

31P2-pm052

カンナビノイド (THC、CBD、CBN) の内分泌かく乱物質様作用—ステロイド代謝阻害に及ぼす影響

○宇佐見 則行¹, 木村 敏行², 渡辺 和人², 山本 郁男³(¹奥羽大薬, ²北陸大薬, ³九州保福大薬)

【目的】現在まで、大麻の幻覚作用本体、テトラヒドロカンナビノール (THC) の内分泌攪乱物質様作用は、一部の代謝物について報告されているものの明確な作用機構は得られていない。我々はこれまでに大麻抽出物中に内分泌攪乱物質様作用があることを見出し、その作用機構について今年会で報告してきた。今回は、THC、カンナビノール (CBN) およびカンナビジオール (CBD) が性ホルモンの芳香環化に関与するアロマターゼ (CYP19) および 17β -ヒドロキシステロイド脱水素酵素 (17β -HSD) に及ぼす影響を検討したので報告する。【方法】酵素源として 40 pmol ヒト CYP19 (BD Biosciences)、基質に $100\mu\text{M}$ のアンドロステロン (AND) あるいはテストステロン (TES)、 $100\mu\text{M}$ NADPH を含む 100 mM リン酸緩衝液 (pH 7.4) 1.0 mL 中、 37°C で 10 分間反応、酢酸エチル 4 mL で抽出・濃縮し、HPLC により定量した。また、同様に AND およびエストロン (E_1) の代謝についてはマウス肝ミクロソームを酵素源として 17β -HSD 活性を指標に THC、CBD および CBN の影響を検討した。【結果・考察】ステロイド代謝の芳香化に関与する CYP19 は、主要カンナビノイド (THC、CBD および CBN) によって有意に阻害された。ケトコナゾール、THC、CBD および CBN の IC_{50} 値は、それぞれ 0.023、0.73、0.84 および $1.71\mu\text{M}$ であった。また、TES を基質とした CYP19 によるアロマターゼ活性は、THC、CBD および CBN により各々 16、60 および 46% であり、AND では各々 7、73 および 79% 阻害された。今回、THC、CBD および CBN がステロイド代謝における CYP19 を阻害したことより、これらカンナビノイドが CYP19 による性ホルモンの合成系に関与することが示唆された。現在、代謝物を含めた大麻成分の内分泌攪乱物質様作用を明らかにするため、エストロゲン受容体との相互作用を検討中である。