

## 27PW-am200

ラット精巣 3 $\beta$ -hydroxysteroid dehydrogenase/ $\Delta^5$ - $\Delta^4$  isomerase に対するカンナビノイドの阻害作用

○三澤 宏一郎<sup>1</sup>, 舟橋 達也<sup>2</sup>, 竹田 修三<sup>4</sup>, 山折 大<sup>1</sup>, 木村 敏行<sup>1</sup>, 山本 郁男<sup>3</sup>, 渡辺 和人<sup>1,4</sup> (<sup>1</sup>北陸大薬, <sup>2</sup>松山大薬, <sup>3</sup>九州保福大薬, <sup>4</sup>北陸大学術フロンティア)

【目的】大麻にはカンナビノイドと総称される 60 種類以上の特異成分が含まれており、 $\Delta^9$ -tetrahydrocannabinol ( $\Delta^9$ -THC)、cannabidiol (CBD) 及び cannabinol (CBN) が主要 3 成分である。これらカンナビノイドは、その化学構造がステロイド骨格に類似していることからステロイドホルモン生合成系に影響を及ぼすことが推察される。本研究ではステロイドホルモン生合成の主要な酵素の 1 つである 3 $\beta$ -hydroxysteroid dehydrogenase/ $\Delta^5$ - $\Delta^4$  isomerase (3 $\beta$ -HSD/isomerase) 活性に対するカンナビノイドの阻害作用について検討した。

【方法】SD 系雄性ラット (8 週齢) 精巣から常法によりミクロソーム画分を調製し酵素源とした。基質として pregnenolone 及び dehydroepiandrosterone を用い、NAD<sup>+</sup> 存在下反応させた。反応停止後、内標準物質として 5 $\alpha$ -cholestane を添加し、ジエチルエーテルで抽出した。3 $\beta$ -HSD/isomerase 活性は、progesterone 及び androstenedione の生成量を指標として、GC-MS により測定した。

【結果及び考察】Progesterone 生成活性は、 $\Delta^9$ -THC、CBD 及び CBN の各々 50、50、25  $\mu$ M 以上の添加により有意に阻害された。IC<sub>50</sub> を算出したところ阻害の強さは、CBN (38.7  $\mu$ M) >  $\Delta^9$ -THC (65.2  $\mu$ M) > CBD (84.1  $\mu$ M) であった。また、androstenedione 生成活性は、 $\Delta^9$ -THC、CBD 及び CBN の各々 10、100、50  $\mu$ M 以上の添加により有意に阻害され、IC<sub>50</sub> による阻害の強さは、 $\Delta^9$ -THC (42.0  $\mu$ M)  $\geq$  CBN (51.3  $\mu$ M) > CBD (87.0  $\mu$ M) であった。これらの結果から、3 $\beta$ -HSD/isomerase 活性に対するカンナビノイドの阻害作用は、基質により異なることが示された。