

201122079A

厚生労働科学研究費補助金

障害者対策総合研究事業・精神障害分野

精神障害者に対する包括的禁煙対策の確立

平成 23 年度 総括・分担研究報告書

研究代表者 岸本年史

平成 24 年（2012 年）5 月

目 次

I. 総括研究報告書

精神障害者における包括的禁煙対策の確立	5
(研究代表者) 奈良県立医科大学 精神医学講座 岸本 年史	

II. 分担研究報告書

1. 活性酸素とニコチン依存の実験的研究	11
(分担研究者) 熊本大学大学院生命科学研究部 微生物学分野 赤池 孝章	
2. 統合失調症患者の喫煙に関する予後の疫学調査	15
(分担研究者) 成増厚生病院 新貝 憲利	
3. 統合失調症における長期禁煙が統合失調症	17
(研究代表者) 奈良県立医科大学 精神医学講座 岸本 年史	
4. 統合失調症モデルマウス QTL 解析による統合失調症様行動異常を修飾 するニコチン感受性遺伝子の同定	22
(分担研究者) 滋賀県立成人病センター研究所 谷垣 健二	
5. 精神障害者の禁煙プロトコール及び精神科病院の禁煙化のロードマップ作成	25
(分担研究者) 奈良女子大学 保健管理センター 高橋 裕子	
6. 多能性幹細胞誘導 (iPS 細胞) を用いた実験的研究	29
(分担研究者) 奈良県立医科大学 精神医学講座 深見 伸一	
7. 抗精神病薬服用患者が禁煙した場合の血中濃度変化の予測	31
(分担研究者) 弘前大学大学院医学研究科神経精神医学講座 古郡 規雄	

III. 研究成果の刊行に関する一覧表	35
---------------------	----

1. 総括研究報告書

精神障害者に対する包括的禁煙対策の確立

研究代表者 岸本年史 奈良県立医科大学精神医学講座 教授

研究要旨

我が国での禁煙の動きとしては平成12年に健康日本21が公表され、平成15年には健康増進法の制定により受動喫煙の防止が義務づけられた。かかる状況において精神障害者の喫煙対策が健常人と同様に行われる必要があるが、統合失調症患者やうつ病患者では喫煙率が高く、また禁煙の成功率が低いことが知られており、精神障害者の禁煙治療、さらに精神科病院での敷地内全面禁煙を行うことは容易ではない。財団法人日本医療機能評価機構による病院機能評価では、「全面禁煙」が基準である中、精神科ではそれが当てはめられておらず、精神科病院での禁煙化には慎重な姿勢が見られる。しかし、精神科における禁煙化も徐々に進んでおり、大学医学部附属病院の精神科病棟では、77の精神科病棟のうち52の病棟で全面禁煙が実施されており、精神科病院においても、敷地内禁煙に成功している例も見られ始めており、これらの病院を調査することは意義深いと考える。

統合失調症患者に対してのニコチンの効果については、これまで我々が行った研究で、喫煙により感覚情報処理機能が改善することが示され、また、他の研究でも、抗精神病薬による副作用を軽減させる作用や、認知機能を改善させる作用が報告されており、ニコチンの有効性も明らかとなってきた。このような統合失調症への保護的な役割の一方で、統合失調症患者の寿命が一般人口より20%ほど短く、死因の主たる原因は心血管障害であることが報告されており、また、我々の研究により喫煙者に再入院率が高いことから予後へ悪影響を及ぼすことも示され、精神科における禁煙対策は重要である。

我々はこれまでに動物実験によるニコチンと統合失調症の相互作用において、その行動に影響を与える遺伝子を同定し、また、喫煙、統合失調症の双方に関連のある酸化ストレスについての研究も進めてきた。以上の点を踏まえ、本研究では、様々な観点から総合的に精神科禁煙対策を提言することを目的とし、具体的には以下のような検討を行う。1) 精神疾患を有する喫煙者への治療プロトコルの作成及び、治療の現状を踏まえた精神病棟を有する病院での禁煙化のロードマップを作成する。2) 統合失調症患者への喫煙の影響をプロスペクティブに評価し、精神症状、社会的能力などの予後への影響について調査する。3) ヒトにおける統合失調症とニコチンの相互作用に関連する遺伝子の解析と酸化ストレスとの関連を調査する。

赤池孝章分担研究者は活性酸素とニコチン依存の実験的研究を行った。

喫煙により生体に取り込まれる活性酸素種（ROS）や一酸化窒素（NO）などは、様々な病態に関与することが知られている。我々はこれまで種々の感染・炎症モデルを用いて、NO・ROSによる蛋白質、核酸、脂質といった生体分子の酸化・ニトロ化修飾による酸化ストレス

について解析を行ってきた。その結果、内因性あるいは外来性の NO と活性酸素によって、3-ニトロチロシン (3-NT) や、NO の二次シグナル分子である cGMP がニトロ化された新しい環状ヌクレオチドである 8-ニトロ-cGMP が生成することを、免疫組織染色法や HPLC-電気化学検出 (ECD) 法により証明し、酸化ストレスのバイオマーカーとしての有用性について報告した。近年、統合失調症の病態形成に酸化ストレスが関与していることが指摘され、とくに喫煙が病態に及ぼす影響について関心が高まっている。本年度は、生体の酸化ストレス応答に関わる因子として、システイン代謝酵素により生成する硫化水素に注目し解析を行った。質量分析を用いた硫化水素の定量法を確立し、各種培養細胞を用いて硫化水素生成動態とシグナル応答の関連を解析した。その結果、内因性硫化水素 (イオン) が活性酸素による細胞内シグナル伝達を制御していることが明らかになった。さらに、統合失調症症例と健常喫煙者を対象として、血中硫化水素レベルを解析したところ、統合失調症喫煙者では、健常喫煙者や統合失調症非喫煙者に比べ、血中硫化水素レベルが高い傾向が見られた。これらのことから、血中硫化水素レベルは、酸化ストレス応答のバイオマーカーとしての有用性が示唆された。今後さらに症例数を増やし、喫煙による 3-NT や硫化水素レベルと統合失調症の病勢との関連性について検討するとともに、シグナル分子 8-ニトロ-cGMP の、ニコチンによる産生誘導メカニズムとそのシグナルの下流の反応について詳細な解析を進める予定である。

新貝憲利分担研究者は統合失調症患者の予後に対して、喫煙が与える影響について調査を行った。

我々の以前行った後方視的な調査では、統合失調症において喫煙群が非喫煙群に比べて再入院率が高いというものであり、喫煙により統合失調症の予後が悪化する可能性が考えられる。今回は統合失調症患者の予後に対して、喫煙が与える影響について前方視的に調査を行った。入院中の統合失調症患者を対象とし、その退院時をベースライン、再入院をエンドポイントと設定し、その間の精神症状の変化について喫煙群と非喫煙群にわけて検討した。奈良県立医科大学附属病院精神科、成増厚生病院、秋津鴻池病院から計 102 名の統合失調症の退院患者の経過をおった。平成 24 年 1 月 16 日時点では非喫煙者より喫煙者の方が再入院率が高い傾向 ($p=0.054$) を認めた。

