

『血管生物医学事典』(著者原稿)

2011. 12. 10, 朝倉書店 p. 272-275

ISBN 978-4-254-30108-3

第4章 24.

カテコールアミン受容体

柳澤輝行

【概要】

カテコールアミン(生体内での生成順にドパミンDA、ノルアドレナリンNA、アドレナリンAD:エピネフリン)は、神経伝達物質やホルモンとして恒常性を乱す様々なストレスに対する生体の統合反応の中心的役割を演じている。その受容体(ドパミン受容体、アドレナリン受容体サブクラス)は7回膜貫通型の分子構造をしているGタンパク質共役型受容体G protein-coupled receptor(GPCR)スーパーファミリーに属し、ポストゲノムの時代の関連知見の研究動向を踏まえて総説する。

カテコールアミン受容体

クローニングされた遺伝子レベルでの検討の結果、表と図に示すようにアドレナリン受容体は、 α_1 、 α_2 、 β の3受容体タイプに分類され、それぞれには3つずつのサブタイプが存在する。ドパミン受容体は、2タイプと5サブタイプ、D₁様受容体(D₁、D₅)とD₂様受容体(D₂、D₃、D₄)とがクローニングされており、その染色体上の位置も明らかにされている。系統発生的関係から共役するGタンパク質が推定でき、生物学における進化的視点の有用性を改めて教えてくれる。

アドレナリン受容体

アドレナリン受容体の分布： α_1 受容体は、主に血管や心筋の神経接合部に存在している。また、脳内にも広く分布している。3種の α_1 受容体サブタイプの細胞分布は表のように整理される。しかし発現や脱感作に関しては異なった調節系が働いているようである。 α_1 受容体はシナプス後性で血管平滑筋に広く分布し、血管収縮作用を介して、血圧や臓器血流を調節している。血管平滑筋以外では、心筋、腎臓、肝臓、中枢神経系、尿路平滑筋などに存在している。 α_1 受容体刺激は心筋収縮力増加作用(β 受容体刺激にくらべてエフィカシー、最大効果は弱い)を持ち、腎臓のレニン分泌を抑制する。 α_1 受容体は、血管平滑筋やその他の組織においてG_{q/11}を介してホスホリパーゼC- β (PLC- β)の活性化によって細胞膜リン脂質が分解され、イノシトール3リン酸(IP₃)とジアシルグリセロール(DAG)が産生される。このうちIP₃は細胞内Caストア膜(筋小胞体SR)に存在するIP₃受容体を介して細胞内Ca²⁺濃度([Ca²⁺]_i)を上昇させる。この[Ca²⁺]_i上昇は細胞内のSRを次々とドミノ倒しのように刺激して細胞内を伝播するCaウェーブとして観察される。DAGはプロテインキナーゼ(PKC)を活性化し、K⁺チャネルやCa²⁺チャネルをはじめ種々のタンパク質をリン酸化し、細胞内Ca²⁺濃度を調節する。 α_1 受容体刺激は収縮タンパク質のCa感受性を高める作用もある。細胞増殖作用に関連する情報伝達系(MAPK系)の活性化もある。

シナプス前 α_2 受容体は、交感神経終末からの神経伝達物質の放出を抑制する。また、中枢NA作動性ニューロンのシナプス前自己受容体として機能している。 α_2 受容体はまたシナプス後部にも存在している。脳内の α_{2A} 受容体は、シナプス前後に存在し、末梢組織においては、シナプス後 α_2 受容体は、血管やその他の平滑筋細胞(収縮)、脂肪細胞、腸、腎臓、内分泌細

胞で見つかっている。シナプスから比較的離れた部位に存在していて、シナプス後 β_2 受容体とともに循環カテコラミン、特にアドレナリンにより優先的に刺激されると考えられている。 α_2 受容体は、G タンパク質の $G_{i/o}$ に共役しアデニル酸シクラーゼ (AC) を抑制し細胞内 cAMP 濃度の低下が起こる。また、シナプス前 Ca^{2+} チャンネルの抑制とシナプス後 K^+ チャンネルの開口が生じる。神経系や心筋の抑制の機序として重要である。心血管系関連では α_2 受容体は、交感神経終末での NA 放出の抑制がある。中枢及び末梢神経系において、NA 以外の神経伝達物質 (アセチルコリン、セロトニン) の放出もシナプス前抑制している。他に、血管平滑筋収縮 (PLC- β 活性化)、血小板凝集、インスリン遊離抑制、脂肪分解抑制に関与している。 α_2 受容体遺伝子改変マウスにより、それぞれのサブタイプの機能がわかってきた。野生型マウスに α_2 アゴニストを投与すると、一過性血圧上昇に引きつづき、持続性血圧低下が起こる。血圧上昇は末梢血管収縮、血圧低下は中枢性の交感神経抑制による。点変異を入れた α_{2A} 受容体遺伝子マウスでは、 α_2 アゴニストによる持続性血圧低下が消失し、一過性血圧上昇は残った。 α_{2B} 遺伝子ノックアウトマウスでは α_2 受容体アゴニストによる一過性血圧上昇を認めず、持続性血圧低下は著明になった。 α_{2C} 受容体のノックアウトマウスでは血圧の変化は野生型マウスと差を認めなかった。これらの研究により、中枢性降圧には α_{2A} 受容体が、また末梢レベルでの血圧上昇には α_{2B} 受容体に関与することが明らかとなった。また、交感神経の重要な機構である寒冷暴露による皮膚血管収縮の機序として、刺激前には細胞内小胞に存在して働いていない α_{2C} 受容体が、刺激後に細胞表面へ輸送されるリクルートメント・トラフィックという細胞機能がある。

