

## 大麻文化科学考<sup>1-14)</sup> (その14)

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 XIV<sup>1-14)</sup>

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

Received October 31, 2003

### 第14章 大麻成分THCの活性代謝物

#### 第1節 はじめに

大麻主成分の1つテトラヒドロカンナビノール (THC) は、幻覚作用を有する極めて脂溶性に富む化合物であり、生体に摂取されると肝や副腎、肺、腎、脳に存在する薬物代謝酵素の

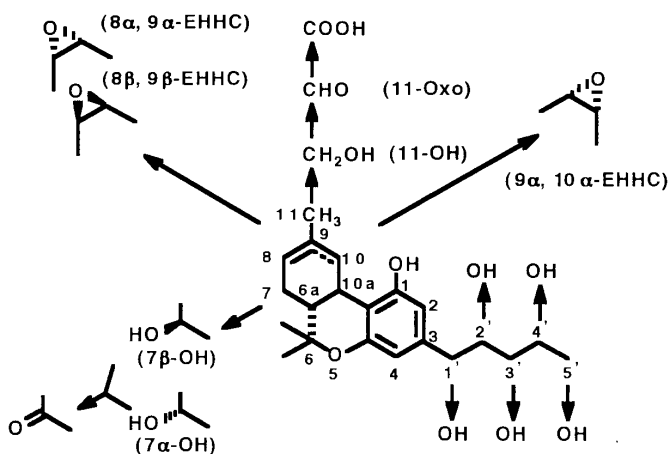


Fig.1 THCの代謝経路

\* 薬学部  
Faculty of Pharmaceutical Sciences

\*\* 九州保健福祉大学  
Kyushu University of Health and Welfare

攻撃を受け数多くの代謝物を生成する<sup>15-18)</sup> (Fig.1)。その数は生成量を見れば、<sup>8</sup>-THC及び<sup>9</sup>-THCを合計すると恐らく100種に及ぶと推定される。それは単に1ヶ所のみでの酸化ではなく、数ヶ所になることも希ではないからである。それは丁度、生体成分であるステロイドや脂溶性ビタミンであるビタミンDの代謝に似ている。

一般に薬物代謝反応により生成する代謝物は、母化合物に比較してその薬理作用は低下する場合が多いが、THCのように代謝的活性化を受け作用が増強する例も少なくない。1971年にChristensenら<sup>19)</sup> はマウスを用いた実験により11位メチル基が酸化された11-hydroxy-THC (11-OH-THC) が母化合物THCよりも脳内直接投与で14~15倍強い活性代謝物であることを報告した。この他、Wallら<sup>20)</sup>, Lembergerら<sup>21)</sup>, Perez-Reyesら<sup>22)</sup> によってTHCの11位水酸化体が活性代謝物であることが明らかにされた。この代謝物は、ヒトを含めた多くの実験動物におけるTHCの主代謝物であり、THCの作用発現に密接に関連していると考えられている。著者らはこれを確認すると共にTHCは11-OH-THCへと酸化された後、アルデヒド体 (11-oxo-THC) を経てカルボン酸体 (THC-11-oic acid) まで酸化されることを明らかにした。従って、11-OH-THCに加えて中間代謝物であるアルデヒド体の薬理活性の有無を知ることは重要である。さらに前述の如くTHCは数多くの代謝物を生成することから、THCの作用を理解する上では、11位酸化代謝物の他、その他の経路における代謝物の作用も含めて総合的に評価することが必要である。

本章では、THCの代謝的活性化反応について著者らの研究成果を中心にまとめる。これに関連していくつかの総説をまとめているので参照されたい<sup>23-25)</sup>。

## 第2節 THC代謝物の薬理効果

### 1) 11位メチル基の酸化

THCが11位水酸化体、11位アルデヒド体を経由してカルボン酸体へと酸化される経路はin vivo におけるTHCの主代謝経路であり、THCの作用を考える上で最も重要である。また、鑑識科学の分野において大麻摂取の有無をヒト尿試料について分析する際には、THCは未変化体としてはほとんど尿中には排泄されないことから、主代謝物であるカルボン酸体 (THC-11-oic acid) を目標に行われている<sup>26-30)</sup>。