高橋裕子分担研究者は精神障害者の禁煙プロトコール及び精神科病院の禁煙化のロードマップ作成を目標としつつ、精神障害を有する患者に対しての禁煙対策・禁煙治療の成果と限界を明確化するとともに、精神科病棟や外来における禁煙対策・禁煙治療のあり方を提言することを最終目標とするものである。

昨年までの本研究において、潜在的鬱状態が禁煙不成功の要因であり、鬱傾向を有する喫煙者の禁煙治療に関しては別途のプロトコールの必要性が示された。統合失調症を有する喫煙者に関しては無煙環境の重要性が示唆された。一方、禁煙化を実施した精神科医療機関のキーパーソンインタビューから、先進的に取り組んだ病院に比して最近の禁煙化では混乱が少なかったものの、救急医療を担当する病院においては禁煙化への懸念が出された。

以上の結果を踏まえ、今年度は禁煙化を未実施の精神科病棟での職員の意識調査を実施し、一般病棟と比較することで精神科病棟の禁煙化の障碍の所在を明確にすることを試みた。ま

た精神科病棟の禁煙化ロードマップの一部をなす禁煙対策評価シートを作成した。

谷垣健二分担研究者は統合失調症モデルマウスを用いて QTL 解析を行い統合失調症様行動を修飾するニコチン感受性遺伝子同定を行った。

NMDA 受容体拮抗薬 MK801 による pre-pulse inhibition の障害，行動量亢進の異常といった統合失調症様行動異常とニコチンの急性投与，慢性投与の相互作用が遺伝学的背景の違いに大きな影響を受けることを見出し，QTL 解析によって染色体 18 番 D18Mit186.1 と X 染色体 DXMit19.1 の近傍に MK801 とニコチンの相互作用影響を及ぼす遺伝子座を見出してきた。今回，我々は，遺伝学的解析に用いた C57Bl6 と 129Sv のゲノム情報のデータベースの情報を用い，*in silico* にて DXMit19.1 と D18Mit186.1 の近傍に認められる C57Bl6 と 129Sv で異なる SNP の検索を行った。その結果，DXMit19.1 近傍に，816 個の SNP を見出し，そのうち 14 個の SNP が遺伝子の coding region に認められた。また，D18Mit186.1 の近傍には 5901 個の SNP を見出し，うち 18 個が coding region に存在することがわかった。

深見伸一分担研究者は多能性幹細胞誘導（iPS 細胞）を用いた実験的研究を行った。

喫煙困難な集団の効果的な禁煙方法の開発やそのエビデンスを得ることは，全体の禁煙率を向上させる上でも有益なことである。統合失調症を罹患する患者の喫煙率は，非常に高率であり禁煙の成功率も低くなっている。これには，何らかの生物学的な原因が存在すると考えられているが直接その原因組織である中枢神経系を調べることは困難である。そこで，本研究では近年確立された人工多能性幹細胞(iPS 細胞)作製技術を用い統合失調症患者由来のニューロンを作製することを試みた。健常者，統合失調症患者より iPS 細胞の樹立を行い，ニューロン誘導培養系の確立に成功した。これは，統合失調症患者由来のニューロンを用いて高率な喫煙率や低率な禁煙率の原因を細胞生物学的に探る基盤になると考えられる。

古郡規雄分担研究者は抗精神病薬の血中濃度に対する禁煙の影響について検討した。

喫煙は薬物代謝酵素を誘導し，薬物血中濃度を低下させる。一方，喫煙している人が禁煙した場合，薬物代謝酵素の誘導がなくなり，血中濃度が上昇し，中毒症状が起こる可能性がある。今回はオランザピンの禁煙時における血中動態についてコンピューター上でシミュレーションした。過去の文献から，喫煙中断時に薬物代謝酵素 CYP1A2 が約 5-7 日で活性が 1.5 倍上昇することが報告されていることから，クリアランスが 1 週間かけて 66%になるようにプログラミングし，シミュレーションカーブを作成した。その結果，禁煙開始直後や禁煙開始 1 週間後でも同様に投与量を 60-70%にすると血中濃度曲線が揺らぎをしめすが，禁煙開始 1 週間後一週間以内に投与量の調整を始めると，血中濃度曲線に最も影響の与えないシミュレーションが得られた。

岸本研究代表者は長期禁煙が統合失調症に与える影響について，精神症状，感覚情報処理機能の変化を評価することで検討した。

これまでに、統合失調症患者を対象に、短期間の禁煙後の再喫煙による影響について感覚情報処理機能を指標に評価した結果、再喫煙により、改善する傾向があることが示された。今回は長期間の禁煙が精神症状、感覚情報処理機能などにどのような影響を与えるかを検討する。「禁煙治療のための標準手順書（第4版）」に基づきバレニクリンを用いて12週間の禁煙治療を行い、この間の精神症状、感覚情報処理機能の変化について検討をおこなった。これまでに6名に禁煙治療を導入した。禁煙治療終了時点で禁煙を継続できていたのは1名のみで、後の5名は途中で中断、もしくは治療終了時点において喫煙を継続していた者であった。今後も症例を増やし、検討していく。

◆分担研究者

赤池孝章：熊本大学大学院生命科学研究部 微生物学分野 教授

新貝憲利：医療法人社団翠会成増厚生病院 院長

高橋裕子：奈良女子大学保健管理センター 教授

谷垣健二：滋賀成人病センター研究所 専門研究員

深見伸一：奈良県立医科大学精神医学講座 助教

古郡規雄：弘前大学大学院医学研究科神経精神医学講座 准教授

<健康危険情報>

特記事項なし

II. 分担研究報告書

活性酸素とニコチン依存の実験的研究

研究分担者 赤池孝章 熊本大学大学院生命科学研究部 微生物学分野 教授

研究要旨

喫煙により生体に取り込まれる活性酸素種（ROS）や一酸化窒素（NO）などは、様々な病態に関与することが知られている。我々はこれまで種々の感染・炎症モデルを用いて、NO・ROSによる蛋白質、核酸、脂質といった生体分子の酸化・ニトロ化修飾による酸化ストレスについて解析を行ってきた。その結果、内因性あるいは外来性のNOと活性酸素によって、3-ニトロチロシン（3-NT）や、NOの二次シグナル分子であるcGMPがニトロ化された新しい環状ヌクレオチドである8-ニトロ-cGMPが生成することを、免疫組織染色法やHPLC-電気化学検出（ECD）法により証明し、酸化ストレスのバイオマーカーとしての有用性について報告した。近年、統合失調症の病態形成に酸化ストレスが関与していることが指摘され、とくに喫煙が病態に及ぼす影響について関心が高まっている。本年度は、生体の酸化ストレス応答に関わる因子として、システイン代謝酵素により生成する硫化水素に注目し解析を行った。質量分析を用いた硫化水素の定量法を確立し、各種培養細胞を用いて硫化水素生成動態とシグナル応答の関連を解析した。その結果、内因性硫化水素（イオン）が活性酸素による細胞内シグナル伝達を制御していることが明らかになった。さらに、統合失調症症例と健常喫煙者を対象として、血中硫化水素レベルを解析したところ、統合失調症喫煙者では、健常喫煙者や統合失調症非喫煙者に比べ、血中硫化水素レベルが高い傾向が見られた。これらのことから、血中硫化水素レベルは、酸化ストレス応答のバイオマーカーとしての有用性が示唆された。今後さらに症例数を増やし、喫煙による3-NTや硫化水素レベルと統合失調症の病勢との関連性について検討するとともに、シグナル分子8-ニトロ-cGMPの、ニコチンによる産生誘導メカニズムとそのシグナルの下流の反応について詳細な解析を進める予定である。

