

## 交感神経系薬理学

著者	柳澤 輝行
URL	<a href="http://hdl.handle.net/10097/56442">http://hdl.handle.net/10097/56442</a>



# 交感神経系薬理学

20131004

## sympathetic nervous system

- ・ **Catecholamine**の生成と代謝
- ・ カテコールアミン受容体
- ・ アドレナリン作動薬
- ・ 受容体とセカンドメッセンジャー（細胞内情報伝達）
- ・ 循環器系
- ・ 交感神経遮断薬
- ・  $\alpha_2$ 受容体サブタイプ、デクスメデトミジン
  - 中枢神経ノルアドレナリン系
  - 鎮静・鎮痛



# 交感神経 sympathetic nerve

節前線維 -- 胸髄 (Th1-Th12)、腰髄 (L1-L3) に細胞体が存在“ thoraco-lumbar outflow”

脊髄近傍の神経節組織は sympathetic chainあるいは、ganglion と呼ばれる

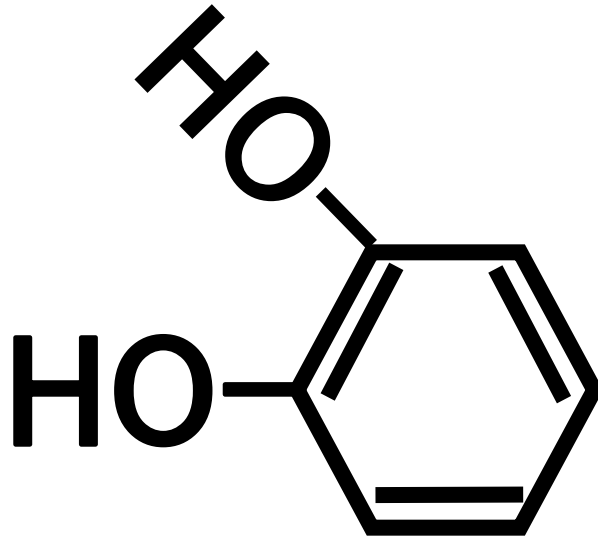
交感神経系作用 -- Fight and Flight 闘争、逃走

心拍数増加、血圧上昇、血糖上昇、膀胱弛緩(蓄尿)、  
気道抵抗減少、消化管運動低下、瞳孔散大

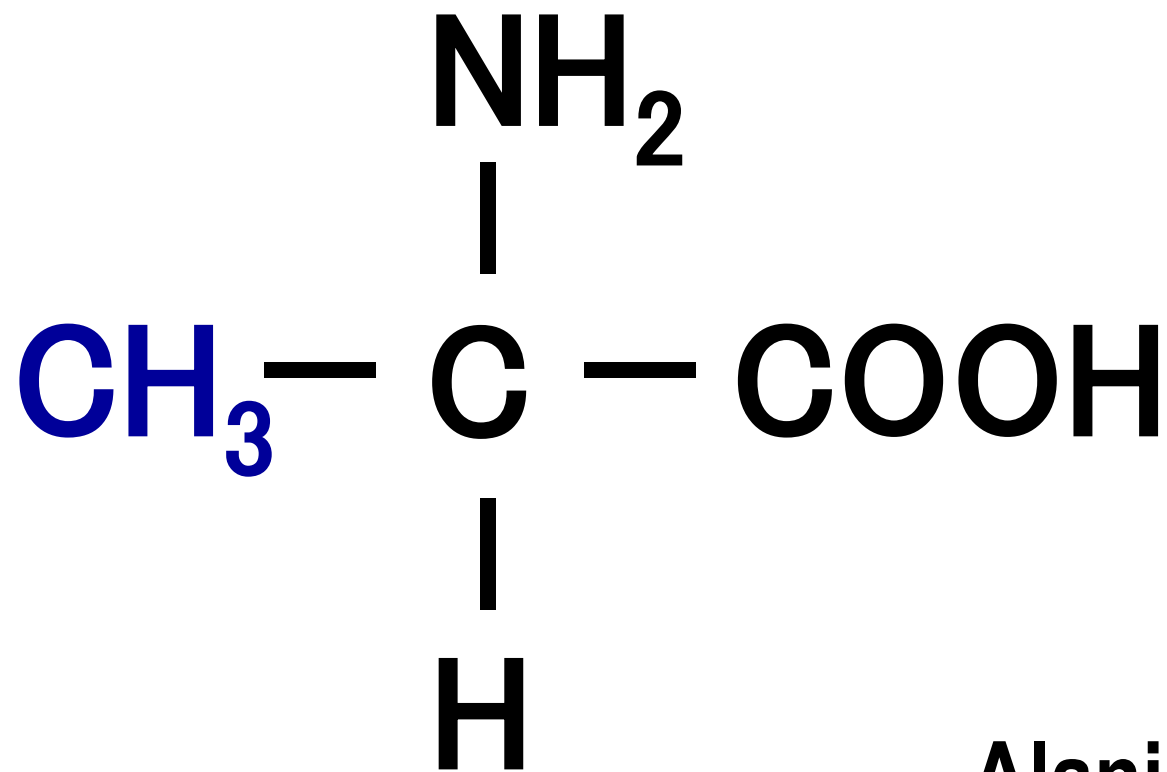
原則としてアドレナリン作動性

Sympathomimetics アドレナリン作動薬  
交感神経興奮薬

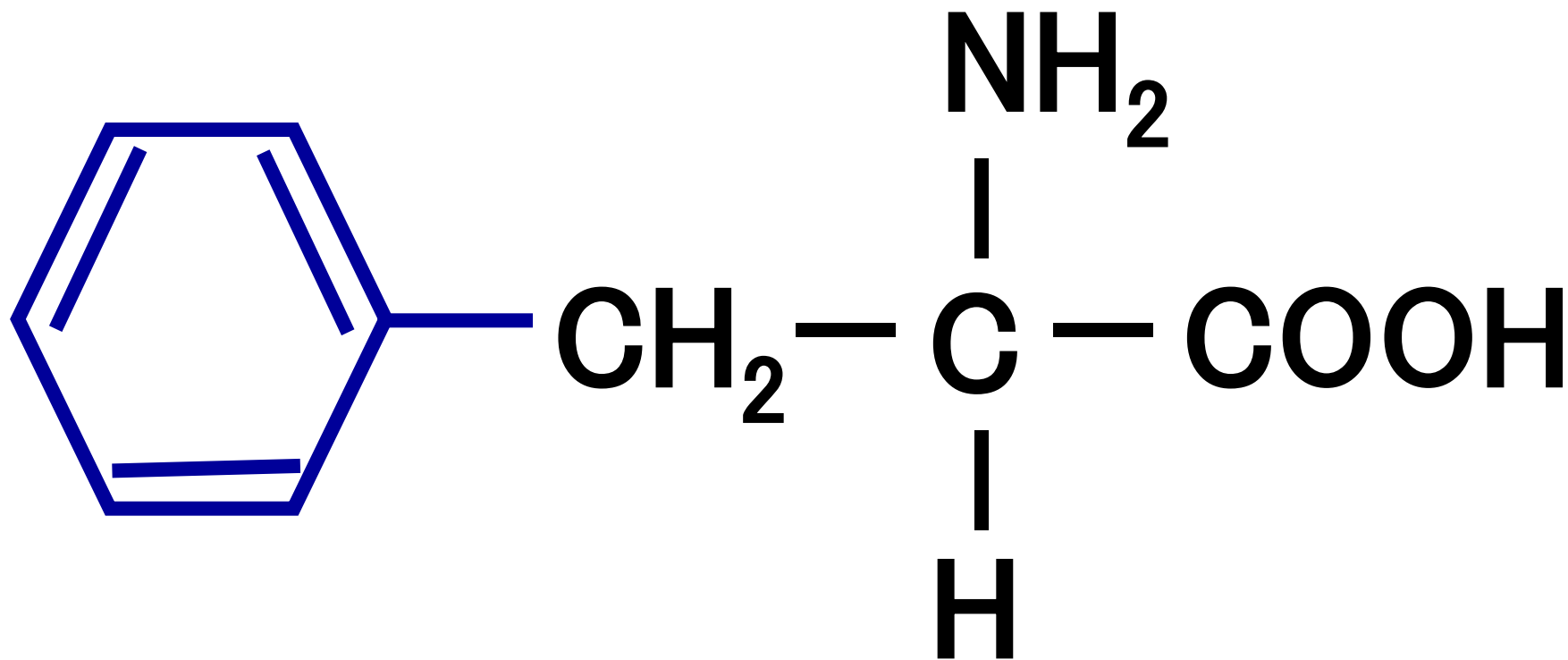
# Catecholamine



Catechol = *o*-dihydroxybenzene  
= 1,2-dihydroxybenzene

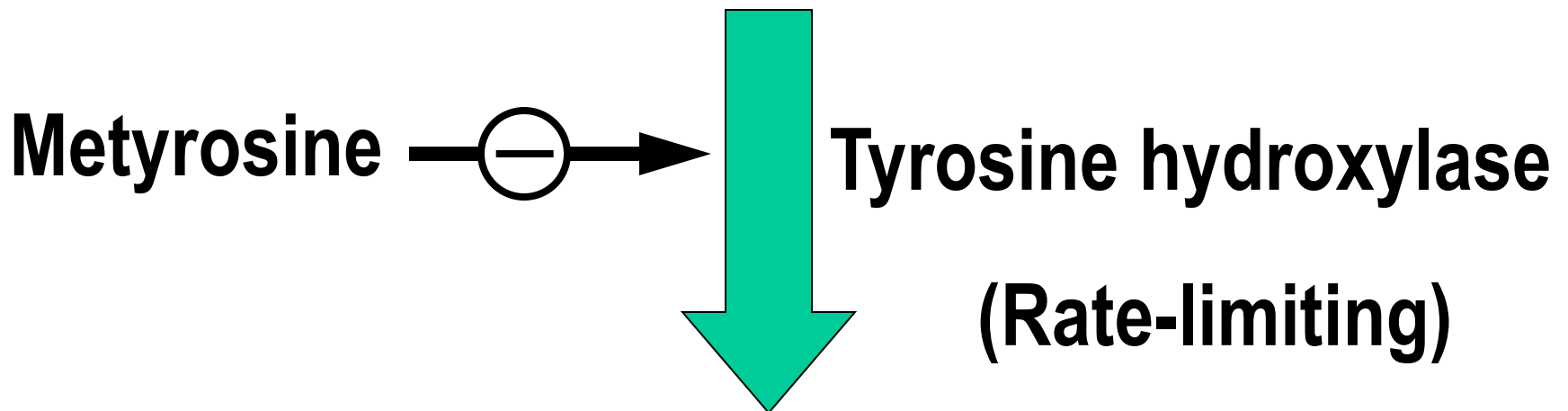
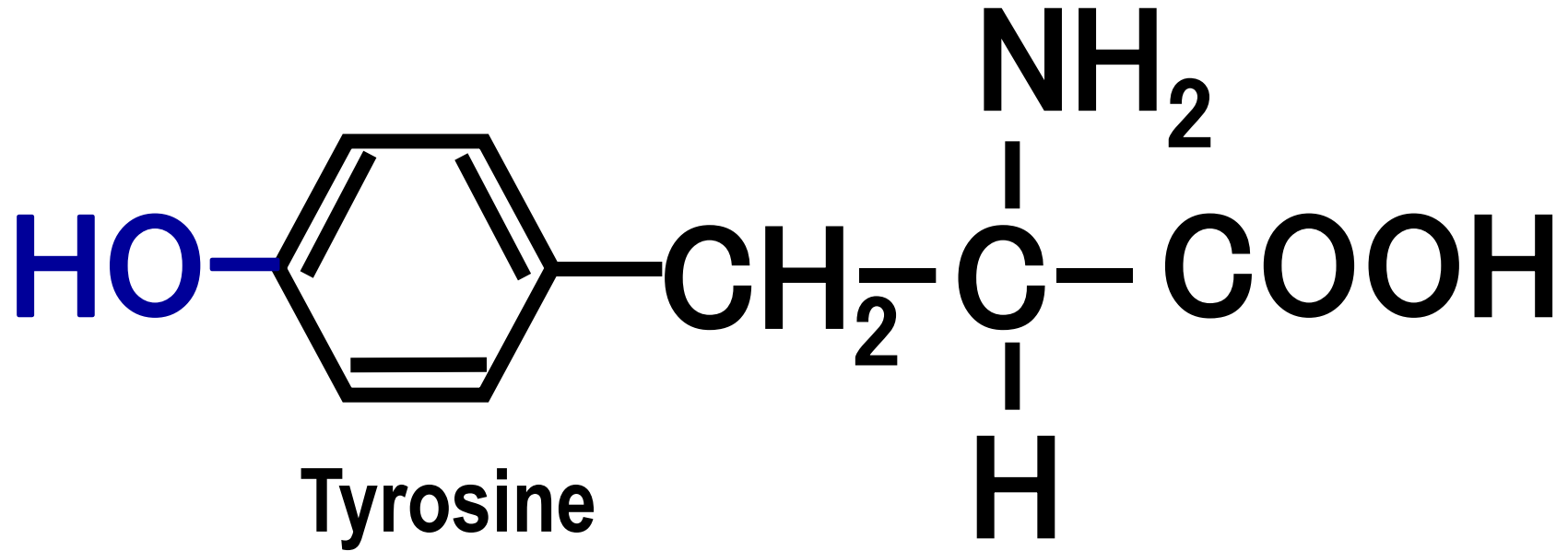


**Alanine**

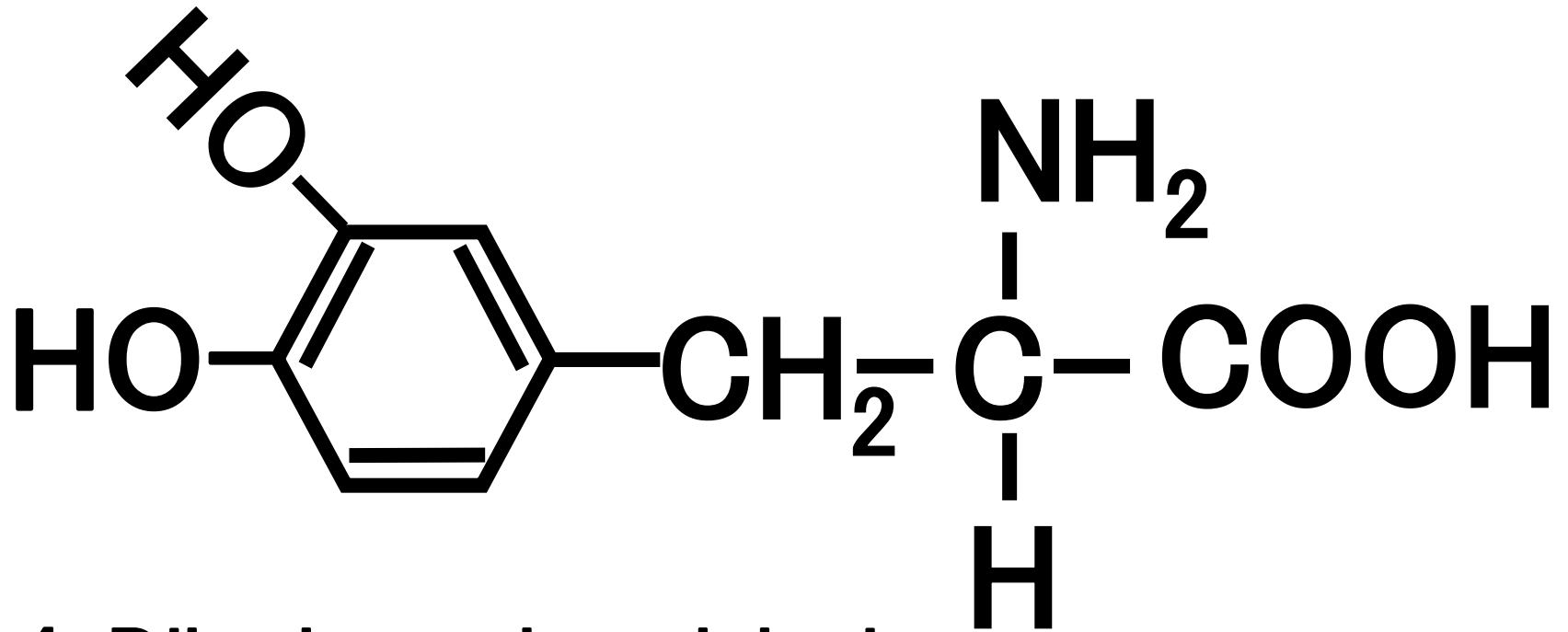


**Phenylalanine**

# カテコールアミン生合成 catecholamine synthesis

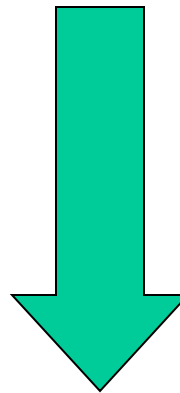


# カテコールアミン生合成 catecholamine synthesis



**3,4-Dihydroxyphenylalanine**

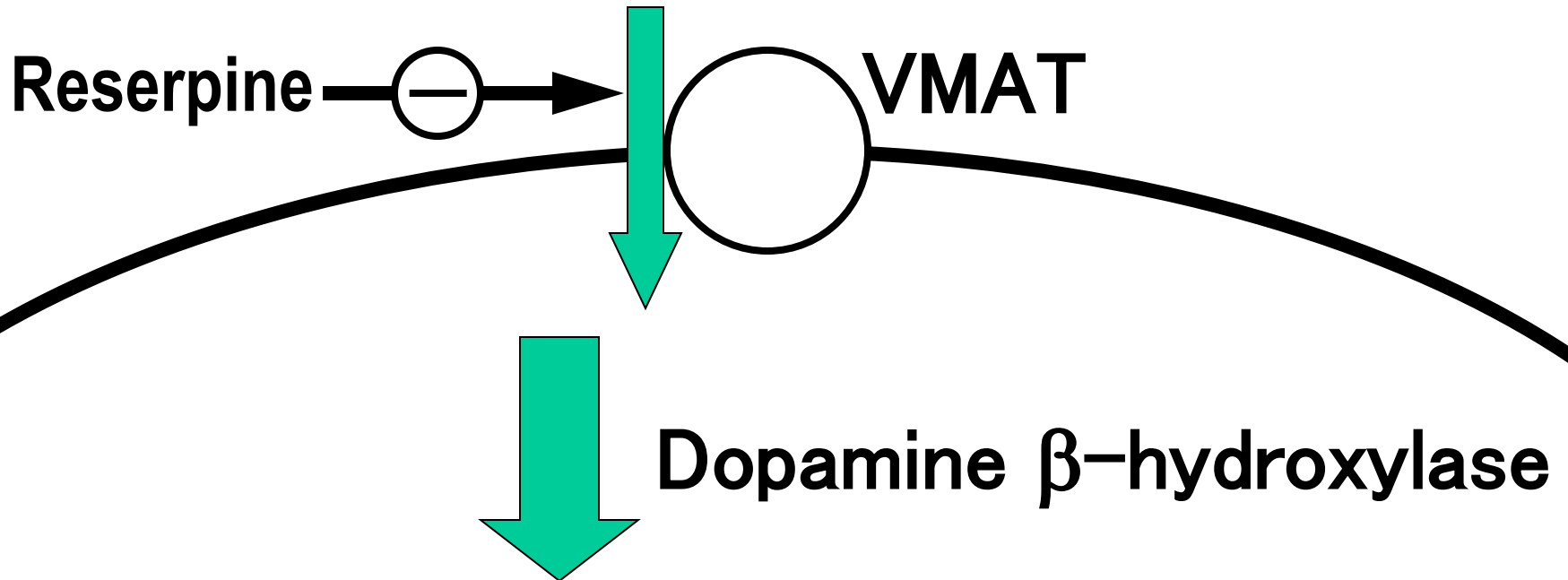
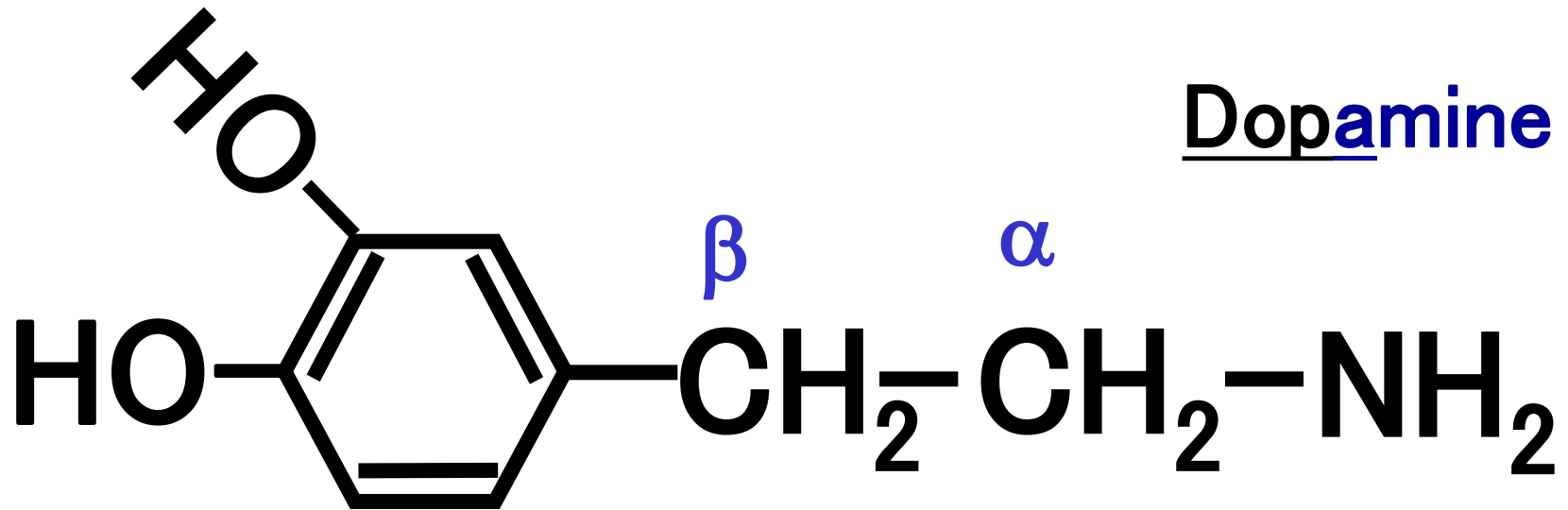
**= DOPA**



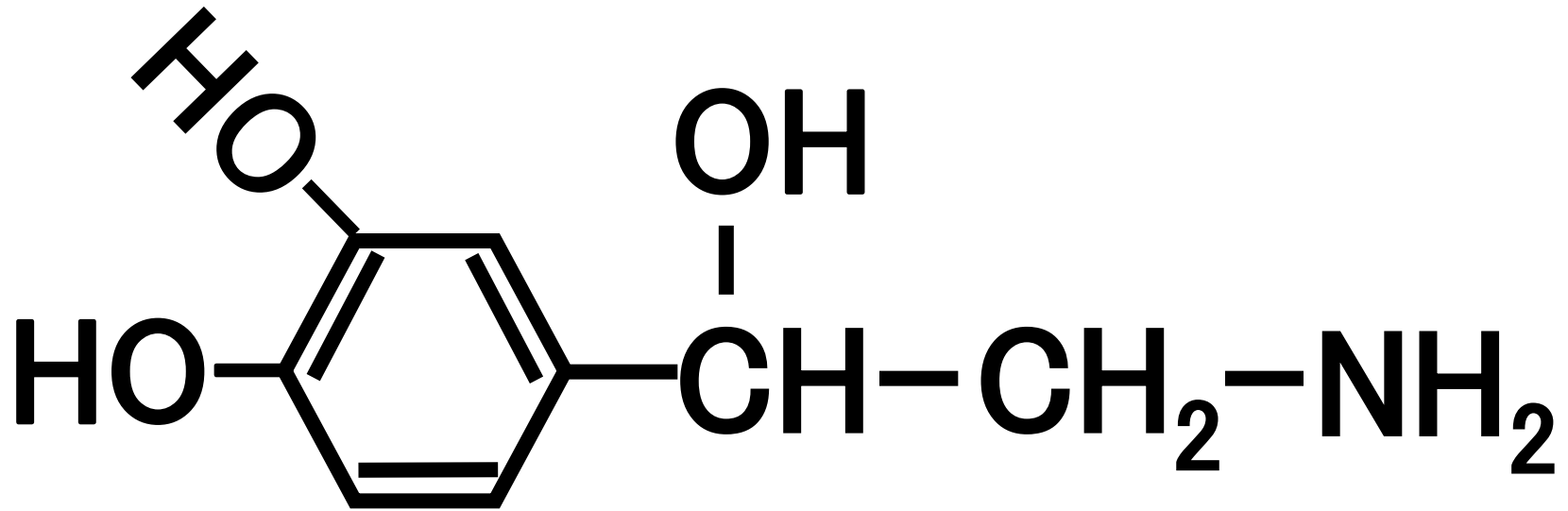
**DOPA decarboxylase**



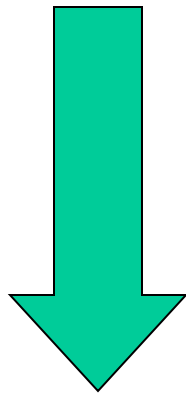
# カテコールアミン生合成 catecholamine synthesis



# カテコールアミン生合成 catecholamine synthesis

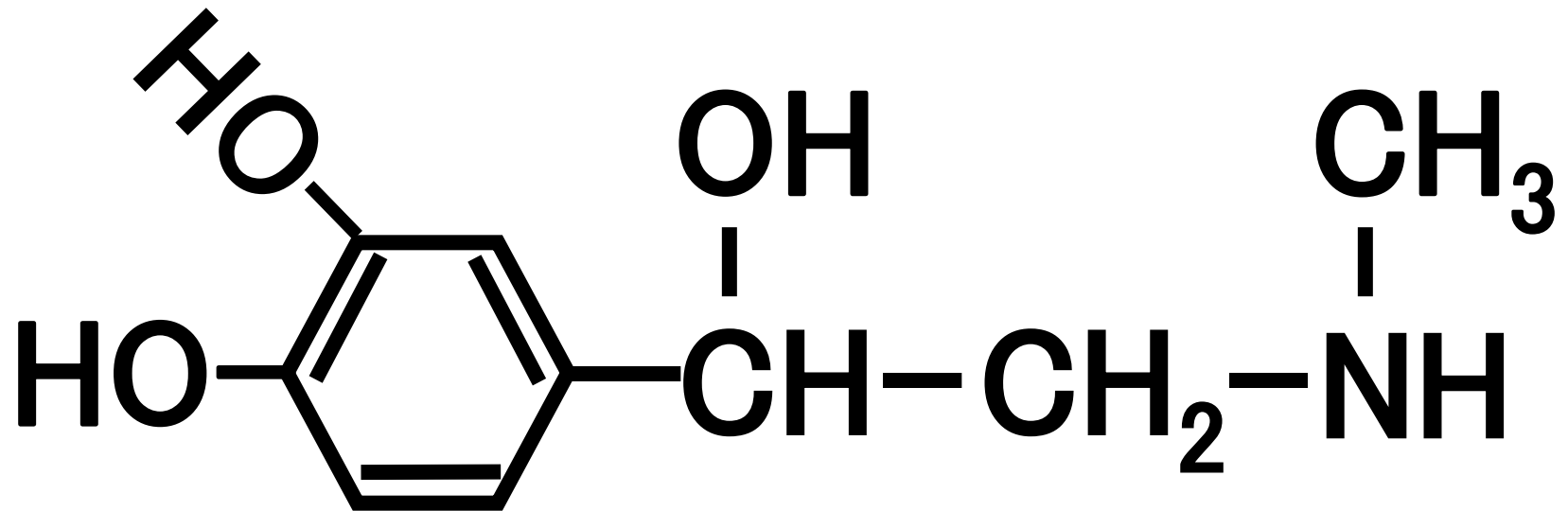


Noradrenaline (Norepinephrine)



