

危険ドラッグ等の乱用防止のより効果的な普及啓発に関する特別研究
分担研究報告書

大麻／フィトカンナビノイドの有害
性と有益性

に関する調査研究

分担研究者：山本経之

(長崎国際大学大学院薬学研究科 薬理学研究室)

研究協力者：山口 拓、福森 良

(長崎国際大学大学院薬学研究科 薬物治療学研究室)

【研究要旨】

国外において大麻・大麻関連製品の合法化が進むに伴って、国内ではその安全性に関わる誤った情報が流布されている現状がある。本年度は大麻と大麻由来の生理活性を有する植物成分（フィトカンナビノイド）に焦点を当てて、その使用時の有害性について、「1.大麻喫煙の薬理」、「2.精神疾患に対する大麻の作用」、「3.大麻の短期・長期使用による有害作用」、「4.胎生期間／幼児期における大麻の影響」という観点から近年の報告を中心に調査した。一方、昨今のフィトカンナビノイド自身やフィトカンナビノイドをリード化合物とする医薬品開発が国内外で進められている現状を踏まえ、フィトカンナビノイドを含めた大麻由来医薬品開発の現状とその問題点を「5.大麻の医薬品としての有益性」として考察した。

大麻に関わる国内の諸問題は、特に娯楽目的や商業目的の使用において合法化された諸外国とは社会的背景や見解を異にするもので、本邦独自の問題として対応すべきである。したがって、科学的根拠に基づいた最新の学術的情報を精査・総括し、大麻の有害性ならびに有用性との相反する二面性、さらには大麻が有する「グレーゾーン」を科学的に評価することには重要な意義があると同時に、大麻乱用防止を含めた薬物乱用防止教育の今後の方針のみならず、行政および法制度における発展的な方策の決定にも新たな指針を与えるものと考えられる。

A. 研究目的

国外において大麻・大麻関連製品の合法化が進むに伴って、国内の大麻にまつわる「大麻は他の乱用薬物よりも危険性が低い」、「大麻は外国で医薬品として使われているから安全」などの誤った情報が流布されている現状を踏まえ、本年度は大麻および大麻由来の生理活性を有する植物成分（フィトカンナビノイド）に焦点を当ててその有害性について、最近の報告を中心に調査した。また、フィトカンナビノイドを含めた大麻由来医薬品開発の現状とその問題

点についても考察した。

B. 研究方法

「大麻、マリファナ、THC, CBD」のキーワードをリストアップの上、PubMed等のタイトルから動物での薬理研究論文ならびに臨床研究論文から大麻の依存および胎生期間／幼児期における有害性および大麻の医薬品としての可能性に関する下記の最新の5編の総説論文と2編の原著論文を中心に精査し、5項目のカテゴリーに分けて総括する。

- 1) Cannabis and mental illness, a review. *Eur Arch Psychiatry Clin Neurosci.* 269(1):107-120. 2019
- 2) Behavioral Characterization of the Effects of Cannabis Smoke and Anandamide in Rats. *PLoS One.* 11;11(4):e0153327. 2016
- 3) A 21st Century Problem, Cannabis Toxicity in a 13-Month-Old Child. *J Emerg Med.* 56(1):94-96. 2019
- 4) The cannabis paradox, when age matters. *Nat Med.* 6;23(6):661-662. 2017
- 5) Cannabis Therapeutics and the Future of Neurology. *Front Integr Neurosci.* 18;12:51. 2018
- 6) Targeting Cannabinoid Signaling in the Immune System “High”-ly Exciting Questions, Possibilities, and Challenges. *Front Immunol.* 10;8:1487. 2017
- 7) Prenatal THC exposure produces a hyperdopaminergic phenotype rescued by pregnenolone. *Nat Neurosci.* 22(12):1975-1985. 2019

1. 大麻喫煙の薬理
2. 精神疾患に対する大麻の作用
3. 大麻の短期・長期使用による有害作用
4. 胎生期間／幼児期における大麻の影響
5. 大麻の医薬品としての有益性

C. 研究結果・考察

1. 大麻喫煙の薬理²⁾

これまでの動物実験による報告から、高用量の THC 投与(Aung et al., 2000)及びエンドカンナビノイドのアナンドアミド投与 (Khanolkar et al., 1996) では、動物の自発運動量は減少する。また THC の長期投与では、依存性が形成されることも明らかとなっている(Sjoden et al., 1973, Fride et al., 1993, Aceto et al., 1995)。

一方、ヒトにおける大麻の使用は主に喫煙で用いられるが、カンナビノイド類を使用した動物試験では、ほとんどが注射で用いられている(Agrawal et al., 2009)。また、大麻には多くの異なるカンナビノイド類が含まれ、中でも THC の

作用は多くの報告がある。さらにカンナビジオール(CBD)や他のフィトカンナビノイドは、THC の作用を相加的、相乗的に増強または拮抗的に作用する可能性も示されている(Ashton, 2001)。しかしながら、混合物としての大麻の脳に及ぼす作用に関する研究は、極めて少ない。Adriaan らは、ヒトの大麻喫煙を模倣するため、大麻タバコから生じる煙にラットを曝露し、大麻喫煙の関わる動物実験を行っている。この時の、大麻煙曝露後のラット血清中 THC 濃度は 225 ng/mL であり、これはヒトにおける大麻喫煙後の濃度と同程度であった。さらに、大麻煙曝露ラットでは対照群とくらべて、カンナビノイド CB₁ 受容体 (CB₁ 受容体) 拮抗薬リモナバン投与により、禁断症状と考えられる行動が多く観察された(体の震え、頬の振戦、瞬目、前足のふらつき、性器舐め、身繕い、頭部振戦、眼瞼下垂、ティースチャタリング、苦悶、あくび)。

大麻煙の曝露直後では、オープンフィールド試験における自発運動量の増加が短時間誘発されたが、その後は対照群とくらべて自発運動量が長時間にわたって減少する二相性の作用が認められた(図 1)。また、ラットの立ち上がり回数も同様に長時間減少が見られた。リモナバンの前処置により、大麻煙曝露による自発運動量の減少は抑制され(図 1A)、立ち上がり回数の減少も抑制された。しかしながら、高用量のアナンドアミド腹腔内投与では、自発運動量及び立ち上がり回数が減少したが、リモナバンの前処置では抑制されなかった(図 1B)。

オープンフィールド試験では、フィールド中央部への滞在時間は大麻煙への曝露により増加し、不安の低下が認められる。一方、高架式十字迷路試験でのオープンアームの滞在時間は、大麻煙を曝露しても変化が認められない。この様に両データに相違があり、一定の評価を与えることが困難である。

さらに、大麻煙への長期曝露後の動物にアナンドアミドを腹腔内投与して、大麻煙の長期曝露が内因性カンナビノイドの作用に交差耐性をもたらすのかどうかの検討も行っている。しか

しながら、大麻煙への長期曝露は、アナンダミドの自発運動量および立ち上がり回数の減少作用に影響を及ぼさなかった(Adriaan et al., 2016)。

この様に、外因性カンナビノイドと内因性カンナビノイドが必ずしも同一の作用態度をとる訳ではないことが明らかとなった。

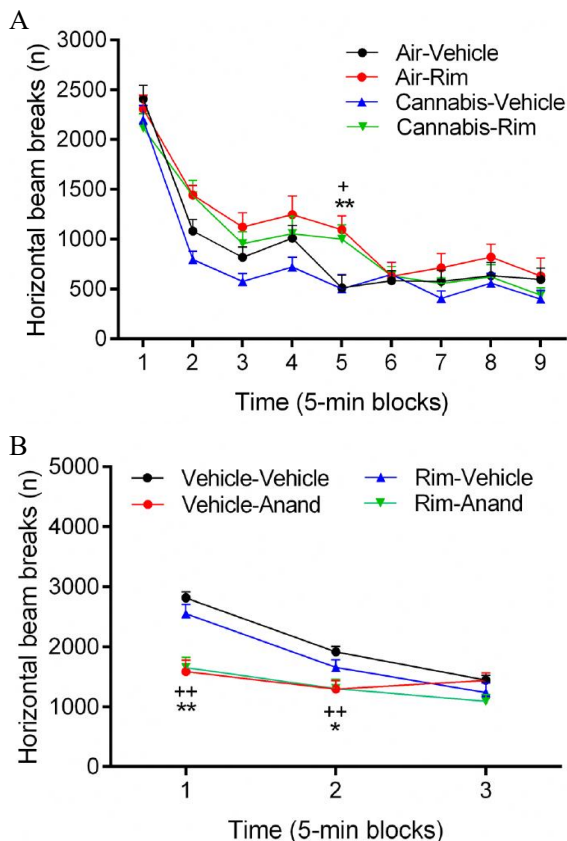


図1. 大麻煙曝露 (A) アナンダミド投与 (B) による自発運動量の変化とCB₁受容体拮抗薬リモナバンの作用

Horizontal beam breaks :

水平ビームの遮断回数 (移動距離を示す)

2. 精神疾患に対する大麻の作用 ¹⁾

欧米諸国における大麻の合法化は、精神障害におけるリスクに対する認識の低下と共に大麻使用の増加を起している(Compton et al., 2016, Piontek et al., 2013,)。これまで大麻およびその成分の精神疾患に対する治療薬としての可能性が指摘されている反面、統合失調症、気分および不安障害、パーソナリティ障害、外傷後ストレス障害等の精神疾患患者の方が一般集団よりも大麻使用障害が遥かに強いとの報告もある(Buckner et al., 2008, Bujarski et al., 2016, Charilaou et al., 2017, Hasin et al., 2016,)。

統合失調症

フィトカンナビノイドのTHCは用量依存的に精神病発症リスクの増加と関連しており、精神病が発症する可能性は大麻の常用者で2倍、大量使用者で4倍高い(Di et al., 2009, Marconi et al., 2016)。

