

Ishifune C, Maekawa Y, Nishida J, Kitamura A, Tanigaki K, Yagita H, Yasutomo K.

Eur J Immunol. 2011 May;41(5):1309-20.

Two opposing roles of RBP-J in Notch signaling.

Tanigaki K, Honjo T.

Curr Top Dev Biol. 2010;92:231-52.

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, Kajiwara 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

The mapping of quantitative trait loci underlying strain difference in nicotine

effect on MK801-induced locomotion between C57Bl6 and 129Sv

Neuro2010, Kobe, Japan

The mapping of quantitative trait loci underlying strain difference in nicotine effect on MK801-induced locomotion between C57Bl6 and 129Sv

Society for Neuroscience, 2010, Sandiego, USA

ニコチンと統合失調症の遺伝学的側面

第30回日本社会精神医学会, 2011年3月4日, 奈良, 日本

Neuropathological analysis of 22q11.2 deletion syndrome model mice. 第34回 神経科学学会大会 2011年9月17日 (14日-17日) 横浜

Behavioral Analysis of Neuron-specific RBP-J knockout mice. The Notch Meeting 2011年10月5日 (2-6日) Greece

Neuropathological analysis of 22q11.2 deletion syndrome model mice. The 32nd Naito Conference on Biological basis of mental functions and disorders 2011年10月19日 (18日-21日) 八ヶ岳

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

## 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 長谷川 浩二 国立病院機構京都医療センター  
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った。

この目標に沿って、本研究では、「精神科病院の禁煙化に関する研究」と、「精神障害者への禁煙支援に関する研究」として6つの研究を実施した。「精神科病院の禁煙化に関する研究」においては、平成21年度までに敷地内禁煙化病院への調査を実施してきたが、平成22年度は、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。23年度には、精神科における禁煙化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要因となっていることを明確にした。これらに基づき、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。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。一方、精神疾患を有する喫煙者への禁煙治療に関しては、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において精神疾患を有する喫煙者の禁煙成功率が低いことが示され、元疾患に応じた対応の必要性が重ねて示された。平成24年度には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。以上から、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。

## 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った。

この目標に沿って、本研究では、「精神科病院の禁煙化に関する研究」と、「精神障害者への禁煙支援に関する研究」を並列して6つの研究を実施し、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を実施した。

精神科病棟の敷地内禁煙化に関しては、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こ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。23年度には、精神科における禁煙化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。これらに基づき、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。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。

一方、精神疾患を有する喫煙者への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。そこで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。

以上の6つの研究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ルの作成をおこなった。

## B. 研究方法

### 1) 精神科救急医療を実施している病院の禁煙化実態調査(22年度)

敷地内禁煙の実施後に精神科救急入院患者における喫煙要求への対処を明確にすることを主眼とした層化質問票を作成し、層化質問票にしたがってキーパーソンインタビュー調査を実施した。

### 2) 禁煙化未実施の精神科病棟と、禁煙化を実施した一般病棟とでの職員および患者の意識の比較調査(23年度)

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、喫煙室を有する。一般病棟は敷地内禁煙である。職員(精神科33名・一般病棟32名)を対象に無記名自記式調査票への記入を依頼した。調査項目は敷地内禁煙についての意識や受動喫煙の認識等とした。集計にはエクセル統計を用い、X<sup>2</sup>乗検定にて有意差水準を5%とした。なお本研究は天理医療大学研究倫理委員会およびT病院の承認を得て実施した。

### 3) 禁煙化ロードマップの作成(23年度)

ロードマップの全体構成を決定し、その一部

をなす現状評価のための禁煙対策評価シートを作成した。

### 4) 精神科病棟の環境測定(24年度)

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(PM2.5)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。

### 5) 禁煙外来受診者における元疾患別禁煙経過調査(22年度)

鬱や統合失調症を有する喫煙者の禁煙経過について、文献的調査および研究者の担当する禁煙外来受診者について検討した。

### 6) 禁煙達成者へのインタビュー調査(24年度)

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) 精神科救急医療を担当している病院の禁煙化実態調査

2010年7月 調査対象としては、平成20年4月に敷地内禁煙化を実施した宮崎県内の私立総合病院363床(うち精神科病棟は94床)を選定し、実態調査を実施した。その結果、精神科救急入院患者は入院後に薬物療法を実施することが多いが、薬物の有効性出現までに喫煙を要求することもある。ただし要求事項がある場合には喫煙のみならず他の要求事項も出てくるのが普通であり、すべて却下するという方針で臨んでいて特に問題を生じることはないとのことで

