

促進薬と抑制薬 受容体

アゴニストが結合した結果として、細胞外の情報を細胞の中へ伝える



アデニル酸シクラーゼ
ホスホリパーゼC
Ca²⁺-カルモジュリン
グアニル酸シクラーゼ

細胞内情報
伝達系

応答

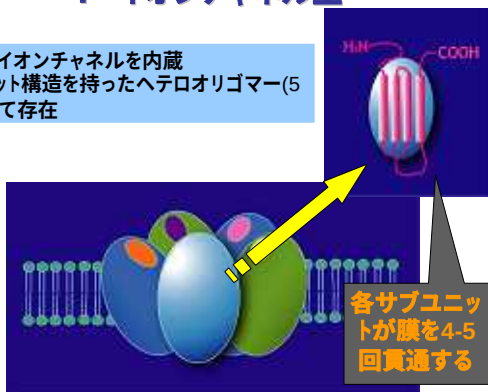
受容体の分類 受容体の種類と細胞内情報伝達機構

細胞膜受容体の分類

- I イオンチャネル内臓型
- II Gタンパク質共役型
- III チロシンキナーゼ関連
(細胞増殖因子型)

I イオンチャネル型

分子内にイオンチャネルを内蔵
サブユニット構造を持ったヘテロオリゴマー(5
量体)として存在



各サブユニットが膜を4-5
回貫通する

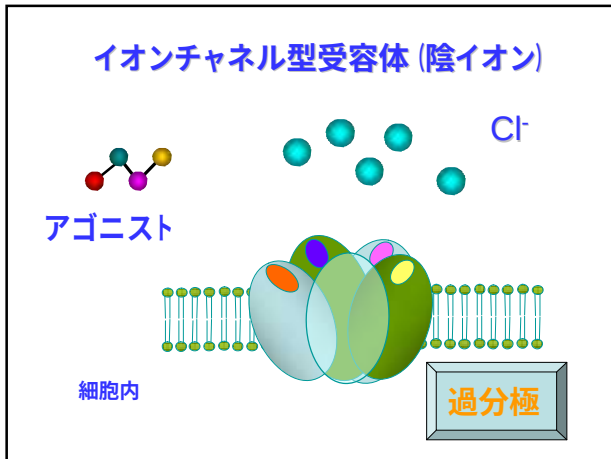
イオンチャネル型受容体 (陽イオン)

アゴニスト

Na⁺

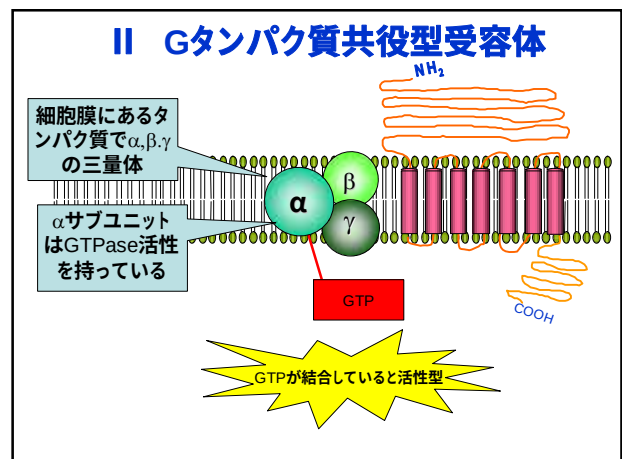
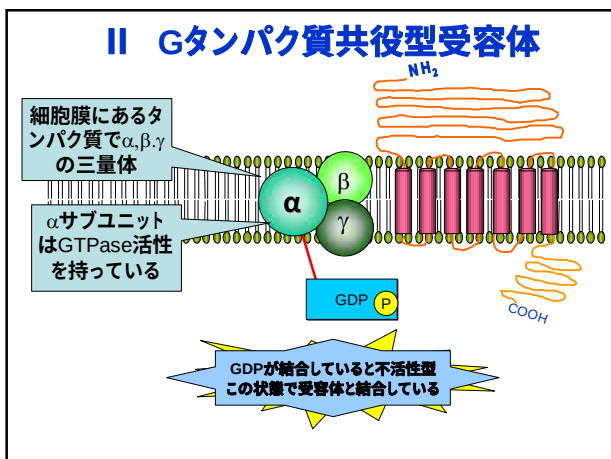
細胞内

