慶應義塾大学学術情報リポジトリ
Keio Associated Repository of Academic resouces

Title	禁煙治療とCYP2A6遺伝子多型：ニコチン依存の機序解明と臨床応用について
Sub Title	
Author	仲村, 秀俊(Nakamura, Hidetoshi) 峰松, 直人(Minematsu, Naoto) 石坂, 彰敏(Ishizaka, Akitoshi)
Publisher	慶應医学会
Publication year	2006
Jtitle	慶應医学 (Journal of the Keio Medical Society). Vol.83, No.3 (2006. 9) ,p.151- 168
JaLC DOI	
Abstract	
Notes	綜説
Genre	Journal Article
URL	https://koara.lib.keio.ac.jp/xoonips/modules/xoonips/detail.php?koara_id=AN00069296-20060900-0151

慶應義塾大学学術情報リポジトリ(KOARA)に掲載されているコンテンツの著作権は、それぞれの著作者、学会または出版社/発行者に帰属し、その権利は著作権法によって保護されています。引用にあたっては、著作権法を遵守してご利用ください。

The copyrights of content available on the KeiO Associated Repository of Academic resources (KOARA) belong to the respective authors, academic societies, or publishers/issuers, and these rights are protected by the Japanese Copyright Act. When quoting the content, please follow the Japanese copyright act.

慶應医学・83(3)：151～168，2006

綜　説

禁煙治療とCYP2A6遺伝子多型
—ニコチン依存の機序解明と臨床応用について—

東京電力病院内科[1]，慶應義塾大学医学部内科学教室[2]
仲村秀俊[1]，峰松直人[2]，石坂彰敏[2]

Key Words：　禁煙，ニコチン，CYP2A6，遺伝子多型

要　旨

近年，わが国においても喫煙習慣がニコチン依存症であるという認識が広まり，ニコチン置換薬を用いた禁煙治療に保険診療が適用されようとしている．本稿では喫煙習慣における遺伝的要因の関与を示唆する最近の報告について概説する．次に，日本人喫煙者を対象に呼吸器内科において施行した主要なニコチン代謝酵素CYP2A6遺伝子多型の研究を紹介する．本研究の結果，1日喫煙量がこの遺伝子多型により強く影響されていることが判明し，多くの日本人の喫煙習慣が遺伝的に制御されていることが示唆された．さらにセロトニントランスポーター遺伝子多型の検討なども踏まえ，今後の禁煙治療のあり方について若干の考察を加えた．

はじめに

長い人間社会の歴史において，喫煙習慣が世界的に広まったのは近世以降のたかだか500年に過ぎない(www.jti.co.jp / Culture / museum / tabako / index.html)．南米原産のタバコはコロンブスによる新大陸発見のずっと以前から，アメリカ先住民により儀式や薬用として利用されていた．ヨーロッパにタバコが伝わったのはコロンブス以降であるが，江戸時代にはわが国においても喫煙習慣が庶民にまで広がっていた．明治以降，タバコは政府の重要かつ安定した税源としての役割を担ってきた．この40年ほどの間に，喫煙が癌や心疾患，脳血管障害など，現代における主要な死因のリスクを著しく高めることが明らかとなり，アメリカ合衆国を始めとした先進国における喫煙者の割合は低下しつつある．日本人の成人喫煙率は2003年時点でも約30%とまだ高い(www.health-net.or.jp / tobacco / product / pd100000.html)．しかしながら，現時点では日本が世界で最長寿国の1つであることも事実である．また，同じドパミン作動性神経系に働く麻薬とは異なり，タバコが人格の荒廃や日常生活の著しい障害を来すことがない点も考慮すべきであろう．16世紀以降の欧米における科学技術の進歩と人口増加に対し，喫煙習慣がプラスの影響を与えた証拠は何もないが，少なくとも喫煙習慣の蔓延による健康被害が人類をこれまでのところ滅亡させなかったのは確かである．

喫煙による健康障害に加え，タバコに含まれるニコチンによる神経系に対する作用と依存の形成が近年明らかになってきた．欧米ではニコチンガム，パッチなどによる置換療法に加え，ブプロピオンなどの神経系に作用する薬剤が禁煙療法に有効であることが明らかとなってきた．現在，多くの喫煙者は禁煙したいと考え，これまでにも禁煙を試みてきた．喫煙習慣は個人の嗜好というよりもニコチン依存症という病気であり，少なくとも一部の喫煙者の禁煙には，医療スタッフによる手厚い支援が必要と考えられるようになった．喫煙が喫煙者本人の疾患発症の原因となり，寿命を縮めることは確実であり，受動喫煙による配偶者等への影響も明らかとなっている．我々呼吸器内科医の実感としても，切除不能肺癌患者さんの予後不良や呼吸不全で苦しむCOPD患者さんらを目の当たりにして，これらの病気が喫煙率の低下により少しでも減少すればと願わざるを得ない．禁煙の成功がさらなる高齢化社会を招くことへの対策はともかくとして，当然のことながら，今後臨床医は禁煙指導にかかわる時間を増やす必要があると考えられる．

本稿では，はじめに喫煙習慣の獲得，維持，禁煙のしやすさなど，喫煙習慣における遺伝的因子の関与についての近年の報告をレビューする．遺伝的因子の関与の大きさは，喫煙習慣を獲得しやすい人，禁煙困難な人を遺伝子解析により知ることができる可能性とその必要性を示唆するものと思われる．次に，呼吸器内科において行った主要なニコチン代謝酵素CYP2A6およびセロトニントランスポーターの遺伝子多型に関する研究結果を紹介する．これらの結果は喫煙習慣の人種による差異とニコチン置換薬をはじめとする禁煙療法におけるテーラーメイド医療の必要性を示すものと考える．甚だ僭越ではあるが，これらの知見を端緒として，禁煙療法の将来像につき考察を加えてみたい．

喫煙習慣と遺伝

1．ニコチンの代謝と中枢神経系への作用

タバコ依存の主因であるニコチン自体を代謝する酵素の活性が喫煙習慣に影響するであろうことは想像に難くない．ニコチンの約80%はチトクロムP450に属するCYP2A6により肝臓でC-oxidationを受けて不活性代謝物であるコチニンに代謝され[1]，さらにコチニンの代謝にもCYP2A6が関与する[2]．一部のニコチンはCYP 2D6，CYP2B6など他のCYPファミリーにより代謝される．CYP2A6の酵素活性には人種間，あるいは個体間での差が大きく，酵素活性が低いpoor metaboliser (PM) と高いsuper metaboliser (SM) の存在が以前より知られていた．PMはニコチン代謝が遅延するため高い血中ニコチン濃度が遷延して喫煙欲求が抑えられる可能性があり，PMにおいてはSMと較べて喫煙量が少量であったとする報告が多数ある[3,4]．一方，喫煙により肺胞上皮から血中に吸収されたニコチンは数秒後には血液脳関門を通過し，脳脊髄液中に移行する．そして中脳腹側被蓋に存在する中枢性アセチルコリンレセプターを介し，ドパミン作動性神経に作用すると考えられている（図1）[5]．

中脳皮質のドパミン作動性神経は快感や多幸性と関連し，ニコチン以外の薬物依存における報酬効果の形成も

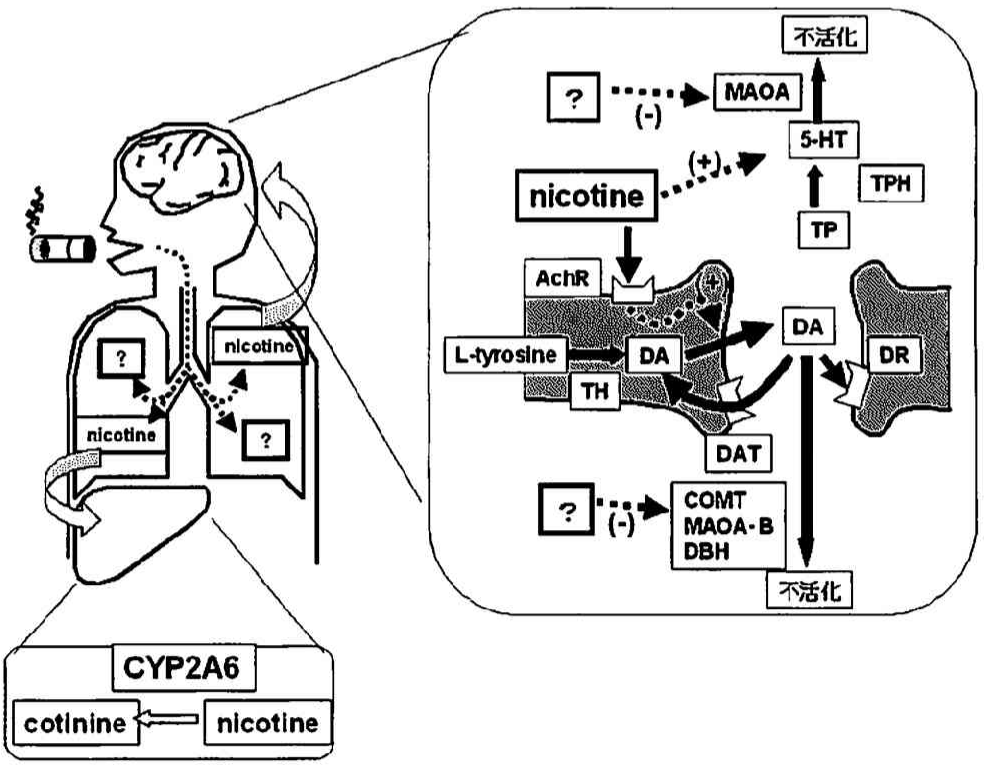


図1　ニコチン代謝と中枢神経系への作用
AchR：acetylcholine receptor, COMT：catechol-O-methyl transferase, DA：dopamine, DR：dopamine receptor, DAT：dopamine transporter, DBH：dopamine β-hydroxylase, 5-HT：5-hydroxy tryptophan, MAO：monoamine oxydase, TH：tyrosine hydroxylase, TP：tryptophan
（仲村秀俊，峰松直人：呼吸器科6：526-533, 2004の第1図を許可を得て転載）

この系が中心的役割を果していることが示されつつある．この系は中脳腹側被蓋野に端を発し，視床下部内側前脳束を通り，扁桃体，海馬，尾状核，側座核などにいたるが，特に側座核に多く投射している．脳脊髄液中のニコチンは腹側被蓋の中枢神経アセチルコリンレセプターを介してドパミン作動性神経の興奮をもたらし側座核での細胞外ドパミン放出を促し，'dopaminergic reward pathway' を活性化することで習慣性を獲得すると考えられている[6]．2004年にBrodyらは喫煙依存者を対象として喫煙後に腹側線条においてドパミン放出が亢進していることを報告した[7]．過去の検討においてはアンフェタミン，コカイン，メチルフェニデートを投与した際にも腹側線条でドパミン放出が亢進することが報告されている[8]．この結果はニコチン依存の少なくとも一部分にはこれら複数の薬物中毒と同様の機序が働いていることを示唆しており，ニコチンによりもたらされる腹側線状におけるドパミン放出の程度はコカインやアンフェタミンと同等とする報告[9]と弱いとする報告[10]がある．

