

飢餓と飽食・血糖維持の仕組み

飢餓と飽食

生体内でエネルギーは連続的に消費されている。大脳、赤血球はエネルギー供給を血糖に依存するため、低血糖は致死的となる。摂食行動は断続的であり、摂取した余剰エネルギーを蓄え、必要に応じて小出しにて生理的血糖値（90mg/dl；5mM）前後に維持する仕組みを理解する。末梢（骨格筋、脂肪組織、脳組織など）と肝臓の役割を分けて考えることが必要である。

飢餓状態（グルカゴンが働く）

解糖系を抑制し脂質をエネルギー源として活用する。グリコーゲンを分解し糖新生を促進することで血糖値を維持する。

飽食状態（インスリンが働く）

余剰のグルコースを細胞内に取り入れ、解糖系を活性化し、グリコーゲンおよび脂肪酸合成に利用する。

糖尿病（インスリンの働きが弱くなる）

栄養を摂取しているものの、代謝的にはいつも飢餓状態になる。

体重70kgの成人男子の貯蔵燃料

	代謝燃料	質量	Cal
組織	脂肪組織のTG	15 kg	141,000
	骨格筋のタンパク質	6 kg	24,000
	グリコーゲン（筋肉）	150 g	600
循環系	グリコーゲン（肝臓）	75 g	300
	体液中のグルコース	20 g	80
	血漿遊離脂肪酸	0.3 g	3
系	血漿TG	3 g	30
	合計		166,000

1 Cal = 4.184 kJ、

脳が消費するグルコース量：5 g/h

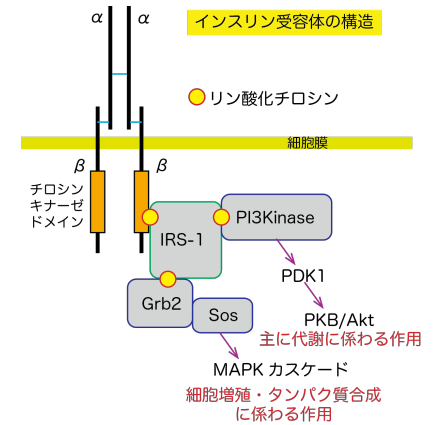
インスリンとグルカゴン

	インスリン	グルカゴン
構造	A鎖とB鎖が二カ所のジスルフィド結合によりつながる51アミノ酸のペプチドホルモン	29アミノ酸よりなる単一のペプチド
分泌	膵島B細胞	膵島A細胞
標的臓器	肝臓・骨格筋・脂肪組織など	肝臓
作用	肝臓、骨格筋、脂肪組織の受容体に結合。グルコース輸送体（GLUT4）を含む小胞が細胞膜へ移行し、組織がグルコースを活発に取り入れる。	肝で糖新生亢進、グリコーゲン分解促進、合成抑制。アミノ酸の取り込みと糖新生促進、脂肪組織でTGの加水分解促進
分泌刺激	血糖値上昇により、膵島B細胞のGLUT2がグルコースを取り込み、グルコキナーゼにより解糖系でATP産生。ATP感受性K ⁺ チャンネルが閉じて脱分極。Ca ²⁺ チャンネルが開き、細胞内Ca ²⁺ 濃度が上がってエキソサイトーシスにより分泌。（食後直ぐに上昇し1時間以内に最高値となる。）	血糖値低下、交感神経刺激、アミノ酸、コレシストキニンなど消化管ホルモンにより分泌刺激（インスリン、ソマトスタチンにより抑制）

インスリン受容体とグルカゴン受容体

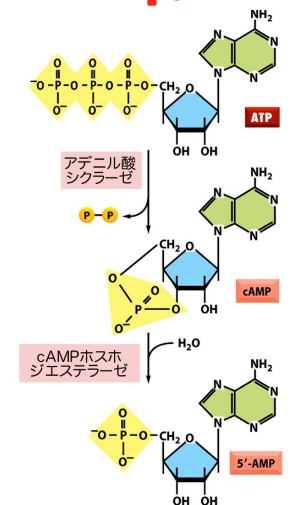
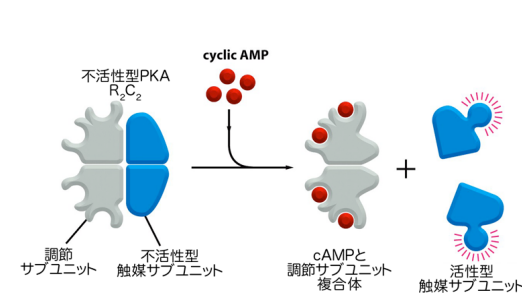
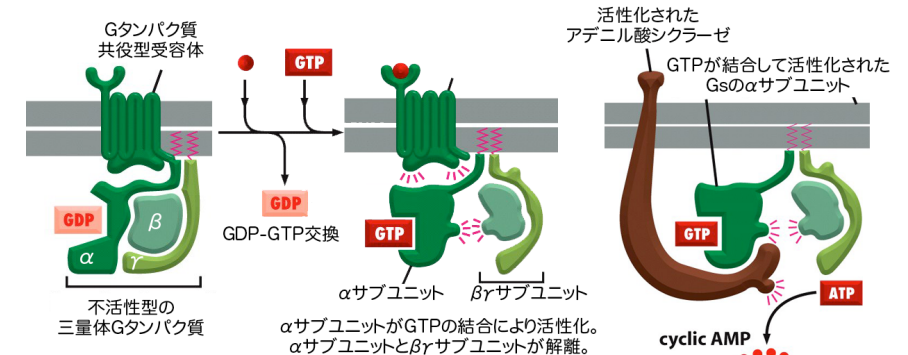
インスリン受容体

- ・ $(\alpha\beta)_2$ の構造をもつヘテロ四量体。
- ・ β サブユニット細胞内にチロシンキナーゼドメインをもつ。
- ・ IRS（インスリン受容体基質）のリン酸化からPI₃キナーゼによるPDK-1の活性化を経由したBキナーゼ（Akt）の活性化、またはGrb2/SosからRasを介したMAPキナーゼカスケードの活性化によりシグナルを伝える。



グルカゴン受容体

- ・ 7回膜貫通型の三量体Gタンパク質共役型受容体。Gsを介してアデニル酸シクラーゼを活性化し、cAMPをセカンドメッセンジャーにAキナーゼ経路を活性化する。



グルコース輸送体 (GLUT)

脂質二重膜を挟んだグルコースの移動に、グルコース輸送体 (Glucose transporter; GLUT) が関与する促進拡散系である。結合定数、組織の局在が異なるサブタイプが存在する。いずれも12回膜貫通型タンパク質である。

