

目 次

I. 総括研究報告書

- 若年者を対象としたより効果的な薬物乱用予防啓発活動の実施等に関する研究 . . . 1
永沼 章（公益財団法人 麻薬・覚せい剤乱用防止センター）

II. 分担研究報告書

1. 若年者を対象とした効果的な薬物乱用予防に係る広報戦略の策定に関する研究 . . . 13
河井孝仁（東海大学文化社会学部広報メディア学科）
2. 地域社会において「薬物乱用予防」を主体的に担うことのできる
ヒューマンリソースの開発・教育及び relation 形成の試み 21
鈴木順子（北里大学・薬学部）
3. 若年者違法薬物使用防止の啓蒙活動のためのエビデンス収集 43
関野祐子（東京大学大学院薬学系研究科）
4. 大麻の実態調査，海外の規制情報の把握
- 4-1. 大麻の主なカンナビノイド成分の製造法に関する調査 51
- 4-2. 欧州における CBD 含有大麻製品の実態調査 69
花尻（木倉）瑠理（国立医薬品食品衛生研究所）
5. 大麻を巡る国際社会の動向：米国及びカナダの規制状況について 75
船田正彦（国立精神・神経医療研究センター精神保健研究所）
6. テトラヒドロカンナビノイドの摂取感覚効果に関する研究 89
森 友久（星薬科大学）
7. 麻曝露によるヒトならびに齧歯類の生殖・周産期および発達過程に
及ぼす影響に関する調査研究 95
山本経之（長崎国際大学大学院薬学研究科）

I 総括研究報告書

厚生労働行政推進調査事業費補助金
(医薬品・医療機器等レギュラトリーサイエンス政策研究事業)

総括研究報告書

若年者を対象としたより効果的な薬物乱用予防啓発活動の実施等に関する研究
(課題番号：20KC2001)

研究分担者 永沼 章 公益財団法人 麻薬・覚せい剤乱用防止センター

【研究要旨】

脳の発達に対するカンナビノイドの影響をラット海馬初代神経培養系を用いて検討したところ、樹状突起スパインへのドレブリンの異常集積と神経細胞死が認められ脳の発達に対してカンナビノイドが有害であることが示唆された。さらに、これまで依存形成薬物はアップー系あるいはダウナー系として区分されてきたが、大麻は多くの幻覚剤とは明らかに異なり両者を併せ持つ極めて珍しい感覚効果を示すこと示唆された。また、大麻の生殖影響に関する文献調査を行ったところ、精子数の減少、月経調節異常及び胎盤形成異常、子宮内胎児発育遅延、低体重児、発育不全、中枢神経系障害などの報告があり、これらの障害機構は外因性カンナビノイドによる子宮内環境の混乱によって胎児の内在性カンナビノイドシステムが影響を受けるためと推察されていた。一方、米国およびカナダについて大麻の使用実態を調査したところ、両国とも年齢制限や使用場所を限定するなどの大麻使用規制を施しているが、コロラド州およびワシントン州においては大麻合法化後に交通事故や大麻食品等の摂取による健康被害が増加しているなど、必ずしも規則が守られていない状況であることが明らかになった。カンナビノイド合成に関して文献調査を行なった結果、活性成分である Δ^9 -THCについての合成研究が多く最近では立体選択的かつ効率の良い合成法が報告されていることが分かり、最近でも新規の手法を用いたカンナビノイドの合成法が報告されているため今後も引き続き調査していく必要があると考えられた。さらにアンケート調査によって、日本の若年者は大麻の危険性のある程度理解していても大麻使用を強く拒絶する人の割合は必ずしも低くないとの結果が得られ、メディア活用戦略モデルをはじめとして若年者全般への大麻利用の危険性についての広い知識付与のための方法を確立することの重要性が示唆された。また、住民主体の薬物乱用防止対策として主に薬局・薬剤師による支援協力を促進するため、薬物犯罪の実状調査、法制変化の動向分析及び啓発セミナー等を実施した。また、地域住民対象の啓発資材を開発し、薬局等での配布を指導することによって意識変容・行動変容の契機を作ると共に公開講座等で啓発を行った。

各分担研究課題の目的と今年度の研究成果を以下に要約する。

研究分担者

河井孝仁（東海大学・文化社会学部広報メディア学科・教授）

鈴木順子（北里大学・薬学部・名誉教授）

關野祐子（東京大学・大学院薬学研究科ヒト細胞創薬寄付口座・特任教授）

花尻瑠理（国立医薬品食品衛生研究所・生薬部・室長）

船田正彦（国立研究開発法人国立精神・神経医療研究センター・精神保健研究所薬物依存研究部・室長）

森 友久（星薬科大学・薬学部・教授）

山本経之（長崎国際大学・特任教授・名誉教授）

研究成果

分担研究1：若年者を対象とした効果的な薬物乱用予防に係る広報戦略の策定に関する研究

研究分担者 河井孝仁（東海大学・文化社会学部広報メディア学科）

【目的】本分担研究では、大麻に関する科学的知見や、特徴的な取り組みを行っている国・地域における規制・実態・広報手法などの継続的な情報収集に基づき、行政機関が地域の多様な団体及び市民と連携しつつ、若年者に向けた効果的な薬物乱用の予防啓発活動を企画・実施するために、広義のメディアをどのように活用することが望ましいかについて分析することを目的とする。さらに、当該分析に基づき、行政機関等が利用しやすいガイドブックの作成を目指すものとする。分析のためのフレームワークとして、消費者行動変容に係

る記述モデルを戦略モデル化した「メディア活用戦略モデル」を用いる。

【成果】若年者向け大麻乱用防止に係るアンケート結果により、大麻使用を強く忌避する若年者が圧倒的に多いわけではないという重要な考察が得られた。こうした現状認識に基づき、相当程度の危機感を持って、大麻乱用防止広報を進める必要があることが理解できる。一方で、上記の大麻使用への許容度と、薬物乱用防止「ダメ。ゼッタイ。」普及運動のポスターへの認知が相関していない、つまり、ポスターを知っているか否かと、大麻使用への許容度には統計的な関係が見られないことから、単にポスターの露出を高めることが、大麻使用への許容度を下げることには効果的ではない可能性があることを示している。

次に、大麻乱用への許容度と日常生活やサブカルチャーへの関心について、一定の正相関がある可能性を持つセグメントとして、インターネットカフェの高頻度利用者などの存在が仮説的に発見できた。東京都市大学北見研究室の協力による広報企画として、若年者の発想を活かした、ソーシャルメディアの活用、アートなどクリエイティブの重視、動画の効果的な利用などに注目できた。これらの提起を、どのようにメディア活用戦略モデルに落とし込めるかを精査し、行政機関が行う若年者に効果的な広報戦略策定への支援が求められる。台湾における「新世代のための抗薬物戦略」では、複数のわかりやすく定量化された指標により広報戦略の評価が可能となっている。これは「ダッシュボード」と言われる方式であり、日本における大麻乱用防止広報に

においても導入される必要がある方式であると考えられる。また、大麻乱用防止広報にあっては、行政機関が単独で行うのではなく、社会及び地域の多様な主体による連携が重要となることが確認できた。

【結論】若年者の大麻利用への許容度が必ずしも低くないとの前提のもと、メディア活用戦略モデルを基礎として、若年者全般へ的大麻利用の危険性について、ソーシャルメディア、クリエイティブを基礎とした動画等のメディアによる広い認知獲得の必要性が明らかになった。あわせて、若年者のなかでも、意識変容を重点的に働きかけるセグメントの存在の発見に基づくアプローチ、地域連携の重要性が確認できた。地域における広報連携にあたっては、オウンドメディアの棚卸を行うことでの補完が有効であると考えられる。さらに、広報活動における、わかりやすい目標設定と現状提示の可視化が意義を持つことが明確になった。

分担研究2：地域社会において「薬物乱用予防」を主体的に担うことのできるヒューマンリソースの開発・教育及びrelation形成の試み

2-1 情勢分析：薬物犯罪の動向及び薬機法等の改正・施行状況

研究分担者 鈴木順子(北里大学・薬学部)
研究協力者 大室 弘美(武蔵野大学)

【目的】薬物乱用防止五か年戦略の進捗状況及び成果などを明らかにし、社会情勢の変化等も含めて地域社会における薬物乱用防止活動を地域住民主体で担うこ

との必要性を検証するとともに、その場合の態勢、役割、公民連携の在り方を検討する。

また、地域社会における薬物乱用防止活動を住民主体で担う態勢構築に向けて、地域共助機関・地域共助職がどのように支援参画するかについて、近時の法制変化を踏まえて適正な法理的倫理的背景を付与し、十分な動機形成を図り、関与の方向性並びに方法等についての知見を得る。

【成果】薬物犯罪の動向の検討により、現状において薬物乱用防止五か年戦略のうち2次予防に類する強化施策は相当の成果をあげていることが推定できた。一方で、いずれの違法薬物犯罪についても一定の若年層が関わっていること、特に大麻犯罪については若年層が主体であること、これらの層にあっては初犯率が極めて高いことから、五か年戦略の1次予防施策が地域社会レベルに降りてきた場合にはあまり有効に機能していない可能性が浮上した。また、いずれの薬物犯罪においても年々再犯率が上がる傾向があり、3次予防施策を補完する何らかの取組が必要であると考えられた。

何らかの形で地域住民主体で薬物乱用防止の取組を行う場合、自助意識の向上と互助関係の成立、その発展としてのネットワーク化による活動実体化が望まれるが、その場合には必要な支援を行うことのできる専門性を持つ共助機関・共助職種との関与が必須である。しかし、一般的には地域の一員であるこれら共助機関・職種にはそのような認識は低い。近時の薬機法改正の動向から、薬局は、地域住民が初期的にはどの切り口から入ったとしても、当該住民個人との間で継続的かつ双方向的な関係を構築

し、ニーズの変化に対応しあるいは潜在的ニーズの掘り起こしを行い、保健衛生上の1次予防から3次予防までの切れ目なき支援を行う共助機関としての意義の確立を志向したものとみることができ、少なくとも地域の薬局・薬剤師はすでに地域の公衆衛生の向上増進に寄与すべき使命を内在していることから、専門的知見をもってこれら自助意識の向上に続くネットワーク化、適正な活動に参画すべき法理上倫理上の背景を有することが明らかになった。

【結論】政府の五か年戦略は、地方自治体レベルに降りてきた場合、1次予防効果がやや不明確になる。経年の調査から自治体のイベントや講演会は、結局関心のある人、必要のある人しか集めることができないし、大学等における薬物乱用防止教育もその場限りになっていることが多いことがわかっている。これらは絶対的に必要なものであり、薬物乱用防止の考え方をレギュレーションできる力をもっているのであるが、施策を補完し、波及性を高め、持続的な態勢としていくために、住民主体の緩やかなネットワークによる1次予防態勢が有益である。さらにこの住民主体のネットワークが適正かつ持続的に機能するためには共助体系の積極的支援参画が必要である。

2-2 地域共助職種、機関他の意識変容と薬物乱用予防に向けたリソース化教育及び社団法人による研修実施及び団体間連携・交流

研究分担者 鈴木順子(北里大学・薬学部)
研究協力者 一般社団法人域医療薬学研究会、藤田幸恵(株式会社

藤田)、高橋千佳子(慶応大学 KP 会代表理事)、今津嘉宏(芝大門いまづクリニック)、徳永恵子(宮城大学)

【目的】地域社会において、住民のゆるやかなネットワークによって薬物乱用防止等の主に1次予防を図ろうとする場合に、専門的知見に基づいて支援参画できる共助機関・職種として薬局・薬剤師があげられるが、当該薬局・薬剤師がこれら保健衛生上の問題を日常臨床課題ととらえることができ、行政施策と連携的に、かつ他職種・関連機関、地域住民と協力して、適正に改善向上に導くことができるように、必要な知識の附与及び意識変容行動変容の誘導を図る。

【成果】現状では、地域の薬局・薬剤師にとって、「薬物乱用防止」などの地域の保健衛生向上に資する活動は積極的にかつ日常的に取り組むべき臨床課題とは捉えられていない。しかし、法制的動向からみるように、薬局・薬剤師はむしろこれら保健衛生ニーズに能動的に関わることが要請されており、意識の転換と職務の見直しを迫られている。

こうした事情を踏まえて、本年度は教育的な見地に立ち、年間テーマの設定と周知、大まかな予定を提示しつつ、各実施事項についてどのような成果が期待できるかを示し、年間プログラムのすべてを享受することは困難であっても、自らの実状に応じて随時関わるができるように工夫した。

セミナーを薬剤師研修セミナーとして再編し、小規模で、単なる聴講や講師との Q&A にとどまらず、参加者相互議論

を活性化するようにデザインした。また、開催時期もできるだけ遅い時期として、年間研修が困難であった薬剤師の便宜を図ることとした。

他団体等との連携・協力及び地域の保健衛生向上を焦点とした薬局・薬剤師のコンピテンシー検討は、本研究会を地域保健衛生に尽力できる共助機関・共助職種の育成を目的とした教育・啓発のための組織として性格付け、その能力を拡大し、向上させるための取組である。

特にコンピテンシー検討は、最終的に当該薬局・薬剤師の地域保健衛生上の住民とのかかわりかたを決定づけるものとして重要であると考えられ、学校薬剤師の有する知見や、さまざまな薬物乱用防止に係る教育的資材などを詳解し突き合わせる作業から始めなければならない。そのため、研究会内部の担当者のみならず、他職種、人事労務管理経験者、受益者である市民の参加が望まれ、誘致を行っている。

【結論】薬局・薬剤師など地域共助機関・職種の地域保健衛生に係る意識転換・職務のありかたの見直しの必要性に応じて、研究会を人材育成に向けた教育啓発を実施できる組織として性格付け、年間テーマに基づくカリキュラム設定と実施という方法論の導入及び内容保証、併せて研究会の機能拡大能力向上を期して、コンピテンシー検討、他団体との交流連携等を進めた。今期はCOVID-19の影響を受けて、取組は不十分であったが、会員中には教育経験者も多く、また学校薬剤師もいることから、潜在的な能力を掘り起こし、陣容の充実を図る。また、他団体との交流連携を進め、レベル向上を図る。

2-3 地域住民の意識・行動変容、自助力向上及び薬物乱用予防に向けたリソース化の試み

研究分担者 鈴木順子(北里大学・薬学部)
研究協力者 一般社団法人地域医療薬学研究会、大室弘美(武蔵野大学)、村田正弘(NPO法人セルフメディケーション推進協議会)、高橋千佳子(慶応大学KP会代表理事)

【目的】地域社会において、主体的に薬物乱用防止を含めた地域保健衛生向上のための活動を担うことのできる人材の育成を図り、共助機関共助職種と連携して活動するシステムの構築を試みる。

【成果】薬局・薬剤師を共助職種として、地域住民の生活事情に応じて関連付けを図るために必要な啓発ツールを開発し、主に研究会会員薬局及び薬剤師から配布・指導を行った。啓発ツールについては、一般メディア、会員外の薬局及び薬局団体、地域の医療機関、企業の人事・労務管理部門等からの配布要請が大きく、また、住民個人からの配布要請が多々あり、当初の目的を超えた広がりをみせた。

また、この啓発ツールに関連して、大学他が行う市民講座において講演を行い、市民の啓発を行った。市民講座では、参加者の危機感や問題意識がリアルに聞き取れ、人材育成の上で、多くの示唆が得られた。

個別に関連付けができた市民を研究会として受け入れ、薬物乱用防止を頂点とする地域保健衛生問題に、共助体系一住民が協力連携して取り組むためのプロトタイ

プ構築を検討するものとした。

同様の内容の啓発資材は他にも存在するものと思われるが、当研究会の資材を高く評価し、採用した理由を各部面（主にメディア）に逆インタビューしたところ、

- ①いたずらに情報過多になっていない。
 - ②一般に考えられる生活行動に即した行動指針が示されている。
 - ③家族構成や、社会背景、生活条件に応じた記載になっている。
 - ④否定的表現や命令形の表現が少なく、受け入れやすい。
 - ⑤語り口が読み手に配慮した平易なものとなっている。
- などの回答が得られた。

ここから、かねて課題としていた住民レベルのコンピテンシー策定の重要性が改めて浮上してきたので、薬物乱用問題を住民生活レベルで防止できる地域態勢を作るために、地域住民として必要な知識及び行動、及び共助体系との協働的態度についてコンピテンシーを策定する目的で、ワーキンググループを構成し、必要な資材の選定に入った。

【結論】地域の保健衛生課題は、地域生活者の自助意識の開発からこれを互助関係まで進め、共助体系の関与を得て、適正な組織化と適正な活動内容に進める中で改善を図ることが持続可能な地域の公衆衛生保持増進の方法である。しかし現状においては地域住民の意識は、行政（公助）が解決することと漠然と考えている。その前提にたち、自助意識の開発と互助関係構成に向けた認識形成のため、生活防衛をテーマに資材を作成し、自助意識の開発と互助の必要性についての訴えを行った。反響の大きさから、多角的継続的な同種の啓発が

有効であるとともに、さらに有効性を高めるためにもコンピテンシー策定が急務であると考えられた。

分担研究3：若年者違法薬物使用防止の啓蒙活動のためのエビデンス収集

研究分担者 關野祐子（東京大学・大学院薬学研究科）研究協力者 光岡俊成^a、加藤祐一^a、筒井泉雄^a、間瀬省吾^{a,b}、小金澤紀子^b、白尾智明^b

（^a東京大学・大学院薬学研究科、^b群馬大学・大学院医学系研究科）

【目的】大麻などの違法薬物は若年者に対しては長期的に正常な脳機能を障害する恐れが懸念される。そこで若年者の大麻摂取がいかに関係しているかについて、実験科学的なエビデンスを収集して一般社会に提示し若年者違法薬物使用防止の啓蒙活動を行う。本研究では大麻などの違法薬物が発達段階の心身に対して与える影響のメカニズムを、培養神経細胞のシナプス後部構造の形態的な変化や樹状突起長を指標としたアッセイ法を使って明らかにする。大麻成分であるカンナビノイドの受容体アゴニストであるCP55940を投与し、神経シナプス後部構造の免疫細胞化学染色とハイコンテントアナリシスにより、発達段階の神経細胞にどのように作用するかを調査する。

【成果】ラット胎仔由来凍結神経細胞（SKYニューロン）の培養7日目から2週間10 μM CP55940存在下で神経細胞を培養すると、神経細胞数はcontrol群に比べて

64.2%まで減少した。CP55940 (0.1, 0.3, 1, 3 μ M) 存在下での培養では生細胞数に変化はなかった。一方、神経細胞の興奮性シナプスである樹状突起スパイン数を示すドレブリンクラスター数は、CP55940 (0.1, 0.3, 1, 3 μ M) 存在下の2週間培養で有意に増加した。ドレブリンクラスター数は、培養3週間目の神経細胞に100 μ Mグルタミン酸を投与するとNMDA型受容体の活性化により減少し、反対にNMDA型受容体の阻害により増加することが知られている。100 nM CP55940の2週間投与後に100 μ Mグルタミン酸を投与したところ、ドレブリンクラスター数がコントロールと同程度に減少した。CP55940はNMDA型受容体阻害作用を持たないことが示唆された。CB1アゴニストは神経伝達物質の遊離を減少するが、その代償作用としてAMPA型受容体が増加し、ドレブリンの局在が変わる可能性がある。

【結論】これらの結果から、シナプス機能が未成熟な時期に慢性的にカンナビノイド受容体がアゴニストにさらされると、シナプス後部構造が異常な形態を示すことが判った。若年期の大麻の乱用は神経細胞機能の正常な発達過程を障害し、記憶、認知、精神運動能力への影響、報酬と快楽の反応および痛みの知覚に影響を与えることが示唆された。

分担研究4：大麻の実態調査、海外の規制情報の把握

研究分担者 花尻瑠理(国立医薬品食品衛生研究所・生薬部)
研究協力者 緒方 潤、田中 理恵(国立医薬品食品衛生研究所生薬部)

【目的】本研究は、大麻の本質を明確にするために、大麻の天然物化学的及び分子生物学的な最新の知見について調査を行うことを目的とする。また、大麻に関する国際的な最新の状況を明確にするために、嗜好用、産業用(食品を含む)及び医療用途の大麻について、欧州を中心に、各国における法的取り扱い及び多様な大麻製品の市場動向の変化、さらに大麻を取り巻く環境が変化することにより社会にどのような影響を与えるか等に関する最新の情報を調査することを目的とする。令和2年度は、欧州におけるCBDの規制を含めた市場動向について調査を行うと共に、大麻の主なカンナビノイド成分の化学的製造法について調査を行った。

【成果】はじめに、欧州におけるCBDの規制を含めた市場動向について調査を行った。欧州の多くの国ではCBDに対する規制はなく、CBD製品の許含有THC濃度(0～1%未満)に差がみられた。一方で、CBDを医薬品として扱う国、違法とする国も存在した。また、EUでは、CBDはその供給源が何であれ、新規食品規則(EU 2015/2283)の規定において「新規食品」と見なされ、CBD含有食品及びサプリメントを販売するためには、許可申請を行って承認をうける必要があるが、これら規制は現在も流動的であった。調査したCBD製品の多くは大麻抽出物由来であったが、2020年11月に欧州司法裁判所は、「大麻草から抽出されたCBDでも1961年の単一条約下での薬物とみなされるべきではない」との判決を下している。CBD製品は健康食品として扱われることが多いが、CBDは、まれで重篤な小児てんかん症候群の治療薬としての適用がある医薬品の主成分でもあ

る。近年、日本国内においても、高純度のCBD粉末がインターネット等を通じて流通しているが、本品の安易な過剰摂取には注意が必要である。さらに、CBDは、一定の条件下で、容易に麻薬成分である Δ^9 -THCや Δ^8 -THCに変換するため、取り扱いを間違えると思わぬ健康被害を及ぼす可能性が憂慮される。CBDの身体への効果に対するエビデンスは限られており、今後も研究がさらに必要である。また、長期的な使用のリスクに関しても注視していく必要がある。なお、スイスで行われた調査において、CBDユーザーの約3分の1が、月に20日以上CBD製品を使用しており、半数以上が違法な大麻を使用しているとの結果が報告されていることから、違法な大麻使用とCBD製品使用との関連性にも注視していく必要があると考えられた。

次に、大麻の主なカンナビノイド成分の化学的製造法について調査を行った。近年、様々な大麻由来製品が流通しており、中には化学合成や生物工学的合成により製造された可能性があるCBDやCBGなどの高純度なカンナビノイド成分が、インターネット等を通じて販売されている。これら製品の起原を検討するためには、主成分と共に含有される不純物（製造法に特異的な副生成物）情報が有用となる。今年度は、大麻草の主カンナビノイド成分（脱炭酸体）であるTHCについて、現在までに報告されている特許、文献情報をもとに、化学合成法を調査した。その結果、 Δ^9 -THCは二つの不斉中心を持ち、また9,10二重結合は熱力学的により安定な8,9二重結合（ Δ^8 -THC）に異性化するため、合成方法によっては位置および立体異性体の副生を伴うこと、最近では立体選択的かつ効

率の良い合成法が報告されていることを示した。今後、CBDやCBGなどの製造法についても調査を行う予定である。

【結論】欧州におけるCBD含有大麻製品の実態調査を行った結果、各国でCBDに対する規制や許容含有THC濃度に差がみられた。また、CBDはEUでは新規食品規則において「新規食品」と見なされ、食品やサプリメントとして販売するためには承認が必要だが、本規制は流動的であった。

CBDは医薬品の主成分でもあることから、過剰摂取や長期摂取のリスクについてさらなる研究が必要である。次に、大麻草の主カンナビノイド成分THCについて合成法を調査した。合成法によっては異性体の副生を伴うが、最近では立体選択的かつ効率の良い合成法が報告されている。市場流通高純度カンナビノイド成分については、安易な過剰摂取に注意が必要である。

分担研究5：大麻を巡る国際社会の動向： 米国及びカナダの規制状況について

研究分担者 船田正彦（国立精神・神経医療研究センター精神保健研究所 薬物依存研究部）

研究協力者 富山健一（国立精神・神経医療研究センター精神保健研究所 薬物依存研究部）

【目的】米国では、大麻をSchedule Iとして規制しているが、州単位では医療用または嗜好用目的での使用を認める動きが活発化している。カナダにおいては、国として嗜好用目的での大麻使用を合法化している状況である。本研究では、米国の各州における医療用大麻法（Medical marijuana laws, MMLs）、レクリエーショ

ン用大麻法 (Recreational marijuana laws, RMLs) およびカナダの大麻法 (Cannabis Act) について調査し、米国およびカナダの大麻規制の現状および社会環境に対する影響についてまとめた。

【成果】**米国MMLs**：昨年度の調査では33州+コロンビア特別区 (D.C.) で認められていたが、本年度の調査では2州追加され35州+D.C. となった。規制の状況は、一部の州において、大麻の適応症数は更新されていたが、大麻の所持量、摂取法などに変更はなく州間で統一されていない状況のままであった。医療用大麻法が導入されていない15州のうち12州では、大麻に含まれているカンナビジオール (Cannabidiol, CBD) のみ、医療目的による所持・使用を認めていた。

米国RMLs：2020年度では11州+D.C. で認められていたが、本年度の調査では5州追加され16州+D.C. となった。嗜好用として的大麻使用規制については、年齢制限、所持量、使用できる場所（学校、職場、公共施設、自動車運転中では禁止）など従来のままであった。大麻合法化後の影響については、コロラド州およびワシントン州において、交通事故を起こして死傷した運転手からテトラヒドロカンナビノール (Δ^9 -tetrahydrocannabinol, THC) が陽性となった人数の増加や大麻または大麻成分を含有する食品等の摂取による健康被害が増加している。米国の州におけるMMLsおよびRMLsは、厳格な規則のもと運用されている。しかしながら、大麻の使用実態については、必ずしも規則が守られているとは限らない状況であることが明らかになった。

カナダCannabis Act：18歳以上のカナダ

国民は、一定の制限下で大麻の所持や使用が認められていた。合法化の目的は、未成年に大麻を使用させないこと、犯罪者に不当な利益を与えないこと、成人が合法的に大麻を入手可能にすることなどである。カナダは、連邦政府と州政府とで大麻規制の役割を分担していた。連邦政府は、基本的な法整備や大麻産業に関連するライセンスの発行等を行っている。一方で、各州政府は、連邦政府で決定した法律や大麻産業界のガイドラインを州単位の責任で運用していた。

【結論】 米国の州およびカナダにおいて、大麻の使用には年齢制限など厳格な規則が定義されている。特に、嗜好用として認めている州では、罰則規定など厳しい規制を設けて青少年での使用には警戒している。一方で、必ずしも大麻の規制が守られているわけではなく、様々な公衆衛生上の問題も発生している。世界的な大麻規制の変化を注視し、我が国でも大麻使用に関する健康被害および社会生活に対する影響などを含む総合的な検証が必要であろう。

分担研究6：テトラヒドロカンナビノイドの摂取感覚効果に関する研究

研究分担者 森 友久（星薬科大学薬理学研究室）

【目的】近年の脱法ドラッグの乱用は、様々な誘導体が合成され、規制しきれなかったことが一因であった。そこで、特に誘導体化が盛んに行なわれていたカンナビノイドならびにカチノン系に関する包括規制が行なわれ、鎮静化してきているが、逆に大麻の乱用が再び増加している。カンナビノイドならびにカチノン系は、幻覚作用といっ

た独特の感覚が得られることが知られているが、その幻覚誘発薬による感覚とは何か、あるいはなぜ乱用されるのかという根本の疑問に関しては明らかにされていない。そこで本研究では、tetrahydrocannabinol (THC) の感覚について検討するため、ラットにおけるTHCの弁別刺激効果について検討した。

【成果】ヒトにおける大麻を自覚しうる成分はTHCであり、このTHC (2.0mg/kg i.p.)と溶媒による弁別を獲得させたラットを用いて般化試験を行ったところ、methamphetamine は、THC の弁別刺激効果に対して一部感覚の類似性があること、さらに、diazepam も部分的ではあったが部分般化した。また、幻覚が問題となる機序を有する D2-受容体作動薬である quinpirole、さらにはペンタゾシンでは般化は認められなかった。よって、大麻は、その感覚において、多くの幻覚剤とは明らかに異なる独自の感覚を誘発し、覚醒剤の様な興奮効果と抗不安薬のような鎮静効果の2面性から成り立っていることが明らかとなった。

【結論】ダウナー系として知られる大麻であるが、その感覚は、興奮効果と鎮静効果の2面性が大麻の感覚の本質であることが明らかとなった。

分担研究7：大麻曝露によるヒトならびに齧歯類の生殖・周産期および発達過程に及ぼす影響に関する調査研究

研究分担者 山本経之（長崎国際大学大学院薬学研究科 薬理研究室）

研究協力者 山口 拓、福森 良（長崎国際大学大学院薬学研究科 薬物治療学研究室）

【目的】欧米で大麻の着実な合法化の流れが進み、若者の大麻使用は益々増加傾向にある。一方、大麻の使用は20歳前半にピークに達することが明らかとなっているが、これは平均的な初産年齢と一致している。更に妊娠中に最も広範に使用される違法薬物としても大麻が挙げられている。大麻は、妊娠可能な年齢の女性の生殖機能並びに出生後の発育・脳の発達に有害な影響を与える可能性も示唆されている。しかし、我が国では、大麻のこの点に焦点を当てた総説は未だ皆無である。本年度調査研究は、大麻の生殖・周産期および発達過程に及ぼす有害性に関する最近の知見を中心に総括することを目的とした。

【成果】大麻の生殖に関わる影響として、精子数の減少、月経調節異常及び胎盤形成異常が指摘されている。また出生前、妊娠中及び授乳中における母親の大麻使用は、死産、子宮内胎児発育遅延、低体重児、新生児集中治療室（NICU）入院及び発育不全や神経発達への悪影響、更にはその後の大麻使用のリスクの増加も指摘されている。また出生前に大麻を使用した母親から生まれた子供は、小児期後期での注意機能、遂行機能・認知機能および情動反応に障害が起こり、中枢神経の発達段階での悪影響にも注意を払うべきである。これらの障害には、外因性カンナビノイド(大麻、THC 等)の使用を介した子宮内環境の混乱によって胎児の内因性カンナビノイドシステムが影響を受

け、出生児の認知機能の異常や情動性の変化を起こしやすくなると推察されている。この様に大麻使用は、母体のみならず胎児や出生児の長期にわたる健康に直接的または間接的（栄養不良、低酸素症、母体のケアなど）な悪影響を与えることが示唆される。

【結論】大麻の使用は、生殖への影響と共に、胎児期、新生児期、幼児期、学童期および青年期といった一連の発達過程での各プロセスに影響をおよぼすことが報告されている。これらの異常は大麻曝露により胎児の内在性カンナビノイドシステムが影響を受け、神経発達に関わる遺伝子発現や神経細胞の不適切な成長に起因していることが推察されている。

しかしながら、大麻の生殖・妊娠に関する影響を調べた報告の中には、自己申告での後ろ向き研究であることや大麻の使用期間（妊娠前・妊娠中・出産後）、使用用量、使用頻度、投与経路、人種、年齢などの交絡因子の不均一性によりデータの信ぴょう性を損なっている論文もあり、慎重な結論付けが望まれる。

F. 健康危険情報

特になし

G. 研究発表

1. 論文発表

- (1) 鈴木順子、村田正弘、「コロナ時代」を生きる知恵、「予防・対策・暮らし

のハンドブック」、一般社団法人 地域医療薬学研究会、2020.

- (2) 船田正彦、三島健一:薬物乱用のトレンド：ポスト危険ドラッグとして的大麻問題を考える． YAKUGAKU ZASSHI, 140(2), 171-172, 2020.

- (3) 富山健一、船田正彦：米国における大麻規制の現状：医療用途と嗜好品． YAKUGAKU ZASSHI, 140(2), 179-192, 2020.

- (4) 船田正彦、富山健一：大麻成分の依存性と細胞毒性． YAKUGAKU ZASSHI, 140(2), 205-214, 2020.

- (5) 富山健一、船田正彦：海外における大麻規制緩和と社会への影響、精神科治療学、35, 13-18, 2020.

- (6) 船田正彦、富山健一：大麻の健康被害と利用可能性、精神科治療学、35, 79-84, 2020.

2. 学会発表

- (1) 光岡俊成、間瀬省吾、小金澤紀子、加藤祐一、白尾智明、関野祐子、ハイスループット免疫染色法と画像デジタル情報解析によるラット海馬神経細胞成熟に及ぼすCB受容体アゴニストCP55940の評価、第94回日本薬理学会年会、札幌、2021年3月.

H. 知的財産権の出願・登録状況

なし

Ⅱ 分担研究報告書

厚生労働行政推進調査事業費補助金
(医薬品・医療機器等レギュラトリーサイエンス政策研究事業)

分担研究報告書

若年者を対象とした効果的な薬物乱用予防に係る広報戦略の策定に関する研究

研究分担者：河井孝仁（東海大学文化社会学部広報メディア学科）

【研究要旨】

行政機関が効果的な薬物乱用の予防啓発活動を企画・実施するために、地域の多様な団体及び市民と連携しつつ、どのように広義のメディアを活用することが望ましいかについて分析する。

今年度においては、分担研究者が提起するメディア活用戦略モデルに基づき、大麻乱用防止に係る認知獲得フェイズの必要性の確認及び、関心惹起フェイズにとって有効になる広報対象のセグメント及び当該セグメントにとって効果的なメディア活用手法を、若年者人口の多い地域を対象にしたアンケート及び若年者自身による手法提案の検討により、予備的な明確化を図った。

あわせて、行政施策におけるソーシャルメディア活用やデジタル化が進展している台湾において、若年者向けに、どのような薬物乱用の予防啓発活動が行われているかを調査した。

A. 研究目的

本分担研究では、大麻に関する科学的知見や、特徴的な取り組みを行っている国・地域における規制・実態・広報手法などの継続的な情報収集に基づき、行政機関が地域の多様な団体及び市民と連携しつつ、若年者に向けた効果的な薬物乱用の予防啓発活動を企画・実施するために、広義のメディアをどのように活用することが望ましいかについて分析することを目的とする。さらに、当該分析に基づき、行政機関等が利用しやすいガイドブックの作成を目指すものとする。

分析のためのフレームワークとして、AIDA・AIDMA・AISAS・SIPSな

どの消費者行動変容に係る記述モデルを戦略モデル化した「メディア活用戦略モデル」を用いる。メディア活用戦略モデルの詳細については、研究手法の項において述べる。

今年度は、メディア活用戦略モデルを基礎に、大麻乱用防止に係る認知獲得フェイズの必要性の確認及び、関心惹起フェイズにとって有効になる広報対象のセグメント及び当該セグメントにとって効果的なメディア活用手法の検討を行うことを目的とした。

このため、若年者人口の多い地域を対象にしたアンケートにより、大麻使用への許容意識を確認するとともに、許容意識の高いセグメントへのサイコグラフィックなターゲティングを可能とするための調査により、的確な

セグメント対象を発見することを目指した。

また、若年者自身から提案を求めることにより、若年者にとって、どのようなメディア活用が効果的であるかを、推認するための取り組みを行った。

さらに、行政施策におけるソーシャルメディア活用やデジタル化が進展している台湾において、若年者向けに、どのような薬物乱用の予防啓発活動が行われているかを調査し、本分担研究における新たな知見を得ることを目指した。

B. 研究方法

1. 研究フレーム

本分担研究のフレームとしてメディア活用戦略モデル(図1)を用いる。メディア活用戦略モデルは広報対象者の行動変容を促すために、フェイズごとに異なるメディア活用を行うことを基礎とし、「前の傾聴」「認知獲得」「関心惹起」「探索誘導」「着地点整備(信頼供給・共感形成)」「行動促進」「情報共有支援」「途中の傾聴」の各フェイズから成る。

前の傾聴フェイズでは、広報対象者の現状及び広報対象者に影響を与えうるメディアについて調査を行う。

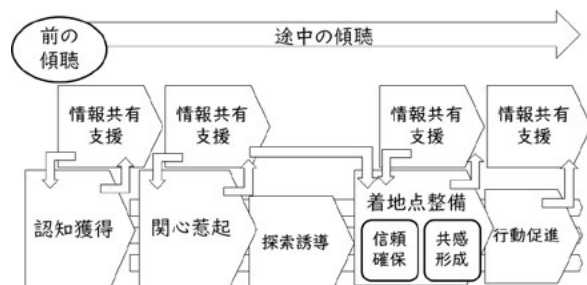


図1 メディア活用戦略モデル

認知獲得フェイズにおいては、行動変容を目指す広報対象者にとどまらず、主権者、納税者としての市民に対し、当該施策の意義を明らかにする。

関心惹起フェイズでは行動変容を目指す広報対象者をセグメントし、当該セグメント対象が、利用し影響を受けやすいメディア及びコンテンツを明らかにしたうえで選択的なメディア活用を行う。

探索誘導フェイズは関心惹起フェイズに付属し、次のフェイズである着地点整備を意義ならしめるように適切なツールを設定する。

着地点整備の目的は2つに分かれる。一つは信頼供給であり、もう一つは共感形成である。信頼供給については多くの場合、公共性とデータの裏打ちによって可能となるが、行動変容を目指す広報対象者によって公共性の意味が異なることに留意する必要がある。もう一点の共感形成については、ソーシャル性が重要となる。ここでのソーシャルとは社会的であること、社交的であること、人間的であることなどの要素が求められる。

行動促進フェイズにおいては行動科学に基づくナッジの発想が有効となる。行動に向けたハードルの低さと広報対象者に応じた適切なインセンティブ設計がナッジを可能とする。

情報共有支援フェイズはソーシャルメディアの一般化により重要な意義を持つようになった。情報共有を促すことで、認知獲得、関心惹起、共感形成などのフェイズが、より有効に実現する。

途中の傾聴フェイズには定量化された成果指標が求められる。行動促進フェイズだけを評価するのではなく、認知獲得以降の各フェイズが的確に実現しているかを評価することが意義を持つ。

2. 研究方法

本分担研究では上記のメディア活用戦略モデルを研究フレームとしたうえで、今年度は、大麻乱用防止に係る認知獲得フェイズの必要性の確認及び、関心惹起フェイズにとって有効

になる広報対象のセグメント及び当該セグメントにとって効果的なメディア活用手法の検討のために以下の研究手法を用いた。

①若年者向け大麻乱用防止に係るアンケート

2020年12月に、NTTコム・オンライン・マーケティング・ソリューション株式会社に委託し、学生人口の多い東京都・埼玉県・千葉県・神奈川県・大阪府・京都府・兵庫県・愛知県・福岡県の18歳～29歳を対象に、NTTコムのリサーチパネルから521のサンプルを得てアンケートを行った（このアンケートを以下「アンケート1」とする。）。

また、2021年1月には、追加的に、同様の委託により、全国の18歳～29歳を対象に526人をサンプルとしてアンケートを行った（このアンケートを以下「アンケート2」とする。）。

②学生による大麻乱用防止広報企画

若年当事者の意識を確認しつつ、当事者ならではの発想を、本分担研究に活かすため、東京都市大学北見幸一研究室の協力を得て、大学2年生から4年生のメンバーからなる4つのチームにより、大麻乱用防止に係る広報企画提案を得た。

③デジタルトランスフォーメーション（DX）

が進捗する台湾における大麻乱用防止広報の現状分析

コロナ禍の状況下、DXの重要性が提起されている。大麻乱用防止広報についても、ソーシャルメディアの活用、デジタル技術を利用することによる構造変化が求められると考える。

上記を鑑み、海外調査に知見のある(株)シー・ムーン企画を経由し、現地エージェントを用いて、DXを積極的に進めている台湾における大麻乱用防止広報の戦略資料及び広報物などの収集調査を行った。

C. 研究結果・考察

1. 若年者向け大麻乱用防止に係るアンケート

当該アンケート結果のうち、重要と考える知見は以下の通りである。

アンケート2における「あなたは大麻を嗜好品（お楽しみ・気晴らし）として用いることについてどのように考えていますか。『絶対に利用してはならない』を0点、『自由に積極的に利用してよい』を10点とした時に、あなたの考えを0点から10点で答えてください。」との設問に対し、「絶対に利用してはならない」に該当する「0」と回答したものは回答者526名のうち217名、41.3%にとどまる。一方で、大麻を嗜好品として利用することに積極的と考えられる「8」～「10」の回答は27名（4.9%）あり、中立的であると解釈される「5」としたものは111名（21.1%）存在する（表1）。

	実数 526	%
0点 (絶対に利用してはならない)	217	41.3
1点	34	6.5
2点	23	4.4
3点	33	6.3
4点	22	4.2
5点	111	21.1
6点	38	7.2
7点	22	4.2
8点	16	3.0
9点	3	0.6
10点 (自由に積極的に利用してよい)	7	1.3

この結果からは、大麻使用を強く忌避する若年者が圧倒的に多いわけではないという重要な考察が得られる。こうした現状認識に基づき、相当程度の危機感を持って、大麻乱用防止広報を進める必要があることが理解できる。

一方で、上記の大麻使用への許容度と、薬物乱用防止「ダメ。ゼッタイ。」普及運動のポスターへの認知が相関していない、つまり、ポスターを知っているか否かと、大麻使用への許容度には統計的な関係が見られないことにも着

目できる（表2）。

		見た ことが ある	見た ことが ない
全体(n=526)	%	74.0	26.0
0点(n=217) (絶対に利用してはならない)	%	77.9	22.1
1点(n=34)	%	73.5	26.5
2点(n=23)	%	82.6	17.4
3点(n=33)	%	78.8	21.2
4点(n=22)	%	68.2	31.8
5点(n=111)	%	65.8	34.2
6点(n=38)	%	57.9	42.1
7点(n=22)	%	72.7	27.3
8点(n=16)	%	93.8	6.3
9点(n=3)	%	100.0	0.0
10点(n=7) (自由に積極的に利用してよい)	%	85.7	14.3

このことは、単にポスターの露出を高めることが、大麻使用への許容度を下げることにも効果的ではない可能性があることを示している。

この点は、既に述べたメディア活用戦略モデルを、オウンドメディア・アードメディア・ペイドメディアの区分や、プッシュメディア・プルメディアの弁別を意識しつつ、フェイズ意識をもって進めていくことの重要性にも関わると考える。

順序は逆になるが、次にアンケート1から注目できる知見を紹介する。

アンケート1では、大麻使用への許容度を「大麻を使用したとして逮捕される有名人がいますが、あなたはどのように思いますか。」という質問で確認した（表3）。

全体	実数	%
	521	100.0
当然の報いだと思う	270	51.8
大麻は大したことではないのに可哀そうだと思う	19	3.6
それなりの理由があるのだから仕方ないと思う	58	11.1
自分なりの判断でありカッコいいと思う	8	1.5
その他	9	1.7
関心がない	157	30.1

「当然の報いだと思う」との選択肢を選んだものを許容度が低いと考え、「大麻は大したこと

はないのに可哀そうだと思う」「自分なりの判断でありカッコいいと思う」の各選択肢を選んだものを許容度が高いとした場合、許容度の高低と、日常生活やサブカルチャーへの関心との相関を調査した。

