

大麻文化科学考¹⁻¹²⁾ (その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****

A Study on the Culture and Sciences of
the Cannabis and Marihuana XIII¹⁻¹²⁾

Kazuhiro Watanabe *, Toshiyuki Kimura *, Tatsuya Funahashi *,
Satoshi Yamaori *, Noriyuki Usami **,
Tamihide Matsunaga *** , Ikuo Yamamoto ****

Received October 30, 2002

第13章 大麻主成分カンナビジオールの毒性発現機構

第1節 はじめに

大麻すなわちアサ (*Cannabis sativa* L, *Cannabaceae*) は、特有な成分として第8章の「大麻の成分」において詳述したように、カンナビノイドと総称されるC, H, Oからなる関連化合物を含んでいる⁸⁾。このうち、テトラヒドロカンナビノール (THC), カンナビジオール (CBD) 及びカンナビノール (CBN) が三大主成分として知られており (Fig.1), 大麻の幻覚作用を含めた大部分の薬毒理作用は、主としてTHCに起因することが明らかにされている¹¹⁾。THCの毒性発現機構については、著者らはすでに代謝的活性化の面から幾つかの総説を報告しているので参照されたい¹³⁻¹⁶⁾。

第7章の「大麻 (アサ) の栽培, 育種」の項に記したように、大麻には大きく2つの生理種があり、それぞれテトラヒドロカンナビノール酸 (THCA) 及びカンナビジオール酸 (CBDA) を主カンナビノイドとすることから、THCA種及びCBDA種と称されている⁷⁾。後者は、西岡及び正山により品種の選別, 交配が行われ、THCをほとんど含まない種として育種され、無害大麻と呼ばれ栃木県等で推奨栽培されている。今日の大麻取締法は、大麻の全ての品種を対象としていることから、無害大麻といえども取締の対象となっている。CBDA種の主カンナビ

* 薬学部
Faculty of Pharmaceutical Sciences
*** 信州大学医学部附属病院
Shinshu University Hospital

** 岐阜薬科大学
Gifu Pharmaceutical University
**** 九州保健福祉大学
Kyushu University of Health and Welfare

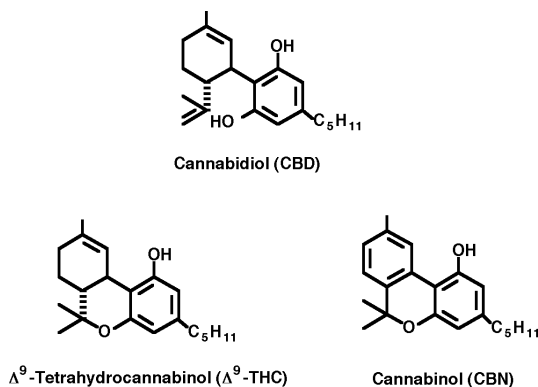


Fig.1 主なカンナビノイドの構造

ノイドであるCBDは、THCに見られる幻覚作用を示さないが、THCよりもむしろ強い抗けいれん、薬物睡眠延長及び抗菌作用を有する¹⁷⁻²⁰⁾。

本章では、著者らの研究室で行ったCBDの毒性発現機作についての研究結果を中心に述べる。CBDの薬物睡眠延長作用は、おそらく強いシトクロムP450 (P450) 阻害に基づくと考えられるので、酵素阻害を介した何らかの人体影響があるものと推測される。

第2節 CBDの肝薬物代謝酵素阻害作用及び薬物睡眠延長作用

CBDは2個の水酸基を有しているにもかかわらず、他のカンナビノイドと同じく極めて脂溶性に富む。したがって、生体内に摂取されると脂質を豊富に含む生体膜中に移行し、高濃度に分布する。その結果、膜酵素である薬物代謝酵素の攻撃を受け代謝されることになる。また、一般に高脂溶性の薬物は、薬物代謝酵素に対して親和性が高く、酵素活性を阻害するものも存在する。

CBDが肝薬物代謝酵素阻害作用を有することについては、これまでに多くの報告があり、マウスではPaton及びPertwee¹⁷⁾、Bornheimら^{21,22)}が、ラットではFernandesら²³⁾、Siemensら²⁴⁾が報告している。我々もまた、CBDのマウスにおける肝ミクロソーム薬物代謝酵素の阻害²⁵⁾及びラットでのCYP2C11の特異的阻害作用²⁶⁾を明らかにしている。

