

## 2-アラキドノイルグリセロール： カンナビノイド受容体の内在性リガンド

杉浦 隆之  
帝京大学薬学部

2-Arachidonoylglycerol: an endogenous cannabinoid receptor ligand  
Takayuki Sugiura  
Faculty of Pharmaceutical Sciences, Teikyo University

**Summary:** 2-Arachidonoylglycerol is a unique molecular species of monoacylglycerol isolated from rat brain and canine gut as an endogenous cannabinoid receptor ligand. 2-Arachidonoylglycerol induces a rapid transient increase in NG108-15 cells through a cannabinoid CB1 receptor-dependent mechanism. 2-Arachidonoylglycerol also induces a rapid transient increase in HL-60 cells through a cannabinoid CB2 receptor-dependent mechanism. Based on the results of structure-activity relationship experiments, it was concluded that 2-arachidonoylglycerol is the natural ligand for either the CB1 receptor or the CB2 receptor. 2-Arachidonoylglycerol may play important physiological roles in the nervous system as well as in the cardiovascular and immune systems.

### 緒言

マリファナ（大麻）を摂取すると、時間感覚・空間感覚の混乱、多幸感、離人感、幻覚、鎮痛、睡気など神経系を中心に大きな影響がみられる。マリファナの摂取はこのほかにも、頻脈、結膜の充血、記憶の障害、眼圧低下、食欲増進、制吐、気管支拡張など様々な反応を引き起こす。マリファナのもつこのような作用は、 $\Delta^9$ -テトラヒドロカンナビノールを中心とする一連の化合物（カンナビノイドと総称される）によるものであるということが1960年代に明らかにされた。カンナビノイドの作用機序は長い間不明であったが、1990年になって受容体遺伝子がクローニングされたことから、受容体（カンナビノイド受容体）を介して作用していることが明確となった。そして、受容体が存在することから、内在性のリガンドの存在することが示唆され、探索の結果、今日までにアンダミド<sup>1)</sup>（N-アラキドノイルエタノールアミン）とアラキドン酸含有モノアシルグリセロールの一種である2-アラキドノイルグリセロール<sup>2,3)</sup>（2-AGと略すこともある）という二つの中性脂質が内在性リガンドとして同定されている。今回は、カンナビノイド受容体の内在性リガンド、特に、真の内在性リガンドであると考えられる2-アラキドノイルグリセロールの作用・代謝・体内分布・意義を中心に概説したい。

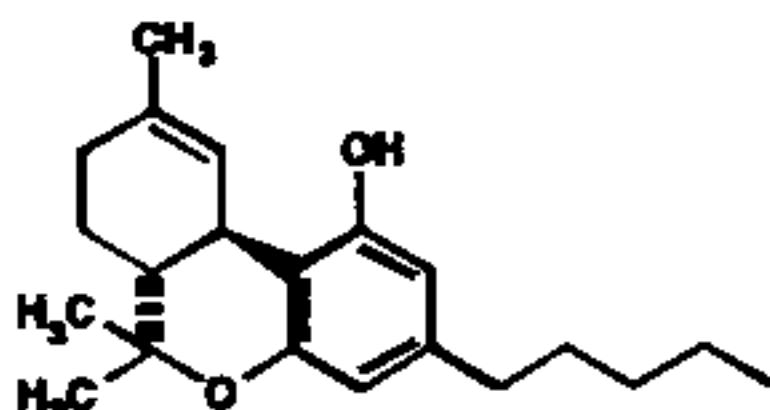
### カンナビノイド受容体

カンナビノイド受容体（マリファナ受容体）としては、神経系を中心に発現しているCB1受容体と、免疫系を中心に発現しているCB2受容

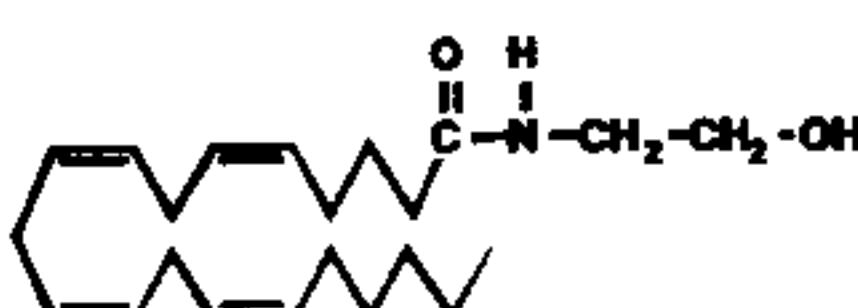
体の二つが、これまでに同定、遺伝子クローニングされている。CB1受容体、CB2受容体とともに7回膜貫通、G蛋白質共役型の受容体で、ヒトの場合、CB1受容体は472個の、CB2受容体は360個のアミノ酸から成っている。CB1受容体は脳では、線条体や黒質、海馬、小脳、大脳皮質などに多量に発現している。こういったことから、CB1受容体は運動の調節、記憶、学習などの脳の高度機能の調節に関与している可能性が高いと考えられる。一方、CB2受容体は脾臓や扁桃腺、マクロファージ、Bリンパ球などに多量に発現しており、免疫反応の調節に何らかの寄与をしていると考えられている。

### アナンドミド：最初の内在性カンナビノイド受容体内在性リガンド

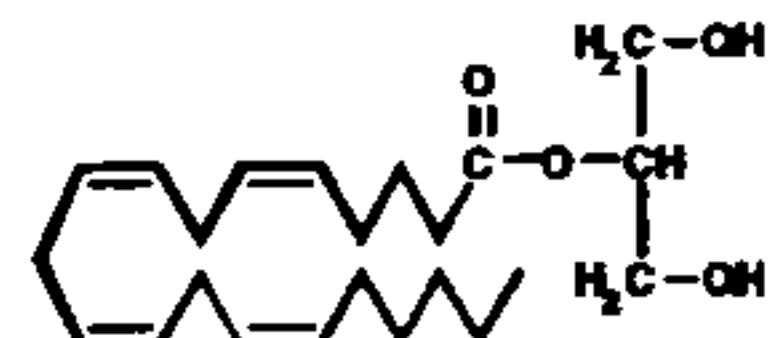
最初の内在性カンナビノイド受容体リガンドであるアナンドミド（N-アラキドノイルエタノールアミン）は、1992年にイスラエルのMechoulamのグループによってブタの脳から単離されたものである<sup>4)</sup>。この物質はアラキドン酸とエタノールアミンが酸アミド結合したもので、カンナビノイド受容体に対する強い結合活性を持っている。しかし、結合活性に比べてアゴニストとしての活性は概して弱く、一種の部分作動薬（partial agonist）である可能性が高い。筆者らはラットの脳に存在するアナンドミドの量を詳しく調べ、アナンドミドが少なくとも正常な脳にはほとんど存在していないこと、生成ルートとして選択的で効率のよいものが存在しないことなどを明らかにした。同様の結果は他のいくつかのグループによっても得られ



(-)  $\Delta^9$ -Tetrahydrocannabinol



N-Arachidonoyl ethanolamine  
(Anandamide)



2-Arachidonoylglycerol

Fig. 1. Structures of cannabinoid receptor ligands

ており、アンダミドが本来の生理的なりガンドであるという可能性は非常に低いと考えられる。

#### カンナビノイド受容体リガンドとしての2-アラキドノイルグリセロールの発見

我々はアンダミド以外に真の内在性リガンドがあるのではないかと推定して検索を行い、1995年にラットの脳に比較的多量に存在しているアラキドン酸含有モノアシルグリセロールの一種、2-アラキドノイルグリセロールにカンナビノイド受容体に対する結合活性のあることを明らかにした<sup>2)</sup>。ほぼ同時期に Mechoulam らもイヌの腸から2-アラキドノイルグリセロールを単離し、カンナビノイド受容体に対する結合活性のあることを報告した<sup>3)</sup>。しかし、当時はアンダミドに注目が集まっており、2-アラキドノイルグリセロールが注目されることはほとんどなかった。一方、我々は1995年の発表後も2-アラキドノイルグリセロールに関する研究を続けた。

#### 2-アラキドノイルグリセロールの作用

その結果、1996年になって、2-アラキドノイルグリセロールがCB1受容体を発現しているニューロblastomaとグリオーマのハイブリッド NG108-15 細胞の細胞内カルシウムイオン濃度を速やかに一過的に上昇させることを見い出した<sup>4)</sup>。反応は1 nMという低い濃度から観察され、EC<sub>50</sub>は約30 nMであった。この反応はCB1受容体特異的アンタゴニストであるSR141716Aで細胞を前処理することによって完全に消失することから、CB1受容体を介して引き起こされたものであることは明らかである。細胞内カルシウムイオン濃度の上昇の機構にはまだ不明な点もあるが、百日咳毒素やホスホリバーゼCの阻害剤U73122で細胞を前処理することによって反応が消失することなどから、G<sub>i</sub>ないし G<sub>o</sub>およびホスホリバーゼCを介する細

