

厚生労働行政推進調査事業費補助金
医薬品・医療機器等レギュラトリーサイエンス政策研究事業

若年者を対象としたより効果的な
薬物乱用予防啓発活動の実施等に
関する研究
(課題番号：20KC2001)

令和3年度 総括・分担研究報告書

研究代表者 永沼 章
令和4(2022)年 5月

目 次

I. 総括研究報告	
若年者を対象としたより効果的な薬物乱用予防啓発活動の実施等に関する研究	-----1
永沼 章 (公益財団法人 麻薬・覚せい剤乱用防止センター)	
II. 分担研究報告	
1. 若年者を対象とした効果的な薬物乱用予防に係る広報戦略の策定に関する研究	----- 10
河井孝仁 (東海大学文化社会学部広報メディア学科)	
2. 地域社会において「薬物乱用予防」を主体的に担うことのできるヒューマンリソースの開発・教育及び relation 形成の試み	----- 14
鈴木順子 (北里大学・薬学部)	
3. 若年者違法薬物使用防止の啓蒙活動のためのエビデンス収集	----- 35
関野祐子 (東京大学大学院薬学系研究科)	
4. 大麻の実態調査, 海外の規制情報の把握	----- 44
花尻 (木倉) 瑠理 (国立医薬品食品衛生研究所)	
5. 大麻を巡る国際社会の動向: 米国及びカナダの規制状況について	----- 63
船田正彦 (国立精神・神経医療研究センター精神保健研究所)	
6. テトラヒドロカンナビノイドの摂取感覚効果に関する研究	----- 85
森 友久 (星薬科大学)	
7. 大麻使用障害/大麻受動喫煙の現状およびカンナビジオールの有効性と安全性	----- 90
山本経之 (長崎国際大学大学院薬学研究科)	
III. 研究成果の刊行に関する一覧表	----- 109
IV. 倫理審査等報告書の写し	-----110

厚生労働行政推進調査事業費補助金
(医薬品・医療機器等レギュラトリーサイエンス政策研究事業)

総括研究報告書

若年者を対象としたより効果的な薬物乱用予防啓発活動の実施等に関する研究

研究代表者 永沼 章
公益財団法人 麻薬・覚せい剤乱用防止センター

研究要旨

日本の若者による大麻等の薬物の乱用を予防していくことを目指して以下の研究を行った。2回にわたるアンケート及びフォーカスグループインタビューを行い、大麻乱用への許容度が高いグループにおいて日常的に不安が強いことを明らかにした。一方で、それらの人々が親しい友人からのアドバイスを大事にしていることも確認し、ゲートキーパー的な友人を育成することに意義があることが示唆された。また調査によって、米国およびカナダでは大麻使用について厳格な規則が定義されており、違反には罰則規定があって特に青少年の大麻使用に対して警戒している状況であることが示されたが、その反面、交通事故や大麻食品等の摂取による健康被害が増加しており、必ずしも大麻の規制が守られておらず、公衆衛生上の問題が発生していることも明らかになった。一方、大麻曝露が妊娠前期及び青年期の機能遺伝子のエピジェネティックな変化を引き起こし、小児の発達障害、青年や成人の精神障害及び薬物使用障害への罹患リスクを増加させることも調査研究により明らかになり、CBDの副作用・有害作用は軽度であり忍容性も高いことおよびTHC-COOHが大麻の能動的使用時のみ検出される信頼できる暴露マーカーとみなすことができることなどが示された。また薬物犯罪の動向分析等から、現況で地域住民主体の薬物乱用防止体制の必要性が明らかになった。基礎研究も実施し、神経ネットワークの発達期においては合成カンナビノイドの慢性投与によって高濃度では神経細胞死、低濃度では神経細胞樹状突起スパイン数が増加し、発達期特有の反応が見られることを明らかにした。さらに、昨年度THCの弁別刺激効果は、upper系とdowner系といった相異なる摂取感覚を併せ持つ極めて珍しい感覚から成り立っていることを見出したが、本年度はTHCのdowner系の感覚に着目して検討し、THCの感覚は、GABA_A-受容体を介して作用を惹起する抗不安薬を摂取した際に得られる感覚に最も近いことが明らかになった。さらに大麻草及び大麻成分について、近年の公開されている特許、技術情報および学術論文を調査し、現状把握を行った。また、純度の高い粉末製品を含む様々な製品が国内においても流通しているカンナビノイド（THC以外のCBDやCBG等）の化学的製造法について調査を行った。また、地域住民一薬局・薬剤師等地域共助職種の協力モデル構築を目指して啓発セミナー、公開講座等を実施した。

各分担研究課題の目的と今年度の研究成果を以下に要約する。

研究分担者

河井孝仁（東海大学・文化社会学部広報メディア
学科・教授）
鈴木順子（北里大学・薬学部・名誉教授）
關野祐子（東京大学・大学院薬学研究科ヒト細胞
創薬寄付口座・特任教授）
花尻瑠理（国立医薬品食品衛生研究所・生薬部
・室長）
船田正彦（国立研究開発法人国立精神・神経医療
研究センター・精神保健研究所薬物依
存性研究部・室長）
森 友久（星薬科大学・薬学部・教授）
山本経之（長崎国際大学・特任教授・名誉教授）

研究成果

分担研究1：若年者を対象とした効果的な薬物乱用予
防に係る広報戦略の策定に関する研究

研究分担者 河井孝仁（東海大学・文化社会学部広報
メディア学科）

【目的】本分担研究では、大麻に関する科学的知見や、
特徴的な取り組みを行っている国・地域における規
制・実態・広報手法などの継続的な情報収集に基づき、
行政機関が地域の多様な団体及び市民と連携しつつ、

若年者に向けた効果的な薬物乱用の予防啓発活動を企画・実施するために、広義のメディアをどのように活用することが望ましいかについて分析することを目的とする。さらに、当該分析に基づき、行政機関等が利用しやすいガイドブックの作成を目指すものとする。分析のためのフレームワークとして、消費者行動変容に係る記述モデルを戦略モデル化した「メディア活用戦略モデル」を用いる。

【成果】若年者向け大麻乱用防止に係るアンケート結果により、嗜好品として的大麻使用への許容度の違いにより、どのような日常意識の違いがあるかを確認した。

その結果、嗜好品として的大麻使用への許容度が高い者は、許容度が低い者に対し相対的に日常において不安が強いことが確認できた。また、親しい友人からのアドバイスを大事にする傾向が同じく相対的に強いことも確認できた。

親しい友人からのアドバイスを大事にする傾向に関しては、不安を感じたときに母親に次ぐ相談先として友人を選択していることも異なるアンケートでも明確になった。

また、こうした不安があるときの相談先として、専門相談窓口がある程度の機能を果たしうると考えられる一方で、第一次的な相談窓口としては十分に想起されない状況であることもわかった。

以上を鑑みれば、友人を第一次の相談窓口として位置づけ、当該友人を経由して専門相談窓口へ誘導する可能性もあり得ると考えられる。

他の設問からも、友人からの相談に対し、専門相談窓口を紹介する意向は十分にあると考えられる。

次に、嗜好品として的大麻使用への許容度が高い者の情報経路を確認すると、YouTuberについて「気晴らしや暇つぶし的手段」「情報収集的手段」「頼りになる存在」「応援する存在」「どれにもあてはまらない」について複数回答を可能として答えを求めた結果、気晴らしよりも情報収集手段、頼りになる存在として位置づけられていることがわかった。

ここからは、大麻乱用防止に係るSNSの活用手法への示唆も得られたと考えられる。

また、従来から大麻乱用防止広報の重要な要素として展開されている「ダメ、ゼッタイ。」キャンペーンが、大麻乱用の危険性の認知獲得に有効である一方で、危険性を認知していても、嗜好品として的大麻使用への許容度が高い者も相当数存在することも確認できた。

また、「ダメ、ゼッタイ。」キャンペーンが、十分な配慮のもとに行われないと、大麻乱用経験者の立ち

直りにとって、一定の課題を生じうる傾向も見られた。

【結論】大麻利用について若年者の忌避感は必ずしも高いものではないこと、そうした大麻乱用へのハードルの低い者には日常的な不安が強いこと、相談機関の利用については十分に誘導可能であること的前提の上に、友人という第一次相談先を十分に活用することの有効性を確認できた。さらに「ダメ、ゼッタイ。」キャンペーンの本来の意義も踏まえ、若年者に対し、友人に大麻乱用をさせないことを目的として働きかける取り組みを重視していくことが必要であると考えられる。

分担研究2：地域社会において「薬物乱用予防」を主体的に担うことのできるヒューマンリソースの開発・教育及び relation 形成の試み

2-1 薬物犯罪情勢の分析と必要な薬物乱用防止活動の展望検討

研究分担者 鈴木順子（北里大学）

【目的】流動的な社会情勢下において、薬物犯罪、とりわけ大麻犯罪の動向を覚醒剤あるいは麻薬犯罪の動向と比較しつつ解析し、大麻犯罪の特徴とバックグラウンドを把握し、大麻乱用抑止に関するコミュニティの受け皿に必要な条件等を検討する。

【成果】『令和3年における組織犯罪の情勢 警察庁組織犯罪対策部』を最終確定分析資料として、それまでの期間に得られた各種情報と突き合わせながら、分析した。

1. 国内の薬物犯罪についての外国人の関与の動向<分析視点>
 - a. 外国人が地域の違法薬物供給・流通ルート形成にどのように関与しているか
 - b. 組織性が認められるか<得られた知見>

○令和3年における外国人の犯罪検挙件数、検挙員数は令和2年よりも減少しているが、薬物犯罪は増加している。

○薬物犯罪に関わる外国人の在留資格等をみると、令和3年において、正規滞在者が84.5%を占め、うち定住者が29.7%、日本人の配偶者等が11.3%、不法滞在者15.5%のうち、不法残留者14.0%等となっており、何らかの形で国内の地域社会に生活の足掛かりを持つ外国人が薬物犯罪に関与している状況が伺われる。

○外国人の薬物営利犯検挙者数（構成比率）は令和2年で138人（15.3%）、令和3年で172人（17.6%）と員数・構成比率とも増加している。

○令和3年における特別法違反の範疇でみた薬物犯罪外国人検挙者714人のうち172人が営利犯（24.1%）であり、国内薬物事犯総検挙者数（13,862人）に占める薬物営利犯総検挙者数（975人）の割合（7.0%）に比較して外国人は高率で営利目的で薬物犯罪に手を染めているようである。

○外国人薬物犯罪事犯の最大多数を占めるベトナム人は、犯罪全体における組織化傾向がみられ、薬物犯罪では、密輸入のみならず、大麻栽培など地域社会における違法薬物供給源としての位置を確立しつつある。

以上、COVID-19禍による渡航制限等の特殊な状況下、コミュニティに組織暴力団に並んで在留外国人による組織的薬物供給ルートが形成されつつあり、薬物犯罪の拡大に拍車をかけている可能性が示唆された。

2. 大麻犯罪の拡散傾向

大麻犯罪の増加には、いくつかの要因が複雑に関係していると考えられるところから、確定資料を多角的に検討し、可能な限りの分析・知見抽出を試みた。

<分析視点 1>

大麻犯罪に関わる組織暴力団・外国人の員数・構成比の推移から

<得られた知見>

平成29年以降のデータで、令和3年まで大麻犯罪検挙者数は一度も減少していないことを前提として

○大麻事犯総検挙者数の増加傾向は令和3年/平成29年比182%、大麻事犯検挙者数に占める組織暴力団および外国人の数の増加傾向は令和3年/平成29年比114.8%、比率としては7.3%から8.4%の変化にとどまる。

ここから、大麻事犯の増加傾向には「組織暴力団や外国人に特定されない層」の事犯増加が大きく寄与している可能性が示唆される。

○大麻事犯検挙者総数の伸び率令和3年/平成29年比182%に対して大麻営利犯検挙者数の伸び率は令和3年/平成29年比220.7%であった。

○大麻営利犯検挙者員数に占める組織暴力団および外国人検挙者の構成比率は令和3年で36.2%、平成29年で63.2%であった。

ここから、大麻犯罪において営利目的の犯罪が大麻犯罪全体の増加傾向を上回る勢いで増加していること、並びに「組織暴力団や外国人に特定されない層」の営利犯が相当の割合を占め、かつ年々増加していることが推定される。

以上、組織暴力団等による、あるいは在留外国人による組織的大麻供給ルートの周辺に、相当数の小さな非組織的大麻授受関係が形成されている可能性が

伺われ、コミュニティの大麻犯罪の構図が複雑化し、表見的大麻犯罪者数の増加のみならず、大麻未経験者→大麻経験者へ、大麻経験者→大麻常習者へ、大麻常習者→大麻供給者へといった水路形成に一役買い、「大麻犯罪者の拡大再生産」のような現象を引き起こしている可能性は否定できない。

<分析視点 2>

若年層の大麻犯罪の増加、および大麻犯罪の低年齢化傾向から

○令和3年における大麻事犯者5,482名のうち、20歳台の者が2,823名、20歳未満の者が994名、合計3,817名となっており、大麻事犯者の70%を占めるに至っており、かつ大麻事犯総検挙者数の伸び以上の勢いで若年層の検挙者数が伸びている。

この事実を地域社会の視点に置き換えると、本人の健康や正常な発達を害し、若いうちに反社会的な関係に巻き込まれ、正常な地域社会における諸関係から離脱し、あるべき自己形成の機会を失い、また自己の未来構想さえも喪失しかねない事態が見えてくる。人口減少局面にあるわが国において、このような若年層が増大すれば、コミュニティの存立そのものが危ぶまれる事態さえも想起できる。

○低年齢層の者ほど

- ・大麻を初めて使用した経緯に「誘われて」が多い。
- ・大麻を初めて使用した動機に「好奇心・興味本位」や「その場の雰囲気」が多い。
- ・身近な環境に影響されて大麻を使用する傾向がうかがわれる。
- ・「友人・知人」から大麻を入手しているケースが多い。
- ・大麻に対する危険（有害）性を軽視する情報の入手先についても、「友人・知人」の占める割合が大きい。

若年層では、私的生活環境に大麻使用を誘引する人間関係や情報環境がある場合、あるいは家族や関係者の眼が緩い場合に、好奇心やある種の同調圧力も相まって、学校教育で醸成された認識が、大麻使用誘引に抵抗しきれない状況が生まれやすいのではないかと考えられる。さらに、ひとたび大麻使用に陥った場合、当該友人・知人により、「大麻を使用してよい理由」に誘導されていく傾向も見られ、こうした若年層が大麻使用に誘導される「ワナ」に対して、私的生活環境を形成する家族や関係者、友人などが、例えば学校教育内容の理解や共有による共通認識を形成し、見守る体制をつくる必要がある。また、私的生活環境で触れることのできる各種啓発情報等が随時の気づきを促し、大きな意味を持ってくるものと考えられる。

【結論】若年層の薬物乱用問題、特に大麻乱用問題は、現況において既に地域コミュニティ全体の脅威とな

りつつあり、放置すればコミュニティの存立にも影響しかねない社会問題であることを明らかにした。

個々の若年者を薬物乱用に陥らせないためには、学校教育に委ねる、個人の自覚の向上に任せる、行政の取組みに任せるといった消極的態度では間に合わず、若年者の私的生活環境に潜む薬物乱用の誘引要因を断ち切る、若年者の生活を見守る、家庭や地域において一定の認識共有をはかるなどの具体的・積極的なアクションが求められるものと考えられる。

若年層の薬物乱用防止を図るために、行政施策に呼応し、施策の受け皿となり、施策を補完する地域社会が一体となった取組が必要であり、一次予防から三次予防までをもにらむシームレスな若年層支援が可能な地域体制づくりが望まれる。

2-2

モデル事業1：薬剤師等の地域共助職種に対する意識啓発活動

モデル事業2：各種団体との協働による一般市民を対象とした意識啓発活動

研究分担者 鈴木順子（北里大学）

研究協力者 藤田幸恵、高橋千佳子、今津嘉宏、
徳永恵子、増田紳也、伊藤 崇（一般社団法人地域医療薬学研究会）
山村真一、吉岡ゆう子、藤田道男（薬局団体連絡協議会）

【目的】薬剤師等の地域共助専門職種が、地域社会に発生する保健衛生上の問題を日常臨床課題として、関連機関や地域住民との連携を介して解決に導くための基本的な考え方、知識の附与を図り、意識・行動変容を誘導する。併せて地域住民に薬剤師等と機会の共有によって相互的互惠関係を作り得ることの認識を開き、自立的な地域貢献ができるような意識・行動変容を誘導する。

【成果】1. 一般社団法人 地域医療薬学研究会 (SSCP)

主催の研修セミナー実施及び資料提供

① 薬剤師・多職種と一般市民が共有可能、かつ意見交換可能で、将来協力協働が見込まれる領域

② 近い将来、タスクシェア/シフトが目指されている領域で、地域住民に周知を図っておきたい内容を中心コンセプトとして令和3年度は『在宅褥瘡ケア』『社会的責任に基づく薬局の経営・運営および薬剤師の業務の本質的適正化のためのレギュレーション（以下「レギュレーション」）』をテーマとして全8回実施した。

小規模セミナーとして、講演者－参加者間のみならず、参加者同士の意見交換も可能な場の設定としたこ

と、シリーズ展開をしたこと、薬剤師やほかの医療・介護職と市民のペアリング参加を試みたこと、各種研修資料（主に書籍）の配布を行ったことなど、構成上の工夫が奏効して、参加者、特に一般市民には概ね好評であった。

レギュレーション講座は市民には直接関係しないものではあったが、「薬局・薬剤師が市民の眼を意識する」、「市民が薬局に期待していいが増える」など効果がみられた。

2. 外部団体、教育機関の要請に基づく講演、研修等の実施

本研究の進行経過で策定した「社会的責任に基づく薬局の経営・運営および薬剤師の業務の本質的適正化のためのレギュレーション資料」に最も切迫した地域課題でありながら最も認識の薄い薬物乱用防止活動を上重ねし、必要に応じてバリエーションも作成して、主に薬剤師（薬学生を含む）研修等を実施した。

3. 他団体等との連携・協力促進及び共同事業及び相互支援協力事業

○ 第3回薬局団体連絡協議会シンポジウムの共同実施

「社会的責任に基づく薬局の経営・運営および薬剤師の業務の本質的適正化のためのレギュレーション資料」に基づく講演を実施した。

講演内容に事例として、災害対策、感染症対策、薬物乱用防止活動を取り上げた。講演資料はあらかじめ、講演者間で共有・監査されている。

令和3年度は他団体との関係構築が進み、薬局が抱える諸課題に関するコンサルテーションなどを実施する機会が増えた。いずれも薬局の機能及び医薬品等の適正流通・適正使用にまつわる話題であり、継続的に意見交換を行う中で、薬物乱用防止に言及することはむしろ自然の帰結でもあろうと考えられ、一層の促進を期するものとした。

【結論】先行する調査研究でたびたび言及してきた通り、一般に薬局・薬剤師は地域的課題を日常的業務としてとらえる意識は低い。地域共助職種、機関他の意識変容と薬物乱用防止活動に向けた地域資源化を図るためには、薬物乱用防止以前の意識変容から開始せざるを得ない。本分担研究の主旨、並びに法制度の動向を踏まえ、レギュレーション資料を作成し、更に場に応じたバリエーションを作成しつつセミナー、研修、講演に利用した。

この過程で事例として災害対策や薬物乱用防止活動を取り上げると帰着点のイメージが明瞭になるなど

の効果があることが明らかになり、また、一般市民を研修等に参入させると、相互にプラスの効果がみられるようであった。これらを令和4年度の地域人材育成に活用したい。

2-3 薬物濫用防止に係る薬剤師の素養向上のための調査と育成のための方法、教材等の検討

研究分担者 鈴木順子（北里大学）

研究協力者 高橋千佳子、増田紳也、伊藤 崇（一般社団法人地域医療薬学研究会）、大室弘美（武蔵野大学）

【目的】 地域社会の薬物乱用防止等の公衆衛生向上のための多角的な取組ができる薬局体制の構築、及び薬剤師の素養向上を図る。

【成果】

1 薬局のソーシャルアクセス機能に関する現状調査について

＜調査方法＞web 利用による対面インタビュー調査
対象 薬局経営者・管理薬剤師 50人

＜調査内容＞

- ・健康サポート機能に関する現状認識と実状
- ・ソーシャルアクセス機能に対する現状認識と実状

＜調査を介して得られた知見＞

全体を通して

○調査の範囲では相当に健康サポート機能に関連する取組に注力している薬局が多いと思われるが、一方で、24時間対応体制、感染症蔓延時の在宅訪問体制などに遅れがみられ、全局面で情報発信体制、地域住民の啓発・教育などの取組は低水準にとどまっている。

以上の取組の遅れは、一般に調剤中心で業務展開する大多数の薬局における日常的臨床業務の盲点を表すものと考えられ、薬局からの発信や啓発・教育の取組は、地域住民との連携及び地域の関係機関との連携、薬局における医療部面の業務につながっていくものとして再構築されなければならないことが明らかとなった。

これらの知見を、前記レギュレーション資料に反映させ、各種啓発事業に用いた。同時にこの調査と並走する『薬局薬剤師の薬物乱用防止に係るコンピテンシーの検討』にも反映させることとした。更に、この調査で明らかになった薬局の弱点である情報発信や地域住民の啓発・教育に益する各種資料を選定

して、関係薬局等に配布を行った。

2 薬局薬剤師の薬物乱用防止に係るコンピテンシーの検討

前段調査から明らかにされたソーシャルアクセス機能に関する欠落を考慮して、『薬局・薬剤師が地域社会の薬物乱用防止に取り組むためのバックグラウンド』構築には慎重を期する必要があるため、上記レギュレーション資料等の啓発資料、予定するドメインコンセプトに関連する書籍等の検討資料をもとに最終的には合議を経てコンピテンシー提案に至った。

現況では以下の2つの領域（ドメイン）が設定され、それぞれ

○ 地域社会において共助専門職として責任をもって薬物乱用防止に取り組むための基本的コンピテンシー

○ 薬物乱用防止活動を自律的に実施するためのコンピテンシーとして、

各領域ごとにコンピテンシーおよびパフォーマンスを設定したが、その中で、前記「薬局のソーシャルアクセス機能に関する欠落」を意識したパフォーマンスを各所に盛り込んだ。

最終的には、薬局のソーシャルアクセス機能の向上に寄与するため、これらのコンピテンシーの組み立ては、主語を「災害対策」、「感染症対策」としても、一定程度違和感のないものとして考えられたものである。

なお、このコンピテンシー作成に関連して検討資料として用いた『あなたに知ってもらいたい薬物の話（公財 麻薬・覚せい剤乱用防止センター）』を、来期の事業促進に向けて、専門職種と一般地域住民が共有できる資料として、（社）地域医療薬学研究会に所属する薬剤師、薬局及び関係各機関に先行配布した。

【結論】 調査から、現況の薬局業務体系にはソーシャルアクセス機能部面で欠落がみられ、地域社会の健康経営：一次予防から三次予防までシームレスに担うことに寄与するために現状の理解と業務体系の再編が必要である。また、この認識をもとに薬物乱用防止を担うためのコンピテンシー検討を行い、薬物乱用防止活動のみならず、災害対策や感染症対策にも汎用可能なコンピテンシーを最終年次までに提案可能と考えている。

できれば、このコンピテンシーに基づき、薬局・薬剤師等と地域住民が共有可能な平易な「薬物乱用防止マニュアル」パンフレットを作成し、関係薬局、関係医療機関、その他関係組織を通じて地域住民に配

布し、さらにセミナー参加を促すなどによって、認識の共有や薬物乱用防止にむけた関係づくりなどを試みたい。

分担研究3：若年者違法薬物使用防止の啓蒙活動のためのエビデンス収集

研究分担者 關野祐子(東京大学・大学院薬学研究科)
研究協力者 光岡俊成^a、加藤祐一^a、筒井泉雄^a、間瀬省吾^{a,b}、小金澤紀子^b、白尾智明^b
(^a東京大学・大学院薬学研究科、^b群馬大学・大学院医学系研究科)

【目的】大麻などの違法薬物の摂取は、未だ心身が発達段階の若年者に対して正常な脳機能を破壊し、記憶・認知・精神運動能力を変容させる可能性が高く、乱用防止は社会的に重要な課題である。大麻や薬物乱用防止の啓蒙活動にとっては、大麻に含まれるカンナビノイドが若年者の心身の発達に与えるリスクを科学的かつ定量的に示すことが極めて重要である。本研究では、ラット胎仔由来凍結海馬神経細胞(SKYニューロン)の初代培養神経細胞による*in vitro*アッセイ法を使って、カンナビノイド受容体アゴニストが神経ネットワークの発達に与える影響を、神経細胞の形態的变化及び細胞死を指標として定量的に解析した。

【成果】カンナビノイド受容体アゴニストCP55940(0.1, 0.3, 1, 3, 10 μ M)をシナプス形成前期から投与する実験、シナプス形成後期から投与する実験、シナプス成熟後に投与する実験を行った。ラット胎仔由来凍結神経細胞(SKYニューロン)の培養7日目から2週間(EXP_D7)および培養14日目から1週間(EXP_D14)に、10 μ M CP55940存在下で神経細胞を培養すると、神経細胞数はcontrol群に比べてそれぞれ、平均値55%及び平均値67%まで減少した。しかし、培養21日目から1週間(EXP_D21)では平均値91%と有意差はなかった。また、CP55940(0.1, 0.3, 1, 3 μ M)存在下での培養では生細胞数に変化は無かった。神経細胞の興奮性シナプスである樹状突起スパイン数を示すドレブリンクラスタ数、CP55940(0.1, 0.3, 1, 3 μ M)存在下EXP_D7で有意に増加した。特に3 μ M CP55940存在下で樹状突起長は平均値125%、ドレブリンクラスタ数で平均値133%と増加した。

【結論】これらの結果から、シナプス機能が未成熟な時期に慢性的に高濃度のカンナビノイド受容体アゴニストにさらされると神経細胞死が起こるリスクがあることが判った。低濃度のアゴニストにさらされ

た場合には、樹状突起長およびドレブリンクラスタ数への影響には違いがあるが、樹状突起スパインへのドレブリン集積は興奮性シナプス機能への影響を示している。これらの実験結果は、若年期の大麻の乱用でカンナビノイド受容体が持続的に活性化されると、記憶・認知・精神運動能力の発達が変容するリスクを示す科学的な根拠である。

分担研究4：大麻の実態調査、海外の規制情報の把握

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、田中理恵(国立医薬品食品衛生研究所生薬部)

【目的】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う。また、大麻に関する国際的な最新の状況を明確にするために、嗜好用、産業用及び医療用途の大麻について、欧州を中心に各国における法的取り扱い及び多様な大麻製品の市場動向の変化、さらに大麻を取り巻く環境が変化することにより社会にどのような影響を与えるか等に関する最新の情報を調査する。令和3年度は、大麻草及び大麻成分について、近年の公開されている特許、技術情報および学術論文を調査する。また、純度の高い粉末製品等の製品が国内においても流通しているカンナビノイドの化学的製造法について調査を行う。

【成果】1. 大麻に関する学術論文、公開特許調査
近年の大麻に関する学術論文および公開特許について生物学を中心として調査を行なった。次世代シーケンサーの発展により、様々な大麻品種のゲノムデータが得られ、カンナビノイド合成遺伝子群のゲノム構造が明らかとなった。今後はゲノムデータと遺伝子、酵素・タンパク質の発現データ、生体成分のプロファイリングなど組み合わせたオミクス研究が進められている。また、カンナビノイドの酵母やバクテリアを用いた生産技術の特許が公開されていた。
2. 大麻における主なカンナビノイド成分の製造法に関する調査

昨年度調査を行ったTHC以外の大麻草の主要なカンナビノイドとして、CBDとCBGの合成について文献調査を行なった。CBDとCBGの合成法では初期から試みられているolivetolとキラルなモノテルペンの縮合反応方法に加え、近年、フロー合成など効率的な新規の合成法が報告されている。また、CBG、CBDのC4'の側鎖

の長さの異なる化合物やその他のCBG, CBD類縁体の合成も検討されており、大麻草中ではごく微量にしか存在しない活性成分や、天然には存在しない類縁体等についても、合成法が報告されていた。

【結論】大麻におけるカンナビノイドの遺伝的な制御が明らかになりつつある。これら情報を遺伝子工学的に応用することで、カンナビノイドなど二次代謝産物の収量や組成を最適化する大麻の改良や、組換え酵母やバクテリアによるさまざまなカンナビノイド化合物の生産を可能にすると思われた。一方、大麻成分の立体特異的な大量合成を考慮した化学合成法、大麻草中ではごく微量にしか存在しない活性成分や天然には存在しない類縁体等の合成法も報告されている。今後、これら技術は実用化、産業化へと進んでいくと考えられ、従来大麻草由来製品だけではなく、化学的・生物学的手法により生産された様々な大麻関連製品が市場に流通することが予想された。

分担研究5：大麻を巡る国際社会の動向：米国及びカナダの規制状況について

研究分担者 船田正彦（国立精神・神経医療研究センター精神保健研究所 薬物依存研究部）

【目的】米国では、大麻を連邦法によりSchedule Iとして規制しているが、州単位では医療用または嗜好用目的での使用を認める動きが進んでいる。同様に、カナダでは、国として嗜好用目的での大麻使用を合法化している状況である。本研究では、米国の各州における医療用大麻法（Medical marijuana laws, MMLs）、レクリエーション用大麻法（Recreational marijuana laws, RMLs）およびカナダの大麻法（Cannabis Act）について調査し、米国およびカナダの大麻規制の現状および社会環境に対する影響についてまとめた。

【成果】米国MMLs：昨年度の調査では35州+コロンビア特別区（D.C.）で認められていたが、本年度の調査では2州追加され37州+D.C.となった。大麻の適応症、所持量、摂取法などに規制があるものの、州間で統一されていない状況のままであった。一方で、コロラド州では20歳未満の患者認定の厳格化や大麻製品購入量の制限を行うなど、制度の見直しも行われている。MMLsが導入されていない13州では、カンナビジオール（CBD）のみ、所持・使用を認めていた。米国RMLs：昨年度の調査では16州+D.C.で認められて

いたが、本年度の調査では2州追加され18州+D.C.となった。成人による嗜好用目的としての大麻使用規制については、年齢制限、所持量制限、使用できる場所の制限などは変更されていなかった。コロラド州、ワシントン州およびカリフォルニア州では、交通事故を起こして死傷した運転手の大麻成分陽性者数の増加や大麻または大麻成分を含有する食品等の摂取による健康被害が増加していた。

米国Hemp regulations：米国では、2018年に繊維等の採取のために産業大麻（Hemp）の生産を合法化した。Hempは、乾燥重量で Δ^9 -tetrahydrocannabinol（THC）濃度0.3%以下の大麻草Cannabis sativa L.であり規制物質法の対象から除外されている。Hempの栽培は許可制となっており、免許の更新、THC濃度の測定、hempの定義から外れる大麻草の処分など厳格なルールが定められている。

カナダCannabis Act：2018年より18歳以上のカナダ国民は、一定の制限下で大麻の所持や使用が認められた。カナダ連邦政府は、基本的な法整備、大麻産業に関連するライセンスの発行や栽培可能な大麻の品種選定等を行っている。一方で、各州政府は、連邦政府で決定した法律や大麻産業界のガイドラインを州単位の責任で運用していた。

【結論】米国の州およびカナダにおいて、大麻の使用には厳格な規則が定義されている。特に、嗜好用として認めている州では、罰則規定など厳しい規制を設けて青少年での使用には警戒している。一方で、必ずしも大麻の規制が守られているわけではなく、様々な公衆衛生上の問題も発生している。世界的な大麻規制の変化を注視し、我が国でも大麻使用に関する健康被害および社会生活に対する影響などを含む総合的な検証が必要であろう。

分担研究6：テトラヒドロカンナビノールの摂取感覚効果に関する研究

研究分担者 森 友久（星薬科大学薬理学研究室）

【目的】近年の危険ドラッグの乱用は、様々な誘導体が合成され乱用されたものの、カンナビノイドならびにカチノン系といった構造自体に対して包括指定を行うことによって鎮静化してきている。このため比較的、危険性が少ないとされる大麻の乱用が再び増加している。カンナビノイドならびにカチノン系は、幻覚作用といった独特の感覚が得られることからゲートウェイドラッグとして知られているが、これらの幻覚誘発薬による感覚とは何か、あるいはな

ぜ乱用されるのかという根本の疑問に関しては明らかにされていない。そこで本研究では、tetrahydrocannabinol (THC) の感覚について検討するため、ラットにおける THC の弁別刺激効果について検討した。

【成果】ヒトにおける大麻を自覚しうる成分は THC であり、この THC (2.0mg/kg, i.p.) と溶媒による弁別を獲得させたラットを用いて般化試験を行った。THC の作用する CB₁ 受容体を刺激するとグルタミン酸の放出を抑制することが知られているため、NMDA 受容体を競合的に遮断する CPP を用いて般化試験を行ったところ、50%程度の THC 様の感覚を発現し、この効果は diazepam の併用により増強され、THC の感覚は、中枢抑制作用が重要であることが示唆された。さらに、THC の感覚は、GABA_B-受容体刺激による感覚よりも GABA_A-受容体を刺激した際の感覚を反映していることも明らかとなった。

【結論】大麻の主要な作用であるダウン系の効果は、中枢抑制作用の機序のうち、GABA_A-受容体を介した際の感覚に近いことが示唆された。

分担研究7：大麻使用障害／大麻受動喫煙の現状およびカンナビジオールの有効性と安全性

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)

【目的】これまで、妊娠可能な年齢の女性の生殖機能並びに出生後の発育、さらには脳の発達におよぼす大麻の有害性について追究してきた。上記の点も継続調査しながら、本年度はカンナビノイド、特に CBD の医薬品開発の最新状況をまとめると同時に、これまで余り取り上げられなかった CBD の安全性／有害性について詳細に検討する。更に、大麻喫煙時の主流煙(能動的喫煙)と共に副流煙が生じるが、大麻喫煙時の副流煙に焦点を当てた総説は少ない。この点に着目し、受動的喫煙に基づく THC の体内動態の変容と受動的摂取と能動的摂取を鑑別する為の優れたバイオマーカーの探索について最近の情報を整理・総括する。

【成果】内因性カンナビノイドシステムは脳神経の発達過程に重要な役割を担っている。重要な発達期における大麻曝露は遺伝子発現に影響を及ぼし、大麻使用障害(CUD)の性質と重症度に影響を及ぼすと

考えられている。即ち、大麻曝露は、妊娠前期及び青年期の機能遺伝子のエピジェネティックな変化を引き起こす。従って、妊娠前及び青年期の機能遺伝子のエピジェネティックな変化やシナプス可塑性の低下は、CUD の様々な症状を誘発する要因と考えられている。さらに CUD として確定診断されると、小児の発達障害、青年や成人の精神障害及び薬物使用障害への罹患リスクも増加することも明らかにされている。一方、THC に代わって CBD は数多くの神経精神疾患に対する治療薬候補として検討されているが、新しい医薬品としての上市は容易ではない状況にある。只、CBD の忍容性は高く、副作用も軽度であると考えられている。一方、尿、血液、口腔液、毛髪および皮脂に含まれる受動的曝露の特異的バイオマーカーを中心に検討した結果、自発的摂取後にのみ検出される THC のカルボン酸代謝物(11-ノル-デルタ-9-THC-カルボン酸:THC-COOH)が能動的使用の信頼できるマーカーとみなすことができることが明らかになった。これらの知見は、大麻犯罪の職務遂行上や乗り物を運転する際の大麻陽性反応の有無を検査する際、犯罪の確証を得る上において極めて重要である。

【結論】レクリエーション用大麻の使用の合法化は、より強力な大麻製品がより低価格で入手しやすい状況を作り、CUD の有病率を高める可能性が指摘されている。合法化の影響の詳細が明らかになるまでには更に数年の継続調査が必要であり、最新の情報を精査・蓄積し、新たに有効な対策を構築しなければならない。さらに、使用者に CUD のリスクについて一般市民に分かり易く伝える教育キャンペーンが必要であり、また大麻に関連した精神的もしくは身体的な健康上の問題を抱える者に対しては支援体制の構築とその情報の速やかな提供の確立が期待される。

F. 健康危険情報
特になし

G. 研究発表
1. 論文発表
なし
2. 学会発表

(1) 間瀬省吾, 筒井泉雄, 光岡俊成, 小金澤紀子, 山崎博幸, 加藤祐一, 川辺浩志, 白尾智明, 關野祐子, 学習記憶障害をもたらすグルタミン酸受容体結合化合物の発達神経毒性の評価: ラット海馬培養ニューロンにおけるドレブリン染色解析, 第 48 回 日

本毒性学会学術年会，2021年7月，ポスター（オンライン）

(2) 間瀬省吾，光岡俊成，小金澤紀子，山崎博幸，加藤祐一，筒井泉雄，白尾智明，川辺浩志，關野祐子，合成カンナビノイド CP55940 により誘発される樹状突起スパインへのドレブリンの過剰集積と神経細胞死，第44回日本神経科学大会，2021年7月，ポスター（オンライン）

(3) 間瀬省吾，光岡俊成，小金澤紀子，山崎博幸，加藤祐一，筒井泉雄，白尾智明，川辺浩志，關野祐子，合成カンナビノイド CP55940 がシナプス形成にもたらす発達神経毒性：ドレブリン局在変化の解析，第64回日本神経化学会大会 2021年9月ポスター（web）

(4) 富山健一，船田正彦：北米における嗜好用大麻の使用実態について，第56回アルコール・薬物依存関連学会合同学術総会，教育講演，2021年12月18日

(5) 福森 良，日高まどか，上尾海南，山口 拓．脳内の内因性カンナビノイドはストレスにより制御さ

れる．生体機能と創薬シンポジウム2021

(6) 福森 良，日高まどか，上尾海南，山口 拓．ストレスによる脳内カンナビノイドの量的変化．次世代を担う若手のための 創薬・医療薬理シンポジウム2021

(7) 福森 良，太田 賢作，山本 経之，山口 拓．メタンフェタミン退薬後に発現する行動異常に対するカンナビノイド CB₁ 受容体拮抗薬の効果．第38回日本薬学会九州山口支部大会

(8) 福森 良，日高まどか，上尾海南，山口 拓．拘束ストレスによる脳内カンナビノイドの変化．第74回 日本薬理学会西南部会

(10) 福森 良，太田 賢作，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感覚情報処理機能障害に対するカンナビノイド CB₁ 受容体拮抗薬 AM251 の効果．第95回日本薬理学会年会

H. 知的財産権の出願・登録状況
なし

厚生労働行政推進調査事業費補助金
(医薬品・医療機器等レギュラトリーサイエンス政策研究事業)

分担研究報告書

若年者を対象とした効果的な薬物乱用予防に係る広報戦略の策定に関する研究

研究分担者：河井孝仁
(東海大学文化社会学部広報メディア学科)

研究要旨

行政機関が効果的な薬物乱用の予防啓発活動を企画・実施するために、地域の多様な団体及び市民と連携しつつ、どのように広義のメディアを活用することが望ましいかについて分析する。

今年度においては、Webアンケート及びフォーカスグループインタビューを行い、大麻乱用への許容度の違いによる、メディア利用状況や身近な人々からの影響度の相違などを明らかにすることで、行政の相談機関の意義や対応方法について検討した。

さらに、従来の「ダメ。ゼッタイ」キャンペーン等を中心とする大麻乱用防止広報についての課題を確認することをめざした。

A. 研究目的

本分担研究では、大麻に関する科学的知見や、特徴的な取り組みを行っている国・地域における規制・実態・広報手法などの継続的な情報収集に基づき、行政機関が地域の多様な団体及び市民と連携しつつ、若年者に向けた効果的な薬物乱用の予防啓発活動を企画・実施するために、広義のメディアをどのように活用することが望ましいかについて分析することを目的とする。さらに、当該分析に基づき、行政機関等が利用しやすいガイドブックの作成を目指すものとする。

分析のためのフレームワークとして、A I D A・A I D M A・A I S A S・S I P Sなどの消費者行動変容に係る記述モデルを戦略モデル化した「メディア活用戦略モデル」を用いる。

今年度は、メディア活用戦略モデルを基礎に、主な意識変容対象である、大麻乱用への許容度の高い層の、現状における意識、メディア活用状況、情報へのコンタクトポイント等の明確化を目的とした。

あわせて、従来から積極的に行われている大麻乱用防止広報である「ダメ。ゼッタイ。」キャンペーンの現状における評価を行うことを目指した。

B. 研究方法

①若年者向け大麻乱用防止に係るアンケート

2021年7月に、NTTコム・オンライン・マーケティング・ソリューション株式会社に委託し、全国の18歳から29歳の若年者(年齢平均23.7歳)540名を対象にWebアンケートを行った。(このアンケートを以下「アンケート1」とする。)

また、2022年2月には、株式会社サーベイリサーチセンターへの委託により、後述するフォーカスグループインタビューによる仮説を疎明するために全国の20歳～29歳を対象に800人をサンプルとしてアンケートを行った(このアンケートを以下「アンケート2」とする。)

②学生及び若年社会をインタビューイとするグループインタビュー

2022年2月に、株式会社サーベイリサーチセンターへの委託により、論者がコーディネーターとなって、若年当事者の意識を確認し、若年者がどのようなソーシャルメディア活用を行っているか等について確認するために、グループインタビューを行った。インタビューは2回に分けて行い、1回は20歳から22歳の学生6名(男性3名・女性3名)をインタビューイとし、もう1回は22歳から27歳の若年就業者6名(男性3名・女性3名)をインタビューイとして行った。

C. 研究結果・考察

1. 若年者向け大麻乱用防止に係るアンケート

当該アンケート結果のうち、重要と考える知見は以下の通りである。

アンケート1における「嗜好品(楽しみ)として大麻を使うことは認められるべきだと思いますか。」との設問に対し、「強くそう思う」「まあそう思う」と回答したものは、回答者500名のうち92名、17.1%あり、嗜好品としての大麻利用に否定的ではない層が相当程度存在することが確認できた。

	許容度	人数	%
強くそう思う	2	28	5.2
まあそう思う		64	11.9
(強く+まあ) そう思う		92	17.1
あまりそう思わない	1	148	27.4
まったくそう思わない	0	300	55.6

そのうえで、上記の「強くそう思う」「まあそう思う」を許容度2とし、「あまりそう思わない」を許容度1、「まったくそう思わない」を許容度0としたときに、嗜好品としての大麻利用への許容度と、一方で、上記の大麻使用への許容度と、日常的な不安意識がどのように関わるかを確認した。

自分は日常において不安は強いほうだと思いますか。				
許容度	強くそう思う	まあそう思う	あまりそう思わない	まったくそう思わない
2	45	35	11	1
	48.9%	38.0%	12.0%	1.1%
1	28	72	44	4
	18.9%	48.6%	29.7%	2.7%
0	73	136	66	25
	24.3%	45.3%	22.0%	8.3%

ここからは、嗜好品としての大麻利用に許容度の高い、言い換えれば乱用へのハードルが低い者が日常において強い不安を持っていることが確認できる。敷衍すれば、日常的な不安の解消が大麻許容度を低下させる可能性が高いとも考えられる。

そこで、不安解消にとって他者からのアドバイスが有効であると考えた場合、嗜好品としての大麻利用に許容度の高い者が友人からのアドバイスを重視しているかを確認した。

親しい友人からのアドバイスを、大事にするほうだと思いますか				
許容度	強くそう思う	まあそう思う	あまりそう思わない	まったくそう思わない
2	28	42	19	3
	30.4%	45.7%	20.7%	3.3%
1	9	87	42	10
	6.1%	58.8%	28.4%	6.8%
0	45	173	59	23
	15.0%	57.7%	19.7%	7.7%

大麻乱用へのハードルが低いと考えられる者が、友人からのアドバイスを重視していることは、情報経路として興味深い。

また、若年者の情報経路としてSNSの有効性についても確認する必要がある。特に、嗜好品としての大麻利用に許容度の高い者に影響力のある存在を発見することは、重要な意義を持つと考える。

そのため、YouTuberがどのような影響力を持ちうるかについて確認した。YouTuberについて「気晴らしや暇つぶし的手段」「情報収集の手段」「頼りになる存在」「応援する存在」「どれにもあてはまらない」について複数回答を可能として答えを求めた。

	気晴らし	情報収集	頼りになる	応援する	その他
2	58.2%	58.2%	23.9%	19.4%	6.0%
1	89.4%	42.4%	12.9%	35.3%	0.0%
0	81.0%	34.8%	10.8%	34.2%	2.5%

この結果からは、大麻乱用へのハードルが低い者にとって、YouTuberが「頼りになる存在」として相対的に意義を持つことが確認できる。

続いて、大麻乱用防止広報として行われてきた「ダメ。ゼッタイ。」キャンペーンについて検討する。

まず「ダメ。ゼッタイ。」キャンペーンが、情報受信者にとって、どのような意識を醸成しているかについて確認することとした。

そのために、いくつかの項目に分け「『ダメ。ゼッタイ。』という標語を聞いて、どのように思いましたか。それぞれの項目について、『強く、そう思った』『まあ、そう思った』『あまり、そうは思わなかった』『まったく、そうは思わなかった』のいずれかを選んでください。」との設問を行った。

まず、大麻の危険性の認知にどの程度の影響力を持っているかについて検討するため「大麻はとても危険である」との意識醸成について確認した。その結果、477人の回答者のうち250人、52%が「強くそう思った」と回答し、「あまり。そうは思わなかった」「まったくそうは思わなかった」とする者は4人9%となった。「ダメ。ゼッタイ。」キャンペーンが大麻乱用の危険性認知に一定の意義を持っていることがわかる。

この回答を嗜好品としての大麻利用の許容度別に検討すると以下ようになる。

許容度	強くそう思った	まあそう思った	あまりそう思わなかった	まったくそう思わなかった
2	32	30	11	4
	41.6%	39.0%	14.3%	5.2%
1	33	73	18	4
	25.8%	57.0%	14.1%	3.1%
0	185	80	5	2
	68.0%	29.4%	1.8%	0.7%

ここからは、許容度が高い者にとっては、相対的に危険性の認知が不十分であるとも考えられるが、それでも許容度2の者でも40%を超える者が強く危険であると思っているとも評価できる。言い換えれば、危険性の認知が必ずしも、嗜好品としての利用へのハードルを高めることにつながっていない可能性が見られる。

さらに直截に「自分は大麻を嗜好品として使用しないようにしよう」との意識醸成について確認する。

許容度	強くそう思った	まあそう思った	あまりそうは思わなかった	まったくそうは思わなかった
2	28 36.4%	36 46.8%	10 13.0%	3 3.9%
1	52 40.6%	65 50.8%	10 7.8%	1 0.8%
0	204 75.0%	60 22.1%	5 1.8%	3 1.1%

以上からは、嗜好品としての大麻利用の許容度のきわめて低い者にとっては、「ダメ。ゼッタイ。」キャンペーンが危険度の訴求に強い有効性を持ち、嗜好品としての大麻使用への忌避感を高めていることがわかるが、大麻乱用のハードルが低い者には相対的に危険度の訴求に弱さが見られ、大麻使用への忌避感醸成にも十分には役立っていない部分があることがわかる。

言い換えれば、「ダメ。ゼッタイ。」キャンペーンを補完し、多様な手段で大麻乱用の危険性を十分に伝えることができれば、乱用へのハードルを高くすることができることも評価できる。

一方で、「ダメ。ゼッタイ。」キャンペーンは本来、未然防止を目的とする者であり、乱用経験者「者」への否定的感情を醸成しようとするものではないにも関わらず、当該キャンペーンが乱用経験者の立ち直りを妨げているとの議論について確認する。

この点を確認するために、「A. 犯罪を行って、刑罰を受けた人とは付き合わないようにしようと思いませんか。」と、「B. 大麻を使用して刑罰を受けた人とは付き合わないようにしようと思いませんか」との回答を比較する。

	強くそう思った	まあ、そう思った	あまり、そうは思わなかった	まったくそうは思わなかった
A	154 28.5%	272 50.4%	88 16.3%	26 4.8%
B	235 49.3%	178 37.3%	48 10.1%	16 3.4%

ここからは、一般的な犯罪に比べ、大麻使用に係って罪を犯した者への忌避感が伺われる。

さらに、「ダメ。ゼッタイ。」という標語を聞いて、大麻を嗜好品として使った人はもう立ち直れないと思ったかについても以下のような回答が得られている。

強くそう思った	まあ、そう思った	あまり、そうは思わなかった	まったくそうは思わなかった
198 41.5%	179 37.5%	83 17.4%	17 3.6%

以上から、大麻に係る「ダメ。ゼッタイ。」キャンペーンについては、乱用経験者の立ち直りを支援することへのさらなる留意が求められている可能性も考えられる。

続いてアンケート2についての分析を行う。

アンケート2では、アンケート1から得られた

「大麻乱用へのハードルが低い者に不安が強いものが多い」という知見から、相談相手や相談機関の利用を中心に調査を行った。

なお、アンケート2については2020年度のアンケート及びアンケート1に比べ、大麻乱用への許容度が高いものが比率として半数程度にとどまっている。この点は、今後再確認する必要がある。

そのうえで、許容度別に専門家相談窓口の利用意向について確認する。

アンケート2において「あなたが、なかなか解決できない困ったことが起きたときに、行政や専門家組織による相談窓口を利用したいと思いませんか。」との設問への回答を、アンケート1同様の基準で許容度別に確認する。

許容度	強くそう思った	まあそう思った	あまりそうは思わなかった	まったくそうは思わなかった
2	8 12.5%	27 42.2%	17 26.6%	12 18.8%
1	11 5.9%	77 41.4%	70 37.6%	28 15.1%
0	45 8.2%	178 32.4%	194 35.3%	133 24.2%

ここからは、大麻乱用への許容度が高い者は相対的に、専門家窓口の利用意向が高いことが認められ、情報提供による専門家相談窓口への誘導に有効性があると考えられる。

また、「あなたは、不安がとても強いときに、誰かに相談しますか。相談すると思う人を以下の中からお答えください。」との設問について、相談先として多いものは大麻乱用への許容度の違いに関わらず、最も多いものが母親であり、続いて友人となっている。一方で行政の相談窓口や専門機関の相談窓口を回答するものは2%から6%程度にとどまっている。（複数回答）

許容度	母親	友人	行政相談窓口	専門機関の相談窓口
2	34 54.8%	21 33.9%	4 6.5%	3 4.8%
1	94 59.9%	53 33.8%	6 3.8%	4 2.5%
0	314 62.3%	147 29.2%	25 5.0%	18 3.6%

先に述べたように、専門家相談窓口の利用意向がある程度存在する一方で、複数選択の相談先としては十分に想起されていない状況が確認できる。

一方で、母親や友人が第一次的な相談先として意義を持つのであれば、こうした第一次的相談窓口から、専門機関等の相談窓口への誘導という経路があり得る。

それでは、友人は誘導元としての機能を果たしえるだろうか。

アンケート2において「友人が明らかに不安に思っている様子であったときに、あなたは相談に乗る旨の声をかけると思いませんか。」との問に対して、以下の回答が得られている。

とても思う	247	30.9%
まあ思う	382	47.8%
あまり思わない	98	12.3%
まったく思わない	73	9.1%

さらに、「友人の相談内容が深刻で、自らの力では支援できないと思ったときにどうしますか。」への回答は以下となっている。

共感することしかできない	342	42.8%
いろいろと調べてアドバイスするように心がける	413	51.6%
家族など身近な人への相談をすすめる	215	26.9%
どこか専門的に相談できる場所を探して紹介する	245	30.6%
知り合いの医師や専門家を紹介する	73	9.1%
その他	13	1.6%

上記2つのアンケート結果からは、友人という存在は、大麻乱用へのハードルの低い者にとって、相談に乗ってくれる存在となり得ること、また、友人を第一次相談先として、専門相談機関への誘導元となり得ることが確認できた。

D. 結論

研究2年度目にあたる2021年度においては、中間的な結論にとどまるものの、大麻利用について若年者の忌避感はずしも高いものではないこと、そうした大麻乱用へのハードルの低い者には日常的な不安が強いこと、相談機関の利用については十分に誘導可能であること的前提の上に、友人という第一次相談先を十分に活用することの有効性を確認できた。

また、「ダメ。ゼッタイ。」キャンペーンが大麻乱用の危険性の認知獲得に有効であり、大麻乱用の防止にも相当程度の意義を持っていることが確認できた。その一方で「ダメ。ゼッタイ。」キャンペーンが適切に運用されない場合、大麻乱用経験者の立ち直りにとって否定的な影響を与える可能性にも着目できたと考える。

ここからは、「ダメ。ゼッタイ。」キャンペーンの

本来の意義も踏まえ、若年者に対し、友人に大麻乱用をさせないことを目的として働きかける取り組みを重視していくことが必要であると考えられる。

本項冒頭において述べたように、本年度における研究成果としては中間的な結論にとどまるが、大枠としての方向性は確認できたと考える。次年度以降に、この方向性を十分に鍛え、詳細化していくことが求められるだろう。

E. 参考文献

内田美宇「現代社会における薬物乱用とその対策について」(2015)

http://www.shigakukan.ac.jp/information/upload/report2015_04.pdf

河井孝仁『シティプロモーションでまちを変える』彩流社(2016)

北 浩樹, 伊藤 千裕, 木内 喜孝「大学と学生の大麻情勢—大麻リスクとその対策—」『東北大学高度教養教育・学生支援機構紀要』第6巻, p193-204 (2020)

警察庁違法大麻撲滅キャンペーン「I'm CLEAN—なくす やめる とおざける—」

https://www.npa.go.jp/bureau/sosikihanzai/yakubutujuuki/illegal_cannabis/

村上勲, 齋藤百枝美, 渡辺茂和, 土屋雅勇「薬物乱用防止に関する薬学部1年生の意識変化」『薬学教育』第2巻 (2018)

薬物乱用者の手記_神奈川県 (厚生労働省から)

<https://www.pref.kanagawa.jp/docs/n3x/yakumu/yakutai/cnt/note.html>

薬物乱用防止のための基礎知識_麻薬・覚せい剤乱用防止センター

<http://www.dapc.or.jp/kiso/index.html>

G. 研究発表

なし

H. 知的財産権の出願・登録状況

なし

厚生労働行政推進調査事業費補助金
(医薬品・医療機器等レギュラトリーサイエンス政策研究事業)

分担研究報告書

地域社会において「薬物乱用予防」を主体的に担うことのできる
ヒューマンリソースの開発・教育及び relation 形成の試み

研究分担者：鈴木順子
(北里大学)