GLUT1

- ・おもに赤血球に存在する。糖との結合親和性が高い。

GLUT2

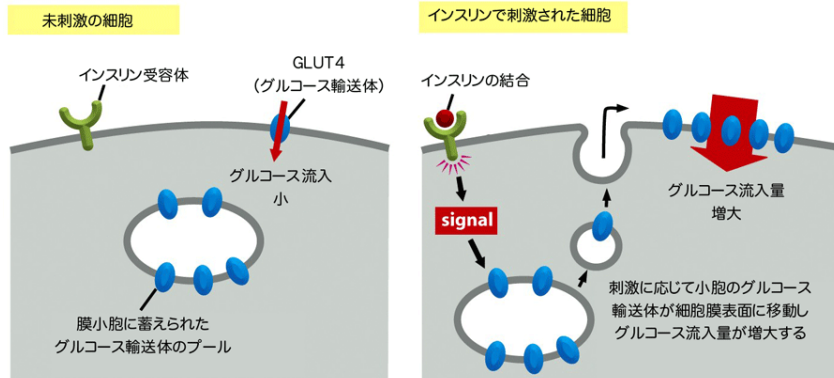
- ・肝臓、膵臓B細胞、腎臓、小腸で双方向性にグルコースの取り込みと放出を行う。グルコースに対する親和性は低い、最大活性が大きい。

GLUT3

- ・脳、神経組織、腎臓に存在する。

GLUT4

- ・骨格筋、脂肪組織、心筋でインスリン依存性にグルコースを取り込む。
- ・インスリン受容体のシグナルにより、GLUT4が細胞内小胞のプールから細胞膜に移動して血液中からグルコースを取り込み血糖を下げる。GLUT4は細胞膜と細胞内小胞の間でリサイクルされる。



GLUT5

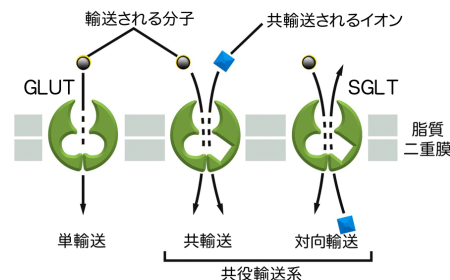
- ・フルクトース輸送体であり、グルコース輸送体から除外されることが多い。

Na⁺-グルコース共輸送体 (SGLT)

ATPを消費しNa⁺濃度勾配に依存したアンチポート系で、小腸粘膜および腎尿細管でグルコースの能動輸送をおこなう。

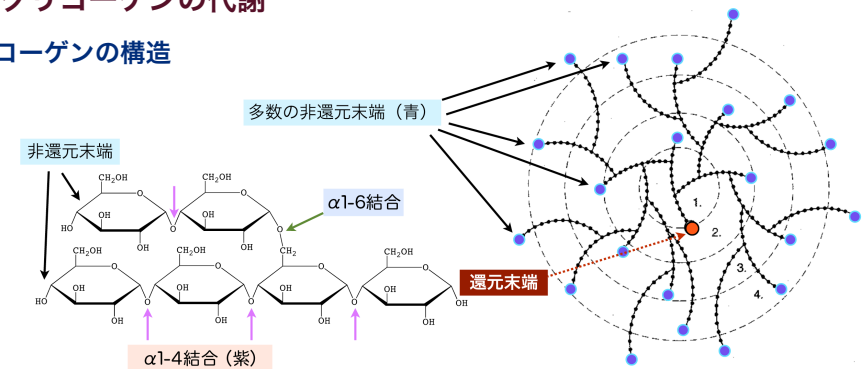
SGLT阻害剤

糖尿病の食後血糖上昇に対して用いられる。腸管からのグルコース吸収を阻害することで、食後血糖の急激な上昇を抑える。



1. グリコーゲンの代謝

グリコーゲンの構造

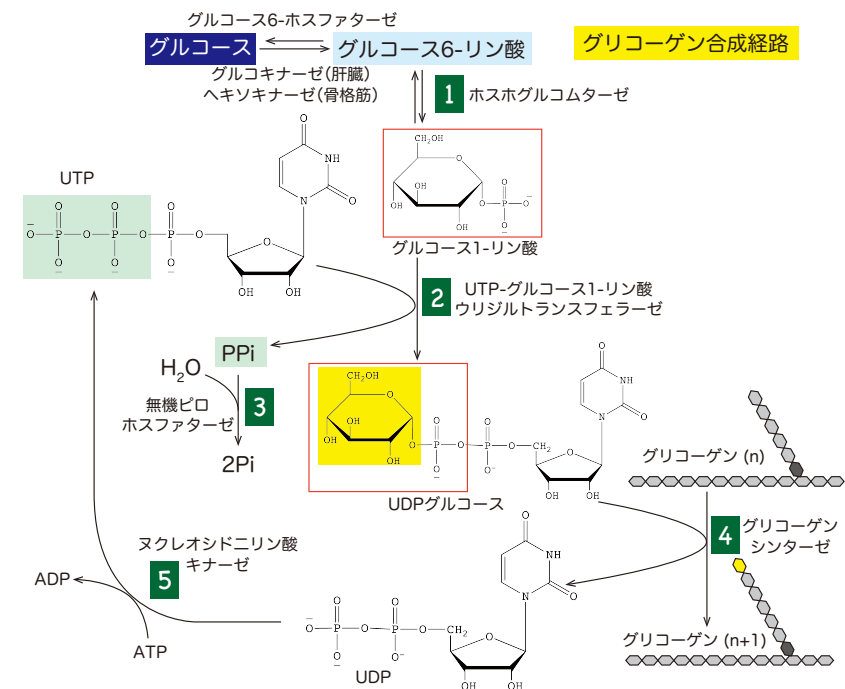


グリコーゲンは動物が合成する貯蔵型のグルコースホモ多糖である。α1-4結合を基調とした重合体で、平均10-12残基ごとにα1-6結合の枝分かれをもつ球状の巨大分子である。

- ・分子内に還元末端は一カ所のみ。枝分かれの数だけ非還元末端をもち、グリコーゲンの合成・分解速度を増加させている。

グリコーゲン合成経路

解糖系のグルコース6-リン酸を材料として、高エネルギーのグルコース担体UDP-グルコースを合成し、非還元末端にグルコースを転移する。枝別れは別の酵素が関与する。



1. グルコース6-リン酸の異性化



ホスホグルコムターゼ (EC-5.4.2.2) が触媒する異性化反応で、解糖系とグリコーゲン合成経路をつなぐ。可逆的な過程でリン酸基を1位に転移する。

2.3. グルコース残基の活性化 (UDP-グルコースの合成)



UTP-グルコース1-リン酸ウリジリルトランスフェラーゼ (EC:2.7.7.9) が触媒するUDP-グルコース (UDP-Glc; 高エネルギーのグルコース担体) の合成反応。UTPの高エネルギー結合を用いたグルコースの活性化である。



