大麻成分の中樞効果：有用性と危険性

三島 健一,* 入江 圭一

Central Effect of Components of Cannabis: Utility and Risk

Kenichi Mishima* and Keiichi Irie

Faculty of Pharmaceutical Science, Fukuoka University; 8-19-1 Nanakuma, Jonan-ku, Fukuoka 814-0180, Japan.

(Received August 2, 2019)

Cannabis contains over 700 known cannabinoids, terpenoids, flavonoids, and so on; however, the roles and importance of these components have yet to be fully understood. Δ^9 -Tetrahydrocannabinol (THC) is believed the most psychoactive component in cannabis, whereas cannabidiol (CBD), cannabinol, and cannabigerol are the most well-known non-psychoactive components. THC, but not CBD, has been shown to produce abnormal behavior in animals; these effects are caused, at least in part, by binding to cannabinoid receptor type 1 (CB_1) in the brain. Regarding the risks associated with cannabis use, acute effects of THC, such as a “high”, cognitive deficits, and irritability, are considered more important than potential dependence. On the other hand, CBD has shown anticonvulsant, anti-inflammatory, immunosuppressive, analgesic, and anticancer effects. However, CBD has very low affinity (in the micromolar range) for the CB_1 receptor, as well as for the CB_2 receptor, and its underlying mechanism remains obscure. In this review, we demonstrate that THC induces abnormal behavior such as catalepsy-like immobilization, spatial memory impairment, and high and low sensitivity to ultrasonic vocalization after an aversive air-puff stimulus. Moreover, we demonstrate that THC and CBD improve brain injury in middle cerebral artery occlusion in a mouse model through different mechanisms. These findings suggest the need to discuss the recent development of “THC and CBD pharmacology” in animal studies, as well as the utility and risk of various cannabis components in humans.

Key words—cannabis; Δ^9 -tetrahydrocannabinol; cannabidiol; pharmacology; animal study

1. はじめに

大麻 (cannabis, marijuana) は、世界で最も乱用されている薬物で、WHO/Expert Committee on Drugs Dependence (ECDD) の統計によれば、2016年度において約1億9千万人が世界で使用していると推定されている。わが国においても、平成25年以降、大麻事犯による検挙者数が増加し、平成29年度では3000人を超え、昨年度は過去最多になった。その検挙者数の中で20歳代以下の若年層の占める割合が50%を超え、低年齢層への広がりや社会的問題となっている。¹⁾ 若者の間に広がる大麻汚染は、「好奇心・興味本位」や「その場の雰囲気などによるファッション感覚」などを特徴とし、インターネットの密売サイトを介した大麻自家栽培の急増、若者の海外経験や外国人密売者からの大麻入手

の容易さが原因に挙げられる。さらに、大麻は中毒性が低いと報告され、海外では医療大麻としてあるいは嗜好品として合法化されたことが、この傾向に拍車をかけている。そのため、大麻使用に対して安全だという間違った認識が広がっている。このような大麻に関して誤った知識が拡大する要因として、大麻の薬理作用が多様であり、いまだに全容が解明されていないことにある。

近年、大麻草に含まれる主成分のテトラヒドロカンナビノール (Δ^9 -tetrahydrocannabinol; THC) の含有量が年々増加している。²⁾ これは、大麻草の品種改良や栽培技術の向上によるものである。例えば、THCが含まれる花穂の部分が大きな *sinsemilla* (種なしの意味) などの新たな品種が市場に出回っている。さらに、超臨界法など高度な抽出技術を用いた高純度の THC を始めとする大麻成分が精製されている。これらは、サプリメントとして、あるいは食品の中に入れられ、クッキー、グミ、ガム、キャンディー、チョコレート、アイス、アルコールなど新

福岡大学薬学部 (〒814-0180 福岡市城南区七隈 8-19-1)

*e-mail: kenichi@fukuoka-u.ac.jp

本総説は、日本薬学会第139年会シンポジウム S58 で発表した内容を中心に記述したものである。

たな大麻食品が登場している。さらに、これまでの乾燥大麻による喫煙に加えて、THCが高濃度のオイル状のものを電子パイプで喫煙するものも出てきている。³⁾ このように、これまでの喫煙摂取に加えて、経口で簡単に摂取でき、手に取り易い大麻製品が増え、高濃度 THC 含有の製品が流通していることが、大麻のヒトへの作用を複雑化している。

本稿では、大麻の薬理作用を明確にするため、大麻の有用性と危険性について、「日本薬学会第 139 年会一般シンポジウム S58, 薬物乱用のトレンド：ポスト危険ドラッグとして的大麻問題を考える」でわれわれが報告した研究に関する知見を紹介する。

2. 大麻について

大麻 (*Cannabis sativa* L., アサ科) は、世界で最も古い繊維作物のアサであり、温帯地方から熱帯地方まで広範囲にわたって生育する雌雄異株の一年生草で、高さは 2–3 m, 乱用には葉や樹脂が用いられる。特に、雌株には幻覚作用を有する樹脂を多量に分泌し、開花期の初期が最も多くなる。大麻、別名「麻 (アサ)」は、わが国では弥生時代から既に衣類として重要な位置を占めていたといわれ、奈良朝時代の「万葉集」などにも掲載されているが、これを快楽や宗教的秘事の目的で使われた記録はない。このことは、幻覚や快楽を起こすような物質の THC が当時の日本の麻には含まれていなかったと推測できる。事実、現在、わが国で栽培されている大麻は、THC を含まない「無毒大麻」である。その後の中央アジアを原産地とした THC を多く含み、幻覚や麻酔作用の強いインド大麻 (*Cannabis sativa* L. var. *indica* LAMARCK) が世界各地に分布し、日本産地の大麻も汚染された結果と言われている。THC を多く含んだインド大麻は、繊維のほか、痛みを和らげ、陶酔感や多幸感をおこす作用があることが、3000 年前から知られていたため、宗教、戦争、占術、医術あるいは快楽の目的で用いられるようになった。わが国では、快楽を目的とした大麻が広く乱用されるようになったのは 1960 年以降である。

