

■ 総説

カンナビジオールの治療効果とその作用機序

Therapeutic potential of cannabidiol and its underlying mechanisms

渡辺 正仁¹⁾, 早崎 華¹⁾, 由留木 裕子¹⁾, 渡辺 克哉²⁾Masahito Watanabe¹⁾, Hana Hayasaki¹⁾, Yuko Yurugi¹⁾, Katsuya Watanabe²⁾

1) 関西福祉科学大学保健医療学部リハビリテーション学科

〒582-0026 大阪府柏原市旭ヶ丘3丁目11番1号

Tel: 072-947-3737 Fax: 072-978-0377

E-mail: mwatanabe@tamateyama.ac.jp

2) 医療法人社団日翔会

1) Department of Rehabilitation Sciences, Faculty of Allied Health Sciences, Kansai University of Welfare Sciences: 3-11-1 Asahigaoka, Kashiwara-shi, Osaka, 582-0026, Japan.

TEL +81-72-978-0088

2) Medical Corporation Nisseyoukai

保健医療学雑誌● (●): x-x, xxxx. 受付日 2017年12月19日 受理日 2018年1月16日

JAHS ● (●): x-x, xxxx. Submitted Dec. 19, 2017. Accepted Jan. 16, 2018.

ABSTRACT:

Marijuana has been used for therapeutic purpose for many centuries. Cannabinoids are the constituents in marijuana (*Cannabis sativa*). Among the many cannabinoids, Δ -9 tetrahydrocannabinol (THC) is psychoactive. Cannabidiol (CBD), however, devoid of psychoactive effects and is the most abundant cannabinoid. Recently, considerable interest has been directed to the therapeutic effects of CBD. CBD may exert their effects by binding to the variety of receptors. CB1 and CB2 are well characterized cannabinoid receptors which are G protein-coupled receptors. CB1 receptor is primarily expressed in the nerve terminals, and regulates neuro-transmitter release in the central nerve system. CB2 receptor is mainly expressed in non-neuronal cells outside the central nerve system such as lymphocytes and macrophages. In addition to these receptors, CBD has been reported to produce the effects via GPR55, TRP, 5-HT, and PPAR receptors. This review will focus on the therapeutic potential of CBD and its underlying mechanisms.

Key words: CBD, Cannabidiol, therapeutic potential**要旨:**

マリファナは古代より治療に用いられているが、マリファナに含まれるカンナビノイドの主成分として向精神作用を持つ Δ -9 tetrahydrocannabinol (THC)と持たないカンナビジオール (cannabidiol; CBD)がある。近年、向精神作用を持たないCBDが様々な治療効果を示すことから注目されている。カンナビノイドは多様な受容体を介してその作用を発揮する。カンナビノイド受容体としていずれもG蛋白共役型受容体であるCB1とCB2があるが、CB1受容体は主に神経細胞に発現しており神経伝達を調整している。CB2受容体は中枢神経外の非神経細胞、特にリンパ球やマクロファージに発現している。CBDはこれらの受容体以外にGPR55, TRP, 5-HT, およびPPAR受容体を介してその作用を発揮すると考えられており、抗炎症作用、鎮痛作用、制吐作用、抗不安作用や糖尿病、癌、アルツハイマー病などの予防や治療の有効性が報告されている。ここでは、CBDの治療効果とその作用機序について述べる。

キーワード: CBD, カンナビジオール, 治療効果

はじめに

中央アジアを原産とする植物の大麻 *cannabis* (学名: *Cannabis sativa*) は、マリファナ *marijuana* やハシッシュ *hashish* の原料で多くの生理活性物質を含んでいる。大麻の持つ陶酔作用や鎮痛作用は紀元前から知られており、様々な儀式や医療目的で使用されてきた。大麻に含まれる生理活性物質は総称してカンナビノイド *cannabinoids* と呼ばれる。大麻は 142 種以上のカンナビノイドを含有しているといわれるが¹⁾、その主なものは Δ -9 *tetrahydrocannabinol* (THC) と *cannabidiol* (CBD) である。THC は向精神作用を有し、いわゆる麻薬としてのマリファナは THC を高濃度に含んでいる。一方、CBD には向精神作用はない。哺乳類の組織には 2 種のカンナビノイド受容体が確認されている。1990 年に CB1 受容体が中枢神経系で²⁾、1993 年に CB2 が末梢非神経組織でクローニングされた³⁾。それに加えて 1992 年に内在性のカンナビノイド受容体のリガンドであるアナンダミド *anandamide* (N-*arachidonylethanolamine*) がブタの脳内に発見され⁴⁾、1995 年に 2-アラキドノイルグリセロール (2-*arachidonoylglycerol*, 2-AG) がラット脳内⁵⁾およびイヌの小腸内⁶⁾に発見されたことにより、内在性カンナビノイドシステム *endocannabinoid system* の機能が注目されるようになった。内在性カンナビノイドのアナンダミドと 2-AG は細胞膜のリン脂質からホスホリパーゼによって生成されるアラキドン酸の代謝産物である⁷⁾。内在性カンナビノイドは神経伝達物質の放出を調整することにより、複雑な神経ネットワークをコントロールすることで疼痛調節、運動コントロール、摂食活動、気分、骨成長、炎症、神経保護作用および記憶や学習などに関わっていることが知られている^{8,9)}。天然の大麻由来の CBD が多くの医療的効果を持つことで注目を浴びるようになったのは 2000 年以降と最近である。本稿では特に CBD の治療効果とこれまでに考察されている作用機序について紹介する。

1. 大麻取締法

大麻はマリファナやハシッシュの原料であることから、その使用は 1948 年に公布された「大麻取締法」及び 1990 年に「麻薬取締法」を改正・改称した「麻薬及び向精神薬取締法」によって厳しく規制されている¹⁰⁾。「大麻取締法」では、第 1 条で大麻を「大麻とは大麻草及びその製品をいう。但し大麻草の成熟した茎及びその製品(樹脂を除く)並びに大麻草の種子及びその製品を除く」と定義している。また、第 4 条で「大麻を輸入し、また輸出すること」「大麻から製造された医薬品を施用し、又は施用のため交付すること」「大麻から製造された医薬品の施用を受けること」は禁じられている。「麻薬及び向精神薬取締法」では、大麻の成分であるカンナビノイドのうち向精神作用を有する成分の化学的合成品を規制している。従って、大麻草成分として向精神作用を有する THC やこれの化学的合成品は規制の対象となる。現在、「麻薬及び向精神薬取締法」では 9 種類の合成 THC 誘導体が指定されている¹¹⁾。向精神作用を持たず、大麻草の成熟した茎から抽出された CBD は規制の対象とはならない。

2. CBD の化学構造

CBD は大麻から得られる植物性カンナビノイド *phytocannabinoid* の一種で、1940 年に Adams¹²⁾によって大麻抽出物から単離された。その化学構造は 1963 年に Machoulam ら¹³⁾によって解明された。正確には CBD は人工産物で、大麻草内の *cannabidiolic acid* (CBDA) が熱で脱炭酸 (CO₂ が取れたもの) されたものである¹⁾。分子式は C₂₁H₃₀O₂ で、分子量は 314. 469、構造式は Fig. 1 に示すようにテルペンフェノールである^{参考 1)}。水には溶けずアルコールに易溶で有機溶媒に可溶である。

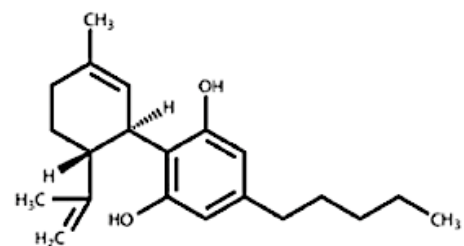


Fig. 1 Structure of cannabidiol (CBD).