研究要旨

「薬物乱用防止に係る地域住民による補完システム」を、共助機関・職種及び住民の連携協働による薬物乱用防止活動、特に一次予防、三次予防にコミットできる緩やかな集合関係と定義し、住民の意識向上、判断や行動の適正化、及び共助職の支援力向上を目的として以下の取組を実施した。

調査研究1 薬物犯罪情勢の分析と必要な薬物乱用防止活動の展望検討

調査研究2 モデル事業1：薬剤師等の地域共助職種に対する意識啓発活動。

調査研究3 モデル事業2：各種団体との協働による一般市民を対象とした意識啓発活動。

調査研究4 薬物乱用防止に係る薬剤師の素養向上のための調査と育成のための方法、教材等の検討

なお、個々の研究結果は以下に示す。

分担研究報告書

地域社会において「薬物乱用予防」を主体的に担うことのできる
ヒューマンリソースの開発・教育及び relation 形成の試み

調査研究 1 薬物犯罪情勢の分析と薬物乱用防止活動の展望検討

研究分担者：鈴木順子（北里大学）

研究要旨

令和 3 年における薬物犯罪情勢を分析し、とりわけ大麻犯罪増加の背後にある社会的事情等を抽出し、薬物乱用防止施策等の奏効性を高めるために必要とされるコミュニティレベルの薬物乱用防止機能について検討した。

COVID-19 が収束しない現状にあつて、地域住民の社会関係の希薄化や孤立などがたびたび報道等で伝えられる中で、とりわけ若年層では学校や職場以外の SNS などを媒介とする匿名性の高い新たな社会関係に誘引される危険が高まり、身近で安易な情報環境をベースに知人関係が構築され、好奇心やストレス発散の場への誘引を介して薬物使用に対するハードルが低下している、といった分析・指摘がなされている。一方、地域社会においては暴力団等並びに在留外国人等による組織的な大麻供給ルートが一定程度完成されている可能性が示唆され、さらにその周辺に半組織的な、あるいは非組織的な授受関係が多数形成されている可能性、大麻使用者が供給者に転じ得る可能性も示唆されており、若年層のみならず地域社会全体が薬物汚染の脅威にさらされていると考えることができる。行政による薬物乱用防止施策の強化とそれに呼応し、施策の受け皿となり、施策を補完できる地域社会における取組の強化、特に重要な地域社会構成者である若年層を「薬物犯罪者にしない」「再犯者又は常習者にしない」ために地域行政、地域住民、地域の共助機関・共助職種、地域の公共的活動を実施する諸団体の積極的かつ連携的関与による地域レベルでの一次予防機能、三次予防機能の強化が求められるものと結論した。

A. 研究目的

流動的な社会情勢下において、薬物犯罪、とりわけ大麻犯罪の動向を覚醒剤あるいは麻薬犯罪の動向と比較しつつ解析し、大麻犯罪の特徴とバックグラウンドを把握し、大麻乱用抑止に関するコミュニティの受け皿に必要な条件等を検討する。

B. 研究方法

「令和 3 年における 組織犯罪の情勢 【確定値版】警察庁組織犯罪対策部」(以下、『R3 組織犯罪情勢』と記す)を確定資料とし、関連書籍・メディア報道等と突き合わせながら解析を行った。解析の視点を大きく 1. 薬物犯罪における外国人の関与の動向及び 2. 大麻犯罪の拡散状況として、COVID-19 禍における影響に着目しつつ、主に過去 3 年のデータ推移の中から、それぞれの独立的な変化の状況並びに相互関連性等を検討した。

C. 結果

1. 薬物犯罪における外国人の関与の動向

R3 組織犯罪情勢に基づき、COVID-19 禍による渡航制限等の特殊な状況下、国内の薬物乱用問題についての外国人の関与の動向を調査した。可能な限り組織暴力団の動向を併せて解析し、国内薬物犯罪に

における外国人の組織性等についても調査した。

なお、解析にあたり R3 組織犯罪情勢で用いた項目は以下のとおりである。なお、一部の項目については、別表として一部改編の上掲載している。

調査事項 1-1

令和 3 年中の来日外国人犯罪全般の動向

調査項目 1-1

- ・来日外国人犯罪の検挙状況の推移：総検挙件数、刑法犯検挙件数、特別法犯検挙件数
(R3 組織犯罪情勢 75p 図表 3-4 より)
- ・国籍等別・違反法令別・特別法犯検挙状況
(表 1 ; R3 組織犯罪情勢 89p 図表 3-20 より改編)
- ・在留資格別検挙人員の推移
(R3 組織犯罪情勢 81p 図表 3-12 より)

調査 1-1 結果のまとめ

令和 3 年における国内の外国人の犯罪検挙状況は令和 2 年に比して総検挙件数にして 11%、刑法犯検挙件数にして 4.3%、特別法犯検挙件数にして 18.7% の減少を見せた。刑法犯の検挙件数減少の要因としては窃盗犯、風俗犯の減少が、特別法犯の検挙件数が減少した主な要因としては、入管法違反の減少が挙げられる一方で、刑法犯においては粗暴犯、知能

犯の検挙件数が、特別法犯においては風俗営業適正化法違反、売春防止法違反、薬物事犯の検挙件数が前年比で増加していた。粗暴犯、知能犯、風俗営業適正化法違反、売春防止法違反、薬物事犯などは、単発的犯罪としても起き得るものではあるが、何らかの組織性を背景とする場合も多々想定し得る。

また検挙された外国人の在留資格をみると、正規滞在の割合が全体の約70%、不法滞在の割合が約30%と、平成27年以降の不法滞在の割合上昇傾向が令和3年では逆転した。また、「技能実習」（構成比率23.8%）、「留学」（同14.2%）、「定住者」（同12.8%）、「日本人の配偶者等」（同8.3%）等となっており、一時的な出入国に伴う犯罪以上に一定程度国内に定着している外国人による犯罪多発をうかがわせる結果となっている。

調査事項 1-2

外国人薬物事犯の検挙状況の推移：組織暴力団等との比較を含めて

調査項目

- ・薬物事犯別検挙件数及び検挙人員の推移
(R3 組織犯罪情勢 38p 図表 2-1 より)
- ・薬物事犯別検挙件数及び検挙人員の推移
- ・薬物事犯外国人総検挙者数
- ・覚醒剤事犯総検挙者数
- ・覚醒剤事犯外国人総検挙者数
- ・大麻事犯総検挙者数
- ・大麻事犯外国人総検挙者数
- ・麻向薬事犯総検挙者数
- ・麻向薬事犯外国人総検挙者数

調査 1-2 結果のまとめ

■国内薬物事犯の全般的動向

令和3年/令和2年比で、国内薬物事犯総検挙員数は微減した（減少率1.5%）が外国人薬物事犯検挙員数は22.3%の増加を示している。一方、組織暴力団関係者検挙員数は減少している（減少率11.3%）。更にR3組織犯罪の情勢の統計上、組織暴力団および外国人にカテゴライズされていない薬物事犯検挙者数は、単純計算で令和2年8,804人（全体の62.5%）、令和3年で8,884人（全体の64.1%）と員数、構成率ともに増加傾向がみられた。

■薬物種別薬物事犯の動向

大麻事犯では令和3年/令和2年比で、国内大麻事犯総検挙員数；検挙員数にして8.9%、構成比率にして1.8%増加した。

外国人大麻事犯検挙員数；検挙員数にして19.9%、構成比率にして0.6%増加した。

組織暴力団関係者検挙員数；検挙員数にして5%程度増加しているが、構成比率はほぼ横ばい又は微減傾向となっている。

組織暴力団および外国人にカテゴライズされていない大麻事犯検挙者数；検挙員数にして5%程度増加

しているが、構成比率はほぼ横ばいとなっている。

覚醒剤事犯では令和3年/令和2年比で、国内覚醒剤事犯総検挙員数；検挙員数にして7.6%、構成比率にして3.8%減少した。

外国人覚醒剤事犯検挙員数；検挙員数にして18.3%、構成比率にして1.6%増加した。

組織暴力団関係者検挙員数；検挙員数にして14.7%程度、構成比率にして3%程度の減少が認められた。

組織暴力団および外国人にカテゴライズされていない覚醒剤事犯検挙者数；4,414人（覚醒剤事犯中構成比率52.1%）から4,205人（同53.7%）と検挙員数にして4.7%程度減少しているが、構成比率は1.6%程度上昇している。

■調査 1-1、1-2 総括

令和3年中、国内薬物事犯総検挙員数は微減したが、外国人薬物事犯検挙員数は前年比22.3%の増加をみると、薬物種別に見た場合においても大麻事犯検挙員数にして約20%近くの増加、覚醒剤事犯検挙員数にして約18%の増加など、構成比率上は大麻犯罪についても覚醒剤犯罪についても10%に満たないながら、増加傾向が著しい。厳しい渡航制限下における外国人の薬物犯罪増加は、一時的な出入国に伴う犯罪以上に、一定程度国内に定着している外国人による犯罪多発をうかがわせ、いずれの薬物種犯罪においても安定的に一定の割合を占める組織暴力団の犯罪動向と併せて考えると地域社会の薬物犯罪の様態に影響を及ぼす可能性が疑われる。

調査事項 1-3

外国人の薬物事犯営利犯の検挙状況の推移：組織暴力団等との比較を含めて

調査項目

- ・薬物事犯営利犯検挙件数及び検挙人員数の推移
(表2 薬物事犯営利犯検挙件数及び検挙人員数の推移；R3組織犯罪の情勢 39p 図表 2-2 筆者改編)
- ・薬物種別外国人薬物営利犯の検挙状況の推移
- ・外国人の薬物種別密輸入検挙状況の推移
- ・外国人の薬物密売に関する検挙状況の推移
(表3 大麻密売関連事犯検挙状況の推移；R3組織犯罪の情勢 44p 図表 2-7 筆者改編)
- ・外国人の大麻栽培事犯の状況の推移
(表6 大麻栽培事犯の検挙状況の推移；R3組織犯罪の情勢 55p 図表 2-25 筆者改編)

調査 1-3 結果のまとめ

■薬物事犯営利犯の全般的動向

令和3年/令和2年比で、国内薬物事犯営利犯検挙者数は、薬物事犯全体に対する構成比率が10%に満たないながらも、検挙者員数にして8.3%、構成比率にして0.6%の伸びを示している。

■薬物種別の営利犯の動向

大麻営利犯では令和3年/令和2年比で、大麻営利犯総検挙員数；検挙員数にして24.6%、構

成比率にして5.7%増加した。
外国人大麻営利犯検挙員数；検挙員数にして78.6%、構成比率にして3.5%増加した。
組織暴力団関係者大麻営利犯検挙員数；検挙員数にして25.3%の増加、構成比率はほぼ横ばいであった。
組織暴力団および外国人にカテゴライズされていない大麻営利犯検挙者数；検挙員数にして18%程度増加しているが、構成比率は3.7%程度低下している。

覚醒剤営利犯では令和3年/令和2年比で、覚醒剤営利犯総検挙員数；検挙員数にして7.9%、構成比率にして7.7%減少した。

外国人覚醒剤営利犯検挙員数；検挙員数にして23.3%、構成比率にして3.1%減少した。

組織暴力団関係者覚醒剤営利犯検挙員数；検挙員数にして11.5%、構成比率にして2.6%減少した。

組織暴力団および外国人にカテゴライズされていない覚醒剤営利犯検挙者数；検挙員数にして13.5%程度、構成比率にしては5.7%程度増加している。

■様態別に見た外国人薬物営利犯の動向：密輸入

令和2年中薬物営利犯検挙者の内訳

営利犯検挙者総数900人のうち外国人は138人（15.3%）、組織暴力団関係者は365人（40.6%）であった。

密輸入検挙者総数は235人（営利犯に占める割合26.1%）であった。

外国人薬物密輸入検挙者；総数121人のうち、大麻密輸入検挙者は19人、覚醒剤密輸入検挙者は63人であった。

組織暴力団関連薬物密輸入検挙者；総数27人のうち、大麻密輸入検挙者は20人、覚醒剤密輸入検挙者は6人であった。

令和3年中薬物営利犯検挙者の内訳

営利犯検挙者総数975人のうち外国人は172人（17.6%）、組織暴力団関係者は357人（36.6%）であった。

密輸入検挙者は268人（営利犯に占める割合27.5%）であった。

外国人薬物密輸入検挙者；総数135人のうち、大麻密輸入検挙者は35人、覚醒剤密輸入検挙者は35人であった。

組織暴力団関連薬物密輸入検挙者；総数30人のうち、大麻密輸入検挙者は17人、覚醒剤密輸入検挙者は12人であった。

■様態別に見た外国人薬物営利犯の動向：密売

令和2年中薬物営利犯（密売）検挙者の内訳

営利犯検挙者総数900人のうち、薬物密売検挙者は649人（72.1%）であった。

外国人薬物密売検挙者；総数54人のうち、大麻密売検挙者は19人、覚醒剤密売検挙者は32人であった。

組織暴力団関連薬物密売検挙者；総数314人のうち、大麻密売検挙者は53人、覚醒剤密売検挙者は258人であった。

令和3年中薬物営利犯検挙員数975人のうち密売検

挙者は713人（営利犯に占める割合73.1%）であった。

外国人薬物密売検挙者；総数76人のうち、大麻密売検挙者は29人、覚醒剤密売検挙者は34人であった。
組織暴力団関連薬物密売検挙者；総数306人のうち、大麻密売検挙者は17人、覚醒剤密売検挙者は229人であった。

■調査 1-3 総括

令和3年/令和2年比で、薬物犯罪検挙者総数が微減傾向にあったにもかかわらず、営利犯検挙者数は増加傾向を示した。特に外国人営利犯検挙者数は組織暴力団関連営利犯検挙者数に比べて員数上は40%から50%に過ぎないものの、その増加が目立つ。

営利様態別でいうと、密輸入事犯において外国人の活動が活発であり、組織暴力団密輸入事犯の5倍程度の検挙員数であった。薬物の密輸入については、物質の形態や輸入様態（郵便、貨物など）も含めて『薬物密輸入事犯では、・・それぞれの薬物押収量と密輸入事犯の検挙実態を踏まえると、海外の薬物犯罪組織の深い関与が認められる』（R3 組織犯罪の情勢 44p）とコメントされており、特に営利目的の薬物密輸入という場合には、密輸入する側にも一定程度の組織性があるものと推測される。

一方、薬物の密売に関しては、圧倒的に組織暴力団関係の密売検挙者が多く、外国人検挙者の4、5倍の検挙者員数となっており、密輸入とは真逆の検挙様態となっている。そもそも外国人の薬物営利犯が組織暴力団関係の薬物営利犯に比べて少人数であることや、言語上の壁を考えれば不思議ではないのではあるが、密輸入から密売に至る流通の一貫性から推して、両者の間にすみ分けや役割分担のような関係性が絶対に形成されないとも言えず、地域社会にとっては脅威となることも考えられる。

2. 大麻犯罪の拡散状況

調査事項2-1

大麻犯罪数の増加及び薬物犯罪に占める割合の拡大傾向、並びに検挙者の構成・分布の変化

調査項目

- ・薬物事犯別検挙件数及び検挙人員の推移
- ・薬物事犯別検挙人員の構成比率の推移
- ・薬物事犯別営利犯検挙件数及び検挙人員の推移
- ・大麻栽培事犯の検挙状況の推移

調査 2-1 結果のまとめ

■大麻犯罪数の増加及び薬物犯罪に占める割合の拡大傾向

R3 組織犯罪情勢において

『薬物事犯の検挙人員は、近年横ばいで推移している中、（令和3年は）13,862人と前年より僅かに減少した。薬物事犯別の検挙人員の構成比は、覚醒剤

事犯が56.4%を占め、その割合は平成24年以降減少している一方で、大麻事犯は39.5%を占め、その割合は平成25年以降増加している。』

(R3 組織犯罪情勢 49p 4 薬物事犯別の検挙状況 (1) 薬物事犯の検挙状況より)

といったコメントがあり、平成29年以降令和3年までの5年間のデータで、動向を調査すると覚醒剤事犯検挙者数は漸減し、平成29年の10,113人(対薬物犯罪検挙者総数74.7%)から令和3年で7,824人(同56.4%)まで減少した。大麻事犯検挙者数は逆に漸増し、平成29年の3,008人(対薬物犯罪検挙者総数22.2%)から令和3年で5,482人(同39.5%)まで増加した。

■大麻事犯に占める組織暴力団等及び外国人の構成比率の変化

組織暴力団等の検挙者数と外国人の検挙者数を一括カテゴライズして取り扱う前提で平成29年以降令和3年までの動向を見た場合、大麻事犯中、組織暴力団等及び外国人のカテゴリーに属する検挙者数は平成29年 992名(対大麻事犯検挙者数比7.3%)から令和2年を除き増加傾向を示し、令和3年では1,139人(同8.2%)となった。組織暴力団等及び外国人の検挙者数の変化は令和2年の微減を無視して計算した場合、令和3年/平成29年比で115%となる。

一方、大麻事犯総数の変化は、平成29年 3,008人から令和3年 5,482人まで一度も減少することなく増加し、単純計算上その増加率は令和3年/平成29年比で182%となり、両者ともに増加傾向にあるものの増加の程度には隔たりがみられる。

■年次毎大麻営利犯検挙者数の動向と営利犯検挙者数に占める組織暴力団等および外国人の構成比の動向

	大麻事犯総数	営利犯数 (%)	暴力団員等 (%)
H 29	3,008	193 (6.4)	122(63.2)
H 30	3,578	212 (5.9)	91(42.9)
R 01	4,321	305 (7.1)	130(42.6)
R 02	5,034	342 (6.8)	111(32.5)
R 03	5,482	426 (7.8)	154(36.2)

* 1 営利犯数 (%) ; 大麻事犯総数に対する営利犯の比率

* 2 暴力団員等 (%) ; 暴力団および外国人の一括員数、かつその営利犯数に対する比率

(R3 組織犯罪情勢38p 図表2-1 薬物事犯別検挙件数及び検挙人員の推移、同39p 図表2-2 薬物事犯別営利犯検挙件数及び検挙人員の推移より筆者改編)

大麻事犯総数及び大麻営利犯数が平成29年以降令和3年まで一度も減少することなく増加しているという前提で、令和3年/平成29年比で単純計算した場合、大麻事犯総数の伸び率は182%、大麻営利犯数の伸び率は220.7%となる。

一方、伸び率の数値の如何に関わらず、現況では

大麻営利犯数は毎年次大麻事犯総数の10%未満にとどまっている。

また、大麻営利犯に占める暴力団員および外国人の構成比率は令和3年で36.2%、年次ごとに数値の動揺があるが、おおまかには構成比率としては低下傾向にあったところ、令和3年で若干上昇に転じている。

■調査 2-1 総括

平成29年から令和3年に至るデータによれば、大麻事犯総検挙者数は令和3年/平成29年比で182%の増加を示した。これに対して、大麻事犯中組織暴力団等及び外国人の検挙者数は令和2年の微減を無視した場合、令和3年/平成29年比で115%となり、両者ともに増加傾向にあるものの増加の程度には隔たりがみられる。

この数値上の隔たりの理由はそれぞれの母数のケタが異なる、組織暴力団や外国人に対するその時点における法的・行政的規制などを含めて多々あるとは思われるが、その1つに組織暴力団や外国人以外の大麻事犯の増加趨勢が年々大きくなっている可能性も否定できず、大麻乱用の裾野の広がり懸念される。

一方、大麻営利犯検挙者数は大麻事犯検挙者総数同様に平成29年以降一度も減少することなく増加し、単純計算上令和3年/平成29年比で220.7%の伸び率を示しているが、現況では大麻営利犯数は毎年次大麻事犯総数の10%未満にとどまっている。

これら10%にも満たない営利犯が残りの90%以上に及ぶ大麻事犯に対する大麻供給にあずかっているとすれば、単発的な営利犯罪の多発以上になんらかの組織的営利犯罪の介在も考えられ、地域社会にとっての懸念材料となり得る。

営利犯に占める暴力団員および外国人の構成比率は令和3年で36.2%、年次ごとに数値の動揺があるが、おおまかには構成比率としては低下傾向にあったところ、令和3年で若干上昇に転じている、といった状況を踏まえて、地域社会レベルでは、なによりも「大麻を使用しない、使用させない」常識づくりが大事な対策となるものと考えられる。

調査項目

2-2 大麻犯罪の構造及び構成的変化の状況

調査事項

・大麻事犯年齢別検挙人員の推移

(表4 ; R3 組織犯罪の情勢図表 2-22 筆者改編)

・大麻事犯の初犯者率の推移

(表5 ; R3 組織犯罪の情勢図表 2-24 筆者改編)

調査 2-2 結果のまとめ

■大麻事犯年齢別検挙人員の推移

R3 組織犯罪の情勢において

『人口10万人当たりの検挙人員で見ると、近年、

50歳以上においては、横ばいで推移している一方、その他の年齢層においては増加傾向にあり、特に若年層による増加が顕著である。

令和3年の人口10万人当たりの検挙人員は、20歳未満が14.9人、20歳代が23.6人、30歳代が7.1人、40歳代が2.8人、50歳以上が0.4人と30歳代を除いた全ての年齢層で増加した。

最も多い年齢層は20歳代、次いで20歳未満となっており、かつ、この年齢層の増加が顕著である。』

(R3 組織犯罪情勢53p イ大麻事犯 (7) 年齢層別の検挙状況)とのコメントがなされていた。

これについて、改めて各年代層の検挙人員数が当該年の総検挙人員数の何%にあたるかを計算しなおして平成29年以降令和3年までの5年間の動向を見ると

50歳以上の世代では5.1%から3.2%に漸減傾向(令和3年は微増)。

40歳代では11.5%から9.2%へ漸減傾向(令和3年は微増)。

30歳代では34.5%から17.9%に漸減、かつ減少率が高い。

20歳代では39.0%から51.5%に漸増、かつ増加率が高い。

20歳未満の世代では9.9%から18.1%に漸増、かつ増加率が高い。となっていた。

ここで、現象上ではあるが、30歳代の検挙者の動向が、20歳代及び20歳未満の層と40歳代以上の層を分ける分岐点となっているように見受けられた。20歳代及び20歳未満の層にみられる増加傾向から減少傾向に転じ、かつその減少傾向が40歳代以上の層に比べて大きく、揺らぎがないように見られる。

また、若年層の大麻事犯検挙者の動向をみると、20歳代および20歳未満の世代では、平成29年以降、検挙員数実数、構成比率のいずれも一度も減少したことはなく、平成30年以降、20歳代および20歳未満の世代の検挙者が全検挙者に占める割合が50%を超え、令和3年では69.6%を占めるに至っている。

学校環境にある者については、令和3年で、中学生8人、高校生186人、大学生232人の合計426人の検挙者を数え、20歳代の検挙者および20歳未満の検挙者の合計数3,817人の約11.2%を占めた。特に、高校生や大学生では、平成29年以降、検挙者数が一度も減少することなく、かつ令和3年/平成29年比で、大学生で約4.2倍、高校生で約3.5倍となっていた。

■ 大麻事犯の年齢層別初犯者率の推移

R3 組織犯罪情勢によれば

『(令和3年における)大麻事犯の初犯者率は78.1%と、引き続き高い水準にある』

(R3 組織犯罪情勢54p イ大麻事犯 (イ) 初犯者率)とコメントされており、これを動向としてより明らかにするために、以下にデータを示した。

<年次毎年代層別検挙者数と初犯者率>

	R 1	R 2	R 3
検挙者総数	4,321 (77.6%)	5,034 (78.9%)	5,482 (78.1%)
50歳以上	192 (58.9%)	133 (55.6%)	174 (66.1%)
40歳代	502 (67.1%)	459 (67.5%)	507 (67.5%)
30歳代	1,068 (71.1%)	1,015 (71.3%)	984 (68.5%)
20歳代	1,950 (81.8%)	2,540 (81.0%)	2,823 (80.4%)
20歳未満	609 (90.3%)	887 (91.2%)	994 (88.5%)

*1 数字は検挙者実数

*2 ()内は検挙者実数に占める初犯者%

年次毎初犯者率が高水準にある理由としては、大麻事犯検挙者数の70%近くを占めるに至った20歳代および20歳未満の検挙者の初犯率が高いことに主な要因がある。20歳代以上の年代層では年代層が上がるごとに検挙者実数、初犯者率ともに下がる傾向がみられる。逆に、年代層が上がるごとに、使用した資料には直接的には明示されない「統計資料上初犯者にカテゴライズされていない検挙者(再犯者を含むと推定される)」の割合が増加するともいえる。なおこれらの層は、初犯率の高い若年層にあっても、経年20歳代で20%程度、20歳未満の世代で10%程度存在する。

■ 調査 2-2 総括

大麻事犯年齢別検挙人員数の推移を5年間の動向としてみると、20歳代および20歳未満の世代の大麻事犯検挙者数の増加傾向があらわになった。

特に、高校生や大学生では、平成29年以降、検挙者数が一度も減少することなく、かつ令和3年/平成29年比で、大学生で約4.2倍、高校生で約3.5倍となっている。生徒・学生に対する補導や取締りが奏効している結果であるといったポジティブな要件の影響があるとしても看過できない状況であり、学校教育と抱き合わせとなる地域社会的教育や見守りの体制が求められているところであろう。

一方、30歳代を起点とする大麻犯罪検挙者数の減少傾向も現象上ではあるが確認された。30歳代の検挙者数の減少傾向は、40歳代以上の世代に比べて大きくかつあまり揺らぎがみられない。これは単なる現象に過ぎず、特段の意味はないかもしれないが、何か30歳代特有の生活特性が影響している可能性があるのであれば、大麻乱用防止のためのヒントになるかもしれない。

初犯者率も20歳未満の層で90%ラインを上下する、20歳代の層で概ね80%ラインを保持するなど、若年層における大麻犯罪の年々の広がりが懸念される。

D. 考 察

1. COVID-19禍による渡航制限等の特殊な状況下、国内の薬物犯罪についての外国人の関与の動向を解析した。

主たる視点は、

a. 外国人が地域の違法薬物供給・流通ルート形成に

どのように関与しているか

b. 組織性が認められるか の2点であり、必要に応じて組織暴力団等の動向を併せて、地域社会における薬物犯罪の様態にどのような影響を与えているかを洗い出すことを企図した。

確定資料をR3組織犯罪情勢として、上記視点に基づき、『令和3年中の来日外国人犯罪全般の動向』をバックグラウンドに、『外国人の薬物営利犯の状況』を中心に解析を行った。

結果に示すように、令和3年における外国人の全般的犯罪検挙件数、検挙員数は令和2年よりも減少している中、薬物犯罪検挙件数・検挙者数は増加している。

令和3年の厳しい渡航制限下で、薬物犯罪に関わった外国人の在留資格等をみると、正規滞在者が84.5%（うち定住者が29.7%、日本人の配偶者等が11.3%）ついで不法滞在者15.5%（うち不法残留者14.0%等）となっており、一時的な出入国者による薬物犯罪以上に一定程度国内定着性のある外国人の薬物犯罪多発が伺われる。

さらに、外国人の薬物営利犯の状況を調査したところ、外国人の薬物営利犯検挙者数（対薬物営利犯検挙者総数比率）は令和2年で138人（15.3%）、令和3年で172人（17.6%）と員数・構成比率とも増加しており、うち密輸入では外国人検挙者数が暴力団等検挙者数の4.5倍（令和3年）、密売では暴力団等検挙者数が外国人検挙者数の約4倍（令和3年）であった。

これら、①外国人による薬物犯罪増加傾向、②一定程度国内定着性のある外国人による薬物犯罪多発、③外国人薬物営利犯検挙者数の増加傾向（特に密輸入）といった傾向から、外国人による単発的な薬物犯罪以上に、ある程度組織だった犯罪の増加、かつ営利の様態から考えて、一定程度供給ルートが確保されていること、場合によっては組織暴力団等との営利における役割分担又は交差関係なども想定でき、自然的拡大以上の推進力をもって大麻犯罪を拡大する可能性もないとはいえず、地域社会にとっては大きな脅威となり得ることは自明であり、コミュニティ全体の危機感を向上させるとともに、とりわけ若年層をこれらの危険から遠ざけるための地域としての積極的な取組が求められるものと考えられる。

2. 大麻犯罪の拡散傾向

1) 地域における大麻犯罪の組織化の可能性から

前段1において検討した外国人の薬物犯罪の中で渡航制限下にあって、むしろ外国人の薬物犯罪の組織化が進行している可能性について言及した。

さらに従来からある組織暴力団等による薬物犯罪組織との間で、摩擦・交差・役割分担・連絡体系形成などを繰り返しつつ、全体として大きなネットワークを形成していく可能性も考えられるところである。

元厚生労働麻薬取締官 瀬戸晴海氏は、著書「マ

トリ 厚労省麻薬取締官」の中で、『薬物営利犯のコアには、組織暴力団や一部の外国人組織のような薬物犯罪を「ビジネス」として展開しようとする組織があり、薬物使用者数の拡大や薬物使用量の濃厚化を命題として薬物使用への誘引のみならず薬物使用者の営利犯への転進をはかることもあり得る』といった趣旨の言及をされている。

これを地域社会の薬物供給マップとして二次元的に模式化すると、中心に一定程度確立された営利組織（いわば大動脈）があり、そこからある程度意思をもって参入してくる半グレ集団のような層が枝分かれ（いわば中小動脈）し、さらにその外側に誘引された営利犯が多数存在（いわば毛細血管）し、全体の再周辺部に単発的な営利犯が存在するといった構図ができあがる。

このような複雑な構造を持つ薬物犯罪の拡大を防止するには、

① 薬物（大麻）営利犯組織に対する直接的な対策
② 大麻使用者が営利犯に誘引される可能性に対する対策

③ 大麻使用に対する誘引を断つ対策

の3つの角度からの対策が有機的連関性をもって実施される必要があるものと思われるが、①、②についてはプロフェッショナルな取組が必要であって、地域社会レベルでは、むしろ①、②の取組から得られる知見や情報をもとに③における住民啓発、住民教育をどのように充実させ、日常化していくかを考えるべきである。しかし「大麻使用に対する誘引を断つ」対策も、決して容易なものとは思われない。

仮に、ある家庭の高校生が大麻を使用しているらしいとしたら、

① 前提として、親兄弟姉妹や学校の友人、地域の知人には、本人の変化を認識し、危険を察知することができる力や常識があることが望ましい。（一次予防）

② 本人の自覚を促す これは絶対的に必要なことであり、近親者、学校、友人等の支援が求められる。（二次予防）

③ 本人に関係する大麻誘引要因の排除

具体的には、大麻に誘引する知人・友人関係、地域の大麻供給ルートの排除を指すが、これは厳正な取締りと、本人に対する報復などから本人を守るための近親者や地域的關係者、友人などの連携的協力が必要である。（二次予防）

④ 大麻から離脱した高校生が、地域の成員として将来の自己構想をもち、生活できるための取組み（三次予防）

最低でも以上のようなアクションが包圍的かつシームレスに必要とされると考えられ、行政と生活環境を形成するコミュニティ、本人の身近な社会的関係（学校・職場、友人関係）の連携に基づく多角的な支援を可能とする体制づくりが求められるものと考えられる。

2) 若年層の大麻乱用の拡大

若年層の大麻乱用の拡大は、従来から問題視されてきた。令和3年における大麻事犯者5,482名のうち、20歳台の者が2,823名、20歳未満の者が994名、合計3,817名と、大麻事犯者の約70%を占めるに至っており、かつ大麻事犯総検挙者数の伸び以上の勢いで若年層の検挙者数は伸びている。

では、とりわけ若年層の大麻汚染拡大の何が問題なのか。

本人の健康を損なう危険があることは極めて重要な問題であるが、山本経之らは、『大麻が脳に機能的変化をもたらす危険があるのみならず、形態的变化を起こすことが指摘されている』『大麻による障害は大麻の使用頻度や大麻使用の開始年齢と相関し、大人より発達段階の脆弱な青年期の脳において、より敏感に影響する』(大麻問題の現状 危険ドラッグ等の濫用防止のより効果的な普及啓発に関する研究 研究班 企画・編集 真興交易(株)医書出版部 30p)と、青年期の若者にとっての大麻使用に対して警鐘を鳴らしている。

さらに若いうちに反社会的な関係に巻き込まれ、そのことによって正常な地域社会における諸関係から離脱し、あるべき自己形成の機会を失い、また自己の未来構想さえも喪失すること、人口減少局面にあるわが国において、このような若年層が増大すれば、コミュニティの存立そのものが危ぶまれる事態さえ想起できる。極論すれば、若年層の薬物乱用防止は、喫緊の社会的課題であるといえる。

現在、若年層の薬物乱用防止のために相当の学校教育が行われているが、若年層の大麻犯罪拡大にはなかなか歯止めがかかっていない。

大半の若年層が薬物乱用に陥っていないことから、薬物乱用教育が奏功していない、ということではないのは明らかであるが、

R3 組織犯罪情勢 56～57p トピックスⅡ 大麻乱用者の実態より

- ① 低年齢層の者ほど大麻を初めて使用した経緯として「誘われて」が多い。
 - ② 低年齢層の者ほど大麻を初めて使用した動機として「好奇心・興味本位」や「その場の雰囲気」が多い。
 - ③ 年齢が低いほど、複数人で使用する割合が高く、このことから30歳未満の乱用者の多くが身近な環境に影響されて大麻を使用する傾向がうかがわれる。
 - ④ 「インターネット以外の方法」では、全ての年齢層で「友人・知人」から大麻を入手しているケースが半数程度に上り、30歳未満では半数を超える。
 - ⑤ 大麻に対する危険(有害)性を軽視する情報の入手先についても、引き続き、「友人・知人」や「インターネット」が多く、年齢層が低いほど「友人・知人」の占める割合が大きい。
- 等が指摘されており、青少年が学校や仕事から私生

活に戻ったときに、生活環境に大麻使用を誘引する人間関係がある、又は大麻使用を誘引する情報環境がある場合、あるいは家族や関係者の眼が緩い場合に、好奇心やある種の同調圧力も相まって、学校教育などで醸成された認識が、大麻使用誘引に抵抗しきれない状況が生まれやすいのではないかと考えられる。

さらに、ひとたび大麻使用に陥った場合、誘引する友人・知人により、さらに「大麻を使用してよい理由」に誘導されていく傾向も見られ、このような若年層が大麻使用に誘導される「ワナ」に対して、私生活部面における家族や関係者、友人などの目配り、特に学校教育内容の理解や共有に基づく共通の認識形成が必要であると考えられる。また、私生活部面で触れることのできる各種啓発情報等が大きな意味を持つてくるものと考えられる。

若年層の大麻犯罪の拡大のみならず、その低年齢化傾向にも十分な配慮が必要とされている。

平成29年以降のデータで各年次最年少検挙者として14歳の者がいるとされ、仮に中学生以降の大麻犯罪を抑止するためには、さらにさかのぼって、小学校高学年からの充分かつ系統的薬物乱用防止教育が必要であると考えられる。

福島紀子(現 慶應大学名誉教授)は教育実践実績に基づき、『小学校をモデルとして、児童の薬に対する理解度を考慮した発達段階別薬育を継続的に実施した。発達段階別薬育は、小学生においても早期からの系統的な薬育が可能となる内容であり、2013年の調査では、発達段階別薬育が中学生の薬の総合的な適正使用の実施頻度を高める要因になることや、生徒の薬に対する理解を高める要因になっていることが示唆されている』旨述べている。

また、齋藤百枝美(現 東京薬科大学薬学部客員教授)、宮本法子(現 東京薬科大学薬学部客員教授)らは、地域社会において薬学生や薬剤師をリエゾンとする親子参加型の「おくすり教室」を展開し、親と子が一緒に体験や学びによって知識や認識を共有することが特に児童世代の意欲向上につながることで、および親世代の交流を通して、地域コミュニティレベルでの薬識形成に有益であること等を実証した。

以上、若年層の薬物乱用問題、特に大麻乱用問題は、現況において既に地域コミュニティ全体の脅威となりつつあり、放置すればコミュニティの存立にも影響しかねない社会問題であることを明らかにした。

個々の若年者を薬物乱用に陥らせないためには、学校教育に委ねる、個人の自覚の向上に任せる、行政の取組みに任せるといった消極的態度では間に合わず、若年者の私生活環境に潜む薬物乱用の誘引要因を断ち切る、若年者の生活を見守る、家庭や地域において一定の認識共有をはかるなどの具体的・積極的なアクションが求められるものと考えられる。

現況では、相当なレベルで地域行政の取組や、関連する公共的活動を行う団体の活発な活動が行われているにも関わらず、地域社会全体として薬物乱用問題に関する共通認識を構築する機会が乏しく、また、共通認識を立場に応じた具体的アクションにつなげていくような回路形成も不十分である。

若年層の薬物乱用防止を図るためには、若年層を主要なターゲットとした薬物乱用防止に関する啓発活動強化は当然に第一義的に必要なところであるが、地域住民並びに地域行政、公共的活動を行う諸団体の相互的理解・連携関係構築に基づく広報活動、若年者やその関係者、地域住民の地域における共同・共通の学びの場の設定、薬物乱用防止のみならず地域の生活衛生や健全性確保に向けた体系的な地域啓発や地域教育の附与などがより住民生活に身近なもの、日常性のあるものとして、有機的に展開され共有されることにより、行政施策に呼応し、施策の受け皿となり、施策を補完できる地域社会全体の体制が作られ、重要な地域社会成員である若年層を「薬物犯罪者にしない」「再犯者又は常習者にしない」といった社会常識の涵養や底上げが図られるものと期待される。

E. 参考文献等

- 1) 第五次薬物乱用防止五か年戦略
http://219.122.60.67/attach/6686/00313359/yakubuturanyoubosusi_3221.pdf
- 2) 「第五次薬物乱用防止五か年戦略」フォローアップ（平成30年の薬物情勢公表）

<https://www.mhlw.go.jp/content/11120000/000544239.pdf>

3) 令和3年版犯罪白書－薬物犯罪－ 法務省
<https://www.moj.go.jp/content/001365724.pdf>

4) 令和3年における 組織犯罪の情勢
警察庁組織犯罪対策部

<https://www.npa.go.jp/sosikihanzai/kikakubunsek/i/R03sotaijousei/R03sotaijousei.pdf>

5) 瀬戸晴海「マトリ 厚労省麻薬取締官」
新潮新書 新潮社

6) 大麻問題の現状
危険ドラッグ等の濫用防止のより効果的な普及啓発に関する研究 研究班 企画・編集 真興交易
(株) 医書出版部

7) 薬育のできる人材育成を目指して
福島紀子 公益社団法人日本薬学会 活薬のひと
<https://www.pharm.or.jp/katsuyaku/20180418000007.html>

8) 齋藤百枝美 わくわくおくすり教室
https://www.otc-spf.jp/wp-content/uploads/2021/01/r01a_02.pdf

F. 研究成果発表等

なし。

G. 知的所有権の取得状況

なし。

表1 国籍等別・違反法令別・特別法犯検挙状況
(令和3年における組織犯罪の情勢 図表3-20 筆者改編)

		総数			うちベトナム			うち中国			うちフィリピン			うちタイ			うちインドネシア		
		R2	R3	増減数	R2	R3	増減数	R2	R3	増減数	R2	R3	増減数	R2	R3	増減数	R2	R3	増減数
特別法犯	件数	8,353	6,788	-1,565	3,924	2,790	-1,134	1,729	1,392	-337	505	399	-106	468	396	-72	246	302	56
	人員	6,122	5,104	-1,018	2,724	2,099	-625	1,226	996	-230	430	321	-109	420	336	-84	183	218	35
入管法	件数	6,534	4,562	-1,972	3,468	2,109	-1,359	1,259	942	-317	360	246	-114	424	325	-99	233	277	44
	人員	4,587	3,191	-1,396	2,332	1,429	-903	846	625	-221	292	194	-98	368	265	-103	171	203	32
風営適正化法	件数	100	117	17	0	10	10	75	69	-6	8	3	-5	8	17	9	0	0	0
	人員	118	93	-25	1	8	7	73	60	-13	15	1	-14	23	18	-5	0	0	0
売春防止法	件数	18	29	11	0	0	0	13	18	5	0	1	1	1	2	1	0	0	0
	人員	6	15	9	0	0	0	5	12	7	0	1	1	0	0	0	0	0	0
銃刀法	件数	164	157	-7	54	61	7	47	39	-8	7	12	5	2	2	0	3	2	-1
	人員	133	124	-9	44	46	2	36	28	-8	6	11	5	1	2	1	3	2	-1
薬物事犯	件数	686	890	204	165	219	54	21	42	21	86	92	6	23	38	15	3	3	0
	人員	525	714	189	141	223	82	19	28	9	66	75	9	17	39	22	2	3	1
その他	件数	851	1,033	182	237	391	154	314	282	-32	44	45	1	10	12	2	7	20	13
	人員	753	967	214	206	393	187	247	243	-4	51	39	-12	11	12	1	7	10	3

表2 薬物事犯営利犯検挙件数及び検挙人員数の推移
(令和3年における組織犯罪の情勢 図表2-2 筆者改編)

年別・区分		H29	H30	R元	R2	R3
覚醒剤事犯	検挙件数	636	596	691	525	544
	検挙人員	586	535	682	490	455
	暴力団構成員等 構成比率(%)	303	295	276	278	246
	外国人 構成比率(%)	152	126	272	86	66
		25.9	23.6	39.9	17.6	14.5
大麻事犯	検挙件数	276	321	407	447	562
	検挙人員	193	212	305	342	426
	暴力団構成員等 構成比率(%)	87	79	99	83	104
	外国人 構成比率(%)	35	12	31	28	50
		18.1	5.7	10.2	8.2	11.7
麻向薬事犯	検挙件数	54	63	92	92	120
	検挙人員	24	27	54	68	93
	暴力団構成員等 構成比率(%)	7	5	9	4	7
	外国人 構成比率(%)	9	18	31	24	55
		37.5	66.7	57.4	35.3	59.1

表3 大麻密売関連事犯検挙状況の推移
(令和3年における組織犯罪の情勢 図表2-7 筆者改編)

年別・区分		H29	H30	R元	R2	R3
検挙人員数(%)		127	130	199	228	306
	暴力団構成員等	50 (39.4)	49 (37.7)	63 (31.7)	53 (23.2)	71 (23.2)
	外国人	19 (15.0)	6 (4.6)	14 (7.0)	19 (8.3)	29 (9.5)
	その他	58 (45.7)	75 (57.7)	122 (61.3)	156 (68.4)	206 (67.3)

表4 大麻事犯年齢別検挙人員の推移
 (令和3年における組織犯罪の情勢 図表2-22 筆者改編)

年別・区分		H29	H30	R元	R2	R3	
大麻事犯	検挙人員	3,008	3,578	4,321	5,034	5,482	
	年齢別	50歳以上	152	157	192	133	174
		構成比率(%)	5.1	4.4	4.4	2.6	3.2
	40～49歳	347	370	502	459	507	
		構成比率(%)	11.5	10.3	11.6	9.1	9.2
	30～39歳	1,038	1,101	1,068	1,015	984	
		構成比率(%)	34.5	30.8	24.7	20.2	17.9
	20～29歳	1,174	1,521	1,950	2,540	2,823	
		構成比率(%)	39	42.5	45.1	50.5	51.5
20歳未満	297	429	609	887	994		
	構成比率(%)	9.9	12	14.1	17.6	18.1	
	うち中学生	2	7	6	8	8	
	うち高校生	53	74	109	159	186	
	大学生	55	100	132	219	232	

表5 大麻事犯の初犯者率の推移
 (令和3年における組織犯罪の情勢 図表2-24 筆者改編)

年別・区分		H29	H30	R元	R2	R3	
大麻事犯	検挙人員	3,008	3,578	4,321	5,034	5,482	
	初犯者数	2,294	2,741	3,355	3,974	4,281	
	初犯者率(%)	76.3	76.6	77.6	78.9	78.1	
	年齢別	50歳以上	60.5	64.3	58.9	55.6	66.1
		40～49歳	66	64.9	67.1	67.5	67.5
		30～39歳	70.9	69.7	71.1	71.3	68.5
		20～29歳	82.6	81.2	81.8	81	80.4
20歳未満		89.9	92.8	90.3	91.2	88.5	

表6 大麻栽培事犯の検挙状況の推移
 (令和3年における組織犯罪の情勢 図表2-25 筆者改編)

年別・区分		H29	H30	R元	R2	R3
検挙件数		191	175	172	257	244
検挙人員		138	152	164	232	230
	暴力団構成員等	53	25	42	46	48
	同%	38.4	16.4	25.6	19.8	20.9

厚生労働行政推進調査事業費補助金
(医薬品・医療機器等レギュラトリーサイエンス政策研究事業)

分担研究報告書

地域社会において「薬物乱用予防」を主体的に担うことのできる
ヒューマンリソースの開発・教育及び relation 形成の試み

調査研究 2 モデル事業 1：薬剤師等の地域共助職種に対する意識啓発活動

調査研究 3 モデル事業 2：各種団体との協働による一般市民を対象とした意識啓発活動

研究分担者：鈴木順子（北里大学）

研究協力者：藤田幸恵、高橋千佳子、今津嘉宏、徳永恵子、増田紳也
伊藤 崇（一般社団法人地域医療薬学研究会）

山村真一、吉岡ゆう子、藤田道男（薬局団体連絡協議会）

研究要旨

本年度は、地域の薬物乱用防止活動における「地域共助職と地域住民の協働性」概念の定着強化を目指して、共有協働可能な啓発の機会を主にセミナー企画として設定した。本来、別建てで実施予定だったモデル事業 2 つについては COVID-19 未終息による行動制限のため一本化して、薬剤師等の地域共助職種と地域住民が共有協働可能な意識啓発の機会を内部セミナーとして計画するもの、及び各種関係団体の実施する企画への共同参加として計画するものにデザインしなおした。上記事情により、フィールドワーク等は実施できなかったが、これらモデル事業に参加した一般市民には事後の Web 調査などでみると概ね好評であった。また、外部企画への参加については、前年度の同様の取組みに比べて入念な事前アナウンス、範囲を拡大しての参加呼びかけが奏功して薬剤師・他職種の参加者数を増やすことができ、一部は市民によるモニタリング参加もお願いすることができたので、外部企画の主旨や形態、内容およびレベルなどを考慮しつつ、積極的に進める方向で検討したい。内部セミナーについては、本研究の進行を睨み、テーマを「地域住民と医療・介護職種が協力して進めるセルフケアとケア支援」に関連するものを取り上げ、セミナー参加者が立場を越えて相互に会話可能な状態を確保したことから、相互の期待や考え方が理解できる機会となった。次年度においても COVID-19 の収束は不確定な状態ではあるが、熟慮の上で柔軟なモデル事業設定を検討していきたい。

A. 研究目的

薬剤師等の地域共助専門職種が、地域社会に発生する保健衛生上の問題を日常臨床課題として、関連機関や地域住民との連携を介して解決に導くための基本的な考え方、知識の附与を図り、意識・行動変容を誘導する。併せて地域住民に薬剤師等と機会の共有によって相互的互惠関係を作り得ることの認識を開き、自立的な地域貢献ができるような意識・行動変容を誘導する。

B. 研究方法

- 1 一般社団法人 地域医療薬学研究会 (SSCP) 主催で、年間計画に基づき研修セミナーを実施する。並びに主に会員に向けて、主旨の理解を深めるための資料提供を行う。
- 2 外部団体、教育機関の要請に基づき講演、研修等を実施する。
- 3 他団体等との連携・協力を促進し、共同事業及び相互支援協力を図る。

*これらの企画は可能な範囲で一般市民の誘致を図るものとする。

C. 結果

- 1 一般社団法人 地域医療薬学研究会主催の研修セミナー実施及び資料提供

まず、年度初頭に本年度の研究会活動テーマを明らかにする文書を作成し(2021年度所感)、ホームページに掲載するとともに、会員メールアドレスを用いて周知を図った。当該テーマに基づき、年度前半の会員啓発教育に有用と考えられる書籍(地域医療薬学研究会倫理審査委員会によるモニタリング済)、薬局利用者が利用できる「健康カード」(SSCP監修品)を無償配布した(2021年6月)。ついで、地域医療薬学研究会に設置され、主に研究会としての活動企画提案及び、必要な学術的検討を行う委員会である企画・研修・学術委員会を中心に倫理審査委員会、編集・広報委員会を加えて、令和3年度のセミナー企画の検討に入った。

令和3年度のセミナー企画は、

- ① 薬剤師・多職種及び一般市民が共有でき、意見交換可能なテーマ
- ② 近未来においてタスクシェア/シフトが目指されている内容

を中心的コンセプトとしてテーマの選定と内容の検討を行うものとした。

実施可能なテーマとして、在宅療養患者の褥瘡ケア、在宅がん患者の療養・ケア支援、薬局・薬剤師のレギュレーションがあげられ、いずれもシリーズとして展開できるようにプログラムすることとした。

令和3年度は、他のプログラムの予定も考慮して、セミナー企画としては6回(褥瘡ケアシリーズ先行、遅れてレギュレーションシリーズ、がん患者支援シリーズ)を予定した。他団体との共同企画としての講演2回を含めて、合計8回のセミナーを実施した。開催後Webによりアンケートを実施したところ、以下のとおりであった。

○ 市民の参加状況

a. 在宅褥瘡ケア(入門編)全4回

- ・のべ市民参加者数 14名
- ・参加のきっかけ
 - 知り合いの薬剤師に誘われて 8名
 - 知り合いの看護師に誘われて 2名
 - webサイトで知って 2名
 - その他 2名
- ・参加の感想
 - 「おまかせではなく、自分たちができることが多いことがわかって、少し自信がついた。」
 - 「医療従事者と一緒に参加でき、新鮮だった。」
 - 「わからないことがあっても、紹介してくれた薬剤師や看護師に相談できるとわかって心強い。」
 - 「今は、懇意にしている薬局・薬剤師はいないが、住んでいるところで相談できる薬局・薬剤師を見つけたい。」
 - 「最初の2回の講義(専門看護師による)は専門用語が多く難しい印象だったが、後半2回の医師の講義は、利用できる制度なども紹介してくれてありがたかった。」
 - 「テキストがもらえたので、家族や知り合いと共有できる」等

b. 薬局・薬剤師のレギュレーション 全2回

- ・のべ市民参加者数
 - 依頼モニター4名、その他2名
- ・参加者の感想
 - 「直接に自分たちに関係があることではなかったので、難しく感じた。」
 - 「薬局は病気になったときにおくすりをもらうところと思っていたが、本当はそれだけではないことがおぼろげにわかった。」
 - 「あたりまえに利用している保険医療が、いろいろなせめぎあいの中で成立しているらしいことがわかり、もっと大事に上手に利用できるかしこい患

者になるべきだと思った。」

「もっと自分の健康に関心をもって、普段から薬局・薬剤師となにかかにかでつきあっておくとういかもしれない。」

令和3年度セミナー企画の進行と、本研究における調査研究4の進行経過を併せて検討し、最終セミナー時に会員、外部セミナー参加者、関係団体等に向けて、『あなたに知ってもらいたい薬物の話(公財麻薬・覚せい剤乱用防止センター)]を送付した。

2 外部団体、教育機関の要請に基づく講演、研修等の実施

本研究 調査研究4の進行経過で策定した「薬局経営戦略上の問題としてソーシャルアクセス機能を考えてもらうためのレギュレーション資料」に最も切迫した地域課題でありながら最も認識の薄い薬物乱用防止活動を上重し、必要に応じてバリエーションも作成して、以下の研修等で用いた。

- 1) 医療創生大学学生対象医療倫理学講義(web講義)(2021年9月)
- 2) 同 配信(市民対象)(2021年10月)
- 3) 地域医療遂行力向上セミナー(2021年10月)
- 4) 神奈川県港南区薬剤師会研修会(2021年10月)
- 5) 神奈川県薬剤師会 倫理研修会(2021年11月)
- 6) J-HOP 南関東ブロックフェスティバル基調講演(2022年2月)

3 他団体等との連携・協力促進及び共同事業及び相互支援協力事業

- 1) NPO-SMAC との連携事業
 - みなと区民まつりにおける共同出展(みなと区民まつりの中止)
- 2) 中性脂肪学会との共同事業
 - 健康づくりに役立つ市民向けコンテンツの開発(経過中)
- 3) 日本褥瘡学会・在宅ケア推進協会との連携事業
 - SSCPにおけるセミナー企画への協力
 - 次年度の日本褥瘡学会・在宅ケア推進協会 学術大会の協賛検討
- 4) 東京都薬剤師会
 - 零售薬局問題に関する意見交換、コンサルテーション
- 5) 日本保険薬局協会
 - タスクシフト/シェアに関する意見交換と厚生労働省への上申協力
 - ソーシャルアクセス機能に関する意見交換
- 6) 薬局団体連絡協議会における事業
 - 第3回薬局団体連絡協議会シンポジウムの共同実施
 - フォローアップに関する研究の共同実施

D. 考察

先行する調査研究を踏まえれば、地域共助職種、機関などの意識変容と薬物乱用防止活動に向けた地域

資源化を図るためには、薬物乱用防止以前の意識変容から開始せざるを得ない。また、迂遠ではあっても、いわゆるソーシャルアクセス機能、健康サポート機能に対する本質的な理解を得るところから始めることによって、積極的な関心の掘り起こしや各自における自立的工夫の余地が生まれる可能性がある。

以上に基づき、本年度は結果に示すような、『薬剤師・多職種及び一般市民が共有でき、意見交換可能なテーマ設定』といったコンセプトに従い、セミナー企画を構築した。

すべて、薬剤師研修セミナーとして企画したが、内容は、多職種協働や、家族等の積極的ケア参加に言及するものとした。

小規模セミナーとして、講演者－参加者間のみならず、参加者同士の意見交換も可能な場の設定としたこと、シリーズ展開をしたこと、薬剤師やほかの医療・介護職と市民のペアリング参加を試みたこと、各種研修資料（主に書籍）の配布を行ったことなどから、結果に示す市民の参加状況にみられるように、概ね好評であった。

一方で、頻回開催のため、アナウンス上の混乱などの事務上のミスもあり、改善事項として残った。

次年度は、がん患者支援とレギュレーション講座を主に展開する予定であるが、レギュレーション講座は本格的にソーシャルアクセス機能、健康サポート機能を軸とした展開を考えており、コンピテンシー策定と併せて本研究の最終年度の成果としたい。

そのほか、本年度は、他団体との関係構築が進み、薬局が抱える諸課題に関するコンサルテーションなどを実施する機会が増えた。いずれも薬局の機能及び医薬品等の適正流通・適正使用にまつわる話題であり、継続的に意見交換の中で、薬物乱用防止に言及することはむしろ自然の帰結でもあらうと考えられ、

