya-cu.ac.jp
までーー

名古屋市立大学医学部附属みらい光生病院
内分泌・代謝科　佐々木茂和

28

名古屋市立大学医学部附属みらい光生病院
内分泌・代謝科　佐々木茂和

1

はじめに

ステロイドホルモンと甲状腺ホルモン
糖尿病とインスリン
視床下部・下垂体系
ネガティブ・フィードバック
高血圧と副腎
副甲状腺とビタミンD
脂質代謝

2

医療費助成対象疾病
(指定難病)一覧(306疾病)

内分泌疾患のかなりの数が含まれる。一つ一つの頻度は少ないが、種類が多い。医者の一生の間にどれかが当たる可能性は実は大きい(10万人÷306＝333．3人)

流す(敵前逃亡)？

内分泌に限らないが――ナンボ、ヤブ医者でも、一生の間に300人くらいは診察する。そのときスルーするかどうかで医者の人生が変わる

今でも逃げ出したくなることはある。しかし、解明できた時、生命の奥深さを思い知る

3

内分泌領域で覚えていなければならないのは、健診の基準値の1／5くらい専門にしてしまえば知らないうちに覚える

医者になったら健診の基準値くらいは覚えておくべきとは思う。

4

難しさその ③

内分泌の病気、特に下垂体や副腎の病気はマレ。

・珍しい病気で将来経験することも少なそう
(とりあえず、風邪や腹痛を何とかできる医者になりたい)
・勉強する機会も少ない。
・勉強しても分からない

内分泌科が得意になるためには稀な病気に習熟する必要がある――>難しそう
・ホルモンの基準値を覚えるのは大変そう
・検査(ホルモンの測定)は値段が高そう
・負荷試験は恐そう。解釈が難しそう。

3割負担で1項目300～600円

多い
高血圧
糖尿病
脂質異常
甲状腺疾患
骨粗鬆症
副腎疾患
副甲状腺疾患
下垂体疾患
少ない

5

こんなもの見ても、ゾッ とするだけ

【アミン・アミノ酸誘導体ホルモン】
甲状腺ホルモン
+ ヨ

副腎

【ステロイドホルモン】
男性ホルモン
+ アンドロゲン
女性ホルモン
+ エストロゲン(卵胞ホルモン)
+ プロゲステロン(黄体ホルモン)
電解質コルチコイド(アルドステロン)
糖質コルチコイド(コルチゾール)

【ペプチドホルモン】
甲状腺刺激ホルモン放出ホルモン (TRH)
甲状腺刺激ホルモン (TSH)
抗利尿ホルモン(バソプレッシン) (ADH)
腎皮質刺激ホルモン放出ホルモン (CRH)
皮質刺激ホルモン (ACTH)
刺激ホルモン放出ホルモン (GnRH)
刺激ホルモン
+ 黄体形成ホルモン (LH)
+ 卵胞刺激ホルモン (FSH)
+ 絨毛性ゴナドトロピン (hCG)

プロラ

膵臓ホ

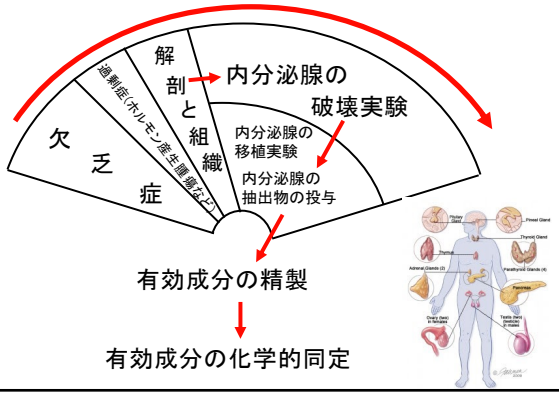
成長ホルモン放出ホルモン (GHRH)
成長ホルモン (GH)

意外に、使う薬はそんなに多くはない(最近、糖尿病の薬は増えたが――)
補充療法が半分くらい
(ホルモン自体が薬)

ホルモン補充をしている内に、ヒトの生理の奥深さを思い知る

6

内分泌学の進歩 こはパターンがある。



7

精巣の摘出

科学の原点は数値化！！

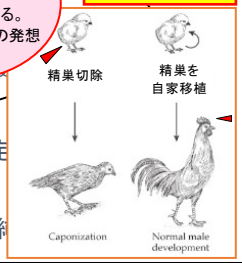
ベルホールド
1803-1861

ファリ

神経は遮断されているのでその効果は神経系以外のモノ

色々な(例えば半分に切除した)精巣の効果を調べる事ができる。「バイオアッセイ」の発想

精巣を自家移植するとトサカができる



洞察！

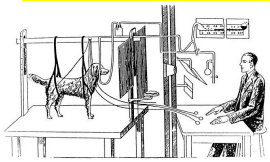
①ひよこの精巣を除去するとトサカが出来ない。

②精巣を戻せばトサカが出来る。

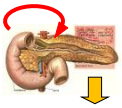
有効成分の精製(純

8

「条件反射(パブロフ)」から「ホルモンの概念」へ



膵臓は胃からの酸性の食物成分が小腸に入ると直ちに消化液の分泌を始める。



消化液?

①入って来た食物が神経を刺激し、ついで

②その神経が膵臓を刺激するというのが自然な考え方であろう。

実際、パブロフの犬の実験(条件反射)の結果もこの仮説を支持していた。

イワン・パブロフ

本当に、神経か?

E.H.スターリング
(1866-1927)

9

Kocherのノーベル賞受賞口演で使われた図

1882年、コッヘルは甲状腺を全摘すると先天性甲状腺低形成(クレチン症)のような症状を来す事を報告。甲状腺の手術では、必ず一部を残す事を提案。
→ノーベル賞

それはさておき

M. シッフは甲状腺を移植すると症状が改善することを報告

10

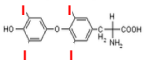
“汁’ には何かある！

クリスマスでも頑張るゾ！

甲状腺をすり潰して加水分解すると紫色の物質が現れることが知られていた。

結晶ができたということは純度100%ということ

thyroxin (Iodine A)



甲状腺抽出物調べる内、ヨード含量が多いもの程、活性が高い事に気づく。

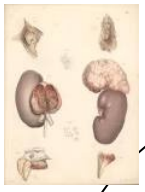
1914年の12月22日、甲状腺抽出物を処理していて眠ってしまった。ひからびた白い粉が結晶であることに気づいたのがクリスマスの晩。
Iodine A、後にthyroxinと命名。

ノーベル賞

純度100%にして初めて化学構造が決定できる

11

動物の両側の副腎を摘出しても同じような症状で死亡



suprarenal capsule

色素沈着

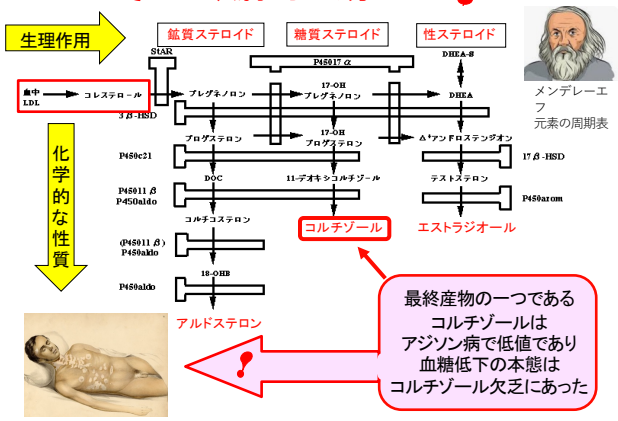
副腎に“suprarenal capsule”を持つ患者に貧血、易疲労感、衰弱、胃弱、心不全、全身に色素沈着が見られたことを記載。後に血糖、Na、血圧の低下がわかる

