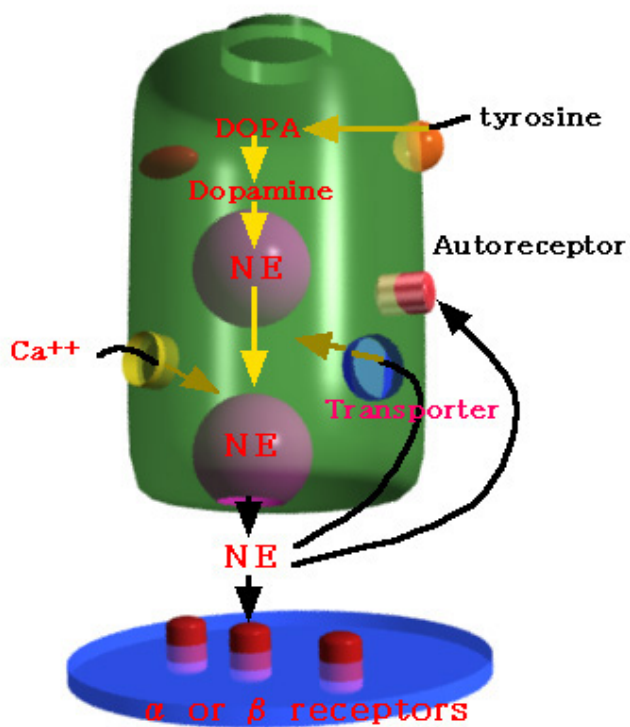


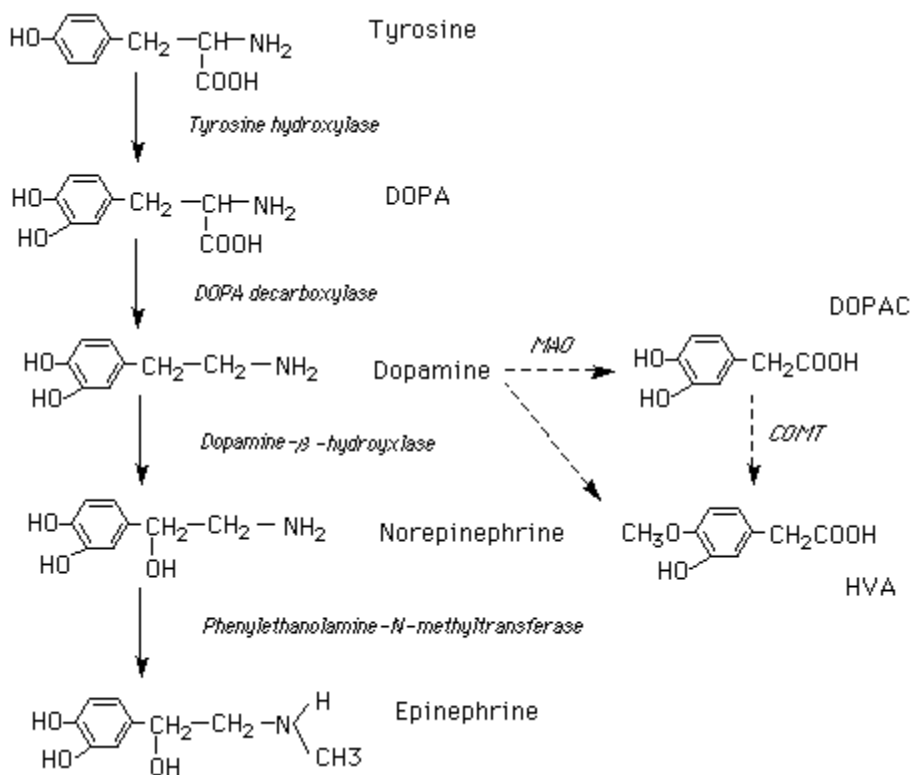
Adrenergic Drugs

1、Adrenergic Synapse



交感神経終末に取り込まれた tyrosine は、tyrosine hydroxylase により DOPA となり、DOPA decarboxylase により Dopamine となる。Dopamine は Dopamine- β -hydroxylase により Norepinephrine(NE)になり、vesicular amine transporter により vesicle に取り込まれ、貯蔵される。刺激が終末にくると電位依存性 Ca^{++} チャンネルが開き、 Ca^{++} が流入すると、vesicle がシナプス前膜と融合し、NE が遊離される。遊離した NE はシナプス後膜の α あるいは β 受容体と結合し情報を伝える。シナプス前膜にある autoreceptor にも働き、NE の合成や遊離を抑制する。不用となった NE の大部分は、シナプス前膜にある NE transporter により取り込まれ、再利用される。その他、NE は MAO や COMT により一部分解される。