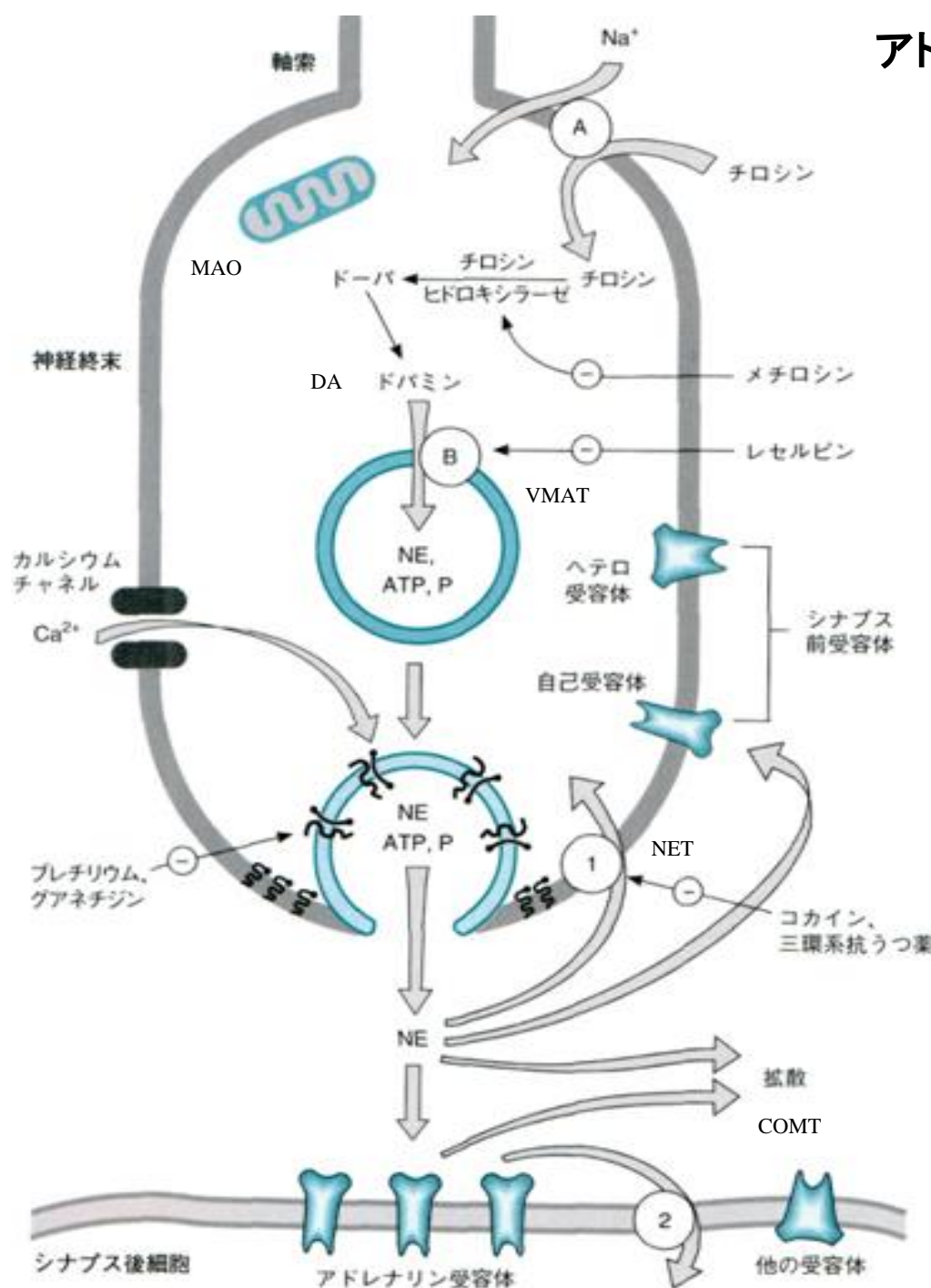
Phenylethanolamine-*N*-methyltransferase

# カテコールアミン生合成 catecholamine synthesis



Adrenaline (Epinephrine)

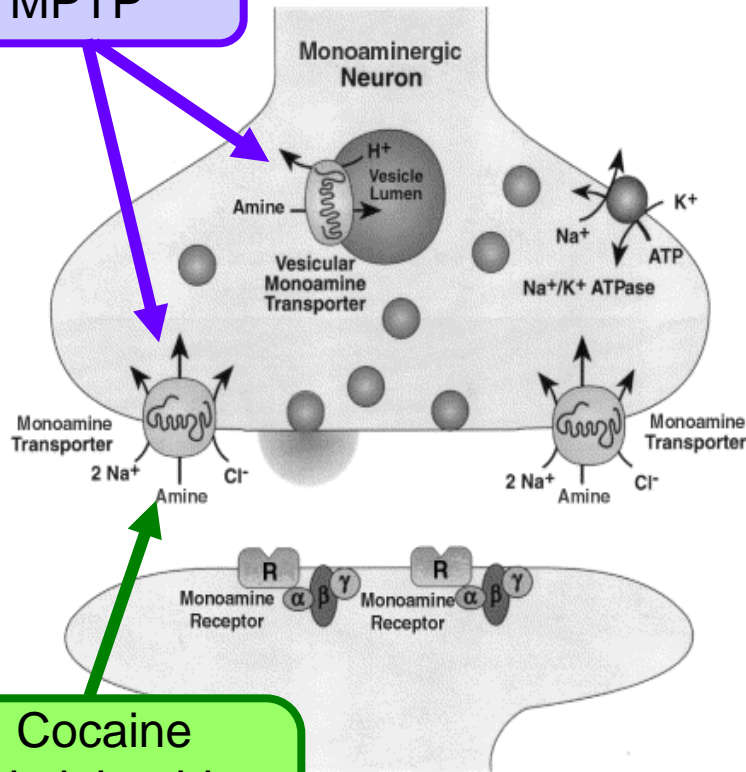
# アドレナリン作動性シナプスの模式図と薬剤



1. チロシンはNa依存性輸送体(A)によって神経終末に取り込まれる。
2. チロシンはドーパを経てドパミンに変換され、小胞 (vesicular) モノアミン輸送体 (B)(VMAT) によってシナプス小胞に輸送される **レセルピンで抑制**
3. ドパミンは小胞内でドパミンβヒドロキシラーゼによってノルアドレナリンに合成される
4. 活動電位が膜電位依存性Caチャネルを開口させ、細胞内Ca濃度が上昇し、伝達物質の放出が起こる
5. シナプス小胞膜と細胞膜が融合すると、ノルアドレナリンが放出される **グアネチジン等で抑制**
6. 放出後、ノルアドレナリンはシナプス間隙から拡散するか、ノルエピネフリン輸送体 (NET) により神経終末に取り込まれる (高親和性取り込み = uptake①、reuptake) **コカイン、三環系抗うつ薬で抑制**
7. 放出されたノルアドレナリンはシナプス後細胞内にも取り込まれる (低親和性取り込み = uptake②)
8. ノルアドレナリンの開口放出を抑制する自己受容体やヘテロ受容体などのシナプス前受容体も神経終末に存在する
9. 神経終末に取り込まれたノルアドレナリンは VMAT によってシナプス小胞に再度、貯蔵される
10. シナプス小胞に取り込まれなかったノルアドレナリンはミトコンドリアのモノアミンオキシダーゼ (MAO) によって代謝される **MAO阻害薬で抑制**
11. 神経終末に取り込まれなかったノルアドレナリンは、主に組織中のカテコール-O-メチルトランスフェラーゼ (COMT) によって代謝、不活性化される

覚せい剤や抗うつ剤の標的分子である細胞膜および中枢性シナプス小胞モノアミン輸送体はモノアミン神経伝達に重要な役割を果たす

Amphetamine  
MPTP



Miller et al. Mol Brain Res 2001

Cocaine  
Methylphenidate  
Antidepressant

Solute carrier family

## SLC18 transporter gene family

シナプス小胞モノアミントランスポーター：  
DA, NE, 5-HT、ヒスタミンすべてを基質とする単一のタンパク質

神経終末内のシナプス小胞膜に存在し、細胞質で合成されたモノアミンをH<sup>+</sup>依存性にシナプス小胞に貯蔵する膜タンパク質

VMAT1は主に副腎、VMAT2は主に中枢神経系に発現

## SLC6 transporter gene family

細胞膜モノアミントランスポーター：

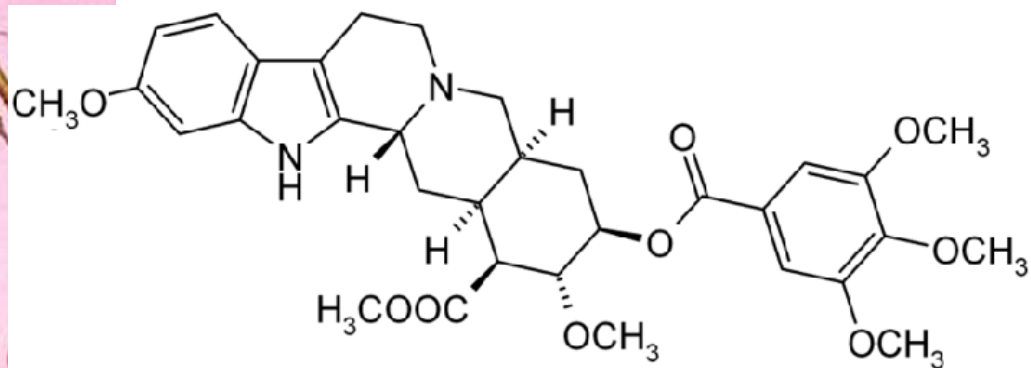
Na<sup>+</sup>/Cl<sup>-</sup>依存性にモノアミンを神経終末内に取り込む

モノアミン受容体は多数のサブタイプが存在するが、細胞膜モノアミントランスポーターは各モノアミンに一種類しかないことから、モノアミン神経伝達の制御には極めて重要な役割を果たす<sup>12</sup>



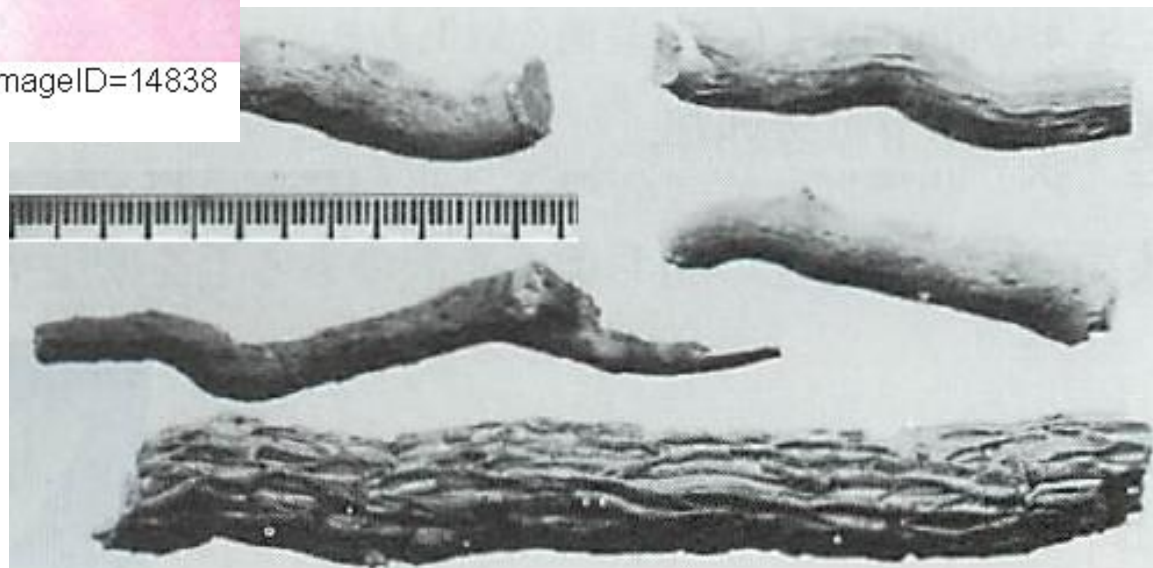
*Rauwolfia Radix*

Reserpine



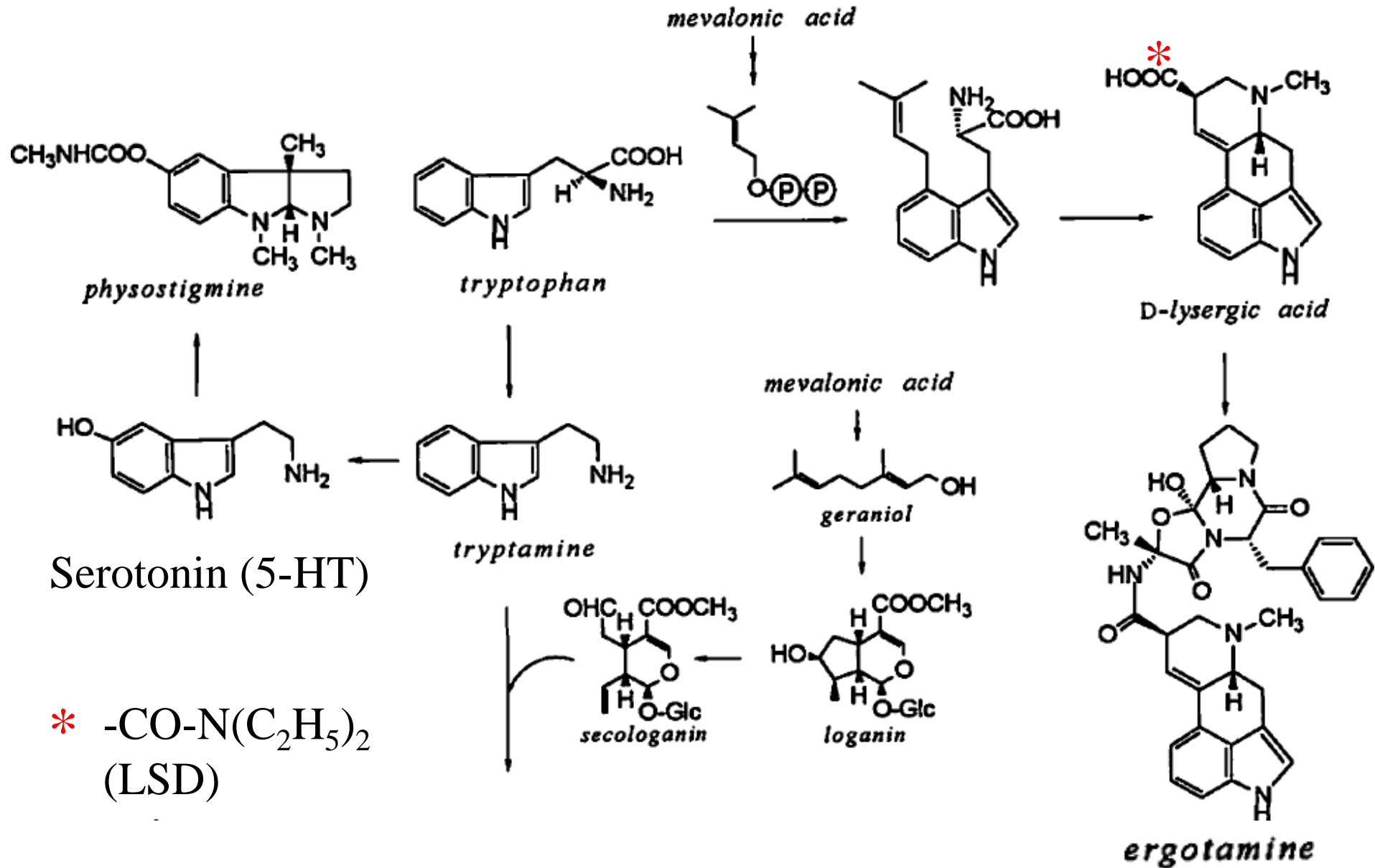
インドールアルカロイド

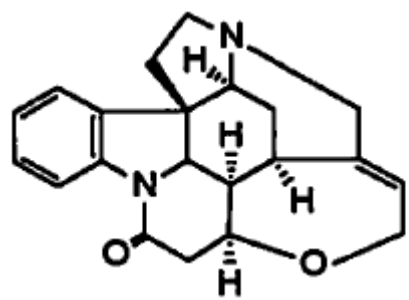
<http://photos.merineews.com/newPhotoLanding.jsp?imageID=14838>



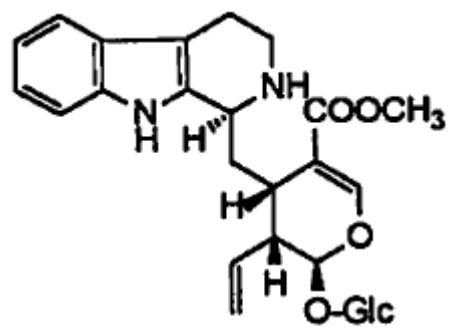
印度蛇木, Indian Snake Root *Rauwolfia serpentina* Benth. 根

# インドールアルカロイドの生合成

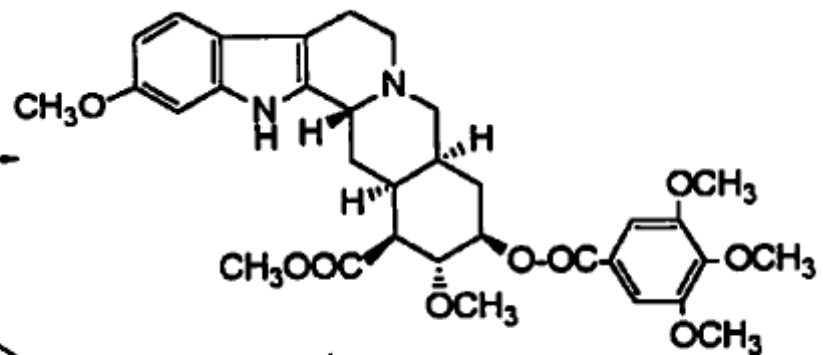




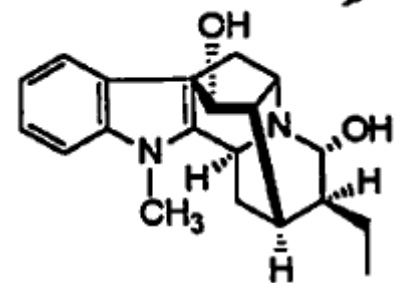
*strychnine*



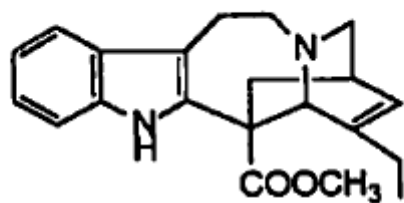
*strictosidine*



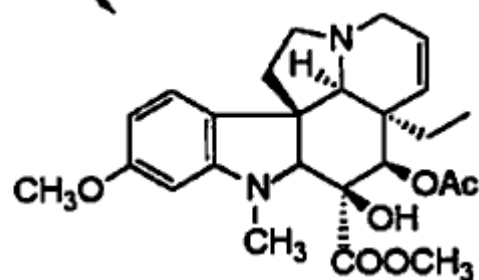
*reserpine*



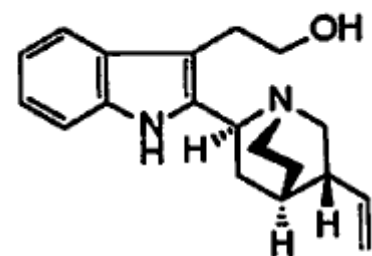
*ajmaline*



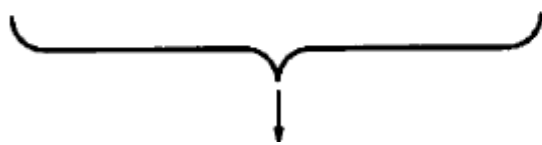
*catharanthine*



*vindoline*



*cinchonamine*





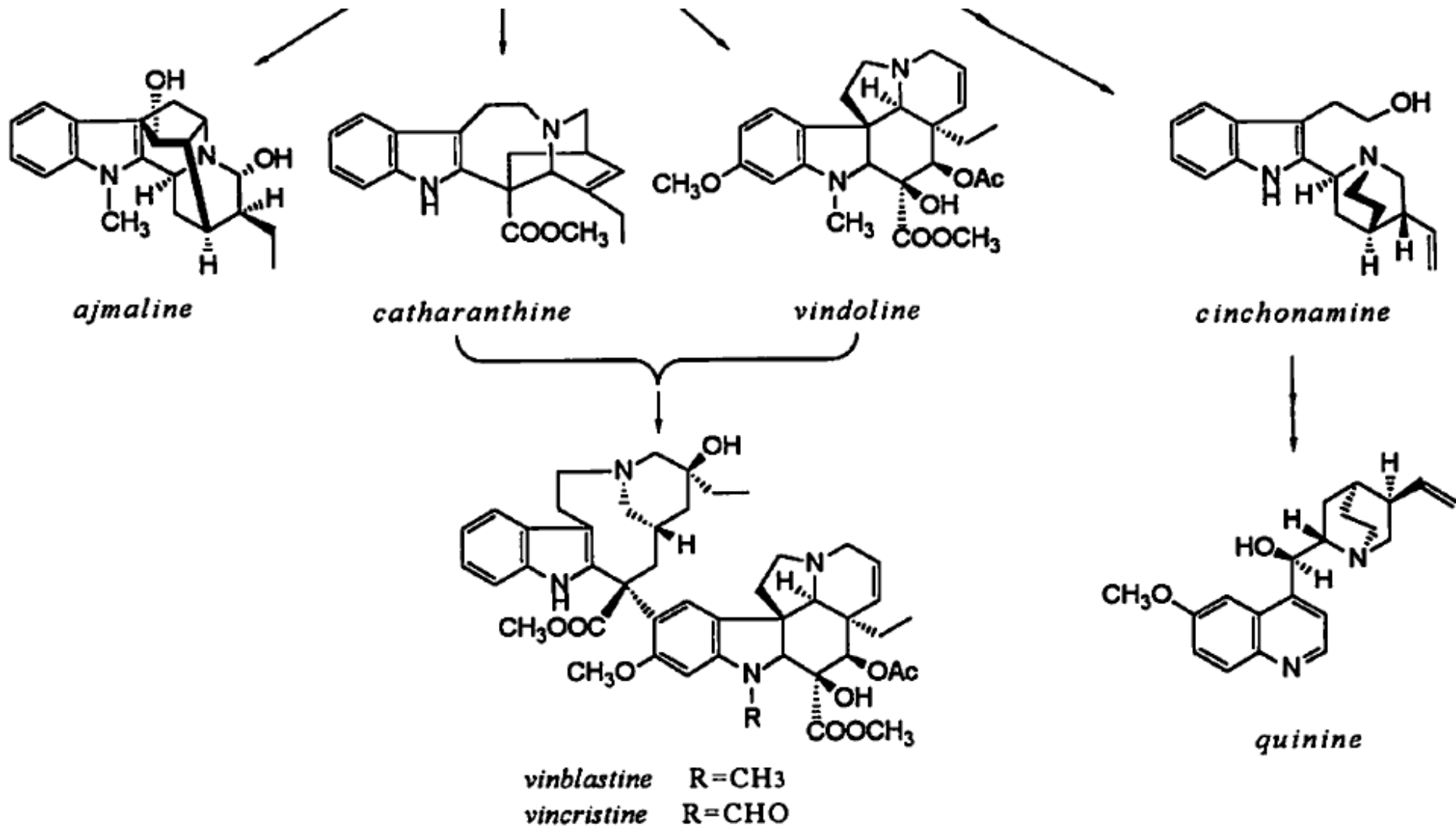


図 3.24 tryptophan 由来のアルカロイド (インドールアルカロイド) の生合成

# Termination of action

- **Reuptake by NET (~85%)**
- **Diffusion**
- Autoreceptor
- MAO: **Monoamine oxydase**
- COMT: **Catechol O-methyltransferase**

# カテコールアミンの代謝

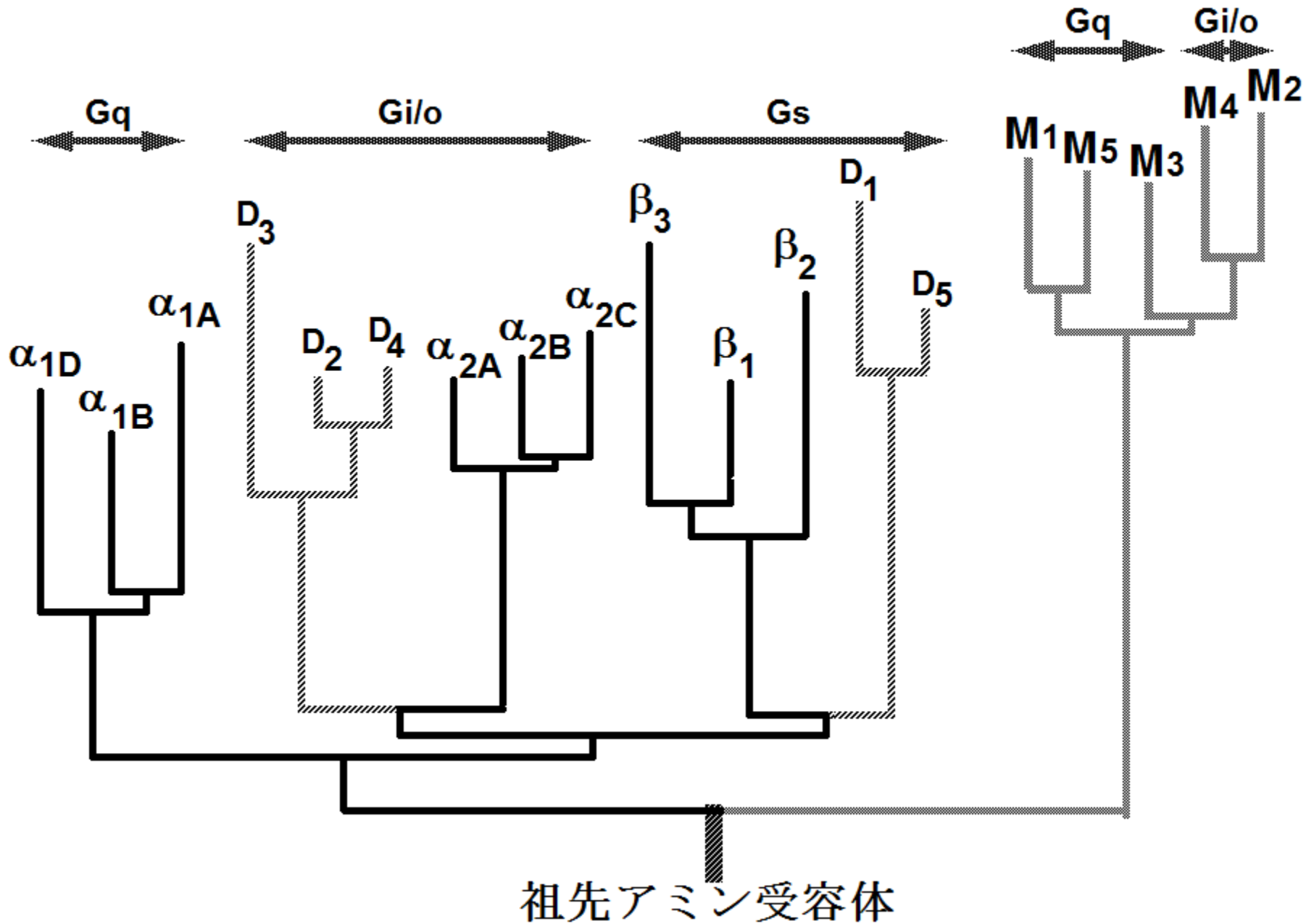
- Catechol-*O*-methyltransferase (COMT)
  - 循環血中のカテコールアミンの代謝（主に肝臓）
- Monoamine oxydase (MAO)
  - ドパミン, ノルアドレナリン, アドレナリン(カテコールアミン)やセロトニンの酸化的不活性化
  - ミトコンドリアの外膜
  - 神経終末でのカテコールアミンの代謝
- 血中・尿中代謝産物; 褐色細胞腫の診断

Catecholamine receptors  
カテコールアミン受容体

Adrenergic receptors  
アドレナリン受容体

Dopaminergic receptors  
ドパミン受容体

# カテコールアミン受容体の系統樹



# ベラドンナアルカロイド

Belladonna (イタリア語) = beautiful lady.

