

脳内カンナビノイド受容体とシナプス伝達調節

著者	少作 隆子 , 前島 隆司, 狩野 方伸
著者別表示	Shosaku Takako, Maejima Takashi, Kano Masanobu
雑誌名	脳の科学
巻	23
号	11
ページ	1000-1002
発行年	2001
URL	http://doi.org/10.24517/00064870



脳内カンナビノイド受容体とシナプス伝達調節

少作隆子*, 前島隆司*, 狩野方伸*

I. はじめに

マリファナはさまざまな精神神経活動に影響を及ぼす。それらの作用は、脳内のカンナビノイド受容体 (CB1) に結合することにより引き起こされる。一方、脳内にはカンナビノイド受容体を活性化させる内因性アゴニスト (内因性カンナビノイド) が存在し、Ca 依存的にニューロンより放出されることが報告されている。しかし、その生理的役割については不明であった。今年に入り、内因性カンナビノイドが逆行性伝達物質として働くことが報告され、脳内のカンナビノイド系の生理機能が初めて明らかとなった¹⁻³⁾。これらの研究は、Nature 誌や Science 誌のニュース欄でも取り上げられ⁴⁾、多くの研究者の注目を集めた。本稿では、これらの研究を中心に、脳内のカンナビノイド系の生理機能についての最近の知見を紹介する。

II. カンナビノイド受容体および内因性カンナビノイド

生理機能に関する研究を紹介する前に、まず、カンナビノイド受容体およびその内因性アゴニストについて簡単に説明する⁵⁾。

マリファナの有効成分である Δ^9 -テトラヒドロカンナビノールおよびその構造類似体はカンナビノイドと総称される。その特異的受容体はカンナビノイド受容体と呼ばれ、これまでに2種類の遺伝子がクローニングされ、それぞれCB1およびCB2受容体と命名された。CB1受容体は中枢神経系に非常に多く存在し、一方、CB2受容体は脳には見られず、主に免疫系の細胞に発現している。CB1受容体の脳内の発現量は部位により大きく異なり、大脳基底核、小脳、海馬などに多く存在する。また、細胞の種類により発現量に差が見られ、例えば海馬では、興奮性ニューロンには少なく、あるタイプ (CCK 含有) の抑制性ニューロンに多く存在する。細胞レベルでは、主に軸索や神経終末に局在する。CB1受容体の活性化は、KチャンネルやCaチャンネルの働きを修飾し、また、多くの神経伝達物質の放出を抑制するなど、ニューロンの働きに大きな影響を及ぼす。

内因性カンナビノイドとしては、アナンダミド (N-アラキドノイルエタノールアミン) と 2-AG (2-アラキドノイルグリセロール) の2つが知られている。それぞれ複数の生合成経路が想定されており、その一部にホスホリパーゼCやホスホ

Cannabinoid receptors and the modulation of synaptic transmissions.

*金沢大学大学院医学系研究科脳医科学専攻シナプス発達・機能学

[〒920-8640 石川県金沢市宝町13-1]

Takako Ohno-Shosaku, Takashi Maejima, Masanobu Kano: Department of Cellular Neurophysiology, Graduate School of Medical Science, Kanazawa University. 13-1 Takara-machi, Kanazawa, Ishikawa, 920-8640 Japan.

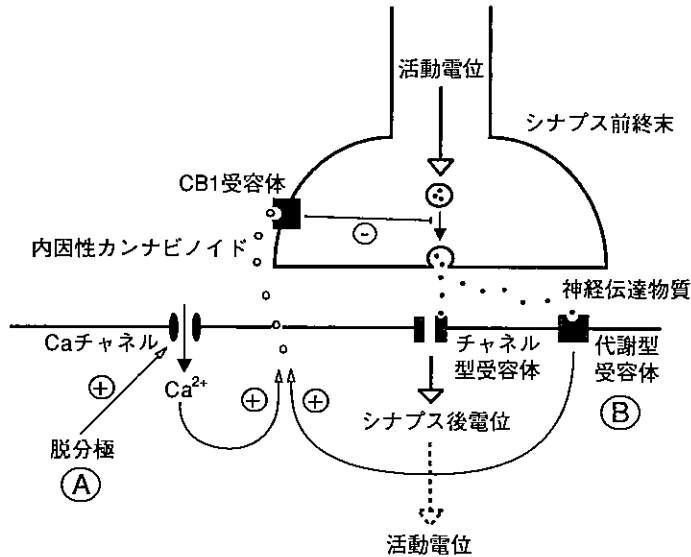


図1 内因性カンナビノイドによるシナプス伝達調節

リパーゼDの働く反応が含まれている。これらの内因性カンナビノイドの生成は、細胞内Ca濃度上昇により促進されることが知られている。生成された内因性カンナビノイドの一部は細胞内の分解酵素により分解され、他の一部は膜を通り抜けて細胞外に放出される。

