

22PO-am123

カンナビノイドによるヒト CYP1 酵素の EROD 活性阻害機構の分子ドッキング研究

○増田 和文¹, 加藤 久登¹, 貝原 輝昭¹, 石尾 みほ¹, 高塚 雄太¹, 山折 大², 渡邊 和人³ (¹就実大薬, ²信州大病院薬, ³第一薬大)

【目的】カンナビノイドの3大成分 Δ^9 -tetrahydrocannabinol (Δ^9 -THC), cannabidiol (CBD), cannabinol (CBN) は、ヒトCYP1 酵素による7-ethoxyresorufin (ER) のO-脱エチル化反応 (EROD) を阻害するが、この阻害活性の強さは CYP-カンナビノイドの組合せにより大きく異なる。これらの機構を立体構造に基づいて明らかにすることを目的とし、CYP-カンナビノイドのドッキングを行い、実験結果とあわせて阻害機構の検討を行った。

【方法】Molegro Virtual Docker を用い、ヒト CYP1A1, CYP1A2, CYP1B1 (それぞれ PDB-ID 4I8V, 2HI4, 3PM0 の結晶構造) と MOPAC で最適化した Δ^9 -THC, CBD, CBN, ER とのドッキングシミュレーションを行った。得られたスコア上位の構造のうち、代謝部位とヘム鉄の距離が近い代謝反応の起こりうる構造について比較検討を行った。

【結果・考察】CYP1A1 における EROD 阻害活性の強さは、CBD >> CBN > Δ^9 -THC, CYP1A2 において CBN >> CBD > Δ^9 -THC, CYP1B1 において CBN >> Δ^9 -THC > CBD であった。EROD 阻害活性の強いカンナビノイドほど、CYP に対する結合力が強いと考えられる。計算の結果、カンナビノイドは、いずれも分子内の-OH 基とCYP1 酵素のアミノ酸残基との間に水素結合を形成しており、さらに分子内の芳香環と Phe との π - π スタッキング、芳香性疎水ポケットとの相互作用を形成する CYP-カンナビノイドの組合せにおいて、阻害活性が特に強かった。一方、ER は π - π スタッキングの形成のみであった。阻害活性が特に強い組合せにおける相互作用は、CYP1A1-CBD において、水素結合 (Ser-116, Asp-313, Gly-316) + π - π スタッキング (Phe-224), CYP1A2-CBN において、水素結合 (Gly-316) + π - π スタッキング (Phe-226) + 芳香性疎水ポケット, CYP1B1-CBN において、水素結合 (Gly-329) + π - π スタッキング (Phe-231) + 芳香性疎水ポケットであった。水素結合に加え π - π スタッキング等のあることが強い阻害活性の要因と考えられる。