A. 研究目的

タバコの煙には2000種類以上もの様々な化学物質が含まれており、直接的に、あるいは間接的に生体に多彩な影響を及ぼすことが知られている。例えば、ニコチンは、アセチルコリンのアゴニストとして神経系において様々な生理・病理効果を示し、また、タバコの煙に含まれる一酸化窒素（NO）や活性酸素種（ROS）は呼吸器系をはじめとする様々な病態に関与することが示唆されている。我々は、様々な病態下で内因性に産生されるNO・ROSや、喫煙に伴う外来性のNO・ROSによって、蛋白質、核酸塩基、脂質といった生体分子が化学

修飾（酸化ストレス）を受け、3-ニトロチロシン（3-NT）や8-ニトログアニン関連化合物が生じることを報告してきた。後者、なかでも8-ニトロ-cGMPは、NOの二次メッセンジャーであるcGMPがニトロ化された新規環状ヌクレオチドであり、3-NTと同様、NO・ROSに依存して生体内で生じる。8-ニトロ-cGMPはプロテインキナーゼGの活性化といったcGMP本来の働きのほか、ホスホジエステラーゼ耐性、細胞膜透過性、レドックス活性といった元のcGMPには見られない特有の性質を持ち、さらに蛋白質のシステイン残基にcGMPを付加するというユニークな蛋白質翻訳後修飾

(S-グアニル化)を介して、酸化ストレス応答の二次シグナル分子として働くことがわかってきた。

近年、統合失調症の病態形成に酸化ストレスが関与していることが報告され、本症に対する喫煙の影響について関心が高まっているが、これらニトロ化生体分子の生体内、特に神経系での生成機序やその役割については未だ不明な点が多い。昨年までの研究において、統合失調症と喫煙に伴う酸化ストレスの指標としての血中 3-NT の有用性や、神経細胞における 8-ニトロ-cGMP の生成とニコチンとの関連について検討してきた。本年度は、新たな酸化ストレス応答のバイオマーカーの探索と、統合失調症・喫煙と酸化ストレスの関連メカニズムの解明のために、内因性硫化水素に注目し解析を行った。

B. 研究方法

1) SH 反応試薬であるブロモビマンを用いた質量分析による硫化水素(イオン)の定量法を確立し、各種培養細胞(A549 ヒト肺がん細胞, C6 ラットグリオーマ細胞など)、および硫化水素産生酵素であるシスタチオンβ-シターゼ(CBS)やシスタチオンγ-リアーゼ(CSE)をノックダウンした各細胞の硫化水素生成レベルを定量した。

2) 上記の各種細胞について 8-ニトロ-cGMP 処理後のタンパク質 S-グアニル化をウェスタンブロットにより解析し、内因性硫化水素の影響を解析した。

3) 2009 年に奈良県立医科大学病院にて加療を受けた統合失調症症例(喫煙者 4 例, 非喫煙者 3 例)と健常喫煙者(2 例)を対象とし、血中の硫化水素レベルを上述の方法により定量した。

(倫理面への配慮)

本研究は、奈良県立医科大学倫理委員会の承認を受けた上で実施された。

C. 研究結果

1) 今回確立したブロモビマンと質量分析を用いた硫化水素(イオン)の定量法により、各種細胞において、CBS や CSE の発現レベルに応じた硫化水素の生成が認められた。

2) 8-ニトロ-cGMP 処理をした細胞におけるタンパク質の S-グアニル化は、CBS や CSE のノックダウンにより著明に増加した。S-グアニル化の増加は内因性硫化水素レベルの低下と相関しており、硫化水素の添加により S-グアニル化の増加が見られなくなることから、硫化水素が 8-ニトロ-cGMP による S-グアニル化を制御していることが示唆された。

3) 血中の硫化水素レベルを測定した結果、統合失調症喫煙者では、統合失調症非喫煙者に比べ血中硫化水素レベルが顕著に高く、健常喫煙者に比べても高い傾向が見られた。

D. 考案

硫化水素は、生体内での産生システムが明らかになり、近年その生理機能が注目されている。今回、SH 反応試薬であるブロモビマンと質量分析を用いた高感度で特異的な硫化水素の定量法の確立に成功し、培養細胞や血液サンプルなどの生体試料中での硫化水素レベルの測定が可能になった。この定量法を用いた解析の結果、統合失調症喫煙者では、統合失調症非喫煙者や健常喫煙者に比べ、血中硫化水素レベルが高い傾向が見られた。今後症例を集積し、統合失調症における喫煙に伴う酸化ストレスの指標としての硫化水素の有用性についてさらに検討したい。

さらに今回、培養細胞を用いた解析により内因性硫化水素が 8-ニトロ cGMP の S-グアニル化を制御していることを明らかにした。8-ニトロ-cGMP は、活性酸素と NO の二次シグナル分子として、シナプス小胞関連蛋白質の S-グアニル化を介した神経伝達物質の開口放出に対する調節や、酸化ストレス応答を司る転写調節因子 Keap1 の S-グアニル化を介した細胞保護因子の誘導などに関わるこ

とも見いだしている。今回の硫化水素に関する解析結果は、喫煙による酸化ストレスが統合失調症の病態に及ぼす生理的あるいは病的な作用を理解する上で重要な知見であると考えられる。

E. 結論

統合失調症症例における血中の硫化水素（イオン）をブロモビマンと質量分析を用いた方法により、検出・定量することに成功した。また硫化水素が活性酸素の2次シグナル分子である8-ニトロ-cGMPシグナル活性を調節し、酸化ストレス応答を制御していることを明らかにした。今後、喫煙に伴う酸化ストレスが統合失調症の病態に及ぼす影響について、硫化水素の作用を含め、さらに詳細な解析を進めていく予定である。

F. 健康危険情報：特になし

G. 研究発表

1. 論文発表

1. Nishida M, Sawa T, Kitajima N, Ono K, Inoue H, Ihara H, Motohashi H, Yamamoto M, Suematsu M, Kurose H, van der Vliet A, Freeman BA, Shibata T, Uchida K, Kumagai Y, Akaike T. Hydrogen sulfide anion regulates redox signaling via electrophile sulfhydration. **Nature Chem Biol.** in press, 2012.
2. Ishima Y, Hoshino H, Shinagawa T, Watanabe K, Akaike T, Sawa T, Kragh-Hansen U, Kai T, Watanabe H, Maruyama T, Otagiri M. S-Guanylation of human serum albumin is a unique posttranslational modification and results in a novel class of antibacterial agents. **J Pharm Sci.** in press, 2012
3. Tokutomi Y, Kataoka K, Yamamoto E, Nakamura T, Fukuda M, Nako H, Toyama K, Dong YF, Ahmed KA, Sawa T, Akaike T, Kim-Mitsuyama S. Vascular responses to 8-nitro-cyclic GMP in non-diabetic and diabetic mice. **Br J Pharmacol.** 162:1884-93, 2011.
4. Ahmed KA, Sawa T, Akaike T. Protein cysteine S-guanylation and electrophilic signal transduction by endogenous nitro-nucleotides. **Amino Acids.** 41:123-30, 2011.
5. Akaike T, van der Vliet A, Eaton P. Frontiers in nitric oxide and redox signaling. **Nitric Oxide.** 25:57-8, 2011.
6. Yoshida E, Toyama T, Shinkai Y, Sawa T, Akaike T, Kumagai Y. Detoxification of methylmercury by

hydrogen sulfide-producing enzyme in Mammalian cells. **Chem Res Toxicol.** 24:1633-5, 2011.