脱分極

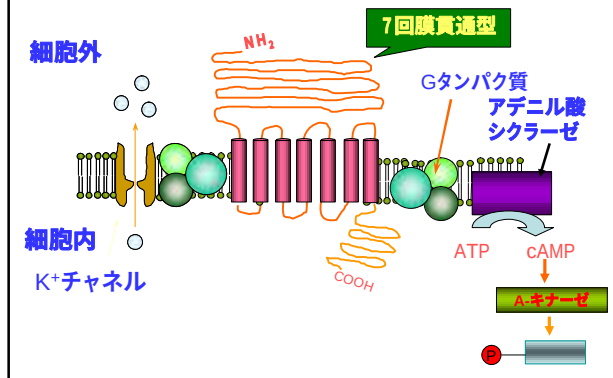


イオンチャネル内蔵型受容体

受容体	透過するイオン	機能
ニコチン性 アセチルコリン受容体	Na^+	脱分極
イオンチャネル型 グルタミン酸受容体 NMDA型 non-NMDA型	$\text{Na}^+, \text{K}^+, \text{Ca}^{2+}$ Na^+, K^+	脱分極
GABA_A 受容体	Cl^-	過分極
グリシン受容体	Cl^-	過分極

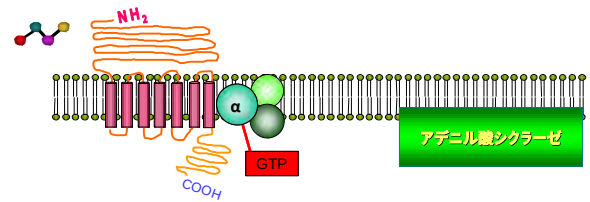


II Gタンパク質共役型

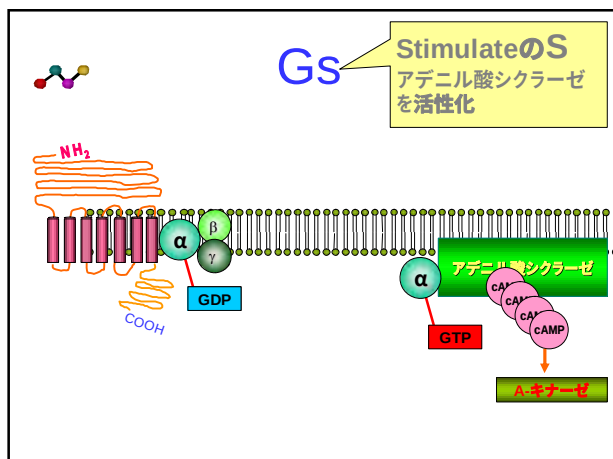


GTP結合タンパク質 G-タンパク質

- アゴニストが受容体に結合すると、GDPが遊離してGTPが結合しG-タンパク質のαサブユニットがβ、γサブユニットから離れる。
- 分離したサブユニットは、下流にある効果器に会合してその活性を調節する。