カテコールアミンの代謝



2、アドレナリン受容体と薬理作用

受容体	組織	作用
$\alpha 1$	大部分の血管平滑筋	収縮
	瞳孔散大筋	収縮(瞳孔散大)
	立毛筋	立毛
	ラット肝細胞	グリコーゲン分解
	心臓	収縮力増強
$\alpha 2$	中枢シナプス後膜	神経伝達
	血小板	凝集
	神経終末(シナプス前膜)	autoreceptor
	一部の血管平滑筋	収縮
	脂肪細胞	脂肪分解阻害
$\beta 1$	心臓、腎臓	収縮力と心拍数増強
$\beta 2$	呼吸、子宮、血管平滑筋	弛緩促進
	骨格筋	K流入促進
	ヒト肝細胞	グリコーゲン分解
$\beta 3$	脂肪細胞	脂肪分解促進
	膀胱	膀胱平滑筋弛緩
D1	平滑筋	腎血管拡大

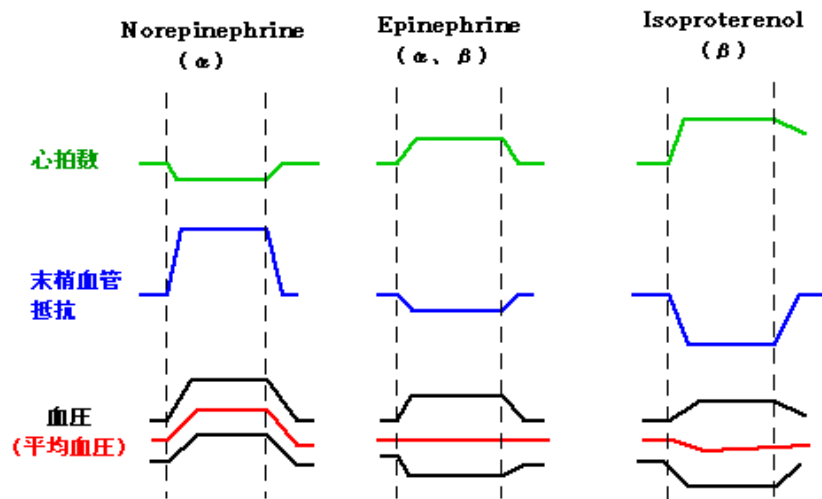
1948 年、Ahlquist により α と β 受容体が提唱される。

1967 年、Lands らにより、 $\beta 1$ と $\beta 2$ 受容体の存在が報告される。

3、代償性反射(Compensatory reflex)

代償性反射が、交感神経作動薬の心循環反応を決定するのに重要な働きをしている。

交感神経作動アミンは、 α 作用により血圧を上昇させる。この血圧上昇は、頸動脈洞や大動脈弓の圧受容体を刺激して、代償性反射を引き起こす。つまり、迷走神経の緊張がおり、交感神経緊張の低下が生じ、徐脈や心拍出量の低下がおこる。従って、 β 作用のない薬物は心臓に対してほとんど作用を生じない。



4、交感神経に働く薬物

a、[直接型アドレナリン作動薬 \(adrenergic agonists\)](#)

b、[アドレナリン受容体遮断薬 \(adre-blocker.html\)](#)

receptors	agonists	antagonists
nonspecific α	norepinephrine epinephrine	phenoxybenzamine phentolamine ergotamine
$\alpha 1$	phenylephrine methoxamine	prazosin bunazosin
$\alpha 2$	clonidine	yohimbine
nonspecific β	isoproterenol	propranolol pindolol
$\beta 1$	dobutamine denopamine	atenolol metoprolol
$\beta 2$	salbutamol salmeterol	butoxamine
$\beta 3$	mirabegron	
D1	dopamine	

c、間接型アドレナリン作動薬

ephedrine	Norepi の遊離作用と受容体刺激作用
amphetamine	
methamphetamine	Norepi および DA の遊離促進と取り込み阻害
tyramine	神経終末から norepi を放出する。

