

分担研究報告書

成長過程や栽培条件における大麻成分の違い (文献情報)

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 室長)

研究協力者: 田中理恵 (国立医薬品食品衛生研究所生薬部 主任研究官)

【研究要旨】

研究要旨:大麻草 (*Cannabis sativa* L.) の成分について文献調査を行なった。情報検索ツールとして SciFinder を主に用い、PubMed および Google Scholar も併用して検索を行なった。検索語として、*Cannabis sativa*, component, constituent 等を用いた。また必要に応じ化合物検索も行った。SciFinder による検索の結果、「*Cannabis sativa*」で 8972 件がヒットした。このうち「component」で and 検索をかけた結果 1008 件、「constituent」で and 検索をかけた結果 641 件がヒットし、さらに「cannabinoid」で and 検索をかけるとそれぞれ 367 件、388 件がヒットした。その結果をもとに成長過程や栽培条件における大麻成分の違いについて文献調査を行なったところ、1. 発芽直後はほとんどカンナビノイドが生成しない。2. 成長過程でのカンナビノイド含量の増減はカンナビノイドの種類によって異なる。3. drug-type, fiber-type, intermediate-type などの chemotype によっても生長段階における各カンナビノイド含量の増減は異なる。4. 暗所で栽培した場合は明所と比較して Δ^9 -THC などの含量値が低くなる。5. THCA/CBDA (Δ^9 -THC/CBD) の値は成長過程において一定なため生育段階において chemotype が変化することはない。等の知見が得られた。

大麻草について最近でも様々な研究がされており、今後も引き続き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。大麻草はアサ科 (*Cannabaceae*) の雌雄異株の一年生草本であり、西アジア～エジプト原産と言われている。紀元前より人類に利用されており、大麻草の茎よりとれる繊維は衣服などに、種子は麻の実、ヘンプシードオイルとして食用に、また生薬の麻子仁と

しても利用される。また大麻草は繁殖力が非常に強いという特徴もある[1-8]。

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)。Turner らは 1980 年に大麻草に 423 種の化合物が含まれ、そのうち 61 種がカンナビノイドであると報告している[9]。Elsohly らは 2005 年に 493 種の化合物、うち 70 種がカンナビノイドであると報告し、さらに 2017 年に

Elsohly らは 565 種の化合物, うち 120 種がカンナビノイドと報告している[10-11]. 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, そのため大麻草は古くから乱用されてきた. カンナビノイドのうち 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]. 大麻草は chemotype として主カンナビノイドが THCA, Δ^9 -THC である drug-type, 主カンナビノイドが Cannabidiolic acid (CBDA), Cannabidiol (CBD) である fiber-type, 中間型 intermediate-type に分けられる. また, 大麻草にはカンナビノイド以外の成分として, 二次代謝物ではテルペノイド, フラボノイド, リグナン, アルカロイド等が, 一次代謝物ではアミノ酸, 脂肪酸, 糖, 炭化水素等が含まれている.

大麻草のカンナビノイドの成分について, 主に gas chromatography flame ionization detection (GC-FID), gas chromatography mass spectrometry (GC-MS), high performance liquid chromatography (HPLC), ultra pressure liquid chromatography (UPLC), high performance thin layer chromatography (HPTLC), liquid chromatography mass spectrometry (LC-MS) によって分析されている. このうち GC-MS, HPLC がよく使われている.

大麻草中のカンナビノイド含量は植物体全体として, 週齢, 品種, 生育条件, 収穫時期, 収穫後の保存状態などによって影響を受ける. 今回, 文献検索を行ない大麻草の生長過程や栽培条件におけるカンナビノイド含量について調べたので以下に述べる.

B. 研究方法

大麻草 (*Cannabis sativa* L.) の成分について文献調査を行なった. 情報検索ツールとして SciFinder を主に使い, PubMed および Google Scholar も併用して検索を行なった. 検索語として, *Cannabis sativa*, component, constituent 等を用いた. また必要に応じ化合物検索も行った.