胞内カルシウムイオン動員系が関与しているものと思われる<sup>5)</sup>。細胞内カルシウムイオン濃度が一過的に上昇することの生理的な意義は不明であるが、この反応は鋭敏であること、迅速に多数の検体を調べることができることなどからアゴニストとしての活性を検索する上で非常に有用なものである。筆者らはこの系を利用して多数のカンナビノイド受容体リガンドのアゴニストとしての活性を詳細に調べ、2-アラキドノイルグリセロールの活性が調べた多数の化合物の中で最も強いこと、最初の内在性カンナビノイド受容体リガンドとして見い出されたアンダミドの活性は弱いものでしかないこと、マリファナの活性成分である $\Delta^9$ -テトラヒドロカンナビノールの活性も比較的弱く、部分作動薬(partial agonist)として作用することなどを明らかにした<sup>5)</sup>。これらの結果はCB1受容体の本来の生理的なりガンドは2-アラキドノイルグリセロールであることを強く示唆するものであった。同様の結果はカンナビノイドCB2受容体を発現しているヒト白血病細胞 HL-60 細胞を用いた実験でも得られており<sup>6)</sup>、カンナビノイド受容体はCB1受容体、CB2受容体とともに本来は2-アラキドノイルグリセロールに対する受容体である可能性が高い。

2-アラキドノイルグリセロールに関しては、このほかCB1受容体あるいはCB2受容体を発現させた細胞のアデニレートシクラーゼを阻害して細胞内サイクリックAMPレベルを低下させること、電気刺激したマウスの精管の収縮を抑制すること、動物に投与すると血圧低下などを引き起こすことなどが報告されている<sup>3)</sup>。ただし、動物に投与した際にみられる反応が、2-アラキドノイルグリセロールそのものによって引き起こされたものであるかどうかは不明である。一方、我々は2-アラキドノイルグリセロールがMAPキナーゼ系を活性化することを見い出している。いずれにしても、2-アラキドノイルグリセロールの具体的な生理作用についてはまだ十分なことはわかつておらず、今後、広範

な検討が必要である。

## 2-アラキドノイルグリセロールの代謝

動物細胞では、アラキドン酸は、通常、リン脂質のグリセロール骨格の 2 位に結合しているということから想像できるように、2-アラキドノイルグリセロールは、主として、アラキドン酸含有のリン脂質が分解を受けたときに生成する。生成ルートとしては、ホスホリバーゼ C などの作用によってイノシトールリン脂質などから生じたアラキドン酸含有のジアシルグリセロールが、ジアシリグリセロールリバーゼの作用によって分解を受けて 2-アラキドノイルグリセロールを生成するというルートや、ホスホリバーゼ A<sub>1</sub> の作用によってアラキドン酸含有のイノシトールリン脂質などから生じた 2-アシル型のリゾリン脂質が、さらにホスホリバーゼ C によって分解を受けて 2-アラキドノイルグリセロールを生成するというルートなどが考えられる。いずれにしても 2-アラキドノイルグリセロールの生成は、情報伝達に伴って起きるイノシトールロン脂質の代謝亢進と密接に関連したものである可能性が高い。

一方、2-アラキドノイルグリセロールの分解・代謝ルートとしては、モノアシルグリセロールリバーゼによって遊離アラキドン酸とグリセロールに分解されるルートや、モノアシルグリセロールキナーゼの作用によってリン酸化され、別の生理活性脂質であるリゾホスファチジン酸に変換されるルートなどがある。

## 2-アラキドノイルグリセロールの意義

カンナビノイド受容体の本来の内在性リガンドは 2-アラキドノイルグリセロールであると考えられる。 $\Delta^9$ -テトラヒドロカンナビノールの作用の少なくとも一部は、2-アラキドノイルグリセロールの作用を攪乱することによって引き起こされたものであろう。カンナビノイド受容体や 2-アラキドノイルグリセロールの本来の機能が、幻覚などを起こすことにあるのではないと思われる<sup>7,8)</sup>。

ところで、前述したように、2-アラキドノイルグリセロールは、主として、アラキドン酸含有のリン脂質が分解を受けたときに生成すると考えられることから、カンナビノイド受容体の機能と、イノシトールリン脂質等の代謝亢進は密接にリンクしたものであるという可能性が浮上してきた。確かに、カンナビノイド受容体が多く存在する線条体、海馬、小脳などは、イノシトールリン脂質等の代謝亢進が活発に起きて

いるところでもある。カンナビノイド受容体は、一般に、神経伝達を抑制的に制御するという機能を担っているので、イノシトールリン脂質等の代謝亢進を伴う情報伝達の際に生成する 2-アラキドノイルグリセロールには、カンナビノイド受容体を介して神経伝達にネガティブフィードバックをかけるという役割がある可能性が高い<sup>7,8)</sup>。

我々はすでに、分化させて電位依存性カルシウムチャネル等を発現させた NG108-15 細胞では、2-アラキドノイルグリセロールが脱分極に伴う細胞内カルシウムイオン濃度の上昇を抑制することを見出している<sup>9)</sup>。シナプス前終末におけるカルシウムイオン濃度の上昇は、神経伝達物質の放出等に必須であることから、2-アラキドノイルグリセロールは、アデノシンや GABA などと同様、神経伝達物質の放出を調節するという役割を持っている可能性がある。一方、Stella らは、2-アラキドノイルグリセロールがラット海馬 CA1 領域の長期増強(LTP)を抑制することを報告した<sup>10)</sup>。この抑制のメカニズムの詳細はまだ不明であるが、可能性の一つとして前終末からの神経伝達物質の放出が抑制されたためということが考えられる。いずれにしても、神経伝達調節因子としての 2-アラキドノイルグリセロールの可能性は、今後の興味ある研究課題であるといえよう。ところで、最近、我々は 2-アラキドノイルグリセロールが HL-60 細胞におけるケモカイン産生を増強するということを見出した。2-アラキドノイルグリセロールは、炎症・免疫系において、重要な modulator として機能している可能性がある。なお、2-アラキドノイルグリセロールは、血管内皮細胞が産生すること、血管平滑筋細胞等にカンナビノイド CB1 受容体が発現していることなどからみて、神経系や炎症・免疫系だけでなく、血管系においても何らかの重要な役割を演じているものである可能性がある<sup>11)</sup>。こういった可能性の追求も、今後に残された課題である。

2-アラキドノイルグリセロールは、脂質メディエーターとしての役割を担っていることが明らかになった初めてのモノアシルグリセロールである。しかし、2-アラキドノイルグリセロールが注目を集めようになってからは、まだ日が浅く、十分な量の情報が蓄積しているとはとても言えない。プロスタグランジンや PAF、リゾホスファチジン酸などに続く、この新しい脂質メディエーターの生理的意義や体内での動態などその全容の解明は、今後の研究にまつところが大きい<sup>12)</sup>。

## 引用文献

1. Devane, W.A., Hanus, L., Breuer, A., Pertwee, R.G., Stevenson, L.A., Griffin, G., Gibson, D., Mandelbaum, A., Etinger, A., Mechoulam, R. *Science*, **258**, 1946 (1992)
2. Sugiura, T., Kondo, S., Sukagawa, A., Nakane, S., Shinoda, A., Itoh, K., Yamashita, A., Waku, K. *Biochem. Biophys. Res. Commun.*, **215**, 89 (1995)
3. Mechoulam, R., Ben-Shabat, S., Hanus, L., Ligumsky, M., Kaminski, N.E., Schatz, A.R., Gopher, A., Almog, S., Martin, B.R., Compton, D.R., Pertwee, R.G., Griffin, G., Bayewitch, M., Barg, J., Vogel, Z. *Biochem. Pharmacol.*, **50**, 83 (1995)
4. Sugiura, T., Kodaka, T., Kondo, S., Tonegawa, T., Nakane, S., Kishimoto, S., Yamashita, A., Waku, K. *Biochem. Biophys. Res. Commun.*, **229**, 58 (1996)
5. Sugiura, T., Kodaka, T., Nakane, S., Miyashita, T., Kondo, S., Suhara, Y., Takayama, H., Waku, K., Seki, C., Baba, N., and Ishima, Y. *J. Biol. Chem.*, **274**, 2794 (1999)
6. Sugiura, T., Kondo, S., Kishimoto, S., Miyashita, T., Nakane, S., Kodaka, T., Suhara, Y., Takayama, H., Waku, K., *J. Biol. Chem.*, **275**, 605 (2000)
7. 杉浦隆之、小高友子、近藤佐知子、中根慎治、和久敬藏 *細胞工学*, **17**, 746 (1998)
8. 杉浦隆之、近藤佐知子、中根慎治、和久敬藏 *蛋白質核酸酵素*, **44**, 1104 (1999)
9. Sugiura, T., Kodaka, T., Kondo, S., Tonegawa, T., Nakane, S., Kishimoto, S., Yamashita, A., Waku, K. *Biochem. Biophys. Res. Commun.*, **233**, 207 (1997)
10. Stella, N., Schweitzer, P., Piomelli, D. *Nature*, **388**, 773 (1997)
11. Sugiura, T., Kodaka, T., Nakane, S., Kishimoto, S., Kondo, S., Waku, K. *Biochem. Biophys. Res. Commun.*, **243**, 838 (1998)
12. Sugiura, T., Waku, K., *Chem. Phys. Lipids*, **108**, 89 (2000)

## 脳内カンナビノイドと薬物依存

山本経之、山口 拓、クサンダル・アンガディレジヤ、渡辺繁紀  
九州大学大学院薬学研究院薬効解析分野

### Endocannabinoid and drug dependence

Tsuneyuki Yamamoto, Taku Yamaguchi, Kusunandar Anggadiredja, Shigenori Watanabe

Department of Pharmacology

Graduate school of Pharmaceutical Sciences, Kyushu University

**Summary :** It has been proposed that the endocannabinoid system is relevant to the reward system in the brain. In this study, we initially investigated the role of the endocannabinoid system in drug dependence. Endogenous/exogenous cannabinoids attenuated naloxone-precipitated withdrawal signs in morphine-dependent mice. These findings suggested that inactivation of the endogenous cannabinoid system was related to the induction of withdrawal syndrome in morphine-dependent mice and that the endocannabinoid system closely interacted with opioid system. Secondly, we clarified the effects of cannabinoid in the arachidonic acid cascade as a novel second messenger of CB1 receptor using a behavioral paradigm (cannabinoid-induced suppression of lever-pressing performance in rats). Cyclooxygenase inhibitors improved behavioral suppression induced by cannabinoids. Therefore, it is suggested that the cannabinoid effects are due to activation of the arachidonic acid cascade. In conclusion, it is possible that the psychoactive effects of cannabinoid are involved in the elevation of prostaglandin formation in the brain.