ドパミン作動性神経末端のシナプスにおいてはシナプス前細胞においてL-チロシンを基質，チロシン水酸化酵素（TH：tyrosine hydroxylase）を律速段階の酵素としてドパミンが産生され，シナプス間隙に放出される．放出されたドパミンはシナプス後に存在するdopamine receptor (DR) を介して，神経興奮を伝えていく．一方，シナプス間隙においてはモノアミン酸化酵素（MAO：monoamine oxydase）A・B，カテコールO-メチルトランスフェラーゼ（COMT：catechol-O-methyl transferase），ドパミンβ水酸化酵素（DBH：dopamine β-hydroxylase）らによりドパミンは代謝，不活化され，あるいはドパミントランスポーター（DAT：dopamine transporter）によりシナプス前細胞に再取り込みされる（図1）．現在，ニコチンの中枢神経作用の主要な働きには腹側被蓋-側座核にいたるドパミン作動性神経が最も重要であると考えられており，ドパミン産生に関連するTH，代謝に働くMAO，COMT，DBH，作用を修飾するDR，DATのすべてが喫煙による報酬効果の獲得，維持に関与する可能性がある．もし，これらの物質の遺伝子多型がその発現量や機能に変化をきたせば喫煙習慣を修飾する可能性があることから，これらのドパミン作動性神経関連物質は喫煙関連遺伝子の候補として注目されている．dopaminergic reward pathway以外にもセロトニン放出，GABA受容体，下垂体からのACTH分泌などがニコチン依存性に関与している可能性が指摘されており[11]，特にニコチンにより中枢神経系における放出が促進されるセロトニンは脳内にお

表1　喫煙習慣に関与する遺伝要因と環境要因

		男性	女性	合計
喫煙習慣の獲得	h^2	0.37	0.53-0.56	0.46-0.50
	c^2	0.49	0.24-0.33	0.33-0.40
	e^2	0.14-0.18	0.15-0.16	0.14-0.17
喫煙習慣の維持	h^2	0.55-0.59	0.46	0.52-0.59
	c^2	0.07-0.08	0.26-0.28	0.13-0.14
	e^2	0.37-0.38	0.24-0.28	0.35-0.38

h^2：遺伝要因
c^2：共有する環境要因
e^2：共有しない環境要因

（Li MD, et al. Addiction 2002より改変）

いて気分や睡眠，食欲，性欲などの様々な精神活動と関連しており，喫煙習慣への関与が推察されている．

2．喫煙習慣に対する遺伝要因と環境要因の関与の割合

喫煙習慣を規定する要因は家庭環境，職場環境，社会階級などの外的因子とともに性別や年齢，精神状態，遺伝的要因などの内的因子がともに働いていると考えられてきた．その中で遺伝的要因が喫煙習慣にどの程度寄与しているのかという論議が数十年間にわたり行われてきたが，その中心的役割を果してきたのは一卵性と二卵性の双生児を対象としたtwin studyである[12, 13]．家庭生活を共同しているか，もしくは別に生活している一卵性または二卵性双生児を対象として喫煙習慣の類似性を検証する方法で，遺伝要因（h^2：heritability），環境要因の共有部分（c^2：shared environmental effects，双生児の両親の喫煙など），環境要因の非共有部分（e^2：unique environmental effects，双生児の片方の友人の喫煙など）などいくつかの要因に分別してそれぞれの寄与する割合を検証する方法である．2003年にLiらは喫煙習慣の獲得（smoking initiation）につき17報告，28871人（一卵性14331人，二卵性14540人），喫煙習慣の維持（smoking persistence）について17報告，34973人（一卵性16516人，二卵性18457人）を対象とした大規模なmeta-analysisを行なっている[14]．このなかで喫煙習慣の獲得には46-50%，その維持には52-59%，遺伝的要因がそれぞれ関与していることを指摘して，獲得に較べて維持において若干遺伝的要因の関与がつよいこと，また，獲得に際しては環境要因の共有部分が非共有部分より寄与が大きく，維持に際しては環境要因の非共有部分の寄与がより大きいことを示した（表1）．この報告は喫煙習慣を考えるうえで遺伝的要因が重要であることを明らかにしたものであり，また，

喫煙習慣の獲得，維持，そしておそらく中止（禁煙）に際しても，その寄与する因子が異なることを予測させる．

3．Genome-wide analysis による検討

長年にわたる双生児を対象とした検討の結果，喫煙習慣に遺伝要因が強く関与することが示されてきた．一方近年，遺伝因子の関与を示唆すると同時に関連する遺伝子の絞込みを可能にする genome-wide analysis の結果が相次いで報告されるようになった．Genome-wide analysis では特定の trait（特性）や phenotype（表現型）に関連した遺伝子座の推定を行うことが可能であり，個々の遺伝子多型の関連解析を行う上で候補遺伝子のスクリーニング法として重要である．喫煙習慣に関する最初の linkage analysis は 1999 年，Straub らにより報告された[15]．Fagerstrom Tolerance Questionnaire (FTQ) が 7 以上のニコチン依存を目的の phenotype として，ニュージーランドの 451 名を対象として検討した結果，chromosome 2（LOD スコア＝2.63，$p<0.0012$）の他，chromosome 4，10，16，17，18 にも関連を認めた．しかし，同論文中でバージニア州の 264 名を追加した検討においては，いずれの chromosome とも有意な関連が認められなかった．以後，Straub らの研究の他に現在までに少なくとも 8 つの linkage analysis が報告されているが（表 2）[16-23]，目的とする trait または phenotype が異なり，また喫煙者の定義も様々であるため単純に比較検討することは困難である．9 つの linkage analysis のうち 3 つはアルコール依存を有する集団 Collaborative Study on the Genetics of Alcoholism (CAGA) を対象としており[16, 17, 21]，他の 3 つは米国で実施された Framingham Heart Study (FHS) グループを対象としている[18-20]．結果として，たとえ対象の選択基準が同じで，目的とする trait もしくは phenotype も同一であっても，候補遺伝子座が異なる場合があり，このことは喫煙習慣に関与する遺伝要因の多様さを示す一方で，本手法の限界を示すものと思われる．目的とする trait あるいは phenotype 別にみると，喫煙習慣の獲得に関しては 4 つの報告があり[17, 21-23]，chromosome 6，9，11，14 に複数の陽性の報告がみられる．喫煙量に関しては 6 つの報告が見られ[16, 20-23]，chromosome 4，14，17 との関連が示され，喫煙習慣のなかでも目的とする trait または phenotype により異なる遺伝要因が関与していることが示唆される．また，COGA を対象とする二つの study においてニコチン依存とアルコール依存とに共通する関連遺伝子が chromosome 1，2，15 に存在する可能性が示された[17, 21]．また，chromosome 9 は不安神経症，パニック症候群についての genome-wide analysis においても強い関与が指摘されており[24, 25]，不安神経症と喫煙習慣との高い共存率が指摘されていることから両者に共通する関連遺伝子が存在する可能性がある．また，chromosome 11

表 2　喫煙習慣に関する genome-wide analysis

対象数と集団	マーカー数	phenotype	関連する染色体
343 (New Zealand)	451	喫煙依存度	2　10
973 (COGA)	296	平均喫煙量	4 5　15 17
975 (COGA)	285	喫煙者	6　9　14
		喫煙者かつアルコール依存	1 2　6 7　15
		平均喫煙量	10　18
2883 (FHS)	NA	最大喫煙量	2　17　20
1636 (FHS)	401	平均喫煙量	4　7 9　11　14　17
621 (FHS)	NA	最大喫煙量	5　9　13 14　22
2129 (COGA)	336	喫煙者	5　9　11　21
		喫煙者かつアルコール依存	1 2　11　15
214 (USA)	416	喫煙者	9　11
592 (Netherlands)	NA	喫煙者	6　14
		喫煙量	3

NA：not available
COGA：Collaborative Study on the Genetics of Alcoholism.
FHS：Framingham Heart Study.

にはDRD4あるいはtryptophan hydroxylase遺伝子など喫煙習慣への関与が推察される遺伝子が存在することは興味深い．一方で近年，喫煙習慣との関連の報告も多いニコチン代謝酵素CYP2A6遺伝子の存在するchromosome 19はいずれの報告においても関与が指摘されていない．これは本邦において高頻度に見られるCYP2A6全欠失型遺伝子多型*4が欧米人では低頻度であることが影響していると考えられる．

Twin studyにより喫煙習慣の獲得と維持に遺伝因子が強く関与することが示されてきた．喫煙習慣はニコチン依存により形成され，その過程にドパミンの作用が重要であることが明らかとなってきた．ドパミンを介する報酬効果は他の薬物依存症の主因と考えられており，ニコチンにより誘導されるセロトニンは様々な精神作用と関連している．genome-wide analysisの結果は，喫煙習慣がアルコール依存症や不安神経症などと一部には遺伝的背景を共有する可能性を示した．今後はニコチン代謝，ドパミン代謝を中心とした遺伝子多型研究の進展が期待されるが，一方でgenome-wide analysisの結果から予想外の遺伝子が喫煙習慣に影響を与えることが判明する可能性もある．

遺伝子多型の関与

1．ニコチン代謝酵素

ニコチンの約80%はチトクロムP450に属するCYP2A6により不活性代謝物であるコチニンに代謝され[1]，一部のニコチンはCYP2B6，CYP2D6など他のCYPファミリーにより代謝される．血中あるいは脳脊髄液中のニコチン濃度の低下が喫煙欲求を増大させることからニコチン代謝酵素の活性の変化は喫煙量に影響を及ぼす可能性があると考えられる[26]．

《CYP2A6》

CYP2A6の酵素活性に人種間，個体間で差があることは以前より知られていたが，1990年代後半以降*CYP2A6*の遺伝子多型が次々に報告され，体系だって整理された結果，現在*1（野生型）から*17，*1×2（野生型の重複型）に分類され一部はさらに亜分類されている他，多くの一塩基置換多型（SNP：single nucleotide polymorphism）の存在も明らかとなっておりup-to-dateに検索が可能である（www.imm.ki.se/CYPalleles）．このなかで*2，*4，*5はCYP2A6酵素活性が*in vivo*で欠損しており，*6，*7，*9，*10，*11，*12では酵素活性が*in vivo*あるいは*in vitro*で低下していると報告されており，*3の機能については不明な点が多い．欧米において喫煙習慣への関与が報告されているのは*2，*4および*1×2である．以前に報告されたいくつかのcase-control studyは遺伝子型の決定方法に問題があることが後に指摘されており，注意が必要である．Raoらは欧米人において*2または*4アレルを有するものにおいては野生型*1/*1と比して喫煙量が少なく，*1×2のアレルを有するものでは逆に喫煙量が多量であることを報告した[3]．また，Guらは欧米人で*2アレルを有するものは野生型と較べて喫煙開始年齢が遅く，喫煙期間が短く，禁煙しやすいことを[27]，Tyndaleらは2002年の総説の中でpreliminary dataとして*2あるいは*4を有する対象においては喫煙にトライした後に喫煙常習者になりにくいことを示した[4]．アジア人においては*2，*3はきわめて低頻度である一方で全欠失型多型*4の頻度が高い．我々は*4を有する日本人喫煙者において一日喫煙量がより少量であることに加えて*4が禁煙を困難化させる因子であることを報告した[28]．さらに我々は*4と並び日本人で頻度が高い機能的多型である*7，*9が*4よりは弱いながらも一日喫煙量を抑制する効果を有し，この3種の多型解析により，日本人の約3/4はいずれかの多型を有し，野生型に比べて喫煙本数が減少する傾向を示すことを示した（後述）．

