

大麻文化科学考¹⁻¹¹⁾ (その12)

渡辺和人*, 木村敏行*,
舟橋達也*, 山本郁男*

A Study on the Culture and Sciences of
the Cannabis and Marihuana XII¹⁻¹¹⁾

Kazuhiro Watanabe*, Toshiyuki Kimura*,
Tatsuya Funahashi*, Ikuo Yamamoto*

Received October 30, 2001

第12章 大麻(マリファナ)の作用とカンナビノイド受容体

第1節 はじめに

大麻成分がもつ幻覚作用を主とする多彩な薬理作用(例えばカタレプシー惹起作用, 体温下降作用, 運動失調作用等)については, 第11章¹¹⁾において記述したが, その作用の分子機構はこれまで不明な点が多かった¹²⁾。しかしながら, 構造活性相関の研究から, 作用の本体であるテトラヒドロカンナビノール(THC)の立体構造が作用発現に極めて重要であることが以前から知られていた¹³⁻¹⁶⁾。著者らもTHCの代謝物であるepoxyhexahydrocannabinol(EHHC)の立体異性体間で薬理活性が異なり, カタレプシー惹起作用においてβ-体がα-体より約8倍強いことを報告している(Fig.1)¹⁷⁾。従って, モルヒネ, ベンゾジアゼピン誘導体等のよう

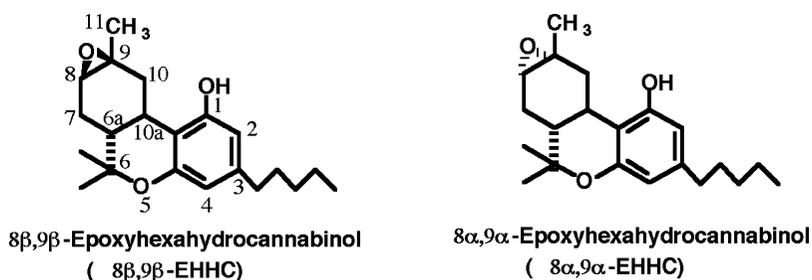


Fig.1 Epoxyhexahydrocannabinol (EHHC) 異性体の構造

*薬学部
Faculty of Pharmaceutical Sciences

に, THCも特有な受容体を介して作用を発現することが示唆されていた¹⁸⁻²⁰). しかし, その存在は明確でなく仮説の域を出ていなかった。

1980年代後半に入り, 一般的な薬毒物の作用メカニズム解明における分子生物学的手法の発展に伴って偶然のことからカンナビノイド受容体が発見された。また親和性の高いカンナビノイド関連化合物の開発により, さらに内因性カンナビノイドとしてアナンダミド²¹) および 2 - アラキドノイルグリセロール^{22,23}) の発見があり, THCを含めたカンナビノイドの作用機作が受容体レベルで論じられるようになってきた。このように, 前述のカンナビノイドの多彩な薬理作用はカンナビノイド受容体を介して発現するであろうことが明らかにされた。これらの結果から, 現在では創薬の夢もより現実的となってきた。

本章では大麻(マリファナ)の作用と密接に関係のあるカンナビノイド受容体について, リガンドの追求, 発見の経緯, 組織分布, アゴニスト, アンタゴニストおよび内因性カンナビノイドなどについて詳述する。カンナビノイド受容体に関してはこれまでいくつかの日本語のミニレビューが刊行されている²⁴⁻²⁶)。

第2節 カンナビノイド受容体リガンドの追求

既報¹⁰)の如く, THCの構造活性相関の研究は1940年代から精力的に行われてきた。しかしながら, 1980年代まで受容体結合実験に用いるような有用な薬物(リガンド)の開発は行われなかった。これは, THCが極めて脂溶性が高く既存の方法では, 非特異的結合量が多く問題があったためである。

1976年にWilsonら²⁷)は構造活性相関の研究中に9-hydroxyhexahydrocannabinol(9-HHC)がTHCよりも強い鎮痛作用を有することを見出した。その後, 多数の関連誘導体が合成され, THCよりも薬理活性が約100倍という強力な作用を有するものが報告された²⁸)。その中の1つがCP-55,940(Fig.2)である。[³H]CP-55,940を用いラット脳中P₂膜画分に特異的結合部位

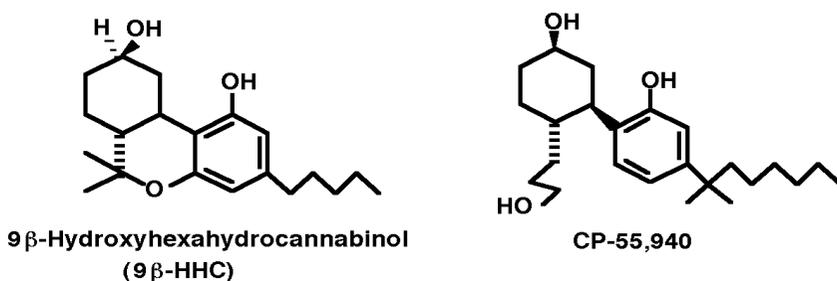


Fig.2 9-Hydroxyhexahydrocannabinol(9-HHC)およびCP-55,940の構造

が存在することが明らかにされた²⁹)。この結合特性は, 1) 特異的結合量が総結合量の70~80%であること, 2) 高い親和性を有し1 nMの濃度で飽和が見られること, 3) Hill係数が約1で, 1種類の結合部位を持つこと, 4) 最大結合量が1.85 pmol/mg proteinであることなどであり, これらの性質は既存の受容体のcriteriaに合致するものであった。各種カンナビノイドのCP-55,940結合阻害能がin vivoでの薬理活性と相関する³⁰)。著者らもウシ大脳皮質シナ