その結果、大麻乱用への許容度と日常生活やサブカルチャーへの関心について、一定の正相関がある可能性を持つものとして、以下が確認できた。

ただし、本調査は大麻乱用の許容度として上記の選択肢を用いることが適切かについて必ずしも十分とは言えないと考える。そのため、あくまで参考として提示する。また、因果関係を提示しているわけではないことにも注意が必要である。

①普段、YouTuberの配信を見る

②普段、インターネットカフェに行く

③某アイドルグループに推しているメンバーがいる

④普段、タバコを吸う

以上の結果をさらに分析することにより、効果的な広報戦略を実現しうるセグメントの発見が可能になるとともに、メディア活用戦略モデルの関心惹起フェイズ以降における、的確なメディア選択、コンテンツ形成に資すると考える。

2. 学生による大麻乱用防止広報企画

東京都市大学北見研究室の協力による広報企画としては以下のものが提案された。

①美術・デザイン系大学に所属する若手クリエイターとの連携を基礎にソーシャルメディアによる情報拡散を行う広報企画（図2）



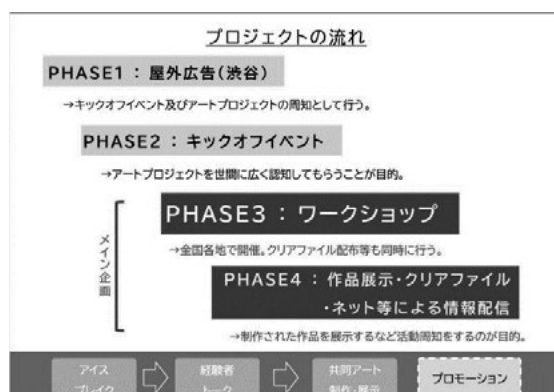
②感情トリガーマップに基づきサムネイル及びタイトルに留意したYouTube動画による情報共有をめざす広報企画（図3）



③Google検索隠しコマンドを用いることで好奇心を利用しつつ大麻乱用の危険性を提起する広報企画（図4）



④大麻乱用防止に係る啓発を目的としつつ若者に身近なアート作成を内容とするワークショップを用いた広報企画（図5）



上記の広報企画は、いずれも若年者の発想

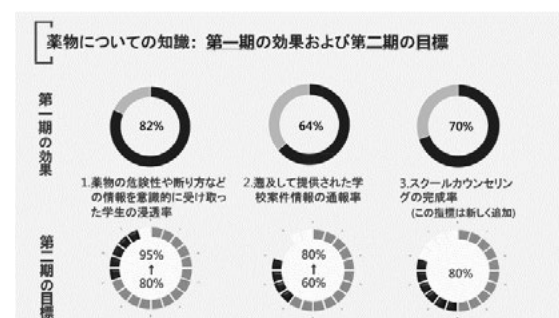
を活かした内容となっている。特にソーシャルメディアの活用、アートなどクリエイティブの重視、動画の効果的な利用などに注目できる。

これらの提起を、どのようにメディア活用戦略モデルに落とし込めるかを精査し、行政機関が行う若年者に効果的な広報戦略策定への支援が求められる。

3. デジタルトランスフォーメーション（DX）が進捗する台湾における大麻乱用防止広報の現状分析

台湾における大麻乱用防止広報について資料収集のうえ、分析を行った。

2020年8月27日に、行政院第3716回会議に日本の無任所大臣にあたる政務委員から提出された「新世代のための抗薬物戦略」（第二期2021年～2024年）によれば、「学校での抗薬物通報の仕組みを強化し、薬物のないキャンパスを実現するために581名の専任警察官を増員する」とするとともに、「薬物の危険性や断り方などの情報を意識的に受け取った学生の浸透率」を評価基準とし、第一期の効果は82%、第二期の目標として95%を挙げている。第一期の効果と第二期の目標の揭示は、上記以外にもいくつかの指標によって行われている。（図6：日本語への翻訳版）



従来の広報戦略においては、成果目標を十分に設定しないか、設定したとしても最終的な行動変容等の単独の指標により評価することが少なくなかったと考える。

それに対して、台湾における「新世代のための抗薬物戦略」では、複数のわかりやすく定量化された指標により広報戦略の評価が可能となっている。これは「ダッシュボード」と言われる方式であり、日本における大麻乱用防止広報においても導入される必要がある方式であると考えられる。

この方式を十分に活用し、行政機関担当者が一覧可能にするためには、的確なデジタル化が求められる。

さらに、現状を前提とした代替的なデジタル化ではなく、広報を担う行政機関の十分な効率化のためには、デジタル活用を前提とした業務改革、組織改革によるDXが必要となるだろう。

また、大麻乱用防止広報にあつては、行政機関が単独で行うのではなく、社会及び地域の多様な主体による連携が重要となる。

この点について、台湾の「新世代のための抗薬物戦略」では図7を示し、連携した取り組みの重要性を提示している。



(図7) 「新世代のための抗薬物戦略」

こうした広報連携において重要な発想に、「行政広報におけるオウンドメディアの棚卸」

がある(図8)。オウンドメディアの棚卸とは、行政が管理可能なメディアを分析し、認知獲得から情報共有支援にわたる各フェイズにおいて必要なメディアが十分に存在するかを確認するために行われる。

行動変容、意識変容を促す訴求対象者を、各フェイズで期待する行動に導くために適切なメディアを行政機関が保有していない場合には、行政機関以外の主体が管理保有するメディアとの連携が必要となる。

	プッシュメディアとして機能するセグメント	プルメディアとして機能するセグメント	シェアの容易性
広報〇〇	ほとんどの地域内住民	行政サービスに関心のない一部市民には表紙以外はプルとして機能	△
市民便利帳	転入者及び60歳以上住民の一部	転入者及び60歳以上住民	×
記者投げ込み	記者クラブ所属報道機関	×	×
公式ウェブサイト	熱心な広報モニター	Web環境のある者すべて	○
同報無線	ほとんどの地域内住民	×	×
公式Twitter	地域内住民を中心とした2000人程度のフォロワー	用意したTwitterまどめサイトへのアクセス者	◎
公式LINEアカウント	地域内の住民を中心とした500人程度のフォロワー	×	○
公式Instagram	地域内(若年住民中心)2500人程度/地域外居住者100人程度のフォロワー	「#〇〇市」による検索者	◎
公式YouTube	チャンネル登録者150人	Web環境のある者すべて	○
庁舎窓口ポスター	住民異動・年金福祉等手続き者中心	×	△(QRコード)

(図8) オウンドメディアの棚卸例

こうした具体的なメディア分析を行わないままの「連携」は十分な補完関係をつくることができないスローガンで終わってしまうことから、十分な配慮が求められる。

D. 結 論

研究初年度にあたる2020年度においては、中間的な結論にとどまるものの、大麻利用について若年者の忌避感はずしも高いものではないことの前提の上に、メディア活用戦略モデルを基礎として2つのアプローチが必要となることが確認できた。

まず、若年者全般への、大麻利用の危険性

についての広い認知獲得である。

この認知獲得にとって有効な方法については、東京都市大学北見研究室での若年当事者である大学生自身により提起された、クリエイティブを十分に意識した、動画共有を含めたソーシャルメディア活用が意義を持つと考えられる。ただし、本年度の研究では、そうした大枠の提起にとどまり、さらに精緻かつ明確な提案が必要になると考える。

次に、若年者のなかでも、意識変容を重点的に働きかける層の存在の発見に基づくアプローチである。これは、メディア活用戦略モデルにおいては、関心惹起以降のフェイズに該当する。

本年度の研究では、いくつかの関心惹起に有効なセグメントが発見された。YouTuber配信の視聴者、インターネットカフェ利用者、喫煙者等である。

これらのセグメントに大麻利用への許容度が比較的高いものが多いことが、次年度以降の研究で再確認できた場合には、関心惹起のために有効なメディアの選定が容易になる。

ただし、これらのセグメントについては、必ずしも全国共通のものであるのかは明確ではない。さらに検討が必要であるとともに、具体的な提案にあたっては、セグメントそのものを提案するというよりも、セグメントの発見方法を提案するほうが、より実務にとっては意義があるとも考えられる。

そうした際には、既述したオウンドメディアの棚卸手法についても、十分な理解が求められる。

このことは、意識変容を促すセグメントの明確化が、単に関心惹起に有用であるにとどまらず、その後のフェイズである着地点整備における信頼供給、共感形成に必要なメディア選択にも重要となる。

この際、台湾における行政、NPO、教育部門等の連携による薬物乱用防止の取り組みが参考になるだろう。特に、オウンドメディアの棚卸において「不足」が明らかになったメディアについて、連携により補完することができれば、その意義は大きい。

最後に、これも台湾での知見に関わるが、わかりやすい目標設定と現状提示、そのためのダッシュボードの利用がある。

本項冒頭において述べたように、本年度における研究成果としては中間的な結論にとどまるが、大枠としての方向性は確認できたと考える。次年度以降に、この方向性を十分に鍛え、詳細化していくことが求められるだろう。

E. 参考文献

内田美宇「現代社会における薬物乱用とその対策について」(2015)

http://www.shigakukan.ac.jp/information/upload/report2015_04.pdf

河井孝仁『シティプロモーションでまちを変える』彩流社(2016)

北 浩樹, 伊藤 千裕, 木内 喜孝「大学と学生の大麻情勢—大麻リスクとその対策—」『東北大学高度教養教育・学生支援機構紀要』第6巻,p193-204 (2020)

警察庁違法大麻撲滅キャンペーン「I'm CLEAN—なくす やめる とおざける—」

https://www.npa.go.jp/bureau/sosikihanza/i/yakubutujyuki/illegal_cannabis/

村上勲, 齋藤百枝美, 渡辺茂和, 土屋雅勇「薬物乱用防止に関する薬学部1年生の意識変化」『薬学教育』第2巻 (2018)

薬物乱用者の手記_神奈川県(厚生労働省から)
<https://www.pref.kanagawa.jp/docs/n3x/ya>

kumu/yakutai/cnt/note.html
薬物乱用防止のための基礎知識_麻薬・覚せい
剤乱用防止センター
<http://www.dapc.or.jp/kiso/index.html>

G. 知的財産権の出願・登録状況

なし

F. 研究発表

なし

厚生労働行政推進調査事業費補助金
(医薬品・医療機器等レギュラトリーサイエンス政策研究事業)

分担研究報告書

地域社会において「薬物乱用予防」を主体的に担うことのできる
ヒューマンリソースの開発・教育及び relation 形成の試み

研究分担者：鈴木順子 北里大学・薬学部

【研究要旨】

【目的】第五次薬物乱用防止五か年戦略の強化施策により、2次予防機能は相当の効果を上げ、また3次予防機能の拡充も進行しているものと考えられるが、一方でCOVID-19がもたらす医療危機や社会動揺によって薬物乱用問題は新たな局面を迎えた。分断や孤立に陥りやすい状況下、施策の有効性を高めるために地域社会におけるボトムアップ型の補完システム（主に1次予防機能を担いうる）が必要と考えられ、共助職種及び関係機関の能動的な活動と住民の意識行動変容・自律を促進するため、以下の取り組みを実施した。

【調査研究項目】

- 1 情勢分析：薬物犯罪の動向及び薬機法等の改正・施行状況
 - 2 地域共助職種、機関他の意識変容と薬物乱用予防に向けたリソース化教育及び社団法人による研修実施及び団体間連携・交流
 - 3 地域住民の意識・行動変容、自助力向上及び薬乱予防に向けたリソース化の試み
-

分担研究報告書 (1)

地域社会において「薬物乱用予防」を主体的に担うことのできる ヒューマンリソースの開発・教育及び relation 形成の試み

情勢分析：薬物犯罪の動向及び薬機法等の改正・施行状況

分担研究者：鈴木順子 (北里大学・薬学部)

研究協力者：大室弘美 (武蔵野大学)

【研究要旨】

社会情勢変化に応じて薬物乱用防止上の重点事項を洗い出し、施策と整合させつつ啓発・地域教育の方向性を探った。銃器情勢から、世代間分断、孤立匿名化の進行、ストレス過重を背景に青少年における大麻誘引及び成年層の薬剤違法使用の増加が見え、一方薬機法・関連法の改正施行から、地域の薬局等共助機関・職種の位置づけと機能の明確化が図られ、地域社会の保健衛生に向けた啓発・看視 (social access) 能力向上が期待されている。

1-1 薬物犯罪の動向調査分析

A. 研究目的

薬物犯罪の年次的動向を分析し、変化の様相・特徴を把握することにより、非常に変動の速い社会情勢に即して、薬物乱用防止に係る方向性と留意点を抽出する。

B. 研究方法

薬物乱用防止五か年戦略の第4次から第5次にまたがる10年程度の一般的動向をベースに、とりわけ令和元年度、令

和2年度各上半期の動向に注目し、覚醒剤・麻薬及び向精神薬・大麻それぞれに犯罪動向の異同を比較調査する。

主な調査資料

○令和2年版 犯罪白書 ―薬物犯罪―
法務省 法務総合研究所
(令和2年11月)

○令和2年上半期における組織犯罪の情勢【暫定値】

警察庁組織犯罪対策部 組織犯罪対策企画課 (令和2年9月)

C. 結果

1) 薬物事犯別検挙件数及び検挙人員数

の推移と比較

(1) 薬物事犯別検挙件数の推移：令和
元年度総数、同上半期、令和 2 年度
上半期

図表 1 薬物事犯別検挙件数の推移：
令和元年度総数、同上半期、令和 2 年度上
半期

	R 元・全	R 元・上 (%)	R2・上	R2/R 元増 減率
覚醒剤	12,020	5,546 (46.1%)	5,485	98.9%
麻薬・向精 神薬(総)	945	459 (48.6%)	422	91.9%
合成麻薬	178	85 (47.8%)	128	151%
コカイン	205	112 (54.6%)	86	76.8%
ヘロイン	6	0 (0%)	5	—
その他	164	60 (36.6%)	63	105%
大 麻	5,435	2,636 (48.5%)	2,656	101%

* R：令和 ** 上半期/年度全数%
出典：令和 2 年上半期における組織犯罪の情勢【暫
定値】
警察庁組織犯罪対策部 組織犯罪対策企画課（令和 2
年 9 月）
より、抜粋・改編

覚醒剤検挙件数はかねて漸減傾向にあ
り、令和 2 年度上半期においてもその傾
向は変わっていない。

麻薬・向精神薬検挙件数は漸増傾向が
続いていたが、令和 2 年度上半期では前
年度同時期比で約 8%低下した。ただし、
合成麻薬、ヘロイン、その他（向精神薬
を含む）の検挙件数はむしろ増加傾向が
みられ、かつコカイン事犯の著しい減少
がみられるなど犯罪の様相が変化してい
る可能性がある。

大麻検挙件数は増加傾向が続いており、
令和 2 年度上半期においても生活制限・渡
航制限のある中、増加傾向を保っている。

(2) 薬物事犯別検挙人員数及び組織暴
力団・外国人の構成比率の推移と比
較：令和元年度総数、同上半期、令
和 2 年度上半期

図表 2 薬物事犯別検挙人員数及び組織暴力団・外
国人の構成比率の推移と比較
令和元年度総数、同上半期、令和 2 年度上
半期

年次 種別	R 元・全	R 元・上 (%)**	R2・上	R2/R 元 増減率
覚醒剤	8,584	3,943 (45.9%)	3,837	97.3%
組織暴力団 外国人	3,738 761	1,773 333	1,612 223	90.9% 67.0%
麻薬・向精 神薬(総)	945	459 (48.6%)	422	91.9%
組織暴力団 外国人	457 123	214 54	219 43	102.3% 79.6%
合成麻薬	82	42 (51.2%)	65	154.8%
組織暴力団 外国人	6 30	3 13	3 13	100% 100%
コカイン	205	112 (54.6%)	86	76.8%
組織暴力団 外国人	47 63	31 30	17 23	54.8% 76.7%
ヘロイン	6	0 (0%)	5	
組織暴力団 外国人	0 5	0 0	1 4	
その他	164	60 (36.6%)	63	105%
組織暴力団 外国人	5 25	2 11	3 3	150% 27.3%
大 麻	4,321	2,078 (48.1%)	2,261	108.8%
組織暴力団 外国人	780 279	392 154	345 120	88.0% 77.9%
年次 種別	R 元・全	R 元・上 (%)**	R2・上	R2/R 元 増減率

* R：令和 ** 上半期/年度全数%
出典：令和 2 年上半期における組織犯罪の情勢【暫
定値】
警察庁組織犯罪対策部 組織犯罪対策企画課（令和 2
年 9 月）
より、抜粋・改編

覚醒剤事犯に占める組織暴力団員・外
国人の割合は、平成 27 年度を最高値と
して令和元年では 52.4%まで低下した。
令和 2 年度上半期においては 47.8%であ

り、前年度同時期の約 53% に比べて大きく低下している。覚醒剤事犯そのものが漸減傾向にあるといえども、逆に一般的な市民の関与が疑われる事例が増えていることが示唆される。

大麻事犯では、検挙人員数が増大する中、組織暴力団や外国人による事犯が減少し、犯罪主体が一般的な市民及び指定暴力団等とはみなされていない国内の第三勢力に移行していることが示唆される。

麻薬・向精神薬等事犯では、令和 2 年度上半期において合成麻薬及びその他（向精神薬等を含む）について前年度同時期比で検挙人員数が増えるとともに、

組織暴力団・外国人の関与している割合が低下している。ヘロインについても検挙員数は増えているが、概ね組織暴力団・外国人の関与によるものである。コカインの検挙員数は減少しているが、そもそもコカインの供給源は外国からの密輸入や外国人による密売が多く、渡航制限等の影響が大きいと考えられる。

2) 年齢層別検挙員数の推移及び初犯・再犯率の変化

(1) 覚醒剤事犯の年齢別検挙員数及び再犯率の推移：令和元年度総数、同上半期、令和 2 年度上半期

図表 3 覚醒剤事犯の年齢別検挙員数及び再犯率の推移：令和元年度総数、同上半期、令和 2 年度上半期

	R 元 総数 8,584 人	R 元 再犯率 66.3%	R 元上 総数 3,943 人	R 元上 再犯率 66.6%	R 2 上総数 3,837 人	R2 上 再犯率 68.9%
50 歳以上 (構成比)	2,323 (27.1%)	83.1	1,025 (26.0%)	83.3	1,103 (28.7%)	84.0
40 歳台 (構成比)	2,885 (33.6%)	73.6	1,317 (33.4%)	73.3	1,302 (33.9%)	75.0
30 歳台 (構成比)	2,241 (15.3%)	57.0	1,097 (27.8%)	57.3	934 (24.3%)	60.6
20 歳台 (構成比)	1,038 (8.3%)	33.7	462 (11.7%)	37.4	461 (12.0%)	37.5
20 歳未満 (構成比)	97 (1.1%)	6.2	42 (1.1%)	11.9	37 (1.0%)	8.1
中学生	3		0		0	
高校生	10		5		7	
大学生	26	—	12	—	4	—

* R：令和 ** 上半期/年度全数%

出典：令和 2 年上半期における組織犯罪の情勢【暫定値】

警察庁組織犯罪対策部 組織犯罪対策企画課（令和 2 年 9 月）より、抜粋・改編

20 歳未満の層にコンスタントに覚醒剤事犯が発生している。ほぼすべてが初犯であるが、大学生に 2 桁の検挙員数があることについては、高校生・中学生に比べて生活自由度が高い、交際範囲が広いなどの事情から、波及性が高いものと考えられ、覚醒剤の「再犯率」の高さか

らいつても警戒を要する。

信頼性の保証はないが、覚醒剤常習者は、併せてほかの違法薬物を摂取していることが多いとされる報告もあり、薬物乱用の帰着点として覚醒剤事犯の再犯率の高さと併せて注意を要する。

(2) 大麻事犯の年齢別検挙員数及び再犯率の推移：令和元年度総数、同上半期、令和2年度上半期

図表4 大麻事犯の年齢別検挙員数及び再犯率の推移：令和元年度総数、同上半期、令和2年度上半期

	R元総数 4,321人	R元 初犯率 77.6%	R元上 総数 2,078人	R元上 初犯率 77.6%	R2上 総数 2,261人	R2上 初犯率 79.0%
50歳以上 (構成比)	192 (4.4%)	58.9	104 (5.0%)	59.6	61 (2.7%)	68.9
40歳台 (構成比)	502 (11.6%)	67.1	253 (12.2%)	66.4	192 (8.5%)	66.7
30歳台 (構成比)	1,068 (24.7%)	71.1	534 (25.7%)	73.6	451 (19.9%)	69.6
20歳台 (構成比)	1,950 (45.1%)	81.8	909 (43.7%)	81.1	1,129 (49.9%)	80.6
20歳未満 (構成比)	609 (14.1%)	90.3	278 (13.4%)	90.6	428 (18.9%)	91.6
中学生	6		4		4	
高校生	109		51		87	
大学生	132		60		116	

* R：令和 ** 上半期/年度全数%

出典：令和2年上半期における組織犯罪の情勢【暫定値】

警察庁組織犯罪対策部 組織犯罪対策企画課（令和2年9月）より、抜粋・改編

大麻事犯では、検挙件数、検挙員数ともに漸増傾向が続いている。

年齢層別にみると29歳以下の層が平成29年度の40%を底値として、平成30年度では54.5%、令和元年度では59.2%を占め、令和2年度上半期には68.8%に至った。前年度同時期比で、20歳台では124%増加、20歳未満では154%の増加となっている。逆に30歳台以上の層では微減傾向となった。

なお、29歳以下の層について、令和元年上半期では、総数1187人のうち高校生が51人(4.3%)、大学生が60名(5.1%)であったが、令和2年度上半期では総数1557人に対して高校生87人(5.6%)、大学生116人(7.5%)と生徒・学生に大麻汚染が拡大している。

29歳以下の層では、事犯の大半が初犯であるが、逆に30歳台以上にあつては30%以上の再犯率となっている。

3) 外国からの薬物の違法流入及び外国人による密売の状況：令和元年度上半期及び令和2年度上半期における推移
(1) 外国人の国籍・地域別、薬物事犯別検挙状況

■ 令和元年度上半期の状況

① 検挙総数：541件

② 覚醒剤事犯：333件

国籍・地域別：

韓国・朝鮮(80)、フィリピン(47)、ブラジル(44)、台湾・香港等を除く中国(24)、マレーシア(22)、タイ(21)

③ 大麻事犯：154件

国籍・地域別：

ブラジル(45)、アメリカ(24)、フィリピン(12)、韓国・朝鮮(11)

④ 麻薬・向精神薬事犯：54件

a. 合成麻薬(13件)

国籍・地域別：

アメリカ（４）、ベトナム（４）、
台湾・香港等を除く中国（２）

b. コカイン（３０件）

国籍・地域別：

ペルー（４）、アメリカ・ブラジ
ル・オーストラリア（３）、

c. ヘロイン（０件）

■ 令和２年度上半期の状況

① 検挙総数：３８６件

② 覚醒剤事犯：２２３件

国籍・地域別：

韓国・朝鮮（５９）、フィリピン（３７）、
ブラジル（３６）、ベトナム（２３）、
タイ（１４）、台湾・香港等を除く
中国（１１）

③ 大麻事犯：１２０件

国籍・地域別：

ブラジル（２８）、アメリカ（１７）、
フィリピン（１３）、韓国・朝鮮（１１）、
ペルー（１０）

④ 麻薬・向精神薬事犯：４３件

a. 合成麻薬（１３件）

国籍・地域別：

ベトナム及び台湾・香港等を除く
中国（２）

b. コカイン（２３件）

国籍・地域別：

アメリカ（６）、ブラジル・スペ
イン（２）

c. ヘロイン（４件）

国籍・地域別：

ベトナム（３）、ラオス（１）

外国人による薬物の違法な持ち込み
あるいは国内密売の状況が、令和元年、
令和２年それぞれの上半期においてどの

ような変化を見せるかについて比較し
た。

令和２年度上半期の外国人の違法な薬
物持ち込み、国内密売件数はすべてにお
いて減少している。しかし、検挙者の国
籍・出身地域等の分布を見た場合、覚醒
剤事犯においては検挙件数の多寡に関係
なく、令和元年度上半期同様に韓国・朝
鮮、フィリピン、ブラジル、台湾・香港
等を除く中国、タイが上位を占めている。
同様の傾向は大麻事犯にも見られ、覚醒
剤、大麻については、外国人による国内
持ち込み及び密売のルート、あるいはネ
ットワークが一定程度完成されている可
能性が示唆される。一方、麻薬・向精神
薬等については、そこまで明らかな傾向
は見られないが、合成麻薬については、
ベトナム、中国（台湾、香港を除く）の
ルートがある可能性がある。ヘロインに
ついては中南米にかかわってベトナム、ラ
オス国籍の事犯が出現している。コカイン
については外国人による持ち込み・密
売が著しく減少しており、もともと明ら
かなルートがなく、むしろ邦人によるラン
ダムな持ち込みなどが主流である可能性
がある。

D. 考 察

薬物乱用防止を考える際に、薬物犯罪
の動向を検討することには、２つの意義
がある。第１に五か年戦略のうち、２次
予防に類する施策の有効性を知ること、
第２に薬物犯罪の動向は、必ず水面下
における違法薬物の分布や流通、使用状況
を反映しており、対策に必要な示唆が得
られることである。

また、今般の COVID-19 パンデミーによる生活制限や渡航制限がどのような影響を与えているかを比較検討すれば、現況から近未来にかけての国内の違法薬物流通の動向を一定程度推察できるものと考えられた。

覚醒剤事犯については、検挙件数・員数ともに長期的に減少傾向にある中、国内における確立された密売ルートがあると推定されること、若年層に少数ながらほぼ一定数の事犯が存在すること、再犯性が高いこと、などから、本邦における薬物乱用の最終形態とみなし、年代層や社会的立場を問わず常に 1 次予防の対象として警戒と啓発を怠ってはならないと考えられる。

逆に大麻事犯については、中期的に漸増傾向がみられ、特に COVID-19 パンデミーによる生活制限や渡航制限があるにも関わらず、他の違法薬物とは異なり、検挙件数・員数とも増加している。令和 2 年度上半期のデータから、大麻事犯の主力は 29 歳以下の青年層・少年層となっていることが明らかで、徹底した 2 次予防とそれに先行する社会的看視・啓発・教育などの 1 次予防の高度化が望まれる。大麻の供給源は必ずしも外国に依存しないことから、散發的な流通のみならず、覚醒剤流通ネットワークなどが積極的に大麻流通に関与することも考えられ、犯意の希薄さや入手の手軽さから推しても大麻はすでに社会的ゲートウェイドラッグと位置付けても良いと考えられ、2 次予防の徹底は急務である。また、大麻は容易に生活の中に入り込む可能性が高く、地域コミュニティの住民互助的な看視の目は大麻犯罪に至る意思を低下さ

せ得ると考えられ、コミュニティ全体での意識共有を図るような継続的啓発による 1 次予防体系の確立が望まれる。

麻薬・向精神薬事犯については、令和 2 年度上半期において合成麻薬及びその他（向精神薬を含む）で前年度同時期比で検挙人員数が増えるとともに、組織暴力団・外国人の関与している割合が低下している。検挙件数等の増加は 2 次予防の成功を表しているものと考えられるが、外国人等の関与の低下については、供給源が国内に移行しつつある可能性を示唆しており、医療用の向精神薬の違法流通、一般用医薬品の乱用・濫用を警戒する必要がある。

特に一般用医薬品の乱用・濫用は若年層にも発生していることが報告されており、地域的課題として全体的な意識向上、啓発教育を行っていく必要がある。総じて、生活レベルにおける継続的・日常的な 1 次予防の必要性が浮き彫りにされているものと考えられる。

E. 参考文献

- 1) 第五次薬物乱用防止五か年戦略
http://219.122.60.67/attach/6686/00313359/yakubuturanyoubosusi_3221.pdf
- 2) 「第五次薬物乱用防止五か年戦略」フォローアップ（平成 30 年の薬物情勢公表）
<https://www.mhlw.go.jp/content/11120000/000544239.pdf>
- 3) 薬物乱用防止教室と学校外における他者への会話との関連
岩渕あずさ、庄野あい子、赤沢 学

社会薬学 2017 年 36 巻 2 号 p.
88-92

- 4) 国民に対するくすり教育の法的変遷
とその重要性 宮本法子、
YAKUGAKU ZASSHI、
2016;136(7):1001-15

- 5) 令和 2 年版 犯罪白書 ―薬物犯
罪― 法務省 法務総合研究所 (令
和 2 年 11 月)

- 6) 令和 2 年上半期における組織犯罪の
情勢【暫定値】
警察庁組織犯罪対策部 組織犯罪対策
企画課
(令和 2 年 9 月)

- 7) 薬物問題についての最近の動向と大
学生を対象とした薬物乱用防止教育、
徐 淑子、池田 三穂 Co* Design/no.
1 ; 67-84 2017-03-31

- 8) 医学生・薬学生による薬物教育プロ
ジェクト導入の利点について、本田
廉 一財) 日本刑事政策研究会 令和
元年度懸賞論文

[http://www.jcps.or.jp/prize_essay/pri
ze_winner.html](http://www.jcps.or.jp/prize_essay/prize_winner.html)

F. 研究成果発表等

なし

G. 知的所有権の取得状況

なし

1-2 薬機法等の改正・施行状況の検討

A. 研究目的

薬局・薬剤師などの地域共助機関及び職種が薬物乱用問題を地域の公衆衛生課題として、日常的臨床活動による乱用防止（主に1次予防、3次予防）を図ろうとすることにつき、法理上の背景を確立し、施策との整合性及び相互的連携を促進するために、薬局・薬剤師を規律する各種法律の動向を検討する。

B. 研究方法

2020年現在における以下の関連法の動向から、薬局・薬剤師に関する規定を抽出し、現況において共助機関・共助職

としてどのような地域貢献のありかたが期待されているかを総合的に検討する。更に、薬物乱用問題などの地域的課題にどのように取り組むかの方法論、及び期待される効果等の設定についても考察する。

主たる検討法令：医薬品、医療機器等の品質、有効性及び安全性の確保等に関する法律等の一部を改正する法律（令和元年法律第63号）

参考法令：薬剤師法、医療法、災害対策基本法等

C. 結果

1) 医薬品、医療機器等の品質、有効性及び安全性の確保等に関する法律等の一部を改正する法律（令和元年法律第63号）

図表5 医薬品、医療機器等の品質、有効性及び安全性の確保等に関する法律等の一部を改正する法律（令和元年法律第63号）の概要

改正の趣旨 国民のニーズに応える優れた医薬品、医療機器等をより安全・迅速・効率的に提供するとともに、住み慣れた地域で患者が安心して医薬品を使うことができる環境を整備するため、制度の見直しを行う。

改正の概要

1. 医薬品、医療機器等をより安全・迅速・効率的に提供するための開発から市販までの制度改善

- (1)「先駆け審査指定制度」の法制化、小児の用法用量設定といった特定用途医薬品等への優先審査等
- (2)「条件付き早期承認制度」の法制化
- (3)最終的な製品の有効性、安全性に影響を及ぼさない医薬品等の製造方法等の変更について、事前に厚生労働大臣が確認した計画に沿って変更する場合に、承認制から届出制に見直し
- (4)継続的な改善・改良が行われる医療機器の特性やAI等による技術革新等に適切に対応する医療機器の承認制度の導入
- (5)適正使用の最新情報を医療現場に速やかに提供するため、添付文書の電子的な方法による提供の原則化
- (6)トレーサビリティ向上のため、医薬品等の包装等へのバーコード等の表示の義務付け等

2. 住み慣れた地域で患者が安心して医薬品を使うことができるようにするための薬剤師・薬局のあり方の見直し

- (1)薬剤師が、調剤時に限らず、必要に応じて患者の薬剤の使用状況の把握や服薬指導を行う義務
薬局薬剤師が、患者の薬剤の使用に関する情報を他医療提供施設の医師等に提供する努力義務
- (2)患者自身が自分に適した薬局を選択できるよう、機能別の薬局※の知事認定制度（名称独占）を導入
※①入退院時や在宅医療に他医療提供施設と連携して対応できる薬局（地域連携薬局）
②がん等の専門的な薬学管理に他医療提供施設と連携して対応できる薬局（専門医療機関連携薬局）
- (3)服薬指導について、対面義務の例外として、一定のルールの下で、テレビ電話等による服薬指導を規定等

3. 信頼確保のための法令遵守体制等の整備

- (1)許可等業者に対する法令遵守体制の整備（業務監督体制の整備、経営陣と現場責任者の責任の明確化等）の義務付け
- (2)虚偽・誇大広告による医薬品等の販売に対する課徴金制度の創設
- (3)国内未承認の医薬品等の輸入に係る確認制度（薬監証明制度）の法制化、麻薬取締官等による捜査対象化
- (4)医薬品として用いる覚醒剤原料について、医薬品として用いる麻薬と同様、自己の治療目的の携行輸入等の許可制度を導入等

4. その他

- (1)医薬品等の安全性の確保や危害の発生防止等に関する施策の実施状況を評価・監視する医薬品等行政評価・監視委員会の設置
- (2)科学技術の発展等を踏まえた採血の制限の緩和等

図表5に示す薬機法改正概要のうち、薬局・薬剤師に関連が深い事項は以下の通りである。

■ 住み慣れた地域で患者が安心して医

薬品を使うことができるようにするための薬剤師・薬局のあり方の見直し

(1) 薬剤師が、調剤時に限らず、必要に応じて患者の薬剤の使用状況の把握や服薬

指導を行う義務

薬局薬剤師が、患者の薬剤の使用に関する情報を他医療提供施設の医師等に提供する努力義務・・・以上法制化 令和2年9月1日施行

(2) 患者自身が自分に適した薬局を選択できるよう、機能別の薬局※の知事認定制度（名称独占）を導入・・・法律本文に明示 令和3年8月1日施行

※①入退院時や在宅医療に他医療提供施設と連携して対応できる薬局（地域連携薬局）

②がん等の専門的な薬学管理に他医療提供施設と連携して対応できる薬局（専門医療機関連携薬局）

(3) 服薬指導について、対面義務の例外として、一定のルールの下でテレビ電話等による服薬指導を規定 令和2年9月1日施行等

■ 信頼確保のための法令遵守体制等の整備

(1) 許可等業者に対する法令遵守体制の整備（業務監督体制の整備、経営陣と現場責任者の責任の明確化等）の義務付け 令和3年8月1日施行

これを、薬局薬剤師の職務・職責・職能と薬局の機能強化及び社会的責務という視点でまとめると、

I. 薬局薬剤師の職務・職責・職能

(1) 対人業務の強化、質向上

○ 継続的な服薬状況の把握と情報提供、服薬指導実施義務

医薬品医療機器等（薬機）法第9条の3関係

薬局開設者の経営倫理義務として、薬局業務の質向上のために「薬剤師に・・・

させなければならない」とする。

（薬剤師の行為義務）

患者に対して調剤交付した薬剤の使用の状況を継続的かつ的確に把握し、必要な情報の提供、必要な薬学的知見に基づく指導を行わせること。

⇒本規定に関連する業務上の変更点
同法第9条の3関係

薬局開設者の義務：上記継続的情報提供、服薬指導の内容を調剤録に記録させる

⇒本規定に関連する薬剤師法の改正
（薬剤師法第25条の2 第2項）

薬剤師が必要と認める場合には、薬剤の使用の状況を継続的かつ的確に把握し、必要な情報の提供、必要な薬学的知見に基づく指導を行わなければならない。

（薬剤師の行為義務）

○ 薬剤師によるほかの医療提供施設の医師、薬剤師等への情報提供
同法第1条の5関係：医薬関係者の責務

薬局において調剤又は調剤された薬剤若しくは医薬品の販売若しくは授受の業務に従事する薬剤師は、薬剤又は医薬品の適切かつ効率的な提供に資するため、医療を受ける者の薬剤又は医薬品の使用に関する情報を他の医療提供施設において診療又は調剤に従事する医師若しくは歯科医師又は薬剤師に提供することにより、医療提供施設相互間の業務の連携の推進に務めなければならない。（薬剤師の努力義務）

⇒本規定に対応する医療法上の規定（同法第1条の4 第3項）

診療に従事する医師・歯科医師は、医療提供施設間の機能分担・業務連携に資するため、必要に応じ、患者の紹介を行う。またほかの医療提供施設の医師・薬剤師に情報提供を行う（努力義務）。

○ オンライン服薬指導の導入

医薬品医療機器等（薬機）法第9条の3関係

薬局開設者の義務：可及的に対面に近く、相互認識が可能な条件（音声及び映像）で、薬剤師に必要な情報提供、必要な薬学的知見に基づく指導を行わせなければならない。（行為義務）。

II. 薬局の機能強化及び社会的責務

（1） 薬局の機能強化

■ 特定の機能を有する薬局の都道府県知事の認定制度

（薬機法第6条の2、第6条の3）

制度目的：患者自身が自分の療養ニーズに合った薬局の選択ができる

認定権者：管轄都道府県知事（地方薬事審議会諮問）

認定：認定期間1年更新性、名称独占

○ 地域連携薬局：

入退院時や在宅医療に他医療提供施設と連携して一元的に対応できる薬局。

・患者に配慮した構造設備：プライバシーに配慮した構造設備（パーティション等）

・医療提供施設との情報共有：入院時の持参薬情報の医療機関への提供、医師・看護師・ケアマネージャー等と打合せ（退院時カンファレンス等）への参加

・業務を行う体制：福祉、介護等を含む地域包括ケアに関する研修を受け

た薬剤師の配置、夜間・休日の対応を含めた地域の調剤応需体制の構築・参画

・在宅医療への対応：麻薬調剤・無菌調剤を含む在宅医療に必要な薬剤の調剤

在宅への訪問

○ 専門医療機関連携薬局：

がん等の専門的な薬学管理に関係機関と連携して対応できる薬局。

・患者に配慮した構造設備：

プライバシーに配慮した構造設備

（パーティション、個室その他相談ができるスペース）

・医療提供施設との情報共有：地域連携薬局と同様の要件に加え、専門医療機関の医師・薬剤師等との治療方針等の共有、専門医療機関等との合同研修の実施、患者が利用する地域連携薬局等との服薬情報の共有

・業務を行う体制：学会認定等の専門性が高い薬剤師の配置

（2） 薬局の業務体制強化と社会的責務

■ 薬局の定義 薬機法第2条の12

薬剤師が販売又は授与の目的で調剤の業務並びに薬剤及び医薬品の適正な使用に必要な情報の提供及び薬学的知見に基づく指導の業務を行う場所（その開設者が併せ行う医薬品の販売業に必要な場所を含む）をいう。

■ 薬局開設者の業務に関する法令遵守

■ 薬局の社会的責務に基づくガバナンス強化

①薬事関連業務に責任を有する役員を法

律上位置付ける

- ②開設者は、薬局の管理関係業務につき、管理者が有する権限を明らかにすること
- ③開設者は、薬局管理関係業務その他の薬局開設者の業務遂行の法令適合性を確保するための体制、業務監督に係る体制を整備すること
- ④開設者は、従業員に対して法令遵守のための指針を示すこと
- ⑤薬局の管理関係業務を法令遵守に基づく適正なものとするため、必要な能力及び経験を有する管理者を選任すること
- ⑥管理者は、開設者に対して意見申述を書面で行わなければならないこと。
- ⑦開設者は管理者の意見を尊重し、必要に応じ法令遵守のための措置を講ずるとともに記録に残すこと

D. 考 察

地域コミュニティにおいて住民を主体とした薬物乱用防止にかかる1次予防態勢の形成を想定した場合、地域の共助機関や共助職種による啓発的教育的支援参画が絶対的に必要と考えられるが、一方で共助機関としての薬局、共助職種としての薬剤師がこの課題を通常の地域公衆衛生課題として取り組むことについては、その背景をなす法理的倫理的合理性を確保すること及びその法理的倫理的合理性を薬局・薬剤師が十分に認識し、何らかの形で日常臨床活動の中に実体化していくことが望まれる。

すでに、経年の調査研究において薬剤師法、医療法、災害対策基本法、学校保健安全法、地域包括ケア体制の構築推進に係る諸施策の検討を重ね、薬剤師の職

能としては一定のコンセンサスを確保してきたが、今般の薬機法改正では薬局そのもののステータス・機能・業務体制に関する重大な変化があったので、詳細に検討した。

医薬品医療機器等（薬機）法は、その目的条項（第1条）から推して、3つの法的性格を有する。第1に不良・不正な医薬品等の取締りに係る警察取締法的性格、第2に弱者（国民）の保護のために医薬関係者に重大な義務を課す福祉法的性格、第3に研究開発振興法的性格である。この3つの法的性格は相互に関連しつつ、「品質、有効性、安全性の確保」という水路を通して「保健衛生の向上」といった国民福祉ビジョンに帰着する。

薬局は、薬機法に定義され規律される機関であるが、その組織的使命、機能、責務などは必ずしも明確かつ十分な記載がなかった。そういった事情に、医薬分業促進（保険調剤の制度誘導など）の動きなどが重なって、保険調剤などの薬局側から目に見え、確かな利益を得られる事業に重心を置く現状の薬局事業体制が出来上がったともいえる。薬局は、わが国の医薬品等の流通体系の末端＝地域住民生活の水際にある機関として総合的に保健衛生の向上に寄与すべき使命があったにもかかわらず、ほぼ医療（調剤）の部面でしか住民の目に見える寄与はできていなかった。

各方面からの指摘がある中で、2014年旧薬事法を現医薬品医療機器等（薬機）法と改め、薬局関連では、医薬関係者の責務の記載、医薬品販売業規制の変更と充実（販売品目のカテゴリー変更と薬局・薬剤師の関与責任拡大）、調剤も含

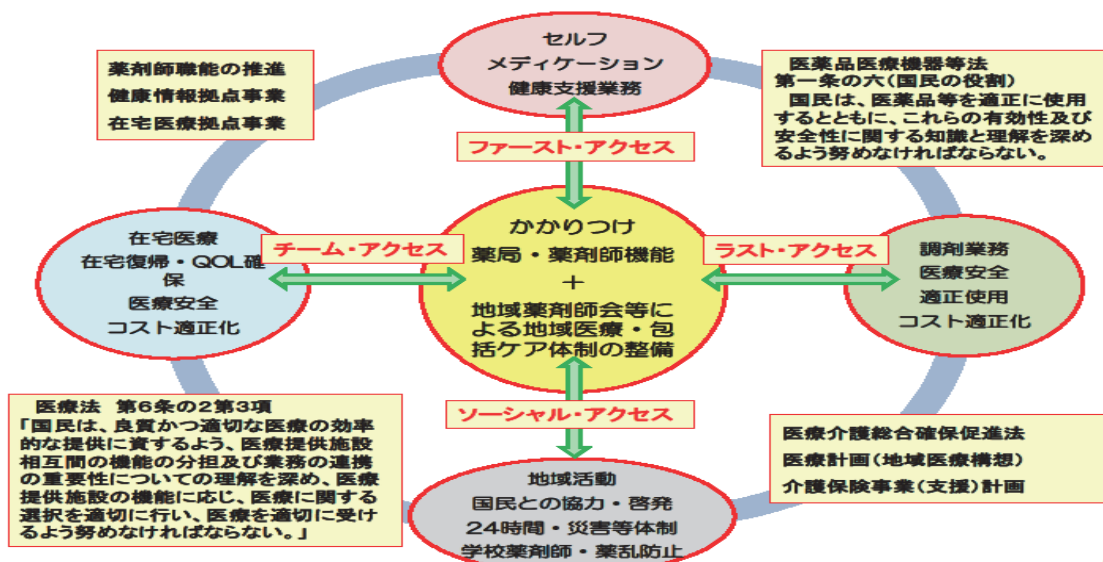
めて情報提供にとどまらず薬学的指導の実施明記、薬局開設者の遵守事項の充実、薬局機能報告制度の導入、指定薬物規制強化などにより、薬局業務体制の多角化と水準向上が図られ、やがて省令に「健康サポート薬局」が盛り込まれ、薬局は、法制上 2 次予防（調剤を軸とした医療）のみならず、地域保健衛生上の 1 次予防、3 次予防をも担う共助機関としての責務を負うことが明示された。

