

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

総括研究報告書

若年者を対象としたより効果的な薬物乱用予防啓発活動の実施等に関する研究

研究代表者 永沼 章
公益財団法人 麻薬・覚せい剤乱用防止センター

研究要旨

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

各分担研究課題の目的と今年度の研究成果を以下に要約する。

研究分担者

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

研究成果

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

研究分担者 河井孝仁（東海大学・文化社会学部広報メディア学科）

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

直りにとって、一定の課題を生じうる傾向も見られた。

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

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

2-1 薬物犯罪情勢の分析と必要な薬物乱用防止活動の展望検討

研究分担者 鈴木順子（北里大学）

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

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

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

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

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

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

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

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

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

2. 大麻犯罪の拡散傾向

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

<分析視点 1>

大麻犯罪に関わる組織暴力団・外国人の員数・構成比の推移から

<得られた知見>

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

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

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

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

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

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

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

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

<分析視点 2>

若年層の大麻犯罪の増加、および大麻犯罪の低年齢化傾向から

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

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

○低年齢層の者ほど

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

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

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

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

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

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

2-2

モデル事業1：薬剤師等の地域共助職種に対する意識啓発活動

モデル事業2：各種団体との協働による一般市民を対象とした意識啓発活動

研究分担者 鈴木順子（北里大学）

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

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

【成果】1. 一般社団法人 地域医療薬学研究会 (SSCP)

主催の研修セミナー実施及び資料提供

- ① 薬剤師・多職種と一般市民が共有可能、かつ意見交換可能で、将来協力協働が見込まれる領域
- ② 近い将来、タスクシェア/シフトが目指されている領域で、地域住民に周知を図っておきたい内容を中心コンセプトとして令和3年度は『在宅褥瘡ケア』『社会的責任に基づく薬局の経営・運営および薬剤師の業務の本質的適正化のためのレギュレーション（以下「レギュレーション」）』をテーマとして全8回実施した。

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

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

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

2. 外部団体、教育機関の要請に基づく講演、研修等の実施

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

3. 他団体等との連携・協力促進及び共同事業及び相互支援協力事業

○ 第3回薬局団体連絡協議会シンポジウムの共同実施

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

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

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

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

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

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

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

研究分担者 鈴木順子（北里大学）

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

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

【成果】

1 薬局のソーシャルアクセス機能に関する現状調査について

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

<調査内容>

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

<調査を介して得られた知見>

全体を通して

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

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

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

して、関係薬局等に配布を行った。

2 薬局薬剤師の薬物乱用防止に係るコンピテンシーの検討

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

現況では以下の2つの領域（ドメイン）が設定され、それぞれ

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

○ 薬物乱用防止活動を自律的に実施するためのコンピテンシーとして、

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

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

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

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

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

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

分担研究3：若年者違法薬物使用防止の啓蒙活動のためのエビデンス収集

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

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

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

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

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

分担研究4：大麻の実態調査、海外の規制情報の把握

研究分担者 花尻(木倉)瑠理(国立医薬品食品衛生研究所・生薬部)
研究協力者 緒方潤、田中理恵(国立医薬品食品衛生研究所生薬部)

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

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

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

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

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

分担研究5：大麻を巡る国際社会の動向：米国及びカナダの規制状況について

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

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

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

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

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

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

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

分担研究6：テトラヒドロカンナビノールの摂取感覚効果に関する研究

研究分担者 森 友久（星薬科大学薬理学研究室）

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

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

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

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

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

研究分担者 山本経之 (長崎国際大学大学院薬学研究科 薬理学研究室)

研究協力者 山口 拓、福森 良 (長崎国際大学大学院薬学研究科 薬物治療学研究室)

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

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

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

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

F. 健康危険情報
特になし

G. 研究発表
1. 論文発表
なし
2. 学会発表

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

本毒性学会学術年会，2021年7月，ポスター（オンライン）

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

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

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

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

れる．生体機能と創薬シンポジウム2021

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

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

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

(10) 福森 良，太田 賢作，山口 拓．メタンフェタミン反復投与後の退薬時に発現する感覚情報処理機能障害に対するカンナビノイド CB₁ 受容体拮抗薬 AM251 の効果．第95回日本薬理学会年会

H. 知的財産権の出願・登録状況
なし