

アセトアミノフェンの抗けいれん作用

末丸 克矢*, 吉川 弥里, 阿蘇 寛明, 渡辺 雅彦
就実大学薬学部公衆衛生学

Anticonvulsant effects of acetaminophen

Katsuya Suemaru*, Misato Yoshikawa, Hiroaki Aso, Masahiko Watanabe

Department of Biochemistry, School of Pharmacy, Shujitsu University

(Received 18 October 2018; accepted 22 November 2018)

Abstract: Acetaminophen is one of the most commonly used analgesic and antipyretic drugs. We recently found that acetaminophen has anticonvulsant effects in several animal models of seizure. In the animal models of chronic epilepsy induced by corneal electroshock and pentylenetetrazol kindling, acetaminophen showed dose-dependent anticonvulsant effects, whereas it showed no significant anticonvulsant effects in the acute-seizure models induced by maximum electroshock, pentylenetetrazol and pilocarpine. Recent studies have revealed that acetaminophen is metabolized to AM404 in the brain and that the active metabolite of acetaminophen inhibits the uptake of endocannabinoid anandamide into neurons and activates cannabinoid CB1 and TRPV1 receptors. We investigate the precise mechanisms of the anticonvulsant effect of acetaminophen using the fully kindled mouse models of pentylenetetrazol. The anticonvulsant activity of acetaminophen was antagonized by capsazepine and AMG9810, two TRPV1 antagonists. However, CB1 receptor antagonist AM251 had no effect. These findings suggest that TRPV1 mediates the anticonvulsant action of acetaminophen. Next, the proconvulsive effects of NSAIDs were examined in the low-current electroconvulsive shock-induced seizure model. The nonselective COX-1 and COX-2 inhibitors (indomethacin, diclofenac, and loxoprofen) induced dose-dependent proconvulsant activity, whereas celecoxib, a COX-2 selective inhibitor, had no proconvulsant activity. The results of this study showed that acetaminophen has an anticonvulsant effect, and its profile is wholly different from that of NSAIDs. These findings may provide an additional benefit of acetaminophen for pain management in patients with low seizure thresholds.

Keywords: acetaminophen; anticonvulsant effect; AM404; TRPV1 receptors; cannabinoid receptors

1. はじめに

世界保健機構 (WHO) は、てんかんを「種々の成因によってもたらされる慢性の脳疾患であり、大脳ニューロンの突然で過剰な同期性の興奮に由来する反復性の発作 (てんかん発作) を主徴とし、変異に富んだ多彩な発作症状を呈し、様々な予後をとる疾患である」と定義している。治療は抗てんかん薬による薬物治療が主となり、興奮性神経系と抑制性神経系のバランスを維持し、患者が最も機能できる状態を保つことが重要とされている。現在、臨床で汎用されている抗てんかん薬の作用機序は、①神経細胞表面の Na^+ , K^+ および Ca^{2+} イオンチャネルの不活性化, ②興奮性神経伝達物質であるグルタミン酸受容体の不活性化, ③抑制性神経伝達物質である GABA による興奮抑制の増強および④シナプス小胞蛋白 (SV2A) への結合を介した興奮性神経伝達物質の抑制に大別される。しかし、これらの薬剤を多剤併用しても薬剤抵抗性てんかん患者が約 30% 存在すること¹⁾、また小児期発症の治療抵抗性てんかんがてんかん関連死の重大なリスクであることが報告された²⁾。したがって、新しい作用機序を有する抗てんかん薬の開発が必要とされている。

カンナビノイド (生体内で作られるカンナビノイド受容体リガンドの総称) とその受容体 (CB1, CB2) が 1990 年代に発見されて以来、多くの創薬研究が進展している。近年、大麻由来成分で精神作用が少ないカンナビノイドであるカンナビジオールが、薬剤抵抗性てんかんであるドラベ症候群³⁾や重症の早期発症てんかんであるレノックス・ガストー症候群に効果を示すことが報告された⁴⁾。脳内のエンドカンナビノイドは、シナプス後部の神経細胞で作られ、シナプス前終末に局在する CB1 受容体を活性化することにより逆行性に神経伝達を制御すると考えられている。しかし、カンナビジオールは CB1 受容体への親和性は低く、抗けいれん作用の作用機序の詳細は明らかになっていない⁵⁾。カンナビジオールがアナンダミド代謝酵素の FAAH (脂肪酸アミド加水分解

酵素) を阻害することから⁵⁾、脳内のアナンダミドが抗けいれん作用に関与していると推察される。したがって、アナンダミドの作用を増強する薬剤が新規抗てんかん薬の候補の1つと考えられている。

