

分担研究報告書

大麻の有害性と医療適用への可能性に関する調査研究

分担研究者：山本経之 (長崎国際大学大学院薬学研究科 薬理学研究室)
研究協力者：山口 拓、福森 良 (長崎国際大学大学院薬学研究科 薬物治療学研究室)

【研究要旨】

本調査研究は、最新の大麻使用に関わる臨床研究論文ならびに動物を用いての基礎研究論文を PubMed 等から論文 294 報を抽出し、5 編の総説論文と臨床研究を中心に 6 編の原著論文を選出して精査した。近年増加傾向にある大麻乱用に基づく有害性と医療用大麻としての可能性に焦点をあて、下記の 5 つの項目に分け、調査研究を実施した。

1) 大麻使用による脳構造および脳機能の発達に対する有害性、

青年期の大麻使用者は、非使用者と比較して注意機能、記憶、情報処理速度、視空間機能および実行機能を要する作業能力が低い傾向にある。青年期の大麻使用者では、海馬、前頭前皮質、および扁桃容積の減少が認められ、特に恐怖と関連する否定的感情への過敏反応と関連する。

2) 大麻離脱

大麻離脱症候群は高頻度の長期使用を突然中止した後の 24-48 時間以内に発現し、その発現には大麻の反復使用によるカンナビノイド CB₁ 受容体のダウンレギュレーションが関与する。

3) 精神障害のリスク

大麻使用はニコチン依存症を含むアルコールおよび薬物使用障害の有病率および罹患率を増大させ、使用頻度に比例してそのリスクが大きくなる。

4) 大麻使用と社会的影響

大麻使用者は、社会的影響を受け易い。この特徴は、大麻使用障害の重要な発症リスク因子となる可能性が示唆されている。

5) 医療用大麻の有用性

Δ^9 -テトラヒドロカンナビノール (THC) は使用者の精神的・生理的有害作用を誘発するが、カンナビジオール (CBD) は不安、気分、睡眠愁訴に対して有益な効果が期待されている。しかし、医療用大麻として十分な CBD 用量を含有し、かつ THC が臨床上有害な作用を引き起こさない用量に減量されているかどうかを確認することが現状では不可能なことが、大麻を医療用大麻として使用する事を見合わせる場合の 1 つの根拠になっている。

近年の総説・原著論文を基に、大麻の有害性ならびに有用性を科学的に相対的に評価する意義は大きい。これらの所見は、大麻使用について、臨床医、保護者、および青少年への意義ある提言とすることができる。

A. 研究目的

違法物質の中で、大麻は世界で最も幅広く使用されている物質であり、近年、大麻使用障害の有病率が増加の一途をたどっている。この現状は、近年の法的緩和政策(合法化/非犯罪化)も、全年齢層(青少年を含む)における曝露量増加につながっていると推察される。本調査研究では、大麻の短期・長期にわたる潜在的・現実的な有害性(特に開始年齢および慢性的曝露に基づく)と共に、医療用大麻としての広範な疾患に対する有用性を総括する。

B. 研究方法

「大麻、マリファナ、THC, CBD」のキーワードをリストアップの上、PubMed等のタイトルから動物での薬理研究論文ならびに臨床研究論文から適切と思われる論文294報を選出した。更に下記の substance および index を基に分類した。

Substance Index

- A) Marijuana / Cannabinoid
- B) THC
- C) CBD
- D) Stimulants
- E) Others
- F) Endocannabinoid

Subject Index

- 1) Toxicology
 - 1-1) General
 - 1-1-1) Central toxicology
 - 1-2-2) Peripheral toxicology
 - 1-2) Memory / Cognition
 - 1-3) Abnormal behaviors
 - 1-4) Others
- 2) Clinical benefit
 - 2-1) Central
 - 2-2) Peripheral

その上で、以下の5編の総説論文と臨床を中心に6編の原著論文を精査した。

- 1) Craving is associated with amygdala volumes in

- adolescent marijuana users during abstinence., *Am J Drug Alcohol Abuse*, (2015) 41(2): 127–132
- 2) Impact of Cannabis Use on Prefrontal and Parietal Cortex Gyrification and Surface Area in Adolescents and Emerging Adults., *Dev Cogn Neurosci*. (2015) 16: 46–53.
- 3) Cannabis use in early adolescence: Evidence of amygdala hypersensitivity to signals of threat., *Dev Cogn Neurosci*. (2015) 16: 63–70.
- 4) Cannabis Use and Risk of Psychiatric Disorders Prospective Evidence From a US National Longitudinal Study., *JAMA Psychiatry*. (2016) 73(4):388-395.
- 5) Cannabis Withdrawal: a Review of Neurobiological Mechanisms and Sex Differences., *Curr Addict Rep* (2017) 4:75–81
- 6) Four Mechanistic Models of Peer Influence on Adolescent Cannabis Use., *Curr Addict Rep* (2017) 4:90–99
- 7) Neural Correlates of Social Influence Among Cannabis Users., *Curr Addict Rep* (2017) 4:53–61
- 8) A chronic low dose of Δ^9 -tetrahydrocannabinol (THC) restores cognitive function in old mice., *Nat Med*. (2017) 23(6):782-787.
- 9) Adverse Structural and Functional Effects of Marijuana on the Brain, Evidence Reviewed., *Pediatr Neurol*. (2017) 66:12-20.
- 10) Cannabidiol in medical marijuana, Research vistas and potential opportunities., *Pharmacol Res*, (2017) 121:213-218.
- 11) Cannabis and alcohol use, and the developing brain., *Behav Brain Res*, (2017) 325(Pt A):44-50

C. 研究結果・考察

1) 大麻使用による脳構造および脳機能の発達に対する有害性

1) - 1 神経心理学的変化について

依存性薬物に初めて曝露された青年期の脳は、非常に脆弱である。アルコールも併用している青年期の大麻使用者で検討した場合、様々な神経認知機能が障害される(Jacobus et al., 2015)。特にその障害は注意、記憶、情報処理速

度、および視空間機能に認められている (Jacobus et al., 2015)。さらに、青年期の大麻使用者は、精神運動処理が遅く、注意不良で、記憶や実行機能を要する作業能力と関連することを報告している (Medina et al., 2007)。3 年間にわたる中等度から重度の大麻使用者は作業記憶ネットワーク機能には関連しないが、生涯にわたる大麻使用回数は、認知機能の障害程度と相関した (Jacobus et al., 2015)。また、離脱から 1 カ月後でも、青年大麻使用者は非使用者と比較して、軽度の神経心理学的障害が継続して認められた (Medina et al., 2007)。離脱から 3 週間後では、言語学習および作業記憶の障害は回復したが、注意機能障害は継続した (Hanson et al., 2007)。大麻離脱後にも認められるこれらの障害には、海馬、皮質下、および前頭前皮質の変化が原因である可能性があることを可能性が指摘されている (Hanson et al., 2007)。また、より早期からの大麻使用は、3 年後の認知処理速度および実行機能の低下と関連していた (Jacobus et al., 2015)。