プス膜画分を用いた³H]CP-55,940の結合阻害実験において、⁸-THCの活性代謝物のKi値が、マウスを用いた薬理活性との間に良い相関性があることを認めている (Table I)^{31,32}。一方、ペプチド、アミノ酸、エイコサノイド、ノルアドレナリン、アセチルコリン、ドーパミン、セロトニン、ステロイドなどの各種受容体のリガンドは、CP-55,940の結合にはほとんど影響を与えない^{33,34}。この他、既述のようにCP-55,940はTHCと同様にマウス神経芽細胞におけるアデニレートシクラーゼ活性を阻害する^{35,36}。

Table I ⁸-THCおよび11位酸化代謝物の薬理作用³¹)とウシ大脳皮質シナプス膜カンナビノイド受容体結合活性³²)との比較

| ⁸ -THCおよび代謝物 | 薬理作用 ^{a)} | CB ₁ ^{b)} (K _i , nM) |
|-------------------------------|--------------------|---|
| ⁸ -THC | 100 | 197 |
| 11-OH- ⁸ -THC | 500 | 52 |
| 11-Oxo- ⁸ -THC | 147 | 143 |
| ⁸ -THC-11-oic acid | <2 | 917 |

a) カタレプシー惹起作用；⁸-THCを100として比較

b) CP-55,940をリガンドとして使用

第3節 カンナビノイド受容体の発見

第1項 CB₁受容体

1990年にMatsudaら³⁷)はラット脳cDNAライブラリーからウシサブスタンスK受容体遺伝子断片をプローブとしてスクリーニングを行い、Gタンパク質共役型オーファン受容体遺伝子のクローニングを行った。その中の1つに既知の後述する各種受容体アゴニストには全く反応せず、カンナビノイドに対してのみ特異的に結合活性を有するクローンを発見した。本遺伝子の脳内分布はカンナビノイドの特異的結合部位の分布に酷似し、CHO-K1細胞への発現実験によりカンナビノイド類似のアデニレートシクラーゼの活性化を行うことなどから、カンナビノイド受容体遺伝子であることが明らかにされた。本受容体のmRNAおよび発現タンパク質は主として中枢神経系に存在するほか、末梢にも一部存在し、CB₁受容体 (Cannabinoid Receptor 1) と呼称されている。

CB₁受容体cDNAは動物間で97~99%と極めて高い相同性が見られ^{38,39})、予想される受容体タンパク質は472あるいは473アミノ酸残基から成り既存の受容体との相同性は認められない⁴⁰)。いずれも7回膜貫通型の構造を有し、百日咳毒素感受性のGタンパク質と共役している。Onaiviら⁴¹)はC57BL/6マウスの脳には3種のCB₁受容体mRNAが存在するのに対し、ICRおよびDBA/2マウスの脳には1種のmRNAしか存在しないことを見出ししている。この系統差の原因は不明であるが、C57BL/6マウスの方がICRおよびDBA/2マウスよりも⁹-THCの体温下降作用や鎮痛作用に対して感受性が低いことは興味を持たれるところである⁴²)。この他、Shireら⁴³)はヒト肺cDNAライブラリーより、CB₁受容体の61アミノ酸残基が欠失したスプライシング変異体と考えられるcDNAを単離している。本遺伝子mRNAの組織分布はCB₁受容体mRNAに類似しており、また、CB₁受容体遺伝子の染色体上での分布にも種差が見られる。ヒ

トではクロモソーム6に⁴⁴⁾, マウスではクロモソーム4に⁴⁵⁾, ウシではクロモソーム9⁴⁶⁾にそれぞれ位置している。

[³H]CP-55,940の結合実験により, CB₁受容体は脳組織中では特に黒質, 淡蒼球, 海馬, 小脳, 大脳皮質に多く認められ, 心臓血管系や呼吸機能を支配している脳幹には少ないことが報告されている⁴⁷⁾。同様な組織分布は免疫学的組織染色法によっても確認されている⁴⁸⁾。後述のカンナビノイド受容体アゴニストは本受容体を介して, 鎮痛, 制吐, 食欲増進, 記憶および認知機能の変化, 多幸感, 鎮静などの作用を発現するものと考えられている⁴⁹⁾。一方, 動物実験の結果から, イヌの運動失調作用, カタレプシーなどは一部受容体を介さない機構が考えられている⁵⁰⁾。また, 興味あることにCB₁受容体ノックアウトマウスが作製され, オピエートの退薬症候が減弱されるとの報告があり, 中枢系におけるカンナビノイドとオピエートとの相互作用が示唆されている⁵¹⁾。

構造活性相関の研究から⁴⁹⁾, アゴニストとしての強さは: CP-55,244, HU-210 > CP-55,940, desacetyllevonantradol > WIN55212-2, 11-OH-⁹-THC > ⁹-THC > ⁸-THC, アナンダミド > 2-アラキドノイルグリセロール > CBN > CBD, HU-211, CP-55,243, WIN55,212-3の順であり, 立体特異性が認められる。すなわち, HU-211, CP-55,243, WIN55,212-3などは対応する立体異性体のHU-210, CP-55,243, WIN55,212-2に比較して活性が極めて弱い。

