

分担研究報告書

大麻／カンナビノイドの神経精神薬理学的作用と創薬への
可能性に関する調査研究

研究分担者：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】

近年、医療および娯楽目的での大麻の使用がますます許容されるようになり、大麻は一般的には比較的害が少ないとの認識が定着しつつあるのが現状である。しかしながら、以前から報告されている大麻の有害性について、これらをさらに支持するような様々な最新の非臨床・臨床報告や新たな知見が集積されていることも事実である。そこで本調査研究は、近年増加傾向にある大麻乱用に基づく有害性や大麻／カンナビノイドそのものの有益性が交錯するこれまで報告を総括し、(1) 大麻により誘発される精神疾患、(2) 大麻による機能的・組織的障害、(3) 大麻の嗜癖関連作用、(4) 大麻／カンナビノイドからの医薬品開発への可能性、の観点から調査研究を実施した。

大麻の主な精神作用誘発成分である Δ^9 -Tetrahydrocannabinol (THC) は、精神病様症状の惹起、認知機能の低下、暴力的行為(攻撃行動)などを引き起こすことが動物実験のみならず臨床実験においても実証されている。近年、青少年期での大麻摂取は統合失調症の発症リスクを増大させ、脳機能の発達過程に重大な影響を与えるという臨床報告が集積している。さらに、青少年期における大麻摂取は、重度の大麻依存症や持続的な認知機能障害と関連している可能性も指摘されている。一方、大麻／カンナビノイドを用いた創薬においては、様々な候補対象疾患が挙げられている。大麻主要成分の中で精神作用リスクが低いと考えられている Cannabidiol (CBD) は、現在、てんかん治療薬としての医薬品開発が本邦においても進められている。また、てんかん発作の病態生理学的特性も脳内カンナビノイドシステムの側面から解明され、内因性カンナビノイドに焦点を当てた医薬品の開発も試みられている。以上のような観点から本報告書では、大麻／カンナビノイドと生体機能や病態生理学的変容との関連性を念頭に置いて、1. 大麻と精神病、2. 大麻とてんかん、3. 大麻と記憶、4. 大麻と海馬神経新生、5. 大麻と攻撃性、6. 大麻と依存、7. THC／CBD の医薬品への応用について概説した。

近年の総説・原著論文を基に、大麻の有害性ならびに有益性と相反する二面性を科学的に相対的に評価する意義は大きく、学問上の意義のみならず、大麻乱用防止を含めた薬物乱用防止教育の今後の在り方ならびに行政的な方策の決定に新たな指針を与えるものと考えられる。

A. 研究目的

近年、医療および娯楽目的での大麻の使用がますます許容されるようになり（Pacula and Smart, 2017）、大麻は一般的には比較的害が少ないとして認識されているのが現状である。しかし、大麻使用者の約3/10人は「精神障害の診断と統計マニュアル」の大麻使用障害に該当するとの報告（Hasin et al., 2015）もある。大麻の有害性や有益性が交錯するこれまでの報告を総括することは、学問上の意義のみならず、薬物乱用防止教育の今後の在り方に新たな指針を与えるものと考えられる。

このような状況を認識した上で、本研究では（1）大麻により誘発される精神疾患、（2）大麻による機能的・組織的障害、（3）大麻の嗜癮関連作用、（4）大麻／カンナビノイドの医薬品への可能性の観点から調査研究を実施した。

B. 研究方法

「大麻・マリファナ、カンナビノイド、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下記の5編の総説論文と3編の原著論文を中心に精査し、7項目のカテゴリーに分けて総括する。

- 1) Adverse Effects of Cannabis on Adolescent Brain Development: A Longitudinal Study., *Cereb Cortex*. (2017) 27(3):1922-1930
- 2) Deficits in striatal dopamine release in cannabis dependence., *Mol Psychiatry*. (2017) 22(1):68-75
- 3) Differential effects of cannabis dependence on

cortical inhibition in patients with schizophrenia and non-psychiatric controls., *Brain Stimul*. (2017) 10(2):275-282

- 4) Biphasic effects of THC in memory and cognition., *Eur J Clin Invest*. (2018) 48(5):e12920.
- 5) Clinical and Preclinical Evidence for Functional Interactions of Cannabidiol and Δ^9 -Tetrahydrocannabinol.. *Neuropsychopharmacology*. (2018) 43(1):142154
- 6) Preclinical Studies of Cannabinoid Reward, Treatments for Cannabis Use Disorder, and Addiction-Related Effects of Cannabinoid Exposure., *Neuropsychopharmacology*, (2018) 43(1): 116-141
- 7) Weeding out bad waves: towards selective cannabinoid circuit control in epilepsy., *Nat Rev Neurosci*. (2015) 16(5):264-277
- 8) Cannabis-associated psychosis, Neural substrate and clinical impact., *Neuropharmacology*. (2017) 124:89-104

1. 大麻と精神病
2. 大麻とてんかん
3. 大麻と記憶
4. 大麻と海馬神経新生
5. 大麻と攻撃性
6. 大麻と依存
7. THC／CBDの医薬品への応用

C. 研究結果・考察

1. 大麻と精神病^{3,8)}

大麻使用と精神病的発症リスク

大麻の使用により精神病的発症するリスクが上昇するかどうかに関する大部分の報告は、大麻使用により、精神病的症状または精神病的

発現するリスクが有意に上昇することを指摘している (Rognli et al., 2015; Bechtold et al., 2016)。また、 Δ^9 -Tetrahydrocannabinol (THC) の含有量が多く効力の強い大麻の使用者では、より精神病に罹患するリスクが高くなる (Di Forti et al., 2015)。一方、Cannabidiol (CBD) 含有量が多い大麻の使用者では、精神病の発症リスクは低くなっている (Schubart et al., 2011)。また、精神病の発症リスクは大麻使用の開始年齢によっても大きな影響を受ける事が知られている。26歳までの精神病の発症リスクは、18歳以降に大麻使用を始めた場合、非使用者との間に差はない。しかしながら、15歳以前に大麻使用を開始した場合には、精神病の発症リスクは非使用者と比べて4倍にも増加する (Arseneault et al., 2002)。内因性カンナビノイドシステムは、シナプス刈り込み過程や白質の発達など、脳の発達過程に重要な働きをすることが報告されている (Malone et al., 2010)。よって、未成熟な若年者の脳が大麻に曝露されると、内因性カンナビノイドシステムを介して脳の発達および神経機能に長期的な悪影響を及ぼす可能性が指摘されている (Volkow et al., 2016)。

これらの研究結果に対して、大麻を使用する者は、大麻使用以前から精神病の素因を持っている者であるとの否定的な意見もある。しかしながら、不良行為 (無断欠席、警察/児童保護局との接触、家出) の経験を対象と合わせた調査研究でも、大麻使用により精神病の発症リスクは上昇している (Manrique-Garcia et al., 2012)。また、11歳時点での精神病様症状の有無を予め対象と合わせた調査研究においても、やはり大麻使用によりその後の精神病の発症リスクが上昇している (Arseneault et al., 2002)。

統合失調症患者における大麻使用の影響

統合失調症患者では、物質使用障害の併存率が高く (Nesvag et al., 2015)、特に大麻は最も高頻度に使用されている物質の1つである (Myles et al., 2015)。統合失調症患者の大麻使用は症状の増悪、高い再発率、治療コンプライアンスの低下を起こすことが報告されている (D'Souza et al., 2005; Foti et al., 2010; Linszen et al., 1994; Manrique-Garcia et al., 2016)。

大麻依存症を併発している統合失調症患者では、大麻非使用の統合失調症患者に比べて γ -アミノ酪酸 (GABA_A) 受容体機能を評価する短潜時皮質内抑制 (SICI) が増強している (Goodman et al., 2017)。大麻はカンナビノイドCB₁受容体 (CB₁受容体) を介して、GABAの放出を阻害すること (Pertwee et al., 2008; Eggen et al., 2007) や、統合失調症患者では、GABA作動性神経機能が抑制されていること (Tse et al., 2014; Takahashi et al., 2013) も明らかとなっている。このことから、統合失調症患者の大麻使用による症状悪化には、このようなGABAの放出阻害のメカニズムが関与している可能性が示唆される。

カンナビノイド類を用いたその他の臨床研究

THCの静脈内投与により、高揚感、不安、妄想性障害、知覚変容、認知障害など多岐にわたる精神賦活作用が生じ、とりわけ健常者における言語想起障害 (D'Souza et al., 2004) や統合失調症患者における精神病性症状の悪化 (D'Souza et al., 2005) が認められている。THCおよびnabiloneを用いた臨床試験では、一過性の陽性症状のほか、自我の消失、認知機能の障害、時間感覚の緩慢化が生じることが確認されている (Bhattacharyya et al., 2015; D'Souza et al., 2012; Freeman et al., 2015)。これ

