大麻成分の代謝と薬理作用

山本郁男,^a 吉村英敏^b

北陸大学薬学部,^a

九州大学薬学部^b

Metabolism and Pharmacology of Marihuana Constituents

IKUO YAMAMOTO^a and HIDETOSHI YOSHIMURA^b

School of Pharmacy, Hokuriku University,^a

3-Ho Kanagawa-machi, Kanazawa 920-11, Japan

and Faculty of Pharmaceutical Sciences,

Kyushu University,^b 3-1-1 Maidashi,

Higashi-ku, Fukuoka 812, Japan

This review is concerned primarily with our recent papers which have been published or presented since 1978. Especially, metabolic conversion of Δ^8 -THC to Δ^8 -THC-11-oic acid and to 8α , 9α -epoxy-hexahydrocannabinol (8α , 9α -EHHHC) and their pharmacological implications are described.

Liver microsomes catalyze formation of 11-OH- Δ^8 -THC from Δ^8 -THC, 11-oxo- Δ^8 -THC from 11-OH- Δ^8 -THC, and 8α , 9α -EHHHC from Δ^8 -THC. The involvement of cytochrome P-450 in these reactions were suggested *in vivo* as well as *in vitro*. 11-OH- Δ^8 -THC was detected and determined as a metabolite *in vivo* of Δ^8 -THC in the liver and brain of mice. 11-OH- Δ^8 -THC, when administered to mice, showed higher distribution in the brain as compared with Δ^8 -THC.

Pharmacological activities of 11-OH- Δ^8 -THC, 11-oxo- Δ^8 -THC, Δ^8 -THC-11-oic acid, 8α , 9α -EHHHC, 8β , 9β -EHHHC, 9α , 10α -EHHHC and 8β , 9α -di OH-HHC were compared with that of Δ^8 -THC using mice. Pharmacological effect of 11-OH- Δ^8 -THC, 11-oxo- Δ^8 -THC, 8β , 9β -EHHHC and 9α , 10α -EHHHC were more potent than that of Δ^8 -THC in the cataleptogenic, hypothermic, pentobarbital-induced sleep prolonging, and anticonvulsant effects.

Daily administration of 11-OH- Δ^8 -THC or 11-oxo- Δ^8 -THC as well as Δ^8 -THC quickly induced tolerance to their hypothermic and pentobarbital-induced sleep-prolonging effects. The LD₅₀s of 11-OH- Δ^8 -THC, 11-oxo- Δ^8 -THC and Δ^8 -THC-11-oic acid are larger than that of Δ^8 -THC.

Keywords— Δ^8 -tetrahydrocannabinol; 11-hydroxy- Δ^8 -tetrahydrocannabinol; 11-oxo- Δ^8 -tetrahydrocannabinol; Δ^8 -tetrahydrocannabinol-11-oic acid; 8α , 9α -epoxyhexahydrocannabinol; 8β , 9β -epoxyhexahydrocannabinol; 9α , 10α -epoxyhexahydrocannabinol; 8β , 9α -dihydroxyhexahydrocannabinol; *in vivo* and *in vitro* metabolism; catalepsy; hypothermic; pentobarbital-induced sleeping time; anticonvulsant effect; tolerance; LD₅₀

1. はじめに

昭和 56 年度発行の法務省「犯罪白書」¹⁾によれば大麻事犯の検挙人員は昭和49年度を 100 とすれば 125 (50年度), 133 (51年度), 152 (52年度), 174 (53年度), 182 (54年度), 199 (55年度)と漸増の傾向にあり, 大麻喫煙による社会的問題は覚せい剤の乱用と共にわが国における最近の関心事となっている。それが次世代を築く青少年に蔓延する兆候をおびるに及んで, それらの影響は重大であるといわねばならない。

周知のように, 大麻の使用はわが国では大麻取締法²⁾

によって厳しく規制されてはいるが, 大麻の有害性について疑問視されたり, マリファナ解放という出版³⁾さえなされ, 毎年, 海外からの持込みが後を絶たない状況である。この原因はやはり未だ大麻の作用について不明な点が少ないということであろう。

大麻草は学名を *Cannabis sativa* LINNE といい, クワ科 (*Moraceae*) の植物で雌雄異種の 1 年生草本である。大麻に関する生薬学的な知見は他書^{4,5)}にゆずるが, 大麻取締法上問題となるのは乾燥し, 成熟した葉および樹脂である。これら大麻の調製品は, その国によって

Bhang, Ganja, Charas, Cannabis, Hashish, Esrar, Marihuana, Indian hay, Meconha などと呼ばれている。また、欧米のヒッピー族や若者は stuff, grass, pot, teas, dop などといった名をあてているようである。さらに、愛称としてメリー・ジェーン、マルガリータという女性名を使うことも多い。

大麻には樹脂、ロウ、精油、不揮発性油、アルカロイド、糖、脂肪酸などが含まれている⁷⁾が、大麻の有効成分は雌雄両株の全植物体表面にある有柄腺毛内に分泌される樹脂に含有される。この樹脂は、特に雌雄花房の葉、包葉、花や未熟果をつつむ小包という部分から多量に分泌される。トップ、シンセミアという用語は樹脂を多量に含む芽をさす。

現在、大麻の成分としては、テトラヒドロカンナビノール (THC)、カンナビジオール (CBD)、カンナビノール (CBN)、カンナビゲロール (CBG)、カンナビクロメン (CBC) など約 60 種余が知られているが、あくまでも催幻覚作用の本体は THC であると考えられている。この THC には Δ^9 -THC と異性体である Δ^8 -THC があり、両者とも大麻のもつ薬理作用を有している。しかし、後者の大麻草中に存在する量は微量である。

THC の薬理作用については多くの報告があるが、鎮痛作用や自発運動の抑制があるかと思えば、反対の攻撃行動と自発運動の初期増加といった相反する作用がみられるなど、明らかに THC 自身の作用とは限らず、そこに代謝物のかなりの寄与があるのではないかということが充分に考えられる。

以上のことから著者らは、大麻成分の薬理作用は母化合物のみならず、それらの代謝物によって影響されるとの観点から、ここ数年来追究してきた THC の代謝と薬理作用との関連性をここに紹介したい。

2. 大麻成分の薬理作用と毒性

大麻成分の薬理作用に関する研究は 1940 年代に入って Adams,⁷⁾ Jacob,⁸⁾ および Smith⁹⁾ らによって本格的に始められている。また、詳しい総説¹⁰⁾もある。それらを総合すると、実験動物の種属によりかなりの相違があるものの、運動失調、被刺激性の増加、鎮痛作用、体温下降作用、呼吸抑制、薬物睡眠延長作用、血管拡張作用、角膜反射消失、異常興奮、攻撃性等が認められている。すなわち、齧歯動物では Δ^9 -THC および Δ^8 -THC は大量投与では鎮痛作用を示すといわれるが、その作用は明確ではない。また、一方ではマウスにおけるアンフェタミン、カフェインの運動興奮作用を増強する。イヌにおいては Δ^9 -THC は 0.5—1 mg/kg の投与で運動失調、悪心、嘔吐を示し、ネコでは 2 mg/kg の投与で、初期に

自覚運動の増加、後に抑制がみられ、10 倍量の 20 mg/kg にすると運動失調、筋弛緩、さらに明白な自発運動の抑制が観察される。麻薬や鎮静、催眠剤等でみられる体温下降作用については全ての実験動物、マウス、ラット、ネコ、イヌ、サルにおいて認められる。また、同様にカタレプシー惹起作用も THC の投与によって観察され、ラットでは ED_{50} が 1.4 (0.7—2.8) mg/kg *i.p.* である。抗痙攣作用はペンチレンテトラゾール (PTZ) に対する痙攣については明確ではないが、電気ショック、聴原性痙攣に対しては、その効果がみられる。サルでの一般的な投与後の症状は興奮、抑制、幻覚、複雑な行動能力の低下であるという。行動薬理学の面から THC の作用はいずれも行動面で特徴的なものが報告されている。¹¹⁾ すなわち、マウス、ラットでは 1—2 mg/kg の投与で後ずさり歩行 (walking back)、後肢を軸とする回転運動 (pivot)、外からの刺激に対する異常な反応 (咬みつぎ、鳴き声) などが観察される。特にマウスに近づけるとこれを直ちに咬み殺し、死んだ後でも、なおマウスを離さないで喰ってしまうラットの攻撃行動 (mouse-killing behavior (muricide) and eating) は大麻成分が示すもっとも興味ある薬理作用の一つといえる。

一方、薬物乱用の点から問題とされる耐性、依存性の有無については、¹²⁾ ヒトでは精神的依存性はあるものの身体的依存性は無しとされているが、耐性もあり、摂取時もしくは禁断時の精神中毒症状は弱いながらもあるという。