《CYP2B6・CYP2D6》

CYP2B6，CYP2D6もまたニコチンの代謝に関わるが，*2A6*と同様に多数の多型が知られており，同様にインターネット上で検索が可能である．*CYP2B6*の遺伝子多型と喫煙習慣についてはほとんど報告が見られず，*CYP2D6*遺伝子は多数存在するSNPの組み合わせにより，現在*1から*51に分類され，一部は更に亜分類されているが，これらの遺伝子多型と喫煙習慣に関しても報告は少ない．

2．ドパミン関連遺伝子

ニコチンへの依存性の形成にはドパミン作動性神経の関与が重要である．ドパミン前駆物質であるL-DOPAの産生に必要なチロシン水酸化酵素（TH：tyrosine hydroxylase），神経節に放出されたドパミンを代謝するモノアミン酸化酵素（MAO：monoamine oxidase）A・Bやドパミン水酸化酵素（DAH：dopamine hydroxylase），カテコールO-メチルトランスフェラーゼ（COMT：catechol-O-methyl transferase），シナプス前に再取り込みを行なうドパミントランスポーター

（DAT：dopamine transporter），シナプス後に存在するドパミンレセプター（DR：dopamine receptor）など関与するものは多数にのぼり，いずれの量，質的変化もニコチンによる 'dopaminergic reward pathway' の反応性を変化させ，喫煙習慣を修飾する可能性がある．

《ドパミンレセプター》

DR には D1-D5 のサブタイプが報告されており，それぞれに複数の遺伝子多型が報告されている．DR はいずれも G タンパク結合型レセプターであり，D1 と D5 は cAMP の産生を亢進するのに対して D2-4 はこれを減弱すると考えられており[29]，薬物依存や統合失調症，cataplexy など広範囲な疾患に複雑に関与していることが推察されている．タバコ依存との関連解析が盛んに行われているのは DRD2 遺伝子の 3'-非翻訳領域に存在する多型 *Taq*I A（**A1/*A2*）である．この多型自体は非機能的であるが *Taq*I **A1* を有する個体では線条における DRD2 発現数が低下していることが明らかにされており[30, 31]，機能的多型との連鎖不平衡が存在すると考えられる．1994 年に Noble らは，喫煙者における **A1* アレル頻度が非喫煙者のそれと較べて高いことを初めて示し[32]，それ以後 **A1* が喫煙習慣の獲得，喫煙年齢の若年化などに関連していることが複数報告されている[33, 34]．しかし，非ボランティアを対象として行なわれた Singleton らの英国白人を対象とした追試[35]，Biuret らのアルコール依存の家系を用いた追試[36]はいずれも *Taq*I A と喫煙習慣の獲得との関与を否定する結果を出しており，*Taq*I A が喫煙習慣に及ぼす影響については一致した見解を得られていない．本邦においては Yoshida らが欧米の報告と対照的に **A2* が喫煙習慣の獲得に促進的に働くことを示し[37]，同グループが新たな対象において追試を行なった結果では男性においてのみ **A2* と喫煙習慣の獲得との間に関連を認めた[38]．Lee らもまた，韓国人について 2002 年に統合失調症患者[39]，2003 年に健常人[40]を対象として，性別ごとに **A2* と喫煙習慣との関連を検討しているが，男性においては **A1* が喫煙習慣の獲得に関与している一方で，女性ではその関与が認められないと報告している．*Taq*I A が関与すると報告された喫煙特性は習慣の獲得であり，喫煙量への関与については報告がない．また近年禁煙との関連，特に抗うつ薬の有効性についての報告が見られ[41, 42]，ドパミンの再取り込み抑制作用を有するブプロピオンの有効性が DR 遺伝子多型により異なることは興味深い[41]．D2 以外の DR 遺伝子多型と喫煙習慣については，1997 年に Comings らが DRD1 プロモーター上の SNP について報告した[43]．DRD4 についてはエクソン 3 に存在する繰り返し配列数の違い（VNTR：variant number of tandem repeat）が喫煙習慣の獲得，若年からの喫煙，禁煙困難に促進的に作用することが 72 名の African American を対象とした検討で報告されたが[44]，403 名の Caucasian での再試では関連を認めていない．

《ドパミントランスポーター》

DAT はシナプス前へのドパミン再取り込みを行い，神経興奮を終焉させることに寄与している．DAT 遺伝子 SLC6A3 の 3'-非翻訳領域の VNTR 多型において 9 回繰り返しの SLC6A3-9 はドパミン作用過剰に[45]，10 回の SLC6A3-10 はドパミン作用減弱に[46]はたらくと考えられている．1999 年に Lerman らは SLC6A3-9 を有する場合，喫煙習慣を獲得しにくく，喫煙開始年齢が高く，禁煙期間が長いことを示した[47]．同年，Sabol らも SLC6A3-9 が高い喫煙開始年齢，短い禁煙期間と関連することを示したが，同報告においては喫煙習慣の獲得との関連は認めなかった[48]．しかし，2000 年に Jorm らが SLC6A3-9 と非ボランティアを対象として再試を行なった結果では，習慣の獲得，喫煙開始年齢，禁煙いずれとも相関を認めなかった[49]ことからこの多型が喫煙に及ぼす影響は未だ明らかではない．また，2004 年に Ling らは 3'-非翻訳領域の SNP (A/G) が若年からの喫煙開始に関連することを示している[50]．

《モノアミン酸化酵素》

MAOA，B はともにドパミンを不活性代謝物に代謝し，MAOA はさらにノルアドレナリンやセロトニンの代謝にも関与するため，これらの脳内 transmitter の作用を修飾して喫煙習慣に影響を及ぼす可能性がある．MAO と喫煙の関連については Fowler らが 2003 年に総説としてまとめており参考になる[51]．喫煙者においては脳内 MAO 活性が低下しており，タバコ煙に含まれるニコチン以外の何らかの物質が MAO 阻害作用を有するためと考えられている．また喫煙者においてパーキンソン病の発症が少ないことやうつ病患者においては喫煙率が高いことなど，喫煙による MAO 阻害作用は疾患との関連も示唆されている．MAOA の遺伝子多型については McKinney らによりエクソン 14 の SNP (T/C) の C アレルを有するもので喫煙量がより少量であることが示された[52]．この SNP は非機能的であるが，機能的多型である MAOA プロモーター領域の VNTR と強い連鎖不平衡を示すことが指摘されている．2003 年に Ito らはプロモーター領域の VNTR において

MAO活性を上昇させる遺伝子型が日本人男性における喫煙依存度および女性における喫煙習慣の獲得に関与することを報告している[53]．日常臨床において，抗MAO作用を有する抗うつ薬やセロトニンの再取り込みを抑制するSSRI (selective serotonin reuptake inhibitor) は禁煙補助薬のひとつにあげられているが，MAOの遺伝子多型は禁煙時におけるこれらの薬剤の有効性に差異を及ぼす可能性があり，今後の検討が待たれる．

3．セロトニン関連遺伝子

セロトニンは脳内において気分や睡眠，食欲，性欲などの精神活動に関与している．ニコチンが脳内セロトニン分泌を増加させる一方で，セロトニンの代謝，不活化に関わる酵素MAOAの活性は喫煙により低下することから，喫煙は脳内セロトニン作用を亢進させる働きを有する．禁煙に伴い食欲が減退し，気分が落ち込むことは，セロトニン作用の急激な低下が一因であると考えられている．このことから，セロトニン合成に関わるトリプトファン水酸化酵素（TPH：tryptophan hydroxylase）や代謝，不活化に働くMAOA，tryptophan 2，3-dioxygenase，シナプス前へのセロトニン再取り込みによりセロトニン作動性神経の興奮を終焉に向かわせるセロトニントランスポーター（5-HTT：serotonin transporter）の遺伝子多型は喫煙習慣に影響を及ぼす可能性がある．

《セロトニンレセプター》

セロトニンレセプターには様々なサブタイプがあり，喫煙により5-HT_1，5-HT_{1A}レセプターへのセロトニンの結合が減少することが知られている．5-HTレセプターのサブタイプの遺伝子多型と喫煙習慣の関連についての報告はないが，5-HT_{2C}レセプターのSNPであるCys23Ser多型はノルエピネフリンの主要代謝産物の脳脊髄液中濃度に影響を与えると報告され[54]，この多型とDRD4エクソン3のVNTR多型を同時解析した結果から，Cys23Serが報酬依存という特性に関与していると報告されている[55]．

《セロトニントランスポーター》

1996年にLeschらは喫煙習慣との併存率が高い不安神経症が5-HTTのプロモーター領域のVNTR多型に関与する可能性があることを報告した[56]．繰り返し数の多いLアレルは繰り返し数の少ないSアレルと較べて5-HTTの発現が増加しているため，シナプス間隙でのセロトニン濃度は低下しやすくなり喫煙欲求が増大する可能性がある．Ishikawaらは日本人においてこの傾向が認められたと報告した[57]が，Caucasianでの検討においては陰性とする報告が多い．逆に，Caucasianにおいて5-HTTの発現低下が見られるSアレルを有する患者で，神経質症が喫煙傾向，禁煙困難の危険因子でありSSRIが禁煙補助に有効であったとの報告がある[58, 59]．Caucasianにおいても5-HTTが喫煙習慣に関与している可能性が示された．

4．association study と genome-wide analysis

これまでにassociation studyで報告された主な喫煙

表3　主要な喫煙関連候補遺伝子の遺伝子座

喫煙関連候補物質	遺伝子座	genome-wide 解析において関連する特性
ニコチン代謝酵素		
CYP2A6	19q13.2	
CYP2D6	22q13.1	
ドパミン関連遺伝子		
DRD1	5q35.1	平均喫煙量
DRD2	11q23	
DRD3	3q13.3	
DRD4	11p11.5	喫煙常習者・アルコール依存・非合法的薬物依存
dopamine transporter	5p 15.3	
tyrosine hydroxylase	11p15.5	喫煙常習者・アルコール依存・非合法的薬物依存
monoamine oxidase A	Xp 11.3	
monoamine oxidase B	Xp 11.3	
catechol O-methyl transferase	22q 11.2	
dopamine-β-hydroxylase	9q 34	
セロトニン関連遺伝子		
serotonin transporter	17q12	
serotonin receptor 2C	Xq24	
tryptophan hydroxylase	11p15.3	喫煙常習者・アルコール依存・非合法的薬物依存
tryptophan 2,3-dioxygenase	4q31	平均喫煙量

関連遺伝子の遺伝子座と近年報告されたgenome-wide analysisによる結果の対比を表3に示す．喫煙関連遺伝子の候補の中でlinkage analysisにおける関連遺伝子座として示唆されたのはchromosome 5のDRD1遺伝子とchromosome 11のDRD2，TH，TPH遺伝子，chromosome 4のTDO2遺伝子のみである．DRD1，DRD4，TH，TPH，TDO2はいずれもassociation studyにおいて喫煙との明瞭な関連が示されておらず，異なる遺伝学的アプローチであるassociation studyとgenome-wide analysisがcrossoverする点は未だに見えてこない．こうした対比に際しては，人種やphenotypeの違いにより，genome-wide analysis，association studyのいずれの結果も，全く異なることを考慮すべきと考えられ，理想的には喫煙習慣の獲得，維持，喫煙量，禁煙などすべての喫煙習慣の指標を網羅する形でのgenome-wide analysisが日本人において実施されることが望まれる．その結果を踏まえ，少数の候補遺伝子に対し，多型の網羅的なスクリーニングを行い，検出された複数の多型についてassociation studyによる検証を行なうステップが必要と考える．