一層の促進を期するものとした。

E. 参考文献等

1) 薬学教育薬学教育モデル・コアカリキュラム改訂に関する専門研究委員会第10回議事録、配布資料
https://www.mext.go.jp/b_menu/shingi/chousa/koutou/47/index.htm

2) 患者のための薬局ビジョン

(平成27年10月23日 厚生労働省)

<http://www.pref.kanagawa.jp/documents/9794/honbun.pdf>

3) 薬機法等の一部を改正する法律案の概要と論点
松尾 晴菜、立法と調査 2019、5 NO.412 参議院
常任委員会調査室・特別調査室

4) 個と地域の一体的支援

岩間伸之・原田正樹 『地域福祉援助をつかむ』
2012 有斐閣

5) 次代を担う医療者のための地域医療実践読本
中根晴幸 幻冬舎 2016

6) 小学校高学年における首尾一貫感覚 (Sense of Coherence ; SOC) の変化および ソーシャルサポートとの因果関係 : 1年間の縦断調査から、朴峠周子、武田 文、戸ヶ里 泰典、山崎 喜比古、木田春代、日本公衆衛生雑誌 58 (11) 967-977 2011-11-15

F. 研究成果発表等

なし。

G. 知的所有権の取得状況

なし。

分担研究報告書

地域社会において「薬物乱用予防」を主体的に担うことのできる
ヒューマンリソースの開発・教育及び relation 形成の試み

調査研究 4 薬物濫用防止に係る薬剤師の素養向上のための調査と育成のための方法、
教材等の検討

研究分担者：鈴木順子（北里大学）

研究協力者：高橋千佳子、増田紳也、伊藤 崇（一般社団法人地域医療薬学研究会）
大室弘美（武蔵野大学）

研究要旨

コロナ禍、医薬品医療機器等法などの制度改定直後、2022 年保険改定などの薬局を取り巻く流動的な情勢のもとで、薬局が本来有するソーシャルアクセス機能に関する調査を行い、現況における課題を抽出し、薬局薬剤師が薬物乱用防止を頂点とする地域の公衆衛生向上に係る活動を自律的に担うために必要な論理的背景を構築した。併せて、薬物乱用防止を日常的課題として扱うことができる薬局業務のありかた、及び薬物乱用防止に関する薬剤師の素養向上に寄与するため、コンピテンシーの検討及び資料等の検討を行った。薬局・薬剤師・関係者に向けて、セミナー等によって「薬事情勢の動向に照らした薬局・薬剤師のありかたの適正化（以下レギュレーション）」を図りつつ、コンピテンシー検討のための参考資料のうち、現時点から利用可能と思われる資料『あなたに知ってもらいたい薬物の話（公財 麻薬・覚せい剤乱用防止センター）』を先行的に配布した。

A. 研究目的

地域社会の薬物乱用防止等の公衆衛生向上のための多角的な取組ができる薬局体制の構築、及び薬剤師の素養向上を図る。

B. 研究方法

1 薬局のソーシャルアクセス機能に関する現状調査

・web 会議システムを用いた対話型の聴き取り調査（1 件 30 分程度）を内部調査として以下のとおり実施した。

・調査対象：
（一社）地域医療薬学研究会（SSCP）所属薬局及び関係薬局の経営者、管理薬剤師

・条件：
2021 年 8 月 25 日実施の SSCP セミナー又は 2021 年 9 月 26 日実施の第 3 回薬局団体連絡協議会シンポジウムの参加者

・調査件数：50 件

・調査期間：2021 年 9 月 30 日～同 11 月 30 日

・調査の趣旨、調査項目等

：別紙 1-1～1-2 参照

2 薬局薬剤師の薬物乱用防止に係るコンピテンシーの検討

各種薬物乱用防止に係る書籍、教育資料等を調査し、その中から各領域設定上の指標となり得る資

料・書籍を選定し、地域社会の共助専門職のレベルに対応するコンピテンシー案を検討した。

C. 結果

1 薬局のソーシャルアクセス機能に関する現状調査

項目 1 薬局の健康サポート機能について

1) 健康サポート薬局の表示の有無

① 表示あり（17/50）

② 表示なし（表示取得の意思なし）（8/50）

③ 表示なし（表示取得の意思あり）（19/50）

④ 現時点で不明（6/50）

2) 健康サポート機能のアウトカムについて

① 要指導医薬品等や健康食品等の安全かつ適正な使用に関する助言や健康の保持増進に関する相談に対応できている。（31/50）

② 服薬情報の一元的・継続的の把握の取組ができている。（43/50）

③ 懇切丁寧な服薬指導及び副作用等のフォローアップができている。（37/50）

④ 24 時間対応体制を構築している。（18/50）

⑤ 在宅患者対応ができている。（33/50）

⑥ 地域における連携体制の構築を図っている。（22/50）

⑦ 地域の住民向けに様々な媒体を活用した情報発信を行っている。（6/50）

- ⑧ 健康の保持増進に関するポスター掲示、パンフレット配布を行っている。(11/50)

項目 2 薬局のソーシャルアクセス機能について

1) 災害対応

- ① 災害時救護所活動参加体制がある(41/50)
② 災害時薬局開局体制がある(37/50)
③ 地域における災害対応啓発・教育を行っている(12/50)

2) 重大かつ広範な感染症蔓延時の対応

- ① 初期対応体制(一般用医薬品、衛生材料、栄養補給等)がある(26/50)
② 感染症患者、それ以外の居宅療養者に対する在宅訪問体制がある(8/50)
③ ワクチン接種等地域防疫活動協力体制がある(31/50)

④ 地域住民に対する情報提供体制がある(7/50)

3) 薬物乱用防止活動

- ① 学校薬剤師活動を行っている(13/50)
② 行政・薬剤師会等のイベント等に参加協力している(44/50)
③ 薬局独自又は機関連携による情報発信、相談応需、勉強会等を実施している(3/50)

項目 3 今、問題だと感じていること(フリートーク)

- ・法制化された服薬中のフォローアップをどのようにやればよいのか。また、その必要性をどのように患者に理解してもらうか。
- ・法制化された服薬中のフォローアップの情報を薬局としてどのように利用可能か。
- ・在宅訪問業務をどのように行うのか。まず、どのように在宅訪問業務に関われるか。
- ・医薬品等の供給に関して
後発品の供給の不安定さが地域連携の障害になる。
一般用医薬品のオーバードーズ問題
零売薬局の問題
- ・コロナ禍の長期化につれて地域包括ケア体制、居宅療養支援に入りにくくなった実感がある。
- ・地域社会のニーズがつかめない。
- ・自分の回答を振り返って、どの局面でも薬局としての地域向け情報発信が足りないことに気付いた。しかし、情報の種類、ツール、内容の程度などが読めない。

2 薬局薬剤師の薬物乱用防止に係るコンピテンシー第一次案の検討

1) 検討ベースとするべき資料等の選定

■ 初期的検討指標設定と参考資料の選定

- (1) 薬局・薬剤師が地域社会の薬物乱用防止に取り組むためのバックグラウンド形成に向けて

医薬品の専門家である薬剤師が薬局のソーシャルアクセス機能をベースに地域社会の日常的かつ臨床的課題として薬物乱用防止に取り組むとした場合、最低限必要なアクションは適時適正な地域社会全体に対する情報発信であり、薬局が薬物乱用防止活動の窓口になり得ることの周知をはかることである。

したがって、

a. 薬局・薬剤師が地域住民主体の薬物乱用防止活動をリードし、サポートすることの法制度上の合理性を明らかにしておかなければならない。

b. また、医薬品の専門家として、薬物乱用が個々の健康に及ぼす有害な影響、薬物乱用問題の社会的側面(地域社会全体に及ぼす有害な影響)、行政等の薬物乱用防止施策の動向、薬物乱用防止のために利用可能な社会資源、啓発資材等について体系的かつ総攬的に理解しておく必要がある。

以上の観点から、

a. については関係法律等を横断的に網羅する『薬事衛生六法 2021(薬事日報社)』を選定した。

b. については、本研究の先行研究を担当した研究班が厚生労働省の監修のもとで作成した『大麻問題の現状(危険ドラッグ等の濫用防止のより効果的な普及啓発に関する研究 研究班 企画・編集 真興交易(株) 医書出版部)』を選定した。

(2) 地域住民と地域共助職が協働して獲得すべき到達点：一次予防について

薬物乱用防止活動を地域住民目線で考えた場合に、地域住民が最初に構築しなければならない認識は、薬物乱用の危険を熟知し、a. 自分が薬物乱用者にならないこと、ついで b. 身近な人を薬物乱用の危険から遠ざけることである。

薬剤師らがこれをリードし、サポートするために

a. を目的とした場合には比較的平易であって、信頼性の高い資料を参考にして、地域住民の初期的な認識の到達点及び到達レベルを設定するのが望ましいと考えられ、検討資料として『あなたに知ってもらいたい薬物の話(公財 麻薬・覚せい剤乱用防止センター)』を選定した。

また、b. を目的とした場合には、正しいことを主張できること、のみならず、薬物乱用に向かおうとする人との間で必ず発生するコンフリクトに対して、想定される相手の主張をある程度予測し、かつ相手を切り捨てることなく、相手の主張をいったん受容し、継続的な対話を行うなどの教育的態度の醸成も必要となることから、薬物乱用問題に関する様々な考え方を知っておくために、検討資料として

『危険ドラッグ問題の表と裏(加藤哲太、北垣邦彦、嶋根卓也、益山光一、松田勉、安田一郎 著 薬事日報社)』を選定した。

(3) 地域住民と地域共助職が協働して獲得すべき到達点：乱用から依存に至る道筋の理解と依存からの

回復支援：三次予防

地域住民が主体となって、地域における諸関係の中で、薬物乱用や依存症からの離脱・回復・生活復帰を支援することを想定した場合、それをリードし、サポートするためには

a. 依存症の生理学的医学的側面の理解のみならず、薬物乱用や依存症形成に果たす人間関係の影響、薬物乱用や依存症からの離脱に果たす人間関係の意義を理解し、必要に応じて情報提供できなければならない。そのために、人間関係から薬物乱用、依存症へいたる過程の理解を期して『人間関係の心理学(古畑和孝編 サイエンス社)』を、逆に薬物乱用、依存症からの離脱に果たす人間関係の意義の理解を期して、『つながりから考える薬物依存症(岩室紳也、松本俊彦、安藤晴敏 著 大修館書店)』を選定した。

b. 薬物からの離脱のための臨床的基盤とプロセス、および必要なアクションの意義を理解し、立場に応じてサポートできるようになることを目標に、地域住民のリーダー、あるいはサポーターとして備えるべき知識・認識のレベルを考えるために『薬物離脱ワークブック(松本俊彦・伊藤絵美 監修 金剛出版)』を選定した。

2) 薬局・薬剤師が地域社会で薬物乱用防止に取り組むためのコンピテンシー第1次案の作成着手
地域住民主体の薬物乱用防止活動を展開するために、薬局・薬剤師は

a. 自ら薬物乱用防止活動を担うことができる(リーダーとしての位置づけ)

b. 地域住民の育成を図る(サポーターとしての位置づけ)といった複眼的視点をもって関与しなければならない。

以上の事情から、薬局・薬剤師が地域社会で薬物乱用防止に取り組むためのコンピテンシーは、大きくは

(領域Ⅰ) リーダーとしての役割を果たすためのバックグラウンド構築を目的とした領域、

(領域Ⅱ) 自律的に自ら薬物乱用防止活動を実施するための知識獲得と地域住民との共有に関する領域、

(領域Ⅲ) 地域住民が主体的に薬物乱用防止活動を担えるようになるための啓発・教育的支援を行うことができるようなスキル養成に関する領域に大別できるものとして、前記各資料検討に基づき、第1次案の作成に着手した。

領域Ⅰ

地域社会において共助専門職として責任をもって薬物乱用防止に取り組むための基本的コンピテンシー
コンピテンシーⅠ-1 プロフェッショナリズム
パフォーマンス

① 薬局・薬剤師が地域社会の薬物乱用防止を日常的臨床課題として取り組むことに関する合理的根拠について述べるができる。

- ② 薬局・薬剤師が地域社会の薬物乱用防止を日常的臨床課題として取り組むことに関する社会的責任・社会的義務について理解している。
- ③ 地域社会の住民が薬物乱用や医薬品の不適正使用について抱えている意識・感情を汲み取ることができる。
- ④ 専門職種として必要な関連法令を理解している。

*領域Ⅰは、前段1) 資料検討コンセプト(1) 薬局・薬剤師が地域社会の薬物乱用防止に取り組むためのバックグラウンド形成に向けて得られた知見をもとに設定したものである。薬剤師が地域の薬物乱用防止活動のリーダーとして行動することができることを目標として、コンピテンシーを「プロフェッショナルリズム」と設定し、資料検討の視点a、b. に従い、パフォーマンスを設定した。

領域Ⅱ

薬物乱用防止活動を自律的に実施するためのコンピテンシー

■コンピテンシーⅡ-1

乱用医薬品、乱用薬物に関する知識
パフォーマンス

- ① 乱用医薬品、乱用薬物の概要及びその危険性について述べるができる。
- ② 乱用医薬品、乱用薬物に関する要時の情報提供の必要性を想起できる。

■コンピテンシーⅡ-2

医薬品・不正薬物の乱用と依存形成に関する知識
パフォーマンス

- ① 医薬品・不正薬物の乱用実態に関して述べることができる。
- ② 乱用から依存形成に至るプロセスリスク及び社会関係上の要因について概要を述べるができる。
- ③ 依存からの離脱に必要な医療的支援、社会的支援について述べるができる。
- ④ 以上について、要時の地域住民に対する情報提供の必要性を想起できる。

■コンピテンシーⅡ-3

関連する薬物乱用防止活動に関する知識
パフォーマンス

- ① 地域行政、関連機関・団体が行う薬物乱用防止活動を把握している。
- ② 学校薬剤師による地域活動を把握している。
- ③ 薬物依存者の社会復帰に関する地域活動を把握している。
- ④ 以上の地域活動に参画できる。
- ⑤ 以上の地域活動について、地域住民に情報提供できる。

*領域Ⅱは、前段1) 資料検討コンセプト(2) および(3) 地域住民と地域共助職が協働して獲得すべき

到達点 で得られた知見をもとに設定したものである。薬剤師が自律的に地域の薬物乱用防止活動を行うことができる、およびその活動を地域住民と共有できることを目標として、コンピテンシーを3つの視点における知識等として設定し、パフォーマンスでは、その知識等のアウトプットができるところまでを想定した。

領域Ⅲ

薬物乱用防止に関する啓発・教育スキル

コンピテンシー、パフォーマンスともに検討中

D. 考 察

1 薬局のソーシャルアクセス機能に関する現状調査について

調査をアンケートで行わず、対面聴き取り型とした理由は、背景・事情・構成の異なる薬局の経営・運営に関わる事項について行間を読む形で課題として抽出することを企図したためである。対面インタビュー式の調査はサンプル数が少なくなるという難点はあるが、パイロット調査としては、サンプル数を稼いで統計的に結果を出すよりは、実態に迫る必要があると考えた。また、この手法を取った場合、インタビューを受ける側にも「気づき」が得られる可能性が高くなり、薬局の経営・運営に何らかの示唆を与えられる余剰的効果も見込まれた。なお、調査に参加してもらった薬局には、調査研究2、および3で構築した薬局経営運営・薬剤師業務の再編を目指すレギュレーション資料を用いたセミナー、シンポジウム参加によって情報レベルの標準化・適正化を行い、調査効率、あるいは被調査者の理解向上を図った。

一般に調剤中心で業務展開する大多数の薬局では、ソーシャルアクセス機能は、「要時の課題」であり、日常業務の中に組み込まれていないことが多い。

ソーシャルアクセス機能はむしろ薬局の本来の機能であり、その1つの表現型が「健康サポート機能」である。地域社会のすべての生活局面において、一次予防、三次予防的な関わりをもつことが求められ、薬局という共助機関の社会的責任において地域社会の「健康経営」に寄与し、公衆衛生の向上に向けた生活健康支援を行う義務を負うものと考えられる。

しかし、これまでの経年調査から推して、薬局総体としてそのような具体的な理解には至っていないという実感は得られていない。そのような実状を対象となった薬局に自覚してもらうこと、更に今般の法改正等の主旨からすでにソーシャル機能を持たない薬局はその社会的存在意義に疑念すらもたれるという理解を図ること、その上で現状課題と感じていることに対して何らかの協力・情報等を提供することも企図した。

調査結果は記載の通りである。健康サポート機能については、調査の範囲では、健康サポート薬局表

示をとれていると回答した薬局は、全国水準（概ね5%）よりも高い水準（34%）であり、相当に健康サポート機能に対する取組に注力している薬局が多いと思われるが、一方で、24時間対応体制、感染症蔓延時の在宅訪問体制などに遅れがみられ、すべてを通じて、情報発信体制、地域住民の啓発・教育などの取組は低水準にとどまっている。

以上の取組の遅れは薬局の日常的臨床業務の盲点を表すものと考えられ、薬局からの発信や啓発・教育の取組みは、地域住民との連携及び地域の関係機関との連携、薬局における医療部面の業務につながっていくものとして再構築されなければならないことが明らかとなった。

それが、2025年地域包括ケア体制の一応の完成に至る薬局のありかたとして一連の法改正の主旨に沿うものであると考えられる。

以上の知見に基づき、今年度は、薬局経営戦略上の問題としてソーシャルアクセス機能を考えてもらうために調査研究2および3の進行過程で得られた知見等をもとに、薬局経営運営・薬剤師業務の再編を目指すレギュレーション資料を作成し、最も切迫した地域課題でありながら最も認識の薄い薬物乱用防止活動を上重ねる形で完成させ、必要に応じてバリエーションも作成して、各種啓発事業に用いた。更に、この調査で明らかになった薬局の弱点である情報発信や地域住民の啓発・教育に益する各種資料を選定して、関係薬局に配布を行った。また、これらの啓発事業や、資料配布は、次の『薬局薬剤師の薬物乱用防止に係るコンピテンシーの検討』と並走して実施され、コンピテンシーの検討にさまざまな示唆を与えた。

2 薬局薬剤師の薬物乱用防止に係るコンピテンシー第一次案の検討

この試みは、薬局コンサルティングを主務とし、SSCPで倫理審査等を預かる会員、薬学教育に経験を

有する会員、薬局経営者であって薬学臨床部面の教育に参画する会員、医薬品医療衛生資材の卸売販売業者である会員、および一般市民をチームとして検討を開始した。

指標とすべき各種資料は、以下の3つの観点

(1) 薬局・薬剤師が地域社会の薬物乱用防止に取り組むためのバックグラウンド形成に向けて

(2) 地域住民と地域共助職が協働して獲得すべき到達点：一次予防について

(3) 地域住民と地域共助職が協働して獲得すべき到達点：乱用から依存に至る道筋の理解と依存からの回復支援：三次予防

に応じて3系統準備し、そのほか必要に応じて入手することとした。

前段調査から明らかにされたソーシャルアクセス機能に関する欠落を考慮して、『薬局・薬剤師が地域

社会の薬物乱用防止に取り組むためのバックグラウンド』構築には熟慮する必要があったため、前段で完成した啓発資料等をもとに最終的には全メンバーの合議を経てコンピテンシー第1次案提案に至った。現況では2つのドメイン（領域）を設定し、各領域におけるコンピテンシーを設定したが、その中で、前記「薬局のソーシャルアクセス機能に関する欠落」を意識したパフォーマンスを盛り込んだ。

領域Ⅲの薬物乱用防止に関する啓発・教育スキルについては、今年度は設定を見送り、継続検討課題とした。かなり専門的な検討が必要とされる領域であり、次年度において指標となる資料の追加も含めて、全員で再検討し、設定することとした。

本年度作成された薬局・薬剤師コンピテンシー第1次案はすべての領域をカバーするものとはなっていないが、少なくとも『地域住民と地域共助職が協働して獲得すべき到達点』については、領域Ⅱに盛り込まれているものであることから、次年度は可能な限り、薬局・薬剤師等と地域住民が共有可能な平易な「薬物乱用防止マニュアル」パンフレットを作成し、関係薬局、関係医療機関、その他関係組織を通じて市民に配布し、さらにセミナー参加などを促すなどによって、情報の提供及び認識の共有、や薬物乱用防止にむけた関係づくりを試みたい。

また、このような試みの中で、領域Ⅲの薬物乱用防止に関する啓発・教育スキルに関する具体的な知見を得ていくとともに、領域Ⅰ、領域Ⅱに関する検

証も漸次行っていきたいと考えている。

E. 参考文献等

- 1) 住民と創る地域包括ケアシステム
永田 祐 ミネルヴァ書房 2013. 6月
- 2) 地域包括ケアの社会理論への課題—健康概念の転換期におけるヘルスケア政策、猪飼 周平 社会政策 2011 2 (3) 21-38
- 3) 看護管理者のコンピテンシーの概念分析
別府千恵
The Journal of the Japan Academy of Nursing Administration and Policies Vol. 23, No. 1, 160-167, 2019
- 4) 理学療法士の地域包括ケアシステムへの参画推進に向けた地域活動実践能力開発に関する研究、渡邊 勸 茨城県立医療大学大学院博士論文 2016. 1月
- 5) 民間主導・行政支援の公民連携の教科書
清水 義次、岡崎 正信、泉 英明
2019. 1. 11 日経 BP 社

F. 研究成果発表等

なし

G. 知的所有権の取得状況

なし

薬局のソーシャルアクセス機能に関する現状調査

■ 調査の趣旨

「患者のための薬局ビジョン」の実体化を目指して、薬局をめぐる法制度整備が急ピッチで進んでいます。その目まぐるしい変化に、薬局の経営・運営面で適切な目標設定や業務体制整備ができていないのか、不安や懸念が尽きない状況であることはよく理解しております。

一方で、社会情勢の変化もまた、非常に大きく、現状で地域社会全体の健康上の課題、生活安全不安の問題も抜き差しならない状況に至ろうとしています。

薬局は、有力な、しかも地域住民の生活に密着した共助機関として、薬剤師は地域の公衆衛生の向上増進・国民の健康な生活確保を任務として背負う独立的専門職種として、その責務をいかに果たすのか、といった視点で薬局経営運営および薬剤師業務の再編再構築を待たないで図っていく必要に迫られています。これらの薬局経営・運営、薬剤師業務の再編再構築は、結局のところ薬剤師の任務に基づいて行われるべきであり、最大のアウトカムを地域社会の「健康経営」、地域社会の健全性確保に置くべきこと、具体的には薬局のソーシャルアクセス機能に重心を置くべきこと、およびその合目的性、合理性などを「薬局・薬剤師のレギュレーション」講座等でお示ししました。

以上の趣旨に基づいて、薬局ソーシャルアクセス機能の有効かつ適正な発展を期するため、今回の調査を実施いたしたく、ご協力をお願いいたします。

■ 調査の内容

1 健康サポート機能について

ソーシャルアクセス機能の基盤は第1に健康サポート機能にあると考えられますが、もっとも早く法令に定義された「健康サポート薬局」は、最近法制化された「地域連携薬局」などに比べて、普及が遅れている現状です。この項目では、まず、現に健康サポート薬局であるか、でない場合においては健康サポート薬局となる意思があるかないかをうかがい、第2番目に健康サポート薬局であるかないかに関わらず、本来薬局に内在すると考えられ、かつ法令に要件化されている健康サポート機能を取り上げて、薬局として何をどの程度達成できているのか、達成度の低い機能は何かを探り、薬局の機能的発展に寄与したいと考えます。

2 ソーシャルアクセス機能について

健康サポート機能では直接にはカバーしていないソーシャルアクセス機能を取り上げ、それぞれについての薬局の取組みの状況を伺い、最終的に地域社会の健全性確保、生活安全確保に必要なかつ急務となる取組について考えていく一助としたいと考えます。

3 フリートーク

これまでのインタビューの過程で気づかれた問題点、あるいは薬局業務を行っていく上で常々悩んでいる問題などなんでもお話してください。

インタビュー

1 健康サポート機能について

1) 貴薬局は「健康サポート薬局」の表示を行っていますか？（択一）

- ① 表示あり
- ② 表示なし（表示取得の意思なし）
- ③ 表示なし（表示取得の意思あり）
- ④ 現時点で不明

2) 健康サポート薬局であるなしに関係なく、以下の健康サポート機能に関する取組を行っておられますか。個々の項目についてお答えください。

- ① 要指導医薬品等や健康食品等の安全かつ適正な使用に関する助言や健康の保持増進に関する相談に対応できている。
- ② 服薬情報の一元的・継続的把握の取組ができている。
- ③ 懇切丁寧な服薬指導及び副作用等のフォローアップができている。
- ④ 24時間対応体制を構築している。
- ⑤ 在宅患者対応ができている。
- ⑥ 地域における連携体制の構築を図っている。
- ⑦ 地域の住民向けに様々な媒体を活用した情報発信を行っている。(6/50)
- ⑧ 健康の保持増進に関するポスター掲示、パンフレット配布を行っている。(11/50)

2 健康サポート機能ではカバーしきれていないソーシャルアクセス機能について

薬剤師会等が提唱するソーシャルアクセス機能を取り上げ、その対応状況をおたずねします。

1) ~3) の各項目中のすべての質問にお答えください。

1) 災害対応体制の構築運用について

- ① 日ごろから救護所活動参加体制を準備していますか。
- ② 日ごろから災害時における薬局開局体制を準備していますか。
- ③ 日ごろから地域における災害対応啓発・教育を行っていますか。

2) 新型コロナウイルス感染症など重大かつ広範な感染症蔓延時の対応について

- ① 初期対応体制（一般用医薬品、衛生材料、栄養補給等）はありますか。
- ② 感染症罹患患者あるいはそれ以外の在宅療養者に対する感染症蔓延時の訪問体制はありますか。
- ③ ワクチン接種等地域の防疫に協力する体制はありますか。
- ④ 地域住民に対する情報提供体制はありますか。

3) 薬物乱用防止活動の取組みについて

- ① 学校薬剤師活動に参加していますか。
- ② 行政・薬剤師会等のイベント等に参加協力していますか。
- ③ 薬局独自又は機関連携による情報発信、相談応需、勉強会等を実施していますか。

分担研究報告書

若年者違法薬物使用防止の啓蒙活動のためのエビデンス収集

研究分担者： 関野祐子（東京大学大学院薬学系研究科）

研究協力者： 光岡俊成、加藤祐一、筒井泉雄（東京大学大学院薬学系研究科）

間瀬省吾、小金澤紀子、白尾智明（群馬大学大学院医学系研究科）

研究要旨

大麻などの違法薬物の摂取は、未だ心身が発達段階の若年者に対して正常な脳機能を破壊し、記憶・認知・精神運動能力を変容させる可能性が高く、乱用防止は社会的に重要な課題である。大麻や薬物乱用防止の啓蒙活動にとっては、大麻に含まれるカンナビノイドが若年者の心身の発達に与えるリスクを科学的かつ定量的に示すことが極めて重要である。本研究では、ラット胎仔由来凍結海馬神経細胞（SKYニューロン）の初代培養神経細胞による *in vitro* アッセイ法を使って、カンナビノイド受容体アゴニストが神経ネットワークの発達に与える影響を、神経細胞の形態的变化及び細胞死を指標として定量的に解析した。カンナビノイド受容体アゴニスト CP55940（0.1, 0.3, 1, 3, 10 μ M）を培養7日目から21日目まで投与する実験、14日目から21日目まで投与する実験、21日目から28日目まで投与する実験を行った。樹状突起長は抗MAP2抗体、樹状突起スパイン数は抗ドレブリン抗体を使った免疫細胞染色を行い、細胞核はDAPIを使って認識した。画像データはハイスループットイメージングアッセイ法を使って解析した。その結果、SKYニューロンの培養7日目から2週間投与実験（EXP_D7）、および培養14日目から1週間投与実験（EXP_D14）の10 μ M CP55940存在下では、神経細胞数はcontrol群に比べてそれぞれ平均55%と平均67%まで減少した。しかし、培養21日目から1週間投与実験（EXP_D21）では平均91%で有意差はなかった。低濃度のCP55940（0.1, 0.3, 1, 3 μ M）存在下では生細胞数に変化は無かった。一方、樹状突起長および興奮性シナプスである樹状突起スパイン数を示すドレブリンクラスター数は、EXP_D7の3 μ M CP55940存在下で、樹状突起長は平均値125%、ドレブリンクラスター数で平均値133%であり、増加が見られた。しかし、EXP_D14およびEXP_D21では樹状突起長に変化はなかった。これらの結果から、シナプス機能が未成熟な時期に慢性的に高濃度のカンナビノイド受容体アゴニストにさらされると神経細胞死が起こるリスクがあることが判った。低濃度のアゴニストにさらされた場合には、樹状突起長およびドレブリンクラスター数への影響には違いがあるが、樹状突起スパインへのドレブリン集積は興奮性シナプス機能への影響を示している。これらの実験結果は、若年期の大麻の乱用でカンナビノイド受容体が持続的に活性化されると、記憶・認知・精神運動能力の発達が変容するリスクを示す科学的な根拠である。

A. 研究目的

大麻などの違法薬物は、特に、未だ心身が発達段階の若年者に対して、長期的に正常な脳機能を破壊する。大脳辺縁系への影響では、記憶、認知、精神運動能力を変える可能性があり、中脳辺縁系経路への影響では、報酬と快楽の反応および痛みの知覚に影響を与える可能性がある⁽¹⁾。一方、若年者における大麻摂取が、大脳皮質の神経活動を長期的に変化させる神経メカニズムについては明らかになっていない。

大麻（*Cannabis sativa*）にはカンナビノイドと呼ばれる480以上の異なる化合物が含まれている。カンナビノイドの主要な精神活性成分はdelta-9-tetrahydrocannabinol（ Δ 9-THC）であり、大麻樹脂抽出物の約40%を構成するもう1つの重要な成分がカンナビジオール（CBD）である。カンナビノイドは、主に脳の神経細胞や脊髄にあるカンナビノイド受容体（CB1受容体）と相互作用することによりその効果を発揮する⁽²⁾。本研究では、大麻や覚醒剤などの違法

薬物が、発達段階の心身に対して与える影響のメカニズムを、脳の神経細胞同士のネットワーク構築と関係の深い神経シナプス後部構造の形態的な変化や樹状突起長を指標とした *in vitro* モデル（初代培養神経細胞）を使って明らかにする。

本年度は、発達段階の培養ラット海馬神経細胞に Δ 9-THC や CBD と構造が類似し、CB1 受容体アゴニストである CP55940 をモデル化合物として使用した（図 1）。カンナビノイド受容体アゴニストである CP55940 を投与し、神経シナプス後部構造の免疫細胞化学染色とハイスループットイメージングアッセイ法を使って、発達段階の神経細胞にどのように作用するかを調査する。

B. 研究方法

脳の発達段階においては、神経細胞の樹状突起が成長しシナプスが形成される。そのため発達過程への影響を *in vitro* において再現するため、初代培養神経細胞の樹状突起上のシナプスが形成される時期⁽³⁾にモデル化合物を投与する試験法とした。ラットの初代培養神経細胞は培養 7 日目から 14 日目に樹状突起スパインが形成される。ラット胎仔由来凍結海馬神経細胞 (SKY neuron, Alzmed, Inc, Tokyo) を解凍して 96 穴プレートに播種し 37°C 5%CO₂ で培養する。CP55940 を投与し、シナプス形成前期にあたる培養 7 日目から 21 日目まで曝露する実験 (EXP_D7), シナプス形成後期にあたる培養 14 日目から 21 日目まで曝露する実験 (EXP_D14), シナプス形成成熟期にあたる 21 日から 28 日目まで曝露する実験 (EXP_D21) を行った (図 2)。

シナプス形成への影響は、ドレブリンクラスタ一数の変化を観察することで評価した。ドレブリンはアクチン結合タンパク質として受容体などの樹状突起上にあるシナプス後部の機能タンパクの局在を安定化する役割があり、神経細胞の成熟化の指標になる (図 3)。

また、カンナビノイドはシナプス前部にある CB1 受容体に結合しシナプス後部の興奮性グルタミン酸受容体の活性化を抑制することが知られている。CP55940 投与群 (0.1 μ M, 0.3 μ M, 1 μ M, 3 μ M, 10 μ M, 各 n=18) をコントロール群と比較することで検討した。

免疫細胞化学染色は、ドレブリンを抗ドレブリン抗体 (mouse monoclonal, M2F6, 1:1), 樹状突起の軸を成す微小管結合タンパク質である MAP2 を抗 MAP2 抗体 (rabbit polyclonal, 1:2000) と 4°C で 24 時間反応させた後、2 次抗体

として Alexa Fluor 488 donkey anti-Mouse IgG (1:250) 及び Alexa Fluor 594 donkey anti-rabbit IgG (1:250) に、核を染色するための 4',6-Diamidino-2-Phenylindole, Dihydrochloride (DAPI, 1:1000) を加えて、細胞を 3 重に染色した。画像取得・解析は、CQ-1Yokogawa, Kanazawa, Japan) の自動フォーカス機能 (20 \times lens, numerical aperture 0.45) を使って自動的に撮像し、ハイスループットで得られた大量の画像情報を我々が独自に開発した解析プロトコルを使用した (図 4)。本評価に使った画像処理アルゴリズムは、日本化学工業協会 LRI 第 8 期委託研究課題の一環として我々が開発した。また、ラット胎仔由来凍結神経細胞を 3 週間培養して樹状突起と樹状突起スパイン及び核を免疫細胞化学的に染色し、画像取得・解析を完全自動化で行うことにより、再現性高く、ハイコンテンツアナリシスで評価する方法は、白尾らにより開発された⁽⁴⁾。

C. 研究結果

EXP_D7 および EXP_D14 において、10 μ M CP55940 投与した群で神経細胞死が認められた (図 5)。定量的に解析した結果、3 μ M の CP55940 投与群では生細胞数に変化は無いが、10 μ M CP55940 投与群は control 群に比べて EXP_D7 において平均値 55%, EXP_D14 において平均値 67% まで神経細胞数が減少した。一方、EXP_D21 は平均値 91% と有意な差はなかった (図 6)。

神経細胞の樹状突起長および興奮性シナプスである樹状突起スパイン数を示すドレブリンクラスタ一数は、特に 3 μ M CP55940 存在下で EXP_D7 の樹状突起長は平均値 125%, ドレブリンクラスタ一数で平均値 133% と増加が見られた。しかし、EXP_D14 および EXP_D21 ではそれぞれ樹状突起長に変化はなかった (図 7)。

ドレブリンクラスタ一に関しては、3 μ M 以下の CP55940 投与群において、興奮性シナプス後部構造の樹状突起スパイン数を示すドレブリンクラスタ一数は、コントロール群に比べていずれの投与群も有意に増加した (図 8)。

これらの結果から、シナプス機能が未成熟な時期に慢性的にカンナビノイド受容体が高濃度のアゴニストにさらされると神経細胞死を引き起こすリスクがあることが判った。シナプス形成前期の低濃度長期曝露の影響は樹状突起スパインへのドレブリン集積であるが、形態異常か興奮性シナプス機能異常であると考えられる。また、低濃度のアゴニストをさらされると樹状突起長およびドレブリンクラスタ一数

への影響には違いがあることが判った。未成熟な時期でもシナプス形成前期と後期で異なる発達神経毒性のメカニズムが存在する可能性が示唆された。

D. 考察

これらの結果は、CP55940により神経細胞機能の正常な発達過程を逸脱し、シナプスの可塑性を失わせることを示唆している。この現象は、記憶、認知、精神運動能力への影響、報酬と快楽の反応および痛みの知覚に影響を与える原因と成り得る。*in vivo*での実験結果との比較が有用かもしれない。例えば、幼若動物試験での行動観察の結果と比較を行うことも検討したい。また、CB1又はCB2受容体に選択的なアゴニスト、アンタゴニストを投与した場合の比較を行うことで、カンナビノイドの作用機序の理解を助ける可能性があり、今後の検討が必要である。

E. 結論

CB1受容体アゴニストであるCP55940により神経細胞機能が正常な発達過程を逸脱し、シナプスの可塑性を失わせることが示された。また発達段階の培養海馬神経細胞を使ったハイスループットイメージングアッセイ法によって、発達段階の神経細胞への影響を鋭敏に検出できることが示唆された。

F. 参考文献

1. 三島 健一, 入江 圭一, 大麻成分の中樞効果: 有用性と危険性, YAKUGAKUZASSHI/140 巻 (2020) 2号.
2. 船田 正彦, 富山 健一, 大麻成分の依存性と細胞毒性, YAKUGAKU ZASSHI/140 巻 (2020) 2号.
3. Takahashi H, Sekino Y, Tanaka S, Mizui T, Kishi S and Shirao T “Drebrin-Dependent Actin Clustering in Dendritic Filopodia Governs

Synaptic Targeting of Postsynaptic Density-95 and Dendritic Spine Morphogenesis”, J. Neurosci., 23(16):6586-6595, 2003

3. Hanamura K, Koganezawa N, Kamiyama K, Tanaka N, Oka T, Yamamura M, Sekino Y and Shirao T. “High-content imaging analysis for detecting the loss of drebrin clusters along dendrites in cultured hippocampal neurons.” Journal of Pharmacological and Toxicological Methods. 99:106607, 2019

G. 研究発表

1. 間瀬省吾, 筒井泉雄, 光岡俊成, 小金澤紀子, 山崎博幸, 加藤祐一, 川辺浩志, 白尾智明, 關野祐子, 学習記憶障害をもたらすグルタミン酸受容体結合化合物の発達神経毒性の評価: ラット海馬培養ニューロンにおけるドレブリン染色解析, 第48回日本毒性学会学術年会, 2021年7月, ポスター (オンライン)
2. 間瀬省吾, 光岡俊成, 小金澤紀子, 山崎博幸, 加藤祐一, 筒井泉雄, 白尾智明, 川辺浩志, 關野祐子, 合成カンナビノイドCP55940により誘発される樹状突起スパインへのドレブリンの過剰集積と神経細胞死, 第44回日本神経科学大会, 2021年7月, ポスター (オンライン)
3. 間瀬省吾, 光岡俊成, 小金澤紀子, 山崎博幸, 加藤祐一, 筒井泉雄, 白尾智明, 川辺浩志, 關野祐子, 合成カンナビノイドCP55940がシナプス形成にもたらす発達神経毒性: ドレブリン局在変化の解析, 第64回日本神経化学学会大会 2021年9月ポスター (web)

H. 知的所有権の取得状況 なし

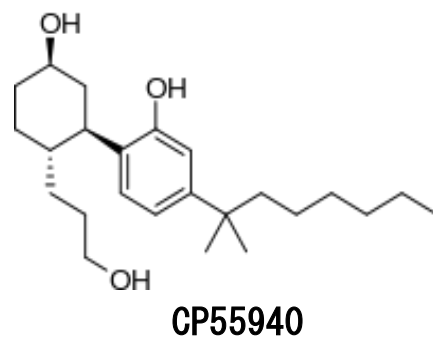
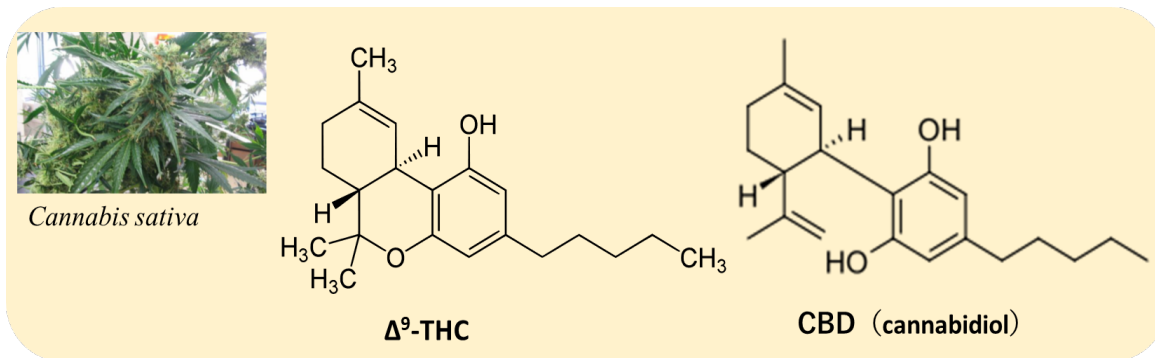


図 1. Cannabinoid と CP55940 の化学構造

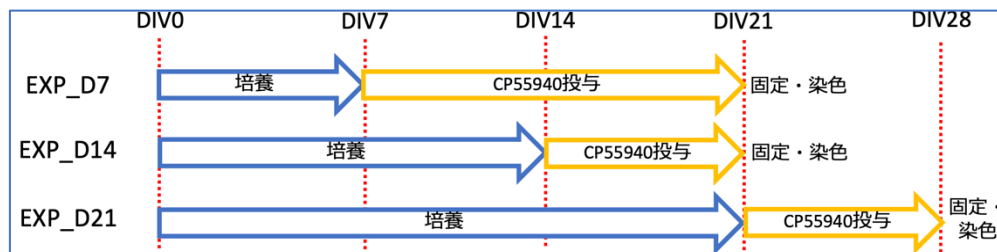


図 2. CP55940 投与と固定のタイムライン

- シナプス形成前期(培養 7~21 日)で投与する実験 (EXP_D7)
- シナプス形成後期(培養 14~21 日)で投与する実験 (EXP_D14)
- シナプス成熟期(培養 21 日以降)で投与する実験 (EXP_D21)

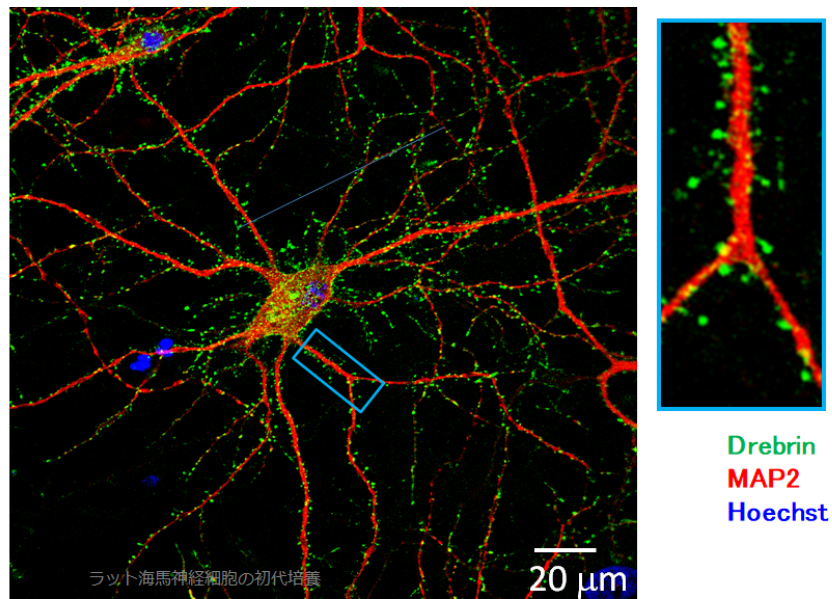


図3. 成熟した培養 21 日目のラット神経細胞の MAP2 とドレブリンの分布 : 樹状突起は抗 MAP2 抗体 (赤) で, 樹状突起スパイン (シナプス後部構造) は抗ドレブリン抗体 (緑) で可視化した。(参考: 2020 年度報告書)

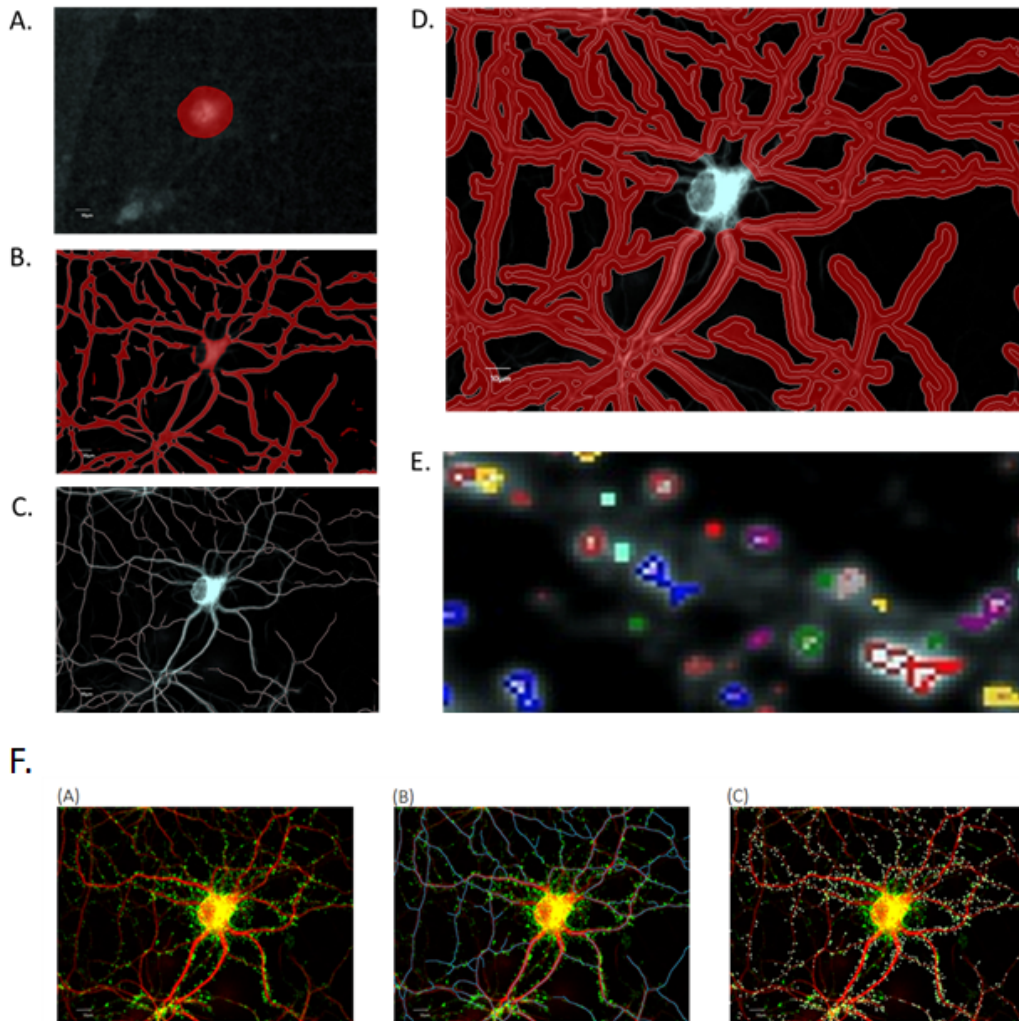


図4. 樹状突起とドレブリン クラスターの解析プロトコル

A. 細胞体領域の定 B. 樹状突起の同定 C. 樹状突起骨格の描出 D. 樹状突起骨格の周辺領域範囲の同定 E. 樹状突起骨格の周辺領域中のドレブリンクラスターの同定 F. 実際の解析の一例：(A) 培養海馬神経細胞の蛍光染色画像：ドレブリン（緑），MAP2（赤）and DAPI（青），(B) 樹状突起長計測：蛍光画像上でマッピングした樹状突起骨格（青線）の長さ，(C) ドレブリンクラスター数の計測：蛍光画像上でマッピングしたドレブリンクラスター（白）

（参考：2020 年度報告書）

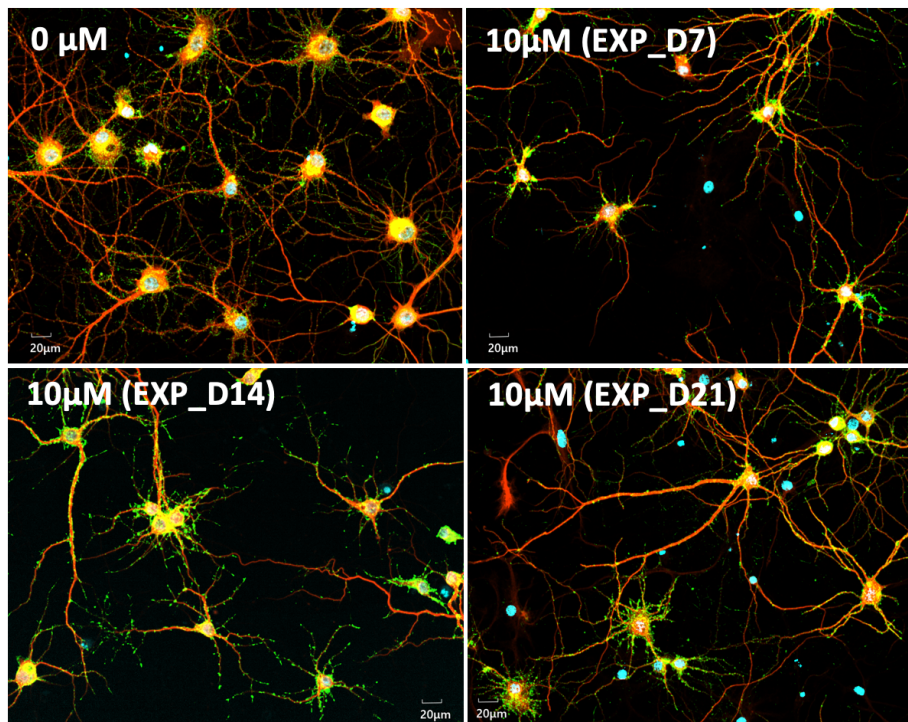


図5. シナプス発達前期(EXP_D7), シナプス発達後期(EXP_D14), シナプス成熟期(EXP_D21)における高濃度カンナビノイド受容体アゴニストの慢性暴露
 10 μM CP55940 存在下で EXP_D7, EXP_D14 において神経細胞数が減少し, シナプス発達期に顕著に神経細胞毒性を及ぼすことが判明した。

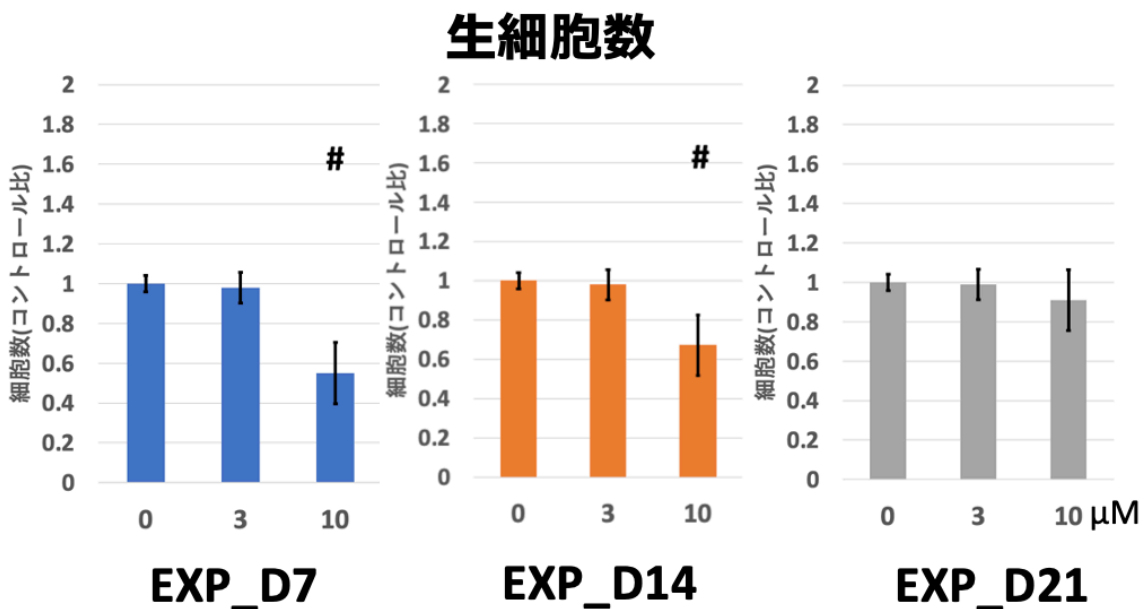
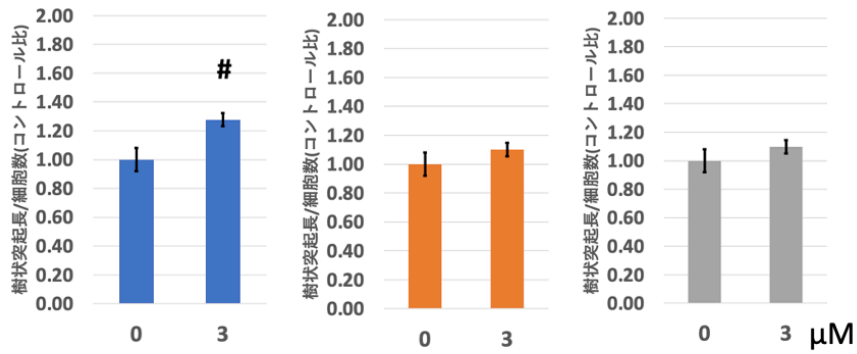


図6. CP55940 を 0, 3, 10 μM 投与した場合の生細胞数の変化
 10 μM CP55940 投与群では EXP_D7 において平均値 55%, EXP_D14 において平均値 67%まで神経細胞数が減少した。一方, EXP_D21 は平均値 91%と有意な差はなかった。
 Control 群 vs 10 μM 群 #: $p < 0.05$
 (Dunnett' s multiple comparison test)

樹状突起長



ドレブリンクラスタ数

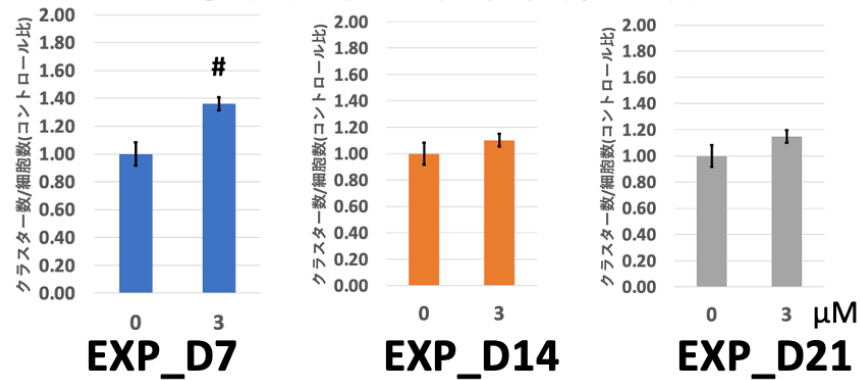
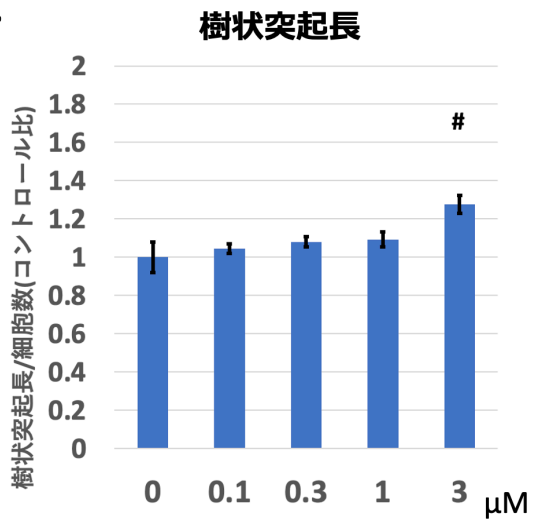


図7. CP55940 を 3 μM 投与した場合の 1 細胞当たりの樹状突起長 (上段)とドレブリンクラスタ数 (下段)

EXP_D7 の場合、樹状突起長は平均値 125%、ドレブリンクラスタ数は平均値 133%と増加が見られた。一方、EXP_D14 および EXP_D21 では、有意な差が見られなかった。

Control 群 vs 3 μM 群 #: $p < 0.05$
(Dunnett' s multiple comparison test)

A.