更に、18歳までに大麻の使用者は非使用者に比べ統合失調症と診断されるリスクが2倍も高かった。更に、大麻の慢性的使用者は、非使用者に比べて6倍ものリスクがあった(Andréasson et al., 1987)。

多くの報告から、大麻使用は精神病の早期発症、症状重症度の増加、再発率の上昇、入院期間の長期化、疾患および生活の質の全般的に不良な転帰と関連していることが明らかにされている(D'Souza et al., 2005, Foti et al., 2010, Manrique-Garcia et al., 2014, Patel et al., 2015, Van Os et al., 2002)。

大うつ病性障害 (MDD)

大麻の使用は、MDDの診断を受けるリスクの増加と関連している。一方、大麻の使用開始が早いことはMDD発症までの期間がより短いことと相関し(Schoeler et al., 2018)、また慢性的な使用はこの関連性を更に強く示唆している(Horwood et al., 2012, Rasic et al., 2013)。

表 1 精神疾患における大麻の治療上の有益性と有害性に関するエビデンスの評価

診断名	治療上の有益性	有害性	今後の研究
統合失調症 (SZ)	SZ に対する大麻、特に CBD の治療的役割を裏付けるエビデンスはごくわずかあり、疑わしい	大麻使用は、精神病の転帰不良およびリスク増加と強い相関（用量依存性）があることが示されている	SZ の不均一な集団における CBD の効果を判定するためには、更にランダム化比較対照試験が必要である。それに加えて、CBD と THC の併用効果を検討する更なる無作為化比較対照試験が必要である。
参考文献	(Boggs et al., 2018, Iseger et al., 2015, Leweke et al., 2012, McGuire et al., 2018)	(Andréasson et al., 1987, Marconi et al., 2016, D'Souza et al., 2005, Foti et al., 2010, Patel et al., 2015, Van Os et al., 2002)	
大うつ病性障害 (MDD)	うつ病において、大麻の有益な影響を示す明確なエビデンスはない（関連性がないことを示す試験のみ）	大麻使用は、うつ病の経過に対して有害な影響を示すエビデンスが多く、特に青春期中での使用開始と関連していることが示唆されている	どの大麻製剤が、どのような頻度で、いつの使用開始が、有害性と関連しているか、を調査する縦断的前向き比較対照試験が必要である
参考文献	(Østergaard et al., 2017, Danielsson et al., 2016, Feingold et al., 2016)	(Horwood et al., 2012, Rasic et al., 2013, Baggio et al., 2014, Bahorik et al., 2017, Moitra et al., 2016, Schoeler et al., 2018)	
双極性障害 (BD)	使用直後の急性的な症状緩和を除けば、大麻使用による治療効果のエビデンスはない	大麻使用は、BD のリスクの増加と BD の転帰等の有害性と関連している。しかし、統計的に有意ではないとの所見もある	どの大麻製剤が、どのような頻度で、いつの使用開始が、害と関連しているか、を調査する縦断的前向き比較対照試験が必要である
参考文献	(Hjorthøj et al., 2015, Ratheesh et al., 2015, Sagar et al., 2016)	(Cogle et al., 2015, Østergaard et al., 2017, Kim et al., 2015, Van Laar et al., 2007, Zorrilla et al., 2015)	
外傷後ストレス障害 (PTSD)	大麻使用による治療効果のエビデンスはごくわずかであるが、主に睡眠に関連した有益性が報告されている	大麻使用による有害性が報告されているエビデンスはごくわずかである。PTSD に対する大麻の長期的影響は依然として不明である。	治療効果を確証するためには、より症例数の多い無作為化比較対照試験が必要である 有害性を明らかにするには、縦断的前向き試験が必要である
参考文献	(Fraser, 2009, Cameron et al., 2014, Roitman et al., 2014, Jetly et al., 2015)	(Manhapa et al., 2015, Tull et al., 2016, Wilkinson et al., 2015, Earleywine et al., 2014)	
全般性不安障害 (GAD)	自己報告による報告にもかかわらず、不安障害に対する大麻の治療上の有益性を示す明確なエビデンスはない	大麻使用と不安障害または不安症状の間に、正の関連があるとの報告と、逆に統計的に有意な関連がないとの報告が存在し、統一の見解がない。	特定の大麻製剤と不安の転帰および不安発症のリスクとを関連付けるためには、無作為化比較対照試験および縦断的前向き試験が必要である
参考文献	(Government of Canada., 2017, Bergamaschi et al., 2011)	(Cogle et al., 2015, Degenhardt et al., 2001, Guttmanova et al., 2017, Danielsson et al., 2016, Scholes-Balog et al., 2016)	
エビデンスの評価	評価 1：最小限のエビデンス 症例報告や後ろ向き研究	評価 2：疑わしいエビデンス 症例対照研究や横断的研究	評価 3：強いエビデンス 無作為化比較対照試験

Lowee et al., (2019) の表 1 を引用改変

不安障害

大麻の不安に対する有益な効果が比較的最近の 2017 年に報告された(Government of Canada, 2017)が、大部分の報告は大麻使用が不安障害・不安症状の誘発に関連があるという有害性を指摘している。大麻使用によって、広場恐怖症、社会不安障害 (SAD) (Cogle et al., 2015, Tournier et al., 2003)、全般性不安障害 (GAD) (Degenhardt et al., 2001)との間の関係が裏付けられているが、これらの 2 つの因子間に有意な関連はないという報告もある (Degenhardt et al., 2001, Guttmanova et al., 2017)。逆に、大麻使用者では、非使用者に比べて不安症状が増強されているとの報告もある (Duperrouzel et al., 2018)。一方、幼児期と思春期での大麻使用の影響を調査した研究では、不安症状および不安障害の発症リスクが増加し、大麻の使用開始が早いほどそのリスクが高くなっている (Copeland et al., 2013, Degenhardt et al., 2013, Hayatbakhsh et al., 2007)。しかし、小児期の喫煙などの有意な交絡因子を調整した後では、大麻使用と不安障害発症との間に有意な相関がないことを述べている研究もある (Danielsson et al., 2016, Gage et al., 2015, Scholes-Balog et al., 2016, Zvolensky et al., 2008)。このように、これまでの報告では、不安に対する大麻の確固たる治療上の利益は示唆されていない反面、かかる疾患の発病 (有害性) を指摘する報告もなく、統一された見解がなされていない。したがって、大麻と不安障害・不安症状の転帰および不安発症リスクとを関連付けるためには、無作為化比較対照試験および縦断的前向き試験などの詳細な臨床研究が今後必要となる。

外傷後ストレス障害 (PTSD)

近年、PTSD 患者の大麻使用は増加している (Kevorkian et al., 2015)が、PTSD の治療として大麻使用に関するデータに明確な結論は出していない。PTSD 患者が摂取する大麻は不安に関連した症状のためではなく、主に不眠症を伴う症状に対処する手段として使用されている (Bonn-Miller et al., 2014, Fraser, 2009)。しかし、

PTSD 患者への大麻使用は、睡眠の質および身体的健康状態に関してかなり不良であることが明らかにされている (Metrik et al., 2016)。これらの報告から睡眠に関連した大麻の有益性が報告されているものの、有効性、忍容性を全体的に考慮した治療効果としては懐疑的である。

一方、PTSD 症状に対する大麻使用の有害性に関する報告はごくわずかである。PTSD 症状の重症度と大麻の毎日の使用との間に強い正の関連が示されている (Dworkin et al., 2017)。しかしながら、PTSD 症状の重症度に関して、大麻使用者は PTSD 症状を発症している可能性が高く、負の感情が増大している。この症状は、大麻退薬後に改善している (Lee et al., 2018, Manhapra et al., 2015, Tull et al., 2016, Wilkinson et al., 2015)。さらに、PTSD 患者のみならず PTSD の診断までには至らないが PTSD の基準を満たす人は、同時に大麻を使用している場合、大麻の離脱症状および大麻への渴望が増大することを経験する (Boden et al., 2013)。総じて PTSD に対する大麻の潜在的な有害性 (Cogle et al., 2011, Grant et al., 2016, Metrik et al., 2018, Villagonzalo et al., 2011) と治療上の利益に関する作用は、まだ統一した見解がなされていない。特に治療上の利益の大部分は睡眠に関連した転帰の改善 (Cameron et al., 2014, Earleywine et al., 2014, Greer et al., 2014, Roitman et al., 2014)、あるいは PTSD への転帰と大麻使用と間には関連性がないことが示されている (Johnson et al., 2016)。

PTSD に対する大麻の長期的影響は依然として不明で、今後は PTSD に対する治療効果を確証するためのより症例数の多い無作為化比較対照試験や有害性を明らかにするための縦断的前向き試験が必要である。

以上の結果から、娯楽目的の大麻使用は治療上の利益よりも害の方が多いことが示唆される。また、大麻喫煙と精神疾患発症との関連性をより正確に理解するには、大麻使用の状況 (例えば、使用頻度、THC 含有%および

CBD/THC の含有比率) に留意した詳細な調査が必要である (表 1)。

3. 大麻の短期・長期使用による有害作用¹⁾ 短期使用による有害性

大麻の急性使用は、認知機能の障害を受ける可能性がある。これには、短期記憶、運動協調と制御、実行機能の障害や判断力の変化等がある(Bossong et al., 2012, Crean et al., 2011, Meier et al., 2012, Solowij et al., 2002)。さらに THC の含有量の高い大麻を多量に使用した場合には、妄想症または精神病を引き起こす可能性が指摘されている(Curran et al., 2016, Volkow, 2014)。

長期使用による有害性 (依存症)

長期的影響に関しては、大麻使用に伴う主要なリスクは依存症である。大麻使用者の約 8.9% が生涯の曝露後に依存症を発症する (Lopez-Quintero et al., 2011)。そのうえ、慢性使用者のほぼ半数が中止後に、睡眠障害や悪夢からの不快気分や悪心等を含む強い離脱症状を経験する(Budney et al., 2004)。注目すべきことは、大麻の使用が他の違法薬物への使用に進むことにも関連している。これは大麻の使用頻度の増加や使用開始時期が早いことによって強まり(Fergusson et al., 2006)、他の物質使用障害や薬物関連の有害性へのリスクが高まることになる。