ブラウン-セカード
1817-1894

そして、副腎皮質の移植やその抽出物の投与で改善。

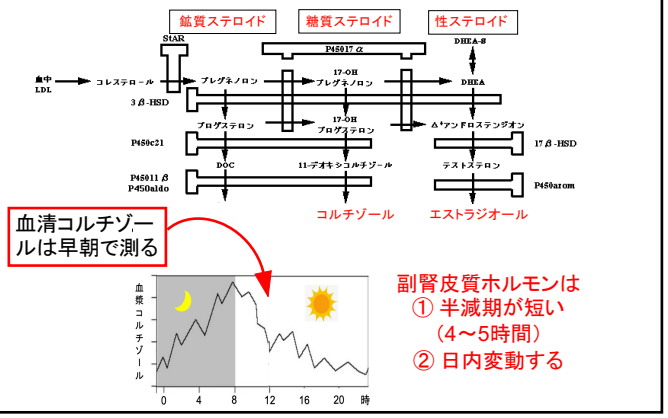
12

そして、劇的に効いた！



13

コルチゾールは①半減期が数時間、②日内変動する

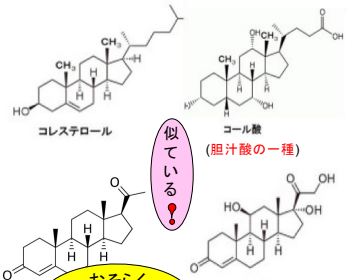


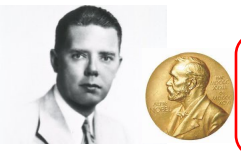
14

P. ヘンチの観察と洞察

・関節リウマチ患者が黄疸に罹ると症状が軽減。
・女性の場合、妊娠すると症状が軽減。

黄疸と妊娠の接点？





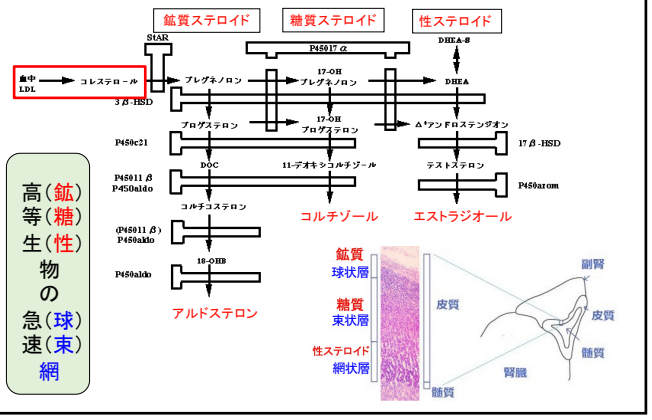
おそらく、生理量の数倍（薬理量）

ケンダルーが精製した副腎皮質ホルモンを
P. ヘンチが**リウマチに苦しむ女性に投与**

劇的に症状が軽減 （NYタイムズ：奇跡の薬）

15

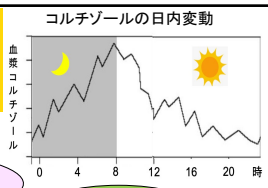
副腎皮質には3つの層があり、それぞれ3系統の副腎皮質ホルモンが産生された。



16

プレドニゾロン、デキサメサゾンの開発

（免疫抑制に特化した合成ステロイドホルモン）



免疫抑制作用を強化

抗免疫・炎症作用で補正すれば0.8/4=0.2になる

次の問題はココ

	抗免疫・抗炎症作用	鉱質ステロイド作用	半減期(時)	血糖上昇作用
コルチゾール	1	1	8～12	1
プレドニゾロン	4	0.8	12～36	4
トリアムシノロン	5	0	8～12	5
デキサメサゾン	25	0	36～54	25
ベタメサゾン	25	0	36～54	25

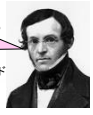
自己免疫疾患へ

プレドニゾロンの半減期はコルチゾールに近い（日内変動に合わせやすい）

17

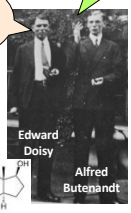
1927年、Zondeckらは有効成分が女性の尿に排出されることを報告

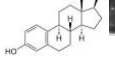
記録に残る世界で最初の内分泌実験

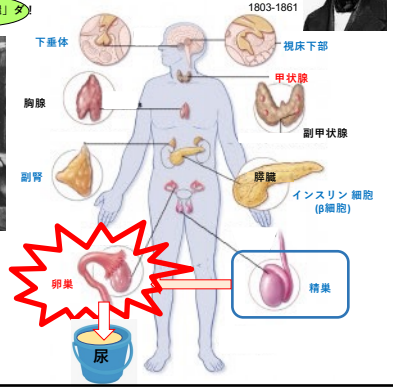


ベルホールド 1803-1861

看護師さん、オシッコチョーダイ







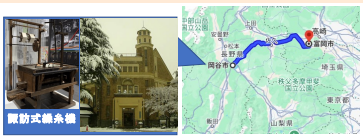
米国セントルイスのDoisyらは勤め先の病院のナースらの尿をかき集める「全くもって退屈な仕事！」。
1930年、女性ホルモン(エストロゲン)の結晶化に成功

18

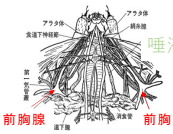
富岡製糸場から「ホルモン・遺伝子仮説」へ

官営富岡製糸場はその後、片倉製絲紡績（岡谷、松本）へ継承（民営化？）

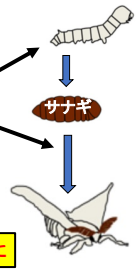
片倉兼太郎
（シルクエンペラー）



片倉製絲紡績



カイコの解剖 → 脱皮ホルモン（エクダイソン）



カイコの前胸腺という器官を摘出すると変態が障害される。
片倉製絲紡績 の福田宗一は前胸腺からエクダイソンというホルモン（脱皮ホルモン）が出ていることを発見した。

しかし、エクダイソンの化学的性質は不明だった

19

ステロイドホルモンの標的は遺伝子

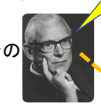
当時のパラシュートは絹でできていた（今はナイロン）

↓

総重量3.5トンの蚕のさなぎ

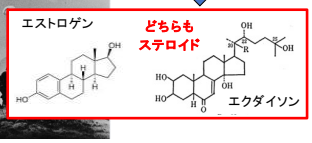
↓

同定
（17年掛かった）



エストロゲンが結合した受容体は遺伝子に働く？

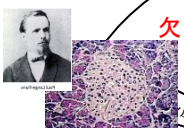
エクダイソンで唾液腺細胞の染色体が弛緩する（パフ形成）



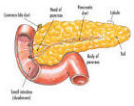
20

内分泌系の発見パターン

1788年、糖尿病で死亡した患者の膵臓が萎縮していたことが報告される



1867年、膵臓にランゲルハンス島が発見されたが機能不明。



欠乏症 → 解剖と組織 → 内分泌腺の破壊 → 内分泌腺の移植実験 → 内分泌腺の抽出物の投与 → 有効成分の同定 → 有効成分の精製(純化)

（産生腫瘍など）

糖尿病は異常なPancreatic Juiceで起こる？？という説があった。（1845年）

21

バンティングとベストが膵臓から「血糖低下物質」の抽出に成功（1920年）

バンティング

開業医バンティングは流行らない開業医だっ
トロント大学でパートタイムの講義助手に応募。
そこでたまたま
「膵管を絞ると膵臓の外分泌腺が萎縮する」という記事を読む。
パウレスコ論文（フランス語）は読めなかった。

