

総説

神経伝達物質と健康との関係について

Association between neurotransmitters and health

小西 正良

Abstract: A variety of chemical substances are constantly synthesized and broken down in the human body. Among the substances synthesized in vivo, we focused our attention on neurotransmitters and their transporters in the brain and investigated the influence of these molecules on rehabilitation. Compared with regular nerve fibers, the nerve fibers that synthesize and secrete neurotransmitters have many bifurcations, projecting widely to different regions of the brain. The cell bodies of these neurons mainly in the brainstem (midbrain, pons, and medulla oblongata), and they synthesize neurotransmitters through specific enzymatic reactions in the axon terminal and secrete them in a paracrine fashion. Neurotransmitters differ from hormones that are enclosed in a capsular or serosal membrane as in an endocrine gland, and are subsequently transported via the blood stream to a target organ. Neurotransmitters exert their excitatory or inhibitory effect on a wide range of neurons through interaction with a functional receptor on the postsynaptic membrane. Such processes greatly involve a specific transporter. To benefit from neurotransmitters and related molecules in rehabilitation, it is important to provide appropriate nutritional sources for neurotransmitter biosynthesis, improve lifestyle to promote the function of transporters, and enhance mind-body effects through enjoyable activities, such as communicating with congenial friends.

Key Words: neurotransmitter, neuromodulator, serotonin, dopamine, GABA, transporter

要約: ヒトの生体内では様々な化学物質の合成・分解がさかに行われている。生体内で合成される化学物質のうち、本論ではとくに脳内での神経伝達物質およびその物質輸送に関与するトランスポーターに注目し、リハビリテーションとの関連について考察した。脳内において神経伝達物質を合成し分泌する神経線維は、一般の神経線維に比較して多くの分岐がみられ、脳内の異なる領域に広く投射する。その細胞体は主に脳幹（中脳、橋、延髄）に散在する。神経伝達物質は、神経末端で特異な酵素活性のもとで合成される類パラクリン分泌様式により分泌され、別のニューロンに神経液性伝達する。分泌部は内分泌腺のように被膜や漿膜に包まれることはなく、血流に乗って標的器官まで運搬されることがないために、ホルモンとは大きく異なる。神経伝達物質は、シナプス後膜の機能性タンパク質である受容体に結合し、広範囲の神経細胞に興奮性、抑制性作用をもたらす。これにはトランスポーターが深く関与している。リハビリテーションへのこれらの化学物質のかかわりとしては、神経伝達物質合成の源となる栄養の適正化、トランスポーターを正しく機能させるために生活習慣の改善、気心のあう仲間とのコミュニケーションなどによる楽しみを生み出す工夫により心身相関効果を高めることが重要である。

キーワード: 神経伝達物質、セロトニン、ドーパミン、GABA、トランスポーター

1 はじめに

本学精神科リハビリテーションセンターの初代センター長である大田喜一郎教授により「生活関連物質とリハビリテーションの関連性について」というテーマでまとめ、本学の学術的研究推進を図るよう提案された。本論文は、これに賛同して形態学的見地から論じたものである。

同教授が意図された生活関連物質 (Pharmaceuticals and Personal Care Products) とは、私たちの身の周りにあり、微量で健康に影響を与える化学物質をいう。具体的には、歯磨き粉、育毛剤、化粧品などの製品など、嗜好性にかかわらず毎日使われる日用品に含まれる化学物質を指すと考えてよいであろう。本来機能の強化や付加的効果を高めるための物質である。例えば、歯磨き粉には、本来機能である研磨剤のほかに齲歯の予防効果のあるフッ素や、清涼感をもたらす香料、石灰化を高めるカルシウムなどが含まれている。このように生活関連物質に含まれる化学物質は、ヒトの恒常性維持のために分泌される物質の補完をする物質であると理解される。医薬品はもちろん、生活関連物質に含まれる化学物質の体内での動きは、薬物動態学などで精力的に研究されている。