1) - 2 神経解剖学的変化について

長期の大麻乱用者では、多数の神経解剖学的変化が認められている。長期の大麻使用は、離脱から 28 日後においても、左内嗅皮質の皮質がより厚い。生涯大麻使用がより多い場合は、側頭葉皮質および前頭葉皮質がより薄くなっている (Jacobus et al., 2014)。また、定期的な大麻使用者は、小脳および線条体容積がより大きく、逆に海馬、前頭前皮質、および扁桃体容積は減少していた (Cousijn et al., 2012)。これらの領域は、CB₁ 受容体が豊富にあり、特に海馬は CB₁ 受容体の密度が最も高い領域の 1 つである。したがって、大麻活性成分 THC は神経細胞に蓄積し、慢性使用によって神経毒性を引き起こすと考えられている (Jacobus et al., 2014)。また、海馬、小脳、前頭前野および舌状回領域の解剖学的変化は、THC および CBD の含有量と関連し、それぞれ毒性および保護作用が示唆されている (Jacobus et al., 2014)。大麻は喫煙による摂取形態が最も多く、この 20 ~ 30 年間で精神活性成

分の THC が増加し、CBD 含有量の割合が減少している。このことは、青年期における脳の神経解剖学的変化の継続を引き起こす要因となっている (Lorenzetti et al., 2016, Lorenzetti et al., 2014)。

神経発達に CB₁ 受容体が関連する脳領域は、大麻による障害リスクが高い可能性がある。Shollenbarger らは、MRI 解析を用いて年齢 18 ~ 25 歳の大麻使用者では、腹内側前頭前野、内側前頭前野における脳回形成が減少していることを報告した (Shollenbarger et al., 2015)。一方で両側半球、背側および腹外側前頭前野または下頭頂の関心領域での差は認められなかった。このように青年期における大麻使用は、自己参照的思考および社会的認知に関わる前頭前野領域における脳回形成を減少させた。このことが青年期の大麻使用による認知機能障害を引き起こす要因となることを示唆している。

扁桃体は、成人における薬物依存時の渴望に関連することが既に知られている。青年期 (特に 10 歳代) の大麻使用者 (特に離脱後) は、大麻離脱期間中に渴望の増強 (大麻離脱症状チェックリストによる) と両側扁桃体の容量減少 (高分解能 MRI による) が有意に関連する (Padula et al., 2015)。この結果は、アルコールやコカイン依存成人患者における扁桃体容量減少と渴望増強との相関性を示した先行研究と一致する。また、大麻の大量使用とそれに続く渴望は、扁桃体の正常発達 (一般に青年期の扁桃体容量は増加する) に大きな障害を及ぼす可能性が考えられている (Rapoport., 1997)。一方、扁桃体は情動処理の神経基盤を担う重要な神経核であることから、扁桃体の容量減少を引き起こす青年期の大麻使用は、感情調節に影響を及ぼす可能性が指摘されている。Spechler らは、大麻使用歴がある 14 歳の大規模集団 (70 例) と様々な個人背景 (IQ、SES、飲酒・喫煙など) を一致させた大麻非使用群 (70 例) を比較検討した。この実験では、怒った顔と中立顔を示す短い動画から構成された表情動画による表情プライミング手続きを感情誘導とした顔表情認識課題と fMRI を組み合わせた解析がなされ

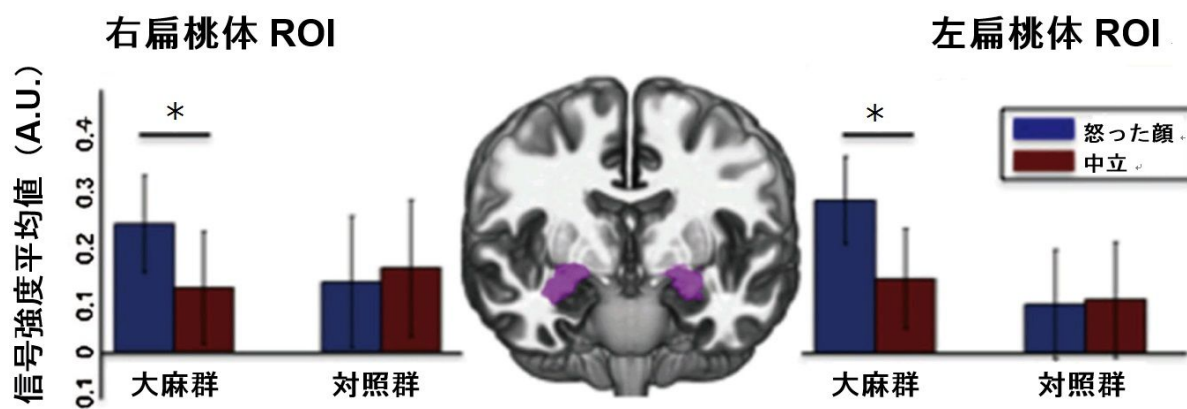


図1. グループ x 表情タイプに対する平均賦活量を左・右の扁桃体に図示した。* (アスタリスク) は事後 t 検定の差が $p < .05$ (補正後) で有意であることを示す。エラーバーは平均値の標準誤差を示す。

(Spechler et al., 2015) から引用

ている(Spechler et al., 2015)。その結果、大麻使用者は中立顔よりも怒った顔に対し両側扁桃体の反応性が大きく、このような変化は大麻非使用者では認められない(図1)(Spechler et al., 2015)。また、大麻使用者における皮質領域(右側頭-頭頂接合部や両側背外側前頭前野など)の活動レベルは、2つの表情に差が無かったのに対して、大麻非使用者のそれは差があった(Spechler et al., 2015)。扁桃体はCB₁受容体が高密度に存在することを考慮に入れると、青年期、特に青年期早期の大麻使用は、恐怖と関連する脅威シグナル(否定的感情)への過敏反応と関連することが示唆される。このことは成長後の成人期における気分障害リスクが増大する可能性がある。

1) - 3 神経伝達物質の変化について

多くの陽電子放出断層撮影(PET)試験から、THCの投与は前頭、傍辺縁領域および小脳の活性増加を引き起こすことが認められている。また、THCの快感作用は、傍辺縁脳領域の活性化の増加によってもたらされる。一方、時間知覚の変容は、小脳の活性化に起因することが報告されている(Chang et al., 2007)。慢性大麻使用者では、小脳および前頭領域の安静時の血流減少が認められている(Chang et al., 2007)。Iversonらは、この活性の減少をCB₁受容体のダウンレギュレーションならびにGABA、グルタミン酸、ドパミン、セロトニン、およびアセチルコリン

などの神経伝達物質の遊離阻害が原因であると説明している(Dager et al., 2014)

2) 大麻離脱

2) - 1 大麻離脱症候群の特徴

大麻離脱症候群は、長期に渡る高頻度使用を突然中止すると24-48時間以内に発現する(Schlienz et al., 2017)。表1に示されているように、離脱症候群の診断症状(DSM-5)には、強い不快感を引き起こす易刺激性、不安、睡眠障害、食欲減退/体重減少、落ち着きのなさ、抑うつ気分および身体症状が含まれる(Schlienz et al., 2017)。ほとんどの症状は、中止後2-5日目にピーク値に到達し達した後は、漸次軽減し平均2-3週以内にベースライン値に戻り始める(Schlienz et al., 2017)。しかし、睡眠障害はさらに長く持続することが知られている。