医学的には、大麻の持つ陶酔感や麻酔作用を基礎に古代イラン医学が発達し、中国、インド医学に広がった。わが国では、明治 19 年 (1886 年) の日本薬局方第 1 局から昭和 7 年 (1932 年) の第 5 局まで印度大麻の名で収載され、鎮痛薬、麻酔薬として

取り扱われてきたが、優れた医薬品が開発されることで局方に収載されなくなった。そのため、よく麻薬性鎮痛薬と混同されがちであるが、薬理学的には麻薬とは異なり、幻覚薬としての精神異常誘発物質に属する。

3. 大麻がヒトに及ぼす影響

大麻を喫煙すると、2, 3 分以内に使用者の心拍数は 1.5–2 倍に増え、血圧は上昇し、目の血管が膨張して目が赤くなる。その後、10 分以内に多幸感、あるいは「ハイ」を感じ、1–3 時間程度持続する。中には、口の渇きを覚えたり、ひどく空腹になったりすることもある。手が震えて冷たくなることもある。陶酔感がしばらく続いた後、眠くなることがある。一方、食物や飲料などに混ぜられた大麻を経口摂取すると、通常 30 分から 1 時間程度してから作用が緩やかに始まり、4 時間程度とより長時間持続する。^{4,5)} このように大麻の喫煙は、経口摂取に比べて THC の吸収が数倍よく、発現も早いことから喫煙が好まれている。また、経口摂取の場合、作用が現れる 30 分以内に間違えて多量に大麻を含んだ食物や飲料を摂取すると過量投与による急性中毒になる場合がある。大麻によって引き起こされる急性中毒の症状は極めて深刻で、患者は入院の必要があり、初期診断では統合失調症と混同され易く、特に何かの力に支配されているような“させられ妄想”、“誇大妄想”など妄想型統合失調症にかなり似通っている。一般的な大麻タバコには 0.5–1 g の大麻草を含み、THC 含有量は 5–150 mg の開きがあるため、喫煙したときに吸収される THC の実際の服用量は容易に定量できない。

大麻による精神活動の変化としては知覚機能、思考過程、情動あるいは気分などに異常が現れる。その作用の特徴は、個人の性格、気分あるいは効果の期待度、‘set’ と ‘setting’ と呼ばれている喫煙時の環境条件によって、また、代謝酵素など使用者側の要因と、用量や摂取方法などの大麻側の要因によって大いに左右される。例えば、不安をもって吸煙すると不機嫌になり、猜疑的になる。これが高じると緊張や恐怖におそわれ、パニックを引き起こすこともある。一方では、躁病に似た気分の高揚、誇大的になって饒舌になり、突発的に哄笑したりし、行動は活発になるが、逆に多幸感が強く、緊張は解け、非活動的、周囲への無関心など統合失調症様症状な

Fig. 1. Cannabinoid Structure and Receptors

Δ^9 -Tetrahydrocannabinol is the most psychoactive component of cannabis, a partial CB receptor agonist, while cannabidiol, an inverse CB receptor agonist, is the most well-known non-psychoactive component. Beta-caryophyllene, which is known as a CB₂ receptor agonist, is a common and often abundant terpene found in cannabis.

ど相反する行動変容がみられることがある。このような特徴は他の乱用薬物の作用様式と全く異なる。

大麻による精神作用としては、酩酊時には、まず、知覚が鋭敏になり、色彩が異常に鮮やかに見え、見るものの形は歪み、影まで色がつき、視覚機能の異常が現れる。また、音も強く感じられ、聴覚機能や体感の感覚異常がおきる。時間・空間の認知も障害され、時間の経過は極めてゆっくりと感じられたり、近くのもの遠くに見えたりする。思考過程も障害され、注意集中はできなくなり、連想は乱れ、考え方は非現実的になり、つぎつぎに妄想がおしよせる。被暗示性が著しく増大し、自発性の低下、感情の平板化、記憶障害や判断力障害を起こす。⁶⁾

大麻常用者は、社会適応性が低下して、怠け者となり無気力となる無動機症候群が現れることがある。また、慢性人格障害を伴う大麻精神病をもたらすこともある。これは体内に蓄積された THC とその活性代謝産物が関与するといわれる。したがって、精神病性疾患の病歴のある患者は大麻を服用すると精神病を発症する可能性が高くなる。大麻精神病の症状の中で幻覚妄想や錯乱状態は乱用をやめた後でも“フラッシュバック”として再燃する。この現象は覚せい剤や幻覚薬の LSD25 にもみられる。

4. 大麻成分

大麻草中には酸素と水素と 21 個の炭素からなるカンナビノイド (cannabinoid) 類と呼ばれる成分が約 140 種類も含まれている。これら以外にアルカロイド類、フラボノイド類、テルペン類など約 700 種類以上の成分が含まれていることが報告されている。⁷⁾ その中でも THC 及びカンナビジオール (cannabidiol; CBD) は、大麻による薬理作用の中心活性物質だと考えられている (Fig. 1)。THC は、油状物質で、非常に脂溶性が高い化合物であるため、脂肪に分布、蓄積する性質があり、水には不溶で、エーテルなどの有機溶媒によく溶ける。また、THC は植物中では不活性のテトラヒドロカンナビノール酸 (tetrahydro cannabinolic acid; THCA) として含まれているが、大麻草をタバコとして吸煙するとき、その熱によって容易に 2 位のカルボキシ基が脱炭酸されて THC となり、強力な薬理作用を現すようになる。さらに、体内で多くの代謝活性物が生じることが知られている。例えば、THC は、体内で 11 位に水酸基が結合された 11-OH- Δ^9 -THC に変換され、これ自体に強い精神作用があると言われている。⁸⁾ また、大麻や THC は使用条件によって作用が変化することが知られている。⁹⁾ さらに、THC による薬理作用の一部を CBD が調節していることが報告されている。¹⁰⁾ このように大麻には多