本論文で扱うのは、本来の日常生活において住環境や食品に含まれる化学物質を指すのではなく、ヒトが健康を維持するために体内で産生される化学物質で、生体機能を維持するためには欠かせない化学物質に焦点を当てる。それらは、微量ではあるが生命維持機能の調整の基本となり、生活習慣や加齢、住環境、衣服や栄養などストレスによりさまざまな影響を与える。

2 内分泌腺のホルモンの分泌調整と神経伝達物質

ホルモンの合成に關与する内分泌器官は、細胞集団が大規模で被膜に包まれている。分泌様式、分泌物の運搬経路、分泌物の機能および内分泌疾患との関連性などよく研究されている。例えば、ホルモンは化学構造の観点から、ポリペプチドホルモン、ステロイドホルモンおよびアミン型ホルモンの3系に大別される。また、ホルモンの作用機序の観点から、標的細胞の細胞膜上のレセプターに結合した後、直接細胞内に入り込んで核内のDNAに作用するか、間接的に細胞内の酵素活性を引き起こすか、の2大別される。一般的なホルモンの分泌様式からは、血流を介さずに近傍の細胞に作用するパラクリン (paracrine)、血流に乗って標的器官に運搬されて作用するエンドクリン (endocrine)、分泌細胞自身に作用するオートクリン (autocrine) の3大別される。

図1に示されるように、内分泌器官の分泌調整機構 (フィードバック) も研究されており、視床および視床下部が中心的役割を果たしていることは広く知られている。内科学領域においては、ホルモンの代謝や分泌異常およびその疾患・治療法も重要である¹⁾。

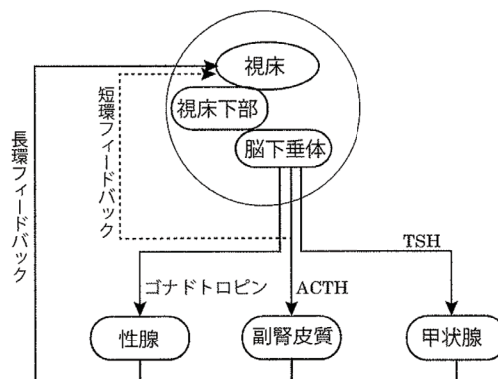


図1 ホルモンのフィードバック機構
文献¹⁾より改変

これに対して、神経伝達物質 (neurotransmitter) は、神経線維末端で合成されシナプス小胞からすぐに近傍のニューロンに放出される類パラクリン分泌様式である。その機能はシナプス伝達ではなく、ホルモンのように別のニューロンを標的として活動を調整する。神経伝達物質を合成する神経線維は、一般の神経線維に比べて、きわめて多数の側枝を出し、異なる脳内の神経線維と広範囲にシナプスする。1本の神経線維が投射する数は10万以上であるといわれている。このことから脳内の投射、連合、交連線維群は広範囲調節系 (diffuse modulatory system) と呼ばれる。また、中枢神経内に放出された多くの神経伝達物質は、血流とは関係なくシナプス小腔内から外腔に拡散し他の多数の神経線維に影響を与えることが知られている。

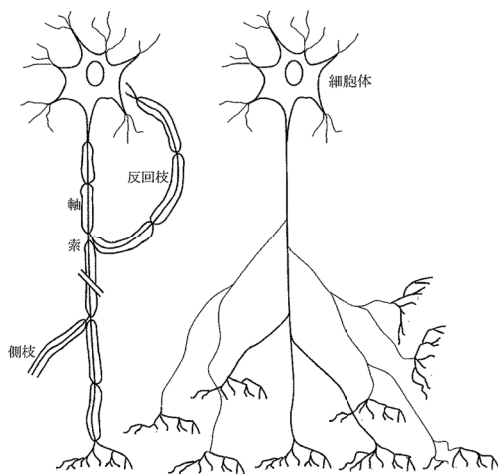


図2 典型的なニューロン (左) と伝達物質分泌ニューロン (右) の模式

広範囲調節系の特徴としては、細胞体が主に脳幹部に網状を形成して散在する。セロトニン分泌線維の細胞体は中脳、橋、延髄に、ドーパミンのそれは中脳被蓋に、アドレナリンは延髄に存在する。また、分泌線維細胞体は被膜や漿膜に包まれることはない。内分泌器官に比して細胞数が極めて少ないことも特徴である。中脳

