

大麻文化科学考<sup>1-27</sup>

(その23)

渡 辺 和 人, 山 折 大, 山 本 郁 男

A Study on the Culture and Sciences of the Cannabis and Marihuana XXIII<sup>1-27</sup>

Kazuhito Watanabe, Satoshi Yamaori and Ikuo Yamamoto

# 大麻文化科学考<sup>1-27)</sup>

## (その23)

渡辺 和人\*, 山折 大\*\*, 山本 郁男\*\*\*

A Study on the Culture and Sciences of the Cannabis and Marihuana XXIII<sup>1-27)</sup>

Kazuhito Watanabe\*, Satoshi Yamaori\*\* and Ikuo Yamamoto\*\*\*

Received December 3, 2012

### Abstract

The phase I metabolism of cannabinoids has been extensively studied. The phase II metabolism of cannabinoids has not been fully investigated, although most part of metabolites excreted mammalian urine is known to be conjugated forms of cannabinoid metabolites. In the conjugated metabolites of cannabinoids, unique types of conjugates such as *C*-glucuronide, glycoside and fatty acid conjugates have been reported.

This review summarizes phase II metabolism of cannabinoids in mammals.

### 第23章 カンナビノイドの抱合型代謝物

#### 第1節 はじめに

大麻成分カンナビノイドは、幻覚作用本体であるテトラヒドロカンナビノール (THC, C<sub>21</sub>H<sub>24</sub>O<sub>2</sub>) に代表されるように、N 原子を含まず、油に溶けやすく、水には極めて溶けにくい脂溶性の高い化合物群である。第14章<sup>19)</sup>および第18章<sup>20)</sup>に記載したように、生体に摂取されると主に肝臓に存在する薬物代謝酵素群の攻撃を受け、複雑多岐に亘る代謝を受ける。一般に、薬物代謝反応は、酸化、還元および加水分解による第I相反応と、グルクロン酸、硫酸、グルタチオン、アミノ酸などの生体成分が付加される第II相の抱合反応に2大別される。通常、第I相反応に引き続き第II相反応が起り、より水溶性となった抱合体が体外に排泄される。これらの中で最も主要なものが酸化反応であり、シトクロム P450 (CYP) が主要な役割を担って

---

\* 薬学部 Faculty of Pharmaceutical Sciences

\*\* 信州大学医学部附属病院薬剤部 Department of Pharmacy, Shinshu University Hospital

\*\*\* 前九州保健福祉大学薬学部 School of Pharmaceutical Sciences, Kyushu University of Health and Welfare

いる。

カンナビノイドの酸化的代謝については、ヒトを含めた多くの動物種で大略が明らかにされている<sup>28-31)</sup>。しかしながら、尿中代謝物の大部分を占めると考えられる抱合型代謝物については、現在までもその詳細は未解明のままである。各種実験動物やヒト尿中に排泄されるカンナビノイドの主要な部分は、抱合型代謝物であることがカンナビノイドの代謝研究がスタートした1970年代から知られていた<sup>32-35)</sup>。しかしながら、これらのほとんどは、β-グルクロニダーゼやアリルスルファターゼによる加水分解前後の代謝物の消長を検討した結果から推測されたものであり、抱合体を直接確認したものではなかった。加水分解に使用されるβ-グルクロニダーゼに関しては、大腸菌由来の酵素の方が、カタツムリ由来の酵素よりも加水分解の効率が良いことが明らかになっている<sup>36,37)</sup>。これまでにカンナビノイド尿中抱合体を直接確認した報告は、いずれも断片的なものであり、総合的に検討されたものはほとんどない。

