

基礎薬理学のまとめ

- 自律神経系のおもな機能とまとめ

消化管神経系 (Enteric Nervous System-- ENS)

腸内分泌細胞 enteroendocrine cell

アドレナリン受容体 Adrenergic receptors

血管と平滑筋収縮弛緩機構

- 緑内障と治療薬



東北大学

分子薬理学 柳澤輝行

20130626



自律神経系のおもな機能 (1/2)

標的臓器	交感神経系刺激	副交感神経系刺激	
心臓	亢進 ($\beta 1$)	抑制 (M2)	副交感神経優位
血管 皮膚粘膜、腹部内臓 肺、骨格筋、冠血管	収縮 ($\alpha 1$) 拡張 ($\beta 2$) [M3]	拡張 (M3) -- NO	交感神経優位
気管支 平滑筋 気道分泌	弛緩 ($\beta 2$) 気道拡張 抑制 ($\alpha 1$)	収縮 (M3) 促進 (M3)	気管支において $\alpha 2$ はヘテロ受容体としてACh分泌を抑制
眼球 瞳孔散大筋 瞳孔括約筋 毛様体筋 眼房水	散瞳 ($\alpha 1$) mydriasis (-) 弛緩 ($\beta 2$) 遠方視 分泌促進 (β)	(-) 縮瞳 (M3) miosis 収縮 (M3) 近接視 排出促進 (M3)	副交感神経優位
消化管 壁 括約筋 腺分泌	弛緩 ($\alpha 2$, $\beta 2$) 収縮 ($\alpha 1$) 抑制 ($\alpha 1$)	収縮 (M3) 弛緩 (M3) 亢進 (M3)	副交感神経優位 副交感神経優位

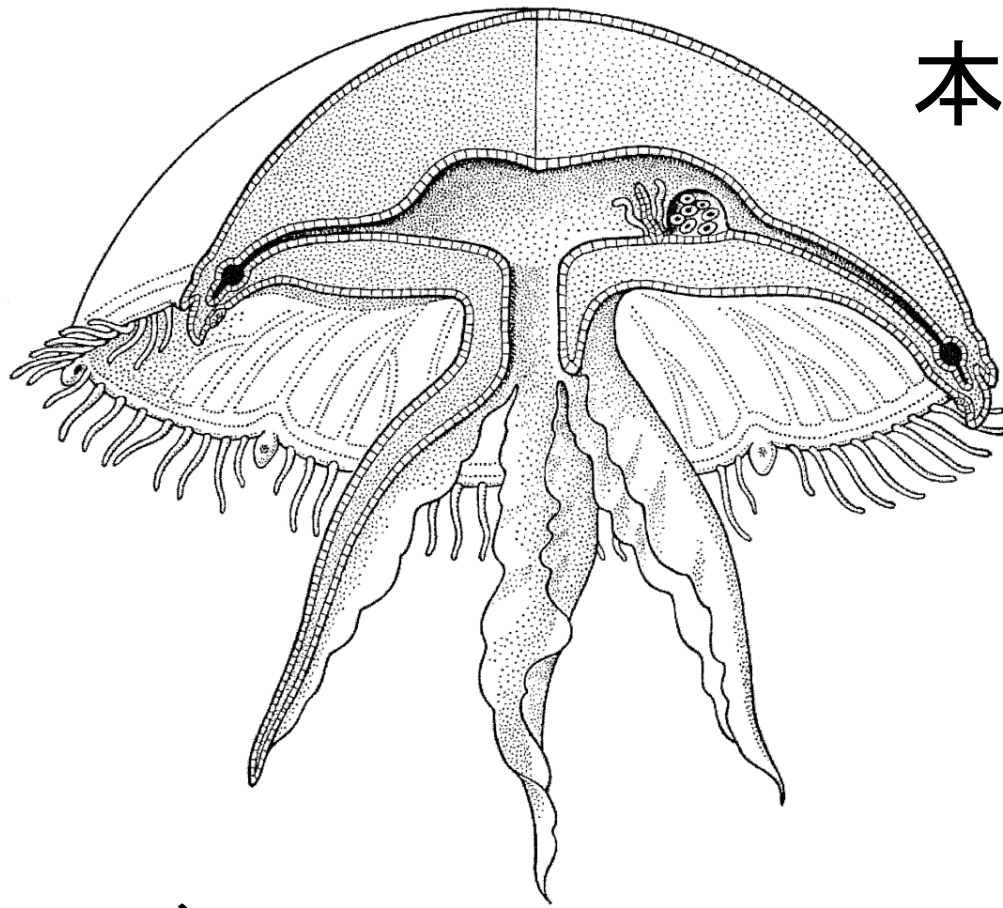
自律神経系のおもな機能 (2/2)

標的臓器		交感神経系刺激	副交感神経系刺激	
膀胱	膀胱壁 括約筋	弛緩(β_2, β_3 意志的蓄尿) 収縮(α_1)	収縮(M3) 弛緩(M3)	副交感神経優位
肝臓	グリコーゲン分解	促進(β_2)	(-)	交感神経のみ
膵臓	インスリン分泌	抑制(α_2)	(-, +)	同上
汗腺	分泌	促進(α_1) アポクリン腺 促進[M3] エクリン腺	(-)	同上
腎臓	レニン分泌	促進(β_1)	(-)	同上
脂肪細胞	脂肪分解	促進(β_3)	(-)	同上
男性性器		射精(α_1)	勃起(M) -- NO	相補的機能活動