CYP2A6多型と日本人の喫煙

1．日本人COPD患者およびその予備軍における喫煙習慣と*CYP2A6*4(del)*多型の関連

《方法と結果》

COPDの診断もしくは治療のために慶應義塾大学病院を受診した喫煙歴を有する日本人203名（男性/女性：189/14名，現喫煙者/喫煙中止者：92/111名）を喫煙者群とした．症例の選択基準は，(1)年齢50歳以上，(2)生涯喫煙量10 pack-years以上（1 pack-year＝1日20本を1年間継続した場合の喫煙量），(3)COPD以外の肺疾患を有さない，こととした．胸部CT画像における肺野気腫病変の程度を視覚法によって評価した（0-24点）．また，非喫煙者のなかで明確な呼吸器症状を有さず，胸部X-Pに異常を認めなかった50歳以上の日本人123名（男性/女性：109/14名）を非喫煙対照者群とした．*CYP2A6*2*，*CYP2A6*3*，*CYP2A6*4(del)*の遺伝子型をrestriction fragment length polymorphism法またはアレル特異的PCR法により決定した[28]．

両群において*CYP2A6*2*アレルを有する症例は存在せず，遺伝子型として**1/*1*（n＝220），**1/del*（n＝95），*del/del*（n＝10），**1/*3*（n＝1）を認めた．*del*アレルの頻度は0.18であり，過去の報告とほぼ一致した．以上の遺伝子型頻度は喫煙者群と非喫煙対照者群の間で有意な差を認めなかった．**1/*1*をW群，**1/del*

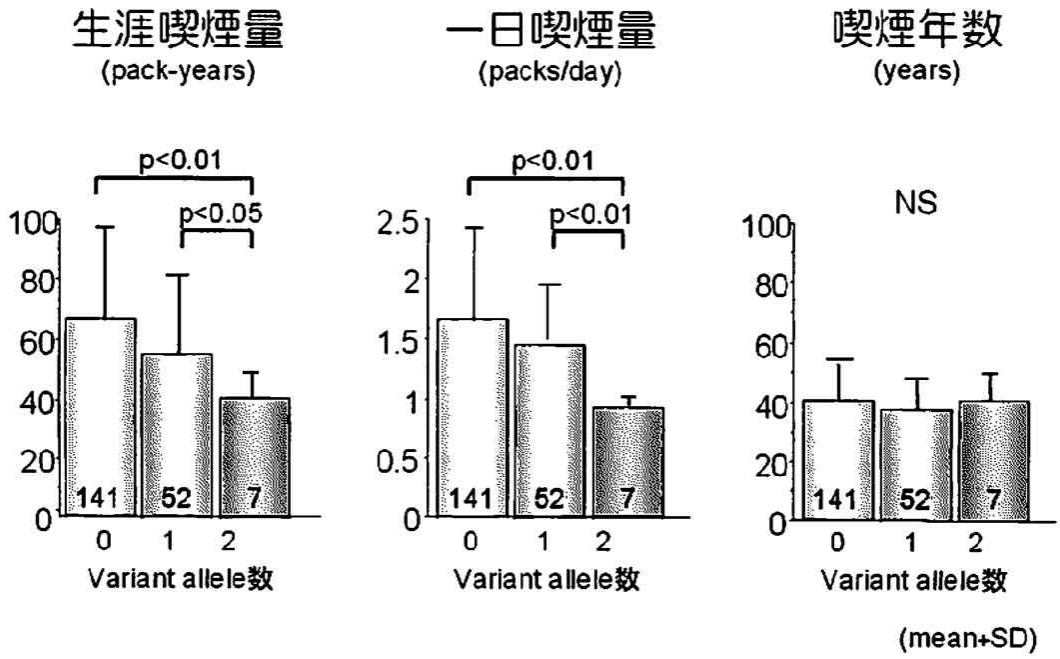


図2　*CYP2A6*4*と喫煙習慣

表4　*CYP2A6*4*が禁煙に及ぼす影響

	n	**4* (%)	年齢	LAA	$\%D_{L}/V_{A}$	$\%FEV_{10}$
現喫煙者	92	41.3	64 (8)	4.5 (4.5)	84 (29)	76 (24)
喫煙中止者	111	20.7	69 (10)	7.3 (5.8)	76 (32)	66 (30)
p 値		<0.01	<0.01	<0.01	0.1	0.01

（ロジスティック回帰分析）

	χ^2	p	OR	95%CI
**4* を有する	6.68	<0.01	0.41	0.21-0.81
年齢（10 years）	5.92	<0.05	1.54	1.08-2.18
CC (10 pack-years)	0.68	0.41	0.96	0.87-1.06
$\%FEV_{10}$ (10%)	0.13	0.72	0.98	0.86-1.11
LAA	4.81	<0.05	1.08	1.01-1.15

（Minematsu N. et al. Thorax 2003 より改変）

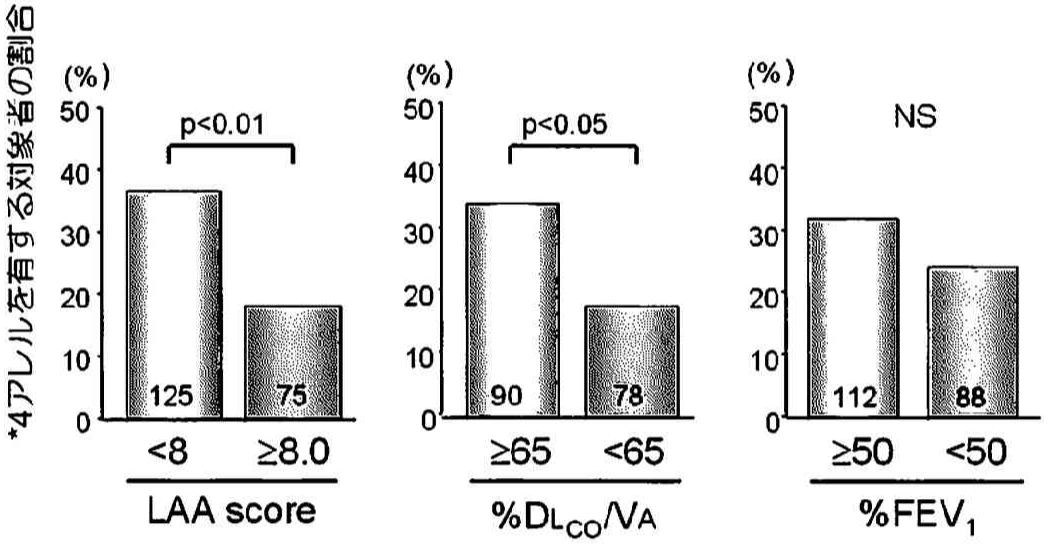


図3　*CYP2A6*4* と COPD phenotype

または *del/del* を D 群として，各群にしめる D 群の割合，すなわち *del* アレルを少なくとも一つ有する人の割合を%D と定義した．

喫煙者群と非喫煙対照者群の比較において%D に有意な差を認めなかった．喫煙者群において D 群の生涯喫煙量（52 vs. 65 pack-years, $p<0.05$）および一日喫煙量（1.36 vs. 1.61 packs, $p<0.05$）は W 群と較べて有意に少なかったが，喫煙年数には差を認めなかった．遺伝子型ごとのこれら 3 指標をグラフに示す（図 2）．生涯喫煙量 60 pack-years，一日喫煙量 1.5 packs，喫煙年数 40 年をそれぞれの閾値として比較を行うと生涯喫煙量 60 pack-years 以上または一日喫煙量 1.5 packs 以上の相対的重喫煙者群では相対的軽喫煙者群に較べて%D が有意に低値であった（20.5 vs. 37.4%, $p<0.01$, 22.1 vs. 38.4%, $p<0.05$）．しかしながら，喫煙年数により群別した場合は二群間で差を認めなかった．生涯喫煙量ならびに一日喫煙量についての相対的重喫煙者群では非喫煙対照者群（%D=36.1%）に比して%D が低値であった（ともに $p<0.05$）．一方，相対的軽喫煙者群と非喫煙対照者群の間では%D に有意な差を認めなかった．現喫煙者群の%D は喫煙を中止した者（禁煙者群）のそれに比べて有意に高値を示し（41.3 vs. 20.7%, $p<0.01$），*del* アレルは禁煙を阻害する内的因子として作用する可能性が示唆された．%D に加え，禁煙者群では現喫煙者群に較べて，高齢，高 LAA スコア（高度の気腫病変），低$\%FEV_{10}$（高度の気流制限）という特徴を有した．ロジスティック回帰分析によって年齢，喫煙量，LAA スコア，$\%FEV_{10}$ の影響を除外しても *del* ア

レルは禁煙に対して独立した阻害因子として作用することが判明した（表4）．気腫病変が高度な群（LAA スコア：8.0 以上）では軽度な群（LAA スコア：8.0 未満）に較べて%D 値が有意に低く（18.4 vs. 37.0%, $p<0.01$）（図3），ロジスティック回帰分析で年齢および生涯喫煙量の影響を除外した後も *del* アレルは気腫化を抑制する因子として作用した．一方，$\%FEV_{1.0}$ の低い群（50%未満）と高い群（50%以上）の間では%D に差を認めなかった．

《考　察》

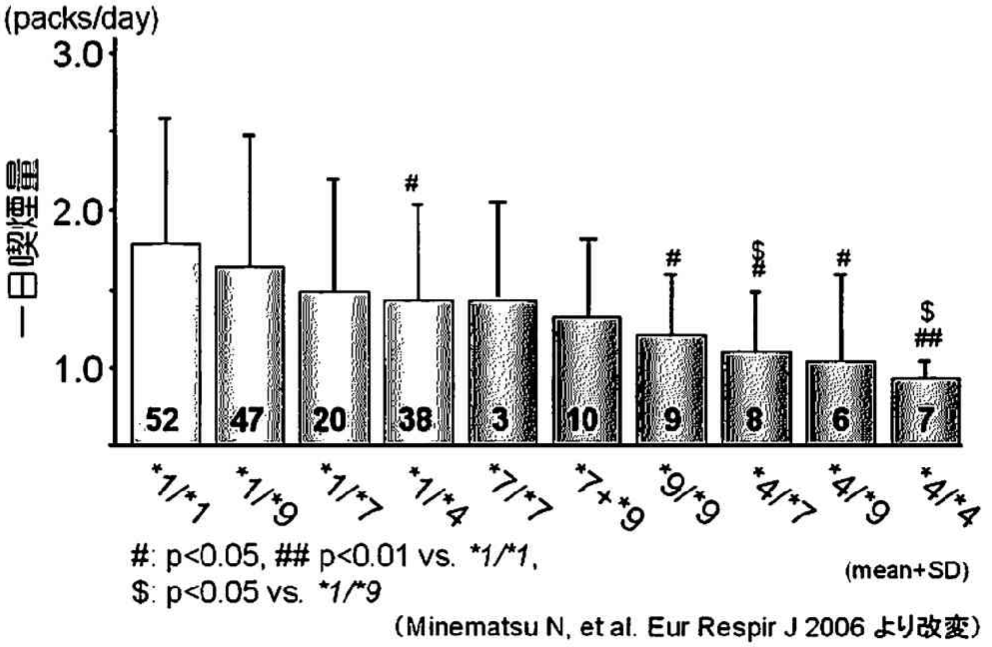
CYP2A6 遺伝子の欠失型多型を有する D 群では W 群に較べて一日喫煙量が制限され，その結果として生涯喫煙量が有意に抑制された．欠失型多型を有する症例で一日喫煙量が制限された機序として喫煙に起因するニコチンの血中濃度の低下が遅延した結果，喫煙欲求が抑制されたと推察される．欠失型多型の頻度は非喫煙対照者群に比して相対的重喫煙者群では有意に低かったが，非喫煙対照者群と相対的軽喫煙者群では差を認めなかったことより，欠失型多型は喫煙量を抑制するものの習慣的喫煙者となることを妨げるものではないと考えられた．しかしながら，非喫煙対照者群には喫煙を試みた後に中止した症例に加え，喫煙を一度も試みなかった症例も含まれているため，本研究の結果から習慣的喫煙に対する欠失型多型の影響を結論づけることは困難である．