瞳孔括約筋  
ムスカリン受容体  
を遮断すると？

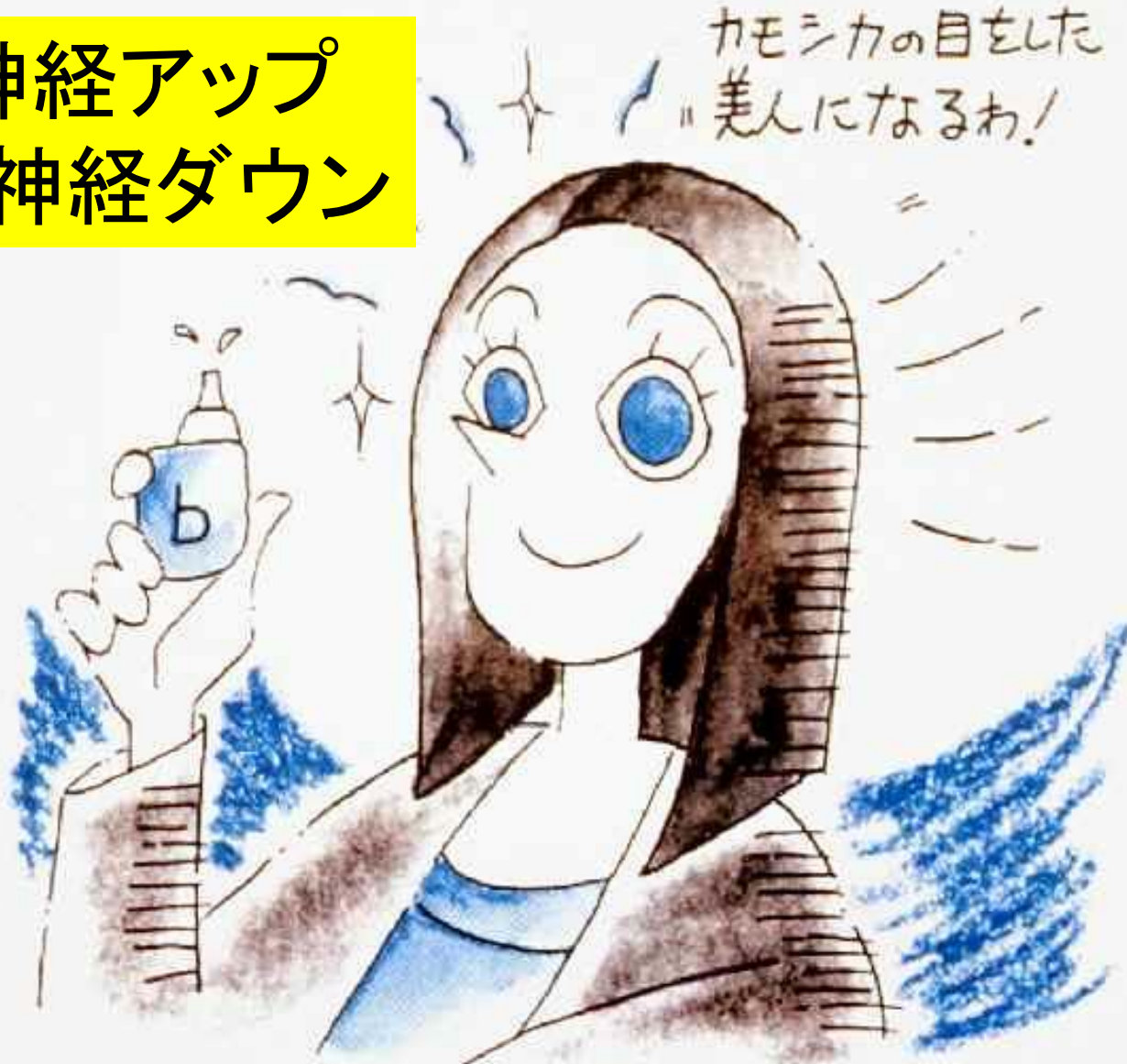
点眼剤を用いて



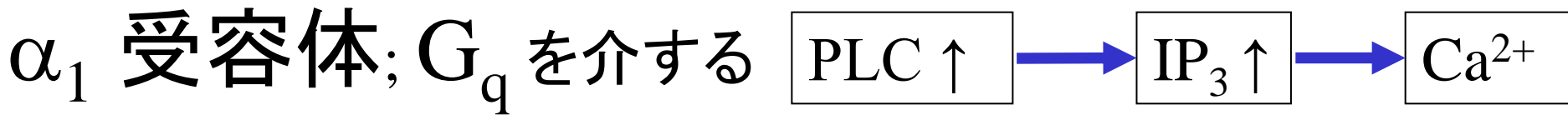
# ベラドンナアルカロイド

Belladonna (イタリア語) = beautiful lady.

交感神経アップ  
副交感神経ダウン



縮瞳  
↓  
散瞳

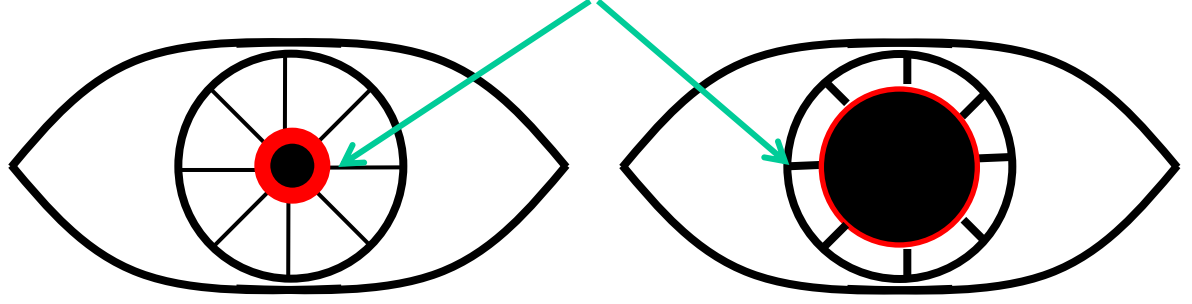


• 血管平滑筋収縮 血管抵抗上昇 血圧上昇

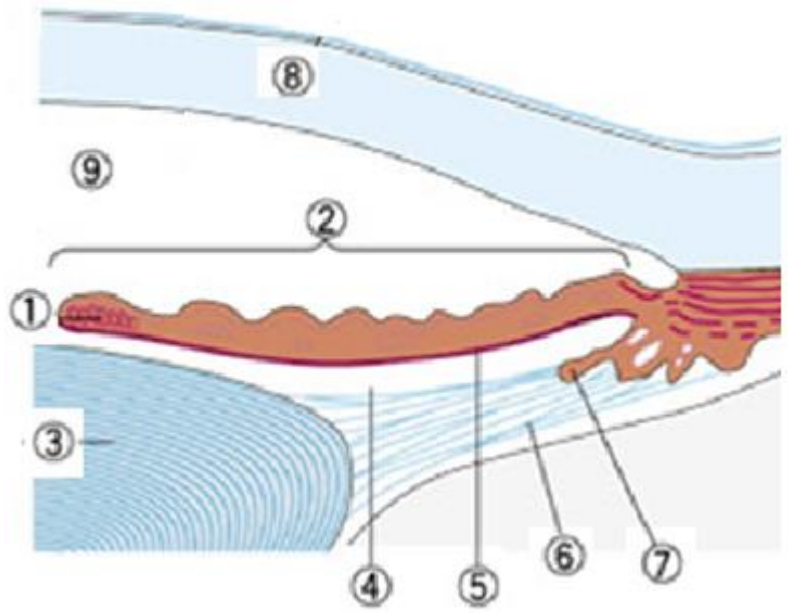
• 内尿道括約筋収縮

• 散瞳mydriasis

瞳孔散大筋 dilator pupillae muscle



- ① 瞳孔括約筋 (縮瞳),
- ② 虹彩,
- ③ 水晶体,
- ④ 後眼房,
- ⑤ 瞳孔散大筋,
- ⑥ 毛様体小帯,
- ⑦ 毛様体突起,
- ⑧ 角膜,
- ⑨ 前眼房

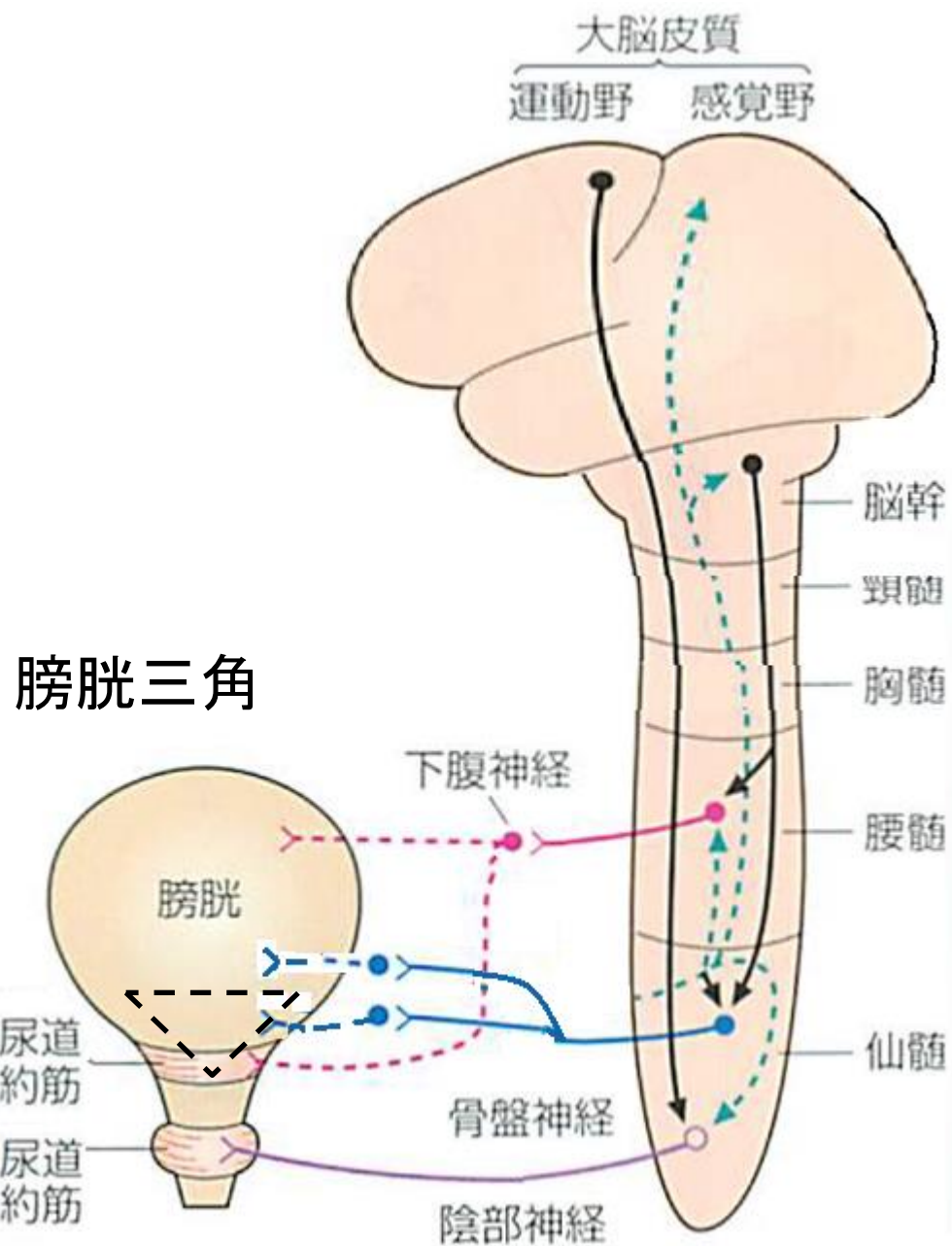
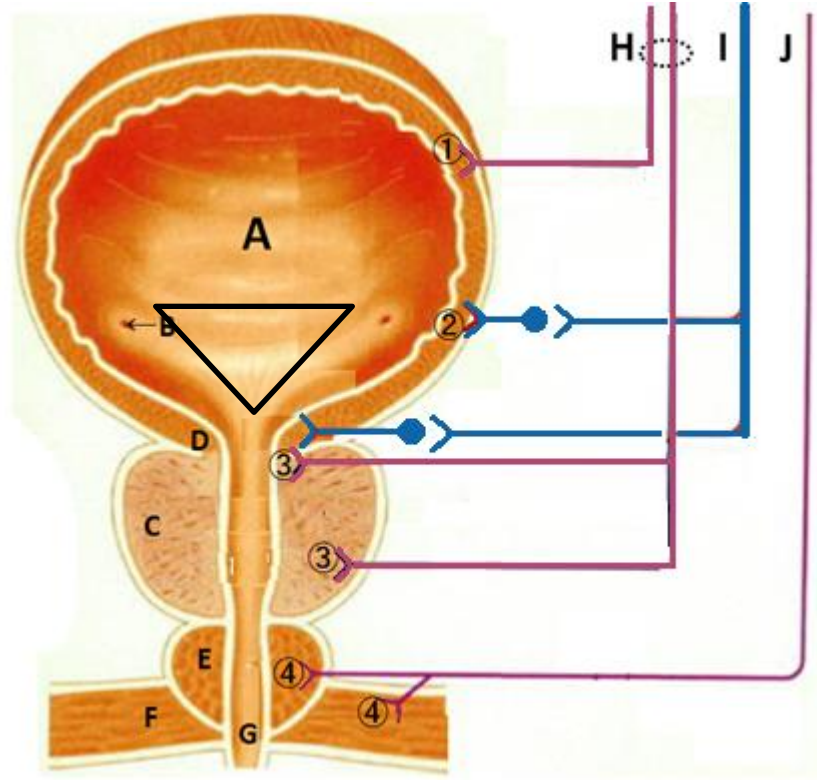




# 5. 前立腺肥大症、過活動膀胱

# 排尿反射の神経回路

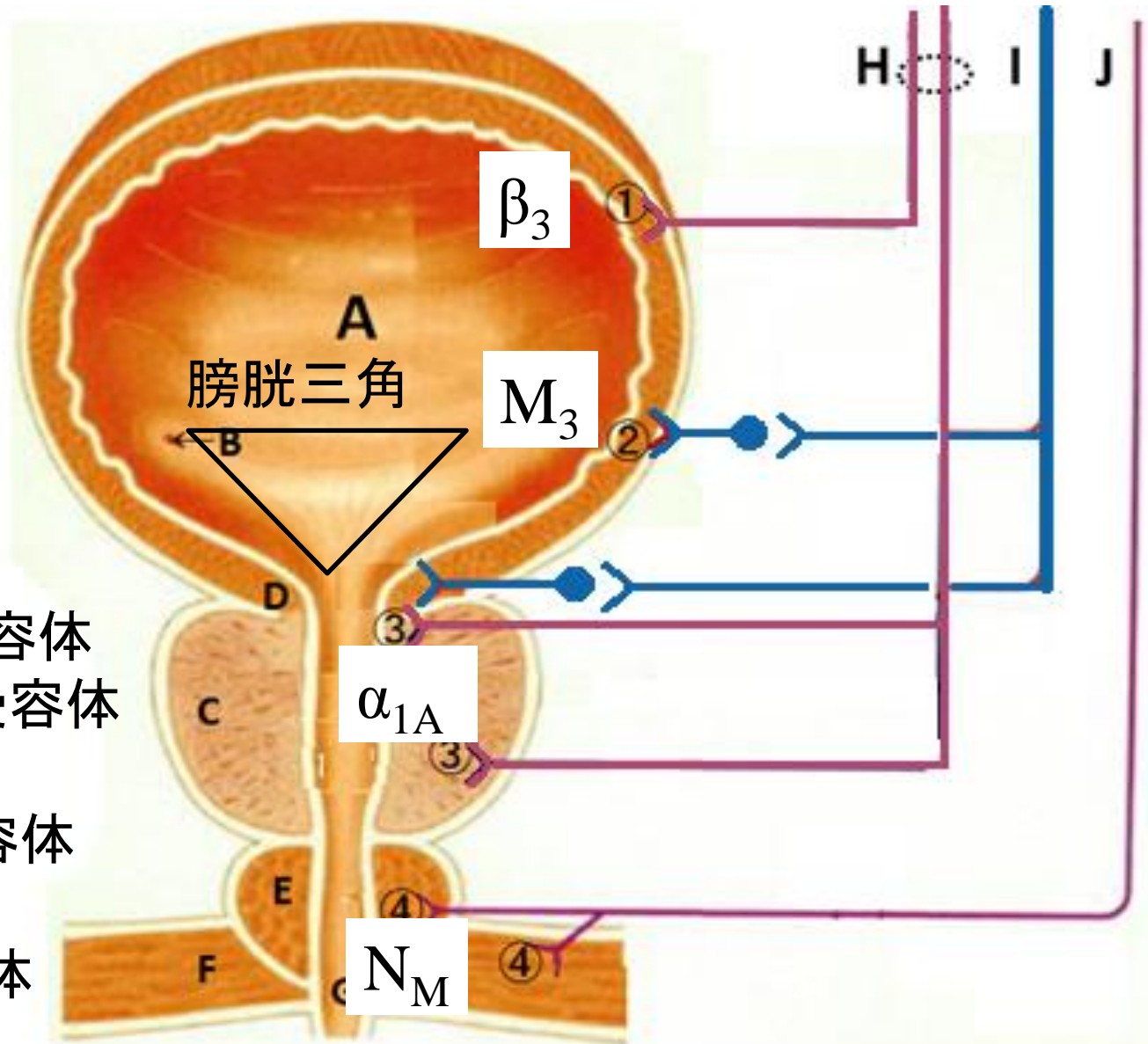
- A: 膀胱
- B: 尿管
- C: 前立腺
- F: 会陰筋
- G: 尿道
- D: 内尿道括約筋
- E: 外尿道括約筋
- H: 下腹神経(交感神経)
- I: 骨盤神経(副交感神経)
- J: 陰部神経(運動神経)



# 5. 前立腺肥大症、過活動膀胱

- A: 膀胱
- B: 尿管
- C: 前立腺
- D: 内尿道括約筋
- E: 外尿道括約筋
- F: 会陰筋
- G: 尿道

- H: 下腹神経(交感神経)
- I: 骨盤神経(副交感神経)
- J: 陰部神経(運動神経)



## 蓄尿

- ① アドレナリン  $\beta_3$  受容体
- ③ アドレナリン  $\alpha_{1A}$  受容体

## 排尿

- ② ムスカリン  $M_3$  受容体

## 意志的蓄尿

- ④ ニコチン  $N_M$  受容体

表 10-2 膀胱の神経支配と受容体

	交感神経		副交感神経	
	効果	受容体	効果	受容体
排尿筋 (膀胱壁)	弛緩	$\beta_2$ ( $\beta_3^*$ )	収縮	M <sub>3</sub>
膀胱括約筋 および膀胱三角	収縮	$\alpha_1$ <sub>A</sub>	弛緩	M <sub>3</sub> **

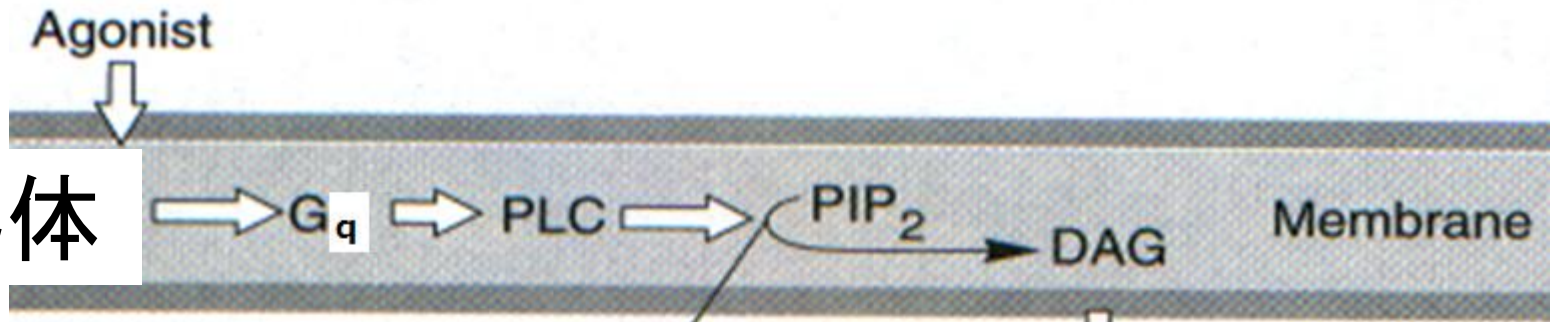
\* 最近ヒトでは  $\beta_3$  受容体が優位 dominant である

\*\* 一酸化窒素NOによる弛緩もある。

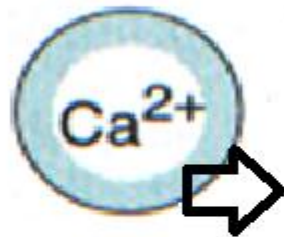
過活動膀胱治療薬として、ミラベグロン（ベタニス錠）登場。  
 $\beta_3$  受容体刺激薬（アゴニスト）、積極的弛緩、排尿活動維持。



# イノシトールリン酸-Ca<sup>2+</sup>シグナル



ER, SR  
Ca 貯蔵部位



$[Ca^{2+}]_i$

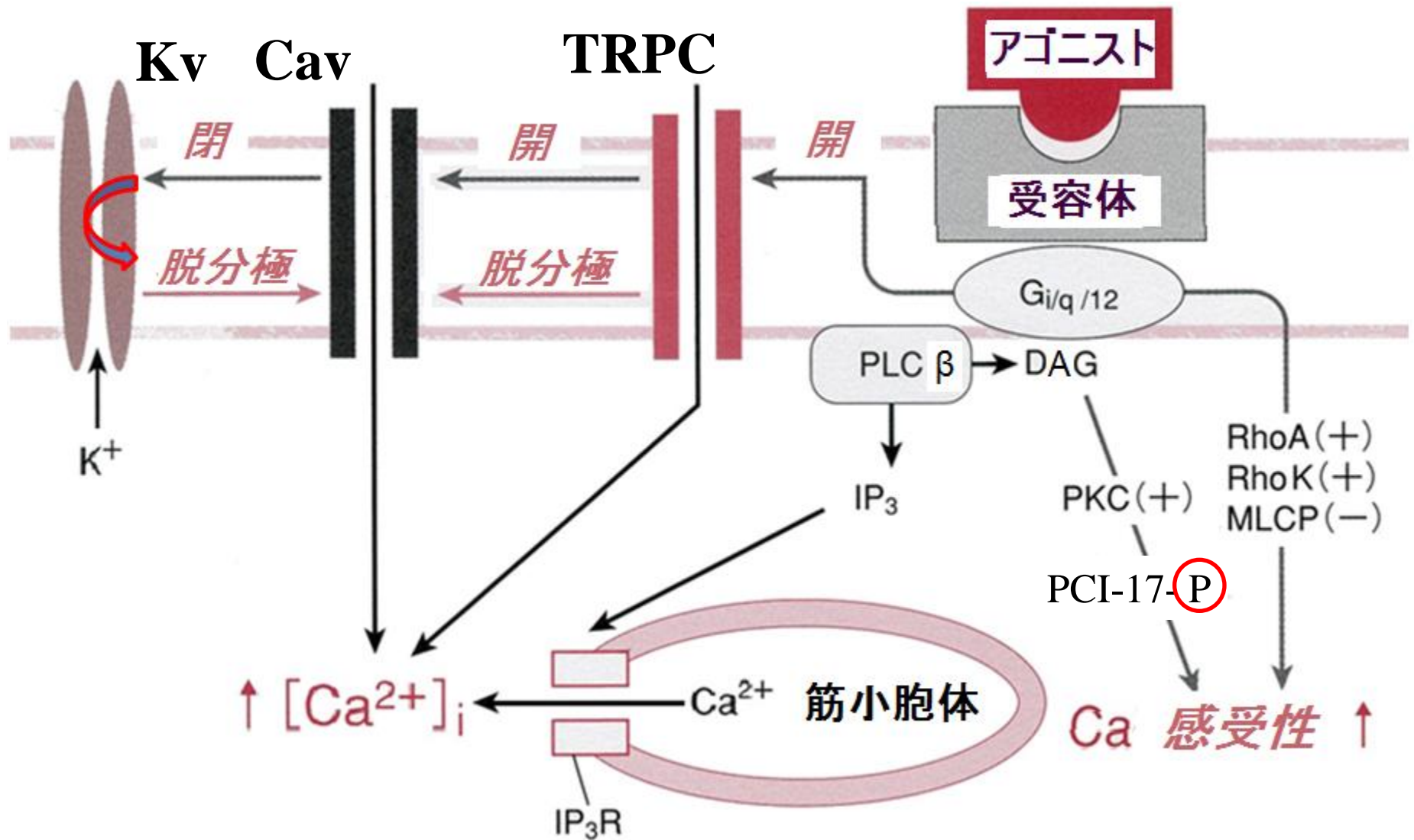
CaM

E

CaM-E\*

Response

# 血管平滑筋アゴニスト収縮機序 p. 51



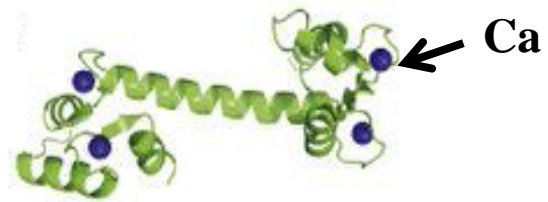
p50<sup>B</sup>

血管平滑筋



4Ca<sup>2+</sup> + カルモジュリン

カルモジュリン-Ca<sub>4</sub>

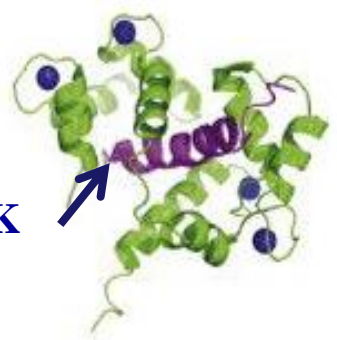


MLCK (活性)

