

マリファナと心臓

Marijuana and your heart

Michael D. Roth



マリファナ喫煙は心臓に害を及ぼしかねない。しかし、その有効成分のなかには、冠動脈疾患の炎症を緩和して進行を遅らせる作用をもつものがある可能性がでてきた。

Nature Vol.434(708-709)/7 April 2005

マリファナの主たる活性成分であるデルタ-9-テトラヒドロカンナビノール (THC) と結合する細胞表面受容体が発見されたことによって、マリファナおよびカンナビノイドの生物学的特性に関する研究が急展開した¹。THC は、CB1 および CB2 という 2 種類の受容体に同程度の親和性で結合する。CB1 は脳細胞に多く存在し、神経系以外の細胞には少ししかない。逆に、CB2 受容体は神経系には全く認められず、主として免疫系の細胞に存在する。この分布パターンは、治療への利用の可能性として、CB1 と CB2 が別々の機能をもっていることを意味する。

Nature 4月7日号で Steffens らが、THC にアテローム性動脈硬化症を抑える作用があるかどうかを評価している (原著論文は同号 p.782 を参照のこと)²。アテローム性動脈硬化症は脂質沈着と炎症との組み合わせによって「斑」が形成される疾患で、冠動脈閉塞によって狭心症および心臓発作が生ずる。Steffens らは、特に CB2 受容体を介した THC の免疫抑制特性から心疾患の治療法が開発される可能性を示唆している。

カンナビノイドが免疫機能を調節する能力はすでに確認されている。免疫細胞を THC に曝露すると、サイトカインと呼ばれるシグナル伝達タンパク質を産生する能力に変化が表れる。THC を *in vivo* で動物に投与したり *in vitro* でヒト細胞に添加したりすると、防御性サイトカインの産生が抑制されて免疫抑制サイトカインの産生が亢進する。このため、マウスに THC を投与すると、日和見感染および癌に対する防御免疫が機能しなくなる³。これと同じく、マリファナ喫煙者の肺から採取した免疫細胞では正常値以下しか産生されないサイトカインもあり、一酸化窒素(免疫系が持つもうひとつの媒介物質)が生成しないため、殺菌能力が極度に低下する⁴。

Steffens ら²は、ヒトおよびアテローム性動脈硬化症研究に用いられているマウス系統 (ApoE^{-/-}マウス) で、CB2 受容体を発現する免疫細胞がアテローム斑に浸潤す

ることを示して研究の足場を固めた。このマウスモデルでは、脂質およびマクロファージと呼ばれる炎症細胞が血管壁に侵入して斑を形成することによって進行性の動脈狭窄が発生する⁵。THC を少量 (体重 1 kg 当たり 1 日 1 mg) 食餌に添加すると、アテローム性動脈硬化症の進行が著しく抑制された。THC を与えたマウスでは、血清脂質は高値が維持されていたが、斑に浸潤するマクロファージが減少しており、免疫機能への作用が示唆された。

Steffens らはさらに、免疫細胞の移動、浸潤、および機能に関する THC の免疫抑制特性をこのモデルで裏づけようとしている。THC 投与マウスから採取した脾細胞は *in vitro* の刺激に対する応答が小さく、増殖が制限され、アテローム性動脈硬化症に関与するサイトカインであるインターフェロン γ の産生が阻害された。THC 投与個体から採取したマクロファージは CCR2 受容体タンパク質のメッセンジャー RNA をほとんど産生しておらず、CCR2 のリガンドである MCP-1 への応答が低かった。CCR2 および MCP-1 は、ともにマクロファージの移動に関与しており、アテローム性動脈硬化症を引き起こす片棒を担いでいる⁶。この作用は、CB2 受容体の選択的拮抗物質でマウスを前処理した場合、および機能型 CB2 受容体をもたないマウスから採取したマクロファージの場合には遮断された。

Steffens らは生体血管顕微鏡を用い、THC 投与マウスでは血管内面に付着する免疫細胞が大幅に減少することを観察した。ここでも、その作用は CB2 拮抗物質でマウスを前処理すると遮断された。THC はきわめて低用量で防御作用を発揮し、このときの血中 THC 量は、脳の CB1 受容体が一般に活性化される範囲をはるかに下回っていた。Steffens らは、低用量の THC、およびおそらく CB2 の選択的リガンドに関して、ヒトのアテローム性動脈硬化症の治療を目指しさらに研究を進める必要があると結論づけている。

