

分担研究報告書

大麻使用障害／大麻受動喫煙の現状およびカンナビジオールの有効性と安全性

研究分担者：山本経之（長崎国際大学大学院薬学研究科）

研究協力者：山口 拓、福森 良（長崎国際大学大学院薬学研究科）

研究要旨

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

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

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

A. 研究目的

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

B. 研究方法

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

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

1) Cannabis and synaptic reprogramming of the

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

調査研究は5項目のカテゴリーに分けて実施する。

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

C. 研究結果・考察

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

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

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

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

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

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

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

2. 発達中の THC 曝露が成人期のシナプス可塑性に及ぼす影響¹⁾

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

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

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

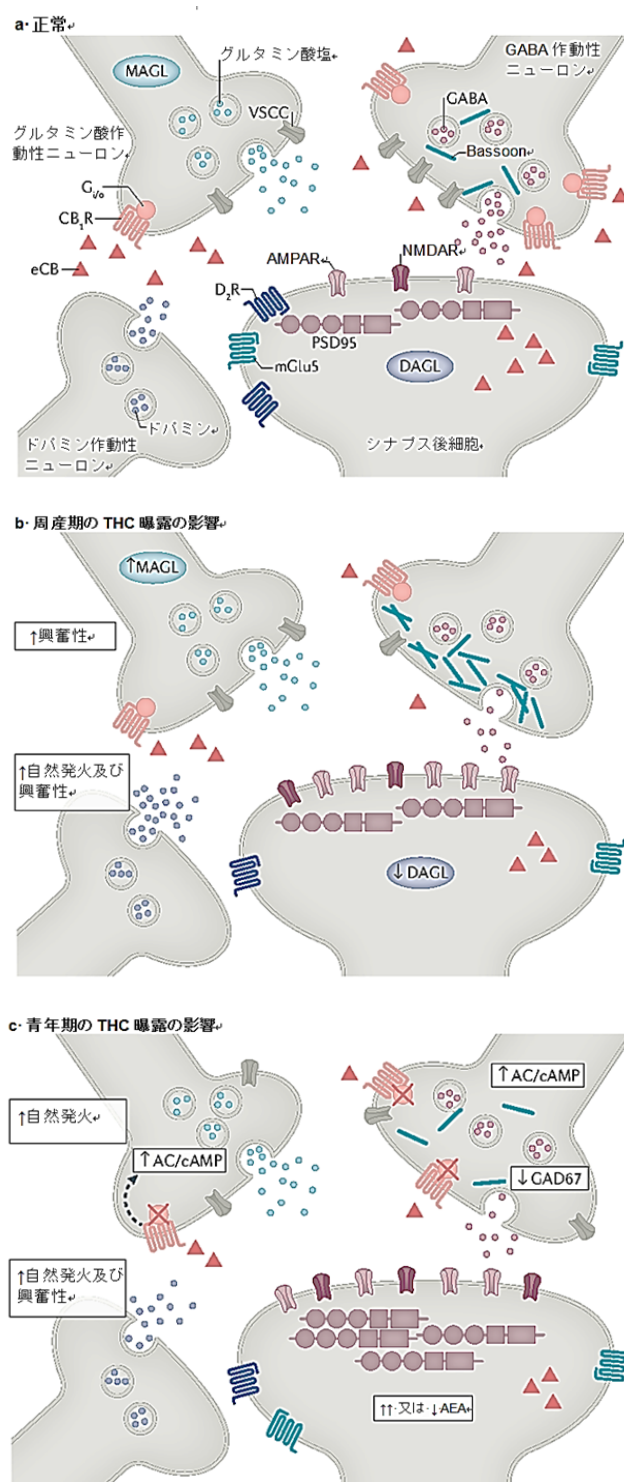


図 1 脳内報酬系におけるエンドカンナビノイドシステムの役割(Bara et al., 2021)