MLCK (不活性)

MLCK-(P) (不活性)

MLCK



ATP

ADP

A キナーゼ

ミオシン-LC

ミオシン-LC-(P)

PKC

収縮  
Ca感受性 ↑

PCI-17-(P)

ホスファターゼ

RhoK

G キナーゼ

カルボニン

アクチン+ミオシン

アクチン-ミオシン

PKC

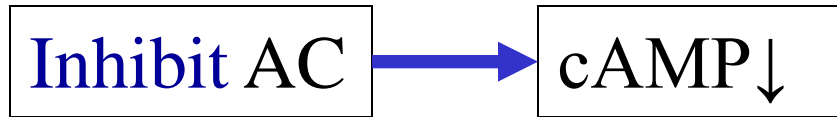
カルデスモン

収縮

カルボニン-(P)

弛緩

$\alpha_2$  受容体;  $G_i$  を介する



Activate  $K^+$  channel

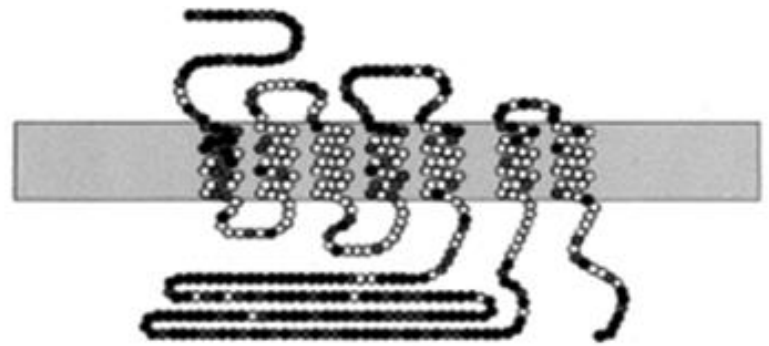
Inhibit  $Ca^{2+}$  channel

神経伝達物質の放出抑制  
参照、情報伝達機構

# α受容体 サブタイプ



**α1A**   **α1B**   **α1D**



**α2A**   **α2B**   **α2C**

**G proteins**

G<sub>q/11</sub>

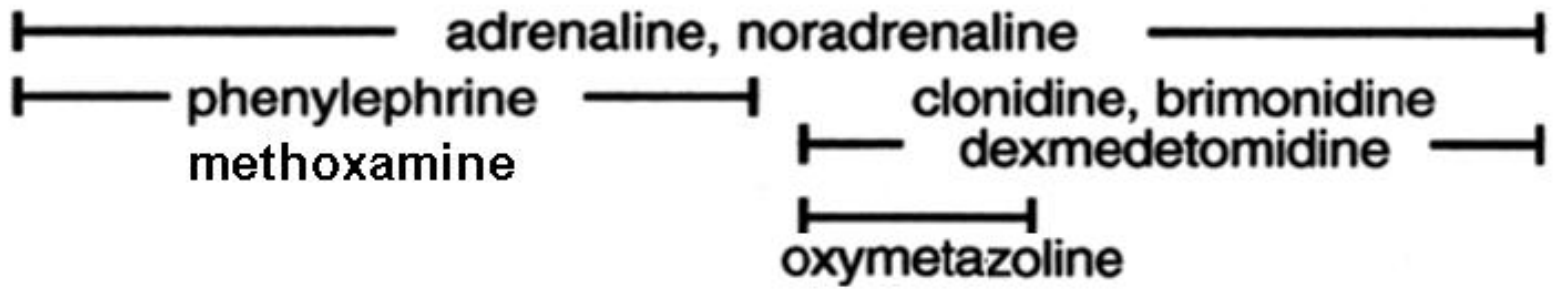
G<sub>i/o</sub>

**Second messenger**

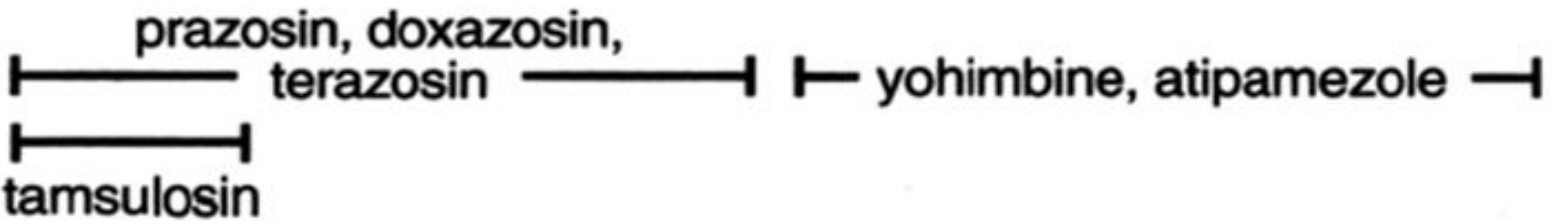
PLC↑, Ca<sup>2+</sup>↑, PLA<sub>2</sub>↑, MAPK↑

adenylyl cyclase↓, PLC<sub>β2</sub>↑, GIRK↑, N-type Ca<sup>2+</sup>↓, MAPK↑

**Agonist**

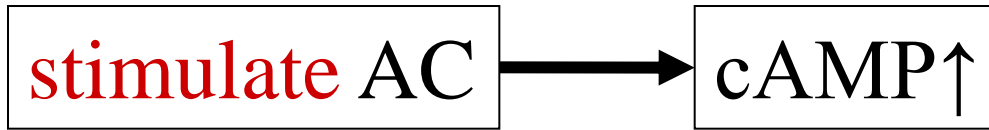


**Antagonist**



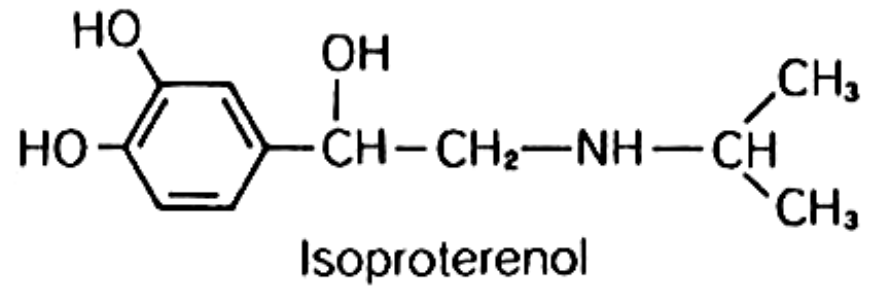
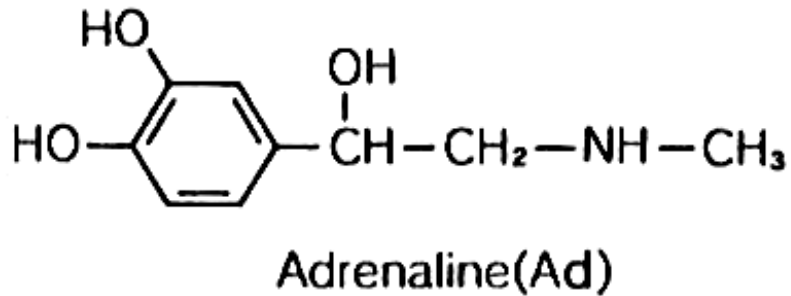
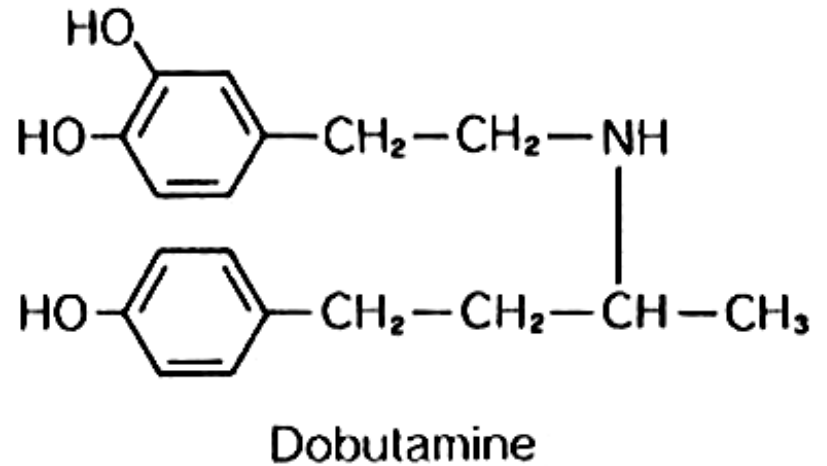
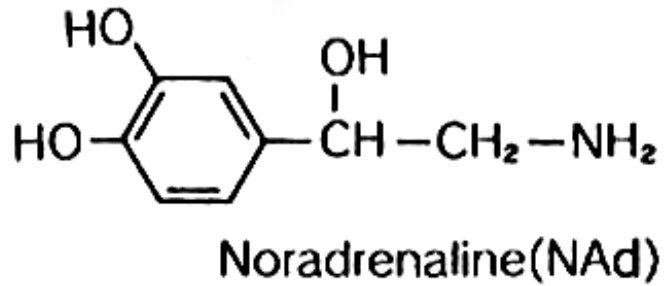
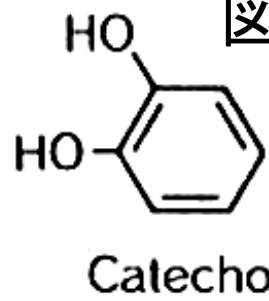
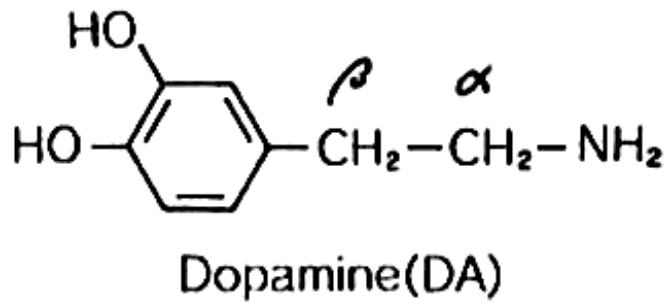


$\beta_1 / \beta_2 / \beta_3$  受容体;  $G_s$  を介する



- 心臓; 心拍数↑、房室伝動速度↑、収縮力↑、弛緩速度↑  
AキナーゼによるCaチャンネル開口 ( $\beta_1$ )
- 平滑筋; 弛緩 (気道、消化管、子宮、血管、膀胱体部\*)  
Aキナーゼによるミオシン軽鎖キナーゼ不活化 ( $\beta_2, * \beta_3$ )
- 脂肪組織; 脂肪分解促進 ( $\beta_3$ )  
Aキナーゼによるホルモン感受性リパーゼの活性化

図3-8 カテコールアミン



# アドレナリン受容体のおもな存在場所と 各アドレナリン作動薬の作用

受容体	$\alpha_1$	$\beta_1$	$\beta_2$	
受容体存在器官	末梢血管	心臓	末梢動脈	気管支
受容体刺激作用	収縮	心拍数増加、 収縮力増強	拡張	拡張

アドレナリン

ノルアドレナリン

イソプロテレノール

ドブタミン

ドパミン

フェニレフリン  
メキシサミン

<平滑筋収縮>

<腎動脈D<sub>1</sub>受容体、拡張>

# 心筋の交感神経作用 心拍出量を増加させる。

- 陽性変力作用
- 陽性変時作用
- 陽性変伝導作用
- しなやかに(弛緩促進作用)

機序  $\beta 1$ 受容体 (Gs) 刺激

アデニール酸シクラーゼ活性

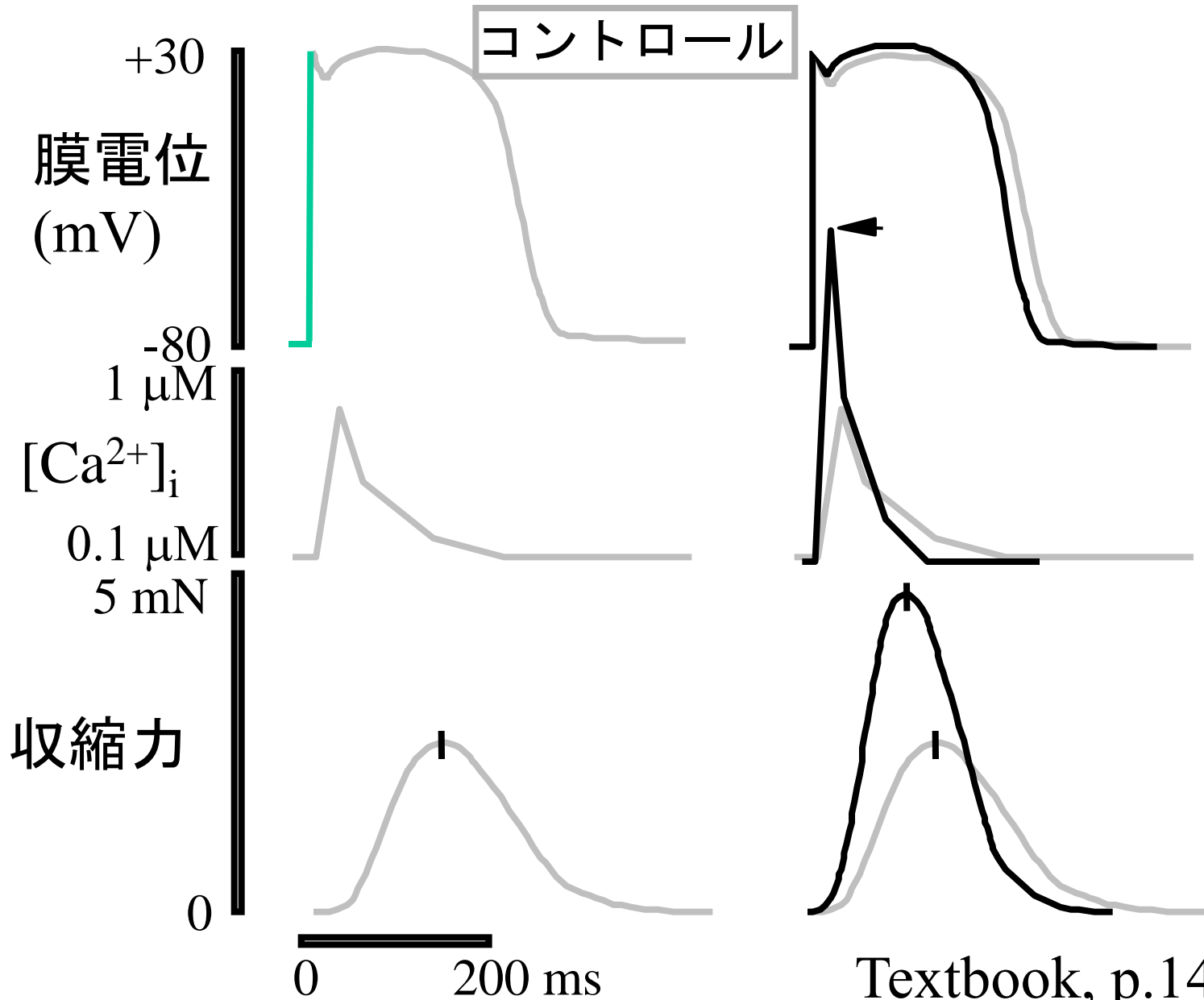
サイクリックAMP(cAMP)増加

Aキナーゼ活性化

機能タンパク質( $\text{Ca}^{2+}$ チャネル)リン酸化

$\text{Ca}^{2+}$ チャネル開、 $\text{Ca}^{2+}$ 電流増加

# アドレナリン(右)の心室筋作用

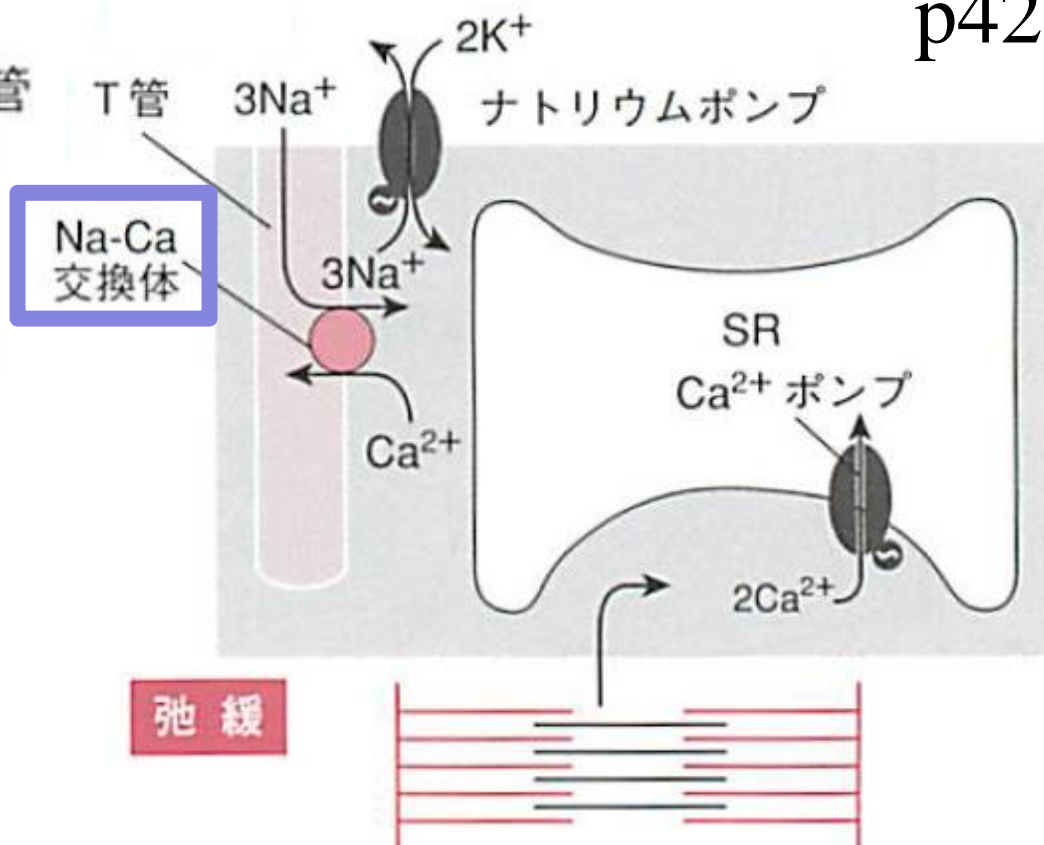
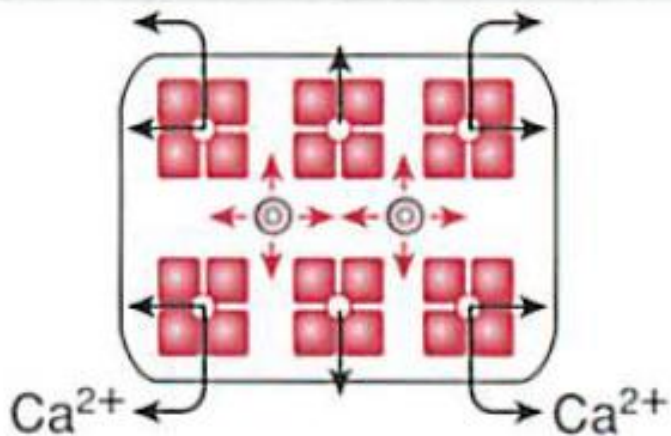
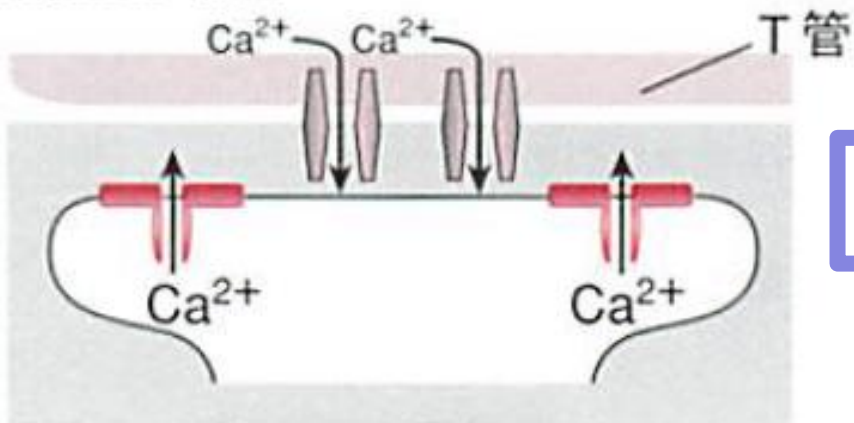


# 心筋

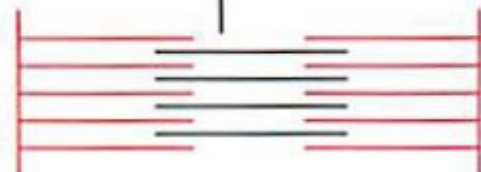
毎回の拍動で流入する $\text{Ca}^{2+}$ は弛緩期に排出される

p42

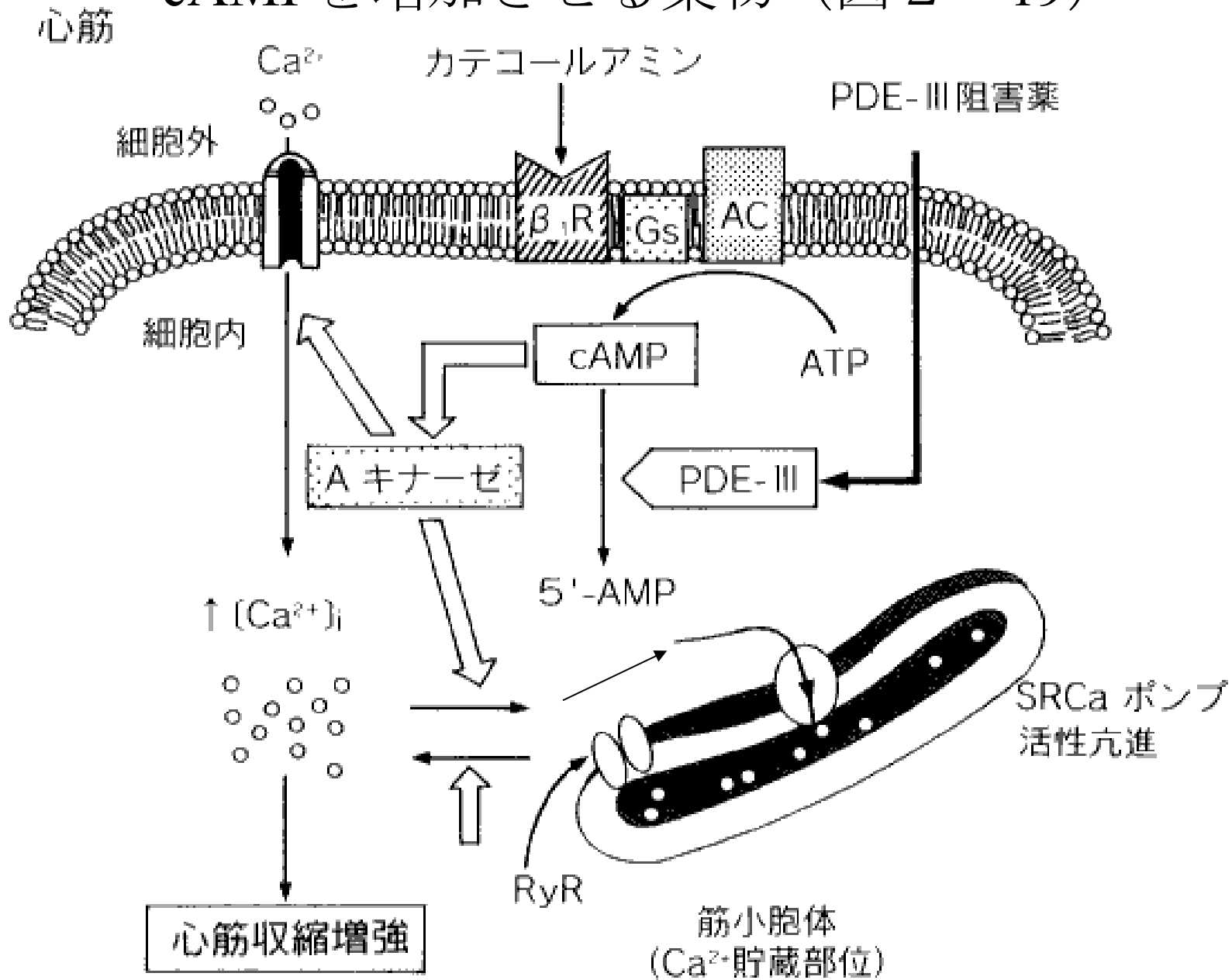
DHP 受容体を通じての  $\text{Ca}^{2+}$  流入による  $\text{Ca}^{2+}$  誘発性  $\text{Ca}^{2+}$  放出