β_1 受容体は心筋や腎臓のシナプス後膜に存在している。受容体刺激によって心拍数増加、

房室伝導亢進、心収縮力増加、レニン分泌が起こる。シナプス前 β_2 受容体は交感神経終末からの神経伝達物質の放出を促進する。 **β_2 受容体**はシナプス後部にも存在している。血管・気管支・子宮平滑筋、膵臓に存在し、血管拡張、気管支拡張、子宮弛緩、インスリン分泌刺激に関与する。[心筋では β_1 対 β_2 受容体の比は 4~6:1 程度となっている。 β_3 受容体は、脂肪細胞や下部消化管、膀胱平滑筋に多く発現している。 β_1 、 β_2 、 β_3 各受容体は、ともに G_s と共役しており、AC の活性化を介して細胞内 cAMP 濃度を上昇させる。 β_1 受容体 \rightarrow cAMP \rightarrow プロテインキナーゼ A (PKA) 系は、L 型 Ca^{2+} チャンネルやホスホランパン、トロポニン I などをリン酸化し、心筋の陽性変力作用や弛緩促進作用を発現する。 β_2 受容体刺激はミオシン軽鎖キナーゼをリン酸化し平滑筋弛緩をもたらす。また、局所的かつ一過性の $[Ca^{2+}]_i$ 上昇 (Ca スパーク) は近傍カベオラの K_{Ca} チャンネル開口にリンクして生じる過分極反応も平滑筋弛緩機序に寄与している。Ca スパークの実体は SR のリアノジン受容体を通じての Ca 放出である。 **β_3 受容体**は主に褐色脂肪細胞において、脂肪分解と熱産生を高める。ヒトの心臓に β_3 受容体、ラット心筋に β_2 受容体が存在し、 $G_{i/o}$ と共役して AC に対して抑制的にはたらき、心筋に対して陰性変力作用を生ずるとの報告もある。マウス心房に β_1 受容体を過剰発現させると、上室性期外収縮が増加した。 β_2 受容体を心臓に過剰発現させたマウスで、AC 活性および心機能は上昇していた。 β_3 受容体ノックアウトマウスでは脂肪量が増加し、エネルギー代謝における重要性が明らかとなった。ホルモンによる発現調節では、細胞内シグナリングやホルモン応答 DNA 配列により、甲状腺ホルモンは β_1 受容体をアップレギュレーションし、糖質コルチコイドはダウンレギュレーションする。また、糖質コルチコイドは β_2 受容体を増加し、 β_3 受容体を減少する。インスリンも β_3 受容体を減少する。それぞれ、喘息治療薬の吸入ステロイドと長時間

作動型 β_2 アゴニスト LABA との配合剤の有効性やインスリン治療に伴う肥満の基礎となる。

ドパミン受容体

ドパミン受容体の大部分は中枢神経系に分布し、中枢ドパミン神経はパーキンソン症や情動行動、統合失調症に関連が深い。中枢神経系以外では腎臓や腸間膜動脈に分布している。すなわち、 D_1 様受容体は近位尿細管や微小血管に発現しており、ドパミンによる血管平滑筋弛緩、血管拡張（腎動・静脈、腸間膜動脈、門脈）、血流増加と利尿、 Na^+ 排出促進作用を生じる。 D_2 様受容体の D_2 および D_3 受容体も腎臓や副腎に存在し、このうち D_3 受容体は傍糸球体細胞に発現が認められている。

D_1 様受容体 刺激作用による腎血流増加、尿量増加が末梢では重要である。ドパミンによる利尿、 Na^+ 排出促進作用は、以下の機序による。

(1) D_1 受容体を刺激して cAMP を生成し、腎近位尿細管の刷子縁膜での Na^+/H^+ 交換機構の抑制、ヘンレ係蹄の上行脚 Na^+/K^+ -ATPase の抑制。(2) 腎近位尿細管 D_1 受容体に共役した PLC- β の活性により、PKC を活性化し、 Na^+/K^+ -ATPase の抑制。(3) ドパミンはプロスタグランジン E_2 の産生を促し、利尿、 Na^+ 排出を促す。他方、 Na^+ 摂取の増加は、腎臓内での内因性ドパミン産生を刺激し、尿細管 D_1 受容体を刺激する。

D_2 様受容体 の刺激は、AC 活性を抑制し cAMP の産生を低下させる。交感神経終末に局在する D_2 受容体の刺激は NA 遊離を抑制する。交感神経節では D_1 、 D_2 両受容体を介して伝達を抑制する。 D_2 受容体の活性化によって、短期的には糸球体ろ過率を下げ、さらに長期的には、ドパミンは副腎の球状帯に高濃度に認められる D_2 受容体を刺激して、アルドステロン放出を抑制的に調節している。

病態との関連、血管との関連

交感神経系の活性化が、虚血性心疾患、不整脈、心不全、高血圧症の発症と重症化に関与し、これを抑制する効果を持つアンタゴニスト (α_1 および β 受容体) やアゴニスト (α_2 受容体) が治療薬として使用されている。一方、受容体アゴニストがショック治療薬 (α_1) や平滑筋弛緩薬 (β_2) として広く用いられている。ヒトの β_3 受容体の変異により肥満が生じる可能性がある。さらに広く GPCR 活性の異常や変異により疾患がもたらされることが重要な観点となってきている。 β_2 受容体の多型により、気管支喘息の発症や重症化、心不全の増悪遺伝因子の可能性があると報告されている。ドパミンの β_1 受容体刺激 (部分活性) による陽性変力作用は収縮期血圧を上昇させるが、拡張期血圧には著しい作用はみられない。ドパミン D_1 受容体刺激作用による腎血流増加、尿量増加は心拍出量が減少したときやショックで腎臓の循環が障害されているときに有益である。大量に用いると α_1 受容体を介して血管が収縮する。

内皮細胞に対する研究も進んでいる。内皮細胞には、 α_{2A} 、 α_{2C} 、 β_1 、 β_2 、 β_3 受容体が発現している。 α_2 受容体刺激で Gi/o タンパク質を介して EDRF が遊離され、内皮細胞依存性弛緩がブタ冠動脈で観察された。また β_2 受容体を介しても NOS3 の活性化が生じる。同様に β_3 受容体の刺激により血管内皮細胞から NO 遊離による血管拡張作用が報告されている。ヒトでも β_3 アゴニストには血管拡張と末梢四肢のほてりがあり、むしろ冷え性の治療薬、生活改善薬の可能性もある。

統合失調症の脳組織では D_2 、 D_4 受容体数が増加していて、中脳-前頭前野と中脳-帯状回ドパミン神経路の機能亢進による発症の「ドパミン仮説」の基礎となっている。統合失調症に関連して D_2 、 D_4 受容体遺伝子の変異や多型は有意に多く、治療薬の悪性症候群や遅発性ジスキネジアなど副作用の発現や抗精神病薬への反応の違いなどが知られている。ドパミン神経終末

では、ドパミンが完全アゴニストとして遊離している状態にある。ここにドパミンD₂受容体部分アゴニストのアリピプラゾールが加わると、ドパミンの遊離が亢進しているときは、アリピプラゾールはアンタゴニストとして作用し、D₂伝達活性を減弱させ、ドパミンの遊離が減弱しているときはアゴニストとして作用し、D₂伝達活性を増強する。

【展 望】

これらの受容体サブタイプの詳細な局在性と精密な調節機構に関して、知見が積み重ねられている。細胞内タンパク質が受容体の局在性や輸送、複数のシグナリングの情報整理している機構が見えてきた。受容体の二量化によるシグナル伝達機構（β₂受容体）や、一種類の受容体が複数のシグナリング（β₂受容体が G_s と G_{i/o}、D₁受容体が G_s と G_{q/11}）に共役を生じることが明らかとなり、Gタンパク質のαとβγサブユニットの種類やその関連タンパクも考慮せねばならない。GPCR活性の異常による疾患とインバーサアゴニストの概念が広く普及してきている。臨床的な話題としては、β₃アゴニストが過活動膀胱や肥満、糖尿病の治療薬として期待されている。

参考文献

- 1) 柳澤輝行：Vascular Biology ナビゲーター，メディカルレビュー社，東京，2001，pp.136-139. 1') 柳澤輝行、助川淳：心臓ナビゲーター，メディカルレビュー社，東京，2004，pp.68-69
- 2) 柳澤輝行（編著）：新薬理学入門、第3版、南山堂、2008
- 3) 田中千賀子、加藤隆一（編）：NEW 薬理学、第6版、南江堂、2011
- 4) Bylund DB, Bond RA, Eikenburg DC, Hieble JP, Hills R, Minneman KP and Parra.S:

Adrenoceptors. Last modified on 2011-02-10. IUPHAR database.