CBDの肝薬物代謝酵素阻害作用は、本カンナビノイドによるバルビツレート睡眠延長作用と密接に関連している。大麻成分のバルビツレート睡眠延長作用は、1946年にLowe²⁷⁾によって最初に報告された。その後、大麻成分中ではCBDの含量がその作用に重要であることが示され、THCよりもCBDの方が強いペントバルビタール睡眠延長作用を示すことが明らかにされた¹³⁾。著者らもカンナビノイドとバルビツレートを含めた各種中枢抑制薬との相互作用を系統的に検討している²⁸⁾。Table 1に各種薬物との相互作用についてCBDとTHCを比較検討した結果をまとめる。また、Table 2にはCBDとTHCのペントバルビタール睡眠延長作用と肝薬物代謝酵素阻害作用について、マウスを用いて比較検討した結果を示す。

Table 1から明らかのように、THCは検討した薬物全てにおいて睡眠増強作用を示すのに対し、CBDはアモバルビタール及びペントバルビタールの作用をTHCよりもむしろ強く増強す

Table 1 CBD及びTHCと各種薬物との相互作用

睡眠薬名	THC	CBD
バルピタール	+++	-
フェノバルピタール	+++	-
チオペンタール	+++	-
アモバルピタール	++	++
ペントバルピタール	++	+++
グルテチミド	++	+
メチプリロン	++	±
メタカロン	++	+
エチルエーテル	++	-
エタノール	+++	-

- : 作用なし, ± : 延長傾向, + : 1.5 ~ 2 倍,
++ : 2 ~ 5 倍, +++ : 5 倍以上

Table 2 CBDとTHCのペントバルピタール睡眠への影響と
薬物代謝酵素阻害作用の比較²³⁾

指 標	THC	CBD
ペントバルピタール		<
睡眠延長作用		
酵素阻害:		
<i>p</i> -ニトロアニソール脱メチル化		<
アニリン水酸化		<
P450低下作用		<

実験動物としてマウスを使用。

るものの、バルピタール、フェノバルピタール、チオペンタールなどに対しては全く作用を示さなかった。これらの結果から、生体内で代謝を受け難く、ほとんど未変化のまま排泄されるバルピタールやフェノバルピタールの作用に対しては、CBDは顕著な影響を与えないことが明らかとなった。すなわち、CBDが睡眠延長作用を示すバルピツレート（アモバルピタール、ペントバルピタールなど）は、いずれも肝における代謝過程が作用消失の主因であるものであった。したがって、CBDによる薬物代謝酵素阻害作用が薬物睡眠延長作用の重要な因子であることが裏付けられた。このことは、Table 2にまとめた結果からも支持された。CBDのTHCよりも強いペントバルピタール睡眠延長作用は、マウス肝ミクロソーム中の*p*-ニトロアニソール脱メチル化及びアニリン水酸化酵素活性の強い阻害作用と著しいP450低下作用を伴っていた。Kineticな解析から、CBDによる*p*-ニトロアニソール脱メチル化及びアニリン水酸化酵素活性の阻害様式は、拮抗阻害であることが明らかとなった（Fig.2）。また、CBDの酵素阻害は、雌よりも雄で顕著であり、*p*-ニトロアニソール脱メチル化に対するKi値（ μM ）は、雄（54.5）<雌（248.8）であり、アニリン水酸化においても、Ki値（ μM ）は、雄（96.5）<雌

