

大麻に関する生薬学的研究

西 岡 五 夫

九州大学薬学部¹⁾

Pharmacognostical Studies on Cannabis

ITSUO NISHIOKA

Faculty of Pharmaceutical Sciences, Kyushu University¹⁾

(Received June 2, 1981)

This review describes a study on Cannabis from a viewpoint of pharmacognosy, and discusses on a spreading route of hemp.

植物の伝播は、野生植物の場合もつばら気候、風土などの自然環境への適応による。これに対し、作物ではそれに人間の選択の意志が加わる。それは人間の背景にある社会や文化、思想に支配される。アサにおいては、繊維、油脂そして薬物としての3つの選択がなされ、それぞれにおいて人間社会と深いつながりをもってきた。中央アジアに発祥したといわれるアサ、そこには多数の変異集団が存在したであろう。それらが人々の手により移動し、選抜が重ねられ、新しい地域への適応により、その分布域を次第に広めた。そのたどった道を探ることは、遺伝学者ならずともきわめて魅力ある課題である。

アサはカンナビノイド (CN) と称される特徴的成分を含んでいる。そして、その組成を異にするいくつかの生理種がある。この CN パターンを解析することにより、アサの祖先を知ることができる。私達はこのパターン分析の知見と史実などをもとにアサの移動を探っている。

本稿では、生薬学的立場から大麻の研究を紹介し、そしてこれまでに得られたアサの分布とその移動について述べる。

ア サ

アサ *Cannabis sativa* L. (クワ科) は雌雄異株の1年草である。最も古い繊維作物の一つでギリシャの Herodotos (B. C. 484~425) の書に紀元前4000年頃にボルガ流域のスキチア人によって栽培されていたと記されている。また中国の書経 (B. C. 500 頃) にはアサに臬麻 (雄) と苴麻 (雌) があることが記されており、かなり古い時代から栽培されていたことがうかがえる。日本でも大宝令 (701) の賦役令の庸に麻やその布糸がその調の中にあげられている。このようにアサは繊維用としてばかりではなく、果実を採る目的としても多く栽培されており、中国では五穀の一つにあげられている。また麻菁²⁾ の原名で神農本草経上品に収録されている。ちなみに、1938年の世界のアサ栽培の統計によると繊維用75万ヘクタール、果实用60万ヘクタールである。一方、薬用としては、大麻仁のほか葉および未熟果穂がかつては印度大麻の名で各国で鎮痛、催眠薬として用いられたが、現在ではわずかにインド医学で使用されているに過ぎない。

近年、先進諸国においては、アサのこれらの用途は忘れられようとしている。そして大麻としての禍のみが大きな社会問題となっている。

大麻の歴史と現状

大麻の歴史をたどると、それは紀元前5~4世紀に遡る。さきの Herodotos の書にすでにスキタイ文化圏で陶酔薬として用いられていたことが記されており、このことはソ連の考古学者ルデンコによって古墳の出土品中奇跡的に

1) Location: 3-1-1, Maidashi, Higashi-ku, Fukuoka.

2) 麻菁 (大麻仁, 火麻仁): 麻菁はアサの雄花としている書もあるが、中国歴代の本草学者の考証から果実の方が正しいようである。

残っていたアサの果実によって実証された。また、紀元前5世紀頃イラン北部で編纂された Zend Avesta (ゾロアスター教の聖典) に宗教的秘事や薬物として用いられることが記されている。その後、イランでは土着の神官マジの間で大麻が用いられ、それによってかれらは幻夢をみて未来を占ったり、幻術などを行なった。また、マジは紀元前1世紀以降幻人として中国に行き、その幻術を人々に披瀝している。一方、古代イランではマジの幻術を基礎に外科手術が発達した。3世紀になると中国においても華佗により大麻を主剤とした麻沸散を用いての開腹手術の記録がみられる。

そして、大麻が歴史上に大きく登場するのはイスラム時代で、宗教的秘儀のほかには快楽のために用いられ、この風習はイスラムの人々の間にひろまった。8世紀におけるイスラムのヨーロッパ侵入、インド侵攻、北阿西進などによってその風習は各地にひろまった。大麻の使用で歴史上最も有名なのは11～13世紀におけるアラムートを本拠とした異端的イスラム教徒ニザリ・イスマイリ教団である。山の長老に率いられたかれらは、イラン高原の峻険な山中に城塞を築き、若者を誘い入れては大麻を与えて楽園の悦楽にひたさせた。そして、かれらは長老の命ずるままに正統派イスラム教の要人の暗殺者として送り出された。このハシーン (大麻使用者) から英語の *assassin* (暗殺者) などのヨーロッパ語が生れた程で、3世紀にわたって中央アジアを震撼させたこの史実はヨーロッパでは非常に有名である。

ヨーロッパには、十字軍の遠征 (1096～1291) などによって大麻喫煙の風習がもたらされた。その後、ナポレオンのエジプト遠征 (1798) では大麻に関する調査記録が持ち帰られ、また同行の医師により鎮痛、鎮静薬としてヨーロッパ医学に初めて紹介され、導入された。

