

大麻文化科学考¹⁻¹⁹⁾ (その18)

渡辺和人^{*,**}, 木村敏行^{*}, 山折大^{*},
竹田修三^{**}, 宇佐見則行^{***}, 山本郁男^{***}

A Study on the Culture and Sciences of the Cannabis and Marihuana XVIII¹⁻¹⁹⁾

Kazuhito Watanabe^{*,**}, Toshiyuki Kimura^{*}, Satoshi Yamaori^{*},
Shuso Takeda^{**}, Noriyuki Usami^{***}, Ikuo Yamamoto^{***}

Received October 31, 2007

Abstract

This review summarizes the pharmacokinetics and metabolism of major cannabinoids, Δ^9 -tetrahydrocannabinol (Δ^9 -THC), cannabidiol (CBD), and cannabinol (CBN) in human. Metabolic transformation of Δ^9 -THC in human has been well elucidated, although limited data are available for that of CBD and CBN.

第18章 ヒトにおける大麻主成分カンナビノイドの代謝

第1節 はじめに

第14章「大麻主成分THCの活性代謝物」¹⁴⁾に記述したように、大麻の薬理・毒性を考える上で主成分カンナビノイドの体内代謝は極めて重要な意味を持つ。なぜなら、これら3主成分、 Δ^9 -テトラヒドロカンナビノール (Δ^9 -THC)、カンナビジオール (CBD) 及びカンナビノール (CBN) (Fig. 1) は、脂溶性が高く体内に摂取されると数多くの活性代謝物を生成する²⁰⁻²⁴⁾。従って、カンナビノイドの薬理・毒性は体内動態 (吸収, 分布, 代謝, 排泄), 特に代謝を除いては論じられない。本章ではヒトに限定して、 Δ^9 -THC, CBD 及び CBN の体内動態 (吸収,

* 薬学部
Faculty of Pharmaceutical Sciences

** 学術フロンティア
Organization for Frontier Research

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

分布, 排泄) と代謝についてまとめる。これに関連して, 先に総説²⁵⁾を報告しているので参照されたい。

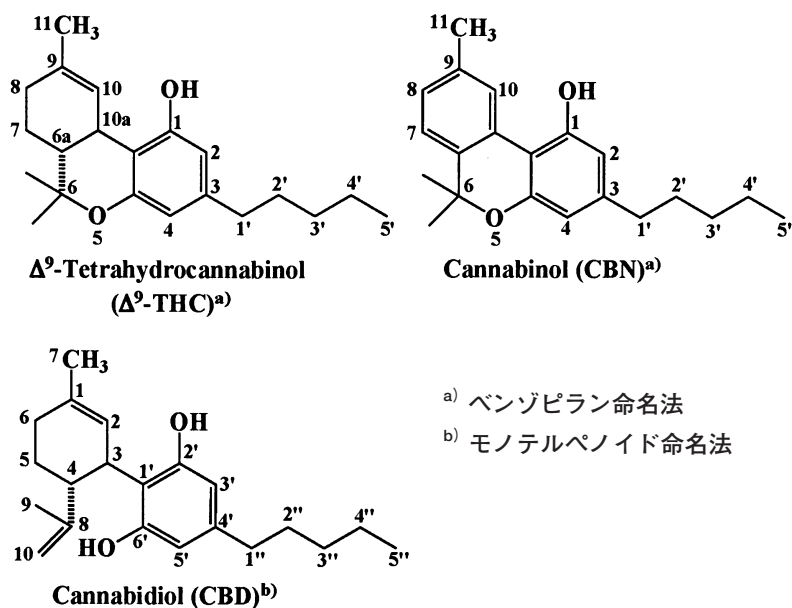


Fig.1 大麻主成分の構造と命名法

本総説では, THC及びCBNはベンゾピラン命名法, CBDはモノテルペノイド命名法を用いた。

第2節 体内動態

第1項 Δ^9 -THC

Δ^9 -THCのヒトにおける体内動態の研究は, 立体選択的な合成法が開発され, 放射標識化合物が得られるようになった1970年代にスタートしている。Lembergerら²⁶⁻²⁹⁾は Δ^9 -THCを静脈内投与すると, 血中からの消失は組織分布に基づく速い消失相(20-30分)と定常的な排泄に基づく遅い消失相(40-60時間)の二相性が見られることを報告している。彼らはこの他, 72時間までに投与量の20-30%が尿中へ, 35-44%が糞中に排泄されること, 及び血中からの消失($t=1/2$)は, 大麻常習者(28時間)の方が非経験者(57時間)に比較して速く耐性発現の可能性を示唆した。また, 経口投与では血中濃度が最高値に達するには約3時間を要するのに対し, 喫煙摂取では肺胞を通して速やかに吸収されるため30分以内に最高血中濃度となり作用発現が速いことを明らかにした。この他, Δ^9 -THCの尿及び糞中への排泄に関しては, Wallら^{30,31)}が経口及び静脈投与において, Lembergerら²⁶⁻²⁹⁾と同様に10-25%が尿中に, 35%が糞中に排泄されることを報告している。このように Δ^9 -THCはヒトにおいては主に糞中に排泄されることから, 腸肝循環が考えられる。

