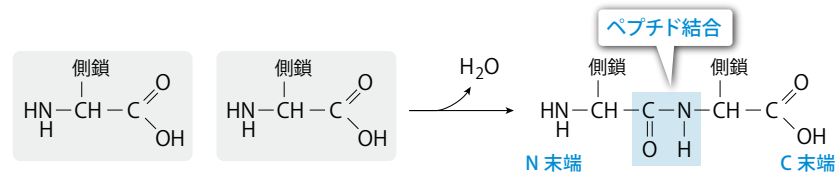


Q3 蛋白質の構造

- 蛋白質はアミノ酸で構成され、それぞれに特徴ある立体構造を形作り、機能する。
- 蛋白質の構造・機能上の基本単位をドメインという。

一次構造

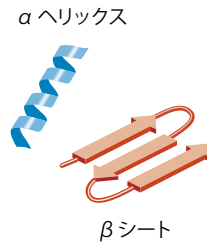
- ◆ 蛋白質は、アミノ酸がペプチド結合によりつらなったもの(ポリペプチド)である。ペプチド結合は、アミノ酸どうしが脱水縮合して形成される強固な結合であり、胃酸や消化酵素にさらされない限り、生体内で分解することはない。
- ◆ アミノ酸の配列は遺伝子によって決定されている。遺伝性疾患の多くはアミノ酸配列の異常によるものである。



蛋白質のアミノ酸配列を記載するときは、ペプチド鎖のN末端(アミノ基 NH₃, NH₂がある側)を左に、C末端(カルボキシル基 COO⁻, COOHがある側)を右に書く。

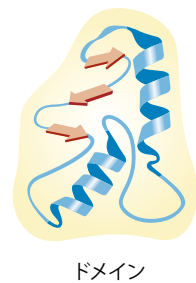
二次構造

- ◆ ペプチド鎖は、アミノ酸間の弱い結合により一定の立体構造をとる。円筒構造をαヘリックス、板状の構造をβシートという。
- ◆ アミノ酸間の結合には、分子間の水素結合、イオン結合、ファン・デル・ワールス力、側鎖の極性(+)が関係する。非極性の側鎖を持つアミノ酸(バリン、ロイシン、フェニルアラニン、トリプトファンなど)は疎水性であり、蛋白分子の内側に集まる傾向がある。
- ◆ αヘリックスは、C=O基が4つ目のペプチド結合のN-H基と水素結合し、3.6アミノ酸残基ごとに1回転する規則的ならせん構造である。細胞膜蛋白の膜貫通部は非極性側鎖のアミノ酸が多く、αヘリックスが多く存在する。



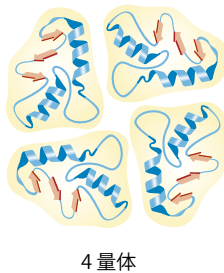
三次構造

- ◆ 1本のペプチド鎖が折りたたまれた密な塊をドメインという。多くの蛋白質は、複数のドメインが組み合わさってできている。各ドメインはそれぞれ独自の立体構造をもち(他のドメインの折りたたみと無関係)、固有の機能を担っている。
- ◆ 蛋白質の合成過程で分子シャペロンと呼ばれる蛋白質が、ペプチド鎖の折りたたみを助けている。



四次構造

- ◆ 複数の蛋白質が結合して大型の分子を形成する場合には、各蛋白質をサブユニットと呼ぶ。2量体、4量体、あるいは結合して長い分子を形成する(例;アクチンフィラメント、コラーゲン線維)。
- ◆ 蛋白質には他の分子と結合する部位(結合部位)があり、そこに結合する物質を一括してリガンドという。酵素蛋白質のリガンドは基質と呼ばれ、すばやく化学的変化を受ける。



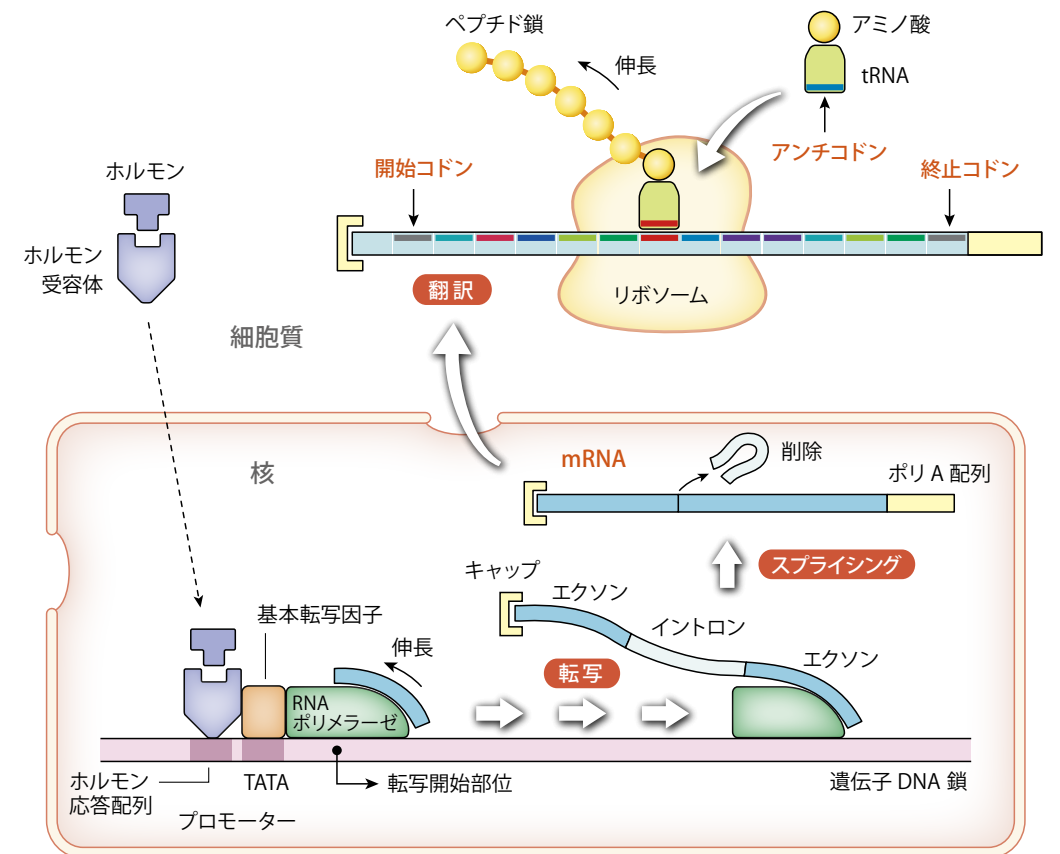
Q4 蛋白質の合成

- DNAの塩基配列をmRNAに写し取ることを転写という。
- mRNA上の3つの塩基配列が1つのアミノ酸に対応する。
- 遺伝子発現の調節の大部分は、転写開始の段階で行われる。

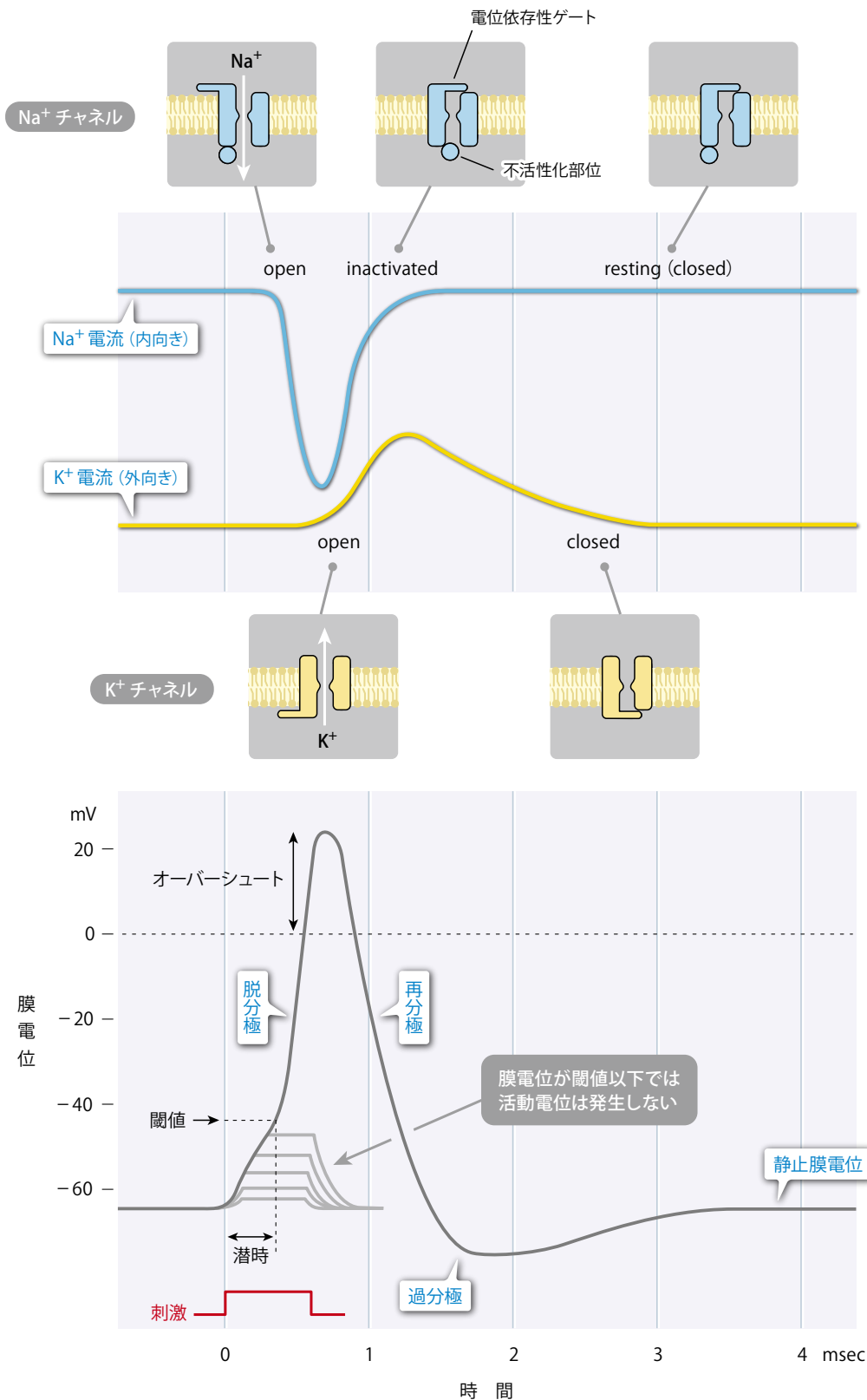
遺伝子から mRNA への転写

- ◆ 蛋白質は遺伝子の情報をもとに、リボソーム上で合成される。遺伝子とは、1つのペプチドの合成に必要なDNA鎖をいう。DNA鎖には4種類の塩基(アデニンA、チミンT、シトシンC、グアニンG)が配列しており、遺伝情報を保存している。
- ◆ 各遺伝子には、実質的な遺伝情報を持つ転写領域と、その転写を調節しているプロモーター領域がある。プロモーター領域は転写開始部位より数十塩基上流にある。
- ◆ ホルモンと受容体の複合体が基本転写因子、RNAポリメラーゼとともにプロモーター領域に結合することにより、RNAポリメラーゼが活性化される。RNAポリメラーゼはDNA鎖上を移動しつつ、DNAの塩基配列に相対する塩基配列を作成しmRNAを合成する。この過程を転写という。
- ◆ RNAの構造はDNAと同様であるが、DNAのチミンの部位はRNAではウラシルUという塩基に置き換わる。
- ◆ 転写直後のmRNAは、蛋白質の合成に不必要な部分(イントロン)を含んでいる。これを削除(スプライシング)したのち、核外へ移される。

mRNA; messenger RNA
蛋白質をコードする塩基配列情報を持つRNA。



チャンネルと活動電位



Q10 活動電位

- 活動電位は、電位依存性チャンネルの開閉により生じる。
- 活動電位の大きさは、刺激の強さとは関係なく一定である。

◆膜電位を測定しながら、追加の電極を細胞内に刺し細胞内に向かう電流を流すと、膜電位はより深くなる(より負になる)。この状態を**過分極**という。逆の方向に通電すると電位は浅くなる(0mVに近づく)。この状態を**脱分極**という。脱分極する方向に通電を徐々に強くすると、局所電位と呼ばれる反応が生じる。局所電位が**閾値**を越えると、活動電位が生じる。

◆**活動電位**とは、細胞内電位が一時的に負から正になり、その後静止膜電位に戻る一連の変化をいう。活動電位は、膜電位が閾値を越えたときだけ発生し、その大きさは刺激の強さとは関係なく一定である。これを**全か無の法則**という。

◆刺激を加えてから活動電位が生じるまでには若干の遅れがあり、この期間を**潜時**という。活動電位の急激な電位変化はNa⁺の流入によるものであり、Naスパイクとも呼ぶ。活動電位が0mVを越えて正になる部分を**オーバーシュート**という。