ピロホスファターゼ (EC 3.6.1.1) が触媒する。(2) で、遊離したピロリン酸の加水分解 (3) は大きな負の自由エネルギー(-19.2 kJ/mol)の反応で (2) と合わせて反応は自発的に進む。



(2) と (3) を合わせると、UTPの2つの高エネルギー結合を消費しUDP-グルコースを合成していることになる。

4. グリコーゲン糖鎖の伸長反応



グリコーゲンシンターゼ (EC-2.4.1.11) が触媒する。グリコーゲンの非還元末端の4位水酸基にUDP-グルコースグルコース残基を転移し新たな α 1-4結合を形成し糖鎖が一つ伸長しUDPが遊離する。

5. UTPの再生



ヌクレオシドニリン酸キナーゼ (EC 2.7.4.6) の反応で、UDPはUTPに戻される。この反応で消費されるATPのリン酸基転移エネルギーが系全体の駆動力となる。

グリコーゲン合成の全反応



グリコーゲン合成 (追補)

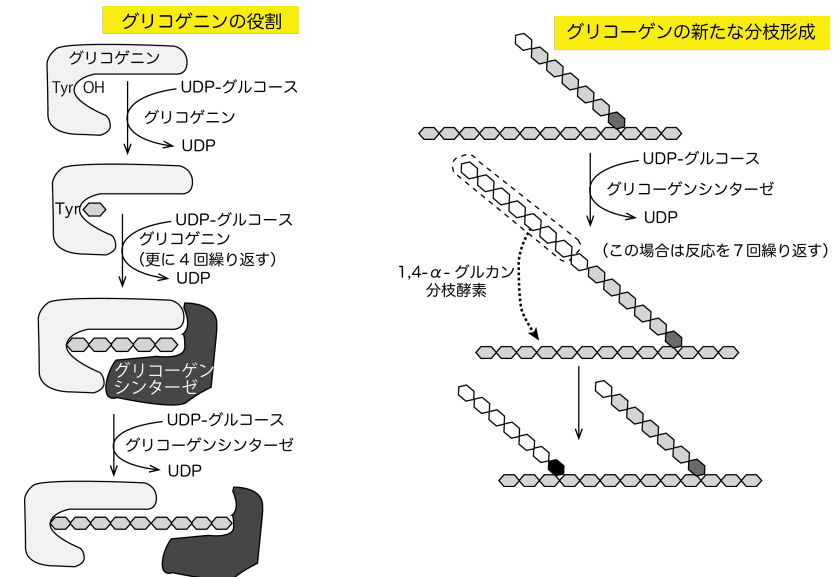
グリコーゲン合成の開始

グリコゲニン (EC:2.4.1.186) は、自らのチロシン残基にUDPグルコースからグルコースを転移させる自己触媒型タンパク質で、グリコーゲン合成の開始に必須である。グリコシル化グリコゲニンがグリコーゲンシンターゼのプライマーとなる。

グリコーゲンの還元末端には、グリコゲニンが結合したままになっていることが多い。

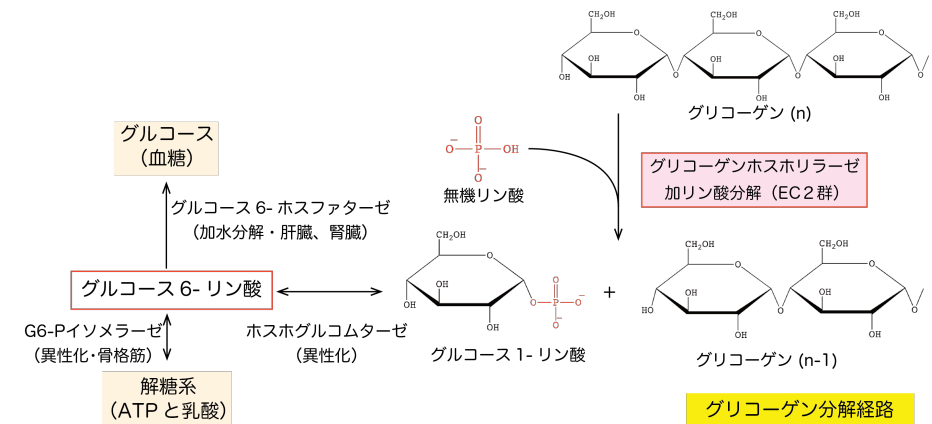
分枝の追加

グリコーゲンシンターゼの生成物は α 1-4結合のみの直鎖状糖鎖となる。グリコーゲンの枝分かれは1,4- α -グルカン分枝酵素 (EC:2.4.1.18) の活性による。少なくとも11残基以上伸びた直鎖状Glc α 1-4Glcの末端7残基分を少なくとも4残基以上離れた分岐点に転移し、新たな α 1-6結合を作る。



グリコーゲンの分解

グリコーゲンの非還元末端から加リン酸分解によりグルコースを一残基ずつ遊離させ、生じたグルコース1-リン酸 (G1-P) を異性化により解糖系中間体のグルコース6-リン酸 (G6-P) に変換し、代謝経路に導入する。枝別れ部分の解消は別の酵素が働く。反応は細胞質で進む。



