

# モノアミン系神経伝達物質

# モノアミン

- アドレナリン、ノルアドレナリン、ドパミン、セロトニンの4種類の化学物質の総称。
- モノアミンは生体内にある複数の系によって生成される。

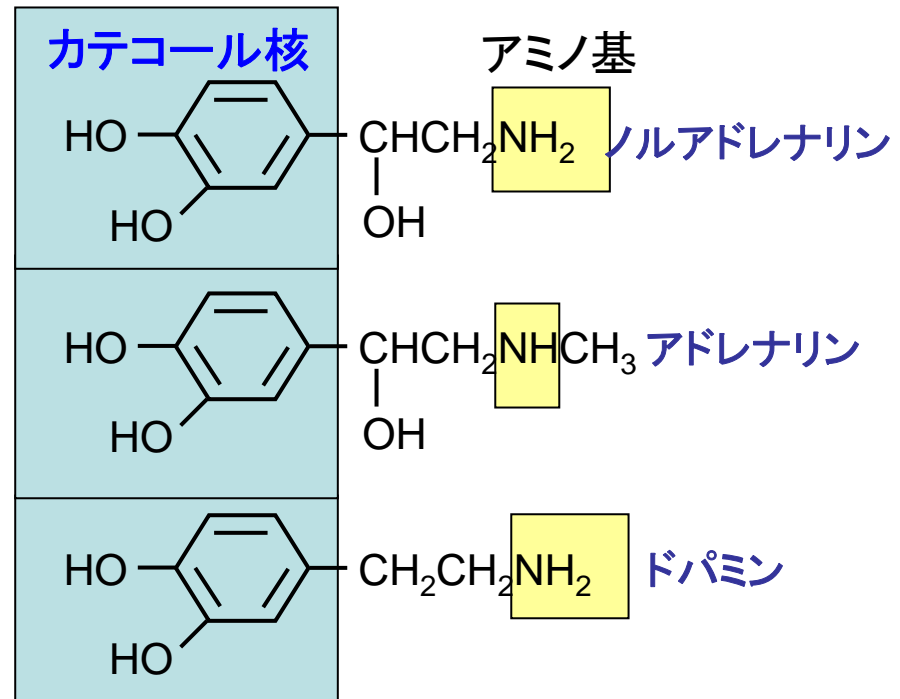
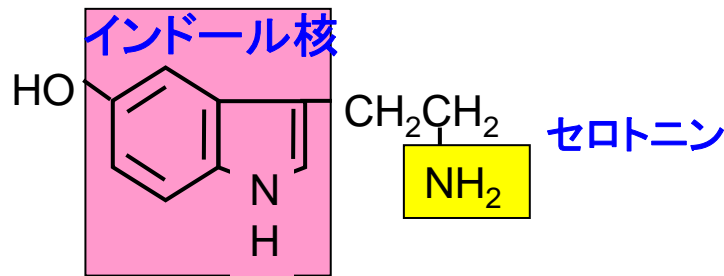
モノアミン伝達物質の分類

- **カテコラミン**

ノルアドレナリン  
アドレナリン  
ドパミン

- **インドールアミン**

セロトニン



# カテコラミン

## 概要

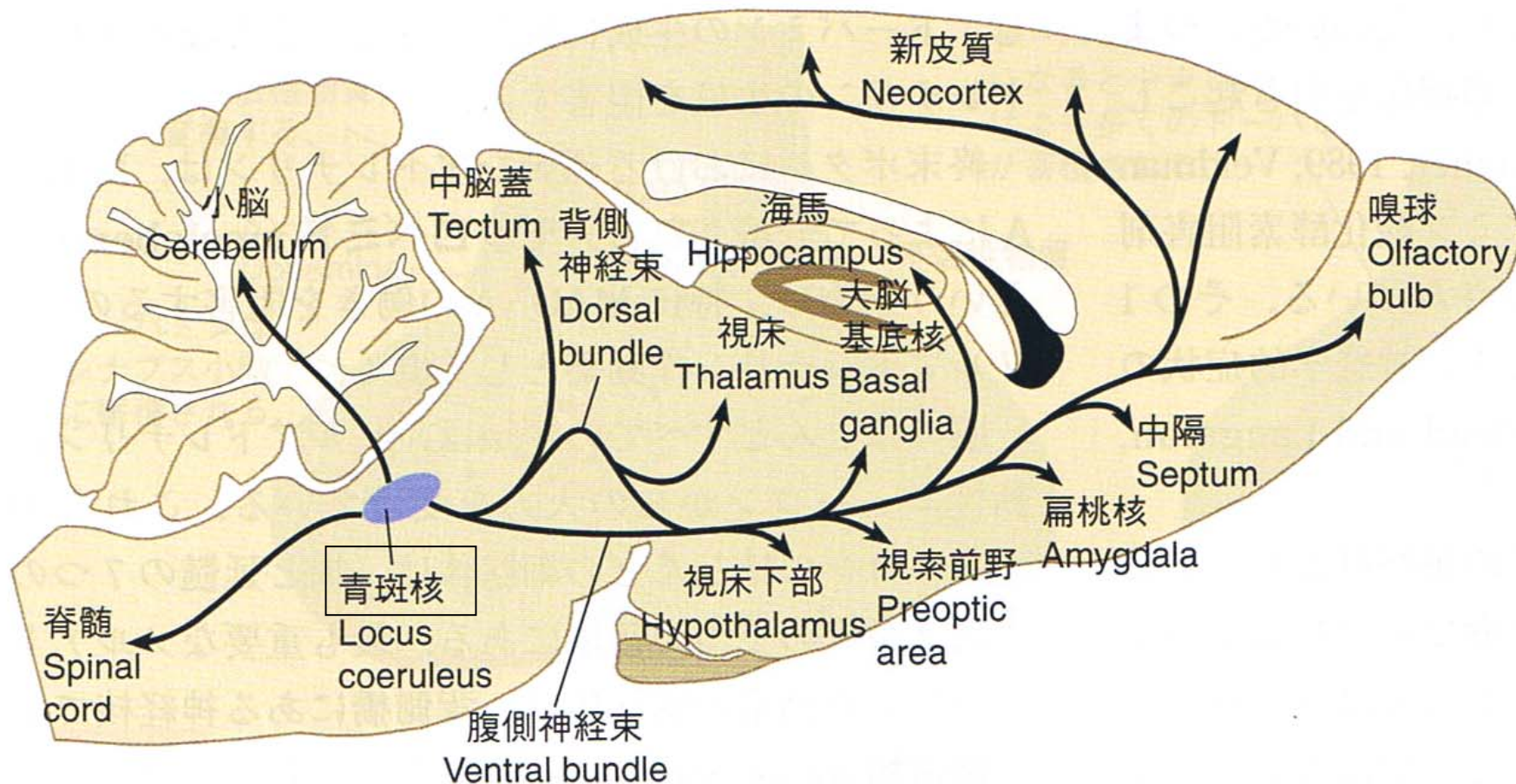
- ノルアドレナリン、アドレナリン、ドパミンの総称
- いずれも1(エル)体が微量で生理活性をもつ。
- **末梢組織**では、  
ノルアドレナリン: 交感神経節後繊維の化学伝達物質  
アドレナリン: 副腎髄質ホルモン
- **中枢神経系**ではそれぞれ独立した神経系の伝達物質として作用する。

# 生体内分布

部位	分布様式
副腎髄質	クロマフィン細胞より分泌される。 アドレナリン>ノルアドレナリンが含まれる。
交感神経節後神経 その支配臓器	交感神経節:ノルアドレナリン Small intensely fluorescent cell:ドパミン 平滑筋、心筋、分泌線などに血管運動性アドレナリン作動性神経が存在する。
脳	脳内カテコラミンの割合 ドパミン>ノルアドレナリン>アドレナリン (50%) (40~45%) (5~10%)

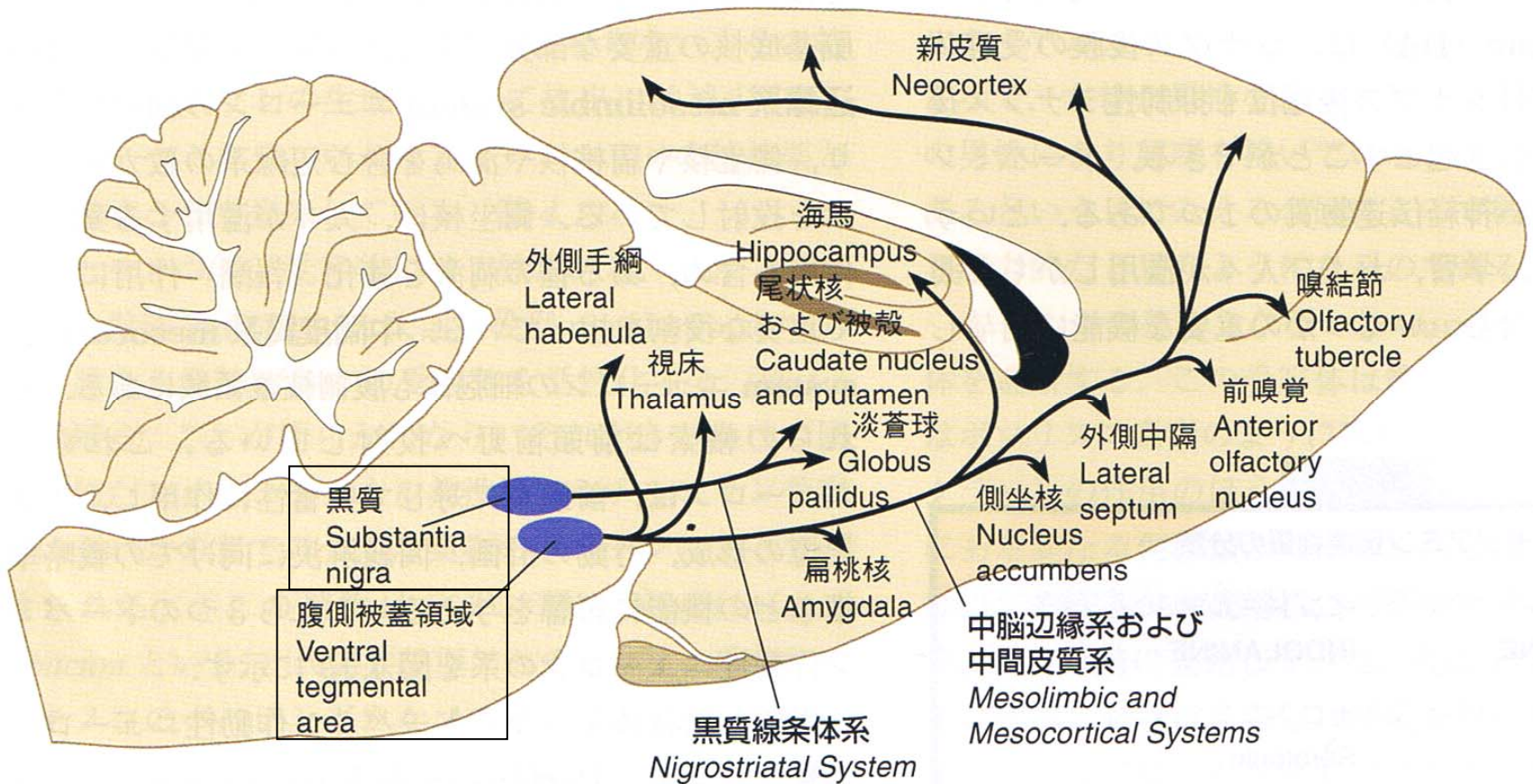
Small intensely fluorescent cell: 交感神経節に存在するドパミン含有介在ニューロン。

# ラット脳内ノルアドレナリン作動性神経系

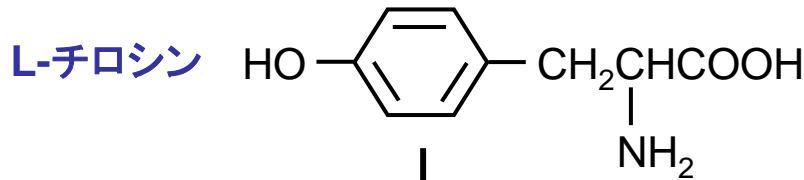




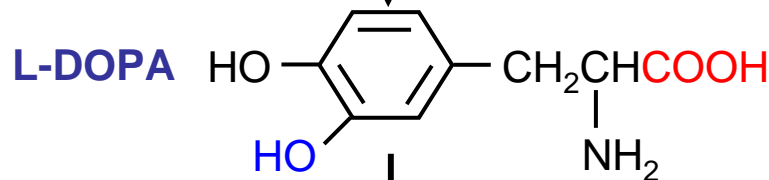
# ラット脳内ドパミン作動性神経系



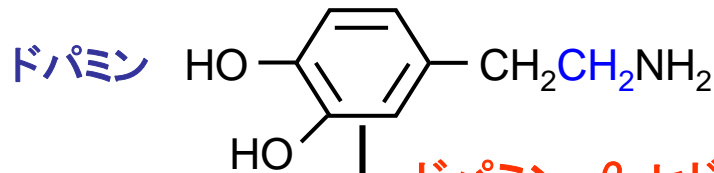
# 生合成



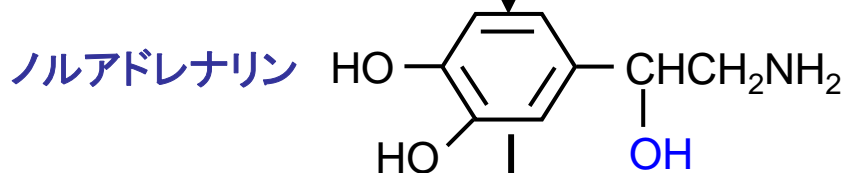
チロシンヒドロキシラーゼ



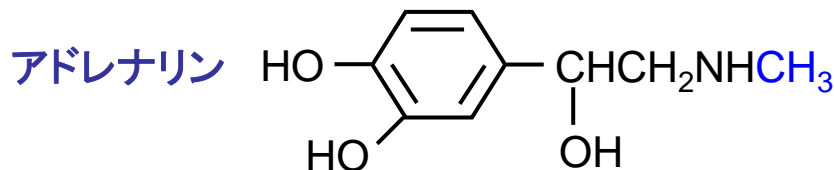
芳香族L-アミノ酸デカルボキシラーゼ X カルビドパ、ベンセラチド



ドパミン-β-ヒドロキシラーゼ



フェニルエタノールアミン-N-メチルトランスフェラーゼ



# チロシンヒドロキシラーゼ (TH)

- テトラヒドロビオプテリンを補酵素とし、酸素1分子を要求し、 $\text{Fe}^{2+}$ で活性化される。
- 基質特異性が高く、L-チロシンのみを基質とし、L-DOPAを合成する。
- カテコラミン生合成の律速酵素である。
- カテコラミン産生細胞に特異的に局在するマーカー酵素である。
- THによるカテコラミン生合成の制御

短時間調節: セリン残基のリン酸化(活性化)および最終産物による酵素活性の阻害(補酵素と競合)