らの症状の発現には大きな個人差があり、高用量（2.5mg 以上）を投与した実験での症状の発現率は 35～50%である（D'Souza et al., 2004; Morrison et al., 2009; Englund et al., 2016）。THC は他にも、陰性症状に類似した情動鈍麻、自発性の喪失等を引き起こす（D'Souza et al., 2004）。

一方、統合失調症患者と健常者を対象に実施された臨床研究では、THC により統合失調症患者の陽性症状および陰性症状が一過性に増悪している。また、健常者とくらべて統合失調症患者の方が、THC の記憶障害作用に対する感受性が高くなっている。このように、統合失調症患者に対するカンナビノイド受容体アゴニストの有益な作用は、認められていない（D'Souza et al., 2005）。

2. 大麻とてんかん⁷⁾

カンナビノイドによるてんかん調節

てんかんの病態は内因性カンナビノイドシステムに影響を与える（Iremonger et al., 2013）。この影響は特定の神経細胞でのみ特異的に起こると考えられている。発熱誘発性けいれん試験では、CB₁ 受容体を介した逆行性情報伝達が抑制性シナプスのみで選択的に増大し、興奮性シナプスでは変化がない（Chen et al., 2003, 2007）。この内因性カンナビノイドシステムを介した脱抑制の亢進は、てんかんにおいて神経細胞が過剰興奮する一因となっている可能性が指摘されている。また、CB₁ 受容体の発現量変動は時間的な影響も受ける。てんかん急性期では海馬全体で CB₁ 受容体の発現が低下するが（Falenski et al., 2009）、逆にてんかん慢性期では CB₁ 受容体の発現が増大している（Falenski et al., 2007; Bhaskaran et al., 2010）。

一方、内因性カンナビノイドは、グルタミン酸作動性軸索終末部の CB₁ 受容体を介して、グルタミン酸の放出を抑制している。よって、この内因性カンナビノイドシステムの障害は、グルタミン酸作動性神経系の異常興奮を引き起こす可能性がある。側頭葉てんかんの慢性期においては、脳脊髄液又は脳内の anandamide 及び 2-Arachidonoylglycerol（2-AG）合成酵素（DAGL α ）量が低下することも明らかにされている（Ludányi et al., 2008; Romigi et al., 2010）。

ポジトロン放出断層撮影（PET）による実験では、側頭葉てんかん患者の各脳部位における脳内 CB₁ 受容体の活性に差があることが明らかにされている（Burns et al., 2007; Goffin et al., 2011）。特に、発作焦点と同側の側頭葉での CB₁ 受容体は活性化するが、両半球の島皮質では逆に抑制されている（図 1 b）。

てんかんのカンナビノイド療法

てんかん動物モデルを用いた実験では、CB₁ 受容体アゴニストは抗けいれん薬として作用することが明らかにされている（Wallace et al., 2003, 2007; Blair et al., 2006）。逆に、CB₁ 受容体アンタゴニストは、側頭葉てんかん動物モデルラットの発作頻度を増加させ、けいれんの持続時間を延長させる（図 1 a）。

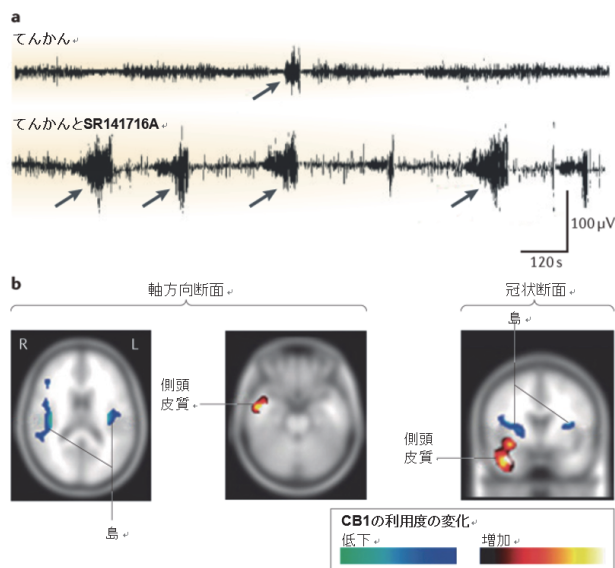


図1 カンナビノイドとてんかん発作の両方向の効果⁷⁾

- a: 側頭葉てんかん動物モデルラットにおいて、CB₁受容体アンタゴニスト SR141716A の投与は発作の頻度と持続時間を増加させた。
- b: CB₁受容体選択的なポジトロン放出断層撮影 (PET) トレーサー ([¹⁸F]MK-9470) を用いて、CB₁受容体の活性を側頭葉てんかん患者と健常志願者で相対的に比較した。側頭葉てんかん患者における CB₁受容体は両半球の島皮質で抑制し (青緑色)、同側の側頭皮質で活性化 (黄赤色) した。

しかしながら、慢性的に外因性カンナビノイドや内因性カンナビノイドシステムを亢進する薬物を投与すると、CB₁受容体の活性が低下すること (Oviedo et al., 1993) から、カンナビノイドの抗けいれん作用には耐性が生じる可能性が指摘されている (Schlosburg et al., 2010)。一方、外因性カンナビノイドは CB₁受容体を介した脱抑制により、けいれんが助長される可能性もあり、グルタミン酸作動性神経系特異的に内因性カンナビノイドシステムを亢進するような薬物の開発が、臨床的に重要性であると考えられている (Stadnicki et al., 1974; Martin et al., 1976; Gordon et al., 2001)。

また、近年、大麻の主要な化合物の一つである CBD がてんかん治療として高い関心を集めている (Devinsky et al., 2014)。けいれんを繰り返す乳幼児のドラベ症候群に対する医療

用大麻は、CBD 含有量がより高いものほど有用であり、重大な副作用も現れていない (Maa et al., 2014)。CBD は THC と異なり、CB₁受容体を介さずに様々な情報伝達系を活性化させることも報告されている (Devinsky et al., 2014; Cilio et al., 2014)。よって、カンナビノイド類の CB₁受容体を介さない情報伝達経路の探索も、今後の新薬開発にとって重要である。

3. 大麻と記憶^{1,4,6)}

記憶における大麻の前臨床研究

海馬は、高密度の CB₁受容体と比較的大量の内因性カンナビノイド (anandamide および 2-AG) と共に anandamide 分解酵素である FAAH (脂肪酸アミド加水分解酵素) および 2-AG 分解酵素であるモノアシルグリセロールリパーゼ (MGL) を含有することが知られている。海馬は学習/記憶に重要な役割を演じていることから、大麻が学習/記憶に影響を及ぼすことが容易に想像できる。事実、Hanら (Han et al., 2012) や Varvel らは (Varvel et al., 2001)、マウスの参照記憶/作業記憶が THC の 5~10 mg/kg 投与によって障害されることを明らかにしている。それよりも低用量の THC 投与では記憶障害は誘発されていないので、THC による記憶障害は THC の高用量によってのみ誘発されることが分かる。

Silva らは、出生前に低用量 THC を周産期ラットに投与すると、仔ラットの学習障害および記憶障害が生じることを明らかにしている (Silva et al., 2012)。また、青年期ラットに CB₁ および CB₂ 受容体完全アゴニスト CP 55,940 を投与した場合にも記憶障害および不安様行動が生じるが、成熟期ラットへの投与では認められていない (O'Shea et al., 2004; Biscaia et al., 2003)。Realini らは、青年期ラットに THC を投与するとうつ病様症状および記憶障害が生じるが、成熟期の投与ではこれらが認められないことを確認している

(Realini et al, 2011)。一方、THC の超微量 0.0001 mg/kg の 1 回投与でも記憶障害を起こすことの報告もある (Tselnicker et al., 2007)。上記の青年期における THC 投与による行動変化は、ラットの性別 (雌の方が感受性が高い) と系統 (Long-Evans と Wistar) の両方に依存していると考えられている (Keeley et al, 2015)。このことから、カンナビノイド投与に対する作用発現の相違には遺伝的影響があることが示唆されている。

THC による記憶障害の発現機構として、①海馬におけるコリンの取り込み低下に基づくアセチルコリン合成低下 (アセチルコリン神経の不活性化)、②神経変性/細胞死を誘発するグルタミン酸遊離の増大、③ mTOR signalling (mTOR/p70S6K 回路) の活性化およびタンパク合成の促進 (Puighermanal et al., 2009) などが示唆されている。

逆に、THC が記憶障害の改善効果を示すとの報告もある。すなわち、THC は海馬における神経新生を促進し、アルツハイマー病の動物モデルの神経変性や炎症誘発性認知障害から保護し、さらに高齢マウスの記憶および認知機能を回復させることが明らかにされている (Calabrese et al., 2018)。

