

[総説]

新規疼痛制御物質としての不飽和脂肪酸の現状と今後の展望

徳山 尚吾 中本賀寿夫

神戸学院大学薬学部臨床薬学研究室

(2011年3月8日受理)

【要旨】 脂肪酸は、生体にとって必要不可欠な栄養素であり、エネルギーの産生や細胞膜の構成において必須の成分である。また、シグナル伝達分子としての役割も果たすなど、多くの生命現象に関与している。近年、脂肪酸の生理・薬理作用に関する多くの報告が集積されてきた結果、脂肪酸の摂取量や体内部位における分布バランスの相違によって、脂肪酸がそれぞれ独自の機能を発揮することも明らかになってきている。興味深いことに、最近では、多価不飽和脂肪酸と疼痛制御との関連が脚光を浴びつつある。n-3系脂肪酸の摂取によって、炎症性疼痛や神経障害性疼痛を軽減することが報告されている。さらに、慢性疼痛などを有する患者においてn-6系脂肪酸の血清濃度が上昇するとの報告もある。以上、不飽和脂肪酸が、疼痛制御において重要な役割を果たしている可能性が示唆されている。本総説では、新規疼痛制御物質としての不飽和脂肪酸の現状と、今後の展望について概説する。

キーワード：不飽和脂肪酸、疼痛、抗侵害作用

はじめに

脂肪酸は、生体にとって必要不可欠な栄養素のひとつであり、多くの生命現象に関与している。例えば、脂質は細胞の重要なエネルギー源であり、脂肪酸から合成されるリン脂質やコレステロールは細胞膜の主要な構成成分である¹⁾。また、プロスタグランジン、トロンボキサンやロイコトリエンなどの脂肪酸代謝物は、生理活性を有する脂溶性シグナル伝達分子として重要な役割を担っている²⁾。

脂肪酸は、二重結合をもたない飽和脂肪酸と、二重結合や三重結合を有する不飽和脂肪酸に分類される。さらに、不飽和脂肪酸は、二重結合数の違いにより、以下のように分類される。二重結合が1つのものは一価不飽和脂肪酸、二重結合が2つ以上のものは多価不飽和脂肪酸 (PUFA) として分けられている。また、多価不飽和脂肪酸は、 α -リノレン酸 (C18:3)、エイコサペンタエン酸 (EPA, C20:5)、ドコサヘキサエン酸 (DHA, C22:6) に代表されるn-3系 (脂肪酸分子のメチル基末端から3番目の炭素に最初の二重結合が存在する。 ω -3系とも呼ばれる) 脂肪酸と、リノール酸 (C18:2)、 γ -リノレン酸 (C18:3)、ジホモ- γ -リノレン酸 (C20:3) やアラキドン酸 (C20:4) に代表されるn-6系 (脂肪酸分子のメチル基末端から6番目の炭素に最初の二重結合が存在する。 ω -6系とも呼ばれる) 脂肪酸に分類されることもある³⁾ (図1)。

脂肪のエネルギー基質となるのは、飽和脂肪酸および一価の不飽和脂肪酸であり、リン脂質やプロスタグランジン

の原料となるのは、多価不飽和脂肪酸である。多価不飽和脂肪酸であるリノール酸や α -リノレン酸の不足は、皮膚障害、不妊や免疫力低下など、さまざまな障害をもたらす⁴⁾。さらに、n-3系脂肪酸の生理作用として、抗酸化作用、抗炎症作用⁵⁾、心血管保護作用⁶⁾、神経保護作用⁷⁾などが知られている。また、臨床試験においては、心血管疾患リスクイベントの抑制、注意欠陥・多動性障害⁸⁾、アルツ

