

## α受容体及びαブロッカー

谷口隆之\* 藤原元始\*

## 1. α受容体の概念

1906年, Dale<sup>1)</sup> は adrenaline の血圧上昇作用はバツカク・アルカロイドの前処置により下降に逆転することを見出し, adrenaline が生体に興奮性と抑制性の二様の作用を及ぼすことを示した。これが α 受容体研究の始まりである (現在では, バツカク・アルカロイドによる adrenaline の α 作用遮断の結果, 残存する β 作用によって血圧が下降に転じたものと解釈されている)。

1948年, Ahlquist<sup>2)</sup> は多種標本における種々の交感神経作動薬の作用比較を行った。その結果, 効力順位に基づき2種の受容体の存在を想定し, noradrenaline > adrenaline > isoproterenol という作用順位を示すのを α 受容体, そして isoproterenol > adrenaline > noradrenaline という作用順位を示すのを β 受容体と分類した。1958年 dichloroisoproterenol, 1964年には propranolol が合成され, これらの薬物は従来のアドレナリン遮断薬によっては拮抗されなかったアドレナリン作用に拮抗することが明らかとなり, これらは β 受容体遮断薬と分類された。そして, バツカク・アルカロイドなど従来のアドレナリン遮断薬は α 受容体遮断薬として, ここに Ahlquist の分類の妥当性が実証された。

2. α受容体の α<sub>1</sub>, α<sub>2</sub> 亜型への分類

1960年代より1970年代前半にかけて, 交感神経終末からの noradrenaline 遊離機構の研究が盛んに行われた。1974年, Langar<sup>3)</sup> は α 受容体を α<sub>1</sub> と α<sub>2</sub> 受容体の亜型に分類し, α<sub>1</sub> 受容体はシナプス後膜に存在し, 生理反応の発現に関与する, ま

た α<sub>2</sub> 受容体はシナプス前膜に存在し, noradrenaline 遊離を調節するとした。その後, Sakakibara たち<sup>4)</sup> (1982年), Langer たち<sup>5)</sup> (1982年) は, 血管にシナプス後膜 α<sub>2</sub> 受容体を, また Hoffman たち<sup>6)</sup> (1979年) は血小板に α<sub>2</sub> 受容体が存在することを報告した。現在では α<sub>2</sub> 受容体はシナプス前膜側にもシナプス後膜側にも, 非ニューロン性組織にも存在するとされている。

## 3. 血管の α 受容体

血管壁には α<sub>1</sub> および α<sub>2</sub> 受容体が存在し, いずれの刺激も血管の収縮をきたす。Tsukahara たち<sup>7)</sup> (1986年) によると, イヌ末梢動脈では α<sub>1</sub> 受容体を介する収縮が主であり, α<sub>2</sub> 受容体を介する収縮は10%以下にすぎないという。脳動脈では, ヒト, サルには α<sub>1</sub> 受容体が存在するが, ウシ, イヌでは α<sub>1</sub> 受容体が検出されないことが, Usui たち<sup>8)</sup> (1985年) によって明らかにされた。

Langer たち<sup>5)</sup> (1982年) は, 血管 α<sub>1</sub> 受容体は交感神経終末のシナプス内に局在し, 神経刺激により放出された noradrenaline により, 主として収縮をきたす。一方, α<sub>2</sub> 受容体はシナプス外に存在し, 主として循環血液中のカテコラミンにより収縮をきたすと考えている。また Hirst たち<sup>9)</sup> (1980年) は, 電気生理学的研究により, 血管の神経効果器接合部には α<sub>1</sub>, α<sub>2</sub> 受容体いずれの遮断薬によっても遮断されない γ 受容体が存在し, 接合部以外にのみ α<sub>1</sub>, α<sub>2</sub> 受容体が存在すると考えている。しかし, γ 受容体を想定する必要がないという意見もある (Snedden たち<sup>10)</sup> 1984)。

シナプス前膜 α<sub>2</sub> 受容体は, 交感神経終末部に存在し, これを刺激することにより noradrenaline 遊離が抑制される (negative feedback 機構) ことが知られている。これらの関係を図1