その上にたって、5 年ごとの見直しを原則とする今般の薬機法改正における薬局関連事項については、薬局の定義において「調剤だけでなく医薬品等の販売にあっても」「必要な情報提供及び薬学的指導を行う」場であることが明示され、更にこれらの情報提供や指導は、必要に応じて継続的に実施すべきこと、オンライン等の手法をも駆使して最大努力すべきこと、薬局開設者は薬局業務として展

開されるこれら情報提供及び指導等について、その実施を促進し、その質を保ち、信頼性を確保するための環境・条件・人材育成等に責任をもつことなどが体系的に整備された。さらに特定の機能を有する薬局の認定制度は、これまで漠然と薬局機能に内在していた地域連携機能あるいは専門医療機関連携機能に一定の要件設定のもとで水準化を図り、地域住民のニーズに応じて可視化しようとするものである。

こうした薬機法改正の動向から、薬局は、地域住民が初期的にはどの切り口から入ったとしても、当該住民個人との間で継続的かつ双方向的な関係を構築し、ニーズの変化に対応しあるいは潜在的ニーズの掘り起こしを行い、保健衛生上の 1 次予防から 3 次予防までの切れ目なき支援を行う共助機関としての意義を確立したといえる。

図表 6 薬局の機能とアクセス



23

<https://www8.cao.go.jp/kisei-kaikaku/kaigi/meeting/2013/discussion/150312/gidai2/item2-5-4.pdf>

図表 6 に示すように、薬機法以前に、 規制改革会議の検討課題として薬局のあ

りかたが検討され、薬物乱用防止は、災害対策と同様にソーシャルアクセスに位置づけられている。この視点は適切であり、薬機法の動向にも影響を与えてきたと考えられるが、「地域活動」といった場合には、薬物乱用防止については、種々のイベント参加協力、時に薬局が独自に行う市民教育の1テーマなどのイメージにとどまっていた。今般の薬機法改正はそこから更に踏み込んで、地域の保健衛生課題を薬局の日常的業務課題に据えることの合理性、更に地域住民との間で継続的双方的関係の構築によってこれら保健衛生ニーズの把握又は掘り起こしを図り、協働的に解決を図るといった方法論をも提示しているとみることができ、薬物乱用防止についても、防災及び減災の同時的両輪的实施に確かな法理上倫理上の根拠を与えるものと考えられる。

E. 参考文献

- 1) 医薬品、医療機器等の品質、有効性及び安全性の確保等に関する法律等の一部を改正する法律（令和元年法律第63号）
- 2) 医薬品、医療機器等の品質、有効性及び安全性の確保等に関する法律等の一部を改正する法律の一部の施行に当たっての留意事項について（薬局・薬剤師関係）、薬生総発 0831 第6号 令和2年8月31日
- 3) 厚生労働省提出資料 2019年5月 https://www.mhlw.go.jp/content/108_07000/000510963.pdf
- 4) 薬事関係法規・制度 解説 2020—2021年版 薬事衛生研究会編
- 第1部第2章、第3部第1章、第2章 薬事日報社 2020年4月発行
- 5) 薬学と社会 2021 薬学教育センター編
- Chapter 2 2 薬剤師法、4 医療法、7 医薬品医療機器等法、13 管理薬に関する法規制
- Chapter 4 全文 評言社 2020年4月発行
- 6) 薬事関連法規 改訂第4版 三輪亮寿編
- II 医薬品医療機器等法 株式会社南江堂 2015年3月
- 7) ソーシャルデザインで社会的孤立を防ぐ 政策連動と公私連携 藤本健太郎編著 ミネルヴァ書房 2014年11月30日発行
- 8) 小地域福祉活動の展開と地域包括ケアシステム 平野隆之、原田正樹 地域福祉の展開 放送大学出版協会 2012年
- 9) 規制改革会議第2回公開ディスカッション資料 2-5（その4） <https://www8.cao.go.jp/kisei-kaikaku/kaigi/meeting/2013/discussion/150312/gidai2/item2-5-4.pdf>
- 10) 薬機法等の一部を改正する法律案の概要と論点 松尾 晴菜 立法と調査 2019.5 N0.412 参議院常任委員会調査室・特別調査室

F. 研究発表

- 1) 論文
なし
- 2) その他著作
薬学と社会 2022 薬学教育セン
ター 編
Chapter 4 地域における薬局と薬
剤師に一部反映
- 3) 講演等
2020 年度 SSCP 薬剤師研修セミ
ナー①にて言及
(2021 年 1 月 16 日 web セミナー)
2020 年度 SSCP 薬剤師研修セミ
ナー②にて言及
(2021 年 3 月 26 日 web セミナー)
2020 年度 神奈川県薬剤師会倫理研
修会にて言及 (2020 年 11 月 15 日)

G. 知的所有権の取得状況

なし

分担研究報告書 (2)

地域社会において「薬物乱用予防」を主体的に担うことのできる ヒューマンリソースの開発・教育及び relation 形成の試み

域共助職種、機関他の意識変容と薬物乱用予防に向けたリソース化教育及び
社団法人による研修実施及び団体間連携・交流

分担研究者：鈴木順子（北里大学・薬学部）

研究協力者：一般社団法人域医療薬学研究会

藤田幸恵（株式会社 藤田）

高橋千佳子（慶応大学 KP 会代表理事）

今津嘉宏（芝大門いまづクリニック）

徳永恵子（宮城大学）

【研究要旨】

地域社会の公衆衛生課題を自らの日常的臨床課題として不断の取組ができるようになるために薬局・薬剤師を軸とした多彩な共助職種を対象に、セミナー、講義・講演、ワークショップ等を実施し、意識変容を図るとともに、積極的に関係団体との連携を深め、共同事業実施、資材交流、相互支援協力に努め、認識の共有を図った。更に薬学教育に示される「資質」に基づき、薬局及び薬剤師が備えるべき視点・規律・機能の統合的コンピテンシーの検討に入った。

A. 研究目的

主に薬剤師を対象として地域社会において発生する保健衛生上の問題を日常臨床課題ととらえ、他職種・関連機関、地域住民と協力して解決に導くために必要な知識の附与及び意識変容行動変容の誘導を図る。

B. 研究方法

- 1 一般社団法人 地域医療薬学研究会主催で、年間計画に基づき研修セミナーを実施する。並びに主に会員に向けて、主旨の理解を深めるための資材提供を行う。
- 2 外部団体、教育機関の要請に基づき講演、研修等を実施する。
- 3 他団体等との連携・協力を促進し、

共同事業及び相互支援協力を図る。

- 4 薬学教育において示される「薬剤師に求められる基本的な 10 の資質」及びすでに提示されている「国民のための薬局ビジョン」に基づき、地域の保健衛生向上を焦点とした場合のコンピテンシー検討に入る。

C. 結 果

- 1 一般社団法人 地域医療薬学研究会
主催の研修セミナー実施及び資料提供
本年度は、COVID-19 蔓延のため大規模集合研修が困難であることから、前年度とは異なった計画・手法による会員対象の教育プログラムを策定した（2020 年 4 月）。

まず、年度初頭に本年度の研究会テーマを明らかにする文書を作成し（2020 年度所感）送付し、周知を図るとともに、当該テーマに基づき、年度前半の会員啓発教育に有用と考えられる書籍等（倫理審査委員会メンバーによるモニタリング済）を無償配布した（2020 年 5、6 月）。

次いで薬局団体連絡協議会シンポジウム開催と本研究会会員の参加誘致（2020 年 10 月）を経て、年度最終期に本研究会主催の研修セミナーを 2 回実施した（2021 年 1 月、3 月）。

- 2 外部団体、教育機関の要請に基づく講演、研修等の実施

- 1) 武蔵野大学生涯学習講座（web 配信）（2020 年 7 月）
- 2) 医療創生大学学生対象医療倫理学講義（web 講義）（2020 年 9 月）
- 3) 同 配信（市民対象）（2020

年 10 月）

- 4) 神奈川県薬剤師会 倫理研修会（2020 年 11 月）

- 5) 厚生労働省 薬剤師再教育研修（2021 年 3 月）

- 3 他団体等との連携・協力

- 1) NPO 法人セルフメディケーション推進協議会市民対象啓発資料の共同開発

- 2) 薬局団体連絡協議会
シンポジウム開催
加盟団体間資料等の交流

- 4 地域の保健衛生向上を焦点とした薬局・薬剤師のコンピテンシー検討開始

- 1) 検討のためのワーキンググループ選定（2020 年 5 月）

研究会内メンバー

鈴木順子、高橋千佳子、藤田幸恵、
久田邦弘

外部メンバー 南谷 誠

オブザーバー 長谷川 寛、宇田和夫

- 2) 主たる指標の選択（2020 年 7 月）
国民のための薬局ビジョン（厚生労働省）

薬剤師として求められる基本的な 10 の資質（文科省）

- 3) 参考資料などの探索

D. 考 察

現状において、薬局・薬剤師の多くは、「薬物乱用防止」について、積極的な課題とは捉えていない。また、そもそも地域の保健衛生向上に関連する活動について

でも自立的な取組課題と捉えていないことが多い。しかし、今回情勢分析で明らかにしたように、法制の動向から、「地域の保健衛生課題を薬局の日常的業務課題に据えることの合理性、更に地域住民との間で継続的双方向的関係の構築によってこれら保健衛生ニーズの把握又は掘り起こしを図り、協働的に解決を図るといった方法論をも提示しているとみることができ、薬物乱用防止についても、防災及び減災の同時的両輪の実施に確かな法理上倫理上の根拠を与える」、すなわち、薬局・薬剤師はむしろこれら保健衛生ニーズに能動的に関わることが要請されている。

こうした事情を踏まえて、地域共助職種、機関他の意識変容と薬乱予防に向けたリソース化を図るためには、薬物乱用防止以前の意識変容から開始せざるを得ないと考えた。逆に迂遠ではあっても、そこから始めることによって、積極的な関心の掘り起こしや各自における自立的工夫の余地が生まれる可能性もある。いわゆるコンプライアンスからコンコーダンスへの誘導である。

以上に基づき、本年度は年間テーマを設定し、それに従って研究会活動を実施することを会員に周知し、大まかな予定を提示するとともに、各実施項目について会員がどのような成果を得られるかについても示した。

COVID-19 による社会的混乱が医療及び地域保健の部面で最も先鋭に表れる中で、年間プログラムのすべてを享受することは極めて困難とは思われたが、自らの実状に応じて随時関わるができるように工夫した。

2020 年は上記事情で薬剤師研修が困難になることが予想されたため、本研究会としてはこれまで大規模集合型で行ってきた年 2 回のセミナーを薬剤師研修セミナーとして再編し、小規模で、単なる聴講や講師との Q&A にとどまらず、参加者相互議論を活性化するようにデザインした。また、開催時期もできるだけ遅い時期として、年間研修が困難であった薬剤師の便宜を図ることとした。

web 開催の利点は、集合の手間がなく遠方の会員も参加可能であること、時間が短時間でかつ夜間に設定することで業務を圧迫しないこと、1 テーマで実施するため簡潔に消化できることである。それぞれ研修シール 1 単位分として実施した。

一方で、年間カリキュラムの設定が不十分であり、かつ開催アナウンス期間が短時間にならざるを得なかった、また、参加者自身の満足度は高かったものの、研究会の意図した到達レベルに達しているかについてはアンケート調査によっても不分明であり、参加者の参加意図に大きく左右されていることがわかった。次年度は、定期的に 6 回程度の薬剤師研修セミナーを開催し、本研究会のテーマに向かってより意識変容・知識レベル向上を図れるように計画する。

他団体等との連携・協力及び地域の保健衛生向上を焦点とした薬局・薬剤師のコンピテンシー検討は、本研究会を地域保健衛生に尽力できる共助機関・共助職種の育成を目的とした教育・啓発のための組織として性格付け、その能力を拡大し、向上させるための取組であった。

コンピテンシー検討については、研究

会内部の担当者は、実務経験実感は十分でありかつそこから得られた知見は高いものの、そのレギュレーションはできていないことから、外部の識者、及び会員中で教育経験豊富な大学教員、企業の人事労務管理経験者の意見を取り入れるべきであると考えられ、次年度に向けての再編を計画している。なお、このコンピテンシー検討については、受益者である市民の参加を得ている。

E. 参考文献

- 1) 薬学教育薬学教育モデル・コアカリキュラム改訂に関する専門研究委員会 第10回議事録、配布資料
https://www.mext.go.jp/b_menu/shingi/chousa/koutou/47/index.htm
- 2) 患者のための薬局ビジョン
平成27年10月23日 厚生労働省
<http://www.pref.kanagawa.jp/documents/9794/honbun.pdf>
- 3) 薬機法等の一部を改正する法律案の概要と論点
松尾 晴菜 立法と調査 2019、5 N0.412 参議院常任委員会調査室・特別調査室

- 4) 個と地域の一体的支援

岩間伸之・原田正樹 『地域福祉援助をつかむ』 2012 有斐閣

- 5) 次代を担う医療者のための地域医療実践読本

中根晴幸 幻冬舎 2016

- 6) 小学校高学年における首尾一貫感覚 (Sense of Coherence ; SOC) の変化および ソーシャルサポートとの因果関係 : 1年間の縦断調査から
朴峠 周子、武田 文、戸ヶ里 泰典、山崎 喜比古、木田 春代

日本公衆衛生雑誌 58 (11) 967-97

7、2011-11-15

- 7) 新しい能力主義としてのコンピテンシーモデル の妥当性と信頼性、谷内篤博 経営論集 第11巻第1号 2001年 49~62頁

F. 研究成果発表等

なし

G. 知的所有権の取得状況

なし

分担研究報告書 (3)

地域社会において「薬物乱用予防」を主体的に担うことのできる ヒューマンリソースの開発・教育及び relation 形成の試み

地域住民の意識・行動変容、自助力向上及び薬乱予防に向けたリソース化の試み

分担研究者：鈴木順子（北里大学・薬学部）

研究協力者：一般社団法人地域医療薬学研究会、大室弘美（武蔵野大学）

村田正弘（NP0 法人セルフメディケーション推進協議会）

高橋千佳子（慶応大学 KP 会代表理事）

【研究要旨】

共助職種—市民混在型セミナー、大学等を利用した市民生涯教育、一般メディアでのニュースソース化、主に薬局を通じての各種パンフレット配布等を通じて、共助職種と市民の認識共有・相互関連付けを促進し、参加した市民を地域のコアリソースとして育成するための取組を開始した。また、市民レベルでのコンピテンシー検討に入った。

A. 研究目的

地域社会において、主体的に薬物乱用防止を含めた地域保健衛生向上のための活動を担うことのできる人材を育成し、共助機関共助職種と連携して活動するシステムを構築する。

B. 研究方法

薬局・薬剤師を共助職種として、地域住民の生活事情に応じて関連付けを図るために必要な啓発ツールを開発し、主に

研究会会員薬局及び薬剤師から配布・指導を行った。大学他が行う市民講座において講演を行い、市民の啓発を行った。関連付けができた市民を研究会の市民会員として迎え、研究会の活動への協力を求めるしくみを作った。薬物乱用問題を住民生活主体で防止できる地域態勢を作るために、地域住民として必要な知識及び行動、及び共助体系との協働的態度についてコンピテンシーを策定する目的で、ワーキンググループを構成し、必要な資料の選定に入った。

C. 結 果

啓発ツールは、当初、研究会会員薬局・薬剤師から地域の具体的な住民に配布し、併せて簡単な指導等を行ってもらうこと、及びそれを通じて当該住民との継続的な関係性を作る一助とすることを念慮して作成したものであるが、一般メディア、会員外の薬局及び薬局団体、地域の医療機関、企業の人事・労務管理部門等からの配布要請が大きく、また、住民個人からの配布要請が多々あり、当初の目的を超えた広がりを見せた。

また、大学等が行う市民講座では、社会的動揺が著しく孤立しがちな状況において、いかに正しい情報を得るか、特に違法薬物が生活に入り込む危険について強く言及し、自助レベルの了解を得ることができた(アンケート等の結果から)。更に、直接に関連付けができた市民を研究会の市民会員に招く仕組みを研究会に設定できた。

D. 考 察

地域包括ケアの概念からいえば、地域の保健衛生課題は、地域生活者の自助意識の開発からこれを互助関係まで進め、共助体の関与を得て、適正な組織化と適正な活動内容に進める中で改善を図ることが持続可能な地域の公衆衛生保持増進の方法である。

しかし現実には、薬物乱用問題を含めた地域公衆衛生課題は地域住民にとって少なくとも重大な課題とは捉えられておらず、行政(公助)が解決することと漠然と考えられている。

それを前提として、まず自助意識の開発と互助関係構成に向けた認識形成が必要と考えられ、現在喫緊の問題であるCOVID-19からの生活防衛をテーマにハンドブックを作成し、これを用いて自助意識の開発と互助の必要性についての訴えを行った。また、このハンドブックの配布と指導を薬局・薬剤師に委ね、相互の役割に関する認識共有を図った。テーマの影響もあって、当初の目的を超えたニーズがあり、効果の測定がほぼ不可能になったのは遺憾なことであったが、それ以上に生活破壊に対する危機感の大きさが実感できたため、継続的にさまざまな角度から啓発資材を作成し、主に薬局・地域の医療機関という窓口を経由してリアルな危機感を持つ住民に届けることの意義は確実にあると考えられた。これらの配布資材中には必ず薬物が生活に入り込む危険とそれによる生活破壊について言及しており、本人が意識するかどうかは別として、「薬物の危険とそれに対する防衛意識」を刷り込まれるように作成している。直接のテーマを変えつつ多角的に作成した資材による継続的啓発は、薬局や医療機関を窓口とする方法と併せて、地域の自助意識の向上と共助体系との具体的な関連付けに有効であることが明らかになったものとする。同様の内容の啓発資材は他にも存在するものと思われるが、当研究会の資材を高く評価し、採用した理由を各部面(主にメディア)に逆インタビューしたところ、

- ①いたずらに情報過多になっていない。
- ②一般に考えられる生活行動に即した行動指針が示されている。
- ③家族構成や、社会背景、生活条件に

応じた記載になっている。

④否定的表現や命令形の表現が少なく、受け入れやすい。

⑤語り口が読み手に配慮した平易なものとなっている。

などの回答が得られた。

ここから、かねて課題としていた住民レベルのコンピテンシー策定の重要性が改めて浮上してきたものとする。

今期は、ワーキンググループを選定し、コンピテンシー策定に必要な各種参考資料の検討に入ったが、来期は一般市民を交えて陣容を拡充し、市民の現状を踏まえたコンピテンシー策定を目指す。

また、今回のハンドブックのニーズを踏まえて、企業の人事・労務管理の目線の取り入れも必要と思われるところから、可能な限り連携協力を求めている。

E. 参考文献

- 1) 住民と創る地域包括ケアシステム
永田 祐 ミネルヴァ書房 2013.
6月
- 2) 地域包括ケアの社会理論への課題—
健康概念の転換期におけるヘルスケア
政策
猪飼 周平 社会政策 2011 2 (3)
21-38
- 3) 看護管理者のコンピテンシーの概念
分析
別府千恵
The Journal of the Japan Academy
of Nursing Administration and
Policies Vol. 23,
No. 1, 160-167, 2019

4) 理学療法士の地域包括ケアシステム
への参画推進 に向けた地域活動実践
能力開発に関する研究

渡邊 勸 茨城県立医療大学大学院博
士論文

2016. 1月

5) 民間主導・行政支援の公民連携の教
科書

清水 義次、岡崎 正信、泉 英明

2019. 1. 11 日経 BP 社

F. 研究成果発表等

1) 書籍等

「コロナ時代」を生きる知恵

予防・対策・暮らしのハンドブック

2020年5月31日 一般社団法人 地
域医療薬学研究会刊

G. 知的所有権の取得状況

なし

厚生労働行政推進調査事業費補助金
(医薬品・医療機器等レギュラトリーサイエンス政策研究事業)

分担研究報告書

若年者違法薬物使用防止の啓蒙活動のためのエビデンス収集

研究分担者：関野祐子（東京大学大学院薬学系研究科）

研究協力者：光岡俊成、加藤祐一、筒井泉雄（東京大学大学院薬学系研究科）

間瀬省吾、小金澤紀子、白尾智明（群馬大学大学院医学系研究科）

【研究要旨】

大麻などの違法薬物の摂取は、未だ心身が発達段階の若年者に対して正常な脳機能を破壊し、記憶・認知・精神運動能力を変容させる可能性が高く、乱用防止は社会的に重要な課題である。大麻や薬物乱用防止の啓蒙活動にとっては、大麻に含まれるカンナビノイドが若年者の心身の発達に与えるリスクを科学的かつ定量的に示すことが極めて重要である。本研究では、ラット胎仔由来凍結海馬神経細胞の初代培養神経細胞による *in vitro* アッセイ法を使って、カンナビノイド受容体アゴニストが神経細胞同士のネットワークの発達に与える影響を、神経細胞の形態的变化及び細胞死を指標として定量的に解析した。培養7日目にカンナビノイド受容体アゴニスト CP55940 (0.1, 0.3, 1, 3, 10 μ M) を投与して 21 日目まで培養して、樹状突起長は抗 MAP2 抗体、樹状突起スパイン数は抗ドレブリン抗体を使った免疫細胞化学染色を行い、細胞核は DAPI を使って認識した。画像データはハイスループットイメージングアッセイ法を使って解析した。その結果、3 μ M 以下の CP55940 においては樹状突起スパイン数を示すドレブリンクラスター数は有意に増加し濃度依存性が認められた。10 μ M CP55940 では神経細胞死が観察された。

培養3週間目の神経細胞の NMDA 型受容体を活性化するとドレブリンクラスター数は減少し、反対に NMDA 型受容体を阻害するとドレブリンクラスター数が増加することが知られている。そこで 100 nM CP55940 の2週間投与後に 100 μ M グルタミン酸を投与したところ、ドレブリンクラスター数がコントロールと同程度に減少した。CP55940 は NMDA 型受容体阻害作用を持たないことが示唆された。カンナビノイド受容体アゴニストは神経伝達物質の遊離を減少することが知られている。CP55940 により神経伝達物質の遊離が減少するがその代償作用として AMPA 型受容体が増加し、ドレブリンの局在が変わった可能性がある。これらの結果から、シナプス機能が未成熟な時期に慢性的にカンナビノイド受容体アゴニストを投与すると、シナプス後部構造が異常な形態を示すことが判った。若年期の大麻の乱用でカンナビノイド受容体が持続的に活性化されると、記憶・認知・精神運動能力の発達を変容するリスクがあることの科学的な根拠を示すことができた。

A. 研究目的

大麻などの違法薬物は、特に、未だ心身が発達段階の若年者に対して、長期的に正常な脳機能を破壊する。大脳辺縁系への影響では、記憶、認知、精神運動能力を変える可能性があり、中脳辺縁系経路への影響では、報酬と快楽の反応および痛みの知覚に影響を与える可能性がある⁽¹⁾。一方、若年者における大麻摂取が、大脳皮質の神経活動を長期的に変化させる神経メカニズムについては明らかになっていない。大麻 (*Cannabis sativa*) にはカンナビノイドと呼ばれる 480 以上の異なる化合物が含まれている。カンナビノイドの主要な精神活性成分は Δ^9 -tetrahydrocannabinol (Δ^9 -THC) であり、大麻樹脂抽出物の約 40% を構成するもう 1 つの重要な成分がカンナビジオール (CBD) である。カンナビノイドは、主に脳の神経細胞や脊髄にあるカンナビノイド受容体 (CB1 受容体) と相互作用することによりその効果を発揮する⁽²⁾。本研究では、大麻や覚せい剤などの違法薬物が、発達段階の心身に対して与える影響のメカニズムを、脳の神経細胞同士のネットワーク構築と関係の深い神経シナプス後部構造の形態的な変化や樹状突起長を指標とした *in vitro* モデル (初代培養神経細胞) を使って明らかにする。

本年度は、発達段階の培養ラット海馬神経細胞に Δ^9 -THC や CBD と構造が類似し、CB1 受容体アゴニストである CP55940 をモデル化合物として使用した (図 1)。カンナビノイド受容体アゴニストである CP55940 を投与し、神経シナプス後部構造の免疫細胞化学染色とハイスループットイメージングアッセイ法を使って、発達段階の神経細胞にどのように作用するかを調査する。

B. 研究方法

脳の発達段階においては、神経細胞の樹状突起が成長しシナプスが形成される。そのため発達過程への影響を *in vitro* において再現するため、初代培養神経細胞の樹状突起上のシナプスが形成される時期⁽³⁾にモデル化合物を投与する試験法とした。ラットの初代培養神経細胞は培養 7 日目から 14 日目に樹状突起スパインが形成される。ラット胎仔由来凍結海馬神経細胞 (SKY neuron, Alzmed, Inc, Tokyo) を解凍して 96 穴プレートに播種し 37°C 5%CO₂ で培養する。培養 7 日目又は 14 日目にモデル化合物を投与して神経細胞が成熟する 21 日目まで曝露した。

シナプス形成への影響は、ドレブリンクラスター数の変化を観察することで評価した。ドレブリンはアクチン結合タンパク質として受容体などの樹状突起上にあるシナプス後部の機能タンパクの局在を安定化する役割があり、神経細胞の成熟化の指標になる。さらにグルタミン酸刺激等でグルタミン酸受容体が活性化され細胞内に Ca²⁺ が流入すると、ドレブリンクラスターは樹状突起のスパインから消失してスパインの形態変化を誘導することが知られている。

また、カンナビノイドはシナプス前部にある CB1 受容体に結合しシナプス後部の興奮性グルタミン酸受容体の活性化を抑制することが知られている。CP55940 投与群 (100 nM, 300 nM, 1 μ M, 3 μ M, 10 μ M, 各 n=6), グルタミン酸投与群 (10 μ M, 100 μ M, 各 n=6), グルタミン酸と CP55940 併用群 (グルタミン酸 (10 μ M, 100 μ M) + CP55940 (100 nM), 各 n=6) を比較することで検討した。

免疫細胞化学染色は、ドレブリンを抗ドレ

ブリン抗体 (mouse monoclonal, M2F6, 1:1), 樹状突起の軸を成す微小管結合タンパク質である MAP2 を抗 MAP2 抗体 (rabbit polyclonal, 1:2000) と 4℃で 24 時間反応させた後, 2 次抗体として Alexa Fluor 488 donkey anti-Mouse IgG (1:250) 及び Alexa Fluor 594 donkey anti-rabbit IgG(1:250) に, 核を染色するための 4', 6-Diamidino-2-Phenylindole, Dihydrochloride (DAPI, 1:1000)を加えて, 細胞を 3 重に染色した (図 2)。画像取得・解析は, CQ-1Yokogawa, Kanazawa, Japan) の自動フォーカス機能(20×lens, numerical aperture 0.45)を使って自動的に撮像し, ハイスループットで得られた大量の画像情報を我々が独自に開発した解析プロトコルを使用した(図 3)。本評価に使った画像処理アルゴリズムは, 日本化学工業協会 LRI 第 8 期委託研究課題の一環として我々が開発した。また, ラット胎仔由来凍結神経細胞を 3 週間培養して樹状突起と樹状突起スパイン及び核を免疫細胞化学的に染色し, 画像取得・解析を完全自動化で行うことにより, 再現性高く、ハイコンテントアナリシスで評価する方法は, 白尾らにより開発された⁽⁴⁾。

C. 研究結果

培養 7 日～21 日に 10 μ M CP55940 投与した群で神経細胞死が認められた (図 4)。定量的に解析した結果, 3 μ M 以下の CP55940 投与群では生細胞数に変化は無いが, 10 μ M CP55940 投与群は control 群に比べて 64.2% まで減少した (図 5)。

ドレブリンクラスタに関しては, 3 μ M 以下の CP55940 投与群において, 興奮性シナプス後部構造の樹状突起スパイン数を示す

ドレブリンクラスタ数は, コントロール群に比べていずれの投与群も有意に増加し, 濃度依存性が認められた (図 6)。また, グルタミン酸による NMDA 型受容体の活性化によるシナプスの減少は, 100 nM CP55940 によるシナプス数の増加に影響を与えなかった (data not shown)。そのため, CP55940 によるどれ雨林クラスタ増加作用は, NMDA 型受容体を介さない機序による現象であることが示唆された。

D. 考 察

これらの結果は, CP55940 により神経細胞機能の正常な発達過程を逸脱し, シナプスの可塑性を失わせることを示唆している。この現象は, 記憶, 認知, 精神運動能力への影響,

報酬と快楽の反応および痛みの知覚に影響を与える原因と成り得る。*in vivo*での実験結果との比較が有用かもしれない。例えば, 幼若動物試験での行動観察の結果と比較を行うことも検討したい。また, CB1 又は CB2 受容体に選択的なアゴニスト, アンタゴニストを投与した場合の比較を行うことで, カンナビノイドの作用機序の理解を助ける可能性があり, 今後の検討が必要である。

E. 結 論

発達段階の培養海馬神経細胞を使ったハイスループットイメージングアッセイ法は, 発達段階の神経細胞への影響を鋭敏に検出できることが示唆された。

F. 参考文献

1. 三島 健一, 入江 圭一, 大麻成分の中枢

効果：有用性と危険性，
YAKUGAKUZASSHI/140 巻 (2020) 2
号.

2. 船田 正彦， 富山 健一， 大麻成分の依存
性と細胞毒性， YAKUGAKU
ZASSHI/140 巻 (2020) 2 号.

3. Takahashi H, Sekino Y, Tanaka S,
Mizui T, Kishi S and Shirao T
“Drebrin-Dependent Actin Clustering in
Dendritic Filopodia Governs Synaptic
Targeting of Postsynaptic Density-95
and Dendritic Spine Morphogenesis”, J.
Neurosci., 23(16):6586–6595, 2003

3. Hanamura K, Koganezawa N,
Kamiyama K, Tanaka N, Oka T,
Yamamura M, Sekino Y and Shirao T.
“High-content imaging analysis for
detecting the loss of drebrin clusters
along dendrites in cultured hippocampal

neurons.” Journal of Pharmacological
and Toxicological Methods. 99:106607,
2019

G. 研究発表

Mitsuoka T, Mase S, Koganezawa N,
Katou. Y, Tsutsui I, Shirao T and Sekino
Y. Assessment of CB agonist CP55940 in
maturity for rat hippocampal neurons
using a high-throughput
immunocytochemical assay and image
digital analysis, 第 94 回日本薬理学会， 札
幌(2021, 3).

H. 知的所有権の取得状況

なし



Cannabis sativa

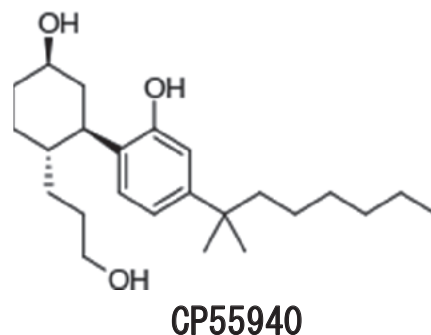
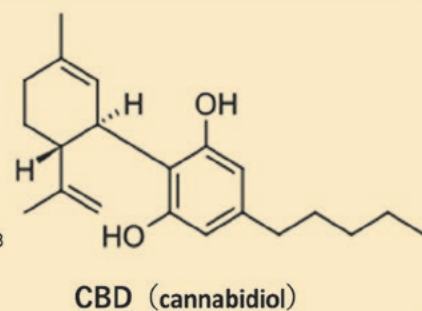
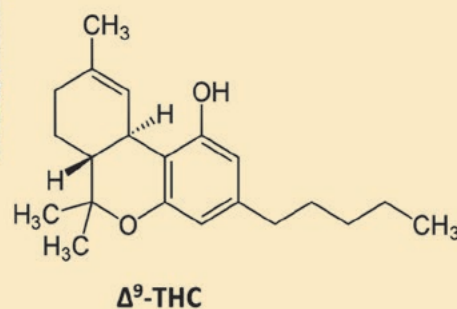


図 1. Cannabinoid と CP55940 の化学構造

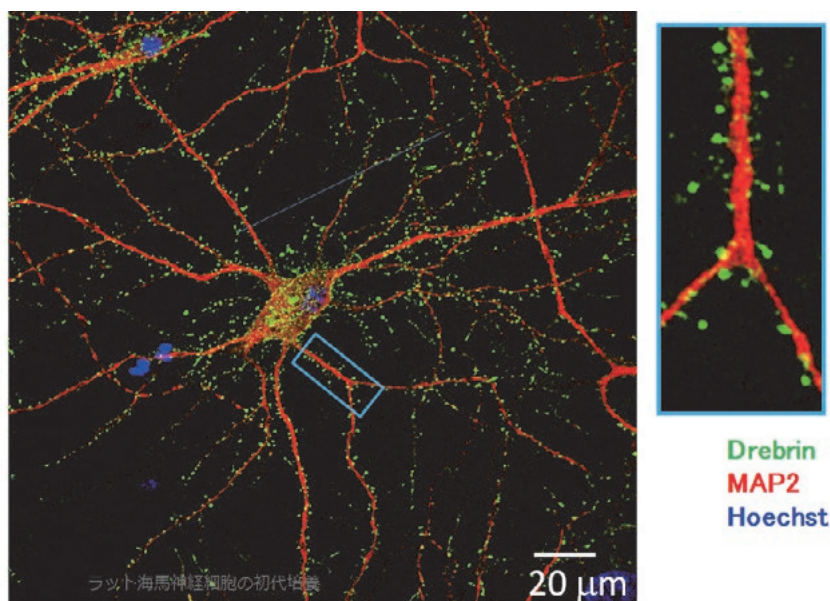


図 2. 成熟した培養 21 日目のラット神経細胞の MAP2 とドレブリンの分布 : 樹状突起は抗 MAP2 抗体 (赤) で, 樹状突起スパイン (シナプス後部構造) は抗ドレブリン抗体 (緑) で可視化した。

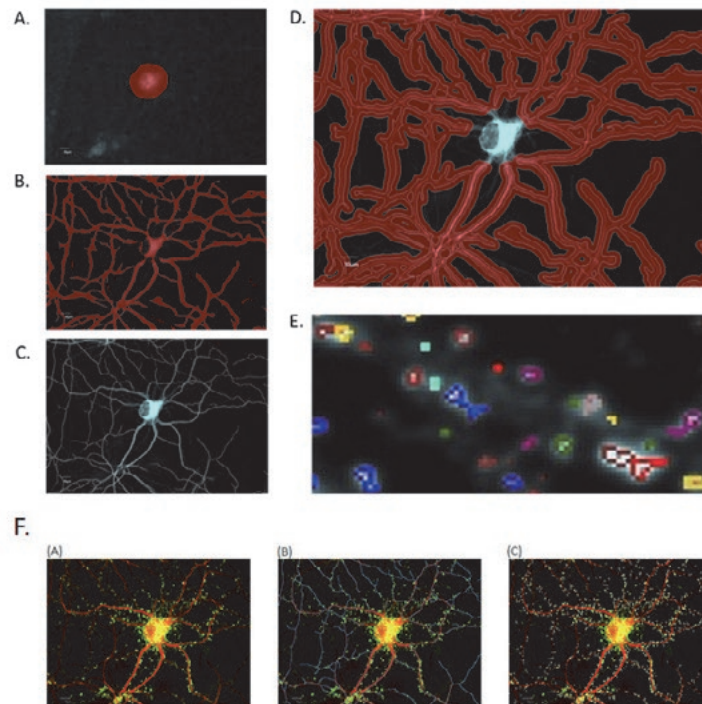


図 3. 樹状突起とdrebrin クラスターの解析プロトコル

A. 細胞体領域の特定 B. 樹状突起の特定 C. 樹状突起骨格の描出 D. 樹状突起骨格の周辺領域範囲の特定 E. 樹状突起骨格の周辺領域中のdrebrinクラスターの特定

F. 実際の解析の一例: (A) 培養海馬神経細胞の蛍光染色画像: drebrin (緑), MAP2 (赤) and DAPI (青), (B) 樹状突起長計測: 蛍光画像上でマッピングした樹状突起骨格 (青線) の長さ, (C) drebrinクラスター数の計測: 蛍光画像上でマッピングしたdrebrinクラスター (白)

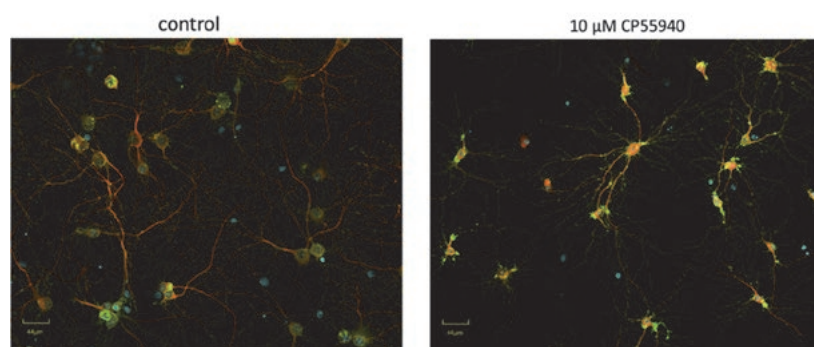


図 4. 高濃度カンナビノイド受容体アゴニストの慢性暴露による神経細胞死
10 μ M CP55940 存在下で2週間海馬神経細胞を培養すると神経細胞数が減少し, 神経細胞毒性があることが判明した。

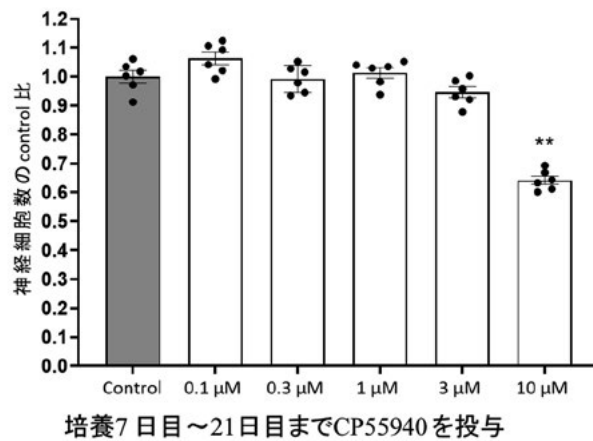


図 5. CP55940 の 2 週間投与による神経細胞数の変化

培養 7 日目に各濃度の CP55940 を投与して 3 週間目に固定した。
 10 μ M CP55940 投与群では平均 64%まで神経細胞数が減少した。
 Control 群 vs 10 μ M 群 $p < 0.0001$
 (Dunnett' s multiple comparison test)

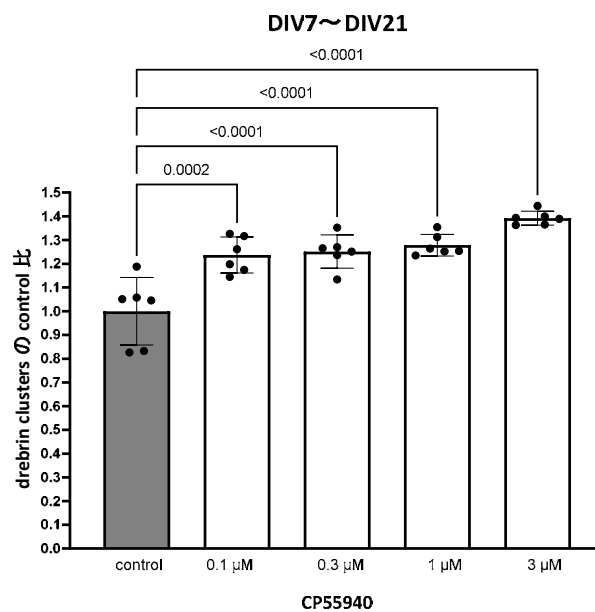


図 6. CP55940 の 2 週間投与によるdreブリンクラスターの変化
 培養 7 日目に各濃度の CP55940 を投与し、3 週間目に固定した。
 CP55940 投与群ではdreブリンクラスター数の増加が見られた。
 Control 群 vs 各群 (Dunnett' s multiple comparison test)

分担研究報告書

大麻の実態調査，海外の規制情報の把握

1. 大麻の主なカンナビノイド成分の製造法に関する調査

研究分担者：花尻（木倉）瑠理（国立医薬品食品衛生研究所生薬部）

研究協力者：田中 理恵（国立医薬品食品衛生研究所生薬部）

【研究要旨】

大麻草 (*Cannabis sativa* L.) の成分について文献調査を行なった．情報検索ツールとして SciFinder を主に用い，PubMed および Google Scholar も併用して検索を行なった．SciFinder による検索の結果，(-)-*trans*- Δ^9 -tetrahydrocannabinol (Δ^9 -THC) の CAS 登録番号「1972-08-3」で検索したところ 9561 件がヒットした．このうち「preparation」で and 検索をかけた結果 896 件がヒットした．その結果をもとに大麻草由来のカンナビノイドの合成法について文献調査を行なった．その結果，カンナビノイドは古くから合成が試みられており，近年でも新規の合成法が報告されていること，カンナビノイドのうち活性物質である Δ^9 -THC についての合成研究が多いこと， Δ^9 -THC は二つの不斉中心を持ち，また 9,10 二重結合は熱力学的により安定な 8,9 二重結合に異性化するため，合成方法によっては位置および立体異性体の副生を伴うこと，最近では立体選択的かつ効率の良い合成法が報告されていること，などの知見が得られた．また，近年でも新規の合成手法を用いたカンナビノイドの合成法が報告されているため，今後も引き続き調査していく必要があると考えられる．

A. 研究目的

大麻は大麻草 (*Cannabis sativa* L.) 及びその製品のことをいう．大麻草はアサ科 (*Cannabaceae*) の雌雄異株の一年生草本であり，西アジア～エジプト原産と言われている．紀元前より人類に利用されており，大麻草の茎よりとれる繊維は衣服などに，種子は麻の実，ヘンプシードオイルとして食用に，また生薬の麻子仁としても利用される．また大麻草は繁殖

力が非常に強いという特徴もある[1-8]．

大麻草にはカンナビノイドと総称される炭素，水素，酸素のみからなる固有の化合物群が含まれている (Fig.1)．カンナビノイドは炭素 21 個からなるテルペノフェノリック骨格を持ち，酢酸－マロン酸経路由来のオリベトール酸 *olibetolic acid* とメバロン酸経路由来のゲラニルニリン酸 *geranyl pyrophosphate* から生合成される．Turner らは 1980 年に大麻草に 423 種の化合物が含

まれ、そのうち 61 種がカンナビノイドであると報告している[9]. Elsohly らは 2005 年に 493 種の化合物、うち 70 種がカンナビノイドであると報告し、さらに 2016 年に Elsohly らは 565 種の化合物、うち 120 種がカンナビノイドと報告している[10-11]. 大麻草に含まれるカンナビノイドについて様々な研究がされており、最近でも新規化合物が単離・構造決定されている[12-14].

