

総 説

セロトニン受容体ファミリー最近の知見:

歴史的背景と受容体サブタイプ

東京医科大学薬理学教室

渋谷 健 北谷 照雄 渡辺 泰雄

**Current Knowledge Concerning the Family of Serotonin Receptors:
Receptor Subtypes with their Historical Background**

Takeshi SHIBUYA, Teruo KITATANI and Yasuo WATANABE

Department of Pharmacology, Tokyo Medical College

Five decades ago, an endogenous vasoconstrictor was purified, and then this substance was named as “enteramine” and later as “serotonin (5-HT)”. About 90% of the 5-HT present in enterochromaffin cells, and the remaining 5-HT is located in platelets (8%) and the CNS (2%). In 1957, the specific receptors for 5-HT, e.g., M-receptor and D-receptor, in the guinea-pig intestine were documented, and the existence of these receptors in the CNS has been extensively studied by Bradley’s and Snyder’s groups in the past 20 years. These studies actually simulate the development of novel types of medicines for the treatments of many sort of psychiatric disorders, and the nature of each 5-HT receptor in the CNS has been classified. In the past 10 years, many kinds of 5-HT receptors has been identified and cloned using molecular biological techniques. At present, no less than 14 different kinds of 5-HT receptors are proposed. In this paper, the recent research progress concerning the 5-HT receptor families were reviewed with historical background.

はじめに

生体内の薬物受容体研究の発展が近代薬理学の進歩に大きく寄与し、ひいては近代医学発展の原動力の一つとして貢献してきたことは周知の事実である。

受容体研究には、当該受容体に選択的親和性を有し、かつ、強力な作用を示す作働薬 (agonist, アゴニスト) と阻害薬 (antagonist, アンタゴニスト) の研究が不可欠である。受容体の機能は *in vitro* や *in vivo* の実験系に選択的薬物を適用して誘発される反応を解析し、分析が試みられてきた。一方、受容体の構造解析からアゴニスト、あるいはアンタゴニ

ストの分子構造を明らかにすることを目的とした分子生物学的手法を用いた研究が進み、受容体の生体内での特異的反応機構が分類可能となった。これらの生理反応の多角的研究から、臨床的に用い得る薬物が数多く日の目をみている。特に末梢系では、 α -、 β -アドレナリン受容体 (adrenergic receptor) 作働薬や阻害薬が呼吸器及び循環器系で、 H_1 -、 H_2 -ヒスタミン受容体阻害薬 (histamine receptor antagonist) が皮膚科や消化器系で利用され、治療効果が確かめられている。その他の領域でも多数の受容体研究から生まれた治療効果の高い薬物が臨床で治療に用いられている。

中枢神経系においては、動物とヒトとの構造的相

表 1 生体内微量活性物質としてのセロトニン (5-HT)

分布	比率	生理作用	名称
消化管内 クロム親和性細胞	約 90%	腸管収縮	} オータコイド
血小板	約 8%	炎症起因物質	
神経細胞 (肥満細胞；ラット，マウス，ウシでは検出される)	約 2%	神経情報	伝達物質

違や、各種神経が複雑多岐にわたり作用しあっていること、更に適切な実験モデルが確立されていないことなどの理由で、中枢神経系の受容体研究は末梢系に比べて遅れている。

然しながら、中枢神経系の神経伝達物質として重要な役割を果たしているアセチルコリン (acetylcholine; ACh)、ノルエピネフリン (norepinephrine; NE)、ドーパミン (dopamine; DA)、 γ -アミノ酪酸 (γ -aminobutyric acid; GABA) などの受容体研究は、痴呆、不安、うつ、神経症 (分裂症)、パーキンソン氏病、けいれんなどの疾病に対する治療薬の開発のために応用されるようになってきた。しかし、これらの神経伝達物質と比較して、セロトニン (serotonin, 5-hydroxy-tryptamine; 5-HT) 受容体の研究はいまだ発展途上にあると考えられる。これらの研究の進歩により 5-HT 作動薬や拮抗薬の中には従来の薬物より優れた治療効果と副作用軽減を可能とする薬物の開発が期待されている。

5-HT に関しては、多くの研究がなされている。しかし、これらの研究成果を展望した総説はほとんど見られない。本稿は 5-HT 研究からその受容体研究への進展を総括し、今後の受容体研究への情報を提供せんとするものである。

殊に中枢神経における 5-HT 受容体研究を中心に、歴史的背景を基に最近の研究の動向を整理し研究成果を基盤として、中枢神経系疾患への応用の可能性とその問題点を指摘し、一連の研究を指向する研究者に過去から現在に至る研究の史的考察を供する。更に、5-HT 受容体ファミリーに関する最近の知見から臨床的応用について言及する。

5-HT 受容体研究の歴史

生体内微量活性物質として 5-HT が脚光を浴びたのは 1950 年代で、すでに 40 年以上多くの科学者によって研究されている物質であることは間違いない¹⁾²⁾。

実際の生体における 5-HT の分布は、表-1 に分類した如く、内分泌細胞系、免疫細胞系及び神経細胞系に大別される。更に、これらの細胞系に存在する生体微量活性物質としての 5-HT は、オータコイドと神経伝達物質の両方の性質を有している。5-HT の作用の区分けや定量は 1960 年の中ごろから腸管のクロム親和性細胞を用いて行われ³⁾⁴⁾、1970 年代には微細測定機器の進歩と共にマイクログラム (μg , 10^{-6}g) 程度まで測定できるようになり、この種の研究は画期的に飛躍した⁵⁾。最近では更に精度のよい定量法が確立されており、フェントグラム (fg , 10^{-12}g) までの定量が可能となった。

神経伝達物質としての 5-HT は全体の比率からすると約 2% 程度しか存在していない (表 1 参照)。しかし中枢神経系において 5-HT は精神機能の恒常性維持に重要な役割を果たしていることが明らかとなるにつれ、5-HT 受容体の研究はますます重要視されるようになった。