欠乏症 → 解剖と組織 → 内分泌腺の破壊 → 内分泌腺の移植実験 → 内分泌腺の抽出物の投与 → 有効成分の同定 → 有効成分の精製(純化)

（産生腫瘍など）

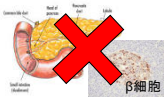
バンティングとベスト

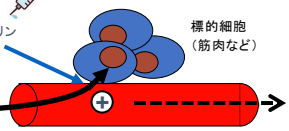
膵臓を摘出して糖尿病になった犬に彼らの「血糖低下物質」を注射して血糖が低下するのを確認。（ノーベル賞）

そして米国Lilly社が製品化に成功。

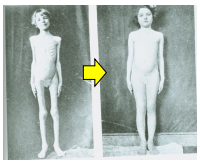
22

インスリンを注射すると

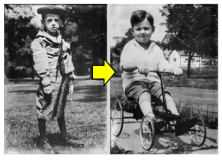




血液中の血糖高値は軽減



治療前　治療後



治療前　治療後

23

インスリンの発見がもたらしたもの①

インスリンの単位はバイオアッセイで定義された

発見当初のインスリン製剤は、ウシやブタの動物の膵臓から抽出・精製されたが、純度が一定せず、効果も不安定のため、重量では表現することができなかった。

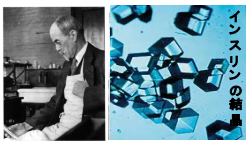
バンティングとベストらは、ウサギにインスリンを注射した時に血糖値が 45mg/dL 以下に下がると低血糖の痙攣を起こすことを用い、インスリンの1単位と呼ぶ事にした。
便宜上、今もこの定義が使われている。

豚や牛のインスリンを仕方なしに使った
①インスリンの単位はその純度、動物の由来でマチマチだった

24

インスリンの発見がもたらしたもの②

インスリン治療（製剤化と標準化）

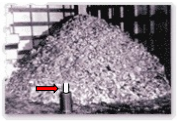


J・アーベル

初めはアドレナリン、ステロイド甲状腺ホルモンなど小分子のみがホルモンになり得ると考えられていた。
しかし、J. アーベル（アドレナリンの同定で高峰・上中に破れた）はインスリンの結晶化（単離精製）に成功。
①それがペプチド（アミノ酸のつながり）であることを証明する。

②動物由来とはいえ、結晶化すれば精製可能
純度100%のインスリンが使えるようになった。

インスリンは6量体 となって結晶化する

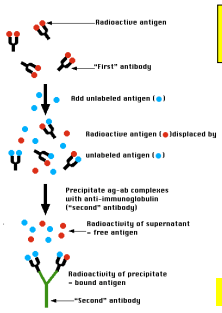


25

インスリンの発見がもたらしたもの③

超微量の物質を策：ラジオ・イムノアッセイ(RIA)

とりあえずブタ、ウシから抽出したインスリンを使って血糖は下げれそうになった。
しかし長く使っていると効かなくなる症例が出現した。



ウシ・インスリンに対する抗体が出来ていた。

抗インスリン抗体と放射能で標識したインスリンを組み合わせれば血中のインスリンが直接測れるかも？(1959年)

ラジオ・イムノアッセイ(RIA)

意図しないがワクチン注射みたいなもの

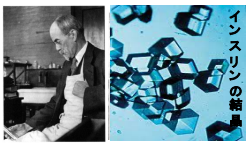
S. A. バーソン

R. S. ヤロー

26

インスリンの発見がもたらしたもの④

「ペプチドもホルモンとして働き得る」というパラダイム転換



J・アーベル

初めはアドレナリン、ステロイド甲状腺ホルモンなど小分子のみがホルモンになり得ると考えられていた。
しかし、J. アーベル（アドレナリンの同定で高峰・上中に破れた）はインスリンの結晶化（単離精製）に成功。
①それがペプチド（アミノ酸のつながり）であることを証明する。

インスリンはペプチドなので経口摂取すれば消化されてしまう。
インスリン補充は基本的に注射で行う。

27

インスリンの発見がもたらしたもの⑤

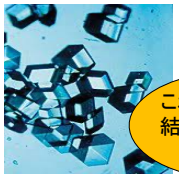
ペプチドというならアミノ酸配列を読んでやろう

フレデリック・サンガー

結晶(純度100%)ならアミノ酸配列解読に使える？
最初のアミノ酸配列の解読

DNP法

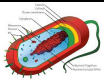
ノーベル賞



これができたのは結晶（純度100%）があったから

28

ヒトインスリンを大腸菌（リコンビナント）で作る



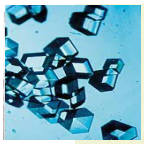
In 1978, (from left) Keiichi Itakura, Arthur Riggs, David Goeddel and Roberto Crea revolutionized diabetes treatment when, in collaboration with Genentech scientists, they used synthetic DNA chemistry and recombinant DNA technology to make a human insulin gene.

City of Hope National Medical Center.

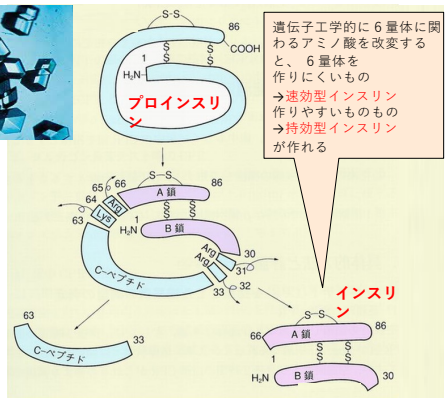
インスリン模型（A鎖とB鎖から成る）

29

インスリンの発見がもたらしたもの⑤

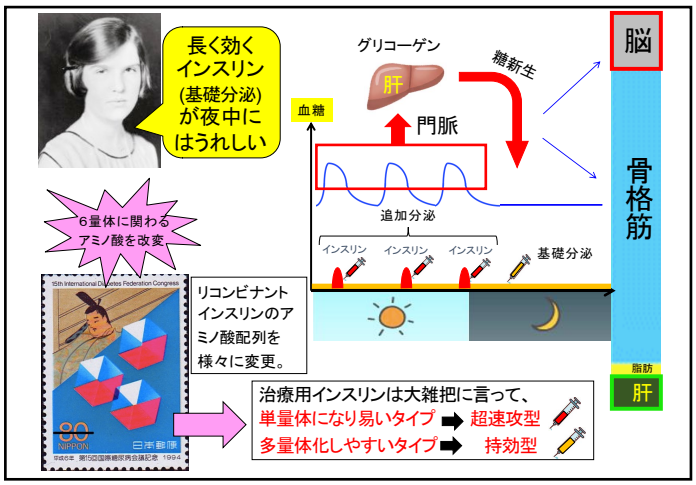


J・アーベル



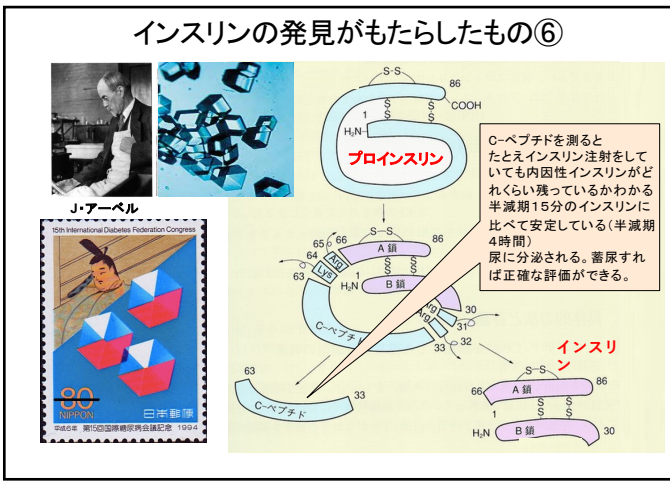
遺伝子工学的に６量体に関わるアミノ酸を改変すると、６量体を作りにくいもの
→速効型インスリン
作りやすいものもの
→持効型インスリン
が作れる