- 5) Schwartz J-C, Carlsson A, Caron M, Civelli O, Kebabian JW, Langer SZ, Scatton B, Sedvall G, Seeman P, Sokoloff P, Spano PF and Van Tol HHM: Dopamine receptors. Last modified on 2010-11-17 IUPHAR database.

図の説明

アミン受容体塩基配列より得られる系統樹 α₂と D₂様受容体タイプそしてβと D₁様受容体タイプが近接関係にあり、共役するGタンパクも似ていることが読みとれる。カテコールアミン受容体遺伝子がのっている染色体番号（上段）と受容体タンパク質のアミノ酸数（下段）を示している。と比較のためにアセチルコリンのムスカリン（M₁～M₅）受容体サブタイプとの関係も示す。

カテコールアミン受容体の系統樹

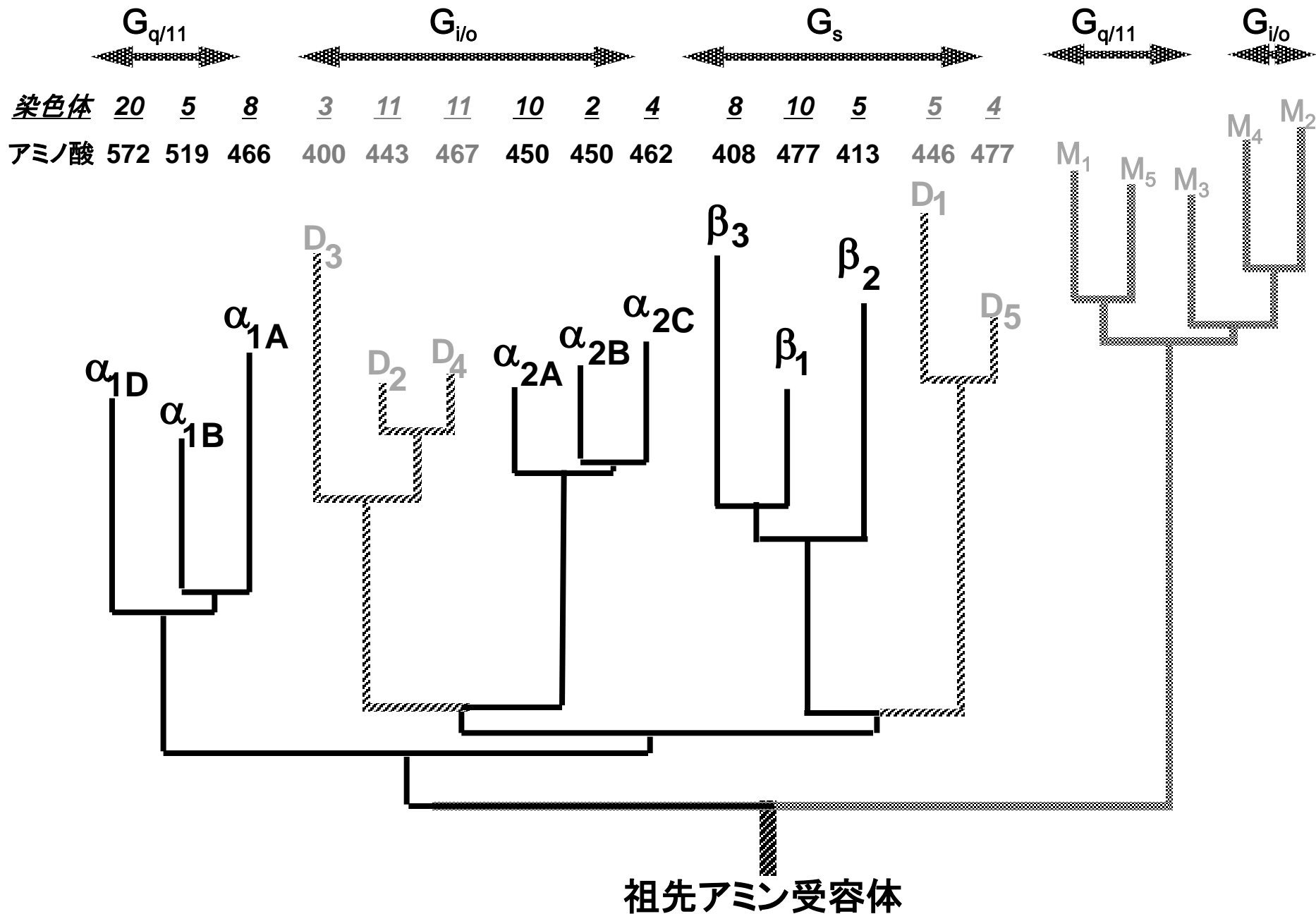


表 カテコールアミン受容体

| サブタイプ | Gタンパク質 | 情報伝達 | 発現組織 | 代表的機能 | アゴニスト | アンタゴニスト |
|--|-------------------------------------|---|--------------------------|-----------------------|-----------------------------------|----------------------------|
| α_1 アドレナリン受容体 | | | | | | |
| α_{1A} | G _{q/11} | PLC, Ca ²⁺ | 脳, 前立腺, 輸精管, 心臓, 肝臓 | 尿道・前立腺収縮 (尿貯留) | フェニレフリン, メトキサミン | フェントラミン, プラゾシン |
| α_{1B} | G _{q/11} | PLC, Ca ²⁺ | 脳, 血管, 脾臓, 腎臓 | 血管収縮, 細胞増殖 | | タムスロシン |
| α_{1D} | G _{q/11} | PLC, PLA ₂ | 脳, 大動脈, 血管, 膀胱 | 血圧維持 | シラゾリン | スピペロン |
| α_2 アドレナリン受容体 | | | | | | |
| α_{2A} | G _{i/o} | AC ↓, K ⁺ , Ca ²⁺ ↓, PLA ₂ | 脳, 脾臓, 腎臓, 大動脈 | シナプス前抑制, 交感神経抑制 | シラゾリン | クロニジン, デクスメトミジン |
| α_{2B} | G _{i/o} | AC ↓, K ⁺ , Ca ²⁺ ↓ | 腎臓, 肝臓, 脳, 肺, 血管 | 血管収縮 | オキシメタゾリン | ヨヒンビン, テルグリド |
| α_{2C} | G _{i/o} | AC ↓, K ⁺ , Ca ²⁺ ↓ | 脳, 腎臓, 大動脈, 静脈 | シナプス前抑制, 交感神経抑制 | ペルゴリド | |
| β アドレナリン受容体 | | | | | | |
| β_1 | G _s (G _{i/o}) | AC (GC) | 心臓, 腎臓, 松果体, 脳 | 心機能亢進 | イソプロテレノール ドブタミン, デノパミン (部分) | プロプラノロール メプロロール, アテノロール |
| β_2 | G _s (G _{i/o}) | AC (↓) * | 肺, 平滑筋, 骨格筋 | 平滑筋弛緩 | プロカテロール, テルブタリン, リトドリン | ブトキサミン, ICI118551 |
| β_3 | G _s (G _{i/o}) | AC (↓) * | 脂肪組織, 膀胱平滑筋 | 脂肪分解, 熱産生, 膀胱弛緩 (尿貯留) | カラゾロール, BRL37344, KRP-204(N-5984) | SR59230A |
| D₁ 様ドパミン受容体 | | | | | | |
| D ₁ | G _s (G _{q/11}) | AC (PLC) | 線条体, 副腎皮質, 腎動脈, 心臓 | 腎動脈拡張, Na排泄 | フェノルドパム SKF-75670 | SCH-2390, SKF-83556 |
| D ₅ | G _s | AC | 視床, 海馬, 視床下部, 血管平滑筋 | 血管拡張 | リスリド (部分) | |
| D₂ 様ドパミン受容体 | | | | | | |
| D ₂ | G _{i/o} | AC ↓, K ⁺ , Ca ²⁺ ↓ | 線条体, 嗅結節, 側坐核, 黒質, 肺, 腎臓 | 不随意運動調節, 報酬系 | ブロモクリプチン アリピプラゾール (部分) | ハロペリドール, スピペロン スルピリド |
| D ₃ | G _{i/o} | AC ↓, K ⁺ | 嗅結節, 側坐核, カハール間質核 | 日内リズム, 多動性抑制 | キンピロール | ネモナプリド, スルピリド |