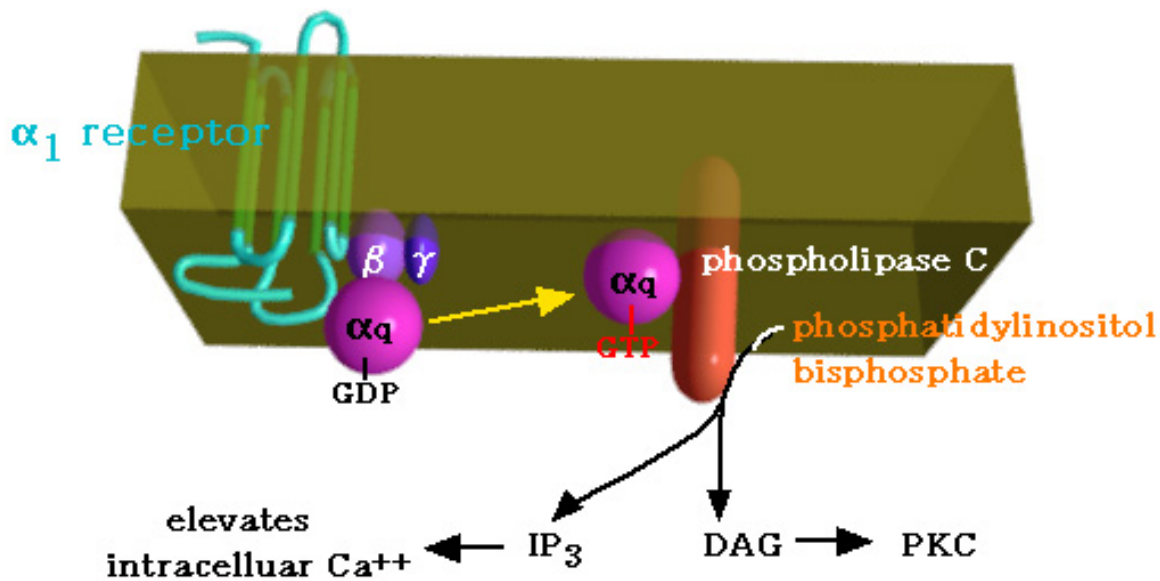
d、アドレナリン作動性ニューロン遮断薬

reserpine	生体アミンを枯渇させる。
guanethidine	カテコールアミンの遊離抑制 (CA-antireleaser)。続いて、アミンを枯渇させる。
bretylum	カテコールアミンの遊離抑制。アミンを枯渇させない。
α -methyldopa	顆粒に取り込まれ、false transmitter として働く。

