

受容体とイオンチャネル

1、受容体

Adrenergic 受容体	カップルしている G protein	部位および作用	アゴニスト	アンタゴニスト
$\alpha 1$ ($\alpha 1A, \alpha 1B, \alpha 1D$)	Gq, Gi/o <u>アニメーション</u>	後膜、皮膚・粘膜・腹部内臓血管および虹彩散大筋収縮（散瞳）、 cGMP ↑, PI 代謝 ↑。 $\alpha 1A$ は前立腺部尿道に高分布。 $\alpha 1B$ は血管に多く分布 $\alpha 1D$ は膀胱平滑筋に分布	Epi ≥ Nepi >> Iso phenylephrine Methoxamine	Prazosin (降圧) bunazosin 前立腺肥大による排尿障害治療薬: tamsulosin naftopidil
$\alpha 2$ ($\alpha 2A, \alpha 2B, \alpha 2C$)	Gi1,2,or3	前膜(auto-receptor), Nepi 遊離抑制 後膜、皮膚・粘膜・血管収縮、Gi との couple で cAMP ↓, PI 代謝 ↑、脂肪分解抑制、インスリン分泌 ↓、 血小板凝集 ↑	Epi ≥ Nepi >> Iso clonidine apraclonidine guanfacine	idazoxan piperoxane yohimbine rauwolscine
$\beta 1$	Gs <u>アニメーション</u>	心収縮力と心拍数 ↑ (陽性変力、陽性変時作用)、Gs との couple で cAMP ↑ 脂肪分解 ↑、 レニン分泌 ↑、	Iso > Epi = Nepi dobutamine	atenolol metoprolol esmolol acebutolol
$\beta 2$	Gs	気管支筋、血管、子宮弛緩拡張、Gs との couple で cAMP ↑、肝、骨格筋でのグリコーゲン分解 ↑、	Iso > Epi >> Nepi salbutamol terbutaline	butoxamine
$\beta 3$	Gs	褐色脂肪組織で lipolysis と thermogenesis	Mirabegron: 過敏性膀胱の治療薬	SR59230 SR58894

Epi; Epinephrine (Adrenaline), Nepi; Norepinephrine (Noradrenaline), Iso; Isoproterenol

Dopamine 受容体	部位および作用	アゴニスト	アンタゴニスト
D1	AC 活性化、pituitary になし、 網膜、 副甲状腺ホルモン分泌 olfactory tubercle、 遺伝子:intron なし(D5 が類似) postsynapse	SKF-38393 活性比較: SCH23390 > butaclamol > flupenthixol >> haloperidol	flupentixol phenothiazines thioxanthenes SCH23390 fluphenazine
D2	AC の阻害、pituitary にあり、basal ganglia に多い。 黒質線状体や中脳辺縁系の DA ニューロン、post と presynapse にある。 autoreceptor プロラクチン分泌 常同運動(stereotypy) 遺伝子:intron あり(D3、 D4 が類似)	quinpirole amorphine apomorphine LY-141865 活性比較: spiperone > butaclamol > haloperidol > sulpiride	sulpiride phenothiazines domperidone haloperidol spiperone butyrophenones thioxanthenes
D3	辺縁系、cyclase とは無関係、 autoreceptor	TL99 pergolide quinpirol	AJ76 UH232
D4	大脳皮質前頭野、扁桃核 cAMP ↓		clozapine
D5	辺縁系、cAMP ↑		

Muscarine 受容体	部位および作用	アゴニスト	アンタゴニスト
M1	K channel close 脱分極、Gq/11 海馬、大脳、交感神経 分泌腺刺激(胃液分泌 ↑)	Ach muscarine oxotremorine	QNB atropine pirenzepine と高親和性
M2	心室、小脳、pons、回腸 Gi/o、PI 代謝 ↑ K 透過性 ↑、過分極 腸管、膀胱の収縮	Ach muscarine bethanechol	methoctramine QNB atropine pirenzepine と低親和性

M3	平滑筋収縮、外分泌腺、 Gq/11		hexahydrosiladifenidol
M4	皮質、剪除歌い、海馬、Gi/o		himbacine
M5	脳血管の拡張作用、 線条体での DA 遊離作用、 Gq/11		4-DAMP