あった。一方、沖縄県内の公立病院と奈良県内の公立病院はいずれも敷地内禁煙を実施していない。年間かなりの数の精神科救急入院を有しているため、喫煙を要求されれば病棟内の喫煙場所で喫煙するように指導しているとのことであった。

## 2) 禁煙化未実施の精神科病棟と、禁煙化を実施した一般病棟とでの職員の意識の比較

調査は2012年2月に実施し、すべての職員から回答を得た。表1、表2に結果を提示した。受動喫煙に対しての認識、禁煙治療についての認識において、両病棟間で有意差が見られた。他の質問項目において差がみられなかった。

表1 受動喫煙の健康リスクについて

|       | 知っている     | 知らない      |
|-------|-----------|-----------|
| 一般病棟  | 32(100%)  | 0         |
| 精神科病棟 | 20(60.6%) | 13(39.4%) |

p<0.01

表2 禁煙治療について

|       | 知っている     | 知らない      |
|-------|-----------|-----------|
| 一般病棟  | 30(93.8%) | 2(6.3%)   |
| 精神科病棟 | 6(18.2%)  | 27(81.8%) |

p<0.01

## 3) 禁煙化ロードマップの全体構成と禁煙対策評価シート

禁煙化ロードマップの全体構成については、実地での使いやすさを優先して「禁煙対策評価シート」「時系列シート」「禁煙化に有用なコンテンツ類」の3つとした。今年度はこのうち「禁煙対策評価シート」を作成するとともに「時系列シート」を提示した。なお禁煙対策評価シートは保険者機能を推進する会の職域における質問シートを同会の許諾を得て参考にした。

図1は質問シートであり右欄はプルダウンで結果を表示する仕組みとなっている。図2は禁煙対策評価シートの結果表示である。タコグラ

フ表示とバルーン表示の2表示とした。また禁煙化の道筋として図3に時系列シートを作成提示した。

図1 禁煙対策評価シート（入力用）

図2 禁煙対策評価シートの結果表示

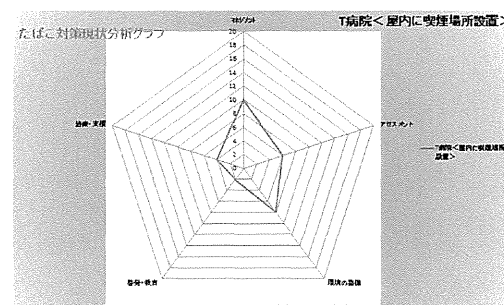
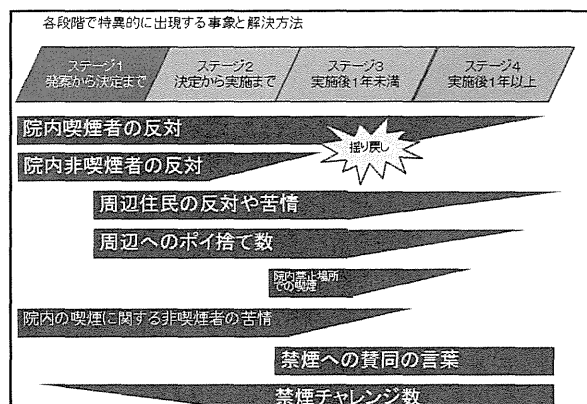


図3 時系列シート



## 4) 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4)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5)。敷地内禁煙実施後には、すべての測定場所で基準値以下となった。