カンナビノイドの中には幻覚作用などの中枢作用を持つ化合物があり、このうち Δ^9 -Tetrahydrocannabinol (Δ^9 -THC) が最も中枢作用が強く大麻草の活性本体である。 Δ^9 -THC は生の植物体中ではフェノールカルボン酸体である Tetrahydrocannabinolic acid (THCA) の状態で存在する。THCA 自体は活性を持たないが、収穫後や保存中の乾燥や、光や熱にさらされることによって脱炭酸がおこり活性体である Δ^9 -THC へと変化する (Fig.1) [1].

大麻草についてはカンナビノイドを中心に、1900 年代ごろから現在まで様々な研究がされている[1-7]. 合成研究についても Δ^9 -THC を中心にこれまで多くの合成の報告がある。今回我々は、カンナビノイドの合成について文献調査を行なったので以下に報告する。

B. 研究方法

大麻草 (*Cannabis sativa* L.) の成分について文献調査を行なった。情報検索ツールとして SciFinder を主に用い、PubMed および Google Scholar も併用して検索を行なった。検索語として、*Cannabis sativa*, cannabinoid, tetrahydrocannabinol, THC, synthesis, preparation 等を用いた。また必要に応じ化合物検索も行った。

C. 研究結果及び考察

SciFinder による文献検索の結果、(-)-*trans*- Δ^9 -tetrahydrocannabinol (Δ^9 -THC) の CAS 登録番号「1972-08-3」で検索したところ 9561 件がヒットした。このうち「preparation」で and 検索をかけた結果 896 件がヒットした (2020 年 9 月時点)。これらの検索結果をもとに文献調査を行ない、主に Δ^9 -THC の合成法について以下にまとめた。文献情報については Table1 に示した。

1. 初期の Δ^9 -THC の合成

大麻草由来のカンナビノイドのうち、特に Δ^9 -THC はその特異な構造と生理活性のため、古くから合成研究が試みられており、近年でも新規の合成法が報告されている。 Δ^9 -THC は ABC-三環系カンナビノイドであり、芳香族部分と脂環式部分で構成されている。これらの化合物の立体選択的合成の効果的なアプローチのひとつは、3-dihydroxybenzenen 誘導体とキラルなモノテルペン誘導体の酸触媒によるカップリング反応を利用したものである。

1896 年に、Wood らは、大麻草よりカンナビノイドである cannabinol (CBN)[15-16] を単離した。1930 年代初めには Cahn[17-19] と Bergel[20] によってその部分構造が解明された。1940 年に Adams らと Todd らは、CBN の合成と CBD の単離を報告した[21-25]。このうち Adams らは一連の研究において、CBD を酸で処理すると異性化し、生理活性の高い粘稠な油状物質になることを見いだした[26-28]。この物質の構造解明も試みられたが、tetrahydrocannabinol の二重結合の位置と 6a, 10a 位の立体配置が不明であった (Fig. 2)。

1964 年に Gaoni と Mechoulam によってこの Adams らによる研究が再検討された結果、大麻の主要な精神活性成分である Δ^9 -THC の正しい絶対構造、*trans*-(6a*R*, 10a*R*)が決定された[29-30]。この研究において Δ^9 -THC と (-)-*trans*- Δ^8 -tetrahydrocannabinol (Δ^8 -THC) が、それぞれラセミ体として合成された。Olivetol dimethyl ether の ortho 位を Li 化し、これに geranial を反応させたのち、そのままピリジン中 *p*-TsCl と反応させて、CBD dimethyl ether を全収率 7% で得た。これを脱メチル化すると、(±)-CBD が生成し、続いて酸性条件下で反応させた結果、(±)-*trans*- Δ^9 -THC が最大収率 70% で得られた[31-32]。これは Δ^9 -THC の生合成を模倣した初の合成法である (Fig. 3)。

1967 年に Mechoulam らは初の(-)- Δ^8 -および(-)- Δ^9 -THC の立体特異的合成を報告した[33-34]。Olivetol をジクロロメタン中で $\text{BF}_3 \cdot \text{Et}_2\text{O}$ の存在下、室温で (-)-*cis/trans*-verbenol と反応させると、(-)- Δ^8 -THC が 35% の収率で得られ、これをトルエン中、 -15°C で HCl, ZnCl_2 により塩化水素化し、THF 中 NaH 存在下で還流して (-)- Δ^9 -THC に変換した。また、olivetol を *p*-TsOH 存在下、(-)-*cis/trans*-verbenol と反応させると 45% の収率で 4-*trans*-(2-olivetyl)pinene が生成し、これを室温で $\text{BF}_3 \cdot \text{Et}_2\text{O}$ と反応させると 85% の収率で (-)- Δ^8 -THC が得られた (Fig. 4)。

1967 年に Petrzilka らは、olivetol と (+)-*cis/trans*-*p*-mentha-2,8-dien-1-ol の異性体混合物を $(\text{CH}_3)_2\text{NCH}(\text{OCH}_2\text{C}(\text{CH}_3)_3)_2$ とジクロロメタン中 20°C で 63 時間反応させると、olivetol の C_4 でのアルキル化で生じる異性体と一緒に CBD がメジャーな生成物とし

て合成できることを報告した[35] (Fig. 5)。

1969 年に Petrzilka らは、(+)-*cis/trans*-*p*-mentha-2,8-dien-1-ol と olivetol の強酸存在下での反応を報告した[36]。これはアセタールの代わりに *p*-TsOH, HCl, TFA などの強酸存在下で (+)-*cis/trans*-*p*-mentha-2,8-dien-1-ol と olivetol をベンゼン中で 80°C で 2 時間加熱すると、Friedel-Crafts のアルキル化、ジベンゾピラン閉環、および Δ^9 -から Δ^8 -の二重結合の異性化が起こり、CBD は生成せずに (-)- Δ^8 -THC が 53% の収率で得られた。この反応では、異常な Δ^8 -THC (*abn*- Δ^8 -THC; Fig. 6) が 13.3%, 2 対 1 のメンタジエノール-olivetol 付加物とその異性体が 5.5% 得られ、未反応の olivetol が 20% 回収された。(-)- Δ^8 -THC から (-)- Δ^9 -THC への変換は 2 工程で行われた。すなわち (-)- Δ^8 -THC を ZnCl_2 と HCl で反応させると C_9 塩化物体のジアステレオマー混合物が生成され、K *tert*-amylate による脱塩化水素化で (-)- Δ^9 -THC が生成し、これらの反応は等量的に進行した[35-36] (Fig. 5)。

1974 年に Razdan らは、1mol% の $\text{BF}_3 \cdot \text{Et}_2\text{O}$ と MgSO_4 存在下、 0°C で (+)-*cis/trans*-olivetol を *p*-mentha-2,8-dien-1-ol と反応させると (-)- Δ^9 -THC を 50% の収率で生成できることを報告した[37]。また、この穏やかな条件下では、(-)- Δ^9 -THC から (-)- Δ^8 -THC への二重結合の異性化は起こらないことがわかった (Fig. 5)。

2. その他のキラルなモノテルペンの縮合を用いた Δ^9 -THC の合成

カンナビノイドの合成の最も一般的な方法は、olivetol とキラルなモノテルペンの縮合

であり、 Δ^9 -THC の合成中間体への初期のアプローチで適用されている。その他に同様な方法で、(+)-*p*-menth-2-ene-1,8-diol, (+)-*cis/trans*-*p*-mentha-2-ene-1,8-diene-3-ol, (+)-*trans*-2-carene-epoxide, (+)-*cis*-chrysanthanol 等のキラルなモノテルペンを用いた(-)- Δ^8 -THC または(-)- Δ^9 -THC および誘導体の合成が報告されている[38-50] (Fig. 7).

1970 年に Razdan らは、olivetol と(+)-*trans*-2-carene epoxide を開始物質とするキラルな(-)-*trans*- Δ^9 -THC のワンステップ合成法を報告した[45]。BF₃ または *p*-TsOH が(+)-*trans*-2-carene epoxide の活性化に効果的だったが、立体異性体の(-)-*cis*- Δ^9 -THC も副生し、*p*-mentha-2,8-dien-1-ol の場合と比較して収率が低く、より多くの副生成物ができた。さらに、(+)-*trans*-3-carene epoxide は *p*-TsOH と反応し、(-)-*trans*- Δ^8 -THC を 10% と低収率でしか得ず、多くの副生成物が生成した(Fig. 8).

1975 年に Razdan らは、別のキラルなテルペノイドを開始物質とした Δ^9 -THC のダイレクトな合成を報告した[47]。この経路では BF₃ で *cis*-chrysanthanol が活性化され olivetol の Friedel-Crafts のアルキル化のためのカルボカチオンが形成される。次にアルケンの活性化により、開環と環化が起こり(-)-*trans*- Δ^9 -THC が形成されたが、収率は同様の反応条件下で(-)-*verbenol* を用いた場合よりもかなり低かった(Fig. 9).

2001 年に Kobayashi らは、aryl cuprate を用いた環状エノンへの共役 1,4-付加反応を用いた(-)-*trans*-CBD, (-)-*trans*- Δ^9 -THC の合成を報告した[49-50]。 α -iodocyclohexenone を調製した後、脱ハロゲン化エノールグリニヤールに変換した。その後、反応性エノール

グリニヤ中間体は、対応するエノールホスフェートに変換した。Ni(acac)₂ 存在下での MeMgBr によるメチル化、NaSEt によるメチルエーテル脱保護、および ZnBr₂ による環化により、(-)-*trans*- Δ^9 -THC が収率 28% で得られた (Fig. 10).

3. エナンチオ選択的な反応を用いた Δ^9 -THC の合成

Δ^9 -THC の合成中間体への初期のアプローチで用いられている olivetol とキラルなモノテルペンの縮合では、しばしば副生成物の生成を伴い、エナンチオピュアな生成物の収率は中程度から低収率であった。その後、不斉触媒を使用したより複雑な合成経路が採用され、高レベルのエナンチオ選択性と、非天然型の THC エナンチオマーへの合成も可能になった。例えば、Diels-Alder 反応[51-53]、金属触媒によるアルキル化反応[54-55]、塩基触媒による環化[61-62] エノンへの銅酸アリールの共役付加[49-50]ルテニウム触媒による不斉水素化および S_NAr 環化に基づく不斉合成[59]等、THC および誘導体の不斉合成に適用されている。

1997 年に Evans らは、光学活性な中間体の不飽和 6 員環の合成はエナンチオ選択的分分子間 Diels-Alder [4+2]環化付加反応で形成する方法で、アキラルな開始物質から(+)- Δ^9 -*trans*-THC の最初の不斉合成を報告した[51-52]。キラルな Cu(II)-ビスオキサゾリン触媒を用すると、ジエンとイミドの環状付加物が 57% の収率で生成した。エステル交換の後ベンジルエステルになり、求核メチル化とエステル加水分解により、*p*-menth-1-ene-3,8-diol が得られた。Olivetol の存在下で *p*-TsOH で活性化すると、CBD 類似体 が得られ、ZnBr₂ で環化して、

(+)-*trans*- Δ^9 -THC が得られた(Fig. 11). この他に Diels–Alder を用いた方法が Minuti らによって報告されている[55].

2007 年に Trost らは, (-)-*trans*- Δ^9 -THC のシクロヘキセン環の構築を閉環メタセシス反応で行なう合成法を報告した[54]. この方法では, 二重結合を熱力学的により安定な Δ^8 へ異性化させずに目的とする Δ^9 にできる(Fig. 12). Olivetol dimethyl ether のホルミル化の後, Horner–Wadsworth–Emmons 反応, DIBAL 還元でアリルカーボネートを合成した. あるいは, *n*-BuLi および CO₂ により分岐アリルアルコールを合成し, パラジウム触媒で異性化して, 直鎖アリルアルコールにしたのちアリルカーボネート体を合成した. [Mo(CO)₃C₇H₈] およびキラルな (*S*, *S*) リガンド存在下で, アリルカーボネート体と dimethyl malonate の反応により, 分岐生成物が高収率で高エナンチオ選択性 (95%収率, 94%ee) で得られた. 脱炭酸ののち得られたエノラート中間体をヨウ化物でアルキル化され, 付加体が (*anti*: *syn* 2.4:1) 混合物として 84%の収率で得られた. 各異性体に対応するメチルエステルに変換し, 閉環メタセシス反応を行ない, シンシクロヘキセン体を得た (*anti*: 収率 94%, *syn*: 収率 81%). これを高温で過剰のナトリウムメトキシドで熱力学的により安定なトランス体に平衡化し, メチルリチウムを添加すると, 3 級アルコール体を得られた. モノ脱メチル化ののち, Evans らによる既報の条件でのピラン環形成および脱保護により (-)- Δ^9 -*trans*-THC が得られた(Fig. 12).

2013 年に Carreira らは, それぞれがカンナビノイドの 2 つの不斉炭素の立体を制御する 2 つのキラル触媒を用いた Δ^9 -THC の合成方法を報告した[55–58]. この方法により

Δ^9 -THC の 4 つの立体異性体すべてを作り分けることができた. すなわち [Ir(cod)Cl₂],

(*S*)-または (*R*)-ホスホルアミダイトリガンドと, (*S*)-または (*R*)-アミンの 2 種の触媒を使用し Zn(OTf)₂ 存在下, olivetol のアリルアルコール誘導体とアルデヒドを反応させるとそれぞれの付加体の立体異性体が優れた収率と立体選択性で得られた. Grubbs 触媒の存在下で閉環メタセシスを行った後, アルデヒドを酸化し, メチルエステル体へ変換した. 減圧下で 0~160°C 過剰な MeMgI を追加すると, 3 級アルコールが形成され, その後加熱すると両方のメトキシエーテルが脱メチル化され, Δ^9 -THC の 4 つの立体異性体が 41–65%の収率で得られた(Fig. 13).

2013 年に Cheng らは, ルテニウム触媒による不斉水素化および分子内 S_NAr 反応を用いた, Δ^9 -および Δ^8 -THC のエナンチオ選択的合成を報告した[59–60]. この方法では α -iodocyclohexenone と olivetol のボロン酸誘導体の Suzuki–Miyaura クロスカップリングを行い, Pd/C での水素化により, ラセミ体を得た. これにルテニウム触媒(-)-(*Sa*, *R*, *R*)による高圧不斉ケトン還元を行い, (-)-*cis* 配置のアルコール体としたのち, 続いてアルカリ加水分解, Wittig 反応および塩基性オレフィン化を行い, (-)-*trans*- Δ^9 -THC を 43%の収率で得た(Fig. 14).

2017 年に Westphal らは azo-THC 誘導体の合成を報告した[63]. この方法では Ir 触媒によるアリル化を行い, Grubbs 触媒の存在下で閉環メタセシスを行った後, ヨウ素による酸化的エステル化, グリニヤ反応によって 3 級アルコール体を得られ KHMDS による分子内 S_NAr 反応で 90%の収率で環が形成され, 続いて脱メチル化により 3-Br-THC が得られた. ここから Suzuki–Miyaura クロスカ

カップリングを行い，azo-THC-3 を 70%の収率で得た．この方法で用いられている反応工程の後期段階での(-)-*trans*- Δ^9 -THC の基質の誘導体を行う方法はカンナビノイド誘導体を効率的に合成するのに効果的なアプローチであり，Hoffmann らによる Δ^8 -THC の合成にも応用されている[64-66] (Fig. 15).

2018 年に Leahy らは，Ireland-Claisen 転位と酵素反応を用いた(-)-*trans*- Δ^9 -THC の合成を行なった[67]．Olivetol をメチル化したのちホルミル化し，アセトンアルドール縮合反応で，エノン置換生成物が得られた． NaBH_4 還元，Savinase 12T の存在下での酪酸ビニルのアシル化，およびアルカリ加水分解で 2 級アルコール体を得た．DCC により 5-methylhex-5-enoic acid とカップリングすることによりエステル体を得られた．Chair-form の中間体を経て Ireland-Claisen 転位により，(R, R) 配置の中間体が生成しこれを常法により (-)-*trans*- Δ^9 -THC に変換した(Fig. 16).

2019 年に Lupton らは，NHC (N-heterocyclic carbene) 触媒による(4+2)環化反応を用いた(-)-*trans*- Δ^9 -THC のエナンチオ選択的合成を報告した[68-69]．Olivetol のフッ化アシル誘導体，シクロブタン誘導体を NHC 触媒と反応させると，優れたエナンチオ選択性 (er 98 : 2) でラクトン体が合成できた．これを KCN でアルカリ加水分解し，IBX で酸化したのち脱炭酸すると異性化して(-)-*trans*- Δ^9 -THC の基質を得た．ここから既知の方法により，(-)-*trans*- Δ^8 -THC および(-)-*trans*- Δ^9 -THC を合成できた(Fig. 17).

4. CBD から Δ^9 -THC の合成

CBD から Δ^9 -THC への変換は昔からの全合成の検討の中でも行われてきた．それらは

主にルイス酸やブレンステッド酸を用いて厳しい条件下で反応を行なうものである[70-71]．その後ゼオライト（アルミノケイ酸塩），スルホン酸シリカゲル，Ambersylt-15 などのイオン交換樹脂を用いる方法が報告されている[72]．

D. 結 論

以上，大麻草由来のカンナビノイドについて文献調査を行なった．その結果，カンナビノイドは古くから合成が試みられており，近年でも新規の合成法が報告されていること．カンナビノイドのうち活性物質である Δ^9 -THC についての合成研究が多いこと． Δ^9 -THC は二つの不斉中心を持ち，また 9,10 二重結合は熱力学的により安定な 8,9 二重結合に異性化するため，合成方法によっては位置および立体異性体の副生を伴うこと，最近では立体選択的かつ効率の良い合成法が報告されていること，などの知見が得られた．またここ数年においても，新規の合成手法を用いたカンナビノイドの合成法が報告されているため，今後も引き続き調査していく必要があると考えられる．

E. 参考文献

- 1) 山本郁男，大麻の文化と科学 ―この乱用薬物を考える―，廣川書店，東京（2001）
- 2) 厚生省 依存性薬物情報研究班編，依存性薬物情報シリーズ No.1 大麻，（1987）
- 3) 厚生労働省，「大麻取扱者免許申請に関するパンフレット」，東京（2016）
- 4) Handbook of Cannabis, Pertwee, R. ed., Oxford（2014）
- 5) 厚生労働省，大麻・けしの見分け方，東

京 (2016)		F. 健康危険情報
6) 船山信次, ファルマシア, 52 (9) , 827 - 831 (2016)	なし	
7) 森元聡, ファルマシア, 52 (9) , 832 - 836 (2016)		G. 研究発表
8) United Nations Office on Drugs and Crime (UNODC), Recommended methods for the identification and analysis of cannabis and cannabis products. (2009)	1. 論文発表 なし 2. 学会発表 なし	
9) Turner, C. E., ElSohly, M. A., Boeren, E. G., J. Nat. Prod, 43, 169-234 (1980)		H. 知的所有権の取得状況
10) ElSohly, M. A., Slade D., Life Sciences, 78, 539-548 (2005)	1. 特許取得 なし	
11) ElSohly, M., Radwan, M. M., Gul, W., Chandra, S., Galal A., Progress in the chemistry of organic natural products Series, Phytocannabinoids. pp.1-36 (2017)	2. 実用新案登録 なし 3. その他 なし	
12) Ahmed, S. A., Phytochemistry, 117, 194-199 (2015)		
13) Radwan, M. M. et al. J. Nat. Prod, 78, 1271-1276 (2015)		
14) Citti, C., Linciano, P., Russo, F. et al., Scientific Reports volume 9, 20335 (2019)		

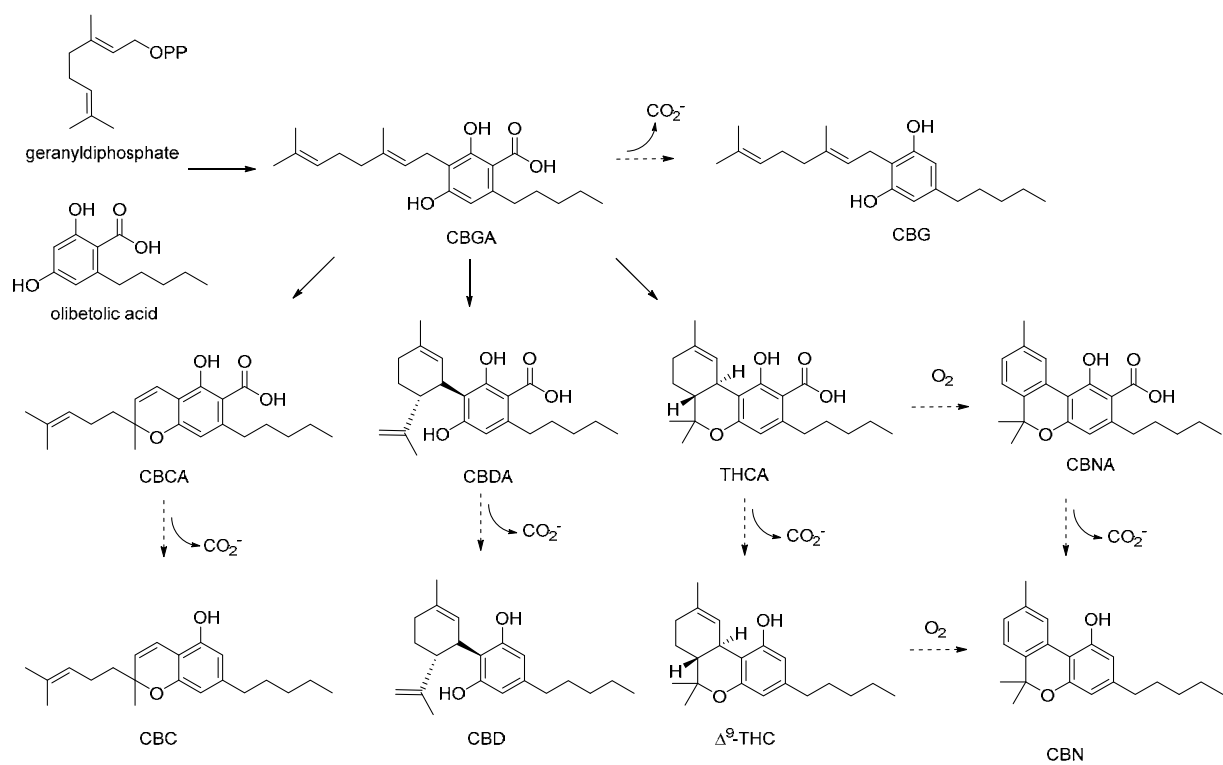


Fig. 1 Biosynthesis of cannabinoids

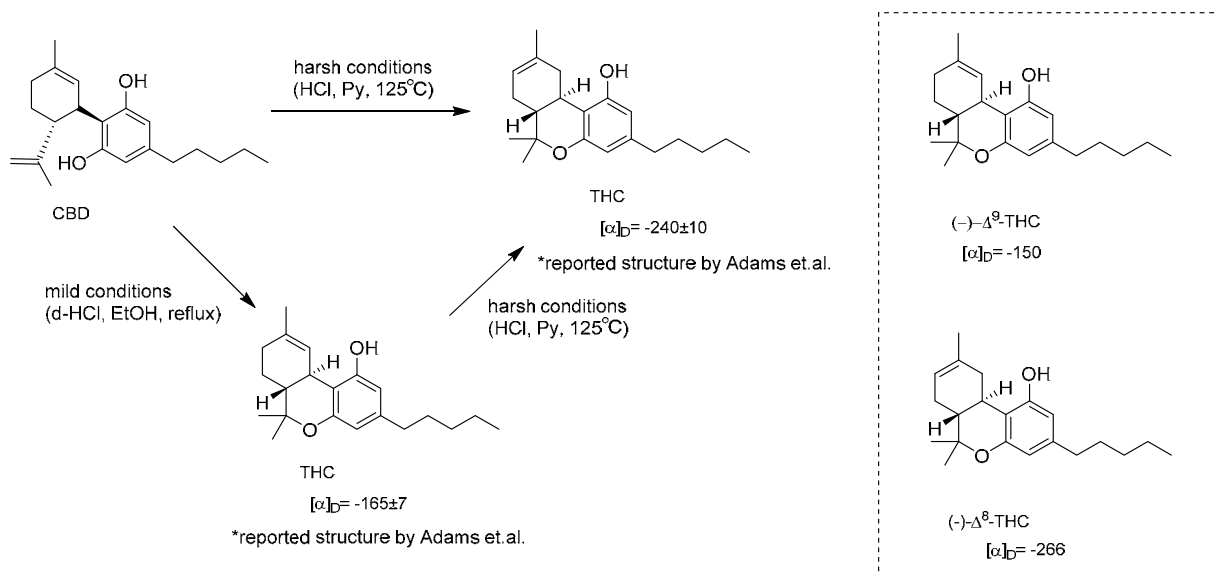


Fig. 2 Conversion of CBD under mild and harsh conditions to “THC” by Adams *et al.*

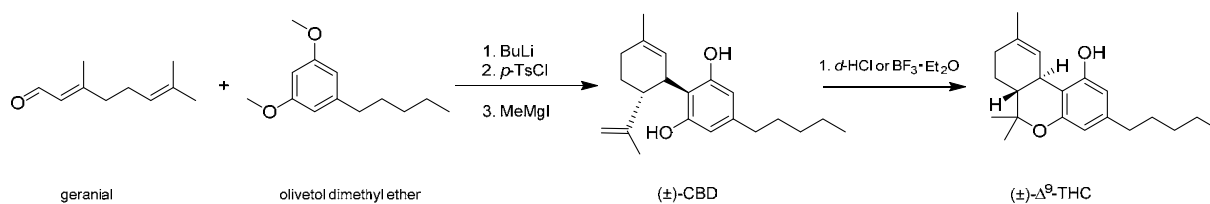


Fig. 3 First synthesis of (±)-*trans*- Δ^9 -THC by Mechoulam *et al.*

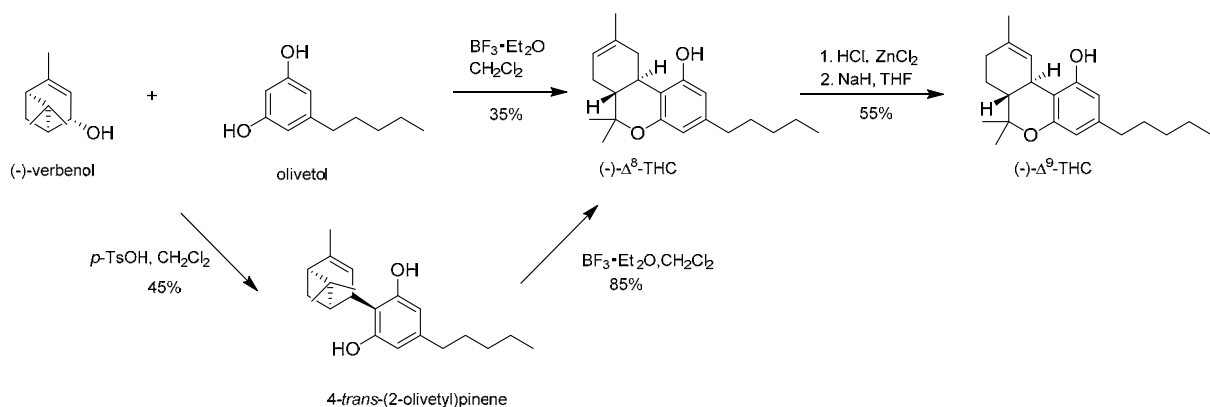


Fig. 4 Synthesis of (-)- Δ^8 -THC and (-)- Δ^9 -THC by Mechoulam *et al.*

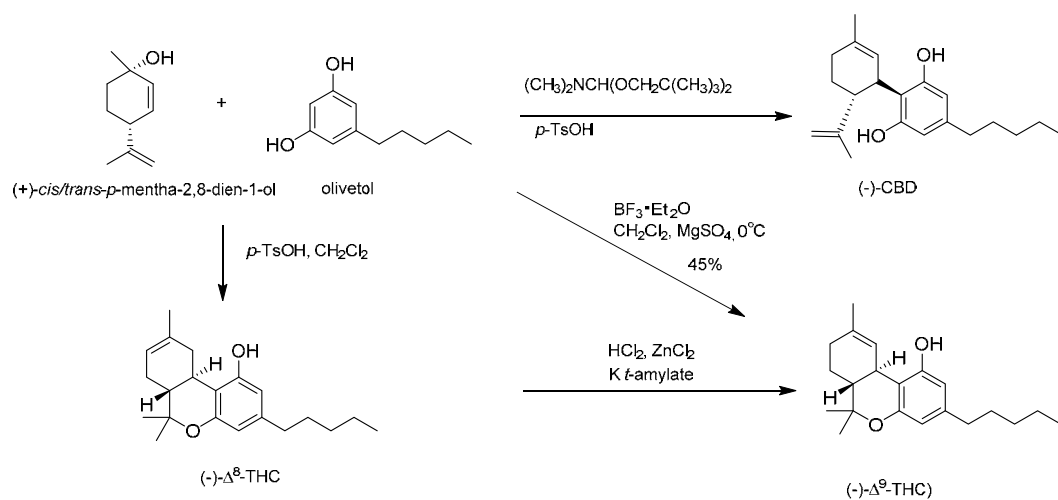


Fig. 5 Synthesis of (-)-CBD, (-)- Δ^8 -THC and (-)- Δ^9 -THC from (+)-*cis/trans*-*p*-mentha-2,8-dien-1-ol

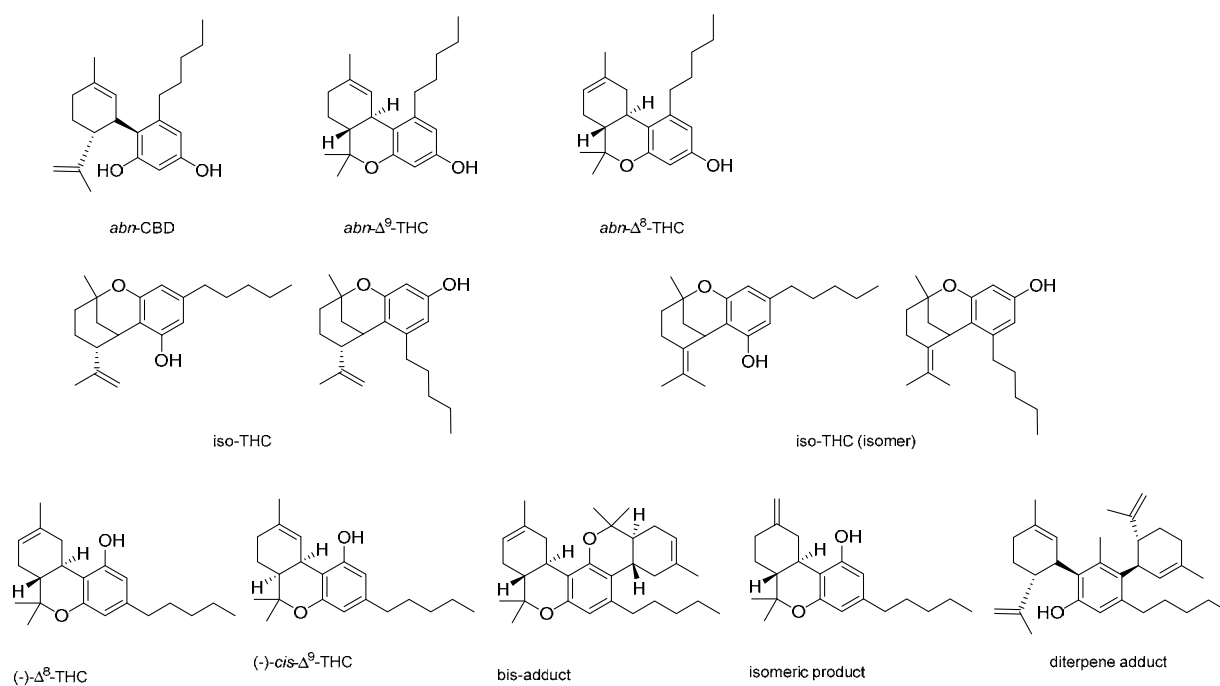


Fig. 6 By-products detected in the condensation of olivetol with monoterpenes

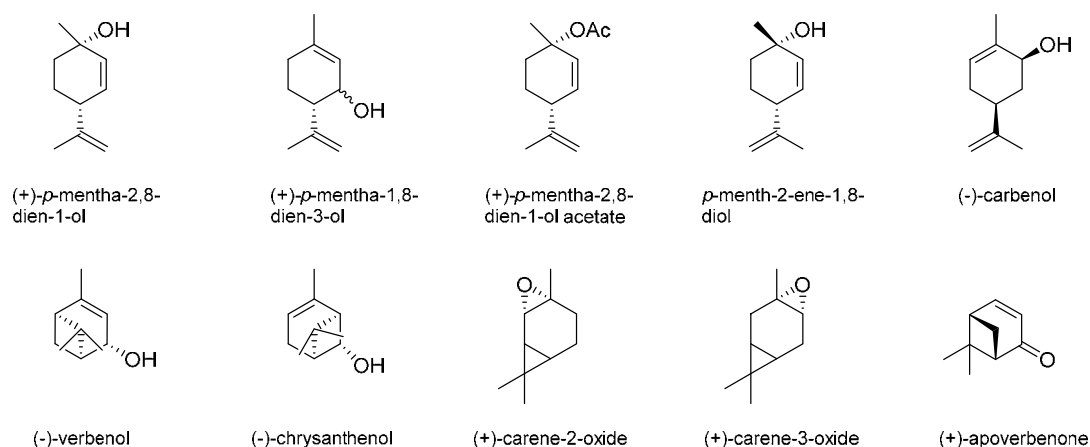


Fig. 7 Structures of optically active monoterpenes commonly used in cannabinoid synthesis

