

“ドパミン受容体”

Kebabian, J. W., and Calne, D. B. :

ドパミン受容体の多様性

John W. Kebabian and Donald B. Calne :

Multiple receptors for dopamine

[Nature Vol. 277 11 January p 93-96 1979]

訳：兼子 直（弘前大学医学部附属病院神経精神科講師）

この論文を翻訳したのは、従来から考えられていた内因性精神病とドパミンの関連が次第に実体化してくる中で、これまで蓄積されたデータを理解、整理し、更に発展させる段階で避けて通れない論文だからである。

生物学的研究の常として、この論文も将来、若干の訂正を余議なくされるかもしれないが、ドパミン受容体を酵素活性との共役の有無により分類（受容体と機能との関連）するという概念を提唱した重要性は将来にわたり変らないものと考えられる。

さて、Kebabianらによりドパミン感受性アデニールサイクレースが発見され、一時はこれがドパミン受容体と考えられたが、その後の生化学的手法を用いた受容体の解析により、ドパミン受容体は2つ以上のサブタイプを持つことが明らかになってきている。

一方、いわゆる抗精神病薬は、いずれもドパミン受容体遮断作用を有しており、反対に、精神分裂病には脳内ドパミンの過剰活動が関与している証拠として、D2 受容体の感受性亢進があげられている。さらに、精神分裂病の脳ではハロペリドールやスベピロンの特異的結合が尾状核、被殻、側座核などで有意に高値を示すことも知られており、精神分裂病のみならず躁鬱病などの内因性精神病が受容体レベルで解明される可能性も出てきている。従って、ここで紹介した論文は、正に、ドパミン受容体の機能的細分類を試みた最初のものといえよう。最近では、放射性リガンドを用いた受容体同定法の発展により、中枢神経系のドパミン受容体はD1、D2、D3、とD4の4種のサブタイプに細分類された。しかしながら、D3およびD4はそれぞれD1、D2が高親和状態に移行しているものにすぎないものとの主張もみられ、結局ドパミン受容体の分類はD1とD2の2種に統合される可能性が濃厚である。いずれにせよ、今後、これらのサブタイプの性質がより明確になり、それぞれの内因性精神病との関連が明らかになることが期待されている。

（兼子 直）

ドパミンに対する複数の受容体機構の存在を論ずる前に受容体の定義についての幾つかの一般的解説を加える事が適切であろう。

一つの物質に対する“受容体”についての概念は、組織がある正確な方法で、一つの微量な物質を識別しそれに反応する能力から由来する。受容体は種々の異なった基準により定義される。しかし、受容体と通常作用する内在性の生理活性物質を確認することが最も重要である。

分類の次の段階は薬理学（すなわち、生理的物質に対し、選択的に同様な作用を示したり拮

抗する物質の同定)、生化学、解剖学そして生理学との組み合わせに基づいている。この第2段階目の分類は、それが少数の亜群を生ずる時最も有効である。しかしながら、既知の分類の中でも、更に、細分類が可能である。例えば、ニコチン性、コリン性受容体は更に節性と神経筋性受容体に分類される。既知の生理的分子に対する受容体の多様性については先例が多数ある。かようにして、アセチルコリンはニコチン性とムスカリン性受容体に、ヒスタミンは H1 と H2 受容体に、カテコラミンは α と β 受容体に結合する。

ドパミン受容体は種々の基準で特徴づけられる。これまでの討議では、生理学的または薬理学的、生化学的基準に基づき分類された。或いは、二つの状態または形状間を変動する一つのドパミン受容体の動的な平衡状態が仮定された。ドパミン感受性アデニールサイクラーゼの証明はドパミン受容体の特性研究のための試験管内モデルを提供しただけでなくドパミンに対する生理学的反応発生の機構を示唆した。

しかしながら、すべてのドパミン受容体がアデニールサイクラーゼに共役した受容体と同様の特質を持っているわけではない。更に、幾種類かの組織では、ドパミン感受性サイクリック AMP の増加がドパミンに対する生理学的反応発生に関連しているとは考えられない。