30



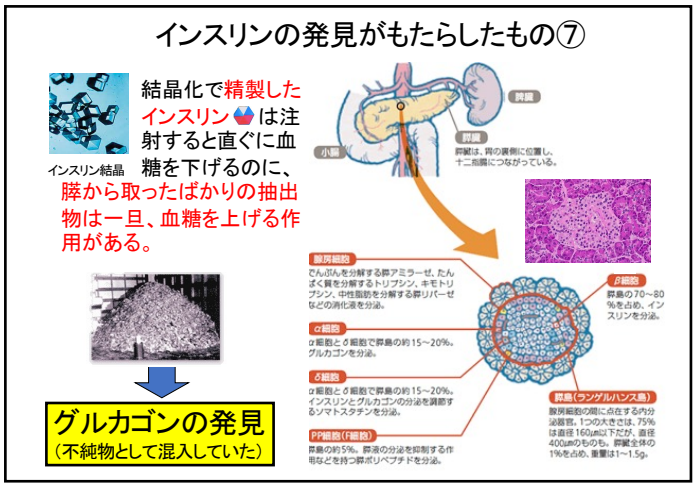
31

インスリンの発見がもたらしたもの⑥



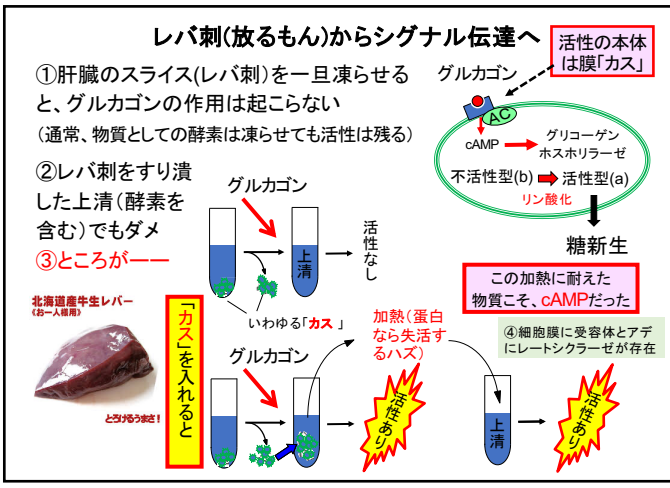
32

インスリンの発見がもたらしたもの⑦

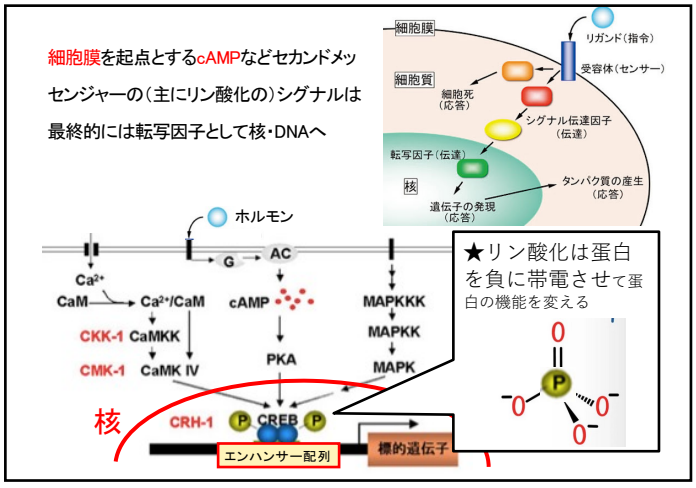


33

レバ刺(放るもん)からシグナル伝達へ

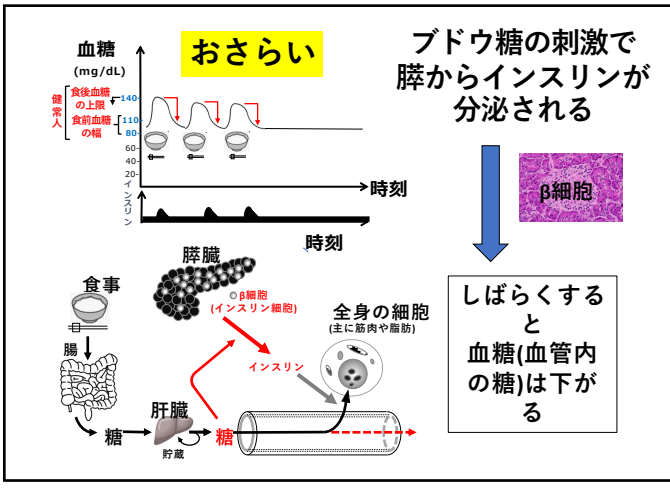


34



35

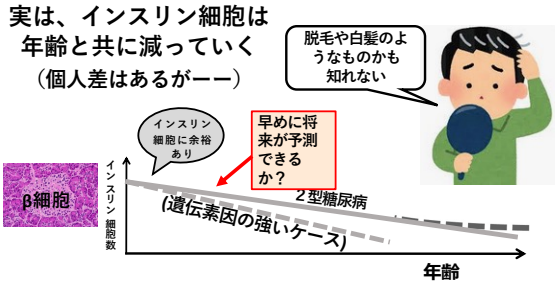
ブドウ糖の刺激で膵からインスリンが分泌される



36

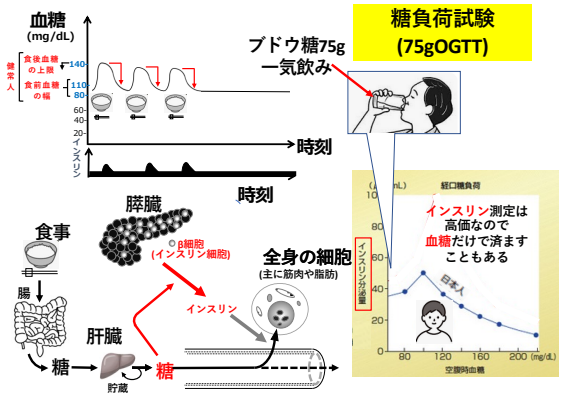
１０～２０代の頃は少々、過食しても高血糖にはならなかったハズーーー

実は、インスリン細胞は年齢と共に減っていく
（個人差はあるがーー）



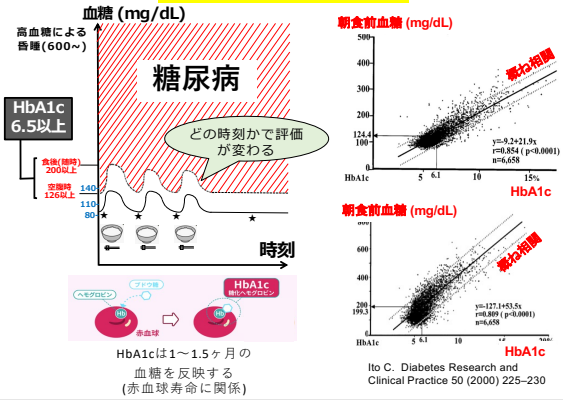
1

糖負荷試験 (75gOGTT)