長時間調節: TH遺伝子の転写による蛋白量の変化



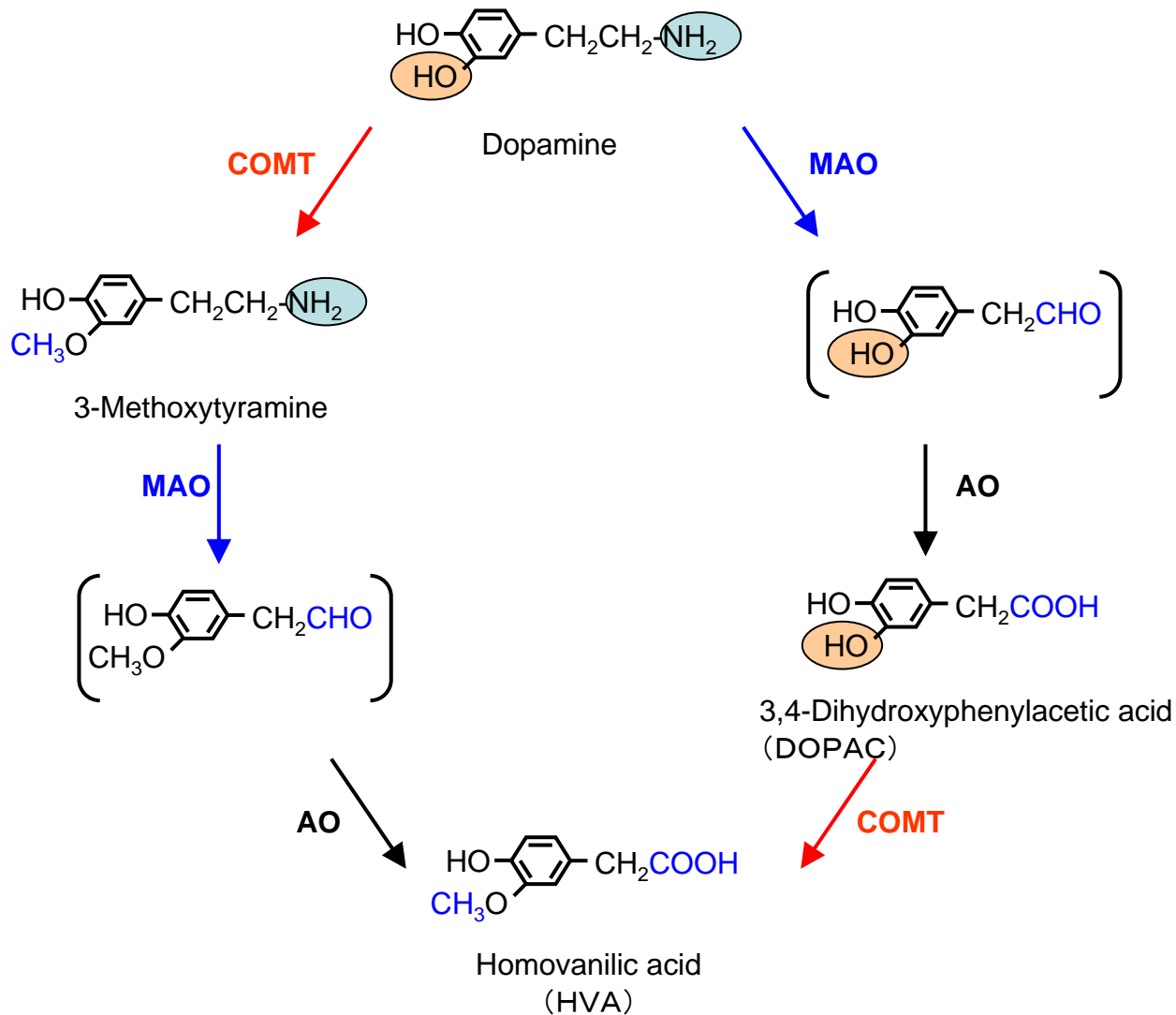
# 芳香族L-アミノ酸デカルボキシラーゼ (AADC)

- ピリドキサールリン酸(ビタミンB6)を補酵素とする。
- L-DOPAをドパミンへ脱炭酸化する。
- L-5-ヒドロキシトリプトファンをセロトニンへ合成する酵素でもある。
- カテコラミン産生細胞以外に、腎臓、肝臓、グリア細胞などほとんどの組織・細胞に分布する。
- **L-DOPA(レボドパ)** : パーキンソン病プロドラッグ
- **L-DOPA(レボドパ) + カルビドパ、ベンセラチド (DCI: peripheral aromatic L-amino acid decarboxylase inhibitors) 配合剤** : パーキンソン病治療薬

# ドパミン- $\beta$ -ヒドロキシラーゼ (DBH)

- アスコルビン酸 (ビタミンC) を補酵素とし、2分子の  $\text{Cu}^{2+}$  を含む酸素添加酵素である。
- ドパミンをノルアドレナリンへ変換する。
- 副腎、脳、交感神経のノルアドレナリン、アドレナリン含有細胞の貯蔵顆粒に存在する。
- DBHはノルアドレナリン神経およびアドレナリン神経のマーカー酵素であり、ドパミン神経には含まれない。

# ドパミン代謝

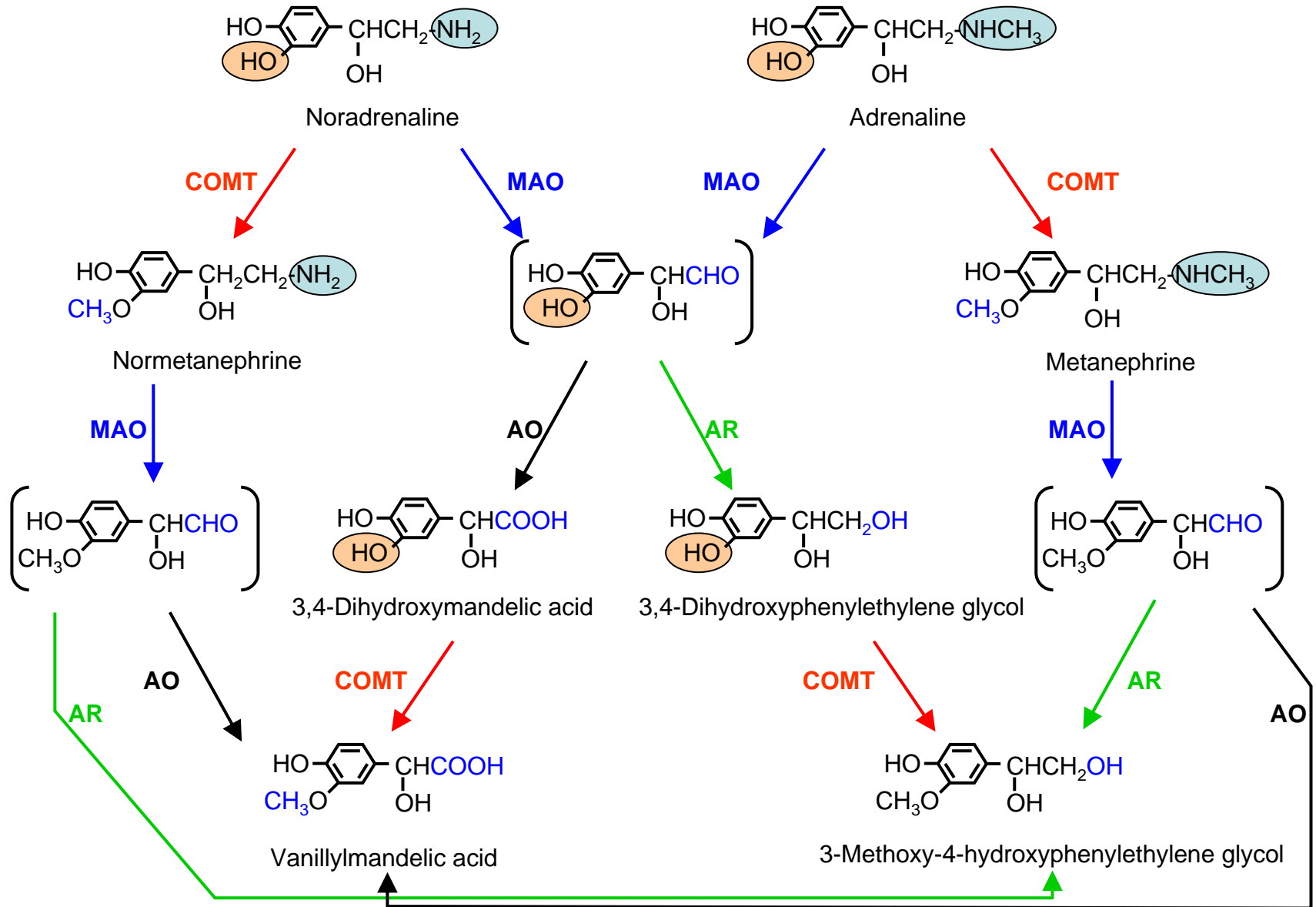


COMT, カテコール-O-メチルトランスフェラーゼ; MAO, モノアミンオキシダーゼ; AO, アルデヒドオキシダーゼ;

[ ]は中間代謝物

(出典 NEW薬理学P116)

# ノルアドレナリン、アドレナリン代謝



COMT, カテコール-O-メチルトランスフェラーゼ; MAO, モノアミノオキシダーゼ; AO, アルデヒドオキシダーゼ;

AR, アルデヒドレダクターゼ; [ ]は中間代謝物

(出典 NEW薬理学P116)

# モノアミンオキシダーゼ (MAO)

- ミトコンドリア外膜に組み込まれ、カテコラミン、セロトニン、ホルモン、食餌性アミンなどの酸化脱アミノ反応を触媒する代謝酵素。
- 2種類のアイソザイムがある。  
MAO<sub>A</sub>: ノルアドレナリン、アドレナリン、セロトニンを基質とする。  
MAO<sub>B</sub>: ドパミン、ヒスタミンを基質とする。
- モノアミンのMAOによる代謝には組織特性がある。

生体内におけるMAOの発現部位

L-deprenyl =

	MAO <sub>A</sub> Clorgyline (阻害剤)	MAO <sub>B</sub> Selegiline (阻害剤)
中枢	ノルアドレナリン作動性神経 (外来性セロトニンを分解する) アドレナリン作動性神経	ドパミン作動性神経 ヒスタミン作動性神経 中脳セロトニン作動性神経
末梢	内分泌腺、リンパ管内皮	血小板、リンパ球、腸管、膵臓

喫煙の習慣化: MAO<sub>B</sub>活性が低い → ドパミンの消失率が低い → 依存

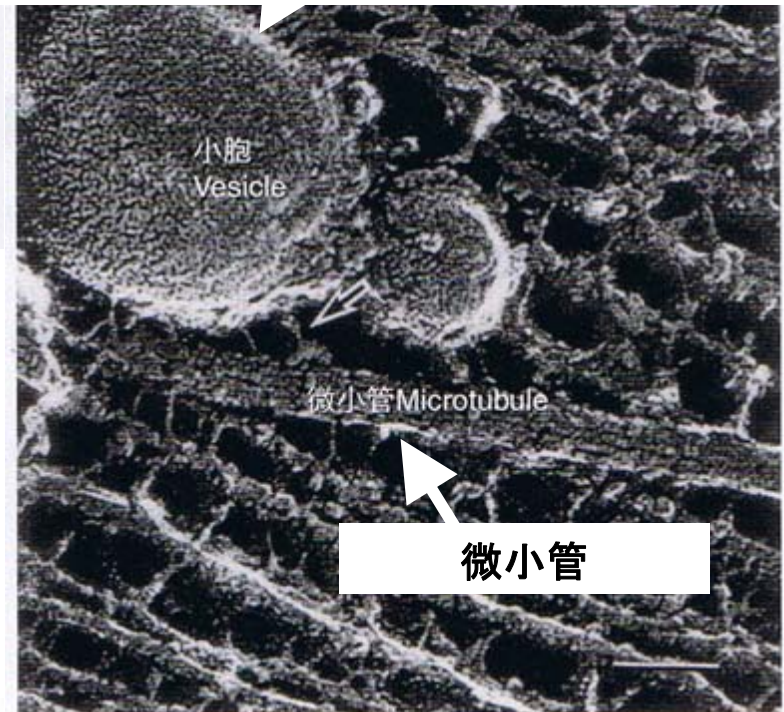
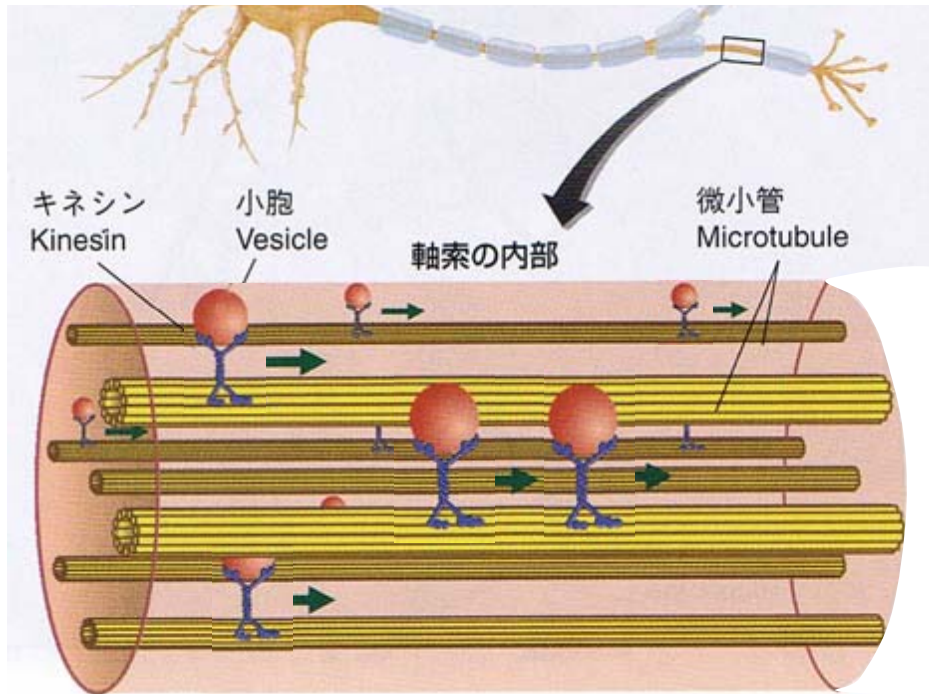
# カテコール-O-メチルトランスフェラーゼ (COMT)

- 主に細胞外に存在し、カテコール骨格の*m*-水酸基をO-メチル化する代謝酵素。
- 肝臓、腎臓に豊富に存在し、一部のCOMTは神経細胞内の小胞体膜に存在する。
- 前頭前皮質で重要な役割。
- 阻害剤: pyrogallol, tropolone, Ro-40-7592
- 阻害剤: エンタカポン 末梢でCOMT阻害、L-DOPAの代謝を防ぎ、脳移行性を高める。レボドパ+カルビドパ、ベンセラチド合剤と併用する。