弛緩



# cAMPを増加させる薬物 (図2-19)



p50

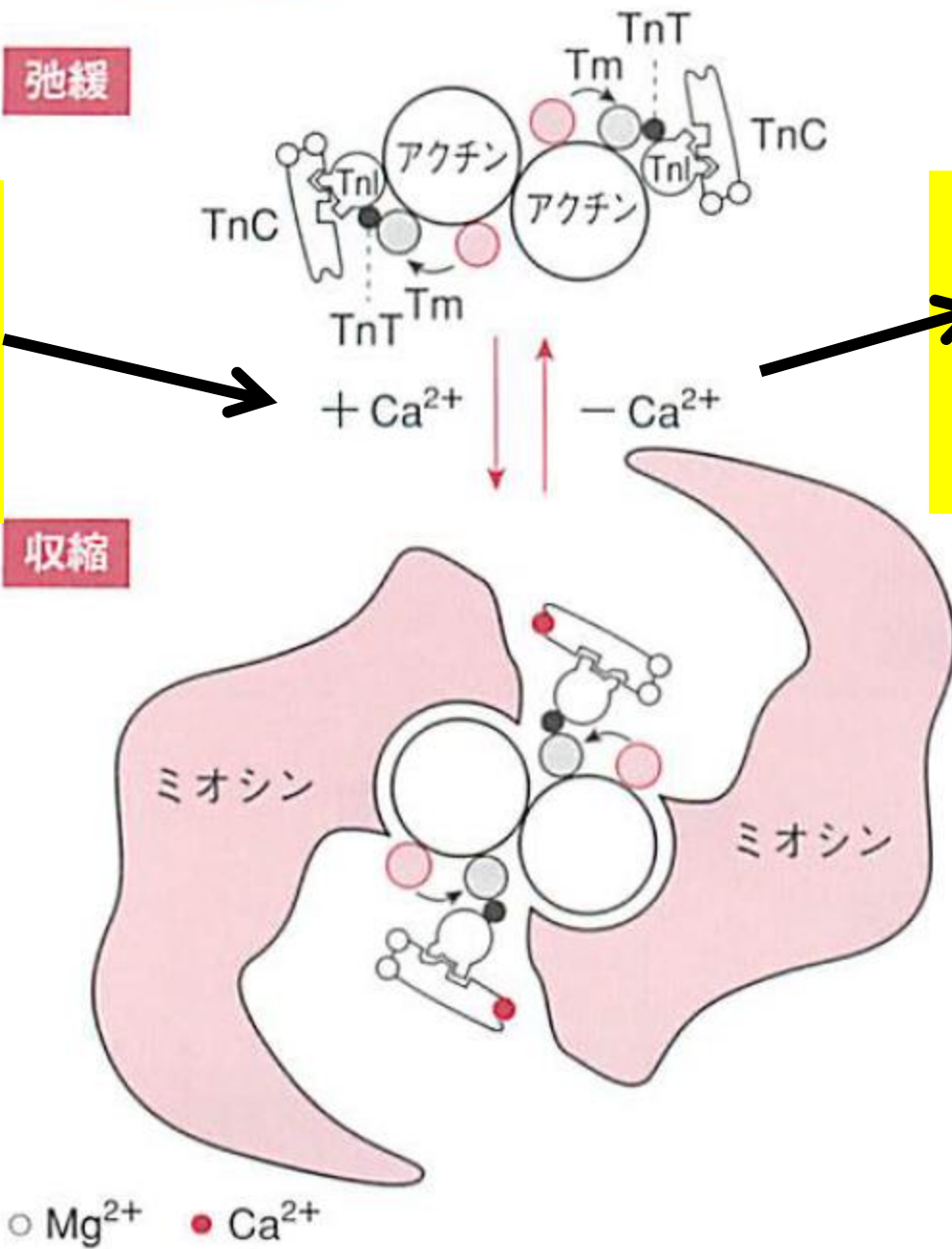
A 心筋

弛緩

収縮

流入Ca<sup>2+</sup>  
+  
SRからの  
遊離Ca<sup>2+</sup>

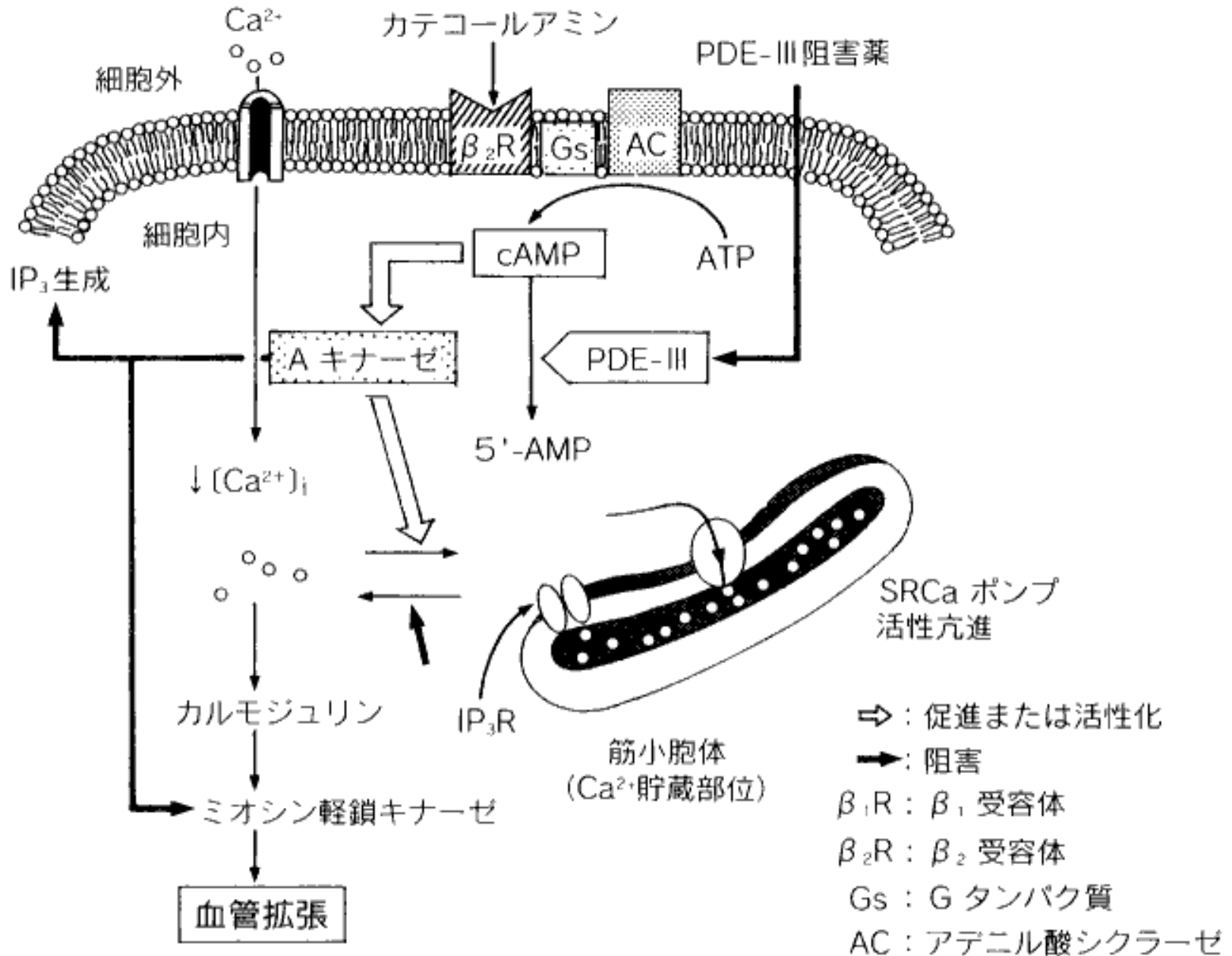
流出Ca<sup>2+</sup>  
+  
SRへの  
取込Ca<sup>2+</sup>



○ Mg<sup>2+</sup> ● Ca<sup>2+</sup>



# 血管平滑筋 cAMPを増加させる薬物 (図2-19)



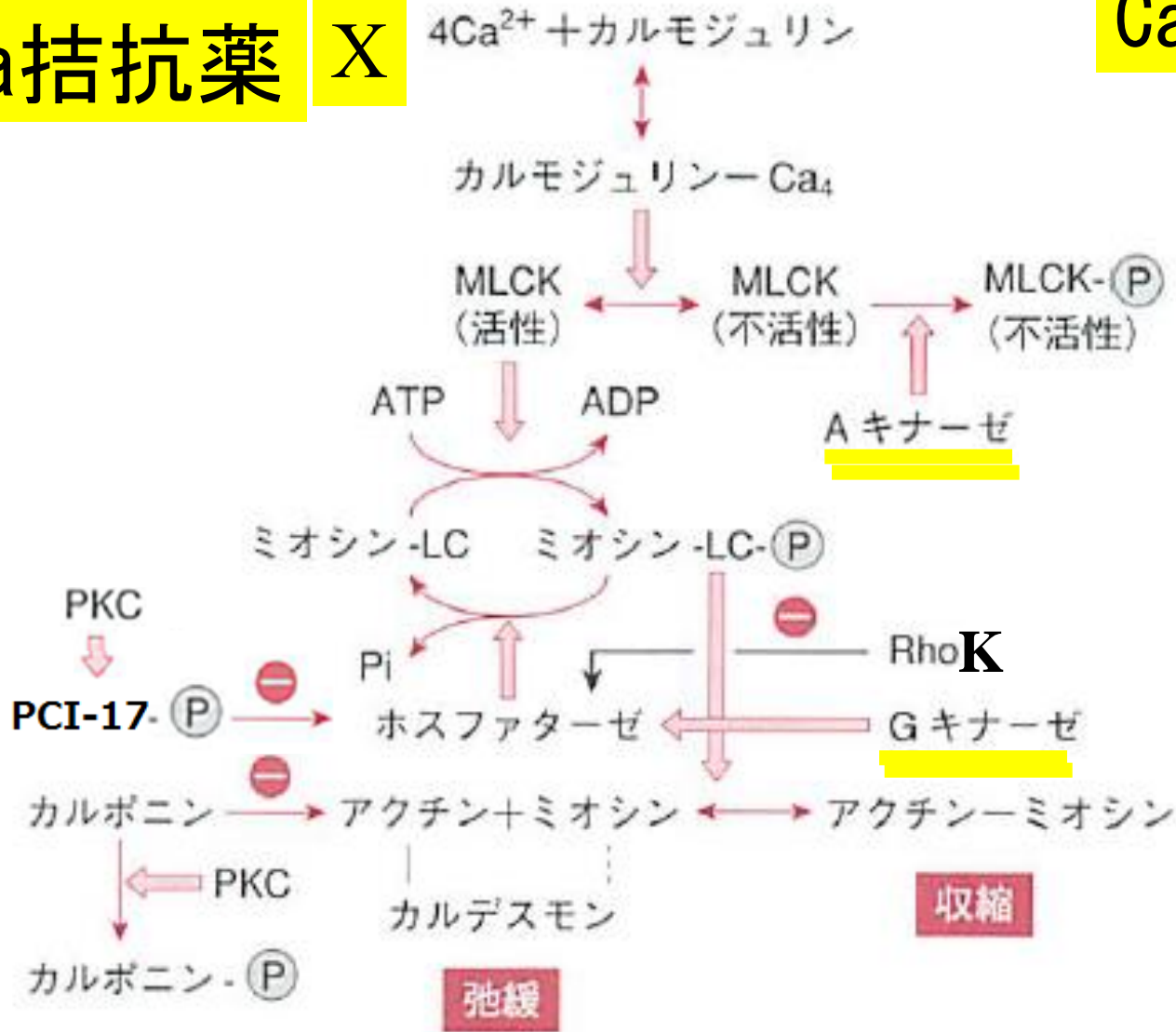
p50

B

血管平滑筋

弛緩  
Ca感受性 ↓

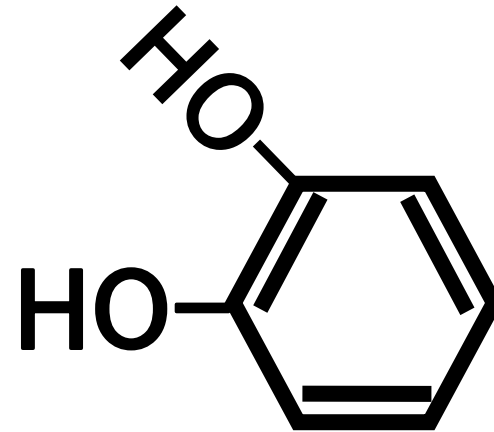
Ca拮抗薬 X



# Sympathomimetics アドレナリン作動薬

## Catecholamine

- 効力が大きい
- 作用時間が短い
- 経口投与できない
- CNSへ移行しない



## Non-catecholamine

- 作用時間が長い
- 経口投与可能

# 間接作用型によるNAd (NE)放出

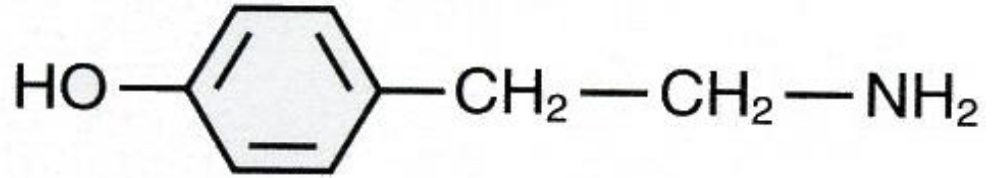
- 細胞外カルシウムイオンを必要としない
- D $\beta$ Hの放出はない

⇒開口放出ではない

## “Facilitated exchange diffusion”

- NETによって取り込まれ、細胞内でNAdと置き換わって、NAdが細胞外へ汲み出される
- 小胞への取り込みをNAdと競合する

# Tyramine

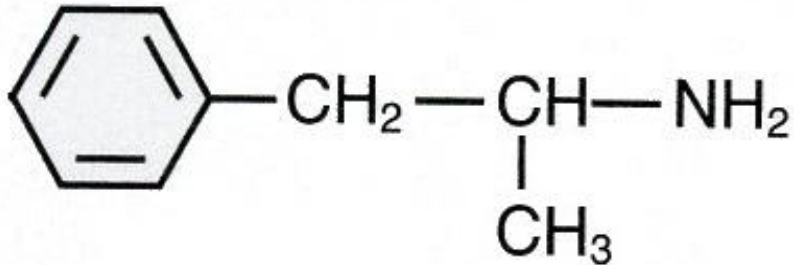


チラミン

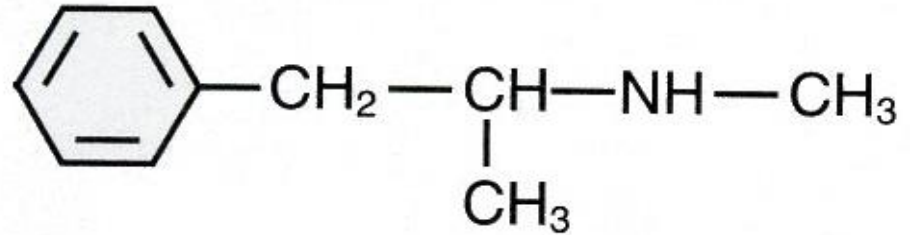
- 間接作用型アドレナリン作動薬
- チーズ, ソーセージ, ビール, 赤ワイン etc.に多く含まれる
- Normally metabolized in the liver (“**First-pass effect**”)
- MAO阻害薬服用中の患者で高血圧発作に注意

# タキフィラキシーtachyphylaxis

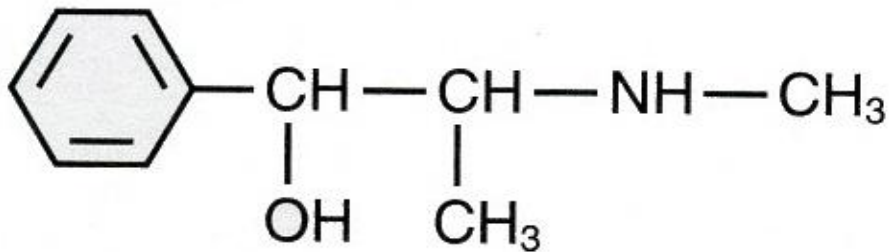
- 繰り返し投与により、反応が減弱する
- 神経終末の小胞内NAdを枯渇させるため



アンフェタミン



メタンフェタミン



エフェドリン

# アドレナリン作動薬の臨床

- 心停止（救命救急士）
  - アドレナリン（エピネフリン）
- ショック、急性心不全
  - ドパミン、ドブタミン
- 低血圧
  - フェニレフリン（ $\alpha_1$ アゴニスト）
- 高血圧、鎮静・鎮痛
  - クロニジン、デクスメトミジン（ $\alpha_2$ アゴニスト）
- 止血
  - アドレナリン
- 鼻充血
  - $\alpha$ アゴニスト
- 心不全
  - デノパミン（ $\beta_1$ パーシャルアゴニスト）
- 喘息
  - $\beta_2$ アゴニスト
- アレルギー反応
  - アドレナリン
- 肥満、過活動膀胱
  - $\beta_3$ アゴニスト
- ADHD, ナルコレプシー
  - アンフェタミン
- 眼科；緑内障、散瞳
  - $\alpha$ アゴニスト

# EPIPEN



◆2003年12月改訂（新様式第2版）  
2000年11月作成

貯 法：	遮光保存、室温で保存
使用期限：	容器、外箱に表示
注 意：	取扱い上の注意の通り

## 添付文書

日本標準品分類番号 872451	
エピクイック0.1%注シリンジ	
承認番号	12AM 00582
薬価収載	2000年11月
販売開始	2000年12月

エピネフリン注射液  
 劇薬  
 指定医薬品  
**エピクイック® 0.1%注シリンジ**  
 EPIQUICK® 0.1% INJECTION



## ■効能又は効果

下記疾患に基づく気管支痙攣の緩解

気管支喘息、百日咳

各種疾患もしくは状態に伴う急性低血圧またはショック時の補助治療

心停止の補助治療

## ■禁忌（次の患者には投与しないこと）

(1) 次の薬剤を投与中の患者（「併用禁忌」の項参照）

1) ハロタン等のハロゲン含有吸入麻酔薬

2) ブチロフェノン系・フェノチアジン系等の抗精神病薬、  
α遮断薬

3) イソプロテロール等のカテコールアミン製剤、アドレナリン作動薬

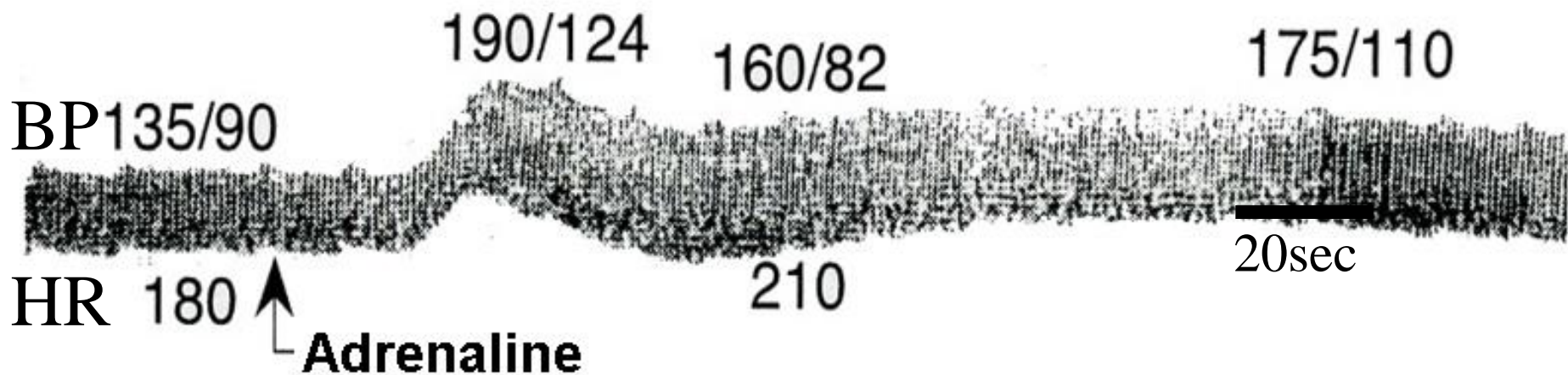
（ただし、蘇生等の緊急時はこの限りでない。）

(2) 狭胸角や前房が浅いなどの眼圧上昇の素因のある患者

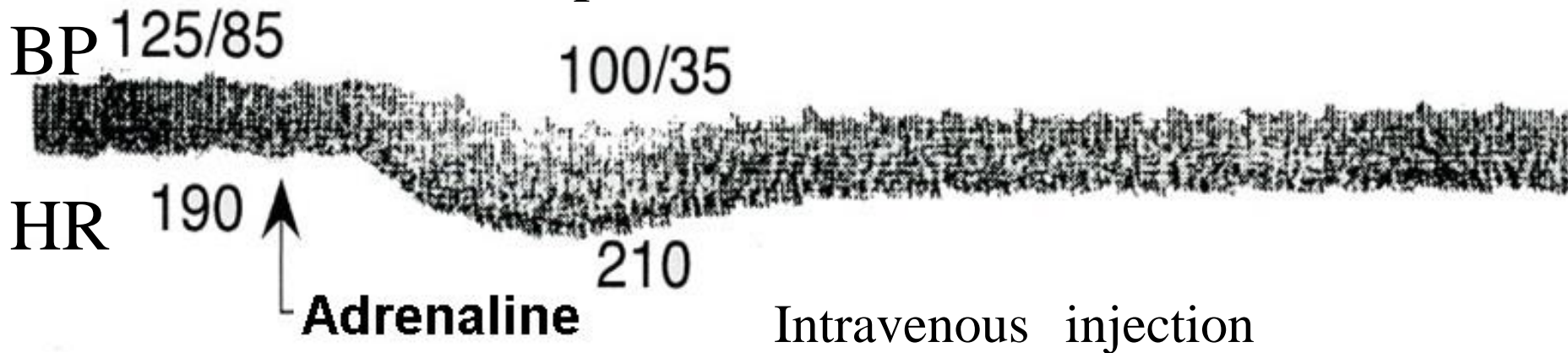
Adrenergic antagonists

交感神経遮断薬

# Adrenaline Reversal アドレナリン逆転現象



After the treatment of phentolamine



# $\alpha$ (受容体) 遮断薬 $\alpha$ -blocker

$\alpha$ -adrenoceptor blocking agent

$\alpha$ -adrenergic blocking agent

- 高血圧
  - プラゾシン ( $\alpha_1$ )
- 前立腺肥大の排尿障害
  - タムスロシン ( $\alpha_{1A}$ )
- pheochromocytoma

副作用、禁忌にはどのようなものがあるか？

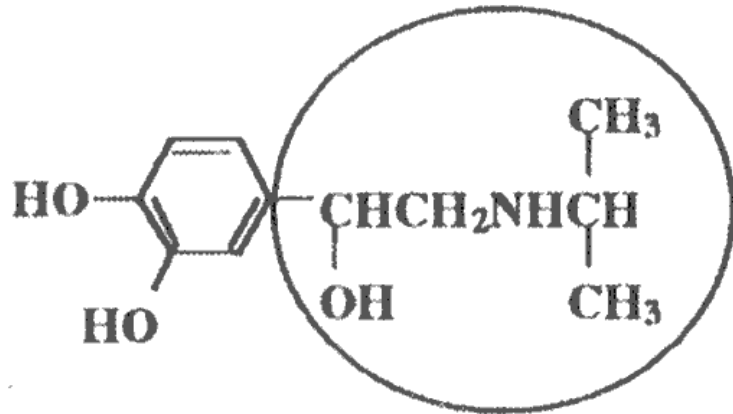
# β受容体遮断薬β-blockerの特徴

1. サブタイプ選択性
2. 部分アゴニスト活性

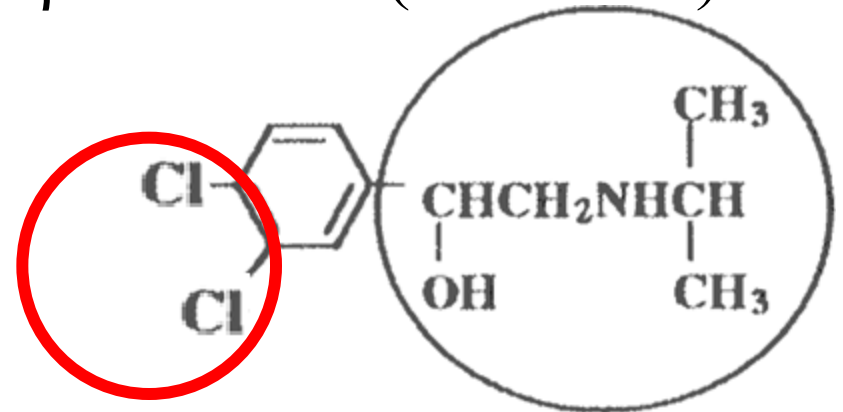
ISA; intrinsic sympathomimetic activity

3. 局所麻酔作用
4. 脂溶性／水溶性

# Development of adrenergic $\beta$ blockers (Dr. Black)

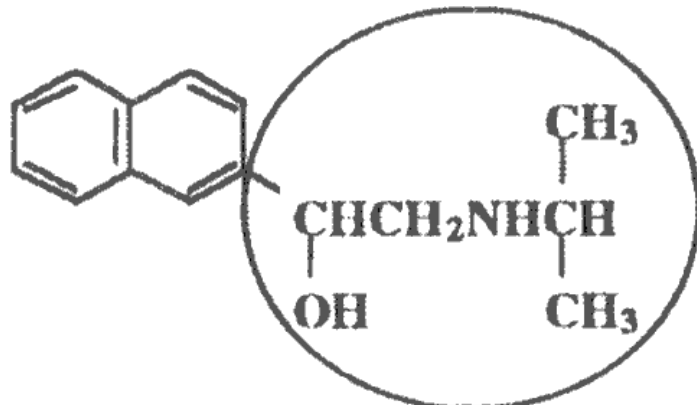
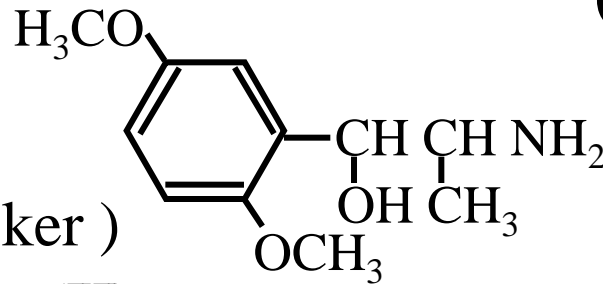


イソプロテレノール

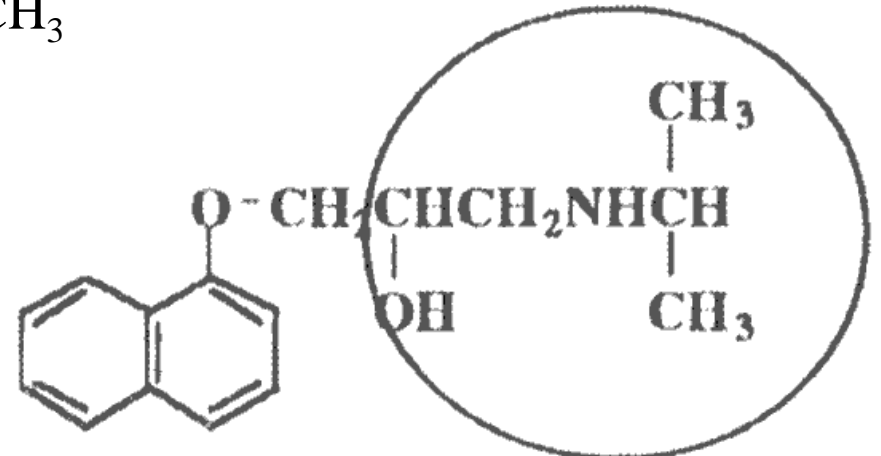


ジクロロイソプロテレノール  
( $\beta_2$  blocker, partial agonist)