Δ^9 -THCの血中半減期については, この他にも Hunt 及び Jones³²⁾は静脈内投与で19-20時

間, Wallら^{30,31)} は経口投与で23時間, 静脈内投与で30時間, 及びOhlssonら³³⁾ は喫煙摂取で20時間以上とそれぞれ異なる報告をしている。また, Δ^9 -THCの薬物動態パラメータに関して, Hunt及びJones³²⁾ は分布容積が 10L kg^{-1} , Ohlssonら³³⁾ は生体利用率が大麻のheavy user (27%) とlight user (14%) で異なることを報告している。Table 1に Δ^9 -THC及び以下の第2項及び第3項に記載するCBD³⁴⁾ 及びCBN³⁵⁾ について報告されている薬物動態パラメータをまとめる。これらは, いずれも投与72-100時間までの測定に基づく結果である。

Table 1 主要カンナビノイドの薬物動態パラメータ

カンナビノイド	静脈内投与		喫煙	文献
	血清クリアランス (mL/min/kg)	分布容積 (L/kg)	生体利用率 (%)	
Δ^9 -THC	heavy users: $980^{\text{a),33)}$	$10.6 \pm 4.7^{\text{32)}$	$27 \pm 10^{\text{33)}$	32
	light users: $950^{\text{a),33)}$	$8.9 \pm 4.2^{\text{32)}$	$14 \pm 1^{\text{33)}$	33
CBD	16.1 ± 3.11	32.7 ± 8.6	31 ± 13	34
CBN	19.1 ± 2.58	50.5 ± 23.1	39 ± 26	35

a) mL/min

その後, Johanssonら³⁶⁾ は, 重水素標識した Δ^9 -THCを用い, 喫煙被験者の尿中排泄につき摂取後13日間に亘って検討し, Δ^9 -THCの半減期は最終消失相において4.1日であり上記報告よりもかなり遅いことを指摘した。この相違の要因としては, 72時間までのデータ解析では, Δ^9 -THCが最終消失相に達していないため消失半減期を短く見積っていたことが考えられた。このような長い半減期の理由としては, 一度組織に移行した Δ^9 -THCはn-オクタノール/水分配係数が6,000を超える高い脂溶性³⁷⁾ のために, 特に脂肪組織に蓄積し血中に徐々に再分布されるためと考えられる。Johanssonら³⁶⁾ は, 喫煙後4週間経過したヒト脂肪組織の生検試料中から, Δ^9 -THCを $0.4-8.0\mu\text{g/g fat}$ の濃度で検出し脂肪組織への貯留性を裏付ける結果を報告している。

第2項 CBD

Wallら^{31,32)} は20mgのCBDを5人の被験者に静脈内投与し, 72時間までに尿中へ投与量の16%及び糞中へ33%が排泄されることを報告した。また, Ohlssonら³⁴⁾ は, 5人の大麻喫煙経験者にCBD 19-20mgを喫煙摂取あるいは静脈内投与した後の薬物動態パラメータを解析している (Table 1)。喫煙の場合, 生体利用率が31%, 血清クリアランスが $15.7\text{mL min}^{-1}\text{kg}^{-1}$ 及び血中消失半減期が31時間であった。また, 静脈内投与では血中消失半減期は24時間であり, 平均分布容積が 32.7L kg^{-1} であった。このような大きな分布容積は, カンナビノイドのような脂溶性の高い化合物の特徴である。

第3項 CBN

Johanssonら³⁵⁾ はCBN 19-20mgを6人の男性に喫煙摂取あるいは静脈内投与し, 同様に薬物動態パラメータを算出している (Table 1)。喫煙の場合, 生体利用率が39%及び血中消失

半減期が43時間であった。また、静脈内投与では、平均血清クリアランスが $19.1 \text{ mL min}^{-1} \text{ kg}^{-1}$ 、分布容積が 50 L kg^{-1} 及び血中消失半減期が32時間であった。

第4項 Δ^9 -THCとCBD及びCBNの相互作用

Aguirellら³⁹⁾は Δ^9 -THCを20mgと共にCBD及びCBNを各々40mg同時経口投与した際の相互作用を検討し、いずれのカンナビノイドも投与後1-2時間で最高血中濃度(5-8 ng/mL)に達することを報告した。また、CBDは本条件下では Δ^9 -THCの血中動態には影響を与えないが、CBNは Δ^9 -THCの最高血中濃度を有意に上昇させることを明らかにした。この結果は、Mustyら⁴⁰⁾のCBNが Δ^9 -THCの一部の作用を増強するという報告を裏付けるものである。