我々は、アナンダミド関連薬の抗けいれん作用を評価する目的で、マウス角膜電撃キンドリングモデルを用いて検討した結果、CB1 受容体選択的作動薬の ACEA (Arachidonyl-2'-chloroethylamide), CB1・CB2 受容体非選択的作動薬の WIN55212-2, FAAH 阻害薬の URB597 (Cyclohexylcarbamic acid-3'carbamoyl-biphenyl-3-yl Ester) およびアナンダミドの取り込み阻害薬の AM404 (N-(4-Hydroxyphenyl)-arachidonylamide) が抗けいれん作用を有することを確認した⁶⁾。

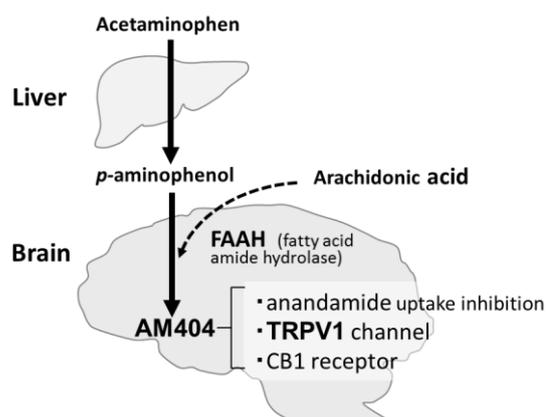


図1 Acetaminophenの薬理作用の発現機序
Acetaminophenは肝臓でp-aminophenolとなり、中枢に移行後arachidonic acidと結合し、AM404へと代謝され、薬理作用を発現する。

アセトアミノフェンは、解熱・鎮痛薬として広く使用されている薬剤であるが、COX-1 は阻害せず COX-2 阻害作用もきわめて低いことから、非ステロイド性抗炎症薬 (NSAIDs) とは異なった作用機序を有すると考えられている。近年、アセトアミノフェンは肝臓で脱アセチル化を受け、p-aminophenol に変換されて脳・脊髄に移行した後、アラキドン酸と結合し AM404 となることが明らかになった (図 1)。AM404 は CB1 受容体や transient receptor potential vanilloid-1 (TRPV1) チャネルのリガンドであるとともに、アナンダミドの細胞内取り込みを阻害して鎮痛作用を発現する

表1 けいれんモデルに対する acetaminophen および valproate の効果

Antiepileptic drugs	maximal electroshock seizure	Single PTZ	PTZ-kindling	Corneal electroshock-kindling
	ED50 mg/kg, i.p. (95% confidence interval)			
Acetaminophen	> 600	> 600	299 (250- 341)	251 (105 - 330)
Valproate	186 (133 - 235)	213 (171 - 312)	147 (54 - 233)	137 (43 - 257)

と考えられている⁷⁾。脳内のアナンダミドが抗けいれん作用に関与していることを考え合わせると、これらの作用機序はアセトアミノフェンが抗けいれん作用を有している可能性を示している。我々はこの仮説に基づき動物モデルを用いて検討を行った結果、アセトアミノフェンが抗けいれん作用を有することを明らかにしてきた^{8,9)}。本総説では、てんかん動物モデルを概説し、さらにアセトアミノフェンの抗けいれん作用の特性について述べる。

2. てんかん動物モデル

ヒトの疾患動物モデルにおいては、①表面妥当性 (face validity), ②構成妥当性 (construct validity), ③予測妥当性 (predictive validity) を満たすことが理想的である。表面妥当性はその疾患の症状と似た症状をそのモデル動物が示すこと、構成妥当性はモデル動物作製における疾患を引き起こす原因との類似性、ならびに予測妥当性は疾患において効果的な治療法がそのモデル動物においても予想通りに効果を示すことである¹⁰⁾。実験動物を用いた基礎的研究により、これまでにてんかん症状を有する様々なモデル動物が電気生理学的、薬理的及び遺伝学的な手法を用いて開発されてきた。薬理的刺激薬にはピロカルピン、カイニン酸およびペンチレンテトラゾール (PTZ) が汎用されている。中でも、キンドリングモデルは、けいれんを起こす閾値以下の電気刺激や薬理的刺激薬を繰り返し負荷することで次

第にけいれん性発作が増強されるモデルである。このキンドリングモデルは、ヒト側頭葉てんかん患者でみられる神経の異常な可塑性を模倣する局在関連性てんかんの実験てんかんモデルとして、新規抗てんかん薬のスクリーニングに活用されている¹¹⁾。

