

分担研究報告書

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

研究分担者：森 友久(星薬科大学)

研究要旨

通常、薬物を摂取することによってヒトは様々な感覚を得ることが知られている。例えば、alcohol であれば特有の高揚感や酩酊感、テトラヒドロカンナビノイド(THC)などの薬物は幻覚を示す。一方、methamphetamine などの依存性を示す薬物であれば快感などをもたらすことが知られている。即ち、薬物依存はこのような好ましい自覚効果を示す薬物によって生じると考えられる。この自覚効果を実験動物において検討する方法として薬物弁別法が用いられている。THC の弁別刺激効果に対して、などの幻覚誘発物質は、全く般化を示さない。また、中枢興奮作用を引き起こす methamphetamine に対しては、部分的な般化を示した一方、中枢抑制作用を引き起こす diazepam によっても部分的な般化が認められた。これまでに、弁別刺激効果は、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、本研究結果から、THC ならびに MDMA 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が示唆された。

A. 研究目的

薬物依存は精神依存と身体依存に分類されるが、薬物によっては身体依存を起ささないものがあることから薬物依存の本質として精神依存が注目されている。薬物依存の形成には、薬物、人間、環境の3要素の共存によって依存が起き、薬物依存は薬物の乱用から始まり、依存、慢性中毒へと進んでいく。報道などでは薬物の使用による急性中毒症状や、それに起因する事件が問題視されているが、それ以上に問題なのは慢性中毒であることはあまり知られていない。薬物乱用は麻薬、覚せい剤、大麻といった違法な薬物だけでなく、向精神薬や codeine などを含む一般用医薬品でも起こるとされており、以前から社会問題となっているものの改善の兆しが見えていないのが現状である。依存形成薬物は脳内報酬系に作用し、神経を障害することが報告されている。乱用を繰り返すことによって、脳や体が薬物に慣れてしまい、当初の量では効果が得られなくなることを耐性という。耐性が生じると薬物の使用量が増加し、依存の状態が悪化していく。このような状態では、正常時と薬物使用時の感覚が逆転し、薬物が体内にあることが当然であると体が認識する。その結果、薬が切れたときには離脱症状として、さまざまな身体症状や幻覚などの症状を引き起こすとされている。

近年、危険ドラッグの乱用が原因とされる交通事故や死亡事故が社会問題となっていた。危険ドラッグは粉末、液体、乾燥植物といった形で販売されており、安全性あるいは作用の不明な成分が混ぜられているため、覚せい剤や大麻といった違法薬物以上に危険であるとされている。特に 2010 年代、脱法

ハーブを販売する店舗ならびに事件の急増に伴い、2013 年には指定薬物の骨格包括による規制が行なわれた。この規制には methamphetamine や MDMA に代表されるカチノン系と大麻の幻覚誘発成分である Δ^9 tetrahydrocannabinol が有する骨格である cannabinoid (THC)系に分類される。

THC はアサ科の大麻の樹脂から得られる成分であり、鎮痛、鎮静の他に様々な薬理作用があることが確認され、古くから治療薬として用いられてきたが、戦後からは世界中で大麻の使用は制限された。しかしながら、近年、アメリカなどの一部の国あるいは地域では嗜好品としての利用が解禁され、日本でも医療用大麻の解禁が訴えてられており、世界中で大麻の合法的な利用への関心が高まりつつある。MDMA や THC の作用は異なる作用を示すと考えられているが、両薬物に共通する効果として依存性が報告されている。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を得ることが知られている。この感覚は自覚効果と表現され、この自覚効果がヒトにおいて好ましいものであれば、ヒトは再度その薬物を摂取しようとする。さらにこれらを繰り返していくうちに薬物を頻繁に使用する(常習する)ようになり、やがて精神依存の形成へとつながると考えられている。つまり、薬物依存はこのような好ましい自覚効果を示す薬物において生じると考えられる。このような薬物は自覚効果として一般的に快感をもたらすことが知られており、ヒトの薬物依存に密接に関与していると考えられている¹⁾。近年、脱法ドラッグとして、違法ではないとの認識から乱用とそれによる事故が多発して社会問題となっていた。こ

の乱用には、様々な誘導体が合成され、規制しきれなかったことが一因であった。このため特に誘導体化が盛んに行なわれていたカンナビノイドならびにカチン系に関する包括規制が行なわれ、鎮静化してきているが、逆に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ン系は、幻覚作用といった独特の感覚が得られることが知られているが、そ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、これまでに明らかになっている実験事実を調査するとともに 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。