#### 【緒言】

大麻活性成分である tetrahydrocannabinol ( THC ) は著明な精神作用を有し、妄想・幻覚などの精神分裂病様症状（大麻精神病）や無動機症候群を惹起することが知られている<sup>1)</sup>。また、THC などのカンナビノイドに対する特異的な受容体としてカンナビノイド CB1 受容体 (CB1 受容体) が脳内に存在し、その内因性リガンドとして anandamide、2-arachidonoylglycerol ( 2-AG ) が同定された。2-AG は、anandamide よりも脳内に多く存在し、中枢神経系における主要な脳内カンナビノイドとして、また CB1 受容体に対するより相応しい内因性リガンドとして考えられている<sup>2)</sup>。CB1 受容体は主に中枢神経系に発現・分布し、adenylate cyclase の抑制を中心とした細胞内情報伝達経路が明らかにされている。さらに脳内カンナビノイドは CB1 受容体アンタゴニスト SR141716A や CB1 受容体ノックアウトマウスを用いての研究によって、多幸感、鎮痛、不安の除去などの生理的役割を有することが明らかにされつつある。

一方、薬物依存の形成には脳内報酬系が密接に関与すると考えられ、その機構にはドバミン神経系とオピオイド神経系の関与が示唆されている。また、オピオイドによる体温下降作用や腸管運動抑制作用を指標に、オピオイド神経系と内因性カンナビノイドと関連性があることが報告されている。CB1 受容体および脳内カンナビノイド（脳内カンナビノイド機構）においても、近年、脳内報酬系の神経伝達を担うドバミン神経系やオピオイド神経系との関連性が指摘され、脳内報酬系と密接な関わりを持つことが示唆されている<sup>3)</sup>。そこで本研究では“薬物依存”を脳内カンナビノイド機構の側面から追究した。まず第一にモルヒネ依存マウスを用いて、退薬症候発現における脳内カンナビノイドの役割を明らかにする目的で、CB1 受容体アゴニストを用いて検討した。一方、大麻 / マリファナは他の乱用薬物に比べて、その依存形成は弱いとされている。しかし、その連用後の休薬によって不安、不穏、睡眠障害などの退薬症候を発現することが報告もあり、不明な点が多い。そこで、第二の実験としてカンナビノイド  $\Delta^8$ -

THC 反復投与マウスに CB1 受容体アンタゴニストを投与し、誘発される行動変容を検討した。これとは別に、 $\Delta^9$ -THC や anandamide は CB1 受容体の活性化を介して細胞内におけるアラキドン酸の遊離促進、prostaglandin E<sub>2</sub> (PGE<sub>2</sub>) の産生增加を誘発することが報告されている。そこで第三の実験として、カンナビノイドによって惹起されるレバー押し行動の抑制作用を指標にアラキドン酸カスケードとの関連性について追究した。

### 【実験方法】

#### 1. モルヒネ依存マウスの作成と naloxone 誘発モルヒネ退薬症候の観察および $\Delta^8$ -THC 投与による自発運動量の測定

本実験には ddY 系雄性マウスを用い、餌および水を自由に与えた。モルヒネを 1 日 2 回ずつ 4 日間反復漸増投与し (8, 15, 20, 25, 30, 35, 40, 45 mg/kg, s.c.)、5 日目に 45 mg/kg を投与してモルヒネ依存マウスを作成した。

モルヒネ依存マウスにモルヒネ最終投与から 2 時間後に naloxone を投与し、その後にマウスを透明プラスチック製シリンダー (直径 15 cm、高さ 50 cm) に入れて退薬症候 (jumping ならびに forepaw tremor) の発現回数を 20 分間測定した。

自発運動量は behavioral tracking analysis system による open-field 装置を用いて測定した。

#### 2. $\Delta^8$ -THC 反復投与マウスの作成と SR141716A 誘発退薬症候の観察

本実験には ddY 系雄性マウスを用い、餌および水を自由に与えた。 $\Delta^8$ -THC 20 mg/kg (i.p.) を 1 日 2 回ずつ 5 日間反復投与し  $\Delta^8$ -THC 反復投与マウスを作成した。6 日目に  $\Delta^8$ -THC の最終投与後から 1, 4, 24 時間後に CB1 受容体アンタゴニスト SR141716A (0.1, 1, 10 mg/kg, i.p.) を投与し、その後にマウスをガラス製ビーカー (容量 2 l) に入れて各種退薬症候を 5 分毎に 90 分間測定した。

#### 3. オペラント装置を用いた行動解析 (レバー押し行動)

本実験には実験開始時の体重が自由摂取時の約 80 %となるように食餌制限を行った Wistar/ST 系雄性ラットを用いた。実験装置には壁面から一

つのレバーとその左方に food tray がそれぞれ装着されているオペラント装置を用いた。また、ラットはレバーを 5 回押せば正の強化子として餌 pellet が得られる (fixed ratio 5 : FR5) ように訓練した。30 個の餌 pellet を 200 秒以内で獲得するラットを実験に供した。実験は 30 個の餌 pellet を得るまでの時間を experimental time として測定し、1800 秒を cut off time とした。

### 【結果】

#### 1. naloxone 誘発モルヒネ退薬症候に対するカンナビノイドの抑制作用とモルヒネ依存マウスの自発運動増加に対する $\Delta^8$ -THC の増強作用<sup>4)</sup>

モルヒネ依存マウスにおける naloxone 誘発の jumping および forepaw tremor の発現増加は、 $\Delta^8$ -THC 10 mg/kg (i.p.)、選択的 CB1 受容体アゴニスト HU-210 0.1 mg/kg (i.p.)、脳内カンナビノイド 2-AG 10  $\mu$ g/mouse (i.c.v.) (Fig.1) の前処置によっていずれも有意に減少した。

