総 説

脳内マリファナ様物質としてのアラキドン酸含有
モノアシルグリセロール

杉浦 隆之

帝京大学薬学部衛生化学教室

(〒199-0195 神奈川県津久井郡相模湖町寸沢嵐 1091-1)

Arachidonic Acid-Containing Monoacylglycerol as
an Endogenous Cannabinoid Receptor Ligand

Takayuki SUGIURA

Faculty of Pharmaceutical Sciences, Teikyo University

(1091-1, Suarashi, Sagamiko, Tsukui-gun, Kanagawa-ken 199-0195)

Abstract : 2-Arachidonoylglycerol is a unique molecular species of monoacylglycerol isolated from rat brain and canine gut as an endogenous cannabinoid receptor ligand. 2-Arachidonoylglycerol was recently shown to induce a rapid transient increase in NG108-15 cells through a cannabinoid CB1 receptor-dependent mechanism. 2-Arachidonoylglycerol was also shown to induce a rapid transient increase in HL-60 cells through a cannabinoid CB2 receptor-dependent mechanism. Based on a structure-activity relationship, 2-arachidonoylglycerol was concluded a natural ligand for the CB1 receptor or CB2 receptor and both of which are primarily 2-arachidonoylglycerol receptors. 2-Arachidonoylglycerol is a degradation product of inositol phospholipids in stimulated tissue. The CB1 receptor is involved in attenuation of the neurotransmission; 2-arachidonoylglycerol, produced and released on neuronal excitation, may possibly be essential for the slowing of neurotransmission. 2-Arachidonoylglycerol may also have important roles in the cardiovascular and immune systems, but this remains to be confirmed. A complete understanding of the physiological roles of 2-arachidonoylglycerol, a novel lipid mediator, awaits future studies.

Key words : cannabinoids, 2-arachidonoylglycerol, monoacylglycerol, anandamide, Δ^9 -tetrahydrocannabinol, marijuana

1 はじめに

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，眠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，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， Δ^9 -テトラヒドロカンナビノール（Fig. 1）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，イスラエルの Mechoulam らによって明らかにされた。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ということが明確となった¹⁾。そして，受容体が存在することから，内在性のリガンドが存在することが示唆され，検索の結果，今日までにアナンドミド²⁾（*N*-アラキドノイルエタノールアミン）（Fig. 1）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^{3), 4)}（2-AGと略することもある）（Fig. 1）という二つの中性脂質が候補物質として単離，報告されている。本稿では，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目される2-アラキドノイルグリセロールの

Fig. 1 Chemical Structures of Several Cannabinoid Receptor Ligands.

作用・代謝・体内分布・意義を中心に概説したい。

2 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¹⁾と、免疫系を中心に発現している CB2 受容体⁵⁾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 (Table 1)。CB1 受容体、CB2 受容体ともに 7 回膜貫通、G タンパク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、脳ではグルタミン酸やγ-アミノ酪酸 (GABA) の受容体に匹敵するほど多量に発現しているという⁶⁾。特に多く発現しているところは線条体や淡蒼球、黒質、海馬、小脳、大脳皮質などで、こういったところに発現していることから、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ものであ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⁵⁾、詳細は不明であるが、炎症・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。

3 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*-アラキドン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²⁾。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

Table 1 Cannabinoid Receptors.

CB1	CB2
<ul style="list-style-type: none"> • (1990)Matsuda et al. • Seven-transmembrane, G protein-coupled receptor • 472 Amino acids • Brain, NG108-15 cells etc. (The nervous system) 	<ul style="list-style-type: none"> • (1993)Munro et al. • Seven-transmembrane, G protein-coupled receptor • 360 Amino acids • Spleen, HL-60 cells etc. (The immune system)

も正常な脳にはほとんど存在していないこと、生合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^{7),8)}。同様の結果は他のいくつかのグループによっても報告されており^{9)–11)}、総合的にみて、アナンダミドがカンナビノイド受容体の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。

4 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

筆者らはアナ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³⁾。期を同じくして 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⁴⁾。しかし、当時はアナ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。Mechoulam 自身も、アナンダミドの発見者であったせい、2-アラキドノイルグリセロールにはそれほど注意を払っていなかったようである。1998年になるまで、2-アラキドノイルグリセロールに関する研究結果は彼らのグループからは出ていない。一方、筆者らは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。筆者らが2-アラキドノイルグリセロールに注目し続けた理由は、2-アラキドノイルグリセロールが、アナンダミドと違って比較的ありふれた物質であるということ、構造から容易に想像されるように、アラキドン酸含有リン脂質の代謝亢進の際に生成しうる物質であるということにあった。