以上の事実を考えると、内因性カンナビノイドが神経調節因子として何らかの役割を担っている可能性が強く示唆される。しかし、内因性カンナビノイドがどのような刺激により生成・放出され、どのような生理機能を果たすかについては長い間不明であった。それが明らかとなったのは、シナプス伝達調節に関与する逆行性伝達物質を同定しようとする次のような研究の結果であった。

III. 逆行性伝達物質を介するシナプス伝達調節

海馬および小脳では、シナプス後ニューロンの脱分極により、そのニューロンへの抑制性入力が一過性に抑制される。この現象は1991年に初めて発見され、DSI (depolarization-induced suppression of inhibition) と命名された。その後の研究により、DSIは、シナプス後ニューロンの細胞内Ca濃度上昇により誘導され、最終的にはシナプス前終末からの抑制性伝達物質の放出が抑

制される現象であることがわかり、逆行性伝達物質(シナプス後ニューロンから前ニューロンへ信号を運ぶ物質)の関与が示唆された。その逆行性伝達物質の正体を突き止めようとする努力がその後長く続けられ、最近になりようやく、それが内因性カンナビノイドであることが明らかとなった^{7,8)}。さらに、小脳においてDSI類似の現象が興奮性シナプスにおいても誘導されることが発見された⁴⁾。すなわち、シナプス後ニューロンの脱分極により興奮性入力が一過性に抑制され(DSE: depolarization-induced suppression of excitation)、このDSEに関与する逆行性伝達物質もまた内因性カンナビノイドであることが証明された。

以上のDSIおよびDSEでは、シナプス後ニューロンの脱分極(図1, A)が引き金となり、細胞内Ca濃度上昇を介し、内因性カンナビノイドが合成・放出され、それがシナプス前終末に作用し、伝達物質の放出を抑制すると考えられる⁹⁾。ごく最近になり、第二の経路として、シナプス後ニューロンの代謝型受容体(図1, B)の活性化が引き金となり、ホスホリパーゼCの活性化を介して、内因性カンナビノイドが合成・放出される経路が発見された⁵⁾。シナプス後ニューロンの脱分極および代謝型受容体の活性化は、共にシナ

プス後ニューロンの活動を反映するものであり、したがって、内因性カンナビノイドは、シナプス後ニューロンの活動状態をシナプス前ニューロンに知らせる役割を担っていると考えられる。

IV. シナプス伝達調節機構

中枢神経系での神経細胞間の情報伝達、すなわちシナプス伝達は、様々なメカニズムにより調節されている。その1つに神経活動依存的な調節機構がある。多くのシナプスでは、シナプス前終末から放出された伝達物質が、シナプス前終末に存在するその物質に対する受容体（オートレセプター）に結合することにより、さらなる伝達物質の放出を抑制するような負のフィードバック機構が存在する。これは、シナプス前ニューロンの活動に依存した調節機構と言えるが、中枢神経系にはさらに、シナプス後ニューロンの活動に依存した調節機構も存在する。上述のように、最近の研究により、このようなシナプス後ニューロンの活動をシナプス前終末に伝える逆行性伝達物質として、内因性カンナビノイドが重要な役割を担っていることが明らかとなった。外因性のマリファナの精神神経活動に及ぼす影響の少なくとも一部は、このような活動依存的なシナプス伝達調節を乱すことにより生ずると考えられる。

文 献

- 1) Barinaga, M.: How cannabinoids work in the brain. *Science*, 291: 2530-2531, 2001.
- 2) Christie, M.J., Vaughan, C.W.: Cannabinoids act backwards. *Nature*, 410: 527-530, 2001.
- 3) Elphick, M.R., Egertova, M.: The neurobiology and evolution of cannabinoid signalling. *Phil. Trans. R. Soc. Lond. B*, 356: 381-408, 2001.
- 4) Kreitzer, A.C., Regehr, W.G.: Retrograde inhibition of presynaptic calcium influx by endogenous cannabinoids at excitatory synapses onto Purkinje cells. *Neuron*, 29: 712-727, 2001.
- 5) Maejima, T., Hashimoto, K., Yoshida, T. et al.: Presynaptic inhibition caused by retrograde signal from metabotropic glutamate to cannabinoid receptors. *Neuron*, 31: 463-475, 2001.
- 6) Maejima, T., Ohno-Shosaku, T., Kano, M.: Endogenous cannabinoid as a retrograde messenger from depolarized postsynaptic neurons to presynaptic terminals. *Neurosci. Res.*, 40: 205-210, 2001.
- 7) Ohno-Shosaku, T., Maejima, T., Kano, M.: Endogenous cannabinoids mediate retrograde signals from depolarized postsynaptic neurons to presynaptic terminals. *Neuron*, 29: 729-738, 2001.
- 8) Wilson, R.I., Nicoll, R.A.: Endogenous cannabinoids mediate retrograde signaling at hippocampal synapses. *Nature*, 410: 588-592, 2001.