

要約

1. タバコの煙に含まれるニコチンは、体内に入ると細胞膜上のニコチン受容体に結合する。
2. ニコチンが脳内の報酬回路を構成するドパミンニューロンに作用すると、神経終末からドパミンが遊離される。ドパミンは報酬回路を介して快感をもたらす。
3. ヒト(動物)はニコチンを慢性的に繰り返し摂取すると、ニコチンを求める強い欲求が生じるようになり、ニコチン依存に陥る。
4. バレニクリンはニコチン ($\alpha_4\beta_2$) 受容体の部分アゴニスト(刺激薬・作動薬)であると同時に、競合的アンタゴニスト(遮断薬・拮抗薬)としても作用する。
5. パッチやガムなどの剤型を有するニコチン製剤は、ニコチンの急激な減少による離脱症状を緩和する。

キーワード：ニコチン受容体、 $\alpha_4\beta_2$ 受容体、ドパミン、ニコチン依存、離脱症状、部分アゴニスト(刺激薬・作動薬)

1. はじめに

「ニコチンは体の中に入るとどうなるの」、「喫煙者はなぜタバコを止めたくても止められないの」、「禁煙を助ける薬はどのようにして効くの」などは、敷地内禁煙や禁煙外来に携わる人なら誰もが一度は感じるであろう素朴な疑問であるが、これらの疑問に正確に答えることは案外難しい。また、アゴニスト(刺激薬・作動薬)であると同時にアンタゴニスト(遮断薬・拮抗薬)でもある禁煙補助薬は、その作用が一見矛盾しているようにも感じられる。禁煙外来を行っていく上では、ニコチン依存症の病態やその治療薬について充分に理解しておくことが重要であるが、それらの基礎となるのは、以下に述べるニコチン受容体や禁煙補助薬の作用機序・薬理作用に関する知識である。

2. ニコチン受容体とは

タバコの煙に含まれるニコチンは、ヒトの体内に入ると細胞膜の表面にあるニコチン受容体に結合する。ニコチン受容体は細胞膜を貫く5つのサブユニットからなり(5量体)、サブユニットが同心円状に集まって陽イオンが通過する小さな孔を形成している(図1)^{1), 2)}。この孔を通過して細胞内外を陽イオンが行き来することで活動電位が発生するので、ニコチン受容体は機能的にはイオンチャネル内蔵型受容体に分類される。

ニコチン受容体は、骨格筋細胞、末梢神経細胞、中枢神経細胞など体内のいろいろな細胞に発現しているが、ニコチン依存性に主に関与しているのは、中枢神経細胞にあるニコチン受容体である。中枢神経細胞は、他の神経細胞に情報を伝えるのに用いている物質によって分類されるが、ニコチン依存と特に関係が深いのは、

神経伝達物質としてドパミンを使用している神経細胞（ドパミンニューロン）である。ドパミンニューロンは、ニコチン受容体がニコチンと結合することで活性化され、神経終末からドパミンを遊離する。

「ニコチン受容体」という言葉からは、ニコチン受容体が結合する相手（リガンド）は、ニコチンだけであるかのように誤解してしまうかもしれないが、決してそうではない。ニコチン受容体の生体内でのリガンドはあくまでアセチルコリンであり、むしろアセチルコリンと結合する方が、受容体にとっては自然なことである。間違いのないように言えば、「ニコチン受容体」は、アセチルコリン受容体の中でニコチンとも結合できる受容体のことであり、「ニコチン性アセチルコリン受容体」とも呼ばれている。ドパミンニューロンにあるニコチン受容体は、外来性のニコチンによってのみ活性化されるのではなく、通常は内在性のアセチルコリンによって活性化され、ドパミンの遊離を促すなど脳内の神経回路のスイッチのひとつとして常に働いているのである。