| D ₄ | G _{i/o} | AC ↓ | 大脳皮質前頭葉, 延髄, 中脳, 被殻 | 新奇性追求 | アポモルヒネ | ネモナプリド, クロザピン |

*: Caスパーク→K⁺チャネル ↑, 過分極, 平滑筋弛緩

AC: アデニル酸シクラーゼ, GC: グアニル酸シクラーゼ, PLC: ホスホリパーゼC, PLA₂: ホスホリパーゼA₂, K⁺: K⁺チャネル, Ca²⁺: Ca²⁺チャネル, : 情報伝達系の活性に関しては, 特に記号がないものは酵素活性亢進かチャネル開口を示す。↓: 活性抑制, チャネル遮断。(部分): 部分(パーシャル)アゴニスト

『心臓ナビゲーター』メディカルレビュー社、東京、2004、p68-69

ISBN: 978-4-89600-695-7

カテコールアミン受容体 Catecholamine receptors (著者原稿)

柳澤輝行, 助川 淳

サマリー

カテコールアミン CA が結合し作用する交感神経系の情報伝達の中心的な受容体. アンジオテンシン系との情報ネットワークも持つ. 心臓のアドレナリン受容体 AR と受容体関連病態の知見と概念の進歩を取り上げる.

概念

交感神経系よりドパミン, ノルアドレナリン(ノルエピネフリン NAd), アドレナリンなどの CA が分泌され, それらが GPCR ファミリーに属する CA 受容体 (ドパミン受容体, AR サブクラス) に結合することにより, 交感神経系調節が行われている. 血管系における CA 受容体の総説は他のシリーズを参照されたい¹⁾. 心筋には, β AR (β_1 , β_2 , β_3) と α_1 AR (α_{1A} , α_{1B} , α_{1D}) が存在する (図)^{1,2)}. 個々の受容体が特有の情報伝達にかかわり, また種々の病態とその修飾機構が明らかになってきた. たとえば, α_{1D} AR は主に冠血管に存在し, α_{1D} AR 刺激による陰性変力作用は冠血管収縮作用による冠血流量低下に起因すると報告されている.

病態との関連

CA の持続的上昇や受容体活性の変異により循環器系疾患がもたらされる. ヒト β_1 AR の構成的活性 (アゴニストが存在しなくても活性化状態となること) を示す遺伝子多型や変異 (S49G や G389R, 図) が慢性心不全患者の生存率に関係する^{3,4)}. S49- β_1 AR をもつ慢性心不全患者 (5 年死亡率 46%) に対し, G49 の患者は 23% と死亡率が有意に低い³⁾.

発症機序

心不全患者は代償性の交感神経緊張状態にあり, 高濃度の CA で絶えず刺激されている. 構成的活性化受容体の G49- β_1 AR の方が, 活性を持たない β_1 AR よりも不全時の心機能改善に役立っているのではと考えられた. しかし一般的には, 構成的活性化受容体のほうが膜発現は不安定であり, 大量長期の CA 曝露で G49- β_1 AR は, S49- β_1 AR と異なり, 脱感作や downregulation されやすい. この性質が心不全患者の予後にむしろ益していると考えられる³⁾.

NAd の分泌放出はシナプス前 α_2 AR の負のフィードバックにより調節されており, NAd

の標的は心筋 β_1 AR である。多型 α_{2C} AR ($\Delta 322-325$, 図) はフィードバック機能が低下し、また変異 R389- β_1 AR は活性亢進していて、NAAd 分泌増加と心筋受容体刺激の増強をもたらす。この受容体多型の組み合わせの影響を、心不全患者と対照者とで検討した⁴⁾。 $\Delta 322-325$ - α_{2C} AR ホモ接合の人での心不全に対する補正オッズ比は、5.65 であった。R389- β_1 AR 単独では、心不全のリスクは増加しなかった。しかし、 α_{2C} と β_1 両変異ホモ接合の人では、心不全のリスクは顕著に増加した (補正オッズ比 10.11)。 α_{2A} と α_{2C} とのダブル KO マウスでも心肥大が確認されており、負のフィードバックを失った交感神経系の過剰な慢性的活性化は長期的には心不全をもたらすといえる²⁾。

α_1 AR (α_{1A} , α_{1B}) を刺激すると心肥大を生ずるが、その情報伝達経路が明らかにされてきている⁵⁾。 共役するのは $G\alpha_q$ ばかりではなく、 $G\alpha_{12/13}$ や $G\beta\gamma$ サブユニットもあり、それぞれ MAP キナーゼスーパーファミリーの JNK (c-Jun N terminal kinase), Rho を介する JNK, そして JNK 関与のない系に連なると報告されている。 持続的、強力でない β AR 刺激も、 α_1 AR とともに刺激された場合には生存シグナル (Bad タンパク質リン酸化) になるとされている。

