

29【P2】Ⅱ-271

大麻主成分のラット精巣及び副腎中のステロイド代謝酵素(3 β -hydroxysteroid dehydrogenase)活性に対する阻害作用

○松澤 直樹¹, 舟橋 達也¹, 山折 大¹, 木村 敏行¹, 渡辺 和人¹, 松永 民秀², 大森 栄², 山本 郁男³(¹北陸大薬,²信州大病院薬,³九州保福大薬)

【目的】大麻は多彩な薬毒理作用を示すことに加えて、その構造がステロイド骨格に類似することから内分泌系へ作用することが危惧されている。今回、大麻主成分 Δ^9 -tetrahydrocannabinol(Δ^9 -THC) 及び cannabidiol(CBD)の、ステロイド生合成の主要な酵素の1つである 3 β -hydroxysteroid dehydrogenase(3 β -HSD)活性に対する影響について検討を行った。

【方法】SD系雄性ラット精巣ミクロソーム及び副腎ホモジネートを酵素源とし、基質として[7-³H]pregnenoloneを用い、[7-³H]progesteroneの生成を確認すると共に速度論的解析を行った。Progesteroneの生成についてはTLCにより基質と分離後、液体シンチレーションカウンターによって行った。

【結果及び考察】ラット精巣ミクロソーム及び副腎ホモジネートを用いた場合の代謝反応における V_{max} は各々0.438及び3.215(nmol/min/mg protein)、 K_m は38.7及び10.1(μ M)であった。各カンナビノイドの反応系への添加(50, 100 μ M)により、 V_{max} 及び K_m 共に減少したことから、両カンナビノイドは3 β -HSDに対して不競合阻害を示すことが分かった。Phospholipase D(PLD)を反応系に添加した場合、3 β -HSD活性はコントロールと比較して精巣ミクロソームで約30%、副腎ホモジネートで約5%まで低下した。精巣ミクロソーム中にはPLDが存在し、またPLにはカンナビノイドによって活性が上昇するサブタイプが存在することが報告されていることから、3 β -HSDのカンナビノイドによる活性阻害の一要因としてPLDを介した作用が推察された。副腎ホモジネートにおける活性低下の機構も含め、考察する。