C. 研究結果

SciFinder による検索の結果, 「*Cannabis sativa*」で 8972 件がヒットした. このうち「component」で and 検索をかけた結果 1008 件, 「constituent」で and 検索をかけた結果 641 件がヒットし, さらに「cannabinoid」で and 検索をかけるとそれぞれ 367 件, 388 件がヒットした (2018 年 11 月時点). これらの検索結果をもとに文献調査を行ない, 成長過程や栽培条件における大麻成分の違いについて, 以下にまとめた. 大麻草中に含まれるカンナビノイドのうち drug-type の主カンナビノイドである THCA, Δ^9 -THC, fiber-type の主カンナビノイドである CBDA, CBD の他に, Cannabinol (CBN), Cannabigerolic acid (CBGA), Cannabigerol (CBG), Cannabichromene (CBC), Δ^8 -Tetrahydrocannabidiol (Δ^8 -THC), Cannabidivarin (CBDV), Tetrahydrocannabivarin (THCV), Cannabigerolic acid monomethyl ether (CBGAM) (Fig.1) の含量が主にこれまでに報告されている.

1970 年に本間らによって野生の大麻草と栽培した大麻草について成長段階によるカンナビノイドの含量値を GC で調べた結果が報告されている[12]. それによると, 6, 7, 8, 9, 10 月で採集した野生の大麻草の葉では雌は成育とともに Δ^9 -THC 含量値が増加し 10 月に 2.10% で最大に

なったが、雄は9月に1.12%で最大となったのち10月では0.45%と減少した。5月に播種し屋外で栽培した drug-type の大麻草について CBD, Δ^9 -THC, CBN の含量値を調べたところ、茎は CBD が6月に0.01, 0.02%検出されたが以降はほぼ検出されず、 Δ^9 -THCは9月まで検出された。分枝については CBD が9月まで検出されたが値は0.01, 0.02%であった。 Δ^9 -THCは11月まで検出され、値は0.1—0.2%であった。葉は双葉ではほとんど検出されなかった。双葉以外の葉においては成長に伴い CBD, Δ^9 -THC, CBN の含量値が増加し、枯れる時期、雄では10月、雌では11月に減少した。以上、葉は6月に CBD が最も多く、次に Δ^9 -THC, CBN の順であったが7月には葉、花穂、花粉では Δ^9 -THC が最も多くなり、次に CBD, CBN の順となった。これらのカンナビノイドは生育するにしたがって増加し、枯れる時期になると低下することがわかった。

Fetterman らは、fiber-type の大麻草について植えてから8, 11, 15, 18, 19週での CBD, Δ^9 -THC, CBN の含量を GC-FID の分析により調べた[13]。その結果、CBD は0.11, 0.21, 0.28, 0.53%(雄), 0.15, 0.21, 0.28, 0.87, 1.00%(雌)で成長につれ増加していくことが分かったが、 Δ^9 -THC は0.02, 0.03, 0.02, 0.04%(雄), 0.02, 0.03, 0.02, 0.04, 0.05%(雌), CBN も0.02, 0.04, 0.02, 0.01%(雄), 0.02, 0.04, 0.03, 0.04, 0.02%(雌)と報告している。

Bertol は114サンプルの大麻草を drug-type と fiber-type それぞれの adult と young で分類し、GC-FID によって茎を除いた部位の CBD, Δ^9 -THC, CBN の含量を調べた[14]。その報告をまとめると、fiber-type では CBD が0.80%(0.405—2.5% young), 0.20%(0.03—0.975%, adult), Δ^9 -THC が0.12%(0—0.478%, young), 0.06%(0—0.25% adult), CBN が0.57%(0—0.25%, young), 0.01%(0—0.03%, adult)

であった。drug-type では CBD が0.10%(0.02—0.263%, young), 0.15%(0—0.89%, adult), Δ^9 -THC が0.41%(0.028—0.856%, young), 1.31%(0.683—2.47%, adult), CBN が0.21%(0—0.851%, young), 0.11%(0—1.009%, adult)であった。

