

大麻文化科学考¹⁻¹⁰⁾ (その11)

山本 郁男*

A Study on the Culture and Sciences of
the Cannabis and Marihuana XI¹⁻¹⁰⁾

Ikuo Yamamoto *

Received October 26, 2000

第11章 大麻主成分の毒性及び薬理作用

第1節 はじめに

既報³⁻⁵⁾のように、大麻を摂取すると幻覚作用を含む多種多様な薬理・毒作用を発現する。それゆえ歴史的に宗教的な儀式や医療に用いられた。それが又今日、乱用薬物として大きな社会問題ともなっている訳である³⁾。

大麻草中の60種を超えるカンナビノイド、そのうち主成分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) の3つである⁸⁾が、大麻の薬理・毒性の大部分はTHCに起因することが明らかにされている (Table)。⁹-THCの作用は一口で言えば興奮、鎮静、異常行動にあると言える¹¹⁾。CBD、CBNにも、さらにその他のカンナビノイドにも何らかの作用があることは確かであるが不明な点も多い。最近、カンナビノイドの作用にカンナビノイド受容体CB1及びCB2、内因性物質としてアナンダミドが発見され、一部の作用はこの受容体を介して発現するものと考えられている¹²⁾。しかし、その多彩な薬理作用ゆえに、発現機作については未解明な点が多い。

本章では大麻の毒理作用につき中枢作用、末梢作用及び他の薬物との相互作用を中心に述べる。

第2節 大麻及び⁹-THCの毒性

第1項 大麻の急性毒性

マリファナやハシシュなど大麻製品の経口摂取による急性毒性は非常に弱いことが知られて

* 薬学部
Faculty of Pharmaceutical Sciences

いる。しかし、毒性の強さは投与経路により著しく異なり、大麻抽出物をマウスに投与した場合の50%致死量（LD₅₀）は経口で21.6g/kg、皮下で11.0g/kg、腹腔内で1.5g/kg、静脈内では0.18g/kgであるとの報告がある¹³⁾。

Table 大麻主成分の薬理毒性作用と活性本体の概要

薬 理 作 用	大 麻 の 活 性 本 体
鎮痛・鎮静 鎮吐 運動失調 カタレプシー惹起 自発運動量抑制 脳神経ペプチドホルモン分泌阻害 脳波（脳電図）への影響 体温下降 ムリサイド 眼圧低下 アンフェタミンとの相乗作用 心臓血管作用 内分泌攪乱作用 他の中枢系薬物との相互作用	⁹ -THC ⁸ -THC
バルビツレート睡眠延長 抗痙攣 他の中枢系薬物との相互作用	CBD（一部 ⁹ -THC）
角膜反射消失 ムスカリン作用 アトロピン様作用	不明（一部 ⁹ -THC）
その他 知覚変化と幻覚作用	⁹ -THC他

ヒトにおいて、大量摂取による致死的なケースを報告した例は極めて少ない。自殺目的で多量の大麻を吸煙し、4日間昏睡状態にあった20才のフランス人のケースより推定されたヒトの致死量は、⁹-THCに換算して体重1kgあたり70mg、すなわち体重70kgのヒトで約5gである¹³⁾。

ヒトの大麻摂取方法には大きく分けると喫煙と経口の2通りがあるが、作用は吸煙の方が経口摂取より約3倍強い。Fig.1にTHCの摂取量と精神作用を吸煙と経口摂取とで比較した¹⁴⁾。吸煙の場合、経口より約3～5倍作用が強く現れる。

第2項 ⁹-THCの急性毒性

⁹-THCは心臓に対して強い毒性を有しているため、大麻の急性毒性は ⁹-THC含量と密接に

関連している。げっ歯類に対する⁹-THC静脈内投与の急性毒性はPhillipsら¹⁵⁾によって詳細に検討されている（Table ）。すなわち、マウスとラットに対する静脈内投与のLD₅₀は各々約40及び30mg/kgであり、いずれも15分以内に死亡する。一方、腹腔内投与におけるLD₅₀は静脈内投与の約10～20倍も必要であり、死亡するのは投与後10～36時間も経ってからである。これらの結果は、⁹-THCが消化管あるいは腹腔経路において吸収後、その高い脂溶性のため体内組織での蓄積が長時間にわたっているものと考えられる。マウス及びラットにおける死亡時の毒性発現の徴候は、いずれも運動失調、過興奮性、正向反射消失、呼吸困難がみられ、最後に呼吸が停止する。経口あるいは腹腔内投与においてはマウス及びラットで下痢、さらにラットでは振せんとう流涙が観察されている。また、死後直ちに行われた検死の結果、全ての動物の肺に水腫とうっ血がみられた。なお、致死量投与において人工呼吸は一時的にしか効果がないことから、心機能障害が主要な死因であると考えられている¹³⁾。なお、生存した動物においては、全ての徴候が24時間以内に消失する。また、ラットの場合経口投与で毒性に性差がみられ、雄よりも雌の方がTHCに対して耐性である。我々はTHCの主代謝物であり、かつ活性代謝物である11-hydroxy-⁹-THC（11-OH-⁹-THC）の生成にラットの雄特異的に発現しているP450male（CYP2C11）と呼ばれる酵素が関与していることを明らかにしている¹⁶⁾。このことから、性差は薬物代謝酵素活性の差異に起因するのかもしれない。さらに、ラットの系統間でも毒性に違いがある。このように、THCに対する毒性は種、性さらには系統によって大きく異なる（Table ）。

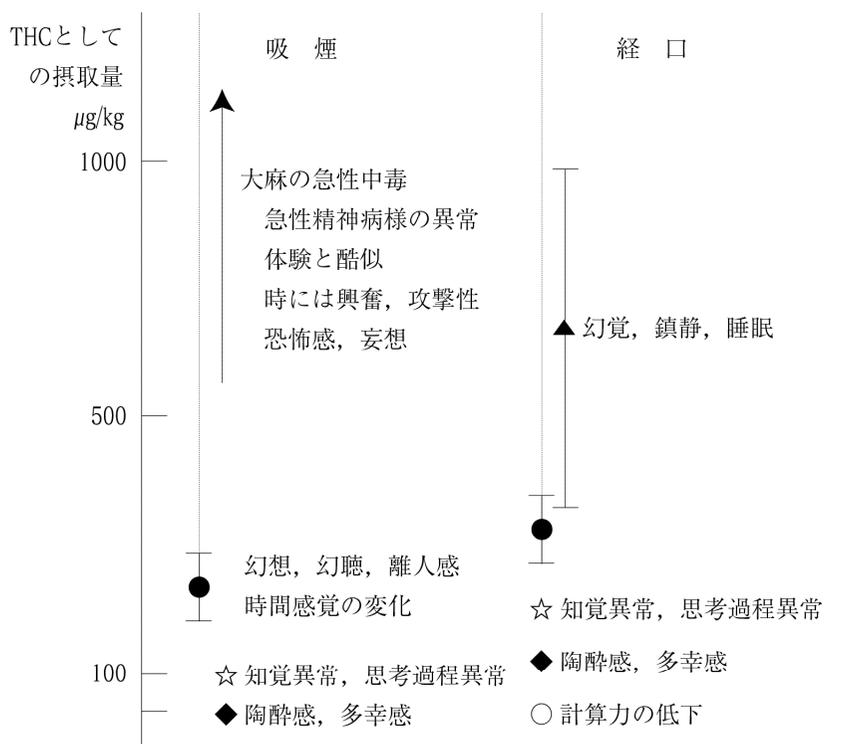


Fig.1 THCの摂取量と精神作用，吸煙と経口の比較

Table ⁹-THC 1回投与後の急性毒性¹³⁾

動物種・系統	投与経路	投与試料調製用溶媒	LD ₅₀ (mg/kg)
サル			
rhesus	静脈内	13%ゴマ油 + 1%Tween 80	128
rhesus	経口	ゴマ油	> 1-2,000
イヌ			
mongrel	静脈内	5%血清アルブミン	> 24
beagle	静脈内	エタノール	> 40
ラット			
Holtzman	静脈内	10%Tween 80	29
Fischer	静脈内	7%ゴマ油 + 0.5%Tween 80	40
Sprague-Dawley	静脈内	5%血清アルブミン	100
Holtzman	腹腔内	10%Tween 80	372
Fischer	腹腔内	7%ゴマ油 + 0.5%Tween 80	670
Sprague-Dawley	腹腔内	5%血清アルブミン	430
Holtzman	経口	10%Tween 80	666
Fischer	経口	13%ゴマ油 + 1%Tween 80	800
Sprague-Dawley	経口	5%血清アルブミン	> 2,000
Wistar-Lewis	経口	97%ゴマ油+ 3%エタノール	1,160
Fischer	経口	ゴマ油	1,015
Fischer	経口	ゴマ油	1,270
マウス			
albino Cox	静脈内	10%Tween 80	43
Swiss-Webster	静脈内	5%血清アルブミン	60
albino Cox	腹腔内	10%Tween 80	454
Swiss-Webster	腹腔内	5%血清アルブミン	168
Swiss	腹腔内	10%グリコール + 1%Tween 80	270
albino Cox	経口	10%Tween 80	482
Swiss-Webster	経口	5%血清アルブミン	1,900
Swiss CD-1	経口	ゴマ油	2,000