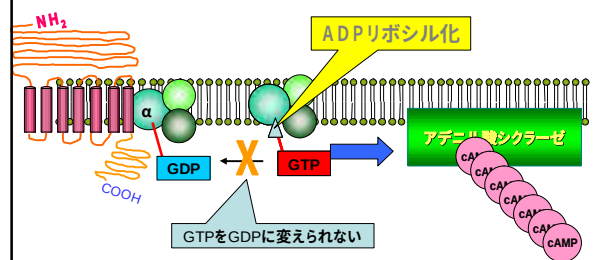


Gs StimulateのS アデニル酸シクラーゼを活性化



Gs: コレラ毒素感受性

コレラ毒素によりADPリボシル化を受けGTPase活性が消失。
GTPを水解できず持続的にアデニル酸シクラーゼを活性化する。



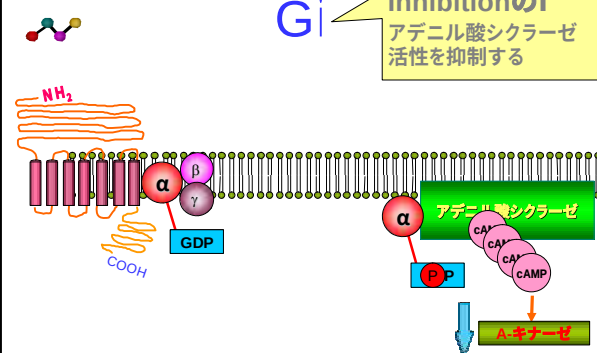
Gs と共役する受容体

アドレナリン β ₁ 受容体 β ₂ 受容体	心収縮力増大 気管支拡張
ヒスタミン H ₂ 受容体	胃酸分泌促進
ドパミン D ₁ 受容体	神経生理学的効果 運動活性制御
グルカゴン受容体 5-HT ₄ 受容体	血糖上昇 腸管ACh遊離促進

G_i

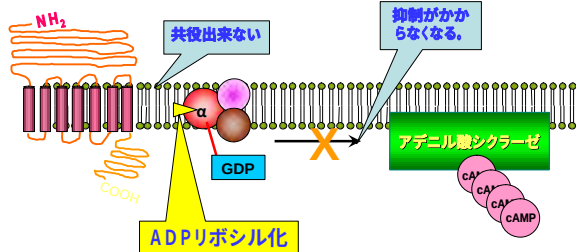
InhibitionのI

アデニル酸シクラーゼ
活性を抑制する



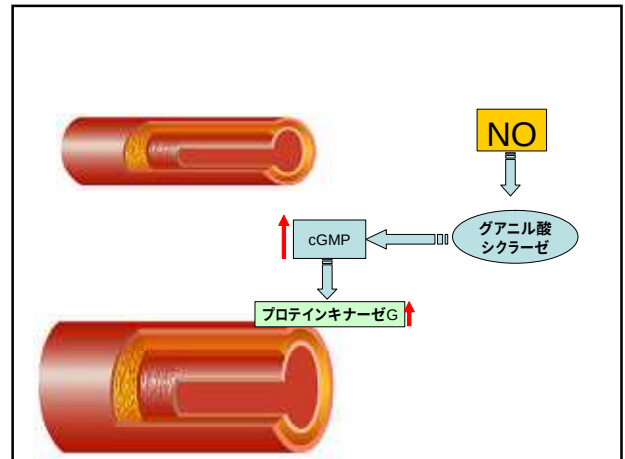
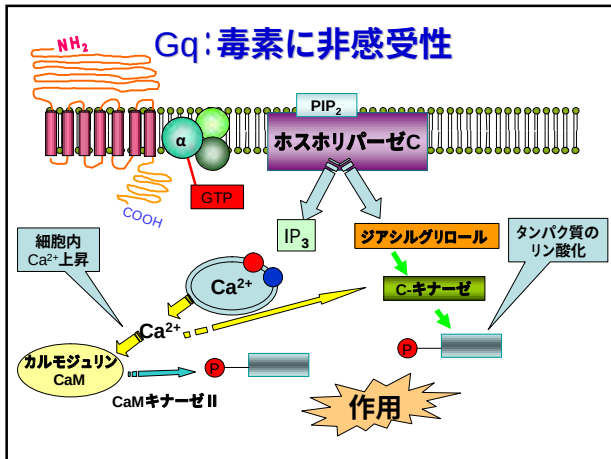
百日咳毒素感受性のGi