Kushima らは、drug-type, 主カンナビノイドとして THCA と CBGAM を含む minamioshihara, fiber-type の大麻草について、CBD, Δ^9 -THC, CBC の含量を GC の分析により調べた[15]。その結果、drug-type の大麻草は播種してから6日目では CBCA のみが含まれ、THCA は11日目で現れ以後急激に増加し、29日目で主カンナビノイドとなる。CBCA は発芽してから32日目まで増加し、それから次の10日間で減少する。総カンナビノイド含量は成長に伴いだんだんと増加する。minamioshihara の大麻草は播種して6日目では CBCA 含量が drug-type の約3倍となり、その後21日間で急速に減少する。THCA 含量のピークは drug-type より遅く、drug-type と同様に CBCA, THCA, CBGAM の総含量は成長に伴いだんだんと増加する。fiber-type の大麻草は最初の2か月で CBCA 含量が減少し、そのまま一定になる。CBDA 含量は成長に伴い徐々に増加する。総カンナビ含量は drug-type の約4分の1であった、と報告している。

Vogelmann らは暗所と明所で育てた大麻草の葉について、植えてから48-146時間の CBG, CBC, Δ^9 -THC 含量を LC で調べた[18]。その結果、明所では52—54時間で最初に CBC が検出されること、60—62時間で CBC に加えて CBG と Δ^9 -THC が検出されることがわかった。暗所では CBC は56—58時間で検出され、 Δ^9 -THC と CBG は66—68時間で検出されることがわかった。またどの成長段階でも初生葉が大きいほどカンナビノイド量も多くなり、どの大きさの初生葉でも生長するにつれカンナビノイド量が増加することが

わかった。各カンナビノイドの含量は同じ生育段階なら暗所よりも明所の方が多し。総カンナビノイド(CBG, CBC, Δ^9 -THC)含量は120-122時間まで増加するがその後横ばい、又は低下する。CBCは明所では最初優勢だが120-122時間を過ぎると横ばい、又は低下する。また、 Δ^9 -THCは120-122時間では含量が少ないが144-146時間以降ではCBGの含量と同じかそれ以上となると報告している。

Pacificoらはdrug-type, intermediate-type, fiber-typeの大麻草を播種して28日から103日目までの Δ^9 -THC, CBD, CBG含量値をGCで調べた[18]。その結果、60日目まで葉の総カンナビノイド含量は同じように増加するが、80-85日目ではintermediate-typeとfiber-typeは減少する。またintermediate-type, fiber-typeで Δ^9 -THCとCBDの葉の含量が最大になる時期がintermediate-typeが80日目でfiber-typeが76日目であった。fiber-typeの大麻草のCBGの含量値のピークはCBDのピークの8-10日前であった。またCBGが主カンナビノイドであるchemotype IVではCBD, CBGの含量値のピークはほとんど同時期で他のchemotypeよりも早い。drug-typeの Δ^9 -THCとfiber-typeのCBDは播種してから早い段階、28-40日でそれぞれ優勢となり花の時期までの全段階においてchemotypeは変化しない、と報告している。

Chandraらはdrug-typeの大麻草を屋外に播種してから60, 75, 90, 105, 120日目での Δ^9 -THC, THCv, CBD, CBC, CBG, CBN含量値を調べた[20]。 Δ^9 -THCは1.00, 2.85, 11.53, 13.64, 11.21%, THCvは0.02, 0.02, 0.08, 0.10, 0.08%, CBCは0.01, 0.17, 0.24, 0.32, 0.29%, と105日目に最大値になった後、120日目には減少している。CBDは0.04, 0.01, 0.03, 0.04, 0.04%, CBCは105日目に0.32%, CBGは90日に0.52%, CBNは120日に0.17%と最大とな