Bucknerらは、生態学的経時的評価法(Ecological Momentary Assessment)を用いて、禁断時に何が大麻使用に再接近する因子かを検討した(Buckner et al., 2013)。大麻を使用した日は、非使用日と比較して有意に高い離脱スコアと大きな負の影響を受け、渴望、神経過敏/不安および易刺激性が認められ最も有病率の高い症状であった。

2) - 2 大麻離脱症候群の神経生物学的機序

大麻には約80種類ものカンナビノイドと言う特有の成分を含有し、主要な活性成分として

表 1. 大麻離脱の診断基準 (DSM-5)

基準 A	大量かつ長期にわたっていた大麻使用(すなわち、通常の場合、少なくとも数カ月間にわたる毎日またはほぼ毎日の使用)の中止。
基準 B	以下の兆候と症状のうち 3 つ(またはそれ以上)が、基準 A を満たしてから約 1 週間以内に発現する。 1. 易怒性、怒り、または攻撃性 2. 神経質または不安 3. 睡眠困難(例:不眠、睡眠を妨げる夢) 4. 食欲低下または体重減少 5. 落ち着きのなさ 6. 抑うつ気分 7. 有意の不快感を引き起こす以下の身体症状のうち少なくとも 1 つ以上: 腹痛、震え/振戦、発汗、発熱、悪寒または頭痛
基準 C	基準 B の徴候または症状は、臨床的に意味のある苦痛、または社会的、職業的またはその他の重要な領域における機能の障害を引き起こしている。
基準 D	その徴候または症状は、他の医学的な疾患によるものではなく、他の物質中毒または離脱を含む他の精神障害ではうまく説明されない。

THC や CBD が特定されている。主要な精神活性成分である THC は中枢に存在する CB₁ 受容体(腹側被蓋野、側坐核、前頭前皮質、海馬、扁桃体および小脳において高密度に存在)および末梢に存在するカンナビノイド CB₂ 受容体(主に免疫細胞に局在)に部分アゴニストとして結合する。内在性カンナビノイドリガンドとしては、アナンダミドおよび 2-アラキドノイルグリセロール(2-AG)が存在し、またアナンダミドを分解する脂肪酸アミド加水分解酵素(FAAH)および 2-AG を分解するモノアシルグリセロールリパーゼ(MAGL)の内在性カンナビノイド分解酵素が知られている。

動物を用いての基礎研究では、THC または合成 CB₁ 受容体アゴニスト(例、WIN 55,212-2)の高頻度投与によって CB₁ 受容体密度が有意に低下することが示されている(Gonzalez et al., 2008, Lichtman et al., 2005)。Hirvonen らの報告によると、日常的な大麻喫煙者は健常な人と比較して CB₁ 受容体利用能が有意に低いことと、CB₁ 受容体のダウンレギュレーションのレベルが大麻使用の年数と有意に相関したことを報告している(Hirvonen et al., 2012)。一方、CB₁ 受容体密度が低くなるに従って(おそらくは CB₁ 受容体のダウンレギュレーションが大きくなったため)禁断 2 日目(ピーク離脱)の大麻離脱症状が重度化することが報告されている(Budney et al., 2003, Haney et al., 1999, Kouri et al., 2000)。

近年、大麻使用障害に対して、内在性カンナビノイドであるアナンダミドやその代謝酵素 FAAH や MAGL の阻害薬が新規治療薬としての開発が試みられている(Schlosburg et al., 2009, Falenski et al., 2010, D'Souza et al., 2015)。

2) - 3 大麻離脱の性差に関わる相違

Harte-Hargrove らは、THC 投与雌性ラットでのみ禁断 1 日目に歩行活動の有意な低下が観察されるが、雄性ではその様な禁断症状が認められなかったことを報告している(Harte-Hargrove et al., 2012)。さらに高架十字迷路試験では、THC 投与雌性ラットでのみ禁断 1 日目に有意な不安が認められた。

Copersino らの後ろ向き調査による臨床試験では、女性は男性と比較して渴望、性的欲求の増加を是認する例が有意に少なく、胃のむかつきを是認する例が有意に大きいことが認められている(Copersino et al., 2010)。さらに、Herrmann らの大麻使用障害の治療に対する無作為化臨床試験では、女性は現在の大麻使用量に関して男性と差がなかったのに対して、総離脱スコアと離脱症状の発生率が有意に高く、易刺激性、暴力的な爆発および悪心を経験する可能性も高い(Herrmann et al., 2015)。これらの知見は、女性参加者が依然として不足している点と

月経周期についての補正が取られていない点が指摘され、これが大麻離脱発現に影響を及ぼしている可能性がある。いずれにしても前臨床研究結果と組み合わせると、大麻離脱の性差は明白であるが、離脱転換の説明となる機序は未だ明確ではない。

3) 精神障害のリスク

1279 例によって報告された第 1 回 (2001 ~ 2002 年) での大麻使用は、第 2 回 (2004 ~ 2005 年) での物質使用障害 (全物質使用障害、全アルコール使用障害、全大麻使用障害、その他の薬物使用障害、ニコチン依存症) と有意に関係したが、気分障害または不安障害とは有意な相関がなかった(Blanco et al., 2016)。第 2 回の既存神経障害に関する多重回帰分析と新規および既存精神障害の傾向スコアマッチド分析では、第 2 回障害を有した被験者率は第 1 回の大麻使用頻度とともに増加し、その増加は過去 12 カ月間での大麻非使用と月 1 回未満の大麻使用との間で最大であった (図 2)。

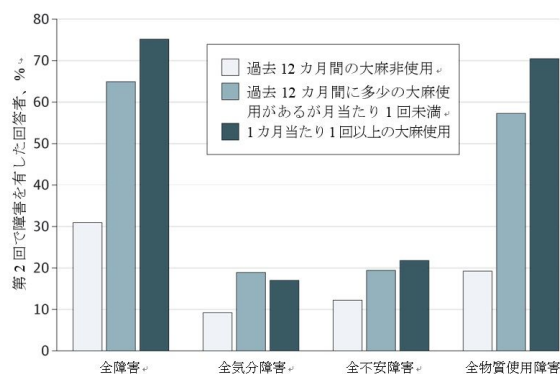


図 2. 第 1 回での大麻使用レベル別のアルコールおよび関連障害に関する全米疫学調査の第 2 回での精神障害の有病率 (Blanco et al., 2016) から引用

大麻使用と精神障害との相関性を前向きに検討した結果では、大麻使用は幅広い範囲の精神障害の有病率および罹患率の増加と関係した。しかし、多重回帰解析および傾向スコアマッチングを適用すると、大麻使用はニコチン依存症を含むアルコールおよび薬物使用障害の有病率および罹患率の増加のみと相関するに留まった。いずれの所見も大麻使用の頻度が高くなるにしたが