# 貯蔵

- カテコラミンは**クロマフィン細胞(副腎)**、**シナプス小胞(神経)**に貯蔵されている。
- **シナプス小胞**は神経細胞体のGolgi小胞から作られ、軸索流によって神経終末へ送られる。
- **シナプス小胞**の役割
  - 1) カテコラミンを**貯蔵**することによって**拡散を防ぐ**。
  - 2) ミトコンドリア外膜にあるMAOIによる**分解を阻止**する。
  - 3) ノルアドレナリン神経のシナプス小胞ではドパミン- $\beta$ -ヒドロキシラーゼが含まれ、ドパミンから**ノルアドレナリン**を**生合成**をおこなう。



# 小胞モノアミントランスポーター

- 生合成された**モノアミン**は小胞モノアミントランスポーター(VMAT)によって貯蔵顆粒に取り込まれ蓄えられる。
- VMATは12回膜貫通型のトランスポーターで**H<sup>+</sup>アンチポーターファミリー**に属する。
- 2種類のサブタイプが存在する。

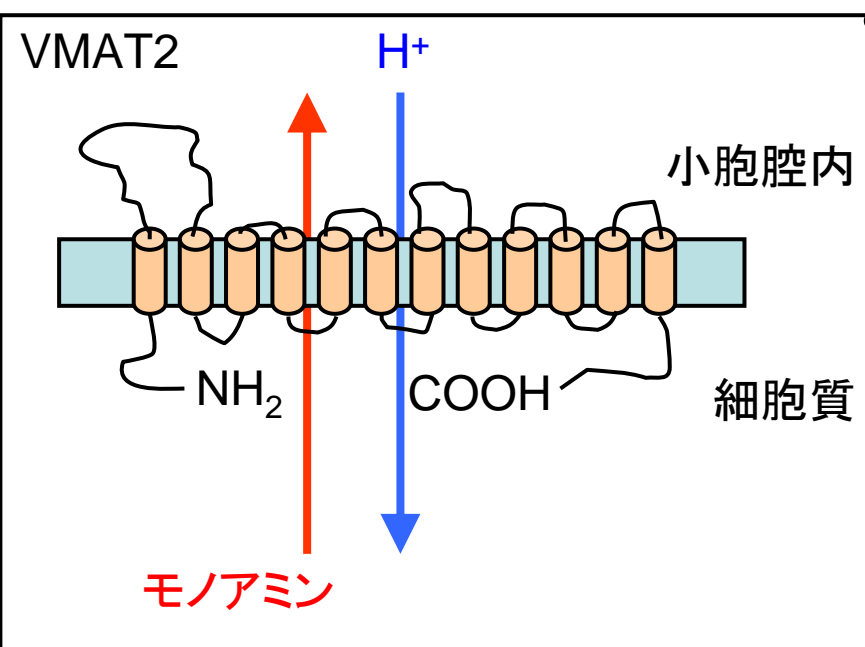
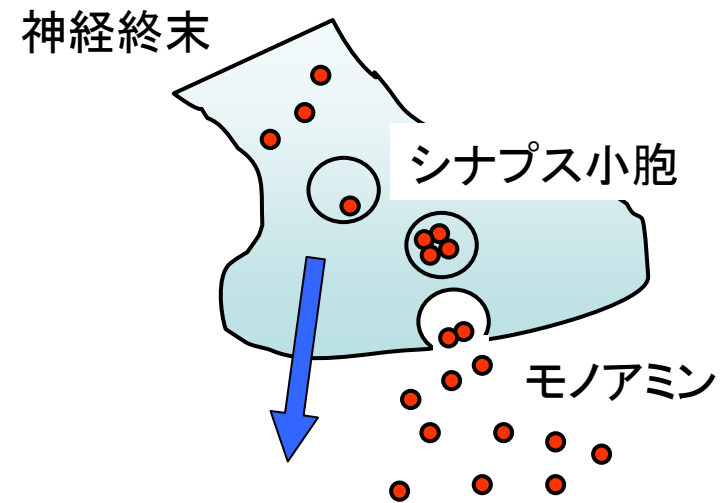
**親和性** VMAT2 > VMAT1

VMAT1: 分泌細胞の顆粒に発現。

VMAT2: 中枢神経の小胞と血小板顆粒に発現。

**レセルピン**によって不可逆的に**阻害**される。

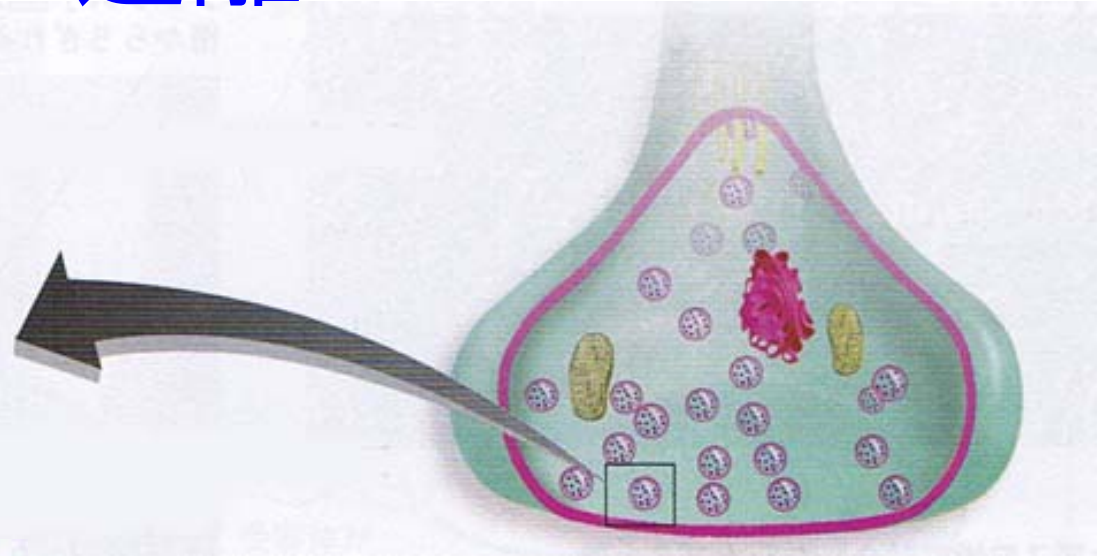
(出典 NEW薬理学P118)



# 遊離

結合していない  
シナプス小胞

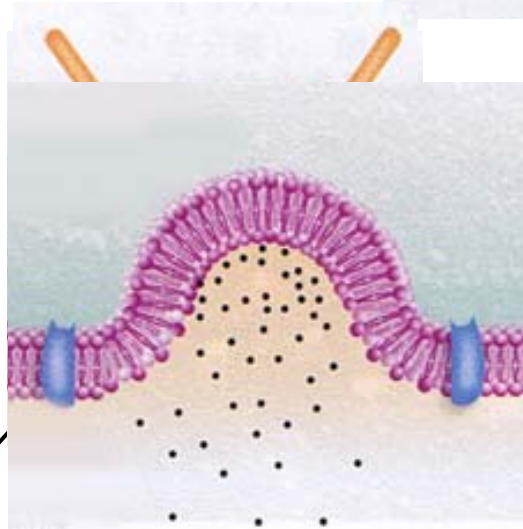
シナプス小胞膜  
のタンパク分子



1. 活動電位がカルシウムチャネルを開き、 $\text{Ca}^{2+}$ が流入する。
2. シナプス小胞とシナプス前膜が結合する。
3. 融合孔が開き、シナプス小胞の膜とシナプス前膜が融合する。
4. カテコラミンが神経終末を離れはじめる。
5. カテコラミンの放出が完了する。

シナプス前膜

カルシウム  
チャネル



シナプス前膜  
タンパク分子

# 遊離の制御

## 1) フィードバック機構

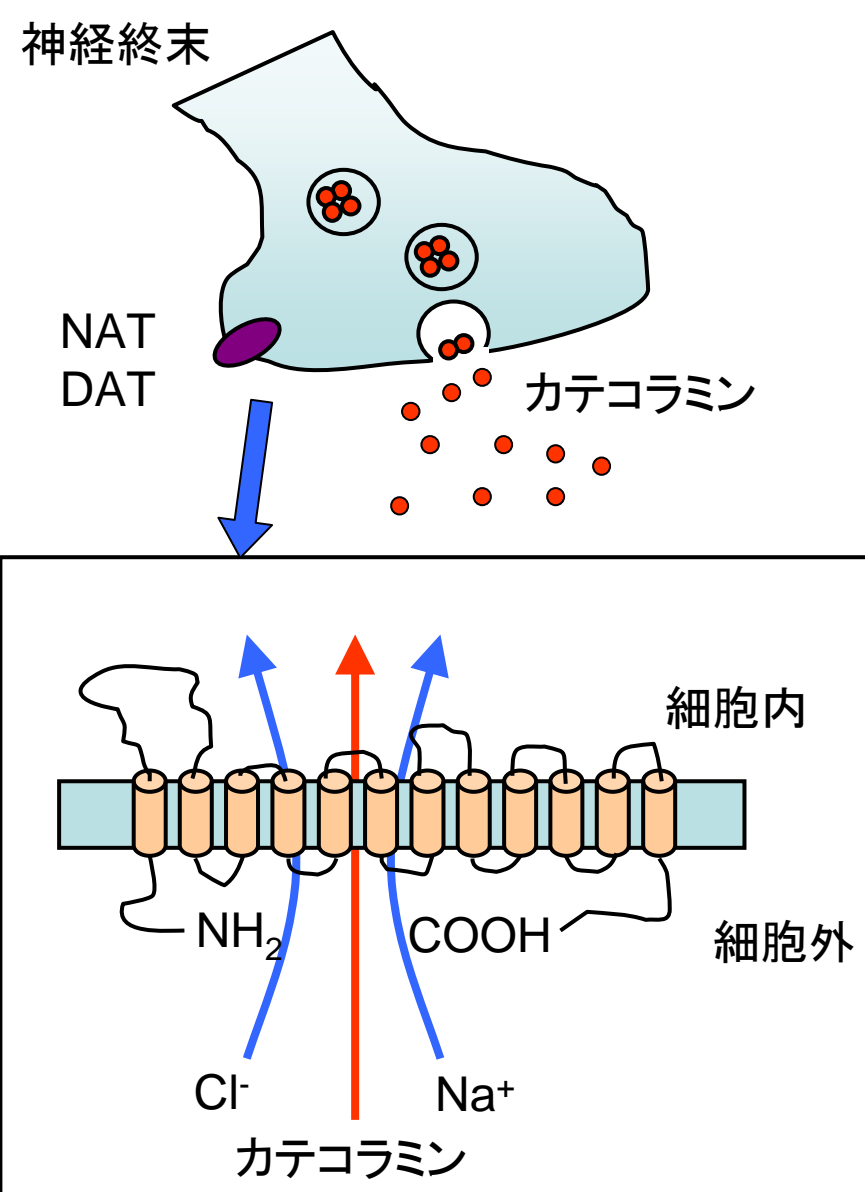
- ・**負のフィードバック機構**: 神経終末には**自己受容体**があり、遊離されたカテコラミンによって**遊離が抑制**される。(アドレナリン  $\alpha_2$  受容体、ドパミン  $D_2$  受容体)
- ・**正のフィードバック機構**: 遊離されたカテコラミンによって**遊離が促進**される。(アドレナリン  $\beta_2$  受容体)

## 2) カテコラミンと共に遊離されるATP、他の神経伝達物質およびホルモンの影響

**遊離抑制**: ムスカリン受容体、エンケファリン受容体、アデノシン受容体など

**遊離促進**: ニコチン受容体、アンギオテンシンII受容体など

# 再取り込み



- 神経伝達の際、遊離されたカテコラミンは**局所**で効果的に**不活化**される。
- 局所的な不活化は、**ノルアドレナリントランスポーター (NAT)**および**ドパミントランスポーター (DAT)**による神経終末への再取り込みによるものである。
- NATおよびDATは12回膜貫通型の分子構造をもつ。
- NATおよびDATによるカテコラミンの再取り込みは**Na<sup>+</sup>**、**Cl<sup>-</sup>**依存性である。



# アドレナリン受容体 ( $\alpha$ 受容体)

	$\alpha_1$ 受容体			$\alpha_2$ 受容体		
サブタイプ	$\alpha_{1A}$	$\alpha_{1B}$	$\alpha_{1D}$	$\alpha_{2A}$	$\alpha_{2B}$	$\alpha_{2C}$
主な分布	脳、輸精管、 大動脈、心臓	脳、肺	脳、輸精管、 心臓、 血管平滑筋	脳、大動脈	肝、腎	脳
構造	7回膜貫通型					
情報伝達系	$G_{q/11}$ IP <sub>3</sub> /DG ↑ Ca <sup>2+</sup> チャネル ↑	$G_{q/11}$ IP <sub>3</sub> /DG ↑	$G_{q/11}$ IP <sub>3</sub> /DG ↑	$G_{i/o}$ cAMP ↓ Ca <sup>2+</sup> チャネル ↓ K <sup>+</sup> チャネル ↑	$G_{i/o}$ cAMP ↓ Ca <sup>2+</sup> チャネル ↓	$G_{i/o}$ cAMP ↓
カテコラミン 親和性	NA ≥ A	NA = A	NA = A	NA ≤ A	NA ≤ A	NA ≤ A
機能	血管平滑筋収縮、血圧上昇、散瞳、立毛、 発汗、括約筋収縮、グリコーゲン分解、糖新生			NAおよびAChの遊離抑制、血小板凝集、 血管平滑筋収縮、NA分泌抑制、 インスリン分泌抑制、脂肪分解抑制		

アドレナリン受容体は  $\alpha$  および  $\beta$  の2種のサブタイプがある。

$\alpha$  受容体には  $\alpha_1$  および  $\alpha_2$  受容体にそれぞれ3分子種が存在する。

$\alpha_1$  受容体の刺激は  $G_{q/11}$  と共役し、イノシトールリン脂質代謝回転の亢進、Ca<sup>2+</sup>の動員して、細胞膜にある受容体の情報を細胞内へ伝達する。

