



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



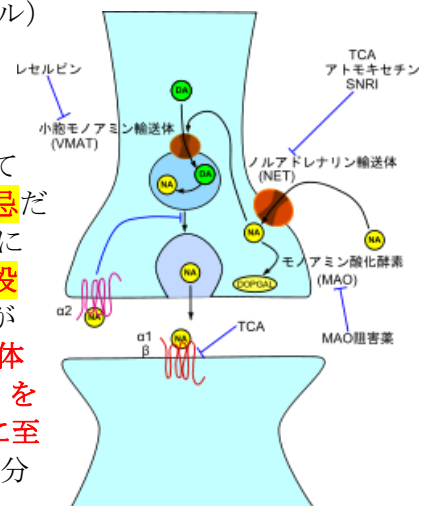
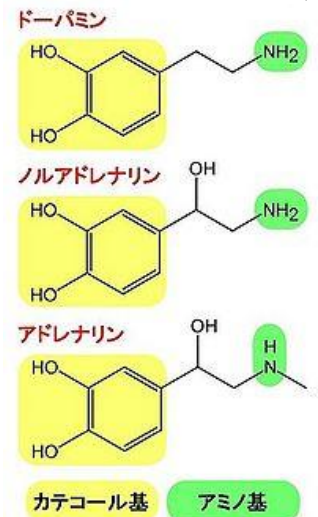
Sir James Whyte Black, MD

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

アミノ酸を1つ(右図緑色)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で副腎髄質クロム親和性細胞ではアドレナリンが合成され、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わる。**【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α1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、心筋西肅清の上昇、肝におけるグリコーゲンの分解などを起こす。②α2受容体はシナプス前ニューロンと後シナプス細胞にあり、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、インスリン分泌の抑制や血小板凝集を起こす。β受容体にはβ1~3があり①β1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、腎傍系球体細胞に働いてレニンを分泌させる。②β2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値を上昇させる。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。③β3受容体は脂肪細胞に発現しており、β3受容体刺激は脂肪分解を促進する。日本ではβ3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β3刺激薬。β2刺激薬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でドパミン点滴の効果を記述。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)の小胞への流入を止める。モノアミンが枯渇すると交感神経が遮断され血圧の低下、徐脈などが起きるがかなりの割合で鬱状態になる。犬の腹腔内にレセルピン反復投与して慢性的にモノアミンの枯渇した**chronically reserpinized dog**を作成すると循環動態が不安定となり、脅かしたりすると低血圧ショック状態となり死亡したりする。本格的な競合的α遮断剤phenoxybenzamineは1950年代、β遮断剤propranolol(インデラル)は1964年の開発。**【β遮断剤の受容体に対する選択性】**心不全の治療に低用量のβ遮断、特にα1、β1、β2(β1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ブロッカー治療が日常的におこなわれる(危険もあり循環血液量を減らしてから開始などの注意が必要)。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β1選択性があり(製薬会社のキャッチフレーズの効果か)**慎重投与**となっている。受容体の選択性は動物実験では定量困難でβ1が強いのか弱いのか程度。英国の薬理書(2016)では「**選択的β1受容体遮断薬は低用量でも重篤な気管支喘息悪化(β2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**」の記述あり^{*1}。選択的β1遮断剤にβ3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, 医者は「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」。薬屋のパンフか教科書の違い。この世界はファッションで小生もジギタリスを臨床で経験、研究の世界へ。まず試したのは臨床の疑問、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。そのうち、いつの間にかジギは臨床の場から消滅。