ニコチン受容体には様々なサブタイプが存在し、受容体を構成するサブユニットとして α ($1\sim 10$)、 β ($1\sim 4$)、 γ 、 δ 、 ϵ の 17 種類が発見されている³⁾。その中で中枢神経細胞での発現が多いのは、2つの α_4 と 3つの β_2 で構成される $\alpha_4\beta_2$ 受容体である⁴⁾。この受容体はニコチン依存にも関係が深く、後述する禁煙補助薬の作用点にもなっている⁵⁾。これらの α_4 ⁶⁾ や β_2 ⁷⁾ サブユニット以外に、 α_7 サブユニットもニコチン依存症の病態への関与が示唆されている⁸⁾。

青年期前にニコチンを繰り返し摂取したラットは、脳内での β_2 サブユニットが転写レベ

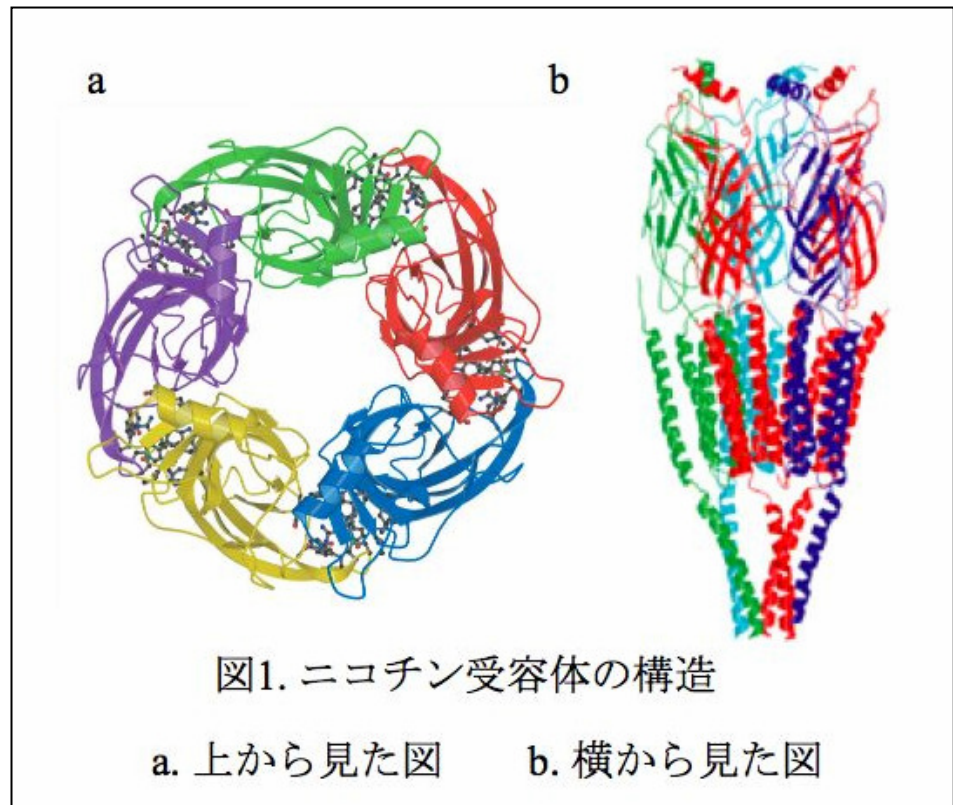


図1. ニコチン受容体の構造

a. 上から見た図

b. 横から見た図

ルで増加するとの報告⁹⁾や、PET (Positron emission tomography) を用いた評価において、喫煙者の脳幹や小脳では $\alpha_4\beta_2$ 受容体数の増加が観察されたとの報告¹⁰⁾がある。