腸神経系: 第三の自律神経系; 脳の前基; 情報伝達系の前基

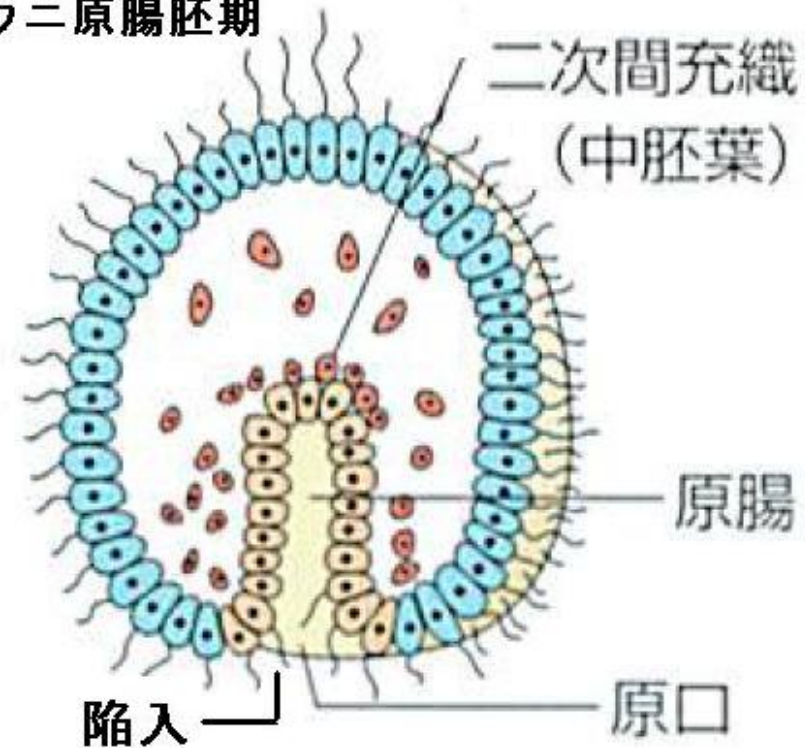
本来の消化管は小腸

腔腸coelenteron

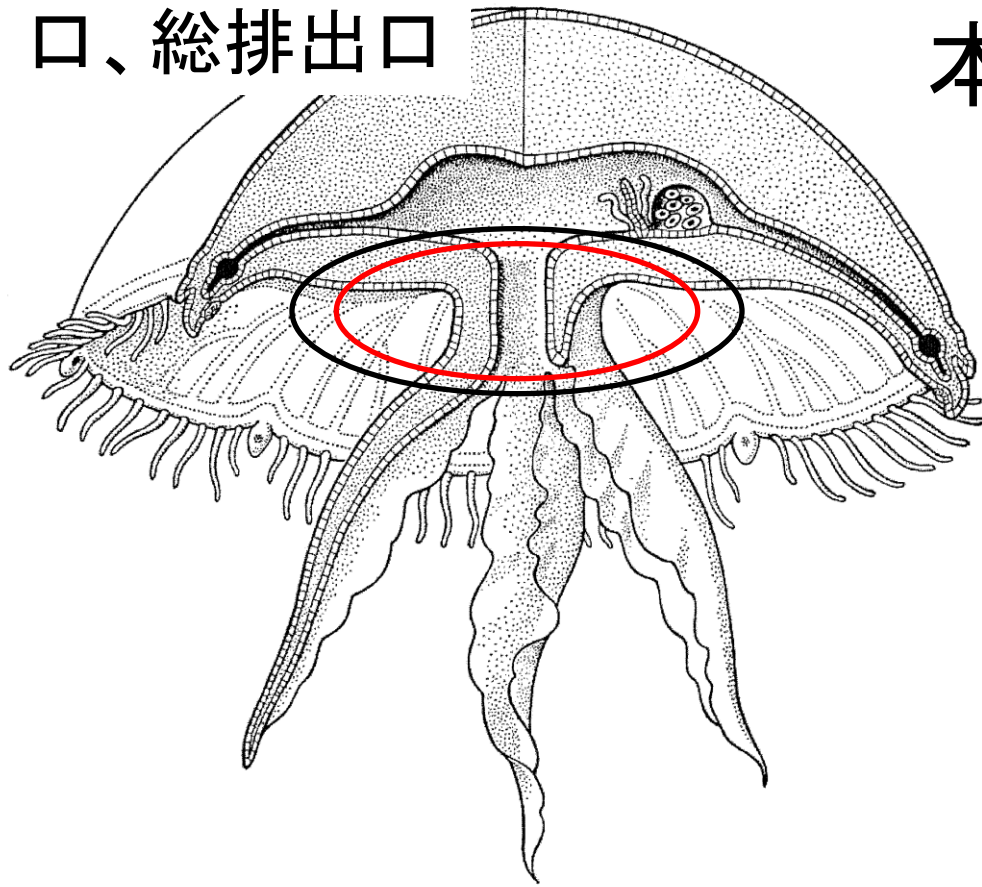


ヒドラ
クラゲ
イソギンチャク

ウニ原腸胚期



口、総排出口



本来の消化管は小腸

腔腸: 体内末端まで細管状にのびており、口から摂取・消化した栄養が配布される。

末端が肛門として体外に開いていないため、不消化物は再び口から排出される。胃腔。

排泄腔cloaca: 直腸・排尿口・生殖口を兼ねる器官。

- 外胚葉、内胚葉、中胚葉の三層構造; 体腔
- 副交感神経系の腸管内臓における口と肛の二極化
- 筋・神経系

『性と進化の秘密 思考する細胞たち』
団まりな(著) 角川学芸出版

腸は生命の

(小)腸の重要性、藤田恒夫



口の周りの神経系 — — → 脳

見張り番



小腸が原器

腸は、脳というものができるときから独立して立派に働いていた。



胃

大腸

脳の始まりは、食いしん坊。半独立国家の胃と大腸。魚から両生類へ進化してできた胃と大腸は脳と神経系でつながっている。



いい餌をとりたい。
危険を避けたい。
繁殖したい。

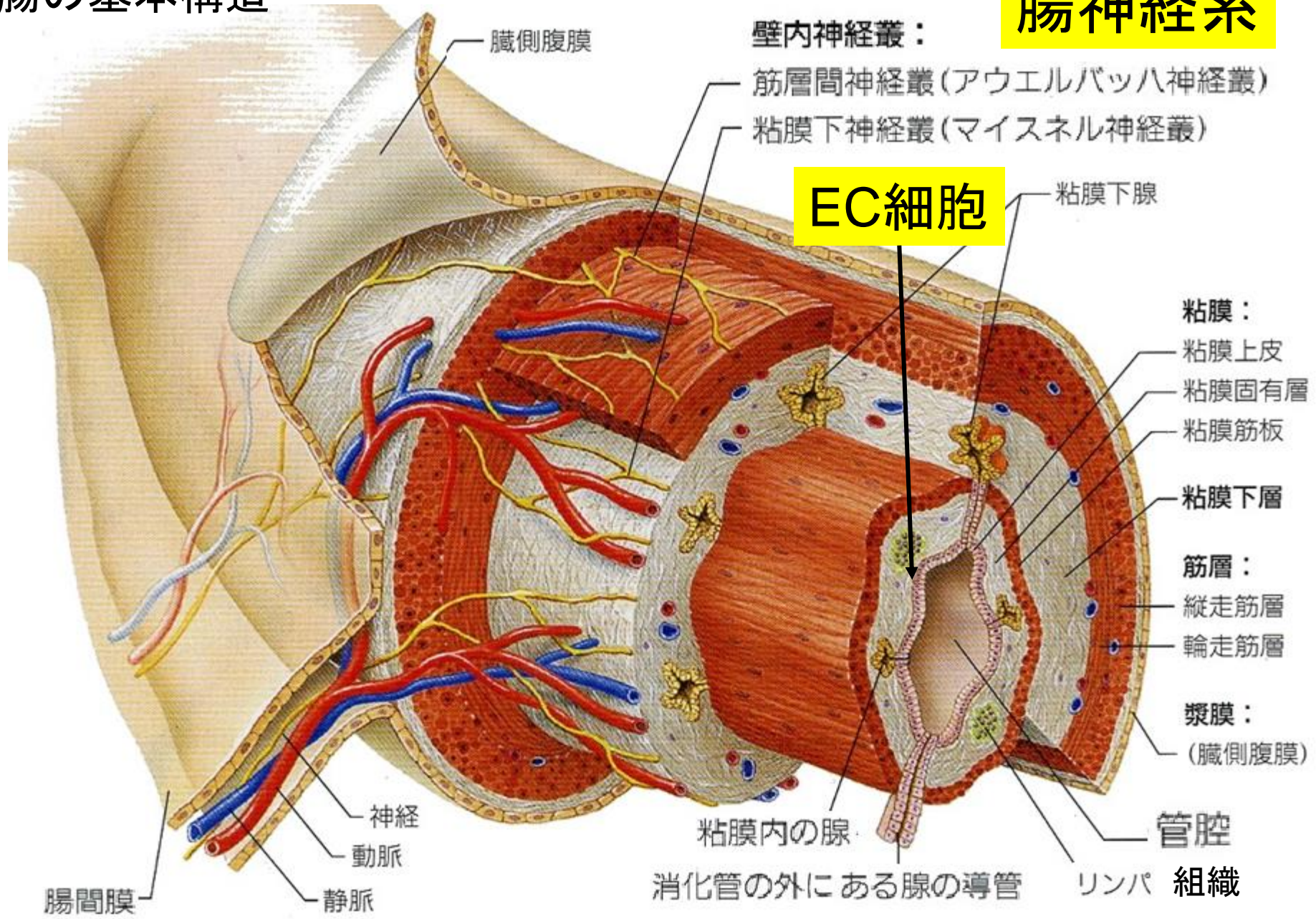


体性神経系と運動器

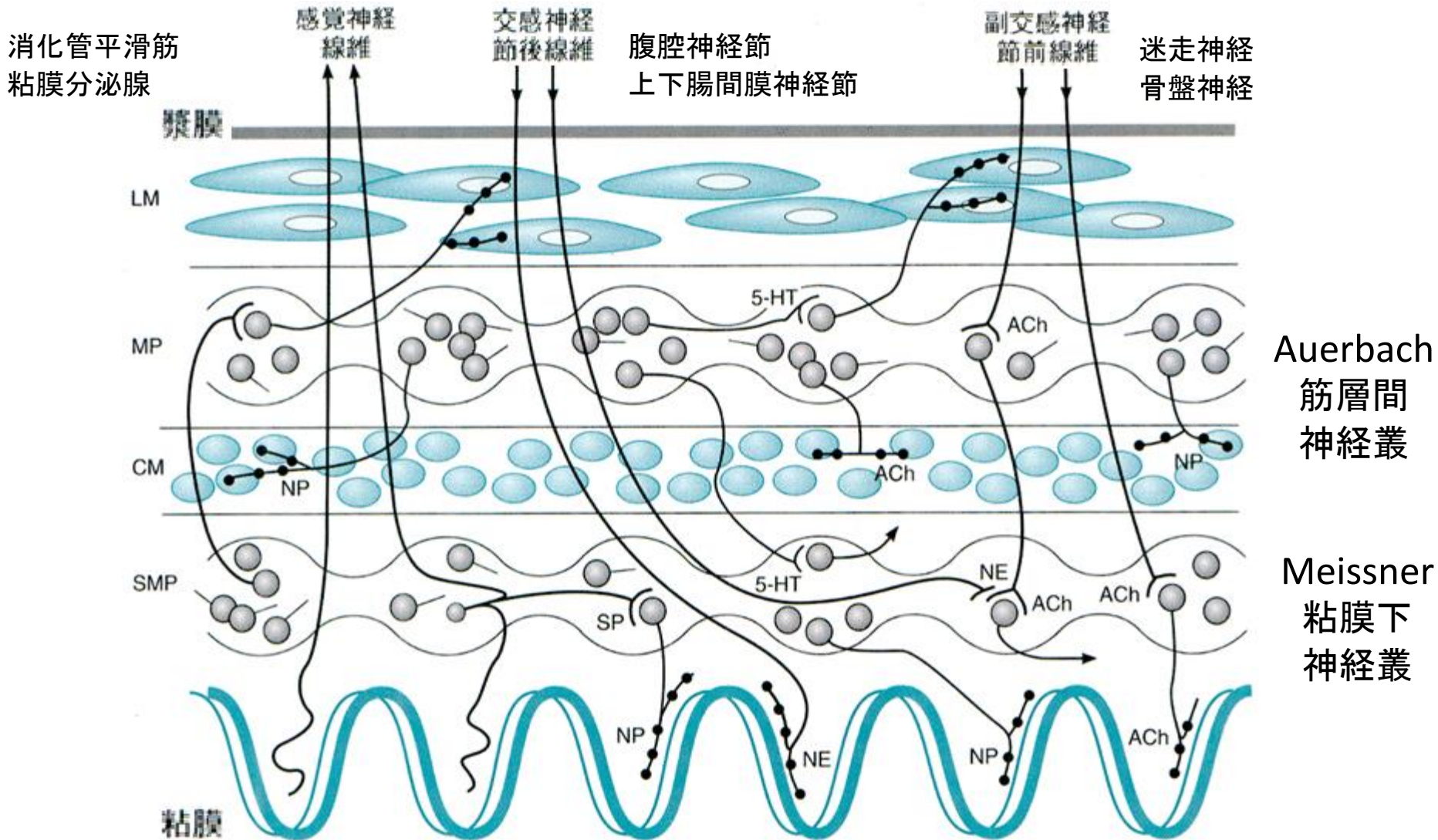
ちょっとしたことではびくともしない小腸を信用して、大らかに過ごせば良いんですよ。

腸の基本構造

腸神経系



消化管神経系回路の簡略図



LM: 縦走筋層、MP: 筋層間神経叢 (Auerbach)、CM: 輪状筋、SMP: 粘膜下神経叢 (Meissner) ACh: アセチルコリン、NE: ノルアドレナリン、NP: ニューロペプチド、SP: サブスタンスP、5-HT: セロトニン (カッツング・薬理学、第8版より)

消化管神経系 (Enteric Nervous System-- ENS)

消化管の管壁に存在、消化管運動や分泌を支配
高度な構造と自律性を持つ自律神経系の第3の構成要素

腸神経叢 筋層間神経叢 (Auerbach神経叢)
 粘膜下神経叢 (Meissner神経叢)
 = 消化管組織の副交感神経節でもある

入力 -- 交感神経節後線維

腹腔神経節、上及び下腸間膜神経節からの節後線維

副交感神経節前線維

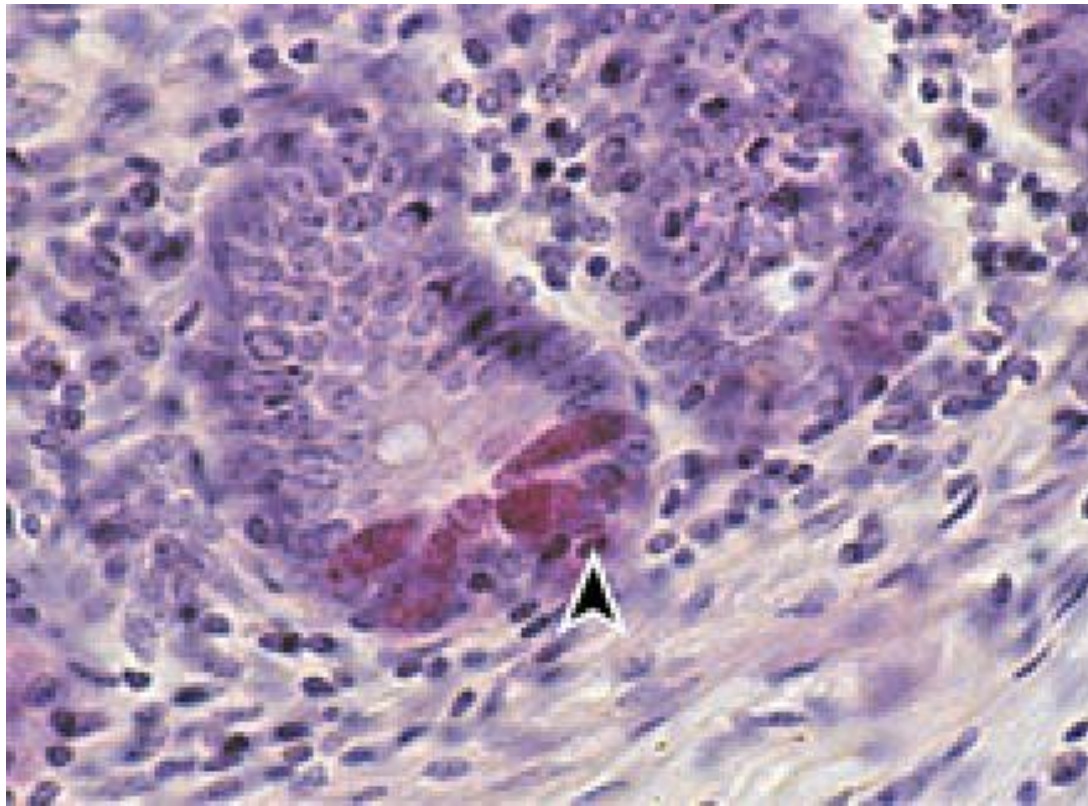
大部分が迷走神経

下部結腸や直腸では仙部副交感神経 (骨盤神経)

