

分担研究報告書

大麻の実態調査，海外の規制情報の把握（1）

—カンナビノイドをはじめとする大麻に特有な成分及びそれらの誘導体を
含有する製品についての調査—

研究分担者:花尻(木倉)瑠理 (国立医薬品食品衛生研究所生薬部)

研究協力者:田中 理恵 (国立医薬品食品衛生研究所生薬部)

研究要旨

天然物化学的な最新の知見について調査を行った。日本国内に流通する，大麻草 (*Cannabis sativa* L.) 由来のカンナビノイド，およびその誘導体，カンナビノイド以外の成分を含有する製品について調査した。どのような形態の製品が市場に流通しているか，含有成分とその製造法，標榜されている効果効能，その他特徴等について調べ考察した。今回，対象化合物として THCO の含有を標榜する製品 (THCO 製品) と HHCO の含有を標榜する製品 (HHCO 製品) を調査した。その結果，THCO 製品，HHCO 製品とも電子タバコ用のカートリッジに入ったリキッドの製品が非常に多いことがわかった。リキッド製品に表示されている含量値は THCO 製品が 14-96%，HHCO 製品が 10-95%であった。THCO 製品，HHCO 製品ともそれぞれ単独または他の天然由来カンナビノイドやカンナビノイド誘導体を加えたものがあることが分かった。現在インターネット上の販売サイトでは HHCP のアセチル化体である HHCPPO や THCP のアセチル化体である THCPPO など，その他のカンナビノイドのアセチル化体が出現しているのが確認されている。アセチル化は比較的容易に行える反応であることから，今後も新規の THC アナログのアセチル化体が出現する含有される製品の流通が懸念される。引き続きこれら化合物の流通実態などについて調査していく必要があると考えられる。

A. 研究目的

大麻は大麻草 (*Cannabis sativa* L.) 及びその製品のことをいう。大麻草にはカンナビノイドと総称される炭素，水素，酸素のみからなる固有の化合物群が含まれている (Fig.1) [1-9]。カンナビノイドは炭素 21 個からなるテルペノフェノリック骨格を持ち，酢酸-マロン酸経路由来のオリベトール酸 *olivetolic acid* とメバロン酸経路由来のゲラニルニリン酸 *geranyl pyrophosphate* から生合成される。2016 年に Elsohly らは 565 種の化合物が含まれ，そのうち 120 種がカンナビノイドと報告している [10-11]。大麻草に含まれるカンナビノイドについて様々な研究がされており，最近でも新規化合物が単離・構造決定されている [12-14]。

カンナビノイドの中には幻覚作用などの中枢作用を持つ化合物があり，このうち Δ^9 -tetrahydrocannabinol (Δ^9 -THC) が最も中枢作用が強く大麻草の活性本体である。 Δ^9 -THC は生の植物体中ではフェノールカルボン酸体である tetrahydrocannabinolic acid (THCA) の状態で存在

する。THCA 自体は活性を持たないが，収穫後や保存中の乾燥や，光や熱にさらされることによって脱炭酸がおこり活性体である Δ^9 -THC へと変化する (Fig.1) [1]。一方，cannabidiol (CBD) は植物体内で *cannabidiolic acid* (CBDA) として生合成され，これが脱炭酸することで生成する [6]。また，*cannabigerolic acid* (CBGA) は Δ^9 -THCA と CBDA の生合成前駆体で脱炭酸がおこると *cannabigerol* (CBG) となる。これら CBD および CBG は Δ^9 -THC のような幻覚作用は持たないが，CBD は抗けいれん作用など，CBG は抗酸化作用と抗炎症作用などの生理活性が報告されている。近年これら化合物の持つ生理活性作用やその他の治療効果などが着目されるようになった。大麻草の成熟した茎や種子のみから抽出・製造された CBD を含有する製品については，大麻取締法上の「大麻」に該当しないとされているため，成熟した茎と種子から製造され違法でないとして標榜する CBD 製品も国内で市販されている。CBD オイル以外にアイソレートパウダーと称された高純度な粉末製品，チョコレートやグミなどの菓子類，コー

ヒー等の飲料、錠剤やカプセル等のサプリメント製品または石鹸やバスソルトなどの食品以外の製品も出てきている。

Δ^9 -THCは現在、その異性体の Δ^8 -tetrahydrocannabinol (Δ^8 -THC) などとともに麻薬及び向精神薬取締法の麻薬として規制されている。ところで令和3年頃より、大麻草由来のカンナビノイドであるHexahydrocannabinol (HHC)を初めとするTHCアナログの含有を標榜する製品がインターネット販売サイト上で販売されているのが確認されている。HHCは天然の大麻草には微量しか含まれていないが Δ^9 -THCや Δ^8 -THCを還元することでも合成できる。HHCは令和4年3月に指定薬物に指定され規制されている。しかしHHC以外にもTHCアナログが出現している。 Δ^9 -THC、 Δ^8 -THCのアセチル化生成物であるTHCOやHHCのアセチル化生成物であるHHCO、HHCの3位の側鎖の長さが異なる化合物であるHHCP、 Δ^9 -THC、 Δ^8 -THCの3位の側鎖の長さが異なる化合物などのTHCアナログの含有を標榜する製品が次々と出現してきている (Fig.1)。