フェニトインやカルバマゼピンなど第一世代ならびにトピラマートやラモトリギンなどの第二世代抗てんかん薬の作用点は、Na⁺やCa²⁺などのイオンチャネルおよびグルタミン酸や GABA 受容体である。これらの抗てんかん薬は、単回けいれん誘発モデルである最大電撃けいれんおよび単回 PTZ けいれんのいずれかのスクリーニング法によって抗けいれん作用が確認されている^{10,11)}。しかし、新たな作用機序を有する新規抗てんかん薬に対しては古典的スクリーニング法が有効でない場合が報告されている。レベチラセタムは従来の作用機序とは異なり、神経終末に存在する SV2A に作用点をもつ。レベチラセタムは最大電撃けいれんおよび単回 PTZ けいれんに対して全く抑制効果を示さないが、キンドリングモデルに対して抗けいれん作用を示す¹²⁾。したがって、最大電撃けいれんや単回 PTZ けいれんモデルでは抗けいれん作用を見出すことができない可能性があるため、新規作用機序を有する候補薬のスクリーニングにキンドリングモデルを組み込むことの必要性が提唱されている¹¹⁾。

一方、薬剤の副作用や病態によるけいれん閾値の低下を検討する方法としては、けいれん誘発剤

表2 acetaminophen の抗けいれん作用に対する影響

前処置薬	薬理作用	拮抗作用
capsazepine	TRPV1 antagonist	拮抗
AMG9810	TRPV1 antagonist	拮抗
HC030031	TRPA1 antagonist	—
AM251	CB1 antagonist	—

実験には, PTZ kindlingモデルを用いた. —:作用なし

を尾静脈から静注してけいれん発現閾値を調べる方法や低電流刺激に対する発作増悪を確認する低電流単回刺激モデルなどが応用されている⁸⁾.

3. アセトアミノフェンの抗けいれん作用

バルプロ酸は部分発作や全般発作にも有効であり, 幅広い抗てんかんスペクトラムを有する抗てんかん薬である. 我々の検討においても, バルプロ酸は, 最大電撃けいれん, 単回 PTZ 誘発けいれん, 角膜電撃キンドリング, PTZ キンドリングおよびピロカルピンけいれんに対して用量依存的な抗けいれん作用を示した⁸⁾. 一方, アセトアミノフェンは, 最大電撃けいれん, 単回 PTZ 誘発けいれんおよびピロカルピンけいれんに対して, 有意な抗けいれん作用を示さなかったが, 角膜電撃キンドリングおよび PTZ キンドリングに対して用量依存的な抗けいれん作用を示した(表1)⁸⁾. すなわち, けいれん動物モデルにおけるアセトアミノフェンの抗けいれん作用スペクトラムは, 第一世代ならびに第二世代抗てんかん薬と異なることが示唆された. また, PTZ キンドリングモデルにおいて, アセトアミノフェンの連日投与は, キンドリングの形成を遅延させることも確認されている⁹⁾.

4. アセトアミノフェンの抗けいれん作用メカニズム

TRPV1 は, カプサイシンの受容体としてクローニングされた温度感受性 TRP チャンネルの一つで, 末梢神経系から中枢神経系まで広く分布し多

種多様な役割を担っていると考えられている. 近年, いくつかのアセトアミノフェン代謝物が薬理活性を示すことが明らかになった. N-acetyl-p-benzoquinoneimine (NAPQI) は, 脊髄, 肝臓および腎臓に形成されるアセトアミノフェンの活性代謝産物で, transient receptor potential ankyrin 1 (TRPA1)を活性化し, アセトアミノフェンの抗侵害受容作用および解熱作用に関与することが報告された^{13,14)}. 一方, アセトアミノフェンは FAAH によって脳および脊髄において AM404 に代謝される¹⁵⁾. AM404 は CB1 受容体や TRPV1 チャンネルのリガンドであるが, エンドカンナビノイドであるアナンダミドの細胞内取り込み阻害作用を有する. また, アナンダミドもそれ自身が CB1 受容体や TRPV1 チャンネルを活性化する^{16,17)}. したがって, アセトアミノフェンは, 中枢神経系における CB1 受容体または TRP チャンネル系の活性化を介してその薬理学的作用を発現していると考えられている⁷⁾.