百日咳毒素は、G-タンパク質が受容体と結合するシステイン残基をADPリボシル化するため、受容体と脱共役し、受容体の情報が効果器に伝達されなくなる。

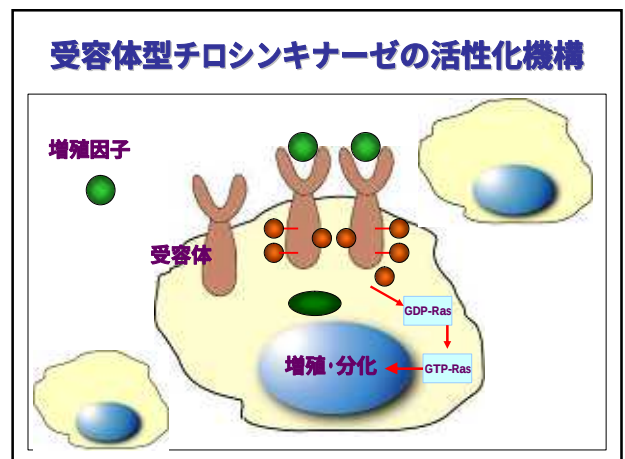


G_i と共役する受容体

アドレナリン α ₂ 受容体	NE遊離抑制 (シナプス前部)
ムスカリン M ₂ 受容体	心房のアデニル酸シクラーゼ抑制
ドパミン D ₂ 受容体	錐体外路調節 精神機能 プロラクチン遊離抑制 消化管 (胃) 運動抑制
GABA _B 受容体	脊髄反射調節・抑制



Gq と共役する受容体		
アドレナリン	α_1 受容体	血管平滑筋収縮
ムスカリン	M1, M3 受容体	平滑筋収縮 腺分泌
ヒスタミン	H1受容体	平滑筋収縮、アレルギー 中枢作用 (覚醒、食欲、体温)
セロトニン	5-HT2A, 2B, 2C	中枢作用、平滑筋収縮、血小板凝集 (5-HT2A)
アンギオテンシン II (AT1)		血管収縮、アルドステロン分泌

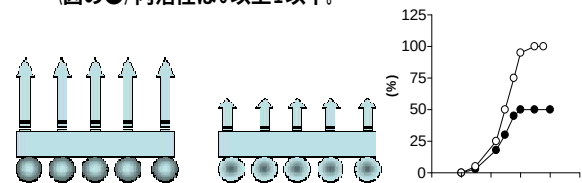


内活性

- **内活性 (intrinsic activity)** 薬物が受容体に結合した後に生じる刺激の大きさはそれぞれの活性薬により異なる。最大反応を与える薬物の内活性は1と定義する。
- **完全アゴニスト(full agonist)**: 受容体に結合してシグナルを発生する。受容体を100%占有すると100%の反応率となる。(図の○)

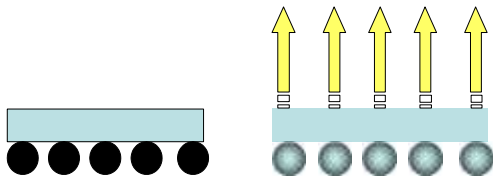
部分アゴニスト(partial agonist)

- 受容体に結合してシグナルを発生するが、受容体を100%占有しても100%の反応率を示さない。(図の●) 内活性は0以上1以下。



アンタゴニスト antagonist (拮抗薬)

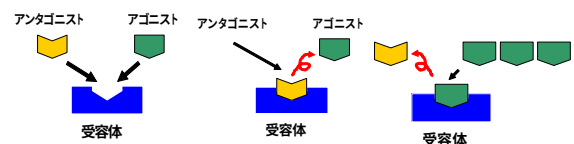
- 薬物受容体に結合する力(親和性)を有するが、**生体本来の反応(「シグナル」をおこしえない薬物**であり、アゴニストと併用するとアゴニストの効果を減弱させる。アンタゴニストの内活性は0である。



競合的アンタゴニスト competitive antagonist

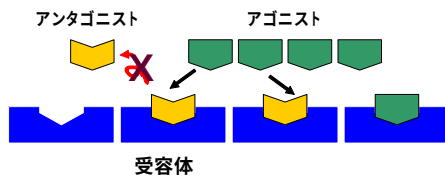
アゴニストとアンタゴニストが、同一の受容体を競い合い、かつ可逆的な反応で、質量作用の法則に従うもの。