我々はこれまでに大麻の本質を明確にするために、大麻の天然物化学的及び分子生物学的な最新の知見について調査を行ってきた。今年度は日本国内に流通する天然由来カンナビノイドの誘導体を含有する製品について調査した。どのような形態の製品が市場に流通しているか、含有成分と標榜されている効果効能、その他特徴等について調べ考察した。今回、THCOの含有を標榜する製品 (THCO製品) とHHCOの含有を標榜する製品 (HHCO製品) を対象とした。

B. 研究方法

大麻草 (*Cannabis sativa* L.) の成分THCアナログの含有を標榜する製品について調査を行なった。大手オンラインショッピングモールを中心に検索を行なった。検索語として、THCO、THC-O、HHCO、HHC-O、カンナビノイド、リキッド等を用いた。化合物情報の検索ツールとしてSciFinderを用い、PubMedおよびGoogle Scholarも併用して検索を行なった。

C. 研究結果及び考察

THCO製品、HHCO製品についてインターネットの販売サイト上で調査した。その結果THCO、HHCO製品の製品形態、リキッド製品のカートリッジの容量、カンナビノイド成分についてTable 1-3にまとめた。またSciFinderによる文献検索の結果、 Δ^9 -THCのアセチル化生成物のCAS登録番号「23132-17-4」

で検索したところ32件がヒットした。同様に Δ^8 -THCのアセチル化生成物のCAS登録番号「23050-54-6」で検索した場合、23件がヒットした (2023年1月時点)。

1. THCO

大麻草由来のカンナビノイドのうち、特に Δ^9 -THCはその特異な構造と生理活性のため、古くから合成研究が試みられており、近年でも新規の合成法が報告されている [15-19]。カンナビノイドの立体選択的合成の効果的なアプローチのひとつは、3-dihydroxybenzenen 誘導体とキラルなモノテルペン誘導体の酸触媒によるカップリング反応を利用したものである。またCBDからルイス酸などを用いた Δ^9 -THCの合成の検討も多く行われてきた。天然由来化合物について、構造活性相関の研究の為、各種誘導体が合成されることは初期のカンナビノイドの研究で行われており、 Δ^9 -THCのアセチル化体は1968年にGaoniらによって報告されている。

THCOは Δ^9 -THCまたは Δ^8 -THCの1位フェノール性水酸基をアセチル化した6a*R*,7,8,10a*R*-tetrahydro-6,6,9-trimethyl-3-pentyl-6*H*-dibenzo[b,d]pyran-1-ol, 1-acetate (Δ^9 -THCO) または6a*R*,7,10,10a*R*-tetrahydro-6,6,9-trimethyl-3-pentyl-6*H*-dibenzo[b,d]pyran-1-ol, 1-acetate (Δ^8 -THCO) である (Fig.3)。それぞれ Δ^9 -Tetrahydrocannabinol Acetate, Δ^9 -THC-O-Acetate および Δ^8 -Tetrahydrocannabinol Acetate, Δ^8 -THC-O-Acetateなどの別称がある。製品への表示名はTHCOまたはTHC-Oで Δ^9 -か Δ^8 -であるか表示してあるものはほとんどない。

THCOの含有を標榜する製品は複数の大手オンラインショッピングモールで販売されている。THCO製品の製品形態はリキッド、オイル、グミ、ジョイント (ハーブ)、カプセルを確認した。このうち電子タバコ用のカートリッジに入ったリキッドの製品が非常に多い。そしてリキッド製品はTHCO単独のものと、THCOに他のカンナビノイドを加えたものがある。他のカンナビノイド成分として天然由来のものがCBD、CBN、CBG、HHCO、H4CBDが表示されている。リキッド製品中のTHCO含量の表示は14-96%であった。”とても体感の強い“,”しっかりとした体感”などの効果効能を謳っている。

2. HHCO

HHCは2022年3月に指定薬物に指定されたので。現在流通していないがHHCの1位フェノール性水酸基をアセチル化したHHCOが、2022年月頃から複数の大手オンラインショッピングモールで販売されているのが確認されている。HHCは9位の立体

