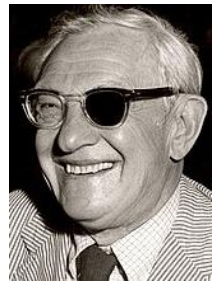




ドパミンの薬理学（1）

<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）

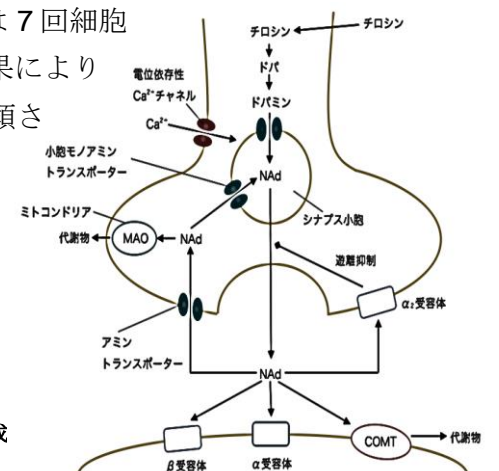
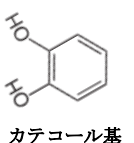
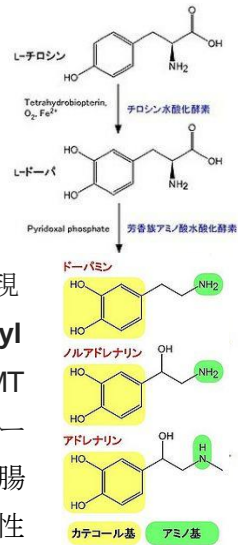
感染対策の基礎知識

#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は（幻覚、妄想）は中脳辺縁系~基底核のニューロンのドパミン過剰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などを示すが、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-methyltransferase) 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、β2受容体刺激で血管拡張、**高用量**では末梢血管でのα1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Ca²⁺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）

*α1受容体はα1A~C。α2はα2A~Dある。α2受容体は交感/副交感神経の終末、つまり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。Ca²⁺チャネルを開きににくし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



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