

## 大麻文化科学考<sup>1-16)</sup> (その15)

渡辺和人\*, 木村敏行\*, 舟橋達也\*,  
山折大\*, 山本郁男\*\*

A Study on the Culture and Sciences of  
the Cannabis and Marihuana XV<sup>1-16)</sup>

Kazuhiro Watanabe \*, Toshiyuki Kimura \*, Tatsuya Funahashi \*,  
Satoshi Yamaori \*, Ikuo Yamamoto \*\*

*Received October 29, 2004*

### Abstract

For many centuries, cannabis was used as a medicine. However, the systematic evaluation of cannabinoids as therapeutic agents was started from 1970s. Recent advances in action mechanism of marihuana and related cannabinoids established cannabinoid receptors (CB<sub>1</sub> and CB<sub>2</sub>) and endogenous cannabinoids as important factors for their effects. These findings may accelerate medical use of cannabinoids.

The present review will discuss current status in the therapeutic potential of marihuana and related compounds.

### 第15章 大麻からの創薬 —治療薬への応用—

#### 第1節 はじめに

大麻は多彩な薬理・毒性を有することから、第4章「漢方薬として的大麻」<sup>4)</sup>、第5章「日本薬局方と大麻」<sup>5)</sup>、第10章「カンナビノイドの立体化学と合成」<sup>10)</sup>及び第11章「大麻主成分の毒性及び薬理作用」<sup>11)</sup>などにも一部記載したように、古くから医薬品として用いられ創薬

---

\* 薬学部  
Faculty of Pharmaceutical Sciences

\*\* 九州保健福祉大学薬学部  
School of Pharmaceutical Sciences, Kyushu University of Health and Welfare

のリード化合物としても検討されてきた。

欧米においては、19世紀まで破傷風、痙攣、神経痛、偏頭痛、分娩後の精神安定、老人性不眠症、鬱病、淋病の他、アヘンや抱水クロラル等の中毒などにも用いられてきた。しかし、20世紀に入りこれら疾病に対して多くの有用な医薬品が登場してきたことにより、大麻の治療薬としての重要性は薄れてきた。米国薬局方にも大麻抽出物は1942年まで収載されており、上記の他痛風、リウマチ、狂犬病、ヒステリア、振顫、精神錯乱、子宮出血などへの適用があった。また、中国においては、漢方薬、麻子仁として関節痛、筋肉痙攣、便秘、浮腫、月経不順、切傷等多用途があり、その他、麻花、麻葉、麻皮、麻根が薬材として現在でも用いられている。我が国においても、大麻は日本薬局方に「インド大麻」(鎮静、催眠薬)として第5局まで収載されていた。しかし、昭和26年(1951年)に大麻取締法が公布され、また代替医薬品の開発もあり第6局以降は削除された。

20世紀後半に入り、大麻成分(カンナビノイド)の化学が急速に進歩し、薬理作用の本体であるテトラヒドロカンナビノール(THC)の構造が明らかになった。また化学合成法の開発によりTHC標準品の供給が可能となり、治療薬としての有用性が検討され始めた。

本章では、治療薬として的大麻及び関連化合物の有用性について各疾患や病態との関連性をまとめる。また、本章において記載されるカンナビノイド関連化合物の構造をFig. 1に示す。

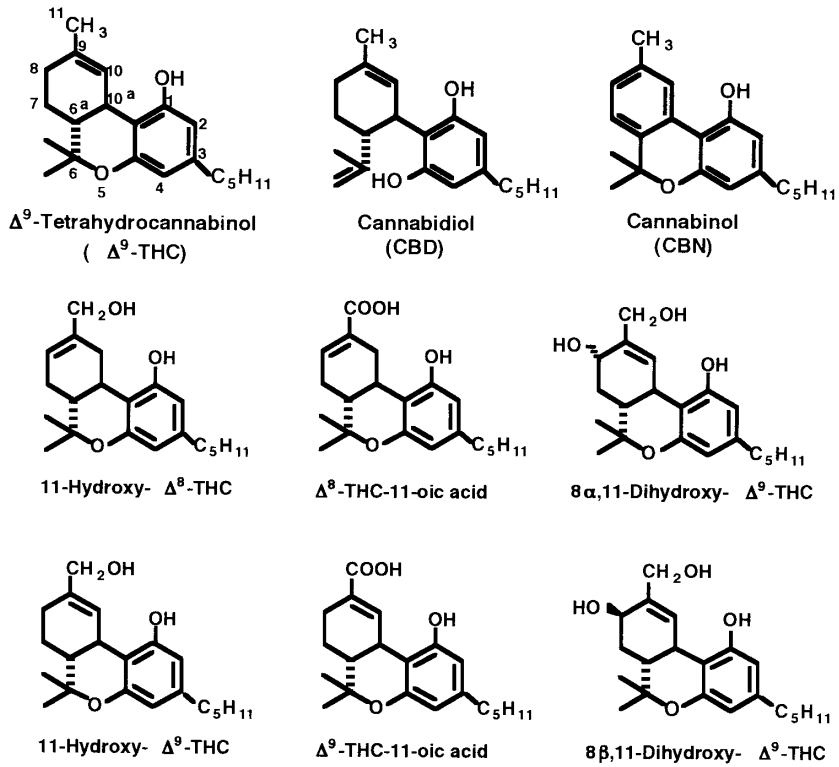
## 第2節 治療薬への応用

### 第1項 制吐薬

大麻の制吐作用については古くから知られているが、1975年にSallanら<sup>17)</sup>は向精神作用の本体である $\Delta^9$ -THCにも同様な作用があることを明らかにした。 $\Delta^9$ -THCはガン化学療法剤として知られる5-フルオロウラシルやシスプラチンによる嘔吐に対して有効であり、メトクロプラミドと同等の効果を示すことが報告された。Lucasら<sup>18)</sup>は53名のガン化学療法剤を使用している患者について、他剤との比較検討を行った。このうち、10名は完全に嘔吐を抑制し、28名では50%以上の抑制効果を認めたが、15名ではTHCの顕著な作用は確認されなかった。また、4名はTHCの副作用のために治療を中止せざるを得なかった。この他にもTHCの制吐作用はプロクロルペラジン及びメトクロプラミドなどと同等の作用を示すことが明らかにされた。しかし、THCは他剤に比較して副作用が強いことも示された。さらに25名のクロスオーバー実験では、20名がプロクロルペラジンよりもTHCの制吐作用がより好ましいと報告した<sup>19)</sup>。一方、116名の患者でのスクリーニングにおいて両者は同等であるとの報告もある<sup>20)</sup>。この他、THCはメトトレキサートの化学療法においても15名中14名が嘔吐抑制に有効であることが示された<sup>21)</sup>。

このようにTHCは従来の制吐薬と同等の作用を有するが、同時に向精神作用を有するため、治療薬としての使用には限界がある。THCの他にも合成カンナビノイドのナビロンやレボナントラドールがTHCよりも強い制吐作用を有することが報告されており、THCよりもその有用性が明らかにされている<sup>22,23)</sup>。特にナビロンは80名中60名にシスプラチンに対する嘔吐に対してプロクロルペラジンよりも有効であることが認められた。また、制吐薬としてはレボナントラドールよりもナビロンの方が優れており、副作用も少ないとされている。近年、シスプラ