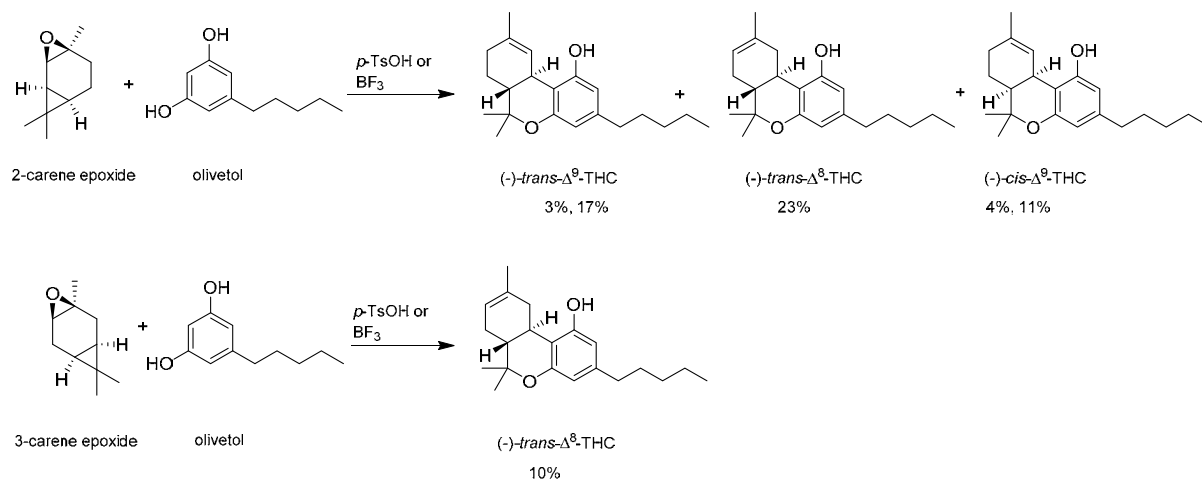


Fig. 8 Synthesis of (-)- Δ^9 -THC by Razdan *et al.*

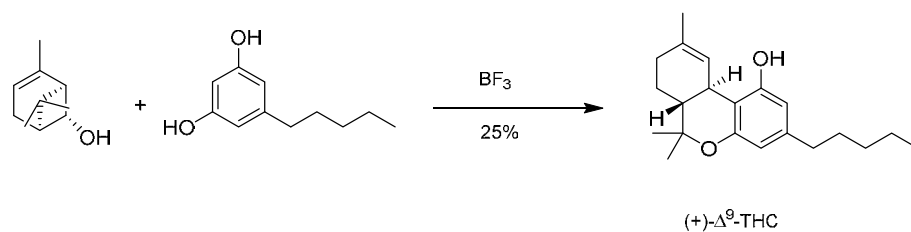


Fig. 9 Synthesis of (-)- Δ^9 -THC by Razdan *et al.*

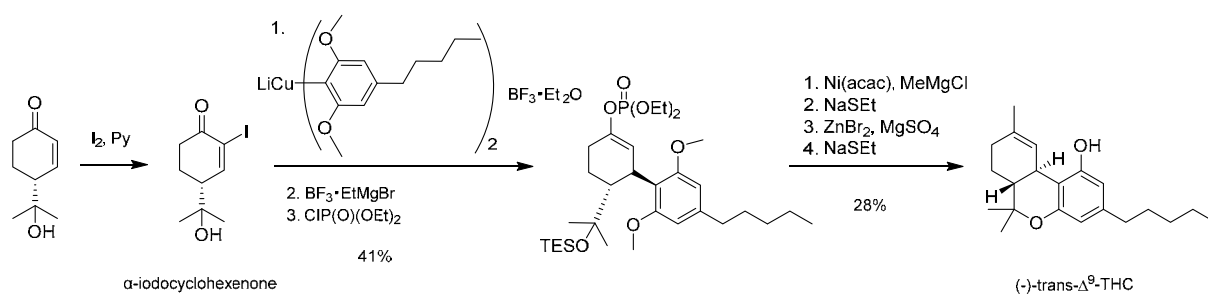


Fig. 10 Synthesis of (-)- Δ^9 -THC by Kobayashi *et al.*

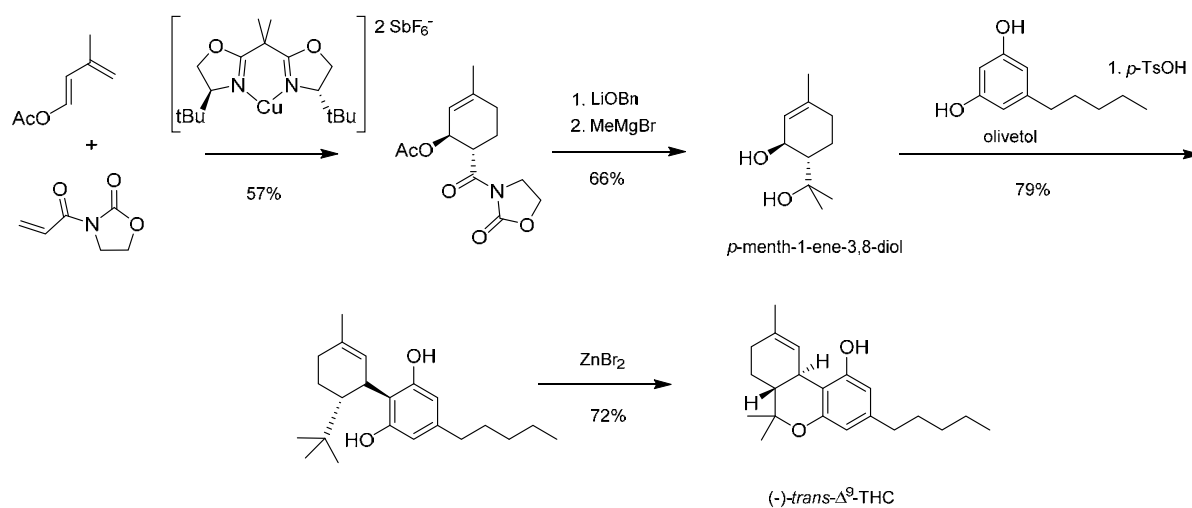


Fig. 11 Synthesis of (+)-trans- Δ^9 -THC by Evans *et al.*

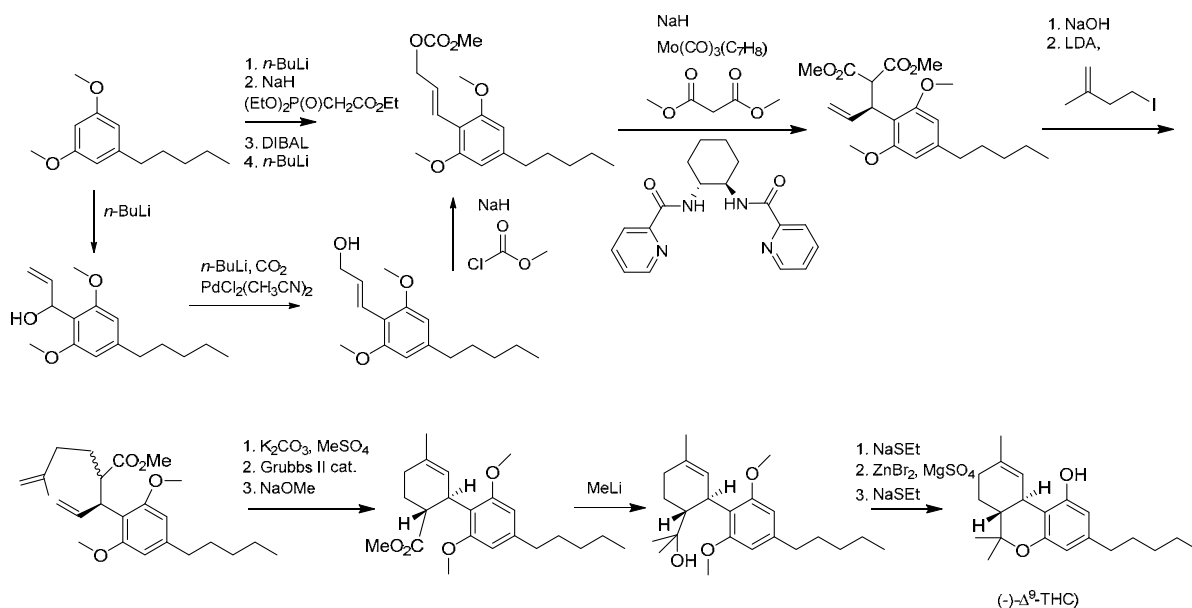


Fig. 12 Synthesis of (-)- Δ^9 -THC by Trost *et al.*

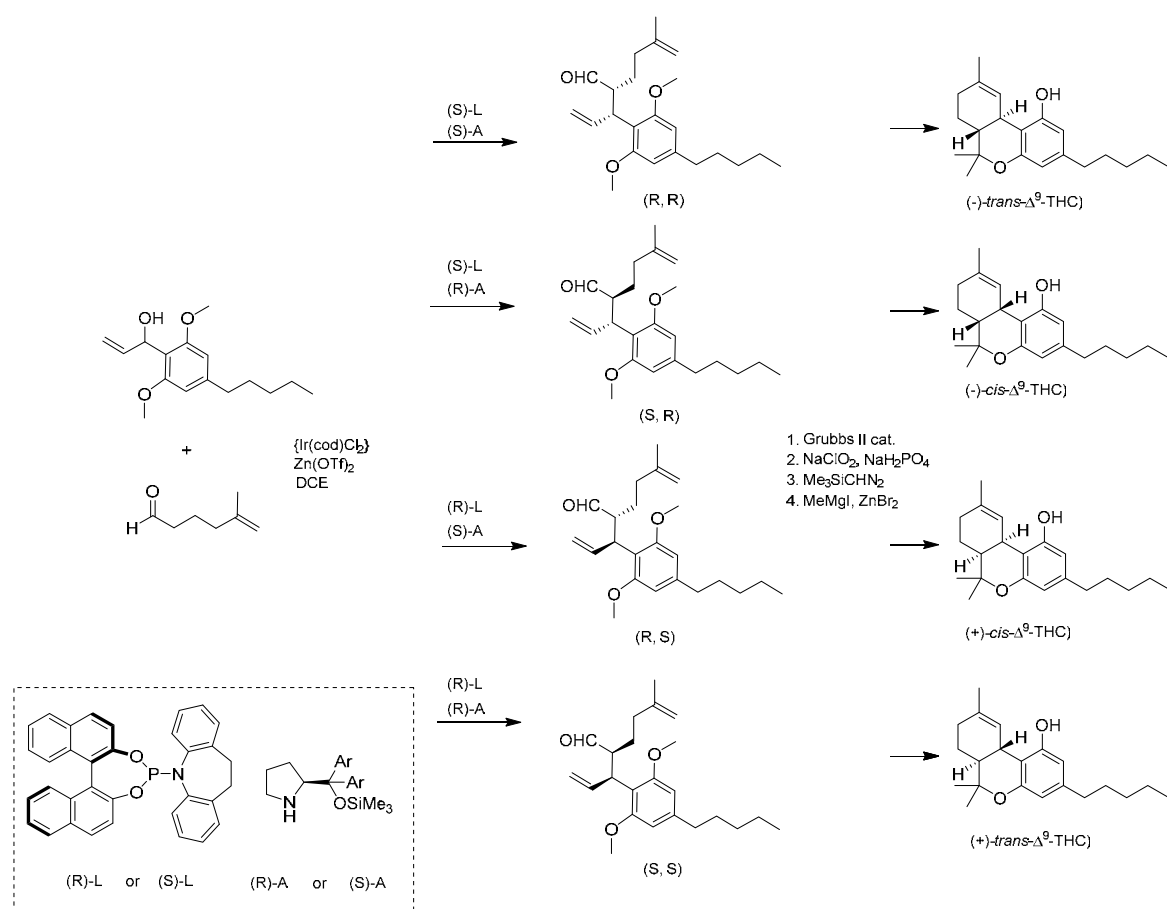


Fig. 13 Synthesis of (-)- Δ^9 -THC by Carreira *et al.*

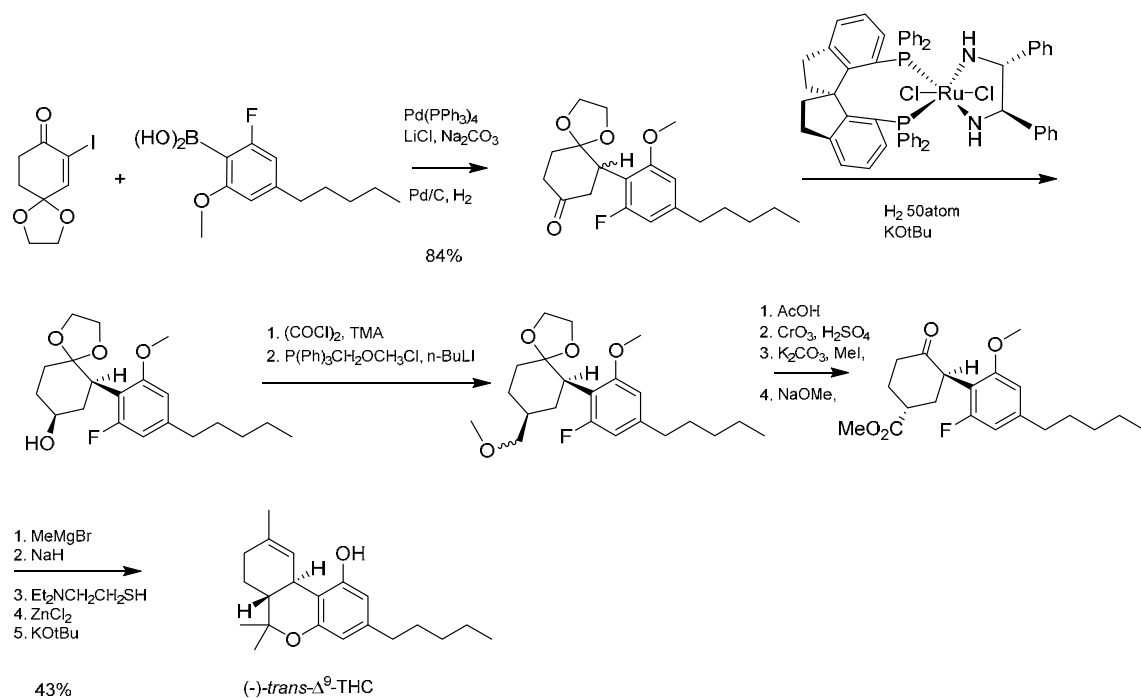


Fig. 14 Synthesis of (-)-Δ⁹-THC by Cheng *et al.*

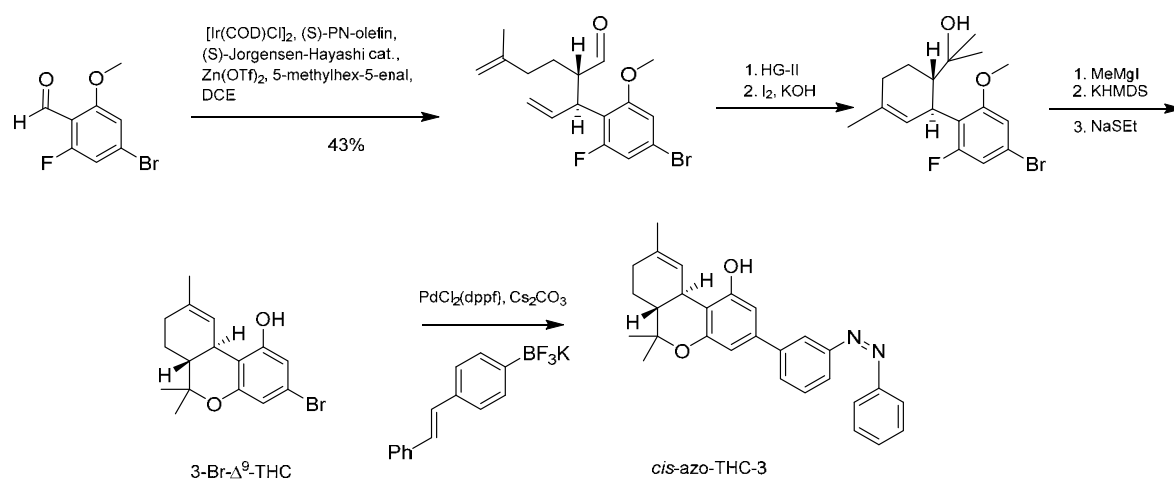


Fig. 15 Synthesis of azo-THC by Westphal *et al.*

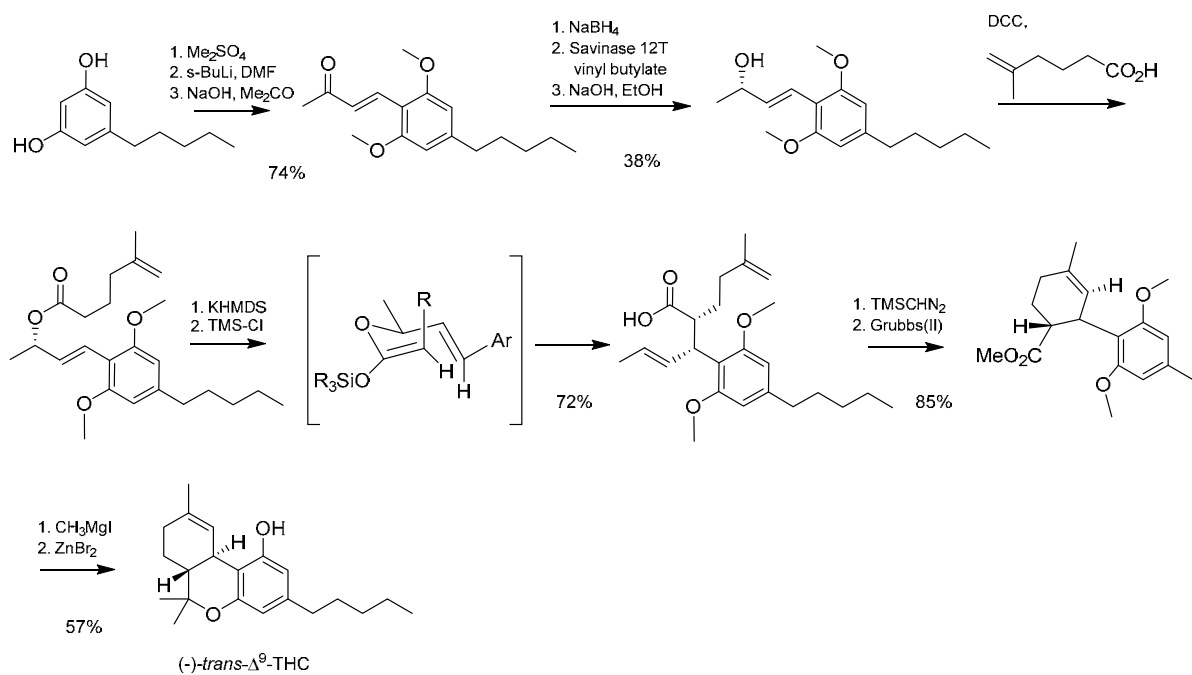


Fig. 16 Synthesis of (-)-Δ⁹-THC by Leahy *et al.*

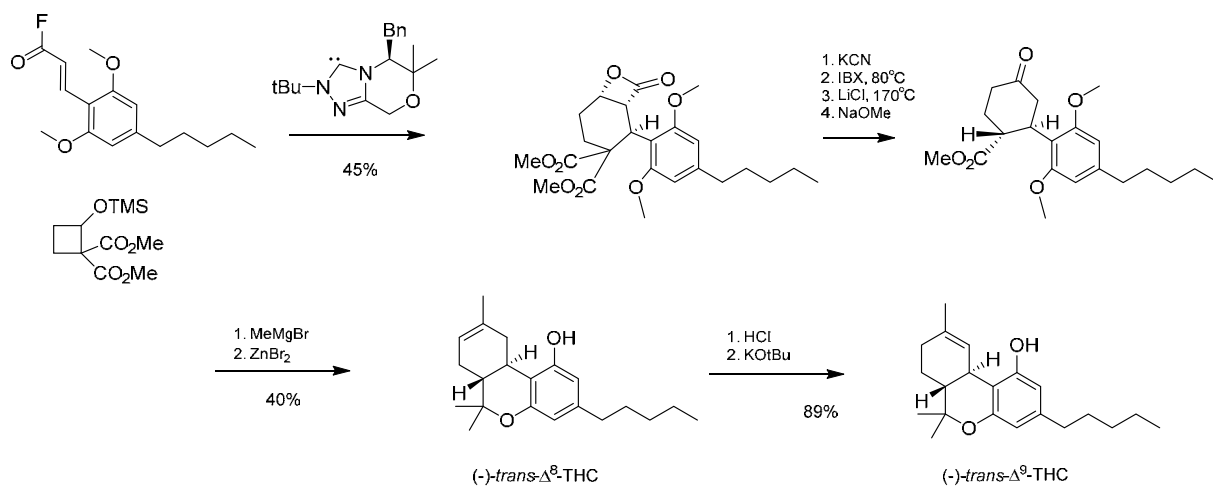


Fig. 17 Synthesis of (-)-Δ⁹-THC by Lupton *et al.*

Table 1-1 論文リスト —主なカンナビノイド成分の合成について—

No.	著者	発行年	論文タイトル	掲載誌名	巻号 ページ
15	Wood TB, Spivey WTN, Easterfield TH	1896	XL.—Charas. The resin of Indian hemp.	J. Chem. Soc. Trans	69, 539
16	Wood TB, Spivey WTN, Easterfield TH	1899	III.—Cannabinol. Part I.	J. Chem. Soc. Trans.	75, 20
17	Cahn RS	1932	Cannabis indica resin. Part III. The constitution of cannabinol.	J. Chem. Soc.	1342
18	Cahn RS	1931	LXXXVI.—Cannabis Indica resin. Part II.	J. Chem. Soc.	630
19	Cahn RS	1933	Cannabis indica resin. Part IV. The synthesis of some 2 : 2-dimethyldibenzopyrans, and confirmation of the structure of cannabinol.	J. Chem. Soc.	1400
20	Bergel F, Liebig J	1930	Einige Beiträge zur Konstitution des Cannabinols, des wirksamen Prinzips im Haschisch. I.	Ann. Chem.	482, 55
21	Jacob A, Todd AR	1940	Cannabis indica. Part II. Isolation of cannabidiol from Egyptian hashish. Observations on the structure of cannabinol.	J. Chem. Soc.	649
22	Ghosh R, Todd AR, Wilkinson S	1940	Cannabis indica. Part V. The synthesis of cannabinol.	J. Chem. Soc.	1393
23	Adams R, Baker BR, Wearn RB	1940	Structure of Cannabinol. III. Synthesis of Cannabinol, 1-Hydroxy-3-n-amy-6,6,9-trimethyl-6-dibenzopyran.	J. Am. Chem. Soc.	62, 2204
24	Adams R, Baker BR	1940	Structure of Cannabidiol. VI. Isomerization of Cannabidiol to Tetrahydrocannabinol, a Physiologically Active Product. Conversion of Cannabidiol to Cannabinol.	J. Am. Chem. Soc.	62, 2401
25	Adams R	1942	Marihuana.	Bull NY Acad Med	18, 705
26	Adams R, Pease DC, Cain CK, Clark JH	1940	Structure of cannabidiol. VI.	J. Am. Chem. Soc.	62, 2402
27	Adams R, Baker BR	1940	Structure of cannabidiol. VII.	J. Am. Chem. Soc.	62, 2405
28	Adams R, Loewe S, Pease DC, Cain CK, Wearn RB, Baker RB, Wolff H	1940	Structure of cannabidiol. VIII.	J. Am. Chem. Soc.	62, 2566
29	Gaoni Y, Mechoulam R	1964	Isolation, structure, and partial synthesis of an active constituent of hashish.	J. Am. Chem. Soc.	86, 1646
30	Gaoni Y, Mechoulam R	1966	Hashish-VII: the isomerization of cannabidiol to tetrahydrocannabinols.	Tetrahedron	22, 1481
31	Mechoulam R, Gaoni Y	1967	The absolute configuration of δ^1 -tetrahydrocannabinol, the major active constituent of hashish.	Tetrahedron Lett.	8, 1109
32	Mechoulam R, Braun P, Gaoni Y	1967	Stereospecific synthesis of (-)- Δ^1 - and (-)- $\Delta^1(6)$ -tetrahydrocannabinols.	J. Am. Chem. Soc.	89, 4552
33	Mechoulam R, Gaoni Y	1965	A total synthesis of Δ^1 -tetrahydrocannabinol, the active constituent of hashish.	J. Am. Chem. Soc.	87, 3273

Table 1-2 論文リスト —主なカンナビノイド成分の合成について— (続き)

No.	著者	発行年	論文タイトル	掲載誌名	巻号 ページ
34	Mechoulam R, Braun P, Gaoni Y	1972	Syntheses of Δ^9 -THC and related cannabinoids.	J. Am. Chem. Soc.	94, 6159
35	Petrzika T, Haefliger W, Sikemeier C, Ohloff G, Eschenmoser A	1967	Synthese und Chiralität des (-)-Cannabidiols Vorläufige Mitteilung.	Helv. Chim. Acta	50, 719
36	Petrzika T, Haefliger W, Sikemeier C	1969	Synthese von Haschisch-Inhaltsstoffen. 4. Mitteilung.	Helv. Chim. Acta	52, 1102
37	Razdan R.K., Dalzell H.C., Handrick G.R	1974	Hashish. A simple one-step synthesis of (-)- Δ^9 -THC from p-mentha-2,8-dien-1-ol and olivetol	J. Am. Chem. Soc.	96, 5860
38	Mechoulam R	1973	Cannabinoid chemistry. In: Mechoulam R (ed) Marijuana: chemistry, pharmacology, metabolism and clinical effects.	Academic Press, New York	p 2
39	Mechoulam R, McCallum NK, Burstein S	1976	Recent advances in the chemistry and biochemistry of cannabis.	Chem. Rev.	76, 75
40	Razdan RK	1981	The total synthesis of cannabinoids.	ApSimon J (ed) The total synthesis of natural products. Wiley, New York	p 185
41	Tius MA	1997	Stereospecific cannabinoid synthesis: the application of new techniques to a classical problem. In: Atta-ur-Rahman (ed) Studies in natural product chemistry.	Atta-ur-Rahman (ed) Studies in natural product chemistry. Elsevier, Amsterdam	p 185
42	Handrick GR, Uliss DB, Dalzell HC, Razdan RK	1979	Hashish: Synthesis of (-)- Δ^9 -THC and its biologically potent metabolite 3'-hydroxy- Δ^9 -THC.	Tetrahedron Lett.	20, 681
43	Stoss P, Merrath P	1991	A Useful Approach Towards Δ^9 -Tetrahydrocannabinol.	Synlett.	8, 553
44	Dethe DH, Erande RD, Mahapatra S, Das S, Kumar VB	2015	Protecting group free enantiospecific total syntheses of structurally diverse natural products of the tetrahydrocannabinoid family.	Chem. Commun.	51, 2871
45	Razdan RK, Handrick GR	1970	Hashish. V. A stereospecific synthesis of (-)- Δ^9 -THC and (-)- Δ^9 -THC.	J. Am. Chem. Soc.	92, 6061
46	Crombie L, Crombie WML, Jamieson SV, Palmer CJ	1988	Acid-catalysed terpenylations of olivetol in the synthesis of cannabinoids.	J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1,	1243
47	Razdan RK, Handrick GR, Dalzell HC	1975	A one-step synthesis of (-)- Δ^9 -THC from chrysanthanol.	Experientia	31, 16
48	Fahrenholtz KE, Lurie M, Kierstead RW	1967	Total synthesis of (-)- Δ^9 -THC and four of its isomers	J. Am. Chem. Soc.	89, 5934
49	William AD, Kobayashi Y	2001	A method to accomplish a 1,4-addition reaction of bulky nucleophiles to enones and subsequent formation of reactive enolates.	Org. Lett.	3, 2017
50	William AD, Kobayashi Y	2002	Synthesis of tetrahydrocannabinols based on an indirect 1,4-addition strategy.	J. Org. Chem.	67, 8771
51	Evans DA, Shaughnessy EA, Barnes DM	1997	Cationic bis(oxazoline)Cu(II) Lewis acid catalysts. Application to the asymmetric synthesis of ent- Δ^9 -THC.	Tetrahedron Lett	38, 3193
52	Evans DA, Barnes DM, Johnson JS, Lectka T, von Matt P, Miller SJ, Murry JA, Norcross RD, Shaughnessy EA, Campos KR	1999	Bis(oxazoline) and bis(oxazolinyl)pyridine copper complexes as enantioselective Diels Alder catalysts: reaction scope and synthetic applications.	J. Am. Chem. Soc.	121, 7582

Table 1-3 論文リスト —主なカンナビノイド成分の合成について— (続き)

No.	著者	発行年	論文タイトル	掲載誌名	巻号 ページ
53	Minuti L, Ballerini E	2011	High-Pressure Access to the Δ^9 -cis- and Δ^9 -trans-Tetrahydrocannabinols Family.	J. Org. Chem.	76, 5392
54	Trost BM, Dogra K	2007	Synthesis of ()- Δ^9 -trans-tetrahydrocannabinol: stereocontrol via Mo-catalyzed asymmetric allylic alkylation reaction.	Org. Lett.	9, 861
55	Schafroth MA, Zuccarello G, Krautwald S, Sarlah D, Carreira EM	2014	Stereodivergent total synthesis of Δ^9 -tetrahydrocannabinols.	Angew Chem Int Ed	53, 13898
56	Krautwald S, Sarlah D, Schafroth MA, Carreira EM	2013	Enantio- and diastereodivergent dual catalysis: α -allylation of branched aldehydes.	Science	340, 1065
57	Krautwald S, Schafroth MA, Sarlah D, Carreira EM	2014	Stereodivergent α -allylation of linear aldehydes with dual iridium and amine catalysis.	J. Am. Chem. Soc.	136, 3020
58	Chicca A, Schafroth MA, Reynoso-Moreno I, Erni R, Petrucci V, Carreira EM, Gertsch J	2018	Uncovering the psychoactivity of a cannabinoid from liverworts associated with a legal high.	Sci. Adv.	4, eaat2166
59	Cheng LJ, Xie JH, Chen Y, Wang LX, Zhou QL	2013	Enantioselective total synthesis of ()- Δ^8 -THC and ()- Δ^9 -THC via catalytic asymmetric hydrogenation and SNAr cyclization.	Org. Lett.	15, 764
60	Xie JH, Zhou ZT, Kong WL, Zhou QL	2007	Ru-catalyzed asymmetric hydrogenation of racemic aldehydes via dynamic kinetic resolution: efficient synthesis of optically active primary alcohols.	J. Am. Chem. Soc.	129, 1868
61	Lee YR, Xia L	2008	Efficient one-pot synthetic approaches for cannabinoid analogues and their application to biologically interesting (-)-hexahydrocannabinol and (+)-hexahydrocannabinol.	Tetrahedron Lett.	49, 3283
62	Murphy WS, Culhane A, Duffy B, Tuladhar SM	1992	Base-catalysed reaction of citronellal with phenols.	J. Chem. Soc. Perkin Trans. 1,	3397
63	Westphal MV, Schafroth MA, Sarott RC, Imhof MA, Bold CP, Leippe P, Dhopeswarkar A, Grandner JM, Katritsch V, Mackie K, Trauner D, Carreira EM, Frank JA	2017	Synthesis of Photoswitchable Δ^9 -Tetrahydrocannabinol Derivatives Enables Optical Control of Cannabinoid Receptor 1 Signaling.	J. Am. Chem. Soc.	139, 18206
64	Bloemendal VRLJ, Sondag D, Elferink H, Bolte TJ, van Hest JCM, Rutjes FPJT	2019	A Revised Modular Approach to (-)-trans- Δ^8 -THC and Derivatives Through Late-Stage Suzuki–Miyaura Cross-Coupling Reactions.	Eur. J. Org. Chem.	2289
65	Hoffmann G, Daniliuc CG, Studer A	2019	Synthesis of Para (-)- Δ^8 -THC Triflate as a Building Block for the Preparation of THC Derivatives Bearing Different Side Chains.	Org. Lett.	21, 563
66	Soethoudt M, Alachouzos G, van Rooden EJ, Moya-Garzón MD, van den Berg RJ, Heitman LH, van der Stelt M.	2018	Development of a Cannabinoid-Based Photoaffinity Probe to Determine the Δ^8 / Δ^9 -Tetrahydrocannabinol Protein Interaction Landscape in Neuroblastoma Cells.	Cannabis Cannabinoid Res	3, 136
67	Shultz ZP, Lawrence GA, Jacobson JM, Cruz EJ, Leahy JW	2018	Enantioselective Total Synthesis of Cannabinoids—A Route for Analogue Development.	Org. Lett.	20, 381
68	Levens A, Ametovski A, Lupton DW	2016	Enantioselective (4+2) Annulation of Donor–Acceptor Cyclobutanes by N-Heterocyclic Carbene Catalysis.	Angew. Chem.	128, 16370
69	Ametovski A, Lupton DW	2019	Enantioselective Total Synthesis of (-)- Δ^9 -Tetrahydrocannabinol via N-Heterocyclic Carbene Catalysis.	Org. Lett.	21, 1212
70	Golombek P, Müller M, Barthlott I, Sproll C, Lachenmeier DW	2020	Conversion of Cannabidiol (CBD) into Psychotropic Cannabinoids Including Tetrahydrocannabinol (THC): A Controversy in the Scientific Literature.	Toxics	8, 41
71	Webster GB, Sarna LP, Mechoulam R	2008	Conversion of CBD to Δ^8 -THC and Δ^9 -THC.	Google Patents	US20040143126A1
72	Nivorozhkin A	2020	Novel methods and related tools for cbd conversion to the.	Google Patents	US Patent App. 16/741,741, 2020

分担研究報告書

大麻の実態調査，海外の規制情報の把握

2. 欧州における CBD 含有大麻製品の実態調査

研究分担者：花尻（木倉）瑠理（国立医薬品食品衛生研究所生薬部）

研究協力者：緒方 潤（国立医薬品食品衛生研究所生薬部）

【研究要旨】

欧州における CBD の規制を含めた市場動向について調査を行った。欧州の多くの国では CBD に対する規制はなく，CBD 製品の許容含有 THC 濃度（0～1%未満）に差がみられた。一方で，CBD を医薬品として扱う国，違法とする国も存在した。また，EU では，CBD はその供給源が何であれ，新規食品規則（EU 2015/2283）の規定において「新規食品」と見なされ，CBD 含有食品及びサプリメントを販売するためには，許可申請を行って承認をうける必要があるが，これら規制は現在も流動的であった。

A. 研究目的

大麻に関する国際的な最新の状況を明確にするために，嗜好用，産業用（食品として流通する製品を含む），並びに医療用途の大麻（医療用製剤を含む）について，欧州を中心に，各国における法的取り扱い及び多様な大麻製品の市場動向の変化を調査することを主目的とした。今年度は欧州における産業用大麻製品，特に CBD 製品について現状を調査した。

B. 研究方法

欧州における CBD 製品の市場動向について調査を行った。インターネットによる調査として，検索語に，EU, Europe, cannabis

product, CBD product(s), regulation, Cannabidiol 等を用いた。また，EU（European Union；欧州連合）や EMCDDA（European Monitoring Centre for Drugs and Drug Addiction；欧州薬物・薬物依存監視センター）等の公的機関のホームページや文献も調査した。

C. 研究結果

大麻は欧州連合（EU）で広く使用されている違法薬物であり，15～64 歳までの成人 2,470 万人（7.4%）が 2018 年に大麻を使用したと推定されている。また，2017 年の EU 内での大麻の摘発は 44 万件で，押収違法薬物の 40%を占めている¹⁾。

大麻（アサ）は，カンナビノイドと呼ばれ

る独特な化合物を合成する。大麻によって生成されるカンナビノイドの主成分は、 Δ^9 -Tetrahydrocannabinol (THC) や Cannabidiol (CBD) のカルボン酸体である。THC は、精神活性作用があり、大麻を使用する人がドラッグに求める効果を生み出す。また、記憶障害、不安、パルノイアなどを引き起こすこともある。CBD は、てんかん、精神疾患、不安障害を含むいくつかの治療薬として有望であり、陶酔作用はないとされる。また、記憶障害やパルノイアのような THC の影響のいくつかを相殺するとされる^{1, 2)}。THC や CBD を含むカンナビノイドは、大麻の腺毛（状突起）で合成され、腺毛上部の球体の空洞（分泌小胞塊）に蓄積する。腺毛が破裂すると、THC や CBD を含むその内容物が植物体表面に樹脂性、粘着性のコーティングを施す。これらは、植物学上、植物体の防御、乾燥耐性、UV-B からの保護に有益と考えられている。また、腺毛にはテルペンも含まれており、大麻に独特の香りを与える³⁾。

近年、大麻と大麻の医学的価値に対する関心の高まりなどから、世界的に多くの大麻関連製品が販売、提供されている。EIHA（European Industrial Hemp Association；欧州産業用大麻協会）によれば、2018 年に欧州内で 50,081 ha が産業用大麻の栽培に使用され（2017 年と比較して+3.3%、5 年間の平均と比較して+70%、1993 年と比較して+614%の伸びを示している）、欧州で取引されている大麻の花や葉の 58% がフードサプリメント（CBD 抽出物を含む）に、20% がエッセンシャルオイルに、6% がお茶に加工されたとしている⁴⁾。

欧州内において多くの国では 0.2% 未満の THC 含有 CBD 製品は規制されない（0.2% の薬理学的な根拠はなく、欧州における産業

用栽培可能大麻品種が THC 0.2% を超えないものとされていることなどが根拠となっている。）が、例えば、ルーマニアでは、大麻を原料とする製品はすべて刑法で規制されている。フィンランドでは、CBD は医薬品（処方薬）とみなされている。スロバキアやリトアニアでは CBD は違法である。スイスでは THC 含有量が 1% 未満までの CBD 製品は規制外である。オーストリアやルクセンブルクは 0.3% までの THC 含有量の製品は規制外である。CBD isolates はフランス、スウェーデン、ノルウェー、英国などでは規制対象外であるが、THC を含む製品は許可されていない。さらに、フランスは EU の規制よりも厳しい国内規制がある、など大麻製品や CBD（製品）の規制に国ごとの違いがあった^{2, 5-7)}。

特に、CBD 製品はその精製度、加工度によっていくつかの呼び名が存在する。

1) Full spectrum CBD: 出発物質（精製前抽出物）に最も近い組成。カンナビノイド、フラボノイド、テルペンなどが含まれる。THC が出発物質に存在する場合、それは製品にも存在する。

2) Broad spectrum CBD: CBD 以外のいくつかのカンナビノイド等を含む組成。THC を除去した部分精製品もこの呼び名で呼ばれることがある。

3) CBD isolate(s): 最も純粋な形で分離、精製された CBD。粉末または結晶形。などがある⁸⁾。

欧州各国の規制以外に EU においても、大麻製品や CBD（製品）に適用される規制が、食品、食品サプリメント、化粧品、医薬品などの製品に対して示されている。これらは、自動的に EU 加盟国に適用されるものもあれば、国内法に転換する必要があるものもある。さらに、個々の製品に適用される規制は複雑

なプロセスであり、ケースバイケースで実施される。また、欧州委員会の関係部局に説明を求めることができる⁹⁾。EU では CBD を含むカンナビノイドを新規食品規則（Novel foods: Regulation）（EU 2015/2283）の規定において「新規食品」（「*Cannabis sativa* L.の抽出物およびカンナビノイドを含む製品は、消費の履歴が実証されていないため、新規食品と見なされる。これは、抽出物自体と、それらが成分として添加されるすべての製品（ヘンプシードオイルなど）の両方に適用される。これは、カンナビノイドを含む他の植物の抽出物にも当てはまる。合成的に得られたカンナビノイドも新規と見なされる。」）と見なし、CBD 含有食品及びサプリメントを販売するためには、許可申請を行って承認を受ける必要がある（「本製品は 1997 年 5 月 15 日まで食品または食品成分として使用されていない。したがって、食品または食品成分として EU 内で市場に出される前に、新規食品規制の下で安全性評価が必要である。」）⁹⁾。

2019 年に Addiction Switzerland が 1,500 人以上の CBD ユーザーを対象に調査を実施した。約 3 分の 1 が、月 20 日以上 CBD 製品を使用していると報告し、半数以上が違法な大麻を使用しているとも報告している²⁾。同年のオーストリアの市場調査では、16-69 歳のインターネットユーザー（約 1,000 人）に、CBD 含有製品の認識と使用について調査した。14%が CBD 含有製品を使用した経験があると回答し、そのうちの 10 人中 8 人が今後も CBD を使う可能性があるという²⁾。

なお、2020 年 11 月、欧州司法裁判所は、「大麻草から抽出された CBD でも 1961 年の単一条約下での薬物とみなされるべきではな

い。EU 加盟国の規制下で合法的に製造されたものであれば、他の EU 加盟国での流通を禁止することはできない。」との判決を下している¹⁰⁾。

D. 考 察

産業用用途、低 THC 大麻製品、特に CBD 製品に関して、欧州での市場動向を調査した。欧州における CBD 製品をはじめとする大麻関連 CBD に対する欧州各国の対応の違いが明らかとなった。各国の規制は流動的であり、上述の通りケースバイケースで対応していることから、今後も欧州での CBD 製品に対する動向を注視していく必要があると考えられた。

CBD 製品は健康食品として扱われることが多いが、CBD は、まれで重篤な小児てんかん症候群（ドラベおよびレノックス・ガストー症候群）の治療薬としての適用がある中枢系へ作用する医薬品の主成分でもある。近年、日本国内においても、高純度の CBD 粉末がインターネット等を通じて流通しているが、本品の安易な過剰摂取には注意が必要である。さらに、我々の別の報告書でも示しており¹¹⁾、CBD は、一定の条件下で、容易に麻薬成分である Δ^9 -THC や Δ^8 -THC に変換する。取り扱いを間違えると、思わぬ健康被害を及ぼす可能性が憂慮される。CBD の身体への効果や証拠(エビデンス)は限られており、今後も研究がさらに必要である。また、長期的な使用のリスクについても注視していく必要がある。

今回調査した CBD 製品（食品、サプリメント）の多くは大麻抽出物由来であった。化学合成や生物工学的合成でも CBD は生産可能であり、CBD isolate や THC 0% を流通可

とする国は多いため、今後の合成 CBD の市場動向は大変興味深い。欧州における CBD 製品をはじめとする大麻産業は今後も拡大すると考えられた。一方で、スイスで行われた調査において、CBD ユーザーの約 3 分の 1 が、月に 20 日以上 CBD 製品を使用しており、半数以上が違法な大麻を使用しているとの結果が報告されていることから、違法な大麻使用と CBD 製品使用との関連性にも注視していく必要があると考えられた。

E. 結 論

欧州における CBD の規制を含めた市場動向について調査を行った。各国における CBD 製品の許容含有 THC 濃度に差がみられ、CBD に対する各国の規制にも違いがみられた。

F. 健康危険情報

なし

G. 参考文献

- 1) Developments in the European cannabis market, EMCDDA PAPERS 2019
doi:10.2810/769499
- 2) Low-THC cannabis products in Europe, EMCDDA 2020 doi:10.2810/69625
- 3) Gülck T, Möller BL,
Phytocannabinoids: Origins and Biosynthesis., *Trends in Plant Science* 2020, **25**, 985-1004
- 4) European Industrial Hemp Association, Hemp cultivation & production in Europe in 2018, Available at:
<https://eiha.org/> (cited 26 Feb. 2021)
- 5) Visual Capitalist, Mapped: The European CBD Landscape in 2020, Available at:
<https://www.visualcapitalist.com/european-cbd-landscape-in-2020/> (cited 26 Feb. 2021)
- 6) Elements of Green, CBD Legal Landscape, Available at:
<https://elementsofgreen.com/> (cited 26 Feb. 2021)
- 7) Daily CBD, Guide to Buying CBD in Europe -Updated For 2021, Available at:
<https://dailycbd.com/en/europe/> (cited 26 Feb. 2021)
- 8) Medical Cannabis Network, The future of CBD wellness products, Available at:
<https://www.healtheuropa.eu/medical-cannabis-network/> (cited 26 Feb. 2021)
- 9) European Commission, Novel food catalogue, Available at:
https://ec.europa.eu/food/safety/novel_food/catalogue_en (cited 26 Feb. 2021)
- 10) EMCDDA, Cannabidiol (CBD) is not considered a 'narcotic drug' under European law, Available at:
https://www.emcdda.europa.eu/news/2020/cannabidiol-cbd-is-not-considered-a-narcotic-drug-under-european-law_en (cited 26 Feb. 2021)
- 11) 厚生労働行政推進調査事業補助金「若年者を対象としたより効果的な薬物乱用予防啓発活動の実施等に関する研究」令和 2 年度分担研究報告書「大麻の実態調査、海外の規制情報の把握—大麻における主なカンナビノイド成分の製造法に関する調査」

H. 研究発表

1. 論文発表

なし

2. 学会発表

なし

I. 知的財産権の出願・登録状況

1. 特許取得

なし

2. 実用新案登録

なし

3. その他

なし

分担研究報告書

大麻を巡る国際社会の動向：米国及びカナダの規制状況について

研究分担者：船田正彦（国立精神・神経医療研究センター精神保健研究所）

研究協力者：富山健一（国立精神・神経医療研究センター精神保健研究所）

【研究要旨】

米国では、大麻を Schedule I として規制しているが、州単位では医療用または嗜好用目的での使用を認める動きが活発化している。カナダにおいては、国として嗜好用目的での大麻使用を合法化している状況である。本研究では、米国の各州における医療用大麻法 (Medical marijuana laws, MMLs)、レクリエーション用大麻法 (Recreational marijuana laws, RMLs) およびカナダの大麻法 (Cannabis Act) について調査し、米国およびカナダの大麻規制の現状についてまとめた。

米国 MMLs：昨年度の調査では 33 州+コロンビア特別区 (D.C.) で認められていたが、本年度の調査では 2 州追加され 35 州+D.C. となった。規制の状況は、一部の州において、大麻の適応症数は更新されていたが、大麻の所持量、摂取法などに変更はなく州間で統一されていない状況のままであった。医療用大麻法が導入されていない 15 州のうち 12 州では、大麻に含まれているカンナビジオール (Cannabidiol, CBD) のみ、医療目的による所持・使用を認めていた。

米国 RMLs：昨年度の調査では 11 州+D.C. で認められていたが、本年度の調査では 5 州追加され 16 州+D.C. となった。嗜好用として的大麻使用規制については、年齢制限、所持量、使用できる場所（学校、職場、公共施設、自動車運転中では禁止）など従来のままであった。大麻合法化後の影響については、コロラド州およびワシントン州において、交通事故を起こして死傷した運転手からテトラヒドロカンナビノール (Δ^9 -tetrahydrocannabinol, THC) が陽性となった人数の増加や大麻または大麻成分を含有する食品等の摂取による健康被害が増加している。米国の州における MMLs および RMLs は、厳格な規則のもと運用されている。しかしながら、大麻の使用実態については、必ずしも規則が守られているとは限らない状況であることが明らかになった。

カナダ Cannabis Act：18 歳以上のカナダ国民は、一定の制限下で大麻の所持や使用が認められていた。合法化の目的は、未成年に大麻を使用させないこと、犯罪者に不当な利益を与えないこと、成人が合法的に大麻を入手可能にすることなどである。カナダは、連邦政府と州政府とで大麻規制の役割を分担していた。連邦政府は、基本的な法整備や大麻産業に関連するライセンスの発行等を行っている。一方で、各州政府は、連邦政府で決定した法律や大麻産業界のガイドラインを州単位の責任で運用していた。

米国の各州およびカナダにおいて、大麻を合法化する目的は、成人が合法的に大麻を入手・所持可能とすること、未成年の大麻使用を防止すること、そして犯罪組織への資金流入を抑制することで社会の健康と安全を守ることであった。世界的な大麻規制の変化を注視し、我が国でも大麻使用に関する健康被害および社会生活に対する影響などを含む総合的な検証が必要であろう。

A. 研究目的

世界的に大麻規制システムの変革が進んでおり、大麻規制を緩和する流れが起きている。米国では、大麻を連邦法である物質規制法によって最も厳しい規制のカテゴリーである Schedule I と定めているが(1)、州単位では医療目的または嗜好用目的による大麻の使用を合法化する動きが活発化している。カナダにおいては、国として合法化を行い、一定の制限の中で嗜好用目的での大麻使用を認めている。米国やカナダの大麻規制の現状は複雑であり、その規制手法を正しく理解することが重要である。

本研究では、米国の各州における医療用大麻法およびレクリエーション用大麻法について調査し、医療用および嗜好用として大麻の規制の現状についてまとめた。また、カナダにおける大麻法 (Cannabis Act) についても調査を行い、規制の現状についてまとめた。

B. 方 法

(1) 米国における医療用大麻法 (Medical marijuana laws, MMLs)

2021 年 3 月 7 日時点での、35 州およびコロンビア特別区 (D.C.) における MMLs の運用を担当する州保健省内の専門管轄担当局の公開している規定を調べ、州ごとの共通点と相違点の比較整理を行った。調査項目は、年齢、患者登録の有無、患者登録の有効期限、対象となる適用症、所持量、使用方法として喫煙の可否とした。次に、州法で大麻に含まれる化学物質のうち、カンナビジオール (Cannabidiol, CBD) についてのみ医療目的での所持・使用を認めている 12 州について州の

公開している規定を調べ、MMLs と同様に州ごとの共通点と相違点の比較整理を行った。

(2) 米国におけるレクリエーション用大麻法 (Recreational marijuana laws, RMLs)

2021 年 3 月 7 日時点での、16 州および D.C. における RMLs を運用する州の担当局の公開している規定を調べ、年齢、所持量、大麻および大麻製品の購入にかかる税金、使用制限について調査し、MMLs の規定との比較を行った。

(米国では、recreational marijuana laws に変わって、adult use of marijuana act、adult use marijuana program、marijuana legalization act (bills, laws) など recreational という単語の使用を控える州も認められるが、本文中では medical marijuana laws と対比させるために前年度と同様に recreational marijuana laws, RMLs で統一した。)

(3) 大麻合法化後の社会への影響について

コロラド州が発表している Impacts of Marijuana Legalization in Colorado, A Report Pursuant to Senate Bill 13 - 283, October 2018 (2)、The legalization of Marijuana in Colorado: The impact, Volume 7, September 2020 (3) およびワシントン州が発表している Monitoring Impacts of Recreational Marijuana Legalization 2019 Update Report (4) より自動車運転事故および健康被害の推移を調査した。

(4) カナダの大麻法 (Cannabis Act) および運用について

カナダ連邦政府およびカナダ州政府が公表

している情報について調査し、具体的な運用方法をまとめた。

(倫理面への配慮)

本研究課題は、ヒトを対象とした研究ではなく、論文または公表されている情報の調査研究のみの実施であることから、倫理面の配慮は必要ないと判断した。

C. 結 果

(1) 米国における医療用大麻法 (Medical marijuana laws, MMLs)

米国では、連邦法である規制物質法に従って、大麻をヘロイン、LSD または MDMA 等と同等の Schedule I と定めその使用を禁止している(1)。一方、1996 年にカリフォルニア州で初めて医療用大麻法 (Medical marijuana laws, MMLs) が可決されて以来、2021 年 3 月 7 日までに 35 州とコロンビア特別区(D.C.)において医療目的による大麻の個人的所持や使用を非罰則化した MMLs が州単位で運用されている(Table.1)。

