

教育学部養護教諭養成課程

生理学

膵臓の内分泌機能 糖尿病の基礎

熊本大学大学院生命科学研究部
分子生理学
教授
富澤 一仁

膵臓は、外分泌腺でもあり内分泌腺でもある

外分泌腺とは？

分泌液を体外に分泌する腺。

内分泌腺とは？

分泌液を体内に分泌する腺。

生体の内外とは？

体外:皮膚や粘膜を突き破らないで到達する部位。

体内:皮膚や粘膜を突き破って到達する部位。



外分泌腺

特徴

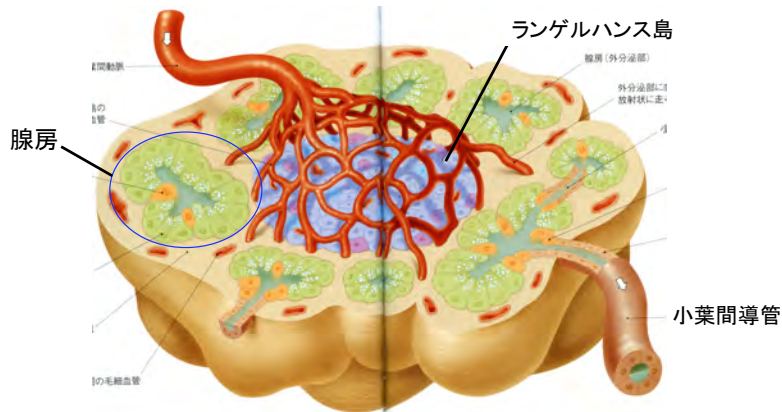
- ・合成した分泌液を体外に運ぶための導管を有する。
- ・腺細胞が集まる終末部がある → 外分泌液の合成

主な外分泌腺

- ・汗腺、皮脂腺
- ・乳腺
- ・唾液腺
- ・膵臓 → 膵液(消化酵素)

膵臓の組織解剖 ②

- ・膵臓の実質は、1～10mmの小葉に分けられる。
- ・一つの小葉には、多数の腺房(外分泌腺)と1～数個のランゲルハンス島(膵島)が存在。腺房 → 外分泌腺、ラ氏島(膵島) → 内分泌腺



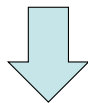
膵臓の生理

膵臓は、

- ① 消化酵素を合成・分泌する器官である。
→ 外分泌腺
- ② 血糖を調節するホルモンの合成・分泌をする器官である。
→ 内分泌腺

膵臓の生理

血糖調節機構



血液中のグルコース(ブドウ糖)濃度を調節する

血糖の基礎

- ・生体にとって、糖は生命維持や活動のエネルギーを作り出すために不可欠である。
- ・生体が利用する糖は、グルコース(ブドウ糖)のみである。
- ・正常血中グルコース濃度は、80～120 mg/dlである。
- ・血糖値は、狭い範囲で厳密に制御されている。
- ・血糖値は、ホルモンで制御されている。
- ・血糖値を下げるホルモンはインスリンだけである。

問題

コカコーラ500 ml中には、何グラムの砂糖が含まれるでしょうか？

1. 0 g
2. 10 g
3. 20 g
4. 55 g

それでは、
コカコーラ ZEROは？



カロリーゼロの清涼飲料を飲んだとき、血糖値は上昇するか？

グルコースを含んでいないため、血糖値は上昇しない



コカ・コーラ原材料名：
果糖ブドウ液糖、砂糖、カラメル色素、酸味料、香料、カフェイン

コカ・コーラ ゼロ原材料名：
甘味料(アスパルテーム・L-フェニルアラニン化合物、アセスルファムK、スクラロース)、カラメル色素、酸味料、香料、カフェイン

血糖値を調節するホルモン

重要！

	ホルモン	分泌	作用	
血糖値を下げる	インスリン	膵島B細胞	グリコーゲン・脂肪・蛋白質の合成を促進	
	グルカゴン	膵島A細胞	肝臓でのグリコーゲン分解を促進	作用発現速い
血糖値を上げる	アドレナリン	副腎髄質	肝臓・骨格筋でのグリコーゲン分解を促進	
	糖質コルチコイド	副腎皮質	蛋白質からの糖新生を促進	作用発現遅い
	成長ホルモン	下垂体前葉	グルコースの細胞内取り込みを抑制	