第5項 受動喫煙

大麻は通常、喫煙により摂取されることから、受動喫煙によるカンナビノイドの体内動態及び尿中排泄が法中毒及び裁判化学上問題視される。大麻を喫煙した場合、約6%の Δ^9 -THCが副流煙として大気中に気散する⁴¹⁾。従って、受動喫煙によりどの程度の Δ^9 -THCが摂取され、また Δ^9 -THC代謝物が尿中に排泄されるかを明らかにすることは重要である。これまで報告されている受動喫煙の結果をTable 2にまとめる。いずれの場合も受動喫煙により尿中から主代謝物である Δ^9 -THC-11-oic acidが検出されている。しかし、これらの報告では、血中からは Δ^9 -THCや代謝物を検出することが極めて困難であった。また、 Δ^9 -THC-11-oic acidの尿中排泄量は受動喫煙時の部屋の広さ、滞在時間、収容人員、気密性・換気、喫煙量等により大きく影響を受ける。従って、生体試料の分析により直接喫煙?あるいは受動喫煙?を判別することは、極めて困難であると云わざるを得ない。

Table 2 大麻受動喫煙による生体試料中のTHC及び代謝物濃度

Δ^9 -THC 燃焼量 (mg)	部屋の 広さ (L)	収容 人員	暴露 時間 (h)	生体 試料	暴露後 時間 (h)	濃度 (ng/mL)	文献
90	小型車	1	-	血清	0	THC, 1.3-6	(42)
52	3,500	2	1	血清	6	THC-Acid ^{a)} , 20	(43)
105	15,500	1	1	血清	5分	THC, >2.2	(44)
105	15,500	1	1	血清	1	THC-Acid, < 1	(44)
70	27,950	4	3	血清	3	THC-Acid, 0	(45)
90	小型車	1	-	尿	24	THC-Acid, > 20	(42)
52	15,500	2	1	尿	24	THC-Acid, 0	(43)
70	27,950	4	3	尿	6	THC-Acid, < 6.8	(45)
100	12,600	5	1	尿	24	THC-Acid, 0-12	(46)
400	12,600	5	1	尿	24	THC-Acid, 10-87	(46)

a) Δ^9 -THC-11-oic acid

第3節 尿中及び糞中代謝物

第1項 Δ^9 -THC

1970年、Lembergerら²⁶⁾は Δ^9 -THCを静脈内投与時の尿中及び糞中代謝物として、11-hydroxy- Δ^9 -THC (11-OH- Δ^9 -THC)を最初に報告した。その後、Wallら^{30,31)}は Δ^9 -THCを静脈内、経口及び喫煙摂取したヒト尿及び糞中代謝物について検討し、いずれも主代謝物として Δ^9 -THC-11-oic acid及び11-OH- Δ^9 -THCを同定し、その次に多い代謝物として8,11-diOH- Δ^9 -THCの存在を明らかにした。静脈内投与においては、これら主代謝物に加えて8 α -OH- Δ^9 -THC及び8 β -OH- Δ^9 -THCも代謝物として検出した。この他、高極性酸性代謝物の存在を示唆したが、これらは未同定であった。Wallら³¹⁾は、 Δ^9 -THCの異性体である Δ^8 -THCについても経口投与後の尿中主代謝物として Δ^8 -THC-11-oic acidを同定している。

その後、1982年にHalldinら⁴⁷⁻⁴⁹⁾は5人の被験者に計260mgの Δ^9 -THCを投与後の尿中代謝物をGC-MSにより分析し、計19種の代謝物を同定した。この中で最も主要なものは Δ^9 -THC-11-oic acidであり、全体の27%を占めた。次に排泄量が多かったのは、Wallら^{31,32)}が報告した高極性代謝物に相当すると思われる脂肪酸 β -酸化系によりペンチル側鎖が炭素2原子短縮した4',5'-bisor- Δ^9 -THC-3',11-dioic acid及び4'-OH- Δ^9 -THC-11-oic acidであった。その他、同定された代謝物はいずれも11位あるいはペンチル側鎖にカルボキシル基を有する高極性の酸性代謝物であった。さらに、彼らは微量の Δ^9 -THC自身のグルクロン酸抱合体を尿中代謝物として同定している。

以上のように、 Δ^9 -THCのヒト尿中主代謝物は、いずれの報告でも Δ^9 -THC-11-oic acidであることが判明している。従って、スポーツドーピングや裁判化学の事例において大麻摂取の有無を判定する際には、主にヒト尿試料から本代謝物を目標に分析が行われる⁵⁰⁻⁵⁷⁾。この場合、 Δ^9 -THC-11-oic acidは尿中へは主にエステル型グルクロニドとして排泄されることから⁵⁸⁾、有機溶媒抽出に先立ち尿試料を予め β -グルクロニダーゼや水酸化アルカリにより加水分解を行う必要がある。