7. Ishima Y, Yoshida F, Kragh-Hansen U, Watanabe K, Katayama N, Nakajou K, Akaike T, Kai T, Maruyama T, Otagiri M. Cellular uptake mechanisms and responses to NO transferred from mono- and poly-S-nitrosated human serum albumin. **Free Radic Res.** 45:1196-206, 2011.
 8. Sawa T, Ihara H, Akaike T. Antioxidant effect of a nitrated cyclic nucleotide functioning as an endogenous electrophile. **Curr Top Med Chem.** 11:1854-60, 2011.
 9. Ahmed KA, Sawa T, Ihara H, Kasamatsu S, Yoshitake J, Rahaman MM, Okamoto T, Fujii S, Akaike T. Regulation by mitochondrial superoxide and NADPH oxidase of cellular formation of nitrated cyclic GMP: potential implications for ROS signalling. **Biochem J.** 441:719-30, 2012.
 10. Khan S, Okamoto T, Enomoto K, Sakashita N, Oyama K, Fujii S, Sawa T, Takeya M, Ogawa H, Yamabe H, Akaike T. Potential association of *Helicobacter cinaedi* with atrial arrhythmias and atherosclerosis. **Microbiol Immunol.** 56:145-54, 2012.
 11. Goto T, Ogura Y, Hirakawa H, Tomida J, Morita Y, Akaike T, Hayashi T, Kawamura Y. Complete Genome Sequence of *Helicobacter cinaedi* Strain PAGU611, Isolated in a Case of Human Bacteremia. **J Bacteriol.** in press, 2012.
 12. 澤 智裕, 小野勝彦, 赤池孝章. 活性酸素・一酸化窒素によるニトロ化シグナルと抗炎症作用. **感染・炎症・免疫.** 41: 12-19, 2011.
 13. 今吉理恵子, 岡本竜哉, 永尾潤一, 長環, 松永勝政, 赤池孝章, 上西秀則. 植物精油citralのインフルエンザウイルス感染能抑制効果について. **医学と生物学.** 155:489-494, 2011.
 14. 岡本竜哉, 居原秀, 赤池孝章. 喫煙と酸化ストレス: Oxidative stress induced by cigarette smoking. **最新精神医学. 特集号「精神障害者と喫煙」.** 16: 431-439, 2011.
 15. 赤池孝章. 新・活性酸素中毒学. **ファルマシア.** 48, 1, 2012.
 16. 赤池孝章. 基礎の基礎. **細胞工学 特集「活性酸素シグナル制御とレドックスホメオスタシス」監修: 赤池孝章.** 31:134-137, 2012.
 17. 藤井重元, 赤池孝章. ニトロ化環状ヌクレオチドによるタンパク質S-グアニル化を介する酸化ストレス適応応答の分子機序. **生化学.** 84:124-128, 2012.
- ### 2. 学会発表
1. Takaaki Akaike. Electrophilic cellular signaling regulated by H₂S-mediated sulfhydration. 第11回

- 日本 NO 学会学術集会 (2011 年 5 月 13-14 日, 東京 町田)
2. 赤池孝章. 活性酸素シグナル伝達と加齢. 第 1 回日本抗加齢医学会総会 (2011 年 5 月 27-29 日, 京都)
 3. Takaaki Akaike. Cellular signaling mediated by nitrated cyclic nucleotide and regulated by hydrogen sulfide. 5th International Conference on cGMP (24-26 June 2011, Halle, Germany)
 4. 赤池孝章. 内因性硫化水素イオンによる親電子シグナル制御. 第 6 回日本酸化ストレス学会学術集会 (2011 年 7 月 2-3 日, 留寿都)
 5. 赤池孝章. 親電子シグナルと硫化水素. 九州大学生体防御医学研究所共同利用研究集会「活性酸素によるシグナル伝達制御の新展開」(2011 年 7 月 22 日, 福岡)
 6. Takaaki Akaike. Protein S-guanylation and its unique regulation mechanisms involving cysteine metabolism. 12th International congress on amino acids, peptides and proteins. (1st - 5th Aug 2011, Beijing China)
 7. 赤池孝章. 生体内ガス分子と活性酸素による多次元シグナルネットワーク. 第 8 回 Heme Oxygenase 研究フォーラム (2011 年 8 月 26 日, 京都)
 8. 岡本竜哉, 澤 智裕, 藤井重元, 河内正治, 布井博幸, Thuy Thi Bich Phung, Liem Thanh Nguyen, 中島典子, 鈴木和男, 赤池孝章. 小児致死的 ARDS 症例および鳥インフルエンザウイルス感染症例の血漿蛋白質中の 3-ニトロチロシンの解析. 第 6 回日本細菌学会九州支部総会 (2011 年 8 月 26-27 日, 北九州)
 9. 赤池孝章. 内因性硫化水素イオンによる ROS・親電子シグナル制御. 第 2 回 Molecular Cardiovascular Conference II (2011 年 9 月 2-4 日, 北海道)
 10. 赤池孝章, 澤 智裕, 西田基宏. ROS and electrophilic cellular signaling regulated by hydrogen sulfide. 第 8 回日本生化学会大会 (2011 年 9 月 21-24 日, 京都)
 11. 岡本竜哉, 澤 智裕, 藤井重元, 河内正治, 布井博幸, Thuy Thi Bich Phung, Liem Thanh, 中島典子, 鈴木和男, 赤池孝章. 小児致死的 ARDS 症例および鳥インフルエンザウイルス感染症例の血漿蛋白質中の 3-ニトロチロシンの解析. 第 8 回日本生化学会大会 (2011 年 9 月 21-24 日, 京都)
 12. Takaaki Akaike. Cellular signaling mediated by nitrated cyclic nucleotides and its regulation by hydrogen sulfide. The 23rd Annual Meeting of the Korean Society for Molecular and Cellular Biology (October 6-7, 2011, Seoul, Korea)
 13. 岡本竜哉, 松永哲郎, Shahzada Khan, 小野勝彦, 小山耕太, 吉武 淳, 井上博文, 藤井重元, 澤 智裕, 赤池孝章. サルモネラ感染におけるオートファジーを介した細胞内殺菌と内因性硫化水素イオンによる抑制. 第 1 回 MPO 研究会 (2011 年 10 月 28-29 日, 熊本)
 14. 藤井重元, 赤池孝章. 硫化水素の抗酸化機能と酸化ストレスバイオマーカー. 第 8 回呼吸器バイオマーカー研究会 (2012 年 3 月 10 日, 東京)
 15. 赤池孝章. トップジャーナル七転び八起き. 第 8 回日本細菌学会総会 (2012 年 3 月 27-29 日, 長崎)
 16. 岡本竜哉, 赤池孝章. 硫化水素によるオートファジー制御と感染防御シグナル. 第 8 回日本細菌学会総会 (2012 年 3 月 27-29 日, 長崎)