3. ニコチン依存と離脱症状

ヒトを含む動物の脳内の神経回路のひとつに、「報酬回路」と呼ばれるネットワーク(図2)がある。中脳の腹側被蓋野から大脳辺縁系の側坐核へ投射するドパミンニューロン群は、この報酬回路の一部を形成している。報酬回路は、人にほめられたい、好かれたい、などの欲求が満たされたときや満たされることが十分に推測できるときに活性化され、快感や満足感をもたらす。この活性化に重要な働きを担っているのが、ドパミンニューロン群からのドパミン遊離である。報酬回路の本来の役割は、ヒト(動物)が社会(周囲の環境)に適応した行動を選択するように動機づけることである。ところが、外来性のニコチンの作用でドパミンが遊離されて報酬回路の活性化が繰り返されると、シナプス後膜のドパミン受容体数が減少し、受容体の感受性が低下する。こうなってしまうと報酬回路は本来の役目を果たせないばかりか、喫煙者はニコチンを切望するようになり、ニコチン欠乏により精神的、身体的に様々な不快な症状を来すようになる(ニコチン離脱症状)。さらに、喫煙者は離脱症状を和らげるために喫煙を繰り返してしまう。喫煙者全員がニコチン依存に陥っているわけではないが¹¹⁾、タバコを止めたいと思っていながらもどうしても止められないと感じている人は「ニコチン依存症」である。

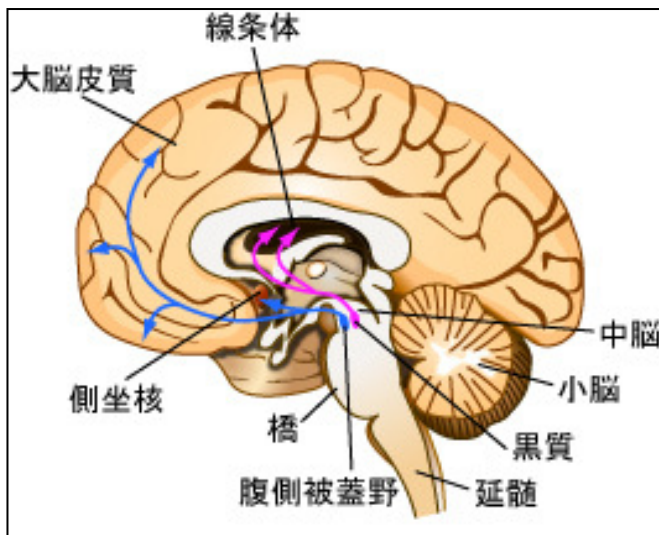


図2. 報酬回路(青線で示す)

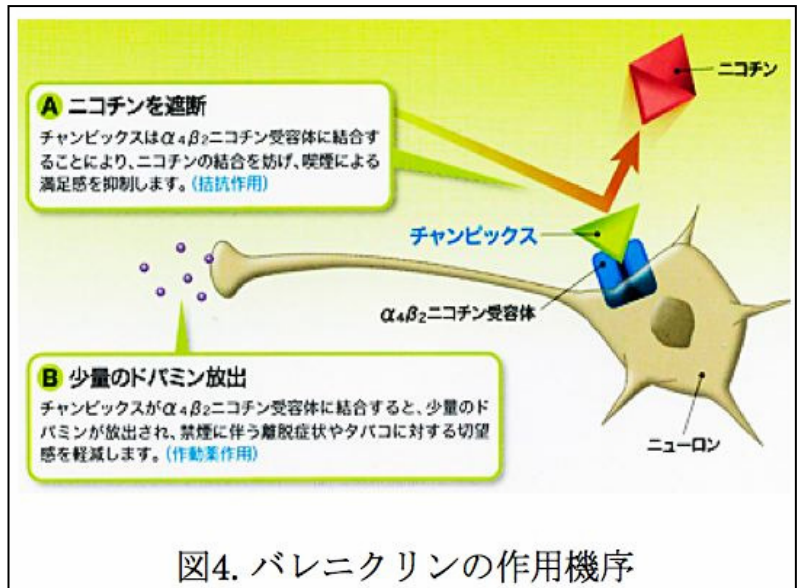
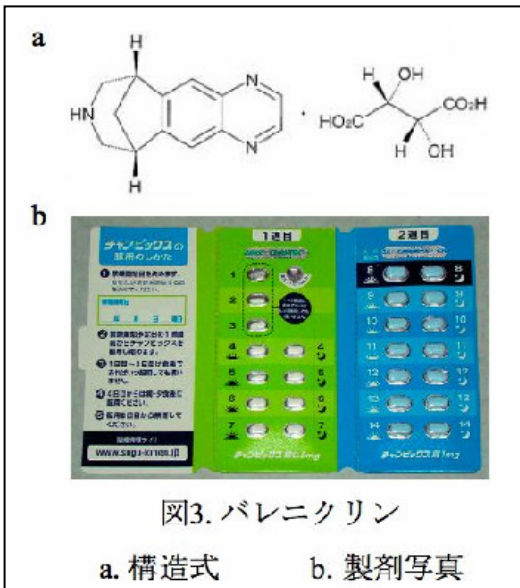
http://www.nies.go.jp/risk/mei/mei002_3.html