種類の成分を含有し、これらが複雑に絡まり、環境条件及び使用条件によって多彩な薬理作用を導き出している。

THC は、大麻による精神作用の本体とされ、動物実験では、不安・嫌悪感の惹起、¹¹⁾ 社会性の減少、¹²⁾ 攻撃性の増大、¹³⁾ 情報処理障害の発現、¹⁴⁾ 空間記憶障害、¹⁵⁾ うつ様症状の発現¹⁶⁾ が確認されている。THC は、精神作用以外にも、鎮痛作用、食欲増進作用や鎮痙作用など大麻と同じ薬理作用を示す。一方、CBD は THC とは異なり、精神作用を引き起こさないとされ、動物実験において、鎮痛作用、抗不安作用、抗炎症作用、免疫抑制作用などが報告されている。加えて、カンナビノイド類以外でも、テルペン類の β -caryophyllene (β -CPH) が鎮痛作用、抗炎症作用を持つ物質として注目されている (Fig. 1)。しかし、大麻による薬理作用の中で、上述したヒトの多幸感、感覚異常、幻覚作用などは動物実験では観察されておらず、作用機序などが明らかになっていないものが多い。これらの原因は、大麻がカンナビノイド類を中心とした多種多様な成分を含有しており、それぞれの成分で薬理作用が異なっている。このように大麻の薬理作用は、薬理活性成分の多様性及び THC 含有量の変化により複雑化しており、正しい薬理作用を知るためにも、薬理活性成分 1 つ 1 つの薬理作用を明確にしていくことが重要である。

5. 内因性カンナビノイドシステム

大麻草による薬理作用は、主にカンナビノイド (cannabinoid; CB) 受容体によって引き起こされる。CB 受容体は、2 つのサブタイプ CB₁ 受容体と CB₂ 受容体があり、膜 7 回貫通で Go あるいは Gi タンパク質と共役した受容体である。CB₁ 受容体は、黒質、淡蒼球、海馬、小脳の分子層、大脳皮質などを中心に強く発現し、その発現量は GABA 受容体やグルタミン酸受容体に匹敵するほど存在することから、運動、学習・記憶といった脳の高次機能調節において重要な役割を果たしていることが考えられている。一方、CB₂ 受容体は、脾臓及び扁桃腺に多く発現しており、細胞では B 細胞、natural killer 細胞、マクロファージなどに発現している。そのため、CB₂ 受容体は免疫反応や炎症反応の調節を行っていると考えられているが、CB₁ 受容体に比べるとまだ詳細はわかっていない。CB₁ 受容体の活性化によって、

アデニル酸シクラーゼの阻害による cAMP の減少、電位依存性 K⁺ チャネルの活性化、電位依存性 P/Q 及び N 型の Ca²⁺ チャネルを阻害し、アセチルコリン、ドパミン、セロトニン、グルタミン酸、GABA など様々な神経伝達物質の調節が行われていることが知られている。¹⁷⁾ THC は、CB 受容体の部分作動薬であり、一方、CBD は、CB₁ 受容体をアロステリックモデレーターとして調節していることが報告されている。¹⁸⁾ これらの CB 受容体の内因性のリガンドとして、*N*-arachidonylethanolamide (anandamide; AEA), 2-arachidonoyl glycerol (2-AG), 2-arachidonoyl glycerol ether, oleamide など脂質分子が発見されている。Anandamide は、1992 年に Devane らによってブタの脳から、2-AG は、1995 年に Sugiura らがラットの脳より、同時期に Mechoulam らがイヌの小腸より同定した。¹⁹⁻²¹⁾ 近年の研究から、これらの脂質分子の内因性リガンドが、逆行性に神経終末における CB₁ 受容体を介して神経伝達物質の放出を制御していることが明らかとなり、CB₁ 受容体と内因性リガンドが高次機能に関与していると示唆されている。²²⁾ 一方、2003 年には、Rioli らが、ラットの脳より α -ヘモグロビンの 9 残基のアミノ酸からなるヘモプレシンを同定した。²³⁾ ヘモプレシンは、ナノモルという低濃度で効果を示し、CB₁ 受容体の内在性のインバースアゴニストであり、血圧低下作用、食欲抑制作用、鎮痛作用を示すことが明らかになりつつある。²⁴⁾ さらに、大麻喫煙によって血中の一酸化炭素ヘモグロビンが増加し、酸素の運搬に支障を来すことから、ヘモプレシンの薬理作用がヒトにどのように影響を及ぼしているか興味深い。しかし、大麻草を含めたカンナビノイドを摂取したときの内因性リガンドの動態について不明なことも多く、生体内の役割についても未解明な部分が多い。また、THC と CBD など大麻草に含まれる成分の作用機序が複雑であるため、大麻の薬理作用を理解することを難しくしている。

6. 動物実験から見た大麻の有用性

6-1. THC による鎮痛作用 大麻成分による正常ラットの痛覚反応に対する影響を調べるために、フィラメントを用いた von Frey test とアセトンを用いた冷覚反応を利用した (Fig. 2)。THC 0.5, 1 mg/kg を腹腔内投与することで、フィラメントに

Fig. 2. Antinociceptive Effects of THC on Oxaliplatin-induced Mechanical Allodynia in Rats

(A) THC was administered to intact rats, i.p. 60 min before the von Frey test. (B) Oxaliplatin (4 mg/kg) was administered i.p. on 2 consecutive days per week for 4 weeks (on days 1, 2, 8, 9, 15, 16, 22, and 23). Mechanical allodynia could be observed in the hind paw starting from day 10 to 28 by the von Frey test. THC was administered to oxaliplatin-treated rats, i.p. 60 min before the test on day 28. All values are expressed as mean $\pm$ S.E.M. * p < 0.05, ** p < 0.01, *** p < 0.001 vs. vehicle group (one-way ANOVA followed by Dunnett's test).