B. 研究方法

情報検索ツールとして PubMed を用い、検索語として、discriminative stimulus effects、tetrahydrocannabinoid (THC)、subjective effects などを用いた。

動物実験では、80%体重にて摂餌制限を行なった Fischer 344 系雄性ラットを使用し、餌を強化子として、THC (2.0mg/kg i.p.)と溶媒による弁別を獲得させた。弁別獲得後、般化試験を行なった。般化試験では、薬物側のレバーを押した割合が 80%以上を般化、40%~70%の時を部分般化とし、THC と他の薬物の間での感覚における類似性を検証した。

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を目的として規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て動物の使用数を最小限にしてすべての実験を行った。

C. 結果

ヒトにおける過去の報告によると、大麻の吸入により、主観的あるいは身体状況を把握する客観的な評価を行なったところ、THC の自覚効果には用量依存性が認められ、心拍数の増加を引き起こす²⁾。大麻の成分には THC や cannabidiol (CBD) といった cannabinoid 生成物が 70 種類程度含まれることが知られているが、そのうち Δ^9 THC や Δ^8 THC は幻覚様行動を引き起こし、特に、高用量の Δ^9 THC の使用によって、うつ症状の発現や記憶の低下が認められるようになる³⁾。これらの結果より、大麻の幻覚作用を含めた中枢作用の発現には THC の関与が認知されるに至っている。一方で、THC の弁別を獲得した動物において、CBD と THC との併用により、THC の効果が減弱される⁴⁾。このように、大麻に含まれる成分のうち Δ^9 THC の効果に対して拮抗作用を示す成分も存在することも示されている。

内因性 cannabinoid とは、脳内にもともと存在しているマリファナ類縁物質とされており、脳の機能発達に重要な役割を持っていることが報告されているが、大麻との類似性は検討されていなかった。そこで内因性 cannabinoid が THC の感覚と類似しているか

についての検討が行なわれた。内因性 cannabinoid である anandamide 単独では THC の弁別刺激効果に般化しない。しかしながら、モノアシルグリセロールリパーゼ (MAGL)阻害薬の投与によって脳内における内因性 cannabinoid の 1 つである 2AG 濃度の増加が認められ⁵⁾、非特異的脂肪酸アミド加水分解酵素 (FAAH)阻害薬との併用により、内因性 cannabinoid の分解が抑制されることで般化する⁶⁾ことが明らかとなった。よって、内因性 cannabinoid と THC は中枢作用において作用点が同じであることが示唆された。

THC は幻覚を誘発し、その他の幻覚誘発薬と THC の摂取感覚の類似性を評価する実験は、THC 研究の初期の段階から行なわれてきた。キノコ中に含まれ、マジックマッシュルームとして幻覚を引き起こすトリプタミン系のアルカロイドである psilocybin は THC の弁別刺激効果には般化しない⁷⁾。同じくモノアミン系を活性化して幻覚を引き起こす MDMA は、THC の弁別刺激効果に対して部分般化を示すこと⁸⁾が報告されている。我々の研究では、THC の弁別刺激効果に対して MDMA は般化を示さなかった。さらに、phencyclidine あるいは古典的 sigma-1 受容体作動薬である SKF10047 といった典型的な幻覚誘発薬を用いて般化試験を行なったものの、般化を示さなかった。一方で、methamphetamine あるいは diazepam を用いて般化試験を行なったところ、いずれも部分般化を示し、これまでのデータの再現性を確認した(図 1)。また、幻覚が発現することが問題となる D₂-受容体作動薬である quinpirole、ならびに临床上依存が問題となり、幻覚を発現するペンタゾシンも般化が認められなかった(図 2)。このように THC の弁別刺激効果において、幻覚薬共通の cue が存在するとは考えにくく、むしろ、中枢抑制あるいは興奮といった感覚がその cue として働いているものと考えられる。