って、疾患の罹患率および有病率のリスクが大きくなることを指摘している。

4) 大麻使用と社会的影響

4) - 1 大麻使用を誘引する社会的環境

大麻使用の開始および継続的な使用の最も強い要因は、仲間内のネットワーク (特に青少年期) が挙げられている (van den Bree et al., 2005)。仲間は個人が薬物に手を出す際の中心的な役割を果たし (Clayton et al., 1982, Khavari., 1993)、その薬物使用には主に社会的な環境に影響を受けている (Terry-McElrath et al., 2009)。fMRI による画像診断では、脳の報酬・動機づけ回路 (特に腹側線条体) の活性化が、小児や成人と比較して青少年で強いことが明らかにされている (Steinberg., 2010)。さらに報酬・動機づけに関わる領域は、仲間内での社会的評価や、その予測をする際に著しく活性化されることが報告されている (Nelson et al., 2016, Gunther et al., 2010)。また、神経発達の指標となるシナプス刈り込み、白質容積、およびミエリン形成は、思春期頃から成人期に入るまで直線的に発現増加することも知られている。この青少年期の構造変化が、発達上の「ミスマッチ」と呼ばれる現象を引き起こし、行動を制御するプロセスと比べて、報酬・動機づけのプロセスが亢進すると考えられている (Casey et al., 2008)。

青少年期における大麻使用の促進に関わる社会的な因子としては以下の 3 点が挙げられる。

仲間への親和欲求: 仲間への親和欲求は、仲間との関係をより円滑にすることが主な動機である。薬物使用は周囲にうまく溶け込むための使用、社会的承認・地位を得るための使用、もしくは仲間からのマイナス評価を回避するための使用に基づくと考えられている。大麻使用は非行仲間 (Feldstein et al., 2015, de la Haye et al., 2015, Gillespie et al., 2009) との絆と関連づけられており、こうしたグループのアイデンティティおよび社会的地位を得るための動機が、仲間との社会的関係による大麻使用の要因となっている。fMRI を用いた研究において、仲間

との共存によって、よりリスクの高い行動を選択する可能性が報告されている(Segalowitz et al., 2012, Cascio et al., 2015, Smith et al., 2014)。このことにより、腹側線条体/眼窩前頭皮質の活性が亢進すると考えられている(Chein et al., 2011)。青少年は仲間に対し神経生物学的に「順応」するだけでなく、こうした社会行動の発現に重要に関わる脳内報酬系の亢進によって、よりリスクの高い行動をとるようになることが示唆されている。

グループ内での社交不安：グループ内での社交不安に対して、仲間からのマイナス評価に対する恐怖や不安を軽減する目的として大麻が使用されている可能性がある(Buckner et al., 2012)。社交不安とそれに関連する行動症状は、金銭報酬遅延課題(Bar-Haim et al., 2009, Guyer et al., 2006)、ギャンブル課題(Galván et al., 2014, Richards et al., 2015)などの報酬課題に関わる特異的な神経反応に関連している。報酬予測または報酬受け取りに関わる腹側線条体および扁桃体は、不安に関連する行動の発現とも関係していることが報告されている(Bar-Haim et al., 2009, Guyer et al., 2006)。また、大麻依存症の不安/抑うつ発現は、大麻使用との関与が指摘されている(Martins et al., 2011)。

仲間からの否定的な体験（虐待やいじめ）：仲間からの否定的な体験は、グループ内における情緒的なストレスを軽減する為に大麻が使用されている可能性がある。青少年期における長期間に及ぶ仲間からの拒否は、抑うつ気分や引きこもりを起こす(Platt et al., 2013)。そのため、仲間との長期にわたる否定的な経験をした青少年は、不安定な情動を制御する目的で大麻を使用している可能性がある。青少年の大麻使用と仲間からの虐待(Wormington et al., 2013)やいじめ(Kelly et al., 2015, Kim et al., 2011)との関連性が指摘されている。

4) - 2 大麻使用者の社会性に及ぼす影響

大麻使用に関わる脳領域の多くは、社会的行動にも関与している(図3)。このことから大麻使用が社会的行動に関わる神経反応を変化させている事が示唆されている。特に社会的行動に関わる領域には、側坐核、尾状核、扁桃体、帯状および前島などが知られている。

大麻使用者は対照者と比較して、グループの意見に反論するまでの反応時間が遅延することが報告されている。この反応時間の遅れは、下前頭回の活性化に関連していた。このことから、

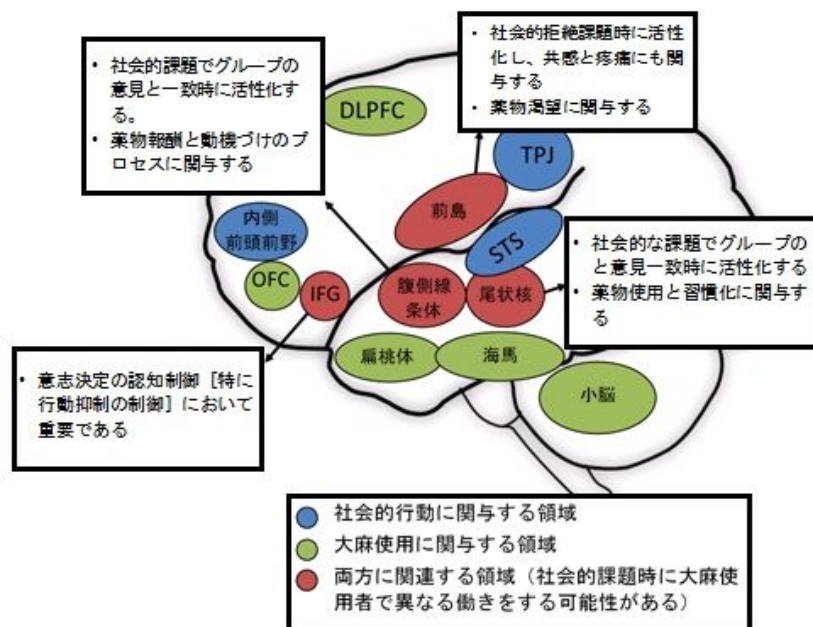


図3. 社会的行動、大麻使用、およびその両方に関与する脳領域 (Bilkei-Gorzo., 2017)から引用

大麻使用者は対照者と比較して、グループの影響に抵抗する際に、より多くの努力を必要とする可能性が示唆される。注意力や作業記憶などの認知的機能はこの反応速度に關与し(Nunez et al., 2015)、大麻使用者ではこれらの領域が障害されている可能性がある(Jacobus et al., 2015, Colizzi et al., 2015)。

複数の先行研究において、中脳・皮質・辺縁系回路(特に腹側線条体/側坐核複合体)の構造(Gilman et al., 2014)および機能(Cousijn et al., 2013, Nestor et al., 2010)は、大麻使用により影響を受けることが知られている。大麻使用者では、中脳・皮質・辺縁系回路がより強く活性化され、社会的同調/賛同に向かう傾向がある。腹側・背側の両線条体(尾状核と被殻を含む)は意志決定に重要な役割を果たし、CB₁受容体も高密度に存在していることから、大麻使用の影響を強く受けている可能性がある(Goodman et al., 2015)。