第2項 CBD

第2節の体内動態の解析と同様にCBD及びCBNのヒト尿及び糞中代謝物に関する知見も極めて少ない。Wallら³¹⁾はCBDを静脈内投与したヒトの72時間までの糞中主要代謝物は、 Δ^9 -THCや以下に述べるCBNとは傾向が異なり、CBD-7-oic acidではなくモノ水酸化体であることを報告した。また、 Δ^9 -THCやCBNでは極めて微量しか排泄されない未変体がCBDではより多く糞中に排泄されることを明らかにした。一方、1990年にHarvey及びMechoulam⁵⁹⁾はジストニア(筋緊張異常)患者にCBDを臨床試験で投与して得た尿試料から、GC-MSにより33種の代謝物を同定した。この中で主要なものは4'-OH-CBD-7-oic acid及び3",4",5"-trisor-2"-OH-CBD-7-oic acidであった。その他の代謝物は、Halldinら⁴⁷⁻⁴⁹⁾が Δ^9 -THCの尿中代謝物として報告しているものと同様の7位とペンチル側鎖が β 酸化を受けカルボン酸となったものであった。これらの結果から、尿及び糞中に排泄されるCBD代謝物は異なることが示された。これは、 Δ^9 -THCにおいて同様な代謝物が尿及び糞中に排泄される結果とは異なる傾向であった。

第3項 CBN

CBNのヒト *in vivo*代謝物に関する報告は、現在までのところWallら³¹⁾のもののみである。彼らは糞中代謝物としてモノヒドロキシ-CBN及びCBN-11-oic acidを検出しており、GC-MSの結果、モノヒドロキシ代謝物の主要な部分は11-OH-CBNであると同定した。しかし、その他の代謝物は未同定のままである。11-OH-CBNは著者ら⁶⁰⁾がマウスによる薬理実験から活性代謝物であることを明らかにしている。

第4節 *In Vitro*代謝

第1項 ヒト肝10,000 x g上清及びミクロソーム

Table 3にヒト肝試料を酵素源とした主要カンナビノイドの代謝の報告をまとめる。Widmanら⁶¹⁾は脳死黒人男性の肝10,000 x g上清を酵素源として Δ^9 -THCを反応させ、主代謝物として11-OH- Δ^9 -THCを同定した。その他、8 β -OH- Δ^9 -THCが11-OH体の約1/15量及び8 α -OH- Δ^9 -THCが微量生成することを報告した。1982年にHalldinら⁶²⁾は、3種のヒト肝から同様に10,000 x

Table 3 ヒト肝試料を酵素源としたTHC代謝物の相対生成比

試料 (文献)	Δ^9 -THC					酵素源
	11-OH ^{a)}	8 α -OH ^{b)}	8 β -OH ^{c)}	8-Oxo ^{d)}	EHHC ^{e)}	
HS9 (61)	100	1	10	2	—	S10 ^{f)}
H13 (61)	100	2	4	7	—	S10
H15 (61)	100	3	4	—	—	S10
H-1 (62)	100	17	35	—	27	Ms ^{g)}
210 (63)	100	<3	17	<3	<3	Ms
723 (63)	100	14	78	1	35	Ms
323 (63)	100	16	81	5	36	Ms
810 (63)	100	15	92	6	46	Ms
5191 (63)	35	17	100	9	43	Ms
823 (63)	28	14	100	5	33	Ms
811 (63)	100	7	25	5	4	Ms
123 (63)	92	17	100	4	31	Ms
201 (63)	67	11	100	<3	5	Ms
	Δ^8 -THC					
	11-OH ^{h)}	7 α -OH ⁱ⁾	7 β -OH ^{j)}	7-Oxo ^{k)}	8 β ,9 α -diOH-HHC ^{l)}	
H-1 (64)	100	44	15	—	18	Ms

a) 11-OH- Δ^9 -THC, b) 8 α -OH- Δ^9 -THC, c) 8 β -OH- Δ^9 -THC, d) 8-oxo- Δ^9 -THC,

e) 9 α 10 α -epoxyhexahydrocannabinol, f) 10,000 x g上清, g) microsomes,

h) 11-OH- Δ^8 -THC, i) 7 α -OH- Δ^8 -THC, j) 7 β -OH- Δ^8 -THC, k) 7-oxo- Δ^8 -THC,

l) 8 β ,9 α -dihydroxyhexahydrocannabinol

g上清を調製し代謝実験を行い、12種の代謝物を同定した。いずれの場合も11-OH- Δ^9 -THCが主代謝物であった。著者ら⁶³⁾も48才男性の肝ミクロソームを酵素源とした検討を行っており、11-OH- Δ^9 -THCを主代謝物として確認している他、エポキシ体(9 α ,10 α -epoxyhexahydrocannabinol, 9 α ,10 α -EHHC)を主要代謝物として同定した。一方、Bornheimら⁶⁴⁾は9種のヒト肝ミクロソームによる検討において、5種では11-OH- Δ^9 -THCが最も主要な代謝物であったが、残りの4種では8 β -OH- Δ^9 -THCが最も主要な代謝物であることを報告した(Table 3)。これは各個人における代謝能の相違を反映しており、 Δ^9 -THCの代謝に関与するシトクロムP450(CYP)分子種の相対含量比の個人差や遺伝多型等によるためと推測された。