非還元末端から加リン酸分解



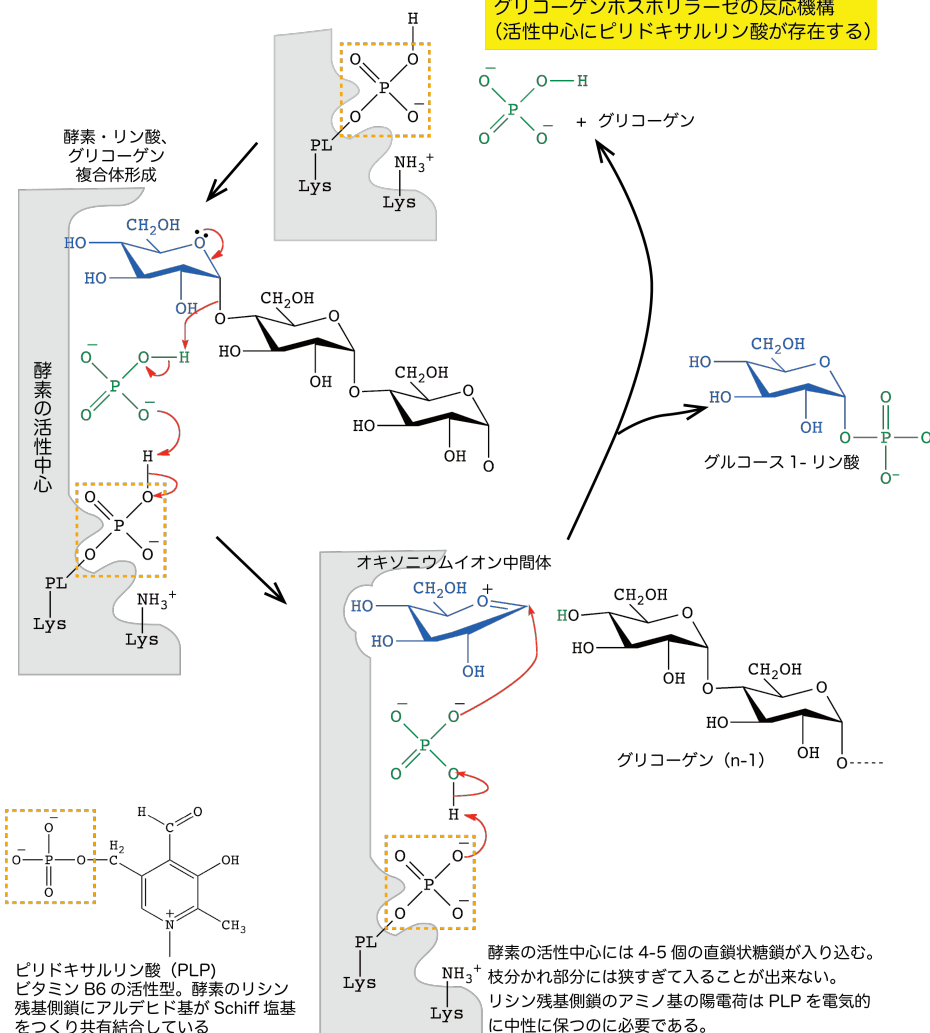
ホスホリラーゼ (EC:2.4.1.1) の反応により、グリコーゲンの非還元末端の α 1,4-グリコシド結合を加リン酸分解し、G1-Pを一残基ずつ遊離させる。ホスホリラーゼはピリドキサルリン酸 (ピタミンB6) を補欠分子属にもつ。

異性化によりグルコース6-リン酸に変換



ホスホグルコムターゼによる反応で、リン酸基を1位から6位に移し替えてG6-Pを生じ、解糖系・糖新生経路につなげる。(グリコーゲン合成参照)

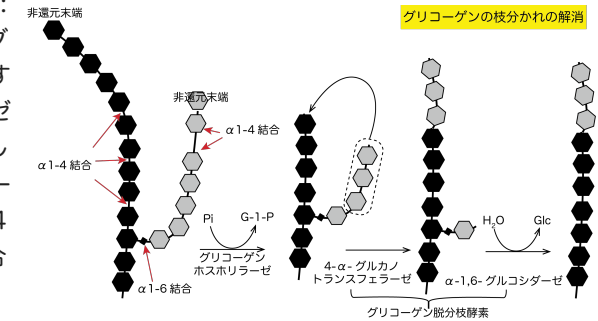
グリコーゲンホスホリラーゼの反応機構
(活性中心にピリドキサルリン酸が存在する)



枝分かれ (α 1-6結合) の解消

グリコーゲンの枝分れの分解は、脱分枝酵素がおこなう。

脱分枝酵素は、N末端側に4- α -グルカン転移酵素活性 (EC:2.4.1.25)、C末端側にアミロ α -1,6-グルコシダーゼ活性 (EC:3.2.1.33) をもつ二機能酵素で、グリコーゲンの枝分れを解消するすべての活性をもつ。ホスホリラーゼが分枝まで4グルコース残基を残したところまで分解する。3グルコース残基を主鎖の非還元末端に α 1-4結合で転移し、枝分れの α 1-6結合したグルコース残基は加水分解され、グルコースが遊離する。



グリコーゲン代謝の生理的意味

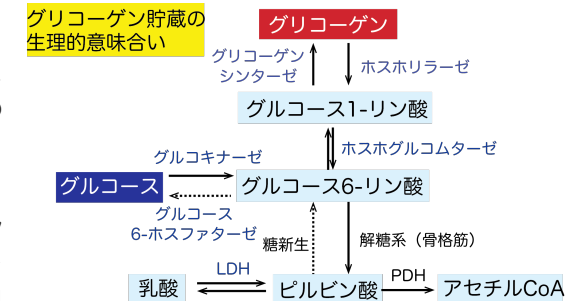
グリコーゲンの合成

貯蔵グリコーゲンの絶対量としては骨格筋が多いが、組織重量当たりのグリコーゲン顔料では肝臓が多い。

肝臓のグリコーゲン

肝臓のグリコーゲンは、インスリンとグルカゴンの刺激に反応して血糖を維持するために用いられる主燃料タンクとして用いられる。

- ・肝臓・腎臓の小胞体膜にはグルコース-6-ホスファターゼ (G6-Pase; EC 3.1.3.9) とグルコース6-リン酸トランスロカーゼ存在し、グリコーゲンを血糖として利用するのに必須。
- ・トランスロカーゼ (G6-P輸送体) がG6-Pを細胞質から小胞体内腔に取り込み、G6-Paseが6位リン酸エステル結合を加水分解しグルコースと無機リン酸を生じる。グルコースは別の輸送体が細胞質に運び出し、GLUT2で細胞外に放出され血糖維持に用いられる。肝臓のグリコーゲンは、絶食の際に約20時間に渡って肝外の組織 (おもに脳と赤血球) に血糖を供給する。



組織	組織重量あたり	グリコーゲン量
肝臓	4%	72g
骨格筋	0.7%	245g
他組織	0.1%	10g
合計		327g

筋肉のグリコーゲン

骨格筋収縮のエネルギー源として使われる局所燃料タンクである。

- ・骨格筋にはG6-Pase活性がないので、グリコーゲン分解で生じたG6-Pを血糖に変換せず、解糖系でATP合成に用いる。従って骨格筋は血糖に依存せずにエネルギーを利用することができる。

