

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

大麻曝露によるヒトならびに齧歯類の生殖・周産期および発達過程に
及ぼす影響に関する調査研究

研究分担者：山本経之（長崎国際大学大学院薬学研究科）
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

欧米で大麻の着実な合法化の流れが進み、若者の大麻使用は現代的ストレスの多い環境の中で益々増加傾向にある。また大麻は精神作用の他に嘔吐抑制作用があり、妊娠に伴う嘔吐のコントロールの目的での使用もよく知られているが、生殖・妊娠に対する作用はほとんど分かっていない。さらに大麻の活性成分 Δ^9 -テトラヒドロカンナビノール (THC) は胎盤を容易に通過し、またカンナビノイド受容体/内在性カンナビノイド (eCB) は胚発生の最初期段階で認められ胎児の脳や胎盤での発現も確認されている。大麻の生殖・周産期およびその後の発達過程に及ぼす影響を明らかにすることは喫緊の課題あり、本年度の報告はその点に焦点を当て調査研究を実施した。

大麻の生殖に関わる影響として、精子数の減少、月経調節異常及び胎盤形成異常が指摘されている。また出生前、妊娠中及び授乳中における母親の大麻使用は、死産、子宮内胎児発育遅延、低体重児、新生児集中治療室 (NICU) 入院及び発育不全や神経発達への悪影響、更にはその後の大麻使用のリスクの増加も指摘されている。また出生前に大麻を使用した母親から生まれた子供は、小児期後期での注意機能、遂行機能・認知機能および情動反応に障害が起こり、中枢神経の発達段階での悪影響にも注意を払うべきである。これらの障害には、外因性カンナビノイド(大麻、THC 等)の使用を介した子宮内環境の混乱によって胎児の eCB システムが影響を受け、出生児の認知機能の異常や情動性の変化を起こしやすくなると結論付けている。この様に大麻使用は、母体のみならず胎児や出生児の長期にわたる健康に直接的または間接的(栄養不良、低酸素症、母体のケアなど)な悪影響を与えていることが示唆される。

一方、大麻の生殖・妊娠に関する影響を調べた報告の中には、自己申告での後ろ向き研究であることや大麻の使用期間(妊娠前・妊娠中・出産後)、使用用量、使用頻度、投与経路、人種、年齢及び使用する地域での法的位置付け(合法化等)などの交絡因子の不均一性によりデータの信ぴょう性に欠ける面もあり、前向き調査研究を中心とするさらなる研究が必要である。

A、研究目的

出生前、周産期、授乳/新生児期における母親の大麻の摂取および新生児のその後の発達期における大麻の摂取は、発達過程に長期的な影響を及ぼすことが知られている(Hurd YL, et. al., 2019 : 図1)。米国の「薬物使用と健康に関する全国調査 (NSDUH)」データによると、18歳~25歳で大麻の使用経験がない割合は52%、過去1年以内の使用は32%、過去1ヵ月以内の使用は19%となっている(Hedden et al., 2015)。さらに、中学生及び高校生を対象とした年次調査によると、大麻が健康に有害であると考えた若者の数は減少している(Johnston et al., 2015)。大麻の医療目的や成人娯楽用における合法化に伴い、若年層のレクリエーションドラッグとして大麻喫煙が増加している。この大麻の使用は20歳前半にピークに達するが、これは平均的な初産年齢(約23歳)に一致している(Martinez et al., 2012)。

さらに、米国では、大麻は妊娠中に最も使用されている違法薬物としても知られている(McCabe and Arndt, 2012, Campolongo et al., 2011)。更に、大麻は妊娠時の嘔吐の抑制薬として使用されている側面もある。妊婦を対象として妊娠中に大麻使用を続ける理由を調査した研究からでも、一部の女性は妊娠への大麻の影響について多少心配していることが認められたが、多くの女性は大麻医薬品よりも安全で自然であると考えている(Bayrampour et al., 2019)。大麻の主要活性物質 Δ^9 -テトラヒドロカンナビノール (THC) は血液胎盤関門を容易に通過し、胎児の発達にも影響を及ぼしている。一方、エンドカンナビノイド (eCB; 内在性カンナビノイド) 系は配偶子形成や胚着床から、神経系の発生制御・末梢器官形成、さらには生後発育に至るまで重要な役割を果たしている(Correa et al., 2016)。これらの事から、大

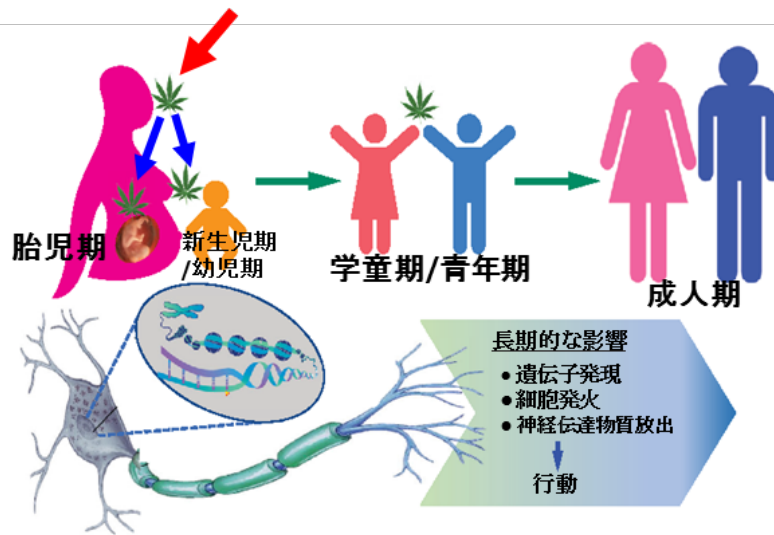


図1 出生前、周産期、および青年の発達期における大麻曝露は、精神的脆弱性に関連する行動の根底にある成人の神経プロセスに長期的影響を及ぼす (Hurd YL, et. al., 2019)。

麻は、妊娠可能な年齢の人々の生殖機能並びに出生後の発育・脳の発達に有害な影響を与える可能性が指摘される。しかし、我が国では、この点に焦点を当てた総説は皆無である。本論文は生殖・周産期および発達過程における大麻の有害性に関する最近の知見を総括した。

B. 研究方法

エビデンスの収集：

以下の用語を使用し PubMed の文献検索を実施し、動物での薬理研究論文ならびに臨床研究論文から大麻/THC の依存、生殖細胞（精子・卵子）、胎生期間/幼児期に及ぼす影響に関する下記の最新の11編の総説論文を中心に精査した。

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）、pregnant / pregnancy（妊婦/妊娠）、sperm（精子）、perinatal period（周産期）、malformation / teratogenicity（奇形/催奇形性）、reproductive（生殖）、developmental process（発達過程）

- 1) Effects of marijuana on human reproduction., *Reprod Toxicol*, 94:22-30 (2020)
- 2) Marijuana Use in Pregnancy, A Review., *Obstet Gynecol Surv*, 74(7):415-428 (2019)
- 3) Prenatal cannabis exposure - The "first hit" to the endocannabinoid system., *Neurotoxicol Teratol*, 58:5-14 (2016)
- 4) This is your teen brain on drugs: In search of biological factors unique to dependence toxicity in adolescence., *Neurotoxicol Teratol*, 81:106916 (2020)
- 5) Cannabis and the Developing Brain, *Insights*

into Its Long-Lasting Effects., *J Neurosci*, 39(42):8250-8258 (2019)

- 6) A Systematic Review of the Effects of Perinatal Alcohol Exposure and Perinatal Marijuana Exposure on Adult Neurogenesis in the Dentate Gyrus., *Alcohol Clin Exp Res*, 44(6):1164-1174 (2020)
- 7) Cannabis and the developing brain: What does the evidence say?, *Birth Defects Res*, 111(17):1302-1307 (2019)
- 8) Physiology of the Endocannabinoid System During Development., *Adv Exp Med Biol*, 1162:13-37 (2019)
- 9) Review of long-term consequences of maternal methamphetamine exposure., *Physiol Res*, 20:68(Suppl 3):S219-S231 (2019)
- 10) Long-term effects of cannabinoids on development/behavior., *Epileptic Disord*, 1:22(S1):33-37 (2020)
- 11) Prenatal drug exposure from infancy through emerging adulthood: Results from neuroimaging., *Drug Alcohol Depend*, 1:198:39-53 (2019)

調査研究は、5項目のカテゴリーに分けて実施する。

1. 出生前大麻の使用率
2. 大麻の生殖細胞(精子・卵子)に及ぼす影響
3. 妊娠中の大麻喫煙による胎児・新生児/THC 曝露による胎仔・新生仔に及ぼす影響
4. 妊娠中の大麻曝露による出生児/仔ならびにその後の発育に及ぼす影響
5. 青少年期における大麻喫煙の影響

C. 研究結果・考察

1. 出生前大麻の使用率 [#1,3,6]

米国の「薬物使用と健康に関する全国調査 (National Survey on Drug Use and Health ; NSDUH) 2016」では、米国人 2400 万人が大麻の使用経験があると報告している。さらに、大麻使用率は 18~25 歳の年齢層において最も高く、回答者の 20.8%が現在も大麻を使用していることを認めた (Government of U.S., 2018)。