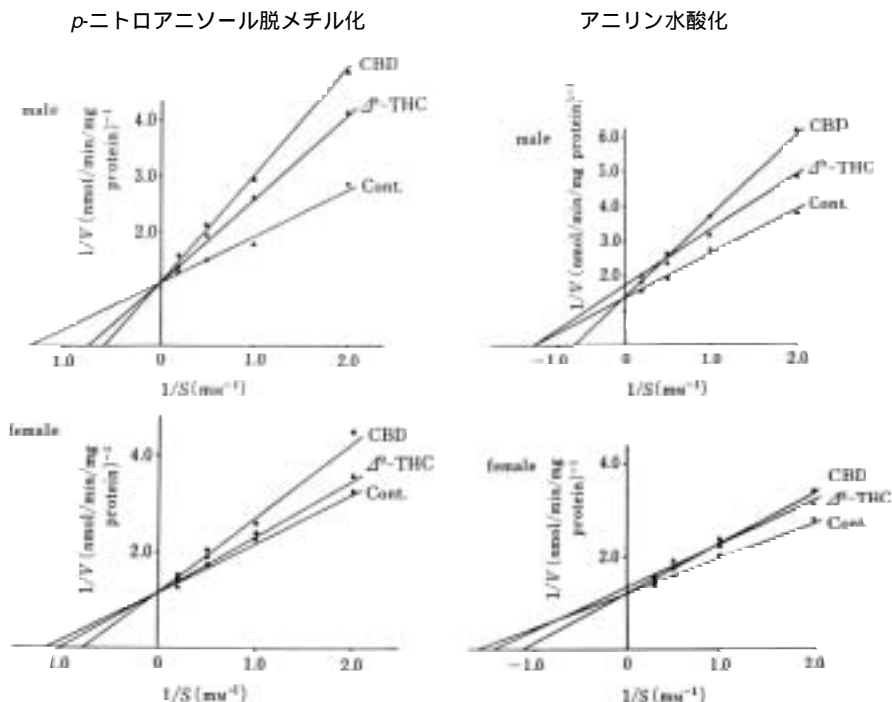


Fig.2 CBDによる酵素阻害のLineweaver-Burk Plots

(203.7)であった。

以上の結果は、THCが主として中枢抑制作用によりペンタバルビタール睡眠を延長するのに対し、CBDは肝薬物代謝酵素阻害作用が睡眠延長作用の主因であることを示すものである。

第3節 CBDのP450に対する親和性

そこで、このCBDの強い薬物代謝酵素阻害のメカニズムについて詳しく検討した。薬物代謝酵素阻害作用を有する多くの薬物は、肝ミクロソーム電子伝達系の末端酸化酵素であるP450に高い親和性を有することが知られている。CBDについてもこの点について検討したところ、典型的なType I型の基質結合差スペクトルを示すことが明らかとなった²⁹⁾。CBDの基質結合差スペクトルについては、Bailey及びToft³⁰⁾及びFernandesら²³⁾も同様に報告し、THCよりもP450に対する親和性が高いことを明らかにしている。すなわち、CBDはP450に結合しやすく、阻害作用も強いことになる。

第4節 CBDのP450含量低下作用とCO生成

Karlerら³¹⁾はCBDによるヘキソバルビタール睡眠延長作用を詳細に検討しており、CBDによる睡眠延長作用機構の1つとして、CBDが代謝的活性化を受けて生成する代謝物がP450含量の低下作用に関与することを示唆した。著者ら^{32,33)}もCBDがマウス肝ミクロソームによる

代謝過程でP450を低下させることを明らかにしている。CBDによるP450含量低下作用に関連して、Borysら³⁴⁾はCBDが代謝過程においてP450と複合体を形成することを報告した。著者らは、この点に興味を持ち詳細に検討した。

Fig.3に示すように、CBDをマウス肝ミクロソームとNADPH-生成系の存在下で代謝させ、その後還元剤を加えて差スペクトルを測定すると、CO差スペクトルと全く同様なものが観察された²⁹⁾。この反応液にさらにヘモグロビンあるいはミオグロビンを添加すると、CO-ヘモグロビン及びCO-ミオグロビンに類似するスペクトルが得られた。これらの結果から、CBDの代謝過程でCOが生成することが示唆された。CBDの代謝過程でCOが生成すれば、P450に結合し酵素活性を阻害することが予測された。CBDからのCO生成は、反応気相をGC及びGC-MSによるCOの分析から明確となった^{35,36)}。これまでに、ミクロソームの代謝反応によるCO生成の例としては、ヘムオキシゲナーゼによるヘムの分解³⁷⁻³⁹⁾、1,2-メチレンジオキシベンゼン誘導体^{40,41)}及び四塩化炭素^{42,43)}の代謝過程が知られている。また、*Aspergillus flavus*の産生するクエルセチナーゼによるクエルセチンの代謝においてもCO生成が見られている⁴⁴⁾。しかしながら、CBDとCO生成が見られるこれら化合物との間には構造類似性が認められないことから、新たな生成機構が推測された。CBDからの肝ミクロソームによるCO生成は、マウスをフェノバルビタール処理することにより有意に増加することから、フェノバルビタールにより誘導されるP450分子種がCO生成に関与していることが示唆された。さらに、各種CBD誘導体を合成して検討したところ、CBDの構造の中で2個のフェノール性水酸基（レゾルシン構造）がCO生成に重要であることが明らかとなった。