欠失型多型は血中ニコチン濃度を高い値に維持するので禁煙に対して影響を与える可能性がある．喫煙中止者では現喫煙者に較べて欠失型多型頻度が有意に低く，欠失型多型が禁煙に対して阻害的に働く可能性が示された．ロジスティック回帰分析の結果，*CYP2A6* 欠失型多型は年齢，生涯喫煙量，気腫病変，気流制限とは独立に禁煙を阻害する因子である可能性が示唆された．

CT 画像上で肺野気腫病変が強い群において欠失型多型の頻度が低く，ロジスティック回帰分析においてもこの多型は，年齢，喫煙量とは独立した気腫化抑制因子として作用することが確認された．一方，$\%FEV_{1.0}$ で評価した気流制限の程度は欠失型多型の影響を受けず，気流制限との関連は明らかでなかった．*CYP2A6* 欠失型多型を有する症例では本酵素によって活性化されるはずの何らかの有害物質（例えばニトロソアミン類）が活性化されないことが気腫化抑制機序の一つと推察される．

2．*CYP2A6*4,*7,*9* の同時解析

日本人の喫煙習慣に関わる *CYP2A6* の遺伝子多型について，その頻度と機能から **7* と **9* の解析も必要と考え，*CYP2A6*4,*7,*9* の同時解析を行った[60]．遺伝子型と喫煙本数の関係をグラフに示す（図4）．最も1日喫煙本数の多い野生型は全体の約25%にすぎず，変異ア



（Minematsu N, et al. Eur Respir J 2006 より改変）

図4　*CYP2A6* 遺伝子型と一日喫煙量
#：p<0.05, ## p<0.01 vs. *1/*1,
$：p<0.05 vs. *1/*9

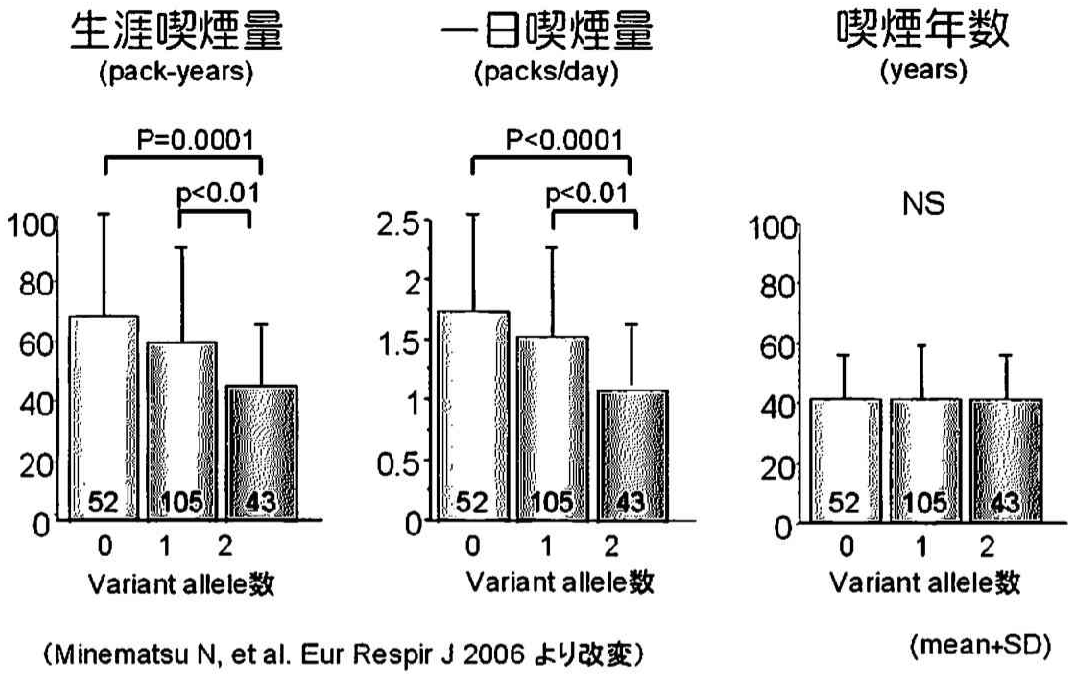


図5　*4, *7, *9 アレル数と喫煙習慣

レルを1つもつ群の喫煙本数がこれに続き，2つもつ群ではさらに本数が少なく，ホモの遺伝子欠失である *4/*4 で予想通り1日喫煙本数は最小であった．ニコチン代謝を遅延させる *CYP2A6*4,*7,*9* アレルをいくつ持つかにより，喫煙習慣を比較したグラフを図5に示す．変異アレルを2個持つ症例では，ゼロまたは1個の症例に比べ，1日喫煙量と生涯喫煙量が有意に少なく，これらの多型の同時解析の有用性が示された．今回の検討での日本人の *4,*7,*9 のアレル頻度はそれぞれ 18，12，20%であり，韓国人では 11，4，22%，中国人では 7，3，16%と報告されている[61]．Caucasian では *4,*7 は 0-1%であるが，最近 *9 のアレル頻度は 5-7%との報告がある[61, 62]．少なくともアジア人においてはこの3つの遺伝子型の決定が重要と考えられる．

3．セロトニントランスポーター多型の検討

ニコチンは喫煙欲求に関連するセロトニンの分泌を増加させ，ニコチン以外のタバコ成分はセロトニン代謝を抑制する．シナプスへのセロトニン再取り込みに関与するセロトニントランスポーター（5-HTT）プロモーターの遺伝子多型は喫煙習慣のみならず，肺動脈リモデリングへの関与も示唆されている[63]．本研究では *CYP2A6* 遺伝子多型とほぼ同じ喫煙群（50歳以上，喫煙歴 10 pack-years 以上）において，セロトニントランスポータープロモーターの VNTR 多型と喫煙習慣，肺機能検査，胸部 CT 所見との関連を検討した．遺伝子型は S/S 127例，S/L 61例，L/L 9例，その他5例であった．S群（S/S）では L 群（S/L，L/L）に比べ，1日喫煙本数（32 vs. 27，$p<0.05$），喫煙年数（42 vs. 38，$p<0.01$），生涯喫煙量（66 vs. 51 pack-years，$p<0.01$）が多く（図6），気腫化スコアが高く（6.8 vs. 4.8，$p=0.01$），$\%DL_{CO}$ が低値（64 vs. 73%，$p<0.05$）であった（図7）が，禁煙者の比率，総肺動脈径には差を認めなかった．以上の結果より，5-HTT 遺伝子多型は喫煙習慣と関連し，主として喫煙量を規定することにより，二次的に肺気腫進展に影響を与えると考えられた．本研究におけるこの多型と喫煙習慣の関係は，むしろ Caucasian での報告と合致しており[58, 59]，Ishikawa らの報告とは反対の傾向であった[57]．

4．ニコチン代謝を阻害する遺伝子多型と喫煙習慣

Rao らは欧米人で *CYP2A6*2* または *4 アレルを有するもの（n=14）は野生型（n=277）と比べ喫煙量が少なく，*1×2 アレルを有するもの（n=5）は喫煙量が多いと報告した[1]．この結果は筆者らのデータと基本的に同じ傾向であり，CYP2A6 活性が高いほど喫煙量が増加することを示したものである[64]．この研究では変異の頻度が極めて低い点が問題であるが，喫煙量を呼

