

CBN（カンナビノール）の精神毒性評価について

ポイント

- ▶ 細胞実験では、CBNは、 Δ^9 -THC（麻薬）よりも弱いですが、CB₁受容体活性作用を有することを確認。
- ▶ CBNのCB₁受容体結合親和性は、 Δ^9 -THC（麻薬）よりも弱いですが、指定された合成カンナビノイドの範囲内に相当する。
- ▶ マウスの動物実験では、CBNは、CB₁受容体活性作用を介し、カタレプシー様無動状態又は直腸体温下降作用を発現することを確認。

項目	結果
細胞実験	<ul style="list-style-type: none"> ● ヒトCB₁受容体を発現したチャイニーズハムスター卵巣細胞を用いた評価 ⇒ CBN 2×10^{-5} MでCB₁受容体活性作用を有することを確認（Δ^9-THCよりも弱い） ※CB₁受容体拮抗薬の前処理によって、上記は完全に抑制された。 （EC₅₀：CBN 算出不可（$> 1 \times 10^{-5}$ M）、Δ^9-THC 3.508×10^{-7} M）
CB ₁ 受容体結合試験 （文献調査）	<ul style="list-style-type: none"> ● ラット脳シナプトソームを用いた評価（K_i値） ⇒ CBN：392.2 ± 53.5 nM、Δ^9-THC：66.5 ± 5.8 nM（文献1） ● ヒトCB₁受容体を発現したチャイニーズハムスター卵巣細胞を用いた評価（K_i値） ⇒ CBN：140 nM、Δ^9-THC：35 nM（文献2）、指定薬物 JWH-072：1050 ± 55 nM（文献3） ➔ CBNは過去に指定された合成カンナビノイドのK_i値の範囲内に相当 例：JWH-120 K_i=1054 ± 31 nM（文献3）
動物実験	<ul style="list-style-type: none"> ● マウスにCBN（5、10、20、50 mg/kg）を腹腔内投与し、以下の時点で作用を確認。 <ul style="list-style-type: none"> ・ 5、10 mg/kg 投与後 120分時点：カタレプシー様無動状態 ・ 20 mg/kg 投与後 90分以降：カタレプシー様無動状態 ・ 50 mg/kg 投与後 60分以降：カタレプシー様無動状態 ・ 20、50 mg/kg投与後10分時点：直腸体温下降 ※CB₁受容体拮抗薬を前処置したマウスにおいて、上記の20、50mg/kgのカタレプシー様無動状態及び直腸体温の下降は有意に抑制された。
動物実験 （文献調査）	<ul style="list-style-type: none"> ● 薬物弁別試験でΔ^9-THCに般化したラットでは、CBNで類似作用を7倍程度の用量で発現。（文献4） ● CBN及びその代謝物11-hydroxy-CBNが、ラットの睡眠導入に有意な影響を及ぼすことが報告。（文献5）
ヒトにおける 精神毒性・依存性 （文献調査）	<ul style="list-style-type: none"> ● 成人男性を対象とした臨床研究において、Δ^9-THC(25mg)単独では陶酔感、目眩や眠気など精神症状を報告したが、CBN(50mg)単独では、被験者の主観的なスコアはプラセボと変化はなかった。一方、Δ^9-THC及びCBNを組み合わせた場合、Δ^9-THC単独よりも精神作用が強まる可能性が認められた。（文献6）

※EC₅₀：50%効果濃度（薬物が最大の生物学的反応の50%を引き起こすのに必要な濃度）

※K_i値：薬物が受容体にどれだけ強く結合するかを示す指標（値が低いほど親和性が高い）

※カタレプシー：受動的にとらされた姿勢を重力に拮抗したまま保持する。

※弁別：類似した刺激の中から、特定の刺激だけに反応することになること。

※般化：条件付けされた刺激だけでなく、類似した別の刺激においても、同様の反応が生じること。

1. Rhee MH, Vogel Z, Barg J, et al. Cannabinol derivatives: binding to cannabinoid receptors and inhibition of adenylyl cyclase. J Med Chem. Sep 26 1997;40(20):3228-33.

2. Zagzoog A, Cabecinha A, Abramovici H, Laprairie RB. Modulation of type 1 cannabinoid receptor activity by cannabinoid by-products from Cannabis sativa and non-cannabis phytochemicals. Front Pharmacol. 2022;13:956030.

3. Manera C, Tuccinardi T, Martinelli A. Indoles and related compounds as cannabinoid ligands. Mini Rev Med Chem. 2008 Apr;8(4):370-87.

4. Heal DJ, Gosden J, Smith SL. A critical assessment of the abuse, dependence and associated safety risks of naturally occurring and synthetic cannabinoids. Front Psychiatry. 2024;15:1322434.

5. Arnold JC, Occelli Hanbury-Brown CV, Anderson LL, et al. A sleepy cannabis constituent: cannabinol and its active metabolite influence sleep architecture in rats. Neuropsychopharmacology. Feb 2025;50(3):586-595.

6. Karniol IG, Shirakawa I, Takahashi RN, Knobel E, Musty RE. Effects of delta9-tetrahydrocannabinol and cannabinol in man. Pharmacology. 1975;13(6):502-12. doi:10.1159/000136944