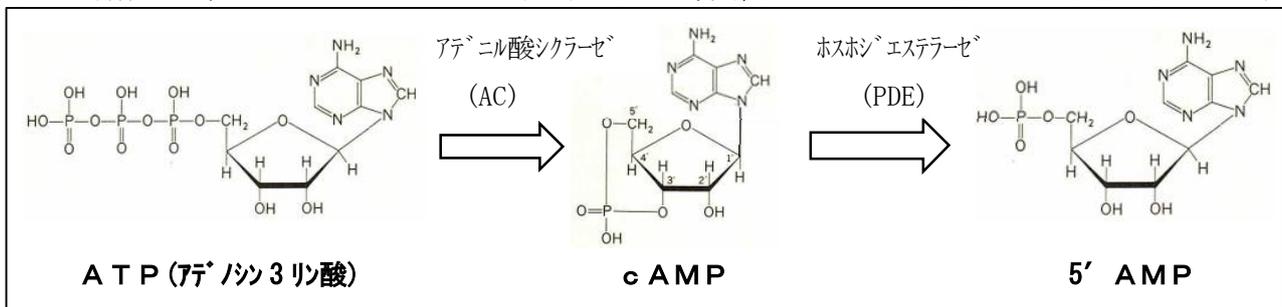


## cAMPのはたらき

cAMP (サイクリックAMP) は受容体や酵素の作用機序や薬の作用機序でもよく見かける物質ですが、改めてcAMPについてまとめてみたいと思います。薬理学系雑誌の特集号にでも掲載されているような話ですが私なりのまとめになります(なお今回cGMPには触れていません)。

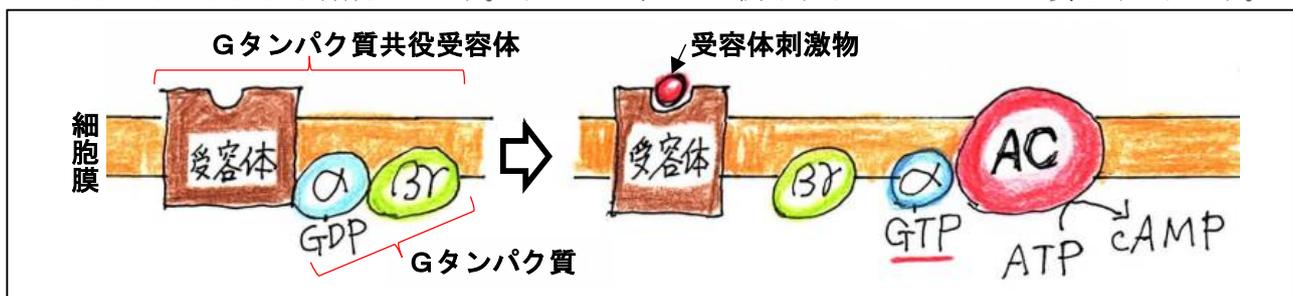
### 1) cAMPの構造式と合成・分解

cAMP (通称キャンプ) はアデニル酸シクラーゼ(AC) という酵素によってATPから環状エステルとして合成され、ホスホジエステラーゼ(PDE)によって分解され5'AMPとなり不活性型となります。



### 2) cAMPの合成システム (著作権の関係があるかもしれないので図は手書きにしました)

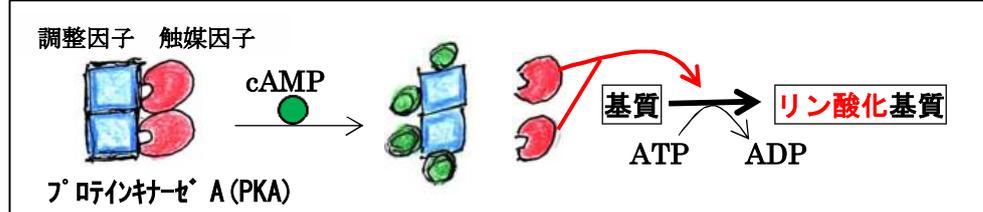
いくつか分類される受容体の1つの分類であるGタンパク質共役受容体(GPCR)に連動して合成されます。下図の左側に受容体と隣接した $\alpha$ 、 $\beta$ 、 $\gamma$ 因子からなる不活性状態のGタンパク質共役受容体を示します。受容体に刺激物が結合すると $\alpha$ 因子に結合していたGDPがGTPに置き換わり受容体から離れ細胞膜内にある不活性型アデニル酸シクラーゼ(AC)と結合しACを活性型にします。活性型ACはATPからcAMPを合成させます。なおGTP等のGが関与するためGタンパク質と呼ばれます。



※ $\alpha$ 因子にはいくつかのサブタイプがあり $\alpha_s$ はACを活性化させcAMPを増加させますが、 $\alpha_i$ は活性型ACを抑制してcAMPを減少させます。上の図は $\alpha_s$ タイプの図になります。