閾値

閾(しきい)とは、興奮を引き起こすのに必要な最小の刺激のことをいう。

オーバーシュート

太い線ではオーバーシュートがみられるが、中枢神経系の細い線ではオーバーシュートはみられず、0mVにまで達しないものが多い。

活動電位の発生とイオンチャンネル

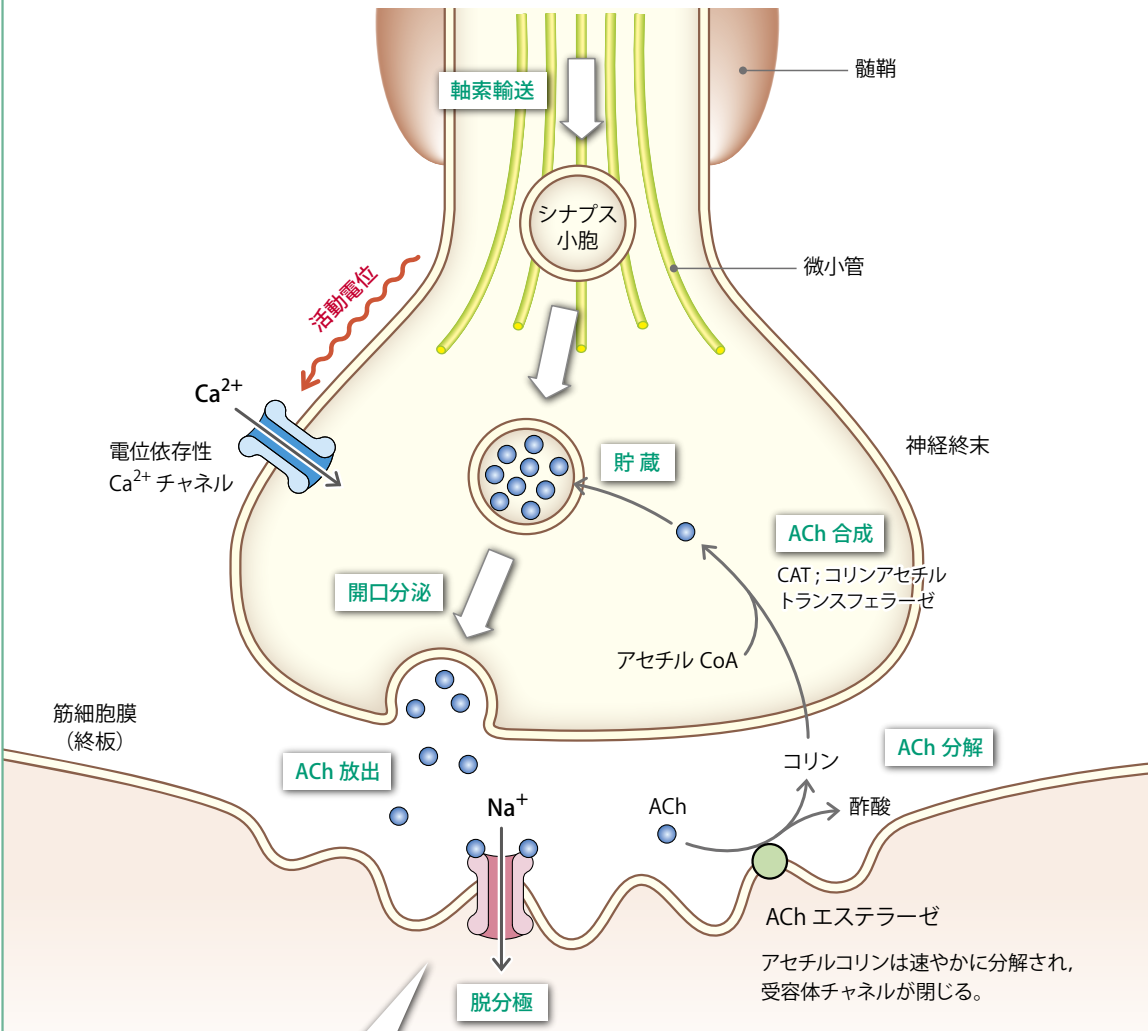
- ◆Na⁺, K⁺, Ca²⁺チャンネルは1つの細胞に数千~数万個あり、これらは膜電位の変化に応じて開閉する。
- ◆膜電位が閾膜電位を越えると、まず電位依存性Na⁺チャンネルが開く。Na⁺が細胞内に流入し(**内向き電流**という)、膜電位が上昇する。膜電位が上昇すると、隣接するNa⁺チャンネルが次々に開き、さらに膜電位が上昇する(正のフィードバック)。Na⁺チャンネルは膜電位の変化に鋭敏であり、開口するとすぐに不活性化される。そのためNa⁺流入による脱分極はごく短時間である。
- ◆Na⁺チャンネルに遅れて、電位依存性K⁺チャンネルが開く。静止時のK⁺リークチャンネルよりもはるかに多くのK⁺が細胞外に流出し(**外向き電流**, 遅延整流性K⁺電流)、膜電位は逆転して**再分極**を引き起こす。K⁺チャンネルは膜電位の変化に遅れて応答し、一定期間開口し続けたのち不活性化される。そのため再分極後もK⁺の流出が続き、膜電位は一時的に静止膜電位より低くなり過分極を引き起こす。この過分極はK⁺の平衡電位を越えて深くなることはない。

活動電位によって流入・流出するイオンはごくわずかであり、細胞内のイオン濃度には影響しない。

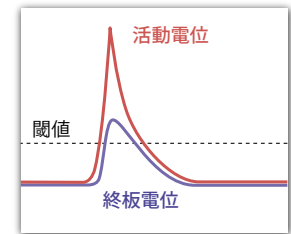
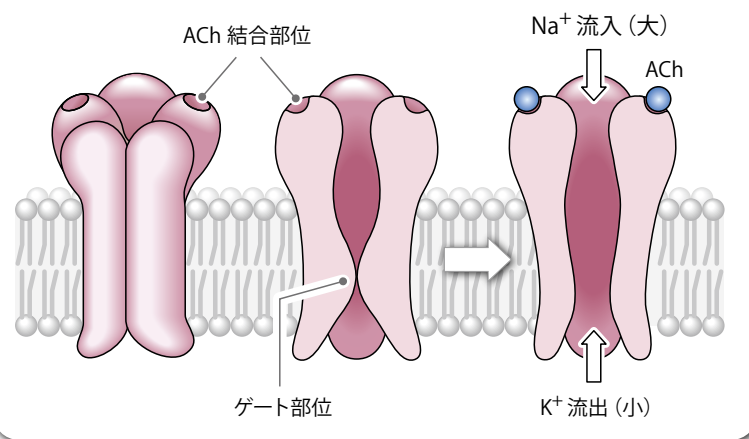
NOTE チャンネルの分布と特性

- Na⁺チャンネルは無髄線維では5~500個/ μm^2 、ランビエ絞輪では12,000個/ μm^2 存在する。活動電位発生時にはNa⁺チャンネルあたり100~500個のNa⁺が流入する。
- Ca²⁺チャンネルの活性化はNa⁺チャンネルよりも閾値が高く、かつチャンネルの分布密度が低いので、Ca²⁺電流は小さく、Na⁺よりも遅れて生じる。Naスパイクに対して、Ca²⁺による活動電位をCaスパイクと呼ぶ。
- Caスパイクの特徴は、①全か無の法則に従う、②細胞外Ca²⁺およびK⁺濃度により活動電位が変化する、③細胞外Na⁺濃度の影響を受けず、テトロドトキシンによって阻害されない。
- テトロドトキシン(フグ毒)は神経細胞や骨格筋のNa⁺チャンネルを阻害する。心臓のNa⁺チャンネルは感受性が低く、阻害されない。テトラエチルアンモニウムはK⁺チャンネルを阻害する。

神経筋接合部におけるシナプス伝達



ニコチン性アセチルコリン受容体



Na⁺ 流入による内向き電流が終板電位を形成する。終板電位は閾膜電位に達し、活動電位が発生する。

Q25 神経筋接合部における興奮の伝達

- Ca²⁺ 流入 ⇒ アセチルコリン放出 ⇒ 脱分極 ⇒ 終板電位
- 終板電位は閾膜電位を越えるため、直ちに筋収縮が起こる。

運動ニューロンプール

1つの骨格筋を支配する脊髄前核の運動ニューロンは、脊髄の2〜3節レベルにわたって存在する。

◆運動神経の軸索は終末近くで多くの枝に分かれ、それぞれ別々の骨格筋線維に接している。1つの運動ニューロンの興奮は、それらの筋線維を一齐に収縮させる。これを神経筋単位または**運動単位**という。

◆運動神経の終末部は髄鞘がなく、指を広げたような形になっている。その内部には伝達物質の**アセチルコリン**を含む小胞が多数存在する。一方、シナプス後膜にあたる筋細胞膜は**終板**と呼ばれる。この部の筋細胞膜は多数のひだを持ち、表面積が大きくなっている。

◆インパルスが神経終末部に達すると、Ca²⁺の流入が起こり、小胞に貯蔵されていたアセチルコリンが放出される。アセチルコリンが筋細胞膜の受容体に結合すると、膜の脱分極が引き起こされる。この脱分極は**終板電位**と呼ばれ、Na⁺、K⁺イオンに対する透過性の増大によるものである。神経終末部の興奮から約0.5 msec遅れて終板電位が発生する。

◆終板電位は-10~-15mVであり閾膜電位をはるかに越えるので、筋細胞に活動電位が生じる。この活動電位は筋線維に沿って伝播し、筋収縮を引き起こす。

◆骨格筋の**アセチルコリン受容体**はイオンチャンネル型受容体で、ニコチンも結合するので**ニコチン性受容体**とも呼ばれる(アセチルコリンの作用のうち、この受容体による作用をニコチン様作用という)。アセチルコリンが結合すると陽イオンチャンネルが開き、Na⁺、K⁺をとともに透過させるが、静止膜電位付近ではNa⁺の流入量がK⁺の流出量を上回るため、脱分極を引き起こす。

◆終板膜には**コリンエステラーゼ**が存在しアセチルコリンを分解するため、筋細胞膜はすぐに静止膜電位に戻る。分解によって生じたコリンは神経終末に取り込まれ、アセチルコリンの再合成に利用される。

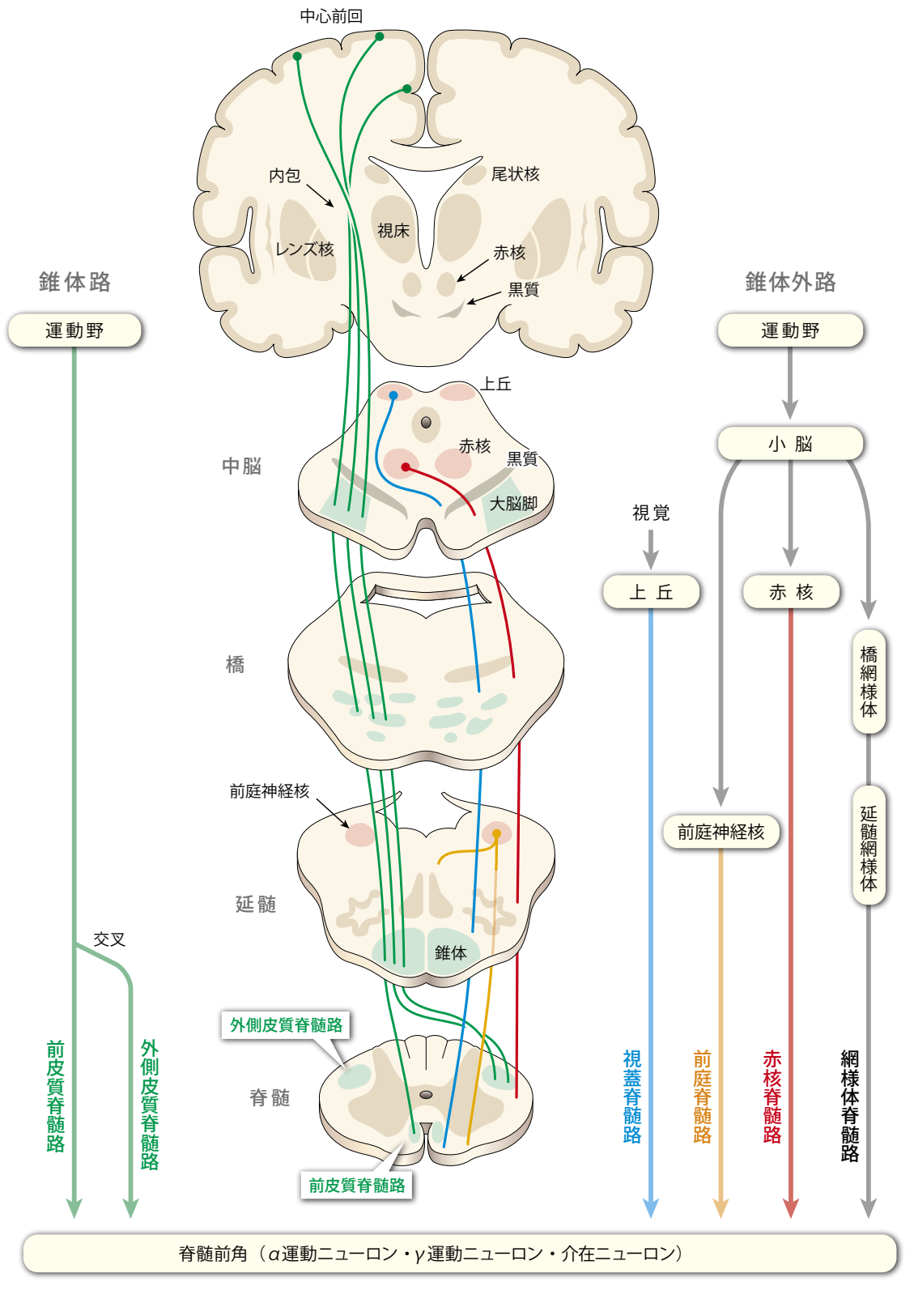
微小終板電位

神経筋接合部では神経終末が興奮していないときでもアセチルコリンが不規則に放出されている。これによって生じるシナプス後電位を微小終板電位という。アセチルコリンは1,000〜2,000個の分子が一単位(素量)として放出されている。