に見られる赤核、ドーパミン合成の黒質、青斑核は多数の細胞体が集合する中枢神経系では稀有な例ということが言える³⁾。

3 末梢神経系における神経伝達物質

末梢神経系における神経伝達物質には、アセチルコリンとノルアドレナリンの2種が認められている。アセチルコリンは、自律神経節前線維の末端から分泌されて、節後線維に向かって放出される。その興奮は節後線維に伝えられる。ノルアドレナリン (ノルエピネフリン、Noradrenaline norepinephrine) は交感神経節後線維の末端から分泌され、腺細胞や血管壁平滑筋などの効果器レセプターに結合する。このため、交感神経節後ニューロンはアドレナリン作動性線維と呼ばれる。同様に副交感神経節後線維および汗腺に接合する一部の交感神経節後線維の末端からはアセチルコリン (acetylcholine) が分泌されるために、コリン作動性線維と呼ばれる。

ノルアドレナリン、アドレナリン、ドーパミンなどカテコール環とアミンをもった化合物をカテコールアミンと呼ぶ。生体では黒質から分泌されるドーパミン、末梢神経系の神経末端から分泌されるノルアドレナリン、アドレナリンの3種がある。主な合成器官は副腎髄質で80%を占める。神経末端から分泌されるアミン系物質はチロシンから合成される。

末梢神経系、とくに自律神経系において、カテコールアミン受容体は、 α と β 受容体に分けられる。さらに α は、 $\alpha 1$ と $\alpha 2$ に、 β は $\beta 1$ 、 $\beta 2$ 、 $\beta 3$ に細分される。

アセチルコリン受容体は存在部位によってムスカリン性受容体とニコチン性受容体が認められている。

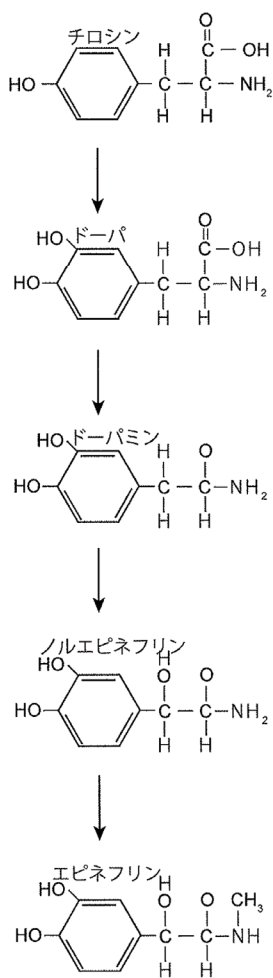


図3 カテコラミンの化学構造と合成過程
チロシンを原材料としてドーパミン、ノルエピネフリン、エピネフリンが合成される。文献²⁾より引用

ムスカリン性受容体は、節後線維と接合する組織・細胞膜上のレセプターがアセチルコリンと結合することで機能する。

ニコチン性受容体は、自律神経の節前と節後線維のシナプスおよび神経筋接合部に存在する受容体でアセチルコリンと結合して機能する。タバコなどから吸収されたニコチンはこの部位に特異的に作用してアセチルコリンと同様の作用を発揮する。