GABA 受容体	部位および作用	アゴニスト	アンタゴニスト
GABA-A	Cl channel と関係 postsynaptic $\alpha 2 \beta 2$ ($\alpha = 53K$, $\beta = 57K$) benzodiazepine が結合 γ 、 δ もある	muscimol と高親和性	bicuculline(sensitive) picrotoxin
GABA-B	nerve terminal G 蛋白と関係 Ca channel と link autoreceptor	baclofen(sensitive)	bicuculline(insensitive)
GABA-C	Cl channel と関係	baclofen (insensitive)	bicuculline(insensitive) picrotoxin

Glycine 受容体	部位および作用	アゴニスト	アンタゴニスト
$\alpha 1$ 型 (ホモ) $\alpha 3 \beta 2$ 型 (ヘテロ)	脊髄介在神経、 抑制性、Cl ⁻ ↑	taurine(?) β -alanine(?)	strychnine

Opiate 受容体	部位および作用	アゴニスト	アンタゴニスト
mu (μ)	脳、脊髄、モルモット腸 鎮痛、多幸症、伝達物質遊離 の調節	morphine DAMGO	naloxane CTOP
delta (δ)	脳、脊髄、マウス輸精管 NG108-15 細胞	D-Ala-D-leu-enkephalin metkepamid Leu-enkephalin dynorphin	naloxone Naltrindole NTB

kappa(κ)	脳、脊髄、鎮痛、鎮静	pentazocine U69593, U50488	naloxone norBNI
nociceptin(N)	脊髄、視床、辺縁系 抗不安作用 痛覚過敏	nociceptin/orphanin FQ R064-6198	J-113397

Glutamate 受容体 構造 (サブユニット)	受容体 サブタイプ	部位および作用	アゴニスト	アンタゴニスト
NMDA 型	NMDA	大脳皮質 long term potentiation epileptic seizure neuronal degeneration 興奮性、 Ca^{++} ↑ 細胞外 Mg^{++} により抑制	NMDA(N-methyl-D-2-amino-5-D-aspartate	MK-801(非拮抗), D-AP5(phosphonovalerate), DPP アルツハイマー型認知症 治療薬: memantine (NMDA 受容体の部分アンタゴニスト)
Non-NMDA 型	AMPA	小脳 parallel fiber cortex→cuneate neurons cortex→dopaminergic caudate neurons 海馬 興奮性、 Ca^{++} ↑	AMPA (α -amino-3-hydroxy-5-methylisoxazole-4-propionate, quisqualate, ibotenate	CNQX, γ -D-glutamyl-taurine, γ -D-glutamyl-aminothyl-sulfonate
	Kainate	辺縁系	kainate domoic acid (glutamate, aspartate は ligand とならない)	CNQX
Metabotropic 型	mGlu	抑制性(presynaptic) mGlu α 1 は、 Ca^{++} により活性化される。	ACPD, quisqualate	MCPG

Histamine 受容体	部位および作用	アゴニスト	アンタゴニスト
H1	平滑筋収縮 血圧低下 Gq-coupled, IP ₃ , DAG ↑	histamine	第一世代抗ヒスタミン薬 diphenhydramine pyrilamine chlorpheniramine 第二世代抗ヒスタミン薬 epinastine loratadine fexofenadine cetirizine
H2	胃酸分泌 ↑ 心拍数 ↑ 子宮収縮 Gs-coupled, cAMP ↑	histamine	burimamide metiamide cimetidine
H3	presynapse Gi-coupled 神経伝達物質の遊離抑制	α-methylhistamine	thioperamide
H4	末梢白血球、胸腺 Gi-coupled	dimaprit	thioperamide

Serotonin 受容体	サブタイプ	部位および作用	アゴニスト	アンタゴニスト
5-HT1	5-HT1A	縫線核、海馬 自己受容体 cAMP ↓、K ⁺ channel ↓	8-OH-DPAT 5-CT ipsapirone	cyanopindolol WAY100635
	5-HT1B	黒質、基底核 5-HT の遊離抑制 cAMP ↓	CP93129	cyanopindolol
	5-HT1Da,b	脳 5-HT の遊離抑制 cAMP ↓	(片頭痛治療薬) sumatriptan zolmitriptan eletriptan rizatriptan	methiothepin mianserin
	5-HT1E	皮質、putamen、 cAMP ↓		
	5-HT1F	皮質、海馬、cAMP ↓		