第3項 亜急性毒性

⁸-THC及び⁹-THC 50 ~ 500mg/kgあるいは大麻抽出物150 ~ 1,500mg/kgを連日経口投与した場合、ラットにおいては二相性の毒性パターンがいずれの薬物処理群においても観察されている。投与開始5 ~ 10日までは1回投与後に見られるのと同様な一般的な抑制が観察される¹³⁾。しかし、抑制効果に対する耐性は次第に増加し、過敏性 (hyperactivity) が同時にみられ、毛づくろ

い、振せん、詮索活動（movement）、自発運動量及び攻撃性が増加する。また、処理ラットを同一ケージ内で飼うと闘争行動がみられる。そして処理3～4週間後に間代性及び強直性痙攣が起こる。このような高用量を処理した動物は3ヶ月後には死亡するが、病理学的変化は、骨髓、脾臓、副腎皮質、細精管においてみられる。なお、サルでは初期に抑制、耐性の増加がみられ、過敏性（hyperactivity）はより多量投与（250mg/kg/day）において観察される。

第4項 細胞毒性¹³⁾

サルモネラを用いるAmes試験において、⁹-THC、11-OH-⁹-THC、CBN及びCBDは変異原性を示さないが、大麻の煙は変異原性のあることが確認されている。また、大麻の煙を暴露すると肺体外移植組織及びヒト繊維芽細胞に、有糸核分裂、DNA補体、染色体の数及び細胞増殖に異常がみられ、これらの作用はタバコよりも強いことが明らかにされている。

第5項 発癌性

大麻の発癌性は、煙の分析、動物実験及び臨床報告によって現在示唆されている。

大麻の煙は、前述のように、変異原性を有しており、燃焼によって生じるタールを動物の皮膚に塗ると、皮脂腺化生〔化生（metaplasia）とは一旦分化しきった組織が、形態的にも機能的にも他の組織の性状を帯びること〕¹⁷⁾及び腫瘍形成¹⁸⁾が見られる。また、強い発癌物質であるベンゾ[*a*]ピレンは大麻タールの方がタバコタールよりも70%多く含まれている¹⁹⁾。げっ歯類において大麻の煙の直接の暴露²⁰⁾やヒト及びハムスターの肺体外移植組織への暴露^{21,22)}の結果より、大麻の煙はタバコよりも発癌性が強いことが推察された。さらに、大麻が癌を引き起こす証拠とはならないが、気管支生検の結果、タバコの大量喫煙者が齢をとった時に通常観察される前癌変化の扁平化生が、大量大麻喫煙では若年で認められている。実際、大麻常習者の舌、下唇あるいは首に癌が発生したという事例が報告されている（Fig.2-4）²³⁾。

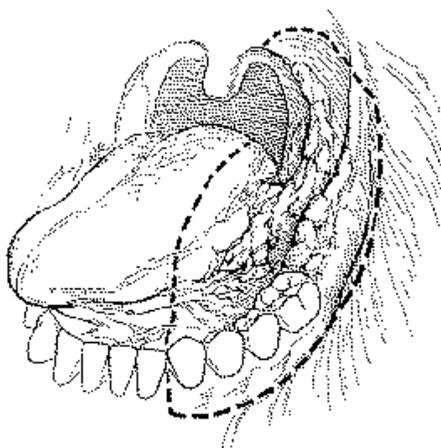


Fig.2 大麻常習者の舌に発生した癌²³⁾



Fig.3 大麻常習者の下唇に発生した癌²³⁾



Fig.4 大麻常習者の首に発生した癌²³⁾

第6項 肺毒性¹³⁾

大麻の肺毒性については、6～15ヶ月間、1月当たり100g以上的大麻を喫煙していた西ドイツ駐在の軍人31人に関する研究によって、気管支炎、鼻咽炎、副鼻腔炎及び喘息が起こることが報告されている。また、胸部X線及び喀痰分析の結果は正常であったが、肺機能検査では弱い気道閉鎖が認められている。しかし、一方ではヘビーマリファナスモーカーとノンズモーカーに慢性気管支炎の発生に差は全く見られないと言う相反する報告もなされている。

第7項 胃腸症状

イヌとサルに大麻を大量経口投与すると嘔吐と下痢を引き起こす²⁴⁾。しかしながら、慢性投与はげっ歯類あるいは霊長類で顕著な胃腸管毒性はみられない²⁵⁾という種差が知られている。

第8項 発達障害

マウスやラットに大麻あるいは⁹-THCを長期間暴露すると、その後数ヶ月間学習能力の低下が観察される²⁶⁻²⁸⁾。これは、⁹-THCの中枢系海馬に対する作用の可能性が考えられている。

また、懐胎期間に大麻抽出物あるいは⁹-THCを処理したラットから生まれた子の学習能力が劣ることから、妊娠した実験動物への大麻抽出物やカンナビノイドの投与は、出生後の発達段階に障害を与えることが明らかとなっている²⁹⁻³¹⁾。また、Luthra³¹⁾は、⁹-THC（5～10mg/kg）を経口的に懐胎及び授乳中のラットへ投与するとその子の発達中の脳においてRNA、DNA及びタンパク質の有意な減少を引き起こすこと、これらの減少と学習及び記憶との関連が示唆されている^{32,33)}。さらに、Dalterioらは、出産2あるいは4日前にカンナビノイドを投与されたマウスから生まれた子が成熟後脳内アミン（ドーパミン、ノルエピネフリン）が減少していることを報告している³⁴⁾。

第3節 THCの薬理作用^{13,35,36)}

大麻（マリファナ）の主成分⁹-THCは中枢及び自律神経系に主として作用を及ぼし、心臓血管及び神経分泌機能の変化を招く。CBDは抗痙攣作用や薬物代謝酵素阻害作用、従来作用がないと考えられていたCBNにも若干の中枢作用がその活性代謝物に認められるなどカンナビノイドとしての薬理・毒作用には今後の研究に待つことが多い。

第1項 一般薬理作用

THC 6～10mg/kgをラットの腹腔内に投与すると、自発運動は抑制され、腹部を床につけたままゆっくりと動き回ったりあるいは背を丸めてうずくまるようになる。また、激しく物を嗅ぎまわるなど同じ行動を飽くことなく繰り返す常同行動や、刺激を加えると激しい鳴き声を発するなど、被刺激性が著明に増大するものや、後ずさりして歩く（walking back）とか、後足を軸にして方向転換する（pivot）ものもみられる³⁷⁾。さらに、Luthraらは5週間あるいはそれ以上の期間大麻の煙に暴露されたラットの60%に「ポップコーン効果（popcorn effect）」と呼ばれる、突然垂直にジャンプする行動が見られることを報告している³⁸⁾。この効果は、子宮内で慢性的に暴露され、そして生後30日にTHC少量を単回投与した若い動物にも観察される³⁸⁾。このように、正常ラットでは決してみられないような異常行動も発現する。

実験動物に幻覚症状の有無は断定できないが、このような異常行動時に恐らくヒトと同様な精神作用が発現しているものと考えられる。

第2項 中枢作用

1) 鎮痛・鎮静作用

既述のように^{4,5)}、大麻は「印度大麻」として日本薬局方の第一局から第五局まで「鎮静、睡眠薬」として収載されていた。その作用本体は⁹-THCであるが、モルヒネと比較して作用は弱く、マウスのテイルフリック試験あるいはホットプレート試験において評価した場合、腹腔内投与で50%有効量が10~80mg/kgと大量の投与が必要である³⁹⁾。しかし、THCの活性代謝物11-hydroxy-THCはモルヒネに匹敵する作用を有している⁴⁰⁻⁴²⁾。なお、大麻抽出物の鎮痛作用は内在性鎮痛活性ペプチドのエンドルフィンを介することが示唆されている⁴³⁾。

2) 鎮吐作用

⁹-THCは癌化学療法による嘔気に対し鎮吐作用を有しており、その強度はメトクロプラミドと同程度である。したがって、欧米においては⁹-THCや合成カンナビノイドであるナビロン(Nabilone)が末期癌患者の制癌剤投与時に起こる悪心を抑制する目的で経口的に利用されている。カンナビノイドをリード化合物とする創薬については次章以下で述べる予定である。