大麻抽出物および THC の毒性については Forney¹³⁾ のまとめたところをみると、投与経路の違いによって、かなりの相違がみられる。大麻抽出物そのものをを用いた LD_{50} は経口 21.6 g/kg、皮下 11.6 g/kg、腹腔 1.5 g/kg、静注 0.18 g/kg (マウス) である。 Δ^9 -THC の LD_{50} は経口 482 mg/kg、腹腔 455 mg/kg、静注 42.5 mg/kg (マウス)、 Δ^8 -THC の LD_{50} はマウスでは静注 31 mg/kg、ラットで静注 97 mg/kg、いずれも静注の場合の毒性は経口および腹腔内投与の数十倍である。このことは大麻作用の作用発現と消失に薬物代謝 (吸収、分布、代謝、排泄を含めた) が深く関係しているのではないかを窺わせるものである。

3. 大麻成分の代謝と代謝的活性化¹⁴⁾

既述のように、大麻成分としては THC の他、CBD、CBN など多くのものが知られているが、本稿では精神作用の本体である THC を中心に述べる。

THC には二重結合の位置により Δ^9 -THC と Δ^8 -THC という互に異性体関係にある 2 つがある。両者とも同様な薬理作用を有し、かつ、 Δ^8 -THC が化学的に安定で

Fig. 1. Metabolic Transformation Sites of Δ^9 -THC
observed *in Vitro* or *in Vivo*

あるためによく代謝研究に用いられている。この Δ^8 -THC は Δ^9 -THC を酸処理すると容易に二重結合の位置が移動して得られる。われわれもまた主にこの Δ^8 -THC を用いて研究を行った。¹⁵⁾

現在までに判明している Δ^9 -THC の代謝部位は Fig. 1 のとおりである。^{14b)}

大別すると、1) 11位メチル基の酸化、2) 9,10二重結合のエポキシ化、3) 8位メチレンの酸化、4) 3位ベンチル側鎖の酸化、5) 抱合反応(フェノール性 OH のグルクロン酸抱合、11位酸化体と長鎖脂肪酸との抱合)となる。 Δ^8 -THC についても同様な代謝が考えられているが、8,9二重結合のエポキシ化では α 、 β の2種の構造異性体があり、そのうち α 体が代謝物として認められている。また、 Δ^8 -THC では7位メチレンの水酸化および7, 11位の酸化体であるジヒドロキシ代謝物も同定されている。Fig. 2 に Δ^9 -THC の酸化的代謝経路を示した。

これまでに報告されている THC の代謝物は30余種にのぼり、それらの中には何らかの薬理作用を有しているものも多いと考えられる。このうち主代謝経路は11位メチル基の酸化的代謝であり、次は二重結合のエポキシ化、引続きジオール体への生成経路であることが、最近、肝ミクロゾーム、または *in vivo* での Mechoulam ら,¹⁶⁾ Ohlsson ら¹⁷⁾ および著者ら¹⁸⁾ の研究から明らかにされた。かくして、これら2つの主代謝経路における代謝物(または、それに準ずると考えられる化合物)の THC の薬理作用への寄与について、詳細な検討がなされた。

THC の代謝と薬理作用との関連性を最初に報告したのは Foltz ら¹⁹⁾ である。1970年、彼らは11位 THC 代謝

物の1つである 11-OH- Δ^8 -THC を化学的に合成し、マウスを用いて薬理作用を検討した結果、母化合物 Δ^8 -THC および Δ^9 -THC に類似していることを見出し、本代謝物が活性代謝物であることを初めて明らかにした。

Wall ら²⁰⁾ および Nilsson ら²¹⁾ もほとんど同時に 11-OH- Δ^9 -THC が活性代謝物であることを報告した。さらに Christensen ら^{14a)} はマウスにおいて 11-OH- Δ^8 -THC および 11-OH- Δ^9 -THC の薬理作用はそれぞれ母化合物である Δ^8 -THC および Δ^9 -THC よりも静注、脳内投与法で約18倍もの強い作用を示すことを認めている。また、Gill ら²²⁾ も 11-OH- Δ^9 -THC の脳内レベルの検討から代謝物の薬理効果への寄与を報告している。

この 11-OH- Δ^8 -THC の研究以後、THC の代謝物である 11-oxo- Δ^8 -THC (Watanabe *et al.*²³⁾), 8 β -OH- Δ^9 -THC (Ben-Zvi²⁴⁾), 8-oxo- Δ^9 -THC (Mechoulam²⁵⁾), 7 β -OH- Δ^8 -THC (Mechoulam²⁵⁾), 7-oxo- Δ^8 -THC (Mechoulam²⁵⁾), 9,10-epoxyhexahydrocannabinol (Fehr²⁶⁾), 8,9-epoxyhexahydrocannabinol (Ohlsson,^{17a)} Yamamoto *et al.*¹⁸⁾)。さらに、3位ベンチル側鎖が水酸化された代謝物もまた何らかの薬理作用を有することが推定されている。²⁷⁾

一般にバルビツレートを始めとする中枢系薬物の多くは、アモバルビタール²⁸⁾ やいくつかの例外を除けば、水酸化代謝物は、その薬理作用を消失しているのが普通である。にもかかわらず THC の酸化代謝物はなお薬理作用を有しており、これら代謝物のもつ作用が複雑に母化合物 THC の薬理、毒性作用と相加、相乗、拮抗して、既述のように多種多様の薬理作用を発現していると考えられる。著者らは、このように複雑多岐な大麻成分の薬

Fig. 2. Oxidative Metabolic Pathways of Δ^9 -THC

理作用の発現（耐性・依存性を含む）を幾分でも理解するため、改めて大麻成分、CBD、CBN と共に THC の個々の代謝物についても薬理作用を検討し、代謝的活性化の機構を究明しようと考えた。11位の酸化的代謝経路は 11-oxo- Δ^9 -THC を経て、さらに Δ^9 -THC-11-oic acid まで代謝されるので、まず、これら代謝物の体内における生成と消長などの生化学的検討を行った。^{15,18)} この検討を通じて THC の代謝物が薬理作用および毒性

発現に密接に関係しているという考えを強めるに至った。

薬理作用の検討に用いたカンナビノイドは次の方法で調製した。 Δ^9 -THC は大麻草から荒牧ら²⁹⁾の方法により、また、一部は九州大学薬学部、西岡五夫教授より供与されたものを使用した。 Δ^8 -THC は Gaoni と Mechoulam⁸⁰⁾の方法による酸処理により Δ^9 -THC から異性化させることにより得た。11-OH- Δ^9 -THC、11-oxo-

Δ^8 -THC は Ben-Zvi ら³¹⁾ および稲山ら³²⁾の方法, Δ^8 -THC-11-oic acid は Mechoulam¹⁴⁾らの方法, $8\alpha, 9\alpha$ -および $8\beta, 9\beta$ -epoxyhexahydrocannabinol (EHHC) は著者ら^{18a)}の方法でそれぞれ合成した. 動物は ddN 系, 雄マウス (20—30 g) を用い, カンナビノイドを通常 1 % Tween 80 含有生理食塩水に懸濁させ, 尾静脈より投与した.

4. 代謝物の薬理作用

大麻成分の薬理作用を調べる方法として, Truitt ら³³⁾はマウスを用いて種々の行動をパラメーターとして表わしている. 一方, 著者らは代謝物の薬理作用を数字として知り得る薬理作用として次の 6 項目を選んだ. すなわち, 1) カタレプシー惹起作用 2) 体温下降作用 3) 麻酔増強作用 4) 抗ケイレン作用 5) 耐性発現 (体温下降, ペントバルビタール睡眠延長) 6) 急性毒性 を指標として代謝物の薬理作用を母化合物と比較検討した.

4.1. カタレプシー惹起作用²³⁾

THC の特徴的な薬理作用としてカタレプシーがある. カタレプシーとは強硬症ともいわれ, ヒトでは催眠状態, あるタイプの分裂病, ヒステリーやてんかん時にみられる, 受動的に与えられた姿勢を保持し自らの意志で, もとの自然な状態に復しようとしめない状態をいう. 実験動物ではある種の幻覚薬や抗精神病薬の大量を投与した時にこのようなカタレプシーを惹起する. 著者らは高さ 5 cm の水平に支えた直径 3 mm の鉄棒に, カンナビノイド投与後マウスの両前肢をかけさせ, そのままの姿勢を 30 秒間以上保った場合をカタレプシー惹起作用陽性と判定し, この強さを Δ^8 -THC と 11 位代謝物及びエポキン代謝物で比較した.

その結果, Δ^8 -THC の ED_{50} は 3.30 (1.90—5.60) mg/kg であるのに対し, 11-OH- Δ^8 -THC 及び 11-oxo- Δ^8 -THC はそれぞれ 0.66 (0.33—1.32), 2.25 (1.57—3.22) mg/kg であった (Table I). この時の代謝物の作用発現のピークタイムは 15—20 分であり, これは Δ^8 -THC の 30 分に比較して, かなり速やかであることがわかった.