Δ^8 -THCのヒト肝*in vitro*代謝に関しては、著者ら⁶⁵⁾がミクロソームを酵素源とした実験により Δ^9 -THCと同様に主代謝物として11-OH- Δ^8 -THCを同定し、次いでその他のアリル位水酸化体である7 α -OH- Δ^8 -THC及び7 β -OH- Δ^8 -THCの生成量が多いことを報告した。この他、エポキシドを中間体として生成すると考えられる8 β ,9 α -ジヒドロキシヘキサヒドロカンナビノール(8 β ,9 α -diOH-HHC)も併せて同定した。また、エポキシド水解酵素の阻害剤である1,1,1-トリクロロプロペン-2,3-オキシドを反応系に添加することにより、8 α ,9 α -EHHC及び8 β ,9 β -EHHCのエポキシド異性体の生成を確認している⁶³⁾。

現在までのところ、*in vivo*代謝物と同様にCBD及びCBNのヒト肝試料を酵素源とした代謝物の生成に関する報告はほとんどない。CBDに関しては著者ら⁶⁶⁾が、ミクロソームを酵素源とした検討により、7-OH-CBD, 6 α -OH-CBD及び6 β -OH-CBDを主要代謝物として報告しているにすぎない。CBNに関しては、肝ミクロソームにより11-OH-CBNが主代謝物として生成すること、及び動物も含めた新規代謝物として8-OH-CBNを同定した著者ら^{67,68)}の報告のみである。

第2項 精製酵素及びCYP発現系

ヒト精製CYPを用いた再構成系による Δ^9 -THCの代謝については、現在までのところBornheimら⁶⁴⁾のCYP2C8及びCYP2C9のみである。いずれも11-OH- Δ^9 -THCの代謝活性が認められ、CYP2C9の方が触媒活性の高いことを明らかにしている。Table 4に著者ら⁶⁹⁾が行ったヒトCYP分子種のヒトリンパ芽球細胞発現系を用いた代謝実験の結果を示す。 Δ^9 -THCの他、 Δ^8 -THC及びCBNについても検討した。いずれのカンナビノイドも11位水酸化が主要な代謝反応であり、CYP2C9の触媒活性が最も高かった。また、ヒト肝ミクロソームを用いたこれらカンナビノイドの11位水酸化活性は、CYP2C分子種の特異的阻害剤であるスルファフェナゾール及びCYP2Cの抗体で強く阻害を受けた。従って、ヒト肝ミクロソームにおいては、 Δ^8 -THC、 Δ^9 -THC及びCBNの11位水酸化はいずれもCYP2C9が主に関与することが明らかになった。また、その他の代謝部位のうち、 Δ^8 -THCの7 α -及び7 β -水酸化活性、 Δ^9 -THCの8 β -水酸化及び9 α ,10 α -エポキシ化活性、並びにCBNの8位水酸化活性はいずれもCYP3A4にのみ高い触媒能が認められた。さらにヒト肝ミクロソームにおけるこれら活性は、CYP3Aの特異的阻害剤であるケトコナゾール及びCYP3Aの抗体により強く阻害されることから、CYP3A4が主に関与することが明らかとなった。CYP2C9には遺伝的多型が知られており、最近、Blandら⁷⁰⁾はCYP2C9.1(野生型)に比較して、CYP2C9.2(Cys144)及びCYP2C9.3(Leu359)は Δ^9 -THCの11位水酸化活性の代謝効率が約1/3に低下していることを報告した。CYP3A4にも

Table 4 ヒトCYPのリンパ芽球細胞発現系によるカンナビノイドの代謝活性

	触媒活性 (nmol/min/nmol CYP)				
	11-Hydroxylation				
	Δ^8 -THC		Δ^9 -THC		CBN
CYP1A1	ND ^{a)}		ND		ND
CYP1A2	ND		ND		ND
CYP2A6	ND		ND		ND
CYP2B6	ND		ND		ND
CYP2C8	ND		ND		ND
CYP2C9-Arg	7.60		19.2		6.62
CYP2C9-Cys	10.2		3.65		0.64
CYP2C19	0.41		0.22		0.23
CYP2D6-Met	0.04		0.01		ND
CYP2D6-Val	ND		ND		ND
CYP2E1	ND		ND		ND
CYP3A4	ND		ND		ND
	7 α -OH	7 β -OH	8 β -OH	EHHC	8-OH
CYP3A4	5.34	1.39	6.10	1.71	1.45

^{a)} Not detectable (< 0.01)

7 α -OH: 7 α -hydroxylation of Δ^8 -THC; 7 β -OH: 7 β -hydroxylation of Δ^8 -THC; 8 β -OH: 8 β -hydroxylation of Δ^9 -THC; EHHC: 9 α ,10 α -epoxidation of Δ^9 -THC; 8-OH: 8-hydroxylation of CBN

