

# アセチルコリン、アミノ酸・ペプチド 系神経伝達物質

# アセチルコリン

## 概要

- アセチルコリン(ACh)は化学伝達物質であることが最初に確立された化合物である。
- 運動神経の神経筋接合部、副交感神経末端、神経節の節前・節後繊維間のシナプスでの伝達物質である。
- 中枢神経系においても神経伝達物質として働いている。

# 末梢アセチルコリン神経系

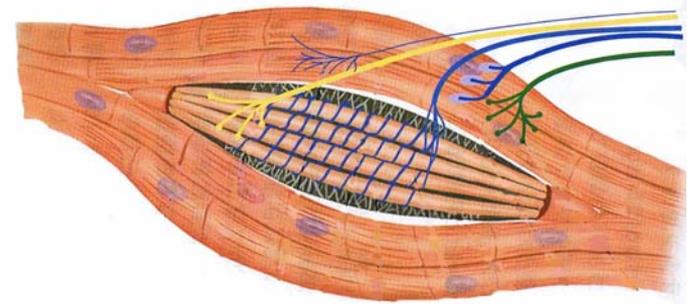
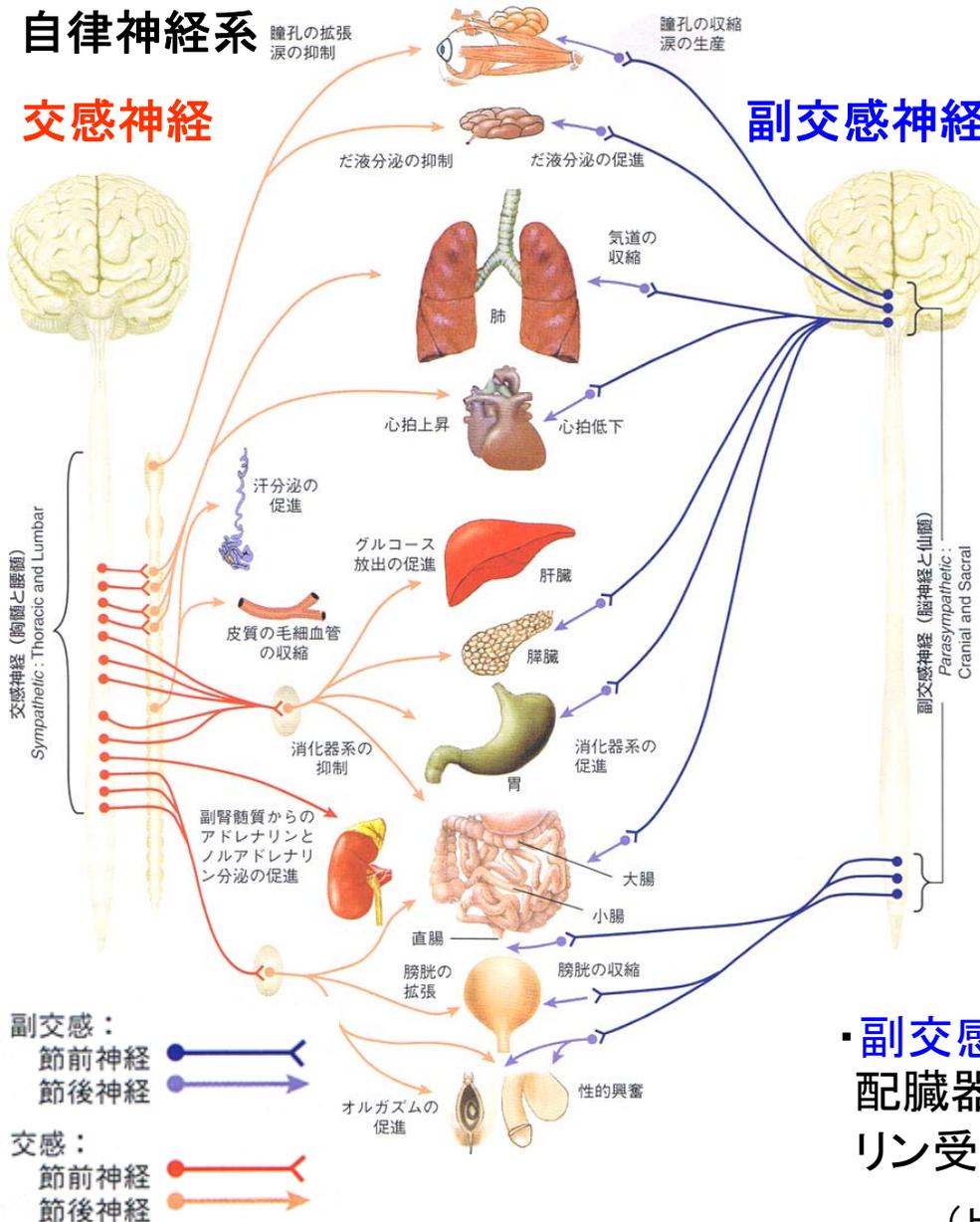
## 自律神経系

瞳孔の拡張  
涙の抑制

## 交感神経

## 副交感神経

## 運動神経



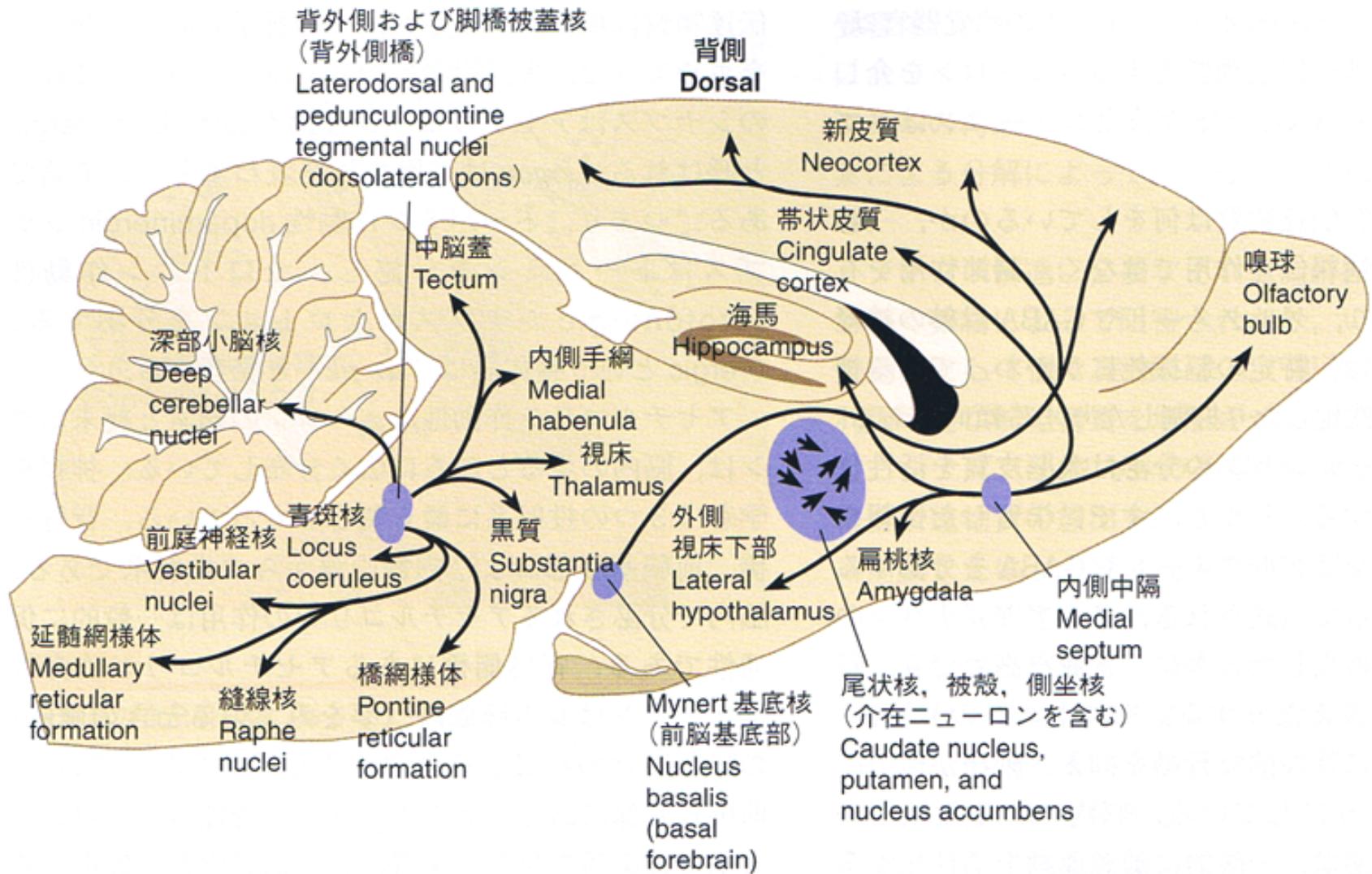
- ・**運動神経**: 脳神経、脊髄運動ニューロンを起始核とし骨格筋を支配する運動神経はAChニューロンである。神経-筋接合部にはニコチン受容体が存在する。