4 中枢神経系における神経伝達物質

脳内の異なる領域の神経線維間の連結部であるシナプスにおいて、刺激を伝達するために、あるいは興奮や抑制の調節のために分泌される物質が神経伝達物質である。現在では50種以上が報告されている⁴⁾。それらは、記憶や学習という高次の脳機能に関与するもの、不安、うつやパニックなどの精神症状や障害にも関与するもの、食欲-睡眠、摂食などの生理機能の維持、情動、運動制御などにも関与するもののように分類されている^{5,6)}。

神経伝達物質は化学構造によって、アミノ酸系、アミン系およびペプチド系の3つのカテゴリーに分類される⁷⁾ (表1)。

表1 主な神経伝達物質 文献²⁾より引用

アミノ酸系	アミン系	ペプチド系
γ-アミノ酪酸 (GABA)	アセチルコリン (ACh)	コレシストキニン (CCK) ダイノルフィン
グルタミン酸 (Glu)	ドーパミン (DA)	エンケファリン (EnK)
グリシン (Gly)	エピネフリン	N-acetylaspartylglutamate (NAAG)
	ヒスタミン	ニューロペプチド Y
	ノルエピネフリン (NE)	ソマトスタチン
	セロトニン (5-HT)	サブスタンス P
		甲状腺刺激ホルモン放出ホルモン
		血管作動性腸ペプチド (VIP)

このうち、ペプチド系物質はアミノ酸がペプチド結合によって大きな分子の塊になったものである。神経体内の粗面小胞体で合成され、ゴルジ装置によって濃縮が進む。必要に応じて結合が切断されて活性性の短絡ペプチドとなる。この過程は、一般的な体細胞でも認められるため、脳内のペプチド系神経伝達物質の合成、放出、輸送の異常や身体機能に支障を生じることはない。

一方で、アミノ酸系のGABAとアミン系に属するドーパミンやセロトニンは、それを合成する神経線維によってのみ放出される。神経線維の末端部には前駆物質を神経伝達物質に合成する特定の酵素が存在し、必要な量を適切な時期に合成する。合成された神経伝達物質はシナプス小腔に輸送される。ここで濃縮後、物質はトランスポーターによって放出される。このようにアミノ酸系とアミン系の神経伝達物質は特異な合成・分泌様式をとることが知られている。特に脳内のセロトニン、ドーパミン、ノルアドレナリン、ヒスタミンなどのモノアミン系物質に注目して概説する。

4.1 神経伝達物質の分布領域

(図4-a, b, c)

ヒスタミンの合成細胞は、後部視床下部にあり、腹内側核や室傍核に連合する。その神経線維は大腦皮質のほとんどの領域に投射し、小脳、橋、脊髄にも及ぶ(図4-a)。

セロトニンの合成細胞は1種だけで、中脳、橋、延髄に散在する。その投射領域は広く、中脳セロトニンは大腦半球に、橋セロトニンは脳幹と小脳に、延髄セロトニンは脊髄に投射する(図4-b)。

