

大麻文化科学考¹⁻²⁵⁾

(その22)

渡辺 和人*, 山折 大*, 山本 郁男**

A Study on the Culture and Sciences of
the Cannabis and Marihuana XXII¹⁻²⁵⁾

Kazuhiro Watanabe*, Satoshi Yamaori*
and Ikuo Yamamoto**

Received November 30, 2011

Abstract

This review summarizes the biosynthesis and metabolism of endocannabinoids, anandamide and 2-arachidonoylglycerol. Both endocannabinoids are biosynthesized from phospholipids containing arachidonic acid. They are not only quickly hydrolyzed by fatty acid amidohydrolase and/or monoacylglycerol lipase, but also known to be oxidatively metabolized by cytochrome P450s, cyclooxygenase-2 and lipoxygenases. In addition, anandamide is suggested to be sequentially oxidized to *N*-arachidonoylglycine by alcohol dehydrogenase and aldehyde dehydrogenase.

第22章 内因性カンナビノイドの生合成および代謝

第1節 はじめに

第12章¹²⁾において一部紹介したが、1990年に大麻成分(カンナビノイド)に対する特異的な受容体が発見され²⁶⁾、その後1992年に受容体に結合する内因性化合物としてアナンダミド(*N*-arachidonylethanolamine, AEA)²⁷⁾、1995年にSugiuraら²⁸⁾およびMechoulamら²⁹⁾によって2-アラキドノイルグリセロール(2-arachidonoylglycerol, 2-AG)が相次いで発見された。この他にも構造が類似した関連化合物が複数種見出されている³⁰⁻³²⁾。生体内に存在する物質の中でカンナビノイド受容体に結合し大麻成分のテトラヒドロカンナビノール(THC)と同様な生物活性を示す化合物を内因性カンナビノイドと総称する。これら内因性カンナビノイドは生体内で必要に応じて生合成され、脂質シグナル伝達物質として生体内の情報伝達系で機能していることが明らかになりつつある。これら化合物は、生体内での特異的な貯蔵組織

* 薬学部 Faculty of Pharmaceutical Sciences

** 九州保健福祉大学薬学部 School of Pharmaceutical Sciences, Kyushu University of Health and Welfare

は見出されていないので生成された後はトランスポーターや血流を介して移動し、また代謝分解を受けることにより濃度が調節されている。本章では、既報¹²⁾以降に報告された内因性カンナビノイド (AEA および 2-AG) の生成と代謝の知見をまとめた。

内因性カンナビノイドの生成において重要な役割を担っている酵素群にリン脂質の代謝に関与しているホスホリパーゼが知られている。ホスホリパーゼにはA~Dの分子種が知られている。参考のためにFig. 1に各種ホスホリパーゼのリン脂質の加水分解部位を示す。ホスホリパーゼA₁およびA₂はそれぞれ1位および2位のエステル部分を、ホスホリパーゼBは両者を加水分解する。また、ホスホリパーゼCおよびDはグリセリン3位のリン酸エステル部分を加水分解する。