異性体の混合物なのでHHCOも異性体として存在する。すなわち(6a*R*,9*R*,10a*R*)-6,6,9-trimethyl-3-pentyl-6a,7,8,9,10,10a-hexahydro-6*H*-benzo[*c*]chromen-1-yl acetate (11*β*-HHCO) と(6a*R*,9*S*,10a*R*)-6,6,9-trimethyl-3-pentyl-6a,7,8,9,10,10a-hexahydro-6*H*-benzo[*c*]chromen-1-yl acetate (11*α*-HHCO) である (Fig.4)。それぞれ9(*R*)-Hexahydrocannabinol Acetate, 9(*R*)-HHC Acetate および, 9(*S*)-Hexahydrocannabinol Acetate, 9(*S*)-HHC Acetate などの別称がある。製品への表示名はHHCO またはHHC-O である。HHCO 製品の製品形態はリキッド, オイル, グミを確認した。このうちリキッドのものが一番多い。リキッドの組成としてHHCO 単独またはHHCO に他のカンナビノイドを加えたもの, 他のカンナビノイドとして CBD, CBN, CBG, HHCP, THCO, H4CBD, CBDV, CBL, CBE, CBC, CBT の表示が確認された。リキッド製品中のHHCO 含量の表示は10-95%であった。“より強いリラックス効果”, “極上のリラックス効果”などの効果効能を謳っている。

以上, THCO 製品, HHCO 製品についてインターネットの販売サイト上で調査した。実際の製品の中身は表示の化合物, 含量であるかは不明である。また, 最近ではインターネット上での製品の表示名だけでは含有される化合物がよくわからない製品も出現している。

D. 結論

以上, 日本国内に流通する大麻草由来のカンナビノイドTHC アナログのうちTHCO, HHCO の含有を標榜する製品について調査を行なった。その結果, THCO 製品, HHCO 製品とも電子タバコ用のカートリッジに入ったリキッドの製品が非常に多いこと, リキッド製品中の含量の表示はTHCO が14-96%, HHCO が10-95%であり, それぞれ単独または他のカンナビノイドを加えたものがあること等の知見が得られた。

現在ネット上の販売サイト上ではHHCPのアセチル化体のHHCPO やTHCPのアセチル化体のTHCPO など, その他アセチル化体が出現しているのが確認されている。反応としてのアセチル化は比較的容易に行えることから今後も同様の新規のTHCアナログのアセチル化体が出現する含有される製品の流通が懸念される。引き続きこれら化合物の流通実態などについて調査していく必要があると考えられる。

E. 参考文献

- 1) 山本郁男, 大麻の文化と科学 —この乱用薬物を考える—, 廣川書店, 東京(2001)
- 2) 厚生省 依存性薬物情報研究班編, 依存性薬物情報シリーズ No.1 大麻, (1987)
- 3) 厚生労働省, 「大麻取扱者免許申請に関するパンフレット」, 東京(2016)
- 4) Handbook of Cannabis, Pertwee, R. ed., Oxford (2014)
- 5) 厚生労働省, 大麻・けしの見分け方, 東京(2016)
- 6) 船山信次, ファルマシア, 52(9), 827-831(2016)
- 7) 森元聡, ファルマシア, 52(9), 832-836(2016)
- 8) United Nations Office on Drugs and Crime (UNODC), Recommended methods for the identification and analysis of cannabis and cannabis products. (2009)
- 9) Turner, C. E., ElSohly, M. A., Boeren, E. G., J. Nat. Prod, 43, 169-234 (1980)
- 10) ElSohly, M. A., Slade D., Life Sciences, 78, 539-548 (2005)
- 11) ElSohly, M., Radwan, M. M., Gul, W., Chandra, S., Galal A., Progress in the chemistry of organic natural products Series, Phytocannabinoids. pp.1-36 (2017)
- 12) Ahmed, S. A., Phytochemistry, 117, 194-199 (2015)
- 13) Radwan, M. M. et al. J. Nat. Prod, 78, 1271-1276 (2015)
- 14) Citti, C., Linciano, P., Russo, F. et al., Scientific Reports volume 9, 20335 (2019)