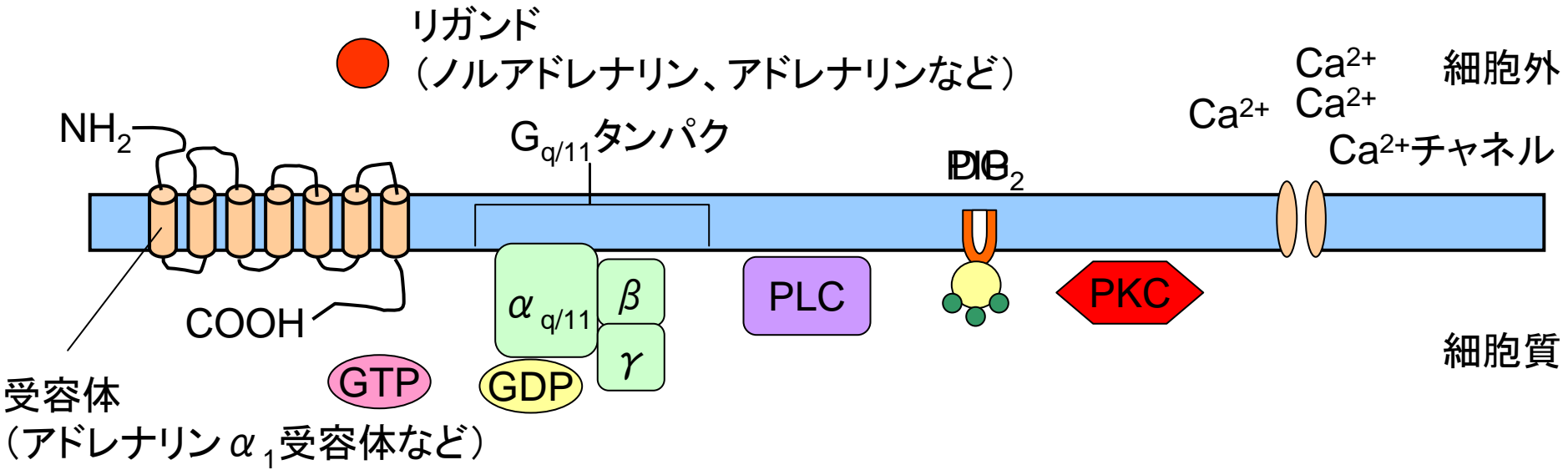
$\alpha_2$  受容体はシナプス前膜に存在する自己受容体で、神経伝達物質の遊離を調節している。

シナプス後膜、血小板および膵臓ランゲルハンス島B細胞にも存在する。

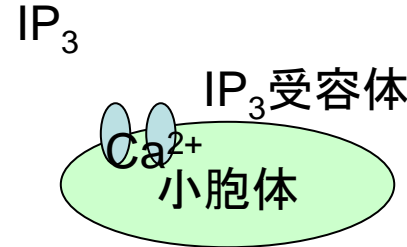
(出典 NEW薬理学P122-124)



# ホスホリパーゼC系の細胞内シグナル伝達 (PIレスポンス)



1. 受容体にリガンドが結合すると  $\alpha$  サブユニットはGTPと結合し、 $\beta/\gamma$  二量体と解離してイノシトールリン脂質ホスホリパーゼCを活性化する。
2. PLCはホスファチジルイノシトール2リン酸を( $PIP_2$ )を分解して、イノシトール3リン酸( $IP_3$ )とジアシルグリセロール(DG)を生成する。
3.  $IP_3$ は小胞体の $IP_3$ 受容体に結合し、 $Ca^{2+}$ を細胞内に動員する。引き続き、細胞外から $Ca^{2+}$ が流入する。
4. 一方、DGは $Ca^{2+}$ と共にプロテインキナーゼC(PKC)を活性化する。(出典 NEW薬理学P59-60)



# アドレナリン受容体 ( $\beta$ 受容体)

	$\beta$ 受容体		
サブタイプ	$\beta_1$	$\beta_2$	$\beta_3$
主な分布	脳、心臓、脂肪組織、 松果体	肺、肝、心臓、平滑筋、前立腺	脂肪組織、心臓、 血管平滑筋
構造	7回膜貫通型		
情報伝達系	$G_s$ cAMP $\uparrow$ Ca <sup>2+</sup> チャネル $\uparrow$	$G_s$ cAMP $\uparrow$	$G_s$ 、 $G_{i/o}$ NO、cAMP $\uparrow$ Ca <sup>2+</sup> チャネル $\uparrow$
カテコラミン親和性	NA=A	NA<A	NA=A
機能	心機能亢進 (心拍、 拍出力) レニンおよび抗利尿 ホルモン放出促進	平滑筋弛緩 (気管支、血管、胃腸 管、子宮、膀胱壁) グリコーゲン分解 インスリン分泌亢進	脂肪分解亢進 血管弛緩 心筋収縮抑制

$\beta$  受容体には  $\beta_1$ 、 $\beta_2$  および  $\beta_3$  受容体の3分子種が存在する。

$\beta_{1-2}$  受容体は促進性GTPタンパク質 ( $G_s$ ) の活性化を介してアデニール酸シクラーゼと共役し、cAMPをセカンドメッセンジャーとして  $\beta$  作用を発現する。

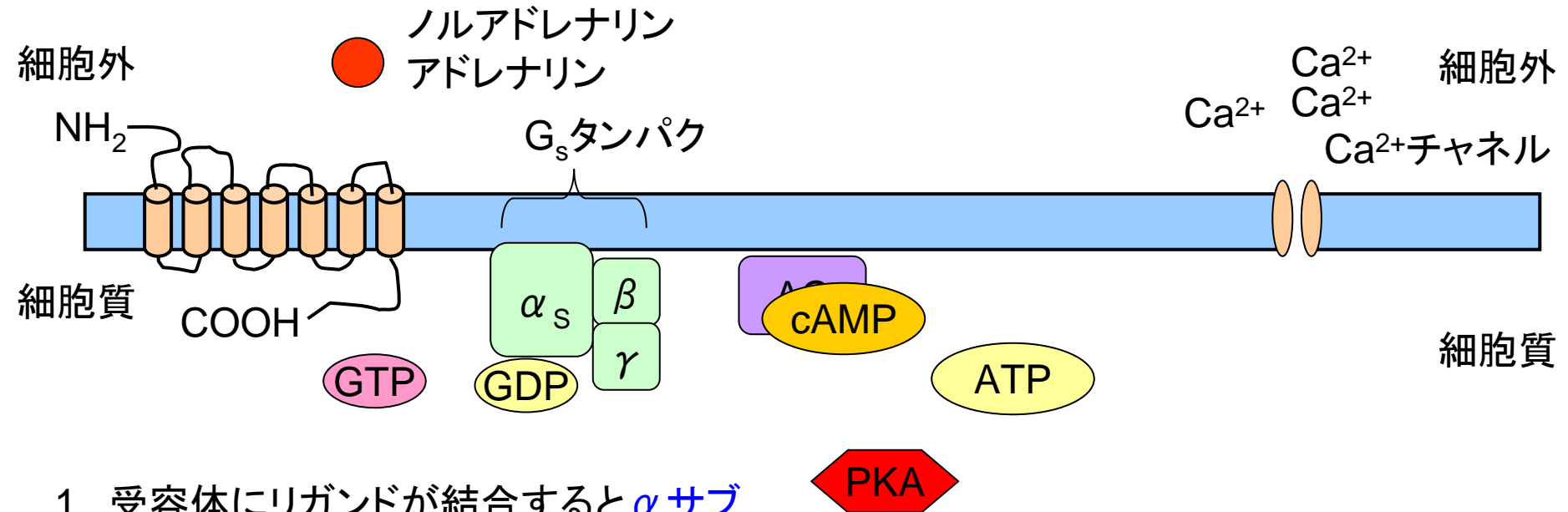
$\beta_3$  受容体

脂肪組織:  $G_s$ -cAMP-PKA系  $\Rightarrow$  脂肪分解

心筋:  $G_{i/o}$ -cAMP-PKA系、 $G_{i/o}$ -NOシクラーゼ-cGMP系  $\Rightarrow$  心筋収縮抑制

血管平滑筋:  $G_s$ -cAMP-PKA系、Ca<sup>2+</sup>チャネル活性化  $\Rightarrow$  平滑筋弛緩

# アデニール酸シクラーゼ系の細胞内シグナル伝達



1. 受容体にリガンドが結合するとαサブユニットはGTPと結合し、β/γ二量体と解離してアデニール酸シクラーゼ(AC)を活性化する。
2. ACはATPからcAMPを合成する。
3. cAMPはcAMP依存性プロテインAキナーゼ(PKA)を活性化する。
4. PKAは電位依存性Ca<sup>2+</sup>チャネルを活性化し、細胞外からCa<sup>2+</sup>が流入する。

# ドパミン受容体

	D <sub>1</sub> 受容体		D <sub>2</sub> 受容体		
サブタイプ	D <sub>1</sub>	D <sub>5</sub>	D <sub>2s</sub> /D <sub>2L</sub>	D <sub>3</sub>	D <sub>4</sub>
主な分布	脳(線条体、側坐核、嗅結節) 網膜、上頸神経節、副甲状腺	脳(海馬、視床下部、視床)、腎	黒質、線条体、腹側被蓋野、側坐核、下垂体後葉	黒質、嗅結節、側坐核	前頭葉、扁桃核、中脳
構造	7回膜貫通型				
情報伝達系	G <sub>s</sub> cAMP ↑	G <sub>s</sub> cAMP ↑	G <sub>i/o</sub> cAMP ↓ Ca <sup>2+</sup> チャネル ↓ K <sup>+</sup> チャネル ↑	G <sub>i/o</sub> cAMP ↓ Ca <sup>2+</sup> チャネル ↓ K <sup>+</sup> チャネル ↑	G <sub>i/o</sub> cAMP ↓
機能	ホルモン分泌	平滑筋弛緩	ドパミン遊離抑制 催吐、胃運動抑制		

中枢神経系では

D1受容体: G<sub>s</sub> - アデニル酸シクラーゼを介して促進的に共役する。

D2受容体: G<sub>i</sub> - アデニル酸シクラーゼを介して抑制的に共役するか、直接K<sup>+</sup>チャネルやCa<sup>2+</sup>チャネルに作用する。

# カテコラミンの末梢作用(心血管系)



アドレナリン  $\beta_1$ 、 $\beta_2$  受容体刺激



心臓収縮力、心拍数増加

アドレナリン  $\alpha_1$  受容体刺激



血管収縮  
(脳血管、冠状血管を除く)



