

GABA_A 受容体 (Ⅱ) — 抗不安薬と睡眠薬の作用発現機序 —

赤 池 紀 生 前 田 恵

1. はじめに

γ -アミノ酪酸 (GABA) は哺乳動物中枢神経系における代表的抑制性神経伝達物質である。GABA_A 受容体は4個のサブユニットからなる五量体で (図1), これを構成する4種類のサブユニットは α 1~6, β 1~4, γ 1~3, と δ からなる膜4回貫通型である。N末端から数えて3番 (M3) と4番 (M4) 目の膜貫通部位間の大きい細胞内ループ内にリン酸化部位があり, 5個のサブユニットのM2領域両端の塩基性アミノ酸がCl⁻チャンネル内壁を構成する。いわゆる受容体-Cl⁻チャンネル複合体である。このGABA_A 受容体は主にシナプス下膜上に存在し, 抗不安薬, 全身麻酔薬, 痙攣誘発薬や抗痙攣薬などの作用点でもあり, 精神神経機能の調節に大きく関与している。

GABA_A 受容体には, 1) GABA が結合する β 部位,

2) 抗不安薬のベンゾジアゼピン (BZP) 類が結合する α 部位, 3) バルビツール酸類やピクロトキシンなどのCl⁻チャンネル上の結合部位, 4) 神経ステロイドで全身麻酔, 抗痙攣, 抗不安作用を有するアルファキサロンやプレグナノロンの結合部位, 5) 揮発性麻酔薬のハロセン, セボフルレンなどやアルコールの結合部位, 6) 2価および3価陽イオン結合部位が知られている。BZP 類, バルビツール酸類, 神経性ステロイド, 揮発性麻酔薬, アルコールやランタノイドなどはGABA_A 受容体応答を増強させ, しかもBZP 類を除くこれらの薬物は高濃度のとき, その単独使用でもCl⁻チャンネルを開口し, さらにこれらの薬物相互間に応答の相乗的増強効果がみられる。よって, 薬理学的にこれらの全薬物の受容体がGABA_A 受容体上に独立して存在することが示唆されるが, GABA とBZP 類以外の薬物がどのサブユニットに結合するのか, いまだ不明な点が多い。

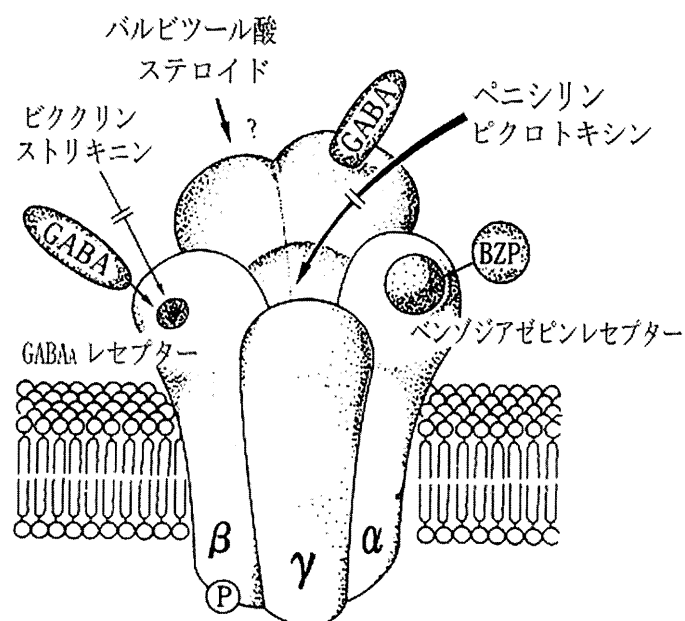


図1 ベンゾジアゼピン系抗不安薬の示す臨床作用と用量の関係

2. GABA_A受容体

それぞれのサブユニットにはさらに1～6種類のサブタイプが存在し、構成するサブユニットの組み合わせやそのサブタイプの違いから約4000種類のGABA_A受容体の存在が理論上考えられる。しかし、生理、薬理学的な類似点を考慮すると数種類から数十種類が機能的分類の対象となる。GABA_A受容体・Cl⁻チャネル複合体の中でGABAの結合部位はβサブユニット上にある。GABAがGABA_A受容体に作用するとシナプス後膜（または下膜）では、膜のCl⁻透過性が増加し、抑制性シナプス後電位（IPSP）が惹起されて膜を過分極し、細胞の興奮性を低下させる。一方、グルタミン酸作動性興奮性シナプス前神経終末部に存在するGABA_A受容体がGABAで活性化されると、神経終末部の細胞内Cl⁻濃度が約30～35mMと高いため、Cl⁻の平衡電位（E_{cl}）は-30～-40mVとなり、この電位は静止膜電位（-60～-80mV）より脱分極側にある。よってGABAによるCl⁻透過性の上昇は脱分極を惹起する。この脱分極により終末部の電位依存性Na⁺チャネルは不活性化されて、神経線維を伝導してきた活動電位は消失するか、または小さくなり、引き続きCa²⁺依存性活動電位の発生を抑制するので、神経終末部内へのCa²⁺の流入が減少し興奮性シナプスを介する生体信号の伝達が抑制または阻害される。