F. 健康危険情報 なし

G. 研究発表 1. 論文発表 なし 2. 学会発表 なし

H. 知的所有権の取得状況 1. 特許取得 なし 2. 実用新案登録 なし 3. その他 なし

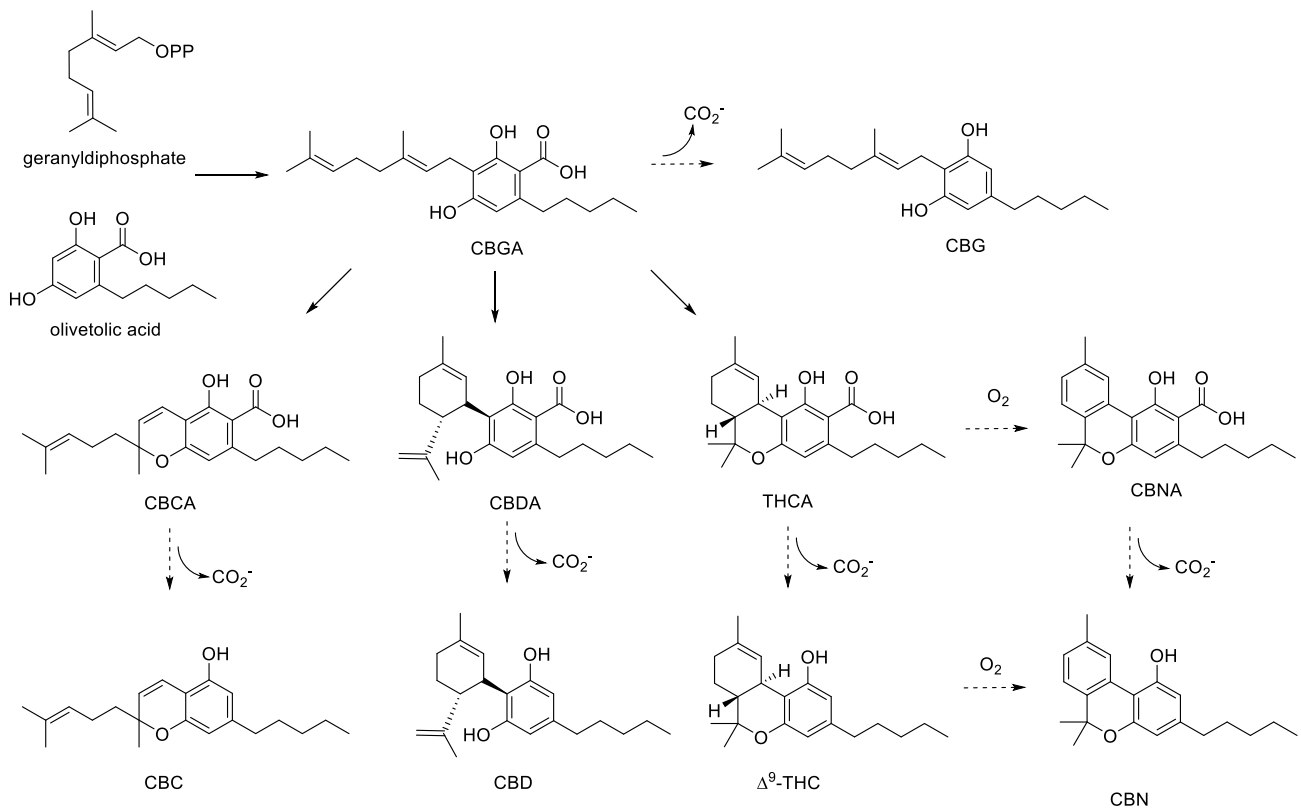


Fig. 1 Biosynthesis of cannabinoids

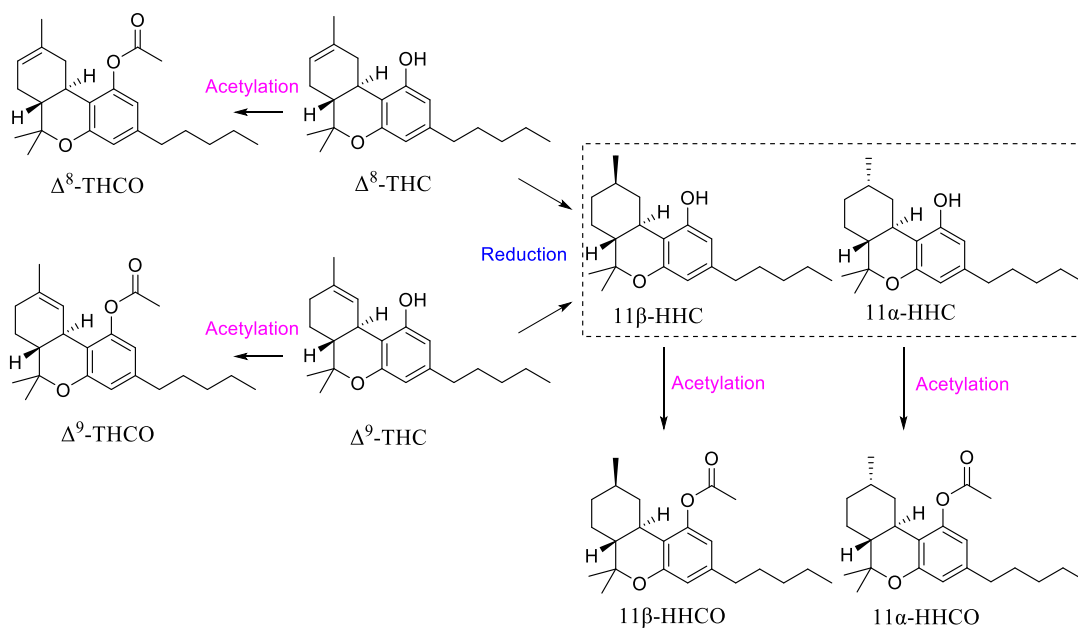
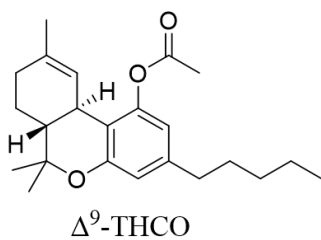


