

30C-16

釣藤鈎アルカロイドHirsutine のオピオイド受容体拮抗作用

千葉大学薬学部薬効・安全性学講座¹⁾, 薬物治療学講座²⁾, 薬用資源研究教育センター³⁾, アルバータ大学医学部⁴⁾

○堀江俊治¹⁾, 森山智之¹⁾, 土屋静子¹⁾, 矢野眞吾²⁾, 高山廣光³⁾, 相見則郎³⁾, 坂井進一郎³⁾, Jie Shan⁴⁾, Peter K. T. Pang⁴⁾, 渡辺和夫¹⁾

【目的】我々はこれまでにタイ国伝承民間薬 *Mitragyna speciosa* のオピオイド作用について検討を行い, その主成分であるmitragynineとその酸化誘導体にオピオイド受容体刺激作用を見いだした。このオピオイド作用に関して構造活性相関的検討を行ったところ, 9位メトキシ基が作用発現に必須であることが判明し, その置換基を有していないcorynantheidineにオピオイド受容体拮抗作用を見出した。Mitragynine構造類似化合物についても拮抗作用の有無を検討したところ, 今回, 釣藤鈎に含まれ循環器系に作用するアルカロイドとして位置付けてきたhirsutineにオピオイド受容体拮抗作用を見いだしたので報告する。

【方法】Hartley系雄性モルモット, ddY系雄性マウスより, それぞれ回腸および輸精管標本を作成し, 電気刺激収縮によって惹起される標本の張力を測定した。Hartley系雄性モルモットの大脳皮質膜標本を用い, オピオイド受容体タイプ選択性ラジオリガンド結合に対する検体の置換実験を行った。

【結果】(1)モルモット回腸の電気刺激収縮反応に対してモルヒネはオピオイド受容体を介する抑制作用を示した。この抑制に対して, hirsutineおよびcorynantheidineは濃度依存的に収縮を回復させた。モルヒネの濃度作用曲線に対するこれらアルカロイドの作用を検討したところ, 競合的拮抗を示した。(2)マウス輸精管の電気刺激収縮反応に対して δ 受容体作動薬DPDPEは抑制作用を示した。この抑制に対してもhirsutineは競合的拮抗作用を示したが, corynantheidineは何ら作用を示さなかった。(3)受容体結合実験により, hirsutineとcorynantheidineのオピオイド受容体タイプにおける親和性を検討したところ, corynantheidineは μ 受容体に, hirsutineは μ および κ 受容体に比較的高い親和性を示した。

【結論】釣藤鈎アルカロイドhirsutineの血圧降下作用とカルシウム拮抗作用との関連を既に報告したが, 今回の検討によりさらにオピオイド受容体拮抗作用を有することが明らかとなった。また, タイ民間薬と漢薬に含まれるインドールアルカロイドの中からオピオイド受容体の作動薬としてmitragynine, 拮抗薬としてhirsutineとcorynantheidineを発見することができた。