Fig.3に主なカンナビノイド受容体アゴニストの構造を示す。

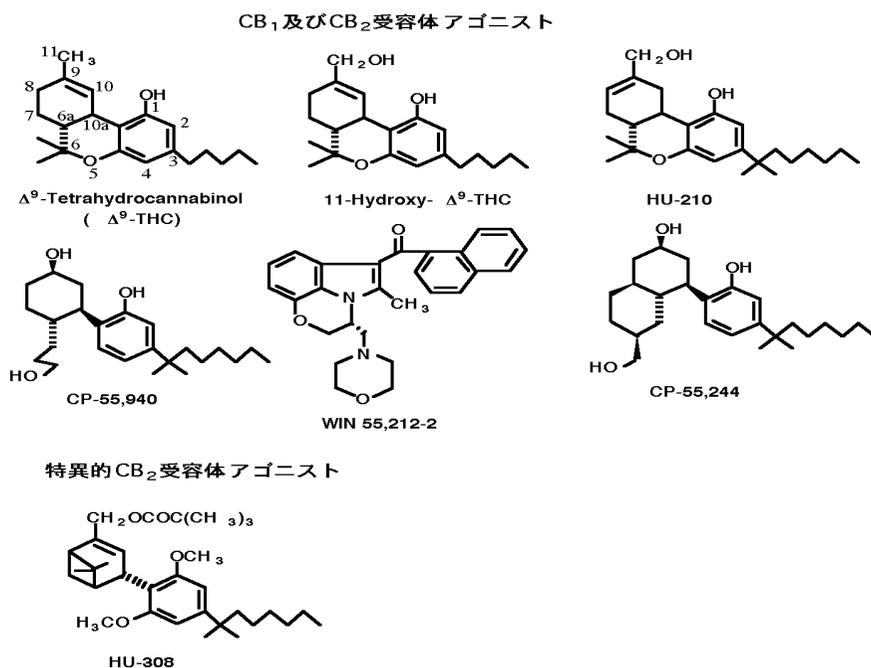


Fig.3 代表的なカンナビノイド受容体 (CB₁およびCB₂) アゴニストの構造

第2項 CB₂受容体

1993年にMunroら⁵²⁾はヒト白血病HL60遺伝子ライブラリーから, CB₁受容体cDNAと68%

の相同性を有する遺伝子をクローニングし、CB₂ (Cannabinoid Receptor 2) と命名した。本遺伝子由来の発現タンパク質はCB₁受容体タンパク質とはアミノ酸の相同性が44%であり、アゴニストが結合しアデニレートシクラーゼの阻害を介してシグナル伝達を行うことから、CB₁受容体のサブタイプと考えられている^{53,54})。CB₁受容体と同様にカンナビノイドに加えてアナンダミド、2-アラキドノイルグリセロールの他、N-palmitoylethanolamineがリガンドになることが報告されている⁵⁵)。しかしながら、N-palmitoylethanolamineの作用については相異なる結果があり、Showalterら⁵⁶)はCB₂を発現させたCHO細胞系における[³H]WIN55,212-2の受容体結合に対してN-palmitoylethanolamineは10μMの高濃度でもわずか20%程度しか阻害を示さないという。また、Shireら⁵⁷)がクローニングしたマウスCB₂受容体cDNAはヒトとは82%の相同性が見られる。

CB₂受容体はCB₁受容体とは異なり、中枢神経系にはほとんど発現されておらず、脾臓、骨髄、白血球、扁桃腺などの末梢免疫系組織に主に存在するという特徴がある⁵³)。本受容体の生理的意義は現在のところ明確ではないが、免疫系機能に関与するものと考えられている。しかし、免疫に最も関係する胸腺には認められていない。CB₂受容体による情報伝達は百日咳毒素感受性のアデニレートシクラーゼの阻害^{49,50})およびMAP kinaseの活性化によるearly gene expressionが知られているがカルシウムイオンの変化には関与しない⁵⁸)。

脾臓にはCB₁受容体も同時に発現していることから、発現細胞でのCB₂受容体の本来の情報伝達機能が明確にされていない面がある。受容体結合実験から、CB₂受容体に対するアゴニストの親和性は：11-OH-⁹-THC > ⁹-THC = CBN > アナンダミド > > CBDとなっており、他のカンナビノイドに比較してCBNの作用がCB₁受容体に比較して強くなっている。また、CB₂を発現させたAT-20細胞における[³H]CP-55,940の結合阻害実験では^{52,53})：HU-210 > (-)CP-55,940, WIN55,212-2 > > ⁹-THC > CBN > アナンダミド > adenyloethanolamideの順であり、COS-M6細胞発現系における[³H]WIN55,212-2の結合阻害実験では：HU-210 > (-)CP-55,940, WIN55,212-2 > > (-) ⁹-THC, (+)CP55,940 > アナンダミド > HU-211, (+) ⁹-THC > WIN55,212-3の順である。これらの結果は、アミノアルキルインドール誘導体であるWIN55,212-2がCB₁受容体より約50倍程度親和性が強いことを示している。また、HU-210, ⁹-THC, CP-55,940, WIN55,212-2のエナンチオマーによる立体選択性が確認された。いずれも(-異性体(HU-210, (-) ⁹-THC, (-)CP-55,940)の親和性が(+異性体(HU-211, (+) ⁹-THC, (+)CP-55,940)よりも強くなっている。

CB₁とCB₂の選択性に関してはアナンダミドはCB₁に対してわずかに親和性が強く、CBNはCB₂への親和性が強く、WIN55,212-2はCB₂への親和性が著しく強い。一方、⁹-THCやCP-55,940はいずれの受容体に対してもほぼ同等の親和性を示す (Table II)。また、CB₂を導入した細胞系においては、⁹-THCのフォルスコリン誘導性のcAMP生成阻害作用はほとんど認められていない。さらに、CB₁受容体アンタゴニストのSR141,716AはCB₂受容体を介するcAMP生成反応を何ら影響しないが、CB₂アゴニストはその反応を阻害することが知られている。

CB₂受容体の特異的アゴニストとしては、HU-308が知られている⁵⁹)。本化合物はマウスを用いた薬理実験において、THC様の中枢作用を示さず、血圧低下、抗炎症および末梢性鎮痛作用が認められている。また、これら作用は後述のCB₂特異的アンタゴニストSR144,528により拮抗されるが、CB₁特異的アンタゴニストのSR141,716Aによっては影響を受けない。