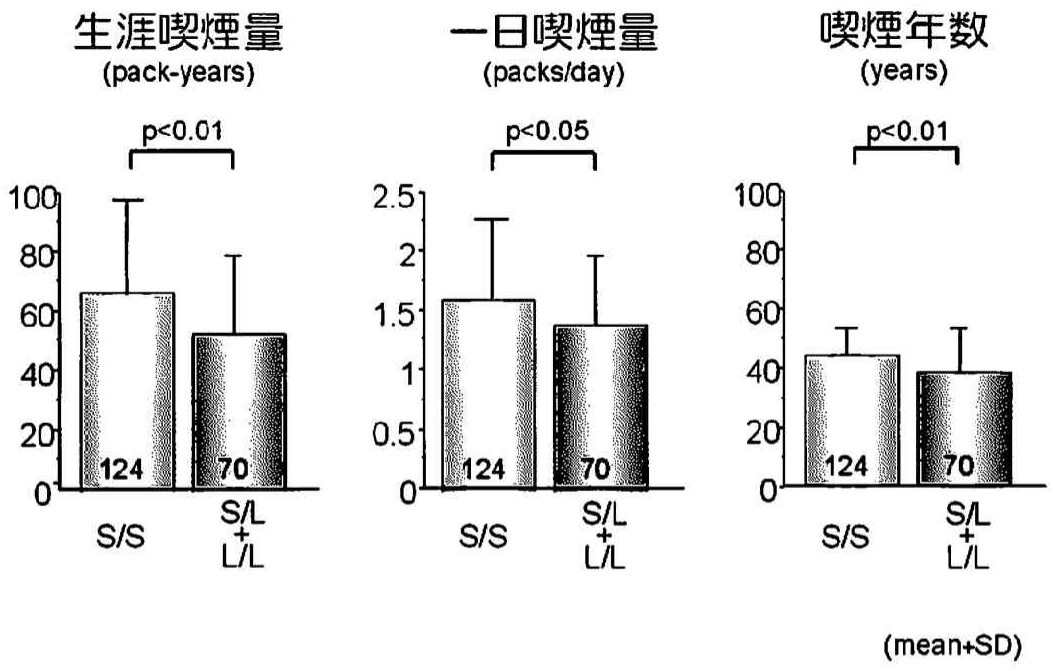


図6　*5-HTT* 遺伝子型と喫煙習慣

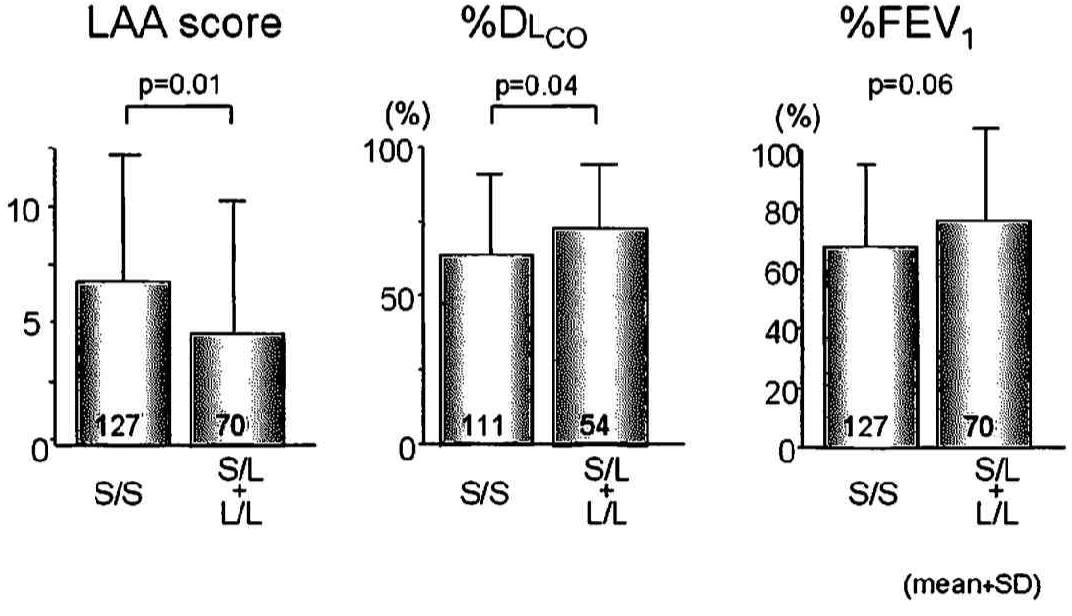


図7　*5-HTT* 遺伝子型と COPD phenotype

気一酸化炭素濃度と血漿コチニン濃度で定量的に評価している．この解析では*1×2アレルを持つ群と野生型の1日あたりの喫煙本数は差がなかったにもかかわらず，一酸化炭素とコチニン濃度は重複型の方が高かった．この結果は喫煙本数に反映されない喫煙の深さ，タバコの長さ，一本あたりのニコチン量などを考慮した場合，全欠失型多型の遺伝子型間での喫煙本数は実際の喫煙量の差を過小評価したものになっている可能性を示唆している．また，Guらは欧米人で*2アレルを有するもの（n=48）はもたない者（n=984）と較べて喫煙開始年齢が遅く，喫煙期間が短く，禁煙しやすいことを報告した[29]．しかし，両群間で習慣的喫煙者となった者の比率には差を認めず，喫煙本数の遺伝子型間の差も明らかではなかった．Tyndaleらもその総説の中で*2あるいは*4を有する場合，喫煙常習者になりにくいと指摘している[30]．一方Andoらは日本人を対象として*4と喫煙習慣の関連を検討し，この多型の喫煙に対する影響は小さいと結論した[63]．この中で，ホモ接合の欠損者（n=8）はすべて非喫煙者で統計的に喫煙に対し抑制的な傾向を認めるとしているものの，ヘテロ接合と野生型では非喫煙者率は同等であると報告している（ヘテロ：54%，n=72 vs. 野生型：58%，n=150）．さらに*CYP2A6*4*遺伝子型は喫煙本数，喫煙開始年令のいずれとも相関せず，非喫煙者における喫煙への曝露率も遺伝子型間で差がなかったと報告した．

筆者らの報告を含め，*CYP2A6*遺伝子多型と喫煙習慣の関連の検討結果は必ずしも一貫したものではない．原因として，(1)人種差 (2)性差 (3)症例数の少なさ (4) inclusion criteriaの相違が考えられる．人種差については*CYP2A6*多型の頻度が異なるばかりでなく，喫煙習慣を規定する可能性のあるドパミン，セロトニン代謝関連遺伝子など，多数の因子について人種差が想定される[66]．喫煙習慣における遺伝的な性差についても双生児の喫煙習慣を追跡した研究により，その存在が強く示唆されている[11]．Andoらと筆者らの報告は同じ日本人を対象としながら異なる結果となったが，ひとつの原因として女性の比率が異なることが考えられる（50% vs. 9%）．Andoらの報告では喫煙者群が101例と小さく，さらに遺伝子型を細分化したため，有意差が出にくかったものと推察される．CYP2A6の機能欠損と喫煙本数の関連については他の多くの報告で肯定されており，ほぼ確実と考えてよさそうである．inclusion criteriaについては，筆者らの報告がむしろ特殊なものと考えられる．すなわち，喫煙群を10 pack-years以上に限定し，COPD患者が主体である点である．その結果，平均喫煙本数は約30本で，他の多くの報告が20本以下であるのに対し重喫煙者の比率が高くなっている．重喫煙者を対象とした場合，ドパミン，セロトニン関連遺伝子などCYP以外の遺伝的因子を合わせ持っている可能性も考えられる．*CYP2A6*4*の喫煙習慣の獲得と禁煙困難度への影響はまだ明らかになったとはいえないが，酵素欠損では喫煙者になりにくく，なった場合でも止めやすいとする報告が多い．これに対し，筆者らの“喫煙群”では，この多型は喫煙者となることを抑制せず，禁煙困難と関連すると考えられた．

CYP2A6以外でニコチン代謝に関わる*CYP2D6*の遺伝子多型の喫煙習慣に対する影響についてもいくつかの報告がある．*CYP2D6*にも*2A6*と同様にpoor metabolizers (*3, *4, *5のホモ接合)，ultrarapid metabolizersなどの存在が報告されている[67]．Saarikoskiらは重喫煙者にultrarapid metabolizersが多いと報告している[68]．CYP2D6はCYP2A6と比してニコチン代謝における役割は小さいが，日本人においてその影響を無視しうるか否かについては検討を要する．

5．CYP2A6遺伝子多型解析とニコチン置換療法

これまでの研究により，喫煙者は各々の遺伝子型に基づく代謝速度に合わせてタバコを吸うスピードを自然に調節しているものと考えられる．結果として，ニコチン以外のタールなどの有害物質はCYP2A6遺伝子型により規定された喫煙本数に応じて摂取されることとなるので，タバコによる健康障害の発生に関して，この多型は重大な個人差を生じる原因になると考えられる．一方で，*CYP2A6*4*（全欠失型）のホモ接合と野生型のように，著しく代謝速度に差がある場合，初めて喫煙を経験した場合に習慣化を促す神経伝達物質の分泌とニコチンによる不快感の出現の程度に，遺伝子型による差が生じる可能性がある．筆者らのデータでは*CYP2A6*4*のホモ接合でも1日あたり20本近く喫煙が可能であった．これ自体，poor metabolizersが喫煙習慣の獲得に際して抑制される可能性が低いことを示唆している．しかしながら，もし喫煙群が喫煙習慣獲得を促す他の多型を合わせ持っていると仮定すれば，喫煙群と非喫煙群とで*CYP2A6*4*単独の習慣化への影響を評価することは困難であろう．さらに，*CYP2A6*4*をもつ場合に禁煙困難であったことは逆説的に思われる．即ち，poor metabolizersはニコチン代謝が遅延しているため，Fagerström依存度テストで代表されるニコチン依存度は低いと考えられるからである．すなわち，Fagerströmテストではニコチン含量が多いタバコを1日に数多く吸い，

起床時の喫煙要求が強いほどタバコ依存度が高いと判定されるため[69]，遅延型多型では低依存度と判定されるためである．にもかかわらず禁煙に失敗したケースが多かった原因としては，野生型と異なり，血中ニコチン濃度が持続的に保たれる環境の中で，ニコチンにより誘導される神経伝達物質のネットワークに何らかの機能変化が惹起されたものと推察される．睡眠中の血中ニコチン濃度の推移には *CYP2A6*4* 遺伝子型間で相違があると予想され，その長年にわたる反復がニコチン離脱時の反応の差異の原因となるかもしれない．また，ニコチン依存と合併しやすい不安神経症やアルコール依存などの傾向が，禁煙困難の原因であった可能性もある．

通常禁煙補助としてのニコチン投与は肝臓での初回通過効果が高いため，経口投与は不向きであるとされている．近年，CYP2A6 阻害薬をニコチンと同時に経口投与することでニコチンの高い bioavailability が得られて喫煙量が抑制されることが報告されている[70]．この方法は野生型の喫煙者においてニコチン代謝遅延型多型と同様な状態をつくり出していることに他ならない．パッチによる持続的なニコチン血中濃度の維持もひとつの方法であるが，一定期間 CYP2A6 阻害薬を用いて喫煙量を減少させながら禁煙へ導く方法も興味深い．禁煙時のニコチン置換薬（もしくは CYP2A6 阻害薬）の投与に際しては遺伝子型を無視した投与ではニコチン血中濃度の推移に歴然とした個体差が生じる．遺伝子型ごとにニコチン置換薬の投与量は調節すべきと思われるが，*CYP2A6* 遺伝子型が他の神経伝達物質の動態にも影響を与えているとすれば，それだけでは不十分であるかもしれない．ドパミン，セロトニン代謝など他の遺伝子多型の解析が必要な可能性も高い．抗うつ薬や SSRI（selective serotonin reuptake inhibitor）の併用の是非も含め，科学的な根拠に基づく禁煙指導の個別化が可能になれば，日本人を含むアジア人の喫煙を減少させることに貢献できるものと期待される．

おわりに

喫煙習慣とタバコ依存に関するこれまでの報告をレビューし，関連する自験例を紹介した．ニコチン依存には様々な神経伝達物質が関与し，多数の遺伝子多型がそれぞれの人種，個人の喫煙習慣に影響を与えていることが推察された．近年，わが国においても喫煙習慣がニコチン依存症であるという認識が広まり，ニコチン置換薬を用いた禁煙治療に保険診療が適用されようとしている．2006年3月に日本循環器学会，日本肺癌学会，日本癌学会より発表された「禁煙治療のための標準手順書」（www.jca.gr.jp/pdf/e16.pdf）では，(1)直ちに禁煙しようと考えていること (2) TDS (Tobacco Dependence Screener) が5点以上であること (3)ブリンクマン指数（1日喫煙本数×喫煙年数）が200以上であること (4)禁煙治療を受けることを文書により同意していること，の4つを保険適用での禁煙指導管理の条件としている．しかし，現在のところ保険でカバーされるのは管理料のみでニコチン置換薬そのものは自費のままである．*CYP2A6* 遺伝子型と禁煙困難度の関連について前述したように，タバコ依存のメカニズムは複雑であり，Fagerström や TDS で依存度を決定し，スコアの低いものを対象から除外するのは危険と思われる．コンスタントに喫煙を続けている習慣的喫煙者であれば，すでにタバコ依存となっている可能性が高いものと思われる．比較的簡単に禁煙ができる喫煙者が存在することも知られているが，実際に禁煙を試みる以外に選びだす方法は確立されていないものと思われる．また，ブリンクマン指数が200以上になれば，肺癌の発症率など健康障害のリスクが高くなることは理解できるが，例えば1日20本ずつ吸い始めた若年者の禁煙のサポートに10年待つべきではないであろう．これに加え，保険で禁煙指導を行う施設基準として，(1)禁煙治療に係る専任の看護職員を1名以上配置していること，(2)呼気中一酸化炭素濃度測定機器を備えていること，(3)医療機関の構内が禁煙であること，があげられている（www.nosmoke55.jp/nicotine/index.html）．喫煙可能なスペースを徐々に減らし，タバコの広告や販売を制限することは当然と考えるが，成人喫煙率が約30%もあり，医療従事者にも喫煙者が存在する現実についても考慮すべきと思われる．また，呼気一酸化炭素濃度測定器も高価であり，現行の基準では禁煙指導を行う施設が制限されてしまうものと危惧される．保険適応となる喫煙者数も極力限定し，禁煙治療による医療費の増加を抑制する意図のようにも思われるが，禁煙治療のコストパフォーマンスの高さは欧米ではすでに実証されている[71]．

「禁煙治療のための標準手順書」ではニコチン置換薬についての詳細な説明があり，大変参考になるところもあるが，ニコチン置換薬の禁煙における効果が限定的であることも事実である．アメリカでの多施設試験において，(1)プラセボ (2)ニコチンパッチ (3)ブプロピオン (4)両者，の4群比較では，治療1年後の禁煙率はプラセボとニコチンパッチ群で16%，ブプロピオン群で30%，両者の治療を受けた群で35%であった[72]．ブプロピオンはノルアドレナリン，ドパミン神経系に作用し効果を