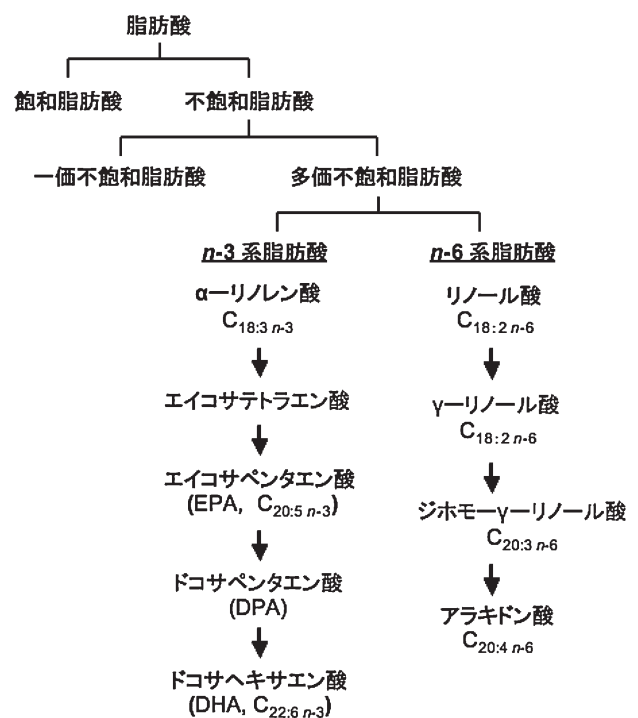


図1 脂肪酸の分類

問合先：徳山尚吾 〒650-8586 神戸市中央区港島1-1-3 神戸学院大学薬学部臨床薬学研究室

E-mail: stoku@pharm.kobegakuin.ac.jp

ハイマー病⁹⁾などの神経変性疾患や、うつ病¹⁰⁾などの精神疾患に対する有効性が報告され、*n*-3系脂肪酸の生体機能調節における多様な作用が明らかになってきている。

脂肪酸の生理・薬理作用に関する種々の報告の集積は、脂肪酸の摂取量や分布バランスの相違によって、脂肪酸がさまざまな生理機能を発揮する可能性を示唆してきた。それらの機能のひとつとして、脂肪酸の疼痛制御への関与があり、特に、不飽和脂肪酸と痛みに関する報告が散見される。これまでに、痛みの治療には、非ステロイド性抗炎症薬などの非オピオイド鎮痛薬、モルヒネなどのオピオイド鎮痛薬、その他の鎮痛補助薬が使用されてきたが、未だに疼痛緩和において治療抵抗性を示す例もあり、新たな鎮痛薬あるいはその補助薬の開発が待たれている。

本稿では、特に不飽和脂肪酸と痛みの関連を中心に概説する。

脂質、脂肪酸およびその代謝物の疼痛制御機構への関与

1. 食事性脂質

食事として摂取された脂質は、小腸部位で消化吸収され、乳糜管を經由して循環血液中に入る。取り込まれた脂肪酸は中性脂肪として脂肪組織に貯蔵され、必要に応じて肝臓や骨格筋に運ばれて使用された後、酸化・分解される。これらの脂肪酸の作用として、急性および慢性的の侵害刺激による反応を変化させることが、動物を用いた基礎実験において示されている^{12, 13)}。さらに、食事性脂肪酸 (corn oil や soy oil) が、坐骨神経部分結紮モデル (PSL) マウスにおける触アロディニアや熱痛覚過敏を抑制するとの報告もある^{14, 15)}。これらの作用は、食事性脂肪とタンパク質間の相互作用によって制御を受けると推察されている。また、*n*-6系脂肪酸のリノール酸および*n*-3系脂肪酸の α -リノレン酸の脂肪酸組成を変化させた食事を与えた検討において、 α -リノレン酸を多く含んだ食事を摂取した群が、リノール酸のそれよりも熱痛覚過敏を抑制したことから、*n*-3系脂肪酸が疼痛制御において密接に関与する可能性が示唆された¹⁶⁾。

2. *n*-3系脂肪酸

魚油に多く含まれる*n*-3系脂肪酸は、必須脂肪酸としてさまざまな生理作用を発揮し、生体のホメオスタシス維持に重要な役割を果たしている。最近、*n*-3系脂肪酸の疼痛制御における役割が注目され、関節リウマチ^{17, 18)}、月経困難症¹⁹⁾や炎症性腸疾患²⁰⁾などの炎症性疼痛を抑制するとの多くの基礎研究報告がなされている。*n*-3系脂肪酸は、炎症性サイトカインや炎症性エイコサノイドの産生を抑制することから^{21, 22)}、*n*-3系脂肪酸による抗炎症作用が疼痛制御に寄与していることが考えられている。さらに、*n*-3系脂肪酸の摂取は、神経障害性疼痛や炎症性疼痛による中枢性感作の調節に関係している mitogen-activated protein

kinase²³⁾の活性化を阻害することで痛みを抑制できる可能性も示唆されている²⁴⁾。興味あることに、*n*-3系脂肪酸である α -リノレン酸の摂取は、神経障害性疼痛の進行に関与する因子とされるリゾホスファチジン酸の産生を抑制することが知られている²⁵⁾。

n-3系脂肪酸のひとつであるDHAは、炭素数22、不飽和結合6個を有している。ヒト体内ではDHAの生合成はほとんどなされず、また*n*-3系統および*n*-6系統の相互変換もわずかであるとされており、ヒト体内のDHA量は、それらを含む食品、すなわち魚油の摂取量に反映している。生体内では主に、大脳皮質シナプス膜、網膜、神経などの膜リン脂質、特にホスファチジルエタノールアミン、ホスファチジルセリンに多く、中枢に豊富に存在している²⁶⁾。また、心臓、精子および母乳中にも含まれている²⁷⁾。