本章では、カンナビノイドの抱合反応について、直接抱合体を確認した報告を中心にこれまでの知見を纏める。Fig. 1には、主なカンナビノイド抱合体の構造を示す。

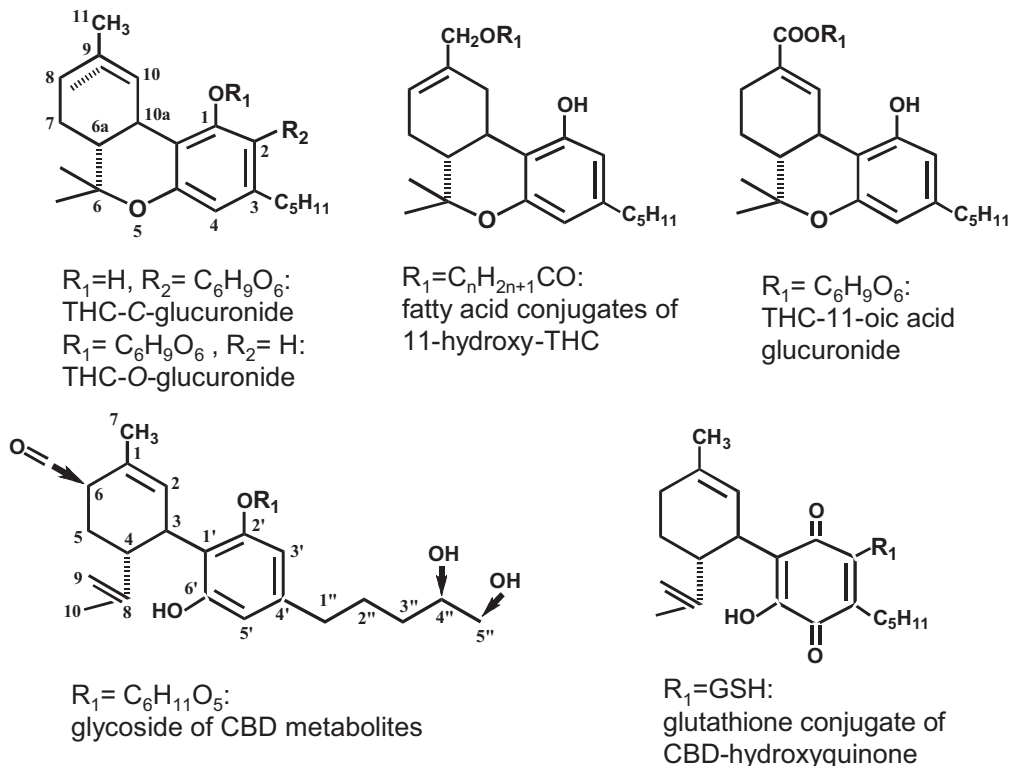


Fig. 1 代謝物として同定されている主なカンナビノイド抱合体の構造

## 第2節 カンナビノイド抱合体の合成および性質

1977年にLevyら<sup>38)</sup>は、合成標品を得る目的で $\Delta^8$ -THCのOおよびCグルクロニドのメチルエステルアセチル誘導体の合成を報告している。1978年にYoshimuraら<sup>39)</sup>は、 $\Delta^8$ -THC phosphateを合成し、その薬理効果をマウスを用いて検討した。 $\Delta^8$ -THC phosphateは、カタレプシー惹起およびチオペンタール睡眠増強作用では、 $\Delta^8$ -THCの1/15~1/10と減弱しているものの、体温下降作用においては同等の作用を有することを見出した。渡辺ら<sup>36)</sup>は、1979年に $\Delta^8$ -THC-O-glucuronideおよび $\Delta^8$ -THC sulfateの合成を行い、それらの化学的性質を検討した。 $\Delta^8$ -THC-O-glucuronideは、酵素（大腸菌およびカタツムリ由来の $\beta$ -グルクロニダーゼ）および塩酸による加水分解に対して抵抗性があり、最大32%の水解率であった。 $\Delta^8$ -THC-O-glucuronideは、顕著な薬理効果を示さなかった。また、 $\Delta^8$ -THC sulfateは塩酸によっては容易に水解されたが、カタツムリ由来の酵素によっては全く加水分解されないことを明らかにした。

1981年、ZehaviおよびMechoulam<sup>40)</sup>は、 $\Delta^8$ -THCおよび $\Delta^9$ -THCのOおよびCグルクロニドの合成を報告している。しかし、その収率は、 $\Delta^8$ -THC-C-glucuronide (20%)を除くといずれも10%以下であった。彼らは合成したグルクロニドの酵素的加水分解を検討しており、 $\Delta^9$ -THC-C-glucuronideは大腸菌由来の $\beta$ -グルクロニダーゼにより全く加水分解されないが、Oグルクロニドは約70%が加水分解されることを報告した。著者らの結果と併せて考えると、THC-O-glucuronideは、これまで報告されているグルクロン酸抱合体の中では、酵素的加水分解を受け難いタイプの抱合体であると結論付けられる。