4. ニコチン受容体作用薬

禁煙補助薬のバレニクリン(チャンピックス[®]) (図3)は、脳内の報酬回路のドパミンニューロンにあるニコチン($\alpha_4\beta_2$)受容体に結合して、少量のドパミンを遊離させる部分アゴニスト(刺激薬・作動薬)として作用する³⁾。さらに、その状態で脳内にニコチンが入ってきても、ニコチン受容体のニコチン結合部位は既にバレニクリンに占拠されているため、ニコチンは物理的に受容体に結合することができない。したがって、バレニクリンは部分アゴニストであると同時に、競合的アンタゴニスト(遮断薬・拮抗薬)としての働きも合わせ持つ(図4)⁵⁾。バレニクリンのアゴニスト作用は禁煙時の離脱症状を緩和し、アンタゴニスト作用は喫煙時のドパミン遊離を抑制するため、喫煙者はタバコを吸っても快

感や満足感を得にくくなる。

ニコチン受容体は様々な細胞に存在しているが、バレニクリンは $\alpha_4\beta_2$ 受容体に対する選択性が高く、副作用の出現頻度の点では有利である。しかしながら、2009年8月にバレニクリンの使用上の注意が改訂され、添付文書に新たに警告欄が設けられた。基礎疾患として精神疾患を有する患者さんへの投与には十分な観察が必要であることが強調され、皮膚粘膜症候群（Stevens-Johnson 症候群）、多形紅斑、血管浮腫が重大な副作用として追加された¹²⁾。



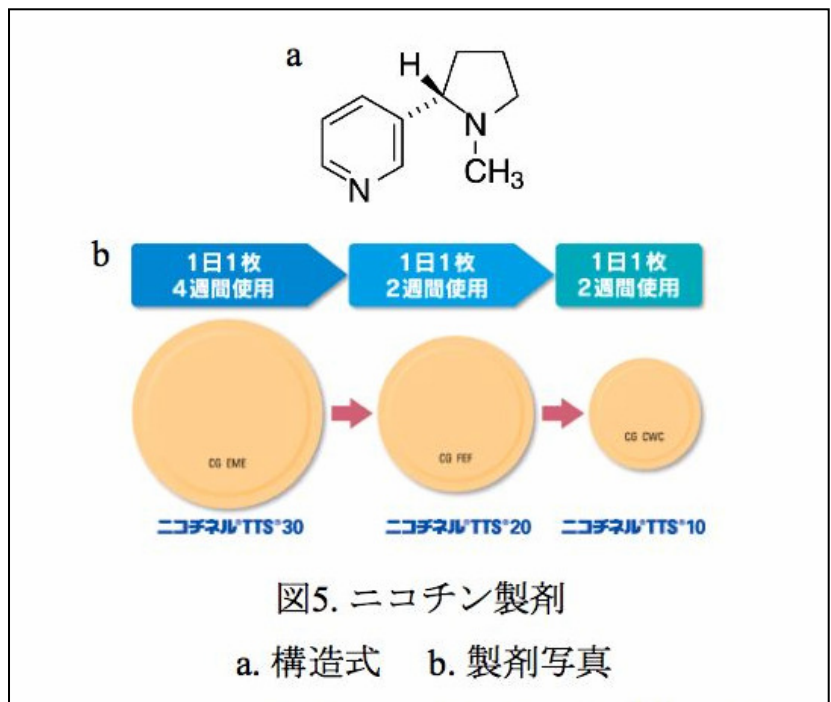
<http://www.sugu-kinen.jp/med/pdf/guide0904.pdf>