Cf. methoxamine  
( $\alpha_1$  agonist;  $\beta_2$  blocker)

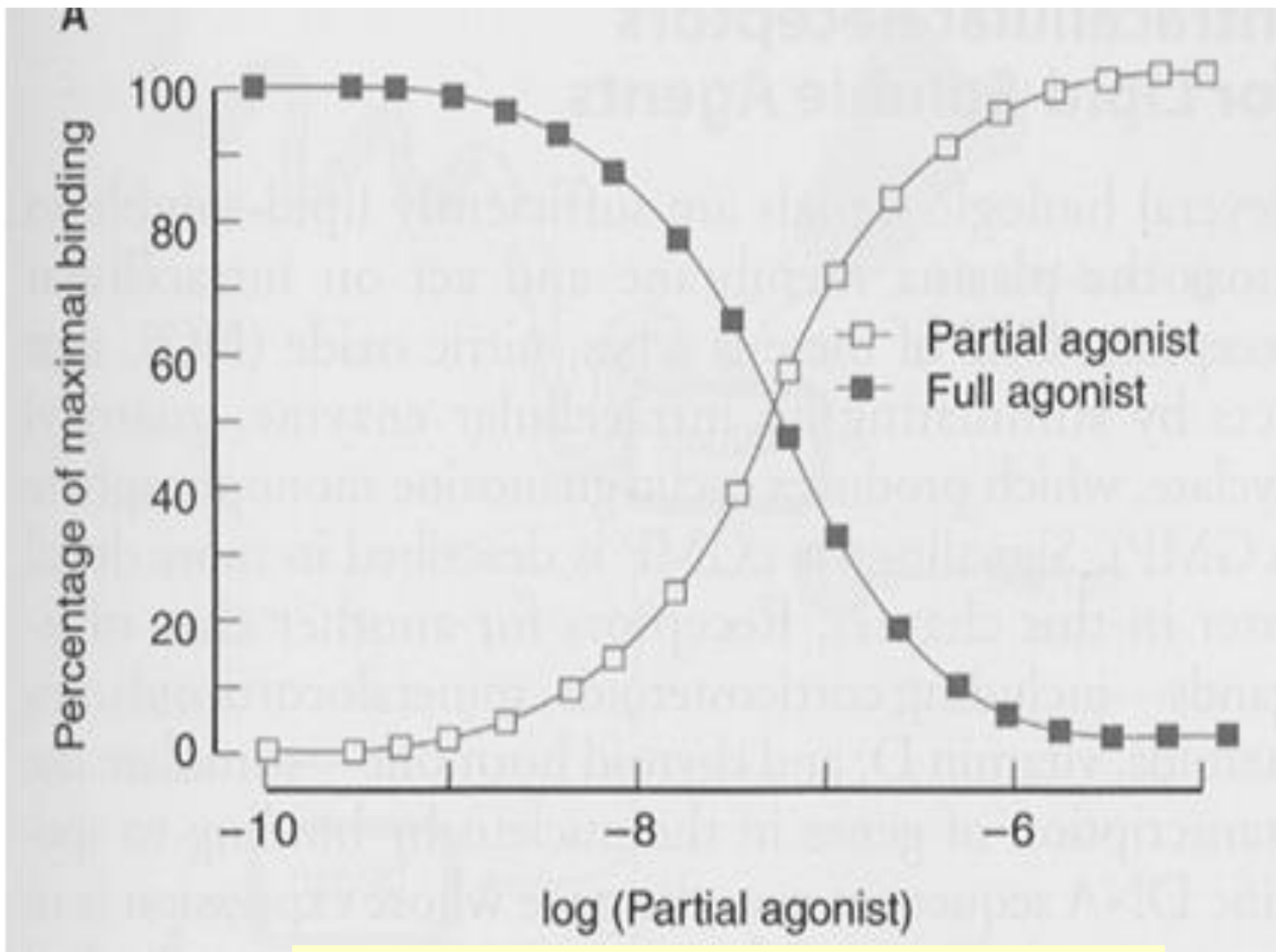


プロネサロール



プロプラノロール

# 受容体占拠率

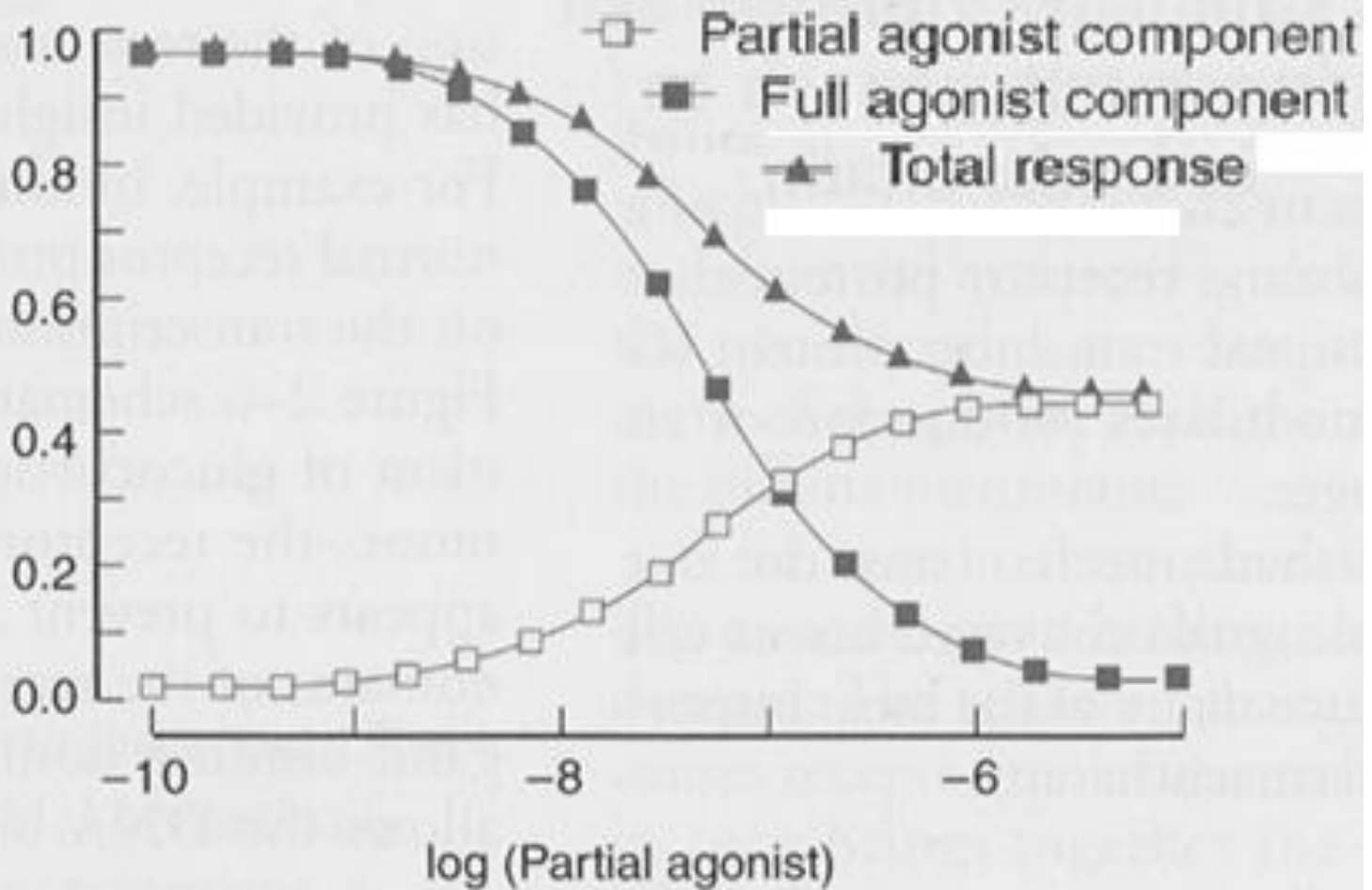


部分アゴニスト濃度

完全アゴニスト一定濃度

反応

C



部分アゴニスト濃度

完全アゴニスト一定濃度

部分アゴニストは、完全アゴニストの作用を部分的に遮断する



# β遮断薬の臨床

- 高血圧
- 虚血性心疾患
- 不整脈
- 慢性心不全
- 閉塞性肥大型心筋症
- 解離性大動脈瘤
- 緑内障; Timolol
- 片頭痛
- 甲状腺機能亢進症
- 振戦

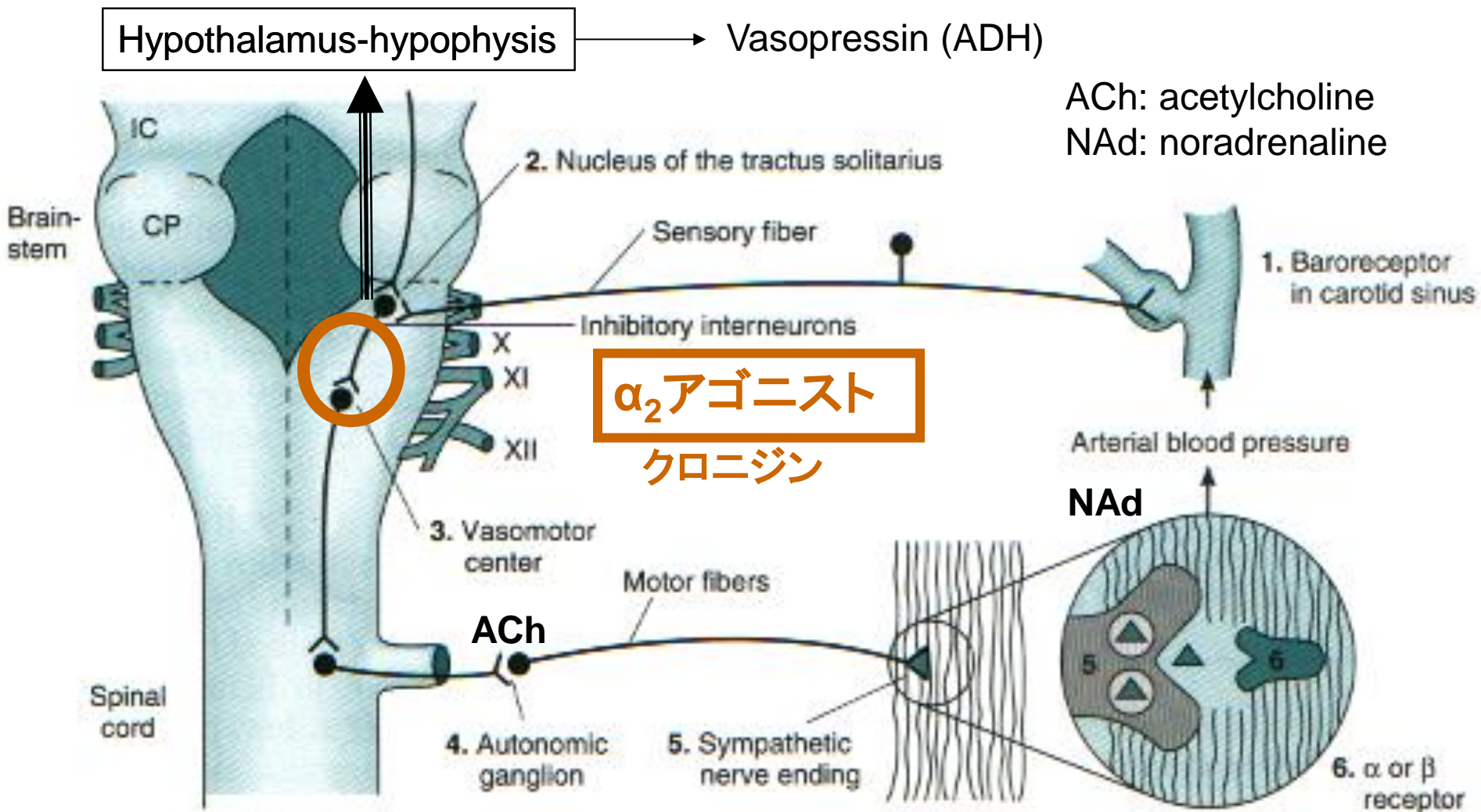
副作用、禁忌にはどのようなものがあるか？

# $\alpha 2$ アドレナリン受容体 ; デクスメトミジン

- $\alpha 1$ ・ $\alpha 2$ 受容体
- なぜサブタイプがあるのか
- 中枢・末梢神経・循環器系
- 侵害刺激と鎮痛 ; good pain & bad pain
- $G_i$ タンパク質共役型受容体GPCR
- シナプス伝達調節 (亢進と抑制)
  - $K^+$ チャンネル開口 ; 電位依存性 $Ca^{2+}$ チャンネル抑制
  - 神経のN型 $Ca^{2+}$ チャンネルの脱抑制

# 動脈圧受容器反射弓

参照 新薬理学入門 図4-8



**$\alpha_2$ アゴニスト  
クロニジン**

**血圧低下・徐拍  
鎮静・鎮痛  
口腔乾燥**

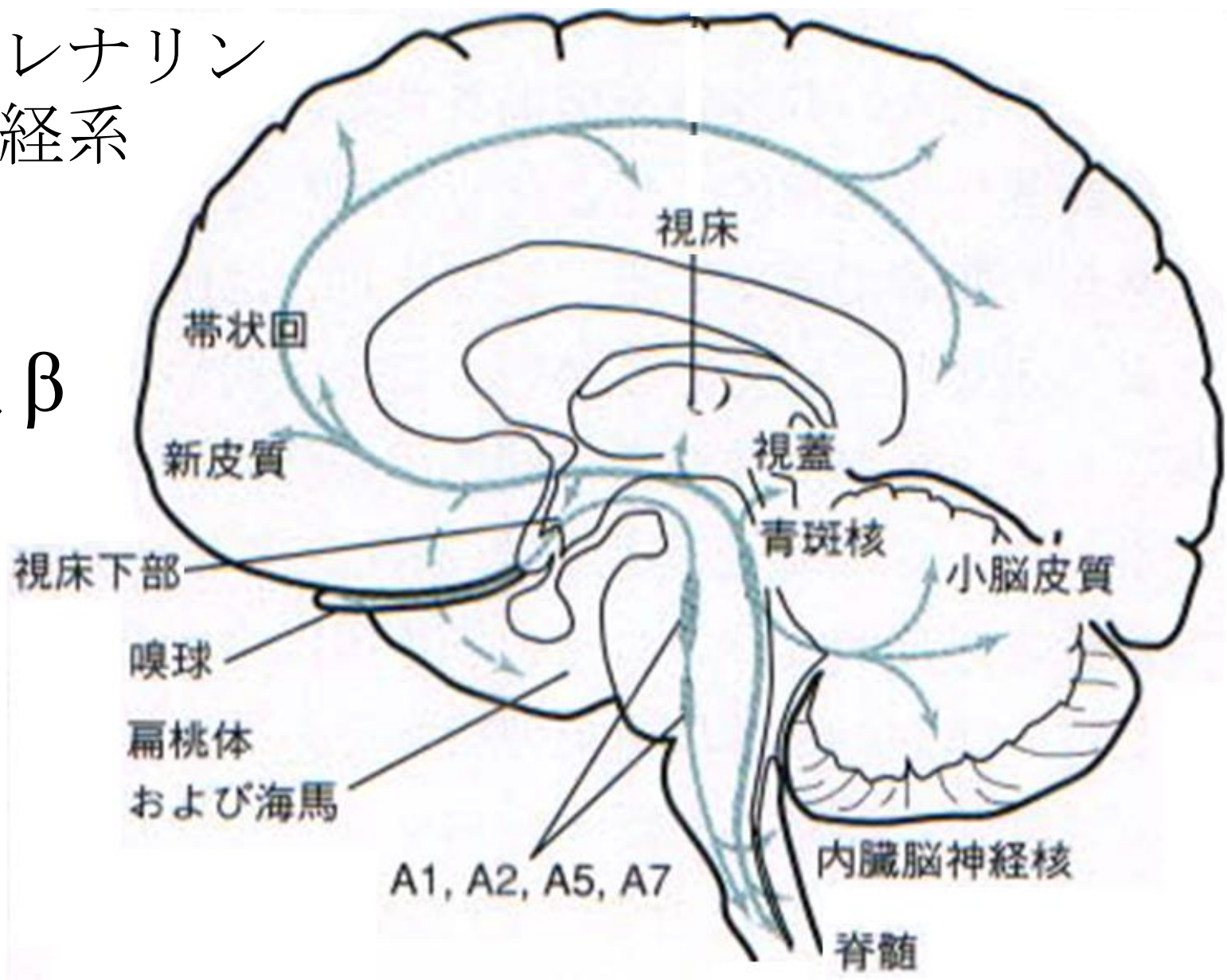
$\alpha$ 受容体: 血管収縮  
 $\beta$ 受容体: 心機能亢進

# ノルアドレナリン 作働性神経系

## 青斑核

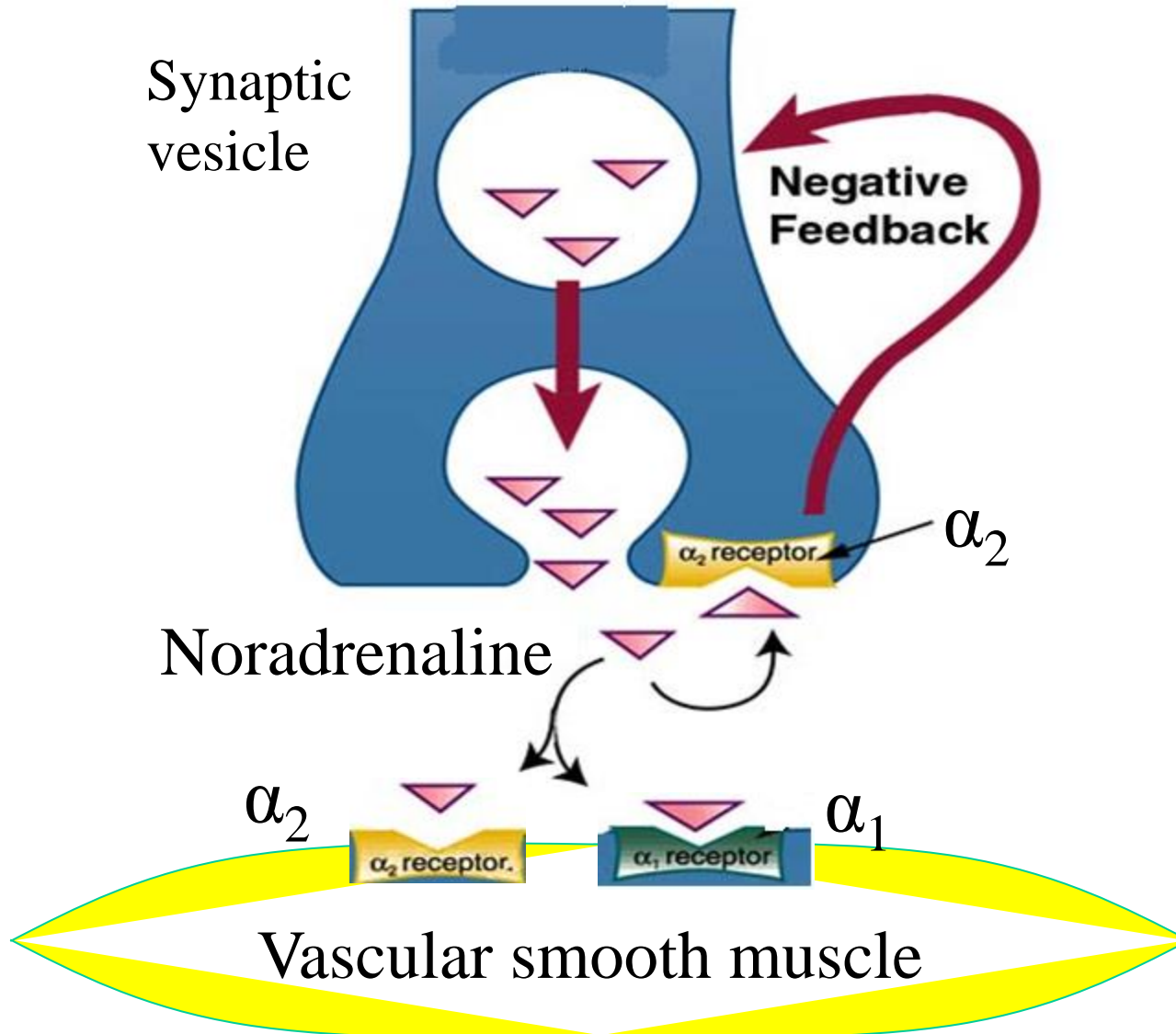
覚醒： $\alpha_1$ 、 $\beta$

鎮静： $\alpha_2$



鎮痛： $\alpha_2$

# 古典的 $\alpha$ 受容体サブタイプ





# なぜサブタイプがあるのか

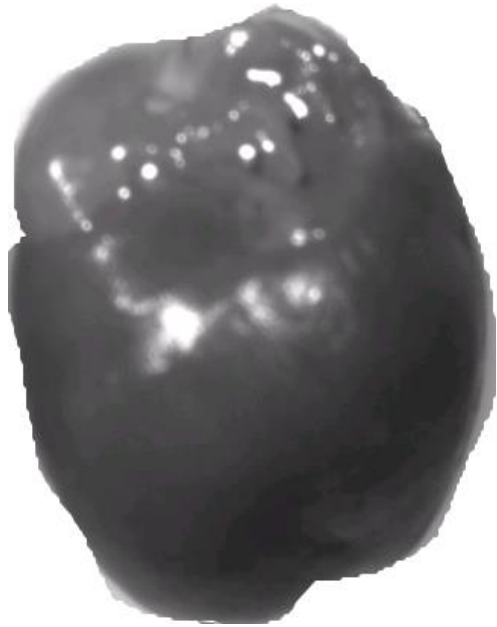
Physiological significance of  $\alpha_2$ -adrenergic receptor subtype diversity: one receptor is not enough

MELANIE PHILIPP, MARC BREDE, AND LUTZ HEIN

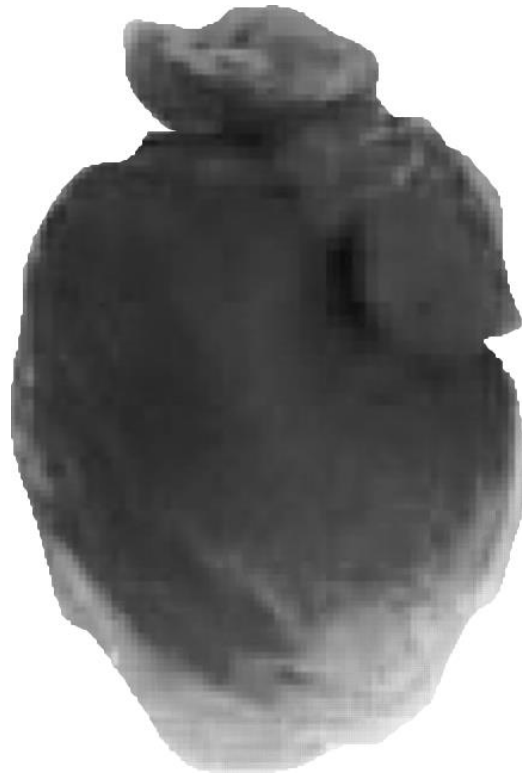
*Institut für Pharmakologie und Toxikologie, Universität Würzburg, 97078 Würzburg, Germany*

*Am J Physiol Regulatory Integrative Comp Physiol* 283: R287–R295, 2002;  
10.1152/ajpregu.00123.2002.