分子生物学的研究の進展と共に 5-HT 受容体の研究は一層活発化し、受容体の細分化を可能とした。このことは、この種の研究が決して古典視されるものではなく、むしろ生体内情報系を明確にするための新しい手段として脚光を浴びつつあることを示唆している。

表 2 は 5-HT 受容体に関する「研究史」をまとめたものである。1957 年、5-HT 受容体に関する最初の指摘は Gaddum & Picarelli⁶⁾ の論文にみることが出来る。即ち、モルモット回腸標本の 5-HT 適用による収縮に対する morphine と dibenzyliline の阻害作用から、M と D の 2 種類の受容体の存在が指摘された。更に、彼らは D 受容体の存在は小腸平滑筋に、また、M 受容体は神経系に存在すると結論づけた。1966 年 Anderson and Shibuya⁷⁾ は、電気生理学的手法を応用した生理活性物質解析法により脊髄神経系に 5-HT 神経の存在することを明らかにして中枢神経系における 5-HT 受容体の役割につ

表 2 脳内セロトニン (5-HT) 受容体の「研究史」

年	内 容	研 究 者
1957	トリプタミン受容体は 2 種類か?	Gaddum/Picarelli
1966	脊髄内にも 5-HT 受容体が存在する。	Shibuya/Anderson
1976	5-HT と LSD はラット脳の神経膜に同様な結合性質を有する。	Benett/Snyder
1979	5-HT 受容体は少なくとも 2 つ以上存在 (5-HT ₁ と 5-HT ₂)	Peroutka/Snyder
1979	5-HT ₁ 受容体の多様性 (5-HT _{1A} と 5-HT _{1B})	Pedigo 等
1983	5-HT は海馬のアデニル酸シクラーゼ活性を上昇させる。	Barbaccia 等
1984	ブタの脈絡叢に 5-HT _{1C} が存在する。	Pazos 等
1986	脈絡叢に存在する 5-HT 受容体は細胞内リン脂質イノシトール系と密接な関係がある。牛脳膜標本の 5-HT _{1D} 受容体サブタイプの性状に関する研究 5-HT _{1A} 受容体は膜の G 蛋白と結合する。	Conn 等 DeVivo/Maayani
1987	5-HT ₃ 受容体の同定と分布	Heuring/Peroutka Kilpatrick
1988	脳内 5-HT ₄ 受容体はアデニル酸シクラーゼと結合 遺伝子同定法を用いた 5-HT _{1A} 受容体の同定 PCR 法による 5-HT _{1D} 受容体の同定 5-HT ₃ 受容体の遺伝子解析による構造解析と機能分析	Dumuis 等 Fargin 等 Julius 等 Pritchert 等
1989	5-HT 受容体 “family” の確立	Suhmidt/Peroutka
1990	5-HT ₂ 受容体にはサブタイプはない	Titeler 等

いて言及した。また, Snyder のグループは上位中枢神経膜での 5-HT 受容体の存在を実証して, その後の中枢神経系における受容体研究に拍車をかけた⁸⁾⁻¹⁰⁾。

Gaddum and Picarelli の報告の 22 年後に Peroutka ら (1979¹¹⁾, 1981¹²⁾) は放射性リガンド結合 (radioactive ligand binding) の研究を精力的に行い, [³H]-5-HT に親和性のある 5-HT₁ と [³H]-spiroperidol に親和性のある 5-HT₂ の 2 種類の受容体を報告した。これを契機として多くの研究が進められ, 1986 年には Bradley らが 5-HT の受容体を 5-HT₁, 5-HT₂ 及び 5-HT₃ の 3 種類に大別することを提唱し¹³⁾, 更に, 5-HT₂ が M 受容体に, 5-HT₃ が D 受容体に相当するとし, これ以外を 5-HT₁ 関連受容体として分類した。これが世界的に注目を浴び, 多くの研究者が競いあう切っ掛けをつかった Bradley 学説である。その後, 受容体に, より特異性のあるアゴニスト及びアンタゴニスト, 或いはリガンドの合成, セカンドメッセンジャーの研究, 更に受容体のクローニング技術の進歩に伴い, 5-HT 受容体の研究は急速に発展し, 現在では, 5-HT_{1A}, 5-HT_{1B}, 5-HT_{1C}, 5-HT_{1D}, 5-HT_{1E}, 5-HT_{1F}, 5-HT_{2A}, 5-HT_{2B}, 5-HT₃, 5-HT₄ と 10 種類のサブタイプの他に, 4 種類の受容体が推測され

るに至っている¹⁴⁾。このように絶対視されていた Bradley 学説は修正されることになった。

このうち, 生体内での存在が確認され, 受け入れられているのは, 5-HT_{1A}, 5-HT_{1B}, 5-HT_{1C}, 5-HT_{1D}, 5-HT₂, 5-HT₃ の 6 種類で, 特に, アゴニストあるいはアンタゴニストとして臨床応用が期待されているのは, 5-HT_{1A}, 5-HT₂, 5-HT₃ である。

更に, 各受容体の細胞情報伝達系 (signal transduction), リガンドとの結合実験や最近の分子生物学的手法で明らかにされた分子構造 (アミノ酸配列の類似性や受容体を形成するサブユニットとその機能) の研究に基づき, 新しい 5-HT 受容体の分類が提唱されている。図 1 は, 5-HT 受容体の発見と分類の経過を年代順に区別した。

5-HT_{1A} 受容体

現在知られている 5-HT 受容体研究の中でも最も進んでいるものの一つが 5-HT_{1A} 受容体である。また, 5-HT_{1A} 受容体アゴニストは, 抗不安薬或は抗うつ薬として臨床応用されている¹⁵⁾⁻²⁰⁾。

1988 年 Fargin ら²¹⁾ が遺伝子工学的手法でクローニングに成功し, 5-HT_{1A} 受容体の構造決定が行われ, 同時に受容体の性質を確認したことは周知のことである。即ち, 5-HT_{1A} 受容体の構造は, 421 個