NOTE 神経筋接合部の病態

- **重症筋無力症**：ACh受容体が自己抗体により破壊される疾患。骨格筋の易疲労性と筋力低下が主な症状である。運動の反復により筋力低下が著明になる。日内変動があり、抗ACh受容体抗体が検出される。抗コリンエステラーゼ剤でAChの分解を抑制することにより症状の改善がみられる。
- **ボツリヌス毒素**はAChの放出を抑制し、筋麻痺を生じる。
- **クラール**(d-ツボクラリン)はACh受容体(ニコチン性受容体)に結合し、チャンネルの開口を抑制する。蛇毒のブンガロトキシンも同様の作用であるが、不可逆性(結合すると離れない)である。
- **ランバート・イートン症候群**：神経筋接合部においてAChの放出が行われるためには、神経終末部へのCa²⁺イオンの流入が必要である。本症候群では、電位依存性Ca²⁺チャンネルに対する自己抗体により、AChの放出が障害される。下肢の筋無力症状を呈し、肺小細胞癌に合併しやすい。
- **サクシニルコリン**やエゼリン、サリンはコリンエステラーゼを抑制する。AChの分解が抑制され、筋の痙攣性麻痺が生じる。サリンは不可逆的に作用する。

錐体路と錐体外路



Q37 随意運動の伝導路

- 随意運動は錐体路と錐体外路が協調して行われる。
- 錐体路は、運動野から延髄の錐体を通り脊髓前角に到る経路である。
- 錐体外路系は、脳のさまざまな部分が協調して運動の制御にあたる。

◆ 運動の意志により、大脳皮質の中心前回にある**運動野**が興奮する。そのインパルスは脊髓を下行し、運動神経を介して骨格筋に伝わる。脊髓前角のα運動ニューロンは、錐体路および錐体外路により、単シナプス性(直接的)および多シナプス性(間接的)に制御されている。

◆ **錐体路**は、運動野から発し、内包(視床と線条体の間)を通り、延髄で錐体を形成し、対側の運動ニューロンに作用する。延髄錐体で8割の線維が対側に交叉し、**外側皮質脊髓路**を下行する。残り2割は**前皮質脊髓路**を下行し、脊髓のレベルで対側へ交叉する。

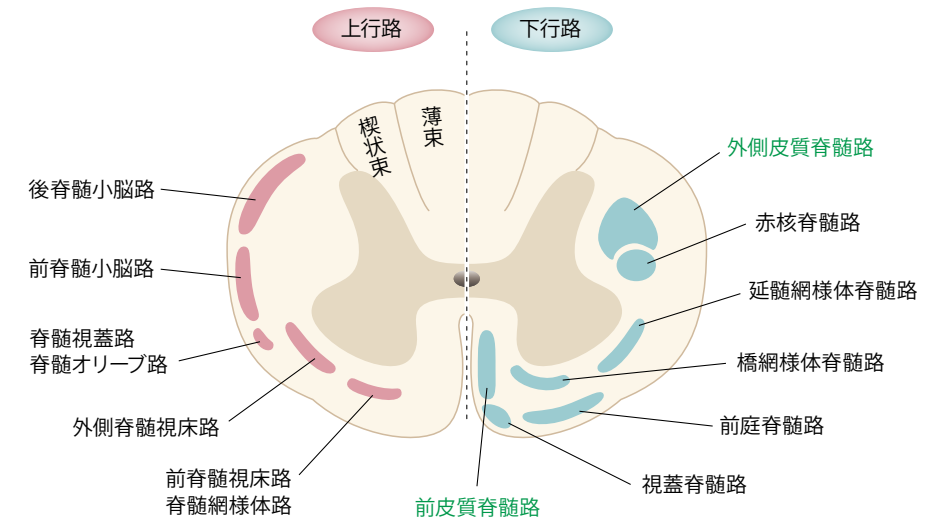
◆ **錐体外路**は、錐体を経ずに運動ニューロンに作用する伝導路(**視蓋脊髓路**、**前庭脊髓路**、**網様体脊髓路**、**赤核脊髓路**など)を一括していう。錐体外路は、平衡・視覚器官、大脳基底核、脳幹、網様体などからの情報を受けつつ、運動・姿勢・筋緊張の制御に関与している。

錐体外路

錐体路に対する「錐体外路」は解剖学的には実在しない。しかし、筋の運動・緊張の大まかな仕組みを把握するには便利な用語である。

☞ Q60

脊髓の伝導路

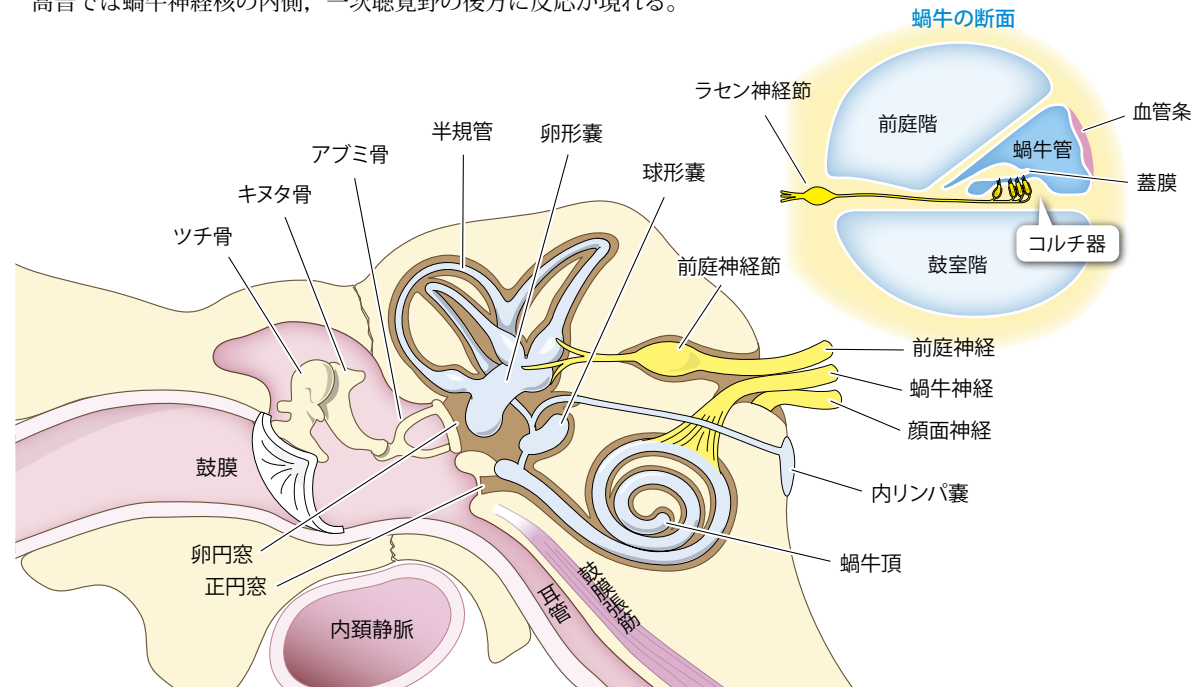


◆ 脊髓の外側路(外側皮質脊髓路、赤核脊髓路)は四肢遠位部の運動を担い、内側路(前皮質脊髓路、前庭脊髓路、網様体脊髓路)は四肢近位部や体幹の運動を担う。赤核脊髓路は対側の屈筋にEPSPを、伸筋にはIPSPを生じさせ、屈曲反射を亢進させる。

Q49 聴覚器の構造

●音は耳小骨によって蝸牛管へ伝わり、蝸牛管のコルチ器で感知される。

- ◆中耳は鼓膜によって外耳道と隔てられ、中耳の上は頭蓋底、下には頸静脈、前には頸動脈があり、後壁は乳突洞に続いている。また、耳管により咽頭に通じている。耳管は通常は閉じているが、口蓋帆張筋の収縮により一時的に開口する。
- ◆内耳には、音を感じる蝸牛、頭部の回転を感じる三半規管、頭部の傾きと加速度を感じる卵形囊・球形囊がある。一括して**膜迷路**といい、内リンパを満たしている。膜迷路は、側頭骨の**骨迷路**を満たしている外リンパに浮かんだ状態にある。内リンパと外リンパとの交通はない。
- ◆**蝸牛**は前庭階、鼓室階、蝸牛管(中央階)の3つの管からなり、これらが2と3/4回転している。鼓室階は正円窓の薄い膜で中耳腔と接し、蝸牛頂で前庭階と交通する。前庭階と鼓室階は外リンパを、蝸牛管は内リンパを満たしている。これらの組織から蝸牛神経、前庭神経が出て、内耳神経(第Ⅷ脳神経)を形づくる。
- ◆鼓膜の振動は、耳小骨を介することで約20倍の音圧に増幅され、卵円窓に伝えられる。そして、卵円窓から内耳の外リンパに振動が伝わり(前庭階→蝸牛頂→鼓室階→正円窓)、さらに内リンパで満たされた蝸牛管へと伝わる。
- ◆**耳小骨筋反射**: 鼓膜張筋(三叉神経支配)とアブミ骨筋(顔面神経支配)は、強い音に対して反射的に収縮し、耳小骨の振動を制限することで聴覚受容器を保護する。
- ◆蝸牛管には音を感じる**コルチ器**があり、蝸牛底では高音を、蝸牛頂では低音を感じる。コルチ器は、感覚細胞である**有毛細胞**が蓋膜を支える構造をしている。
- ◆聴覚は4つのニューロン(①蝸牛神経、②蝸牛神経核、③下丘、④内側膝状体)を介して、**聴覚野**に投射する。聴覚野は様々な側副経路により、左右の音情報を受ける。また周波数局在があり、低音では蝸牛神経核の外側、一次聴覚野の前方に、高音では蝸牛神経核の内側、一次聴覚野の後方に反応が現れる。



耳小骨
ツチ骨, キヌタ骨, アブミ骨が組み合わさっている。3つの骨のテコ比は1.3:1、鼓膜とアブミ骨底の面積比は17:1、合わせて約20倍の増幅作用を持つ。

伝音性難聴
音の伝導が内耳まで到達しないために起こる。骨伝導は障害されない。

Q50 有毛細胞における音の受容

●感覚毛が傾くと機械受容チャンネルが開き、脱分極が起こる。

- ◆コルチ器には、1列の**内有毛細胞**と3列の**外有毛細胞**が並んでいる。感覚毛の先端は蓋膜に埋まっており、蓋膜と有毛細胞とのわずかな変位であっても、有毛細胞が脱分極し、インパルスが求心性線維に発生する。
- ◆感覚器である有毛細胞は、長さの順に規則正しく並んだ50~100本の**感覚毛**を持つ。毛の根元はくびれており、屈曲する。隣接する毛は先端で連結され(tip link)、1本の傾きは毛全体を傾けさせる。長いほうへの傾きはtip linkを引っ張り、**機械受容チャンネル** TRPA1 を開口させる。
- ◆機械受容器は陽イオンを非選択的に通すため、内リンパのK⁺が流入し、有毛細胞が脱分極する。すると電位依存性Ca²⁺チャンネルが開き、密小体に隣接するシナプス小胞からグルタミンが放出され、シナプスにEPSPが生じる。静止時にも一定のインパルスが生じている。毛の短いほうへの傾きは機械受容チャンネルを閉ざし、過分極となり、インパルスは減少する。
- ◆蝸牛神経の求心性線維の多くは内有毛細胞からのものである。外有毛細胞には遠心性線維が分布し、内有毛細胞の感度を調節する。外有毛細胞が脱分極すると細胞の高さが縮み、蓋膜の動きが増強され、内有毛細胞の応答は強まる。逆に過分極すると、応答は弱まる。また、外有毛細胞には特殊なアセチルコリン受容体(Ca²⁺透過性を高める)があり、Ca²⁺依存性のK⁺チャンネルが開き、過分極を引き起こされる。

ホン (phon)

音の大きさを表す単位。1,000Hzの音と他の音を聞き比べ、同じ大きさに聞こえるときの1,000Hzの音の強さで表す。

dB (デシベル)

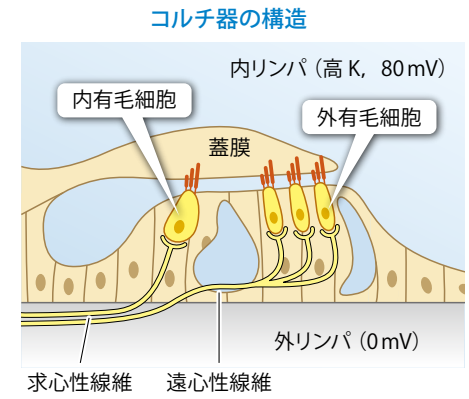
音の強さを表す単位。ある音の強さと基準の音の強さの比の対数の10倍をいう。基準の強さには10⁻¹² W/m²を用いる。