臨床的意義

交感神経系の過剰な慢性的活性化が、虚血性心疾患、不整脈、心不全、高血圧症の発症と重症化に関与する。これを抑制する効果を持つ α_1 ・ β AR 遮断薬や α_2 AR 刺激薬が治療薬として使用されている。一方、 α_1 ・ β AR 刺激薬がショック・急性心不全治療薬や平滑筋弛緩薬として広く用いられている。多くの臨床試験で β_1 遮断薬が慢性心不全に有効であることが確認され、心臓を過度の刺激から守ることの重要性を示している。一方で、降圧薬の大規模臨床試験 ALLHAT 試験は、途中経過の段階で α_1 遮断薬ドキサゾシンの冠動脈疾患の発症予防効果が利尿薬よりも劣ることを明らかにした (JAMA 2000;283:1967)。

今後の展望

α_1 AR や β AR 刺激による心肥大は確かに心拡大から心不全へと導く第一歩というべき病態ではあるが、生理的な刺激の範囲では、心筋細胞死・アポトーシスを防ぐ生存シグナルの面もあると考えられる。成長因子の受容体チロシンキナーゼにより活性化 (PI_3 キナーゼを中間にもつ) される情報伝達系に Bcl-2 (細胞死抑制タンパク質) がある。この Bcl-2 をトラップしてアポトーシスをもたらず Bad タンパク質が α_1 AR や β AR 刺激によりリン酸化 (不活性化) される生存シグナルとして機能することが明らかになってきた⁵⁾。 α_1 AR と β AR の両受容体の過剰でない刺激が生存シグナルとなり、この生存シグナルの過剰が心肥大、そしてついには心不全に連なっていると考えるべきであろう。CA 受容体情報伝達に関する知見のさらなる進歩と選択的なシグナル修飾薬の開発が待たれる。

文献

- 1) 柳澤輝行: Vascular Biology ナビゲーター, メディカルレビュー社, 東京, 2001, pp.136-139
- 2) Xiang Y, et al: Science 300: 1530-1532, 2003
- 3) Levin, MC et al: J Biol Chem 277 :30429-30435, 2002
- 4) Small, KM et al: N Engl J Med 347:1135-42, 2002
- 5) Mani K, et al: J Mol Cell Cardiol 34: 709-712, 2002

用語解説

生存シグナル survival signal:細胞が生存するために必要な細胞外から細胞内までの情報伝達系. このシグナルがないと細胞はアポトーシスや死を迎える.

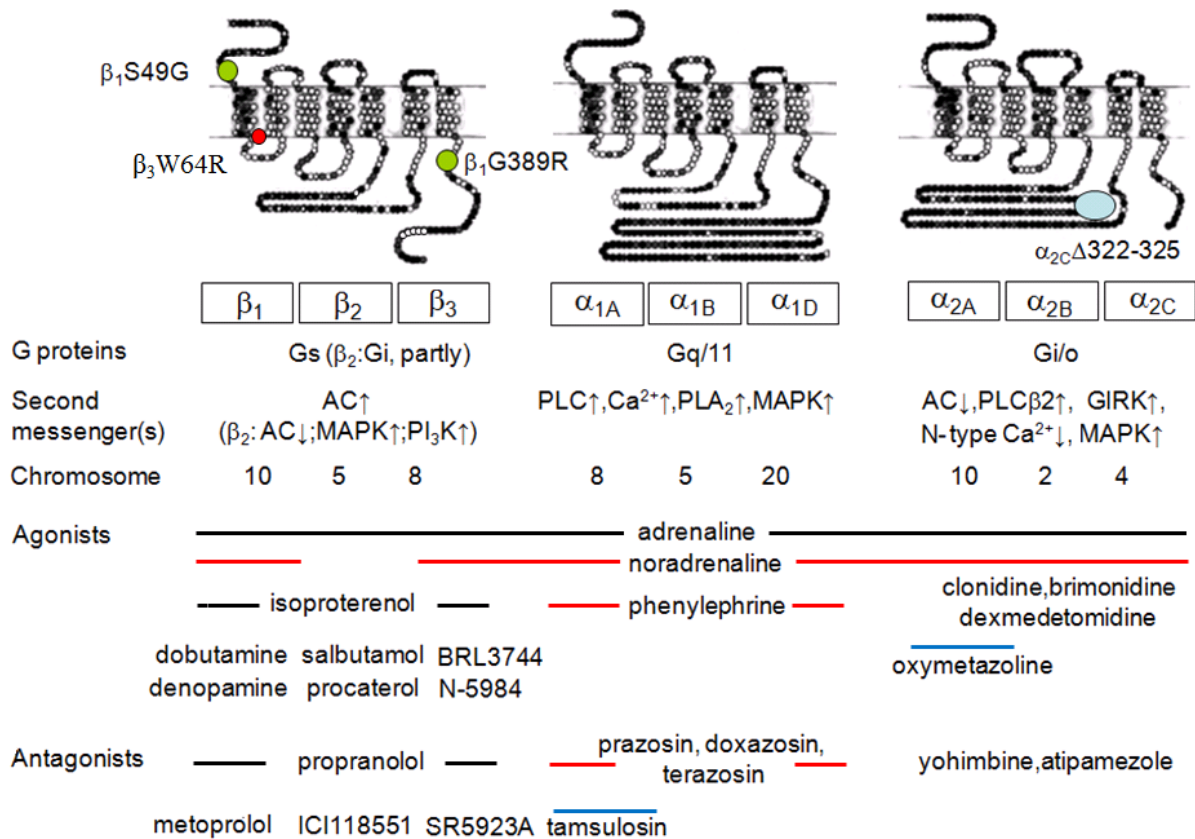
シナプス前受容体:伝達物質分泌を調節している神経終末に存在する受容体(多くはGPCR). α_2AR は NAd 分泌を抑制し, β_2AR とアンジオテンシン AT_1 受容体は NAd 分泌を促す.

