

C. 研究結果

今回、我々は、どのSNPが統合失調症様症状とニコチンの相互作用するのかを効率よくスクリーニングするために、レンチウイルスによる生体内での遺伝子導入法を確立した。前頭前野特異的に遺伝子を導入することによって統合失調症様行動異常を指標にその影響を解析できるかを検討するため、22q11欠損症候群モデルマウスを用いて解析を行った。22q11欠損症候群では染色体欠損による約30個の遺伝子欠損によって統合失調症を多発することが知られている。我々は、22q11欠損症候群で欠損する染色体領域に存在しているComt遺伝子をレンチウイルスを用いて、前頭前野特異的に過剰発現させ、22q11欠損症候群モデルマウスが示す統合失調症様行動異常を正常化できることを示した。さらに、この実験系を用いて、Comtの発現レベルが介在神経細胞の活性に影響を与えうる可能性を見出した。

D. 考察

我々の解析結果により、生体内部位特異的レンチウイルス遺伝子導入法が遺伝子機能に影響を及ぼすSNPの効率よいスクリーニングに応用可能であることを示している。

この実験手法を用いれば、統合失調症様症状とニコチンの相互作用に影響を与える遺伝子群のSNPの生理的意義の解明に貢献しうるものと考えられる。

E. 結論

部位特異的レンチウイルス遺伝子導入法を用いれば、統合失調症様行動異常を指標として遺伝子機能を生体内で直接検討することができるようになる。本研究は、統合失調症様症状とニコチンの相互作用に影響を及ぼすSNPの同定に貢献できるのみならず、次世代シーケンサーの技術の発展により、次々に同定される統合失調症特異的SNPの統合失調症発症への関与をスクリーニングする良い手法を提供すると考えられる。

G. 研究発表

1. 論文発表

Selective overexpression of Comt in prefrontal cortex rescues schizophrenia-like phenotypes in a mouse model of 22q11 deletion syndrome. Kimoto S, Muraki K, Toritsuka M, Mugikura S, Kajiwaru K, Kishimoto T, Illingworth E, Tanigaki K. *Transl Psychiatry*. 2012 Aug 7;2:e146. doi: 10.1038/tp.2012.70.

Alterations of social interaction through genetic and environmental manipulation of the 22q11.2 gene Sept5 in the mouse brain.

Harper KM, Hiramoto T, Tanigaki K, Kang G, Suzuki G, Trimble W, Hiroi N. *Hum Mol Genet*. 2012 Aug 1;21(15):3489-99. Epub 2012 May 15.

Localization of septin proteins in the mouse cochlea. Yoshida A, Yamamoto N, Kinoshita M, Hiroi N, Hiramoto T, Kang G, Trimble WS, Tanigaki K, Nakagawa T, Ito J. *Hear Res*. 2012 Jul;289(1-2):40-51.

2. 学会発表

Rescue of behavioral abnormalities of 22q11.2 deletion syndrome model mice by prefrontal cortex-specific COMT overexpression. Kenji Tanigaki 第35回神経科学会

H. 知的財産権の出願・登録状況

(予定を含む。)

1. 特許取得

該当無し

2. 実用新案登録

該当無し

3. その他

該当無し

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

分担研究者 高橋 裕子 奈良女子大学

研究協力者 志野 泰子 天理医療大学

研究要旨：

本分担研究は、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、潜在的齷状態が禁煙不成功の要因であり、齷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。また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、一般病棟と比較して職員の知識不足が精神科病棟の禁煙化の障碍となっていることを明確にした。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。

今年度は、精神科病棟の環境測定を実施し、禁煙化実施前後を比較した。また精神疾患を有する喫煙者のうち禁煙が継続できている事例にインタビュー調査を実施し、禁煙継続の要因を明確にした。以上を踏まえて精神科疾患を有する喫煙者への禁煙支援について提言をおこなった。

A. 研究目的

本研究は、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。

精神科病棟の敷地内禁煙化は、受動喫煙の防止や受診者の禁煙推進等の観点からも重要

であり、今後も推進が望まれるところである
しかし精神科医療機関においてはさまざまな
要因によって十分に実施されているとは言い
がたい状況がある。

そのために平成20年度には厚生労働科学研究
ところの健康科学研究事業精神障害者喫煙
禁煙対策総合研究（主任研究者 岸本年史）
にて国内の精神科病棟を有する医療機関の喫
煙・禁煙対策についてとくに早期に敷地内禁
煙化を実施した事例について、その経過や経

過中に出現した問題点、対処方法等について調査した。敷地内禁煙化に際しては、経過途中での困難はあったものの、大きな混乱をきたした病院はなく、また患者への禁煙サポートは、閉鎖病棟では比較的よい成果を挙げたが、外来患者やデイケアでは困難が大きかったことが判明した。

平成21年度には後発組として敷地内禁煙化を実施した医療機関の実態調査を実施した。その結果、後発組では短期間の入院患者アナウンスにおいてもほとんど混乱なく、新規入院患者は喫煙者も「仕方ない」との反応であり、順調な敷地内禁煙の推進がうかがわれた。

大学付属病院等においては、敷地内禁煙化と同時に敷地内禁煙になることが多く、2009年4月の段階で全国の大学付属病院80病院のうち精神科病棟を有する大学病院は77病院、うち精神科病棟も敷地内禁煙としているのは54病院(70%)と示されていた。

しかし敷地内禁煙の実施を躊躇する医療機関において挙げられるのが、大学病院にはほとんど無い救急入院等での喫煙であったことから、平成22年度はさらに、精神科救急医療を実施している病院を実態調査対象としてキーパーソンインタビューを実施した。その結果、精神科救急医療を実施していても敷地内禁煙を実施するとの考えを有する病院もあり、一つの方向性を示唆するものと考えられた。

禁煙治療に関しては、文献的調査においても精神疾患を有する喫煙者の禁煙外来での禁煙成功率は低かったが、平成21年度までに、精神障害者の禁煙外来での禁煙成功率が低く、初診時潜在的鬱状態が禁煙不成功の要因であり鬱係数は喫煙状況のパラメーターと関連強いことを示唆した。平成22年度は外来受診者の疾患別禁煙成功率を算出し、精神疾患なし154例では12週