5 2-アラキドノイルグリセロールの作用

筆者らは1996年に、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 NG 108-15 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全く偶然に見出した¹²⁾。それまで、カンナビノイド受容体アゴニストが、カンナビノイド受容体を介して細胞内カルシウムイオン濃度を上昇させるという報告はなされていなかったもので、早速、他のカンナビノイド受容体リガンドにも同様の活性があるかどうか調べた。その結果、カンナビノイド受容体アゴニストとしての作用を有することが知られているアミノアルキルインドールの一種 WIN 55212-2 (Fig. 1) に、2-アラキドノイルグリセロールと同様の活性のあることがわかった。一方、WIN 55212-2 の光学異性体で、カンナビノイド受容体

リガンドとしての活性を持たないとされている WIN 55212-3 (Fig. 1) には活性は全くなかった。カルシウムイオン濃度の一過的上昇という細胞応答は、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よく反映するものと考えられる。

遊離のアラキドン酸には活性は全くなく、シクロオキシゲナーゼ阻害剤であるインドメタシンやリポキシゲナーゼ阻害剤であるノルジヒドログアイアレチン酸で細胞を前処理しても影響が全くみられないことから、2-アラキドノイルグリセロールが何らかのアラキドン酸代謝物になって効いているのではないと考えられた。次に脱感作の実験を行った。その結果、細胞を2-アラキドノイルグリセロールで前処理すると、WIN 55212-2 に対する反応性が消失すること、逆に、WIN 55212-2 で前処理した細胞は、2-アラキドノイルグリセロールに対する反応性を消失していることがわかった。この結果は、2-アラキドノイルグリセロールと WIN 55212-2 が共通の受容体 (カンナビノイド受容体) に作用しているということを確認するものである。なお、2-アラキドノイルグリセロールや WIN 55212-2 によって引き起こされる細胞内カルシウムイオン濃度の上昇は、カンナビノイド CB1 受容体特異的アンタゴニストである SR 141716 A (Fig. 1) 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、カンナビノイド CB1 受容体を介したものであることが確認された。

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残っているが、百日咳毒素やホスホリパーゼ C の阻害剤 U 73122 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、Gi ないし Go およびホスホリパーゼ 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^{12),13)}。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、迅速に多数の検体を調べることができることなど幾つかの大きな特長を有しており、アゴニストとしての活性を検索する上で極めて有用なものである。

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た^{12)–14)}。2-アラキドノイルグリセロールによって引き起こされる細胞内カルシウムイオン濃度の一過的上昇は、0.3 nM という低い濃度から観察され、EC₅₀ は約 30 nM であった (Fig. 2)。2-アラキドノイルグリセロールは WIN 55212-2 と同様、この系で完全作動薬 (full agonist) として作用する。これに対し、最初の内在性カンナビノイド受容体リガンドとして見出されたアナンダミド (Fig. 2) やマリファナの活性成分である Δ^9 -テトラヒドロカンナビノールのアゴニストとしての活性は比較的弱く、いずれも部分作動薬 (partial agonist)

Fig. 2 2-Arachidonoylglycerol and *N*-Arachidonylethanolamine (Anandamide) Induce Rapid Transient Increases in NG108-15 Cells. Cells were loaded with Fura-2/AM and then challenged with 2-arachidonoylglycerol (A) or anandamide (B). Changes in the intracellular free Ca^{2+} concentrations were determined in a Ca^{2+} analyzer, CAF-100¹⁴⁾.