- ・**自律神経節前線維**:  
副交感神経節前線維: 中脳、橋・延髄・仙髄を起始核とする。

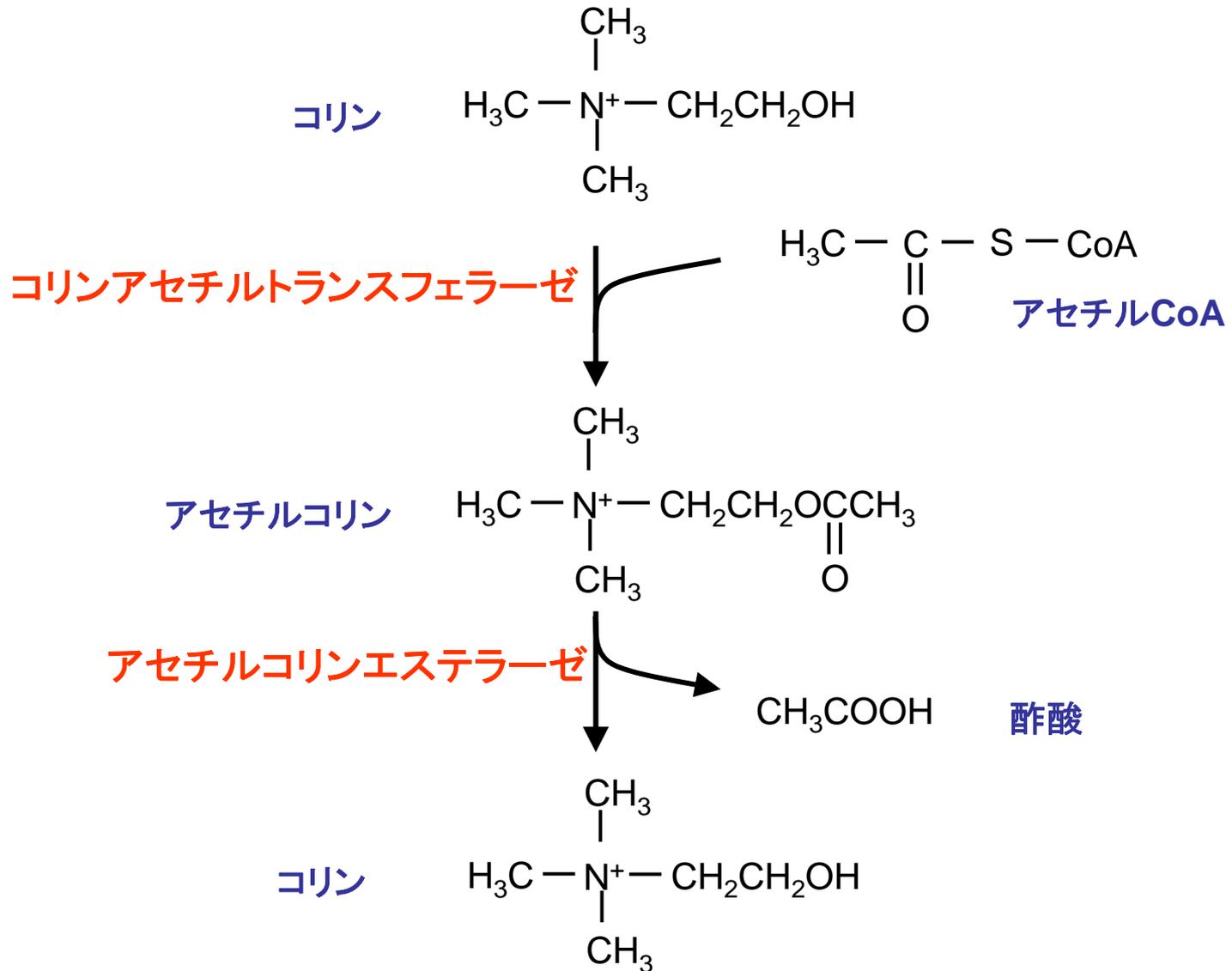
- 交感神経節前線維: 胸髄、腰髄を起始核とする。

- ・**副交感神経節後線維**: 副交感神経節に発し、支配臓器で終末するAChニューロンである。ムスカリン受容体を介して伝達される。

# 中枢アセチルコリン神経系

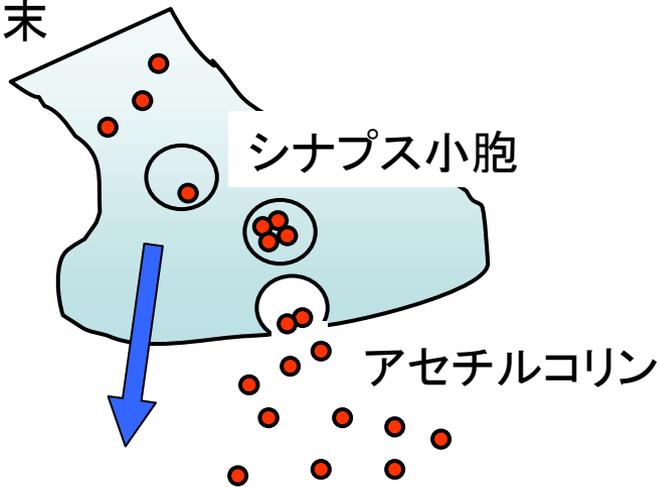


# 生合成と代謝

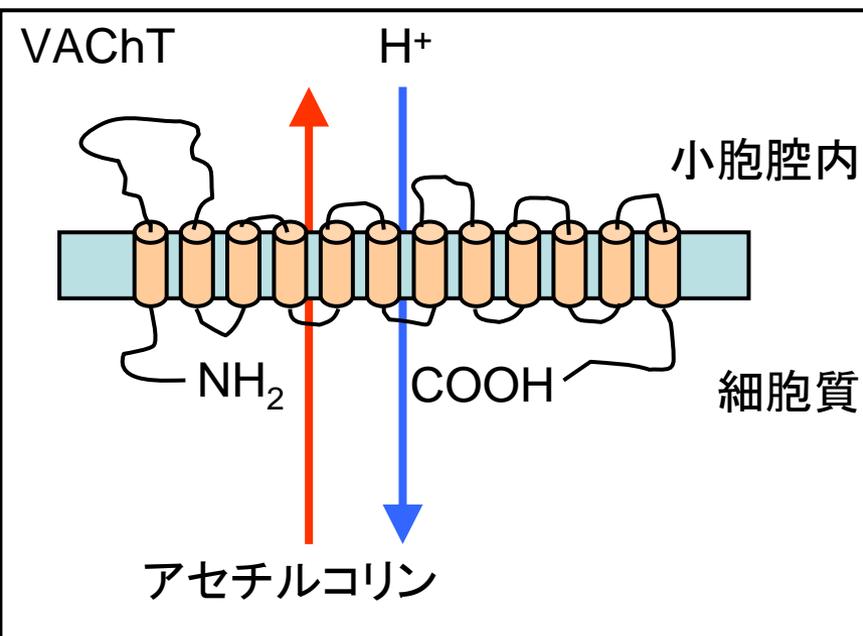


# 小胞アセチルコリントランスポーター

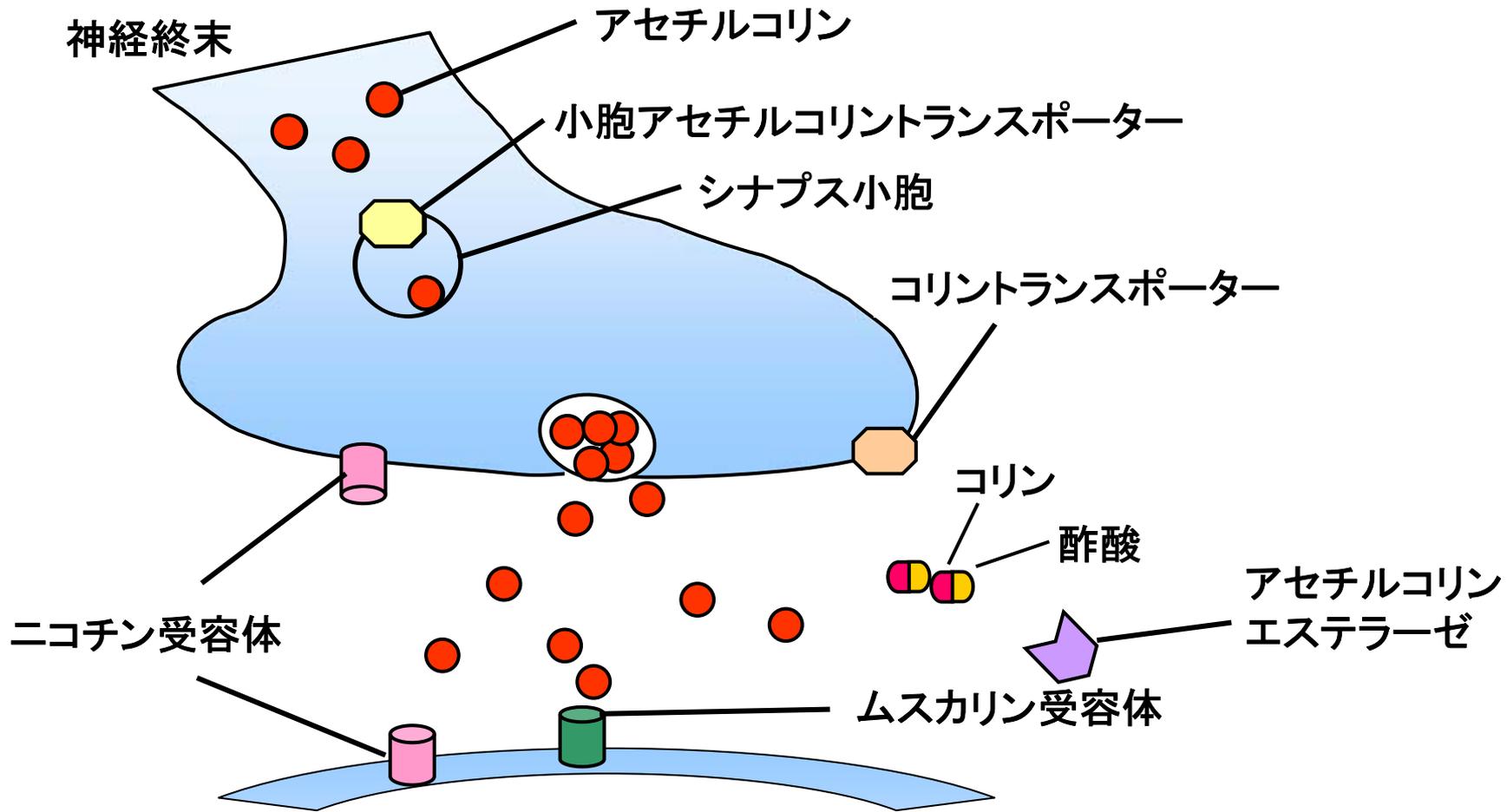
神経終末



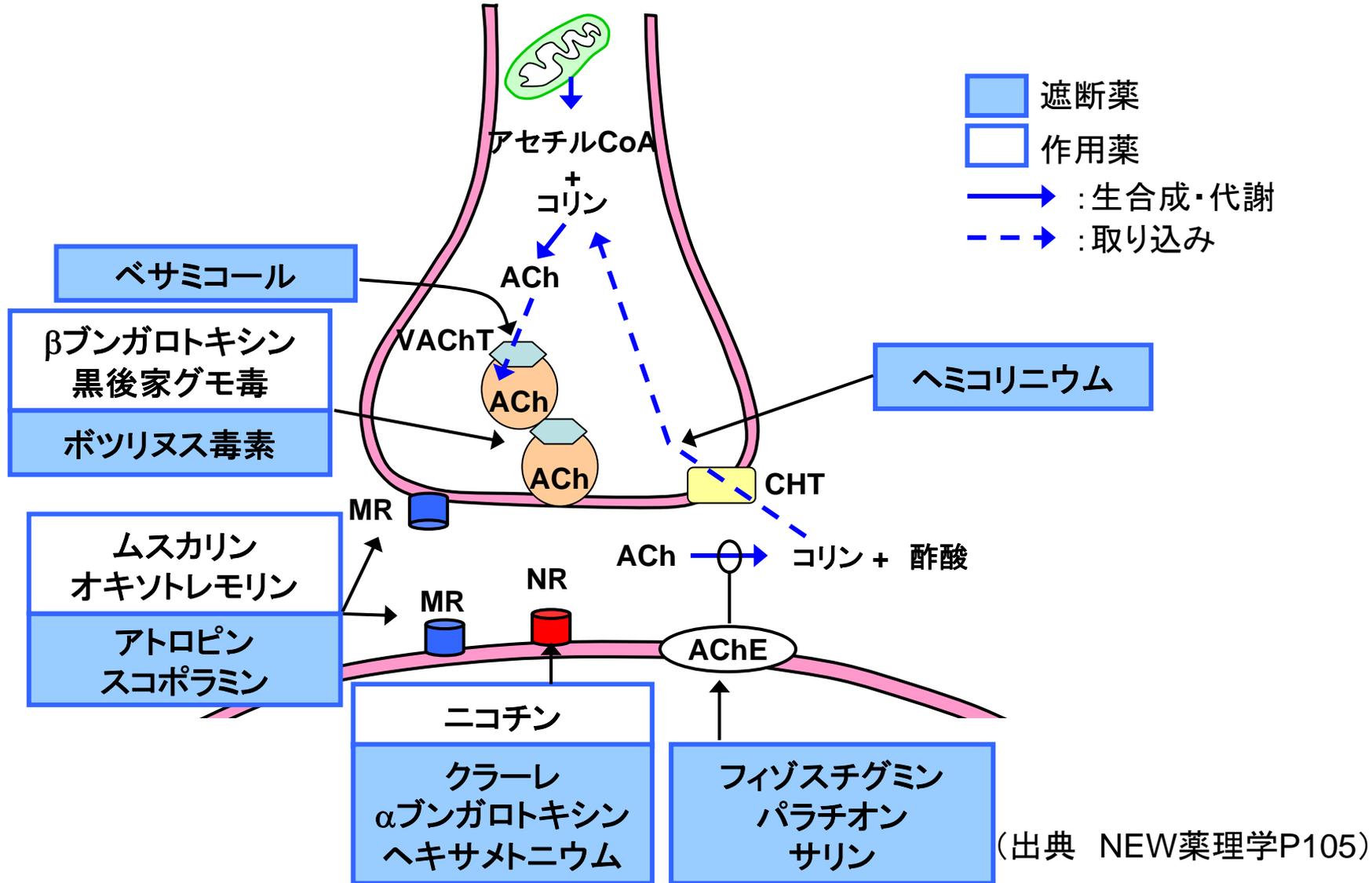
- 生合成されたアセチルコリンは小胞アセチルコリントランスポーター(VAChT)によって貯蔵顆粒に取り込まれ蓄えられる。
- VAChTは12回膜貫通型のトランスポーターでH<sup>+</sup>アンチポーターファミリーに属する。
- 神経終末ではAChの約半分がシナプス小胞中に存在し、残りは細胞質中にある。



# アセチルコリン神経伝達



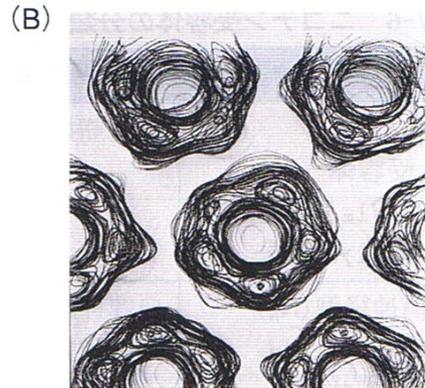
# アセチルコリンシナプスに作用する薬



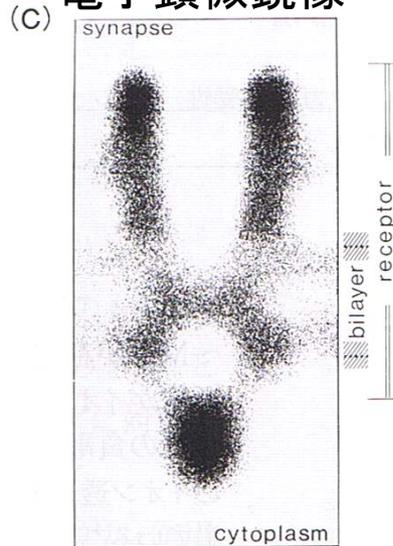
ACh, acetylcholine; AChE, acetylcholinesterase; CHT, choline transporter; MR, muscarinic receptor; NR, nicotinic receptor; VACHT, vesicular acetylcholine transporter.