ドーパミンの合成細胞はほとんどが中脳に集中して存在し、中脳黒質ニューロンは大腦基底核に、中脳被蓋ニューロンは大腦皮質から即坐核に投射する⁸⁾(図4-c)。

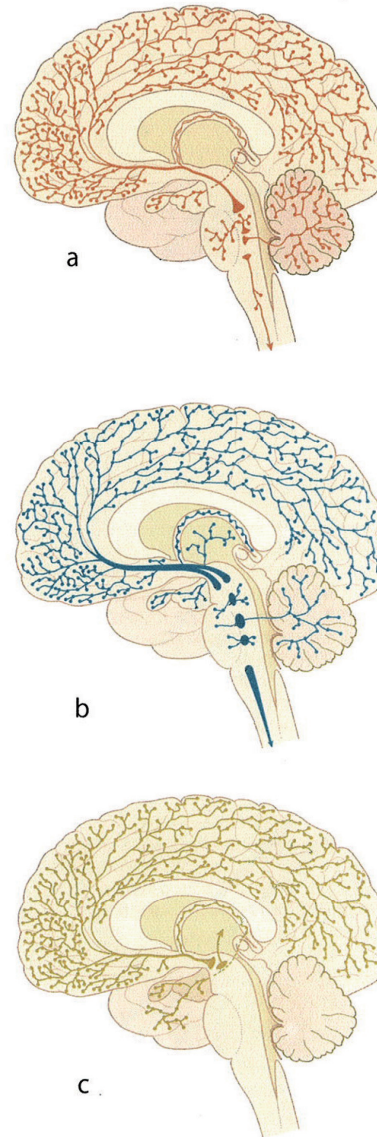


図4 ヒスタミン(a)、セロトニン(b)とドーパミン(c)の分泌ニューロンとその分布範囲 文献⁸⁾より引用

5 トランスポーター

神経伝達物質に関係するトランスポーターには、2種類が認められている⁹⁾。一つは、神経線維末端からいったん放出された神経伝達物質を再び取り込む細胞膜上に散在する機能性タンパク質である。一つはシナプス小胞への輸送機能を果たす小胞トランスポーターである。近年、神経伝達物質の作用よりも、受容体とトランス

ポーターの役割とが注目を集めている⁹⁾。主なものを紹介する。

5-1 ドーパミントランスポーター (DAT)

ドーパミントランスポーターは、シナプス前膜から放出されたドーパミンを再び回収する機能を持つタンパク質である。とくに黒質から線条体を含むドーパミン分泌ニューロンに多く存在する。一方、大脳皮質前頭前野に投射するニューロンは、中脳腹側被蓋野に由来する。ドーパミンはシナプス小胞外に存在することになる。黒質から線条体への機能障害としてパーキンソン病、統合失調症、多動性障害などが報告されている。とくにリハビリテーション領域ではL-ドーパの投与によって改善がみられる。

5-2 GABA トランスポーター

GABA は抑制性神経伝達物質であり、GABA 作動性ニューロンから分泌され、GABA トランスポーターによりシナプス前膜内の小胞に蓄積される。

5-3 グリシントランスポーター

グリシンは GABA と同様の抑制性神経伝達物質である。グリシンは、ストリキニーネ感受性グリシン受容体に結合して、Cl⁻チャネルを開口することで節後線維の機能を抑制する。細胞外のグリシンは、グリシントランスポーターによって制御されている。

5-4 セロトニントランスポーター

セロトニントランスポーターは、多くのうつ病との関連で注目されている。脳幹から視床に投射するニューロンの分泌能は正常の範囲であるが、結合能が高まっている。このため、正常分泌能であっても不足する結果となる。SSRI などの取り込み阻害薬がある。

6 薬物依存と神経伝達物質

上述のように多くの研究者の努力によって、脳内の神経伝達物質およびトランスポーターの機序が明らかにされてきている。これらに影響を及ぼす薬剤についての功罪も研究されている。特にリハビリテーション領域との関連からも興味深い。

トランスポーターに作用する薬剤としてはコカインとアンフェタミンが知られている。

コカインは、シナプス小胞から放出されたドーパミンを再回収するトランスポーターと先んじて結合するために、ドーパミンの再吸収を阻害する。このためドーパミンは、シナプス間隙から外に漏出する。その結果、細胞外腔のドーパミン濃度が高まり、内腔の濃度は低下する。アンフェタミンおよびメトアンフェタミンは、神経末端のドーパミントランスポーターに作用してドーパミンのシナプス小胞内への再取り込みを阻害する。

受容体に作用する薬剤である大麻（マリファナ、Marijuana）には、陶酔成分であるテトラヒドロカンナビロールが含まれる。これはドーパミン受容体の特異的に興奮させる作用がある。ニコチンは中枢神経系における中脳の伝達物質合成ニューロンの細胞膜上促進性受容体と特異的に結合して合成および分泌を過多とする。