H. 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
4. 実用新案登録：なし
5. その他：なし

統合失調症患者の喫煙に関する予後の疫学調査

分担研究者 新貝憲利 成増厚生病院院長

研究要旨

【目的】統合失調症患者の予後に対して、喫煙が与える影響について評価を行う。

【方法】入院中の統合失調症患者を対象とし、その退院時をベースライン、再入院をエンドポイントと設定し、その間の精神症状の変化について喫煙群と非喫煙群にわけて検討する。

【結果・結論】奈良県立医科大学附属病院精神科、成増厚生病院、秋津鴻池病院から計 102 名の統合失調症の退院患者の経過をおった。平成 24 年 1 月 16 日時点では非喫煙者より喫煙者の方が再入院率が高い傾向 ($p=0.054$) を認めた。

A. 研究目的

喫煙の健康被害は周知のところであり、2003年には健康増進法が公布された。一般の喫煙率は25–33%であるのに対し統合失調症患者の喫煙率は70–90%と高く、禁煙の成功率も低い。また、精神科病院の非喫煙患者は受動喫煙の被害に常時曝されており、被る健康被害は深刻である。喫煙患者にはタバコによる健康被害だけでなく、喫煙行動に潜在する火災等の危険性から住居確保に困難があるなどの生活権被害も生じている。精神科においては、喫煙は比較的好ましい嗜好品として職員にも患者にも愛されてきた歴史があり、「喫煙をよし」とする独特の文化がある。このような状況で、精神障害者の禁煙対策が健常人と同様に行われる必要があるが、現実には簡単ではない。喫煙により感覚情報処理機能の改善や、抗精神病薬による副作用の軽減、認知機能の改善を認めることが報告されており、保護的な役割がある一方で、健康被害や予後の面から悪影響を及ぼす可能性が示唆されており、精神科における禁煙対策は重要な課題である。

我々が以前行った後方視的な調査では、統合失調症において喫煙群が非喫煙群に比べて再入院率

が高いというものであった。一時的には上記のように自己治療的な効果は認められているが、喫煙により予後が悪化する可能性が考えられる。このことについてプロスペクティブに再度調査することは、統合失調症患者に禁煙を勧める上での重要な根拠になり得ると考える。

B. 研究方法

入院中の統合失調症患者が退院した時点ベースラインとして、その退院患者を対象とし、エンドポイントを再入院時と設定し、その間の症状を評価した。

ベースラインでは、患者背景として、1日の喫煙本数、喫煙期間、ファガストロームニコチン依存テスト (FTND) を測定した。また精神症状は Positive and Negative Syndrome Scale (PANSS)、The Global Assessment of Functioning (GAF) を、抗精神病薬によるパーキンソニズムの評価として Drug-induced Extrapyrimal Symptoms Scale (DIEPSS) を用いて評価を行った。退院後は3か月おきに喫煙状況、精神症状の変化について経過を追った。

最終的には、喫煙群と非喫煙群とに分け、症状の経過を比較し、統合失調症患者における喫煙に

よる予後への影響について評価する。

C. 結果

平成 22 年 4 月 1 日から平成 23 年 3 月 31 日までの奈良県立医科大学附属病院精神科を退院した統合失調症患者 62 名と平成 23 年 1 月 1 日から平成 23 年 5 月 31 日までに成増厚生病院，秋津鴻池病院を退院した統合失調症患者，それぞれ 14 名，26 名を平成 24 年 1 月 16 日の地点で評価をおこない，喫煙，非喫煙による予後の影響について評価した。

対象患者の統計学的特徴は表に示した。喫煙群，非喫煙群で性別のみ有意差を認めた。

また，平成 24 年 1 月 16 日時点での再入院していない割合を生存曲線を用いて図に示した。ログランク検定では $p=0.054$ で喫煙者の方が再入院率が高い傾向が認められた。

(表) 対象者の統計学的特徴

	喫煙者	非喫煙者
N(%)	39(37.1)	63(62.9)
年齢	41.3±12.1	40.6±16.4
性別 (女性, %) *	14(35.9)	39(61.9)
平均罹病期間 (年)	12.6±9.1	9.7±8.2
平均入院回数 (回)	3.0±2.6	2.4±1.8
平均退院時 GAF	64.1±9.1	67.5±8.9
再入院者数	15(38.5)	13(20.6)

(* $p<0.05$)

D. 考察

非喫煙者に比べ，喫煙者で再入院率が高い傾向が示された。このことは喫煙者の方が予後が悪いことを示唆している可能性も有り，統合失調症患者に禁煙を勧める一つの根拠となり得ることが考えられる。さらに調査施設からのデータを基に解析をすすめていくことを考えている。

E. 結論

統合失調症患者の喫煙群では非喫煙群に比べて，再入院率が高い傾向が認められた。

F. 健康危険情報

該当無し

G. 研究発表

特記事項無し

H. 知的財産権の出願・登録状況

1. 特許取得

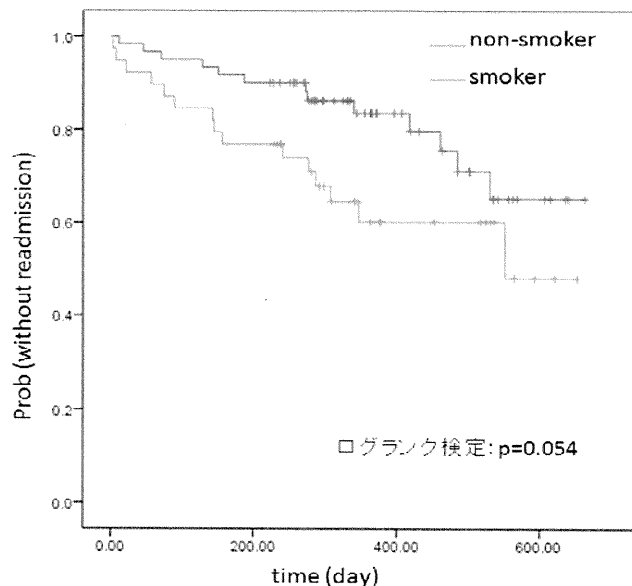
該当なし

2. 実用新案登録

該当なし

3. その他

該当なし



(図) 再入院率の比較

統合失調症患者における長期禁煙についての臨床的研究

研究代表者 岸本年史 奈良県立医科大学精神医学講座 教授

研究要旨

【目的】禁煙治療を行い、長期禁煙が統合失調症に与える影響について調査する。

【方法】「禁煙治療のための標準手順書（第4版）」に基づきバレニクリンを用いて12週間の禁煙治療を行う。この間の精神症状、感覚情報処理機能について評価する。

【結果】これまでに6名に禁煙治療を導入した。禁煙治療終了時点で禁煙を継続できていたのは1名のみで、後の5名は途中で中断、もしくは治療終了時点において喫煙を継続していた者であった。今後も症例を増やし、検討していく。