医療目的で大麻を購入するためには、州の定めた手続きに従って患者の認定登録を受け、大麻を購入するためのライセンスを発行してもらわなければならない。患者登録の手続きは、担当局のホームページより個人情報の登録と申請書の作成、州の住民であることの証明さらには医師の許諾が書面で必要となる。18 歳未満の場合、親の同意も必要となる。これらの情報をもとに担当局が審査を行い、申請者の患者登録の可否が決まる。患者登録を受けた申請者は、州の認定した大麻の販売店で医療用大麻を購入可能となるライセンスの発行

手続きを行う。また、患者の登録後に発行される大麻購入用ライセンスは、更新が必須となっており基本的に 1 年以内だが、最大で 2 年以内となっている州もあった。

次に、申請者が大麻を医療目的で使用する場合、どのような疾患に対して大麻の適応が許可されているのか、35 州および D.C.について調査した。治療目的で大麻使用が認められる適応症の数は、各州で独自に定めており、少ないところではオレゴン州、ネバダ州とメリーランド州が 10 の疾患を対象としていたが、イリノイ州では 40 の疾患で適応を認めていた。オクラホマ州や D.C.では、医師の判断で患者の大麻使用を決定できる制度を取っていた(2021 年 3 月 7 日時点)。

医療用大麻の購入が許可された申請者(患者)は、医療用大麻の販売を許可された店舗で大麻を購入することができる。大麻の購入可能量は、州ごとに定められた所持量の範囲内であり、規定量を超えて所持または購入すると違法行為となる。アラスカ州やワシントン州では、最大で 1 oz (約 28.35 g)までと制限されていたがオレゴン州では 24 oz までとなっていた。ミネソタ州やニューヨーク州など 7 つの州では、前年度に引き続き、医療目的での大麻草の喫煙を禁止しており、大麻加工製品のみ使用を認めていた。医療用大麻の個人間での売買は 35 州および D.C.のすべてで禁止されている。

大麻の医療目的使用を禁止している 15 州のうち 12 州では、2014 年より大麻成分の一つであるが、精神作用を示さない CBD に限って医療目的使用を認めている(Table.2)。アイオワ州、ジョージア州とバージニア州は、MMLs と同様に専門の部を設置し、患者登録を行っていた。また、バージニア州は、2015 年から CBD およびテトラヒドロカンナビノ

ール酸 (tetrahydrocannabinolic acid, THC-A) 含有オイルのみ難治性てんかん患者にのみ使用を認めていたが、2021 年 2 月 27 日に嗜好用大麻が合法化されたため、今後は制度の見直しが行われると考えられる。そのほかの州では、CBD の使用を認めた法律は運用されているが、専門の部は設置されていなかった。また、CBD の使用年齢は、基本的に 18 歳以上となっていたが、医師や親の判断で 18 歳未満の患者も使用可能となっていた。CBD 製品の特徴としては、THC 含有量を 0-5%未満と制限していた。アイダホ州、ネブラスカ州およびカンザス州においては大麻の使用を全面的に禁止している。したがって、大麻は、全米で医療目的による使用が認められているわけではなく、約 3 割の州は依然として禁止薬物のままである。大麻の医療用途としては、がん治療や HIV/AIDS 治療の副作用緩和に適応されているが、臨床上的有効性はさらなる検討が必要であると考えられる。また、大麻の適用症、所持量、摂取方法は州間で統一されておらず、大麻の医療目的使用としての今後の課題であると考えられる。

(2) 米国におけるレクリエーション用大麻法 (Recreational marijuana laws, RMLs)

米国では、大麻を嗜好用として使用することを認めたレクリエーション用大麻法 (Recreational marijuana laws, RMLs) が、2012 年にコロラド州とワシントン州で、2014 年にアラスカ州、オレゴン州および D.C. で、2016 年にカリフォルニア州、ネバダ州、メイン州そしてマサチューセッツ州そして 2018 年にバーモント州、ミシガン州、2019 年にイリノイ州、2020 年にモンタナ州、アリゾナ州、ニュージャージー州そしてサウスダ

コタ州、さらに 2021 年 2 月 27 日にバージニア州で可決されている。RMLs が運用されている州内では、規則を守っている限り大麻を所持または使用することによって州法で処罰されることはない。

MMLs および RMLs の比較一覧を Table.3 に示す。基本的に医療用途が認められてから数年後に嗜好用途を認める流れとなっている。また、法案は見直され、新たに内容を修正または追加している州もある。嗜好用として的大麻は、すべての州で 21 歳以上になると購入が可能となっている。2021 年 3 月 7 日時点で、バーモント州 (2022 年開始予定)、モンタナ州 (2022 年開始予定)、ニュージャージー州 (未定)、サウスダコタ州 (未定)、バージニア州 (2024 年開始予定) および D.C. を除いて大麻の商業流通が認められており、州がライセンスを付与した店舗のみで購入が可能となっている。個人間の売買は 16 州および D.C. のすべてで禁止されている。入店の際、セキュリティに ID を見せ、年齢チェックを行うことを義務付けている。なお、サウスダコタ州では 2021 年 2 月 8 日に裁判所 (Sixth Judicial Circuit) が法案を違憲と判断しており、現在運用は未定となっている(5)。

嗜好用大麻の販売を許可された店舗で大麻を購入する場合、大麻の購入可能量は、州ごとに定められた所持量の範囲内であり、規定量を超えて所持または購入すると医療用大麻と同様に違法行為となる。また医療用大麻と比べると嗜好用大麻の所持量は少なく制限されている場合が多い。

医療用または嗜好用として大麻を購入する場合、一般的には州の定めた大麻税や消費税などがかかる。医療用大麻と比較して嗜好用大麻は、ほとんどの州で税率が高く設定されている。コロラド州では大麻販売による税収

が2014年の約6,700万ドルから2018年に約26,600万ドルと約3.9倍も増加している(6)。さらにコロラド州の税収ランキングでも6位となっており、お酒(10位)、シガーレット(12位)、タバコ(13位)と嗜好品の中では最も高くなっていた(7)。コロラド州、オレゴン州またはカリフォルニア州など大麻の販売で得られた税収は、州の事業のほか、公立学校の資金援助や薬物乱用の規制等のプログラムに用いられている(8-10)。実際に、コロラド州では、年間4,000万ドルが公立学校の建築や設備投資され(8)、さらに2018年には2,100万ドルを様々な教育プログラムに配分している(11)。

大麻が使用できる場所は、医療および嗜好用問わず基本的に自宅のみと制限されている。公共の場や連邦政府の管轄地域での使用は禁止されている。また、大麻を使用しながら自動車の運転操作も禁止されている。以上の調査結果から、RMLsを運用している州では、年齢、所持量そして使用可能な場所に制限をかけ、違反時には罰則と若年層には使用させない規則の下で、21歳以上的大麻使用が認められていることが明らかとなった。

(3) 大麻合法化後の社会への影響について

大麻影響下における自動車の運転と事故の関連性は、多くの研究から報告されている(12)。2012年から2016年までの交通事故全体の発生率は、コロラド州のほか、嗜好用大麻を認めているワシントン州およびオレゴン州において、嗜好用大麻を認めていない州と比較して5.2%高いと報告されている(13)。コロラド州とワシントン州で発生した交通事故の死傷者のうち大麻成分であるTHCが陽性となった運転手の推移をFigure.1に示す。コ

ロラド州では、合法化前の2011年の交通事故の死亡者で大麻成分が陽性を示した人数は58人であったが、2019年には127人と約2.2倍も増加している(Fig.1A)。ワシントン州では、生命に関わる重大事故を起こした運転手のうち、THC陽性者は、合法化前の2011年32人から2018年は94人と約2.9倍も増加している(Fig.1B)。これらの報告は、大麻使用が直接の原因となって自動車事故を引き起こしたことを示すものではない。しかしながら、死傷者からTHCが検出される割合は年々増加しており、大麻使用後の自動車運転に関しては注意を要する状況となっている。

大麻を合法化している州では、大麻草のほかに、THCやCBDなど大麻成分を含有する食品や濃縮物等が流通している。近年、大麻および大麻関連製品の使用後に体調不良を起こし、救急搬送や健康相談の件数の増加が報告されている。コロラド州内では、大麻合法化前の2011年では、0-5歳の割合は、2011年(18人)から2019年(103人)にかけて約5.7倍に増加、6-12歳では、2011年0人から2019年は19人まで増加、13-19歳では、2011年(24人)から2019年(56人)にかけて約2.3倍増加、20-29歳では、2011年(16人)から2019年(34人)にかけて約2.1倍増加、30歳以上では、2011年(24人)から2019年(51人)にかけては約2.1倍増加となっていた(Fig.2A)。ワシントン州では店舗販売が始まった2014年より、大麻および大麻関連製品の使用者または子供が誤って摂取した家庭から、Washington Poison Centerへ電話相談が行われた件数を報告している。0-5歳の割合は、2014年(34人)から2018年(94人)にかけて約2.8倍に増加、6-12歳では、2014年(13人)から2018年(31人)にかけて約2.4倍に増加、13-19歳では、2014年(65人)か

ら 2018 年 (94 人)にかけて約 1.4 倍増加、21-59 歳では、2014 年 (95 人)から 2018 年 (183 人)にかけて約 1.9 倍増加、60 歳以上では、2014 年 (35 人)から 2018 年 (37 人) にかけては約 1.1 倍の増加となっていた (Fig.2B)。コロラド州およびワシントン州では、大麻および大麻関連製品摂取後による健康状態の悪化の件数があらゆる年代で増加していることが明らかとなった。ワシントン州では 0-5 歳の子供による健康被害の増加を懸念しており、子供の意図しない大麻摂取を防ぐための注意喚起を行なっている(14)。

Richards らによる 8 ヶ月から 12 歳の意図しない大麻および大麻関連製品摂取について 44 報をまとめた総説によると、114 人の子供に見られた症状は、無気力(71%)、運動失調(14%)、続いて頻脈、散瞳、筋緊張低下などであった。114 人の症例はすべて救急科で治療されており、病院での平均滞在時間は 27.1 ± 27.0 時間と報告されている。20 人が集中治療室に入院し、7 人が気管挿管の処置を受けていた。このように、子供による意図しない大麻および大麻関連製品摂取は、深刻な公衆衛生上の懸念となっている。市販のお菓子と大麻クッキーや大麻キャンディーは子供にとって区別することは困難であり、またパッケージの警告ラベルも理解できない可能性がある。そのため製品は、施錠されたキャビネットに保管するなど家庭内の意識を高めることが重要であると指摘されている(15)。

(4) カナダの大麻法 (Cannabis Act) および運用について

2018 年 10 月 17 日より 18 歳以上のカナダ国民は、嗜好用として一定の制限下で大麻の所持や使用が合法化された。嗜好用途を合法

化した法律は Cannabis Act と呼ばれ、カナダ全土での大麻の生産、流通、販売、所持を管理するための厳格な法律となっている(16)。合法化の主な目的は、「未成年に大麻を使わせない、犯罪者に不当な利益を与えない、成人が合法的に大麻にアクセスできるようにする」ことで、公衆の健康と安全を守ることである(16)。Cannabis Act では、州または準州の基準に従って、18 歳以上の成人は法的に以下のことが許可される。公共の場で大麻を最大 30 グラムまで所持可能、州または準州の認可を受けた小売業者から大麻または大麻関連製品を購入可能、州等が小売を許可していない場合は連邦政府の許可を受けた事業者からオンラインで購入可能、住居ごとに 4 株までの栽培可能、家庭内で大麻を使用した食品や飲料の製造可能 (有機溶剤を使用した濃縮物の製造は禁止)となっている。大麻を使用可能な場所は、基本的に自宅となっているが、場所の制限は州および準州の規定に従うこととなっている。2019 年 10 月 17 日より大麻食品や大麻成分抽出物の製造と店舗販売が合法化された(17)。大麻関連製品の所持量は、乾燥大麻の重量に基づいており、1 グラムの乾燥大麻は、5 グラムの新鮮な大麻、15 グラムの食品、70 グラムの液体製品、0.25 グラムの濃縮物、大麻種子 1 個分と定義されている(16)。また、Cannabis Act では、18 歳未満に大麻を販売または提供することを固く禁じており、違反した場合最大 14 年の懲役刑を設けている。そのほかにも大麻影響下での運転操作を禁止している。

カナダの大麻規制の取り組みは、連邦政府と州政府とで役割を分担しているところが特徴となっている。連邦政府の責任は、大麻の栽培および製造を行う生産者に対する厳格な要件の設定、大麻産業全体の規則と基準 (販

売可能な大麻関連製品の種類、製品の包装およびラベル表示の要件、サービングサイズ、プロモーション活動の制限など)を設定することである。また、大麻産業に関連するライセンスの供与と連邦消費税や物品税の徴収も行う(18)。さらにカナダ連邦政府は、2018年より少なくとも5年間は最大で4,600万ドルを大麻に関する教育と意識向上活動のために投資することを **Cannabis Act** で定めている。一方で、州政府の責任は、連邦政府の定めた規制を州の責任で運用することとなっている。具体的には、年齢の制限強化(**Cannabis Act** より基準を緩和することは禁止)、大麻および大麻関連製品の流通とその監視、所持可能な大麻量、使用可能な場所の設定などを行う(16)。さらに、州および準州は、消費者からそれぞれの地域に応じた大麻税を徴収する責任を負う(18)。州および準州の年齢制限、購入可能場所、所持量および管轄を **Table.4** にまとめた。年齢についてはアルバータ州のみ18歳となっていたが、それ以外の州では19歳以上と **Cannabis Act** よりも高く設定されていた。また、カナダは国として大麻販売を認めており、州から許可を得た店舗または州政府が直営する店舗で大麻および大麻関連製品を購入することが可能となっている。アルバータ州などは、一般の小売業者に販売許可を出しているが、ケベック州のように政府直営店のみで購入を許可している州もある。ケベック州内では、公衆の健康と安全を保護するために2019年11月1日に連邦政府の定めた **Cannabis Act** をより強化した **Cannabis Regulation Act** を可決している(19)。この法律では、公共の場では屋内または野外を問わず大麻の使用は禁止され、年齢制限は21歳以上と引き上げられている。ケベック州では、州独自で **Cannabis Act** の見直しなどを行い、

運用されていることが明らかとなった。

以上まとめるとカナダでは、米国の州と同様に嗜好用大麻の所持や使用については年齢制限を設けていた。使用可能な場所も基本的に自宅のみとなっており、自動車運転も禁止されていた。合法化の目的も米国の州とほぼ同様で、大麻使用可能な年齢を定め、未成年の大麻使用の抑制そして犯罪組織への資金流入の防止となっていた。

D. 考 察

米国では、35州およびD.C.において大麻を医療目的で使用することを認めている。しかし、適応症の数、個人の所持量や使用方法などは州単位で異なっており、MMLsを認めている全ての州で統一されていない状況であった。適応症の中で、がん治療やHIV/AIDS治療に伴う食欲不振や吐き気止めなど特定の症状の抑制に対する効果は認められているので、これらが米国における医療用大麻の使用拡大に寄与していると考えられる。しかしながら、他の適応症に関しては、臨床上的有効性に関する検討が不足しており、更なる研究が必要であると考えられる。

大麻を嗜好用として使用を認めている州では、大麻の売買は課税対象となっており、州の財源となっている。コロラド州では、店舗販売が始まった2014年と比べて2018年では約3.9倍も増加している。コロラド州の全税収の第6位に位置しており大麻関連製品を取り扱うことは、税収の確保という観点から新規の産業として強い影響力があることが明らかとなった。また、大麻を合法化した州では、税収の使い方を定めており、その一部は公立学校の建設費用や教育プログラムに配分することとなっていた。実際にコロラド州では、

公立学校の建築や設備投資、教育プログラムや薬物乱用の予防啓発に配分していることも本調査で明らかになった。以上のことから、米国の州において大麻の所持・使用を認める動きは、必ずしも大麻の安全性を背景にしたものではなく、大麻の流通量や社会情勢が影響していると考えられる。

コロラド州やワシントン州では、大麻および大麻関連製品の使用に関連した交通事故の増加、救急搬送事例件数や電話による健康相談件数の増加などの健康被害の発生が確認されている。したがって、未成年の大麻使用防止教育、大麻影響下における自動車運転の抑止そして家庭内での大麻および大麻関連製品の管理の徹底はきわめて重要な課題である。大麻使用が合法化されたことで大麻使用者は増加することから、今後も新たな公衆衛生上の問題が発生する可能性がある。米国の州では厳格な規則のもと大麻の使用を認めているが、コロラド州やワシントン州から見た実態は、必ずしも規則が守られているとは限らない状況である。引き続き、世界的な大麻規制の変化を注視し、我が国でも大麻使用に関する健康被害および社会生活に対する影響などを含む総合的な検証が必要であろう。

E. 結 論

米国の州およびカナダにおいて、大麻の使用には厳格な規則が定義されている。特に、嗜好用として認めている州では、罰則規定など厳しい規制を設けて青少年での使用には警戒している。一方で、必ずしも大麻の規制が守られているわけではなく、様々な公衆衛生上の問題も発生している。世界的な大麻規制の変化を注視し、我が国でも大麻使用に関す

る健康被害および社会生活に対する影響などを含む総合的な検証が必要であろう。

F. 参考文献

- 1) U.S. Department of Justice, Drug Enforcement Administration: Drug scheduling. Available at: <https://www.deadiversion.usdoj.gov/schedules/> (Accessed March 3 2021).
- 2) Colorado Division of Criminal Justice Publishes Report on Impacts of Marijuana Legalization in Colorado. Available at: <https://www.colorado.gov/pacific/public-safety/news/colorado-division-criminal-justice-publishes-report-impacts-marijuana-legalization-colorado> (Accessed March 3 2021).
- 3) Rocky Mountain High Intensity Drug Trafficking Area program. The Legalization of Marijuana in Colorado: The Impact: Volume 6, September 2019.
- 4) Monitoring Impacts of Recreational Marijuana Legalization 2019 Update Report. Available at: https://ofm.wa.gov/sites/default/files/public/publications/marijuana_impacts_update_2019.pdf (Accessed March 3 2021).
- 5) State of South Dakota. Available at: <https://dor.sd.gov/businesses/marijuana/> (Accessed March 3 2021).
- 6) COLORADO Department of Revenue. Marijuana Sales Reports. Available at: <https://cdor.colorado.gov/data-and-repo>

- rts/marijuana-data/marijuana-sales-reports. (Accessed March 3 2021).
- 7) Colorado General Assembly. Explore the Colorado State Budget. Available at: <https://leg.colorado.gov/explorebudget/> (Accessed March 3 2021).
 - 8) Government of Colorado. Colorado Marijuana Tax Data. Available at: <https://www.colorado.gov/pacific/revenue/colorado-marijuana-tax-data> (Accessed March 3 2021).
 - 9) Oregon Department of Revenue / Press, Marijuana tax. Available at: http://www.oregon.gov/DOR/press/Documents/marijuana_fact_sheet.pdf (Accessed March 3 2021).
 - 10) Legislative Analyst's Office, The California Legislature's Nonpartisan Fiscal and Policy Advisor. Proposition 64, Marijuana Legalization. Initiative Statute. Available at: <http://www.lao.ca.gov/BallotAnalysis/Proposition?number=64&year=2016> (Accessed March 3 2021).
 - 11) COLORADO Department of Revenue. General Fund Collections Reports. Available at: <https://cdor.colorado.gov/data-and-reports/general-fund-collections-reports> (Accessed March 3 2021).
 - 12) Bondallaz P, Favrat B, Chtioui H, et al. Cannabis and its effects on driving skills, *Forensic Sci Int*, 268: 92-102, 2016.
 - 13) Samuel S. Monfort. "Effect of recreational marijuana sales on police-reported crashes in Colorado, Oregon, and Washington." Oct. 2018. Insurance Institute for Highway Safety.
 - 14) The Washington Poison Center. NOT FOR KIDS. Available at: <https://www.wapc.org/programs/services/not-for-kids/> (Accessed March 7 2021).
 - 15) Richards JR, Smith NE, Moulin AK. Unintentional Cannabis Ingestion in Children: A Systematic Review. *J Pediatr*. 190: 142-152, 2017.
 - 16) Criminal Justice. Cannabis Legalization and Regulation. Available at: <https://www.justice.gc.ca/eng/cj-jp/cannabis/> (Accessed March 3 2021).
 - 17) Edible cannabis, cannabis extracts and cannabis topicals. Available at: <https://www.canada.ca/en/services/health/campaigns/cannabis/canadians.html#a4> (Accessed March 7 2021).
 - 18) Excise duty framework for cannabis. Available at: <https://www.canada.ca/en/revenue-agency/campaigns/cannabis-taxation.html> (Accessed March 7 2021).
- The Cannabis Regulation Act was amended. Available at: <https://encadrementcannabis.gouv.qc.ca/en/accueil/2019-11-01-la-loi-encadrant-le-cannabis-a-ete-modifiee/> (Accessed March 6 2021).

G. 研究発表

205-214, 2020

1. 論文発表

- 1) 船田正彦, 三島健一: 薬物乱用のトレンド: ポスト危険ドラッグとして的大麻問題を考える. YAKUGAKU ZASSHI, 140(2), 171-172, 2020
- 2) 富山健一, 船田正彦: 米国における大麻規制の現状: 医療用途と嗜好品. YAKUGAKU ZASSHI, 140(2), 179-192, 2020
- 3) 船田正彦, 富山健一: 大麻成分の依存性と細胞毒性. YAKUGAKU ZASSHI, 140(2),

- 4) 富山健一, 船田正彦: 海外における大麻規制緩和と社会への影響, 精神科治療学, 35, 13-18, 2020.
- 5) 船田正彦, 富山健一: 大麻の健康被害と利用可能性, 精神科治療学, 35, 79-84, 2020.

2. 学会発表

なし

H. 知的所有権の取得状況

なし

Table.1 米国 35 州および D.C.における Medical marijuana laws の比較

Medical marijuana lasws (MMLs)								
	州	可決(年)	登録	有効期限	適応症の数	所持量(oz)	喫煙	管轄
1	カリフォルニア州	1996	必須	1年	14	8	可	Bureau of Medical Cannabis Regulation
2	アラスカ州	1998	必須	1年	13	1	可	Alaska Department of Health and Social Services
3	オレゴン州	1998	必須	1年	10	24	可	Oregon Department of Human Service
4	ワシントン州	1998	必須	1年	13	3	可	Washington State Department of Health
5	メイン州	1999	必須	1年	14	2.5	可	State of Maine, Department of Health and Human Services
6	コロラド州	2000	必須	1年	11	2	可	Colorado Department of Public Health and Environment
7	ハワイ州	2000	必須	2年	11	4	可	State of Hawaii, Department of Health
8	ネバダ州	2000	必須	2年	10	2.5	可	Nevada Division of Public and Behavioral Health
9	モンタナ州	2004	必須	1年	19	1	可	Montana Department of Health and Human Services
10	バーモント州	2004	必須	1年	12	2	可	DEPARTMENT OF PUBLIC SAFETY, Marijuana Registry
11	ロードアイランド州	2006	必須	1年	15	2.5	可	Rhode Island Department of Health
12	ニューメキシコ州	2007	必須	1年	22	8	可	New Mexico Department of Health
13	ミシガン州	2008	必須	2年	27	2.5	可	Department of Licensing and Regulatory Affairs
14	ニュージャージー州	2010	必須	2年	17	3	可	State of New Jersey, Department of Health
15	アリゾナ州	2010	必須	2年	13	2.5	可	Arizona Department of Health Services
16	コロンビア特別区	2010	必須	60日	医師の判断	2	可	Government of The District of Columbia, DC Health
17	デラウェア州	2011	必須	1年	12	6	可	Delaware Department of Health and Social Services
18	コネチカット州	2012	必須	1年	31	2.5	可	Connecticut State, Department of Consumer Protection
19	マサチューセッツ州	2012	必須	1年	17	10	可	Department of Public Health of the Commonwealth of Massachusetts
20	イリノイ州	2013	必須	1年	40	2.5	可	Illinois Department of Public Health
21	ニューハンプシャー州	2013	必須	1年	33	2	可	New Hampshire Department of Health and Human Services
22	メリーランド州	2014	必須	1年	10	医師の判断	可	Maryland Medical Cannabis Commission
23	ミネソタ州	2014	必須	1年	14	加工製品のみ	不可	Minnesota Department of Health
24	ニューヨーク州	2014	必須	2年	22	加工製品のみ	不可	New York Department of Health
25	アーカンソー州	2016	必須	1年	19	2.5	可	Arkansas Medical Marijuana Commission
26	フロリダ州	2016	必須	1年	11	医師の判断	不可	Florida Department of Health
27	ノースダコタ州	2016	必須	1年	14	3	可	North Dakota Department of Health
28	オハイオ州	2016	必須	1年	22	加工製品のみ	不可	Ohio Medical Marijuana Control Program
29	ペンシルベニア州	2016	必須	1年	17	加工製品のみ	不可	Pennsylvania Department of Health
30	ウェストバージニア州	2017	必須	2年	15	医師の判断	不可	Department of Health and Human Resources
31	ミズーリ州	2018	必須	1年	24	4	可	Missouri Department of Health and Senior Services
32	オクラホマ州	2018	必須	2年	医師の判断	3	可	Oklahoma Medical Marijuana Authority
33	ユタ州	2018	必須	2年	16	加工製品のみ	不可	Utah Department of Health
34	ルイジアナ州	2019	必須	1年	16	加工製品のみ	不可	Louisiana Department of Agriculture and Forestry
35	ミシシッピ州	2020	必須	1年	22	2.5	不可	Mississippi State Department of Health
36	サウスダコタ州	2020	必須	pending	pending	pending	pending	pending

2021年3月7日時点における米国35州およびD.C.の医療用大麻の州管轄ホームページより運用方法の情報を収集した。基本的な年齢は18歳以上だが、すべての州で親の同意があれば18歳

未満でも患者登録は可能である。適応症の数は、制度の見直しによって増減する可能性がある。所持量は大麻草の量を表しており 1 oz は約 28.35g で換算される。大麻加工製品は製品の種類ごとに所持量の規制がある。喫煙は、大麻草の加熱吸引のことであり、ヴェポライザー等の使用については別に規制される場合がある。喫煙の可否が定められていても、使用可能な場所は基本的に自宅のみである。大麻影響下における自動車の運転操作は禁止されている。サウスダコタ州は、2020 年 11 月 3 日に合法化となったが、詳細については未定となっている。

Table.2 米国 12 州における Cannabidiol (CBD)の取り扱いの比較

Cannabidiol (CBD) のみ使用を認めている州					
	州	法律 (可決年)	THC含有量	CBD含有量	管轄
1	アラバマ州	SB 174 (2014), HB 61 (2016)	THC<3%	高濃度CBD	The state of Alabama, Attorney General's Office State of Alabama
2	ケンタッキー州	SB 124 (2014)	0% THC	CBD濃度規定なし	The state of Kentucky
3	アイオワ州	SF 2360 (2014), HF 524 (2017)	THC<3%	高濃度CBD	Iowa Department of Health
4	ノースカロライナ州	HB 1220 (2014), HB 766 (2015)	THC<0.9%	CBD>5%	North Carolina Department of Health and Human Services, North Carolina Department of Agriculture & Consumer
5	サウスカロライナ州	SB 1035 (2014)	THC<0.9%	CBD>15%	The state of South Carolina, South Carolina Department of Agriculture
6	ジョージア州	HB 1 (2015)	THC<5%	高濃度CBD	Georgia Department of Public Health
7	テネシー州	SB 280 (2015)	THC<0.9%	高濃度CBD	Tennessee State Government, Tennessee General Assembly, Tennessee Department of Health
8	テキサス州	SB 339 (2015), HB 3703 (2019)	THC<0.5%	CBD>10%	The state of Texas, Texas State Law Library
9	バージニア州	HB 1445 (2015), SB 1235 (2015), HB 2312 (2021), SB 1406 (2021)	THC<5%	CBD>15%	Virginia Department of Health Professions
10	ワイオミング州	HB 32 (2015)	THC<0.3%	CBD>5%	The state of Wyoming, Wyoming Department of Agriculture
11	インディアナ州	HB 1148 (2017)	THC<0.3%	CBD>5%	The state of Indiana
12	ウィスコンシン州	SB 10 (2017)	低濃度THC	高濃度CBD	The state of Wisconsin, Wisconsin State Legislature, Wisconsin Department of Agriculture, Trade and Consumer

2021 年 3 月 7 日時点における米国 12 州の州政府ホームページよりカンナビジオール (cannabidiol, CBD)の運用方法の情報を収集した。アイオワ州、ジョージア州とバージニア州は MMLs のような専門の部署を設置していた。バージニア州では、CBD のほかにテトラヒドロカンナビノール酸 (tetrahydrocannabinolic acid, THC-A)含有オイルの使用を認めている。CBD の医療目的使用のみを認めている州において大麻の所持・使用は違法行為である。バージニア州では、2021 年 2 月 27 日に嗜好用大麻が合法化され、2024 年以降に新たな制度が始まる予定である。

Table.3 米国 16 州および D.C.における医療用とレクリエーション用の大麻規制の比較

州	コロラド州		ワシントン州		アラスカ州	
対象	MMLs	RMLs	MMLs	RMLs	MMLs	RMLs
法律	Amendment 20 (2000)	Amendment 64 (2012)	Initiative 692 (1998)	Initiative 502 (2012)	Ballot Measure 8 (1998), SB 94 (1999)	Ballot Measure 2 (2014)
対象年齢	18歳以上	21歳以上	18歳以上	21歳以上	18歳以上	21歳以上
所持量	2 oz	1 oz	1 oz	1 oz	1 oz	1 oz
税金	州売上税2.9%, 地方消費税	大麻税15%, 物品税15%, 州売上税2.9%, 地方消費税	非課税	大麻税37%, 州売上税6.5%, 地方消費税	非課税	1オンス/50ドル, 地方消費税

州	オレゴン州		D.C.		カリフォルニア州	
対象	MMLs	RMLs	MMLs	RMLs	MMLs	RMLs
法律	Measure 67 (1998)	Measure 91 (2014)	Initiative 59 (2010)	Initiative 71 (2014)	Proposition 215 (1996), SB 420 (2003)	Proposition 64 (2016)
対象年齢	18歳以上	21歳以上	18歳以上	21歳以上	18歳以上	21歳以上
所持量	24 oz	1 oz	4 oz	2 oz	8 oz	1 oz
税金	大麻税17%, 地方消費税	大麻税は都市ごとに17-20%, 地方消費税	大麻税5.75%	売買の禁止(税率の規定なし)	消費税15%, 地方消費税	大麻税15%, 州売上税7.25%, 地方消費税

州	ネバダ州		メイン州		マサチューセッツ州	
対象	MMLs	RMLs	MMLs	RMLs	MMLs	RMLs
法律	Ballot Question 9 (2000)	Ballot Question 2 (2016)	Question 2 (1999), Senate Bill 611 (2002), Question 5 (2009), Senate Bill 1811 (2010), Senate Bill 1296 (2011)	Question 1 (2016)	Ballot Question 3 (2012), Regulations (2013)	Ballot Question 4 (2016)
対象年齢	18歳以上	21歳以上	18歳以上	21歳以上	18歳以上	21歳以上
所持量	2.5 oz	1 oz	2.5 oz	2.5 oz	10 oz	1 oz
税金	大麻税2%	大麻税15%, 物品税10%, 消費税6.85%, 地方消費税	大麻税5.5%	大麻税10%, 消費税5.5%, 物品の形状で追加課税	大麻税3.75%	大麻税10.75%, 州売上税6.25%, 地方消費税

州	バーモント州		ミシガン州		イリノイ州	
対象	MMLs	RMLs	MMLs	RMLs	MMLs	RMLs
法律	Senate Bill 76 (2004), Senate Bill 7 (2007), Senate Bill 17 (2011)	H.B 511 (2018)	Proposal 1 (2008)	Propocal 1 of 2018 (2018)	House Bill 1 (2013)	House Bill 1438 (2019)
対象年齢	18歳以上	21歳以上	18歳以上	21歳以上	18歳以上	21歳以上
所持量	2 oz	1 oz	2.5 oz	2.5 oz	2.5 oz	2.5 oz
税金	非課税	未定	大麻税3%	大麻税10%, 消費税6%	大麻税3%	大麻税6.25%, THC濃度に応じた特別税10.25%, 地方消費税

州	モンタナ州		アリゾナ州		ニュージャージー州	
対象	MMLs	RMLs	MMLs	RMLs	MMLs	RMLs
法律	Initiative 148 (2014)	Initiative 190 (2020), Constitutional initiative 118 (2020)	Ballot Proposition 203 (2020)	Proposition 207 (2020)	Senate Bill 119 (2010)	Public Question 1 (2020)
対象年齢	18歳以上	21歳以上	18歳以上	21歳以上	18歳以上	21歳以上
所持量	1 oz	1 oz	2.5 oz	1 oz	3 oz	未定
税金	大麻税4%	大麻税20%	大麻税6.6%	大麻税16%	大麻税6.625%, 消費税2%	大麻税6.625%, 消費税2%

州	サウスダコタ州		バージニア州	
対象	MMLs	RMLs	MMLs	RMLs
法律	Initiated Measure 26 (2020)	Constitutional Amendment A (2020)	HB 1445 (2015)	HB 2312 (2021)
対象年齢	未定	21歳以上	医師の判断	21歳以上
所持量	未定	未定	1 oz	1 oz
税金	未定	未定	未定	大麻税21%, 地方消費税

使用制限	学校、職場、公共の場(歩道、公園、テーマパーク、スキー場、コンリット会場、空港、駅、駐車場、飲食店、アパート、病院、国有地)での使用は禁止。大麻影響下での自動車等運転操作は禁止。
------	---

2021年3月7日時点の医療用大麻法と嗜好用大麻法を管轄する州のホームページより法律名、法案が可決した年、大麻使用可能な対象年齢、大麻の所持量、大麻の購入かかる税金の規定を調査した。所持量や栽培可能量は、基本的に医療用途で多く認められている。税金は、嗜好用途で多く課せられている。D.C.では、嗜好用として大麻の商業取引は禁止されている。サウスダコタ州は、2020年11月3日に合法化されたが、2021年2月8日に裁判所から違憲とみなされ、現在運用は未定となっている(5)。使用可能な場所はすべての州で共通して自宅などプライベート空間のみとなっていた。

Table.4 カナダ 10 州および 3 準州における Cannabis Act 運用方法の比較

州	対象年齢	購入可能な場所	所持量	管轄
アルバータ州	18歳以上	許可を受けた店舗及び州政府運営オンラインストア	30g	Government of Alberta
ブリティッシュコロンビア州	19歳以上	許可を受けた店舗及び州政府直営店（オンラインで購入可能）	30g	Government of British Columbia
マニトバ州	19歳以上	許可を受けた店舗及び州政府運営オンラインストア	30g	Manitoba Government
ニューブランズウィック州	19歳以上	州政府直営店（オンラインで購入可能）	30g	Government of New Brunswick
ニューファンドランド・ラブラドール州	19歳以上	許可を受けた店舗及び州政府運営オンラインストア	30g	Government of Newfoundland and Labrador
ノバスコシア州	19歳以上	州政府直営店（オンラインで購入可能）	30g	Government of Nova Scotia
オンタリオ州	19歳以上	許可を受けた店舗及び州政府運営オンラインストア	30g	Government of Ontario
プリンス・エドワードアイランド州	19歳以上	州政府直営店（オンラインで購入可能）	30g	Government of Prince Edward Island
ケベック州	21歳以上	州政府直営店（オンラインで購入可能）	30g	Government of Quebec
サスカチュワン州	19歳以上	許可を受けた店舗及び州政府運営オンラインストア	30g	Government of Saskatchewan
ノースウェスト準州	19歳以上	準州政府直営店（オンラインで購入可能）	30g	Government of Northwest Territories
ヌナブト準州	19歳以上	準州政府直営店（オンラインで購入可能）	30g	Government of Nunavut
ユーコン準州	19歳以上	許可を受けた店舗及び準州政府直営店（オンラインで購入可能）	30g	Government of Yukon

2021 年 3 月 7 日時点における国として認めているカナダ 10 州および 3 準州の政府ホームページより大麻の嗜好用途を定めた大麻法（Cannabis Act）の運用方法の情報を収集した。大麻を使用可能な年齢は 18 歳以上となっていた。カナダは国として大麻および大麻関連製品の販売を認めており、販売許可を得ている店舗または州政府が運営する店舗で購入することが可能となっている。所持量は乾燥大麻草 30 グラムで統一されていた。大麻規制については州政府が監督を行っている。

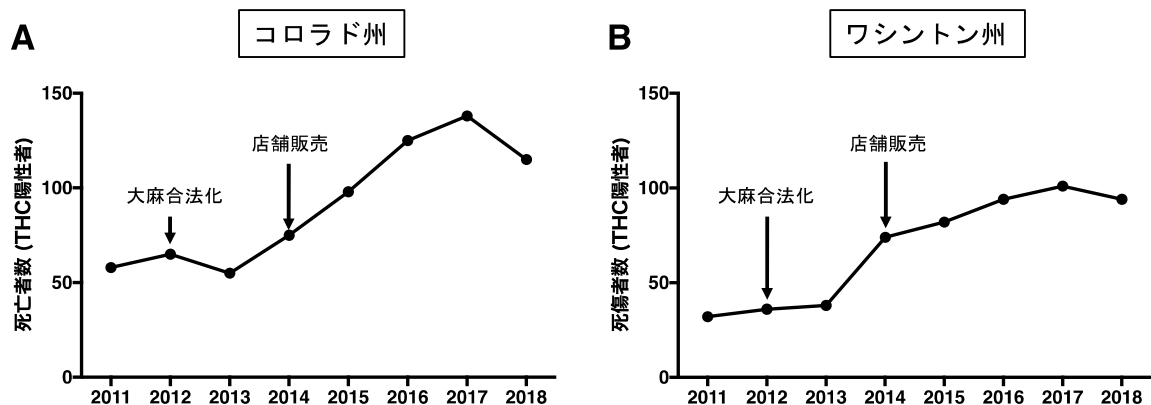


Fig.1 コロラド州およびワシントン州における大麻関連の交通事故死傷者数の推移

2012 年に大麻が合法化され、2014 年より大麻および大麻関連製品の店舗販売が開始された。(A) Impacts on Marijuana Legalization in Colorado, Oct. 26, 2018 および The legalization of Marijuana in Colorado: The impact, Volume 7, September 2020 よりコロラド州で自動車事故を起こした運転手の死者のうち、THC 陽性者数の推移。(B) Monitoring Impacts of Recreational Marijuana Legalization 2019 Update Report および Washington Traffic Safety Commission. (<https://wtsc.wa.gov/research-data/traffic-safety-reports/>), accessed March 3 2021. よりワシントン州で自動車事故を起こした運転手の死傷者のうち、THC 陽性者数の推移。

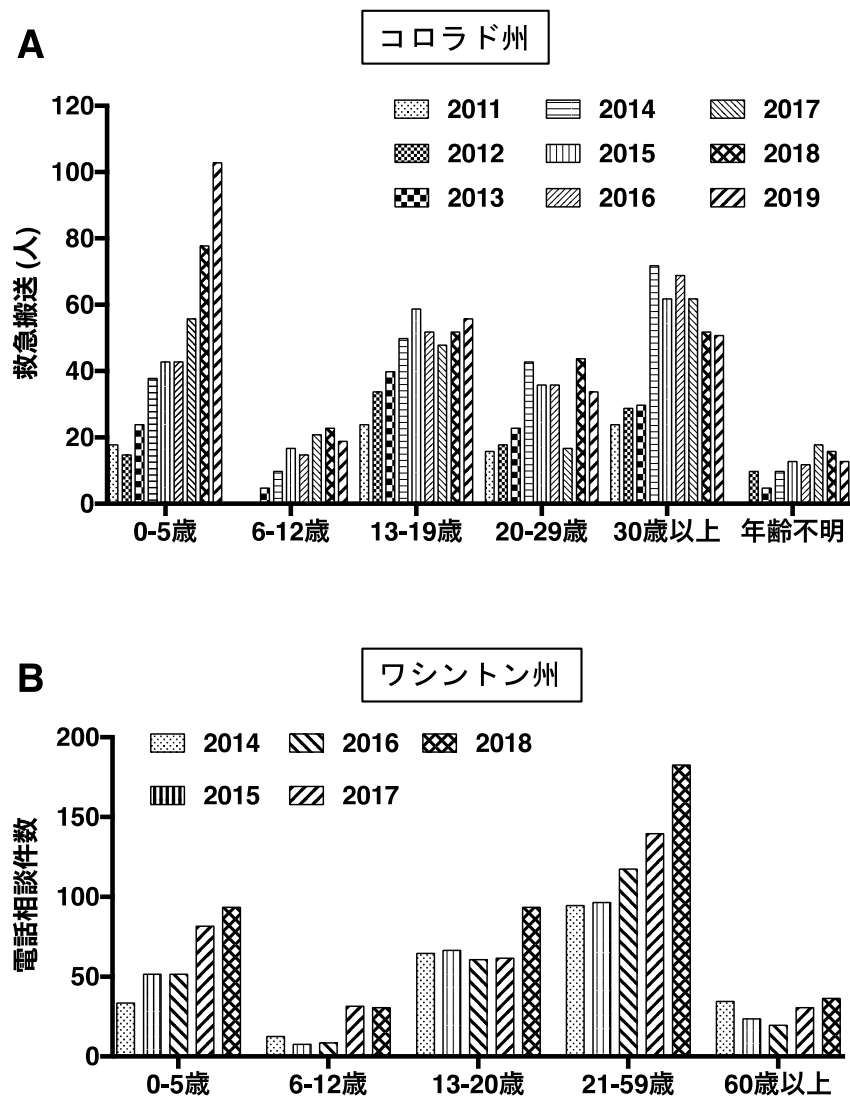


Fig.2 コロラド州およびワシントン州における大麻および大麻関連製品摂取後の健康被害発生状況の推移

2012 年に大麻が合法化され、2014 年より大麻および大麻関連製品の店舗販売が開始された。(A) Impacts of Marijuana Legalization in Colorado, A Report Pursuant to Senate Bill 13 - 283, October 2018 および Colorado Department of Public Health and Environment Monitoring Health Concerns Related to Marijuana (<https://www.colorado.gov/pacific/marijuanahealthinfo/poison-center-data>), accessed March 3 2021 より公開されている大麻および大麻関連製品摂取後の全年齢の救急搬送数、(B) Monitoring Impacts of Recreational Marijuana Legalization 2019 Update Report および Washington Poison Center (<https://www.wapc.org/data/data-reports/cannabis-data-report/>), accessed March 3 2021 より公開されている大麻および大麻関連製品摂取後の全年齢の電話による健康相談件数。