3. CBDの代謝

医療的に効果がある薬物でも、それが体内で代謝を受けて壊され、最終的に体内から排出される過程は、その薬物自体の薬理作用を知ると同様に重要である。また、その薬物の代謝を知るとは、他の薬物との相互作用を推測するためにも重要となる。

多くの薬物は経口摂取されるが、これらは消化管から吸収され、血液循環によって全身に運ばれる前に肝門脈系から肝門脈を経て肝臓に送られる。薬物の大半は肝臓内で代謝されてしまい、残った一部が全身に分布する。ある種の薬物、例えばモルヒネなどのように肝臓内で代謝された代謝産物が元の薬物よりも強い薬理作用を示す場合もある。

CBDの代謝^{1,14)}についてはあまり知られていないが、動物実験では投与されたCBDの多くはそのままの形、あるいはグルクロン酸抱合物^{参考2)}として排出される。CBD代謝産物で最も多く見出されるのはヒドロキシル化された7-COOH誘導体で、これらもそのままの形やグルクロン酸抱合物として排出される。7-COOH誘導体の一つ7-hydroxy cannabidiol (7-OH-CBD)は非アルコール性の脂肪肝の治療に用いられている。また、7-OH-CBDに由来するD2 (E) Valproateは肝毒性や催奇性を持たず、抗痙攣作用がある¹⁾。

CBDの投与経路によっても代謝に違いがみられる。静脈内投与されたCBDの代謝物で最も多いのが7-COOH-CBDで、7-OH-CBDは僅かである。静脈内投与されたCBDの16%はそのままの形かグルクロン酸抱合物の形で72時間以内に尿中に排泄される。また、33%は同様にそのままの形か、酸化代謝物として72時間以内に糞便中に排泄される。経口投与ではCBD単独のデータはないが、摂取量の割には低い血中濃度が1~3時間後に観察されている。舌下投与では約2時間後に血中濃度のピークが観察されている。これに鼻腔からの吸収経路が加わると血中濃度の上昇も1時間程度と早くなる。これらは一般的な脂溶性薬物吸収と大差ないようである。CBD投与後のCBDとその代謝物の体内分布に関するデータは見当たらない。しかしラットの胃内に投与したCBDは投与後84時間でも

残存が認められていることなどから、CBDは摂取後数時間以内に血中濃度がピークに達し、それ以後は徐々に尿中に、あるいは肝臓から胆汁として糞便中に数日かけて排泄されるようである。

4. カンナビノイド受容体

カンナビノイド受容体であるCB1およびCB2受容体はいずれもG蛋白共役型受容体G protein-coupled receptor (GPCR) (Fig. 2)である^{参考3)}。CB1受容体およびCB2受容体は大麻の主成分であるTHCや内在性カンナビノイドであるアナンダミドや2AGによって活性化され、Gi蛋白を介してアデニル酸シクラーゼ^{参考4)}や電位依存性カルシウムチャネルを抑制し、カリウムチャネル、MAPK (mitogen-activated protein kinase)^{参考5)}およびPI3K/Aktシグナル経路^{参考6)}を活性化する^{8,15)}。

1) CB1受容体：CB1受容体は脳内に見出される数多くの受容体の中で最も多い受容体であり、特に基底核、海馬、大脳皮質、小脳に多い¹⁶⁾。カンナビノイドの中でも、大麻の主成分であるTHCはCB1受容体に親和性が高く向精神作用を持つことが知られているが¹⁶⁾、認知機能にも関与する¹⁷⁾。CB1受容体の多くはシナプス前膜にあり、神経伝達物質の放出を抑制する¹⁸⁾。THCがなぜ快感をもたらすか、言い換えればなぜ報酬作用を及ぼすかについてのメカニズムは次のように考えられている。CB1受容体は大脳皮質のアセチルコリン作動性ニューロンを抑制するGABAニューロンのシナプス前膜にあり、GABAニューロンからのGABA放出を抑制することでアセチルコリン放出を促すこと、および側坐核^{参考7)}でのドーパミン作動性ニューロンからのドーパミン放出を促し、前頭前野や海馬でのアセチルコリン放出を促す¹⁹⁾。このように、カンナビノイドは神経伝達物質の放出をコントロールすることでニューロンの興奮性を促進したり抑制したりする。CB1受容体は末梢の交感神経終末にも豊富に存在し、交感神経終末からのアドレナリン放出量を調節している²⁰⁾。またCB1受容体は末梢の侵害受容神経線維にも存在する。さらにCB1受容体は下垂体、免疫細胞および生殖系などの非神経細胞にも見出されて

いる²¹⁾。CBDはCB1受容体に結合するが、その親和性は低いとされている²²⁾。

CB1受容体はCB2受容体のほかドーパミン受容体、血管拡張や白血球活性化などに関与するアデノシン受容体、血管収縮作用などに関与するアンジオテンシンAT1受容体、モルヒネ様物質の受容体であるオピオイド μ 1受容体、摂食行動や睡眠に関与するといわれる神経ペプチドのオレキシンに対するオレキシンOX1受容体²³⁾などとヘテロマーを形成することが知られている⁸⁾。このことから受容体間のクロストークによって多様な作用を発揮する可能性がある。

2) CB2受容体：CB2受容体は脳内にも存在するがCB1受容体に比べると非常に少なく、末梢組織、特に免疫に関与するBリンパ球やナチュラルキラー細胞(NK細胞)に多い。一般に向精神作用は持たないと考えられている。脳での働きは分化した神経細胞には作用せず、神経細胞の分裂や生存に関与し、神経細胞退行の進行を遅らせ、グリオーム(神経膠腫)の成長を抑制することが報告されている^{24, 25, 26)}。CB2受容体はグリア細胞や血管内皮などの非神経細胞にも見られ、また神経細胞にあってはCB1受容体の多くがシナプス前膜にあるのに対してCB2受容体はシナプス後膜にある^{27, 28)}。末梢組織では抗炎症作用や免疫反応への関与が考えられている^{29, 30)}。CB2受容体の活性化はサイトカインやマトリックスメタロプロテアーゼ(MMP)の産生を抑制する。MMPはコラーゲンなどの細胞外マトリックス(細胞外基質)を分解する働きがあるため、癌細胞の浸潤や転移に関わるだけでなく、アポトーシス^{参考⁸⁾}を引き起こすとされる³¹⁾。

3) その他のカンナビノイド受容体

GPR55：GPR55も1000種類程あると言われるGPCRのスーパーファミリーに属す。2000年の初めに発見された受容体で、G α 12/13と共役しており、Rhoファミリーに属す低分子量のG蛋白を活性化することから様々な生理作用を持つことが考えられる。組織での発現はCB1受容体に比べると非常に少ないものの、中枢神経系や末梢組織に発現が認められている³²⁾。GPR55はCBDがアンタゴニストとして作用するとの報告はあるが、内在性カンナビノイドの2-AGには

反応しないなどが知られている程度で情報は少なく、詳細は不明である³³⁾。

TRP：温度や様々な化学物質に反応するtransient receptor potential protein (TRP)ファミリーでイオンチャンネル型受容体である。TRPV1, TRPV2, TRPV3, TRPV4, TRPA1, TRPM8がカンナビノイド受容体として内在性のカンナビノイドに応答する²⁰⁾。これらのTRP受容体のサブファミリーの中で最も良く研究されているのがTRPV1受容体である。TRPV1受容体は唐辛子の辛み成分であるカプサイシンに応答する受容体として発見され、侵害刺激に応答する受容体として知られている。

5-HT：5-hydroxytryptamine, すなわちセロトニンの受容体。14のサブタイプが知られているが、CBDは5-HT_{1A}に作用する³⁴⁾。

PPAR：PPAR (peroxisome proliferator-activated receptor ペルオキシソーム増殖剤活性化受容体)は核内ホルモン受容体ファミリーで3つのアイソフォーム(α, δ, γ)がある。

PPARはレチノイドX受容体とヘテロ2量体(異なった受容体2つが結合したもの)を形成してDNAのPPAR応答配列に結合することで標的遺伝子の転写を行う³⁵⁾。PPARの標的となる遺伝子は代謝、エネルギー恒常性、細胞の分化や炎症などの調整に関与する。CBDはPPAR受容体に結合することが知られている³⁵⁾。

