アナンダミドの生合成と代謝

渡 辺 和 人

Kazuhito WATANABE

これまで大麻の活性成分テトラヒドロカンナビノールの作用機構については不明な点が多かった。しかし、この分野においてもここ数年間にいくつかのトピック的な進展があった。その1つが特異な受容体の発見である。これまでに中枢性のCB1と末梢性のCB2の2種のサブタイプの存在が明らかとなり、cDNAのクローニングも行われている^{1,2)}。また、この受容体はGタンパクと共役していることも明らかにされている。

他の1つは、受容体に関連して内因性のリガンドが見い出されたことである。アナンダミドと命名されたこの化合物は、最初にブタの脳より受容体結合能を指標に精製され³⁾、不飽和脂肪酸のアラキドン酸とエタノールアミンの縮合物と同定された。本化合物はその化学構造からプロスタグランジンに代表される一連の生理活性物質、エイコサノイドの一種とみなされる。その生合成経路の1つとしてアラキドン酸とエタノールアミンからアナンダミド合成酵素により生成する経路が考えられる⁴⁾。しかしこの経路の生理的意義についてはkineticな検討などから疑問視されている。この他に膜脂質の1つであるN-arachidonoylphosphatidylethanolamine

からホスホリパーゼ D によりカルシウム依存的に生成する経路が提唱されている⁵⁾。現時点では不明な点が多く、生合成経路の詳細については今後の研究成果を待たねばならない。

アナンダミドの代謝には一部リボキシゲナーゼによる酸化が報告されているが、その生理的意義は不明である⁶⁾。アナンダミドの主要な代謝反応は加水分解であり、anandamide amidohydrolase が関与することが明らかとなっている。特に脳中でのその活性の分布は受容体含量の高い海馬、黒質、線条体に多いことが示されており⁷⁾、アナンダミドの neuromodulator としての機能の調節に重要な役割を演じていることが推測される。したがって本酵素の活性に影響する化合物の研究から医薬品開発への道が開けることも予想される。これに関連して我々も一部のカンナビノイドがマウス脳ミクロソームの anandamide amidohydrolase 活性を阻害することを見出ししている⁸⁾。Anandamide amidohydrolase のタンパク質としての精製の報告はないが、最近、関連した fatty acid amidohydrolase の cDNA クローニングがされている⁹⁾。

この他にも催眠作用を有するオレイン酸アミドが見い出されており¹⁰⁾、アナンダミドを含めたこれら脂肪酸アミド類はその消長を介して医薬品の作用発現にも関与していることが考えられる。この研究分野の今後の発展が期待される。

文 献

- 1) L. A. Matsuda, S. J. Lolait, M. J. Brownstein, A. C. Yound and T. I. Bonner: Structure of a cannabinoid receptor and functional expression of the cloned cDNA. *Nature*, **346**: 561-564 (1990).
- 2) S. Munro, K. L. Thomas and M. Abu-Shaar: Molecular characterization of a peripheral receptor for cannabinoids. *Nature*, **365**: 61-65 (1993).
- 3) W. A. Devane, L. Hanus, A. Breuer, R. G. Pertwee, L. A. Stevenson, G., Griffin, D. Gibson, A. Mandelbaum, A. Etinger and R. Mechoulam: Isolation and structure of a brain constituent that binds to the cannabinoid receptor. *Science*, **258**: 1946-1949 (1992).
- 4) W. A. Devane and J. Axelrod: Enzymatic synthesis of anandamide, an endogenous ligand for the cannabinoid receptor, by brain membranes. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*, **91**: 6698-670 (1994).
- 5) V. Di Marzo, A. Fontana, H. Cadas, S. Schinelli, G. Ciminno, J.-C., Schwartz and D. Piomelli: Formation and inactivation of endogenous cannabinoid anandamide in central neurons. *Nature*, **372**: 686-691 (1994).
- 6) N. Ueda, K. Yamamoto, S. Yamamoto, T. Tokunaga, E. Shirakawa, H. Shinkai, M. Ogawa, T. Sato, I. Kudo, K. Inoue, H. Takizawa, T., Nagano, M. Hirobe, N. Matsuki and H. Saito: Lipoxygenase-catalyzed oxygenation of arachidonylethanolamide, a cannabinoid receptor agonist. *Biochim. Biophys. Acta*, **1254**: 127-134 (1995).
- 7) F. Desarnaud, H. Cadas and D. Piomelli: Anandamide amidohydrolase activity in rat brain microsomes, identification and characterization. *J. Biol. Chem.*, **270**: 6030-6035 (1995).
- 8) K. Watanabe, Y. Kayano, T. Matsunaga, I. Yamamoto and H. Yoshimura: Inhibition of anandamide amidase activity in mouse brain microsomes by cannabinoids. *Biol. Pharm. Bull.*, **19**: 1109-1111 (1996).
- 9) D. K. Giang and B. F. Cravatt: Molecular characterization of human and mouse fatty acid amide amidohydrolases. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*, **94**: 2238-2242 (1997).
- 10) B. F. Cravatt, R. A. Lerner and D. L. Boger: Structure determination of an endogenous sleep-inducing lipid, cis-9-octadecenamide (oleamide): A synthetic approach to the chemical analysis of trace quantities of a natural product. *J. Am. Chem. Soc.*, **118**: 580-590 (1996).

(北陸大学 薬学部)