

# クロニジン (Clonidine)

## — $\alpha_2$ -アゴニストとしての降圧作用 —

クロニジン (Clonidine) は、その化学構造 (図 1) からみて、2-イミダゾリン (2-imidazoline) 誘導体の 1 つであり、カテコールアミンの  $\alpha$ -レセプターを刺激して末梢血管を収縮させるいわゆる  $\alpha$ -アゴニスト ( $\alpha$ -agonist) としての性質をもっている。

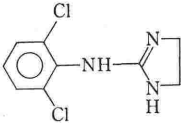


図 1. クロニジン (Clonidine) の構造

ところが今、クロニジンを動物に静注すると、一過性の血圧上昇ののち、かなり持続的な血圧下降がみられるのである。この投与初期にみられる血圧上昇は、クロニジンの  $\alpha$ -レセプターに対する作用と考えられるが、その後の血圧下降は、クロニジンのもつ中枢作用によるものと考えられてきた。

他方、1974年から1977年頃にかけて、フランスの Langer たち<sup>1~2)</sup>は、従来から知られてきた効果器細胞膜すなわちシナプス後膜の  $\alpha$ -レセプター (post-synaptic  $\alpha$ -receptor) 以外に、交感神経終末側すなわちシナプス前膜にも  $\alpha$ -レセプター (pre-synaptic  $\alpha$ -receptor) が存在し、神経終末からのノルアドレナリンの放出に抑制的に作動していることを明らかにしたのである。そして、従来から知られてきたシナプス後膜  $\alpha$ -レセプターを  $\alpha_1$ -レセプター、新しく見出したシナプス前膜  $\alpha$ -レセプターを  $\alpha_2$ -レセプターと名づけたのである (図 2)。このような  $\alpha_1$  と  $\alpha_2$ -レセプターは、種々の  $\alpha$ -アゴニストや  $\alpha$ -アンタゴニスト ( $\alpha$ -antagonist) の作用態度のちがいから、単に局在性にちがいがあるだけでなく、その性状にもちが

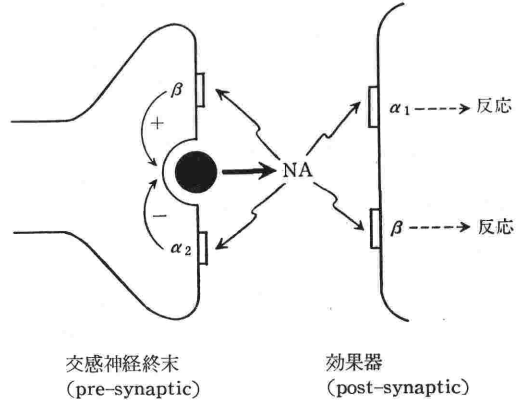


図 2. 交感神経終末のシナプス前膜レセプターとシナプス後膜レセプター

註) NA: ノルアドレナリン  
シナプス前膜  $\beta$ -レセプターは、 $\alpha_2$ -レセプターと異なり、NA の放出に促進的に作動している。

表 1.  $\alpha$ -アゴニストと  $\alpha$ -アンタゴニストの  $\alpha_1$  および  $\alpha_2$ -レセプターに対する選択性

	$\alpha_1$ -レセプターに 選択性の強いもの	$\alpha_2$ -レセプターに 選択性の強いもの
$\alpha$ -アゴニス	メトキサミン フェニレフリン	<b>クロニジン</b> $\alpha$ -メチルノル アドレナリン
$\alpha$ -アンタゴニ スト	プラゾシン	ヨヒンビン ラウオルシン

註) ノルアドレナリンは  $\alpha_1$  および  $\alpha_2$  の両レセプターに作用する。  
フェノキシベンザミンは  $\alpha_1$ -レセプターにやや選択性があり、  
フェントラミンは  $\alpha_2$ -レセプターにやや選択性がある。