非CB1, 非CB2, 非TRP受容体：カンナビノイドは特に神経系において上記以外の未知の受容体にも作用し、神経伝達物質の放出を調整する可能性が示唆されている²¹⁾。

5. CBDの治療効果

1) 抗炎症作用

炎症inflammationとはDorland医学大辞典によると「組織に傷害や破壊のあったときその障害の原因と障害組織双方を破壊、希薄化または隔離するような局所的保護反応で疼痛、発赤、腫脹、機能喪失の特徴がある」状態である。炎症自体はその原因が感染であれ、創傷であれ治癒の過程に必ず起こる生体の防御機構の一部である。しかし慢性の炎症は、例えば関節リウマチのような疾病の原因ともなる。生体の防御機構と言えば広い意味で免疫を意味する。免疫細胞はサイトカインを産生・分泌し炎

症反応に関与する。サイトカインは微量で生理活性を發揮する蛋白質の総称で、ある種のサイトカインは炎症を引き起こす。CBDは白血球に作用し、血管内から炎症部位に白血球を遊走させるサイトカインの仲間であるケモカインのMIP-1 α やMIP-1 β の産生を抑制することが知られている³⁶⁾。また、Kaplanら²²⁾はCBDがTリンパ球から産生されるサイトカインであるインターロイキン2 (IL2) やインターフェロン γ (IFN- γ) の産生を抑制し、さらにCBDはIL-2やIFN- γ 産生の調節因子であるAP-1 (activator protein-1) やNFAT (nuclear factor of activated T cells) の転写活性を抑制すると報告している。

関節リウマチは自己免疫疾患である膠原病の中で最も頻度の高い疾患である。主症状は関節(滑膜)の炎症で、重くなると軟骨の破壊や滑膜細胞の増殖によるパンヌス(肉芽組織)形成が生じる。炎症が進行すると全身的な症状、鬱、易疲労性、インスリン抵抗性、交感神経活動の上昇、悪液質などを引き起こす^{37,38)}。特に交感神経の活動上昇は関節リウマチによる炎症を慢性化させる³⁹⁾。交感神経切除術が関節リウマチ患者の関節腫脹や痛みを軽減することは良く知られているが²⁰⁾、CB1受容体は交感神経終末に発現しており、CB1受容体の活性化は交感神経終末からのノルアドレナリン放出を抑制するため、炎症を抑える作用があると考えられる。しかしながら、ノルアドレナリンの炎症制御メカニズムは複雑である。交感神経終末から放出されるノルアドレナリンは、GPCRに属すアドレナリン受容体を介して細胞に影響を及ぼす。アドレナリン受容体には α 受容体と β 受容体があり、それぞれの受容体にはさらにサブタイプがある。 β_2 受容体を介するシグナルは炎症反応を改善するが、これとは反対に β_1 受容体を介すると炎症反応を増悪する⁴⁰⁾。交感神経と炎症反応に関しては、以上のように細胞によってノルアドレナリンの受容体の発現が異なれば炎症反応も異なることが予想される。これらのことから、CBDの関節リウマチの炎症抑制効果は交感神経に作用することだけでは理解が困難であろう。

カンナビノイドはTRPV1受容体に結合することから関節リウマチの治療に有用と考えられて

いる²⁰⁾。リウマチモデルマウスを使用している研究から、CBDはTリンパ球の抑制と滑膜細胞から産生されるサイトカインであるTNF (tumor necrosis factor; 腫瘍壊死因子) の分泌を抑制することでリウマチの進行を抑えたと考えられている⁴¹⁾。抗炎症作用に対するCB2受容体の関与はリウマチモデルマウスで確認されている^{42,43)}。

CB1受容体やTRPV1受容体のアンタゴニスト投与により関節リウマチの症状を抑えるという報告がある³⁰⁾。これらはCB1受容体やTRPV1受容体の活性化が引き起こすTNFやIFN- γ の放出抑制によると考えられている。TNFやIFN- γ は細胞性免疫を制御するサイトカインであり、マクロファージが産生するTNFは炎症を引き起こす作用がある。Tリンパ球から産生されるIFN- γ は滑膜細胞、軟骨細胞に働いて主要組織適合性抗原^{参考9)}のクラス1、クラス2の発現を亢進させる。

CBDが持つ抗炎症作用は、CBDがアデノシンA_{2A}受容体に結合し、アデノシンシグナルを強めるからだとする報告がある⁴⁴⁾。アデノシンA_{2A}受容体はアデニル酸シクラーゼ促進性のG蛋白質(Gs)と共役するGPCRである。アデノシンは細胞内でエネルギー貯蔵化合物のアデノシン三リン酸(ATP)、アデノシン二リン酸ADP、アデノシン一リン酸AMPを構成しているが、細胞外に放出されたATPやADPは脱リン酸化され、遊離のアデノシンとなる。細胞傷害などによって細胞外に放出されたATPがATP受容体に結合して炎症反応を引き起こすことが知られている⁴⁵⁾。一方、ATPが脱リン酸化されて遊離のアデノシンとなると、産生されたアデノシンがA_{2A}受容体を介して炎症反応が収まる^{46,47)}。アデノシン受容体A_{2A}はTリンパ球に発現しており、アデノシンのアゴニストはTリンパ球の働きを抑制する⁴⁷⁾。

2) 糖尿病

上に述べたように、CBDがTNFやIFN- γ の放出を抑制することやTリンパ球の作用を抑えることで抗炎症作用を示すことから、自己免疫疾患である1型糖尿病に対するCBDの有効性が検討された。 γ -アミノ酪酸(GABA)は脳内では抑制性の神経伝達物質として働いている

が、1型糖尿病はGABAの合成酵素であるグルタミン酸脱炭酸酵素（GAD）に対する自己免疫によってGADを発現している膵島のβ細胞が破壊されることで発症する。GADによってグルタミン酸から生成されるGABAはβ細胞の傍分泌あるいは自己分泌によってβ細胞のGABA受容体に働きかけてβ細胞自身の機能を調節している⁴⁸⁾。1型糖尿病は膵島の炎症から始まり、白血球やリンパ球が膵島を取り囲み浸潤する。1型糖尿病モデルマウスであるNODマウスを用いた研究では、発症前にCBDを投与すると発症が非投与群の86%から30%に減少する。またCBD投与によって血漿中のIFN- γ やTNF- α が有意に減少する⁴⁹⁾。さらに糖尿病の合併症として細小血管障害があり、これには糖尿病網膜症、糖尿病腎症や糖尿病神経障害などがある。ストレプトゾトシン streptozotocin 糖尿ラットではCBDが網膜の細胞死を防ぐとともに、TNF- α や血管内皮増殖因子などを低下させることが認められている⁵⁰⁾。

3) 腫瘍と癌

カンナビノイドの癌に対する有用性には抗癌剤治療に伴う嘔吐を抑え食欲増進する作用とともに鎮痛作用および不眠の改善作用などがある^{51, 52, 53)}。Nabiximols (Sativex) というTHCとCBDを1:1含む医薬品はカナダやニュージーランド、欧州の一部の国やアメリカの一部の州では認可されており、進行癌や多発性硬化症における痛みの軽減に使用されている⁵⁴⁾。しかしわが国ではTHCを含むことから非合法である。向精神作用を有するTHCに関しては抗腫瘍作用や抗がん作用が報告されている⁵²⁾がここでは省略する。CBDに関しては大腸癌モデルマウスでの有効性が報告されている⁵⁵⁾。培養細胞を用いた研究ではCBDが大腸癌細胞の増殖を抑制したが、この研究ではCB1受容体の関与が示唆されている⁵⁶⁾。また細胞接着分子であるICAM-1の発現が弱いと癌細胞が遊離するため転移の原因となるが、CBDは肺癌細胞を用いた研究でICAM-1の発現を増大させた⁵⁷⁾。グリオーマ細胞を用いた培養実験では、CBDはTRPV2受容体を活性化し、細胞毒性を持つ薬物の細胞内取り込みを増大させることでアポトーシスを引き起こすが、正常の星状膠細胞には影響を及ぼさ