2

食前・食後の血糖値とHbA1c



Ito C. Diabetes Research and Clinical Practice 50 (2000) 225–230

3

ヘンと言えばヘンな話

いわゆるメタボ疾患（高血圧、糖尿病、高脂血症）は

組織（炎症や腫瘍）や
細菌の存在ではなく、

数値（切りのよい数字）で
（少なくとも現在は）
診断が決まる

アタマの切り替えが必要かも？

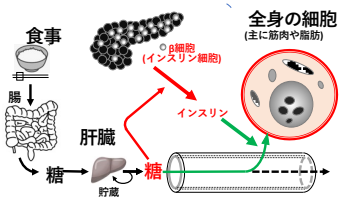
4

インスリンの発見がもたらしたもの⑧ インスリン抵抗性の発見

S. A. バーソン　R. S. ヤロー

ラジオ・イムノアッセイ(RIA)でインスリンを測定するとインスリンが十分出ているのに糖尿病になっているヒトが（かなりた沢山）いた

標的細胞が多い or 大きいと膵β細胞もくたびれてくる。
2型糖尿病でもインスリン注射が必要になり得る

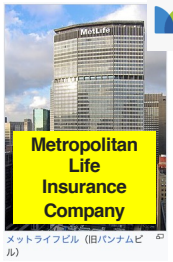


5

肥満とBMI

「正常な体重」とは何か？

$$\text{ケトレ指数} = \frac{\text{体重 (kg)}}{\text{身長 (m)}^2}$$



MetLife メットライフ生命

Louis Israel Dublin
(1882–1969)

肥満の人からの保険金の請求が多いらしい。

ケトレ指数というのが役立ちそうーーー

$$\text{BMI}\left(\frac{\text{体重 (kg)}}{\text{身長 (m)}^2}\right)$$

(Body Mass Index)

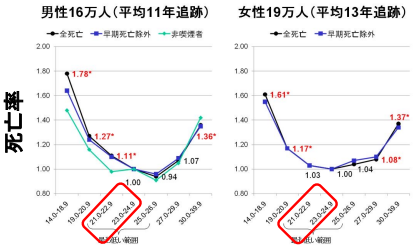
Ancel Keys
(1904-2004)

6

BMI（$\frac{体重(kg)}{身長(m)^2}$）と死亡率

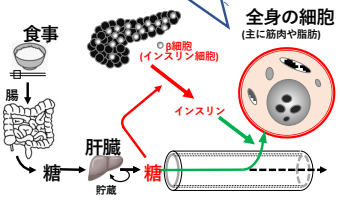
（Body Mass Index）

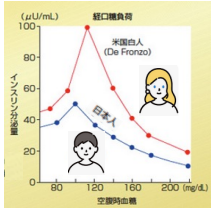
BMI=22～24あたりが一番、死にくい



7

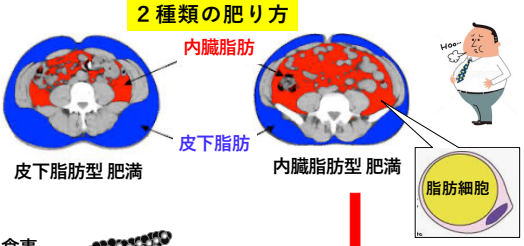
こういうヒトたちは
インスリンが
ガンガン出ている
のかもしれない

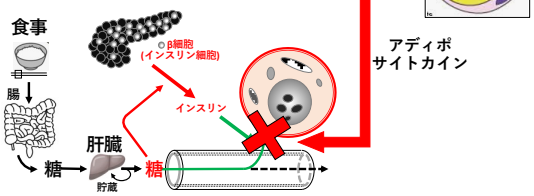




8

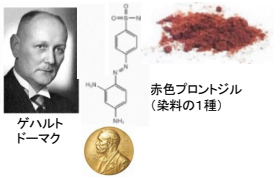
２種類の肥り方





9

ペニシリンに吹き飛ばされた抗菌薬があった



ドーマクは染料の１種（赤色プロントジル）が溶連菌感染症に著功を示す事を発見。
その後、有効成分は生体内での代謝産物スルファンアミドであることが判明。ノーベル賞受賞。
単純すぎる構造のため、特許にならず薬価は暴落。その後に開発されたペニシリンによって駆逐された。

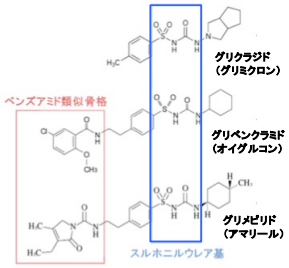
第2次世界大戦中、ナチス占領下のフランスで腸チフスが多発。当時、唯一の抗菌薬であった赤色プロントジルを投与したところ低血糖が発症。赤色プロントジルにはインスリン分泌促進作用があることが判明。

⬇

スルフォニルウレア（SU剤）

10

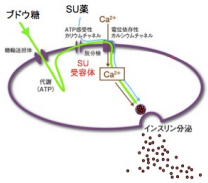
SU剤はインスリン分泌を促進する



第2次世界大戦中、ナチス占領下のフランスで腸チフスが多発。当時、唯一の抗菌薬であった赤色プロントジルを投与したところ低血糖が発症。赤色プロントジルにはインスリン分泌促進作用があることが判明。

