



セロトニン (5-Hydroxytryptamine)

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

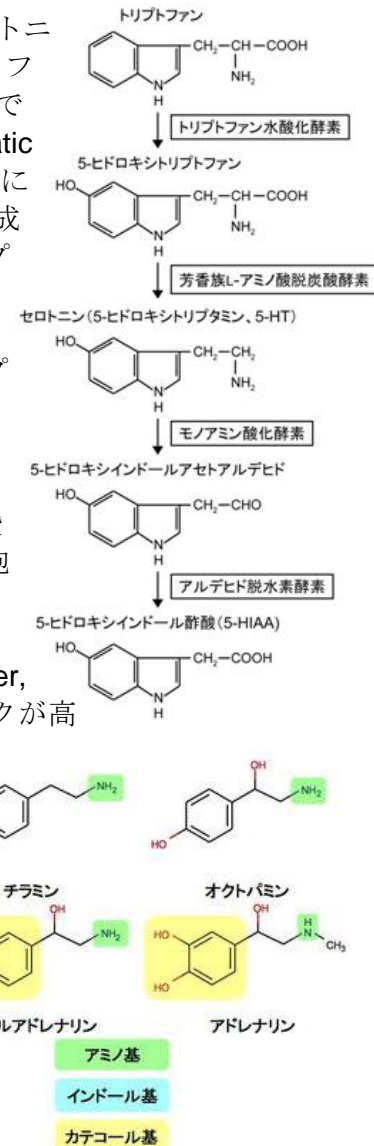
2020. 10

感染対策の基礎知識

#261

【セロトニンの合成と調節】モノアミンにはカテコール基を持たないセロトニン (5-HT) やヒスタミンもあり、やはり重要な神経伝達物質。トリプトファンがトリプトファン水酸化酵素 (tryptophan hydroxylase TPH) の作用で 5-hydroxytryptophan に変換、次いで芳香族 L-アミノ酸脱炭酸酵素 (aromatic L-amino acid decarboxylase) が 5-hydroxytryptamine (セロトニン 5-HT) に変換。これらの酵素はセロトニンニューロン細胞にくまなく存在。合成された 5-HT は特異性の少ない VMAT (小胞モノアミン輸送体) で前シナプスの小胞内に移動後小胞は細胞膜に融合、シナプス間隙に放出される (レセルピンは VMAT 阻害で 5-HT 移動も阻害)。5-HT とノルアド (NA) の濃度は自己受容体 (5-HT_{1B}、 α_2) でセンスされて制御される。シナプス間隙の 5-HT は特異性の高い serotonin transporter (SERT) で再吸収。NA は noradrenaline transporter (NAT)、DOA は dopamine transporter (DAT) が再吸収。5-HT は細胞内ミトコンドリアの MAO で 5-ハイドロキシインドールアセトアルデヒド、次いで 5-ハイドロキシインドール酢酸 (5-hydroxyindole acetic acid 5-HIAA) となり不活性化、尿に排泄。細胞外では COMT が分解するが中枢神経系では末梢ほど重要でないといわれる。

【モノアミン仮説】気分障害は大 ('主要な'の意) 鬱病性障害 (major depressive disorder, MDD≡鬱病) と双極性障害 (bipolar affective disorder, BPAD≡躁鬱病) に分けることが多い (DSM-5)。BPAD は遺伝性リスクが高く、MDD ではストレスや神経病変など環境因子の影響が強いとされる。FDA はセロトニン欠乏が鬱病の原因であるという製薬会社の広告に警告。モノアミン仮説では中枢ニューロンのシナプス間隙のモノアミンのレベル異常が気分障害の原因という仮説。1956 年イミプラミン、イプロニアジド (抗結核剤、肝障害で撤退) の抗鬱作用が偶然発見され、前者が COMT (カテコール-O-メチル転移酵素 catechol-O-methyl transferase) 阻害作用、後者にノルアドレナリン・セロトニン再取り込み作用があることから鬱がモノアミン神経伝達物質の低下で起きるというモノアミン仮説が提起された。しかしモノアミンレベル上昇から抗鬱作用発現まで 2 週間を要する、5-HT のみに特異的な例や NA に特異的な例もあり、説明のつかないことも多いが初期の 3 環系抗鬱剤 (tricyclic antidepressants, TCA) がノルアドとセロトニン再吸収を阻害して抗鬱作用を発揮したことから注目され、TCA の抗コリン、鎮静作用を抑えるため、四環系、選択的セロトニン再取り込み阻害薬 (SSRI)、セロトニン・ノルアドレナリン再取り込み阻害薬 (SNRI)、ノルアドレナリン作動性・特異的セロトニン作動性抗鬱薬 (NaSSA) が開発された。【セロトニン受容体と末梢作用】5-HT 受容体は 7 種 (5-HT₁~5-HT₇)、5-HT₅₋₇ の生理機能はまだ明らかでない。イオンチャネル型の 5-HT₃ 以外は 7 回膜貫通型の G 蛋白共役受容体。多くは中枢神経系に存在、血管平滑筋にも広く発現。血小板には 5-HT_{2A} のみ発現、拮抗薬は抗血栓、血管拡張薬のサルボグレート (アンプラーグ®)。末梢では腸管のクローム親和性細胞で合成され血小板に取り込まれ、痛みの発生、細動脈、静脈の収縮を起こし、腸管と気管支平滑筋を刺激する。カルチノイド症候群 (腫瘍による 5-HT、ヒスタミン、タキキニンなど異常分泌) で多彩な症状がみられ、オクトレチド (ソマトスタチン類似の合成ペプチド)、シプロヘプタジン (ペリアクチン®) やメチセルジド*1 (サンサート®) で対応。



*1 国内未発売。