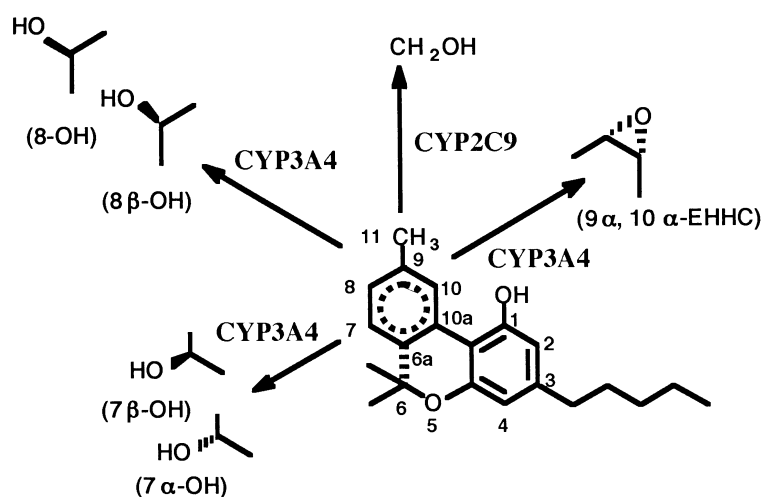


Fig.2 ヒトCYPによる主要カンナビノイドの代謝部位

7 α -OH: 7 α -hydroxylation of Δ^8 -THC; 7 β -OH: 7 β -hydroxylation of Δ^8 -THC; 8 β -OH: 8 β -hydroxylation of Δ^9 -THC; 8-OH, 8-hydroxylation of CBN; 9 α ,10 α -EHHC: 9 α ,10 α -epoxidation of Δ^9 -THC

多型が知られており、多型に基づくカンナビノイドの代謝活性の変動が予測される。従って、活性代謝物の質と量によって大麻の幻覚作用発現に個人差が考えられる。実際に大麻を喫煙しても全く効果がない人がいることは、このような要因が関係していることが示唆される。今後さらにこの方面の研究の進展がまたれる。Fig. 2にTHC及びCBNのCYPによる代謝部位異性についてまとめる。

第5節 おわりに

大麻成分カンナビノイドは、 Δ^9 -THCに代表されるようにいずれも高い脂溶性を有し、生体に摂取されると主に肝臓においてCYPを中心とする代謝酵素により容易に変換を受ける。しかし、一旦脂肪組織に取り込まれると体内循環系には再分布され難い性質も有している。従って、ヒトに投与された場合、30%以上が長期に亘って体内に残留し、徐々に排泄されることから慢性毒性が問題になる。主要カンナビノイドのヒトにおける代謝については、 Δ^9 -THCに関しては多くの知見が集積されており、薬理・毒性との関連から解析が進んでいる。一方、CBD及びCBNについては、各種実験動物の代謝データは蓄積されているもののヒトでの知見が少なく、代謝に関与するCYP分子種を含めて未解明の点が多い。この他、大麻の作用強度に個人差が大きいことは、CYPの遺伝多型の影響が考えられる。今後、この点での系統的な研究が進み大麻乱用防止に役立てることができるかもしれない。さらに、カンナビノイドと他の薬物や毒物との代謝的相互作用も含めて今後の検討課題である。

謝 辞

本研究は吉村英敏九州大学名誉教授、成松鎮雄現岡山大学薬学部教授、松永民秀現信州大学医学部准教授兼附属病院薬剤部副部長の他、教室大学院修士生などの協力のもとに遂行され、現在も続行中のものである。ここに深謝する。

参考文献

- 1) 山本郁男, 「大麻文化科学考 (その1)」 大麻の文化, 北陸大学紀要, 14, 1-15 (1990).
- 2) 山本郁男, 「大麻文化科学考 (その2)」 続大麻の文化, 北陸大学紀要, 15, 1-20 (1991).
- 3) 山本郁男, 「大麻文化科学考 (その3)」 大麻と法律, 北陸大学紀要, 16, 1-20 (1992).
- 4) 山本郁男, 「大麻文化科学考 (その4)」 漢方薬としての大麻, 北陸大学紀要, 17, 1-15 (1993).
- 5) 山本郁男, 「大麻文化科学考 (その5)」 日本薬局方と大麻, 北陸大学紀要, 18, 1-13 (1994).
- 6) 山本郁男, 「大麻文化科学考 (その6)」 大麻の植物学, 北陸大学紀要, 19, 1-11 (1995).
- 7) 山本郁男, 「大麻文化科学考 (その7)」 大麻の栽培, 育種, 北陸大学紀要, 20, 9-25 (1996).
- 8) 山本郁男, 「大麻文化科学考 (その8)」 大麻の成分, 北陸大学紀要, 21, 1-20 (1997).
- 9) 山本郁男, 「大麻文化科学考 (その9)」 大麻の鑑定と分析, 北陸大学紀要, 22, 1-16 (1998).
- 10) 山本郁男, 「大麻文化科学考 (その10)」 カンナビノイドの立体化学と合成, 北陸大学紀要, 23, 1-12 (1999).
- 11) 山本郁男, 「大麻文化科学考 (その11)」 大麻主成分の毒性及び薬理作用, 北陸大学紀要, 24, 1-23 (2000).
- 12) 渡辺和人, 木村敏行, 舟橋達也, 山本郁男, 「大麻文化科学考 (その12)」 大麻 (マリファナ) の作用とカンナビノイド受容体, 北陸大学紀要, 25, 15-26 (2001).