# Effects $\alpha$ -AR knockout on heart weight



$\alpha_{1AB}$  DKO  
60%



WT  
100%

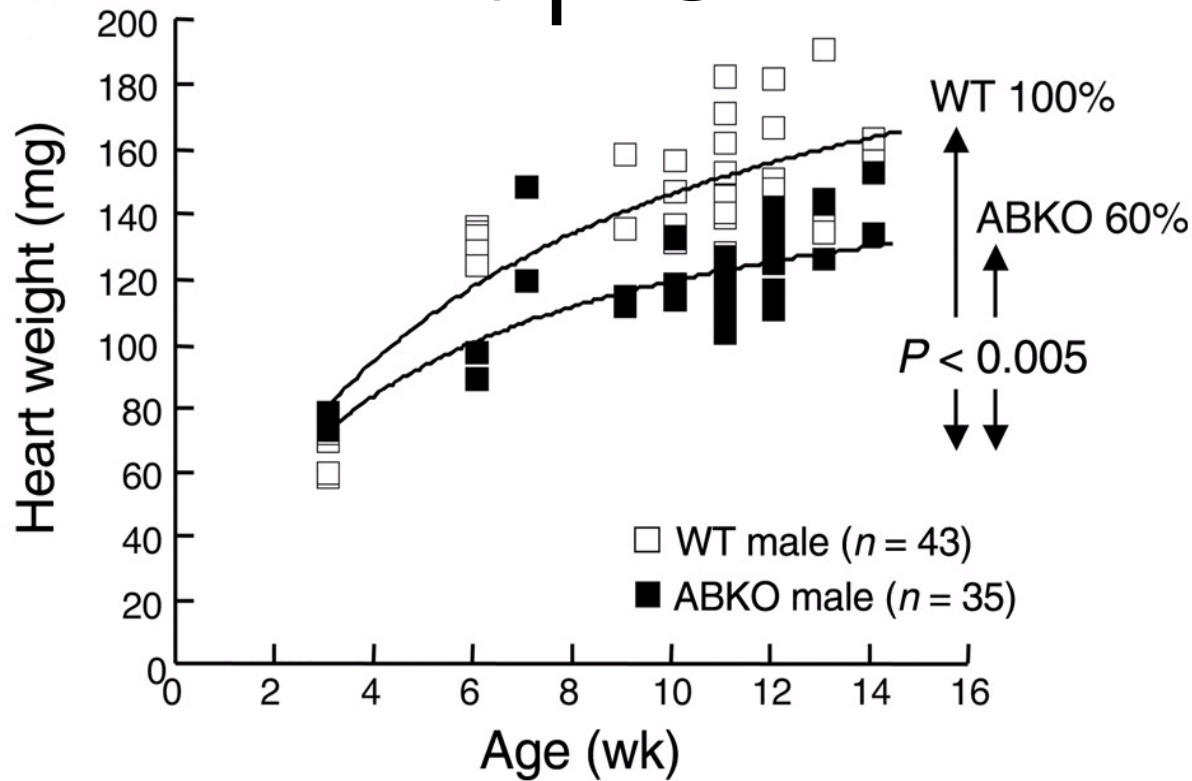


$\alpha_{2AC}$  DKO  
150%

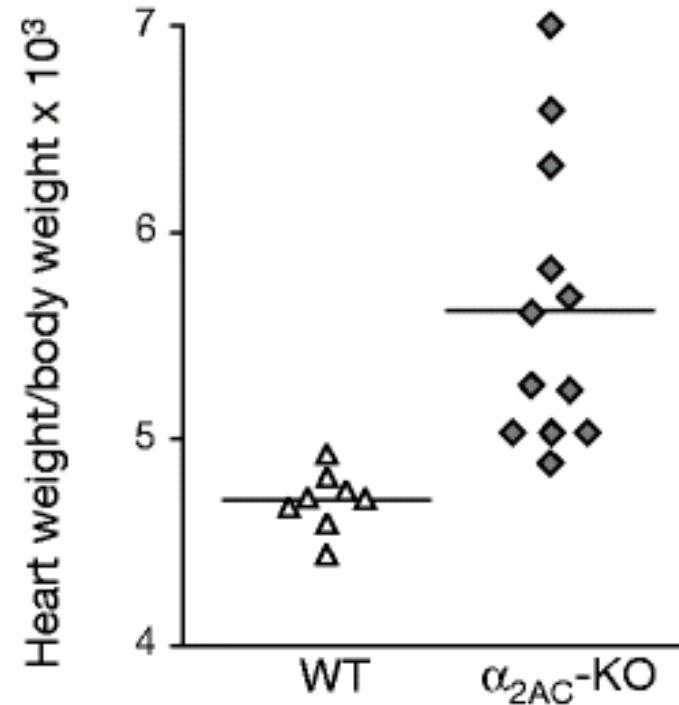
J. Clin. Invest. 111:1783-1791,2003

Nature 402:181-4, 1999

**$\alpha_1$ KO**

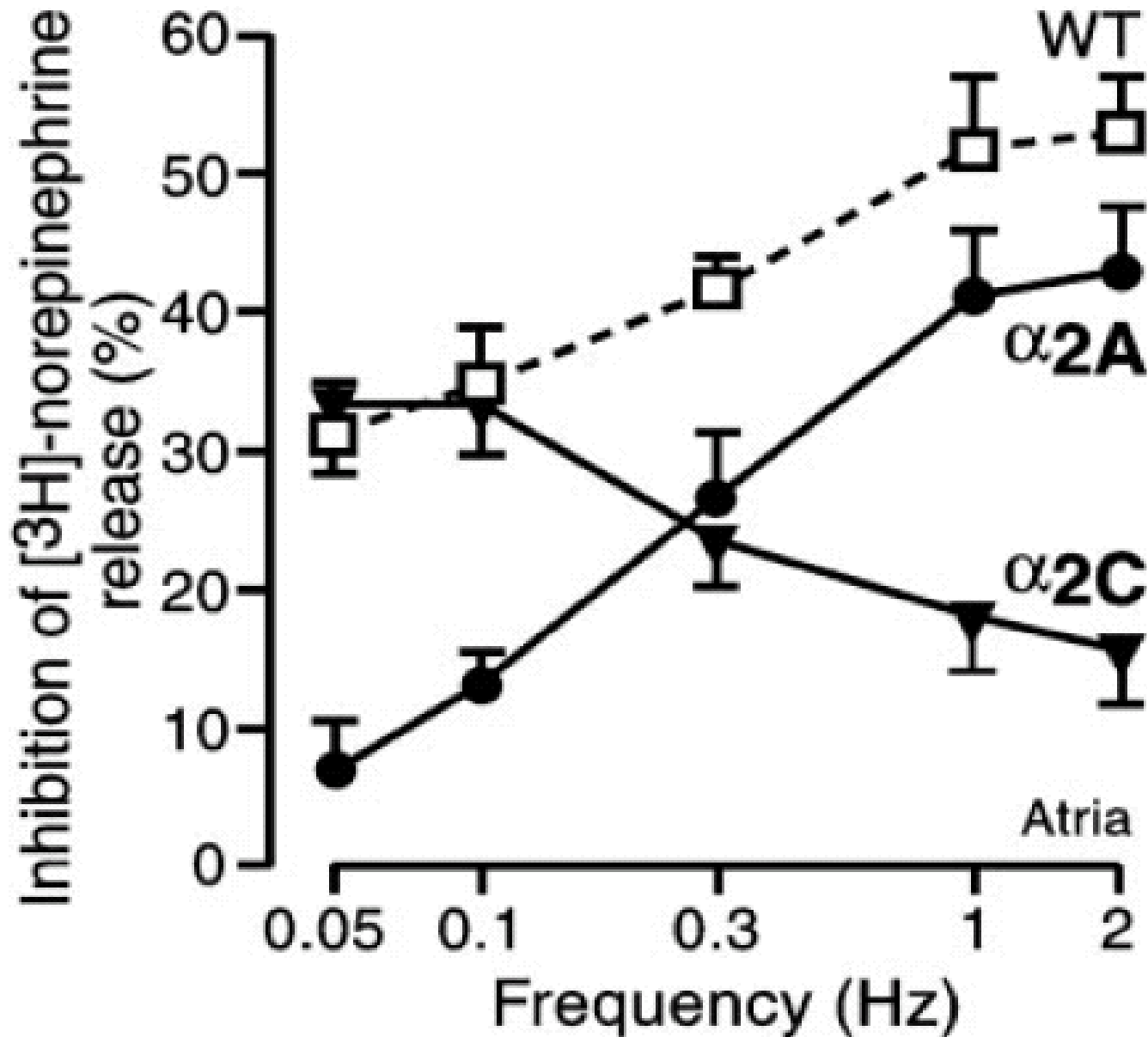


**$\alpha_2$ KO**

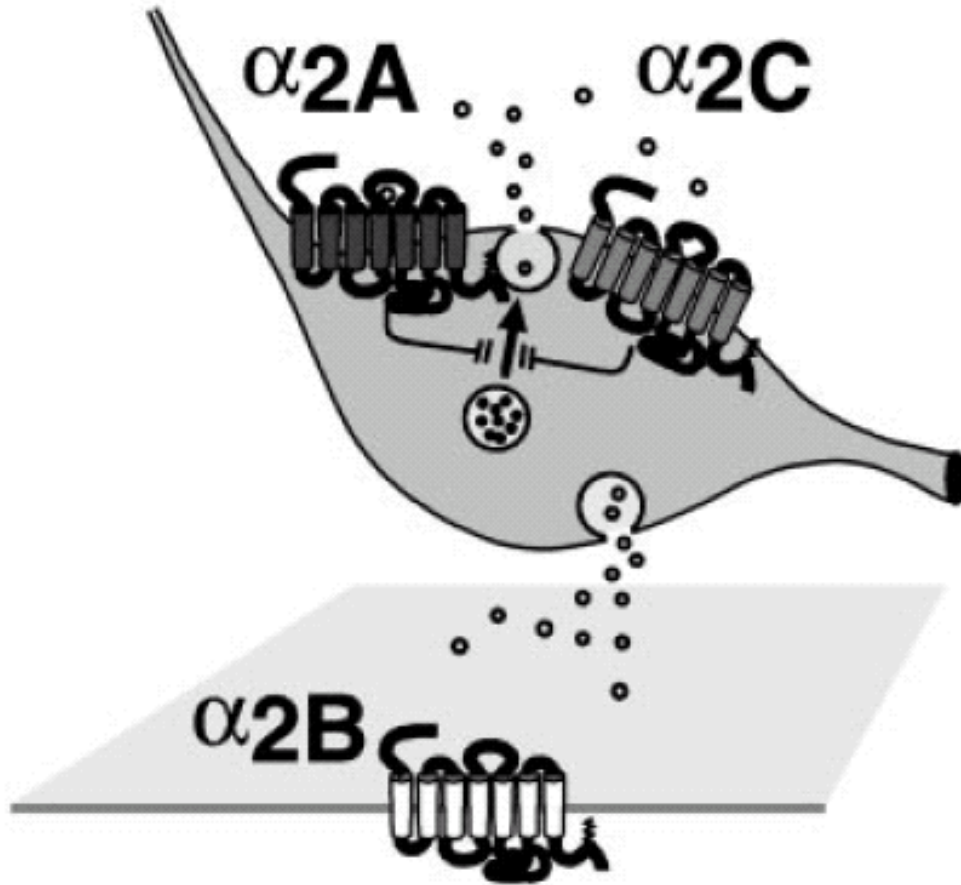




Autoinhibition of noradrenergic neurotransmission in isolated atria is mediated by  $\alpha 2A$ - and  $\alpha 2C$ -receptors.

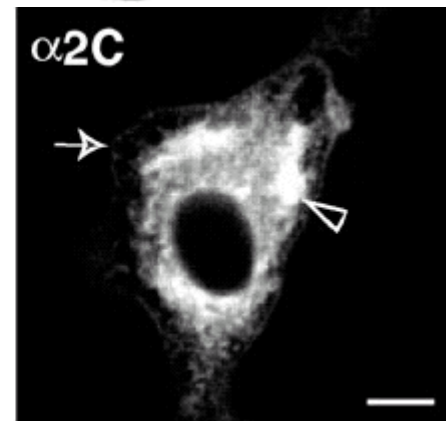
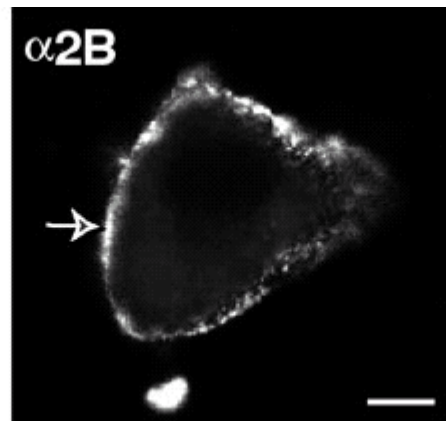
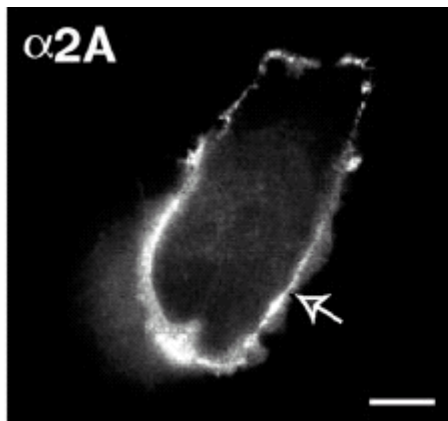
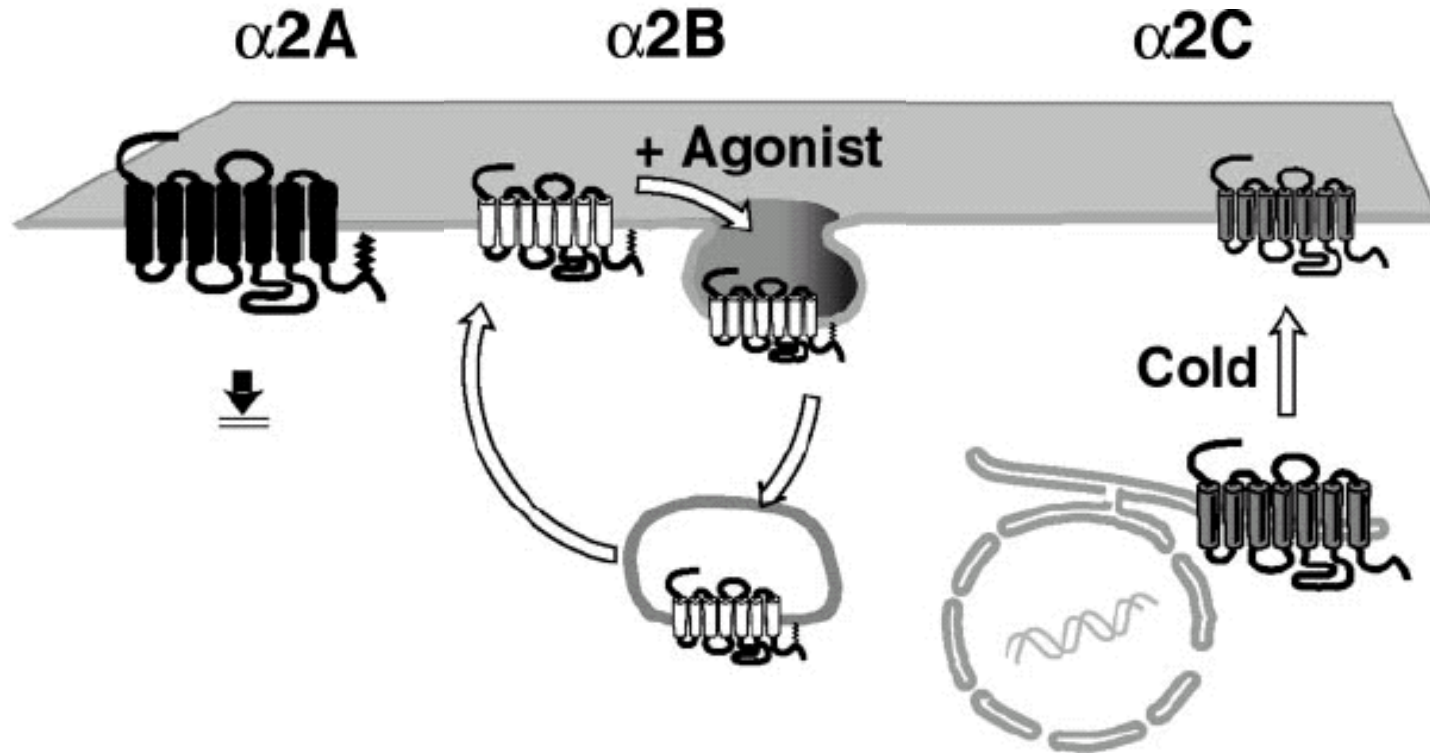


# Presynaptic $\alpha_2$ -adrenergic receptor subtypes.

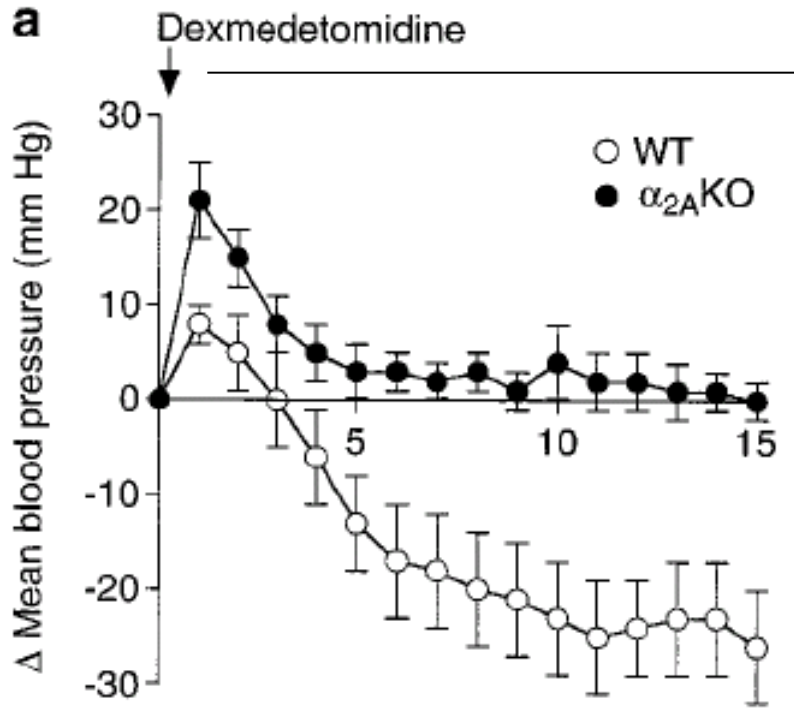


$\alpha_2A$ -KO: 血中ノルアドレナリン高  
 $\alpha_2C$ -KO: 血中アドレナリン高

$\alpha 2$ -Adrenergic receptors differ in their trafficking routes in cells.



# $\alpha_2$ 受容体サブタイプ遺伝子改変

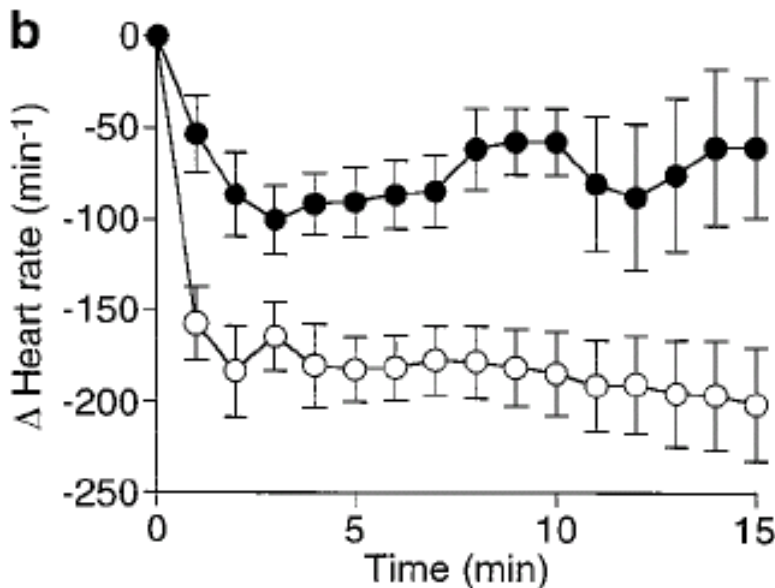


一過性の血圧上昇

$\alpha_2B$ アドレナリン受容体

持続性の低血圧

$\alpha_2A$ アドレナリン受容体  
(CNS;交感神経系抑制)

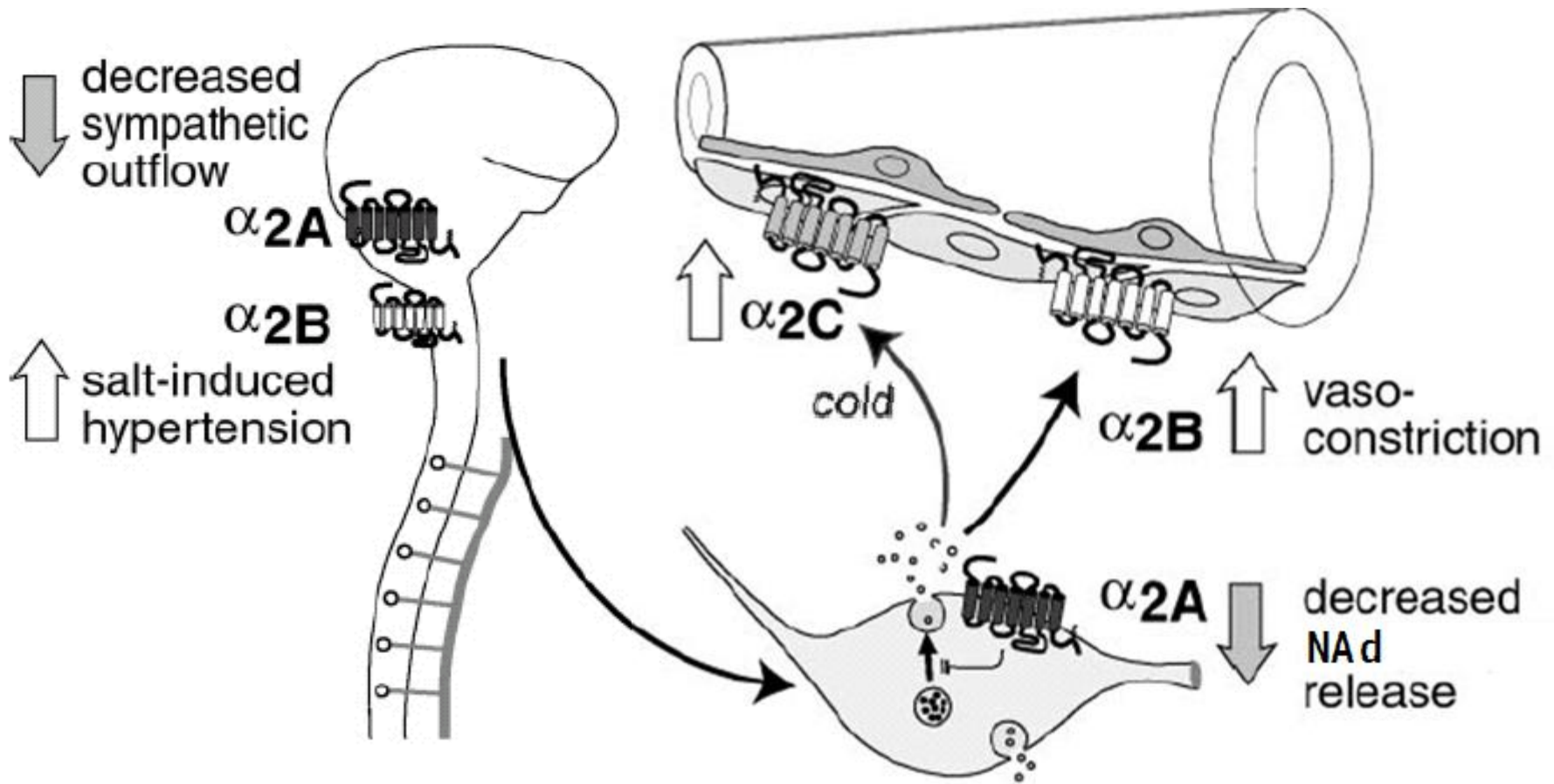


Heart rate	Basal	Atrop	Prop	A + P
WT	395	540	365	437
$\alpha_2AKO$	581	650	370	479

$\alpha_2B$ -KOでは、塩分負荷高血圧(一)

$\alpha_2C$  AR: 低温曝露により細胞膜へと再分布

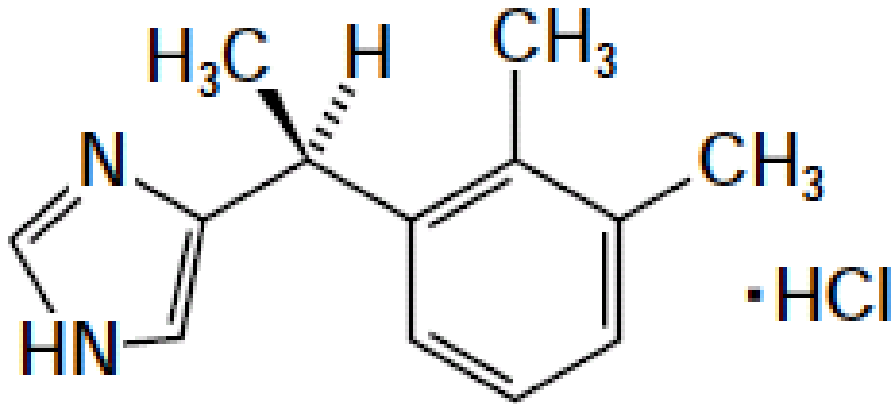
# Integrative regulation of blood pressure by different $\alpha_2$ -adrenergic receptor subtypes.