収縮期圧、拡張期圧、脈圧上昇

アドレナリン  $\beta_2$  受容体刺激



内蔵の血管拡張



拡張期圧低下

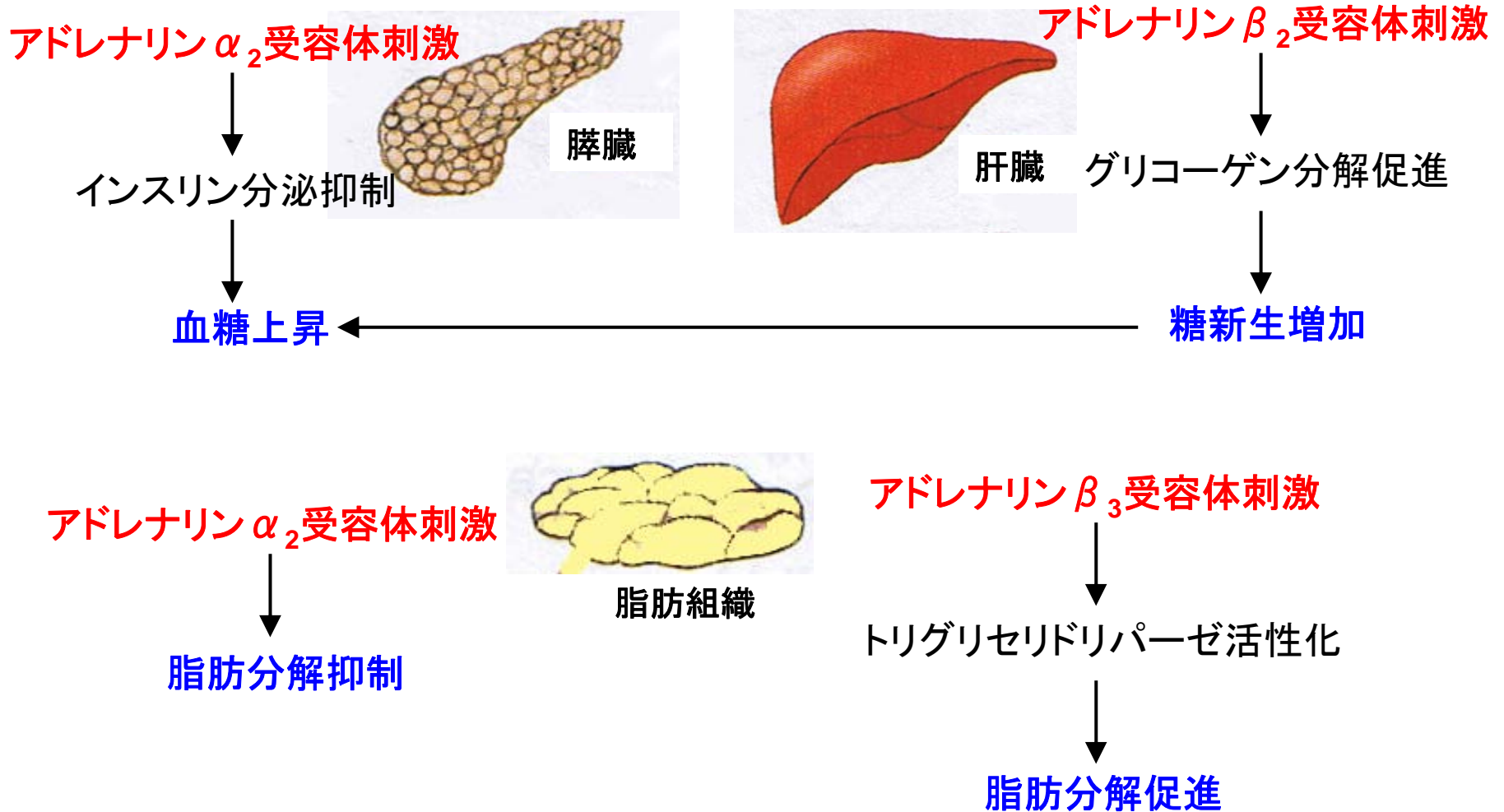


# カテコラミンの末梢作用(平滑筋)

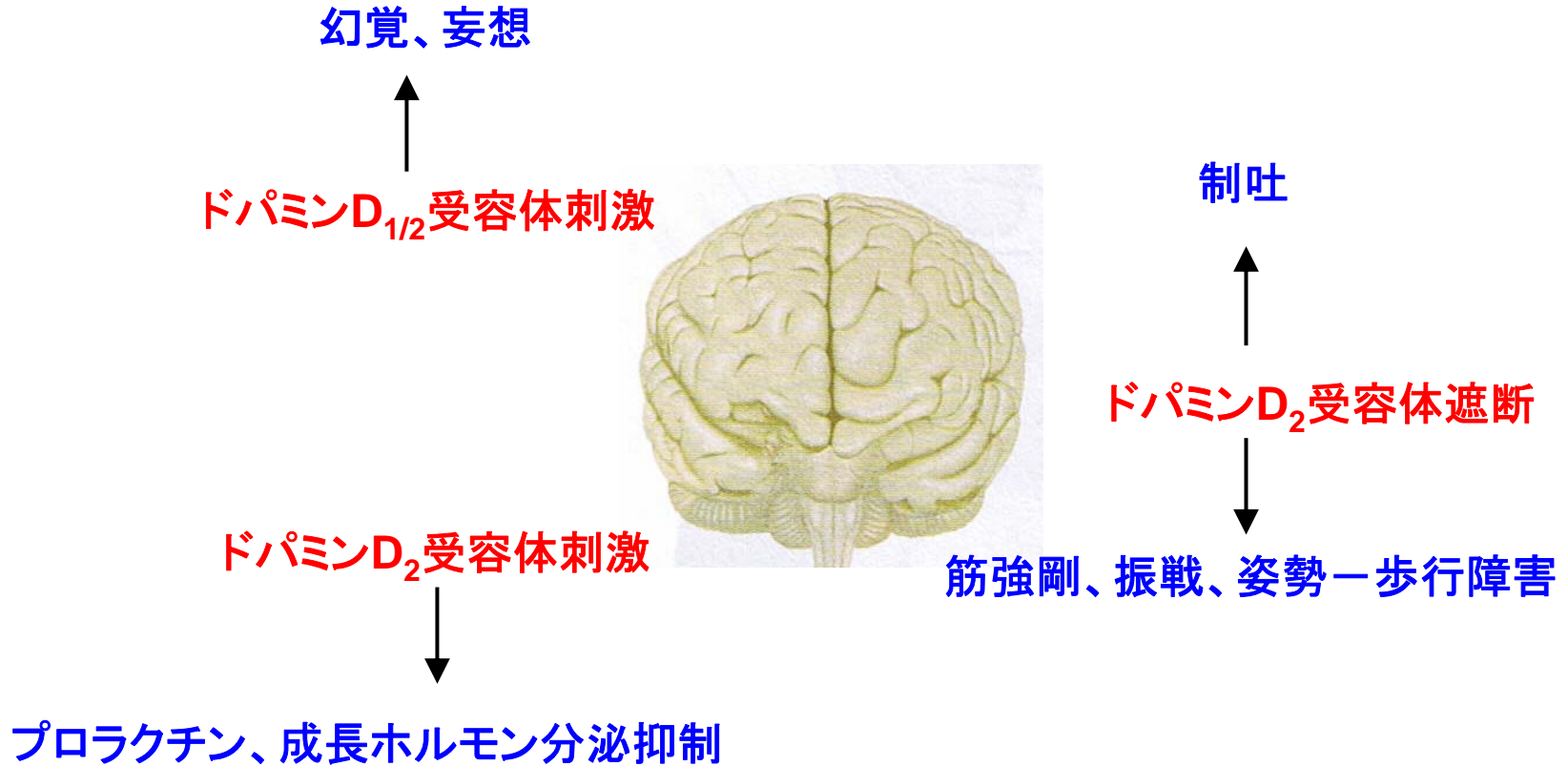




# カテコラミンの末梢作用(代謝系)



# カテコラミンの中樞作用



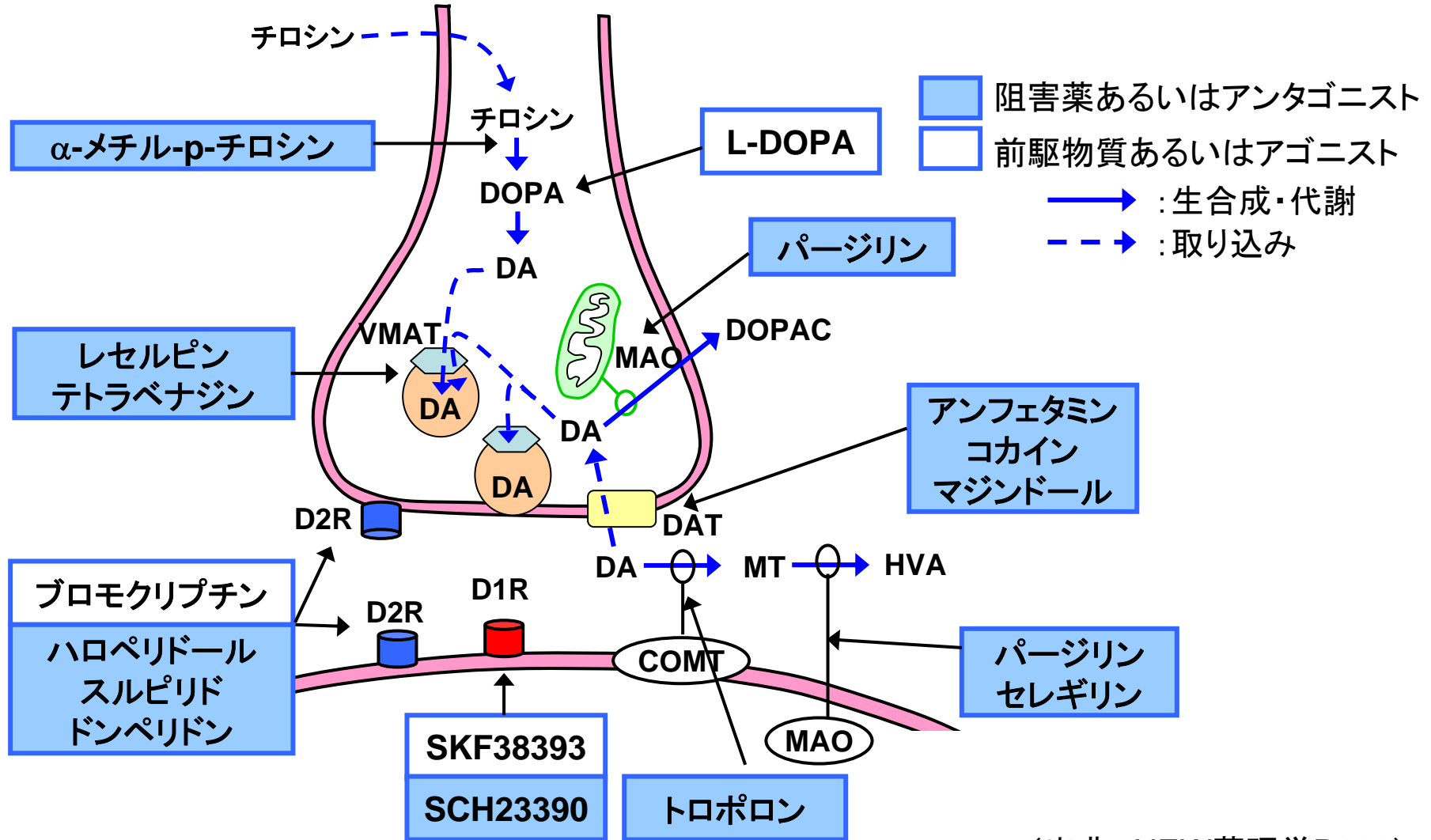
- **薬剤性パーキンソン症候群**

**ドパミンD<sub>2</sub>受容体遮断作用**を有する薬剤(**抗精神病薬**など)によって自発運動の減少、無動、筋剛直、振戦など**錐体外路症状**が現れることがある。ドパミンD<sub>2</sub>受容体遮断によって**線条体コリン作動性神経機能が亢進**するためである。

- **悪性症候群**

**抗精神病薬**の重篤な副作用であり、**体温の持続的上昇**と**昏迷、無動症**などの前駆症状を経て、40°C以上の**高熱**となり**死にいたる**ことがある。ドパミンD<sub>2</sub>受容体、アドレナリン $\alpha_1$ 受容体、セロトニン<sub>2</sub>受容体の強力な遮断によると考えられている。

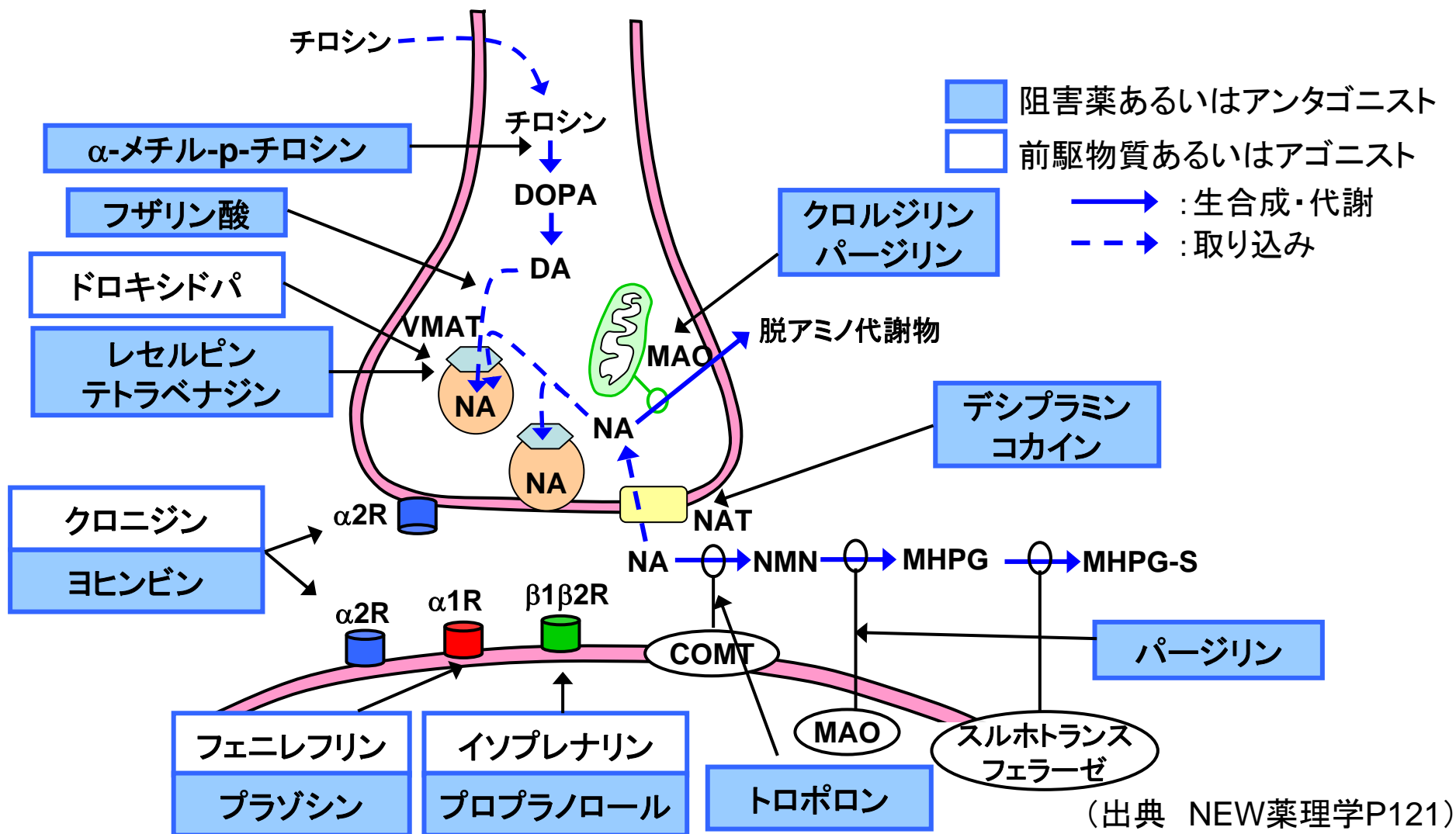
# ドパミンシナプスに作用する薬



(出典 NEW薬理学P121)

COMT, catechol-O-methyltransferase; DA, dopamine; DAT, dopamine transporter; DOPAC, 3,4-dihydroxyphenylacetic acid; HVA, homovanillic acid; L-DOPA, L-dihydroxyphenylalanine; MT, methoxytyramine; MAO, monoamine oxidase; VMAT, vesicular monoamine transporter.

# ノルアドレナリンシナプスに作用する薬



(出典 NEW薬理学P121)

COMT, catechol-O-methyltransferase; DA, dopamine; DOPA, dihydroxyphenylalanine; MT, methoxytyramine; MAO, monoamine oxidase; MHPG, 3-methoxy-4-hydroxyphenylethylene glycol; MHPG-S, 3-methoxy-4-hydroxyphenylethylene glycol sulfate; NA, noradrenaline; NAT, noradrenaline transporter; NMN, normetanephrine; VMAT, vesicular monoamine transporter.

# セロトニン

- セロトニン (5-hydroxytryptamine, 5-HT) は生理活性をもつ**インドールアルキルアミン**である。
- **腸管蠕動運動、血管収縮、血小板凝縮**などの生理機能を調節する因子である。
- 松果体では**メラトニン**の前駆物質である。
- 脳神経、腸神経では**神経伝達物質**として作用する。