消化管内壁自身からの感覚入力

出力 -- 消化管平滑筋、消化管粘膜分泌腺

腸内分泌細胞 enteroendocrine cell

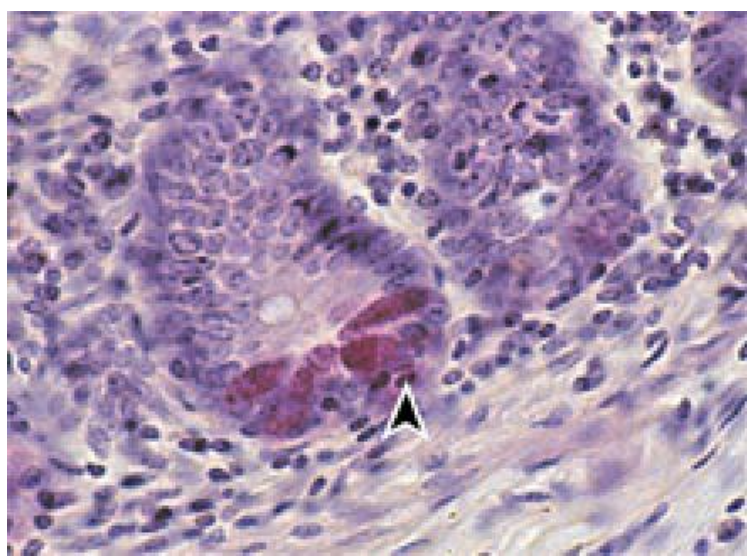


『腸は考える』
藤田恒夫(著)
(岩波新書)

『性と進化の秘密
思考する細胞たち』
団まりな(著)
角川学芸出版

腸絨毛，腸腺の上皮細胞間に個々散在する，消化管ホルモンを分泌する細胞。広義には，胃や大腸にみられる細胞も含まれる。個々の細胞は異なる機能をもつ異なるペプチドホルモンを分泌する。消化管での消化吸収を調節する。免疫組織化学的手法により，種々のオータコイド、ホルモンが同定され分類されている。

腸内分泌細胞 enteroendocrine cell



G細胞(ガストリンを分泌),
D細胞(ソマトスタチン: SS),
S細胞(セクレチン),
I細胞(コレシストキニン),
MO細胞(モチリン),
A細胞(エンテログルカゴン),
小腸下部L細胞(インクレチン: GLP-1),
十二指腸のK細胞(インクレチン: GIP);

エンテロクロマフィン細胞(enterochromaffin cell , EC細胞(セロトニン))

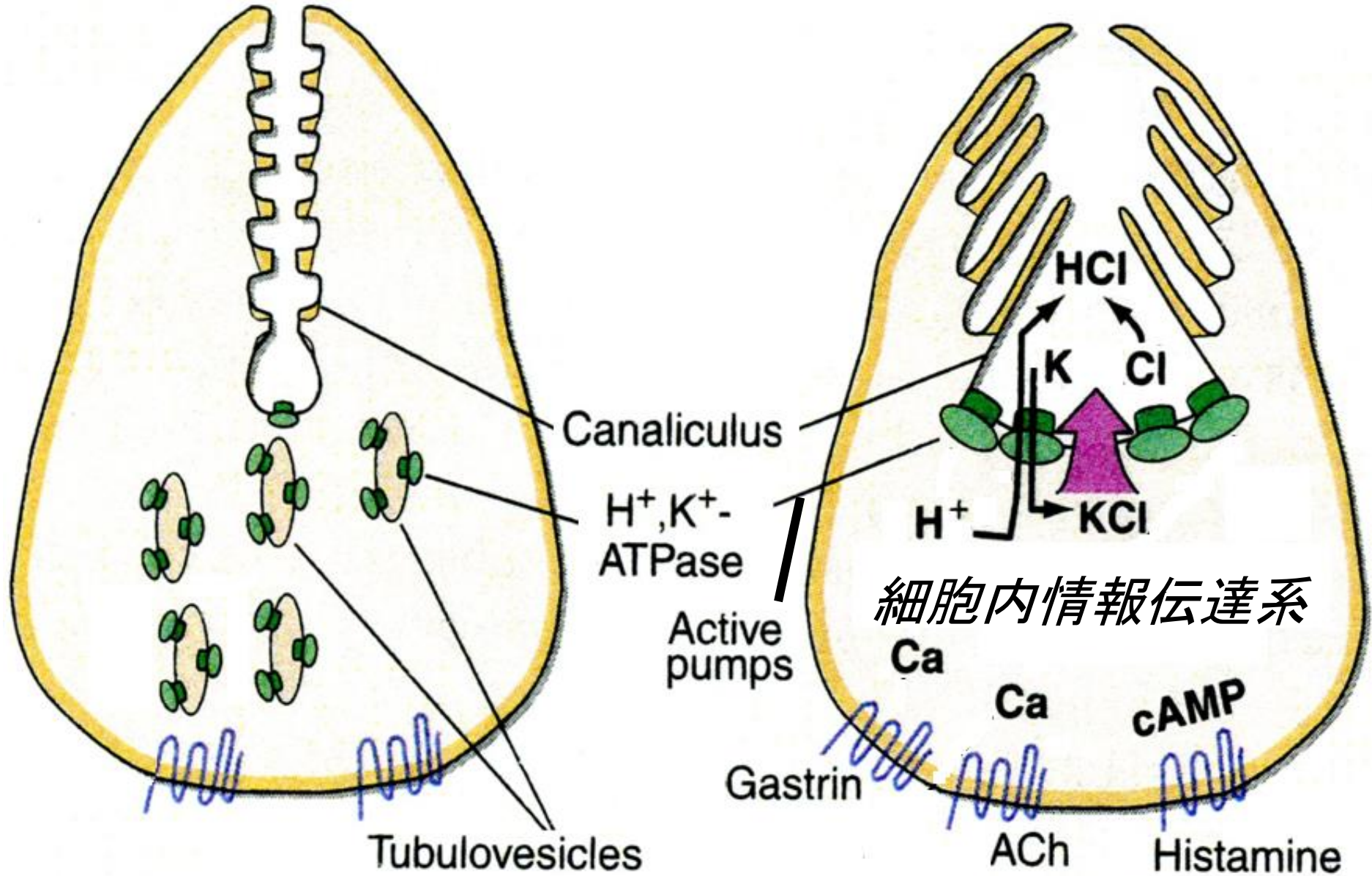
エンテロクロマフィン様細胞(enterochromaffin-like cell , ECL細胞(ヒスタミン))

胃内分泌細胞、X/A-like cell (グレリン、迷走神経知覚神経を刺激)