一方、大麻の急性使用は、神経薬理的には報酬の伝達系 (例えばドパミン作動性報酬回路) の活性化を引き起こし (ポジティブな気分状態)、その慢性・頻繁使用は報酬回路の機能低下・退薬による感情症状の悪化につながる。更に視床下部・下垂体 - 副腎皮質系およびコルチコトロピン放出因子 (CRF) を刺激し、ストレス反応を活性化させる (ネガティブな不快状態; アロスタシス; 恒常性の維持) (Koob et al., 2001)。薬物依存症は、薬物による快感を恒常的に維持する為にとられるアロスタシスと考えられている。また大麻の退薬/離脱時のリバウンド効果と呼ばれる不安・抑うつ・不眠症状の出現は、その症状の緩和・軽減の目的で大麻の

再使用が引き続き起こるとも考えられる。大麻使用から大麻使用障害を起こす過程の一方で、大麻が退薬に伴う精神症状を改善すると言うパラドックスが起こることになる。

実証されている大麻喫煙のもう 1 つの長期的な有害作用は、気道および肺の炎症による慢性気管支炎の症状を発現するリスクである (Volkow et al., 2014)。この点、大麻を気化しての使用は、呼吸の問題が少ないとされている (Earleywine et al., 2007, 2010, Gieringer et al., 2004)。

4. 胎生期間/幼児期における大麻喫煙の影響^{3,7)} 出生前 (胎生期) における大麻の影響

悪心・嘔吐を適応とした医療用大麻の使用が一部の国で承認されているが、妊娠中の使用については法規制やその警告がなく (Volkow et al., 2017)、医師や医療従事者が、妊娠中の大麻使用リスクについて妊婦に助言することもないとされている (Volkow et al., 2017, Jansson et al., 2018)。しかしながら、大麻は、特に“つわり”などの妊娠に関連した疾患に治療薬として妊婦に推奨できる場合があること (Dickson et al., 2017) が示されたことから、安全性を無視した誤った情報をもとに使用されている現状がある。

出生前 (胎生期) の大麻曝露は、これまでの臨床的エビデンスから、出生して成長後に運動亢進、衝動性の亢進、注意持続の欠如、依存性薬物に対する感受性亢進 (Morris et al., 2011, Huizink, 2014, De Genna et al., 2018)、および精神病発症の脆弱性 (Fine et al., 2019) を含む、多くの行動異常および認知障害の素因となることが示されている。特に、これら全ての精神神経障害は、ドパミン作動性神経伝達の機能不全と関係していることが報告されている (Volkow et al., 2004, Grace, 2016)。しかしながら、胎生期の大麻曝露がどのように神経調節系の成熟に影響するかについては不明であった。

Frau らは、妊娠したラット母獣に大麻活性成分 THC を曝露した胎生期 THC 曝露モデルを作製して、出生した仔獣について解析した。その結果、出生仔の腹側被蓋野における興奮性神経から抑制性神経へのバランスの異常によっ

てドパミン作動性神経系の抑制制御力の低下が引き起こされていた(Frau et al., 2019)。すなわち、ドパミン作動性神経が過剰に興奮している状態であり、成長後の THC への急性曝露に対する行動感作やドパミン遊離の増強、聴覚驚愕反射によるプレパルス抑制障害、危険回避行動の低下(衝動性の亢進)が認められることも明らかとした(Frau et al., 2019)。特にこれらの異常性は雄に特徴的に認められている。このように胎生期 Δ^9 -THC 曝露モデルから出生した仔獣に認められた様々な異常性は、統合失調症の病態生理と類似しており(Grace., 2016)、胎生期に大麻曝露の経歴がある出生児が成長後に THC 誘発性の精神病を発症しやすい大麻使用者となる可能性が高い臨床研究(Compton, 2009)と相関する。したがって、胎生期における大麻曝露の経歴は、幼児期の早い段階で精神病的状態となりうるリスク因子として考えられる(Fine et al., 2019)。

一方、Frau らは、米国食品医薬品局 (FDA) が承認し、大麻使用障害、統合失調症、自閉症、双極性障害にて臨床試験中の薬剤である神経ステロイドのプレグネロンが、胎生期 THC 曝露モデルから出生した仔獣に認められたドパミン作動性神経の過興奮反応やそれに伴う行動異常を正常化させたことから、妊娠中に大麻曝露を受けた出生児に対する治療アプローチが可能であることも明らかにしている(Frau et al., 2019)。いずれにしても、臨床研究および動物研究から明らかにされた多くの先行研究によって、胎生期の大麻曝露は出生後の成長過程に著しい影響を及ぼし、精神神経系への異常をもたらすことから、妊娠期における大麻および大麻関連製品の摂取や受動喫煙などの意図しない大麻曝露は厳しく避けるべきであることが考えられる。

出生後(乳幼児期における)の大麻の影響

小児における大麻中毒は、その摂取ルートとして、育児中の養育者による大麻喫煙時の副流煙のみならず、ヘンプシードミルク、ヘンプシードオイル製品の長期使用や食用マリファナ

製品(特にキャンディーに類似の食品)の乱用・誤用によって、長期に曝露されことによって生じる。場合によってはそれらのカンナビノイド製品には高い濃度の THC を含んでいる可能性がある。このようなヘンプ製品や食用マリファナ製品などが法的に認められている国では、子供の健康補助食品として人気が高まっている。このカンナビノイド製品の THC 含有量に関しては厳格な規制にもかかわらず、THC が法的限度値以上に含まれている可能性があることも明らかされていることから(Yang et al., 2017)、成人のみならず小児におけるカンナビノイド製品の摂取においては厳格な注意が必要である。

吸入された大麻の作用は、成人の場合、摂取後数分以内に発現し、15~30分以内に頂点に達し、摂取後4時間まで持続する。経口摂取された大麻は作用するのが遅く、作用の開始までは30分~3時間の範囲で、摂取後12時間まで持続する(Grotenhermen, 2003)。しかしながら、小児は大麻濃縮物のバイオアベイラビリティが高く、体重が少ないため、幼児の大麻摂取では、少量の摂取にもかかわらず、血清中 THC 濃度は高くなる。このように大麻成分の幼児・小児における作用発現は成人とは異なり、幼児・小児の意図しない大麻中毒は、眠気、倦怠感や運動失調、異常な精神・神経状態から呼吸障害、より深刻なケースでは脳症および昏睡に至るまでという広範囲に及ぶ可能性が考えられている。

乳幼児期の大麻中毒は稀であるが、脳画像検査や腰椎穿刺などの侵襲的で費用のかかる診断検査をさらに行なうことを避けるためにも、大麻中毒が疑われ、精神状態に変化が見られる幼児では、カンナビノイド検出のために迅速な尿のスクリーニング(尿ガスクロマトグラフィー質量分析による確認試験)が有用であると報告されている(Levene et al., 2019)。さらに、該当する幼児のみならず、世話をしている親や養育者の医薬品およびレクリエーションドラッグの摂取履歴を詳細に調査することも必要である。

5. 大麻の医薬品としての有益性^{5,6)}

多発性硬化症治療薬としての臨床応用

エンドカンナビノイドシステムはカンナビノイドCB₂受容体を介する免疫抑制用がある為、自己免疫疾患である多発性硬化症(MS)の治療薬としての開発が期待された。更に、エンドカンナビノイドシステムは中枢レベルで筋緊張を制御することも明らかになり(Baker et al., 2003)、大麻のMS治療薬としての可能性が精力的に検討された。現在では、大麻製剤であるNabiximols(Sativex[®])が、MSに伴う痙縮への適応を有する治療薬として米国をはじめとした30カ国で承認されている。また、カナダではMSに伴う中枢性神経因性疼痛(Rog et al., 2005)のみならずオピオイド抵抗性の癌性疼痛(Johnson et al., 2010)に対する適応も承認されている。

抗けいれん薬としての臨床応用

フィトカンナビノイドの抗けいれん作用は以前より明らかにされており、マウスにおける抗けいれん作用のED₅₀は、THCで80 mg/kg、CBDで120 mg/kg、THCの前駆体であるテトラヒドロカンナビノール酸 A (THCA-A)で200 mg/kgである(Karler and Turkanis, 1979)。けいれん発作の閾値はエンドカンナビノイドシステムの調整を受け、さらにTHCの抗けいれん作用は鎮静作用を示すよりも低い用量で現れることも明らかとされている(Wallace et al., 2003)。

現在では、THCを除去したCBD抽出物(Epidiolex[®])が、乳幼児期に発症する難治てんかんであるDravet症候群及び小児期に発症する難治性のてんかんLennox-Gastaut症候群(LGS)の治療薬として、米国食品医薬品局の承認を取得している。またCBDは、少量のTHC、THCA、及び大麻のテルペノイド成分であるリナロールを併用することで、治療効果が増強される可能性も示唆されている(Russo, 2017, Sulak et al., 2017, Pamplona et al., 2018)。

アルツハイマー病治療薬としての臨床応用

エンドカンナビノイドは、タンパク質ミスフォールディング、神経炎症、興奮毒性、ミトコンドリア機能障害及び酸化ストレスなどアルツハイマー病(AD)による疾患の発症に関与する可能性が示唆されている(Aso and Ferrer, 2014, Ahmed et al., 2015)。THCは、神経保護性抗酸化作用に加えて、Aβの凝集を抑制する(Eubanks et al., 2006)。認知症患者を対象とした6週間の臨床試験においても、THC(Marinol[®])2.5mgを1日2回投与した結果、体格指数(BMI)が増加し、激越の改善効果が認められた(Volicer et al., 1997)。