サイクリック AMP を増加させるドパミン受容体

ドパミンの生理作用の一つは特異的ドパミン感受性アデニールサイクラーゼ刺激によるサイクリック AMP 合成の増加である。ドパミン感受性アデニールサイクラーゼは広く分布しており、特に腹足類、昆虫から人の脳に多い。尾状核の cell-free 実験系（無細胞系）でのドパミン感受性アデニールサイクラーゼの証明は、脳の尾状核シナプス後膜のドパミン受容体がアデニールサイクラーゼを制御する可能性を提起した。かかる概念は、線条体関連酵素に共役したドパミン受容体の詳細な性質研究を刺激した。この、受容体同定に用いられた方法はドパミンそれ自身、ドパミン同族体そしてドパミン受容体を刺激もしくは阻害する合性薬品である。種々の構造的ドパミン類似物質の線条体アデニールサイクラーゼに対する効果が検討されたが、ドパミンそれ自身より強力なカテコラミンはなかった。唯一つ、カテコラミン核を有する物質でドパミンと同力価であったのはエピニン (N-methyl-dopamine) であった。他のいかなるドパミン分子の置換物質でも共働薬としての力価は減少した。これらの構造-活性研究のまとめは既に発表した。

生体内で、ドパミン様作用を有する多数の構造上のドパミン同族体は、アデニールサイクラーゼ活性を上昇させるドパミンの作用と同様の作用を有する事がられている。準剛体のドパミン同族体である 6,7-dihydroxy 1,2,3,4-tetrahydronaphthalene (A-6,7-DTN) は試験管内共働薬として同力価である。他の構造上の同族体の結果はあまり良く一致しない。アポモルフィン、古くからドパミン類似作用を持つことが知られている。しかし、線条体の酵素系で検討すると、アポモルフィンはほんの部分的共働薬にすぎない。アポモルフィンは cell-free のホモジネート、無傷細胞の実験系の両方でドパミン受容体に拮抗出来る。

線条体アデニールサイクラーゼを調節するドパミン受容体の特徴を明らかにするために拮抗薬もまた用いられた。ドパミンの拮抗薬としては、 α 及び β アドレナリン受容体の古典的拮抗薬はあまり効果的ではない。しかし、抗精神病薬は強力かつ競合的拮抗薬である。光学上の又は立体異性体としてのドパミン拮抗薬がある。即ち、ブタクラモール (butaclamol) の立体異

性体やシス、とトランス、フルベンチキソール (flupenthixol) である。臨床的に活性を有する (十) プタクラモールとシスフルベンチキソールは強力なドパミン拮抗薬であるが、臨床的かつ薬理的に不活性である (一) プタクラモールとトランスフルベンチキソールはドパミン拮抗薬としては力価は弱い。

哺乳動物の上頸神経節と Helix ganglion における神経生理学的現象にはドパミンとサイクリック AMP が関与しているが、生体内でのドパミン機能の実験方法の相対的不正確さ (例えばネズミにおける旋回や常同行動、人での神経学的または精神医学的行動変化) は脳内でのドパミン感受性アデニールサイクレスの役割の正確な定義を妨げる。しかしながら、牛副甲状腺から分離した細胞のドパミン受容体の活性化はサイクリック AMP の蓄積を誘発し、かつ副甲状腺ホルモンの遊離を引き起す。かかる結果は、ドパミンに対する組織特異的反応はドパミン感受性アデニールサイクレスにより調節されていることを示す。

サイクリック AMP 合成を増加させないドパミン受容体

ドパミンに対する他の生理学的反応はアデニールサイクレスの刺激もサイクリック AMP の蓄積も関連していない様に思える。一例として、乳腺刺激ホルモン産生細胞からのプロラクチン遊離に対するドパミンによる抑制である。プロラクチンの合成と遊離は視床下部の抑制性支配を受けている。つまり、正中隆起内ドパミンがプロラクチン遊離を抑制する内在性視床下部因子として働く。乳腺刺激ホルモン産生細胞上にドパミン受容体が存在することを示す解剖学的、生理学的、薬理的かつ生化学的証拠は次の如き点を含む。