e、アドレナリン作動および遮断薬の臨床応用

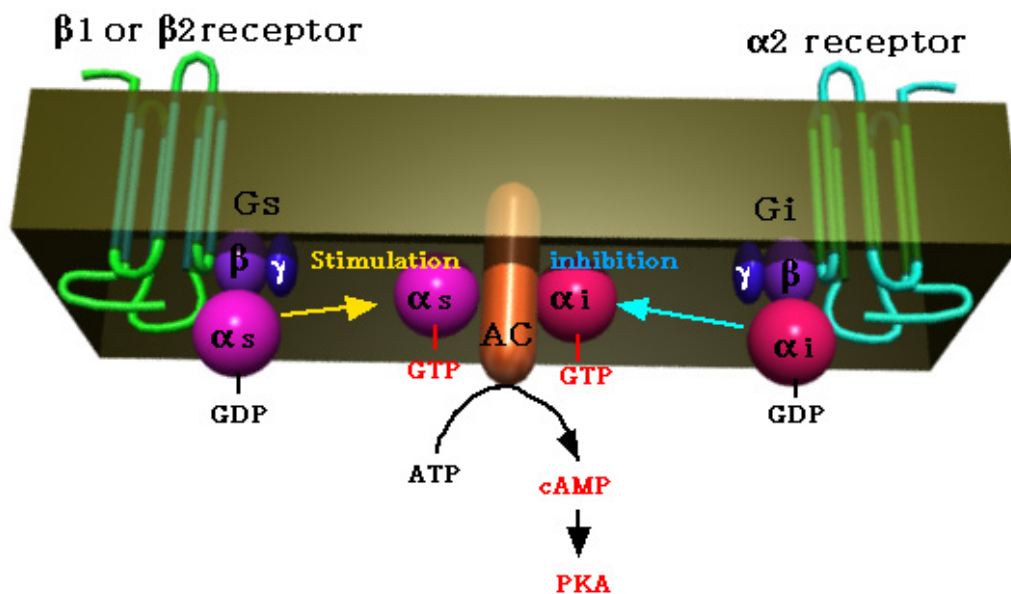
薬物作用の分類	疾患への適応
α 1 作動薬	低血圧症、鼻粘膜充血、局麻薬と併用しその作用延長、
α 2 作動薬	高血圧症
β 1 作動薬	心不全、ショック (epinephrine を使用)
β 2 作動薬	気管支喘息
β 3 作動薬	過活動膀胱 (overactive bladder)
D1 作動薬	ショック
α 1 遮断薬	高血圧症、末梢血管障害: 血管 α 1B 排尿障害 (前立腺肥大症): 膀胱 α 1D、前立腺 α 1A 褐色細胞腫の診断
β 遮断薬	不整脈、狭心症の予防、心不全、高血圧、心筋梗塞の再発予防

5、 α および β 受容体を介する細胞内情報伝達系



α_1 作動薬が受容体に結合すると、受容体の細胞内第3ループに結合しているG蛋白の $G_{\alpha q}$ に GTP が結合し、活性化される。活性化された $G_{\alpha q}$ は、phospholipase C (PLC) を活性化する。PLC は、phosphatidylinositol bisphosphate を加水分解し、DAG (diacylglycerol) と IP3 が生じる。DAG は PKC を活性化する。一方、IP3 は小胞体から Ca^{++} を遊離させ、 Ca^{++} -dependent protein kinase を活性化する。

2) α_2 および β 受容体



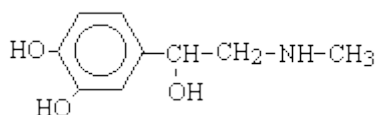
α_2 受容体の刺激は、 $G_{\alpha i}$ (抑制性G蛋白) を介して adenylyl cyclase を抑制する。一方、 β_1 および β_2 受容体刺激は、 $G_{\alpha s}$ (刺激性G蛋白) を介して adenylyl cyclase を活性化する。AC により産生された cAMP は、protein kinase A (PKA) を活性化する。

A. 直接型アドレナリン作動薬 (Adrenergic agonists)

1、 α 受容体に働く薬物

1) 非選択的 α 作用薬

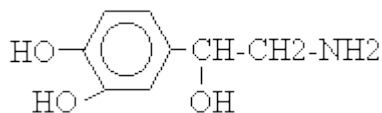
a) Epinephrine



臓器・動態	薬理作用 ($\alpha > \beta$)
循環器	$\beta 1$ 刺激により、心筋の収縮力増大(陽性変力作用)と心拍数増加(陽性変時作用)をきたす。刺激伝導系を刺激し、自動性が高まり、房室伝導の不応期の短縮をきたす。
血管	$\alpha 1$ 刺激により皮膚や粘膜血管の収縮が起こる。骨格筋血管は $\beta 2$ により拡張する。
血圧	血圧は、心収縮力増強により収縮期圧の上昇があるが、骨格筋血管は $\beta 2$ により拡張するので、平均血圧はほとんど変化しない。
平滑筋	$\beta 2$ 作用により、気管支筋の拡張と瞳孔散大作用
代謝	肝臓と筋肉では、 $\beta 2$ 作用により glycogen の分解。脂肪細胞では、 $\beta 1$ 作用により脂肪の分解が促進される。