大麻成分及び THC 代謝物



内因性カンナビノイド関連化合物

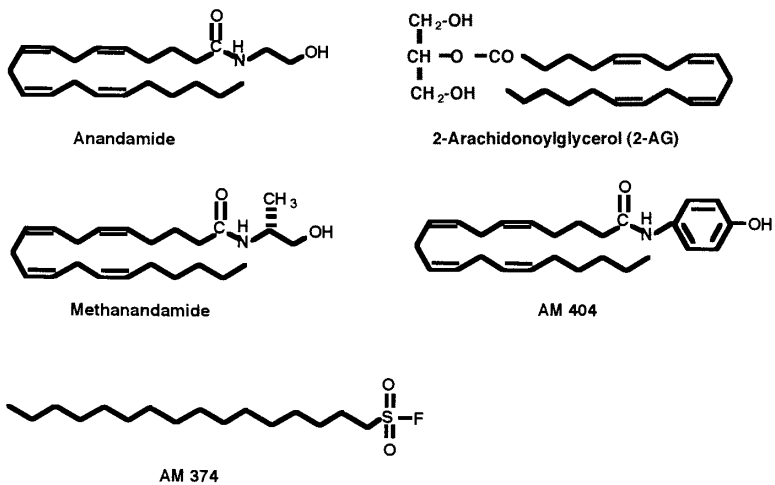


Fig.1 カンナビノイド関連化合物の構造

## 合成カンナビノイド

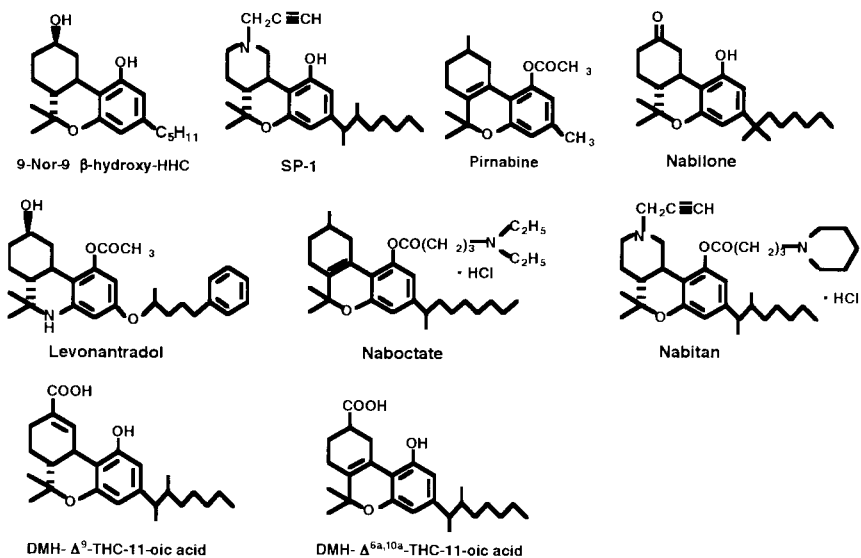
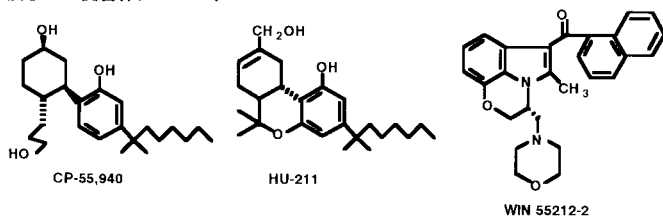
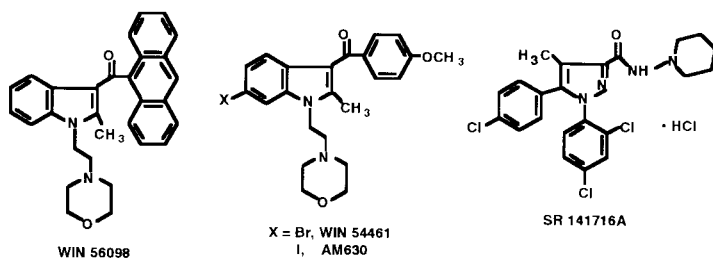
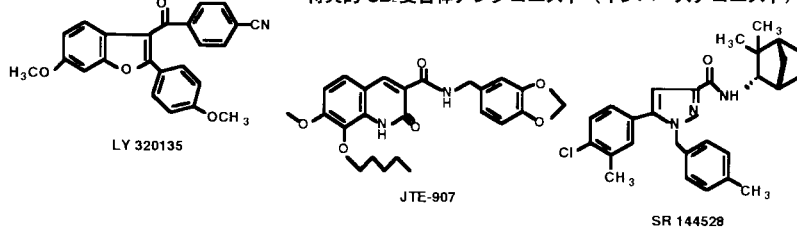
CB<sub>1</sub> 及び CB<sub>2</sub> 受容体アゴニスト特異的 CB<sub>2</sub> 受容体アンタゴニスト (インバースアゴニスト)特異的 CB<sub>2</sub> 受容体アンタゴニスト (インバースアゴニスト)

Fig.1 カンナビノイド関連化合物の構造 (続き)

チンなどの抗ガン剤による悪心、嘔吐に対する制吐薬として、選択的なセロトニン受容体アンタゴニスト（5-HT<sub>3</sub>受容体遮断薬）のオンダンセトロンやグラニセトロン及びコルチコステロイドと共にTHCと全く同じ構造を有する合成医薬品であるドロナビノール（商品名マリノール）が欧米で販売されている。また、ナビロン（商品名セサメット）は、カナダ、英国、アイルランドなどで登録されている。

## 第2項 緑内障治療薬

1971年に眼科医であるHelper及びFrank<sup>24)</sup>によってマリファナの喫煙は流涙の抑制と共に正常人の眼圧を低下することが明らかにされた。すなわち、喫煙後30分で11名中9名で眼圧低下作用が速やかに発現し、60～90分後に最大となり、眼内圧を45%低下させ、1本の大麻タバコ喫煙後4～5時間作用が持続することを報告した。また、彼ら<sup>25)</sup>は35日間及び94日間の連続大麻喫煙においても眼圧低下作用には耐性が発現せず視覚機能や眼球構造には何ら影響しないことを明らかにした。その後、大麻の眼圧低下作用は緑内障患者においても認められ、THCにも各種摂取方法により同様な作用が明らかにされた<sup>26-30)</sup>。一方、THCをカプセル剤として服用した場合は、作用の発現が遅延し、個人間で大きな差異が認められ、効果発現に約20mgもの多量が必要となるヒトもあった。この他、Cooler及びGregg<sup>29)</sup>は、THCを22μg/kgで静脈内投与すると緑内障患者の眼圧が37%低下することを報告した。

大麻及びTHCの眼圧低下作用機構はモデル動物としてウサギを用い検討されている。Green及びPedersonは<sup>31)</sup>ウサギ毛様体を用いた*in vitro*実験において、THCの眼圧低下作用機構が眼房水の透過性の上昇、眼房水の産生及びイオン透過性の低下に基づくことを明らかにし、眼房水産生領域における血圧低下及び血流量の低下により房水の分泌低下と排泄量の増加が引き起こされると結論づけた。また、THCの作用は末梢神経系でのアドレナリン作動性神経を介する作用であることを示した。これらの機構は他の緑内障治療薬とは異なるものである。

特に眼科領域で治療薬として用いる場合、喫煙や静脈内投与よりも点眼薬として用いる方が患者のコンプライアンスは良い。例えば緑内障治療薬のうち、炭酸脱水素酵素阻害薬であるダイアモックス（商品名）以外は通常点眼薬として用いられている。Greenら<sup>32-33)</sup>の研究によると、THCは点眼によっても眼圧低下作用を示すことをウサギを用いた実験から明らかにした。点眼薬として用いれば、THCの一般的な副作用である向精神作用を軽減できる可能性がある。しかしながら、ヒトではTHCは点眼により眼圧低下作用を示さないとの報告がある<sup>34,35)</sup>。これはミネラルオイルを溶媒としたためであり、同様な結果がウサギを用いた場合にも認められている<sup>36)</sup>。従って、適切な点眼方法が開発される必要がある。

Greenら<sup>37)</sup>はTHCの代謝物である8α,11-dihydroxy-Δ<sup>9</sup>-THC及び8β,11-dihydroxy-Δ<sup>9</sup>-THCの眼圧低下作用を認めている。これら代謝物はTHCのような向精神作用はきわめて弱いことが報告されており<sup>38)</sup>、このことはTHCの中樞作用と眼圧低下作用を分離できる可能性を示すもので、興味を持たれるところである。同様に向精神作用を示さない大麻抽出物が眼圧低下作用を示し、チモロールと相加作用を示すことが報告された<sup>39)</sup>。この他、THC以外にも大麻中の水溶性物質の中に眼圧低下作用を示すものが見出されており<sup>40,41)</sup>、THCを含めたカンナビノイド以外にも緑内障治療薬につながる可能性も考えられる。