同様にエポキン体の ED_{50} につき比較検討したところ, $8\alpha, 9\alpha$ -EHHC は 6.40 (4.20—9.66) mg/kg, $8\beta, 9\beta$ -EHHC は 0.87 (0.57—1.52) mg/kg であり, 作用発現のピークタイムも α -体は 10—15 分, β -体は 15—20 分と, いずれも Δ^8 -THC の 30 分よりも作用発現が早かった. 現在のところ α -エポキシンドは Δ^8 -THC の代謝物として同定されているが, β -エポキシンドは認められていない.^{18c)} α -体は Δ^8 -THC の約 1/2 の効力を示すも

TABLE I. Cataleptogenic Effect of Δ^8 -THC and Its Metabolites in Mice

	ED_{50} (mg/kg, <i>i. v.</i>)
Δ^8 -THC	3.30 (1.90—5.60) ^{a)}
11-OH- Δ^8 -THC	0.66 (0.33—1.32)
11-Oxo- Δ^8 -THC	2.25 (1.57—3.22)
Δ^8 -THC-11-oic acid	No effect at 150 mg/kg

a) The value for Δ^8 -THC was quoted from Yoshimura *et al.*³⁴⁾ (1978).

の, *in vitro* における生成比 (14.2 %) を 11-OH- Δ^8 -THC のそれ (22.9 %) と比較すると, かなり生成され難く, α -エポキシンドのカタレプシー惹起作用に対する寄与は決して多いとはいえない.³⁵⁾ α -体に比べて 11-OH- Δ^8 -THC は 10 倍の活性を有する代謝物であることがわかった. さらに, 11-oxo- Δ^8 -THC も 3 倍のカタレプシー惹起作用を有していた.³⁶⁾ 一方, 11 位最終酸化代謝物である Δ^8 -THC-11-oic acid は 150 mg/kg *i. v.* という多量投与によっても, また, エポキン体の水解代謝物である $8\beta, 9\alpha$ -dihydroxyhexahydrocannabinol ($8\beta, 9\alpha$ -di OH-HHC) も 20 mg/kg *i. v.* 投与で何ら作用は認められなかった.^{18b)} Δ^8 -THC は生体内で 11-OH- Δ^8 -THC に変換され, 11-oxo- Δ^8 -THC と共に脳中に移行していること^{15f)} から, Δ^8 -THC のカタレプシー惹起作用にこれら代謝物, 特に 11-OH- Δ^8 -THC の大きな寄与があることは疑いのないところである.

4.2. 体温下降作用^{23, 35)}

大麻成分の体温下降作用については Haavik 及び Hardman³⁷⁾の報告がある. 彼らは Δ^9 -THC と 11-OH- Δ^9 -THC, 11-OH- Δ^8 -THC の 2 つの代謝物の作用の比較を行い, 低用量 (2—4 mg/kg, *i. v.*) では 11-OH- Δ^9 -THC の方が Δ^9 -THC, あるいは 11-OH- Δ^8 -THC よりもやや強い作用を示すものの, 最大体温下降は Δ^9 -THC でみられると報告している. 著者らは Δ^8 -THC 及び 11 位代謝物 (5 及び 10 mg/kg, *i. v.*), β -エポキシンド (1, 3 及び 5 mg/kg, *i. v.*) のマウスにおける体温下降を比較した.

それぞれ最大体温下降は静脈内投与後, 11 位代謝物は 30—60 分に, エポキン体は 20—30 分に認められた. 5 mg/kg, *i. v.* 投与の場合の下降度を比べると Δ^8 -THC (2.0°C), 11-OH- Δ^8 -THC (3.5°C), 11-oxo- Δ^8 -THC (3.1°C), $8\alpha, 9\alpha$ -EHHC (0.3°C), $8\beta, 9\beta$ -EHHC (3.7°C) であった. この用量では 2 つの 11 位代謝物と β -エポキシンドに母化合物 Δ^8 -THC よりも強い体温下降作用が認められた. さらに, 11 位代謝物で行った 10

Fig. 3. Time Course of Change in Body Temperature produced by Δ^8 -THC and Its Metabolites

●—●: control, ◆—◆: Δ^8 -THC, □—□: 11-OH- Δ^8 -THC, ○—○: 11-oxo- Δ^8 -THC
■—■: Δ^8 -THC-11-oic acid.

Fig. 4. Time Course of Change in Body Temperature produced by Δ^8 -THC and Its Epoxide Derivatives

Each point represents the mean $\pm$ S.E. of mice.

●—●: 1 mg/kg, ■—■: 3 mg/kg, ▲—▲: 5 mg/kg, ○—○: control.

* Significantly different from the control ($p < 0.05$).

** Significantly different from the control ($p < 0.01$).

mg/kg, *i.v.* 投与では Δ^8 -THC (4.5°C), 11-OH- Δ^8 -THC (5.0°C), 11-oxo- Δ^8 -THC (4.8°C) であり, 最大体温下降度はほぼ同等であった. $8\beta, 9\beta$ -EHHC は低用量 1 及び 3 mg/kg, *i.v.* 投与でも Δ^8 -THC より強い体温下降作用が示された. しかしながら, Δ^8 -THC-11-oic acid 及び $8\beta, 9\alpha$ -diOH-HHC はカタレプシー惹起作用と同様に 10 mg, 及び 20 mg/kg, *i.v.* 投与でもコントロール群 (1% Tween 80 生理食塩水投与) と何ら

差を認め得なかった.

4.3. 薬物麻酔増強作用^{23,35)}

大麻抽出物のバルビツレート睡眠延長作用が Loewe³⁹⁾ によって確認されて以来, 多くの研究者によって大麻抽出物及び大麻有効成分を用いるこの種の検討がなされている. その作用機構として, これら成分の中枢への協力作用と肝を主とするバルビツレートの代謝阻害作用によるとの 2つが考えられている. すなわち, Paton と

Pertwee³⁹⁾ は大麻成分中、精神作用をほとんど持たない CBD が、 Δ^9 -THC よりも強い ペントバルビタール睡眠延長作用を有することを認めると共に、大麻抽出物がアンチピリンの代謝をも阻害すること、さらにその阻害作用の強さは CBD が最大であることを見出した。したがって、大麻抽出物によるバルビツレート睡眠延長作用は、その中に含まれる CBD の含量に大きく左右されるとしている。これに関連して Bailey ら⁴⁰⁾ 及び Fernandes⁴¹⁾ らは、大麻成分中でも CBD が最も P-450 への親和力が強いと報告している。また、Kubena と Barry⁴²⁾ は Δ^9 -THC が体内代謝をうけがたいとされるバルビタールについても同様に睡眠延長作用があると報告しており、Frizza ら⁴³⁾ は Δ^9 -THC と CBD の睡眠延長作用は明らかにその機構において異なっていることを示唆している。さらに、Sofia と Barry⁴⁴⁾ 及び Adams と Sofia⁴⁵⁾ は薬物代謝酵素系の阻害剤を用いた検討から、 Δ^9 -THC の睡眠延長作用は代謝物ではなく、 Δ^9 -THC 自身の作用であると推定している。しかし、上記の報告では代謝物そのものを用いた検討はなされておらず、いまだ代謝物の関与があるか否かについて判然としていない。そこで著者らは、麻酔薬としてペントバルビタール、バルビタール、エーテルの3種を用い、 Δ^8 -THC 及びその代謝物の麻酔増強作用を比較検討した。⁴⁶⁾ また、Paton と Pertwee³⁹⁾ をはじめとする研究者が指摘する代謝阻害作用についても、これら Δ^8 -THC の代謝物がどれほど阻害するかを知るために、*in vitro* 及び *in vivo* での *p*-

ニトロアニソール-*O*-脱メチル化活性、アニリン水酸化活性、あるいは P-450 含量に対する影響につき Δ^8 -THC と比較した。さらに覚せい時における脳内ペントバルビタール濃度につき、 Δ^8 -THC 及び代謝物 (11-OH- Δ^8 -THC, 11- Δ^8 -THC) を前処置した各群で比較し、これら化合物の麻酔増強作用の機作についても検討した。⁴⁷⁾

4.3.1. バルビツレート及びエーテル麻酔に対する Δ^8 -THC 及び代謝物の影響 Fig. 5 に示すように 11 位酸化体のペントバルビタール麻酔に対する影響については、コントロール群の平均麻酔時間が 36 分 (ペントバルビタール 40 mg/kg, *i.p.*) であるのに対し、代謝物の平均麻酔時間は Δ^8 -THC 1 及び 5 mg/kg, *i.v.* の前処置により約 2.5 倍 (93 分), 約 3.5 倍 (123 分) と麻酔増強作用が認められた。この増強作用は 11-OH- Δ^8 -THC 及び 11-oxo- Δ^8 -THC の方が Δ^8 -THC よりも強く 1 及び 5 mg/kg の前処置による平均麻酔時間は、それぞれ約 4 倍 (145 分), 約 5 倍 (177 分) 及び約 4 倍 (152 分), 約 6 倍 (203 分) を示した。また、11-OH- Δ^8 -THC よりも 11-oxo- Δ^8 -THC 代謝物の方がやや強い麻酔増強作用を示す傾向があった。また、カタレプシー惹起作用や体温下降作用がほとんど消失していた最終酸化代謝物であるカルボン酸体 (Δ^8 -THC-11-oic acid) は、10 mg/kg の前処置でコントロール群に比較して有意差はないものの、やや麻酔時間の延長傾向がみられた。このことは、代謝物でさえその作用にかなりの差があるこ

Fig. 5. Effect of Δ^8 -THC and Its Metabolites on Pentobarbital-induced Sleeping Time

Each bar represents the mean $\pm$ S.E. of 10 mice.