アセトアミノフェンの抗けいれん作用の機序を明らかにする目的で, PTZ キンドリングモデルを用いて検討を行った結果, TRPV1 チャンネル阻害薬のカプサゼピンおよび AMG9810 の前処置により, アセトアミノフェンの抗けいれん作用が拮抗された. しかし, TRPA1 チャンネル阻害薬の HC030031 および CB1 受容体阻害薬の AM251 は拮抗作用を示さなかった(表2). これらの知見は, アセトアミノフェンの抗けいれん作用に TRPV1 チャンネルが関与していることを示している⁹⁾. なお, バルプロ酸は抑制性シナプスにおい

表3 電撃けいれんに対する NSAIDs の影響

鎮痛薬	投与量	けいれん
loxoprofen	(3-10mg/kg, i.p.)	↑
diclofenac	(10-20mg/kg, i.p.)	↑
indomethacin	(10-20mg/kg, i.p.)	↑
celecoxib	(10-30 mg/kg, i.p.)	→

実験には、低電流単回刺激モデルを用いた。↑:増悪, →:作用なし

て GABA 作用を増強することにより抗けいれん作用を発揮すると考えられているが、表 2 に示すいずれの薬剤を前処置しても、バルプロ酸の抗けいれん作用は影響を受けることはなかった⁹⁾。

5. NSAIDs との比較

NSAIDs やアセトアミノフェンは WHO 方式の癌性疼痛治療 3 段階ラダーにおいて、第 1 段階に位置付けられている。NSAIDs は COX 阻害作用を介して、解熱、鎮痛、抗炎症作用を示すが、副作用として消化管障害、腎障害、血小板凝集抑制などを有する。アセトアミノフェンは COX 阻害作用が極めて弱く、NSAIDs にみられるような副作用の発生頻度は低い。がん疼痛の薬物療法に関するガイドライン (2014 年版) では、腎機能障害、消化性潰瘍、出血傾向がある場合には、NSAIDs ではなくアセトアミノフェンを使用すること、すなわち副作用による鎮痛薬の選別を推奨している。一方、けいれんの副作用等に関しては、モルヒネはけいれん状態で禁忌、NSAIDs とニューキノロン系抗菌薬との併用はけいれんを起こすおそれがあるため併用注意となっている。

低電流単回刺激モデルを用いて NSAIDs がけいれんを増悪するか否かを検討した結果、COX-1 および COX-2 非選択的阻害剤 (インドメタシン、ジクロフェナク、ロキソプロフェン) がけいれん増悪作用を示した⁸⁾。しかし、COX-2 選択的阻害剤のセレコキシブでは影響はみられなかった⁸⁾。COX-1 は血小板、消化管、腎臓などに常時発現しているが、COX-2 は炎症組織において発現が誘導される。脳内では COX-2 は常時発現しているが、その生理的機能にはいまだ不明な部分

が多い¹⁸⁾。我々は、低電流単回刺激モデルを用いてけいれん増悪のみを評価したが、セレコキシブは単回 PTZ けいれんモデルにおいて抗けいれん作用を示すことが報告されている^{19,20)}。したがって、アセトアミノフェンが抗けいれん効果を有すること、ならびに COX-1 阻害に関連する副作用を示さないことを考え合わせると、けいれんを含む副作用プロフィールはアセトアミノフェンと NSAIDs とでは大きく異なると考えられる。

6. まとめと今後の課題

以上、本総説では、アセトアミノフェンがキンドリングモデルにおいて抗けいれん作用を示すこと、ならびにその作用発現に TRPV1 チャンネルが関与することを述べた。

アセトアミノフェンは常用量では副作用が少なく比較的 안전한薬剤として知られているが、大量に摂取すると重篤な肝障害を引き起こす。動物実験において用いたアセトアミノフェンの投与量は、鎮痛効果が認められた投与量とほぼ同様であるが、ヒトにおける有用性と安全性は今後の検討課題である。

利益相反：開示すべき利益相反はない。

引用文献

- 1) Kwan P, Brodie MJ.: Early Identification of Refractory Epilepsy. *N Engl J Med*, 342:314-319 (2000).
- 2) Sillanpää M, Shinnar S.: Long-term mortality in childhood-onset epilepsy. *N Engl J Med*, 363: 2522-2529 (2010).