- 13) 渡辺和人, 木村敏行, 舟橋達也, 山折 大, 宇佐見則行, 松永民秀, 山本郁男, 「大麻文化科学考 (その13)」大麻主成分カンナビジオールの毒性発現機構, 北陸大学紀要, 26, 7-15 (2002).
- 14) 渡辺和人, 木村敏行, 舟橋達也, 山折 大, 山本郁男, 「大麻文化科学考 (その14)」大麻主成分THCの活性代謝物, 北陸大学紀要, 27, 1-11 (2003).
- 15) 山本郁男, 大麻の文化と科学, 廣川書店, (2001).
- 16) 山本郁男, 井本真澄, 岩井勝正, 「大麻文化科学考 (補遺)」日向の大麻, 九州保健福祉大学紀要, 5, 241-245 (2004).
- 17) 渡辺和人, 木村敏行, 舟橋達也, 山折 大, 山本郁男, 「大麻文化科学考 (その15)」大麻からの創薬 - 治療薬への応用, 北陸大学紀要, 28, 17-32 (2004).
- 18) 渡辺和人, 木村敏行, 舟橋達也, 山折 大, 山本郁男, 「大麻文化科学考 (その16)」大麻と事件 - 最近の動向 -, 北陸大学紀要, 29, 13-21 (2005).
- 19) 渡辺和人, 木村敏行, 舟橋達也, 山折 大, 山本郁男, 「大麻文化科学考 (その17)」乱用薬物防止教育, 北陸大学紀要, 30, 13-22 (2006).
- 20) D.J. Harvey, in "Marihuana in Science and Medicine" ed. by G.G. Nahas, Raven Press, New York, p.30 (1984).
- 21) S. Agurell, M. Halldin, J.E. Lindgren, A. Ohlsson, M. Widman, H. Gillespie and L. Hollister, *Pharm. Rev.*, 38, 21-43 (1986).
- 22) 山本郁男, 薬学雑誌, 106, 537-561 (1986).
- 23) R.K. Razdan, *Pharm. Rev.*, 8, 75-149 (1986).
- 24) I. Yamamoto, K. Watanabe, T. Matsunaga, T. Kimura, T. Funahashi and H. Yoshimura, *J. Toxicol. Toxin Rev.*, 22, 577-589 (2003).
- 25) 山本郁男, 成松鎮雄, 法中毒, 9, 2-16 (1991).
- 26) L. Lemberger, S.D. Silberstein, J. Axelrod and I.J. Kopin, *Science*, 170, 1320-1322 (1970).
- 27) L. Lemberger, N.R. Tamarkin, J. Axelrod and I.J. Kopin, *Science*, 173, 72-74 (1971).
- 28) L. Lemberger, J. Axelrod and I.J. Kopin, *Ann. N.Y. Acad. Sci.*, 191, 142-154 (1971).
- 29) L. Lemberger, *Drug Metab. Dispos.*, 1, 461-466 (1975).
- 30) M.E. Wall, D.R. Brine and M. Perez-Reyes, in "The Pharmacology of Marihuana", ed. by M.C. Braude and S. Szara, p.93, Raven Press, New York (1976).
- 31) M.E. Wall, and M. Perez-Reyes, *J. Clin. Pharmacol.*, 21, 178S-189S (1981).
- 32) A. Hunt and R.T. Jones, *J. Pharmacol. Exp Ther.*, 215, 35-44 (1980).
- 33) A. Ohlsson, J.-E. Lindgren, A. Wahlen and S. Agurell, *Biomed. Mass Spectrom.*, 9, 6-11 (1982).
- 34) A. Ohlsson, J.-E. Lindgren, S. Andersson, S. Agurell, H. Gillespie and L.E. Hollister, *Biomed. Environ. Mass Spectrom.*, 13, 77-83 (1986).
- 35) E. Johansson, A. Ohlsson, J.-E. Lindgren, S. Agurell, H. Gillespie and L.E. Hollister, *Biomed. Environ. Mass Spectrom.*, 14, 495-499 (1987).
- 36) E. Johansson, S. Agurell, L.E. Hollister and M.M. Halldin, *J. Pharm. Pharmacol.*, 40, 374-375 (1988).
- 37) E.W. Gill and S. Jones, *Biochem. Pharmacol.*, 21, 2237-2248 (1972).
- 38) E. Johansson, K. Noren, J. Sjoval and M.M. Halldin, *Biomed. Chrom.*, 3, 35-38 (1989).
- 39) S. Agurell, S. Carlsson, J.E. Lindgren, A. Ohlsson, H. Gillespie and L.E. Hollister, *Experientia*, 37, 1090-1092 (1981).
- 40) R. Musty, T. Karniol, I. Shirakawa, R. Takahashi and E. Knobel, in "The Pharmacology of Marihuana", ed. by M.C. Braude and S. Szara, p.559, Raven Press, New York (1976).
- 41) E.B. Truitt, *Pharmacol. Rev.*, 23, 273-278 (1971).
- 42) G. Wethe, A. Bugge, T. Bones, J. Morland, B. Skuterud and A. Steen, *Acta Pharmacol. Toxicol.*, 51, 21 (1982).
- 43) M. Perez-Reyes, S.D. Guiseppi, A.P. Mason and K.H. Davis, *Clin. Pharmacol. Ther.*, 34, 36-41 (1983).
- 44) A.P. Mason, M. Perez-Reyes, A.J. McBay and R.L. Foltz, *J. Anal. Toxicol.*, 7, 172-174 (1983).
- 45) B. Law, P.A. Mason, A.C. Moffat, L.J. King and V. Marks, *J. Pharm. Pharmacol.*, 36, 578-581 (1984).
- 46) E.J. Cone, R.E. Johnson, W.D. Darwin, D. Yousefnejad, L.D. Mell, B.D. Paul and J. Mitchell, *J. Anal. Toxicol.*, 11, 89-96 (1987).
- 47) M.M. Halldin, S. Carlsson, S.L. Kanter, M. Widman and S. Agurell, *Arzneim.-Forsch. Drug Res.*, 32, 764-768 (1982).
- 48) M.M. Halldin, L.K.R. Andersson, M. Widman and L.E. Hollister, *Arzneim.-Forsch. Drug Res.*, 32, 1135-1138 (1982).
- 49) M.M. Halldin and M. Widman, *Arzneim.-Forsch. Drug Res.*, 33, 177-178 (1982).
- 50) J.R. Magliozzi, S.L. Kanter, J.G. Csernansky and L.E. Hollister, *J. Nerv. Ment. Disease*, 171, 246-249 (1983).
- 51) A.B. Jones, H.N. ElSohly, E.S. Arafat and M.A. ElSohly, *J. Anal. Toxicol.*, 8, 249-251 (1984).