Table IIにCB₁およびCB₂受容体の諸性質を比較のためまとめた。

Table II CB₁およびCB₂受容体の諸性質の比較^{23,53,60)}

| | CB ₁ (K _i , nM) | CB ₂ (K _i , nM) | CB ₂ /CB ₁ |
|-----------------------|---------------------------------------|---------------------------------------|----------------------------------|
| 内因性リガンド | | | |
| アナンダミド | 400 | 1760 | 4.4 |
| 2 - アラキドノイル グリセロール | 472 | 1400 | 3.0 |
| アゴニスト | | | |
| HU-210 | 0.06 | 0.5 | 8.3 |
| CP-55,940 | 3.72 | 2.55 | 0.7 |
| ⁹ -THC | 53 | 75 | 1.4 |
| WIN55,212-2 | 62 | 3.3 | 0.05 |
| アンタゴニスト | | | |
| SR141,716A | 5.6 | 1000 < | 179 < |
| SR144,528 | 437 | 0.6 | 0.0014 |
| 情報伝達系 | | | |
| cAMP | | | |
| Ca ²⁺ | | | |
| K ⁺ | | | |
| MAP Kinase | | | |

第4節 内因性カンナビノイドの発見

代表的な鎮痛薬であるモルヒネは特異的受容体を介してその作用を発現する。1970年代半ばに相次いでモルヒネ受容体に結合する内因性リガンドとしてエンケファリン、 β -エンドルフィンが発見されオピオイドペプチドと総称されている⁶¹⁻⁶³⁾。従って、カンナビノイド受容体が存在するならば、それに結合する内因性のリガンドを想定することは当然の帰結であろう。THCは高脂溶性化合物であることから、内因性のアゴニストも同様の性質を有することが予想された。1992年にMechoulamらのグループは、ブタ脳の有機溶媒抽出物をBioassayを指標としてスクリーニングを行い、カンナビノイド様作用を有する化合物を見い出した。本化合物は極めて脂溶性に富み、アラキドン酸のカルボキシル基にエタノールアミンが結合したN - アラキドノイルエタノールアミンでありアナンダミドと命名された (Fig.4)²¹⁾。アナンダミドは

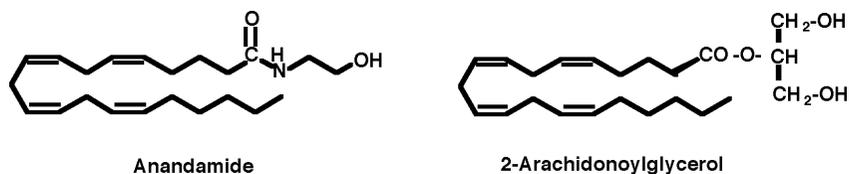


Fig.4 内因性カンナビノイド；アナンダミドおよび2 - アラキドノイルグリセロールの構造

動物実験でTHCと同様の薬理作用を示すことが明らかにされている。その他、関連化合物としてhomo- γ -linoleoylethanolamine, docosatetraenoylethanolamineなどが脳抽出物から見い出されている⁶⁴⁾。さらに1996年にSugiuraら²²⁾およびMechoulamら²³⁾によって2-アラキドノイルグリセロールが内因性カンナビノイドの1つであることが判明した。本化合物は情報伝達系において、イノシトールリン脂質の代謝に伴って生成することが知られており、神経細胞を活性化し細胞内カルシウムイオンを上昇させるなどカンナビノイド類似の作用を示すことが明らかにされている⁶⁵⁾。

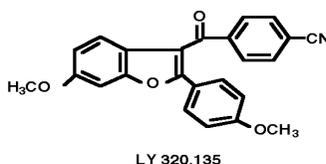
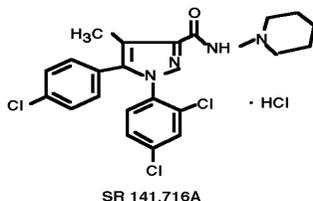
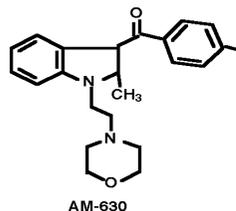
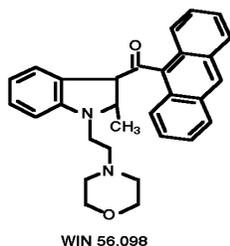
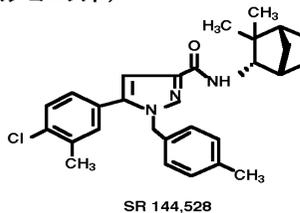
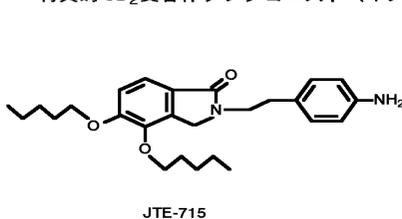
アナンダミドの生合成については2つが考えられている。その1つはリン脂質よりphospholipase A₂およびphospholipase Dにより遊離してくるアラキドン酸およびエタノールアミンから、合成酵素により直接生成する経路がある。しかし、合成酵素に対するKm値がこれら基質の生体内濃度に比較して著しく大きいことから⁶⁶⁾、生理的な意義は疑問視されている。他の1つはホスファチジルエタノールアミンと1-アラキドノイルリン脂質から、カルシウム依存性のN-アシル転移酵素によりアラキドノイルホスファチジルエタノールアミンが合成され、さらにphospholipase Dによりアナンダミドを遊離する経路である^{67,68)}。現在のところ、後者の経路が有力視されている。