ショックや急性低血圧、気管支喘息、局所麻酔薬の作用時間延長などに用いられる。

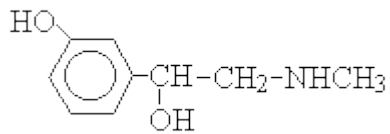
b) Norepinephrine



臓器・動態	薬理作用 ($\alpha \gg \beta$) $\beta 2$ 作用はほとんどなし。
心臓	$\beta 1$ 作用は、epinephrine とほぼ同じである。しかし、代償性の迷走神経反射により陽性変時作用は弱くなる。
血管	$\alpha 1$ 刺激により皮膚や粘膜血管の収縮が起こる。しかし、 $\beta 2$ 作用はごく弱いので末梢血管抵抗を増加させるので、収縮期と拡張期血圧の両方を上昇させる。

2) α 1 作用薬

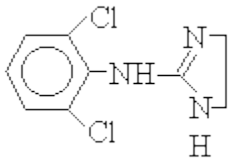
phenylephrine



強力な α 1 作用薬で作用時間の長い血管収縮を引き起こす。鼻粘膜の充血除去。

3) α 2 作用薬

clonidine

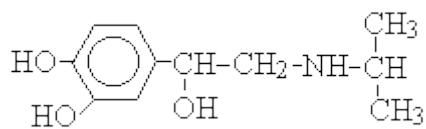


中枢神経の NA 作動性神経の終末に存在する α 2 autoreceptor に働き、norepinephrine の遊離を抑制する。抗高血圧薬として使用。

2、β 受容体に働く薬物

1) β 作動薬

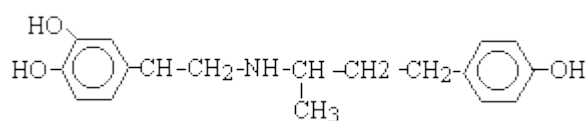
isoproterenol



ほぼ β 作用 (β 1 と β 2) のみを持つ。α 作用はほとんどない。

2) β 1 作動薬

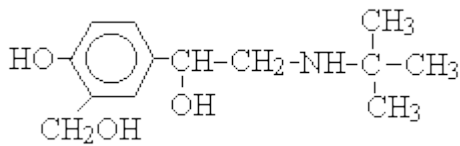
dobutamine



β 1 受容体に選択性を持つ代表的薬物で、強心作用がある。
心不全患者の心機能改善に用いる。

3) β_2 作動薬

salbutamol



β_2 受容体に選択性を持つ薬物で、気管支、子宮、血管などの平滑筋に対して弛緩作用を示す。気管支喘息に用いる。

3、D1 受容体に働く薬物

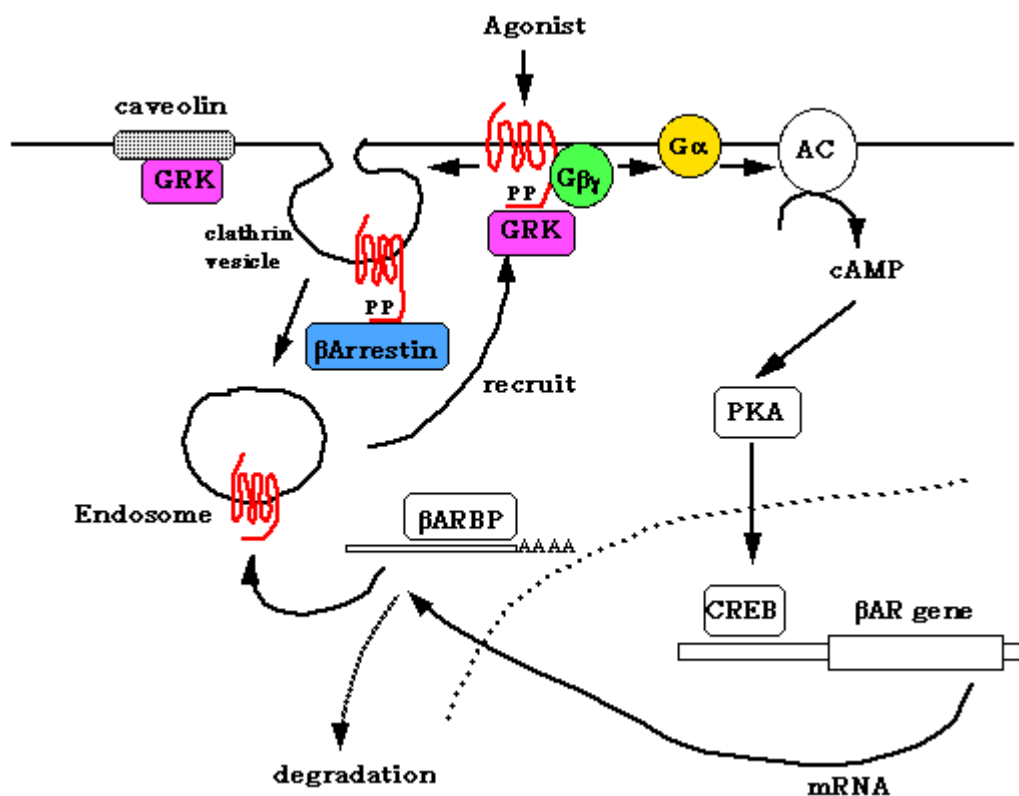