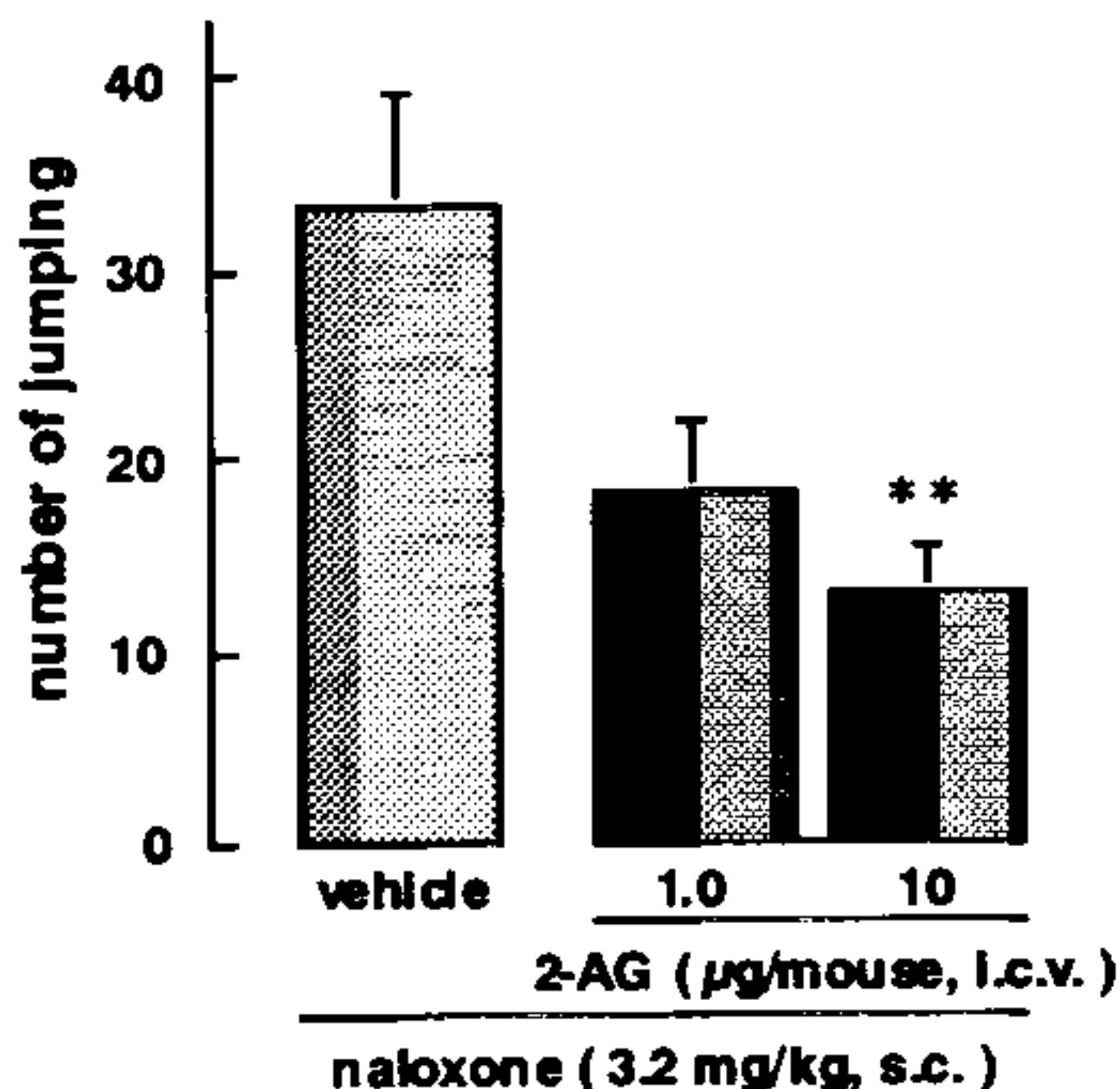


Fig.1 Effects of 2-arachidonoylglycerol on naloxone-precipitated withdrawal signs in morphine-dependent mice. \*\* $p < 0.01$  compared with the vehicle-treated group.

また、 $\Delta^8$ -THC の 10 mg/kg (i.p.) はマウスの自発運動量に影響を与えたかったが、32 mg/kg (i.p.) は自発運動量を有意に増加させた。自発運動量に影響を及ぼさない  $\Delta^8$ -THC 10 mg/kg (i.p.) をモルヒネ依存マウスに投与すると自発運動量は有意に増加した。さらに、この  $\Delta^8$ -THC による自発運動量の増強作用は naloxone によって完全に抑制された (Fig.2)。

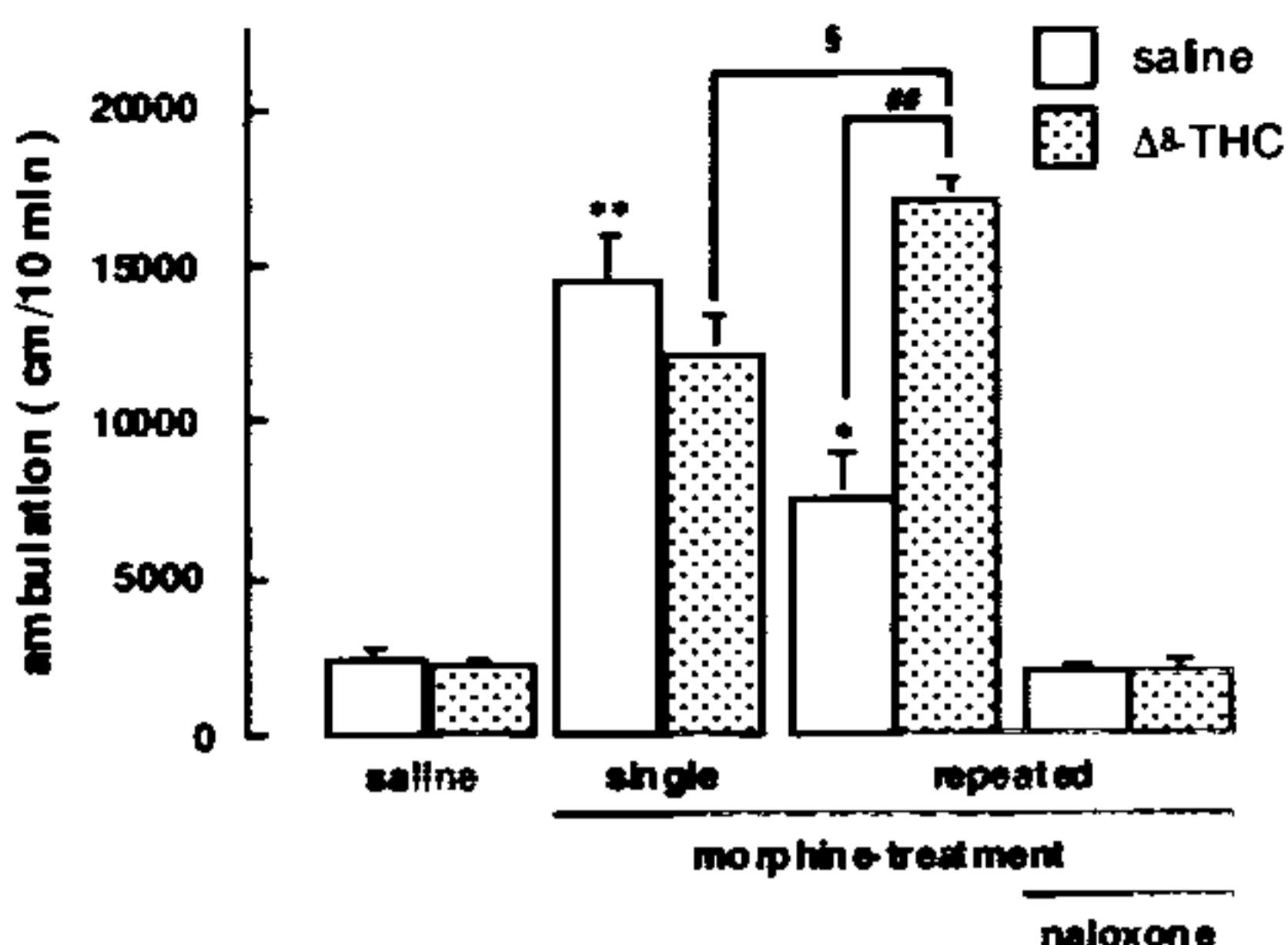


Fig.2 Effects of  $\Delta^8\text{-THC}$  (10 mg/kg) on locomotor activity in morphine-dependent and single morphine-treated mice. \* $P < 0.05$  and \*\* $P < 0.01$  compared with the saline-treated group. \*\* $P < 0.01$  compared with the saline-challenged group. \* $P < 0.05$  compared with the single  $\Delta^8\text{-THC}$ -challenged group.

## 2. $\Delta^8\text{-THC}$ 反復投与マウスにおける SR141716A

### 誘発退薬症候の発現

$\Delta^8\text{-THC}$  反復投与マウスへの  $\Delta^8\text{-THC}$  最終投与後 24 時間後に CB1 受容体アンタゴニスト SR141716A 10 mg/kg の投与によって、モルヒネ退薬症候と類似した jumping および forepaw tremor の発現増加が認められた。forepaw tremor はモルヒネ退薬症候と同程度に発現したが、jumping はそれと比べて発現率、発現回数とも低かった。また、SR141716Aによる退薬後、モルヒネ退薬症候にも認められる著明な体重減少が確認された。これ以外にも preening、grooming および hand licking の著明な発現増加とそれらの行動発現時間の有意な延長が認められた。さらに、ptosis、scratching、writhing、piloerection、penile erection、penile licking および scrotal licking も発現した。

## 3. カンナビノイドによるレバー押し行動抑制作用

### におけるアラキドン酸カスケードの関与<sup>3)</sup>

$\Delta^8\text{-THC}$  の投与によって用量依存的なレバー押し行動の抑制作用が認められた。 $\Delta^8\text{-THC}$  3.2 mg/kg の投与によるレバー押し行動の抑制作用は COX 阻害薬である diclofenac 10, 32 mg/kg (i.p.) によって有意に拮抗された (Fig.1)。さらに典型的な COX 阻害薬である aspirin、indomethacin (いずれも 10 mg/kg, i.p.) によっ

ても同様の拮抗作用が認められた (Fig.3)。また、HU210 によって有意なレバー押し行動の抑制作用が認められ、この抑制作用は  $\Delta^8\text{-THC}$  によるレバー押し行動の抑制作用と同様に diclofenac 32 mg/kg によって拮抗された。さらに、アラキドン酸カスケードの最終代謝産物である PGE<sub>2</sub> の脳室内投与によって用量依存的なレバー押し行動の抑制作用が認められた。