った。さらに屋内で組織培養から屋内で育てた大麻草について15, 24, 20, 28週でのカンナビノイド含量を調べた。その結果、THCv, CBD, CBGは成長に伴い含量が増加するが、CBCは減少する。CBNは老化が始まる段階で増加していく、また Δ^9 -THCは成長に伴い含量が増加するがプラトーに達したのち減少すると報告している。

Bruciらは大麻草の葉と花についてGC-MSによりCBD, Δ^9 -THC, CBNの含量を調べた[22]。その結果、葉では Δ^9 -THCが6-8月で急激に増加して8月に7.07%となり9月まで横ばい、CBDは9月に1.06%, CBNは9月に1.21%で最大値になる。花では9月に Δ^9 -THCが10.41, CBDは1.14%, CBNは0.53%で最大値になる。雄の葉では9月に Δ^9 -THCが0.23%でCBDは2.94%で最大値になるがCBNは検出されなかった。葉と花ではカンナビノイド含量が成長につれ増加する。カンナビノイド比率は成長を通して一定のままである。 Δ^9 -THC含量は雌のほうが雄より多いと報告している。

Tipparatらは大麻草を屋外に播種してから60, 75, 90, 105, 120, 135日目での Δ^9 -THC, CBD含量値をGC-FIDによって調べた[23]。 Δ^9 -THCは0.326, 0.397, 0.583, 0.763, 0.577, 0.783%と105日目に最大値になった後、120日目には減少し、135日目で再び増加している。CBDは0.188, 0.286, 0.451, 0.499, 0.495, 0.636%と135日目まで増加し続ける。別条件で標高400-1200mで大麻草を屋外に播種してから15, 30, 45, 60, 75日目での Δ^9 -THC, CBD含量値をGC-FIDによって調べた。 Δ^9 -THCは0.176, 0.643, 0.595, 0.954, 1.177%と30日まで増加した後、45日目には減少し、その後再び増加している。CBDは0.137, 0.285, 0.410, 0.416, 0.477%と75日目まで増加したと報告している。

Potterらは室内で高圧ナトリウムランプを光源

とし、270, 400, 600 W/m²と光の強さを変えて栽培した大麻草の葉と花の Δ^9 -THC 含量値を GC で調べた[24]. その結果、葉は 6.2, 5.8, 6.5 g/m², 花は 61.2, 71.1, 78.4 g/m² の含量値を示したと報告している. また彼らは葉と花それぞれの有効性は光の強さによって高くなるが、光が強くなると葉よりもずっと多く Δ^9 -THC を含む花の部分が増え、その結果地上部全体の有効性が高くなると報告している.

Aizpurua-Olaizola らは drug-type, fiber-type, intermediate-type の葉と花について、7 種のカンナビノイド、CBD, CBDA, Δ^9 -THC, THCA, CBC, CBGA, CBN の含量を HPLC によって調べた[26]. その結果、播種してから 179 日目までにおいて、葉では THCA と CBDA の含量の推移はすべての chemotype において同じであった. 葉の CBGA 含量は開花期まで THCA と CBDA の含量の推移と同じだが、それ以降 THCA と CBDA は顕著に増加し CBGA 含量は増加しなかった. また、CBGA 含量は drug-type で一定だが、fiber-type, intermediate-type では減少した. 花では drug-type は 122 日から 179 日目において、THCA は成長につれ増加し 165 日目で最大値となるがその後減少する. fiber-type, intermediate-type ではゆるやかに増加する. CBDA は fiber-type, intermediate-type の花では成長につれ増加する. drug-type の花ではほとんど検出されない. CBGA は drug-type の花では成長につれ増加し 157 日目で最大値となるがその後減少する. fiber-type, intermediate-type の花ではわずかに減少している、と報告している.

D. 考察

大麻草の成長過程や栽培条件におけるカンナビノイド成分について文献調査した結果、1. 発芽直後はほとんどカンナビノイドが生成しない.

