

A ドパミンとの再会

みなさんはドパミン (dopamine) という物質をご存知ですか。ドパミンは脳内神経伝達物質の一つで、脳機能を保つために必要なとても重要な物質です。ドパミンといえば、快感や快楽、すなわち「快」と関連する物質としてご存知の方も多いと思います。

わたしはかれこれ30年前になりますが、麻酔科医として仕事をしていたころ、このドパミンの点滴製剤を用いてショック状態にある救急患者さんの治療を行っていました^{注1)}。心拍出量、有効循環血液量、臓器障害の程度を勘案してドパミンの滴下量を計算し、時々刻々と変化する危機的循環動態を安定させるためにドパミンの投与量を微調節したものです。理論通りに生体が反応するのを見て、ドパミンの身体への作用に感心しました。ショック状態の患者さんがドパミンのおかげで回復する過程を見て、ドパミンはまさに生命をつなぐ物質であると実感したのです。

現在わたしは、精神科病院に勤務しています。ただし精神科医ではなく、身体科（主に内科）の医師として精神疾患患者さんの身体疾患を治療することを仕事としています。ここで再び違った形でドパミンに出会いました。抗精神病薬を介しての再会です。抗精神病薬はドパミンを遮断し、幻覚・妄想を軽減します。精神科臨床での抗精神病薬の振る舞いを見ていて、脳内で抗精神病薬と競合しているドパミンに思いをはせるようになりました。今回この本で取り上げたのは、ドパミンの身体への作用（末梢作用）ではなく、みなさんも良くご存じの脳内の神経回路で「快」などの感覚を媒介する神経伝達物質として働くドパミンの物語です。

注1) ドパミンの末梢作用

ドパミンは内因性カテコラミンであり、ノルアドレナリンの前駆物質である。血圧の維持と利尿効果を期待することができる。利尿作用を期待する場合は3γから投与を開始することが多い。血圧の維持目的では3γから開始し3～10γで維持する。1γは1μg/kg/minである。30年以上前はキット製剤がなく、濃度を調整し滴下量を計算していた。

本書は脳科学に興味がある精神科スタッフや精神疾患で加療中の方やそのご家族の方に読んでほしいと思います。脳内のドーパミン神経系はさまざまな重要な機能を担っており、それを適切にコントロールすることで精神疾患の治療が効果的に行えることが理解できると思うからです。たとえば、抗精神病薬が最大の効果を示すのは、ドーパミンを完全に遮断する「最大用量」での治療ではなく、ドーパミンを程よく遮断する「至適最小用量」での治療です^{文献1)}。

さらに本書は、一般病院に勤務する身体科の医師やスタッフにも読んでほしいと願っています。精神疾患を有する人たちが身体疾患の治療のために一般病院を受診したとき、抗精神病薬をはじめとする精神科の薬が脳や身体にどのような影響を与えるかを理解しておくことで身体疾患の治療がスムーズに行えるからです^{文献2)}。Part 6でドーパミン遮断薬である抗精神病薬の身体への影響（身体副作用）^{文献3)}の概説を行ったのは、精神科と身体科の治療連携に役立つと考えたからです。

欲張りなことを言えば、生命科学や医学を専攻する学生さんにも本書を読んでほしいです。ドーパミンを通して精神機能を考え、この領域は基本的なことでも未解明なことが多いことを実感していただき、将来の研究への動機づけにしてもらえればうれしいです。そしてPIM (Psychiatric Internal Medicine) の領域^{文献4)}に多くの有能な人材が集まることを願っています。

ドーパミンという物質は只者ではありません。それはわたしが30年前に感じた感覚でしたが、精神科病院でドーパミンに再会してますます思うようになりました。現在では30年前に感じた以上に、「ドーパミンは生命をつなぐ物質である」と思うようになりました。みなさんと一緒にこの只者ではないドーパミンの脳での仕事ぶりを見

ていきましょう。そしてドパミンを遮断すると脳や身体にどのような影響があるのかを考えてみましょう。

本書はなるべく平易に書くように心がけました。専門用語の一部には注釈もつけました。しかし専門的で理解しづらいところもあります。そのようなところは読み飛ばしてかまいません。物語を読むように読み進めていただければ、ドパミン神経系の全体像がイメージとしてつかめると思います。

■文献

- 1) 長嶺敬彦. 抗精神病薬をシンプルに使いこなすための EXERCISE. 東京: 新興医学出版社; 2011.
- 2) 長嶺敬彦. 精神の病と身体の病はつながっている. 看護学雑誌. 2009; 73 (1): 24-33.
- 3) 長嶺敬彦. 抗精神病薬の「身体副作用」がわかる～ The Third Disease. 東京: 医学書院; 2006.
- 4) 長嶺敬彦. 抗精神病薬の身体副作用～ Beyond dopamine の視座から～. 日社精医誌. 2007; 16: 65-72.

