



GABA 受容体

バルビタールとベンゾジアゼピン

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

2020. 9

感染対策の基礎知識

#256

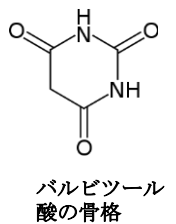
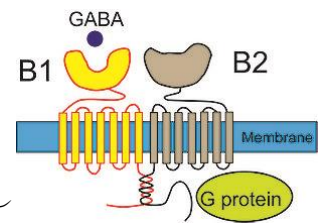
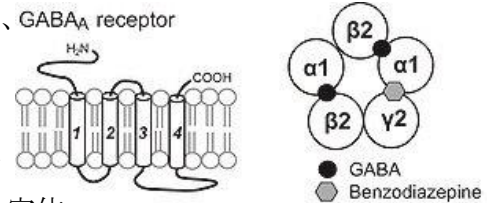
【GABA 受容体】は中性アミノ酸の γ アミノ酪酸 (gamma-amino butyric acid) を生理的なリガンドとする神経系の抑制システム。イオンチャネル型の $GABA_A$ 受容体と代謝型の $GABA_B$ 受容体がある。 $GABA_A$ 受容体^{*1} はシナプス後部にあり 5 個の 4 回膜貫通型サブユニットから構成され、サブユニットは α (1~6)、 $GABA_A$ receptor β (1~3)、 γ (1~3) と δ 、 ϵ 、 π 、 θ の 16 種が同定されている。

活性化は細胞内への Cl^- イオン流入をふやして過分極を起こし興奮閾値を上昇させる。 $GABA_A$ 受容体にピクロトキシンを結合させて作用を阻害すると全身性の痙攣をおこす。 $GABA_A$ 受容体

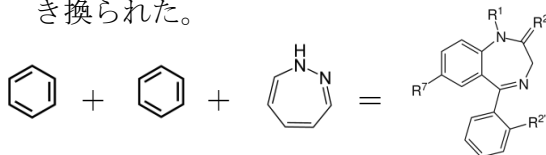
は中枢型ベンゾジアゼピン受容体^{*2} と複合体を形成。 BZ 受容体活性化での

$GABA_A$ 受容体への結合を増強する (右図)。 $GABA_B$ 受容体はバクロフェンで活性化される B1、B2 のヘテロ 2 量体で、おそらく K^+ 透過性を増加、 Ca^{2+} 透過性を抑制する G 蛋白と機能的に共役し (右図と #226 「G 蛋白共役受容体と受容体型チロシンキナーゼ」参照)、アデニル酸シクラーゼを抑制してサイクリック AMP 濃度を下げ、過分極を起こしシナプス前性に抑制作用を示す。

【バルビタール】は $GABA_A$ 受容体のピクロトキシン結合部位に結合して塩素チャネルを開き過分極により抑制作用を示す。 【ベンゾジアゼピン, BZ】はベンゼン環とジアゾピン環が結合したもので本来の生理的なリガンドである GABA の作用を増強するので GABA 濃度の低い時は効果が弱く、バルビタールより安全性が高い。抗不安薬、鎮静剤、睡眠薬、筋弛緩薬、抗てんかん薬などのバルビタールの用途は全て BZ に置き換えられた。

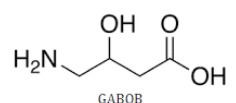
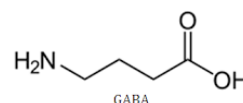


バルビタール酸の骨格



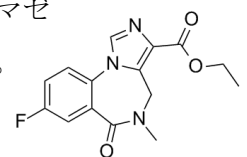
左からベンゼン環、ベンゼン環、ジアゼピン環。右端はベンゾジアゼピン環

【GABA 輸送体、GAT】は Na^+/Cl^- 依存性の細胞膜輸送タンパク質。 GAT-1、-2、-3 とベタイン/GABA transporter (BGT-1) があり、神経終末から放出された GABA を再び神経終末あるいはアストロサイトに取り込み再利用する。 GAT-1 は中枢神経、-2 は脳の上皮細胞、-3 はアストロサイトにある。 GAT-1 阻害薬チアガビン



ン tiagabin (ガビトリル) が開発され新規作用機序の抗癲癇薬として期待されたが、色素異常、視力障害などの副作用で撤退。 GABOB (β -hydroxy-GABA) や GOBAB (γ -hydroxy- β -aminobutyric acid) は GABA 類似 (上図)。 【BZ 拮抗薬 フルマゼニ

ル (アネキセート)】バルビタールと違い BZ には拮抗薬がある。当直で BZ による自殺未遂の救急車が来るとよくアネキセート 0.5 mg を 1~2A 点滴した。フルマゼニルは $GABA_A$ 受容体の親和性が高く BZ の鎮静作用に拮抗、5 分で効果がある。半減期 1 時間で全ての BZ より短い。見ていないとまた落ちているので反復使用。鎮静作用に拮抗するが呼吸抑制への拮抗作用は期待できない^{*3}。



フルマゼニル (アネキセート)

^{*1} エチルアルコールも $GABA_A$ 受容体に作用し Cl^- 流入増加、NMDA 受容体のグルタミン酸興奮伝達を抑制。慢性では $GABA_A$ 受容体サブユニット構成の変化、NMDA 受容体のアップレギュレーション (DE Golan「臨床薬理学 3 版」p204)

^{*2} 末梢型 BZ 受容体についての情報は少ない。 ^{*3} Katzung「薬理学 9 版」p397,