よる機械的刺激に対する反応閾値は vehicle と比較して有意に低下した。一方、THC 3, 10 mg/kg を腹腔内投与することで、フィラメントに対する反応閾値は vehicle と比較して有意に痛覚の反応閾値が上昇した。しかし、THC は冷覚反応を変化させなかった。また、CBD はいずれも変化しなかった。次に、白金系抗がん剤オキサリプラチン (L-OHP) により生じる末梢神経障害に対する大麻成分の影響を調べた。このモデルは、正常ラットに比べ、フィラメントによる機械的刺激に対する反応閾値を低下させ、機械的アロディニアを引き起こした。THC 3, 5 mg/kg の腹腔内投与は、このモデルに対して用量依存的に改善した。しかし、CBD は改善しなかった。このことから、大麻草による鎮痛作用は、CBD ではなく、THC の可能性が高い。また、THC は、正常ラットでは、フィラメントによる機械的刺激に対して二相性の反応を示し、抗がん剤による末梢神経障害に対しては用量依存的な改善作用を示した。このように THC による鎮痛作用の有効用量は 2 つのモデル間で分離しなかったことから、THC の有効量には注意が必要である。

6-2. 大麻による脳保護作用 大麻常習者の脳に萎縮がみられることが報告されているがその後の研究では一定の見解を得ていない。しかしながら、新生児マウスに THC を投与すると視床の形態学的変化が報告されている。²⁵⁾ 一方、THC や CBD が多発性硬化症や脳挫傷、脳虚血に有効であることが報

告され、脳保護効果に脳内カンナビノイドが係わっていることが明らかになりつつある。そこで、マウスの中大脳動脈 (middle cerebral artery; MCA) を 4 時間閉塞したモデルを用いて CBD の脳保護作用について THC と比較検討した (Fig. 3)。

6-2-1. 急性期-亜急性期：4 時間 MCA 閉塞 1 日後の梗塞巣に対する CBD の抑制効果 CBD 3 mg/kg の腹腔内投与は、4 時間 MCA 閉塞直前の投与及び 4 時間 MCA 閉塞-再灌流 2 時間後の単回投与でも梗塞巣を有意に抑制した。一方、THC 10 mg/kg の腹腔内投与は、虚血直前の投与のみで梗塞巣を抑制したことから、CBD は幅広い治療域を有していることがわかった。しかし、カンナビノールや β -CPH は改善しなかった。次に、その作用機序を調べた結果、THC は虚血初期に起こるグルタミン酸の過剰な遊離を、CB₁ 受容体を介して抑制することにより脳保護効果を示すのに対して、CBD は、CB₁ 受容体を介さず、虚血亜急性期に誘導される白血球のマーカーである myeloperoxidase (MPO) の脳内浸潤抑制や脳血流の微小循環障害を改善するといった抗炎症作用を持つことで脳保護効果を示した。

6-2-2. 慢性期：4 時間 MCA 閉塞 1, 3, 5 日後から 14 日後まで CBD を連続投与したときの治療効果 CBD 3 mg/kg を脳虚血 1 日後、3 日後、5 日後から 14 日後まで連続投与を行ったところ、脳虚血 1 日後及び 3 日後からの投与では neurological

Fig. 3. Therapeutic Time Window of CBD and THC on Cerebral Ischemia in Mice

CBD (3 mg/kg) had a potent and long-lasting neuroprotective effect when administered both pre- and post-ischemia, whereas only pre-ischemic treatment with THC (10 mg/kg) reduced the infarction size when administered 24 h after 4-h MCAO in mice. The neuroprotective effect of THC was related to the CB₁ receptor-mediated inhibition of Ca²⁺ influx, glutamate release, and excitotoxicity. On the other hand, CBD had a potent and long-lasting neuroprotective effect, significantly inhibiting the myeloperoxidase activity of neutrophils at 1 h and 20 h after reperfusion, and suppressing the decrease in cerebral blood flow after reperfusion. In addition, CBD decreased the number of Iba1- and GFAP-positive cells. Moreover, 14 d of repeated treatment with CBD from day 1 after reperfusion improved survival and long-term functional deficits after cerebral ischemia, which suggests that CBD may be cerebroprotective during not only the early phase, but also the chronic phase after ischemic stroke.

score, 生存率について改善作用が認められたが, 5 日後からの投与ではいずれにおいても改善作用は認められなかった. この結果から CBD の therapeutic time window は, 脳虚血が起こって 3 日後までが限界であることが明らかとなった. 運動量と協調運動に対しては, 14 日間の連続投与により有意な改善効果を示した. CBD の 14 日間連続投与により TUNEL 陽性細胞の数は明らかに減少していた. CBD の 14 日間連続投与群では, 細胞体の小さなミクログリアと放射状のアストロサイトが多数認められ, 傷害性グリア細胞の増加を抑制していた. CBD の 14 日間連続投与群では, 炎症性サイトカインである high-mobility group box 1 (HMGB1) の血中及び脳内の発現量を有意に低下させた. また, ミクログリア選択的阻害剤である minocycline も同様に血中 HMGB1 の発現量を弱いながらも低下させ, 脳内 HMGB1 発現量を有意に減少させたことから, 脳内のミクログリアが HMGB1 を介して進行的な炎症反応を広げていることが示唆された.²⁶⁾

CBD は, 精神作用が弱く, 連続投与による耐性

形成も起こさない.²⁷⁾ また, 白血球 MPO や HMGB1 抑制による強い抗炎症作用により, 虚血-再灌流 2 時間後投与, あるいは 3 日後の投与でも脳虚血性障害を抑制し, 幅広い治療域 (therapeutic time window) を示した (Fig. 3). CBD が, 脳虚血後遅いタイミングの投与でも脳保護効果を示すことや HMGB1 を抑制し脳虚血の進行を抑制することを考えると, これまで脳梗塞 4.5 時間以内の急性期治療の中心として用いられている t-PA と併用することにより治療効果の上昇が期待される. また, 脳梗塞再発の防止のために, アスピリンやチクロピジンなどの抗血栓療法が行われているが, CBD を脳梗塞予後の治療薬のリード化合物として創薬されれば, 治療効果の更なる上昇が期待され, 脳梗塞後の後遺症軽減にもつながり QOL を向上できるのではないかと考えられる.