Fig. 2 Δ⁸-THC, Δ⁹-THC から THC アナログの合成



CAS Number: 23132-17-4

Formal Name: 6a*R*,7,8,10a*R*-tetrahydro-6,6,9-trimethyl-3-pentyl-6*H*-dibenzo[*b,d*]pyran-1-ol, 1-acetate

Chemical Formula: C₂₃H₃₂O₃

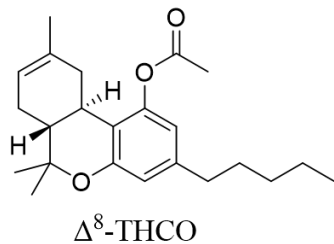
Exact Mass: 356.2351

Molecular Weight: 356.5060

m/z: 356.2351 (100.0%), 357.2385 (24.9%), 358.2419 (3.0%)

Elemental Analysis: C, 77.49; H, 9.05; O, 13.46

Synonyms: Δ^9 -Tetrahydrocannabinol Acetate, Δ^9 -THC-O-Acetate



CAS Number: 23050-54-6

Formal Name: 6a*R*,7,10,10a*R*-tetrahydro-6,6,9-trimethyl-3-pentyl-6*H*-dibenzo[*b,d*]pyran-1-ol, 1-acetate

Chemical Formula: C₂₃H₃₂O₃

Exact Mass: 356.2351

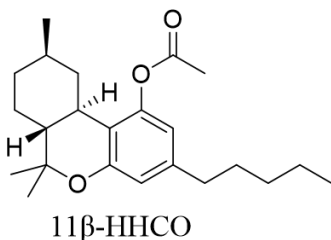
Molecular Weight: 356.5060

m/z: 356.2351 (100.0%), 357.2385 (24.9%), 358.2419 (3.0%)

Elemental Analysis: C, 77.49; H, 9.05; O, 13.46

Synonyms: Δ^8 -Tetrahydrocannabinol Acetate, Δ^8 -THC-O-Acetate

Fig. 3 THCO 含有を標榜する製品に含有される化合物



Formal Name: 6,6,9*R*-trimethyl-3-pentyl-6a*R*,7,8,9,10,10a*R*-hexahydro-6*H*-benzo[*c*]chromen-1-yl acetate

Chemical Formula: C₂₃H₃₄O₃

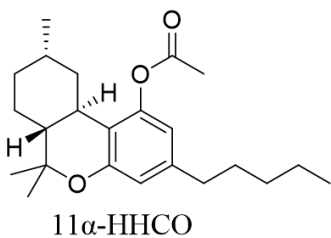
Exact Mass: 358.2508

Molecular Weight: 358.5220

m/z: 358.2508 (100.0%), 359.2541 (24.9%), 360.2575 (3.0%)

Elemental Analysis: C, 77.05; H, 9.56; O, 13.39

Synonyms: 9(*R*)-Hexahydrocannabinol Acetate, 9(*R*)-HHC Acetate



Formal Name: (6a*R*,9*S*,10a*R*)-6,6,9-trimethyl-3-pentyl-6a,7,8,9,10,10a-hexahydro-6*H*-benzo[*c*]chromen-1-yl acetate

Chemical Formula: C₂₃H₃₄O₃

Exact Mass: 358.2508

Molecular Weight: 358.5220

m/z: 358.2508 (100.0%), 359.2541 (24.9%), 360.2575 (3.0%)

Elemental Analysis: C, 77.05; H, 9.56; O, 13.39

Synonyms: 9(*S*)-Hexahydrocannabinol Acetate, 9(*S*)-HHC Acetate

Fig. 4 HHCO 含有を標榜する製品に含有される化合物

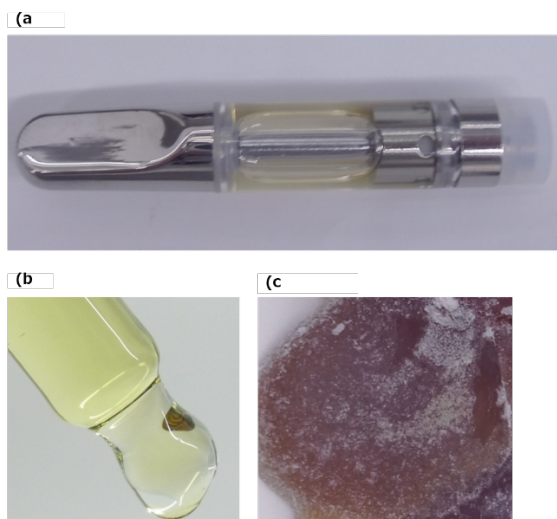


Fig. 5 THC, HHC 製品の例 ; a) カートリッジ, b) オイル, c) グミ

Table 1 THC, HHC 製品の製品形態

形態	THC製品	HHC製品
リキッド	12	22
ハーブ(ジョイント)	1	0
グミ	3	1
オイル	2	0
カプセル	1	0

Table 2 THC, HHC 製品のカートリッジの容量

容量	THC製品	HHC製品
0.3 mL	1	2
0.5 mL	1	3
0.8 mL	2	2
1.0 mL	8	15
	12	22

Table 3 THCO, HHCO 製品のカートリッジの
カンナビノイド成分

成分	THCO製品	HHCO製品
THCOのみ	5	–
HHCOのみ	–	7
CBD	2	3
CBG	6	3
CBN	5	14
CBDV	2	2
CBL	2	2
CBE	0	1
CBC	3	2
CBT	0	1
HHCO	2	15
THCO	7	7
HHCP	0	2
H4CBD	2	1
	12	22