われわれはこれまでに、DHAが種々の疼痛試験において、用量依存的な抗侵害作用の発現²⁸⁾、ならびに神経障害性疼痛にも緩和作用を示すことから、DHAが疼痛制御において重要な役割を果たしている可能性があることを提唱している (図2A, B)。事実、われわれの提唱を支持するDHAの生理・薬理作用として、1) アラキドン酸カスケードの抑制による抗炎症作用²⁹⁾、2) 電位依存性ナトリウムチャネル阻害作用³⁰⁾、3) 炎症発症に関連の深い transient vanilloid receptor 1 に対するアゴニスト作用³¹⁾、4) カルシウムチャネルに対する阻害作用^{30, 32)}などが知られている。さらにわれわれは、DHAの抗侵害作用発現機序の一因として、DHAのオピオイド受容体に対する直接的作用ではなく、内因性のオピオイドペプチドのひとつである β -endorphinの遊離を介した間接的作用であることを明らかにしている³³⁾。

近年、オーファンG-タンパク結合型受容体 (GPCR) のリガンド探索研究により、ある種の脂肪酸が本受容体に結合することが明らかとなってきている³⁴⁾。なかでも、G-タンパク受容体 (GPR) 40とGPR120は、DHAやEPAによって活性化するとされている^{35, 36)}。GPR40は、主として膵臓に発現し、インスリンやコレシストキニン分泌の調節に関与することが知られている^{37, 38)}。一方、GPR120は、小腸等に発現が認められ、グルカゴン様ペプチド (GLP-1) およびインスリンの分泌に関係している^{36, 39)}。興味深いことに、最近われわれは、GPR40およびGPR120のアゴニストであるGW9508の脳室内投与がホルマリン誘発疼痛行動を抑制することを見いだしている (未発表データ)。本知見は、DHAによる疼痛制御機構にGPR40およびGPR120が関係している可能性を示唆している (図3)。しかしながら、疼痛制御機構においてDHAがどのように寄与しているかは不明であるため、さらなる検討が必要である。