カナダの 2017 年の調査では、大麻の使用経験率は、15% (440 万人) で過去 2015 年および 2013 年と比較して増加している。この調査では、女性 (11%) よりも男性 (19%) の使用経験率が高かった。年齢層ごとに使用経験率を比較すると、25 歳以上の成人 (13%) よりも、15~19 歳の若者 (19%)、20~24 歳の若年成人 (33%) の方が高いことが分かった (Government of Canada., 2018)。

これらの調査から、大麻の使用は 20 歳前半にピークに達することが明らかとなったが、これは平均的な初産年齢 (約 23 歳) と一致している (Martinez et al., 2012)。米国では、大麻が妊娠中に最も広範に使用される違法薬物としてよく知られている (McCabe and Arndt, 2012, Campolongo et al., 2011)。2007~2012 年の NSDUH データの分析からも、妊婦の 7%が過去 1 年間に大麻を使用したことがあり、3.9%が過去 1 ヶ月間に大麻を使用したことがありと報告している (Brown et al., 2017)。また、米国疾病管理予防センター (Centers for Disease Control and Prevention: CDC) の支援により、大麻合法化後の 2014 年にコロラド州全体で行われた妊娠リスク評価モニタリングシステム (Pregnancy Risk Assessment Monitoring System) では、母親の 11%が妊娠直前に大麻を使用し、6%が妊娠中も継続して使用していた。年代別には、25~34 歳の女性 (4%) や 35 歳以上 (3%) と比較して、20~24 歳の母親の大麻使用率ももっとも高かった (13%)。さらに、授乳中にも 4.5%の母親が大麻を使用していた (CDC., 2019)。

2. 大麻の生殖細胞 (精子・卵子) に及ぼす影響 [#1,3,8]

エンドカンナビノイド(eCB)系と生殖機能

eCB 系はヒトの初期発生の全段階で重要な役割を果たしており、子宮着床および早期の胎児発達 (Paria et al., 2001)、神経発達 (Mulder et al., 2008)、神経幹細胞の増殖と分化 (Galve-Roperh et al., 2013)、機能的で有効なシナプスの形成 (Sonon et al., 2015、Gaffuri et al., 2012)、出生後の脳 (Kano et al., 2009) 及び脊髄 (Mulder et al., 2008、Pernia-Andrade et al., 2009) における興奮性と抑制性神経伝達の調節などへの関与が報告されている。

カンナビノイド CB₁ 受容体は、中枢神経系並びに心血管系、呼吸器系、免疫系、生殖系、肝臓、消化器系、筋肉系、骨格系及び外皮系の末梢組織で豊富に認められる (Matias and Di Marzo, 2007、

Maccarrone et al., 2015)。CB₁ 受容体は胎盤発生に重要であり、CB₁ 受容体ノックアウトマウスでは野生型マウスと比較して、妊娠中期の胎盤が小さく、胚 (受精卵) の再吸収率が高い (Sun et al., 2010)。

カンナビノイド CB₂ 受容体は、末梢の免疫系細胞 / 器官に認められ、炎症性サイトカイン及び抗炎症性サイトカインの活性を調節する (Pandey et al., 2009、Pacher and Mechoulam, 2011)。CB₂ 受容体の選択的な活性化は、精原細胞 (Grimaldi et al., 2009) および卵母細胞 (De Domenico, et al., 2017) の減数分裂を誘発するため、精子・卵子形成においても重要な役割を果たすことが明らかとなっている。

大麻と精子

臨床研究では、18~28 歳の 1215 名を対象とした精液検査では、3 ヶ月間に週 1 回以上大麻を使用した者では精子濃度が 28%低下し、精子数も 29%減少したことが示されている (デンマークでの調査 ; Gundersen et al., 2015)。また同様に、23~72 歳の 229 名を対象とした研究では、大麻の使用によって精子運動が低下し、大麻の使用頻度と精子運動の低下に相関がみられることが明らかとされた (ジャマイカでの調査 ; Carroll et al., 2019)。また、ヒト精子に対する THC の直接的な曝露は、精子の運動性および ATP を用量依存的に減少する (López-Cardona ., 2018、Morgan et al., 2012)。これは、THC が精子のミトコンドリアを直接的に損傷することで、細胞呼吸を低下させることに起因する可能性が示唆されている (Dubovis M and Muneyirci-Delale O., 2020 : 表 1)。

動物研究では、雄ラットへの 30 日間にわたる THC 投与は、マウンティング行動の減少、精子数の減少および受胎数の減少を示した (Dhawan et al., 2003)。

この様に、長期の大麻使用は、テストステロンの産生、精子の運動性および生存性を低下させ、受胎能を低下させることがヒトおよび動物研究で明らかとなっている (Schuel et al., 2005、Nahas et al., 2002)。

大麻と卵子・胚・胎盤

大麻使用者と非使用者の月経周期を比較した調査研究では、大麻使用者の月経周期が 3.5 日間長くなることが報告された (Jukic et al., 2007)。また動物研究においても、ラット発情前日の THC 投与は、卵胞刺激ホルモンおよび黄体形成ホルモンの血漿中濃度を抑制し、排卵を阻害することが明らかになっている (Ayalon et al., 1977)。

大麻消費と生殖補助医療の関係を調査した前向きコホート研究は、大麻使用者では非使用者と比較して、回収された胚が 27%少なく、体外受精で可能な生存胚も少ないことを報告している (Klonoff-Cohen et al., 2006)。一方で、積極的に妊娠を目指している女性が妊娠するまでの期間については、大麻使用の有

表1 ヒト組織を用いた *in vitro* 研究のモデル、THC 用量、評価項目および知見

著者	モデル	評価項目	所見
Badawy Z., 2009	洗浄精子、精液	細胞呼吸	THC は精液を除いた精子での呼吸を抑制し、精液はこの影響を緩和
Whan et al., 2004	洗浄精子	運動性	用量依存的に運動性が低下
Lojpur T et al., 2019	BeWo 栄養膜細胞	小胞体 (ER) ストレス	用量依存的な ER ストレスマーカーの増加、ER ストレス感受性遺伝子である ERR γ 、VEGFA、FLT-1 のアップレギュレーション
Maia J et al., 2019	妊娠末期胎盤からの絨毛外植	ECS 機能	アナンダミドの合成酵素及び分解酵素比がそれぞれ変動したが、40 μ M のみでアナンダミド濃度自体が上昇
Neradugomma NK et al., 2018	THESC	脱落膜化	用量 0.5 μ M で脱落膜化を阻害し、20 μ M で細胞毒性を阻害
Chang X et al., 2018	HUVE 細胞	内皮細胞移動	Rho/MLC 経路を介して内皮細胞移動を阻害
Chang X et al., 2017	BeWo 細胞及び HTR-8/SVneo 細胞	細胞遊走	濃度 15 μ M 以上で STAT3 経路の阻害を介して遊走を阻害
Costa MA et al., 2015	妊娠末期胎盤からの細胞栄養芽層、合胞体 (シンシチュム) 栄養芽層	活性酸素種	1-25 μ M で ROS が減少するも 75 μ M では増加、10 μ M で GSH/GSSG 比が上昇
Keating E et al., 2009	末期胎盤からの細胞栄養芽層	葉酸の取込み	急性 : 0.001~1 μ M で 26 分間、慢性 : 0.001~0.1 μ M で 48 時間、慢性曝露で葉酸の取込みが減少し、急性曝露では減少せず
Khare M et al., 2006	BeWo 細胞	細胞増殖	濃度 20 μ M 以上で、転写因子の発現減少と細胞増殖の低下

無で差がないことが全国家族成長調査 (national survey of family growth, Fertil)により示されている (Kasman., 2018)。

カナダにおいて、65 万名を超える女性を対象とした後向きコホート研究では、妊娠中に大麻を使用した母親において胎盤早期剥離の可能性が高かった (Corsi et al., 2019)。大麻喫煙を自己申告した母親における胎盤の組織学的分析の結果から、母体の類洞血管の狭窄と栄養膜の肥厚により、胎児への栄養供給が減衰する可能性が報告されている (Chang et al., 2018)。また、分娩後の胎盤細胞を用いた研究においても、THC 投与は異常な微小血管の形成を引き起こした (Chang et al., 2017)。

この様に、大麻およびフィトカンナビノイド使用は、ヒトにおいて授胎能低下、妊娠損失および胚毒性と関連することが示唆されている (Wang et al., 2006A, Wang et al., 2006B)。

3. 妊娠中の大麻喫煙による胎児・新生児/THC 曝露による胎仔・新生仔に及ぼす影響 [#1,2,3,5,7,8,9] 臨床研究

大麻使用の妊婦の新生児出は、早産で、死産発生率も高い。また新生児の体重は軽く、新生児集中治療管理室 (Neonatal Intensive Care Unit ; NICU) への入院も増えている (Hayatbakhsh., 2012)。