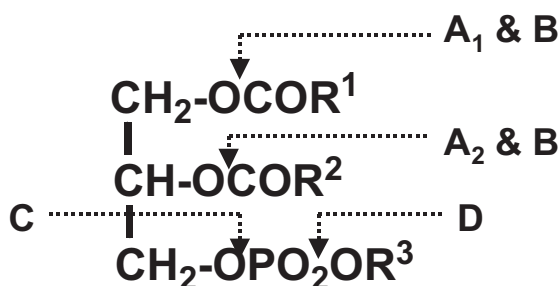


Fig. 1 各種ホスホリパーゼによるリン脂質の加水分解部位

第2節 アナンドアミドの生成

AEAは多価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した脂肪酸エタノールアミドであり、定常時での生体内濃度は低く、生体への様々な刺激に伴い生成されるものと考えられている^{33,34)}。これまでに明らかになっているAEAの生成経路をFig. 2にまとめた。脂肪酸エタノールアミドの生成経路については、AEAが内因性カンナビノイドとして見出される以前からSchmidらの系統的な研究がある^{35,36)}。AEAの主要な生成経路は、グリセリンの1位にアラキドン酸が結合したグリセリン脂質からホスファチジルエタノールアミンにアラキドン酸が転移された後、さらにホスホリパーゼD (*N*-arachidonoylphosphatidylethanolamine specific phospholipase D, NAPE-PLD) による加水分解反応により対応するAEAが生成するものである。この経路はカルシウムイオンに依存して活性が調節されている。また、Leungら³⁷⁾はNAPE-PLDノックアウトマウスを用いた実験において、カルシウム依存的な*N*-アシルエタノールアミンの生成が1/5に低下することから、マウス脳におけるAEA生成の主要な経路は、NAPE-PLDによることを報告している。彼らは、この他にもカルシウムイオン非依存的なNAPE-PLDの存在を示唆した。この他、Liuら³⁸⁾は、NAPEが α 、 β -ヒドロラーゼ4により2段階の脱アシル化 (加水分解) によりAEAが生成することを明らかにした。さらに、NAPEがホスホリパーゼCによりホスホ-AEAとなり、その後チロシンホスファターゼやイノシトール-5'-ホスファターゼなどのリン酸エステル加水分解酵素 (ホスファターゼ) により脱リン酸化を受けてAEAを生成することを見出した。マウスマクロファージを内毒素で刺激するとAEA産生が見られるが、このAEA産生系は上記ホスホリパーゼC/ホスファターゼ系が主に働くことも明らかにされている³⁹⁾。

この他、アラキドン酸とエタノールアミンが直接結合することによってもAEAは生成する^{40,41)}。第3節で述べるAEAの

加水分解反応に働く酵素の脂肪酸アミドヒドロラーゼ (fatty acid amidohydrolase, FAAH) が触媒する逆反応によっても AEA は生成する。しかし、この反応の進行には高濃度のエタノールアミンが必要であることから、実際に生体内でこの経路が機能することは疑問視されている。

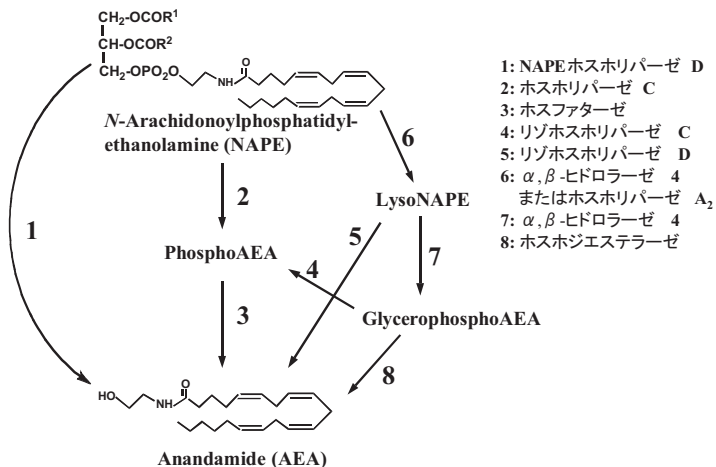


Fig. 2 アナンドミドの生合成経路

第3節 2-アラキドノイルグリセロールの生合成

2-AG はグリセリンの2位にアラキドン酸がエステル結合した化合物である。その生合成については、主として2つの経路が考えられている^{28,42,43)} (Fig. 3)。その1つは2位にアラキドン酸を含むイノシトールリン脂質やホスファチジ