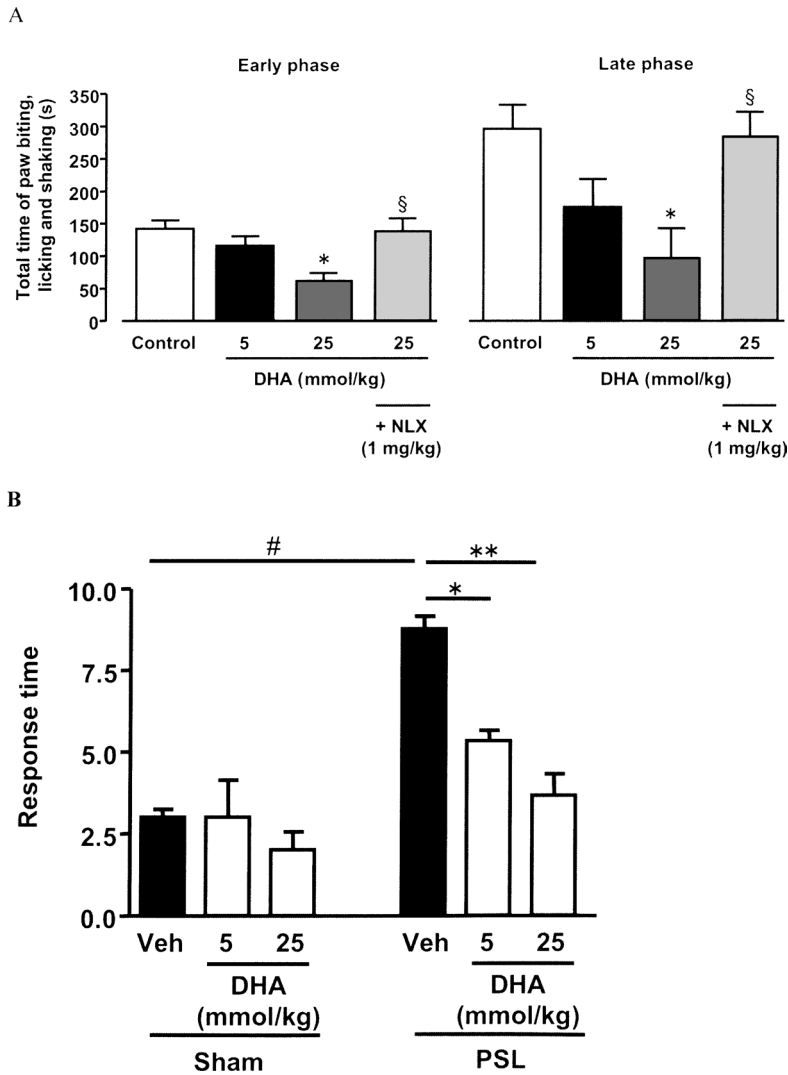


図2 DHAの抗侵害作用。(A) ホルマリン(5%)投与によって誘発される疼痛行動は、DHA(25mmol/kg)経口投与により有意に抑制した($n=8$)。* $p<0.05$, control群に対して(one-way ANOVA and Dunnett's test)。一方、オピオイド受容体拮抗薬のナロキソン(NLX)前処置により、DHAによる抗侵害作用は有意に拮抗された。[§] $p<0.05$, 25mmol/kg DHA処置群に対して(one-way ANOVA and Scheffe's test)。(B) 坐骨神経を部分結紮(PSL)させた7日目のマウスに対して、DHA(25mmol/kg)の経口投与は有意に疼痛過敏反応を減弱させた($n=8$)。* $p<0.05$, ** $p<0.01$, PSL vehicle群に対して(one-way ANOVA and Dunnett's test)。[#] $p<0.05$, Sham群に対して(one-way ANOVA and Scheffe's test)。文献28)より引用、改変。

一方、臨床試験に話を転じると、Goldbergらの17のランダムコントロール試験のメタ・アナリシスにおいて、関節リウマチ、炎症性腸疾患や月経困難症などの炎症性疼痛と $n-3$ 系脂肪酸との関連を指摘する報告もなされている⁴⁰⁾。

3. $n-3$ 系脂肪酸に由来する代謝産物

$n-3$ 系脂肪酸はさまざまな炎症性疾患を改善することが知られており、その作用機構は、主としてアラキドン酸カスケードに対する拮抗作用を中心に説明されてきた²⁹⁾。しかしながら、最近の研究において、EPAやDHAは、シ

クロオキシゲナーゼやリポキシゲナーゼによって代謝を受けると、それぞれ強力な抗炎症作用を示すレゾルビンやプロテクチンへと変換されることが明らかとなった⁴¹⁾。Schwabらは、EPAやDHAの酸化型代謝産物であるレゾルビンE1やプロテクチンD1が、炎症の修復過程を活性化させることを報告している⁴²⁾。近年、EPA由来のレゾルビンE1およびDHA由来のレゾルビンD1が、炎症性疼痛を抑制することも示された⁴³⁾。これは、レゾルビンE1およびレゾルビンD1が、脊髄に発現しているchemR23(レゾルビンの受容体として同定されている)に作用

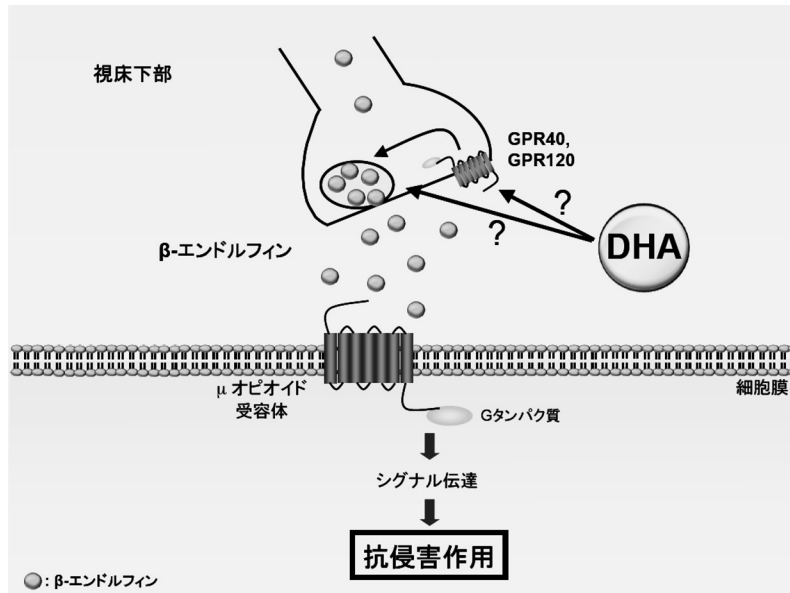


図3 DHAの抗侵害作用機序仮説. DHAは脳内でβ-エンドルフィンの遊離を介して抗侵害作用を引き起こしている可能性が考えられる.