インスリン、グルカゴンは、膵臓・ランゲルハンス島から分泌される。

ランゲルハンス島(膵島)のホルモン

マウス膵島

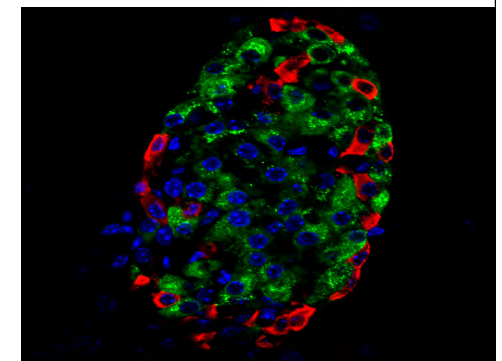
4種類のホルモンが合成・分泌されている。

A(α)細胞
グルカゴン 血糖値上昇

B(β)細胞
インスリン 血糖値抑制

D(δ)細胞
ソマトスタチン インスリンならびにグルカゴンの分泌を抑制

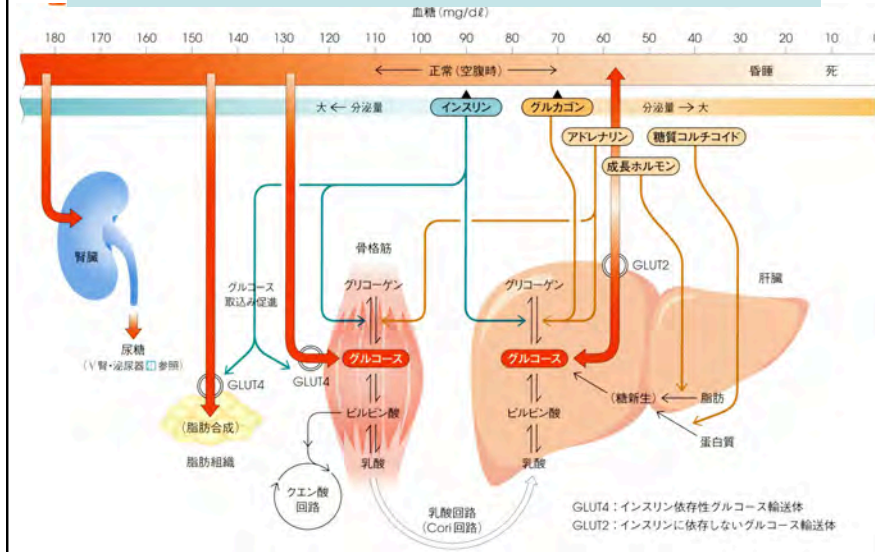
F細胞 膵液分泌調節



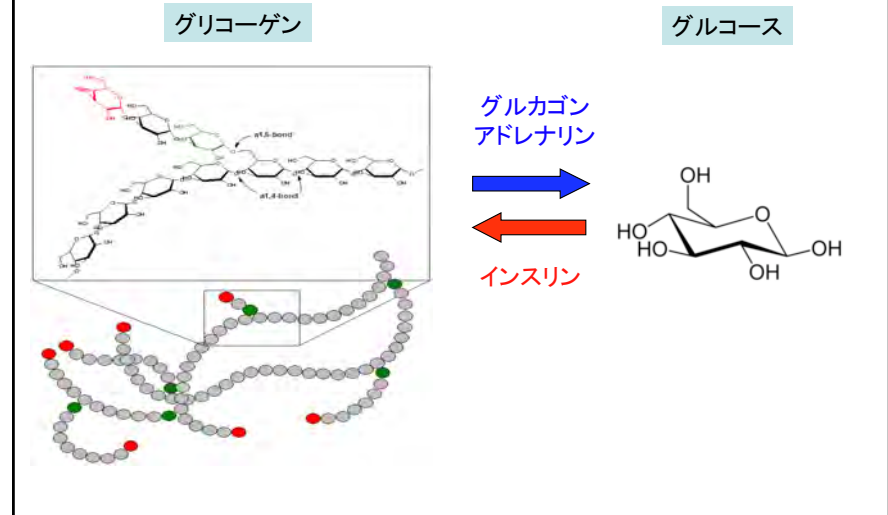
赤:A(α)細胞 グルカゴン抗体で染色
緑:B(β)細胞 インスリン抗体で染色

血糖値の調節

血糖値の調節に重要な組織は、脂肪、骨格筋、肝臓である。

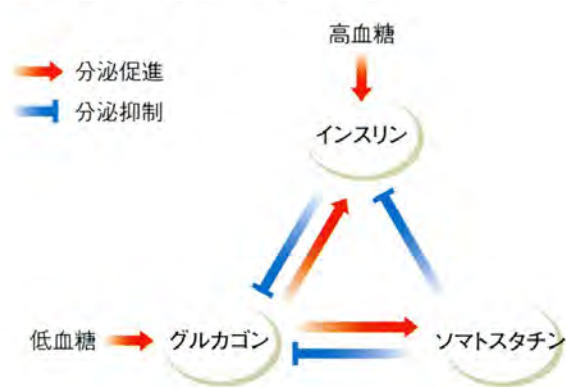


生体は、余剰のグルコースをグリコーゲンとして貯蔵する



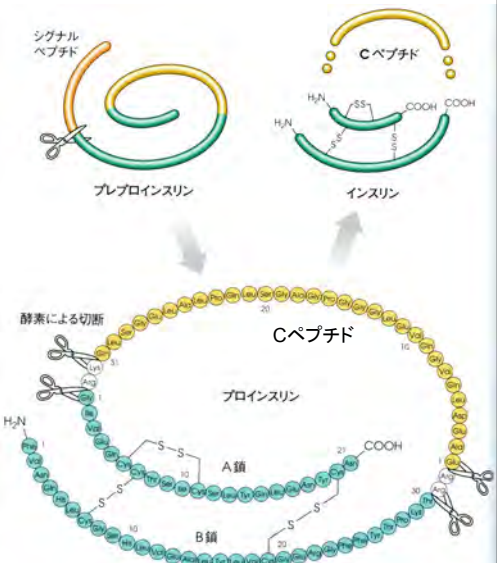
膵島ホルモンの相互作用

膵島ホルモンは互いに分泌を制御している。



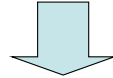
インスリンの構造