このように、記憶/神経新生を含む様々な作用に対して THC/大麻の作用は相反する二相性作用を呈し、また内因性カンナビノイドである anandamide の作用でも同様の報告がなされている。このことが、THC は“海馬の友か敵か(friend or foe)”と言われる所以である (Calabrese et al., 2018)。

記憶における大麻の臨床研究

大麻は、特に小児期および青年期における脳の発達に大きな影響を及ぼすことが知られている。青年期に大麻使用を始めた人は、離脱 10 ヶ月後でも認知機能障害などの神経心

理的異常が持続する (Schweinsburg et al. 2008)。

Camchong らは、青年期における大麻使用が脳の発達に及ぼす影響について機能的磁気共鳴画像法(fMRI)を用いて縦断的研究を実施している (Camchong et al. 2017)。それによると、健常な青年 (対照群) では、尾側前帯状皮質 (ACC) と上前頭回との間の安静時の経時的な機能的結合 (離れた脳領域間の神経活動における協調活動: 正常な場合は機能的に関連した複数の脳領域が一致した変動を示す) が増加するが、大麻使用障害の青年ではそれが認められない (図 2)。また、大麻使用障害の青年では、尾側 ACC と背外側および眼窩前頭の皮質との間の機能的結合は経時的な減少が認められている。尾側 ACC と眼窩前頭皮質との間の機能的結合の低下は、その後の 18 ヶ月間における大麻使用量の上昇を予測する神経マーカーとなる可能性がある。これらの Camchong らによる報告は、青年期における大麻への反復曝露は安静時の脳の機能的結合を初めとして、これに関連する知能および認知機能に有害な作用をもたらす可能性があることを指摘している。

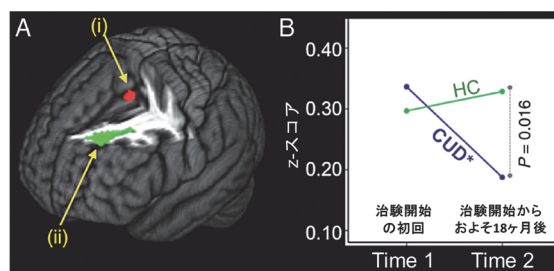


図 2 大麻使用障害(CUD)の青年における尾側前帯状皮質(ACC)–背外側前頭前野皮質(DLPFC)間における機能的結合の経時的な減少¹⁾

- (A) CUD の青年において健常対照者 (HC) よりも機能的結合が低い領域を示す: (i) 尾側 ACC (赤色クラスター) および (ii) 左 DLPFC (BA 9; 緑色クラスター)。
- (B) CUD 群 (紫色の線) および HC (緑色の線) 群の Time 1 (治験開始の初回) から Time 2 (治験開始からおよそ 18 ヶ月後) のスキャン (横軸) までの機能的結合 (縦軸) の軌跡を示すグラフ。

さらに、3年間の追跡調査を実施した報告によると、青少年の大麻使用者は、全般的な認知機能の低下に加えて、白質での統合機能の有意な低下を呈している (Jacobus et al., 2013; Baker et al., 2013)。しかし、興味ある点は、青少年の脳の微細構造病変が青少年期の大麻使用後の離脱によって、最小限にとどめられている点である (Jacobus et al., 2013; Baker et al., 2013)。これらの研究結果は安堵感をもたらすものと同時に、可及的に速やかに薬物乱用を止めることの重要性を改めて認識するものである。

4. 大麻と海馬神経新生⁴⁾

THCは、投与量や対象となる年齢に依存して薬理作用が異なっている。例えば、THCの低用量は海馬における神経新生を促進し、アルツハイマー病の動物モデルの神経変性や炎症誘発性認知障害から保護し、さらに高齢マウスの記憶および認知機能を回復させることが明らかにされている (Calabrese et al., 2018)。

薬理学的研究での脳虚血または外傷後神経細胞死に対し、内因性カンナビノイドシグナルは神経細胞生存の促進的役割を演じている (Mechoulam et al., 2002a)。加えて、CB₁受容体遺伝子欠損マウスでは、海馬神経新生が著明に減少しているが (Jin et al., 2004)、内因性、植物由来または合成カンナビノイドによるCB₁受容体の活性化を介して海馬神経新生が促進されることが示唆されている。Jiangらも、合成カンナビノイドHU210と内因性カンナビノイドであるanandamideの併用・慢性投与により、海馬の神経新生が促進され、抗不安および抗うつ様作用が認められることを明らかにしている (Jiang et al., 2005)。

これらの結果は、Ruedaらのanandamideにより海馬神経新生が抑制されるとの報告と対照的である (Rueda et al., 2002)。これらの研究で示された内因性カンナビノイドの相反作

用は、高用量 (Ruedaらは5μmol/Lのanandamide濃度を使用) および低用量 (最高で1μmol/L) の外因性カンナビノイド (Tzavara et al., 2003) および内因性カンナビノイド (Sulcova et al., 1998) によって誘発される可能性がある。すなわち、カンナビノイドの低濃度によって神経新生が誘発され、高濃度では神経新生が抑制されると考えられる。

5. 大麻と攻撃性 (Dugré et al., 2017)

Dugréらは、10週毎の4回に渡る追跡調査期間において、大麻、アルコールおよびコカイン使用による暴力的行動のオッズ比の変容を検討している (Dugré et al., 2017; 図3)。大麻使用は、追跡調査期間の数が増えるにつれて、将来の暴力的行為のオッズ比が著しく増加した (図3)。一方、アルコール使用も暴力的行動の起こる可能性を有意に増加させたが、コカイン使用では、そのような傾向が認められなかった。大麻は使用後の早い時期から暴力的行為のオッズ比を有意に増加させ、大麻使用の初期段階から暴力的行為 (攻撃行動) を誘引することが分かる。この点では、アルコールのそれと異なっている。

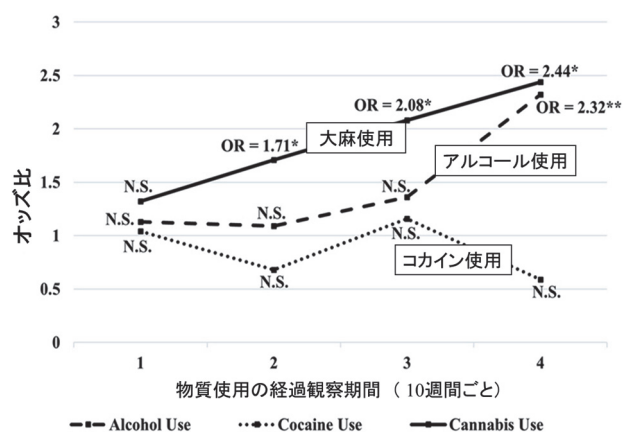


図3 各時点の物質使用に関連する暴力行為のオッズ比 (Dugré et al., 2017)

x軸: 物質使用の経過観察期間、y軸: オッズ比
* p < 0.05; ** p < 0.01; *** p < 0.001;
NS; 有意差なし

6. 大麻と依存^{2,6)}

報酬効果

報酬作用のある薬物は、げっ歯類およびアカゲザルで薬物自己投与行動が成立し、ヒトでの嗜癖の前臨床的評価法として頻用されている。ラットやマウスのげっ歯類を用いた研究では、THC (CB₁ 受容体部分アゴニスト) 単独の自己投与行動の確立が何度も試みられたが、成立していない。しかし、合成カンナビノイド WIN 55,212-2 (CB₁ 受容体完全アゴニスト) や HU-210 (CB₁ 受容体完全アゴニスト) の自己投与は成立している。また内因性カンナビノイド 2-AG も自己投与することが明らかにされている。高頻度の薬物自己投与行動を示す薬物は、側座核の shell 領域でのドパミン放出量を選択的に増大させることが知られている (De Luca et al., 2014)。一方、コカイン歴のあるリスザルを用いた実験では、明確な THC の自己投与行動が認められている (Tanda et al., 2000)。その後、薬物投与歴のないリスザルを使用した実験でも THC および内因性カンナビノイド anandamide による自己投与が成立し (Justinova et al, 2003., 2005)、コカインの使用経験があるサルよりもはるかに高頻度の反応を示すことが明らかにされている。

一方、大麻を他の薬物と併用使用すると、大麻または他の薬物の報酬作用が増強されることが示唆されている。この併用使用の問題は、大麻の使用歴よりも影響が大きい可能性がある。例えば、大麻の報酬作用を増強させるために、大麻とタバコが併用されることが多く (Amos et al., 2004)、大麻使用者の 75% は大麻の最初の使用時に別の薬物と併用したと報告している (Olthuis et al., 2013)。大麻と他の薬物の併用使用により嗜癖が高まるかど