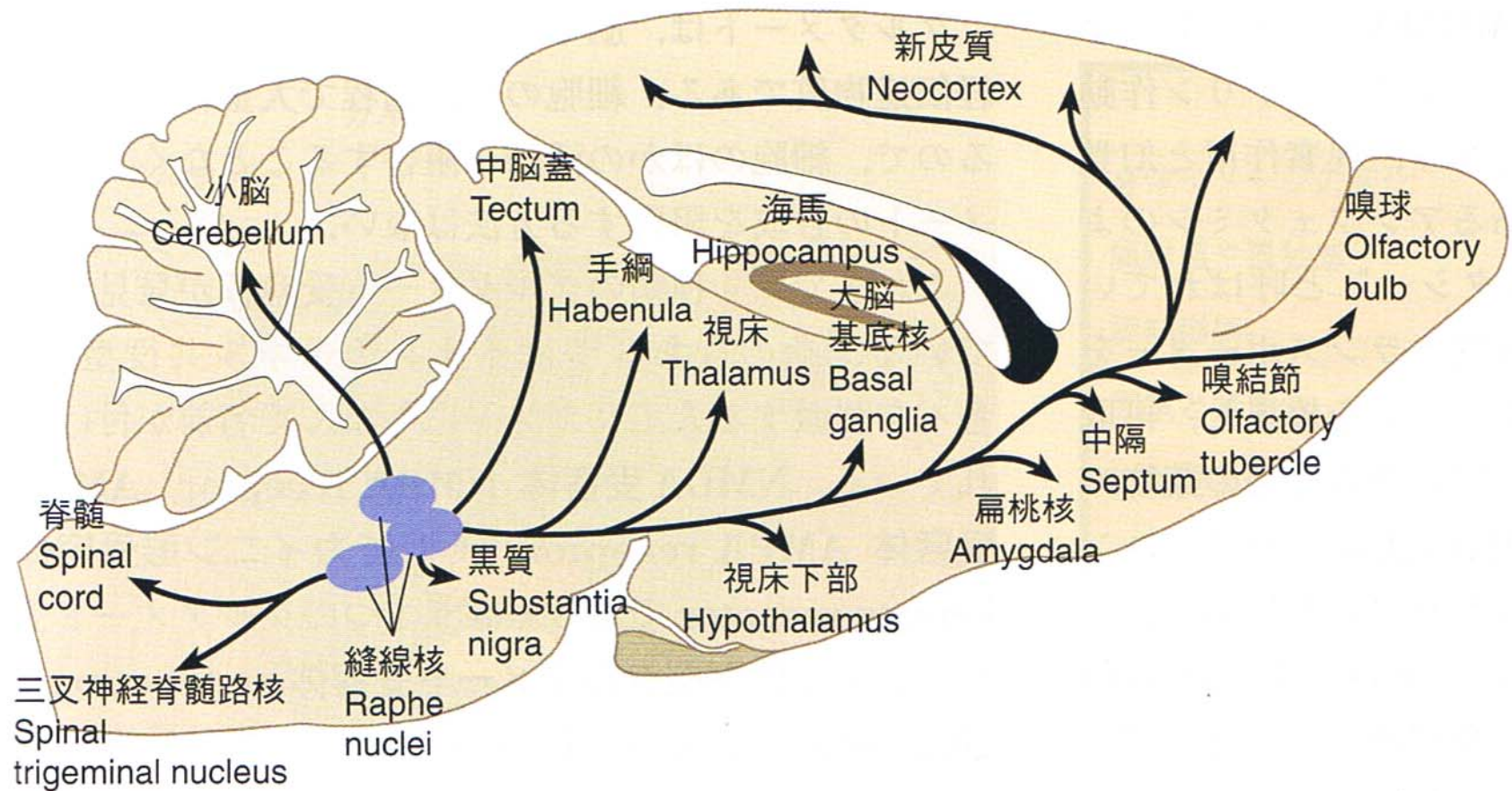


# セロトニンの生体内分布

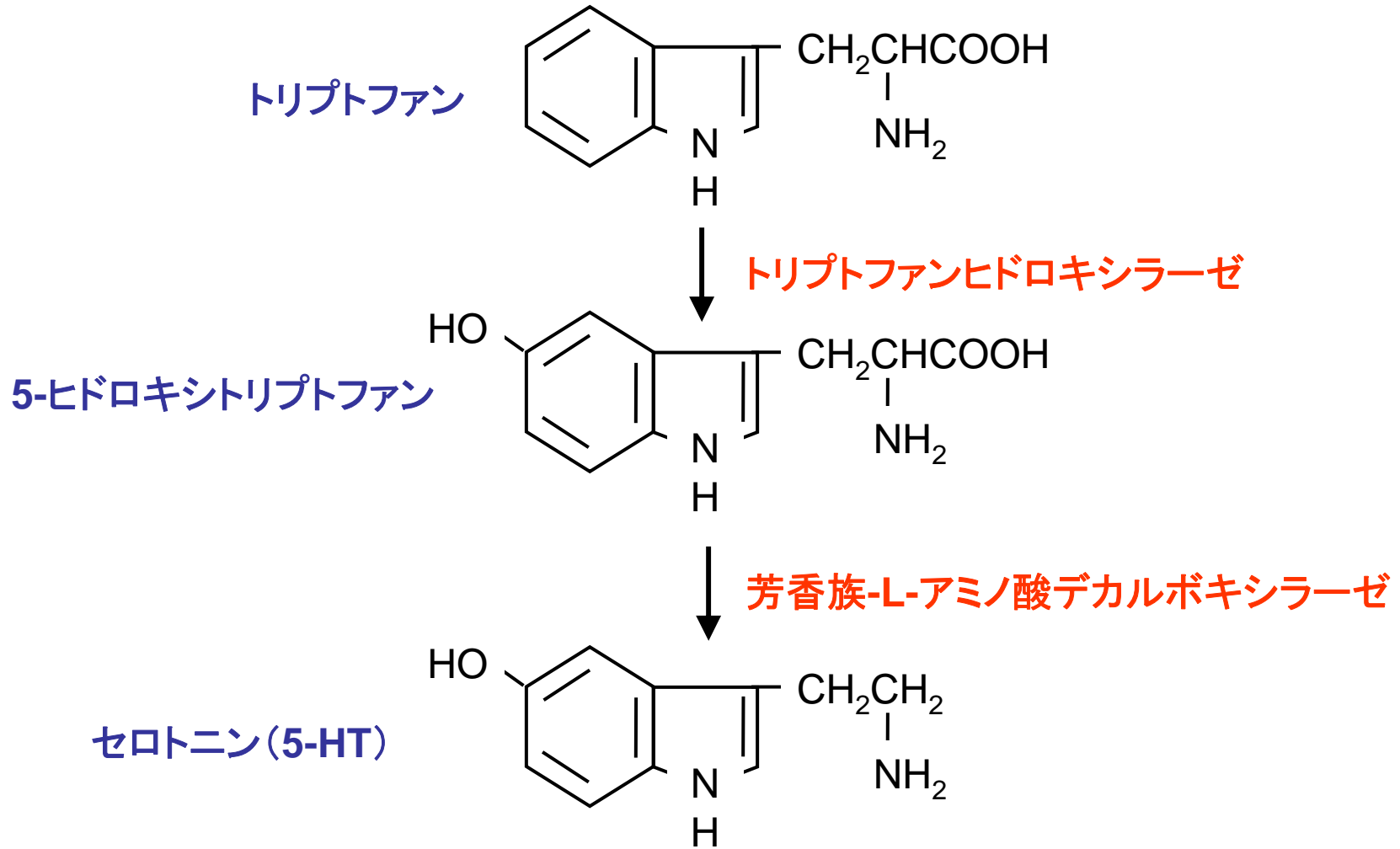
部位	分布割合	分布様式
胃腸管	90%	粘膜に存在するエンテロクロマフィン細胞より分泌される。
血小板	8-9%	エンテロクロマフィン細胞より分泌されたセロトニンは胃腸管の静脈から吸収され、門脈に入り、血小板に取り込まれる。
脳	1-2%	中脳、橋、延髄の縫線核のセロトニン神経細胞とその軸索、終末の大脳皮質、辺縁系、基底核、視床下部、延髄、脊髄に存在。

マウスやラットのmast細胞ではセロトニンが存在するが、ヒトのmast細胞には存在しない。

# ラット脳内セロトニン作動性神経系



# セロトニンの生合成



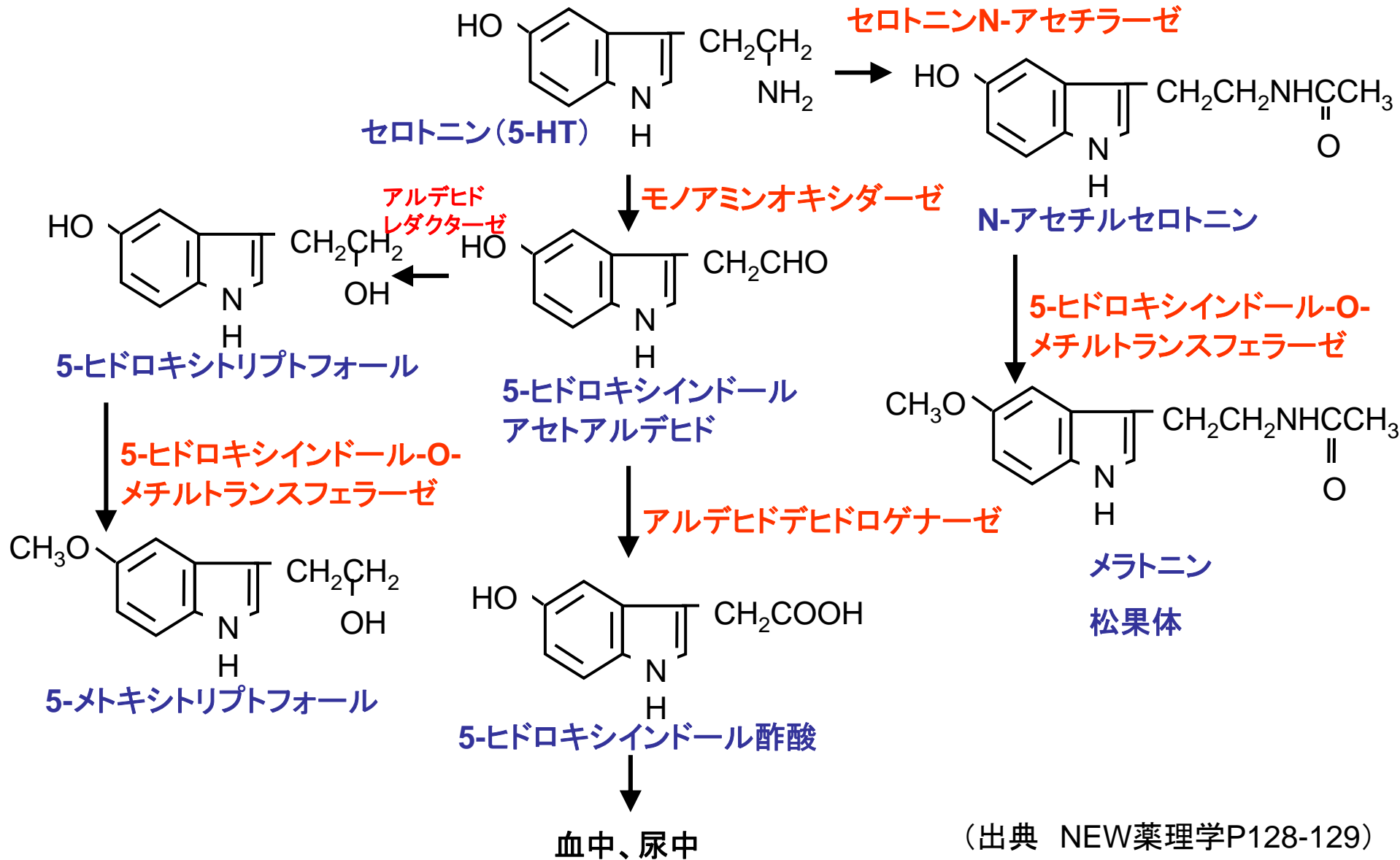
# トリプトファンヒドロキシラーゼ

- テトラヒドロビオプテリンを補酵素とし、特異的にL-トリプトファンのインドール環5位を水酸化し、5-ヒドロキシトリプトファンに変換する律速酵素。
- リン酸化、 $\text{Ca}^{2+}$ 、リン脂質、限定分解によって活性化される。
- セロトニン産生細胞に特異的に発現するマーカー酵素。
- 2種のアイソザイムが存在する。
  - TPH1: 腸管、松果体、脾臓、胸腺
  - TPH2: 中枢セロトニン産生細胞
- *p*-クロルフェニルアラニンによって阻害される。

# 芳香族-L-アミノ酸デカルボキシラーゼ

- ビタミンB6を補酵素とし、5-HTPを脱炭酸しセロトニンを生成する酵素。
- 基質特性が低くL-DOPAをはじめとする芳香族L-アミノ酸を脱炭酸してアミンに変換する。
- 神経型と非神経型の2種のアイソザイムが存在する。
- **メチルドパ、カルビドパ、ベンセラジド**などの**阻害薬**によってその活性が80%まで阻害される。
- 本酵素は律速酵素ではないため、阻害剤を用いてもセロトニン合成を効果的に抑制することはできない。

# セロトニンの代謝



# モノアミンオキシダーゼ (MAO)

- MAOには基質特異性のあるAタイプおよびBタイプの2種類のアイソザイムがある。
- セロトニンはMAO<sub>A</sub>によって代謝される。
- クロルギンは選択的MAO<sub>A</sub>阻害薬である。
- 背側縫線核、血小板にはMAO<sub>B</sub>が存在する。

# 貯蔵

- セロトニン産生細胞で生合成されたセロトニンは小胞モノアミントランスポーター (VMAT) によって貯蔵顆粒に取り込まれ蓄えられる。
- VMATは12回膜貫通型のトランスポーターでH<sup>+</sup>アンチポーターファミリーに属する。

- 2種類のサブタイプが存在する。

親和性 VMAT2 > VMAT1

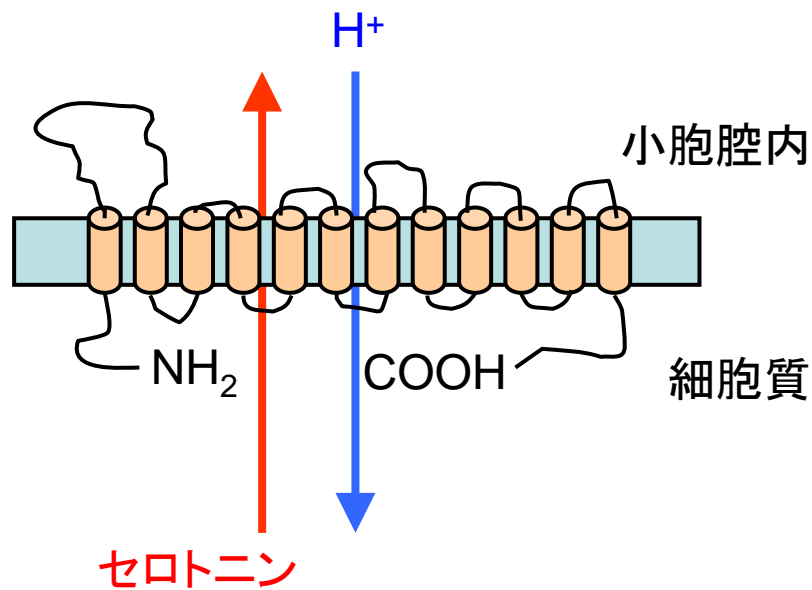
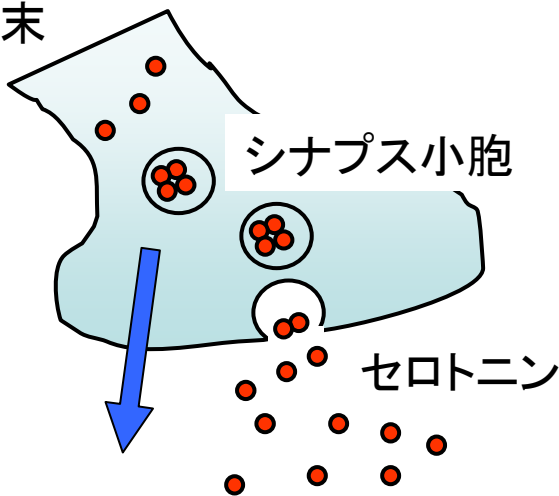
VMAT1: 分泌細胞の顆粒に発現。