B.

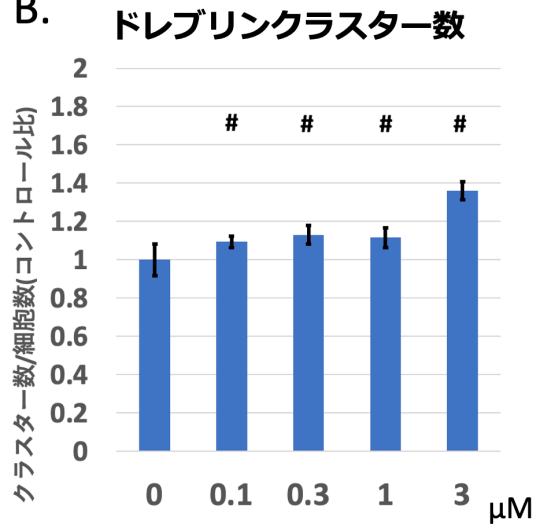


図 8. シナプス発達前期 (EXP_D7) における濃度依存的変化

A: 樹状突起長は、3 μM 投与の時に有意に増加した。

B: ドレブリンクラスタ数は、3 μM 以下の全ての濃度で増加していることが判明した。

Control 群 vs 各投与群 #: $p < 0.05$

(Dunnett' s multiple comparison test)

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) 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生物学を中心として調査を行なった。検索ツールとして SciFinder, PubMed を用い 2000 年以降の内容を検索した。次世代シーケンサーの発達により様々な大麻品種のゲノム情報が蓄積され、長らく不明確であったカンナビノイド合成酵素の遺伝的、生化学的機構が明らかとなりつつある。今後は、これらデータと発現プロファイルデータによるオミクス研究の進展が期待される。近年の大麻関連の特許数の増加は、成長する大麻産業の将来性とカンナビノイド化合物に対する商業的関心の高まりを示しており、これら特許技術が実用化、産業化されれば、大麻やカンナビノイドは、我々のより身近なものとなると考えられた。

A. 研究目的

大麻は、農耕が始まって以来、最も古くから栽培されている植物の 1 つであり、日本でも縄文時代早期の地層から果実が出土している¹⁾。大麻の薬用植物としての可能性、薬効を最初に明らかにした報告は 1843 年に発表されている²⁾。一方で、大麻の使用による悪影響が懸念されるようになり、世界的に大麻の栽培と使用は厳しく禁止され、結果的に、この分野の科学的研究も制限された³⁾。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大きく様変わりしている。それに伴い大麻産業（ビジネス）もまた急速に成長している。その中で多くの大麻産業（企業、メーカー）が特許取得を含めた技術開発・研究開発に力を入れている。また、大学、研究機関などでは大麻の生物学的研究やゲノム研究などの基礎研究も盛んに行われている⁴⁾。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生物学分野を中心に調査し、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, PubMed を使用し検索を行なった。検索ワードとして、“cannabis sativa”, “cannabinoid”, “hemp” 等を用い、2000 年以

降の情報を中心に収集、調査した。

C. 研究結果及び考察

大麻におけるマリファナとヘンプの違いは、ヘンプの方が優れた繊維質を有するという点ではなく、カンナビノイドの組成が異なるという点である。生物学的に、マリファナとヘンプの違いはそれほど明確ではないため、育種家にとっては、法律を遵守する上で問題となる。産業用大麻生産者は、THC(A)（テトラヒドロカンナビノール（酸））が含まれず、CBD(A)（カンナビジオール（酸））を主成分とする大麻を栽培したいと考えている。そのため、カンナビノイド生成の遺伝的基盤を理解することは重要である⁵⁾。この違いを制御している遺伝的変異を明らかにするには、ゲノムの比較が不可欠である³⁾。2011 年、Bakel らは次世代シーケンサーを用いたマリファナ品種とヘンプ品種のゲノム解析を行った⁶⁾。2016 年には大麻メーカー 2 社がそれぞれマリファナ品種のゲノム配列を公開した。2018 年には Grassa らが高 CBD 品種を用い、染色体レベルでのゲノム構造を明らかにした⁷⁾。カンナビノイド合成をつかさどる、マリファナとヘンプの違いとなる、酵素遺伝子 *THCAS*（テトラヒドロカンナビノール酸合成酵素）と *CBDAS*（カンナビジオール酸合成酵素）の染色体上での関係性を図 1 に示す⁸⁾。カンナビノイド合成酵素遺伝子（*THCAS*, *CBDAS* および *CBCAS*（カンナビクロメン酸合成酵素））は大麻の 9 本の常

染色体の第 7 染色体上の転写因子の散在する複雑な遺伝子座に近接して存在し、これら酵素遺伝子は進化的に同一の祖先に由来する相同遺伝子 (パラログ) である。また、遺伝子重複 (遺伝子コピー) が繰り返され、品種間でその遺伝子の数 (コピー数) (機能しない、酵素活性を有しない偽遺伝子や機能不明な遺伝子を含む) に差が見られている⁸⁻¹²⁾ (Grassa らによれば、高 CBD 品種 CBDRx, ヘンプ品種 Finola, マリファナ品種 PurpleKush でそれぞれ、13, 17, 25 コピー存在するとしている¹³⁾). van Velzen らは、現在のカンナビノイド合成酵素 (*cannabinoid oxidocyclases*¹⁴⁾) の起源について、1つの祖先遺伝子が重複して多様化し、*THCAS/CBCAS* と *CBDAS* の祖先を生み出し、その後の更なる重複によって *THCAS* と *CBCAS* に至ったと述べている¹⁴⁾。

ヘンプ品種において THCA が検出されることは一般的なことである¹⁵⁾。CBDAS の *in vitro* での酵素反応において CBDA の、20分の1程度の THCA を生成することが示されている¹⁶⁾。このことは植物体においても反映されていると推察されており、ヘンプ品種の潜在的な平均 CBDA:THCA は、おおよそ 20:1 である¹⁷⁾。つまり、6% CBDA を生産するヘンプ品種は 0.3%程度の THCA (海外における産業用大麻栽培濃度規制のボーダーライン) を有することになると考えられている。本研究室で行った大麻品種トチギシロの成分分析では CBDA/THCA は 23.4 であった¹⁸⁾。一方で、様々なコピー遺伝子の一部に、微量ではあるが、例えば、THCA を合成するような (残存) 活性を有するものがあるのではないかと指摘もある⁵⁾。

腺毛 (状突起) (glandular trichome) は雌株の花序に多数存在する。しかし、なぜ腺毛が特に雌株花序に多いのかは明らかではない⁸⁾。腺毛は複数の円盤状の細胞からなる多細胞構造で、カンナビノイドなどの二次代謝産物の合成と蓄積の場であり、さらに分泌を担う^{19,20)}。THCA や CBDA の前駆体である CBGA (カンナビゲロール酸) は細胞の色素体 (葉緑体) 中で生合成され、細胞外 (アポプラスト) に輸送される。カンナビノイド合成酵素である CBDAS, THCAS もまた細胞外に輸送されるため、結果として、CBDA, THCA の合成は細胞外で行われる。カンナビノイドによる細胞毒性はカンナビノイドの細胞外での蓄積によって防がれていると考えられている²¹⁾。

近年、ヘンプ品種による重金属吸収能に関する報告が複数行われている²²⁻²⁷⁾。ヘンプは、重金属で汚染された土壌でも生育し、生体内に重金属を蓄積することが示され²²⁻²⁵⁾、重金属汚染土壌や放射能汚染土壌の再生に向けたファイトレメディエーション

(植物による環境修復) の可能性を示唆している^{26, 27)}。

2019年、Luo らは酵母によるカンナビノイドの完全合成を報告した。更に、通常は大麻のカンナビノイド生合成経路で処理されない前駆体化合物を培地に添加することで、新規カンナビノイドを生合成することを明らかにし、本手法が新規カンナビノイドを生産するための新しい手法となる可能性を示唆した²⁸⁾。細胞培養物や異種生物によるカンナビノイドの生産は、大麻栽培に関する法的問題を回避し、特定のカンナビノイドの生産と、その後の精製工程を容易にし、潜在的に大きな利益をもたらす可能性がある^{29, 30)}。しかし、これらのアプローチによって生成されるカンナビノイドの収量はまだ低く³¹⁾、多量の副産物 (ラクトン類) が酵母に蓄積する点は、カンナビノイド生産向上のための克服課題である³²⁾。また、異種生物発現系を確立する際の主な障害の1つは、生成物 (カンナビノイド) の細胞毒性であり³²⁻³⁴⁾、これは細胞内のカンナビノイドの高蓄積を妨げるものである。このような課題も克服する必要があり、現状、これらシステムによるカンナビノイド生産はどれも産業レベルに到達していないと指摘されている⁸⁾。

最近、大麻の形質転換法確立に関して2つの報告が行われた^{35, 36)}。これは、遺伝子組換え大麻の作成だけでなく CRISPR/Cas (clustered regularly interspaced short palindromic repeats / CRISPR-associated) システムなどを用いたゲノム編集技術などの新しい植物育種技術の利用を可能にするものである。これにより大麻の特定の生化学的プロファイルを持つ品種や、生物学的・非生物学的ストレスに耐性を持つ品種などの開発が促進される可能性がある³⁶⁾。

近年の次世代シーケンサーの発達による様々な大麻品種ゲノムデータの蓄積は、一定の生物学的知見を与えたと考えられる。今後はゲノムデータと遺伝子、酵素・タンパク質の発現データ、生体成分のプロファイリングなどを組み合わせたオミクス研究の進展により、大麻全体像がより詳細に明らかになると考えられた。

近年の大麻関連の特許数の増加は、成長する大麻産業の将来性を示すものであり、その約7割が医薬学、薬理学分野の特許である³⁾。生物学の分野では異種生物種を用いたカンナビノイド生合成に関する特許が数多く公開されている。酵母 (WO 2018/148848, WO 2018/200888²⁸⁾, WO 2021/150636) 以外にも、大腸菌 (WO 2019/046941), グラム陰性細菌 *Zymomonas mobilis* (WO 2020/169221), 光合成微生物 シアノバクテリア (WO 2020/180736) を用い

たものがある。

酵母におけるカンナビノイド生産性向上のための合成中間体（オリベトール酸や CBGA）の大量合成に向けた遺伝子改変の特許も存在する（WO 2021/225952, WO 2021/178976, WO 2021/071437）。また、カンナビノイド配糖体、カンナビノイドのグリコシル化に関しての特許がいくつか公開されている。カンナビノイド配糖体プロドラッグの合成（WO 2017/053574）、グリコシル化カンナビノイドの酵母細胞内生産（WO 2020/239784）、カンナビノイド化合物のグリコシル化のための新しいシステム（WO 2021/174092）、これら技術は医薬品や食品としての水溶性カンナビノイド化合物の利用法と、酵母における細胞毒性回避のためのカンナビノイドの無毒化と、細胞外へカンナビノイドの放出による生産性向上についても言及している。

さらに、育種や生産性向上を目的としたカンナビノイド化学型判別 DNA マーカー（WO 2021/138501）、大麻の性判別 DNA マーカー（WO 2021/168396）、大麻の倍数体作出法（WO 2019/178680）、雌性化大麻種子の作出法（WO 2021/081113）に関する特許が公開されている。また、大麻の腺毛に関する遺伝的改変（カンナビノイド大量生産）を目的とした特許として、ヨモギ属 *Artemisia annua* の腺毛特異的転写因子（US 2021/0010018³⁷⁾, WO 2019/147873）、シロイヌナズナ basic helix-loop-helix DNA 結合蛋白質（WO 2017/181018）、大麻腺毛由来 mRNA（WO 2021/195517）を用いたものなどがある。

近年の特許数の増加は、カンナビノイド化合物に対する商業的関心の高まりを示しており、これら技術が実用化、商業ベース化されれば、大麻やカンナビノイドは、我々のより身近なものとなると考えられた。

D. 結論

近年の DNA シーケンサー技術の発展によるゲノムデータの増大は、大麻を根本から解明することを可能とし、ゲノムと発現データを組み合わせた統合オミクス研究により遺伝的な制御が明らかになりつつある。これら情報を遺伝子工学的に応用することで、カンナビノイドなど二次代謝産物の収量や組成を最適化する大麻の改良や、組換え酵母やバクテリアによるさまざまなカンナビノイド化合物の生産を可能にすると思われる。

カンナビノイドは、近年、抗炎症作用や免疫抑制作用を示すことが明らかにされている。しかしながら、それらのエビデンスに基づく臨床研究が必要で

あるとの指摘もある³⁾。大麻は創薬に大きな可能性を持つ植物であると考えられ、今後もより多く的大麻に関する論文、特許が出るものと思われる。それらを注視し、大麻の本質を明確にすることが、大麻を考える上で必要なことであると考えられた。

E. 参考文献

- 1) Kobayashi M, Momohara A, Okitsu S, Yanagisawa S, Okamoto T. Fossil hemp fruits in the earliest Jomon period from the Okinoshima site, Chiba Prefecture, Japan. *Jpn. J. Histor. Bot.* **16**:11-8 (2008).
- 2) O'Shaughnessy WB. On the preparations of the Indian hemp, or Gunjah (*Cannabis indica*): their effects on the animal system in health, and their utility in the treatment of tetanus and other convulsive diseases. *Prov Med J Retrospect Med Sci.* **5**:363-9 (1843).
- 3) Hussain T, Jeena G, Pitakbut T, Vasilev N, Kayser O. *Cannabis sativa* research trends, challenges, and new-age perspectives. *iScience* **24**:103391 (2021).
- 4) Dolgin E. News Feature; A gold rush for cannabis. *Nature* **562**:327-30 (2018).
- 5) Dolgin E. Genomics blazes a trail to improved cannabis cultivation. *PNAS* **116**: 8638-40 (2019).
- 6) van Bakel H, Stout JM, Cote AG, Tallon CM, Sharpe AG, Hughes TR, Page JE. The draft genome and transcriptome of *Cannabis sativa*. *Genome Biol.* **12**:R102 (2011).
- 7) Grassa CJ, Wenger JP, Dabney C, Poplawski SG, Motley ST, Michael TP, Schwartz CJ, Weiblen GD. A complete *Cannabis* chromosome assembly and adaptive admixture for elevated cannabidiol (CBD) content. *BioRxiv.* 458083 (2018).
- 8) 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).
- 9) Laverty KU, Stout JM, Sullivan MJ, Shah H, Gill N, Holbrook L, Deikus G, Sebra R, Hughes TR, Page JE, van Bakel H. A physical and genetic map of *Cannabis sativa* identifies extensive rearrangements at the *THC/CBD acid synthase* loci. *Genome Res.* **29**:146-56 (2019).
- 10) Braich S, Baillie RC, Spangenberg GC, Cogan NOI. A new and improved genome sequence of *Cannabis sativa*. *BioRxiv* 422592 (2020).
- 11) Hurgobin B, Tamiru-Oli M, Welling MT, Dublin MS, Bacic A, Whelan J, Lewsey MG. Recent advances in *Cannabis sativa* genomics research. *New Phytol.* **230**: 73-89 (2020).
- 12) Vergara D, Huscher EL, Keepers KG, Givens RM, Cizek CG, Torres A, Gaudino R, Kane NC, Gene copy number is associated with phytochemistry in *Cannabis*

- sativa*. *AoBP*. **11**:plz074 (2019).
- 13) 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).
 - 14) van Velzen R, Schranz ME. Origin and evolution of the cannabinoid oxidocyclase gene family. *Genome Biol Evol.* **13**:evab130 (2021).
 - 15) Taoufik B, Hamid S, Aziz ELB, Abdellah F, Seddik S, zoubi Yassine Ez, Mouhcine F, Zoubida C, Mohamed T. Comparative study of three varieties of *Cannabis sativa* L. cultivate in different region of Morocco. *IJPPR* **9**:643-53 (2017).
 - 16) 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).
 - 17) Toth JA, Stack GM, Cala AR, Carlson CH, Wilk RL, Crawford JL, Viands DR, Philippe G, Smart CD, Rose JKC, Smart LB. Development and validation of genetic markers for sex and cannabinoid chemotype in *Cannabis sativa* L. *GCB Bioenergy* **12**:213-22 (2020).
 - 18) 厚生労働科学研究費補助金（医薬品・医療機器等レギュラトリーサイエンス政策研究事業）「麻薬・向精神薬，法規制植物等の規制薬物の鑑別等に関する研究」平成29年度研究分担報告「LC-Q-TOF-MSを用いた大麻のカンナビノイド成分分析の検討-第2報-」（田中理恵）
 - 19) Livingston SJ, Quilichini TD, Booth JK, Wong DCJ, Rensing KH, Laflamme-Yonkman J, Castellarin SD, Bohlmann J, Page JE, Samuels AL. Cannabis glandular trichomes alter morphology and metabolite content during flower maturation. *Plant J.* **101**:37-56 (2020).
 - 20) Kim E-S, Mahlberg PG. Secretory cavity development in glandular trichomes of *Cannabis sativa* L. (Cannabaceae). *Am J Bot.* **78**:220-9 (1991).
 - 21) Gülck T, Møller BL. Phytocannabinoids: origins and biosynthesis. *Trends Plant Sci.* **25**:985-1004 (2020).
 - 22) Citterio S, Santagostino A, Fumagalli P, Prato N, Ranalli P, Sgorbati S. (2003). Heavy metal tolerance and accumulation of Cd, Cr and Ni by *Cannabis sativa* L. *Plant Soil* **256**:243-52 (2003).
 - 23) Ginneken LV, Meers E, Guisson R, Ruttens A, Elst K, Tack FMG, Vangronsveld J, Diels L, Dejonghe W. Phytoremediation for heavy metal-contaminated soils combined with bioenergy production. *J. Environ. Eng. Landsc. Manag.* **15**:227-36 (2007)
 - 24) Hoseini PS, Poursafa P, Moattar F, Amin MM, Rezaei AH. Ability of phytoremediation for absorption of strontium and cesium from soils using *Cannabis sativa*. *Int. J. Environ. Health Eng.* **1**:17 (2012).
 - 25) Shi G, Cai Q. Zinc tolerance and accumulation in eight oil crops. *J. Plant Nutr.* **33**:982-97 (2010).
 - 26) Rhey HT, Omondi EC, Brewer CE. Potential of hemp (*Cannabis sativa* L.) for paired phytoremediation and bioenergy production. *GCB Bioenergy* **13**:525-36 (2021).
 - 27) Ferrarini A, Fracasso A, Spini G, Fornasier F, Taskin E, Fontanella MC, Beone GM, Amaducci S, Puglisi E. Bioaugmented phytoremediation of metal-contaminated soils and sediments by hemp and giant reed. *Front Microbiol.* **12**:645893 (2021).
 - 28) Luo X, Reiter MA, D’Espaux L, Wong J, Denby CM, Lechner A, Zhang Y, Grzybowski AT, Harth S, Lin W, Lee H, Yu C, Shin J, Deng K, Benites VT, Wang G, Baidoo EEKK, Chen Y, Dev I, Petzold CJ, Keasling JD. Complete biosynthesis of cannabinoids and their unnatural analogues in yeast. *Nature* **567**:123-6 (2019).
 - 29) Schachtsiek J, Warzecha H, Kayser O, Stehle F. Current perspectives on biotechnological cannabinoid production in plants. *Planta Med* **84**:214-20 (2018).
 - 30) Schilling S, Dowling CA, Shi J, Hunt D, O’Reilly E, Perry AS, Kinnane O, McCabe PF, Melzer R. The cream of the crop: biology, breeding, and applications of *Cannabis sativa*. *Authorea* Oct 01 (2020).
 - 31) Dolgin E. The bioengineering of cannabis. *Nature* **572**:S5-S7 (2019).
 - 32) Thomas F, Schmidt C, Kayser O. Bioengineering studies and pathway modeling of the heterologous biosynthesis of tetrahydrocannabinolic acid in yeast. *Appl. Microbiol. Biotechnol.* **104**:9551-63 (2020).
 - 33) Sirikantaramas S, Taura F, Tanaka Y, Ishikawa Y, Morimoto S, Shoyama Y. Tetrahydrocannabinolic acid synthase, the enzyme controlling marijuana psychoactivity, is secreted into the storage cavity of the glandular trichomes. *Plant Cell Physiol.* **46**:1578-82 (2005).
 - 34) Guzmán M, Sánchez C, Galve-Roperh I. Control of the cell survival/death decision by cannabinoids. *J Mol Med.* **78**:613-25 (2001).
 - 35) 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).
 - 36) 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).
 - 37) Chen M, Yan T, Shen Q, Lu X, Pan Q, Huang Y, Tang

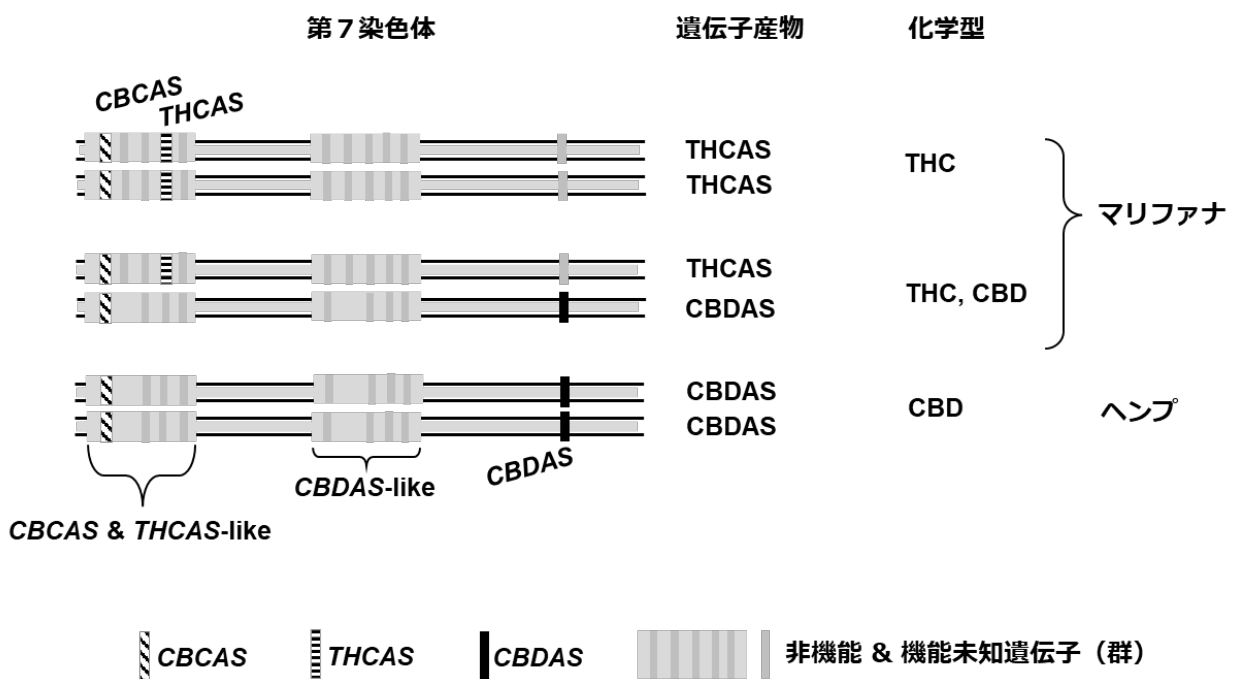
Y, Fu X, Liu M, Jiang W, Lv Z, Shi P, Ma YN, Hao X, Zhang L, Li L, Tang K. *Glandular trichome-specific WRKY 1 promotes artemisinin biosynthesis in Artemisia annua*. *New Phytol.* **214**:304-16 (2017).

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



Melzer R. ら⁸⁾の図を改変

図1. 第7染色体上のカンナビノイド合成酵素群構造の違いから見たマリファナとヘンプ

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) 大麻における主なカンナビノイド成分の製造法に関する調査（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）

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

大麻草 (*Cannabis sativa* L.) の天然物化学的な最新の知見について調査を行った。令和3年度は大麻における主なカンナビノイド成分として、昨年度実施した Δ^9 -THC に引き続き、cannabidiol (CBD), cannabigerol (CBG) の合成法について文献調査を行った。情報検索ツールとして SciFinder を主に用い、PubMed および Google Scholar を用いた。その結果、CBD, CBG は、1960 年代に単離・構造決定され、全合成が報告された。しかしその後はほとんど検討されなくなった。しかし近年、再び合成法が検討され、最近では立体選択的かつ効率の良い合成法が報告されていること、CBD, CBG のみならず側鎖が異なる類縁体の合成の報告もされているなどの知見が得られた。ここ数年でも新規の合成手法を用いた CBD と CBG 合成法が報告されているため、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)。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二リン酸 *geranyl pyrophosphate* から生合成される。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 2016 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]。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り、特に 2019 年頃から CBD, CBG に関する論文と特許の件数が急増している。例えば Scifinder の検索によると、CBD は Δ^9 -THC に比べるとこれまでのリファレンス総数は少ないが 2015 年ごろから急激に増加し、2020 年は 1376 件と Δ^9 -THC (1146 件) を超えた。CBG について 2020 年は 307 件と前年 (153 件) の 2 倍以上となった。なお 2020-2021 年について、CBD と CBG に関しては論文

数より特許の件数が多い。

我々は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いる。令和2年度は大麻における主なカンナビノイド成分、 Δ^9 -THCについて合成法の調査を行った。今回我々は引き続き大麻草の主要なカンナビノイドとして、CBDとCBGの合成について文献調査を行なったので以下に報告する。

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, cannabinoid, cannabidiol, CBD, cannabigeol, CBG, synthesis, preparation 等を用いた。また必要に応じ化合物検索も行った。

C. 結果および考察

SciFinder による文献検索の結果、CBD の CAS 登録番号「13956-29-1」で検索したところ 7387 件がヒットした。このうち「preparation」で and 検索をかけた結果 598 件がヒットした。同様に CBG の CAS 登録番号「25654-31-3」で検索した場合、1349 件が、「preparation」で and 検索をかけた結果 170 件がヒットした (2022 年 1 月時点)。これらの検索結果をもとに文献調査を行ない、CBD と CBG のそれぞれの合成法について以下にまとめた。文献情報については Table1 に示した。

1. CBD の合成

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]。CBD は初期の Δ^9 -THC の合成の検討の中で、合成中間体として合成されることがあった。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。Fig. 2 にカンナビノイドの合成に用いられるモノテルペンの構造、Fig. 3 にカンナビノイドの合成で生成する副生成物の構造を示す。

1896 年に、Wood らは、大麻草よりカンナビノイドである cannabinol(CBN)[20-21]を単離した。1930 年代初めには Cahn[22-24]と Bergel[25]によってその部分構造が解明された。1940 年に Adams らと Todd らは、

CBN の合成と CBD の単離を報告した[21-25]。1964 年に Gaoni と Mechoulam によってこの Adams らによる研究が再検討された結果、大麻の主要な精神活性成分である Δ^9 -THC の正しい絶対構造、*trans*-(6aR, 10aR)が決定された[34-35]。この研究において Δ^9 -THC と (-)-*trans*- Δ^8 -tetrahydrocannabinol (Δ^8 -THC) が、それぞれラセミ体として合成された。Olivetol dimethyl ether の ortho 位を Li 化し、これに geranial を反応させたのち、そのままピリジン中 *p*-TsCl と反応させて、CBD dimethyl ether を全収率 7%で得た。これを脱メチル化すると、(\pm)-CBD が生成し、続いて酸性条件下で反応させた結果、(\pm)-*trans*- Δ^9 -THC が最大収率 70%で得られた[36-37]。これはラセミ体であるが CBD と Δ^9 -THC の初の合成法である (Fig. 4)。

1967 年に Petrzilka らは、olivetol と (+)-*cis/trans*-*p*-mentha-2,8-dien-1-ol の異性体混合物を $(\text{CH}_3)_2\text{NCH}(\text{OCH}_2\text{C}(\text{CH}_3)_3)_2$ と CH_2Cl_2 中 20°C で 63 時間反応させると、olivetol の C₄ でのアルキル化で生じる異性体と一緒に CBD がメジャーな生成物として合成できることを報告した[38] (Fig. 5)。また 1974 年に Razdan らは、1mol%の $\text{BF}_3 \cdot \text{Et}_2\text{O}$ と MgSO_4 存在下、0°C で (+)-*cis/trans*-olivetol を *p*-mentha-2,8-dien-1-ol と反応させると (-)- Δ^9 -THC を 50%の収率で生成できることを報告した[39]。また、この穏やかな条件下では、(-)- Δ^9 -THC から (-)- Δ^8 -THC への二重結合の異性化は起こらないことがわかった (Fig. 5)。

1992 年に Vaillancourt と Albizati は、従来法よりも高い収率の CBD の合成法を報告した[40]。この方法では (*R*)-2,9-dibromocamphor を開始物質とし、olivetol dimethyl ether の homo cuprate と反応させることで高い位置選択性立体選択的なアリール化で付加物を形成した。これを $\text{CIP}(\text{O})(\text{OEt})_2$ と Na-NaP を反応させてケトエノールの異性化、開環、脱臭素化を、ワンポットで行なった。89%の高収率で得られたエノールホスフェートを脱メチル化し、 MeNH_2 中で過剰のリチウムで還元して、(-)-*trans*-CBD および副生成物の CBD monomethyl ether がそれぞれ 35%および 43%の収率で得られた(Fig. 6)。

2001 年に Kobayashi らは、aryl cuprate を用いた環状エノンへの共役 1,4-付加反応を用いた (-)-*trans*-CBD, (-)-*trans*- Δ^9 -THC の合成を報告した[41-42]。a-iodocyclohexenone を調製した後、脱ハロゲン化エノール Grignard に変換した。その後、反応性エノール Grignard 中間体は、対応するエノールホスフェートに変換した。Ni(acac)₂ 存在下での MeMgCl によるメチル化、NaSEt によるメチルエーテル脱保護により、(-)-

trans-CBD が収率 28% で得られた (Fig. 7).

2018 年に Leahy らは, Ireland-Claisen 転位と酵素反応を用いたエナンチオ選択的(-)-*trans*- Δ^9 -THC と(-)-*trans*-CBD の合成を行なった[43]. このうち(-)-*trans*-CBD については, olivetol をメチル化したのちホルミル化し, アセトンアルドール縮合反応でエノン置換生成物が得られた. 続いて NaBH₄還元, Savinase 12T の存在下での酪酸ビニルのアシル化, およびアルカリ加水分解で 2 級アルコール体を得た. DCC により 5-methylhex-5-enoic acid とカップリングすることによりエステル体を得られた. Chair-form の中間体を経て Ireland-Claisen 転位により, (R, R) 配置の中間体が生成し, これを MeLi と反応させてケトン体としたのち Wittig の methylation と脱保護をすることで (-)-CBD を合成した (Fig. 8). この方法は新規のカンナビノイド誘導体の合成に応用できる.

2020 年に Gong らは (-)-CBD および様々な C4'側鎖を有する CBD 誘導体の合成法を報告した[44]. 開始物質として *p*-mentha-2,8-dien-1-ol を用い THF 中 BF₃ · Et₂O 存在下で大過剰の Phloroglucinol と反応させて Friedel-Crafts のアルキル化を行なった. 続いて CH₂Cl₂ 溶液中 2,6-lutidine 存在下で Tf₂O と反応させ, 続いて pyridine 中 DMAP 存在下で PivCl と反応させることで中間体 (-)-CBD-2OPiv-OTf が効率的かつ位置選択的に得られた. これを無水 THF 中 LiCl 存在下 C₃H₁₁ZnCl と Pd(dppf)Cl₂ と反応させる根岸クロスカップリングで C 位にペンチル基を導入した. これをトルエン中 CH₃MgBr と反応させ Piv 基を脱保護することで (-)-CBD が得られた. この方法により, (-)-CBD を 5 段階で合計 52% の収率でかつ 10g スケールで効率的に合成することができた. さらに, この方法では C4'側鎖の導入が合成経路の後期であるため, この部位の置換基を変えた誘導体の合成にも応用することができる (Fig. 9).

2021 年に Chiurchiù らはフロー合成法での CBD と CBDV および CBDB の調製を報告した[45]. この方法は均一系で行なわれ, CBD の場合, olivetol と acetyl isoperitenol の CH₂Cl₂ 溶液をリザーバー A に入れ, BF₃ · Et₂O の CH₂Cl₂ 溶液をリザーバー B に入れた, これらの溶液をでコイル状のリアクターに通すことで 55% の収率で合成した (Fig. 10). この方法では滞留時間 7 分という非常に短い反応時間で CBD を合成し, Δ^9 -THC や副生成物の生成を最小限に抑えることができた. なお GC 分析上での生成比は CBD/*abn*-CBD/ Δ^9 -THC/dialkylated-CBD 70.8/22.6/0.4/6.2 であった.

2021 年に Bloemendal らはフロー合成法での CBD と Δ^9 -THC の合成を報告した. 均一系および不均一系で検討した結果, CBD の合成は *p*-mentha-2,8-dien-1-ol を開始物質とし, olivetol との CH₂Cl₂ 溶液を不均一系触媒として BF₃ を保持させたシリカゲルを充てんしたカラムに通すことで達成された[46]. Friedel-Crafts のアルキル化, その後の開環, および環化を含む反応カスケードで構成された. この方法では, 対応するバッチ合成と同様の収率で得られたことが報告されている (Fig. 11). フロー合成法では流速を変えることで生成物の比率が変わる. 滞留時間 10 秒 (流速 1.0 mL/min) で反応させた場合 CBD/ Δ^9 -THC/ Δ^8 -THC 26/20/0 であった.

2. CBG の合成

CBG は 1964 年に Mechoulam らにより初めて合成された[47] (Fig. 12). これは olivetol とキラルなモノテルペンの縮合反応で *p*-TsOH 存在下での geraniol と olivetol の縮合反応であり, その後に様々な反応条件の検討が行われた[48]. 1969 年に Mechoulam と Yagen は, geraniol と olivetol を CH₂Cl₂ 中 *p*-TsOH 存在下で反応させて CBG を合成した[49]. 1995 年に Baek らは, geraniol と olivetol の BF₃ · Et₂O と SiO₂ 存在下で反応させることで CBG を合成した[50-51]. 1996 年に Morimoto らは, geraniol と olivetol を *p*-TsOH 存在下で反応させることで CBG の合成を報告した[52].

2020 年に Nicholas らは, geraniol と olivetol のアルミナ存在下での CBG の合成を検討した[53]. その結果, 溶媒にジクロロエタン, 触媒に酸性アルミナを用いたときに最大 62% の収率で CBG が得られるが, 副生成物として digeranylated CBG が 10% できることがわかった. また, これはこれまでの CBG の合成のうち最も良い収率であった. またこの反応を用いて CBG の構造類似体の合成も検討された. その結果, 天然由来の CBG 構造類似体 grifolin が orcinol と olivetol からワンステップで合成でき, piperogalin が orcinol と geraniol, 続いて prenol との 2 つの連続したアリル化反応により初めて合成された. (Fig. 13).

2021 年に Curtis らはタンデム Diels-Alder 反応およびアニオンカスケードアプローチによる Amorfrutin A と Amorfrutin B の合成を報告した. このうち CBG の合成も検討した[54]. Dimedone 由来のビス(トリメチルシロキシ)-ジエン bis(trimethylsiloxy)-dien と methyl-2-octynoate と 170°C においてタンデム Diels-Alder/レトロ-Diels-Alder一環状付加を行なった. メタノール中 SiO₂ で反応させることで脱シリル化しカン

ナビノイドのレゾルシノール前駆体としアルカリ加水分解炭酸することでCBGが得られた。(Fig. 14).

その他、2021年にKoganらは新規のCBGの誘導体の合成を報告した。それらの活性について調べてCBGと比較した[55]。2008年にKumanoらは、*Streptomyces*由来の可溶性プレニルトランスフェラーゼNphBとSCO7190を用いた芳香族基質への酵素反応によるプレニル化を検討した[56]。

D. 結論

以上、大麻草由来のカンナビノイドCBD、CBGの合成法について文献調査を行なった。その結果、CBDとCBGの合成法に関するものでは初期から試みられているolivetolとキラルなモノテルペンの縮合反応方法に加え、分子間Diels-Alder反応を用いた方法、有機銅化合物による共役付加反応を用いた方法、根岸クロスカップリング反応を用いて側鎖を導入する方法、酵素反応によるプレニル化が検討され、フロー合成の検討などの新規の合成法が報告されている。合成法のうち、C4'位のアルキル側鎖部分を工程の後期段階で導入する方法ではC4'位の誘導体の合成に応用できるため、CBG、CBDのC4'の側鎖の長さの異なる化合物やその他の天然由来のCBG、CBD類縁体の合成も検討されていること、などの知見が得られた。

またここ数年においても、新規の合成手法を用いたカンナビノイドの合成法が報告されているため[16, 57-58]、今後も引き続き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

なし

H. 知的所有権の取得状況

なし

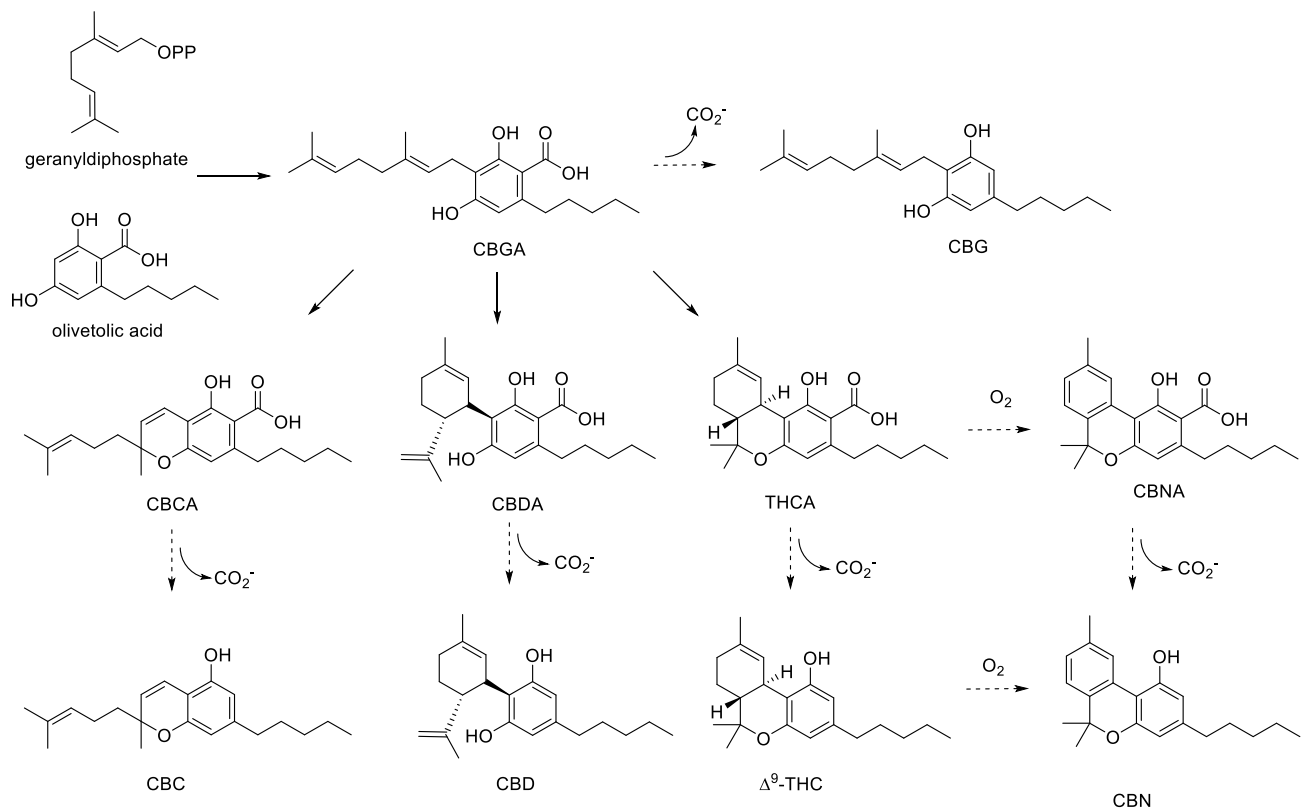


Fig. 1 Biosynthesis of cannabinoids

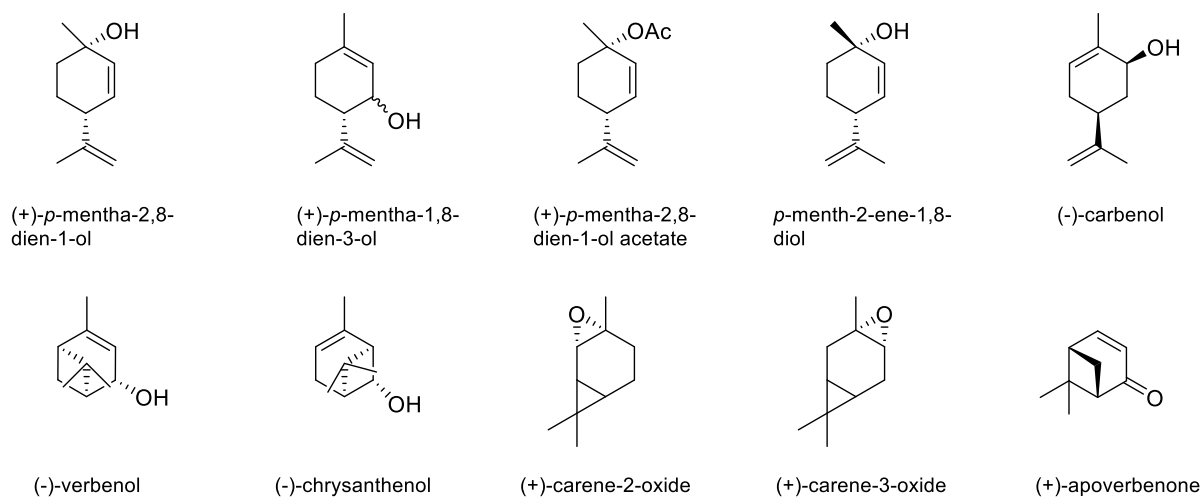


Fig. 2 Structures of optically active monoterpenes commonly used in cannabinoid synthesis

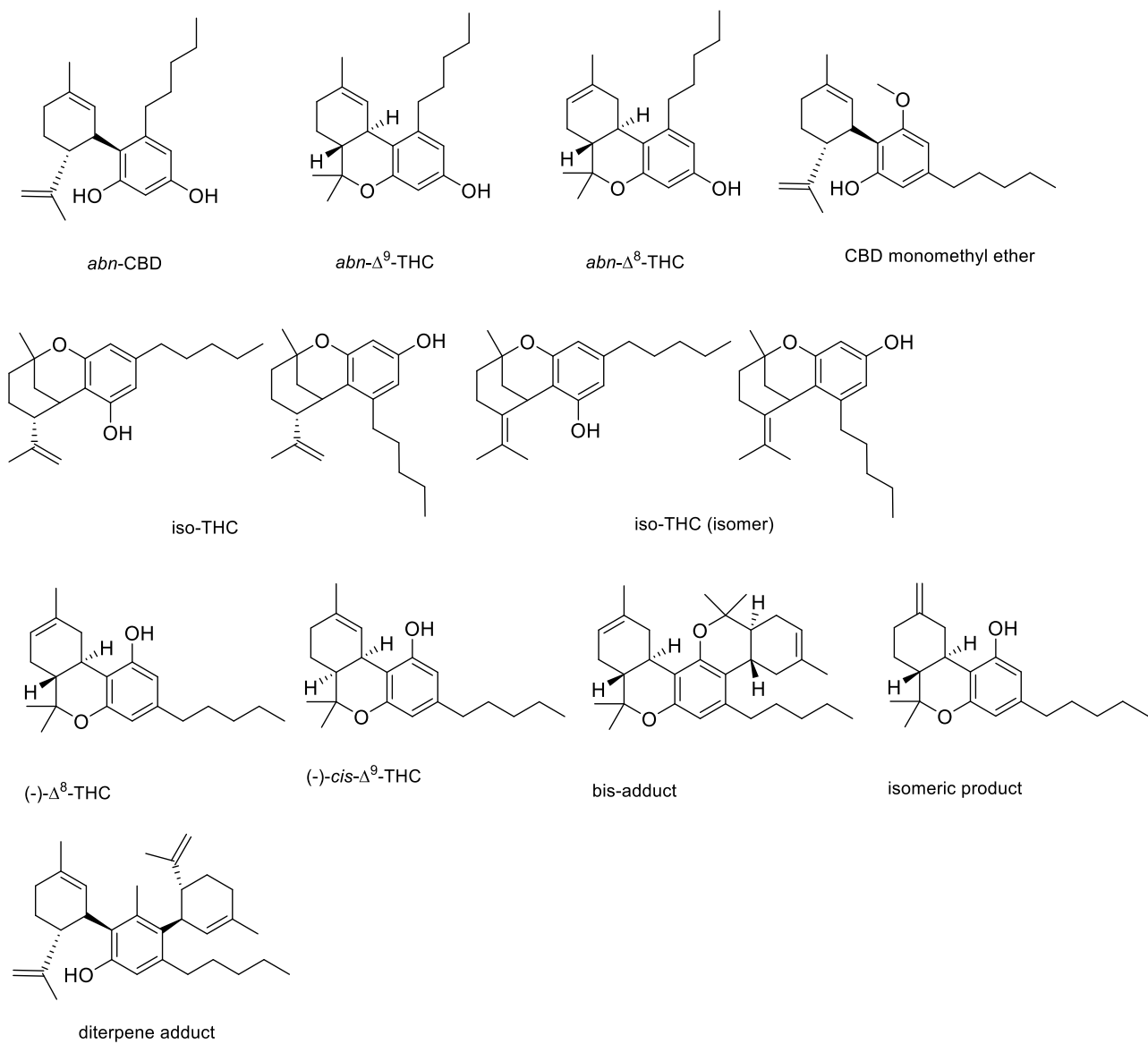


Fig. 3 By-products detected in cannabimimetic synthesis

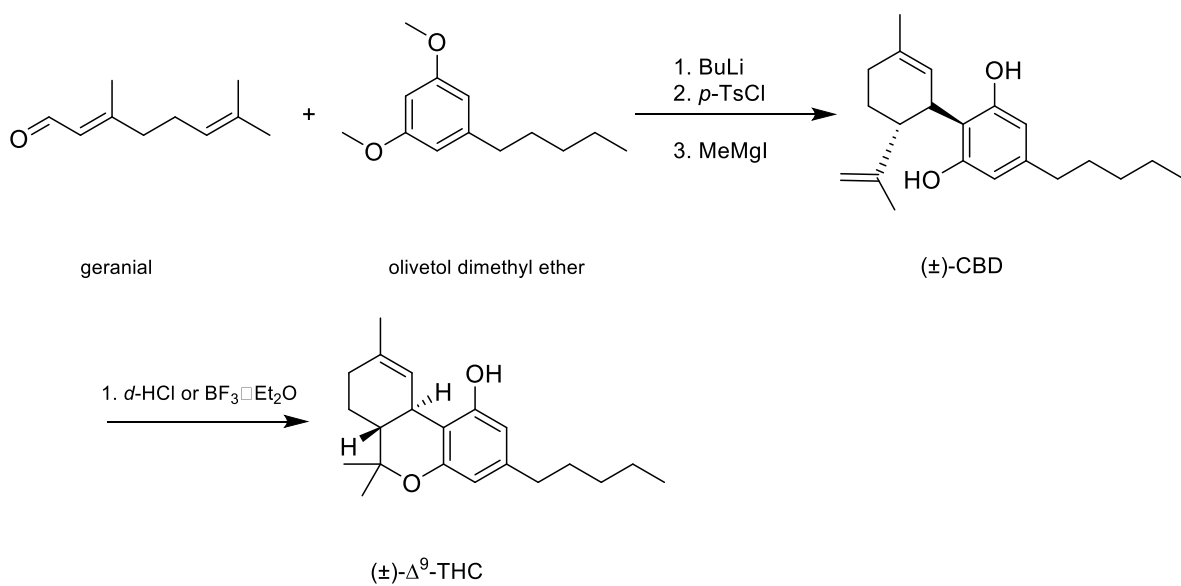


Fig. 4 First synthesis of (\pm)-*trans*- Δ^9 -THC by Mechoulam *et al.*

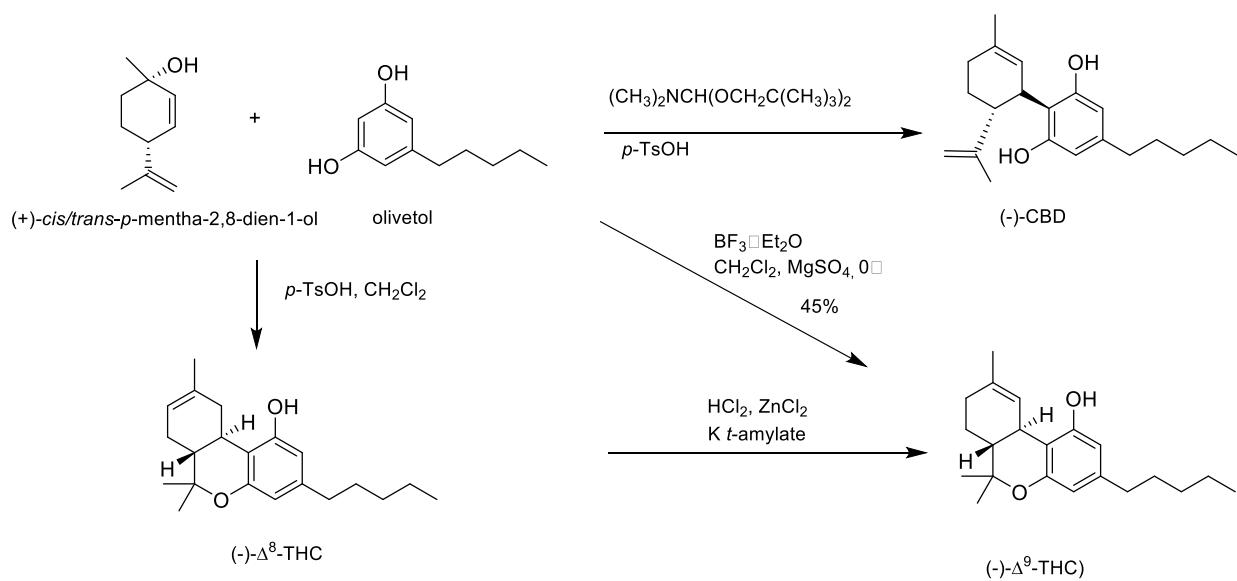


Fig. 5 Synthesis of (-)-CBD, (-)- Δ^8 -THC and (-)- Δ^9 -THC from (+)-*cis/trans*-*p*-mentha-2,8-dien-1-ol