Gastric parietal cell

Harrison

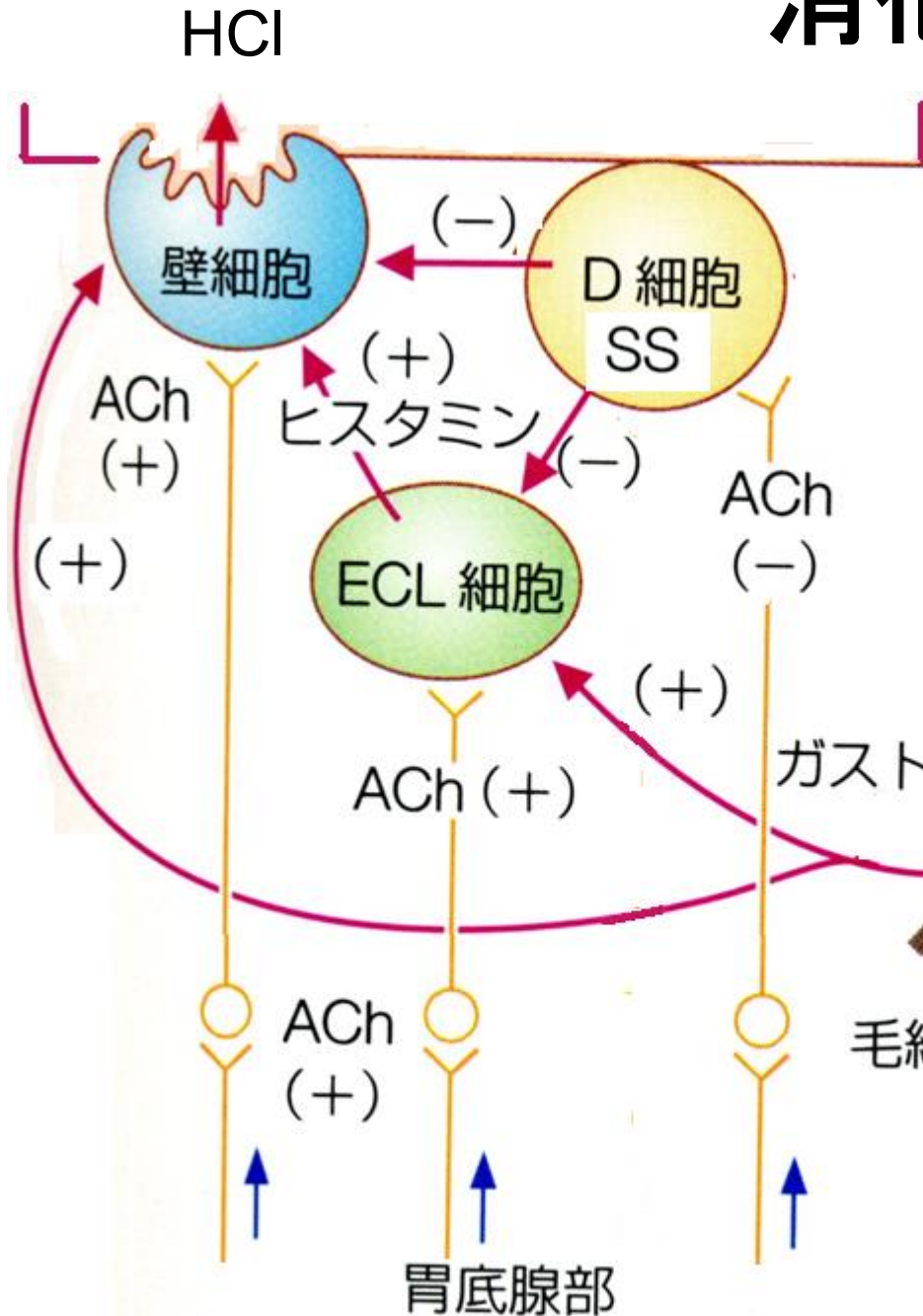
Resting state & active state



消化管内分泌系と神経

胃酸分泌調節

標準生理学、p837

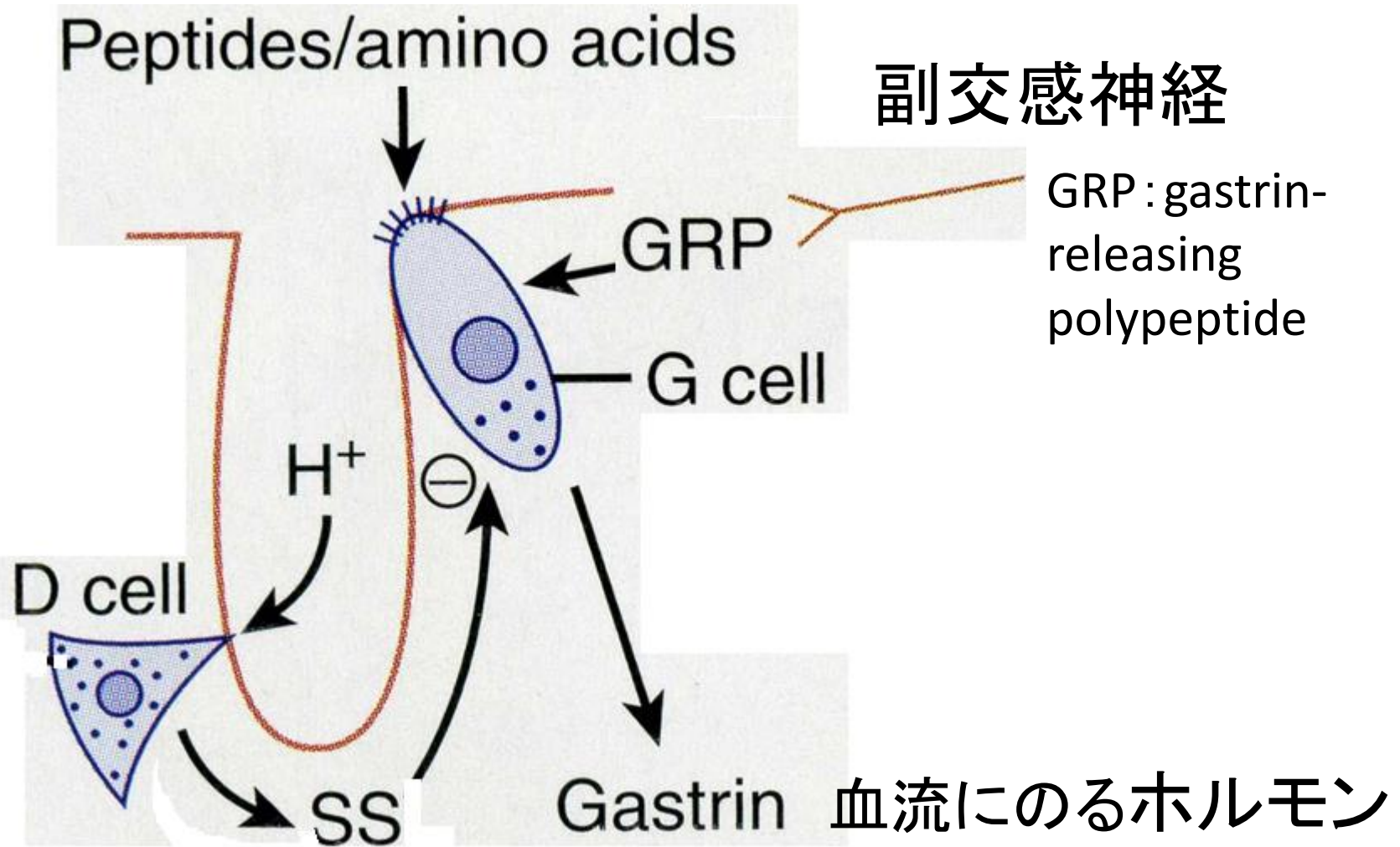


Enterochromaffin-like: ECL
Histamineはオートコイド
Somatostatin: SS

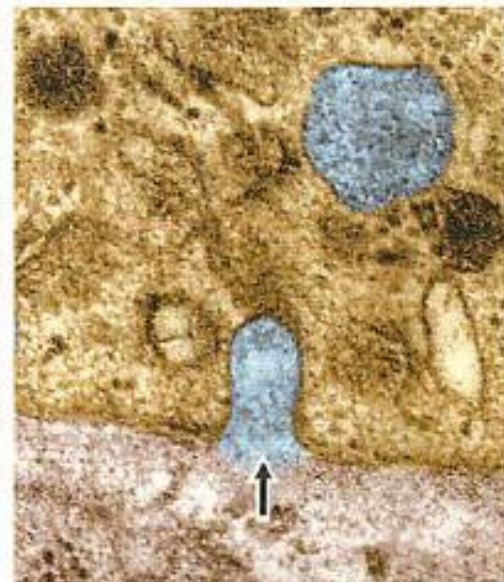
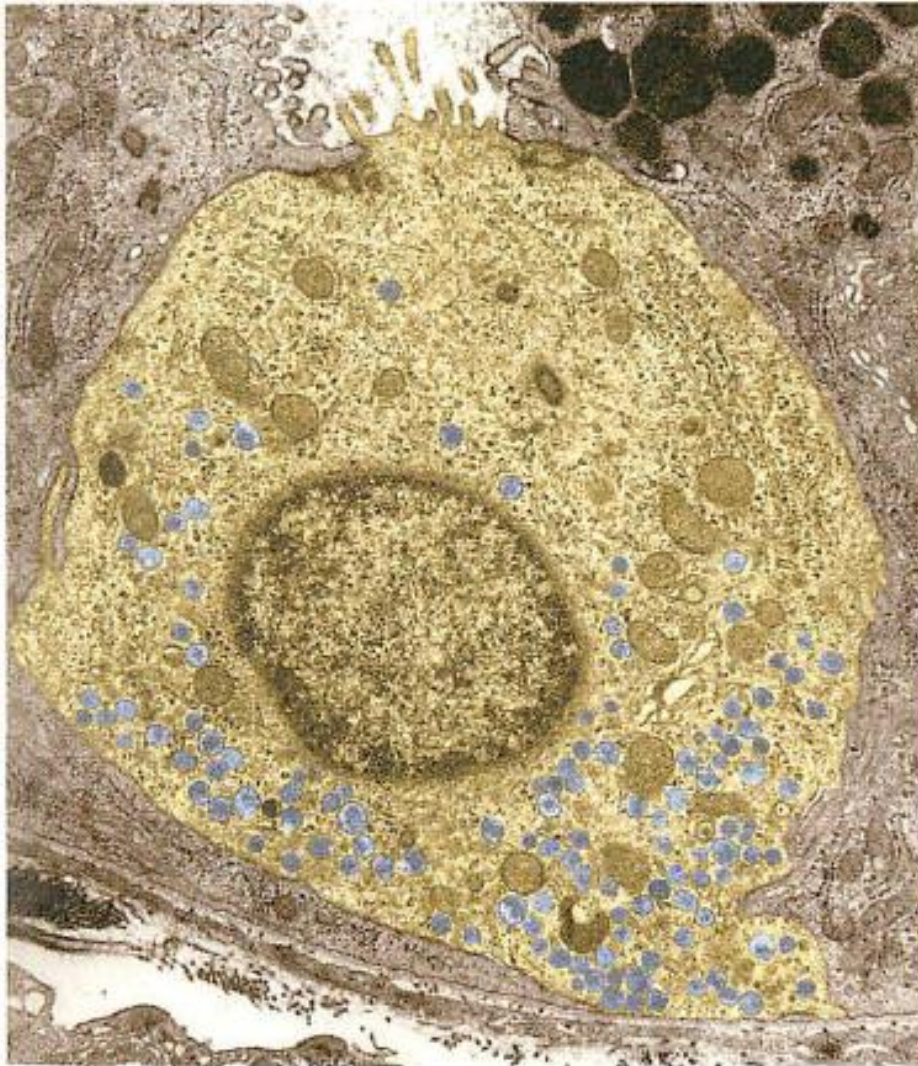
G 細胞
(幽門部)

副交感神経系, cf. p262
ACh: アセチルコリン

G 細胞 (幽門部)



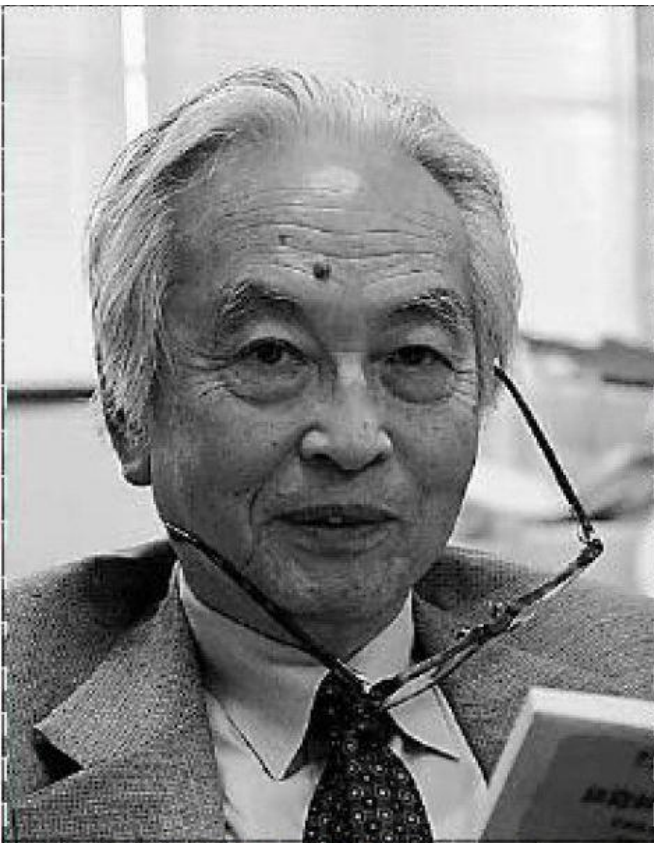
パラクライン
(オートコイドの一種)