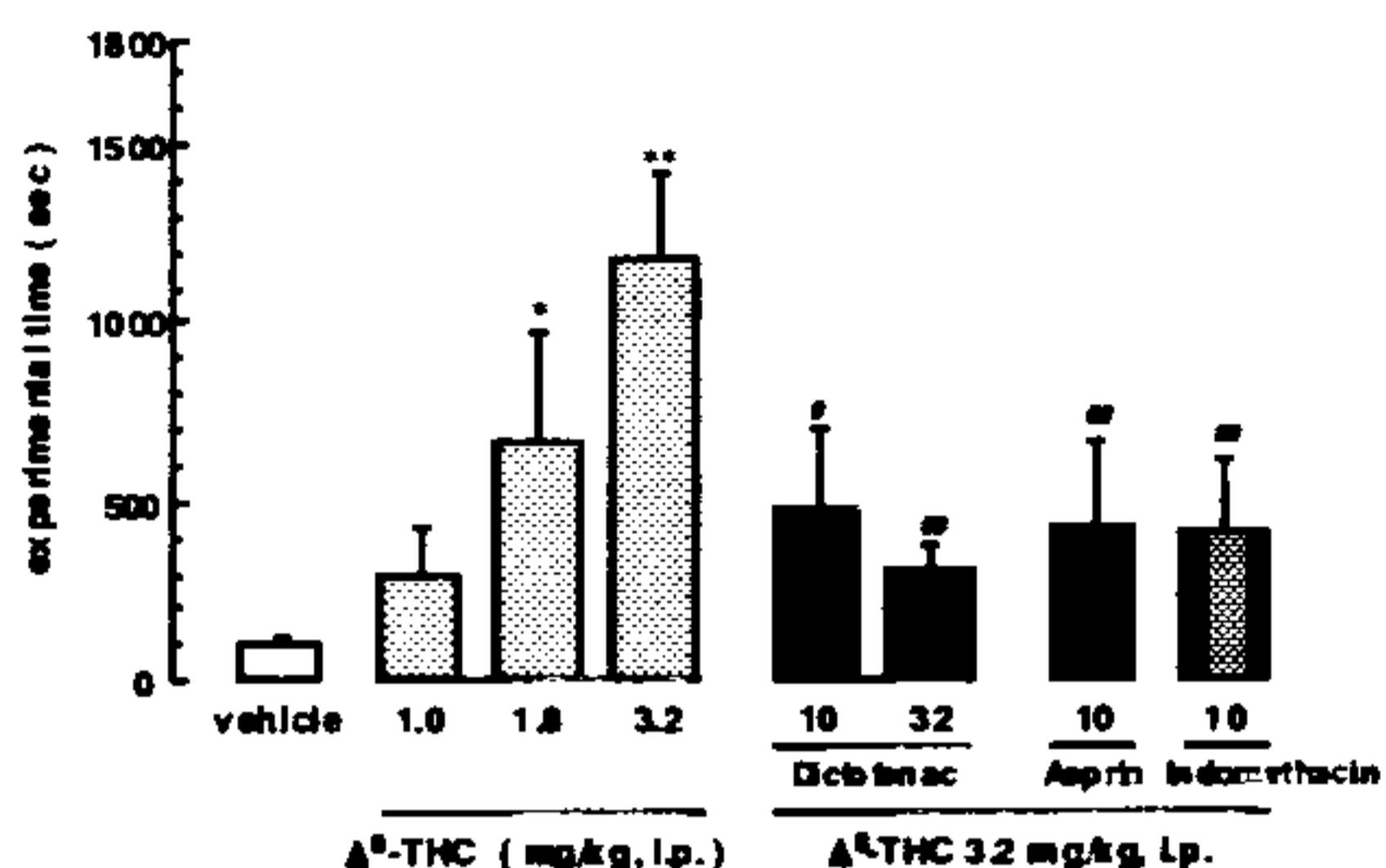


Fig.3 Effects of cyclooxygenase inhibitor on suppression of lever-pressing performance induced by  $\Delta^8\text{-THC}$  in rats.

\*\* $P < 0.01$  compared with the vehicle-treated group.

\*\* $P < 0.01$  compared with the  $\Delta^8\text{-THC}$ -injected group.

### 【考察】

naloxone 誘発モルヒネ退薬症候発現は、 $\Delta^8\text{-THC}$  の投与によって jumping、forepaw tremor の発現はいずれも有意に抑制された。さらに、HU-210 ならびに 2-AG によっても naloxone 誘発モルヒネ退薬症候発現は有意に抑制された。モルヒネ依存ラットは CB1 受容体アンタゴニスト SR141716A の投与によって退薬症候を惹起し、CB1 受容体ノックアウトマウスではモルヒネの依存形成が認められないことが報告されている。また、さらにカンナビノイド慢性投与ラットに naloxone を投与することでモルヒネ退薬症候様の行動が認められることも知られている。これらのことから、モルヒネ依存には CB1 受容体の活性化が、またモルヒネ退薬症候発現には脳内カンナビノイドの減少あるいは CB1 受容体の不活性化が基因している可能性が示唆される。さらに、自発運動量を指標とした実験から、モルヒネ依存時には  $\Delta^8\text{-THC}$  の作用が増強されたことがわかった。このことからモルヒネ依存時には CB1

受容体数の増加もしくは感受性の増大などのCB1受容体の変化が示唆された。

大麻/マリファナの依存性は弱いとされている。しかしながら、近年、実験動物においてカンナビノイドによる自己投与行動が成立することやコカインによる自己投与行動が $\Delta^9$ -THCによって維持されることが報告されている。また、臨床的にもカンナビノイド反復摂取後に退薬症候を発現することが報告されている。本研究においても $\Delta^8$ -THC反復投与マウスではカンナビノイド受容体アンタゴニストSR141716Aの投与によって各種の退薬症候が発現した。これらの退薬症候にはforepaw tremor、jumping、ptosisおよびscratchingの発現や著明な体重減少が認められ、モルヒネなどのオピオイドによる退薬症候と類似していた。しかしながら、preening、groomingおよびhand lickingの発現回数やその発現時間は、正常マウスのそれ比べて著しく増加した。これらの点はオピオイドの退薬症候とカンナビノイドのそれとは異なることを示すものであり、その発現機序が異なることが示唆される。

カンナビノイドによるレバー押し行動の抑制作用はCOX阻害薬によって拮抗され、アラキドン酸カスケードの最終代謝産物であるPGE<sub>2</sub>によってもカンナビノイドに類似したレバー押し行動の抑制作用が認められた。生化学的な研究により、カンナビノイドはアラキドン酸の遊離を促進することやphospholipase A<sub>2</sub>の活性を上昇させることが報告されている。また、CB1受容体の活性化によってアラキドン酸カスケードの最終代謝産物であるPGE<sub>2</sub>が産生されることも明らかにされている。これらのことから、CB1受容体の活性化によって誘発されるレバー押し行動の抑制作用はアラキドン酸カスケードの活性化に基づくことが示唆された。

以上の結果から、モルヒネによる依存形成およびその発現には脳内カンナビノイド機構との密接な関連性があること、脳内カンナビノイド機構の過剰な活性化は禁断症状様の退薬症候を誘発すること、また、これらのカンナビノイドの作用には脳内においてアラキドン酸カスケードが関与する可能性があることが示唆された。

## 【引用文献】

- 1) Miyamoto A., Yamamoto T., Watanabe S. : Effect of repeated administration of delta 9-tetrahydrocannabinol on delayed matching-to-sample performance in rats. *Neurosci Lett*, 201, 139-142 (1995)
- 2) Sugiura T, Kodaka T, Nakane S, Miyashita T, Kondo S, Suhara Y, Takayama H, Waku K, Seki C, Baba N, Ishima Y : Evidence that the cannabinoid CB1 receptor is a 2-arachidonoylglycerol receptor. Structure-activity relationship of 2-arachidonoyl-glycerol, ether-linked analogues, and related compounds., *J Biol Chem*, 274, 2794-2801 (1999)
- 3) Yamamoto T, Takada K : Role of cannabinoid receptor in the brain as its relates to drug reward., *Jpn J Pharmacol*, 84, 229-236 (2000)
- 4) Yamaguchi T, Hagiwara Y, Tanaka H, Sugiura T, Waku K, Shoyama Y, Watanabe S, Yamamoto T : Endogenous cannabinoid, 2-arachidonoylglycerol, attenuates naloxone-precipitated withdrawal signs in morphine-dependent mice. *Brain Res*, 909, 121-126 (2001)
- 5) Yamaguchi T, Shoyama Y, Watanabe S, Yamamoto T : Behavioral suppression induced by cannabinoids is due to activation of the arachidonic acid cascade in rats., *Brain Res*, 889, 149-154 (2001)

# オピオイド及びカンナビノイド受容体作用薬のコカイン中毒及び ストレスに対する影響

早瀬 環, 山本 淑子, 山本 啓一

京都大学大学院医学研究科医学部法医学教室

Effects of opioid and cannabinoid receptor ligands on cocaine toxicity and stress

Tamaki Hayase, Yoshiko Yamamoto, Keiichi Yamamoto

Department of Legal Medicine, Graduate School of Medicine, Kyoto University

**Summary:** The present study evaluated and compared the protective effects of opioid (OPI) receptor- and cannabinoid (CAN) receptor-related drugs against cocaine (COCA) toxicity and immobilization (IM) stress by examining stress-related behavioral alterations in mice. In addition to continuous observation of the behavioral symptoms after a single toxic COCA dose (75 mg/kg, i. p.) (COCA group) or a 10 min IM stress (stress group), the forced swimming test (Porsolt test) was performed to examine the strength of stress, using the high-sensitivity activity counting instrument Supermex. Among the OPI drugs buprenorphine (BUP), 7-benzylidenenaltrexone (BNTX) and U-50488, which relieved COCA-induced fatal toxicity, only BNTX (5 mg/kg, i. p.) and U-50488 (10 mg/kg, i. p.) suppressed severe convulsive seizures observed in the COCA group, but only BUP (0.25 mg/kg, i. p.) antagonized the COCA-induced prolonged increase in the activity counts in the surviving mice. Furthermore, an accelerated behavioral despair in the Porsolt test observed in both the COCA and the stress groups was normalized to the control level only in the groups of mice cotreated with BUP. Among the CAN drugs anandamide (ANAN), CP 55940 (CP) and WIN 55212-2 (WIN), which also relieved COCA-induced fatal toxicity, only CP (2.5 mg/kg, i. p.) and WIN (2.5 mg/kg, i. p.) suppressed the COCA-induced convulsive seizures, but ANAN (10 mg/kg, i. p.) also normalized the COCA-induced modification in the activity counts. Furthermore, an accelerated behavioral despair in the Porsolt test was normalized to the control level, in both the COCA and the stress groups, by ANAN and CP.