CBDもまた、神経保護性抗酸化物質であり、その作用はアスコルビン酸やトコフェロールよりも強力である(Hampson et al., 1998)。また、CBDはAβの凝集を抑制し、またAβを曝露した細胞では、活性酸素種(ROS)産生及び脂質過酸化を防ぎ、カスパーゼ3を減少することで神経細胞のアポトーシスを抑制した(Iuvone et al., 2004)。

パーキンソン病治療薬としての臨床応用

パーキンソン病(PD)は、黒質の神経細胞細胞の脱落に起因すると考えられており、ADと同様に、タウタンパク質の蓄積が神経原線維変化を発現させる(Lei et al., 2010)。Nabiximolsは、パーキンソン病ヒトタウタンパク質発現マウスにて神経原線維変化を抑制し、ドパミン代謝、グリア機能及び酸化ストレスを改善するとともに、不安様行動や自傷行為を減少させた(Casarejos et al., 2013)。

さらに、MacCallumとRussoは、その他の神経・精神疾患に対しての大麻・カンナビノイド類の医薬品開発状況もまとめている(MacCallum and Russo, 2018; Russo, 2018:表2)。それによると、大麻・カンナビノイド類は、睡眠障害、(Russo et al., 2007; Babson et al., 2017)、緑内障(Merritt et al., 1980)、下部尿路症状(LUTS; Brady et al., 2004; Kavia et al., 2010)、社会不安障害(Bergamaschi et al., 2011)、トウレット症候群(Müller-Vahl et al., 2002, 2003)及び統合失調症

(Leweke et al., 2012; McGuire et al., 2018) に対する臨床試験が進行中 (2018 年時点) である。

表 2 大麻・カンナビノイド類の医薬品開発状況 (MacCallum and Russo, 2018; Russo, 2018)

疾患	薬剤	エビデンスレベル	エビデンスの種類
多発性硬化症 (MS)	nabiximols	決定的	第 III 相 RCT 規制当局承認
てんかん (Dravet、Lennox-Gastaut 症候群)	CBD (Epidiolex®)	決定的	第 III 相 RCT 規制当局承認
慢性疼痛	THC、nabiximols	高	第 II 相 RCT
統合失調症 (陽性症状及び陰性症状)	CBD	高	第 II 相 RCT
睡眠障害	THC、nabilone、 nabiximols	中等度	第 II 相～ 第 III 相 RCT
緑内障	THC、大麻	中等度	第 II 相 RCT
MS における下部尿路症状 (LUTS)	nabiximols	中等度	第 II 相 RCT
トゥレット症候群	THC、大麻	中等度	第 II 相 RCT 観察研究
認知症	THC、大麻	低	観察研究
パーキンソン病	THC、CBD、大麻	低	観察研究
外傷後ストレス障害 (PTSD)	大麻	低	観察研究
社会不安障害	CBD	低	第 II 相 RCT 観察研究

臓器移植における治療薬としての臨床応用

エンドカンナビノイドシステムはヒトの体内に広く分布し、複数のフィトカンナビノイドと共に CB₂ 受容体を介して免疫機能に深く関与することが知られている。具体的には炎症、自己免疫、抗腫瘍、並びに病原体免疫反応等を抑制することで、病的免疫反応の発現を予防すると考えられている (Maccarrone et al., 2015, Chiurchiù et al., 2015, Zhou et al., 2016, Cabral et al., 2015, Acharya et al., 2017)。このことからカンナビノイドシグナルが移植時の拒否反応に対する免疫抑制作用が期待され、複数のエビデンスによって裏付けられている。一方、CB₂ 受容体遺伝子欠損 (CB₂KO) マウスは野生型と比較して、心臓移植拒絶反応が促進される。CB₂KO マウス

の骨髄由来樹状細胞 (BM-DC) は、炎症性サイトカインである IL-1 β 、IL-6 及び腫瘍壊死因子の分泌亢進を示し、CB₂ 受容体が宿主対移植片反応における治療薬の標的としての可能性が示唆されている (Kemter et al., 2015)。また、CB₁ 受容体も、臓器拒絶反応の抑制における治療薬としての可能性が指摘されている。

THC は、マウスにおける皮膚移植片の宿主対移植片反応を抑制し、リンパ節における T 細胞の増殖及び活性化を減少させる。この反応は、CB₁ 受容体の選択的アンタゴニストを用いた実験から、CB₁ 受容体の活性化を介したものであることが明らかとなっている (Sido et al., 2015)。

一方で、CBD も臓器移植における有望な新規治療薬としての可能性が、示されている (Lee et

al., 2016)。最近の第 II 相臨床試験 (clinicaltrials.gov 参照 ID: NCT01385124) では、経口投与された CBD (300 mg/day) が、安全かつ有効に臓器拒絶反応を改善することが示されている (Yeshurun et al., 2015)。

自己免疫疾患治療薬としての臨床応用

エンドカンナビノイドシステムの異常は、自己免疫疾患に関与する事が示唆されている。エンドカンナビノイド合成酵素 PTPN22 のミスセンス Arg→Trp (R620W) 多型は、1 型糖尿病、関節リウマチ、若年性特発性関節炎、全身性エリテマトーデス、グレーブス病、重症筋無力症などの発症リスクと相関が認められている (Pradhan et al., 2010)。さらに、CB₂ 受容体の一般的なジヌクレオチド多型により生じた Gln→Arg 置換 (Q63R) は、CB₂ 受容体を介したシグナル伝達を抑制し (Sipe et al., 2005)、免疫性血小板減少症 (Mahmoud et al., 2013) 及びグルテンに対し異常な免疫反応が生じるセリアック病 (Rossi et al., 2012) の発症リスクを増加させる。このような観点から、1 型糖尿病、関節リウマチ、潰瘍性大腸炎、クローン病等の自己免疫疾患において、エンドカンナビノイドシステムを活性化する薬物、またはフィトカンナビノイドの応用が検討されている (Lee et al., 2016, Gui et al., 2015, Li et al., 2001, Marqu ez et al., 2009, Wright et al., 2008)

抗悪性腫瘍薬としての臨床応用

医療用大麻は、緩和治療を目的として、様々な悪性腫瘍患者においての使用が増加している (Birdsall et al., 2016)。これに加えて、エンドカンナビノイドシステムおよびフィトカンナビノイドは、*in vitro* 試験系においてがん細胞の増殖抑制作用、アポトーシス促進作用及び血管新生阻害作用等により抗腫瘍効果を示す可能性が報告されている (Coke et al., 2016, Nikan et al., 2016, McAllister et al., 2015, Javid et al., 2016, Tegeder., 2016)。また、Scott らは、THC と CBD の併用は、THC または CBD の個別使用にくらべて、HL60 白血病細胞への障害作用が増強さ

れることを明らかにしている (Scott et al., 2017)。しかしながら、前述のとおりエンドカンナビノイドシステムは免疫反応を抑制するため、*in vitro* で示された抗腫瘍作用は、必ずしも *in vivo* の臨床的効果と結びつかないという報告もある (Pokrywka et al., 2016, Ladin et al., 2016)。

D. 結 論

世界的な大麻合法化の波を受け、THC の効力が高く CBD の濃度が低い娯楽目的の大麻の使用は増加しているのが現状である。これに呼応して妊婦の大麻喫煙も増加し、新たな問題を提起している。THC 含有量の高い大麻は精神疾患を患う有害性が指摘されている半面、純粋な CBD は治療上有益である可能性も指摘されている。この点を見据え、Hill は大麻を完全に良いとも悪いともいえないグレーゾーン (Hill et al., 2015) と評している。また一方で記憶に関する同一の指標の中にも、THC が記憶の障害と記憶の改善を起こすとの相反する報告がなされているが、それは CB₁ 受容体活性化に基づく記憶障害が年齢依存性であると考えられる点に留意する必要がある。即ち、THC は若齢動物では記憶障害が、または老齢動物では記憶の改善が認められている (Bilkei-Gorzo et al., 2017)。現状では大麻の薬理作用の特殊性から有害性も有益性もあるとの認識の上に、大麻の実像を鮮明に捉えるには大麻／フィトカンナビノイドの成分比率・使用年齢・使用頻度・使用状況・性差等に留意したきめ細かい更なる調査研究が期待される。

E. 参考文献

主要論文

- 1) Lowe DJE, Sasiadek JD, Coles AS, George TP: Cannabis and mental illness, a review. *Eur Arch Psychiatry Clin Neurosci.* 269(1):107-120. 2019
- 2) Adriaan W. Bruijnzeel, Xiaoli Qi, Lidia V. Guzhva, Shannon Wall, Jie V. Deng, Mark S. Gold, Marcelo Febo, Barry Setlow: Behavioral

