

セロトニン (5-HT) *

— serotonin (5-hydroxytryptamine) —

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

2019.2

感染対策の基礎知識

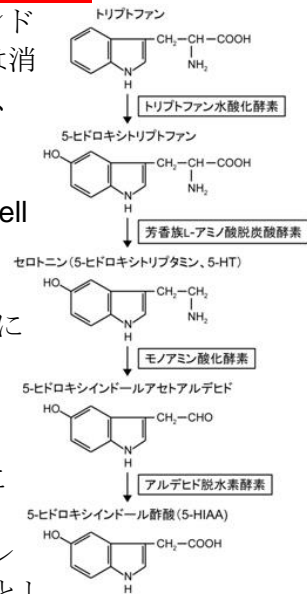
#179

【セロトニン】はベンゼン環 (6 員環) とピロール環 (5 員環) が縮合したインドールエチルアミン。自然界のバナナ、トマトや有毒植物に広く存在。動物では消化管に 90%、血小板に 8%、脳に 1~2% が存在^{*1}。1948 年 Rapport (米) が発見、Sero- (血清中) tonin (収縮物質) と命名された。1~2% の脳内神経伝達物質としての働きは極めて興味深く幻覚、気分、意欲など広範な精神活動に影響がある。1938 年には既に Erspamer (伊) が腸の**クロム親和性細胞 (entero- chromaffin cell EC 細胞)** から平滑筋収縮物質 (エンテラミン) を分離、後に 2 つは同一物質

(5-hydroxytryptamine) と判明。セロトニンは腸の **EC 細胞** でトリプトファンから合成され、血小板で運ばれる。脳血液関門 (BBB) は通過しないので食事による精神活動への影響はない。中枢神経のセロトニンは神経内で合成される。

【代謝】はカテコラミンと同様モノアミンオキシダーゼ (MAO) による^{*2}。MAO により脱アミノ化、次いでアルデヒド・デヒドロゲナーゼ (ALDH) により 5 ヒドロキシインドール酢酸 (5-HIAA) になり、5-HIAA は尿中に排泄。MAO にはタイプ A、B があり 5-HT は NA と同じ MAO_A で代謝。MAO インヒビターは 5-HT 濃度上昇により**セロトニン症候群**をおこすことがある。以前よりあるセレギリン (エフピー) は (ドパミンを基質とする) MAO_B 阻害薬。MAO_A 阻害薬として半減期 6 時間の **Reversible inhibitors of monoamine oxidase type-A, RIMA** (モクロベミド) が抗鬱剤として注目されている (日、米は不認可)。リタリンやセレギリンとの併用は容易にセロトニン症候群を起こし危険。チーズ等チラミンを含む食物は危険な高血圧を発生^{*3}。【セロトニン症候群】脳内セロトニン濃度の上昇により ①高体温、発汗、高血圧、下痢、頻脈、緊張などの自律神経症状 ②ミオクローヌス、振戦、アカシジア (静座不能)、反射亢進など神経・筋症状 ③興奮、混乱、錯乱、昏睡など精神症状を伴う症候群で **SSRI**^{*4}を MAO 阻害薬、デキストロメトルフアン (メジコン)、スマトリプタン (冠疾患禁忌の頭痛薬、5-HT_{1B,1D}) と併用したときに起きやすい。また抗鬱に使うセント・ジョンズ・ワート (西洋弟切り草) の過剰摂取でも起きる。症状は悪性症候群 (サンドローム・マラン) と酷似するので鑑別に注意。 **ケタンセリン**

(5-HT₂ 阻害) が第一選択だが日本にはないのでフェノチアジン類似の抗ヒスタミン剤ペリアクチン (シプロヘプタジン、5-HT₁₋₇、M₁₋₅、D₁₋₃、H_{1,3,4} の広範な各種受容体阻害剤) を使用。 **EC 細胞** 由来の悪性度の低い悪性腫瘍が産生する高セロトニン血症が**カルチノイド症候群**、長びくと心内膜組織の繊維増殖で房室伝導障害がある。 **ミルタザピン** (ノルアドレナリン・5-HT のアゴニスト) と **SNRI**^{*4} 特にベンラファキシン (イフェクサーSR) の併用は**カリフォルニア・ロケット**と呼ばれ、**賦活症候群**^{*5} (activation syndrome) や**セロトニン症候群**がおきやすい。【脳内セロトニン】5-HT は松果体に多くメラトニンの前駆物質。メラトニンは脳血液関門を容易に通過。動物のメラトニン血中濃度には日内変動があり青い光でメラトニン産生は抑制され、動物の睡眠-覚醒周期に関係すると考えられてきた。視床下部のメラトニン受容体 (MEL-R) に作用し、この部分の破壊実験は日周期が破綻する。FDA はメラトニンをサプリメントに指定、直接的催眠作用はない。【末梢セロトニン受容体】5-HT₁ は脳血管収縮、血小板表面の 5-HT₂ も基本的に血管収縮で血小板凝集を引き起こす (阻害剤アンブラグ)。一方骨格筋と心筋では内皮細胞の NO の働きで拡張も。心血管系 5-HT₃ 受容体は化学受容器反射あるいは下壁梗塞に伴う Bezold-Jarish 反射として知られる (迷走神経を介する) 徐脈と血圧低下。胃腸と延髄の嘔吐中枢の 5-HT₃ 受容体は阻害薬オンダンセトロン (ゾフラン) で遮断され強力な制吐作用で抗癌剤による嘔吐の抑制に有効。消化管神経系の 5-HT₄ 受容体は胃腸の平滑筋収縮で蠕動促進。シサプリド (アセナリン) は危険な QT 延長と不整脈のためモサプリド (ガスモチン) に替られた。



* セロトニンは「幸福ホルモン」ではない。^{*1}5-HT はげつ歯類で肥満細胞にもあるがヒトはない。^{*2}セロトニンのインドール環はカテコール環と違い COMT (カテコラミン O メチルトランスフェラーゼ) は関与せず。^{*3}MAO_A はノルアドレナリンやセロトニンを分解、MAO_B は細胞外でドパミン、チラミンを分解。^{*4}MAO 阻害剤、COMT 阻害剤に共通。^{*5}selective serotonin / serotonin & norepinephrine - reuptake inhibitor^{*5} 不安、焦燥、不眠、躁、自傷、自殺など。