一方、インドにおいて古来大麻が薬用に用いられていなかったことは、Ayur Veda の内科学書チャラカ本集 (1～2世紀) にその名がみられないこと、またヒマラヤ山系のアサは後に述べるプロピルカンナビノイド含有種であったことから明らかである。それが8世紀におけるイスラムの侵入により大麻喫煙の風習がひろまるとともに医療にも用いられるようになり、現在でも Ayur Veda, Tibbs の両医学で鎮痛、鎮痙、催眠薬として用いられている。

アメリカでは、アサは開拓時代より繊維作物として栽培されていたが、その乱用は20世紀に入ってからである。当初はテキサスやルイジアナの黒人やメキシコ人の労働者のみであったが、次第にジャズメンの間にひろまり、メキシコから大量の大麻が運び込まれるようになり、各地にその乱用が流行した。そして1937年連邦法により大麻が禁止された。しかしながら大麻の乱用が急激に増加したのは1960年代の後半からで、1977年8月発表の大統領麻薬教書によると大麻の喫煙経験者は4,500万人、常用者は1,100万人にのぼっている。そして、17歳以下の常用者が400万人といわれ、大きな社会問題としてとりあげられている。その他、カナダ、イギリス、ドイツなどヨーロッパ各国でも若者の乱用が目立っている。

わが国では、太古からアサが栽培されていたにもかかわらず、第2次大戦後まで、これを快楽などに用いた記録はない。大戦後、外国軍隊の駐留により、大麻乱用の風習がもたらされ、大麻の喫煙は最初は外国人に限られていた。1950年代からわずかに芸能関係者などの間で乱用がみられるようになった。1960年代になると世界的風潮を反映して、その乱用が次第に増加し、1970年代に入ると急激に増加し、大麻取締法違反者は、1966年158人、1970年733人、1979年1,314人である。この違反者のほとんどが不正取引犯であることから大麻の使用経験者は数万人を越えると推定されている。

大麻の作用

大麻の作用は、その状況、期待感さらには服用者の性格によって異なる。大麻をのむと通常精神の緊張は除かれ、夢幻の陶酔感にひたり、静かにしていると睡気を催してくる。しかし、感覚の変化、特に聴覚が鋭敏になり、音がそのまま絵となり、メロディは絵巻ものとなるという。体感覚も異常となり、いわゆる身体浮揚感もよくあらわれ、ある人は鳥となって空を飛び、また魚となって海を泳いだという体験を語っている。空間、時間の感覚も狂い、特に時間は実際よりも長く感じるようになる。思考過程の障害も起り、幻想的、非論理的になる。情動面では一般に陽気になるが、逆に抑うつ状態に陥り、耐え難い不安、恐怖、悲哀感におそわれる。また、フラッシュ・バックといわれている再現症状があらわれることもある。

このように、思考、知覚、情動の著明な異常を惹起する薬物を精神異常誘発物質、幻覚発現物質、通常幻覚剤と呼んでいる。精神異常 (幻覚) はアルコール、モルヒネ、コカイン、アトロピン、覚醒剤あるいは睡眠剤でもおこるが、それは毒作用や副作用としてあらわれるものである。

大麻の動物に対する作用には興奮と抑制の両面がある。マウスやラットで少量では運動量を増加させるが、大量では抑制する。カタレプシー、後退りなどの異常行動もあらわれる。カタレプシーとは、他から強制された不自然な姿

勢をそのままいつまでも続け、その状態は自らの意志で変えることはなく、他からの刺激などがあると旧の状態に復する現象で、分裂病やヒステリーなどの疾患にみられる。これは意志の被影響性の亢進によると考えられている。また、大麻の作用は環境や個体によっても著しく異なることが指摘されている。群居状態のラットに THC を与えるとおとなしくなるのに対し、一匹ずつ隔離したラットでは、その半数以上に棒に咬みついたり、マウスを咬み殺すなどの攻撃的行動が観察される。これらの行動は群居状態に戻すとある種の行動は消失するが、隔離すると再び攻撃的行動をあらわすようになる。さらに THC の作用の特徴は、1 回の投与によってこれらの異常行動が半永久的に持続することである。

このように大麻の作用が、環境や性格に大きく支配されることを示す実験は人間においても再現されている。大麻の1服はあなたを桃源の境に誘い、夢幻の悦楽にひたらせてくれるかも知れない。しかし、あなたの精神構造までも変える危険がないとは誰も保障できない。人間の知識は、まだまだ大麻を愉しむまでには至っていない。

大麻の成分

大麻には、カンナビノイド (CN) と称される一群の特徴的成分が含まれている。

CN とは、 C_{10} 単位 (geraniol あるいは nerol) と C_8 -, C_{10} -, C_{12} -polyketide に由来するフェノールカルボン酸類が縮合したもので、これが脱炭酸したフェノール類も含めた化合物群である。通常のアサは C_{12} -polyketide に由来する CN を含んでおり、これをそのアルキル側鎖から pentylcannabinoid と呼んでいる。 C_{10} -, C_8 -polyketide に由来するものをそれぞれ propyl-, methylcannabinoid と呼ぶが、これらはごく限られた地域のアサに特徴的に含まれている。Methylcannabinoid はまだ単離された例はなく、GC-MS で検出されているだけである。アサの生植物体中にはフェノールカルボン酸の形で含まれている。フェノールカルボン酸類を cannabinoid acid と称し、脱炭酸したフェノール類を neutral cannabinoid と称している。