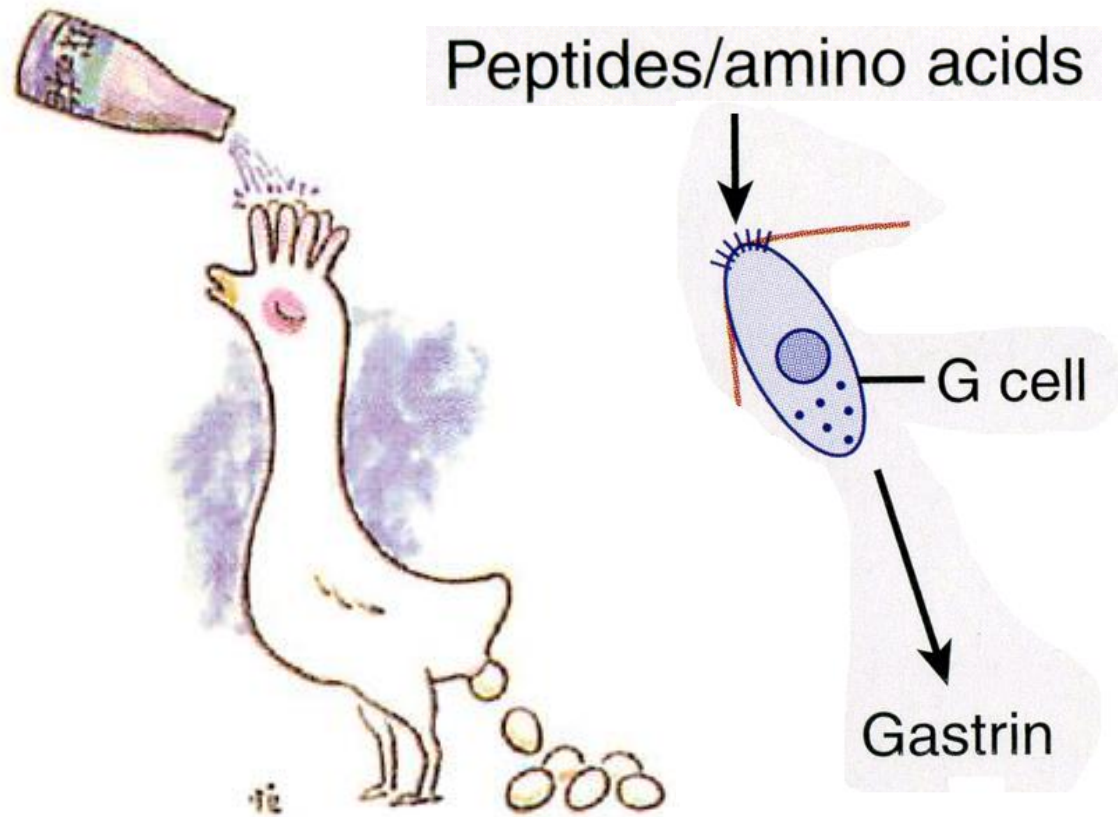
②左：ヒトのG(ガストリン)細胞の透過電顕写真。分泌果粒を青に着色。×5000

右上：G細胞の微絨毛を胃粘膜の表面から走査電顕でみる。ウズラ。×6000(岩永敏彦) 右下：G細胞果粒の開口放出像。3%重曹をヒト幽門前庭に散布し、5分後にバイオプシーして透過電顕でしらべた。×20000(左と右下：小林繁、笹川力)

藤田恒夫先生 (1929年 - 2012年2月6日)



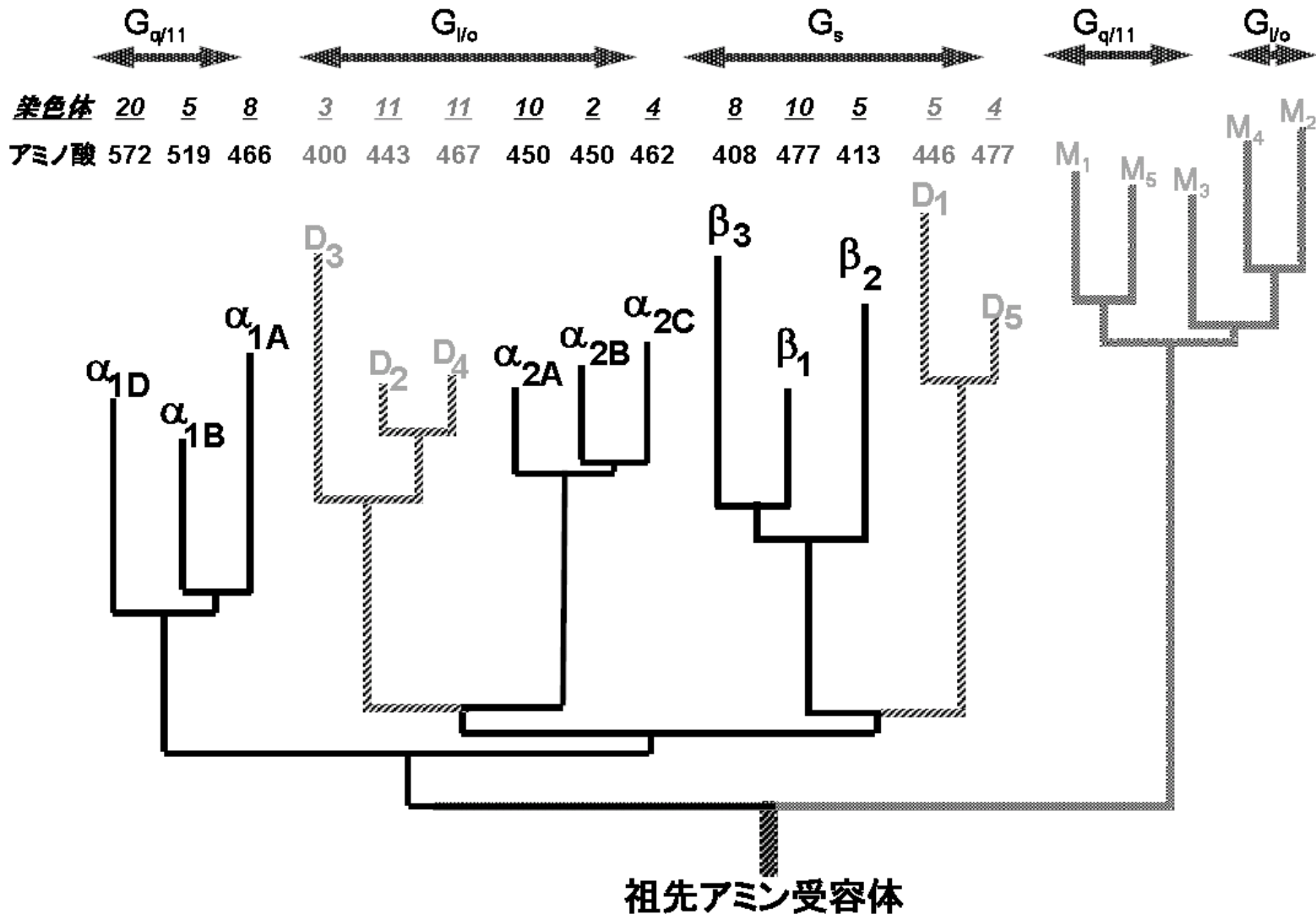
29年、東京都生まれ。東京大学大学院博士課程修了(解剖学)。68年から95年まで新潟大教授。趣味は絵画で、東



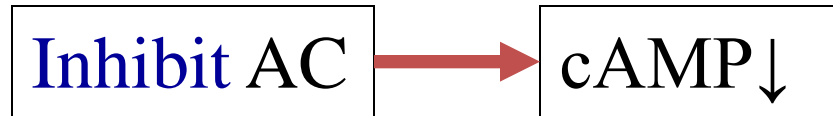
創業以来五億年腸のセンサー細胞
『細胞紳士録』 p200

アドレナリン受容体 Adrenergic receptors

カテコールアミン受容体の系統樹



α_2 受容体; $G_{i/o}$ を介する



G_s に拮抗

Activate K^+ channel

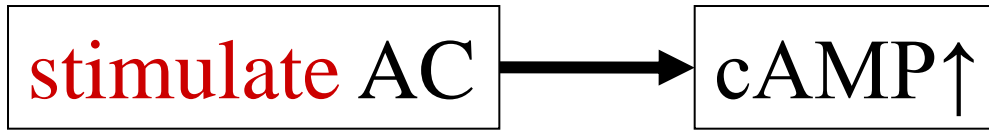
Inhibit Ca^{2+} channel

神経興奮を抑制

神経伝達物質の放出抑制

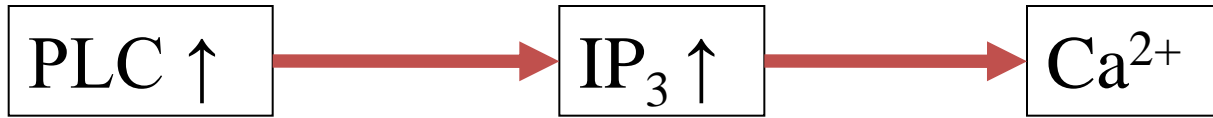
自己受容体・ヘテロ受容体として働いている

$\beta_1 / \beta_2 / \beta_3$ 受容体; G_s を介する



- 心臓; 心拍数↑、房室伝動速度↑、収縮力↑、弛緩速度↑
AキナーゼによるCaチャンネル開口 (β_1)
- 平滑筋; 弛緩 (気道、消化管、子宮、血管、膀胱体部*)
Aキナーゼによるミオシン軽鎖キナーゼ不活化 ($\beta_2, * \beta_3$)
mirabegron
- 脂肪組織; 脂肪分解促進 (β_3)
Aキナーゼによるホルモン感受性リパーゼの活性化