1950年代 1960年代 1970年代 1980年代 1990年代 2000年代

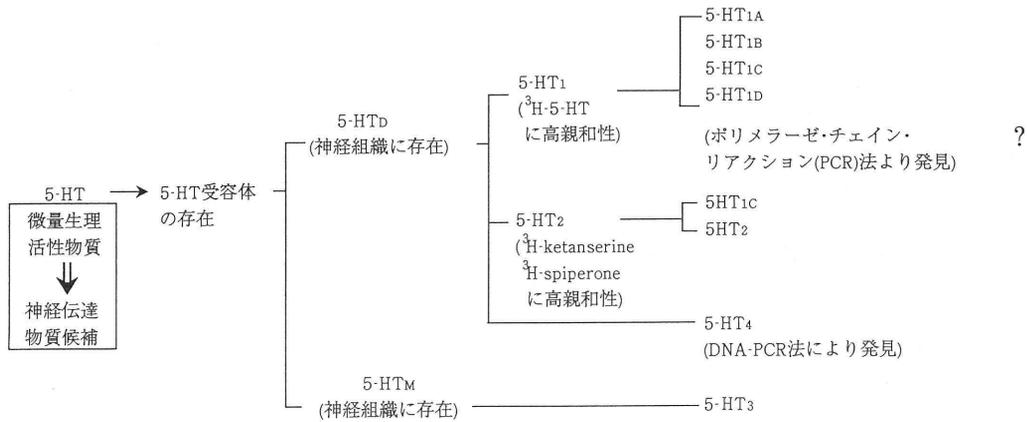


図 1 5-HT 受容体発見の変遷

表 3 G 蛋白系が関与する 5-HT 受容体活性を誘発する情報伝達機構

	5-HT _{1A}	5-HT _{1B} 5-HT _{1D}	5-HT _{1C}	5-HT ₂	5-HT ₄
Second messenger	アデニル酸シクラーゼ活性を抑制	アデニル酸シクラーゼ活性を抑制	ホスファチジルイノシトール代謝を刺激		アデニル酸シクラーゼ活性を増強
Membrane effect: ion conductance	過分極; K ⁺ channels の開口	Ca ²⁺ コンダクタンスの減少 ^{a)}	Cl ⁻ channels を開口	脱分極誘発	?

a) 前シナプス神経終末で観察される

のアミノ酸からなり、 α_2 -, β_1 -, β_2 - アドレナリン受容体 (adrenoceptor) 及び D₂-ドーパミン受容体 (dopaminergic receptor) と高次相同性 (high homology) を有する G 蛋白スーパーファミリー (G-protein super family) の一つである^{22)~25)}。尚、表 3 は、現在明らかになっている 5-HT 受容体ファミリーで G 蛋白系が関与するサブタイプをまとめたものである。

5-HT_{1A} 受容体はアデニル酸シクラーゼ活性を増強する²³⁾²⁶⁾と共に、K⁺-チャネルを活性化させる²⁴⁾ことが知られている。また、5-HT_{1A} 受容体の特異的作働薬である 8-OH-DPAT 等を用いた研究により、5-HT 神経のみならず DA 神経系等にも影響を及ぼすことが報告されているが¹⁵⁾²⁴⁾²⁵⁾²⁸⁾、その全貌と臨床的意義は今後の研究に待たねばならない。

中枢神経系における 5-HT_{1A} 受容体は、ヒト、マウス、ラット、モルモット及びブタの縫線核 (dorsal raphe)、大脳辺縁系 (limbic system)-[海馬 (hippocampus)、中隔野 (medial septum)、皮質前頭葉 (frontal cortex)、内嗅領皮質 (entorhinal

cortex)], 脊髄 (spinal cord) に局在する¹⁵⁾¹⁷⁾²⁵⁾。

更に、これらのうち、縫線核の 5-HT_{1A} 受容体は、オートレセプター (自らの神経活動を制御するための受容体) として 5-HT 神経細胞体 (somatodendrite) 上に存在し、他の部位では、主として、5-HT 神経節後線維上、即ち、非 5-HT 神経上に存在すると報告されている¹⁵⁾¹⁶⁾²⁹⁾。表 4 は、5-HT₁ ファミリーの 3 つのサブタイプの脳内における局在と、その機能をまとめたものである。

5-HT_{1A} 受容体に作用する薬物としては、以下のものが挙げられる。

-ligand : 8-OH-DPAT

-agonist : 8-OH-DPAT, 5-HT, ipsapirone, buspirone, gepirone, azapirone, tandospirone

-antagonist : spiroxatrine, spiperone

5-HT_{1A} 受容体作働薬の薬理作用と臨床的応用

前述した如く、5-HT 受容体の中でも 5-HT_{1A} 受容体の研究は期間も長く、特に進展がみられ、この受容体の生理学的役割が明らかとなり、すでに 5-

表 4 脳内 5-HT₁ 受容体の局在と機能

	5-HT _{1A}	5-HT _{1B} (rat, mouse)	5-HT _{1D} (man, pig, guinea pig)
局 在	海馬 (post synaptic) 縫線核 (5-HT 神経系の細胞体/autoreceptors)	中枢神経系全体 5-HT 神経終末 (pre synaptic autoreceptors)	
機 能	神経活動の阻害	5-HT 放出の阻害	

HT_{1A} 受容体関連薬のいくつかは精神疾患を対象に臨床治験が行われ、有用と判定されて用いられている。例えば、5-HT_{1A} 受容体の部分的アゴニスト・アンタゴニストは、不安症や感情障害の治療に用いられている¹⁵⁻¹⁹⁾²⁷⁾。臨床で実際に使用されている buspirone, gepirone, ipsapirone は、いずれも pyrimidinyl-piperazine 骨格を有するものである。これらの基になった薬物は、5-HT_{1A} 受容体の発見の基盤となった 8-hydroxy-2-(di-n-propylamino) tetralin, 即ち 8-OH-DPAT であり、spiperone との受容体結合実験から見いだされた。特に、これらの 5-HT_{1A} 受容体関連薬は、benzodiazepine 系や三環系抗うつ薬と比較して副作用の少ないことが特徴として挙げられ¹⁷⁾¹⁸⁾、この種の一連の薬物に共通していると思われる。