\*京都大学医学部薬理学教室

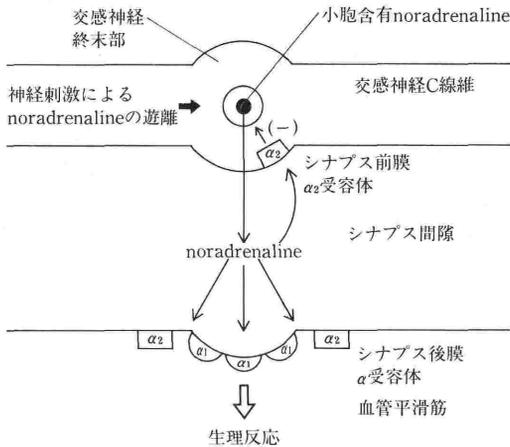


図1 血管における交感神経シナプスと  $\alpha$  受容体 (文献13) より改変

れている。すなわち、一つの  $\alpha_1$  受容体亜型は電位依存性の  $Ca^{++}$  チャネル (voltage dependent  $Ca^{++}$  channel) を活性化し、他の一つは脱分極を伴わない  $Ca^{++}$  チャネル (receptor operated  $Ca^{++}$  channel) を活性化し、それぞれ細胞外から  $Ca^{++}$  を細胞内へ流入させ、血管を収縮させるというものである。さらに、 $\alpha_1$  受容体刺激による血管収縮は、外液  $Ca^{++}$  を除去しても、それほど減弱しないことなどにより、 $\alpha_1$  受容体刺激では細胞内  $Ca^{++}$  貯蔵部位から  $Ca^{++}$  を遊離させ、それによって血管が収縮するという機構も考えられている。図2にその模式図を示した。

5. 血管  $\alpha_2$  受容体の亜型

Tsukahara たち<sup>7)</sup> (1986年) は、イヌ上頸部交感神経節切除実験によって脳動脈のシナプス前膜およびシナプス後膜  $\alpha_2$  受容体を分離し、リガンド結合法によりそれぞれの性質を明らかにし、末梢動脈の  $\alpha_2$  受容体と比較した。それによると、シナプス前膜  $\alpha_2$  受容体は刺激薬に対して高親和性を、シナプス後膜  $\alpha_2$  受容体は刺激薬に対して低親和性を示す。従って、普通量の  $\alpha_2$  受容体刺激薬はまず、シナプス前膜  $\alpha_2$  受容体に結合して noradrenaline 遊離を抑制し、大量においてはじめてシナプス後膜  $\alpha_2$  受容体に作用して収縮反応をきたすのであろう。このことは、Starke たち<sup>11)</sup> (1974年) がウサギ肺動脈を使った実験で、clonidine のシナプス前膜  $\alpha$  受容体に対する親和性は、シナプス後膜  $\alpha$  受容体のそれより少なく

に模式的に示した。

4. 血管  $\alpha_1$  受容体の亜型

Nifedipine などの  $Ca^{++}$  拮抗薬により、血管の  $\alpha_1$  受容体刺激による収縮は一部減弱するが、完全には抑制されないことが見出され、現在  $\alpha_1$  受容体にはさらに亜型が存在するという考えが示さ