関連事項チェック

- 8 心筋 Ca ハンドリング
- 14 心筋 MAP キナーゼ
- 15 Rho・Rho キナーゼ
- 22 収縮心不全と拡張心不全
- 24 心肥大
- 40 急性心不全, 肺水腫
- 41 慢性心不全

図の説明

アドレナリン受容体 AR の 9 サブタイプ. 心不全発症に関与する多型, 情報伝達系, 刺激薬および遮断薬のプロフィールも示す. (文献1と Offermanns S et al (Eds): Encyclopedic Reference of Molecular Pharmacology, Springer 2003, p29 より改変)



心臓ナビゲータ2004, 68-69(改変)

略語

AC: adenylyl cyclase

AR: adreNAdrgic receptor

CA: catecholamiNAd

GIRK: G-protein-activated inwardly rectifying potassium channel

GPCR: G-protein-coupled receptor

MAPK: mitogen-activated protein kinase

N-type Ca $^{2+}$ \downarrow : N-type Ca $^{2+}$ channel 抑制

PLA $_2$, PLC, phospholipases A $_2$, C

カテコールアミン受容体 Catecholamine receptors

柳澤輝行

Vascular Biology ナビゲーター, メディカルレビュー社, 東京,
2001, pp.136-139 (著者原稿)

ISBN: 978-4-89600-386-4

{ヘッド部分} カテコールアミンは、神経伝達物質やホルモンとして恒常性を乱す様々なストレスに対する生体の統合反応の中心的役割を演じている。その受容体の全貌が明らかになりつつある。受容体に関する様々な知見と GPCR 受容体スーパーファミリーの研究動向を示す。

カテコールアミンとその受容体の分類

カテコール基にアミンを含む側鎖が付いた化合物（生体内での生成順にドパミン、ノルアドレナリン NA、アドレナリン：エピネフリン）をカテコールアミンと呼び、これらの受容体をカテコールアミン受容体（ドパミン受容体、アドレナリン受容体サブクラス）と呼ぶ。カテコールアミン受容体はロドプシン様アミン受容体クラスに属す。アミン受容体は他に、ムスカリン、セロトニン、ヒスタミン受容体を含む。交感神経系や副腎髄質より分泌されたカテコールアミンは、多くの生理的機能調整に関与しており、恒常性を乱す様々なストレスに対する統合反応の中心的役割を演じている。

アドレナリン受容体は、1948年にすでにカテコールアミンや拮抗薬に対する反応性の違いにより、 α と β タイプ受容体に分類された。その後、 β 受容体タイプに β_1 と β_2 （1967年）、さらに β_3 サブタイプ（1989年）も提唱されている。 α 受容体は、形態学的にシナプス後に存在する α_1 受容体とシナプス前に存在する α_2 受容体とに分けられた。しかし、 α_2 受容体がシナプス前以外にも存在することから、現在の分類は、分子生物学的な知見に基づいている。従来からの学問の概念を引きずっているために、受容体の階層分類にも用語の混乱がある。ここで階層分類を理解し整理するための一つの視点を示したい。

形態・構造・分子構造

すべて細胞膜に存在するGタンパク共役型受容体（GPCR スーパーファミリー）に属し、7回膜貫通型の分子構造をしている。各種カテコールアミンが結合すると、Gタンパクの活性化および細胞内情報伝達を経て、さまざまな生理反応を引き起こす。クローニングされた遺伝子レベルでの検討の結果、表と図に示すようにアドレナリン受容体は、 α_1 、 α_2 、 β の3受容体タイプに分類され、それぞれには少なくとも3つずつのサブタイプが存在する。ドパミン受容体は、2タイプと5サブタイプ、 D_1 様受容体（ D_1 、 D_5 ）と D_2 様受容体（ D_2 、 D_3 、 D_4 ）とがクローニングさ

れており、その染色体上の位置も明らかにされている。系統発生的関係から共役するGタンパクが推定でき、生物学における進化論的視点の有用性を改めて教えてくれる。

分布

1. アドレナリン受容体の分布： α_1 受容体は、主に血管や心筋の神経接合部に存在している。また、脳内にも広く分布している。3種の α_1 受容体サブタイプの細胞分布は、未だ完全には分かっていない。それでも細かく見ると、ほとんどの組織では3種のサブタイプが共存しており、アゴニストはそれぞれの受容体を刺激しているように見える。しかし発現や脱感作に関しては異なった調節系が働いているようである。 α_1 受容体はシナプス後性で血管平滑筋に広く分布し、血管収縮作用を介して、血圧や臓器血流を調節している。血管平滑筋以外では、心筋、腎臓、肝臓、中枢神経系、尿路平滑筋などに存在している。 α_1 受容体刺激は心筋収縮力増加作用（ラット、ウサギ、ヒトで β 受容体刺激にくらべてエフィカシー、内因活性は弱い）を持ち、腎臓のレニン分泌を抑制する

シナプス前 α_2 受容体は、交感神経終末からの神経伝達物質の放出を抑制する。また、中枢NA作動性ニューロンのシナプス前自己受容体として機能している。 α_2 受容体はまたシナプス後部にも存在している。脳内の α_{2A} 受容体は、シナプス前後に存在し、末梢組織においては、シナプス後 α_2 受容体は、血管やその他の平滑筋細胞（収縮）、脂肪細胞、腸、腎臓、内分泌細胞で見ついている。シナプスから比較的離れた部位に存在していて、シナプス後 β_2 受容体とともに循環カテコラミン、特にアドレナリンにより優先的に刺激されると考えられている。

β_1 受容体は心筋や腎臓のシナプス後膜に存在している。受容体刺激によって心収縮力増加、心拍数増加、レニン分泌が起こる。シナプス前 β_2 受容体は交感神経終末からの神経伝達物質の放出を促進する。 β_2 受容体はシナプス後部にも存在している。血管平滑筋、気管支平滑筋、膵臓に存在し、血管拡張、気管支拡張、インスリン分泌刺激に関与する。[心筋では β_1 対 β_2 受容体の比は4~6:1程度となっている。] β_3 受容体は、脂肪細胞や下部消化管に多く発現している。

2. ドパミン受容体の分布：ドパミン受容体の大部分は中枢神経系に分布している。中枢のドパミン神経はパーキンソン症や情動行動、精神分裂病に関連が深い。中枢神経系以外では腎臓に分布している。すなわち、 D_1 様受容体は近位尿細管や微小血管に発現しており、ドパミンによる血管平滑筋弛緩、血管拡張（腎動・静脈、腸間膜動脈、門脈）、血流増加と利尿、 Na^+ 排出促進作用を生じる。 D_2 様受容体の D_2 および D_3 受容体も腎臓や副腎に存在し、このうち D_3 受容体は傍糸球体細胞に発現が認められている。

機能

α_1 受容体は、血管平滑筋やその他の組織において $G_{q/11}$ を介してホスホリパーゼC- β （PLC- β ）の活性化によってリン脂質が分解され、イノシトール3リン酸（ IP_3 ）とジアシルグリセロール（DAG）が産生される。このうち IP_3 は細胞内Caストア膜に存在する IP_3 受容体を介して細胞内Ca濃度を上昇させる。DAGはプロテインキナーゼ（PKC）を活性化し、 Ca^{2+} チャネルをはじめ種々のタンパクをリン酸化し、細胞内 Ca^{2+} 濃度を調節する。 α_1 受容体刺激は収縮タンパクのCa感受性を高める作用もある。細胞増殖作用に関連する情報伝達系（MAPK系）の活性化もある。

