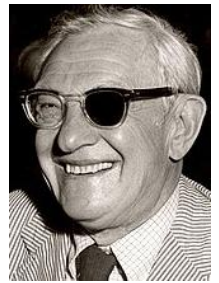




ドパミンの薬理学（1）

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

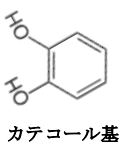
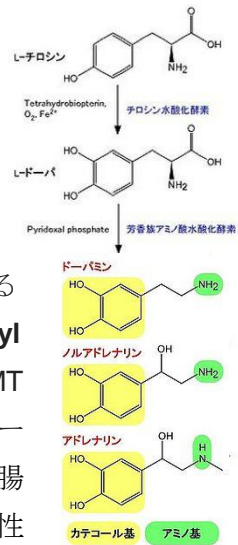
2020. 10



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リガンド再利用の研究で1970年ノーベル賞。

COMT も彼の発見（1957年）

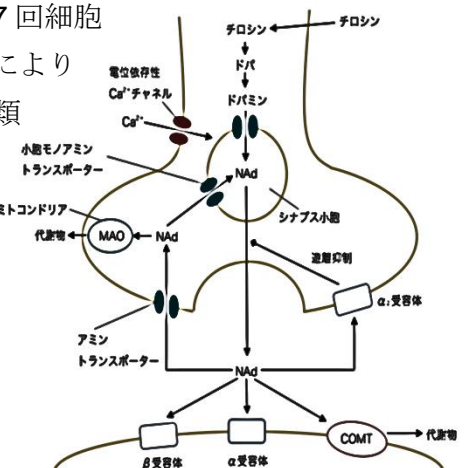


感染対策の基礎知識

#258

【ドパミン】はアミノ酸1つ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、ヒスタミンなども。ドパミンはノルアドレナリン、アドレナリンの前駆物質で、カテコール基（右図黄色）を持つのでカテコールアミンと言う。統合失調症の陽性症状（幻覚、妄想）は中脳辺縁系～基底核ニューロンのドパミン過剰で起きるという「ドパミン仮説」がある。アンフェタミン等の覚醒剤はドパミン作動薬で統合失調症に似た幻覚を示すが、感情鈍麻や疎通性障害など陰性症状は説明できない。クロルプロマジンなどドパミン拮抗薬は統合失調症に一定の効果を示す。またドパミン拮抗薬がパーキンソン症状の副作用を起こすことから、ドパミン欠乏がパーキンソン病の原因と予想され、脳血液関門を通過するドパミンの前駆体 L-DOPA やアゴニストの麦角アルカロイドがパーキンソン病に使用され、こちらも一定の成果を上げた。【代謝】モノアミンのアミノ基をアルデヒド基に酸化するモノアミン酸化酵素 (monoamine oxidase) MAO はミトコンドリア外膜に局在し、細胞内のドパミンおよびノルアドレナリン（再取込みされたものを含む）の分解に関与。MAO には MAO-A と MAO-B があり、別の遺伝子によりコードされている。MAO-A と MAO-B 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ているが、発現量は細胞種により異なる。カテコール-O-メチル基転移酵素 (catechol-O-methyl transferase) COMT は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 は腎臓や肝臓に豊富だがカテコールアミン作動性神経細胞内に発現し、シナプス後ニューロンで作用する。【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、腸管の血管床の D1 受容体刺激で末梢血管を拡張、中等量では $\beta 1$ 受容体刺激で心収縮性を高め、 $\beta 2$ 受容体刺激で血管拡張、高用量では末梢血管での $\alpha 1$ 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ドブタミンや PDE 阻害剤（ミルリノンなど）が検討されている。【中枢作用】ドパミンはニューロンの細胞質でチロシンから合成され（右上図）次いで小胞モノアミントランスポーター (vesicle monoamine transporter VMAT) により小胞内に貯蔵される。ニューロンが刺激されると Ca^{2+} 依存性に小胞が細胞膜に接近癒着してシナプス間隙にドパミンが放出される。シナプス前自己受容体 ($\alpha 2$ 受容体) はリガンド分泌量を制御し、シナプス後受容体は 7 回細胞膜貫通型 G 蛋白共役受容体でサイクリック AMP 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 種に分類される。シナプス間隙に残ったドパミンは、ほとんどがドパミン (アミン) トランスポーター (DAT) でニューロンに再吸収され、残りは細胞内ミトコンドリア酵素の MAO や COMT で分解される。(→続く)

^{*1} $\alpha 1$ 受容体は $\alpha 1A \sim C$ 。 $\alpha 2$ は $\alpha 2A \sim D$ がある。 $\alpha 2$ 受容体（ドパミンでは D₂₅ 受容体）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リガンドで興奮する自己受容体。興奮でリガンド放出を抑制しネガティブフィードバックを形成。



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