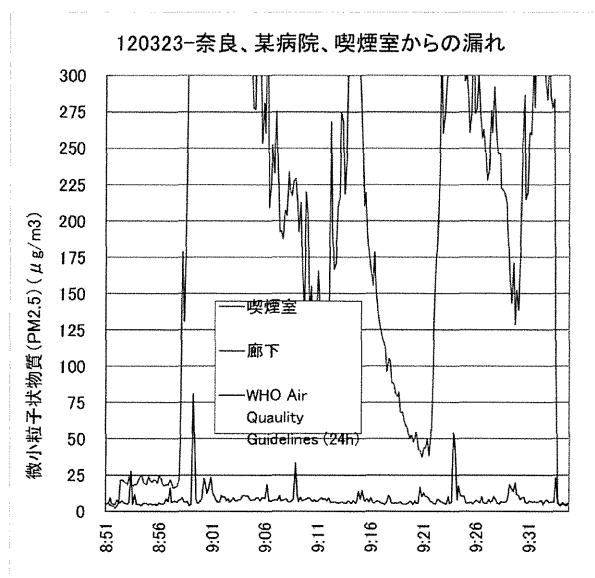


図4 敷地内禁煙化実施前の喫煙室(赤)と喫煙室前廊下(青)の環境測定結果

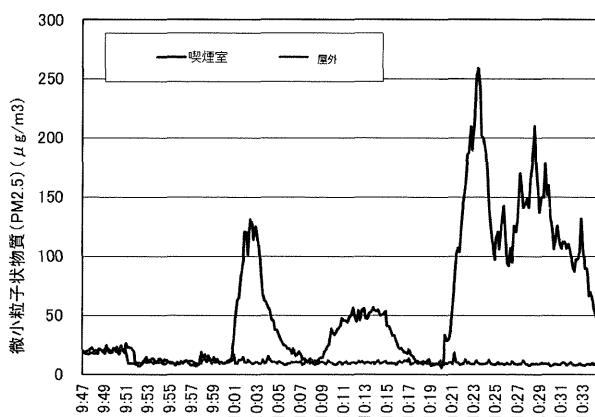


図5 敷地内禁煙化実施前の喫煙室(青)と屋外(赤)の環境測定結果

#### 5) 精神障害者禁煙外来受診者における現疾患別禁煙経過調査

文献調査では、禁煙経過中にMDDを生じる率は0~31%と幅が見られた(初診時状況や調査時期等はさまざまであった<sup>1)</sup>。

2009年1月1日から2010年12月31日までの2年間の京都大学病院の禁煙外来のすべての受診者を対象として禁煙経過を調べた。禁煙保険診療の適用の有無は無関係とした。禁煙外来受診総数 236人 うち 精神疾患なし154人(65.3%) 精神疾患あり 82人(34.1%)であった。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。精神疾患あり 82例の、禁煙外来終了時(受診後12週)の状況であるが、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%)であった。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%)

であった。以下に鬱と統合失調症の禁煙成功例と不成功例を提示する。

事例1(鬱・成功例) 54歳男性 公務員 40歳ごろから糖尿病と鬱の治療を受けていた。勤務先の禁煙化で自分も禁煙せねばと努力したが無理であったので本院を受診した。18歳から喫煙し一日喫煙本数20本程度 TDS8点, FTND5点, 起床後するに喫煙。初診時呼気中一酸化炭素濃度13ppm. 初診時のSDS52点 すぐに禁煙したいからと自分でニコチンパッチの使用を希望した。2週間目には喫煙本数は一日0本に至った。12週間目まで通院したが途中で鬱の悪化を見ることはなく、終了時のSDSは44と改善していた。

事例2（鬱・失敗例）65歳男性 定年退職後無職。大学生時代に喫煙開始した。奥さんも喫煙者。55歳時に鬱を発症し近医で治療を受けてきた。夫婦で禁煙外来を受診した。一日喫煙本数10本程度 TDS8点, FTND5点, 起床後すぐに喫煙。初診時呼気中一酸化炭素濃度 8ppm。初診時のSDS54点 ニコチンパッチによる治療を希望した。2週間目の再診日には喫煙本数は一日0本に至った。奥さんも禁煙した。しかしそのころに鬱の悪化を自覚し喫煙再開。その後非常な努力で禁煙を試みるも一日数本の喫煙をやめることはできず、禁煙できないことが契機となりさらに気分の落ち込みを経験した。通院中の精神科医を受診して抗鬱剤を増量したが喫煙のまま禁煙保険治療終了の12週間目に至った。終了時のSDSは60点。以後も禁煙努力は続け、1年後、2年後に禁煙外来を再受診して禁煙努力を続けているが禁煙に至っていない。