いのあることがわかり、このうち  $\alpha_2$ -レセプターに  
とくに選択性の高い  $\alpha$ -アゴニストがクロニジン  
だったのである (表 1)。したがって、クロニジ  
ンは  $\alpha_2$ -アゴニストと呼ぶことができ、交感神経  
終末のシナプス前膜  $\alpha_2$ -レセプターを刺激して、  
ノルアドレナリンの放出を抑制する。これがクロ  
ニジンの降圧作用の末梢性の機序として重要視さ

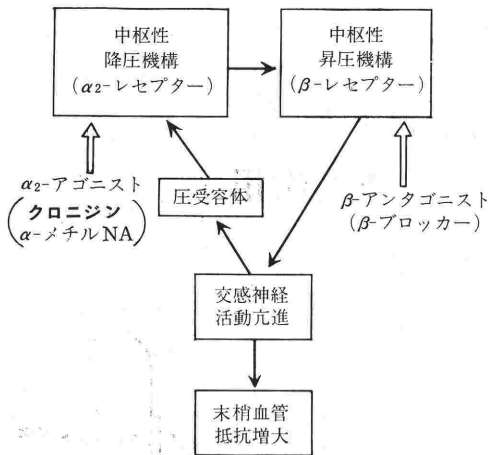


図 3. 中枢性の血圧調節機構

註) 中枢性 $\beta$ -レセプターは、 $\alpha_2$ -レセプターと異なり、昇圧機構に関連している。多くの $\beta$ -ブロッカーは、ここに作用して血圧を下げる。

れているのである<sup>3)</sup>。

また一方、クロニジンは上述のごとく中枢性の降圧作用をもっている<sup>4)</sup>。視床下部および孤束核等を含む脳幹部には、中枢性の降圧機構に関連した $\alpha$ -レセプターが存在している(図 3)。クロニジンはこれに作用する。今、クロニジンを脳室内に投与すると、血圧の下降、心拍数・心拍出量の減少などがみられるが、これらの反応は、いずれも $\alpha_2$ -アンタゴニストの代表的薬物であるヨヒンビン(Yohimbine)の前処置により特異的に抑制されるのである。このことから、クロニジンは中枢においても $\alpha_2$ -アゴニストとして作用していると考えられる<sup>5)</sup>。同時に、中枢性の降圧機構に関連した $\alpha$ -レセプターは、 $\alpha_2$ -レセプターとしての性質をもっているといえよう。

このように、クロニジンは末梢性にも中枢性に

も $\alpha_2$ -アゴニストとして作用し、降圧作用を有していると考えられる。しかし、最近になって、このようなクロニジンのもつ $\alpha_2$ -アゴニストとしての選択性に若干の疑問が出されるようになった。すなわち、クロニジンにはヒスタミン-レセプターとくに $H_2$ -レセプターを刺激する作用もあり、これがクロニジンの降圧作用の一因とする説である<sup>6)</sup>。クロニジンの薬理作用についての研究もまだまだこれからである。今後の研究成果に期待したい。

## 文 献

- 1) Langer, S. Z. : Presynaptic regulation of catecholamine release. *Biochem. Pharmacol.* **23** : 1793~1800, 1974.
- 2) Langer, S. Z. : Presynaptic receptors and their role in the regulation of transmitter release. *Brit. J. Pharmacol.* **60** : 481~497, 1977.
- 3) 岡 源郎, 大内 武, 森田恭二, 石村泰子: シナプス前膜受容体による adrenergic transmission の調節. *医学のあゆみ* **111** : 679~688, 1979.
- 4) Schmitt, H., Schmitt-Jubeau, H. and Daskalopoulos, N. Th. : Central mechanism of clonidine. *Trends in Pharmacol. Sci.* **1** : 71~73, 1979.
- 5) Bousquet, P., Rouot, B. and Schwartz, J. : The central  $\alpha$ -adrenoceptors: some new aspects. *Trends in Pharmacol. Sci.* **4** : 206~208, 1983.
- 6) Karppanen, H. : Interrelationships between clonidine and histaminergic mechanisms. *Trends in Pharmacol. Sci.* **2** : 35~37, 1981.

岡 源 郎

徳島大学医学部薬理学教室