著者らはこれら代謝物をInayamaら<sup>31)</sup> 及びMechoulamら<sup>32)</sup> の方法により合成し、急性毒性(LD<sub>50</sub>)、カタレプシー惹起作用、体温下降作用及びバルビツレート睡眠延長作用を指標として比較検討した<sup>33)</sup>。その結果、これら代謝物のLD<sub>50</sub> (mg/kg) は、THC (27.5mg/kg i.v.) に比較して、11-OH-THC (110mg/kg i.v.) 及び11-oxo-THC (63mg/kg i.v.) 共に大幅に増加し、毒性は1/4及び1/2と減弱していることが明らかとなった。しかしながら興味あることに、薬理活性は、両代謝物共にTHCを上回る活性代謝物であることが示された。すなわち、カタレプシー惹起作用及び体温下降作用における薬理効果は、両者とも11-OH-THC>11-oxo-THC>THCの順であり、またペントバルビタール睡眠延長作用に関しては、11-oxo-THC>11-OH-THC>THCの順であった。

一方、11位の最終酸化生成体であるTHC-11-oic acid (カルボン酸体) は150mg/kgにおいても致死例はなくカタレプシー惹起作用も全く認められず、毒性及び薬理活性共に著しく減弱し

ていることが明らかとなった。従って、THCの11位酸化的代謝経路は、最終的には解毒経路であるが中間体として生成するアルコール体及びアルデヒド体が活性代謝物となりTHCの薬理効果に寄与しうることが示された。

## 2) その他アリル位の酸化

<sup>8</sup>-THCの7位及び<sup>9</sup>-THCの8位は、アリル位に相当し11位と同様に薬物代謝酵素による攻撃を受けやすい部位である。それぞれ $\alpha$ 及び $\beta$ 位水酸化体の2種の異性体に代謝され、さらにケトン体へと酸化される。これら6種の代謝物をMechoulamら<sup>34)</sup>及びPittら<sup>35)</sup>の方法により合成して薬理効果を比較検討した。その結果、カタレプシー惹起作用において7-oxo-THCがTHCに匹敵する作用を示した<sup>36)</sup>、その他の代謝物は全てTHCよりも作用が減弱していることが明らかとなった<sup>36,37)</sup>。

## 3) 二重結合の酸化 (エポキシ体)

多環芳香族炭化水素 (ベンゾ [a] ピレンなど) やオレフィン化合物 (スチレンなど) の代謝中間体として生成するエポキシドは、反応性に富むものが多い。THCに関しても、8位及び9位に二重結合を有し、ヒト<sup>38)</sup>、モルモット<sup>39)</sup>及びマウス<sup>40)</sup>肝ミクロソームを用いた代謝実験によりエポキシドを生成する。このうち<sup>8</sup>-THCについては $\alpha$ 及び $\beta$ の各エポキシド異性体が生成する。また、<sup>9</sup>-THCについては、 $\alpha$ 異性体 (9 $\alpha$ ,10 $\alpha$ -epoxyhexahydrocannabinol,9 $\alpha$ ,10 $\alpha$ -EHHC) のみの生成が明らかにされている (この場合、何故か9 $\beta$ ,10 $\beta$ -EHHCの生成は認められなかった)。そこで、各エポキシド及びそれらの加水分解物であるジヒドロジオール体を合成し、薬理効果を比較検討した<sup>41,42)</sup>。<sup>8</sup>-THCの $\alpha$ 及び $\beta$ エポキシドについては、薬理効果に著しい差違が認められた。カタレプシー惹起作用において比較すると8 $\alpha$ ,9 $\alpha$ -EHHC (ED<sub>50</sub>, 6.40mg/kg) はTHCの約1/4の活性しか認められなかった。一方、8 $\beta$ ,9 $\beta$ -EHHC (ED<sub>50</sub>, 0.87mg/kg) はTHCよりも約4倍強い作用を示し、活性代謝物であることが明らかになった。さらに、9 $\alpha$ ,10 $\alpha$ -EHHCはカタレプシー惹起作用が母化合物の5.5倍強い活性代謝物であることが判明した。