1) ドパミンを含むカテコラミンは、生体内でもプロラクチンの遊離を抑制する。2) アポモルフィンの様なドパミンの共働薬はドパミンの抑制作用と同様な作用を持つ。3) ドパミンの作用は幾つかの選択的ドパミン拮抗薬により阻害される。4) この受容体の、放射性同位元素で標識された共働薬と拮抗薬は、乳腺刺激ホルモン産生細胞上のドパミン受容体と同様の性質を持つ立体特異的部位に高い親和性を示す。ドパミン誘発性サイクリック AMP の蓄積が、プロラクチン遊離に対するドパミンの抑制効果を説明出来るという証拠はない。アデニールサイクレスの非特異的活性剤であるコレラ毒は、プロラクチンの遊離又は合成に対して刺激する時としない時が見られる (M. Thorner, 私信)。つまり、決してコレラ毒はプロラクチンの遊離を減少させない。更に、ドパミンはプロラクチン分泌性ヒト下垂体腺腫からのアデニールサイクレスを抑制する。

アデニールサイクレス活性を刺激しないドパミン受容体の第二の例はドパミン作動性黒質一線条体神経細胞上のドパミン受容体 (自己受容体) であり、それは線条体内シナプス前端上にあり、また、黒質内の同じ神経細胞の細胞体上にもある。

線条体と同様に黒質でもドパミン感受性アデニールサイクレスが同定されたが、その酵素はドパミン作動神経以外の細胞要素から生ずる。6-hydroxydopamine (これは、選択的にドパミン作動性神経細胞を破壊する) による黒質内病変 (注入) は黒質内、線条体内ドパミン感受性アデニールサイクレス活性を変化させない。反対に、線条体内カイニン酸 (剛性グルタミン酸同族体) の注入は線条体内神経細胞体を破壊するが、ドパミン神経細胞末端は破壊しない。この方法は、線条体内ドパミン感受性アデニールサイクレス活性を実質的に減少させるが、ドパミン濃度は減少させない。従って、黒質内神経細胞体上の自己受容体も線条体内神経終末

上の自己受容体も、ドパミン感受性アデニールサイクレス活性に関連していない様に考えられる。

ドパミン受容体の薬理学的分類

薬理学的証拠は複数のドパミン受容体が存在する事を示している。種々の拮抗薬は異質のドパミン受容体に対して同じ作用は示さない。例えば、抗精神病薬である molindone と sulpiride、制吐剤である metoclopramide は下垂体前葉または脳で検討すると拮抗薬である。しかしながら、metoclopramide も sulpiride も線条体のドパミン感受性アデニールサイクレスを阻害しない。せいぜい、molindone がこの酵素の弱い拮抗薬にすぎない (B. K. Krueger と P. Greengard、私信；M. munemura と J. W. Keabian、未発表データ)。他の物質では、異種ドパミン受容体間のより限定された分類が可能である。ドパミン自体、異なった組織内受容体でかなりの範囲の力価を発揮する。ナノモル (濃度) レベルのドパミンが、下垂体前葉 ($K_a = 35 \text{ nM}$) 又は兎の耳動脈交感神経終末上の節前ドパミン作動性受容体 ($K_a = 37 \text{ nM}$) で反応を引き起す。黒質一線条体神経細胞末端上の節前性自己受容体は、多少高濃度のドパミンにより刺激される。反対に、アデニールサイクレスに共役しているドパミン受容体はマイクロモル濃度のドパミンで刺激される。これはゴキブリ ($K_a = 2 \mu\text{M}$) から人 ($K_a = 6 \mu\text{M}$) といった幅広い種類由来の神経組織の cell-free ホモジネートで何度も観察されている。正常細胞を含む組織の実験系でも、サイクリック AMP 蓄積を起こすには μM 濃度のドパミンが必要である。牛副甲状腺の実験系では、サイクリック AMP 蓄積を刺激したり、副甲状腺ホルモン遊離をするには μM 濃度のドパミンが必要である。従って、相対的ドパミンの力価がドパミン受容体分類の基礎と成りうる。