音の周波数

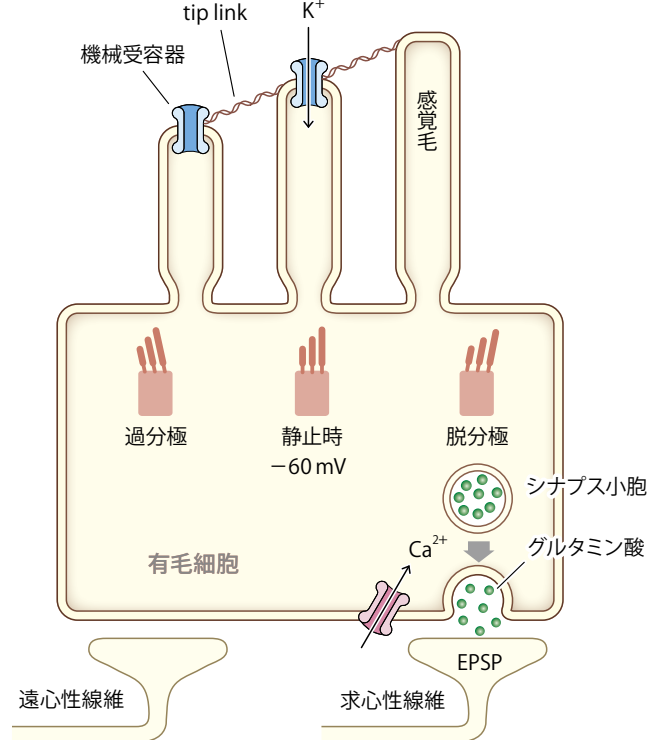
音の可聴域は、若年者では20~20,000Hzであるが、加齢とともに高音域から減退する。日常会話の周波数は200~4,500Hzである。

感音性難聴

長時間の騒音曝露やアミノグリコシド系抗生物質の大量投与は、有毛細胞を障害する。



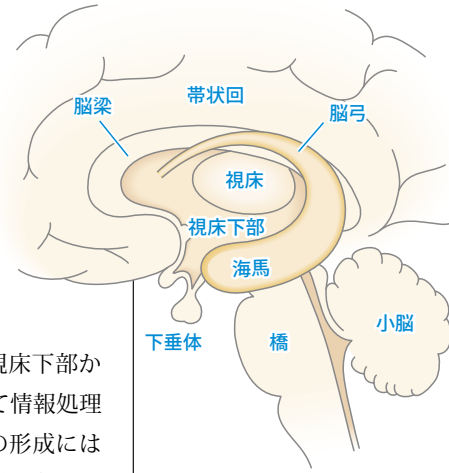
- 内リンパは細胞内液の組成に近く、高K・低Na(160・1mEq/l)であり、外リンパは細胞外液の組成に近く、低K・高Na(7・130mEq/l)である。
- 内リンパの高Kは、蝸牛の**血管条**のNa/Kポンプ、Kチャンネルによって維持されている。外リンパに対して内リンパは+80mVの正電位がある。
- 有毛細胞の静止膜電位は、外リンパに対して-60mVであり、内リンパに対して140mVの電位差がある。



Q62 大脳辺縁系と情動

●大脳辺縁系は記憶と情動を司り、本能行動を左右する。

- ◆大脳辺縁系は古皮質(海馬, 脳弓, 齒状回), 旧皮質(嗅葉, 梨状葉), 皮質下核(扁桃核, 中隔, 乳頭核)を一括していう。脳の最も古い部分の1つであり, 大脳半球の深部にあり視床を取り囲むように存在する。
- ◆大脳辺縁系は, 感覚情報や外部環境を経験や学習に基づいて総合的に判定し, **情動行動**(快・不快による接近・逃避行動, 攻撃行動など)を起こさせる。また, 視床下部に働きかけ, **本能行動**(摂食, 飲水, 性行動, 集団行動など)を起こさせる。これらの行動には海馬と扁桃核が特に重要であり, 相互に情報が伝達されている。
- ◆**海馬**は主に記憶に関与する。嗅内野, 帯状回, 前頭葉下面, 側頭葉, 視床下部からの投射を受け, 様々な感覚情報(嗅覚, 視覚, 聴覚, 体性感覚)を得て情報処理を行い, その結果を大脳皮質の広範な部位へ伝達している。短期記憶の形成には **Papezの回路**(海馬→脳弓→乳頭核→視床前核→帯状回→海馬傍回→海馬)が関わっている。海馬が障害されると, 新しい知識を獲得できなくなる(過去の記憶は思い出せる)。☞ Q71
- ◆**扁桃核**は主に感情・情動(不安や恐怖など)に関与する。原始的な情動に関する記憶が蓄えられ, 嗅覚や感覚連合野, 視床からの感覚情報の評価を行う。その評価は, 視床下部を介して自律神経機能や内分泌機能に影響し, 脳幹の運動神経核や網様体を介して顔の表情に表れる。また, その評価は海馬へも伝えられる。
- ◆感情の回路(扁桃核→視床背内側核→帯状回前部→海馬傍回→扁桃核, および扁桃核→側頭・前頭皮質→帯状回→扁桃核)はヤコブレフの回路とも呼ばれる。神経の興奮はこれらの閉回路により持続することになる。



帯状回

大脳辺縁系の各部位を連絡するだけでなく, 視床や大脳皮質の体性感覚野からの入力を受けている。

海馬傍回

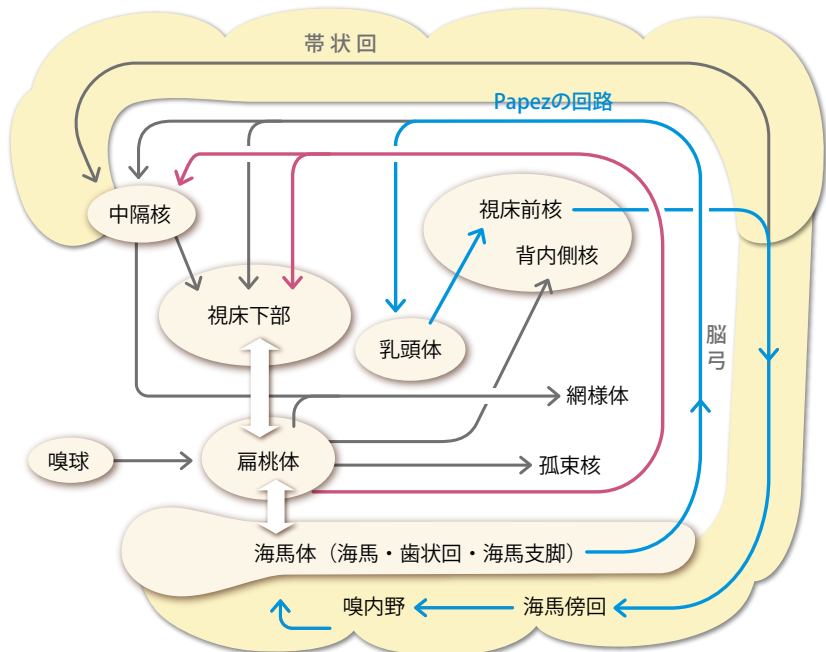
記憶の符号化と検索の役割を担っている。海馬傍回の後部は, 風景の認識に重要である。

Klüver-Bucy 症候群

海馬および扁桃核の障害により, 視覚性認知不能(精神盲), 温和化(情動反応の低下), 口唇傾向(手当たり次第に物を口にもってゆく), 記憶障害, 性欲亢進が起こる。

燃え上がり効果

哺乳類の辺縁系が1日1回の電気刺激を受け続けると, 痙攣が生じ, ついには全身性の痙攣となる。この効果は永続的であり, 1年後の刺激であっても全身の痙攣が生じてしまう。多シナプス性の閉回路が形成されたためと考えられる。



Q63 視床下部と本能行動

- 視床下部には摂食, 飲水, 体温調節, 性行動の中核がある。
- 本能行動が引き起こされるとき, 自律神経や内分泌系も同時に変動する。

- ◆視床下部は本能行動の中核である。前頭葉, 辺縁系, 視床からの入力を受け, 下位の延髄や脊髄を制御し, 自律神経と内分泌系を調節している。視床下部には血液脳関門がなく, ニューロンは血液成分と接し, 内部環境の受容器として機能する。
- ◆視床下部外側核(野)には**摂食中枢**があり, 腹内側核には**満腹中枢**がある。摂食の調節は, 短期的には血糖値, 長期的には遊離脂肪酸値によって行われている。空腹感が生じると, 摂食行動が引き起こされるとともに, 交感神経系が興奮し, 肝臓でのグリコーゲン分解と糖の放出, 膵臓からのグルカゴンの分泌, 副腎髄質からのアドレナリンの分泌が亢進する。満腹中枢が破壊されると, 多食になり肥満となる。
- ◆視床下部前部には**飲水中核**(浸透圧受容器)があり, **血漿浸透圧の上昇**により口渴感と飲水行動が起こる。視索上核のニューロンは, 血漿浸透圧の上昇や血液量の低下(低圧受容器)により, **抗利尿ホルモン(ADH)**を分泌する。☞ Q178
- ◆**体温調節中枢**: 温ニューロン(温まると興奮する)と冷ニューロン(冷えると興奮する)があり, 体温調節反応を引き起こす。視床下部の局所的な温度変化だけでなく, 全身の体温変化にも反応する。視床下部の前部を刺激すると熱放散(皮膚血管の拡張, 発汗)の反応が, 後部の刺激では熱産生(皮膚血管収縮, 立毛, ふるえ)の反応が生じる。

グレリンによる食欲調節

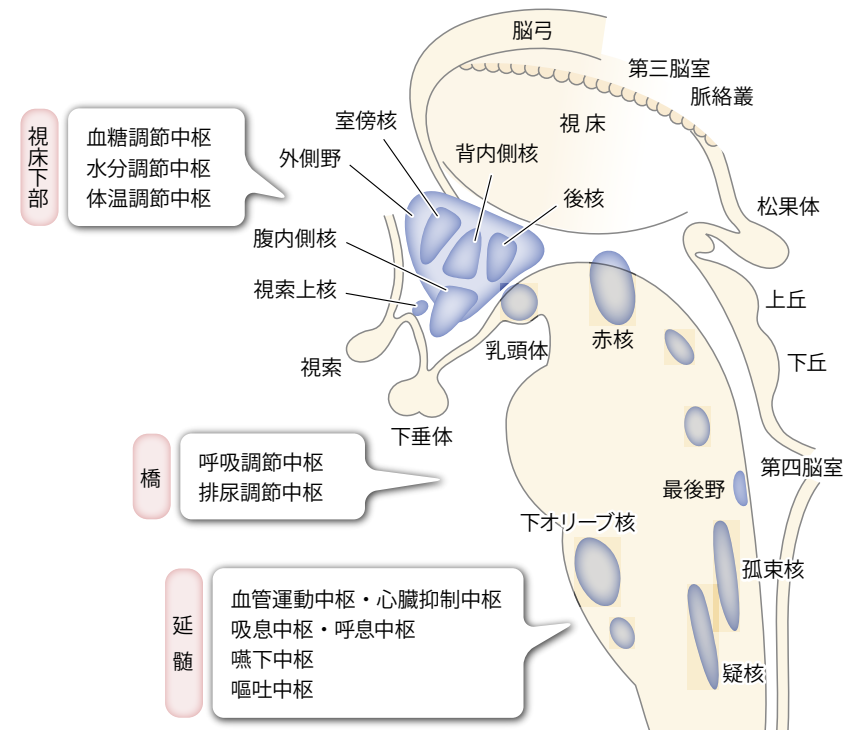
グレリン(28アミノ酸からなるペプチド)は胃粘膜で産生され, 食欲亢進, 成長ホルモン分泌促進をもたらす。グレリンは迷走神経求心路を抑制し, 延髄孤束核を介して視床下部に, また大脳辺縁系(報酬系)にも作用し, 食欲を亢進させる。

GLP-1, PYYによる食欲調節

グルカゴン様ペプチド-1(GLP-1), ペプチドYY(PYY)は下部消化管のL細胞で産生され, 迷走神経求心路を介して作用し, 食欲を抑制する。

レプチンによる食欲調節

レプチンは脂肪細胞で産生され, 血液脳関門を通過し視床下部, 延髄孤束核などに作用し, 食欲を抑制する。また, 自律神経を介して白色脂肪組織の脂肪を分解させる(脂肪細胞がもつβ₃受容体による)。☞ Q164



Q76 赤血球の構造

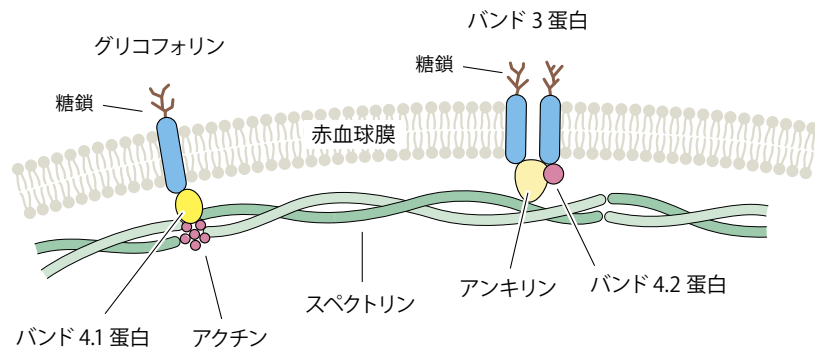
●赤血球はヘモグロビンを含み、肺から組織へO₂を運び、組織から肺へCO₂を運搬する。

●赤血球膜は収縮性蛋白質で裏打ちされ、弾力性がある。

◆赤血球は、直径8μm、厚さ2μmの円盤状の細胞である。中央部は凹んでおり、内容量に対して表面積が大きく、ガス拡散に都合がよい。赤血球には核や細胞内小器官はないが、細胞質の嫌気性解糖系によりATPが産生される。ATPのエネルギーによって円盤状の構造が維持されている。また、赤血球膜は弾力性があり容易に変形し、狭い毛細血管を通り抜けることができる。