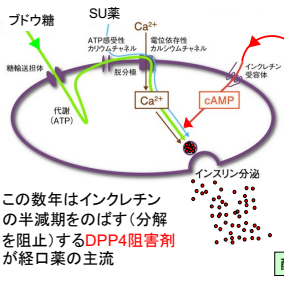
⬇

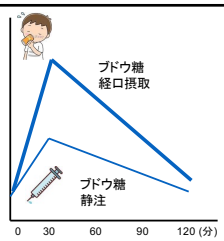
スルフォニルウレア（SU剤）



11

どういう訳か、同じ量のブドウ糖でも注射するよりロから飲んだ方がインスリンが沢山出る
（インクレチン効果）





この数年はインクレチンの半減期をのばす（分解を阻止）するDPP4阻害剤が経口薬の主流

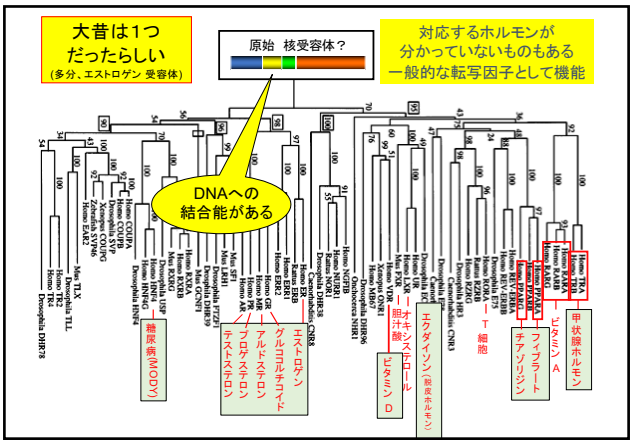
インクレチン
（GLP-1、GIP）

⬇

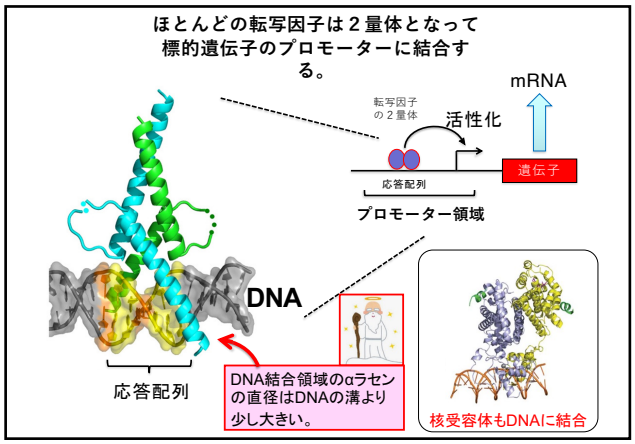
酵素DPP4で分解される

ただし、インスリンが枯渇した症例（1型糖尿病など）にはどちらも無効

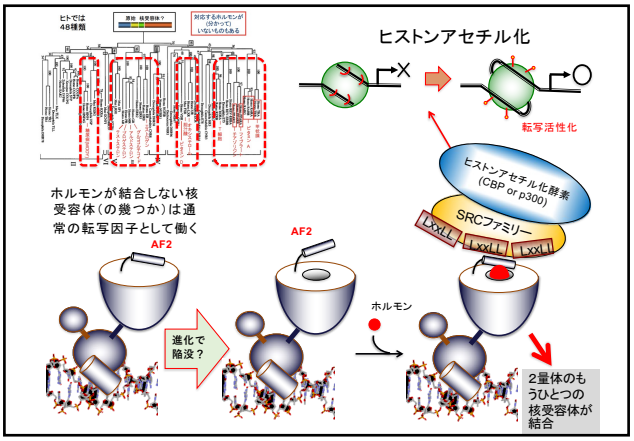
12



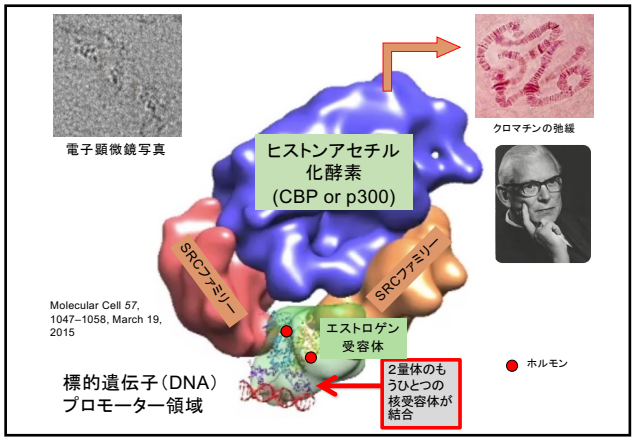
13



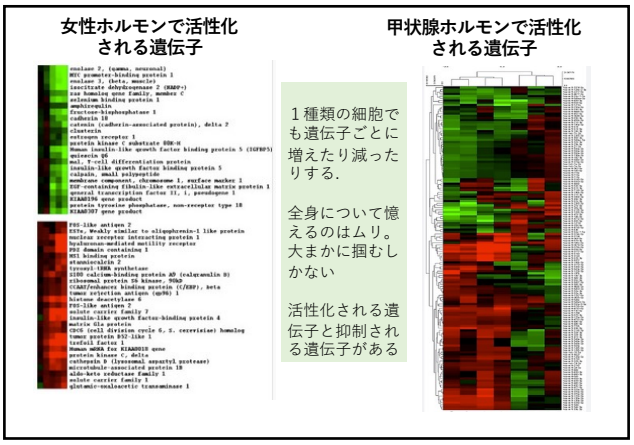
14



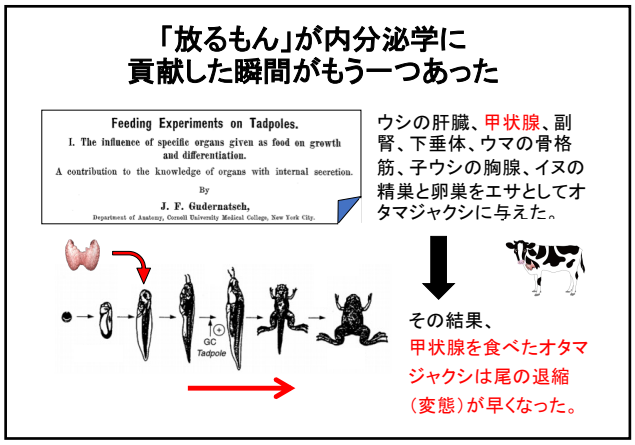
15



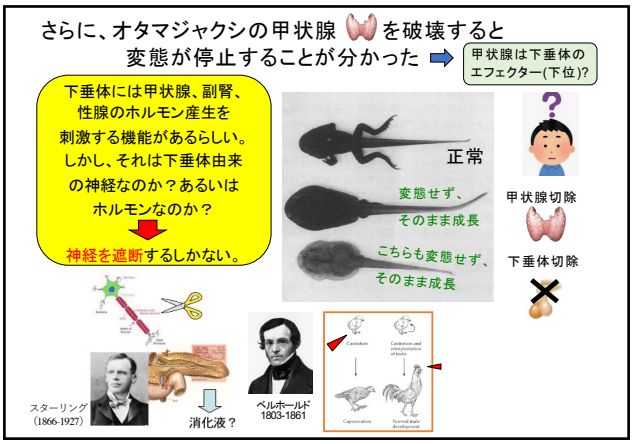
16



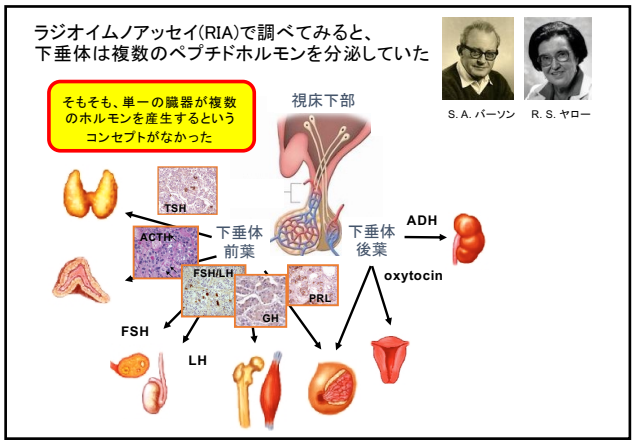
17



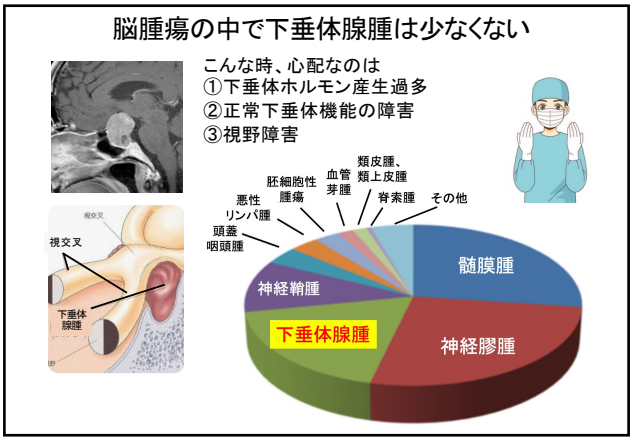
18



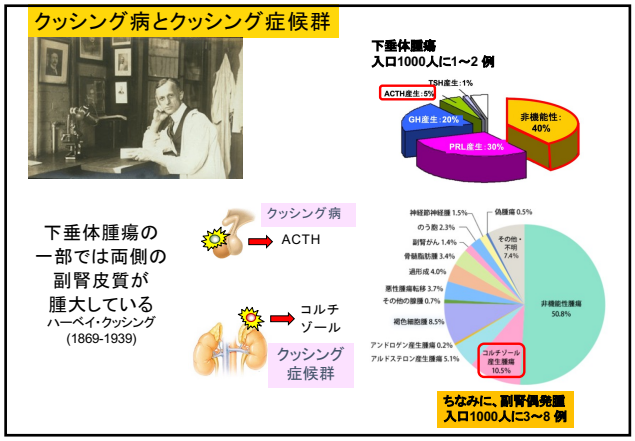
19



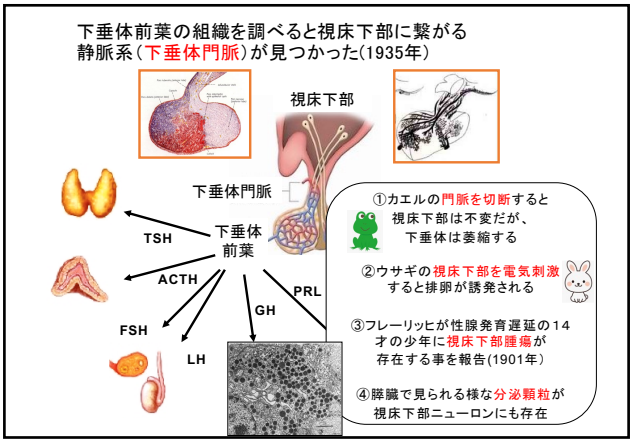
20



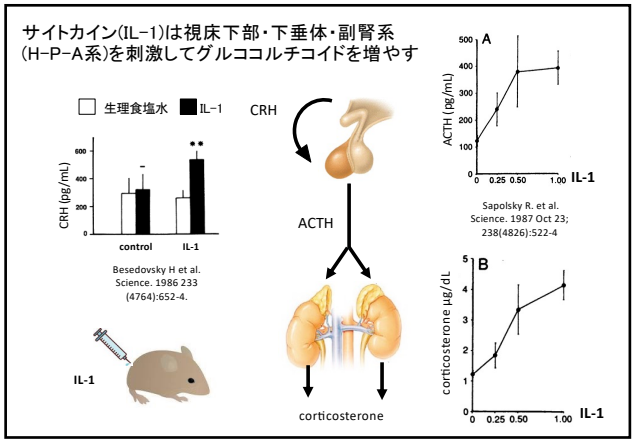
21



22

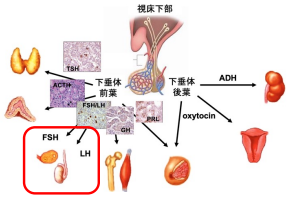


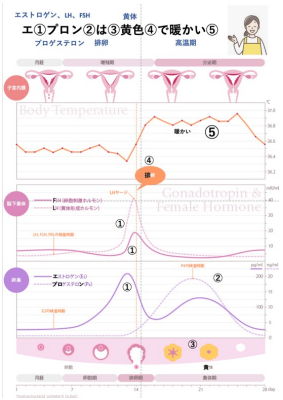
23



24

下垂体ホルモンの中でも
LH、FSHは比較的早期に
障害されやすい。
女性の場合、生理が定期
的かどうかは診断のきっか
けになり得る。





25

特異性ということ

非特異的な結合
（壁はただ広いだけ）

低親和性 (low affinity)
高容量 (high capacity)

特異的な結合
（空間のサイズはぼた餅に適合）