仲間外れ(社会的排除)は、重度の精神的苦悩を引き起こし、疼痛を誘引することさえある。大麻使用者は、社会的情報が欠落するだけでなく、社会的排除を受ける可能性がある。前島は、主観的意識(Craig., 2009)および認知制御(Craig., 2009, Critchley et al., 2001)などの多くの脳機能に關与するほか、身体的痛みの発現(Craig., 2009)および否定的感情の処理(Hennenlotter et al., 2005)にも關与する。また、前島は薬物への渴望にも關与する(Naqvi et al., 2014, Moran-Santa et al., 2015)。大麻使用者では前島の活性化が起こり、これによって社会的な影響をより受けやすくなる可能性がある(Hoglund et al., 2008)。

5) 医療用大麻における CBD の有用性と潜在的可能性

5) - 1 CBD の受容体に対する薬理作用

フィトカンナビノイドである THC と CBD は、主要な薬理活性カンナビノイド(大麻類)である。THC に比べ幻覚作用を持たない CBD は、医療用大麻の有効成分として注目されている。カンナビジオールは、CB₁受容体では非競合的拮抗薬として、CB₂受容体では逆作動薬として

作用し(Thomas et al., 2007)、その他の複数の受容体に対しても結合する(表 2)。

表 2. カンナビジオールの標的受容体 (Rong., 2017)から引用

受容体	CBD 作用
CB ₁	非競合的拮抗薬
CB ₂	逆作動薬
GPR55	拮抗薬
PPAR- γ	作動薬
TRPM8	拮抗薬
α_1 、 α_3 、グリシン	作動薬
5-HT _{1a}	作動薬
TRPV1、TRPV2 チャンネル	作動薬
TRPA1	拮抗薬

また、CBD は、アナンダミドの再取り込みおよび酵素分解を抑制する(Bisogno et al., 2001)。これに対し、THC はアナンダミドを減少させ、これが THC の精神異常発現作用に關与すると考えられている(Morgan et al., 2013)。

5) - 2 脳機能に対する CBD の作用

CBD は、報酬行為に關与する神経基質に対して調節的役割を演じていることが示唆されている。例えば、慢性タバコ喫煙者の喫煙量は CBD 吸入によって有意に減少する(Morgan et al., 2013)。また CB₁受容体拮抗薬リモナパンの投与でも、喫煙量は有意に減少し、CB₁受容体拮抗作用が CBD の報酬系調節作用において重要な役割を果たしていることを示している(Morgan et al., 2013)。

大麻の慢性的使用によるヒトの脳機能への有害作用は、認知機能の低下(例:実行機能、学習と記憶、注意能力など)無気力症候群、「リスク」集団における精神障害の誘発などが示されている(Rong et al., 2017)。また、大麻使用の若者は精神疾患のリスクが約 2 倍に増加することが報告されている(Micale et al., 2013)。THC の有害作用とは対照的に、CBD は臨床的には有意な増悪や精神障害の発症が認められていない(Englund et al., 2013, Bhattacharyya et al., 2010)。CBD のアナンダミドの再取り込み抑制作用は

条件恐怖の消去を促進するという報告がある (Gunduz-Cinar et al., 2013)。

消去欠損は不安障害の主要因子と考えられているが、CBD のアナンダミドの再取り込み抑制作用が条件恐怖の消去を促進する (Gunduz-Cinar et al., 2013)。これらの事から、不安、恐怖、トラウマ関連症状に対する CBD の治療的役割が示唆されている (Das et al., 2013)。

THC は海馬での抗コリン作用によって記憶障害を引き起こすことが知られている。逆に CBD は THC の認知障害に拮抗し、さらに CBD 自身で認知促進効果を有することも示唆されている (Bhattacharyya et al., 2010, Jacobs et al., 2016)。このように THC は使用者の精神的・生理的有害作用を誘発するが、CBD は不安、気分、睡眠愁訴に対して有益な効果が期待されている。しかし、医療用大麻として十分な CBD 用量を含有し、かつ THC が臨床上有害な作用を引き起こさない用量に減量されているかどうかを確認することが現状では不可能なことが、大麻を医療用大麻として使用する事を見合わせる場合の 1 つの根拠になっている。

CBD の抗てんかん作用についての非盲検臨床試験では、CBD による治療を受けた小児のうち、クロバザムを併用投与した小児は、非投与児よりも奏効率が顕著に高かった (Gloss et al., 2016)。CBD は血清クロバザム濃度を大幅に上昇させることが明らかにされている (Friedman et al., 2015, Geoffrey et al., 2015)。一方、CBD の治療を受けた難治性てんかみを呈する小児 74 例を対象とした後ろ向き非盲検試験で、奏効率 (痙攣発作 50% 超減少) は 51%、痙攣発作の増悪率は 18% であった。CBD と併用投与されたその他の薬剤についての情報がないため、クロバザム濃度の上昇またはその他の薬物相互作用が痙攣発作の減少に関与したのか否かは明らかでない (Tzadok et al., 2016)。Gross らは、現時点において、てんかん治療薬としてのカンナビノイドの有効性について信頼性の高い結論を導き出すことはできないと結論付けている (Gloss et al., 2016)。したがって、てんかん治療薬

としての CBD の有効性については、さらなる検証が必要と考えられる。

6) まとめ

近年増加傾向にある大麻乱用に基づく有害性と医療用大麻としての可能性に焦点をあて、下記の 4 つ項目に分け、概説した。

大麻使用による脳構造および脳機能の発達に対する有害性：青年期の大麻使用者は、非使用者と比較して注意機能、記憶、情報処理速度、視空間機能および実行機能を要する作業能力が低い傾向にある。青年期の大麻使用者では、海馬、前頭前皮質、および扁桃体容積の減少が認められ、特に恐怖と関連する否定的感情への過敏反応と関連する。神経伝達物質機能に関する PET 試験から、大麻使用による小脳、前頭および傍辺縁領域の活性増加と神経伝達物質の遊離阻害による小脳および前頭領域の安静時血流低下が明らかにされている。

大麻離脱：大麻離脱症候群は高頻度の長期使用を突然中止した後の 24-48 時間以内に発現し、強い不快感、易刺激性、不安、睡眠障害、食欲減退 / 体重減少、落ち着きのなさ、抑うつ気分および身体症状 (腹痛、身震い / 振戦、発汗、発熱、悪寒または頭痛) などが挙げられている。大麻離脱症候群の発現は、大麻の反復使用により誘発されるカンナビノイド CB₁ 受容体のダウンレギュレーションに起因すると考えられている。

精神障害のリスク：大麻使用はニコチン依存症を含むアルコールおよび薬物使用障害の有病率および罹患率を増大させ、使用頻度に比例して精神障害の罹患率および有病率のリスクが大きくなる。

大麻使用と社会的影響：大麻使用者は、社会的影響を受け易い。この特徴は、大麻使用障害の重要な発症リスク因子となる可能性が高い。言い換えれば、大麻使用の誘因としての社会的影響の特徴を捉えることは、大麻使用を防止する上に於いて効果的な方策を提供するものと考えられる。

医療用大麻の有用性：THCは使用者の精神的・生理的有害作用を誘発するが、CBDは不安、気分、睡眠愁訴、痙攣に対して有益な効果が期待されている。しかし、医療用大麻として十分なCBD用量を含有し、かつTHCが臨床上有害な作用を引き起こさない用量に減量されているかどうかを確認することが現状では困難なことが、大麻を医療用大麻として使用する事を見合わせる場合の1つの根拠になっている