妊娠中大麻を使用した女性 (7452 人) での調査では、子宮内胎児発育遅延 (intrauterine growth

restriction ; IUGR) や小頭症のリスクが高いことも報告されている。一方、興味あることには、妊娠前に大麻を使用した女性でも妊娠中は大麻使用を中止した場合では、そのような症状が認められていない (Marroun et al., 2009)。また、妊娠前および/または妊娠中に大麻を使用した女性では、早産 (在胎期間の短縮)、流産、死産のリスクが増大傾向を示し、さらに出生児では振戦および驚愕反応の増加、視覚応答性の低下が報告されている (Calvigioni D et al., 2015 : 表 2)。

20 万人の女性の出産調査を試みた Luke らの報告では、死産との関係は明らかに出来なかったが、在胎不当過小児 (SGA) や自然早産のリスクは増加していた (Luke et al., 2019)。また同様に Hayatbakhsh は 2 万人の出産前大麻使用の女性を調べた結果、早産との関係性が認められ、発育遅延が心配される低体重児や先天性奇形 (口蓋裂など) のリスクの増大を指摘している (Hayatbakhsh., 2012)。

これとは別に、大麻に曝露されたヒトの妊娠中期 (妊娠 17~22 週目) に流産した胎児は、同時期に流産した対照群と比較して、胎児の脚長および体重が有意に減している。さらに、この胎児の脚長は、母親が報告した大麻の使用量および頻度と逆相関している (Hurd et al., 2005)。一方、Day らは、妊娠中の母親の大麻使用頻度が、その母親から産まれた子供の大麻使用開始年齢および 14 歳時点での使用頻度と

表2 出生前大麻曝露の出生児を対象とした3件の胎児期から若年成人期までの前向き縦断的コホート研究

研究名称	胎児	新生児	幼児～小児	青年期～若年成人	
ttawa Prenatal Prospective Study (OPPS: オタワ出生前前向き研究) (Fried PA et al., 1998)	↓在胎期間	↓対光反応 ↑驚愕反応 ↑振戦	3歳: ↑運動機能 4歳: ↓記憶 ↓言語能力スコア 6歳: ↓注意力 ↑衝動性 ↑運動亢進	9～12歳: ↓視覚 ↑衝動性 13～16歳: ↓集中度 ↓視覚的記憶 ↓言語的推理 18～22歳: ↓反応抑制	fMRI-反応抑制: ↓小脳の活動 ↑両側 PFC の活動 ↑運動前野の活動 fMRI-作業記憶: ↓PFC 内側の活動 ↑PFC 背外側の活動 ↑PFC 腹外側の活動 ↑PFC 左内側の活動 ↑下前頭回の活動 ↑左小脳の活動
Internal Health Practices and Child Development Study (MHPCD: 母体の健康習慣と子供の発育に関する研究) (Day NL et al., 1991)	↓出生時身長 (妊娠初期の曝露) ↑出生時体重 (妊娠後期の曝露後)	↓身長 部分集団: EEG トレースの変化	9ヵ月: ↓精神の発達 ↓BSID スコア 3歳: ↓短期記憶 ↓言語的推理 ↓睡眠効率 ↑夜間覚醒 ↑中途覚醒 ↓睡眠効率	6歳: ↓集中度 ↓総合 IQ スコア ↓言語的推理 ↓定量推理 ↓短期記憶 ↑衝動性 ↑運動亢進 ↑非行性	10歳: ↓抽象的推理 ↓視覚的推理 ↓集中度 ↓内在化 (内破) ↓学習及び記憶 ↓IQ スコア ↑外在化 (外破) ↑うつ状態 ↑衝動性 ↑運動亢進 ↑非行性
Generation R Study、Generation R Focus Study のサブサンプル (Hofman A et al., 2004)	↓出生時体重 ↑成長 (妊娠中期から分娩まで)		18ヵ月: ↓注意力 ↑攻撃性 (女兒のみ)		

Calvignoni D et al., 2015

↑: 増加、↓: 減少、BSID: Bayley 乳児発達尺度、fMRI: 機能的磁気共鳴画像法、反応抑制: 実行調節機構の指標であり、目標指向性や動的な周囲環境に対する適応反応を意味する不適切な行動や衝動を抑制する能力を指す。

有意に相関することを報告している (Day et al., 2006)。

出生前に大麻曝露された母親から誕生した乳児において、振戦の増加、驚愕反応、および視覚応答性の低下が報告されている [#8-193]。これらの特徴は、体重や頭囲などの形態計測的 (成長) パラメータに影響がない状況でも明確に認められている (Fried et al., 1987)。

母親の大麻使用により出生児の死産、幼児突然死症候群 (SIDS)、新生児集中治療室 (NICU) 入院及びその後の精神病との関連性を指摘する論文 (Richardson et al., 2016) もあるが、複数の物質使用、社会経済的地位の偏りまた自己申告など交絡因子の不均一よりデータの信ぴょう性に問題があり、確定的な結論は得られていない。

覚せい剤メタンフェタミン (MA) との比較:

出生前の MA 曝露は、大麻曝露と同様に出生後の新生児の発育に対し影響を与えることが示されてい

る (Šlamberová et al., 2012)。MA 曝露の母親から生まれた新生児は、体躯や頭囲が小さく、また未熟児となる場合もある。過敏性と流涙の増加、吸引反射の低下、および筋緊張障害の発生率が高くなっている。さらに出産後の感覚・運動機能および精神機能の発達も共に遅延している。学童期では注意力低下や学習障害が見られることがあり、人格障害 (怒りによる攻撃、無関心、感情の発育不全) を起こすこともある。

これらの MA による障害が大麻のそれと類似している点もあるが、現時点での差異を明らかにするには更なるデータの蓄積が必要である。

動物研究

大麻活性成分 THC は、胎盤関門を容易に通過することが知られている (Grotenhermen., 2003)。胎仔に曝露された場合は THC は CB₁ 受容体の活性と eCB 系機能を亢進させ、神経回路網の形成に影響を及ぼす

(Berghuis et al., 2007)。培養細胞を用いた研究からも、CB₁ 受容体の活性化が神経突起の成長や退縮を誘導することが示されている (Galve-Roperh et al., 2009, Bromberg et al., 2008)。THC を投与した母獣から生まれた仔ラットでは、遺伝子発現に変化があり、112 の脳遺伝子について報告されている (Economidou et al., 2007)。さらに側坐核、中心扁桃体および内側扁桃体において、プレプロエンケファリン mRNA 発現の増加 (Spano et al., 2007)、グルタミン酸作動性神経系およびノルアドレナリン作動性神経伝達にも関連する皮質遺伝子にも影響を及ぼし (Campolongo et al., 2007)、両神経伝達物質の皮質細胞外濃度が低下している (Campolongo et al., 2007)。発達段階の早期におけるドパミン神経系の大麻による擾乱は、精神障害の発現および経過に影響を及ぼす可能性があり (Bolhuis et al., 2018, Fine et al., 2019)。一方、動物実験においても妊娠中の THC 曝露後に出生仔ではドパミン神経系を介したメタ可塑性の変化とこれに伴う行動異常を引き起こすことが知られている (Hurd et al., 2019)。子宮内で THC 曝露されたラットでは、ドパミン神経細胞での興奮性入力と抑制性入力の比 (E/I 比) に不均衡が生じており、これが興奮性の亢進に寄与している可能性がある (Frau et al., 2019)。また、子宮内での THC 曝露は、ドパミン神経上の抑制性シナプスで活性領域のシナプス前のナノ構造に顕著な変化を引き起こし、それによって小胞放出部位の分子クラウディングが増加し、シナプス間隙への GABA 遊離が抑制されている可能性がある (Glebov et al., 2017)。従ってドパミン神経細胞上の GABA の放出が低下することが示唆されている。子宮内 THC 曝露後の腹側被蓋野 (ventral tegmental area: VTA) のドパミン神経機能亢進が自発運動活性の増加 (精神運動性激越の徴候) と感覚情報処理機能の障害を引き起こすことが推察される。この障害は雄ラットで認められるが、雌ラットでは認められ、雌雄の相違によって異なることも分かった (Frau et al., 2019)。

一方、出生前に THC を投与された母獣から産まれた出生仔は、成長後にヘロイン探索行動が増強し (Spano et al., 2007)、線条体での CB₁ 受容体、ドパミン受容体およびグルタミン酸受容体遺伝子の発現を変化させ、線条体シナプス可塑性の障害を引き起こす (Tortoriello et al., 2014)。これらのことから出生前の THC 曝露による CB₁ 受容体の活性化は、成長後の脳内報酬系に影響を及ぼし、ドパミン神経系の過感受性を引き起こしている可能性が推察される。

4. 妊娠中の大麻曝露による出生児/仔ならびにその後の発育に及ぼす影響 [#1,3,5,6,8,10,11]

1. 臨床研究

神経・精神機能：

妊娠中大麻を使用した母親からの新生児は、著明な驚愕反応/夜間覚醒を示す (Fried et al., 1999)。更に10歳になった時点でも衝動性/多動性を示し非行のリスクも高くなる (Goldschmidt et al., 2000)。また妊娠中の大麻曝露下に妊娠4か月から出生後22歳まで追跡した Day らの前向きコホート研究 (596人) では、出生児が年齢を重ねるに従って精神障害や認知障害 (注意欠損) のリスクが増大し、4歳児で注意力の障害、14歳児で読解力障害が報告されている (Day NL and Richardson GA., 1991, Day et al., 2014)。また薬物への感受性が増大している点にも注意を払うべきである。