間の治療終了時に禁煙成功と判断されたのは108人(70.1%)であったが、精神疾患あり82例では鬱・双極性障害36人のうち禁煙成功13人(36.1%)喫煙15人(41.7%)通院中断8人(22.2%)であった。統合失調症は16人中禁煙3人(18.8%)喫煙5人(31.3%)通院中断8人(50%)、その他の精神疾患30人中、禁煙11人(36.7%)喫煙10人(33.3%)通院中断9人(30%)と低いことが示され、元疾患に応じた対応の必要性が重ねて示された。

23年度には、精神科における禁煙を阻害する要因を明らかにするために、禁煙化未実施の精神科病棟での職員および患者の意識調査を実施し、職員の知識不足が精神科病棟の禁煙化の障碍の一因となっていることを明確にした。また精神科病棟の禁煙化ロードマップの全体構成を決定し、その一部をなす禁煙対策評価シートを作成した。

これらに基づき、24年度には、精神科病棟の環境測定を実施し、禁煙化実施前後を比較することで精神科病棟の禁煙化の必要性を明確にした。また精神疾患を有する喫煙者のうち禁煙が継続できている事例に事例調査を実施し、禁煙成功の要因を明確にした。以上を踏まえて精神科疾患を有する喫煙者への禁煙支援について提言とプロトコールの作成をおこなった。

B. 研究方法

1) 精神科病棟の環境測定 (PM_{2.5})

対象は奈良県内T病院とした。この病院では精神科は一般病棟とは別の敷地に位置し、喫煙室を有していた。喫煙室が設置されている病棟内の喫煙室と廊下と屋外の3か所で環境測定として、微小粒子状物質 (PM_{2.5}) 濃度測定を実施した。粉塵計は Sidepak AM250 Aerosol Monitor (TSI INC/USA) を使用し、測定時間は1

時間とした。敷地内禁煙化実施後にも同じ場所での環境測定を実施した。

2) 禁煙達成者へのインタビュー調査

退院後の禁煙継続患者へのインタビュー調査から、禁煙成功の要因分析を行い精神疾患患者への禁煙継続方策の確立に寄与することを目的とした。対象は協力病院を退院した患者で社会復帰施設に通所する禁煙成功者のうち、調査に協力を得た4名であった。

一人あたり約50分間の半構造化インタビューを個室にて実施した。インタビュー質問項目は、禁煙の動機、禁煙成功のポイント、禁煙しているときの気持ち、周囲の反応、禁煙してどうだったか、精神疾患や身体への影響等とした。対象者の年齢や喫煙歴等については、事前了解時に本人から聴取したものをを用いた。

インタビューにおいては、質的記述的研究方法を用いデータ産出法を行い、録音と逐語録をもとに質的データ分析を行った。なお本研究は奈良女子大学研究倫理審査委員会[通知番号7号]の許可を得た。

C. 研究結果

1) 精神科病棟の環境測定

濃度測定結果から、喫煙室内では700ppmを超える高濃度のPM2.5が観測された。喫煙室前の廊下でも70ppmを超える濃度のPM2.5が測定され、喫煙室からの煙の漏れが確認された。この数値は、WHOの示す安全基準の $25\mu\text{g}/\text{m}^3$ を大幅に超え、厚生労働省の定める屋内退避レベルをも超えていた。(図1)測定した場所で、受動喫煙の影響を受けない場所は屋外のみであった(図2)。敷地内禁煙化実施後には、すべての測定場所で基準値以下となった。

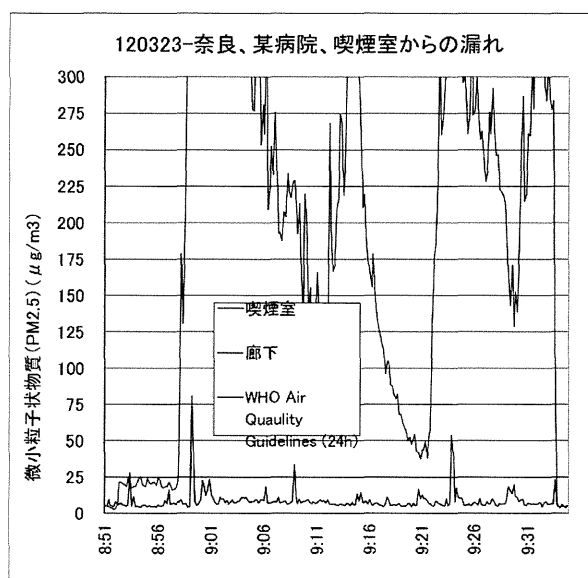


図1 敷地内禁煙化実施前の喫煙室(赤)と喫煙室前廊下(青)の環境測定結果

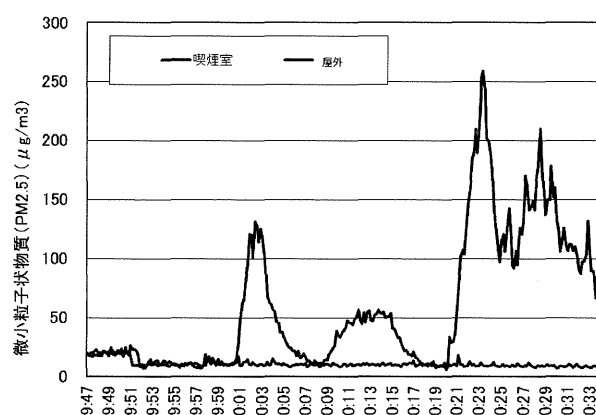


図2 敷地内禁煙化実施前の喫煙室(青)と屋外(赤)の環境測定結果

2) 禁煙達成者へのインタビュー調査

禁煙を導く条件としては、【喫煙影響による発病や自覚症状の出現による切迫感から】と【自分の意志よりも周りの変化により禁煙せざるを得なくなった義務感から】と【自己の意志により主体的に禁煙したもの】の3つの因子が示された。

【切迫感】では(生活習慣病等の発病)(健康障害の自覚症状)のコードが示され、【義務感】

では（たばこの値上がり）（お金がない）（内科医師の指示）等があげられた。【主体的】では（家族の為）（働く条件）（自分のため）（言われる前に禁煙する）等が示された。【切迫感】とは、自身に健康障害がおこり禁煙しないと大変なことになるという切羽詰まった状況からの禁煙であった。【義務感】では、自分の意思ではなく仕方なくの禁煙である。【主体的】な禁煙は、目標実現の為や自分や家族の為に禁煙するであった。