1. プレプロインスリンが、リボソームで合成される。
2. 小胞体で切断されプロインスリンになる。
3. ゴルジ装置でCペプチドが切断され、A鎖とB鎖ができる。
4. A鎖とB鎖がジスルフィド結合される。
インスリンとして分泌



インスリンの半減期

インスリンの半減期は、約6分と非常に短い。
すなわち、受容体に結合されなかったインスリンは肝臓で速やかに分解される。



これは、インスリンが長時間持続して機能すると、低血糖を引き起こし、意識消失、昏睡などを引き起こすため、それを阻止するための生体の生理機能である。

養護教諭として気をつけること

6歳・男児。1時限目開始後まもなくして、冷や汗が出る、体がだるい、体に力が入らないと訴え、保健室に運ばれてきた。



視診・触診：顔色：蒼白い
手足が冷たい
呼吸数・脈拍数：上昇
体温：正常



問診をすること！

問診：昨夜から食欲が無く、食事を摂っていない。
*朝食を抜いただけでなる場合もある。
ケトン性低血糖の既往は無いか。



低血糖が疑われる → 飴、氷砂糖などを食べさす。

インスリンの血糖効果作用以外の生理機能

1. 脂肪の貯蔵促進
肝細胞：脂肪酸の生成促進、脂肪細胞への蓄積促進
2. 蛋白質代謝に対する作用(同化作用)
蛋白質合成の促進し、分解を遅らせる。IGF-1と似た作用細胞の代謝を活性化