アゴニストの濃度を増していくと、競合的アンタゴニストは受容体から追い出されて、アゴニストが受容体を100%占有できるようになる。



非競合的アンタゴニスト noncompetitive antagonist

- アゴニストの濃度を増しても、アゴニストの最大反応の大きさは100%に達しない。



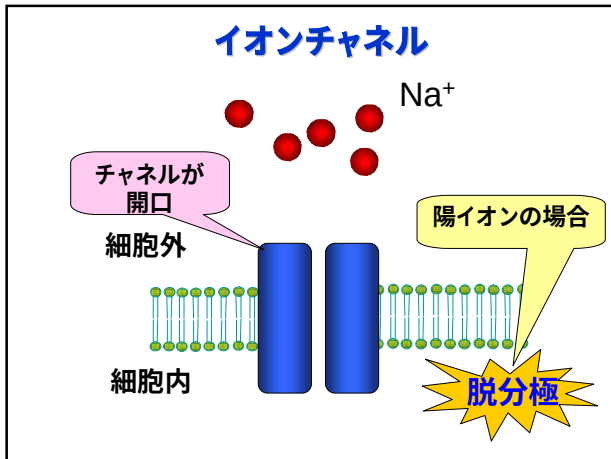
イオンチャネル

- 細胞内外の濃度イオン勾配を利用してイオンを輸送する機構。
- イオンチャネル型受容体
- 単独のイオンチャネル分子

薬物の作用点としての酵素

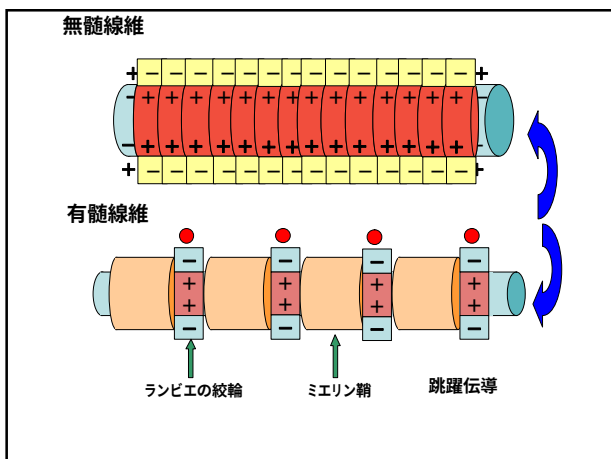
- 受容体やトランスポーターだけではなく、種々の酵素に直接作用して薬理作用を発現する薬物がある。
- 酵素に直接作用する場合であっても、酵素の活性中心に作用する場合や、アロステリックな部位に作用する場合もある。

酵 素	薬 物	作用	作 用 機 序	適 用
コリンエステラーゼ	ネオスチグミン ドネペジル	阻害	AChの分解抑制	重症筋無力症 認知症
Na ⁺ , K ⁺ -ATPase	強心配糖体	阻害	細胞内Na ⁺ の上昇	うっ血性心不全
H ⁺ , K ⁺ -ATPase	オメプラゾール	阻害	胃酸分泌抑制	消化性潰瘍
シクロオキシゲナーゼ	NSAID	阻害	プロスタグランジン生成抑制	抗炎症・鎮痛
ホスホジエステラーゼIII	アムリノン ベスナリノン	阻害	心筋でのcAMPの分解抑制	急性心不全
ホスホジエステラーゼV	シルデナフィ ベルデナフィ	阻害	陰茎海綿体におけるcGMP分解抑制	勃起不全
α-グルコシダーゼ	アカルボース ボグリボース	阻害	腸管での単糖類への分解抑制	糖尿病
チミジル酸合成酵素	5-フルオロウラシル	阻害	DNA合成に必要なチミン合成抑制	悪性腫瘍
炭酸脱水酵素	アセタゾラミド ドルゾラミド	阻害	H ⁺ とCO ₂ の産生抑制によるNa ⁺ 輸送抑制	緑内障
HMG-CoAレダクターゼ	スタチン類	阻害	コレステロール合成阻害	高脂血症
グアニル酸シラーゼ	ニトログリセリン イソソルビド	促進	NOを遊離し、NOが活性を増大	狭心症



Na⁺チャネル

- **電位依存性Na⁺チャネル**
神経インパルスの伝導において重要な役割を果たしている。局所麻酔薬の項参照
- **遠位尿細管・集合管Na⁺チャネル**
アルドステロン受容体の刺激で活性化 (抗利尿) する。アミロライドやトリウムテレンは、この受容体機能を遮断し、利尿作用を引き起こす。