5-HT2	5-HT2A	血小板、平滑筋、皮質 IP3 ↓	α -methyl-5-HT	ritanserin ketanserin
	5-HT2B	胃底部、IP3 ↓	α -methyl-5-HT	SB204741
	5-HT2C	黒質、海馬、脈絡叢 IP3 ↓	α -methyl-5-HT	metergoline mesulergine
5-HT3		area postrema, sensory and enteric nerves Na ⁺ /K ⁺ channel (脱分極)	2-methyl-5-HT m-chlorophenyl- biguanide	(抗癌薬による悪心・嘔吐の抑制) tropisetron ondansetron granisetron ramosetron (男性の下痢型過敏性腸症候群に有効)
5-HT4		脳、腸神経叢、平滑筋、 呼吸のリズム調節 cAMP ↑	cisapride 5-methoxytryp-tamine BIMU8	SB204070 GR113808
5-HT5A,B		脳		
5-HT6,7		脳、cAMP ↑		clozapine (5-HT7)

Nicotinic 受容体	部位および作用	アゴニスト	アンタゴニスト
NM (筋肉性) 構造(サブユニット)	神経筋 Na channel $\alpha 2 \beta \gamma \delta$	Ach nicotine carbamylcholine	α -bungarotoxin (神経筋では block、自律神経節では結合するが伝達を block しない)
NN (神経性)	α と β の5サブユニットからなる		

Angiotensin II 受容体	部位及び作用	アゴニスト	アンタゴニスト
AT1	平滑筋収縮、副腎皮質、 aldosterone 分泌促進、肝 臓、腎メサンギウム Gq→PLC ↑、Gi→cAMP ↓	angiotensin II	losartan candesartan valsartan
AT2	細胞増殖抑制作用 Gi→PP2A ↑→Ca channel の抑制、胎生期に発現	angiotensin II CGP42112	

ATP および Adenosine 受 容体	親和性	サブタイプ	性質など	作用薬	拮抗薬
P1	adenosine AMP	A1	Gi/o、AC の阻 害	2-chloro-cyclo- pentyladenosine	DPDCPX, 8-cyclopentyl- theophylline
		A2a	Gs、AC の活性 化	CGS-21680	Parkinson 病治療薬: istradefylline 過興奮した GABA 神経の A2a 受容体を阻害するこ とにより wearing-off 現象 を改善する。
		A2b	Gs、AC の活性 化	NECA	
		A3		APNEA	
P2 構造	ATP ADP	P2X(1～7)	イオンチャネル 内蔵	2-MeSATP	慢性咳嗽治療薬: AF-219 (P2X3 受容体阻 害)
		P2Y(1～7)	G蛋白共役、Gq	UTP, 2-MeSATP	
		P2Y12	血小板凝集		血小板凝集阻害薬: clopidogrel ticagrelor

Endothelin 受容体	部位及び作用	アゴニスト	アンタゴニスト
ETA	脳、肺臓、心臓、腎、消化管 血管平滑筋の収縮、 Gq→PLC ↑	endothelin-1 > ET-2 > ET-3	肺動脈性肺高血圧 治療薬： ambrisentan > bosentan
ETB	脳、肺、心、胃 血管内皮から EDRF の放出 Gq→PLC ↑	ET-1, 2, 3	bosentan

Eicosanoid 受 容体	サブタイ プ	部位および作用	アゴニスト	アンタゴニスト
DP		cAMP ↑、血小板凝集抑制、睡眠	PGD2	
EP	EP1	Ca ↑、腎集合管	PGE2	SC-19220, AH6809
	EP2	cAMP ↑、気管支拡張、血管拡張		
	EP3	cAMP ↓、PI ↑、平滑筋収縮、発熱、 末梢での疼痛反応		
	EP4	cAMP ↑、骨吸収反応		
FP		PI ↑、平滑筋収縮	PGF2 α、 緑内障治療薬： isopropyl unoprostone、 latanoprost	
IP		cAMP ↑、血管拡張、血小板凝集抑制	PGI2	
TP		PI ↑、平滑筋収縮、血小板凝集	TXA2	
LT	BLT1	cAMP ↓、PI ↑、白血球遊走	LTB4	
	CystLT1	Ca ↑、気管支筋収縮、血管透過性亢進	LTC4 LTD4	喘息治療薬： montelukast zafirlukast pranlukast