エポキシドヒドロラーゼによるエポキシドのジヒドロジオール体への加水分解反応は、一般にエポキシドの解毒反応と理解されている。THCについても同様であり、エポキシドの加水分解生成物であるジヒドロジオール体 (8 $\alpha$ ,9 $\beta$ -dihydroxyhexahydrocannabinol及び8 $\beta$ ,9 $\alpha$ -dihydroxyhexahydrocannabinol) の薬理効果は極めて弱いものであった。

## 4) ペンチル側鎖の酸化

THCは3位ペンチル側鎖の5ヶ所各炭素上で酸化され、各々5種のモノ水酸化体を生成する。Ohlssonら<sup>43)</sup>は、<sup>8</sup>-THCの側鎖酸化代謝物を合成し、予備的な薬理効果を検討し、THCと同等の薬理効果を示すことを明らかにした。著者らも<sup>8</sup>-THCの3'及び4'位水酸化体について検討を行っており、THCと同程度の薬理効果を有することを見出している<sup>44)</sup>。

<sup>9</sup>-THCについては、Pittら<sup>45)</sup>が側鎖水酸化体を合成しており、その薬理作用を報告している。我々はNIDAより供与された合成標品を用いて、マウス脳室内投与により薬理効果を比較検討した。その結果、カタレプシー惹起作用については、3'及び5'位水酸化体が<sup>9</sup>-THCと同

等の効果を有することを明らかにした<sup>46)</sup>。4'-水酸化体はマウス脳ミクロソームによる主代謝物であり<sup>47)</sup>, THCの薬理効果への寄与が示唆された。さらにこの側鎖の酸化は, 著者らによってマウス脳ミクロソームにより特異的に進行することが明らかにされており, 各々の酸化体はさらに $\beta$ -酸化を受ける可能性がある。また, Martinら<sup>48)</sup>は3'-OH-<sup>9</sup>-THCには3'位水酸基の立体配位の異なるR体及びS体の各異性体が存在し, S体の方がR体よりも作用が強く, S体は<sup>9</sup>-THCよりも強い体温下降作用を有することを報告している。

### 5) THCの抱合体

THCの抱合体についての薬理効果の報告は極めて少ない。僅かに, 著者らはTHCグルクロニドが解毒産物であることを報告している<sup>49)</sup>。また, THCグルクロニドはTHCの代謝物としては極めてminorな代謝物であり, 尿中にはほとんど排泄されない。さらにリン酸化反応についても検討し, 生成の可能性と薬理作用を検討したが, 代謝物としての生成は認められなかった。

## 第3節 THCの薬理効果に対する耐性発現への活性代謝物の寄与

従来, THCの作用には耐性は見られないとされている。しかしながら, 著者らは, カタレプシー惹起作用, 体温下降作用, 及びペントバルビタール睡眠延長作用のいずれにおいても耐性が発現することをマウスを用いた実験により明らかにした<sup>50,51)</sup>。この作用機作には, 活性代謝物特に11-OH-THCが重要であることが判明した。

### 1) カタレプシー惹起作用

<sup>8</sup>-THC及び11-OH-<sup>8</sup>-THCのカタレプシー惹起作用については耐性の発現が認められた。すなわち, <sup>8</sup>-THC及び11-OH-<sup>8</sup>-THCの7日間連続投与 (5mg/kg/day i.v.) により各々のカタレプシー惹起作用は有意に減弱された (Fig.2)。しかしながら, THC及び代謝物による耐性発