一方、出生前大麻使用した母親から生まれた子供の小児期後期では、注意プロセス (Leech et al., 1999) および遂行機能における認知機能検査成績 (Trezza et al., 2008, Fried et al., 1998) は障害される。18~22歳の成人に対する機能的磁気共鳴画像検査からも、視空間作業記憶処理に障害が示されている (Smith et al., 2006)。更に、衝動的行動の増加も報告されている (Jutras-Aswad et al., 2009, Smith et al., 2004)。

Calvigioni らが3つの長期大規模疫学研究：Generation R study (オランダ)、Ottawa Prenatal Prospective OPPS study (カナダ・オタワ) および Maternal Health Practices and Child Development MHPCD study を総括した研究によって、出生前大麻使用が短期的および長期的影響を及ぼし、頭囲低下を伴う胎児成長の抑制、出生時の体重減少および小頭症が認められている (Calvigioni et al., 2014)。また、乳幼児期に精神運動発達の遅延が認められ、学校生活での問題を引き起こす可能性が指摘される。特に、記憶機能障害、抽象的・視覚的推論障害、または視覚空間機能に問題が起こる。行動面では、多動性および攻撃性の様な外在的な行動が認められた (Calvigioni et al., 2014)。上記の臨床データの多くは動物モデルでも確認されており、THC はシナプス前 CB₁ 受容体に作用しシナプス可塑性の低下を引き起こすとする仮説 (Tortoriello et al., 2014) と一致している (次ページ「2. 動物研究」参照)。

一方、Scher らは、幼児期における視覚系の発達指標として視覚刺激により誘発される脳波 (VEP) を用い、出生前乱用薬物を曝露された出生児を生後18ヶ月に渡って調べている (Scher et al., 1998)。その結果、大麻を出生前曝露された出生児は、生後18ヶ月時点においても VEP の潜時が延長し、視覚系の発達が遅れることが示唆された。この視覚系の発達遅延は、大麻曝露で認められた驚愕反応の亢進に通じるものかも知れない。

大麻使用による薬物乱用リスク：

妊娠中母親の大麻使用頻度に依存して、出生児の大麻使用開始年齢が早まり、また14歳の時点での大麻使用頻度が増加することが知られている (Day et

al., 2006)。同様に妊娠中母親が大麻使用すると、その出生児は成長と共に母親の大麻使用に比例してタバコおよび大麻の使用が増大し、特に男性の出生児に於いてその傾向は顕著である（16–21 歳までの152 名出生時の前向きコホート研究）(Porath and Fried., 2005)。

Sonon らの研究でも、出生前大麻使用した母親からの出生児は大麻使用のリスクが増大することが報告されている（23 歳までの 763 名出生時の前向きコホート研究）Sonon et al., 2015)。

2. 動物研究 行動学的影響

THC の出生前曝露されたラットの成熟期では、オープンフィールド内部の滞在時間が短縮し、社会的相互作用テストにおいて探索時間の延長が認められている(Newson et al., 2008)。また周産期に大麻曝露されたラットでは、幼少期に超音波照射による鳴き声に変化が認められる(Antonelli et al., 2005、Trezza et al., 2008)。更に成熟期では、周産期に大麻曝露されたラットおよびマウスの両社会的行動が障害された(Vargish et al., 2017、Bara et al., 2018)。これらの動物では、ヘロイン探索活動やモルヒネ自己投与行動が促進される(Spano et al., 2007、Vela et al., 1998)。また出生前に THC 曝露された雄の仔ラットは THC の単回投与すると、報酬機能の中心となる側坐核（殻の小領域）で細胞外のドパミン濃度に感作反応が起こる(Frau et al., 2019)。さらに妊娠中の母獣子宮内に低用量の大麻様薬物投与すると出生仔は母獣と同様の薬物に対するの感受性の亢進が認められる(Campolongo et al., 2011)。

一方、出生前または周産期に大麻曝露されたラットでは、成熟期において諸種の行動障害が起こることが数多く報告されている(Campolongo et al., 2007、Silva et al., 2012)。これらの認知障害は、海馬および皮質の興奮性神経伝達の変容との関連が示唆されている(Castaldo et al., 2010、Ferrari et al., 2009)。興味ある点は、周産期ラットのカンナビノイド曝露により出生仔の社会的行動は性別に依存した変容を及ぼした。即ち雄ラットは社会的行動障害を示すが、雌ラットでは示さなかった。

神経生理的影響

げっ歯類では、出生後の最初の 10 日はヒトの妊娠後期に相当する(Spear and File., 1996)。従って、離乳前の発達段階の出生仔への母乳を介した大麻の影響は、ヒトでの授乳を介した大麻の影響と妊娠後期の神経発達段階における大麻曝露の両方のモデルとなっている。したがって、母体に曝露された大麻は神経発達の重要な段階の出生児へ直接影響を及ぼし、授乳によって著しく増強される

THC を周産期に曝露されたマウスでは、成熟期マウスでの介在ニューロンの減少が認められる

(Vargish et al., 2017)。また、ラットにおいても、海馬の CA1 領域で CB₁ 受容体の発現レベルの増加が成体で認められている(Tortoriello et al., 2014)。

ラット周産期の THC 曝露は出生仔の脳遺伝子 (112) 発現に影響を及ぼし、仔の脳内セロトニン濃度は低下している(Economidou et al., 2007)。さらにドパミン神経系を介したメタ可塑性の変容（興奮性入力と抑制性入力の不均衡や GABA 放出の減少）とこれに伴う行動異常を誘発する(Glebov et al., 2017)。また、授乳早期（生後 1~10 日）に THC または合成カンナビノイドへ曝露すると、前頭前野における K⁺-Cl⁻共輸送体-2 (KCC-2) の転写アップレギュレーションの発現が妨げられ、その結果として、雌雄の出生仔の GABA の興奮性伝達物質から抑制性伝達物質への移行が CB₁ 受容体に依存した機序を介して遅延することが最近示された(Scheyer et al., 2019)。

5. 青少年期における大麻喫煙の影響 [#4,5,10]

1. 臨床研究

青年期の大麻使用は、精神病性障害および認知障害を発現する重要な環境因子と考えられている(Saito et al., 2013)。しかしながら、大麻を喫煙した全ての若者が精神病を発症したり、認知機能障害を呈したりするわけではない。残念ながら、大麻の有害作用に関する個々の感受性の機序、いわゆる遺伝子と環境の相互作用についてはほとんど報告されていないが、THC 感受性の亢進に関連する遺伝子として、*Pacsin1*、*Clu* および *Snap25* などが候補に挙げられている(Pouget et al., 2016、Mahadevan et al., 2017)。これらの遺伝子は統合失調症や気分障害などの精神疾患と関係が知られている。

Crane らは、16 歳未満で大麻喫煙を開始した者は、16 歳以降で大麻喫煙を開始した者と比べて、成人期（平均 22~23 歳）における抑制の制御、発話の流暢性、視覚的注意、実行機能、エピソード記憶などに障害があると報告している(Crane et al., 2013)。特に青年期の大麻喫煙は、精神病リスクが 3~4 倍に増加し(Marcon et al., 2016)、大麻喫煙に依存して統合失調症の発症年齢が低下し、治療がより困難になり、入院期間が延長される傾向がある。例えば、強力な大麻抽出物を使用した喫煙者は、非喫煙対照群と比べて、6 年早く精神病エピソードが発症する(Di Forti et al., 2014)。Bolhuis らによる大規模前向き研究 (n=3,692) では、母親および父親の両方の大麻使用は、生まれた子が 10 歳時の精神病様症状と関連していた(Bolhuis et al., 2018)。これらの解析から、大麻使用経験の短さ、大麻使用の頻度および開始年齢は、後の神経機能や認知機能のみならず情動機能の不健全性（うつ病の発症など）をも予測するうえでも重要な因子となる可能性が高いことが示唆されている(Jacobus et al., 2017)。

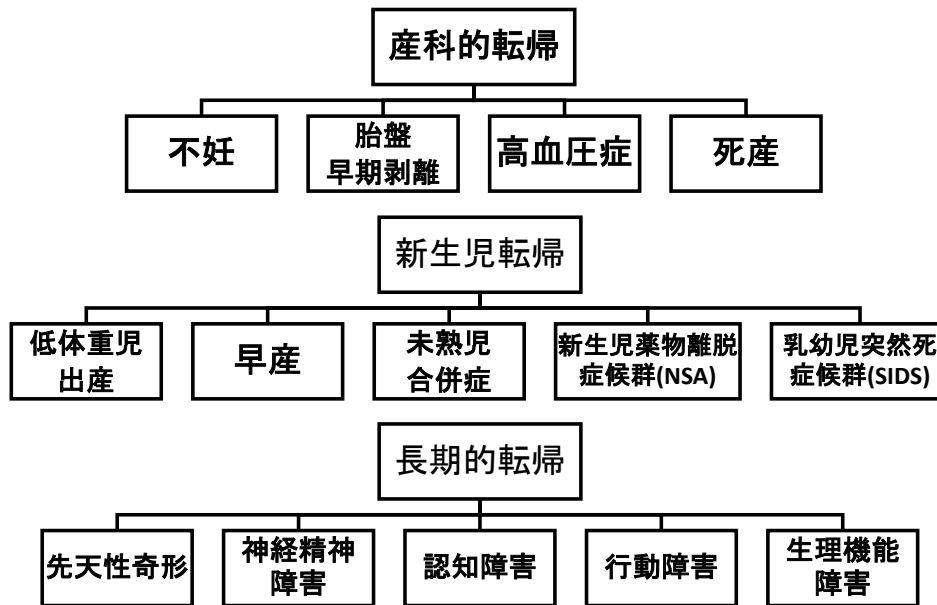


図2 母親の大麻使用に基づく産科的/新生児/長期的転帰への影響
(Dubovis M and Muneyirci-Delale O., 2020 の Figure.2 を改変した)