* Significantly different from the control ($p < 0.05$).

** Significantly different from the control ($p < 0.01$).

TABLE II. Effect of Δ^8 -THC and Its Metabolites on Barbitol-induced Sleeping Time and Ethylether-induced Anesthesia

Treatment	Experiment 1 (Barbital)		Experiment 2 (Ethylether)	
Control	76 $\pm$ 10	(10)	319 $\pm$ 32	(10)
Δ^8 -THC	325 $\pm$ 52**	(8)	510 $\pm$ 95	(8)
11-OH- Δ^8 -THC	375 $\pm$ 41**	(8)	723 $\pm$ 110*	(8)
11-Oxo- Δ^8 -THC	476 $\pm$ 53**	(8)	988 $\pm$ 90**	(8)
Δ^8 -THC-11-oic acid	98 $\pm$ 23	(8)	360 $\pm$ 45	(8)

Figure in parentheses represents the number of mice used.

The results is expressed as the mean sleeping time (barbital, min) or the mean anesthetic time (ethylether's) $\pm$ S.E.

* Significantly different from the control ($p < 0.05$).

** Significantly different from the control ($p < 0.01$).

とを示唆するものである。

また、同時にペントバルビタール投与後から正向反射消失までの時間 (latent period) を測定したところ、麻酔増強作用の強い代謝物ほど latent period は短縮されており、この時間はすべての代謝物で有意差が認められた。

ペントバルビタールは、かなりの量が代謝されて尿中に排泄されるが、バルビタールはほとんど代謝をうけず、未変化のままで排泄されることが知られている。⁴⁸⁾ したがって、バルビタールの場合にはペントバルビタールと異なって代謝の要因は極めて少ないと考えられる。 Δ^9 -THC がバルビタールの睡眠時間を延長することは、すでに Sofia と Barry⁴⁹⁾ 及び Adams と Sofia⁴⁵⁾ によって報告されている。著者らも、この点を確認し、さらに 11-OH- Δ^8 -THC, 11-oxo- Δ^8 -THC の両代謝物は Δ^8 -THC よりも強いバルビタール麻酔増強作用があることを確かめた (Table II). すなわち、バルビタール 300 mg/kg *i.p.* によるコントロール群の平均麻酔時間は76分であるのに対し、 Δ^8 -THC, 11-OH- Δ^8 -THC ならびに 11-oxo- Δ^8 -THC の 5 mg/kg *i.v.* 投与でのバルビタールによる麻酔時間はそれぞれ 325 分、375 分ならびに 476 分と大幅に延長された。また、同様な目的でこれも代謝されがたいとされるエーテル麻酔に対する Δ^8 -THC 及び代謝物の影響を検討した (Table II). Δ^9 -THC のエーテル麻酔の影響については Paton と Pertwee が³⁹⁾ 報告しており、それ自身には麻酔増強作用は認められないと述べている。彼らは体温下降の影響がないと考えられる室温 30—32°C の条件下で行っているが、著者らは室温 23—24°C で検討した。 Δ^8 -THC (5 mg/kg, *i.v.*) 前処置群では、麻酔時間がコントロール群に比較して 1.6 倍延長されたが有意の差は認められなかった。しかし、11-OH- Δ^8 -THC 及び 11-oxo- Δ^8 -THC 前処置群では平均麻酔時間はコントロールと比べて 2.3 倍及び 3.1 倍と

Fig. 6. Effect of Δ^8 -THC and Its Epoxide Derivatives on Pentobarbital-induced Sleeping Time

Each bar represents the mean $\pm$ S.E. of 10 mice.

* Significantly different from the control ($p < 0.05$).

** Significantly different from the control ($p < 0.01$).

なり、有意の差が認められた。 Δ^8 -THC-11-oic acid はバルビタール、エーテル共に麻酔増強作用を認めず、この代謝物がすでに活性を消失していることがわかった。

次にエポキシド代謝物のペントバルビタール麻酔作用に及ぼす影響を検討した。その結果を Fig. 6 に示す。

In vitro 及び *in vivo* 代謝物として確認されている 8 α , 9 α -EHHC は 5 mg/kg, *i.v.* でコントロールより有意の延長作用を示したが、低用量の 1 及び 3 mg/kg, *i.v.* では延長の傾向は示すものの有意差は認めなかった。しかし、異性体である 8 β , 9 β -EHHC は 1, 3, 及び 5 mg/kg *i.v.* のいずれの投与量においても有意差を示し、かつ Δ^8 -THC よりも強い作用をもつことが確認された。このことは α 体, β 体の体内における挙動、中枢における受容体との結合の差違が、このような極端な作用強度の差となって現われていることを示し興味あるところである。 β -エポキシ体は 11-OH- Δ^8 -THC と比較してかなりの活性を有していることがわかる。

4.3.2. THC 及び代謝物の麻酔増強作用機作 睡眠延長作用を論ずる場合検討すべき必須の問題として、薬物代謝阻害作用の有無の問題がある。

THC 及び大麻抽出物の *in vivo* における薬物代謝酵素系への影響については、Witschi と Saint-Francois⁴⁹⁾ がベンゾ [a] ピレン水酸化酵素の誘導、Ho ら⁵⁰⁾ は Δ^9 -THC 連続投与により、それ自身の代謝が促進されるということを報告している。しかし、Kupfer ら⁵¹⁾ は薬物代謝酵素系への影響はないとし、Mitra ら⁵²⁾ は、むしろ薬物代謝酵素系を阻害すると報告している。このように大麻成分の薬物代謝酵素系への影響についてはこれまで統一的な見解は得られていなかった。この原因については投与法、投与量、あるいは、動物の種類等によって結果が大きく異なっているのではないかと考えられる。Karler ら⁵³⁾ は CBD によるペントバルビタール睡眠延長作用は CBD 自身よりも、その代謝物によるペントバルビタール代謝阻害作用であることを示唆している。そこで、著者らは Δ^8 -THC 及び代謝物の薬物代謝阻害能力を知る目的で、これら化合物の大量投与 (30 mg/kg *i.v.*) 24 時間後における *p*-ニトロアニソール-*O*-脱メチル化活性、アニリン水酸化活性ならびに P-450 含量について検討した。

Fig. 7 に示すように、 Δ^8 -THC 投与群では明らかな薬物代謝酵素活性の低下ならびに P-450 含量の減少が認められ、他の代謝物よりも代謝阻害能力が強いことが示された。11-OH- Δ^8 -THC では認められなかったが、11-oxo- Δ^8 -THC にも Δ^8 -THC より弱いものの薬物代謝抑制作用がみられた。すなわち、P-450 含量についてはコントロール群との間に有意差は認められなかったが、*p*-ニトロアニソール-*O*-脱メチル化活性及びアニリン水酸化活性ともに有意に低下していた。同時に検討した *p*-ニトロフェニルグルクロナイドの生成に対しては Δ^8 -THC 投与群に比べて代謝物は有意差はあるが、作用は小さいことが認められた。一方、11-OH- Δ^8 -THC 自身に対する UDP-グルクロニルトランスフェラーゼ活性は Δ^8 -THC とほとんど同等であり、THC に関してはグルクロン酸抱合は、さして重要な役割を有していない。しかし、CBD、CBN、特に CBN は Δ^8 -THC 及び 11-OH- Δ^8 -THC の実に 19 倍の活性を示し、CBN の代謝に大きな役割をもっていることがわかった。⁵⁴⁾

さらに、 Δ^8 -THC 及び代謝物の *in vitro* における薬物代謝阻害能力を検討した。*In vitro* における Δ^8 -THC 及び Δ^9 -THC の薬物代謝阻害作用については多くの研究^{52, 55)} が報告されてはいるが、これまでは代謝物についての報告はなかった。既述の *in vivo* の検討結果から

Fig. 7. Effects of Δ^8 -THC and Its Metabolites on Drug Metabolizing Enzymes *in Vivo*

Each bar represents the mean (expressed as percent of control) $\pm$ S.E. of 4 to 5 incubations from 8–10 mice.

* Significantly different from the control ($p < 0.05$).

** Significantly different from the control ($p < 0.01$).

□ : *p*-Nitroanisole-*O*-demethylase.

▨ : Aniline hydroxylase.

▤ : *p*-Nitrophenol glucuronidation.