## 緒言

ストレスの負荷は様々な行動変化を起こしうるが<sup>1), 2)</sup>、中毒性を有する薬物の中にも、内分泌面或いは行動面でこれまでのストレス研究で用いられたストレスサーと共に作用を及ぼすものが認められる<sup>3), 4)</sup>。これらの薬物或いはストレスサーの作用の中には脳内ドーパミン動態と関係のあるものが多く<sup>5)</sup>,

<sup>6)</sup>、脳内ドーパミン神経系に作用するコカインなどの乱用薬物の作用との類似性が予想されるが、コカインのストレスサーとしての作用についてはストレス蛋白質の発現などについての研究が行われているのみである。我々は、痙攣などの中毒症状を誘発するコカインの作用が、POMC (proopiomelanocortin) 由来のペプチドの脳内レベルなどの面で他のストレスサ

一の作用と類似することを確認したことから<sup>7)</sup>、コカインとストレッサーの両方の作用との関連が示唆されるオピオイド及びカンナビノイド受容体<sup>8)-11)</sup>に注目し、コカインの中毒作用を軽減する薬物がストレスにいかに影響するかについて行動面より検討した。

### 実験方法

#### ストレッサー負荷（薬物投与）：

雄 ICR マウス(生後 70-90 日)を用い、痙攣など重篤な中毒症状が報告されている用量のコカイン (COCA) 75 mg/kg を腹腔内に投与した群 (COCA 投与群) と 10 分間の拘束ストレスを負荷した群 (ストレッサー負荷群)<sup>12)</sup> について検討した (n=10)。オピオイド受容体作用薬 (OPI 薬) とカンナビノイド受容体作用薬 (CAN 薬) については、COCA の中毒作用に対して効果を有した薬物を選択した<sup>13)-15)</sup>。すなわち、OPI 薬としてはブプレノルフィン (BUP) (partial  $\mu$  agonist-  $\kappa$  antagonist) 0.25 mg/kg 、 7-benzylidenenaltrexone (BNTX) ( $\delta$  antagonist) 5 mg/kg、U-50488 ( $\kappa$  agonist) 10 mg/kg、CAN 薬としては CAN agonist として作用するアナンダミド (ANAN) 10 mg/kg、CP 55940 (CP) 2.5 mg/kg、WIN 55212-2 (WIN) 2.5 mg/kg を選択し、いずれも腹腔内に投与した。予備実験の結果から、OPI 薬は COCA 投与或いは拘束ストレス負荷の 15 分前、CAN 薬はそれらの負荷の 1 時間前にそれぞれ投与した。

#### 運動異常の評価：

COCA 投与群では、中毒症状 (呼吸機能不全、運動異常、及び痙攣) の重篤度や死亡率を調べた。中毒時の異常運動については、運動量測定装置 Supermex (室町機械社製) を用い、COCA 投与直後から現れる痙攣に伴う四肢の不規則な動きなどを含めた運動量を三次元センサーによりカウント数として評価したが、ストレス負荷群についても負荷直後より同様に評価した。運動量の計測は 20 分毎に合計 5 時間行った (Fig. 1)。また痙攣の重篤度は既報に従つ

て評価した<sup>16)</sup>。

#### ストレス強度の評価：

ストレスの強度の評価は、それをよく反映するとされる Porsolt test (強制水泳試験)<sup>17), 18)</sup> によって行った。この試験は、マウスに水泳を強制すると水かき運動を途中で休止し、追加のストレスの重篤度とともに水かき運動が減少する現象を利用している。直径 18cm、高さ 33cm の水槽に、深さ 14cm (センサーから水面までの距離 20cm) の 21 - 23°C の水を容れて行ない (Fig. 1)、その結果を、四肢の水かき運動休止までの時間と、Supermex によって計測した 10 分間の運動カウント数の変化によって評価した<sup>19)</sup>。Porsolt test は、ストレッサー負荷の直後と 5 時間後 (自発運動量の評価の直後) に同じ負荷群の別々の動物群で行った<sup>20)</sup>。

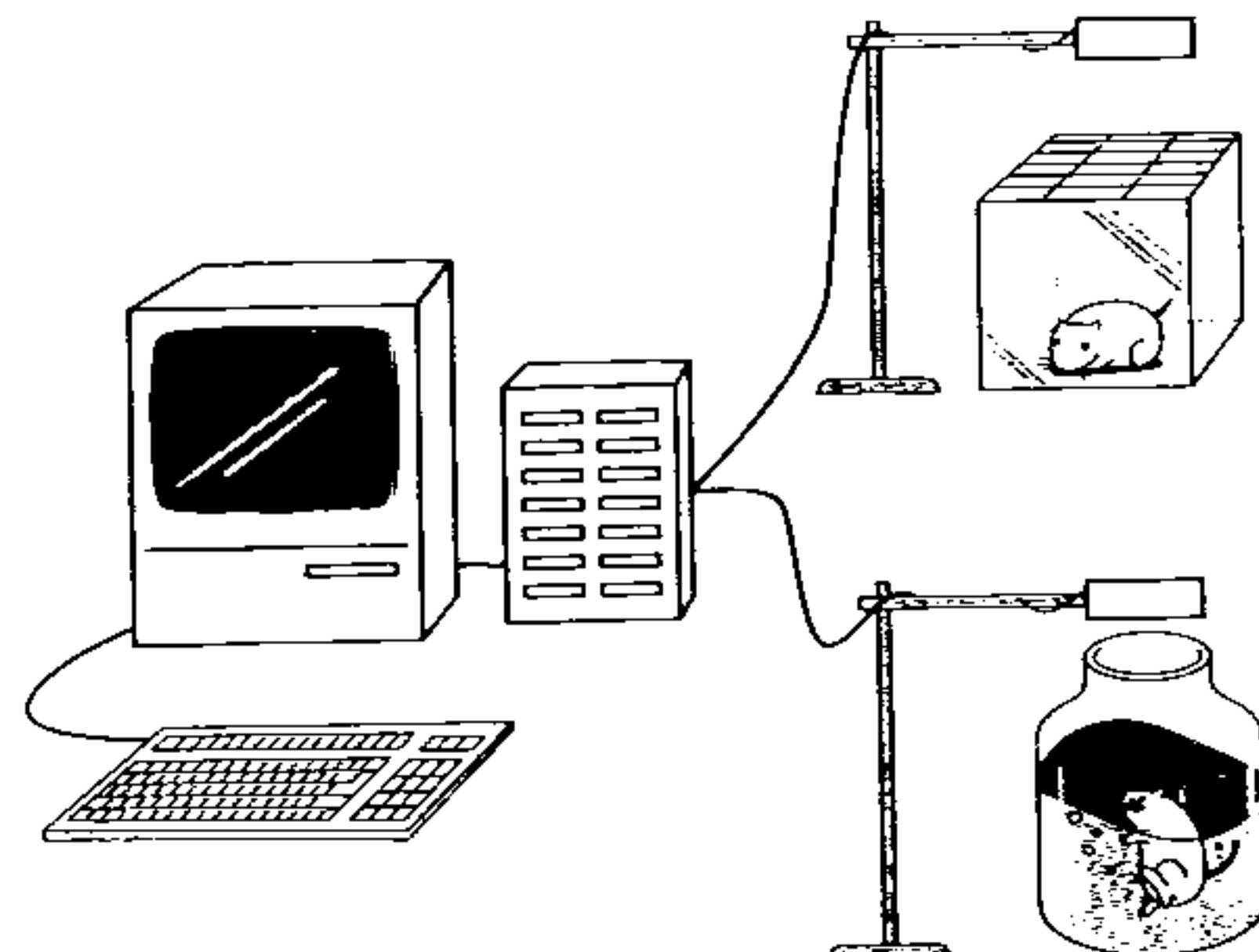


Fig. 1. The Supermex system. The spontaneous activity was examined by the upper apparatus, and the Porsolt test was performed in the lower cylinder apparatus.