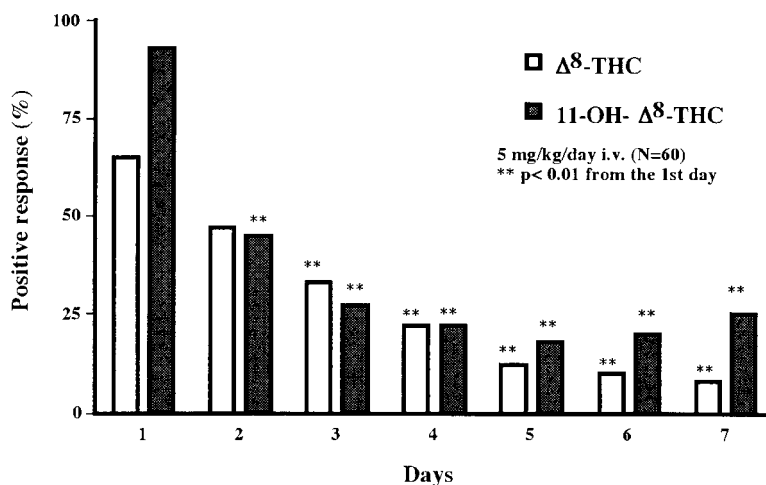


Fig.2 <sup>8</sup>-THC 及び11-OH-<sup>8</sup>-THCのカタレプシー惹起作用における耐性の発現

現は不完全なものであった。 $\delta^8$ -THC及び11-OH- $\delta^8$ -THCの7日間連続投与後においても、各々8%及び25%の動物においてカタレプシー惹起作用が陽性であった。さらに、両カンナビノイドの作用には交叉耐性の発現も見られ、11-OH- $\delta^8$ -THCにより獲得した耐性はTHC自身によるものよりはるかに強いことが明らかとなった。 $\delta^8$ -THC耐性マウスにおける $\delta^8$ -THC及び11-OH- $\delta^8$ -THCのカタレプシー惹起作用のED<sub>50</sub> (mg/kg, i.v.) は13.0及び5.3であるのに対し、11-OH- $\delta^8$ -THC耐性マウスにおいては、各々20.8及び11.7であった。また、8 $\beta$ ,9 $\beta$ -EHHHCにも耐性発現が認められた。

## 2) 体温下降作用

$\delta^8$ -THC、11-OH- $\delta^8$ -THC及び11-oxo- $\delta^8$ -THCの連続投与 (5mg/kg/day i.v.) により、これらの体温下降作用は漸次減弱し、3日目以降は有意な作用は全く認められなくなった (Fig.3)。すなわち、完全な耐性獲得現象が見られた。耐性獲得現象は、カタレプシー惹起作用と同様に、そのほかの活性代謝物である8 $\beta$ ,9 $\beta$ -EHHHCにおいても認められた<sup>52)</sup>。また、THCとこれら活性代謝物との間には交叉耐性も認められた。交叉耐性実験の結果から、カタレプシー惹起作用と同様に11-OH- $\delta^8$ -THCにより得られる耐性は $\delta^8$ -THCに比較して強いことが明らかとなった。例えば、 $\delta^8$ -THC (5mg/kg/day i.v.) 投与では3日間投与で有意な体温下降作用は消失するが、同様な耐性獲得は11-OH- $\delta^8$ -THC (5mg/kg i.v.) の1回投与で認められた<sup>53)</sup>。従って、11-OH- $\delta^8$ -THCは $\delta^8$ -THCの体温下降作用のみならず、その耐性発現にも重要な役割を演じていることが明らかとなった。

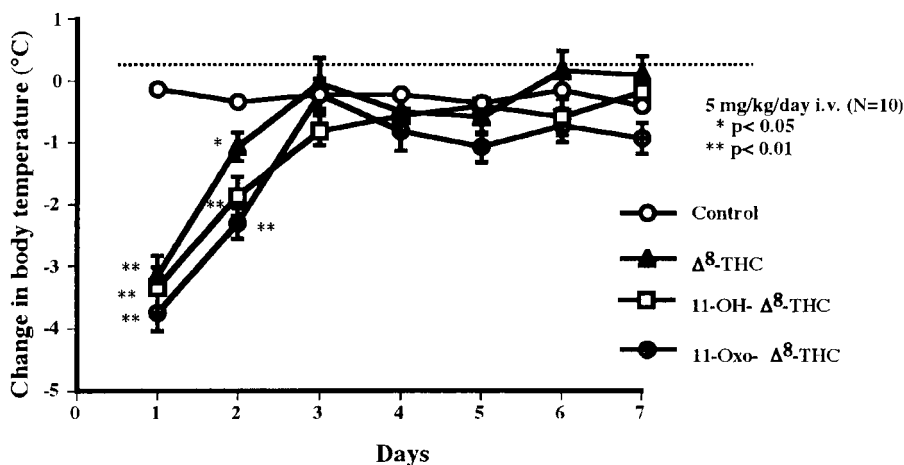


Fig.3  $\delta^8$ -THC、11-OH- $\delta^8$ -THC及び11-oxo- $\delta^8$ -THCの体温下降作用における耐性の発現