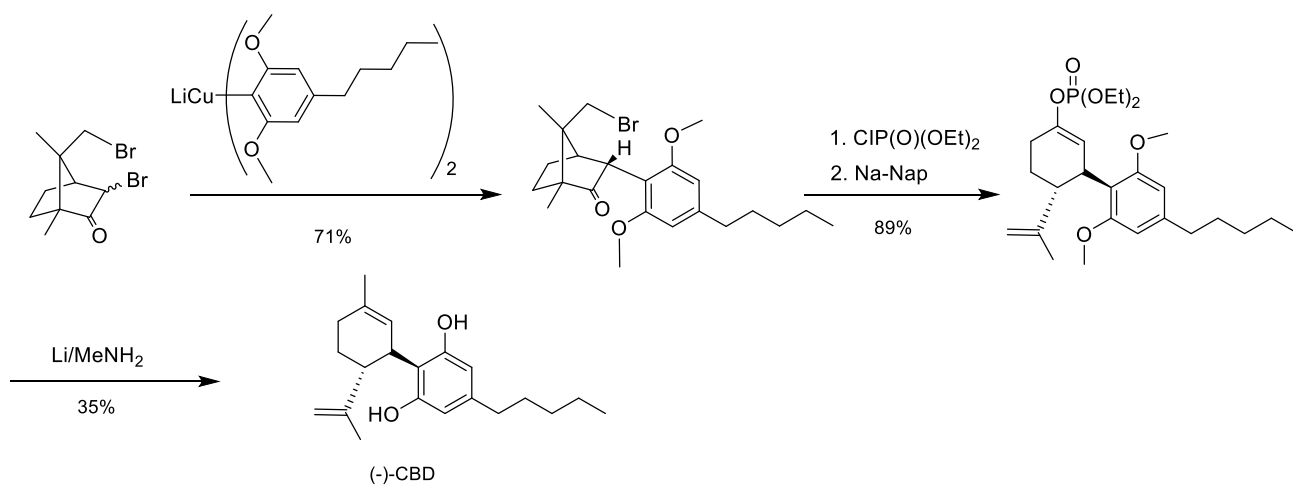


Fig. 6 Synthesis of CBD by Vaillancourt *et al.*

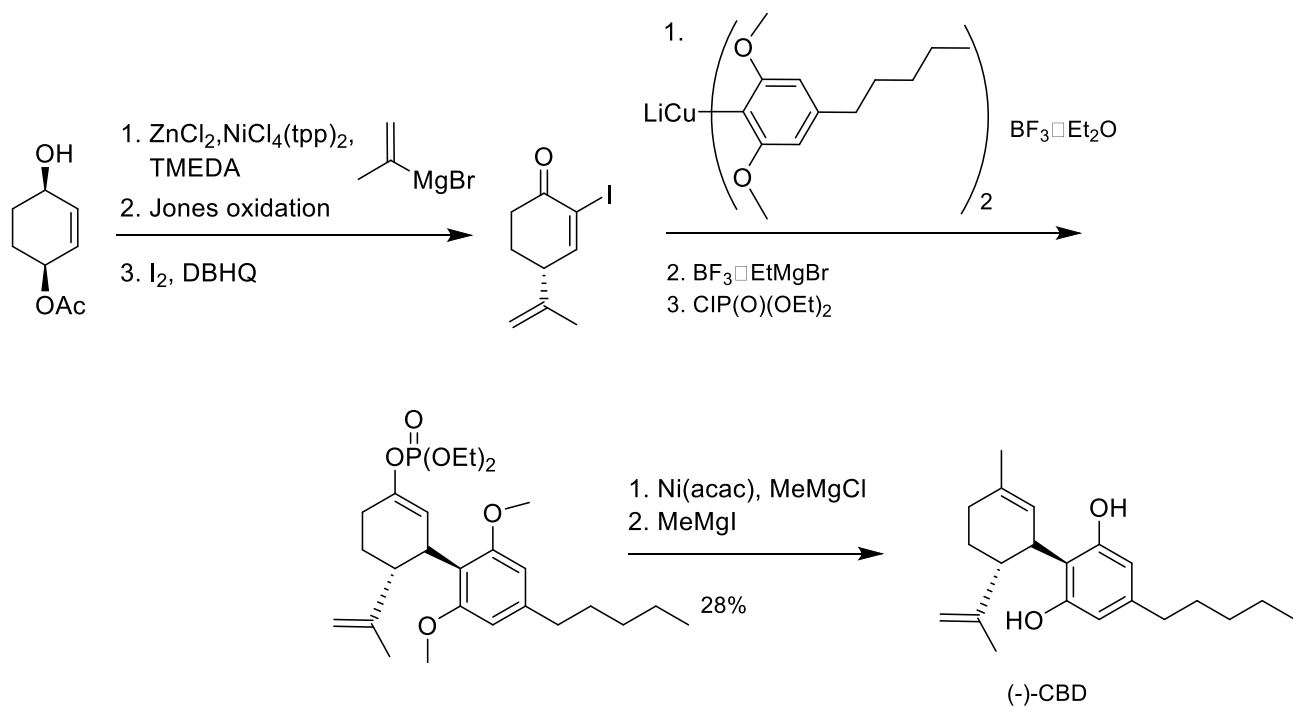


Fig. 7 Synthesis of CBD by Kobayashi *et al.*

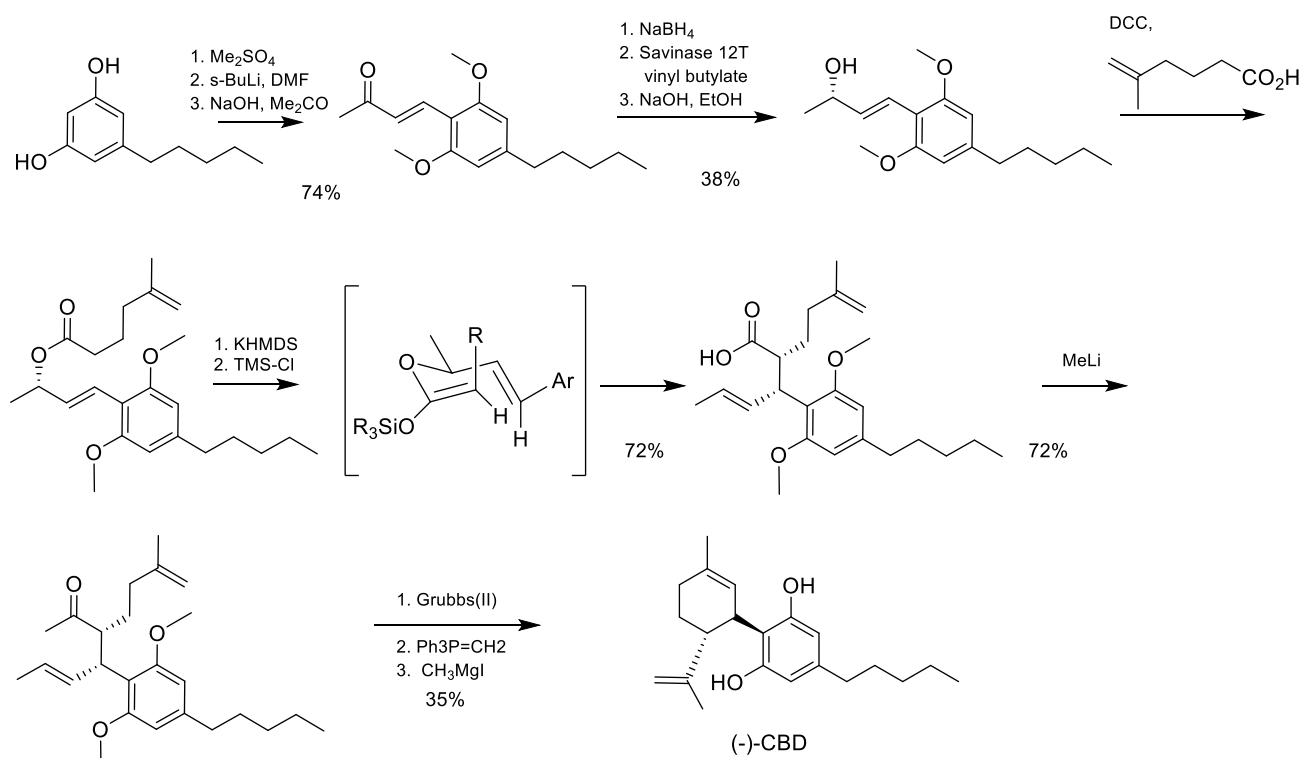


Fig. 8 Synthesis of (-)-CBD by Leahy *et al.*

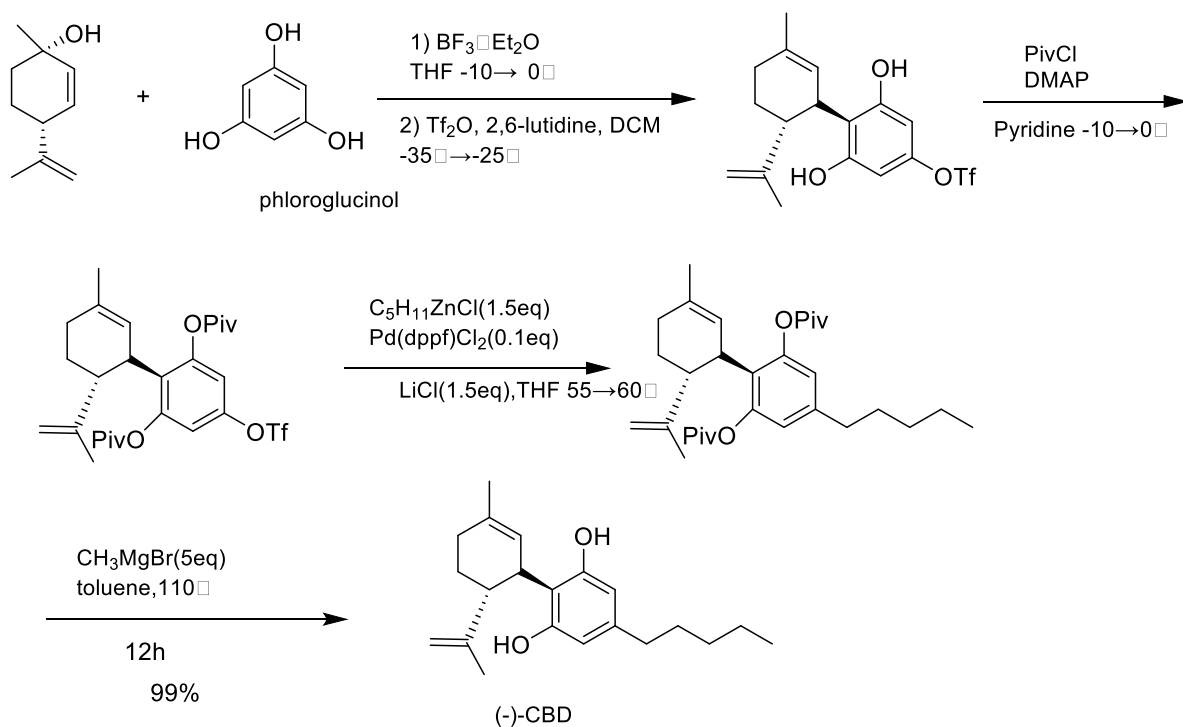


Fig. 9 Synthesis of CBD by Gong *et al.*

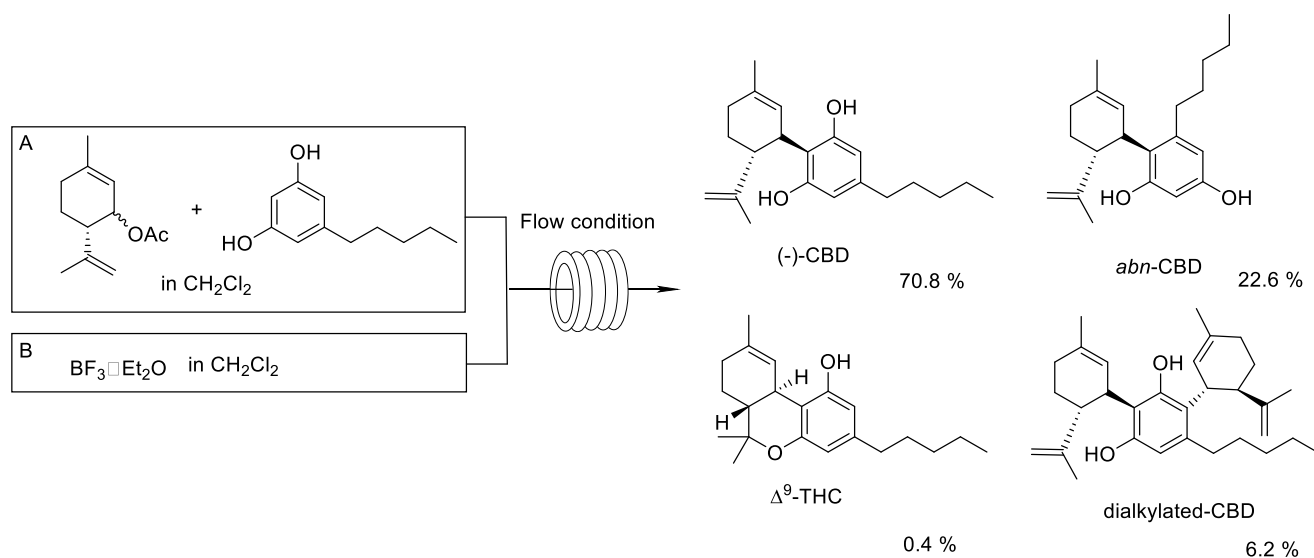


Fig. 10 Synthesis of CBD by Chiurchiù *et al.*

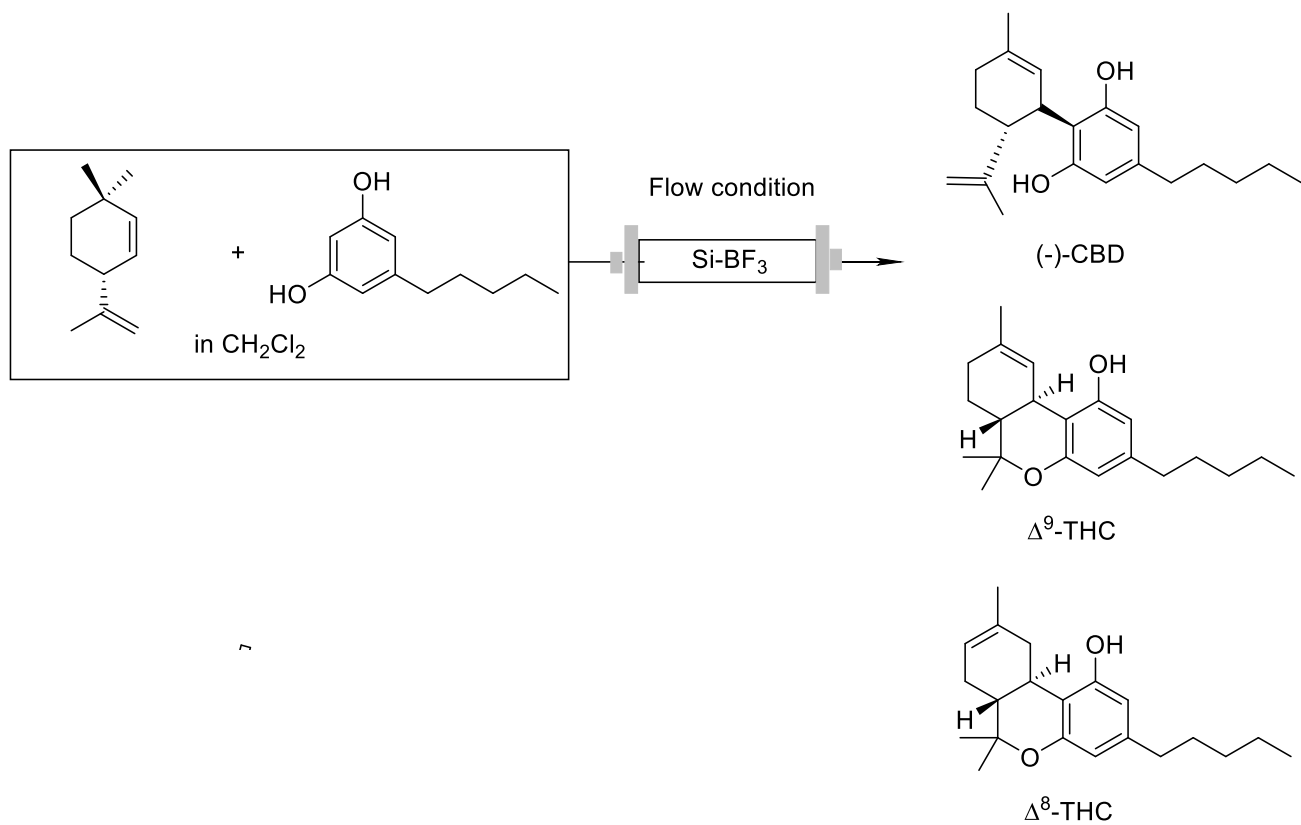


Fig. 11 Synthesis of CBD by Bloemendal *et al.*

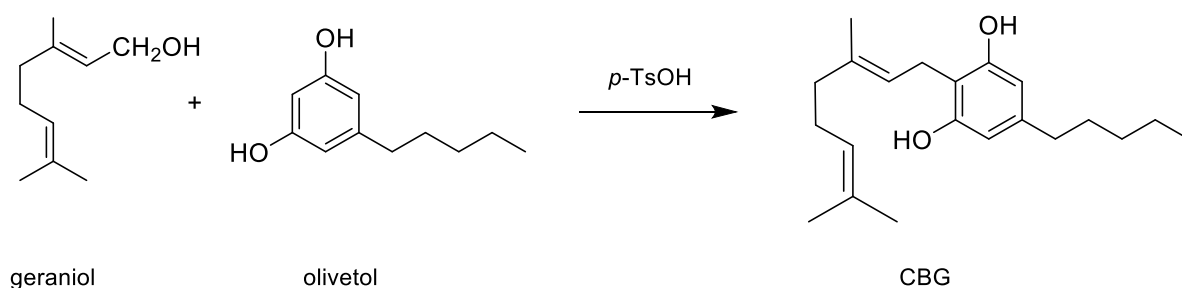


Fig. 12 First synthesis of CBG by Mechoulam *et al.*

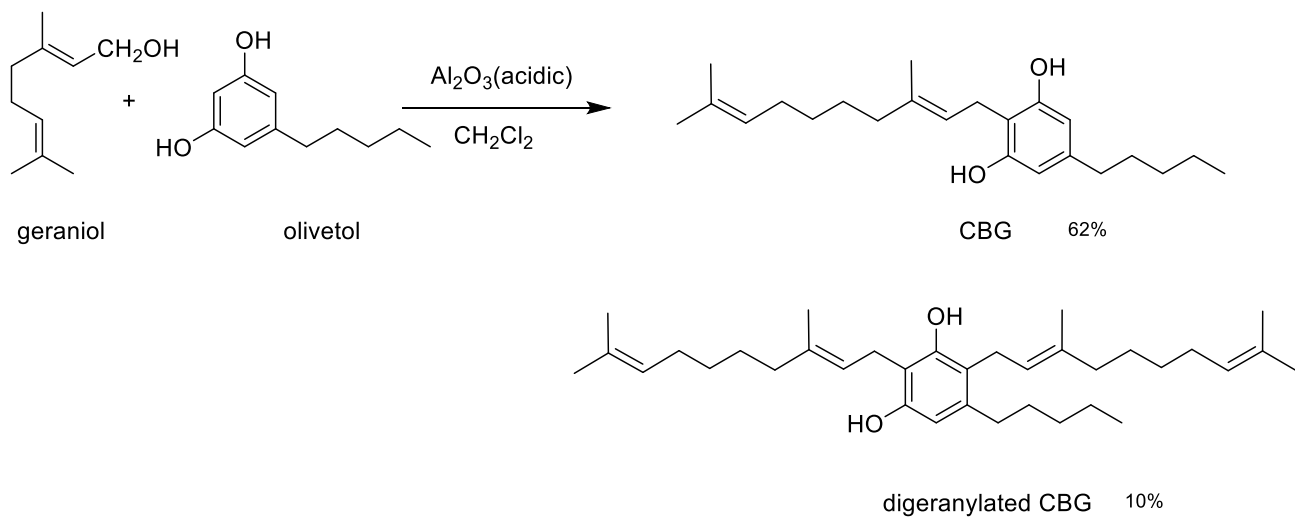


Fig. 13 Synthesis of CBG by Nicholas *et al.*

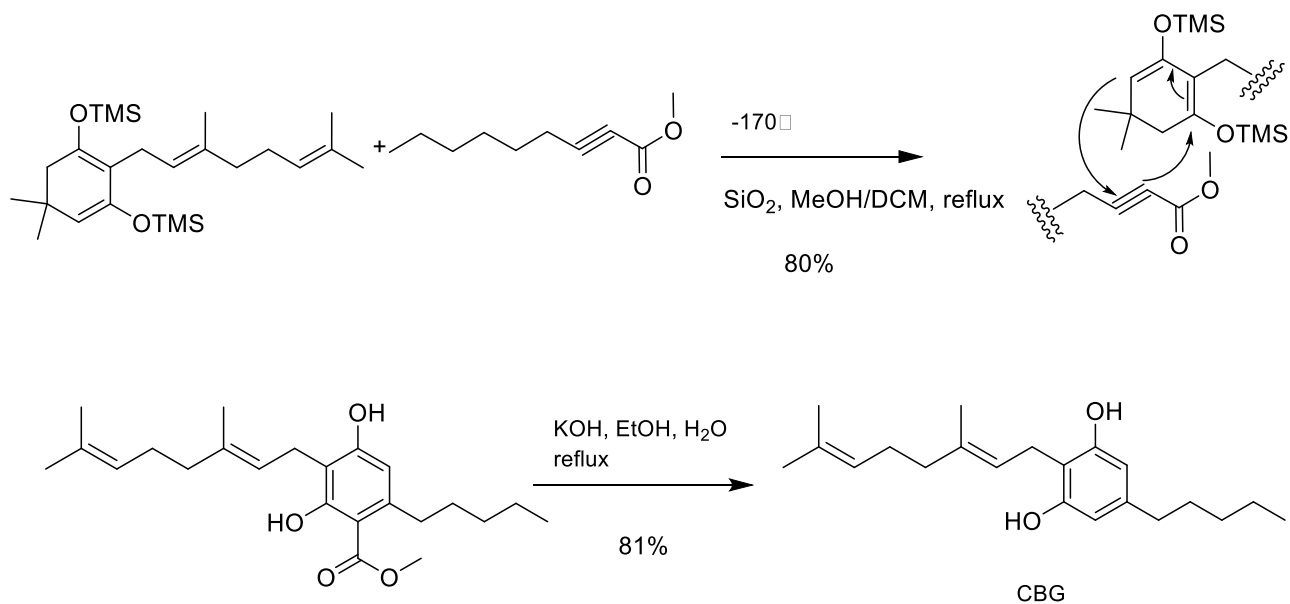


Fig. 14 Synthesis of CBG by Curtis *et al.*

Table 1-1 論文リスト —主なカンナビノイド成分の合成について—

No.	著者	発行年	論文タイトル	掲載誌名	巻号 ページ
15	Schafroth MA, Carreira EM	2018	Synthesis of Phytocannabinoids	Phytocannabinoids	pp 37-59
16	Bloemendal VRLJ, van Hestl JCM, Rutjes FPJT	2020	Synthetic pathways to tetrahydrocannabinol (THC): an overview	Org. Biomol. Chem.	18, 3203
17	Ho TC, Tius MA	2019	Synthesis of Classical/Nonclassical Hybrid Cannabinoids and Related Compounds	Cutting-Edge Organic Synthesis and Chemical Biology of	pp 247-289
18	Lago-Fernandez A, Redondo V, Hernandez-Folgado L, Figuerola-Asencio L, Jagerovic N	2017	Chapter Eleven - New Methods for the Synthesis of Cannabidiol Derivatives	Methods in Enzymology	593, 237
19	Mechoulam R, Hanuš L	2002	Cannabidiol: an overview of some chemical and pharmacological aspects. Part I: chemical aspects	Chemistry and Physics of Lipids	121, 35
20	Wood TB, Spivey WTN, Easterfield TH	1896	XL.—Charas. The resin of Indian hemp.	J. Chem. Soc. Trans	69, 539
21	Wood TB, Spivey WTN, Easterfield TH	1899	III.—Cannabinol. Part I.	J. Chem. Soc. Trans.	75, 20
22	Cahn RS	1932	Cannabis indica resin. Part III. The constitution of cannabinol.	J. Chem. Soc.	1342
23	Cahn RS	1931	LXXXVI.—Cannabis Indica resin. Part II.	J. Chem. Soc.	630
24	Cahn RS	1933	Cannabis indica resin. Part IV. The synthesis of some 2 : 2-dimethyl-dibenzopyrans, and confirmation of the structure of cannabinol.	J. Chem. Soc.	1400
25	Bergel F, Liebig J	1930	Einige Beiträge zur Konstitution des Cannabinols, des wirksamen Prinzips im Haschisch. I.	Ann. Chem.	482, 55
26	Jacob A, Todd AR	1940	Cannabis indica. Part II. Isolation of cannabidiol from Egyptian hashish. Observations on the structure of cannabinol.	J. Chem. Soc.	649
27	Ghosh R, Todd AR, Wilkinson S	1940	Cannabis indica. Part V. The synthesis of cannabinol.	J. Chem. Soc.	1393
28	Adams R, Baker BR, Wearn RB	1940	Structure of Cannabinol. III. Synthesis of Cannabinol, 1-Hydroxy-3-n-amy-6,6,9-trimethyl-6-dibenzopyran.	J. Am. Chem. Soc.	62, 2204
29	Adams R, Baker BR	1940	Structure of Cannabidiol. VI. Isomerization of Cannabidiol to Tetrahydrocannabinol, a Physiologically Active Product. Conversion of Cannabidiol to Cannabinol.	J. Am. Chem. Soc.	62, 2401
30	Adams R	1942	Marihuana.	Bull NY Acad Med	18, 705
31	Adams R, Pease DC, Cain CK, Clark JH	1940	Structure of cannabidiol. VI.	J. Am. Chem. Soc.	62, 2402
32	Adams R, Baker BR	1940	Structure of cannabidiol. VII.	J. Am. Chem. Soc.	62, 2405
33	Adams R, Loewe S, Pease DC, Cain CK, Wearn RB, Baker RB, Wolff H	1940	Structure of cannabidiol. VIII.	J. Am. Chem. Soc.	62, 2566

Table 1-2 論文リスト —主なカンナビノイド成分の合成について— (続き)

No.	著者	発行年	論文タイトル	掲載誌名	巻号 ページ
34	Gaoni Y, Mechoulam R	1964	Isolation, structure, and partial synthesis of an active constituent of hashish.	J. Am. Chem. Soc.	86, 1646
35	Gaoni Y, Mechoulam R	1966	Hashish-VII: the isomerization of cannabidiol to tetrahydrocannabinols.	Tetrahedron	22, 1481
36	Mechoulam R, Gaoni Y	1967	The absolute configuration of δ 1-tetrahydrocannabinol, the major active constituent of hashish.	Tetrahedron Lett.	8, 1109
37	Mechoulam R, Braun P, Gaoni Y	1967	Stereospecific synthesis of (-)- Δ 1- and (-)- Δ 1(6)-tetrahydrocannabinols.	J. Am. Chem. Soc.	89, 4552
38	Petrzilka T, Haefliger W, Sikemeier C, Ohloff G, Eschenmoser A	1967	Synthese und Chiralität des (-)-Cannabidiols Vorläufige Mitteilung.	Helv. Chim. Acta	50, 719
39	Razdan RK, Dalzell HC, Handrick GR	1974	Hashish. A simple one-step synthesis of (-)- Δ 1-tetrahydrocannabinol (THC) from p-mentha-2,8-dien-1-ol and olivetol	J. Am. Chem. Soc.	96, 5860
40	Vaillancourt V, Albizati F	1992	A one-step method for the α -arylation of camphor. Synthesis of (-)-cannabidiol and (-)-cannabidiol dimethyl ether	J. Org. Chem.	57, 3627
41	William AD, Kobayashi Y	2001	A method to accomplish a 1,4-addition reaction of bulky nucleophiles to enones and subsequent formation of reactive enolates.	Org. Lett.	3, 2017
42	William AD, Kobayashi Y	2002	Synthesis of tetrahydrocannabinols based on an indirect 1,4-addition strategy.	J. Org. Chem.	67, 8771
43	Shultz Z P, Lawrence G A, Jacobson J M, Cruz EJ, Leahy JW	2018	Enantioselective Total Synthesis of Cannabinoids—A Route for Analogue Development.	Org. Lett.	20, 381
44	Gong X, Sun C, Abame M, Shi W, Xie Y, Xu W, Zhu F, Zhang Y, Shen J, Aisa HA	2020	Synthesis of CBD and Its Derivatives Bearing Various C4'-Side Chains with a Late-Stage Diversification Method	J. Org. Chem.	85, 2704
45	Chiurchiù E, Sampaolesi S, Allegrini P, Ciceri D, Ballini R, Palmieri A	2021	A Novel and Practical Continuous Flow Chemical Synthesis of Cannabidiol (CBD) and its CBDV and CBDB Analogues	European Journal of Organic Chemistry	825, 1286
46	Victor RL, Bloemendal J, Bram Spiereburg B, Boltje TJ, Hest JCM, Rutjes FPJT	2021	One-flow synthesis of tetrahydrocannabinol and cannabidiol using homo- and heterogeneous Lewis acids	Journal of Flow Chemistry	11, 99
47	Mechoulam R, Gaoni Y	1964	The structure and synthesis of cannabigerol, a new hashish constituent.	Proc. Chem. Soc.	82
48	Smeltzer T, Davis R, Colvin S, Black J	2021	Synthesis of cannabigerol	United States Patent	US11040932
49	Mechoulam R, Yagen B	1969	Stereoselective cyclizations of cannabinoid 1,5 dienes.	Tetrahedron Lett.	10, 5349
50	Baek S-H, Yook CN, Han DS	1995	Boron Trifluoride Etherate on Alumina-A Modified Lewis Acid Reagent(V) A Convenient Single-step Synthesis of Cannabinoids	Bull. Korean Chem. Soc.	16, 293
51	Baek S-H, Srebnik M, Mechoulam R	1985	Boron trifluoride etherate on alimina - a modified Lewis acid reagent. : An improved synthesis of cannabidiol	Tetrahedron Lett.	26, 1083
52	Taura F, Morimoto S, Shoyama Y	1996	Purification and Characterization of Cannabidiolic-acid Synthase from Cannabis sativa L. analysis of a novel enzyme that catalyzes the oxidocyclization of cannabigerolic acid to cannabidiolic acid	J. Biol. Chem.	271, 17411

Table 1-3 論文リスト —主なカンナビノイド成分の合成について— (続き)

No.	著者	発行年	論文タイトル	掲載誌名	巻号 ページ
53	Jentsch N G, Zhang X, Magolan J	2020	Efficient Synthesis of Cannabigerol, Grifolin, and Piperogalin via Alumina-Promoted Allylation	J. Nat. Prod.	83, 2587
54	Curtis BJ, Micikas RJ, Burkhardt RN, Smith RA, Pan JY, Jander K, Schroeder FC	2021	Syntheses of Amorfrutins and Derivatives via Tandem Diels–Alder and Anionic Cascade Approaches	J. Org. Chem.	86, 11269
55	Kogan NM, Lavi Y, Topping LM, Williams RO, McCann FE, Yekhtin Z, Feldmann M, Gallily R, Mechoulam R	2021	Novel CBG Derivatives Can Reduce Inflammation, Pain and Obesity	Molecules	26, 5601
56	Kumano T, Richard SB, Noel JP, Nishiyama M, Kuzuyama T	2008	Chemoenzymatic syntheses of prenylated aromatic small molecules using Streptomyces prenyltransferases with relaxed substrate specificities	Bioorg. Med. Chem.	16, 8117
57	Porco JA, Beeler AB, Brown LE, Trilles R	2020	One-step flow-mediated synthesis of cannabidiol (CBD) and derivatives	United States Patent Application	US2020/0325091
58	Quílez Del Moral JF, Ruiz Martínez C, Pérez Del Pulgar H, Martín González JE, Fernández I, López-Pérez JL, Fernández-Arteaga A, Barrero AF	2021	Synthesis of Cannabinoids: “In Water” and “On Water” Approaches: Influence of SDS Micelles	J. Org. Chem.	86, 3344

分担研究報告書

大麻を巡る国際社会の動向：米国及びカナダの規制状況について

研究分担者：船田正彦（国立精神・神経医療研究センター精神保健研究所）

研究協力者：富山健一（国立精神・神経医療研究センター精神保健研究所）

研究要旨

米国では、大麻を Schedule I (規制物質法)として規制しているが、産業用大麻(Hemp)については国として合法化しており、州単位では医療用または成人向けに嗜好用目的での使用を認める動きが活発化している。カナダにおいては、2018年に国として成人向けに嗜好用目的での大麻使用を合法化している状況である。本研究では、米国の各州における医療用大麻法 (Medical marijuana laws, MMLs)、レクリエーション用大麻法 (Recreational marijuana laws, RMLs)、産業用大麻 (2018 Farm Bill)およびカナダの大麻法 (Cannabis Act) について調査し、米国およびカナダの大麻規制の現状についてまとめた。

米国 MMLs：昨年度の調査では 35 州+コロンビア特別区 (D.C.)で認められていたが、本年度の調査では 2 州追加され 37 州+D.C.となった。規制の状況は、一部の州において、大麻の適応症数は更新されていたが、大麻の所持量、摂取法などに変更はなく州間で統一されていない状況のままであった。一方で、コロラド州では 20 歳未満の患者認定の厳格化や大麻製品購入量の制限を行うなど、制度の見直しも行われている。MMLs が導入されていない 13 州では、カンナビジオール (Cannabidiol, CBD)のみ、所持・使用を認めていた。

米国 RMLs：昨年度の調査では 16 州+D.C.で認められていたが、本年度の調査では 2 州追加され 18 州+D.C.となった。成人による嗜好用目的としての大麻使用規制については、年齢制限、所持量制限、使用できる場所の制限などは変更されていなかった。コロラド州、ワシントン州およびカリフォルニア州では、交通事故を起こして死傷した運転手の大麻成分陽性者数の増加や大麻または大麻成分を含有する食品等の摂取による健康被害が増加していた。また、コロラド州では、2019 年より若年者に向けた大麻使用の防止キャンペーン「High Costs」を実施している。実施効果を調査したアンケート結果では、13-18 歳のおよそ 8 割が大麻使用を思いとどまったと報告している。

米国 Hemp regulations：米国では、2018 年に繊維等の採取のために産業大麻(Hemp)の生産を合法化した。Hemp は、乾燥重量で Δ^9 -tetrahydrocannabinol (THC) 濃度 0.3%以下の大麻草 *Cannabis sativa L.*であり規制物質法の対象から除外されている。Hemp の栽培は許可制となっており、免許の更新、THC 濃度の測定、hemp の定義から外れる大麻草の処分など厳格なルールが定められている。

カナダ Cannabis Act：2018 年より 18 歳以上のカナダ国民は、一定の制限下で大麻の所持や使用が認められた。カナダ連邦政府は、基本的な法整備、大麻産業に関連するライセンスの発行や栽培可能な大麻の品種選定等を行っている。一方で、各州政府は、連邦政府で決定した法律や大麻産業界のガイドラインを州単位の責任で運用していた。

米国の各州およびカナダでは、行政が大麻の生産や流通を管理することで公共の安全と住民の健康を守り、未成年の大麻使用を防止する取り組みのもとで大麻の使用が認められている状況である。世界的な大麻規制の変化を注視し、我が国でも大麻使用に関する健康被害および社会生活に対する影響などを含む総合的な検証が必要であろう。

A. 研究目的

近年、世界的に大麻規制の変革が進んでおり、大麻規制を緩和する流れが起きている。米国では、大麻を Controlled Substances Act (規制物質法)によって最も規制の厳しい Schedule I と定めているが(1)、州単位では医療目的または嗜好用目的による大麻の使用を合法化する動きが活発化している。また、米国では、乾燥重量で Δ^9 -tetrahydrocannabinol (THC)濃度が

0.3%以下の植物 *Cannabis sativa L.*については、産業用の利用を 2018 年より全米で合法化し、許可を得ることで栽培が可能となっている(2)。カナダにおいては、国として合法化を行い、一定の制限の中で嗜好用目的での大麻使用を認めている(3)。米国やカナダの大麻規制の現状は複雑であり、その規制手法を正しく理解することが重要である。さらに大麻規制の変化が社会に対してどのような影響をもたらすか、

その実態を把握する必要がある。

本研究では、米国の各州における医療用、嗜好用および産業用として大麻の規制の現状についてまとめた。さらに、嗜好用大麻合法化後の社会的影響について、コロラド州、ワシントン州およびカリフォルニア州が発表している自動車運転事故と健康被害の発生状況についてまとめた。また、カナダにおける大麻法 (Cannabis Act) についても調査を行い、規制の現状についてまとめた。

B. 方法

(1) 米国における医療用大麻法 (Medical marijuana laws, MMLs)

2022年3月6日時点での、37州およびコロンビア特別区 (D.C.) における MMLs の運用を担当する州の管轄が公開している規定を調べ、州ごとの共通点と相違点の比較整理を行った。調査項目は、年齢、患者登録の有無、患者登録の有効期限、対象となる適用症、所持量、使用方法として喫煙の可否とした。次に、カンナビジオール (Cannabidiol, CBD) についてのみ医療目的での所持・使用を認めている13州について州の公開している規定を調べ、MMLs と同様に州ごとの共通点と相違点の比較整理を行った。

(2) 米国におけるレクリエーション用大麻法 (Recreational marijuana laws, RMLs)

2022年3月6日時点での、18州およびD.C. における RMLs を運用する州の担当局の公開している規定を調べ、年齢、所持量、大麻および大麻製品の購入にかかる税金、使用制限について調査し、MMLs の規定との比較を行った。

(米国では、recreational marijuana laws に変わって、adult use of marijuana act、adult use marijuana program、marijuana legalization act (bills, laws)、Regulation and Taxation of Marijuana Act など recreational という単語の使用を控える州も認められるが、本文中では medical marijuana laws と対比させるために前年度と同様に recreational marijuana laws, RMLs で統一した。)

(3) 大麻合法化後の社会への影響について

コロラド州が発表している Impacts of Marijuana Legalization in Colorado, A Report Pursuant to C.R.S. 24-33.4-516, July 2021 (4)、およびワシントン州が発表している Monitoring Impacts of Recreational Marijuana Legalization 2019 Update Report (5) および Marijuana's Impact on California, November 2020 (6) より自動車運転事故

および健康被害の推移を調査した。

(4) カナダの大麻法 (Cannabis Act) および運用についてカナダ連邦政府およびカナダ州政府が公表している情報について調査し、具体的な運用方法をまとめた(3, 7)。

(倫理面への配慮)

本研究課題は、ヒトを対象とした研究ではなく、論文または公表されている情報の調査研究のみの実施であることから、倫理面の配慮は必要ないと判断した。

C. 結果

(1) 米国における医療用大麻法 (Medical marijuana laws, MMLs)

米国では、大麻を規制物質法によって、最も規制の厳しい Schedule I と定めその使用を禁止している(1)。一方、カリフォルニア州が1996年に米国内で初めて大麻の医療目的使用を認める医療用大麻法 (Medical marijuana laws, MMLs) を住民投票によって可決し、2022年3月6日までに37州とコロンビア特別区 (D.C.) において医療目的による大麻の個人的な所持や使用を合法化した MMLs が州単位で運用されている (Table.1)。

医療目的で大麻を購入するためには、州の定めた手続きに従って患者登録を行い、大麻を購入するためのライセンスを発行してもらわなければならない。患者登録には医師の診断が必要となっており、ワシントン州などは、一般の開業医などがその役割を担っている(8)。一方で、ミズーリ州では、医療用大麻の取り扱いについて学び、専門医として州に登録している医師のみが、患者認定を行える制度をとっている(9)。また、18歳未満の患者が医療用大麻を使用する場合、21歳以上の親または介護者 (caregiver) が代理でライセンスを取得し、医療用大麻製品の購入や管理を行う。ライセンスの有効期間は、1年以内と定める州が多く、全ての州で更新が必須となっている。また、患者になるための要件として、各州は独自に適応症を定めており、少ないところではサウスダコタ州が5つの疾患を対象としていたが、イリノイ州では52の疾患で適応を認めていた。オクラホマ州やD.C. などでは、医師の判断で患者の大麻使用を決定できる制度を取っていた。

医療用目的で大麻の購入を許可された申請者 (患者または患者が未成年の場合はその caregiver) は、州の許可した店舗で大麻を購入することができる。アラ

スカ州やワシントン州では、最大で1 oz (約 28.35 g) までと制限されていたがオレゴン州では 24 oz (約 680.38 g) までとなっていた。ミネソタ州など 8 つの州では、医療目的での大麻草の喫煙を禁止しており、大麻加工製品のみ使用を認めていた。サウスダコタ州では、21 歳未満の喫煙は禁止している。また、医療用大麻の個人間での売買は 37 州および D.C. のすべてで禁止されている。コロラド州では、高濃度の THC を含む強力な大麻製品を未成年が使用することで脳の発育と精神に与える影響を懸念して法改正(法案名 House Bill 1317)を行い、2022 年 1 月 1 日より施行された(10)。House Bill 1317 施行前は大麻濃縮物の購入可能量は 40 グラムであったが、変更後は 2 グラムまでと制限している。また、患者の購入量を管理し、1 日に複数の店舗を訪れることを防ぐシステムを運用を店舗に義務付けている。さらに 18 歳から 20 歳の患者登録に必要な医師の診断を 1 名から 2 名に増やし、半年ごとに主治医の面談を行うなど規制面の見直しが行われている。

大麻の医療目的使用を禁止している 13 州の中では、2014 年より大麻成分の一つであるが、精神作用を示さない CBD の医療目的使用を認めている(Table.2)。アイオワ州やジョージア州は、MMLs と同様に専門の部を設置し、患者登録を行っていた。そのほかの州では、CBD の使用を認めた法律は運用されているが、専門の部は設置されていなかった。CBD 製品の特徴としては、THC 含有量を 0-5% 未満と制限していた。ネブラスカ州およびカンザス州においては特に CBD の取り扱いについて規定はしていなかったが、医薬品である Epidiolex®のみ、医師の判断で適応疾患について合法的に使用を認めている。したがって、大麻は、全米で医療目的による使用が認められているわけではなく、約 3 割の州は依然として禁止薬物のままである。大麻の医療用途としては、がん治療や HIV/AIDS 治療の副作用緩和に適応されているが、臨床上的有効性はさらなる検討が必要であると考えられる。また、大麻の適用症、所持量、摂取方法は州間で統一されておらず、大麻の医療目的使用としての今後の課題であると考えられる。

(2) 米国における嗜好用大麻法 (Recreational marijuana laws, RMLs)

米国では、21 歳以上の成人による大麻使用を認めた嗜好用大麻法 (Recreational marijuana laws, RMLs) が、2012 年に住民投票を経てコロラド州とワシントン州で可決され、2022 年 3 月 6 日時点で 18 州および D.C. で RMLs が運用されている。RMLs が運用されている州内では、規則を守っている限り大麻を所

持または使用することによって州法で処罰されることはない。

MMLs および RMLs の比較一覧を Table.3 に示す。基本的に医療用途が認められてから数年後に嗜好用途を認める流れとなっている。嗜好用目的で大麻を使用する場合、RMLs を運用する全ての州で 21 歳以上と年齢制限を定めている。2022 年 3 月 6 日時点で、バーモント州 (2022 年開始予定)、モンタナ州 (2022 年 10 月開始予定)、バージニア州 (2024 年開始予定) および D.C. を除いて大麻の商業流通が認められており、州がライセンスを付与した店舗のみで購入が可能となっている。個人間の売買は 18 州および D.C. のすべてで禁止されている。入店の際、セキュリティに ID を見せ、年齢チェックを行うことを義務付けている。

嗜好用大麻の販売を許可された店舗で大麻を購入する場合、大麻の購入可能量は、州ごとに定められた所持量の範囲内であり、規定量を超えて所持または購入すると違法行為(医療用大麻も同様)となる。また医療用大麻と比べると嗜好用大麻の所持量は少なく制限されている場合が多い (Table.3)。大麻が使用できる場所は、医療および嗜好用問わず基本的に自宅のみと制限されている。公共の場や連邦政府の管轄地域での使用は禁止されている。また、大麻を使用しながら自動車の運転操作も禁止されている。

医療用または嗜好用として大麻を購入する場合、一般的には州の定めた大麻税や消費税などがかかる。医療用大麻と比較して嗜好用大麻は、ほとんどの州で税率が高く設定されている (Table.3)。コロラド州、オレゴン州またはカリフォルニア州など大麻の販売で得られた税収は、州の事業のほか、公立学校の資金援助や薬物乱用の規制等のプログラムに用いられている(11-13)。2020 年度のコロラド州では、約 8,380 万ドルが公立学校の建築や設備投資され、約 3,650 万ドルを様々な教育プログラムに配分している(4)。具体的な教育プログラムとしては、コロラド州デンバーにおいて 2017 年より「HIGH COSTS」と呼ばれる 13-18 歳を対象とした大麻使用防止キャンペーンが実施されている。本キャンペーンの特徴は、10 代の若者に対して、大麻を使用することで直面する健康上そして経済的な問題などを伝えることで、その事実から大麻使用について考える機会を作ることである。本キャンペーンでは、ホームページ、Youtube、Facebook、TV 放送など様々なメディアやネットワークを通じてどこにいても大麻の情報にアクセス出来る環境を構築している。その結果、2019 年では HIGH COSTS を知っているデンバー 10 代の 537 人にアンケート調査を行い 81% が大麻使用を思いとどまった

と報告している(14, 15)。本キャンペーンでは、若年期における大麻使用に関する科学的エビデンス、健康上の問題、法律、将来に影響する経済上の問題などについて website などを通じて情報を提供している(15)。HIGH COSTS で作成された website 上で情報提供している未成年の大麻使用によって引き起こされる懸念事項については Table.4 にまとめた。デンバーの薬物防止教育の年間予算は、160 万ドルとなっておりそのうちの 3,000 万ドルが大麻販売から得られた税収となっている。HIGH COSTS は、薬物防止教育の年間予算の 28%を利用して実施されている(16)。

以上の調査結果から、RMLs を運用している州では、年齢、所持量そして使用可能な場所に制限をかけ、違反時には罰則と若年層には使用させない規則の下で、21 歳以上の大麻使用が認められていることが明らかとなった。また、未成年においては、大麻を使用させない教育プログラムが実施されるなど対策がなされていた。

(3) 大麻合法化後の社会への影響について

大麻影響下における自動車の運転と事故の関連性は、多くの研究から報告されている(17)。2012 年から 2016 年までの交通事故全体の発生率は、コロラド州のほか、嗜好用大麻を認めているワシントン州およびオレゴン州において、嗜好用大麻を認めていない州と比較して 5.2%高いと報告されている(18)。コロラド州で発生した交通事故の死傷者のうち大麻成分が陽性となった運転手の推移を Table.6 に示す。コロラド州では、店舗販売前の 2013 年の交通事故の死亡者で大麻成分が陽性を示した人数は 55 人であったが、2019 年には 132 人と約 2.4 倍も増加している。さらに 2013 年以降大麻だけではなくお酒や様々な薬物の併用などを検出した死亡者が約 7 割前後を占めており、大麻と薬物の併用による運転能力への影響が懸念される。ワシントン州では、生命に関わる重大事故を起こした運転手のうち、THC 陽性者は、合法化前の 2011 年 32 人から 2019 年は 91 人と約 2.8 倍も増加している(5)。カリフォルニア州では、薬物名は公表していないが、薬物使用による交通事故死者数は 1995 年の 266 人から 2018 年は 742 人と 2.7 倍に増加している(6)。これらの報告は、大麻使用が直接の原因となって自動車事故を引き起こしたことを示すものではない。しかしながら、死傷者から THC が検出される割合は年々増加しており、大麻使用後の自動車運転に関しては注意を要する状況となっている。

大麻を合法化している州では、大麻草のほかに、THC や CBD など大麻成分を含有する食品や濃縮物

等が流通している。近年、大麻および大麻関連製品の使用後に体調不良を起こし、救急搬送や健康相談の件数の増加が報告されている。コロラド州内では、大麻合法化前の 2011 年と合法化後の 2019 年とで比較すると、0-5 歳の割合は、18 人から 103 人と約 5.7 倍に増加、6-12 歳では、0 人から 19 人まで増加、13-19 歳では、24 人から 56 人と約 2.3 倍増加、20-29 歳では、16 人から 34 人と約 2.1 倍増加、30 歳以上では、24 人から 51 人と約 2.1 倍増加となっていた(Fig.1)。ワシントン州では、Washington poison center への電話相談件数は、2014 年の 242 件から 2018 年は 439 件と約 2.8 倍に増加している(5)。カリフォルニア州で救急搬送された人数は、2005 年の 1,393 人から 2019 年は 14,993 人と約 9.8 倍に増加が報告されている(6)。コロラド州、ワシントン州そしてカリフォルニア州では、いずれの州も大麻が合法化されて以来大麻および大麻関連製品摂取後による健康被害の発生の件数が増加していることが明らかとなった。ワシントン州では、2017 年より Emergency call の番号を記載した「NOT FOR KIDS」というロゴを作成し、大麻製品のパッケージに付けることで、子供を持つ親に対して注意喚起を行っている(19)。Richards らによる 8 ヶ月から 12 歳の意図しない大麻および大麻関連製品摂取について 44 報をまとめた総説によると、114 人の子供に見られた症状は、無気力(71%)、運動失調(14%)、続いて頻脈、散瞳、筋緊張低下などであった。114 人の症例はすべて救急科で治療されており、病院での平均滞在時間は 27.1±27.0 時間と報告されている。20 人が集中治療室に入院し、7 人が気管挿管の処置を受けていた。このように、子供による意図しない大麻および大麻関連製品摂取は、深刻な公衆衛生上の懸念となっている。市販のお菓子と大麻クッキーや大麻キャンディーは子供にとって区別することは困難であり、またパッケージの警告ラベルも理解できない可能性がある。そのため製品は、施錠されたキャビネットに保管するなど家庭内の意識を高めることが重要であると指摘されている(20)。

(4) 米国における産業用大麻の利用 (Agriculture Improvement Act of 2018 (2018 Farm Bill))

米国では、繊維等の生産の目的で産業用大麻(Hemp)が 2018 年に合法的に栽培可能となった(2)。Hemp は米国農務省(USDA)によって規制されている作物であり、その規則は Domestic Hemp Production Program で定められている(2)。Hemp は、THC の濃度が乾燥重量あたり 0.3%以下の大麻草と Public Law 115 - 334 - Agriculture Improvement

Act of 2018 (2018 Farm Bill)で定義される(21)。収穫物の THC 濃度が 0.3%以上の場合は、法律の手順に従って破棄しなければならない(22)。THC 濃度の分析は、許可された専門の検査機関が行うこととなっている。Hemp を生産するためには州または USDA からライセンスを取得する(規制物質に関する犯罪歴が過去 10 年以内にある場合はライセンス取得ができないなど制限がある)。また、ライセンスは 3 年ごとに更新する必要がある。USDA によるライセンスの承認数は 2018 年の 3,543 件から 2020 年では 13,475 件と 3.8 倍の増加しており、Hemp の生産は全米で拡大していることが明らかになった(23)。Hemp の産業用利用目的としては、繊維、食料原料そして CBD の抽出に用いられている(24)。Hemp は、THC 濃度を乾燥重量あたり 0.3%以下と明確に定義して、専門の検査機関によって収穫物の検査を行うことで THC 濃度 0.3%を超える大麻草 (Schedule I に該当) 由来の製品が市場に流通しないよう管理されていることが明らかとなった。

(5) カナダの大麻法 (Cannabis Act)および運用について

2018 年 10 月 17 日より 18 歳以上のカナダ国民は、嗜好用として一定の制限下で大麻の所持や使用が合法化された。嗜好用途を合法化した法律は Cannabis Act と呼ばれ、カナダ全土での大麻の生産、流通、販売、所持を管理するための厳格な法律となっている(3)。合法化の主な目的は、Cannabis Act 7-purpose において「大麻へのアクセスを制限することで若者の健康を保護する、大麻使用の誘惑から若者や使用しない人を保護する、大麻に関連する違法行為を減らすために、合法的な生産を許可する、違法行為に対して適切な措置を行う、大麻犯罪に関する刑事司法制度の負担を軽減する、品質管理された大麻を供給する、大麻使用に関連する健康リスクに対する一般の認識を高める」と述べられている(25)。Cannabis Act では、州または準州の基準に従って、18 歳以上の成人は法的に以下のことが許可される(3)。公共の場で大麻を最大 30 グラムまで所持可能、大麻関連製品の所持量は、乾燥大麻の重量に基づいており、1 グラムの乾燥大麻は、5 グラムの新鮮な大麻、15 グラムの食品、70 グラムの液体製品、0.25 グラムの濃縮物、大麻種子 1 個分と定義されている。州または準州の認可を受けた小売業者から大麻または大麻関連製品を購入可能、州等が小売を許可していない場合は連邦政府の許可を受けた事業者からオンラインで購入可能、住居ごとに 4 株までの栽培可能、家庭内で大麻を使用した食品や飲料の製造可能 (有機溶剤

を使用した濃縮物の製造は禁止)となっている。大麻を使用可能な場所は、基本的に自宅となっているが、場所の制限は州および準州の規定に従うこととなっている(3)。また、Cannabis Act では、18 歳未満に大麻を販売または提供することを固く禁じており、違反した場合最大 14 年の懲役刑を設けている。そのほかにも大麻影響下での運転操作を禁止している(3)。

カナダの大麻規制の取り組みは、連邦政府と州政府とで役割を分担しているところが特徴となっている。連邦政府の責任は、栽培可能な大麻の品種の選定、大麻の栽培および製造を行う生産者に対する要件の設定、大麻産業全体の規則と基準 (販売可能な大麻関連製品の種類、製品の包装およびラベル表示の要件、サービングサイズ、プロモーション活動の制限など)を設定することである。また、大麻産業に関連するライセンスの供与と連邦消費税や物品税の徴収も行う(26)。さらにカナダ連邦政府は、2018 年より少なくとも 5 年間は最大で 4,600 万ドルを大麻に関する教育と意識向上活動のために投資することを Cannabis Act で定めている。一方で、州政府の責任は、連邦政府の定めた規制を州の責任で運用することとなっている。具体的には、年齢の制限強化 (Cannabis Act より基準を緩和することは禁止)、大麻および大麻関連製品の流通とその監視、所持可能な大麻量、使用可能な場所の設定などを行う(7)。さらに、州および準州は、消費者からそれぞれの地域に応じた大麻税を徴収する責任を負う(26)。州および準州の年齢制限、購入可能場所、所持量および管轄を Table.5 にまとめた。年齢についてはアルバータ州のみ 18 歳となっていたが、それ以外の州では 19 歳以上と Cannabis Act よりも高く設定されていた。また、大麻および大麻関連製品の購入については、アルバータ州などは、一般の小売業者に販売許可を出しているが、ケベック州のように政府直営店のみで購入を許可している州もある。ケベック州内では、公衆の健康と安全を保護するために 2019 年 11 月 1 日に連邦政府の定めた Cannabis Act を強化した Cannabis Regulation Act を可決している(27)。この法律では、公共の場では屋内または野外を問わず大麻の使用は禁止され、年齢制限は 21 歳以上と引き上げられている。

以上まとめるとカナダでは、米国の州と同様に嗜好用大麻の所持や使用については年齢制限が設けられ自動車運転も禁止されていた。合法化の目的は、大麻使用可能な年齢、所持可能量の制限や大麻製品の製造に関する基準を設けることで公共の安全を守ることと未成年の大麻使用の防止となっていた。

D. 考 察

米国では、37州およびD.C.において大麻を医療目的で使用することを認めている。しかし、適応症の数、個人の所持量や使用方法などは州単位で異なっており、MMLsを認めている全ての州で統一されていない状況であった。適応症の中で、がん治療やHIV/AIDS治療に伴う食欲不振や吐き気止めなど特定の症状の抑制に対する効果は認められているので、これらが米国における医療用大麻の使用拡大に寄与していると考えられる。しかしながら、他の適応症に関しては、臨床上的有効性に関する検討が不足しており、更なる研究が必要であると考えられる。一方で、コロラド州では未成年患者における高濃度THCを含む大麻濃縮物の使用を懸念して、医療用大麻の運用方法を見直すなどの動きも認められる。引き続き、医療目的での大麻使用についてどのように制度が変わっていくか調査を続ける必要がある。

大麻を成人向けに嗜好用として使用を認めている州では、大麻の売買は課税対象となっており、州の財源となっている。また、大麻を合法化した州では、税収の使い方を定めており、その一部は公立学校の建設費用や教育プログラムに配分することとなっていた。実際にコロラド州では、公立学校の建築や設備投資、教育プログラムや薬物乱用の予防啓発に配分していることも本調査で明らかになった。以上のことから、米国の州において大麻の所持・使用を認める動きは、必ずしも大麻の安全性を背景にしたものではなく、大麻の流通量や社会情勢が影響していると考えられる。