大麻成分以外にも合成カンナビノイドの緑内障治療薬としての検討が行われている。窒素原

子を含むヘテロサイクリックベンゾピラン誘導体であるナビタンはウサギを用いた実験で0.05~0.5mg/kgの静脈内投与により17~35%眼圧を低下させた<sup>42)</sup>。本誘導体は塩酸塩であり水溶性であることから、0.05~1%の点眼投与により効果が見られた。また、脂溶性のナビタン誘導体 (SP-1) も点眼により、アラキドン酸で上昇させたウサギ眼圧を有意に低下させた<sup>43)</sup>。ウサギを用いた60日間の連続投与実験 (1日2回点眼) において、Greenら<sup>44)</sup> は緑内障治療薬としての有効性がナビタン>SP-1> $\Delta^9$ -THCの順であることを示した。ナビタンは8mg以上で投与後1時間から有意な眼圧低下作用を示し、最大効果は投与4時間後であり、8mgで平均6mmHg、12mgで9mmHgの眼圧低下作用を示した<sup>45)</sup>。ナビタンは中枢系や心臓血管系への副作用を有することから、その軽減を目的としてカルボサイクリックTHC誘導体であるナボクテートが開発された。ナボクテートは顕著な眼圧低下作用を有し、経口投与後9時間まで作用の持続があり、低用量 (1.75~3mg) では明確な副作用は認められなかった<sup>46)</sup>。従って、ナビタンよりも有用であることが示された。ピルナビン ( $\Delta^{6a,10a}$ -tetrahydrocannabinol acetate) はウサギ点眼実験で有効であり、中枢系及び心臓血管系への副作用がないことを明らかにした<sup>47)</sup>。しかし、ミネラルオイルに溶解した点眼液ではヒトでの有効性は確認されなかった。その結果、この時点で開発が中止された。

この他、最近、向精神作用を示さない合成カンナビノイドのHU211に眼圧低下作用がみられるとの報告があり<sup>48,49)</sup>、興味を持たれるところである。HU211は眼房水の流出を促進することが知られているが、これはCB<sub>1</sub>受容体を介さない作用である。また、THCの脂溶性の問題を解決する方法として水溶性誘導体のプロドラッグが検討されている<sup>50)</sup>。さらに、内因性カンナビノイドのアナンドアミドも眼圧低下作用を有することが明らかにされている<sup>51,52)</sup>。今後、カンナビノイドを緑内障治療薬として開発するには、眼圧低下作用が強く中枢神経系への副作用が少なく、点眼薬として適用可能な化合物の開発が望まれる。

### 第3項 抗痙攣薬

大麻抽出物の抗痙攣作用については古く1842年にO'Shaughnessy<sup>53)</sup> が示唆していた。1947年にLoewe及びGoodman<sup>54)</sup> は大麻抽出物によってMES (Maximal Electronic Shock) 誘発性痙攣が抑制されることを最初に報告した。その後、合成カンナビノイドである $\Delta^{6a,10a}$ -DMH-THC (ジメチルヘプチル誘導体) を用いたヒトでの検討でも、抗痙攣作用が認められた<sup>55)</sup>。その後、各種動物実験により、 $\Delta^8$ -THC、 $\Delta^9$ -THC、カンナビノール (CBN)、カンナビジオール (CBD) 及び8,11-dihydroxy- $\Delta^9$ -THCなども抗痙攣作用を有することが明らかにされた<sup>56-60)</sup>。当教室においても、マウスを用いた実験で $\Delta^8$ -THC及びその代謝物である11-oxo- $\Delta^8$ -THCなどの他、CBDのハロゲン置換誘導体の抗痙攣作用を報告している<sup>61,62)</sup>。しかしながら、動物実験における大麻成分の抗痙攣作用には大きな種差が見られ、カエルでの作用がマウスやラットよりも強いことが明らかとなっている。この傾向は他の抗痙攣薬であるジフェニルヒダントインやフェノバルビタールとは大きく異なるものである。従って、動物実験からヒトでの投与量を設定することは極めて困難である。治療薬としては、各種カンナビノイドの中でCBDが最も注目される。これは本カンナビノイドがTHCに見られる向精神作用をヒトにおいて示さないからである<sup>63,64)</sup>。CBDの抗痙攣作用についての構造活性相関から、CBDのレゾルシン構造とテルペン部分の位置関係の重要性が示唆された<sup>65)</sup>。また、CBDはGABA阻害薬である3-メルカプト



プロピオン酸、ピクロトキシン、イソニコチン酸、ヒドラジン、ペンチレンテトラゾールやピククリンなどによる痙攣を抑制するが、ストリキニーネによる痙攣は抑制しないことが明らかになった。従って、グリシン系よりもGABA系を介して作用することが示唆された<sup>66)</sup>。他の抗痙攣薬が有効でない15名の患者において、CBDを3～6 mg/kgの用量で追加治療することにより有用性が示された<sup>67)</sup>。しかしながら、CBDを抗痙攣薬として開発することは進展していない。第13章「大麻主成分カンナビジオールの毒性発現機構」<sup>13)</sup>に記載したように、CBDは強い薬物代謝酵素阻害作用を有することから、抗痙攣作用が強く酵素阻害作用のない化合物の開発が望まれる。

#### 第4項 鎮痛薬

大麻の鎮痛作用については古くから知られているが<sup>68)</sup>、詳細な検討はなされなかった。1960年代後半に入りTHCの標品が得られるようになり動物実験が行われ、 $\Delta^9$ -THCの活性はモルヒネに匹敵するという報告がなされた<sup>69,70)</sup>。しかし、Harris<sup>71)</sup>は厳密な実験結果から、THCはモルヒネほど鎮痛作用が強くないことを明らかにした。ヒトでの鎮痛作用の検討からも、相反する結果が報告された<sup>72-75)</sup>。例えば、20mgのTHCはコデインと同等の作用を有するが、10mgの投与ではコデインよりも作用の弱いことが示された<sup>72)</sup>。また、抜歯痛の制御での検討において、THCの44 $\mu$ g/kgの静脈内投与は、ジアゼパムの157 $\mu$ g/kg投与よりも効果が弱かった<sup>75)</sup>。従って、THC自身を鎮痛薬として開発することは困難と考えられた。

そこでTHC作用薬の検索がなされ、Bloomら<sup>76,77)</sup>及びWilsonら<sup>78)</sup>は2環性合成カンナビノイドの9-nor-9 $\beta$ -hydroxyhexahydrocannabinol (HHC)に強い鎮痛作用を有することを見出した。また、その作用はモルヒネ拮抗薬のナロキソンによって拮抗された。その後、9-nor-9 $\beta$ -HHCに構造類似のレボナントラドールが開発され、鎮痛作用が詳細に検討された<sup>79-82)</sup>。レボナントラドールはモルヒネと同様にモルヒネ依存のイヌやラットでの禁断症状を抑制するものの、鎮痛作用はナロキソンで拮抗されなかった。また、モルヒネとの間で交叉耐性が認められることから、両者の作用機構は一部類似することが示唆された。レボナントラドールは臨床試験において、術後痛に対して1.5～3.0mgで有効であり、少なくとも6時間効果が持続することが示された<sup>80)</sup>。

THCを含めた合成カンナビノイドが鎮痛薬として適用されるためには、既存の薬物よりも明確な有用性が示されねばならない。また、カンナビノイド全般に見られる中枢系への副作用を軽減し、鎮痛作用のみが強力な新規化合物の創製が必要であろう。これに関連して、近年、THCの代謝物であるカルボン酸体が注目されている。すなわち、THC-11-oic acidはTHCの主代謝物であるが、THCに見られる向精神作用を示さないことが我々の研究室及び他の研究グループによって明らかにされている<sup>83-85)</sup>。Bursteinら<sup>86,87)</sup>は、このTHC-11-oic acidがTHCの作用や起炎物質であるPAFの作用に拮抗することを見出した。さらに、カルボン酸体には鎮痛作用が認められ、これはプロスタノイド生合成に関与するシクロオキシゲナーゼの阻害作用によることが示唆された<sup>88,89)</sup>。また、THCの側鎖をジメチルヘプチル誘導体としたカルボン酸体のDMH-THC-11-oic acidには強い作用があることも判明し、各種動物実験の結果から、THC-11-oic acidと同様にオピエート受容体を介さない作用であることが明らかにされている<sup>90)</sup>。DMH-THC-11-oic acidはマウスのtail-clip法において、モルヒネと同等の作用を有し、作用持

続はモルヒネよりも長いことが示され, THC-11-oic acidと同様にTHCのカタレプシー惹起作用を強く抑制することが報告された<sup>91)</sup>。従って, THCのカルボン酸誘導体はTHCに見られる副作用を示さないことから, 医薬への応用が期待される。

