

インスリン

1. インスリンによる三大栄養素の代謝

インスリンは、栄養素の同化を促進して、筋肉、脂肪組織、肝臓に取り込みます。

1) . 糖質代謝

・ グルコースの細胞内への取り込みを促進させます

インスリンは、グルコース(ブドウ糖)の細胞内への取り込みを促進させます。このインスリンの作用は、筋肉(特に、骨格筋)の筋肉細胞、脂肪組織の脂肪細胞で起こります。インスリンは、脳(視床下部を除く)、腎尿細管、胃腸の細胞には、作用しません。

・ グリコーゲン合成を促進させます

インスリンは、グリコーゲン合成酵素(glycogen synthase)を活性化させ、グリコーゲン合成を促進させます。このインスリン作用は、肝臓で起こり、グリコーゲン分解を抑制し、アミノ酸、乳酸、グリセロールなどからの糖新生を抑制し、グルコース放出を抑制します。その結果、肝臓に、グリコーゲンが貯蔵されます。

・ 糖新生を抑制します

インスリンは、解糖系の律速酵素(調節酵素)である、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、ピルビン酸デヒドロキナーゼを誘導、あるいは、活性化させます。また、PEPCK、フルコース-6-ホスファターゼ(glucose-6-phosphatase)の転写を抑制し、糖新生を抑制します。

注 PEPCK(phosphoenolpyruvate carboxykinase)は、糖新生の際に、オキサロ酢酸をホスホエノールピルビン酸にする際の、重要な律速酵素です。

インスリンは、PEPCKの発現を抑制し、糖新生を抑制します。

ステロイド受容体ファミリーのPPAR(peroxisome proliferator activated receptor)は、PEPCKの転写を促進し、糖新生を促進させます。

糖尿病改善薬のthiazolidinedioneは、PPARと結合します。

インスリンは、骨格筋で、ヘキソキナーゼ(hexokinase)を活性化させ、解糖系を促進します。インスリンにより、グルコースは、グリコーゲンとして筋肉や肝臓に貯蔵されます。また、解糖系が促進され、中性脂肪として脂肪組織に貯蔵されます。糖新生は抑制されます。

2) . 蛋白質代謝

・ 蛋白質合成を促進させます

インスリンは、骨格筋に作用して、アミノ酸の細胞内への取り込みを増加させて、蛋白質合成を促進させ、蛋白質の異化を抑制します。

注 インスリンは、BCAAの骨格筋への取り込みを促進しますが、脳内の神経伝達物質の前駆体になる、芳香族アミノ酸(aromatic amino acids: AAA)の取り込みには、あまり影響しません。

3) . 脂質代謝

・ 脂肪分解を抑制します

インスリンは、脂肪分解(lipolysis: 中性脂肪の分解)を抑制します:

インスリンは、脂肪組織、肝臓で、PDE(ホスホジエステラーゼ)を活性化させ、cAMPを5'AMPに異化させることで、cAMP濃度を減少させ(細胞では、グルコース濃度が低下すると、cAMP濃度は、上昇します)、ホルモン感受性リパーゼの活性を抑制します。

インスリンは、リポ蛋白リパーゼ(LPL)の合成は、促進させます。

インスリンは、細胞膜表面のLDL受容体の活性を高める作用があるとされています。

インスリンは、アセチル-CoA カルボキシラーゼ(acetyl-CoA carboxylase : 脂肪酸合成の律速酵素)、HMG-CoA 還元酵素(HMG-CoA reductase : 肝臓におけるコレステロール生成の律速酵素)を活性化させ、**脂肪酸やコレステロール合成を高め**ます。

糖尿病で、インスリンが欠乏すると、ホルモン感受性リパーゼにより脂肪分解(lipolysis)が起こり、脂肪組織で中性脂肪が分解されて、遊離脂肪酸(FFA)とグリセロールが、血中に遊離され、**高 FFA 血症になり、体重は減少**します。

この他に、**高 VLDL 血症(IV 型高脂血症)・高 LDL 血症(高コレステロール血症)・高 TG 血症(高中性脂肪血症、高トリグリセリド血症)**なども、糖尿病時の脂肪組織の分解が原因と考えられています。

インスリンで、代謝が大きく変化する組織は、筋肉(骨格筋、心筋)、脂肪組織、肝臓の3種です。**肝臓では、細胞内と細胞外のグルコース濃度は、ほぼ、等しい**：肝臓では、糖輸送担体(GLUT2)が細胞膜上に存在しているため、細胞内へのグルコース取り込み量は、インスリンの作用に依存していません。しかし、インスリンは、肝臓でグルコキナーゼ(glucokinase)を活性化させ、間接的にグルコースの肝臓への取り込みを増加させます。一方、肝臓は、糖新生によりグルコースを血中に供給します。

糖尿病では、グルコースの細胞内への取り込みは十分でなく、結果として、エネルギー源は、脂肪酸に依存しています：糖尿病では、飢餓状態と同様に、脂肪酸にエネルギー源を依存しています。インスリンには、 Na^+ , K^+ ATPase を、細胞質から細胞膜にトランスポケーションさせる作用があるといわれています。インスリンは、 Na^+ / H^+ チャネルを開放し、 Na^+ が細胞内に、 H^+ が細胞外に、受動輸送されるという説もあります(細胞内 Ca^{2+} は、増加し、細胞内 pH が、アルカリに傾くという)。しかし、インスリンが、 Na^+ , K^+ ATPase の発現を増加させ、細胞内 Na^+ 濃度が減少した結果として、 Na^+ / H^+ 交換輸送体が開放され、 Na^+ が細胞内に受動輸送されるものと思われます。インスリンは、NO(一酸化窒素)を介して、血管を拡張させるといわれています。