し, extracellular signal-regulated kinase (ERK) の発現や *N*-methyl-D-aspartate (NMDA) を介した興奮を抑制するためとされている⁴³⁾. さらに, EPA や DHA のシクロム P450 代謝産物であるエポキシドコサペンタエン酸やエポキシエイコサテトラエン酸も, 炎症性疼痛を抑制できることが報告されている⁴⁴⁾. 興味あることに, 臨床試験において *n*-3 系脂肪酸の長期摂取は, 神経障害性疼痛も抑制できるとされている⁴⁵⁾. 以上の成績から, *n*-3 系脂肪酸の摂取は, 炎症性疼痛ならびに神経障害性疼痛に対して有効性が高いことが強く示唆される. また, それらの作用発現において, 脂肪酸の代謝物の関与が深いことも, あわせて考えられている (図 4A).

4. *n*-6 系脂肪酸

一般に, *n*-6 系脂肪酸は, プロスタグランジンやロイコトリエンなどの炎症性エイコサノイドやインターロイキン (IL)-1, IL-6 などの炎症性サイトカインを産生させる. したがって, これら *n*-6 系多価不飽和脂肪酸は, ささまざまな疾患に対して悪玉として働くと考えられている. 例えば, 自律神経や免疫の異常を伴う神経因性疼痛症候群のひとつである複合性局所疼痛症候群患者において, *n*-3 および *n*-6 系脂肪酸の血液中脂肪酸組成を測定したところ, ジホモ- γ -リノレン酸 (C20:3) やドコサテトラエン酸 (C22:4) の値が有意に増加していた⁴⁶⁾. また, 植物油の主成分であるリノール酸の代謝物が, 痛みを惹起させる因子として働いているとの興味深い報告もある⁴⁷⁾. さらに, 脊髄後角では, 熱によってリノール酸代謝物が産生し, それ transient vanilloid receptor 1 の活性化を誘発し, 痛

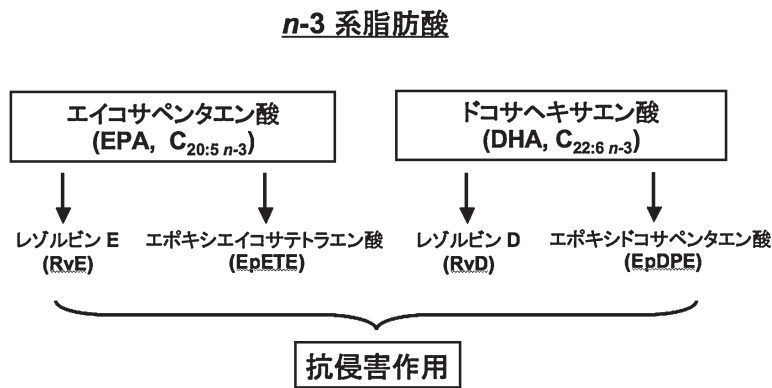
みを惹起していることも提唱されている⁴⁸⁾. このように, 疼痛惹起の分子メカニズムの新たな因子として, *n*-6 系脂肪酸とその代謝物が注目されている.

一方, *n*-6 系脂肪酸が, 疼痛抑制に関与しているとの報告もある. *n*-6 系のひとつであるアラキドン酸は, 細胞膜の主要構成成分であると同時に, 血圧, 炎症反応および血小板凝集に関与するプロスタグランジンやロイコトリエン類の前駆物質であり, これまでに多くの研究がなされている. アラキドン酸は, シクロム P450 である CYP2J や CYP2C によって代謝されると, エポキシ体であるエポキシエイコサトリエン酸が生成する. この代謝物の作用として, すでに降圧作用や抗血小板凝集抑制作用などが知られていたが, 最近になって, 疼痛抑制作用⁴⁹⁾もあることが明らかとなっている. さらに, EET の加水分解酵素である soluble epoxy hydrolase の阻害剤にも, 抗侵害作用があるとの報告もある⁵⁰⁾. 以上, アラキドン酸をはじめとする *n*-6 系脂肪酸は, 疼痛惹起および抑制の両機構において重要な働きをすることが示唆されている (図 4B).

今後の展望

脂肪酸が, 疼痛の惹起や制御において重要な役割を果たしていることが, 明らかになりつつある. 特に, これらの研究で標的となっている *n*-3 系脂肪酸は, すでに種々の生理・薬理作用に関して, 幅広い観点からの研究がなされており, その安全性も確立していることから, 将来, さまざまな領域における臨床応用が期待される. 最近, 安全性が確立されている既存医薬品の中から, 新しい創薬シーズ