ペプチド	受容体 サブタイプ	性質	agonists	antagonists
Bradykinin	B1	Gq/11 発痛、血管透過性亢進	d[Arg ⁹]bradykinin Lys-bradykinin Met-Lys-bradykinin	[Leu ⁸ -dArg ⁹]bradykinin
	B2	Gq/11 広く分布	bradykinin> d[Arg ⁹]bradykinin	Icatibant, WIN64338 FR173657
Vasopressin	V1A	Gq/11 血管平滑筋、心筋	[Phe ² -Ile ³ -Orn ⁸]vasotocin	V1A: SR49059
	V1B	Gq/11, 下垂体前葉		
	V2	Gs 集合管 水再吸収	d[dArg ⁸]VP	tolvaptan d(CH2)5[dIle ² Ile ⁴]AVP
Oxytocin		Gq/11 子宮および乳腺の 平滑筋収縮、	[Thr ⁴ , Gly ⁷]OT	d(CH2)5[Tyr(Me) ² , Thr ⁴ , Orn ⁸]OT1-8
Orexin	OX1	OX1: 青斑核	orexin-A (OX1>>OX2)	睡眠薬: suvorexant 両 orexin receptors の阻害
	OX2	OX2: 結節乳頭核	orexin-B (OX1=OX2)	
Tachykinins	NK1	Gq/11 SP>NKA>NKB	Substance P methylester	CP99994 aprepitant (抗癌剤による悪心・嘔吐の抑制)
	NK2	Gq/11 NKA>NKB>SP	β -[Ala ⁸]NKA4-10	GR94800 GR159897
	NK3	Gq/11 NKB>NKA>SP	GR138676	SR142802 SB223412
CCK	CCK1	Gq/11, G	CCK8>>gastrin=CCK4 A71623	Devazepide, lorglumide
	CCK2	Gq/11	CCK8>=gastrin=CCK4	CI988, L365260, YM022
NPY	Y1	Gi/o	[Pro ³⁴]NPY NPY13-16	GR231118, SR120107A
	Y2	Gi/o		
	Y4-Y6	Gi/o		
	Y2	Gi/o	NPY13-36, NPY18-36	

Neurotensin	NTS1	Gq/11		SR48692, SR142948A
	NTS2	Gq/11		SR142948A
Somatostatin	SST1	Gi/o	sst des-Ala ^{1,2,5}	
	SST2	Gi/o	Octreotide, seglitide BIM23027	Cyanamid154806
	SST3	Gi/o	BIM23052, NNC269100	
GLP-1(glucagon-like peptide-1) GIP(gastric inhibitory polypeptide)	GLP-1R GIPR GLP-2R	Gs, insulin 分泌促進、胃排泄抑制	糖尿病治療薬: exenatide liraglutide	

2、電位依存性イオンチャネル

1) Na⁺ channel

Na チャネル 構造(サブユニット)	閾値	不活性化	主な役割	主な局在場所	拮抗薬
Na	高	very fast	活動電位の伝播	細胞体、軸索(小丘、ランヴィエ節)、心筋細胞	phenytoin carbamazepine 局所麻酔薬 quinidine tetrodotoxin
Na _L (持続型)	低	no	発火のトリガー、周期の調節	細胞体、軸索	

2) Ca⁺⁺ channel

Ca チャネル 構造(サブユニット)	閾値	不活性化	主な役割	主な局在場所	拮抗薬
Ca _L (L型)	高	slow	Ca ²⁺ 流入(セカンドメッセンジャー)、Ca ²⁺ 電位	樹状突起、細胞体、神経終末	Ca antagonists (verapamil, nifedipine, diltiazem)
Ca_N (N型)	高	fast	終末での伝達物質放出	神経終末	ω-conotoxin GVIA

Ca _P (P 型)	高	slow	樹状突起でのシナプス電位、神経伝達物質の放出	樹状突起	ω -agatoxin IV _A
Ca _Q (Q 型)	高	slow～medium	神経伝達物質の放出	小脳顆粒細胞	ω -agatoxin IV _A (P 型よりも感受性が低い)
Ca _T (T 型)	低	fast	発火のトリガー、周期の調節	細胞体	octanol
Ca _R (R 型)	低	fast	神経細胞の反復発火	脳	ω -agatoxin III _A

3) K⁺ channel

Kチャンネル 構造(サブユニット)	閾値	不活性化	主な役割	主な局在場所	拮抗薬
K (遅延整流型)	(高)	slow	活動電位の再分極、振動周期の調節	細胞体、樹状突起(軸策)	tetraethylammonium (TEA)
K _A (A 電流)	(低)	fast	振動周期の調節、活動電位の再分極	細胞体、樹状突起、終末、小丘(軸策)	4-AP
K _{IR} (内向き整流)		no	振動周期の調節、電位の維持	細胞体、軸策	Ba ⁺⁺
K _{Ca(s)} (Ca ²⁺ 依存性 SK)		no	後過分極電位、振動周期の調節		TEA, charybdotoxin, apamin
K _{ca(B)} (Ca ²⁺ 依存性 BK)		no	活動電位の再分極		
K _M (ムスカリン抑制)		no	振動周期の調節		
K _{ATP} (ATP 依存性) (分子構造)			細胞質 ATP で閉口	膵臓 β 細胞、筋	tolbutamide glibenclamide
					開口薬: cromakalim nicorandil