2 . インスリンによるグルコース取り込みの促進

膵臓のラ氏島 細胞は、組織中のブドウ糖濃度に反応し、インスリンを分泌します。

- ・ インスリンが、筋肉細胞や脂肪細胞に存在する、インスリン受容体に結合すると、チロシンキナーゼが活性化されて、IRS-1(insulin receptor substrate-1)などがチロシンリン酸化されます。IRS-1のリン酸化チロシンに、PI3 キナーゼ(phosphoinositide 3 kinase)、Grb2・Sos 複合体、SHP-2 が結合します。PI3 キナーゼが活性化され、プロテインキナーゼ B(PKB、Akt と呼ばれる)が結合します。PKB は、PDK1(phosphatidylinositol dependent protein kinase 1)によりリン酸化され、活性化型 PKB になります。活性化 PKB は、細胞膜を離れ、種々の蛋白質をリン酸化します。この結果、筋肉細胞(骨格筋、心筋)、脂肪細胞では、糖輸送担体の GLUT4(glucose transporter 4)含有小胞の細胞膜への移動(トランスポケーション：translocation)が促進されることで、細胞膜上に GLUT4 が出現し、細胞内へのグルコース(ブドウ糖)の取り込みが促進されます。この時、 K^+ も、細胞内に取り込まれます。
- ・ 活性化 PKB(Akt)は、インスリンの蛋白質合成の促進作用やグリコーゲン合成酵素の活性化作用にも関与しています。肝細胞では、グリコーゲン合成酵素が活性化され、グルコースからグリコーゲンが合成されます。取り込まれたグルコースは、グリコーゲンとして筋肉や肝臓に貯蔵されたり、解糖系を経て中性脂肪として脂肪組織に貯蔵されます。インスリン受容体の数は、インスリン濃度が増加すると減少します(down regulation)。

- ・運動により、骨格筋の ATP が消費されて AMP や AMP/ATP 比が上昇すると、AMP キナーゼ (AMPK : AMP-activated protein kinase) が活性化され、GLUT4 のトランスポーターを起すことされています。更に運動は、ブラジキニンを筋肉から産生させることでも、GLUT4 のトランスポーターを起します。つまり運動は、インスリンに依存せず、GLUT4 のトランスポーターを起し、筋肉の細胞内へのグルコース取り込みを促進するので、糖尿病の治療に有用となります。
- ・糖尿病では、インスリン抵抗性やインスリン分泌不足のため、筋肉や脂肪組織の GLUT4 を介した細胞内へのグルコース取り込みが低下して、高血糖になります。
- ・GLUT1 は、脳に存在する糖輸送担体で、インスリン非依存性にグルコース取り込みをします。脳神経細胞は、グルコースを主なエネルギー源にしていますが、細胞内へのグルコース取り込みは、インスリンに依存していません。

3 . インスリン抵抗性 (インスリン感受性の低下)

- ・糖尿病の多く見られる NIDDM (インスリン非依存型糖尿病、2 型糖尿病) は、インスリン抵抗性 (と、インスリン分泌不全が、要因となっています)。
- ・インスリン抵抗性になると、インスリンへの反応が鈍くなります。結果、インスリンは過剰に分泌されてしまいます。**高インスリン血症**は、交感神経を活性化させたり、腎臓 (近位尿細管、遠位尿細管、集合管) で Na の吸収を促進させて、**高血圧の要因**となります。また、インスリン受容体を減少させます (down regulation)。
- ・アンジオテンシン (A) は、インスリン抵抗性の一因です。
- ・**インスリン抵抗性は**、インスリン感受性を低下させることで、脂肪細胞への過剰な脂質 (中性脂肪) の蓄積と細胞内へのグルコース取り込みとを抑制する、**生理的な防御反応**と見ることができます。糖尿病への対応としてインスリン抵抗性を改善するには、まず**第一に摂取カロリーを制限**するのが重要です。
- ・肥満を解消すると、インスリン抵抗性が改善されます。
- ・アミノ酸の、アルギニンやリジンは、インスリン分泌を刺激すると言われます。

4 . リポ蛋白リパーゼ (LPL)

インスリンは、脂肪組織のリポ蛋白 (脂質を運搬する蛋白) リパーゼ (LPL) の活性を上昇させ、**筋肉 (特に心筋) の LPL 活性を低下させます**。このことは、砂糖と脂肪と一緒に摂った際、砂糖の摂取にインスリンの分泌が、脂肪組織の LPL 活性が上昇する一方、脂肪摂取により血液中の中性脂肪 (カイロミクロン) が増加し、LPL 活性が高まった脂肪組織に取り込まれることを意味します。

5 . 糖尿病性昏睡

糖尿病では、尿糖が増加するための浸透圧利尿と、**インスリン作用不足**により、水・電解質異常が生じ、**糖尿病性昏睡の陥る危険**があります。

糖尿病昏睡での浸透圧利尿による体内の水が喪失では、血漿中 Na 濃度が上昇し得るが、尿中への Na 排泄と循環血液中に細胞内から水が移動し希釈されることや、インスリン作用不足が、細胞内から細胞外への Na 汲み出しを減少させるので、**血漿中 Na 濃度は必ずしも上昇しません**。しかし、K は、インスリン作用不足により、細胞内への取り込みが減少して、**高 K 血症 (高カリウム血症) を来す可能性があります**。なお、インスリン治療を開始すると、K の細胞内への取り込みが始まり、低 K 血症を来す可能性があるため注意が必要です。