7. 動物実験から見た大麻の危険性

7-1. THC によるウサギの脳波からみた脳機能の異常

ウサギの脳波を測定すると, 皮質や扁桃体では低電圧速波, 海馬では高電圧で 4-7 Hz (θ

波)の規則正しい同期波の海馬覚醒波がみられ、脳波は覚醒パターンを示す。しばらくすると皮質や扁桃体では高電圧の徐波成分が増加し、同時に海馬では規則正しい θ 波の同期波がくずれ不規則になり、脳波は傾眠パターンを示すようになる。その状態に、THC 1 mg/kg を静脈注射すると、皮質では睡眠波と覚醒波が交互に頻発するようになる。扁桃体や海馬脳波も皮質脳波に同期した覚醒・睡眠パターンを示すが、その電圧(振幅)が著明に低下することが特徴で、他の薬物にはみられない現象である。これは、皮質と深部の脳部位の機能が乖離した状態を意味しており、陶酔状態や幻覚を引き起こす原因の可能性を示している。

7-2. THC による異常行動の発現 ラットに THC を投与するとまず少量で現れる作用は運動量の増加とカタレプシー様不動状態(抗精神病薬による錐体外路系障害と症状は類似しているが、作用機序は異なる。詳細は後述)である。さらに増量すると自発運動は逆に減少し、それとともに後ずさりや下肢を軸として回転するような奇妙な行動が発現する。これは幻覚薬にも共通してみられる異常行動でもある。また、THC の高用量は体温を低下させたり、Rota-Rod 法による協調運動も障害する。睡眠薬による睡眠作用あるいは覚せい剤による運動量増加作用のように相反する効果を THC はいずれも増強する。しかし、CBD ではこのような行動変化はみられない。

7-3. カタレプシー様不動状態の発現 ラットに無理に背伸びさせた格好で前肢を棒にかけたり、後肢をコルク柱にかけ、逆立ちさせた不自然な姿勢にすると、通常、すぐに正常姿勢に戻るが、抗精神病薬のハロペリドールを投与すると錐体外路系症状による運動機能障害であるカタレプシーが発現する。一方、THC は、ハロペリドールによるカタレプシーと類似のいつまでも不自然な姿勢をとり続ける。しかし、この不動状態は、単なる運動障害ではなく音、光あるいは接触などの刺激によって容易に元の正常姿勢に戻るが、ハロペリドールによるカタレプシーは影響されなかった。このことは、THC による不動状態は、抗精神病薬の錐体外路系症状による運動機能障害によるものとは異なることが示唆される。したがって、われわれは、ハロペリドールによるカタレプシーと区別するために THC による不

動状態を、「カタレプシー様不動状態」と名付けた。次に、THC によるカタレプシー様不動状態の発現機序を解明するために、脳局所破壊及び脳内微量注入実験を用いて発現に関与する脳部位の検討を行った。その結果、脳局所破壊実験では、側坐核、扁桃体、外側視床下部及び視床下部腹側内側核の破壊で有意な発現抑制が認められ、中でも側坐核及び扁桃体中心核破壊による影響が著明であり、淡蒼球、線条体及び黒質破壊ではなんら影響を示さなかった。一方、ハロペリドールによるカタレプシーに対しては、淡蒼球、線条体、黒質及び扁桃体中心核破壊で有意な発現抑制が認められた。次に、THC の脳内微量注入実験において、側坐核、扁桃体中心核や外側視床下部及び視床下部腹側内側核で有意なカタレプシー様不動状態の発現が認められた。²⁸⁾ これらは、THC による不動状態の発現が運動機能に関与する脳部位である錐体外路系の機能障害によるのではなく、意欲や情動の座である大脳辺縁系(視床下部、側坐核)の機能障害によるものである。すなわち、THC によるラットの不動状態はヒトの被暗示性の増大あるいはうつ状態や無動機症候群をおこす可能性を裏付けるものである。

大麻成分である CBD や β -CPH、内因性カンナビノイドの anandamide や 2-AG の全身投与、脳室内投与、側坐核内投与では、カタレプシー様不動状態は生じなかった。一方、CB 受容体作動薬の HU-210 や Win55512 はカタレプシー様不動状態を発現した。さらに THC によるカタレプシー不動状態は、CB₁ 受容体拮抗薬の SR141716A で抑制されたが、CB₂ 受容体拮抗薬の AM630 では抑制されなかったことから、THC によるカタレプシー様不動状態の発現は CB₁ 受容体が重要であることがわかった。次に、THC によるカタレプシー様不動状態に対する神経伝達物質関連薬物の影響を調べた結果、セロトニン受容体作動薬の 5-MeODMT、セロトニン選択的取り込み阻害薬のパロキセチン、NMDA 受容体拮抗薬のアマンタジンや MK-801 が最も効果的であった。さらに、THC によるカタレプシー様不動状態の発現時の側坐核からのドパミン、ノルアドレナリン、セロトニン、グルタミン酸の遊離についてマイクロダイアリス法を用いて検討した。その結果、それぞれの神経伝達物質の経時的な変化から、THC によるカタレプシー様不動状

Fig. 4. Selective Impairment of THC in the Multi-store Model of Memory in Rats

THC (10 mg/kg, i.p.) produced a marked increase in both choice reaction time (CRT) and the number of total lever pressings in a two-lever CRT task. THC (6 mg/kg, i.p.) impaired spatial memory in an eight-arm radial maze based on working memory, but not in a water maze based on reference memory. These results suggest that THC-induced impairments in learning and memory are based on the selective impairment of selective attention and working memory through effects on attentional processes.