▦ : P-450

Δ^8 -THC が最も強い薬物代謝阻害作用を示すと予想されるが、その点をさらに確認する目的で行った。その結果を Fig. 8 に示す。予期されたごとく *in vivo* と同じように薬物代謝阻害作用が認められた。*In vitro* における薬物代謝阻害作用は、これら化合物の酵素系への親和力の大小に起因すると考えられている。すでに著者らは P-450 と Δ^8 -THC 及び代謝物の P-450 との親和力を K_s 値から比較し、11-OH- Δ^8 -THC は Δ^8 -THC よりも K_s (μM) が高いことから代謝物の親和力は Δ^8 -THC よりも弱いことを示した (Table III)。

Fig. 8 に示すように、その阻害作用も Δ^8 -THC 自身の方が代謝物よりも強いことがわかる。

以上の *in vivo* 及び *in vitro* の結果をまとめると、薬物代謝阻害作用に関しては Δ^8 -THC の方が代謝物 11-OH- Δ^8 -THC、11-oxo- Δ^8 -THC よりも強いことが判明した。すなわち、THC がもつ薬物代謝阻害能力は代謝の過程で逐次、その作用を減弱しており、カタレプシー惹起作用、麻酔増強作用の結果を考え合えると 11-OH- Δ^8 -THC 及び 11-oxo- Δ^8 -THC は中枢系への作用のみを残しているという極めて興味深い知見を与えている。

ひるがえって、ペントバルビタール睡眠延長作用の機構について代謝物前投与による脳内ペントバルビタール及び代謝物の覚せい時濃度などを測定し、さらに追求した結果、やはり中枢での作用強度を反映していることが明確となった。^{47b)}

4.4. 抗痙攣作用

TABLE III. K_s and Maximal Spectral Change of Δ^8 -THC and Its Metabolites with Hepatic Microsomes of Mice

Cannabinoids	K_s (μM)	Maximal spectral change ($\Delta\text{O.D.}$)/nmol cytochrome P-450	λ_{max} (nm)	λ_{max} (nm)
Δ^8 -THC	5.2 ± 0.2	0.038 ± 0.002	390	420
11-OH- Δ^8 -THC	169.6 ± 15.1	0.020 ± 0.002	395	428
11-Oxo- Δ^8 -THC	33.2 ± 0.8	0.033 ± 0.001	390	423
Δ^8 -THC-11-oic acid	148.8 ± 21.1	0.047 ± 0.001	385	420

Each value represents the mean $\pm$ S.E. of four experiments.

The protein concentration of microsomal suspension used was 1.3 mg/ml.

Fig. 8. Effects of Δ^8 -THC and Its Metabolites on Drug Metabolizing Enzymes *in Vitro*

a) Final concentrations of cannabinoids added to the incubation medium (μM). Each bar represents the mean (expressed as percent of control) $\pm$ S.E. of 4 incubations from 8 mice.

* Significantly different from the control ($p < 0.05$).

** Significantly different from the control ($p < 0.01$).

□ : Δ^8 -THC.

▨ : 11-OH- Δ^8 -THC.

▤ : 11-oxo- Δ^8 -THC.

▧ : Δ^8 -THC-11-oic acid.

THCが抗痙攣作用を有することは、LoweとGoodman⁵⁶⁾が1947年初めて大麻抽出物につき見出し、以来、Sofiaら⁵⁷⁾、Karlerら⁵⁸⁾、Bogganら⁵⁹⁾、Consroeら⁶⁰⁾、McCaughanら⁶¹⁾、Hamら⁶²⁾等によって執拗なまでに追求が行われている。彼らは、主に電気ショックあるいは聴原性痙攣に対して抗痙攣作用ありと報告しているが、何故かペンチレンテトラゾール (PTZ) をはじめとする化学的痙攣に対しては明確にされていない。Sofiaら⁵⁷⁾は Δ^9 -THCがPTZによる痙攣の潜伏期 (latency) を延長させるものの、むしろPTZによる致

死率を増加させると報告している。また、McCaughanら⁶¹⁾は Δ^9 -THCの毒性発現用量ではPTZに対する抗痙攣作用が認められたとしている。このような矛盾を含む結果では、代謝物の関与が十分に示唆される。そこで、著者らはカタレプシー惹起作用を含む薬理試験において Δ^8 -THCよりも強い作用を有することが確認された代謝物、11-OH- Δ^8 -THC及び11-oxo- Δ^8 -THCあるいはエポキンド化合物を用い、抗痙攣作用の有無についての数十年間にわたる論争に決着をつけようと考えた。このためにPTZに対する抗痙攣作用を Δ^8 -THCと比較

TABLE IV. Anticonvulsant Effect of Δ^8 -THC, 11-OH- Δ^8 -THC and 11-Oxo- Δ^8 -THC against PTZ-induced Seizures

Treatment	Number of animals	Latency (s $\pm$ S.E.M.)	
		Clonic seizure	Tonic seizure
Cotrol	40	124 $\pm$ 8	448 $\pm$ 23
Δ^8 -THC	18	200 $\pm$ 20**	670 $\pm$ 82*
11-OH- Δ^8 -THC	18	237 $\pm$ 20**	714 $\pm$ 39**
11-Oxo- Δ^8 -THC	14	271 $\pm$ 30**	741 $\pm$ 50**

* Significantly different from the control ($p < 0.05$).** Significantly different from the control ($p < 0.01$). Fig. 9. Time Course of Effect of 11-Oxo- Δ^8 -THC on PTZ-induced Seizures in Mice

Latency of convulsions after a dose of PTZ (120 mg/kg, s.c.) was measured at various time intervals followed by administration of 11-oxo- Δ^8 -THC (10 mg/kg, i.v.). Each point represents the mean $\pm$ S.E. of 8 mice.

* Significantly different from the control ($p < 0.05$).** Significantly different from the control ($p < 0.01$).

●—● : tonic convulsion, ■—■ : clonic convulsion,
○—○ : tonic convulsion (control), □—□ : clonic convulsion (control).

検討した.⁶³⁾

まず、最初にこれらカンナビノイドの静脈内投与 (10 mg/kg, i.v.) 20分後に 120 mg/kg の PTZ をマウス背部皮下に注射し、その結果、誘発される間代性痙攣 (clonic seizure) 及び強直性痙攣 (tonic seizure) までの時間 (latency, 秒) を測定した (Table IV). Δ^8 -THC 及び代謝物共に latency の延長がみられ、その強さは 11-oxo- Δ^8 -THC > 11-OH- Δ^8 -THC > Δ^8 -THC の傾向があるものの、個々の間には有意差はなかった。最も強い latency の延長をみせた 11-oxo- Δ^8 -THC についてタイムコース実験を行うと20分に最大作用が発現した (Fig. 9).

また、dose-response も認められた。さらに、これら代謝物の抗痙攣作用を確かめるためにフェノバルビタールとの協力作用も検討した。フェノバルビタールは抗

Fig. 10. Percent Protections afforded by Δ^8 -THC, 11-OH- Δ^8 -THC and 11-Oxo- Δ^8 -THC in Combination with Phenobarbital against PTZ-induced Tonic Convulsion in Mice

PTZ (120 mg/kg, s.c.) was injected 2 h after the administration of phenobarbital (10 mg/kg, i.p.). Each cannabinoid was injected into mice 20 min before the administration of PTZ. Control mice received phenobarbital and 1% Tween 80 in saline.

Numbers in parentheses are of animals used.

** Significantly different from the control ($p < 0.01$).

PTZ 痙攣作用を有していること⁶⁴⁾が知られているので、フェノバルビタール作用に対する影響を検討することは代謝物の抗 PTZ 痙攣作用の有無をより直接的に証明することになる。フェノバルビタール (20 mg/kg, i.p.) 投与コントロール群では PTZ による強直性痙攣を抑制したのは 47.1%であったが、 Δ^8 -THC 群ではわずか 53.3%の抑制率しか示さず、ほとんど差を認めなかった (Fig. 10)。これに対して 11-OH- Δ^8 -THC 及び 11-oxo- Δ^8 -THC ははるかに強い抗痙攣作用が見られた。特に 11-oxo- Δ^8 -THC は PTZ による強直性痙攣をフェノバルビタールとの協力作用により完全 (100%) に抑制した。また、PTZ 投与 24 時間後における生存率を比較すると 11-oxo- Δ^8 -THC 投与群はコントロール群よりも有意な救命効果を示した (Table V)。

ここに THC の抗 PTZ 痙攣作用は代謝物がかなりの

TABLE V. Comparison of Survival Rate after PTZ-induced Seizures

Treatment	Survival rate (%)	
	Cannabinoids alone ^{a)}	In combination with PB ^{b)}
Control	10.0 (40)	11.8 (17)
Δ^8 -THC	27.8 (18)*	20.0 (15)
11-OH- Δ^8 -THC	16.7 (18)	7.1 (14)
11-Oxo- Δ^8 -THC	57.1 (14)**	42.9 (14)

a) Percentage of animals which exhibited nonlethal tonic convulsion and did not die immediately.

b) Percentage of animals survived for 24 h after injection of PTZ.

Numbers in parentheses are of animals used.

* Significantly different from the control ($p < 0.05$).