3) 運動失調作用

イヌに大麻抽出物あるいは⁹-THC(0.5~1mg/kg)を投与するとdog ataxiaと呼ばれる典型的な運動失調³⁹⁾の他に歩行困難、悪心及び嘔吐がみられる。また、ネコは⁹-THC 2mg/kgの投与で、初期に自発運動の増加、後に抑制がみられるが、投与量を10倍(20mg/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を引き起こす¹³⁾。Fig.5は、血中濃度がTHCとして30 μ g/mLの大麻摂取者の写真であるが、ベルトを緩め全身の力が抜けた様な状態になっている。また、陶酔状態なのか夢見ごちのけだるい表情が伺える⁴⁴⁾。



Fig.5 大麻中毒者⁴⁴⁾

4) カタレプシー惹起作用

THCを動物に投与した場合、最も少量で発現するのがカタレプシー惹起作用である。カタレプシーというのは強硬症とも呼ばれ、受動的に与えられた不自然な姿勢を保ち、自らの意志で

旧に復そうとしない状態をいう。臨床的には緊張病性昏迷、ヒステリー、催眠状態などによくみられる症状であり、その成因は意志の被影響性亢進とされているが、他に錐体外路系の神経病的障害によっておこるカタレプシーもある。⁹-THC投与によりカタレプシーを惹起したマウスの写真をFig.6に示す。この写真のように両前肢を鉄棒にかけさせても、正常な動物では1秒と同じ姿勢を保つことはできないのに対し、カタレプシー惹起動物では写真のような姿勢をいつまでも保つ。しかし、THC投与時には音、光、接触などの外来刺激に対して動物が過敏となり、鉄棒に両前肢をかけさせようとする際、鳴き声をあげ鉄棒に咬みついたりする。慣れないと指を咬まれることもあるが、一旦その姿勢に落ち着くと刺激を加えないかぎりいつまでもその姿勢を保持するのが特徴である。なお、抗精神病薬の大量投与もカタレプシーを惹起するが非常におとなしくなりTHCの場合とは全く様相を異にすることから、両者の作用機構が異なることが推測される。

THCによるカタレプシー惹起の機構は完全には明らかにされていないが、おそらく扁桃核 - 視床下部系におけるドーパミン系の活動が低下し、その結果コリン系の活動の亢進が起こり、惹起されるのではないかと考えられている^{45,46}。

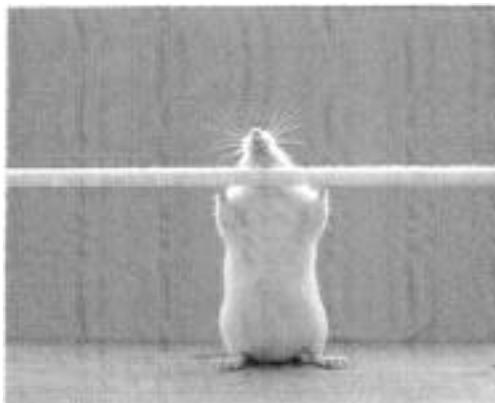


Fig.6 ⁹-THC投与によりカタレプシーを惹起したマウス

5) 自発運動及び行動に対する作用

げっ歯類、イヌ及びサルを用いた研究において、大麻あるいは⁹-THCの用量と行動に対する反応は二相性を示すことが明らかとなっている¹³。すなわち、低用量では、機能亢進及び感覚過敏（特に音と視覚刺激に対して）となる。一方、高用量では、運動失調、運動性減弱、睡眠あるいは昏睡が現れる。したがって、動物の行動に対する大麻あるいは⁹-THCの作用の解釈には注意が必要である。

ラットに⁹-THC（2mg/kg）を腹腔内に単回投与すると、最初興奮を引き起こし自発運動量が増加した後に抑制が続く⁴⁷。また、10～20mg/kgでは自発運動の抑制がみられる。しかし、運動失調及び弛緩を引き起こしているラットのなかでも、外来の刺激に対して攻撃的に反応するものもある⁴⁸。

大麻の行動に対する作用は投与量と投与の頻度によっても変わる。⁹-THCの単回投与は、ラット及びマウスにおいて攻撃行動を減少させる傾向がある。しかし、大量の連続投与はラッ

トにおいて攻撃性及び闘争行動を高める⁴⁹⁾。この様な⁹-THCによって発現する攻撃的行動は、藤原及び植木によって詳細に検討されている³⁷⁾。すなわち、ラットにTHCを投与すると、刺激に対して過敏な反応を示し、棒に咬みついたり、仲間同士闘争を起こしたり、マウスを入れてやるとこれを咬み殺して喰ってしまうムリサイド (mouse-killing behavior; muricide) と呼ばれる著しい攻撃性を示すラットがみられる (Fig.7)。この攻撃性の発現は動物の飼育環境 (群飼育か単独飼育) や実験条件によって顕著に左右される。THCは群飼育ラットに単回投与ではむしろおとなしくなり、ムリサイドは決して発現しないのに対し、単独飼育では特異な攻撃性を誘発し、絶食条件はさらにこれを助長する。また、THCによって誘発されるラットの棒に対する攻撃性は群飼育するとみられないことから飼育条件に強く依存するのに対し、ムリサイドは飼育条件によって変化するものと不変のものに分けられる。THCによるムリサイド発現には脳内セロトニンの減少が最も重要な役割を演じ、その他に一時的な腹側被蓋野から側座核に続くA10快楽中枢におけるカテコールアミン、特にドーパミンやアセチルコリンの増減が何らかの役割を果たしているものと考えられている。これらの動物実験、特に群居毒性に関して植木は興味ある推考を試みている。かつてスキタイ文化を形成したスキタイ人は、テントの中で大麻を石の上で燃やし、その煙を吸い士気発揚後に蛮刀をふりかざし、馬に乗り、他民族を攻撃したという。このようなヒトにおける行動が上述のラットのムリサイドとよく似てはいないかという説である。



Fig.7 ⁹-THC投与によりムリサイドを発現したラット⁷⁸⁾

6) 脳神経ペプチドホルモン分泌に対する影響

⁹-THCは、下垂体からの黄体ホルモン (LH)、卵胞刺激ホルモン (FSH) 及びプロラクチン分泌を阻害する。この作用は視床下部由来の神経ペプチドであるゴナドトロピン放出ホルモン (GnRH) に対する ⁹-THCの作用に起因する。このことは、⁹-THC投与によって低下したLH及びFSHの濃度がGnRHの投与により元に戻ることで明らかにされた⁵⁰⁾。また、THCによるラッ

トの排卵抑制はGnRHの投与によって回復することができる^{51,52}。同様に雄あるいは雌サルに⁹-THCを投与すると、下垂体から分泌されるプロラクチンが顕著（84%）に減少するが、プロラクチン分泌を促進する視床下部性神経ペプチドのチロトロピン放出ホルモン（TRH）投与によって元に戻る⁵⁰。しかし、雌サルにTHCを慢性的に暴露すると周期性のある性ホルモンFSH、LH及びプロラクチンの分泌パターンが正常に回復することから、視床下部性神経ペプチドに対する⁹-THCの効果は急性現象であり、耐性の獲得を示すものである。

近年、ホルモン分泌に対する神経内分泌の調節に中枢系のカンナビノイド受容体（CB1）が関与することが示唆されている⁵³。さらに、⁹-THCによるLHの遊離阻害の機構の1つにセロトニン5-HT_{1A}受容体活性化が関与することも明らかにされた⁵⁴。これら一連の大麻主成分のホルモン作用の事実から著者は大麻成分は内分泌攪乱化学物質群に入れられるのではないかと考えている⁵⁵。

7) 抗痙攣作用

抗痙攣作用の研究は、1947年にLoewe and Goodman⁵⁶が、大麻抽出物に抗痙攣作用があることを見出したことに始まる。⁹-THCはラット及びマウスの電撃ショック痙攣に対して抑制作用を示すものの作用は弱く、マウスにおけるED₅₀は腹腔内投与で54mg/kgと比較的高用量が必要である⁵⁷。しかし、⁹-THCは抗てんかん薬であるジフェニルヒダントインのように、ストリキニーネあるいはベンチレンテトラゾールによって引き起こされる薬物誘発痙攣に対する抑制作用は認められない^{57,58}。一方、⁹-THCには痙攣作用のあることが知られている⁵⁹。このように矛盾する痙攣と抗痙攣作用を併せ持つことは、⁹-THCの最も特異な性質の1つであり、大麻の薬理作用の二面性を表している。