アナンダミドは生体内各組織に存在するanandamide amidohydrolaseによって速やかにアラキドン酸とエタノールアミンに加水分解される⁶⁹⁾。本酵素はマウス組織中では脳に活性が最も高く⁷⁰⁾、阻害剤を用いた実験からアナンダミドの生理的意義や機構研究が追求されている^{71,72)}。カンナビノイドの作用がアナンダミドを介するか否かについては明確ではないが、著者らはTHC、カンナビジオール(CBD)、カンナビノール(CBN)がマウス脳ミクロソーム中のanandamide amidohydrolaseを特異的に阻害することを明らかにしている⁷³⁾。このことから、アナンダミドの作用をこれらカンナビノイドが持続させている可能性がある。

第5節 カンナビノイド受容体アンタゴニスト

1991年にカンナビノイド受容体アンタゴニストとして最初に見い出された化合物がWIN56,098である⁷⁴⁾。しかし、親和性は低くK_dは μ Mのオーダーであった。ほとんど同時に6-bromopravadoline (WIN54,461)が合成され、WIN56,098より強力なアンタゴニストであり、マウス輸精管を用いた系においてK_d=50 nMであることが報告された^{75,76)}。しかしながら、後に本化合物はpartialアゴニストであることが判明しており、in vivoではアンタゴニストとしての有用性が疑問視されその後の研究は進んでいない。その他、6-iodopravadoline (AM-630)が同様な実験系においてWIN55,212-2、CP-55,940および⁹-THCの作用を各々K_d=36.5、17.3および14 nMで拮抗することが示された⁷⁶⁾。

現在までのところ最も強力に広く研究されているCB₁受容体アンタゴニストはSR141,716Aである (Fig.5)⁷⁷⁾。本化合物はK_i=1.98 nMでCP-55,940の特異的結合を阻害する他、マウス輸精管に対するWIN55,212-2の作用をK_d=2.4 nMと低濃度で拮抗する。SR141,716Aはin vivoでもカンナビノイドによる作用を阻害し、CB₁受容体に特異的であり、CB₂受容体やカンナビノイド受容体以外の他の受容体にはほとんど作用しない。その他、アリルベンゾフラン誘導体のLY320,135がCB₁受容体選択的なアンタゴニストとして見い出されている⁷⁸⁾。

特異的CB₁受容体アンタゴニスト (インバースアゴニスト)特異的CB₂受容体アンタゴニスト (インバースアゴニスト)Fig.5 カンナビノイド受容体 (CB₁およびCB₂)
アンタゴニストの構造

SR141,716Aは動物実験では、マウス自発運動量の増加⁷⁹⁾、マウスおよびラットでの記憶改善⁸⁰⁾、CB₁受容体発現細胞におけるフォルスコリンによるcAMP増加の抑制⁵³⁾および各種摘出組織標本における電気刺激収縮の閾値増加作用⁸¹⁾、海馬スライスにおける電気刺激に対するアセチルコリン遊離の阻害⁸²⁾などの作用を示す。これらSR141,716Aの作用は組織によってはCB₁受容体が複数のコンフォメーションをとり得ることを示唆している。すわち、1つはprecoupleの状態 (R⁰) でGタンパク質とは共役せず不活性であり、他の1つはcoupleの状態 (R⁺) でGタンパク質と共役しており、GTPが結合することによりGDPが遊離する型 (uncouple) となる。また、R⁻の状態ではGタンパク質が安定した状態で結合しているため不活性な型をとる。SR141,716Aは主としてuncoupleの受容体に結合しコンフォメーションを安定化させると考えられている (Fig.6)⁸³⁾。もし、この仮説が正しければ、SR141,716Aはインバースアゴニストであると考えられる。この他、SR141,716Aの関連化合物としてSR140,098がCB₁受容体アンタゴニストであることが報告されている⁸⁴⁾。しかしながら、本化合物はSR141,716Aとは異なり、カンナビノイドの中樞作用に対してin vivoでは拮抗しないことから、血液・脳関門を通過しないことが推測されている。

1997年にSR141,716Aの誘導体であるSR144,528が選択的なCB₂受容体アンタゴニストとして見出された (CB₂受容体に対するK_i = 0.6 nM ; CB₁受容体に対するK_i = 437 nM)⁸⁵⁾。本化合

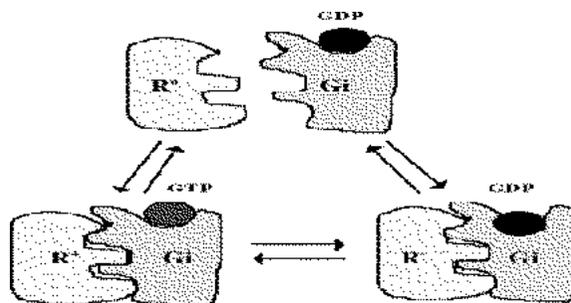


Fig.6 カンナビノイド受容体のコンフォメーション変化⁸¹⁾

R⁰ : 不活性状態 (Precouple) ; R⁺ : 活性状態 (Couple) ;
R⁻ : 非活性状態 (Uncouple)

物はCB₂受容体を発現させたCHO細胞でのアゴニストによるアデニレートシクラーゼやMAP kinaseの活性化に拮抗することが明らかにされた。この作用はCB₁を発現させた細胞では認められないことも確認されている。また, *in vivo*でもカンナビノイドの作用に拮抗することが実証されている。この他, JTE-715がCB₂受容体選択的アンタゴニスト (インパースアゴニスト) として知られている⁸⁶⁾。

第6節 おわりに

4000年以上に及ぶヒトと大麻との関わりにおいてこの10年間に, 作用機構解明に関して大きな研究の進展が見られた。それが内因性カンナビノイドおよび受容体の発見である。

新規医薬品開発の面からは, CB₁アゴニストは向精神作用を伴うことから, 脳関門を通過せず, 末梢組織により親和性の強いCB₁あるいはCB₂アゴニストの開発が待たれるところである。これらは, リウマチ, 抗炎症薬, 心臓血管系の効果などが考えられる。また, 特異性の高い新規なアゴニストおよびアンタゴニストの開発はカンナビノイド受容体の生理的意義の解明にも結びつくものであり, 今後の進展が期待される。