◆赤血球の成分の65%は水分であり、34%がヘモグロビンである。O₂はヘモグロビンと結合して運搬される。CO₂は、6割が重炭酸イオンHCO₃⁻として、3割がヘモグロビンとのカルバミノ化合物として運搬される。

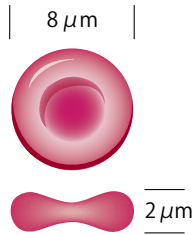
◆赤血球膜の内側には、スペクトリンという蛋白質が網目状の細胞骨格を形成し、円盤状の形態を維持している。スペクトリンは、バンド4.1蛋白、トロポミオシン、アクチンを介して膜蛋白のグリコフォリンCと結合し、またアンキリンを介して膜蛋白のバンド3蛋白と結合している。バンド3蛋白は、HCO₃⁻を排出しCl⁻を取り込む輸送体である。Q98



赤血球の基準値

赤血球数	♂ 430 ~ 570 万/μl	♀ 380 ~ 500 万/μl
ヘモグロビン Hb	♂ 14 ~ 18 g/dl	♀ 12 ~ 16 g/dl
ヘマトクリット Ht	♂ 40 ~ 52 %	♀ 33 ~ 45 %
平均赤血球容積 MCV	80 ~ 100 fl (性差なし)	
平均血色素量 MCH	27 ~ 34 pg (性差なし)	
網状赤血球の割合	赤血球の1%未満	

Ht = 血液に対する血球成分の割合
 MCV; mean corpuscular volume = Ht / 赤血球数
 MCH; mean corpuscular hemoglobin = Hb / 赤血球数



Price-Jones 曲線

横軸に赤血球の直径、縦軸にその出現頻度を示したものの。正規分布に近く、平均7.5 ~ 8.0 μmである。鉄欠乏性貧血では左方移動(小球性貧血)、悪性貧血では右方移動(大球性貧血)を示す。

遺伝性球状赤血球症

膜蛋白(スペクトリン、アンキリン、バンド3および4.2蛋白)の先天異常による。球状赤血球は脾臓を通過する際に破壊される。

赤血球のエネルギー源

赤血球にはミトコンドリアがなく、解糖系により産生されるATPが膜の裏打ち構造の維持に使われている。また、NADPH(六炭糖-リン酸塩回路により生じる)の抗酸化作用(H₂O₂産生の防止)により膜構造やヘモグロビン機能が維持されている。

貧血

赤血球・ヘモグロビンが減少した状態。病態により赤血球の大きさ(小球性, 正球性, 大球性), ヘモグロビン濃度(低色素性, 正色素性)は様々である。

Q77 赤血球の分化・成熟

●赤血球の産生はエリスロポエチンにより調節されている。

◆赤血球は、5歳まではどの骨髄でも産生されているが、成人では胸骨、肋骨、椎体などの扁平骨(赤色骨髄)に限られてくる。他の骨髄は脂肪で置換され、黄色骨髄となる。

◆赤血球は、骨髄系幹細胞由来の前駆細胞であるCFU-Eから、前赤芽球、赤芽球を経て、脱核して網状赤血球となり血中に放出される。1~2日以内にミトコンドリアやリボソームが消失し、成熟した赤血球となる。網状赤血球の割合は赤血球の1%未満であるが、赤血球の産生が増加すると、この割合が高まる。

◆赤血球の産生はエリスロポエチンにより調節されている。エリスロポエチンは腎臓(9割)や肝臓で産生され、その組織の酸素分圧が低下することにより分泌が亢進する(Q134)。エリスロポエチンはCFU-Eの分裂・増殖を促進する。

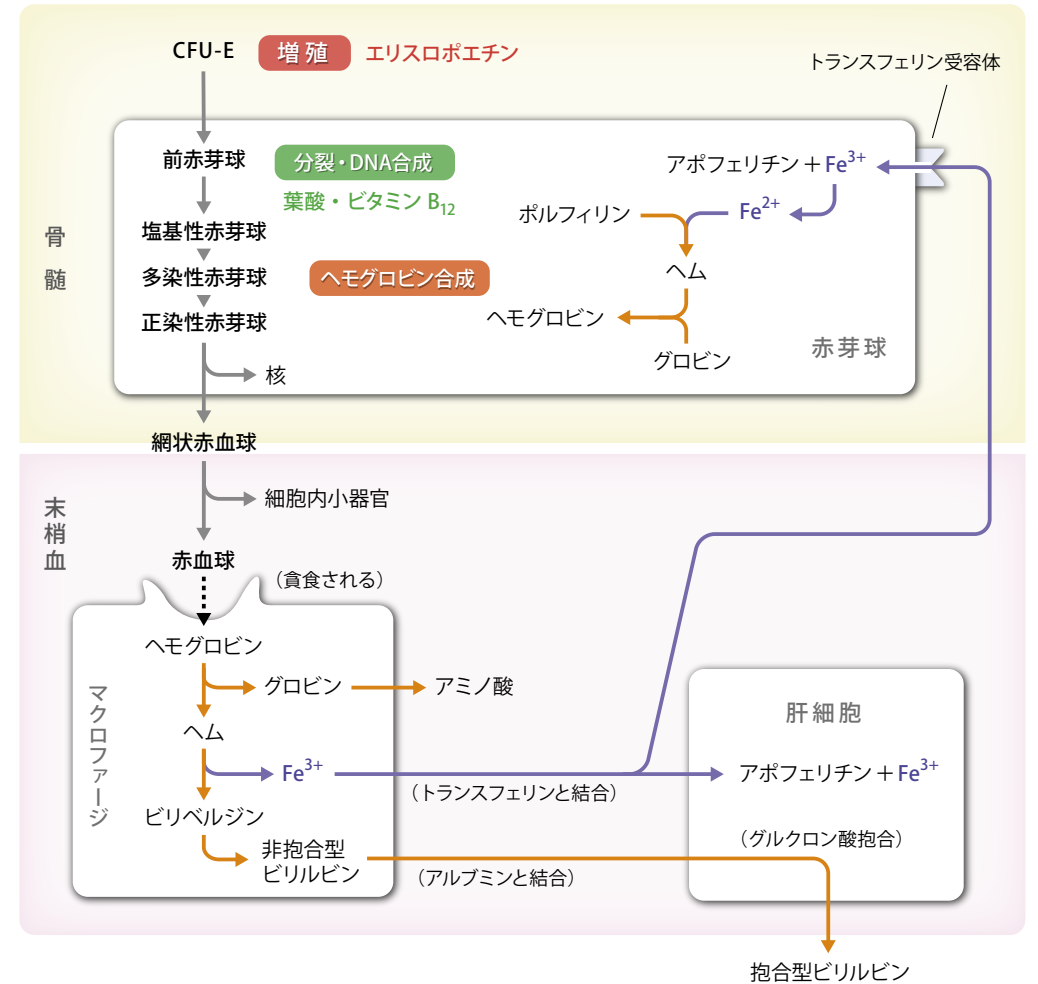
◆前赤芽球は3~5回分裂(8~32個に増殖)する。この際、DNA合成に葉酸とビタミンB₁₂(コバラミン)が必要であり、ヘモグロビンの合成に鉄が必要である。これらが不足すると、巨赤芽球性貧血(悪性貧血)、鉄欠乏性貧血となる。

CFU-E

colony forming unit-erythroid
赤芽球コロニー形成単位

エリスロポエチン受容体

エリスロポエチンが赤芽球前駆細胞の受容体に結合すると、JAK2, STAT5のリン酸化が生じ、STAT5が核内に移行し転写因子として作用する。



Q97 ヘモグロビンの酸素解離曲線

●酸素飽和度は酸素分圧, pH, 温度, 2,3-DPG に依存する。

- ◆ヘモグロビンの酸素飽和度はS字状の**酸素飽和度曲線**で表される。**酸素解離曲線**ともいい、O₂との結合(あるいは解離)のしやすさを表している。酸素飽和度は周囲のO₂分圧に依存し、100mmHg(肺に該当する)では100%のオキシヘモグロビンである。40mmHg(末梢組織)では60%となり、その差40%分のO₂がヘモグロビンに結合できずに放出されることになる。
- ◆酸素飽和度曲線は、pHが下がる(酸性になる)と右方へ移動する(**ボーア効果**)。CO₂分圧が増加するとpHが低下し、酸素をより離しやすくなる。そのほかに温度の上昇, 2,3-DPGの増加も酸素飽和度曲線を右方へ移動させる。
- ◆**2,3-DPG**; 2,3-ジホスホグリセリン酸(2,3-BPG; 2,3-ビスホスホグリセリン酸)は解糖系の代謝産物から作られる。赤血球中に多量に含まれ、下記の反応の平衡が保たれている。

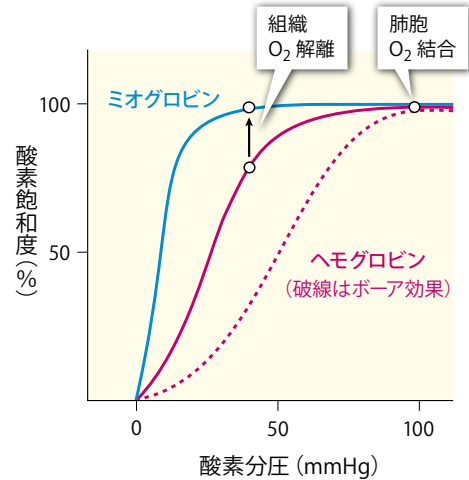


2,3-DPGの増加は、**デオキシヘモグロビンの酸素化を阻害し**、末梢組織での酸素放出量を増やす。赤血球膜にはグルコース輸送体GLUT1があり、グルコースが取り込まれ、嫌気性解糖によりエネルギーが産生されている。

- ◆2,3-DPGは高地環境, 甲状腺ホルモン, 成長ホルモン, アンドロゲンにより増加し、O₂を放出しやすくなる。アシドーシスでは赤血球中の解糖系が抑制され、2,3-DPGが減少し、O₂放出が抑制される。輸血用の保存血では2,3-DPGが減少する。
- ◆**ミオグロビン**は骨格筋中に存在する。ミオグロビン1分子は1分子のO₂を保持できる。ミオグロビンの酸素解離曲線はヘモグロビンのものより左上にあり、直角双曲線(左上に凸)である。ヘモグロビンからO₂を受けとって保持し、より低いO₂分圧でO₂を放出する。

メトヘモグロビン

ヘム中の鉄原子が2価から3価へ酸化されたヘモグロビンであり、酸素を結合することはできない。ヘモグロビンの1.5%を占める。



ヘモグロビンの酸素解離曲線の近似式

$$\frac{y}{100} = \frac{k \cdot x^n}{1 + k \cdot x^n} \quad k = \frac{[\text{HbO}_2]_n}{[\text{Hb}][\text{O}_2]^n}$$

y: 酸素飽和度(解離度), x: 酸素分圧
k: 1分子のHbにO₂がn分子結合する場合の平衡定数 $\text{Hb} + n\text{O}_2 = \text{HbO}_2n$
n: Hill係数 2.5 ~ 2.8 (実験的に求められた値)

NOTE 一酸化炭素中毒

- COがヘモグロビンと結合する親和性は酸素の200倍以上であり、かつ解離しがたい(CO-Hbの半減期は3~4時間)。そのため、吸気中のCOが増加すると、血中の酸素含有量の低下、酸素解離曲線の左方移動により、組織への酸素供給は激減する。
- 還元ヘモグロビンが青紫色を呈するのに対し、COヘモグロビンはcherry-red色である。そのためCO中毒

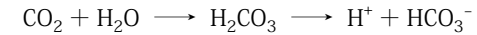
ではチアノーゼは示さない(爪はcherry-red色)。O₂分圧は低下せず、換気促進は生じないため、ついには死に至る。

- 空気中CO濃度0.1%では分圧は0.7mmHgになる。タバコの排煙には4%のCOが含まれ、CO-Hbは1割を占める。CO分圧0.4mmHgではHbの5割がCO-Hbとなる。

Q98 血液によるCO₂の運搬

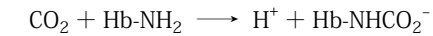
●CO₂は血漿, 赤血球に拡散しHCO₃⁻として運搬される。

- ◆CO₂運搬の約1割は物理的溶解によるものであり、CO₂分圧40mmHgでは血液100ml当たり2.6mlが溶存する。9割は化学的溶解による。
- ◆CO₂運搬の65%はHCO₃⁻による。組織で産出されたCO₂は拡散により血漿, 赤血球に入り、HCO₃⁻に変換される。



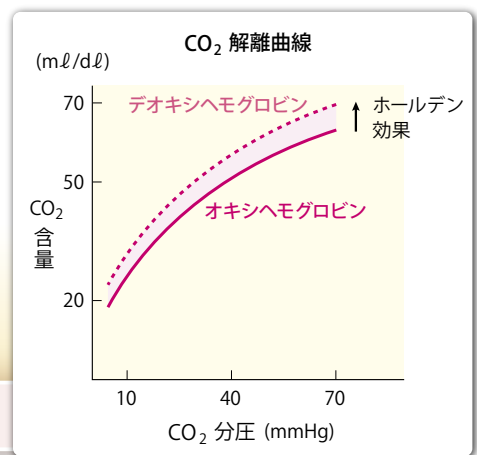
この反応は**炭酸脱水酵素**によって数百倍に加速される。炭酸脱水酵素は赤血球中に多量に存在している。H⁺は還元ヘモグロビンと結合し、減少するので、この反応は右へ進む。生じた多量のHCO₃⁻の7割は、チャンネル(バンド3蛋白)を介して血漿中に放出され、代わりにCl⁻が血球中に入ってくる(**クロライドシフト**)。