抗不安薬としての 5-HT_{1A} アゴニストは、急性期においては神経細胞体に存在するオートレセプター (somatodendric autoreceptor) に結合した結果、5-HT 神経活動の低下と 5-HT 遊離抑制により奏効するとされている¹⁵⁾⁻¹⁷⁾²⁵⁾³⁰⁾。しかし、連続投与時には、このオートレセプターの感受性低下 (desensitisation) を惹起し、5-HT_{1A} アゴニストの効果が減弱すると考えられるが、臨床的にはこのような現象は観測されていない³⁰⁾。

即ち、節後神経上の 5-HT_{1A} 受容体は、K⁺-開口薬 (K⁺ channel opener) 様作用を示して神経活動を抑制し、辺縁系の機能亢進を緩和するものと考えられる²⁴⁾²⁵⁾。

なお、5-HT_{1A} 受容体は、錐体外路系や小脳には存在せず、5-HT_{1A} アゴニストは benzodiazepine や GABA 受容体に作用しないので、他の抗不安薬にみられる副作用は少ないものと考えられる¹⁶⁾¹⁸⁾²⁴⁾。

一方、うつ状態の患者では 5-HT 神経の活性が低下するものと思われるが、5-HT_{1A} アゴニストを連続投与すると、細胞体に存在するオートレセプター

の感受性低下が起こり、その結果、5-HT 神経の firing rate の増加、即ち、活性が増進するものと考えられる²⁹⁾。臨床で報告されている効果発現の遅延¹⁵⁾¹⁶⁾ は、この作用メカニズムで説明できるものと思われる。

以上述べた如く、5-HT_{1A} 受容体アゴニストの抗不安及び抗うつ作用に関する機序の説明には基礎的実験の結果と矛盾する点も多く、その解明には更に時間がかかるものと思われる。

一方、DA 神経活性が不安やうつと密接に関連し、更に、5-HT 神経がこの活性亢進に関与することも知られているので¹⁵⁾²⁴⁾²⁵⁾²⁸⁾、DA 神経の機作も考慮した今後の研究が期待される。

5-HT₂ 受容体

5-HT₂ 受容体は 5-HT₁ 及び 5-HT₄ 受容体と同様に、Gaddum & Picarelli の提唱した D 受容体⁶⁾³¹⁾ から派生して、G-蛋白スーパーファミリーに属することが最近の研究により明らかになっている²³⁾³²⁾³⁴⁾ (図 1 参照)。この 5-HT₂ 受容体は、471 個のアミノ酸によって構成され³⁴⁾、アミノ酸配列の 70~80% が 5-HT_{1C} と共通であり、しかも、これら 2 つの受容体は生物学的特性が類似であることから同じファミリーとして取り扱われている³⁴⁾³⁵⁾。特に、5-HT₂ 及び 5-HT_{1C} 受容体の刺激は、イノシトール三リン酸 (inositoltriphosphate; IP₃) の産生を促し、その結果、細胞内 Ca⁺⁺ の遊離を促進することが証明されている¹⁹⁾²²⁾²³⁾²⁵⁾²⁷⁾。更に、ジアシルグリセロール (diacylglycerol; DAG) の産生促進を介してプロテインキナーゼ C (protein kinase C) 刺激を惹起することも報告されている³³⁾ (表 3 参照)。

一方、5-HT₂ 受容体は、5-HT_{1C} に比べて、5-HT に対する親和性は低く、むしろ、methysergide, metegoline, LSD などのリガンドに高い親和性を有している¹⁷⁾²⁴⁾³³⁾。

なお、5-HT₂ サブタイプには 5-HT_{2A} と 5-HT_{2B} の 2 種類が存在すると共に、単一遺伝子より産生されることが明らかにされている。しかし、これらのサブタイプのリガンドとの親和性を比較すると、前者が後者より高いとの報告もみられ³³⁾、この 2 種の受容体の存在意義については、今後、更に詳細な研究に期待せねばならない³⁴⁾。

5-HT₂ 受容体は、ヒトの中樞神経系において、ほぼ全域で分布が認められたが、特に、前頭葉と扁桃核で高密度に存在し、次いで、海馬、視床、脳基底核の順で、いずれの部位においても節後神経線維に存在するとされている²⁵⁾²⁷⁾²⁸⁾³³⁾。5-HT₂ 受容体の生体へのかかわりは、睡眠障害、不安、うつ、神経分裂病などの精神神経症状に関与するため、これらの疾患の薬物治療に有力な手掛りを与えるものと考えられる¹⁶⁾¹⁷⁾¹⁹⁾²⁰⁾²⁵⁾²⁷⁾²⁸⁾³³⁾。然しながら、その作用発現メカニズムについては必ずしも明らかではない。その原因の一つとして、他の 5-HT 受容体と同様に選択的薬理作用を有するアゴニストやアンタゴニストが作られていない点に留意しなくてはならない。

現在、明らかにされている 5-HT₂ 受容体に作用する薬物としては、以下のものが挙げられる³⁵⁾。

- ligand: ketanserin, spiperone, DOB, DOI, mianserin
- agonist: α -methyl-5-HT, 5-HT, quipazine, DOB, DOI
- antagonist: ritanserin, LY 53851, spiperone, piperone, methysergide, LSD