1978年にLyleら<sup>41)</sup>は、ウサギ肝臓より部分精製したグルクロン酸転移酵素(UGT)をセファロースに結合させた酵素を用いて、 $\Delta^8$ -THC、 $\Delta^9$ -THCに加えてCBDおよびCBNのグルクロニドの合成を試み、各基質0.1 m molesから5.4~15.9%の収率で各々のグルクロニドを得ている。この場合、 $\Delta^9$ -THCを用いた場合が最も収率が悪い。Pallanteら<sup>42)</sup>は、同様な方法により、 $\Delta^9$ -THCの代謝物である5'-hydroxy- $\Delta^9$ -THCおよび11-hydroxy- $\Delta^9$ -THCのグルクロニドをそれぞれ3.6%および5%の収率で合成している。これら合成したグルクロニドの構造は、メチルエステルTMS誘導体あるいはTMS誘導体として、GC-MSにより解析している。

$\Delta^9$ -THC-11-oic acid glucuronideはエステル型のグルクロニドであり、 $\Delta^9$ -THC-O-glucuronideのようなエーテル型グルクロニドに比較して化学的に不安定である。特にアルカリ性下において不安定であることから、ヒト尿試料からの同定の際には、分析に先立って水酸化アルカリ処理するのが通例である<sup>43-45)</sup>。Skoppら<sup>46)</sup>は、pHによる $\Delta^9$ -THC-11-oic acid glucuronideの安定性を検討しており、アルカリ性で速やかに分解され、酸性条件下では分解が遅延するものの、pH 5.0においても24時間で約30%が水解されることを報告している。また、このエステル型グルクロニドは抱合体としては異例の高い脂溶性を有し、n-オクタノール/水分配係数は約18であり、アルブミンとの結合実験でもタンパク結合率は97%である<sup>47)</sup>。

## 第3節 グルクロン酸抱合体

グルクロン酸抱合では、一般に異物分子中に存在するアルコール、フェノール、チオール、カルボン酸、アミンなどの官能基のヘテロ原子を介してグルクロン酸が結合する。一方、例は少ないがヘテロ原子を介さず炭素—炭素結合により生成する特殊なグルクロン酸抱合体として、C-グルクロニドが知られている<sup>48-50)</sup>。Yagenら<sup>51)</sup>はウサギ肝臓より部分精製されたUGTを用いて $\Delta^8$ -THCを反応させると、 $\Delta^8$ -THC-C-glucuronideが生成することを明らかにした。また、Levyら<sup>52)</sup>は、同様なC-グルクロニドを $\Delta^8$ -THCを投与したマウス肝臓より見出している。著者らも、各種実験動物（マウス、ラット、モルモットおよびウサギ）から調製した肝ミクロソームを用いて、グルクロン酸供与体であるUDPGA存在下、 $\Delta^8$ -THC

を代謝させることにより *C*-グルクロニド生成を示唆するデータを得ている（未発表データ）。すなわち、反応抽出物の薄層クロマトグラフィーの結果、モルモット肝ミクロソームの反応生成物の中には、他の動物では認められない Fast Blue BB 試薬陽性（フェノール性水酸基の存在）およびナフトレゾルシン陽性（グルクロン酸の存在）の極性代謝物が確認された。他の動物種において確認された極性代謝物は、ナフトレゾルシン反応のみが陽性であった（*O*-グルクロニドの生成）。

カンナビノイドの UGT 活性を測定した報告は極めて少ない。1980 年に著者ら<sup>53)</sup>は、 $\Delta^8$ -THC、11-hydroxy- $\Delta^8$ -THC、CBD および CBN のウサギ肝ミクロソームの UGT 活性を <sup>14</sup>C-標識 UDPGA を供与体として測定し報告した。 $\Delta^8$ -THC および 11-hydroxy- $\Delta^8$ -THC に対する UGT 活性 (20 pmol/min/mg protein) は低く、CBD の 1/2.5、CBN の 1/18 であった。さらにラット肝ミクロソームにおいても同様に、 $\Delta^9$ -THC に対する UGT 活性 (34 pmol/min/mg protein) は、CBD の 1/2、CBN の 1/4 であることも明らかとなった<sup>54)</sup>。また、ラット肝ミクロソーム中のカンナビノイドに対する UGT 活性は、フェノバルビタール処理によっては顕著に誘導されないものの、3-メチルコラントレン (3-MC) により CBN の UGT 活性は 13 倍増加することを明らかにした<sup>54)</sup>。