態は、グルタミン酸遊離低下を基盤にしてドパミン遊離上昇、セロトニン遊離低下そしてノルアドレナリン遊離上昇と連鎖的に動いており、しかも、これら神経系の機能変化は、 CB_1 受容体を介した作用であることを明らかにした。さらに、MK-801 が側坐核からのセロトニン遊離低下を改善したことから、側坐核の CB_1 受容体を介したセロトニン神経とグルタミン酸神経の機能低下が、THC によるカタレプシー様不動状態の発現に重要であることを示唆した。大麻を長期乱用すると、ヒトにおいて感情の平板化、自発性の減退及び思考力の低下などの無動機症候群 (amotivational syndrome) といった精神障害が発現する。⁴⁾ われわれは、THC によるカタレプシー様不動状態が、意欲低下モデルとして有用であることを提唱している。

7-4. THC による学習・記憶障害 ヒトがある情報を学習、記憶する場合に二重貯蔵モデルが考えられている (Fig. 4).²⁹⁾ ある情報が五感を利用して感覚貯蔵に入力された後、注意を向けられた情報が作業記憶や参照記憶に移行される。これら3つの学習・記憶過程に対する THC の作用を調べるため

に、オペラント装置を用いた選択反応時間課題、8方向放射状迷路課題、水迷路課題を利用した (Fig. 4).³⁰⁾

選択反応時間課題：この課題は、感覚記憶から得た情報が、短期及び長期記憶に移る最初の過程の選択的注意機構を測定できる方法で、臨床及び動物実験でも利用されている。動物の選択反応時間課題は、左右2つの反应用レバーの上に、それぞれキューランプが設けられたオペラント装置であり、キューランプ点灯後のレバーを押すまでの時間を選択反応時間とし、試行間隔中のレバー押し行動数を評価に用いる。その課題において、THC は選択反応時間が延長し、それに伴って尚早反応や固執行動などの異常なレバー押し行動がみられた。この選択的注意機構は、attention, arousal, decision-making, motivation などが密接に係わり、いかに記憶を強く留めておけるかを左右し、当然、意欲や動機によっても変化することから、大麻の吸煙による感覚異常や意欲の低下に THC が強く関与していることを示している。

8方向放射状迷路課題：この装置は8方向に伸び

たアームの先端に餌が置いてあり、これらの餌をすべて取ることを訓練されたラットは、一度餌を取り終えたアームには二度と入ることなく 8 個の餌をうまく取るようになる。この遂行のためにラットは床の臭いを手がかりとしているのではなく周りの環境との位置関係で行っている。この課題は、従来の迷路学習が決められた出発とゴールの反復選択 (win-stay) であるのに対し、出発とゴールは一定でなくラットが最初に選んだ選択肢が出発箱である。また、正選択も決まっておらず、次の選択で正選択 (餌のある未選択肢) と誤選択 (餌を既に取った選択肢に再び訪れる) が定まり、しかも二者択一でなく複数である移行選択 (win-shift) を利用しているのが特徴である。このことから、作業記憶を測定できると考えられている。この課題で修得したラットの空間記憶を THC は低用量で障害し、餌のないアームに何度も入るようになる。すなわち、空間記憶を基盤とした作業記憶が THC によって著明に障害をうけたことを示している。次に、THC による空間記憶障害の発現部位を探るために、脳内の 15 ヶ所に THC を微量注入した結果、背側海馬 (dorsal hippocampus; DH)、腹側海馬 (ventral hippocampus; VH) や視床背内側核への微量注入によって著明な空間記憶障害が発現した。¹⁵⁾ このことから、DH 及び VH からのアセチルコリン及び 5-HT 遊離量に対する THC の影響を調べるためにマイクロダイアリシス法を用いて測定した。その結果、THC は DH 及び VH からのアセチルコリン遊離量を著明に低下させた。さらに、空間記憶障害の発現に重要であった 5-HT の遊離量の測定については、蛍光誘導体化法 (ベンジルアミンと 5-ヒドロキシインドール類の反応で生じる強蛍光性オキサゾール化合物を測定) を利用した結果、他の伝達物質に比べて、VH からの 5-HT 遊離量は THC によって著明に抑制された。次に、諸種の神経伝達物質に関連する薬物を用いて調べた結果、カンナビノイド受容体や 5-HT₂ 受容体が、THC による空間記憶障害の発現に係わっていると考えられた。

水迷路課題：この課題は、場所認知を調べることができる点では、8 方向放射状迷路課題と同じだが、出発とゴールの反復選択であるため、参照記憶を測定できる。装置は、水を張った直径 150 cm の円形プールで、ゴールのプラットホームは泳いでい

るラットからはみえないように水面下 2 cm の高さにプールの壁に近いところに置いてある。このような特徴を持った水迷路課題において、THC は影響しなかった。このことから、THC は場所、空間の配置の認知、参照記憶に対してはなんら影響を及ぼさないことがわかった。

以上の 3 つの学習・記憶課題から、THC は、選択的注意機構や作業記憶が障害されること、さらに、水迷路課題の結果から、大麻の幻覚作用による空間・場所や形の歪曲を起こした結果ではなく、海馬などの脳高次機能に作用した結果、学習・記憶障害を引き起こしたと考えられる。

8. ラットの超音波発声を利用した刺激条件に応じた THC の 2 相性

ヒトが大麻を摂取すると、平衡感覚、空間感覚、視覚や聴覚など感覚機能に異常を生じる。そのため、音、接触、光などの外来刺激に対して過度の反応を示すことがある。しかし、動物実験レベルでは、このようなヒトでの大麻草による感覚異常の報告は少ない。これまでのわれわれの研究では、上述したように、THC によるカタレプシー様不動状態において音や空気刺激を負荷すると、一瞬で不動状態が解けることや、von Frey test 及び prepulse inhibition test において、THC は接触刺激、音刺激に対する感覚機能を亢進することを報告した。¹⁶⁾ しかし、これらの実験は、拘束下で定量性がない主観的な評価系であった。そこで、われわれは、ラットが発声する超音波に着目して、大麻による感覚機能を測定できる評価系が確立できないか考えた。