謝 辞

本研究は教室大学院修了生, 吉村英敏九州大名誉教授他, 文献記載の内外の共同研究者によって遂行されたものであり, 現在もなお続行中のものである。ここに深謝する。

参考文献

- 1) 山本郁男, 「大麻文化科学考 (その1)」 大麻の文化, 北陸大学紀要, 14, 1-15 (1990).
- 2) 山本郁男, 「大麻文化科学考 (その2)」 続大麻の文化, 北陸大学紀要, 15, 1-20 (1991).
- 3) 山本郁男, 「大麻文化科学考 (その3)」 大麻と法律, 北陸大学紀要, 16, 1-20 (1992).
- 4) 山本郁男, 「大麻文化科学考 (その4)」 漢方薬として的大麻, 北陸大学紀要, 17, 1-15 (1993).
- 5) 山本郁男, 「大麻文化科学考 (その5)」 日本薬局方と大麻, 北陸大学紀要, 18, 1-13 (1994).

- 6) 山本郁男, 「大麻文化科学考 (その6)」大麻の植物学, 北陸大学紀要, 19, 1-11 (1995).
- 7) 山本郁男, 「大麻文化科学考 (その7)」大麻の栽培, 育種, 北陸大学紀要, 20, 9-25 (1996).
- 8) 山本郁男, 「大麻文化科学考 (その8)」大麻の成分, 北陸大学紀要, 21, 1-20 (1997).
- 9) 山本郁男, 「大麻文化科学考 (その9)」大麻の鑑定と分析, 北陸大学紀要, 22, 1-16 (1998).
- 10) 山本郁男, 「大麻文化科学考 (その10)」カンナビノイドの立体化学と合成, 北陸大学紀要, 23, 1-12 (1999).
- 11) 山本郁男, 「大麻文化科学考 (その11)」大麻の毒性及び薬理作用, 北陸大学紀要, 24, 1-23 (2000).
- 12) 山本郁男, 大麻の文化と科学, 廣川書店, (2001).
- 13) H. Ederly, Y. Grunfeld, Z. Ben-Zvi and R. Mechoulam, *Ann. N. Y. Acad. Sci.*, 191, 40-50 (1971).
- 14) B. Loev, P.E. Bender, F. Dowalo, E. Macko and P.J. Fowler, *J. Med. Chem.*, 16, 1200-1206 (1973).
- 15) W.L. Dewey, B.R. Martin and E.L. May, In: *Handbook of Stereoisomers: Drugs in Psychopharmacology*, ed. by D.F. Smith, CRC Press, Boca Raton, 1984, pp.317-326.
- 16) R.K. Razdan, *Pharmacol. Rev.*, 38, 75-149 (1986).
- 17) I. Yamamoto, S. Narimatsu, K. Watanabe and H. Yoshimura, *Res. Commun. Subst. Abuse*, 2, 409-417 (1981).
- 18) L.S. Harris, R.A. Carchman and B.R. Martin, *Life Sci.*, 22, 1131-1138 (1978).
- 19) M. Binder and I. Franke, In "Neuroreceptor", ed. by F. Hucho, Walter de Gruyter and Co., Berlin, 1982, pp.151-161.
- 20) J.S. Nye, H.H. Seltzman, C.G. Pitt and S.H. Snyder, *J. Pharmacol. Exp. Ther.*, 234, 784-791 (1985).
- 21) W.A. Devane, L. Hanus, A. Breuer, R.G. Pertwee, L.A. Stevenson, G. Griffin, D. Gibson, A. Mandelbaum, G. Etinger and R. Mechoulam, *Science*, 258, 1946-1949 (1992).
- 22) T. Sugiura, S. Kondo, A. Sukagawa, S. Sakane, A. Shinoda, K. Itoh, A. Yamashita and K. Waku, *Biochem. Biophys. Res. Commun.*, 215, 89-97 (1995).
- 23) R. Mechoulam, S. Ben-Sabat, L. Hanus, M. Ligumsky, N.E. Kaminski, A.R. Shatz, A. Gopher, S. Almog, B.R. Martin, D.R. Compton, R.G. Pertwee, G. Griffin, M. Bayewitch, J. Barg and Z. Vogel, *Biochem. Pharmacol.*, 50, 83-90 (1995).
- 24) 上田夏生, アナンドミド: 内因性カンナビノイドアゴニスト, *生化学*, 67, 1036-1040 (1995).
- 25) 杉浦隆之, 和久敬蔵, カンナビノイド受容体, *生体の科学*, 48, 468-470 (1997).
- 26) 山本郁男, 渡辺和人, プロスタグランジン研究の新展開, 室田誠逸, 山本尚三編, 東京化学同人, 2001, pp.207-211.
- 27) R.S. Wilson, E.L. May, B.R. Martin and W.L. Dewey, *J. Med. Chem.*, 19, 1165-1167 (1976).
- 28) M.R. Johnson, and L.S. Melvin, In: *Cannabinoids as Therapeutic Agents*, ed. by R. Mechoulam, CRC Press, Boca Raton, 1986, pp.121-145.
- 29) W.A. Devane, F.C. Dysarz III, M.R. Johnson, L.S. Melvin and A.C. Howlett, *Mol. Pharmacol.*, 34, 605-613 (1988).
- 30) D.R. Compton, K.C. Rice, B.R. Decosta, R.K. Razdan, L.S. Melvin, M.R. Johnson and B.R. Martin, *J. Pharmacol. Exp. Ther.*, 265, 216-226 (1993).
- 31) K. Watanabe, I. Yamamoto, K. Oguri and H. Yoshimura, *Eur. J. Pharmacol.*, 63, 1-6 (1980).
- 32) I. Yamamoto, T. Kimura, A. Kamei, H. Yoshida, K. Watanabe, I.K. Ho and H. Yoshimura, *Biol. Pharm. Bull.*, 21, 408-410 (1998).
- 33) M. Bidaut-Russell, W.A. Devane and A.C. Howlett, *J. Neurochem.*, 55, 21-26 (1990).
- 34) A.C. Howlett, D.M. Evans and D.B. Houston, In: *Marijuana/Cannabinoids, Neurobiology and Neurophysiology*, eds. by L. Murphy and A. Bartke, CRC Press, Boca Raton, 1992, pp.35-72.
- 35) A.C. Howlett, M.R. Johnson, L.S. Melvin and G.M. Milne, *Mol. Pharmacol.*, 33, 297-302 (1988).
- 36) L.S. Melvin, G.M. Milne, M.R. Johnson, B. Subramanian, G.H. Wilken and A.C. Howlett, *Mol. Pharmacol.*, 44, 1008-1015 (1993).
- 37) L.A. Matsuda, S.J. Lolait, M.J. Brownstein, A. Young and T.I. Bonner, *Nature*, 346, 561-564 (1990).
- 38) C. Gerad, C. Mollereau, G. Vassart and M. Parnientier, *Nucleic Acid Res.*, 18, 7142 (1990).
- 39) A. Chakrabarti, E.S. Onaivi and G. Chaudhuri, *DNA-J. Seq. Map.*, 5, 385-388 (1995).
- 40) R.G. Pertwee, In: *Cannabinoid Receptors*, ed. by R.G. Pertwee, Academic Press, London, 1995, pp.1-34.
- 41) E.S. Onaivi, A. Chakrabarti, E.T. Gwebu and G. Chaudhuri, *Behav. Brain Res.*, 72, 115-125 (1996).
- 42) R.G. Pertwee, *Pharmacol. Ther.*, 74, 129-180 (1997).
- 43) D. Shire, C. Carillon, M. Kaghad, B. Calandra, M. Rinaldi-Carmona, G. Le Fur, D. Caput and P. Ferrara, *J. Biol. Chem.*, 270, 3726-3731 (1995).
- 44) L. Caenazzo, M.R. Hoehe, W.-T. Hsieh, W.H. Berrettini, T.I. Bonner and E.S. Gershon, *Nucleic Acids Res.*, 19, 4798 (1991).
- 45) E.S. Onaivi, A. Chakrabarti and G. Chaudhuri, *Prog. Neurobiol.*, 48, 275-305 (1996).