うかは重要な問題であり、今後系統的に検討する必要がある。

大麻依存症におけるドパミン神経系の異常

薬物依存症の慢性期には、多くの乱用薬物で脳内ドパミン放出が全般的に鈍化し、これが依存症の転帰不良に関与していると考えられている (Volkow et al, 2009; Trifilieff et al, 2014)。大麻依存症も同様にドパミン神経系と関連することから、van de Giessen らはニコチン使用を含む併発疾患のない重度の大麻依存症患者を対象に、ドパミン D_{2/3} 受容体アゴニストのトレーサーである [¹¹C]-(+)-PHNO を用いた PET 画像解析によって、線条体および線条体外のドパミン放出について報告している (van de Giessen et al, 2017)。この報告では 2 回の陽電子断層 (*d*-アンフェタミンの経口投与前および投与後) を撮影した結果、健康対照者と比較して、大麻依存症患者は、連合線条体、感覚運動線条体、および淡蒼球を含めた線条体の ΔBP_{ND} ([¹¹C]-(+)-PHNO に対する非遊離性受容体結合能: nondisplaceable binding potential の相対的な減少) が有意に低く、アンフェタミン誘発ドパミン放出の低下が認められている (図 4)。この大麻依存症患者における連合線条体でのドパミン放出の低下は、不注意および陰性症状と相関している。以上のことから、併発疾患のない重度の大麻依存症患者では、線条体のドパミン放出が低下し、大麻依存症患者の精神病様症状の発現に関与している可能性が指摘されている。また、この van de Giessen らの報告によると、被験者の大半が思春期に大麻を使用開始していることから、大麻依存症に至る思春期での大麻使用は、ドパミン神経系を初めとする脳機能の発達に重大な障害を与える可能性も指摘している。

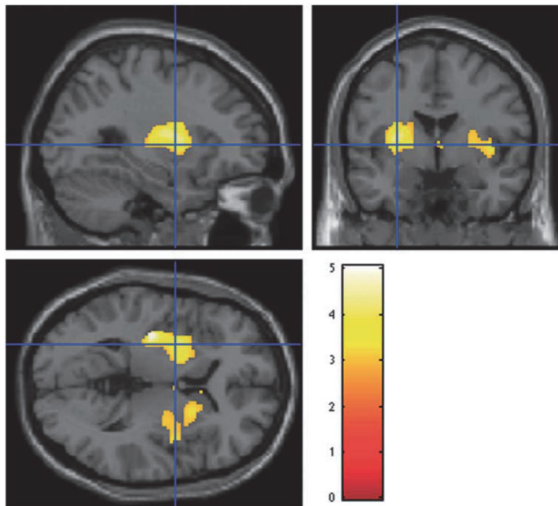


図4 重度の大麻依存症患者における線条体のドパミン放出の低下²⁾

画像中のシグナルは、大麻依存群と健康対照群との間で、ドパミン D_{2/3} 受容体アゴニストのトレーサーの結合能に有意な差が認められた（すなわち大麻依存群よりも健康対照群でより大きな置換が認められた→ドパミン放出が低下した）領域である「左被殻」と「右被殻」を示している。

カラーバーはトレーサーとの結合能を示す。

退薬による大麻使用障害／大麻離脱症候群

大麻使用者の慢性的使用の主要因は、ストレスであるとの報告が多く認められている (Hyman and Sinha., 2009)。一方、長期間にわたる大麻の使用を突然止めたり、大麻の大量使用後に大幅な減量により大麻使用障害や以下のような大麻離脱症候群が誘発される。

精神症状— 易刺激性、不安、不眠症、

- ・食欲減退、落ち着きのなさ、
- ・抑うつ気分、不快感など

身体症状— 腹痛、発汗、発熱、悪寒、

- ・頭痛など。

大麻離脱後に不快感が襲うので、大麻使用が止められず再発を起こすことになる。このような大麻の離脱症状は、オピオイドまたはアルコールの離脱ほど重度ではない (Huestis., 2005)。一方、米国の12歳以上の大麻使用者における大麻使用障害の有病率は1.5% (400

万人) で、アルコールおよびタバコのそれを超えて最も有病率の高い物質使用障害になっている (薬物使用と健康に関する全米調査報告; Center for Behavioral Health Statistics and Quality., 2016)。

大麻使用障害とその治療薬の可能性

Schindler らは、リスザルでの THC を含む薬物自己投与試験法を用い、薬物少量再投与／薬物関連刺激による再燃モデルを確立している (Schindler et al., 2016a; 2016b)。この再燃モデルは、大麻依存症／大麻使用障害の発現機序の解明やその治療薬の前臨床評価として有用である。

Anandamide、THC および cocaine 自己投与行動の完成後に薬物消去を行い、その際 THC 少量投与によりいずれの自己投与行動も再燃する (Justinova et al., 2008 : 図5)。しかし、anandamide 分解酵素 (FAAH) 阻害薬である URB597 投与では、THC と異なり再燃が起こらない。このことから、THC/ cocaine 依存症／使用障害の治療薬として、URB597 の適用の可能性が示唆される (図5)。

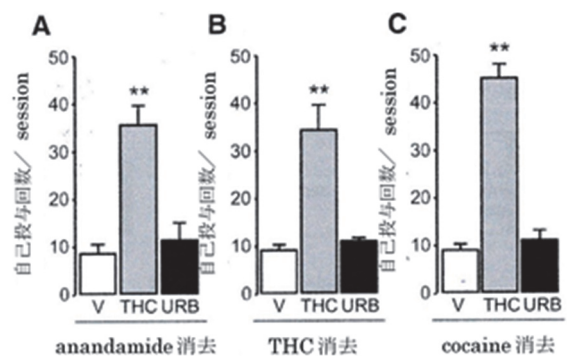


図5 薬物消去過程での priming injection

による薬物探索行動の再燃 (Justinova et al., 2008)

- A; anandamide 探索行動、
- B; THC 探索行動、C; cocaine 探索行動、
- V; vehicle, THC; Δ⁹-THC (40 μg/kg, iv)
- URB; anandamide 分解酵素 FAAH 阻害薬
- URB597 (0.3 mg/kg, iv, 30 分前)

大麻使用障害の治療薬は現状ではないが、その標的候補として下記の物質が挙げられている (Gorelick., 2016; Marshall et al., 2014)。

- 1) CB₁ 受容体関連 ;
 - ・ 逆アゴニスト rimonabant、
 - ・ ニュートラルアンタゴニスト AM 4113、
 - ・ 内因性カンナビノイド anandamide、
 - ・ FAAH(anandamide 分解酵素)阻害薬 URB694
- 2) オピオイド μ 受容体関連 ;
 - ・ μ 受容体アンタゴニスト naltrexone、
- 3) アデノシン A_{2A} 受容体関連 ;
 - ・ A_{2A} 受容体アンタゴニスト MSX-3
- 4) $\alpha 7$ ニコチン性 ACh 受容体関連 ;
 - ・ $\alpha 7$ nACh 受容体アンタゴニスト methyllycaonitine (MLA)
- 5) 抗てんかん薬関連 ;
 - ・ gabapentin
- 6) その他 ;
 - ・ N-acetylcysteine

7. THC/CBD の医薬品への応用⁵⁾

THC

THC の化学構造は Mechoulam により 1960 年代に明らかにされた (Gaoni and Mechoulam., 1964)、CB₁ 受容体 (中枢神経系 ; 精神賦活作用) および CB₂ 受容体 (末梢神経系 ; 免疫 / 抗炎症作用) の両方の部分的アゴニストである (Pertwee., 2008)。THC による CB₁ 受容体の活性化は、GABA / グルタミン酸の遊離を抑制するとともに、ドパミンの放出をもたらす。ただし、大量の線条体ドパミン放出を生じさせるアンフェタミンやコカインなどの薬物と比べると、THC によって誘発されるドパミン放出の度合いは小さい (Bossong et al., 2015)。

THC は精神異常発現作用や記憶 / 認知障害作用等の有害作用を有するため、単独での臨床応用には困難である。現在米国で使用が承認されているカンナビノイドは合成 THC 製剤 (合成医薬品形態) であり、Nabilone (合成 THC 誘導体) (Ward and Holmes, 1985) お

よび Dronabinol (合成 THC) の 2 種である。これらの合成 THC 製剤はいずれも、化学療法による嘔気・嘔吐に対し、従来の制吐薬で効果が見られなかった患者への適応が承認されている。また、後天性免疫不全症候群 (AIDS) 患者の体重減少に関連する食欲不振の治療薬として、Dronabinol が承認されている。

CBD

CBD は 1940 年に最初に分離され、1960 年代にその構造が明らかにされた (Adams et al., 1940; Mechoulam et al., 2002b)。CBD の機能は CB₁ 受容体および CB₂ 受容体での負のアロステリック調節因子 (拮抗物質) と考えられているが (Laprairie et al., 2015)、不確実な点が多く正確な結論を導くのは困難である (Campos et al., 2012)。CBD は、セロトニン 5-HT_{1A} 受容体と促進的相互作用を有していることも知られている (Gomes et al., 2012; Stern et al., 2012)。