α_2 受容体は、Gタンパクの $G_{i/o}$ に共役しアデニル酸シクラーゼ (AC) を抑制し細胞内 cAMP 濃度の低下が起こる。また、 Ca^{2+} チャネルの抑制と K^+ チャネルの開口が生じる。シナプス前抑制の機序として重要である。心血管系関連では α_2 受容体は、交感神経終末での NA 放出の抑制がある。中枢及び末梢神経系において、NA 以外の神経伝達物質 (アセチルコリン、セロトニン) の放出もシナプス前抑制している。他に、血管平滑筋収縮 (PLC- β 活性化)、血小板凝集、インスリン遊離抑制、脂肪分解抑制に関与している。 α_2 受容体遺伝子改変マウスにより、それぞれのサブタイプの機能がわかってきた⁸⁾。野生型マウスに α_2 アゴニストを投与すると、一過性血圧上昇に引きつづき、持続性血圧低下が起こる。血圧上昇は末梢血管収縮、血圧低下は中枢性の交感神経抑制による。点変異を入れた α_{2A} 受容体遺伝子マウスでは、 α_2 アゴニストによる持続性血圧低下が消失し、一過性血圧上昇は残った。 α_{2B} 遺伝子ノックアウトマウスでは α_2 受容体刺激薬による一過性血圧上昇を認めず、持続性血圧低下は著明になった。 α_{2C} 受容体のノックアウトマウスでは血圧の変化は野生型マウスと差を認めなかった。これらの研究により、中枢性降圧には α_{2A} 受容体が、また末梢レベルでの血圧上昇には α_{2B} 受容体が関与することが明らかとなった。したがって、降圧薬としては α_{2A} 受容体に高親和性で α_{2B} 受容体に低親和性のものが望ましいことになる。

β_1 、 β_2 、 β_3 各受容体は、ともに Gタンパクの G_s と共役しており、AC の活性化を介して細胞内 cAMP 濃度を上昇させる。 β_1 受容体刺激に続いて cAMP によって活性化されたプロテインキナーゼ A (PKA) は、L型 Ca^{2+} チャネルやホスホランパン、トロポニン I などの種々のタンパクをリン酸化し、その陽性変力作用や弛緩促進作用を発現する。 β_2 受容体刺激はミオシン軽鎖キナーゼをリン酸化し平滑筋弛緩をもたらす。 β_3 受容体は白色・褐色脂肪細胞において、脂肪分解と熱産生を高める。ヒトの心臓に β_3 受容体、ラット心筋に β_2 受容体が存在し、 G_i と共役して AC に対して抑制的にはたらき、心筋に対して陰性変力作用を生ずるとの報告もある。マウス心房に β_1 受容体を過剰発現させると、上室性期外収縮が増加した。 β_2 受容体を心臓に過剰発現させたマウスで、AC 活性および心機能は上昇していた。 β_3 受容体ノックアウトマウスでは脂肪量が増加し、エネルギー代謝における重要性が明らかとなった。

D_1 様受容体刺激作用による腎血流増加、尿量増加が末梢では重要である。ドパミンによる利尿、 Na^+ 排出促進作用は、以下の機序による。(1) D_1 受容体を刺激して cAMP を生成し、腎近位尿細管の刷子縁膜での Na^+/H^+ 交換機構を抑制する。また PKA による DARPP-32 のリン酸化を介してヘンレ係蹄の上行脚 Na^+/K^+ -ATPase を抑制する。(2) 腎近位尿細管において、 D_1 受容体に共役した PLC- β の活性により、PKC を活性化し、 Na^+/K^+ -ATPase のリン酸化で活性を阻害する。(3) ドパミンはプロスタグランジン E_2 の産生を促し、利尿、 Na^+ 排出を促す。他方、 Na^+ 摂取の増加は、腎臓内での内因性ドパミン産生を刺激し、尿細管 D_1 受容体を刺激する。

D_2 様受容体の刺激は、AC 活性を抑制し cAMP の産生を低下させる。交感神経終末に局在する D_2 受容体の刺激は NE 遊離を抑制する。交感神経節では D_1 、 D_2 両受容体を介して伝達を抑制する。 D_2 受容体の活性化によって、短期的には糸球体ろ過率を下げ、さらに長期的には、ドパミンは副腎の球状帯に高濃度に認められる D_2 受容体を刺激して、アルドステロン放出を抑制的に調節している。

病態との関連

交感神経系の活性化が、虚血性心疾患、不整脈、心不全、高血圧症の発症と重症化に関与することは広く知られており、これを抑制する効果を持つ受容体拮抗薬（ α_1 および β 受容体）や刺激薬（ α_2 受容体）が治療薬として使用されている。一方、受容体刺激薬がショック治療薬（ α_1 ）や平滑筋弛緩薬（ β_2 ）として広く用いられている。ヒトの β_3 受容体の変異により肥満が生じる可能性がある。さらに広く GPCR 活性の異常や変異により疾患がもたらされることが重要な観点となってきた。[β_2 受容体の多型により、気管支喘息の発症や重症化（Arg16Gly）、心不全の増悪遺伝因子（Thr164Ile）の可能性があると報告されている。]ドパミンの β_1 受容体刺激（部分活性）による陽性変力作用は収縮期血圧を上昇させるが、拡張期血圧には著しい作用はみられない。ドパミン D_1 受容体刺激作用による腎血流増加、尿量増加は心拍出量が減少したときやショックで腎臓の循環が障害されているときに有益である。大量に用いると α_1 受容体を介して血管が収縮する。

血管との関連

上に述べた生理機能以外では、内皮細胞に対する研究が進んでいる。 α_2 受容体刺激で百日咳毒感受性 G タンパクを介して内皮細胞依存性弛緩がブタ冠動脈で観察された。この反応は、モノメチルアルギニン（L-MMA）で抑制された。すなわち、内皮細胞において、 α_2 受容体刺激で EDRF が遊離される。また β_2 受容体を介しても EDRF が遊離されると報告されている。

現在のトピックス

これらの受容体サブタイプの詳細な局在性と精密な調節機構に関して、知見が積み重ねられている。最近明らかになりつつある細胞内タンパク（例、PSD）が受容体の局在性や複数のシグナリングに対して情報整理している機構が見えてきた。 β_4 受容体が存在するのか否かという点もトピックスである。受容体の二量化によるシグナル伝達機構（ β_2 受容体）や、一種類の受容体が複数のシグナリング（ β_2 受容体が G_s と G_i 、 D_1 受容体が G_s と G_q ）に共役を生じることが明らかとなり、G タンパク質の α と β サブユニットの種類やその関連タンパクも考慮せねばならない。GPCR 活性の異常による疾患とインバースアゴニストの概念が広く普及してきている。臨床的な話題としては、 β_3 受容体刺激薬が肥満と糖尿病の治療薬として期待されている。

