

## (質問)最近話題となっているカプサイシン受容体と 血行動態の関係についてご教示下さい

(神奈川県 : S. H.)

(回答)金丸 新\*, 局 博 一\*

### はじめに

カプサイシン受容体は侵害刺激の受容に関与し、1997年に受容体遺伝子が単離されVR1 (Vanilloid receptor subtype 1)と名付けられた<sup>1)</sup>。VR1は感覚神経の中でもカプサイシン感受性神経として分類される無髄のC線維に強く発現していることが知られ、カプサイシン・熱(43℃以上)・酸(pH 6.0以下)という複数の侵害刺激を受容することも明らかにされている<sup>2)</sup>。また、VR1欠損マウスを用いた解析においても、VR1がこうした侵害刺激の受容に関わっていることが明らかにされている<sup>3)</sup>。カプサイシン感受性神経が痛覚の受容以外にも生体における様々な反応に関与していることを示唆する報告は多数なされているが、本稿においては特にVR1と血行動態の関係について解説する。

### カプサイシン受容体を介した循環反射

生体において皮膚や内臓に分布する感覚神経のVR1を刺激した場合、すなわち外部からの「痛み刺激」を与えることにより、反射性に交感神経活動が亢進し、血圧の上昇や心拍数の増加などが誘発される。このような交感神経活動の亢進により局所における血流は減少し、傷害時には出血量の減少という利点がある一方で、組織においては虚血によるアシドーシスが惹起される。そのため、酸に対して刺激受容性を持つVR1の閾値が低下し、痛みが増強されるという悪循環が形成される。慢性的疼痛に対する交感神経ブロックによる治療は、

局所における血流を改善し、VR1を介した痛みを減少させる効果があると考えられている。

### 血管に分布する感覚神経における カプサイシン受容体

VR1を発現する感覚神経(C線維)が刺激を受けると、その刺激は脊髄・脳へと上行するのみならず、軸索側枝を介して逆行性に神経末端に伝わり、CGRPやサブスタンスPなどの神経ペプチドを放出する(軸索反射)。特にCGRPは強力な血管弛緩作用を有していることから、局所における血管拡張を引き起こし血流を増加させる。

カプサイシンに応答性を持つ感覚神経は皮膚や内臓のみならず心臓や多くの動脈血管外膜にも分布していることが知られている<sup>4,5)</sup>。皮膚や内臓における感覚神経のVR1が侵害刺激の受容に関わっていることや、常に酸に曝される上部消化管においてカプサイシン感受性感覚神経がCGRPを遊離して粘膜血流の増加や粘膜保護に関与していることは明らかであったが、血管に分布する感覚神経のVR1を刺激する内因性物質は長らく不明であった。このようなVR1の生理学的な役割については明瞭ではなかった。

近年、内因性のcannabinoid(CB)でありアラキドン酸代謝物であるanandamideがVR1のリガンドであるとの報告がなされた<sup>6)</sup>。血管に分布する感覚神経のVR1はanandamideにより刺激を受けることにより感覚神経終末からCGRPを放出を促し、局所における血流調節(血管拡張)に関わっているということが明らかとなり、VR1が循環調節に大きく寄与していることが示唆された。それ以前に

\*東京大学大学院農学生命科学研究科  
獣医学専攻比較病態生理学教室

においては、anandamide は VR1 と共通の感覚神経に発現する CB1 受容体を介して循環系に分布する交感神経の伝達物質抑制作用を持ち、血管弛緩作用を示すという説などが考えられていたが<sup>7)</sup>、CB1 ノックアウトマウスを用いた実験においても anandamide が血管に分布する感覚神経の VR1 を刺激して血管拡張作用を持つことが示されている<sup>8)</sup>。また、このような VR1 を介した循環調節は腸間膜血管床などの細い血管に対する作用が大きいことや、感覚神経からの神経ペプチドの放出により調節されていることから、血行動態への全身的な影響よりもむしろ局所的な影響が大きいと推察されている。さらに、SHR を用いた研究によれば、高血圧時には VR1 を介した降圧作用が亢進している可能性が示されるなど<sup>9)</sup>、循環病態時における VR1 を介した循環調節機構についても注目されている。

#### 心臓に分布する感覚神経における カプサイシン受容体

心臓には迷走神経性の感覚神経 (cardiac vagal afferents) と交感神経性 (cardiac sympathetic afferents) の感覚神経が分布しており、迷走神経性または交感神経性のどちらの心臓感覚神経が刺激されるかにより循環反射は異なる。迷走神経性の感覚神経が刺激を受けた際は血圧の低下、徐脈といった血管抑制性の反射が誘発され、交感神経性の感覚神経が刺激を受けた際には血圧の上昇や頻脈といった反射が誘発される。