# ニコチン受容体の構造

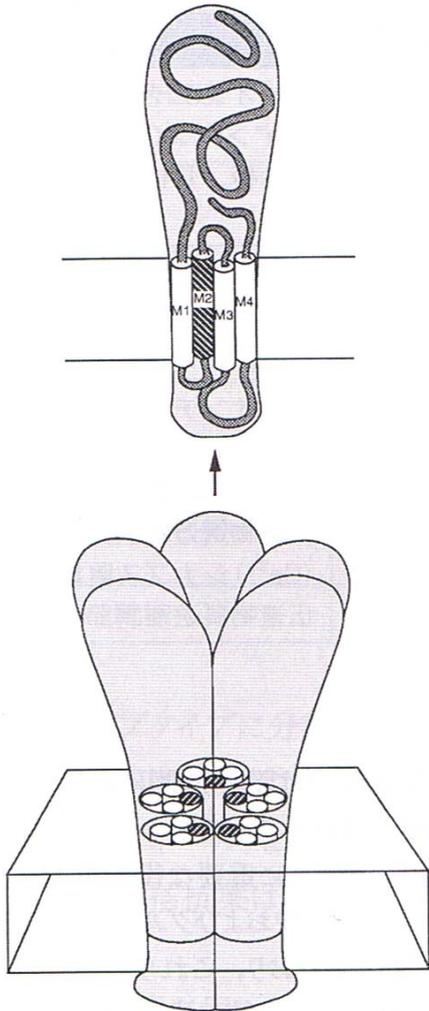
シナプス間隙から見た  
電子顕微鏡像



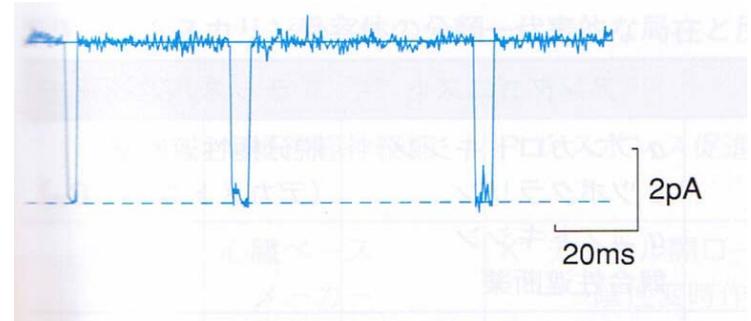
中心部を縦切りにした  
電子顕微鏡像



(A) 模式図



ニコチン受容体の単一チャネル電流



- アセチルコリンの結合によってイオンチャネルが開き、 $\text{Na}^+$ が細胞内へ流入し、膜の脱分極を引き起こす。ニコチン受容体によって、アセチルコリンという化学信号が膜電位の変化という電気信号に変換される。
- ニコチン受容体は $\alpha$ 、 $\beta$ 、 $\gamma$ 、 $\delta$ サブユニットより構成され、5量体を形成している。

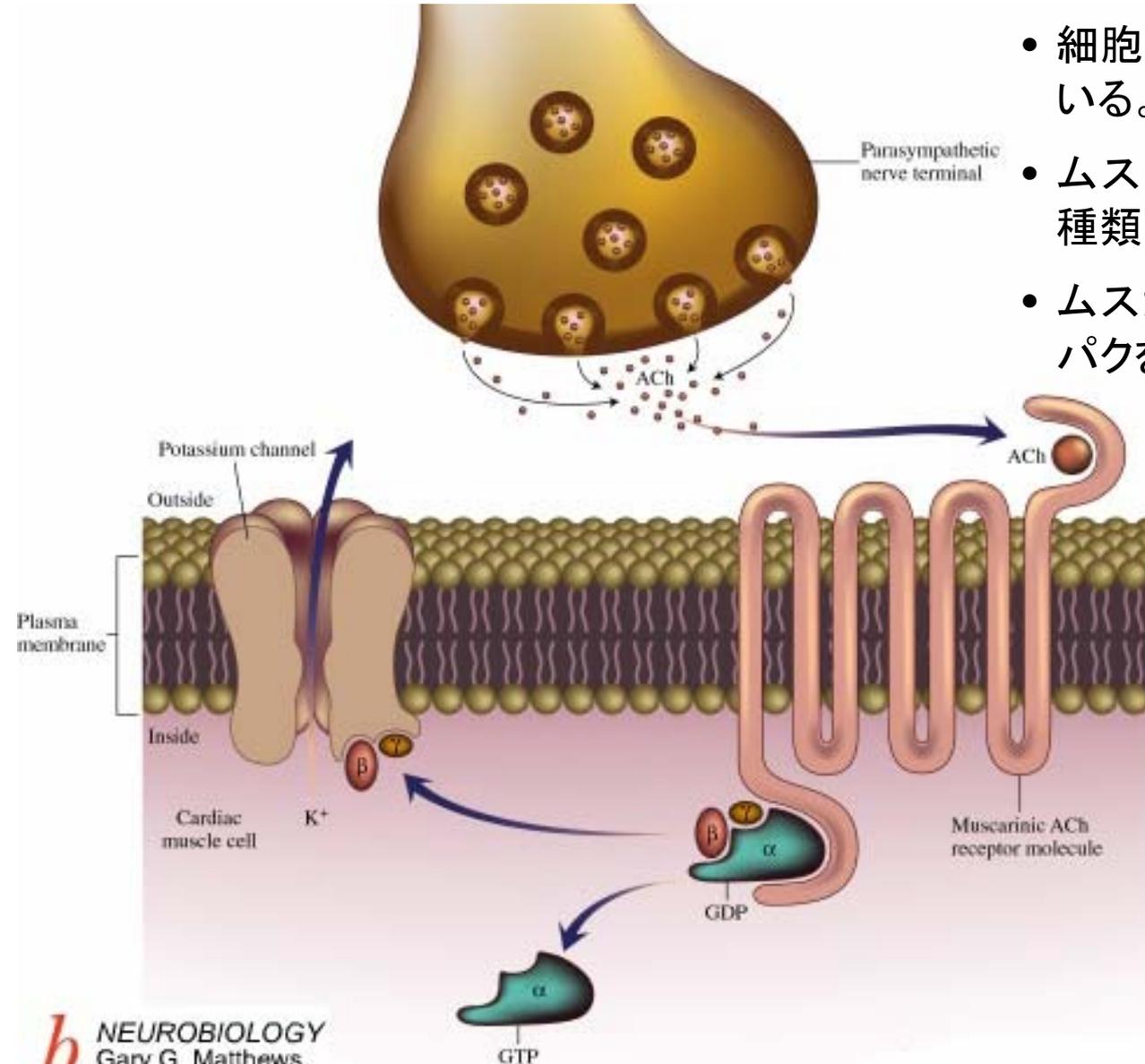
(出典 NEW薬理学P108-110)

# ニコチン受容体の分類

受容体サブタイプ	局在	膜反応
筋肉型 ( $N_M$ ) $C_{10}$ 受容体 $(\alpha 1)_2\beta 1\epsilon\delta$ 成人 $(\alpha 1)_2\beta 1\gamma\delta$ 胎児	神経筋接合部	陽イオンチャネル開口 $(Na^+ > K^+ \gg Ca^{2+})$ 脱分極 骨格筋収縮
末梢神経型 ( $N_N$ ) $C_6$ 受容体 $(\alpha 3)_2(\beta 4)_3$	自律神経節 副腎髄質	陽イオンチャネル開口 $(Na^+ > K^+ \gg Ca^{2+})$ シナプス後膜脱分極、分泌
中枢神経型 (CNS) $\alpha$ ブンガロトキシン非感受性 $(\alpha 4)_2(\beta 4)_3$	シナプス前、後部	陽イオンチャネル開口 $(Na^+ > K^+ \gg Ca^{2+})$ シナプス興奮 伝達物質遊離調節
$\alpha$ ブンガロトキシン感受性 $(\alpha 7)_5$	シナプス前、後部	$(Ca^{2+})$ シナプス興奮 伝達物質遊離調節

# ムスカリン受容体の構造

- 細胞膜を7回貫通した構造をとっている。
- ムスカリン受容体にはM1-M5の5種類のサブタイプが存在する。
- ムスカリン受容体はGTP結合タンパクを介して細胞内反応を起こす。



# ムスカリン受容体

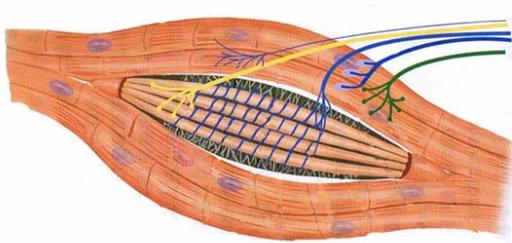
受容体サブタイプ	局在	膜反応
M <sub>1</sub>	中枢神経神経節	PIレスポンス促進⇒シナプス伝達
M <sub>2</sub>	心臓ペースメーカー 心筋	K <sup>+</sup> チャネル開口⇒過分極⇒陰性変時作用 アデニル酸シクラーゼ抑制⇒陰性変力作用
M <sub>3</sub>	心臓以外の副交感神経効果器官	PIレスポンス促進⇒細胞内Ca <sup>2+</sup> 上昇⇒平滑筋収縮、 腺分泌促進
M <sub>4</sub>	中枢神経	アデニル酸シクラーゼ抑制⇒K <sup>+</sup> チャネル開口 ⇒過分極
M <sub>5</sub>	中枢神経系	PIレスポンス促進

# アセチルコリンの作用

アセチルコリンに対する種々の組織反応性、阻害薬の特異性などからニコチン様作用およびニコチン様作用に大別される。

**ニコチン様作用**：骨格筋、神経節における刺激作用。大量のニコチンで作用が阻害される。

骨格筋



筋肉型 ( $N_M$ )  
受容体刺激



**骨格筋刺激**

神経節

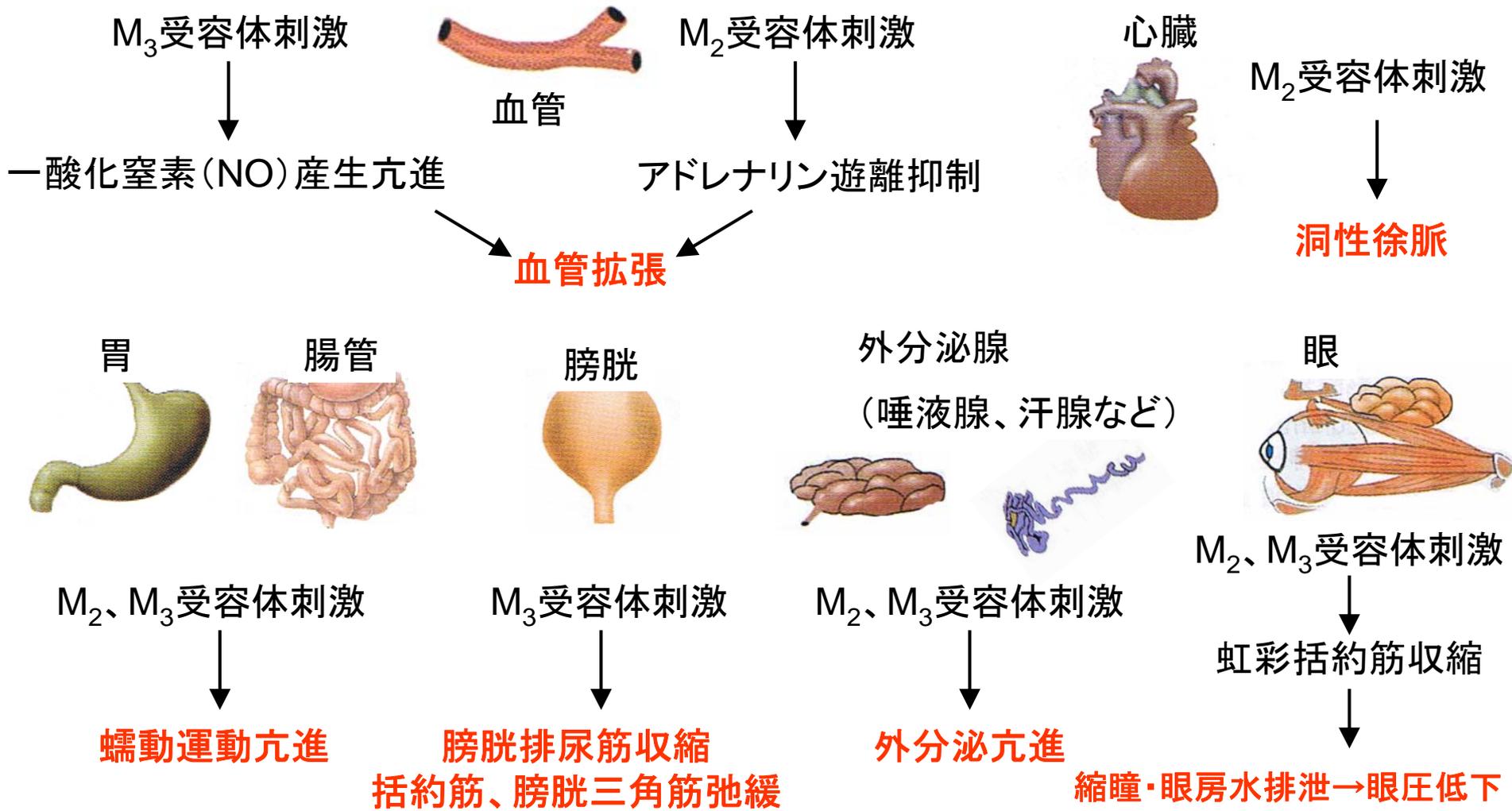


末梢神経型 ( $N_N$ )  
受容体刺激



**神経節刺激**

**ムスカリン様作用**: 副交感神経支配器官における刺激作用。キノコに含有されるアルカロイドのムスカリンの作用と類似していることから名付けられた。



(出典 NEW薬理学P108、242-243)

# アセチルコリンと疾患

- **重症筋無力症**

進行性の筋力低下が認められる。筋肉のニコチン受容体に対する自己抗体により受容体が破壊されてしまう自己免疫疾患である。根本治療はまだ見つかっていないが、コリンエステラーゼ阻害薬によって症状が改善する。

- **アルツハイマー型認知症**

大脳皮質の頭頂葉・側頭葉において神経細胞内の神経原線維変化、老人斑、神経細胞の脱落が観察される変性疾患である。アルツハイマー病患者のアセチルコリン合成酵素のアセチルコリントランスフェラーゼの減少と認知症の程度に相関が認められることから、中枢性コリンエステラーゼ阻害薬が認知症治療薬として用いられている。