発現すると考えられる抗うつ薬であるが，欧米では禁煙補助薬として認可されている．ブプロピオンの副作用として，口渇，不眠などがあり，頻度は低いものの痙攣が報告されている．また，ニコチニックアセチルコリン受容体の部分的アゴニストであるバレニクリンは，ブプロピオンより有効性が高いと期待されており，1年後の禁煙率はバレニクリン23%，ブプロピオン16%，プラセボ9%との報告もある（www.cardiosource.com/clinicaltrials/index.asp）．「禁煙治療のための標準手順書」でも最後にわずかに触れられているが，これらの薬剤がわが国でも早急に禁煙補助薬として認可されることが望まれる．本稿でも紹介したように，タバコは神経系に多様な作用を与えるので，今後も様々な薬物療法が工夫される可能性がある．欧米では抗ニコチン抗体を産生させるワクチン開発も行われている[73]．

現時点でわが国で使用可能なニコチン置換薬については，本稿で紹介した*CYP2A6*遺伝子型による投与法の最適化が望まれる．野生型が中心と思われる欧米のデータでは，21，14，7 mgのニコチンパッチ群とプラセボ群との比較では，1年後の禁煙率はそれぞれ12.4，5.5，4.7，4.5%であり，21 mg群のみが有効であった[74]．この結果はニコチン置換薬投与後のニコチン濃度の動態が禁煙成功の鍵となることを示唆している．*CYP2A6*遺伝子型によりニコチン投与後の血中ニコチン濃度の動態が劇的に違うことはすでに証明されている（ホモの欠失型の半減期は野生型の約5倍[75]）ため，大多数の日本人喫煙者に関係するこの遺伝子多型とニコチン置換薬投与法の関連については早急に検討する必要があると考えられる．

日常臨床の現場では，通院理由となっている疾患の治療以外に禁煙指導に多くの時間を割くことは現実的には難しい．しかし，患者の病態に関連させてタバコの有害性を説明し，短時間でも禁煙をすすめることにより，禁煙成功率が向上することが知られている．禁煙が困難な多くの習慣的喫煙者では，我々のデータも示しているようにタバコの本数を減らす方法は困難である（タバコの本数は遺伝的に決められている）ので，禁煙日を明確に決め，ニコチン置換薬を使用することが鉄則と考えられる．それでも困難な症例については，エキスパートのスタッフを有する禁煙外来への紹介が必要と考えられ，精神的なサポートと薬物療法の追加を要すると思われる．CYP2A6に限っていえば，遺伝子型の決定は容易であるので，その臨床的有用性が明確になれば，一般外来でのニコチンパッチ投与の前段階として，genotypingがルーチン化する可能性も考えられる．しかしながら，セロトニントランスポーター多型の解析結果からも想像されるように，日本人の喫煙習慣を規定する因子は多数存在すると考えられる．行政上の対応が重要なのは言うまでもないことであるが，臨床医の立場からは，今後の喫煙関連遺伝子解析の進展が新たな常習的喫煙者の増加を抑え，現喫煙者の禁煙成功率の向上と禁煙の維持に役立つことが期待される．

謝　辞

本稿において紹介した研究の実施にあたり，佐野厚生総合病院山口佳寿博先生，川崎市立川崎病院中島隆裕先生をはじめとしました慶應義塾大学呼吸器内科の先生方に多大な御協力をいただきましたことをこの場を借りて感謝申し上げます．

文　献

1) Benowitz NL, Jacob P 3rd：Metabolism of nicotine to cotinine studied by a dual stable isotope method. Clin Pharmacol Ther 56：483-493, 1994
2) Nakajima M, Yamamoto K, Nunoya K, Yokoi T, Nagashima K, Inoue K, Funae Y, Shimada N, Kamataki T, Kuroiwa Y：Characterization of CYP2A6 involved in 3'-hydroxylation of cotinine in human liver microsomes. J Pharmacol Exp Ther 277：1010-1015, 1996
3) Rao Y, Hoffmann E, Zia M, Bodin L, Zeman M, Sellers EM, Tyndale RF：Duplications and defects in the CYP2A6 gene：identification, genotyping, and *in vivo* effects on smoking. Mol Pharmacol 58：747-755, 2000
4) Tyndale RF, Sellers EM：Genetic variation in CYP2A6-mediated nicotine metabolism alters smoking behavior. Ther Drug Monit 24：163-171, 2002
5) 仲村秀俊，峰松直人：喫煙習慣におよぼす遺伝的影響．呼吸器科，6：526-533, 2004
6) Wise RA, Rompre PP：Brain dopamine and reward. Ann Rev Psychol：40：191-225, 1989
7) Pontieri FE, Tanda G, Orzi F, Di Chiara G：Effects of nicotine on the nucleus accumbens and similarity to those of addictive drugs. Nature 382：255-257, 1996
8) Brody A, Olmstead RE, London ED, Farahi J, Meyer JH, Grossman P, Lee GS, Huang J, Hahn EL, Mandelkern MA：Smoking-induced ventral striatum dopamine release. Am J Psychiatry 161：1211-1218, 2004
9) Drevets WC, Gautier C, Price JC, Kupfer DJ, Kinahan PE, Grace AA, Price JL, Mathis CA：Amphetamine-induced dopamine release in human ventral striatum correlates with euphoria. Biol Psychiatry 49：81-96, 2001

10) Di Chiara G, Imperato A：Drug abuse by humans preferentially increase synaptic dopamine concentrations in the mesolimbic system of freely moving rats. Proc Natl Acad Sci USA 85：5274-5278, 1988
11) 宮田久嗣，柳田知司：ニコチン依存とその機構．薬物依存学会誌 33：557-573, 1998
12) True WR, Heath AC, Scherrer JF, Waterman B, Goldberg J, Lin N, Eisen SA, Lyons MJ, Tsuang MT：Genetic and environmental contribution s to smoking. Addiction 92：1277-1287, 1997
13) Kendler KS, Neale MC, Sullivan P, Corey LA, Gardner CO, Prescott CA：A population-based twin study in women of smoking initiation and nicotine dependence. Psychol Med 29：299-308, 1999
14) Li MD, Cheng R, Ma JZ, Swan GE：A meta-analysis of estimated genetic and environmental effects on smoking behavior in male and female adult twins. Addiction 98：23-31, 2002
15) Straub RE, Sullivan PF, Ma Y, Myakishev MV, Harris-Kerr C, Wormley B, Kadambi B, Sadek H, Silverman MA, Webb BT, Neale MC, Bulik CM, Joyce PR, Kendler KS：Susceptibility genes for nicotine dependence：a genome scan and followup in an independent sample suggest that regions on chromosomes 2, 4, 10, 16, 17 and 18 merit further study. Mol Psychiatry 4：129-144, 1999
16) Duggirala R, Almasy L, Blangero J：Smoking behavior as under the influence of a major quantitative trait locus on human chromosome 5q. Genet Epidemiol：17(S1)：S139-S144, 1999
17) Bergen AW, Korczak JF, Weissbecker KA, Goldstein AM：A genome-wide search for loci contributing to smoking and alcoholism. Genet Epidemiol 17(S1)：S55-60, 1999.
18) Goode EL, Badzioch MD, Kim H, Gagnon F, Rozek LS, Edwards KL, Javik GP, Framingham Heart Study：Multiple genome-wide analysis of smoking behavior in the Framingham Heart Study. BMC Genet 4(S1)：S102, 2003
19) Li MD, Ma JZ, Cheng R, Dupont RT, Williams NJ, Crews KM, Payne TJ, Elston RC, Framingham Heart Study：A genome-wide scan to identify loci for smoking rate in the Framingham Heart Study population. BMC genet 4(S1)：S103, 2003
20) Saccone NL, Neuman RJ, Saccone SF, Rice JP：Genetic analysis of maximum cigarette-use phenotypes. BMC genet 4(S1)：S105, 2003
21) Biuret LJ, Rice JP, Goate A, Hinrichs AL, Saccone NL, Foroud T, Edenberg HJ, Cloninger CR, Begleiter H, Conneally PM, Crowe RR, Hasselbrock V, Li TK, Numberger JI Jr, Porjesz B, Schuckit MA, Reich T：A genome scan for habitual smoking in families of alcoholics：common and specific genetic factors in substance dependence. Am J Med Genet A 124：19-27, 2004
22) Gelernter J, Liu X, Hesselbrock V, Page GP, Goddard A, Zhang H：Results of a genomewide linkage scan：support for chromosome 9 and 11 loci increasing risk for cigarette smoking. Am J Med Genet B：94-101, 2004
23) Vink JM, Beem AL, Neale MC, Neale MC, Willemsen G, Kendler KS, Slagboom PE, Boomsma DI：Linkage analysis of smoking initiation and quantity in Dutch sibling pairs. Pharmacogenomics J 4：274-282, 2004
24) Gelernter J, Bonvicini K, Page G, Woods SW, Goddard AW, Kruger S, Pauls DL, Goodson S：Linkage genome scan for loci predisposing to panic disorder or agoraphobia. Am J Med Genet 105：548-557, 2001
25) Thorgeirsson TE, Oskarsson H, Desnica N, Kostic JP, Stefansson JG, Kolbeinsson H, Lindal E, Gagunashvli N, Frigge ML, Kong A, Stefansson K, Gulcher JR：Anxiety with panic disorder linked to chromosome 9q in Iceland. Am J Hum Genet 72：1221-1230, 2003
26) 峰松直人，山田佳寿博：喫煙依存と遺伝子多型．呼吸器科，6：534-542, 2004
27) Gu DF, Hinks LJ, Morton NE, Day IN：The use of long PCR confirm three common alleles at the CYP2A6 locus and the relationship between genotype and smoking habit. Ann Hum Genet 64：383-390, 2000
28) Minematsu N, Nakamura H, Iwata M, Tateno H, Nakajima T, Takahashi S, Fujishima S, Yamaguchi K：Association of CYP2A6 deletion polymorphism with smoking habit and development of pulmonary emphysema. Thorax 58：623-628, 2003
29) Civelli O, Bunzow JR, Grandy DC, Zhou QY, Van Tol HH：Molecular biology og the dopamine receptors. Eur J Pharmacol 207：277-286, 1991
30) Thompson J, Thomas N, Singleton A, Piggott M, Lloyd S, Perry EK, Morris CM, Perry RH, Ferrier IN, Court JA：D2 dopamine receptor gene (DRD2) *Taq1* A polymorphism：reduced dopamine D2 receptor binding in the human striatum associated with the A1 allele. Pharmacogenetics 7：479-484, 1997
31) Jonsson EG, Nothen MM, Grunhage F, Farde L, Nakashima Y, Propping P, Sedvall GC：Polymorphisms in the dopamine D2 receptor gene and their relationships to striatal dopamine receptor density of healthy volunteers. Mol Psychiatry 4：290-296, 1999
32) Noble EP, St Jeor ST, Ritchie T, Syndulko K, St Jeor SC, Fitch RJ, Brunner RL, Sparkes RS：D2 dopamine receptor gene and cigarette smoking：a reward gene? Med Hypotheses 42：257-260, 1994
33) Comings DE, Ferry L, Bradshaw-Robinson S, Burchette R, Chiu C, Muhleman D：The dopamine D2 receptor (DRD2) gene：a genetic factor in smoking. Pharmacogenetics 6：73-79, 1996
34) Spitz MR, Shi H, Yang F, Hudmon KS, Jiang H, Chamberlain RM, Amos CI, Wan Y, Cinciripini P, Hong WK, Wu X：Case-control study of the D2