A



B

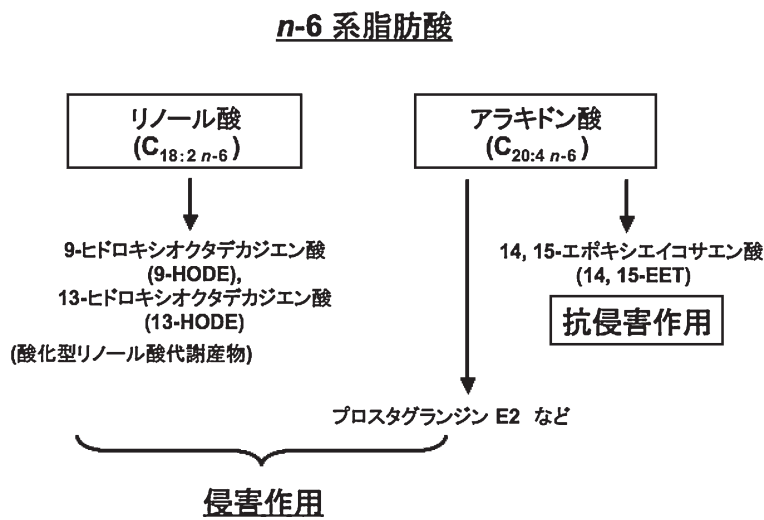


図 4 n-3 系脂肪酸代謝物と n-6 系脂肪酸代謝物の侵害および抗侵害作用比較。
(A) n-3 系脂肪酸代謝物, (B) n-6 系脂肪酸代謝物。

の探索を行うという「エコファーマ」が提唱されているが、栄養学的、予防医学的にも安全性が確立されている n-3 系脂肪酸は、新しい疼痛治療薬の候補として医療へ応用できる可能性が考えられる。

今後、脂肪酸と痛みに関する研究を精力的に遂行していくことで、脂肪酸が疼痛制御に関わる新規制御分子として、難治性疼痛の発症機構の解明およびその緩和に対する新規治療薬開発にも貢献できると考えられる。

文 献

- 1) Loh HH and Law PY. The role of membrane lipids in receptor mechanisms. Annu. Rev. Pharmacol. Toxicol. 1980; 20: 201-234.
- 2) Bazan NG. Omega-3 fatty acids, pro-inflammatory signaling and neuroprotection. Curr. Opin. Clin. Nutr. Metab. Care 2007; 10: 136-141.
- 3) 万倉三正, 鹿山 光. AA, EPA, DHA の生理機能と利用. 鹿山 光編, AA, EPA, DHA—高度不飽和脂肪酸, 恒星社厚生閣, 1995; p. 207-224.
- 4) Sugano M and Ikeda I. Essential fatty acid. J. Jpn. Oil Chem. Soc. 1991; 40: 831-837.
- 5) Wall R, Ross RP, Fitzgerald GF, et al. Fatty acids from fish: The anti-inflammatory potential of long-chain omega-3 fatty acids. Nutr. Rev. 2010; 68: 280-289.
- 6) Saravanan P, Davidson NC, and Schmidt EB. Cardiovascular effects of marine omega-3 fatty acids. Lancet 2010;