<http://www.sugu-kinen.jp/med/what13.html>

5. ニコチン製剤

禁煙外来を実践していく上で禁煙の継続を困難にしている理由のひとつが、体内での急激なニコチン減少に伴う離脱症状である。ヒトは一度ニコチン依存症に陥ると、不快な離脱症状を改善するためにニコチン摂取を繰り返し、それによってニコチン依存がさらに増強されるという悪循環に陥る。

禁煙に伴う離脱症状を緩和する目的で処方されるのが、パッチやガムなどの剤型をもつニコチン製剤（図5）である。ニコ



<http://www.nicotinell.jp/tts/about/ku001.html>

チン製剤による禁煙治療は、タバコに含まれるニコチンを製剤中のニコチンで置き換える（代替）ので、ニコチン代替療法とも呼ばれる。実際に禁煙外来でニコチン製剤を処方する際には、患者さんが妊娠中や授乳中、脳血管障害の回復初期、急性期の心筋梗塞やその治療直後などの禁忌事項に該当していないかを、十分に確認する必要がある。

6. おわりに

禁煙外来に携わる医療スタッフには、ニコチン依存や離脱症状が生じるしくみについて概要を理解しておくことが求められる。さらに、担当医らはニコチン受容体や禁煙補助薬の作用機序を十分に理解した上で薬物治療を積極的に組み合わせて、禁煙成功率を高めていくことが重要である。

参考文献

- 1) Unwin N: Refined structure of the nicotinic acetylcholine receptor at 4Å resolution. *J Mol Biol* 346:967-989, 2005.
- 2) Miyazawa A, Fujiyoshi Y, Unwin N: Structure and gating mechanism of the acetylcholine receptor pore. *Nature* 423:949-955, 2003.
- 3) Coe JW, Brooks PR, Vetelino MG, et al: Varenicline: alpha4beta2 nicotinic receptor partial agonist for smoking cessation. *J Med Chem* 48:3474-3477, 2005.
- 4) Picciotto MR, Galdarone BJ, King SL, et al: Nicotinic receptors in the brain. Links between molecular biology and behavior. *Neuropsychopharmacology* 22:451-465, 2000.
- 5) Rollema H, Coe JW, Chambers LK, et al: Rationale pharmacology and clinical efficacy of partial agonists of alpha4beta2 nACh receptors for smoking cessation. *Trends pharmacol Sci* 28: 316-325, 2007.
- 6) Tapper AR, McKinney SL, Nashmi R, et al: Nicotine activation alpha4 receptors: sufficient for reward, tolerance, and sensitization. *Science* 306:1029-1032, 2004.
- 7) Mameli-Engvall M, Evrard A, Pons S, et al: Hierarchical control of dopamine neuron-firing patterns by nicotinic receptors. *Neuron* 50:911-921, 2006.
- 8) Schilstrom B, Rawal N, Mameli-Engvall M, et al: Dual effects of nicotine on dopamine neurons mediated by different nicotinic receptor subtypes. *Int J Neuropsychopharmacol* 6:1-11, 2003.
- 9) Adriani W, Spijker S, Deroche-Gamonet V, et al: Evidence for enhanced neurobehavioral vulnerability to nicotine during periadolescence in rats. *J Neurosci* 23:4712-4716, 2003.
- 10) Wullner U, Gundisch D, Herzog H, et al: Smoking upregulates alpha4beta2 nicotinic acetylcholine receptors in the human brain. *Neurosci Lett* 430:34-37, 2008.
- 11) 宮里勝政: ニコチン依存ならびに報酬効果に関する新展開. *日薬理誌* 117:27-34, 2001.
- 12) 厚生労働省医薬食品局安全対策課長通知. 0807第2号別紙 (2009.8.7)