THCと異なりCBDの抗痙攣作用はよく知られている¹³。Izquierdoらはジフェニルヒダントイン及びミソリンとCBDとを比較した研究において、CBDは求心経路刺激によって引き起こされる海馬の発作を抑制する最も効果的な薬物であることを明らかにした⁶⁰。また、他の抗痙攣薬との比較は、CBDがほとんど行動の抑制を引き起こさない投与量で同等のあるいはより強い作用を有することを示した。さらに、Consroeらは、ラットを用いた最大電撃ショック及び聴覚原生痙攣（audiogenic seizure）試験において、大麻主成分であるTHC、CBD、CBNのうち、CBDが最も強い抗痙攣作用を有することを明らかにしている⁶¹。また、CBDは実験動物のみならずヒトのてんかん発作にも有効であることから、臨床応用に関する研究も行われている。

8) 脳波に対する作用

⁹-THCを投与すると覚醒時に通常見られる α 波の周波数が減少、遅い α 波（slow alpha activity）と呼ばれるものが出現し、その振幅は大きくなる（Fig.8）¹³。臨床的には、遅い α 波が広汎に現れるときには、脳全体の軽度の機能低下が疑われる。しかし、逆に α 波が減少し、速波の β 波が増加するという報告もある。一方、てんかんなどに発現する異常脳波の棘・徐波複合（spike and wave complex）や睡眠時に現れる紡錘波（spindle）なども発現することから、⁹-THCの痙攣惹起作用は視床皮質の放電（thalamocortical discharge）を誘導することによると考えられる。また、ネコ、ラット及びサルにTHCを長期間摂取させた場合、海馬から得られる脳波に異常がみられ、この異常脳波は長期間持続的に認められる。

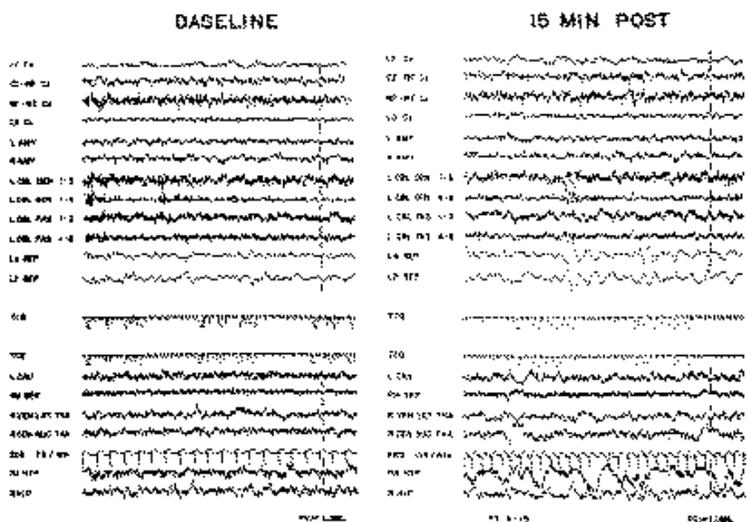


Fig.8 ⁹-THC投与前後の脳波

9) 体温下降作用

大麻抽出物あるいは⁹-THCをラットやマウスに投与すると体温は下降する⁶²⁾。ただし、体温に対する作用にも二相性があり、低用量では体温上昇、高用量では用量依存的な体温下降作用がみられる。Holtzmanら(1969)は、⁹-THCを腹腔内投与した場合の投与量と体温下降作用の関係についてマウスを用いて検討しており、10mg/kgで2~3℃、50mg/kgで3~5℃、500mg/kgでは5~6℃体温が下降することを報告した⁶³⁾。また、200mg/kgの単回投与において体温下降作用は投与後5~10分に認められ、その作用は24時間持続する。体温下降作用の感受性には種差が認められており、マウスが最も感受性が高く続いてハムスター、ラットの順である。また、THC以外にCBD及びCBNも弱いながら体温下降作用を有している。この原因としてドーパミン作動性が推察される。

THCの体温下降作用には末梢作用と中枢作用の両方の機構が関与する。末梢作用としては酸素消費の減少を伴う熱産生系の抑制があり、中枢作用は視床下部あるいは中脳の温度感受性領域に対する作用である。特に、THCによる体温下降作用は三環系抗うつ薬のイミプラミン⁶⁴⁾、クロミプラミン⁶⁵⁾やH₁受容体拮抗薬のクロルフェニラミン、フェニルヒドラミン⁶⁶⁾によって拮抗されることから、その作用にはセロトニンの関与が示唆されている。

10) 眼圧低下作用

大麻の眼圧低下作用は、大麻の慢性大量投与の影響をみる際に偶然見いだされた。眼圧は喫煙後30分に、11人の被験者中9人において45%程度の低下が認められた⁶⁷⁾。その強さは喫煙量と関係なく、最大の効果は19mgの⁹-THCを含んだマリファナタバコ1本を吸煙した時に認められている。この作用は、眼圧が高くなる緑内障の患者に対しても有効であることから、治療薬としての研究も行われている⁶⁸⁾。

なお、CBDは行動に対する活性は殆ど有していないが、THCの効果に拮抗する⁶⁹⁾。

第3項 末梢作用

1) 心臓血管に対する作用

In vitro において大麻抽出物あるいは⁹-THCは、血管、小腸あるいは子宮の平滑筋収縮に対し抑制作用を示す¹³⁾。また、⁹-THCは $2 \times 10^{-6} \sim 10^{-5}$ Mの濃度で心臓の収縮力と冠状動脈流量を減少させ、脈拍数の増加を引き起こす。CBDは作用が弱いものの同じ濃度で脈拍、収縮力と冠状動脈の流量を増加させる。しかし、CBNはほとんどこれらの作用を示さない。なお、CBDあるいはCBNをTHCと同時投与すると、THCの作用に拮抗する¹³⁾。このように同一植物中に相反する成分が混在することは、茶葉中にカフェインという興奮物質、テアニンという鎮静物質を含むものと似て興味深い。

In vivo では⁹-THC単回投与の心臓血管に対する主要な作用は、ほとんどの動物において徐脈、心臓反射減少及び低血圧症であり、結果として心臓血管搏出量及び大脳血液流量の減少を通常引き起こす。これらの試験は、麻酔したネコ⁷⁰⁾、イヌ⁷¹⁾、ラット⁷⁰⁾などで行われている。なお、⁹-THCによって引き起こされる徐脈は、アトロピンによって拮抗される⁷⁰⁾。

大麻のヒトに対する最も顕著な効果は頻脈であり、全ての投与経路で観察される。⁹-THCだけを静脈内あるいは経口投与したときも、大麻製品と同様な脈拍数増加を引き起こす¹³⁾。振拍数の増加は⁹-THCの用量依存的で、その発現と作用の持続時間は⁹-THCの血中濃度に相関している。なお、 α -アドレナリン受容体遮断薬であるプロプラノロールは、THCによって引き起こされた頻脈を抑制する。また、この脈拍数の増加には耐性が発現することが知られている。

最近、心臓疾患をもつヒトが大麻吸煙によりかなり高率で死亡したという報告がある⁷²⁾。

2) 雄の生殖機能に及ぼす影響

⁹-THCあるいは大麻抽出物の投与は、ハト、げっ歯類及びイヌの睪丸を萎縮させる¹³⁾。また、77日間大麻抽出物（15及び75mg/kg）を経口投与した成熟ラットにおいて有意な前立腺、貯精囊及び副睪丸重量の減少が認められている。さらに、副睪丸における乏精液症（精液の量の少ないもの）もみられるが、睪丸機能及びその臓器重量は処理中止後30日に対照レベルに回復する。精子の奇形が⁹-THC（5～10mg/kg, i.p.）あるいはCBD（10～25mg/kg）で5日間処理したマウス⁷³⁾及び75日間大麻の煙に暴露されたラット⁷⁴⁾で報告されている。また、CBD（30～300mg経口）は、アカゲザルの睪丸の大きさ及び精子形成を減少する⁷⁵⁾。このように、大麻は多くの動物の生殖及び発達に有意な影響を及ぼす。

これらの形態学的変化は、睪丸機能を制御する視床下部 下垂体系を介したカンナビノイドの間接作用と睪丸細胞に対する直接作用による。

ヒトに関しては、男性の大麻使用者にみられるインポテンツについてのものが多いが、実験動物において報告されているような大麻喫煙と雄性生殖機能の変化を関連付ける臨床研究は非常に少ない。しかし、精子数や精子能動性（固有運動性、随意に動き得る能力）の減少及び異常な形（非卵形, non-ovoid）の精子の増加は大麻利用者に一様に認められている（Fig.9）⁷⁶⁾。一方、血中テストステロン濃度は大麻喫煙あるいは⁹-THCの投与により減少するという報告と、変化しないという報告がある。これはテストステロンのみならずLH、FSHあるいはプロラ