- 14: 540-550.
- 7) Lauritzen I, Blondeau N, Heurteaux C, et al. Polyunsaturated fatty acids are potent neuroprotectors. *EMBO J.* 2000; 19: 1784-1793.
 - 8) Richardso AJ and Puri BK. A randomized double-blind, placebo-controlled study of the effects of supplementation with highly unsaturated fatty acids on ADHD-related symptoms in children with specific learning difficulties. *Prog. Neuropsychopharmacol. Biol. Psychiatr.* 2002; 26: 233-239.
 - 9) Jicha GA and Markesbery WR. Omega-3 fatty acids: Potential role in the management of early Alzheimer's disease. *Clin. Interv. Aging* 2010; 5: 45-61.
 - 10) Logan AC. Neurobehavioral aspects of omega-3 fatty acids: Possible mechanisms and therapeutic value in major depression. *Altern. Med. Rev.* 2003; 8: 410-425.
 - 11) Palacios-Pelaez R, Lukiw WJ, Bazan NG. Omega-3 essential fatty acids modulate initiation and progression of neurodegenerative disease. *Mol. Neurobiol.* 2010; 41: 367-374.
 - 12) Shir Y, Sheth R, Campbell JN, et al. Soy-containing diet suppresses chronic neuropathic sensory disorders in rats. *Anesth. Analg.* 2001; 92: 1029-1034.
 - 13) Shir Y, Ratner A, Raja SN, et al. Neuropathic pain following partial nerve injury in rats is suppressed by dietary soy. *Neurosci. Lett.* 1998; 240: 73-76.
 - 14) Pérez J, Ware MA, Chevalier S, et al. Dietary omega-3 fatty acids may be associated with increased neuropathic pain in nerve-injured rats. *Anesth. Analg.* 2005; 101: 444-448.
 - 15) Yehuda S and Carasso RL. Modulation of learning, pain thresholds, and thermoregulation in the rat by preparations of free purified alpha-linolenic and linoleic acids: Determination of the optimal omega 3-to-omega 6 ratio. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* 1993; 90: 10345-10349.
 - 16) Pérez J, Ware MA, Chevalier S, et al. Dietary fat and protein interact in suppressing neuropathic pain-related disorders following a partial sciatic ligation injury in rats. *Pain* 2004; 111: 297-305.
 - 17) Berbert AA, Kondo CR, Almendra CL, et al. Supplementation of fish oil and olive oil in patients with rheumatoid arthritis. *Nutrition* 2005; 21: 131-136.
 - 18) Calder PC. Session 3: Joint Nutrition Society and Irish Nutrition and Dietetic Institute Symposium on 'Nutrition and autoimmune disease' PUFA, inflammatory processes and rheumatoid arthritis. *Proc. Nutr. Soc.* 2008; 67: 409-418.
 - 19) Harel Z, Biro FM, Kottenhahn RK, et al. Supplementation with omega-3 polyunsaturated fatty acids in the management of dysmenorrhea in adolescents. *Am. J. Obstet. Gynecol.* 1996; 174: 1335-1338.
 - 20) Belluzzi A, Boschi S, Brignola C, et al. Polyunsaturated fatty acids and inflammatory bowel disease. *Am. J. Clin. Nutr.* 2000; 71: 339S-342S.
 - 21) Bagga D, Wang L, Farias-Eisner R, et al. Differential effects of prostaglandin derived from omega-6 and omega-3 polyunsaturated fatty acids on COX-2 expression and IL-6 secretion. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* 2003; 18: 1751-1756.
 - 22) Cleland LG, James MJ, Proudman SM. The role of fish oils in the treatment of rheumatoid arthritis. *Drugs* 2003; 63: 845-853.
 - 23) Woolf CJ and Salter MW. Neuronal plasticity: Increasing the gain in pain. *Science* 2000; 288: 1765-1769.
 - 24) Mirnikjoo B, Brown SE, Kim HF, et al. Protein kinase inhibition by omega-3 fatty acids. *J. Biol. Chem.* 2001; 276: 10888-10896.
 - 25) Miyazawa D, Ikemoto A, Fujii Y, et al. Dietary alpha-linolenic acid suppresses the formation of lysophosphatidic acid, a lipid mediator, in rat platelets compared with linoleic acid. *Life Sci.* 2003; 73: 2083-2090.
 - 26) Tinoco J. Dietary requirements and functions of alpha-linolenic acid in animals. *Prog. Lipid Res.* 1982; 21: 1-45.
 - 27) Marszalek JR and Lodish HF. Docosahexaenoic acid, fatty acid-interacting proteins, and neuronal function: Breast-milk and fish are good for you. *Annu. Rev. Cell Dev. Biol.* 2002; 21: 633-657.
 - 28) Nakamoto K, Nishinaka T, Mankura M, et al. Antinociceptive effects of docosahexaenoic acid against various pain stimuli in mice. *Biol. Pharm. Bull.* 2010; 33: 1070-1072.
 - 29) Gaudette DC and Holub BJ. Albumin-bound docosahexaenoic acid and collagen-induced human platelet reactivity. *Lipids* 1990; 25: 166-169.
 - 30) Xiao YF, Kang JX, Morgan JP, et al. Blocking effects of polyunsaturated fatty acids on Na⁺ channels of neonatal rat ventricular myocytes. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* 1995; 92: 11000-11004.
 - 31) Matta JA, Miyares RL, Ahern GP. TRPV1 is a novel target for omega-3 polyunsaturated fatty acids. *J. Physiol.* 2007; 578: 397-411.
 - 32) Vreugdenhil M, Bruehl C, Voskuyl RA, et al. Polyunsaturated fatty acids modulate sodium and calcium currents in CA1 neurons. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* 1996; 93: 12559-12563.
 - 33) Nakamoto K, Nishinaka T, Ambo A, et al. Possible involvement of β -endorphin in docosahexaenoic acid-induced antinociception. *Eur. J. Pharmacol.* 2011; 666: 100-104.
 - 34) Hirasawa A, Hara T, Katsuma S, et al. Free fatty acid receptors and drug discovery. *Biol. Pharm. Bull.* 2008; 31: 1847-1851.
 - 35) Briscoe CP, Tadayyon M, Andrews JL, et al. The orphan G protein-coupled receptor GPR40 is activated by medium and long chain fatty acids. *J. Biol. Chem.* 2003; 278: 11303-11311.
 - 36) Hirasawa A, Tsumaya K, Awaji T, et al. Free fatty acids regulate gut incretin glucagon-like peptide-1 secretion through GPR120. *Nat. Med.* 2005; 11: 90-94.
 - 37) Itoh Y, Kawamata Y, Harada M, et al. Free fatty acids regulate insulin secretion from pancreatic beta cells through GPR40. *Nature* 2003; 422: 173-176.
 - 38) Liou AP, Lu X, Sei Y, et al. The G-protein-coupled receptor GPR40 directly mediates long-chain fatty acid-induced secretion of cholecystokinin. *Gastroenterology* 2011; 140: 903-912.
 - 39) Oh DY, Talukdar S, Bae EJ, et al. GPR120 is an omega-3 fatty acid receptor mediating potent anti-inflammatory and insulin-sensitizing effects. *Cell* 2010; 142: 687-698.
 - 40) Goldberg RJ and Katz J. A meta-analysis of the analgesic effects of omega-3 polyunsaturated fatty acid supplementation for inflammatory joint pain. *Pain* 2007; 129: 210-223.
 - 41) Serhan CN. Novel eicosanoid and docosanoid mediators: Resolvins, docosatrienes, and neuroprotectins. *Curr. Opin. Clin. Nutr. Metab. Care* 2005; 8: 115-121.
 - 42) Schwab JM, Chiang N, Arita M, et al. Resolvin E1 and protectin D1 activate inflammation-resolution programmes. *Nature* 2007; 447: 869-874.
 - 43) Xu ZZ, Zhang L, Liu T, et al. Resolvins RvE1 and RvD1 attenuate inflammatory pain via central and peripheral actions. *Nat. Med.* 2010; 16: 592-597.
 - 44) Morisseau C, Inceoglu B, Schmelzer K, et al. Naturally occurring mono epoxides of EPA and DHA are bioactive antihyperalgesic lipids. *J. Lipid Res.* 2010; 51: 3481-3490.
 - 45) Ko GD, Nowacki NB, Arseneau L, et al. Omega-3 fatty

