

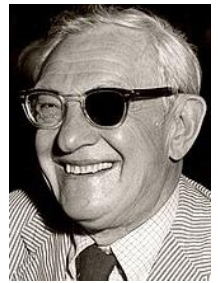


ドパミンの薬理学 (1)

ドパミンの合成と代謝、調節

<https://l-hospitalier.github.io>

2020. 10



Julius Axelrod

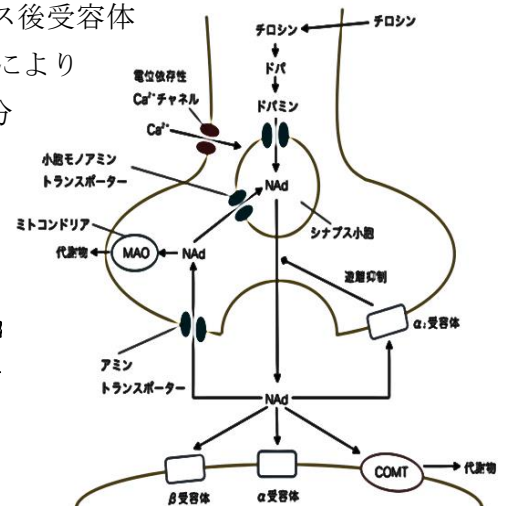
アクセルロッドは若い時、実験中の爆発で左目を失った。カテコラミン系の神経伝達におけるモノアミンの再利用の研究で1970年ノーベル賞。COMTも彼の発見(1957年)

感染対策の基礎知識

#258

【ドパミン】はアミノ酸1個のモノアミン神経伝達物質で、セロトニン、ノルアドレナリン、アドレナリン、ヒスタミンもモノアミン。交感神経末端やクロム親和性細胞でチロシンが①チロシンヒドロキシダーゼ (TH) で水酸化されるとドパミン前駆物質のL-ジヒドロオキシフェニルアラニン (L-DOPA) となる。L-DOPAは②芳香族L-アミノ酸デカルボキシラーゼ (脱炭酸酵素) でドパミンとなり③ドパミンβ水酸化酵素でノルアドレナリン (NA) になる。④副腎髄質のクロム親和性細胞でフェニルエタノールアミンN-メチルトランスフェラーゼ (PNMT) でCH₃が付加されるとアドレナリン。【代謝】モノアミンのアミノ基をアルデヒドに酸化するモノアミン酸化酵素 (monoamine oxidase) MAOはモノアミン作動性神経細胞およびグリア細胞に発現し、細胞内ミトコンドリア外膜に局在する。MAO-A (脳と末梢) と MAO-B (CNS に集中) があり MAO-A はセロトニン、NA、ドパミン、MAO-B はドパミン処理が主。MAO-A 阻害はワインやチーズ、チョコレート、ココアのチラミン (Tyramine; 4-hydroxyphenylethylamine) を不活化できず中毒 (高血圧発作) を起こす。シナプス間隙のカテコラミンはカテコール-O-メチル基転移酵素 (catechol-O-methyl transferase) COMT で代謝、カテコール基のメタ位の水酸基にメチル基を転移させる。COMT は脳、肝、腎、心臓に豊富に存在、カテコールアミン作動性神経細胞内に発現する。可溶性画分に存在するもの膜結合型があり、シナプス前と後の両方で作用する。【末梢作用】ドパミンは内因性の交感神経作動性で低用量では腎、腸管のβ2受容体刺激で血管拡張、心収縮性を高め、高用量では末梢血管のα1受容体^{*1}刺激で血管収縮 (血圧維持) にはたらく。MAOにより速やかに分解されドパミンβヒドロキシラーゼで不活化、腎から排泄される。ドパミンの作用は複雑だが敗血症やアナフィラキシー・ショックの循環維持に臨床で広く使用される。しかし心原性の循環不全に対しては頻脈や心室性不整脈を起こしにくいβアゴニストのドブタミンやPDE阻害剤 (ミリルノンなど) が検討されている。【中枢作用】ドパミンは小胞モノアミントランスポーター (vesicle monoamine transporter VMAT) で小胞内に貯蔵。刺激でCa²⁺依存性に小胞が細胞膜に接近、癒合してシナプス間隙にドパミンを放出。シナプス前自己受容体 (α2受容体) は放出量を制御、シナプス後受容体は7回細胞膜貫通型G蛋白共役受容体でcAMP産生への効果によりD1クラス (D1, D5) とD2クラス (D2, D3, D4) の計5種類に分類される。シナプス間隙のドパミンは、ドパミントランスポータ (DAT) でニューロンに再吸収、残りはMAOとCOMTで処理、最終的にホモバニリン酸 (HVA) になる。

*1α1受容体はα1A~α1C、α2はα2A~α2Dまでである。α2受容体 (ドパミンで受容体も) は交感/副交感神経の終末のシナプス前にありシナプス間隙に放出されたで興奮する自己受容体。リガンド放出を抑制するネガティブフィードバックを形成。クロニジン (カタプレス) はα2受容体刺激でカテコラミン分泌を抑制する降圧剤。



MAO: モノアミン酸化酵素

COMT: カテコール-O-メチルトランスフェラーゼ