2. 成長過程でのカンナビノイド含量の増減はカンナビノイドの種類によって異なる. 3. drug-type, fiber-type, intermediate-type などの chemotype によっても生長段階における各カンナビノイド含量の増減は異なる. 4. 暗所で栽培した場合は明所と比較して Δ^9 -THC などの含量値が低くなる. 5. THCA/CBDA (Δ^9 -THC/CBD) の値は成長過程において一定なため、生育段階において大麻草の chemotype が変化することはない、等の知見が得られた.

E. 結論

以上、大麻草の成分について文献調査を行ない、大麻草の生長過程や栽培条件におけるカンナビノイド含量についてまとめた. これらの検索結果の主な論文のリストは Table 1 に示してある. 大麻草について最近でも様々な研究がなされている. よって、今後も引き続き大麻草の成分について調査していく必要があると考えられる.

F. 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)

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

なし

Table 1 論文リスト – 生長過程や栽培条件による大麻草中のカンナビノイドについて –

引用番号	論文タイトル	著者	掲載誌名	発行年	巻号, ページ
12)	道産大麻の研究(第3報) 成育過程における大麻成分の推移について	本間正一ら	北海道立衛生研究所報	1970	21, 186-190
13)	Mississippi-Grown Cannabis sativa L.: Preliminary Observation on Chemical Definition of Phenotype and Variations in Tetrahydrocannabinol Content versus Age, Sex, and Plant Part	Fetterman P. S. et al.	J. Pharm. Sci.	1971	6, 1246-1249
14)	Observations on cannabinoid content in Cannabis sativa L. grown in Tuscany, Italy	Bertol, E. et al.	Bull. Narc.	1980	32, 55-60
15)	Cannabis. XII. Variations of cannabinoid contents in several strains of Cannabis sativa L. with leaf-age, season and sex	Kushima, H. et al.	Chem. Pharm. Bull.	1980	28, 594-598
16)	大麻に関する生薬学的研究	西岡五夫	生薬学雑誌	1981	35, 159-168
17)	Dynamics of changes in the content of cannabinoid substances during the vegetation period of Cannabis sativa L.	Hanus, L. et al.	Acta Univ Palacki. Olomuc. Fac. Med.	1986	11411-11429
18)	Cannabinoid Occurrence in Seedlings of Cannabis sativa L.: Quantitation in Seedlings of Known Age and Primary Leaf Length	Vogelmann, A. F. et al.	Botanical Gazette	1987	148, 468-474.
19)	Time course of cannabinoid accumulation and chemotype development during the growth of Cannabis sativa L.	Pacifico, D. et al.	Euphytica	2008	160, 231-240
20)	Assessment of cannabinoids content in micropropagated plants of Cannabis sativa and their comparison with conventionally propagated plants and mother plant during developmental stages of growth	Chandra, S. et al.	Planta Med.	2010	76, 743-750
21)	Metabolic fingerprinting of Cannabis sativa L., cannabinoids and terpenoids for chemotaxonomic and drug standardization purposes	Fischedick J T, et al	Phytochemistry	2010	71, 2058-2073
22)	First systematic evaluation of the potency of Cannabis sativa plants grown in Albania	Bruci, Z. et al.	Forensic Sci. Int.	2012	222, 40-46
23)	Characteristics of cannabinoids composition of Cannabis plants grown in Northern Thailand and its forensic application	Tipparat, P. et al.	Forensic Sci. Int.	2012	215, 164-170
24)	The Effect of Electrical Lighting Power and Irradiance on Indoor-Grown Cannabis Potency and Yield	Potter, D. et al.	J. Forensic. Sci.	2012	57, 618-622
25)	A review of the cultivation and processing of cannabis (Cannabis sativa L.) for production of prescription medicines in the UK	Potter, D. J.	Drug Test. Analysis	2014	6, 31-38
26)	Evolution of the Cannabinoid and Terpene Content during the Growth of Cannabis sativa Plants from Different Chemotypes	Aizpurua-Olaizola, O. et al.	J. Nat. Prod.	2016	79, 324-331