これまでに大麻から単離または検出された CN は約40種である。名称および構造式をそれぞれ表1、図1に示す。

表 1. 大麻から単離されたカンナビノイドの名称 (略号)

I. Pentyl Cannabinoid	13. Cannabinodiol (CBND)
A-a. Original Cannabinoid Acid	14. Cannabifuran (CBF)
1. Tetrahydrocannabinolic acid (THCA)	15. Dehydrocannabifuran (DCBF)
2. Tetrahydrocannabinolic acid-B (THCA-B)	16. Cannabicyclol (CBL)
3. Cannabidiolic acid (CBDA)	17. Cannabichromanon (CBCN)
4. Cannabichromenic acid (CBCA)	18. Cannabicumaronon (CBCR)
5. Cannabigerolic acid (CBGA)	II. Propyl Cannabinoid
6. Cannabigerolic acid monomethyl ether (CBGAM)	A-a. Original Cannabinoid Acid
A-b. Secondary Cannabinoid Acid	1. Tetrahydrocannabivarinic acid (THCVA)
1. Cannabinolic acid (CBNA)	2. Cannabidivarinic acid (CBDVA)
2. Cannabicyclolic acid (CBLA)	3. Cannabichromevarinic acid (CBCVA)
3. Cannabielsoic acid-A (CBEA-A)	4. Cannabigerovarinic acid (CBGVA)
B. Neutral Cannabinoid	B. Neutral Cannabinoid
1. Tetrahydrocannabinol (THC)	1. Tetrahydrocannabivarin (THCV)
2. Cannabidiol (CBD)	2. Cannabidivarin (CBDV)
3. Cannabichromene (CBC)	3. Cannabichromevarin (CBCV)
4. Cannabigerol (CBG)	4. Cannabigerovarin (CBGV)
5. Cannabigerol monomethyl ether (CBGM)	5. Cannabivarin (CBV)
6. Cannabidiol monomethyl ether (CBDM)	6. Δ^7 -1,6- <i>cis</i> -Iso-tetrahydrocannabivarin (Δ^7 - <i>c-i</i> -THCV)
7. Cannabinol (CBN)	7. Cannabicyclovarin (CBLV)
8. Tetrahydrocannabitriol (THCT)	III. Methyl Cannabinoid ^a
9. $\Delta^3,4$ - <i>cis</i> -Tetrahydrocannabinol ($\Delta^3,4$ - <i>c</i> -THC)	1. Tetrahydrocannabiorcin (THCO)
10. Cannabiripsol (CBP)	2. Cannabidiorcin (CBDO)
11. 2-Oxo- Δ^3 -tetrahydrocannabinol (2-oxo- Δ^3 -THC)	3. Cannabiorcin (CBO)
12. Cannabicitran (CBT)	

