

# ドパミンニューロンと疾患

齊田 孝市\*

\* 帝京短期大学 ライフケア学科

## 要 旨

ドパミンニューロンは、主に中脳黒質緻密部や腹側被蓋野から前脳へ投射されていて、運動機能や精神活動に関与している。ドパミンニューロンやその神経路の障害は種々の神経・精神系の疾患を招来する。

キーワード：ドパミンニューロン、パーキンソン病、注意欠陥多動性障害

## I はじめに

脳内の神経伝達物質のひとつであるドパミン (DA) は、生体内のカテコールアミン生合成系で産生される。産生するニューロンは、主に中脳の黒質緻密部と腹側被蓋野に在り、そこから大脳基底核、大脳辺縁系、大脳皮質などに投射する。従って、DAニューロンの障害やDA神経路の異常は、運動機能や精神活動に大きな影響を及ぼす。

本稿では、DAニューロンとその受容体、そしてDAニューロンが関与する主な疾患について概説する。

## II DAニューロン

DAやDAニューロンの脳内の局在が指摘されたのは、1950年代で<sup>1)</sup>、後述するパーキンソン病の錐体外路症状の研究からである。

図の1は、DA神経路の脳内分布を示している。代表的なDA神経路は、中脳黒質から大脳基底核の線条体 (黒質線条体路)、中脳から大脳辺縁系 (中脳辺縁

系路)、中脳から大脳皮質 (中脳皮質路) などである。

## III DA受容体

DA受容体は、D<sub>1</sub>からD<sub>5</sub>の5つのサブタイプからなり、2つのファミリーに分類される<sup>2)</sup>。

D<sub>1</sub>ファミリーの受容体 (D<sub>1</sub>, D<sub>5</sub>) にDAが結合すると、GTP結合蛋白質を介して細胞内cAMPが増加するか、あるいは細胞内Caが増加する。いわゆる興奮性の機能が働く。反対に、D<sub>2</sub>ファミリーの受容体 (D<sub>2</sub>, D<sub>3</sub>, D<sub>4</sub>) にDAが結合すると、細胞内cAMPが減少、あるいは細胞内Caの減少など、抑制性の機能が働く (表1)。

D<sub>1</sub>受容体とD<sub>2</sub>受容体は線条体に密に分布していて、パーキンソン病の発症と治療に重要な部位である。D<sub>4</sub>受容体とD<sub>5</sub>受容体は、主に線条体外に分布している。D<sub>3</sub>受容体はほとんど尾状核や被殻には発現していないが、側坐核や嗅結節に密に分布している (表1)。

表1. ドパミン受容体の分布と機能

	D <sub>1</sub> ファミリー		D <sub>2</sub> ファミリー		
	D <sub>1</sub>	D <sub>5</sub>	D <sub>2</sub>	D <sub>3</sub>	D <sub>4</sub>
脳内分布	線条体 大脳皮質	海馬 視床下部	線条体 黒質 下垂体	嗅結節 側坐核 視床下部	前頭皮質 中脳 延髄
細胞内情報伝達	<ul style="list-style-type: none"> <li>・ cAMP の増加</li> <li>・ PIP<sub>2</sub> 代謝の亢進： Ca シグナリング C キナーゼの活性化</li> </ul>		<ul style="list-style-type: none"> <li>・ cAMP の減少</li> <li>・ K 電流の増加</li> <li>・ Ca 電流の減少</li> </ul>		