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

このように、青年期の THC 曝露は、主要な興奮性

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

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

3-1 大麻によるエピジェネティックな作用

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

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

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

3-2 周産期及び青年期のTHC曝露¹⁾

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

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

4. 大麻使用および大麻使用障害

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

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

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

4-2 CUDに関与する神経生物学的機序²⁾

4-2-1 エンドカンナビノイド系と報酬系

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

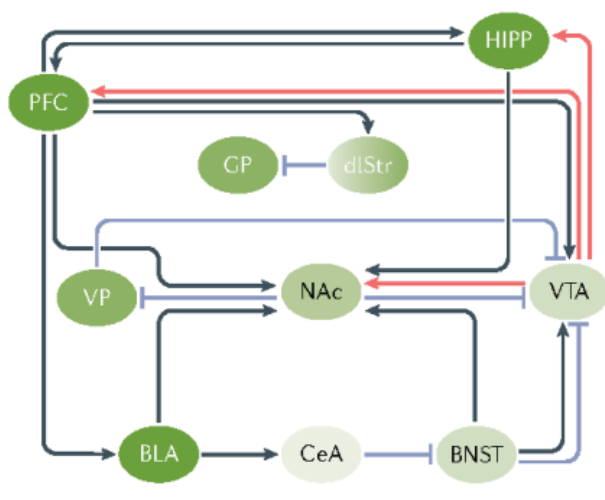


図2 脳内報酬系の神経回路におけるCB₁受容体の発現密度(Curran et al., 2016)

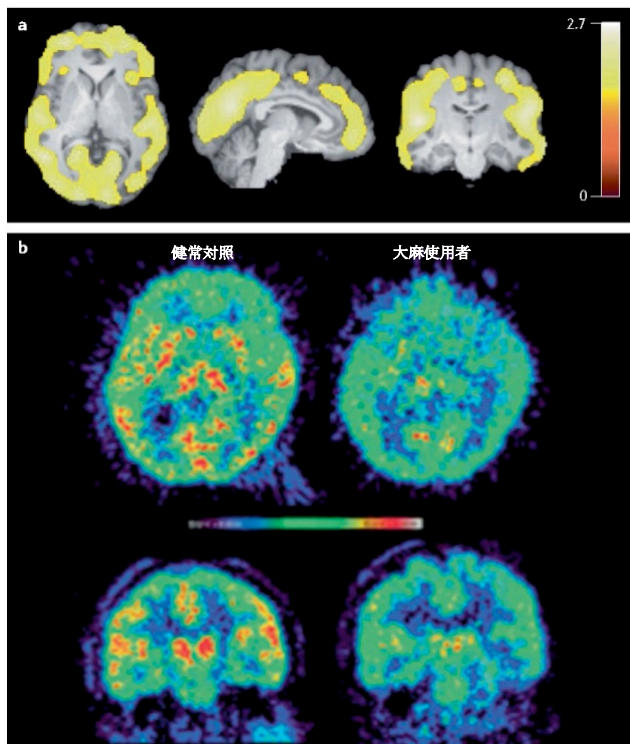
CB₁ R: CB₁受容体、腹側被蓋野:VTA、側坐核:NAc、海馬:HIPP、前頭前皮質:PFC、基底外側扁桃体:BLA、分界条床核:BNST、腹側淡蒼球:VP、扁桃体中心核:CeA、背外側線条体:dlStr、淡蒼球:GP