コロラド州、ワシントン州およびカリフォルニア州では、大麻および大麻関連製品の使用に関連した交通事故の増加、救急搬送事例件数や電話による健康相談件数の増加などの健康被害の発生が確認されている。したがって、未成年の大麻使用防止教育、大麻影響下における自動車運転の抑止そして家庭内での大麻および大麻関連製品の管理の徹底はきわめて重要な課題である。大麻使用が合法化されたことで大麻使用者は増加することから、今後も新たな公衆衛生上の問題が発生する可能性がある。米国の州では厳格な規則のもと大麻の使用を認めているが、コロラド州、ワシントン州およびカリフォルニア州から見た実態は、必ずしも規則が守られているとは限らない状況である。

米国では、産業用大麻(Hemp)の生産に関しては、THC濃度を乾燥重量あたり0.3%以下と明確に定義して、その生産と流通を管理していることが明らかとなった。Hempの生産が全米で拡大することで、生産に関する制度、経済そして公衆衛生にどのような

影響をもたらすか、引き続き調査を行う必要がある。カナダでは、米国の州と同様に嗜好用大麻の所持や使用については年齢制限を設けていた。使用可能な場所も基本的に自宅のみとなっており、自動車運転も禁止されていた。合法化の目的は、大麻使用可能な年齢、所持可能量の制限や大麻製品の製造に関する基準を設けることで公共の安全を守ることと未成年の大麻使用の防止となっていた。

引き続き、世界的な大麻規制の変化を注視し、我が国でも大麻使用に関する健康被害および社会生活に対する影響などを含む総合的な検証が必要であろう。

E. 結 論

米国の州およびカナダにおいて、大麻の使用には厳格な規則が定義されている。特に、嗜好用として認めている州では、罰則規定など厳しい規制を設けて青少年での使用には警戒している。一方で、必ずしも大麻の規制が守られているわけではなく、様々な公衆衛生上の問題も発生している。世界的な大麻規制の変化を注視し、我が国でも大麻使用に関する健康被害および社会生活に対する影響などを含む総合的な検証が必要であろう。

参考文献

- 1) U.S. Department of Justice, Drug Enforcement Administration: Drug scheduling. Available at: <https://www.deadiversion.usdoj.gov/schedules/> (Accessed March 6 2022).
- 2) Establishment of a Domestic Hemp Production Program. A Rule by the Agricultural Marketing Service. Available at: <https://www.federalregister.gov/documents/2019/10/31/2019-23749/establishment-of-a-domestic-hemp-production-program>. (Accessed March 6 2022).
- 3) Criminal Justice. Cannabis Legalization and Regulation. Available at: <https://www.justice.gc.ca/eng/cj-jp/cannabis/> (Accessed March 3 2022).
- 4) Impacts of Marijuana Legalization in Colorado, A Report Pursuant to C.R.S. 24-33.4-516. Available at: https://cdpsdocs.state.co.us/ors/docs/reports/2021-SB13-283_Rpt.pdf. (Accessed March 6 2022).
- 5) Monitoring Impacts of Recreational Marijuana Legalization 2019 Update Report. Available at: https://ofm.wa.gov/sites/default/files/public/publications/marijuana_impacts_update_2019.pdf (Accessed March 6 2022).
- 6) Marijuana's Impact on California: 2020 Mo Med. 2021 Jan-Feb; 118(1): 22-23.
- 7) Authorized cannabis retailers in the provinces

- and territories. Available at: <https://www.canada.ca/en/health-canada/services/drugs-medication/cannabis/laws-regulations/provinces-territories.html> (Accessed March 6 2022).
- 8) Medical Marijuana Frequently Asked Questions. Available at: <https://doh.wa.gov/you-and-your-family/marijuana/medical-marijuana/patient-information/frequently-asked-questions> (Accessed March 6 2022).
 - 9) Missouri Department of Health & Senior Services, Licensing & Regulations, Medical Marijuana, Patient FAQs. Available at: <https://health.mo.gov/safety/medical-marijuana/faqs-patient.php#physician> (Accessed March 6 2022).
 - 10) Colorado General Assembly, HB21-1317, Regulating Marijuana Concentrates, Concerning the regulation of marijuana for safe consumption, and, in connection therewith, making an appropriation. Available at: <https://leg.colorado.gov/bills/hb21-1317> (Accessed March 6 2022).
 - 11) Government of Colorado. Colorado Marijuana Tax Data. Available at: <https://www.colorado.gov/pacific/revenue/colorado-marijuana-tax-data> (Accessed March 6 2022).
 - 12) Oregon Department of Revenue / Press, Marijuana tax. Available at: http://www.oregon.gov/DOR/press/Documents/marijuana_fact_sheet.pdf (Accessed March 6 2022).
 - 13) Legislative Analyst's Office, The California Legislature's Nonpartisan Fiscal and Policy Advisor. Proposition 64, Marijuana Legalization. Initiative Statute. Available at: <http://www.lao.ca.gov/BallotAnalysis/Proposition?number=64&year=2016> (Accessed March 6 2022).
 - 14) City and County of Denver. Survey Shows Denver's Youth Marijuana Education Campaign. Published on February 26, 2020. Available at: <https://www.denvergov.org/Government/Agencies-Departments-Offices/Agencies-Departments-Offices-Directory/Business-Licensing/News/2020/Survey-Shows-Denvers-Youth-Marijuana-Education-Campaign-Continues-to-Positively-Influence-Decision-Making> (Accessed March 6 2022).
 - 15) HIGH COSTS. Available at: <https://www.thehighcosts.com/> (Accessed March 6 2022).
 - 16) Denver looks to invest in its marijuana education and youth prevention campaign. Available at: https://www.coloradopolitics.com/denver/denver-looks-to-invest-in-its-marijuana-education-and-youth-prevention-campaign/article_108810de-0cad-11ea-9618-5b02061e7cb6.html (Accessed March 6 2022).
 - 17) Bondallaz P, Favrat B, Chtioui H, et al. Cannabis and its effects on driving skills, Forensic Sci Int, 268: 92-102, 2016.
 - 18) Samuel S. Monfort. "Effect of recreational marijuana sales on police-reported crashes in Colorado, Oregon, and Washington." Oct. 2018. Insurance Institute for Highway Safety.
 - 19) The Washington Poison Center. NOT FOR KIDS. Available at: <https://www.wapc.org/programs/services/not-for-kids/> (Accessed March 6 2022).
 - 20) Richards JR, Smith NE, Moulin AK. Unintentional Cannabis Ingestion in Children: A Systematic Review. J Pediatr. 190: 142-152, 2017.
 - 21) Subtitle G-Hemp Production. Available at: <https://www.ams.usda.gov/sites/default/files/media/2018FarmBill.pdf> (Accessed March 6 2022).
 - 22) Remediation and Disposal Guidelines for Hemp Growing Facilities U.S. Domestic Hemp Production Program. Issued January 15, 2021. Available at: <https://www.ams.usda.gov/sites/default/files/media/HempRemediationandDisposalGuidelines.pdf> (Accessed March 6 2022).
 - 23) Federal Crop Insurance for Hemp Crops. Available at: <https://crsreports.congress.gov/product/pdf/IF/IF11919> (Accessed March 6 2022).
 - 24) Defining Hemp: A Fact Sheet. Available at: <https://crsreports.congress.gov/product/pdf/R/R44742> (Accessed March 6 2022).
 - 25) Cannabis Act (S.C. 2018, c. 16), 7 – Purpose. Available at: <https://laws-lois.justice.gc.ca/eng/acts/C-24.5/page-1.html#h-76969> (Accessed March 6 2022).
 - 26) Excise duty framework for cannabis. Available at: <https://www.canada.ca/en/revenue-agency/campaigns/cannabis-taxation.html> (Accessed March 6 2022).
 - 27) The Cannabis Regulation Act was amended. Available at: <https://encadrementcannabis.gouv.qc.ca/en/accueil/2019-11-01-la-loi-encadrant-le-cannabis-a-ete-modifiee/> (Accessed March 6 2022).
- 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

富山健一、船田正彦：北米における嗜好用大麻

の使用実態について、第 56 回アルコール・薬物依存
関連学会合同学術総会、教育講演、2021 年 12 月 18
日

H. 知的所有権の取得状況

なし

Table.1 米国 37 州および D.C.における Medical marijuana laws の比較

Medical marijuana laws (MMLs)							
	州	可決(年)	登録	有効期限	適応症の数	所持量(oz)	喫煙
1	カリフォルニア州	1996	必須	1年	10	8	可
2	アラスカ州	1998	必須	1年	9	1	可
3	オレゴン州	1998	必須	1年	10	24	可
4	ワシントン州	1998	必須	1年	20	3	可
5	メイン州	1999	必須	1年	15	2.5	可
6	コロラド州	2000	必須	1年	11	2	可
7	ハワイ州	2000	必須	2年	14	4	可
8	ネバダ州	2000	必須	2年	10	2.5	可
9	モンタナ州	2004	必須	1年	13	1	可
10	バーモント州	2004	必須	1年	12	2	可
11	ロードアイランド州	2006	必須	1年	10	2.5	可
12	ニューメキシコ州	2007	必須	1年	23	8	可
13	ミシガン州	2008	必須	2年	20	2.5	可
14	アリゾナ州	2010	必須	2年	13	2.5	可
15	ニュージャージー州	2010	必須	2年	19	3	可
16	コロンビア特別区	2010	必須	1年	医師の判断	2	可
17	デラウェア州	2011	必須	1年	16	6	可
18	コネチカット州	2012	必須	1年	27	2.5	可
19	マサチューセッツ州	2012	必須	1年	9	10	可
20	イリノイ州	2013	必須	1-3年	53	2.5	可
21	ニューハンプシャー州	2013	必須	1年	28	2	可
22	メリーランド州	2014	必須	3年	9	医師の判断	可
23	ミネソタ州	2014	必須	1年	17	加工製品のみ	不可
24	ニューヨーク州	2014	必須	1年	医師の判断	医師の判断	可
25	アーカンソー州	2016	必須	1年	19	2.5	可
26	フロリダ州	2016	必須	1年	12	医師の判断	不可
27	ルイジアナ州	2016	必須	1年	28	加工製品のみ	不可
28	ノースダコタ州	2016	必須	1年	29	3	可
29	オハイオ州	2016	必須	1年	20	加工製品のみ	不可
30	ペンシルベニア州	2016	必須	1年	21	加工製品のみ	不可
31	ウェストバージニア州	2017	必須	2年	15	医師の判断	不可
32	ミズーリ州	2018	必須	1年	20	4	可
33	オクラホマ州	2018	必須	2年	医師の判断	3	可
34	ユタ州	2018	必須	1年	15	加工製品のみ	不可
35	ミシシッピ州	2020	必須	1年	25	3	可
36	サウスダコタ州	2020	必須	1年	5	3	21歳未満は喫煙禁止
37	バージニア州	2020	必須	1年	医師の判断	4/30日	可
38	アラバマ州	2021	必須	1年	14	加工製品(食品不可)	不可

2022年3月6日時点における米国37州およびD.C.の医療用大麻の州管轄ホームページより運用方法の情報を収集した。基本的な患者登録可能な年齢は18歳以上だが、すべての州で医師および親の同意があれば18歳未満でも患者登録は可能である。18歳未満の患者(アラバマ州は19歳未満)が大麻製品を購入する場合、21歳以上で州から資格を得た caregiver が代理で対応する必要がある。適応症の数は、制度の見直しによって増減する可能性がある。所持量は大麻草の量を表しており1ozは約28.35gで換算される。大麻加工製品は製品の種類ごとに所持量の規制がある。喫煙は、大麻草の加熱吸引のことであり、ヴェポライザー等の使用については別に規制される場合がある。大麻および大麻加工製品の使用可能な場所は基本的に自宅のみである。大麻影響下における自動車等の運転操作は禁止されている。ミシシッピ州のMMLsは2022年6月より開始予定、アラバマ州は未定となっている。

Table.2 米国 13 州における Cannabidiol (CBD)の取り扱いの比較

Cannabidiol (CBD)のみ使用を認めている州						
州	法律 (可決年)	許可	CBD含有量	THC含有量	適応疾患	管轄
1 ケンタッキー州	SB 124 (2014)	なし	CBD濃度規定なし	0% THC	-	-
2 アイオワ州	SF 2360 (2014), HF 524 (2017)	必須	高濃度CBD	THC<3%	申請書に記載されている疾患	Iowa Department of Health
3 ノースカロライナ州	HB 1220 (2014), HB 766 (2015)	必須	CBD>5%	THC<0.9%	難治性のてんかん患者	North Carolina Department of Health and Human Services, North Carolina Department of Agriculture & Consumer
4 サウスカロライナ州	SB 1035 (2014)	必須	CBD>15%	THC<0.9%	レノックス・ガストー症候群、ドラベ症候群または難治性のてんかん	-
5 ジョージア州	HB 1 (2015)	必須	THCと等量以上	THC<5%	15疾患	Georgia Department of Public Health
6 テネシー州	SB 280 (2015)	なし	高濃度CBD	THC<0.9%	難治性のてんかん患者	Tennessee State Government, Tennessee General Assembly, Tennessee Department of Health
7 テキサス州	SB 339 (2015), HB 3703 (2019), House Bill 1325 (2019)	必須	CBD>10%	THC<0.5%	8疾患	Texas Department of Public Safety
8 ワイオミング州	HB 32 (2015)	必須	CBD>5%	THC<0.3%	難治性のてんかん患者および発作障害	The state of Wyoming, Wyoming Department of Agriculture
9 インディアナ州	HB 1148 (2017)	必須	CBD>5%	THC<0.3%	難治性のてんかん患者	The state of Indiana
10 ウィスコンシン州	SB 10 (2017)	必須	高濃度CBD	低濃度THC	医師の判断	-
11 カンザス州	HB244 (2019)	必須	CBD濃度規定なし	THC<5%	医師の判断	-
12 アイダホ州	-	必須	-	-	Epidiolex	-
13 ネブラスカ州	-	必須	-	-	Epidiolex	-

2022年3月6日時点における米国13州の州政府ホームページよりカンナビジオール(Cannabidiol, CBD)の運用方法の情報を収集した。アイオワ州やジョージア州はMMLsのような専門の部署を設置していた。基本的にCBDを入手するためには、州または医師の許可が必要となっているが、ケンタッキー州とテネシー州ではそのような制度は運用されていなかった。CBD製品は、THC含量を制限しており、最大でも5%未満となっていた。10州は適応可能な疾患を定めており、ジョージア州はガンの末期治療またはガン治療に伴う吐き気や嘔吐の抑制、筋萎縮性側索硬化症、てんかん、多発性硬化症、クローン病、ミトコンドリア病、パーキンソン病、鎌状赤血球症、トゥレット症候群、自閉症スペクトラム障害、表皮水疱症、アルツハイマー病、エイズ、難治性疼痛、PTSDの15疾患、テキサス州は難治性てんかん、発作、難治性神経変性疾患、末期癌、多発性硬化症、痙縮、筋萎縮性側索硬化症、自閉症の8疾患が使用可能な対象となっていた。アイダホ州とネブラスカ州は、CBDを運用する制度は設けていなかったが、米国ではEpidiolex®のみ医師の判断で適応疾患(レノックス・ガストー症候群、ドラベ症候群および結節性硬化症)の治療に用いることが可能となっている。CBDの医療目的使用のみを認めている13州において大麻の所持・使用は違法行為である。

Table.3 米国 18 州および D.C.における医療用とレクリエーション用の大麻規制の比較

州	コロラド州		ワシントン州		アラスカ州		オレゴン州	
対象	MMLs	RMLs	MMLs	RMLs	MMLs	RMLs	MMLs	RMLs
法律	Amendment 20	Amendment 64	Initiative 692	Initiative 502	Ballot Measure 8	Ballot Measure 2	Measure 67	Measure 91
可決(年)	2000	2012	1998	2012	1998	2014	1998	2014
対象年齢	18歳以上	21歳以上	年齢制限なし	21歳以上	18歳以上	21歳以上	18歳以上	21歳以上
所持量	2 oz	1 oz	1 oz	1 oz	1 oz	1 oz	24 oz	1 oz
税金	州売上税2.9%、地方消費税	大麻税15%、物品税15%、州売上税2.9%、地方消費税	非課税	大麻税37%、州売上税0.5%、地方消費税	非課税	植物の部位ごとに課税(最大で\$50/oz)、地方消費税	都市ごとに異なる、地方消費税	大麻税は都市ごとに17-20%、地方消費税

州	D.C.		カリフォルニア州		ネバダ州		メイン州	
対象	MMLs	RMLs	MMLs	RMLs	MMLs	RMLs	MMLs	RMLs
法律	Initiative 59	Initiative 71	Proposition 215	Proposition 64	Ballot Question 9	Ballot Question 2	Senate Bill 611	Question 1
可決(年)	1998	2014	1996	2016	2000	2016	1999	2016
年齢制限	年齢制限なし	21歳以上	18歳以上	21歳以上	年齢制限なし	21歳以上	18歳以上	21歳以上
所持量	2 oz	2 oz	8 oz	1 oz	2.5 oz	1 oz	2.5 oz	2.5 oz
税金	大麻税5.75%	売買の禁止(税率の規定なし)	消費税15%、地方消費税	大麻税15%、州売上税8.5%、地方消費税、植物の部位ごとに追加課税	大麻税2%、物品税2%、消費税6.85-8.1%、地方消費税	大麻税15%、物品税10%、消費税6.85%、地方消費税	大麻税5.5%、食品は8%	大麻税10%、消費税5.5%、物品の形状で追加課税

州	マサチューセッツ州		バーモント州		ミシガン州		イリノイ州	
対象	MMLs	RMLs	MMLs	RMLs	MMLs	RMLs	MMLs	RMLs
法律	Ballot Question 3	Ballot Question 2	Senate Bill 76 (22-7), HB 645 (82-59)	H. 511 bill	Proposal 1	Proposal 1	House Bill 1	House Bill 1438
可決(年)	2008	2016	2004	2018	2008	2018	2013	2019
年齢制限	18歳以上	21歳以上	18歳以上	21歳以上	18歳以上	21歳以上	18歳以上	21歳以上
所持量	10 oz	1 oz	2 oz	1 oz	2.5 oz	2.5 oz	2.5 oz	2.5 oz
税金	大麻税3.75%	大麻税10.75%、州売上税0.25%、地方消費税	非課税	大麻税14%、州消費税	大麻税3%	大麻税10%、消費税6%	大麻税7%、州売上税1%	大麻税7%、THC濃度に応じた特別税10.25%、地方消費税

州	モンタナ州		アリゾナ州		ニュージャージー州		バージニア州	
対象	MMLs	RMLs	MMLs	RMLs	MMLs	RMLs	MMLs	RMLs
法律	Initiative 148	I-190, Constitutional initiative 118	Ballot Proposition 203	Proposition 207	Senate Bill 119	Public Question 1	A6357	SB 1406
可決(年)	2004	2020	2010	2020	2010	2020	2014	2021
年齢制限	18歳以上	21歳以上	18歳以上	21歳以上	18歳以上	21歳以上	18歳以上	21歳以上
所持量	1 oz	1 oz	2.5 oz	1 oz	3 oz	1 oz	1 oz	1 oz
税金	大麻税4%、地方消費税	大麻税20%、地方消費税	大麻税5.6%	大麻税16%、地方消費税	大麻税2%(2022年7月1日に撤廃し0%とする)	大麻税6.625%、消費税2%	非課税	大麻税21%、地方消費税

州	ニューヨーク州		ニューメキシコ州		コネチカット州	
対象	MMLs	RMLs	MMLs	RMLs	MMLs	RMLs
法律	A6357	S854A	SB 523	HB 2	A6357	SB 1201
可決(年)	2014	2021	2007	2021	2014	2021
年齢制限	18歳以上	21歳以上	18歳以上	21歳以上	18歳以上	21歳以上
所持量	医師の判断	3 oz	3 oz	2 oz	加工品のみ	1.5 oz
税金	大麻税7%	0.5セント/mg(花穂中のTHC量)、0.8セント/mg(濃縮物のTHC量)、0.3セント/mg(T食品中のTHC量)、大麻税9%、地方消費税4%	非課税	大麻税12%(2030年まで毎年1%増加)、地方消費税	非課税	0.625セント/mg(THC)、2.75セント/mg(食品重量)、0.9セント/mg(製品重量)、大麻税6.35%、消費税3%

使用制限	学校、職場、公共の場(歩道、公園、テーマパーク、スキー場、コンサート会場、空港、駅、駐車場、飲食店、アパート、病院、国有地)での使用は禁止。マリファナ影響下での自動車等運転操作は禁止。
------	--

2021年3月6日時点の医療用大麻法と嗜好用大麻法を管轄する州のホームページより法律名、法案が可決した年、大麻使用可能な対象年齢、大麻の所持量、大麻の購入にかかる税金の規定を調査した。所持量や栽培可能量は、基本的に医療用途で多く認められている。税金は、嗜好用途で多く課せられている。D.C.では、嗜好用としての大麻の商業取引は禁止されている。使用可能な場所はすべての州で共通して自宅などプライベート空間のみとなっていた。

Table.4 未成年向け大麻使用防止キャンペーン「HIGH COSTS」 website 情報

項目	詳細	内容
科学	短期間の影響	大麻の短期的な作用として、高揚感、手や目の反応時間が鈍くなる、時間と距離の知覚が歪む、パノイア、心拍数が速くなる、血圧が上がる、食欲が増す、口が乾く、目が赤くなる、思考と問題解決が困難、意欲の低下、疲労感などが認められる。
	脳組織	脳内でドパミンが分泌され、高揚感を感じる脳神経回路が活性化する。
	記憶	大麻は海馬に影響を与え、短期記憶障害を引き起こす。
	肺	大麻の喫煙によって、毒素や発癌物質が放出され、肺を傷つける。いくつかの研究は、この煙がタバコの煙と同じ毒素の多くを含んでいることを示唆している。
	心臓	大麻の喫煙直後、心拍数が増加し、最大で3時間続く可能性がある。
	変化	大麻の作用は年々増加しており、また使用頻度、使用開始年齢、そのほかの物質との同時使用などは、大麻が個人にどのように影響するかの要因となる。代謝も個々で異なっている。
	蓄積	THCは、脂肪細胞に蓄積され、使用後数週間体内に留まるかもしれない。
健康に対する影響	発育に対する影響	学習障害、記憶喪失、計算能力と読解力の障害、バランス感覚の障害、体の成長の鈍化を引き起こすかもしれない。
	メンタルヘルス	定期的な大麻の使用は、青年期の不安障害を増加させる可能性があり、10代の若者の17%は依存になる。また大麻を定期的に使用している若者は、うつ病を発症する可能性が7倍高いことがわかっている。
	肺への影響	ほぼ毎日の大麻使用と慢性気管支炎の発症は関連する証拠が示されている。近年、vapingの人気が高まっており、これらの製品には、ニコチン、大麻成分(THCまたはCBD)、または体に良くない他のフレーバーや化学物質が含まれている可能性がある。最近、vapingに関連する肺の疾患が2,000件以上報告された。
法律	成人向け大麻合法化法案 Amendment 64	2012年に住民投票を経てAmendment 64が可決され、コロラド州は大麻を合法化した最初の州になった。店舗販売は2014年に始まり、州が、ライセンス、広告、製品の安全性を管理できるようになり、また単純な犯罪にかかる法執行機関の負担軽減が期待されている。さらに税収と雇用を生み出すことが期待される。
	年齢制限	大麻の使用可能な法定年齢は21歳以上であり、医療用大麻については18歳以上となっている。18歳未満が患者となる場合、2人の医師と親または保護者の同意が必要となる。
	連邦法	大麻は、連邦法の下では以前として違法であり規制物質として分類されている。従って、全ての連邦政府の土地での使用、公務員による使用は違法となっている。大麻を合法化している州では、全て異なる法律が運用されている。
	薬物テスト	コロラド州では大麻は21歳以上の成人と医療用大麻の患者にとって合法だが、雇用主と大学は使用を禁止し、独自の薬物検査方針を設定することができる。
21歳未満の大麻使用	未成年の所持	罰金、運転免許の停止、高等教育への財政援助やコミュニティーサービスの喪失、軽罪または重罪を課せられる可能性がある。2017年、コロラド州では未成年の違反で2,171人が逮捕された。
	自動車運転	薬物影響下の運転で逮捕されると将来に悪影響を与える可能性がある。また血液検査を受けることになる。2019年には、コロラド州でのすべての未成年のDriving Under the Influence違反による逮捕者の22%が大麻と関係していた。
	財政援助の喪失	未成年の大麻による逮捕によって、奨学金、連邦政府の財政援助、ローン、就労学習プログラムの資格を失う可能性がある。20万人以上の大学生が薬物犯罪によって奨学金の資格を失っている。
	停学または退学	学校の敷地内で大麻使用によって逮捕されるとスポーツチームや課外活動から除外される可能性がある。また、学校を停学・退学したり、薬物カウンセリングの完了を求められたりする可能性がある。2019-2020学年度では、デンバー公立学校の生徒による大麻違反者の80%が、停学または退学処分となっている。

コロラド州デンバーで実施された「HIGH COSTS」キャンペーンでは、website を用いて科学的に報告されている大麻の効果、大麻摂取による健康上の影響、コロラド州における大麻の取り扱いに関する法律、21歳未満が大麻を使用することで起こる将来的な不利益について情報発信をしている(15)。デンバー市内では看板やバスにキャンペーン広告のペイントを行ない、誰もが大麻の情報にアクセスできるよう情報発信を行っている。

Table.5 カナダ 10 州および 3 準州における Cannabis Act 運用方法の比較

州	対象年齢	購入可能な場所	所持量	管轄
アルバータ州	18歳以上	許可を受けた店舗及び州政府運営オンラインストア	30g	Government of Alberta
ブリティッシュコロンビア州	19歳以上	許可を受けた店舗及び州政府直営店（オンラインで購入可能）	30g	Government of British Columbia
マニトバ州	19歳以上	許可を受けた店舗及び州政府運営オンラインストア	30g	Manitoba Government
ニューブランズウィック州	19歳以上	州政府直営店（オンラインで購入可能）	30g	Government of New Brunswick
ニューファンドランド・ラブラドール州	19歳以上	許可を受けた店舗及び州政府運営オンラインストア	30g	Government of Newfoundland and Labrador
ノバスコシア州	19歳以上	州政府直営店（オンラインで購入可能）	30g	Government of Nova Scotia
オンタリオ州	19歳以上	許可を受けた店舗及び州政府運営オンラインストア	30g	Government of Ontario
プリンス・エドワードアイランド州	19歳以上	州政府直営店（オンラインで購入可能）	30g	Government of Prince Edward Island
ケベック州	21歳以上	州政府直営店（オンラインで購入可能）	30g	Government of Quebec
サスカチュワン州	19歳以上	許可を受けた店舗及び州政府運営オンラインストア	30g	Government of Saskatchewan
ノースウェスト準州	19歳以上	準州政府直営店（オンラインで購入可能）	30g	Government of Northwest Territories
ヌナブト準州	19歳以上	準州政府直営店（オンラインで購入可能）	30g	Government of Nunavut
ユーコン準州	19歳以上	許可を受けた店舗及び準州政府直営店（オンラインで購入可能）	30g	Government of Yukon

2022年3月6日時点における国として認めているカナダ10州および3準州の政府ホームページより大麻の嗜好用途を定めた大麻法（Cannabis Act）の運用方法の情報を収集した。大麻を使用可能な年齢は18歳以上となっていた。カナダは国として大麻および大麻関連製品の販売を認めており、販売許可を得ている店舗または州政府が運営する店舗で購入することが可能となっている。所持量は乾燥大麻草30グラムで統一されていた。大麻規制については州政府が監督を行っている。

Table.6 コロラド州における大麻関連の交通事故死傷者数の推移

死亡事故	大麻のみ	大麻とお酒	大麻と他の薬物	大麻とお酒と他の薬物	合計死亡者数
2013	23	18	9	5	55
2014	32	31	6	6	75
2015	42	26	22	8	98
2016	45	46	26	8	125
2017	46	36	32	25	139
2018	30	44	30	11	115
2019	42	45	25	20	132

Impacts of Marijuana Legalization in Colorado, A Report Pursuant to C.R.S. 24-33.4-516, July 2021 (4)
より交通事故死亡者から大麻成分が検出された死亡者数の推移を示す。コロラド州では2014年より大麻および大麻関連製品の店舗販売が開始された。「他の薬物」における薬物名は不明である。

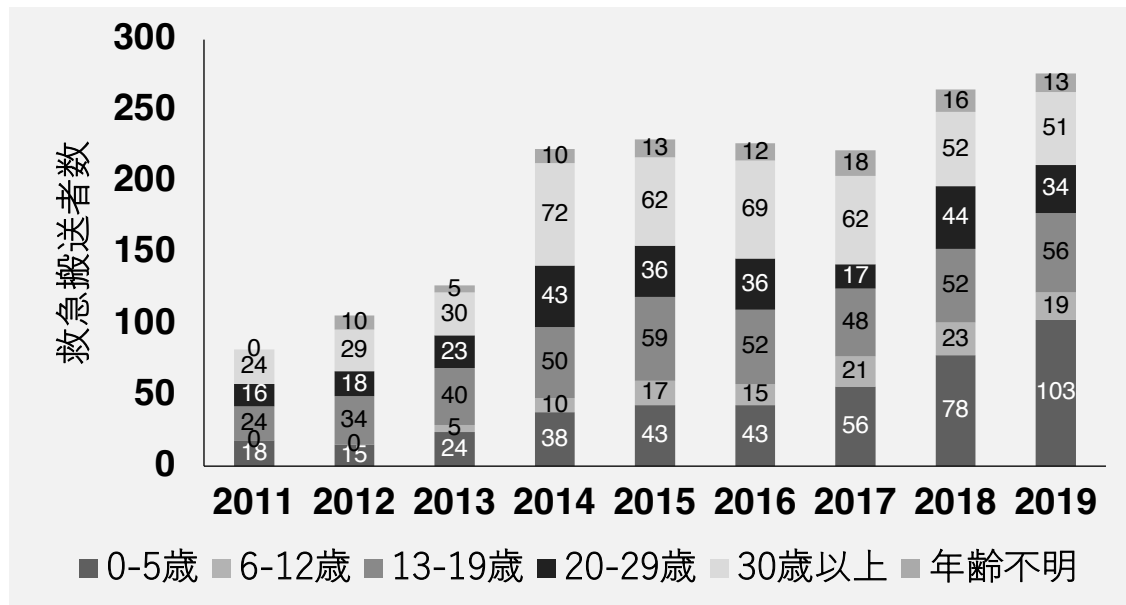


Fig.1 コロラド州における大麻および大麻関連製品摂取後の健康被害発生状況の推移

Impacts of Marijuana Legalization in Colorado, A Report Pursuant to C.R.S. 24-33.4-516, July 2021 (4)より大麻および大麻関連製品摂取後の年齢別の救急搬送数の推移を示す。コロラド州では2012年に21歳以上の成人向けに嗜好目的での大麻使用が合法化され、2014年より大麻および大麻関連製品の店舗販売が開始された。

分担研究報告書

テトラヒドロカンナビノールの摂取感覚効果に関する研究

研究分担者：森 友久(星薬科大学)

研究要旨

通常、依存形成薬物を摂取することによってヒトは様々な感覚、即ち自覚効果を得ることが知られ、テトラヒドロカンナビノール(THC)などの薬物は幻覚を示す。この自覚効果を実験動物において検討する方法としてラットによる薬物弁別法が用いられている。しかしながら THC によって誘発する感覚とは何かといった研究はこれまでにほとんど行われてきていない。これまでに、中枢作用薬は、中枢興奮あるいは中枢抑制薬の2種類に分類され、議論がなされてきたが、昨年度の研究結果から、THC の弁別刺激効果は、アップー系とダウンナー系といった相異なる感覚を併せ持つ極めて珍しい感覚から成り立っていることが示唆されている。そこで本年度は、THC の弁別刺激効果について downer 系の効果に着目して検討を行った。NMDA 受容体遮断薬(CPP)によって中枢の興奮を抑制した際には、弱いながら部分的な THC 様の弁別刺激効果は認められた。一方で、抗不安薬であるジアゼパムは、部分的に THC 様の弁別刺激効果を示すことをこれまでに見出し、これらの併用により THC 様の弁別刺激効果は相乗的に増加した。また、GABA_A-受容体を調節し、筋弛緩作用が弱く、強い睡眠導入作用を示す zolpidem が部分的に THC 様の弁別刺激効果を示したのに対し、GABA_B-受容体に作用し、筋弛緩作用が強い baclofen は全く THC 様の弁別刺激効果を示さなかった。さらに、THC の運動に与える影響を検討したところ、自発運動には影響を及ぼさなかった。以上の結果より、THC は、GABA_A-受容体を介した感覚と類似の作用によって THC の感覚を発現している可能性が示唆された。

A. 研究目的

ヒトは、中枢神経系に作用する薬物を摂取すると、例えば、アルコールを飲むと高揚感を感じる、花粉症薬を飲むと眠気を感じる、といった様にある種独特な摂取感覚効果が得られる。この効果は自覚効果と呼ばれ、ヒトのみでなく、サルをはじめとする多くの動物でも認められる。精神依存や身体依存を形成する薬物は、依存形成薬物と呼ばれており、その薬理作用から覚醒剤、麻薬、大麻、幻覚、アルコールならびに中枢抑制薬などの種類に区別される。依存形成薬物は、それぞれ特異的な自覚効果を持ち合わせており、この効果が快感であれば、それを求めて薬物を繰り返し使用するようになり、この効果により精神依存が形成されると考えられている。

これらの依存形成薬物の中でも大麻は、その乱用が世界的な社会問題となっている。我が国で最も乱用されている依存形成薬物が覚醒剤であるのとは対照的に、欧米諸国では、大麻の乱用者数が最も多く、特に若年層の間で乱用者の増加が顕著にみられる。European Monitoring Centre for Drugs and Drug Addiction の調査によると、EU 圏内における大麻の乱用者は 15 歳から 64 歳の成人の間で 2700 万人にまで及び、内 1750 万人は 15 歳から 34 歳までの若年者の使用によるものである。これは EU にお

いて大麻の次に乱用されているコカインの乱用者数 390 万人の約 6 倍に及ぶ数字となっている。

大麻が作用する CB 受容体の内因性リガンドとして anandamide や 2-arachidonoylglycerol (2-AG) が発見されており、これらの内因性リガンドが神経終末における CB₁ 受容体を介した神経伝達物質の放出を抑制的に制御し、脳の高次機能を調節していることが示唆されている¹⁾。これまでに CB 受容体の分子機構は明らかにされつつある一方で、カンナビノイドを摂取した際の摂取感覚効果など、THC を含めた乱用に関するメカニズムについては不明点も多い。特にヒトにおける幻覚の詳細な発現機序は未だ明らかとなっていない。一般的に、大麻はダウンナー系の薬物として分類されてきたが、アップー系とダウンナー系の両成分からなりたっていることを昨年度明らかとした。このうち、アップー系の薬物の解析は多くの研究によって進んでいるものの、ダウンナー系の摂取感覚については殆ど研究が進んでいないのが現状である。そこで本研究では、薬物弁別法を用い、THC の摂取感覚におけるダウンナー系の作用について検討を行なった。

B. 研究方法

本研究を遂行するにあたり、科学的にはもとより、

動物福祉の観点からも適正な動物実験の実施を促すことと目的として制定された星薬科大学動物実験規定に従い、本学の動物実験委員会で承認を得たうえで、動物に対する倫理面を十分に考慮し、さらに使用動物数を最小限にするように努力して、すべての実験をおこなった。

1. 実験動物及び飼育条件

Fischer 344 系雄性ラット (オリエンタル酵母工業株式会社、東京) を用いた。この動物は恒温恒湿室 (23±1 °C、55±5 %) においてプラスチックゲージ内で飼育し、8:00 点灯、20:00 消灯の 12 時間サイクルの明暗条件下で飼育した。なお薬物弁別法で使用したラットについては、体重が 230 g 程度になるよう摂餌制限を行った。なお飲水 (水道水) は自由とした。

2. 使用薬物

実験には Δ^9 -tetrahydrocannabinol(THC) (九州大学大学院薬学研究院 生薬学分野 森元聡教授より譲渡)、diazepam (武田テバファーマ株式会社、東京)、CPP (abcam 株式会社、東京)、zolpidem (Sigma-Aldrich Co.) および baclofen (Tocris Bioscience) を使用した。THC は 99.5 % ethanol (和光純薬株式会社、大阪)、Tween 80 (Sigma-Aldrich Co.) および生理食塩水中に溶解した。

3. 弁別装置

実験には、オペラントボックス (model GT8810、小原医科産業株式会社、東京) を使用した。オペラントボックス内の床はグリットとし、ボックス内には左右に 2 つのレバーを設置し、左右のレバーの間に強化子の給仕皿が 1 つ設置されているものを使用した。また、強化子として精密錠剤型飼料 (20 mg; 小原医科産業株式会社、東京) を用いた。

4. 弁別訓練

THC と vehicle との弁別訓練を開始する前に、すべてのラットにレバー押し訓練を行った。レバー押し訓練には左右どちらかのレバーが提示され、LLRLLRR (L= 左、R= 右) の順序でまず Fixed Ratio (FR) 1 強化スケジュールでレバー押し訓練を行った。また、1 セッションは 15 分とし、レバーを押すと強化子が与えられるスケジュールを用いた。1 セッションのレバー押し回数が 40 回に達した時点で FR1 におけるレバー押しが確立されたものとし、徐々に FR2、FR4、FR6、FR8、さらに FR10 へと増加させた。

FR10 での反応率 (response rate) が安定した後、THC (2.0 mg/kg) と Vehicle との弁別訓練を FR10 スケジュールで行った。弁別訓練では 1 セッションを 15 分間とし、弁別訓練開始 30 分前に THC または vehicle を腹腔内投与した。各セッションの投与順序は DDVV... (D=THC、V=Vehicle) とし、薬物もしくは溶媒投与時の左右のレバーの選択は、動物の

嗜好性による片寄り (ばらつき) を避けるためにカウンターバランス法 (L=D、R=V の対応と L=V、R=D の対応の装置をそれぞれ 2 組用意した) を使用した。弁別獲得の基準は、最初の強化子を得るためのレバー押しの回数を First Food Pellet (FFP) として測定し、訓練において 5 日間連続して $FFP \leq 12$ (正反応率 83% 以上) となった場合を弁別獲得とし、弁別訓練は弁別獲得後も継続した。

5. 般化試験

般化試験は、薬物およびその溶媒の弁別獲得後、弁別訓練を継続しながら 3 日間連続して $FFP \leq 12$ を達成した際に行った。テストセッションは、ラットがオペラントボックス内の左右いずれかのレバーを合計 10 回押した時点で終了とした。また、セッション開始から 15 分が経過した時点で 10 回のレバー押し反応を認めなかった場合は反応が崩壊したと判断し、セッションを終了した。

6. 自発運動量測定

実験には、赤外焦電型センサー (ニューロサイエンス社、東京) を使用した。動物体温における放出赤外線を用いて、光学フィルターを通して受光することにより、外乱光の影響を受けることなく、各薬物の投与後 180 分間の総自発運動量および 15 分ごとの経時変化を測定した。測定を行うにあたり、マウスを新規環境に慣れさせる目的で、測定を行うケージにアルファドライを敷き、1 時間の馴化を行ったのち実験に使用した。

7. 統計解析

実験における測定値は、平均値 \pm 標準誤差 (mean \pm S.E.M.) として表示した。テストセッションにおいては、総レバー押し回数に対する薬物側レバー押し回数の割合 (%) で求めた。訓練薬物の弁別刺激効果に対し、80 % を超えて薬物側レバー押し反応を示したものを般化とし、50-79 % の範囲を部分般化とし、50 % を下回る薬物側レバー押し反応を示したものを般化しなかったと判断した。また、反応率 (response rate) はレバーを問わず、10 回反応するまでの時間を 1 分間あたりのレバー押し回数に換算して求めた。自発運動量における統計解析では、平均値 \pm 標準誤差 (mean \pm S.E.M) として表記した。尚、統計学的有意差の評価は、Two-way ANOVA によって解析した後、Bonferroni test に従って post-hoc test を行った。

C. 結果

NMDA 受容体拮抗薬である CPP (1.0 - 5.6 mg/kg, s.c.) を用いて般化試験を行った。その結果、CPP (5.6 mg/kg) は THC の弁別刺激効果に対して、部分般化を示した (図 1)。さらに、diazepam (1.0 mg/kg i.p.) と

CPP (1.0 mg/kg s.c.)を併用した般化試験を行った。その結果、diazepam と CPP の併用により相乗的に、THC 様の弁別刺激効果は増強された (図 2)。

THC の弁別刺激効果における抑制性的作用について、MDMA を対象として検討したところ、baclofen (0.3-3.0 mg/kg, s.c.) は、MDMA に対して部分般化したものの、THC にはほとんど般化を示さなかった。逆に、zolpidem (0.3-3.0 mg/kg, s.c.) は、1.0 mg/kg において THC の弁別刺激効果に部分般化を示したものの、MDMA に対しては、全く般化を示さなかった (図 3 および 4)。

自発運動に与える影響について検討したところ、MDMA は、自発運動を有意に亢進したものの、THC は殆ど自発運動には影響を及ぼさなかった (図 5)。

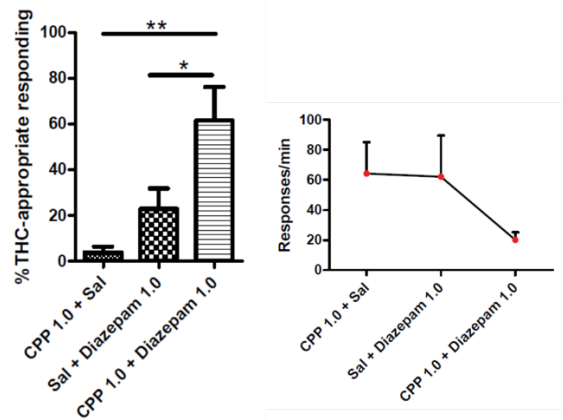


図2. Substitution test with Diazepam+CPP in THC-discriminated rat.

Substitution of diazepam (1.0 mg/kg i.p.) + CPP (1.0 mg/kg s.c.) for the discriminative stimulus effects of THC in rat that had been trained to discriminate between 2.0 mg/kg THC and Vehicle. Each point represents the mean percentage of THC - appropriate responding (top) and the mean response rates (bottom) with S.E.M of six-eight animals.

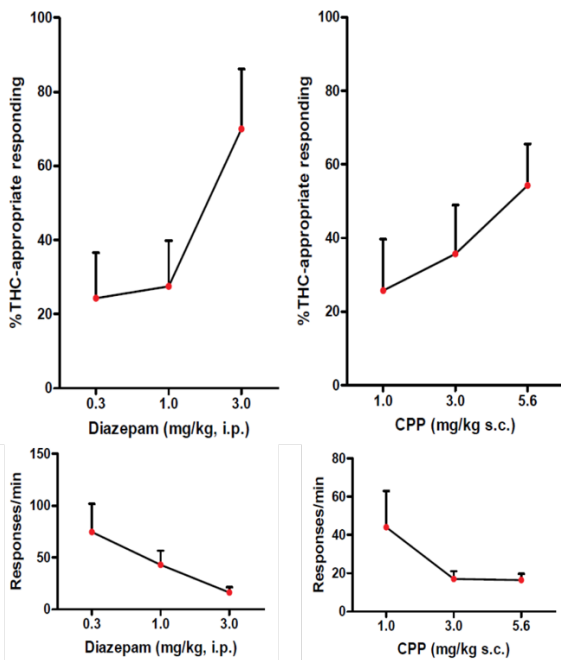


図1. Substitution test with Diazepam and CPP in THC-discriminated rat.

Substitution of Diazepam (0.3 - 3.0 mg/kg, i.p.) and CPP (1.0 - 5.6 mg/kg, s.c.) for the discriminative stimulus effects of THC in rat that had been trained to discriminate between 2.0 mg/kg THC and Vehicle. Each point represents the mean percentage of THC - appropriate responding (top) and the mean response rates (bottom) with S.E.M of six-eight animals.

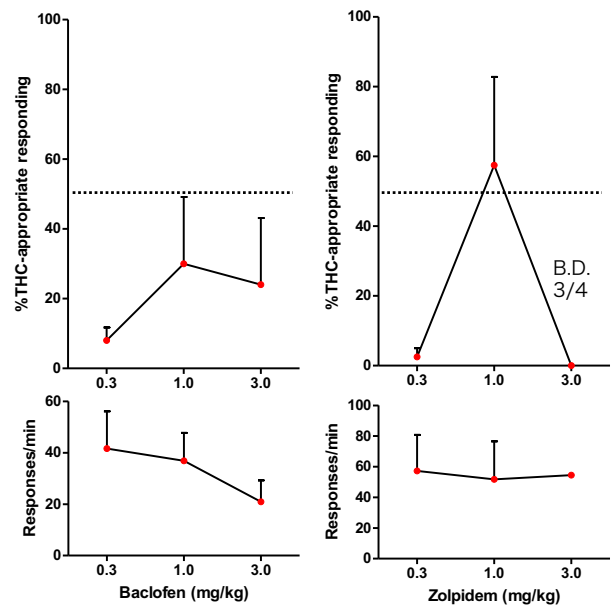


図3. Substitution test with baclofen and zolpidem in THC-discriminated rat.

Substitution of baclofen and zolpidem for the discriminative stimulus effects of THC in rat that had been trained to discriminate between 2.0 mg/kg THC and Vehicle. Each point represents the mean percentage of THC - appropriate responding (top) and the mean response rates (bottom) with S.E.M of six-eight animals.

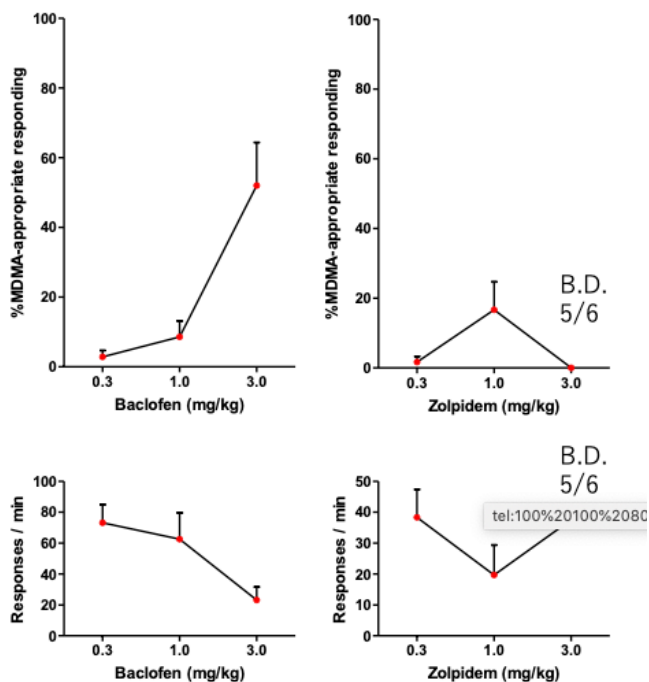


図 4. Substitution test with baclofen and zolpidem in MDMA-discriminated rat.

Substitution of baclofen and zolpidem for the discriminative stimulus effects of MDMA in rat that had been trained to discriminate between 2.0 mg/kg MDMA and saline. Each point represents the mean percentage of MDMA-appropriate responding (top) and the mean response rates (bottom) with S.E.M of six-eight animals.

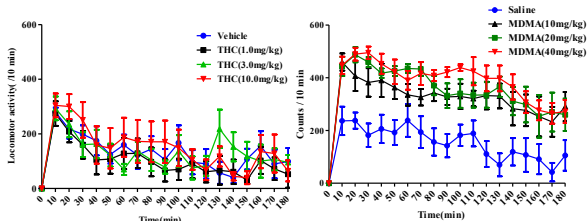


図 5 Effects of THC and MDMA on locomotor activity.

Locomotor activity test was recorded for 180 min after treatment of THC or MDMA.