### 結果と考察

#### 1. COCA 及び拘束ストレスの作用

COCA 投与群では死亡率が 60% であり、生存例でも重篤な中毒症状 (呼吸不全と痙攣等の運動異常) が投与後 1 時間以上観察され、中毒症状の回復期 (5 時間後) においても対照群より運動量が増加していた。一方ストレス負荷群では、負荷直後を除き運動量は減少した。しかし、

Porsolt test では、負荷を行わない対照群に比べコカイン投与群では回復期においても水泳運動の抑制が早期に起こり、ストレス負荷群と同様の結果が得られた (Table 1)。

## 2. OPI 薬の影響

BUP、BNTX、及び U-50488 のいずれの薬物も COCA による死亡を抑制したが、痙攣の抑制は BNTX 及び U-50488 の投与群でのみ認められた。しかし回復期における運動の正常化は BUP 併用群でのみ有意に認められた。ストレス負荷群では、いずれの OPI 薬を拘束ストレスと併せて投与しても運動量の有意な変化は認められなかつたが、運動の正常化が観察された。Porsolt test では、いずれの OPI 薬を投与しても水泳運動の回復傾向が認められたが、BUP 併用群で対照群レベルまでの回復が認められた (Table 1)。

Table 1. Notable alterations in the swimming behaviors in the Porsolt test (5 hr time point).

Treatment	First immobility time (min)	Activity counts (10 min)
Control (n=5)	3.7±0.4	2935±274
COCA (n=4)	1.3±0.6	1640±556
COCA-BUP (n=8)	3.4±0.5	2972±436
COCA-ANAN (n=8)	3.9±0.6	3067±389
COCA-CP (n=8)	4.0±0.4	3155±457
IM (n=5)	1.8±0.5	1916±470
IM-BUP (n=5)	3.9±0.5	3182±492
IM-ANAN (n=5)	4.3±0.7	3219±481
IM-CP (n=5)	4.4±0.9	3512±643

The duration of swimming until the first immobility and the activity counts for the first 10 minutes. An attenuated swimming behavior in the COCA and the IM (immobilization stress) groups, and a normalization to the control level in the groups of mice cotreated with BUP, ANAN or CP are shown. The data represent means±SD.

## 3. CAN 薬の影響

ANAN、CP、及び WIN はいずれも COCA による死亡を抑制したが、痙攣の抑制は CP 及び WIN の投与群でのみ認められた。しかし回復期における運動の正常化はいずれの CAN 薬を投与しても有意に認められた。ストレス負荷群では、運動量の有意な変化は認められなかつたが、ANAN 併用群のみで運動の正常化が観察された。Porsolt test では、いずれの CAN 薬を投与しても水泳運動の回復傾向が認められたが、ANAN 及び CP の投与群で対照群レベルまでの回復が認められた (Table 1)。

## 4. BUP と ANAN の効果

以上の結果は、COCA の中毒作用の軽減効果のある OPI 薬と CAN 薬のいずれもがストレッサーに対する効果を持つことを示すものである。また、抗ストレッサー作用は痙攣の抑制とは必ずしも関係がなく、複数の種類の OPI 受容体に作用して神経細胞を保護する作用が強いとの報告のある BUP<sup>14), 21)</sup> と、CP 程 CAN 受容体に対する親和性は強くないが<sup>22)</sup> CAN 受容体だけでなく NMDA 受容体など複数の脳内受容体に関連が深く BUP 同様神経細胞の保護作用が示唆される ANAN<sup>23), 24)</sup> で著明であることが示された。

## 引用文献

1. Pare, W. P.: Psychological Reports, 14, 227-232 (1964)
2. D'Aquila, P. S., Peana, A. T., Carboni, V. and Serra, G.: European Journal of Pharmacology, 399, 43-47 (2000)
3. Cabib, S., Zocchi, A. and Puglisi-Allegra, S.: Psychopharmacology, 121, 73-80 (1995)
4. Schmidt, E. D., Tilders, F. J., Binnekade, R., Schoffelmeer, A. N. and De Vries, T. J.: Neuroscience, 92, 343-352 (1999)
5. Antelman, S. M., Kocan, D., Knopf, S., Edwards, D. J. and Caggiula, A. R.:

- Life Sciences, 51, 261-266 (1992)
6. Cabib, S. and Puglisi-Allegra, S.: Psychopharmacology, 128, 331-342 (1996)
7. Hayase, T., Yamamoto, Y., Yamamoto, K., Abiru, H. and Nishitani, Y.: Japanese Journal of Alcohol Studies & Drug Dependence, 35, 154-155 (2000)
8. Suzuki, T., Mori, T., Tsuji, M., Maeda, J., Kishimoto, Y., Misawa, M. and Nagase, H.: European Journal of Pharmacology, 324, 21-29 (1997)
9. Arnold, J. C., Topple, A. N., Hunt, G. E. and McGregor, I. S.: European Journal of Pharmacology, 354, 9-16 (1998)
10. Corchero, J., Fuentes, J. A. and Manzanares, J.: Life Sciences, 64, 905-911 (1999)
11. Scheggi, S., Masi, F., Tagliamonte, A., Gambarana, C., Tolu, P. and De Montis, M. G.: Brain Research, 853, 290-298 (2000)
12. Kvetnansky, R., Tilders, F. J., van Zoest, I. D., Dobrakovova, M., Berkenbosch, F., Culman, J., Zeman, P. and Smelik, P. G.: Neuroendocrinology, 45, 318-324 (1987)
13. Shimada, M., Fujiwara, S., Aihara, H., Inamura, K., Watanabe, Y., Hirabayashi, M. and Suzuki, T.: Japanese Journal of Legal Medicine, 50, 61 (1996)
14. Hayase, T., Yamamoto, Y., Yamamoto, K., Abiru, H., Nishitani, Y. and Fukui, Y.: Life Sciences, 67, 45-52 (2000)
15. Hayase, T., Yamamoto, Y. and Yamamoto, K.: Journal of Pharmacy and Pharmacology (in print)
16. Przewlocka, B., Lason, W., Machelska, H. and Przewlocki, R.: Neuroscience Letters, 168, 81-84 (1994)
17. Porsolt, R. D., Le Pichon, M. and Jalfre, M.: Nature, 266, 730-732 (1977)
18. Armario, A., Gil, M., Marti, J., Pol, O. and Balasch, J.: Pharmacology Biochemistry and Behavior, 39, 373-377 (1991)
19. Sugiura, M., Muraoka, S., Yoshizawa, T., Watabe, K., Murakami, O. and Yamaguchi, F.: Japanese Journal of Neuropsychopharmacology, 19, 287-291, (1997)
20. Hayase, T., Yamamoto, Y. and Yamamoto, K.: Japanese Journal of Alcohol Studies & Drug Dependence, 35, 402-414 (2000)
21. Faden, A. I.: NIDA Research Monograph Series, 163, 318-330 (1996)
22. Rinaldi-Carmona, M., Pialot, F., Congy, C., Redon, E., Barth, F., Bachy, A., Breliere, J. C., Soubrie, P. and Le Fur, G.: Life Sciences, 58, 1239-1247 (1996)
23. Hampson, A. J., Bornheim, L. M., Scanziani, M., Yost, C. S., Gray, A. T., Hansen, B. M., Leonoudakis, D. J. and Bickler, P. E.: Journal of Neurochemistry, 70, 671-676 (1998)
24. Sinor, A. D., Irvin, S. M. and Greenberg, D. A.: Neuroscience Letters, 278, 157-160 (2000)

## トウガラシ由来の非辛味性成分である capsi-amide の抗侵害刺激効果

森山 朋子<sup>1</sup>, 上野 伸哉<sup>2</sup>, 櫻田 誉<sup>1</sup>, 櫻田 忍<sup>3</sup>, 大澤 啓助<sup>4</sup>, 木皿 憲佐<sup>5</sup>, 櫻田 司<sup>1</sup>

<sup>1</sup>第一薬科大学 生化学教室, <sup>2</sup>福岡大学 医学部 薬理学教室, <sup>3</sup>東北薬科大学 機能形態学教室,

<sup>4</sup>生薬化学教室, <sup>5</sup>薬理学教室

Antinociceptive effect of capsi-amide, a non-pungent ingredient of chili pepper.

Tomoko Moriyama<sup>1</sup>, Shinya Ueno<sup>2</sup>, Chikai Sakurada<sup>1</sup>, Shinobu Sakurada<sup>3</sup>, Keisuke Osawa<sup>4</sup>, Kensuke Kisara<sup>5</sup>, Tsukasa Sakurada<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Department of Biochemistry, Diiichi College of Pharmaceutical Sciences, <sup>2</sup>Department of Pharmacology, Fukuoka University, School of Medicine, <sup>3</sup>Department of Physiology and Anatomy, <sup>4</sup>Department of Pharmacognosy, and <sup>5</sup>Department of Pharmacology, Tohoku Pharmaceutical University

**Summary:** We have studied the antinociceptive effect of capsi-amide, an analogue of capsaicin, in mice. Intraperitoneally (i.p.) administered capsi-amide produced a dose-dependent antinociceptive effect in the formalin and capsaicin tests, which was much more potent than indometacin and diclofenac. Intraplantar (i.pl.) or intrathecal (i.t.) administration of capsi-amide also induced an appreciable antinociception in a dose-dependent way in both tests. Antinociception induced by i.pl. or i.t. administered capsi-amide was antagonized by pretreatment with capsazepine, a vanilloid receptor antagonist, in the formalin test. These results suggest that capsi-amide may be a novel vanilloid receptor agonist endowed with potent antinociceptive activity.