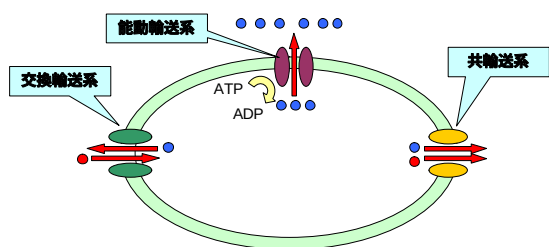


Ca²⁺チャネル

- **電位依存性Ca²⁺チャネル**
カルシウムに選択性をもつチャネルで、細胞膜には電位依存性Ca²⁺チャネルが存在している。
L型、T型、N型、P/Q型、R型
- **Ca²⁺放出チャネル**
細胞内の小胞体中存在しており、小胞体からのCa²⁺放出に参与している。

イオンランスポーター

- イオン輸送系には能動輸送系、共輸送系、交換輸送系がある。これらの中には薬物の作用点として重要なものがある。



用量・反応関係 薬物の併用 (P5)

- 薬は単独で使用されることもあるが、多くの場合は2剤あるいはそれ以上の多剤併用となる場合が多い。
- 2種以上を併用すると薬物同士の相互作用が出現する。併用により作用が強化される場合を「協力」といい、作用が相殺される場合を「拮抗」という。

1) 協力作用 (Synergism)

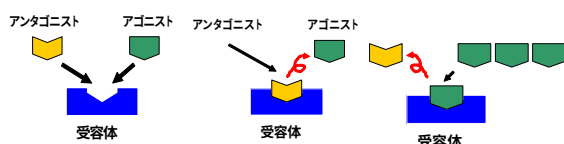
- 相加 addition:** 作用機序が同じ薬物で用量を増加させていっても効果は単に両者の和になる場合
(例) エーテルとクロロホルムの麻酔作用
アスピリンとアセトアミノフェン (解熱鎮痛薬)
- 相乗 potentiation:** 作用機序の異なる薬物間で、用量を増加させていくと両方の和以上の効果がえられるもの
クロルプロマジンとエーテルの作用を相乗的に増強
コカインとエピネフリンによる血圧上昇作用など

2) 拮抗作用 (Antagonism)

- | | |
|--------|---------------|
| 薬理的拮抗 | |
| 競合的拮抗 | 質量作用の法則に従う |
| 非競合的拮抗 | 質量作用の法則に従わない |
| 生理学的拮抗 | |
| | 作用する部位や受容体異なる |
| 化学的拮抗 | |
| | 化学反応により無毒化 |

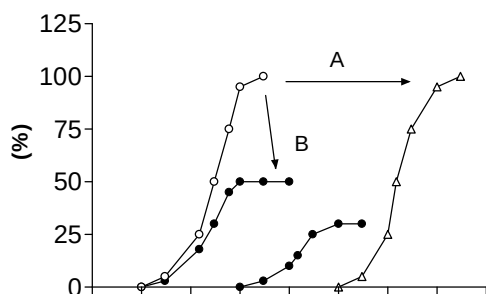
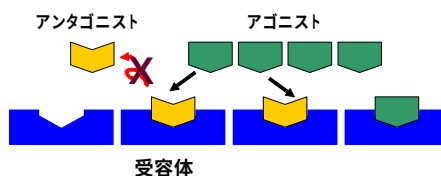
競合的拮抗

アゴニストとアンタゴニストが、同一の受容体を競い合い、かつ可逆的な反応で、質量作用の法則に従うもの。
アゴニストの濃度を増していくと、競合的アンタゴニストは受容体から追い出されて、アゴニストが受容体を100%占有できるようになる。



非競合的拮抗

- ある濃度の非競合的拮抗薬が共存すると、濃度-作用曲線は右にシフトせず、最大効果が頭打ちとなって、いくらアゴニストの濃度を増やしても最大効果 (100%) には達しない



生理学的拮抗

二種的作用薬が相反する作用を持ち、かつ両薬物の作用部位や作用機序が異なる場合の拮抗を生理学的機構という。機能的拮抗とも言う。

ex. カフェインの中樞興奮作用とバルビツレートの中樞抑制作用

血圧に対する、ヒスタミンとアドレナリン (α)

化学的拮抗

- 活性を持つ薬物Aが他の薬物Bと化学反応を起こし、Aの作用が不活性化されること。解毒等に応用されている。

ex. Hg、As中毒に対するジメルカプロール、
CN⁻とチオ硫酸ナトリウム