アポモルフインは、異種ドパミン受容体に対する選択的活性を有しているもう一つの物質である。種々の組織で、アポモルフインはドパミンの効果と似ている。即ち、ドパミン ($K_a = 35 \text{ nM}$) とアポモルフイン ($K_a = 3 \text{ nM}$) は下垂体ドパミン受容体の強力な活性剤である。アポモルフイン ($K_a = 44 \text{ nM}$) はまた兎耳動脈の交感神経シナプス前受容体上でドパミン ($K_a = 37 \text{ nM}$) と同様の効果を示す。黒質一線条体神経細胞末端上の自己受容体に対するアポモルフイン ($K_a = 300 \text{ nM}$) とドパミン ($K_a = 320 \text{ nM}$) の力価は同じである。対照的に、ドパミン受容体がアデニールサイクレスに共役しているいくつかの組織では、アポモルフインはドパミン拮抗薬としての作用を発揮する。線条体ドパミン感受性アデニールサイクレス系でアポモルフインは共働薬 (低濃度) と拮抗薬 (高濃度) としての両方の作用を合せ持つ。同様の観察は腎血管系でもなされている。アポモルフインは牛副甲状腺におけるドパミン感受性サイクリック AMP 蓄積に拮抗し、これらの細胞に対して共働薬としての作用を示さない。従って、アポモルフインの異なった薬理学的作用は一種以上の受容体の存在を意味する。数種類の麦角誘導体もまた、異なったドパミン受容体を識別出来る。Bromocriptine, lisuride や lergotrile の様なドパミン作動性麦角類は、乳腺刺激ホルモン産生細胞のドパミン受容体の極めて強力な共働薬である。下垂体前葉の分離細胞で実験すると、bromocriptine の K_a 値は 2.9 nM であり、これはおおよそドパミン ($K_a = \text{nM}$) 自身の10倍も強力である。極端に高濃度の麦角類は、ある組織でサイクリック AMP の蓄積を起こし、その作用によりドパミンの作用と同様の作用を示す。例えば、bromocriptine は、ドパミン同様に兎の網膜でサイクリック AMP の蓄積を起こ

す。しかし、この作用にはプロラクチンの遊離抑制に必要なドパミン量の33000倍高濃度が必要である。非常に興味深い点は、この様な麦角類の線条体のアデニールサイクレスに共役したドパミン受容体を阻害する能力である。かかる物質の下垂体前葉への作用としては予期していなかったが、この拮抗作用は線条体組織の正常細胞またはホモジネートした実験系でも見られる。

Cell-free の線条体ホモジネートで実験すると、ドパミン作動性麦角である lisuride と lergotril は共働薬としての作用は示さない。これらの物質はドパミン受容体の拮抗薬である。ドパミン作動性麦角の力価と作用におけるこれらの差異は、下垂体内にあるドパミン受容体と線条体内にあるアデニールサイクレスに共役したドパミン受容体間の差異を示唆する。種々の組織で、抗精神病薬は強力なドパミン受容体拮抗薬ではあるが、ドパミン受容体分類には限られた場合にしか用いられない。種々の化学的に性質の異なる抗精神病薬は、乳腺刺激ホルモン産生細胞上ドパミン受容体の拮抗薬である。これらの物質の幾つかは試験管内で評価された。加えて、抗精神病薬は兎交感神経細胞の節前ドパミン受容体とドパミン含有黒質—線条体神経細胞上の自己受容体の強力な拮抗薬である。抗精神病薬はまた線条体アデニールサイクレスに共役したドパミン受容体の拮抗薬である。種々の異なった抗精神病薬のなかで、butyrophenone 系だけがドパミン受容体の分類に貢献する。Haloperidol の様な butyrophenone は、抗精神病薬としての力価または下垂体前葉ドパミン受容体の拮抗薬としての力価から期待されるよりもアデニールサイクレスに共役したドパミン受容体の拮抗作用は弱い。他の抗精神病薬はこのような特異な作用は示さない。例えば、下垂体前葉内ドパミン受容体と線条体内アデニールサイクレスに共役したドパミン受容体は thioxanthine 系 (cisflupenthixol 等), thiothixene 系 (cisthiothixene など) と (+) butaclamol に対してほぼ同様な親和性を示す。