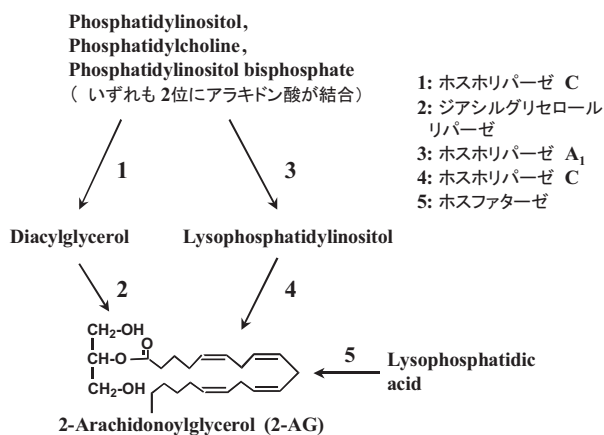


Fig. 3 2-アラキドノイルグリセロールの生合成経路

ルコリンからホスホリパーゼCによりジアシルグリセロールが生成し、さらにジアシルグリセロールリパーゼにより1

位に結合した脂肪酸が加水分解され、2-AG が生成する経路である。もう一方は、2 位にアラキドン酸を含むイノシトールリン脂質に先にホスホリパーゼが働いてリゾリン脂質（リゾ*N*-アラキドニルホスファチジルエタノールアミン）が生成した後、ホスホリパーゼ C により 3 位のリン酸エステル部分が加水分解され 2-AG が生成する経路である。

第 4 節 アナンドミドの代謝

これまでに知られている AEA の代謝経路を Fig. 4 に示す。AEA は生体内では速やかに加水分解される。従って、動物に AEA を投与した場合、その作用時間は極めて短い。著者ら⁴⁰⁾もマウスに AEA を静脈内に投与すると、THC と同様なカタレプシー惹起作用を示すが、THC に比較して速やかに作用を消失することを明らかにしている。この AEA の加水分解に働く酵素がアナンドミドアミドヒドロラーゼ(anandamide amidohydrolase, 最近 FAAH に統一されている)⁴⁵⁾。マウス、ラットおよびヒトの FAAH の構造が明らかにされており、いずれも 579 個のアミノ酸からなるセリンヒドロラーゼである⁴⁶⁾。FAAH は、肝臓の他、脳や精巣に比較的高い活性が認められる⁴⁷⁾。生体内には AEA 以外にも *N*-パルミトイル、*N*-ステアロイルおよび *N*-オレオイルエタノールアミンなどの *N*-アシルエタノールアミンが存在するが、これらは FAAH の活性調節を介して AEA の作用に影響を与えることが明らかにされている⁴⁸⁾。したがって、FAAH の阻害剤は、神経性疼痛や神経変性時の治療薬として期待されている。

シトクロム P450 (CYP) はアラキドン酸を含む脂肪酸の代謝反応を触媒するが、AEA も基質とする。Bornheim ら⁴⁹⁾は、マウス肝ミクロソームにより AEA が少なくとも 20 種の代謝物に変換されること、およびデキサメサゾンが AEA 代謝に関与する CYP 分子種の最も効率の良い誘導剤であることを明らかにした。さらに、主要な代謝物の生成は CYP3A 抗体により抑制されることから、代謝反応への CYP3A 分子種の関与を示唆した。さらに脳ミクロソームにおいても、AEA は 2 種の代謝物に変換され、その 1 つの生成は同様に CYP3A 抗体により阻害されることから、マウス脳ミクロソームにおいても AEA の代謝反応への CYP3A 分子種の関与を示した。また、Snider ら⁵⁰⁾は、ヒト肝および腎ミクロソームの代謝実験から、AEA は肝ミクロソームでは 4 種のエポキシ体 (5, 6-, 8, 9-, 11, 12-および 14, 15-エポキシ体) および 20-水酸化体に変換され、エポキシ体はさらにエポキシドヒドロラーゼにより加水分解を受けてジヒドロキシ体に変換されることを報告している。この肝におけるエポキシ体の生成には CYP3A4 が関与し、20-水酸化体の生成には CYP4F2 が主に関与する。一方、腎ミクロソームにおいては AEA は選択的に 20-ヒドロキシ体に変換される。この肝におけるエポキシ体の生成には CYP3A4 が関与し、20-水酸化体の生成には CYP4F2 が主に関与することを示唆した。彼らは、この他にも AEA が CYP2D6 により 20-水酸化体の他、4 種のエポキシ体 (5, 6-, 8, 9-, 11, 12-および 14, 15-エポキシ体) に変換されることも明らかにしている⁵¹⁾。ヒト脳ミクロソームにおいては AEA は主に水酸化代謝物へ、脳ミトコンドリアにおいてはエポキシ体へそれぞれ変換されることから、AEA はヒト脳 CYP2D6 の生理的な基質の 1 つであることが示唆される。