高親和性 (high affinity)
低容量 (low capacity)

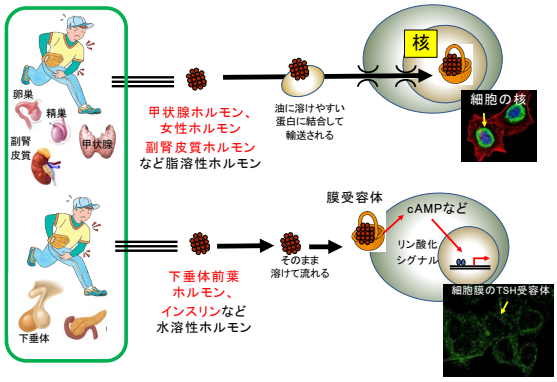
26

そんな目で副腎ステロイドホルモンの輸送を考える

	1日分泌量	由来する臓器	血漿蛋白との結合率	血中濃度	1日尿排泄
コルチゾール	15～25mg/日	副腎皮質	CBG(C)85%結合 アルブミン(C)5～10%結合	5.6～15.2μg/dL	17-OHCSとして3.5～7mg 遊離コルチゾールとして30～100μg
アルドステロン	50～259μg/日		CBG(C)17%結合 アルブミン(C)45%結合	臥位 40～120pg/mL 立位 50～200pg/mL	尿中アルドステロンとして3～15μg/日
11デオキシコルチゾール	400μg/日		CBG(C)77%結合	100ng/dL メトピロン負荷後10～24μg/dL	
11デオキシコルチコステロン(DOC)	100μg/日		CBG(C)36%結合 アルブミン(C)60%結合		
18OHコルチコステロン(18-OHB)	150～600μg/日				
デヒドロエピアンドロステロン(DHEA)	7mg/日		CBG(C)1%結合 アルブミン(C)92%結合	**脂溶性であり血中では Corticosteroid Binding Globulin(CBG)に結合して運ばれる**	17KSとして 男(20～40歳) 5.5～14.5mg/日 男(40歳～) 2.8～12.4mg/日 女(20～40歳) 2.9～11.1mg/日 女(40歳～) 3.0～7.3mg/日
DHEA-sulfate(DHEA-S)	10mg/日				
アンドロステネジオン	男 2mg/日 女 3.4mg/日	省略	CBG(C)1.4%結合 アルブミン(C)86%結合 SHBG(C)2.8%結合		
テストステロン	男 7mg/日 女 0.2mg/日	男 1.5%(副腎)、85%(精巣) 女 5～25%(副腎)、5～25%(卵巣)、50～90%(末梢)	CBG(C)3.6%結合 アルブミン(C)50%結合 SHBG(C)46%結合	男(20歳) 300～1200ng/dL 女 20～70ng/dL	
エストラジオール	男 30μg/日 女 100μg/日(卵胞期)	男 10%(副腎) 女 4%(副腎)、95%(卵巣)(卵胞期)	CBG(C)1% アルブミン(C)78%結合 SHBG(C)20%結合	男(45pg/dL 女 35～150pg/dL(卵胞期) 30～3700pg/dL(黄体期)	