クチンに対しても同じである。このように、ヒトの種々のホルモンの分泌に与える大麻の影響に関して、統一した結論はなく大麻の毒性研究の今後に待つことが多い¹³⁾。

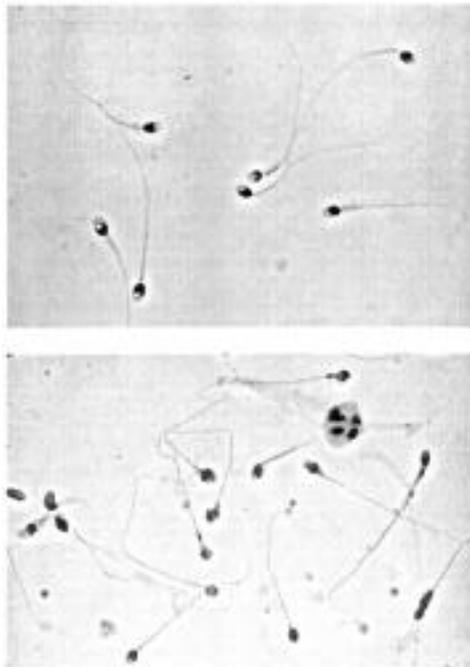


Fig.9 大麻吸煙のヒト精子に及ぼす影響⁷⁴⁾

上図：タバコ喫煙し、少量のアルコールも摂取するヒトより得られた正常な形の精子
下図：大麻常用者より得られた異常（非卵形）及び未熟な形の精子

3) 雌の生殖機能に及ぼす影響

大麻粗抽出物あるいは⁹-THCはマウスあるいはラットに対して、発情期サイクルの停止及び卵巣の大きさ及び原始卵の有意な減少⁷⁷⁾と子宮及び卵巣重量の減少⁷⁸⁾を引き起こすが、処置中止後回復することができる。

雌におけるこのような変化は、カンナビノイドがLH分泌を阻害することから^{51,79)}、機構の一部として卵巣のエストロゲン分泌の減少を引き起こすことによるものと考えられる。

第4節 相互作用¹³⁾

大麻は前述のように多彩な薬理作用を有するため、カンナビノイドと多くの中枢性薬物との間で複雑な相互作用をすることが推測され、その線に沿った多数の論文が報告されているが、個々の薬物との相互作用について統一的な見解が出ているものは少ない。薬物ごとの相互作用をまとめると以下ようになる⁸⁰⁾。

第1項 催眠薬及び麻酔薬

Loewe⁸¹⁾によって大麻抽出物のバルビツレート睡眠延長作用が見出されて以来、大麻成分と薬物の相互作用ではバルビツレートに関して最も多く報告されている。マウス及びラットを用いた実験結果から、CBD又はTHCがチオペンタール、ペントバルビタール、ヘキソバルビタール、バルビタール等による睡眠を延長することが明らかになっている。ヒトにおいても、大麻の喫煙はセコバルビタールの作用を強めることが報告され、また、CBDはヘキソバルビタールのクリアランス、見掛けの分布容積を低下させることが報告されている。このうち、ペントバルビタールとヘキソバルビタールについては、THCよりもCBDの睡眠延長作用の方が強い。

著者らもマウスを用いた実験で、THCはペントバルビタール、アモバルビタール、フェノバルビタールの睡眠を著しく延長し、さらにバルビツレート系以外の催眠薬及び麻酔薬（メタカロン、グルテチシド、エーテルなど）の作用も増強する。一方、CBDはペントバルビタールやアモバルビタールの睡眠を強く延長し、代謝を受け難いフェノバルビタールやバルビタールの睡眠には影響しないことを明らかにしている⁸⁰⁾。従ってCBDの作用は代謝酵素の不活性化が増強要因と考えられる。

これらの結果はTHCのバルビツレート睡眠延長作用が中枢系への直接的な抑制によることを示すのに対し、CBDは肝薬物代謝酵素の阻害の結果¹⁶⁾、一部のバルビツレートのみ作用を増強する。

CBNについては、弱いながらペントバルビタール睡眠延長作用を有するという報告と、THCのペントバルビタール睡眠延長作用に対して拮抗作用を有するとの報告がある。

第2項 アルコール（エタノール）

マリファナパーティーなどでアルコールとの同時摂取が考えられ、パーティー後の帰宅途中に自動車事故を起こした単独運転者の血中濃度の報告がある。事故の原因として、大麻とアルコールとの相互作用が推察されている。アルコールの併用は、ヒトの行動に対して反射速度⁸²⁾、視覚^{83,84)}、認識⁸³⁾及び運動機能⁸⁴⁾等の相加的低下を引き起こす。これらのことは、アルコールによるヒトの運転能力の低下作用が大麻によりさらに強まることを示すものであり、両者の併用は極めて危険性が高いと言える。特に車間距離の誤認が重大事故につながっていると考えられている。

実験動物における電気ショックによる痙攣に対してエタノール及びTHCは抗痙攣作用を示すが同時投与するとその作用はより増強される。また、THCはエタノールの代謝には何ら影響を与えず、エタノールの中枢抑制作用を強めるが、CBDはエタノールの中枢抑制作用及び体内代謝に対して何ら影響を与えない。著者らはマウスに対するエタノールの中枢抑制作用を、THCは増強するが、CBDは何ら影響しないことを明らかにしている。その他、THCはエタノールの内分泌機能低下作用を増強し、ゴナドトロピン、テストステロンの低下を惹起する⁴⁰⁾。

第3項 モルヒネ

THCはモルヒネ耐性のマウス、ラット並びにモルモットにおいて、モルヒネ拮抗薬であるナロキソン投与による禁断症状発現を抑制する。また、THC及びCBDをモルヒネと同時にマウス、ラットに投与すると、ナロキソンによる禁断症状発現の指標であるjumpingを抑制する。さらに、THCを連続投与したラットにナロキソンを投与するとモルヒネ摂取時に見られる禁断症状が発現する。このことは、THCとモルヒネの中枢における作用部位が一部重複することを示唆している⁸⁰⁾。しかしながら、ナロキソンはTHC及びモルヒネ耐性ラットに対して、それぞれ自発運動量の減少及び増加と異なる影響を与える。このように、THCとモルヒネの相互作用は極めて複雑である。

また、CBNはモルヒネの作用に対して何ら影響を与えないが、THCによるモルヒネの禁断症状発現減弱作用を増強する⁸⁵⁾という。

著者らも、マウスにおけるモルヒネと⁸-THC及び活性代謝物8,9-EHHCの体温下降作用に対して、部分的な交叉耐性が獲得されることを明らかにした⁸⁰⁾。これらの結果からも、THCとモルヒネの作用部位が一部共通であることが推察される。

第4項 覚醒剤

既に大麻成分のうち、THCは用量依存性の興奮及び抑制の二相性の作用を示すことを記述したが、中枢興奮薬であるアンフェタミン、メタンフェタミンに対しても作用増強と拮抗の二相性の相互作用を示すことが知られている。Phillipsら⁸⁶⁾はメタンフェタミンのマウス自発運動量増加作用に対して、THC 25及び50mg/kg投与では増加、100mg/kgでは拮抗作用を示すことを明らかにしていることから、このような相反する結果は、主にこれら薬物の用量に依存しているものと思われる。また、Hattendorfら⁸⁷⁾はTHCとアンフェタミンとの相互作用は薬理指標によっても異なることを示し、ラットにおけるTHCの10mg/kg腹腔内投与は、アンフェタミンの食欲低下や常同行動を増加させるが、体温上昇は低下させることを示した。

著者ら⁸⁸⁾も大麻抽出物、⁹-THC及び11-hydroxy-⁸-THCとメタンフェタミンとの相互作用について、マウスを用いて検討した結果、メタンフェタミンによる自発運動量増加作用に対して拮抗的に作用した。また、⁹-THC及び11-hydroxy-⁸-THCはメタンフェタミンの毒性を有意に増強した。しかしながら、これらカンナビノイドを一週間連続投与した耐性マウスでは、メタンフェタミンの自発運動量増加作用及び毒性にコントロール群との間で顕著な差異は認められなかった。

第5項 コカイン

コカインの乱用は世界的に大きな問題になっており、大麻との併用の問題も懸念されるところであるが、相互作用に関する知見は多くはない。

コカインは心臓血管系に作用するが、THCはその作用を増強する。一方、コカインの作用のうち、卵巣摘出ラットにおける血中LH及びプロラクチンの上昇、マウスにおける遅延的過敏