- ◆一部のCO₂は蛋白質(ヘモグロビン)のNH₂基と結合し、カルバミノ化合物(**カルバミノヘモグロビン**)を作る。カルバミノ化合物による運搬は25%以下である。



生じたH⁺は還元ヘモグロビンに取り込まれるので、反応は右へ進む。

- ◆肺では、CO₂が体外へ排出され続けているので、これらの反応が逆方向に進む(反応は1秒以内で終了する)。

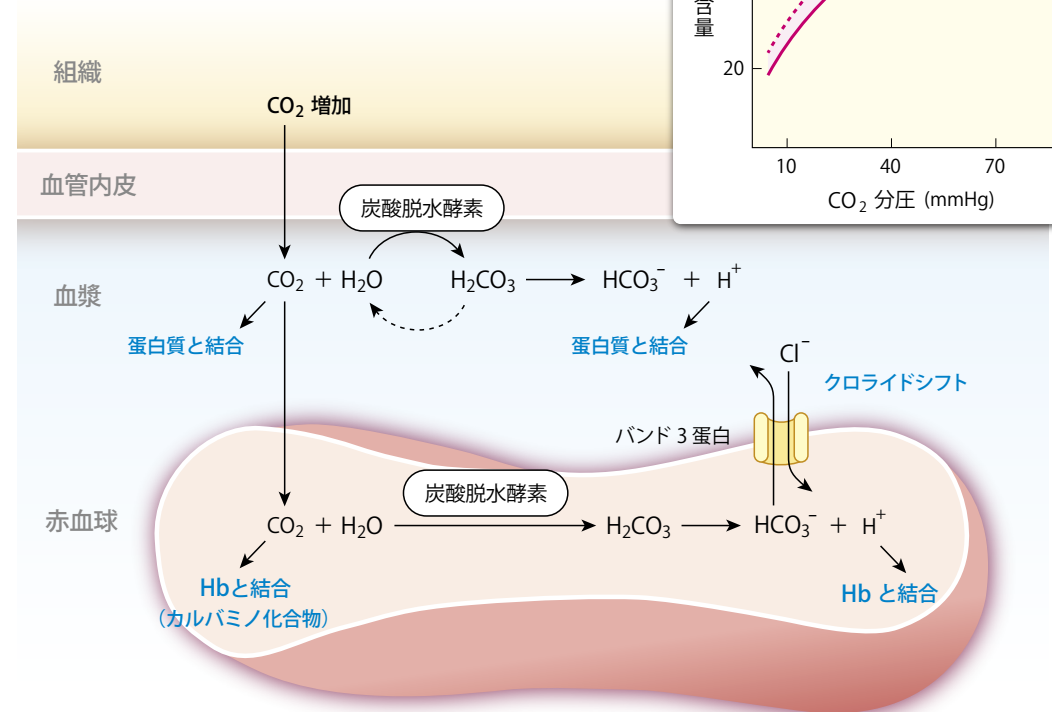


炭酸脱水酵素

すべての酵素の中でも反応速度が速いものの1つであり、組織で産生されたCO₂は直ちに処理される。逆反応は相対的に遅い。唾液中にもこの酵素が含まれている。

CO₂解離曲線

血液のCO₂含有量はCO₂分圧に依存し、CO₂分圧の上昇に伴って単調に増加する。酸素分圧が低下すると、CO₂結合度は増加する(ホールデン効果)。オキシヘモグロビンよりも還元ヘモグロビンの方がCO₂を結合しやすい。



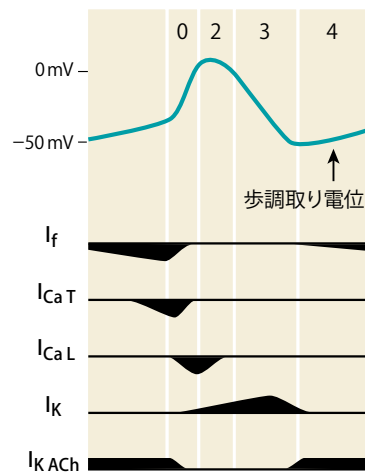
Q104 洞房結節の自動能

- 外部からの刺激がなくとも自動的に興奮する性質を自動能という。
- 洞房結節の発火頻度が、心拍数を左右する。

- ◆心筋細胞は通常、隣接する細胞に活動電位が発生しないかぎり、静止膜電位にとどまっている。ところが洞房結節では、ひとりでの脱分極が起こり、ある閾値に達すると活動電位を発生する。つまり、細胞が自動的に興奮する性質（自動能）を持っている。
- ◆洞房結節や房室結節では、最大分極電位が-40mV程度であり、第4相の膜電位は緩やかな上向きを示す。この脱分極を歩調取り電位（ペースメーカー電位）という。膜電位が閾値に達すると、Ca²⁺チャネルの活性化による脱分極が生じる。この脱分極（発火）は刺激伝導系により心臓全体へ広がり、心収縮が起こる。すなわち、洞房結節の発火頻度が心拍数を決めている。
- ◆洞房結節の発火は、①静止膜電位が深くなるほど、②歩調取り電位の勾配が緩やかであるほど、③閾膜電位が浅いほど、遅くなり、心拍数は減少する。

歩調取り電位の発生機序

- ◆洞房結節・房室結節では、第4相の膜電位は、I_K(外向きK電流)の減少とI_F(内向きNa電流)の増加により、緩やかな上向きを示す。
- ◆膜電位が閾値近になると、T型CaチャネルとL型Caチャネル(ジヒドロピリジン感受性Caチャネル)が順次開口し、Ca²⁺が流入し脱分極する。Na⁺チャネルが少なく、かつ活性化されないため、脱分極の立ち上がりは緩やかである。その後、遅延整流K⁺チャネルが活性化され、第3相を形づくる。
- ◆洞房結節には内向き整流K⁺チャネルが少なく、静止膜電位が浅い。またNa⁺チャネルは-50mVでは不活化状態であり、開口し得ない。Q11



洞房結節

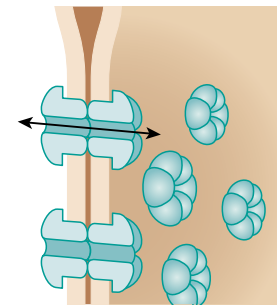
右心房の上下大静脈との境界付近にある細胞集団。洞結節、キース・フラック結節とも呼ばれる。

房室結節

心房中隔の右心房側にある。田原(たわら)結節とも呼ばれる。

スタニウスの結紮

カエルの心臓を静脈洞-心房間、心房-心室間で結紮すると、静脈洞、心房、心室がそれぞれ固有の調律で興奮・収縮する。

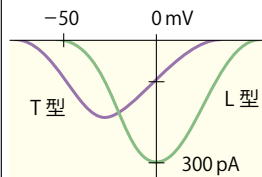


コネクソン

細胞膜どうしをリベットのように結合している膜貫通蛋白質。6量体のチャネル構造をもち、イオンなどが通過する。このチャネルは細胞内Ca²⁺やH⁺の増加により閉じる。

プルキンエ線維

ヒス束に始まる束状の太い線維。心室中隔を下行しながら右脚と左脚に分かれ、心室の内膜下を走る。



電流-電圧曲線で見ると、Ca²⁺チャネルのL型、T型の違い(閾値、ピーク)は明らかである。

アセチルコリン感受性Kチャネル

ムスカリン受容体刺激により、電流(I_{KACH})が増大する。

抗不整脈薬

ある種の抗不整脈薬は、静止膜電位を浅くし、脱分極の立ち上がりを遅くさせ、伝導を遅くさせる。

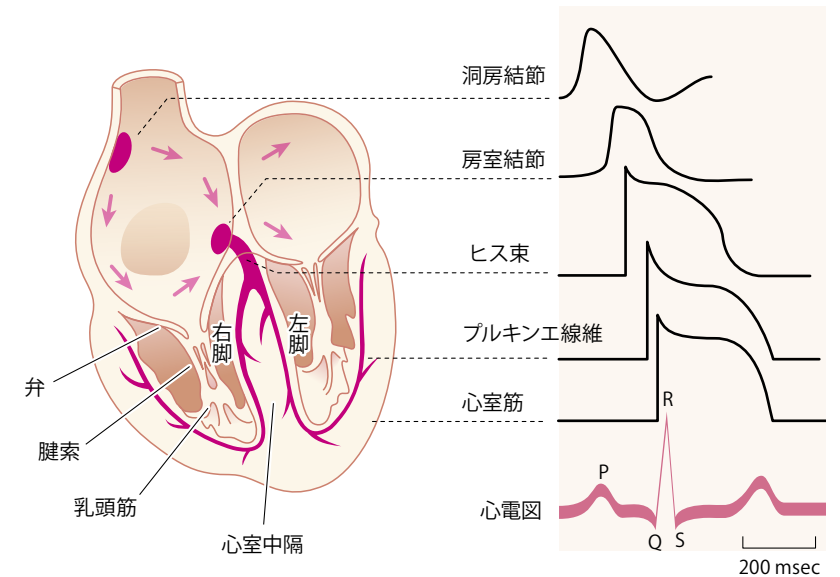
洞房結節の神経支配

- ◆洞房結節は副交感神経(迷走神経)の支配を受けており、迷走神経の興奮は心拍数を減少させる。交感神経の興奮(迷走神経の抑制)は心拍数を増加させる。
- ◆副交感神経(アセチルコリン)によって活性化されるK⁺チャネルは、洞房結節、心房、房室結節にある。アセチルコリンがムスカリンM₂受容体に結合すると、Gi蛋白を介してK⁺チャネルが活性化される。K⁺がより多く流出し、膜電位は過分極し、第4相の勾配はゆるくなり、心拍数は減少する(徐脈)。房室結節は抑制され、房室伝導時間が延長する。
- ◆カテコールアミンは、Gs蛋白を活性化しI_Fを増加させ、第4相の勾配を急峻にさせる。また、K⁺チャネルの不活性化を促進しI_Kを減少させる。

Q105 心臓の活動電位の伝播

- 洞房結節に生じた電気的興奮は、刺激伝導系を介して両心室へ伝わる。

- ◆洞房結節で生じた電気的興奮は、左右の心房に放射状に伝わり、房室結節→ヒス束→プルキンエ線維(右脚・左脚)を経て心室筋に伝わる。この伝播経路を刺激伝導系という。
- ◆刺激伝導系のいずれの細胞も自動能を持っているが、洞房結節の発火頻度(70~80回/分)が速いので、他の部分がこれに追従する。もし、上位の組織が長時間停止すれば、下位の組織が補的に発火しペースメーカーの役を果たす。
- ◆房室結節の興奮伝導速度はやや遅い。房室結節の興奮伝導は迷走神経刺激により抑制~阻止され、交感神経刺激で速くなる。房室結節の不応期は心房より長く、ある頻度以上の興奮は心室に伝導されない。
- ◆プルキンエ線維の興奮伝導速度は、心筋の興奮伝導速度より速く、左右の心室筋をほぼ同時に興奮させる(0.03秒)。
- ◆心筋細胞間にはギャップ結合があり、細胞膜がきわめて接近しているため電気抵抗が小さい(電気シナプスQ22)。また、コネクソンチャネルによりK⁺の移動が容易である。病的な状態ではコネクソンが閉じ、伝導速度は低下する。



刺激伝導系の電気的特性

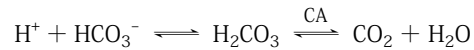
	静止膜電位 (mV)	活動電位持続時間 (msec)	V _{max} (V/sec)	伝導速度 (m/sec)
洞房結節	-40 ~ -60	100 ~ 300	1	0.02
房室結節	-60 ~ -70	200 ~ 300	1	0.05 ~ 0.1
プルキンエ線維	-90 ~ -95	300 ~ 500	500	2 ~ 4
心室筋	-80 ~ -90	200 ~ 400	200	0.5 ~ 1

V_{max}: 脱分極の立ち上がりの最大速度

Q132 尿の緩衝作用 (酸の排泄)

●尿細管は HCO_3^- を再吸収し、 H^+ を排泄することにより、体液 pH を維持している。

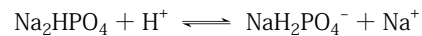
◆尿細管における HCO_3^- の再吸収率は、ほぼ 100% である。近位尿細管では Na^+/H^+ 交換輸送と H^+ ATPase により H^+ が分泌される。分泌された H^+ と原尿中の HCO_3^- が反応し H_2CO_3 が生成され、**炭酸脱水酵素** (近位尿細管の刷毛縁にある) により CO_2 と H_2O に分解される。



CO_2 は拡散し細胞内に吸収される。 HCO_3^- 単独では細胞膜を通過できず吸収されないが、結果的に H^+ が分泌され、 HCO_3^- が再吸収されたことになる。

◆細胞内では CO_2 は再び HCO_3^- となり、 Na^+ とともに血管側に汲み出される。血漿 HCO_3^- 濃度が 28 mEq/l (正常値 24 mEq/l) 以上では HCO_3^- は尿中に排泄され、尿はアルカリ性となる。細胞内 CO_2 濃度が高くなると、 H^+ の分泌が増加する。

◆集合管の主細胞からの H^+ の分泌は、**アルドステロン** により促進される。間質細胞からも H^+ ATPase により H^+ が分泌される。分泌された H^+ は管腔内のリン酸 (HPO_4^{2-}) と反応し、**二塩基性リン酸** (H_2PO_4^-) が生じる (20 ~ 30 mEq/日)。