5-HT₂ 受容体阻害薬の薬理作用と臨床応用

5-HT₂ 受容体刺激作用を有する DOB や DOI を投与すると、幻覚や妄想など精神分裂病に特有の症状が発現するが³⁶⁾、抗精神病薬の clozapine はこれらの症状を消失させる。その主たる薬理作用は 5-HT₂ 受容体阻害のためである¹⁶⁾。このように、5-HT₂ アンタゴニストには抗精神病薬としての有効性が報告されている¹⁷⁾¹⁹⁾²⁸⁾。特にこの種の薬物は陰性症候 (negative syndrome) に対する奏効が期待され¹⁹⁾、また、他の薬物に比べて DA 神経への作用が弱く、精神分裂患者の錐体外路系への症状を軽減する点で注目されている。

一般に抗精神病薬は長期連用を余儀なくされるが、三環系抗うつ薬は長期投与により感受性の亢進を指摘している報告²⁵⁾²⁹⁾³³⁾、また、ダウンレギュレ-

ション (down-regulation) を受けること³³⁾が指摘されている。5-HT₂ 受容体にはダウンレギュレーションやアップレギュレーション (up-regulation) を受けやすい性質がある。

しかし、現在、これらの薬理作用を特異的に阻害する薬物が開発されていないので、このような性質が精神神経薬理学的にどのような意味を持つかは不明である。

5-HT₃ 受容体

5-HT₃ 受容体は Gaddum & Picarelli の分類による M 受容体に該当する^{17)26)31)~33)38)40)}。この受容体は 1991 年に Maricq ら³⁹⁾によってクローニングされ、且つ、遺伝子操作によって 487 個のアミノ酸からなる受容体であることが確認された。このアミノ酸配列は、ニコチン (27%)、GABA (22%)、グリシン (22%) 受容体と類似性を有することが証明されている。更に、5-HT₃ 受容体は、5-HT 受容体の中で唯一受容体結合性イオンチャネルファミリー (ligand-gated ion channel family) に属し、即時に神経細胞の一荷性イオンの透過性を促進させ、脱分極 (depolarization) を惹起させる¹⁷⁾²²⁾²³⁾³⁶⁾³⁷⁾。即ち、ACh, GABA, NMDA などイオンチャネル複合受容体と近似の神経細胞反応を惹起するものと考えられている。

神経薬理学的研究から 5-HT₃ 受容体の反応は、DA^{26)28)41)~43)}、ACh⁴⁴⁾、NE²⁶⁾ の遊離と関連していることが報告されており、これらの成績からみて、5-HT₃ 受容体の特異的阻害薬が開発されるならば、精神分裂病、不安神経症、薬物乱用、記憶障害、嘔吐、偏頭痛など多くの中樞神経系疾患に対し、臨床応用への可能性が考えられる^{15)~18)20)25)26)37)39)~44)}。

事実、5-HT₃ 受容体の体内分布は末梢組織のみならず、内嗅領皮質、扁桃核、海馬、側坐核 (nucleus accumbens)、脊髄など中樞神経組織中に存在し、特に、ヒトでは大脳辺縁系、扁桃核、孤束核 (nucleus tractus solitarius) に高密度に存在する。この 5-HT₃ 受容体の脳内分布に関しては、他の 5-HT 受容体と同様に、ヒトと動物で異なり、種差のみられることが知られている¹⁵⁾ので薬理作用の検索に際しては注意せねばならない²⁵⁾⁴¹⁾。

5-HT₃ 受容体に作用する薬物、または薬物候補としては、以下のものが挙げられる。

- ligand: 2-methyl-5-HT

-agonist: 2-methyl-5-HT, 1-phenylbiguanide, 5-HT, 1-(m-chlorophenyl)-biguanide
 -antagonist: ondansetron, zacopride, metoclopramide, granisetron, tropisetron, bemesetron, ICS 205-930, MDI 72222, BRL 73147 F, GR 38032, BRL 4647 A, WAY 100289

5-HT₃ 受容体阻害薬の薬理作用と臨床応用

上述した如く、5-HT₃ 受容体は刺激により DA 神経の活動を亢進させる。この過剰状態が中枢神経系疾患と深く関わりをもつと考えられている⁴²⁾。5-HT₃ アゴニストを動物に投与すると、いわゆる不安状態を示す行動が観察される⁴⁴⁾。また、精神分裂病類似行動を引き起こす amphetamine での誘発異常行動を増強する作用があり、この際、DA 神経活性の上昇が報告されている¹⁷⁾⁴¹⁾ ことは興味深い。従って、DA 神経活性の低下を惹起させる 5-HT₃ 受容体のアンタゴニストである ondansetron や zacopride は、これらの症候を改善することが期待される。更に、5-HT₃ 受容体アンタゴニストは錐体外路系への作用や催眠、鎮静などの作用が極めて弱いため、副作用の軽減には有用であるとも考えられる⁴³⁾⁴⁴⁾。

5-HT₃ アンタゴニストの広汎な向精神薬様作用を考慮した今後の臨床応用における興味ある知見として、Barnes らの報告⁴³⁾ がある。即ち、脳スライスを用いた研究から 5-HT₃ 受容体アンタゴニストである GR 38032 F や zacopride には ACh の遊離促進作用のあることを見出したことである。更に、5-HT₃ アンタゴニストは scopolamine 誘発の健忘を改善すること⁴⁴⁾ も併せ考えると、この種の薬物が痴呆症における記憶障害に応用される日も遠いことではないかも知れない。

また、最近、社会的問題となっている薬物乱用にも 5-HT₃ アンタゴニストが有効であるとの示唆もある。即ち、nicotine, cocaine, amphetamine, alcohol の常用によって大脳辺縁系 (mesolimbic system) の DA 代謝回転が亢進し、休薬時の禁断症状発現に関与していると考えられている。基礎的研究から 5-HT₃ アンタゴニストである GR 38032 F は benzodiazepine 系薬物や alcohol の禁断症状を緩和させるので、morphine, cocaine, amphetamine など薬物の乱用防止に役立つかも知れない¹⁷⁾¹⁹⁾