分担研究報告書

大麻の実態調査、海外の規制情報の把握 (2)

— 大麻に関する学術論文、公開特許調査 —

研究分担者：花尻 (木倉) 瑠理 (国立医薬品食品衛生研究所生薬部)
研究協力者：緒方 潤 (国立医薬品食品衛生研究所生薬部)

研究要旨

近年の大麻に関する学術論文および公開特許について調査を行なった。検索ツールとして SciFinder を用い特許を中心に検索した。ゼロTHC大麻品種はいまだ作成されておらず、その原因として酵素機能的な副産物としてのTHCAの産生が示唆された。また、育種によるTHC、CBD以外のカンナビノイドの増強された大麻品種の改良や、異種生物発現系を用いたマイナーカンナビノイド生産をバイオ企業は進めていることが明らかとなった。

A. 研究目的

近年、世界各国での大麻の医療用途利用や、一部の国での合法化により大麻を取り巻く環境は様変わりした。大麻の二次代謝産物であるカンナビノイドの一種、カンナビジオール(CBD)は、食品やサプリメント、化粧品にも利用される物質となった。一方で、CBD が原料と考えられるデザイナードラッグが危険ドラッグ市場に流通するようになった。そこで本研究では、近年の大麻に関する学術論文、公開されている特許などを調査し、今後、世界的に展開されると思われる新技術による大麻製品(開発)の現状把握、新知見の情報収集を行い、大麻の本質を明確にし、啓発のための基礎資料とする。

B. 研究方法

検索ツールとして SciFinder を使用し検索を行なった。検索ワードとして、“Cannabis”, “cannabinoid”, “hemp”等を用い、Patent を中心に調査した。また、Patent に記載されてる inventor の HP も調査した。

C. 結果および考察

大麻における最も一般的なカンナビノイドは、デルタ9-テトラヒドロカンナビノール(Δ^9 -THC)および CBD である。ともに、カンナビゲロール酸 (CBGA) を前駆物質として、それぞれテトラヒドロカンナビノール酸合成酵素 (THCAS), カンナビジオール酸合成酵素 (CBDAS) という異なる酵素によって、カルボン酸体の形で大麻植物体中では生合成される。また、同じくCBGAを前駆物質として、カンナビクロメン酸合成酵素 (CBCAS) によってカルボン酸体で生合成されるカンナビクロメン (CBC) が存在

する。これら3つの合成酵素はあるひとつの共通の祖先である遺伝子から変異(変化)によって生じたものであると考えられている¹⁾。

Δ^9 -THC (THCA) を排除することを目的とした何年にもわたる育種にもかかわらず、多くの産業用大麻品種は依然としてこのカンナビノイドの痕跡を蓄積しており、EU が設定した制限値を現在も超えることがある。産業用大麻品種に微量の THCA が蓄積する原因はいくつか考えられている。THCA が CBDAS 活性の避けられない副産物であること²⁾、同様に、CBCAS が低レベルの THCA 蓄積の原因である可能性が指摘されており³⁾、今日までにゼロTHC 産業用大麻品種の開発は達成されていない⁴⁾。

前述の酵素機能での類似性は、その酵素自体のアミノ酸配列、さらには DNA 配列での類似性を意味する。CBDAS と THCAS はアミノ酸レベルで81%、CBDAS と CBCAS では83%の類似性を示す。また、THCAS と CBCAS では92%の類似性である⁴⁾(図1)。

THCAS 遺伝子の存在に関連する分子マーカー (PCR プライマー) は、これまでいくつか作成されているが、THCAS と CBCAS の類似性によるミスリード (CBCAS にも反応する) が指摘されており、最近では、EU の認証された産業用大麻品種の35%が THCAS マーカーで検出(+;陽性)される結果が報告されている⁵⁾。さらに、これらのマーカーによる DNA フラグメントの同定は、類似性によるミスリードだけでなく、プライマーによって捕捉された THCAS 遺伝子が機能しない不完全な遺伝子(偽遺伝子)である可能性も示唆している。Grassa ら⁶⁾は大麻第 7 染色体上の複雑なゲノム領域の一部に、