性に対してTHCは拮抗する。また、コカインはTHCによる徐脈，体温下降作用を減弱する。これらの相互作用についてはコカインの代謝への影響ではないかとされている。

第6項 フェンサイクリジン⁸⁰⁾

米国では，フェンサイクリジンは以前から混合薬として麻薬使用者の間でもてはやされていて，よくマリファナに混ぜて使用されていた。この相互作用については，Pryorらがラットにおいて，THCがフェンサイクリジンによる自発運動量低下作用及び条件回避反応の抑制作用を増強することを報告している。Thompson and Winsauerはフェンサイクリジンのサルにおける分裂作用をTHCが強めること，Murray and Craigmillはフェンサイクリジンによるマウス及びラットの正向反射消失及びオペラント行動の抑制作用をTHCが増強することを示した。

一方，フェンサイクリジンもTHCと同様に二相性の作用を有するが，フェンサイクリジンのマウス自発運動量増加作用に対して，THC及びCBDは拮抗する。

第7項 向精神薬

THCは抗精神病薬クロルプロマジンの体温下降作用を増強する⁸⁰⁾。著者ら⁸⁹⁾もクロルプロマジンと⁸-THCとの間で体温下降作用に交叉耐性の形成を認めたと，活性代謝物11-hydroxy-⁸-THCにおいてはより強い耐性が形成されることを見出した。また，セロトニンの拮抗薬シナンセリンを用いた実験から，THCの体温下降作用に対する耐性獲得にセロトニンの関与が示唆されている⁹⁰⁾。

第8項 抗痙攣薬

THC及びCBDはバルビツレートの抗痙攣作用を増強する。また，Consroe⁶¹⁾及びChesherら⁹¹⁾はTHCあるいはCBDがフェニトインの電気ショックに対する抗痙攣作用を強めることを報告している。さらに，ConsroeらはCBDがエトスクシミドの毒性を増強することを見出し，これはCBDによる代謝阻害作用では説明できないことを示している。彼らはTHCにより痙攣を惹起するウサギを用いた実験で，種々の抗痙攣薬がTHCに対して拮抗作用を有することも明らかにした。したがって，カンナビノイドと抗痙攣薬との相互作用は中枢を介してのものと考えられている。

第9項 カンナビノイド

カンナビノイド間の相互作用については，THCの作用に対するCBD及びCBNの影響が良く検討されている。

KarniolらはCBDがTHCによるマウスカタレプシー及びウサギ角膜反射消失作用に対して拮抗することを明らかにした。同様なCBDの拮抗作用は，サルの行動変化，ラット，ウサギの体温下降作用，ラット，ハトの常同行動，ヒトの心機能に及ぼす影響及び多幸感が報告されている。

一方、THCによるマウス鎮痛作用、ラットなわ登り、ラット体温下降作用及びカタレプシー等では逆にCBDによる増強作用の例がある。しかし、ヒトにおける行動実験、THCの体内動態、生理的昂揚等については顕著な相互作用が見られていない。CBNについてはCBDほど検討されていないが、THCの運動抑制作用、睡眠延長作用について拮抗作用が認められている。また、THCによる痙攣誘発ウサギに対する作用には両カンナビノイド間で交叉耐性がみられる。

このように、カンナビノイド間でも相互作用がみられることから、大麻の作用の複雑さが窺い知れる。

第5節 その他

角膜反射消失、ムスカリン作用及びアトロピン作用等が報告されているが今後の研究に待つことが多い。

第6節 ヒトに対する大麻の知覚変化と幻覚作用

ヒトの主観的な知覚に対する大麻の効果は、有史以来知られている。多くの場合意識が変化し、夢幻的陶醉状態となり、非現実感、多幸福感、空間及び時間感覚の歪曲などがみられる。精神薬理学の創始者と呼ばれるフランスの精神科医J.J. Moreau (1945) は自らハシシュ (THCとして35mg相当の大麻樹脂) を服用し、貴重な体験を報告している。これによれば “One will feel happy and gay, and one might have a few fits of uncontrol laughter” (幸せと喜びを感じ、発作的な制御不可能な笑いに陥る) と記し、さらに必ずしもこの順序で発現するとは限らないが大麻の幻覚作用をTable の様な8段階に分類している¹⁴⁾。

大麻の幻覚を図形や色彩でみると幻視の世界がさらに理解される。Siegelによれば、大麻を摂取すると初めはまぶしい爆発や鮮やかな色彩の図形が見え、後には精密な情景が次々と現れる (Fig.10)⁹²⁾。初期の色彩や図形は視神経や大脳の視覚皮質での電気刺激であり、情景幻視は脳に記憶されていたイメージの表出だという。Klüverによればこれらの幻視には格子組、クモの巣、トンネル、らせん型の4つの定型があるという。これらの定型は多種、多様、複雑な組合せとなり、さらに色彩を帯びる。色彩は最初は青色がかったものが、用量が増加すると赤味を帯びる。

⁹⁾ THCの主観的及び認識変化 (精神作用) は、用量依存的に現れ、その効果はCBDの同時投与によって軽減されるものの大麻抽出物の摂取によって引き起こされる作用と同じである。また、芸術的な感覚を鋭くするといわれている。特に音に対して敏感になるという。これが音楽関係者に吹聴されて乱用されているくらいがあるが、あくまで主観的である。また、Fig.11はヒトに ⁹⁾ THCを投与する前、中毒時及び回復後に絵を描かせたものであるが、中毒時に描かれた絵は意味不明であったり、極端に簡略されたものになっている。これは、大麻中毒時には正確でかつ持続的な作業を行う協調性が低下するために、随意運動を系統的に行うことができなくなることによる⁹³⁾。これはクモを用いた実験でも同様な結果が得られているので興味深い。すなわち、大麻を投与されたクモが巣を作ると、根気が続かなくてあたかも「どうでもいいや」というような中途半端な隙間が沢山空いたものができる (Fig.12)⁹⁴⁾。

Table 大麻の幻覚作用の8つの段階

段階	精神状態	内容
I	多幸福感	全身で感ずる喜び。心の安らぎを伴う幸福感、満足感。快樂主義者、億万長者、常勝の賭博師、大成功者になったような気分。
II	興奮，思考の分裂	異常観。夢と現実の倒錯。現在・過去・未来の混乱。最近のことが思い出せない。
III	時間と空間感覚の錯誤	実際の時間より長く感じる。身体浮揚感。近くのものが見えなくなる。物体の歪み。
IV	聴感覚の鋭敏化，音楽への効果	音楽による想像の進展。喜怒哀楽の顕在化。周囲が騒がしく感じる。
V	固定観念	妄想の発現。忘れていたことを思い出す。
VI	情緒不安定	決断力，思考力の低下。無気力，無関心かと思うと逆に突発的な判断を示す。集中力の低下。
VII	衝動的行動	開けた窓を見るとそこから飛び降りたいという様な感情発現。過度の興奮により頭の中が混乱。挑発的，暴力的，無責任な行動，行為に走る。
VIII	幻視，幻聴	興奮状態が極度に達し，恐怖状態に陥る。爆発的な色彩。幾何学的図形。



Fig.10 大麻の幻覚症状の1つ。格子 トンネル定型幻視，基調は青であるがTHCの投与量増加，時間の経過により赤色となる傾向がある⁹⁰⁾

Hollisterは合成THCを用いた研究により，陶酔感，眠気（大量では深い睡眠），時間感覚の変化，視覚の歪曲，離人症，集中力の低下，夢想状態及び攻撃性の低下が知覚あるいは心理的变化として現れることを見出している。また，一人でマリファナを使用した場合リラックスし，わずかに眠くなる傾向がみられるのに対し，使用者がグループの中で用いた時には高揚感，多幸福感さらに精神的な満足感を伴い，鎮静効果は全く無いと報告している。このような使用状況による効果の違いのためか，多くの場合大麻は「マリファナパーティー」というかたちで乱用