dopamine

α および β 両受容体を刺激する。低中濃度では β_1 受容体を刺激し心収縮力を増大し、高濃度では α_1 受容体を刺激し血管を収縮させる。

また、腎臓及び内臓血管にある D1 受容体を刺激し血管を拡張させ、腎臓と内臓への血流を増加させる。従って、ショック状態で、交感神経が緊張した状態でも乏尿を引き起こさないのによく用いられる。

4、 β_2 受容体の脱感作機構

β_2 受容体を agonist で刺激すると、続く刺激に対して応答が減弱する。これを脱感作 (desensitization) という。これには、受容体の internalization による受容体の減少が関与している。 β_1 受容体は arrestin との親和性が低く、受容体の internalization は起こりにくい。



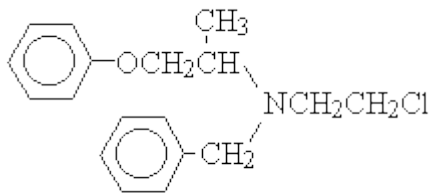
Isoproterenol などの agonist で $\beta 2$ 受容体を刺激すると、 $G \alpha$ が遊離し adenylyate cyclase(AC)を活性化する。一方、 $G \beta \gamma$ は、 $\beta 2$ 受容体に結合し、G protein coupled receptor kinase(GRK、 β adrenergic receptor kinase (β ARK)ともよばれている)による $\beta 2$ 受容体のリン酸化を助ける。C末がリン酸化された受容体に β Arrestin が特異的に結合する。この複合体は clathrin により認識され、clathrin vesicle として細胞内へ取り込まれ、endosome を形成し、20-30 分で、再利用される。この過程が脱感作現象である。また、GRK は、caveolin と結合し、活性が阻害される。他方、長期脱感作として、 β 受容体刺激により、 β ARBP (β 受容体 mRNA 結合蛋白質、35kDa)が産生され、これが β 受容体 mRNA の 3'-非翻訳部分に結合し、受容体の分解を促進する。

