#258



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。 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 ベル賞。 COMT も彼の発 見(1957年)

ノルアドレナリン

カテコ

カテコール基

【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 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) 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 の分解に関与。 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β1受容体刺激で心収縮性 を高め、 β **2** 受容体刺激で血管拡張、**高用量**では末梢血管での α **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(ミリルノンなど) 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

(α2 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 (**DAT**) でニューロンに再吸収され、 ミトコンドリア・ 細胞内ミトコンドリアの MAO/COMT で分解。(→続く)

 $^{11}\alpha$ 1 受容体は α 1A \sim α 1C、 α 2 は α 2A \sim α 2D まである。 α 2 受容体(ドパミンでは D 2S 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リガンド 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 受容体を刺激してカテコラミン分泌を抑制する降圧剤。



ドパミン

トランスポータ

MAO:モノアミン酸化酸素 COMT: カテコール-O-メチルトランスフェラーゼ