UGT には CYP と同様に多くの分子種の存在が知られている。ヒト UGT 分子種によるカンナビノイドの抱合能については、現在のところ、2009 年に Mazur ら<sup>55)</sup>の報告のみである。彼らは、 $\Delta^9$ -THC、CBD、CBN、11-hydroxy- $\Delta^9$ -THC および  $\Delta^9$ -THC-11-oic acid を基質として用い、各種ヒト UGT 分子種の発現系によるグルクロン酸抱合体の生成活性を測定した。 $\Delta^9$ -THC に対する UGT 活性は上述のラットやウサギと同様に極めて低く、本条件下では解析が不可能であった。また、CBD に対する活性は、UGT1A9、2B7 など認められたが、これも CBN に比較すると 1/10 以下であった。CBN を基質にした場合には、UGT1A8、1A9、1A10 および 2B7 などに活性が見られ、特に UGT1A8 および 1A10 が高い活性を示した。11-hydroxy- $\Delta^9$ -THC を基質とした場合は、CBD と同程度の活性が、UGT1A9 および 1A10 で認められた。一方、 $\Delta^9$ -THC-11-oic acid を基質とした場合は、CBD や CBN に対して活性を示す分子種とは異なり、UGT1A1 や UGT1A3 において高い抱合能が示された。 $\Delta^9$ -THC-11-oic acid glucuronide は、大麻 ( $\Delta^9$ -THC) を摂取したときの尿中の主要代謝物の 1 つと考えられ、 $\Delta^9$ -THC の尿中排泄に重要である。これらの結果は、大麻成分に含まれるカンナビノイドとそれらの代謝物では対応する UGT 分子種が異なることを示している。

*In vivo*代謝物としてのカンナビノイドグルクロニドについては、Harvey<sup>56)</sup>は、1976 年にマウス肝臓より CBD の代謝物として CBD-glucuronide を見出している。また、1977 年には、各種カンナビノイドを投与したマウス肝臓より、CBD、7-hydroxy-CBD、CBN、11-hydroxy-CBN、CBN-11-oic acid およびカンナビクロメンのグルクロン酸抱合体を同定している<sup>57)</sup>。CBD glucuronide のヒトでの知見としては、1990 年に Harvey<sup>58)</sup>がヒトの尿中の CBD 代謝物の 13.3% を CBD-glucuronide として GC-MS で確認している。1980 年に Williams および Moffat は<sup>59)</sup>、ヒト尿中の主要な代謝物として  $\Delta^9$ -THC-11-oic acid glucuronide を GC-MS で同定、確認している。 $\Delta^9$ -THC-*O*-glucuronide に関しては、1980 年に Harvey<sup>60)</sup>はモルモット肝臓中の存在を明らかにし、1983 年に Halldin ら<sup>61)</sup>は、ヒト尿中より見出している。しかし、いずれの報告でも、 $\Delta^9$ -THC-*O*-glucuronide の尿中代謝物に占める割合は極めて少ない。

$\Delta^9$ -THC-*O*-glucuronide は、 $\Delta^9$ -THC の主要な代謝物ではないが少量は尿中に排泄される。一般に大麻摂取のドーピング検査の際に分析されるのは、 $\Delta^9$ -THC-11-oic acid およびそのグルクロン酸抱合体であるが、これらの尿中半減期は 3~4 日とされている。このため、直近の大麻摂取の有無を判別する為に  $\Delta^9$ -THC-*O*-glucuronide の尿中排泄量が指標として検討されている<sup>52-64)</sup>。しかしながら、指標として確立するまでには、更なる検討が必要である。

また、最近、ヒト胆汁中には比較的多量の  $\Delta^9$ -THC-*O*-glucuronide および  $\Delta^9$ -THC-11-oic acid glucuronide が排泄されるとの報告がされた<sup>65)</sup>。これが事実であれば、これら抱合体は腸管に排泄されたのち、腸内細菌