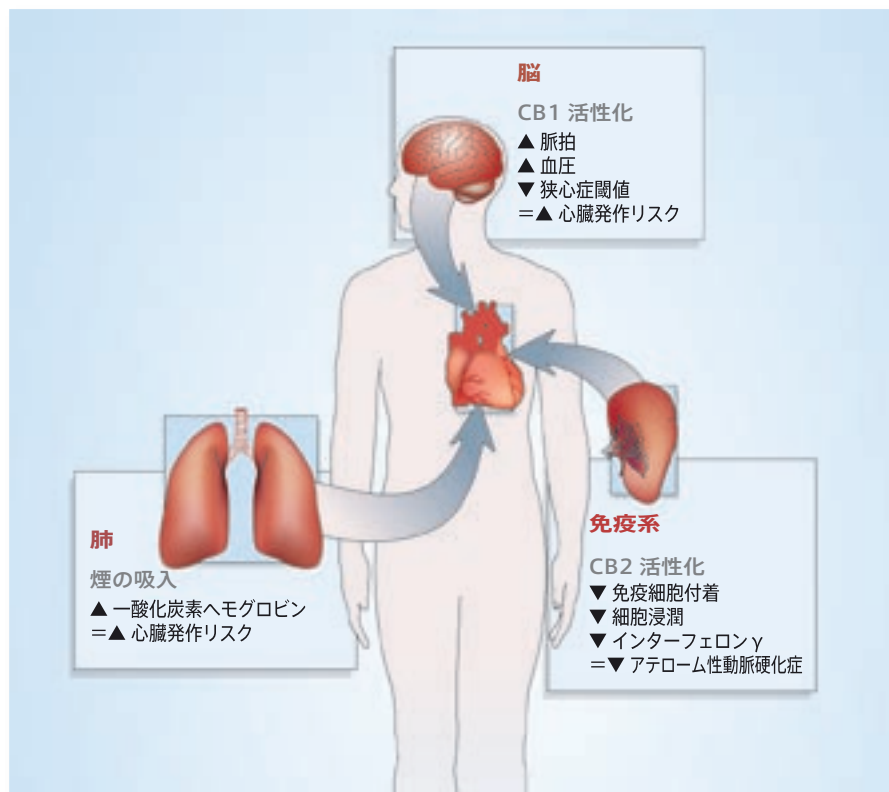


図1 アテローム性動脈硬化性心疾患に対するマリファナ喫煙のプラス作用とマイナス作用。マリファナの主たる活性成分デルタ-9-テトラヒドロカンナビノール (THC) でカンナビノイド受容体 CB1 および CB2 が同時に活性化されると、Steffens らが発表した THC の防御作用は相殺されてしまうと考えられる²。THC が CB2 受容体に及ぼす作用そのものは、炎症を緩和してアテローム性動脈硬化性病巣への免疫細胞の浸潤を抑制するものと考えられるが、同時に脳で CB1 受容体が活性化すると心血管ストレス応答が誘導され、心臓の酸素消費量が大幅に増大して冠動脈の血流が減少することになる。さらに、マリファナ喫煙によって一酸化炭素ヘモグロビンが増加し、血液の酸素運搬能力が低下する。このためマリファナ喫煙は、アテローム性動脈硬化性心疾患に対し、総合的にはマイナスの作用をもっていると考えられる。

Steffens らの研究結果は確かに目覚ましいものだが、マリファナ喫煙が心臓に有益であると考えられるべきではない。この研究では THC の用量反応曲線がぎわめて狭い U 字型となっており、低濃度および高濃度では防御作用が表れていなかった。マリファナ喫煙でこのような特別な血中濃度を得るのは難しいだろう。また、THC がアテローム性動脈硬化症に及ぼす作用をヒトで評価する研究はまだ行われていない。Steffens らが指摘しているように、ApoE^{-/-}マウスは血清脂質が極度の高値を示しており、アテローム性動脈硬化症の病巣では脂溶性の高い THC が限局的に高濃度で蓄積していると考えられる⁷。ヒトのアテローム性動脈硬化症の病巣でこの限局的な蓄積が生じているかどうか、さらに同じ作用が働くのかどうかに関しては、今後の解明が待たれる。

最後に、THC が CB1 および CB2 の各受容体と結合して活性化するときの親和性は同程度であることも考えられておくべきだ。マリファナ喫煙によって脳中では CB1 受容体への影響を介した作用が起り、脈拍数を増加させ血圧を急上昇させた後、起立時または歩行時の急激な

血圧低下をもたらす (図1)。このマリファナ喫煙が引き起こす作用は狭心症の運動閾値を低下させるものであり、心臓発作の独立危険因子である^{8,9}。マリファナ喫煙では血中の一酸化炭素ヘモグロビンも増加し、酸素の運搬に支障を来す。つまりは、Steffens らが発表したプラスの作用を利用するためには、マリファナまたは経口 THC を医薬品として用いるのではなく、CB2 受容体を標的とするカンナビノイドの開発が期待されるということである。■

カリフォルニア大学デビッド・ジェフェン医学校医学部 (米)、
Michael D. Roth

1. Di Marzo, V., Bifulco, M. & De Petrocellis, L. *Nature Rev. Drug Discov.* **3**, 771–784 (2004).
2. Steffens, S. *et al. Nature* **434**, 782–786 (2005).
3. Klein, T.W. *et al. J. Leukoc. Biol.* **74**, 486–496 (2003).
4. Shay, A. H. *et al. J. Infect. Dis.* **187**, 700–704 (2003).
5. Meir, K. S. & Leitersdorf, E. *Arterioscler. Thromb. Vasc. Biol.* **24**, 1006–1014 (2004).
6. Charo, I. F. & Taubman, M. B. *Circ. Res.* **95**, 858–866 (2004).
7. Nahas, G. G., Frick, H. C., Lattimer, J. K., Latour, C. & Harvey, D. H. *Psychopharmacol.* **17**, 103–113 (2002).
8. Mittleman, M. A., Lewis, R. A., Maclure, M., Sherwood, J. B. & Muller, J. E. *Circulation* **103**, 2805–2809 (2001).
9. Geller, T., Lofitis, L. & Brink, D. S. *Pediatrics* **113**, e365–e370 (2004).