** Significantly different from the control ($p < 0.01$).

寄与をはたしていることが明白になると共に、THC 自身も化学的痙攣 (PTZ) に対して抑制作用を有するということを証明し得た。

同様にエポキシド体についても比較検討したところ、予期したように PTZ に対する抗痙攣作用が認められた。カンナビノイド単独では β -エポキシ体はコントロール群に比較して有意に間代性痙攣及び強直性痙攣発現時間を延長した。フェノバルビタールとの併用時では 24 時間までの生存率は β 体が最も高く、 α 体は最小であり、カタレプシー惹起作用と同様に異性体間に顕著な差違が認められた。さらに、強直性痙攣の防禦効果においてはいずれのエポキシ体も Δ^8 -THC の効果を上回っていた。これらの結果から 11-OH- Δ^8 -THC、11-oxo- Δ^8 -THC と同様にエポキシ体も活性代謝物として母化合物の抗痙攣作用に寄与していると考えられた。⁶⁸⁾ また、 Δ^9 -THC のエポキシド代謝物にも抗痙攣作用を認めている。⁶⁹⁾

5. 耐性発現

大麻成分の耐性発現については多くの研究があり、ハト、ラット、ネコ、イヌでは行動薬理の面及び体温降下作用等で認められている。⁶⁵⁾ また、大麻には禁断症状の発現 (身体的依存性) はないとされているが、Deneau ら⁶⁶⁾ のサルを用いた実験では、大麻の投与中止により明らかな禁断症状の発現があったという。すなわち、彼らは Δ^9 -THC の 0.4 mg/kg を静脈内に連続投与、さらに 1.6 mg/kg に増量したところ、眼瞼下垂、空間凝視、引っかき行動等の症状が観察され、増量による耐性の発現を認めている。また、投与を中止したところ全てのサルにあくび、食欲不振、立毛、被刺激性の増大、咬みつぎ行動、指なめ行動、振戦、痙攣性のふるえ等の禁断症状があったとしている。しかし、ヒトでは若干の精神的依

Fig. 11. Tolerance Development to the Hypothermic Effect of Δ^8 -THC and Its Metabolites

Each point represents the mean $\pm$ S.E. of 20 mice.

* Significantly different from the control ($p < 0.05$).

** Significantly different from the control ($p < 0.01$).

●—●: control, ■—■: Δ^8 -THC, ○—○: 11-OH- Δ^8 -THC, □—□: 11-oxo- Δ^8 -THC.

存性はあるものの身体的依存性はないというのが現在の通説となっている。⁶⁷⁾

このように大麻成分の耐性、依存性発現の有無あるいはその機構等の研究は、今後に待つことが多いといわねばならない。著者らは、このうち耐性発現に関して代謝物の関与を検討した。Lomax⁶⁸⁾ は THC の体温降下作用には速やかな耐性獲得があることを報告しているので、この点を中心に、また、一部ペントバルビタール睡眠延長作用に対する耐性発現についても比較検討を加えた。⁶⁹⁾

Δ^8 -THC 及び代謝物 (5 mg/kg/d, i.v.) を 7 日間連続投与すると、3 日目以降では Δ^8 -THC、11-OH- Δ^8 -THC 及び 11-oxo- Δ^8 -THC とともに耐性獲得が認められた (Fig. 11)。このように Δ^8 -THC のみならず活性代謝物、11-OH- Δ^8 -THC 及び 11-oxo- Δ^8 -THC の体温降下作用にも耐性発現があることが明らかとなった。この体温降下作用につき、他の中枢系薬物であるモルヒネ、レセルピン、ペントバルビタールならびにクロルプロマジンとの交叉耐性について検討したところ、クロルプロマジン (1 mg/kg, i.v.) についてのみ交叉耐性の獲得現象が認められた⁷⁰⁾ (Table VI)。このことは Δ^8 -THC、11-OH- Δ^8 -THC とクロルプロマジンの体温降下作用が一部共通の機作によるものと考えられ興味深い。この場合、11-OH- Δ^8 -THC 耐性マウスの方が Δ^8 -THC 耐性マウスよりもクロルプロマジンによる体温降下作用は弱いことが示された。

TABLE VI. Change in Hypothermic Effect of Chlorpromazine in Cannabinoids-tolerant Mice

Treatment	Change in body temperature from baseline (°C)				
	15a)	30	60	90	120 (min)
Control	-2.11±0.16	-2.83±0.29	-2.58±0.41	-1.89±0.28	-1.12±0.20
Δ^8 -THC	-1.39±0.12**	-1.45±0.26**	-1.41±0.41	-1.03±0.14	-0.81±0.08
11-OH- Δ^8 -THC	-1.06±0.20**	-0.99±0.24**	-0.70±0.12**	-0.53±0.99**§§	-0.41±0.11**

a) Time after chlorpromazine injection.

Chlorpromazine (1 mg/kg, *i.v.*) was administered 24 h after the injection of cannabinoids for 3 consecutive days (5 mg/kg/day, *i.v.*) or vehicle (control).

* Significantly different from the control ($p < 0.05$).

** Significantly different from the control ($p < 0.01$).

§§ Significantly different from Δ^8 -THC pretreated group ($p < 0.01$).

Fig. 12. Effects of Daily Administration of Δ^8 -THC and Its Metabolites on Pentobarbital-induced Sleeping Time

Sodium pentobarbital (50 mg/kg, *i.p.*) was administered 20 min after the injection of cannabinoids (5 mg/kg, *i.v.*) or vehicle.

** Significantly different from the control ($p < 0.01$).

§ Significantly different from single treatment of the same cannabinoids ($p < 0.05$).

§§ Significantly different from single treatment of the same cannabinoids ($p < 0.01$).

●—●: control, ■—■: Δ^8 -THC, ○—○: 11-OH- Δ^8 -THC, □—□: 11-oxo- Δ^8 -THC.

一方、ペントバルビタール睡眠延長作用の耐性獲得については Fig. 12 に示すように連続投与 4 日目には明らかな耐性獲得がみられた。しかし、この作用は先の体温降下作用とはきわめて異なり、8 日目でもコントロール群との間に有意差がみられ、耐性獲得は不完全であった。すなわち、連続投与により Δ^8 -THC 及び代謝物 (11-OH, 11-oxo 体) による睡眠延長作用は漸次減弱するものの、カンナビノイド自身の体温下降作用が事実上全く消失していると考えられる 4 及び 8 日目の投与においても完全にはコントロール群には回復しなかった。

TABLE VII. LD₅₀'s of Δ^8 -THC and Its Metabolites in Mice

Cannabinoids	Number of animals	LD ₅₀ (mg/kg, <i>i.v.</i>)
Δ^8 -THC	8	27.5 (23.1—32.7)*
11-OH- Δ^8 -THC	8	110.0 (79.1—152.9)
11-Oxo- Δ^8 -THC	8	63.0 (54.5—72.8)
Δ^8 -THC-11-oic acid	8	>150

* Confidence limits=95 %

一般に動物の体温が低下すると薬物による睡眠時間は延長するのが普通であるが、⁷¹⁾ 今回の結果は Δ^8 -THC 及び代謝物による体温降下作用と睡眠延長作用の機構は本質的に異なることを示唆すると共に、これらの作用の耐性獲得にも代謝物が深く関係していることを示している。

6. 急性毒性 (LD₅₀)

Δ^9 -THC の急性毒性 (LD₅₀) については Forney と Kiplinger⁷²⁾ により マウスでは、静脈内投与で 42.47 (36.74~48.86) mg/kg, Harris⁷³⁾ は Δ^9 -THC が 60.0 (46.0~80.8) mg/kg, Δ^8 -THC が 31.0 (20.7~46.5) mg/kg であると報告している。また、 Δ^9 -THC の急性毒性は SKF 525-A あるいはクロラムフェニコールの前処置によって増強されたとの報告⁷⁴⁾ もある。さらに、Mantilla-Plata と Harbison⁷⁵⁾ は Δ^9 -THC の毒性 (致死率) が SKF 525-A で増強され、フェノバルビタール前処置で減弱されると報告している。すなわち、THC の急性毒性は THC 自身によるものであり、代謝物の毒性は THC よりも弱いであろうと考えられる。そこで 4 及び 5 で検討した最も強い薬理活性をもつ 11-OH- Δ^8 -THC を中心に 11 位酸化体につき LD₅₀ 値を比較検討した (Table VII)。その結果、11-OH- Δ^8 -THC の毒性は Δ^8 -THC の約 1/4, 11-oxo- Δ^8 -THC の毒性は Δ^8 -

THC の約 1/2 と大幅に毒性が低下していることがわかった。さらに、最終酸化代謝物であるカルボン酸体 Δ^8 -THC-11-oic acid) は 150 mg/kg という多量投与でも死亡せず、LD₅₀ の算出が不可能な程毒性を消失していた。この結果からも 11 位メチル基の酸化的代謝経路は種々の薬理活性を残してはいるものの、急性毒性の面からみれば解毒経路ということができる。

7. おわりに

大麻有効成分、テトラヒドロカンナビノール (THC) の薬理作用を裏付けるものとして代謝物の関与のあることを、主に著者らの研究を中心に紹介した。そのため多くの関連文献⁷⁶⁾を割愛せざるを得なかった。今回は特に 11 位メチル基の酸化的代謝物と一部エポキシ代謝物についてカタレプシー惹起作用、麻酔増強作用、体温降下

作用、抗痙攣作用、耐性発現、急性毒性について母化合物のそれと比較検討した結果を記述した。THC の代謝物はこの他 30 以上のものが同定され、そのうちのいくつかは活性代謝物である可能性が非常に強く示唆されている⁷⁷⁾ので、今後もこの線に添った研究が続行されるものと考えられる。