一方、青年期の大麻喫煙は、将来的には薬物使用リスクを増加させている。すなわち、15歳未満で大麻を使用していた成人は、21歳以降に初めて使用した成人に比べて、違法薬物に依存する可能性が4倍も高い(SAMHSA (薬物乱用・精神衛生管理庁) , 2014)。また、毎日喫煙する10代の25~50%が何らかの違法薬物に依存している(Piomelli et al., 2016)。さらに14歳~15歳で喫煙を開始した週1回の喫煙者は、非喫煙者または20代で喫煙を開始した者と比べて、違法薬物に依存するようになるリスクが60倍も高いことが報告されている(Fergusson and Horwood., 2000)。このように、青年期の大麻摂取は成人期と比べて、大麻摂取による認知機能障害や精神衛生上の問題がより引き起こされやすく、特に違法薬物への依存性が高まるといった大麻による報酬機能への作用が著しく亢進していると考えられる(Kwan et al., 2020)。

2. 動物研究

青年期の大麻使用は、精神病性障害および認知障害の発現に寄与する可能性のある重要な環境因子と考えられている(Saito et al., 2013)。これに対応して、実験動物を用いての青年期の大麻使用を模してデザインされた様々な動物モデルが報告されている。

発達期の雄ラットにおけるTHCの投与は、皮質の正常発達が障害され、早期にスパインの刈り込み現象が生じた結果として引き起こされる前辺縁皮質の錐体神経細胞の構造に異常が生じ、遠位の先端樹状突起が長期に萎縮することが報告されている(Miller et al., 2019)。これらの知見から、青年期の大麻摂取は、錐体神経細胞の複雑性が減少し、成人の正常な

行動を制御する神経回路の可塑的機能を早期に減弱させる可能性がある。

発達期におけるTHCの投与は、成熟ラットの錐体神経細胞の顕著な形態学的異常を引き起こすことと一致して、細胞内の転写機能を障害することが明らかとなった。また、発達期のTHC投与は、形態変化を繰り返す興奮性シナプスおよび樹状突起棘におけるアクチン動態の調節する(Miller et al., 2019)。興味深いことに、発達全体を通じてTHC投与によって変化する遺伝子発現パターンは、統合失調症に罹患しているヒトの前頭前皮質における遺伝子発現の異常性と重複する(Miller et al., 2019)。一方、アストロサイト選択的に *Disc1* 遺伝子の機能を低下させたマウスの発達期にTHCを投与した成熟マウスは、認識記憶が悪化することも報告されている。このことはアストロサイトの遺伝的危険因子は、青年期の大麻使用による認知機能への影響を悪化させる可能性があることを示しており、*Disc1* 遺伝子が治療標的分子としての可能性も考えられる(Jouroukhin et al., 2018)。

認知・社会・情動領域に関連する神経ネットワークは、発達期のシナプスの刈り込み現象を介したシナプスの成熟や白質効率を増加させるが、THCを含む外因性カンナビノイドは、CB₁受容体を介してGABA神経系とグルタミン酸神経系の均衡を障害する可能性がある。生後35~40日又は40~45日(50~55日以降は異なる)において、THCと類似の作用を示すCB₁受容体作動薬WIN55,212-2は、前頭前皮質のGABA作動性伝達を長期的に低下させることが報告されており(Cass et al., 2014)、CB₁受容体の活性化によるGABAとグルタミン酸の不均衡の要因の一つとなっている。

CB₁受容体は、生後30日~40日の間に皮質、線条体、中脳においてその発現が最大となる(Rodriguez de Fonseca et al., 1993)。ラットの内側前頭前皮質においては、皮質のより外側および尾側領域に比べて、25日~70日齢に正常発達のための刈り込み現象が引き起こされる(Heng et al., 2011)。この時期に投与(曝露)されたWIN55,212-2は、シナプスに局在するCB₁受容体を消失させ、シナプスの正常な刈り込みを阻害する(Kim et al., 2008)これらのことから、THCを含めた外因性カンナビノイドは、発達期の脳成熟および脳機能に非常に大きな影響を及ぼすことが示唆される。

D. 結論

欧米での大麻の合法化・医療目的としての使用によって、多くの女性は大麻が医薬品よりも安全で自然であると考えている。大麻の使用と初産を迎える女性のピークが重なり、女性の大麻使用に基づく生殖・妊娠に対する影響は明らかにされていない。しかしながら、大麻による生殖への影響と共に、胎児期、新生児期、幼児期、学童期および青年期といった一連の発達過程での各プロセスに影響をおよぼすことが報告されている。これらの異常は大麻曝露により胎児のeCBシステムが影響を受け、神経発達に関わる遺伝子発現や神経細胞の不適切な成長に起因していることが推察されている。大麻使用の有害性は、若干の否定的な意見もあるが、図2のように要約できる(Dubovis M and Muneyirci-Delale O., 2020)。

一方、大麻の生殖・妊娠に関する影響を調べた報告の中には、自己申告での後ろ向き研究であることや大麻の使用期間(妊娠前・妊娠中・出産後)、使用用量、使用頻度、投与経路、人種、年齢及び使用する地域での法的位置付け(合法化等)などの交絡因子の不均一性によりデータの信ぴょう性に欠ける面もあり、前向き調査研究を中心とするさらなる研究が必要である。

E. 参考文献

主要論文

- 1) Dubovis M, Muneyirci-Delal O., Effects of marijuana on human reproduction., *Reprod Toxicol*, 94:22-30, 2020
- 2) Thompson R, DeJong K, Lo J., Marijuana Use in Pregnancy, A Review., *Obstet Gynecol Surv*, 74(7):415-428, 2019
- 3) Richardson KA, Hester KA, McLemore GL., Prenatal cannabis exposure - The "first hit" to the endocannabinoid system., *Neurotoxicol Teratol*, 58:5-14, 2016
- 4) Kwan LY, Eaton DL, Andersen SL, Dow-Edwards D, Levin ED, Talpos J, Vorhees CV, Li AA., This is your teen brain on drugs: In search of biological factors unique to

dependence toxicity in adolescence., *Neurotoxicol Teratol*, 81:106916, 2020

- 5) Hurd YL, Manzoni OJ, Pletnikov MV, Lee FS, Bhattacharyya S, Melis M., Cannabis and the Developing Brain, Insights into Its Long-Lasting Effects., *J Neurosci*, 39(42):8250-8258, 2019
- 6) Reid HMO, Lysenko-Martin MR, Snowden TM, Thomas JD, Christie BR., A Systematic Review of the Effects of Perinatal Alcohol Exposure and Perinatal Marijuana Exposure on Adult Neurogenesis in the Dentate Gyrus., *Alcohol Clin Exp Res*, 44(6):1164-1174, 2020
- 7) Jacobus J, Courtney KE, Hodgdon EA, Baca R., Cannabis and the developing brain: What does the evidence say?, *Birth Defects Res*, 111(17):1302-1307, 2019
- 8) Bukiya AN., Physiology of the Endocannabinoid System During Development., *Adv Exp Med Biol*, 1162:13-37, 2019
- 9) Šlamberová R., Review of long-term consequences of maternal methamphetamine exposure., *Physiol Res*, 20:68(Suppl 3):S219-S231, 2019
- 10) Lagae L., Long-term effects of cannabinoids on development/behavior., *Epileptic Disord*, 1:22(S1):33-37, 2020
- 11) Morie KP, Crowley MJ, Mayes LC, Potenza MN., Prenatal drug exposure from infancy through emerging adulthood: Results from neuroimaging., *Drug Alcohol Depend*, 1:198:39-53, 2019

その他(本文中)

- Antonelli T, Tomasini MC, Tattoli M, Cassano T, Tanganelli S, Finetti S, Mazzoni E, Trabace L, Steardo L, Cuomo V, Ferraro L., Prenatal exposure to the CB₁ receptor agonist WIN 55,212-2 causes learning disruption associated with impaired cortical NMDA receptor function and emotional reactivity changes in rat offspring., *Cereb Cortex*, 15:2013-2020, 2005
- Ayalon D, Nir I, Cordova T, Bauminger S, Puder M, Naor Z, Kashi R, Zor U, Harell A, Lindner HR., Acute effect of delta1-tetrahydrocannabinol on the hypothalamo-pituitary-ovarian axis in the rat., *Neuroendocrinology*, 23:31-42, 1977
- Badawy ZS., Cannabinoids inhibit the respiration of human sperm., *Fertil. Steril*, 91(6):2471-2476, 2009
- Bara A, Manduca A, Bernabeu A, Borsoi M, Serviado M, Lassalle O, Murphy M, Wager-Miller J, Mackie K, Pelissier-Alicot AL, Trezza V, Manzoni OJ., Sex-dependent effects of in utero cannabinoid exposure on cortical function., *Elife*, 7:e36234, 2018

