

## セロトニン受容体と薬

セロトニンをご存知のように神経伝達物質や局所ホルモンとして知られる生体内物質で、対応するセロトニン受容体の種類も多く体の至るところで生理作用を発揮します。また各受容体に作用する様々な刺激薬と阻害薬も利用されています。薬理学の成書(たとえばラング・デール薬理学原著8版)では詳細が記されていますが、ここでは私が分かりやすいようにまとめてみました。

### 1) セロトニンの合成

セロトニンは必須アミノ酸の1つトリプトファンから合成されます。合成される場所は小腸の「腸クロム親和性細胞; EC細胞(胃壁付近には別にヒスタミンを合成する腸クロム親和性細胞様細胞; ECL細胞がある)」と「**神経細胞**」になります。食事由来のセロトニンは血流に入る前にほとんどが代謝されてしまいます(セロトニン補給用にトリプトファンのサプリが販売されていますが、どれだけセロトニンに変化するのかは不明です)。セロトニンはEC細胞に体内の90%以上が存在し、中枢神経系の神経細胞や腸管神経叢、血小板(セロトニン合成はできないが取り込む機構あり)にも存在しています。セロトニンは化学構造上 **5-hydroxytryptamine** と呼ばれるため略号には5-HTが用いられ、その受容体の名称は「5-HT<sub>x</sub>受容体」(Xは受容体のサブタイプ)となっています。



セロトニンは必須アミノ酸の1つトリプトファンから合成されます。合成される場所は小腸の「腸クロム親和性細胞; EC細胞(胃壁付近には別にヒスタミンを合成する腸クロム親和性細胞様細胞; ECL細胞がある)」と「**神経細胞**」になります。食事由来のセロトニンは血流に入る前にほとんどが代謝されてしまいます(セロトニン補給用にトリプトファンのサプリが販売されていますが、どれだけセロトニンに変化するのかは不明です)。セロトニンはEC細胞に体内の90%以上が存在し、中枢神経系の神経細胞や腸管神経叢、血小板(セロトニン合成はできないが取り込む機構あり)にも存在しています。セロトニンは化学構造上 **5-hydroxytryptamine** と呼ばれるため略号には5-HTが用いられ、その受容体の名称は「5-HT<sub>x</sub>受容体」(Xは受容体のサブタイプ)となっています。

### 2) セロトニン受容体の種類

セロトニン受容体は大きな分類で7つのタイプがあり数字で区別されています(5-HT<sub>1</sub>~5-HT<sub>7</sub>受容体)。そのうち人での役割が明確になっており、かつ関連薬もあるのは5-HT<sub>1</sub>~5-HT<sub>4</sub>受容体の4つになります。さらにサブタイプが知られている受容体にはアルファベットが付与されています。

### 3) セロトニン受容体の機能と薬(刺激薬と阻害薬)

薬理学の成書の内容や薬の適応症から各受容体の機能と薬の関係をまとめてみました。

| 受容体                                                                       | 受容体の機能                  | 代表薬                                                                                                                                                | 備考                                                                                  |
|---------------------------------------------------------------------------|-------------------------|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------|
| <b>5-HT<sub>1</sub></b><br>A<br>(覚え方)<br>←<br>1A(1)<br>家に籠ると鬱になるので家を出て抗うつ | <b>抗不安、静穏作用</b>         | <b>刺激薬</b> : タントスピロン(セデール)                                                                                                                         | 受容体への直接刺激                                                                           |
|                                                                           | <b>抗うつ作用</b>            | <b>刺激薬</b> : SSRI(パロキセチン等)、SNRI(デブプロキサミン等)、NaSSA(ミタサピオン)、三環系抗うつ薬(アミトリプチン等)、SARI(トラゾドン)<br><b>部分刺激薬</b> : 統合失調症薬(MARTA; ケチアピオン、アセピオン、DPA; アリピプラゾール) | セロトニン再取り込み抑制によるシナプス間隙セロトニン濃度上昇に伴う間接的なセロトニン受容体刺激。<br><br>部分的な受容体刺激による静穏、抗うつ効果も期待される。 |
|                                                                           | <b>下行性痛覚抑制系の活性化(鎮痛)</b> | <b>刺激薬</b> : 三環系抗うつ薬、SNRI、SSRI、トラマドールなど                                                                                                            | 中脳におけるセロトニン再取り込み抑制によるシナプス間隙セロトニン濃度上昇の間接的作用。                                         |