D. 結論

大麻の使用増大および合法化/非犯罪化は、全年齢層（青少年を含む）における曝露量増加につながっている。大麻使用は青年期における発達中の脳に敏感に影響し、側頭および前頭皮質や扁桃体等の解剖学的・機能的変容を起こすことが示唆されている。医療用大麻使用に際しては、通常療法よりも大麻を優先的に使用する根拠となる客観的データはほとんどないとの意見もあり、その有効性と安全性についての更なる質の高いエビデンスが依然として求められている。いずれにしても、大麻（主にCBD）の広範な疾患に対する医薬的価値と大麻（主にTHC）の短期・長期にわたる潜在的・現実的な有害作用（特に開始年齢および慢性的曝露）との相対的評価が今後の喫緊の課題となっている。

E. 参考文献

Bar-Haim Y, Fox NA, Benson B, Guyer AE, Williams A, Nelson EE, et al., Neural correlates of reward processing in adolescents with a history of inhibited temperament. *Psychol Sci.* (2009) 20:1009–18

Bhattacharyya S, Morrison PD, Fusar-Poli P, Martin-Santos R, Borgwardt S, Winton-Brown T, Nosarti C et al., Opposite effects of delta-9-tetrahydrocannabinol and cannabidiol on human brain function and psychopathology., *Neuropsychopharmacology.* (2010) 35(3):764-74

Bilkei-Gorzo A, Albayram O, Draffehn A, Michel K, Piyanova A, Oppenheimer H, Dvir-Ginzberg M, Rácz I, Ulas T, Imbeault S, Bab I, Schultze JL,

Zimmer A., A chronic low dose of Δ^9 -tetrahydrocannabinol (THC) restores cognitive function in old mice., *Nat Med.* (2017) 23(6):782-787

Bisogno T, Hanus L, De Petrocellis L, Tchilibon S, Ponde DE, Brandi I, Moriello AS, Davis JB, Mechoulam R, Di Marzo V., Molecular targets for cannabidiol and its synthetic analogues: effect on vanilloid VR1 receptors and on the cellular uptake and enzymatic hydrolysis of anandamide., *Br J Pharmacol.* (2001) 134(4):845-52

Blanco C, Hasin DS, Wall MM, Flórez-Salamanca L, Hoertel N, Wang S, Kerridge BT, Olfson M., Cannabis Use and Risk of Psychiatric Disorders: Prospective Evidence From a US National Longitudinal Study., *JAMA Psychiatry.* (2016) 73(4):388-95

Buckner JD, Heimberg RG, Matthews RA, Silgado J., Marijuana-related problems and social anxiety: the role of marijuana behaviors in social situations., *Psychol Addict Behav.* (2012) 26:151–6

Buckner JD, Zvolensky MJ, Ecker AH., Cannabis use during a voluntary quit attempt: an analysis from ecological momentary assessment., *Drug Alcohol Depend.* (2013) 132(3):610–6

Budney AJ, Moore BA, Vandrey RG, Hughes JR., The time course and significance of cannabis withdrawal., *J Abnorm Psychol.* (2003) 112(3):393–402

Caouette JD, Feldstein Ewing SW., Four Mechanistic Models of Peer Influence on Adolescent Cannabis Use., *Curr Addict Rep.* (2017) 4(2):90-99

Cascio CN, Carp J, O'Donnell MB, Tinney FJ, Bingham CR, Shope JT, et al., Buffering social influence: neural correlates of response inhibition predict driving safety in the presence of a peer., *J Cogn Neurosci.* (2015) 27:83–95

Casey BJ, Getz S, Galvan A., The adolescent brain., *Dev Rev.* (2008) 28:62–77

Chang L, Chronicle EP., Functional imaging studies in cannabis users., *Neuroscientist.* (2007) 13(5):422-32

- Chein J, Albert D, O'Brien L, Uckert K, Steinberg L., Peers increase adolescent risk taking by enhancing activity in the brain's reward circuitry., *Dev Sci.* (2011) 14:F1–10
- Clayton RR, Lacy WB., Interpersonal influences on male drug use and drug use intentions., *Int J Addict.* (1982) 17(4):655–66
- Colizzi M, Fazio L, Ferranti L, Porcelli A, Masellis R, Marvulli D, et al., Functional genetic variation of the cannabinoid receptor 1 and cannabis use interact on prefrontal connectivity and related working memory behavior., *Neuropsychopharmacology* (2015) 40(3):640–9
- Copersino ML, Boyd SJ, Tashkin DP, Huestis MA, Heishman SJ, Derman JC, et al., Sociodemographic characteristics of cannabis smokers and the experience of cannabis withdrawal., *Am J Drug Alcohol Abuse.* (2010;) 36(6):311–9
- Cousijn J, Goudriaan AE, Ridderinkhof KR, van den Brink W, Veltman DJ, Wiers RW., Neural responses associated with cuereactivity in frequent cannabis users. *Addict Biol.* (2013) 18(3):570–80
- Cousijn J, Wiers RW, Ridderinkhof KR, van den Brink W, Veltman DJ, Goudriaan AE., Grey matter alterations associated with cannabis use: results of a VBM study in heavy cannabis users and healthy controls., *Neuroimage.* (2012) 15;59(4):3845-51
- Craig AD., How do you feel—now? The anterior insula and human awareness. *Nat Rev Neurosci.* (2009) 10(1):59–70
- Critchley HD, Mathias CJ, Dolan RJ., Neural activity in the human brain relating to uncertainty and arousal during anticipation., *Neuron.* (2001) 29(2):537–45
- Dager AD, Anderson BM, Rosen R, Khadka S, Sawyer B, Jiantonio-Kelly RE, Austad CS, Raskin SA, Tennen H, Wood RM, Fallahi CR, Pearlson GD., Functional magnetic resonance imaging (fMRI) response to alcohol pictures predicts subsequent transition to heavy drinking in college students., *Addiction.* (2014) 109(4):585-95
- Das RK, Kamboj SK, Ramadas M, Yogan K, Gupta V, Redman E, Curran HV, Morgan CJ., Cannabidiol enhances consolidation of explicit fear extinction in humans., *Psychopharmacology* (2013) 226(4):781-92
- de la Haye K, Green Jr HD, Pollard MS, Kennedy DP, Tucker JS., Befriending risky peers: factors driving adolescents' selection of friends with similar marijuana use., *J Youth Adolesc.* (2015) 44:1914–28
- D'Souza DC, Creatura G, Cortes-Briones J, Thurnauer H, Bluez G, Deaso E, et al., FAAH inhibitor treatment for cannabis dependence., Paper presented at: ACNP 2015. 54th annual meeting of the American College of Neuropsychopharmacology; 2015 Dec 6–10; Hollywood, FL.
- Englund A, Morrison PD, Nottage J, Hague D, Kane F, Bonaccorso S, Stone JM, Reichenberg A, Brenneisen R et al., Cannabidiol inhibits THC-elicited paranoid symptoms and hippocampal-dependent memory impairment., *J Psychopharmacol.* (2013) 27(1):19-27
- Falenski KW, Thorpe AJ, Schlosburg JE, Cravatt BF, Abdullah RA, Smith TH, et al., FAAH $-/-$ mice display differential tolerance, dependence, and cannabinoid receptor adaptation after Δ^9 -tetrahydrocannabinol and anandamide administration., *Neuropsychopharmacology.* (2010) 35(8):1775–87"
- Feldstein Ewing SW, Filbey FM, Loughran TA, Chassin L, Piquero AR., Which matters most? Demographic, neuropsychological, personality, and situational factors in long-term marijuana and alcohol trajectories for justice-involved male youth., *Psychol Addict Behav.* (2015) 29:603–12
- Friedman D, Devinsky O., Cannabinoids in the treatment of epilepsy., *N Engl J Med.* (2015) 373:1048-1058.
- Galván A, Peris TS., Neural correlates of risky decision making in anxious youth and healthy controls. *Depress Anxiety.* (2014) 31:591–8
- Geffrey AL, Pollack SF, Bruno PL, Thiele EA.,