dopamine receptor gene and smoking status in lung cancer patients. J Nat Cancer Inst 90 : 358-363, 1998
35) Singleton AB, Thomason JH, Morris CM, Court JA, Lloyd S, Cholerton S : Lack of association between the dopamine D2 receptor gene allele DRD2*A1 and cigarette smoking in a United Kingdom population. Pharmacogenetics 8 : 125-128, 1998
36) Bierut LJ, Rice JP, Edenberg HJ, Goate A, Foroud T, Cloninger CR, Begleiter H, Conneally PM, Crowe RR, Hesselbrock V, Li TK, Numberger JI Jr, Porjesz B, Schuckit MA, Reich T : Falimy-based study of the association of the dopamine D2 receptor gene (DRD2) with habitual smoking. Am J Med Genet 90 : 299-302, 2000
37) Yoshida K, Hamajima N, Kozaki Ki, Saito H, Maeno K, Sugiura T, Ookuma K, Takahashi T : Association between the dopamine D2 receptor A2/A2 genotype and smoking in the Japanese. Cancer Epidemiol Biomarkers Prev 10 : 403-405, 2001
38) Hamajima N, Ito H, Matsuo K, Saito T, Tajima K, Ando M, Yoshida K, Takahashi T : Association between smoking habits and dopamine receptor D2 TaqIA A2 allele in Japanese males : a confirmatory study. J Epidemiol 12 : 297-304, 2002
39) Lee HS, Kim SH, Lee HJ, Kim L, Lee SK, Jang DW, Lee MS, Son BG, Suh KY, Kim S : Gender specific molecular heterosis of dopamine D2 receptor gene (DRD2) for smoking in Schizophrenia. Am J Med Genet 114 : 593-597, 2002
40) Lee HS. Gender-specific molecular heterosis and association studies : Dopamine D2 receptor gene and smoking. Am J Med Genet B 118 : 55-59, 2003
41) David SP, Niaura R, Papandonatos GD, Shadel WG, Burkgolder GJ, Britt DM, Day A, Stumpff J, Hutchison K, Murphy M, Johnstone E, Griffiths SE, Walton RT : Dose the DRD2-Taq1 A polymorphism influence treatment response to bupropion hydrochloride for reduction for reduction of the nicotine withdrawal syndrome? Nicotine Tob Res 5 : 935-942, 2003
42) Cinciripini P, Wetter D, Tomlinson G, Tsoh J, De Moor C, Cinciripini L, Minna J : The effects of the DRD2 polymorphism on smokinf cessation and negative affect : evidence for a pharmacogenetic effect on mood. Nicotine Tob Res 6 : 229-239, 2004
43) Comings DE, Gade R, Wu S, Chiu C, Dietz G, Muhleman D, Saucier G, Ferry L, Rosenthal RJ, Lesieur HR, Rugle LJ, MacMurray P : Studies of the potential role of the dopamine D1 receptor gene in addictive behavior. Mol Psychiatry 2 : 44-56, 1997
44) Shields PG, Lerman C, Audrain J, Bowman ED, Main D, Boyd NR, Caporaso NE : Dopamine D4 receptors and the risk of cigarette smoking in African-Americans and Caucasians. Cancer Epidemiol Biomarkers Prev 7 : 453-458, 1998
45) Gelernter J, Kranzler HR, Satel SL, Rao PA : Genetic association between dopamine transporter protein and cocaine-induced paranoia. Nueropsychopharmacoligy 11 : 195-200, 1994
46) Cook EH Jr, Stein MA, Kwasowski MD, Cox NJ, Olkon DM, Kieffer JE, Leventhal BL : Association of attention-deficit disorder and the dopamine transporter gene. Am J Hum Genet 56 : 993-998, 1995
47) Lerman C, Caporaso NE, Audrain J, Main D, Bowman ED, Lockshin B, Boyd NR, Shields PG : Evidence suggesting the role of specific genetic factors in cigarette smoking. Health Psychol 18 : 14-21, 1999
48) Sabol SZ, Nelson ML, Fisher C, Gunzerath L, Brody CL, Hu S, Sirota LA, Marcus SE, Greenberg BD, Lucas FR 4th, Benjamin J, Murphy DL, Hamer DH : A genetic association cigarette smoking behavior. Health Psychol 18 : 7-13, 1999
49) Jorm AF, Henderson AS, Jacomb PA, Christensen H, Korten AE, Rodgers B, Tan X, Easteal S : Association of smoking and personality with a polymorphism of the dopamine transporter gene : results from a community survey. Am J Med Genet 96 : 331-334, 2000
50) Ling D, Niu T, Feng Y, Xing H, Xu X : Association between polymorphism of the dopamine transporter gene and early smoking onset : an interaction risk on nicotine dependence. J Hum Genet 49 : 35-39, 2004
51) Fowler JS, Logan J, Wang GJ, Volkow ND : Monoamine oxidase and cigarette smoking. Neurotoxicology 24 : 75-82, 2003
52) McKinney EF, Walton RT, Yudkin P, Fuller A, Haldar NA, Mant D, Murphy M, Welsh KI, Marshall SE : Assocition between polymorphisms in dopamine metabolic enzymes and tobacco consumption in smokers. Pharmacogenetics 10 : 483-491, 2000
53) Ito H, Hamajima N, Matsuo K, Okuma K, Sato S, Ueda R, Tajima K : Monoamine oxidase polymorphisms and smoking behaviour in Japanese. Pharmacogenetics 13 : 73-79, 2003
54) Lappalainen J, Long JC, Virkkunen M, Ozaki N, Goldman D, Linnoila M : HTR2C Cys23Ser polymorphism in relation to CSF monoamine metabolite concentrations and DSM-III-R psychiatric diagnosis. Biol Psychiatry 46 : 821-826, 1999
55) Ebstein RP, Segman R, Benjamin J, Osher Y, Nemanov L, Belmaker RH : 5-HT2C(HTR2C) serotonin receptor gene polymorphism associated with the human personality trait of reward dependence : interaction with dopamine D4 receptor (D4DR) and dopamine D3 receptor (D3DR) polymorphisms. Am J Med Genet 74 : 65-72, 1997
56) Lesch KP, bengel D, Heils A, Sabol SZ, Greenberg BD, Petri S, Benjamin J, Muller CR, Hamer DH, Murphy DL : Association of anxiety-related traits with a polymorphism in the serotonin transporter gene regulatory region. Science 274 : 1527-1531, 1996

57) Ishikawa H, Ohtsuki T, Ishiguro H, Yamagawa-Kobayashi K, Endo K, Lin YL, Yanagi H, Tsuchiya S, Kawata K, Hamaguchi H, Arinami T : Association between serotonin transporter gene polymorphism and smoking among Japanese males. Cancer Epidemiol Biomark Prev 8 : 831-833, 1999
58) Hu S, Brody CL, Fisher C, Gunzerath L, Nelson ML, Sabol SZ, Sirota LA, Marcus SE, Greenberg BD, Murphy DL, Hamer DH : Interaction between the serotonin transporter gene and neuroticism in cigarette smoking behavior. Mol Psychiatry 5 : 181-188, 2000
59) Lerman C, Caporaso NE, Audrain J, Main D, Boyd NR, Shields PG : Interaction effects of the serotonin transporter gene and neuroticism in smoking practices and nicotine. Mol Psychiatry 5 : 189-192, 2000
60) Minematsu N, Nakamura, Furuuchi M, Nakajima T, Takahashi S, Tateno H, Ishizaka A : Limitation of cigarette consumption by CYP2A6*4, *7 and *9 polymorphisms. Eur Respir J 27 : 289-292, 2006
61) 61. Pitarque M, von Richter O, Oke B, Berkan H, Oscarson M, Ingelman-Sundberg M : Identification of a single nucleotide polymorphism in the TATA box of the CYP2A6 gene : impairment of its promoter activity. Biochem Biophys Res Commun 284 : 455-460, 2001
62) Xu C, Rao YS, Xu B, Hoffmann E, Jones J, Sellers EM, Tyndale RF : An *in vivo* pilot study characterizing the new *CYP2A6*7*, *8 and *10 alleles. Biochem Biophys Res Commun 290 : 318-324, 2002
63) Eddahibi S, Chaouat A, Morrell N, Fadel E, Fuhrman C, Bugnet AS, Dartevelle P, Housset B, Hamon M, Weizenblum E, Adnot S : Polymorphism of the serotonin transporter gene and pulmonary hypertension in chronic obstructive pulmonary disease. Circulation 108 : 1839-1844, 2003
64) 仲村秀俊，蜂松直人，山口佳寿博：CYP2A6 欠失と日本人の喫煙．The Lung perspectives 13 : 30-35, 2005
65) Ando M, Hamajima N, Ariyoshi N, Kamataki T, Matsuo K, Ohno Y : Association of CYP2A6 gene deletion with cigarette smoking status in Japanese adults. J Epidemiol 13 : 176-181, 2003
66) Batra V, Patkar AA, Berrettini WH, Weinstein SP, Leone FT : The genetic determinants of smoking. Chest 123 : 1730-1739, 2003
67) Lovlie R, Daly AK, Molven A, Idle JR, Steen VM : Ultrarapid metabolizers of debrisoquine : characterization and PCR-based detection of alleles with duplication of the CYP2D gene. FEBS Lett 392 : 30-34, 1996
68) Saarikoski ST, Sata F, Husgafvel-Pursiainen K, Rautalahti M, Haukka J, Impivaara O, Jarvisalo J, Vainio H, Hirvonen A : CYP2D6 ultrarapid metabolizer genotype as a potential modifier of smoking behaviour. Pharmacogenetics 10 : 5-10, 2000
69) 川根博司：喫煙習慣をもたらす要因．呼吸器科 3 : 457-462, 2003
70) Sellers EM, Kaplan HL, Tyndale RF : Inhibition of cytochrom P450 2A6 increases nicotine's oral bioavailability and decreases smoking. Clin Pharmacol Ther 68 : 35-43, 2000
71) Croghan IT, Offord KP, Evans RW, Schmidt S, Gomez-Dahl LC, Schroeder DR, Patten CA, Hurt RD : Cost-effectiveness of treating nicotine dependence. The Mayo Clinic experience 72 : 917-924, 1997
72) Jorenby DE, Leischow SJ, Nides MA, Rennard SI, Johnston JA, Hughes AR, Smith SS, Muramoto ML, Daughton DM, Doan K, Fiore MC, Baker TB : A controlled trial of sustained-release bupropion, a nicotine patch, or both for smoking cessation. N Engl J Med 340 : 685-691, 1999
73) Lesage MG, Keyler DE, Hieda Y, Collins G, Burroughs D, Le C, Pentel PR : Effects of a nicotine conjugate vaccine on the acquisition and maintenance of nicotine self-administration in rats. Psychopharmacology (Berl) 184 : 409-416, 2006
74) Daughton DM, Fortmann SP, Glover ED, Hatsukami DK, Heatley SA, Lichtenstein E, Repsher L, Millatmal T, Killen JD, Nowak RT, Ulrich F, Patil KD, Rennard SI : The smoking cessation efficacy of varying doses of nicotine patch delivery systems 4 to 5 years post-quit day. Prev Med 28 : 113-118, 1999
75) 中島美紀，横井　毅：ニコチン代謝と CYP2A6. The Lung perspectives 13 : 51-57, 2005