### 緒 言

Capsi-amide は、トウガラシの成熟した果実から得られた酸アミド化合物であるが、カブサイシンとは異なり、辛味性を有していないことが特徴である。今回、我々は、capsi-amide の知覚神経系に及ぼす作用を解明するために、いくつかの疼痛モデルを用いて、抗侵害刺激作用を有するか否かを検討した。また、capsi-amide は、カブサイシンと類似の構造を有する (Fig. 1) ことから、カブサイシン受容体であるバニロイド受容体に対し作用するか否かについて拮抗薬の

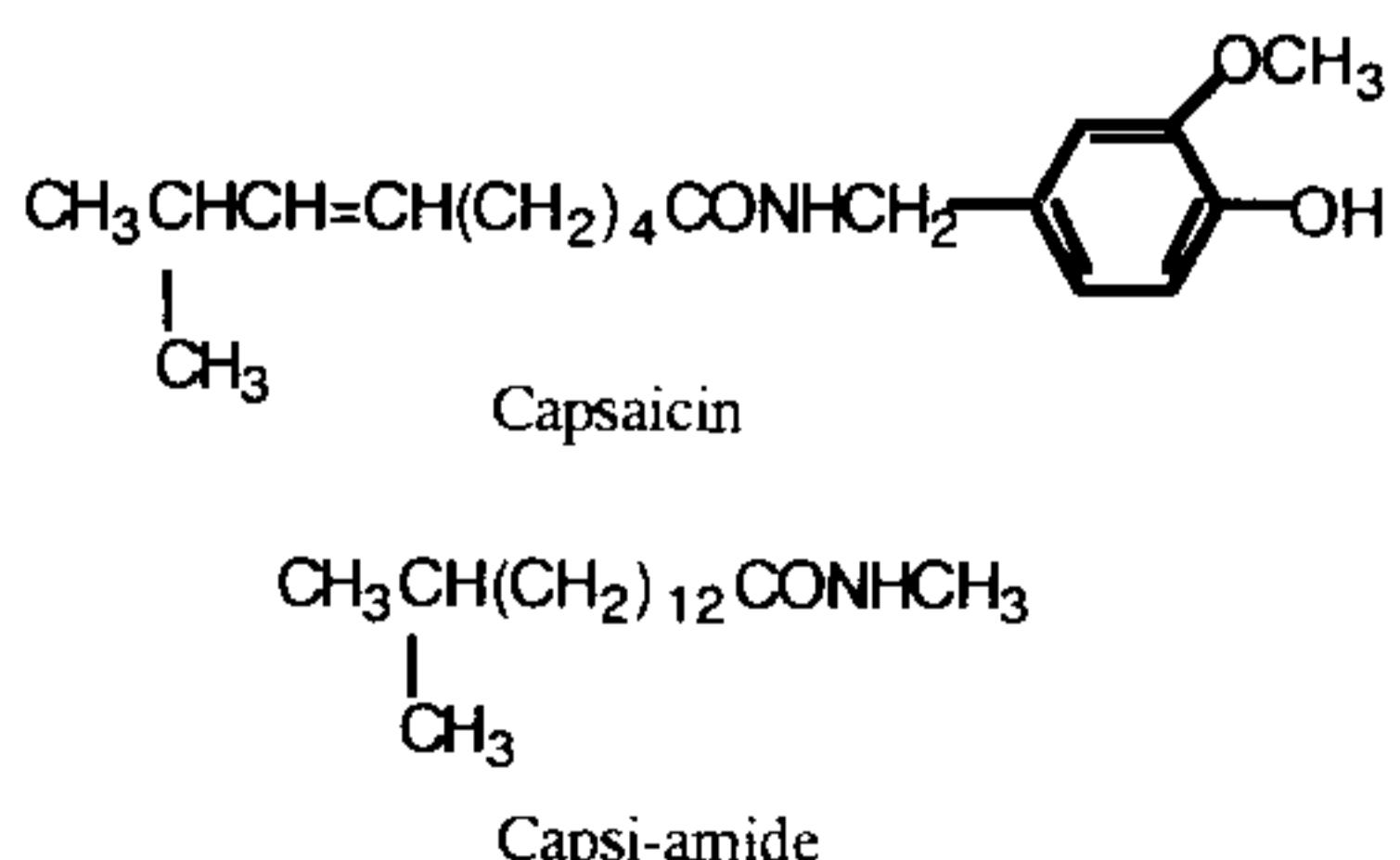


Fig.1 Structures of capsaicin and capsi-amide, a structural analogue of capsaicin.

カブサゼピンを用い併せて検討した。

## 実験方法

実験動物として、ddY 系雄性マウス（20～22g）を使用した。

### 疼痛モデル

#### 1. 化学刺激性疼痛モデル

- 1) ホルマリン法；2.0% ホルマリン 20 $\mu$ L をマウス右後肢足蹠内へ投与し、投与部位に対する licking および biting 行動（licking/biting 行動）を投与直後より 5 分毎に 30 分間測定した。Licking/biting 行動は、投与直後からの 10 分間を第 1 相目、10 分から 30 分の間を第 2 相目とした。また、低濃度ホルマリン（0.1% および 0.625%）投与時における licking/biting 行動の測定は、投与直後から 5 分間とした。
- 2) カブサイシン法；カブサイシン（1.6 $\mu$ g/20 $\mu$ L）をマウス右後肢足蹠内へ投与し、投与部位に対する licking/biting 行動を投与直後から 5 分間測定した。

#### 2. 神経因性疼痛モデル

神経因性疼痛モデルは、Seltzer らの方法<sup>1)</sup>をマウスに応用し<sup>2)</sup>、左後肢坐骨神経を部分的に強度に結紮することにより作製した。疼痛の評価は、熱刺激応答の指標としてプランターテスト、触覚刺激応答の指標として von Frey テストを用いた。Capsi-amide は、評価を行う 5 分前に i.t. 投与した。

### 薬物投与

- 1) 腹腔内（i.p.）投与；capsi-amide、インドメタシンおよびジクロフェナックは、ホルマリンおよびカブサイシン投与 10 分前に i.p. 投与した。
- 2) 足蹠内（i.pl.）投与；capsi-amide は、ホルマリンあるいはカブサイシンと同時に投与した。また、カブサゼピンは、capsi-amide およびホルマリンと同時に投与した。
- 3) 脊髄クモ膜下腔内（i.t.）投与；Hylden と Wilcox らの方法に従い、capsi-amide は、ホルマリンおよびカブサイシンを投与する 5 分前に投与した。カブサゼピンは capsii-amide と同時に投与した。

## 結果・考察

2% ホルマリンにより誘発された licking/biting 行動は、capsi-amide の i.p. 投与により第 1 相目、第 2 相目共に用量依存的に抑制された。特に、capsi-amide は、ホルマリンによる第 2 相目の侵害刺激反応に対し、強い抑制効果を示した。この効果は、インドメタシンやジクロフェナックよりも強く、インドメタシンの約 14 倍、ジクロフェナックの約 6 倍であった（Table1）。また、低濃度のホルマリン（0.1%

および 0.625%) は、第 1 相のみの侵害刺激反応を示し、この反応も caps-i-amide の i.pl. および i.t. 投与により用量依存的に抑制された。同様に、カブサイシン誘発性 licking/biting 行動も、caps-i-amide の i.p. 投与、i.pl. 投与および i.t. 投与により、用量依存的に抑制された。また、i.pl. および i.t. 投与による caps-i-amide の抗侵害刺激効果が、VR1 受容体に対し作用しているか否かを VR1 受容体拮抗薬であるカブサゼピンを用い検討した。その結果、ホルマリン誘発性侵害刺激反応に対する caps-i-amide の抑制効果はカブサゼピンにより有意に拮抗された。

以上の結果から、caps-i-amide は、末梢性および中枢性の抗侵害刺激効果を示し、その作用は、VR1 受容体を介する可能性が示唆された。

Table 1 Antinociceptive effect of i.p. administered caps-i-amide, indometacin and diclofenac in the formalin and capsaicin tests.

Compounds	Injection route	ID <sub>50</sub> (mg/kg)		Capsaicin test
		Formalin test Early phase	Formalin test Late phase	
Caps-i-amide	i.p.	19.2 (8.3-43.4)	5.4 (2.5-11.5)	9.8 (5.2-18.5)
Indometacin	i.p.	>160	74 (42.3-127.6)	N.D.
Diclofenac	i.p.	>80	34.8 (22.5-53.9)	N.D.

さらに、神経因性疼痛モデルを用い、caps-i-amide の効果を検討した。マウスの坐骨神経を結紮することにより、痛覚過敏反応や allodynia が誘発され、これらの反応に対し、caps-i-amide の i.t. 投与は、有意な抑制効果を示した。また、この抑制効果は、痛覚過敏反応よりも allodynia を強く抑制することが明らかとなった。

#### 参考文献

- 1) Seltzer, Z., Dubner, R., Shir, Y.; A novel behavioral model of neuropathic pain disorders produced in rats by partial sciatic nerve injury. *Pain* 43, 205-218, 1990
- 2) Malmberg, A.B. , Basbaum, A.I.; Partial sciatic nerve injury in the mouse as a model of neuropathic pain. *Pain* 76, 215-222, 1998