- Drug-drug interaction between clobazam and cannabidiol in children with refractory epilepsy., *Epilepsia*. (2015) 56:1246-1251.
- Giedd JN, Castellanos FX, Rajapakse JC, Vaituzis AD, Rapoport JL., Sexual dimorphism of the developing human brain., *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry* (1997) 21:1185–1205."
- Gillespie NA, Neale MC, Jacobson K, Kendler KS., Modeling the genetic and environmental association between peer group deviance and cannabis use in male twins., *Addiction*. (2009) 104:420–9
- Gilman J, Kuster, JK, Lee, S, Lee, MJ, Kim, BW, Makris, N, van der Kouwe, A, Blood, AJ, and Breiter, HC., Cannabis use is quantitatively associated with nucleus accumbens and amygdala abnormalities in young adult recreational users. *J Neurosci*. (2014) 34(16):5529–38
- Gilman JM., Neural Correlates of Social Influence Among Cannabis Users., *Curr Addict Rep*. (2017) 4(2):53-61
- Gloss D, Vickrey B., Cannabinoids for epilepsy., *Cochrane Database Syst Rev*. (2012) 6:CD009270.
- Gonzalez S, Cebeira M, Fernandez-Ruiz J. Cannabinoid tolerance and dependence: a review of studies in laboratory animals., *Pharmacol Biochem Behav*. (2005) 81(2):300–18
- Goodman J, Packard MG., The influence of cannabinoids on learning and memory processes of the dorsal striatum. *Neurobiol Learn Mem*. (2015) 125:1–14
- Gunduz-Cinar O, MacPherson KP, Cinar R, Gamble-George J, Sugden K, Williams B, Godlewski G et al., Convergent translational evidence of a role for anandamide in amygdala-mediated fear extinction, threat processing and stress-reactivity., *Mol Psychiatry*. (2013) 18(7):813-23
- Gunther Moor B, van Leijenhorst L, Rombouts SARB, Crone EA, Van der Molen MW, Moor GB, et al., Do you like me? Neural correlates of social evaluation and developmental trajectories., *Soc Neurosci*. (2010) 5:461–82
- Guyer AE, Nelson EE, Perez-Edgar K, Hardin MG, Roberson-Nay R, Monk CS, et al., Striatal functional alteration in adolescents characterized by early childhood behavioral inhibition., *J Neurosci*. (2006) 26:6399–405
- Haney M, Comer SD, Ward AS, Foltin RW, Fischman MW., Abstinence symptoms following oral THC administration to humans. *Psychopharmacology*., (1999) 141(4):385–94
- Hanson KL, Winward JL, Schweinsburg AD, Medina KL, Brown SA, Tapert SF, Longitudinal study of cognition among adolescent marijuana users over three weeks of abstinence., *Addict Behav*. (2010) 35(11):970-6
- Hart-Hargrove LC, Dow-Edwards DL., Withdrawal from THC during adolescence: sex differences in locomotor activity and anxiety., *Behav Brain Res*. (2012) 231(1):48–59
- Hennenlotter A, Schroeder U, Erhard P, Castrop F, Haslinger B, Stoecker D, et al., A common neural basis for receptive and expressive communication of pleasant facial affect. *NeuroImage*. (2005) 26(2):581–91
- Herrmann ES, Weerts EM, Vandrey R., Sex differences in cannabis withdrawal symptoms among treatment-seeking cannabis users., *Exp Clin Psychopharmacol*. (2015) 23(6):1–14
- Hirvonen J, Goodwin RS, Li C-T, Terry GE, Zoghbi SS, Morse C, et al. Reversible and regionally selective downregulation of brain cannabinoid CB1 receptors in chronic daily cannabis smokers., *Mol Psychiatry*. (2012) 17(6):642–9
- Hoglund W LG, Lalonde CE, Leadbeater BJ., Social-cognitive competence, peer rejection and neglect, and behavioral and emotional problems in middle childhood., *Soc Dev*. (2008) 17(3):528–53."
- Jacobs DS, Kohut SJ, Jiang S, Nikas SP, Makriyannis A, Bergman J., Acute and chronic effects of cannabidiol on Δ^9 -tetrahydrocannabinol (Δ^9 -THC)-induced disruption in stop signal task performance., *Exp Clin Psychopharmacol*. (2016) 24(5):320-330