最近になって心外膜側に分布する求心性線維である交感神経性の感覚神経に VR1 が発現していることが明らかにされた<sup>5)</sup>。心臓に分布する VR1 は虚血性心疾患といった病態の際には hypercapnia による組織の酸性化や乳酸あるいは活性酸素等により刺激を受け「胸部の痛み」を伝達すると考えられている。また、虚血の際に放出される炎症性メディエーターであるブラジキニンも VR1 を発現する感覚神経を刺激する。このように心筋虚血の際には交感神経性の感覚神経が刺激される結果として、反射性の交感神経活動の上昇とそれに伴う血圧の上昇が認められるなど、心臓感覚神経の VR1 が循環調節に大きく関わるとされる。さらに、anandamide が心筋虚血に対する保護作用を持つこ

とや<sup>10)</sup>、高体温状態が虚血-再還流による心筋傷害に対して保護作用を持つことから、VR1 が神経ペプチドの放出を介して心筋虚血への耐性の増強にも深く関与すると予想されている<sup>11)</sup>。

#### 中枢におけるカプサイシン受容体

末梢の感覚神経のみならず中枢神経系においても全域にわたり VR1 が発現していることが明らかにされている<sup>12)</sup>。なかでも自律神経の中枢である視床下部、あるいは圧受容器の入力部位である NTS から投射を強く受ける青斑核領域において、VR1 がシナプスの興奮の伝達に関与しているという報告がなされていることから<sup>13)</sup>、中枢による循環調節にも VR1 が関与している可能性が考えられるものの不明な点は多い。

また、海馬においても VR1 の刺激がシナプスにおける興奮の伝達に関与している報告がなされており<sup>14)</sup>、情動や記憶・学習といった機能にも VR1 が関与している可能性が示唆されている。

#### おわりに

VR1 の内因性のリガンドについては anandamide より強力な作用を持つ物質の存在も示されている。こうした背景により VR1 がこれまで知られているような末梢における痛覚受容や循環調節以外の機能も広く担っていることが予想され、VR1 を標的とした新しい治療薬の開発も進んでいる。しかしながら VR1 の果たす生理学的役割については未だ不明な点は多く、VR1 あるいはその受容体ファミリーの機能についての今後の展開が期待される。

#### 文 献

- 1) Caterina MJ, Schumacher MA, Tominaga M, et al. The capsaicin receptor: a heat-activated ion channel in the pain pathway. *Nature* 1997; 389: 816-24.
- 2) Tominaga M, Caterina MJ, Malmberg AB, et al. The cloned capsaicin receptor integrates multiple pain-producing stimuli. *Neuron* 1998; 21: 531-43.
- 3) Caterina MJ, Leffler A, Malmberg AB, et al. Impaired nociception and pain sensation in mice lacking the capsaicin receptor. *Science* 2000; 288: 306-13.
- 4) Wharton J, Gulbenkian S, Mulderry PK, et al. Capsaicin induces a depletion of calcitonin gene-related peptide (CGRP)-immunoreactive nerves in the cardiovascular system of the guinea pig and rat. *J Auton Nerv Syst* 1986; 16: 289-309.

- 5) Zahner MR, Li DP, Chen SR, et al. Cardiac vanilloid receptor 1-expressing afferent nerves and their role in the cardiogenic sympathetic reflex in rats. *J Physiol* 2003; 551: 515-23.
- 6) Zygmunt PM, Petersson J, Andersson DA, et al. Vanilloid receptors on sensory nerves mediate the vasodilator action of anandamide. *Nature* 1999; 400: 452-7.
- 7) Varga K, Lake KD, Huangfu D, et al. Mechanism of the hypotensive action of anandamide in anesthetized rats. *Hypertension* 1996; 28: 682-6.
- 8) Jarai Z, Wagner JA, Varga K, et al. Cannabinoid-induced mesenteric vasodilation through an endothelial site distinct from CB1 or CB2 receptors. *Proc Natl Acad Sci USA* 1999; 96: 14136-41.
- 9) Li J, Kaminski NE, Wang DH. Anandamide-induced depressor effect in spontaneously hypertensive rats: role of the vanilloid receptor. *Hypertension* 2003; 41: 757-62.
- 10) Lepicier P, Bouchard JF, Lagneux C, et al. Endocannabinoids protect the rat isolated heart against ischaemia. *Br J Pharmacol* 2003; 139: 805-15.
- 11) Hu CP, Li NS, Peng J, et al. Involvement of vanilloid receptors in heat stress-induced delayed protection against myocardial ischemia-reperfusion injury. *Neuropeptides* 2003; 37: 233-8.
- 12) Mezey E, Toth ZE, Cortright DN, et al. Distribution of mRNA for vanilloid receptor subtype 1 (VR1), and VR1-like immunoreactivity, in the central nervous system of the rat and human. *Proc Natl Acad Sci USA* 2000; 97: 3655-60.
- 13) Marinelli S, Vaughan CW, Christie MJ, et al. Capsaicin activation of glutamatergic synaptic transmission in the rat locus coeruleus in vitro. *J Physiol* 2002; 543: 531-40.
- 14) Al-Hayani A, Wease KN, Ross RA, et al. The endogenous cannabinoid anandamide activates vanilloid receptors in the rat hippocampal slice. *Neuropharmacology* 2001; 41: 1000-5.