## 3) ペントバルビタール睡眠延長作用

$\delta^8$ -THC、11-OH- $\delta^8$ -THC及び11-oxo- $\delta^8$ -THCのペントバルビタール睡眠延長作用についても耐性発現が認められた (Table 1)。この場合も、耐性発現はカタレプシー惹起作用と同様に不完全なものであった。すなわち、7日間連続投与により、THC及び代謝物によるペントバルビタール睡眠延長作用は、単回投与に比較して有意に減弱されているものの、コントロールマ



> <sup>8</sup>-THC >> <sup>8</sup>-THC-11-oic acidの順であり、この他の代謝物も含めて薬理効果との間に極めて良い相関が認められた。

マウスでの薬理効果試験では、<sup>8</sup>-THCに比較して弱かった8 $\alpha$ ,9 $\alpha$ -EHHHCはCP-55940に対する結合阻害能は<sup>8</sup>-THCより約2倍強いことが示された。この理由としては8 $\alpha$ ,9 $\alpha$ -EHHHCの体内代謝（速やかなジオール体への変換）などの要因が薬理効果に反映していることが推察された。

Table 2 THC代謝物のカタレプシー惹起作用と受容体結合阻害能の比較

THC及び代謝物	カタレプシー (相対強度)	受容体結合能 (Ki, nM)
<sup>8</sup> -THC	100	197
11-OH- <sup>8</sup> -THC	500	52
11-Oxo- <sup>8</sup> -THC	147	143
<sup>8</sup> -THC-11-oic acid	—	917
8 $\alpha$ ,9 $\alpha$ -EHHHC	52	95
8 $\beta$ ,9 $\beta$ -EHHHC	379	22
7 $\alpha$ -OH- <sup>8</sup> -THC	44	261
7 $\beta$ -OH- <sup>8</sup> -THC	14	2847
7-Oxo- <sup>8</sup> -THC	103	25
<sup>9</sup> -THC	127	52
11-OH- <sup>9</sup> -THC	717	23
8 $\alpha$ -OH- <sup>9</sup> -THC	40	361
8 $\beta$ -OH- <sup>9</sup> -THC	76	171
9 $\alpha$ ,10 $\alpha$ -EHHHC	593	38

## 第5節 THCの代謝的活性化に関する酵素系

THCの11位水酸化反応を触媒する酵素は、最初にラット肝ミクロソームに存在することが

Table 3 THCの代謝的活性化（11位水酸化）に  
関与するシトクロムP450分子種

動物種	P450分子種
マウス	CYP2c29
ラット 雄	CYP2C11
雌	CYP2C6
サル	CYP2C37
ヒト	CYP2C9



明らかにされ、シトクロムP450であると考えられた<sup>58)</sup>。著者らは、精製酵素、cDNA発現系、特異的阻害剤、抗体阻害実験などから、THCの11位水酸化に関与する主なP450分子種をヒトを含めた各種実験動物において同定した (Table 3)。表に示す如く、ヒトを含めたいずれの動物種においてもCYP2Cに属する分子種がTHCの11位水酸化を触媒する主要な酵素であることを明らかにした。このうち、マウスCYP2c29, ラットCYP2C11及びヒトCYP2C9は著者らが11-oxo-<sup>8</sup>-THCから<sup>8</sup>-THC-11-oic acidの代謝反応において、P450の新たな機能として見出したMicrosomal Aldehyde Oxygenase (MALDO) の本体である<sup>25)</sup>。

また、7-OH-<sup>8</sup>-THCから7-oxo-<sup>8</sup>-THCへの代謝反応については、著者らが命名したMicrosomal Alcohol Oxygenase (MALCO) として報告しているが<sup>59)</sup>、本反応に関与する主要なP450はマウス (CYP3a11), ラット (CYP3A1, CYP3A2), サル (CYP3A8), ヒト (CYP3A4) でいずれもCYP3A分子種であることを明らかにしている。この他、<sup>9</sup>-THCから9 $\alpha$ ,10 $\alpha$ -EHHHCへのエポキシド生成には、ヒトにおいてはCYP3A4が主に関与するなど多彩な酵素系の関与が明らかにされつつある。