放射性同位元素で標識したリガンド

極めて特異的に放射性物質で標識された多数のドパミン作動性薬物が、ドパミン受容体に対応するであろう特異な結合部位同定のために用いられた。これらの特異的結合部位に対するある種のドパミン作動薬の親和性と、動物或いは人間でのドパミン作動性神経伝達における力価との間に見事な相関が得られた。結合実験で同定された中枢性ドパミン受容体の生理学的、生化学的機能はほんの発端が理解されたに過ぎない。下垂体前葉のドパミン受容体は3種の異なった標識リガンド、spiroperidol, dihydroergocryptine とドパミンにより研究された。何故なら、この受容体の性質は良く特徴付けられたので、結合部位と受容体の相関付けは可能であったからである。標識されたドパミン、haloperidol, spiroperidol, apomorphine, dihydroergocryptine または ADTN により、線条体内で同定された結合部位のいずれもが線条体におけるアデニールサイクレス活性を調節するドパミン受容体と直接関連するといういかなる直接的証拠も得られていない。最近の、カイニン酸を用いた破壊実験や大脳皮質の切断実験は、線条体内ドパミン感受性アデニールサイクレスから幾つかの特異的結合部位を識別するより一層の証拠を提供する。これらの実験は、線条体のドパミン感受性アデニールサイクレスは主に尾状核に固有の神経細胞上にあり、反対に線条体のハロペリドール結合部位の大半は大脳皮質から来る神経細胞末端上にあるということを示す。最近、線条体アデニールサイクレスを調節しているドパミン受容体と類似の性質を有する特異的結合部位が、標識された

cisflupenthixol を用いた実験より同定された。

ドパミン受容体の分類

ドパミン受容体は生化学的又は薬理学的基準により分類されるのは明らかである。牛副甲状腺はアデニールサイクレーズを刺激するドパミン受容体の例を示し、一方、下垂体前葉の乳腺刺激ホルモン産生細胞はアデニールサイクレーズを刺激しないドパミン受容体の例を示す。我々は、これら2種類の組織内における2つのドパミン受容体は2種の異なった受容体の例であると提唱したい。この2種のドパミン受容体の特性は、それを我々はD-1とD-2と命名するが、表1に纏める。これはドパミン受容体分類の第一段階にすぎない。更に検討することに

Table 1 Criteria for the classification of dopamine receptors

| Name | D-1 | D-2 |
|--------------------------------|---|----------------------------------|
| Cyclase linkage | Yes | No |
| Location of prototype receptor | Bovine parathyroid | Mammotroph of anterior pituitary |
| Dopamine | Agonist (μ molar potency) | Agonist (nmolar potency) |
| Apomorphine | Partial agonist or antagonist | Agonist (nmolar potency) |
| Dopaminergic ergots | Potent antagonist (nmolar potency) Weak agonist (μ molar potency) | Agonist (nmolar potency) |
| Selective antagonist | None known as yet | Metoclopramide sulpiride |
| Radiolabelled ligand | cis-flupenthixol † | Dihydroergocryptine |

* 以前、我々は2種のドパミン受容体を α -ドパミン性、 β -ドパミン性と命名したがこれは α と β アドレナリン受容体と混乱させる。新しい名前は混乱を避けなければいけない。† 放射性同位元素で標識された cis-flupenthixol はネズミの線条体でアデニールサイクレーズ活性に共役するドパミン受容体の特異的リガンドとして使用される。下垂体前葉におけるそのドパミン受容性に対する親和性はまだ測定されていない。

より、特に薬理学的証拠が蓄積してくると、それぞれの受容体が更に分類される可能性がある。例えば、黒質一線条体系神経細胞末端上の自己受容体は下垂体前葉のドパミン受容体のドパミン受容体から区別される可能性がある。