2. グリコーゲン代謝の調節

ホスホリラーゼとグリコーゲンシンターゼが、それぞれ共有結合性修飾とアロステリック機構で逆相の調節を受けて、合成と分解が同時に活性化されないようになっている。

共有結合修飾による制御

リン酸化と脱リン酸化

プロテインキナーゼによる 酵素タンパク質のセリン・トレオニン残基のリン酸化とホスホプロテインホスファターゼによる脱リン酸化は、互いに拮抗的に作用する。

- ・修飾により活性が変化する場合、活性型を a 型、不活性型を b 型と呼ぶ。

グルカゴン刺激

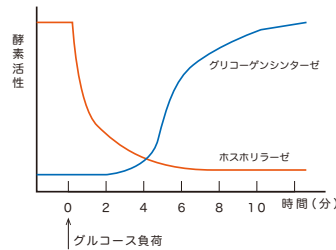
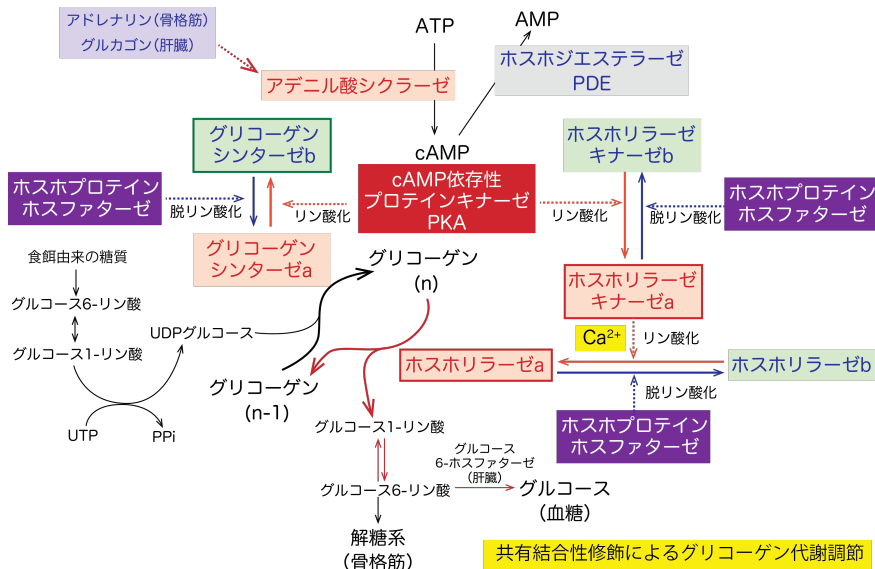
細胞内cAMP濃度が上昇しcAMP依存性プロテインキナーゼ（プロテインキナーゼA；PKA）の活性化により細胞内リン酸化レベルが上昇する。

- ・リン酸化されたグリコーゲンシンターゼは不活性型のb型に、ホスホリラーゼはホスホリラーゼキナーゼの活性化によりリン酸化され活性型のa型になる。
- ・その結果、グリコーゲン分解が促進され、合成が抑制される。
- ・ホスホプロテインホスファターゼは、PKAによりリン酸化されて活性型となる阻害タンパク質によりネガティブな調節を受ける。

インスリン刺激

ホスホプロテインホスファターゼの活性化による。

- ・グリコーゲンシンターゼ、ホスホリラーゼ、ホスホリラーゼキナーゼはいずれも脱リン酸化され、グリコーゲンシンターゼは活性型、ホスホリラーゼ、ホスホリラーゼキナーゼは不活性型となり、グリコーゲン合成が促進され、分解は抑制される。



アロステリック調節

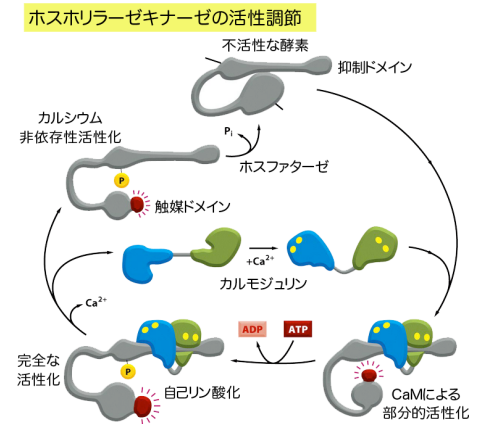
ホスホリラーゼ・シンターゼともに、ATP、AMP、G6-Pをエフェクターとするアロステリック制御を受ける。

- ・ホスホリラーゼ（筋肉）はAMPで活性化されATPとG6-Pで抑制される。
- ・グリコーゲンシンターゼはG6-Pで活性化される。脱リン酸化状態は常に活性型であり、G6-Pによる活性化は不要となる。

カルシウム濃度とグリコーゲン代謝

ホスホリラーゼキナーゼはサブユニットのひとつにカルモジュリン（CaM；カルシウムセンサータンパク質）をもつカルモジュリン依存性プロテインキナーゼのひとつ。

- ・ホスホリラーゼキナーゼの活性化はカルシウム依存性であり、PKAでリン酸化を受けて最大活性を發揮する。
- ・骨格筋は収縮に伴い小胞体からカルシウムイオンを細胞内に放出する。骨格筋の活動がカルシウムイオンを介してグリコーゲンの分解によるエネルギー供給をもたらす。



3. グリコーゲン代謝のエネルギー収支

グルコースを嫌氣的解糖で乳酸2分子に変換する際に得られるATP数は、グリコーゲン合成を経ると1つ減って1分子のみとなる。

- ・ホスホリラーゼでグリコーゲンより遊離するグルコース残基にはすでにリン酸基が結合しており、解糖系では3分子のATPが得られる。
- ・グルコース1分子をグリコーゲンに結合させるためにATPは2分子必要である。（ヘキソキナーゼのリン酸化反応、UTP-グルコース1-リン酸ウリジリルトランスフェラーゼで消費された高エネルギー結合を回復させるヌクレオシド二リン酸キナーゼの反応）
- ・グルコースを一旦グリコーゲンに変換することは、エネルギー収支から見ると損だが、必要に応じて解糖系の基質を多量に供給しATPを合成出来るという生理的効用は損失を補って余りある。

4. 糖新生

空腹時に血糖値を4.5~5.5mMの範囲に維持するために、糖原性化合物、糖原性アミノ酸を材料にグルコースを合成する反応経路。主に肝臓（一部は腎臓）で反応は進み、脳、骨格筋、心筋などにこの経路は存在しない。肝臓は、十分な糖原性化合物が供給されればヒトが一日に必要なグルコース全量（135g）を糖新生で合成可能である。

糖新生の反応経路

オキサロ酢酸を経てグルコースを生合成する代謝経路。

- ・ 解糖系の可逆的な反応（7ステップ）を共有し、不可逆的な3つの過程（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）は糖新生専用の酵素が存在する。
- ・ ピルビン酸キナーゼの反応は、1-3の三段階で迂回する。

1. ピルビン酸カルボキシラーゼ (PCB; EC 6.4.1.1)

ピオチンを補酵素とする。ATPの高エネルギーリン酸基転移の自由エネルギーを利用してピルビン酸をカルボキシ化し、オキサロ酢酸を生じる。極めて重要な反応。

2. リンゴ酸デヒドロゲナーゼ (EC 1.1.1.37)

オキサロ酢酸はミトコンドリア内膜を通らないので、リンゴ酸に変換し輸送する。ミトコンドリア内はクエン酸回路の逆反応となる。細胞質にも活性が存在する。

3. ホスホエノールピルビン酸カルボキシキナーゼ (PEPCK; EC 4.1.1.32)