## 第6節 THC活性代謝物の体内動態 (脳への移行性)

THCのような中枢神経系へ作用する薬物は、体内動態、その中でも脳への移行性は重要である。著者らの検討によるとマウスにi.v.投与された<sup>8</sup>-THC及び11-OH-<sup>8</sup>-THCは、血液中からは速やかに2相性の半減期をもって消失する<sup>60)</sup>。このような血中動態はヒトにおいても同様であることが明らかにされている<sup>21)</sup>。一方、脳内に分布した<sup>8</sup>-THC及び11-OH-<sup>8</sup>-THCは血液中からは速やかに消失するにもかかわらず、脳内には比較的長時間にわたり貯留し、その結果、脳/血液比は時間経過と共に増大し投与1時間後にはその値はTHCで4.76, 11-OH-<sup>8</sup>-THCでは何と39.8にまで上昇した (Table 4)。

また、<sup>8</sup>-THC及び11-OH-<sup>8</sup>-THCの脳内移行性はこれらカンナビノイドの脂溶性とは相関せず、オクタノール-水分配係数が6,000の<sup>8</sup>-THCよりも2500の11-OH-<sup>8</sup>-THCの方が約3倍脳内に移行しやすいことが判明している。従って、11-OH-<sup>8</sup>-THCの脳内移行にはある種のトランスポーターを介する機構が存在することが示唆される。

Table 4 <sup>8</sup>-THC及び11位酸化代謝物の脳内/血液濃度比の推移

カンナビノイド	投与後の経過時間 (分)					
	0.5	1	5	15	30	60
<sup>8</sup> -THC	0.13	0.33	1.58	2.97	2.78	4.76
11-OH- <sup>8</sup> -THC	0.72	1.56	6.99	11.47	20.52	39.8
11-Oxo- <sup>8</sup> -THC	0.78	1.76	12.46	24.84	20.75	27.80
<sup>8</sup> -THC-11-oic acid	0.23	0.49	0.84	—	—	—



## 第7節 おわりに

THCは極めて脂溶性に富む化合物であり、肝ミクロソーム薬物代謝酵素（P450）の攻撃を受けやすく、数多くの代謝物を生成する。本稿で示した如く、THC代謝物の中には11-OH-<sup>8</sup> THCに代表されるように、多くの活性代謝物を生成する。加えて、他の代謝物も程度の差こそあれ何がしかのTHC様作用を保持している。最終的な解毒産物と考えられるTHC-11-oic acid さえも鎮痛作用があることがBurstein<sup>(61)</sup> によって明らかにされているなどまだまだ不明な部分も多い。従って、THCの複雑な薬理効果については、受容体のみでは説明できないものもあることから、THC代謝物の質的、量的変化が作用に影響するものと推察される（Fig.4）。さらに、最近受容体研究、創薬研究にも新たな進展が見られている<sup>(62-65)</sup>。