なかった⁵²⁾。ヌードマウスにヒトのグリオーマ細胞を担癌させた研究ではCBDはグリオーマ細胞の分裂を抑制した⁵⁸⁾。

CBDはヒト白血病細胞にCB2受容体を介してアポトーシスを引き起こすことが報告されている⁵⁹⁾。またCBDはヒト乳癌細胞、前立腺癌細胞、大腸癌細胞、胃腺癌細胞などの増殖抑制や肺への転移抑制効果を示し⁶⁰⁾、ヒト肺癌細胞にも効果が認められている⁶¹⁾。

CBDの抗癌作用のメカニズムについて、CBDはCB1およびCB2受容体への直接の作用ではなくTRPV1受容体を介するとされている⁶²⁾。しかしながら、Ligrestiら⁶⁰⁾はCB1、CB2およびTRPV1受容体の選択的アゴニストを用いた実験から、CB2およびTRPV1受容体に他のメカニズムが関与してCBDの抗癌作用が発揮されるとしている。CBDがTRPV1受容体に作用して癌細胞にアポトーシスを引き起こすのは、細胞内へのカルシウム流入促進であることが示されている⁶³⁾。CBDがCB2受容体に作用するとアポトーシスを誘導するスフィンゴ脂質のセラミドが蓄積される⁶⁴⁾。ある種の癌細胞（MDA-MB231乳癌細胞）では、CB2およびTRPV1受容体のアンタゴニストを用いてもCBDと同様の効果が出るが、これは活性酸素産生によるものと推測されている⁶⁰⁾。

子供に多く見られる神経芽細胞腫 neuroblastoma を *in vitro* および *in vivo* で検討した研究によって、CBDはアポトーシスを進行させるのに必須の蛋白分解酵素であるカスパーゼ caspase-3の活性を増大させることで抗癌作用を示すことが報告されている⁶⁵⁾。内在性カンナビノイドはPI3K/AKT伝達経路を抑制することで細胞周期を停止させ、アポトーシスを引き起こすことがメラノーマ⁶⁶⁾、乳癌細胞⁶⁷⁾、前立腺癌細胞⁶⁸⁾などで報告されているが、CBDが癌細胞の成長を抑制したり、アポトーシスを引き起こしたりするメカニズムの詳細は完全に解明されていない。神経芽細胞腫ではTRP受容体や5-HT_{1A}受容体、近年クローニングされたGPR55受容体の関与が示唆されている。CBDが5-HT_{1A}受容体を介して作用することは脳虚血モデルマウスで示されている⁶⁹⁾。またGPR55受容体はCB1およびCB2受容体のアゴニストに反応し、GPR55受容体の活性化はCBDにより抑

えられることから³³⁾、GPR55受容体の関与も研究される余地がある。

他方、CBDは癌細胞の浸潤や転移に関与するMMP-2の発現を抑制するが、MMP-2の発現は癌細胞によって異なるため細胞特異性があると考えられている⁷⁰⁾。

4) 鎮痛

カンナビノイド受容体のCB1およびCB2受容体のアゴニストは鎮痛作用を有する。カンナビノイドの鎮痛作用は末梢での侵害受容性疼痛に限らず、神経因性疼痛や心因性疼痛にも効果が認められている⁷¹⁾。しかしCB1受容体は中枢神経系に豊富に発現し、向精神作用と関連する。従ってCB1およびCB2受容体両者のアゴニストのヒトへの投与量は限られるため、動物実験で認められるような鎮痛効果はヒトでは認めにくい。CB2は中枢神経の外で多く発現するためCB2に特異的なアゴニストを投与するとCB1受容体を介する向精神作用なしに鎮痛効果が期待される^{72,73,74)}。しかしながら、CB2受容体は末梢感覚ニューロンの終末には発現していない。従って末梢の非神経細胞にあるCB2受容体から間接的に侵害受容ニューロンに働きかける次のようなメカニズムが提案されている。皮膚に豊富に分布しているケラチノサイトはCB2受容体を発現しており⁷⁵⁾、これに働きかけたアゴニストがケラチノサイトから内在性オピオイドであるβ-エンドルフィンの分泌を促し、感覚神経終末のμ-オピオイド受容体に働きかけることで鎮痛作用を発揮するとされる⁷⁴⁾。

炎症が生じたことによる痛みの制御に関してもカンナビノイドの関与が示されている。肥満細胞に発現するCB2受容体の活性化は肥満細胞からのヒスタミンやセロトニンの放出を抑制することで鎮痛作用を発揮する⁷⁶⁾。CBDが神経因性疼痛を抑える症例報告は多く見られるが^{77,78,79)}、しっかりとした臨床試験は行われていない。動物実験ではCBDが化学療法で惹起される末梢性の神経因性疼痛を5-HT_{1A}受容体を介して抑えることが知られている⁸⁰⁾。炎症や骨転移、神経障害などに起因する癌の痛みが非常に強い場合、モルヒネなどのオピオイドによる治療でも緩和は困難であるがカンナビノイドの使用に

よってこれを抑えられる可能性が大きい。癌に限らず、HIVに関連する神経因性疼痛に関してもカンナビノイドが有効であるとの報告がある^{81,82)}。CBDはラットの坐骨神経を長期結紮したモデル実験で神経因性疼痛を抑える作用が報告されているが、これはカンナビノイド受容体の拮抗薬を用いても変化せず、TRP受容体の拮抗薬で阻害されることからTRP受容体を介した作用と考えられている⁸³⁾。またこの研究では、炎症部位に発現が誘導されるシクロオキシゲナーゼ(COX)の活性低下、COXによって生成するプロスタグランジンE₂(PGE₂)の血中濃度低下および一酸化窒素(NO)産生の減少も観察されている。CBDによってCOXの活性が抑えられることは竹田によっても報告されている⁸⁴⁾。

5) 制吐作用

今日に至るまで多くの改良が加えられてきたのにも係わらず、抗癌剤による吐き気や嘔吐の副作用は癌患者やその家族にとって困難な問題である。大麻の成分で主要なカンナビノイドであるTHCが癌の化学療法に伴う吐き気や嘔吐に効果を示すことは1970年代から知られていた。しかしマリファナの方がTHC単独よりも大きな効果を示すことから、CBDについての研究が行われた⁸⁵⁾。嘔吐作用がある塩化リチウムを用いた動物実験ではCBDの制吐作用が認められている^{86,87)}。THCの制吐作用はCB1受容体を介するが、CBDの制吐作用はCB1受容体を介さないことが報告されている⁸⁸⁾。

CBDが嘔吐を抑制するメカニズムとしては嘔吐中枢のセロトニン5-HT₃受容体に作用することが考えられている。CB1受容体と5-HT₃受容体はGABA作動性ニューロンに共発現しており、抑制性神経伝達物質であるGABAの放出に互いに逆の作用を持つ。CB1受容体のアンタゴニストは嘔吐を引き起こしアゴニストは抑制するが、これはTHC以外にCBDでも認められている^{88,89)}。

6) 抗不安作用

過度の恐れや不安に起因する神経障害である不安障害に対するCBDの有効性が多くの動物実験やヒトの臨床試験から示されている⁹⁰⁾。ここ

で言う不安障害には、慢性的に不安症状が続く全般性不安障害、急性あるいは突発性に不安症状が出るパニック障害、突然の不幸なあるいは恐ろしい出来事によって不安症状が出る心的外傷後ストレス障害 (PTSD)、他者からの見目を過剰に意識することで緊張や恐怖を感じる社会不安障害、普通では問題ないと思えることに不安や心配を強く感じる強迫性障害 (OCD) が含まれる。PTSD や OCD は現在の診断名では不安障害に含まれないが、これら 2 つの障害に共通するのはやはり不安である。不安障害には GABA_A 受容体に作用するベンゾジアゼピン系の薬物が用いられてきたが、その副作用などにより非ベンゾジアゼピン系治療薬のブスピロン Buspirone が開発された。ブスピロンはセロトニン受容体の 5-HT_{1A} に作用することで効果を発揮するが、CBD は 5-HT_{1A} 受容体に作用することが知られている³⁴⁾。