### 3) cAMPの作用先

cAMPの主な作用先はプロテインキナーゼA(PKA)というリン酸化酵素です。PKAは2個の調整因子と2個の触媒因子からなりcAMPが調整因子に結合すると触媒因子が離れてATPを利用し



調整因子と2個の触媒因子からなりcAMPが調整因子に結合すると触媒因子が離れてATPを利用し

て基質をリン酸化させます。このリン酸化された基質が細胞内で様々な役割を担っていきます。

#### 4) $\beta$ 受容体の場合

前項までは一般論でしたので  $\beta$  受容体を具体例としてあげてみます。アドレナリン  $\beta$  受容体は GPC R の 1 つで前項の  $\alpha s$  タイプで **c AMP を増加**する受容体になります。c AMP の増加によって PKA が活性化され細胞内にある基質のリン酸化を促進しますが、そのリン酸化によってその後の生体反応が促進される場合もあれば抑制される場合もあります。

##### ①生体反応が促進されるケース

###### 1. 脂肪細胞における $\beta 3$ 受容体刺激

脂肪細胞内のリパーゼ(ホルモン感受性リパーゼ : HSL) は活性型 PKA によってリン酸化されると活性型リパーゼとなって中性脂肪の分解を促進し脂肪酸とグリセリン量を増やします。

###### 2. 心筋細胞における $\beta 1$ 受容体刺激

心筋細胞内の活性型 PKA によって Ca チャネルがリン酸化され Ca<sup>2+</sup> の細胞外から細胞内への流入を促進させ心筋収縮につながります。

##### ②生体反応が抑制されるケース

###### 1. 肝細胞における $\beta 2$ 受容体刺激

肝細胞内の活性型グリコーゲン合成酵素が活性型 PKA によりリン酸化されることで不活性型グリコーゲン合成酵素となりブドウ糖がグリコーゲンへ変換されなくなるために血糖値が上昇します。

☛  $\beta 2$  受容体刺激薬プロカテロールで血糖上昇の副作用記載があります。

###### 2. 平滑筋における $\beta 2$ 受容体刺激

平滑筋収縮に関与する活性型ミオシン軽鎖キナーゼが活性型 PKA によりリン酸化されると不活性型ミオシン軽鎖キナーゼになるため平滑筋の弛緩がおこります。☛プロカテロール等の  $\beta 2$  受容体刺激薬の気管支拡張機序になります。また  $\beta 3$  受容体刺激でも上記の平滑筋弛緩は起こると考えられます。なぜなら膀胱平滑筋弛緩薬のミラベグロン(ハタニス<sup>®</sup>)やビベグロン(ハオーバ<sup>®</sup>)の添付文書の作用機序に細胞内 c AMP 上昇の記載があることから類推できるからです。

#### 5) $\alpha$ 受容体の場合(アドレナリンやノアドレナリンの受容体ですが $\beta$ 受容体とは少し異なります)

①  $\alpha 1$  受容体 : G タンパク質共役受容体の 1 つですが  $\alpha$  因子は  $\alpha q$  サブユニットで連携する酵素は AC ではなく **ホスホリパーゼ C (PLC)** で、合成される物質は c AMP ではなく **イノシトール三リン酸 (IP3)** になります。これは平滑筋を収縮させる物質になります。☛  $\alpha 1$  遮断薬のプラゾシン(ミニプレス<sup>®</sup>)やタムスロシン(ハルセル<sup>®</sup>)は血管弛緩、前立腺弛緩作用があります。

②  $\alpha 2$  受容体 : これも G タンパク質共役受容体の 1 つですが  $\alpha$  因子は  $\alpha i$  サブユニットで連携する酵素は AC なのですが AC を **抑制**して細胞内 **c AMP 量を減少**する方向に働くので  $\beta$  受容体とは真逆の作用を示します。☛  $\alpha 2$  刺激薬にはアイファガン<sup>®</sup>点眼(房水産生減少)、アルドメット<sup>®</sup>錠(中枢性降圧作用)、テルネリン<sup>®</sup>錠(中枢性筋弛緩作用)、 $\alpha 2$  遮断薬にはテトラミド<sup>®</sup>(抗うつ作用)などがありますが添付文書、インタビューフォームともに c AMP 減少に関する記載はありませんでした。

#### 6) まとめ

c AMP は受容体への刺激に応じて細胞内で増加する成分で、さらにその先にあるリン酸化酵素を活性化します。そのリン酸化酵素はさらにその基質をリン酸化してその基質がもつ作用を増強もしくは減弱させます(逆に c AMP を減少させる受容体もありました)。従って c AMP は生体内反応の強弱の鍵を握る最初の物質と言えるでしょう。薬の作用機序を理解する際も一律に c AMP が増加するから作用が増強するとは考えずに個別に対応して理解する必要があります。(終わり)

※本内容はラング・デール薬理学原著 8 版をメインにして構成しました。