◆ H^+ は**アンモニア** (NH_3) とも反応し、 NH_4^+ を生じる (30 ~ 40 mEq/日)。 NH_3 は、体液が酸性になると尿細管細胞でグルタミン酸から生成される。 NH_3 は脂溶性であり、細胞内から周囲へ拡散し、アンモニウム塩として排泄される。

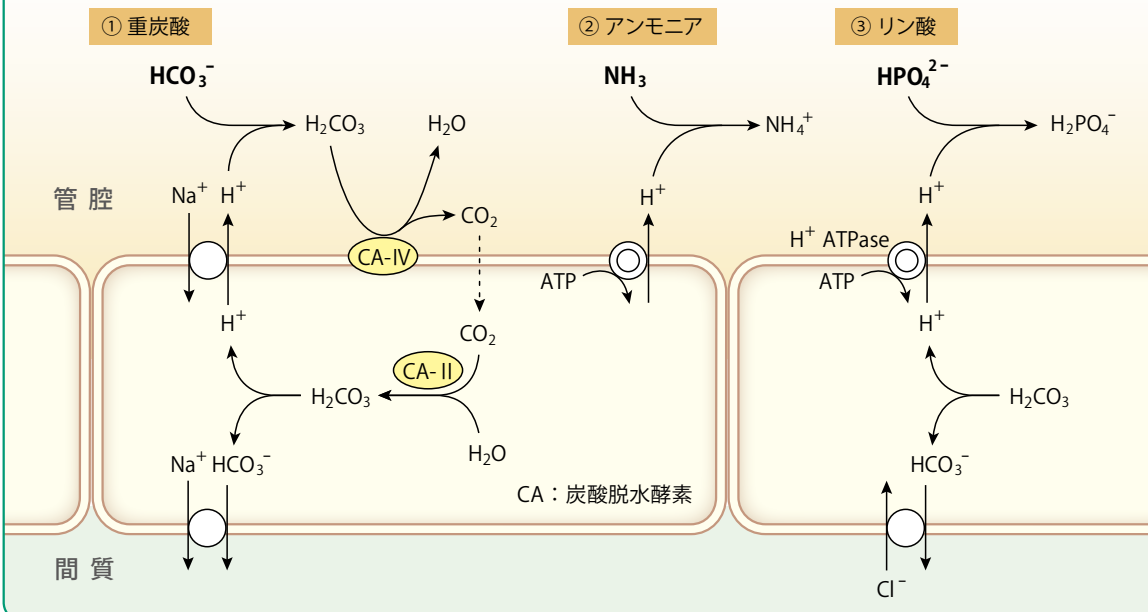
◆尿の pH は通常 6.0 程度であるが、4.5 ~ 8.3 の範囲で変化する。

炭酸脱水酵素

CA-IV : 細胞膜に結合している。
CA-II : 細胞質内にある。

H^+ は、リン酸 HPO_4^{2-} に結合し H_2PO_4^- の形で、あるいはアンモニア NH_3 に結合し NH_4^+ の形で尿に排泄される。逆に言うと、 H^+ の排泄にはリン酸、アンモニアが必要であるとも言える。

H^+ の緩衝物質として重要なものは...



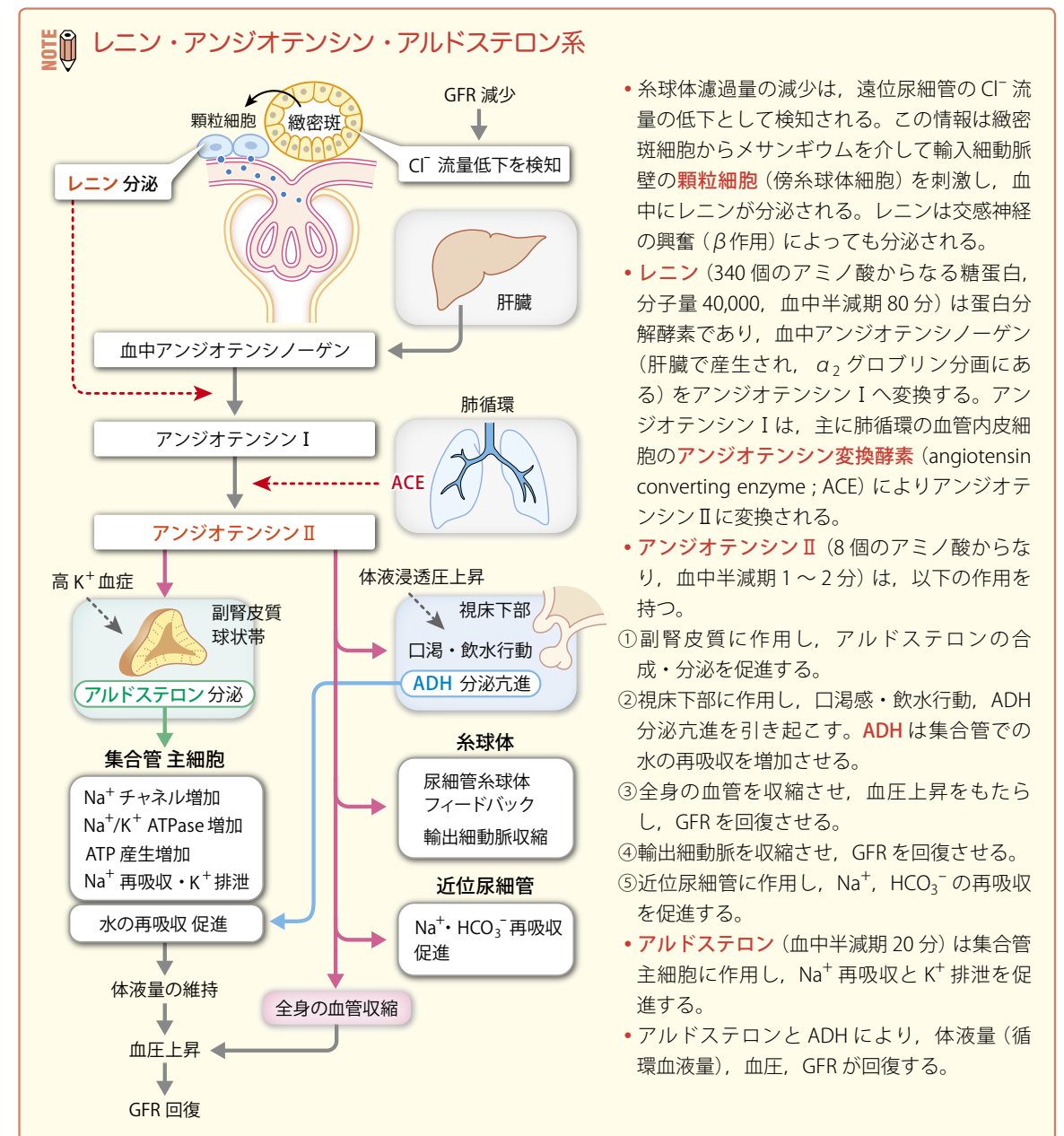
Q133 体液量と体液浸透圧の調節

●体液の量と質 (浸透圧) の変化は、腎の尿生成によって調節される。
●体液量はアルドステロン、浸透圧は ADH により調節される。

◆体液浸透圧の変化は、**抗利尿ホルモン (ADH)** の分泌量を増減させ、尿量が変化する。**浸透圧受容器** は視床下部にあり、血漿および細胞の浸透圧を狭い範囲に維持している (273 ~ 293 mOsm/kg)。273 mOsm/kg 以上では ADH が分泌され、293 mOsm/kg を超えると口渇感が生じ飲水行動が起こる。

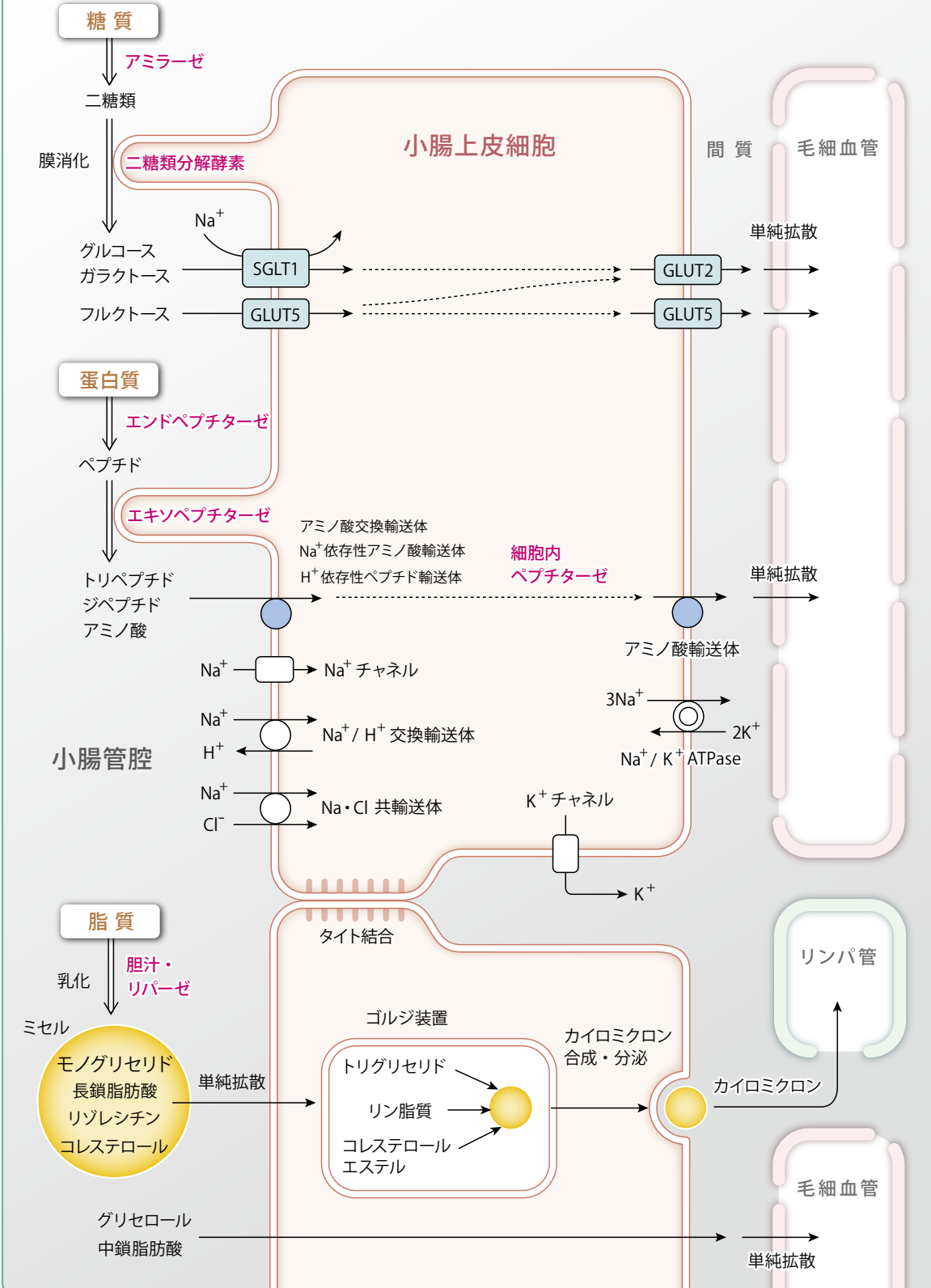
◆体液量の増減は、糸球体濾過量を変化させ、**レニン・アンジオテンシン・アルドステロン系** による調節機構が始動する。

ADH は視床下部の視索上核で産生され、下垂体後葉に送られ、そこで血中に分泌される。☞ Q178



- 糸球体濾過量の減少は、遠位尿細管の Cl^- 流量の低下として検知される。この情報は緻密斑細胞からメサングリウムを介して輸入細胞脈壁の**顆粒細胞** (傍糸球体細胞) を刺激し、血中にレニンが分泌される。レニンは交感神経の興奮 (β 作用) によっても分泌される。
- レニン** (340 個のアミノ酸からなる糖蛋白、分子量 40,000、血中半減期 80 分) は蛋白分解酵素であり、血中アンジオテンシノーゲン (肝臓で産生され、 α_2 グロブリン分画にある) をアンジオテンシン I へ変換する。アンジオテンシン I は、主に肺循環の血管内皮細胞の**アンジオテンシン変換酵素** (angiotensin converting enzyme ; ACE) によりアンジオテンシン II へ変換される。
- アンジオテンシン II** (8 個のアミノ酸からなり、血中半減期 1 ~ 2 分) は、以下の作用を持つ。
 - ① 副腎皮質に作用し、アルドステロンの合成・分泌を促進する。
 - ② 視床下部に作用し、口渇感・飲水行動、ADH 分泌亢進を引き起こす。**ADH** は集合管での水の再吸収を増加させる。
 - ③ 全身の血管を収縮させ、血圧上昇をもたらす、GFR を回復させる。
 - ④ 輸出細動脈を収縮させ、GFR を回復させる。
 - ⑤ 近位尿細管に作用し、 Na^+ 、 HCO_3^- の再吸収を促進する。
- アルドステロン** (血中半減期 20 分) は集合管主細胞に作用し、 Na^+ 再吸収と K^+ 排泄を促進する。
- アルドステロンと ADH により、体液量 (循環血液量)、血圧、GFR が回復する。