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

4-2-2 大麻使用に基づく神経化学的変容

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

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



大麻使用者の脳におけるドパミン作動性神経系

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

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

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

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

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

4-2-3 大麻使用による機能的変容

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

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

4-2-4 大麻使用による解剖学的変容

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

4-3 大麻使用障害の多因子モデル(図 4) ²⁾

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

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

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

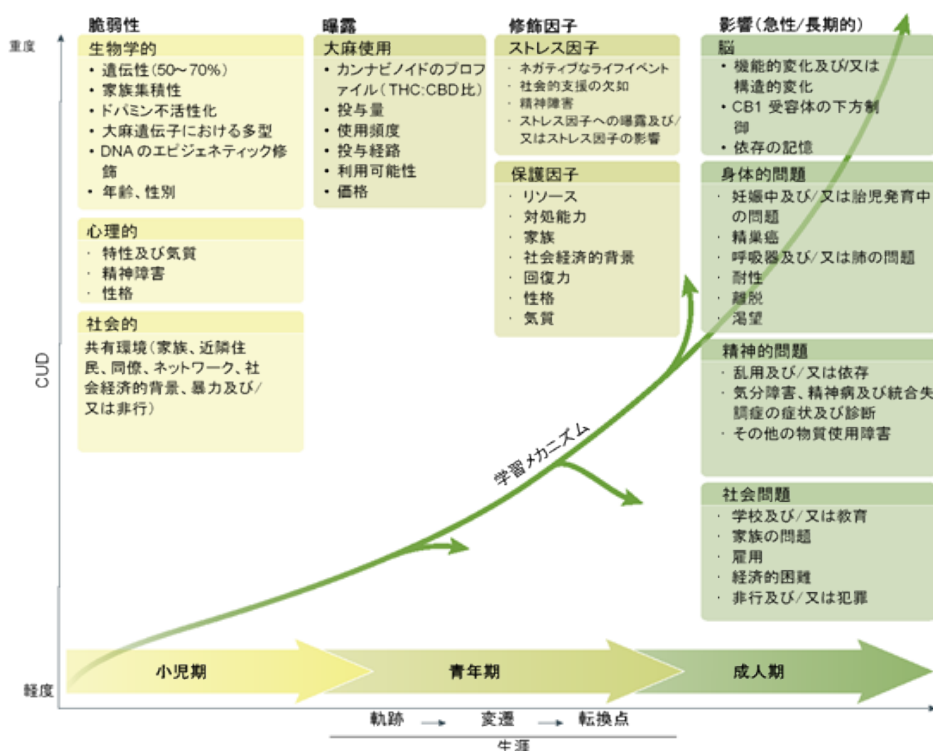


図4 大麻使用障害の多因子モデル(Connor et al., 2021)