超音波は、ヒトが感知できない高い周波数帯 (20 kHz 以上) の音である。齧歯類は、超音波発声 (ultrasonic vocalizations) を介してコミュニケーションをとることが知られている。³¹⁾ 近年の超音波発声に関する研究から、ラットが発声する超音波は大きく 3 分類され、成熟期の高周波数帯 (45–100 kHz) 及び低周波数帯 (20–30 kHz) と、新生児期の高周波数帯がある。成熟ラットでは、薬物や環境など生体外刺激によって、感覚運動野を介して喉頭 (声門) から超音波を発声する特徴がある。^{32–34)} このことより、嗜好性、ストレス反応、社会性・協調性などの生理行動又は情動行動の指標として超音波発声が用いられている。このような超音波発声の特性を利用して、われわれは感覚機能に対

Fig. 5. Biphase Effect of THC on 22-kHz Ultrasonic Vocalizations after an Aversive Air-puff Stimulus in Rats

Ultrasonic vocalizations were measured 60 min after i.p. administration of THC at 1, 3, and 10 mg/kg or vehicle. The numbers of 22- and 50-kHz ultrasonic vocalizations were measured after (A) 12 and (B) 36 air puff stimuli in adult rats. Values are expressed as mean $\pm$ S.E.M. * $p < 0.05$, ** $p < 0.01$ vs. vehicle group (Dunnett's test).

する大麻の作用を検討した。³⁵⁾

感覚機能进行评估するために、触覚刺激として空気刺激 (0.3 MPa, 1 秒間隔で負荷) を利用した結果、12 回の空気刺激では低周波数帯の超音波発声は認められず、36 回の空気刺激では低周波数帯の超音波発声数が有意に増加した。つまり、空気刺激の回数に依存して低周波数帯の超音波発声が増加した。この 2 種類の空気刺激の回数を用いて大麻成分の影響を検討した。その結果、36 回の空気刺激負荷に対して、THC 10 mg/kg は低周波数帯の発声回数を抑制した。一方、12 回の空気刺激負荷に対して、CBD 及び β -CPH は超音波の発声数に影響しなかったが、THC 3 mg/kg は低周波数帯の発声回数を増加させた。これらの結果から、大麻による触覚機能への影響は、THC のみが関与し、刺激の強さと THC の用量によって触覚過敏作用と鈍麻作用が発現する複雑な作用であることがわかった (Fig. 5)。

次にその作用機序を調べた結果、CB₁ 受容体拮抗薬 SR141716 及び CB₁ 受容体ネガティブアロステリックモデュレーター CBD は、空気刺激 12 回負荷後の THC による低周波数帯の超音波発声回数の増加作用を有意に抑制した。しかし、CB₂ 受容体拮抗薬 AM630 は発声回数を抑制しなかった。これらのことから、THC による触覚過敏作用は CB₁ 受容体を介して発現すること、また、CBD が THC の作用を抑制したことから、大麻中の成分同士が複雑に作用しあっていることが示唆された。

本研究は、ラット超音波発声を用いて、非拘束下で簡便で客観的かつ定量性のある新規触覚機能の評価系として有用であることを示した。この評価系は、触覚機能の発現機序の解明やその新薬開発への応用が期待できる。また、大麻成分 THC の薬理作用には、触覚機能に対する過敏作用と鈍麻作用があることを動物実験レベルで初めて明らかにし、CB₁ 受容体が感覚刺激の強さによって感じ方が変わる仕組みに関与していることを解明した。

9. おわりに

本稿で示したように THC は有用性と危険性の両方を持ち合わせている。一方、CBD は中枢作用が弱く、抗炎症作用が比較的強いと考えられるが、THC の薬理作用に対して相乗作用と拮抗作用を有する。^{10,36)} また、内因性カンナビノイド類の anandamide や 2-AG の薬理作用は THC と異なるところがある。このように大麻成分の薬理作用は多彩であり、モルヒネに比べると臨床応用可能な面がたくさんあることは非常に興味深い。そのためには、それぞれの薬理作用を明確にし、臨床応用できる面とそうでない面の区別をしっかりと整理する必要がある。今後、さらに、生体内のカンナビノイドシステムの役割や新たな受容体サブタイプの発見などがなされれば、多彩な大麻成分の薬理作用が、それぞれに応じた疾患に対する新しい薬物開発につながるものと期待される。

謝辞 本研究に使用した THC については、九州大学薬学部生薬学教室の正山征洋教授並びに薬用資源制御学分野の森元 聡教授より提供を受けたもので、感謝の意を表します。また、本研究は JSPS 科研費 (15K08606) 並びに国立精神・神経医療研究センター精神・神経疾患研究開発費の助成を受けて実施されたものである。

利益相反 開示すべき利益相反はない。

REFERENCES

- 1) The Public Relations Office of the Government of Japan: <<https://www.gov-online.go.jp/useful/article/201806/3.html#section5>>, cited 23 May, 2019.
- 2) Executive Office of the President of the United