CBD の特徴的作用は、THC のような精神異常発現作用が認められず、逆に抗精神病作用があると考えられている。さらに、CBD には抗炎症作用の他、不安障害、運動障害、神経障害性疼痛、てんかん、および各種がんに対する臨床効果も示唆されている (Izzo et al., 2009)。また、CBD はマウスのガラス玉覆い隠し行動 (marble-burying behavior) を抑制することが認められているが (Nardo et al., 2014)、これは抗強迫 / 抗不安作用と考えられている。さらに、THC による情動様行動 (不安様 / 抑うつ様) 作用は、CBD によって減弱されることも明らかにされている。

不安に対する THC と CBD の相互作用について検討した臨床研究が、Karniol らによって報告されている。すなわち、経口 CBD (15、30、60 mg) 単独用量は不安には影響しない

が、経口 THC (30 mg) と同時投与した場合は、THC による不安を軽減し (Karniol et al., 1974)、経口 CBD (1.0 mg/kg) と経口 THC (0.5 mg/kg) を併用した Zuardi ら (1982) の研究によっても同様の結果を得ている (Zuardi et al., 1982)。

THC/CBD 配合製剤

臨床可能な THC/CBD 配合剤あるいは Nabiximols (Sativex[®]) は、選択された 2 種のカンナビス株を 1 : 1 (THC : CBD) で配合して開発された初の大麻由来の医薬品 (植物性の“処方”医薬品成分) である。そのうち 1 株 (Tetranabinex) は THC 含有量が高く、もう 1 株 (Nabidiolex) は CBD 含有量が高い。花を乾燥させ、成分を抽出して Nabiximols の調剤に用いる。Nabiximols は主に THC と CBD (70% w/w) で構成されるが、植物原料由来の他のフィトカンナビノイドも含まれている (Russo and Guy, 2006)。CBD は、THC の期待される作用 (筋弛緩や痙縮抑制など) を妨げることなく、THC の有害作用 (精神異常発現作用や鎮静作用) に拮抗する。したがって、THC : CBD が 1 : 1 の配合により、有害作用のリスクを上昇させることなく高用量の THC が投与可能であると考えられている。これらの薬剤は口腔内にスプレーすることで服用され、多発性硬化症 (MS) 患者の神経因性疼痛、痙縮、過活動膀胱等の症状の緩和に用いられている。またサルを用いての実験において、THC による認知障害作用は、THC に対して CBD を 1 : 1~3 : 1 の比で投与すると、減弱することも明らかにされている (Jacobs et al., 2016; Wright et al., 2013)。

THC と CBD の相互作用に関する研究は大部分が前臨床試験によるものであり、係る臨床試験が今後期待される。

D. 結論

近年増加傾向にある大麻乱用に基づく有害性と大麻/カンナビノイドからの医薬品開発の可能性に焦点をあて、概説した。

大麻は、“ソフト”ドラッグで“危険ではない”とする考え方は、上記の作用を念頭に置くと極めて危険な考え方あるとの認識を新たに示す必要がある。さらに、非臨床データから、カンナビノイド投与一特に周産期および未成年者/若者の発達期間中一が嗜癖に関連する脳過程および行動に持続的有害作用を及ぼす可能性があることが明示されている。これらの知見は、薬物乱用防止教育の推進に当たっても押さえておくべき重要な点である。もっとも動物でのカンナビノイド受動投与 (多くの場合は高用量) に基づく脳および行動の変容/障害が、ヒトでの自発的な大麻使用の結果とどの程度相関性があるかは未だ不明瞭である。この点を明らかにする臨床研究は倫理上の問題もあり困難であるが、大麻の神経伝達物質結合 (Hirvonen et al., 2012)、脳形態 (Smith et al., 2016) およびニューロン活動 (Smith et al., 2004) に及ぼす影響を検討できる臨床評価法を駆使し明らかにすることは可能性が高いと考えられる。

一方、小児のてんかん発作に対する抗てんかん薬のように大麻/カンナビノイドの医薬品としての開発の可能性はあるが、大麻/カンナビノイドで認められる①用量、②急性/慢性適用、③年齢/発達段階、④状況 (正常/病態) 等に依存した二相性の作用が認められているので、その医薬品開発に際してはさらなる検証が必要である。特に、幻覚作用を持たない CBD の医薬品への応用は、CBD の用量設定の問題、また用量比を基に THC-CBD 相互作用の問題も明らかにしなければならない。

E. 参考文献

主要論文

- 1) Camchong J, Lim KO, Kumra S., Adverse Effects of Cannabis on Adolescent Brain Development: A Longitudinal Study., *Cereb Cortex.* (2017) 1;27(3):1922-1930.
 - 2) van de Giessen E, Weinstein JJ, Cassidy CM, Haney M, Dong Z, Ghazzaoui R, Ojeil N, Kegeles LS, Xu X, Vadhan NP, Volkow ND, Slifstein M, Abi-Dargham A., Deficits in striatal dopamine release in cannabis dependence., *Mol Psychiatry.* (2017) 22(1):68-75.
 - 3) Goodman MS, Bridgman AC, Rabin RA, Blumberger DM, Rajji TK, Daskalakis ZJ, George TP, Barr MS., Differential effects of cannabis dependence on cortical inhibition in patients with schizophrenia and non-psychiatric controls., *Brain Stimul.* (2017) 10(2):275-282.
 - 4) Calabrese EJ, Rubio-Casillas A., Biphasic effects of THC in memory and cognition., *Eur J Clin Invest.* (2018) 48(5):e12920.
 - 5) Boggs DL, Nguyen JD, Morgenson D, Taffe MA, Ranganathan M., Clinical and Preclinical Evidence for Functional Interactions of Cannabidiol and Δ^9 -Tetrahydrocannabinol., *Neuropsychopharmacology.* (2018) 43(1): 142-154.
 - 6) Panlilio LV, Justinova Z., Preclinical Studies of Cannabinoid Reward, Treatments for Cannabis Use Disorder, and Addiction-Related Effects of Cannabinoid Exposure., *Neuropsychopharmacology.* (2018) 43(1):116-141.
 - 7) Soltesz I, Alger BE, Kano M, Lee SH, Lovinger DM, Ohno-Shosaku T, Watanabe M., Weeding out bad waves: towards selective cannabinoid circuit control in epilepsy., *Nat Rev Neurosci.* (2015) 16(5):264-277.
 - 8) Murray RM, Englund A, Abi-Dargham A, Lewis DA, Di Forti M, Davies C, Sherif M, McGuire P, D'Souza DC., Cannabis-associated psychosis: Neural substrate and clinical impact., *Neuropharmacology.* (2017) 124:89-104.
- その他 (本文中)
- Adams R, Hunt M, Clark JH., Structure of cannabidiol, a product isolated from the marihuana extract of Minnesota wild hemp., *J Am Chem Soc.* (1940) 62:196-200.
- Amos A, Wiltshire S, Bostock Y, Haw S, McNeill A., 'You can't go without a fag...you need it for your hash'-a qualitative exploration of smoking, cannabis and young people., *Addiction.* (2004) 99: 77-81.
- Armstrong, C., Morgan, R. J., Soltesz, I. Pursuing paradoxical proconvulsant prophylaxis for epileptogenesis. *Epilepsia.* (2009) 50: 1657-1669.
- Arseneault, L., Cannon, M., Poulton, R., Murray, R., Caspi, A., Moffitt, T.E., Cannabis use in adolescence and risk for adult psychosis: longitudinal prospective. study. *BMJ.* (2002) 325 (7374):1212-1213.
- Baker ST, Yucel M, Fornito A, Allen NB, Lubman DI., A systematic review of diffusion weighted MRI studies of white matter microstructure in adolescent substance users., *Neurosci Biobehav Rev.* (2013) 37: 1713-1723.
- Bechtold, J., Hipwell, A., Lewis, D.A., Loeber, R., Pardini, D., 2016 Concurrent and sustained