さまざまな生物学的因子、心理的因子及び社会的因子が個人の脆弱性を形成する。

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

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

4-5 CUD の診断基準/分類基準²⁾

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

4-4 大麻使用障害時に発現する症状²⁾

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

4-6 大麻使用障害の治療薬²⁾

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

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

4-7 動物での依存症モデル²⁾

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

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

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

4-8 米国における合法大麻の将来的な影響²⁾

4-8-1 合法的な大麻産業

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

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

4-8-2 効力が高い製品の潜在的リスク

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

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

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

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

5. CBD の医薬品開発および医薬品外 CBD 製品の現状

5-1 CBD からの医薬品の可能性^{3), 4), 5)}

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

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

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

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

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

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

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

5-2 医薬品外 CBD 製品の現状²⁾

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

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

6. 前臨床試験／臨床試験での CBD の有害作用

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

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

6-1 基礎研究における CBD の有害作用⁵⁾

6-1-1 *In Vitro*

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

妨げられ、カスパーゼ依存性及び非依存性細胞死経路の活性化が示唆されている。

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

6-1-2 *In Vivo*

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

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

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

6-2 臨床における CBD の有害作用^{3), 4), 5)}

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

6-3 CBD と他の薬物との相互作用

7. 大麻の受動曝露⁶⁾

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

7-1 受動曝露による THC の体内動態

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

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

7-2 生体試料からのカンナビノイドの検出

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

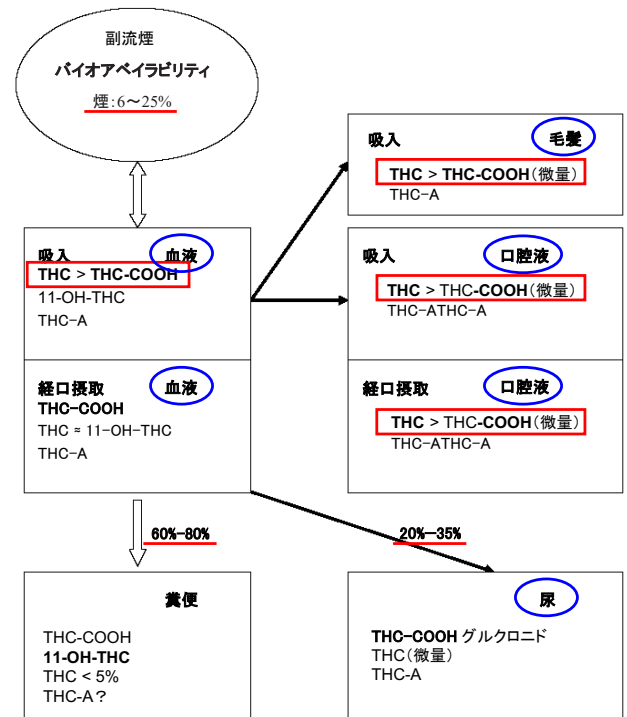


図 5 大麻煙に受動的曝露した後のさまざまな生体試料にみるカンナビノイドの分布と排泄(Goullé and Lacroix., 2006)

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

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

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

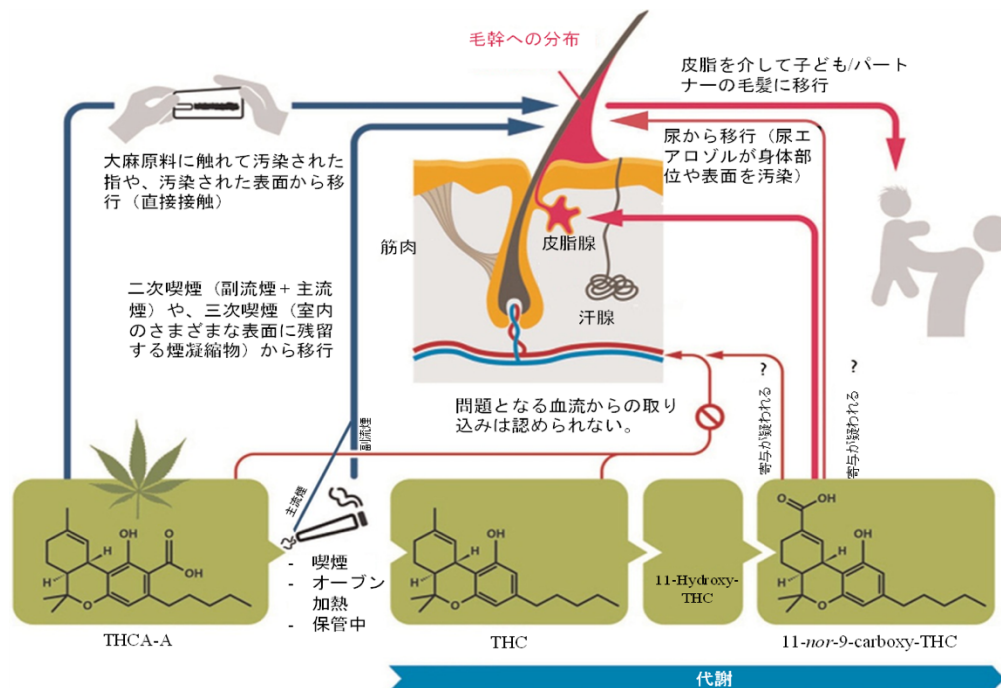


図6 大麻使用による外部汚染およびカンナビノイドのヒト毛髪への移行経路(Moosmann et al., 2015)