として作用することがわかった。次に、各種モノアシルグリセロールの活性を調べた。パルミチン酸やオレイン酸などを結合したモノアシルグリセロールには、活性は全くみられない。リノール酸や α -リノレン酸、 γ -リノレン酸などを結合したモノアシルグリセロールの活性もごく弱いものでしかない。また、炭素数22の脂肪酸をもつモノアシルグリセロールの活性もごく弱いものに過ぎなかった。こういったことから、脂肪酸部分は炭素数20の高度不飽和脂肪酸であることが重要と考えられた。興味あることに、3種類のエイコサトリエン酸を結合したモノアシルグリセロールの活性には大きな差のあることがわかった。グリセロールの2位に20:3(n-9)をもつモノアシルグリセロールには2-アラキドノイルグリセロールに匹敵する強い活性があったが、20:3(n-6)をもつものの活性は弱く、20:3(n-3)をもつものにはごく弱い活性が認められるのみであった。この結果は、n-3, n-6, n-9といった違いよりも、エステル結合に近い部分の構造、特に $\Delta 5$ の位置に二重結合の存在することがカンナビノイド受容体アゴニストとして強い活性を発揮するために重要であるということを強く示唆するものである。たしかに、 $\Delta 5$ の位置に二重結合を有するエイコサペンタエン酸(20:5(n-3))をグリセロールの2位にもつモノアシルグリセロールも、2-アラキドノイルグリセロールよりは弱いながら、かなり強い活性を持っている。

次に、グリセロールとアラキドン酸の結合様式をエステル結合以外のものに変えてみた。2-アラキドノイルグリセロールのエステル結合をエーテル結合に変えたものには、2-アラキドノイルグリセロールよりは弱いながら活性が認められたが、酸アミド結合やメチレン結合に変えたものには、ごく弱い活性しか認められなかった。結合様式は、エステル結合であることが重要であると考えられる。また、結合位置についてみると、1(3)-アラキ

ドノイルグリセロールの活性が、2-アラキドノイルグリセロールの活性の1/10から1/30程度と弱いことから、グリセロール骨格の2位にアラキドン酸が付いていることが重要と考えられた。また、骨格をグリセロールでなく、エチレングリコールに変えたものや、プロパンジオールに変えたものにもアゴニストとしての活性はあるものの、2-アラキドノイルグリセロールのそれに比べると弱いものであることがわかった。

以上の結果は、カンナビノイドCB1受容体が、2-アラキドノイルグリセロールの構造を厳密に認識しているということ、すなわち、CB1受容体の本来の生理的なリガンドが、2-アラキドノイルグリセロールであるということを強く示唆するものである^{12)~14)}。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¹⁵⁾、カンナビノイド受容体はCB1受容体、CB2受容体ともに本来は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⁴⁾、電気刺激したマウスの精管の収縮を抑制すること⁴⁾、*in vitro*における胚の発生・分化を抑制すること¹⁶⁾、リンパ球の増殖を促進あるいは抑制すること¹⁷⁾、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^{18), 19)}。ただし、動物に投与した際にみられる反応や、リンパ球に加えたときにみられる変化が、2-アラキドノイルグリセロールそのものの作用によるかどうかは不明である。Jaraiら²⁰⁾は、2-アラキドノイルグリセロールによって引き起こされる血圧低下の一部はアラキドン酸代謝物によるもので、一部はカンナビノイドCB1受容体を介したもので

あることを示した。これまでに2-アラキドノイルグリセロールの作用として報告されたものの中には、2-アラキドノイルグリセロールに由来するアラキドン酸ないしその代謝物によって引き起こされたものと考えられる場合があるので、注意を要する。いずれにしても、2-アラキドノイルグリセロールの生理作用についてはまだ研究がそれほど進んでおらず、充分な量の情報が蓄積しているとは言い難い状態である。2-アラキドノイルグリセロールの生理作用の全容の解明のためには、今後、より広い視野・視点からの検討が必要である。

6 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、ホスホリパーゼ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、ジアシルグリセロールリパ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、ホスホリパーゼA₁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、さらにホスホリパーゼ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³⁾ (Fig. 3)。このほか、一部の2-アラキドノイルグリセロールは、脳に比較的多量に存在するアラキドン酸含有リゾホスファチジン酸が脱リン酸化されて生成したものであるという可能性もある³⁾。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リン脂質などの代謝亢進と密接に関連したものである可能性が高い。

筆者らは、脳ホモジネートをカルシウムイオンの存在下インキュベートすると、2-アラキドノイルグリセロール

が速やかに選択的に生成することを観察している²¹⁾。2-アラキドノイルグリセロールの生成と平行して、アラキドン酸含有ジアシルグリセロールの生成も認められること、アラキドン酸含有のジアシルグリセロールを添加すると、2-アラキドノイルグリセロールの生成が増大すること、アイソトープ標識したアラキドン酸を結合させたホスファチジルイノシトールを添加した場合には、ジアシルグリセロールの生成と平行して2-アラキドノイルグリセロールの生成が認められるが、ホスファチジルエタノールアミンやホスファチジルコリンを添加した場合には2-アラキドノイルグリセロールの生成がみられないことなどから、少なくともホモジネートの場合には、2-アラキドノイルグリセロールは、イノシトールリン脂質から、主として、ジアシルグリセロールを経由する経路で生成してくるものと考えられる。