# 神経性アミノ酸

## 概要

- アミノ酸は細胞の代謝に直接関与しているが、中枢神経系において神経伝達物質として作用しているアミノ酸がある。
- 神経生理学的研究から神経性アミノ酸には興奮性と抑制性アミノ酸の2種類に分類される。

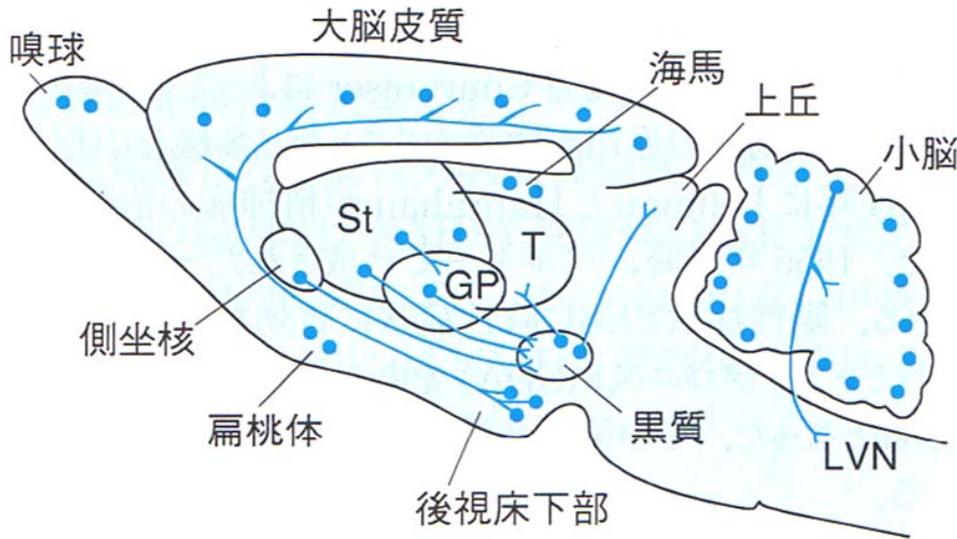
興奮性	グルタミン酸、アスパラギン酸、システイン酸、ホモシステイン酸
抑制性	$\gamma$ -アミノ酪酸(GABA)、グリシン、タウリン、 $\beta$ -アラニン、シスタチオニン、セリン
不活性	グルタミン、ロイシン、トレオニン、リジン
不明	アルギニン、ヒスチジン

# $\gamma$ -アミノ酪酸 (GABA)

## 概要

- GABAは中枢神経系に高濃度に存在し、脳部位に特異的な分布を示す。
- 神経細胞膜はGABAによって過分極を起こし、神経活動を抑制する。
- GABAは中枢神経および自律神経系の特定の神経細胞に局在し、興奮性伝達物質によるシナプス伝達を抑制する神経伝達物質として重要な役割を担っている。
- GABA作動性神経系は多くの中枢抑制薬の作用点である。

# 生体内分布



## 中枢神経

- GABA神経系にはGABAおよびグルタミン酸デカルボキシラーゼ(GAD)が局在する。
- GABA神経は主として短い軸索をもつ介在ニューロンで大腦皮質、海馬、小脳、扁桃体など広範囲に分布するが、長い軸索をもちGABA神経路を形成するものもある。

図VI-7 GABA神経系

GP: 淡蒼球, LVN: 外側前庭核, NA: 側坐核, St:

中隔野, T: 視床

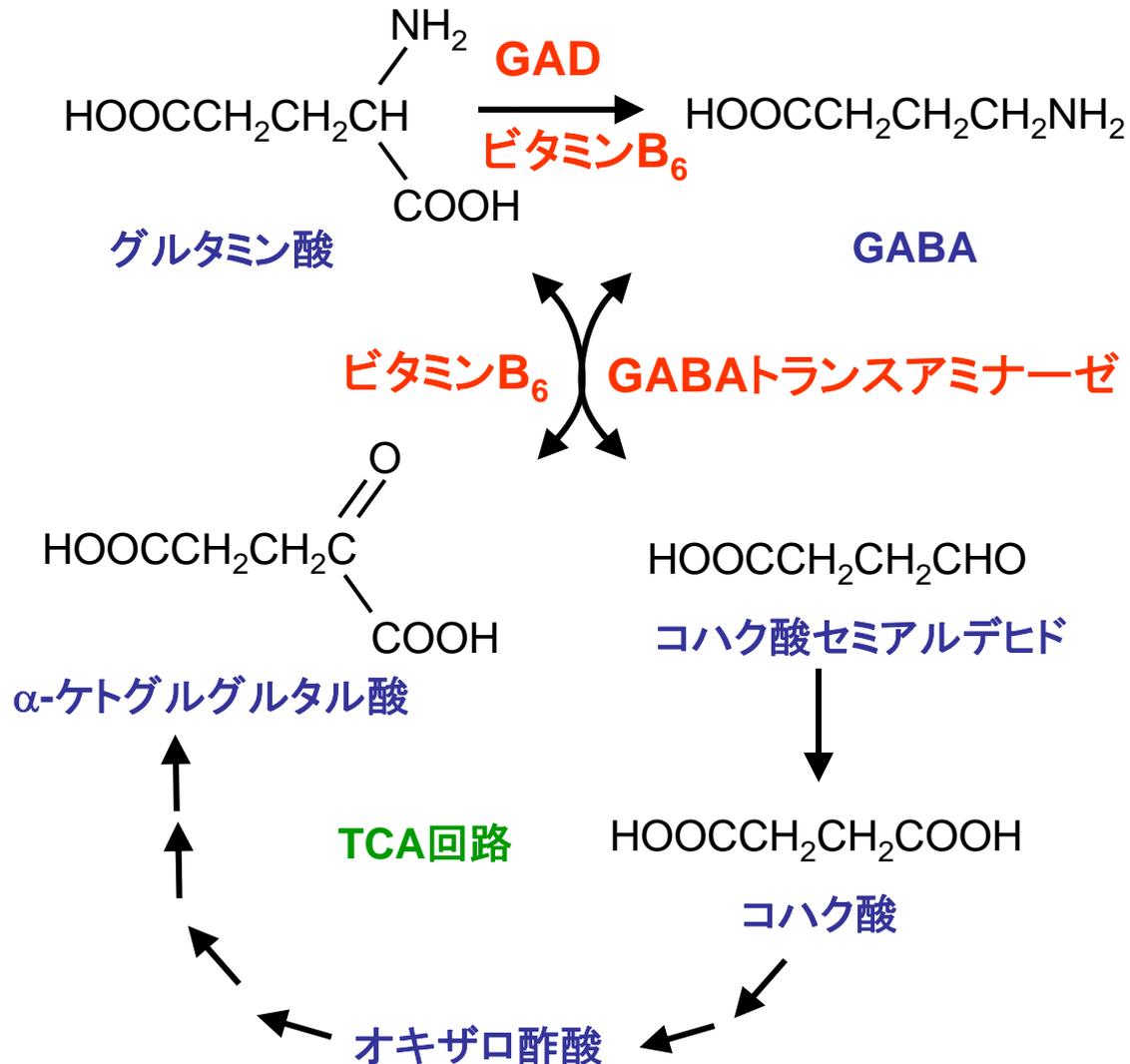
●: GABA神経細胞体

## 末梢臓器

- 膵臓ランゲルハンス島の $\beta$ 細胞、卵管上皮細胞、腸管のアウエルバッハ神経叢には脳内と同程度のGABAが含有されている。
- 副交感神経支配臓器(胆嚢、膀胱、心臓、血管、子宮)および内分泌臓器(卵巣、副腎髄質、甲状腺)にもGABAが含まれている。

(出典 NEW薬理学P88-89、289)

# 生合成と代謝



# グルタミン酸デカルボキシラーゼ (GAD)

- GADはL-グルタミン酸からGABAを生成する酵素で、ビタミンB<sub>6</sub>を補酵素とする。
- 脳内の分布はGABAの分布と一致し、神経のマーカー酵素となりうる。
- 2種類のアイソザイムGAD<sub>67</sub>およびGAD<sub>65</sub>が存在する。  
GAD67: 活性型として神経内全体に分布。  
GAD65: 神経終末の膜に局在し、半分が活性型。

## GABAトランスアミナーゼ (GABA-T)

- GABAはGABA-Tによって分解され、コハク酸セミアルデヒドが生成される。
- GABA神経だけでなくGABA神経支配を受けている非GABA神経細胞内およびグリア細胞にも存在する。

## コハク酸セミアルデヒドデヒドロゲナーゼ

- コハク酸セミアルデヒドをコハク酸へ変換する酵素。
- 脳では高い基質特性を示す。
- ヒトの脳ではGABA-Tの分布とほぼ一致して視床下部、大脳基底核、大脳皮質灰白質、中脳脚蓋に高い活性を示す。

# GADと自己免疫疾患

- **I型糖尿病（インスリン依存性糖尿病、IDDM）**

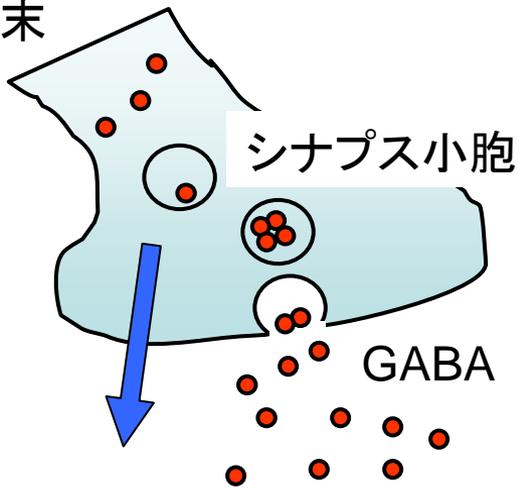
GAD抗体が膵臓のβ細胞を破壊する自己免疫疾患。膵臓のβ細胞にはGABA、GADおよびGABA-Tが存在するが、発症前にGAD<sub>65</sub>の自己免疫抗体が出現する。

- **スティッフマン症候群**

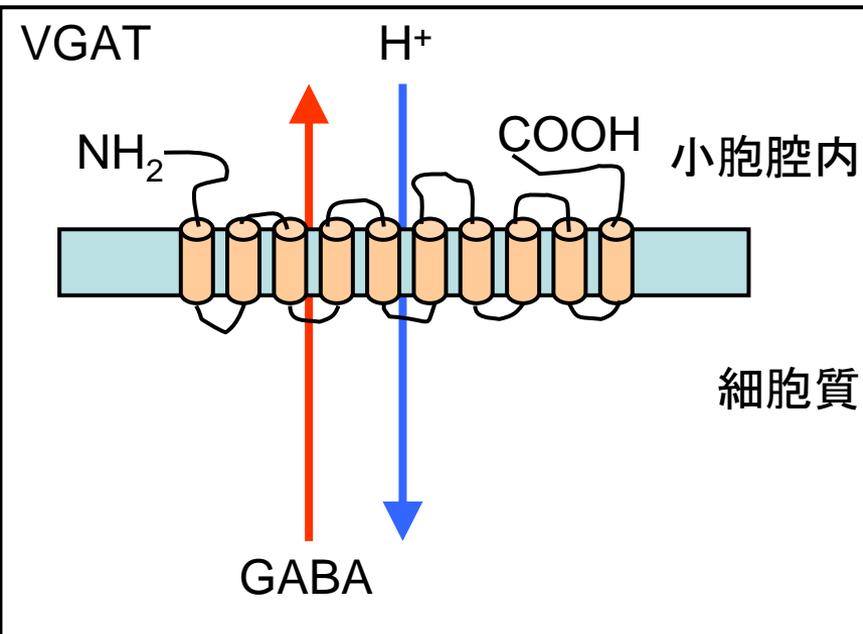
主に女性に発症する筋硬直と疼痛性筋痙直を伴う疾患であり、その約50%はGADの自己免疫疾患である。脳脊髄液中にGAD65とGAD67の抗体が出現し、IDDM、てんかん、精神症状を伴う。治療にはベンゾジアゼピン誘導体、バクロフェン、バルプロ酸などが用いられる。