3. 抗不安薬

抗不安薬はマイナートランキライザーとも呼ばれ、ベンゾジアゼピン（BZP）受容体に結合する。このBZP受容体はGABA_A受容体と複合体を形成し、αサブユニット上に存在する（図1）。BZP受容体に作用する薬物の特徴は情動と密接な関係を持つ海馬や扁桃核などの大脳辺縁系と視床に対して選択的に抑制作用をもつ。現在、臨床で用いられる抗不安薬のジアゼパム（DZP）などは全てフルアゴニストであり、神経症や心身症の治療に用いる場合に、眠気、ふらつき、めまい、運動失調、倦怠感、脱力感、筋弛緩などの副作用が問題となる（図2）。これらフルアゴニストの薬理作用は薬物の用量を増すに従い、抗不安薬→抗痙攣作用→鎮痛作用→催眠作用→筋弛緩作用の順で発現する。よって、必要以上にGABA応答を増強しなければ副作用も少ないであろうとの考えのもとに、パーシャルアゴニストなる新化合物が抗不安薬として現在開発されている。

図3Aは、単独では応答を惹起しない濃度のジアゼパム（DZP）とペントバルビタール（PB）がそれぞれGABA応答を増強するとともに、PB応答ならびにPBのGABA応答増強作用をさらにDZPが増強することを示している¹⁾。これは上記3種（DZP、PB、GABA_A）受容体間に共役関係があることを物語っている。では、どのような機構でGABA応答が増強されるのであろうか。それを示

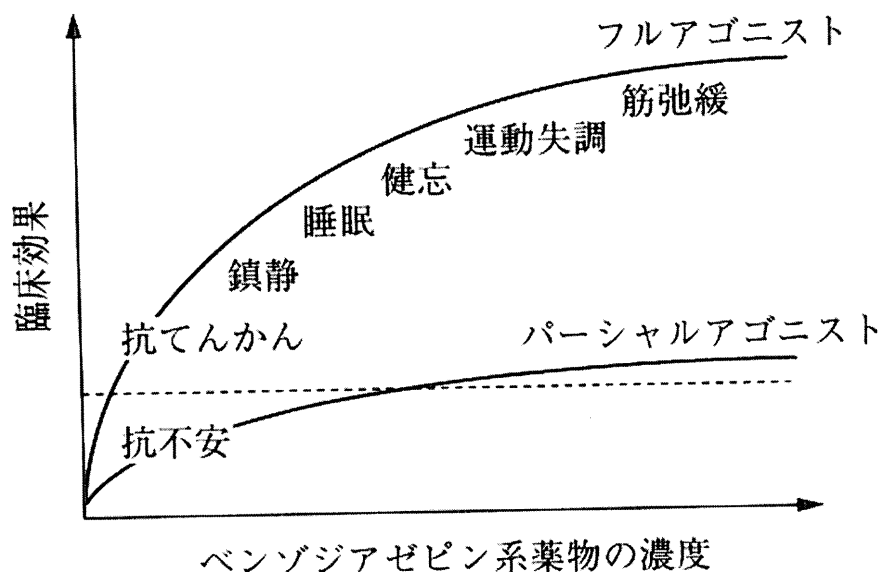
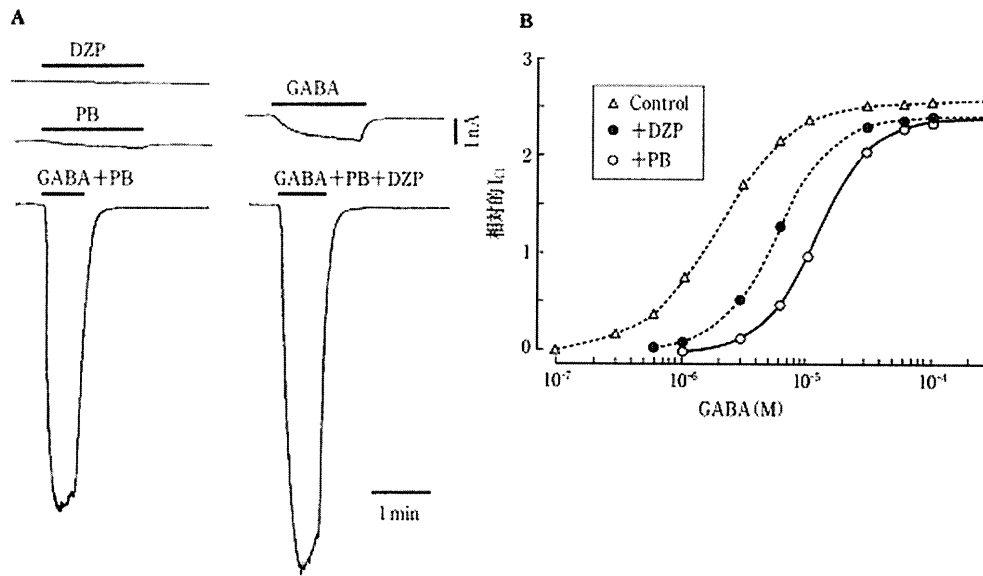