α_1 受容体; G_q を介する



- 血管平滑筋収縮 血管抵抗上昇 血圧上昇
- 膀胱括約筋収縮

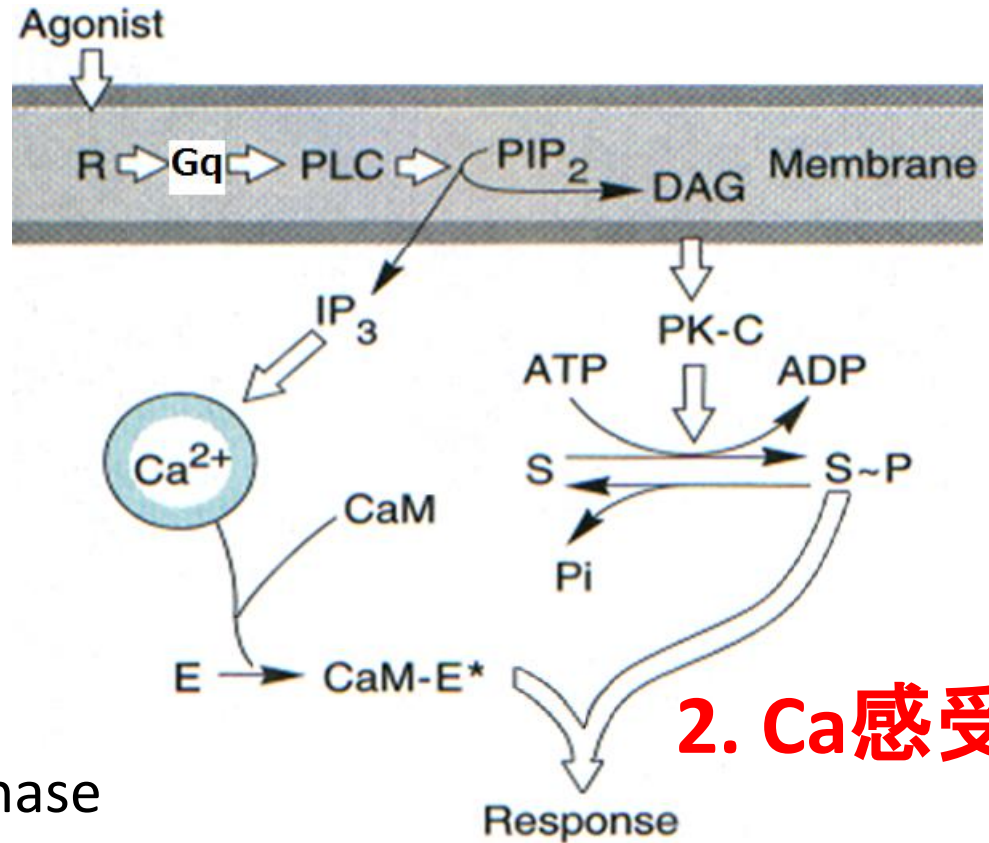
1. イノシトールリン酸 - Ca^{2+} シグナル

ER, SR : Ca 貯蔵部位
Ca wave 将棋倒しの放出

Eの例

MLCK: myosin light chain kinase

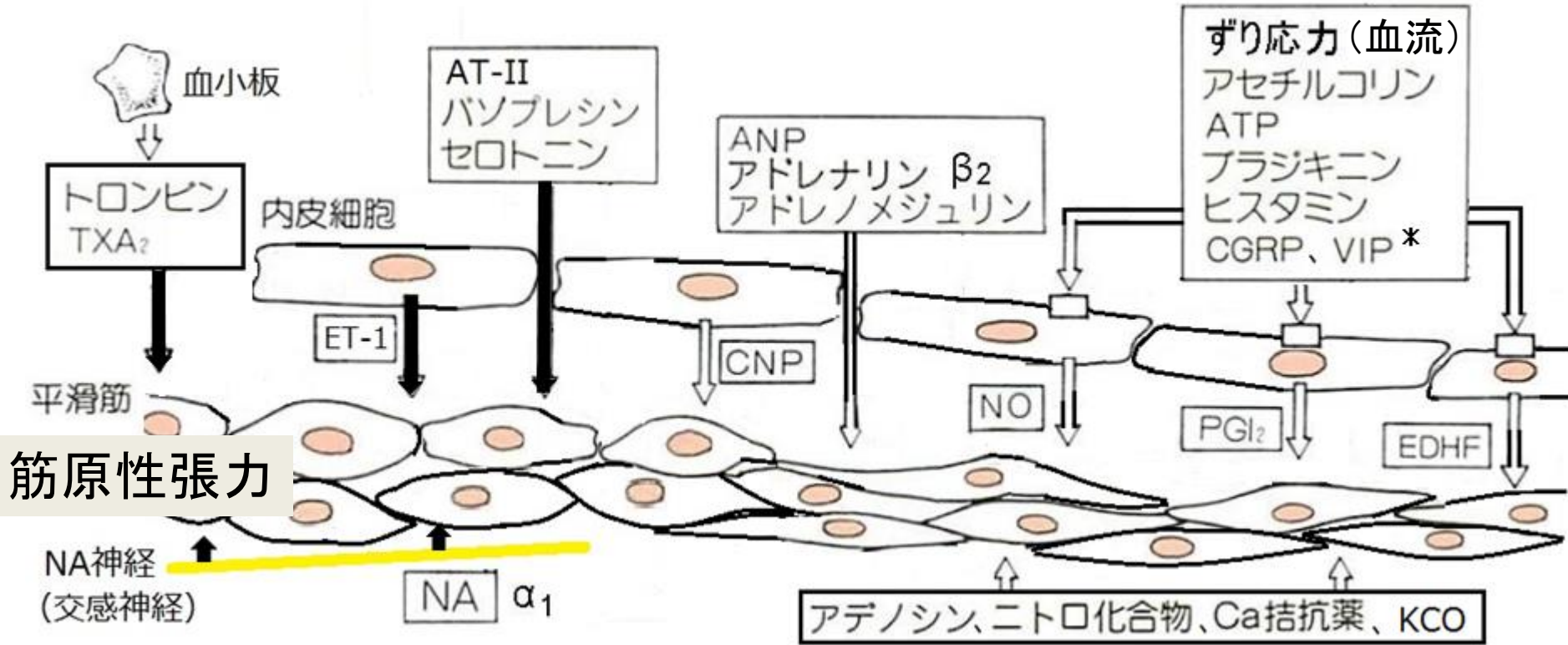
NOS: NO synthase



2. Ca感受性

血管の収縮弛緩因子

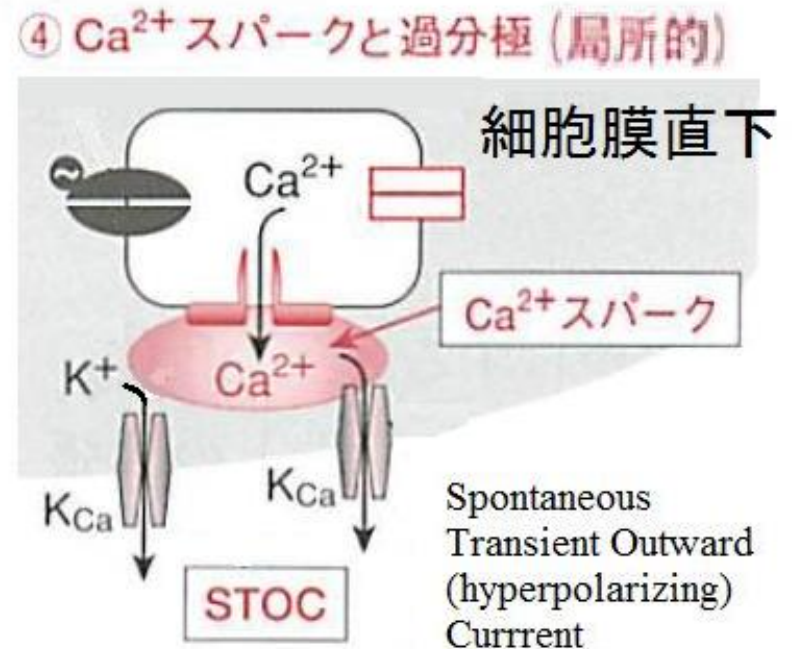
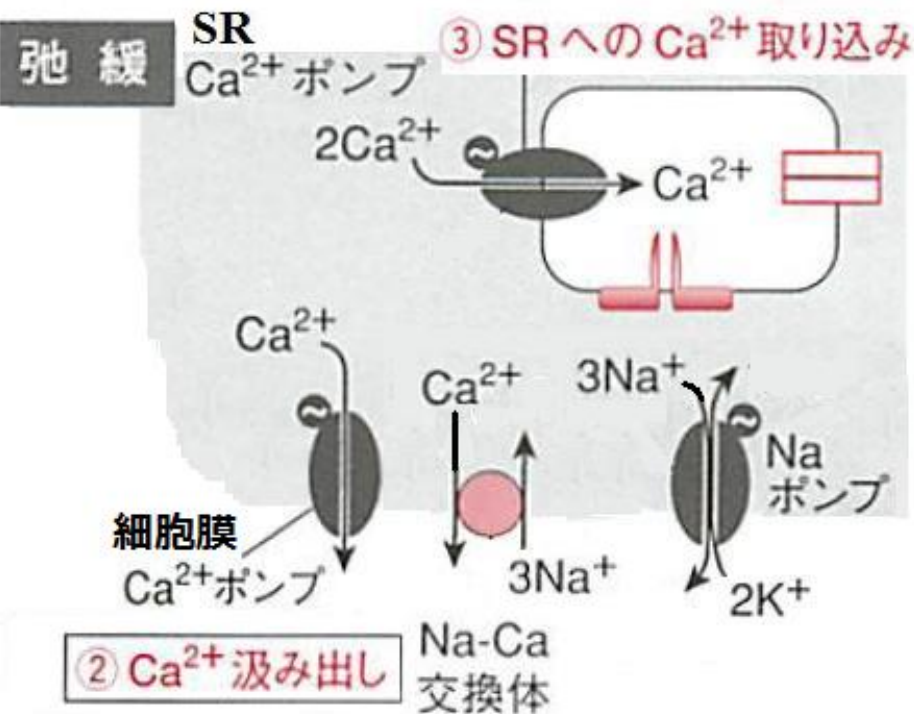
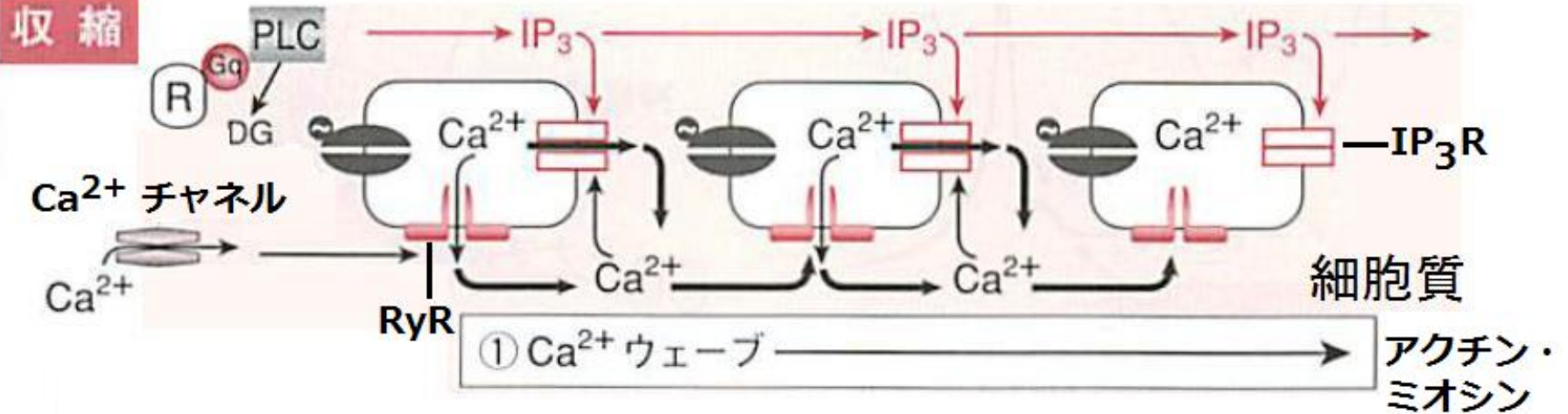
収縮因子 ← 血管 → 拡張因子