事例3（統合失調症・成功例） 初診時44歳男性 無職 統合失調症の発症は16歳ごろで、同時期から喫煙開始し初診時には一日80本から100本を喫煙していた。生活保護を受けているがタバコ価格の負担が辛く、禁煙努力したが無理であった。同じく統合失調症を有する兄と同居していたが兄とともに本院を受診した。TDS9点, FTND10点, 初診時呼気中一酸化炭素濃度 68ppm。すぐにも禁煙したいと自分でニコチンパッチの処方を希望したが禁煙に至らなかった。しかし精神科の主治医が交代し、新しい主治医となった精神科医が兄との別居を勧めた。兄と別居して2週間で喫煙本数は0本になった。禁煙補助薬は使用しなかったが、ニコチン切れ等はほとんど自覚せず。服装がこざっぱりした・タバコ臭が消えた・統合失調症のために処方されていた内服薬のおよそ半分が処方不要となったなど禁煙のメリットも自覚。

事例4（統合失調症・不成功例） 54歳女性 無職 統合失調症の発症は20歳ごろで喫煙本数は一日40本程度。両親宅の離れにて一人暮らしをしている。肌あれなども気になることから禁煙を希望して来院した。TDS8点, FTND6点, 初診時呼気中一酸化炭素濃度 18ppm。すぐにも禁煙したいと自分でニコチンパッチの処方を希望し禁煙した、しかし同時に従来あった幻聴が著明となり、「死ね、死ね」との声が怖く自室から出ることができなくなり禁煙治療は2回目で中断した。1年後に禁煙外来を再診したが喫煙本数が減ると幻聴が多くなるとのことで禁煙には至らなかった。

#### 6) 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。

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。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。今回調査した精神科病棟では精神科救急医療の場であっても敷地内禁煙を実施するとの一つの方向性を示唆するものとする。しかし一方で精神科救急医療を実施する他の精神科病院からは病棟の敷地内禁煙への懸念の声も聞かれた。この相反する結果は、今後の研究の進展を待たねばならないであろう。また職員の喫煙問題に対する認識度の調査において、受動喫煙リスクと治療内容に有意差がみられたことは、今後敷地内禁煙を広める上での職員教育の重要性や教育上の留意点を示唆するものと考えられた。

なお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、本研究でも環境測定結果において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は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。

精神疾患を有する喫煙者への禁煙支援に関しては、治療開始後 12 週での禁煙成果は、精神科疾患を有さない喫煙者では 70% 程度であるが、精神科疾患別には鬱の禁煙成功率が比較的高か

ったが、それでも精神科疾患を有さない喫煙者の禁煙治療成果の半数程度であることから、精神障害者への禁煙治療には新たなプロトコールが考案されねばならないことを強く示唆する。

一方統合失調症に関しては従来から病院敷地内禁煙化に際して比較的順調に短期間で喫煙が止まることを指摘してきたが、周囲環境の変化を契機として禁煙した事例もあり、精神障害者にとっての環境の重要性を示すものとする。統合失調症の場合、通院患者では禁煙の環境整備は一般に困難なことが多く、禁煙の成功には長い年月を必要とする。現在禁煙治療は健康保険が適用されているが、治療期間は 1 年に 3 ヶ月を限度とし、入院患者には一部を除いて健康保険が適用されないなどの問題がある。これらを踏まえ、表 1 表 2 に示す提言とプロトコールの作成を実施した。

F. 健康危険情報 なし

G. 研究発表 なし

## 謝辞

禁煙化ロードマップの禁煙対策評価シートの作成にあたり、保険者機能を推進する会のご協力に感謝します。

## 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：**喫煙は、肺ガンをはじめとした多くのガンや脳血管疾患、虚血性心疾患など多くの生活習慣病の危険因子として知られる。禁煙の困難さのメカニズムの解明や効果的な禁煙方法の開発は、個人、施設レベルいずれにおいても高齢化社会を迎える日本にとって重要な課題となっている。禁煙困難な集団を効果的に禁煙に導くことができれば、その方法は一般にも還元されると考えられる。統合失調症患者の喫煙率は、突出して高くしかもヘビースモーカーであることが知られている。しかも、禁煙の成功率は非常に低率である。