分担研究報告書

テトラヒドロカンナビノイドの摂取感覚効果に関する研究

研究分担者：森 友久（星薬科大学）

【研究要旨】

通常、薬物を摂取することによってヒトは様々な感覚を得ることが知られている。例えば、alcohol であれば特有の高揚感や酩酊感、テトラヒドロカンナビノイド (THC) などの薬物は幻覚を示す。一方、methamphetamine などの依存性を示す薬物であれば快感などをもたらすことが知られている。即ち、薬物依存はこのような好ましい自覚効果を示す薬物によって生じると考えられる。この自覚効果を実験動物において検討する方法として薬物弁別法が用いられている。THC の弁別刺激効果に対して、などの幻覚誘発物質は、全く般化を示さない。また、中枢興奮作用を引き起こす methamphetamine に対しては、部分的な般化を示した一方、中枢抑制作用を引き起こす diazepam によっても部分的な般化が認められた。これまでに、弁別刺激効果は、中枢興奮あるいは中枢抑制薬の2種類に分類され、議論がなされてきたが、本研究結果から、THC ならびに MDMA の弁別刺激効果は、upper 系と downer 系といった相異なる感覚を併せ持つ極めて珍しい感覚から成り立っていることが示唆された。

A. 研究目的

薬物依存は精神依存と身体依存に分類されるが、薬物によっては身体依存を起こさないものがあることから薬物依存の本質として精神依存が注目されている。薬物依存の形成には、薬物、人間、環境の3要素の共存によって依存が起き、薬物依存は薬物の乱用から始まり、依存、慢性中毒へと進んでいく。報道などでは薬物の使用による急性中毒症状や、それに起因する事件が問題視されているが、それ以上に問題なのは慢性中毒であることは

あまり知られていない。薬物乱用は麻薬、覚せい剤、大麻といった違法な薬物だけでなく、向精神薬や codeine などを含む一般用医薬品でも起こるとされており、以前から社会問題となっているものの改善の兆しが見えていないのが現状である。依存形成薬物は脳内報酬系に作用し、神経を障害することが報告されている。乱用を繰り返すことによって、脳や体が薬物に慣れてしまい、当初の量では効果が得られなくなることを耐性という。耐性が生じると薬物の使用量が増加し、依存の状態が悪化していく。このような状態では、正常

時と薬物使用時の感覚が逆転し、薬物が体内にあることが当然であると体が認識する。その結果、薬が切れたときには離脱症状として、さまざまな身体症状や幻覚などの症状を引き起こすとされている。

近年、危険ドラッグの乱用が原因とされる交通事故や死亡事故が社会問題となっていた。危険ドラッグは粉末、液体、乾燥植物といった形で販売されており、安全性あるいは作用の不明な成分が混ぜられているため、覚せい剤や大麻といった違法薬物以上に危険であるとされている。特に 2010 年代、脱法ハーブを販売する店舗ならびに事件の急増に伴い、2013 年には指定薬物の骨格包括による規制が行なわれた。この規制には methamphetamine や MDMA に代表されるカチノン系と大麻の幻覚誘発成分である Δ^9 tetrahydrocannabinol が有する骨格である cannabinoid (THC) 系に分類される。

テトラヒドロカンナビノール (THC) はアサ科の大麻の樹脂から得られる成分であり、鎮痛、鎮静の他に様々な薬理作用があることが確認され、古くから治療薬として用いられてきたが、戦後からは世界中で大麻の使用は制限された。しかしながら、近年、アメリカなどの一部の国あるいは地域では嗜好品としての利用が解禁され、日本でも医療用大麻の解禁が訴えられており、世界中で大麻の合法的な利用への関心が高まりつつある。MDMA や THC の作用は異なる作用を示すと考えられているが、両薬物に共通する効果として依存性が報告されている。通常、依存形成薬物を摂取することによってヒトは様々な感覚を得ることが知られている。この感覚は自覚効果と表現され、この自覚効果がヒトにおいて好ましいものであれば、ヒトは再度その薬物を摂取しようとする。さらにこれらを繰り返していくうちに薬物を

頻繁に使用する（常習する）ようになり、やがて精神依存の形成へとつながると考えられている。つまり、薬物依存はこのような好ましい自覚効果を示す薬物において生じると考えられる。このような薬物は自覚効果として一般的に快感をもたらすことが知られており、ヒトの薬物依存に密接に関与していると考えられている¹⁾。

近年、脱法ドラッグとして、違法ではないとの認識から乱用とそれによる事故が多発して社会問題となっていた。この乱用には、様々な誘導体が合成され、規制しきれなかったことが一因であった。このため特に誘導体化が盛んに行なわれていたカンナビノイドならびにカチノン系に関する包括規制が行なわれ、鎮静化してきているが、逆に大麻の乱用が再び増加している。カンナビノイドならびにカチノン系は、幻覚作用といった独特の感覚が得られることが知られているが、その幻覚誘発薬による感覚とは何か、あるいはなぜ乱用されるのかという根本の疑問に関しては明らかにされていない。そこで本研究では、これまでに明らかになっている実験事実を調査するとともに tetrahydrocannabinol (THC) の感覚について検討するため、ラットにおける THC の弁別刺激効果について検討した。

B. 研究方法

情報検索ツールとして PubMed を用い、検索語として、discriminative stimulus effects、tetrahydrocannabinoid (THC)、subjective effects などを用いた。

動物実験では、80%体重にて摂餌制限を行なった Fischer 344 系雄性ラットを使用し、餌を強化子として、THC (2.0mg/kg i.p.) と溶媒による弁別を獲得させた。弁別獲得後、般

化試験を行なった。般化試験では、薬物側のレバーを押した割合が80%以上を般化、40%～70%の時を部分般化とし、THCと他の薬物の間での感覚における類似性を検証した。

本研究を遂行するにあたり、科学的にはもとより、動物福祉の観点からも適正な動物実験の実施を促すことを目的として規定された星薬科大学動物実験規定に従い、本学の動物実験委員会で承認を得たうえで、動物に対する倫理面を十分に考慮して動物の使用数を最小限にしてすべての実験を行った。

C. 結 果

ヒトにおける過去の報告によると、大麻の吸入により、主観的あるいは身体状況を把握する客観的な評価を行なったところ、THCの自覚効果には用量依存性が認められ、心拍数の増加を引き起こす²⁾。大麻の成分にはTHCやcannabidiol (CBD)といったcannabinoid生成物が70種類程度含まれることが知られているが、そのうち Δ^9 THCや Δ^8 THCは幻覚様行動を引き起こし、特に、高用量の Δ^9 THCの使用によって、うつ症状の発現や記憶の低下が認められるようになる³⁾。これらの結果より、大麻の幻覚作用を含めた中枢作用の発現にはTHCの関与が認知されるに至っている。一方で、THCの弁別を獲得した動物において、CBDとTHCとの併用により、THCの効果が減弱される⁴⁾。このように、大麻に含まれる成分のうち Δ^9 THCの効果に対して拮抗作用を示す成分も存在することも示されている。

内因性cannabinoidとは、脳内にもともと存在しているマリファナ類縁物質とされており、脳の機能発達に重要な役割を持っていることが報告されているが、大麻との類似性は検討されていなかった。そこで内因性cannabinoidが

THCの感覚と類似しているかについての検討が行なわれた。内因性cannabinoidであるanandamide単独ではTHCの弁別刺激効果に般化しない。しかしながら、モノアシルグリセロールリパーゼ(MAGL)阻害薬の投与によって脳内における内因性cannabinoidの1つである2AG濃度の増加が認められ⁵⁾、非特異的脂肪酸アミド加水分解酵素(FAAH)阻害薬との併用により、内因性cannabinoidの分解が抑制されることで般化する⁶⁾ことが明らかとなった。よって、内因性cannabinoidとTHCは中枢作用において作用点が同じであることが示唆された。

THCは幻覚を誘発し、その他の幻覚誘発薬とTHCの摂取感覚の類似性を評価する実験は、THC研究の初期の段階から行なわれてきた。キノコ中に含まれ、マジックマッシュルームとして幻覚を引き起こすトリプタミン系のアルカロイドであるpsilocybinはTHCの弁別刺激効果には般化しない⁷⁾。同じくモノアミン系を活性化して幻覚を引き起こすMDMAは、THCの弁別刺激効果に対して部分般化を示すこと⁸⁾が報告されている。我々の研究では、THCの弁別刺激効果に対してMDMAは般化を示さなかった。さらに、phencyclidineあるいは古典的sigma-1受容体作動薬であるSKF10047といった典型的な幻覚誘発薬を用いて般化試験を行なったものの、般化を示さなかった。一方で、methamphetamineあるいはdiazepamを用いて般化試験を行なったところ、いずれも部分般化を示し、これまでのデータの再現性を確認した(図1)。また、幻覚が発現することが問題となるD₂受容体作動薬であるquinpirole、ならびに臨床上依存が問題となり、幻覚を発現するペンタゾシンも般化が認められなかった(図2)。このようにTHCの

弁別刺激効果において、幻覚薬共通の cue が存在するとは考えにくく、むしろ、中枢抑制あるいは興奮といった感覚がその cue として働いているものと考えられる。

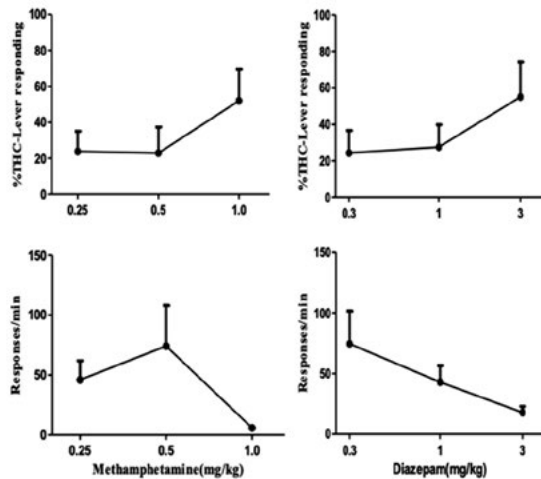


図 1 Methamphetamine および diazepam の THC の弁別刺激効果に対する般化試験。

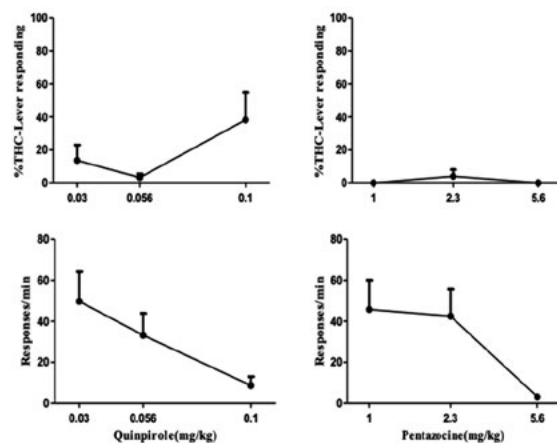


図 2 Quinpirole および diazepam の pentazocine の弁別刺激効果に対する般化試験。

D. 考 察

大麻は、その感覚において、多くの幻覚剤とは明らかに異なる感覚を誘発し、覚醒剤のような興奮効果と抗不安薬のような鎮静効果の 2 面性から形成されていること示唆された。

E. 結 論

ダウンナー系として知られる大麻であるが、その感覚は、興奮効果と鎮静効果の 2 面性が大麻の感覚の本質であることが明らかとなった。

F. 参考文献

- 1) Mizoguchi H, Noda Y, Nabeshima T, The evaluation methods of the discriminative stimulus and possible mechanisms of discriminative stimulus effects of methamphetamine in the rat 126, 17-23 (2005)
- 2) Chait LD, Evans SM, Grant KA, Kamien JB, C E Johanson, Schuster CR, Discriminative stimulus and subjective effects of smoked marijuana in humans. Psychopharmacology. 94, 206-212 (1998)
- 3) Scheckel CL, Boff E, Dahlen P, Smart T, Behavioral effects in monkeys of racemates of two biologically active marijuana constituents. Science 160, 1467-1469 (1968)
- 4) Hiltunen AJ, Järbe TU, Cannabidiol attenuates delta 9-tetrahydrocannabinol-like discriminative stimulus effects of cannabinol Eur J Pharmacol. 125, 301-304 (1986)
- 5) Wiley JL, Walentiny DM, Wright Jr MJ, Beardsley PM, Burston JJ, Poklis

- JL, Lichtman AH, Vann RE
Endocannabinoid contribution to
Δ9-tetrahydrocannabinol discrimination
in rodents
Eur J Pharmacol 737, 97-105 (2014)
- 6) Vann RE, Warner JA, Bushell
Huffman JW, Martin BR, Wiley JL
Discriminative stimulus properties of
delta9-tetrahydrocannabinol (THC) in
C57Bl/6J mice. Eur J Pharmacol
615:102-107 (2009)
- 7) Greenberg I, Kuhn D, Appel JB,
Comparison of the discriminative
stimulus properties of delta9-THC and
psilocybin in rats. Pharmacol Biochem
Behav 3, 931-934 (1975)
- 8) Barrett RL, Wiley JL, Balster RL,
Martin BR, Pharmacological specificity of
delta 9-tetrahydrocannabinol
discrimination in rats.
Psychopharmacology 118, 419-24 (1995)

G. 学会発表

- 1) 高橋 巧, 吾妻 弘基, 原 皆斗, 成田 年,
森 友久 : 摂取感覚効果を指標にした依存形
成薬物の再分類化に関する統合的基礎研究.
第 1 4 2 回 日 本 薬 理 学 会 関 東 部 会
(2020.6.6.) オンライン
- 2) 森 友久 大麻の感覚とは? ラット弁別刺
激効果を指標とした幻覚誘発薬の感覚 第55回
日本アルコールアディクション医学会学術総
会 (2020.11.23.) オンライン

H. 知的所有権の取得状況

なし

I. 知的財産権の出願・登録状況

なし

分担研究報告書

大麻曝露によるヒトならびに齧歯類の生殖・周産期および
発達過程に及ぼす影響に関する調査研究

研究分担者：山本 経之（長崎国際大学大学院薬学研究科）

研究協力者：山口 拓、福森 良（長崎国際大学大学院薬学研究科）

【研究要旨】

欧米で大麻の着実な合法化の流れが進み、若者の大麻使用は現代的ストレスの多い環境の中で益々増加傾向にある。また大麻は精神作用の他に嘔吐抑制作用があり、妊娠に伴う嘔吐のコントロールの目的での使用もよく知られているが、生殖・妊娠に対する作用はほとんど分かっていない。さらに大麻の活性成分 Δ^9 -テトラヒドロカンナビノール (THC) は胎盤を容易に通過し、またカンナビノイド受容体／内在性カンナビノイド (eCB) は胚発生の最初期段階で認められ、胎児の脳や胎盤での発現も確認されている。大麻の生殖・周産期およびその後の発達過程に及ぼす影響を明らかにすることは喫緊の課題あり、本年度の報告はその点に焦点を当て調査研究を実施した。

大麻の生殖に関わる影響として、精子数の減少、月経調節異常及び胎盤形成異常が指摘されている。また出生前、妊娠中及び授乳中における母親の大麻使用は、死産、子宮内胎児発育遅延、低体重児、新生児集中治療室 (NICU) 入院及び発育不全や神経発達への悪影響、更にはその後の大麻使用のリスクの増加も指摘されている。また出生前に大麻を使用した母親から生まれた子供は、小児期後期での注意機能、遂行機能・認知機能および情動反応に障害が起こり、中枢神経の発達段階での悪影響にも注意を払うべきである。これらの障害には、外因性カンナビノイド(大麻、THC 等)の使用を介した子宮内環境の混乱によって胎児の eCB システムが影響を受け、出生児の認知機能の異常や情動性の変化を起こしやすくなると結論付けている。この様に大麻使用は、母体のみならず胎児や出生児の長期にわたる健康に直接的または間接的（栄養不良、低酸素症、母体のケアなど）な悪影響を与えていることが示唆される。

一方、大麻の生殖・妊娠に関する影響を調べた報告の中には、自己申告での後ろ向き研究であることや大麻の使用期間（妊娠前・妊娠中・出産後）、使用用量、使用頻度、投与経路、人種、年齢及び使用する地域での法的位置付け(合法化等)などの交絡因子の不均一性によりデータの信ぴょう性に欠ける面もあり、前向き調査研究を中心とするさらなる研究が必要である。

A. 研究目的

出生前、周産期、授乳／新生児期における母親の大麻の摂取および新生児のその後の発達期における大麻の摂取は、発達過程に長期的な影響を及ぼすことが知られている(Hurd YL, et. al., 2019 : 図 1)。米国の「薬物使用と健康に関する全国調査 (NSDUH)」データによると、18 歳～25 歳で大麻の使用経験がない割合は 52%、過去 1 年以内の使用は 32%、過去 1 ヶ月以内の使用は 19%となっている(Hedden et al., 2015)。さらに、中学生及び高校生を対象とした年次調査によると、大麻が健康に有害であると考える若者の数は減少している(Johnston et al., 2015)。大麻の医療目的や成人娯楽用における合法化に伴い、若年層のレクリエーションドラッグとして大麻喫煙が増加している。この大麻の使用は 20 歳前半にピークに達するが、これは平均的な初産年齢(約 23 歳)に一致している(Martinez et al., 2012)。さらに、米国では、大麻は妊娠中に最も使用されている違法薬物としても知られている(McCabe and Arndt, 2012、

Campolongo et al., 2011)。更に、大麻は妊娠時の嘔吐の抑制薬として使用されている側面もある。妊婦を対象として妊娠中に大麻使用を続ける理由を調査した研究からでも、一部の女性は妊娠への大麻の影響について多少心配していることが認められたが、多くの女性は大麻医薬品よりも安全で自然であると考えている(Bayrampour et al., 2019)。

大麻の主要活性物質 Δ^9 -テトラヒドロカンナビノール (THC) は血液胎盤関門を容易に通過し、胎児の発達にも影響を及ぼしている。一方、エンドカンナビノイド (eCB ; 内性カンナビノイド) 系は配偶子形成や胚着床から、神経系の発生制御・末梢器官形成、さらには生後発育に至るまで重要な役割を果たしている(Correa et al., 2016)。これらのことから、大麻は、妊娠可能な年齢の人々の生殖機能並びに出生後の発育・脳の発達に有害な影響を与える可能性が指摘される。しかし、我が国では、この点に焦点を当てた総説は皆無である。本論文は生殖・周産期および発達過程における大麻の有害性に関する最近の知見を総括した。

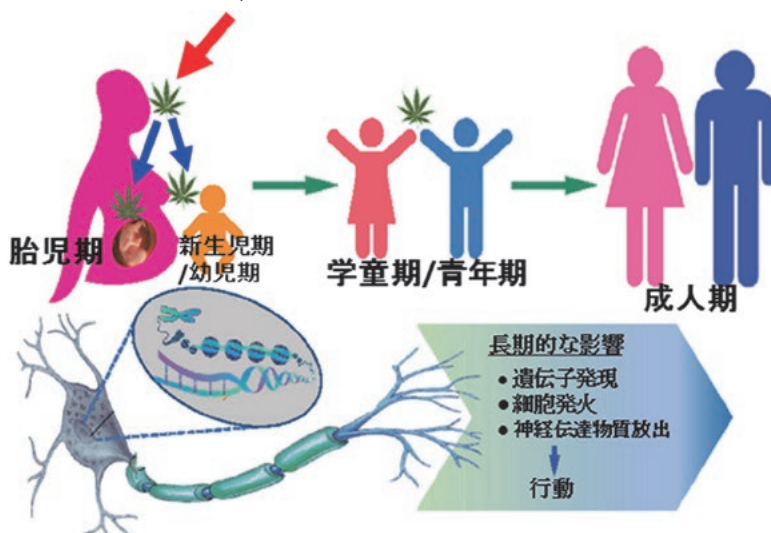


図 1 出生前、周産期、および青年の発達期における大麻曝露は、精神的脆弱性に関連する行動の根底にある成人の神経プロセスに長期的影響を及ぼす (Hurd YL, et. al., 2019)

B. 研究方法

エビデンスの収集：

以下の用語を使用し PubMed の文献検索を実施し、動物での薬理研究論文ならびに臨床研究論文から大麻／THC の依存、生殖細胞（精子・卵子）、胎生期間／幼児期に及ぼす影響に関する下記の最新の 11 編の総説論文を中心に精査した。

キーワード；cannabis（大麻）、marijuana（マリファナ）、THC（ Δ^9 -テトラヒドロカンナビノール）、pregnant / pregnancy（妊婦/妊娠）、sperm（精子）、perinatal period（周産期）、malformation / teratogenicity（奇形/催奇形性）、reproductive（生殖）、developmental process（発達過程）

- 1) Effects of marijuana on human reproduction., *Reprod Toxicol*, 94:22-30 (2020)
- 2) Marijuana Use in Pregnancy, A Review., *Obstet Gynecol Surv*, 74(7):415-428 (2019)
- 3) Prenatal cannabis exposure - The "first hit" to the endocannabinoid system., *Neurotoxicol Teratol*, 58:5-14 (2016)
- 4) This is your teen brain on drugs: In search of biological factors unique to dependence toxicity in adolescence., *Neurotoxicol Teratol*, 81:106916 (2020)
- 5) Cannabis and the Developing Brain, Insights into Its Long-Lasting Effects., *J Neurosci*, 39(42):8250-8258 (2019)
- 6) A Systematic Review of the Effects of Perinatal Alcohol Exposure and Perinatal Marijuana Exposure on Adult Neurogenesis in the Dentate Gyrus.,

Alcohol Clin Exp Res, 44(6):1164-1174 (2020)

- 7) Cannabis and the developing brain: What does the evidence say?, *Birth Defects Res*, 111(17):1302-1307 (2019)
- 8) Physiology of the Endocannabinoid System During Development., *Adv Exp Med Biol*, 1162:13-37 (2019)
- 9) Review of long-term consequences of maternal methamphetamine exposure., *Physiol Res*, 20:68(Suppl 3):S219-S231 (2019)
- 10) Long-term effects of cannabinoids on development/behavior., *Epileptic Disord*, 1:22(S1):33-37 (2020)
- 11) Prenatal drug exposure from infancy through emerging adulthood: Results from neuroimaging., *Drug Alcohol Depend*, 1:198:39-53 (2019)

調査研究は、5 項目のカテゴリーに分けて実施する。

1. 出生前的大麻の使用率
2. 大麻の生殖細胞(精子・卵子)に及ぼす影響
3. 妊娠中の大麻喫煙による胎児・新生児 / THC 曝露による胎仔・新生仔に及ぼす影響
4. 妊娠中の大麻曝露による出生児/仔ならびにその後の発育に及ぼす影響
5. 青少年期における大麻喫煙の影響

C. 研究結果・考察

1. 出生前的大麻の使用率 [#1,3,6]

米国の「薬物使用と健康に関する全国調査（National Survey on Drug Use and Health；NSDUH）2016」では、米国人 2400 万人が大麻の使用経験があると報告している。

さらに、大麻使用率は 18～25 歳の年齢層において最も高く、回答者の 20.8%が現在も大麻を使用していることを認めた (Government of U.S., 2018)。

カナダの 2017 年の調査では、大麻の使用経験率は、15% (440 万人) で過去 2015 年および 2013 年と比較して増加している。この調査では、女性 (11%) よりも男性 (19%) の使用経験率が高かった。年齢層ごとに使用経験率を比較すると、25 歳以上の成人 (13%) よりも、15～19 歳の若者 (19%)、20～24 歳の若年成人 (33%) の方が高いことが分かった (Government of Canada., 2018)。

これらの調査から、大麻の使用は 20 歳前半にピークに達することが明らかとなったが、これは平均的な初産年齢 (約 23 歳) と一致している (Martinez et al., 2012)。米国では、大麻が妊娠中に最も広範に使用される違法薬物としてよく知られている (McCabe and Arndt, 2012, Campolongo et al., 2011)。2007～2012 年の NSDUH データの分析からも、妊婦の 7%が過去 1 年間に大麻を使用したことがあり、3.9%が過去 1 ヶ月間に大麻を使用したことがあると報告している (Brown et al., 2017)。また、米国疾病管理予防センター (Centers for Disease Control and Prevention: CDC) の支援により、大麻合法化後の 2014 年にコロラド州全体で行われた妊娠リスク評価モニタリングシステム (Pregnancy Risk Assessment Monitoring System) では、母親の 11%が妊娠直前に大麻を使用し、6%が妊娠中も継続して使用していた。年代別には、25～34 歳の女性 (4%) や 35 歳以上 (3%) と比較して、20～24 歳の母親の大麻使用率がもっとも高かった (13%)。さらに、授乳中にも 4.5%の母親が大麻を使用していた (CDC., 2019)。

2. 大麻の生殖細胞 (精子・卵子) に及ぼす影響 [#1,3,8]

エンドカンナビノイド(eCB)系と生殖機能

eCB 系はヒトの初期発生の全段階で重要な役割を果たしており、子宮着床および早期の胎児発達 (Paria et al., 2001)、神経発達 (Mulder et al., 2008)、神経幹細胞の増殖と分化 (Galve-Roperh et al., 2013)、機能的で有効なシナプスの形成 (Sonon et al., 2015, Gaffuri et al., 2012)、出生後の脳 (Kano et al., 2009) 及び脊髄 (Mulder et al., 2008, Pernia-Andrade et al., 2009) における興奮性と抑制性神経伝達の調節などへの関与が報告されている。

カンナビノイド CB₁ 受容体は、中枢神経系並びに心血管系、呼吸器系、免疫系、生殖系、肝臓、消化器系、筋肉系、骨格系及び外皮系の末梢組織で豊富に認められる (Matias and Di Marzo, 2007, Maccarrone et al., 2015)。CB₁ 受容体は胎盤発生に重要であり、CB₁ 受容体ノックアウトマウスでは野生型マウスと比較して、妊娠中期の胎盤が小さく、胚 (受精卵) の再吸収率が高い (Sun et al., 2010)。

カンナビノイド CB₂ 受容体は、末梢の免疫系細胞/器官に認められ、炎症性サイトカイン及び抗炎症性サイトカインの活性を調節する (Pandey et al., 2009, Pacher and Mechoulam, 2011)。CB₂ 受容体の選択的な活性化は、精原細胞 (Grimaldi et al., 2009) および卵母細胞 (De Domenico, et al., 2017) の減数分裂を誘発するため、精子・卵子形成においても重要な役割を果たすことが明らかとなっている。

大麻と精子

臨床研究では、18～28 歳の 1215 名を対象とした精液検査では、3 ヶ月間に週 1 回以上大麻を使用した者では精子濃度が 28%低下し、精子数も 29%減少したことが示されている (デンマ

ークでの調査 ; Gundersen et al., 2015)。また同様に、23～72 歳の 229 名を対象とした研究では、大麻の使用によって精子運動が低下し、大麻の使用頻度と精子運動の低下に相関がみられることが明らかとされた(ジャマイカでの調査 ; Carroll et al., 2019)。また、ヒト精子に対する THC の直接的な曝露は、精子の運動性および ATP を用量依存的に減少する (López-Cardona ., 2018, Morgan et al., 2012)。これは、THC が精子のミトコンドリアを直接的に損傷することで、細胞呼吸を低下させることに起因する可能性が示唆されている (Dubovis M and Muneyirci-Delale O., 2020 : 表 1)。

動物研究では、雄ラットへの 30 日間にわたる THC 投与は、マウンティング行動の減少、精子数の減少および受胎数の減少を示した (Dhawan et al., 2003)。

この様に、長期の大麻使用は、テストステロンの産生、精子の運動性および生存性を低下させ、受胎能を低下させることがヒトおよび動物研究で明らかとなっている (Schuel et al., 2005、

Nahas et al., 2002)。

大麻と卵子・胚・胎盤

大麻使用者と非使用者の月経周期を比較した調査研究では、大麻使用者の月経周期が 3.5 日間長くなることが報告された (Jukic et al., 2007)。また動物研究においても、ラット発情前日の THC 投与は、卵胞刺激ホルモンおよび黄体形成ホルモンの血漿中濃度を抑制し、排卵を阻害することが明らかになっている (Ayalon et al., 1977)。

大麻消費と生殖補助医療の関係を調査した前向きコホート研究は、大麻使用者では非使用者と比較して、回収された胚が 27%少なく、体外受精で可能な生存胚も少ないことを報告している (Klonoff-Cohen et al., 2006)。一方で、積極的に妊娠を目指している女性が妊娠するまでの期間については、大麻使用の有無で差がないことが全国家族成長調査 (national survey of family growth, Fertil) により示されている (Kasman., 2018)。

表 1 ヒト組織を用いた *in vitro* 研究のモデル、THC 用量、評価項目および知見

著 者	モデル	評価項目	所 見
Badawy Z., 2009	洗浄精子、精液	細胞呼吸	THC は精液を除いた精子での呼吸を抑制し、精液はこの影響を緩和
Whan et al., 2004	洗浄精子	運動性	用量依存的に運動性が低下
Lojpur T et al., 2019	BeWo 栄養膜細胞	小胞体 (ER) ストレス	用量依存的な ER ストレスマーカーの増加、ER ストレス感受性遺伝子である <i>ERRγ</i> 、 <i>VEGFA</i> 、 <i>FLT-1</i> のアップレギュレーション
Maia J et al., 2019	妊娠末期胎盤からの絨毛外植	ECS 機能	アナンダミドの合成酵素及び分解酵素比がそれぞれ変動したが、40 μ M のみでアナンダミド濃度自体が上昇
Neradugomma NK et al., 2018	THESC	脱落膜化	用量 0.5 μ M で脱落膜化を阻害し、20 μ M で細胞毒性を阻害
Chang X et al., 2018	HUVE 細胞	内皮細胞移動	Rho/MLC 経路を介して内皮細胞移動を阻害
Chang X et al., 2017	BeWo 細胞 及び HTR-8/SVneo 細胞	細胞遊走	濃度 15 μ M 以上で STAT3 経路の阻害を介して遊走を阻害
Costa MA et al., 2015	妊娠末期胎盤からの細胞栄養芽層、合胞体 (シンシチウム) 栄養芽層	活性酸素種	1-25 μ M で ROS が減少するも 75 μ M では増加、10 μ M で GSH/GSSG 比が上昇
Keating E et al., 2009	末期胎盤からの細胞栄養芽層	葉酸の取込み	急性: 0.001～1 μ M で 26 分間、慢性: 0.001～0.1 μ M で 48 時間、慢性曝露で葉酸の取込みが減少し、急性曝露では減少せず
Khare M et al., 2006	BeWo 細胞	細胞増殖	濃度 20 μ M 以上で、転写因子の発現減少と細胞増殖の低下

Dubovis M and Muneyirci-Delale O., 2020

カナダにおいて、65 万人を超える女性を対象とした後向きコホート研究では、妊娠中に大麻を使用した母親において胎盤早期剥離の可能性が高かった(Corsi et al., 2019)。大麻喫煙を自己申告した母親における胎盤の組織学的分析の結果から、母体の類洞血管の狭窄と栄養膜の肥厚により、胎児への栄養供給が減衰する可能性が報告されている(Chang et al., 2018)。また、分娩後の胎盤細胞を用いた研究においても、THC 投与は異常な微小血管の形成を引き起こした(Chang et al., 2017)。

この様に、大麻およびフィトカンナビノイド使用は、ヒトにおいて授胎能低下、妊娠損失および胚毒性と関連することが示唆されている(Wang et al., 2006A、Wang et al., 2006B)。

3. 妊娠中の大麻喫煙による胎児・新生児／THC 曝露による胎仔・新生仔に及ぼす影響 [#1,2,3,5,7,8,9]

臨床研究

大麻使用の妊婦の新生児出生は、早産で、死産発生率も高い。また新生児の体重は軽く、**新生児集中治療管理室 (Neonatal Intensive Care Unit ; NICU)** への入院も増えている(Hayatbakhsh., 2012)。

妊娠中大麻を使用した女性 (7452 人) での調査では、子宮内胎児発育遅延 (intrauterine growth restriction ; IUGR) や小頭症のリスクが高いことも報告されている。一方、興味あることには、

妊娠前に大麻を使用した女性でも妊娠中は大麻使用を中止した場合では、そのような症状が認められていない(Marroun et al., 2009)。また、妊娠前および/または妊娠中に大麻を使用した女性では、早産 (在胎期間の短縮)、流産、死産のリスクが増大傾向を示し、さらに出生児では振戦および驚愕反応の増加、視覚応答性の低下が報告されている (Calvigioni D et al., 2015 : 表 2)。

20 万人の女性の出産調査を試みた Luke らの報告では、死産との関係は明らかに出来なかったが、在胎不当過小児 (SGA) や自然早産のリスクは増加していた(Luke et al., 2019)。また同様に Hayatbakhsh は 2 万人の出産前大麻使用の女性を調べた結果、早産との関係性が認められ、発育遅延が心配される低体重児や先天性奇形 (口蓋裂など) のリスクの増大を指摘している(Hayatbakhsh., 2012)。

これとは別に、大麻に曝露されたヒトの妊娠中期 (妊娠 17~22 週目) に流産した胎児は、同時期に流産した対照群と比較して、胎児の脚長および体重が有意に減している。さらに、この胎児の脚長は、母親が報告した大麻の使用量および頻度と逆相関している(Hurd et al., 2005)。一方、Day らは、妊娠中の母親の大麻使用頻度が、その母親から産まれた子供の大麻使用開始年齢および 14 歳時点での使用頻度と有意に相関することを報告している

表2 出生前大麻曝露の出生児を対象とした3件の胎児期から若年成人期までの前向き縦断的コホート研究

研究名称	胎児	新生児	幼児～小児	青年期～若年成人
Ottawa Prenatal Prospective Study (OPPS:オタワ出生前前向き研究) (Fried PA et al., 1998)	↓在胎期間	↓対光反応 ↑驚愕反応 ↑振戦	3歳: ↑運動機能 4歳: ↓記憶 ↓言語能力スコア 6歳: ↓注意力 ↑衝動性 ↑運動亢進	9～12歳: ↓視覚 ↑衝動性 13～16歳: ↓集中力 ↓視覚的記憶 ↓言語的推理 18～22歳: ↓反応抑制 ↑小脳の活動 ↑両側PFCの活動 ↑運動前野の活動 fMRI-反応抑制: ↓PFC内側の活動 ↑PFC背外側の活動 ↓PFC腹外側の活動 ↑PFC左内側の活動 ↑下前頭回の活動 ↑左小脳の活動 fMRI-作業記憶: ↓PFC内側の活動 ↑PFC背外側の活動 ↓PFC腹外側の活動 ↑PFC左内側の活動 ↑下前頭回の活動 ↑左小脳の活動
Maternal Health Practices and Child Development Study (MHPCD:母体の健康習慣と子供の発育に関する研究) (Day NL et al., 1991)	↓出生時身長(妊娠初期の曝露) ↑出生時体重(妊娠後期の曝露後)	↓身長 部分集団: EEGトレースの変化	9ヵ月: ↓精神の発達 ↓BSIDスコア 3歳: ↓短期記憶 ↓言語的推理 ↓睡眠効率 ↑夜間覚醒 ↑中途覚醒 ↓睡眠効率	6歳: ↓集中力 ↓総合IQスコア ↓言語的推理 ↓定量推理 ↓短期記憶 ↑衝動性 ↑運動亢進 ↑非行性 10歳: ↓抽象的推理 ↓視覚的推理 ↓集中力 ↓内在化(内破) ↓学習及び記憶 ↓IQスコア ↑外在化(外破) ↑うつ状態 ↑衝動性 ↑運動亢進 ↑非行性 14歳: ↑非行性 16歳: ↓微細運動協調性 ↑視覚運動協調性
Generation R Study、Generation R Focus Studyのサブサンプル (Hofman A et al., 2004)	↓出生時体重 ↑成長(妊娠中期から分娩まで)		18ヵ月: ↓注意力 ↑攻撃性 (女児のみ)	

Calvignoni D et al., 2015

↑:増加、↓:減少、BSID:Bayley 乳児発達尺度、fMRI:機能的磁気共鳴画像法、反応抑制:実行調節機構の指標であり、目標指向性や動的な周囲環境に対する適応反応を意味する不適切な行動や衝動を抑制する能力を指す。

(Day et al., 2006)。

出生前に大麻曝露された母親から誕生した乳児において、振戦の増加、驚愕反応、および視覚応答性の低下が報告されている。これらの特徴は、体重や頭囲などの形態計測的(成長)パラメータに影響がない状況でも明確に認められている(Fried et al., 1987)。

母親の大麻使用により出生児の死産、幼児突然死症候群(SIDS)、新生児集中治療室(NICU)入院及びその後の精神病との関連性を指摘する論文(Richardson et al., 2016)もあるが、複数の物質使用、社会経済的地位

の偏りまた自己申告など交絡因子の不均一よりデータの信ぴょう性に問題があり、確定的な結論は得られていない。

覚せい剤メタンフェタミン(MA)との比較:

出生前のMA曝露は、大麻曝露と同様に出生後の新生児の発育に対し影響を与えることが示されている(Šlamberová et al., 2012)。MA曝露の母親から生まれた新生児は、体躯や頭囲が小さく、また未熟児となる場合もある。過敏性と流涙の増加、吸引反射の低下、および筋緊張障害の発生率が高くなっている。

さらに出産後の感覚・運動機能および精神機能の発達も共に遅延している。学童期では注意力低下や学習障害が見られることがあり、人格障害（怒りによる攻撃、無関心、感情の発育不全）を起こすこともある。

これらのMAによる障害が大麻のそれと類似している点もあるが、現時点での差異を明らかにするには更なるデータの蓄積が必要である。

動物研究

大麻活性成分 THC は、胎盤関門を容易に通過することが知られている(Grotenhermen., 2003)。胎仔に曝露された THC は CB₁ 受容体の活性と eCB 系機能を亢進させ、神経回路網の形成に影響を及ぼす(Berghuis et al., 2007)。培養細胞を用いた研究からも、CB₁ 受容体の活性化が神経突起の成長や退縮を誘導することが示されている(Galve-Roperh et al., 2009、Bromberg et al., 2008)。THC を投与した母獣から生まれた仔ラットでは、遺伝子発現に変化があり、112 の脳遺伝子について報告されている(Economidou et al., 2007)。さらに側坐核、中心扁桃体および内側扁桃体において、プレプロエンケファリン mRNA 発現の増加(Spano et al., 2007)、グルタミン酸作動性神経系およびノルアドレナリン作動性神経伝達にも関連する皮質遺伝子にも影響を及ぼし(Campolongo et al., 2007)、両神経伝達物質の皮質細胞外濃度が低下している(Campolongo et al., 2007)。発達段階の早期におけるドパミン神経系の大麻による擾乱は、精神障害の発現および経過に影響を及ぼす可能性があり(Bolhuis et al., 2018、Fine et al., 2019)。一方、動物実験においても妊娠中の THC 曝露後に出生仔ではドパミン神経系を介したメタ可塑性の変化とこれに

伴う行動異常を引き起こすことが知られている(Hurd et al., 2019)。子宮内で THC 曝露されたラットでは、ドパミン神経細胞での興奮性入力と抑制性入力の比 (E/I 比) に不均衡が生じており、これが興奮性の亢進に寄与している可能性がある(Frau et al., 2019)。また、子宮内での THC 曝露は、ドパミン神経上の抑制性シナプスで活性領域のシナプス前のナノ構造に顕著な変化を引き起こし、それによって小胞放出部位の分子クラウディングが増加し、シナプス間隙への GABA 遊離が抑制されている可能性がある(Glebov et al., 2017)。従ってドパミン神経細胞上の GABA の放出が低下することが示唆されている。子宮内 THC 曝露後の腹側被蓋野 (ventral tegmental area: VTA) のドパミン神経機能亢進が自発運動活性の増加 (精神運動性激越の徴候) と感覚情報処理機能の障害を引き起こすことが推察される。この障害は雄ラットで認められるが、雌ラットでは認められ、雌雄の相違によって異なることも分かった(Frau et al., 2019)。

一方、出生前に THC を投与された母獣から産まれた出生仔は、成長後にヘロイン探索行動が増強し(Spano et al., 2007)、線条体での CB₁ 受容体、ドパミン受容体およびグルタミン酸受容体遺伝子の発現を変化させ、線条体シナプス可塑性の障害を引き起こす(Tortoriello et al., 2014)。これらのことから出生前の THC 曝露による CB₁ 受容体の活性化は、成長後の脳内報酬系に影響を及ぼし、ドパミン神経系の過感受性を引き起こしている可能性が推察される。

4. 妊娠中の大麻曝露による出生児/仔ならびにその後の発育に及ぼす影響 [#1,3,5,6,8,10,11]

1. 臨床研究

神経・精神機能：

妊娠中大麻を使用した母親からの新生児は、著明な驚愕反応／夜間覚醒を示す(Fried et al., 1999)。更に 10 歳になった時点でも衝動性／多動性を示し非行のリスクも高くなる(Goldschmidt et al., 2000)。また妊娠中の大麻曝露下に妊娠 4 か月から出生後 22 歳まで追跡した Day らの前向きコホート研究 (596 人) では、出生児が年齢を重ねるに従って精神障害や認知障害 (注意欠損) のリスクが増大し、4 歳児で注意力の障害、14 歳児で読解力障害が報告されている (Day NL and Richardson GA., 1991、Day et al., 2014)。また薬物への感受性が増大している点にも注意を払うべきである。

一方、出生前大麻使用した母親から生まれた子供の小児期後期では、注意プロセス (Leech et al., 1999) および遂行機能における認知機能検査成績 (Trezza et al., 2008、Fried et al., 1998) は障害される。18～22 歳の成人に対する機能的磁気共鳴画像検査からも、視空間作業記憶処理に障害が示されている (Smith et al., 2006)。更に、衝動的行動の増加も報告されている (Jutras-Aswad et al., 2009、Smith et al., 2004)。

Calvigioni らが 3 つの長期大規模疫学研究: Generation R study (オランダ)、Ottawa Prenatal Prospective OPPS study (カナダ・オタワ) および Maternal Health Practices and Child Development MHPCD study を総括した研究によって、出生前大麻使用が短期的および長期的影響を及ぼし、頭囲低下を伴う胎児成長の抑制、出生時の体重減少および小頭症が認められている (Calvigioni et al., 2014)。また、乳幼児期に精神運動発達の遅延が認められ、学校生活での問題を引き起

こす可能性が指摘される。特に、記憶機能障害、抽象的・視覚的推論障害、または視空間機能に問題が起こる。行動面では、多動性および攻撃性の様な外在的な行動が認められた (Calvigioni et al., 2014)。上記の臨床データの多くは動物モデルでも確認されており、THC はシナプス前 CB₁ 受容体に作用しシナプス可塑性の低下を引き起こすとする仮説 (Tortoriello et al., 2014) と一致している (次ページ「2. 動物研究」参照)。

一方、Scher らは、幼児期における視覚系の発達指標として視覚刺激により誘発される脳波 (VEP) を用い、出生前乱用薬物を曝露された出生児を生後 18 ヶ月に渡って調べている (Scher et al., 1998)。その結果、大麻を出生前曝露された出生児は、生後 18 ヶ月時点においても VEP の潜時が延長し、視覚系の発達が遅れることが示唆された。この視覚系の発達遅延は、大麻曝露で認められた驚愕反応の亢進に通じるものかも知れない。

大麻使用による薬物乱用リスク：

妊娠中母親の大麻使用頻度に依存して、出生児の大麻使用開始年齢が早まり、また 14 歳の時点での大麻使用頻度が増加することが知られている (Day et al., 2006)。同様に妊娠中母親が大麻使用すると、その出生児は成長と共に母親の大麻使用に比例してタバコおよび大麻の使用が増大し、特に男性の出生児に於いてその傾向は顕著である (16－21 歳までの 152 名出生時の前向きコホート研究) (Porath and Fried., 2005)。