B. アドレナリン受容体遮断薬 (Adrenergic antagonists)

1、 α 遮断薬

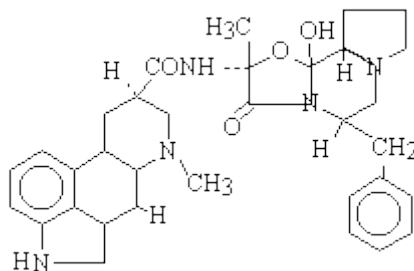
1) 非選択的 α 遮断薬

a) phenoxybenzamine



α 受容体に対して、非可逆的で非競合的阻害をする。
平滑筋と分泌腺の抑制が強い。高血圧患者では血圧下降がおこる。

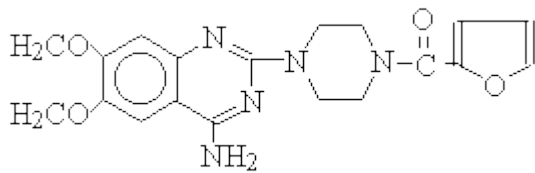
b) ergotamine



α 遮断作用をもつ。平滑筋(血管、消化管、子宮)の収縮を引き起こす。
血管運動中枢の抑制および迷走神経中枢の興奮作用がある。

2) $\alpha 1$ 遮断薬

a) prazosin



$\alpha 1$ 遮断作用により血管平滑筋 ($\alpha 1\text{B}$ が多い) の収縮を抑制し、動静脈の末梢血管抵抗を減少させ、持続的に血圧を下降させる。膀胱と尿道に働き弛緩と尿排出抵抗の減少をきたす。

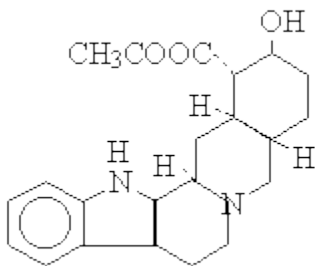
b) tamsulosin

naftopidil

前立腺部尿道には $\alpha 1\text{A}$ が多く分布し、膀胱平滑筋には $\alpha 1\text{D}$ が多く分布している。tamsulosin は $\alpha 1\text{A}$ をより強く遮断し、naftopidil は $\alpha 1\text{D}$ をより強く遮断する。いずれも前立腺肥大による排尿障害に用いる。

3) $\alpha 2$ 遮断薬

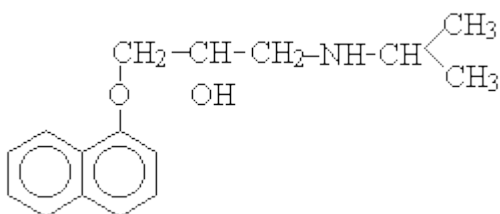
yohimbine



2、 β 遮断薬

1) 非選択的 β 遮断薬

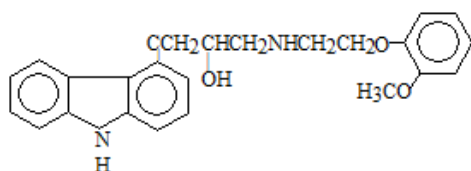
a) propranolol



$\beta 1$ および $\beta 2$ 両受容体を阻害する。

臓器および副作用	解説
心臓 (β 1 遮断)	<p>高血圧患者に投与すると、初期には心拍出量減少と徐脈により、血圧が下がる。治療を続けると、心拍出量は正常になるが、末梢血管抵抗の減少により血圧下降は維持される。カテーコラミンによるレニン産生抑制も血圧下降に関係している。</p> <p>抗不整脈作用: 4相のスロープを減少し、AV での不応期を延長する。</p>
肺 (β 2 遮断)	気管支平滑筋の β 2 を遮断し、気管支収縮を引き起こす。
腎臓 (β 1)	レニン産生の抑制
吸収	初回通過効果が大きく、また食事でも吸収が増加し、生体利用率が変化する。
副作用	洞徐脈、AV ブロック、起立性低血圧、心原性ショック、喘息様発作、疲労、うつ、不能、糖尿病での低血糖症状による頻脈やカテコラミンによる血糖上昇をブロックすることがある。

b) carvedilol



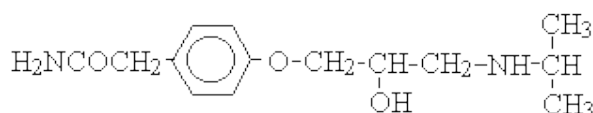
α β 遮断薬で、α 1 : β 遮断作用比は1:8である。心不全により亢進した交感神経系に拮抗し、かつ α 1 遮断作用により血管拡張作用も有し、心室性不整脈を直接的に予防する。

心不全時には、筋小胞体の Ca 貯蔵が過剰 (Ca 過負荷) となり、筋小胞体からの自発的な Ca 放出が引き起こされる。これを CICR に対して、「store overload-induced Ca release」(SOICR) と呼ぶ。