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

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

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

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

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

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

D. 結論

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

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

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

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

E. 参考文献

主要論文

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

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

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

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

- Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry. 4;64:27-34. (2016)
- Schindler CW, Redhi GH, Vemuri K et al. Blockade of nicotine and cannabinoid reinforcement and relapse by a cannabinoid CB1-receptor neutral antagonist AM4113 and inverse agonist rimonabant in squirrel monkeys. *Neuropsychopharmacol.* 41(9):2283-93. (2016)
- Schönhofen P, de Medeiros LM, Bristot IJ et al. Cannabidiol Exposure During Neuronal Differentiation Sensitizes Cells Against Redox-Active Neurotoxins. *Mol Neurobiol.* 52(1):26-37. (2015)
- Simonetto DA, Oxentenko AS, Herman ML Szostek JH. Cannabinoid hyperemesis: a case series of 98 patients. *Mayo Clin Proc.* 87(2):114-9. (2012)
- Sloan ME, Grant CW, Gowin JL et al. Endocannabinoid signaling in psychiatric disorders: a review of positron emission tomography studies. *Acta Pharmacol Sin.* 40(3):342-350. (2019)
- Tanda G, Pontieri FE, Di Chiara G. Cannabinoid and heroin activation of mesolimbic dopamine transmission by a common mu opioid receptor mechanism. *Science* 27;276(5321):2048-50 (1997)
- Thiele EA, Marsh ED, French JA et al. Cannabidiol in patients with seizures associated with Lennox-Gastaut syndrome (GWPCARE4): a randomised, double-blind, placebo-controlled phase 3 trial. *Lancet.* 17;391(10125):1085-1096. (2018)
- Thorspecken J, Skopp G, Pötsch L. In vitro contamination of hair by marijuana smoke. *Clin Chem.* 50(3):596-602. (2004)
- Tortoriello G, Morris CV, Alpar A et al. Miswiring the brain: Δ^9 -tetrahydrocannabinol disrupts cortical development by inducing an SCG10/stathmin-2 degradation pathway. *EMBO J.* 1;33(7):668-85. (2014)
- United Nations. World Drug Report 2020. (2020).
- van de Giessen E, Weinstein JJ, Cassidy CM et al. Deficits in striatal dopamine release in cannabis dependence. *Mol Psychiatry.* 22(1):68-75. (2017)
- van der Pol P, Liebrechts N, de Graaf R et al. Predicting the transition from frequent cannabis use to cannabis dependence: a three- year prospective study. *Drug Alcohol Depend.* 1;133(2):352-9. (2013)
- Vandrey R, Haney M. Pharmacotherapy for cannabis dependence: how close are we? *CNS Drugs* 23(7):543-53. (2009)
- Varlow C, Boileau I, Wey HY et al. Classics in neuroimaging: imaging the endocannabinoid pathway with PET. *ACS Chem Neurosci.* 1;11(13):1855-1862. (2020)
- Volkow ND, Wang GJ, Telang F et al. Decreased dopamine brain reactivity in marijuana abusers is associated with negative emotionality and addiction severity. *Proc Natl Acad Sci USA.* 29;111(30):E3149-56. (2014)
- von Sydow K, Lieb R, Pfister H et al. What predicts incident use of cannabis and progression to abuse and dependence? *Drug Alcohol Depend.* 1;68(1):49-64. (2002)
- Wang X, Dow E, Edwards D, Keller E, Hurd YL. Preferential limbic expression of the cannabinoid receptor mRNA in the human fetal brain. *Neuroscience.* 118(3):681-94. (2003)
- Wall ME, Brine DR, Perez-Reyes M. Metabolism of cannabinoids in man. *The Pharmacology of Marijuana*, Raven Press, New York, pp. 93-116. (1976)
- Westin AA, Slørdal L. Passive inhalation of cannabis smoke--is it detectable?. *Tidsskr Nor Laegeforen.* 15;129(2):109-13. (2009)
- Wheeler M, Merten JW, Gordon BT, Hamadi H. CBD (Cannabidiol) Product Attitudes, Knowledge, and Use Among Young Adults. *Subst Use Misuse.* 55(7):1138-1145. (2020)
- Yanes JA, Riedel MC, Ray KL et al. Neuroimaging meta- analysis of cannabis use studies reveals convergent functional alterations in brain regions supporting cognitive control and reward processing. *J Psychopharmacol.* 32(3):283-295. (2018)
- Zahr NM, Pfefferbaum A. Alcohol's effects on the brain: neuroimaging results in humans and animal models. *Alcohol Res.* 38(2):183-206. (2017)
- Zhand N, Milin R. What do we know about the pharmacotherapeutic management of insomnia in cannabis withdrawal: a systematic review. *Am J Addict.* 27(6):453-464. (2018)
- Zhou X, Zimmermann K, Xin F et al. Cue reactivity in the ventral striatum characterizes heavy cannabis use, whereas reactivity in the dorsal striatum mediates dependent use. *Biol Psychiatry Cogn Neurosci Neuroimaging.* 4(8):751-762. (2019)

F. 研究発表

1) 学会発表(2021年度)

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

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

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