モルヒネおよびヘロイン（ジヒドロモルフィノン）はオピオイド物質で、辺縁系に属する側坐核、透明中隔核などの GABA 作動性介在ニューロンの細胞膜の抑制性受容体の特異的に活性化させるため、中脳の投射ニューロンの活性が過剰に上昇する。そのために、戦場での負傷兵の疼痛緩和として用いられていた。エタノールは GABA 作動性ニューロンを抑制するために、標的とされるニューロンは興奮が上昇する。

このほか、薬物はセロトニンあるいはノルアドレナリンニューロンにも影響を及ぼすと考えられる¹¹⁾。

注意しなければならないのは、依存性の薬物は中脳あるいは大脳辺縁系ニューロンに影響を及ぼすことである。

7 分散神経系と中枢神経系

系統発生的な観点から環形動物であるミミズの神経系は、体節に1つの神経節が存在する。神経節は左右一对の縦連合といわれる神経束により結合され、はしご状の構造を示す。中枢型哺乳類とは異なった分散型神経網である。頭部と尾部および体部の区別が明確にならないことから、各神経節よる局所的な感覚情報処理や運動制御で十分な調整が取れる。

昆虫では、頭部、胸部、腹部の3部に分かれる。3部にはそれぞれ頭部神経節と食道下神経節、胸部神経節、腹部神経節に支配されるやや発達した分散型神経構造をとる。感覚情報処理や運動制御、記憶や学習の場として働く場が必要となり、統合中枢として機能する頭部神経節は特に発達して脳となる。

ヒトのように、視覚情報が集積し、歩行などの基本的な運動パターン以外にも情動、高次機能を持つようになると脳には神経網だけの調整に加えて、特別な神経伝達物質による広域伝達調整系が発達してくる。

8 神経伝達物質とリハビリテーション

神経伝達物質とリハビリテーションについて、3つの過程を分けて捉える必要がある。第1は神経伝達物質の合成過剰と欠乏、第2はトランスポーターの障害、第3は受容体レセプターの障害である。薬剤などの副作用、薬物や

アルコールなどによって、上記3箇所のいずれかが、あるいは複数が同時に障害されることは少なくないが、どの過程に影響を及ぼしているかを確認することが肝要である。

神経伝達物質の合成過剰と欠乏では、GABAニューロンの消失によって分泌が低下あるいは欠乏するとハンチントン舞踏病となる。ドーパミンの分泌異常ではパーキンソン病となる。セロトニンなどアミン系物質の分泌異常では意識障害、感覚障害、覚醒・睡眠の調整不和が生じる。受容体レセプターの障害では、アルコール中毒や薬物中毒が挙げられる。認知症の治療薬も受容体に悪影響をもたらす、感覚異常、短期記憶や問題解決能力の低下、精神活動の異常がみられる。これら神経伝達物質の3過程を正常に機能させ内在大麻素系を高めることである。

また、加齢に伴う生活習慣にも留意する必要がある。とくに、適切な栄養素の摂取に心がけることである¹²⁻¹⁴⁾。栄養素としては、タンパク質、脂質、糖質の三大栄養素とビタミン、ミネラルなどの保全素に区別される。三大栄養素は身体状況に応じた食事摂取基準の指標に従い欠乏・過剰にならないように注意を要する。入院や疾病の種類や程度を考慮し、運動量に適したエネルギーの出納を考えなければならない。健康人の1日推定エネルギー必要量は、基礎代謝量(kcal/day)×身体活動で算出される。

身体活動値は低レベルでは1.5、普通レベルでは1.75、高レベルでは2.0として係数があてはめられる。入院を要する患者では、Haris-Benedict 算定法が広く用いられている。基礎代謝量は年齢(年)、体重(kg)、性別によって異なる¹⁵⁾。ビタミン、ミネラルおよび生理活性物質は、過剰摂取となっても健康に支障はなく、最小律の範囲にとどまるだけである。