- Bayrampour H, Zahradnik M, Lisonkova S, Janssen P., Women's perspectives about cannabis use during pregnancy and the postpartum period: an integrative review., *Prev. Med*, 119:17–23, 2019
- Berghuis P, Rajnicek AM, Morozov YM, Ross RA, Mulder J, Urbán GM, Monory K, Marsicano G, Matteoli M, Canty A, Irving AJ, Katona I, Yanagawa Y, Rakic P, Lutz B, Mackie K, Harkany T., Hardwiring the brain: endocannabinoids shape neuronal connectivity., *Science*, 316:1212–1216, 2007
- Bolhuis K, Kushner SA, Yalniz S, Hillegers MH, Jaddoe VW, Tiemeier H, El Marroun H., Maternal and paternal cannabis use during pregnancy and the risk of psychotic-like experiences in the offspring., *Schizophr Res*, 202:322–327, 2018
- Bromberg KD, Ma'ayan A, Neves SR, Iyengar R., Design logic of a cannabinoid receptor signaling network that triggers neurite outgrowth., *Science*, 320:903–909, 2008
- Brown QL, Sarvet AL, Shmulewitz D, Martins SS, Wall MM, Hasin DS., Trends in marijuana use among pregnant and nonpregnant reproductive-aged women, 2002-2014., *JAMA*, 317(2):207–209, 2017
- Calvignoni D, Hurd YL, Harkany T, Keimpema E., Neuronal substrates and functional consequences of prenatal cannabis exposure., *Eur Child Adolesc Psychiatry*, 23(10):931-41, 2014
- Campolongo P, Trezza V, Cassano T, Gaetani S, Morgese MG, Ubaldi M, Soverchia L, Antonelli T, Ferraro L, Massi M, Ciccocioppo R, Cuomo V., Perinatal exposure to delta-9-tetrahydrocannabinol causes enduring cognitive deficits associated with alteration of cortical gene expression and neurotransmission in rats., *Addict Biol*, 12:485–495, 2007
- Campolongo P, Trezza V, Ratano P, Palmery M, Cuomo V., Developmental consequences of perinatal cannabis exposure: behavioral and neuroendocrine effects in adult rodents., *Psychopharmacology*, 214 (1), 5–15, 2011
- Carroll K, Pottinger AM, Wynter S, DaCosta V., Marijuana Use and Its Influence on Sperm Morphology and Motility: Identified Risk for Fertility Among Jamaican Men., *Andrologia*, 2019
- Cass DK, Flores-Barrera E, Thomases DR, Vital WF, Caballero A, Tseng KY, CB1 cannabinoid receptor stimulation during adolescence impairs the maturation of GABA function in the adult rat prefrontal cortex., *Mol. Psychiatry*, 19(5):536–543, 2014
- Castaldo P, Magi S, Cataldi M, Arcangeli S, Lariccia V, Nasti AA, Ferraro L, Tomasini MC, Antonelli T, Cassano T, Cuomo V, Amoroso S., Altered regulation of glutamate release and decreased functional activity and expression of GLT1 and GLAST glutamate transporters in the hippocampus of adolescent rats perinatally exposed to Delta(9)-THC., *Pharmacol Res*, 61:334–341, 2010
- Centers for Disease Control (CDC) and Prevention., PRAMS 2016., 2019.
- Chang X, Bian Y, He Q, Yao J, Zhu J, Wu J, Wang K, Duan T., Suppression of STAT3 signaling by Δ^9 -Tetrahydrocannabinol (THC) induces trophoblast dysfunction., *Cell. Physiol. Biochem*, 42(2):537–550, 2017
- Chang X, Li H, Li Y, He Q, Yao J, Duan T, Wang K., RhoA/MLC signaling pathway is involved in Δ^9 -tetrahydrocannabinol-impaired placental angiogenesis., *Toxicol. Lett*, 285:148–155, 2018
- Correa F, Wolfson ML, Valchi P, Aisemberg J, Franchi AM., Endocannabinoid system and pregnancy., *Reproduction*, 152:R191–R200, 2016
- Corsi DJ, Walsh L, Weiss D, Hsu H, El-Chaar D, Hawken S, Fell DB, Walker M., Association between self-reported prenatal Cannabis use and maternal, perinatal, and neonatal outcomes., *JAMA*, 322(2):145, 2019
- Costa MA, Fonseca BM, Marques F, Teixeira NA, Correia-da-Silva G., The psychoactive compound of Cannabis sativa, Δ^9 -tetrahydrocannabinol (THC) inhibits the human trophoblast cell turnover, *Toxicology*, 334 (2015) 94–103, 2015
- Crane NA, Schuster RM, Fusal-Poli P, Gonzalez R., Effects of cannabis on neurocognitive functioning: recent advances, neurodevelopmental influences, and sex differences., *Neuropsychol. Rev*, 23(2):117–137, 2013
- Day NL, Richardson GA., Prenatal marijuana use: epidemiology, methodologic issues, and infant outcome., *Clin. Perinatol*, 18(1):77–91, 1991
- Day NL, Goldschmidt L, Thomas CA., Prenatal marijuana exposure contributes to the prediction of marijuana use at age 14., *Addiction*, 101:1313–1322, 2006
- Day NL, Goldschmidt L, Day R, Larkby C, Richardson G., Prenatal marijuana exposure, age of marijuana initiation, and the development of psychotic symptoms in young adults., *Psychol. Med*, 45(8):1779–1787, 2014
- De Domenico E, Todaro F, Rossi G, Dolci S, Geremia R, Rossi P, Grimaldi P., Overactive type 2 cannabinoid receptor induces meiosis in fetal gonads and impairs ovarian reserve., *Cell Death Dis*, 8(10):e3085, 2017
- Devinsky O, Cross JH, Wright S., Trial of

- cannabidiol for drugresistant seizures in the Dravet syndrome., *N Engl J Med*, 377(7):699-700, 2017
- Devinsky O, Patel AD, Cross JH, Villanueva V, Wirrell EC, Privitera M, Greenwood SM, Roberts C, Cheeketts D, VanLandingham KE, Zuberi SM, GWPCARE3 Study Group., Effect of cannabidiol on drop seizures in the Lennox-Gastaut syndrome., *N Engl J Med*, 378(20):1888-97, 2018
- Dhawan K, Sharma A., Restoration of chronic Δ^9 -THC-induced decline in sexuality in male rats by a novel benzoflavone moiety from *Passiflora incarnata* Linn., *Br. J. Pharmacol*, 138:117-120, 2003
- Di Forti M, Sallis H, Allegri F, Trotta A, Ferraro A, Stilo SA, Marconi A, La Cascia C, Reis Marques T, Pariante C, Dazzan P, Mondelli V, Paparelli A, Kolliakou A, Prata D, Gaughran F, David AS, Morgan C, Stahl D, Khondoker M, MacCabe JH, Murray RM., Daily use, especially of high-potency cannabis, drives the earlier onset of psychosis in cannabis users., *Schizophr. Bull*, 40:1509-1517, 2014
- Economidou D, Mattioli L, Ubaldi M, Lourdasamy A, Soverchia L, Hardiman G, Campolongo P, Cuomo V, Ciccocioppo R., Role of cannabinoidergic mechanisms in ethanol self-administration and ethanol seeking in rat adult offspring following perinatal exposure to Delta9-tetrahydrocannabinol., *Toxicol Appl Pharmacol*, 223:73-85, 2007
- Fergusson DM, Horwood LJ., Does cannabis use encourage other forms of illicit drug use?, *Addiction*, 95:505-520, 2000
- Ferraro L, Tomasini MC, Beggiato S, Gaetani S, Cassano T, Cuomo V, Amoroso S, Tanganelli S, Antonelli T., Short- and long-term consequences of prenatal exposure to the cannabinoid agonist WIN55,212-2 on rat glutamate transmission and cognitive functions., *J Neural Transm (Vienna)*, 116:1017-1027, 2009
- Fine JD, Moreau AL, Karcher NR, Agrawal A, Rogers CE, Barch DM, Bogdan R., Association of prenatal cannabis exposure with psychosis proneness among children in the adolescent brain cognitive development (ABCD) Study., *JAMA Psychiatry*, 76:762-764, 2019
- Frau R, Micza'n V, Traccis F, Aroni S, Pongor CI, Saba P, Serra V, Sgheddu C, Fanni S, Congiu M, Devoto P, Cheer JF, Katona I, MelisM., Prenatal THC exposure produces a hyperdopaminergic phenotype rescued by pregnenolone., *Nat Neurosci*, 22(12):1975-1985, 2019
- Fried PA, O'Connell CM., A comparison of the effects of prenatal exposure to tobacco, alcohol, cannabis and caffeine on birth size and subsequent growth., *Neurotoxicol Teratol*, 9:79-85, 1987
- Fried PA, Watkinson B, Gray R., Differential effects on cognitive functioning in 9-to 12-year olds prenatally exposed to cigarettes and marihuana., *Neurotoxicol. Teratol*, 20(3):293-306, 1998
- Fried PA, Watkinson B, Gray R., Growth from birth to early adolescence in offspring prenatally exposed to cigarettes and marijuana., *Neurotoxicol. Teratol*, 21(5):513-525, 1999
- Gaffuri AL, Ladarre D, Lenkei Z., Type-1 cannabinoid receptor signaling in neuronal development., *Pharmacology*, 90(1-2):19-39, 2012
- Galve-Roperh I, Palazuelos J, Aguado T, Guzmán M., The endocannabinoid system and the regulation of neural development: potential implications in psychiatric disorders., *Eur Arch Psychiatry Clin Neurosci*, 259:371-382, 2009
- Goldschmidt L, Day NL, Richardson GA., Effects of prenatal marijuana exposure on child behavior problems at age 10., *Neurotoxicol. Teratol*, 22(3):325-336, 2000
- Galve-Roperh I, Chiurchiù V, Díaz-Alonso J, Bari M, Guzmán M, Maccarrone M., Cannabinoid receptor signaling in progenitor/stem cell proliferation and differentiation., *Prog. Lipid Res*, 52(4):633-650, 2013
- Glebov OO, Jackson RE, Winterflood CM, Owen DM, Barker EA, Doherty P, Ewers H, Burrone J., Nanoscale structural plasticity of the active zone matrix modulates presynaptic function., *Cell Rep* 18:2715-2728, 2017
- Government of Canada., Canadian Tobacco, Alcohol and Drugs Survey (CTADS): summary of results for 2017., 2017
- Government of U.S., U.S. Department of Health and Human Services, Substance Abuse and Mental Health Services Administration, Center for Behavioral Health Statistics and Quality., National Survey on Drug Use and Health, 2016 NSDUH-2016-DS0001, 2018
- Grimaldi P, Orlando P, Di Siena S, Lolicato F, Petrosino S, Bisogno T, Geremia R, De Petrocellis L, Di Marzo V., The endocannabinoid system and pivotal role of the CB2 receptor in mouse spermatogenesis., *Proc Natl Acad Sci U S A*, 106:11131-11136, 2009
- Grotenhermen F., Pharmacokinetics and Pharmacodynamics of Cannabinoids., *Clin Pharmacokinet*, 42:327-360, 2003
- Gundersen TD, Jørgensen N, Andersson AM, Bang AK, Nordkap L, Skakkebak NE, Priskorn L, Juul A, Jensen TK., Association between use of marijuana and male reproductive hormones