近年, カンナビノイド受容体が発見されて以来, CB<sub>1</sub>受容体アゴニストの鎮痛作用が改めて注目されている<sup>92,93)</sup>。例えば, WIN55212-2は神経痛モデルラットにおける痛覚過敏を抑制することが明らかにされた。同様にCB<sub>1</sub>受容体アゴニストのCP55940は $\Delta^9$ -THCの4~25倍強い作用を有する<sup>94)</sup>。これまでに2環性のこれら誘導体の中にはTHCの700倍もの強力な鎮痛作用を有する化合物も見出されている<sup>95,96)</sup>。この他, 11-OH- $\Delta^8$ -THC及び $\Delta^9$ -THCのジメチルヘプチル誘導体にも極めて強い鎮痛作用が報告された<sup>97)</sup>。また, これらの鎮痛作用はCB<sub>1</sub>受容体アンタゴニストのSR141716Aにより拮抗されることから受容体を介することが示唆されている<sup>98)</sup>。さらに, 合成カンナビノイドに加えて, 内因性カンナビノイドのアナンドアミドが鎮痛作用を示すことが明らかとなった<sup>99,100)</sup>。アナンドアミドの作用は, THCや合成カンナビノイドの作用を阻害することが知られているオピオイド $\kappa$ 受容体アンタゴニストのnor-binaltorphimine, cAMP及びK-チャンネルへ作用する薬物の他, CB<sub>1</sub>受容体アンタゴニストのSR141716Aによっても阻害されないことから, 鎮痛作用の機構はTHCなどとは異なることが示唆された<sup>101,102)</sup>。この他, アナンドアミドとTHCの鎮痛作用に交叉耐性が見られるとの報告もある<sup>101,103)</sup>。また,  $\Delta^9$ -THCとモルヒネの鎮痛作用は相加的に働くことが動物実験から明らかにされた<sup>104,105)</sup>。しかし, これまでカンナビノイドとモルヒネの相互作用については, ヒトでの臨床応用の研究はあまり検討されていない。両者の鎮痛メカニズムは異なることから, 痛みの制御には両者の併用は有用な方法の1つと考えられ今後の検討課題であろう。

## 第5項 食欲増進薬

大麻を喫煙すると食欲が増進し体重が増加することが知られている<sup>106,107)</sup>。健常人での喫煙試験においてHollister<sup>108)</sup>及びGreenbergら<sup>109)</sup>は大麻に食欲増進作用があることを示した。また, ガン患者においても同様な効果が報告されている<sup>16,110)</sup>。しかしながら, これには異論もあり逆の結果の報告もなされた<sup>111-113)</sup>。大麻は第1項で述べたように制吐作用があり, この効果が食欲増進に働くことも考えられるものの, 患者の精神状態や治療薬などの影響も無視できない。この他, 神経性食欲減退症の患者にTHCを7.5~30mg/day, 4週間投与した実験では顕著な効果が見られないとの報告がある<sup>114)</sup>。THCには2相性の作用が見られることから, 相反する結果は摂取量が関係するかも知れない。

カンナビノイドと食欲の関係について, 近年カンナビノイド受容体の拮抗薬であるSR141716Aがラットを用いた実験で, 飼料摂取と体重低下作用を示すことが報告され, 肥満への応用が示唆された<sup>115)</sup>。また, SR141716Aはスクロス飼料の摂取量を選択的かつ顕著に減少させることが明らかにされた<sup>116)</sup>。マーモセットにおいても同様な結果が報告されており<sup>117)</sup>, 内因性カンナビノイド系は摂食調節に機能することが予想されている。また, 内因性カンナビノイドとして同定されたアナンドアミド及び2-アラキドノイルグリセロールにも動物実験により食餌摂取が増加することが示され, カンナビノイド受容体を介する作用であることが示唆された<sup>118)</sup>。これに関連して, DiMarzoら<sup>119)</sup>はCB<sub>1</sub>受容体ノックアウトマウスでは絶食後の食餌摂取量が対照マウスに比較して減少することから, CB<sub>1</sub>受容体アゴニストが摂食行動を



促進させることを示唆した。また、肥満モデルマウスにおいてSR141716Aの投与は摂食量を減少させることも報告されている<sup>120)</sup>。さらに、遺伝性肥満マウスの病因遺伝子として同定されたレプチンが内因性カンナビノイドを介して摂食調節を行っていることが示された<sup>119)</sup>。いずれにせよ、これらカンナビノイドによる摂食調節の機構が明確になれば、副作用の少ない合成カンナビノイドあるいはアンタゴニストが各々食欲増進薬あるいは肥満抑制薬として開発されることが十分に期待できる。

## 第6項 抗喘息薬

1973年、Vachonら<sup>121)</sup>は $\Delta^9$ -THCにヒトの気管支拡張作用があることを報告した。その後、Tashkin<sup>122)</sup>により大麻の喫煙のみならず、 $\Delta^9$ -THCの経口投与においても気管支拡張作用、気道抵抗の減少をきたすことが明らかにされた。また、多くの作用と同様に喫煙では15分後から作用が発現し、6時間以上持続することが示された。さらに、Tashkinら<sup>123)</sup>は大麻喫煙とイソプロテレノールエアロゾルとの比較を喘息患者で行い、大麻が喘息発作を軽減することを報告した。彼らは $\Delta^9$ -THCの作用は $\beta$ -アドレナリン作動神経系、抗ムスカリン作用などによるものでないことを示した<sup>124)</sup>。この他、10名の喘息患者にTHC (200 $\mu$ g) 及びサルブタモール (100 $\mu$ g) のエアロゾルを応用した研究では、サルブタモールによる作用発現がやや速いものの両者はほぼ同等の効果を有することが報告された<sup>125)</sup>。さらに、 $\Delta^8$ -及び $\Delta^9$ -THCは気管支拡張作用を示すのに対しCBDやCBNには作用が見られないこと、さらに20日間の連続投与においてもTHCの作用には耐性が発現しないことを明らかにした<sup>126)</sup>。しかし、その後大麻やTHCさらに合成カンナビノイドを喘息の治療に用いる試みは、大きく進展していない。この理由としては、THCをエアロゾルにすることが困難であること並びにカンナビノイドには中枢作用がありエアロゾルによる適用では容易に中枢系への移行が考えられ、副作用が大きな問題となることが考えられるからである。従って、現在使用されているステロイド剤よりも強力な作用物質が見出されない限り、カンナビノイド関連化合物からの喘息治療薬の開発は困難が予想される。

## 第7項 抗炎症薬

初期の研究において、カンナビノイドによる抗炎症作用には差異が見られた。Sofiaら<sup>127)</sup>はラットでのカラゲニン浮腫の実験において、 $\Delta^9$ -THCはアスピリンの20倍、ヒドロコルチゾンの2倍の強い作用を報告した。一方、Koserskyら<sup>128)</sup>は同様な実験系で $\Delta^9$ -THCはカラゲニン浮腫を抑制しないことを示した。このような相反する結果があり、カンナビノイドの抗炎症作用についてはあまり研究は進展していなかった。

1993年にMunroら<sup>129)</sup>によってCB<sub>2</sub>受容体が発見された。この受容体は主に中枢神経系に存在するCB<sub>1</sub>受容体とは異なり、末梢組織と特に脾臓、扁桃腺などに主として存在することから、免疫や炎症反応の調節に関与しているものと考えられている。そこで、本受容体を介する抗炎症作用が注目されている。従って、CB<sub>2</sub>受容体のアンタゴニストの中には強力な抗炎症薬として開発される可能性がある。これとは別に、第4項の鎮痛薬の項でも述べたTHC-11-oic acidは鎮痛作用の他に、抗炎症作用が示唆されている。すなわち、炎症に関わることが知られているPAFの作用に対してある種の抗喘息薬が拮抗するように、THC-11-oic acidがPAFの作用に

拮抗することが示された<sup>130)</sup>。

## 第8項 抗不安薬

大麻摂取は精神の緊張緩和を引き起こすことが良く知られており、いわゆるヒトにおける向精神作用 (high) と関連していると考えられているが、大麻及び $\Delta^9$ -THCについての抗不安作用の詳細な検討はされていない。従って、大麻及び $\Delta^9$ -THCの抗不安薬としての有用性は明確ではなく、相反する結果が報告されている。1974年にPillardら<sup>131)</sup>は健常人での臨床試験において、大麻喫煙での顕著な抗不安作用が確認出来なかった。一方、Lemberger<sup>132)</sup>は同様な臨床試験での大麻の有効性を報告した。また、合成カンナビノイドのナビロンが1~2.5mgで緊張緩和作用を示し、副作用は軽度であることを示した<sup>133)</sup>。その後、25名の患者による28日間の二重盲検法による検討が行われ<sup>134)</sup>、ナビロンによる有意な改善作用が示された。しかし、口渇、ドライアイ、眠気などの副作用を伴うことが明らかにされた。この他、逆に不安作用を惹起するとの報告もあり<sup>135-137)</sup>、ジアゼパムとの比較からも有用性を否定する論文もある<sup>138)</sup>。従って、これら相反する知見から、大麻及びカンナビノイドを抗不安薬として開発することは現在のところ、積極的には行われていない。大麻及びTHCは心臓血管系への副作用が知られており、ある種の患者ではパニック状態を惹起し、不安を助長することも考えられる。