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パーゼやアナンドミドアミドヒドロラ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³⁾ (Fig. 3)。

7 2-アラキドノイルグリセロールの体内分布

2-アラキドノイルグリセロールは動物の体内に比較的広く存在する。断頭したラットの脳には3.4 nmol/gの2-アラキドノイルグリセロールと、1.4 nmol/gの1(3)-アラキドノイルグリセロールが存在していた²¹⁾。脳以外にも、肝臓や腎臓、脾臓、肺などで存在が認められたが³⁾、血漿中にはほとんど存在していない²¹⁾。Bisogno ら²²⁾は、脳の中でも、海馬や脳幹、線条体などで2-アラキドノイルグリセロールのレベルが高いと報告している。このほか、ラットや牛の網膜で2-アラキドノイルグリセロールが検出されたとの報告もある^{23), 24)}。最近、筆者らは、断頭後、脳内の2-アラキドノイルグリセロールの量が

Fig. 3 Metabolic Pathways of 2-Arachidonoylglycerol.

速やかに著しく上昇することを見出した(未発表データ)。液体窒素につけることにより瞬時に殺したラットの脳内の2-アラキドノイルグリセロールのレベルは0.23 nmol/gで、これは断頭して殺したラットの脳に存在していた2-アラキドノイルグリセロールのレベルの約十五分の一にすぎない。これまでの全脳、あるいは脳の各部位に存在している2-アラキドノイルグリセロールについての分析では、断頭のショックで、あるいは脳を取り出す過程などで artifact に生成したものをみていた可能性がある。2-アラキドノイルグリセロールを定量する場合には細心の注意が必要である。

8 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。 Δ^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^{25)~27)}。

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⁶⁾。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ものと思われる^{25)~27)} (Fig. 4)。筆者らは中枢神経興奮薬であるピクロトキシニンをラットに投与すると、脳内の2-アラキドノイルグリセロールの量が速やかに4~6倍に増加することを見出している²⁸⁾。一方、筆者らは、分化させて電位依存性カルシウムチャンネル等を発現させた NG 108-15 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も見だしている²⁹⁾。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、カルシウムイオン濃度を調節することにより神経伝達物質の放出を調節しているという可能性が考えられる。最近、Stella ら³⁰⁾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。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。2-アラキドノイル

Fig. 4 A Possible Role of 2-Arachidonoylglycerol in the Regulation of Neurotransmission.

グリセロールは前終末だけでなく、後終末等に作用している可能性もあるが、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。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³¹⁾。こういった可能性の追求も、今後に残された課題である。また、炎症・免疫反応のモジュレーターとしての2-アラキドノイルグリセロールの役割の追求も、今後の重要な研究課題の一つである。

9 おわりに

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。その作用は神経系から、血管系、炎症・免疫系、生殖系まで多岐にわたるものである可能性がある。ただ、前述したように、2-アラキドノイルグリセロールが注目を集めるようになってからはまだ日が浅く、十分なことはわかっていないというのが実情である。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。

(受付：2000年5月8日，受理：2000年6月1日)