Stark ら⁵²⁾は、未だ機能が明らかにされていない CYP 分子種の CYP4X1 が AEA を代謝することを明らかにした。代謝物の構造は確認されていないが、CYP4X1 はアラキドン酸を 8, 9-および 14, 15-エポキシ体に変換することから、類似した代謝物の生成が推定される。CYP4X1 は肝よりも皮膚や脳 (扁桃体) に高発現しており、脳内において内因性物質の代謝を介してシグナル伝達系の調節に関与する可能性が考えられる。

AEA は CYP により代謝される他、CYP 関連酵素を誘導することも報告されている⁵³⁾。AEA (20 mg/kg/day) をラットに 15 日間連続投与すると肝ミクロソーム中の総 CYP 量が 33%増加し、7-エトキシマリン *O*-脱エチル化酵素、ベンゾ[a]ピレン水酸化酵素および 7-ベントキシレゾルフィン *O*-脱アルキル化酵素の活性が 40~80%増加する。この時、CYP2B1/2 および CYP3A2 の発現量は 2~4 倍に増加し、シトクロム b_5 や NADPH-シトクロム P450 還元酵素活性も有意に増加する。また、

肝臓のみならず脳ミクロソームにおいても AEA は CYP 関連酵素に影響する。

シクロオキシゲナーゼ (COX) はアラキドン酸を生理的に重要なプロスタグランジン (PG) 類へと変換する酵素として知られている。これまで COX はアラキドン酸 (脂質酸) に選択的に働く酵素と考えられてきたが、1997 年に Yu ら⁵⁴⁾ は AEA がヒト COX-2 により、PGE₂-エタノールアミドに代謝されることを見出した。COX には COX-2 の他、COX-1 が知られているが、COX-1 はこの反応を触媒しない。COX-2 に対する AEA の K_m は 24 μM であり、アラキドン酸の 6 μM に比較して 4 倍も高い濃度である。生体内の定常時における AEA の組織濃度は nM 以下であることから、COX-2 による AEA の代謝反応の *in vivo* での寄与は疑問視されている。しかし、AEA の濃度が比較的高い子宮などの特定の臓器や AEA が生合成される部位においては、COX-2 による AEA の代謝について今後更に検討する必要がある。

AEA はアラキドン酸と同様にリポキシゲナーゼ (lipoxygenase, LOX) の良い基質である。Ueda ら⁵⁵⁾ は、AEA が 12-および 15-LOX により対応するヒドロペルオキシド体に変換されることを見出した。アラキドン酸は 5-LOX、12-LOX および 15-LOX により代謝される。一方、AEA は 12-LOX および 15-LOX では代謝されるが、5-LOX の基質にはならない。LOX による AEA の代謝反応は *in vitro* 系や培養細胞で働くことが明らかになっているが、*in vivo* 系で機能しているか否かを明確にするには今後の研究が必要である。

この他にも AEA は、アルコール脱水素酵素およびアルデヒド脱水素酵素による 2 段階の酸化により *N*-アラキドノイルグリリンへと変換される可能性が示唆され、この化合物はカンナビノイド受容体を介さず鎮痛作用を惹起することが明らかとなっている⁵⁶⁾。しかし、この化合物の生体内での生成は確認されていない。