これらを正常に保つためには、暴飲や暴食をつつしみ、休日と平日の就寝・起床など生活リ

ズムに差異のないよう、適正化することである。歩行や散歩などの軽度の運動を習慣的に継続することが肝要である^{16,17)}。

謝辞：大田喜一郎教授は本学の教育・研究に尽力され、初代精神科リハビリテーション研究センター長として後進を指導されました。平成23年12月29日急逝されました。本編を同先生に捧げるとともに、ご冥福をお祈りいたします。

[文献]

- 1) 大成浄志 “内科学（標準理学療法学・作業療法学）” 医学書院, 2006, p.246-250.
- 2) Roert KM, Daryl KG, Victor WR “Harper’s Illustrated Bio-chemistry” 27th ed., McGraw-Hill Comp, USA, 2006. [上代淑人監訳, “イラストテッドハーパー生化学” 丸善, 東京, 2006, p.471-490.]
- 3) 寺島俊雄 “神経解剖学講義ノート” 金芳堂, 東京, 2011, p.194-201.
- 4) 正木孝幸, 吉松博信 脳内モノアミンによる摂食調整機構—神経セロトニン, ノルアドレナリン, ドーパミン, ヒスタミン. Adipo-science 2010, 6(3): 249 - 253.
- 5) 関貴宏 うつ病と MAPK phosphatase-1 (MKP-1). 日薬理誌 2011, 138: 46.
- 6) Taniguchi W, Nakatsuka T, Miyazaki N et al, In vivo patch-clamp analysis of dopaminergic antinociceptive actions on dorsal horn neurons in the spinal cord. Pain Res 2011; 26: 137 - 144.
- 7) MarkFB, Barry WC, Michae AP “Neuroscience: Exploring the Brain,” 3rd ed., Lippincott Williams & Wilkins, USA, 2007. [加藤宏司, 後藤薫, 藤井聡, 山崎良彦, 金子達也訳, “神経科学—脳の探求—” 西村書店, 東京, 2007, p.114 - 133.]
- 8) FitsGerald MJT, Jean Folen-Currian “Clinical Neuroanat-omy” 4th ed, Hartcourt Pub Lmt, 2002. [井出千東, 杉本哲夫, 車田正男訳 “カラー臨床神経解剖学” 西村書店, 東京]
- 9) 相田知海, 田中光一 グルタミン酸トランスポーター. 生体の化学 2010, 61(5): 398 - 399.
- 10) 佐々木健至, 須原哲也 PET によるモノアミントランスポーターの定量と臨床薬理. 脳 21 2011, 14(4): 327 - 330.
- 11) Veraa,RP, Grafsterin B. Cellular mechanisms for recovery from nervous system injury. Exp Neurol 1981; 71(1): 6 - 75.
- 12) 小西正良, 吉田愛実 セロトニン分泌に影響を及ぼす生活習慣と環境. 大阪河崎リハビリテーション大学紀要 2011, 5: 11 - 20.
- 13) 有田秀穂 からだから心を元気にする. 月刊ことぶき, 2011. 08, p.6 - 8.
- 14) 森谷敏夫 運動と生活習慣病. 成人病と生活習慣病 2011, 41(3): 265 - 271.
- 15) 中村丁次 人間に必要な栄養素とは何か. 成人病と生活習慣病 2011, 41(11): 1270 - 1275.
- 16) Vaynman S, Gomex-Pinilla F. Revenge of the “Sit”: how lifestyle impacts neuronal and cognitive health through molecular systems that interface energy metabolism with neuronal plasticity. J Neurosci Res 2006; 84: 699-715.
- 17) Gomex-Pinilla F, Vaynman S, Ying Z. Brain-derived neu-rotrophic factor functions as metabotropin to mediate the ef-fects of exercise on cognition. Eur J Neurosci 2008; 28: 2278-2287.