7) アルツハイマー病

アルツハイマー病の主要原因はアミロイド前駆蛋白 APP からβセクレターゼによって産生されるアミロイドβペプチドの神経毒性によるとされている。

アルツハイマー病のモデルマウスを用いた研究で、内在性カンナビノイドの 2-AG は APP を切断するβセクレターゼを、PPAR γ 受容体を介して抑制することが知られている⁹¹⁾。また CBD はアミロイドβペプチドの毒性を、PPAR γ 受容体を介して抑制することがラットにおいて報告されている⁹²⁾。さらにヒトにおいても CBD がアミロイドβペプチドの前駆体である APP の産生を、PPAR γ 受容体を介して抑制することでアミロイドβペプチドを減少させることが報告されている⁹³⁾。

7. CBD の副作用

オピオイドとは異なりカンナビノイド受容体は呼吸を司る脳幹部には存在しないため、カンナビノイドを多く摂取あるいは投与しても生命に別状はない^{52, 94)}。2011 年までに行われた動物やヒトでの *in vivo* および *in vitro* での研究結果から、CBD は毒性がなく精神的疾患で起こるカタレプシーを惹起せず、心拍数、血圧、体温変化などの生理学的指標にも影響せず、消化管

にも作用を及ぼさず、精神的な作用も持たないことが報告されている⁹⁴⁾。一日当たり 1500mg をヒトに長期投与しても問題はない。しかし CBD が肝臓での薬物代謝の主要酸化酵素であるチトクロム P450 を阻害することや、培養細胞の生育に影響を及ぼすこと、精子の受精能を下げるなどことが報告されている⁹⁵⁾。医療目的で用いられたカンナビノイドの離脱症候に関しては不眠や発汗、まれに吐き気などが認められることはあるがベンゾジアゼピン離脱症候群などに比べると穏やかであり、生じたとしても数日で軽快する⁹²⁾。カンナビノイドは脂肪組織に貯蔵され、数日かけて徐々に排泄されるので血中濃度が急激に低下することがなく、このため離脱症候も穏やかであると考えられている。

おわりに

自然界には数知れないほど多くの薬効を持った成分を含む植物がある。大麻もその一つであり、ヒトは太古からその恩恵に浴してきた。しかし現在、大麻から作られるマリファナの乱用が社会問題となっている。医療マリファナの薬効に着目しその解禁を求める声も日に日に高くなっているが、向精神作用を持たない大麻成分のカンナビノイドであるカンナビジオール

(CBD) に認められつつある数多くのヒトに有益な医療効果を科学的なエビデンスを積み重ねることで確固たるものにしていくことが重要であろう。本稿に記載しなかった治療効果に関する論文も数多くある。今後 CBD の薬理作用がさらに詳細に研究され、病に苦しむ人々の助けになればと思う。現在 CBD を含むオイルは健康食品として手に入るが、CBD 含有量の少ない大麻草の茎や種子からの抽出物であり、含有量の多い花や葉からは法的に抽出が出来ないことから非常に高価であり、医薬品でもないため医療保険の対象にもならない。

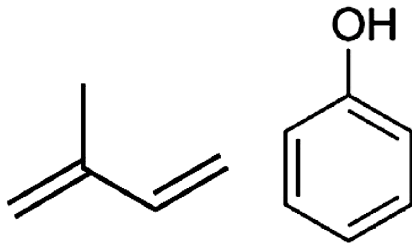
今後 CBD の安全性と有用性が広く認められ、多くの人々の苦しみが救われる日を迎えるためにさらなる研究と啓蒙が必要であろう。

参考

1. テルペンフェノール

テルペンとはイソプレン単位 (図左) がいく

つか繋がった構造を基本とする化合物で香料や医薬品などが多い。特に炭素数が 10 個のモノテルペンは植物から抽出される芳香性の精油などに多く含まれており、ラベンダーの主成分のリナロールもこの一つである。このテルペンにフェノール（図右）が結合したのがテルペンフェノールである。



2. グルクロン酸抱合

動物が毒物や薬品などを排出する方法の一つで、肝臓内でグルクロン酸が結合して水に対する溶解度を上げて腎臓から尿として排出しやすくする。肝臓から胆汁として腸管（十二指腸）に排出される場合もあるが、モルヒネのようにグルクロン酸が腸内ではずれ、再び再吸収されるような例もある。従ってモルヒネは長時間に渡り効果を及ぼす。

3. G 蛋白共役型受容体 (GPCR)

多くの場合細胞膜上に存在する受容体で、細胞膜を貫通する部分が 7 つある (Fig. 2)。N 末端は細胞外に、C 末端は細胞内にある。細胞内外には膜貫通領域をつなぐループがある。細胞外でシグナルを受容すると GPCR の構造が変化し、細胞内のループに結合している 3 量体 (α , β , γ) の 3 つの部分サブユニットからなる) の G 蛋白が α サブユニットと $\beta\gamma$ サブユニットに分かれ、これらのサブユニットがシグナルを伝達する。G 蛋白の α サブユニットには 4 種類あるが、主なものは $G_{\alpha s}$ と $G_{\alpha i}$ で、 $G_{\alpha s}$ は興奮性のシグナルを、 $G_{\alpha i}$ は抑制性のシグナルを伝える。例えばモルヒネは $G_{\alpha i}$ と共役した GPCR に作用して痛みを抑制する。GPCR は多くの薬剤が結合して作用を発揮する受容体である。

4. アデニル酸シクラーゼ (Fig. 2)

カンナビノイド受容体である CB1 と CB2 は何れも GPCR である。CB1 や CB2 受容体にカンナビノイドが結合すると G 蛋白が受容体から

離れ、近くにあるエフェクター蛋白 (アデニル酸シクラーゼ) に働きかけるが、CB1 や CB2 受容体と共役している G 蛋白は抑制性の G_i であるためアデニル酸シクラーゼを抑制する。アデニル酸シクラーゼが活性化されるとセカンドメッセンジャーであるサイクリック AMP (cAMP) が合成される。

5. MAPK (mitogen-activated protein kinase)

一般に受容体にリガンド (この場合カンナビノイド) が結合すると細胞内にシグナルが伝達される (細胞内シグナル伝達)。この細胞内シグナル伝達を受容体活性化に引続いて担う分子をセカンドメッセンジャーと呼ぶ。さらにシグナルはいくつかの連鎖反応を通して細胞核の遺伝子に働きかけ、細胞機能に変化を及ぼす。MAPK は蛋白質リン酸化酵素で、蛋白質をリン酸化することで活性化させ、細胞内でシグナルを伝える。MAPK 自身はセカンドメッセンジャーによって活性化され、細胞核内の遺伝子に働きかけて細胞機能に変化をもたらす。

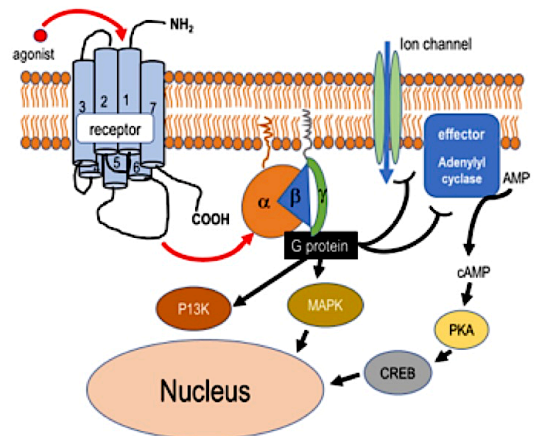


Fig. 2. Cannabinoid receptor CB1 and CB2 that belongs the family of the seven-transmembrane G-protein coupled receptor (GPCR). A schematic diagram shows examples of the many signaling pathways within a cell after activation of the receptor by binding an agonist.