VMAT2: 中枢神経の小胞と血小板顆粒に発現。

レセルピンによって競合的、不可逆的に阻害される。

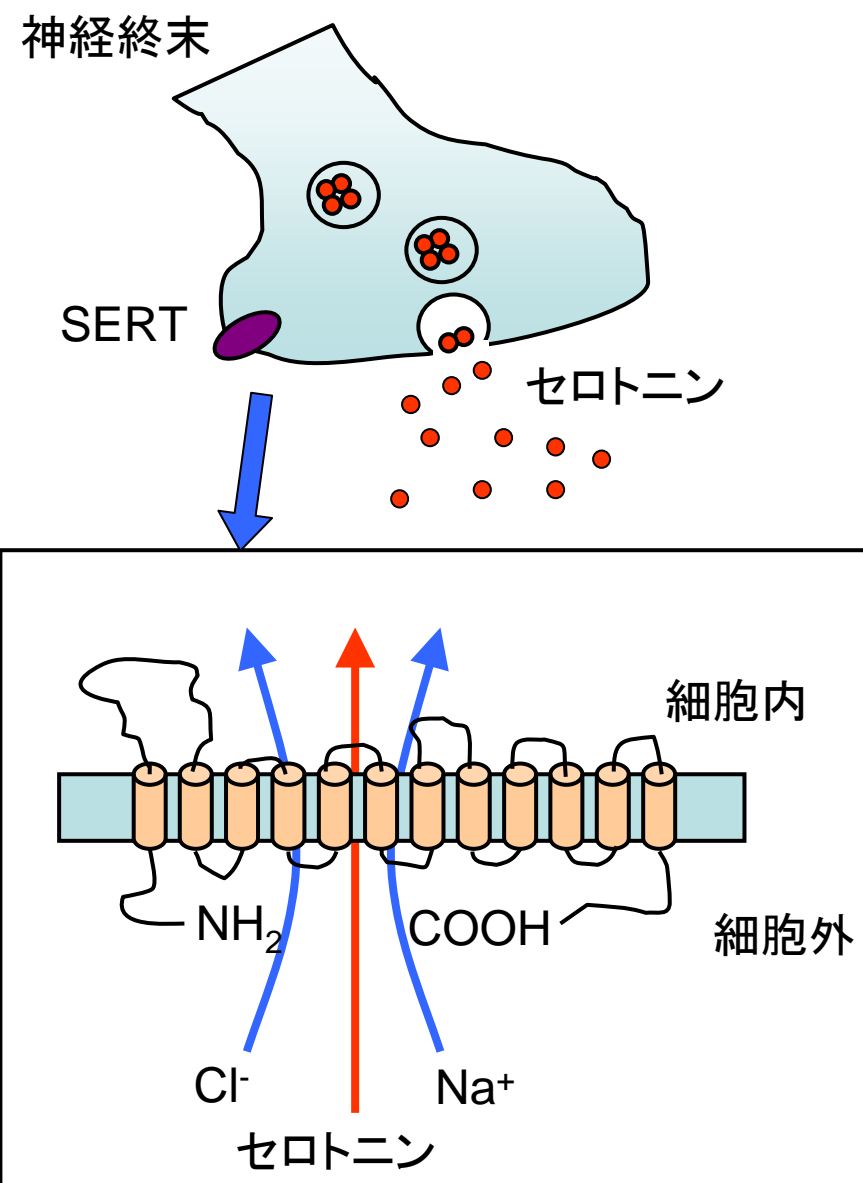
(出典 NEW薬理学P129)

神経終末





# 再取り込み



- 膜セロトントランスポーター (**SERT**) はセロトニン神経と血小板などに発現している。
- 12回膜貫通型の分子構造をもつ。
- **SERT**によってセロトニンは **Na<sup>+</sup>**、**Cl<sup>-</sup>**依存性で神経終末へ取り込まれる。
- **三環系抗うつ薬**や**選択的セロトニン再取り込み阻害薬**によって**SERT**は**阻害**される。
- 血小板でも循環血セロトニンが神経と同じようにエネルギー依存性に取り込まれる。

# セロトニンの遊離

## 神経細胞

神経刺激



シナプス小胞の開口放出部位に結合



小胞膜と形質膜の融合



シナプス間隙へセロトニン放出



シナプス後膜および前膜の受容体を介した情報伝達

## 血管内皮

細胞損傷



内皮下組織露出



血小板の粘着、活性化



セロトニン放出



血液凝固を促進

## 腸

腸内圧変化



エンテロクロマフィン細胞内Ca<sup>2+</sup>上昇



分泌顆粒からセロトニン放出



知覚神経を刺激



腸管の蠕動反射を誘起

# セロトニン受容体 (5-HT<sub>1</sub>受容体)

サブタイプ	5-HT <sub>1A</sub>	5-HT <sub>1B</sub>	5-HT <sub>1D</sub>	5-HT <sub>1E</sub>	5-HT <sub>1F</sub>	5-HT <sub>1P</sub>
分布	脳(縫線核、海馬)、 腸神経叢、 気管支	脳(黒質、海馬 台)	脳(黒質、淡蒼 球、基底核)、 脳血管	脳(大脳皮質、 線条体、海 馬)	脳(大脳皮質、 海馬、前障)、 末梢神経	腸神経叢
構造 情報伝達系	7TM G <sub>i</sub> 、cAMP ↓ K <sup>+</sup> チャネル ↑	7TM G <sub>i</sub> 、cAMP ↓ K <sup>+</sup> チャネル ↑	7TM G <sub>i</sub> 、cAMP ↓	7TM G <sub>i</sub> 、cAMP ↓	7TM G <sub>i</sub> 、cAMP ↓	7TM G <sub>o</sub>
機能	過分極 自己受容体(細胞 体・樹状突起・神経 終末) セロトニン症候群 体温調節 血圧降下	過分極 自己受容体(神 経終末) シナプス伝達調 節	過分極 自己受容体(神 経終末) シナプス伝達調 節 脳血管収縮	過分極  シナプス伝 達調節	過分極  シナプス伝達 調節 痛覚伝達遮 断	遅い脱分 極 腸管運動

5-HT<sub>1</sub>受容体は6種のサブタイプがあり、細胞膜に過分極を誘発してシナプス伝達を抑制する。

5-HT<sub>1</sub>受容体の細胞内情報伝達は抑制性G蛋白(G<sub>i</sub>)を介してアデニル酸シクラーゼ活性を抑制する。

(出典 NEW薬理学P131-132)

# セロトニン受容体 (5-HT<sub>2</sub>受容体)

サブタイプ	5-HT <sub>2A</sub>	5-HT <sub>2B</sub>	5-HT <sub>2C</sub>
分布	脳(大脳皮質、海馬)、 顔面神経 血小板 胃腸管	脳(大脳皮質) 胃底部 血管内皮細胞	脳(海馬)、 延髄 脈絡叢
構造 情報伝達系	7TM G <sub>q</sub> 、IP3/DG ↑ K <sup>+</sup> チャネル ↓	7TM G <sub>q</sub> 、IP3/DG ↑	7TM G <sub>q</sub> 、IP3/DG ↑
機能	遅い脱分極 神経興奮 血小板凝固 平滑筋収縮	脱分極 神経興奮 血管収縮 平滑筋収縮	脱分極 神経興奮 血管収縮

5-HT<sub>2</sub>受容体は3種のサブタイプがあり、細胞膜に脱分極を誘発してシナプス伝達を活性化する。

5-HT<sub>2</sub>受容体はG蛋白(Gq)を介してホスホリパーゼCが活性化され、イノシトール三リン酸(IP3)とジアシルグリセロールの2種のセカンドメッセンジャーにより細胞内情報が伝達される。

# セロトニン受容体 (5-HT<sub>3-7</sub>受容体)

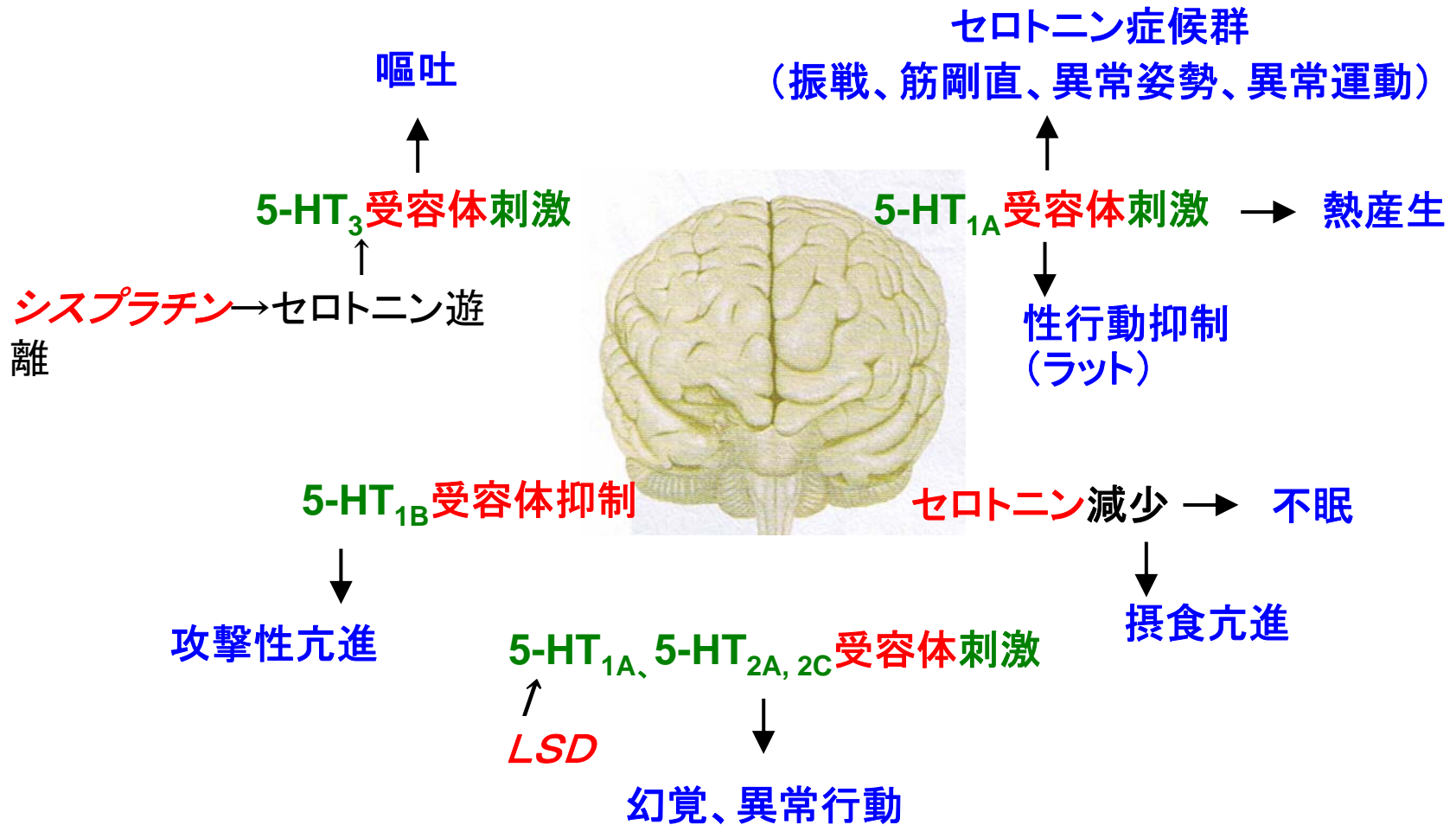
サブタイプ	5-HT <sub>3</sub>	5-HT <sub>4</sub>	5-HT <sub>5A, B</sub>	5-HT <sub>6</sub>	5-HT <sub>7</sub>
分布	脳(最後野、弧束核)、 末梢神経、 心臓	脳(海馬) 腸神経叢	脳(海馬) 腸神経叢	脳(線条体、 側坐核、大 脳皮質)	脳(視床下部、 視床、扁桃 体)、 腸管、心臓
構造 情報伝達系	4TM 複数サブユニット カチオンチャネル↑	7TM G <sub>s</sub> 、cAMP ↑ K <sup>+</sup> チャネル ↓	7TM G <sub>i</sub> 、cAMP ↓	7TM G <sub>s</sub> 、cAMP ↑	7TM G <sub>s</sub> 、cAMP ↑
機能	速い脱分極 神経興奮 伝達物質放出 嘔吐	遅い脱分極 神経興奮 平滑筋収縮	過分極	脱分極	脱分極

5-HT<sub>3</sub>受容体はモノアミン受容体の中で唯一のイオンチャネル内蔵型受容体である。アゴニスト刺激によってNa<sup>+</sup>、K<sup>+</sup>ゲートが開き速い脱分極を生じる。

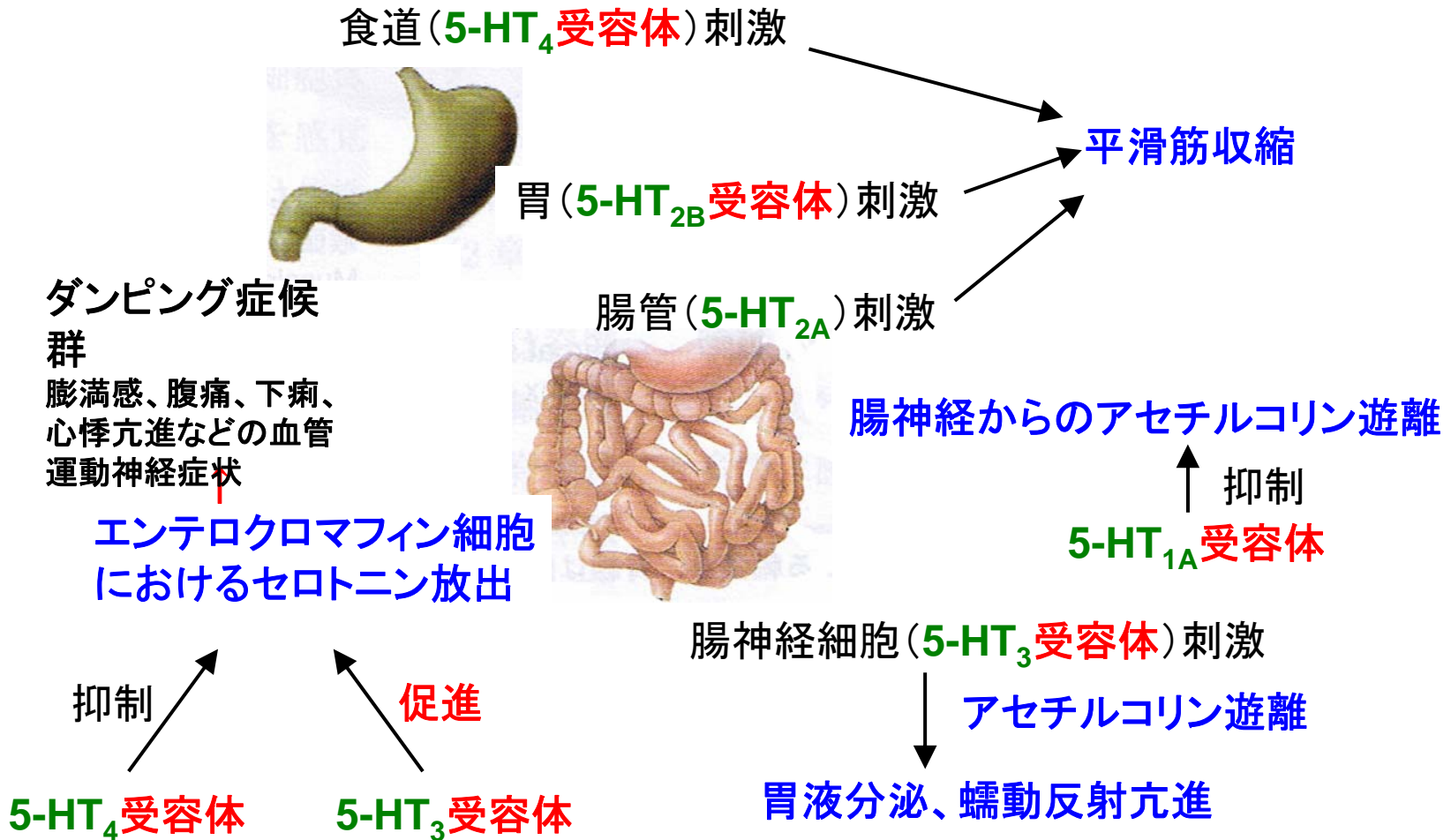
5-HT<sub>4,6,7</sub>受容体はG<sub>s</sub>と共役しアデニル酸シクラーゼを活性化する。