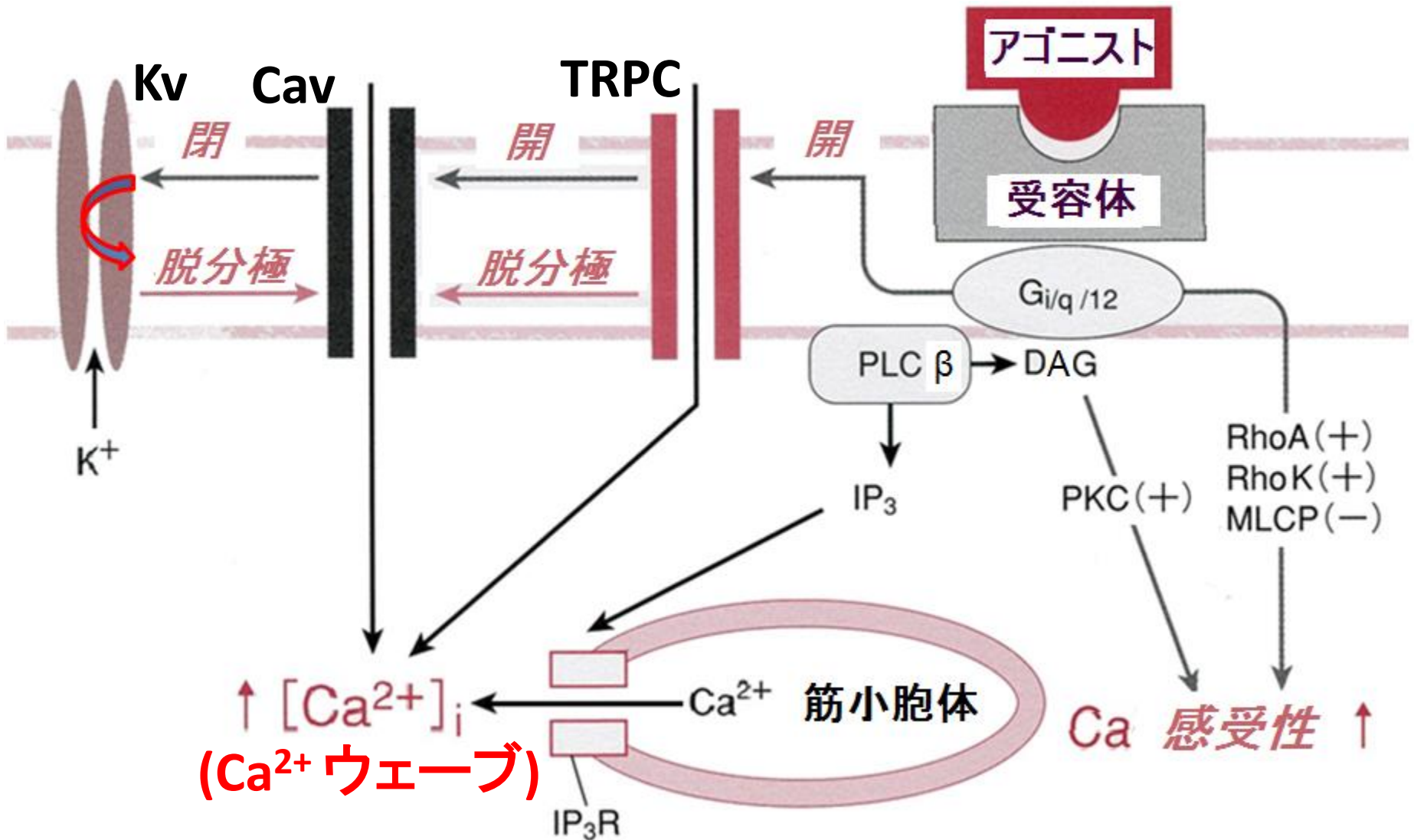
3種の内皮由来弛緩因子は、一酸化窒素NO(cGMP生成)、プロスタグランジン₂(PGI₂, Gs共役受容体を介してcAMP生成)、そして過分極因子EDHFである。KCO: K channel opener カリウムチャネル開口薬。