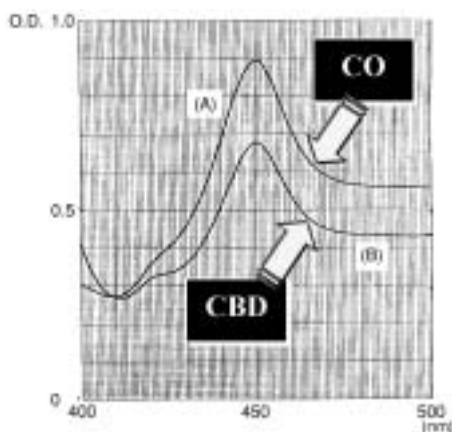


Fig.3 CBDの代謝後に見られる差スペクトル
(A) : CO差スペクトル
(B) : CBDの代謝に伴うスペクトル

CBDからのCO生成に関する詳細な分子機構は、現在のところ未解明であるが、CBDのレゾルシン構造中の炭素あるいは酸素原子を標識した誘導体を合成し検討することが必要であろう。

第5節 CBDの新規代謝物の生成

CBDの代謝については, Harveyら⁴⁵⁻⁴⁸⁾がマウスを用いて詳細に検討している。著者らは, CBDのモルモット肝ミクロソームによる代謝において, CBDのエポキシドを中間体とする新規代謝物の生成を明らかにした (Fig.4)^{49,50)}。