文 献

- 1) L.A. Matsuda, S.J. Lolait, M.J. Brownstein, A.C. Young, T.I. Bonner, *Nature*, **346**, 561 (1990).
- 2) S. Munro, S. K.L. Thomas, M. Abu-Shaar, *Nature*, **365**, 61 (1993).
- 3) W.A. Devane, L. Hanus, A. Breuer, R.G. Pertwee, L.A. Stevenson, G. Griffin, D. Gibson, A. Mandelbaum, A. Etinger, R. Mechoulam, *Science*, **258**, 1946 (1992).
- 4) T. Sugiura, S. Kondo, A. Sukagawa, S. Nakane, A. Shinoda, K. Itoh, A. Yamashita, K. Waku, *Biochem. Biophys. Res. Commun.*, **215**, 89 (1995).
- 5) R. Mechoulam, S. Ben-Shabat, L. Hanus, M. Ligumsky, N.E. Kaminski, A.R. Schatz, A. Gopher, S. Almog, B.R. Martin, D.R. Compton, R.G. Pertwee, G. Griffin, M. Bayewitch, J. Barg, Z. Vogel, *Biochem. Pharmacol.*, **50**, 83 (1995).
- 6) M. Herkenham, in "Cannabinoid Receptors" R.G. Pertwee, Ed., Academic Press, London, p.145 (1995).
- 7) T. Sugiura, S. Kondo, A. Sukagawa, T. Tonegawa, S. Nakane, A. Yamashita, Y. Ishima, K. Waku, *Eur. J. Biochem.*, **240**, 53 (1996).
- 8) T. Sugiura, S. Kondo, A. Sukagawa, T. Tonegawa, S. Nakane, A. Yamashita, K. Waku, *Biochem. Biophys. Res. Commun.*, **218**, 113 (1996).
- 9) P.C. Schmid, R.J. Krebsbach, S.R. Perry, T.M. Dettmer, J.L. Maasson, H.H.O. Schmid, *FEBS Lett.*, **375**, 117 (1995). Corrigendum, *FEBS Lett.*, **385**, 124 (1996).
- 10) K. Kempe, F.-F. Hsu, A. Bohrer, J. Turk, *J. Biol. Chem.*, **271**, 17287 (1996).
- 11) H. Cadas, E. di Tomaso, D. Piomelli, *J. Neurosci.*, **17**, 1226 (1997).
- 12) T. Sugiura, T. Kodaka, S. Kondo, T. Tonegawa, S. Nakane, S. Kishimoto, A. Yamashita, K. Waku, K., *Biochem. Biophys. Res. Commun.*, **229**, 58 (1996).
- 13) T. Sugiura, T. Kodaka, S. Kondo, S. Nakane, H. Kond, K. Waku, Y. Ishima, K. Watanabe, I. Yamamoto, *J. Biochem.*, **122**, 890 (1997).
- 14) T. Sugiura, T. Kodaka, S. Nakane, T. Miyashita, S. Kondo, Y. Suhara, H. Takayama, K. Waku, C. Seki, N. Baba, Y. Ishima, *J. Biol. Chem.*, **274**, 2794 (1999).
- 15) T. Sugiura, S. Kondo, S. Kishimoto, T. Miyashita, S. Nakane, T. Kodaka, Y. Suhara, H. Takayama, K. Waku, *J. Biol. Chem.*, **275**, 605 (2000).
- 16) B.C. Paria, W. Ma, D.M. Andrenyak, P.C. Schmid, H.H.O. Schmid, D.E. Moody, H. Deng, A. Makriyannis, S.K. Dey, *Biol. Reprod.*, **58**, 1490 (1998).
- 17) M. Lee, K.H. Yang, N.E. Kaminski, *J. Pharmacol. Exp. Ther.*, **275**, 529 (1995).
- 18) K. Varga, J.A. Wagner, D.T. Bridgen, G. Kunos, *FASEB J.*, **12**, 1035 (1998).
- 19) R. Mechoulam, E. Frider, S. Ben-Shabat, U. Meiri, M. Horowitz, *Eur. J. Pharmacol.*, **362**, R1 (1998).
- 20) Z. Jarai, J.A. Wagner, S.K. Goparaju, L. Wang, R.K. Razdan, T. Sugiura, A.M. Zimmer, T.I. Bonner, A. Zimmer, G. Kunos, *Hypertension*, **35**, 679 (2000).
- 21) S. Kondo, H. Kondo, S. Nakane, T. Kodaka, A. Tokumura, K. Waku, T. Sugiura, *FEBS Lett.*, **429**, 152 (1998).
- 22) T. Bisogno, F. Berrendero, G. Ambrosino, M. Cebeira, J.A. Ramos, J.J. Fernandez-Ruiz, V. Di Marzo, *Biochem. Biophys. Res. Commun.*, **256**, 377 (1999).
- 23) A. Straiker, N. Stella, D. Piomelli, K. Mackie, H.J. Karten, G. Maguire, *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*, **96**, 14565 (1999).
- 24) T. Bisogno, I. Delton-Vandenbroucke, A. Milone, M. Lagarde, V. Di Marzo, *Arch. Biochem. Biophys.*, **370**, 300 (1999).
- 25) 杉浦隆之, 小高友子, 近藤佐知子, 中根慎治, 和久敬蔵, *細胞工学*, **17**, 746 (1998).
- 26) 杉浦隆之, 近藤佐知子, 中根慎治, 和久敬蔵, 蛋