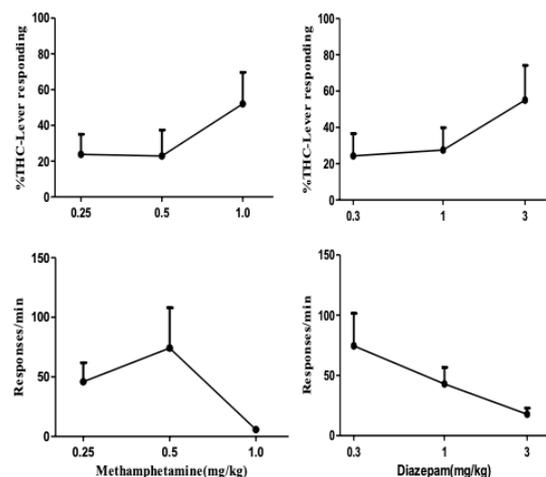
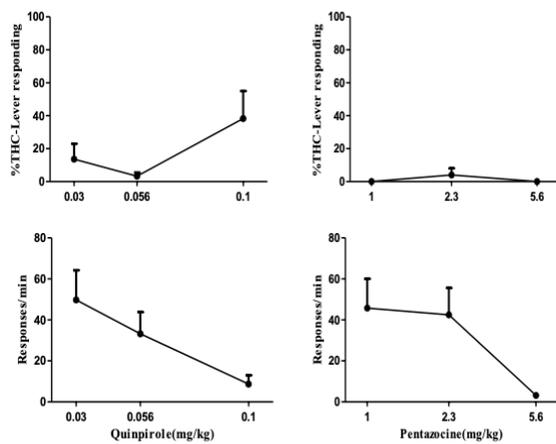


図 1 Methamphetamine および diazepam の THC の弁別刺激効果に対する般化試験。



図

2 Quinpirole および diazepam の pentazocine の弁別刺激効果に対する般化試験。

D. 考察

大麻は、その感覚において、多くの幻覚剤とは明らかに異なる感覚を誘発し、覚醒剤のような興奮効果と抗不安薬のような鎮静効果の2面性から形成されていること示唆された。

E. 結論

ダウンナー系として知られる大麻であるが、その感覚は、興奮効果と鎮静効果の2面性が大麻の感覚の本質であることが明らかとなった。

F. 参考文献

- Mizoguchi H, Noda Y, Nabeshima T, The evaluation methods of the discriminative stimulus and possible mechanisms of discriminative stimulus effects of methamphetamine in the rat 126, 17-23 (2005)
- Chait LD, Evans SM, Grant KA, Kamien JB, C E Johanson, Schuster CR, Discriminative stimulus and subjective effects of smoked marijuana in humans. Psychopharmacology. 94, 206-212 (1998)
- Scheckel CL, Boff E, Dahlen P, Smart T, Behavioral effects in monkeys of racemates of two biologically

active marijuana constituents. Science 160, 1467-1469 (1968)

- Hiltunen AJ, Järbe TU, Cannabidiol attenuates delta 9-tetrahydrocannabinol-like discriminative stimulus effects of cannabiniol Eur J Pharmacol. 125, 301-304 (1986)
- Wiley JL, Walentiny DM, Wright Jr MJ, Beardsley PM, Burston JJ, Poklis JL, Lichtman AH, Vann RE Endocannabinoid contribution to $\Delta 9$ -tetrahydrocannabinol discrimination in rodents Eur J Pharmacol 737, 97-105 (2014)

6) Vann RE, Warner JA, Bushell Huffman JW, Martin BR, Wiley JL Discriminative stimulus properties of delta9-tetrahydrocannabinol (THC) in C57Bl/6J mice. Eur J Pharmacol 615:102-107 (2009)

7) Greenberg I, Kuhn D, Appel JB, Comparison of the discriminative stimulus properties of delta9-THC and psilocybin in rats. Pharmacol Biochem Behav 3, 931-934 (1975)

8) Barrett RL, Wiley JL, Balster RL, Martin BR, Pharmacological specificity of delta 9-tetrahydrocannabinol discrimination in rats. Psychopharmacology 118, 419-24 (1995)

G. 学会発表

- 高橋 巧, 吾妻 弘基, 原 皆斗, 成田 年, 森 友久 : 摂取感覚効果を指標にした依存形成薬物の再分類化に関する統合的基礎研究. 第142回日本薬理学会関東部会 (2020.6.6.) オンライン
- 森 友久 大麻の感覚とは? ラット弁別刺激効果を指標とした幻覚誘発薬の感覚 第55回日本アルコールアデクション医学会学術総会 (2020.11.23.) オンライン

H. 論文発表

なし

I. 知的財産権の出願・登録状況

なし