【主体的】な禁煙では、禁煙して良かった等のポジティブな認知が強く示された。【介在因子】として、（家族の励まし）（家族の期待を裏切れない）（仲間のがんばり）（仲間からの励まし）があげられた。

精神疾患患者の禁煙動機は、喫煙影響が身体に出現してから始める禁煙が多いのが特徴であった。（図3）共通していたことは「喫煙が、こんなに身体に影響するとは知らなかった」と答えており、正しい情報を与えられていなかったことが明らかになった。インタビュー時に「もっと早く教えてほしかった」「そうすれば早く禁煙していた」との発言もみられた。

禁煙を継続出来ている条件としては、【一人では頑張れない】【ここに来て仲間が頑張っていると自分も頑張れる】【家族が喜び、応援してくれる】【身体の調子がいい、自分がこんなにやれると思わなかった】【自信がついた】【家族や周囲

の人々から明るくなったと言われる】【たばこ臭くない、こざっぱりしたと言われる】との項目があげられた。

D 考察

精神障害を有する者にとって、入院する病棟の禁煙が重要であることは言うまでもない。残念ながら喫煙室を設けることが受動喫煙の防止にならないことは従来から指摘されてきたが、今回の環境測定結果でも喫煙室はもとより廊下においても受動喫煙が生じていることが示されたことから、精神科病棟内に喫煙室を設けることが不適切であることを示す結果であった。

また禁煙成功者へのインタビュー調査では、禁煙が自己効力感を生み出し、家族や仲間との関係に良い影響を与えることが明らかになった。

以上より、今後の禁煙支援においては、表1に上げる禁煙支援方法の確立が重要と考え提言した。また表2に禁煙プロトコールを示した。

今後は理論構築を発展させていくため数の確保と量的研究との併合も検討していく必要がある。

F. 健康危険情報 なし

G. 研究発表 なし

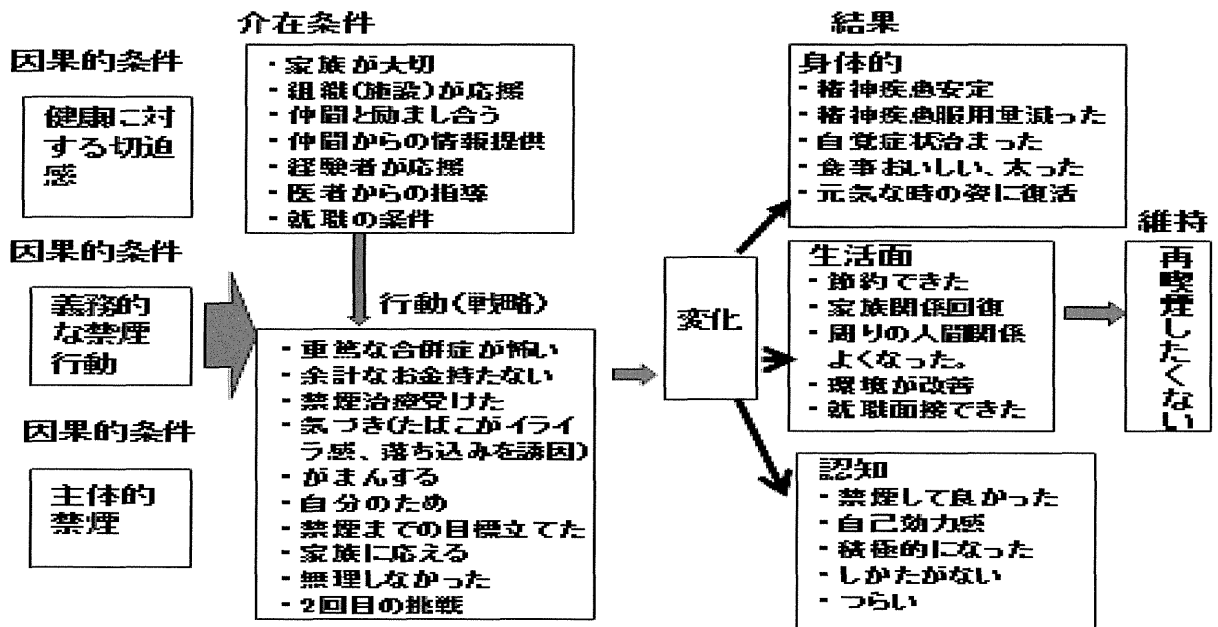


図 3 禁煙成功事例の関連条件と経過(インタビュー結果)

表 1 精神疾患を有する喫煙者への禁煙支援に関する提言

- 1) 医療者はすべての喫煙者に禁煙についての知識を提供することが必要である。すべての喫煙者に対して禁煙の必要性や禁煙方法を含めた知識の提供が重要である。
- 2) 精神疾患を有する喫煙者の禁煙希望に対しては以下の点に留意して禁煙支援を実施する。
 - 1 禁煙によって一時的に疾患の増悪を見ることがあることや、精神科治療薬の減量等が必要になることもあることから、精神科と禁煙外来の連携は必須である。
 - 2 禁煙治療においては、可能な限り禁煙補助薬を利用してニコチン切れ症状の緩和を図る。
 - 3 禁煙治療が通常健康保険適用期間(3 か月)を超えて必要となることが多く、年余にわたる支援によって禁煙成功の事例もあることから、現在の健康保険の適用期間の延長や撤廃が望まれる。
- 3) 精神疾患を有する喫煙者の周囲の非喫煙化はすべての医療機関の到達目標である。喫煙場所がないことは受動喫煙の防止のみならず禁煙の動機づけ・禁煙治療の成功・禁煙の継続において重要である。

表 2 精神疾患を有する喫煙者への禁煙支援プロトコール

- 1) 受診前問診 保険診療にて定められた項目のほかに、原疾患に関する評価スケールを実施する。必要に応じて、原疾患に関する医療機関への禁煙治療実施時期についての確認をおこなう。
- 2) ニコチン依存度に応じた治療方法の選択

薬剤の選択においては、それぞれの薬剤特性に応じた選択をおこなう。

3) 禁煙方法についての説明と同意

禁煙によって一時的に疾患の増悪を見ることがあること、および禁煙の成功率が精神疾患を有する喫煙者において低いこと、繰り返しての禁煙チャレンジは禁煙成功率を高めることを伝え、一回の禁煙チャレンジでの禁煙成功を目標とするよりも長期にわたり禁煙動機を高め、自分にあった禁煙方法や工夫を見つけることの重要性を伝える。