²⁵⁾²⁶⁾⁴²⁾⁴³⁾⁴⁴⁾。

一方、5-HT₃ 受容体アンタゴニストの向精神薬様作用以外の用い方として、ガン治療の際の副作用防止に応用しようとする研究もある。例えば、放射線照射や細胞毒性を有する化学療法剤投与による重度の嘔吐を抑える薬物として 5-HT₃ アンタゴニストが注目されている。この中でも、ondansetron の中枢性制吐作用がそれである³⁸⁾⁴⁴⁾。この薬物は血液-脳関門を通過しにくいので³⁸⁾、末梢の上行性神経の 5-HT₃ 受容体を介した作用が主たる作用と考えられているが、ondansetron の微量を脳内投与すると DA 神経活性抑制作用による制吐作用が見られる³⁸⁾。そのため、この作用は末梢並びに中枢の 5-HT₃ 受容体を介するものと考えられる²⁵⁾。

このように、5-HT₃ 受容体アンタゴニストは中枢神経系において、薬理作用に多様性があり、精神分裂病、不安、偏頭痛、悪性嘔吐などの疾患に奏効するものと思われる^{15)~17)37)40)41)43)44)}。

しかし、5-HT₃ アンタゴニストの作用は、bell-shape 型の用量反応を示すので⁴⁴⁾、至適用量設定が困難であることや、既存の薬物に比べて作用が弱いので、新薬として開発するためには、優れた特徴を見いださねばならないものとする。

5-HT₄ 受容体

5-HT₄ 受容体は、G-蛋白スーパーファミリーの一つであるが、アデニル酸シクラーゼ活性を亢進させる¹⁷⁾²⁶⁾ 点で 5-HT₁ 受容体と異なり、しかも 5-HT₂ 及び 5-HT₃ の概念に合わない受容体として見つかると、注目されている⁴⁵⁾。

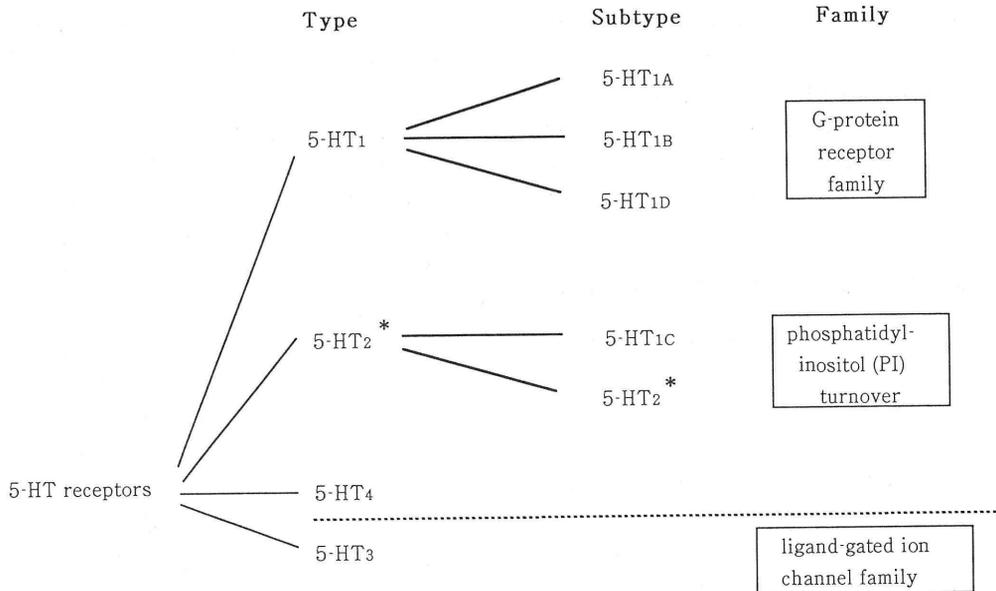
現在のところ、中枢神経系での役割は不明である。向精神作用発現との関連は極めて少ないように思われる²⁸⁾。

5-HT_{1B} 及び 5-HT_{1D} 受容体

5-HT_{1B} 及び 5-HT_{1D} 受容体は G-蛋白スーパーファミリーに属し¹⁷⁾¹⁸⁾、5-HT_{1B} はラット及びマウスに、5-HT_{1D} は他の哺乳類の脳に存在することが報告されている²²⁾。5-HT_{1B} は 5-HT_{1D} のサブタイプに過ぎない¹⁷⁾ との報告もある。

これらの受容体が食欲や不安との関連も示唆されているが、研究が始まったばかりである。

然しながら、5-HT_{1A} と同様に、5-HT 神経でのオートレセプターとしての役割も考えられるので¹⁶⁾ 注目すべき受容体の一つであることには間違いな



* : 5-HT₂に関してはサブタイプは存在せず、「古典的」な5-HT₂受容体の概念に対する「新規」5-HT₂受容体という意味でサブタイプの分類に加えた。

図 2 受容体ファミリー/5-HT 受容体の多様性; 各種 5-HT 受容体のサブタイプと細胞内情報系 (G 蛋白/イオンチャンネル)

い。

5-HT_{1C} 受容体

5-HT_{1C} 受容体は 5-HT に対して高い親和性を有する点から、5-HT₁ 受容体のサブタイプに分類されていたが、最近の研究でホスホリパーゼ C と IP₃ 経路を活性化すること²²⁾²³⁾、5-HT₂ 受容体とアミノ酸の一次構造で類似性があること³⁴⁾³⁵⁾⁴⁶⁾、更に共通のリガンドに親和性を有するので、5-HT₂ と同属であろうと考えられている¹⁷⁾。

現在のところ、5-HT_{1C} に特異的なアゴニスト、或はアンタゴニストは見あたらず、この受容体の生物学的意義は不明である。

その他の 5-HT 受容体

今まで述べた 5-HT 受容体サブタイプ以外に、幾つかのサブタイプが提唱されている^{47)~49)}。これらの受容体は既存のものと矛盾する性質を有すること、或は構造の違いから新規性の提唱も報告されているが、単に動物種の違いに起因するのか、或は全く新しいサブタイプなのかは不明で、今後の研究結果を待たねばならない。そのため、5-HT 受容体サブ