本研究では、統合失調症患者の協力のもと多能性幹細胞(iPS細胞)の作製を行い、ニューロンへの培養系を確立した。また、電気生理学的に十分に成熟させることにも成功した。さらに、統合失調症発症に関与が示唆される細胞内シグナル分子の発現レベルの比較を行った。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。非罹患者に比べ禁煙の失敗率も高く、何らかの生物学的な差異が存在すると考えられている。この原因の解明や統合失調症患者に対しての効果的な喫煙方法が開発出来れば一般における喫煙推進にも大きく貢献することが予想される。直接中枢神経系の細胞を採取して統合失調症患者の神経系を解析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、この細胞からニューロンへの分化誘導系を確立した。当初作製法はレトロウイルスベクターによる導入法を用いていたが、よりクローン間の性質が安定的と考えられるエピソーマルベクターを用いた作製法も検討した。作製したニューロンを電気生理学的に十分に成熟した状態にまで培養し、ニコチン投与による細胞反応性を解析できる系の確立を行った。統合失調症発症関連遺伝子であるNeuregulin1の

シグナルが、作製した神経幹細胞あるいはニューロンで患者—健常者間に何らかの違いがあるか検討を行った。

### 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げっ歯類のみに感染するエコトロピック（同種指向性）レトロウイルス受容体をレンチウイルスで導入した。iPS誘導に用いるOCT3/4・SOX2・KLF4・c-MYCを発現するレトロウイルスベクターをウイルスパッケージング細胞に遺伝子導入しレトロウイルスを作製し線維芽細胞に感染させた。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。また、レトロウイルスベクターの代わりにエピソーマルベクターを用いた遺伝子導入にて、その他の方法は同様にiPS細胞を樹立法も実施した。

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 iPS 細胞における導入遺伝子の残存や分化に伴う再活性化を解析した。作製した神経幹細胞及びニューロンにおいて Neuregulin 1 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、Neuregulin 1 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

健常者および統合失調症患者由来の iPS 細胞の作製をレトロウイルスベクターあるいはエピソーマルベクターを用いて行った。導入遺伝子の残存発現や分化に伴う再活性化を解析したところエピソーマルベクターを用いた場合の方が良好な結果が得られた。ニューロン分化への系も確率し電気生理学的解析実施可能なまでに成熟させることができた。また、統合失調症発症に関与が示唆される 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 によるそれら分子の細胞内発現分布の変化は観察されなかった。

### D. 考察

iPS 細胞の作製法やクローン間の違いによって、導入遺伝子の残存発現や分化に伴う再活性化現象が明らかとなった。現在のところ、エピソーマルベクターを用いた作製法が安定的な結果が得られると考えられる。成熟したニューロン分化系の確立によりニコチン投与による電気生理学的反応性の違いや遺伝子発現変化を解析可能になった。この分化系において Neuregulin1 シグナル伝達分子の発現が確認され、この培養系を用いた発症機序の解明が期待される。

### E. 結論

統合失調症患者由来のニューロンにおけるニコチンへの反応性解析の基盤が確立できた。iPS 細胞クローン間の性質差を小さくさせるため作製法の改善を行った。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

FRS2 $\alpha$  regulates Erk levels to control a self-renewal target Hes1 and proliferation of FGF-responsive neural stem/progenitor cells. Sato T, Shimazaki T, Naka H, Fukami S, Satoh Y, Okano H, Lax I, Schlessinger J, Gotoh N. Stem Cells. 2010 Sep;28(9):1661-73.

Identification of a Novel Intronic Enhancer Responsible for the Transcriptional Regulation of Musashi1 in Neural Stem/Progenitor Cells.

Kawase S, Imai T, Miyauchi-Hara C, Yaguchi K, Nishimoto Y, Fukami SI, Matsuzaki Y, Miyawaki A, Itohara S, Okano H. Mol Brain. 2011 Apr 13;4(1):14.

喫煙と神経細胞

深見伸一, 岸本年史

最新精神医学16巻453-457 (2011).

## 2. 学会発表

培養下でのオリゴデンドロサイト前駆細胞への抗  
精神病薬の影響

Effects of antipsychotic medication on  
oligodendrocyte progenitor cell (OPC) in  
vitro.