^a GC-MS により検出

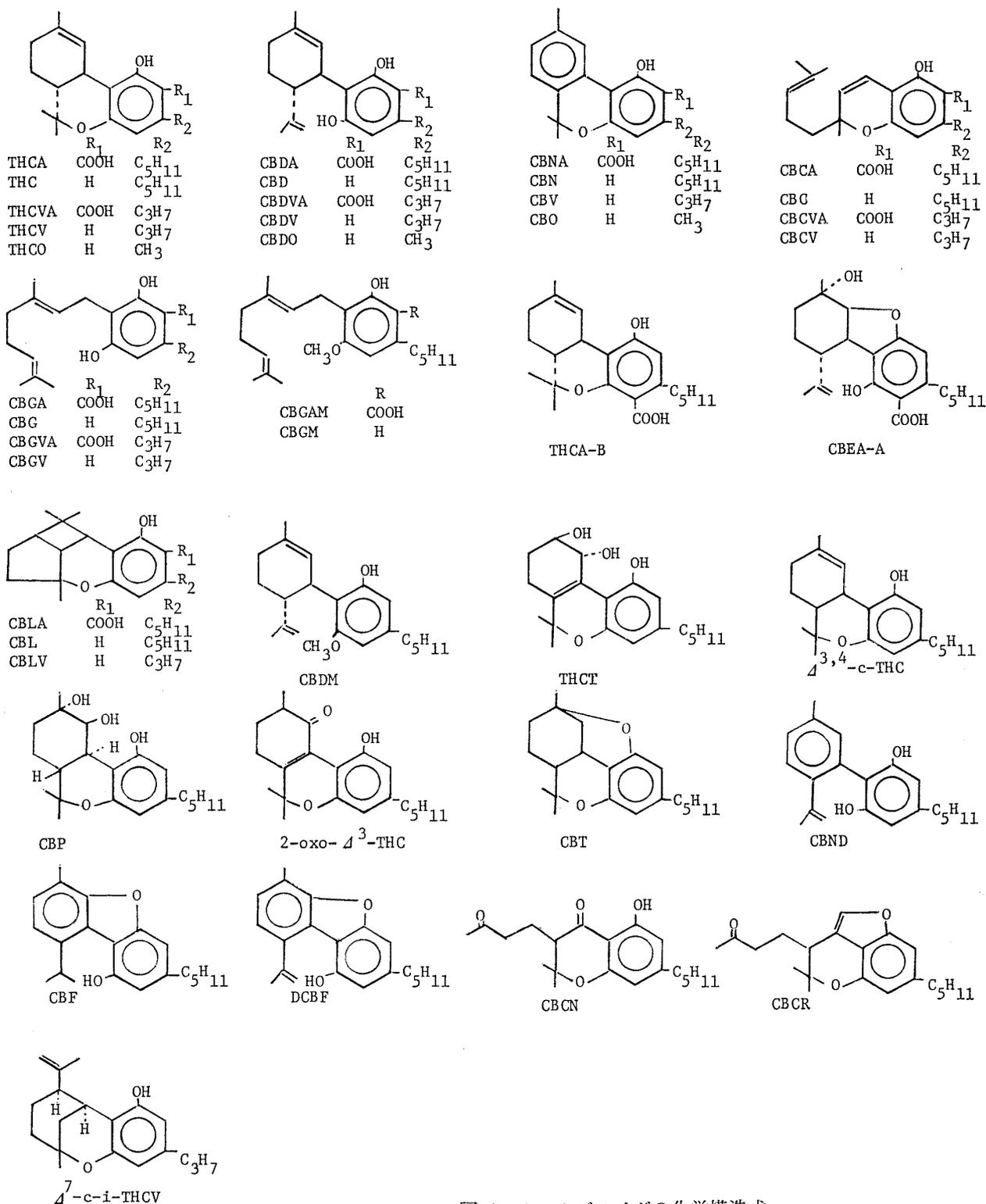


図 1. カンナビノイドの化学構造式

これらの CN は、前述のアルキル側鎖の差異により、またカルボキシル基の有無により、図 2 A, B のように分類される。

カンナビノイドのナンバリングは、研究者により各種で、たとえば天然の THC は、*Δ*¹-THC, *Δ*²-THC あるいは *Δ*⁹-THC と記載されている。現在用いられているおもなナンバリングを図 3 に示す。本稿では(4)を用いている。

CN はその構造からわかるように不安定なものも多く、大麻として保存中に徐々に変化する。その要因は、おもに空気中の酸素であるが、それには光や温度も関与している。おもな pentylcannabinoid の生合成経路および 2 次変換の経路を図 4 に示す。Propylcannabinoid に関しても同様である。