- Jacobus J, Squeglia LM, Infante MA, Castro N, Brumback T, Meruelo AD, et al., Neuropsychological performance in adolescent marijuana users with co-occurring alcohol use: a three-year longitudinal study., *Neuropsychology*. (2015) 29(6):829-43
- Jacobus J, Squeglia LM, Infante MA, Castro N, Brumback T, Meruelo AD, Tapert SF., Neuropsychological performance in adolescent marijuana users with co-occurring alcohol use: A three-year longitudinal study., *Neuropsychology*. (2015) 29(6):829-43
- Jacobus J, Squeglia LM, Sorg SF, Nguyen-Louie TT, Tapert SF., Cortical thickness and neurocognition in adolescent marijuana and alcohol users following 28 days of monitored abstinence., *J Stud Alcohol Drugs*. (2014) 75(5):729-43.
- Jacobus J, Squeglia LM, Meruelo AD, Castro N, Brumback T, Giedd JN, Tapert SF., Cortical thickness in adolescent marijuana and alcohol users: a three-year prospective study from adolescence to young adulthood., *Dev Cogn Neurosci*. (2015) 16:101-109
- Kelly EV, Newton NC, Stapinski LA, Slade T, Barrett EL, Conrod PJ, et al., Concurrent and prospective associations between bullying victimization and substance use among Australian adolescents., *Drug Alcohol Depend*. (2015) 154:63-8"
- Khavari KA., Interpersonal influences in college students' initial use of alcohol and drugs—the role of friends, self, parents, doctors, and dealers., *Int J Addict*. (1993) 28(4):377-88
- Kim MJ, Catalano RF, Haggerty KP, Abbott RD., Bullying at elementary school and problem behaviour in young adulthood: a study of bullying, violence and substance use from age 11 to age 21. *Crim Behav Ment Health*. (2011) 21:136-44
- Kouri EM, Pope HG Jr., Abstinence symptoms during withdrawal from chronic marijuana use., *Exp Clin Psychopharmacol*. (2000) 8(4):483-92
- Lichtman AH, Martin BR., Cannabinoid tolerance and dependence., *Handb Exp Pharmacol*. (2005) (168):691-717
- Lorenzetti V, Solowij N, Fornito A, Lubman DI, Yücel M., The association between regular cannabis exposure and alterations of human brain morphology: an updated review of the literature., *Curr Pharm Des*. (2014) 20(13):2138-67.
- Lorenzetti V, Solowij N, Yücel M., The Role of Cannabinoids in Neuroanatomic Alterations in Cannabis Users., *Biol Psychiatry*. (2016) 79(7):e17-31
- Mandelbaum DE, de la Monte SM., Adverse Structural and Functional Effects of Marijuana on the Brain: Evidence Reviewed., *Pediatr Neurol*. (2017) 66:12-20
- Martins SS, Gorelick DA., Conditional substance abuse and dependence by diagnosis of mood or anxiety disorder or schizophrenia in the U.S. population., *Drug Alcohol Depend*. (2011) 119:28-36"
- Medina KL, Hanson KL, Schweinsburg AD, Cohen-Zion M, Nagel BJ, Tapert SF., Neuropsychological functioning in adolescent marijuana users: subtle deficits detectable after a month of abstinence., *J Int Neuropsychol Soc*. (2007) 13(5):807-20
- Meruelo AD, Castro N, Cota CI, Tapert SF., Cannabis and alcohol use, and the developing brain., *Behav Brain Res*. (2017) 325(Pt A):44-50
- Micale V, Di Marzo V, Sulcova A, Wotjak CT, Drago F., Endocannabinoid system and mood disorders: priming a target for new therapies., *Pharmacol Ther*. (2013) 138(1):18-37
- Moran-Santa Maria MM, Hartwell KJ, Hanlon CA, Canterberry M, Lematty T, Owens M, et al., Right anterior insula connectivity is important for cue-induced craving in nicotine-dependent smokers., *Addict Biol*. (2015) 20(2):407-14
- Morgan CJ, Das RK, Joye A, Curran HV, Kamboj SK., Cannabidiol reduces cigarette consumption in tobacco smokers: preliminary findings., *Addict Behav*. (2013) 38(9):2433-6
- Morgan CJ, Page E, Schaefer C, Chatten K, Manocha

- A, Gulati S, Curran HV, Brandner B, Leweke FM., Cerebrospinal fluid anandamide levels, cannabis use and psychotic-like symptoms., *Br J Psychiatry*. (2013) 202(5):381-2
- Naqvi NH, Gazznick N, Tranel D, Bechara A., The insula: a critical neural substrate for craving and drug seeking under conflict and risk., *Ann N Y Acad Sci*. (2014) 1316:53–70
- Nelson EE, Jarcho JM, Guyer AE., Social re-orientation and brain development: an expanded and updated view., *Dev Cogn Neurosci*. (2016) 17:118–27
- Nestor L, Hester R, Garavan H., Increased ventral striatal BOLD activity during non-drug reward anticipation in cannabis users., *NeuroImage*. (2010) 49(1):1133–43
- Nunez MD, Srinivasan R, Vandekerckhove J., Individual differences in attention influence perceptual decision making. *Front Psychol*. (2015) 8-18
- Padula CB, McQueeney T, Lisdahl KM, Price JS, Tapert SF., Craving is associated with amygdala volumes in adolescent marijuana users during abstinence., *Am J Drug Alcohol Abuse*. (2015) 41(2):127-32.
- Platt B, Kadosh KC, JYF L., The role of peer rejection in adolescent depression. *Depress Anxiety*. (2013) 30:809–21
- Richards JM, Patel N, Daniele-Zegarelli T, MacPherson L, Lejuez CW, Ernst M., Social anxiety, acute social stress, and reward parameters interact to predict risky decision-making among adolescents., *J Anxiety Disord*. (2015) 29:25–34
- Rong C, Lee Y, Carmona NE, Cha DS, Raguett RM, Rosenblat JD, Mansur RB, Ho RC, McIntyre RS., Cannabidiol in medical marijuana: Research vistas and potential opportunities., *Pharmacol Res*. (2017) 121:213-218
- Schlienz NJ, Budney AJ, Lee DC, Vandrey R., Cannabis Withdrawal: A Review of Neurobiological Mechanisms and Sex Differences., *Curr Addict Rep*. (2017) 4(2):75-81
- Schlosburg JE, Carlson BLA, Ramesh D, Abdullah RA, Long JZ, Cravatt BF, et al., Inhibitors of endocannabinoid-metabolizing enzymes reduce precipitated withdrawal responses in THC-dependent mice., *AAPS J*. (2009) 11(2):342–52
- Segalowitz SJ, Santesso DL, Willoughby T, Reker DL, Campbell K, Chalmers H, et al., Adolescent peer interaction and trait surgency weaken medial prefrontal cortex responses to failure., *Soc Cogn Affect Neurosci*. (2012) 7:115–24
- Shollenbarger SG, Price J, Wieser J, Lisdahl K., Impact of cannabis use on prefrontal and parietal cortex gyrification and surface area in adolescents and emerging adults., *Dev Cogn Neurosci*. (2015) 16:46-53
- Smith AR, Chein J, Steinberg L., Peers increase adolescent risk taking even when the probabilities of negative outcomes are known., *Dev Psychol*. (2014) 50:1564–8
- Spechler PA, Orr CA, Chaarani B, Kan KJ, Mackey S, Morton A, Snowe MP, Hudson KE, Althoff RR, et al., Cannabis use in early adolescence: Evidence of amygdala hypersensitivity to signals of threat., *Dev Cogn Neurosci*. (2015) 16:63-70
- Steinberg L., A dual systems model of adolescent risk-taking., *Dev Psychobiol*. (2010) 52:216–24
- Terry-McElrath YM, O'Malley PM, Johnston LD., Reasons for drug use among American youth by consumption level, gender, and race/ethnicity: 1976–2005., *J Drug Issues*. (2009) 39(3):677–714
- Thomas A, Baillie GL, Phillips AM, Razdan RK, Ross RA, Pertwee RG., Cannabidiol displays unexpectedly high potency as an antagonist of CB1 and CB2 receptor agonists in vitro., *Br J Pharmacol*. (2007) 150(5):613-23
- Tzadok M, Uliel-Siboni S, Linder I, et al., CBD-enriched medical cannabis for intractable pediatric epilepsy: the current Israeli experience., *Seizure*. (2016) 35:41-44.
- van den Bree MB, Pickworth WB., Risk factors predicting changes in marijuana involvement in teenagers., *Arch Gen Psychiatry*. (2005) 62(3):

311-319

Wormington SV, Anderson KG, Tomlinson KL, Brown SA., Alcohol and other drug use in middle school: the interplay of gender, peer victimization, and supportive social relationships., J Early Adolesc. (2013) 33:610-34

F. 研究発表

1) 論文発表(2017 年度)

なし

2) 学会発表(2017 年度)

福森 良、山口 拓、山本経之、メタンフェタミン反復投与後の退薬時に発現する Prepulse inhibition 障害におけるカンナビノイド CB1 受容体の関与., 第 70 回 日本薬理学会西南部会, 鹿児島, 2017 年 11 月 18 日