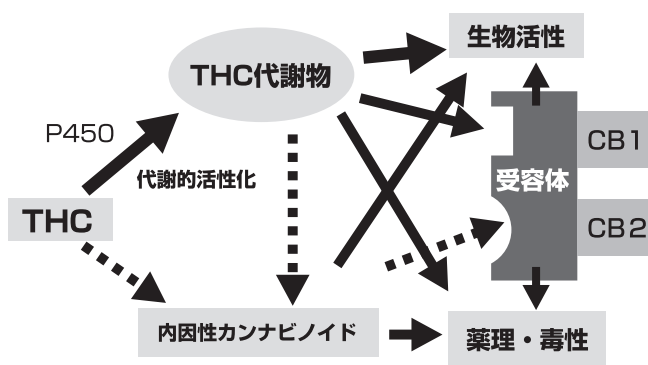


Fig.4 THC 及び活性代謝物の作用機構

## 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，松永民秀信州大学医学部助教授兼付属病院薬剤部副部長の他，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) 山本郁男, 大麻の文化と科学, 廣川書店 (2001).
  - 15) R. Mechoulam, N.K. McCallum and S. Burstein, *Chem. Rev.*, 76, 75-112 (1976).
  - 16) 山本郁男, 薬学雑誌, 106, 537-561 (1986).
  - 17) S. Agurell, M. Halldin, J-E. Lindgren, A. Ohlsson, M. Widman, H. Gillespie and L. Hollister, *Pharm. Rev.*, 38, 21-43 (1986).
  - 18) D.J. Harvey and W.D.M. Paton, *Rev. Biochem. Toxicol.*, 6, 221-264 (1987).
  - 19) H.D. Christensen, R.I. Freudenthal, J.T. Gidley, R. Rosenfeld, G. Boegli, L. Testino, D.R. Brine, C.G. Pitt and M.E. Wall, *Science*, 172, 165-167 (1971).
  - 20) M.E. Wall, D.R. Brine and G.A. Brine, *J. Am. Chem. Soc.*, 92, 3466-3468 (1970).
  - 21) L. Lemberger, R.E. Crabtree and H.M. Rowe, *Science*, 177, 62-63 (1972).
  - 22) M. Perez-Reyes, M.C. Timmons, M.A. Lipton, H.D. Christensen, H.K. Davis and M.E. Wall, *Experientia*, 29, 1009-1010 (1973).
  - 23) 山本郁男, 薬学雑誌, 106, 537-561 (1986).
  - 24) I. Yamamoto, K. Watanabe, S. Narimatsu and H. Yoshimura, *Int. J. Biochem. Cell Biol.*, 27, 741-746 (1995).
  - 25) 山本郁男, 薬物動態, 14, 111-119 (1999).
  - 26) M.E. Wall, B.M. Sadler, D. Brine, H. Taylor and M. Perez-Reyes, *Clin. Pharmacol. Ther.*, 34, 352-363 (1984).
  - 27) A.B. Jones, H.N. Elsohly, E.S. Arafat and M.A. ElSohly, *J. Anal. Toxicol.*, 8, 249-251 (1984).
  - 28) 山本郁男, 渡辺和人, 成松鎮雄, 松永民秀, 木島貴子, 平岩幸一, 吉村英敏, 衛生化学, 36, 149-152 (1990).
  - 29) W.E. Bronner and A.S. Xu, *J. Chromat.*, 580, 63-75 (1992).
  - 30) K.E. Kramer and A.R.J. Andrew, *J. Chromat. B*, 760, 27-36 (2001).
  - 31) I. Inayama, A. Sawa and E. Hosoya, *Chem. Pharm. Bull.*, 22, 1518-1525 (1974).
  - 32) R. Mechoulam, Z. Ben-Zvi, S. Agurell, I.M. Nilsson, J.L.G. Nilsson, H. Edery and Y. Grunfeld, *Experientia*, 29, 1193-1195 (1973).
  - 33) K. Watanabe, I. Yamamoto, K. Oguri and H. Yoshimura, *Eur. J. Pharmacol.*, 63, 1-6 (1980).
  - 34) R. Mechoulam, H. Varconi, Z. Ben-Zvi, H. Edery and Y. Grunfeld, *J. Am. Chem. Soc.*, 94, 7930-7931 (1972).
  - 35) C.G. Pitt, M.S. Fowler, S. Sathe, S.C. Srivastava and D.L. Williams, *J. Am. Chem. Soc.*, 97, 3798-3802 (1975).
  - 36) S. Narimatsu, T. Shimonishi, K. Watanabe, I. Yamamoto and H. Yoshimura, *Res. Commun. Subst. Abuse*, 5, 23-32 (1984).
  - 37) S. Narimatsu, K. Matsubara, T. Shimonishi, K. Watanabe, I. Yamamoto and H. Yoshimura, *Chem. Pharm. Bull.*, 33, 392-395 (1985).
  - 38) I. Yamamoto, S. Narimatsu, T. Shimonishi, K. Watanabe and H. Yoshimura, *J. Pharmacobio-Dyn.*, 7, 254-262 (1984).
  - 39) I. Yamamoto, S. Narimatsu, T. Shimonishi, K. Watanabe and H. Yoshimura, *Marihuana* 84, 107-114 (1985).
  - 40) I. Yamamoto, S. Narimatsu, K. Watanabe and H. Yoshimura, *Biochem. Biophys. Res. Commun.*, 109, 922-926 (1982).
  - 41) I. Yamamoto, S. Narimatsu, K. Watanabe and H. Yoshimura, *Res. Commun. Subst. Abuse*, 2, 409-417 (1981).
  - 42) S. Narimatsu, I. Yamamoto, K. Watanabe and H. Yoshimura, *J. Pharmacobio-Dyn.*, 6, 558-564 (1983).
  - 43) A. Ohlsson, S. Agurell, K. Leander, J. Dahmen, H. Edery, G. Porath, S. Levy and R. Mechoulam, *Acta Pharm. Suc.*, 16, 21-33 (1979).
  - 44) K. Watanabe, F. Tanabe, T. Tanaka, I. Yamamoto and H. Yoshimura, *Res. Commun. Subst. Abuse*, 11, 39-47 (1990).
  - 45) C.G. Pitt, H.H. Seltzman, Y. Sayed, C.E. Twine and D.L. Williams, *J. Org. Chem.*, 44, 677-683 (1979).
  - 46) I. Yamamoto, T. Tanaka, K. Watanabe, S. Narimatsu and H. Yoshimura, *Res. Commun. Subst. Abuse*, 7, 19-27 (1986).