- cumulative effects of adolescent marijuana use on subclinical psychotic symptoms., *Am J Psychiatry*. (2016) 173(8):781-789.
- Bhattacharyya, S., Atakan, Z., Martin-Santos, R., Crippa, J.A., Kambeitz, J., Malhi, S., McGuire, P.K., Impairment of inhibitory control processing related to acute psychotomimetic effects of cannabis., *Eur Neuropsychopharmacol*. (2015) 25(1):26-37.
- Biscaia M, Marin S, Fernandez B, Marco EM, Rubio M, Guaza C et al., Chronic treatment with CP 55,940 during the peri-adolescent period differentially affects the behavioural responses of male and female rats in adulthood., *Psychopharmacology*. (2003) 170: 301-308.
- Blair RE1, Deshpande LS, Sombati S, Falenski KW, Martin BR, DeLorenzo RJ., Activation of the cannabinoid type 1 receptor mediates the anticonvulsant properties of cannabinoids in the hippocampal neuronal culture models of acquired epilepsy and status epilepticus., *J Pharmacol Exp Ther*. (2006) 317:1072-1078.
- Bosson MG, Mehta MA, van Berckel BN, Howes OD, Kahn RS, Stokes PR., Further human evidence for striatal dopamine release induced by administration of delta9-tetrahydrocannabinol (THC): selectivity to limbic striatum., *Psychopharmacology*. (2015) 232:2723-2729.
- Burns HD, Van Laere K, Sanabria-Bohórquez S, Hamill TG, Bormans G, Eng WS, Gibson R, Ryan C, Connolly B, Patel S, Krause S, Vanko A, Van Hecken A, et al. [18F]MK 9470, a positron emission tomography (PET) tracer for in vivo human PET brain imaging of the cannabinoid 1 receptor., *Proc Natl Acad Sci USA*, (2007) 104:9800-9805.
- Camchong J, Lim KO, Kumra S., Adverse Effects of Cannabis on Adolescent Brain Development: A Longitudinal Study., *Cereb Cortex*. (2017) 1;27(3):1922-1930.
- Campos AC, Moreira FA, Gomes FV, Del Bel EA, Guimaraes FS., Multiple mechanisms involved in the large-spectrum therapeutic potential of cannabidiol in psychiatric disorders., *Philos Trans R Soc Lond Ser B Biol Sci*. (2012) 367:3364-3378.
- Center for Behavioral Health Statistics and Quality. Key substance use and mental health indicators in the United States: results from the 2015 National Survey on Drug Use and Health (HHS Publication No. SMA 16-4984, NSDUH Series (2016) H-51).
- Chen K, Ratzliff A, Hilgenberg L, Gulyás A, Freund TF, Smith M, Dinh TP, Piomelli D, Mackie K, Soltesz I, Long-term plasticity of endocannabinoid signaling induced by developmental febrile seizures., *Neuron*. (2003) 39: 599-611.
- Chen K, Neu A, Howard AL, Földy C, Echegoyen J, Hilgenberg L, Smith M, Mackie K, Soltesz I., Prevention of plasticity of endocannabinoid signaling inhibits persistent limbic hyperexcitability caused by developmental seizures., *J Neurosci*. (2007) 27: 46-58.
- Cilio MR, Thiele EA, Devinsky O, The case for assessing cannabidiol in epilepsy., *Epilepsia*. (2014) 55:787-789.
- D'Souza DC, Perry E, MacDougall L, Ammerman Y, Cooper T, Wu Y, Krystal JH, The psychotomimetic effects of intravenous delta-9-tetrahydrocannabinol in healthy

- individuals: implications for psychosis., *Neuropsychopharmacology*. (2004) 29(8): 1558-1572.
- D'Souza DC, Abi-Saab WM, Madonick S, Forselius-Bielen K, Doersch A, Braley G, Krystal JH, Delta-9-tetrahydrocannabinol effects in schizophrenia: implications for cognition, psychosis, and addiction., *Biol Psychiatry*. (2005) 57(6):594-608.
- D'Souza DC, Fridberg DJ, Skosnik PD, Williams A, Roach B, Singh N, Mathalon D, Dose-related modulation of event-related potentials to novel and target stimuli by intravenous Δ^9 -THC in humans., *Neuropsychopharmacology*. (2012) 37(7): 1632-1646.
- Daskalakis ZJ, Christensen BK, Chen R, Fitzgerald PB, Zipursky RB, Kapur S. Evidence for impaired cortical inhibition in schizophrenia using transcranial magnetic stimulation., *Arch Gen Psychiatry*. (2002) 59(4):347-354.
- De Luca MA, Valentini V, Bimpisidis Z, Cacciapaglia F, Caboni P, Di Chiara G. Endocannabinoid 2-arachidonoylglycerol self-administration by Sprague-Dawley rats and stimulation of in vivo dopamine transmission in the nucleus accumbens shell., *Front Psychiatry*. (2014) 5:140.
- Devinsky O, Cilio MR, Cross H, Fernandez-Ruiz J, French J, Hill C, Katz R, Di Marzo V, Juras-Aswad D, Notcutt WG, Martinez-Orgado J, et al. Cannabidiol: pharmacology and potential therapeutic role in epilepsy and other neuropsychiatric disorders., *Epilepsia*. (2014) 55:791-802.
- Di Forti, M., Marconi, A., Carra, E., Fraietta, S., Trotta, A., Bonomo, M., Murray, R.M., Proportion of patients in south London with first-episode psychosis attributable to use of high potency cannabis: a case-control study., *Lancet Psychiatry*. (2015) 2(3):233-238.
- Dugré JR, Dellazizzo L, Giguère CÉ, Potvin S, Dumais A, Persistency of Cannabis Use Predicts Violence following Acute Psychiatric Discharge., *Front Psychiatry*. (2017) 21;8:176
- Eggan SM, Lewis DA. Immunocytochemical distribution of the cannabinoid CB1 receptor in the primate neocortex: a regional and laminar analysis., *Cereb Cortex*. (2007) 17(1):175-191
- Englund, A., Atakan, Z., Kralj, A., Tunstall, N., Murray, R., Morrison, P., The effect of five day dosing with THCV on THC-induced cognitive, psychological and physiological effects in healthy male human volunteers: a placebocontrolled, double-blind, crossover pilot trial. *J. Psychopharmacol*. (2016) 30(2).
- Falenski K W, Blair RE, Sim-Selley LJ, Martin BR, DeLorenzo RJ., Status epilepticus causes a long-lasting redistribution of hippocampal cannabinoid type 1 receptor expression and function in the rat pilocarpine model of acquired epilepsy. *Neuroscience*. (2007) 146:1232-1244.
- Falenski KW, Carter DS, Harrison AJ, Martin BR, Blair RE, DeLorenzo RJ., Temporal characterization of changes in hippocampal cannabinoid CB1 receptor expression following pilocarpine-induced status epilepticus. *Brain Res*. (2009) 1262:64-72.
- Foti DJ, Kotov R, Guey LT, Bromet EJ. Cannabis use and the course of schizophrenia: 10-year follow-up after first hospitalization. *Am J*

- Psychiatry. (2010) 167(8):987-993.
- Freeman, D., Dunn, G., Murray, R.M., Evans, N., Lister, R., Antley, A., Morrison, P.D., How cannabis causes paranoia: using the intravenous administration of D9-tetrahydrocannabinol (THC) to identify key cognitive mechanisms leading to paranoia. *Schizophr. Bull.* (2015) 41(2):391-399.
- Gaoni Y, Mechoulam R, Isolation, structure, and partial synthesis of an active constituent of hashish. *J Am Chem Soc.* (1964) 86: 1646-7.
- Goffin K, Van Paesschen W, Van Laere K, In vivo activation of endocannabinoid system in temporal lobe epilepsy with hippocampal sclerosis. *Brain.* (2011) 134:1033-1040.
- Gomes FV, Reis DG, Alves FH, Correa FM, Guimaraes FS, Resstel LB, Cannabidiol injected into the bed nucleus of the stria terminalis reduces the expression of contextual fear conditioning via 5-HT1A receptors., *J Psychopharmacol.* (2012) 26: 104-113.
- Gorelick DA., Pharmacological treatment of cannabis-related disorders: a narrative review., *Curr Pharm.* (2016) 22:6409-6419.
- Gordon E, Devinsky O, Alcohol and marijuana: effects on epilepsy and use by patients with epilepsy. *Epilepsia.* (2001) 42:1266-1272.
- Han J, Kesner P, Metna- Laurent M, et al., Acute cannabinoids impair working memory through astroglial CB1 receptor modulation of hippocampal LTD., *Cell.* (2012) 148: 1039-1050.
- Hirvonen J, Goodwin RS, Li CT, 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) 17:642-649.
- Hofmann, M. E. & Frazier, C. J. Marijuana, endocannabinoids, and epilepsy: potential and challenges for improved therapeutic intervention. *Exp. Neurol.* (2013) 244:43–50.
- Huestis MA., Pharmacokinetics and metabolism of the plant cannabinoids, Δ^9 -tetrahydrocannabinol, cannabidiol and cannabinol., *Handb Exp Pharmacol.* (2005) 168:657-690.
- Hyman SM, Sinha R., Stress-related factors in cannabis use and misuse: implications for prevention and treatment., *J Subst Abuse Treat.* (2009) 36:400-413.
- Iremonger, K. J., Cusulin, J. I. W. & Bains, J. S. Changing the tune: plasticity and adaptation of retrograde signals., *Trends Neurosci.* (2013) 36: 471-479.
- Izzo AA, Borrelli F, Capasso R, Di Marzo V, Mechoulam R., Non-psychotropic plant cannabinoids: new therapeutic opportunities from an ancient herb., *Trends Pharmacol Sci.* (2009) 30: 515-527.
- Jacobus J, Squeglia LM, Bava S, Tapert SF., Whitematter characterization of adolescent binge drinking with and without co-occurring marijuana use: a 3-year investigation., *Psychiatry Res.* (2013) 214:374-381.
- Jacobs DS, Kohut SJ, Jiang S, Nikas SP, Makriyannis A, Bergman J., Acute and chronic effects of cannabidiol on Delta(9)-tetrahydrocannabinol (Delta(9)-THC)-induced disruption in stop signal task performance., *Exp Clin Psychopharmacol.* (2016) 24: 320-330.
- Jiang W, Zhang Y, Xiao L, Van Cleemput J, Ji SP, Bai G, Zhang X, Cannabinoids promote