研究協力者 橋本和典 奈良県立医科大学精神医学講座 助教

A. 研究目的

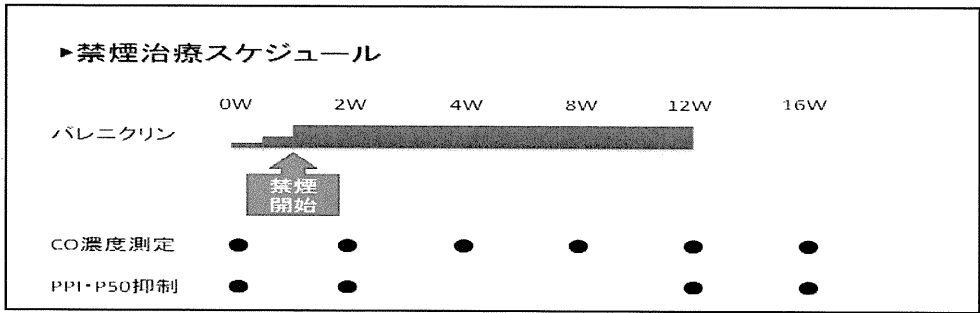
喫煙の健康被害は周知のところであり、2003年には健康増進法が公布された。一般の喫煙率は25-33%であるのに対し統合失調症患者の喫煙率は70-90%と高く、禁煙の成功率も低い。また、精神科病院の非喫煙患者は受動喫煙の被害に常時曝されており、被る健康被害は深刻である。喫煙患者にはタバコによる健康被害だけでなく、喫煙行動に潜在する火災等の危険性から住居確保に困難があるなどの生活権被害も生じている。精神科においては、喫煙は比較的好ましい嗜好品として職員にも患者にも愛されてきた歴史があり、「喫煙をよし」とする独特の文化がある。このような状況で、精神障害者の禁煙対策が健常人と同様に行われる必要があるが、現実には簡単ではない。喫煙により感覚情報処理機能の改善や、抗精神病薬による副作用の軽減、認知機能の改善を認めることが報告されており、保護的な役割がある一方で、健康被害や予後の面から悪影響を及ぼす可能性が示唆されており、精神科における禁煙対策は重要な課題である。

これまでに、統合失調症患者を対象に、短期間の禁煙後の再喫煙による影響について感覚情報処理機能を指標に評価した。今回は長期間の禁煙が精神症状、感覚情報処理機能などにどのような影響を与えるかを検討する。

B. 研究方法

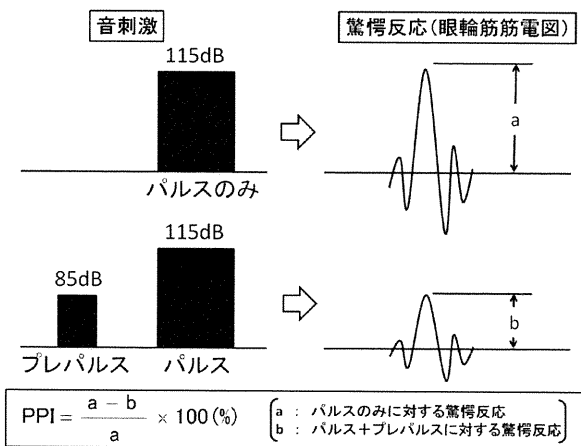
対象は喫煙をしている統合失調症患者で、禁煙希望のある6名である。

禁煙治療のための標準手順書（第4版）に基づきバレニクリン（チャンピックス®）を用いて12週間の禁煙治療を行い、その間の変化について評価を行った。評価項目としては、精神症状の評価はPositive and Negative Syndrome Scale (PANSS)を用いた。感覚情報処理機能の評価についてはプレパルスインヒビション (PPI) 及び事象関連電位の一つであるP50抑制を用いた。また、喫煙状況及び、禁煙中の評価についてはファガストロームニコチン依存テスト (FTND)、呼気中CO濃度、ミネソタ式ニコチン禁断症状調査票 (MNES)、喫煙衝動に関する調査票 (BQSU) によって評価した。



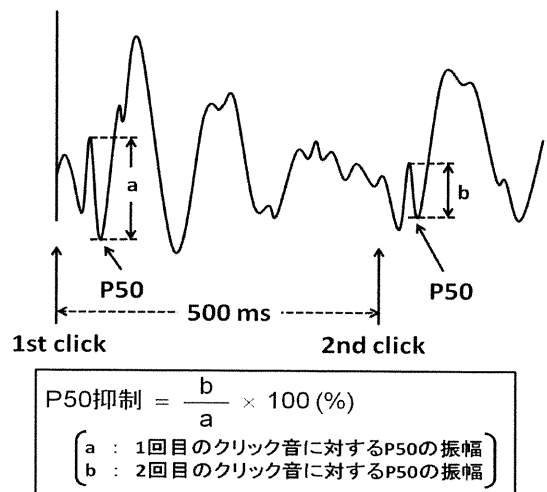
1. プレパルスインヒビション (PPI)

PPI では音性驚愕刺激に対して相対的に弱い刺激を先行させた場合の瞬目反応の変化をみる。音刺激は最初の 2 分間は順応のために 70dB の広域ホワイトノイズを聴かせ、引き続きテスト終了まで背景音として使用した。その後の音刺激は 3 ブロックに分けた。第 1 ブロックではプレパルスを与えないパルス (115dB の広域ホワイトノイズで持続時間 40ms) のみを 3 回あたえた。第 2 ブロックではパルスのみを試行と、パルスに先行して 85dB で持続時間 20ms のプレパルスを与える試行を行った。プレパルスとパルスの刺激間の間隔 (interstimulus interval; ISI) は 30, 60, 120ms でランダムに出現させ、それぞれの試行を 6 回ずつ合計 24 回行った。第 3 ブロックでは第 1 ブロックと同様にパルスのみを 3 回与えた。PPI は眼輪筋の筋電図の振幅を用い $PPI(\%) = \left[\frac{\text{(パルスのみに対する驚愕反応)} - \text{(プレパルス+パルスに対する驚愕反応)}}{\text{(パルスに対する驚愕反応)}} \right] \times 100$ で求めた。