# 小胞GABAトランスポーター

神経終末

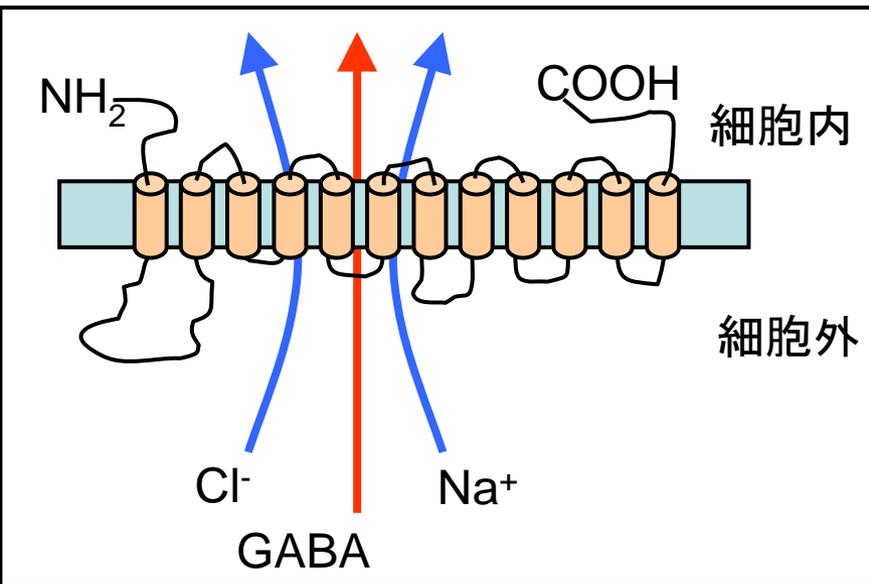
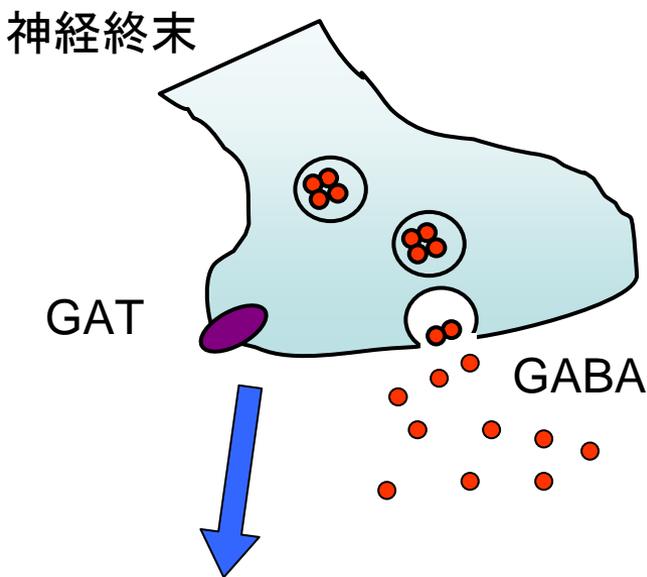


- 生合成されたGABAは小胞GABAトランスポーター(VGAT)によって貯蔵顆粒に取り込まれ蓄えられる。
- VGATは10回膜貫通型のトランスポーターでH<sup>+</sup>アンチポーターファミリーに属する。
- VGATは小胞膜電位依存性をもつ点がVMATと異なる。



# 再取り込み

サブタイプ	薬理学的性格		局在
	高親和性	低親和性	
GAT1	GABA、 ニペコチン酸	$\beta$ -アラニン	中枢神経 (GABA神経)
GAT2	GABA、 $\beta$ -アラニン		末梢神経
GAT3	GABA、 $\beta$ -アラニン		中枢神経 (グリア細胞)
BGT1	GABA	$\beta$ -アラニン、 ニペコチン酸	中枢神経、 末梢神経



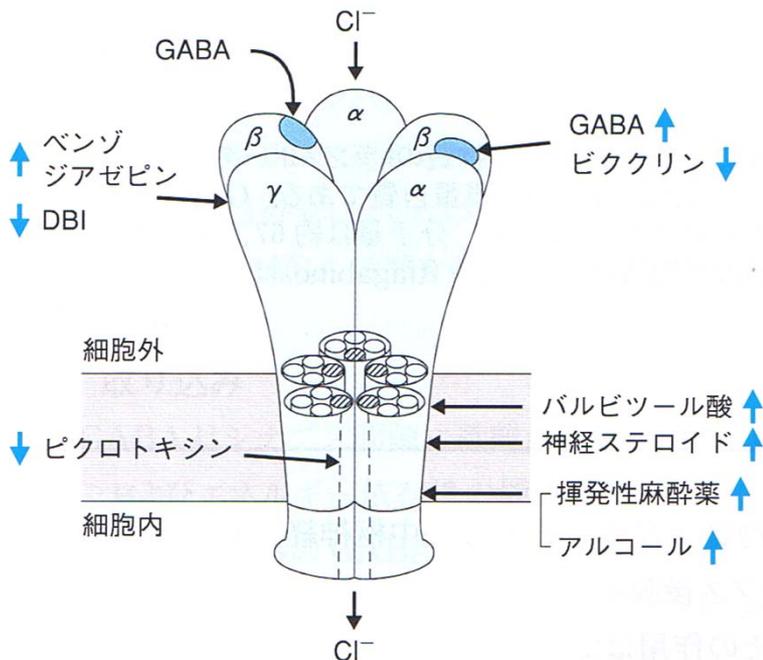
- GABAトランスポーター(GAT)にはGAT1、GAT2、GAT3およびBGT1のサブタイプがある。
- GATは12回膜貫通型の分子構造をもつ。
- GATによるGABAの再取り込みはNa<sup>+</sup>、Cl<sup>-</sup>依存性である。

(出典 NEW薬理学P90-91)

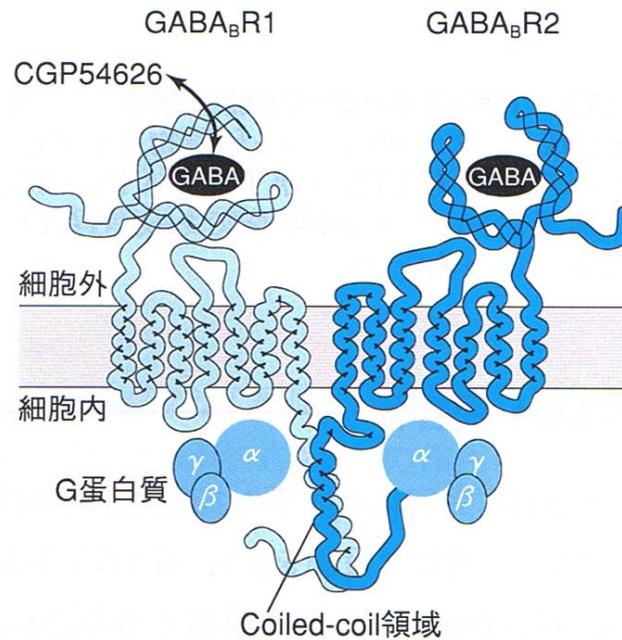
# GABA受容体

サブタイプ	GABA <sub>A</sub>	GABA <sub>B</sub>	GABA <sub>C</sub>
分子構造	4回膜貫通型5量体	7回膜貫通型2量体	4回膜貫通型5量体
情報伝達系	Cl <sup>-</sup> ↑	Gq <sub>11</sub> -IP <sub>3</sub> /DG ↓、K <sup>+</sup> ↑ Gi/o-cAMP ↓、Ca <sup>2+</sup> ↓	Cl <sup>-</sup> ↑
膜反応	速い抑制性シナプス後電位	遅い抑制性シナプス後電位	遅い抑制性シナプス後電位

## GABA<sub>A</sub>受容体

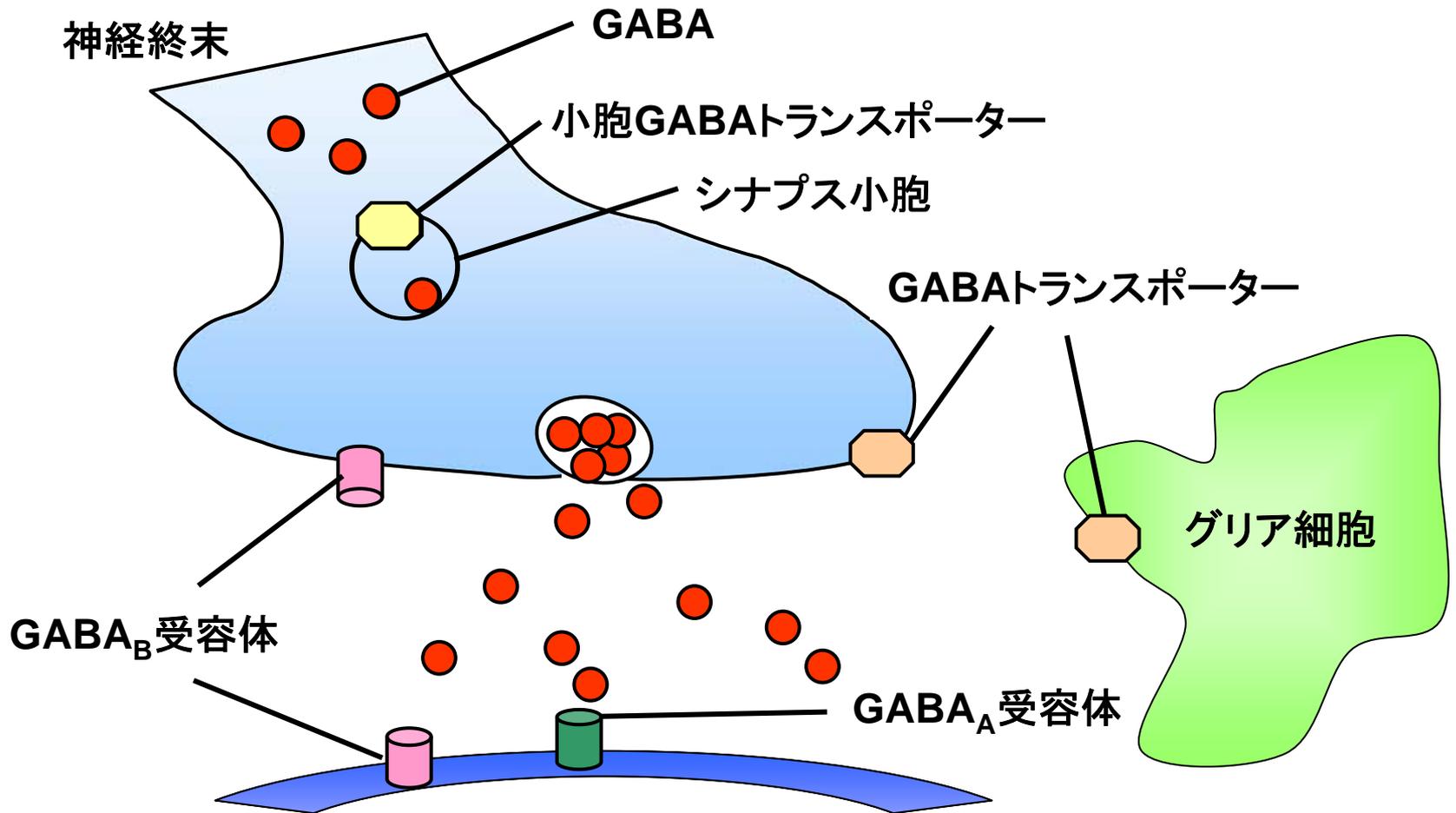


## GABA<sub>B</sub>受容体

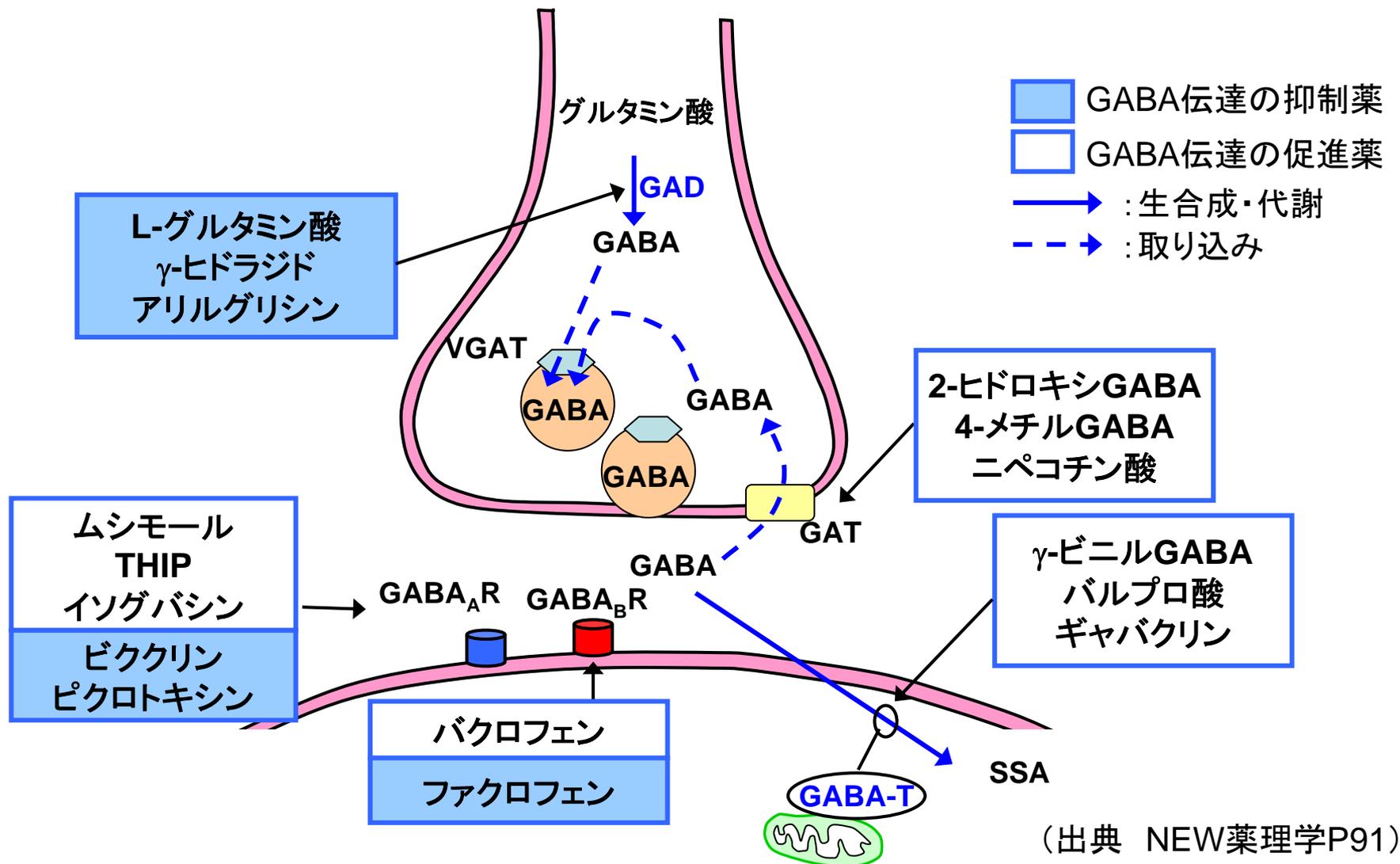


(出典 NEW薬理学P91)

# GABA神経伝達



# GABAシナプスに作用する薬



GAD, glutamic acid decarboxylase; GABA,  $\gamma$ -aminobutyric acid; VGAT, vesicular GABA transporter; GAT, GABA transporter; GABA<sub>A</sub>R, GABA<sub>A</sub> receptor; GABA<sub>B</sub>R, GABA<sub>B</sub> receptor; GABA-T, GABA transaminase; SSA, succinic semialdehyde; THIP, tetrahydroisoxazolo[5,4-c]pyridin-3-ol.