の酵素により加水分解され再吸収を受け、腸肝循環を行うことが考えられる。この点についても今後の検討が必要であろう。

#### 第4節 硫酸抱合体

カンナビノイドの硫酸抱合体については、第2節に記載した渡辺ら<sup>66)</sup>の $\Delta^8$ -THC sulfateの化学合成の報告はあるが、代謝物としては、アリルスルファターゼによる加水分解でその存在が示唆されているにすぎない。現在までのところ、代謝物として同定された例はない。

#### 第5節 リン酸抱合体

リン酸抱合は、糖質の中間代謝やタンパク質の活性化などの生体反応ではよく知られているが、異物代謝反応では、昆虫での報告はあるものの<sup>66)</sup>、哺乳動物での代謝例は少ない<sup>67)</sup>。カンナビノイドについても、第2節に記載したYoshimuraら<sup>39)</sup>の化学合成のみであり、代謝物の報告はない。

#### 第6節 グルコース抱合体

1989年にSamaraら<sup>68)</sup>は、CBDのイヌ尿中代謝物を検索し、4'-hydroxy-CBD、5'-hydroxy-CBDおよび6-oxo-CBDのグルコース抱合体を同定している。グルコース抱合体は、植物での代謝反応では良く知られているが、動物の異物代謝での報告例は多くはない。5-アミノサリチル酸<sup>69)</sup>、アモバルビタール<sup>70)</sup>、スルファジミジン<sup>71)</sup>、ブロムフェナク<sup>72)</sup>、フェノバルビタール<sup>73)</sup>、ペントバルビタール<sup>74)</sup>、ホパテン酸<sup>75)</sup>などで報告されているにすぎない。

#### 第7節 グルタチオン抱合体

カンナビノイドのグルタチオン抱合体については、1989年に報告されたBornheimら<sup>76)</sup>の知見のみである。彼らは、CBDをマウス肝ミクロソームより精製したCYP3a11と共に還元型グルタチオン(GSH)存在下、NADPH生成系と共に反応すると、<sup>3</sup>H-GSHがCYP3a11に結合することを見出した。GSH標識されたCYP3a11を酵素消化したペプチド断片の解析から、GSHはAla344-Lys379およびGly426-Lys454の2つのペプチド断片への結合が確認された。さらに、GSH結合体を生成する活性体を確認するために、スケールアップし反応した生成物を精製し、 $\gamma$ -グルタミルトランスぺプチダーゼにより加水分解を行った。その結果、分解生成物のMassおよびNMRスペクトルの解析から、CYPに結合した代謝物はCBD-hydroxyquinone(CBDHQ)と同定された。

著者ら<sup>77)</sup>は、CBDHQがグルタチオン転移酵素(GST)の基質となりうる間接的な証拠として、CBDHQがマウス肝105,000 x g上清による1-クロロ-2,4-ジニトロベンゼンおよび1,2-ジクロロ-4-ニトロベンゼンを基質としたGST活性を強力に阻害することを明らかにしている。

グルタチオン抱合は、エポキシドの解毒反応としてよく知られている。成松<sup>78)</sup>は、 $\Delta^8$ -THCの2種のエポキシド代謝物(8 $\alpha$ ,9 $\alpha$ -および8 $\beta$ ,9 $\beta$ -エポキシヘキサヒドロカンナビノール)がマウス肝105,000 x g上清画分の酵素により、グルタチオン抱合を受けることを示唆している。

## 第8節 脂肪酸抱合体

1973年にLeighty<sup>79)</sup>は、 $\Delta^8$ -および $\Delta^9$ -THCをラットに投与後15日目の肝、腎、脂肪組織、骨髄中に母化合物THCよりも極性の低い代謝物が蓄積していることを報告した。この代謝物はTHCの主代謝物である11-hydroxy-THCの11位アルコール性水酸基にパルミチン酸、ステアリン酸、オレイン酸などの脂肪酸がエステル結合した脂肪酸抱合体であることを明らかにした<sup>80)</sup>。これら脂肪酸抱合体の生成は、11-hydroxy-THCとラット肝ミクロソームおよびNADPH生成系共存下の反応で確認された<sup>81)</sup>。その他、11-hydroxy-CBN、8 $\alpha$ -hydroxy- $\Delta^9$ -THC、8 $\beta$ -hydroxy- $\Delta^9$ -THC、8,11-dihydroxy- $\Delta^9$ -THCなどでも、ラット肝ミクロソーム系により脂肪酸抱合体が生成する<sup>82)</sup>。