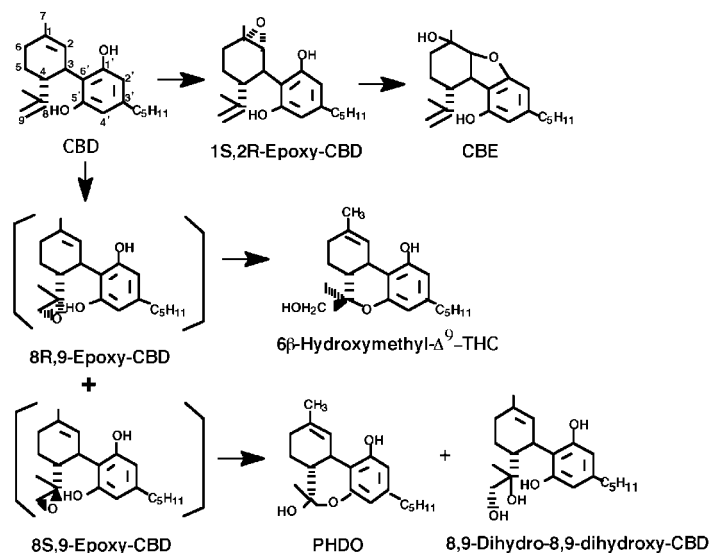


Fig.4 CBDのエポキシドを中間体とする新規代謝経路

CBDは1,2位の二重結合において, P450により酸化されエポキシド (1S,2R-エポキシCBD) となり, さらに非酵素的に新規代謝物のカンナビエルソイン (CBE) へと変換された。CBEは, すでにShani及びMechoulam⁵¹⁾が大麻草中における存在を明らかにしているが, 動物の代謝物として証明したのは著者らが最初である。また, 8,9位のエポキシド生成に関しては, 8R,9-エポキシCBD及び8S,9-エポキシCBDを中間体として, それぞれ新規代謝物の6β-ヒドロキシメチル-⁹-THC及び3-ペンチル-6,7,7a,8,9,11a-ヘキサヒドロ-1,7-ジメチルベンゾ [b,d] オキサセピン (PHDO) の生成を明らかにした^{52,53)}。新規な2種の代謝物のエポキシド中間体からの生成機構をFig.5に示す。8R,9-エポキシCBDから6β-ヒドロキシメチル-⁹-THCの生成機構は, 6'位のフェノール性水酸基がオキシラン環の8位の炭素を攻撃し, オキシラン環の開裂と共にジベンゾピラン環が形成されるものと考えられる。一方, 8S,9-エポキシCBDからPHDOの生成は, 同様にオキシラン環の開裂により生成するものの, フェノール性水酸基の攻撃部位が9位に起こることにより, ジベンゾオキサセピン環が生成するものと推察された。これら代謝物の薬理効果をマウスを用いて⁹-THCと比較検討したところ, THCより弱いものの, 従来, 皆無と考えられていたカタレプシー惹起及び体温下降作用を示し, それぞれTHCの約2/3及び1/7の活性を有していた。6β-ヒドロキシメチル-⁹-THCのモルモット *in vitro* 代謝物としての証明は, 向精神作用を持たないCBDから⁹-THC誘導体の生成を明らかにした最初の例であり, 極めて興味深いものである。

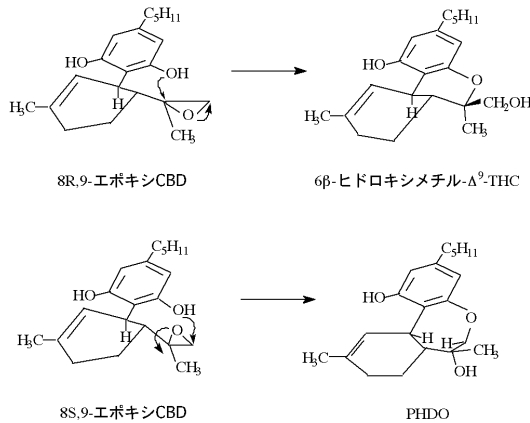


Fig.5 エポキシCBDから6β-ヒドロキシメチル-⁹-THC及びPHDOの生成機構

第6節 カンナビジオールヒドロキシキノンの生成

CBDは分子内に2個のフェノール性水酸基を有するレゾルシン誘導体と見なされる。一般にレゾルシン誘導体は、空気酸化を受けるとセミキノン体及びキノン体を生成することが考えられる。CBDのキノン体であるカンナビジオールヒドロキシキノン (CBDHQ, Fig.6) については、Mechoulamら⁵⁴⁾が化学的合成を行っており、Bornheimら⁵⁵⁾はCYP3A11による代謝物として生成を確認している。著者ら⁵⁶⁾はCBDHQをCBDの空気酸化生成体として見い出しており、CBDの毒性発現機構解明の一環としてCBDHQの生体影響について検討した。

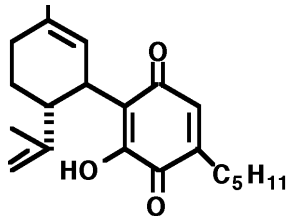


Fig.6 CBDHQの構造

CBDHQはCBDと同様な肝薬物代謝酵素阻害作用のほか、P450含量、ヘム含量、遊離SH基含量をいずれも低下させ、その作用はCBDよりも強いものであった。また、グルタチオン転移酵素及びNAD(P)H-キノン還元酵素なども強く阻害した⁵⁷⁾。最近、平本ら⁵⁸⁾は、ヒドロキノンが大気中で活性酸素を生成しDNA切断作用を示すことを報告している。

第7節 CBDHQによる活性酸素種の生成

アドリアマイシンのようなアントラキノン系抗腫瘍剤は、ラジカル反応により活性酸素種を生成し、細胞毒性を発現することが知られている。また、O₂⁻や・OHなどの活性酸素種は、老