- acids for neuropathic pain: Case series. Clin. J. Pain 2010; 26: 168-172.
- 46) Ramsden C, Gagnon C, Graciosa J, et al. Do omega-6 and trans fatty acids play a role in complex regional pain syndrome? A pilot study. Pain Med. 2010; 11: 1115-1125.
- 47) Patwardhan AM, Scotland PE, Akopian AN, et al. Activation of TRPV1 in the spinal cord by oxidized linoleic acid metabolites contributes to inflammatory hyperalgesia. Proc. Natl. Acad. Sci. USA 2009; 106: 18820-18824.
- 48) Patwardhan AM, Akopian AN, Ruparel NB, et al. Heat generates oxidized linoleic acid metabolites that activate TRPV1 and produce pain in rodents. J. Clin. Invest. 2010; 120: 1617-1626.
- 49) Terashvili M, Tseng LF, Wu HE, et al. Antinociception produced by 14, 15-epoxyeicosatrienoic acid is mediated by the activation of beta-endorphin and met-enkephalin in the rat ventrolateral periaqueductal gray. J. Pharmacol. Exp. Ther. 2008; 326: 614-622.
- 50) Inceoglu B, Jinks SL, Ulu A, et al. Soluble epoxide hydrolase and epoxyeicosatrienoic acids modulate two distinct analgesic pathways. Proc. Natl. Acad. Sci. USA 2008; 105: 18901-18906.

Present Conditions and Future Prospects for Unsaturated Fatty Acid as a New Pain Control Material

Shogo TOKUYAMA and Kazuo NAKAMOTO

Department of Clinical Pharmacy, Kobe Gakuin University School of Pharmaceutical Sciences,
1-1-3 Minatojima, Chuo-ku, Kobe 650-8586, Japan

Abstract: Fatty acids, one of the essential nutrients for humans, are an important source of energy and an essential component of cell membranes. They also function as signal transduction molecules in a range of biological phenomena. Recently, an increasing number of physiological and pharmacological reports on fatty acids have improved our understanding of the association of fatty acids with certain diseases. It has also become apparent that functional properties of fatty acids are modulated by factors such as the amount of individual fatty acid intake and their distribution among organs. Recently, the functional relationship between polyunsaturated fatty acids and pain has been the focus of many studies. Both basic and clinical studies have shown that a dietary intake of *n*-3 series polyunsaturated fatty acids results in a reduction of pain associated with rheumatoid and neuropathy. In addition, levels of *n*-6 series polyunsaturated fatty acids are shown to be high in patients with chronic pain. These results indicate that polyunsaturated fatty acids play a vital role in pain regulation. In this review, we summarize a number of basic and clinical studies on polyunsaturated fatty acids and their association with pain.

Key words: polyunsaturated fatty acid, pain, antinociception