- and semen quality: a study among 1,215 healthy young men., *Am. J. Epidemiol*, 182(6):473–481, 2015
- Hayatbakhsh MR., Birth outcomes associated with cannabis use before and during pregnancy., *Pediatr. Res*, 71(2):215–219, 2012
- Hedden SL, Kennet J, Lipari R, Medley G, Tice Pb., Behavioral Health Trends in the United States: Results from the 2014 National Survey on Drug Use and Health., 2015
- Heng L, Beverley JA, Steiner H, Tseng KY., Differential developmental trajectories for CB1 cannabinoid receptor expression in limbic/associative and sensorimotor cortical areas., *Synapse*, 65:278–286, 2011
- Hofman A, Jaddoe VWV, Mackenbach JP, Moll HA, Snijders RFM, Steegers EAP, Verhulst FC, Witteman JCM, Büller HA., 2004. Growth, development and health from early fetal life until young adulthood: the generation R study., *Paediatr. Perinat. Epidemiol*, 18(1):61–72, 2004
- Hurd YL, Wang X, Anderson V, Beck O, Minkoff H, Dow-Edwards D., Marijuana impairs growth in mid-gestation fetuses., *Neurotoxicol Teratol*, 27:221–229, 2005
- Jacobus J, Squeglia LM, Escobar S, McKenna BM, Hernandez MM, Bagot KS, Taylor CT, Huestis MA., Changes in marijuana use symptoms and emotional functioning over 28-days of monitored abstinence in adolescent marijuana users., *Psychopharmacology (Berl)*, 234(23–24):3431–3442, 2017
- Johnston LD, P.O.M, Miech RA, Bachman JG, Schulenberg J.E., Monitoring the Future National Survey Results on Drug Use: 1975–2014: Overview., Key Findings on Adolescent Drug Use, 2015
- Jouroukhin Y, Kageyama Y, Misheneva V, Shevelkin A, Andrabi S, Prandovszky E, Yolken RH, Dawson VL, Dawson TM, Aja S, Sesaki H, Pletnikov MV., DISC1 regulates lactate metabolism in astrocytes: implications for psychiatric disorders., *Transl Psychiatry*, 8:76, 2018
- Jukic AMZ, Weinberg CR, Baird DD, Wilcox AJ., Lifestyle and reproductive factors associated with follicular phase length., *J. Womens Health*, 16(9):1340–1347, 2007
- Jutras-Aswad D, DiNieri JA, Harkany T, Hurd YL., Neurobiological consequences of maternal cannabis on human fetal development and its neuropsychiatric outcome., *Eur Arch Psychiatry Clin Neurosci*, 259:395–412, 2009
- Kano M, Ohno-Shosaku T, Hashimoto-dani Y, Uchigashima M, Watanabe M., Endocannabinoid-mediated control of synaptic transmission. *Physiol. Rev.* 89(1):309–380, 2009
- Kasman AM., Association between use of marijuana and time to pregnancy in men and women: findings from the national survey of family growth., *Fertil. Steril*, 109(5):866–871, 2018
- Keating E, Gonçalves P, Campos I, Costa F, Martel F., Folic acid uptake by the human syncytiotrophoblast: interference by pharmacotherapy, drugs of abuse and pathological conditions., *Reprod Toxicol*, 28(4):511–20, 2009
- Khare. M, 9-Tetrahydrocannabinol inhibits cytotrophoblast cell proliferation and modulates gene transcription., *Mol. Hum. Reprod*, 12(5):321–333, 2006
- Kim HJ, Waataja JJ, Thayer SA, Cannabinoids inhibit network-driven synapse loss between hippocampal neurons in culture., *J. Pharmacol. Exp. Ther*, 325:850–858, 2008
- Klonoff-Cohen HS, Natarajan L, Chen RV., A prospective study of the effects of female and male marijuana use on in vitro fertilization (IVF) and gamete intrafallopian transfer (GIFT) outcomes., *Am. J. Obstet. Gynecol*, 194(2):369–376, 2006
- Leech SL, Richardson GA, Goldschmidt L, Day NL., Prenatal substance exposure: effects on attention and impulsivity of 6-year-olds., *Neurotoxicol Teratol*, 21:109–118, 1999
- Lojpur T, Easton Z, Raez-Villanueva S, Laviolette S, Holloway AC, Hardy DB., Δ^9 -Tetrahydrocannabinol leads to endoplasmic reticulum stress and mitochondrial dysfunction in human BeWo trophoblasts., *Reprod. Toxicol.*, 87:21–31, 2019
- López-Cardona AP., Effect of chronic THC administration in the reproductive organs of male mice, spermatozoa and in vitro fertilization., *Biochem. Pharmacol*, 157:294–303, 2018
- Luke S, Hutcheon J, Kendall T., Cannabis use in pregnancy in British Columbia and selected birth outcomes., *J. Obstet. Gynaecol. Canada*, 41(9):1311–1317, 2019
- Maccarrone M, Bab I, Bíró T, Cabral GA, Dey SK, Marzo VD, Konje JC, Kunos G, Mechoulam R, Pacher P, Sharkey KA, Zimmer A., Endocannabinoid signaling at the periphery: 50 years after THC., *Trends Pharmacol. Sci*, 36(5):277–296, 2015
- Mahadevan V, Khademullah CS, Dargaei Z, Chevrier J, Uvarov P, Kwan J, Bagshaw RD, Pawson T, Emili A, De Koninck Y, Anggono V, Airaksinen M, WoodinMA., Native KCC2 interactome reveals PACSIN1 as a critical regulator of synaptic inhibition., *Elife*, 6:e2827, 2017