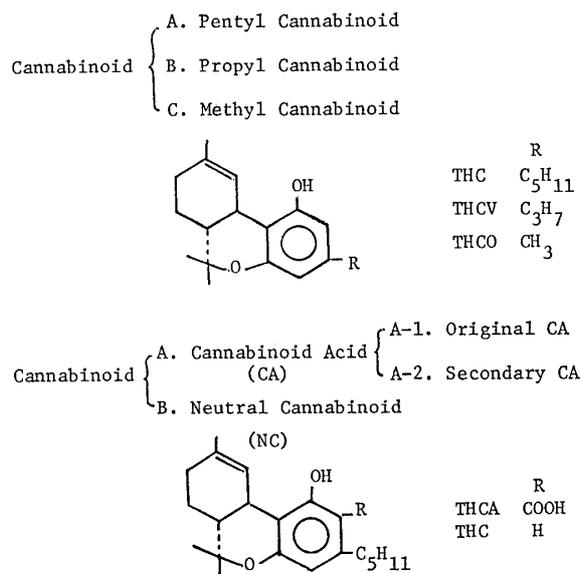


図 2. カンナビノイドの分類

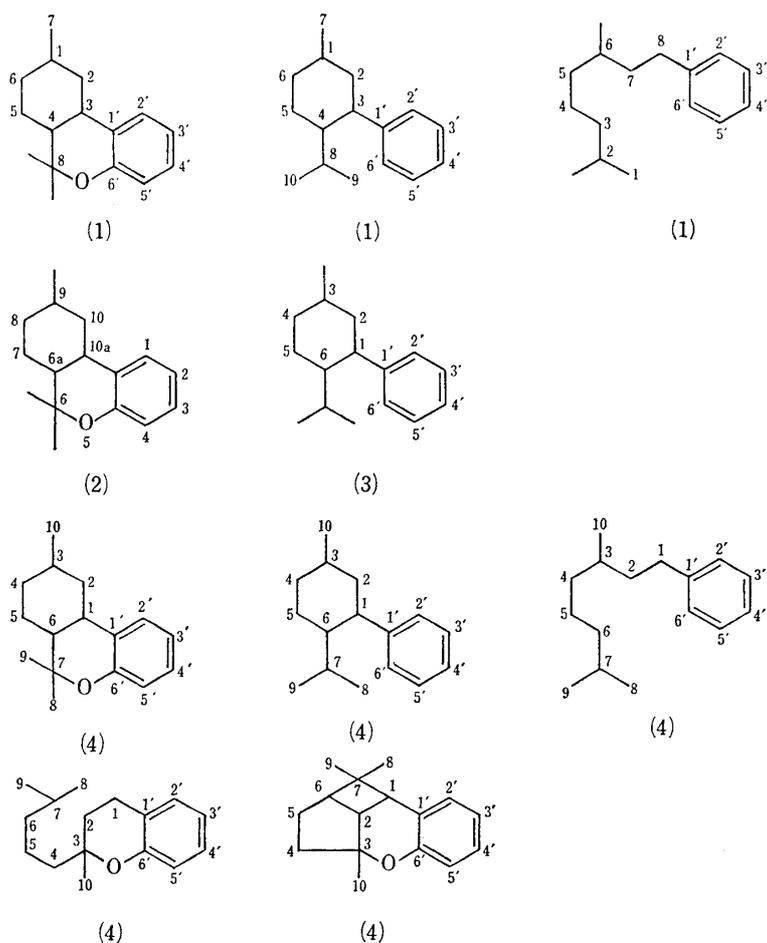


図 3. カンナビノイドのナンバーリング

(1)はモノテルペンに由来し、構造化学的研究の報文では多くこれが採用されている。
 (2)はジベンジピラン由来のもので、合成化学的研究の報文に見られ、またアメリカの薬理学系の研究者間で多く用いられている。(3)はジフェニル由来のもので、CBD 類にのみ採用されている。(4)は著者らが用いている生合成的ナンバーリングで、これによると各種のカンナビノイドに適用することができる。

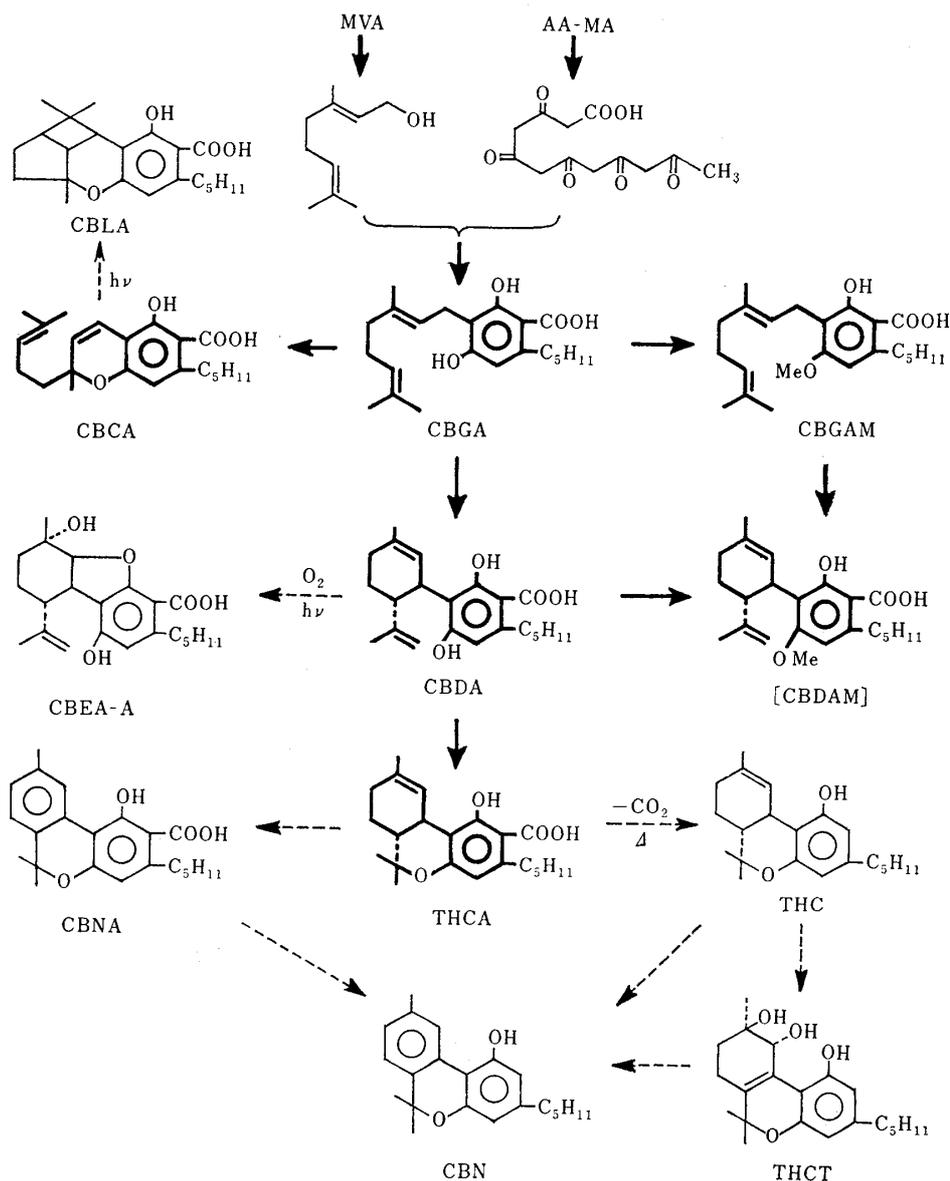


図 4. 主なカンナビノイドの生合成 (→) および二次変換 (--->) 経路
構造式: 太線, Original CN; 細線, Secondary CN

このような多数の CN のうち幻覚発現作用をもつものは THCA, THC, THCVA, THCV の 4 種だけである。中でも THC が最も強く THCA は約100分の 1, THCV は約20分の 1 の活性である。THCA は大麻の保存中に徐々に THC に変化し、また加熱により定量的に THC になる。古来、大麻使用のほとんどが喫煙であることは、大麻の効果をあげるに、まさに当を得た法である。また、THC は特に酸に弱い。したがって経口では胃でほとんどが分解されるので、効果は期待されない。