| 受容体                                                                                                                        | 受容体の機能                       | 代表薬                                                     | 備考                                             |
|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|------------------------------|---------------------------------------------------------|------------------------------------------------|
| Bb <sub>1</sub> D<br>血液から<br>血管連想                                                                                          | B<br>脳血管収縮<br>(片頭痛治療)        | 刺激薬：トリプタン系(ゾルミトリプタン等)、ジヒドロエルゴタミン                        | 受容体への直接刺激。心臓や消化管等の他血管にも受容体あり血管収縮による副作用誘発も。     |
|                                                                                                                            | D<br>神経ペプチド放出抑制、脳血管収縮        | 刺激薬：トリプタン系(ゾルミトリプタン等)、ジヒドロエルゴタミン                        | 片頭痛治療。受容体への直接刺激。                               |
|                                                                                                                            | F<br>中枢疼痛シグナル伝達抑制、神経ペプチド分泌抑制 | 刺激薬：ジタン系(ラスジタン)、トリプタン系(リザトリプタンを除く)                      | 片頭痛治療。受容体への直接刺激。ラスジタンはトリプタン系の血管収縮系副作用が軽減されている。 |
| 5-HT <sub>2</sub><br><br>2A<br>ドパミン DA <sub>2</sub><br>受容体連想<br>⇒陽性症状の対比<br>④⑤⑥⑦⑧<br>2個Aが凝集状態<br>×2C<br>この構とこの笑いが×で食欲抑制と不安 | A<br>陰性症状(感情平板化、意欲低下)の出現     | 阻害薬：第2世代統合失調症薬(リスパリドン、ケチアピン、クロザピン等)                     | 受容体への直接阻害作用。統合失調症の陰性症状改善。                      |
|                                                                                                                            | 血小板凝集作用<br>血管収縮作用            | 阻害薬：サルボグレレート(アンプラーグ)                                    | 受容体への直接阻害で抗血小板と血管収縮抑制作用を示す。                    |
|                                                                                                                            | 下行性痛覚抑制系の活性化(鎮痛)             | 刺激薬：三環系抗うつ薬、SNRI、SSRI、トラマドールなど                          | 脊髄後角におけるセロトニン再取り込み抑制によるシナプス間隙セロトニン濃度上昇の間接的作用。  |
|                                                                                                                            | B<br>胃底部収縮作用                 | 直接関与する薬は無い                                              | 副作用理解の上で考慮。                                    |
|                                                                                                                            | C<br>食欲抑制作用<br>不安惹起作用        | 阻害薬：第2世代統合失調症薬の阻害作用による食欲増進、抗不安作用                        | 阻害薬による食欲増進は副作用として、抗不安作用は良い作用として理解する。           |
| 5-HT <sub>3</sub><br><br>↑<br>上からも下からも出てしまう                                                                                | -<br>求心性嘔吐中枢刺激作用             | 阻害薬：グラネセトン(カイトリル)、ラモセトン(ナゼア)等                           | 抗癌剤治療における制吐薬。                                  |
|                                                                                                                            | 腸管運動亢進作用                     | 阻害薬：ラモセトン(イボ-)                                          | 受容体への直接阻害、下痢型過敏性腸症候群へ利用。                       |
|                                                                                                                            | 下行性痛覚抑制系の活性化(鎮痛)             | 刺激薬：三環系抗うつ薬、SNRI、SSRI、トラマドールなど                          | 脊髄後角におけるセロトニン再取り込み抑制によるシナプス間隙セロトニン濃度上昇の間接的作用。  |
|                                                                                                                            | 感覚神経終末刺激(痛みの誘発等)             | 直接関与する薬は無い                                              | 上記鎮痛作用と相反するが感覚神経終末に作用すると痛みに。                   |
|                                                                                                                            | 不安の誘発                        | 阻害薬：グラネセトン等                                             | 抗不安作用の副次的効果。                                   |
| 5-HT <sub>4</sub><br>4(ヤ-)<br>↓<br>下から出る                                                                                   | -<br>腸管運動亢進作用                | 刺激薬：モサプリド(主に5-HT <sub>4</sub> 刺激)、メクプロラミド(抗ドパミン作用が主ですが) | 腸管神経叢受容体を刺激しアセチルコリン分泌亢進からの腸管運動亢進。悪心・嘔吐・便秘に利用。  |

#### 4) セロトニンと薬の構造上の共通性は？

各クラスから1成分ずつ構造式を示しますがセロトニンと共通する部分はあるでしょうか？(終わり)