三大栄養素の消化・吸収



Q141 蛋白質の消化・吸収

- 蛋白質は小さなペプチドやアミノ酸に分解される。
- 蛋白分解酵素は不活性の前駆体として分泌され、消化管内で活性型に変換される。

蛋白質の消化・吸収

- ◆ 蛋白質はアミノ酸の重合体であり、20種類のアミノ酸で構成されている。食物中の蛋白質は、**エンドペプチダーゼ**（ペプシン、トリプシン、キモトリプシン）、**エキソペプチダーゼ**（腭カルボキシペプチダーゼ、小腸刷子縁のアミノペプチダーゼ）によって消化され、アミノ酸として吸収される。
- ◆ 胃では、HClが蛋白質を変性させ、ペプシンが蛋白質を**ペプチド**に分解する。十二指腸では、トリプシン、キモトリプシン、エラスターゼがペプチドを**オリゴペプチド**に分解する。小腸上皮の微絨毛の細胞膜にはカルボキシペプチダーゼ、アミノペプチダーゼがあり、オリゴペプチドを**ジペプチド**、アミノ酸へと分解する。
- ◆ アミノ酸の吸収は小腸で行われる。中性アミノ酸、酸性アミノ酸、塩基性アミノ酸はそれぞれの輸送体により小腸上皮細胞に吸収される。ジペプチドおよびトリペプチドは、H⁺との共輸送で吸収され、細胞内のペプチダーゼによりアミノ酸に分解される。細胞内のアミノ酸は、側底膜の促進拡散型輸送体により放出され、毛細血管に入り門脈へと流れる。
- ◆ 摂取した蛋白質の大部分は吸収される。糞便中の蛋白質は、腸上皮が剥離したものや腸内細菌に由来する。

ペプチダーゼ

エンドペプチダーゼはペプチド構造体の中間部を切断するものをいい、エキソペプチダーゼは末端（C末端、N末端）からアミノ酸を切り離すものをいう。

アミノ酸・ペプチド・蛋白質

アミノ酸が10個以下のペプチドをオリゴペプチド、100個未満をポリペプチド、100個以上を蛋白質と呼んでいる。

膵酵素の分泌と活性化

- ◆ 膵酵素の分泌はコレシストキニンにより促進される。
- ◆ 蛋白分解酵素は、不活性の前酵素（プロ酵素）として分泌され、消化管内で活性型に変換され機能する。小腸刷子縁にある**エンテロキナーゼ**が、トリプシノーゲンを活性型の**トリプシン**に変換する。引き続いてトリプシンが、キモトリプシノーゲンを**キモトリプシン**に、プロアミノペプチダーゼを**アミノペプチダーゼ**に、プロカルボキシラーゼを**カルボキシペプチダーゼ**に変換する。トリプシンはまた、プロホスホリパーゼをホスホリパーゼ A₂に変換する。

NOTE アミノ酸の種類と略号 (必須アミノ酸: Lys, Val, Leu, Ile, Phe, Trp, Thr, Met)

中性アミノ酸 (電氣的に中性)

アラニン	Ala, A
ロイシン	Leu, L
プロリン	Pro, P
トリプトファン	Trp, W
アスパラギン	Asn, N
チロシン	Tyr, Y
トレオニン	Thr, T
システイン	Cys, C

バリン	Val, V
イソロイシン	Ile, I
フェニルアラニン	Phe, F
メチオニン	Met, M
グルタミン	Gln, Q
セリン	Ser, S
グリシン	Gly, G

酸性アミノ酸 (負の電荷を持つ)

アスパラギン酸	Asp, D
グルタミン酸	Glu, E

塩基性アミノ酸 (正の電荷を持つ)

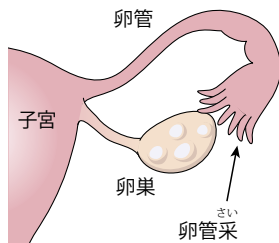
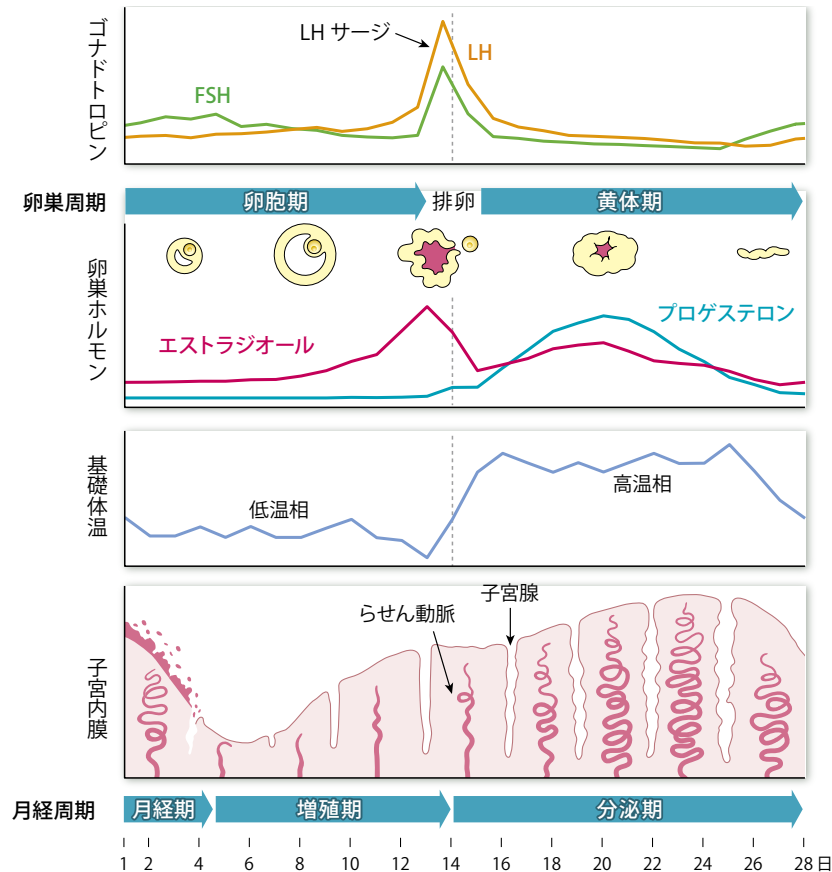
アルギニン	Arg, R
ヒスチジン	His, H
リジン	Lys, K

Q179 女性ホルモンと性周期

- 性腺刺激ホルモンは卵胞を成長させ、排卵を引き起こす。
- FSH ⇒ エストロゲン ⇒ 子宮内膜の増殖
- LH ⇒ プロゲステロン ⇒ 子宮内膜を分泌型へ

性周期

- ◆ 子宮内膜の示す周期的変化を**月経周期**（概ね28日）といい、月経の最初の日を第1日目として数える。
- ◆ 原始卵胞が成長し成熟卵胞になると、顆粒膜細胞が**エストロゲン**を分泌する（**卵巣：卵胞期**）。エストロゲンにより子宮内膜は増殖し、厚みを増す（**子宮内膜：増殖期**）。約2週間で卵胞は破裂し、**排卵**が起こる。
- ◆ 破裂した卵胞の出血は吸収され、**黄体**が形成される（**卵巣：黄体期**）。黄体細胞にはLH受容体が発現し、主に**プロゲステロン**（エストロゲンも）を産生する。プロゲステロンにより子宮腺は分泌液を出し、子宮内膜は浮腫状になり、受精卵が着床するための準備が整えられる（**子宮内膜：分泌期**）。
- ◆ 受精しなかった場合には、黄体は退縮し**白体**となる。プロゲステロン分泌がなくなり、らせん動脈の収縮により子宮内膜は壊死・脱落し、月経となる。受精した場合には、胎盤がホルモン産生を開始するまで、黄体はホルモンを産生し続ける。
- ◆ 分泌期は14日と一定であり、月経周期の変動は増殖期の長さによる。

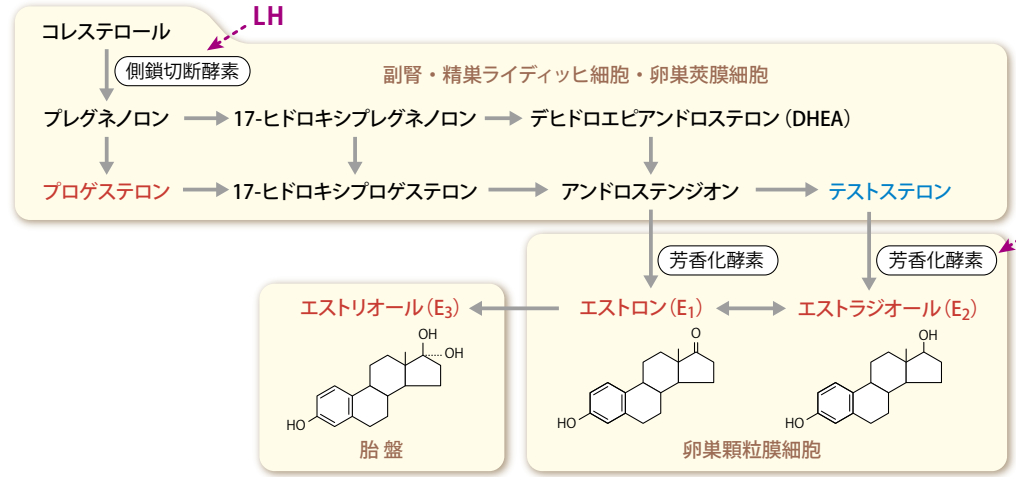
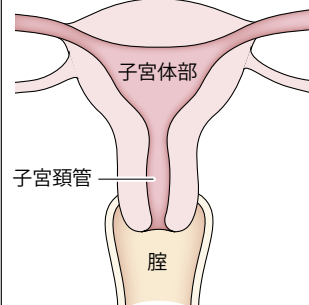


排卵時、卵管の先端部（卵管采）が卵巣を取り囲むため、卵子は腹腔内に落ちずに卵管内に取り込まれる。

月経時にはフィブリン溶解酵素が含まれており、通常、凝血塊はない。

頸管粘液

子宮頸管の分泌液の量と粘稠度は劇的に変化する。分泌量は排卵直前に最大となり、粘稠度が低下する。排卵後はプロゲステロンの作用により粘稠度が増し、頸管の入口をふさぐようになる。



エストロゲン(女性ホルモン)の種類

活性の強い順に**エストラジオール (E₂)**, **エストロン (E₁)**, **エストリオール (E₃)**がある。数字は水酸基(OH)の数を表している。エストラジオールの生物活性はエストロンの10倍である。

エストロゲン ⇒ 二次性徴の発現, 排卵のLHサージ

- ◆ **生合成:** コレステロールを原料に、プレグネノロン、テストステロンを経て合成される。副腎皮質や精巣のアンドロゲン合成経路と一部共通であるが、テストステロンをエストロゲンに変換する**芳香化酵素 (アロマターゼ)**は卵巣に存在する。
- ◆ **生理作用:** ①卵胞の発育促進。②子宮内膜の増殖, 子宮血流の増加, 頸管粘液の分泌促進, オキシトシン感受性の亢進。③二次性徴の発現, 乳腺(乳管)の発達, 皮下脂肪の蓄積。

プロゲステロン ⇒ 受精卵の着床, 妊娠の維持

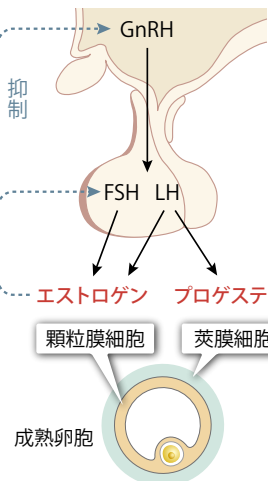
- ◆ エストロゲンと同様に、プレグネノロンを経て合成される。肝臓でプレグナジオールに変化し、グルクロン酸抱合を受け、尿中に排泄される。
- ◆ **生理作用:** ①**基礎体温**の上昇, ②子宮内膜を分泌型に変える, ③頸管粘液の粘稠度を増加, ④オキシトシン感受性の低下, ⑤乳腺(腺房)の発達。

ゴナドトロピン

性腺刺激ホルモン。具体的にはFSHとLHをさす。

LH-RH

luteinizing hormone-releasing hormone. GnRHの別名。



分泌調節

- ◆ **ゴナドトロピン放出ホルモン gonadotropin releasing hormone ; GnRH** は10個のアミノ酸からなるペプチドで、視床下部から分泌され、下垂体門脈を通って下垂体前葉に達する。血中半減期が2〜3分と短く、パルス状に分泌され、その分泌頻度でFSHとLHの分泌を調節している。
- ◆ 下垂体のゴナドトロピン分泌細胞はGnRHに応じて、**卵胞刺激ホルモン follicle stimulating hormone ; FSH** (分子量35,000, 血中半減期3時間)と**黄体形成ホルモン luteinizing hormone ; LH**(分子量29,000, 血中半減期30分)を分泌している。
- ◆ FSHは卵胞の発育を促し、LHとともに卵胞を成熟させ、エストロゲン分泌を促進する。卵胞の顆粒膜細胞では、FSHにより活性化された芳香化酵素が、テストステロン(LHが作用して顆粒膜細胞で産生される)をエストロゲンに変換する。一方、エストロゲンは顆粒膜細胞のFSH受容体を増加させる。インヒビンは顆粒膜細胞から分泌され、下垂体のFSH分泌を抑制する。
- ◆ GnRHの分泌は、通常はエストロゲンとプロゲステロンによる負のフィードバックにより制御されている。しかし、高濃度のエストロゲンが長時間作用すると正のフィードバックに切り替わり、GnRHサージを生じ、**LHサージ**が引き起こされる。LHサージによりプロゲステロンが増加し、卵胞壁が融解・菲薄化し、排卵となる。