図2 ベンゾジアゼピン系抗不安薬の示す臨床作用と用量の関係



A: 10⁻⁶ M GABA で惹起された Cl⁻ 電流への 10⁻⁴ M ペントバルビタール (PB), 10⁻⁷ M ジアゼパム (DZP) 添加の効果。GABA 応答は PB の添加によって著明に増大され, DZP の更なる添加によってさらに増大されることに注目。
 B: GABA 応答の用量反応曲線への PB または DZP 添加の効果。

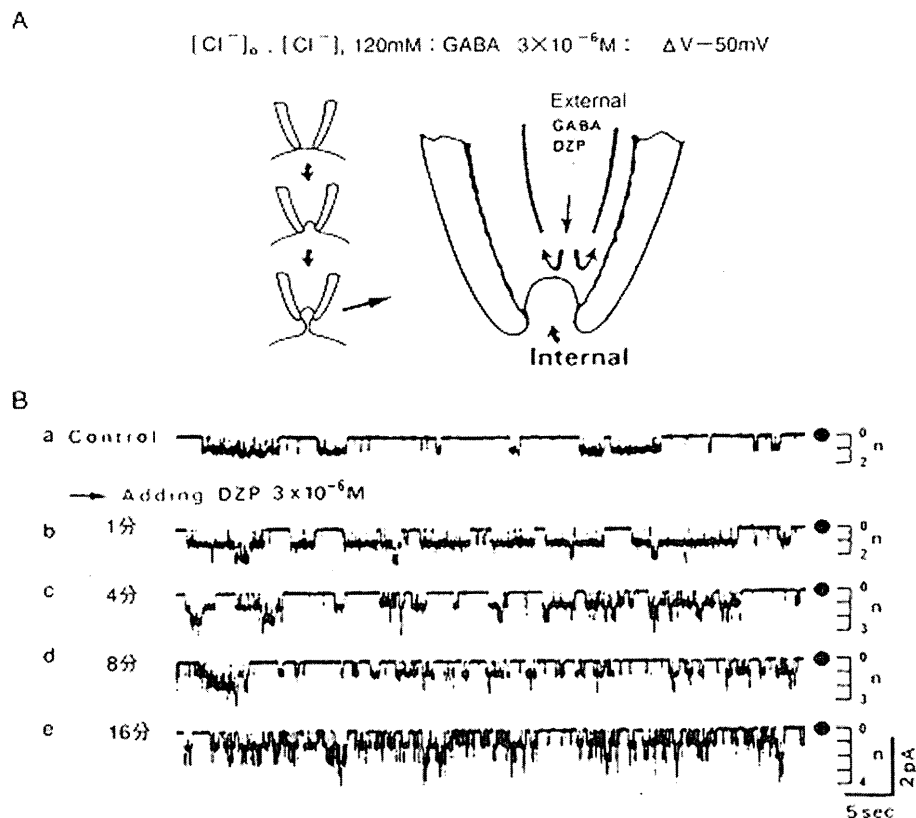
図3 脊髄後根ニューロンにみられる GABA 応答の修飾

しているのが図 3 B である。GABA 単独で惹起される Cl⁻ 電流の用量反応曲線 (○) がジアゼパム (DZP) 存在下 (●) では最大反応値を変えずに低濃度側に移行することがわかる。この時, この応答の Hill 係数もジアゼパム存在の有無にかかわらず一定である。以上のことは, ジアゼパムの存在下において, GABA の GABA_A 受容体に対する親和性が増加することを示している²⁾。