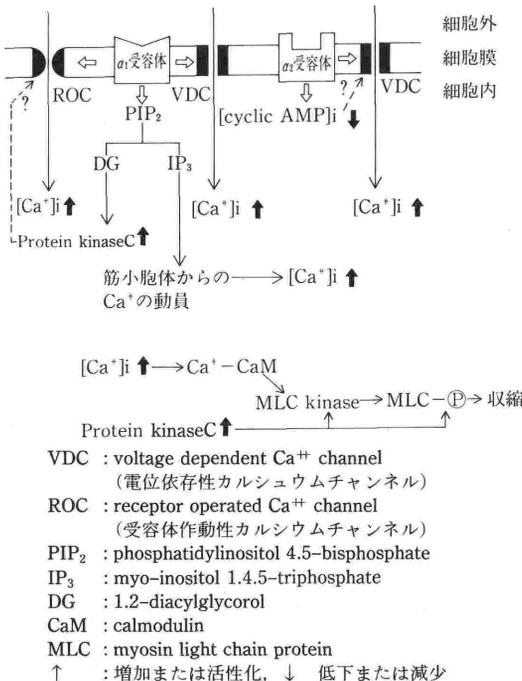


図2 血管平滑筋のシナプス後膜  $\alpha$  受容体を介する収縮機構 (文献14) より改変

表 1

$\alpha$ 受容体刺激薬	$\alpha$ 受容体遮断薬
methoxamine	bunazosin
amidephrine	$\alpha_1$ prazosin
cirazoline	corynanthine
phenylephrine	$\uparrow$ terazosin
noradrenaline	非選択性 phenoxybenzamine
adrenaline	phenolamine
$\alpha$ -methyl-noradrenaline	tolazoline
clonidine	$\downarrow$ yohimbine
guanfacine	rauwolfine
para-aminoclonidine	$\alpha_2$ RS 21361
guanabenz	idazoxan

とも約10倍高く、それはおそらく結合部位の差によるものであろうと報告していることに一致する。

私たちは、上記の除神経実験から α<sub>2</sub> 受容体を高親和性 α<sub>2</sub> 受容体と低親和性 α<sub>2</sub> 受容体、すなわち α<sub>2H</sub> 受容体と α<sub>2L</sub> 受容体に分類することを提唱している。

6. α 受容体刺激薬ならびに α 受容体遮断薬

代表的薬物を表1に示す。

7. 血管拡張を目的に臨床で使われている主な α 受容体遮断薬

① 非選択性 α 遮断薬

phenoxybenzamine や phentolamine に代表される非選択的 α 受容体遮断作用を有する薬物は、α<sub>1</sub>, α<sub>2</sub> 両受容体を遮断するので、血管平滑筋弛緩作用の他に、神経刺激による noradrenaline 遊離の negative feedback 機構を抑制するため、noradrenaline 遊離が増大し、血管拡張による降圧作用が減弱する。さらに、起立性低血圧、頻脈、不整脈などの循環系の副作用、腹痛、嘔吐、下痢などの消化器系の副作用、易疲労感などの中枢性の副作用があり、主として phentolamine が褐色細胞腫の診断およびその術前・術中の血圧調整に使われる以外、現在では臨床的にはほとんど使用されない。

② α<sub>1</sub> 受容体遮断薬

イ. prazosin

選択性の高いシナプス後膜 α<sub>1</sub> 受容体の遮断薬であり、その作用機序は交感神経終末からの noradrenaline 遊離を促進することなく、血管平滑筋に存在するシナプス後膜 α<sub>1</sub> 受容体を選択的に遮断することにより、血管拡張をきたす。

ロ. bunazosin

bunazosin は quinazoline 誘導体で、構造が prazosin と類似している。作用機序は prazosin と同様血管平滑筋 α<sub>1</sub> 受容体遮断作用であり、選択性が prazosin より高いとされている。また、ヒト脳血流を prazosin は減少するが、bunazosin は減少しないこと、イヌ腎血流を prazosin は減少するが、bunazosin は増加する。

③ α<sub>2</sub> 受容体遮断薬

末梢動脈壁に存在する α<sub>2</sub> 受容体は、その血管の noradrenaline 収縮に関与する割合が約10%以

下と考えられており、選択的 α<sub>2</sub> 受容体遮断薬を使用しても、血管拡張が認められず、シナプス前膜 α<sub>2</sub> 受容体を遮断して、交感神経終末からの noradrenaline 遊離を促進させる結果、逆に血管収縮をひきおこすので、α<sub>2</sub> 受容体遮断薬は、血管拡張の目的には使われない。

8. 血管拡張を目的に臨床で使われている主な α 受容体刺激薬

① α<sub>2</sub> 受容体遮断薬

イ. clonidine

clonidine のもつ降圧作用の作用機序としては、中枢のシナプス後膜 α<sub>2</sub> 受容体を刺激し、その刺激によって遠心性交感神経活動を低下させ、降圧作用を生じるとされている。一方、末梢交感神経終末に存在する α<sub>2</sub> 受容体を刺激することにより、noradrenaline 遊離を抑制し、血管拡張をきたす可能性も考えられるが、脊髄動物に clonidine を投与すると、血圧はむしろ上昇することより、これは clonidine による降圧作用の主因とは考えられない。

