

鎮痛活性ペプチドキョートルフィンの脳からの単離と その鎮痛作用機序に関する研究

塩見 浩人^a, 植田 弘師^{*b}

福山大学薬学部薬理,^a 〒729-02 福山市東村町字三蔵985
京都大学薬学部薬理,^b 〒606 京都市左京区吉田下阿達町

YAKUGAKU ZASSHI 105 (6) 531-541 (1985)

(REVIEW)

Isolation and Analgesic Mechanism of Opioid Analgesic Neuropeptide, Kyotorphin (Tyr-Arg)

Hirohito SHIOMI^a and Hiroshi UEDA^{*b}

Department of Pharmacology Faculty of Pharmaceutical Sciences, Fukuyama University,^a Higashimuramachi, Fukuyama, 729-02, Japan and Faculty of Pharmaceutical Sciences, Kyoto University,^b Sakyo-ku, Kyoto, 606, Japan

ABSTRACT Kyotorphin (Tyr-Arg) is a neuropeptide originally isolated from bovine brains. We have demonstrated that kyotorphin-induced opioid analgesia may be caused *via* a release of enkephalin from the brain. Kyotorphin was found unevenly in the rat brain and concentrated in the synaptosomal fraction. Furthermore we demonstrated that kyotorphin is synthesized in the synaptosomal fraction, suggesting that kyotorphin might play a neurotransmitter/neuromodulator role in the brain.

Keywords—kyotorphin; opioid; analgesia; enkephalin release; pharmacology; neurochemistry

抄録 1970年代初頭に、オピエート受容体が哺乳動物の脳内に存在することが立証されたことにはじまり、内因性のモルヒネ様物質の検索が各国の多くの研究グループによって試みられた。最初にモルヒネ様物質の分離・同定に成功したのは、1975年の Hughes と Kosterlitz らのグループによるメチオニン-エンケファリン及び、ロイシン-エンケファリンの発見であった。その後、現在に至るまで10年の歳月が経とうとしているが、すでに発見されたほとんどの

オピオイドペプチドは、この両エンケファリンのいずれかをその部分構造に含んでいることが知られている。我々は、この両エンケファリンの発見の年に、新たなモルヒネ様物質の検索に着手した訳である。一般に、生理活性物質の検索にとって最も重要な事は、そのバイオアッセイ法の確立にあると言われている。内因性オピオイド物質のバイオアッセイ法としては、モルモット回腸縦走筋あるいは、マウス輸精管標本における収縮抑制作用の測定及び脳膜分画標本でのトリチウム標識オピエートリガンド結合の阻害作用の測定などが、広く用いられていたが、いずれもモルヒネの主作用である鎮痛作用とかけ離れた方法であった。我々は、この問題を解消するため、簡便な鎮痛効果測定法を確立し、バイオアッセイ法とし、内因性オピオイドの検索を試みた。その結果、1979年に新たなオピオイド性鎮痛ペプチド、キョートルフィンを発見した。本稿では、キョートルフィンの発見に至る経緯、その鎮痛作用機序及び生理的意義などについて、最近の外国の研究者による知見をもまじえて述べた。