これらカンナビノイドシンターゼの機能遺伝子、多数の偽遺伝子、および完全長、不完全長の機能未知の配列が散在していると指摘しており、大麻のTHCAの存在(生合成)の有無、生合成能力についての解析法に関しては、転写レベル(RNA)での解析法が検討されている⁴⁾。

一方で、育種においてゼロTHCは確立されていないが、いくつか THC, CBD 以外のカンナビノイドの含有量が増加した大麻品種が特許により公開されている。

US 2022/0386548 では、CBC(A)が最大で3%に増加された品種が公開された。

US 2022/0377998では、CBG(A)最大で15%含有する品種が公開された。本種は総カンナビノイド(Total THC + Total CBD + Total CBG + Total THCV + Total CBC + Total CBDV + Δ^8 -THC + CBL + CBN)の98%をTotal CBG で占めるが、Total THCは0.05%以下と0(ゼロ)は達成されていない。

US 2023/0048606では、THCV(A)が増強された品種が公開されている。本品種はTHC(A)の約半分量がTHCV(A)として産生されている。最大のものはTHC(A) 16.2%, THCV(A) 6.7%と記載されている。

また、WO 2023/015268では、大麻におけるTHCV, THCVA, CBDV, CBDVA, CBGV, CBGVA, CBCV または CBCVA 生成に関連する原因遺伝子(3-oxoacyl-[acyl-carrier-protein]reductase)が米国の大麻バイオ企業から公開されている。THCVは、CB1受容体のアンタゴニスト、CB2受容体のパーシャルアゴニスト。また、 Δ^8 -THCVは CB1アンタゴニスト、GPR55 および 1-a-lysophosphatidylinositol (LPI) のアゴニストで、5HT1A受容体のアクティベーターであるなど、若者の濫用が懸念される物質でもある。

近年、大麻におけるゲノム編集技術の報告が2報行われたが^{7, 8)}、US 2022/0186243でも、大麻を用いたCas9でのゲノム改変について、CRISPRを用いた種子生産を行うバイオ企業からの特許が公開されている。また、公開特許に記載されているinventor(企業)の現状をHPなどウェブサイトで調査した。

- A 社(米国):酵母での発酵に由来する CBG の生産。
- C 社(カナダ):酵母における THC, CBD およびマイナーなカンナビノイド生合成の研究開発。
- I 社(カナダ):大腸菌を使用した独自のカンナビノイド生合成製造プラットフォームを開発。 Δ^9 -THCV、CBDV、CBC、CBCT(cannabicitran)の生産。
- B 社(米国):酵母株を使用した独自のカンナビノイド生合成製造プラットフォームの開発。同社は、CBC、THCV、CBDV、CBGV の生産
- C 社(米国):カンナビノイドを生産するのに適した一連

の宿主生物の特定。レアカンナビノイドの生産

- D 社(米国):酵母菌株を操作し、カンナビノイドと栄養補助食品を生産。
- F 社(ドイツ):遺伝子操作されたテキーラ菌による CBD の生合成生産。
- G 社(米国):目的の特定カンナビノイドを効率的に製造する酵母細胞生成。
- H 社(カナダ):遺伝子操作された酵母でカンナビノイドを生合成するプロセス開発。
- L 社(米国):操作された酵母におけるカンナビノイド(CBD)の生合成生産。

大麻バイオ企業では異種生物発現系によるマイナーカンナビノイドの生産に主軸が置かれていると考えられるが、実際にどの程度の開発と実際の製品が存在するのかは明確にできなかった。また、令和4年度中は遺伝子の改良などの公開特許は見られたが実用化や生産性向上、改変などの情報は確認されなかった。

D. 結論

世界的な大麻を取り巻く状況が変化し、学術論文数、特許数ともに、この数年、急激に増加している。生物学的内容では、異種生物系によるカンナビノイド生産、カンナビノイド、テルペノイド生合成に関与する遺伝子の検出、DNAゲノム情報の解明など、農業的には、カンナビノイドの増強された新品種の改良などが明らかとなっている、一方で、ゲノム編集技術による遺伝子改変大麻、ゼロTHC大麻品種はいまだ報告されていない。バイオ企業の大麻植物への参入、大麻に特化したバイオ企業が登場し、今後も大麻を取り巻く状況の変化が示唆された。

E. 参考文献

- 1) Melzer R, McCabe PF, Schilling S. Evolution, genetics and biochemistry of plant cannabinoid synthesis: a challenge for biotechnology in the years ahead. *Curr Opin Biotechnol.* **75**:102684 (2022).
- 2) Zirpel B, Kayser O, Stehle F. Elucidation of structure-function relationship of THCA and CBDA synthase from *Cannabis sativa* L. *J Biotechnol.* **284**:17-26 (2018).
- 3) Fulvio F, Paris R, Montanari M, Citti C, Cilento V, Bassolino L, Moschella A, Alberti I, Pecchioni N, Cannazza G, Mandolino G. Analysis of sequence variability and transcriptional profile of cannabinoid synthase genes in *Cannabis sativa* L. chemotypes with a focus on cannabichromenic acid synthase. *Plants (Basel)* **10**:1857 (2021).
- 4) Fulvio F, Righetti L, Minervini M, Moschella A, Paris R. The B1080/B1192 molecular marker identifies hemp