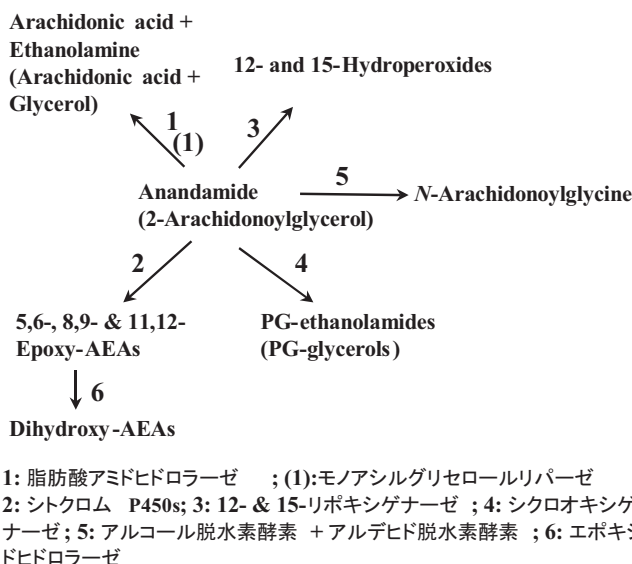


Fig. 4 アナンドミドおよび2-アラキドノイルグリセロールの代謝経路

第5節 2-アラキドノイルグリセロールの代謝

2-AGは種々の組織や細胞において速やかにアラキドン酸とグリセリンに加水分解される。この反応を触媒する主要な酵素はモノアシルグリセロールリパーゼである^{43,57,58}。マウス脂肪組織⁵⁹およびラット脳⁶⁰から本酵素のcDNAクローニングが行われており、303アミノ酸残基からなる分子量が33,367の分子構造が明らかになっている。この酵素を発現させた細胞では、細胞内の2-AGの濃度が著しく低下することが確認されている。また、モノアシルグリセロールリパーゼに対するsiRNA⁶¹や選択的阻害剤⁶²を用いた実験から、細胞内の2-AGの濃度が顕著に増加することが示され、さらにラット脳内でも2-AGの加水分解反応に本酵素が関与を示唆する報告がある⁶³。この他、Di Marzoら⁶⁰は2-AGがAEAと同様にFAAHによっても加水分解されることを見出している。ラットにFAAHの阻害剤を投与すると、脳内の2-AGの濃度が上昇することも明らかになっている⁶⁵。一方、Pacherら⁶⁶はFAAHのノックアウトマウスにおいて、脳内の2-AG濃度が正常マウスと何ら変化がないことを報告している。したがって、2-AG代謝へのFAAHの*in vivo*での寄与の解明には、さらなる研究が必要である。

2-AGの代謝反応にはAEAと同様な酸化的代謝経路も明らかになっている。Kozakら^{67,68}は、2-AGのアラキドン酸部分がCOX-2によりPG類に変換されること、および2-AGがプロスタサイクリン合成酵素およびトロンボキサン合成酵素により、グリセリン2位に結合しているアラキドン酸がそれぞれPGI₂およびTXA₂に変換されることを報告している。2-AGはAEAより生体内濃度が10~100倍以上高いことから⁶⁹、COX-2の生理的基質になり得ることも示唆されている。2-AGはAEAと同様にLOXによっても代謝される。Schwartzら⁷⁰は2-AGがダイズの15-LOXにより15-ヒドロペルオキシドへと酸化されることを報告している。この他、Moodyら⁷¹は白血球由来の12-LOXは2-AGを代謝するが、血小板由来の12-LOXは2-AGを代謝しないこと、および各種AG誘導体の中で2-AGが12-LOXの最も良好な基質であることを明らかにし、生理的条件下でも2-AGが12-LOXにより代謝を受ける可能性を示した。2-AGの*in vivo*における代謝反応へのLOXの関与については今後の研究により明確になることが期待される。

この他の2-AGの代謝経路としては、Simpsonら⁷²およびDi Marzoら⁶⁰が培養細胞において2-AGがリン脂質へと変換されることを見出している。このことはイノシトールリン脂質から生合成された2-AGが細胞内でリン脂質に変換され再利用されることを示すものである。

第6節 おわりに

1992年にMechoulamらのグループにより内因性カンナビノイドとしてAEAが見出されて以来、2-AGを含めた複数の化合物が同様な機能を有する生体内物質として見出されている。これら内因性カンナビノイドは生体内の情報伝達物質として各種生理機能の調節に関与することが明らかとなつてきた。内因性カンナビノイド代謝物の生理活性についてはあまり解明されていないが、PGの代謝物のような生理活性物質が存在することが予想される。したがって、内因性カンナビノイドの生合成や代謝の変動は生体内の恒常性に影響を与え、疾病の原因にもなることが考えられる。これら内因性カンナビノイドの生合成や代謝の阻害剤は医薬品への可能性も秘めている。現時点では内因性カンナビノイドの機能や生理的意義については未解明の点が多いが、今後、AEAおよび2-AGの代謝物を含めた生理活性や機能の全貌が明らかになれば、脂質伝達物質としての生理的役割が明確になるものと思われる。