- 46) M. Pfister-Genskow, G.D. Weesner, H. Hayes, A. Eggen and M.D. Bishop, *Mamm. Genome*, **8**, 301-302 (1997).
- 47) M. Herkenham, A.B. Lynn, M.D. Little, M.R. Johnson, L.S. Melvin, B.R. De Costa and K.C. Rice, *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*, **87**, 1932-1936 (1990).
- 48) G. Moldrich and T. Wenger, *Peptides*, **21**, 1735-1742 (2000).
- 49) A.C. Howlett, T.I. Bonner, G.A. Cabral, P. Casellas, W.A. Devane, C.C. Felder, M. Herkenham, B.R. Martin, R. Mechoulam and R.G. Pertwee, In "Cannabinoid Receptors, The IUPHAR Compendium", 1998, pp.97-104.
- 50) B.R. Martin, D.R. Compton, B.F. Thomas, W.R. Prescott, P.J. Little, R.K. Razdan, M.R. Johnson, L.S. Melvin, R. Mechoulam and S.J. Ward, *Pharmacol. Biochem. Behav.*, **40**, 471-478 (1991).
- 51) C. Ledent, O. Valverde, G. Cossu, F. Petitot, J.-F. Anbert, F. Beslot, G.A. Bohme, A. Imperate, T. Pedrazzini, B.P. Roques, G. Vassart, W. Fratta and M. Parmentier, *Science*, **283**, 401-404 (1999).
- 52) S. Munro, K.L. Thomas and M. Abu-Shaar, *Nature*, **365**, 61-65 (1993).
- 53) C.C. Felder, K.E. Joyce, E.M. Brieley, J. Mansouri and R.L. Mitchell, *Mol. Pharmacol.*, **48**, 443-450 (1995).
- 54) D.M. Slipetz, G.P. O' Neill, L. Favreau, C. Dufresne, M. Gallant, Y. Gareau, D. Guay, M. Labelle and K.M. Metters, *Mol. Pharmacol.*, **48**, 352-361 (1995).
- 55) L. Facci, R. Dal Toso, S. Romanello, A. Buriani, S.D. Skaper and A. Leon, *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*, **92**, 3376-3380 (1995).
- 56) V.M. Showalter, D.R. Compton, B.R. Martin and M.E. Abood, *J. Pharmacol. Exp. Ther.*, **278**, 989-999 (1996).
- 57) D. Shire, B. Calandra, M. Rinaldi-Carmona, D. Oustric, B. Pessegue, O. Bonnin-Cabanne, G. Le Fur, D. Caput and P. Ferrara, *Biochim. Biophys. Acta*, **1307**, 132-136 (1996).
- 58) M. Bouaboula, C. Poinot-Chazel, J. Marchand, X. Canat, B. Bourrie, M. Rinaldi-Carmona, B. Calandra, G. Le Fur and P. Casellas, *Eur. J. Biochem.*, **237**, 704-711 (1996).
- 59) L. Hanus, A. Breuer, S. Tchilibon, S. Shiloah, D. Goldenberg, M. Horowitz, R.G. Pertwee, R.A. Ross and R. Mechoulam, *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*, **96**, 14228-14233 (1999).
- 60) M. Bouaboula, C. Poinot-Chazel, B. Bourrie, X. Canat, B. Calandra, M. Rinaldi-Carmona, G. Le Fur and P. Casellas, *Biochem. J.*, **312**, 637-641 (1995).
- 61) J. Hughes, T.W. Smith, H.W. Kosterlitz, L.A. Fothergill, B.A. Morgan and H.R. Morris, *Brain Res.*, **88**, 295-308 (1975).
- 62) G. Pasternak, R. Goodman and S.H. Snyder, *Life Sci.*, **16**, 1765-1769 (1975).
- 63) B.M. Cox, A. Goldstein and C.H. Li, *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*, **73**, 1821-1823 (1976).
- 64) L. Hanus, A. Gopher, S. Almog and R. Mechoulam, *J. Med. Chem.*, **36**, 3032-3034 (1993).
- 65) T. Sugiura, T. Kodaka, S. Kondo, S. Nakane, H. Kondo, K. Waku, Y. Ishima, K. Watanabe and I. Yamamoto, *J. Biochem.*, **122**, 890-895 (1997).
- 66) W.A. Devane and J. Axelrod, *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*, **91**, 6698-6701 (1994).
- 67) H.H. Schmid, P.C. Schmid and V. Natarajan, *Prog. Lipid Res.*, **29**, 1-43 (1990).
- 68) T. Sugiura, S. Kondo, A. Sukagawa, T. Tonegawa, S. Nakane, A. Yamashita, Y. Ishima and K. Waku, *Eur. J. Biochem.*, **240**, 53-62 (1996).
- 69) N. Ueda and S. Yamamoto, *Prostaglandins and Other Lipid Mediators*, **61**, 19-28 (2000).
- 70) K. Watanabe, H. Ogi, S. Nakamura, Y. Kayano, T. Matsunaga, H. Yoshimura and I. Yamamoto, *Life Sci.*, **62**, 1223-1229 (1998).
- 71) M. Beltamo, N. Stella, A. Calignano, S.Y. Lin, A. Makriyannis and D. Piomelli, *Science*, **277**, 1094-1097 (1997).
- 72) K. Watanabe, T. Matsunaga, S. Nakamura, T. Kimura, I.K. Ho, H. Yoshimura and I. Yamamoto, *Biol. Pharm. Bull.*, **22**, 366-370 (1999).
- 73) K. Watanabe, Y. Kayano, T. Matsunaga, I. Yamamoto and H. Yoshimura, *Biol. Pharm. Bull.*, **19**, 1109-1111 (1996).
- 74) M.A. Pacheco, S.R. Childers, R. Arnold, F. Casiano and S.J. Ward, *J. Pharmacol. Exp. Ther.*, **257**, 170-183 (1991).
- 75) F.M. Casiano, R. Arnold, D. Haycock, J. Kuster and S.J. Ward, *NIDA Res. Monograph*, **105**, 295-296 (1990).
- 76) M.A. Essenstat, M.R. Bell, T.E.D' Ambra, E.J. Alexander, S.J. Daum, J.H. Ackerman, M.D. Grutt, V. Kmar, K.G. Estep, E.M. Olefirowicz, J.R. Wetzel, M.D. Alexander, J.D. Weaver, D.A. Haycock, D.A. Cuttinger, F.M. Casiano, S.M. Chippari, J.E. Kuster, J.I. Stevenson and S.J. Ward, *J. Med. Chem.*, **38**, 3094-3105 (1995).
- 77) M. Rinaldi-Carmona, F. Barth, M. Heaulme, D. Shire, B. Calandra, C. Congy, S. Martinez, J.