2. P50 抑制

P50 抑制は、2 つの聴覚刺激 (試験刺激) をある間隔をおいて与えると 1 つめの聴覚刺激 (条件刺激) に比べて P50 の振幅が著しく減弱するというものである。2 つの刺激音には 90dB で持続時間 10 ms のクリック音を用い、刺激間の間隔は 500 ms と設定した。刺激音はヘッドホンより呈示し、10 秒間隔で 60 回程度与えた。記録電極は国際 10-20 法の Fz, Cz, Pz の 3 部位に置き、基準電極は両耳朶の平均電位とした。また、アースは前額部とした。P50 の同定については Nagamoto ら[8]の方法を用いて、1 回目の刺激に対する P50 は刺激後 40 ms から 90 ms の間で最大の陽性ピークとし、2 回目の刺激にたいする P50 は 1 回目の刺激により誘発された P50 の潜時の ± 10 ms の範囲にある最大陽性ピークとした。P50 の振幅についてはそれぞれ直前の陰性波のピークとの差と定めた。P50 抑制については $(P50 \text{ 抑制}(\%)) = \left\{ \frac{\text{(2 回目の刺激に対する P50)} - \text{(1 回目の刺激に対する P50)}}{\text{(1 回目の刺激に対する P50)}} \right\} \times 100$ で求めた。



<倫理面での配慮>

本研究は奈良県立医科大学倫理委員会で承認を受けた上で実施された。

C. 研究結果

対象者 6 名中 4 名は治療期間終了までに本人の希望により中止となっている。1 名は禁煙治療終了時点で禁煙を継続できていたものの、治療終了後 4 週の時点では喫煙を再開していた。禁煙治療は終了したものの禁煙に至らなかった対象者は 1 名であった。ベースラインでの 6 人のデータを表にまとめた。

また、図 1, 2 にそれぞれ各対象者の禁煙治療経過中のプレパルスインヒビションおよび P50 抑制の変化を示した。各対象者で変化の仕方にはばらつきが見られている。

D. 考察

6 名中禁煙治療の終了時点で禁煙を行っていたのは 1 名で、その 1 名も終了後 4 週間の時点では喫煙を再開していた。症例数はすくないものの、統合失調症患者の禁煙は困難であることがわかる。

また禁煙治療中の感覚情報処理機能についてであるが、各個人でその反応の差は大きく、一定の傾向は見られなかった。 $\alpha 7$ ニコチン受容体の部分アゴニストであるバレニクリンの薬理作用を考慮すると、今までの報告からは統合失調症患者に

おいては、バレニクリン投与により PPI, P50 抑制は改善する可能性が高い。今回の研究の目的は最終的にバレニクリンを投与していない状態で、禁煙を続けることで PPI, P50 がどのように変化するかということであり、この結果によっては統合失調症に禁煙を推進する大きな根拠となり得ることが期待される。

E. 結論

6 名の統合失調症患者を対象に禁煙治療を行ったが、12 週間の禁煙治療を終了できたのは 2 名で、終了時点で禁煙できていたのはそのうち 1 名のみであった。今後も症例数を増やして検討することが必要である。

F. 健康危険情報

なし

G. 研究発表

【論文発表】

橋本和典, 岸本年史. 統合失調症と喫煙. 日本社会精神医学雑誌 21(1). 89-93. 2011.

橋本和典, 岸本年史. 精神障害と喫煙・禁煙. 最新精神医学 16(4). 409-414. 2011.

橋本和典, 岸本年史. 精神障害と禁煙. 奈良県医師会医学会年報 21(1). 26-33. 2011.

H. 知的財産権の出願・登録状況

なし

(表) 対象者の統計学的特徴

	年齢 性別	罹病 期間	呼気中 CO 濃度	FTND	BQSU	PANSS Total	転帰
患者 A	38M	18	29	7	34	74	8 週目で中断
患者 B	34F	7	26	6	53	64	1 週目で中断
患者 C	60M	28	24	7	60	68	10 週目で中断
患者 D	34M	13	14	4	28	78	治療終了時禁煙 治療後 4 週時点で喫煙
患者 E	32M	10	17	5	42	58	4 週目で中断
患者 F	46F	19	34	8	70	73	治療終了時点で喫煙継続