Sonon らの研究でも、出生前大麻使用した母親からの出生児は大麻使用のリスクが増大することが報告されている (23 歳までの 763 名出生時の前向きコホート研究) Sonon et al., 2015)。

2. 動物研究

行動学的影響

THC の出生前曝露されたラットの成熟期では、オープンフィールド内部の滞在時間が短縮し、社会的相互作用テストにおいて探索時間の延長が認められている(Newsom et al., 2008)。また周産期に大麻曝露されたラットでは、幼少期に超音波照射による鳴き声に変化が認められる(Antonelli et al., 2005、Trezza et al., 2008)。更に成熟期では、周産期に大麻曝露されたラットおよびマウスの両社会的行動が障害された(Vargish et al., 2017、Bara et al., 2018)。これらの動物では、ヘロイン探索活動やモルヒネ自己投与行動が促進される(Spano et al., 2007、Vela et al., 1998)。また出生前に THC 曝露された雄の仔ラットは THC の単回投与すると、報酬機能の中心となる側坐核（殻の小領域）で細胞外のドーパミン濃度に感作反応が起こる(Frau et al., 2019)。さらに妊娠中の母獣子宮内に低用量の大麻様薬物投与すると出生仔は母獣と同様の薬物に対する感受性の亢進が認められる(Campolongo et al., 2011)。

一方、出生前または周産期に大麻曝露されたラットでは、成熟期において諸種の行動障害が起こることが数多く報告されている(Campolongo et al., 2007、Silva et al., 2012)。これらの認知障害は、海馬および皮質の興奮性神経伝達の変容との関連が示唆されている(Castaldo et al., 2010、Ferrari et al., 2009)。興味ある点は、周産期ラットのカンナビノイド曝露により出生仔の社会的行動は性別に依存した変容を及ぼした。即ち雄ラットは社会的行動障害を示すが、雌ラットでは示さなかった。

神経生理的影響

げっ歯類では、出生後の最初の 10 日はヒトの妊娠後期に相当する(Spear and File., 1996)。従って、離乳前の発達段階の出生仔への母乳を介した大麻の影響は、ヒトでの授乳を介した大麻の影響と妊娠後期の神経発達段階における大麻曝露の両方のモデルとなっている。したがって、母体に曝露された大麻は神経発達の重要な段階の出生児へ直接影響を及ぼし、授乳によって著しく増強される

THC を周産期に曝露されたマウスでは、成熟期マウスでの介在ニューロンの減少が認められる(Vargish et al., 2017)。また、ラットにおいても、海馬の CA1 領域で CB₁ 受容体の発現レベルの増加が成体で認められている(Tortoriello et al., 2014)。

ラット周産期の THC 曝露は出生仔の脳遺伝子 (112) 発現に影響を及ぼし、仔の脳内セロトニン濃度は低下している(Economidou et al., 2007)。さらにドーパミン神経系を介したメタ可塑性の変容（興奮性入力と抑制性入力の不均衡や GABA 放出の減少）とこれに伴う行動異常を誘発する(Glebov et al., 2017)。また、授乳早期（生後 1～10 日）に THC または合成カンナビノイドへ曝露すると、前頭前野における K⁺-Cl⁻共輸送体-2 (KCC-2) の転写アップレギュレーションの発現が妨げられ、その結果として、雌雄の出生仔の GABA の興奮性伝達物質から抑制性伝達物質への移行が CB₁ 受容体に依存した機序を介して遅延することが最近示された(Scheyer et al., 2019)。

5. 青少年期における大麻喫煙の影響 [#4,5,10]

1. 臨床研究

青年期の大麻使用は、精神病性障害および認知障害を発現する重要な環境因子と考えられている(Saito et al., 2013)。しかしながら、大麻を喫煙した全ての若者が精神病を発症したり、認知機能障害を呈したりするわけではない。残念ながら、大麻の有害作用に関する個々の感受性の機序、いわゆる遺伝子と環境の相互作用についてはほとんど報告されていないが、THC 感受性の亢進に関連する遺伝子として、*Pacsin1*、*Clu* および *Snap25* などが候補に挙げられている(Pouget et al., 2016、Mahadevan et al., 2017)。これらの遺伝子は統合失調症や気分障害などの精神疾患と関係が知られている。

Crane らは、16 歳未満で大麻喫煙を開始した者は、16 歳以降で大麻喫煙を開始した者と比べて、成人期（平均 22～23 歳）における

抑制の制御、発話の流暢性、視覚的注意、実行機能、エピソード記憶などに障害があると報告している(Crane et al., 2013)。特に青年期の大麻喫煙は、精神病リスクが 3～4 倍に増加し(Marcon et al., 2016)、大麻喫煙に依存して統合失調症の発症年齢が低下し、治療がより困難になり、入院期間が延長される傾向がある。例えば、強力な大麻抽出物を使用した喫煙者は、非喫煙対照群と比べて、6 年早く精神病エピソードが発症する(Di Forti et al., 2014)。Bolhuis らによる大規模前向き研究 (n=3,692) では、母親および父親の両方の大麻使用は、生まれた子が 10 歳時の精神病様症状と関連していた(Bolhuis et al., 2018)。これらの解析から、大麻使用経験の短さ、大麻使用の頻度および開始年齢は、後の神経機能や認知機能のみならず情動機能の不健全性（うつ病の発症など）をも予測するうえでも重要な因子となる可能性が高いことが示唆されている(Jacobus et al., 2017)。

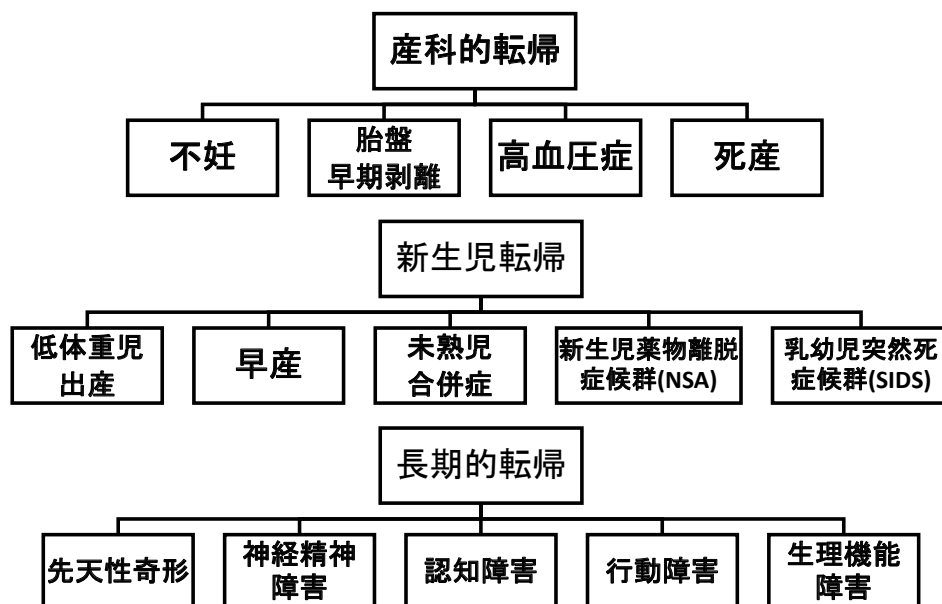


図2 母親の大麻使用に基づく産科的/新生児/長期的転帰への影響
(Dubovis M and Muneyyirci-Delale O., 2020 の Figure.2 を改変した)

一方、青年期の大麻喫煙は、将来的には薬物使用リスクを増加させている。すなわち、15歳未満で大麻を使用していた成人は、21歳以降に初めて使用した成人に比べて、違法薬物に依存する可能性が4倍も高い(SAMHSA (薬物乱用・精神衛生管理庁) , 2014)。また、毎日喫煙する10代の25~50%が何らかの違法薬物に依存している(Piomelli et al., 2016)。さらに14歳~15歳で喫煙を開始した週1回の喫煙者は、非喫煙者または20代で喫煙を開始した者と比べて、違法薬物に依存するようになるリスクが60倍も高いことが報告されている(Fergusson and Horwood., 2000)。このように、青年期の大麻摂取は成人期と比べて、大麻摂取による認知機能障害や精神衛生上の問題がより引き起こされやすく、特に違法薬物への依存性が高まるといった大麻による報酬機能への作用が著しく亢進していると考えられる(Kwan et al., 2020)。

2. 動物研究

青年期の大麻使用は、精神病性障害および認知障害の発現に寄与する可能性のある重要な環境因子と考えられている(Saito et al., 2013)。これに対応して、実験動物を用いての青年期の大麻使用を模してデザインされた様々な動物モデルが報告されている。

発達期の雄ラットにおけるTHCの投与は、皮質の正常発達が障害され、早期にスパインの刈り込み現象が生じた結果として引き起こされる前辺縁皮質の錐体神経細胞の構造に異常が生じ、遠位の先端樹状突起が長期に萎縮することが報告されている(Miller et al., 2019)。これらの知見から、青年期の大麻摂取は、錐体神経細胞の複雑性が減少し、成人の正常な行動を制御する神経回路の可塑的機

能を早期に減弱させる可能性がある。

発達期におけるTHCの投与は、成熟ラットの錐体神経細胞の顕著な形態学的異常を引き起こすことと一致して、細胞内の転写機能を障害することが明らかとなった。また、発達期のTHC投与は、形態変化を繰り返す興奮性シナプスおよび樹状突起棘におけるアクチン動態の調節する(Miller et al., 2019)。興味深いことに、発達全体を通じてTHC投与によって変化する遺伝子発現パターンは、統合失調症に罹患しているヒトの前頭前皮質における遺伝子発現の異常性と重複する(Miller et al., 2019)。一方、アストロサイト選択的に*Disc1*遺伝子の機能を低下させたマウスの発達期にTHCを投与した成熟マウスは、認識記憶が悪化することも報告されている。このことはアストロサイトの遺伝的危険因子は、青年期の大麻使用による認知機能への影響を悪化させる可能性があることを示しており、*Disc1*遺伝子が治療標的分子としての可能性も考えられる(Jouroukhin et al., 2018)。

認知・社会・情動領域に関連する神経ネットワークは、発達期のシナプスの刈り込み現象を介したシナプスの成熟や白質効率を増加させるが、THCを含む外因性カンナビノイドは、CB₁受容体を介してGABA神経系とグルタミン酸神経系の均衡を障害する可能性がある。生後35~40日又は40~45日(50~55日以降は異なる)において、THCと類似の作用を示すCB₁受容体作動薬WIN55,212-2は、前頭前皮質のGABA作動性伝達を長期的に低下させることが報告されており(Cass et al., 2014)、CB₁受容体の活性化によるGABAとグルタミン酸の不均衡の要因の一つとなっている。

CB₁受容体は、生後30日~40日の間に皮質、

線条体、中脳においてその発現が最大となる(Rodriguez de Fonseca et al., 1993)。ラットの内側前頭前皮質においては、皮質のより外側および尾側領域に比べて、25 日～70 日齢に正常発達のための刈り込み現象が引き起こされる(Heng et al., 2011)。この時期に投与(曝露)された WIN55,212-2 は、シナプスに局在する CB₁ 受容体を消失させ、シナプスの正常な刈り込みを阻害する(Kim et al., 2008)。これらのことから、THC を含めた外因性カンナビノイドは、発達期の脳成熟および脳機能に非常に大きな影響を及ぼすことが示唆される。

D. 結 論

欧米での大麻の合法化・医療目的としての使用によって、多くの女性は大麻が医薬品よりも安全で自然であると考えている。大麻の使用と初産を迎える女性のピークが重なり、女性の大麻使用に基づく生殖・妊娠に対する影響は明らかにされていない。しかしながら、大麻による生殖への影響と共に、胎児期、新生児期、幼児期、学童期および青年期といった一連の発達過程での各プロセスに影響をおよぼすことが報告されている。これらの異常は大麻曝露により胎児の eCB システムが影響を受け、神経発達に関わる遺伝子発現や神経細胞の不適切な成長に起因していることが推察されている。大麻使用の有害性は、若干の否定的な意見もあるが、図 2 のように要約できる(Dubovis M and Muneyyirci-Delale O., 2020)。

一方、大麻の生殖・妊娠に関する影響を調べた報告の中には、自己申告での後ろ向き研究であることや大麻の使用期間(妊娠前・妊娠中・出産後)、使用用量、使用頻度、投与

経路、人種、年齢及び使用する地域での法的位置付け(合法化等)などの交絡因子の不均一性によりデータの信ぴょう性に欠ける面もあり、前向き調査研究を中心とするさらなる研究が必要である。

E. 参考文献

主要論文

- 1) Dubovis M, Muneyyirci-Delal O., Effects of marijuana on human reproduction., *Reprod Toxicol*, 94:22-30, 2020
- 2) Thompson R, DeJong K, Lo J., Marijuana Use in Pregnancy, A Review., *Obstet Gynecol Surv*, 74(7):415-428, 2019
- 3) Richardson KA, Hester KA, McLemore GL., Prenatal cannabis exposure - The "first hit" to the endocannabinoid system., *Neurotoxicol Teratol*, 58:5-14, 2016
- 4) Kwan LY, Eaton DL, Andersen SL, Dow-Edwards D, Levin ED, Talpos J, Vorhees CV, Li AA., This is your teen brain on drugs: In search of biological factors unique to dependence toxicity in adolescence., *Neurotoxicol Teratol*, 81:106916, 2020
- 5) Hurd YL, Manzoni OJ, Pletnikov MV, Lee FS, Bhattacharyya S, Melis M., Cannabis and the Developing Brain, Insights into Its Long-Lasting Effects., *J Neurosci*, 39(42):8250-8258, 2019
- 6) Reid HMO, Lysenko-Martin MR, Snowden TM, Thomas JD, Christie BR., A Systematic Review of the Effects of Perinatal Alcohol Exposure and

- Perinatal Marijuana Exposure on Adult Neurogenesis in the Dentate Gyrus., *Alcohol Clin Exp Res*, 44(6):1164-1174, 2020
- 7) Jacobus J, Courtney KE, Hodgdon EA, Baca R., Cannabis and the developing brain: What does the evidence say?, *Birth Defects Res*, 111(17):1302-1307, 2019
 - 8) Bukiya AN., Physiology of the Endocannabinoid System During Development., *Adv Exp Med Biol*, 1162:13-37, 2019
 - 9) Šlamberová R., Review of long-term consequences of maternal methamphetamine exposure., *Physiol Res*, 20;68(Suppl 3):S219-S231, 2019
 - 10) LagaeL., Long-term effects of cannabinoids on development/behavior., *Epileptic Disord*, 1;22(S1):33-37, 2020
 - 11) Morie KP, Crowley MJ, Mayes LC, Potenza MN., Prenatal drug exposure from infancy through emerging adulthood: Results from neuroimaging., *Drug Alcohol Depend*, 1;198:39-53, 2019
- その他(本文中)
- Antonelli T, Tomasini MC, Tattoli M, Cassano T, Tanganelli S, Finetti S, Mazzoni E, Trabace L, Steardo L, Cuomo V, Ferraro L., Prenatal exposure to the CB1 receptor agonist WIN 55,212-2 causes learning disruption associated with impaired cortical NMDA receptor function and emotional reactivity changes in rat offspring., *Cereb Cortex*, 15:2013-2020, 2005
- Ayalon D, Nir I, Cordova T, Bauminger S, Puder M, Naor Z, Kashi R, Zor U, Harell A, Lindner HR., Acute effect of delta1-tetrahydrocannabinol on the hypothalamo-pituitary-ovarian axis in the rat., *Neuroendocrinology*, 23:31-42, 1977
- Badawy ZS., Cannabinoids inhibit the respiration of human sperm., *Fertil. Steril*, 91(6):2471-2476, 2009
- Bara A, Manduca A, Bernabeu A, Borsoi M, Serviado M, Lassalle O, Murphy M, Wager-Miller J, Mackie K, Pelissier-Alicot AL, Trezza V, Manzoni OJ., Sex-dependent effects of in utero cannabinoid exposure on cortical function., *Elife*, 7:e36234, 2018
- Bayrampour H, Zahradnik M, Lisonkova S, Janssen P., Women's perspectives about cannabis use during pregnancy and the postpartum period: an integrative review., *Prev. Med*, 119:17-23, 2019
- Berghuis P, Rajnicek AM, Morozov YM, Ross RA, Mulder J, Urbán GM, Monory K, Marsicano G, Matteoli M, Canty A, Irving AJ, Katona I, Yanagawa Y, Rakic P, Lutz B, Mackie K, Harkany T., Hardwiring the brain: endocannabinoids shape neuronal connectivity., *Science*, 316:1212-1216, 2007
- Bolhuis K, Kushner SA, Yalniz S, Hillegers MH, Jaddoe VW, Tiemeier H, El Marroun H., Maternal and paternal cannabis use during pregnancy and the risk of psychotic-like experiences in the offspring., *Schizophr Res*, 202:322-327, 2018

- Bromberg KD, Ma'ayan A, Neves SR, Iyengar R., Design logic of a cannabinoid receptor signaling network that triggers neurite outgrowth., *Science*, 320:903–909, 2008
- Brown QL, Sarvet AL, Shmulewitz D, Martins SS, Wall MM, Hasin DS., Trends in marijuana use among pregnant and nonpregnant reproductive-aged women, 2002-2014., *JAMA*, 317(2):207–209, 2017
- Calvigioni D, Hurd YL, Harkany T, Keimpema E., Neuronal substrates and functional consequences of prenatal cannabis exposure., *Eur Child Adolesc Psychiatry*, 23(10):931-41, 2014
- Campolongo P, Trezza V, Cassano T, Gaetani S, Morgese MG, Ubaldi M, Soverchia L, Antonelli T, Ferraro L, Massi M, Ciccocioppo R, Cuomo V., Perinatal exposure to delta-9-tetrahydrocannabinol causes enduring cognitive deficits associated with alteration of cortical gene expression and neurotransmission in rats., *Addict Biol*, 12:485– 495, 2007
- Campolongo P, Trezza V, Ratano P, Palmery M, Cuomo V., Developmental consequences of perinatal cannabis exposure: behavioral and neuroendocrine effects in adult rodents., *Psychopharmacology*, 214 (1), 5–15, 2011
- Carroll K, Pottinger AM, Wynter S, DaCosta V., Marijuana Use and Its Influence on Sperm Morphology and Motility: Identified Risk for Fertility Among Jamaican Men., *Andrologia*, 2019
- Cass DK, Flores-Barrera E, Thomases DR, Vital WF, Caballero A, Tseng KY, CB1 cannabinoid receptor stimulation during adolescence impairs the maturation of GABA function in the adult rat prefrontal cortex., *Mol. Psychiatry*, 19(5):536–543, 2014
- Castaldo P, Magi S, Cataldi M, Arcangeli S, Lariccia V, Nasti AA, Ferraro L, Tomasini MC, Antonelli T, Cassano T, Cuomo V, Amoroso S., Altered regulation of glutamate release and decreased functional activity and expression of GLT1 and GLAST glutamate transporters in the hippocampus of adolescent rats perinatally exposed to Delta(9)-THC., *Pharmacol Res*, 61:334 – 341, 2010
- Centers for Disease Control (CDC) and Prevention., PRAMS 2016., 2019.
- Chang X, Bian Y, He Q, Yao J, Zhu J, Wu J, Wang K, Duan T., Suppression of STAT3 signaling by Δ^9 -Tetrahydrocannabinol (THC) induces trophoblast dysfunction., *Cell. Physiol. Biochem*, 42(2):537–550, 2017
- Chang X, Li H, Li Y, He Q, Yao J, Duan T, Wang K., RhoA/MLC signaling pathway is involved in Δ^9 -tetrahydrocannabinol-impaired placental angiogenesis., *Toxicol. Lett*, 285:148–155, 2018
- Correa F, Wolfson ML, Valchi P, Aisemberg J, Franchi AM., Endocannabinoid system and pregnancy., *Reproduction*, 152:R191–R200, 2016
- Corsi DJ, Walsh L, Weiss D, Hsu H, El-Chaar D, Hawken S, Fell DB, Walker

- M., Association between self-reported prenatal Cannabis use and maternal, perinatal, and neonatal outcomes., *JAMA*, 322(2):145, 2019
- Costa MA, Fonseca BM, Marques F, Teixeira NA, Correia-da-Silva G., The psychoactive compound of Cannabis sativa, Δ^9 -tetrahydrocannabinol (THC) inhibits the human trophoblast cell turnover, *Toxicology*, 334 (2015) 94–103, 2015
- Crane NA, Schuster RM, Fusal-Poli P, Gonzalez R., Effects of cannabis on neurocognitive functioning: recent advances, neurodevelopmental influences, and sex differences., *Neuropsychol. Rev*, 23(2):117–137, 2013
- Day NL, Richardson GA., Prenatal marijuana use: epidemiology, methodologic issues, and infant outcome., *Clin. Perinatol*, 18(1):77–91, 1991
- Day NL, Goldschmidt L, Thomas CA., Prenatal marijuana exposure contributes to the prediction of marijuana use at age 14., *Addiction*, 101:1313–1322, 2006
- Day NL, Goldschmidt L, Day R, Larkby C, Richardson G., Prenatal marijuana exposure, age of marijuana initiation, and the development of psychotic symptoms in young adults., *Psychol. Med*, 45(8):1779–1787, 2014
- De Domenico E, Todaro F, Rossi G, Dolci S, Geremia R, Rossi P, Grimaldi P., Overactive type 2 cannabinoid receptor induces meiosis in fetal gonads and impairs ovarian reserve., *Cell Death Dis*, 8(10):e3085, 2017
- Devinsky O, Cross JH, Wright S., Trial of cannabidiol for drugresistant seizures in the Dravet syndrome., *N Engl J Med*, 377(7):699-700, 2017
- Devinsky O, Patel AD, Cross JH, Villanueva V, Wirrell EC, Privitera M, Greenwood SM, Roberts C, Checketts D, VanLandingham KE, Zuberi SM, GWPCARE3 Study Group., Effect of cannabidiol on drop seizures in the Lennox-Gastaut syndrome., *N Engl J Med*, 378(20):1888-97, 2018
- Dhawan K, Sharma A., Restoration of chronic Δ^9 -THC-induced decline in sexuality in male rats by a novel benzoflavone moiety from *Passiflora incarnata* Linn., *Br. J. Pharmacol*, 138:117–120, 2003
- Di Forti M, Sallis H, Allegrì F, Trotta A, Ferraro A, Stilo SA, Marconi A, La Cascia C, Reis Marques T, Pariante C, Dazzan P, Mondelli V, Paparelli A, Kolliakou A, Prata D, Gaughran F, David AS, Morgan C, Stahl D, Khondoker M, MacCabe JH, Murray RM., Daily use, especially of high-potency cannabis, drives the earlier onset of psychosis in cannabis users., *Schizophr. Bull*, 40:1509–1517, 2014
- Economidou D, Mattioli L, Ubaldi M, Lourdasamy A, Soverchia L, Hardiman G, Campolongo P, Cuomo V, Ciccocioppo R., Role of cannabinoidergic mechanisms in ethanol self-administration and ethanol seeking in rat adult offspring following perinatal exposure to Δ^9 -tetrahydrocannabinol., *Toxicol*

- Appl Pharmacol, 223:73–85, 2007
- Fergusson DM, Horwood LJ., Does cannabis use encourage other forms of illicit drug use?, *Addiction*, 95:505–520, 2000
- Ferraro L, Tomasini MC, Beggiato S, Gaetani S, Cassano T, Cuomo V, Amoroso S, Tanganelli S, Antonelli T., Short- and long-term consequences of prenatal exposure to the cannabinoid agonist WIN55,212-2 on rat glutamate transmission and cognitive functions., *J Neural Transm (Vienna)*, 116:1017–1027, 2009
- Fine JD, Moreau AL, Karcher NR, Agrawal A, Rogers CE, Barch DM, Bogdan R., Association of prenatal cannabis exposure with psychosis proneness among children in the adolescent brain cognitive development (ABCD) Study., *JAMA Psychiatry*, 76:762–764, 2019
- Frau R, Micza'n V, Traccis F, Aroni S, Pongor CI, Saba P, Serra V, Sagheddu C, Fanni S, Congiu M, Devoto P, Cheer JF, Katona I, MelisM., Prenatal THC exposure produces a hyperdopaminergic phenotype rescued by pregnenolone., *Nat Neurosci*, 22(12):1975-1985, 2019
- Fried PA, O'Connell CM., A comparison of the effects of prenatal exposure to tobacco, alcohol, cannabis and caffeine on birth size and subsequent growth., *Neurotoxicol Teratol*, 9:79–85, 1987
- Fried PA, Watkinson B, Gray R., Differential effects on cognitive functioning in 9-to 12-year olds prenatally exposed to cigarettes and marihuana., *Neurotoxicol. Teratol*, 20(3):293–306, 1998
- Fried PA, Watkinson B, Gray R., Growth from birth to early adolescence in offspring prenatally exposed to cigarettes and marijuana., *Neurotoxicol. Teratol*, 21(5):513–525, 1999
- Gaffuri AL, Ladarre D, Lenkei Z., Type-1 cannabinoid receptor signaling in neuronal development., *Pharmacology*, 90(1–2):19–39, 2012
- Galve-Roperh I, Palazuelos J, Aguado T, Guzmán M., The endocannabinoid system and the regulation of neural development: potential implications in psychiatric disorders., *Eur Arch Psychiatry Clin Neurosci*, 259:371–382, 2009
- Goldschmidt L, Day NL, Richardson GA., Effects of prenatal marijuana exposure on child behavior problems at age 10., *Neurotoxicol. Teratol*, 22(3):325–336, 2000
- Galve-Roperh I, Chiurchiù V, Díaz-Alonso J, Bari M, Guzmán M, Maccarrone M., Cannabinoid receptor signaling in progenitor/stem cell proliferation and differentiation., *Prog. Lipid Res*, 52(4):633–650, 2013
- Glebov OO, Jackson RE, Winterflood CM, Owen DM, Barker EA, Doherty P, Ewers H, Burrone J., Nanoscale structural plasticity of the active zone matrix modulates presynaptic function., *Cell Rep* 18:2715–2728, 2017
- Government of Canada., Canadian Tobacco, Alcohol and Drugs Survey (CTADS):

- summary of results for 2017., 2017
- Government of U.S., U.S. Department of Health and Human Services, Substance Abuse and Mental Health Services Administration, Center for Behavioral Health Statistics and Quality., National Survey on Drug Use and Health, 2016 NSDUH-2016-DS0001, 2018
- Grimaldi P, Orlando P, Di Siena S, Lolicato F, Petrosino S, Bisogno T, Geremia R, De Petrocellis L, Di Marzo V., The endocannabinoid system and pivotal role of the CB2 receptor in mouse spermatogenesis., *Proc Natl Acad Sci U S A*, 106:11131–11136, 2009
- Grotenhermen F., Pharmacokinetics and Pharmacodynamics of Cannabinoids., *Clin Pharmacokinet*, 42:327–360, 2003
- Gundersen TD, Jørgensen N, Andersson AM, Bang AK, Nordkap L, Skakkebaek NE, Priskorn L, Juul A, Jensen TK., Association between use of marijuana and male reproductive hormones and semen quality: a study among 1,215 healthy young men., *Am. J. Epidemiol*, 182(6):473–481, 2015
- Hayatbakhsh MR., Birth outcomes associated with cannabis use before and during pregnancy., *Pediatr. Res*, 71(2):215–219, 2012
- Hedden SL, Kennet J, Lipari R, Medley G, Tice Pb., Behavioral Health Trends in the United States: Results from the 2014 National Survey on Drug Use and Health., 2015
- Heng L, Beverley JA, Steiner H, Tseng KY., Differential developmental trajectories for CB1 cannabinoid receptor expression in limbic/associative and sensorimotor cortical areas., *Synapse*, 65:278–286, 2011
- Hofman A, Jaddoe VWV, Mackenbach JP, Moll HA, Snijders RFM, Steegers EAP, Verhulst FC, Witteman JCM, Büller HA., 2004. Growth, development and health from early fetal life until young adulthood: the generation R study., *Paediatr. Perinat. Epidemiol*, 18(1):61–72, 2004
- Hurd YL, Wang X, Anderson V, Beck O, Minkoff H, Dow-Edwards D., Marijuana impairs growth in mid-gestation fetuses., *Neurotoxicol Teratol*, 27:221–229, 2005
- Jacobus J, Squeglia LM, Escobar S, McKenna BM, Hernandez MM, Bagot KS, Taylor CT, Huestis MA., Changes in marijuana use symptoms and emotional functioning over 28-days of monitored abstinence in adolescent marijuana users., *Psychopharmacology (Berl)*, 234(23–24):3431–3442, 2017
- Johnston LD, P.O.M, Miech RA, Bachman JG, Schulenberg J.E., Monitoring the Future National Survey Results on Drug Use: 1975–2014: Overview., Key Findings on Adolescent Drug Use, 2015
- Jouroukhin Y, Kageyama Y, Misheneva V, Shevelkin A, Andrabi S, Prandovszky E, Yolken RH, Dawson VL, Dawson TM, Aja S, Sesaki H, Pletnikov MV., DISC1 regulates lactate metabolism in astrocytes: implications for psychiatric disorders., *Transl Psychiatry*, 8:76, 2018
- Jukic AMZ, Weinberg CR, Baird DD,

- Wilcox AJ., Lifestyle and reproductive factors associated with follicular phase length., *J. Womens Health*, 16(9):1340–1347, 2007
- Jutras-Aswad D, DiNieri JA, Harkany T, Hurd YL., Neurobiological consequences of maternal cannabis on human fetal development and its neuropsychiatric outcome., *Eur Arch Psychiatry Clin Neurosci*, 259:395–412, 2009
- Kano M, Ohno-Shosaku T, Hashimoto-dani Y, Uchigashima M, Watanabe M., Endocannabinoid-mediated control of synaptic transmission. *Physiol. Rev.* 89(1):309–380, 2009
- Kasman AM., Association between use of marijuana and time to pregnancy in men and women: findings from the national survey of family growth., *Fertil. Steril*, 109(5):866–871, 2018
- Keating E, Gonçalves P, Campos I, Costa F, Martel F., Folic acid uptake by the human syncytiotrophoblast: interference by pharmacotherapy, drugs of abuse and pathological conditions., *Reprod Toxicol*, 28(4):511–20, 2009
- Khare. M, 9-Tetrahydrocannabinol inhibits cytotrophoblast cell proliferation and modulates gene transcription., *Mol. Hum. Reprod*, 12(5):321–333, 2006
- Kim HJ, Waataja JJ, Thayer SA, Cannabinoids inhibit network-driven synapse loss between hippocampal neurons in culture., *J. Pharmacol. Exp. Ther*, 325:850–858, 2008
- Klonoff-Cohen HS, Natarajan L, Chen RV., A prospective study of the effects of female and male marijuana use on in vitro fertilization (IVF) and gamete intrafallopian transfer (GIFT) outcomes., *Am. J. Obstet. Gynecol*, 194(2):369–376, 2006
- Leech SL, Richardson GA, Goldschmidt L, Day NL., Prenatal substance exposure: effects on attention and impulsivity of 6-year-olds., *Neurotoxicol Teratol*, 21:109–118, 1999
- Lojpur T, Easton Z, Raez-Villanueva S, Laviolette S, Holloway AC, Hardy DB., Δ^9 -Tetrahydrocannabinol leads to endoplasmic reticulum stress and mitochondrial dysfunction in human BeWo trophoblasts., *Reprod. Toxicol.*, 87:21–31, 2019
- López-Cardona AP., Effect of chronic THC administration in the reproductive organs of male mice, spermatozoa and in vitro fertilization., *Biochem. Pharmacol*, 157:294–303, 2018
- Luke S, Hutcheon J, Kendall T., Cannabis use in pregnancy in British Columbia and selected birth outcomes., *J. Obstet. Gynaecol. Canada*, 41(9):1311–1317, 2019
- Maccarrone M, Bab I, Bíró T, Cabral GA, Dey SK, Marzo VD, Konje JC, Kunos G, Mechoulam R, Pacher P, Sharkey KA, Zimmer A., Endocannabinoid signaling at the periphery: 50 years after THC., *Trends Pharmacol. Sci*, 36(5):277–296, 2015
- Mahadevan V, Khademullah CS, Dargaei Z, Chevrier J, Uvarov P, Kwan J, Bagshaw RD, Pawson T, Emili A, De Koninck Y,

- Anggono V, Airaksinen M, Woodin MA., Native KCC2 interactome reveals PACSIN1 as a critical regulator of synaptic inhibition., *Elife*, 6:e2827, 2017
- Maia J, Midão L, Cunha SC Almada M, Fonseca BM Braga J, Gonçalves D, Teixeira N, Correia-da-Silva G., Effects of cannabis tetrahydrocannabinol on endocannabinoid homeostasis in human placenta., *Arch. Toxicol.*, 93(3):649–658, 2019
- Marconi A, Di Forti M, Lewis CM, Murray RM, Vassos E., Meta-analysis of the association between the level of cannabis use and risk of psychosis., *Schizophr. Bull.*, 42:1262–1269, 2016
- Marroun El, H. Tiemeier, H. Steegers EAP, Jaddoe VWV, Albert Hofman A, Verhulst FC, van den Brink W, Huizink AC., Intrauterine Cannabis exposure affects fetal growth trajectories: the generation r study, *J. Am. Acad. Child Adolesc. Psychiatry*, 48(12):1173–1181, 2009
- Martinez G, Daniels K, Chandra A., Fertility of men and women aged 15–44 years in the United States: National Survey of family growth, 2006–2010., *Natl. Health Stat. Rep.*, 51, 1–28, 2012
- Matias, I., DiMarzo, V., Endocannabinoids and the control of energy balance., *Trends Endocrinol. Metab.*, 18(1):27–37, 2007
- McCabe JE, Arndt S., Demographic and substance abuse trends among pregnant and non-pregnant women: eleven years of treatment admission data., *Matern. Child Health J.*, 16 (8), 1696–1702, 2012
- Miller ML, Chadwick B, Dickstein DL, Purushothaman I, Egervari G, Rahman T, Tessereau C, Hof PR, Roussos P, Shen L, Baxter MG, Hurd YL., Adolescent exposure to Delta(9)-tetrahydrocannabinol alters the transcriptional trajectory and dendritic architecture of prefrontal pyramidal neurons., *Mol Psychiatry*, 24:588–600, 2019
- Morgan DJ, Muller CH, Murataeva NA, Davis BJ, Mackie K., Δ^9 - Tetrahydrocannabinol (Δ^9 - THC) attenuates mouse sperm motility and male fecundity., *Br. J. Pharmacol.*, 165:2575–2583, 2012
- Mulder J, Aguado T, Keimpema E, Barabás K, Rosado CJB, Nguyen L, Monory K, Marsicano G, Marzo ZD, Hurd YL, Guillemot F, Mackie K, Lutz B, Guzmán M, Lu H, Galve-Roperh I, Harkany T., Endocannabinoid signaling controls pyramidal cell specification and long-range axon patterning., *Proc. Natl. Acad. Sci. U. S. A.*, 105(25):8760–8765, 2008
- Nahas GG, Frick HC, Lattimer JK, Latour C, Harvey D., Pharmacokinetics of THC in brain and testis, male gametotoxicity and premature apoptosis of spermatozoa., *Hum Psychopharmacol.*, 17:103–113, 2002
- Neradugomma NK, Drafton K, O'Day DR, Liao MZ, Han LW, Glass IA, Mao Q., Marijuana use differentially affects cannabinoid receptor expression in early gestational human endometrium and

- placenta., *Placenta.*, 66:36–39, 2018
- Newsom RJ, Kelly SJ., Perinatal delta-9-tetrahydrocannabinol exposure disrupts social and open field behavior in adult male rats., *Neurotoxicol Teratol*, 30:213–219, 2008
- Pacher P, Mechoulam R., Is lipid signaling through cannabinoid 2 receptors part of a protective system?, *Prog. Lipid Res*, 50(2):193–211, 2011
- Pandey R, Mousawy K, Nagarkatti M, Nagarkatti P., Endocannabinoids and immune regulation., *Pharmacol. Res*, 60(2):85–92, 2009
- Paria BC, Song H, Wang X, Schmid PC, Krebsbach RJ, Schmid HH, Bonner TI, Zimmer A, Dey SK., Dysregulated cannabinoid signaling disrupts uterine receptivity for embryo implantation., *J. Biol. Chem*, 276(23):20523–20528, 2001
- Pernía-Andrade AJ, Kato A, Witschi R, Nyilas R, Katona I, Freund TF, Watanabe M, Filitz J, Koppert W, Schüttler J, Ji G, Neugebauer V, Marsicano G, Lutz B, Vanegas H, Zeilhofer HU., Spinal endocannabinoids and CB1 receptors mediate Cfiber-induced heterosynaptic pain sensitization., *Science*, 325(5941):760–764, 2009
- Piomelli D, Haney M, Budney AJ, Piazza PV., Legal or illegal, cannabis is still addictive., *Cannabis Cannabinoid Res*, 1:47–53, 2016
- Porath A, Fried P., Effects of prenatal cigarette and marijuana exposure on drug use among offspring., *Neurotoxicol. Teratol*, 27(2):267–277, 2005
- Pouget JG, Gonçalves VF, Schizophrenia Working Group of the Psychiatric Genomics C, Spain SL, Finucane HK, Raychaudhuri S, Kennedy JL, Knight J., Genome-wide association studies suggest limited immune gene enrichment in schizophrenia compared to 5 autoimmune diseases., *Schizophr Bull*, 42:1176–1184, 2016
- Rodriguez de Fonseca F, Ramos JA, Bonnin A, Fernandez-Ruiz JJ, Presence of cannabinoid binding sites in the brain from early postnatal ages., *Neuroreport*, 4(2):135–138, 1993
- Saito A, Ballinger MD, Pletnikov MV, Wong DF, Kamiya A., Endocannabinoid system: potential novel targets for treatment of schizophrenia., *Neurobiol Dis*, 53:10–17, 2013
- SAMHSA (Substance Abuse and Mental Health Services Administration)., The TEDS Report: Age of Substance Use Initiation Among Treatment Admissions Aged 18 to 30. Substance Abuse and Mental Health Services Administration, Center for Behavioral Health Statistics and Quality., Rockville MD, 2014
- Scher MS, Richardson GA, Robles N, Geva D, Goldschmidt L, Dahl RE, Sclabassi RJ, Day NL, Effects of prenatal substance exposure: altered maturation of visual evoked potentials., *Pediatr. Neurol*, 18:236–243, 1998
- Scheyer AF, Melis M, Trezza V, Manzoni OJJ., Consequences of perinatal Cannabis exposure., *Trends Neurosci*,

- 42:871–884, 2019
- Schuel H, Burkman LJ., A tale of two cells: endocannabinoid-signaling regulates functions of neurons and sperm., *Biol Reprod*, 73:1078–1086, 2005
- Silva L, Zhao N, Popp S, Dow-Edwards D., Prenatal tetrahydrocannabinol (THC) alters cognitive function and amphetamine response from weaning to adulthood in the rat., *Neurotoxicol Teratol*, 34:63–71, 2012
- Šlamberová R, Pometlová M, Schutová B, Hrubá L, Macúchová E, Nová E, Rokyta R., Do prenatally methamphetamine-exposed adult male rats display general predisposition to drug abuse in the Conditioned place preference test?, *Physiol Res*, 61(Suppl 2):S129-S138, 2012
- Smith A, Fried P, Hogan M, Cameron I., The effects of prenatal and current marijuana exposure on response inhibition: a functional magnetic resonance imaging study., *Brain Cogn*, 54:147–149, 2004
- Smith AM, Fried PA, Hogan MJ, Cameron I., Effects of prenatal marijuana on visuospatial working memory: an fMRI study in young adults., *Neurotoxicol Teratol*, 28:286–295, 2006
- Sonon KE, Richardson GA, Cornelius JR, Kim KH, Day NL., Prenatal marijuana exposure predicts marijuana use in young adulthood., *Neurotoxicol. Teratol*, 47:10–15, 2015
- Spano MS, Ellgren M, Wang X, Hurd YL., Prenatal cannabis exposure increases heroin seeking with allostatic changes in limbic enkephalin systems in adulthood., *Biol Psychiatry*, 61:554–563, 2007
- Spear LP, File SE., Methodological considerations in neurobehavioral teratology., *Pharmacol Biochem Behav*, 55:455–457, 1996
- Sun X, Xie H, Yang J, Wang H, Bradshaw HB, Dey SK., Endocannabinoid signaling directs differentiation of trophoblast cell lineages and placentation. *Proc Natl Acad Sci U S A*, 107:16887–16892, 2010
- Tortoriello G, Morris CV, Alpar A, Fuzik J, Shirran SL, Calvigioni D, Keimpema E, Botting CH, Reinecke K, Herdegen T, Courtney M, Hurd YL, Harkany T., Miswiring the brain: Delta(9)-tetrahydrocannabinol disrupts cortical development by inducing an SCG10/stathmin-2 degradation pathway., *EMBO J*, 33:668–685, 2014
- Trezza V, Campolongo P, Cassano T, Macheda T, Dipasquale P, Carratu MR, Gaetani S, Cuomo V., Effects of perinatal exposure to delta-9-tetrahydrocannabinol on the emotional reactivity of the offspring: a longitudinal behavioral study in Wistar rats., *Psychopharmacology (Berl)*, 198:529–537, 2008
- Vargish GA, Pelkey KA, Yuan X, Chittajallu R, Collins D, Fang C, McBain CJ., Persistent inhibitory circuit defects and disrupted social behavior following in utero exogenous cannabinoid exposure., *Mol Psychiatry*, 22:56–67, 2017

- Vela G, Martín S, García-Gil L, Crespo JA, Ruiz-Gayo M, Fernández-Ruiz JJ, García-Lecumberri C, Pélaprat D, Fuentes JA, Ramos JA, Ambrosio E., Maternal exposure to delta9-tetrahydrocannabinol facilitates morphine self-administration behavior and changes regional binding to central mu opioid receptors in adult offspring female rats., *Brain Res*, 807:101–109, 1998
- Wang H, Dey SK, Maccarrone M., Jekyll and hyde: two faces of cannabinoid signaling in male and female fertility., *Endocr Rev*, 27:427–448, 2006A
- Wang H, Xie H, Dey SK., Endocannabinoid signaling directs periimplantation events., *AAPS J*, 8:E425–E432, 2006B
- Whan LB., Effects of delta-9-tetrahydrocannabinol, the primary psychoactive cannabinoid in marijuana, on human sperm function in vitro., *Fertil. Steril*, 85(3):653–660, 2006

厚生労働行政推進調査事業費補助金
(医薬品・医療機器等レギュラトリーサイエンス政策研究事業)

若年者を対象としたより効果的な
薬物乱用予防啓発活動の実施等に関する研究
(課題番号：20KC2001)

令和2年度 総括・分担研究報告書

研究代表者 永沼 章
令和3年(2021年)5月

発行所 公益財団法人 麻薬・覚せい剤乱用防止センター
〒107-0052 東京都港区赤坂 2-4-1 白亜ビル 9F
印刷 株式会社まほろば