- 52) B.D. Paul, L.D. Mell, J.M. Mitchell and M. McKinley and J. Irving, *J. Anal. Toxicol.*, 11, 1-5 (1987).
- 53) I. Yamamoto, K. Watanabe, S. Narimatsu, T. Matsunaga, T. Kijima, K. Hiraiwa and H. Yoshimura, *Eisei Kagaku*, 36, 149-152 (1990).
- 54) V. Dixit and V.M. Dixit, *J. Chromat.*, 567, 81-91 (1991).
- 55) M.A. ElSohly, T.L. Little and D.F. Stanford, *J. Anal. Toxicol.*, 16, 188-191 (1992).
- 56) V. Bianchi and G. Donzelli, *J. Chromat. B*, 675, 162-167 (1996).
- 57) T. Breindahl and K. Andreasen, *J. Chromat. B*, 732, 155-164 (1999).
- 58) P.L. Williams and A.C. Moffat, *J. Pharm. Pharmacol.*, 32, 445-448 (1980).
- 59) D.J. Harvey and R. Mechoulam, *Xenobiotica*, 20, 303-320 (1990).
- 60) I. Yamamoto, K. Watanabe, K. Kuzuoka, S. Narimatsu and H. Yoshimura, *Chem. Pharm. Bull.*, 35, 2144-2147 (1987).
- 61) M. Widman, M. Halldin and B.R. Martin, in "Advance in the Biosciences", ed. by G.G. Nahas and W.D.M. Paton, p.101, Pergamon Press, Oxford (1979).
- 62) M.M. Halldin, M. Widman, C.v. Bahr, J.-E. Lindgren and B.R. Martin, *Drug Metab. Dispos.*, 10, 297-301 (1982).
- 63) I. Yamamoto, S. Narimatsu, T. Shimonishi, K. Watanabe and H. Yoshimura, *J. Pharmacobio-Dyn.*, 7, 254-262 (1984).
- 64) L.M. Bornheim, J.M. Lasker and J.L. Raucy, *Drug Metab. Dispos.*, 20, 241-246 (1992).
- 65) I. Yamamoto, S. Narimatsu, K. Watanabe, T. Shimonishi, H. Yoshimura and T. Nagano, *Chem. Pharm. Bull.*, 31, 1784-1787 (1983).
- 66) 渡辺和人, 山折 大, 舟橋達也, 木村敏行, 山本郁男, 日本法中毒学会第25年会講演要旨集, p.92 (2005).
- 67) K. Watanabe, T. Matsunaga, I. Yamamoto, Y. Funae and H. Yoshimura, *Biol. Pharm. Bull.*, 18, 1138-1141 (1995).
- 68) K. Watanabe, S. Yamaori, T. Funahashi, T. Kimura and I. Yamamoto, *Forensic Toxicol.*, 24, 80-82 (2006).
- 69) K. Watanabe, S. Yamaori, T. Funahashi, T. Kimura and I. Yamamoto, *Life Sci.*, 60, 1415-1419 (2007).
- 70) T.M. Bland, R.L. Haining, T.S. Tracy and P.S. Callery, *Biochem. Pharmacol.*, 70, 1096-1103 (2005).