- Characterization of the Effects of Cannabis Smoke and Anandamide in Rats. *PLoS One*. 11;11(4):e0153327. 2016
- 3) Levene RJ, Pollak-Christian E, Wolfram S: A 21st Century Problem, Cannabis Toxicity in a 13-Month-Old Child. *J Emerg Med*. 56(1):94-96. 2019
 - 4) Ozaita A, Aso E: The cannabis paradox, when age matters. *Nat Med*. 6;23(6):661-662. 2017
 - 5) Russo EB: Cannabis Therapeutics and the Future of Neurology. *Front Integr Neurosci*. 18;12:51. 2018
 - 6) Oláh A, Szekanecz Z, Bíró T: Targeting Cannabinoid Signaling in the Immune System “High”-ly Exciting Questions, Possibilities, and Challenges. *Front Immunol*. 10;8:1487. 2017
 - 7) Frau R, Miczán V, Traccis F, Aroni S, Pongor CI, Saba P, Serra V, Sagheddu C, Fanni S, Congiu M, Devoto P, Cheer JF, Katona I, Melis M: Prenatal THC exposure produces a hyperdopaminergic phenotype rescued by pregnenolone. *Nat Neurosci*. 22(12):1975-1985. 2019
- その他(本文中)
- Aceto MD, Scates SM, Lowe JA, Martin BR: Cannabinoid precipitated withdrawal by the selective cannabinoid receptor antagonist, SR 141716A. *Eur. J Pharmacol*. 282: R1–2. 1995
- Acharya N, Penukonda S, Shcheglova T, Hagymasi AT, Basu S, Srivastava PK: Endocannabinoid system acts as a regulator of immune homeostasis in the gut. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 114:5005–10. 2017
- Agrawal A, Lynskey MT: Tobacco and cannabis co-occurrence: does route of administration matter? *Drug Alcohol Depend*. 99: 240–7. 2009
- Ahmed A, van der Marck MA, van den Elsen G and Olde Rikkert M: Cannabinoids in late-onset Alzheimer’s disease. *Clin. Pharmacol. Ther*. 97,597–606. 2015
- Andréasson S, Engström A, Allebeck P, Rydberg U: Cannabis and schizophrenia a longitudinal study of swedish conscripts. *Lancet* 330:1483–1486. 1987
- Ashton CH: Pharmacology and effects of cannabis: a brief review. *Br J Psychiatry*. 178: 101–6. 2001
- Aso E and Ferrer I: Cannabinoids for treatment of Alzheimer’s disease: moving toward the clinic. *Front. Pharmacol*. 5:37. 2014
- Aung MM, Griffin G, Huffman JW, Wu M, Keel C, Yang B, et al: Influence of the N-1 alkyl chain length of cannabimimetic indoles upon CB(1) and CB(2) receptor binding. *Drug Alcohol Depend*. 60: 133–40. 2000
- Babson KA, Sottile J and Morabito D: Cannabis, cannabinoids, and sleep: a review of the literature. *Curr. Psychiatry Rep*. 19:23. 2017
- Baggio S, N’goran AA, Deline S, Studer J, Dupuis M, Henchoz Y, Mohler-Kuo M, Daepfen JB, Gmel G: Patterns of cannabis use and prospective associations with health issues among young males. *Addiction*. 109:937–945. 2014
- Bahorik AL, Leibowitz A, Sterling SA, Travis A, Weisner C, Satre DD: Patterns of marijuana use among psychiatry patients with depression and its impact on recovery. *J Affect Disord*. 213:168–171. 2017
- Baker D, Pryce G, Giovannoni G, and Thompson A. J: The therapeutic potential of cannabis. *Lancet Neurol*. 2, 291–298. 2003
- Bergamaschi MM, Queiroz RH, Chagas MH, de Oliveira DC, De Martinis BS, Kapczinski F et al: Cannabidiol reduces the anxiety induced by simulated public speaking in treatment-naïve social phobia patients. *Neuropsychopharmacology* 36, 1219–1226. 2011
- Bilkei-Gorzo A, Albayram O, Draffehn A, Michel K, Piyanova A, Oppenheimer H, et al: A chronic low dose of $\Delta(9)$ -tetrahydrocannabinol (THC) restores cognitive function in old mice. *Nat Med*. 23:782–7. 2017
- Birdsall SM, Birdsall TC, Tims LA: The use of medical marijuana in cancer. *Curr Oncol Rep*. 18:40. 2016

- Boden MT, Babson KA, Vujanovic AA, Short NA, Bonn-Miller MO: Posttraumatic stress disorder and cannabis use characteristics among military veterans with cannabis dependence. *Am J Addict.* 22:277–284. 2013
- Boggs DL, Surti T, Gupta A, Gupta S, Niciu M, Pittman B, Martin AMS, Thurnauer H, Davies A, D'Souza DC: The effects of cannabidiol (CBD) on cognition and symptoms in outpatients with chronic schizophrenia a randomized placebo controlled trial. *Psychopharmacology.* 235:1923–1932. 2018
- Bonn-Miller MO, Babson KA, Vandrey R: Using cannabis to help you sleep: Heightened frequency of medical cannabis use among those with PTSD. *Drug Alcohol Depend.* 136:162–165. 2014
- Bossong MG, Jansma JM, van Hell HH, Jager G, Oudman E, Saliassi E, Kahn RS, Ramsey NF: Effects of δ 9-tetrahydrocannabinol on human working memory function. *Biol Psychiatry.* 71:693–699. 2012
- Brady CM, DasGupta R, Dalton C, Wiseman OJ, Berkley KJ and Fowler CJ: An open-label pilot study of cannabis-based extracts for bladder dysfunction in advanced multiple sclerosis. *Mult. Scler.* 10, 425–433. 2004
- Buckner JD, Schmidt NB, Lang AR, Small JW, Schlauch RC, Lewinsohn PM: Specificity of social anxiety disorder as a risk factor for alcohol and cannabis dependence. *J Psychiatr Res.* 42:230–239. 2008
- Budney AJ, Hughes JR, Moore BA, Vandrey R: Review of the validity and significance of cannabis withdrawal syndrome. *Am J Psychiatry.* 161:1967–1977. 2004
- Bujarski SJ, Galang JN, Short NA, Trafton JA, Gifford EV, Kimerling R, Vujanovic AA, McKee LG, Bonn-Miller MO: Cannabis use disorder treatment barriers and facilitators among veterans with ptsd. *Psychol Addict Behav.* 30:73. 2016
- Cabral GA, Rogers TJ, Lichtman AH. Turning over a new leaf: cannabinoid and endocannabinoid modulation of immune function. *J Neuroimmune Pharmacol.* 10:193–203. 2015
- Cameron C, Watson D, Robinson J: Use of a synthetic cannabinoid in a correctional population for posttraumatic stress disorder-related insomnia and nightmares, chronic pain, harm reduction, and other indications: a retrospective evaluation. *J Clin Psychopharmacol.* 34:559. 2014
- Casarejos MJ, Perucho J, Gomez A, Muñoz MP, Fernandez-Estevez M, Sagredo O et al: Natural cannabinoids improve dopamine neurotransmission and tau and amyloid pathology in a mouse model of tauopathy. *J. Alzheimers Dis.* 35, 525–539. 2013
- Charilaou P, Agnihotri K, Garcia P, Badheka A, Frenia D, Yegneswaran B: Trends of cannabis use disorder in the inpatient: 2002 to 2011. *Am J Med.* 130:678.e677–687.e677. 2017
- Chiurchiù V, Battistini L, Maccarrone M: Endocannabinoid signaling in innate and adaptive immunity. *Immunology.* 144:352–64. 2015
- Coke CJ, Scarlett KA, Chetram MA, Jones KJ, Sandifer BJ, Davis AS, et al: Simultaneous activation of induced heterodimerization between CXCR4 chemokine receptor and cannabinoid receptor 2 (CB2) reveal a mechanism for regulation of tumor progression. *J Biol Chem.* 291:9991–10005. 2016
- Compton, M. T. et al: Association of pre-onset cannabis, alcohol, and tobacco use with age at onset of prodrome and age at onset of psychosis in first-episode patients. *Am. J. Psychiatry* 166, 1251–1257. 2009
- Compton WM, Han B, Jones CM, Blanco C, Hughes A: Marijuana use and use disorders in adults in the USA, 2002–14: analysis of annual cross-sectional surveys. *Lancet Psychiatry.* 3:954–964. 2016
- Copeland J, Rooke S, Swift W: Changes in cannabis use among young people: impact on mental health. *Curr Opin Psychiatry.* 26:325–329. 2013

- Cougle JR, Bonn-Miller MO, Vujanovic AA, Zvolensky MJ, Hawkins KA: Posttraumatic stress disorder and cannabis use in a nationally representative sample. *Psychol Addict Behav* 25:554. 2011
- Cougle JR, Hakes JK, Macatee RJ, Chavarria J, Zvolensky MJ: Quality of life and risk of psychiatric disorders among regular users of alcohol, nicotine, and cannabis: an analysis of the national epidemiological survey on alcohol and related conditions (nesarc). *J Psychiatr Res.* 66:135–141. 2015
- Crean RD, Crane NA, Mason BJ: An evidence based review of acute and long-term effects of cannabis use on executive cognitive functions. *J Addict Med* 5:1. 2011
- Curran HV, Freeman TP, Mokrysz C, Lewis DA, Morgan CJ, Parsons LH: Keep off the grass? Cannabis, cognition and addiction. *Nat Rev Neurosci.* 17:293. 2016
- Danielsson A-K, Lundin A, Agardh E, Allebeck P, Forsell Y: Cannabis use, depression and anxiety: a 3-year prospective population-based study. *J Affect Disord* 193:103–108. 2016
- De Genna NM, Richardson GA, Goldschmidt L, Day NL & Cornelius MD: Prenatal exposures to tobacco and cannabis: associations with adult electronic cigarette use. *Drug Alcohol Depend.* 188, 209–215. 2018
- Degenhardt L, Hall W, Lynskey M: The relationship between cannabis use, depression and anxiety among Australian adults: findings from the national survey of mental health and well-being. *Soc Psychiatry Psychiatr Epidemiol.* 36:219–227. 2001
- Degenhardt L, Coffey C, Romaniuk H, Swift W, Carlin JB, Hall WD, Patton GC: The persistence of the association between adolescent cannabis use and common mental disorders into young adulthood. *Addiction* 108:124–133. 2013
- Di Forti M, Morgan C, Dazzan P, Pariante C, Mondelli V, Marques TR, Handley R, Luzi S, Russo M, Paparelli A: High-potency cannabis and the risk of psychosis. *Br J Psychiatry.* 195:488–491. 2009
- Dickson B et al: Recommendations from cannabis dispensaries about first-trimester cannabis use. *Obstet. Gynecol.* 131, 1031–1038. 2018
- D’Souza DC, Abi-Saab WM, Madonick S, Forselius-Bielen K, Doersch A, Braley G, Gueorguieva R, Cooper TB, Krystal JH: Delta-9-tetrahydrocannabinol effects in schizophrenia: implications for cognition, psychosis, and addiction. *Biol Psychiatry* 57:594–608. 2005
- Duperrouzel J, Hawes SW, Lopez-Quintero C, Pacheco-Colón I, Comer J, Gonzalez R: The association between adolescent cannabis use and anxiety: a parallel process analysis. *Addict Behav.* 78:107–113. 2018
- Dworkin ER, Kaysen D, Bedard-Gilligan M, Rhew IC, Lee CM: Daily-level associations between PTSD and cannabis use among young sexual minority women. *Addict Behav* 74:118–121. 2017
- Earleywine M, Barnwell SS: Decreased respiratory symptoms in cannabis users who vaporize. *Harm Reduct J* 4:11. 2007
- Earleywine M, Van Dam NT: Case studies in cannabis vaporization. *Addict Res Theory* 18:243–249. 2010
- Earleywine M, Bolles JR: Marijuana, expectancies, and post-traumatic stress symptoms: a preliminary investigation. *J Psychoact Drugs.* 46:171–177. 2014
- Eubanks LM, Rogers CJ, Beuscher AEIV, Koob GF, Olson AJ, Dickerson TJ et al: A molecular link between the active component of marijuana and Alzheimer’s disease pathology. *Mol. Pharm.* 3, 773–777. 2006
- Feingold D, Weiser M, Rehm J, Lev-Ran S: The association between cannabis use and anxiety disorders: results from a population-based representative sample. *Eur Neuropsychopharmacology.* 26:493–505. 2016