- Maruani, G. Nelait, D. Caput, P. Ferrara, P. Soubrie, J.-C. Breliere and G. Le Fur, *FEBS Lett.*, 350, 240-244 (1994).
- 78) C.C. Felder, K.E. Joyce, E.M. Brieley, M. Glass, K.P. Mackie, K.J. Fahey, G.J. Cullinan, D.C. Hunden, D.W. Johnson, M.O. Chaney, G.A. Koppel, M. Brownstein, *J. Pharmacol. Exp. Ther.*, 284, 291-297 (1998).
- 79) D.R. Compton, M.D. Aceto, J. Lowe and B.R. Martin, *J. Pharmacol. Exp. Ther.*, 277, 586-594 (1996).
- 80) J.-P. Terranova, J.-J. Storme, N. Lafon, A. Perio, M. Rinaldi-Carmona, G. Le Fur and P. Soubrie, *Psychopharmacology*, 126, 165-172 (1996).
- 81) A.A. Coutts, S.R. Fernando, G. Griffin, J.E. Nash and R.G. Pertwee, *Br. J. Pharmacol.*, 116, 49P (1995).
- 82) A.N. Gifford and C.R. Ashby, *J. Pharmacol. Exp. Ther.*, 277, 1431-1436 (1996).
- 83) M. Bouaboula, S. Perrashon, L. Milligan, X. Canat, M. Rinaldi-Carmona, M. Portier, F. Barth, B. Calandra, F. Pecceu, J. Lupker, J.-P. Maffrond, G. Le Fur and P. Casellas, *J. Biol. Chem.*, 272, 22330-22339 (1997).
- 84) A. Perio, M. Rinaldi-Carmona, J. Maruani, F. Barth, G. Le Fur and P. Soubrie, *Behav. Pharmacol.*, 7, 65-71 (1996).
- 85) M. Rinaldi-Carmona, F. Barth, J. Millan, J.-M. Derocq, P. Casellas, C. Congy, D. Oustric, M. Sarran, M. Bouaboula, B. Calandra, M. Portier, D. Shire, J.-C. Breliere and G. Le Fur, *J. Pharmacol. Exp. Ther.*, 284, 644-650 (1998).
- 86) F. Barth, *Exp. Opin. Ther. Patents*, 8, 301-313 (1998).