27

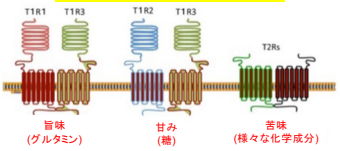
脂溶性ホルモンと水溶性ホルモン



28

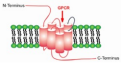
受容体は毎日、
実感している
味や匂いと同じくらい
ホルモンを分別する

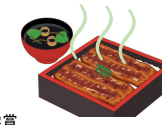
味を感じる受容体もGPCR
（7回膜貫通型受容体）



受容体サマ～～～

ウナギも
嗅覚受容体
あってこそ---



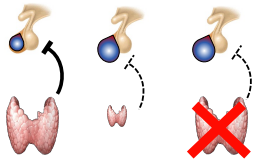


2004年ノーベル医学生理学賞

29

ネガティブフィードバックの発見

下垂体と甲状腺

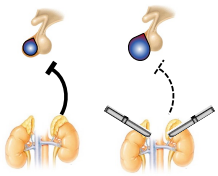


正常

先天性の甲状腺機能低下症(クレチン症)では下垂体が大きくなる。

ウサギの甲状腺を切除すると下垂体が大きくなる。

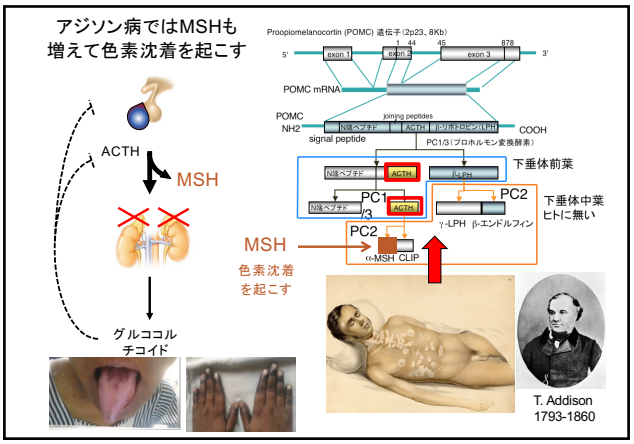
下垂体と副腎皮質



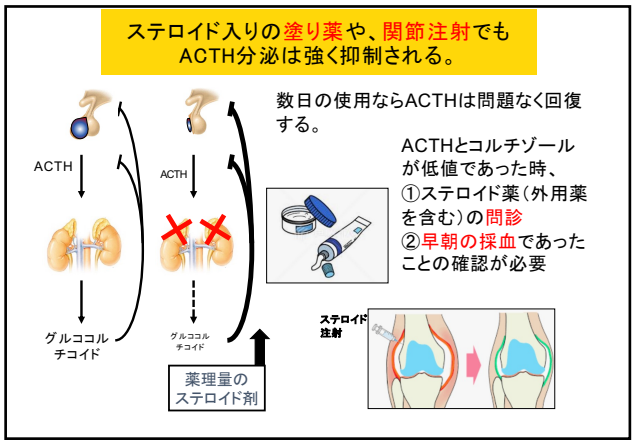
正常

副腎皮質除去で下垂体が大きくなる

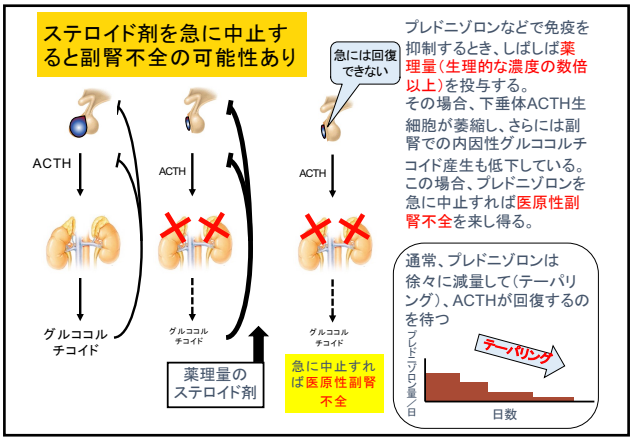
30


アジソン病ではMSHも
増えて色素沈着を起こす
ACTH
MSH
グルココル
チコイド
Proopiomelanocortin (POMC) 遺伝子(2p23、8Kb)
exon 1
exon 2
exon 3
POMC mRNA
POMC
NH2
COOH
signal peptide
joining peptides
PC1/3（プロホルモン変換酵素）
下垂体前葉
PC1
/3
PC2
下垂体中葉
ヒトに無い
γ-LPH β-エンドルフィン
α-MSH CLIP
MSH
色素沈着
を起こす
T. Addison
1793-1860

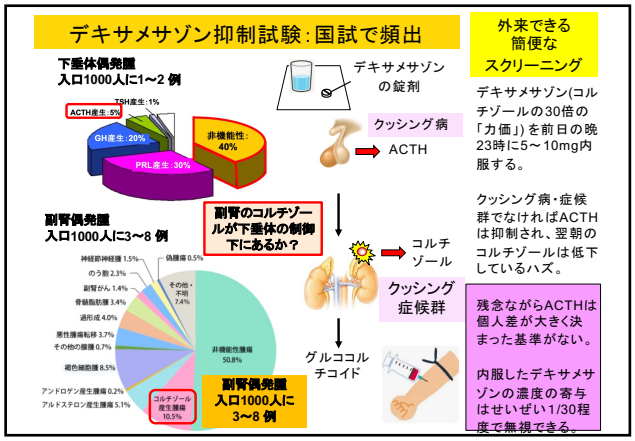
31


ステロイド入りの塗り薬や、関節注射でも
ACTH分泌は強く抑制される。
数日の使用ならACTHは問題なく回復する。
ACTHとコルチゾール
が低値であった時、
①ステロイド薬（外用薬
を含む）の問診
②早朝の採血であった
ことの確認が必要
ACTH
ACTH
グルココル
チコイド
グルココル
チコイド
薬理量の
ステロイド剤
ステロイド
注射

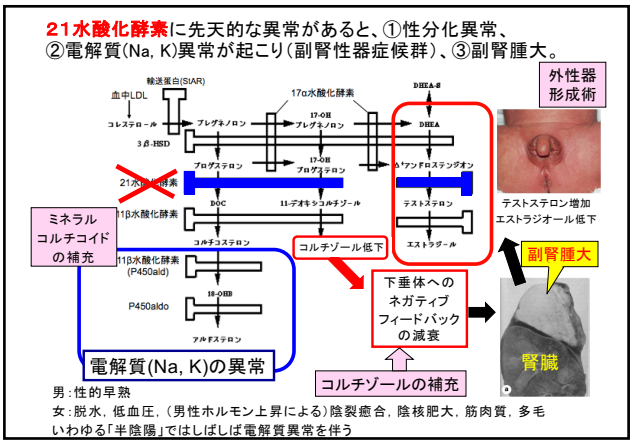
32


ステロイド剤を急に中止す
ると副腎不全の可能性あり
急には回復
できない
プレドニゾロンなどで免疫を
抑制するとき、しばしば薬
理量（生理的な濃度の数倍
以上）を投与する。
その場合、下垂体ACTH生
細胞が萎縮し、さらには副
腎での内因性グルココルチ
コイド産生も低下している。
この場合、プレドニゾロンを
急に中止すれば医原性副
腎不全を来し得る。
ACTH
ACTH
ACTH
グルココル
チコイド
グルココル
チコイド
グルココル
チコイド
薬理量の
ステロイド剤
急に中止すれ
ば医原性副腎
不全
通常、プレドニゾロンは
徐々に減量して（テーパリ
ング）、ACTHが回復するの
を待つ
テーパリング
日数

33


デキサメサゾン抑制試験：国試で頻出
外来できる
簡便な
スクリーニング
下垂体偶発腫
入口1000人に1～2 例
ACTH産生：5%
TSH産生：1%
GH産生：20%
PRL産生：30%
非機能性：
40%
デキサメサゾン
の錠剤
クッシング病
ACTH
副腎偶発腫
入口1000人に3～8 例
副腎のコルチゾー
ルが下垂体の制御
下にあるか？
コルチ
ゾール
クッシング
症候群
グルココル
チコイド
副腎偶発腫
入口1000人に
3～8 例
デキサメサゾン(コル
チゾールの30倍の
「力価」) を前日の晩
23時に5～10mg内
服する。
クッシング病・症候
群でなければACTH
は抑制され、翌朝の
コルチゾールは低下
しているハズ。
残念ながらACTHは
個人差が大きく決
まった基準がない。
内服したデキサメサ
ゾンの濃度の寄与
はせいぜい1/30程
度で無視できる。

34


21水酸化酵素に先天的な異常があると、①性分化異常、
②電解質(Na, K)異常が起こり（副腎性器症候群）、③副腎腫大。
外性器
形成術
輸送蛋白(StAR)
血中LDL
コレステロール
プレグネノロン
17α水酸化酵素
DHEA-S
DHEA
3β-HSD
プロゲステロン
17-OH
プレグネノロン
17-OH
プロゲステロン
Δ4アンドロステンジオン
21水酸化酵素
DOC
11-デオキシコルチゾール
テストステロン
11β水酸化酵素
コルチコステロン
エストラジオール
ミネラル
コルチコイド
の補充
コルチゾール低下
テストステロン増加
エストラジオール低下
副腎腫大
11β水酸化酵素
(P450aldo)
18-OHB
P450aldo
アルドステロン
下垂体への
ネガティブ
フィードバック
の減衰
腎臓
電解質(Na, K)の異常
コルチゾールの補充
男：性的早熟
女：脱水，低血圧，（男性ホルモン上昇による）陰裂癒合，陰核肥大，筋肉質，多毛
いわゆる「半陰陽」ではしばしば電解質異常を伴う

35