カルベジロールは数ある β 遮断薬の中で唯一これを抑制する。

2) β 1 遮断薬

atenolol

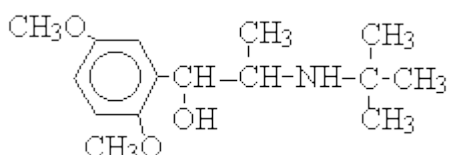


心臓に選択的に作用する。β 2 抑制作用は propranolol より弱い。

高血圧の治療に用いる。

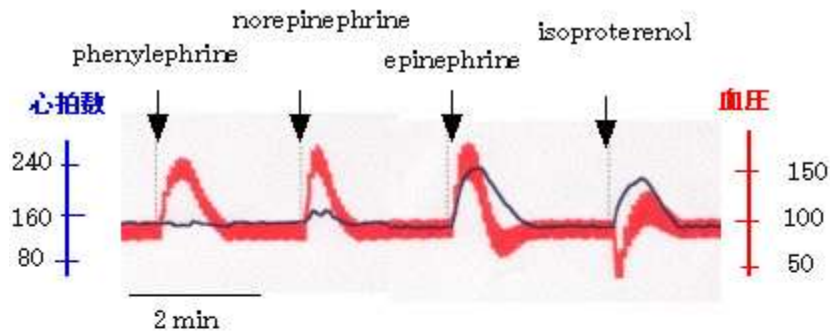
3) β 2 遮断薬

butoxamine

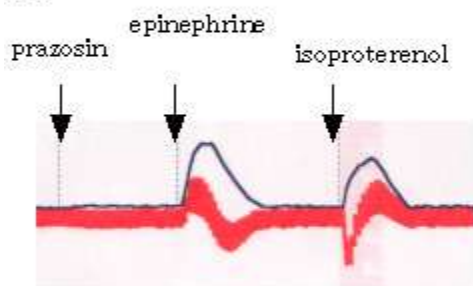


C.各種薬物を用いた動物実験(i.v.投与)

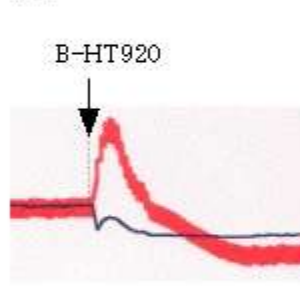
[1]



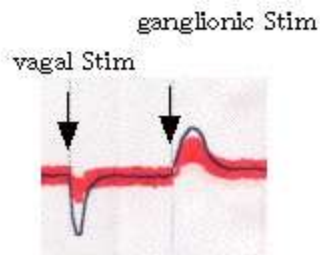
[2]



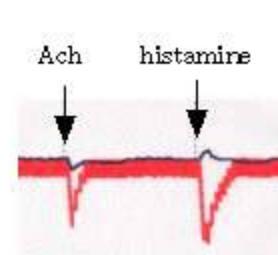
[3]



[4]



[5]



- [1] phenylephrine (α) 60nmol/Kg と norepinephrine ($\alpha \gg \beta$) 8nmol/Kg は、血圧を上昇。させるが、vagus による反射により心拍数は変化しない。epinephrine ($\alpha = \beta$) 18nmol/Kg は、 α 作用で血圧上昇、 β 作用で心拍数増と血圧低下。isoproterenol (β) 1nmolo/Kg は、心拍数増と血圧低下。
- [2] prazosin ($\alpha 1$ 阻害) 100nmol/Kg を前処置してから、epinephrine を投与すると、血圧低下部分は変化なし。isoproterenol では変化なし。
- [3] B-HT920 ($\alpha 2$) 400nmol/Kg では、末梢では血圧上昇作用、中枢にも働き長期の血圧低下作用がある。
- [4] vagus を電気刺激すると心拍数と血圧の低下が見られる。神経節を電気刺激すると上昇が見られる。
- [5] acetylcholine 8nmol/Kg は、vagus 刺激と類似。histamine 4nmol/Kg は強い血圧低下作用がある。
- 英国薬理学会作成のシミュレーションソフトを用いた。

(三木、久野)