- Fergusson DM, Boden JM, Horwood LJ: Cannabis use and other illicit drug use: testing the cannabis gateway hypothesis. *Addiction*. 101:556–569. 2006
- Fine JD et al: Association of prenatal cannabis exposure with psychosis proneness among children in the adolescent brain cognitive development (ABCD) study. *JAMA Psychiatry*. 7, 762–764. 2019
- Foti DJ, Kotov R, Guey LT, Bromet EJ: Cannabis use and the course of schizophrenia: 10-year follow-up after first hospitalization. *Am J Psychiatry*. 167:987–993. 2010
- Fraser GA: The use of a synthetic cannabinoid in the management of treatment-resistant nightmares in posttraumatic stress disorder (ptsd). *CNS Neurosci Ther*. 15:84–88. 2009
- Fride E, Mechoulam R: Pharmacological activity of the cannabinoid receptor agonist, anandamide, a brain constituent. *Eur. J Pharmacol.* 231: 313–4. 1993
- Gage SH, Hickman M, Heron J, Munafò MR, Lewis G, Macleod J, Zammit S: Associations of cannabis and cigarette use with depression and anxiety at age 18: findings from the avon longitudinal study of parents and children. *PLoS One*. 10:e0122896. 2015
- Gieringer D, St. Laurent J, Goodrich S () Cannabis vaporizer combines efficient delivery of the with effective suppression of pyrolytic compounds. *J Cannabis Ther* 4:7–27. 2004
- Government of Canada: Canadian cannabis survey 2017—summary. 2017
- Grace AA: Dysregulation of the dopamine system in the pathophysiology of schizophrenia and depression. *Nat. Rev. Neurosci*. 17, 524–532. 2016
- Grant S, Pedersen ER, Neighbors C: Associations of posttraumatic stress disorder symptoms with marijuana and synthetic cannabis use among young adult us veterans: a pilot investigation. *J Stud Alcohol Drugs*. 77:509–514. 2016
- Greer GR, Grob CS, Halberstadt AL: Ptsd symptom reports of patients evaluated for the new mexico medical cannabis program. *J Psychoact Drugs* 46:73–77. 2014
- Grotenhermen F: Pharmacokinetics and pharmacodynamics of cannabinoids. *Clin Pharmacokinet*. 42:327–60. 2003
- Gui H, Tong Q, Qu W, Mao C-M, Dai S-M: The endocannabinoid system and its therapeutic implications in rheumatoid arthritis. *Int Immunopharmacol*. 26:86–91. 2015
- Guttmanova K, Kosterman R, White HR, Bailey JA, Lee JO, Epstein M, Jones TM, Hawkins JD: The association between regular marijuana use and adult mental health outcomes. *Drug Alcohol Depend*. 179:109–116. 2017
- Hampson AJ, Grimaldi M, Axelrod J and Wink D: Cannabidiol and D9-tetrahydrocannabinol are neuroprotective antioxidants. *Proc. Natl. Acad. Sci*. 95, 8268–8273. 1998
- Hasin DS, Kerridge BT, Saha TD, Huang B, Pickering R, Smith SM, Jung J, Zhang H, Grant BF: Prevalence and correlates of dsm-5 cannabis use disorder, 2012–2013: findings from the national epidemiologic survey on alcohol and related conditions—iii. *Am J Psychiatry*. 173:588–599. 2016
- Hayatbakhsh MR, Najman JM, Jamrozik K, Mamun AA, Alati R, Bor W: Cannabis and anxiety and depression in young adults: a large prospective study. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry* 46:408–417. 2007
- Hill KP: Medical marijuana for treatment of chronic pain and other medical and psychiatric problems: a clinical review. *JAMA*. 313:2474–2483. 2015
- Hjorthøj C, Østergaard MLD, Benros ME, Toftdahl NG, Erlangsen A, Andersen JT, Nordentoft M: Association between alcohol and substance use disorders and all-cause and causespecific mortality in schizophrenia, bipolar disorder, and unipolar depression: a nationwide, prospective, register-based study. *Lancet Psychiatry*. 2:801–

808. 2015
- Horwood LJ, Fergusson DM, Coffey C, Patton GC, Tait R, Smart D, Letcher P, Silins E, Hutchinson DM: Cannabis and depression: an integrative data analysis of four Australasian cohorts. *Drug Alcohol Depend.* 126:369–378. 2012
- Huizink AC: Prenatal cannabis exposure and infant outcomes: overview of studies. *Prog. Neuropsychopharmacol. Biol. Psychiatry.* 52, 45–52. 2014
- Iseger TA, Bossong MG: A systematic review of the antipsychotic properties of cannabidiol in humans. *Schizophr Res.* 162:153–161. 2015
- Iuvone T, Esposito G, Esposito R, Santamaria R, Di Rosa M and Izzo AA: Neuroprotective effect of cannabidiol, a non-psychoactive component from *Cannabis sativa*, on b-amyloid-induced toxicity in PC12 cells. *J. Neurochem.* 89, 134–141. 2004
- Jansson LM, Jordan CJ & Velez ML: Perinatal marijuana use and the developing child. *JAMA* 320, 545–546. 2018
- Javid FA, Phillips RM, Afshinjavid S, Verde R, Ligresti A: Cannabinoid pharmacology in cancer research: a new hope for cancer patients? *Eur J Pharmacol.* 775:1–14. 2016
- Jetly R, Heber A, Fraser G, Boisvert D: The efficacy of nabilone, a synthetic cannabinoid, in the treatment of PTSD-associated nightmares: a preliminary randomized, double-blind, placebo-controlled cross-over design study. *Psychoneuroendocrinology.* 51:585–588. 2015
- Johnson JR., Burnell-Nugent M, Lossignol D, Ganae-Motan ED, Potts R. and Fallon MT: Multicenter, double-blind, randomized, placebo-controlled, parallel-group study of the efficacy, safety, and tolerability of THC:CBD extract and THC extract in patients with intractable cancer-related pain. *J. Pain Symptom Manage.* 39, 167–179. 2010
- Johnson MJ, Pierce JD, Mavandadi S, Klaus J, Defelice D, Ingram E, Oslin DW: Mental health symptom severity in cannabis using and non-using veterans with probable PTSD. *J Affect Disord.* 190:439–442. 2016
- Karler R and Turkkanis SA: “Cannabis and epilepsy,” in *Marihuana Biological Effects: Analysis, Metabolism, Cellular Responses, Reproduction and Brain*, eds G. G. Nahas and W. D. M. Paton (Oxford, UK: Pergamon Press), 619–641. 1979
- Kavia R, De Ridder D, Constantinescu C, Stott C and Fowler C: Randomized controlled trial of Sativex to treat detrusor overactivity in multiple sclerosis. *Mult. Scler.* 16, 1349–1359. 2010
- Kemter AM, Scheu S, Hüser N, Ruland C, Schumak B, Findeiß M, et al: The cannabinoid receptor 2 is involved in acute rejection of cardiac allografts. *Life Sci.* 138:29–34. 2015
- Kevorkian S, Bonn-Miller MO, Belendiuk K, Carney DM, Roberson-Nay R, Berenz EC: Associations among trauma, posttraumatic stress disorder, cannabis use, and cannabis use disorder in a nationally representative epidemiologic sample. *Psychol Addict Behav.* 29:633. 2015
- Khanolkar AD, Abadji V, Lin S, Hill WA, Taha G, Abouzid K, et al: Head group analogs of arachidonylethanolamide, the endogenous cannabinoid ligand. *J. Med. Chem.* 39: 4515–9. 1996
- Kim S-W, Dodd S, Berk L, Kulkarni J, de Castella A, Fitzgerald PB, Kim J-M, Yoon J-S, Berk M: Impact of cannabis use on long-term remission in bipolar I and schizoaffective disorder. *Psychiatry Investig.* 12:349–355. 2015
- Koob GF, Le Moal M: Drug addiction, dysregulation of reward, and allostasis. *Neuropsychopharmacology* 24:97. 2001
- Ladin DA, Soliman E, Griffin L, Van Dross R: Preclinical and clinical assessment of cannabinoids as anti-cancer agents. *Front Pharmacol.* 7:361. 2016
- Lee JY, Brook JS, Finch SJ, Brook DW: Trajectories of cannabis use beginning in adolescence associated with symptoms of posttraumatic stress disorder in the mid-thirties. *Subst Abuse.* 39:39–