D. 考察

大麻は、THC などのカンナビノイドを主成分としており、これが CB 受容体に結合することによって様々な生理作用や精神作用を引き起こすことが知られている。しかしながら THC が有する幻覚作用の詳細な発現機序に関しては未だ明らかとなっていない。そのため、薬物弁別法を用いて、THC の弁別刺激効果を指標として、幻覚誘発薬、ドパミン関連薬物、各種オピオイド受容体作動薬あるいは中枢神経抑制薬との弁別刺激効果の類似性を検討し、THC の弁別刺激効果を理解するための基礎検討を行ってきた。

その結果、THC の弁別刺激効果は CB 受容体刺激を介して発現するものの、幻覚誘発薬に共通する感覚から成り立っている可能性は少ないことを示し、さらに、THC の弁別刺激効果は、upper 系と downer 系といった相異なる感覚を併せ持つ極めて珍しい感覚から成り立っていることを見出している。

CB₁ 受容体は、主に中枢神経系のシナプス前終末に発現しており、グルタミン酸系もしくは GABA 系への間接的な作用を介して、感情や報酬効果、記憶などの様々な脳機能の調節に関与していることが知られている²⁾。このため、シナプス前終末に発現している CB₁ 受容体へのカンナビノイドリガンドの刺激を介して各種神経伝達物質を抑制的調節により弁別刺激効果を発現している可能性について検証するために、GABA 受容体作動薬である diazepam ならびに NMDA 受容体に対して競合的に拮抗する CPP を用いて般化試験を行った。その結果、diazepam は THC に対して般化に近い部分般化を示した（昨年度に報告）。また、本研究において、NMDA 受容体に対して競合的に拮抗する CPP (5.6 mg/kg) も THC の弁別刺激効果に対して部分般化を示し、diazepam と CPP の併用により、THC 様の弁別刺激効果は有意に増強された。以上の結果より、THC の弁別刺激効果の発現は、CB₁ 受容体を介して、間接的に中枢神経系の GABA 受容体 あるいは NMDA 受容体を介して中枢神経に対する抑制的調節が引き起こされ、THC の感覚として認知されるものと考えられた。

GABA は、GABA_A あるいは GABA_B 受容体を刺激することにより中枢神経系を抑制する。本研究において、baclofen は、THC にはほとんど般化を示さなかったものの、zolpidem は、部分的に般化した。Zolpidem は、抗けいれん作用ならびに筋弛緩作用が少なく、睡眠を導入するとされる。さらに、THC 自体は自発運動には、影響を及ぼさなかった。以上の結果より、THC の弁別刺激効果は、抗不安あるいは睡眠導入作用といったような中枢抑制を起点とする遠心性の経路の抑制効果は有さず、中枢神経のみを特異的に抑制して発現していることが推測された。

E. 結論

THC の弁別刺激効果発現には、幻覚に特徴的な cue を介して発現している可能性は低く、THC の有するダウンナー系の作用には、前シナプスにおける神経伝達物質の抑制的調節が起こり、結果として、GABA 神経系の機能亢進あるいはグルタミン酸神経系の抑制が引き起こされ、発現していることが示唆された。しかしながら、THC が作用する中枢の特定の部位に関する研究は未だ行われておらず、カンナビノイドの自覚効果発現に関する詳細な機序解明のためには、in vitro の研究を含めた包括的な検討調査が必要であると考えられる。

F. 参考文献

- 1) Kano M, Ohno-Shosaku T, Hashimotodani Y, Uchigashima M, Watanabe (2009) *Physiol. Rev.*, 89, 309~380
- 2) Wu, J (2019) Cannabis, cannabinoid receptors, and endocannabinoid system: yesterday, today, and tomorrow. *Acta Pharmacol Sin* 40, 297–299
- G. 学会発表
- なし
- H. 論文発表
- なし
- I. 知的財産権の出願・登録状況
- なし

分担研究報告書

大麻使用障害／大麻受動喫煙の現状およびカンナビジオールの有効性と安全性

研究分担者：山本経之（長崎国際大学大学院薬学研究科）
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）

研究要旨

大麻(*Cannabis sativa L*)は医薬品として長く使用されてきた歴史がある。しかし、中枢神経系に及ぼす影響並びに薬物乱用及び嗜癖の可能性が指摘され、臨床での使用は極めて限られているのが現状である。内因性カンナビノイド系は神経発達過程において重要な役割を演じていることが明らかになり、出生前／周産期及び青年期におけるカンナビノイド曝露の神経生物学的影響が大きいと報告されている。妊婦、若年の母親及び10代の若者において、大麻の使用が増加し、強力な濃度の Δ^9 -テトラヒドロカンナビノール(THC)を摂取していることを考慮すると、その重大な影響は容易に想像出来る。重要な発達期における大麻曝露は遺伝子発現に影響を及ぼし、大麻使用障害(cannabis use disorder ; CUD)の性質と重症度に影響を及ぼすと考えられている。さらに、大麻曝露は、小児の発達障害、青年及び成人の精神障害及び物質使用障害のリスクを増加させる妊娠前期及び青年期の機能遺伝子のエピジェネティックな変化を引き起こすことも示唆されている。

レクリエーション用大麻の使用の合法化は、より強力な大麻製品がより低価格で入手しやすい状況を作り、CUDの有病率を高める可能性が指摘されている。医療用及びレクリエーション用の大麻使用を合法化する州や国では、使用者にCUDのリスクについて一般市民に分かり易く伝える教育キャンペーンが必要であり、更には大麻に関連した精神的もしくは身体的な健康上の問題を抱える者に対しては支援体制の構築とその情報の速やかな提供を確立すべきである。

近年、THCに代わってカンナビジオール(CBD)の身体疾患及び精神疾患に対する治療薬としての可能性ならびに安全性についての前臨床ならびに臨床試験が検討されている。2020年にFDAは、1歳以上の結節性硬化症(TSC)患者のてんかん発作の治療のためにEpidiolex(CBD)が追加承認された、CBDの新たな医薬品の上市はなされていないが、その忍容性は高く、副作用も軽度である事が明らかにされている。一方、大麻犯罪の職務遂行上や乗り物を運転する際の大麻陽性反応の有無を検査することは犯罪の確証を得る為には極めて重要である。特に大麻の受動的曝露と能動的曝露との鑑別は被疑者の逮捕に際しては重要な意味を持ち、本報告においては尿、血液、口腔液、毛髪および皮脂に含まれる受動的曝露の特異的バイオマーカーを中心に検討した。その結果、自発的摂取後のみ検出されるTHCのカルボン酸代謝物(11-ノル-デルタ-9-THC-カルボン酸：THC-COOH)は、能動的使用の信頼できるマーカーとみなすことができることが明らかになった。本知見は、大麻使用及び使用履歴を明確にすることができる検査方法の発展に寄与するものと考えられる。娯楽目的の大麻使用の合法化は、大麻使用者数を増加させ、ひいてはCUD患者数を増加させると予想され、今後数年の継続調査が必要である。さらに、最新の情報を精査・蓄積し、有効な対策を新たに構築しなければならない。

A、研究目的

大麻は、世界でアルコール・タバコに次ぐ3番目に多く使用されている規制物質である。2018年の大麻使用人口は、全世界で推定1億9200万人と報告されている。本報告では、大麻の発達過程に及ぼす影響、大麻使用障害、およびカンナビノイド、特にCBDの有効性と安全性／有害性について、また大麻の受動喫煙について精査し、新たな知見ならびに問題点を総括する。

B、研究方法

エビデンスの収集の為、以下のキーワードをPubMedで文献検索し、最新の6編の総説論文(基礎研究論文ならびに臨床研究論文)を選出し、これを中心に精査した。

キーワード ; cannabis(大麻)、marijuana(マリファナ)、THC(Δ^9 -テトラヒドロカンナビノール)、CBD(カンナビジオール)、passive smoking・second-hand smoking(受動喫煙)

1) Cannabis and synaptic reprogramming of the

- developing brain. *Nat Rev Neurosci.* 22(7):423-438 (2021)
- 2) Cannabis use and cannabis use disorder. *Nat Rev Dis Primers* 25;7(1):16. (2021)
 - 3) Dosage, Efficacy and Safety of Cannabidiol Administration in Adults: A Systematic Review of Human Trials. *J Clin Med Res.* 12(3):129-141. (2020)
 - 4) Therapeutic Efficacy of Cannabidiol (CBD): A Review of the Evidence from Clinical Trials and Human Laboratory Studies. *Curr Addict Rep.* 7(3):405-412. (2020)
 - 5) Cannabidiol Adverse Effects and Toxicity. *Curr Neuropharmacol.* 17(10):974-989. (2019)
 - 6) A systematic review of passive exposure to cannabis. *Forensic Sci Int.* 269:97-112. (2016)

調査研究は5項目のカテゴリーに分けて実施する。

1. ヒト及びげっ歯類の脳におけるエンドカンナビノイドシステムの神経発達
2. 発達中の THC 曝露が成人期のシナプス可塑性に及ぼす影響
3. 大麻・カンナビノイドによって誘発される発達中の脳および生殖細胞におけるエピジェネティックな作用メカニズム
4. 大麻使用および大麻使用障害
5. CBD の医薬品開発および医薬品外 CBD 製品の現状
6. 前臨床試験／臨床試験での CBD の有害作用
7. 大麻の受動曝露

C. 研究結果・考察

1. ヒト及びげっ歯類の脳におけるエンドカンナビノイドシステムの神経発達^{1), 4)}

大麻の乱用は大麻活性成分の Δ^9 -テトラヒドロカンナビノール(THC)によって誘発される。THC は、脳で最も豊富に存在する G タンパク質共役受容体のカンナビノイド CB₁ 受容体(シナプス前 CB₁ 受容体)及び主に免疫細胞に存在するカンナビノイド CB₂ 受容体に作用し、両受容体の部分作動薬である(Pertwee., 2008)。内因性カンナビノイド(エンドカンナビノイド[eCB]; 逆行性シグナル伝達メッセンジャー)のアナンダミド及び 2-アラキドノイルグリセロール(2-AG)は、それぞれ N-アシルホスフ

ァチジルエタノールアミンホスホリパーゼ D(NAPE-PLD)及びジアシルグリセロールリパーゼ(DAGL)によって合成される神経伝達物質である。eCB を分解する酵素には、アナンダミドに対しては脂肪酸アミド加水分解酵素(FAAH)、2-AG に対してはモノアシルグリセロールリパーゼ(MAGL)がある。THC 及び eCB は、主に CB₁ 受容体を介し、Gi/o タンパク質の活性化を通してアデニル酸シクラーゼ活性を阻害する。

げっ歯類では、CB₁ 受容体をコードする *Cnr1* 遺伝子が、発達初期に最も高い発現ピークを示し、その後、成熟期に達するにつれて発現が低下する(Berrendero et al., 1999)。この発現パターンと一致して、CB₁ 受容体タンパク質は妊娠初期から徐々に増加し、成熟前期には様々な脳領域(線条体、辺縁系前脳及び腹側中脳)において最大となる。その後、成熟脳では減少するが、高い発現レベルは持続されている(Fonseca et al., 1993)。一方、ヒトの脳領域の CB₁ 受容体は、妊娠中期および後期から成人期までげっ歯類の発達パターンと類似しており(Mato et al., 2003)、成熟期では発現密度が極めて高い(Wang et al., 2008, Glass et al., 1997)。eCB であるアナンダミドの発現パターンは、げっ歯類において妊娠後期から徐々に増加し、成熟期までに最大レベルに達するが、2-AG の発現パターンは、出生直後にピークを示した後成熟期早期及び後期に変動し(増加→減少→増加)、その後、定常状態となる(Ellgren et al., 2008、Lee and Bourc'his., 2013)。げっ歯類でのアナンダミド合成酵素 NAPE-PLD は、妊娠後期からその発現が認められる(Berghuis et al., 2012)。ヒトにおいても前頭前皮質における NAPE-PLD の発現は妊娠期から発現が認められ、生涯を通じて増加する。アナンダミド分解酵素である FAAH の発現は、青年期にピークに達した後、成人期には安定した発現レベルが維持される(Long et al., 2012)。2-AG の生合成および分解に関わる DAGL と MAGL の発達過程における発現パターンは、げっ歯類では明らかにされていないが、ヒト前頭前皮質において成人期早期までに DAGL の発現レベルが徐々に上昇するのに対して、MAGL の発現は小児期早期にピークに達した後、成人期早期に低下する(Long et al., 2012)。

妊娠期から早期成人期における神経発達の一部には、eCB を介したシグナル伝達による調節機構が重要な役割を担っていることが知られている。一般に妊娠期間は、ニューロンの発生及び遊走が活発に行われており、その後のシナプス形成及びシ

ナプス伝達によって乳児期、小児期及び成人期の神経は徐々に成熟する。この神経発達において eCB システムを介したシナプス形成及びシナプス伝達は、成熟した脳構造を形成するシナプス刈り込み(シナプスの除去)が特に青年期において盛んに行われている。

このように、eCB システムは、神経発生、グリア形成、ニューロン遊走、軸索伸長、線維束性収縮(軸索束化)、シナプス形成及びシナプス刈り込みなどの脳神経の発達に必要な成長プロセスにおいて極めて重要な役割を担っている。

2. 発達中の THC 曝露が成人期のシナプス可塑性に及ぼす影響¹⁾

通常の生理的な条件下(THC 曝露がない場合)において、シナプス後膜にて生合成された eCB は、シナプス間隙に放出され、シナプス前に発現する CB₁ 受容体に結合することによって、GABA 及びグルタミン酸神経系に対して逆行性シグナル伝達物質として機能する。この eCB システムは、ドパミン神経系などの他の神経系も同様の機序によって調節する役割を担っている(図 1 a)。

妊娠中に母体を介して胎児(胎仔)への THC 曝露は、成長後の GABA 神経終末における電位感受性カルシウムチャンネル(VSCC)の発現を低下させ、足場タンパク質 Bassoon の発現増加によるシナプス前からの GABA 放出を減させる(Frau et al., 2019)(図 1 b)。対照的に、妊娠中の THC 曝露は、グルタミン酸神経系やドパミン神経系の神経発火や興奮性を増加させ、代償的にドパミン D₂ 受容体及び代謝型グルタミン酸 mGlu5 受容体の発現低下(ダウンレギュレーション)を引き起こす。特に、妊娠中の THC 曝露によるドパミン D₂ 受容体のダウンレギュレーションは、ヒトおよび実験動物に共通して認められる脳内変化であり、興味深い。また、出生前の THC 曝露は eCB 分解酵素である MAGL の発現が増加し、eCB 合成酵素である DAGL の発現が減少することによって(Tortoriello et al., 2014)、eCB のバイオアベイラビリティが低下する(図 1 b)。

一方、青年期の THC 曝露は、GABA 合成酵素であるグルタミン酸デカルボキシラーゼ 67(GAD67)の発現を減少させ、シナプス前に位置するグルタミン酸神経系及びドパミン神経系の自然発火や神経活動の興奮性をより増強させることによって(Frau et al., 2019)、GABA 神経系の著しい活動性低下を引き起こす(図 1 c)。また、青年期に THC に曝露した動物でのシナプス後細胞では、AMPA 受容

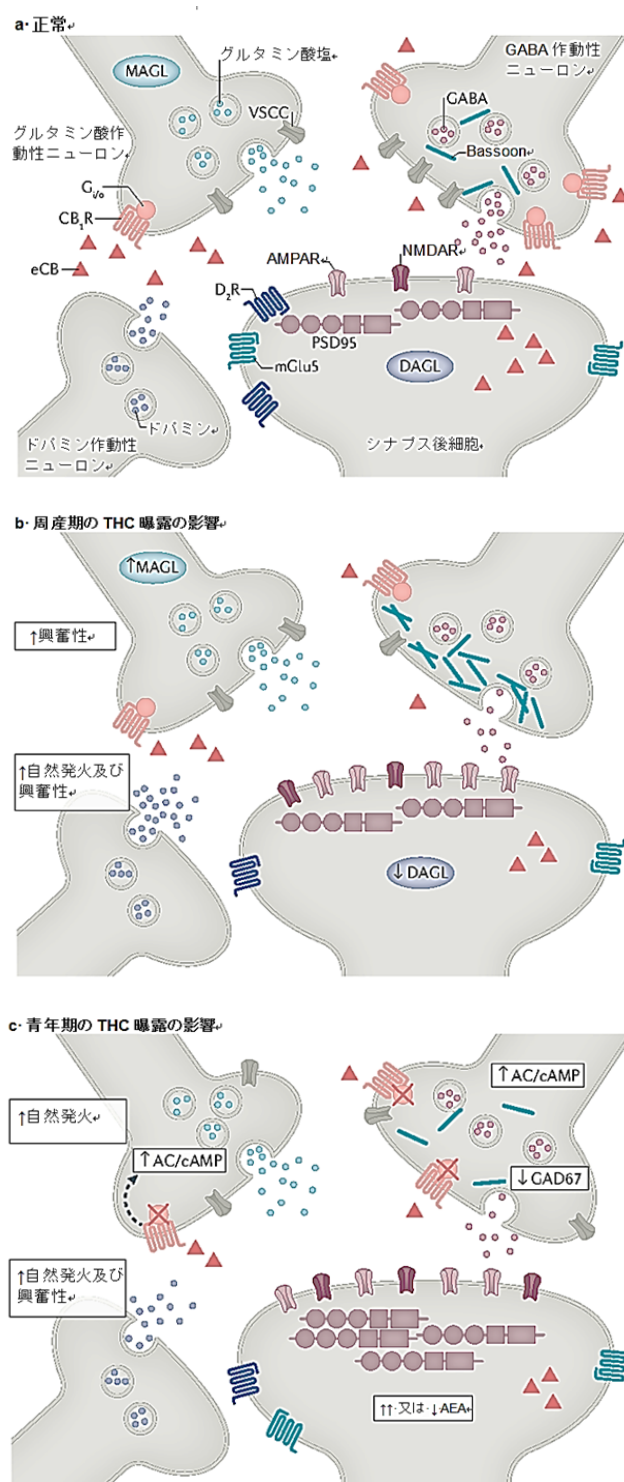


図 1 脳内報酬系におけるエンドカンナビノイドシステムの役割(Bara et al., 2021)

体及び NMDA 受容体の発現が増加する(図 1 c)。さらに青年期の THC 曝露は、グルタミン酸神経シナプス後部の主要な足場タンパク質である PSD95(postsynaptic density protein 95)の発現を増加させることから、シナプスの構造も変化させることが推察される。

このように、青年期の THC 曝露は、主要な興奮性

及び抑制性神経系のバランスに障害を与えることから、これに連動してCB₁受容体の発現低下、アデニル酸シクラーゼ及びcAMPなどのセカンドメッセンジャーの発現増加、CB₁受容体に連関するGタンパク質の機能障害、並びにアナンダミド濃度の異常など、神経発達に重要なeCBシステムの構成要素の障害につながっている(図1c)。

3. 大麻・カンナビノイドによって誘発される発達中の脳および生殖細胞におけるエピジェネティックな作用メカニズム¹⁾

3-1 大麻によるエピジェネティックな作用

DNAメチル化; DNAメチル化の役割は、ゲノムの位置、発達段階、細胞の種類、障害の発現・程度によって異なる。プロモーター領域及び転写調節配列におけるDNAメチル化は、遺伝子サイレンシングと密接に関連する。DNAメチル化の機能についてはまだ不明だが、遺伝子発現における正のエフェクターあるいは負のエフェクターとして作用する可能性がある(Armstrong et al., 2019, Greenberg and Bourc'his., 2019)。出生前のTHC曝露は、DNAメチル化を介して成熟期ラット側坐核のドパミンD₂受容体*Drd2* mRNAレベルを低下させることが報告されている(Di Nieri et al., 2011)。

ヒストン修飾; ヒストンタンパク質は約150bpのDNAと結合し、ヌクレオソームを形成する。ヒストンは共有結合性修飾を受け、ゲノム領域のアクセシビリティとDNAへの転写因子の結合の両方に影響を及ぼす可能性がある(Bhaumik et al., 2007)。発達期および成熟期のTHC曝露は、曝露後のラット側坐核および扁桃体におけるヒストン修飾を引き起こす(Prini et al., 2017)。

ノンコーディングRNA; これらの機能的RNA分子はDNAから転写され、転写及び転写後レベルで遺伝子発現を調節する(Iyengar et al., 2014)。一部のノンコーディングRNAは、生殖細胞の成熟中及び初期胚発生中にも存続するため、世代を超えてカンナビノイドの作用が伝播する興味深い候補である(Legoff et al., 2019)。発達期に合成カンナビノイドHU210を投与した成熟ラットでノンコーディングマイクロRNAの異常な発現が検出されており、母体へのストレス負荷によって増強する(Hollins et al., 2014)が、機能的な発達への影響は解明されていない。

3-2 周産期及び青年期のTHC曝露¹⁾

細胞核内のDNAに影響を与え、遺伝子発現を制御するエピジェネティックな変化は、THCなどのカンナビノイド曝露によっても引き起こされる。周産期及び発達期における合成カンナビノイドWIN-55,212-2の曝露は、シナプス可塑性に関連する遺伝子座のクロマチン構造をエピジェネティック及び転写機構によって変化させる(Bara et al., 2018)。発達が進むにつれて、このエピジェネティックな反応は感受性が低下し、成熟した脳は外的影響を受けにくくなる。一方、生殖細胞の産生中においても顕著なエピジェネティックな再構築(リモデリング)が生じ、再プログラミングされた生殖細胞は大麻/THCの作用に感受性を示す。大麻によるこのようなエピジェネティックな障害は、生殖細胞系の正常な再プログラミングを回避し、それによって世代間伝播が生じて、最も早い発達段階から子孫に影響を及ぼす可能性がある。しかし、世代間伝播に寄与する正確なエピジェネティックな機序はまだ解明されていない。

以上のことから、様々な発達段階の大麻/THC曝露によるエピジェネティックな機序を介した変化は、成長後の神経生物学的及び行動表出の調節異常とそれに連動する個々の神経発達における脆弱性に関連する可能性がある。

4. 大麻使用および大麻使用障害

4-1 大麻使用障害(cannabis use disorder; CUD)と物質使用障害(substance use disorder; SUD)²⁾

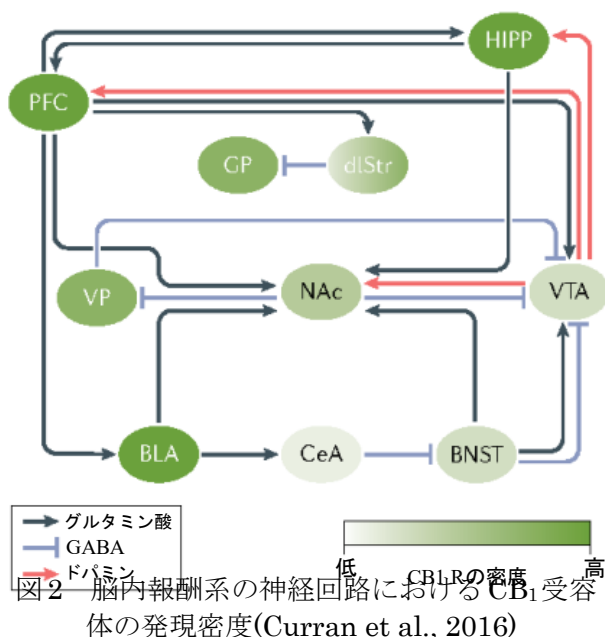
大麻は、アルコールとタバコに次いで世界で3番目に多く使用されている規制物質である。2018年に国連は、1億9200万人(世界の成人人口の3.9%)が前年に大麻を使用していたと推定されている(United Nations., 2020)。過去1年間に大麻を使用した人の約9.9%は、毎日又はほぼ毎日使用している人である(United Nations., 2020)。大麻の多幸感・高揚感を求めて、反復使用するとCUDに陥る。大麻使用障害は、身体的又は精神的な障害が生じている場合でも、大麻の消費を止めることができない状態であると広く定義されている。この大麻使用障害は常用者の約10人に1人、また毎日使用する人の1/3に誘発される(United Nations., 2020)。また大麻使用歴のある人における依存の生涯リスクは9%、タバコで32%、ヘロインで23%、コカインで17%、さらにアルコールでは15%と推定さ

れている(Anthony et al., 1994)。最近の報告では、大麻使用者の約30%がCUDを発症する可能性を指摘している(Hasin et al., 2015)。これらの結果は、大麻の作用強度の増加、法的扱いの変更、大麻使用の経時的な社会的寛容が反映されていると考えられている。一方、重大な健康的弊害と悪影響をもたらすにもかかわらずある種の薬物(アルコールを含む)を継続的に使用し、物質の使用量を減量、あるいは使用を中止することができない状況をSUDと呼ぶ。

4-2 CUDに関与する神経生物学的機序²⁾

4-2-1 エンドカンナビノイド系と報酬系

CB₁受容体の興奮は、ある種の薬物の報酬効果に関わるドーパミン作動性神経を間接的に活性化することが知られている(Lupica and Riegel., 2005)(図2)。ドーパミン作動性活性を間接的に増大させる可能性が最も高い。腹側被蓋野(VTA)では、CB₁受容体は、主にGABA作動性ニューロン上にある。腹側被蓋野のGABA作動性ニューロン上のシナプス前CB₁受容体の活性化が、シナプス前GABA放出を阻害し、腹側被蓋野内のドーパミン作動性ニューロンの興奮を起こすと考えられる(Lupica and Riegel., 2005)。



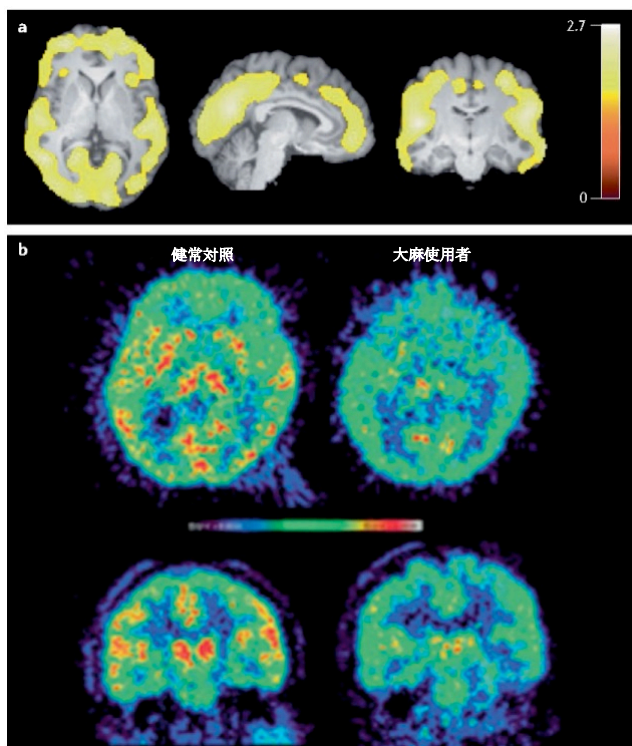
CB₁ R: CB₁受容体、腹側被蓋野:VTA、側坐核:NAc、海馬:HIPP、前頭前皮質:PFC、基底外側扁桃体:BLA、分界条床核:BNST、腹側淡蒼球:VP、扁桃体中心核:CeA、背外側線条体:dlStr、淡蒼球:GP

カンナビノイドへの急性曝露は、他の乱用薬物と類似した報酬回路内のカスケードを活性化する。報酬回路の最も特徴的な構成要素は、腹側被蓋野(VTA)から側坐核(NAc)へのドーパミン作動性投射であり、これは環境における報酬の認識及び消費行動(the initiation of consumption behaviour)の開始に不可欠である。このようなドーパミン作動性投射の他に、側坐核は前頭前皮質(PFC)、基底外側扁桃体(BLA)、海馬(HIPP)及び分界条床核(BNST)から高密度なグルタミン酸作動性神経支配を受ける。扁桃体、前頭前皮質(PFC)、海馬(HIPP)の間にはグルタミン酸作動性の相互接続が豊富に存在しており、連想的・文脈的恐怖及び報酬に関連する記憶の形成及び検索など、複雑な感情的行動及び認知行動の実行を可能にしている。腹側被蓋野(VTA)の直接経路及び腹側淡蒼球(VP)を介した間接経路を介して側坐核(NAc)から腹側被蓋野(VTA)への投射経路がある。腹側被蓋野(VTA)にはGABA作動性ニューロンが存在し、CB₁受容体は主にGABA作動性ニューロン上にある。腹側被蓋野のGABA作動性ニューロン上のシナプス前CB₁受容体の活性化が、シナプス前GABA放出を阻害し、腹側被蓋野内のドーパミン作動性ニューロンの興奮を起こすと考えられている(Lupica and Riegel., 2005)。また、腹側被蓋野(VTA)のドーパミン作動性ニューロンは、他の領域の中でも海馬(HIPP)及び前頭前皮質(PFC)を支配し、これらの領域の調節が可能である。これらのGABA作動性ニューロンは、腹側被蓋野(VTA)のドーパミン作動性活性の強力な調節因子であり、報酬行動及び嫌悪行動を調節している。

4-2-2 大麻使用に基づく神経化学的変容

THC又はCB₁受容体作動薬の長期投与における辺縁系及び新皮質でのCB₁受容体の変容は、動物及びヒトの死後研究(post mortem studies)で検討されている。毎日大麻を使用する慢性的な大麻喫煙者の辺縁系及び新皮質におけるCB₁受容体数は、対象者に比べて減少している(Sloan et al., 2019、Connor et al., 2021)。慢性大麻喫煙者と対象者におけるCB₁受容体数の差が最も大きかった部位は辺縁系及び新皮質であった(図3a)。一方、CUD患者の皮質領域におけるCB₁受容体密度と大麻喫煙の持続時間との間には、逆相関が認められている(Hirvonen et al., 2012)。またCB₁受容体密度は大麻離脱後数日~4週間で正常化することが報告されており、CB₁受容体に対する慢性的な大麻使用の影響は可逆的である可能性が示唆されている(D' Souza et al., 2016、Sloan et al., 2019)。

さらにげっ歯類を用いた実験において、THC を反復投与により、線条体領域で内因性カンナビノイドであるアナンダミドは減少している (Di Marzo et al., 2002)。また、大麻使用者の脳脊髄液中のアナンダミド濃度も低いことが認められている (Morgan et al., 2013)。また、大麻使用者の脳内では分解酵素 FAAH 活性も低下している (Boileau et al., 2016) (図 3 b)。大麻への慢性的曝露による脳内カンナビノイド系におよぼす影響は今後更なる研究が期待される。



大麻使用者の脳におけるドパミン作動性神経系

図 3 慢性大麻喫煙者における CB₁ 受容体及び FAAH の PET 画像

a. [18F]FMPEP-*d*₂ を用いた CB₁ 受容体の PET 画像 (Hirvonen et al., 2012)

b. FAAH の PET 画像 (Varlow et al., 2020)

における PET 画像研究のほとんどは、他の依存性薬物に共通して認められる線条体の D₂ 及び D₃ 受容体の利用率低下 (Koob and Volkow., 2010) が認められていない (Albrecht et al., 2013, Volkow et al., 2014)。さらに、THC の慢性的投与は、ヒト以外の霊長類においても D₂ 及び D₃ 受容体の利用率に影響を及ぼしていない (John et al., 2018)。一方、大麻の慢性使用者において、アンフェタミン投与によるドパミン放出は、線条体領域及び淡蒼球では低いことが明らかにされている (Volkow et al., 2014, van de Giessen et al., 2017)。このことから大麻の慢性使用者ではドパミン合成能が

低いと考えられている (Bloomfield et al., 2014)。また大麻使用者は、背側線条体、腹側線条体、中脳、中部帯状回、及び視床におけるドパミントランスポーターの利用率が非大麻使用者よりも低い (Leroy et al., 2012)。これらの変化が大麻曝露に対する脆弱性因子又は神経適応を反映しているかは不明である。

4-2-3 大麻使用による機能的変容

大麻の急性及び慢性使用は、成人 (Figueiredo et al., 2020)、若年成人及び青年 (Hall et al., 2020) において多くの領域での認知能力の低下と関連している。精神運動機能は、急性大麻中毒の影響を最も受ける認知領域である。影響を受けるその他の重要な領域では、短期記憶、注意及び反応抑制などの機能が含まれる (Broyd et al., 2016)。また Figueiredo の報告 (Figueiredo et al., 2020) では、慢性的な大麻使用と認知的衝動性(衝動的行動ではない)、認知的柔軟性、注意、短期記憶、長期記憶の障害との間に有意な相関が認められている。慢性的な大麻使用における認知障害は、持続的な断薬後、特に学習障害及び記憶障害の領域で改善する可能性があることも指摘されている (Broyd et al., 2016)。

メタ解析を用いた機能的活性に関する報告では、大麻使用者の前頭領域及びその他の辺縁領域と共に線条体において脳の活性化が増大していること、対照的に認知制御及び注意に関連する前帯状皮質および背外側前頭前皮質の領域で活性化の低下することが認められている (Yanes et al., 2018)。興味深いことに、腹側線条体の反応は大麻の大量使用と関連し、背側線条体の反応は習慣形成及び CUD への移行に関わることが示唆されている点である (Zhou et al., 2019)。

4-2-4 大麻使用による解剖学的変容

大麻常用による解剖学的変容は、神経化学的又は機能的変容よりも微小で検出が困難であり、アルコール曝露によって生じる解剖学的変化 (Zahr and Pfefferbaum., 2017) よりも少ない。ただ Lorenzetti らの報告では、大麻の慢性使用者は非使用者と比較して海馬、眼窩前頭皮質及び外側皮質の体積が著しく小さいことを指摘している (Lorenzetti et al., 2013)。

4-3 大麻使用障害の多因子モデル(図 4) ²⁾

様々な生物学的因子、心理的因子及び社会的因子によって、個人の脆弱性が形成される。長期間(数ヵ月～数年)、高用量の THC を繰り返し曝露されると、精神的、身体的及び社会的に有害な急性及び長期的影響が生じる危険性がある。学習メカニズム(手がかりに対する反応性やオペラント学習など)によって、長期にわたる行動変化が説明されている。この疾患モデルは、生涯にわたり動的な変化を伴い、保護因子(Fergus and Zimmerman, 2005)(例: 明確な規則、役割、オープンなコミュニケーション、個人的サポート)及びストレス因子

CUD 時に発生する精神障害及び身体障害は、大麻中毒、依存又は離脱と同様に存在している。大麻中毒として、協調運動、記憶及び反応時間が障害され、錯乱、嘔気、嘔吐、知覚の歪み、幻覚、激越及び不安を引き出す可能性がある。

CUD の一般的な症状には、一時的又は慢性的な気分変化(うつ病性障害にも認められる)、不安(不安障害にも認められる)及び思考障害(統合失調症スペクトラム及び他の精神障害又は他の物質によって誘発された中毒にも認められる)がある。

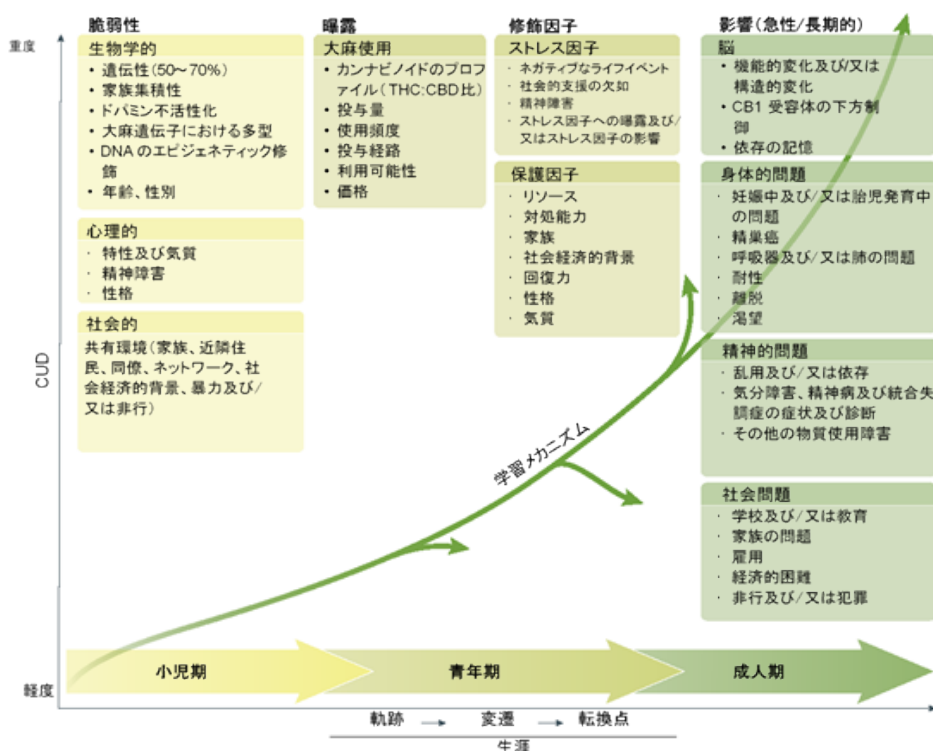


図4 大麻使用障害の多因子モデル(Connor et al., 2021)

さまざまな生物学的因子、心理的因子及び社会的因子が個人の脆弱性を形成する。

(von Sydow et al., 2002) (例: 親の離婚、片方の親の死、親なしで成長、トラウマとなる出来事、対立の多い家族生活環境)は依存の重症度を変化させる可能性がある。心理社会的リスク因子には、社会的不利益、早期開始による行動的困難及び仲間との関係悪化、家出、教育からの脱落、行動の逸脱、暴力行為などがある(Fergusson and Horwood, 1997)。またネガティブなライフイベントの数と種類も、CUD 発症率の独立した予測因子である(van der Pol et al., 2013)。さらに反社会的行動、新奇探索性及び衝動性などの性格特性や気質も大麻使用及び CUD に対する脆弱性に一役買っている。脆弱性及びリスク因子は集団によって異なり、生涯にわたって経路の方向を変えることも可能である。

反復性嘔吐は cannabis hyperemesis syndrome (CHS、カンナビノイド悪阻症候群)の症状であり、周期的な嘔吐を呈し、大麻使用の現歴又は最近の使用歴のある救急搬送された患者で報告されている(Simonetto et al., 2012)。

4-5 CUD の診断基準/分類基準²⁾

国際疾病分類第 11 版(ICD-11)では、CUD を有害な大麻使用(害を及ぼす可能性のある大麻使用)、大麻使用の有害なパターン(害を引き起こす大麻の使用)及び大麻依存の3つに分類している。これに対し、精神疾患の診断・統計マニュアル第 5 版(DSM-5)では、CUD の診断名は1つのみである。これら2つの分類体系の違いにもかかわらず、CUD の発症については両者ともに、生理的依存、コントロール障害、及び社会的・身体的リスクにつながる大麻使用の優先度の増加、の3領域に分類できる。DSM-5 には大麻離脱症候群の基準も示されており、

4-4 大麻使用障害時に発現する症状²⁾

これは大麻使用中止時にみられる身体症状(胃痛、震え／振戦、悪寒など)と、気分や機能の変容(易刺激性、食欲減退、抑うつ気分、不眠症など)に基づき設定されたものである。CUD が疑われる患者の評価には、医療面接、精神測定尺度、身体診察、及び尿中薬物スクリーニングなどが用いられている。

4-6 大麻使用障害の治療薬²⁾

CUD に対する薬物療法は承認されていないが、ナビロン、ドロナビノールおよびナビキシモルスなどの CB₁ 受容体作動薬が検討されている(代替療法)。また CBD の無作為化比較試験も試みられ、大規模なサンプルサイズが必要であるが、有効性が認められている。これらは大麻離脱症状の重症度を低減させることが期待されている。さらに、カンナビノイド受容体拮抗薬リモナバンや FAAH 阻害薬 PF-04457845 も臨床試験がなされている。アルコール依存及びオピオイド依存に対して承認されているナルトレキソン、ニコチン依存に対して承認されているニコチン受容体部分作動薬バレニクリン、さらには抗てんかん薬ガバペンチンも CUD に対する改善効果が検討されているが、未だ治療薬として承認されていない。

また離脱に関連した睡眠障害の治療にはゾルピデム及び他のベンゾジアゼピン系薬剤(ニトラゼパムなど)が使用されている(Brezing and Levin., 2018, Zhand and Milin., 2018)。これまでに実施された試験はごくわずかであるが、気分、睡眠、又は渴望に対して使用される薬剤や離脱症状を軽減させる薬剤の中には、大麻使用量の減少や大麻断ちの期間の延長をもたらさないものもある(Vandrey and Haney., 2009, Nielsen et al., 2020)。

4-7 動物での依存症モデル²⁾

薬物の報酬効果の動物試験では、自己投与パラダイム(その間、動物は通常レバーを押して、静脈内に薬物注入されるようにする)が用いられる。げっ歯類はヒトでの依存性薬物を自己投与するが、ラットでの THC 自己投与は著明ではない。これは、完全な CB₁ 受容体作動薬であれば認められるが、THC には部分アゴニスト作用があるためと考えられている。この点、リスザルは THC の自己投与が認められる唯一の動物である(Panlilio et al., 2016)。

一方、依存症治療の最も困難な点は、断薬の維持(再発の予防)である。再発は、自己投与パラダイム及び断薬後の薬物探索を用いた動物試験において

モデル化されている(Bossert et al., 2013)。ヒトでは、薬物そのものや薬物に関連した刺激、あるいはストレスによっても再発が認められる。同様の刺激は実験動物においても薬物探索が再現されるので、これらの研究は大麻使用者の再発に関わる機序の解明に役立っている。リスザル(Schindler et al., 2016)及びラット(Freels et al., 2020)の実験では、再発には CB₁ 受容体の関与が指摘されている。再発に関わる脳部位は、側坐核、扁桃核、前頭前皮質、島などの複数の脳領域が関与している可能性が高い(Tanda et al., 1997, Kodas et al., 2007)。これらの多様な刺激への曝露は、薬物摂取に対する抵抗力を制御し、最終的に物質使用の決定に関わる皮質領域でのニューロンの活動を調節する(Bossert et al., 2013)。

4-8 米国における合法大麻の将来的な影響²⁾

4-8-1 合法的な大麻産業

大麻販売の商業化は、大麻がより入手しやすくなり、受容性が高まり、効力がより高い製品が低価格になることで、現在の使用者の使用頻度を増加させる可能性が示唆される(Hasin., 2018)。より強力な新しい大麻製品の市販は、CUD 及び大麻関連の社会的問題及び健康問題のリスクを高め、深刻な懸念を抱かせる(Budney et al., 2017)。若年非喫煙者には、例えば THC が含まれているアルコール飲料や大麻食品(グミ、ソーダ、キャンディバー、クッキーなど)等の合法的販売は大麻を試してみたいという衝動的な購買欲を促進すると考えられる。

合法的な大麻産業は、北米で数十億ドル規模の事業になりつつあり、アルコール産業とたばこ産業がこれに投資を始めている。現在、合法的な大麻産業は、政府に対して大麻税の削減を求めるロビー活動や大麻の効力に対する上限の設定に対する反対、大麻の吸引ラウンジや宅配サービスのキャンペーンを行い、実証されていない大麻使用の医療を介しての利益追求をしている点が問題である。

4-8-2 効力が高い製品の潜在的リスク

医療用大麻や娯楽用大麻を扱う調剤薬局のある州において、より強力な大麻製品を使用した場合の健康への影響については、今後 10 年間にわたって慎重に監視する必要がある。

より効力の高い大麻抽出物の使用人は、ハーブ大麻の使用者よりも依存及び精神的苦痛の症状が多い点を指摘している(Chan et al., 2017)。オランダでは、大麻使用をやめるために支援を求める

人の数は、大麻の効力が増大するにつれて増加し、効力が減少すると減少している (Freeman et al., 2018)。大きな問題は、効力の高い大麻の使用が精神病性障害のリスクを増大させる可能性がある点である (Forti et al., 2019)。効力の高い製品に対する制限、製品の THC 含有量に基づく課税、用量及びリスクに対する明確なラベル表示、販売及び影響の堅固なモニタリングなどのいくつかのアプローチは、これらの製品の販売による悪影響を軽減できる可能性がある (Matheson and Foll., 2020)。

最近、ニュージーランドの国民投票及びドイツ連邦議会での投票では、娯楽目的の大麻使用を合法化するための法案はいずれも否決されている。

5. CBD の医薬品開発および医薬品外 CBD 製品の現状

5-1 CBD からの医薬品の可能性^{3),4),5)}

諸種適応疾患に対する CBD 単独の治療薬としての有効性は、様々な理由により依然として不明である。それは、CBD の用量、剤型、投与レジメン、試験対象集団、アウトカム指標、及び方法が試験間で大きく異なる為、特定の疾患に対する CBD の治療効果を結論付けることが困難であるからである。

抗てんかん薬； 早期死亡率の高い 2 つの薬剤抵抗性てんかん レノックス・ガストー症候群及びドラベ症候群を有する 2 歳以上の患者の発作を抑制する治療薬として、米国食品医薬品局 (FDA) は Epidiolex® (主成分 Cannabidiol の含有量； 100mg/ml、経口液剤) を承認した。また大麻は現在、コカインやヘロインなどと同じ危険で医薬品としての価値がないことを意味するスケジュール 1 に分類されているが、Epidiolex® はスケジュール 5 (医療目的での使用が認められ、かつ乱用の危険性が低い薬品のカテゴリー) に引き下げられ、現在では更に WHO/ECDD (依存性薬物専門家委員会) によってスケジュール 5 から削除されている。また欧州連合では、Epidiolex® は同じ適応疾患に対するクロバザムの補助療法として承認されている。日本では約 7300 人の患者がいるとされ (難病情報センター発表)、長く治療薬が待たれている病気なだけに日本で承認されれば日本でも使用が可能になる。さらに 2020 年、FDA は 1 歳以上の結節性硬化症患者のてんかん発作の治療目的としての Epidiolex® の使用を追加承認した。結節性硬化症と薬剤耐性

てんかんを併発している患者 (2~31 歳) での臨床試験において、3 ヶ月間にわたる CBD 投与 (5 mg/kg/日、最高用量 50 mg/kg/日まで連日増量) により、投与前と比較して 1 週間の発作が有意に減少する結果が得られている (Hess et al., 2016)。

抗不安薬； 若年成人を対象とした調査では、CBD 使用者の 65% が、使用の主な理由としてストレス/不安の軽減を挙げた (Wheeler et al., 2020)。脳の辺縁系及び傍辺縁系領域を活性化により抗不安作用を発現し、治療薬としての可能性が指摘されている。またその用量反応曲線は、逆 U 字型であることが報告されている。これまでに行われた、不安への影響を評価する臨床試験は、ほとんどが健康な成人を対象としており、臨床的不安障害患者における CBD の有効性を評価した無作為化臨床試験は行われていない。

疼痛治療薬・抗炎症薬； 疼痛の治療/炎症の軽減に CBD を使用した報告は多いが、ほぼすべての試験は CBD と THC の併用投与であり、CBD 単独の有効性を評価した臨床試験はほとんど行われていない。その中で、変形性関節症に伴う膝痛の治療に対する経皮 CBD ゲル (ZYN002、250 又は 500 mg/日を 12 週間) の有効性を検証した試験では、対象群と比較して膝痛スコアに有意な差はなかった (Hunter et al., 2018)。

抗精神病薬； 統合失調症の関連症状に対する CBD の有効性についての評価は混在しているが、有効性を示す報告も多く存在している。統合失調症又は統合失調症様精神病の患者を対象として、アミスルプリド又は CBD を 4 週間にわたり投与した研究では、CBD 及びアミスルプリドはいずれも症状を改善した。また、CBD はアミスルプリドと比較して、錐体外路症状、体重増加、及びプロラクチン増加等の副作用が少なかった (Leweke et al., 2012)。

なお、CBD の最新の医薬品開発状況については、Larsena ら (Larsen et al., 2020) によって詳細に報告されている。

5-2 医薬品外 CBD 製品の現状²⁾

2018 年の米国農業改善法 (Agriculture Improvement Act) (「農業法 (Farm Bill)」) の承認により、ヘンプ及びその派生製品は、米国麻薬取締局により規制物質とはみなされなくなった。これらの法的変更により、医薬品外のカンナビノイド

をベースとした CBD 製品が数多く販売され、大規模な小売市場が出現している。この CBD 製品は、その剤型及び意図する投与経路が大きく異なる。経口 CBD 製品が市場の大半を占め、溶液に懸濁した CBD エキス(例：チンキ剤)、食品(例：チョコレート、グミ)、又は飲料(例：ソーダ、お茶)などがある。経口製品以外にも、CBD 製品には吸入用(例：ベープペン、加熱式タバコ用のオイル状 CBD 封入カートリッジ、CBD が不要なヘンプ又は大麻植物材料)、局所適用(例：ローション、ゲル、バーム)、及びその他の投与経路用(例：舌下)など多数の種類がある。さらに、化粧品、ヘアケア製品、ペット用おやつなどにも新たな CBD 製品が利用され始めている。

6. 前臨床試験／臨床試験での CBD の有害作用

CBD はすべての薬剤と同様に、有害作用及び毒性を引き起こす。Bergamaschi らは動物及びヒトでの CBD の有害作用をレビューし、CBD は概ね安全であると結論付けたが、認められた *in vitro* 及び *in vivo* の有害作用(Bergamaschi et al., 2011)を詳細に検討するためには、さらなる研究が必要である。Iffland と Grotenhermen は、CBD の安全性プロファイルを、特に他の抗てんかん薬及び抗精神病薬と比較している(Iffland and Grotenhermen., 2017)。その結果、長期投与の有害作用、ホルモン作用、酵素阻害又は誘導、遺伝毒性、薬物輸送体、及び他の薬剤との相互作用を調査すべきであると指摘している。

現在、CBD は慢性疼痛からうつ病に至る数多くの疾患に対する治療薬として検討されているが、安全かつ有効であることが証明されるまで、薬剤を処方又は推奨してはならない。Epidiolex[®]が FDA の承認を受けたことで、適応外処方が今後増加すると考えられる。さらに CBD 関連製品は米国及びインターネットで販売され、我が国でも同様の経緯をたどっている。

6-1 基礎研究における CBD の有害作用⁵⁾

6-1-1 *In Vitro*

Sprague Dawley ラットを用いたオリゴデンドロサイトにおける研究では、CBD は細胞内 Ca²⁺の増加を介してオリゴデンドロサイトの生存能を濃度依存的に低下させることが認められ、*in vitro* で CBD の毒性が特定された(Mato et al., 2010)。この CBD 毒性は、カスパーゼ阻害剤、ポリ(ADP-リボース)ポリメラーゼ PARP-1、及びカルパインにより有意に

妨げられ、カスパーゼ依存性及び非依存性細胞死経路の活性化が示唆されている。

ヒト神経芽細胞腫 SH-SY5Y を用いた実験では、分化中の神経細胞に対する CBD の曝露はレドックス活性を持つ薬物による神経毒性を増強する可能性が指摘されている(Schönhofen et al., 2015)。

6-1-2 *In Vivo*

急性カンナビノイド毒性は CBD 150、200、225、250、又は 300 mg/kg をアカゲザルに 9 日間静脈内(IV)投与し検討された(Rosenkrantz et al., 2015)。LD50 は CBD 212 mg/kg であった。すべての用量で振戦が認められ、30 分以内に中枢神経抑制(抑うつ、鎮静、及び疲れ)が認められた。さらに 300 mg/kg/日(9 日間)で振戦、中枢神経系抑制、痙攣、徐脈、減呼吸、心不全；肝臓重量の増加及び精巣重量の減少、精子形成の抑制等が報告されている。

CBD 慢性投与による有害作用として、アカゲザル(30、100、又は 300 mg/kg/日；90 日間)では肝臓、心臓、腎臓、及び甲状腺の重量増加、精巣の容量の減少、精子形成の減少が指摘されている(Rosenkrantz et al., 2015)。またラット(10 mg/kg；14 日間)を用いた実験では、海馬及び前頭皮質における脳由来神経栄養因子(BDNF)発現及び関連シグナル伝達タンパク質の減少が報告され、またマウス(30 mg/kg；15 日間)でも海馬及び顆粒下領域における細胞増殖及び神経発生の減少が報告されている(ElBatsh et al., 2012、Schiavon et al., 2016)。

一方、CBD 慢性経口投与による小動物の妊娠期の実験では、発生毒性／胚・胎児死亡率増加、仔の成長低下／性成熟遅延／神経行動学的変化／雄生殖器官の発達及び受胎能の変化(ラット)および胎児体重の減少／胎児の構造変異の増加(ウサギ)が報告されている(Center for Drug Evaluation and Research., 2019)。

6-2 臨床における CBD の有害作用^{3), 4), 5)}

CBD の臨床研究において、ドラベ症候群又はレノックス・ガストー症候群患者における発作の減少に伴い、最も多く見られた有害作用は、鎮静、傾眠、疲労、嗜眠、及び倦怠感であった。

2016 年、1~30 歳の治療抵抗性てんかん患者 214 名を対象(非盲検臨床試験)に実施され、患者は CBD を最大 25~50 mg/kg/日、12 週間投与された(Devinsky et al., 2016)。安全性及び忍容性解析の 162 名のうち、79%が有害作用を報告し、25%が傾

眠、11%が痙攣で、5%超で報告されたのは傾眠、疲労、嗜眠、痙攣、てんかん重積状態、歩行障害、及び鎮静であった。重篤な有害事象は、最も多く見られた(6%)のはてんかん重積状態であった。

統合失調症に対する CBD とアミスルプリドを比較した無作為化、二重盲検臨床試験(42名、CBD 又はアミスルプリド 200 mg/日から 800 mg/日まで 28 日間で増量)では、いずれの薬剤も安全で臨床的改善と有意に関連することが示された(Leweke et al., 2012)。CBD の有害作用は、アミスルプリドよりも有意に少なく、錐体外路症状も少なかった。CBD 投与により、血清アナンダミド濃度の上昇が認められるが、CBD による脂肪酸アミドヒドロラーゼ (FAAH) の阻害に基づくと考えられている。

Karniol らは、健康男性被験者 40 名を対象(二重盲検試験)に、経口 CBD 15、30、及び 60 mg 単独、THC 30 mg 単独、並びに CBD 及び THC 併用の作用を検討し、薬物-薬物相互作用の可能性を検討した(Karniol et al., 1974)。THC 単独では、時間推定が妨げられ、脈拍数が増加し、強い心理反応が誘発されたが、最大 CBD 60 mg 単独ではその様な作用はなかった。CBD 30~60 mg は、併用投与した場合、THC により生じた主観的時間評価の障害(time production impairment)、精神障害、及び脈拍増加を減弱又は遮断した。CBD は THC 後の不安も軽減した。しかし、Karschner らの報告では、CBD と THC を同量で併用投与した場合、CBD はヒトの THC 血中濃度には変化を及ぼさなかった(Karschner et al.,

表 1 器官別・大分類別、追跡調査期間別の CBD の有害事象(Larsen et al., 2020)

	追跡調査1日未満		追跡調査1週間		追跡調査10週間		追跡調査13週間	
	カンナビジオール(%)	プラセボ(%)	カンナビジオール(%)	プラセボ(%)	カンナビジオール(%)	プラセボ(%)	カンナビジオール(%)	プラセボ(%)
有害事象が発現した被験者(%)	66.7	62.5	100	83.3	90	48	84.6	92.9
神経系障害	33.3	37.5	66.7	33.3	83	26		
胃腸障害	16.7	50.0	66.7	50.0	38	16		
感染症及び寄生虫症			22.2	0	0	0		
精神障害			0	0	24	3		
一般・全身障害及び投与部位の状態			22.2	50.0	21	10		
筋骨格系及び結合組織障害			0	16.7	14	0		
皮膚及び皮下組織障害			2.2	16.7	3	0		

CBD の難治性てんかんの臨床試験(無作為化、二重盲検、プラセボ対照試験)では小児における発作を減少させ、クロバザム、バルプロ酸、ラモトリギン、レベチラセタム、又はルフィナミドも投与したレノックス・ガストー症候群患者の脱力発作も減少させたが(Thiele et al., 2018)、その睡眠時無呼吸などの重度の有害作用が 23%発現した。

CBD を投与したドラベ症候群患者における有害事象の発現率は、傾眠(36%)、下痢(31%)、疲労(20%)、嘔吐(15%)、発熱(15%)、及び嗜眠(13%)であった(Devinsky et al., 2017)。CBD を数週間又は数ヶ月間連日投与した他の試験では、傾眠及び下痢が認められている(Leehey et al., 2020)。心血管及び生殖への影響は、ほとんど報告がない。これらの結果から、CBD 投与に起因する重度の有害事象発現率は低いと考えられる(表 1)。

2011A)。また、同量の THC 単独又は CBD 及び THC(Sativex®)を口腔粘膜スプレーにより投与した場合、THC の主観的及び生理学的作用に変化がなかった(Karschner et al., 2011B)。

CBD(Epidiolex®)は肝臓で代謝される薬物(テオフィリン、カフェイン、ブプロピオン、エファビレンツ、ジフルニサル、プロポフォール、フェノフィブラート、モルヒネ、ロラゼパム、フェニトイン、アルコールを含む中枢神経抑制薬)との併用投与によって増強され、相互作用を発現することが示唆されている(Greenwich Biosciences., 2019)。

6-3 CBD と他の薬物との相互作用

7. 大麻の受動曝露⁶⁾

大麻煙が環境を汚染し、その環境にいる人が大麻煙を吸入した場合、大麻の受動喫煙と呼ぶ。二次喫煙の煙は、大麻タバコの燃焼端部から放出される副流煙と喫煙者が吐き出す主流煙の混合物からなる。吸入以外にも、毛髪、皮膚、衣類や周囲の環境(例：家具、ドアノブ、水道の蛇口など)に沈着することがあり、汚染物との非意図的な直接接触によって、意図しない大麻曝露を受ける可能性もある(Martyny et al., 2008)。大麻煙に受動曝露されると、口腔液、血液および尿中に測定可能な濃度のカンナビノイドが認められるだけでなく、軽微な生理学的作用(心拍数増加)や自覚的な薬物作用も生じ、精神運動能力や作業記憶が障害されることが確認されている(Cone et al., 2015、Herrmann et al., 2015)。能動的摂取と受動的曝露を鑑別するための法科学的手法の確立が必要である。本項目では、能動的摂取と受動的曝露を鑑別できる基準およびバイオマーカーを特定するための研究報告について以下にまとめた。

7-1 受動曝露による THC の体内動態

喫煙時の熱分解によって、大麻に含まれる総 THC 含有量の 23~30%は分解され、20~37%程度が能動喫煙者の主流煙に移行する。しかしながら、残る 40~50%の THC は、副流煙として環境中に放出される(Niedbala et al., 2004、Musshoff and Madea., 2006)。部屋の大きさや換気などにより、吸収速度は大きな影響を受けるが、相当量の THC は受動喫煙者に吸入され、能動喫煙者と同じように吸収、代謝、排泄される。

カンナビノイドは気道から吸収されるほか、比較的少量ではあるが経口経路でも吸収される。その後、肝臓で代謝を受ける、または脂溶性が高いために脂肪組織、肺、脾臓に多く分布する(Musshoff and Madea., 2006)。肝臓において、THC は主に 11-ノルデルタ-9-THC-カルボン酸(THC-COOH)に酸化される(Wall et al., 1976)。THC の血漿中半減期は、まれに使用する者で 1~6 時間、頻繁に使用する者では 20~36 時間とされる(Goullé et al., 2008、Huestis., 2007)。THC は主に代謝物として、糞便(60~80%)と尿(20~35%)から排泄される(図 5)

7-2 生体試料からのカンナビノイドの検出

尿、血液、口腔液、毛髪は、大麻の受動的曝露と能動的摂取を鑑別するための生体試料となりうる可能性が示されている。特にこれらの試料におい

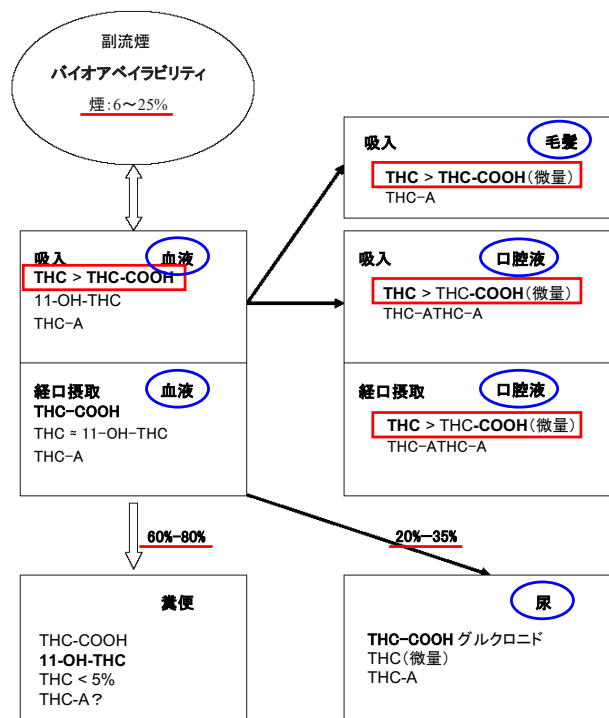


図 5 大麻煙に受動的曝露した後のさまざまな生体試料にみるカンナビノイドの分布と排泄(Goullé and Lacroix., 2006)