GTPの高エネルギーリン酸基をオキサロ酢酸に転移し、カルボキシ基を遊離させる脱炭酸反応。不可逆的な過程。

4. エノラーゼ (EC 4.2.1.11)

ホスホエノールピルビン酸 (PEP) の水和 (解糖系の逆反応)。

5. ホスホグリセリン酸ムターゼ (EC 5.4.2.1)

ホスホグリセリン酸のリン酸基を移動させるムターゼ反応（解糖系の逆反応）。

6. ホスホグリセリン酸キナーゼ (PGK; EC 2.7.2.3) の反応

基質レベルのリン酸化の逆反応で一分子のATPを消費する（解糖系の逆反応）。

7. グリセルアルデヒド3-リン酸デヒドロゲナーゼ (GAPDH; EC 1.2.1.12) の反応

NADHを酸化型に変換し、カルボン酸をアルデヒドに変換する（解糖系の逆反応）。

8. トリオースリン酸イソメラーゼ (EC 5.3.1.1) の反応

GAPとDHAPを異性化により相互に変換する（解糖系の逆反応）。

9. アルドラーゼ (EC 4.1.2.13) の反応

GAPとDHAPのアルドール縮合により F-1,6-BPをを生ずる（解糖系の逆反応）。

10. フルクトース1,6-ビスホスファターゼ (F-1,6-BPase; EC:3.1.3.11)

フルクトース1,6-ビスリン酸の一位リン酸基を加水分解し、フルクトース6-リン酸を生じる。ホスホフルクトキナーゼの反応を迂回する。糖新生経路の律速酵素。

11. グルコース6-リン酸イソメラーゼ (EC-5.3.1.9) の反応

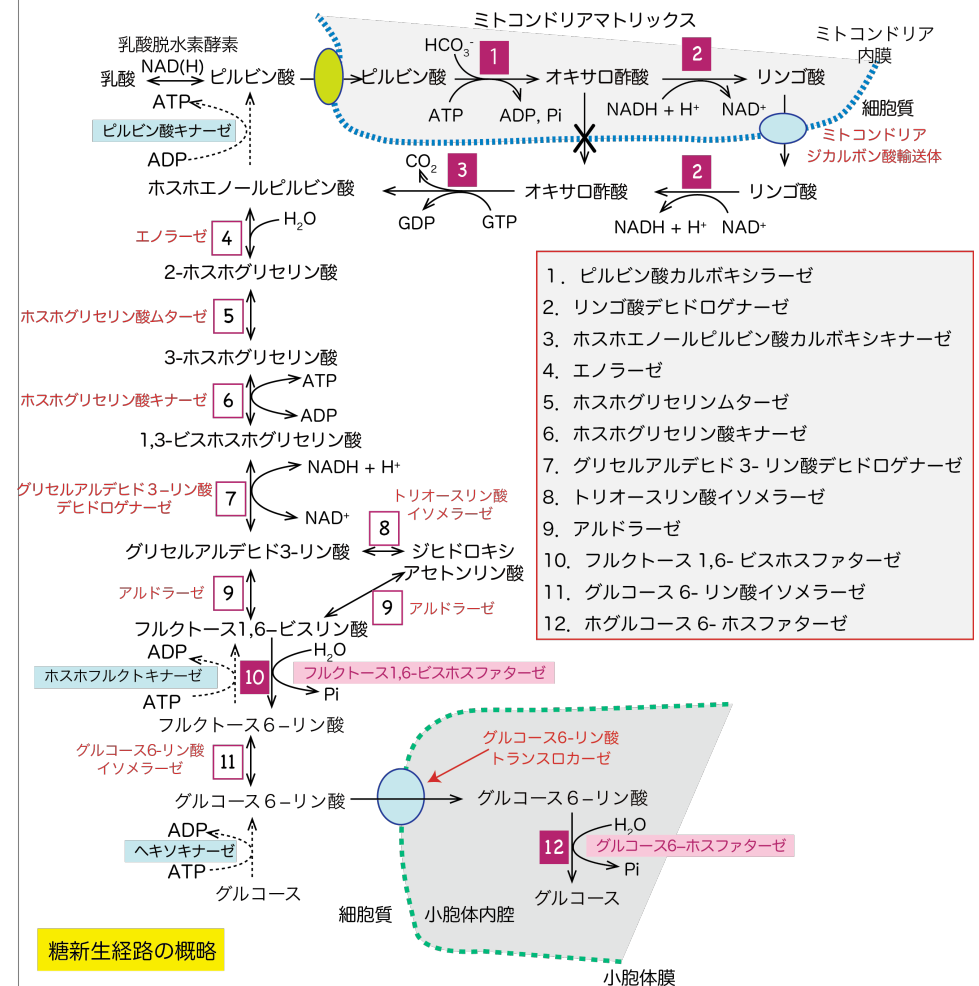
フルクトース6-リン酸をグルコース-6-リン酸に異性化する（解糖系の逆反応）。

グルコース6-リン酸トランスロカーゼ

グルコース6-リン酸を細胞質から小胞体内腔に輸送するトランスポーター。10回膜貫通型で、肝臓、腎臓に発現がみられる。糖新生経路できわめて重要な役割を担う。

12. グルコース-6-ホスファターゼ (G-6-Pase; EC:3.1.3.9)

小胞体膜に局在する。小胞体内腔でグルコース6-リン酸のリン酸基を加水分解し、生じたグルコースと無機リン酸は、特異的なトランスポーターで細胞質に運び出され、GLUT2で血液中に放出される。肝臓、腎臓に局在する（グルコキナーゼのステップを迂回する）



糖新生の全反応

ピルビン酸からグルコース1分子を合成するために6ATPを消費する*。



オキサロ酢酸を出発点とすると、4ATP分を消費する*。



* GTPはATPと等価として計算（ヌクレオシド二リン酸キナーゼでATPに変換）。

糖新生と解糖系の律速酵素と調節因子

食事によるグルコース供給が不足すると、糖新生が高まり解糖が抑制される。グルコース供給が過剰となるとその逆の調節を受ける。

- ・ グルカゴン、糖質コルチコイドは、ピルビン酸カルボキシラーゼ、グルコース-6-ホスファターゼの遺伝子発現を促進する。
- ・ 細胞内ATP濃度増加は糖新生を促進するシグナルとなる
- ・ フルクトース1,6-ビスホスファターゼ (F1,6-BPase) とホスホフルクトキナーゼ (PFK) が主要な調節点である。