- 白質核酸酵素, 44, 1104 (1999).
- 27) T. Sugiura, K. Waku, *Chem. Phys. Lipids*, in press.
- 28) T. Sugiura, N. Yoshinaga, S. Kondo, K. Waku, Y. Ishima, *Biochem. Biophys. Res. Commun.*, 271, 654 (2000).
- 29) T. Sugiura, T. Kodaka, S. Kondo, T. Tonegawa, S. Nakane, S. Kishimoto, A. Yamashita, K. Waku, *Biochem. Biophys. Res. Commun.*, 233, 207 (1997).
- 30) N. Stella, P. Schweitzer, D. Piomelli, *Nature*, 388, 773 (1997).
- 31) T. Sugiura, T. Kodaka, S. Nakane, S. Kishimoto, S. Kondo, K. Waku, *Biochem. Biophys. Res. Commun.*, 243, 838 (1998).
-

日本油化学会誌本号掲載 論文要旨

[総説] 脳内マリファナ様物質としてのアラキドン酸含有
モノアシルグリセロール

杉 浦 隆 之

帝京大学薬学部衛生化学教室

(〒199-0195 神奈川県津久井郡相模湖町寸沢嵐 1091-1)

2-アラキドノイルグリセロールは、ラットの脳やイヌの腸から取り出された一種のモノアシルグリセロールで、カンナビノイド受容体の内在性のリガンドであることが明らかにされた物質である。最近、我々は2-アラキドノイルグリセロールが培養神経系細胞である NG 108-15 細胞の細胞内カルシウムイオン濃度を、カンナビノイド CB1 受容体依存的に、速やかに一過的に上昇させることを見出した。我々は、さらに、培養白血病細胞である HL-60 細胞の細胞内カルシウムイオン濃度を、カンナビノイド CB2 受容体依存的に、速やかに一過的に上昇させることも見出している。構造活性相関を調べた実験の結果から、我々は、CB1 受容体の場合も、CB2 受容体の場合も、本来の生理的リガンドは2-アラキドノイルグリセロールで、カンナビノイド受容体は、本来は2-アラキドノイルグリセロール受容体であるという結論に至った。2-アラキドノイルグリセロールはイノシトールリン脂質代謝亢進の際に生成する物質であるということ、カンナビノイド CB1 受容体の機能が、神経伝達を抑制的に制御するものであることを考えると、神経興奮に伴って生成した2-アラキドノイルグリセロールには、一旦起こった神経の興奮にブレーキをかけるという重要な役割のある可能性が考えられる。2-アラキドノイルグリセロールについては、このほか、血管系や炎症・免疫系において何らかの重要な役割を演じている物質であるという可能性も考えられる。2-アラキドノイルグリセロールの生理的役割の詳細は、今後の研究によって明らかにされて行くであろう。

(連絡者：杉浦隆之) Vol.49, No.8, 777 (2000)

[報文] 2つのエステル基を有するビス第4級アンモニウム
塩型分解性界面活性剤の合成と物性

小 野 大 助 ・ 山 村 伸 吾 ・ 中 村 正 樹 ・ 武 田 徳 司

大阪市立工業研究所

(〒536-8553 大阪府大阪市城東区森之宮 1-6-50)

本稿では、出発物質として天然物由来品である 1-O- アルキルグリセロールを使用し、これをエステル化、第4級アンモニウム化して酸またはアルカリにより分解する機能を備えたカチオン型分解性界面活性剤を開発した。これらは、二親水基型ということでも優れた水溶性を示した。cmc は、通常の活性剤と比べた場合、アルキル鎖が同じものどうしでは、約1オーダー小さくなり、ミセル形成能が優れていた。化学分解性は、アルカリ条件下では、0.01 M で添加直後、0.005 M では約1日で分解した。酸分解性は、アルカリに比べ遅く1 M では約1週間またはそれ以上、2 M では約5日を要した。活性汚泥による生分解性を測定した結果、ドデシルトリメチルアンモニウムブロマイドの生分解性が約10%であったのに対し、本研究の分解性活性剤は約40%とカチオン型の活性剤としては良好な値であった。さらに、分解性活性剤の特徴を活かし活性剤をあらかじめ加水分解したものを測定したところ約80%と大幅に向上し、非常に優れた生分解を示した。

(連絡者：武田徳司) Vol.49, No.8, 785 (2000)