て、THC のカルボン酸代謝物である THC-COOH は受動的曝露と能動的摂取を鑑別するための優れたバイオマーカーである。尿、口腔液は非侵襲的に生体試料を採取できるが、血液は喫煙直後の大麻曝露を検出することができるなど、試料によって特徴が異なる。大麻使用の法科学的な鑑別では、複数の生体試料を組み合わせることも考慮すべきである。

尿；尿は非侵襲的に生体試料を採取でき、随意にまたは決められた時間に採取できる。また、THC-COOH とその抱合代謝物は尿中に長時間検出されるため、過去の薬物曝露を特定するためには、尿が最適な試料である。尿中にカンナビノイドが検出されれば、過去に大麻に曝露されたことがわかる。しかし、排泄半減期が長く、個体差が大きいため、尿から曝露経路、曝露期間または大麻の摂取量についての情報を得ることは現時点では困難である(Huestis., 2007、Westin and Slørdal., 2009)。

血液；血液は喫煙直後の大麻曝露を検出することができ、大麻による精神的・機能的影響を評価するためには最適な試料である。また、能動喫煙では THC-COOH は THC と比較して高い血中濃度を示す。一方で、受動的曝露では、THC-COOH の血中濃度は

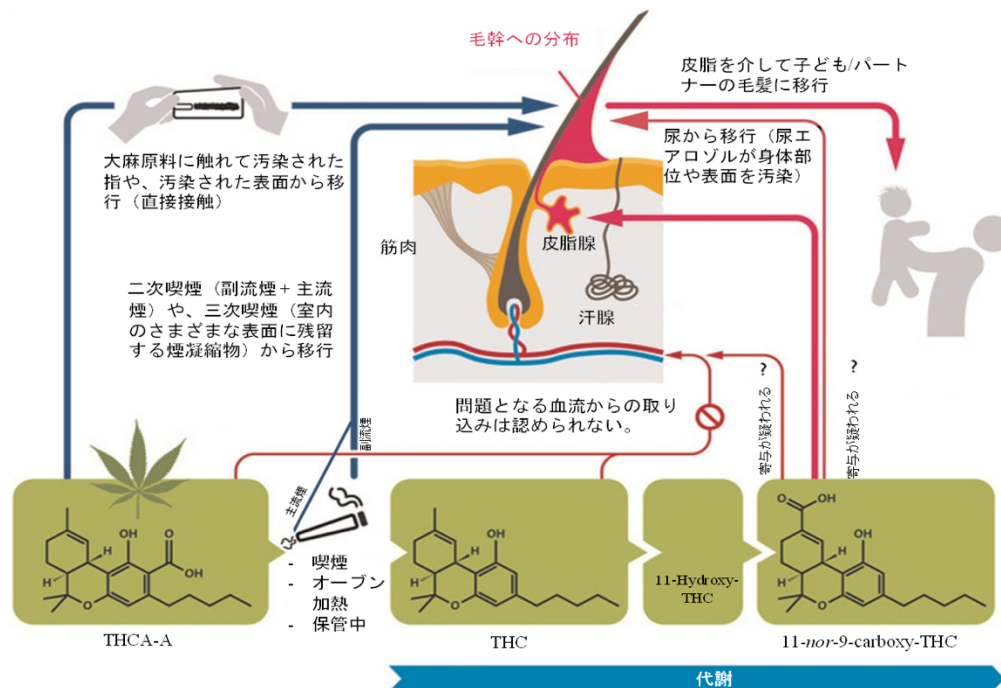


図6 大麻使用による外部汚染およびカンナビノイドのヒト毛髪への移行経路(Moosmann et al., 2015)

常に THC を下回ることが報告されている (Mason et al., 1983)。これにより、血漿中の THC と THC-COOH の濃度を比較すれば、能動的摂取と受動的曝露の鑑別が可能になると考えられている。

口腔液； 口腔液は、非侵襲的に生体試料を採取でき、また能動的摂取と受動的曝露の鑑別に適した試料であると考えられている (Lee and Huestis., 2014)。口腔液における THC およびテトラヒドロカンナビノール酸-A (THC-A) の存在は、喫煙直後の大麻曝露を裏付けるエビデンスとなる (Niedbala et al., 2004)。しかしながら、きわめて低い濃度範囲 (pg/mL) のため、高感度での検出方法が必要とされている。また、口腔液中の THC-COOH は、能動的大麻使用を検出するための最も優れたバイオマーカーとも考えられる (Moore et al., 2012)。Cone らは、短時間の受動曝露という限られた条件下ではあるが、非喫煙者の口腔液試料中に THC-COOH 濃度が検出されないことを明らかにしている (Cone et al., 2015)。ただし、大麻煙への長期的な受動曝露により、口腔液に THC-COOH が検出される可能性があるかどうかについては、まだ評価されていない。

毛髪； 毛髪および毛根へのカンナビノイド取り込みには、多くの機序が関与する。毛髪については、下記の 5 つの経路からカンナビノイドが取り込まれる可能性がある：(1) 副流煙の直接的曝露、(2) 汚

染された物体や身体部分との直接接触、(3) 汗への曝露、(4) 皮脂への曝露、(5) 皮膚からの拡散。

毛根に関しては、毛髪の発達段階における血流から、カンナビノイドが取り込まれる可能性もある (Musshoff and Madea., 2006、Huestis., 2007、Goullé and Lacroix., 2006) (図 6)。

毛髪の採取は侵襲性が低く、室温で保存可能である。毛髪にカンナビノイド、特に THC が存在すれば、慢性的な曝露に関する情報が得られる (Musshoff and Madea., 2006、Goullé and Lacroix., 2006)。しかし、環境汚染により誤った解釈や偽陽性判定を引き起こす可能性もある (Thorspecken et al., 2004)。大麻煙に THC の代謝物である THC-COOH は含まれていないため、THC-COOH が微量でも検出されれば、能動的使用を明確に証明できる (Auwärter et al., 2010、Musshoff and Madea., 2006)。

D. 結論

神経発達過程における eCB システムは、脳神経発達のプロセスにおいて重要な役割を担っている。したがって、出生前/周産期及び青年期の THC を初めとするカンナビノイド曝露は、成長後の神経発達や精神機能の成熟過程に重大な影響を受けることが考えられている。このことから、特に妊婦や低年齢層への大麻乱用防止を積極的に啓蒙することが重要である。また、大麻乱用の末に CUD として確定診断された患者は、小児の発達障害、青年や成

人の精神障害及び SUD への罹患リスクが増加することが知られている。これらの CUD の様々な症状は、妊娠前及び青年期の大麻曝露によって機能遺伝子のエピジェネティックな変化やシナプス可塑性の低下を引き起こして発症することも明らかにされている。さらに、この発達過程の大麻曝露が成長後の成人期及び世代を超えて長期的な影響を及ぼすエピジェネティックな再プログラミングを生じさせることから、今後、CUD の病態機序解明のみならず、薬物療法を含めた治療法の開発が強く期待される。

現時点では CBD は数多くの神経精神疾患に対する治療薬候補として検討されているが、その有効性と共に安全性が比較的高いという医学的エビデンスが集積されつつあることから、CBD の医薬品開発の展開が注目される。一方で THC に関しては、より効力の高い大麻抽出物の使用が問題となっている。この効力の高い大麻の使用は、精神病性障害のリスクを増大させる可能性がある。このように、効力の高い大麻の使用は THC が有する負の側面が顕著に発現することから、効力の高い THC 製品に対する制限、用量及びリスクに対する明確なラベル表示などのいくつかのアプローチが今後必要となる。さらに、大麻の受動的曝露の特異的バイオマーカーとして自発的摂取後にのみ検出される THC-COOH は、能動的使用を鑑別する信頼できるマーカーの一つである。本知見は、大麻使用及び使用履歴を明確に検出することができる検査方法の発展に寄与するものと考えられる。

最後に娯楽目的の大麻使用の合法化は、大麻使用者数を増加させ、ひいては CUD 患者数を増加させると予想される。しかしながら、合法化の影響の詳細が明らかになるまでには更に数年の継続調査が必要である。最新の情報を精査・蓄積し、有効な対策を新たに構築しなければならない。

E. 参考文献

主要論文

- 1) Bara A, Ferland JN, Rompala G et al. Cannabis and synaptic reprogramming of the developing brain. *Nat Rev Neurosci.* 22(7):423-438 (2021)
 - 2) Connor JP, Stjepanović D, Foll BL et al. Cannabis use and cannabis use disorder. *Nat Rev Dis Primers* 25;7(1):16. (2021)
 - 3) Larsen C, Shahinas J. Dosage, Efficacy and Safety of Cannabidiol Administration in Adults: A Systematic Review of Human Trials. *J Clin Med Res.* 12(3):129-141. (2020)
 - 4) Sholler DJ, Schoene L, Spindle TR. Therapeutic Efficacy of Cannabidiol (CBD): A Review of the Evidence from Clinical Trials and Human Laboratory Studies. *Curr Addict Rep.* 7(3):405-412. (2020)
 - 5) Huestis MA, Solimini R, Pichini S et al. Cannabidiol Adverse Effects and Toxicity. *Curr Neuropharmacol.* 17(10):974-989. (2019)
 - 6) Berthet A, De Cesare M, Favrat B et al. A systematic review of passive exposure to cannabis. *Forensic Sci Int.* 269:97-112. (2016)
- その他(本文中)
- Albrecht DS, Skosnik PD, Vollmer JM et al. Striatal D2/D3 receptor availability is inversely correlated with cannabis consumption in chronic marijuana users. *Drug Alcohol Depend.* 1;128(1-2):52-7. (2013)
- Anthony JC, Warner LA, Kessler RC. Comparative epidemiology of dependence on tobacco, alcohol, controlled substances, and inhalants: basic findings from the national comorbidity survey. *Exp Clin Psychopharmacol.* 2;244-268 (1994)
- Armstrong MJ, Jin Y, Allen EG, Jin P. Diverse and dynamic DNA modifications in brain and diseases. *Hum Mol Genet.* 21;28(R2):R241-R253. (2019)
- Auwärter V, Wohlfarth A, Traber J et al. Hair analysis for Delta9-tetrahydrocannabinolic acid A--new insights into the mechanism of drug incorporation of cannabinoids into hair. *Forensic Sci Int.* 20;196(1-3):10-3. (2010)
- Bara A, Manduca A, Bernabeu A et al. Sex- dependent effects of in utero cannabinoid exposure on cortical function. *eLife.* 11;7:e36234. (2018).
- Bergamaschi MM, Queiroz RH, Zuardi AW, Crippa JA. Safety and side effects of cannabidiol, a Cannabis sativa constituent. *Curr Drug Saf.* 1;6(4):237-49. (2011)
- Berghuis P, Rajniecek AM, Morozov YM et al. Hardwiring the brain: endocannabinoids shape neuronal connectivity. *Science.* 25;316(5828):1212-6. (2007)
- Berrendero F, Sepe N, Ramos JA et al. Analysis of cannabinoid receptor binding and mRNA expression and endogenous cannabinoid contents in the developing rat brain during late gestation and early postnatal period. *Synapse.* 1;33(3):181-91. (1999)
- Bhaumik SR, Smith E, Shilatifard A. Covalent modifications of histones during development and

- disease pathogenesis. *Nat Struct Mol Biol.* 14(11):1008-16. (2007)
- Bloomfield MAP, Morgan CJA, Egerton A et al. Dopaminergic function in cannabis users and its relationship to cannabis-induced psychotic symptoms. *Biol Psychiatry.* 15;75(6):470-8. (2014)
- Boileau I, Mansouri E, Williams B et al. Fatty acid amide hydrolase binding in brain of cannabis users: imaging with the novel radiotracer [¹¹C]CURB. *Biol Psychiatry.* 1;80(9):691-701. (2016)
- Bossert JM, Marchant NJ, Calu DJ, Shaham Y. The reinstatement model of drug relapse: recent neurobiological findings, emerging research topics, and translational research. *Psychopharmacology (Berl).* 229(3):453-76. (2013)
- Brezing CA, Levin FR. The current state of pharmacological treatments for cannabis use disorder and withdrawal. *Neuropsychopharmacology.* 43(1):173-194. (2018)
- Broyd SJ, van Hell HH, Beale C et al. Acute and chronic effects of cannabinoids on human cognition-A systematic review. *Biol Psychiatry* 1;79(7):557-67. (2016)
- Budney AJ, Borodovsky JT. The potential impact of cannabis legalization on the development of cannabis use disorders. *Prev Med.* 104:31-36 (2017)
- Center for Drug Evaluation and Research. Non-clinical reviews. US FDA Report 2018. https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/nda/2018/210365Orig1s000PharmR.pdf (Accessed 12 March, 2019)
- Chan GCK, Hall W, Freeman TP et al. User characteristics and effect profile of butane hash oil: an extremely high-potency cannabis concentrate. *Drug Alcohol Depend.* 1;178:32-38. (2017)
- Cone EJ, Bigelow GE, Herrmann ES et al. Nonsmoker Exposure to Secondhand Cannabis Smoke. III. Oral Fluid and Blood Drug Concentrations and Corresponding Subjective Effects. *J Anal Toxicol.* 39(7):497-509. (2015)
- Curran HV, Freeman TP, Mokrysz C et al. Keep off the grass? Cannabis, cognition and addiction. *Nat Rev Neurosci.* 17(5):293-306. (2016)
- Devinsky O, Marsh E, Friedman D et al. Cannabidiol in patients with treatment-resistant epilepsy: an open-label interventional trial. *Lancet Neurol.* 15(3):270-8. (2016)
- Devinsky O, Cross JH, Laux L et al. Trial of Cannabidiol for Drug-Resistant Seizures in the Dravet Syndrome. *N Engl J Med.* 25;376(21):2011-2020. (2017)
- Di Marzo V, Berrendero F, Bisogno T et al. Enhancement of anandamide formation in the limbic forebrain and reduction of endocannabinoid contents in the striatum of Δ^9 -tetrahydrocannabinol-tolerant rats. *J Neurochem.* 74(4):1627-35. (2002)
- Di Nieri JA, Wang X, Szutorisz H et al. Maternal cannabis use alters ventral striatal dopamine D2 gene regulation in the offspring. *Biol Psychiatry.* 15;70(8):763-769. (2011)
- D'Souza DC, Cortes-Briones JA, Ranganathan M et al. Rapid changes in cannabinoid 1 receptor availability in cannabis-dependent male subjects after abstinence from cannabis. *Biol Psychiatry Cogn Neurosci Neuroimaging.* 1(1):60-67. (2016)
- ElBatsh MM, Assareh N, Marsden CA, Kendall DA. Anxiogenic-like effects of chronic cannabidiol administration in rats. *Psychopharmacology (Berl).* 221(2):239-47. (2012)
- Ellgren M, Artmann A, Tkalych O et al. Dynamic changes of the endogenous cannabinoid and opioid mesocorticolimbic systems during adolescence: THC effects. *Eur Neuropsychopharmacol.* 18(11):826-34. (2008)
- Fergus S, Zimmerman MA. Adolescent resilience: a framework for understanding healthy development in the face of risk. *Annu Rev Public Health.* 26:399-419. (2005)
- Fergusson DM, Horwood LJ. Early onset cannabis use and psychosocial adjustment in young adults. *Addiction* 92(3):279-96. (1997)
- Figueiredo PR, Tolomeo S, Steele JD, Baldacchino A. Neurocognitive consequences of chronic cannabis use: a systematic review and metaanalysis. *Neurosci Biobehav Rev.* 108:358-369. (2020)
- Fonseca RF, Ramos JA, Bonnin A, Fernández-Ruiz JJ. Presence of cannabinoid binding sites in the brain from early postnatal ages. *Neuroreport* 4(2):135-8. (1993)
- Forti MD, Quattrone D, Freeman TP et al. The contribution of cannabis use to variation in the incidence of psychotic disorder across Europe (EU-GEI): a multicentre case-control study. *Lancet Psychiatry* 6(5):427-436. (2019)
- Frau R, Miczán V, Traccis F et al. Prenatal THC exposure produces a hyperdopaminergic phenotype rescued by pregnenolone. *Nat Neurosci.* 22(12):1975-

1985. (2019)
- Freels TG, Baxter-Potter LN, Lugo JM et al. Vaporized cannabis extracts have reinforcing properties and support conditioned drugseeking behavior in rats. *J Neurosci.* 26;40(9):1897-1908. (2020)
- Freeman TP, van der Pol P, Kuijpers W et al. Changes in cannabis potency and first-time admissions to drug treatment: a 16-year study in the Netherlands. *Psychol Med.* 48(14):2346-2352. (2018)
- Glass M, Dragunow M, Faull RL. Cannabinoid receptors in the human brain: a detailed anatomical and quantitative autoradiographic study in the fetal, neonatal and adult human brain. *Neuroscience.* 77(2):299-318. (1997)
- Goullé JP, Lacroix C. Which biological matrix for cannabis testing?. *Ann Pharm Fr.* 64(3):181-91. (2006)
- Goullé JP, Sausseureau E, Lacroix C. Delta-9-tetrahydrocannabinol pharmacokinetics *Ann Pharm Fr.* 66(4):232-44. (2008)
- Greenberg MVC, Bourc'his D. The diverse roles of DNA methylation in mammalian development and disease. *Nat Rev Mol Cell Biol.* 20(10):590-607. (2019)
- Greenwich Biosciences. Epidiolex, full prescribing information.
https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2018/21036 5lbl.pdf (Accessed 12 March, 2019)
- Hall W, Leung J, Lynskey M. The effects of cannabis use on the development of adolescents and young adults. *Annu Rev Dev Psychol.* 2;461-369 (2020)
- Hasin DS, Saha TD, Kerridge BT et al. Prevalence of marijuana use disorders in the United States between 2001–2002 and 2012–2013. *JAMA Psychiatry.* 72(12):1235-42. (2015)
- Hasin DS. US epidemiology of cannabis use and associated problems. *Neuropsychopharmacology* 43(1):195-212. (2018)
- Hess EJ, Moody KA, Geffrey AL et al. Cannabidiol as a new treatment for drug-resistant epilepsy in tuberous sclerosis complex. *Epilepsia.* 57(10):1617-1624. (2016)
- Herrmann ES, Cone EJ, Mitchell JM. Non-smoker exposure to secondhand cannabis smoke II: Effect of room ventilation on the physiological, subjective, and behavioral/cognitive effects. *Drug Alcohol Depend.* 1;151:194-202. (2015)
- Hirvonen J, Goodwin RS, Li CT et al. Reversible and regionally selective downregulation of brain cannabinoid CB1 receptors in chronic daily cannabis smokers. *Mol Psychiatry.* 17(6):642-9. (2012)
- Hollins SL, Zavitsanou K, Walker FR, Cairns MJ. Alteration of imprinted Dlk1-Dio3 miRNA cluster expression in the entorhinal cortex induced by maternal immune activation and adolescent cannabinoid exposure. *Transl Psychiatry.* 30;4(9):e452. (2014)
- Huestis MA. Human cannabinoid pharmacokinetics. *Chem Biodivers.* 4(8):1770-804. (2007)
- Hunter D, Oldfield G, Tich N et al. Synthetic transdermal cannabidiol for the treatment of knee pain due to osteoarthritis. *Osteoarthritis and Cartilage.* 26:S26. (2018)
- Iffland K, Grotenhermen F. An update on safety and side effects of cannabidiol. A review of clinical data and relevant animal studies. *Cannabis Cannabinoid Res.* 1;2(1):139-154. (2017)
- Iyengar BR, Choudhary A, Sarangdhar MA et al. Non-coding RNA interact to regulate neuronal development and function. *Front Cell Neurosci.* 24;8:47. (2014)
- John WS, Martin TJ, Sai KKS et al. Chronic Δ9-THC in rhesus monkeys: effects on cognitive performance and dopamine D2/D3 receptor availability. *J Pharmacol Exp Ther.* 364(2):300-310. (2018)
- Karniol IG, Shirakawa I, Kasinski N et al. Cannabidiol interferes with the effects of delta 9 – tetrahydrocannabinol in man. *Eur J Pharmacol.* 28(1):172-7. (1974)
- Karschner EL, Darwin WD, Goodwin RS et al. Plasma cannabinoid pharmacokinetics following controlled oral delta9-tetrahydrocannabinol and oromucosal cannabis extract administration. *Clin Chem.* 57(1):66-75. (2011A)
- Karschner EL, Darwin WD, McMahon RP et al. Subjective and physiological effects after controlled Sativex and oral THC administration. *Clin Pharmacol Ther.* 89(3):400-7. (2011B)
- Kodas E, Cohen C, Louis C, Griebel G. Corticolimbic circuitry for conditioned nicotine-seeking behavior in rats involves endocannabinoid signaling. *Psychopharmacology (Berl)* 194(2):161-71. (2007)
- Koob GF, Volkow ND. Neurocircuitry of addiction. *Neuropsychopharmacology.* 35(1):217-38. (2010).
- Lee D, Huestis MA. Current knowledge on cannabinoids in oral fluid. *Drug Test Anal.* 6(1-2):88-111. (2014)

- Lee TT, Hill MN, Hillard CJ, Gorzalka BB. Temporal changes in N- acylethanolamine content and metabolism throughout the peri- adolescent period. *Synapse* 67(1):4-10. (2013)
- Leehey MA, Liu Y, Hart F et al. Safety and Tolerability of Cannabidiol in Parkinson Disease: An Open Label, Dose-Escalation Study. *Cannabis Cannabinoid Res.* 15;5(4):326-336. (2020)
- Legoff L, D’Cruz SC, Tevosian S, Primig M, Smagulova F. Transgenerational inheritance of environmentally induced epigenetic alterations during mammalian development. *Cells.* 3;8(12):1559. (2019)
- Leroy C, Karila L, Martinot JL et al. Striatal and extrastriatal dopamine transporter in cannabis and tobacco addiction: a highresolution PET study: DAT availability in addictions. *Addiction Biol.* 17(6):981-90. (2012)
- Leweke FM, Piomelli D, Pahlisch F et al. Cannabidiol enhances anandamide signaling and alleviates psychotic symptoms of schizophrenia. *Transl Psychiatry.* 20;2(3):e94. (2012)
- Long LE, Lind J, Webster M, Weickert CS. Developmental trajectory of the endocannabinoid system in human dorsolateral prefrontal cortex. *BMC Neurosci.* 24;13:87. (2012)
- Lorenzetti V, Chye Y, Silva P et al. Does regular cannabis use affect neuroanatomy? An updated systematic review and meta- analysis of structural neuroimaging studies. *Eur Arch Psychiatry Clin Neurosci.* 269(1):59-71. (2019)
- Lupica CR. and Riegel AC. Endocannabinoid release from midbrain dopamine neurons: a potential substrate for cannabinoid receptor antagonist treatment of addiction. *Neuropharmacology.* 48(8):1105-16. (2005)
- Martyny JW, Arbuckle SL, McCammon CS et al. Methamphetamine contamination on environmental surfaces caused by simulated smoking of methamphetamine, *J Chem Health Saf.* 15;25-31. (2008)
- Mason AP, Perez-Reyes M, McBay AJ, Foltz RF. Cannabinoid concentrations in plasma after passive inhalation of marijuana smoke. *J Anal Toxicol.* 7(4):172-4. (1983)
- Matheson J, Foll BL. Cannabis legalization and acute harm from high potency cannabis products: a narrative review and recommendations for publichealth. *Front Psychiatry* 23;11:591979. (2020)
- Mato S, Del Olmo E, Pazos A. Ontogenetic development of cannabinoid receptor expression and signal transduction functionality in the human brain. *Eur J Neurosci.* 17(9):1747-54. (2003)
- Mato S, Victoria Sánchez-Gómez M, Matute C. Cannabidiol induces intracellular calcium elevation and cytotoxicity in oligodendrocytes. *Glia.* 1;58(14):1739-47. (2010)
- Moore C. Response to "Is THCCOOH a useful determinant for passive inhalation in oral fluid THC testing?". *J Anal Toxicol.* 36(5):358. (2012)
- Moosmann B, Roth N, Auwarter V. Finding cannabinoids in hair does not prove cannabis consumption, *Sci Rep.* 7;5:14906. (2015)
- Morgan CJA, Page E, Schaefer C et al. Cerebrospinal fluid anandamide levels, cannabis use and psychotic-like symptoms. *Br J Psychiatry.* 202(5):381-2. (2013)
- Musshoff F, Madea B. Review of Biologic Matrices (Urine, Blood, Hair) as Indicators of Recent or Ongoing Cannabis Use. *Ther. Drug Monit.* 28:155-163. (2006)
- Niedbala S, Kardos K, Salamone S et al. Passive cannabis smoke exposure and oral fluid testing. *J Anal Toxicol.* 28(7):546-52. (2004)
- Nielsen S, Sabioni P, Gowing L, Le Foll B. Pharmacotherapies for cannabis use disorders: clinical challenges and promising therapeutic agents. *Handb Exp Pharmacol.* 258:355-372. (2020)
- Panlilio LV, Justinova Z, Trigo JM, Le Foll B. Screening medications for the treatment of cannabis use disorder. *Int Rev Neurobiol.* 126:87-120. (2016)
- Pertwee RG. The diverse CB1 and CB2 receptor pharmacology of three plant cannabinoids: Δ^9 -tetrahydrocannabinol, cannabidiol and Δ^9 -tetrahydrocannabivarin. *Br J Pharmacol.* 153(2):199-215. (2008)
- Prini P, Penna F, Sciuccati E, Alberio T, Rubino T. Chronic Delta(8)-THC exposure differently affects histone modifications in the adolescent and adult rat brain. *Int. J Mol Sci.* 4;18(10):2094. (2017)
- Rosenkrantz H, Fleischman RW, Grant RJ. Toxicity of shortterm administration of cannabinoids to rhesus monkeys. *Toxicol Appl Pharmacol.* 30;58(1):118-31. (1981)
- Schiavon AP, Bonato JM, Milani H et al. Influence of single and repeated cannabidiol administration on emotional behaviour and markers of cell proliferation and neurogenesis in non-stressed mice. *Prog*

- Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry. 4;64:27-34. (2016)
- Schindler CW, Redhi GH, Vemuri K 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. *Neuropsychopharmacol.* 41(9):2283-93. (2016)
- Schönhofen P, de Medeiros LM, Bristot IJ et al. Cannabidiol Exposure During Neuronal Differentiation Sensitizes Cells Against Redox-Active Neurotoxins. *Mol Neurobiol.* 52(1):26-37. (2015)
- Simonetto DA, Oxentenko AS, Herman ML Szostek JH. Cannabinoid hyperemesis: a case series of 98 patients. *Mayo Clin Proc.* 87(2):114-9. (2012)
- Sloan ME, Grant CW, Gowin JL et al. Endocannabinoid signaling in psychiatric disorders: a review of positron emission tomography studies. *Acta Pharmacol Sin.* 40(3):342-350. (2019)
- Tanda G, Pontieri FE, Di Chiara G. Cannabinoid and heroin activation of mesolimbic dopamine transmission by a common mu opioid receptor mechanism. *Science* 27;276(5321):2048-50 (1997)
- Thiele EA, Marsh ED, French JA et al. Cannabidiol in patients with seizures associated with Lennox-Gastaut syndrome (GWPCARE4): a randomised, double-blind, placebo-controlled phase 3 trial. *Lancet.* 17;391(10125):1085-1096. (2018)
- Thorspecken J, Skopp G, Pötsch L. In vitro contamination of hair by marijuana smoke. *Clin Chem.* 50(3):596-602. (2004)
- Tortoriello G, Morris CV, Alpar A et al. Miswiring the brain: Δ^9 -tetrahydrocannabinol disrupts cortical development by inducing an SCG10/stathmin-2 degradation pathway. *EMBO J.* 1;33(7):668-85. (2014)
- United Nations. World Drug Report 2020. (2020).
- van de Giessen E, Weinstein JJ, Cassidy CM et al. Deficits in striatal dopamine release in cannabis dependence. *Mol Psychiatry.* 22(1):68-75. (2017)
- van der Pol P, Liebrechts N, de Graaf R et al. Predicting the transition from frequent cannabis use to cannabis dependence: a three- year prospective study. *Drug Alcohol Depend.* 1;133(2):352-9. (2013)
- Vandrey R, Haney M. Pharmacotherapy for cannabis dependence: how close are we? *CNS Drugs* 23(7):543-53. (2009)
- Varlow C, Boileau I, Wey HY et al. Classics in neuroimaging: imaging the endocannabinoid pathway with PET. *ACS Chem Neurosci.* 1;11(13):1855-1862. (2020)
- Volkow ND, Wang GJ, Telang F et al. Decreased dopamine brain reactivity in marijuana abusers is associated with negative emotionality and addiction severity. *Proc Natl Acad Sci USA.* 29;111(30):E3149-56. (2014)
- von Sydow K, Lieb R, Pfister H et al. What predicts incident use of cannabis and progression to abuse and dependence? *Drug Alcohol Depend.* 1;68(1):49-64. (2002)
- Wang X, Dow E, Edwards D, Keller E, Hurd YL. Preferential limbic expression of the cannabinoid receptor mRNA in the human fetal brain. *Neuroscience.* 118(3):681-94. (2003)
- Wall ME, Brine DR, Perez-Reyes M. Metabolism of cannabinoids in man. *The Pharmacology of Marijuana*, Raven Press, New York, pp. 93-116. (1976)
- Westin AA, Slørdal L. Passive inhalation of cannabis smoke--is it detectable?. *Tidsskr Nor Laegeforen.* 15;129(2):109-13. (2009)
- Wheeler M, Merten JW, Gordon BT, Hamadi H. CBD (Cannabidiol) Product Attitudes, Knowledge, and Use Among Young Adults. *Subst Use Misuse.* 55(7):1138-1145. (2020)
- Yanes JA, Riedel MC, Ray KL et al. Neuroimaging meta- analysis of cannabis use studies reveals convergent functional alterations in brain regions supporting cognitive control and reward processing. *J Psychopharmacol.* 32(3):283-295. (2018)
- Zahr NM, Pfefferbaum A. Alcohol's effects on the brain: neuroimaging results in humans and animal models. *Alcohol Res.* 38(2):183-206. (2017)
- Zhand N, Milin R. What do we know about the pharmacotherapeutic management of insomnia in cannabis withdrawal: a systematic review. *Am J Addict.* 27(6):453-464. (2018)
- Zhou X, Zimmermann K, Xin F et al. Cue reactivity in the ventral striatum characterizes heavy cannabis use, whereas reactivity in the dorsal striatum mediates dependent use. *Biol Psychiatry Cogn Neurosci Neuroimaging.* 4(8):751-762. (2019)

F. 研究発表

1) 学会発表(2021年度)

福森 良、日高まどか、上尾海南、山口 拓. 脳内の内因性カンナビノイドはストレスにより制御

される. 生体機能と創薬シンポジウム 2021
福森 良、日高まどか、上尾海南、山口 拓. スト
レスによる脳内カンナビノイドの量的変化. 次
世代を担う若手のための 創薬・医療薬理シン
ポジウム 2021
福森 良、太田 賢作、山本 経之、山口 拓. メタ
ンフェタミン退薬後に発現する行動異常に対す
るカンナビノイド CB₁ 受容体拮抗薬の効果. 第

38 回日本薬学会九州山口支部大会
福森 良、日高まどか、上尾海南、山口 拓. 拘束
ストレスによる脳内カンナビノイドの変化. 第
74 回 日本薬理学会西南部会
福森 良、太田 賢作、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感覚情報処理機
能障害に対するカンナビノイド CB₁ 受容体拮抗薬
AM251 の効果. 第 95 回日本薬理学会年会

別添5

III. 研究成果の刊行に関する一覧表

書籍

著者氏名	論文タイトル名	書籍全体の編集者名	書 籍 名	出版社名	出版地	出版年	ページ
なし							

雑誌

発表者氏名	論文タイトル名	発表誌名	巻号	ページ	出版年
なし					

「厚生労働科学研究費における倫理審査及び利益相反の管理の状況に関する報告について
(平成26年4月14日科発0414第5号)」の別紙に定める様式(参考)

令和4年4月6日

厚生労働大臣

~~(国立医薬品食品衛生研究所長) 殿~~~~(国立保健医療科学院長)~~

機関名 公益財団法人 麻薬・覚せい剤
乱用防止センター

所属研究機関長 職 名 理事長

氏 名 藤野 彰

次の職員の令和3年度厚生労働科学研究費の調査研究における、倫理審査状況及び利益相反等の管理については以下のとおりです。

1. 研究事業名 医薬品・医療機器等レギュラトリーサイエンス政策事業
2. 研究課題名 若年者を対象としたより効果的な薬物乱用予防啓発活動の実施等に関する研究
3. 研究者名 (所属部署・職名) 公益財団法人 麻薬・覚せい剤乱用防止センター・理事
(氏名・フリガナ) 永沼 章・ナガヌマアキラ

4. 倫理審査の状況

	該当性の有無		左記で該当がある場合のみ記入(※1)		
	有	無	審査済み	審査した機関	未審査(※2)
ヒトゲノム・遺伝子解析研究に関する倫理指針	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		<input type="checkbox"/>
遺伝子治療等臨床研究に関する指針	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		<input type="checkbox"/>
人を対象とする医学系研究に関する倫理指針 (※3)	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		<input type="checkbox"/>
厚生労働省の所管する実施機関における動物実験等の実施に関する基本指針	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		<input type="checkbox"/>
その他、該当する倫理指針があれば記入すること (指針の名称:)	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		<input type="checkbox"/>

(※1) 当該研究者が当該研究を実施するに当たり遵守すべき倫理指針に関する倫理委員会の審査が済んでいる場合は、「審査済み」にチェックし一部若しくは全部の審査が完了していない場合は、「未審査」にチェックすること。

その他(特記事項)

(※2) 未審査の場合は、その理由を記載すること。

(※3) 廃止前の「疫学研究に関する倫理指針」や「臨床研究に関する倫理指針」に準拠する場合は、当該項目に記入すること。

5. 厚生労働分野の研究活動における不正行為への対応について

研究倫理教育の受講状況	受講 <input checked="" type="checkbox"/> 未受講 <input type="checkbox"/>
-------------	---

6. 利益相反の管理

当研究機関におけるCOIの管理に関する規定の策定	有 <input checked="" type="checkbox"/> 無 <input type="checkbox"/> (無の場合はその理由:)
当研究機関におけるCOI委員会設置の有無	有 <input checked="" type="checkbox"/> 無 <input type="checkbox"/> (無の場合は委託先機関:)
当研究に係るCOIについての報告・審査の有無	有 <input checked="" type="checkbox"/> 無 <input type="checkbox"/> (無の場合はその理由:)
当研究に係るCOIについての指導・管理の有無	有 <input type="checkbox"/> 無 <input checked="" type="checkbox"/> (有の場合はその内容:)

(留意事項) ・該当する□にチェックを入れること。
・分担研究者の所属する機関の長も作成すること。

「厚生労働科学研究費における倫理審査及び利益相反の管理の状況に関する報告について
(平成26年4月14日科発0414第5号)」の別紙に定める様式(参考)

令和4年5月 2日

厚生労働大臣
~~(国立医薬品食品衛生研究所長) 殿~~
~~(国立保健医療科学院長)~~

機関名 東海大学

所属研究機関長 職 名 学長

氏 名 山田 清志

次の職員の令和3年度厚生労働科学研究費の調査研究における、倫理審査状況及び利益相反等の管理については以下のとおりです。

1. 研究事業名 医薬品・医療機器等レギュトリーサイエンス政策事業
2. 研究課題名 若年者を対象としたより効果的な薬物乱用予防啓発活動の実施等に関する研究
3. 研究者名 (所属部署・職名) 東海大学文化社会学部広報メディア学科教授
 (氏名・フリガナ) 河井孝仁・カワイタカヨシ

4. 倫理審査の状況

	該当性の有無		左記で該当がある場合のみ記入(※1)		
	有	無	審査済み	審査した機関	未審査(※2)
ヒトゲノム・遺伝子解析研究に関する倫理指針	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		<input type="checkbox"/>
遺伝子治療等臨床研究に関する指針	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		<input type="checkbox"/>
人を対象とする医学系研究に関する倫理指針(※3)	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		<input type="checkbox"/>
厚生労働省の所管する実施機関における動物実験等の実施に関する基本指針	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		<input type="checkbox"/>
その他、該当する倫理指針があれば記入すること (指針の名称:)	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		<input type="checkbox"/>

(※1) 当該研究者が当該研究を実施するに当たり遵守すべき倫理指針に関する倫理委員会の審査が済んでいる場合は、「審査済み」にチェックし一部若しくは全部の審査が完了していない場合は、「未審査」にチェックすること。

その他(特記事項)

- (※2) 未審査の場合は、その理由を記載すること。
 (※3) 廃止前の「疫学研究に関する倫理指針」や「臨床研究に関する倫理指針」に準拠する場合は、当該項目に記入すること。

5. 厚生労働分野の研究活動における不正行為への対応について

研究倫理教育の受講状況	受講 <input checked="" type="checkbox"/> 未受講 <input type="checkbox"/>
-------------	---

6. 利益相反の管理

当研究機関におけるCOIの管理に関する規定の策定	有 <input checked="" type="checkbox"/> 無 <input type="checkbox"/> (無の場合はその理由:)
当研究機関におけるCOI委員会設置の有無	有 <input checked="" type="checkbox"/> 無 <input type="checkbox"/> (無の場合は委託先機関:)
当研究に係るCOIについての報告・審査の有無	有 <input checked="" type="checkbox"/> 無 <input type="checkbox"/> (無の場合はその理由:)
当研究に係るCOIについての指導・管理の有無	有 <input type="checkbox"/> 無 <input checked="" type="checkbox"/> (有の場合はその内容:)

(留意事項) ・該当する□にチェックを入れること。
 ・分担研究者の所属する機関の長も作成すること。

「厚生労働科学研究費における倫理審査及び利益相反の管理の状況に関する報告について
(平成26年4月14日科発0414第5号)」の別紙に定める様式(参考)

令和4年5月2日

厚生労働大臣
~~(国立医薬品食品衛生研究所長) 殿~~
~~(国立保健医療科学院長)~~

機関名 北里大学

所属研究機関長 職 名 学長

氏 名 島袋 香子

次の職員の令和3年度厚生労働科学研究費の調査研究における、倫理審査状況及び利益相反等の管理については以下のとおりです。

1. 研究事業名 医薬品・医療機器等レギュトリーサイエンス政策事業
2. 研究課題名 若年者を対象としたより効果的な薬物乱用予防啓発活動の実施等に関する研究
3. 研究者名 (所属部署・職名) 北里大学 名誉教授

(氏名・フリガナ) 鈴木 順子

4. 倫理審査の状況

	該当性の有無		左記で該当がある場合のみ記入(※1)		
	有	無	審査済み	審査した機関	未審査(※2)
ヒトゲノム・遺伝子解析研究に関する倫理指針	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		<input type="checkbox"/>
遺伝子治療等臨床研究に関する指針	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		<input type="checkbox"/>
人を対象とする医学系研究に関する倫理指針(※3)	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		<input type="checkbox"/>
厚生労働省の所管する実施機関における動物実験等の実施に関する基本指針	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		<input type="checkbox"/>
その他、該当する倫理指針があれば記入すること (指針の名称:)	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		<input type="checkbox"/>

(※1) 当該研究者が当該研究を実施するに当たり遵守すべき倫理指針に関する倫理委員会の審査が済んでいる場合は、「審査済み」にチェックし一部若しくは全部の審査が完了していない場合は、「未審査」にチェックすること。

その他(特記事項)

(※2) 未審査の場合は、その理由を記載すること。

(※3) 廃止前の「疫学研究に関する倫理指針」や「臨床研究に関する倫理指針」に準拠する場合は、当該項目に記入すること。

5. 厚生労働分野の研究活動における不正行為への対応について

研究倫理教育の受講状況	受講 <input checked="" type="checkbox"/> 未受講 <input type="checkbox"/>
-------------	---

6. 利益相反の管理

当研究機関におけるCOIの管理に関する規定の策定	有 <input checked="" type="checkbox"/> 無 <input type="checkbox"/> (無の場合はその理由:)
当研究機関におけるCOI委員会設置の有無	有 <input checked="" type="checkbox"/> 無 <input type="checkbox"/> (無の場合は委託先機関:)
当研究に係るCOIについての報告・審査の有無	有 <input checked="" type="checkbox"/> 無 <input type="checkbox"/> (無の場合はその理由:)
当研究に係るCOIについての指導・管理の有無	有 <input type="checkbox"/> 無 <input checked="" type="checkbox"/> (有の場合はその内容:)

(留意事項) ・該当する□にチェックを入れること。
 ・分担研究者の所属する機関の長も作成すること。

「厚生労働科学研究費における倫理審査及び利益相反の管理の状況に関する報告について
(平成26年4月14日科発0414第5号)」の別紙に定める様式(参考)

令和 4年 4月 7日

厚生労働大臣
~~(国立医薬品食品衛生研究所長)~~ 殿
~~(国立保健医療科学院長)~~

機関名 国立大学法人 東京大学

所属研究機関長 職 名 総長

氏 名 藤井輝夫

次の職員の令和3年度厚生労働科学研究費の調査研究における、倫理審査状況及び利益相反等の管理については以下のとおりです。

1. 研究事業名 医薬品・医療機器等レギュラトリーサイエンス政策事業
2. 研究課題名 若年者を対象としたより効果的な薬物乱用予防啓発活動の実施等に関する研究
3. 研究者名 (所属部署・職名) 東京大学大学院薬学研究科ヒト細胞創薬学寄付口座・特任教授
(氏名・フリガナ) 関野祐子・セキノユウコ

4. 倫理審査の状況

	該当性の有無		左記で該当がある場合のみ記入(※1)		
	有	無	審査済み	審査した機関	未審査(※2)
ヒトゲノム・遺伝子解析研究に関する倫理指針	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		<input type="checkbox"/>
遺伝子治療等臨床研究に関する指針	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		<input type="checkbox"/>
人を対象とする医学系研究に関する倫理指針(※3)	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		<input type="checkbox"/>
厚生労働省の所管する実施機関における動物実験等の実施に関する基本指針	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		<input type="checkbox"/>
その他、該当する倫理指針があれば記入すること (指針の名称:)	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		<input type="checkbox"/>

(※1) 当該研究者が当該研究を実施するに当たり遵守すべき倫理指針に関する倫理委員会の審査が済んでいる場合は、「審査済み」にチェックし一部若しくは全部の審査が完了していない場合は、「未審査」にチェックすること。

その他(特記事項)

(※2) 未審査の場合は、その理由を記載すること。

(※3) 廃止前の「疫学研究に関する倫理指針」や「臨床研究に関する倫理指針」に準拠する場合は、当該項目に記入すること。

5. 厚生労働分野の研究活動における不正行為への対応について

研究倫理教育の受講状況	受講 <input checked="" type="checkbox"/> 未受講 <input type="checkbox"/>
-------------	---

6. 利益相反の管理

当研究機関におけるCOIの管理に関する規定の策定	有 <input checked="" type="checkbox"/> 無 <input type="checkbox"/> (無の場合はその理由:)
当研究機関におけるCOI委員会設置の有無	有 <input checked="" type="checkbox"/> 無 <input type="checkbox"/> (無の場合は委託先機関:)
当研究に係るCOIについての報告・審査の有無	有 <input checked="" type="checkbox"/> 無 <input type="checkbox"/> (無の場合はその理由:)
当研究に係るCOIについての指導・管理の有無	有 <input type="checkbox"/> 無 <input checked="" type="checkbox"/> (有の場合はその内容:)

(留意事項) ・該当する□にチェックを入れること。
 ・分担研究者の所属する機関の長も作成すること。

令和4年3月8日

厚生労働大臣 殿

機関名 国立医薬品食品衛生研究所

所属研究機関長 職名 所長

氏名 合田 幸広

次の職員の令和3年度厚生労働行政推進調査補助金の調査研究における、倫理審査状況及び利益相反等の管理については以下のとおりです。

1. 研究事業名 医薬品・医療機器等レギュラトリーサイエンス政策研究事業
2. 研究課題名 若年者を対象としたより効果的な薬物乱用予防啓発活動の実施等に関する研究
3. 研究者名 (所属部局・職名) 国立医薬品食品衛生研究所 生薬部 第3室室長
(氏名・フリガナ) 花尻 瑠理 (ハナジリ ルリ)

4. 倫理審査の状況

	該当性の有無		左記で該当がある場合のみ記入 (※1)		
	有	無	審査済み	審査した機関	未審査 (※2)
ヒトゲノム・遺伝子解析研究に関する倫理指針	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		<input type="checkbox"/>
遺伝子治療等臨床研究に関する指針	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		<input type="checkbox"/>
人を対象とする医学系研究に関する倫理指針 (※3)	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		<input type="checkbox"/>
厚生労働省の所管する実施機関における動物実験等の実施に関する基本指針	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		<input type="checkbox"/>
その他、該当する倫理指針があれば記入すること (指針の名称:)	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		<input type="checkbox"/>

(※1) 当該研究者が当該研究を実施するに当たり遵守すべき倫理指針に関する倫理委員会の審査が済んでいる場合は、「審査済み」にチェックし一部若しくは全部の審査が完了していない場合は、「未審査」にチェックすること。

その他 (特記事項)

(※2) 未審査に場合は、その理由を記載すること。

(※3) 廃止前の「疫学研究に関する倫理指針」や「臨床研究に関する倫理指針」に準拠する場合は、当該項目に記入すること。

5. 厚生労働分野の研究活動における不正行為への対応について

研究倫理教育の受講状況	受講 <input checked="" type="checkbox"/> 未受講 <input type="checkbox"/>
-------------	---

6. 利益相反の管理

当研究機関におけるCOIの管理に関する規定の策定	有 <input checked="" type="checkbox"/> 無 <input type="checkbox"/> (無の場合はその理由:)
当研究機関におけるCOI委員会設置の有無	有 <input checked="" type="checkbox"/> 無 <input type="checkbox"/> (無の場合は委託先機関:)
当研究に係るCOIについての報告・審査の有無	有 <input checked="" type="checkbox"/> 無 <input type="checkbox"/> (無の場合はその理由:)
当研究に係るCOIについての指導・管理の有無	有 <input type="checkbox"/> 無 <input checked="" type="checkbox"/> (有の場合はその内容:)

令和 4 年 3 月 18 日

厚生労働大臣 殿

機関名 国立精神・神経医療研究センター

所属研究機関長 職 名 理事長

氏 名 中込 和幸

次の職員の令和3年度厚生労働科学研究費の調査研究における、倫理審査状況及び利益相反等の管理については以下のとおりです。

1. 研究事業名 医薬品・医療機器等レギュラトリーサイエンス政策研究事業
2. 研究課題名 若年者を対象としたより効果的な薬物乱用予防啓発活動の実施等に関する研究
3. 研究者名 (所属部局・職名) 国立研究開発法人 国立精神・神経医療研究センター・室長
(氏名・フリガナ) 船田 正彦・フナダ マサヒコ

4. 倫理審査の状況

	該当性の有無 有 無		左記で該当がある場合のみ記入 (※1)		
			審査済み	審査した機関	未審査 (※2)
ヒトゲノム・遺伝子解析研究に関する倫理指針	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		<input type="checkbox"/>
遺伝子治療等臨床研究に関する指針	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		<input type="checkbox"/>
人を対象とする医学系研究に関する倫理指針 (※3)	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		<input type="checkbox"/>
厚生労働省の所管する実施機関における動物実験等の実施に関する基本指針	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		<input type="checkbox"/>
その他、該当する倫理指針があれば記入すること (指針の名称：)	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		<input type="checkbox"/>

(※1) 当該研究者が当該研究を実施するに当たり遵守すべき倫理指針に関する倫理委員会の審査が済んでいる場合は、「審査済み」にチェックし一部若しくは全部の審査が完了していない場合は、「未審査」にチェックすること。

その他 (特記事項)

(※2) 未審査に場合は、その理由を記載すること。

(※3) 廃止前の「疫学研究に関する倫理指針」や「臨床研究に関する倫理指針」に準拠する場合は、当該項目に記入すること。

5. 厚生労働分野の研究活動における不正行為への対応について

研究倫理教育の受講状況	受講 <input checked="" type="checkbox"/> 未受講 <input type="checkbox"/>
-------------	---

6. 利益相反の管理

当研究機関におけるCOIの管理に関する規定の策定	有 <input checked="" type="checkbox"/> 無 <input type="checkbox"/> (無の場合はその理由:)
当研究機関におけるCOI委員会設置の有無	有 <input checked="" type="checkbox"/> 無 <input type="checkbox"/> (無の場合は委託先機関:)
当研究に係るCOIについての報告・審査の有無	有 <input checked="" type="checkbox"/> 無 <input type="checkbox"/> (無の場合はその理由:)
当研究に係るCOIについての指導・管理の有無	有 <input type="checkbox"/> 無 <input checked="" type="checkbox"/> (有の場合はその内容:)

「厚生労働科学研究費における倫理審査及び利益相反の管理の状況に関する報告について
(平成26年4月14日科発0414第5号)」の別紙に定める様式(参考)

2022年3月11日

厚生労働大臣
 (国立医薬品食品衛生研究所長) 殿
 (国立保健医療科学院長) 殿

機関名 星薬科大学

所属研究機関長 職名 学長

氏名 中西 友子

次の職員の令和3年度厚生労働科学研究費の調査研究における、倫理審査状況及び利益相反等の管理については以下のとおりです。

1. 研究事業名 医薬品・医療機器等レギュラトリーサイエンス政策事業
2. 研究課題名 若年者を対象としたより効果的な薬物乱用予防啓発活動の実施等に関する研究
3. 研究者名 (所属部署・職名) 星薬科大学 薬理学研究室・教授
 (氏名・フリガナ) 森 友久・モリ トモヒサ

4. 倫理審査の状況

	該当性の有無		左記で該当がある場合のみ記入(※1)		
	有	無	審査済み	審査した機関	未審査(※2)
ヒトゲノム・遺伝子解析に関する倫理指針	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		<input type="checkbox"/>
遺伝子治療等臨床に関する指針	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		<input type="checkbox"/>
人を対象とする医学系研究に関する倫理指針(※3)	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		<input type="checkbox"/>
厚生労働省の所管する実施機関における動物実験等の実施に関する基本指針	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	星薬科大学	<input type="checkbox"/>
その他、該当する倫理指針があれば記入すること (指針の名称:)	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		<input type="checkbox"/>

(※1) 当該研究者が当該研究を実施するに当たり遵守すべき倫理指針に関する倫理委員会の審査が済んでいる場合は、「審査済み」にチェックし一部若しくは全部の審査が完了していない場合は、「未審査」にチェックすること。

その他(特記事項)

(※2) 未審査の場合は、その理由を記載すること。
 (※3) 廃止前の「疫学研究に関する倫理指針」や「臨床研究に関する倫理指針」に準拠する場合は、当該項目に記入すること。

5. 厚生労働分野の研究活動における不正行為への対応について

研究倫理教育の受講状況	受講 <input checked="" type="checkbox"/> 未受講 <input type="checkbox"/>
-------------	---

6. 利益相反の管理

当研究機関におけるCOIの管理に関する規定の策定	有 <input checked="" type="checkbox"/> 無 <input type="checkbox"/> (無の場合はその理由:)
当研究機関におけるCOI委員会設置の有無	有 <input checked="" type="checkbox"/> 無 <input type="checkbox"/> (無の場合は委託先機関:)
当研究に係るCOIについての報告・審査の有無	有 <input checked="" type="checkbox"/> 無 <input type="checkbox"/> (無の場合はその理由:)
当研究に係るCOIについての指導・管理の有無	有 <input type="checkbox"/> 無 <input checked="" type="checkbox"/> (有の場合はその内容:)

(留意事項) ・該当する□にチェックを入れること。
 ・分担研究者の所属する機関の長も作成すること。

「厚生労働科学研究費における倫理審査及び利益相反の管理の状況に関する報告について
(平成26年4月14日科発0414第5号)」の別紙に定める様式(参考)

令和 4年 4月 7日

厚生労働大臣
~~(国立医薬品食品衛生研究所長)~~ 殿
~~(国立保健医療科学院長)~~

機関名長崎国際大学

所属研究機関長 職 名 学長

氏 名 安東 由喜雄

次の職員の令和3年度厚生労働科学研究費の調査研究における、倫理審査状況及び利益相反等の管理については以下のとおりです。

1. 研究事業名 医薬品・医療機器等レギュラトリーサイエンス政策事業
2. 研究課題名 若年者を対象としたより効果的な薬物乱用予防啓発活動の実施等に関する研究
3. 研究者名 (所属部署・職名) 薬学部・特任教授
(氏名・フリガナ) 山本 経之 (ヤマモト ツネユキ)

4. 倫理審査の状況

	該当性の有無		左記で該当がある場合のみ記入(※1)		
	有	無	審査済み	審査した機関	未審査(※2)
ヒトゲノム・遺伝子解析研究に関する倫理指針	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		<input type="checkbox"/>
遺伝子治療等臨床研究に関する指針	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		<input type="checkbox"/>
人を対象とする医学系研究に関する倫理指針 (※3)	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		<input type="checkbox"/>
厚生労働省の所管する実施機関における動物実験等の実施に関する基本指針	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		<input type="checkbox"/>
その他、該当する倫理指針があれば記入すること (指針の名称:)	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		<input type="checkbox"/>

(※1) 当該研究者が当該研究を実施するに当たり遵守すべき倫理指針に関する倫理委員会の審査が済んでいる場合は、「審査済み」にチェックし一部若しくは全部の審査が完了していない場合は、「未審査」にチェックすること。

その他(特記事項)

(※2) 未審査の場合は、その理由を記載すること。

(※3) 廃止前の「疫学研究に関する倫理指針」や「臨床研究に関する倫理指針」に準拠する場合は、当該項目に記入すること。

5. 厚生労働分野の研究活動における不正行為への対応について

研究倫理教育の受講状況	受講 <input checked="" type="checkbox"/> 未受講 <input type="checkbox"/>
-------------	---

6. 利益相反の管理

当研究機関におけるCOIの管理に関する規定の策定	有 <input checked="" type="checkbox"/> 無 <input type="checkbox"/> (無の場合はその理由:)
当研究機関におけるCOI委員会設置の有無	有 <input checked="" type="checkbox"/> 無 <input type="checkbox"/> (無の場合は委託先機関:)
当研究に係るCOIについての報告・審査の有無	有 <input checked="" type="checkbox"/> 無 <input type="checkbox"/> (無の場合はその理由:)
当研究に係るCOIについての指導・管理の有無	有 <input type="checkbox"/> 無 <input checked="" type="checkbox"/> (有の場合はその内容:)

(留意事項) ・該当する□にチェックを入れること。
 ・分担研究者の所属する機関の長も作成すること。