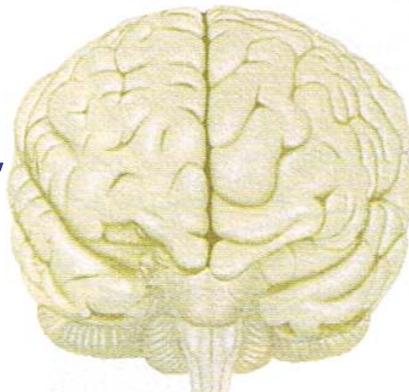
# GABAの生理的役割

抗痙攣、抗不安、鎮静・睡眠

GABA<sub>A</sub>受容体刺激

ガバペンチン・ベンゾジアゼピン・  
バルビツール酸誘導体など

脳



GABA遊離抑制

GABA<sub>B</sub>自己受容体刺激  
バクロフェン

GABA<sub>B</sub>受容体刺激

ドーパミン遊離抑制→

薬物依存治療薬

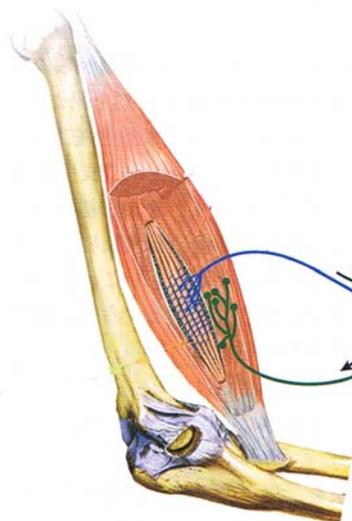
脊髄

GABA<sub>B</sub>受容体刺激

バクロフェン

運動ニューロン抑制

骨格筋弛緩



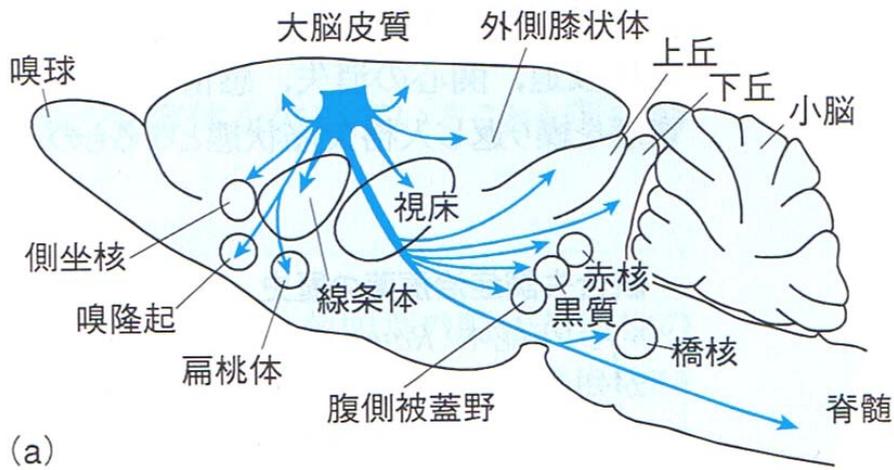
# グルタミン酸

## 概要

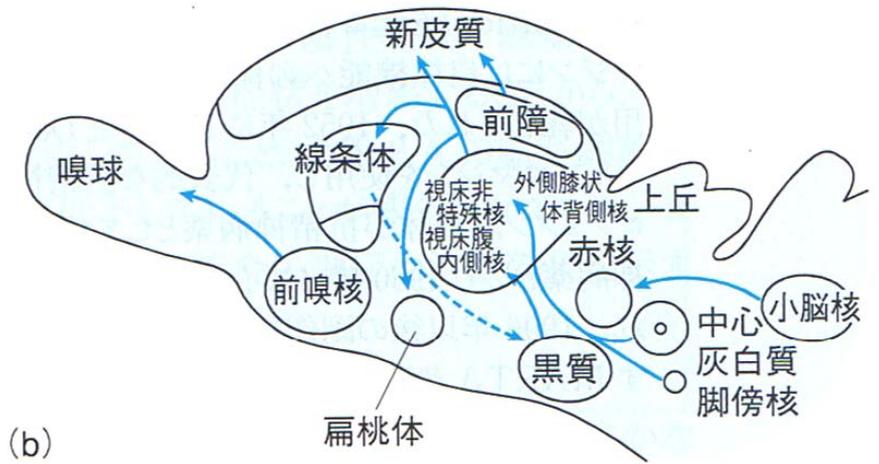
- グルタミン酸は中枢神経系に高濃度に存在する興奮性アミノ酸である。
- 脳神経系の情報伝達、可塑性に重要な役割を担っている。
- てんかん、虚血性脳障害などの病態に関与している。
- 神経組織の代謝にも関与し、脳内アンモニアの解毒、蛋白質やペプチドの構成成分でもある。

# 生体内分布

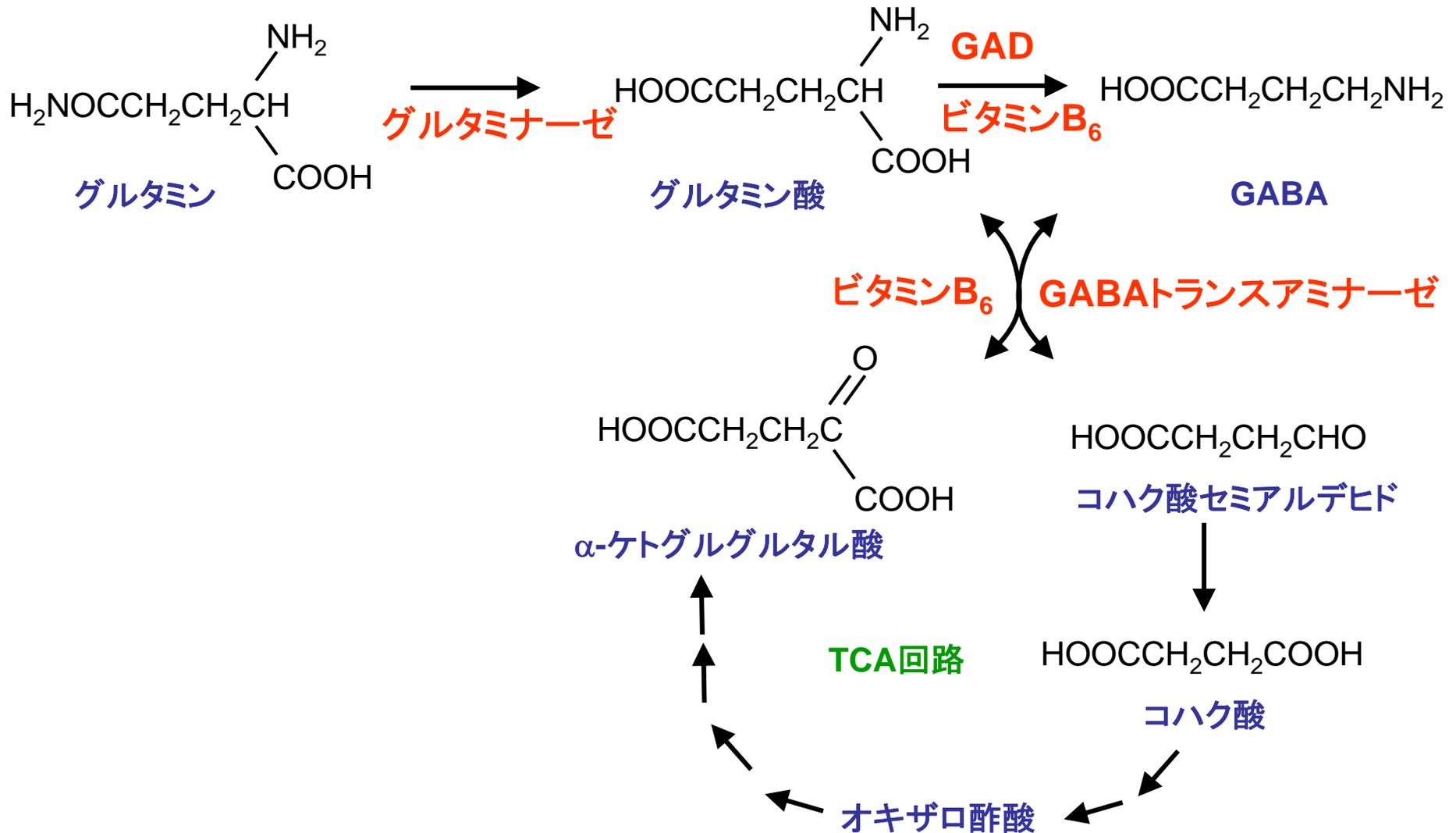
## 大脳皮質よりの下行路



## 皮質下より皮質への投射

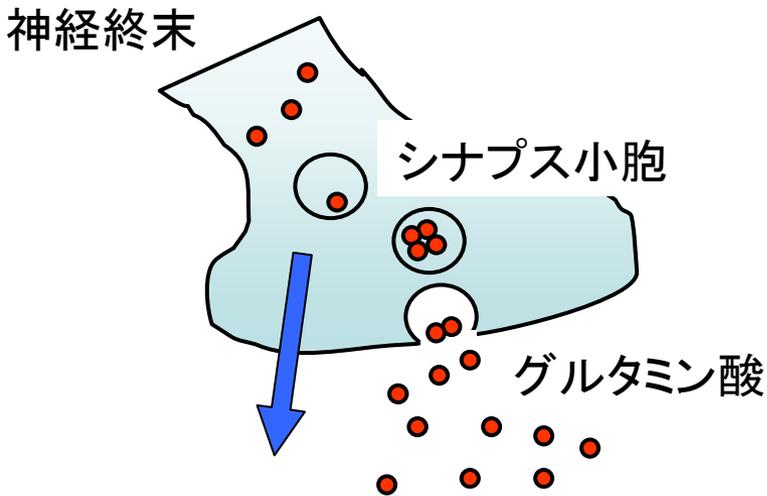


# 生合成と代謝



(出典 NEW薬理学P98-99)

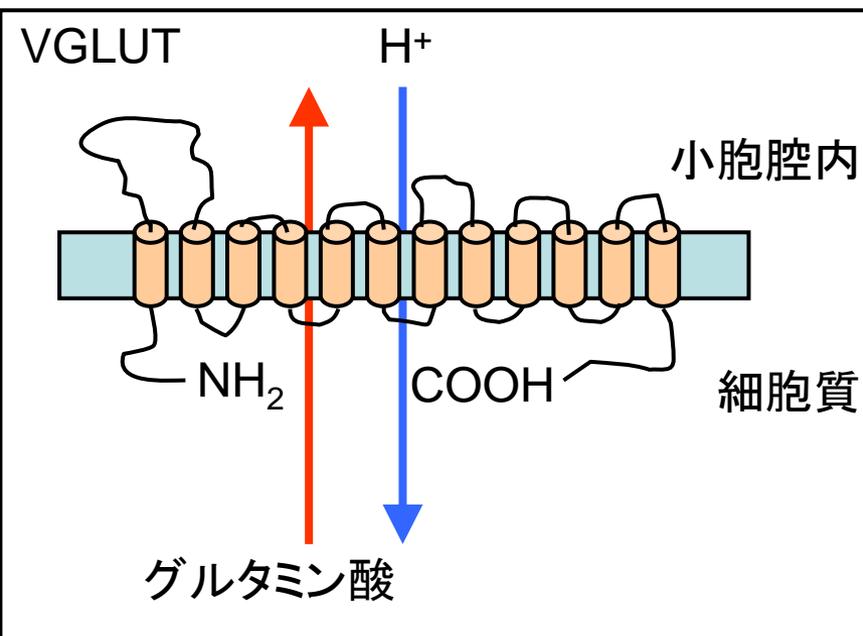
# 小胞グルタミン酸トランスポーター



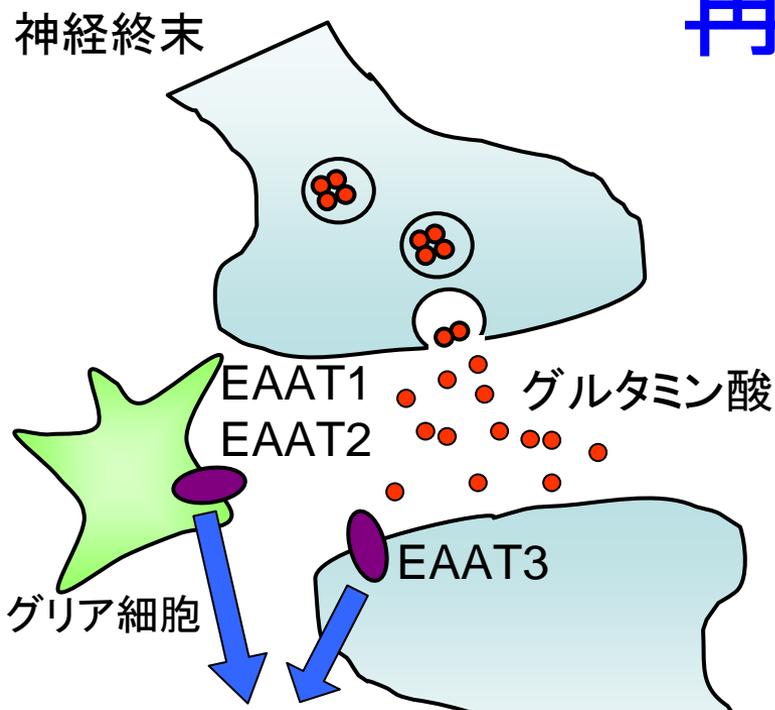
- 生合成されたグルタミン酸は小胞グルタミン酸トランスポーター (VGLUT) によって貯蔵顆粒に取り込まれ蓄えられる。
- VGLUTは12回膜貫通型のトランスポーターでH<sup>+</sup>アンチポーターファミリーに属する。
- 2種類のサブタイプVGLUT1およびVGLUT2がある。