- 3) Devinsky O, Cross JH, Laux L, Marsh E, Miller I, Nabbout R, Scheffer IE, Thiele EA, Wright S.: Trial of cannabidiol for drug-resistant seizures in the Dravet syndrome. *N Engl J Med*, 376: 2011–2020 (2017).
- 4) Devinsky O, Patel AD, Cross JH, Villanueva V, Wirrell EC, Privitera M, Greenwood SM, Roberts C, Checketts D, VanLandingham KE, Zuberi SM.: Effect of cannabidiol on drop seizures in the Lennox-gastaut syndrome. *N Engl J Med.*; 378:1888-1897 (2018).
- 5) Bisogno T, Hanus L, De Petrocellis L, Tchilibon S, Ponde DE, Brandi I, Moriello AS, Davis JB, Mechoulam R, Di Marzo V.: Molecular targets for cannabidiol and its synthetic analogues: effect on vanilloid VR1 receptors and on the cellular uptake and enzymatic hydrolysis of anandamide. *Br J Pharmacol*, 134: 845–852 (2001).
- 6) 末丸克矢, 吉川弥里, 阿藤寛明, 渡辺雅彦.: マウス角膜キンドリングモデルにおけるアナンダミド関連薬の抗けいれん作用. *就実大学薬学雑誌*, 5: 9-16 (2018).
- 7) Bertolini A, Ferrari A, Ottani A, Guerzoni S, Tacchi R, Leone S.: Paracetamol: new vistas of an old drug. *CNS Drug Rev*, 12: 250–275 (2006).
- 8) Suemaru K, Yoshikawa M, Tanaka A, Araki H, Aso H, Watanabe M.: Anticonvulsant effects of acetaminophen in mice: Comparison with the effects of nonsteroidal anti-inflammatory drugs. *Epilepsy Res*, 140: 22-28 (2018).
- 9) Suemaru K, Yoshikawa M, Aso H, Watanabe M.: TRPV1 mediates the anticonvulsant effects of acetaminophen in mice. *Epilepsy Res*, 145: 153-159 (2018).
- 10) Kandratavicius L, Balista PA, Lopes-Aguiar C, Ruggiero RN, Umeoka EH, Garcia-Cairasco N, Bueno-Junior LS, Leite JP.: Animal models of epilepsy: use and limitations. *Neuropsychiatr Dis Treat*, 10: 1693–1705 (2014).
- 11) Löscher W.: Critical review of current animal models of seizures and epilepsy used in the discovery and development of new antiepileptic drugs. *Seizure*, 20: 359–368 (2011).
- 12) Klitgaard HV, Matagne A, Gobert J, Wülfert E.: Evidence for a unique profile of levetiracetam in rodent models of seizures and epilepsy. *Eur J Pharmacol*, 353:191–206 (1998).
- 13) Andersson DA, Gentry C, Alenmyr L, Killander D, Lewis SE, Andersson A, Bucher B, Galzi JL, Sterner O, Bevan S, Högestätt ED, Zygmunt PM.: TRPA1 mediates spinal antinociception induced by acetaminophen and the cannabinoid Δ^9 -tetrahydrocannabinol. *Nat Commun*, 2: 551 (2011).
- 14) Gentry C, Andersson DA, Bevan S.: TRPA1 mediates the hypothermic action of acetaminophen. *Sci Rep*, 5: 12771 (2015).
- 15) Högestätt ED, Jönsson BAG, Ermund A, Andersson DA, Björk H, Alexander JP, Cravatt BF, Basbaum AI, Zygmunt PM.: Conversion of acetaminophen to the bioactive N-acetylphenolamine AM404 via fatty acid amide hydrolase-dependent arachidonic acid conjugation in the nervous system. *J Biol Chem*, 280: 31405–31412 (2005).
- 16) Beltramo M, Stella N, Calignano A, Lin SY, Makriyannis A, Piomelli D.: Functional role of high-affinity anandamide transport, as revealed by selective inhibition. *Science*, 277: 1094–1097 (1997).
- 17) De Petrocellis L, Bisogno T, Davis JB, Pertwee RG, Di Marzo V.: Overlap between the ligand recognition properties of the anandamide transporter and the VR1 vanilloid receptor: inhibitors of anandamide uptake with negligible capsaicin-like activity. *FEBS Lett*, 483: 52–56 (2000).
- 18) Choi SH, Aid S, Bosetti F, The distinct roles of

cyclooxygenase-1 and -2 in neuroinflammation: implications for translational research. *Trends Pharmacol Sci*, 30: 174–81 (2009).

- 19) Dhir A, Naidu PS, Kulkarni SK.: Effect of cyclooxygenase inhibitors on pentylenetetrazol - induced convulsions: Possible mechanism of action. *Prog. Neuropsychopharmacol. Biol Psychiatry*, 30: 1478–1485 (2006).
- 20) Oliveira MS, Furian AF, Royes LFF, Figuera MR, Fiorenza NG, Castelli M, Machado P, Bohrer D, Veiga M, Ferreira J, Cavalheiro EA, Mello CF.: Cyclooxygenase-2/PGE2 pathway facilitates pentylenetetrazol-induced seizures. *Epilepsy Res*, 79: 14–21 (2008).