- Maia J, Midão L, Cunha SC, Almada M, Fonseca BM, Braga J, Gonçalves D, Teixeira N, Correia-da-Silva G., Effects of cannabis tetrahydrocannabinol on endocannabinoid homeostasis in human placenta., *Arch. Toxicol.*, 93(3):649–658, 2019
- 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
- Marroun EI, H. Tiemeier, H. Steegers EAP, Jaddoe VWV, Albert Hofman A, Verhulst FC, van den Brink W, Huizink AC., Intrauterine Cannabis exposure affects fetal growth trajectories: the generation r study, *J. Am. Acad. Child Adolesc. Psychiatry*, 48(12):1173–1181, 2009
- Martinez G, Daniels K, Chandra A., Fertility of men and women aged 15–44 years in the United States: National Survey of family growth, 2006–2010., *Natl. Health Stat. Rep.*, 51, 1–28, 2012
- Matias, I., DiMarzo, V., Endocannabinoids and the control of energy balance., *Trends Endocrinol. Metab.*, 18(1):27–37, 2007
- McCabe JE, Arndt S., Demographic and substance abuse trends among pregnant and non-pregnant women: eleven years of treatment admission data., *Matern. Child Health J.*, 16 (8), 1696–1702, 2012
- Miller ML, Chadwick B, Dickstein DL, Purushothaman I, Egervari G, Rahman T, Tessereau C, Hof PR, Roussos P, Shen L, Baxter MG, Hurd YL., Adolescent exposure to Delta(9)-tetrahydrocannabinol alters the transcriptional trajectory and dendritic architecture of prefrontal pyramidal neurons., *Mol Psychiatry*, 24:588–600, 2019
- Morgan DJ, Muller CH, Murataeva NA, Davis BJ, Mackie K., Δ^9 -Tetrahydrocannabinol (Δ^9 -THC) attenuates mouse sperm motility and male fecundity., *Br. J. Pharmacol.*, 165:2575–2583, 2012
- Mulder J, Aguado T, Keimpema E, Barabás K, Rosado CJB, Nguyen L, Monory K, Marsicano G, Marzo ZD, Hurd YL, Guillemot F, Mackie K, Lutz B, Guzmán M, Lu H, Galve-Roperh I, Harkany T., Endocannabinoid signaling controls pyramidal cell specification and long-range axon patterning., *Proc. Natl. Acad. Sci. U. S. A.*, 105(25):8760–8765, 2008
- Nahas GG, Frick HC, Lattimer JK, Latour C, Harvey D., Pharmacokinetics of THC in brain and testis, male gametotoxicity and premature apoptosis of spermatozoa., *Hum Psychopharmacol.*, 17:103–113, 2002
- Neradugomma NK, Drafton K, O'Day DR, Liao MZ, Han LW, Glass IA, Mao Q., Marijuana use differentially affects cannabinoid receptor expression in early gestational human endometrium and placenta., *Placenta.*, 66:36–39, 2018
- Newsom RJ, Kelly SJ., Perinatal delta-9-tetrahydrocannabinol exposure disrupts social and open field behavior in adult male rats., *Neurotoxicol Teratol.*, 30:213–219, 2008
- Pacher P, Mechoulam R., Is lipid signaling through cannabinoid 2 receptors part of a protective system?, *Prog. Lipid Res.*, 50(2):193–211, 2011
- Pandey R, Mousawy K, Nagarkatti M, Nagarkatti P., Endocannabinoids and immune regulation., *Pharmacol. Res.*, 60(2):85–92, 2009
- Paria BC, Song H, Wang X, Schmid PC, Krebsbach RJ, Schmid HH, Bonner TI, Zimmer A, Dey SK., Dysregulated cannabinoid signaling disrupts uterine receptivity for embryo implantation., *J. Biol. Chem.*, 276(23):20523–20528, 2001
- Pernía-Andrade AJ, Kato A, Witschi R, Nyilas R, Katona I, Freund TF, Watanabe M, Filitz J, Koppert W, Schüttler J, Ji G, Neugebauer V, Marsicano G, Lutz B, Vanegas H, Zeilhofer HU., Spinal endocannabinoids and CB1 receptors mediate Cfiber-induced heterosynaptic pain sensitization., *Science*, 325(5941):760–764, 2009
- Piomelli D, Haney M, Budney AJ, Piazza PV., Legal or illegal, cannabis is still addictive., *Cannabis Cannabinoid Res.*, 1:47–53, 2016
- Porath A, Fried P., Effects of prenatal cigarette and marijuana exposure on drug use among offspring., *Neurotoxicol. Teratol.*, 27(2):267–277, 2005
- Pouget JG, Gonçalves VF, Schizophrenia Working Group of the Psychiatric Genomics C, Spain SL, Finucane HK, Raychaudhuri S, Kennedy JL, Knight J., Genome-wide association studies suggest limited immune gene enrichment in schizophrenia compared to 5 autoimmune diseases., *Schizophr Bull.*, 42:1176–1184, 2016
- Rodríguez de Fonseca F, Ramos JA, Bonnin A, Fernandez-Ruiz JJ, Presence of cannabinoid binding sites in the brain from early postnatal ages., *Neuroreport*, 4(2):135–138, 1993
- Saito A, Ballinger MD, Pletnikov MV, Wong DF, Kamiya A., Endocannabinoid system: potential novel targets for treatment of schizophrenia., *Neurobiol Dis.*, 53:10–17, 2013
- SAMHSA (Substance Abuse and Mental Health Services Administration)., *The TEDS Report: Age of Substance Use Initiation Among Treatment Admissions Aged 18 to 30. Substance Abuse and Mental Health Services Administration, Center for Behavioral Health Statistics and Quality.*, Rockville MD, 2014

- Scher MS, Richardson GA, Robles N, Geva D, Goldschmidt L, Dahl RE, Sclabassi RJ, Day NL, Effects of prenatal substance exposure: altered maturation of visual evoked potentials., *Pediatr. Neurol*, 18:236–243, 1998
- Scheyer AF, Melis M, Trezza V, Manzoni OJJ., Consequences of perinatal Cannabis exposure., *Trends Neurosci*, 42:871–884, 2019
- Schuel H, Burkman LJ., A tale of two cells: endocannabinoid-signaling regulates functions of neurons and sperm., *Biol Reprod*, 73:1078–1086, 2005
- Silva L, Zhao N, Popp S, Dow-Edwards D., Prenatal tetrahydrocannabinol (THC) alters cognitive function and amphetamine response from weaning to adulthood in the rat., *Neurotoxicol Teratol*, 34:63–71, 2012
- Šlamberová R, Pometlová M, Schutová B, Hrubá L, Macúchová E, Nová E, Rokyta R., Do prenatally methamphetamine-exposed adult male rats display general predisposition to drug abuse in the Conditioned place preference test?, *Physiol Res*, 61(Suppl 2):S129-S138, 2012
- Smith A, Fried P, Hogan M, Cameron I., The effects of prenatal and current marijuana exposure on response inhibition: a functional magnetic resonance imaging study., *Brain Cogn*, 54:147–149, 2004
- Smith AM, Fried PA, Hogan MJ, Cameron I., Effects of prenatal marijuana on visuospatial working memory: an fMRI study in young adults., *Neurotoxicol Teratol*, 28:286–295, 2006
- Sonon KE, Richardson GA, Cornelius JR, Kim KH, Day NL., Prenatal marijuana exposure predicts marijuana use in young adulthood., *Neurotoxicol. Teratol*, 47:10–15, 2015
- Spano MS, Ellgren M, Wang X, Hurd YL., Prenatal cannabis exposure increases heroin seeking with allostatic changes in limbic enkephalin systems in adulthood., *Biol Psychiatry*, 61:554–563, 2007
- Spear LP, File SE., Methodological considerations in neurobehavioral teratology., *Pharmacol Biochem Behav*, 55:455–457, 1996
- Sun X, Xie H, Yang J, Wang H, Bradshaw HB, Dey SK., Endocannabinoid signaling directs differentiation of trophoblast cell lineages and placentation. *Proc Natl Acad Sci U S A*, 107:16887–16892, 2010
- Tortoriello G, Morris CV, Alpar A, Fuzik J, Shirran SL, Calvigioni D, Keimpema E, Botting CH, Reinecke K, Herdegen T, Courtney M, Hurd YL, Harkany T., Miswiring the brain: Delta(9)-tetrahydrocannabinol disrupts cortical development by inducing an SCG10/stathmin-2 degradation pathway., *EMBO J*, 33:668–685, 2014
- Trezza V, Campolongo P, Cassano T, Macheda T, Dipasquale P, Carratu MR, Gaetani S, Cuomo V., Effects of perinatal exposure to delta-9-tetrahydrocannabinol on the emotional reactivity of the offspring: a longitudinal behavioral study in Wistar rats., *Psychopharmacology (Berl)*, 198:529–537, 2008
- Vargish GA, Pelkey KA, Yuan X, Chittajallu R, Collins D, Fang C, McBain CJ., Persistent inhibitory circuit defects and disrupted social behavior following in utero exogenous cannabinoid exposure., *Mol Psychiatry*, 22:56–67, 2017
- Vela G, Martín S, García-Gil L, Crespo JA, Ruiz-Gayo M, Fernández-Ruiz JJ, García-Lecumberri C, Pélaprat D, Fuentes JA, Ramos JA, Ambrosio E., Maternal exposure to delta9-tetrahydrocannabinol facilitates morphine self-administration behavior and changes regional binding to central mu opioid receptors in adult offspring female rats., *Brain Res*, 807:101–109, 1998
- Wang H, Dey SK, Maccarrone M., Jekyll and hyde: two faces of cannabinoid signaling in male and female fertility., *Endocr Rev*, 27:427–448, 2006A
- Wang H, Xie H, Dey SK., Endocannabinoid signaling directs periimplantation events., *AAPS J*, 8:E425–E432, 2006B
- Whan LB., Effects of delta-9-tetrahydrocannabinol, the primary psychoactive cannabinoid in marijuana, on human sperm function in vitro., *Fertil. Steril*, 85(3):653–660, 2006