4) Cl⁻ channel

Cl チャンネル	特徴と主な役割	主な局在場所	拮抗薬
CLCA	Ca 依存性 Cl 輸送		niflumic acid
CLC (CIC) <u>(分子構造)</u>	電位依存性 Cl 輸送	CIC-1: 骨格筋、 筋緊張症 CIC-2: 脳、肺 CIC-3: 心臓 CIC-4: 広い分布 CIC-5: 腎臓、 Dent 病 CIC-6: 広い分布 CIC-7: 広い分布 CIC-Ka、-Kb: 腎臓	anthracene-9-carboxylic aciddiphenylamine-2-carboxylic acid
CFTR	嚢胞性線維症の 原因遺伝子 Cl を含む分泌液の生 成	気管支、汗腺、膵臓	glibenclamide
VRAC (volume regulated anion channel) VSOR(volume expansion- sensing outward rectifying anoin channel)	細胞の容積調節、 細胞の膨化で活性化	上皮細胞	5-nitro-2-(3-phenylpropyl-aminobenzoate)

3、侵害刺激受容体(イオンチャネル内蔵型、痛み受容)

種類	特徴	アゴニス	阻害薬
P2X (P2X3、P2X2/3)	イオンチャネル型 ATP 受容体 (ATP-gated cation channel) 2回膜貫通型	ATP、 α, β -meATP	suramin
ASIC (ASIC3/2b)	プロトン感受性チャネル (acid-sensing ion channel) 2回膜貫通型	圧、熱、酸(H^+)、痛み	
TRP チャネル (TRPV1-3) TRP:transient receptor potential	カプサイシン受容体(vanilloid receptor) Ca イオンの透過性亢進 6回膜貫通型	capsaicin、 capsiate、熱、酸 (H^+)、痛み、温度、 anandamide	capsazepine

4、トランスポーター(transporter)

分類	種類	特徴	阻害薬
イオン輸送系	Na ⁺ /K ⁺ -ATPase <u>(分子構造)</u>	ATP 依存性、Na ポンプで、Na ⁺ を外へ、K ⁺ 内へ輸送する。	digitalis ouabain
	H ⁺ /K ⁺ -ATPase	ATP 依存性、プロトンポンプで、胃壁細胞内の分泌小胞にあり、胃酸分泌に関係。H ⁺ を管腔内へ輸送する。	omeprazole rantsoprazole
	Na ⁺ /H ⁺	ATP 非依存性、心臓	
	Na ⁺ /K ⁺	ATP 非依存性	
	Na ⁺ /Ca ⁺⁺	ATP 非依存性	
腎臓におけるイオン輸送系 <u>(分子構造)</u>	Na ⁺ /K ⁺ /2Cl ⁻	ヘンレ係蹄	furosemide
	Na ⁺ /2Cl ⁻	遠位尿細管	chlorothiazide
生理活性物質輸送系	amines	Na ⁺ , Cl ⁻ と amine の共輸送系である。 dopamine, serotonin, norepinephrine	methamphetamine amphetamine cocaine imipramine fluvoxamine
	vesicular amines	V-ATPase によるプロトンポンプにより、シナプス小胞へ伝達物質を取り込む。	reserpine

生体構成成分 輸送系	glucose	glucose transporter: GLUT1～14 sodium glucose co-transporter: SGLT1～6 <u>SGLT(分子構造)</u>	SGLT2 阻害薬(糖尿病 治療薬): empagliflozin canagliflozin dapagliflozin ipragliflozin
	amino acids	類似アミノ酸をグループとして輸送する。 <u>グルタミン酸トランスポーター(分子構造)</u> (EAAT1-5, VGLUT1-3)	
	water	aquaporin II が水輸送に関係	
	bilic acid	Na ⁺ 依存性胆汁酸輸送	
	uric acid	URAT1: urate-anion exchanger	benzbromarone probenecid
薬物輸送系	ABC superfamily 1) P-protein (MDR) <u>(分子構造)</u>	抗癌物質により誘導され耐性機構に関係	
	2) MRP/cMOAT	canalicular multispecific organic anion transporter	
	organic cations		
	organic anions		
	peptides		
	amino acids		

三木、久野