VGLUT1: 膜電位のみ依存して活性化される。

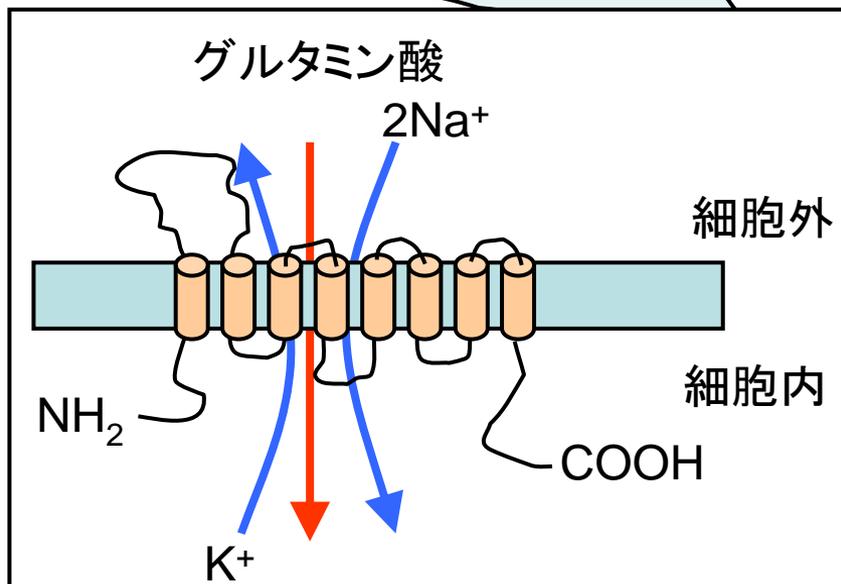
VGLUT2: 膜電位およびpH勾配に依存して活性化される。



# 再取り込み



サブタイプ	分布	発現細胞
EAAT1 (GLAST)	小脳、前脳	アストロサイト、バーク マンングリア、神経細胞
EAAT2 (GLT1)	全脳	アストロサイト
EAAT3 (EAAC1)	全脳	神経細胞
EAAT4	小脳	プルキンエ細胞
EAAT5	網膜	神経、グリア細胞



- グルタミン酸トランスポーター(EAAT)には5種類のサブタイプがある。
- EAATは8回膜貫通型の分子構造をもつ。
- EAATによるグルタミン酸の再取り込みは $\text{Na}^+$ 依存性であり、 $\text{K}^+$ 、 $\text{OH}^-$ を細胞外に放出する。
- 神経細胞型EAATはポストシナプスに存在する。

(出典 NEW薬理学P99)

# グルタミン酸受容体

- グルタミン酸受容体は高等動物の中樞神経系における興奮性シナプス伝達に中心的な役割を担っている。
- 学習・記憶の細胞レベルにおける基盤と考えられているシナプス可塑性(長期増強)や発達期のシナプス可塑性(経験依存的な神経回路網の形成)に関与している。
- 虚血など病的条件下における神経細胞死にも関与している。
- グルタミン酸受容体は、神経の電気活動に対する薬物の作用や構造と情報伝達機構から、大きく2種類に大別される。

イオンチャネル型：イオンチャネルを内蔵して速いシナプス伝達を行う。

代謝型：G蛋白質と共役し、間接的に情報を伝達する。

# イオンチャンネル型グルタミン酸受容体

サブタイプ	Non-NMDA受容体		NMDA受容体	
	AMPA受容体	カイニン酸受容体	グリシン結合部位	Glu結合部位
サブユニット	GluR1-GluR4	GluR5-GluR7 KA1-KA2	NR1 (GluR $\zeta$ )	NR2 (GluR $\epsilon$ )
チャンネル	Na <sup>+</sup> 、K <sup>+</sup> 速いシナプス電流	Na <sup>+</sup> 、K <sup>+</sup>	Na <sup>+</sup> 、K <sup>+</sup> 、Ca <sup>2+</sup> 遅いシナプス電流	
アゴニスト	AMPA キスカル酸 カイニン酸	カイニン酸 ドモイ酸	グリシン D-セリン	NMDA グルタミン酸 アスパラギン酸
アンタゴニスト	NBQX GYKI53655	GNQX	HA966 ジクロロキヌレン酸	D-AP5 CPP

される。

AMPA受容体: GluR1-4

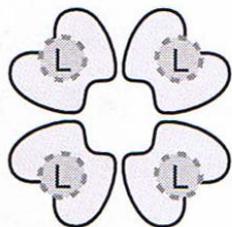
カイニン酸受容体: GluR5-7とKA1-2

NMDA受容体: NR1とNR2

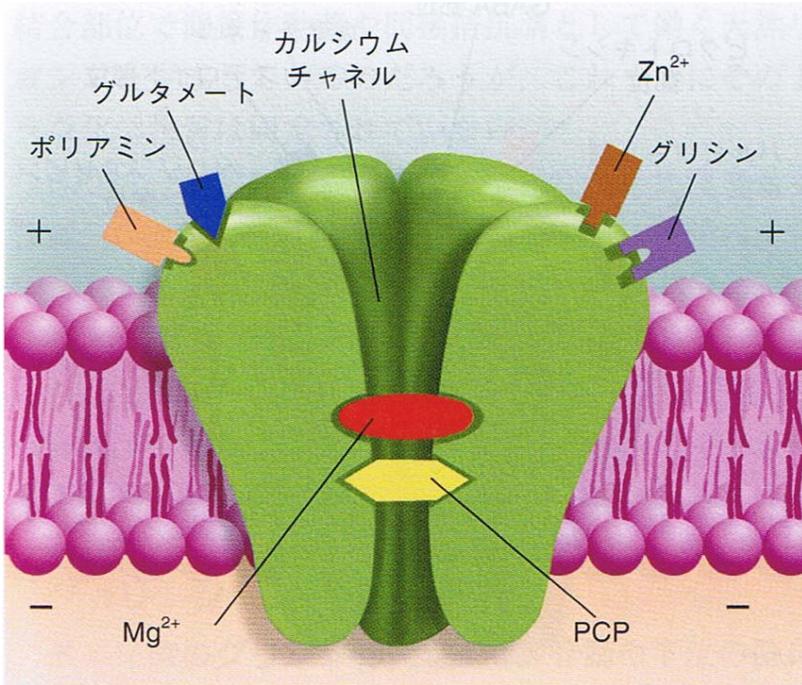
- Non-NMDA受容体はNa<sup>+</sup>、K<sup>+</sup>を透過させ、中枢における速い興奮性シナプス伝達を引き起こす。NMDA受容体はNa<sup>+</sup>、K<sup>+</sup>、Ca<sup>2+</sup>を透過させる。

(出典 NEW薬理学P99-101)

## 横断面



# NMDA受容体と結合部位の様式



- ・**グルタミン酸結合部位**: グルタミン酸が結合する。グルタミン酸単独ではカルシウムチャネルを開くことはできない。

- ・**グリシン調節部位**: グリシンやD-セリンが結合する。カルシウムチャネルを開くために必要な部位。

- ・**マグネシウム結合部位**: 通常チャネルの深部にあるマグネシウム結合部位には $Mg^{2+}$ が結合し、カルシウムチャネルを遮断している。膜の脱分極によって $Mg^{2+}$ はNMDA受容体から解離する。

- ・**亜鉛結合部位**:  $Zn^{2+}$ が結合するとNMDA受容体活性は低下する。

- ・**ポリアミン結合部位**: NMDA受容体活性を亢進させる。

- ・**フェンシクリジン(PCP)結合部位**: PCPが結合するとNMDA受容体活性が低下する。

NMDA受容体が活性化するためにはグルタミン酸が存在し、シナプス後膜が脱分極している必要がある。したがって、NMDA受容体は電位依存性および神経伝達物質依存性イオンチャネルである。

シナプス可塑性(学習記憶、長期増強、神経回路形成)、神経細胞死、薬物依存などに関与している。

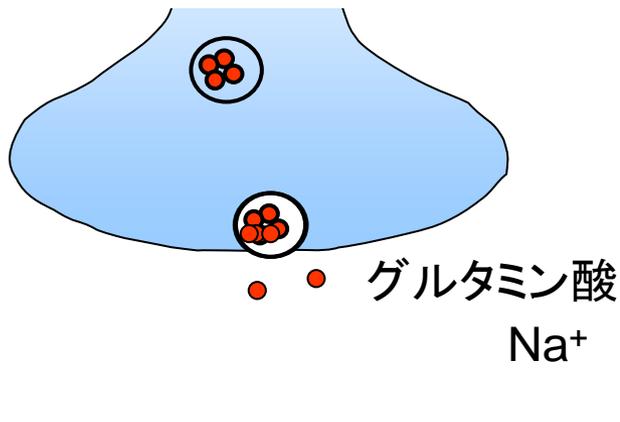
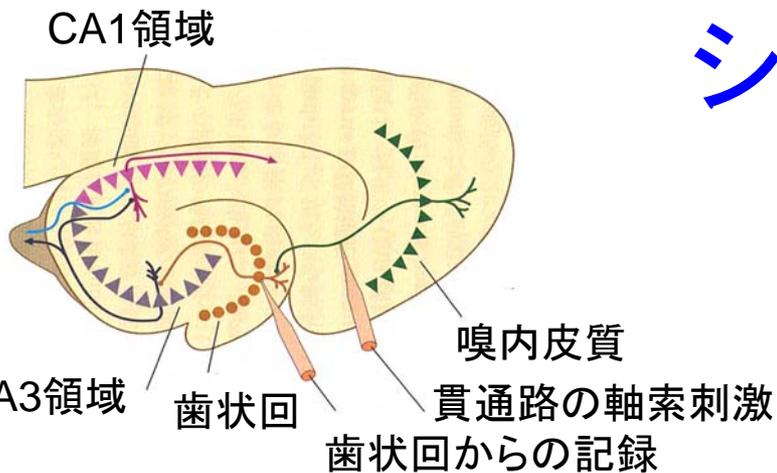
(出典 神経科学テキストP124-125、NEW薬理学P101-102)

# 代謝型グルタミン酸受容体

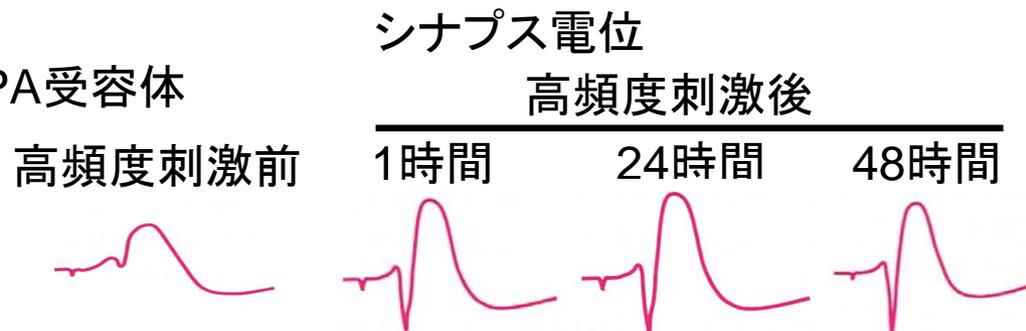
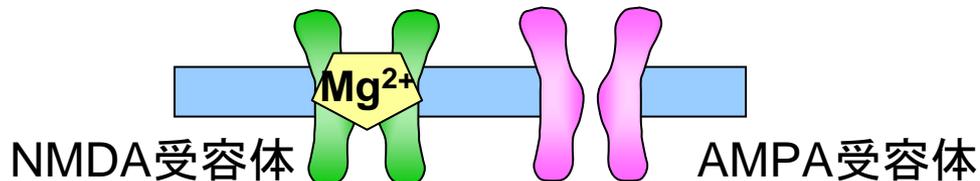
サブタイプ	グループ I	グループ II	グループ III
サブユニット	mGluR1 mGluR5	mGluR2 mGluR3	mGluR4 mGluR6 mGluR7 mGluR8
情報伝達系	Gq IP <sub>3</sub> /DG ↑ K <sup>+</sup> チャネル ↓	Gi cAMP ↓ K <sup>+</sup> チャネル ↑ Ca <sup>2+</sup> チャネル ↓	Gi cAMP ↓ K <sup>+</sup> チャネル ↑ Ca <sup>2+</sup> チャネル ↓
アゴニスト	DHPG	APDC	L-AP4