4) 原疾患の悪化の場合の対処方法についての相談

禁煙に際して原疾患が悪化する可能性があることを伝え、精神科専門医や主治医との連携を図るように勧める。とくに統合失調症においては、禁煙後に原疾患の治療薬の減量等が必要になることもあることから、精神科と禁煙外来の連携は必須である。

4) 禁煙治療開始後も毎回、原疾患の状況をあわせ確認し、必要に応じて専門医に相談する。

5) 精神疾患を有する喫煙者の周囲の非喫煙化は重要であり、患者家族や勤務先・デイケアなどもふくめた非喫煙化に努める。

6) 3 か月の禁煙保険治療期間に禁煙が達成できなかった場合にも、次回の保険適用時まで禁煙意欲を持続するように促す。

多能性幹細胞を用いた実験的研究

分担研究者 深見 伸一 奈良県立医科大学精神医学講座 助教

研究要旨：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いことが知られる。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作製技術を確立した。さらに、統合失調症発症に関与が示唆される遺伝子産物の発現レベルを健常者のものと比較した。これらの系は、高率な喫煙率や禁煙の困難さの原因を細胞生物学的に探る基盤になると考えられる。

A. 研究目的

統合失調症患者は喫煙率が高いため、呼吸器疾患、循環器疾患などに高い罹患率を示し、平均寿命も一般より短いなど看過できない健康被害を生じている。非罹患者に比較して、禁煙の失敗率も高く、この原因の解明やより効率的な禁煙方法の開発を行うため細胞生物学的レベルで解析することは有用であると考えられる。直接中枢神経系の細胞を採取することは困難であるため、我々は統合失調症患者および健常者由来のiPS細胞を作製し、ニューロンへの分化誘導系を確立した。作製した神経幹細胞及びニューロンが、健常者—患者間で何らかの性質の違いをもつかどうか統合失調症発症関連遺伝子であるNeuregulin1のシグナルに着目した研究を行った。

B. 研究方法

研究参加に書面にて同意を得た健常者および統合失調症患者より皮膚繊維芽細胞の提供を受けた。提供を受けた線維芽細胞にiPS誘導因子を発現するエピソームベクターをエレクトロポレーションにより遺伝子導入した。導

入細胞をフィーダー細胞へ播種しヒトES細胞培地に交換した後、出現するコロニーをピックアップし継代を行うことでiPS細胞を樹立した。

樹立したiPS細胞から胚葉体(EB)を形成させ、その後神経幹細胞用の培地にて浮遊培養した。形成された神経幹細胞を接着培養に移しニューロンへの分化を促しニューロンの作製を行った。さらに、成熟させるため長期間の培養を行い電気生理学的実験において十分に成熟していることを確認した。作製した神経幹細胞及びニューロンにおいてNeuregulin1の受容体であるErbBのmRNA及びタンパク発現解析を行った。また、Neuregulin1添加によるErbBの細胞内発現分布の変化を細胞免疫染色法により解析した。

(倫理面への配慮)

本研究は、奈良県立医科大学規程に基づき、「医の倫理委員会」「ヒトゲノム倫理委員会」の承認を得て行っている。疾患特異的iPS細胞作成のための検体については、倫理委員会の承認に基づいて書面による同意を得て提供を受けている。提供を

受けた生体試料は個人を特定する情報を切り離して匿名化を施した。個人を特定する情報の対応表管理は、個人情報管理責任者または個人情報分担管理責任者が行っている。本研究への参加を初めからまたは途中で辞退しても本人および家族はいかなる不利益も被らなくしている。

C. 研究結果

エピソーマルベクターを用いた健常者および統合失調症患者由来の iPS 細胞の作製に成功した。また、ニューロンへの分化誘導系の確立にも成功し、一様の成果を得た。レトロウイルスベクターを用いて樹立した場合における iPS 細胞クローン間の EB の形成効率差異や導入遺伝子の分化に伴う再活性化などの問題は、エピソーマルベクターを用いた方が良好な結果が得られた。Neuregulin1 シグナルの受容体発現を mRNA, タンパクの両レベルで解析し発現を確認することができた。Neuregulin1 による ErbB の細胞内発現分布の変化は観察されなかった。

D. 考察

iPS 細胞の作製及び分化誘導は、エピソーマルベクターを用いた場合の方がより安定的な結果が得られることが明らかとなった。神経系へ分化誘導した細胞に Neuregulin1 シグナル伝達分子は発現しており、発症にこのシグナルが関与する患者では、何らかの違いが観察される可能性が考えられた。検体数を増やすことによりこの問題はアプローチできると考えられる。

E. 結論

現在のところ、エピソーマルベクターを用いた作製法が最も安定的な結果が得られると考えられる。確立した分化系において Neuregulin1 シグナル伝達分子の発現が確認されたことから統合失調症発症の分子基盤を培養系で解析できる基盤が確立できた。

G. 研究発表

1. 論文発表
なし

2. 学会発表

importin α 5 KO マウスの行動学的解析

島本卓也, 山室和彦, 鳥塚通弘, 牧之段学, 芳野浩樹, 深見伸一, 井川大輔, 廣田直也, 竹田友彦, 盛山哲嗣, 米田悦啓, 岸本年史

第 34 回日本生物学的精神医学会, 神戸, 2012

統合失調症患者由来人工多能性幹細胞の作成と

Neuregulin1 反応性の解析

深見伸一, 鳥塚通弘, 岸本年史

第 45 回記念 精神神経系薬物治療研究報告会, 大阪, 2012

H. 知的財産権の出願・登録状況

(予定を含む.)