タイプの分類と名称についても再整理する時期がくるものと思われる⁵⁰⁾⁵¹⁾。

図 2 は少なくとも現在までに知られている受容体ファミリーの多様性について細胞内情報伝達系を中心として分類してみたものである。これらのサブタイプ以外にも新しい受容体が提唱されると思われるが、それらについては十分な検討が必要で、中には従来のサブタイプと同じものと同定され、消去されるものもあることを銘記しておく必要がある。

む す び

薬理学、生化学、電気生理学、分子生物学及び遺伝子工学の飛躍的な発展を遂げ、5-HT 受容体研究は急速に進展し、既存の薬物にはみられない全く新しい特徴を備えた新しい中枢神経作用薬が日の目をみる可能性が期待されるようになった。

しかし、研究の発展とは裏腹に、5-HT 受容体の機能、構造ともに薬理学的役割が極めて複雑となり、詳細な解析が要請されるようになった。その意味で 5-HT 受容体の研究を 1 つのサンプルとして把握し、注意深い考察を行うことは意義あるものと思われる。

加えて、受容体サブタイプ刺激に連続する細胞内情報伝達系の解明と、いかなる現象が細胞に生じるかについての研究も勢力的に行う必要があり、そのための新しい研究方法の開発と確立が急がれる。

新しく導入された手法によって展開される受容体研究は、今まで未知であった生命現象にメスが加えられ、一つ一つの事象が明らかにされると思われるが、その反面、熾烈な先陣争いのあまり、「人為的」にサブタイプが提唱される可能性もあり、冷静な思索と判断力が要請されよう。その意味でも、5-HT受容体ファミリーの研究は全く新しい発想による創薬研究の有力なモデルとして役立つように思われる。

追記

本稿は、総説論文として若手研究者を対象に執筆した。科学用語は薬理学用語集（日本薬理学会編、南江堂、1993）を参照した。しかし、和名が統一されていないものは英名で記載し、和名のあるものでも英名が必要と思われるものは和・英を併記した。

謝辞

本総説の執筆に際し、整理・校正などに協力してくれた、教室の高田 香、矢嶋誓子両研究助手に謝意を表します。

引用文献

- Ahlquist, R.P.: A study of the adrenergic receptors. *Am. J. Physiol.*, **153**: 586~600, 1948.
- Bogdanski, D.F. et al.: Identification and assay of serotonin in brain. *J. Pharmacol. Exp. Ther.*, **117**: 82~88, 1956.
- Giacalone, E. and Valzelli, L.: A method for the determination of 5-hydroxy-indol-3-acetic acid in brain. *J. Neurochem.* **13**: 1265~1266, 1966.
- Maickel, R.P. et al.: A method for the determination of serotonin and norepinephrine in discrete areas of rat brain. *Int. J. Neuropharmacol.*, **7**: 275~281, 1968.
- Saavedra, J.M., Brownstein, M. and Axelrod, J.: A specific and sensitive enzymatic-isotopic microassay for serotonin in tissues. *J. Pharmacol. Exp. Ther.*, **186**: 508~515, 1973.
- Gaddum, J.H. and Picarelli, Z.P.: Two kinds of tryptamine receptor. *Br. J. Pharmacol.*, **12**: 323~328, 1957.
- Anderson, E.G. and Shibuya, T.: The effects of 5-Hydroxytryptophan and L-tryptophan on spinal synaptic activity. *J. Pharmacol. Exp. Ther.*, **153**: 352~360, 1966.
- Bennett, J.P., Jr. and Snyder, S.H.: Serotonin and lysergic acid diethylamide binding in rat brain membranes: Relationship to postsynaptic serotonin receptors. *Mol. Pharmacol.*, **12**: 373~389, 1976.
- Creese, I. and Snyder, S.H.: ³H-Spiroperidol labels serotonin receptors in rat cerebral cortex and hippocampus. *Eur. J. Pharmacol.*, **49**: 201~202, 1978.
- Peroutka, S.J., Leboritz, R.M. and Snyder, S.H.: Serotonin receptor binding sites affected differentially by guanine nucleotides. *Mol. Pharmacol.* **16**: 700~708, 1979.
- Peroutka, S.J. and Snyder, S.H.: Multiple serotonin receptors: differential binding of [³H] 5-hydroxy-tryptamine, [³H] lysergic acid diethylamide and [³H] spiroperidol. *Mol. Pharmacol.*, **16**: 687~699, 1979.
- Peroutka, S.J., Leboritz, R.M. and Snyder, S.H.: Two distinct central serotonin receptors with different physiological functions. *Science*, **212**: 827~829, 1981.
- Bradley, P.B. et al.: Proposals for the classification and nomenclature of functional receptors for 5-hydroxytryptamine. *Neuropharmacology*, **25**: 563~576, 1986.
- Boess, F.G. and Martin, I.L.: Molecular biology of 5-HT receptors. *Neuropharmacology*, **33**: 275~317, 1994.
- Gram, L.F. et al.: Relevance of 5-HT autoreceptors for psychotropic drug action. *Clin. Pharmacol. Psychiat.*, Goethert, M. et al. (Eds), Springer Verlag, Berlin, 1993, 38~51.
- Gram, L.F. et al.: Brain serotonin subsystem complexity and receptor heterogeneity: therapeutic potential of selective serotonin agonists and antagonists. *Clin. Pharmacol. Psychiat.*, Lesch, K. P. et al. (Eds), Springer Verlag, Berlin, 1993, 52~69.
- Goethert, M.: 5-hydroxytryptamine receptors. *Arzneim-Forsch.*, **42**: 238~247, 1992.