謝 辞

本研究は吉村英敏九州大学名誉教授、成松鎮雄現岡山大学薬学部教授、松永民秀現名古屋市立大学大学院教授の他、教室大学院修了生などの協力のもとに遂行され、現在も続行中のものである。ここに深謝します。

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)」大麻主成分の毒性及び薬理作用, 北陸大学紀要, 24, 1-23 (2000).
- 12) 渡辺和人, 木村敏行, 舟橋達也, 山本郁男, 「大麻文化科学考 (その12)」大麻 (マリファナ) の作用とカンナビノイド受容体, 北陸大学紀要, 25, 15-26 (2001).
- 13) 山本郁男, 大麻の文化と科学, 廣川書店 (2001).
- 14) 渡辺和人, 木村敏行, 舟橋達也, 山折 大, 宇佐見則行, 松永民秀, 山本郁男, 「大麻文化科学考 (その13)」大麻主成分カンナビジオールの毒性発現機構, 北陸大学紀要, 26, 7-15 (2002).
- 15) 渡辺和人, 木村敏行, 舟橋達也, 山折 大, 山本郁男, 「大麻文化科学考 (その14)」大麻主成分THCの活性代謝物, 北陸大学紀要, 27, 1-11 (2003).
- 16) 山本郁男, 井本真澄, 岩井勝正, 「大麻文化科学考 (補遺)」日向の大麻, 九州保健福祉大学紀要, 5, 241-245 (2004).
- 17) 渡辺和人, 木村敏行, 舟橋達也, 山折 大, 山本郁男, 「大麻文化科学考 (その15)」大麻からの創薬—治療薬への応用, 北陸大学紀要, 28, 17-32 (2004).
- 18) 渡辺和人, 木村敏行, 舟橋達也, 山折 大, 山本郁男, 「大麻文化科学考 (その16)」大麻と事件—最近の動向—, 北陸大学紀要, 29, 13-21 (2005).
- 19) 渡辺和人, 木村敏行, 舟橋達也, 山折 大, 山本郁男, 「大麻文化科学考 (その17)」乱用薬物防止教育, 北陸大学紀要, 30, 13-22 (2006).
- 20) 渡辺和人, 木村敏行, 山折 大, 竹田修三, 宇佐見則行, 山本郁男, 「大麻文化科学考 (その18)」ヒトにおける大麻主成分カンナビノイドの代謝, 北陸大学紀要, 31, 1-11 (2007).
- 21) 渡辺和人, 木村敏行, 山折 大, 竹田修三, 宇佐見則行, 山本郁男, 「大麻文化科学考 (その19)」, カンナビノイド生成経路—再考, 北陸大学紀要, 32, 1-11 (2008).
- 22) 渡辺和人, 木村敏行, 山折 大, 山本郁男, 「大麻文化科学考 (その20)」, 大麻に関する諸外国の法規制, 北陸