謝辞

本研究に使用した、大麻成分 THC の一部は九州大学薬学部、西岡五夫教授より御供与頂いたものである。ここに深く感謝する。また、本研究は小栗一太、渡辺和人、成松鎮雄、伊藤 誠、館岡裕二、北 美智代、浜島耕一氏らの協力のもとに遂行されたものであることを付記し感謝する。

引用文献及び注

- 1) 法務省, 昭和56年度犯罪白書 (1981).
- 2) 大麻取締法, 昭. 23. 7. 10, 法律124号. 改正昭. 25-法18, 昭. 27-法152, 昭. 28-法15, 昭. 29-法71, 昭. 38-法108, 昭. 45-法111.
- 3) 例えば, 北川 明, マリファナ・ナウ, 第三書館, 東京, 1981.
- 4) 刈米達夫, 最新生薬学, 広川書店, 東京, 1978, p. 189.
- 5) 難波恒雄, 原色和漢図鑑 (上), 保育社, 東京, 1980, p. 202.
- 6) R. Mechoulam, N.K. McCallum, S. Burstein, *Chem. Rev.*, **76**, 75 (1976).
- 7) a) R. Adams, D.C. Pease, J.H. Clark, *J. Am. Chem. Soc.*, **62**, 2194 (1940); b) R. Adams, C.K. Cain, W.D. McPhee, R.B. Wearn, *J. Am. Chem. Soc.*, **63**, 2209 (1941); c) R. Adams, S. Loewe, C.W. Thebald, C.M. Smith, *J. Am. Chem. Soc.*, **64**, 2653 (1942); d) R. Adams, H.H. Chen, S. Loewe, *J. Am. Chem. Soc.*, **67**, 1537 (1945); e) R. Adams, M. Harfenist, S. Loewe, *J. Am. Chem. Soc.*, **71**, 1624 (1949).
- 8) a) A. Jacob, A.R. Todd, *Nature*, **145**, 350 (1940); b) R. Ghosh, A.R. Todd, S. Wilkinson, *J. Chem. Soc.*, 1121 (1941); c) R. Ghosh, A.R. Todd, D.C. Wright, *J. Chem. Soc.*, 137 (1941); d) A.R. Todd, *Sci. J. Roy. Coll. Sci.*, **12**, 37 (1942); e) J.L. Simonsen, A.R. Todd, *J. Chem. Soc.*, 188 (1948).
- 9) T. Smith, H. Smith, *J. Chem. Soc.*, **21**, 47 (1857).
- 10) a) M. deV. Cotton, "Marihuana and Its Surrogates," *Pharmacological Reviews*, **23**, 261 (1971); b) R. Mechoulam, "Marijuana," Academic Press, New York & London, 1973.
- 11) 植木昭和, 藤原道弘, 大麻成分テトラヒドロカンナビノール (THC) の薬理作用とその応用, *ファルマシア*, **13**, 54 (1977).
- 12) a) 細谷英吉, 高木博司, 金戸 洋編, 薬物依存, 南江堂, 東京, 1978, pp. 4; b) 細谷英吉, 大村 裕編, "麻薬と人間," 時事通信社, 東京, 1974, p. 135; c) WHO Technical Report No. 478: The Use of Cannabis, Report of a WHO Scientific Group (1971).
- 13) R.B. Forney, "Toxicology of Marihuana," *Pharmacological Reviews*, **23**, 279 (1971).
- 14) a) H.D. Christensen, R.I. Freudenthal, D.R. Brine, C.G. Pitt, M.E. Wall, *Science*, **172**, 165 (1971); b) L. Lemberger, R.E. Crabtree, H.M. Rowe, *Science*, **177**, 62 (1972); c) L. Lemberger, R. Martz, B. Rodda, E. Forney, *J. Clin. Invest.*, **52**, 2411 (1973); d) M. Prez-Reyes, M.C. Timons, M.A. Lipton, H.D. Christensen, K.H. Davis, M.E. Wall, *Experientia*, **29**, 1009 (1973); e) S. Burstein, J. Rosenfeld, T. Wittstruck, *Science*, **175**, 422 (1972); f) R. Mechoulam, Z. Ben-Zvi, S. Agurell, I.M. Nilsson, J.L.G. Nilsson, H. Ederly, Y. Grunfeld, *Experientia*, **29**, 1193 (1973); g) D.J. Harvey, W.D.M. Paton, In "Marihuana; Chemistry, Biochemistry and Cellular Effects," ed. by G.G. Nahas, W.D.M. Paton, J.E. Idänpään-Helikkilä, Springer, New York, 1976, p. 93; h) M.E. Wall, D.R. Brine, M. Prez-Reyes, In: *Pharmacology of Marihuana* Vol. 1, ed. by M.C. Braude, S. Szara, Raven Press, New York, 1976, p. 93; i) M. Nordqvist, J. Lindgren, S. Agurell, *J. Pharm. Pharmacol.*, **31**, 231 (1979); j) S. Agurell, C. Edward, M.

- Halldin, K. Leander, S. Levy, J. Lindgren, R. Mechoulam, M. Nordqvist, A. Ohlsson, *Drug Metab. Disp.*, **7**, 155 (1979); *k*) M.E. Wall, D.R. Brine, In: *Marihuana; Biological Effects, Analysis, Metabolism, Cellular Responses, Reproduction and Brain*. ed. by G.G. Nahas, D.M. Paton, Pergamon Press, Oxford, 1978, p.15.
- 15) *a*) K. Watanabe, I. Yamamoto, K. Oguri, H. Yoshimura, *Biochem. Biophys. Res. Commun.*, **88**, 178 (1979); *b*) K. Watanabe, K. Oguri, H. Yoshimura, *Chem. Pharm. Bull.*, **28**, 1939 (1980); *c*) K. Watanabe, I. Yamamoto, K. Oguri, H. Yoshimura, *Chem. Pharm. Bull.*, **28**, 2154 (1980); *d*) K. Watanabe, I. Yamamoto, K. Oguri, H. Yoshimura, *J. Pharm. Dyn.*, **3**, 482 (1980); *e*) K. Watanabe, I. Yamamoto, K. Oguri, H. Yoshimura, *J. Pharm. Dyn.*, **3**, 686 (1980); *f*) K. Watanabe, I. Yamamoto, K. Oguri, H. Yoshimura, *Drug Metab. Disp.*, **9**, 261 (1981).
- 16) R. Mechoulam, Z. Varconi, Z. Ben-Zvi, H. Edery, Y. Grunfeld, *J. Am. Chem. Soc.*, **94**, 7930 (1972).
- 17) *a*) A. Ohlsson, I. Emanuelson, *Acta Pharm. Suec.*, **16**, 369 (1979); *b*) Z. Ben-Zvi, S. Burstein, *Biochem. Pharmacol.*, **24**, 1130 (1975); *c*) T. Petrzilka, M. Demuth, *Helv. Chim. Acta*, **57**, 121 (1974); *d*) O. Gurny, D.E. Maynard, R.G. Pitcher, R.W. Kierstead, *J. Am. Chem. Soc.*, **94**, 7928 (1972).
- 18) *a*) I. Yamamoto, S. Narimatsu, K. Watanabe, H. Yoshimura, *Chem. Pharm. Bull.*, **29**, 3378 (1981); *b*) 山本郁男, 成松鎮雄, 渡辺和人, 吉村英敏, 日本薬学会第101年会, 熊本, 講演要旨集 pp.331 (1981); *c*) 成松鎮雄, 渡辺和人, 山本郁男, 吉村英敏, 第13回薬物代謝と薬効, 毒性シンポジウム, 西宮 (1981), 要旨集 pp. 25-28.
- 19) R.L. Foltz, A.F. Fentiman, E.G. Leighty, J.L. Walter, H.R. Drewes, W.E. Schwartz, T.F. Page, E.B. Truitt, *Science*, **168**, 844 (1970).
- 20) M.E. Wall, P.R. Brine, B.A. Brine, C.G. Pitt, R.I. Freudenthal, H.D. Christensen, *J. Am. Chem. Soc.*, **92**, 3466 (1970).
- 21) I.M. Nilsson, S. Agurell, J.L.G. Nilsson, A. Ohlsson, F. Sandberg, M. Wahlqvist, *Science*, **168**, 1228 (1970).
- 22) E.W. Gill, G. Jones, *Biochem. Pharmacol.*, **21**, 2237 (1972).
- 23) K. Watanabe, I. Yamamoto, K. Oguri, H. Yoshimura, *European J. Pharmacol.*, **63**, 1 (1980).
- 24) Z. Ben-Zvi, R. Mechoulam, H. Edery, H. Porath, *Sciences*, **174**, 951 (1971).
- 25) R. Mechoulam, H. Varconi, Z. Ben-Zvi, H. Edery, Y. Grunfeld, *J. Am. Chem. Soc.*, **94**, 7928 (1972).
- 26) K.O. Fehr, H. Kalant, *European J. Pharmacol.*, **25**, 1 (1974).
- 27) A. Ohlsson, S. Agurell, K. Leander, J. Dahmen, H. Edery, G. Porath, S. Levy, R. Mechoulam, *Acta Pharm. Suec.*, **16**, 21 (1979).
- 28) K. Irrgang, *Arzneim.-Forsch.*, **15**, 688 (1965).
- 29) H. Aramaki, N. Tomiyasu, H. Yoshimura, H. Tsukamoto, *Chem. Pharm. Bull.*, **16**, 822 (1968).
- 30) Y. Gaoni, R. Mechoulam, *Tetrahedron*, **22**, 1481 (1966).
- 31) Z. Ben-Zvi, R. Mechoulam, *Tetrahedron Lett.*, 4495 (1970).
- 32) S. Inayama, A. Sawa, E. Hosoya, *Chem. Pharm. Bull.*, **22**, 1951 (1974).
- 33) E.B. Truitt, *Fed. Proc.*, **29**, 619 (1970).
- 34) H. Yoshimura, K. Watanabe, K. Oguri, M. Fujiwara, S. Ueki, *J. Med. Chem.*, **21**, 1079 (1978).
- 35) *a*) I. Yamamoto, S. Narimatsu, K. Watanabe, H. Yoshimura, *Res. Commun. Subst. Abuse*, **2**, 409 (1981); *b*) 成松鎮雄, 山本郁男, 吉村英敏, 日本薬学会北陸支部第55回例会要旨集 p. 16 (1981).
- 36) I. Yamamoto, S. Narimatsu, K. Watanabe, H. Yoshimura, 5th International Symposium on Microsomes and Drug Oxidations, Tokyo (1981) Abstract, pp. 81.
- 37) C.O. Haavik, H.F. Hardman, *Life Sci.*, **13**, 1771 (1973).
- 38) S. Loewe, Studies on the Pharmacology of Marihuana, In: *The Marihuana Problems in the City of New York*, by the Maye's Committee on Marihuana, Jaques Cattell Press, Lancaster, 1944, pp. 149.
- 39) W.D.M. Paton, R.G. Pertwee, *Brit. J. Pharmacol.*, **44**, 250 (1972).
- 40) K. Bailey, P. Toft, *Biochem. Pharmacol.*, **22**, 2780 (1973).
- 41) M. Fernandes, N. Warning, W. Christ, R. Hill, *Biochem. Pharmacol.*, **22**, 2981 (1973).
- 42) R.K. Kubena, H. Barry, *J. Pharm. Exptl. Ther.*, **173**, 94 (1970).
- 43) J. Frizza, C.G. Chesher, D.M. Jackson, R. Malor, G.A. Starmer, *Psychopharmacology*, **55**,