考 察

組織内での異種ドパミン受容体局在の1例として、もっとも良く研究されたドパミン作動性

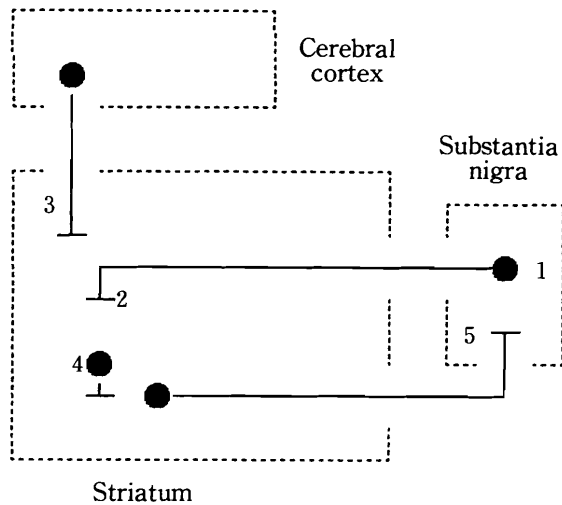


図1 ドパミン受容体を含む黒質—線条体系神経細胞の図示

ドパミン神経細胞は黒質内でこれらの細胞の電氣的発射を調節したり(部位1)、ドパミンニューロン末端にあり tyrosine hydroxylase 活性を制御する(部位2)。部位1、2は自己受容体である。線条体へ投射する大脳皮質神経細胞はドパミン受容体として同定されたハロペリドール(放射性同位元素で標識された)に対する結合部位を有する(部位3)。尾状核固有の神経細胞はドパミン感受性アデニールサイクレス活性を含む(部位4)。最後に、黒質へ投射する線条体細胞の末端もドパミン感受性アデニールサイクレス活性を含む(部位5)。部位1—3のドパミン受容体はアデニールサイクレス活性に共役していない。部位4と5の受容体だけが酵素活性を制御している。

脳部位である線条体で検討するのが面白い。我々は、黒質—線条体系内の5個所でドパミン受容体を同定することが出来る(図1)。これらの部位中、3部位のドパミン受容体はアデニールサイクレスに共役しておらず(従って我々の分類からいえば D-2 受容体といえる)、2部位でドパミン受容体はアデニールサイクレスと連結している(故にこれは D-1 受容体といえる)。線条体には 1)チロシン水酸化酵素を調節し、アデニールサイクレスに共役していない節前受容体があり、2)生体内で麦角共働薬に反応し、アデニールサイクレスに共役しないシナプス後ドパミン受容体、そして 3)アデニールサイクレスに密接に関連するシナプス後ドパミン受容体がある。更に、黒質内には 4)アデニールサイクレスに共役するシナプス前受容体と 5)アデニールサイクレスに共役しない自己受容体がある。現在の知識から、運動抑制に関して、これらの種々のドパミン機構に機能を結び付ける理論的構造の組立は可能ではない。

ドパミン受容体の多様性の概念は治療医学上重要な意味を持つ。

D-1 受容体の刺激は腎血流量を増加させる。ドパミン共働薬は、一般に、循環性ショックの治療に用いられる。以前、使用された昇圧剤は腎血管を収縮させ、既に障害されている腎血管環流を減少させるという欠点を持っていた。

D-2 受容体で活性を調節する薬物は内分泌学的、神経学的そして精神医学的疾患を治療するために開発された。D-2 受容体の共働薬である bromocriptine は正常分娩後の女性または男女両方の病的乳汁分泌を止めるのに最も適した薬である。2 次性無月経と不妊症の30%までは高プロラクチン血症を持っており、このような症例の大多数では bromocriptine により血中プロラクチンは低下し、その結果、月経と妊娠の可能性が回復する。Bromocriptine はまた正常女性の月経前緊張を減少させると報告されており、高プロラクチン血症の男性の性交能力を改善する。巨人症の症例で、ドパミン作動薬は成長ホルモン異常高値を是正する。Bromocriptine は成長ホルモン異常高値を示す巨人症に対し、この高成長ホルモン濃度の臨床結果を逆転し、第一次選択薬となる。パーキンソン病の神経学的徴候は、ある D-2 受容体での不十分な伝達から由来する様に思われる。Bromocriptine はパーキンソン病に対して治療効果を持ち、選択的 D-2 拮抗薬である molindone はパーキンソン病を誘発する。ドパミン阻害薬は精神分裂病治療の基石である。この様な薬物の大多数は D-1 と D-2 両方の拮抗薬である。しかし、molindone は精神分裂病治療に効果を示す。D-2 受容体の分裂病関連を支持する所見として bromocriptine がはでなパラノイド精神病を誘発することは注目に値する。

これらの例は、もし、受容体の異なった種類がドパミン活動性変動の種々の臨床結果を調節しているなら、より選択的な薬物の開発により、より良い治療が可能であろうことを十分に示している。現時点で、ヒトで D-1 受容体を刺激もしくは抑制する選択的薬物はない。しかし、最近の動物実験から、このような物質が開発されるであろうことが示されている。選択的共働薬または拮抗薬を同定しようとする欲求は、アドレナリン受容体、ヒスタミン受容体とアセチルコリン受容体に対するこのような物質を追及してなされた治療的成功から由来するのである。