B 構造生物学は進歩したが、ドパミン受容体の動的立体構造は解明されていない

ドパミンとの再会は、精神科臨床の現場である精神科病棟でした。抗精神病薬を内服中の患者さんの身体症状は、かなりの部分がドパミン遮断と関連していたのです。そこでわたしは患者さんの脳内のドパミンはどうなっているのだろうかとの疑問に思うようになりました。ドパミンの作用に注意を払うようになったのです。ドパミンと抗精神病薬がドパミン受容体を目指して競合している場面を精神科臨床という舞台上で毎日のように見えます。そこでドパミンの偉大さを感じるようになったのです。

それではドパミンや抗精神病薬のゴールであるドパミン受容体はどのようなものでしょうか。ドパミン受容体はどのような構造を有し、どのような機能をしているのでしょうか。

ドパミン受容体に関する知見は、30年前とは比べものにならないくらい飛躍的に増加しています。ドパミン受容体は膜貫通型の蛋白質^{注1)}です。蛋白質ですからアミノ酸から構成されています。ドパミン受容体のアミノ酸の並ぶ順番であるアミノ酸配列は、すでに解明されています。そしてその立体構造も解明されようとしています。

蛋白質の立体構造は、構造生物学 (structural biology)^{注2)}の進歩で解明が進んでいます。ドパミン受容体は蛋白質ですが、細胞膜を貫通した構造なので立体構造の解明が遅れていました。立体構造を解明する手法であるX線結晶構造解析 (X線回折) は次のようなステップで行われます。①目的蛋白質の精製 (10mg 以

注1) 膜貫通型の蛋白質

神経伝達物質やホルモンに対する受容体は膜貫通型蛋白質で、細胞膜の脂質二重層に埋もれている。これらの受容体にはG蛋白質と共役したものや酵素あるいはイオンチャネルの活性を有するものがある。G蛋白質が活性化すると、細胞内シグナル伝達が始まる。ドパミン受容体は7回膜貫通型G蛋白質である。

注2) 構造生物学

(structural biology)
生物を形作る巨大な生体高分子、とくに蛋白質や核酸の立体構造を研究する生物学の一分野。結晶学、NMRなどの技術を用いる。

上は必要), ②蛋白質の結晶化, ③X線回折(X線の照射), ④回折強度の測定, ⑤位相決定, ⑥電子密度の計算, ⑦分子モデリング, ⑧構造の精密化(原子間距離などに束縛条件をつけてコンピュータ計算で歪みが少ない構造に修正する)です。このうち難しいのが②の結晶化と⑤の位相決定です。しかし技術は常に進歩し, 膜貫通型の受容体蛋白の立体構造も最近になり, ようやくわかりはじめたのです。アドレナリン受容体, それに続いてドパミンD3受容体の立体構造が決定されました^{文献1)}。ただしアンタゴニスト(拮抗薬)が受容体にくっついた状態で, いわば反応が止まった状態です。静的な立体構造と表現できます。

ドパミン受容体の静的な立体構造がわかれば, 神経伝達機構は解明できるように思われるかもしれませんが, 受容体の構造は変化するのです。ドパミンがドパミン受容体に作用したら受容体の立体構造が変化します。刺激が伝わる過程は動的で, 残念ながら現在の構造生物学的な手法では, ドパミン受容体の動的変化は解明できません。もちろん結晶化の条件を変えることで, 受容体の立体構造の動的変化を推測することはある程度可能です。しかし残念ながら現時点では, ドパミン受容体の動的構造解析は確立できていません。

さらにドパミン受容体の蛋白構造の動的変化が近い将来解明されたとしても, その先の刺激伝達の反応過程(これをシグナリングと言います)は雲をつかむような話です。みなさんをご存知のように, 神経伝達は電気信号と化学的機作で行われています。そのうちシナプスでの刺激伝達は神経伝達物質が受容体に化学的に作用することで行われています。しかしドパミンがドパミン受容体に作用すると, どうして刺激が伝わるのでしょうか。

ドパミン受容体は7回膜貫通型G蛋白で, G蛋白が活