- 47) K. Watanabe, T. Tanaka, I. Yamamoto and H. Yoshimura, *Biochem. Biophys. Res. Commun.*, 157, 75-80 (1988).
- 48) B.R. Martin, M.J. Kallman, G.F. Kaempf, L.S. Harris, W.L. Dewey and R.K. Razdan, *Pharmacol. Biochem. Behav.*, 21, 61-65 (1984).
- 49) K. Watanabe, K. Oguri and H. Yoshimura, *Chem. Pharm. Bull.*, 27, 3009-3014 (1979).
- 50) K. Watanabe, I. Yamamoto and H. Yoshimura, *Eur. J. Pharmacol.*, 77, 53-56 (1982).
- 51) K. Watanabe, I. Yamamoto and H. Yoshimura, *Eur. J. Pharmacol.*, 94, 349-352 (1983).
- 52) S. Narimatsu, I. Yamamoto, K. Watanabe and H. Yoshimura, *Eur. J. Pharmacol.*, 141, 437-444 (1987).
- 53) I. Yamamoto, K. Watanabe, S. Narimatsu and H. Yoshimura, *Eur. J. Pharmacol.*, 111, 159-166 (1987).
- 54) K. Watanabe, S. Narimatsu, I. Yamamoto and H. Yoshimura, *J. Pharm. Pharmacol.*, 39, 945-947 (1987).
- 55) K. Watanabe, M. Arai, S. Narimatsu, I. Yamamoto and H. Yoshimura, *Biochem. Pharmacol.*, 35, 1861-1865 (1986).
- 56) M. Herkenham, A.B. Lynn, M.D. Little, M.R. Johnson, L.S. Melvin, B.R. De Costa and K.C. Rice, *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*, 87, 1932-1936 (1990).
- 57) D.R. Compton, K.C. Rice, B.R. De Costa, R.K. Razdan, L.S. Melvin, M.R. Johnson and B.R. Martin, *J. Pharmacol. Exp. Ther.*, 265, 218-226 (1993).
- 58) M.E. Wall, *Ann. N.Y. Acad. Sci.*, 191, 23-37 (1971).
- 59) T. Matsunaga, H. Tanaka, A. Komura, K. Watanabe, I. Yamamoto and H. Yoshimura, *Arch. Biochem. Biophys.*, 348, 56-64 (1997).
- 60) K. Watanabe, I. Yamamoto, K. Oguri and H. Yoshimura, *Drug Metab. Dispos.*, 9, 261-264 (1981).
- 61) S. Burstein, *Pharmacol. Ther.*, 82, 87-96 (1999).
- 62) R.G. Pertwee, *Pharmacol. Ther.*, 74, 129-180 (1997).
- 63) F. Barth, *Exp. Opin. Ther. Patents*, 8, 301-313 (1998).
- 64) 渡辺和人, 山本郁男, プロスタグランジン研究の新展開 (現代化学増刊38), 東京化学同人, pp 207-211 (2001).
- 65) A.C. Howlett, F. Barth, T.I. Bonner, G. Cabral, P. Casellas, W.A. Devane, C.C. Felder, M. Herkenham, K. Mackie, B.R. Martin, R. Mechoulam and R.G. Pertwee, *Pharmacol. Rev.*, 54, 161-202 (2002).