昔からアサの未熟果穂が大麻の最上品とされている。このことは次のいくつかの事実によって容易に理解することができる。すなわち、THCA の植物体における分布は図 5 に示すとおりで、同一個体においても葉齢の若いもの程 THCA を多く含み、若い葉の含量は古い葉の約 3 倍の含量である。また草齢による CN の消長を示したのが図 6 で、発芽後 20 日頃までは CBCA が主 CN である。その後、THCA が急激に増加し、開花期まで草齢とともに増加する。このような CN の分布、消長は雌雄による差は認められない。また雌花穂部には密に小葉をつけているのに対し、雄花穂の部には非常にまばらにしか葉をつけていない。このような構造的要素も薬物として利用する際の重要な条件である。

また、大麻の成分として昔から CBN がよく知られているが、これは貯蔵中に THCA から変化したもので、古い大麻では THCA, THC は検出されず、CBN のみが見出されるからである。この CBN には幻覚発現作用はなく、

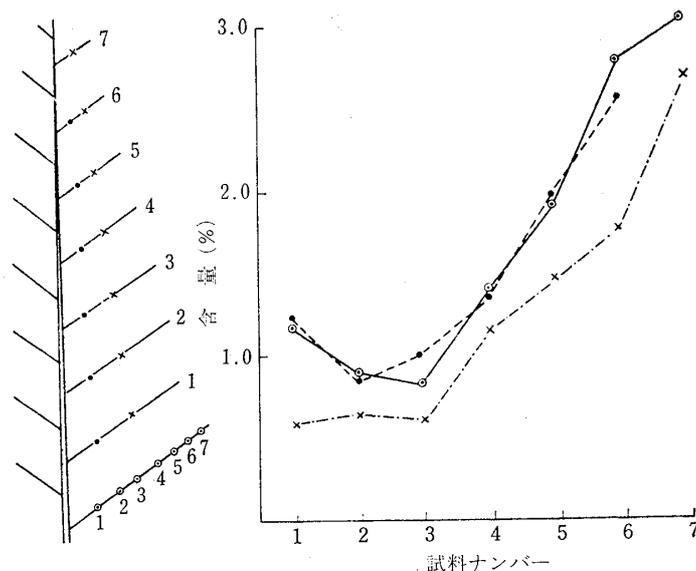


図 5. 各部位葉の THC (A) 含量

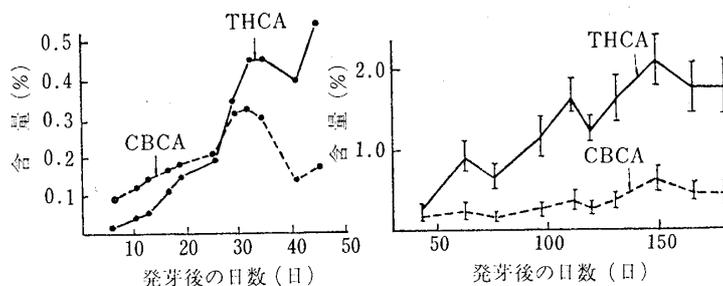


図 6. 生育に伴うカンナビノイドの消長

毒性はかなり強い。

大麻製剤がほとんどの国で使用されなくなったのは、THCA, THC が不安定なため力価の一定した製剤が得られないことが大きな要因である。しかしながら、THC に関しては β -サイクロデキストリンとの包接化合物を作ることにより、安定性と水溶性の問題が解決されつつある。

アサの生理種

植物において、形態的に差異は認められないが、代謝系を異にするものを生理種と呼んでいる。アサには CN に関して 4 種の生理種がある。アサの生理種に関する知見は CBDA 種の育種に負うところが大きい。

CBDA 種 (図 7(2)) とは、THCA を含まず、主 CN として CBDA を、副 CN として CBGAM を含むアサである。1967 年、佐賀平野の一農家のアサの中から発見されたもので、100 株中 5 株がこの種であった。しかしながらそれらは純系ではなく F_2 の CN パターンは種々であった。数年の育種により純系に固定された。この CBDA 種については、トレーサー実験により CBDA より THCA への生成能を欠くものであることが証明され、またファイトトロンを利用することによりこの遺伝形質は環境に支配されるものではないことも確かめられた。THCA 種との交配実験も行なわれ、 F_2 のすべての株に THCA が検出されることから CN 生成に関しては CBDA 種の方が劣勢であることもわかった。現在、CBDA 種は繊維作物としての選抜がなされ、通称無毒大麻として栃木県、佐賀県の農家で栽培が始められている。

この CBDA 種の育種を契機に各地のアサの CN が調べられ、大分県大山町の山間部のものにこの種のアサが 60% を越える頻度で見出された。この地方のアサは大山種と称され、古くからの栽培の記録があり、この地方では他からの種子の導入は稀で、自家採種によっていたこともわかった。日本におけるアサの品種改良は大正の初期に始まり、世界各地のアサが集められ、同一試験地内で交配などにより品種改良が行なわれている。集められたアサには THCA 含有種も多かったと思われる。この品種改良の過程で日本のアサも THCA 含有種に変わったものと推定される。現在、私達が THCA 種の原型と考えているメキシコ種 (図 7(1)) は CBGA から CBGAM への生成系を欠い