* : 神経伝達物質のCGRPやVIPは内皮細胞刺激作用とともに平滑筋細胞GPCR(Gsを介する)による直接の弛緩作用や神経因性炎症作用も持つ。

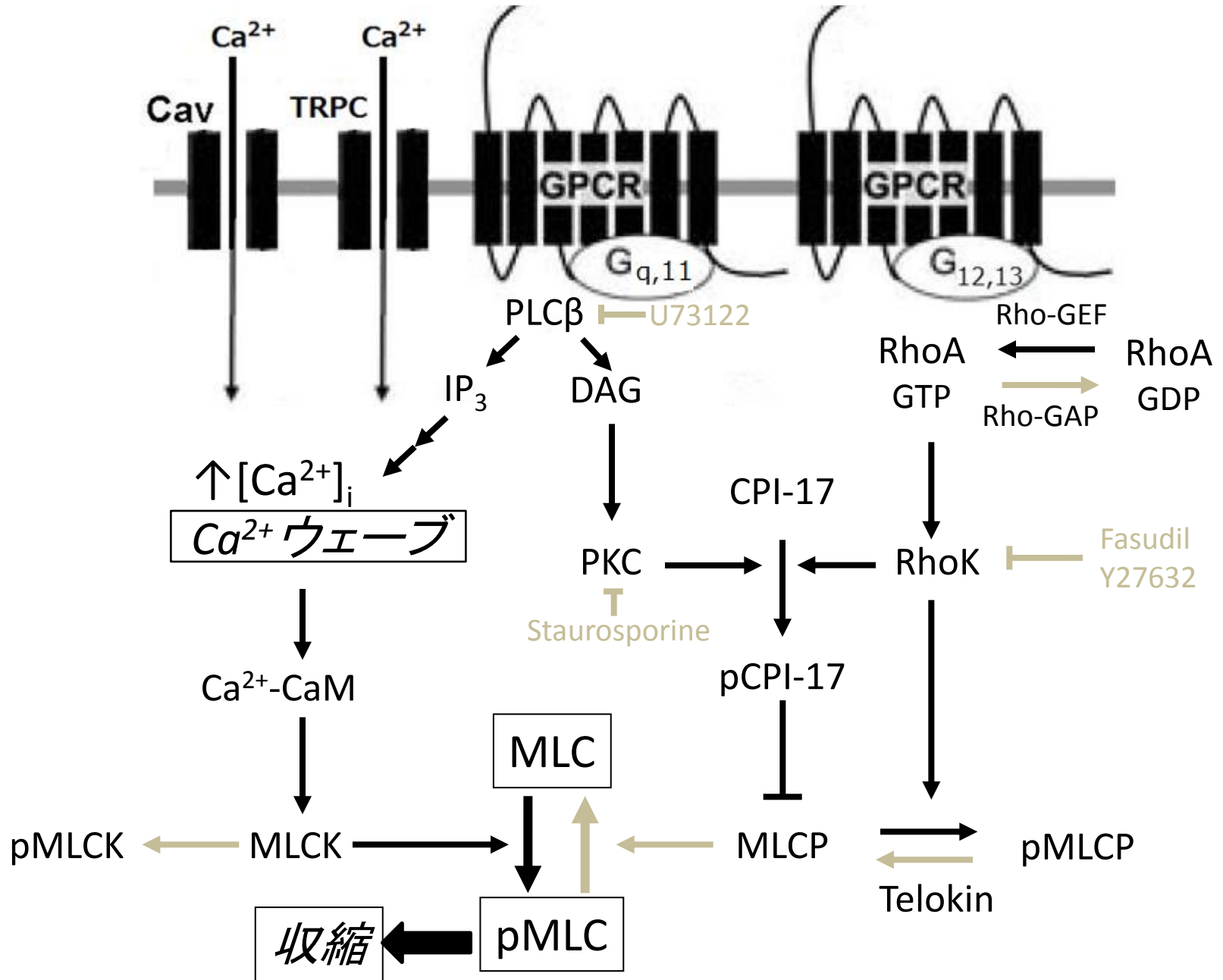
Ca²⁺シグナル 細胞小器官とフィードバック p43



p51 アゴニスト平滑筋収縮機序

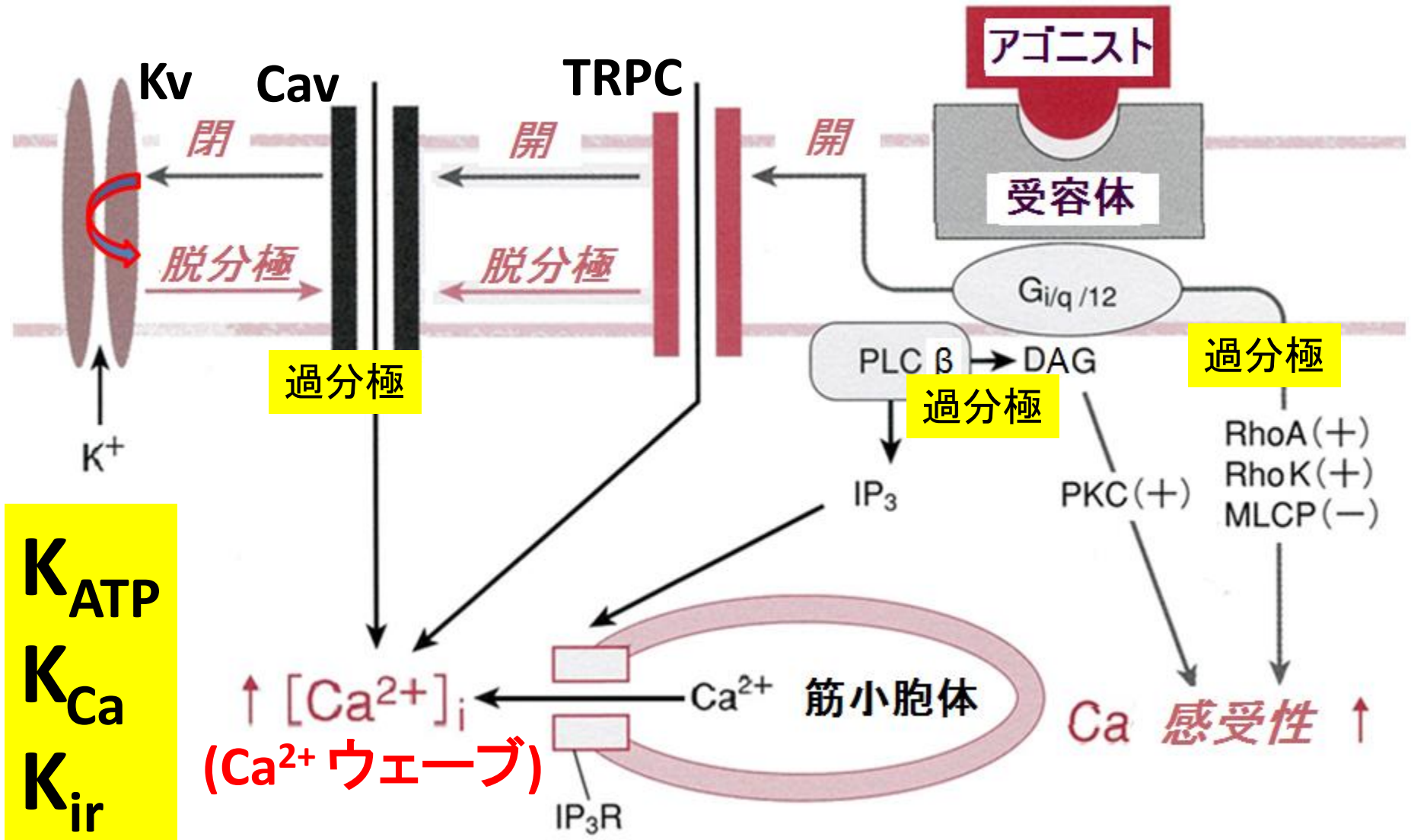


収縮アゴニストの細胞内情報伝達系

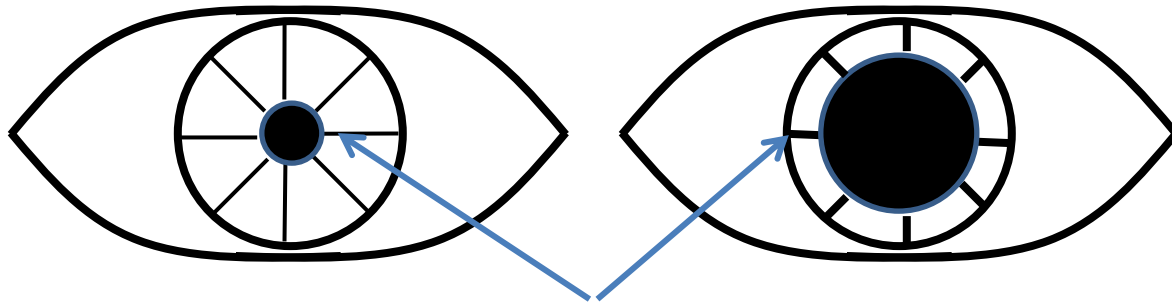
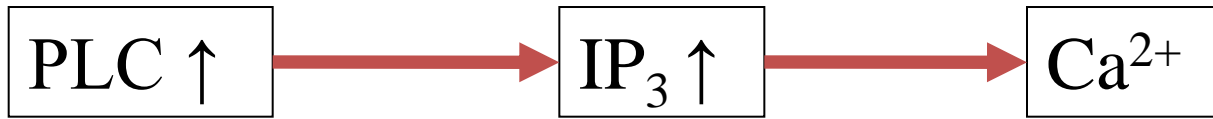


血管平滑筋の過分極弛緩連関分子機序

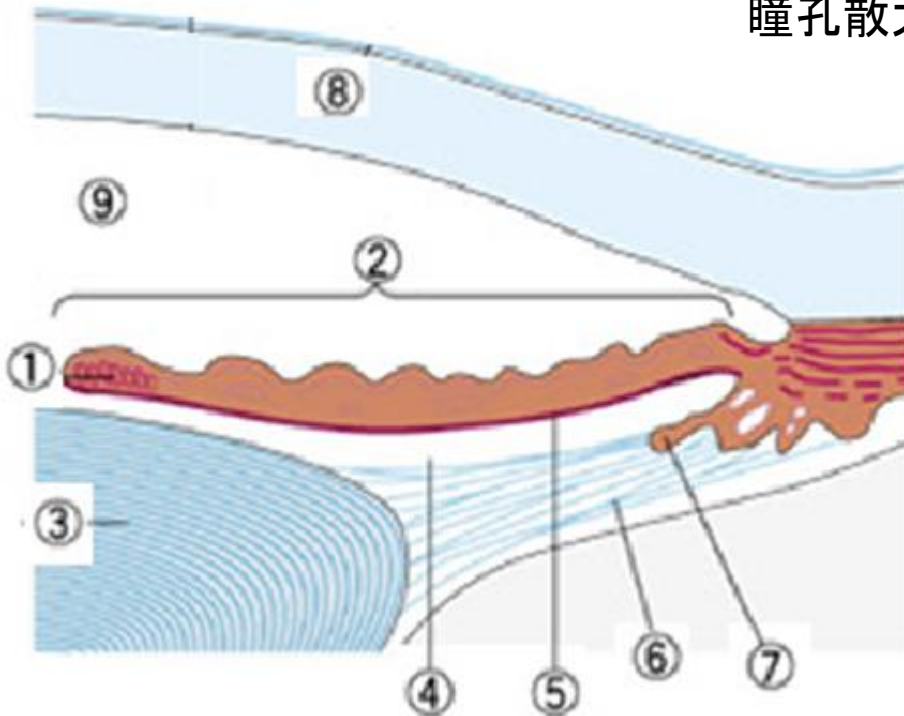
参考、p51 アゴニスト平滑筋収縮機序



α_1 受容体; G_q を介する散瞳mydriasis



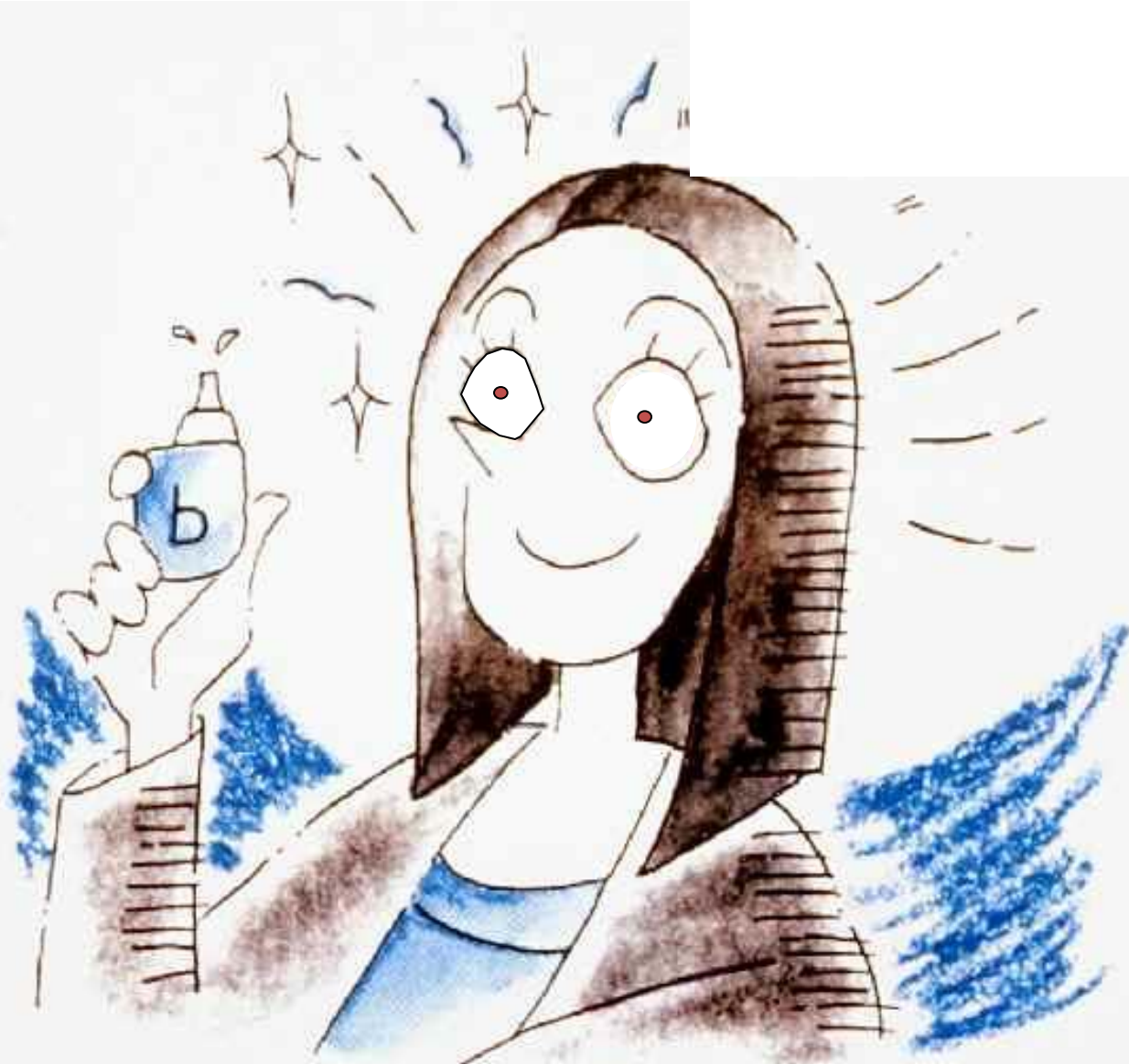
瞳孔散大筋dilator pupillae muscle



- ① 瞳孔括約筋,
- ② 虹彩,
- ③ 水晶体,
- ④ 後眼房,
- ⑤ 瞳孔散大筋,
- ⑥ 毛様体小帯,
- ⑦ 毛様体突起,
- ⑧ 角膜,
- ⑨ 前眼房

ベラドンナアルカロイド

Belladonna (イタリア語) = beautiful lady.



ベラドンナアルカロイド

Belladonna (イタリア語) = beautiful lady.



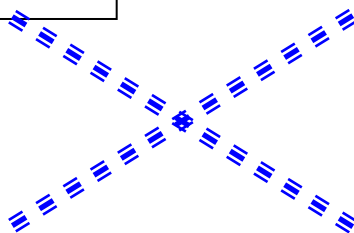
カモシカを目をした
「美人になるわ！」

= 瞳孔括約筋
ムスカリン受容体
遮断作用

自律神経(系)薬の基本(まとめ)

交感神経刺激
(アドレナージック)
① アドレナリン

交感神経遮断
(抗アドレナージック)
② プロプラノロール



副交感神経刺激
(コリナージック)
③ アセチルコリン

副交感神経遮断
(抗コリナージック)
④ アトロピン