- 103 (1977).
- 44) R.D. Sofia, H. Barry, *European J. Pharmacol.*, **13**, 134 (1970).
 - 45) H.R. Adams, R.D. Sofia, *Experientia*, **29**, 181 (1973).
 - 46) K. Watanabe, I. Yamamoto, H. Yoshimura, *Res. Commun. Subst. Abuse*, **3**, 21 (1982).
 - 47) a) 渡辺和人, 成松鎮雄, 伊藤 誠, 山本郁男, 小栗一太, 吉村英敏, 第12回薬物代謝と薬効・毒性シンポジウム, 金沢, 1980年10月, 要旨集 pp. 158—161; b) K. Watanabe, S. Narimatsu, M. Itoh, Y. Tateoka, I. Yamamoto, H. Yoshimura, *Res. Commun. Subst. Abuse*, **2**, 203 (1981).
 - 48) J.J. Burns, C. Evans, N. Trousof, *J. Biol. Chem.*, **277**, 785 (1957).
 - 49) H. Witschi, B. Saint-Francois, *Toxicol. Appl. Pharmacol.*, **23**, 165 (1972).
 - 50) B.T. Ho, V.S. Estevez, L.F. Englert, *Res. Commun. Chem. Path. Pharmacol.*, **5**, 215 (1973).
 - 51) D. Kupfer, E. Levin, S.H. Burstein, *Chem. -Biol. Interact.*, **6**, 59 (1973).
 - 52) G. Mitra, M.K. Poddar, J.J. Ghosh, *Toxicol. Appl. Pharmacol.*, **35**, 523 (1976).
 - 53) R. Karler, P. Sandgee, S.A. Turkanis, H.K. Borys, *Biochem. Pharmacol.*, **28**, 777 (1979).
 - 54) a) K. Watanabe, I. Yamamoto, K. Oguri, H. Yoshimura, *J. Pharm. Dyn.*, **3**, 482 (1980); b) 渡辺和人, 北 美智代, 山本郁男, 小栗一太, 吉村英敏, 日本薬学会第101年会, 熊本, 要旨集 pp. 326 (1981).
 - 55) a) G.M. Cohen, D.W. Peterson, G.J. Mannering, *Life Sci.*, 1207 (1971); b) F.M. Goujon, D.W. Nebert, J.E. Gielen, *Mol. Pharmacol.*, **8**, 667 (1972); c) J.V. Dingell, K.W. Miller, E.C. Heath, H.A. Klausner, *Biochem. Pharmacol.*, **22**, 949 (1973).
 - 56) S. Loewe, L.S. Goodman, *Fed. Proc. Fed. Am. Soc. Exp. Biol.*, **6**, 352 (1947).
 - 57) R.D. Sofia, T.A. Solomon, H. Barry, *European J. Pharmacol.*, **35**, 7 (1976).
 - 58) R. Karler, W. Cely, S.A. Turkanis, *Life Sci.*, **13**, 1527 (1973).
 - 59) W.O. Boggan, R.A. Steele, D.X. Freedman, *Psychopharmacologia*, **29**, 101 (1973).
 - 60) P.F. Consroe, D.P. Man, *Life Sci.*, **13**, 429 (1973).
 - 61) J.A. McCaughran, M.E. Corcoran, J.A. Wada, *Pharmacol. Biochem. Behav.*, **2**, 227 (1974).
 - 62) M.T. Ham, W.J. Loskota, P. Lomax, *European J. Pharmacol.*, **31**, 148 (1975).
 - 63) a) I. Yamamoto, K. Watanabe, K. Oguri, H. Yoshimura, *Res. Commun. Subst. Abuse*, **1**, 287 (1980); b) 成松鎮雄, 山本郁男, 吉村英敏, 日本薬学会第102年会, 大阪, 講演要旨集 pp. 286 (1982).
 - 64) I.E. Leppik, A.L. Sherwin, *J. Pharm. Exptl. Ther.*, **200**, 570 (1977).
 - 65) W.D.M. Paton, *Ann. Rev. Pharmacol.*, **15**, 191 (1975).
 - 66) G.A. Deneau, S. Kaymakcalan, *Pharmacologist*, **13**, 246 (1971).
 - 67) a) D.E. McMillan, W.L. Dewey, L.S. Harris, *Ann. N.Y. Acad. Sci.*, **191**, 83 (1971); b) W.D.M. Paton, R.G. Pertwee, "Marijuana" ed. by R. Mechoulam, Academic Press, New York, 1973, pp. 191.
 - 68) P. Lomax, *Res. Commun. Chem. Path. Pharmacol.*, **2**, 159 (1971).
 - 69) K. Watanabe, S. Narimatsu, I. Yamamoto, H. Yoshimura, *European J. Pharmacol.*, **77**, 53 (1982).
 - 70) a) I. Yamamoto, K. Watanabe, S. Narimatsu, K. Hamajima, H. Yoshimura, *J. Pharm. Dyn.*, **5**, s-47 (1982); b) 山本郁男, 渡辺和人, 成松鎮雄, 浜島耕一, 吉村英敏, 第10回薬物活性シンポジウム, 前橋, 1981年10月, 要旨集 pp. 143—147.
 - 71) J. Raventos, *J. Pharmacol. Exptl. Ther.*, **64**, 355 (1938).
 - 72) R.B. Forney, G.F. Kiplinger, *Ann. N.Y. Acad. Sci.*, **191**, 74 (1971).
 - 73) L.S. Harris, *Pharm. Rev.*, **23**, 285 (1971).
 - 74) R.D. Sofia, *European J. Pharmacol.*, **26**, 383 (1974).
 - 75) B. Mantilla-Plata, R.D. Harbison, *Toxicol. Appl. Pharmacol.*, **27**, 123 (1974).
 - 76) C.W. Waller, J.J. Johnson, J. Buelke, C.E. Turner, "Marihuana" An Annotated Bibliography, Mac Millan Information, New York, 1976.
 - 77) a) Halldin, M. Widman, *Acta Pharm. Suec.*, **16**, 34 (1979); b) A. Ohlsson, S. Agurell, K. Leander, J. Dahmén, H. Edery, G. Porath, S. Levy, R. Mechoulam, *Acta Pharm. Suec.*, **16**, 21 (1979); c) S. Agurell, M. Binder, K. Fonseka, J.E. Lindgren, K. Leander, B. Martin, I.M. Nilsson, M. Nordqvist, A. Ohlsson, M. Widman, in Marijuana: Chemistry, Biochemistry and Cellular effects (Ed. G. Nahas) Springer-Verlag, New York, 1976, pp. 141.