ロ. guanabenz

作用機序としては、clonidine 同様中枢に作用して降圧作用を生じるが、α<sub>2</sub> 受容体に対する親和性は clonidine より高いため、交感神経終末からの noradrenaline 遊離抑制による、血管拡張がその降圧作用機序の一部であろう<sup>12)</sup>。

② α<sub>1</sub> 受容体刺激薬

α<sub>1</sub> 受容体刺激薬は、血管のシナプス後膜 α<sub>1</sub> 受容体に作用して収縮をきたすので、血圧が上昇する。従って、血管拡張の目的では、α<sub>1</sub> 受容体刺激薬は使われない。

文 献

- 1) Dale, H. H.: On some physiological actions of ergot. *J. Physiol.* 34:163-206 (1906).
- 2) Ahlquist, R. P.: A study of adrenergic receptors. *Am. J. Physiol.* 153:586-600 (1948).
- 3) Langer, S. Z.: Presynaptic regulation of catecholamine release. *Biochem. Pharmacol.* 23:1793-1800 (1974).
- 4) Sakakibara, Y., Fujiwara, M., Muramatsu, I.: Pharmacological characterization of the alpha adrenoceptors of the dog basilar artery. *Nannyn-Schmiedeberg's Arch. Pharmacol.* 319:1-7 (1982).
- 5) Langer, S. Z., Shepperson, N. B.: Recent develop-

- ments in vascular smooth muscle pharmacology: the post-synaptic  $\alpha_2$ -adrenoceptor. *Trends Pharmacol. Sci.* **3**:440-444 (1982).
- 6) Hoffman, B. B., De Lean, A., Wood, C. L., Schocken, D. D., Lefkowitz, R. J.: Alpha-adrenoceptor subtypes: Quantitative assessment by ligand binding. *Life Sci.* **24**:1739-1746 (1979).
  - 7) Tsukahara, T., Taniguchi, T., Usui, H., Miwa, S., Shimohama, S., Fujiwara, M.: Sympathetic denervation, and alpha adrenoceptors in dog cerebral arteries. *Naunyn-Schmiedeberg's Arch. Pharmacol.* **334**:436-443 (1986).
  - 8) Usui, H., Fujiwara, M., Tsukahara, T., Taniguchi, T., Kurahashi, K.: Differences in contractile responses to electrical stimulation and  $\alpha$ -adrenergic binding sites in isolated cerebral arteries of humans, cows, dogs, and monkeys. *J. Cardiovasc. Pharmacol.* **7** (suppl. 3):s47-s52 (1985).
  - 9) Hirst, G. D. S., Neild, T. O.: Evidence for two populations of excitatory receptors for adrenaline on arteriolar smooth muscle. *Nature*, **283**:767-768 (1980).
  - 10) Snedden, P., Burnstock, G.: Do we need  $\gamma$ -receptors? *Trends Pharmacol. Sci.* **5**:264-265 (1984).
  - 11) Starke, K., Montel, H., Gayk, W., Merker, R.: Comparison of the effects of clonidine on pre- and postsynaptic adrenoceptors in the rabbit pulmonary artery. *Naunyn-Schmiedeberg's Arch. Pharmacol.* **285**:113-150 (1974).
  - 12) Sakakibara, Y., Muramatsu, I., Fujiwara, M., Nagasaka, Y.: Effects of guanabenz on the adrenergic mechanism in rabbit arterial strips. *Japan. J. Pharmacol.* **31**:1029-1039 (1981).
  - 13) van Zwieten, P. A., Timmermans, P. B. M. W. M.: The role of  $\alpha$ -adrenoceptors in regulation of blood pressure and in the mediation of the antihypertensive effects of drugs. *In* Central blood pressure regulation: The role of  $\alpha_2$ -receptor stimulation, ed by K. Hayduk and K. D. Bock, pp. 7-19, Steinkopff Verlag, Darmstadt. (1983).
  - 14) Abdel-Latif, A. A.: Calcium-mobilizing receptors, polyphosphoinositides, and the generation of second messengers. *Pharmacol. Rev.* **38**:227-272 (1986).