Neuro2010, Kobe, Japan

Olanzapine treatment induces Olig2 cell  
proliferation in the hypothalamus with weight  
gain and enlarged fat tissues.

Society for Neuroscience, 2010, San Diego, USA

Olanzapine stimulates proliferation but inhibits  
differentiation in rat oligodendrocyte precursor  
cell cultures.

Society for Neuroscience, 2011, Washington,  
USA

## 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・禁煙が抗精神病薬に与える影響

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。さらに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。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。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り、喫煙あるいは禁煙を始めた場合、速やかに投与量の調節が必要であ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 cytochrome P450 (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

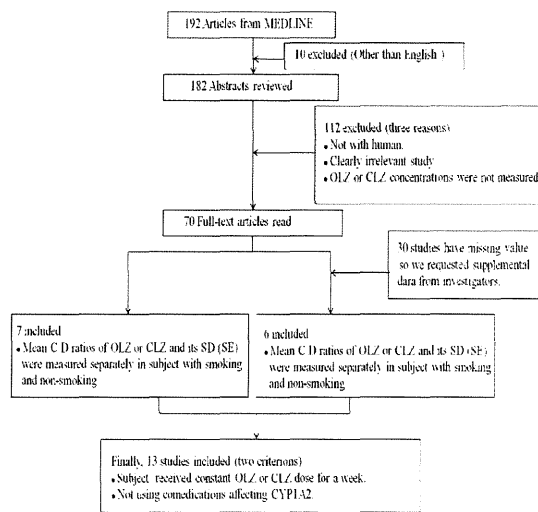
ェインをはじめとして、いくつかの抗精神病薬の代謝率を上昇させることが報告されている。

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に関して過去の文献のデータを元にメタアナリシスを行い、その程度を明らかにし、その対策に対してコンピューターを用い血中濃度の変化の時間的变化と投与量調節のタイミングについて検討することを目的とした。

### B. 研究方法

①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 “cigaret” or “tobacco” or

“smoke”)



上記のプロトコルにより 13 個の論文を抽出した。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。

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       |
| インタビュー | 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       |
| インタビュー | 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       |

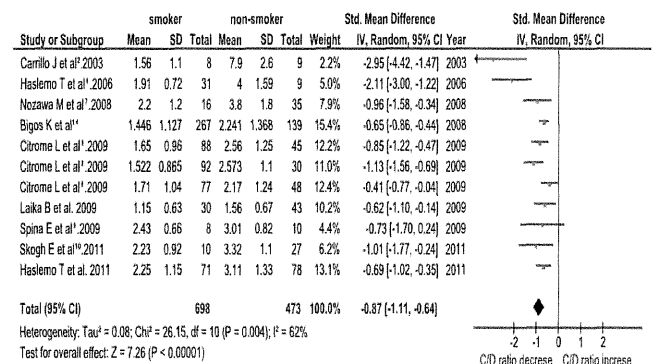
出版バイアスの確認は funnel plot を用いて確認した。解析には Review Manager (version 5.1)を用いた。

②これまでの報告で喫煙の影響を最も受ける薬剤はオランザピンとクロザピンであることが分かっている。そこで、今回はオランザピンに焦点を当て、オランザピンの基本的な薬物動態学的データ

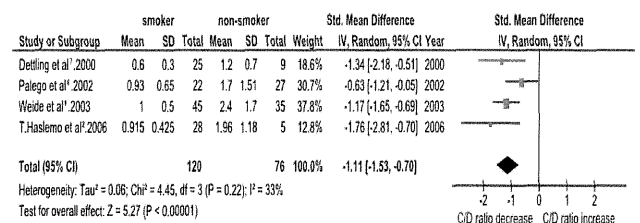
はイーライリリー社から発刊されたインタビューホームから引用した。また、禁煙における CYP1A2 の活性低下時間の指標にはカフェインテストを用いた論文から引用した。シミュレーションカーブは WinNonLin という薬物動態学解析ソフトを用いた。