1. 特許取得

該当無し

2. 実用新案登録

該当無し

3. その他

該当無し

喫煙が薬物血中濃度に与える影響—メタアナリシス—

分担研究者 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

研究要旨

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とクロザピンに関するこれまでの文献に関して検索エンジンを用い、解析に適切な文献を抽出し、メタアナリシスを実施した。13個の論文が抽出され、オランザピンに関して喫煙者は非喫煙者に比べて平均 C/D 比が 0.87 (ng/ml)/(mg/day) [95%信頼区間：-0.64, -1.11]低かった。クロザピンに関しては、喫煙者は非喫煙者に比べて平均 C/D 比が 1.11 (ng/ml)/(mg/day) [95%信頼区間：-0.70, -1.53]低かった。いずれも統計学的に有意であった。今回の結果より、喫煙がオランザピン及びクロザピンの血中濃度を下げることが明らかとなった。

A. 研究目的

統合失調症患者では健常人に比較し喫煙率が高いことが報告されている。年代別にみると、一般人口では40歳代をピークとして喫煙人口が激減するのに対して、統合失調症患者においては一貫して75~80%の高い喫煙率がみられるのも特徴的であるとされている。統合失調症において喫煙率の高い要因としては、錐体外路症状の軽減や陰性症状の改善のほか、認知障害を改善する可能性があることなどが報告されている。

タバコ喫煙の際含まれる物質、特に多環芳香族炭化水素 (polycyclic aromatic hydrocarbons) は代謝誘導剤であるが、これらの物質やその代謝物は薬物代謝において重要な cytochromeP450(CYP)アイソザイム1A2 と、十分解明していないが UDP-グルクロン酸転移酵素を誘導すると考えられている。このため、テオフィリン・フェナセチン・プロプラノロール・カフェインをはじめとして、いくつかの抗精神病薬の代謝率を上昇させることが報告されている。

近年、禁煙化が進み、統合失調症患者でも禁煙を試みる患者が増えてきている。しかし、禁煙化された精神科病棟への入院などによる急激な禁煙は薬物治療にどのような影響を与えるかは明らかではない。したがって本研究では抗精神病薬服用中の喫煙患者が急に禁煙した場合の血中濃度の変化およびその対策をメタアナリシスという統計学的技法を用い、検討することにした。

B. 研究方法

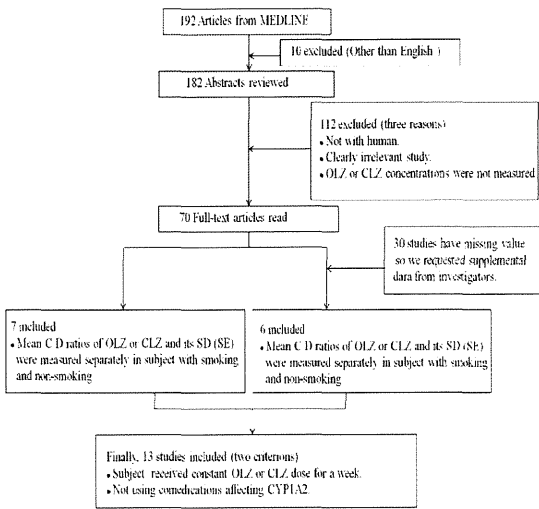
1. 論文検索

論文検索は OVID MEDLINE で行い、検索語句には以下を用いた。“olanzapine” or “clozapine”) and (“smoking” or “cigarette” or “tobacco” or “smoke”)

2. 文献の選択

選択した論文

	対象者数		研究実施国	著者
	喫煙者	非喫煙者		
10	27		Sweden	Skogh E, et al., 2011
8	9		Spain	Carrillo JA, et al., 2003
257	123		America	Citrome L, et al., 2009
31	9		Norway	Haslemo T, et al., 2006
16	35		Japan	Nozawa M, et al., 2008
30	43		Germany	Laika B, et al., 2010
8	10		Italy	Spina E, et al., 2009
71	78		Norway	Haslemo T, et al., 2011
267	139		America	Bigos KL, et al., 2008
45	35		Netherlands	van der Weide J, et al., 2003
28	5		Norway	Haslemo T, et al., 2006
22	27		America	Palego L, et al., 2002
25	9		Germany	Detting M, et al., 2000



3. 統計解析

抽出するデータは喫煙群（喫煙時）及び非喫煙群（禁煙時）の平均 C/D 比[(ng/ml)/(mg/day)]とその SD を用いた。

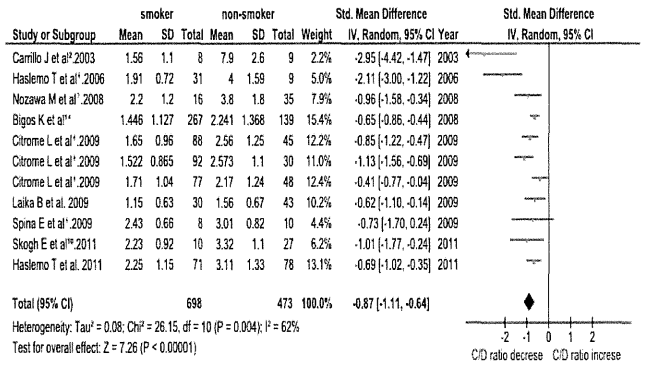
結果は喫煙者の非喫煙者に対する C/D 比の平均差, forest plot にまとめた。

出版バイアスの確認は funnel plot を用いて確認した。

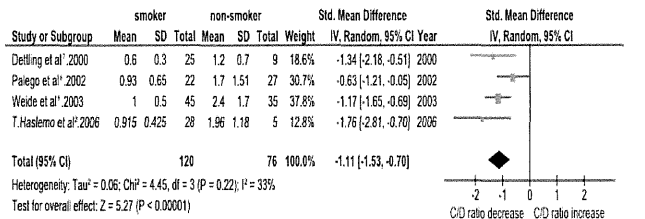
※解析には Review Manager (version 5.1)を用いた。

C. 研究結果

オランザピンに関して、喫煙者は非喫煙者に比べて平均 C/D 比が 0.87 (ng/ml)/(mg/day) [95% 信頼区間: -0.64, -1.11]低かった。これは統計学的にも有意な低下であった。



クロザピンに関しては、喫煙者は非喫煙者に比べて平均 C/D 比が 1.11 (ng/ml)/(mg/day) [95%信頼区間: -0.70, -1.53]低かった。これは統計学的にも有意な低下であった。



D. 考察

喫煙者では非喫煙者より、オランザピンの C/D 比が平均で 0.87 (ng/ml)/(mg/day)低かった。一日投与量 10 mg 投与する場合、3.4 mg 減量することに相当する。

一方、喫煙者では非喫煙者より、クロザピンの C/D 比が平均で 1.11 (ng/ml)/(mg/day)低かった。一日投与量 200 mg 投与する場合、160 mg 減量することに相当する。さらに、同一症例の場合でも、禁煙により、クロザピンの C/D 比は平均で 0.86 (ng/ml)/(mg/day)高くなった。この計算によると、クロザピンの一日投与量を 2/5 に減量することで禁煙による血中濃度の上昇を抑えられる。

出版バイアスの確認は funnel plot を用い行い、オランザピン、クロザピンともに明らかな出版バイアスは認められなかった。

E. 結論

喫煙がオランザピン及びクロザピンの体内動態

に与える影響について、これまでの報告を総合的に解析し、喫煙がオランザピン及びクロザピンの血中濃度を下げることが明らかとなった。

F. 健康危険情報：なし

G. 研究発表

1. 論文発表

【英文雑誌】

Yasui-Furukori N, Sato Y, Kato H, Kaneko S. Paroxetine-associated hypereosinophilia may clinically resemble a panic attack. Clin Neuropharmacol 2012; 35: 47-48.