Binding of an agonist to the receptor in the plasma membrane activates a pathway that involves G proteins as well as cAMP-related pathways that modulate cellular signaling. In cannabinoid CB1 and CB2 receptors, the activated $G_{\alpha i}$ proteins inhibit adenyl cyclase, the enzyme that induces formation of cAMP from AMP. The activated $G_{\alpha i}$ proteins also activate the mitogen-activated protein kinase (MAPK) and phosphatidylinositol 3-kinase (P13K) pathways. The

activated Gai proteins inhibit voltage-gated Ca^{2+} ion channel and open voltage-gated K^{+} ion channel.

6. PI3K/Akt シグナル経路 (Akt/PKB シグナル経路)

PI3K (ホスホイノシチド 3-キナーゼ) は細胞膜を構成する成分のイノシトールリン脂質 (PI) をリン酸化する酵素で、リン酸化された PI は蛋白質リン酸化酵素である Akt (セリン/スレオニンキナーゼ; PKB ともいう) を活性化する。このシグナル伝達経路は様々な細胞機能 (遺伝子発現, 細胞増殖, 細胞の生存など) に変化をもたらす。

7. 側坐核 nucleus accumbens

ドーパミン作動ニューロンは中脳の黒質から線条体に投射して運動調節に関与するニューロンが良く知られている。この経路の障害はパーキンソン病を引き起こす。また、ドーパミン作動性ニューロンには中脳の腹側被蓋野から側坐核, 前頭前野, 扁桃核, 海馬などに投射するものがある。側坐核は前頭葉内側で脳梁吻の奥の、ちょうど尾状核と被殻の間に位置する核である。側坐核の働きは線条体の運動調節以外に、快楽にも関与すると考えられている。

8. アポトーシス

細胞の死には 2 種あり、一つがネクローシス necrosis でもう一つがアポトーシス apoptosis である。アポトーシスはギリシャ語で落葉を意味する。ネクローシスはいわゆる傷ついたことによる細胞死 (細胞の他殺) であり炎症を引き起こす。

アポトーシスはプログラム細胞死 programmed cell death といわれるように、細胞自身が自らプログラムを起動して周りに迷惑をかけずに (炎症を起こすことなく) 死ぬことで、言わば細胞の自死である。アポトーシスを引き起こすための重要な酵素であるカスパーゼは蛋白分解酵素ですべての細胞に組み込まれており活性のない前駆体であるプロカスパーゼとして存在しているが、スイッチが入るとカスパーゼの活性化を引き金として細胞内蛋白質が破壊され、さらに DNA が切り刻まれ細胞が死に至る。

9. 主要組織適合性抗原

免疫系は異物である抗原の特異性を識別して排除するシステムである。蛋白抗原が細胞内でペプチドまで分解されると細胞の表面に主要組織適合性抗原 (MHC) がペプチドと共に発現する (抗原提示)。MHC は糖蛋白質で、自己の細胞内で合成されたペプチドが提示されるクラス 1 と細胞外から取り込んだペプチドが提示されるクラス 2 がある。自己免疫疾患では自己抗原に対する抗体が産生されるがこのメカニズムについては不明である。

文献

- 1) Ujvary I, Hanus L: Human metabolites of cannabidiol: A review on their formation, biological activity, and relevance in therapy. *Cannabis and Cannabinoid Res* 1: 90-101, 2016. DOI: 10.1089/can.2015.0012
- 2) Matusda LA, Lolait SJ, Brownstein MJ et al.: Structure of a cannabinoid receptor and functional expression of the cloned cDNA. *Nature* 346: 561-564, 1990.
- 3) Munro S, Thomas KL, Abu-Shaar M: Molecular characterization of a peripheral receptor for cannabinoids. *Nature* 365: 61-65, 1993.
- 4) Devane WA, Hanus L, Breuer A et al.: Isolation and structure of a brain constituent that binds to the cannabinoid receptor. *Science* 258: 1946-1949, 1992.
- 5) Sugiura T, Kondo S, Sukagawa A et al.: 2-Arachidonoylglycerol: a possible endogenous cannabinoid receptor ligand in brain. *Biochem Biophys Res Commun* 215: 89-97, 1995.
- 6) Mechoulam R, Ben-Shabat S, Hanus L et al.: Identification of an endogenous 2-monoglyceride, present in canine gut, that binds to cannabinoid receptors. *Biochem Pharmacol* 50: 83-90, 1995.

- 7) Blankman JL, Simon GM, Cravatt BF: A comprehensive profile of brain enzymes that hydrolyze the endocannabinoid 2-arachidonoylglycerol. *Chem Biol* 14: 1347-1356, 2007.
- 8) Callén L, Moreno E, Barroso-Chinea P et al.: Cannabinoid receptors CB1 and CB2 form functional heteromers in brain. *J Biol Chem* 287: 20851-20865, 2012.
- 9) Pacher P, Bátkai S, Kunos G: The endocannabinoid system as an emerging target of pharmacotherapy. *Pharmacol Rev* 58: 389-462, 2006.
- 10) 山本郁男 : 大麻文化科学考 (その 3) . 北陸大学紀要 16 : 1-20, 1992.
- 11) 渡辺和人, 山折大, 山本郁男 : 大麻文化科学考 (その 21) . 北陸大学紀要 34 : 1-10, 2010.
- 12) Adams R, Hunt M, Clark JH: Structure of cannabidiol, a product isolated from the marihuana extract of Minnesota wild hemp. *J Am Chem Soc* 62: 196-200, 1940.
- 13) Mechoulam R, Shvo Y: Hashish. 1. Structure of Cannabidiol. *Tetrahedron* 19: 2073-2078, 1963.
- 14) Biles M : How is CBD metabolized ? <https://www.endoca.com/blog/cbd/how-cbd-metabolized/> (閲覧日 2017 年 10 月 10 日) .
- 15) 山本経之 : カンナビノイド受容体 - 中枢神経系における役割. *日薬理誌* 130 :135-140, 2007.
- 16) Sim-Selley LJ: Regulation of cannabinoid CB1 receptors in the central nervous system by chronic cannabinoids. *Crit Rev Neurobiol* 15:91-119, 2003.
- 17) Zanettini C, Panlilio LV, Aliczki M: Effects of endocannabinoid system modulation on cognitive and emotional behavior. *Front Behav Neurosci* 5:57, 2011.
- 18) Piomelli, D: The molecular logic of endocannabinoid signaling. *Nat Rev Neurosci* 4: 873-884, 2003.
- 19) Pertwee RG: The diverse CB1 and CB2 receptor pharmacology of three plant cannabinoids: D9-tetrahydrocannabinol, cannabidiol and D9-tetrahydrocannabivarin. *Brit J Pharmacol* 153: 199-215, 2008.
- 20) Lowin T, Straub RH: Cannabinoid-based drugs targeting CB1 and TRPV1, the sympathetic nervous system, and arthritis. *Arthritis Res Ther* 17: 226, 2015. DOI 10.1186/s13075-015-0743-x
- 21) Pertwee RG: The pharmacology of cannabinoid receptors and their ligands: an overview. *Int J Obes* 30: S13-S18, 2006.
- 22) Kaplan BLF, Springs AEB, Kaminski NE: The profile of immune modulation by cannabidiol (CBD) involves deregulation of nuclear factor of activated T cells (NFAT). *Biochem Pharmacol* 76: 726-737, 2008.
- 23) Ward RJ, Padiani JD, Milligan G: Heteromultimerization of cannabinoid CB1 receptor and orexin OX1 receptor generates a unique complex in which both protomers are regulated by orexin A. *J Biol Chem* 286: 37414-37428, 2011.
- 24) Palazuelos J, Aguado T, Pazos MR et al.: Microglial CB2 cannabinoid receptors are neuroprotective in Huntington's disease excitotoxicity. *Brain* 132: 3152-3164, 2009.
- 25) Palazuelos J, Ortega Z, Díaz-Alonso J et al.: CB2 Cannabinoid receptors promote neural progenitor cell proliferation via mTORC1 signaling. *J Biol Chem* 287: 1198-1209, 2012.
- 26) Onaivi ES, Ishiguro H, Gu S et al.: CNS effects of CB2 cannabinoid receptors: beyond neuro-immuno-cannabinoid activity. *J Psychopharmacol* 26: 92-103, 2012.
- 27) Brusco A, Tagliaferro P, Saez T et al. : Postsynaptic localization of CB2 cannabinoid receptors in the rat hippocampus. *Synapse* 62: 944-949, 2008.
- 28) Maresz K, Carrier EJ, Ponomarev ED et al.: Modulation of the cannabinoid CB2 receptor in microglial cells in response to