- 大学紀要, 33, 1-9 (2009).
- 23) 渡辺和人, 木村敏行, 山折 大, 山本郁男, 「大麻文化科学考 (その21)」, 合成カンナビノイドの法規制, 北陸大学紀要, 34, 1-10 (2010).
- 24) 山本郁男, マリアアナは怖い〜乱用薬物〜, 日本薬学会編, 薬事日報社 (2009).
- 25) 山本郁男, 宇佐見則行, 井本真澄, 渡辺和人, 大麻はなぜ怖いのか?, 化学, 64, 18-25 (2009).
- 26) L. A. Matsuda, S. J. Lolait, M. J. Brownstein, A. Young and T. I. Bonner, *Nature*, 346, 561-564 (1990).
- 27) 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).
- 28) 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).
- 29) R. Mechoulam, S. Berr-Sabat, L. Hanus, M. Ligumsky, N. E. Kaminsky, A. R. Shatz, A. Gopher, S. Amlog, B. R. Martin, D. R. Compton, R. G. Pertwee, G. Griffin, M. Mayewitch, J. Barg and Z. Vogel, *Biochem. Pharmacol.*, 50, 83-90 (1995).
- 30) L. Hanus, S. Abu-Lafi, E. Friede, A. Breuer, Z. Vogel, D. E. Shalev, I. Kustanovich and R. Mechoulam, *Proc. Natl. Acad. Sci., USA*, 98, 3662-3665 (2001).
- 31) S. M. Huang, T. Bisogno, M. Trevisani, A. Al-Hayani, L. Petrocclis, F. Fezza, M. Tognetto, T. J. Petrtos, J. F. Krey, C. J. Chu, J. D. Miller, S. N. Davies, P. Geppetti, J. M. Walker and V. Di Marzo, *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*, 99, 8400-8405 (2002).
- 32) A. C. Porter, J. M. Sauer, M. D. Knierman, G. W. Becker, M. J. Berna, J. Bao, G. G. Nomikos, P. Carter, F. Bymaster, A. B. Leese and C. C. Felder, *J. Pharmacol. Exp. Ther.*, 310, 1020-1024 (2002).
- 33) P. C. Schmid, R. J. Krebsbach, S. R. Perry, T. M. Dettmer, J. I. Maasson and H. H. O. Schmid, *FEBS Lett.*, 375, 117-120 (1995).
- 34) H. S. Hansen, B. Moesgaard, H. H. Hansen and G. Petersen, *Chem. Phys. Lipids*, 108, 135-150 (2000).
- 35) H. H. O. Schmid, P. C. Schmid and V. Natarajan, *Prog. Lipid Res.*, 29, 1-43 (1990).
- 36) H. H. O. Schmid, *Chem. Phys. Lipids*, 108, 71-87 (2000).
- 37) D. Leung, A. Saghatelian, G. M. Simon and B. F. Cravatt, *Biochemistry*, 45, 4720-4726 (2006).
- 38) J. Liu, L. Wang, J. Harvey-White, B. X. Huang, H-Y. Kim, S. Luquet, R. D. Pal, iter, G. Krystal, R. Rai, A. Mahadevan, R. K. Razdan and G. Kunos, *Neuropharmacology*, 54, 1-7 (2008).
- 39) J. Liu, S. Batkai, P. Pacher, J. Harvey-White, J. A. Wagner, B. F. Cravatt and G. Kunos, *J. Biol. Chem.*, 278, 45034-45039 (2003).
- 40) D. G. Deutsch and S. A. Chin, *Biochem. Pharmacol.*, 46, 791-796 (1993).
- 41) W. A. Devane and J. Axelrod, *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*, 91, 6698-6701 (1994).
- 42) H. Ueda, T. Kobayashi, M. Kishimoto, T. Tsutsumi and H. Okuyama, *J. Neurochem.*, 61, 1874-1881 (1993).
- 43) T. Sugiura, Y. Kobayashi, S. Oka and K. Waku, *Prostaglandins Leukot. Essent. Fatty Acids*, 66, 173-192 (2002).
- 44) K. Watanabe, T. Matsunaga, S. Nakamura, T. Kimura, I. K. Ho, H. Yoshimura and I. Yamamoto, *Biol. Pharm. Bull.*, 22, 366-370 (1999).
- 45) D. G. Deutsch and S. A. Chin, *Biochem. Pharmacol.*, 46, 791-796 (1993).