F1,6-BPase

- ・ 二価陽イオン (Mg^{2+}) が活性に必須。
- ・ AMPがアロステリック阻害因子、フルクトース2,6-ビスリン酸 (F-2,6-BP) が競合的な阻害因子で、両者は協調的に作用する。
- ・ Ca^{2+} イオンは強く酵素活性を阻害する。

PFK

- ・ AMP、F-2,6-BPがアロステリックな促進因子。ATPとクエン酸がアロステリックな抑制因子である。

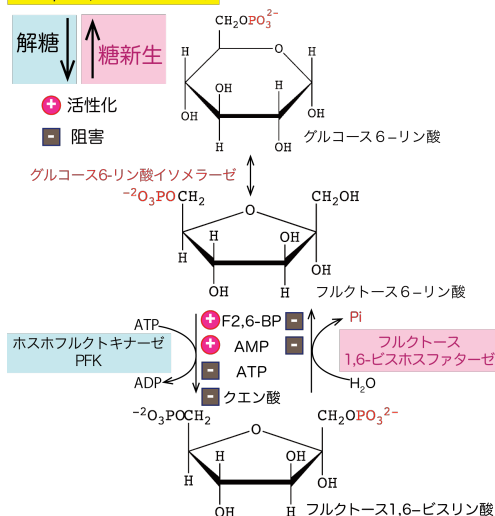
ヌクレオチド濃度

ATPとAMPの濃度はエネルギー充足状態を反映する。エネルギーが消費されるとATP濃度が下がりADP濃度が増加する。アデニル酸キナーゼ (EC:2.7.4.3) の反応でAMPの濃度が上がる。

- ・ エネルギー消費が進むとAMP濃度が上がり（解糖促進）、エネルギーが充足しているとATP濃度が上がる（糖新生促進）。



PFK / F1,6BPase の調節



フルクトース2,6-ビスリン酸 (F2,6-BP) 濃度の調節

F2,6-BPは最も重要な糖代謝の調節因子で、ホスホフルクトキナーゼ2 (PFK2; EC:2.7.1.105) によるフルクトース6-リン酸の2位リン酸化反応で合成され、フルクトース2,6-ビスホスファターゼ (F2,6-BPase; EC:3.1.3.46) による2位リン酸エステルの加水分解を受ける。すなわち、PFK2とF2,6-BPaseの活性のバランスで濃度が調節される。

共有結合性調節

PFK2とF2,6-BPaseは、ひとつのタンパク質に含まれる別のドメイン（二機能タンパク質）で、タンパク質のリン酸化・脱リン酸化により活性が切り替わる。

- ・ 肝臓型のPFK2/F2,6-BPaseは、プロテインキナーゼA (PKA) によるリン酸化でF2,6-BPase活性が優位となり、ホスホプロテインホスファターゼによる脱リン酸化でPFK2活性が優位となる。

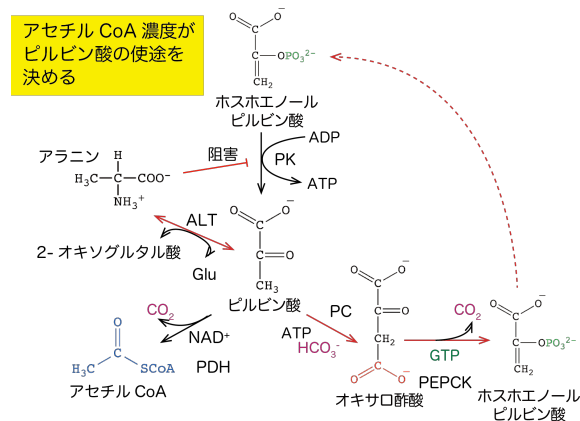
アロステリック調節

フルクトース6-リン酸はPFK2の正のアロステリック因子で、F2,6-BP濃度を増加させることで解糖系を促進させる。

アセチルCoA濃度による糖新生の調節

ピルビン酸キナーゼを迂回する二つの酵素、ピルビン酸カルボキシラーゼ (PC)、ホスホエノールピルビン酸カルボキシキナーゼ (PEPCK) の調節は、アセチルCoAが調節因子となる。

- ・ PCはアセチルCoAが正のアロステリック因子となる。PEPCKはアロステリック調節は知られていないが翻訳後修飾（特定のリシン残基のアセチル化）で活性化を受ける。
- ・ 一方、アセチルCoAはピルビン酸デヒドロゲナーゼを抑制し、PC、PEPCKの活性化と合わせてピルビン酸をオキサロ酢酸経路で糖新生に戻す。



アセチル CoA 濃度の上昇により赤の経路が活性化される

ALT: アラニンアミノトランスフェラーゼ

PK: ピルビン酸キナーゼ

PC: ピルビン酸カルボキシラーゼ

PDH: ピルビン酸デヒドロゲナーゼ

PEPCK: ホスホエノールピルビン酸カルボキシキナーゼ

糖原性化合物

糖新生の原料となり得る分子を糖原性化合物という。オキサロ酢酸に変換できる分子（クエン酸回路中間体、及び解糖系中間体）はすべて糖原性をもつ。

- ・ピルビン酸デヒドロゲナーゼが不可逆であるため糖原性を持たない脂肪酸、ケトン体（アセト酢酸、3-ヒドロキシ酪酸）、アセチルCoAはケトン性化合物と呼ばれる。

グリコーゲン（肝臓）

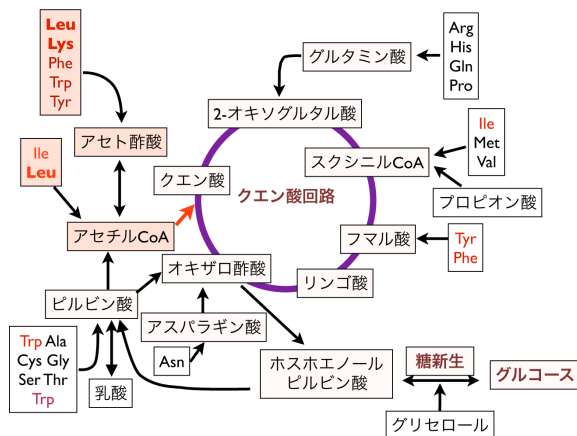
肝臓に貯蔵されているグリコーゲンは、グルカゴン、アドレナリンの刺激によりホスホリラーゼにより分解され、空腹時（食後20時間まで）の血糖源となる。

乳酸（嫌気性解糖）

骨格筋の解糖系で生じ、血流を介して肝臓に運ばれ糖新生の材料となり、グルコースとして骨格筋に戻され、回路が出来る。（コリ回路）運動中、運動後の重要な糖原性化合物である。

糖原性アミノ酸

飢餓時に骨格筋のタンパク質が分解されて生じるアミノ酸は、20時間を越える飢餓時の糖新生に用いられる。ピルビン酸、またはクエン酸回路中間体を経由して糖新生の経路に入る。LysとLeuは完全なケトン性アミノ酸で糖新生に用いることが出来ない。Tyr, Phe, Ile, Trpは糖原性とケトン性をあわせもつ。