ジアゼパムの GABA 応答増強作用が本当に GABA_A 受容体の親和性増加に基づくのかを, さらに単一チャネルレベルで検討したのが図 4 A である。“inside-out” 標本にて GABA をパッチ電極内灌流法により投与すると, 図 4 B・a にみられるような単一 Cl⁻ チャネルの開閉に基づく矩形波状の電流が観察される。ここで GABA の溶液をジアゼパムと GABA の混合液でゆっくりと置換すると図 4 B・b~e に示すようにパルス状の単一 Cl⁻ チャネル電流 (i_{cl}) のコンダクタンス (矩形波の高さ) は変化せず, 平均開時間のわずかな延長と開口するチャネル数のみが顕著に増し, 結果として開確率 (P_o) が軽度増加するにとどまった²⁾。これらのことはジアゼパムにより GABA_A 受容体の GABA に対する親和性が確かに増強されたことを示唆する。

4. バルビツール酸

バルビツール酸の受容体も GABA_A 受容体のどのサブユニット上に存在するのか今のところ不明である (図 1)。このバルビツール酸のひとつで全身麻酔薬のペントバルビタール (PB) を例にとると, PB 自体は低濃度では何らの抑制応答も惹起しないが, 高濃度になると抑制性の Cl⁻ 電流をわずかに発生させる (図 3 A)。少量の PB は GABA の用量反応曲線をその最大値を変えずに左方向へ移行させ, これは DZP 存在下のそれよりも顕著であった (図 3 B)。パッチクランプ法による “inside-out” 標本で GABA で開閉する単一 Cl⁻ チャネル電流 (i_{cl}) への PB の作用を検討したところ, PB の添加は動員される単一の Cl⁻ チャネル数を増加させずに, i_{cl} の P_o の著しい増加をもたらした。すなわち, PB は見かけ上の親和性の増大を起こすことが明らかになった。また, DZP も PB の GABA 応答増大への作用機序の違いが, 前者の抗不安作用, 後者の催眠作用に関わりあうのかもしれない。



A: “inside-out” 標本の作り方とパッチ電極内灌流法の模式図

$[Cl^-]_o$ と $[Cl^-]_i$ は細胞外と内の Cl^- 濃度が共に $120mM$ であることを示す。 ΔV 静止膜電位が $-50mV$ に相当することを示す。

B: a は GABA 単独投与で惹起された単一 Cl^- 電流。 b ~ e は ジアゼパムと GABA の混合液で灌流後 1, 4, 8 および 16 分後の単一 Cl^- 電流。 電極内灌流用チューブの先端と電極先端膜との距離を約 $2mm$ とし、薬液の投与をゆっくり行うことでジアゼパムによる GABA 応答増強の経時変化がよくわかるようにしてある。 右端の n は開閉するチャンネルの数を表わし、 $0 \rightarrow 1 \rightarrow 0$ で示される膜電流変化が単一チャンネルの開閉を示す。

図4 単一チャンネルレベルでみたジアゼパム GABA 応答の修飾

5. おわりに

“不安”は誰もが日常よく経験するものであるが、現在の科学ではそのメカニズムを十分に説明することはできない。 $GABA_A$ 受容体応答を増強すれば抗不安効果が得られるにしても、 $GABA_A$ 受容体は脳内の至るところにあり、BZP 誘導体もバルビツール酸誘導体も共に $GABA_A$ 受容体応答を増強するにもかかわらずバルビツール酸誘導体が中枢全域で抑制作用を発揮するのに対し、なぜ BZP 系薬剤が情動と関連する部位に作用し比較的選択的に抗不安作用を発揮するのか疑問であった。しかしその後 BZP 受容体にもサブタイプが存在すること³⁾、そしてこれらに対するフルおよびパーシャルアゴニストの作

用の違いが我々の研究で明らかとなり⁴⁾、上の疑問に答える一つの糸口となった。

6. 文 献

- 1) Hattori K, Oomura Y, Akaike N: Diazepam action on γ -amino-butyric acid activated chloride currents in internally perfused frog sensory neurons. *Cell.Mol. Biol.* 6 : 307 - 323, 1986.
- 2) Yakushiji T, Tokutomi N, Akaike N: Augmentation of GABA-induced chloride current in frog sensory neurons by diazepam. *Neurosci. Res.* 6 : 309 - 320, 1989.

- 3) Pritchett D. B., Seeburg P. H.: γ -amino-butyric acid activated A receptor α 5 subunit creates type II benzodiazepine receptor pharmacology. J. Neurochem. 54 : 1802–1804, 1990. neurones. Br. J. Pharmacol 109 : 919–825, 1993. (平成16年 1 月30日受理)
- 4) Yakushiji T, Shirasaki T, Munakata M et al. : Differential properties of type I & type II benzodiazepine receptors in mammalian CNS 赤池紀生, 前田 恵 〒861–5598 熊本市和泉町325番地 熊本保健科学大学 保健科学部衛生技術学科