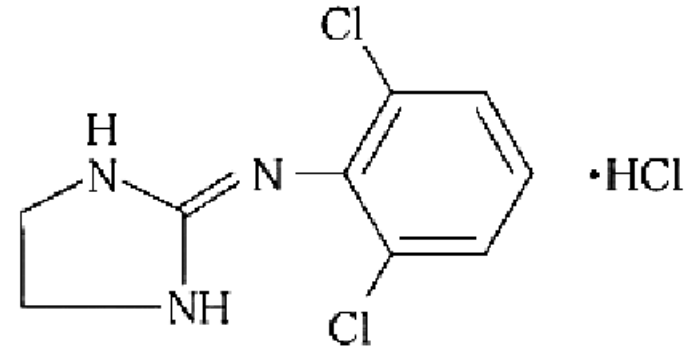
$\alpha_2$  agonists in anesthesia, ICU

$\alpha_2$  agonists for analgesia, sedation

デクスメデトミジン ← クロニジン



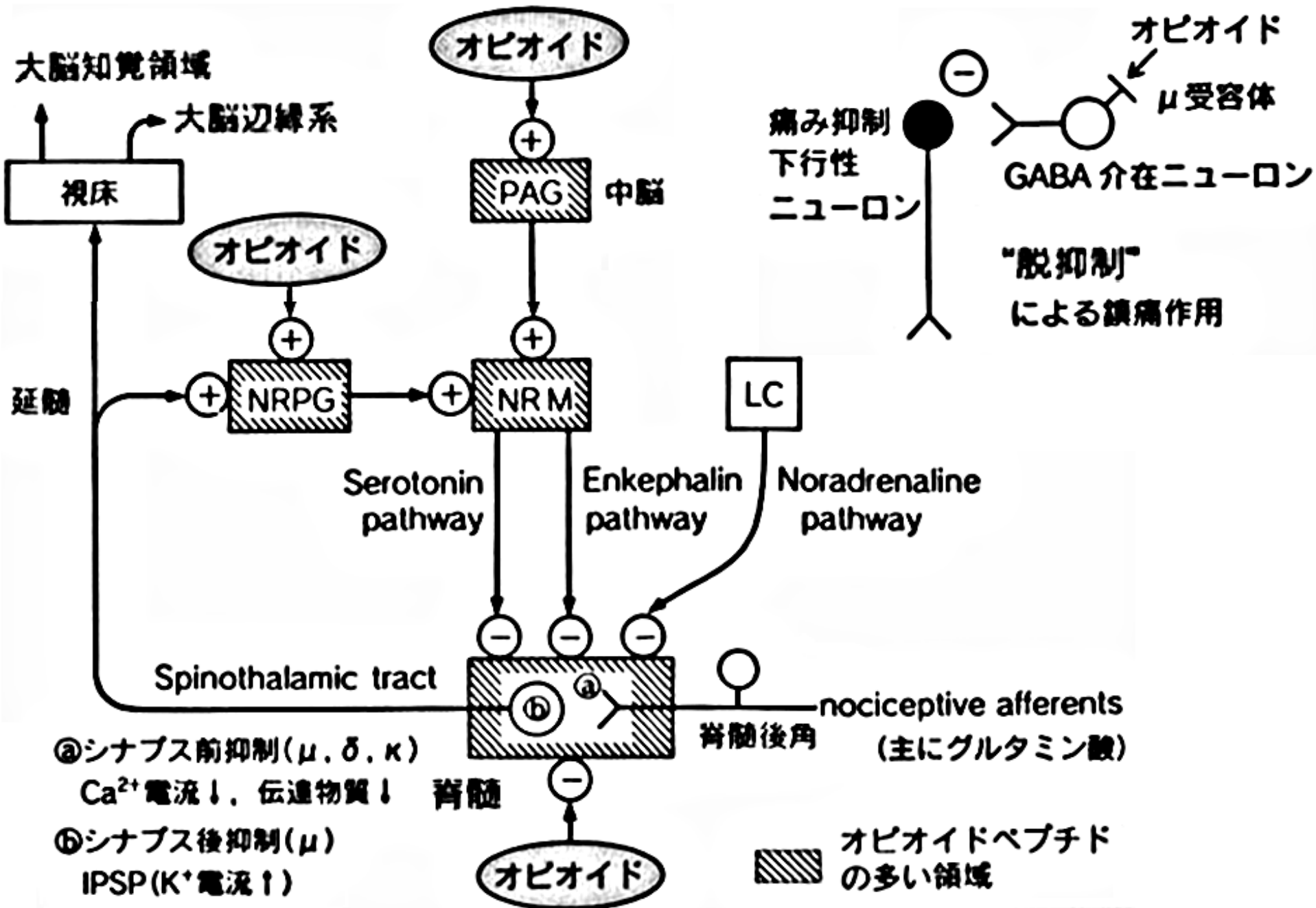
塩酸クロニジン 分子量 266.56



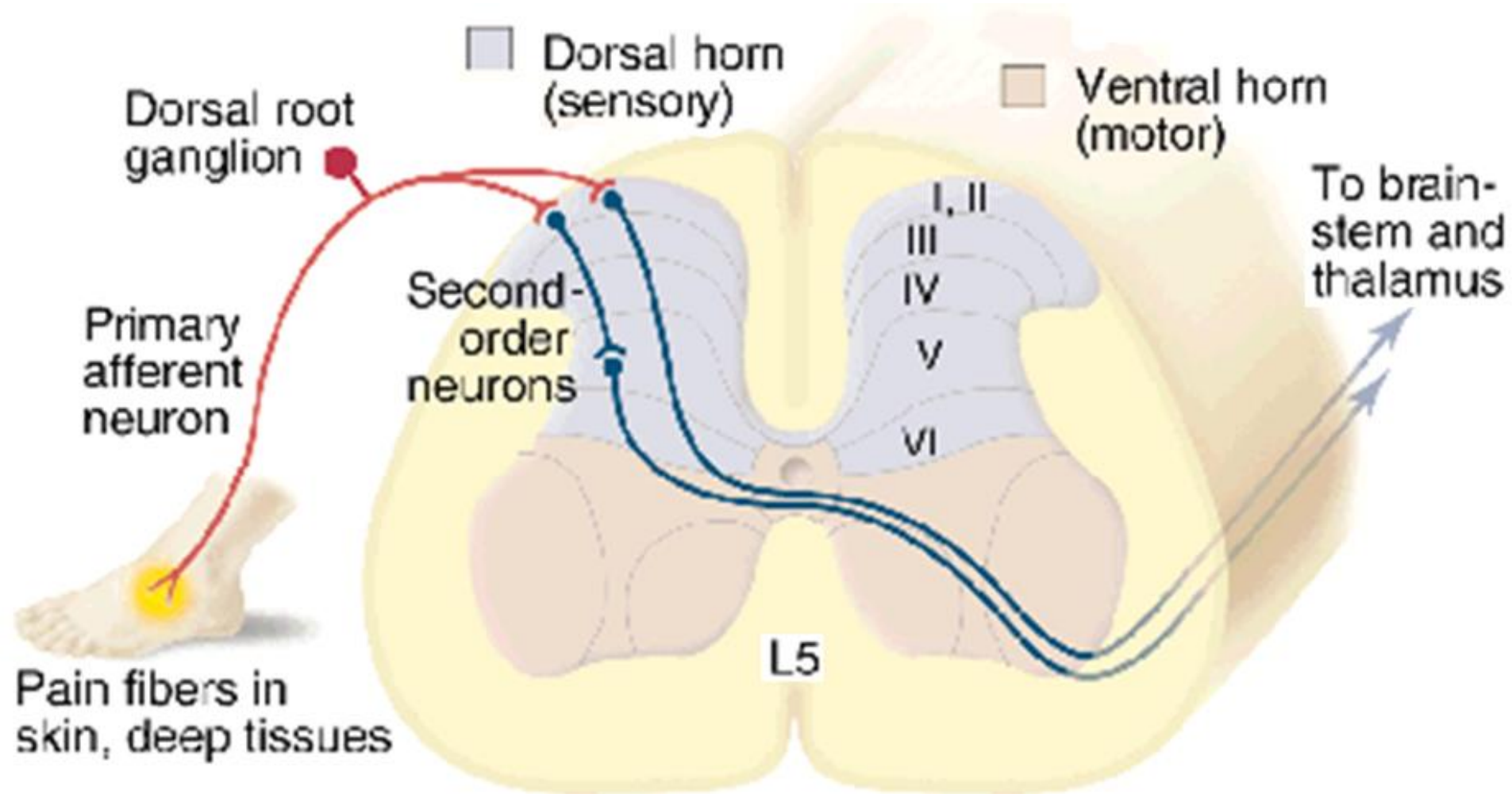
1.作用機序: デクスメデトミジンは脳幹青斑核の $\alpha_2$ アドレナリン受容体刺激を介して、大脳皮質等の上位中枢の興奮・覚醒レベルを低下させ、鎮静・鎮痛作用を発現する。

2.  $\alpha$ 受容体サブタイプ選択性:  $\alpha_1$ ,  $\alpha_2$ アドレナリン受容体に対する親和性(pKi値)は,  $\alpha_2$ :9.27,  $\alpha_1$ :6.16で,  $\alpha_2$ 受容体親和性は $\alpha_1$ 受容体親和性よりも約1300倍高い。

図3-59 痛覚神経経路と麻薬性鎮痛薬の作用メカニズム

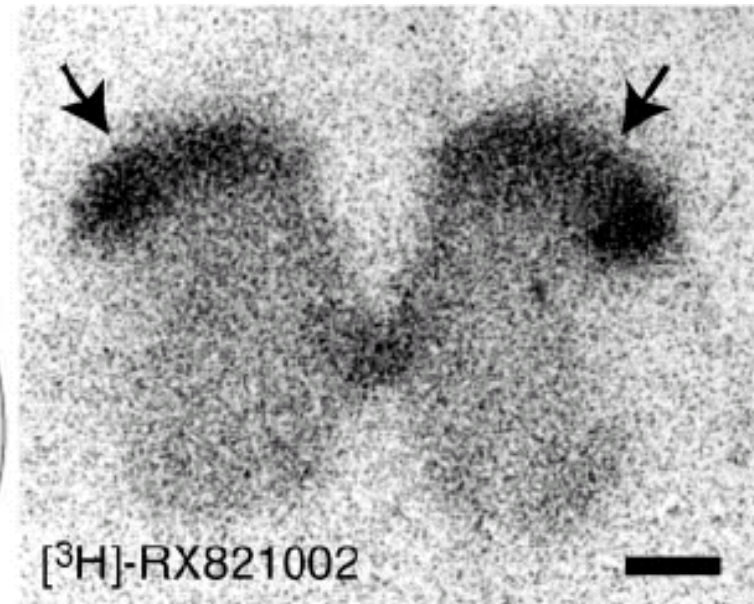
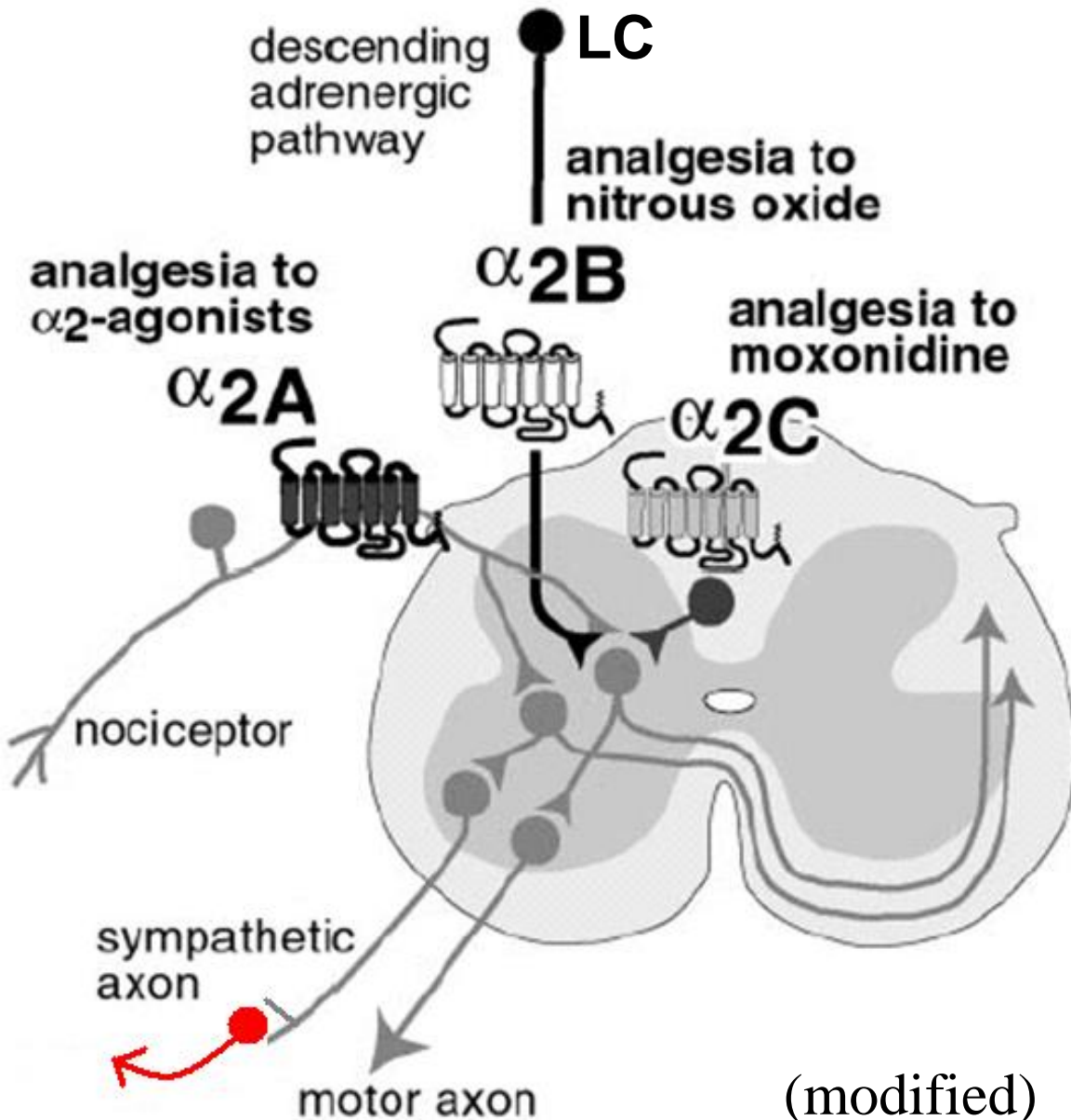


# Origins of pain. *Science* 1997 278: 239-240





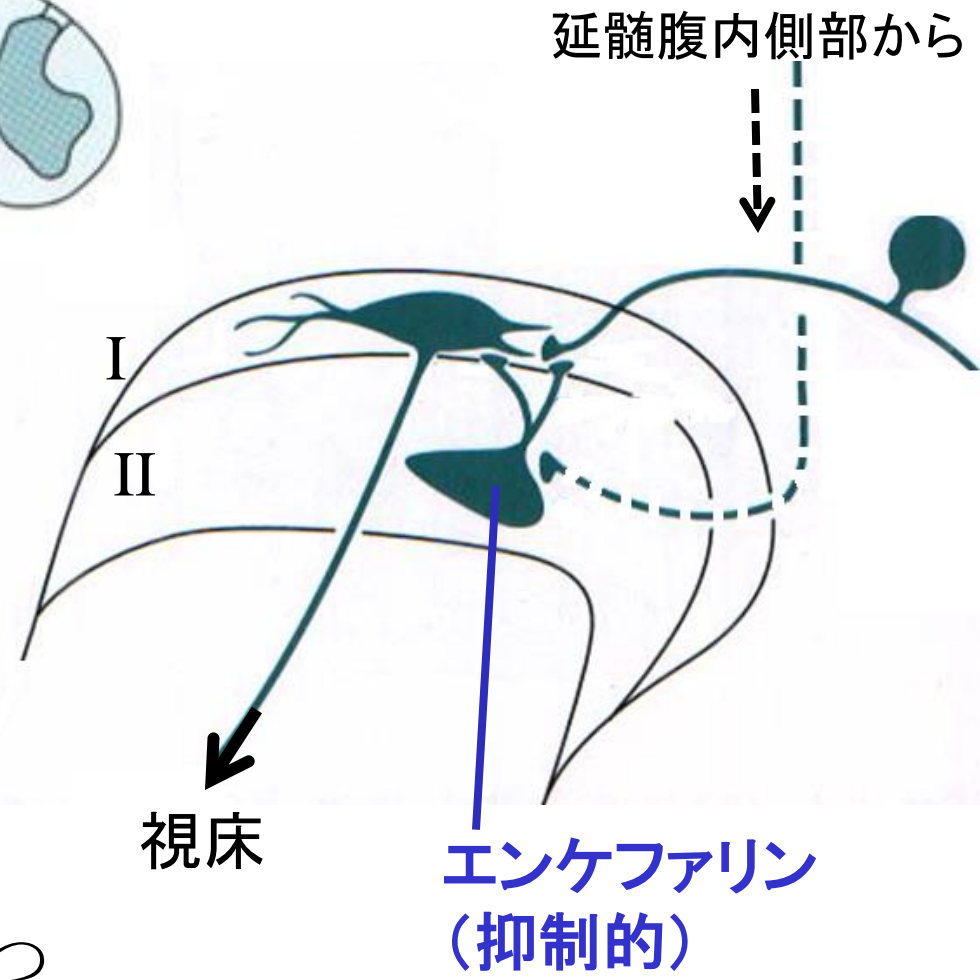
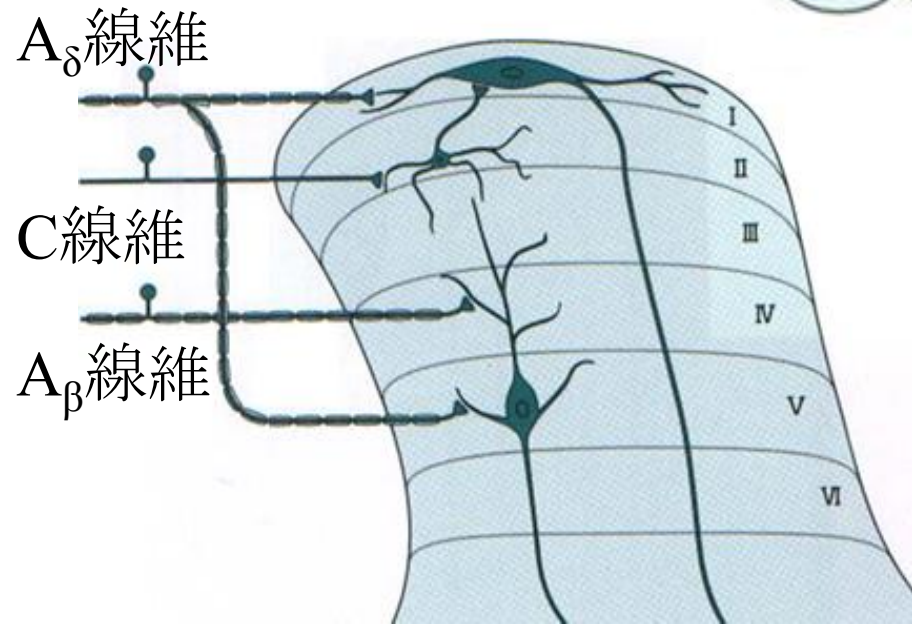
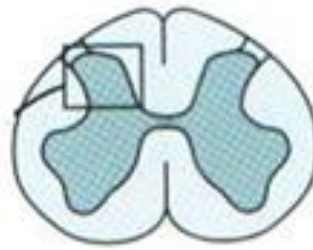
Three  $\alpha_2$ -adrenergic receptor subtypes are involved in the control of **pain perception** in mice.



(modified)

# 脊髄後角の層構造

# 後角での下行性鎮痛機構

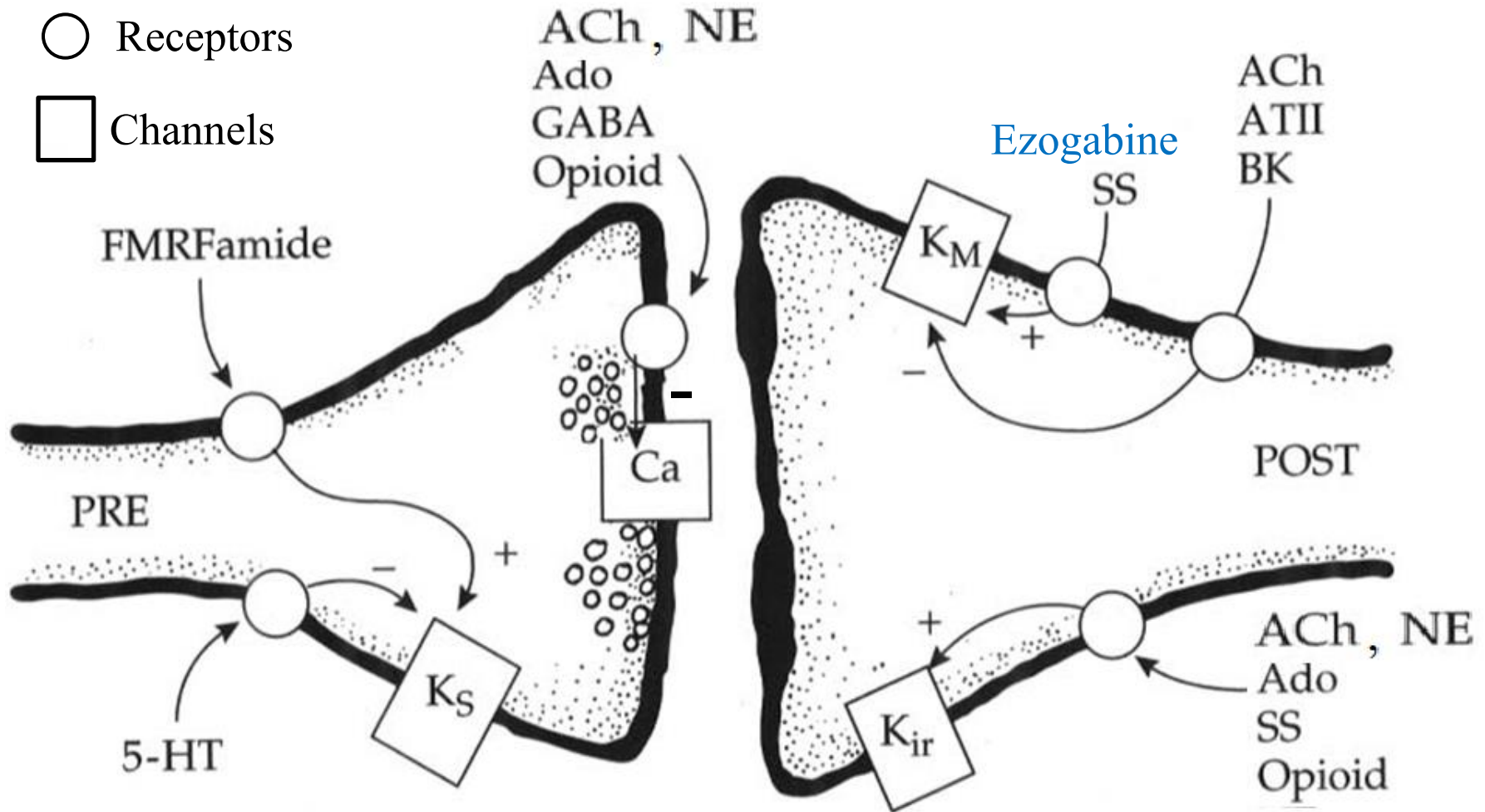


A $\beta$ , A $\delta$ 線維とC線維のいくつかのシナプス配列の1つを示す。

# 7.11 Synaptic Sensitization and Depression

○ Receptors

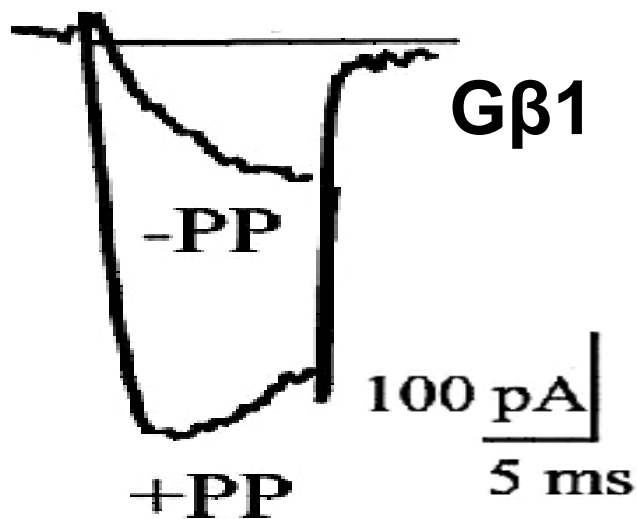
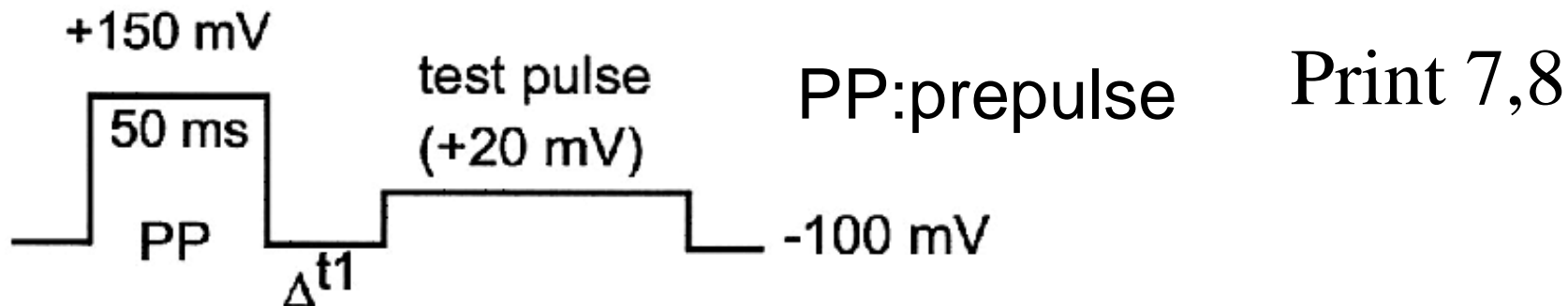
□ Channels



GIRK, Kir3.x 一種のIPSP

NE, noradrenaline; Ado, adenosine; 5-HT, serotonin; SS, somatostatin; ATII, angiotensin II; BK, bradykinin.

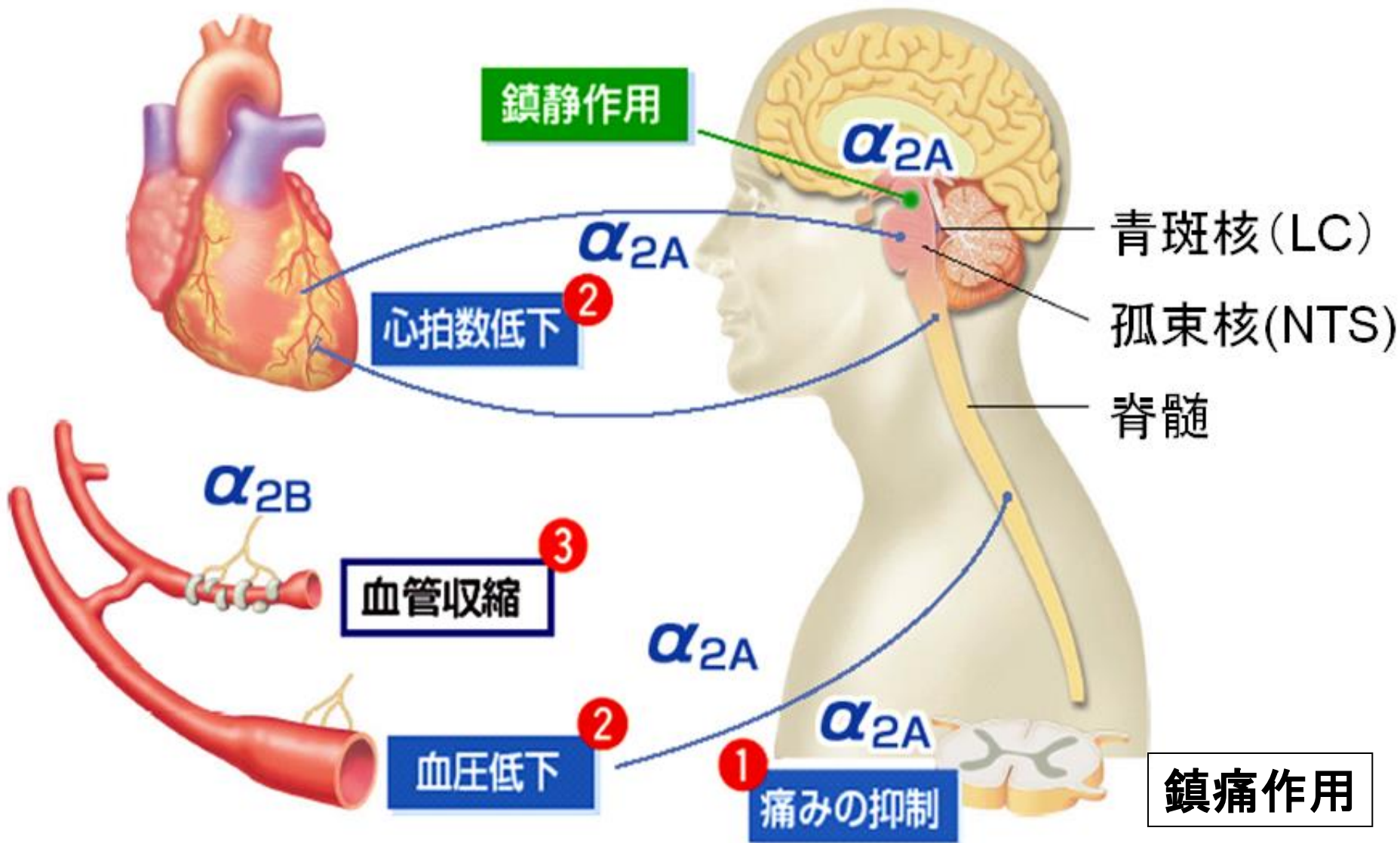
# Prepulse deinhibition of N-type $\text{Ca}^{2+}$ channel



$\alpha_2$ アゴニスト:  
自然睡眠に近い鎮静;  
呼吸抑制が軽微;  
刺激を与えることで覚醒し、  
意志の疎通がはかれる



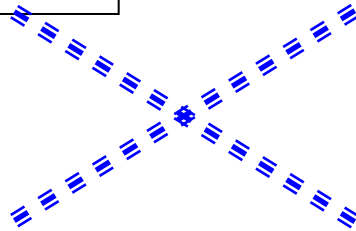
# デクスメデトミジン作用まとめ



# 自律神経(系)薬の基本(まとめ)

交感神経刺激  
(アドレナージック)  
① アドレナリン

交感神経遮断  
(抗アドレナージック)  
② プロプラノロール



副交感神経刺激  
(コリナージック)  
③ アセチルコリン

副交感神経遮断  
(抗コリナージック)  
④ アトロピン