## 第9項 多発性硬化症

多発性硬化症 (multiple sclerosis) は中枢神経のみに障害が起こる原因不明の疾患であり、特徴のある脱髄性の神経疾患である<sup>139)</sup>。ACTHやアザチオプリンが治療薬として検討されているが、著効を示す薬は現在のところ見出されていない。大麻のエタノール抽出液が筋緊張に有効であることが19世紀後半にReynolds<sup>140)</sup>により示唆されていた。その後、Petro及びEllenberger<sup>141)</sup>は5~10mgのTHCを9名の多発性硬化症患者に経口投与し、その有用性を報告した。この他、1989年にMeinckら<sup>142)</sup>はカンナビノイドの単回投与実験により、多発性硬化症への有用性を明らかにした。また、脊髄腫瘍による脊髄性の硬化症にも5mgのTHC投与が有効であるとの報告がなされた<sup>143)</sup>。加えて、ナビロンが多発性硬化症患者での筋緊張の減少を引き起こすとのデータが示された<sup>144)</sup>。最近、Bakerら<sup>145)</sup>は、多発性硬化症のモデル動物を用いた実験から、カンナビノイド受容体アゴニストのWIN55212-2及びメタアナンダミドが振盪や痙縮に効果があることを明らかにした。また、アナンダミドトランスポーター阻害作用を有するAM404や2-アラキドノイルグリセロール及びアナンダミドの加水分解酵素阻害剤であるAM374も同様にモデル動物の症状を改善することを報告した。一方、逆にカンナビノイド受容体アンタゴニストとして知られるSR141716Aは、モデル動物の振盪や痙縮を増悪させた。一方、10名の多発性硬化症患者について検討した結果、大麻の喫煙は有効ではないとの報告もある<sup>146)</sup>。また、Consroeら<sup>147)</sup>は255名の多発性硬化症患者について大麻を使用した患者についてのアンケート調査から、有効性は57%にすぎないことを示した。

内因性カンナビノイド系は慢性の炎症性疾患を調節している可能性が考えられることから、この機構が解明されれば有用な医薬品が開発されることも期待される。

### 第10項 AIDS患者の消耗症候群

THCの食欲増進作用に関連して、AIDS患者の進行性食欲減退、体重減少、下痢、栄養欠乏などの症状を伴う消耗症候群へのカンナビノイドの応用が検討されている。酢酸メジュステロールはガン患者の体重減少抑制剤として有効な薬でHIV患者でも有効性が認められ、1993年に米国でAIDSへの適用が認められた<sup>148,149</sup>。第5項で述べたようにTHCにもガン患者に対する食欲増進効果の報告があることから、AIDS患者への応用が検討された。その結果、 $\Delta^9$ -THC(ドロナビノール)はAIDS患者での体重減少を抑え、食欲増進作用が認められた<sup>150,151</sup>。Bealら<sup>151</sup>は72名のAIDS患者に対し2.5mgのドロナビノールを1日2回6週間経口投与を行った結果、63%が有効であることを認めた。しかし、作用は一時的なものであり、また、AIDS患者での消耗症候群は複雑であることから、他剤との併用などの検討を行う必要があることを指摘した。一方、ドロナビノールにはAIDSの消耗症候群に対して顕著な効果が認められないとの報告もある<sup>152,153</sup>。従って、AIDS患者へのカンナビノイド関連化合物の適用については、今後、詳細に検討されねばならない。

### 第11項 その他

上記以外にも各種運動障害(ジストニア、パーキンソン病、ハンチントン舞踏病、Tourette症候群におけるチック)などの治療<sup>154</sup>の他、依存性薬物の依存症<sup>155</sup>、神経保護作用薬<sup>156,157</sup>等へのカンナビノイドの適用が検討されている。

## 第3節 カンナビノイド受容体アンタゴニストの新薬開発

1990年以降、CB<sub>1</sub>及びCB<sub>2</sub>受容体が発見されたこともあり、受容体アンタゴニストの新薬開発への応用が検討されている。CB<sub>1</sub>受容体アンタゴニストとしては、WIN56098、WIN54461(6-プロモプラバドリン)、AM630(6-ヨードプラバドリン)などが見出された<sup>158</sup>。しかし、これらはいずれもIC<sub>50</sub>>500 $\mu$ Mであり、親和性が低く、*in vivo*では有効でなかった。その後、ジアリールピラゾール誘導体のSR141716AがCB<sub>1</sub>選択的なアンタゴニストとして開発された<sup>159</sup>。本化合物は、CB<sub>1</sub>受容体アゴニストの鎮痛作用、カタレプシー惹起作用などに拮抗した。SR141716Aは精神病、肥満、記憶障害などの治療薬として臨床試験が行われている。その他、アリールベンゾフラン誘導体のLY320135が選択的CB<sub>1</sub>受容体アンタゴニストとして開発され、アルツハイマー病、老人性痴呆症などの治療に期待されている<sup>158,160</sup>。一方、CB<sub>2</sub>受容体アンタゴニストはベンジルピラゾール誘導体のSR144528<sup>161</sup>、JTE-907<sup>162</sup>などが知られており、免疫障害、自己免疫症、リウマチ、多発性硬化症、乾癬、感染症、喘息、炎症などの治療薬として期待されている。

## 第4節 おわりに

大麻は古くからヒトとの関わりを持つ植物であり、疾病の治療への用途が多かった。治療薬としての応用を考えると、大麻の持つ報酬効果、耐性発現、向精神作用に加え、我が国では法的規制の問題もあり、大麻及び大麻成分そのものを治療に用いるには、既存の医薬品よりも

明らかな有用性を提示する必要もあり限界があると思われる。しかし、内因性カンナビノイド系の生理機能及び疾病との関連が明確になれば、カンナビノイド関連化合物の中から、既存の薬物では治療法のない疾病や他の医薬品とは作用機構が異なる薬物として医療応用されることが期待される。

## 謝 辞

本研究は吉村英敏九州大学名誉教授, 成松鎮雄現岡山大学薬学部教授, 松永民秀現信州大学医学部助教授兼附属病院薬剤部副部長, 宇佐見則行現九州保健福祉大学薬学部講師の他, 教室大学院修了生, 文献記載の内外の共同研究者によって遂行され, 現在も続行中のものである。ここに深謝する。