化, 発ガン, 心臓疾患など種々の疾病と関連することが明らかにされてきている。したがって, CBDHQが生体内でセミンノン体に変換され, 活性酸素種を生成することが容易に予測された。そこで, 実際にCBDHQが活性酸素種を生成するか否かについてCBDとの比較検討を行った。CBD及びCBDHQをマウス肝ミクロソームとNADPH存在下反応させたのち, スピントラップ剤として5,5-ジメチル-1-ピロリン-N-オキソド (DMPO) を加えてESR装置により測定した。その結果, コントロールにおいては見られないラジカル種の生成が観察された。これは, CBDよりCBDHQを基質としたときに顕著に認められた。スペクトル解析の結果, 観測されたシグナルはDMPOとO₂⁻あるいは・OHのスピニアダクトであることが示され⁵⁹⁾, CBD及びCBDHQの代謝過程において活性酸素種が生成することが明らかとなった。

第8節 おわりに

大麻主成分の1つであるCBDの毒性発現機構について, 主に代謝との関連から著者らの実験結果を基にまとめた。CBDによる代謝的活性化については, THCに比較して未解明な点が多く, 今後検討すべき問題が残されている。CBDは強い薬物代謝酵素阻害作用を有することから, 本章で示した催眠薬のみならず, 多くの医薬品と相互作用を示すことが考えられる。したがって, 大麻の生体影響を考える上で, THCによる向精神作用のみならず, CBDによる薬物相互作用も重要な問題となることが指摘される。

謝 辞

本研究は衛生化学教室大学院修了生をはじめ, 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) 山本郁男, 吉村英敏, 衛生化学, 28, 233-248 (1982).
- 14) 山本郁男, 薬学雑誌, 106, 537-561 (1986).
- 15) I. Yamamoto, K. Watanabe, S. Narimatsu and H. Yoshimura, Int. J. Biochem. Cell Biol., 27, 741-746 (1995).
- 16) 山本郁男, 大麻の文化と科学, 廣川書店 (2001)