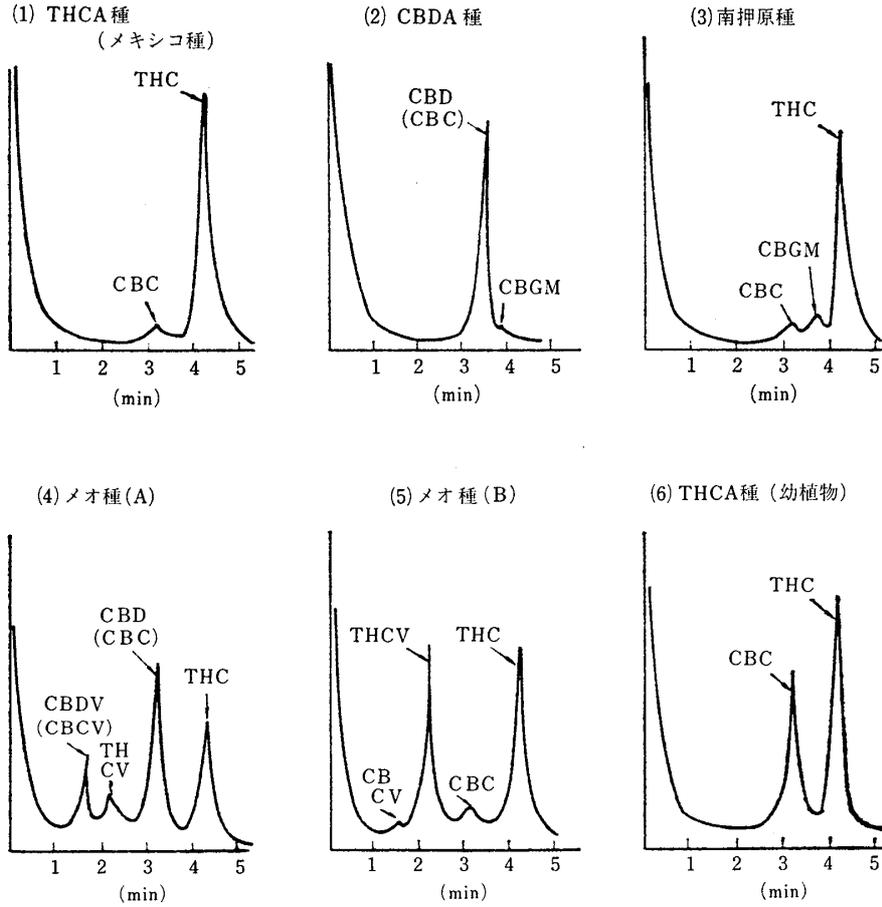
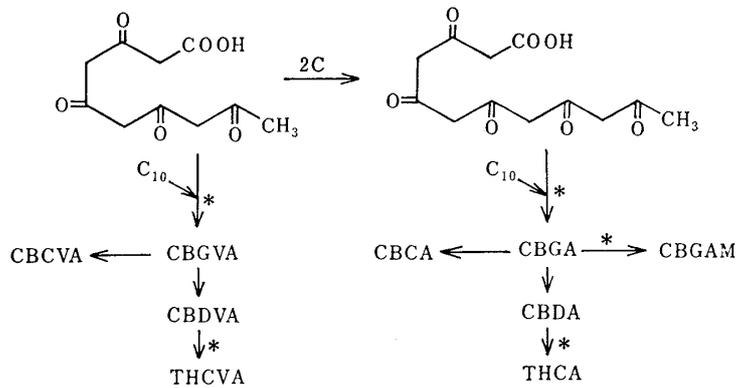


図 7. 各種アサのカンナビノイドパターン

ている。CBDA 種と THCA 種を交配すると F₂ に CBGAM が認められる。そして、この形質は遺伝する。日本のアサ、南押原種 (図 7(3)) は THCA を主 CN とし、副 CN として CBGAM を含んでいる。この CBGAM の存在は、この種のアサが THCA 種と CBDA 種の交配種であることを示すものである。

その後、タイ国チェンマイ県のアサを調査したところ、きわめて複雑な CN パターンをもったアサが見つけられた (図 7(4)(5))。これらのすべてのピークは GC-MS により解析され、後に単離し、構造決定された。これら複雑な CN パターンを示すアサは pentylcannabinoid 含有種と propylcannabinoid 含有種が交雑したもので、そしてそれらの CN パターンは propylcannabinoid 含有種にも pentylcannabinoid 含有種と同様に THCVA 種と CBDVA 種の 2 種の生理種があることを示唆している。現在 propylcannabinoid 含有種の両生理種について選抜を