## 参考文献

- 1) 山本郁男, 「大麻文化科学考 (その1)」大麻の文化, 北陸大学紀要, 14, 1-15 (1990).
- 2) 山本郁男, 「大麻文化科学考 (その2)」続大麻の文化, 北陸大学紀要, 15, 1-20 (1991).
- 3) 山本郁男, 「大麻文化科学考 (その3)」大麻と法律, 北陸大学紀要, 16, 1-20 (1992).
- 4) 山本郁男, 「大麻文化科学考 (その4)」漢方薬として的大麻, 北陸大学紀要, 17, 1-15 (1993).
- 5) 山本郁男, 「大麻文化科学考 (その5)」日本薬局方と大麻, 北陸大学紀要, 18, 1-13 (1994).
- 6) 山本郁男, 「大麻文化科学考 (その6)」大麻の植物学, 北陸大学紀要, 19, 1-11 (1995).
- 7) 山本郁男, 「大麻文化科学考 (その7)」大麻の栽培, 育種, 北陸大学紀要, 20, 9-25 (1996).
- 8) 山本郁男, 「大麻文化科学考 (その8)」大麻の成分, 北陸大学紀要, 21, 1-20 (1997).
- 9) 山本郁男, 「大麻文化科学考 (その9)」大麻の鑑定と分析, 北陸大学紀要, 22, 1-16 (1998).
- 10) 山本郁男, 「大麻文化科学考 (その10)」カンナビノイドの立体化学と合成, 北陸大学紀要, 23, 1-12 (1999).
- 11) 山本郁男, 「大麻文化科学考 (その11)」大麻主成分の毒性及び薬理作用, 北陸大学紀要, 24, 1-23 (2000).
- 12) 渡辺和人, 木村敏行, 舟橋達也, 山本郁男, 「大麻文化科学考 (その12)」大麻 (マリファナ) の作用とカンナビノイド受容体, 北陸大学紀要, 25, 15-26 (2001).
- 13) 渡辺和人, 木村敏行, 舟橋達也, 山折 大, 宇佐見則行, 松永民秀, 山本郁男, 「大麻文化科学考 (その13)」大麻主成分カンナビジオールの毒性発現機構, 北陸大学紀要, 26, 7-15 (2002).
- 14) 渡辺和人, 木村敏行, 舟橋達也, 山折 大, 山本郁男, 「大麻文化科学考 (その14)」大麻主成分THCの活性代謝物, 北陸大学紀要, 27, 1-11 (2003).
- 15) 山本郁男, 大麻の文化と科学, 廣川書店, (2001).
- 16) 山本郁男, 井本真澄, 岩井勝正, 「大麻文化科学考 (補遺)」日向の大麻, 九州保健福祉大学紀要, 5, 241-245 (2004).
- 17) S.E. Sallan, N.E. Zinberg and E. Frei, N.Eng. J. Med., 293, 795-797 (1975).
- 18) V.S. Lucas and J. Laszlo, J. Am. Med. Soc., 243, 1241-1243 (1980).
- 19) S.E. Sallan, C. Cronin, M. Zelen and N.E. Zinberg, N. Eng. J. Med., 302, 135-138 (1980).
- 20) S. Frytak, C. Creagan, M. O'Connell, A. Schutt and N. Schwartan, Ann. Int. Med., 91, 825-830 (1979).
- 21) A.E. Chang, D.J. Shilling, R.C. Stillman, N. Goldberg, C. Seipp, I. Barofsky, R. Simon and S. Rosenberg, Ann. Int. Med., 91, 819-824 (1979).
- 22) C.M. Cronin, S.E. Sallan, R. Gelber, V.S. Lucas and J. Laszlo, J. Clin. Pharmacol., 21, 43S-50S (1981).
- 23) J. Laszlo, V.S. Lucas, D.C. Hanson, C.M. Cronin and S.E. Sallan, J. Clin. Pharmacol., 21, 51S-56S (1981).
- 24) R.S. Helper and I.M. Frank, J. Am. Med. Assoc., 217, 1392-1394 (1971).
- 25) R.S. Helper, I.M. Frank and R. Petrus, in "Pharmacology of Marihuana", M.C. Braude and S. Szara, eds, Raven Press, New York, pp. 815-824 (1976).
- 26) D. Shapiro, Ophthalmologia, 168, 366-369 (1974).
- 27) M.C. Flom, A.J. Adams and R.T. Jones, Invest. Ophthalmol., 14, 52-55 (1975).
- 28) W.D. Purnell and J.M. Gregg, Ann. Ophthalmol., 7, 921-922 (1975).

- 29) P. Cooler and J.M. Gregg, *South Med. J.*, 70, 951-954 (1977).
- 30) J.C. Merritt, S.M. McKinnon, J.R. Armstrong, G. Hatem and L.A. Reid, *Ann. Ophthalmol.*, 12, 947-950 (1980).
- 31) K. Green and J.E. Pederson, *Exp. Eye Res.*, 15, 499-507 (1973).
- 32) K. Green and S.M. Podos, *Invest. Ophthalmol.*, 13, 422-429 (1974).
- 33) K. Green, K. Kim and K. Bowman, in "Therapeutic Potential of Marihuana", S. Cohen and R.C. Stillman eds., Plenum Press, New York, pp. 49-62 (1976).
- 34) J.C. Merritt, D.D. Perry, D.N. Russell and B.F. Jones, *J. Clin. Pharmacol.*, 21, 467S-471S (1981).
- 35) K. Green and M. Roth, *Arch. Ophthalmol.*, 100, 265-267 (1982).
- 36) M.A. Elshohly, E. Harland, J.C. Murphy, P. Wirth and C.W. Waller, *J. Clin. Pharmacol.*, 21, 472S-478S (1981).
- 37) K. Green, H. Wynn and K.A. Bowman, *Exp. Eye Res.*, 27, 239-246 (1978).
- 38) M.E. Wall, D.R. Brine and G.A. Brine, *J. Am. Chem. Soc.*, 92, 3466-3468 (1970).
- 39) M.E. West and A.B. Lockhart, *West. Indian Med. J.*, 29, 390 (1980).
- 40) M.E. West and A.B. Lockhart, *West. Indian Med. J.*, 29, 280 (1980).
- 41) H.M. Deutsch, K. Green and L.H. Zalkow, *J. Clin. Pharmacol.*, 21, 479S-485S (1981).
- 42) R. Razdan, B. Z. Terris, H.G. Pars, N.P. Plotnikoff, P.W. Dodge, A.T. Dren, J. Kyncyl and P. Somani, *J. Med. Chem.*, 19, 454-461 (1976).
- 43) A.T. Dren, B.A. Bopp and D.M. Ebert, *Pharmacologist*, 17, 257 (1975).
- 44) K. Green, J.F. Bigger, K. Kim and K. Bowman, *Exp. Eye Res.*, 24, 189-196 (1977).
- 45) J.S. Tiedeman, M.B. Schields, P.A. Weber, J. W. Crow, D.M. Cocchetto, W.A. Harris and J.F. Howes, *Ophthalmol.*, 88, 270-277 (1981).
- 46) P.A. Weber and J.F. Howes, *ARVO Abst.*, p. 196 (1981).
- 47) R.K. Razdan and J.F. Howes, *Med. Res. Rev.*, 3, 119-146 (1983).
- 48) M. Beilin, H. Aviv, D. Friedman, M. Vered, M. Belkin, R. Neumann, S. Amselem, J. Schwarz and A. Barzlam, *Invest. Ophthalmol. Vis. Sci.*, 34 (suppl) 1113 (1993).
- 49) M. Beilin, R. Neumann, M. Belkin, K. Green and A. Bar-Ian, *J. Ocular Pharmacol. Ther.*, 14, 217-228 (1998).
- 50) R. Mechoulam, H. Lander, M. Srebnik, I. Zamir, A. Brever, B. Shalita, S. Distein, E.A. Carlini, J.R. Leice, H. Edery and G. Porath, in "The Cannabinoids: Chemical, Pharmacologic, and Therapeutic Aspects", S. Agurell, W.L. Dewey and R.E. Wilette eds, Academic Press, New York, pp. 777-793 (1984).
- 51) Q.W. Pate, K. Jarvinen, A. Urthi, P. Harlo and T. Jarvinen, *Curr. Eye Res.*, 14, 791-797 (1995).
- 52) D.W. Pate, K. Jarvinen, A. Urtti, P. Jarho, M.Fich, V. Mahareran and T. Jarvinen, *Life Sci.*, 58, 1849-1860 (1996).
- 53) W.B. O'Shaughnessy, *Trans. Med. Phys. Soc. Bombay*, 8, 421-461 (1842).
- 54) S. Loewe and L.S. Goodman, *Fed. Proc.*, 6, 352 (1947).
- 55) J.P. Davis and H.H. Ramsey, *Fed. Proc.*, 8, 284 (1949).
- 56) P.F. Consroe and D.P. Man, *Life Sci.*, 13, 429-439 (1973).
- 57) R. Karler, W. Cely and S.A. Turkanis, *Life Sci.*, 13, 1527-1531 (1973).
- 58) R. Karler, W. Cely and S.A. Turkanis, *Life Sci.*, 15, 931-947 (1974).
- 59) S.A. Turkanis, W. Cely, D.M. Olsen and R. Karler, *Res. Commun. Chem. Path. Pharmacol.*, 8, 231-246 (1974).
- 60) R. Karler, W. Cely and S.A. Turkanis, *Res. Commun. Chem. Path. Pharmacol.*, 9, 441-452 (1974).
- 61) I. Yamamoto, K. Watanabe, K. Oguri and H. Yoshimura, *Res. Commun. Subst. Abuse*, 1, 287-298 (1980).
- 62) N. Usami, T. Okuda, H. Yoshida, T. Kimura, K. Watanabe, H. Yoshimura and I. Yamamoto, *Chem. Pharm. Bull.*, 47, 1641-1645 (1999).
- 63) L.E. Hollister, *Experientia*, 29, 825-826 (1973).
- 64) M. Perez-Reyes, M.C. Timmons, K.H. Davis and M.E. Wall, *Experientia*, 29, 1368-1369 (1973).
- 65) P. Consroe, A. Martin and V. Singh, *J. Clin. Pharmacol.*, 21, 428S-436S (1981).
- 66) P. Consroe, M.A.C. Benedito, J.R. Leite, E.A. Carlini and R. Mechoulam, *Eur. J. Pharmacol.*, 83, 293-298 (1982).
- 67) E.A. Carlini and J.M. Cunha, *J. Clin. Pharmacol.*, 21, 417S-427S (1981).
- 68) T.H. Mikuriya, *New Physician*, 18, 902-908 (1961).
- 69) Y. Grunfeld and H. Edery, *Psychopharmacologia*, 14, 200-210 (1968).
- 70) D. Bauxbaum, E. Sanders-Bush and D. Efron, *Fed. Proc.*, 28, 735 (1969).
- 71) L.S. Harris, in "The Therapeutic Potential of Marihuana", S. Cohen and R.C. Stillman eds., Plenum