- inflammatory stimuli. *J Neurochem* 95:437-445, 2005.
- 29) Klein TW: Cannabinoid-based drugs as anti-inflammatory therapeutics. *Nat Rev Immunol* 5:400-411, 2005.
- 30) Klein TW, Newton CA: Therapeutic potential of cannabinoid-based drugs. *Adv Exp Med Biol* 601: 395-413, 2007.
- 31) Malfitano AM, Basu S, Maresz K et al.: What we know and do not know about the cannabinoid receptor 2 (CB2). *Semin Immunol* 26:369-379, 2014.
- 32) Ryberg E, Larsson N, Sjogren S : The orphan receptor GPR55 is a novel cannabinoid receptor. *Brit J Pharmacol* 152: 1092-1101, 2007.
- 33) 杉浦隆之, 山下純, 岡沙織 : 脂質メディエーターとしてのリゾホスファチジルイノシトールとその受容体. *生化学* 83: 523-535, 2011.
- 34) Russo EB, Burnett A, Hall B et al.: Agonistic properties of cannabidiol at 5-HT1a receptors. *Neurochem Res* 30: 1037-1043, 2005.
- 35) O'Sullivan SE: An update on PPAR activation by cannabinoids. *Brit J Pharmacol* 173: 1899-1910, 2016.
- 36) Srivastava MD, Srivastava BI, Brouhard B: Delta9 tetrahydrocannabinol and cannabidiol alter cytokine production by human immune cells. *Immunopharmacol* 40: 179-185, 1998.
- 37) Situnayake RD, Kitas G: Dyslipidemia and rheumatoid arthritis. *Ann Rheum Dis* 56: 341-342, 1997.
- 38) Dessein PH, Joffe BI, Stanwix AE: Inflammation, insulin resistance, and aberrant lipid metabolism as cardiovascular risk factors in rheumatoid arthritis. *J Rheumatol* 30: 1403-1405, 2003.
- 39) Straub RH, Bijlsma JW, Masi A et al.: Role of neuroendocrine and neuroimmune mechanisms in chronic inflammatory rheumatic diseases - the 10-year update. *Semin Arthritis Rheum* 43: 392-404, 2013.
- 40) 鈴木一博 : 自律神経系による炎症の制御. *Jpn J Clin Immunol* 39: 96-102, 2016.
- 41) Malfait AM, Gallily R, Sumariwalla PF et al.: The nonpsychoactive cannabis constituent cannabidiol is an oral anti-arthritic therapeutic in murine collagen-induced arthritis. *Proc Natl Acad Sci USA* 97: 9561-9566, 2000.
- 42) Kinsey SG, Naidu PS, Cravatt BF et al.: Fatty acid amide hydrolase blockade attenuates the development of collagen-induced arthritis and related thermal hyperalgesia in mice. *Pharmacol Biochem Behav* 99: 718-725, 2011.
- 43) Fukuda S, Kohsaka H, Takayasu A et al.: Cannabinoid receptor 2 as a potential therapeutic target in rheumatoid arthritis. *BMC Musculoskelet Disord* 15: 275, 2014.
- 44) Carrier EJ, Auchampach JA, Hillard CJ: Inhibition of an equilibrative nucleoside transporter by cannabidiol: A mechanism of cannabinoid immunosuppression. *Proc Natl Acad Sci USA* 103: 7895-7900, 2006.
- 45) Idzko M, Ferrari D, Eltzschig HK: Nucleotide signalling during inflammation. *Nature* 509: 310-317, 2014.
- 46) Junger WG: Immune cell regulation by autocrine purinergic signalling. *Nat Rev Immunol* 11: 201-212, 2011.
- 47) 塚本宏樹 : CD73 による細胞外アデノシンの産生を介した免疫抑制機構とその生理的意義. *生化学* 86: 766-769, 2014.
- 48) Wu JY, Nathan B, Hsu CC et al.: Membrane associated L-glutamate decarboxylase and insulin-dependent diabetes mellitus (IDDM). In *GABA: Receptors, Transporters and Metabolism*. Edited by Tanaka C, Bowery NG. Birkhauser, Basel, pp13-22, 1996.
- 49) Weiss L, Zeira M, Reich S et al.: Cannabidiol lowers incidence of diabetes in non-obese diabetic mice. *Autoimmunity* 39: 143-151, 2006.
- 50) El-Remessy AB, Al-Shabrawey M, Khalifa Y et al.: Neuroprotective and blood-retinal

- barrier-preserving effects of cannabidiol in experimental diabetes. *Am J Pathol* 168: 235–244, 2006.
- 51) Abrams DI: Integrating cannabis into clinical cancer care. *Curr Oncol* 23: S8–S14, 2016.
- 52) National Cancer Institute: Cannabis and Cannabinoids (PDQ®). <https://www.cancer.gov/about-cancer/treatment/cam/hp/cannabis-pdq#section/all> (閲覧日 2017年11月2日)
- 53) Mechoulam R, Berry EM, Avraham Y et al.: Endocannabinoids, feeding and suckling-from our perspective. *Int J Obes (Lond)* 30 (Suppl 1): S24–8, 2006.
- 54) Howard P, Twycross R, Shuster J et al.: Cannabinoids. *J Pain Symptom Manage* 46: 142–9, 2013.
- 55) Aviello G, Romano B, Borrelli F et al.: Chemopreventive effect of the non-psychoactive phytocannabinoid cannabidiol on experimental colon cancer. *J Mol Med (Berl)* 90: 925–34, 2012.
- 56) Romano B, Borrelli F, Pagano E et al.: Inhibition of colon carcinogenesis by a standardized Cannabis sativa extract with high content of cannabidiol. *Phytomedicine* 21: 631–639, 2014.
- 57) Ramer R, Bublitz K, Freimuth N et al.: Cannabidiol inhibits lung cancer cell invasion and metastasis via intercellular adhesion molecule-1. *FASEB J* 26: 1535–48, 2012.
- 58) Massi P, Vaccani A, Ceruti S et al.: Antitumor effects of cannabidiol, a nonpsychoactive cannabinoid, on human glioma cell lines. *J Pharmacol Exp Ther* 308: 838–845, 2004.
- 59) McKallip RJ, Jia W, Schlomer J et al.: Cannabidiol-induced apoptosis in human leukemia cells: a novel role of cannabidiol in the regulation of p22phox and Nox4 expression. *Mol Pharmacol* 70: 897–908, 2006.
- 60) Ligresti A, Moriello AS, Starowicz K et al.: Antitumor activity of plant cannabinoids with emphasis on the effect of cannabidiol on human breast carcinoma. *J Pharmacol Exp Ther* 318: 1375–1387, 2006.
- 61) Ramer R, Heinemann K, Merkord J et al.: COX - 2 and PPAR - gamma confer cannabidiol - induced apoptosis of human lung cancer cells. *Mol Cancer Ther* 12: 69–82, 2013.
- 62) Bisogno T, Hanus L, De Petrocellis L et al.: Molecular targets for cannabidiol and its synthetic analogues: effect on vanilloid VR1 receptors and on the cellular uptake and enzymatic hydrolysis of anandamide. *Br J Pharmacol* 134: 845–852, 2001.
- 63) Maccarrone M, Lorenzon T, Bari M et al.: Anandamide induces apoptosis in human cells via vanilloid receptors: evidence for a protective role of cannabinoid receptors. *J Biol Chem* 275: 31938–31945, 2000.
- 64) Galve-Roperh I, Sanchez C, Cortes ML et al.: Anti-tumoral action of cannabinoids: involvement of sustained ceramide accumulation and extracellular signal-regulated kinase activation. *Nat Med* 6: 313–319, 2000.
- 65) Fisher T, Golan H, Schiby G et al.: In vitro and in vivo efficacy of non-psychoactive cannabidiol in neuroblastoma. *Curr Oncol* 23: S15–S22, 2016.
- 66) Blázquez C, Carracedo A, Barrado L et al.: Cannabinoid receptors as novel targets for the treatment of melanoma. *FASEB J* 20: 2633–2635, 2006.
- 67) Caffarel MM, Andradas C, Mira E et al.: Cannabinoids reduce ErbB2-driven breast cancer progression through Akt inhibition. *Mol Cancer* 9: 196, 2010.
- 68) Sarfaraz S, Afaq F, Adhami VM et al.: Cannabinoid receptor agonist-induced apoptosis of human prostate cancer cells LNCaP proceeds through sustained activation of ERK1/2 leading to G1 cell cycle arrest. *J Biol Chem* 281: 39480–39491, 2006.