45. 2018
- Lee W-S, Erdelyi K, Matyas C, Mukhopadhyay P, Varga ZV, Liaudet L, et al: Cannabidiol limits Tcell-mediated chronic autoimmune myocarditis: implications to autoimmune disorders and organ transplantation. *22:136-146*. 2016
- Lei, P., Ayton, S., Finkelstein, D. I., Adlard, P. A., Masters, C. L., and Bush, A. I. Tau protein: relevance to Parkinson's disease. *Int. J. Biochem. Cell Biol.* 42, 1775–1778. 2010
- Leweke FM, Piomelli D, Pahlisch F, Muhl D, Gerth CW, Hoyer C et al: Cannabidiol enhances anandamide signaling and alleviates psychotic symptoms of schizophrenia. *Transl. Psychiatry* 2:e94. 2012
- Li X, Kaminski NE, Fischer LJ: Examination of the immunosuppressive effect of delta9-tetrahydrocannabinol in streptozotocin-induced autoimmune diabetes. *Int Immunopharmacol.* 1:699–712. 2001
- Lopez-Quintero C, de los Cobos JP, Hasin DS, Okuda M, Wang S, Grant BF, Blanco C: Probability and predictors of transition from first use to dependence on nicotine, alcohol, cannabis, and cocaine: results of the national epidemiologic survey on alcohol and related conditions (nesarc). *Drug Alcohol Depend.* 115:120–130. 2011
- Maccarrone M, Bab I, Bíró T, Cabral GA, Dey SK, Di Marzo V, et al: Endocannabinoid signaling at the periphery: 50 years after THC. *Trends Pharmacol Sci.* 36:277–96. 2015
- MacCallum CA and Russo EB: Practical considerations in medical cannabis administration and dosing. *Eur. J. Intern. Med.* 49, 12–19. 2018
- Mahmoud Gouda H, Mohamed Kamel NR: Cannabinoid CB2 receptor gene (CNR2) polymorphism is associated with chronic childhood immune thrombocytopenia in Egypt. *Blood Coagul Fibrinolysis.* 24:247–51. 2013
- Manhapra A, Stefanovics E, Rosenheck R: Treatment outcomes for veterans with ptsd and substance use: impact of specific substances and achievement of abstinence. *Drug Alcohol Depend.* 156:70–77. 2015
- Manrique-Garcia E, Zammit S, Dalman C, Hemmingsson T, Andreasson S, Allebeck P: Prognosis of schizophrenia in persons with and without a history of cannabis use. *Psychol Med.* 44:2513–2521. 2014
- Marconi A, Di Forti M, Lewis CM, Murray RM, Vassos E: Meta-analysis of the association between the level of cannabis use and risk of psychosis. *Schizophr Bull.* 42:1262–1269. 2016
- Marqu ez L, Su arez J, Iglesias M, Bermudez-Silva FJ, Rodr guez de Fonseca F, Andreu M: Ulcerative colitis induces changes on the expression of the endocannabinoid system in the human colonic tissue. *PLoS One.* 4:e6893. 2009
- McAllister SD, Soroceanu L, Desprez P-Y: The antitumor activity of plantderived non-psychoactive cannabinoids. *J Neuroimmune Pharmacol.* 10:255–67. 2015
- McGuire P, Robson P, Cubala WJ, Vasile D, Morrison PD, Barron R et al: Cannabidiol (CBD) as an adjunctive therapy in schizophrenia: a multicenter randomized controlled trial. *Am. J. Psychiatry.* 175, 225–231. 2018
- Meier MH, Caspi A, Ambler A, Harrington H, Houts R, Keefe RS, McDonald K, Ward A, Poulton R, Moffitt TE: Persistent cannabis users show neuropsychological decline from childhood to midlife. *Proc Natl Acad Sci.* <https://doi.org/10.1073/nas.1206820109>. 2012
- Merritt JC, Crawford WJ, Alexander PC, Anduze AL and Gelbart SS: Effect of marihuana on intraocular and blood pressure in glaucoma. *Ophthalmology* 87, 222–228. 1980
- Metrik J, Jackson K, Bassett SS, Zvolensky MJ, Seal K, Borsari B. The mediating roles of coping, sleep, and anxiety motives in cannabis use and problems among returning veterans with PTSD and mdd. *Psychol Addict Behav.* 30:743. 2016
- Metrik J, Bassett SS, Aston ER, Jackson KM, Borsari

- B: Medicinal versus recreational cannabis use among returning veterans. *Transl Issues Psychol Sci.* 4:6. 2018
- Moitra E, Anderson BJ, Stein MD: Reductions in cannabis use are associated with mood improvement in female emerging adults. *Depression Anxiety* 33:332–338. 2016
- Morris CV, DiNieri JA, Szutorisz H & Hurd YL: Molecular mechanisms of maternal cannabis and cigarette use on human neurodevelopment. *Eur. J. Neurosci.* 34, 1574–1583. 2011
- Müller-Vahl KR, Schneider U and Emrich HM: Combined treatment of Tourette syndrome with D-9-THC and dopamine receptor agonists. *J. Cannab. Thera.* 2, 145–154. 2002
- Müller-Vahl KR, Schneider U, Prevedel H, Theloe K, Kolbe H, Daldrup T et al: D9-tetrahydrocannabinol (THC) is effective in the treatment of tics in tourette syndrome: a 6-week randomized trial. *J. Clin. Psychiatry* 64, 459–465. 2003
- Nikan M, Nabavi SM, Manayi A: Ligands for cannabinoid receptors, promising anticancer agents. *Life Sci.* 146:124–30. 2016
- Østergaard ML, Nordentoft M, Hjorthøj C: Associations between substance use disorders and suicide or suicide attempts in people with mental illness: a danish nation-wide, prospective, register-based study of patients diagnosed with schizophrenia, bipolar disorder, unipolar depression or personality disorder. *Addiction.* 112:1250–1259. 2017
- Pamplona FA, da Silva LR, and Coan AC: Potential clinical benefits of CBD-rich Cannabis extracts over purified CBD in treatment-resistant epilepsy: Observational data meta-analysis. *Front. Neurol.* 9:759. 2018
- Patel R, Wilson R, Jackson R, Ball M, Shetty H, Broadbent M, Stewart R, McGuire P, Bhattacharyya S: Cannabis use and treatment resistance in first episode psychosis: a natural language processing study. *Lancet.* 385:S79. 2015
- Piontek D, Kraus L, Bjarnason T, Demetrovics Z, Ramstedt M: Individual and country-level effects of cannabis-related perceptions on cannabis use. A multilevel study among adolescents in 32 european countries. *J Adolesc Health.* 52:473–479. 2013
- Pokrywka M, Góralaska J, Solnica B: Cannabinoids – a new weapon against cancer? *Postepy Hig Med Dosw. (Online)* 70:1309–20. 2016
- Pradhan V, Borse V, Ghosh K: PTPN22 gene polymorphisms in autoimmune diseases with special reference to systemic lupus erythematosus disease susceptibility. *J Postgrad Med.* 56:239–42. 2010
- Rasic D, Weerasinghe S, Asbridge M, Langille DB: Longitudinal associations of cannabis and illicit drug use with depression, suicidal ideation and suicidal attempts among nova scotia high school students. *Drug Alcohol Depend.* 129:49–53. 2013
- Ratheesh A, Cotton SM, Betts JK, Chanen A, Nelson B, Davey CG, McGorry PD, Berk M, Bechdolf A: Prospective progression from high-prevalence disorders to bipolar disorder: exploring characteristics of pre-illness stages. *J Affect Disord.* 183:45–48. 2015
- Rog DJ, Nurmiko T, Friede T, and Young C: Randomized controlled trial of cannabis based medicine in central neuropathic pain due to multiple sclerosis. *Neurology.* 65, 812–819. 2005
- Roitman P, Mechoulam R, Cooper-Kazaz R, Shalev A: Preliminary, open-label, pilot study of add-on oral δ 9-tetrahydrocannabinol in chronic post-traumatic stress disorder. *Clin Drug Investig.* 34:587–591. 2014
- Rossi F, Bellini G, Tolone C, Luongo L, Mancusi S, Papparella A, et al: The cannabinoid receptor type 2 Q63R variant increases the risk of celiac disease: implication for a novel molecular biomarker and future therapeutic intervention. *Pharmacol Res.* 66:88–94. 2012
- Russo EB: History of cannabis and its preparations in saga, science and sobriquet. *Chem. Biodivers*