Yasui-Furukori N, Fujii A, Sugawara N, Tsuchimine S, Saito M, Hashimoto K, Kaneko S. No association between hormonal abnormality and sexual dysfunction in Japanese patients with schizophrenia treated with antipsychotics. Hum Psychopharmacology 2012; 27: 82-89.

Akamine Y,* Miura M,* Yasui-Furukori N,* Kojima M, Uno T. Carbamazepine Differentially Affects the Pharmacokinetics of Fexofenadine Enantiomers. Br J Clin Pharmacol 2012; 73: 478-81.

Sugawara N, Yasui-Furukori N, Sasaki G, Umeda T, Takahashi I, Danjo K, Matsuzaka M, Kaneko S, Nakaji S. Relationships between suicidal ideation and the dimensions of depressive symptoms among middle-aged population in Japan. J Affect Disord 2012; 136: 819-23.

Tomita T, Yasui-Furukori N, Nakagami T, Kaneda A, Kaneko S. The association between sunshine duration and paroxetine response time in patients with major depressive disorder. J Affect Disord 2012; 136: 1067-71.

Sugawara N, Yasui-Furukori N, Umeda T, Tsuchimine S, Fujii A, Sato Y, Saito M,

Furukori H, Danjo K, Matsuzaka M, Takahashi I, Kaneko S. Effect of age and disease on bone mass in Japanese patients with schizophrenia. Ann Gen Psychiatry 2012; 11: 5.

Saruwatari J,* Yasui-Furukori N,* Niioka T, Akamine Y, Takashima A, Uno T. Different Effects of the Selective Serotonin Reuptake Inhibitors Fluvoxamine, Paroxetine, and Sertraline on the Pharmacokinetics of Fexofenadine. J Clin Psychopharmacol 2012; 32: 195-99.

Sugawara N, Yasui-Furukori N, Tsuchimine S, Fujii A, Umeda T, Sato Y, Saito M, Nakaji S, Kaneko S. Body composition in patients with schizophrenia: Comparison with healthy controls. Ann Gen Psychiatry 2012; 11: 11.

Yasui-Furukori N, Kaneda A, Sugawara N, Tomita T, Kaneko S. Effect of adjunctive treatment with aripiprazole to atypical antipsychotics on cognitive function in schizophrenia patients. J Psychopharmacology 2012; 26: 806-12.

Saruwatari J, Deguchi M, Yoshimori Y, Noai M, Abe T, Nakagawa T, Yoshida S, Yasui-Furukori N, Kaneko S, Ishitsu T, Nakagawa K. Mitochondrial superoxide dismutase 2 polymorphisms as a risk factor for elevated alanine aminotransferase among Japanese patients treated with valproic acid. Epilepsy Res 2012; 99: 183-6.

Tsuchimine S, Yasui-Furukori N, Nakagami T, Sato Y, Kaneko S. DRD3 genotype, but not the BDNF genotype, affects treatment response to paroxetine in major depressive disorder: A Preliminary Study. J Clin Psychopharmacol 2012; 32: 724-6.

Tsuchimine S, Yasui-Furukori N, Sugawara N, Sasaki K, Kaneda A, Yoshida S, Kaneko S. Association between the dopamine D2 receptor (DRD2) polymorphism and the personality

- traits of healthy Japanese participants. Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry 2012; 38: 190-3.
- Shiohira H,* Yasui-Furukori N,* Yamada S,* Akamine Y, Tateishi T, Uno T. Hydroxylation of R(+)- and S(-)-omeprazole after racemic dosing are different among the CYP2C19 genotypes. Pharmaceutical Res 2012; 29: 2310-6.
- Sugawara N, Yasui-Furukori N, Kaneda A, Sato Y, Tsuchimine S, Fujii A, Danjo K, Takahashi I, Matsuzaka M, Kaneko S. Factor structure of the Liebowitz Social Anxiety Scale for a community-dwelling population in Japan. Psychiatr Clin Neurosci 2012; 66: 525-8.
- Sugawara N, Yasui-Furukori N, Sasaki G, Tanaka O, Umeda T, Takahashi I, Danjo K, Matsusaki M, Kaneko S, Nakaji S. Coping behaviors in relation to depressive symptoms and suicidal ideation among middle-aged workers in Japan. J Affect Disord 2012; 142: 264-8.
- Sugawara N, Yasui-Furukori N, Tsuchimine S, Kaneda A, Tsuruga K, Iwane K, Okubo N, Takahashi I, Kaneko S. No association between dietary patterns and depressive symptoms among a community-dwelling population in Japan. Ann Gen Psychiatry. 2012;11:24.
- Akamine Y, Yasui-Furukori N, Ieiri I, Uno T. Psychotropic drug-drug interactions involving P-glycoprotein. CNS Drugs. 2012;26:959-73.
- Kusuhara H, Miura M, Yasui-Furukori N, Yoshida K, Akamine Y, Yokochi M, Fukizawa S, Ikejiri K, Kanamitsu K, Uno T, Sugiyama Y. Effect of Coadministration of Single and Multiple Doses of Rifampicin on the Pharmacokinetics of Fexofenadine Enantiomers in Healthy Subjects. Drug Metab Dispos 2013 Jan;41(1):206-13.
- Tsuchimine S, Yasui-Furukori N, Kaneda A, Kaneko S. The CLOCK C3111T Polymorphism Is Associated with Reward Dependence in Healthy Japanese Subjects. Neuropsychobiology. 2013;67(1):1-5.
- Yasui-Furukori N, Hashimoto K, Kubo K, Tomita T. Interaction between paliperidone extended-release and TS-1, an oral anticancer drug containing a 5-fluorouracil derivative in a schizophrenic patient Neuropsychiat Dis Treat. 2013;9:317-9
- Sugawara N, Yasui-Furukori N, Sato Y, Saito M, Furukori H, Nakagami T, Kudo S, Kaneko S. Body mass index and quality of life among outpatients with schizophrenia in Japan. BMC Psychiatry. 2013;13:108.
- Sugawara N, Yasui-Furukori N, Sasaki G, Tanaka O, Umeda T, Takahashi I, Danjo K, Matsuzaka M, Kaneko S, Nakaji S. Gender Differences in Factors Associated with Suicidal Ideation and Depressive Symptoms among Middle-Aged Workers in Japan. Ind Health.(In press)
- Yamada S, Shiohira H, Yasui-Furukori N, Tateishi T, Akamine Y, Uno T. The (R)-omeprazole hydroxylation index reflects CYP2C19 activity in healthy Japanese volunteers. Eur J Clin Pharmacol (in press).
- Yasui-Furukori N, Fujii A. Worsened hypertension control induced by aripiprazole. Neuropsychiat Dis Treat.(In press)
- Yasui-Furukori N, Kubo K, Ishioka M Inoue Y. Interaction between paliperidone and carbamazepine. Ther Drug Monit (in press)
- Ishioka M, Hashimoto K, Sugawara N, Yasui-Furukori N. Neuroleptic malignant syndrome induced by lamotrigine. Clin Neuropharmacol. (In press)