- Press, New York, pp. 299-312 (1976).
- 72) R. Noyes, S.F. Brank, D.A. Baram and A. Canter, *J. Clin. Pharmacol.*, 15, 139-143 (1975).
  - 73) S.Y. Hill, D.W. Goodwich, R. Schwin and B. Powell, *Am. J. Psychiat.*, 131, 313-315 (1974).
  - 74) D.D. Raft, J.M. Greff, J. Ghia and L.S. Harris, *Clin. Pharmacol. Ther.*, 21, 26-33 (1977).
  - 75) W. Regelson, J.R. Butler, J. Schulz, T. Kirk, L. Peek, M.L. Green and O. Zikio, in "Proceedings of the International Conference on the Pharmacology of Marihuana", S. Szara and M.C. Braude eds., Savannah, Raven Press, New York, pp. 763-776 (1975).
  - 76) A.S. Bloom and W.L. Dewey, *Psychopharmacology*, 57, 243-248 (1978).
  - 77) A.S. Bloom, W.L. Dewey, L.S. Harris and K.K. Brosius, *J. Pharmacol. Exp. Ther.*, 200, 263-270 (1977).
  - 78) R.S. Wilson, E.L. May, B.R. Martin and W.L. Dewey, *J. Med. Chem.*, 19, 1165-1167 (1976).
  - 79) G.M. Milne and M.R. Johnson, *J. Clin. Pharmacol.*, 21, 367S-374S (1981).
  - 80) A.K. Jain, J.R. Ryan, F.G. McMahon and G. Smith, *J. Clin. Pharmacol.*, 21, 320S-326S (1981).
  - 81) T.L. Yaksh, *J. Clin. Pharmacol.*, 21, 334S-340S (1981).
  - 82) P.E. Gilbert, *J. Clin. Pharmacol.*, 21, 311S-319S (1981).
  - 83) R. Mechoulam, Z. Ben-Zvi, S. Agurell, I.M. Nissou, J.L.G. Nilsson, H. Ederly and Y. Grunfeld, *Experientia*, 29, 1193-1195 (1973).
  - 84) K. Watanabe, I. Yamamoto, K. Oguri and H. Yoshimura, *Eur. J. Pharmacol.*, 63, 1-6 (1981).
  - 85) M.E. Wall and M. Perez-Reyes, *J. Clin. Pharmacol.*, 21, 178S-189S (1981).
  - 86) S.H. Burstein, S.A. Hunter, V. Latham and L. Renzulli, *Biochem. Pharmacol.*, 35, 2553-2558 (1986).
  - 87) S.H. Burstein, C.A. Audette, S.A. Doyle, K. Hull, S.A. Hunter and V. Latham, *J. Pharmacol. Exp. Ther.*, 251, 531-535 (1989).
  - 88) S.H. Burstein, K. Hull, S.A. Hunter and V. Latham, *FASEB J.*, 2, 3022-3026 (1988).
  - 89) S.A. Doyle, S.H. Burstein, W.L. Dewey and S.P. Welch, *Agents and Actions*, 31, 157-163 (1990).
  - 90) S.H. Burstein, E. Friderichs, B. Kogel, J. Schneider and N. Selve, *Life Sci.*, 63, 161-168 (1998).
  - 91) S.H. Burstein, *Pharmacol. Ther.*, 82, 87-96 (1999).
  - 92) B.R. Martin and A.H. Lichtmen, *Neurobiol. Dis.*, 5, 447-461 (1988).
  - 93) W. Hamann and P. P. di Vadi, *Lancet*, 353, 560 (1999).
  - 94) L.S. Harris, in "The Therapeutic Potential of Marihuana", C.S. Cohen and R.C. Stillman eds., Plenum Press, New York, pp. 299-312 (1976).
  - 95) L. Melvin, G. Milne, M. Johnson, B. Subranian, G. Wilker and A. Howlett, *Mol. Pharmacol.*, 44, 1008-1015 (1993).
  - 96) P.J. Little, D.R. Compton, M.R. Johnson, L.S. Melvin and B.R. Martin, *J. Pharmacol. Exp. Ther.*, 247, 1046-1051 (1988).
  - 97) B.R. Martin, D.R. Compton, B.F. Thomas, W.R. Prescott, P.J. Little, R.K. Razdan, M.R. Johnson, L.S. Melvin, R. Mechoulam and S.J. Ward, *Pharmacol. Biochem. Behav.*, 40, 471-478 (1991).
  - 98) M. Rinaldi-Carmona, F. Barth, M. Heaulme, D. Shire, B. Calandra, C. Congy, S. Martinez, J. Maruani, G. Neliat, D. Caput, P. Ferrara, P. Soubrie, J.C. Breliere and G. LeFur, *FEBS Lett.*, 350, 240-244 (1994).
  - 99) P.B. Smith, D.R. Compton, S.P. Welch, R.K. Razdan, R. Mechoulam and B.R. Martin, *J. Pharmacol. Exp. Ther.*, 270, 219-227 (1994).
  - 100) E.A. Stein, S.A. Fuller, W.S. Edgemon and W.B. Campbell, *Br. J. Pharmacol.*, 119, 107-114 (1996).
  - 101) S.P. Welch, L.D. Dunlow, G.S. Patrick and R.K. Razdan, *J. Pharmacol. Exp. Ther.*, 273, 1235-1244 (1995).
  - 102) I.B. Adams, D.R. Compton and B.R. Martin, *J. Pharmacol. Exp. Ther.*,
  - 103) E. Fride, *Brain Res.*, 697, 83-90 (1995).
  - 104) C. Gennings, W.H. Carter and B.R. Martin, In "Case Studies in Biom", N. Lange ed, Wiley, New York, pp. 429-451 (1994).
  - 105) D.L. Cichewicz, Z. Martin, F.L. Smith and S.P. Welch, *J. Pharmacol. Exp. Ther.*, 289, 859-867 (1999).
  - 106) L. Haines and W. Green, *Br. J. Addict.*, 65, 347-362 (1970)
  - 107) N.L. Benowitz and R.T. Jones, *Clin. Pharmacol. Ther.*, 18, 287-297 (1975).
  - 108) L.E. Hollister, *Clin. Pharmacol. Ther.*, 12, 44-49 (1971).
  - 109) I. Greenberg, J. Kuehne, J.H. Mendelson and J.G. Bernstein, *Psychopharmacology*, 49, 79-84 (1976).
  - 110) J.R. Butler, L.A. Peak, W. Regelson, M.M. Moore and L.A. Lubin, in "Therapeutic Potential of Marihuana", S. Cohen and R.C. Stillman eds, Plenum Press, New York, pp. 313-328 (1976).
  - 111) F.J. Manning, J.H. McDonough, T.F. Elsmore, C. Saller and F.J. Sodetz, *Science*, 174, 424-426 (1971).
  - 112) D.A. Taylor and C.Y. Yap, In "Marihuana '84", D.J. Harvey ed., IRL Press, Oxford, pp. 279-286 (1985).
  - 113) A.E. Chang, D.J. Shiling, R.C. Stillman, N.H. Goldberg, C.A. Seipp, D. Barofky, R.M. Simon and S.A.