### C. 研究結果

①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。

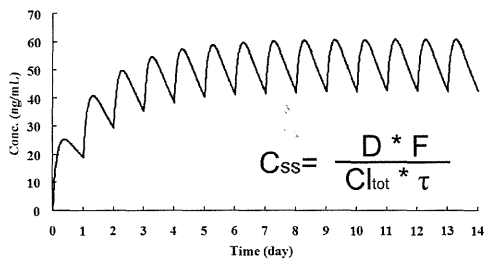


クロザピンに関しては、喫煙者は非喫煙者に比べて平均 C/D 比が 1.11 (ng/ml)/(mg/day) [95%信頼区間: -0.70, -1.53]低かった。これは統計学的にも有意な低下であった。



②定常状態のオランザピン血中濃度の日内変動を含めたシミュレーションカーブを作成した。約 5 - 7 日間で定常状態に達することが分かった。平均的日本人 50 kg の男性がオランザピン 15mg を一日一回服用した場合は 40 - 60ng/ml で血中濃度が推移することが予測された。

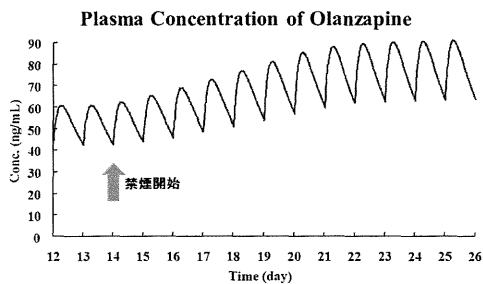
### Plasma Concentration of Olanzapine



日本人男性(非喫煙者)にolanzapine 15mgを1日1回投与した場合における血中濃度シミュレーションカーブ

そこで、14日目に禁煙を開始し、クリアランスが67%に低下した(実際には禁煙者であるのだが)場合のシミュレーションカーブを描いた。約一週間かけて血中濃度は1.5倍に上昇した。

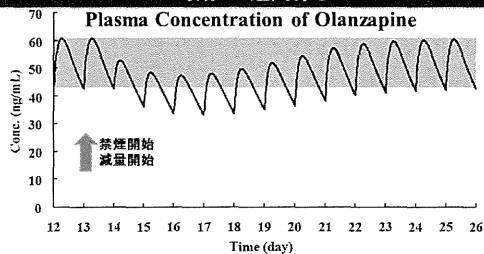
### 禁煙すると一週間かけて血中濃度が1.5倍に上昇する



日本人男性(非喫煙者)にolanzapine 15mgを1日1回投与し、定常状態に達した後、1週間かけてクリアランスが67%へ減少した時の血中濃度シミュレーションカーブ

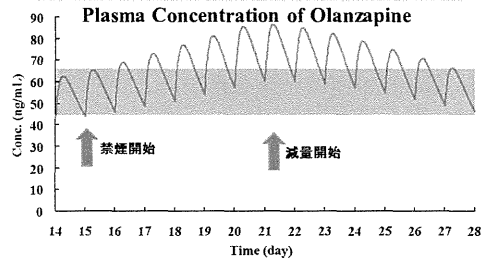
そこで、禁煙と同時に投与量を15mgから10mgに減量した場合のシミュレーションカーブを作成した。約1週間は血中濃度が低下したが、一週間後には元に戻った。

### 禁煙と減量を同時に行うと、血中濃度がわずかに低下する時期が1週間ある



日本人男性(非喫煙者)にolanzapine 15mgを1日1回投与し、定常状態に達した後、10mgへ減量と同時に、1週間かけてクリアランスが67%へ減少した時の血中濃度シミュレーションカーブ

### 禁煙して一週間後に減量を行うと、血中濃度が上昇する時期が2週間ある



日本人男性(非喫煙者)にolanzapine 15mgを1日1回投与し、定常状態に達した後、1週間かけてクリアランスが67%へ減少し、その後10mgへ減量した時の血中濃度シミュレーションカーブ

今度は、禁煙を開始してから一週間後に15mgから10mgに減量した場合のシミュレーションカーブを作成した。2週間血中濃度が高い状態が続いた後、元の血中濃度に戻った。

### D. 考察

本研究では、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10mg投与する場合、3.4mg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200mg投与する場合、160mg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を用いに行い、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。

オランザピンについて喫煙から禁煙にまつわる血中濃度の変化をシミュレーションカーブを用いて検討した。今回は、平均的な日本人健康男性から導き出したデータを用いているため、すべての患者に代用できるものではない。しかし、ベイジアン法による一点補正を行うだけで、特定の個人に合わせたシミュレーションカーブを描くことができる。