- embryonic and adult hippocampus neurogenesis and produce anxiolytic and antidepressant-like effects., *J Clin Invest.* (2005) 115:3104-3116.
- Jin K, Xie L, Kim SH, Parmentier-Batteur S, Sun Y, Mao XO, Childs J, Defective adult neurogenesis in CB1 cannabinoid receptor knockout mice. *Mol Pharmacol.* (2004) 66:204-208.
- Justinova Z, Tanda G, Redhi GH, Goldberg SR., Self-administration of delta9-tetrahydrocannabinol (THC) by drug naive squirrel monkeys. *Psychopharmacology.* (2003) 169:135-140
- Justinova Z, Solinas M, Tanda G, Redhi GH, Goldberg SR., The endogenous cannabinoid anandamide and its synthetic analog R(+)-methanandamide are intravenously self-administered by squirrel monkeys. *J Neurosci.* (2005) 25:5645-5650.
- Justinova Z, Mangieri RA, Bortolato M, Chefer SI, Mukhin AG, Clapper JR et al., Fatty acid amide hydrolase inhibition heightens anandamide signaling without producing reinforcing effects in primates., *Biol Psychiatry.* (2008) 64:930-937.
- Karniol IG, Shirakawa I, Kasinski N, Pfeferman A, Carlini EA. Cannabidiol interferes with the effects of delta 9-tetrahydrocannabinol in man. *Eur J Pharmacol.* (1974) 28:172-177.
- Keeley RJ, Trow J, Bye C, McDonald RJ., Part II: Strain- and sex-specific effects of adolescent exposure to THC on adult brain and behaviour: variants of learning, anxiety and volumetric estimates., *Behav Brain Res.* (2015) 288: 132-152.
- Koethe, D., Gerth, C.W., Neatby, M.A., Haensel, A., Thies, M., Schneider, U., Leweke, F.M., Disturbances of visual information processing in early states of psychosis and experimental delta-9-tetrahydrocannabinol altered states of consciousness. *Schizophr. Res.* (2006) 88(1-3):142-1450.
- Laprairie RB, Bagher AM, Kelly ME, Denovan-Wright EM., Cannabidiol is a negative allosteric modulator of the cannabinoid CB1 receptor., *Br J Pharmacol.* (2015) 172: 4790-4805.
- Lewis DA, Hashimoto T, Volk DW. Cortical inhibitory neurons and schizophrenia. *Nat Rev Neurosci.* (2005) 6(4):312-324.
- Linszen DH, Dingemans PM, Lenior ME, Cannabis abuse and the course of recent-onset schizophrenic disorders. *Arch Gen Psychiatry.* (1994) 51(4):273-279.
- Ludányi A, Eross L, Czirják S, Vajda J, Halász P, Watanabe M, Palkovits M, Maglóczy Z, Freund TF, Katona I, Downregulation of the CB1 cannabinoid receptor and related molecular elements of the endocannabinoid system in epileptic human hippocampus., *J. Neurosci.* (2008) 28:2976-2990.
- Maa E, Figi P., The case for medical marijuana in epilepsy. *Epilepsia.* (2014) 55:783-786.
- Malone DT, Hill MN, Rubino T., Adolescent cannabis use and psychosis: epidemiology and neurodevelopmental models., *Br J Pharmacol.* (2010) 160(3):511-522.
- Manrique-Garcia, E., Zammit, S., Dalman, C., Hemmingsson, T., Andreasson, S., Allebeck, P., Cannabis, schizophrenia and other non-affective psychoses: 35 years of follow-up of a population-based cohort. *Psychol. Med.* (2012) 42(6):1321-1328.

- Manrique-Garcia E, Zammit S, Dalman C, Hemmingsson T, Andreasson S, Allebeck P. Prognosis of schizophrenia in persons with and without a history of cannabis use. *Psychol Med.* (2014) 44(12):2513-2521.
- Marshall K, Gowing L, Ali R, Le Foll B. Pharmacotherapies for cannabis dependence. *Cochrane Database Syst Rev.* (2014) 12:CD008940.
- Martin P, Consroe P. Cannabinoid induced behavioral convulsions in rabbits. *Science.* (1976) 194:965-967.
- Mechoulam R, Spatz M, Shohami E. Endocannabinoids and neuroprotection. *Sci STKE.* (2002a) 23;2002(129):re5.
- Mechoulam R, Parker LA, Gallily R. Cannabidiol: an overview of some pharmacological aspects. *J Clin Pharmacol.* (2002b) 42:11S-19S.
- Morrison PD, Zois V, McKeown D, Lee TD, Holt DW, Powell JF, Murray RM. The acute effects of synthetic intravenous Delta9-tetrahydrocannabinol on psychosis, mood and cognitive functioning. *Psychol. Med.* (2009) 39(10):1607-1616.
- Myles H, Myles N, Large M. Cannabis use in first episode psychosis: metaanalysis of prevalence, and the time course of initiation and continued use. *Aust N Z J Psychiatry.* (2015) 50(3):208-219.
- Nardo M, Casarotto PC, Gomes FV, Guimaraes FS. Cannabidiol reverses the mCPP-induced increase in marble-burying behavior. *Fundam Clin Pharmacol.* (2014) 28:544-550.
- Nesvag R, Knudsen GP, Bakken IJ, Hoye A, Ystrom E, Suren P, et al. Substance use disorders in schizophrenia, bipolar disorder, and depressive illness: a registry-based study. *Soc Psychiatry Psychiatr Epidemiol.* (2015) 50(8):1267-1276.
- O'Shea M, Singh ME, McGregor IS, Mallet PE. Chronic cannabinoid exposure produces lasting memory impairment and increased anxiety in adolescent but not adult rats. *J Psychopharmacol.* (2004) 18:502-508.
- Olthuis JV, Darredeau C, Barrett SP. Substance use initiation: the role of simultaneous polysubstance use. *Drug Alcohol Rev.* (2013). 32:67-71.
- Oviedo A, Glowa J, Herkenham M. Chronic cannabinoid administration alters cannabinoid receptor binding in rat brain: a quantitative autoradiographic study. *Brain Res.* (1993) 616: 293-302.
- Pacula RL, Smart R. Medical marijuana and marijuana legalization. *Annu Rev Clin Psychol.* (2017) 13:397-419.
- Pertwee RG. The diverse CB1 and CB2 receptor pharmacology of three plant cannabinoids: delta9-tetrahydrocannabinol, cannabidiol and delta9-tetrahydrocannabivarin. *Br J Pharmacol.* (2008) 153(2):199-215.
- Puighermanal E, Marsicano G, Busquets-Garcia A, Lutz B, Maldonado R, Ozaita A. Cannabinoid modulation of hippocampal long-term memory is mediated by mTOR signaling. *Nat Neurosci.* (2009) 12: 1152-1158.
- Realini N, Vigano D, Guidali C, Zamberletti E, Rubino T, Parolaro D. Chronic URB597 treatment at adulthood reverted most depressive-like symptoms induced by adolescent exposure to THC in female rats. *Neuropharmacology* (2011) 60:235-243.