- Rosenberg, *Ann. Intern. Med.*, 91, 819-824 (1979).
- 114) H.A. Gross, M. Ebert, V.B. Faden, S. Goldberg, W.H. Kaye, E.D. Caine, R. Hawks and N. Zinberg, *J. Clin. Psychopharmacol.*, 3, 165-171 (1983).
- 115) G. Colombo, R. Agabio, G. Diaz, C. Lobina, R. Reali and G.L. Gessa, *Life Sci.*, 63, 113-117 (1998).
- 116) M. Arnone, J. Maruani, F. Chaperon, M.H. Thiebot, M. Poncelet, P. Soubrie and G. LeFur, *Psychopharmacology*, 132, 104-106 (1997).
- 117) J. Simiand, M. Keane, P.E. Keane and P. Soubrie, *Behav. Pharmacol.*, 9, 179-181 (1998).
- 118) S. Hao, Y. Avraham, R. Mechoulam and E.M. Berry, *Eur. J. Pharmacol.*, 392, 147-156 (2000).
- 119) V. DiMarzo, S.K. Goparaju, L. Wang, J. Liu, S. Btkai, Z. Jarai, F. Fezza, G.I. Miura, R.D. Palmiter, T. Sugiura and G. Kunos, *Nature*, 410, 822-825 (2001).
- 120) J.M. Friedman and J. Halaas, *Nature*, 395, 147-156 (1998).
- 121) L. Vachon, M.X. Fitzgerald, N.H. Sotliday, I.A. Gould and E.A. Gaensler, *N. Eng. J. Med.*, 288, 985-989 (1973).
- 122) D.P. Tashkin, B.J. Shapiro and I.M. Frank, *Am. Rev. Resp. Dis.*, 109, 420-428 (1974).
- 123) D.P. Tashkin, B.J. Shapiro, Y.E. Lee and C.E. Harper, *Am. Rev. Resp. Dis.*, 112, 377-386 (1975).
- 124) B.J. Shapiro and D.P. Tashkin, in "The Pharmacology of Marihuana", M.C. Braude and S. Szara eds., Raven Press, New York, pp.277-286 (1976).
- 125) S.J. Williams, J.P.R. Hartley and J.D.P. Graham, *Thorax*, 31, 720-723 (1976).
- 126) H. Gong, D.P. Tashkin, M.S. Simmons, B. Calvarese and B.J. Shapiro, *Clin. Pharmacol. Ther.*, 35, 26-32 (1984).
- 127) R.D. Sofia, S.D. Nalepa, J.J. Harakal and H.B. Vassar, *J. Pharmacol. Exp. Ther.*, 186, 636-655 (1973).
- 128) D.S. Koserksy, W.L. Dewey and L.S. Harris, *Eur. J. Pharmacol.*, 24, 1-7 (1973).
- 129) S. Munro, K.L. Thomas and M. Abu-Shaar, *Nature*, 365, 61-65 (1993).
- 130) S.H. Burstein, C.A. Audette, S.A. Doyle, K. Hull, S.A. Hunter and V. Latham, *J. Pharmacol. Exp. Ther.*, 251, 531-535 (1989).
- 131) R.C. Pillard, D.M. McNair and S. Fisher, *Psychopharmacologia*, 40, 205-210 (1974).
- 132) L. Lemberger, *Ann. Rev. Pharmacol. Toxicol.*, 20, 151-172 (1980).
- 133) L. Lemberger and H. Rowe, *Clin. Pharmacol. Ther.*, 18, 720-726 (1975).
- 134) L.B. Fabre and D. McLendon, *J. Clin. Pharmacol.*, 21, 377S-382S (1981).
- 135) L.B. Fabre, D. McLendon and P. Stark, *Curr. Ther. Res.*, 24, 161-169 (1978).
- 136) R.L. Ilaria and W.E. Fann, *Fed. Proc.*, 37, 619 (1978).
- 137) R.M. Glass, E.H. Uhlenhuth, F.W. Hartel, C.R. Schuster and M.W. Fishmann, *J. Clin. Pharmacol.*, 21, 383S-396S (1981).
- 138) S. Nakano, H.K. Gillespie and L.E. Hollister, *Clin. Pharmacol. Ther.*, 23, 54-62 (1978).
- 139) G.S. Francis, P. Duquette and J.P. Antel, in "Neurology in Clinical Practice", 2<sup>nd</sup> ed., W.G. Bradley, R.B. Daroff, G.M. Fenichel and C.D. Marsden eds., Butterworth, Newton, pp. 1307-1343 (1995).
- 140) J.R. Reynolds, *Lancet*, 1, 637-638 (1890).
- 141) D.J. Petro and C. Ellenberger, *J. Clin. Pharmacol.*, 21, 413S-416S (1981).
- 142) H.M. Meinck, P.W. Schonle and B. Conrad, *J. Neurol.*, 236, 120-122 (1989).
- 143) M. Maurer, V. Henn, A. Dittrich and A. Hofmann, *Eur. Arch. Psychiat. Neur. Sci.*, 240, 1-4 (1990).
- 144) C.N. Martyn, L.S. Illis and J. Thorn, *Lancet*, 315, 579 (1995).
- 145) D. Baker, G. Pryce, J.L. Croxford, P. Brown, R.G. Pertwee, J.W. Huffman and L. Layward, *Nature*, 404, 84-87 (2000).
- 146) H.S. Greeberg, A.S. Werness, J.E. Pugh, R.O. Andrew, D.J. Anderson and E.F. Domino, *Clin. Pharmacol. Ther.*, 55, 324-328 (1994).
- 147) P. Consroe, R. Musty, J. Rein, W. Tilley and R. Pertwee, *Eur. Neurol.*, 38, 44-48 (1997).
- 148) J.H. Roenn, D. Armstrong, D.P. Kotler, D.L. Cohn, N.G. Klimas, N.S. Tehekmedyian, L. Cone, P.J. Brennan and S.A. Weitzmann, *Ann. Intern. Med.*, 121, 393-399 (1994).
- 149) M.H. Oster, S.R. Enders, S.J. Samuels, L.A. Cone, T.M. Hooten, H.P. Broder and N.M. Flinn, *Ann. Intern. Med.*, 121, 400-408 (1994).
- 150) R. Gorter, M. Seefried and P. Volberding, *AIDS*, 6, 127 (1992).
- 151) J.E. Beal, R. Olson, L. Lembenstein, J.P. Morales, P. Bellman, B. Yangco, L. Lefkowitz and T.F. Plasse, *J. Pain Symptom Manage*, 10, 89-97 (1995).
- 152) J.E. Beal, R. Olson, L. Lefkowitz, L. Laubenstein, P. Bellman, B. Yangco, J.O. Morales, R. Murphy, W. Powderly, T.F. Plasse, K.W. Mosdell and K.V. Shepard, *J. Pain Symptom Manage*, 14, 7-14 (1997).
- 153) J.G. Timpone, D.J. Wright, N. Li, M.J. Egorin, M.E. Enama, J. Mayers G. Galetto and The DATRI004 Study Group, *AIDS Research and Human Retroviruses*, 13, 305-315 (1997).
- 154) D.E. Moss, P.Z. Mandersheid, S.P. Montgomery, A.B. Norman and P.R. Sanberg, *Life Sci.*, 44, 1521-

- 1525 (1989).
- 155) T. Yamaguchi, Y. Shoyama, S. Watanabe and T. Yamamoto, *Brain Res.*, 909, 121-126 (2001).
- 156) N. E. Shhar, S. Striem, R. Kohen, O. Tirosh and A. Biegon, *Eur. J. Pharmacol.*, 283, 1-3 (1995).
- 157) M.E. Brewster, E. Pop, R. Foltz, W. Griffith, S. Amselem and A. Biegon, *J. Clin. Pharm. Ther.*, 35, 361-365 (1997).
- 158) F. Barth, *Exp. Opin. Ther. Patents*, 8, 301-313 (1998).
- 159) M. Rinaldi-Carmona, F. Barth, M. Heaulme, D. Shire, B. Calandra, P.C. Congy, S. Martinez, J. Maruani, G. Neliat, D. Caput, P. Ferrara, P. Soubrie, J.-C. Breliere and G. LeFur, *FEBS Lett.*, 350, 240-244 (1994).
- 160) C.C. Felder, K.E. Joyce, E.M. Briley, M. Glass, K.P. Mackie, K.J. Fahey, G.J. Cullinan, D.C. Hunden, D.W. Johnson, M.O. Chaney, G.A. Koppel and M. Brownstein, *J. Pharmacol. Exp. Ther.*, 284, 291-297 (1998).
- 161) M. Rinaldi-Carmona, F. Barth, J. Millan, J.-M. Derocq, P. Casellas, C. Congy, D. Oustric, M. Sarran, M. Bouaboula, B. Calandra, M. Portier, D. Shire, J.-C. Breliere and G. LeFur, *J. Pharmacol. Exp. Ther.*, 284, 644-650 (1998).
- 162) H. Iwamura, H. Suzuki, Y. Ueda, T. Kaya and T. Inaba, *J. Pharmacol. Exp. Ther.*, 296, 420-425 (2001).