



ドパミンの薬理学 (2)

カテコラミン作動性受容体

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

2020. 10



Sir James Whyte Black, MD

スコットランドの医師、薬理学者。英ICI(アストラ・ゼネカ)在籍中の1962年 β 遮断薬propranololを開発、GSK(グラクソ・スミス・クライン)では1964年ヒスタミンH2ブロッカー、シメチジンを開発、心不全と消化管潰瘍の治療を一変させた。1988年ノーベル生理学医学賞

感染対策の基礎知識

#259

【モノアミン】アミノ基(右図緑色)を1つ持つモノアミンのうちドパミン、ノルアドレナリン、アドレナリンはカテコール基(右図黄色)を持つのでカテコールアミンと言う。ノルアドレナリン(NA)はドパミンに水酸基が付加されたもの。副腎髄質クロム親和性細胞でアドレナリンに合成され交感神経では主要な神経伝達物質としてノルアドレナリンを産生する。心血管系のカテコラミン α 、 β 受容体のリガンドでもあるが、セロトニンとともに鬱病、躁うつ病など気分障害にも関係。【カテコラミン作動性の交感神経系】はコリン作動性の副交感神経系と共同して自律神経系を形成、生体のホメオスタシスに寄与する。①カテコラミン受容体の $\alpha 1$ アドレナリン受容体刺激は血管平滑筋、泌尿器平滑筋の収縮、腸管平滑筋の弛緩、心筋収縮の上昇、肝におけるグリコーゲンの分解などを引き起こす。② $\alpha 2$ 受容体はシナプス前ニューロンとシナプス後の細胞にあり、前者は自己受容体でカテコラミンの量をネガティブ・フィードバックで制御、後者は膵 β 細胞や血小板に存在、インスリン分泌抑制や血小板凝集を起こす。 β 受容体には $\beta 1$ ~ $\beta 3$ があり① $\beta 1$ 興奮は心収縮性の上昇と頻脈、房室伝導時間短縮を起こし、腎傍糸球体細胞に働いてレニン分泌。② $\beta 2$ 受容体は平滑筋を弛緩させ気管の拡張を起こし、肝や骨格筋ではグリコーゲンを分解して血糖を上昇。グリコーゲン・フォスホオリラーゼなどの活性化や細胞内リン酸化は血清 K^+ の細胞内に取り込みを促進(高 K 血症に $\beta 2$ 刺激製剤吸入がある)。③ $\beta 3$ 受容体は脂肪細胞に発現、 $\beta 3$ 刺激は脂肪分解を促進する。日本では $\beta 3$ アゴニストのミラベグロン(ベタニス)が過活動膀胱の治療薬として認可されたのが最初の $\beta 3$ 刺激剤。 $\beta 2$ 刺激剤はカテコラミン分泌を抑制する降圧剤としてクロニジン(カタプレス)と $\beta 2$ アゴニストの α メチルドパ(アルドメット)が認可。アドレナリンやノルアドレナリンは本来のカテコラミン受容体のリガンドだがドパミンも高めの濃度でリガンドとして働く(#258にドパミン点滴の効果。脳血液関門を通過しないので中枢作用は無い)。【交感神経系遮断剤】ラウオルフィア(インド蛇木)の根に含まれるレセルピンはVMATの作用を阻害してシナプス前ニューロンでモノアミン(ノルアド)の小胞への流入を阻止。モノアミンが枯渇すると交感神経が遮断され血圧低下、徐脈など起きるが、かなりの割合で鬱になる。犬の腹腔内にレセルピンを反復投与して作成した慢性的モノアミン枯渇状態のchronically reserpinized dogでは循環動態が不安定で、威嚇や驚愕で低血圧ショック状態となり時に死亡する。本格的な競合的阻害剤

(competitive inhibitor)は α 遮断剤phenoxybenzamineが1950年代、 β 遮断剤propranolol(インデラル)は1964年の開発。【 β 遮断剤の受容体 subtype に対する選択性】心不全の治療に低用量の β 遮断、特に $\alpha 1$ 、 $\beta 1$ 、 $\beta 2$ ($\beta 1$ の1/7)を遮断するカルベジロール(アーチスト)の成績が良く、心不全の β ブロッカー治療がroutineになった(以前は禁忌、危険もあり循環血液量を減らしてから開始するなどの注意が必要)。カルベジロールは気管支喘息に禁忌だがアテノロール(テノーミン)とビソプロロール(メインテート)には $\beta 1$ 選択性があり(製薬会社のキャッチフレーズとロビー活動の成果で)慎重投与。受容体のsubtypeの選択性は動物実験では定量は困難。英国の薬理書(2016)では「選択的 $\beta 1$ 受容体遮断薬は低用量でも重篤な気管支喘息悪化($\beta 2$ に対する遮断作用)を引き起こす。それを忘れたり無視した医師にかかれば、患者は死に至る」^{*1}と記述。選択的 $\beta 1$ 遮断剤に $\beta 3$ 遮断作用があると脂肪分解を抑制、肥満の原因になる。

^{*1} ローレンス「臨床薬理学」p371。 医師は「薬屋が言う通り慎重投与した!」。薬屋(薬理学者)は「事故は医師の責任!」。これは製薬会社のパンフか教科書かの違い。この世界はファッションで小生も臨床のジギタリスの効果に疑問を持ち研究の世界へ。最初に試したのは、教科書にあるジギは有効か? ラット乳頭筋の酸素バブリング標本では有効だったが犬血液灌流乳頭筋標本では収縮増強は見られず。いつの間にかジギは臨床の場から消滅した。