- 18) Taylor, D.P. et al.: Pharmacological and clinical effects of buspirone. *Pharmacol. Biochem. Behav.*, **23**: 687~694, 1985.
- 19) Fuller, R.W.: Basic advances in serotonin pharmacology. *J. Clin. Psychiatry*, **53** (suppl.): 36-45, 1992.
- 20) Peroutka, S.J.: The clinical utility of pharmacological agents that act at serotonin receptors. *J. Neuropsychiat* **1**: 253~262, 1989.
- 21) Fargin, A. et al.: The genetic clone G-21 which resembles a β -adrenergic receptor sequence encodes the 5-HT_{1A} receptor. *Nature*, **335**: 358~360, 1988.
- 22) Pichon, Y.: Structure and functional consideration of serotonin receptors throughout evolution. *Comparative Molecular Neurobiology*, Hen, R. (Eds), Birkhaeuser Verlag, Basel, 1993, 266~278.
- 23) Julius, D.: Molecular biology of serotonin receptors. *Ann. Rev., Neurosci.*, **14**: 335~360, 1991.
- 24) Mestikawy, S.E. et al.: The 5-HT_{1A} receptor: an overview of recent advance. *Neurochem. Res.*, **16**: 1~10, 1991.
- 25) Cowen, P.J.: Serotonin receptor subtypes: implications for psychopharmacology. *Br. J. Psychiat.*, **159**(Suppl.): 7~14, 1991.
- 26) Sijbesma, H. et al.: 8-OH-DPAT increases the activity of adenylate cyclase in the hippocampus of freely-moving rats. *Neuropharmacology*, **30**: 967~975, 1991.
- 27) Chaouloff, F.: Physio-pharmacological interactions between stress hormones and central serotonergic systems. *Brain Res. Rev.*, **18**: 1~32, 1993.
- 28) Meltzer, H.Y. and Nash, J.F.: VII. Effects of antipsychotic drugs on serotonin receptors. *Pharmacol. Rev.*, **43**: 587~604, 1991.
- 29) Blier, P. and De Montigny, C.: Modification of 5-HT neuron properties by sustained administration of the 5-HT_{1A} agonist gepirone: electrophysiological studies in the rat brain. *Synapse*, **1**: 470~480, 1987.
- 30) Risch, S.C. and Nemeroff, C.B.: Neurochemical alterations of serotonergic neuronal systems in depression. *J. Clin. Psychiatry*, **53**(Suppl): 3~7, 1992.
- 31) Richardson, B.P. et al.: Identification of serotonin M-receptor subtypes and their specific blockade by a new class of drugs. *Nature*, **316**: 126~131, 1985.
- 32) Apud, J.A.: The 5-HT₂ receptor in brain: recent biological developments and new perspectives in its regulation. *Pharmacol. Res.*, **23**: 217~232, 1991.
- 33) Hartig, P. et al.: The molecular biology of serotonin receptors. *Neuropsychopharmacology*, **3**: 335~347, 1990.
- 34) Julius, D. et al.: The 5-HT₂ receptor defines a family of structurally distinct but functionally conserved serotonin receptors. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*, **87**: 928~932, 1990.
- 35) Hoyer, D. and Boddeke, H.W.G.M.: Partial agonists, full agonists, antagonists: dilemmas of definition. *TIPS*, **14**: 270~275, 1993.
- 36) Peters, J.A. and Lambert, J.J.: Electrophysiology of 5-HT₃ receptors in neuronal cell lines. *TIPS*, **10**: 172~175, 1989.
- 37) Apud, J.A.: The 5-HT₃ receptor in mammalian brain, a new target for the development of psychotropic drugs? *Neuropsychopharmacol.* **8**: 117~130, 1993.
- 38) Tyers, M.B. and Freman, A.J.: Mechanism of the anti-emetic activity of 5-HT₃ receptor antagonists. *Oncology*, **49**: 263~268, 1992.
- 39) Maricq, A.V. et al.: Primary structure and functional expression of the 5-HT₃ receptor, a serotonin-gated ion channel. *Science*, **254**: 432~437, 1991.
- 40) Costall, B. and Naylor, R.J.: Serotonin and psychiatric disorders. *Arzneim. -Forsch.* **42**: 246~249, 1992.
- 41) Costall, B. et al.: The psychopharmacology of 5-HT₃ receptors. *Pharmac. Ther.* **47**: 181~202, 1990.
- 42) Tricklebank, M.D.: Interactions between dopamine and 5-HT₃ receptors suggest new treatments for psychosis and drug addiction. *TIPS*, **10**: 127~129, 1989.
- 43) Barnes, J.M. et al.: 5-HT₃ receptors mediate inhi-

- bition of acetylcholine release in cortical tissue. *Nature*, **338** : 762~763, 1989.
- 44) Greenshaw, A.J. : Behavioural pharmacology of 5-HT₃ receptor antagonists : a critical update on therapeutic potential. *TIPS*, **14** : 265~270, 1993.
- 45) Clarke, D.E. et al. : The 5-HT₄ receptor ; naughty but nice, *TIPS*, **10** : 385~386, 1990.
- 46) Julius, D. et al. : Molecular characterization of a functional cDNA encoding the serotonin 1c receptor. *Science*, **241** : 558~564, 1988.
- 47) Lovenberg, T.W. et al. : A novel adenylyl cyclase-activating serotonin receptor (5-HT₇) implicated in the regulation of mammalian circadian rhythms. *Neuron*, **11** : 449~458, 1993.
- 48) Ruat, M. et al. : Molecular cloning, characterization and localization of a high affinity serotonin receptor (5-HT₇) activating cAMP formation. *Biochem. Biophys. Res. Commun.*, **193** : 268~276, 1993.
- 49) Shen, Y. et al. : Molecular cloning and expression of a 5-hydroxytryptamine (serotonin) receptor subtype. *J. Biol. Chem.*, **268** : 18200~18204, 1993.
- 50) 増田 裕 他 : セロトニン (5-HT) 受容体の分類と作用特性. *医療ジャーナル* **30** : 2030~2034, 1994.
- 51) Daniel H. et al. : International union of pharmacology classification of receptors for 5-hydroxytryptamine (serotonin), *Pharmacol. Rev.*, **46** : 157~203, 1994.
-