- 69) Mishima K, Hayakawa K, Abe K et al.: Cannabidiol prevents cerebral infarction via a serotonergic 5-hydroxytryptamine_{1A} receptor-dependent mechanism. *Stroke* 36: 1077-1082, 2005.
- 70) Ramer R, Hinz B: Effects of cannabinoids on metastasis. In *Advances in pharmacology; Cannabinoid Pharmacology*. Edited by Kendall D, Alexander S, Academic Press, London, pp414-418, 2017.
- 71) Baker D, Pryce G, Giovannoni G et al.: The therapeutic potential of cannabis. *Lancet Neurol* 2: 291-8, 2003.
- 72) Malan TP Jr, Ibrahim MM, Deng H et al.: CB₂ cannabinoid receptor-mediated peripheral antinociception. *Pain* 93: 239-245, 2001.
- 73) Malan TP Jr, Ibrahim MM, Lai J et al.: CB₂ cannabinoid receptor agonists: pain relief without psychoactive effects? *Curr Opin Pharmacol* 3: 62-67, 2003.
- 74) Ibrahim MM, Porreca F, Lai J et al: CB₂ cannabinoid receptor activation produces antinociception by stimulating peripheral release of endogenous opioids. *Proc Natl Acad Sci USA* 102: 3093-3098, 2005.
- 75) Casanova ML, Blázquez C, Martínez-Palacio J et al: Inhibition of skin tumor growth and angiogenesis in vivo by activation of cannabinoid receptors. *J Clin Invest* 111: 43-50, 2003.
- 76) Facci L, Dal Toso R, Romanello S et al.: Mast cells express a peripheral cannabinoid receptor with differential sensitivity to anandamide and palmitoylethanolamide. *Proc Natl Acad Sci USA* 92: 3376-80, 1995.
- 77) Xiong W, Cui T, Cheng K et al.: Cannabinoids suppress inflammatory and neuropathic pain by targeting $\alpha 3$ glycine receptors. *J Exp Med* 209: 1121-1134, 2012.
- 78) Toth CC, Jedrzejewski NM, Ellis CL et al: Cannabinoid-mediated modulation of neuropathic pain and microglial accumulation in a model of murine type I diabetic peripheral neuropathic pain. *Mol Pain* 6: 16, 2010.
- 79) Fernández-Ruiz J, Sagredo O, Pazos MR et al: Cannabidiol for neurodegenerative disorders: important new clinical applications for this phytocannabinoid? *Br J Clin Pharmacol* 75: 323-333, 2013.
- 80) Ward SJ, McAllister SD, Kawamura R et al.: Cannabidiol inhibits paclitaxel-induced neuropathic pain through 5-HT_{1A} receptors without diminishing nervous system function or chemotherapy efficacy. *Br J Pharmacol* 171: 636-45, 2014.
- 81) Abrams DI, Jay CA, Shade SB et al.: Cannabis in painful HIV-associated sensory neuropathy: a randomized placebo-controlled trial. *Neurology* 68: 515-21, 2007.
- 82) Ellis RJ, Toperoff W, Vaida F et al.: Smoked medicinal cannabis for neuropathic pain in HIV: a randomized, crossover clinical trial. *Neuropsychopharmacol* 34: 672-80, 2009.
- 83) Costa B, Trovato AE, Comelli F et al.: The non-psychoactive cannabis constituent cannabidiol is an orally effective therapeutic agent in rat chronic inflammatory and neuropathic pain. *Eur J Pharmacol* 556: 75-83, 2007.
- 84) 竹田修三：繊維型大麻草主成分カンナビジオールを基盤としたメディシナルケミストリー. *Yakugaku Zasshi* 133: 1093-1101, 2013.
- 85) Zuardi AW: Cannabidiol: from an inactive cannabinoid to a drug with wide spectrum of action. *Rev Bras Psiquiatr* 30: 271-280, 2008.
- 86) Parker LA, Kwiatkowska M, Mechoulam R: Delta-9-tetrahydrocannabinol and cannabidiol, but not ondansetron, interfere with conditioned retching reactions elicited by a lithium-paired context in *suncus murinus*: an animal model of

- anticipatory nausea and vomiting. *Physiol Behav* 87: 66-71, 2006.
- 87) Rock EM, Limebeer CL, Mechoulam R et al.: The effect of cannabidiol and URB597 on conditioned gaping (a model of nausea) elicited by a lithium-paired context in the rat. *Psychopharmacol (Berl)* 196: 389-395, 2008.
- 88) Parker LA, Kwiatkowska M, Burton P et al.: Effect of cannabinoids on lithium-induced vomiting in the *Suncus murinus* (house musk shrew). *Psychopharmacol (Berl)* 171: 156-161, 2004.
- 89) Darmani NA: Delta-9-tetrahydrocannabinol differentially suppresses cisplatin-induced emesis and indices of motor function via cannabinoid CB (1) receptors in the least shrew. *Pharmacol Biochem Behav* 69: 239-249, 2001.
- 90) Blessing EM, Steenkamp MM, Manzanares J et al.: Cannabidiol as a potential treatment for anxiety disorders. *Neurotherapeutics* 12: 825-836, 2015.
- 91) Zhang J, Hu M, Teng Z et al.: Synaptic and cognitive improvements by inhibition of 2 - AG metabolism are through upregulation of microRNA - 188 - 3p in a mouse model of Alzheimer's disease. *J Neurosci* 34: 14919-14933, 2014.
- 92) Esposito G, Scuderi C, Valenza M et al.: Cannabidiol reduces A β - induced neuroinflammation and promotes hippocampal neurogenesis through PPAR γ involvement. *PLoS One* 6: e28668, 2011.
- 93) Scuderi C, Steardo L, Esposito G. Cannabidiol promotes amyloid precursor protein ubiquitination and reduction of beta amyloid expression in SHSY5YAPP+ cells through PPAR γ involvement. *Phytother Res* 28: 1007-1013, 2014.
- 94) Adams IB, Martin BR: Cannabis: pharmacology and toxicology in animals and humans. *Addiction* 91: 1585-614, 1996.
- 95) Bergamaschi MM, Queiroz RHC, Zuardi AW et al.: Safety and side effects of cannabidiol, a cannabis sativa constituent. *Current Drug Safety* 6: 237-249, 2011.