その他

上記に加えて、脂質の分解の際にトリグリセリドの異化により生じるグリセロールは、グリセロール三リン酸からジヒドロキシアセトンリン酸に転換し糖新生経路に入る。奇数の炭素数をもつ脂肪酸の酸化により生じるプロピオニルCoAは、カルボキシラーゼによりメチルマロニルCoAを生じ、スクシニルCoAに変換され糖原性をもつ。

5. 糖代謝と病気

糖原病

グリコーゲン代謝の異常に基づく病気を糖原病（グリコーゲン蓄積病）という。

- ・肝臓や骨格筋などにグリコーゲンの病的な蓄積がみられ、多彩な症状（臓器障害や低血糖症状）を起こす。I型～XV型まで分類されている。発生頻度は数万人に一人程度。I型が最多。ほとんどが常染色体劣性遺伝である。

von Gierke病（I型）

G6-Pase欠損、またはG6-Pトランスロカーゼ欠損のため、糖新生不可となり低血糖を来す。肝臓に解糖系代謝産物が過剰となる。グルカゴン優位の状況が続いて脂肪組織で

脂肪分解が促進され、肝臓に蓄積し脂肪肝を呈する。高乳酸血症により腎臓より尿酸排泄抑制。G6-P過剰によってペントースリン酸経路が亢進し、プリン産生過剰となるため高尿酸血症となる。ほかに低血糖・肝腫大・低身長・人形様顔貌。治療は、低血糖に対する対処、高炭水化物食など対症的に行う。

Pompe病（II型）

リソゾーム酵素のα-グルコシダーゼ（酸性マルターゼ）欠損による。オートファジーによりリソゾームに取り込まれたグリコーゲンが分解されずに蓄積する。リソゾーム病に分類され、エネルギー代謝には影響がない。

全身の臓器が徐々に冒され、無治療の場合小児期に心不全や骨格筋の異常（筋ジストロフィー）を来し死亡する。（酵素補充療法が有効）

Cori病、Forbes病（III型）

グリコーゲン脱分枝酵素欠損。枝分かれ部分が分解できず、肝臓、骨格筋に限界デキストリンが蓄積する。von Gierke病に似るが、低血糖は軽度で肝症状は成長とともに改善し、骨格筋症状は進行する。生命予後は悪くない。

Anderson病（糖原病IV型）

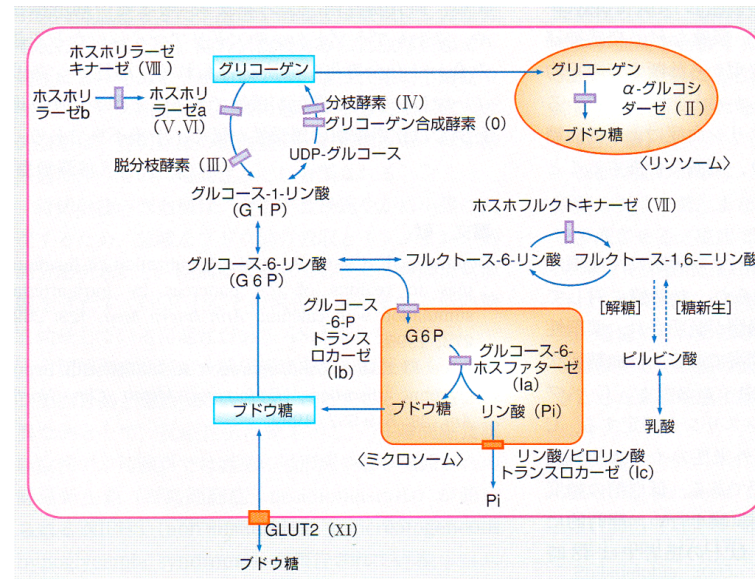
分枝酵素の異常により直鎖状グリコーゲン（難溶性）が全身（肝臓、骨格筋、心筋、腎臓）に蓄積する。肝硬変、肝不全により幼児期に死亡する。肝移植が試みられる。

McArdle病（糖原病V型）

骨格筋ホスホリラーゼ欠損。骨格筋の疲労、脱力と硬直。小児期は無症状。大人になってから運動による骨格筋の硬直とミオグロビン尿がみられる。

Fanconi-Bickel症候群

グルコース輸送体2型（GLUT2）の障害による。食後高血糖、空腹時低血糖。腎尿細管でアミノ酸、カルシウム、リンの再吸収が阻害され代謝性アシドーシス、骨代謝障害



6. 血糖調節とホルモン作用

インスリンの分泌刺激

血糖上昇

膵ランゲルハンス島B細胞のGLUT2がグルコースを取り込み、グルコキナーゼにより解糖系が働き細胞内ATP濃度が上昇することでATP感受性K⁺チャンネルが閉じて脱分極し、Ca²⁺チャンネルが開き、細胞内Ca²⁺濃度が上がってエキソサイトーシスによりインスリン分泌が起こる。（インスリン濃度は食後直ぐに上昇し1時間以内に最高値となる。）

スルフォニルウレア（SU）剤

トルブタミド、グリベンクラミド、グリメピリドなどのSU剤が、B細胞のSU受容体（ATP-sensitive potassium channel; KATP）に結合し、ATP感受性K⁺チャンネルを閉じる。以下は血糖上昇によるインスリン分泌の仕組みと同様。

グルカゴンとGLP-1

グルカゴンは180アミノ酸よりなる前駆体として膵臓ランゲルハンス島A細胞、小腸のL細胞で合成され、それぞれ異なるプロセッシングを受けグルカゴン（26アミノ酸）およびGlucagon-like peptide (GLP-1)（37アミノ酸）を生じ、分泌される。

グルカゴンは血糖の低下、交感神経刺激、アミノ酸、コレスチキニンなどの消化管ホルモンによる分泌刺激を分泌され、インスリン、ソマトスタチンにより抑制される。糖新生を促進し、血糖を上昇させる作用がある。

GLP-1はインクレチンに分類される消化管ホルモンである。食物の消化による小腸の運動が刺激となって分泌され、ランゲルハンス島B細胞に働きインスリン分泌を促す。

（リラグルチド）GLP-1はジペプチジルペプチダーゼーIV（DPP-IV）により速やかに分解されるため、DPP-IV阻害薬（シタグリプチン）によるインスリン分泌刺激増強が臨床的に応用されている。

ソマトスタチン

膵島D細胞、および視床下部、消化管や腎臓から分泌される。アミノ酸14個のホルモン。インスリン、グルカゴン双方の分泌を抑制する。