5-HT<sub>5A</sub>受容体はG<sub>i</sub>と共役して過分極を起こす自己受容体である。

# セロトニンの中枢作用



# セロトニンの末梢作用(消化器系)



- **ダンピング症候群**

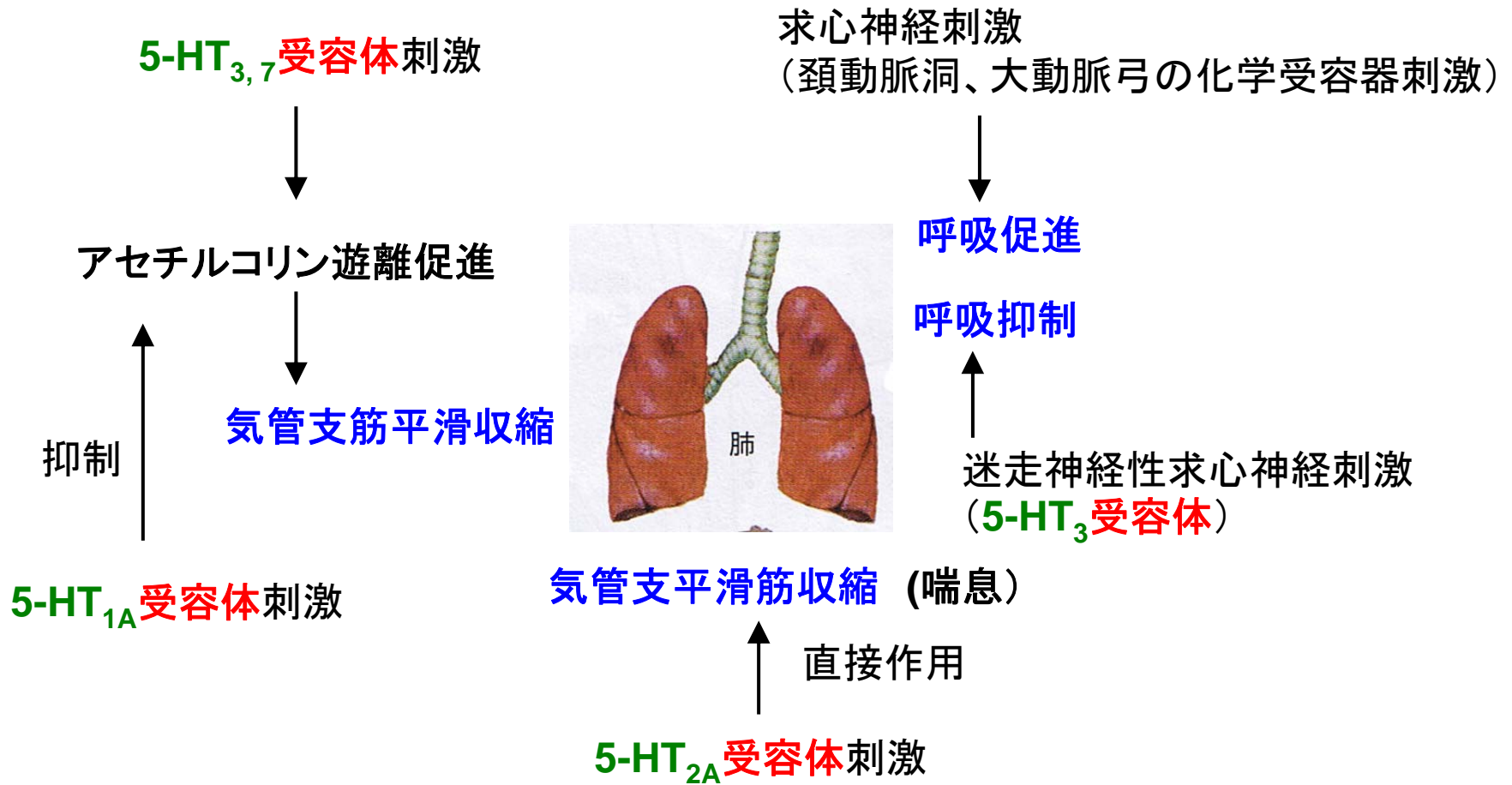
胃幽門部を切除した患者は食事中あるいは食直後に腹痛や下痢など胃腸症状とめまい、心悸亢進などの血管運動神経症状を起こすことがある。これらの症状は食物が胃に停滞できず十二指腸や小腸に墜落するためにエンテロクロマフィン細胞からセロトニンが急激に放出されるためである。

- **カルチノイド**

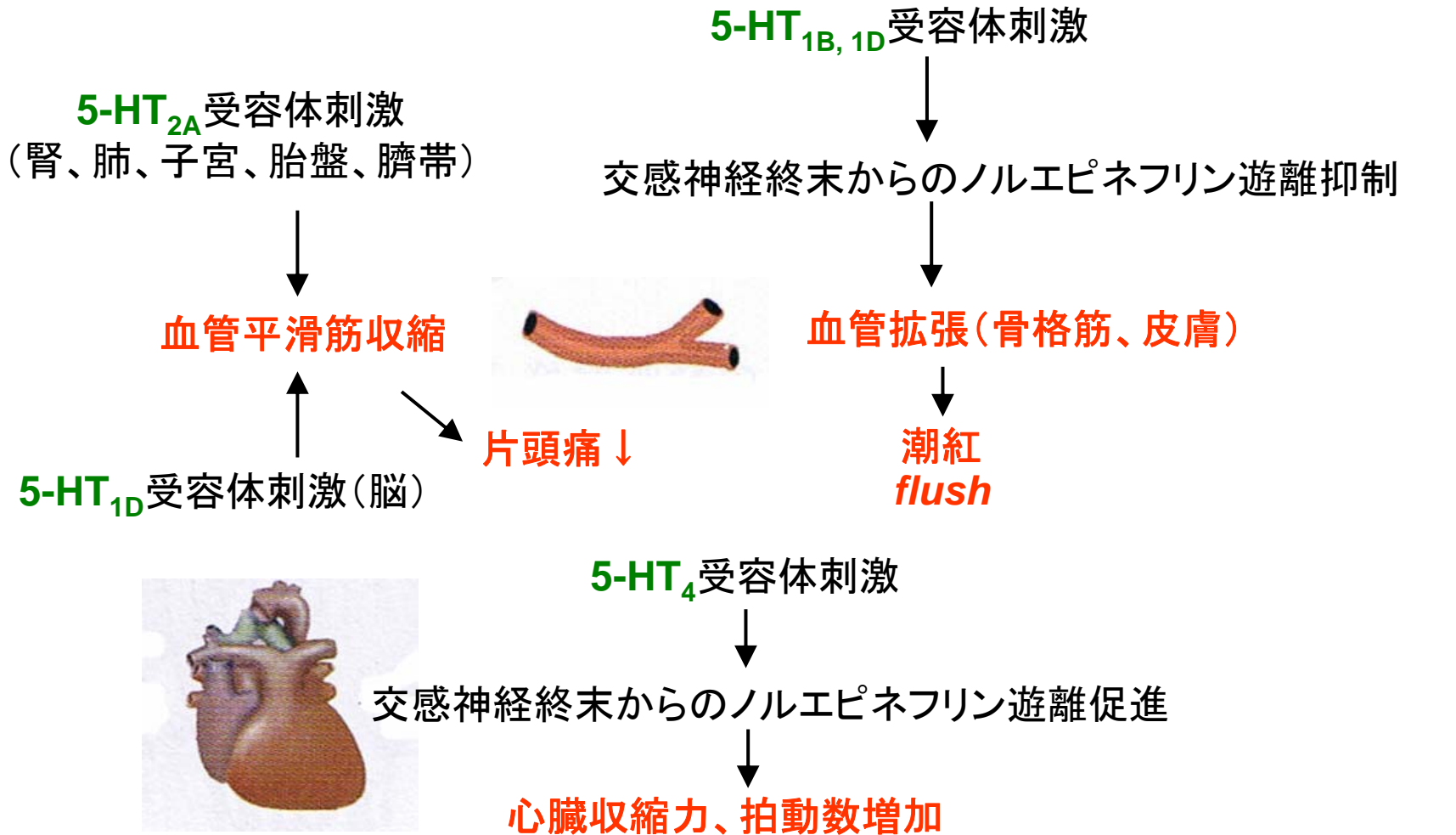
胃腸管、膵臓、気管支などの内分泌細胞から発生する腫瘍で、セロトニン、ヒスタミンその他の活性物質を産生する。エンテロクロマフィン細胞由来の腫瘍はセロトニン産生腫瘍であることが多い。血中セロトニンは正常者の3~20倍に上昇する。潮紅やその他の血管運動神経症状、胃腸症状、気管支攣縮などが特徴的な症状である。



# セロトニンの末梢作用（呼吸器系）



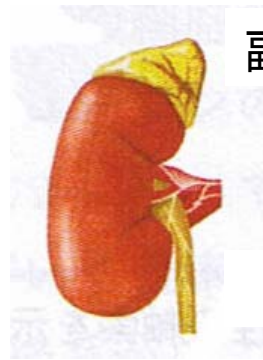
# セロトニンの末梢作用(心血管系)



初期血圧下降  
血圧上昇  
後期血圧下降

- ← 冠状血管化学反射
- ← 直接血管収縮作用と心拍出量増大(5-HT<sub>2</sub>受容体)
- ← 骨格筋、皮膚血管の拡張(5-HT<sub>1</sub>受容体) (出典 NEW薬理学P133-134)

# セロトニンの末梢作用(副腎)



副腎髓質



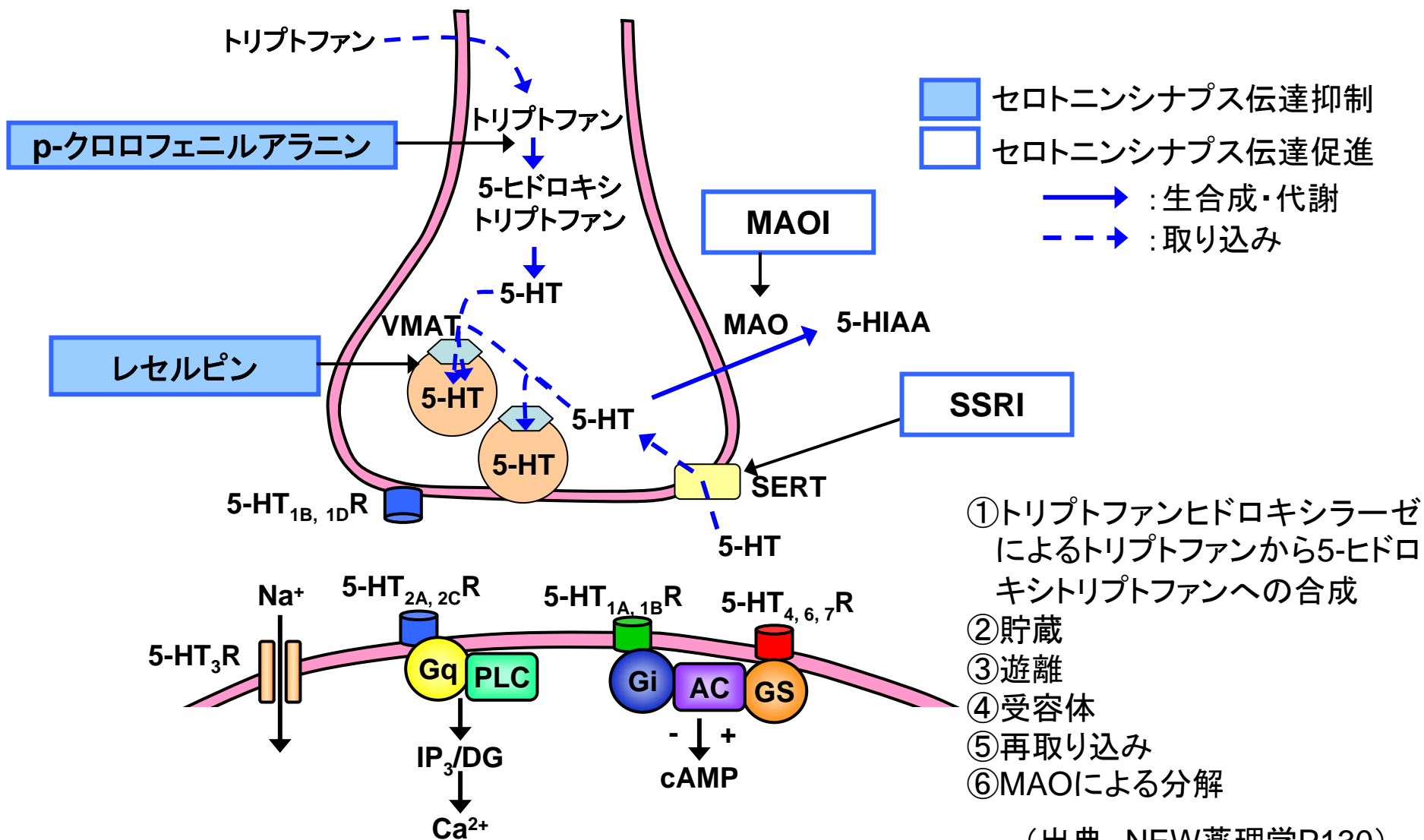
エピネフリン遊離促進



肝グリコーゲン低下  
肝ホスホリラーゼ上昇  
血糖の上昇

ここまで

# セロトニンシナプスにおける薬物作用点



5-HT, serotonin; 5-HIAA, 5-hydroxyindoleacetic acid; AC, adenylate cyclase; cAMP, adenosine 3', 5'-cyclic monophosphate; DG, diacylglycerol; IP<sub>3</sub>, inositol trisphosphate; MAO, monoamine oxidase; MAOI, monoamine oxidase inhibitor; SERT, serotonin transporter; SSRI, serotonin selective reuptake inhibitor; VMAT, vesicular monoamine transporter.

# セロトニン系薬物

作用機序	作用	一般名	臨床適応	副作用
小胞モノアミン トランスポーター	貯蔵阻害－枯渇	レセルピン テトラベナジン	高血圧	うつ状態 錐体外路症状
5-HTトランスポーター	再取り込み阻害	フルボキサミン パロキセチン	うつ病	せん妄、幻覚、 セロトニン症候群
5-HT <sub>1A</sub> 受容体	アゴニスト	タンドスピロン	不安、うつ状態	
5-HT <sub>1D</sub> 受容体	アゴニスト	スマトリプタン	片頭痛、群発頭痛	
5-HT <sub>2A/2C</sub> 受容体	アンタゴニスト	メチセルギド リスペリドン	片頭痛、カルチノイド、 ダンピング症候群 統合失調症、うつ状態	ねむけ、脱力感、精神症状、 胃腸症状
5-HT <sub>3</sub> 受容体	アンタゴニスト	オンダンセトロン グラニセトロン	抗腫瘍薬による嘔吐	胃腸症状、頭痛、顔面潮紅

(出典 NEW薬理学P137)