

38.ボンベシンにより惹起された中枢性交感神経-副腎髄質系賦活における脳内 2-アラキドノイルグリセロールの二方向性の役割

清水孝洋、田中健二郎、中村久美子、横谷邦彦
高知大学医学部薬理学講座

【目的】 近年、2-アラキドノイルグリセロール(2-AG)が内因性大麻様物質(エンドカンナビノイド: eCB)として、カンナビノイド CB₁受容体を介しシナプス伝達を抑制的に制御することが報告されている。この2-AGはモノアシルグリセロールリパーゼ(MGL)の作用により、シクロオキシゲナーゼ(COX)の基質であるアラキドン酸(AA)に代謝される。私達はこれまで、ストレス関連ペプチドのボンベシン(BB)脳室内投与により惹起された血中カテコールアミン(CA)増加が、①MGL阻害薬およびCOX阻害薬の脳室内前処置によりそれぞれ抑制されること、および、②CB₁受容体遮断薬の脳室内前処置により増強されること、を報告した。以上の成績より、脳内2-AGはBBにより惹起された中枢性交感神経-副腎髄質系(SA系)賦活に対し二方向性(促進性かつ抑制性)の役割を有する可能性が考えられる。そこで本研究では、この二方向性の役割について、2-AGおよび2-AG ether (2-AG-E) (MGLに対し安定な2-AGアナログ)を用いて解析した。

【方法】 脳定位固定したウレタン麻酔下のウィスター系雄性ラットの側脳室に種々の薬物を微量投与し、経時的に採血した動脈血中のCAを高速液体クロマトグラフィーにより電気化学的に定量した。

【結果】 ①脳室内投与2-AGは血中CAを増加させ、この増加は脳室内前処置したJZL184 (MGL阻害薬)により有意に抑制された。②脳室内投与2-AGによる血中CA増加は脳室内前処置したインドメタシン(COX阻害薬)により有意に抑制された。③脳室内投与BBによる血中CA増加は2-AG-Eの脳室内前処置により有意に抑制され、この抑制作用はリモナバント(CB₁受容体遮断薬)により消失した。

【結論】 脳内2-AGはBBにより惹起された中枢性SA系賦活に対し、①AA前駆物質として促進性に関与し、かつ、②eCBとして抑制性にも関与する、二方向性の役割を有することが明らかとなった。