ちょっと一息

低GI食品って何？

GI: Glycemic index

1981年にトロント大学のデイビット・ジェンキンス博士らによって提唱された概念であり、炭水化物摂取後の血糖値の上昇する速さを表した指標である。この値が大きいほど、炭水化物を食べた後の血糖値の上昇が早い。すなわちGIが高いほど、インスリンの分泌がされやすい。

インスリン→脂肪蓄積。同じカロリーの炭水化物を摂取しても低GI食品のほうが太りにくいという概念。



糖尿病

糖尿病 (Diabetes Mellitus: DM) は、糖代謝の異常によって起こるとされ、血糖値が病的に高まることによって、様々な特徴的な合併症をきたす危険性のある病気である。一定以上の高血糖では尿中にもブドウ糖が漏出する(尿糖)ため糖尿病の名が付けられた。



血糖値が高い状態が持続する疾患

世界の患者数	約4億1500万人(2015年推定患者数) 国際糖尿病連合調べ
日本の患者数	316万6,000人(2015年厚労省患者調査より) *ただし予備軍を加えると1千万人を超えると推測されている。

糖尿病の分類

① **1型糖尿病** (若年、痩せ型の患者が多い)

自己免疫疾患等によるランゲルハンス島B細胞の破壊

② **2型糖尿病** (40歳以上の肥満の人に多い)

過食、運動不足、加齢などが原因で全糖尿病患者の90%以上を占める。

- ・血中のインスリン濃度は、上昇していることが多い。
- ・標準的なインスリン濃度では、血糖値が低下せず(インスリン抵抗性)、その代償機構としてインスリン分泌が亢進。
→ インスリン抵抗性

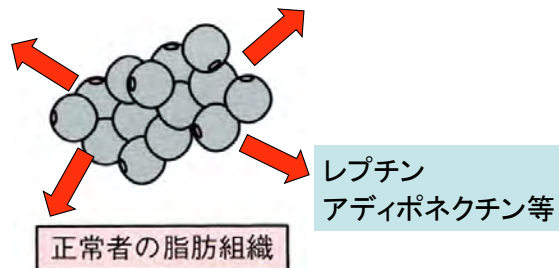
→ 膵B細胞の疲弊、インスリン分泌低下、細胞死

なぜ肥満になるとインスリン抵抗性になるのか?