されるのであろう。

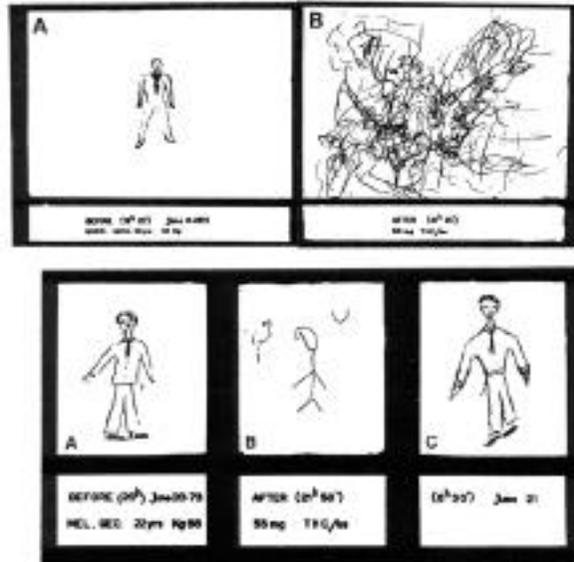


Fig.11 9 -THC投与前，中毒時及び回復後の絵⁹¹⁾

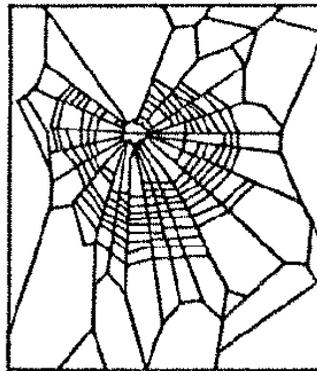


Fig.12 9 -THC投与したクモの巣

これらの知覚変化は、使用される製品中の活性物質（殆どが 9 -THC）の投与量，摂取の経路（吸煙か経口摂取か），これまでの大麻の摂取の経験及び薬物に対する耐性の有無など多くの因子によって影響される。また， 9 -THCあるいは他のカンナビノイドの血中濃度に影響する薬物代謝酵素（シトクロムP450）の活性の強さと活性代謝物の生成量も重要である。すなわち，酵素を誘導あるいは抑制する他の薬物の摂取は 9 -THC代謝及びその薬理学的活性を変える。さらに，気分（mood）及び摂取を行う者の期待感は，薬物摂取場所の状況（setting）と同様大麻の反応に影響する。このように，大麻の作用は個人差が大きく，一元的に様態の記述は難しい。しかし，多くの使用者によって報告されている，大麻の最も一貫した主観的效果は，快い気持（感覚）と“euphoria（多幸症，快意状態）”として呼ばれたり，“ハイ”としてアメ

リカ人の中で呼ばれている気分の陽性変化である。しかし、大麻によって引き起こされる「ハイ」の状態は、大麻の主要な効果であるけれども、幾つかの因子によって影響され、ヒステリックなめまい、パニック感（恐慌）、不安、動悸、見られたり、騙されたような感覚を持つ一時的な妄想症（偏執症）などの不快な症状もみられる場合もある。一度バッドトリップをしても2-3度でグッドトリップになることもある。また、覚せい剤やLSDと同様に大麻の乱用を止めても、心因的な刺激によって「フラッシュバック（もえあがり現象）」と呼ばれ精神作用の再燃を起こすことがある。著者の見聞では、印度滞在中大麻常用者であったものが帰国後大狂乱に陥ったというようにフラッシュバックは大麻の毒性研究において今後の課題であろう。また、大麻を中止すると動因喪失症候群（amotivational syndrome）といっていつまでも残遺症状として残り、感情の平板化、不感状態、三無感覚、精神反応の遅鈍などが起こる。また、大麻常用者においても次第に無感情になってゆき、いわゆる無意欲症候群を起こすことが知られている。

このように、大麻の乱用が社会問題となるのは、上記の様な幻覚を含めた精神症状を呈することにより、適切で適応性のある行動をとる能力が大幅に減少するためである。タレントである大橋巨泉氏がマリファナ（大麻）は大したことは無いと書いているが、大麻の恐ろしさを知らないとんでもない話である。

第7節 おわりに

大麻は多彩な薬理毒性を有しており、その多くがTHCによることが明らかとなっているが、活性代謝物の生成を考慮すると多くの化合物が複雑にからみあっているものと推察される。また、この多彩な作用ゆえに多くの中枢系作用薬との間で相互作用も見られる。このうち、バルビツレートに代表される催眠薬及び麻酔薬の作用をTHCが著しく増強する。また、大麻はアルコールと共に摂取されることが多く、特に自動車の運転能力が両薬物の併用時に顕著に低下することを考え併せると、これら薬物の併用は極めて危険性が高いと言える。さらに、カンナビノイド間でも相互作用が見られ、大麻中の成分比によっても相互作用の方向が逆転することもある。したがって、その他の中枢性作用薬についても、大麻成分の作用は用量、時間経過等によって大きく異なることから、予期せぬ副作用を惹起することも考えられる。

特に指摘しておきたいことは、いわゆる知識人、著名人、芸能人や最近では中高生が大麻を入口として乱用薬物の階段を急激にのぼっている社会風潮は厳しく戒めなければならない。

以上述べたように大麻の薬理・毒性発現にカンナビノイド受容体の関与も明らかになりつつあるが、まだ未解明の部分も少なくない。今後、広範な研究とその研究成果を通して乱用薬物として大麻の防止という国家的、全世界的な共通目的が達成されるものと考えられる。

謝 辞

本研究は、渡辺和人助教授、松永民秀講師、木村敏行講師並びに恩師吉村英敏九州大学名誉教授の他、多くの協力者によって遂行され、現在も続行中のものである。ここに感謝する。

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 (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 (1990).
- 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 (1990).
- 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 (1990).
- 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 (1990).
- 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 (1990).
- 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 (1990).
- 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 (1990).
- 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 (1990).
- 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 (1990).
- 11) 山本郁男, 薬学雑誌, 106, 537 (1986).
- 12) Matsuda L.A., Lolait S.J., Brownstein M.J., Young A.C., Bonner J.I., *Nature*, 346, 561 (1990).
- 13) Nahas G.G., "Marihuana in Science and Medicine," ed. by Nahas G.G., Raven Press, New York, 1984, pp.109-246.
- 14) 山本郁男, 日本薬剤師会雑誌, 137, 1061 (1985).
- 15) Phillips R.N., Brown D.J., Forney R.B., *J. Forensic Sci.*, 16, 152 (1971).
- 16) Narimatsu S., Watanabe K., Yamamoto I., Yoshimura H., *Drug Metab. Dispos.*, 16, 880 (1988).
- 17) Magus R.D., Harris L.S., *Fed. Proc.*, 30, 279 (1971).
- 18) Hoffmann D., Brunemann K.D., Gori G.B., Wynder E.L., "Recent Advances in Phytochemistry," ed. by Runeckles V.C., Plenum Press, New York, 1975, pp.63-86.
- 19) Novotny M., Lee M.L., Bartle K.D., *Experientia*, 32, 280 (1976).
- 20) Rosenkrantz H., Fleischman R.W., "Marihuana: Biological Effects," ed. by Nahas G.G., Paton, W.D.M., Pergamon Press, Oxford, 1979, pp.279-299.
- 21) Leuchtenberger, C., Leuchtenberger, R., "Pharmacology of Marihuana," ed. by Braude M.C., Szara, S., Raven Press, New York, 1976, pp.595-612.
- 22) Leuchtenberger, C., Leuchtenberger, R., Chapuis L., "Marihuana: Biological Effects," ed. by Nahas G.G., Paton, W.D.M., Pergamon Press, Oxford, 1979, pp.209-218.
- 23) Donald P.J., "Cannabis: Physiopathology, Epidemiology, Detection", ed. Nahas G.G., Latour C., CRC Press, Boca Raton, 1993, pp.165-183.
- 24) Thompson G.R., Rosenkrantz H., Schaeppi U.H., Braude M.C., *Toxicol. Appl. Pharmacol.*, 25, 363 (1973).
- 25) Sassenrath E.N., Chapman L.F., Goo G.P., "Marihuana: Biological Effects," ed. by Nahas G.G., Paton, W.D.M., Pergamon Press, Oxford, 1979, pp.501-512.
- 26) Radouco-Thomas S., Magnan F., Radouco-Thomas C., "Marihuana: Chemistry, Biochemistry, and Cellular Effects," ed. by Nahas G.G., Springer-Verlag, New York, 1976, pp.481-494.
- 27) Fehr K.O., Kalant H., Leblanc A.E., Knox G.V., "Marihuana: Chemistry, Biochemistry, and Cellular Effects," ed. by Nahas G.G., Springer-Verlag, New York, 1976, pp.495-505.
- 28) Stiglick A., Kalant H., *Psychopharmacology*, 80, 325 (1983).
- 29) Gianutsos A., Abbatiello E.R., *Psychopharmacology*, 27, 117 (1972).
- 30) Vardaris, R.M., Weisz D.J., Fazel A., Rawitch A.B., *Pharmacol. Biochem. Behav.*, 4, 249 (1976).
- 31) Luthra Y., "Marihuana: Biological Effects," ed. by Nahas G.G., Paton, W.D.M., Pergamon Press, Oxford, 1979, pp.531-537.
- 32) Glassman, E., *Ann. Rev. Biochem.*, 38, 605 (1969).
- 33) Barondes S.H., *Int. Rev. Neurobiol.*, 12, 177 (1970).
- 34) Dalterio S., Badr F., Bartke A., Mayfield D., *Science*, 216, 315 (1982).
- 35) Harris L.S., *Pharmacol. Rev.*, 23, 285 (1971).
- 36) Hollister L.E., *Pharmacol. Rev.*, 38, 1 (1986).
- 37) 植木昭和, 藤原道弘, *科学*, 47, 530 (1977).
- 38) Luthra Y.K., Rosenkrantz H., Braude M.C., *Toxicol. Appl. Pharmacol.*, 35, 455 (1976).
- 39) Harris L.S., *Pharmacol. Rev.*, 23, 285 (1971).
- 40) Dalterio S., Bartke A., Sweeney C.J., *J. Andrology*, 2, 87 (1981).
- 41) Wilson R.S., May E.L., *J. Med. Chem.*, 18, 700 (1975).
- 42) Wilson R.S., Martin B.R., Dewey W.L., *J. Med. Chem.*, 22, 879 (1979).
- 43) Ghosh P., Bhattacharya S.K., *Indian J. Med. Res.*, 72, 449 (1980).
- 44) Chreniak L., "The Great Books of Hashish" Published by And/ Or Press, Berkeley, California (1979).
- 45) Jruitt E.B., Anderson S.M., *Ann. N.Y. Acad. Sci.*, 191, 68 (1971).
- 46) Maclean K.I., Littleton J.M., *Eur. J. Pharmacol.*, 41, 171 (1977).