著者ら<sup>83)</sup>は、11-hydroxy- $\Delta^8$ -THCの脂肪酸抱合体がマウス臍ホモジネートによっても生成することを明らかにし、臍臓に存在するリパーゼ(エステラーゼ)が反応に関与することを示した。また、これら脂肪酸抱合体は、肝、腎などの加水分解酵素によっては分解されず、臍酵素によって水解されることを明らかにした。

脂肪酸抱合体(脂肪酸エステル)は、コレステロールが生体内で各組織に運搬される際に使われる形態であることはよく知られているが、異物代謝においては、THC以外には、DDTや一部の薬物についてのみ知られている極めて希な代謝物である<sup>84-86)</sup>。

## 第9節 おわりに

大麻成分カンナビノイドの代謝に関しては、CYPが主に関与する第I相反応は、ほぼ解明されている。一方、カンナビノイド代謝物の大半は抱合体として体外排泄されることが知られているが、その詳細は明らかでない。特にカンナビノイド代謝物の抱合体を直接同定や確認を行った報告例は少ない。大麻の薬理・毒性を考える上では、抱合型代謝物が腸肝循環を受けることから詳細な解析が必要である。この点での解明が待たれる。また、抱合型代謝物は、一部の例外を除いて解毒代謝物と考えられているが、 $\Delta^9$ -THC-11-oic acid glucuronideは、なお高い脂溶性を有し生体成分と相互作用することが考えられる。したがって、カンナビノイドおよび代謝物抱合体の薬理・毒性を検討することも重要である。

## 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教授、松永民秀現名古屋市立大学教授、木村敏行北陸大学教授、宇佐見則行奥羽大学教授の他、教室大学院修士生などの協力のもとに遂行され、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) 山本郁男, 大麻の文化と科学, 廣川書店 (2001).
- 14) 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).
- 15) 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).
- 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) 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15)」大麻からの創薬—治療薬への応用, 北陸大学紀要, 28, 17-32 (2004).
- 18) 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16)」大麻と事件—最近の動向—, 北陸大学紀要, 29, 13-21 (2005).
- 19) 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17)」乱用薬物防止教育, 北陸大学紀要, 30, 13-22 (2006).
- 20) 渡辺和人, 木村敏行, 山折 大, 竹田修三, 宇佐見則行, 山本郁男, 「大麻文化科学考 (その18)」ヒトにおける大麻主成分カンナビノイドの代謝, 北陸大学紀要, 31, 1-11 (2007).
- 21) 渡辺和人, 木村敏行, 山折 大, 竹田修三, 宇佐見則行, 山本郁男, 「大麻文化科学考 (その19)」, カンナビノイド生合成経路—再考, 北陸大学紀要, 32, 1-11 (2008).
- 22) 渡辺和人, 木村敏行, 山折 大, 山本郁男, 「大麻文化科学考 (その20)」, 大麻に関する諸外国の法規制, 北陸大学紀要, 33, 1-9 (2009).
- 23) 渡辺和人, 木村敏行, 山折 大, 山本郁男, 「大麻文化科学考 (その21)」, 合成カンナビノイドの法規制, 北陸大学紀要, 34, 1-10 (2010).
- 24) 渡辺和人, 山折 大, 山本郁男, 「大麻文化科学考 (その22)」, 内因性カンナビノイドの生合成および代謝, 北陸大学紀要, 35, 1-9 (2011).
- 25) 山本郁男, マリファナは怖い—乱用薬物—, 日本薬学会編, 薬事日報社 (2009).
- 26) 山本郁男, 宇佐見則行, 井本真澄, 渡辺和人, 大麻はなぜ怖い?, 化学, 64, 18-25 (2009).