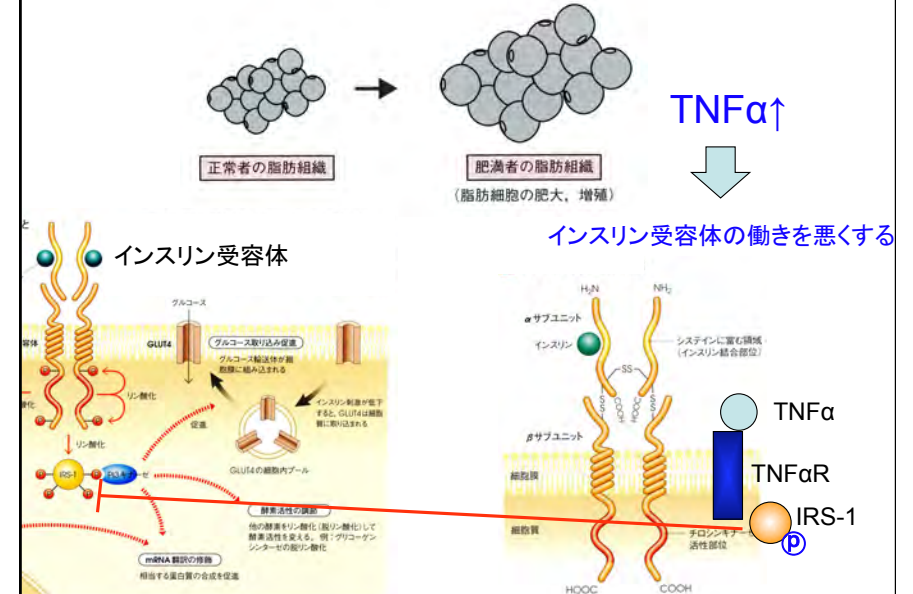
脂肪細胞は、脂肪蓄積以外にたくさんのサイトカインを産生・分泌する機能がある。

例えば、

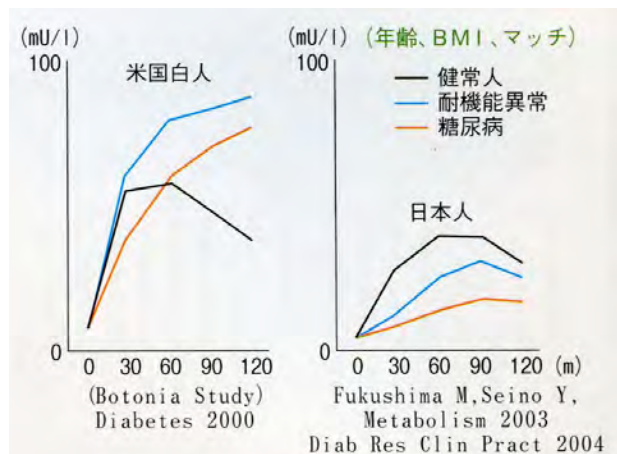
- ・レプチン・・・摂食抑制
- ・アディポネクチン・・・中性脂肪含量低下、インスリン感受性亢進



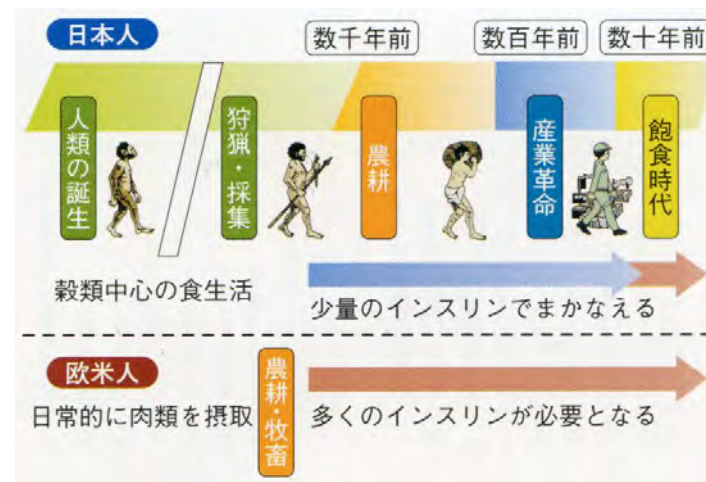
肥満者の脂肪細胞からは、TNFαの分泌が促進



アジア人は高度肥満、インスリン抵抗性を示さない、単純にインスリン分泌量が少ないため2型糖尿病になることが多い



農耕民族であるアジア人は、インスリン分泌量が少ない



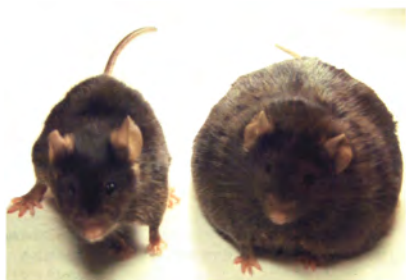
清野 裕, Dental Diamond 35, 22 (2010)

糖尿病モデルマウス

1型糖尿病モデルマウス
(非活性型Cdk5発現マウス)



2型糖尿病モデルマウス
(レプチン受容体欠損マウス)



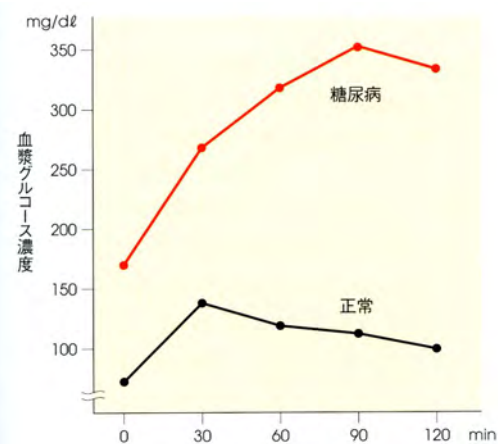
糖尿病の診断

	空腹時血糖 (mg/dl)	75g経口ブドウ糖負荷 試験(2時間後血糖)
正常型	<110	<140
境界型	110 ≤ <126	140 ≤ <200
糖尿病型	126 ≥	200 ≥