- States of America, "National Drug Control Strategy 2016," Office of National Drug Control Strategy Policy, Washington, D.C., 2016.
- 3) Akutsu M., *Yakugaku Zasshi*, **139**, 693–697 (2019).
- 4) Brunton L. L., Hial-Dandan R., Knollmann B. C., "Goodman and Gilman's The Pharmacological Basis of Therapeutics," 13th ed., Pergamon Press, New York, 2018, pp. 440–441.
- 5) Ohlsson A., Lindgren, J. E., Wahlen A., Agurell S., Hollister L. E., Gillespie H. K., *Clin. Pharmacol. Ther.*, **28**, 409–416 (1980).
- 6) Isbell R., Gorodetzky C. W., Jasinski D., Claussen U., Spulak F. V., Korte F., *Psychopharmacology* (Berl.), **11**, 184–188 (1967).
- 7) Izzo A. A., Borrelli F., Capasso R., Di Marzo V., Mechoulam R., *Trends Pharmacol. Sci.*, **30**, 515–527 (2009).
- 8) Christensen H. D., Freudenthal R. I., Gidley J. T., Rosenfeld R., Boegli G., Testino L., Brine D. R., Pitt C. G., Wall M. E., *Science*, **172**, 165–167 (1971).
- 9) Dewey W. L., *Pharmacol. Rev.*, **38**, 151–178 (1986).
- 10) Boggs D. L., Nguyen J. D., Morgenson D., Taffe M. A., Ranganathan M., *Neuropsychopharmacology*, **43**, 142–154 (2018).
- 11) Schramm-Sapota N. L., Cha Y. M., Chaudhry S., Wilson W. A., Swartzwelder H. S., Kuhn C. M., *Psychopharmacology* (Berl.), **191**, 867–877 (2007).
- 12) Cutler M. G., Mackintosh J. H., *Psychopharmacologia*, **44**, 287–289 (1975).
- 13) Ueki S., Fujiwara M., Ogawa N., *Physiol. Behav.*, **9**, 585–587 (1972).
- 14) Nagai H., Egashira N., Sano K., Ogata A., Mizuki A., Mishima K., Iwasaki K., Shoyama Y., Nishimura R., Fujiwara M., *Pharmacol. Biochem. Behav.*, **84**, 330–336 (2006).
- 15) Egashira N., Mishima K., Iwasaki K., Fujiwara M., *Brain Res.*, **952**, 239–245 (2002).
- 16) Sano K., Koushi E., Irie K., Higuchi S., Tsuchihashi R., Kinjo J., Egashira N., Oishi R., Uchida N., Nagai H., Nishimura R., Tanaka H., Morimoto S., Mishima K., Iwasaki K., Fujiwara M., *Biol. Pharm. Bull.*, **32**, 2065–2067 (2009).
- 17) Schlicker E., Kathmann M., *Trends Pharmacol. Sci.*, **22**, 565–572 (2001).
- 18) Fay J. F., Farrens D. L., *Biochemistry*, **52**, 8286–8294 (2013).
- 19) Devane W. A., Hanus L., Breuer A., Pertwee R. G., Stevenson L. A., Griffin G., Gibson D., Mandelbaum A., Etinger A., Mechoulam R., *Science*, **258**, 1946–1949 (1992).
- 20) Sugiura T., Kondo S., Sukagawa A., Nakane S., Shinoda A., Itoh K., Yamashita A., Waku K., *Biochem. Biophys. Res. Commun.*, **215**, 89–97 (1995).
- 21) Mechoulam R., Ben-Shabat S., Hanus L., Ligumsky M., Kaminski N. E., Schatz A. R., Gopher A., Almog S., Martin B. R., Compton D. R., Pertwee R. G., Griffin G., Bayewitch M., Barg J., Vogel Z., *Biochem. Pharmacol.*, **50**, 83–90 (1995).
- 22) Kano M., Ohno-Shosaku T., Hashimoto-dani Y., Uchigashima M., Watanabe M., *Physiol. Rev.*, **89**, 309–380 (2009).
- 23) Rioli V., Gozzo F. C., Heimann A. S., Linardi A., Krieger J. E., Shida C. S., Almeida P. C., Hyslop S., Eberlin M. N., Ferro E. S., *J. Biol. Chem.*, **278**, 8547–8555 (2003).
- 24) Heimann A. S., Gomes I., Dale C. S., Pagano R. L., Gupta A., de Souza L. L., Luchessi A. D., Castro L. M., Giorgi R., Rioli V., Ferro E. S., Devi L. A., *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*, **104**, 20588–20593 (2007).
- 25) Itami C., Huang J. Y., Yamasaki M., Watanabe M., Lu H. C., Kimura F., *J. Neurosci.*, **36**, 7039–7054 (2016).
- 26) Hayakawa K., Mishima K., Fujiwara M., *Pharmaceuticals* (Basel), **3**, 2197–2212 (2010).
- 27) Hayakawa K., Mishima K., Nozako M., Ogata A., Hazekawa M., Liu A. X., Fujioka M., Abe K., Hasebe N., Egashira N., Iwasaki K., Fujiwara M., *Neuropharmacology*, **52**, 1079–1087 (2007).
- 28) Sano K., Mishima K., Koushi E., Orito K., Egashira N., Irie K., Takasaki K., Katsurabayashi S., Iwasaki K., Uchida N., Egawa T., Kitamura Y., Nishimura R., Fujiwara M., *Neuroscience*, **151**, 320–328 (2008).
- 29) Atkinson R. C., Shiffrin R. M., *Sci. Am.*, **225**, 82–90 (1971).
- 30) Mishima K., Egashira N., Hiro-sawa N., Fujii

- M., Matsumoto Y., Iwasaki K., Fujiwara M., *Jpn. J. Pharmacol.*, **87**, 297–308 (2001).
- 31) Portfors C. V., *J. Am. Assoc. Lab. Anim. Sci.*, **46**, 28–34 (2007).
- 32) Ishiyama S., Brecht M., *Science*, **354**, 757–760 (2016).
- 33) Mahrt E., Agarwal A., Perkel D., Portfors C., Elemans C. P., *Curr. Biol.*, **26**, R880–R881 (2016).
- 34) Brudzynski S. M., *Behav. Brain Res.*, **182**, 261–273 (2007).
- 35) Myose T., Shirakawa A., Irie K., Yamashita Y., Nakano T., Takase Y., Matsuo K., Satho T., Tuchihasi R., Kinjo J., Tanaka H., Morimoto S., Funada M., Sano K., Mishima K., *Neurosci. Lett.*, **701**, 132–135 (2019).
- 36) Hayakawa K., Mishima K., Hazeckawa M., Sano K., Irie K., Orito K., Egawa T., Kitamura Y., Uchida N., Nishimura R., Egashira N., Iwasaki K., Fujiwara M., *Brain Res.*, **1188**, 157–164 (2008).