今後は、喫煙による CYP1A2 の誘導度に関与する遺伝子多型 (C/A mutation in intron 1 at position 734 および G/A mutation at position -2964 in the 5'-flanking region of CYP1A2) のオランザピンの C/D 値への影響について、今後検討していく必要がある

#### E. 結論

オランザピン服用中に禁煙すると、血中濃度が増加する。オランザピンの投与量は禁煙開始から1週間以内に67%に減量するのが好ましい。

#### F. 健康危険情報：なし

#### G. 研究発表

##### 1. 論文発表

【英文雑誌】

**Sugawara N, Yasui-Furukori N, Umeda T, Kaneda A, Sato Y, Takahashi I, Matsuzaka M, Danjo K, Nakaji S, Kaneko S.** Ankle brachial pressure index as a marker of apathy in a community-dwelling population. *Int J Geriatr Psychiatry* 2011; 65: 109-11.

**Ohta C, Yasui-Furukori N, Furukori H, Tsuchimine S, Saito M, Nakagami T, Yoshizawa K, Kaneko S.** The effect of smoking status on the plasma concentration of prolactin already elevated by risperidone treatment in schizophrenia patients. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry* 2011; 35: 573-6.

**Yasui-Furukori N, Tsuchimine S, Nakagami T, Sato Y, Inoue Y, Kaneko S.** Association between plasma paroxetine concentration and changes in BDNF levels in patients with major depression disorder. *Hum Psychopharmacol*

2011; 26: 194-200.

**Kitagawa E, Yasui-Furukori N, Tsushima T, Kaneko S, Fukuda I.** Depression increases the length of hospitalization for patients undergoing thoracic surgery: a preliminary study. *Psychosomatics* 2011; 52: 428-32.

**Shiohira H, Yasui-Furukori N, Tateishi T, Uno T.** Chiral assay of omeprazole and metabolites and its application to a pharmacokinetics related to CYP2C19 genotypes. *J Chromatogr B Analyt Technol Biomed Life Sci* 2011; 879: 2465-70.

**Yasui-Furukori, N. Tsuchimine S, Saito M, Nakagami T, Sugawara N, Fujii A, Kaneko S.** Comparing the influence of dopamine D2 polymorphisms and plasma drug concentrations on clinical response to risperidone. *J Clin Psychopharmacol* 2011; 31: 633-7

**Sugawara N, Yasui-Furukori N, Sato Y, Kishida I, Yamashita H, Saito M, Furukori H, Nakagami T, Hatakeyama M, Kaneko S.** Comparison of prevalence of metabolic syndrome in hospital and community-based Japanese patients with schizophrenia. *Ann Gen Psychiatry* 2011; 10: 21.

**Odagiri G, Sugawara N, Kikuchi A, Takahashi I, Umeda T, Saitoh H, Yasui-Furukori N, Kaneko S.** Cognitive function among hemodialysis patients in Japan. *Ann Gen Psychiatry* 2011; 10: 20

**Sugawara N, Sasaki A, Yasui-Furukori N, Kakehata S, Umeda T, Numba A, Makaji S, Shinkawa H, Kaneko S.** Hearing impairment

and mental correlates among a community-dwelling population in Japan. *Ann Gen Psychiatry* 2011; 10: 27.

**Kaneda A, Yasui-Furukori N, Nakagami T, Sato Y, Kaneko S.** The influence of personality factors on paroxetine response time in patients with major depression. *J Affect Disord.* 2011; 135: 321-325.

**Yasui-Furukori N, Nakagami T, Kaneda A, Inoue Y, Suzuki A, Otani K, Kaneko S.** Inverse correlation between clinical response to paroxetine and plasma drug concentration in patients with major depressive disorders. *Hum Psychopharmacol* 2011; 26: 602-608.

**Sugawara N, Yasui-Furukori N, Fujii A, Saito M, Sato Y, Nakagami T, Tsuchimine S, Kaneko S.** No association between bone mass and prolactin levels among patients with schizophrenia. *Hum Psychopharmacol* 2011; 26: 596-601.

**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)