- 17) W.D.M. Paton and R.G. Pertwee, *Br. J. Pharmacol.*, 44, 250-261 (1972).
- 18) R. Karler, W. Cely and S.A. Turkanis, *Life Sci.*, 13, 1527-1531 (1973).
- 19) E.A. Carlini and J.M. Cunha, *J. Clin. Pharmacol.*, 21, 417S-427S (1981).
- 20) J. Kabelik, Z. Krejci and F. Santavy, *Bull. Narcotics*, 12, 5-23 (1960).
- 21) L.M. Bornheim, H.K. Borys and R. Karler, *Biochem. Pharmacol.*, 30, 503-507 (1981).
- 22) L.M. Bornheim and M.A. Correia, *Biochem. Pharmacol.*, 38, 2789-2794 (1984).
- 23) M. Fernandes, N. Warning, W. Christ and R. Hill, *Biochem. Pharmacol.*, 22, 2981-2987 (1973).
- 24) A.J. Siemens, H. Kalant, M. Khana, J. Marshman and G. Ho, *Biochem. Pharmacol.*, 23, 477-488 (1974).
- 25) 浜島耕一, 渡辺和人, 成松鎮雄, 館岡裕二, 山本郁男, 吉村英敏, *薬学雑誌*, 103, 1289-1297 (1983).
- 26) S. Narimatsu, K. Watanabe, I. Yamamoto, and H. Yoshimura, *Drug Metab. Dispos.*, 16, 880-889 (1988).
- 27) L. Lowe, *J. Pharmacol. Exp. Ther.*, 88, 154-161 (1946).
- 28) 渡辺和人, 山本郁男, *衛生化学*, 38, 385-396 (1992).
- 29) K. Watanabe, S. Narimatsu, H. Gohda, I. Yamamoto and H. Yoshimura, *Biochem. Pharmacol.*, 37, 4719-4726 (1988).
- 30) K. Bailey and P. Toft, *Biochem. Pharmacol.*, 22, 2780-2783 (1973).
- 31) R. Karler, P. Sangdee, S.A. Turkanis and H. Borys, *Biochem. Pharmacol.*, 28, 777-784 (1979).
- 32) K. Watanabe, H. Hamajima, S. Narimatsu, I. Yamamoto and H. Yoshimura, *J. Pharmacobio-Dyn.*, 9, 49-45 (1986).
- 33) K. Watanabe, M. Arai, S. Narimatsu, I. Yamamoto and H. Yoshimura, *Biochem. Pharmacol.*, 36, 3371-3377 (1987).
- 34) H.K. Borys, G.B. Ingall and R. Karler, *Br. J. Pharmacol.*, 67, 93-101 (1979).
- 35) N. Usami, Y. Tateoka, K. Watanabe, I. Yamamoto and H. Yoshimura, *Biol. Pharm. Bull.*, 18, 529-535 (1995).
- 36) N. Usami, K. Watanabe, T. Matsunaga, H. Yoshimura and I. Yamamoto, *Res. Commun. Alcohol Subst. Abuse*, 20, 69-77 (1999).
- 37) B.A. Schacter, H.S. Marver and U.A. Meyer, *Biochim. Biophys. Acta*, 279, 221-227 (1972).
- 38) R. Schmid, *Drug Metab. Dispos.*, 1, 256-258 (1973).
- 39) J.C. Docherty, B.A. Schacter, G.D. Firneisz, S.B. Brown, *J. Biol. Chem.*, 259, 13066-13069 (1984).
- 40) L.S. Yu, C.F. Wilkinson and M.W. Anders, *Biochem. Pharmacol.*, 29, 1113-1122 (1980).
- 41) M.W. Anders, J.M. Sunram and C.F. Wilkinson, *Biochem. Pharmacol.*, 33, 577-580 (1984).
- 42) A.E. Ahmed, V.L. Kubic and M.W. Anders, *Drug Metab. Dispos.*, 5, 198-204 (1977).
- 43) M. Manno, F. De Matteis and L.J. King, *Biochem. Pharmacol.*, 37, 1981-1990 (1988).
- 44) T. Oka, F.J. Simpson and H.G. Krishnamurty, *Can. J. Microbiol.*, 18, 493-508 (1972).
- 45) D.J. Harvey, B.R. Martin and W.D.M. Paton, *J. Pharm. Pharmacol.*, 29, 482-486 (1977).
- 46) B.R. Martin, D.J. Harvey and W.D.M. Paton, *Drug Metab. Dispos.*, 5, 259-267 (1977).
- 47) E. Samara, M. Bialer and D.J. Harvey, *Drug Metab. Dispos.*, 18, 571-579 (1990).
- 48) D.J. Harvey and R. Mechoulam, *Xenobiotica*, 20, 303-320 (1990).
- 49) I. Yamamoto, H. Gohda, S. Narimatsu and H. Yoshimura, *J. Pharmacobio-Dyn.*, 12, 488-494 (1989).
- 50) I. Yamamoto, H. Gohda, S. Narimatsu, K. Watanabe and H. Yoshimura, *Pharmacol. Biochem. Behav.*, 40, 541-546 (1991).
- 51) A. Shani and R. Mechoulam, *Tetrahedron*, 30, 2437-2446 (1974).
- 52) K. Nagai, K. Watanabe, S. Narimatsu, H. Gohda, T. Matsunaga, I. Yamamoto and H. Yoshimura, *Biol. Pharm. Bull.*, 16, 1008-1013 (1993).
- 53) I. Yamamoto, K. Nagai, K. Watanabe, T. Matsunaga and H. Yoshimura, *J. Pharm. Pharmacol.*, 47, 683-686 (1995).
- 54) R. Mechoulam, Z. Ben-Zvi and Y. Gaoni, *Tetrahedron*, 24, 5615-5624 (1968).
- 55) L.M. Bornheim and M.P. Grillo, *Chem. Res. Toxicol.*, 11, 1209-1216 (1998).
- 56) K. Watanabe, N. Usami, I. Yamamoto and H. Yoshimura, *J. Pharmacobio-Dyn.*, 14, 421-427 (1991).
- 57) N. Usami, K. Watanabe, H. Yoshimura and I. Yamamoto, *Res. Commun. Alcohol Subst. Abuse*, 20, 53-68 (1999).
- 58) 平本一幸, 安原吉信, 小山景子, 安藤堅, 菊川清見, *フォーラム2002: 衛生薬学・環境トキシコロジー—講演要旨集*, p89 (2002).
- 59) N. Usami, K. Watanabe, H. Yoshimura and I. Yamamoto, *Res. Commun. Alcohol Subst. Abuse*, in press.