- 27) 山本郁男, 大麻~光と闇~, 京都廣川書店 (2012).
- 28) R. Mechoulam, N.K. McCallum and S. Burstein, *Chem. Rev.*, 76, 75-112 (1976).
- 29) 山本郁男, 薬学雑誌, 106, 537-561 (1986).
- 30) S. Agurell, M. Halldin, J.-E. Lindgren, A. Ohlsson, M. Widman, H. Gillespie and L. Hollister, *Pharm. Rev.*, 38, 2-43 (1986).
- 31) D.J. Harvey and W.D.M. Paton, *Rev. Biochem. Toxicol.*, 6, 221-264 (1987).
- 32) S.H. Burstein. In *Marijuana*, ed. by R.Mechoulam, Academic Press, New York, pp. 167-190 (1973).
- 33) W.D.M. Paton, *Ann. Rev. Pharmacol.*, 15, 191-220 (1975)
- 34) M.E. Wall, D.R. Brine and M. Perez-Reyes, In *Pharmacology of Marihuana Vol. I*, ed by M.C. Braude and S. Szara, Raven Press, New York, pp.93-113 (1976).
- 35) M.E. Wall and M. Perez-Reyes, *J. Clin. Pharmacol.*, 21, 178S-189S (1981).
- 36) K. Watanabe, K. Oguri and H. Yoshimura, *Chem. Pharm. Bull.*, 27, 3009-3014 (1979).
- 37) P.M. Kemp, I.K. Abukhalaf, J.E. Manno, D.D. Alford, M.E. McWilliams, F.E. Nixon, M.J. Fitzgerald, R.R. Reeves and M.J. Wood, *J. Anal. Toxicol.*, 19, 292-298 (1995).
- 38) S. Levy, B. Yagen, R. Mechoulam and Z. Ben-Zvi, *J. Am. Chem. Soc.*, 99, 6444-6446 (1977).
- 39) H. Yoshimura, K. Watanabe, K. Oguri, M. Fujiwara and S. Ueki, *J. Med. Chem.*, 21, 1079-1081 (1978).
- 40) U. Zehavi and R. Mechoulam, *Carbohydr. Res.*, 98, 143-147 (1981).
- 41) M.A. Lyle, S. Pallante, K. Head and C. Fenselau, *Biomed. Mass Spectrom.*, 4, 190-196 (1977).
- 42) S. Pallante, M.A. Lyle and C. Fenselau, *Drug Metab. Dispos.*, 6, 389-395 (1978).
- 43) 薬毒物分析実践ハンドブック, 鈴木修, 屋敷幹雄編, じほう, pp.165-172 (2002).
- 44) 薬毒物試験法と注解 2006, 日本薬学会編, 東京化学同人, pp.175-185 (2006).
- 45) 薬毒物分析学辞典, 山本郁男編, 廣川書店, pp. 135-137 (2009).
- 46) G. Skopp and L. Potsch, *J. Anal. Toxicol.*, 28, 35-40 (2004).
- 47) G. Skopp, L. Potsch, M. Mauden and B. Richter, *Foren. Sci. Int.*, 126, 17-23 (2002).
- 48) W.J. Richter, K.O. Alt, W. Dieterle, J.W. Faigle, H.-P. Kriemler, H. Mory and T. Winkler, *Helv. Chim. Acta*, 58, 2512-2517 (1975).
- 49) H. Yamaguchi, J. Kubo, K. Sekine, T. Naruichi, Y. Hashimoto and R. Kato, *Drug Metab. Dispos.*, 7, 340-344 (1979).
- 50) C.R. Abolin, T.N. Tozer, J.C. Craig and L.D. Gruenke, *Science*, 209, 703-704 (1980).
- 51) B. Yagen, S. Levy, R. Mechoulam and Z. Ben-Zvi, *J. Am. Chem. Soc.*, 99, 6446-6446 (1977).
- 52) S. Levy, B. Yagen and R. Mechoulam, *Science*, 200, 1391-1392 (1978).
- 53) K. Watanabe, I. Yamamoto, K. Oguri and H. Yoshimura, *J. Pharm. Dyn.*, 3, 482-484 (1980).
- 54) K. Watanabe, M. Kita, I. Yamamoto, K. Oguri and H. Yoshimura, *J. Pharm. Dyn.*, 6, 581-587 (1983).
- 55) A. Mazur, C.F. Lichti, P.L. Prather, A.K. Zielinska, S.M. Bratton, A. Gallus-Zawada, M. Finel, G.P. Miller, A. Radomska-Pandya and J.H. Moran, *Drug Metab. Dispos.*, 37, 1496-1504 (2009).
- 56) D.J. Harvey, B.R. Martin and W.D.M. Paton, *Biochem. Pharmacol.*, 25, 2217-2219 (1976).
- 57) D.J. Harvey, B.R. Martin and W.D. Paton, *Res. Commun. Chem. Path. Pharmacol.*, 16, 265-279 (1977).
- 58) D.J. Harvey and R. Mechoulam, *Xenobiotica*, 20, 303-320 (1990).