- 代謝型グルタミン酸受容体には8種類のサブタイプが見出されている。
- シナプス前部とシナプス後部の両方で作用を示し、視覚や嗅覚の感覚情報伝達や中枢シナプス可塑性に関与している。

# シナプス長期増強



1. 単一電気刺激により細胞外にグルタミン酸が放出する。non-NMDA受容体が活性化され、細胞内にNa<sup>+</sup>の流入が起きる。その結果、歯状回でシナプス電位が観察される。
2. 高頻度刺激(100回/秒)によりグルタミン酸の放出が増大するとシナプス後部のNa<sup>+</sup>の流入が増加し、大きな脱分極によってNMDA受容体のMg<sup>2+</sup>ブロックが除去される。グルタミン酸により活性化されたNMDA受容体はCa<sup>2+</sup>を流入させシナプス伝達の長期増強を誘導する。
3. 長期増強の証拠は定期的に貫通路に与えられる単一電気刺激に対する歯状回の反応の記録から得られる。高頻度刺激を与える前よりも反応が大きい場合は、長期増強が起こっている。



# 神経毒と神経変性疾患

- **カイニン酸**は哺乳動物の神経細胞に強い脱分極刺激を起こし、神経細胞を特異的に変性させる神経毒である。神経変性実験の手段として用いられる。
- トリプトファンの代謝物で内因性興奮物質の**キノリン酸**がハンチントン病のような神経変性疾患に関与するとの説もある。
- 南アジアや東アフリカの地方病神経ラチリスム(筋萎縮性軸索硬化症(ALS)の一種であり、振戦、麻痺、感覚異常を特徴とする)は**エジプト豆**の**アミノ酸 $\beta$ -N-オキサリルアミノ-L-アラニン**がAMPA受容体に作用することが原因とされている。
- **グアムのパーキンソン/ALS/認知症コンプレックス**の病因は**ソテツの種子**に含まれる **$\beta$ -メチル-アミノ-L-アラニン**が**重炭酸塩**により神経毒となりAMPA受容体およびNMDA受容体に作用するといわれている。

# ニューロペプチド

## 概要

- 最近の研究によって、中枢神経系のニューロンは50種以上のペプチドを放出していることがわかってきた。
- 脳内のシナプスで神経伝達に携わっている物質の約50%はペプチドではないかと考えられている。
- ニューロペプチドはすべて前駆物質から生成される。
- 前駆物質は大きなポリペプチドで、特殊な酵素によって細かく切断される。
- ニューロペプチドは神経調節物質・神経伝達物質として働く。

# 主なニューロペプチド

## オピオイドペプチド類

β-エンドルフィン

メチオニンエンケファリン

ロイシンエンケファリン

ダイノルフィンA

## ノシセプチン／オルファニンFQおよびノシスタチン

ノシセプチン／オルファニンFQ

ノシスタチン

## タキキニンおよび関連ペプチド

サブスタンスP

サブスタンスK

ニューロキニンB

ボンベシン

## 視床下部ホルモンおよび関連ペプチド

甲状腺刺激ホルモン放出ホルモン(TRH)

ソマトスタチン

黄体形成ホルモン放出ホルモン(LHRH)

副腎皮質刺激ホルモン放出ホルモン(CRH)

下垂体アデニル酸シクラーゼ活性化ポリペプチド(PACAP)

## 消化管関連ホルモン

コレシストキニン-8(CCK-8)

ガストリン

バソアクティブインテスティナルポリペプチド(VIP)

モチリン

セクレチン

グルカゴン

# 主なニューロペプチド

## 下垂体ホルモン

バゾプレシン

オキシトシン

副腎皮質刺激ホルモン(ACTH)

$\alpha$ -メラニン細胞刺激ホルモン( $\alpha$ -MSH)

$\gamma$ -メラニン細胞刺激ホルモン( $\gamma$ -MSH)

## その他

キョートルフィン

ニューロテンシン

ニューロペプチドY

ガラニン

カルシトニン

カルシトニン遺伝子関連ペプチド(CGRP)

デルタ睡眠誘発ペプチド(DSIP)

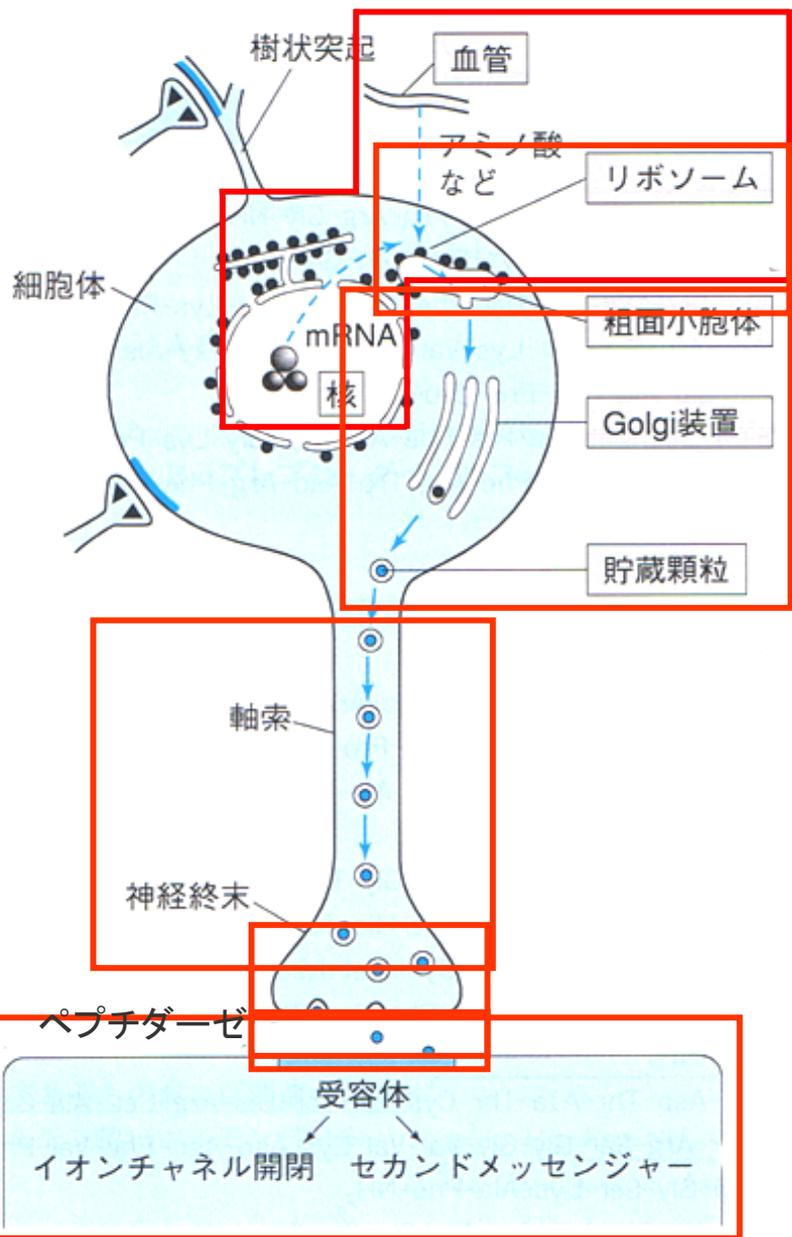
オレキシン/ヒポクレチン

コカイン・アンフェタミン調節トランスクリプト  
(CART)

ペプチド(CART55-102)

プロラクチン遊離ペプチド

# 生合成から作用発現



## 1. 前駆体合成

## 2. シグナルペプチド離脱

・素材となるアミノ酸は血液中から細胞内に

## 3. プロセッシング

・プロセッシングはシグナルペプチドのN末端には

## 4. 軸索輸送

・プロセッシングは小胞体内腔から

## 5. 遊離

・顆粒は細胞体から軸索輸送によって神経

## 6. 作用発現

・神経に刺激が加わると終末部の脱分極に

## 7. 不活化

・受容体へ結合し、細胞内へ情報伝達が行

・ペプチダーゼによる分解・失活により反応

は収束する。

・ペプチドを再取り込みしたり再利用する機

構はない。

# ニューロペプチドの主な生理・薬理作用

ニューロペプチド	中枢作用	末梢作用
$\beta$ -エンドルフィン	鎮痛、カタレプシー惹起	腸管収縮抑制
エンケファリン	鎮痛	腸管収縮抑制
ダイノルフィンA	鎮痛	腸管収縮抑制
ノシセプチン／オルファニンFQ	痛覚増強(低濃度)、 鎮痛(高濃度)	血管拡張、抗利尿、腸管収縮抑制
ノシスタチン	鎮痛	
サブスタンスP	痛覚増強(脊髄後角)、 鎮痛(脳内)	腸管収縮、血管拡張、 起炎
甲状腺刺激ホルモン放出ホルモン(TRH)	覚醒、記憶機能増強、自発運動亢進	
ソマトスタチン	痛覚増強(脊髄後角)、海馬長期増強増大	消化管ホルモン分泌抑制
黄体形成ホルモン放出ホルモン(LHRH)	交尾行動誘発	
副腎皮質刺激ホルモン放出ホルモン(CRF)	小脳長期抑圧誘導、不安惹起、摂食抑制	

ニューロペプチド	中枢作用	末梢作用
コレシストキニン-8	モルヒネ鎮痛減弱、摂食抑制、不安惹起	消化管酵素分泌、消化管運動亢進
バソアクティブインテスティナルポリペプチド(VIP)	脳血管拡張、REM睡眠増加	血管拡張、消化器系平滑筋弛緩
バゾプレシン	記憶機能増強、海馬長期増強抑制	抗利尿
キョートルフィン	鎮痛(エンケファリン遊離)	
ニューロテンシン	鎮痛、睡眠増強	血管拡張
ニューロペプチドY	摂食促進、痙攣抑制	血管収縮
ガラニン	摂食促進、海馬長期増強抑制	
カルシトニン	鎮痛、摂食抑制	骨吸収抑制
カルシトニン遺伝子関連ペプチド(CGRP)	交感神経活動亢進、痛覚増強(脊髄後角)	微小血管拡張、血管透過性亢進
デルタ睡眠誘発ペプチド(DSIP)	徐波睡眠誘発	
オレキシン/ヒポクレチン	摂食促進、覚醒/睡眠調整	
コカイン・アンフェタミン調節トランスクリプト(CART)ペプチド(CART55-102)	摂食抑制	

# 中枢神経系内分布

- どのニューロペプチドも中枢神経系内に不均一に分布していることから、特定のニューロン中に存在すると考えられる。
- 視床下部に最も高濃度に分布し、かつ細胞体を有しているニューロンに多い。ただし、例外も存在する。
  - サブスタンスP: 黒質(中脳)、脚傍核(橋)、脊髄後角第1-3層
  - ソマトスタチン: 側坐核
  - CCK-8: 側坐核、下丘(中脳)、弧束核(延髄)
  - VIP: 仙髄
- 視床にはニューロペプチドの分布が少ない。
- 軸索を長く伸ばし、他の部位に神経終末を形成しているニューロンに分布するニューロペプチド:
  - バゾプレシン、オキシトシン、ACTH、アンギオテンシンII、 $\beta$ -エンドルフィンなど
- 軸索の短いニューロンに含有されているニューロペプチド:
  - エンケファリン、サブスタンスP、ソマトスタチン、VIPなど

# 脳-消化管ペプチド

- 脳内に存在するニューロペプチドの多くは末梢組織にも存在している。
- 特に腸管およびその誘導器官（膵臓、胆道系、性器など）の神経組織あるいは内分泌組織で産生されるペプチドを脳-消化管ペプチドと呼ぶ。

コレシストキニン-8(CCK-8)

ガストリン

バソアクティブインテスティナルポリペプチド(VIP)

モチリン

セクレチン

グルカゴン

サブスタンスP

エンケファリン

ソマトスタチン

ニューロペプチドYなど

# ニューロペプチドと神経伝達物質との共存

- 多くのニューロペプチドは古典的神経伝達物質や他のニューロペプチドとニューロン内で共存している。

ニューロペプチド	局在
バソアクティブインテスティナルポリペプチド(VIP)	副交感ACh神経、皮質ACh神経
サブスタンスP	橋ACh神経、延髄縫線核5-HT神経
ソマトスタチン	交感NA神経、皮質、海馬GABA神経
エンケファリン	交感NA神経、延髄縫線核5-HT神経、視床下部オキシトシン神経
ダイノルフィン	細胞視床下部バゾプレシン神経
甲状腺刺激ホルモン放出ホルモン(TRH)	延髄縫線核5-HT神経
ニューロペプチドY	延髄、橋NA神経、網様体A神経
ニューロテンシン	青斑核NA神経、腹側被蓋野DA神経、網様体A神経
コレシストキニン	腹側被蓋野DA神経、皮質GABA神経、視床下部バゾプレシン神経

ACh: アセチルコリン、DA: ドパミン、A: アドレナリン、NA: ノルアドレナリン、5-HT: セロトニン

(出典 NEW薬理学P156-157)