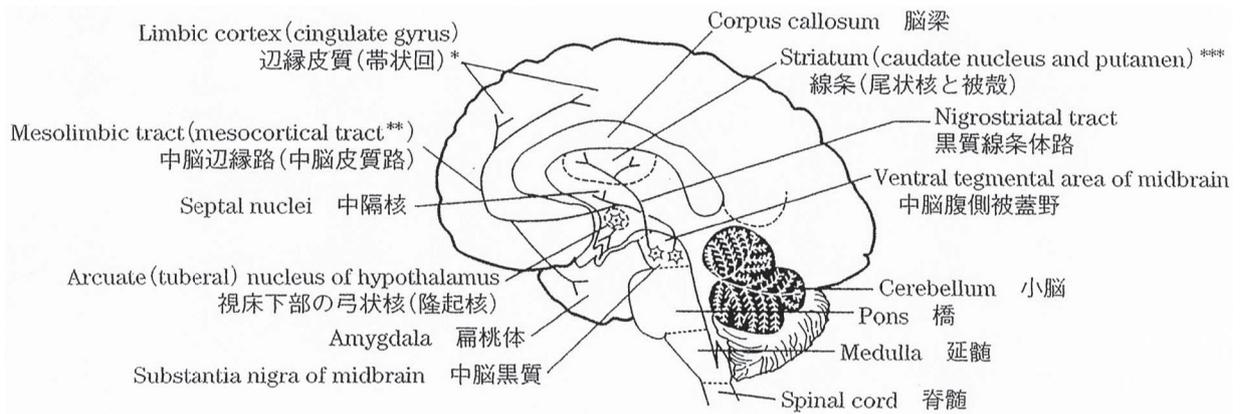


図1. ドーパミンニューロンの分布と投射

#### IV パーキンソン病

パーキンソン病の記載は、ちょうど200年前である。パーキンソン病では、中脳黒質緻密部の抑制性DAニューロン（図1）が変性して機能を損失する。その結果、大脳基底核の線条体からGABAが過剰に放出されて運動低下障害を呈する。DAの前駆物質（l-dopa）やD<sub>2</sub>受容体刺激薬などで進行を抑えることが出来るので、早期の診断と治療・リハビリが必要である。

GABAニューロン（抑制性機能）ともシナプスを形成している。

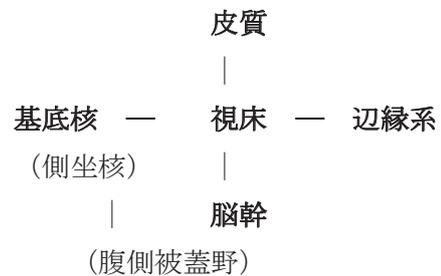


図2. ドーパミンが関与する神経経路

#### V 統合失調症

統合失調症は、Bleulerにより、1911年に命名された。統合失調症では、中脳辺縁系路におけるDA過剰が陽性症状と関係し、中脳皮質路におけるDA不足が陰性症状と関係すると考えられている。D<sub>2</sub>受容体やD<sub>3</sub>受容体の遮断作用が強い定型抗精神病薬の治療では、陽性症状の改善は得られるものの、陰性症状を増悪させてきた。現在、繁用されている非定型抗精神病薬は、DA受容体の遮断作用があまり強くなく、陰性症状を悪化させずに陽性症状の治療が出来ている。

#### VII 薬物依存症

覚醒剤は、直接、側坐核に作用してDAの放出を増強すると思われるが、アルコールや麻薬はGABAニューロンを介して、間接的に側坐核からDAの放出を増強するらしい。すなわち側坐核が薬物依存の中心といえる<sup>4-6)</sup>。一時大きな社会問題となった危険ドラッグは、側坐核のDA神経路に狂いを生じさせるらしい。

#### VI 多動性障害

注意欠落/多動性障害を多動性障害と呼ぶことにする。多動性障害に対して鎮静薬はほとんど効果がなく、覚醒剤のメチルフェニデートなどが有効である。どうも多動性障害は覚醒水準の低さにあるらしい<sup>3)</sup>。多動性障害の本態はよく分からないが、覚醒剤の薬理作用から、側坐核の関与が示唆されている。側坐核（図2）は、矢状断面において視床下核の前方、視交叉の後方であり、冠状断面において被殻の下方である。側坐核は、中脳腹側被蓋野のDAニューロン（興奮性機能）とシナプスを形成している。また側坐核は

#### VIII おわりに

DAニューロンは、中脳の黒質や腹側被蓋野から前脳へ投射される。黒質線条体路は錐体外路の一部であり、不随意運動の重要な神経路である。中脳皮質路は、意欲などの精神活動に関与する。腹側被蓋野から側坐核へのDAの放出は報酬系回路を活性化させる<sup>7)</sup>。この報酬系回路は、海馬や扁桃核といった学習・記憶や情動などに関与する神経回路にも情報伝達を行っている。

## 文献

- 1) Carlsson,A. The occurrence, distribution and physiological role of catecholamines in the nervous system. *Pharmacol. Reviews*, 11, 490-493, (1959year)
- 2) Goodman & Gilman's. *The Pharmacological Basis of Therapeutics (10th ed)* . McGraw-Hill. P.554, (2001year)
- 3) 志水 彰ほか 精神医学への招待 南山堂 pp.126-127, (2011年)
- 4) Nestler, E.J. & Aghajanian,G.K. *Science*, 278, 58-63, (1997year)
- 5) Brewer, J.A. & Potenza, M.N. *Biochem, Pharmacol*, 75 (1) , 63-75, (2008year)
- 6) 土田英人 日本生物学的精神医学会誌, 21 (1) , 33-38, (2010年)
- 7) 谷淵由布子・松本俊彦 行動嗜癖 脳科学辞典, (2014年)

# Dopamine Neurons and its Associated Diseases

Koichi SAIDA \*

\* Department of Life Care, Teikyo Junior College

---

## **Abstract**

Dopaminergic neurons project from the substantia nigra pars compacta or the ventral tegmental area to the forebrain. Disorders of the dopaminergic innervations cause diseases including Parkinson's disease, schizophrenia, AD/HD, drug addictions and so on.

**Keywords :** DA neuron, Parkinson's disease, AD/HD