- 47) Barry H., Kubena R.K., Perhach J.L., Jr., *Prog. Brain Res.*, **39**, 323 (1973).
- 48) Grunfeld Y., Ederly H., *Psychopharmacologica*, **14**, 200 (1969).
- 49) Carlini E.A., Masur J., *Life Sci.*, **8**, 607 (1969).
- 50) Smith C.G., Smith M.T., Besch N.F., Smith R.G., Asch R.H., "Marihuana: Biological Effects," ed. by Nahas G.G., Paton, W.D.M., Pergamon Press, Oxford, 1979, pp.449-467.
- 51) Nir I., Ayalon D., Tsafiriri A., et al., *Nature*, **243**, 470 (1973).
- 52) Asch R.H., Fernandez E.O., Smith C.G., Pauerstein C.J., *Fertil. Steril.*, **31**, 331 (1979).
- 53) Murphy L.L., Munoz R.M., Adrian B.A., Villanua M.A., *Neurobiol. Disease*, **5**, 432 (1998).
- 54) Murphy L.L., Adrian B.A., Kohli M., *Steroids*, **64**, 664 (1999).
- 55) 本谷英里奈, 松永民秀, 渡辺和人, 山本郁男, 日本薬学会北陸支部第103回例会講演要旨集 (2000).
- 56) Loewe S., Goodman L.S., *Fed. Proc.*, **6**, 352 (1947).
- 57) Sofia R.D., Solomon T.A., Barry H., *Pharmacologist*, **13**, 246 (1971).
- 58) Sofia R.D., Solomon T.A., Barry H., *Eur. J. Pharmacol.*, **35**, 7 (1976).
- 59) Feeney D.M., "Marihuana: Biological Effects," ed. by Nahas G.G., Paton, W.D.M., Pergamon Press, Oxford, 1979, pp.643-657.
- 60) Izquierdo I., Orsingher O.A., Berardi A.C., *Psychopharmacologia*, **28**, 95 (1973).
- 61) Hansroef P.F., Wolkin A.L., *J. Pharmacol. Exp. Ther.*, **201**, 26 (1979).
- 62) Haavik C.O., Hardman H.F., "Body Temperature: Regulation, Drug Effects, and Therapeutic Implications," ed. by Lomax P., Scho:nbaum E., Marcell Dekker, New York, 1979, pp.499-529.
- 63) Holtzman D., Lovell R.A., Jaffe J.H., Freedman D.X., *Science*, **163**, 1464 (1969).
- 64) Kiezer K.W., *Ann. Emerg. Med.*, **9**, 444 (1980).
- 65) Fennessy M.R., Taylor D.A., *Br. J. Pharmacol.*, **63**, 267 (1978).
- 66) Haavik C.O., Hardman B.F., *Res. Commun. Subst. Abuse*, **1**, 353 (1980).
- 67) Hepler R.S., Frank I.M., *J. Am. Med. Assoc.*, **217**, 1392 (1971).
- 68) Hollister L.E., *Pharmacol. Rev.*, **38**, 1 (1986).
- 69) Brady K.T., Balster R.L., *Psychopharmacology*, **72**, 21 (1980).
- 70) Graham J.D.P., Li D.M.F., *Br. J. Pharmacol.*, **49**, 1 (1973).
- 71) Dagirmanjian R., Boyd E.S., *J. Pharmacol. Exp. Ther.*, **135**, 25 (1962).
- 72) Bachs L., Morland H., "38th International Meeting of the International Association of Forensic Toxicologists 2000", Helsinki, Finland, 2000, p.161.
- 73) Zimmerman A.M., Zimmerman S., Raj A., "Marihuana: Biological Effects," ed. by Nahas G.G., Paton, W.D.M., Pergamon Press, Oxford, 1979, pp.407-418.
- 74) Huang H.F.S., Nahas G.G., Hembree W.C., "Marihuana: Biological Effects," ed. by Nahas G.G., Paton, W.D.M., Pergamon Press, Oxford, 1979, pp.419-427.
- 75) Rosenkrantz H., Fleischman R.W., Grant R.S., *Toxicol. Appl. Pharmacol.*, **58**, 118 (1981).
- 76) Hembree W.C., III, Nahas G.G., Zeidenberg P., Huang F.S., "Marihuana and Medicine," ed. by Nahas G.G., Sutin K.M., Harvey D.J., Agurell S., Humana Press, New Jersey, 1999, pp.367-378.
- 77) Dixit V.P., Arya M., Lohiya N.K., *Endokrinologie*, **66**, 365 (1975).
- 78) Fujimoto G.I., Kostellow A.B., Rosenbaum R., Morrill G.A., Bioch E., "Marihuana: Biological Effects," ed. by Nahas G.G., Paton, W.D.M., Pergamon Press, Oxford, 1979, pp.441-447.
- 79) Raine, J.M., Wing D.R., Paton W.D.M., *Eur. J. Pharmacol.*, **51**, 11 (1978).
- 80) 渡辺和人, 山本郁男, *衛生化学*, **38**, 385 (1992).
- 81) Loewe S., "The Marihuana Problem in the City of New York," In the Mayor's Committee on Marihuana, Jacques Cattel Press, Lancaster, 1944, pp.149-212.
- 82) Bird K.D., Boleyn T., Cheshier G.B., Jackson D.M., Starmer G.A., Teo R.K., *Psychopharmacology*, **71**, 181 (1980).
- 83) Cheshier G.B., Franks H.M., Jackson D.M., Starmer G.A., Teo R.K.C., *Med. J. Aust.*, **1**, 478 (1977).
- 84) Macavoy M.G., Marks D.F., *Psychopharmacology*, **44**, 147 (1975).
- 85) Hine B., Torrelío M., Gershon S., *Res. Commun. Chem. Pathol. Pharmacol.*, **12**, 185 (1975).
- 86) Phillips R.N., Neel M.A., Brown D.J., Forney R.B., *Pharmacologist*, **13**, 297 (1971).
- 87) Hattendorf C., Hattendorf M., Coper H., Fernandes M., *Psychopharmacology*, **54**, 177 (1977).
- 88) Yamamoto I., Umebayashi H., Watanabe K., Yoshimura H., *Res. Commun. Subst. Abuse*, **9**, 107 (1988).
- 89) Yamamoto I., Watanabe K., Narimatsu S., Hamajima K., Yoshimura H., *Eur. J. Pharmacol.*, **111**, 159 (1985).
- 90) Watanabe K., Narimatsu S., Yamamoto I., Yoshimura H., *Res. Commun. Subst. Abuse*, **5**, 89 (1984).
- 91) Cheshier G.B., Jackson D.M., *Psychopharmacologia*, **37**, 255 (1974).
- 92) Siegel R.K., *日経サイエンス*, **7**, 8 (1977).
- 93) Tassinari C.A., Ambrosetto G., Peraita-Adrado M.R., Gastaut H., "Marihuana and Medicine," ed. Nahas G.G., Sutin K.M., Harvey D.J., Agurell S., Humana Press, New Jersey, 1999, pp.649-664.
- 94) 朝日新聞 朝刊, 1995年5月8日