- 59) P.L. Williams and A.C. Moffat, *J. Pharm. Pharmacol.*, 32, 445-448 (1980).
- 60) M.M. Halldin and M. Widman, *Arzneim.-Forsch. Drug Res.*, 33, 177-178 (1983).
- 61) D.J. Harvey and R. Mechoulam, *Xenobiotica*, 20, 303-320 (1990).
- 62) U. Mareck, N. Haenelt, H. Geyer, S. Guddat, M. Kamber, R. Brenneisen, M. Thevis and W. Schanzer, *Drug Test Anal.*, 1, 505-510 (2009).
- 63) D.M. Schwöpe, K.B. Scheidweiler and M.A. Huestis, *Anal. Bioanal. Chem.*, 401, 1273-1283 (2011).
- 64) D.M. Schwöpe, E.L. Karschner, D.A. Gorelick and M.A. Huestis, *Clin. Chem.*, 57, 1406-1414 (2011).
- 65) M. Fabritius, C. Staub, P. Mangin and C. Giroud, *Foren. Sci. Int.*,
- 66) W. Troll, A.N. Tessler and N. Nelson, *J. Urol.*, 89, 626 (1963).
- 67) W.Z.W. Ngah and J.N. Smith, *Xenobiotica*, 13, 383-389 (1983).
- 68) E. Samara, M. Bialer and D.J. Harvey, *Drug Metab. Dispos.*, 18, 571-579 (1990).
- 69) J. Tjornelund, S.H. Hansen and C. Cornett, *Xenobiotica*, 19, 891-899 (1989).
- 70) B.K. Tang and W. Kalow, *Res. Commun. Chem. Path. Pharmacol.*, 21, 45-53 (1978).
- 71) G.D. Paulson, J.M. Giddings, C.H. Lamoreux, E.R. Mansager and C.B. Struble, *Drug Metab. Dispos.*, 9, 142-146 (1981).
- 72) S.K. Kirkman, M.-Y. Zhang, P.M. Horwatt and J. Scatina, *Drug metab. Dispos.*, 26, 720-723 (1998).
- 73) K. Tang, W. Kalow and A.A. Grey, *Drug Metab. Dispos.*, 7, 315-318 (1979).
- 74) H. Soine, P.J. Soine, T.M. England, R.M. Graham and G. Capps, *Pharm. Res.*, 11, 1535-1539 (1994).
- 75) Nakano, H. Ando, Y. Sugawara, M. Ohashi and S. Harigaya, *Drug Metab. Dispos.*, 14, 740-745 (1986).
- 76) L.M. Bornheim and M.P. Grillo, *Chem. Res. Toxicol.*, 11, 1209-1216 (1998).
- 77) N. Usami, K. Watanabe, H. Yoshimura and I. Yamamoto, *Res. Commun. Alcohol Subst. Abuse*, 20, 53-68 (1999).
- 78) 成松鎮雄, 九州大学博士論文 “大麻成分テトラヒドロカンナビノールノ代謝と薬理作用に関する研究” pp.31-32 (1984).
- 79) E.G. Leighty, *Biochem. Pharmacol.*, 22, 1613-1621 (1973).
- 80) E.G. Leighty, A.F. Fentiman and R.L. Foltz, *Res. Commun. Chem. Path. Pharmacol.*, 14, 13-28 (1976).
- 81) E.G. Leighty, *Res. Commun. Chem. Path. Pharmacol.*, 23, 483-492 (1979).
- 82) E.G. Leighty, *Res. Commun. Abuse*, 1, 169-175 (1980).
- 83) Y. Kayano, K. Watanabe, T. Matsunaga, I. Yamamoto and H. Yoshimura, *Res. Commun. Alcohol Abuse*, 17, 143-149 (1996).
- 84) E.G. Leighty, A.F. Fentiman and R.M. Thompson, *Toxicology*, 15, 77-82 (1980).
- 85) G.A.S. Ansari, B.S. Kaphalia and M.F. Khan, *Toxicol. Lett.*, 75, 1-17 (1995).
- 86) R. Nave, W. Meyer, R. Fuhst and K. Zech, *Pul. Pharmacol. Ther.*, 18, 390-396 (2005).