日本糖尿病学会基準

75g経口糖負荷試験

300mlの水にグルコース75gを溶かして、経口投与。
静脈血グルコース濃度を測定する。



HbA1c(ヘモグロビンA1c)

- ・グリコヘモグロビンのうち、ヘモグロビンのβ鎖のN末端にグルコースが結合した糖化蛋白質。
- ・近年、糖尿病の診断、治療効果に良く使われるようになった。
- ・ヘモグロビンへのグルコース結合は酵素反応ではなく、血中グルコース濃度に依存する。→ 血糖値を反映
- ・ヘモグロビンの寿命は120日。→ 過去1か月～2か月の血糖値を表している。

正常	: < 5.6%
糖尿病 (コントロール不良)	: ≥ 6.5%

糖尿病治療法

◎1型糖尿病

最初からインスリン投与+運動・食事療法

◎2型糖尿病

1. 運動・食事療法

2. 薬物療法

- ・経口血糖降下薬・・・スルフォニル尿素剤
フェニルアラニン誘導体
- ・ブドウ糖吸収阻害薬・・・αグルコジダーゼ阻害薬
- ・インスリン抵抗性阻害薬・・・ビグアナイド系
チアゾリジン系
- ・GLP-1製剤・・・最も新しい治療薬

3. インスリン投与

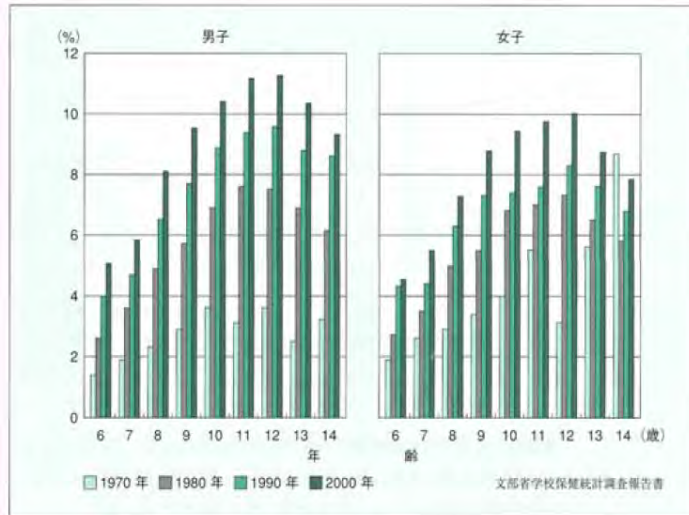
養護教諭として気をつけること

1型糖尿病に罹患している児童

1. 医師から受けている指導どおりにインスリン注射を行わせる。
2. 気分が悪い、めまいがする、意識消失などがあれば、**まずは低血糖を疑う。**
→ 高血糖で症状がでることは、あまりない。
e.g.) 昼食を十分に摂食せず、インスリン自己注射を行った。
体育などの授業があり、医師の指示どおりの時間に注射ができなかった。

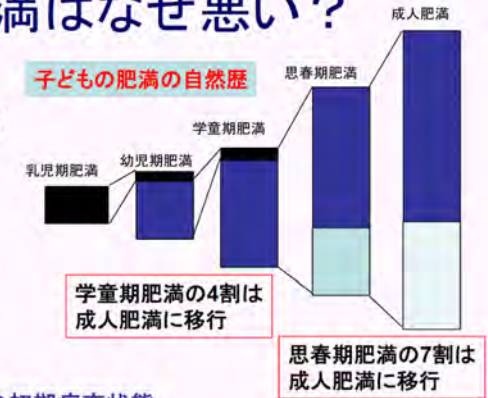
肥満児童

増加傾向にある。



小児肥満はなぜ悪い？

1. **トラッキング**
(小児肥満は成人肥満につながる)



2. **合併症**

小児期にすでに動脈硬化の初期病変状態
(血管内皮機能の障害、内膜中膜肥厚が出現)

動脈硬化の病態に関与するアディポサイトカインの発見
小児期にすでに病態に関与

小児肥満症と小児メタボリックシンドロームの存在