関連文献

Brodde O-E, Michel MC: Adrenergic and muscarinic receptors in the human heart. *Pharmacol Rev*, 51:651-690, 1999

Gingrich JA, Caron MG : Recent advances in the molecular biology of dopamine receptors. *Annu Rev Neurosci* 16: 299-321, 1993

Graham RM et al.: α_1 -adrenergic receptor subtypes: Molecular structure, function, and signaling. *Circ Res* 78 : 737-749, 1996

Hein L, Kobilka BK: Adrenergic receptors: From molecular structure to in vivo function. Trends Cardiovasc Med 7: 137-145, 1997

Jose PA, Felder RA: What we can learn from the selective manipulation of dopaminergic receptors about the pathogenesis and treatment of hypertension? Curr Opin Nephrol Hypert 5: 447-451, 1996

Alexander S et al (Eds): TiPS Receptor and Ion Channel Nomenclature. Trends Pharmacol Sci (Suppl), 1999

Zhong H, Minneman KP: α_1 -Adrenoceptor subtypes. Eur J Pharmacol 375: 261-276, 1999

辻本豪三 (編著): α 交感神経受容体の分子治療学, メディカルレビュー社、1997

柳澤輝行: β 受容体サブタイプと陽性変力作用. 日薬理誌, 100:193-203,1992

柳澤輝行 (編著): 新薬理学入門 (第1版改訂3刷)、南山堂、2000

{同義語・類似語}

DARPP-32: dopamine- and cAMP-regulated phosphoprotein: Mr 32,000

EDRF: 内皮細胞由来血管拡張因子

GPCR: G-protein-coupled receptor G タンパク共役 (連関) 型受容体

G タンパク: 三量体 GTP 結合タンパク (質)

MAP キナーゼ: mitogen activated protein kinase (MAPK)

Na⁺/K⁺-ATPase: Na ポンプ

PSD: postsynaptic density シナプス後膜肥厚

アドレナリン adrenaline: epinephrine (米国)

タンパクリン酸化酵素 (キナーゼ): protein kinase (PK)

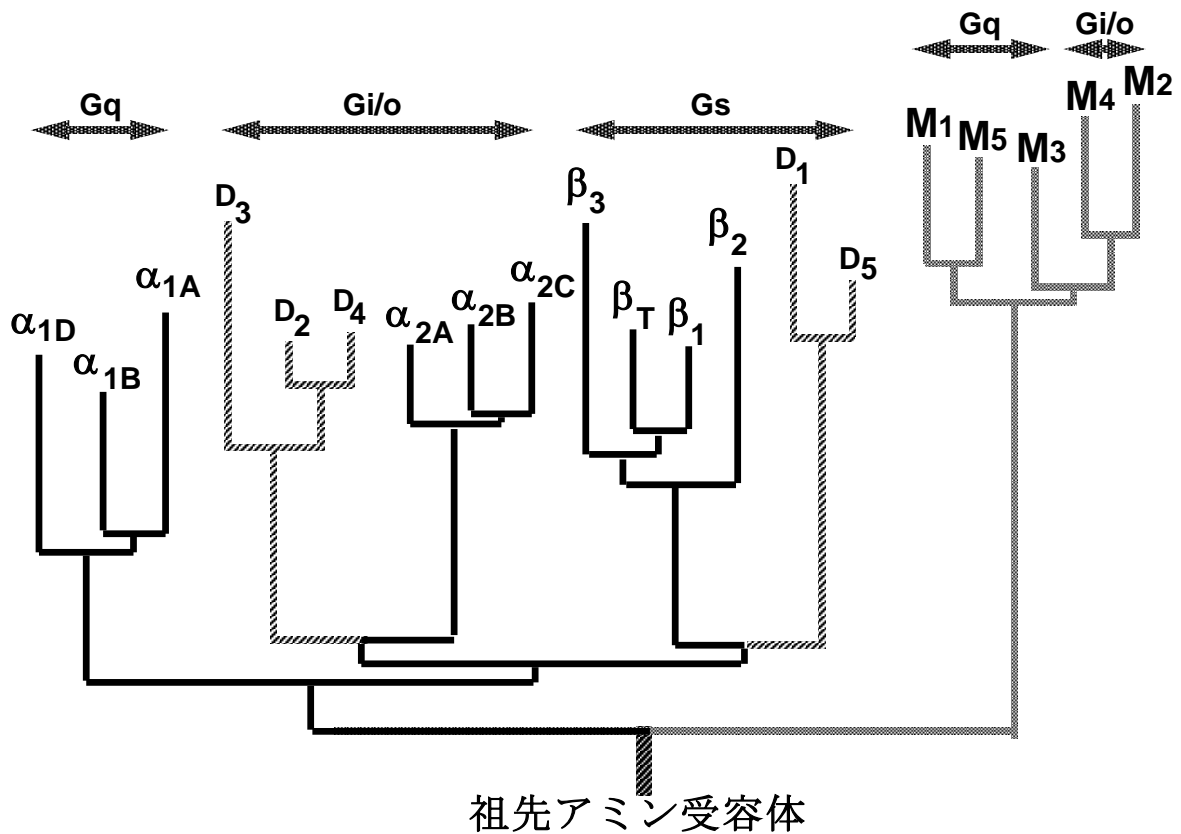
受容体刺激薬: アゴニスト agonist

{用語解説}

受容体分類の階層: クラス class、サブクラス subclass、タイプ type、サブタイプ subtype、バリエーション variant; (またスーパーファミリー superfamily、ファミリー family、メンバー member という分け方もよく用いられる)。例、GPCR family, Class Rhodopsin-like Amine receptor, Subclass Adrenergic receptor, Type β Adrenoceptor, Subtype β_1 Adrenoceptor (参考 <http://www.gpcr.org>)

インバースアゴニスト inverse agonist: 普通のアゴニスト ($1 \geq$ 内因活性 > 0) や中性拮抗薬 neutral antagonist (内因活性 = 0) と異なり、受容体に結合すると受容体活性を積極的に抑制・低下させる薬物や物質 (内因活性 < 0) のことをいう。その基礎には、たとえアゴニストが存在しなくとも、

受容体がある確率で活性状態をとりうるという概念（受容体の two state model）がある。インバーサゴニストは不活性状態に親和性をもつものと考えられる。さらに発展して、受容体の多形性の中には活性あるいは不活性状態を維持する変異があり、病態に関連することが明らかになってきた。



図の説明

アミン受容体塩基配列より得られる系統樹

α_2 と D_2 様受容体タイプそして β と D_1 様受容体タイプが近接関係にあり、共役する G タンパクも似ていることが読みとれる。比較のためにアセチルコリンのムスカリン ($M_1 \sim M_5$) 受容体サブタイプとの関係も示す。(文献 1,9,10 により改変)