Ⅲ. 研究成果の刊行に関する一覧表

発表者氏名	論文タイトル名	発表誌名	巻号	ページ	出版年
Shigemoto Fujii and Takaaki Akaike.	Redox signaling by 8-nitro-cyclic guanosine monophosphate: nitric oxide- and reactive oxygen species-derived electrophilic messenger.	Antioxid Redox Signal.		in press	2013
Md. Mizanur Rahaman, Tomohiro Sawa, Ahmed Khandaker Ahtesham, Shahzada Khan, Hirofumi Inoue, Atsuh Irie, Shigemoto Fujii, and Takaaki Akaike.	S-Guanylation proteomics for redox-based mitochondrial signaling.	Antioxid Redox Signal		in press	2013
Takahiro Joudoi, Yudai Shichiri, Nobuto Kamizono, Takaaki Akaike, Tomohiro Sawa, Jun Yoshitake, Naotaka Yamada, and Sumio Iwai.	Nitrated cyclic GMP modulates guard cell signaling in Arabidopsis.	Plant Cell.		in press	2013
Takaaki Akaike, Motohiro Nishida, and Shigemoto Fujii.	Regulation of redox signalling by an electrophilic cyclic nucleotide.	J Biochem	153	131-138	2013
Yuki Kurauchi, Akinori Hisatsune, Yoichiro Isohama, Tomohiro Sawa, Takaaki Akaike, and Hiroshi Katsuki.	Nitric oxide/soluble guanylyl cyclase signaling mediates depolarization-induced protection of rat mesencephalic dopaminergic neurons from MPP(+) cytotoxicity.	Neuroscience	231	206-215	2013
Kaori Watanabe, Yu Ishima, Takaaki Akaike, Tomohiro Sawa, Teruo Kuroda,	S-nitrosated α -1-acid glycoprotein kills drug-resistant bacteria and aids survival in	FASEB J.	27	391-398	2013

発表者氏名	論文タイトル名	発表誌名	巻号	ページ	出版年
Wakano Ogawa, Hiroshi Watanabe, Ayaka Suenaga, Toshiya Kai, Masaki Otagiri, and Toru Maruyana.	sepsis.				
Kohta Oyama, Shahzada Khan, Tatsuya Okamoto, Shigemoto Fujii, Katsuhiko Ono, Tetsuro Matsunaga, Jun Yoshitake, Tomohiro Sawa, Junko, Tomida, Yoshiaki Kawamura, and Takaaki Akaike.	Identification of and screening for human <i>Helicobacter cinaedi</i> infections and carriers via nested PCR.	J Clin Microbiol	50	3893-3 900	2012
Yohei Saito, Tomohiro Sawa, Jun Yoshitake, Chisato Ito, Shigemoto Fujii, Takaaki Akaike, and Hirokazu Arimoto.	Nitric oxide promotes recycling of 8-nitro-cGMP, a cytoprotective mediator, into intact cGMP in cells.	Mol Biosyst	8	2909-2 915	2012
Motohiro Nishida, Tomohiro Sawa, Naoyuki Kitajima, Katsuhiko Ono, Hirofumi Inoue, Hideshi Ihara, Hozumi Motohashi, Masayuki Yamamoto, Makoto Suematsu, Hitoshi Kurose, Albert van der Vliet, Bruce A Freeman, Takahiro Shibata, Koji Uchida, Yoshito Kumagai, and Takaaki Akaike.	Hydrogen sulfide anion regulates redox signaling via electrophile sulfhydration.	Nat Chem Biol	8	714-72 4	2012

発表者氏名	論文タイトル名	発表誌名	巻号	ページ	出版年
Shang Guoguo, Takaaki Akaike, Jiang Tao, Chen Qi, Zhang Nong, and Li Hui.	HGF-mediated inhibition of oxidative stress by 8-nitro-cGMP in high glucose-treated rat mesangial cells.	Free Radic Res	46	1238-1 248	2012
Yoshifumi Sato, Mitsutoki Hatta, Md. Fazlul Karim, Tomohiro Sawa, Fan-Yan Wei, Shoki Sato, Mark A. Magnuson, Frank J. Gonzalez, Kazuhito Tomizawa, Takaaki Akaike, Tatsuya Yoshizawa, and Kazuya Yamagata.	Anks4b, a novel target of HNF4 α interacts with GRP78 and regulates endoplasmic reticulum stress-induced apoptosis in pancreatic β -cells.	J Biol Chem	287	23236- 23245	2012
Takatsugu Goto, Yoshitoshi Ogura, Hideki Hirakawa, Junko Tomida, Yuji Morita, Takaaki Akaike, Tetsuya Hayashi, and Yoshiaki Kawamura.	Complete genome sequence of Helicobacter cinaedi strain PAGU611, isolated in a case of human bacteremia.	J Bacteriol	194	3744-3 745	2012
Yu Ishima, Hitomi Hoshino, Takuya Shinagawa, Kaori Watanabe, Takaaki Akaike, Tomohiro Sawa, Ulrich Kragh-hansen, Toshiya Kai, Hiroshi Watanabe, Toru Maruyama, and Masaki Otagiri.	S-guanylation of human serum albumin is a unique posttranslational modification and results in a novel class of antibacterial agents.	J Pharm Sc	101	3222-3 229	2012

