

[最近のトピックス]

大麻乱用者は甘い物が好き

東城 庸介

Yosuke TOJYO

北海道医療大学歯学部口腔生物学系薬理学分野

Department of Pharmacology, School of Dentistry, Health Sciences University of Hokkaido

大麻（マリファナ）にはカンナビノイドと総称される60種以上の化合物が含まれるが、その中の Δ^9 -テトラヒドロカンナビノール（THC）が幻覚を起こす活性物質の本体である。生体内にはTHCが特異的に結合するカンナビノイド受容体が存在することが以前から知られており、マリファナの幻覚発現もこの受容体を介して発現する。カンナビノイド受容体はGタンパク質共役型受容体に属し、主に脳に分布するCB1受容体と末梢組織に分布するCB2受容体の2つのサブタイプが同定されている。特異的な受容体の存在は内因性リガンドの存在を示唆しており、事実、1990年代にanandamideや2-arachidonoyl glycerol（2-AG）がカンナビノイド受容体の内因性リガンドとして脳から発見された。カンナビノイド受容体やその内因性リガンドの生理的役割については様々な研究が行われているが、十分には明らかになっていない。

ところで、最近、九州大院・歯・口腔機能解析学（旧口腔生理学）の二ノ宮裕三教授の研究室から内因性カンナビノイドについての興味深い論文がPNASに発表された（1）。この研究によると、マウスの腹腔内にanandamideや1-AGを投与して甘味物質に対する味覚神経応答を電気的に測定したところ、神経応答の大きさが有意に増大したという。塩味、酸味、苦味、うま味による味覚神経応答は変化せず、応答変化は甘味に特異的であった。一方、CB1受容体のノックアウトマウスにanandamideや1-AGを投与しても、甘味刺激に対する神経応答の増強は認められなかった。この結果は、内因性カンナビノイドによる味覚神経応答の増強がCB1受容体を介して起きることを示唆している。

彼らはin vivo実験でもCB1受容体を介する甘味応答の増強を確かめている。野生型のマウスに内因性カンナビノイドを前もって投与しておくとしょ糖液をなめる反応（licks）が対照マウスより多くなるという。CB1受容体のノックアウトマウスではカンナビノイドを投与してもなめ反応の増強効果は現れない。さらに驚いたことに、内因性カンナビノイドは中枢ではなく味細胞に直接作用して甘味の増強を起こしているという。彼らは、味蕾を取り出し、甘味受容器（TIR3）発現細胞の味応答をパッチクランプ法で記録した。内因性カンナビノイド

を作用させておくとサッカリン刺激に対する細胞応答が増加したが、CB1受容体ノックアウトマウスから単離した味細胞ではその様な増強は見られなかった。しかも、細胞応答の増強はCB1受容体のアンタゴニストによって抑制されたという。さらに、彼らは、味細胞にCB1受容体が存在していることをRT-PCRと免疫組織化学で確かめている。

この論文は、内因性カンナビノイドが食物摂取や味覚調節に関与している可能性を示唆しているが、この物質がどこで産生され、どの様にして味細胞に到達するのかについては明確にしていない。内因性カンナビノイドを産生・遊離する細胞が口腔内や味蕾近傍にあるのだろうか。それとも神経や血液を介して運ばれて来るのだろうか。これに関しては次の課題であろう。

マリファナが食欲を増進することは古くから知られている。この食欲増進は、THCが視床下部や大脳辺縁系のCB1受容体に作用して引き起こされると考えられている。今回紹介した二ノ宮教授らの研究はカンナビノイドが末梢組織にある味細胞に直接作用して甘味感覚を増強させるという点で新規性が高い。マリファナの乱用者は皆甘党になるのかしらと思ってしまうが、これについては確かめようもない。

昨今の大麻乱用の蔓延とその低年齢化は由々しき事態である。大麻に含まれるTHCは様々な薬理作用を有しており、「大麻無害論者」が主張するよりはるかに危険性が大きい（2）。精神的依存ばかりでなく身体的依存も起こすという。近年、欧米では高純度の大麻樹脂や大麻油が出回っていて、そのTHC含量は多いのになると20～60%だという。こんなスーパー大麻が蔓延したら取り返しが付かない。大麻などの薬物乱用は小さい芽のうちに摘み取るのが肝要である。

文献

1. Yoshida R, Ohkuri T, Jyotaki M, et al. Ebdocannabinoids selectively enhance sweet taste. Proc. Natl. Acad. Sci. USA 107: 935-939, 2010.
2. 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: 31-37, 2009.