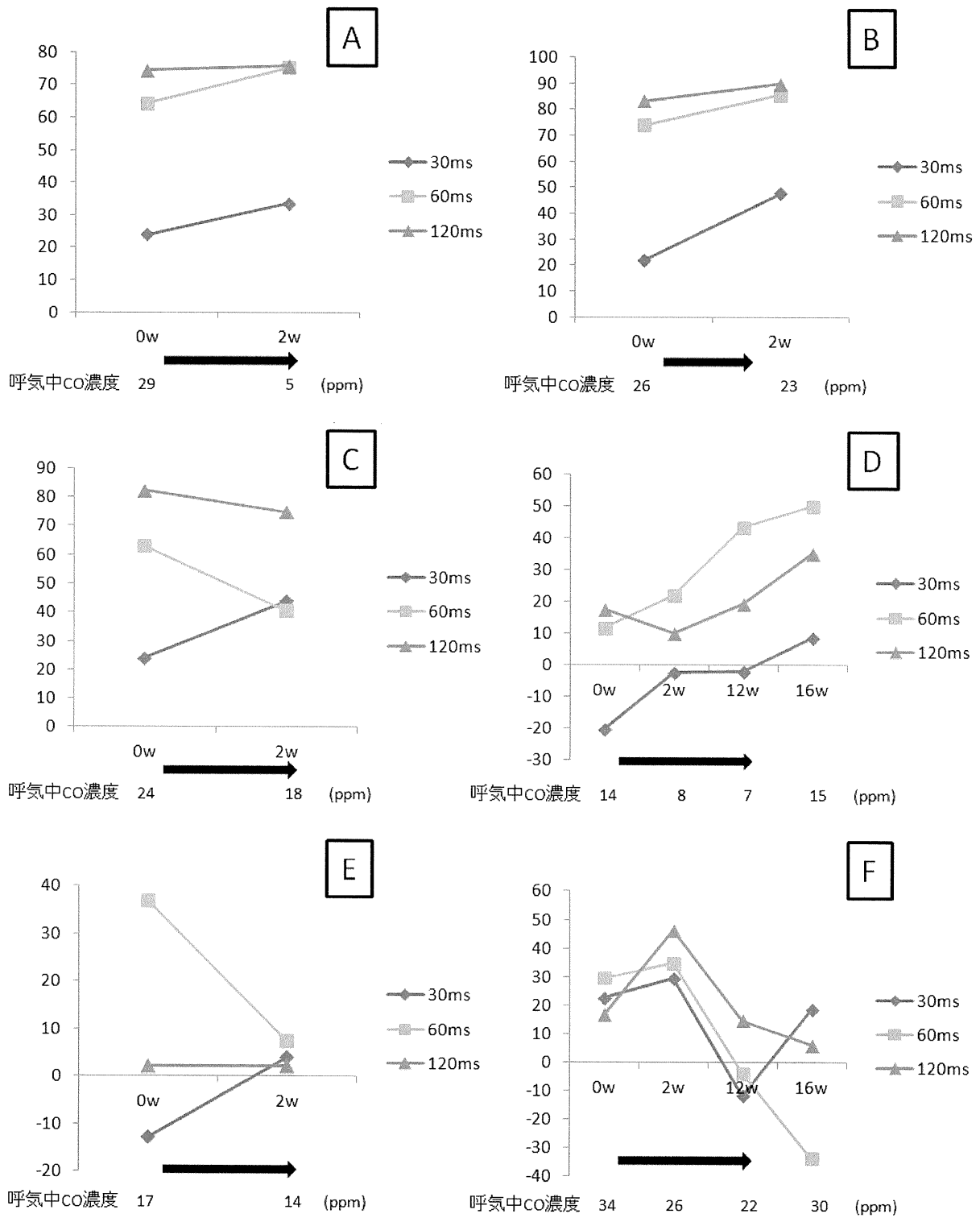


図1 各患者の禁煙治療の経過に伴うPPIの変化 ➡: バレニクリン服用期間

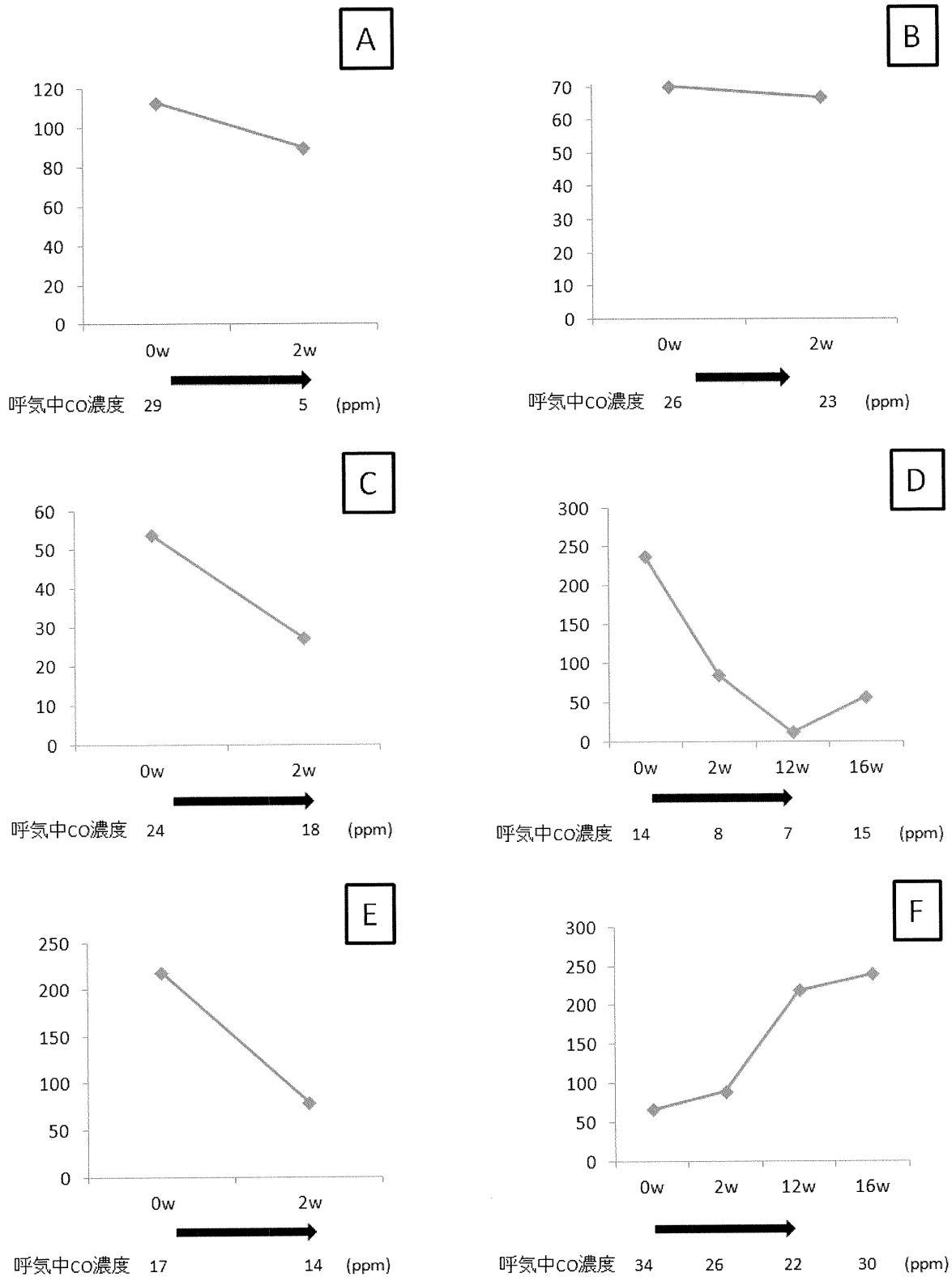


図2 各患者の禁煙治療の経過に伴うP50抑制の変化 ➡: バレニクリン服用期間

統合失調症モデルマウスQTL解析による統合失調症様行動異常を修飾する ニコチン感受性遺伝子の同定

研究分担者 谷垣 健二 滋賀県立成人病センター研究所

研究要旨：統合失調症者での喫煙率の高さから統合失調症とニコチンの関係が示唆されている。我々はNMDA受容体拮抗薬MK801によるpre-pulse inhibitionの障害、行動量亢進の異常といった統合失調症様行動異常とニコチンの急性投与、慢性投与の相互作用が遺伝学的背景の違いに大きな影響を受けることを見出し、QTL解析によって染色体18番D18Mit186.1とX染色体DXMit19.1の近傍にMK801とニコチンの相互作用影響を及ぼす遺伝子座を見出してきた。今回、我々は、遺伝学的解析に用いたC57Bl6と129Svのゲノム情報のデータベースの情報を用い、*in silico*にてDXMit19.1とD18Mit186.1の近傍に認められるC57Bl6と129Svで異なるSNPの検索を行った。その結果、DXMit19.1近傍に、816個のSNPを見出し、そのうち14個のSNPが遺伝子のcoding regionに認められた。また、D18Mit186.1の近傍には5901個のSNPを見出し、うち18個がcoding regionに存在することがわかった。

A. 研究目的

統合失調症者は喫煙率が高く、禁煙することが難しいことが報告されていることから、統合失調症とニコチンの関与が注目されている。統合失調症に対するニコチンが及ぼす影響に関与する遺伝子群を同定することができれば、統合失調症者においても、禁煙を可能とする新たな個別化療法の治療法の開発が可能となると考えられる。現在までに、我々は、NMDA受容体拮抗薬であるMK801が惹起する統合失調症様行動異常とニコチンの相互作用に影響を及ぼす遺伝子群を同定するために、QTL解析を行い、MK801とニコチンの相互作用影響を及ぼす遺伝子座がDXMit19.1とD18Mit186.1の近傍に存在することを明らかにしてきた。

最近のゲノム研究の進展により、様々な純系マウスのゲノム情報のデータベースが作られている。これらのゲノム情報を利用すれば、効率よいQTLの候補遺伝子の同定が可

能になると考えられる。

B. 研究方法

【マイクロアレイ】

マイクロアレイはアジレント・テクノロジーのMouse whole Genome Microarrayを用いた。C57Bl6,129Svの前頭前野、海馬歯状回からtotal RNAを抽出し解析した。

(倫理面への配慮)

今回の動物実験は、滋賀成人病センター研究所が定める動物取り扱い倫理規定に準拠して行った。

C. 研究結果

統合失調症の発症に深く関与すると考えられている前頭前野と海馬においてC57Bl6と129Svで発現が異なる遺伝子群をマイクロアレイにて検討を行い、その結果、前頭前野にて発