発表者氏名	論文タイトル名	発表誌名	巻号	ページ	出版年
藤井重元, 赤池孝章.	硫化水素と炎症.	感染・炎症・免疫	42	235-237	2012
赤池孝章.	概論: 活性酸素によるレドックス制御の新たなパラダイム転換に迫る.	実験医学増刊	30	2690-2696	2012
澤 智裕, 赤池孝章.	ROS・親電子リガンドとガス状分子のシグナルネットワーク.	実験医学増刊	30	2740-2745	2012
Kimoto S, Muraki K, Toritsuka M, Mugikura S, Kajiwara K, Kishimoto T, Illingworth E, Tanigaki K.	Selective overexpression of Comt in prefrontal cortex rescues schizophrenia-like phenotypes in a mouse model of 22q11 deletion syndrome.	Transl Psychiatry	7:2	e146	2012
Harper KM, Hiramoto T, Tanigaki K, Kang G, Suzuki G, Trimble W, Hiroi N.	Alterations of social interaction through genetic and environmental manipulation of the 22q11.2 gene Sept5 in the mouse brain.	Hum Mol Genet	1:21 (15)	3489-99	2012
Yoshida A, Yamamoto N, Kinoshita M, Hiroi N, Hiramoto T, Kang G, Trimble WS, Tanigaki K, Nakagawa T, Ito J.	Localization of septin proteins in the mouse cochlea.	Hear Res	289 (1-2)	40-51	2012
Yasui-Furukori N, Satou Y, Kato H, Kaneko S.	Paroxetine-associated hypereosinophilia may clinically resemble a panic attack	Clin Neuropharmacol	35	47-48	2012
Yasui-Furukori N, Fujii A, Sugawara N, Tsuchimine S, Saito M, Hashimoto K, Kaneko S.	No association between hormonal abnormality and sexual dysfunction in Japanese patients with schizophrenia treated with antipsychotics.	Hum Psychopharmacology	27	82-89	2012
Akamine Y,* Miura M,* Yasui-Furukori N,* Kojima M, Uno T.	Carbamazepine Differentially Affects the Pharmacokinetics of Fexofenadine Enantiomers.	Br J Clin Pharmacol	73	478-81	2012

発表者氏名	論文タイトル名	発表誌名	巻号	ページ	出版年
Sugawara N, <u>Yasui-Furukori N</u> , Sasaki G, Umeda T, Takahashi I, Danjo K, Matsuzaka M, Kaneko S, Nakaji S.	Relationships between suicidal ideation and the dimensions of depressive symptoms among middle-aged population in Japan.	J Affect Disord	136	819-23	2012
Tomita T, <u>Yasui-Furukori N</u> , Nakagami T, Kaneda A, Kaneko S.	The association between sunshine duration and paroxetine response time in patients with major depressive disorder.	J Affect Disord	136	1067-71.	2012
Sugawara N, <u>Yasui-Furukori N</u> , Umeda T, Tsuchimine S, Fujii A, Sato Y, Saito M, Furukori H, Danjo K, Matsuzaka M, Takahashi I, Kaneko S.	Effect of age and disease on bone mass in Japanese patients with schizophrenia.	Ann Gen Psychiatry	11	5	2012
Saruwatari J,* Yasui-Furukori N,* Niioka T, Akamine Y, Takashima A, Uno T	Different Effects of the Selective Serotonin Reuptake Inhibitors Fluvoxamine, Paroxetine, and Sertraline on the Pharmacokinetics of Fexofenadine	J Clin Psychopharmacol	32	195-99	2012
Sugawara N, Yasui-Furukori N, Tsuchimine S, Fujii A, Umeda T, Sato Y, Saito M, Nakaji S, Kaneko S	Body composition in patients with schizophrenia: Comparison with healthy controls	Ann Gen Psychiatry	11	11	2012
Yasui-Furukori N, Kaneda A, Sugawara N, Tomita T, Kaneko S	Effect of adjunctive treatment with aripiprazole to atypical antipsychotics on cognitive function in schizophrenia patients	J Psychopharmacology	26	806-12	2012
Saruwatari J, Deguchi M, Yoshimori Y, Noai M, Abe T, Nakagawa T, Yoshida S, Yasui-Furukori N,	Mitochondrial superoxide dismutase 2 polymorphisms as a risk factor for elevated alanine	Epilepsy Res	99	183-6	2012

発表者氏名	論文タイトル名	発表誌名	巻号	ページ	出版年
Kaneko S, Ishitsu T, Nakagawa K	aminotransferase among Japanese patients treated with valproic acid				
Tsuchimine S, Yasui-Furukori N, Nakagami T, Sato Y, Kaneko S	DRD3 genotype, but not the BDNF genotype, affects treatment response to paroxetine in major depressive disorder: A Preliminary Study	J Clin Psychopharmacol	32	724-6	2012
Tsuchimine S, Yasui-Furukori N, Sugawara N, Sasaki K, Kaneda A, Yoshida S, Kaneko S	Association between the dopamine D2 receptor (DRD2) polymorphism and the personality traits of healthy Japanese participants	Prog Neuropsychophar macol Biol Psychiatry	38	190-3	2012
Shiohira H,* Yasui-Furukori N,* Yamada S,* Akamine Y, Tateishi T, Uno T	Hydroxylation of R(+)- and S(-)-omeprazole after racemic dosing are different among the CYP2C19 genotypes	Pharmaceutical Res	29	2310-6	2012
Sugawara N, Yasui-Furukori N, Kaneda A, Sato Y, Tsuchimine S, Fujii A, Danjo K, Takahash, I Matsuzaka M, Kaneko S	Factor structure of the Liebowitz Social Anxiety Scale for a community-dwelling population in Japan	Psychiatr Clin Neurosci	66	525-8	2012
Sugawara N, Yasui-Furukori N, Sasaki G, Tanaka O, Umeda T, Takahashi I, Danjo K, Matsusaki M, Kaneko S, Nakaji S	Coping behaviors in relation to depressive symptoms and suicidal ideation among middle-aged workers in Japan	J Affect Disord	142	264-8	2012
Sugawara N, Yasui-Furukori N, Tsuchimine S, Kaneda	No association between dietary patterns and depressive symptoms	Ann Gen Psychiatry	11	24	2012