- plants with functional THCA synthase and total THC content above legal limit. *Gene* **858**:147198 (2023)
- 5) Borroto Fernandez E, Peterseil V, Hackl G, Menges S, de Meijer E, Staginnus C. Distribution of chemical phenotypes (chemotypes) in European agricultural hemp (*Cannabis sativa* L.) cultivars. *J Forensic Sci.* **65**:715-721 (2020).
- 6) Grassa CJ, Weiblen GD, Wenger JP, Dabney C, Poplawski SG, Motley ST, Michael TP, Schwartz CJ. A new *Cannabis* genome assembly associates elevated cannabidiol (CBD) with hemp introgressed into marijuana. *New Phytol.* **230**:1665-79 (2021).
- 7) Zhang X, Xu G, Cheng C, Lei Lei, Sun J, Xu Y, Deng C, Dai Z, Yang Z, Chen X, Liu C, Tang Q, Su J. Establishment of an Agrobacterium-mediated genetic transformation and CRISPR/Cas9-mediated targeted mutagenesis in Hemp (*Cannabis sativa* L.). *Plant Biotechnol J.* **19**:1979-87 (2021).
- 8) Galán-Ávila A, Gramazio P, Ron M, Prohens J, Herraiz FJ. A novel and rapid method for Agrobacterium-mediated production of stably transformed *Cannabis sativa* L. plants. *Industrial Crops & Products* **170**:113691 (2021).
- F. 健康危険情報
なし
- G. 研究発表
1. 論文発表
なし
2. 学会発表
なし
- H. 知的所有権の取得状況
1. 特許取得
なし
2. 実用新案登録
なし
3. その他
なし

MNCSTFSFWFVCKIIFFFLSFNIQISIANPRENFLKCFKFSXYIPNNXANPK

CBDAS 1: .K. F. T. Q. AT. L. 50
 THCAS 1: A. H. KH. V. 50
 CBCAS 1: Q. E. P. 50

LVYTQHDQLYMSVLNSTIQNLRFTSDTTPKPLVIVTPSNVSHIQATILCS

CBDAS 51: NNP. H. H. G. 100
 THCAS 51: I. I. N. 100
 CBCAS 51: FI. S. 100

KKVGLQIRTRSOGHDAEGMSYISQVFPFVIVDLRNMHSIKIDVHSQTAWVE

CBDAS 101: S. R. 150
 THCAS 101: V. 150
 CBCAS 101: L. A. TV. V. I. 150

AGATLGEVYYWINEKNENLSFPGGYCPTVGVGGHFSGGYGALMRNYGLA

CBDAS 151: V. LAA. CA. G. P. 200
 THCAS 151: 200
 CBCAS 151: M. F. 200

ADNIIDAHLVNVGDGKVLDRKSMGEDLEFWAIRGGGGENFGIIAAWKIKLVA

CBDAS 201: H. L. A. S. V. R. 250
 THCAS 201: 250
 CBCAS 201: C. V. 250

VPSKSTIFSVKKNMEIHGLVKLFNKWQNIAYKYDKDLXLMTHFITRNITD

CBDAS 251: M. I. E. V. L. 299
 THCAS 251: V. K. 300
 CBCAS 251: A. M. T. R. 300

NHGKKNKTTVHGYFSSIFLGGVDSLVDLMNKSFPPELGIKKTDCKELSWIDT

CBDAS 300: .Q. AI. T. V. RQ. 349
 THCAS 301: H. F. 350
 CBCAS 301: 350

TIFYSGVVNYNTANFKKEILLDRSAGKKTAFSIKLDYVKKPIPETAMVKI

CBDAS 350: I. D. D. N. QNG. K. SVF. Q. 399
 THCAS 351: F. 400
 CBCAS 351: L. 400

LEKLYEEDVGAGMYVLYPYGGIMDEISESAIPFPHRAGIMYELWYTASWE

CBDAS 400: I. A. L. IC. 449
 THCAS 401: E. 450
 CBCAS 401: E. V. T. 450

KQEDNEKHINWVRSVYNFTTPYVSQNPRLAYLNYRDLDLGKTNPXSPNNY

CBDAS 450: L. I. NI. M. K. I. IND. KN. 499
 THCAS 451: HA. 500
 CBCAS 451: E. 500

TQARIWGEKYFGKNFNRLVKVTKVDPNNEFRNEQSIPPLPPHHH

CBDAS 500: D. L. R. R. 544
 THCAS 501: 545
 CBCAS 501: A. R. 545

図1. CBDAS (AB292682), THCAS (AB057805), CBCAS (LY658673) のタンパク質配列アラインメント
 ドットはコンセンサス配列