- 46) B. F. Cravatt, D. K. Giang, S. P. Mayfield, D. L. Boger, R. A. Lerner and N. B. Gilula, *Nature*, **384**, 83-87 (1996).
- 47) K. Watanabe, S. Ogi, S. Nakamura, Y. Kayano, T. Matsunaga, H. Yoshimura and I. Yamamoto, *Life Sci.*, **62**, 1223-1229 (1998).
- 48) C. J. Fowler, *Curr. Med. Chem. – Central Nervous System Agents*, **4**, 161-174 (2004).
- 49) L. M. Bornheim, K. Y. Kim, B. Chen and M. A. Correia, *Biochem. Pharmacol.*, **50**, 677-686 (1995).
- 50) N. T. Snider, A. M. Kornilov, U. T. Kent and P. F. Hollenberg, *J. Pharmacol. Exp. Ther.*, **321**, 590-597 (2007).
- 51) N. T. Snider, M. J. Sikora, C. Sridar, T. J. Feuerstein, J. M. Rae and P. F. Hollenberg, *J. Pharmacol. Exp. Ther.*, **327**, 538-545 (2008).
- 52) K. Stark, M. Dostalek and P. F. Guengerich, *FEBS J.*, **275**, 3706-3717 (2008).
- 53) B. Costa, D. Parolaro and M. Colleoni, *Eur. J. Pharmacol.*, **449**, 61-69 (2002).
- 54) M. Yu, D. Ives and C. S. Ramesha, *J. Biol. Chem.*, **272**, 21181-21186 (1997).
- 55) 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, *Biochim. Biophys. Acta*, **1254**, 127-134 (1995).
- 56) S. H. Burstein, R. G. Rossetti, B. Yagen and R. B. Zurier, *Prostaglandins Other Lipid Mediat.*, **61**, 29-41 (2000).
- 57) R. J. Konrad, C. D. Major and B. A. Wolf, *Biochemistry*, **33**, 13284-13294 (1994).
- 58) S. K. Goparaju, N. Ueda, K. Taniguchi and S. Yamamoto, *Biochem. Pharmacol.*, **57**, 417-423 (1999).
- 59) M. Karlsson, J. A. Contreras, U. Hellman, H. Tornqvist and C. Holm, *J. Biol. Chem.*, **272**, 27218-27223 (1997).
- 60) T. P. Dinh, D. Carpenter, F. M. Leslie, T. F. Freund, I. Katona, S. L. Sensi, S. Kathuria and D. Piomelli, *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*, **99**, 10819-10824 (2002).
- 61) T. P. Dinh, S. Kathuria and D. Piomelli, *Mol. Pharmacol.*, **66**, 1260-1264 (2004).
- 62) J. K. Makara, M. Mor, D. Fegley, S. I. Szabo, S. Kathuria, G. Astarita, A. Duranti, A. Tontini, G. Tarzia, S. Rivnam T. F. Freund and D. Piomelli, *Nat. Neurosci.*, **8**, 1139-1141 (2005).
- 63) S. M. Saario, J. R. Savinainen, J. T. Laitinen, T. Jarvinen and R. Niemi, *Biochem. Pharmacol.*, **67**, 1381-1387 (2004).
- 64) V. Di Marzo, T. Bisogno, T. Sugiura, D. Melck and L. De Petrocellis, *Biochem. J.*, **331**, 15-19 (1999).
- 65) E. de Lago, S. Petrosino, M. Valenti, E. Morera, S. Ortega-Gutierrez, J. Fernandez-Ruiz and V. Di Marzo, *Biochem. Pharmacol.*, **70**, 446-452 (2005).
- 66) P. Pacher, S. Batkai, D. Osei-Hyiaman, L. Offertaler, J. Liu, J. Harvey-White, A. Brassai, Z. Jarai, B. F. Cravatt and G. Kunos, *Am. J. Physiol. Heart Circ. Physiol.*, **289**, H533-H541 (2005).
- 67) K. R. Kozak, S. W. Rowlinson and L. J. Marnett, *J. Biol. Chem.*, **275**, 33744-33749 (2000).
- 68) K. R. Kozak, J. J. Prusakiewicz, S. W. Rowlinson, C. Schneider and L. J. Marnett, *J. Biol. Chem.*, **276**, 30072-30077 (2001).
- 69) T. Sugiura, S. Kishimoto, S. Oka and M. Gotoh, *Prog. Lipid Res.*, **45**, 405-446 (2006).
- 70) K. Schwartz, S. Borngraber, M. Anton and H. Kuhn, *Biochemistry*, **37**, 15327-15335 (1998).
- 71) J. S. Moody, K. R. Kozak, C. Ji and L. J. Marnett, *Biochemistry*, **40**, 861-866 (2001).
- 72) C. M. Simpson, H. Itabe, C. N. Reynolds, W. C. King and J. A. Glomset, *J. Biol. Chem.*, **266**, 15902-15909 (2001).