- Rognli EB, Berge J, Håkansson A, Bramness JG, Long-term risk factors for substance-induced and primary psychosis after release from prison. A longitudinal study of substance users. *Schizophr Res.* (2015) 168(1-2):185-190.
- Romigi A, Bari M, Placidi F, Marciani MG, Malaponti M, Torelli F, Izzi F, Prosperetti C, Zannino S, Corte F, Chiaramonte C, Maccarrone M., Cerebrospinal fluid levels of the endocannabinoid anandamide are reduced in patients with untreated newly diagnosed temporal lobe epilepsy. *Epilepsia.* (2010) 51:768-772.
- Rueda D, Navarro B, Martinez-Serrano A, Guzman M, Galve-Roperh I., The endocannabinoid anandamide inhibits neuronal progenitor cell differentiation through attenuation of the Rap1/BRaf/ERK pathway., *J Biol Chem.* (2002) 277: 46645-16650.
- Russo E, Guy GW, A tale of two cannabinoids: the therapeutic rationale for combining tetrahydrocannabinol and cannabidiol. *Med Hypotheses.* (2006) 66: 234-246.
- Schindler CW, Redhi GH, Vemuri K, Makriyannis A, Le Foll B, Bergman J et al., Blockade of nicotine and cannabinoid reinforcement and relapse by a cannabinoid CB1-receptor neutral antagonist AM4113 and inverse agonist rimonabant in squirrel monkeys. *Neuropsychopharmacology.* (2016a) 41:2283-2293.
- Schindler CW, Scherma M, Redhi GH, Vadivel SK, Makriyannis A, Goldberg SR et al., Self-administration of the anandamide transport inhibitor AM404 by squirrel monkeys. *Psychopharmacology* (2016b) 233: 1867-1877.
- Schlosburg JE, Blankman JL, Long JZ, Nomura DK, Pan B, Kinsey SG, Nguyen PT, Ramesh D, Booker L, Burston JJ, et al. Chronic monoacylglycerol lipase blockade causes functional antagonism of the endocannabinoid system. *Nature Neurosci.* (2010) 13: 1113-1119.
- Schubart CD, Sommer IEC, van Gastel W, Goetgebuer RL, Kahn RS, Boks MPM, Cannabis with high cannabidiol content is associated with fewer psychotic experiences. *Schizophr. Res.* (2011) 130(1-3):216-221.
- Schweinsburg AD, Brown SA, Tapert SF, The influence of marijuana use on neurocognitive functioning in adolescents., *Curr Drug Abuse Rev.* (2008) 1:99-111.
- Silva L, Zhao N, Popp S, Dow-Edwards D. Prenatal tetrahydrocannabinol (THC) alters cognitive function and amphetamine response from weaning to adulthood in the rat. *Neurotoxicol Teratol.* (2012) 34:63-71.
- Smith AM, Fried PA, Hogan MJ, Cameron I., Effects of prenatal marijuana on response inhibition: an fMRI study of young adults. *Neurotoxicol Teratol.*, (2004) 26:533-542.
- Smith AM, Mioduszecki O, Hatchard T, Byron-Alhassan A, Fall C, Fried PA., Prenatal marijuana exposure impacts executive functioning into young adulthood: An fMRI study., *Neurotoxicol Teratol.* (2016) 58:53-59.
- Stadnicki SW, Schaeppi U, Rosenkrantz H Braude MC. Δ^9 -tetrahydrocannabinol: subcortical spike bursts and motor manifestations in a Fischer rat treated orally for 109 days. *Life Sci.* (1974) 14: 463-472.

- Stern CA, Gazarini L, Takahashi RN, Guimaraes FS, Bertoglio LJ. On disruption of fear memory by reconsolidation blockade: evidence from cannabidiol treatment. *Neuropsychopharmacology*. (2012) 37: 2132-2142.
- Sulcova E, Mechoulam R, Fride E., Biphasic effects of anandamide. *Pharmacol Biochem Behav*. (1998) 59:347-352.
- Szabo B, Schlicker E. Effects of cannabinoids on neurotransmission. *Handb Exp Pharmacol*. (2005) 168:327-365.
- Takahashi S, Ukai S, Kose A, Hashimoto T, Iwatani J, Okumura M, et al. Reduction of cortical GABAergic inhibition correlates with working memory impairment in recent onset schizophrenia. *Schizophr Res*. (2013) 146(1-3):238-243.
- Tanda G, Munzar P, Goldberg SR., Self-administration behavior is maintained by the psychoactive ingredient of marijuana in squirrel monkeys. *Nat Neurosci*. (2000) 3:1073-1074
- Trifilieff P, Martinez D., Imaging addiction: D2 receptors and dopamine signaling in the striatum as biomarkers for impulsivity. *Neuropharmacology*. (2014) 76:498-509.
- Tse MT, Piantadosi PT, Floresco SB. Prefrontal cortical gamma-aminobutyric acid transmission and cognitive function: drawing links to schizophrenia from preclinical research. *Biol Psychiatry*. (2014) 77(11):929-939.
- Tselnicker I, Keren O, Hefetz A, Pick CG, Sarne Y., A single low dose of tetrahydrocannabinol induces long-term cognitive deficits., *Neurosci Lett*. (2007) 10;411(2):108-111.
- Tzavara ET, Wade M, Nomikos GG., Biphasic effects of cannabinoids on acetylcholine release in the hippocampus: site and mechanism of action., *J Neurosci*. (2003) 23:9374-9384.
- Varvel SA, Hamm RJ, Martin BR, Lichtman AH., Differential effects of delta9-THC on spatial reference and working memory in mice., *Psychopharmacology*. (2001) 157:142-150.
- Volkow ND, Fowler JS, Wang GJ, Baler R, Telang F., Imaging dopamine's role in drug abuse and addiction., *Neuropharmacology*. (2009) 56:3-8.
- Volkow ND, Swanson JM, Evins AE, DeLisi LE, Meier MH, Gonzalez R, Baler R, Effects of cannabis use on human behavior, including cognition, motivation, and psychosis: *JAMA Psychiatry*. (2016) 73(3):292.
- Wallace MJ, Wiley JL, Martin BR, DeLorenzo RJ, Assessment of the role of CB1 receptors in cannabinoid anticonvulsant effects. *Eur. J. Pharmacol*. (2001) 428:51-57.
- Wallace MJ, Blair RE, Falenski KW, Martin BR, DeLorenzo RJ The endogenous cannabinoid system regulates seizure frequency and duration in a model of temporal lobe epilepsy. *J. Pharmacol. Exp. Ther*. (2003) 307:129-137.
- Ward A, Holmes B., Nabilone. A preliminary review of its pharmacological properties and therapeutic use., *Drugs*. (1985) 30: 127-144.
- Wright MJ Jr, Vandewater SA, Taffe MA., Cannabidiol attenuates deficits of visuospatial associative memory induced by Delta(9) tetrahydrocannabinol., *Br J Pharmacol*. (2013) 170: 1365-1373.
- Zuardi AW, Shirakawa I, Finkelfarb E, Karniol IG., Action of cannabidiol on the anxiety and

other effects produced by delta 9-THC in normal subjects., *Psychopharmacology*. (1982) 76: 245-250.

F. 研究発表

1) 論文発表(2018年度)

Nawata Y., Yamaguchi T., Fukumori R., Yamamoto T.: Inhibition of monoacylglycerol lipase reduces the reinstatement of methamphetamine-seeking and anxiety-like behaviors in methamphetamine self-administered rats. *Intl. J. Neuropsychopharmacol*, (2019) 22(2):165-172

2) 学会発表(2018年度)

Fukumori R, Yamada S., Yamaguchi T., Yamamoto T: Involvement of cannabinoid CB1 receptors on impairment of prepulse inhibition during withdrawal state after the repeated administration of methamphetamine in mice., *The 18th World Congress of Basic and Clinical Pharmacology (WCP2018)* (Kyoto, 7/1-5, 2018)

Li R., Fukumori R., Takeda T., Morimoto S., Watanabe K., Aritake K., Yamaguchi T., Kikura-Hanajiri R., Tanaka Y., Yamamoto T., Ishii Y: Elevation of the anandamide and 2-arachidonoylglycerol in mouse brain by synthetic cannabinoid JWH-018: the mechanism of recognition memory impairment, 2018 Japan/Korea Joint Symposium on Pharmaceutical Health Science and Environmental Toxicology (Sasebo, 9/10-11, 2018)

李 任時、福森 良、武田知起、宋 穎霞、森元聡、渡邊和人、有竹浩介、山口 拓、花尻(木

倉)瑠理、田中嘉孝、山本経之、石井祐次、合成カンナビノイド JWH-018 による学習記憶障害機構: DNA マイクロアレイ解析、日本法中毒学会第 37 年会 東京 (7.6-7, 2018)

福森 良、富永宗一郎、山本経之、山口 拓、メタンフェタミン反復投与マウスにおける退薬時のカンナビノイド CB1 受容体を介した感覚情報処理機能障害、次世代を担う創薬・医療薬理シンポジウム 2018 福岡 (8.25, 2018)

李 任時、福森 良、武田知起、宋 穎霞、森元聡、渡邊和人、有竹浩介、山口 拓、花尻(木倉)瑠理、田中嘉孝、山本経之、石井祐次、合成カンナビノイドによる内因性カンナビノイドの増加および生体影響、フォーラム 2018 衛生薬学・環境トキシコロジー 佐世保 (9.10-11, 2018)

福森 良、山本経之、山口 拓、メタンフェタミン反復投与後の退薬時に発現する認知機能障害におけるカンナビノイド CB1 受容体の関与、第 71 回日本薬理学会西南部会 福岡 (11.17, 2018)