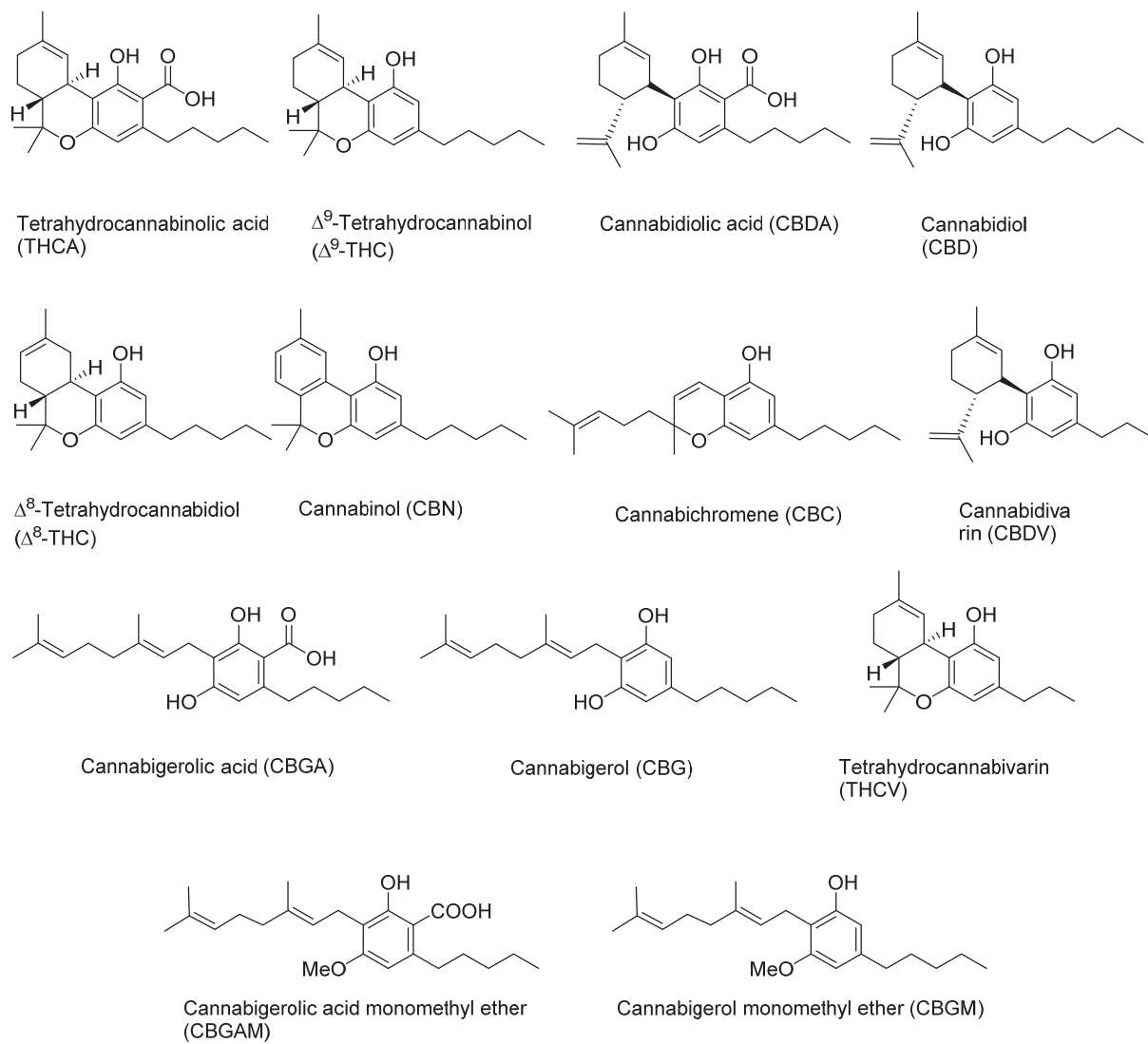


Fig. 1 Chemical structures of cannabinoids