- 4, 2624–2648. 2007
- Russo EB, and Marcu J: Cannabis pharmacology: the usual suspects and a few promising leads. *Adv. Pharmacol.* 80, 67–134. 2017
- Sagar KA, Dahlgren MK, Racine MT, Dreman MW, Olson DP, Gruber SA: Joint effects: a pilot investigation of the impact of bipolar disorder and marijuana use on cognitive function and mood. *PLoS One* 11:e0157060. 2016
- Scholes-Balog KE, Hemphill SA, Evans-Whipp TJ, Toumbourou JW, Patton GC: Developmental trajectories of adolescent cannabis use and their relationship to young adult social and behavioural adjustment: a longitudinal study of Australian youth. *Addict Behav.* 53:11–18. 2016
- Schoeler T, Theobald D, Pingault J-B, Farrington DP, Coid JW, Bhattacharyya S: Developmental sensitivity to cannabis use patterns and risk for major depressive disorder in midlife: findings from 40 years of follow-up. *Psychological Med.* 48(13):2169–2176. 2018
- Schuermeyer J, Salomonsen-Sautel S, Price RK, Balan S, Thurstone C, Min S-J, Sakai JT: Temporal trends in marijuana attitudes, availability and use in Colorado compared to non-medical marijuana states: 2003–11. *Drug Alcohol Depend.* 140:145–155. 2014
- Scott KA, Dalgleish AG, Liu WM: Anticancer effects of phytocannabinoids used with chemotherapy in leukaemia cells can be improved by altering the sequence of their administration. *Int J Oncol.* 51:369–77. 2017
- Sido JM, Nagarkatti PS, Nagarkatti M: Δ^9 -Tetrahydrocannabinol attenuates allogeneic host-versus-graft response and delays skin graft rejection through activation of cannabinoid receptor 1 and induction of myeloid-derived suppressor cells. *J Leukoc Biol.* 98:435–47. 2015
- Sipe JC, Arbour N, Gerber A, Beutler E: Reduced endocannabinoid immune modulation by a common cannabinoid 2 (CB2) receptor gene polymorphism: possible risk for autoimmune disorders. *J Leukoc Biol.* 78:231–8. 2005
- Sjoden PO, Jarbe TU, Henriksson BG: Effects of long-term administration and withdrawal of tetrahydrocannabinols (Δ^8 -THC and Δ^9 -THC) on open-field behavior in rats. *Pharmacology, biochemistry, and behavior.* 1: 243–9. 1973
- Solowij N, Stephens RS, Roffman RA, Babor T, Kadden R, Miller M, Christiansen K, McRee B, Vendetti J: Cognitive functioning of long-term heavy cannabis users seeking treatment. *JAMA.* 287:1123–1131. 2002
- Sulak D, Saneto R, and Goldstein B: The current status of artisanal cannabis for the treatment of epilepsy in the United States. *Epilepsy Behav.* 70:328–333. 2017
- Tegeder I: Endocannabinoids as guardians of metastasis. *Int J Mol Sci.* 17:230. 2016
- Tournier M, Sorbara F, Gindre C, Swendsen JD, Verdoux H: Cannabis use and anxiety in daily life: a naturalistic investigation in a non-clinical population. *Psychiatry Res.* 118:1–8. 2003
- Tull MT, McDermott MJ, Gratz KL () Marijuana dependence moderates the effect of posttraumatic stress disorder on trauma cue reactivity in substance dependent patients. *Drug Alcohol Depend.* 159:219–226. 2016
- Van Laar M, Van Dorsselaer S, Monshouwer K, De Graaf R: Does cannabis use predict the first incidence of mood and anxiety disorders in the adult population? *Addiction.* 102:1251–1260. 2007
- Van Os J, Bak M, Hanssen M, Bijl R, De Graaf R, Verdoux H: Cannabis use and psychosis: a longitudinal population-based study. *Am J Epidemiol.* 156:319–327. 2002
- Villagonzalo K-A, Dodd S, Ng F, Mihaly S, Langbein A, Berk M: The relationship between substance use and posttraumatic stress disorder in a methadone maintenance treatment program. *Compr Psychiatry.* 52:562–566. 2011
- Volicer L, Stelly M, Morris J, McLaughlin J and

- Volicer BJ: Effects of dronabinol on anorexia and disturbed behavior in patients with Alzheimer's disease. *Int. J. Geriatr. Psychiatry* 12, 913–919. 1997
- Volkow ND, Fowler JS, Wang GJ & Swanson JM: Dopamine in drug abuse and addiction: results from imaging studies and treatment implications. *Mol. Psychiatry*. 9, 557–569. 2004
- Volkow ND, Baler RD, Compton WM, Weiss SR: Adverse health effects of marijuana use. *N Engl J Med* 370:2219–2227. 2014
- Volkow ND, Compton WM & Wargo EM: The risks of marijuana use during Pregnancy. *JAMA*. 317, 129–130. 2017
- Wallace MJ Blair RE, Falenski K. W. Martin B R., and DeLorenzo, R.J. The endogenous cannabinoid system regulates seizure frequency and duration in a model of temporal lobe epilepsy. *J. Pharmacol. Exp. Ther.* 307,129–137. 2003
- Wilkinson ST, Stefanovics E, Rosenheck RA: Marijuana use is associated with worse outcomes in symptom severity and violent behavior in patients with posttraumatic stress disorder. *J Clin Psychiatry*. 76:1174–1180. 2015
- Wright KL, Duncan M, Sharkey KA: Cannabinoid CB2 receptors in the gastrointestinal tract: a regulatory system in states of inflammation. *Br J Pharmacol*. 153:263–70. 2008
- Yang Y, Lewis MM, Bello AM, Wasilewski E, Clarke HA, Kotra LP: Cannabis sativa (hemp) seeds, d9-Tetrahydrocannabinol, and potential overdose. *Cannabis cannabinoid res.* 2:274–81. 2017
- Yeshurun M, Shpilberg O, Herscovici C, Shargian L, Dreyer J, Peck A, et al: Cannabidiol for the prevention of graft-versus-host-disease after allogeneic hematopoietic cell transplantation: results of a phase II study. *Biol Blood Marrow Transplant*. 21:1770–5. 2015
- Zhou J, Burkovskiy I, Yang H, Sardinha J, Lehmann C: CB2 and GPR55 receptors as therapeutic targets for systemic immune dysregulation. *Front Pharmacol*. 7:264. 2016
- Zorrilla I, Aguado J, Haro J, Barbeito S, Lopez Zurbano S, Ortiz A, Lopez P, Gonzalez-Pinto A: Cannabis and bipolar disorder: does quitting cannabis use during manic/mixed episode improve clinical/functional outcomes? *Acta Psychiatr Scand*. 131:100–110. 2015
- Zvolensky MJ, Lewinsohn P, Bernstein A, Schmidt NB, Buckner JD, Seeley J, Bonn-Miller MO: Prospective associations between cannabis use, abuse, and dependence and panic attacks and disorder. *J Psychiatr Res*. 42:1017–1023. 2008

F. 研究発表

1) 論文発表(2019年度)

- Li R, Fukumori R, Takeda T, Song Y, Morimoto S, Kikura-Hanajiri R, Yamaguchi T, Watanabe K, Aritake K, Tanaka Y, Yamada H, Yamamoto T & Ishii Y: Elevation of endocannabinoids in the brain by synthetic cannabinoid JWH-018: mechanism and effect on learning and memory. *Sci Rep*. 3;9(1):9621. 2019

2) 学会発表(2019年度)

- 福森 良、太田 賢作、山本 経之、山口 拓: メタフェタミン退薬後の認知機能障害発現における内因性カンナビノイドシステムの関与. 第49回日本神経精神薬理学会年会 福岡 (10.12, 2019)
- 太田賢作、福森 良、山本経之、山口 拓: メタフェタミン反復投与後の退薬時におけるカンナビノイドCB₁受容体を介した認知機能障害. 第36回日本薬学会九州支部大会 長崎 (11.16, 2019)
- 福森 良、太田賢作、山本経之、山口 拓: メタフェタミン退薬時に発現する感覚情報処理機能障害におけるカンナビノイドCB₁受容体の関与. 第36回日本薬学会九州支部大会 長崎 (11.17, 2019)

【これまでの調査研究の総括】

近年増加傾向にある大麻乱用を念頭に、大麻／THC／CBD の脳への機能的／解剖学的側面から見た作用を最近の基礎・臨床の論文を基に調査研究した。

平成 28 年度

大麻の常習により、脳の精神的機能に変容を起こすだけでなく、内側側頭皮質、側頭極、海馬傍回、島、眼窩前頭皮質等での灰白質体積の減少と言う脳の形態学的変化も起こすことを指摘した。この大麻の作用は、大麻使用の時期によって異なることも明らかにした。即ち、青少年期の大麻乱用は成人期での大麻使用に比べて、統合失調症を初めとする精神疾患の発症リスクが増加し、重篤かつ持続的な悪影響を及ぼすことが基礎ならびに臨床実験から明らかにされている。更に、大麻乱用は青少年期に構築される脳・神経系の正常な発達と成熟にも障害を起こす可能性があることを強調した。これは、青少年の脳が成人の脳に比べて大麻曝露の影響を受けやすいことを意味している。

平成 29 年度

青年期の大麻使用者は、非使用者と比較して注意機能、記憶、情報処理速度、視空間機能および実行機能を要する作業能力が低い傾向にある点を指摘した。また青年期の大麻使用者では、海馬、前頭前皮質、および扁桃体容積の減少が認められ、特に恐怖と関連する否定的感情への過敏反応と関連することを明らかにした。一方、大麻離脱症候群は高頻度の長期使用を突然中止した後の 24-48 時間以内に発現し、その発現には大麻の反復使用によるカンナビノイド CB₁ 受容体のダウンレギュレーションが関与することを明らかにした。また大麻使用はニコチン依存症を含むアルコールおよび薬物使用障害の有病率／罹患率を増大させ、そのリスクは使用頻度に比例して大きくなる点を明らかにした。これとは別に、「大麻

使用により社会に及ぼす影響」ならびに「医療用大麻の有用性」についても新たな知見を述べた。

平成 30 年度

大麻により誘発される精神疾患、大麻による機能的・組織的障害、大麻の嗜癖関連作用、大麻／カンナビノイドからの医薬品開発への可能性、の観点から更に調査研究を実施した。その中で特に、青少年期での大麻摂取は統合失調症の発症リスクを増大させ、脳機能の発達過程に重大な影響を与える点と青少年期における大麻摂取が重度の大麻依存症や持続的な認知機能障害と関連している点を強く警告した。更に小児のてんかん発作治療薬や多発性硬化症治療薬など大麻／カンナビノイドの医薬品としての開発の現状を総括したが、大麻／カンナビノイドの用量設定の問題を残している点、また幻覚作用を持たない CBD の医薬品への応用に関しては CBD の用量設定の問題及び THC-CBD 配合剤ではその適切な用量比を確定する問題を残している点を指摘した。

令和元年度

諸外国での大麻・大麻関連製品の合法化が進む点を考慮に入れ、大麻の胎生期間／幼児期および若年期における大麻喫煙の影響を中心に具体的に論じた。更に医療大麻の最も新しい開発状況を解説した。

この様に大麻／フィトカンナビノイドの有害性と有益性を検討したが、大麻の薬理作用は 1) 曝露期間 (短期間・長期間)、 2) 摂取量 (少量・多量)、 3) 摂取時・退薬時、 4) 摂取時期 (胎生期、幼児期、青少年期、成年期) および 5) 摂取状況 (正常／病態) 等によって大きく変容するので、この点に留意した更なる調査研究が今後望まれる。