* 生理種に関与する経路

図 8. アサの生理種

続けており、メオ種(B) (図7(5)) から THCVA 種の固定がほぼ終わっている。これにより、アルキル側鎖に関する遺伝的解析も可能と考えている。

以上述べたことから、アサの CN に関する生理種は図8としてまとめることができる。

アサの分布と移動

日本のアサについては、前項に述べた事実から、本来は CBDA 種であったと考えるのが最も妥当である。それでは日本のアサはどこから来たのであろうか？ まず韓国のアサについて調べることにした。韓国のアサは南押原種とまったく同一の CN パターンであった。これは昭和10年代に日本で改良されたアサが朝鮮半島全域に導入されたものと判断した。このことは当時の日本の統制された農業行政から容易にうなづくことができる。次に中国のアサを調べると、かなりの頻度で CBDA 種が見出された。中国の古文献に大麻を宗教的儀式に、また快楽や薬用に用いた記述はまったく見られない。植物の中から薬を探すことに優れた中国の人が THCA を見逃すはずはない。このようなことから中国のアサも本来は CBDA 種であったと判断しても決して無理はない。

ヨーロッパのアサはどうであったであろうか？ 大麻研究の初期において、その確認反応として Beam 反応(1912)が開発され、ヨーロッパのアサのほとんどはこの反応が陽性であることが報告されている。この反応は、CBDA は陽性であるが、THC(A) は陰性である。これからヨーロッパのアサも CBDA 種であったと判断される。

北米大陸北部のアサも CBDA 種の出現頻度が高い。これには2つのルートが考えられる。一つは古い時代における人類の移動とともに携えられたものと、もう一つは大陸発見後の移民によるヨーロッパのアサの導入である。

これまでに述べたことなどから北半球温帯地域に広まったアサは CBDA 種であったと考えられる。そして、この CBDA 種は劣勢であるため、THCA 種との交雑により漸次 THCA 含有種に変わりつつあるものと推測される。

さきに、THCA 種の原型はメキシコ種にみられると述べた。大麻喫煙の風習がアルタイに始まり、アラブに伝わり、サラセン文化の繁栄とともにその風習もひろまり、そしてイスラムのインド侵攻、北阿西進により、その風習はインドからイベリア半島にまでも広まった。コロンブスの米大陸発見により、メキシコに上陸したスペイン人がそこに THCA 種をもたらしたと考えるならば、THCA 種の原型がメキシコにあることが矛盾なく説明される。

ヒマラヤ山系一帯のアサは propylcannabinoid を含むのが特徴である。このことは、さきのタイ国のメオ部落のアサの調査、その後印度大麻の産地パキスタンのものについての調査、またネパール産のものに propylcannabinoid が多く検出されたことなどから裏づけられた。しかしながらいまだこれに関する純系は見付けられていない。これにはチベット、天山山麓一帯の調査に期待される。また、propylcannabinoid 含有アサは各地に点在する。それはインド、パキスタンにもたらされた THCA 種が現地のアサと交雑しながらも存続し、かつインド医学で広く薬用にされたことから、大英帝国の名声の下に東印度会社の政策の一つとして印度大麻の名で各国に輸出された。そして、かつての英領各地で栽培が試みられた名残りとして、その分布が点在するものと推定される。

以上の諸考察から描かれたアサの分布と移動想像図が図9である。

おわりに

大麻成分の化学的研究、その歴史は長くそして著名な有機化学者によって受継がれ、その輝かしい業績は一時代を画したこともあった。しかし、それはあくまで有機化学者がとらえた大麻としてであった。私たちの大麻の研究は時

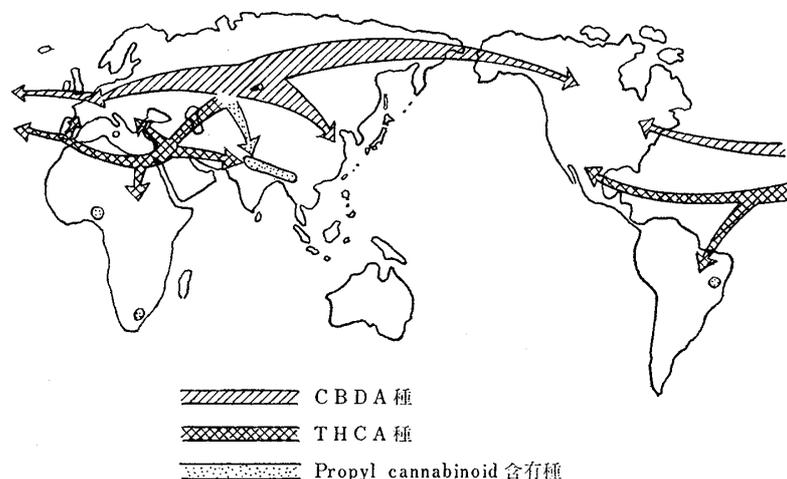


図9. アサの分布と移動想像図

機にも恵まれた。それは、それまでと違った研究の方向を拓かねばならない事情もあり、アサの栽培から始めた。その初期においては無知による失敗も多かった。しかし新鮮な原料が得られることから、多くの original CN を比較的容易に単離することができ、構造も決められた。また、生きた植物への関心からアサの生理種の解明へと進み、そしてアサのたどった道を探るといふ大きな夢を抱かせてくれた。諸事に追われながらも、研究に限りないロマンを求めることができることは本当に恵まれたことだと感謝している。

最後に、この研究を担当された福岡大学 山内辰郎教授、九州大学 正山征洋助教授を始め協力された数多くの皆様に謝意を表す。